

アリールナフタレンラクトン類及び  
パクタラクタムの全合成

令和元年度

金 泰亭

学位論文 博士（工学）

アリールナフタレンラクトン類及び  
パクタラクタムの全合成

令和元年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

金 泰亭

## 略語一覽

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
ACP	acid phosphatase
aq	aqueous
ATR	attenuated total reflection
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
CAN	cerium(IV) ammonium nitrate
CBS	Corey–Bakshi–Shibata
CCDC	cambridge crystallographic data centre
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CoA	coenzyme A
CSD	cambridge structural database
Cy	cyclohexyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess–Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
Dpm	diphenylmethyl
EI	electron ionization
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FT	Fourier transform
GC-MS	gas chromatography mass spectrometry
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HRMS	high resolution mass spectrometry
HTS	high-throughput screening
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
IR	infrared spectroscopy

LC-MS	liquid chromatography mass spectrometry
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LTBA	lithium tri- <i>tert</i> -butoxyaluminum hydride
Me	methyl
MIC	minimum inhibitory concentration
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl (mesyl)
MS	molecular sieves
MSA	methylsalicylic acid
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ns	nitrobenzenesulfonyl (nosyl)
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
PLP	pyridoxal 5'-phosphate
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMBz	<i>p</i> -methoxybenzoyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
ppm	parts per million
Py	pyridine
RCM	ring-closing metathesis
$R_f$	retention factors
rt	room temperature
SAM	<i>S</i> -adenosylmethionine
SAR	structure-activity relationship
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran



TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMM	trimethylenemethane
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Tr	triphenylmethyl (trityl)
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UDP	uridine diphosphate

# 目次

緒論	1
本論	4
第一章 アリールナフタレンラクトン類の全合成	5
第一節 概要	5
第一項 アリールナフタレンラクトン天然物	5
第二項 過去の合成例	9
第二節 ナフタレンラクトン骨格の構築	12
第一項 合成戦略	12
第二項 シアノフタリドの合成	13
第三項 Hauser-Klaus 反応の条件検討	15
第三節 アリールナフタレンラクトン天然物の全合成	18
第一項 タイプ C 天然物の全合成	18
第二項 タイプ D 天然物の全合成	22
第二章 パクタラクタムの全合成	25
第一節 概要	25
第一項 パクタマイシンの単離・構造決定・生物活性	25
第二項 パクタマイシンの構造的特徴及び過去の合成	28
第三項 パクタマイシン類縁体の構造	37
第四項 パクタマイシン類縁体の生物活性	39
第二節 パクタラクタムの合成計画	41
第一項 合成戦略	41
第二項 コアの逆合成解析	42

第三節	1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築	43
第一項	オキサゾリンを用いる含窒素不斉四置換炭素の構築	43
第二項	分子内ピナコールカップリング	45
第三項	異常 Wittig 反応による $\alpha$ -ヒドロキシケトンの生成反応	51
第四項	$\alpha$ -メトキシアレンの付加反応	54
第五項	シクロペンテノールの構築	59
第四節	八置換シクロペンタン骨格の構築	65
第一項	ナイトレンによるアジリジン化及び開環反応	65
第二項	Gabriel-Cromwell 反応によるアジリジン化及び開環反応	74
第三項	三連続不斉四置換炭素の構築	80
第四項	位置選択的なアジリジンの開環反応	84
第五節	パクタラクタムの合成	88
第一項	イミダゾリンコアからの合成	88
第二項	オキサゾリンコアからの合成	92
第三項	構造決定	97
第六節	パクタラクタム及び合成中間体の構造活性相関関係	102
第一項	抗菌活性	102
第二項	細胞毒性試験	105
総括		106
実験項		113
第一章	アリールナフタレンラクトン類の全合成	114
第二節	ナフタレンラクトン骨格の構築	114
第三節	アリールナフタレンラクトン天然物の全合成	135

第二章	パクタラクタムの全合成	157
第三節	1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築	157
第四節	パクタラクタムコアの合成	205
第五節	パクタラクタムの合成	251
参考文献		275
謝辞		280

# 緒論

動植物及び微生物が生合成する二次代謝産物は、環境の影響により多様性を持つ特異な生物活性を有しており、栄養剤、医薬、農薬及び香料等として用いられている。例えば、鎮痛剤として広く使用されるケシ(*Papaver somniferum*)のモルヒネ<sup>1</sup>、マオウ(*Ephedra sinica*)のエフェドリン<sup>2</sup>、マラリア治療剤であるキニーネ<sup>3</sup>、天然香料であるバラ油<sup>4</sup>、農薬として用いられる除虫菊(*Tanacetum cinerariifolium*)からのピレスロイド系天然物<sup>5</sup>及び赤色素のシコニン<sup>6</sup>など数多くの二次代謝産物が知られている。しかし、天然からの供給は抽出効率が低いため微量しか得られず、市販でも非常に高価である場合が多い。特異な生物活性を示す二次代謝産物は、生理作用研究による体内での現象を理解するのに良い手引きとなるため、量的な供給が常に求められている<sup>7</sup>。さらに、二次代謝産物は構造変換や物性の制御により優れた効能を持つ新規化合物発掘のリード化合物となる可能性を秘めており、有機合成の標的化合物として興味を惹きつけている。

植物の二次代謝産物の例としては、キツネノマゴ科の植物より多様に単離されるアリールナフタレンラクトン天然物がある。アリールナフタレンラクトン天然物は、多彩な生物活性及び多く類縁体を持つことから古くから多くの化学及び生物学者から注目を浴びてきた(Figure 1)<sup>8</sup>。

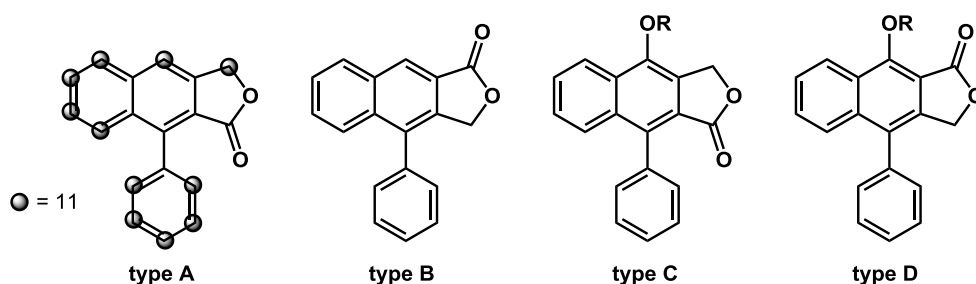
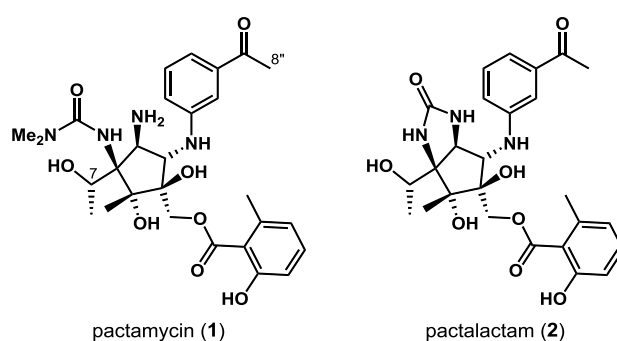


Figure 1 アリールナフタレンラクトン天然物の4つの基本骨格

アリールナフタレンラクトン系の化合物は17個の炭素原子からなる母核を有しており、大きく4つのタイプに分けられる(Figure 1、type A-D)。11個の炭素及び酸素原子に官能基化された多種多様な構造があり、現在までに数多くの天然物が発見され、最近でも新しい構造を有する天然物に関する報告が相次いでいる<sup>9</sup>。本研究では、広範で強い生物活性を示すタイプC及びDの骨格に注目し、効率的な誘導化に適した合成法の開発を目指した研究を行った。その結果、先に Hauser-Kraus 環形成反応によりナフタレンラクトン骨格を構築した後、炭素-炭素結合形成反応による様々なアリール基の導入を行うという方法を開発した。また、これを応用して9つの天然物の合成に成功した<sup>10</sup>。

また、微生物の二次代謝産物の例として、アミノグリコシド系の抗生物質であるパクタマイシン(pactamycin, **1**)<sup>11</sup>の類縁体であるパクタラクタム(pactalactam, **2**)<sup>12</sup>に注目した(Figure 2)。**1**は抗菌<sup>13</sup>、抗ウイルス<sup>14</sup>、抗マラリア<sup>15</sup>及び抗がん活性<sup>16</sup>を示すことが報告されており、特に30Sサブユニットにおいて16S RNAと結合した単結晶構造が報告され、タンパク合成阻害活性に関する作用機構が明らかになっている<sup>17</sup>。しかしながら、正常細胞に対する強い毒性のため、臨床開発は中断され、毒性の軽減や薬効の向上を目的としたアナログの開発が切望されている。一方、**1**の中心にある八置換シクロペンタン骨格を持つ類縁体は、C7位またはC8'位における水酸基の有無、ウレアの形(鎖状及び環状)及び6-メチルサリチル酸の有無により区分される。



**Figure 2** パクタマイシン(**1**)及びパクタラクタム(**2**)の構造

本研究では、パクタマイシン生産菌のマイナー成分として知られている八置換シクロペンタン骨格及び環状ウレアを有する類縁体 **2** に注目し、独自の合成戦略によるパクタラクタムコア及び **2** の合成研究を行った。その結果、光学活性なL-スレオニン由来のオキサゾリンを出発原料とし、数工程の増炭反応及び閉環メタセシスにより、中心骨格となるシクロペンタンを構築した後、基質制御の立体選択的アジリジン化に続く位置選択的アジリジンの開環反応、ジヒドロキシ化およびメチル基の付加を行うことで八置換シクロペンタンコアを合成した。その後、イミダゾリジノンの構築に続く順次的な官能基変換を行うことでパクタラクタムの提唱構造の全合成を達成した<sup>18</sup>。さらに、この合成産物を基にパクタマイシン生産菌の培養液にパクタラクタムが存在することを明らかにした。

# 本論



# 第一章 アリールナフタレンラクトン類の全合成

## 第一節 概要

### 第一項 アリールナフタレンラクトン天然物

アリールナフタレンラクトン天然物は、フェニルアラニンを起源とする 1-フェニルプロパンが複数結合することで形成するリグナン的一种であり<sup>8a</sup>、大きく 4 つのタイプに分けられる。それぞれのタイプを代表する天然物を以下に示す(Figure 3)。まず、最も古くから知られているタイプ A の天然物としてジュスチシジン B (justicidin B、**3**)<sup>19</sup>、タイプ B のレトロジュスチシジン B (retrojusticidin B、**4**)<sup>20</sup>、タイプ C のジュスチシジン A (justicidin A、**5**)<sup>21</sup> 及びタイプ D のジュスチシジン C (justicidin C、**6**)<sup>22</sup> が報告されている。そのうち、**5** は生物活性に関する研究及び合成研究が最も活発に行われており、**5** を中心に単離及び生物活性について紹介する。

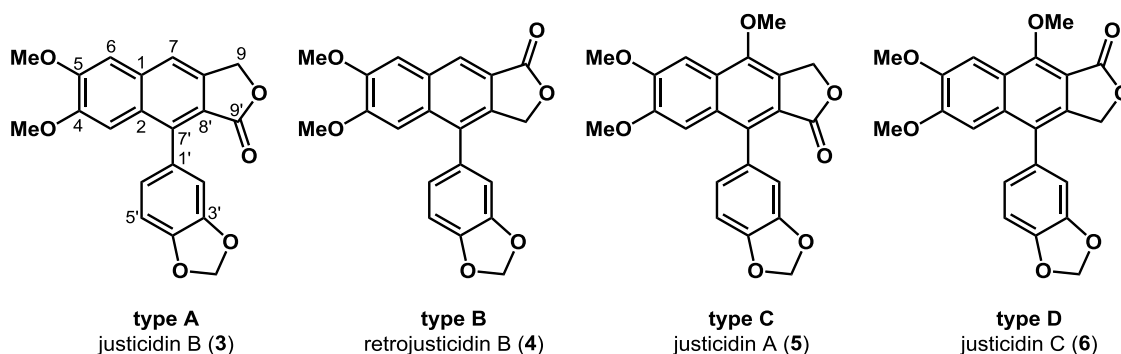


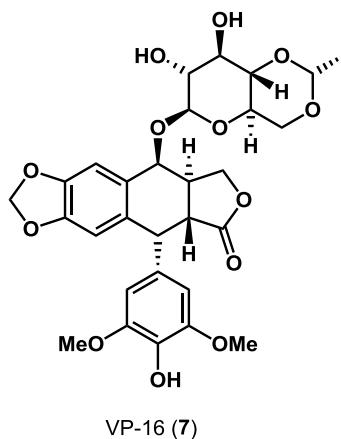
Figure 3 4つの代表的なアリールナフタレンラクトン天然物の構造

ジュスチシジン A (**5**)は、1965年に宗像らによりキツネノマゴ属の植物である *Justicia hayata* var. *decumbens* から初めて単離された<sup>21</sup>。1970年に河野らがシロバナキツネノマゴ(*Justicia procumbens* Linn. var. *leucantha* Honda)から得られた複数の化合物の詳細な構造決定を行い、**5** は Figure 3 に示した構造であると訂正した<sup>23</sup>。C4、C5 及び C7 位に 3 つのメトキシ基を持つナフタレンラクトンの C7 位に 3,4-メチレンジオキシフェニルが結合した比較的簡単な構造を有している。抗がん<sup>24</sup>、抗マラリア<sup>25</sup>、抗炎症<sup>26</sup>、抗酸化<sup>27</sup>、抗菌<sup>28</sup> 及び血小板凝集阻害<sup>29</sup> など非常に幅広い生物活性を示すことが知られている。しかし、長い間多くの研究者により研究されているが、同じ実験でも結果の差が見られ、一貫性に欠けており、信頼性のあるデ

データベース化には問題がある。そのため、当研究グループでは **5** に注目し、新薬リード化合物としての可能性を考察することにした。その一部を簡単に述べる。まず、それぞれ胃(AGS)、肺(A549)、大腸(HCT116)、前立腺(PC-3)、肝(HepG2)及び乳(MDA-MB-231)の癌細胞を用いて独自に行った活性評価において、市販の抗癌剤である Figure 4 に示す VP-16 よりほとんどの項目でより有効な値を示した(Table 1)。特に、VP-16 を含む多くの抗癌剤に対し耐性を持つ PC-3 及び HepG2 細胞が、**5** に対し耐性を示さず、良い活性を示すことが分かった。

Cell lines	justicidin A ( <b>5</b> )	VP-16 ( <b>7</b> )
AGS	0.3	1.2
A549	0.6	4.8
HCT116	1.7	1.0
PC-3	0.6	>20
HepG2	2.7	>20
MDA-MB-231	0.4	8.0

**Table 1** ジュスチシジンA (**5**)及びVP-16の抗癌活性の比較(μM)



**Figure 4** VP-16 (etoposide, **7**)の構造

また、天然物の抽出物を用いたハイスループットスクリーニング(HTS)において *Justicia procumbens* L.(Acanthaceae)の抽出物でアルツハイマーに効能があることが示唆された。詳細な実験により **5** は、アルツハイマー型認知症の発症に大きく関わっていると考えられる 2 つ

の  $\beta$ -アミロイドである  $A\beta_{40}$  及び  $A\beta_{42}$  の生成を濃度依存的に抑制することを見出している (Figure 5)<sup>30</sup>。

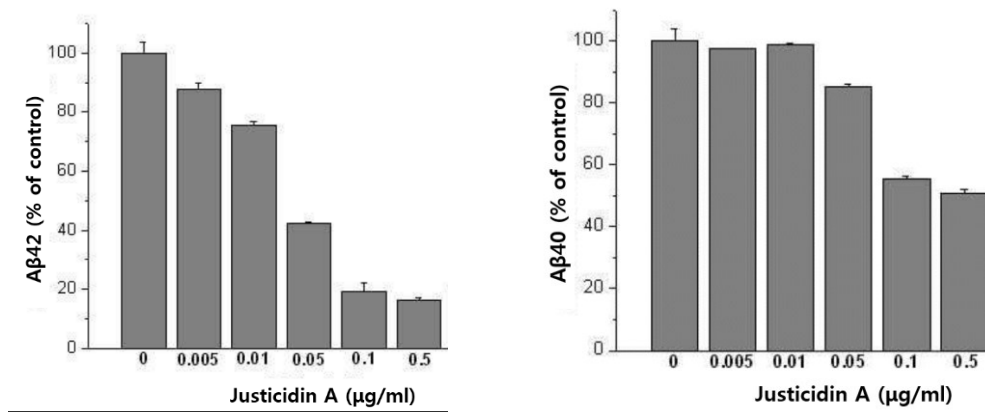


Figure 5 5の $\beta$ -アミロイド $A\beta_{40}$ 及び $A\beta_{42}$ の生成抑制効果

さらに、記憶障害予防作用効果について研究を行った(Figure 6)。スコポラミン(Scop)で記憶障害を誘発させたマウスを用いた新奇物体認識試験を行い、マウスの全体物体探索時間と新奇物体探索時間の比率を Memory Index としてグラフにした。その結果、5は20 mg/kgにおいて陽性対象として用いた抗認知症薬である3 mg/kgのドネペジル(Don)に近い効果を示した<sup>30</sup>。

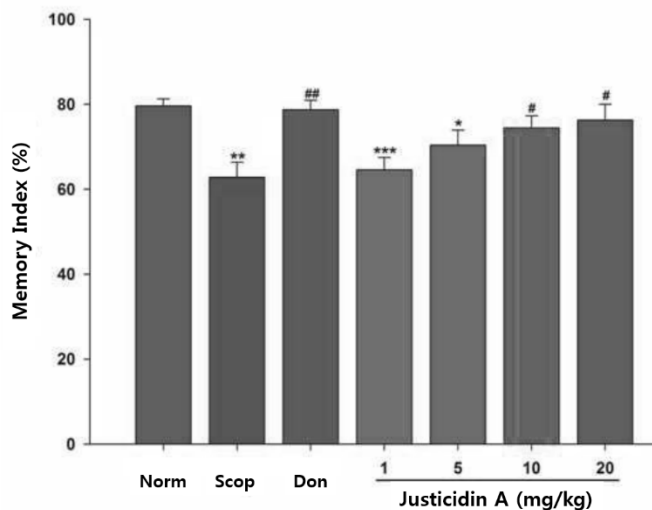
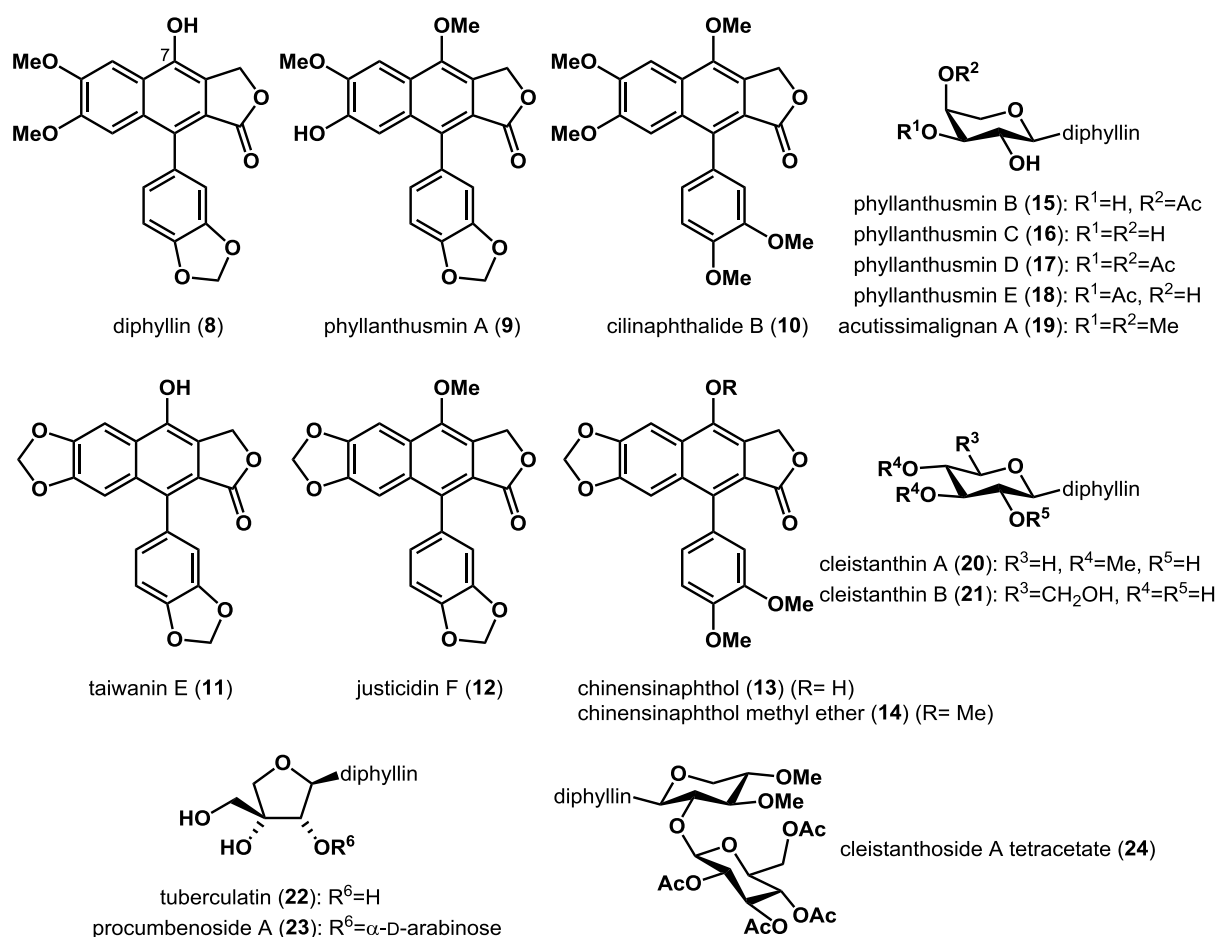


Figure 6 5の記憶障害予防作用効果

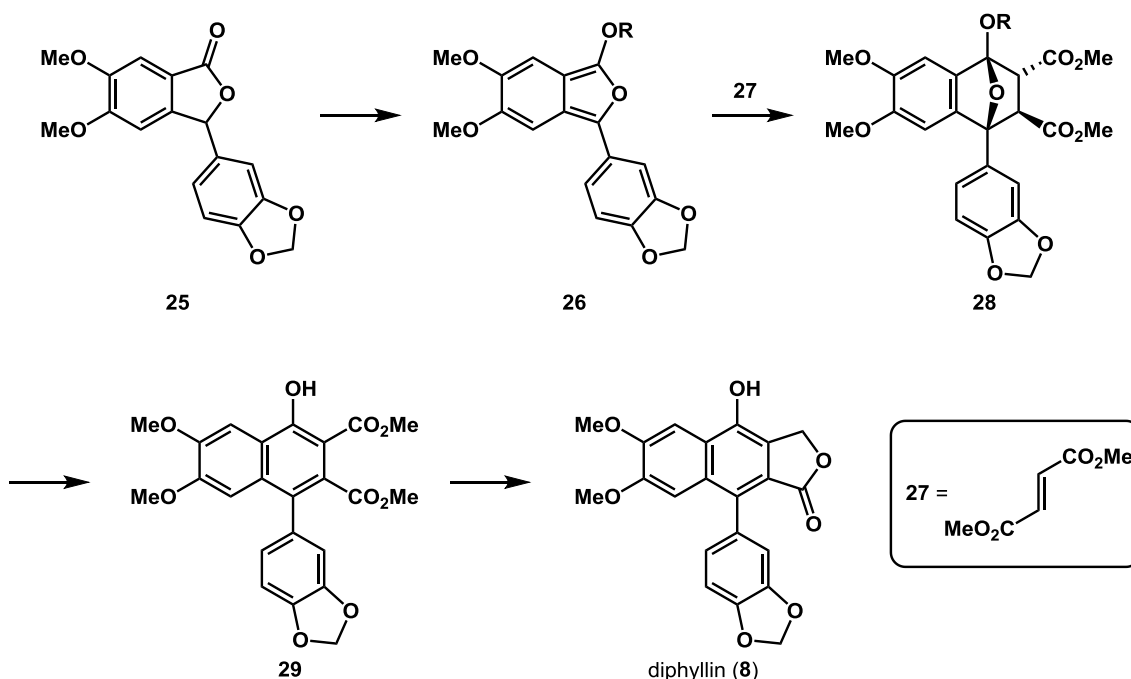
アリールナフタレンラクトン天然物で **5** と同じタイプ C は、次のような化合物が知られている (Figure 7)。ジフィリン (diphyllin、**8**)<sup>19</sup>をはじめ、フィランツスミン A (phyllantsusmin A、**9**)<sup>31</sup>、シリナフタリド B (cilinaphthalide B、**10**)<sup>32</sup>、タイワニン E (taiwanin E、**11**)<sup>33</sup>、ジュスチシジン F (justicidin F、**12**)<sup>29</sup>、キネンシナフトール (chinensinaphthol、**13**)<sup>34</sup> 及びキネンシナフトールメチルエーテル (chinensinaphthol methyl ether、**14**)<sup>34</sup> があり、**8** の C7 位の水酸基に対する配糖体であるフィランツスミン B-E (phyllanthusmin B-E、**15-18**)<sup>31</sup>、アクチッシマリグナン A (acutissimalignan A、**19**)<sup>35</sup>、クレイスタンチン A-B (cleistanthin A-B、**20-21**)<sup>36</sup>、ツベルクラチン (tuberculatin、**22**)<sup>37</sup>、プロクムベノシド A (procumbenoside A、**23**)<sup>38</sup> 及びクレイスタントシド A テトラアセテート (cleistanthoside A tetraacetate、**24**)<sup>39</sup> 等が報告されている。数多くの配糖体の構造から分かるようにフェノール性水酸基を持つアリールナフタレンラクトンに多様な形で糖が結合している天然物が多く存在しており、今でも次々と報告されている<sup>9</sup>。タイプ C のアリールナフタレンラクトン天然物は、多くの合成化学者から注目を集め、多数の合成グループによる合成研究がなされている。



**Figure 7** 代表的なタイプCのアリールナフタレンラクトン天然物

## 第二項 過去の合成例

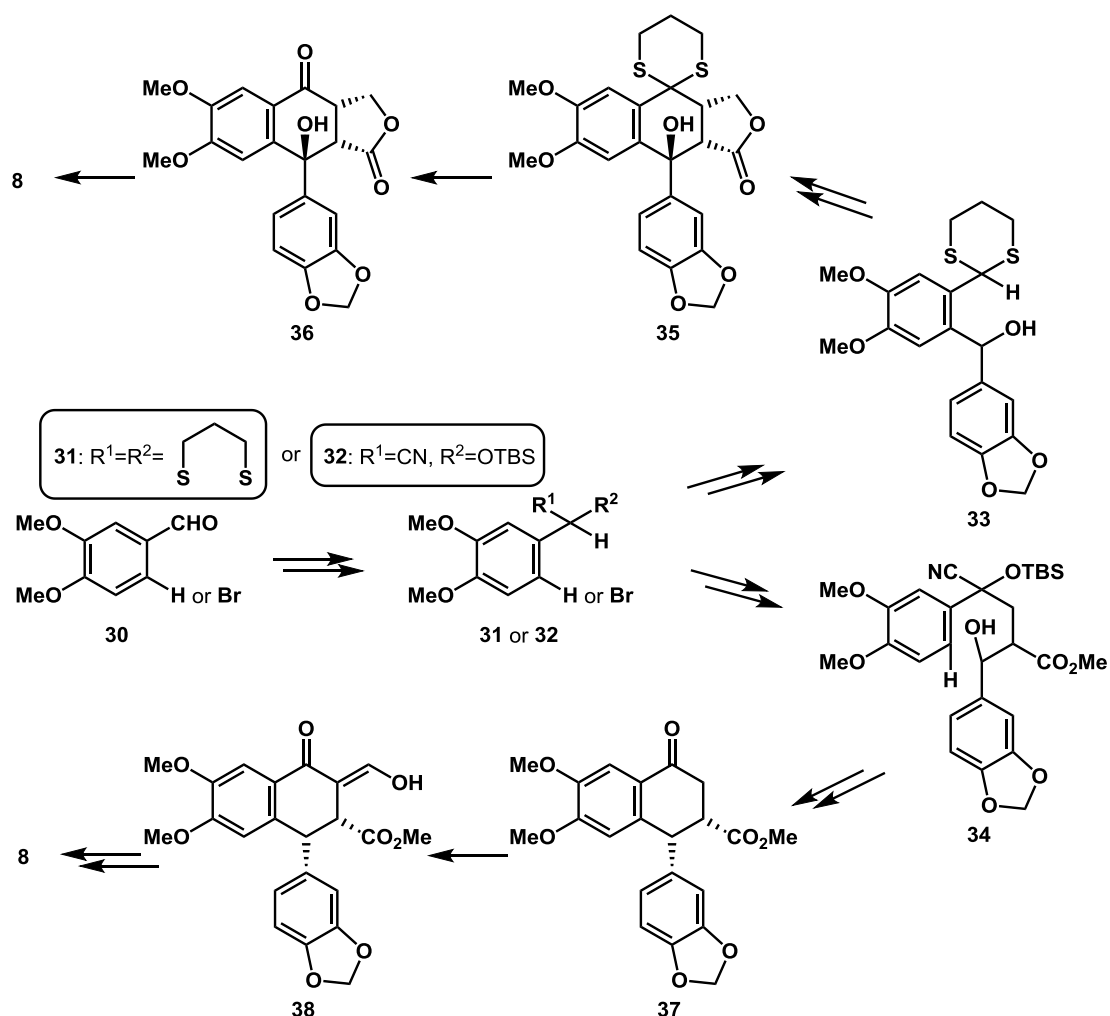
現在までに報告されたタイプ C のアリアルナフタレンラクトン天然物の合成は、大きく以下に示す 3 つのルートに分けられる。まず、最初に岩尾らは、アリアルフタリド **25** より調製したアリアルイソベンゾフラン **26** を用いたフマル酸ジメチル(**27**)との Diels–Alder 反応による合成法を報告した(Scheme 1)<sup>40</sup>。得られた環化体 **28** は、酸性条件での芳香族化によりアリアルナフタレン **29** を経由し、最後にラクトンを形成することで **8** の合成に成功した。本経路は医薬化学におけるアリアルナフタレンラクトン誘導体の合成に最も多く用いられている。



Scheme 1 イソベンゾフラン **26** を用いた Diels–Alder 反応による **8** の合成<sup>40</sup>

続いて Rong<sup>41</sup>ら及び岩崎<sup>42</sup>らは、**8** の合成にあたりベンズアルデヒド **30** より誘導したジチアン **31** またはシアノヒドリン **32** を用いた 2 つの合成ルートを報告した(Scheme 2)。**30** のアルデヒドをそれぞれジチアンやシアノヒドリンにし、増炭反応に用いた後、脱保護することでケトンを得る方法にて合成を行った。まず、一つ目のルートはジチアン **31** より先にアリアル基を導入することでアルコール **33** を得た後、ラクトン部位とのカップリングにより母核を有する **35** を形成した。最後にジチアンの脱保護により得られたケトン **36** を経由し、芳香族化を行い、**8** の合成に成功した。2 つ目のルートでは、シアノヒドリン **32** より 3 分子反応に

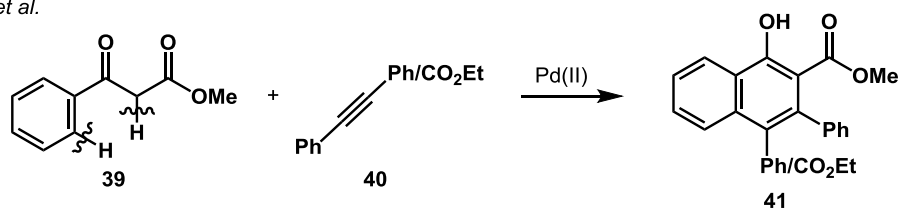
より得られたアルコール **34** を経由し、酸性条件でのテトラヒドロナフタレン骨格の構築を含む数工程にて **37** を得た。最後にラクトンの構築のためにオレフィン **38** を得た後、ラクトン化及び芳香族化を経て **8** の合成に成功した。



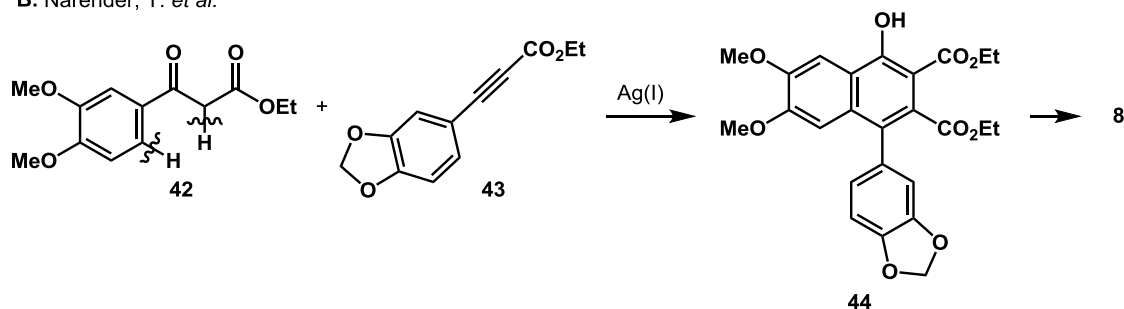
Scheme 2 ジチアン **31** 及びシアノヒドリン **32** を経由する **8** の合成<sup>41,42</sup>

Narender<sup>43</sup> らは、Wang<sup>44</sup> らのナフタレン骨格の構築法を参考に以下のように **8** の合成を行った(Scheme 3)。Wang らは  $\beta$ -ケトエステル **39** よりパラジウム触媒を用いた **40** との酸化的環形成反応によるナフトール **41** の合成法を開発しており、Narender らはその改良合成法として銀触媒を用いた位置選択的な酸化的環形成反応を報告した。すなわち、 $\beta$ -ケトエステル **42** より銀触媒条件下にてアリアルプロピオール酸エチル **43** を用いて、一挙にアリアルナフタレン骨格の構築を行うことでナフトール **44** を得、最後にラクトンを形成し、**8** の合成を行った。

A. wang, J. *et al.*



B. Narender, T. *et al.*



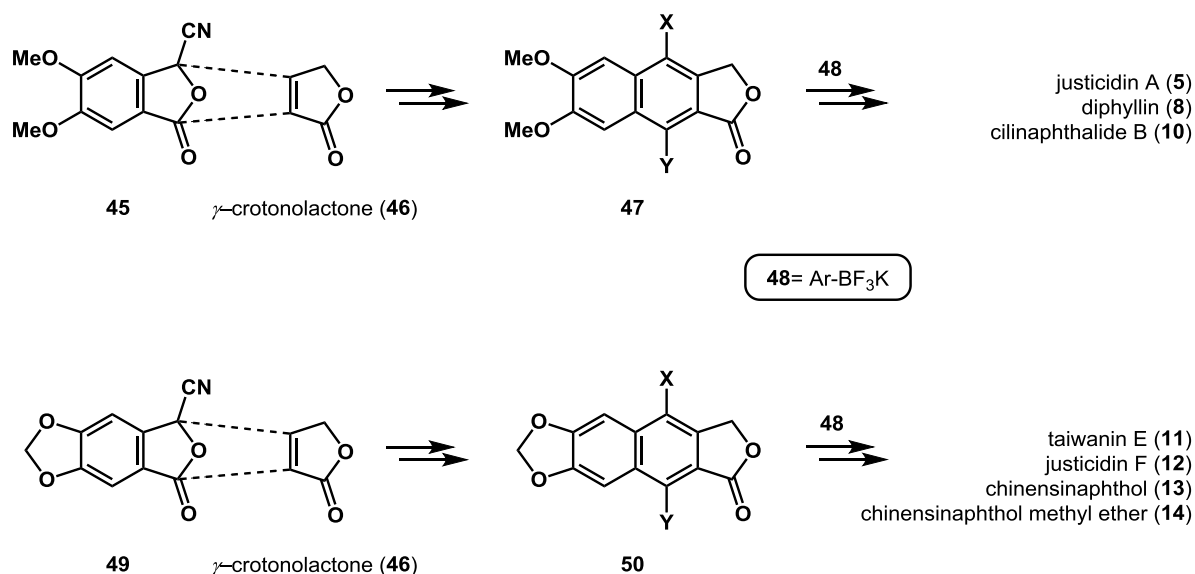
**Scheme 3**  $\beta$ -ケトエステルを用いた酸化的環形成反応による **8** の合成<sup>43,44</sup>

このようにいずれも効率的にアリールナフタレン天然物のタイプ C である **8** の合成を行っており、メチル化によるジュスチシジン **A** (**5**) の合成が可能であり、配糖化をすれば多数の天然物に導くことができる。しかし、いずれの方法も C7' 位のアリール基に関する誘導体の合成には向いていない。例えば、**5** や **8** と同じナフタレンラクトン骨格を有するシリナフタリド **B** (**10**) は、アリール基の構造のみが異なる。このため、**10** の合成を行うためには、いずれも最初から改めて合成を行わなければならない。**5** や **8** をリード化合物とした誘導化は非効率であり、さらに誘導化において増炭や芳香族化のための酸性及び塩基性条件にて耐えられる官能基を有するアリール基に限られる。そのため著者は、効果的なアリール基の誘導化を行うためには、アリール基を最後に導入する合成法が必要であると考え、新しい合成法の開発に取り組んだ。その詳細を次の節で述べる。

## 第二節 ナフタレンラクトン骨格の構築

### 第一項 合成戦略

前節で述べたように誘導体合成に適したアリールナフタレンラクトン合成法の開発のため、先にナフタレンラクTONを構築した後、最後にアリール基を導入することにした。そのため、先にアリール基の導入が容易な官能基を持つナフタレンラクTONの合成を目指すことにした。Scheme 4 に示すようにシアノフタリド **45** と  $\gamma$ -クロトノラクTON(**46**)との Hauser-Kraus 環形成反応<sup>45</sup>を行うことでナフタレンラクTON **47** ができれば、一般的な C-C 結合形成反応により **5**、**8** 及び **10** の合成ができる。なお、Hauser-Kraus 環形成反応の生成物は二つの水酸基を有するナフタレンラクTONが得られるため、Y はトリフラートやメシラートに設定した。そのカップリングパートナーとして、空气中で安定であるため扱いやすく、独特な反応性を持つ有機トリフルオロボレートカリウム塩<sup>46</sup>を選択した。また、シアノフタリド **49** を用いれば、**50** を経由し、天然物 **11**、**12**、**13** 及び **14** の合成ができると考えられる。



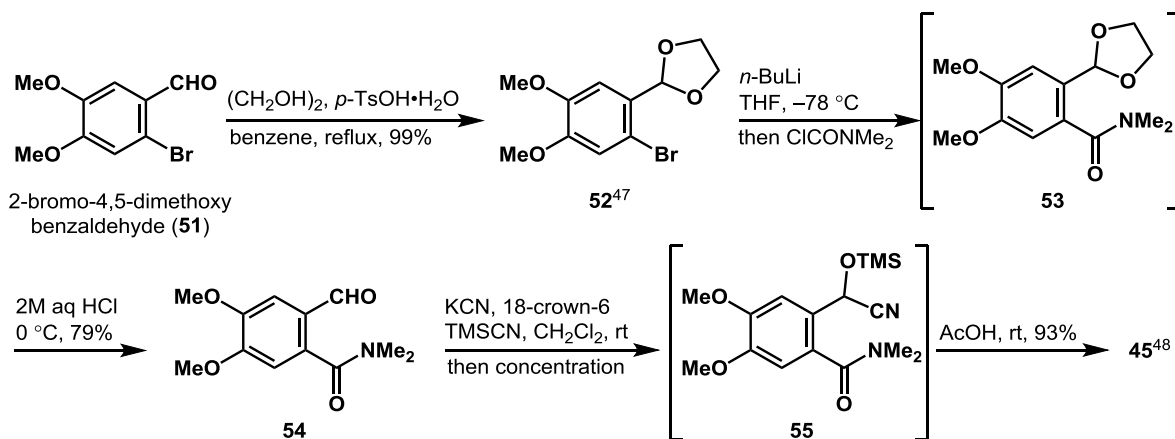
Scheme 4 天然物 **5**、**8**、**10**、**11**、**12**、**13** 及び **14** の合成戦略

次の項では、それぞれの合成ルートにて出発物質となるシアノフタリド **45** 及び **49** の合成について述べる。



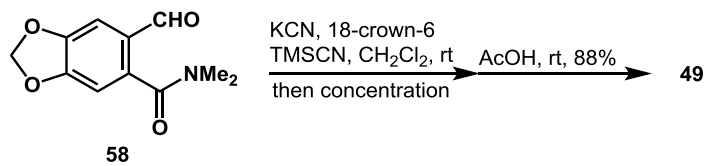
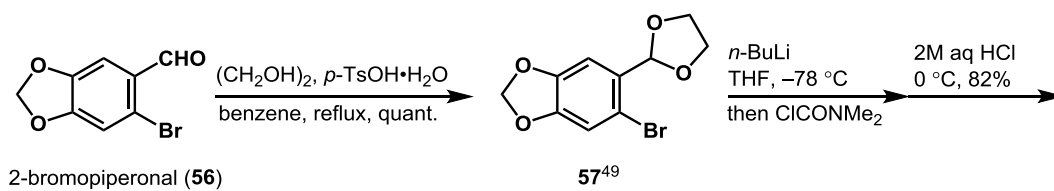
## 第二項 シアノフタリドの合成

まず、シアノフタリド **45** は以下に示す工程にて合成した(Scheme 5)。2-ブロモ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド(**51**)を出発物とし、アルデヒドをエチレングリコールを用いて環状アセタールで保護することで **52**<sup>47</sup> を得た。次に、リチオ化した後、*N,N*-ジメチルカルバモイルクロリドを添加しアミド **53** とし、2M の塩酸でクエンチすることでアルデヒド **54** をワンポットで得た。本反応においてリチオ化の時間が 5 分間を過ぎると構造不明の副生成物が TLC 上で多く確認され、1 時間を過ぎると目的物はほとんど得られないことが分かった。これは、リチウム-ハロゲン交換により生成したアニオンが 2 つの酸素原子が結合している酸性度の高いベンジル位に転位し、副反応が進行すると考えられる。しかし、5 分以内に時間を制御することで **53** を経由し、**54** を得ることができた。続いて **54** にシアン化カリウム及び 18-クラウン-6 を入れ、トリメチルシリルシアニドを添加し、シアノヒドリン **55** を調製した。その後、単離せずに溶媒を除去し、酢酸の添加により、ラクトンを形成することでシアノフタリド **45** を得た。得られた **45** は非常に溶解性が悪かったが、酢酸を除去した後に十分な量の酢酸エチルに溶解させてカラムクロマトグラフィーを行い、簡便に純度の高い **45** を得ることができた<sup>48</sup>。



Scheme 5 シアノフタリド **45** の合成<sup>47,48</sup>

次にシアノフタリド **49** の合成を行った(Scheme 6)。出発物質を 2-ブロモピペロナル(**56**)とし、同様の工程を経ることでアセタール **57**<sup>49</sup> 及びアミド **58** を経由し、**49** を合成した。得られた **49** も **45** と同様に溶解性が悪かったため、同じ方法にて精製を行った。

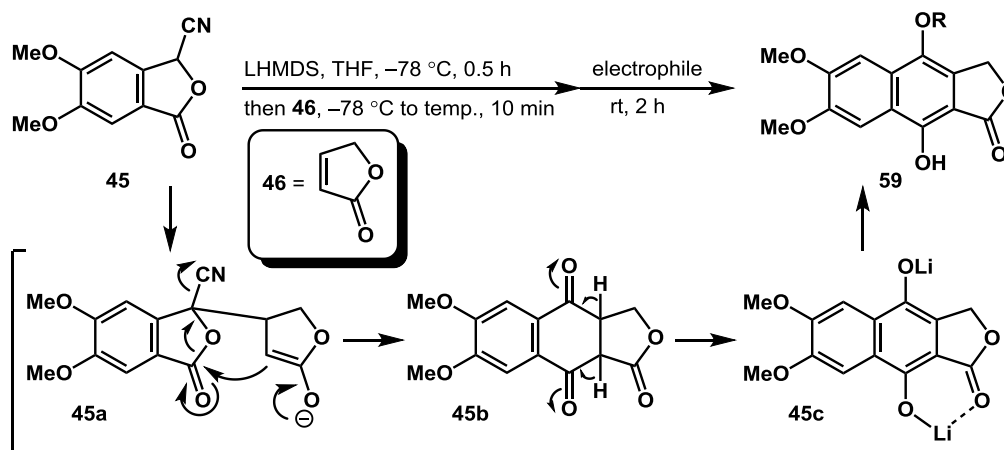


**Scheme 6** シアノフタリド **49** の合成<sup>49</sup>

### 第三項 Hauser-Klaus 反応の条件検討

本項では、前項で合成したシアノフタリド **45** 及び **49** を用いたタイプ C のアリールナフトレンラクトン天然物の全合成について詳しく述べる。まず、シアノフタリド **45** を用い、求電子剤 **46** との Hauser-Klaus 環形成反応の条件検討を行った。最初に **45** を THF に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で LHMDS を添加し 30 分間攪拌後、**46** を素早く滴下した。10 分後、酢酸を添加したが、ジオール **59a** は観測されず構造不明物のみが得られた(entry 1)。次に **46** を添加した後、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  または室温にすると系内は真っ黒になり、アセトンや DMSO にも全く溶解しない重合体のような固体が得られた(entries 2-3)。その後、詳細な反応温度の条件検討により、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  に

**Table 1** ナフトールラクトン **59** の構築のための条件最適化及び求電子剤の検討



Entry	Temp ( $^{\circ}\text{C}$ )	Electrophile	R	Comments
1	$-78$	AcOH	-	<b>59a</b> : 0%, mainly by-product1
2	0	AcOH	-	<b>59a</b> : 0%, mainly by-product2
3	rt	AcOH	-	<b>59a</b> : 0%, mainly by-product2
4	$-50$	AcOH	H	<b>59a</b> : 23%
5	$-30$	AcOH	H	<b>59a</b> : 89%
6	$-20$	AcOH	H	<b>59a</b> : 82%
7	$-30$	Boc <sub>2</sub> O	Boc	<b>59b</b> : 83%
8	$-30$	MsCl	Ms	<b>59c</b> : 83%
9	$-30$	TsCl	Ts	<b>59d</b> : 31%
10	$-30$	NsCl	Ns	<b>59e</b> : 26%
11	$-30$	MeI	Me	<b>59f</b> : 12%

て最も良い収率(89%)で目的物である Figure 8 に示すジオール **59a** を得ることができた(entries 4-6)。これらの検討により反応時間や温度調節が非常に重要であることが分かった。次に求電子剤の検討を行った。まず、entry 5 の条件で求電子剤として二炭酸ジ-*tert*-ブチル(Boc<sub>2</sub>O)を用いると 83%の収率で目的物である **59b** を得ることができた(entry 7)。また、求電子剤としてメタンスルホニルクロリド(MsCl)を用いても良い収率で **59c** を得ることができた。一方、TsCl や NsCl を用いると収率は大きく低下し、31%及び 26%でそれぞれの目的物である **59d** 及び **59e** が得られた(entries 8-10)。さらにトシラート **59d** 及びノシラート **59e** は、冷蔵保存でも不安定であり黒く変色する傾向があり、次の工程に用いることはできなかった。最後に求電子剤としてヨードメタン(MeI)を用いると **59a** やすべてのアルコールがメチル化されたと考えられる化合物などが混合物で得られ、**59f** が収率 12%で単離された(entry 11)。このように求電子剤の検討により 6 つの化合物が得られたが、**59a**、**59d** 及び **59e** は不安定であったため、安定で良い収率で得られる **59b** 及び **59c** を次の工程に進めることにした。

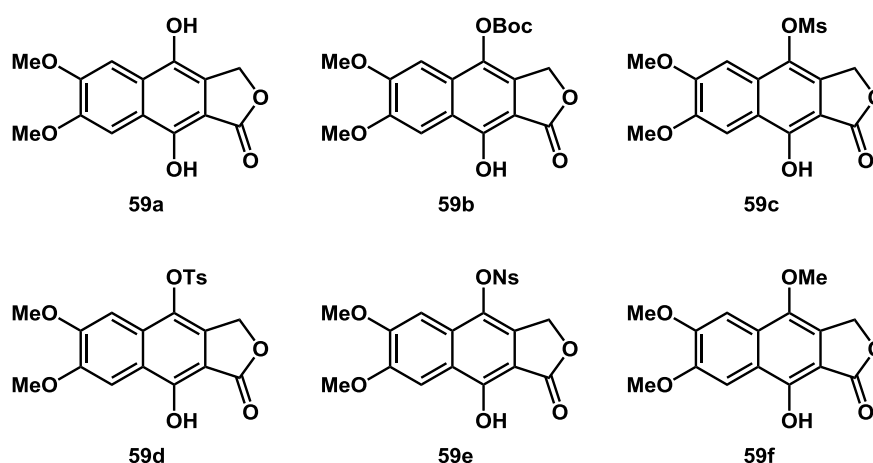
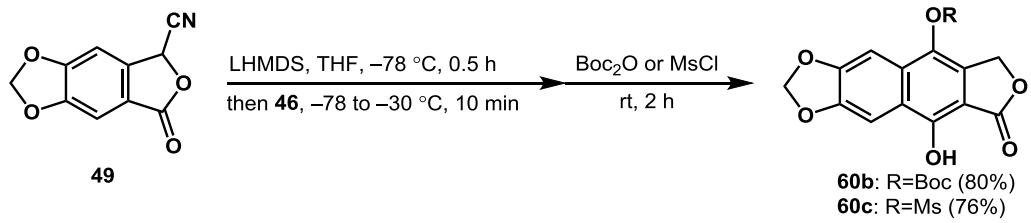


Figure 8 合成したナフトールラクトン誘導体

また、シアノフタリド **49** に対し求電子剤として二炭酸ジ-*tert*-ブチル及びメタンスルホニルクロリドを用いて同条件にて反応を行ったところ、**60b** 及び **60c** をそれぞれ 80%及び 76%の収率で得ることができた(Scheme 7)。

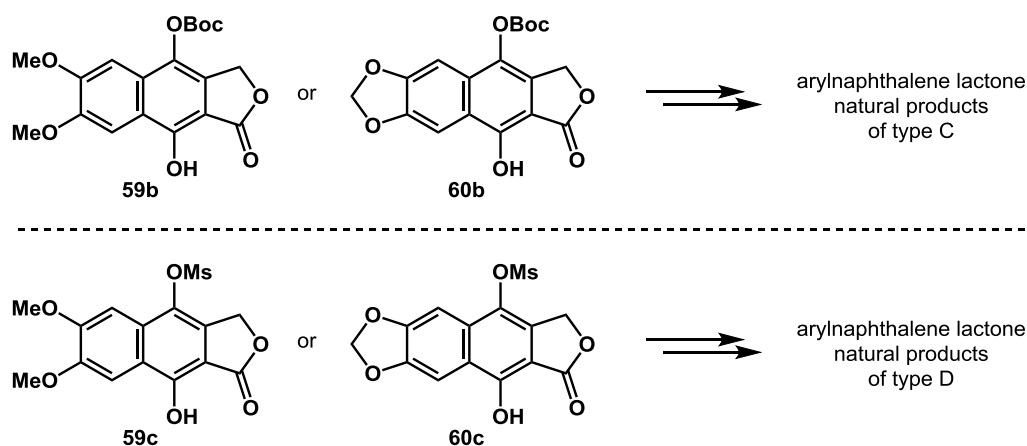


**Scheme 7** **60b** 及び **60c** の合成

### 第三節 アリールナフタレンラクトン天然物の全合成

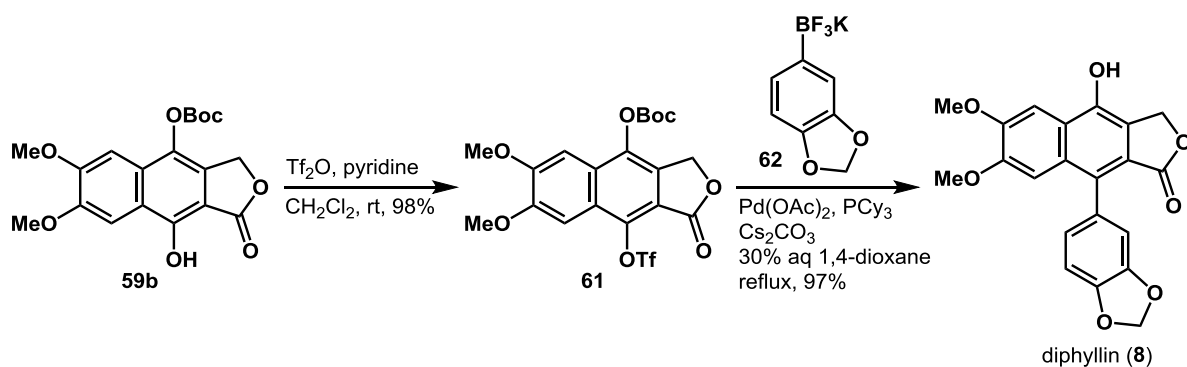
#### 第一項 タイプ C 天然物の全合成

合成戦略に従い、望むナフタレンラクトン骨格を有する **59b**、**59c**、**60b** 及び **60c** の合成ができたので、アリール基の導入によるアリールナフタレンラクトン天然物の全合成を目指すことにした。なお、**59b** 及び **60b** はタイプ C の骨格を有する天然物に誘導することができ、**59c** 及び **60c** はタイプ D の骨格を有する天然物に誘導することができると考えた(Scheme 8)。



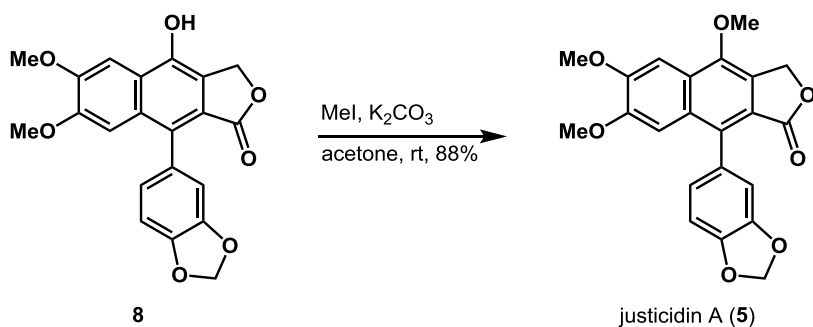
Scheme 8 **59b**、**59c**、**60b** 及び **60c** を用いた天然物の合成計画

まず、先にナフトールラクトン **59b** 及び **60b** よりタイプ C の骨格を有する天然物の合成を行うことにした(Scheme 9)。まず、ナフタレン上の水酸基をトリフルオロメタンスルホニル(Tf)にて保護し、炭素-炭素結合形成反応において高い反応性を持つトリフラートにした。その後、Molander<sup>50</sup> らのパラジウムを用いたクロスカップリング条件下でトリフルオロボレート塩 **62** を作用させたところ、反応は速やかに進行し、TLC 上でカップリング体と思われるスポットが観測された。しかし、時間の経過と共にもう一つのスポットが現れ、最終的には原料及びカップリング体いずれも消失し、後から現れたスポットのみが残った。精製するとカップリング体から Boc 基が除去された化合物、すなわち天然物 **8** であることが分かった。塩基性の水溶液条件下、加熱によりカップリングと Boc の脱保護が同時に進行し、高い収率にて **8** を得た。後のカップリングにおいても反応時間を長くすることで Boc の脱保護も同時に行うことにした。



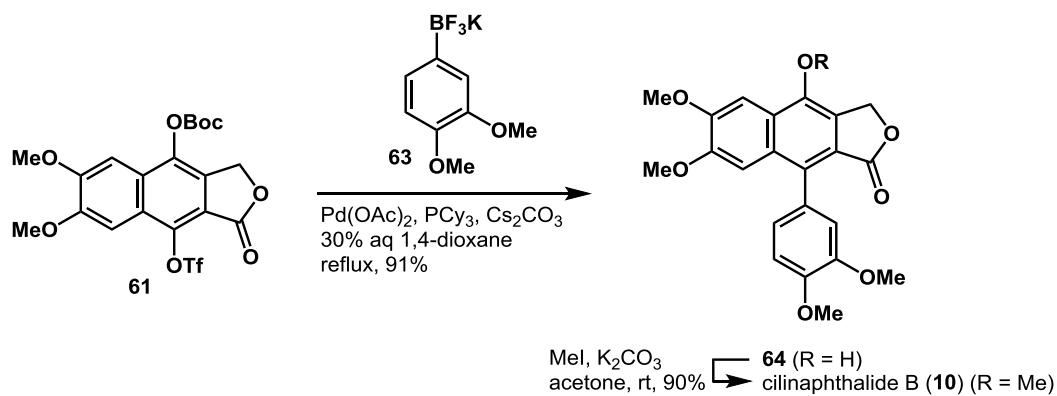
Scheme 9 ジフェリン (8)の合成

次にナフトール骨格を有する **8** ができたので、メチル化により **5** の合成を行った(Scheme 10)。塩基条件下にてメチル化剤としてヨードメタンを添加すると反応は問題なく進行し、**5** を良好な収率にて得ることができた。



Scheme 10 ジュスチシジン A (5)の合成

続いてトリフラート **61** に対し、トリフルオロボレート塩 **63** とのカップリングを行い、カップリングと Boc の脱保護が同時に進行することで得られたナフトール **64** の水酸基のメチル化によりシリナフタリド B (**10**)の全合成にも成功した(Scheme 11)。このように、本経路において鍵中間体となる **61** を用いて効率よく3つの天然物に導くことができた。これはターゲットとした天然物の合成に留まらず、多様な有機ホウ素試薬を用いる鈴木-宮浦カップリングのような様々なカップリングパートナー<sup>51</sup> を用いることで多くの誘導体の合成に適用することが期待できる。



**Scheme 11** シリナフタリド B (**10**)の合成

次に、これまでの条件を参考にナフトールラクトン **60b** を用いて Scheme 12 に示す 4 つの天然物の全合成を目指すことにした(Scheme 12)。すなわち、**60b** の水酸基をトリフラートにした後、トリフルオロボレート塩 **62** を用いてカップリングを行うと 89%の収率で **11** が得られ、さらにメチル化により **12** を良好な収率で得ることができた。続いて **65** とトリフルオロボレート塩 **63** のカップリングにより **13** を得た後、メチル化によりそのメチルエーテル **14** を高い収率で得ることができた。





## 第二項 タイプ D 天然物の全合成

タイプ D の骨格を有する天然物は、タイプ C より報告されている数が少ない。その中で Figure 9 に示すジュスチシジン C (**6**)及びジュスチシジン D (**66**)<sup>52</sup> は、前項で合成したナフトールラクトン **59c** 及び **60c** より誘導できると考えた。

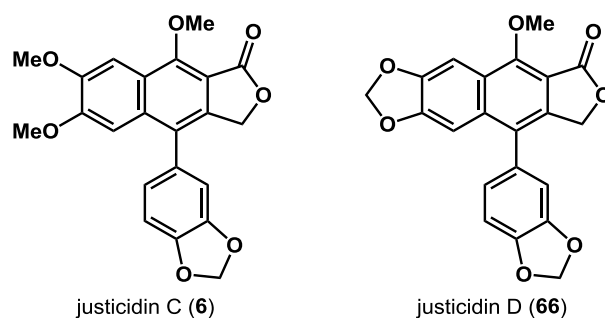
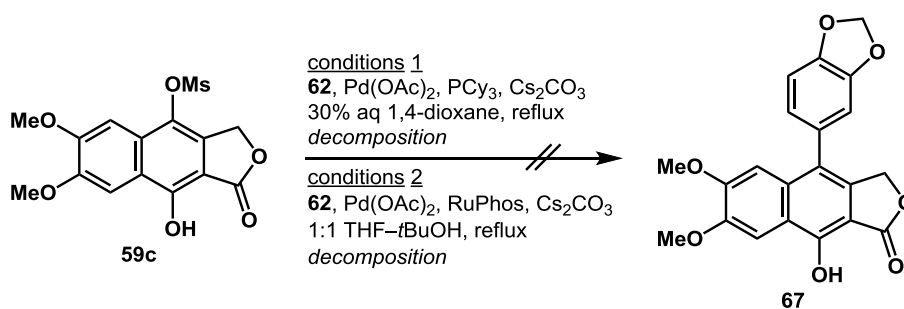


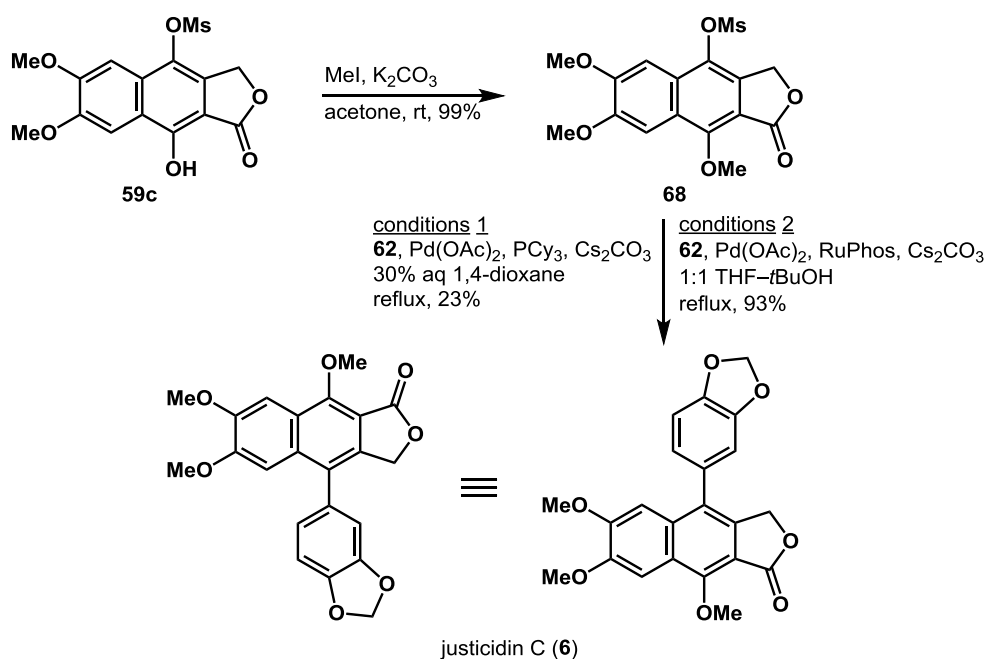
Figure 9 ジュスチシジン C (**6**)及びジュスチシジン D (**66**)

ナフトールラクトン **59c** 及び **60c** は、既に炭素-炭素結合形成反応によく用いられるメシラート(OMs)を有しているため、先ほどと同様にアリール基を導入した後、水酸基をメチル基で保護することで天然物へ導くことができると考えた(Scheme 13)。しかし、トリフルオロボレート塩 **62** を用いて先ほどの条件(condition 1)及び Molander<sup>53</sup> らにより報告されたメシラートとトリフルオロボレート塩の最適カップリング条件(condition 2)で反応を試みたが、いずれの条件においても望むカップリング体 **67** を得ることはできなかった。



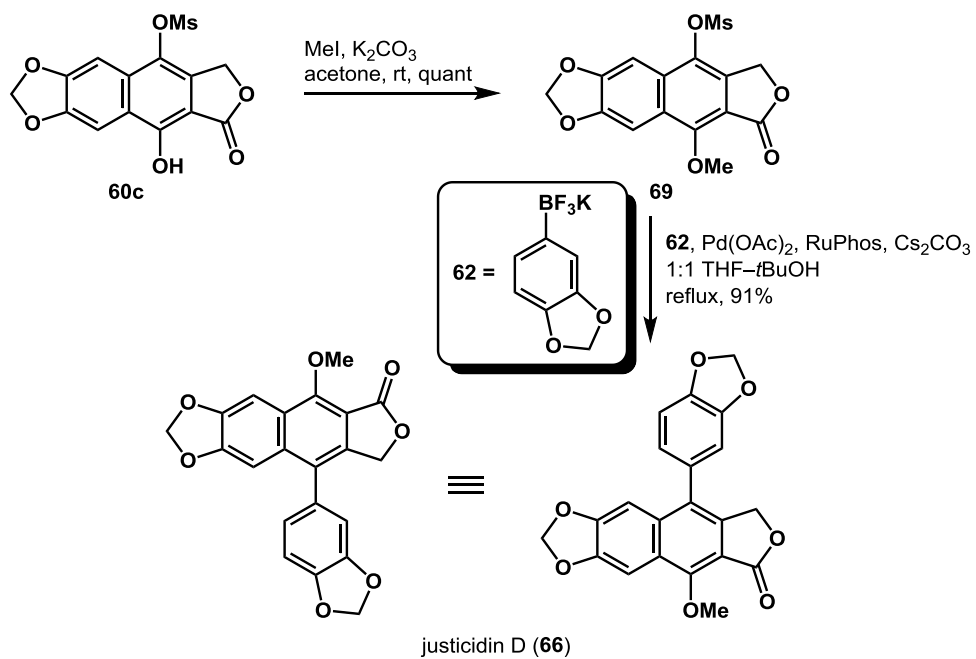
Scheme 13 ナフトールラクトン **59c** とトリフルオロボレート塩 **62** のカップリングの試み

これはパラジウム触媒がメシラートに酸化的付加した際に遊離の水酸基の影響による基質分解が起こるためであると考え、先に水酸基をメトキシ基に変換した後、再びカップリングを試みることにした(Scheme 14)。まず、ナフトールラクトン **59c** の水酸基をヨードメタンを用いて **68** にした後、再び二つのカップリング条件にて反応を試みるとそれぞれ 23%及び 93% で **6** を得ることができた。



Scheme 14 ジュスチシジン C (**6**)の合成

次は、ナフトールラクトン **60c** より同様の工程を経てメシラート **69** を経由し、天然物 **66** を高い収率で得ることができた(Scheme 15)。こちらの合成法においても多様な有機ホウ素試薬を用いることで効率的に多くの誘導体の合成ができ、アリールナフタレンラクトン天然物をリード化合物とした医薬化学分野において非常に有用であると考えている。特に本合成法はアリール基を最後に導入するため、他グループの合成法とは異なり、置換基の種類に制限されず、多様なアリール基を持つアリールナフタレンラクトン天然物の合成が可能である。



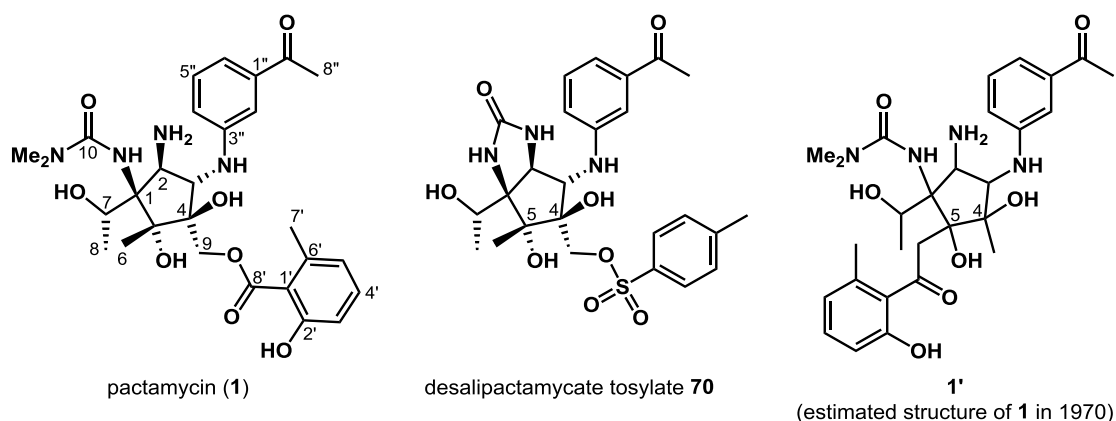
**Scheme 15** ジュスチシジン D (66)の合成

## 第二章 パクタラクタムの全合成

### 第一節 概要

#### 第一項 パクタマイシンの単離・構造決定・生物活性

パクタマイシン (pactamycin, **1**) は、1961年、Upjohn chemical company の Argoudelis らにより放線菌 *Streptomyces pactum* var. *pactum* の培養液より初めて単離され<sup>11</sup>、1970年、同グループによりその推定構造が提唱されたアミノグリコシド系の抗生物質である(Figure 10)<sup>54</sup>。1972年に Duchamp らはパクタマイシンの誘導体であるデザリパクタマイケートトシレート **70** の X 線結晶構造解析<sup>55</sup>を行い、Argoudelis らによる推定構造 **1'**<sup>54</sup> の C4 位及び C5 位における構造訂正並びにその絶対立体配置を決定し、以下に示す構造であることが報告された。



**Figure 10** パクタマイシン (**1**)とデザリパクタマイケートトシレート **70** の構造及び **1'** (1970年に報告された Argoudelis らによる **1** の推定構造)

パクタマイシン (**1**)は、長年にわたり生物活性に関する研究が数多くなされ、主に抗菌、抗ウイルス、抗マラリア及び抗がん等に関する活性を示すことが報告されている。まず、抗菌については最も幅広く研究されており、1961年にBhuyanのグループは下のように多様なグラム陽性菌及び陰性菌に対する活性を報告した(Table 2)<sup>13</sup>。

Test organism	Gram	Pactamycin (1)
<i>Bacillus subtilis</i> UC-28	+	0.8
<i>Staphylococcus aureus</i> OSU-284	+	0.2
<i>S. aureus</i> ATCC 151	+	0.05
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 6057	+	1.6
<i>Viridans group</i> UC 1X	+	3.2
<i>Escherichia coli</i> ATCC 26	-	6.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> U of Calif. A-D	-	0.8
<i>Pasteurella multocida</i> Lederle P-449	-	0.012
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6380	-	110
<i>Salmonella pullorum</i> 75	-	1.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	-	110

Table 2 1の抗菌活性(MIC in  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>13</sup>

このような抗菌活性は、タンパク合成阻害活性を有していることに起因していると考えられている<sup>56</sup>。この仮説を裏付けるように Remakrishnan らは、たんぱく質の X 線構造から 30S サブユニットにおいて、16S RNA と 1 が水素結合し、30S の構造を変化させることでタンパク合成阻害活性が現れる機構について詳しく説明した(Figure 11)<sup>17</sup>。また、このような理由によりポリオウィルスに感染した HeLa 細胞(ヒト子宮頸がん)のタンパク質合成に影響を及ぼすことも報告されている<sup>14</sup>。

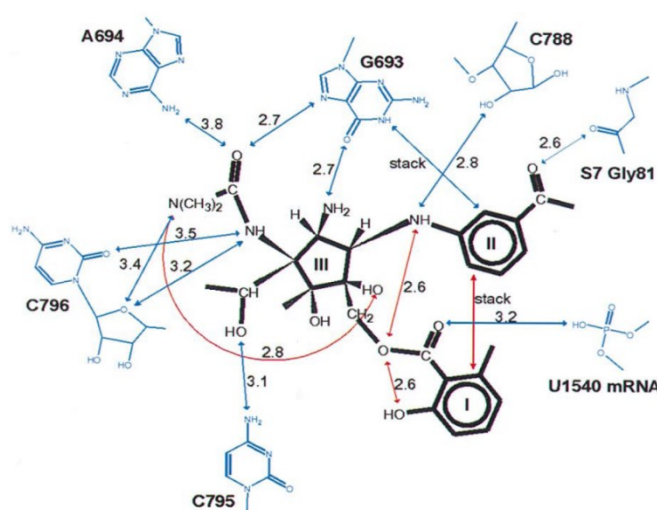


Figure 11 1の30Sサブユニットにおける16S RNAでの水素結合<sup>17</sup>

続いて大村らは、マラリアで最も重度の病態をもたらす病原体 *Plasmodium falciparum* の K-1 株において **1** (IC<sub>50</sub>:14.2 nM)が臨床に用いられているアルテミシニン(IC<sub>50</sub>:20.2 nM)やクロロキン(IC<sub>50</sub>: 575 nM)より低い IC<sub>50</sub>(50%阻害濃度)を示すことを報告した<sup>15</sup>。最後に抗がん活性については、アメリカ国立がん研究所において 60 種のがん細胞に対し活性試験を行い、抗がん活性を示すことを Web 上で公開している<sup>16</sup>。その一部の GI<sub>50</sub>(薬物によって細胞が 50%増殖阻害を受ける濃度)結果を Table 3 に示す。

Cell lines	Panel	GI <sub>50</sub>
MOLT-4	leukemia	11.8
NCI-H322M	lung cancer	32.5
HCT-15	colon cancer	64.5
SNB-19	CNS tumor	18.8
SK-MEL-2	melanoma	48.1
OVCAR-3	ovarian cancer	20.2
RXF 393	renal cancer	12.3
DU-145	prostate cancer	25.8
PC-3	prostate cancer	13.0
MCF7	breast cancer	17.2

**Table 3** **1**の主な腫瘍細胞に対する抗がん活性(nM)

このように **1** は、興味深い生物活性を示す一方で、正常二倍体線維芽細胞である MRC-5 において強い毒性(IC<sub>50</sub> : 95 nM)を示すことが報告されている<sup>11</sup>。さらに、毒性評価におけるイヌ、ラット及びマウスの静脈注射による LD<sub>50</sub>(50%致死量)は、それぞれ 0.75、1.4 及び 15.6 mg/kg を示し、マウスの経口 LD<sub>50</sub> でも 10.7 mg/kg という強い毒性を示すことから、臨床開発は中断されている。そのため、**1** の毒性の軽減や薬効の向上を目的としたアナログの開発が切望されている。

## 第二項 パクタマイシンの構造的特徴及び過去の合成

パクタマイシン(1)の構造的特徴としては、3つの連続した含窒素不斉炭素(C1, C2, C3)並びに3連続の不斉四置換炭素(C1, C4, C5)を持つ全てがヘテロ(窒素または酸素)原子と結合している八置換シクロペンタン骨格であることが挙げられる(Figure 12)。また、その中心骨格に二つの芳香環(6-メチルサリチル酸エステル及び3-アセチルフェニル)が結合している構造を有し、有機合成化学上、非常に挑戦的で魅力的な特異骨格の天然有機化合物である。

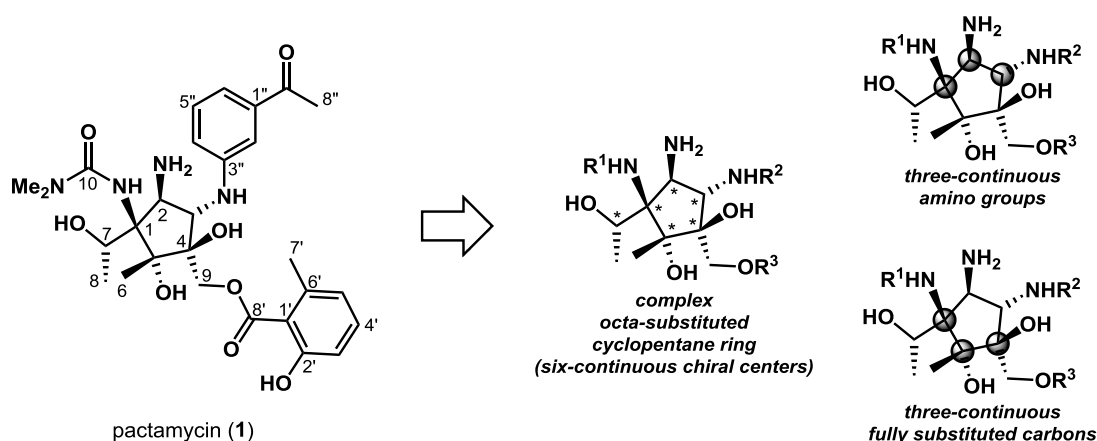
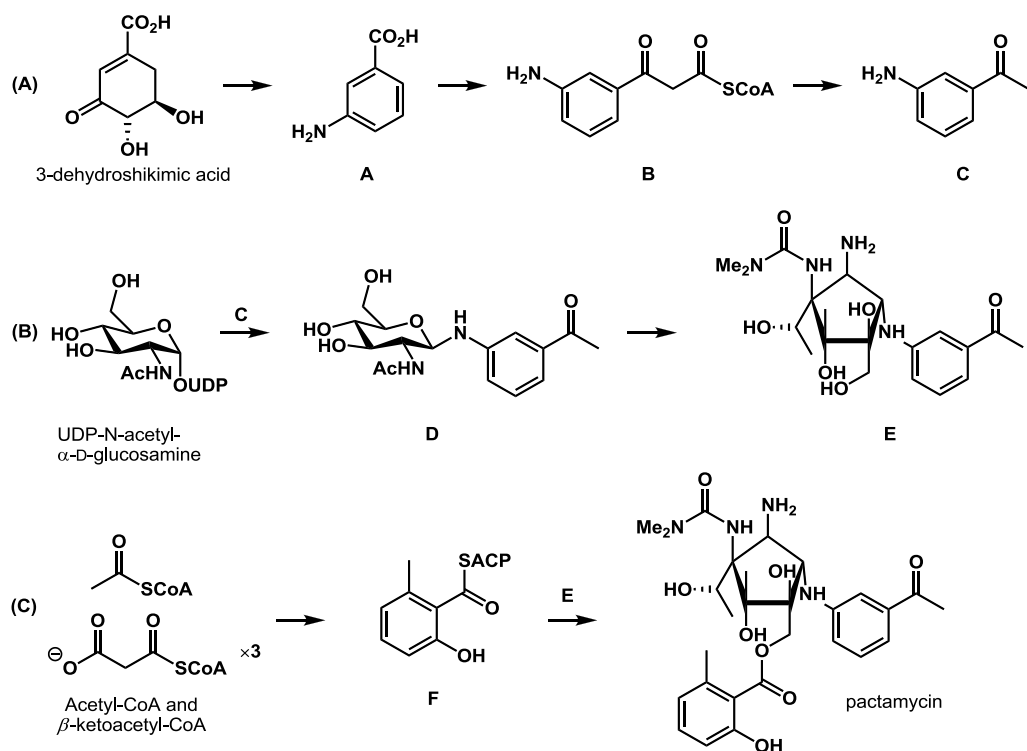


Figure 12 パクタマイシン(1)の構造的特徴

江口らは、このユニークな構造は次のような生合成経路により構築されると推測した(Scheme 16)<sup>57</sup>。まず、アミノシキミ酸経路により3-デヒドロシキミ酸がピリドキサルリン酸(PLP)依存の酵素により脱水及び1,4-エノール化等を経て、3-アミノ安息香酸**A**を与える。その後、アセチルCoAの縮合により $\beta$ -ケトアシルCoAである**B**が形成され、加水分解及び脱炭酸により3-アミノアセトフェノン**C**が合成される。続いて**C**に対し、バクテリア細胞内に広く存在するウリジン二リン酸(UDP)が結合しているUDP-*N*-アセチル- $\alpha$ -D-グルコサミンが結合し、 $\beta$ -*N*-グリコシド**D**が得られる。その後、ラジカルS-アデノシルメチオニン(SAM)及びアルデヒドデヒドロゲナーゼ( $\text{NAD}^+$ )依存性脱水酵素によりシクロペンタン骨格の構築が行われ、アミノ基転位、C-メチル転位、水酸化、カルバモイル化及びN-メチル化酵素が次々と作用することでパクタマイシン前駆体**E**が得られる。

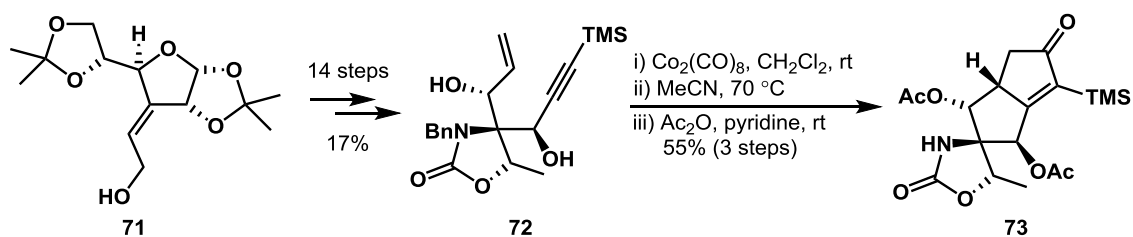




Scheme 16 江口らによる**1**の推定生合成経路<sup>57</sup>

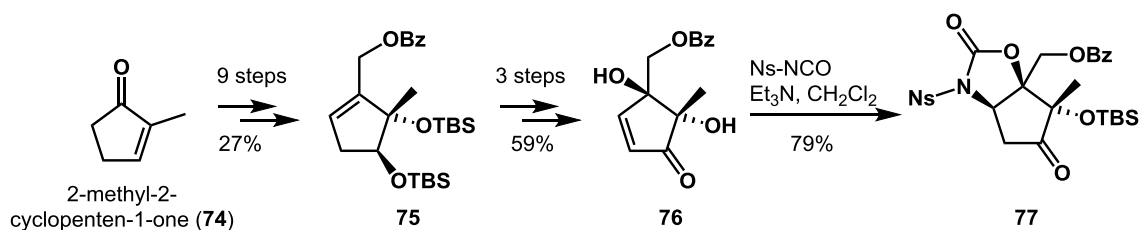
最後は **E** に対し、アセチル CoA 及び  $\beta$ -ケトアシル CoA により生成されるアシル輸送タンパク質(ACP)体の 6-メチルサリチル酸チオエステル **F** を結合させることで **1** が生合成されると推測されている。

このユニークで複雑な特異骨格は、多くの有機合成化学者によって合成研究が行われている。まず、5 員環骨格の構築及び鍵反応の開発に関して磯部<sup>58</sup>、Knapp<sup>59</sup>、Looper<sup>60</sup>、根元<sup>61</sup>、Schomaker<sup>62</sup>、西川<sup>63</sup>、菅<sup>64</sup>、Darses<sup>65</sup>、Du Bois<sup>66</sup> 及び Trost<sup>67</sup> らによって報告がなされており、さらに Hanessian<sup>68</sup> 及び Johnson<sup>69</sup> らは全合成を達成している。先にそれぞれの 5 員環骨格の構築及び鍵反応の開発について簡単に述べる。まず、磯部らはジアセトン-D-グルコースより既知の 3 工程にてアリルアルコール **71** に誘導した後、Overmann 転位、オキサゾリジノンの構築及び種々の増炭反応を行い、分子内 Pauson-Khand 反応の基質であるエンイン **72** を得ている(Scheme 17)。最後に、オクタカルボニルニコバルト( $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ )を作用させ、含窒素不斉四置換炭素を持つシクロペンタン骨格の構築を行った後、水酸基をアセチル基で保護し、主生成物となるジアセテート **73** のみを単離している。



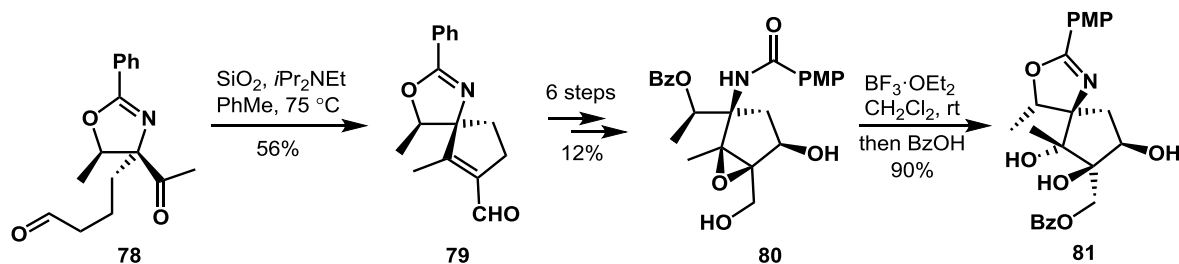
Scheme 17 磯辺らの分子内 Pauson–Khand 反応によるジアセテート **73** の合成研究<sup>58</sup>

Knapp らは 2-メチル-2-シクロペンテノ-1-オン(**74**)より Corey–Bakshi–柴田不斉還元を含む数工程にて光学活性なシリルエーテル **75** を得ている(Scheme 18)。その後、エポキシ化及び弱塩基性条件でのエポキシの開環を伴う酸化等を経ることで酸素官能基を持つ二つの不斉四置換炭素の構築に成功し、ヒドロキシエノン **76** に導いた。最後にアザ-1,4-付加によるオキサゾリジノンの構築を行うことで窒素官能基が導入された **77** を合成している。



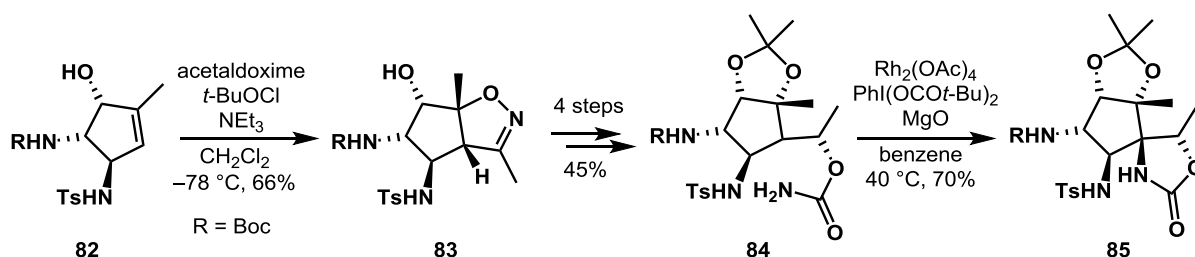
Scheme 18 Knapp らによる光学不活性な出発原料を用いる **1** のコア合成研究<sup>59</sup>

Looper らは L-スレオニンより誘導したケトン **78** を用いて分子内アルドール縮合を行い、スピロ形のシクロペンテナール **79** を合成している(Scheme 19)。その後、酸性条件下でのオキサゾリンの開環及びエポキシ化等を経てエポキシド **80** を得、一挙にエポキシの開環及び 1,3-アシル移動を伴うオキサゾリンの再構築により 3 連続不斉四置換炭素の構築に成功し、望む化合物シクロペンタノール **81** を合成している。



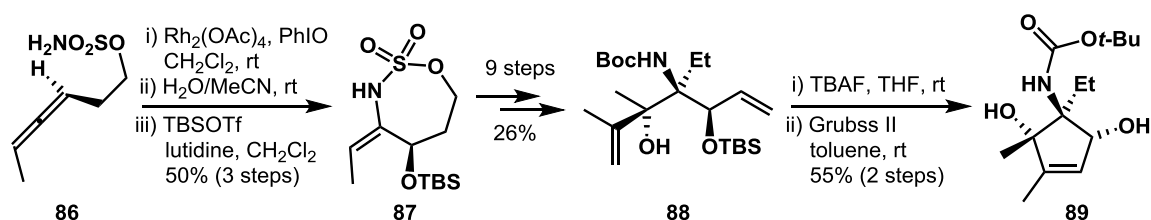
Scheme 19 Looper らによるパクタマイシンコアの合成研究<sup>60</sup>

根元らは光学活性な *N*-Boc アジリジンより誘導したアリルアルコール **82** とアセトニトリルオキシムとの位置及び立体選択的な 1,3-双極子環化付加反応を行い、イソオキサゾリン **83** を得ている(Scheme 20)。その後、C-N 結合の開裂に続く官能基変換を行うことでカルバメート **84** にし、ロジウム触媒を用いた C-H アミノ化によりオキサゾリジノンを持つ **85** を合成している。この合成における C-H アミノ化によるシクロペンタンへの窒素官能基の導入反応は、有機金属化学分野において注目を浴び、後ほど紹介する Darses 及び Du Bois はその詳細な検討を行っている。



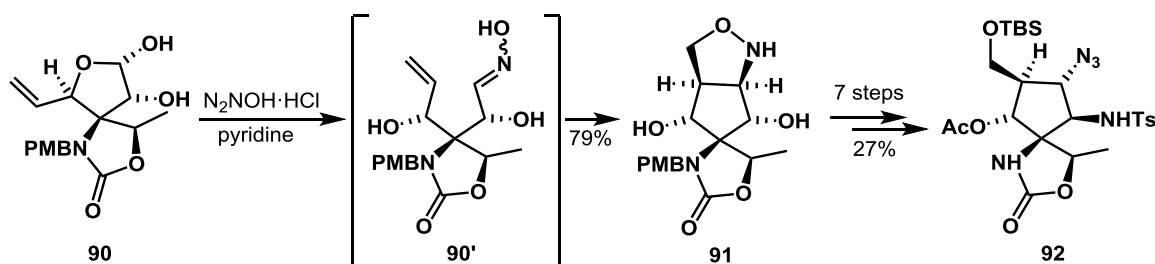
Scheme 20 根元らによる 1,3-双極子環化付加反応及び C-H アミノ化を鍵反応とするパクタマイシンコアの合成研究<sup>61</sup>

続いて、Schomaker らはホモアレニルスルファメート **86** にロジウム触媒を用いた分子内アジリジン化を試み、一時的にアジリジンの存在を確認し、その後、直ちに開環し 7 員環のエンスルファメート **87** を得ている(Scheme 21)。その後、数工程にて鎖状のジエン **88** に導いた後、閉環メタセシス(RCM)による 5 員環の構築を行うことでパクタマイシン類縁体の合成に有用なコアとなるシクロペンテノール **89** を合成している。



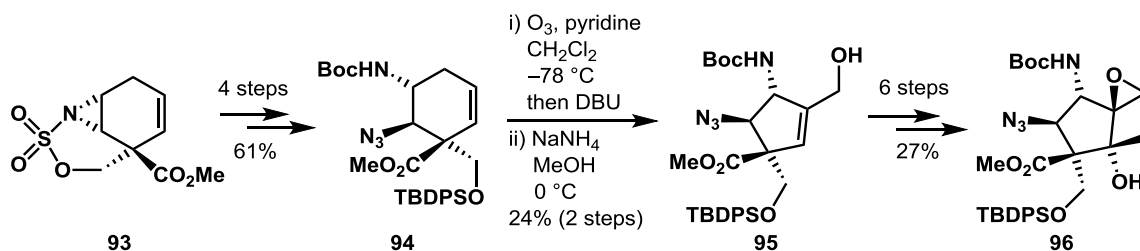
Scheme 21 Schomaker らによるパクタマイシン類縁体コアの合成研究<sup>62</sup>

西川らは、ジアセトン-D-グルコースより誘導したジオール **90** にヒドロキシアミンを作用させ **90'** を調整すると、オキシム-オレフィン 1,3-双極子環化付加反応が進行し、シクロペンタン骨格が構築されたイソオキサゾリジン **91** を得ている(Scheme 22)。その後、N-O 結合の開裂及びアジリジンを経由したアジドの導入等により **1** の 3 連続含窒素不斉炭素の構築を行い、コア化合物であるアジド **92** を合成している。



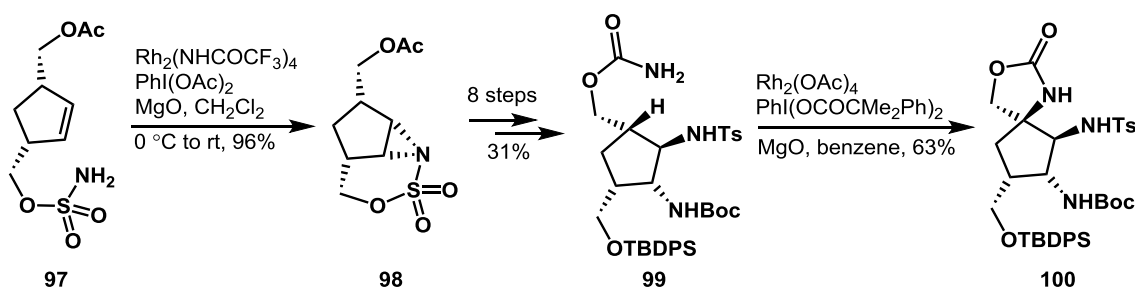
Scheme 22 西川らの 1,3-双極子環化付加による **1** のコア合成研究<sup>63</sup>

菅らは、光学活性なアジリジン **93** よりアジドによるアジリジンの開環を含む官能基変換でアジド **94** を調製している(Scheme 23)。その後、オゾン分解を伴う分子内アルドール反応をワンポットで行うことでシクロペタンを構築し、還元によりアリルアルコール **95** に導いている。最後は、数工程にてエポキシド **96** を得ることで Overmann 転位によるアミノ基の導入のためのエステル基を除くすべての立体化学が揃った八置換シクロペンタン骨格の構築を行った。これは、**1** のコア合成研究においては、八置換シクロペンタン骨格を構築に成功した初の例である。



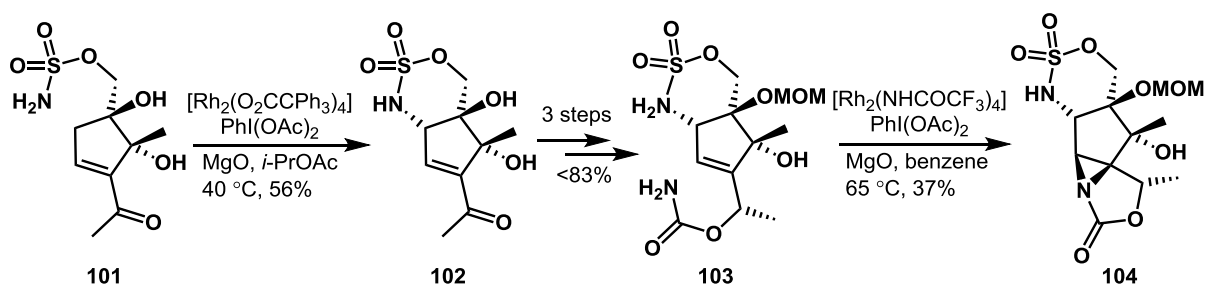
Scheme 23 菅らによる八置換シクロペンタンコアの合成研究<sup>64</sup>

Darses らは、今まで **1** のコア合成のために行われた方法のうち、最も効率的で鍵反応となるロジウム触媒を用いる分子内アジリジン化やC-Hアミノ化についてそれぞれの詳細な条件検討を行っている(Scheme 24)。ノルボルナジエンより誘導したナイトレン前駆体 **97** に対し、ロジウム触媒を用いた分子内アジリジン化を行うことで 96%の高収率にてアジリジン **98** を得ている。その後、数工程にて誘導したカルバメート **99** より分子内C-Hアミノ化を試みた。その結果、63%の収率で望む環状カルバメート **100** を得、3連続含窒素不斉炭素の効率的な構築に成功している。



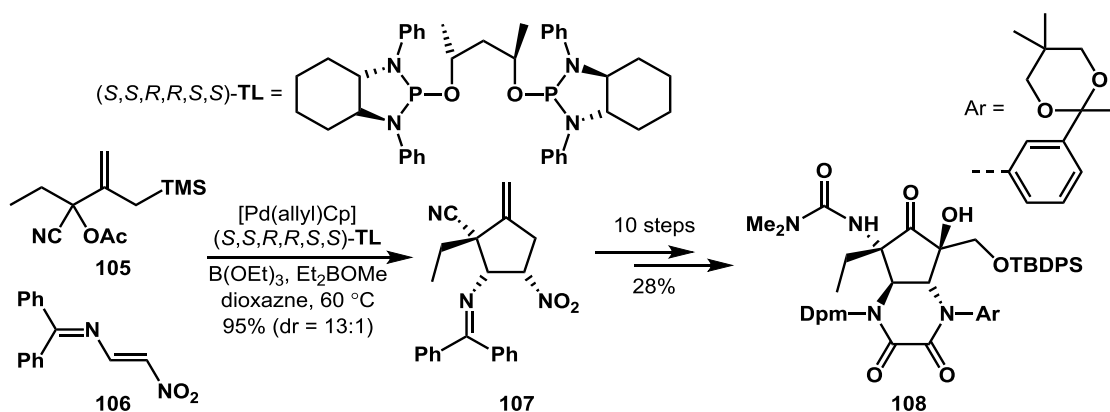
Scheme 24 Darses らによる **1** のコア合成のための効率的な鍵反応の条件最適化<sup>65</sup>

Du Bois らは、Darses らと同時期に分子内アジリジン化やC-Hアミノ化による **1** のコア合成研究を行っている(Scheme 25)。まず、スルファメート **101** を調製した後、ロジウム触媒を用いたアリル位C-Hアミノ化を行うことで環状カルバメート **102** を得ている。その後、再びナイトレン前駆体であるカルバメート **103** を経て、立体選択的な分子内アジリジン化を行い、パクタマイシン類縁体のコアとなるアジリジン **104** を合成している。



Scheme 25 Du Bois らによるパクタマイシンのコア合成のための鍵反応開発<sup>66</sup>

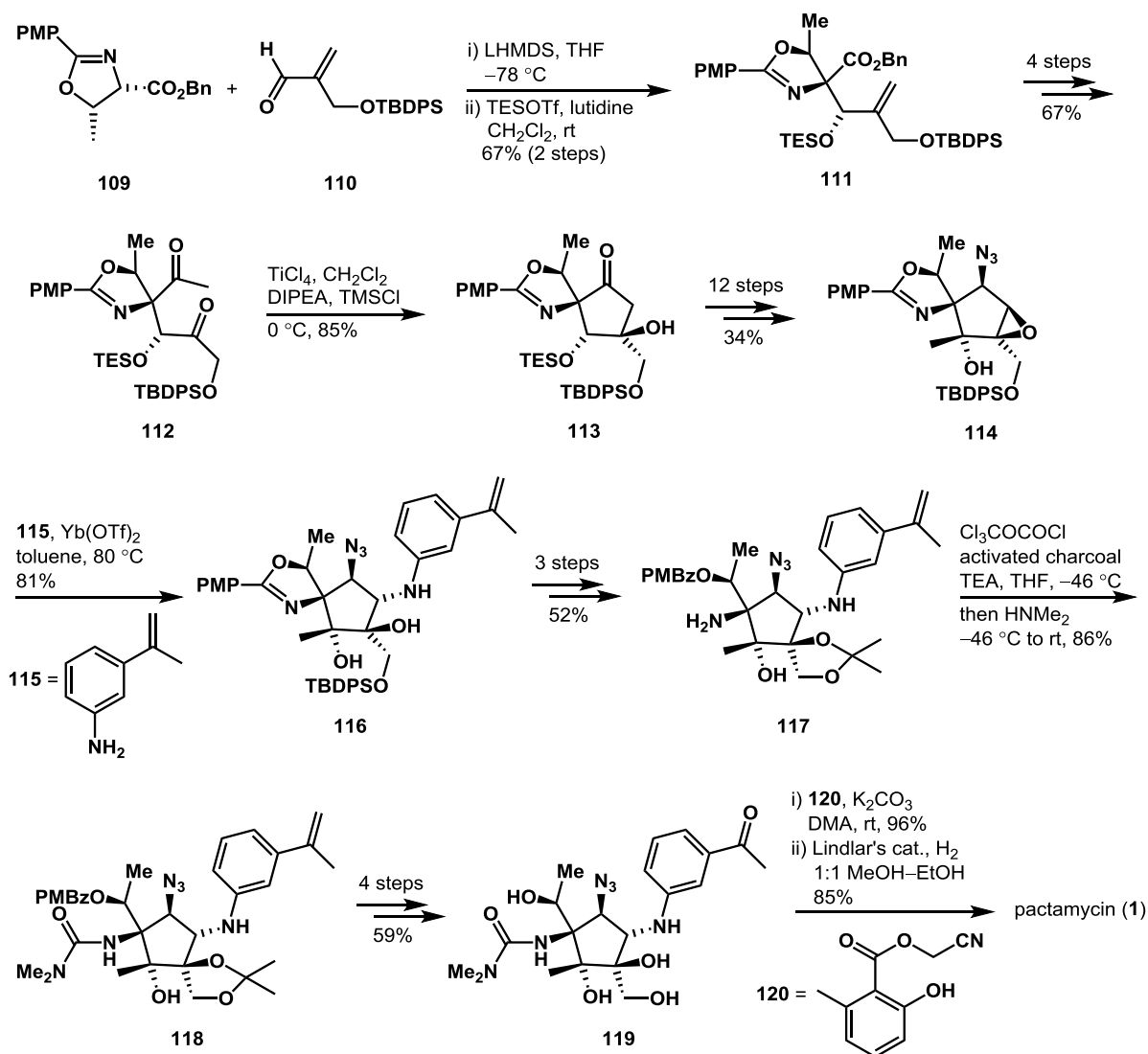
Trost らは近年、トリメチレンメタン(TMM)環化を鍵反応としてパクタマイシン類縁体のコア合成を行っている(Scheme 26)。すなわち、TMM ドナーとなるアルケン **105** 及びアクセプター **106** をそれぞれ調製した後、TMM 環化の条件検討により高い収率にて高エナンチオ及びジアステレオ選択的に望む環化体 **107** を得ている。その後、骨格制御の立体選択的な官能基導入により、パクタマイシン類縁体のコアとなるオキササルアミド **108** に誘導している。



Scheme 26 Trost らによるパクタマイシン類縁体のコア合成<sup>67</sup>

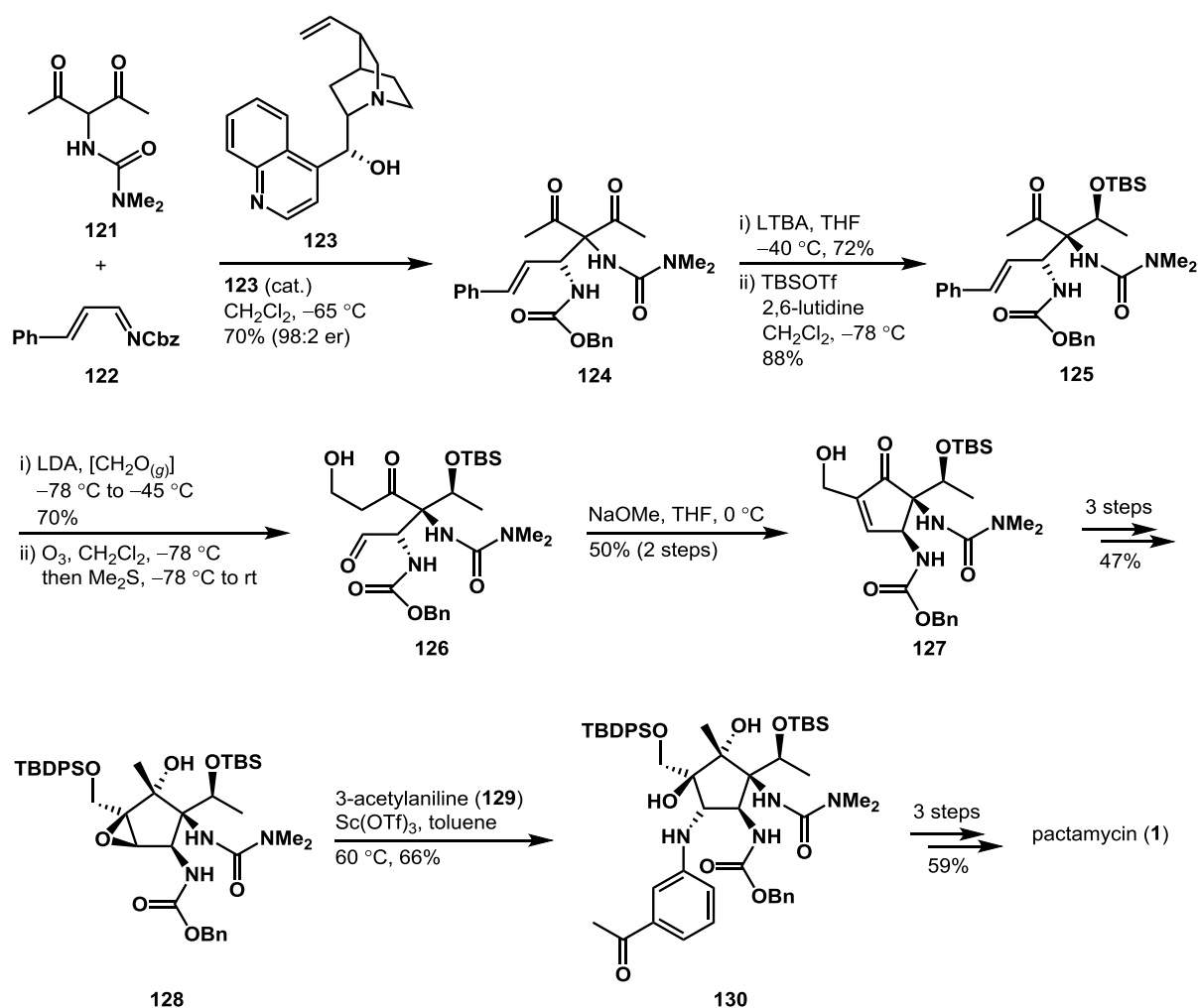
以上のように、長年に渡って多くのグループにより **1** 及びその類縁体のコア合成や鍵反応の開発が行われているが、Hanessian 及び Johnson グループのみが全合成に成功している。まず、Hanessian らの全合成について述べる。最初に、L-トレオニンから誘導したオキサゾリン **109** とアルデヒド **110** のカップリングに続く水酸基の保護を行い、アルケン **111** にした(Scheme 27)。この際に生じる水酸基の立体化学は、オキサゾリンのベンジルエステルの立体障害を利用することにより目的のものが単一で得られた。続いて、数工程にてジケトン **112** に導き、向山タイプ分子内アルドール縮合によりシクロペンタン **113** を得た。次に数工程の立体選択

的な官能基の導入を行い、エポキシド **114** を得た後、イッテルビウム触媒条件下でアニリン誘導体 **115** を作用させ、八置換シクロペンタンコアを有する **116** を合成している。その後、3工程にて誘導したアミン **117** にジホスゲン及びジメチルアミンを用いたカルバモイル化を行うことでウレア **118** を得た。最後にオレフィンの酸化的開裂及び保護基の脱保護で導いたテトラオール **119** にシアノメチルエステル **120** を利用した 6-メチルサリチル酸の導入及びアジドの還元により、**1** の初の全合成に成功している。



Scheme 27 Hanessian らによるパクタマイシン(**1**)の初の全合成<sup>68</sup>

続いて、Johnson らの全合成について述べる(Scheme 28)。彼らは、Schaus<sup>70</sup>らの研究内容を基に  $\alpha$ -ウレイドジケトン **121** とイミン **122** の不斉リガンド **123** を用いた Mannich 反応による含窒素不斉四置換炭素の構築を行い、カップリング体 **124** を得た。その後、還元による非対称化に続く TBS 基を用いた保護により、シリルエーテル **125** に導いた。次に 2 工程にて誘導したアルデヒド **126** に対し、塩基性条件下にて分子内アルドールを行い、シクロペンテン **127** を得た。続いて、立体選択的なメチル基の導入及びエポキシ化等で得た **128** に 3-アセチルアニリン(**129**)を作用させることで望む立体化学を有する八置換シクロペンタンを構築し、コア **130** を得た。最後に、順次的な保護基の脱保護及び Hanessian らによるアシル化を含む数工程にて **1** の全合成をわずか計 15 工程にて達成している。



Scheme 28 Johnson らによる **1** の全合成<sup>69</sup>



### 第三項 パクタマイシン類縁体の構造

パクタマイシン(**1**)は、1961年に Upjohn chemical company の Argoudelis らにより放線菌 *Streptomyces pactum* var. *pactum* の培養液より単離されて以来、種々の類縁体が報告されており、年ごとにまとめた表を Table 4 に示す。

Year	Microbial Strain	Isolated Natural Products
1961	<i>Streptomyces pactum</i> var. <i>pactum</i>	pactamycin ( <b>1</b> )
1962	<i>Streptomyces pactum</i> var. <i>pactum</i>	pactamycin ( <b>1</b> )
1964	<i>Streptomyces</i> SE-801	7-deoxypactamycin (cranomycin, <b>131</b> )
1980	<i>Streptomyces pactum</i>	7-deoxypactamycin ( <b>131</b> ), 8''-hydroxypactamycin ( <b>132</b> ), 8''-hydroxy-7-deoxypactamycin ( <b>133</b> ), 8''-hydroxypactamycate ( <b>134</b> ), pactalactam ( <b>2</b> ), 7-deoxypactalactam ( <b>135</b> ),
1986	<i>Streptomyces</i> sp. SIPI-A3-0121	7-deoxypactamycin ( <b>131</b> ), 8''-hydroxypactamycin ( <b>132</b> ),
	<i>Streptomyces</i> sp. WP-4371	7-deoxypactamycin ( <b>131</b> ), 8''-hydroxypactamycin ( <b>132</b> ), 8''-hydroxypactamycate ( <b>134</b> )
2012	<i>Streptomyces</i> sp. a-WM-JG-16.2	de-6-MSA-7-deoxypactamycin (jogyamycin, <b>136</b> )

**Table 4** パクタマイシン(**1**)及びその類縁体の単離

Table 4 に示したように 1961 年から 2012 年までに、合成誘導体や生合成による化合物を除くと、天然から単離されたパクタマイシンの類縁体は計 7 つ報告されており、C7 位または C8'' 位における水酸基の有無、ウレアの形(鎖状及び環状)及び 6-メチルサリチル酸の有無により区分される(Figure 13)。1964 年、明治製菓の原らは *Streptomyces* SE-801 よりクラノマイシンとも呼ばれる 7-デオキシパクタマイシン(7-deoxypactamycin、**131**)を単離し、初めて **1** の類縁体について報告した<sup>71</sup>。1980 年には Rinehart<sup>72</sup> らは **131** を含む六つの類縁体(8''-ヒドロキシパクタマイシン(8''-hydroxypactamycin、**132**)、8''-ヒドロキシ-7-デオキシパクタマイシン(8''-hydroxy-7-deoxypactamycin、**133**)、8''-ヒドロキシパクタマケート(8''-hydroxypactamycate、**134**)、

パクタラクタム (pactalactam、**2**)及び7-デオキシパクタラクタム(7-deoxypactalactam、**135**)を報告し、さらに C7 位でのエピマーを含むいくつかの類縁体が存在することを示唆したものの、それ以上の構造決定までは至らなかった。また、これらの類縁体は菌類からのマイナー成分として極微量しか単離されず、詳細な分光学的なデータや物性などは報告されなかった。しかし、1986 年に梅沢<sup>73</sup> 及び French<sup>74</sup> らはそれぞれ *Streptomyces* sp. SIPI-A3-0121 及び *Streptomyces* sp. WP-4371 の培養液より **131** 及び **132** を共通で単離している。また、French らは **134** の存在も確認している。これを基に類縁体による生物活性の探索は活発になった。近年、大村<sup>73</sup> らはサリチル酸部位のないジョギアマイシン(jogyamycin、**136**)を単離し、その生物活性研究を行った。しかし、残念ながら Rinehart により報告されたパクタラクタム(**2**)及び7-デオキシパクタラクタム(**135**)は、それ以来単離されることなく未だ詳細な分光学的なデータや物性などに関する情報は無い状況である。

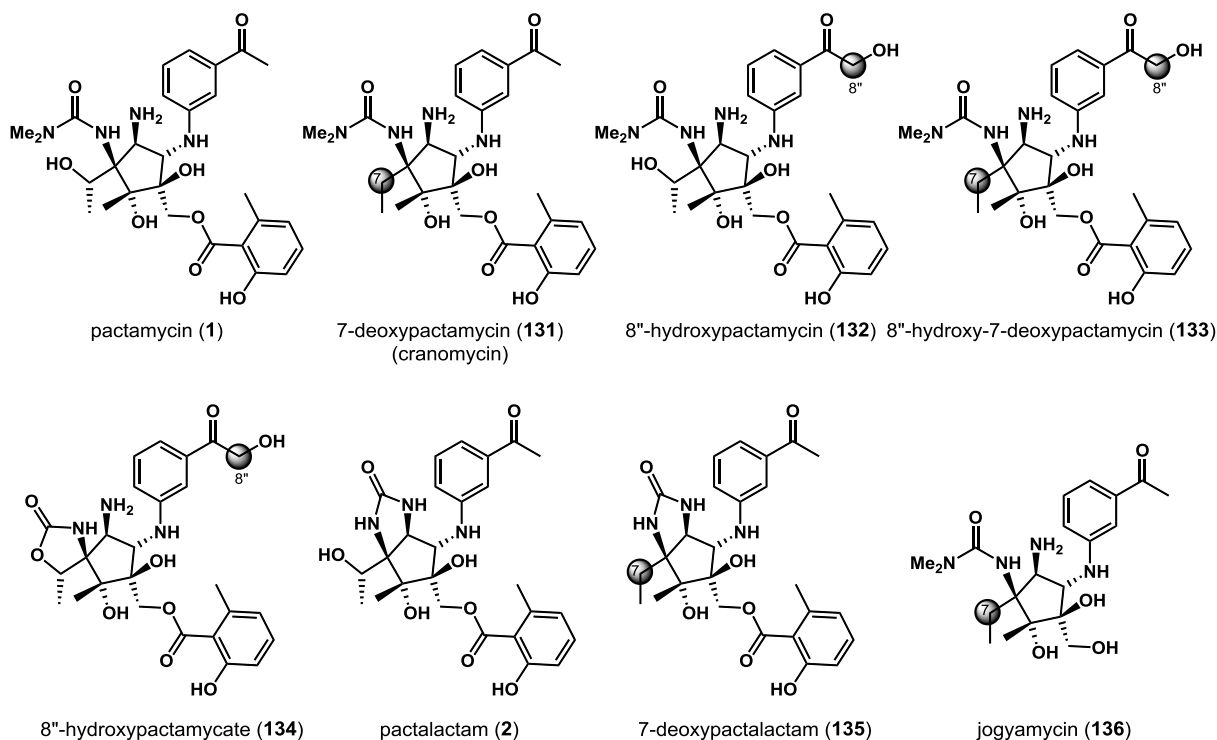


Figure 13 1 及びその類縁体の構造

#### 第四項 パクタマイシン類縁体の生物活性

パクタマイシン(**1**)は、グラム陽性菌及び陰性菌に対し幅広い抗菌活性を示すことが知られており、梅沢<sup>71</sup>らは**1**と**131**及び**132**の比較をTable 4のように行った。二つの類縁体は、ほとんどの項目において同等あるいはより低い値を示しており、**1**と同様に抗菌薬のリード化合物として注目されている。さらに、**131**及び**132**のマウス白血病 L1210 細胞に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.027 及び 0.026 µg/mL であると報告している。

Test organisms	Pactamycin ( <b>1</b> )	7-Deoxy pactamycin ( <b>131</b> )	8''-Hydroxy pactamycin ( <b>132</b> )
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.1	0.2	0.2
<i>S. aureus</i> Smith	0.39	0.39	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.1	0.1	0.025
<i>Bacillus anthracis</i>	50	50	25
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.39	0.2	0.1
<i>B. subtilis</i> NRRL B-X8	0.1	0.2	0.1
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	1.56	1.56	1.56
<i>E. coli</i> K-12	25	12.5	25
<i>E. coli</i> K-12 ML 1629	25	12.5	25
<i>Shigella dysenteriae</i> JS 11910	1.56	1.56	0.78
<i>S. flexneri</i> 4b JS 11811	6.25	6.25	12.5
<i>S. sonnei</i> JS 11746	12.5	6.25	12.5
<i>Sahnonella typhi</i> T-63	50	12.5	50
<i>S. enteritidis</i> 1891	3.12	1.56	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX 19	12.5	6.25	12.5
<i>Serratia marcescens</i>	25	25	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.78	0.2	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	12.5	6.25	6.25
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607	>100	50	6.25

Table 5 1、131及び132の抗菌活性(MIC in µg/mL)

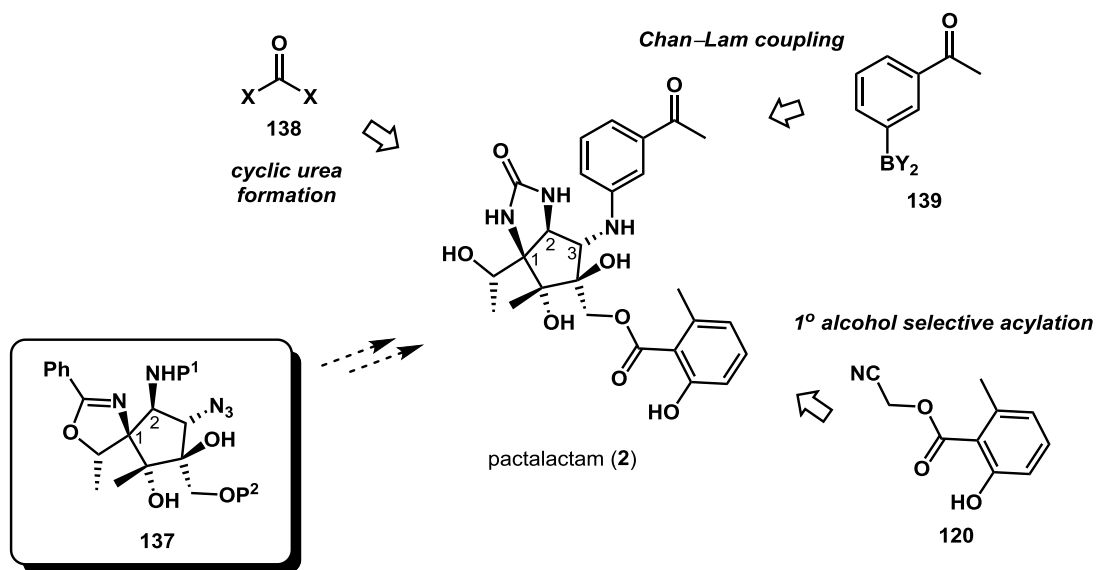
第二章、第一節の第一項で述べたように **1** は抗マラリア活性を有していることが知られており、大村<sup>75</sup>らは **131** 及び **136** を用いた抗マラリア活性試験を行った。その結果、マラリア病原体 *Plasmodium falciparum* の K-1 株において、**131** は IC<sub>50</sub> 0.4 nM を **136** は 1.5 nM を示し、14.2 nM であった **1** よりそれぞれ 35.5 倍及び 9.5 倍という高い活性を示した。しかし、**131** 及び **136** は MRC-5 において、それぞれ 29.5 及び 5.6 nM という非常に強い細胞毒性を有していることから、それ以降の研究には用いられなかった。

このように **1** 及びその類縁体は、タンパク合成阻害活性に起因する抗菌活性や抗マラリア活性など幅広い生物活性を有しており、医薬品リード化合物として長い間注目されてきた。しかし、正常細胞に対する強い毒性のため、臨床開発は中断されており、毒性の軽減や薬効の向上を目的としたアナログの開発が切望されている。そこで著者は、**1** と同様に八置換シクロペンタン骨格を持つ類縁体であり、鎖状ウレアではなく環状ウレア骨格を有するパクタラクタム(**2**)に注目することにした。26 ページの Figure 11 で示されているように、**1** は生体内で多くの水素結合を形成する。医薬化学的な観点より骨格を維持しながら、その水素結合を調節して変化する生物活性を検討すれば、構造活性相関関係(SAR)研究において非常に有意義となる。さらに、未だ存在しない **2** の分光学的なデータ及び物性を確保できれば、天然物研究分野の発展に大きく貢献できると考え、本研究を行うことにした。

## 第二節 パクタラクタムの合成計画

### 第一項 合成戦略

パクタラクタム(2)は、その母骨格となる六つの連続した炭素骨格において望む立体化学を有する 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格 **137** を中心に C1 位及び C2 位の *syn* ビシナルジアミンを結ぶことで環状ウレアを形成するカルボニル基、*m*-アセチルフェニル基及び 6-メチルサリチル基(6-メチル-2-ヒドロキシベンゾイル基)が結合した構造を持っている。これらの官能基は、全合成の最終段階で **137** よりオキサゾリンの開環に続くカルボニル化剤 **138** を用いた環状ウレアの形成及び C3 位のアジド還元後のアミンに対する有機ホウ素試薬 **139** を用いた Chan-Lam カップリングを行うことにした。最後に Hanessian らによる既知の手法にてシアノメチルエステル **120**<sup>68</sup>を用いたアシル化を行うことで全合成が達成できると考えた。これにより、まず 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格を持つコア **137** の合成を目指すことにし、その逆合成解析は次の項にて詳しく述べる。



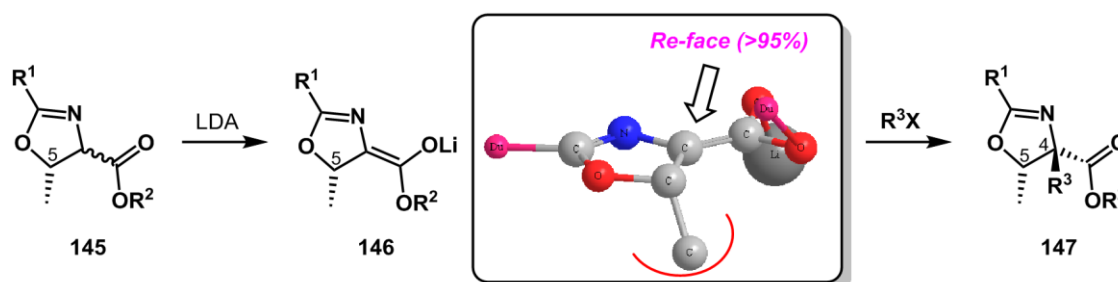
Scheme 29 パクタラクタム(2)の合成戦略



### 第三節 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築

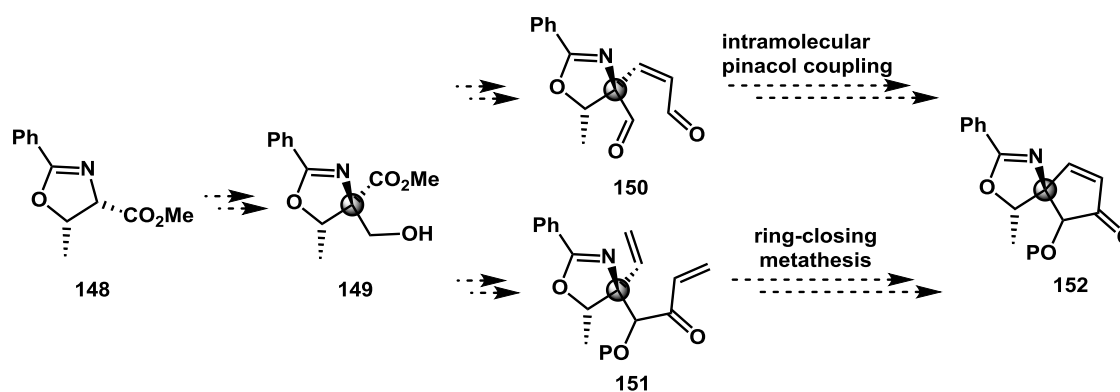
#### 第一項 オキサゾリンを用いる含窒素不斉四置換炭素の構築

オキサゾリン骨格を用いる含窒素不斉四置換炭素の構築法は、1987年、Seebach<sup>76</sup>らにより初めて報告され、多くの有機化合物の合成に広く用いられてきた。彼らの報告によると下の Scheme 31 で示したようにオキサゾリン **145** に対し、LDA を作用させるとエノラート **146** が生成し、このエノラートはオキサゾリンの C5 位におけるメチル基と反対の Re 面より 95%以上の選択性でアルキル化が進行し、付加体 **147** が優先的に生成すると述べている。



Scheme 31 オキサゾリンエノラート **146** の Re 面選択的なアルキル化反応

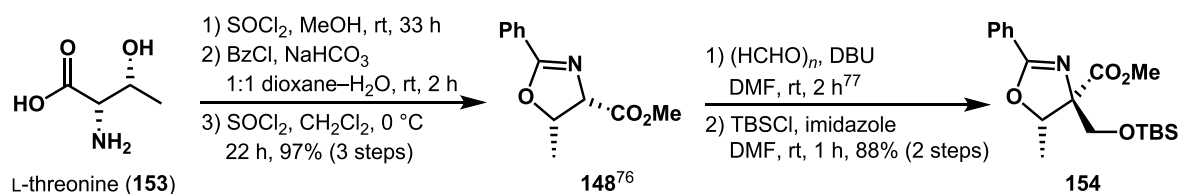
著者は、この方法を用いてパクタラクタムの中心にある 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格上の含窒素不斉四置換炭素の構築を行おうと考えた(Scheme 32)。すなわち、L-トレオニンより誘導できるオキサゾリン **148** を用い、パラホルムアルデヒドを用いたアルドール反応



Scheme 32 オキサゾリン **148** を用いた **152** の含窒素不斉四置換炭素の構築

でアルコール **149** とし、望む立体化学を有する含窒素不斉四置換炭素の構築を行う。その後、増炭反応を含む数工程にて分子内ピナコールカップリング中間体 **150** または閉環メタセシス中間体 **151** の合成を目指すことにした。得られる **150** または **151** よりシクロペンテノール **152** に導く計画を立てた。まず、光学活性なオキサゾリンを用いるカップリングによる含窒素不斉四置換炭素の構築の詳細について述べる。

出発物質である L-スレオニン(**153**)に対し、既知の 3 工程にてオキサゾリン骨格の構築を行い、高い収率でオキサゾリン **148** を合成した(Scheme 33)。続いて、Wong<sup>77</sup>らによる報告通りに **148** に対し、パラホルムアルデヒドと DBU を室温で作用させ、あるドールを行ったところ、反応は速やかに進行し、粗生成物のまま生じた水酸基を TBS 基で保護することでシリルエーテル **154** を 2 工程収率 88%で得ることができた。



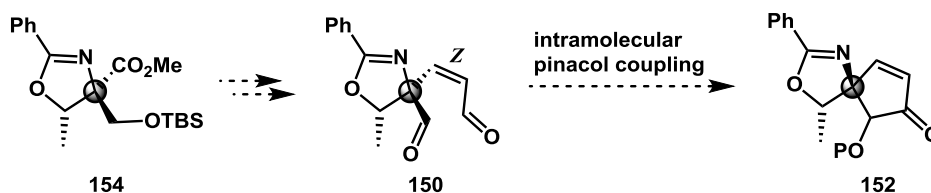
Scheme 33 シリルエーテル **154** の合成<sup>76,77</sup>

このようにオキサゾリン **148** を用い、望む立体化学を有する含窒素不斉四置換炭素の構築を行い、シリルエーテル **154** の合成に成功したので、次に前項で述べたコアの合成を目指すことにした。先に、分子内ピナコールカップリングによる 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の合成研究について述べる。



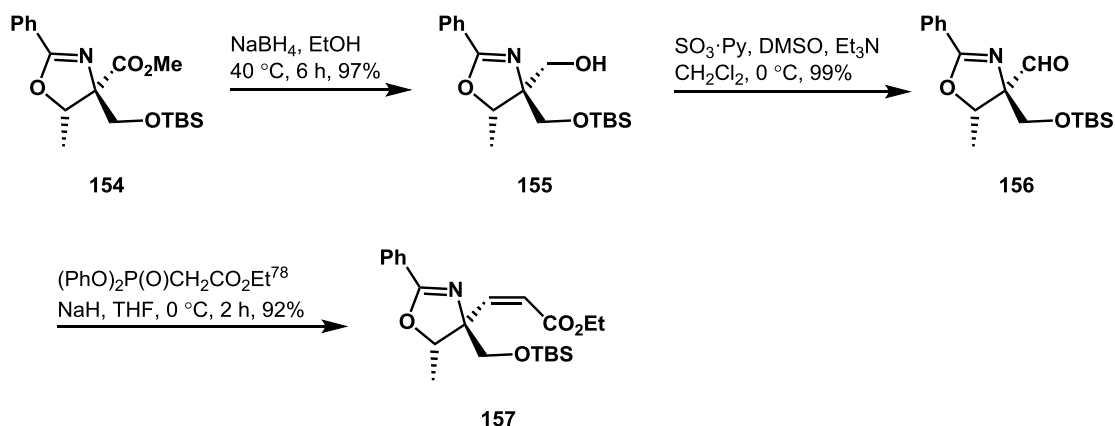
## 第二項 分子内ピナコールカップリング

著者は、パクタラクタム(2)の合成のための鍵反応として分子内ピナコールカップリングを試みることにした(Scheme 34)。すなわち、**150**のように Z 体のオレフィンを持つジアルデヒドを合成した後、マグネシウムやサマリウム系の試薬を用いた分子内カップリングを目指すことにした。



**Scheme 34** 分子内ピナコールカップリングによる 5 員環の構築計画

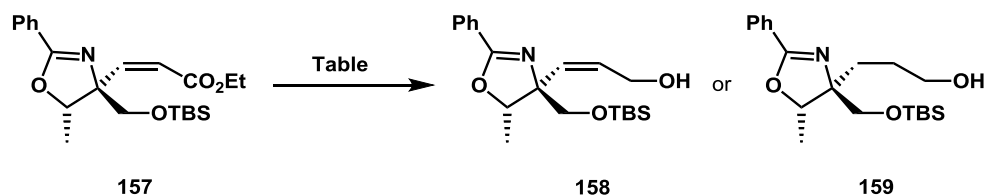
得られたシリルエーテル **154** をエタノール溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより目的とするアルコール **155** を収率 97% で得、 $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  (三酸化硫黄ピリジン錯体) 試薬を用いた Parikh–Doering 酸化でアルデヒド **156** とした(Scheme 35)。アルデヒド **156** に対し、安藤試薬である  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ <sup>78</sup> を調製し、Z-選択的改良型 Horner–Wadsworth–Emmons 反応を行ったところ、収率 92% で  $\alpha,\beta$ -不飽和エチルエステル **157** が得られた。



**Scheme 35** Z 体のオレフィンを持つ  $\alpha,\beta$ -不飽和エチルエステル **157** の合成<sup>78</sup>

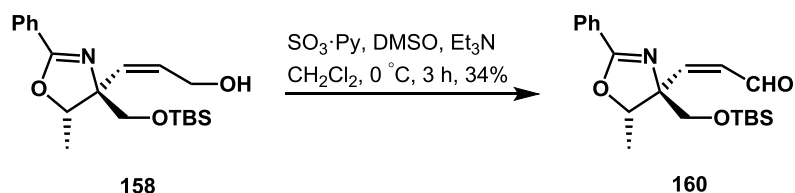
続いて、まず(Z)- $\alpha,\beta$ -不飽和エチルエステル **157** の 1,2-還元を試みることにした(Table 6)。最初にジクロロメタン溶媒中、DIBAL-H(水素化ジイソブチルアルミニウム)を 2.0 当量用いたところ、TLC 上で多点化が見られた(entry 1)。次に溶媒をヘキサンとし、DIBAL-H を 2.0 当量を用いて反応を試みるとアリルアルコール **158** が 46%の収率で得られたので、さらに DIBAL-H を増やし 3.0 当量を用いると 61%に収率が向上した。しかし、これ以上 DIBAL-H の当量を増やすと収率は低下し、ヘキサン溶媒中、DIBAL-H 3.0 当量を最適条件とした(entries 2-4)。最後に  $\text{LiAlH}_4$ (水素化アルミニウムリチウム)を用いて還元を試みたが、1,2-及び 1,4-還元がともに進行することで生成したと思われるアルコール **159** が得られる結果だった(entry 5)。

**Table 6**  $\alpha,\beta$ -不飽和エチルエステル **157** の 1,2-還元



Entry	Reagents (equiv)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Comments
1	DIBAL-H (2.0)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78	1	multi spots
2	DIBAL-H (2.0)	hexane	-78	1	<b>158</b> : 46%
3	DIBAL-H (3.0)	hexane	-78	1	<b>158</b> : 61%
4	DIBAL-H (4.0)	hexane	-78	1	<b>158</b> : 44%
5	$\text{LiAlH}_4$ (1.5)	THF	-78	1	<b>159</b> : 61%

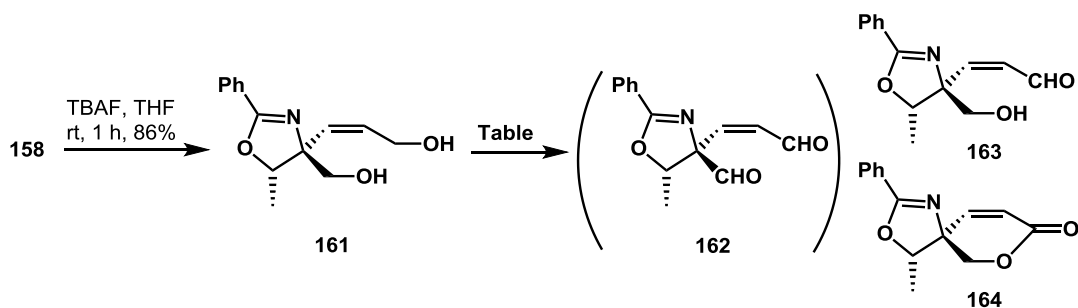
次に TBS 基を除去して、ジアルデヒドへと酸化する前に、酸化条件下において望まない(Z)-オレフィンの異性化が起こるかどうかを検討することにした(Scheme 36)。アリルアルコール **158** を、Parikh-Doering 酸化及び Dess-Martin 酸化条件に付し、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド **160** の  $^1\text{H NMR}$  スペクトル解析を行い、オレフィン異性化の有無を確認した。その結果、酸化条件にて基質の分解が見られ、低収率ではあるものの、望む Z 体のオレフィンを持つ  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド **160** が得られ、オレフィンの異性化は観測されなかった。さらに **160** は、長い反応時間及び長期間保存にもオレフィンの異性化は起こらず安定であることを確認した。



**Scheme 36** アリルアルコール **158** の酸化

続いて、分子内ピナコールカップリング基質となるジアルデヒド **162** の合成を行うことにした。アリルアルコール **158** の TBS 基を除去することで得たジオール **161** に対し、以下のよ  
うな条件で酸化を試みた。検討の結果を Table 7 に示す。

**Table 7** ジオール **161** の酸化

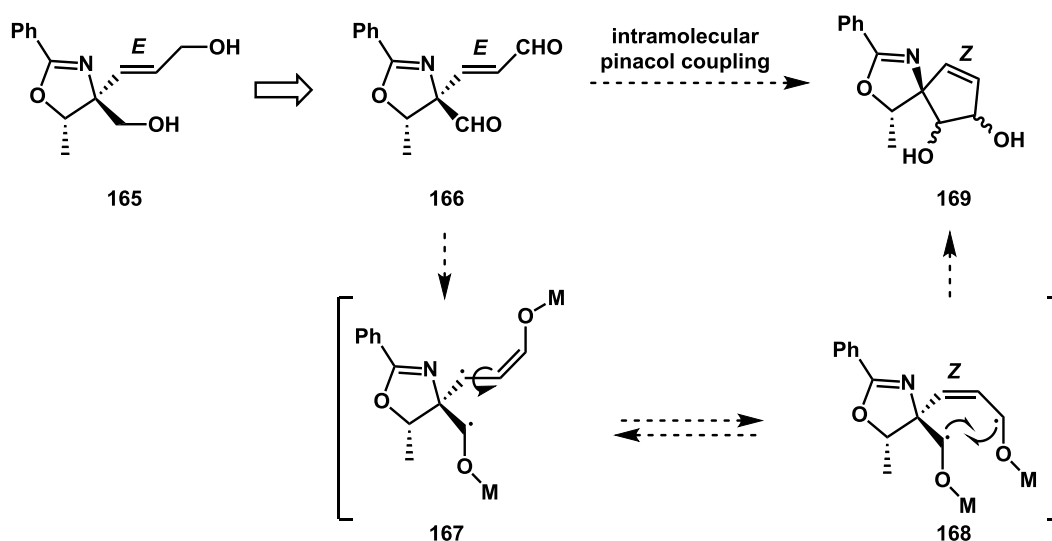


Entry	Conditions	Temp (°C)	Time (h)	Comments
1	$\text{SO}_3 \cdot \text{Py}, \text{Et}_3\text{N}, \text{DMSO}$	0	1	multi spots
2	TPAP, NMO, MS 4A, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	1	mixture of <b>161</b> and <b>163</b>
3	PCC, NaOAc, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	1	<b>163</b> as main product
4	$(\text{COCl})_2, \text{DMSO}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ then $\text{Et}_3\text{N}$	-78	1	mixture of <b>161</b> and <b>164</b>

まず、 $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  を用いた酸化条件においては、徐々に TLC 上で多点化が見られ、ジアルデヒド **162** は得られなかった(entry 1)。続いて、TPAP と再酸化剤として NMO を作用させると、原料とアリル位の水酸基のみが酸化されたアルデヒド **163** が少量得られ、PCC を用いると **163** が主生成物として得られる結果となった(entries 2-3)。最後に低温での Swern 酸化を行ったが、 $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドに遊離の水酸基の巻き込みが起こることでラクトン **164** が原料と混合物として得られた(entry 4)。これは、ネオペンチル位の水酸基とアリルアルコールの反応性の差により、アリルアルコールのみが酸化され、生成したアルデヒドに第 1 級水酸基の巻き込

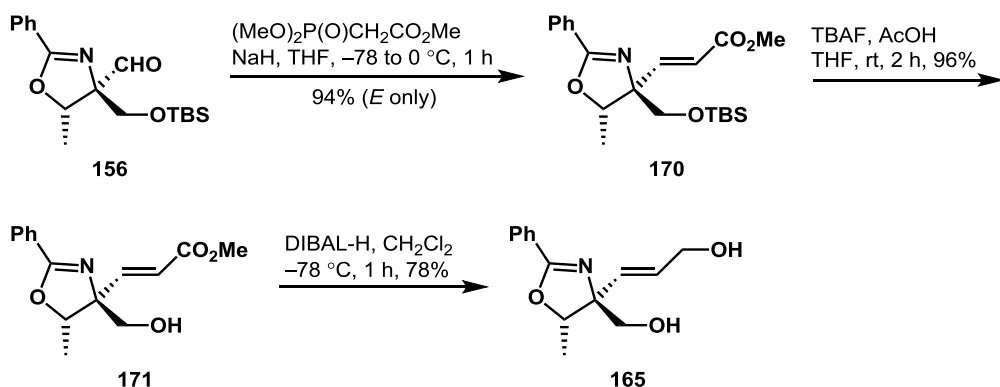
みにより、ラクトンが生成することで望む化合物であるジアルデヒド **162** を得ることは困難であると考えた。

そこで、著者は次のような合成計画をたてた(Scheme 37)。すなわち、*Z*体ではなく、*E*体のオレフィンを持つジオール **165** を合成し、一挙に酸化することによりラクトンの生成が抑制できると考えた。得られるジアルデヒド **166** は、ラジカル環化条件において **167** 及び **168** を経由することでオレフィンの異性化を伴う分子内ピナコールカップリングが進行し、望む環化体 **169** を得ることができると考えた。



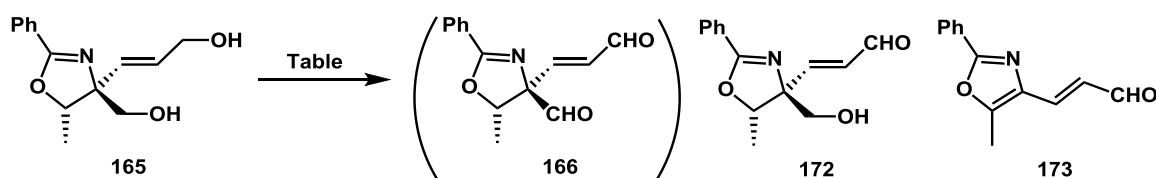
**Scheme 37** オレフィンの異性化を伴うジアルデヒド **166** のピナコールカップリング

新しい分子内ピナコールカップリング前駆体であるジアルデヒド **166** は、前経路の合成中間体アルデヒド **156** から合成することにした(Scheme 38)。まず、アルデヒド **156** に対し、Horner–Wadsworth–Emmons 反応を行うことにより *E*体のオレフィンを持つ  $\alpha,\beta$ -不飽和メチルエステル **170** を得た。次に前回と同様にエステルの 1,2-還元を行ったが、溶媒に対する溶解性が低い化合物が生成し、精製が非常に困難であったため、先に TBS 基の除去を行うことにした。TBAF のみを用いて TBS 基の除去を行うと 78%の収率でアルコール **171** が得られ、酢酸を添加し、穏やかな条件にすると収率は向上し 96%で **171** を得ることができた。続いて、次に DIBAL-H を用いた 1,2-還元を行うことでジオール **165** に導くことができ、次にジアルデヒド **166** を得るための酸化反応の検討を行った(Table 8)。



Scheme 38 *E* 体のオレフィンを持つジオール **165** の合成

Table 8 ジオール **165** の酸化

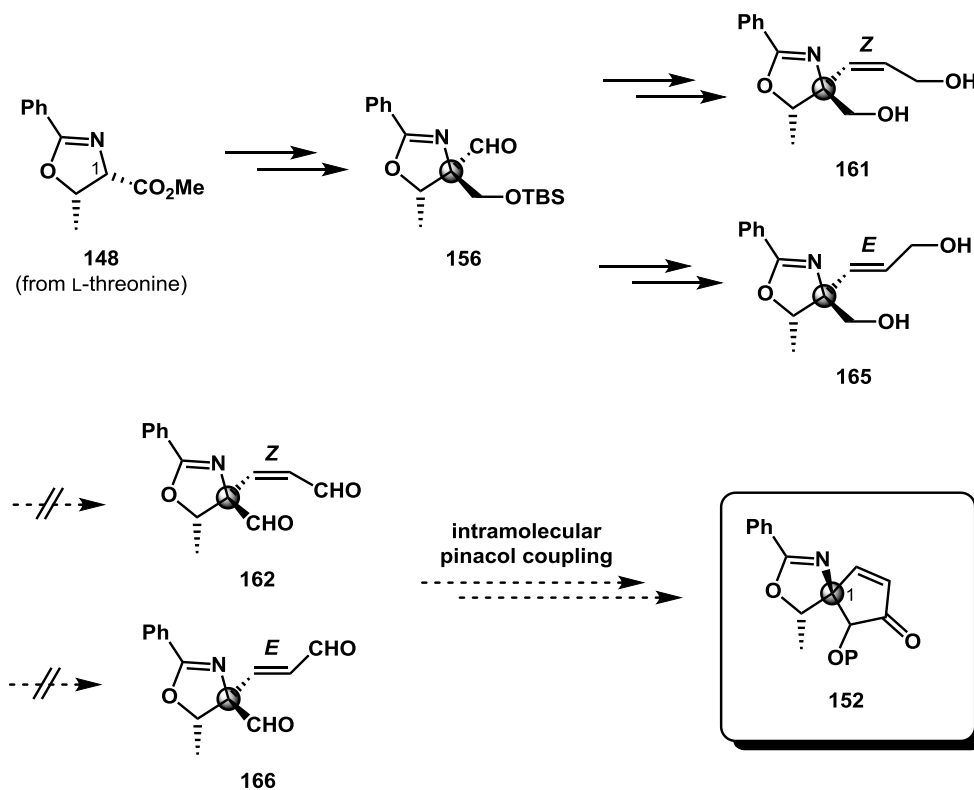


Entry	Conditions	Temp (°C)	Time (h)	Comments
1	(COCl) <sub>2</sub> , DMSO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> then Et <sub>3</sub> N	-78	12	<b>172</b> as main product
2	TPAP, NMO, MS 4A, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	3	mixture of <b>165</b> and <b>172</b>
3	PDC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3	mixture of <b>172</b> and <b>173</b>
4	PCC, NaOAc, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	1	mixture of <b>172</b> and <b>173</b>
5	IBX, DMSO	0	1	<b>172</b> as main product
6	IBX, DMSO	rt	12	<b>173</b> as main product
7	DMP, NaHCO <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	1	<b>166</b> as main product*

\*再現性が低く精製の際にアルデヒドのピークが消失

様々な反応条件にて検討を行ったところ、ほとんどの条件にてアリル位の水酸基のみが酸化された **172** が得られ、さらに **173** のように、脱ホルミル化により、オキサゾールになってしまったものが主生成物として得られる結果となった(entries 1-6)。しかし、Dess-Martin 酸化において粗生成物の NMR スペクトルでシングレット ( $\delta_{\text{H}}$  9.60 (1H, s)) とダブルレット ( $\delta_{\text{H}}$  9.69 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz)) のアルデヒドピークが 2 つ観測され、望むジアルデヒド **166** とと思われる生成物

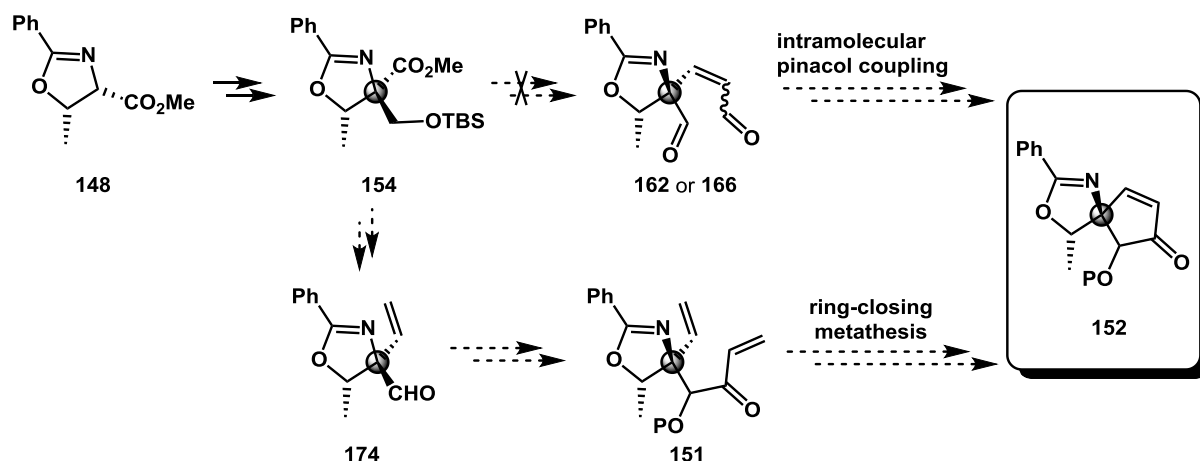
を確認した。しかし、再現性が低く非常に不安定であるため、単離することは困難であった (entry 7)。以上のように、分子内ピナコールカップリングによる 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築は困難であると考え、本経路は断念することにした。しかし、本経路においてオキサゾリン **148** とアルデヒド又はその等価体とのカップリングによるパクタラクタムの C1 位に該当する含窒素不斉四置換炭素の構築は有効であり、今後の経路において有用な知見として活用できると考えられる (Scheme 39)。



**Scheme 39** 分子内ピナコールカップリングによる 5 員環の構築のまとめ

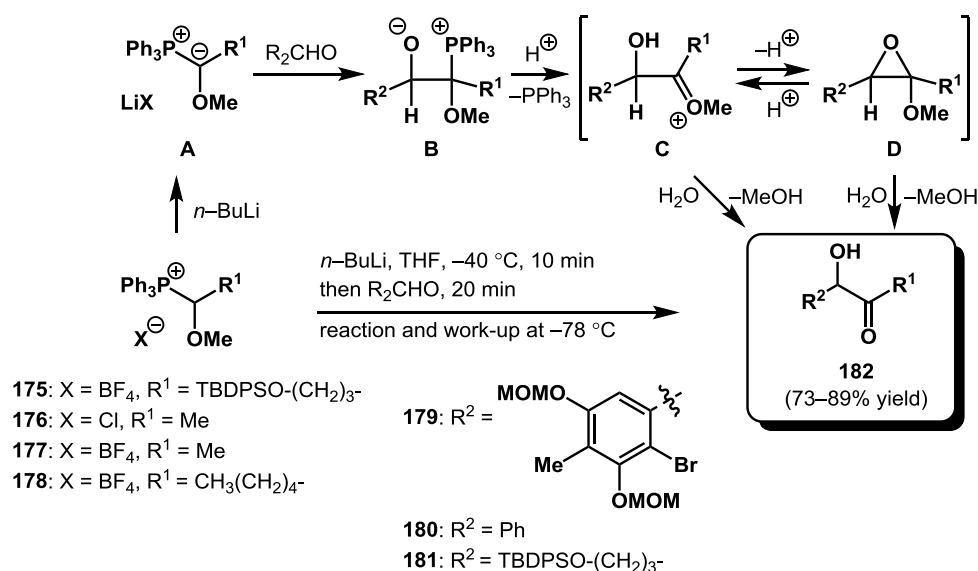
### 第三項 異常 Wittig 反応による $\alpha$ -ヒドロキシケトンの生成反応

第二項では、分子内ピナコールカップリングによるパクタラクタムの母核となる 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築を試みたが、分子内ピナコールカップリングの前駆体であるジアルデヒド **162** 及び **166** の合成に至らず、経路を断念することにした。そこで、本節の第一項で述べたように別の方法でのシクロペンタン骨格の構築を行うことにした。すなわち、オキサゾリン **148** より順次オレフィンを導入することにし、オレフィン **174** を経由しジオレフィン **151** を合成し、Grubbs 触媒を用いる閉環メタセシス(以下、RCM)により、シクロペンタン骨格の構築を行うことで **152** のように 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築を試みることにした(Scheme 40)。



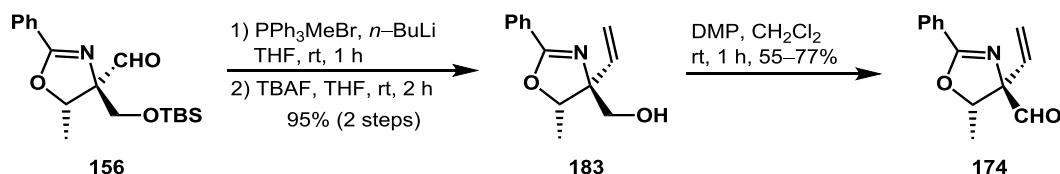
Scheme 40 RCM による 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築

まず、著者はアルデヒド **174** より RCM 基質であるジオレフィン **151** の効率的な合成ルートについて当研究室で開発された異常 Wittig 反応による  $\alpha$ -ヒドロキシケトン生成反応を応用することにした(Scheme 41)<sup>79</sup>。本反応は、(1-メトキシアルキル)トリフェニルホスホニウムイリド **175–178** 由来の **A** が芳香族及び脂肪族のアルデヒド **179–181** に対し、低温で付加反応を行い **B** を生成する。その後、ホスフィンの脱離により生成する中間体 **C** 及び **D** を低温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止することで、通常の Wittig 反応成績体より  $\alpha$ -ヒドロキシケトン **182** が優先して生成する反応で幅広い基質汎用性で芳香族及び脂肪族アルデヒドともに高選択性並びに良好な収率で得ることができる。本反応は、 $\alpha$ -ヒドロキシケトンを持つ **151** の合成において非常に効率的であると考え、パクタラクタム(**2**)の合成ための本経路に採用することにした。



**Scheme 41** 異常 Wittig 反応による  $\alpha$ -ヒドロキシケトンの調製及びその推定機構<sup>79</sup>

先に、本反応を試みるため、アルデヒド **174** の合成を行った(Scheme 42)。前項の分子内ピナコールカップリング経路において合成したアルデヒド **156** に対し、メチレン Wittig 反応を行うことでオレフィンを導入した後、粗生成物のまま TBAF を作用させ、アルコール **183** を 2 工程収率 95% で得た。続いて、遊離の水酸基に対し、Dess-Martin 酸化を行ったところ、目的とするアルデヒド **174** を得た。しかし、反応の再現性が低く化合物が不安定であったため、単離せずに粗生成物のまま、次の反応に用いることにした。

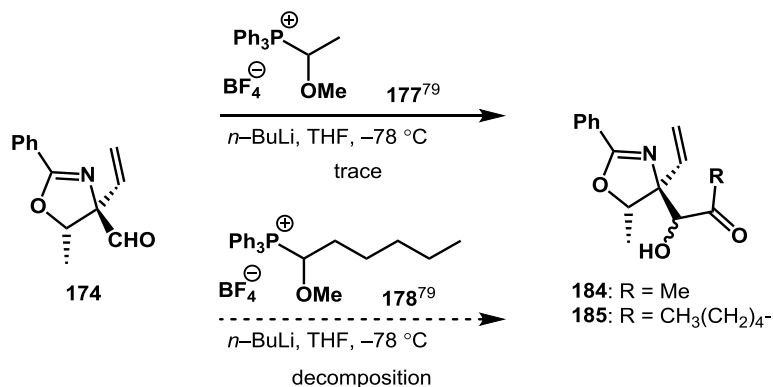


**Scheme 42** アルデヒド **174** の合成

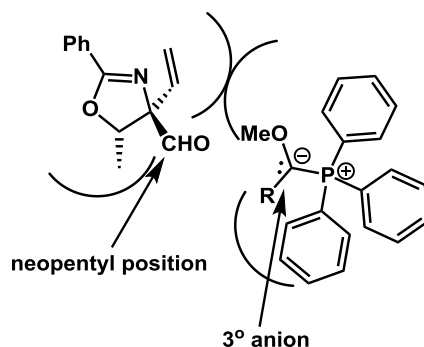
得られたアルデヒド **174** に対し、それぞれアセトアルデヒドジメチルアセタール及びヘキサナールジメチルアセタールから調製した Wittig 塩 **177**<sup>79</sup> 及び **178**<sup>79</sup> を用いる異常 Wittig 反応を試みた(Scheme 43)。その結果、Wittig 塩 **177** をアルデヒド **174** に作用させると TLC 上で新たな点が現れ、分子量を測定してみると **184** が確認されたが、反応途中でアルデヒド **174** と生成物ともに分解がみられ、 $\alpha$ -ヒドロキシケトン **184** を単離することは非常に困難であった。



また、Wittig 塩 **178** による異常 Wittig 反応では、反応は全く進行せず、アルデヒド **174** が徐々に分解し、**185** を得ることはできなかった。



**Scheme 43** アルデヒド **174** に対する異常 Wittig 反応の試み<sup>79</sup>

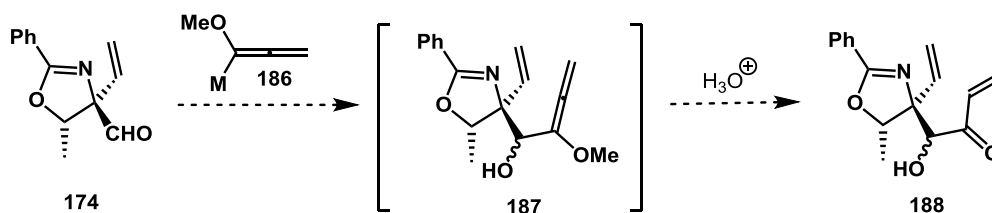


**Figure 15** アルデヒド **174** に対する異常 Wittig 反応の試み

これらの結果を以下のように考察した(Figure 15)。**174** のアルデヒドは立体障害の大きいネオペンチル位にあり、求核剤であるトリフェニルホスホニウムイリドは嵩高い 3 級アニオンであることから、いずれも非常に立体的に込み合っているのが原因で反応しなかったと考えている。さらに、系内は強い塩基性であるため、不安定なアルデヒド及び  $\alpha$ -ヒドロキシケトンが分解してしまったと考えた。これにより、アルデヒド **174** が不安定であること、さらに基質それぞれが立体的に込み合っていることから異常 Wittig 反応による  $\alpha$ -ヒドロキシケトン生成反応による本経路は断念することとし、新たな  $\alpha$ -ヒドロキシケトンの構築についての検討を行うことにした。次項で詳しく述べる。

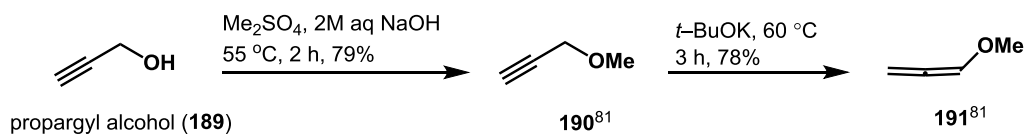
#### 第四項 $\alpha$ -メトキシアレンの付加反応

本項では、 $\alpha$ -メトキシアレン<sup>80</sup>の付加反応による RCM 前駆体となるジオレフィン **188** の合成ルートについての検討を紹介する(Scheme 44)。 $\alpha$ -メトキシアレンは強塩基によりアニオン化することができ、求核性が強くアルデヒドをはじめ、アミドも容易に反応することから様々な合成研究においてしばしば見られる化合物である。そこで著者は、アニオン化した  $\alpha$ -メトキシアレン **186** をアルデヒド **174** に作用させ、生じたアルコール **187** を酸加水分解することで RCM 基質となるジオレフィン **188** が得られると考えた。



Scheme 44 アニオン化した  $\alpha$ -メトキシアレン **186** を用いる  $\alpha$ -ヒドロキシケトンの合成

最初に Fall<sup>81</sup>らの合成方法に従い、 $\alpha$ -メトキシアレンの合成を以下のように行った(Scheme 45)。市販のプロパルギルアルコール(**189**)に水酸化ナトリウム水溶液中、硫酸ジメチルを作用させ、メチルエーテル **190** を得たのち、カリウム *t*-ブトキシドを用いる異性化により  $\alpha$ -メトキシアレン **191** を合成した。得られた **191** は沸点が低く揮発性が高いため、蒸留により精製した後、封管冷蔵保存した。

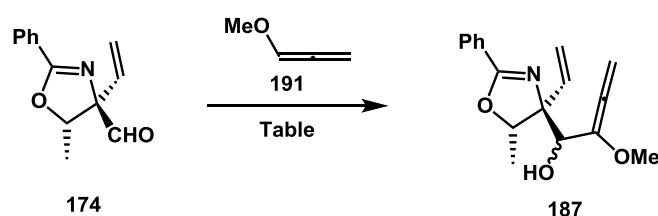


Scheme 45  $\alpha$ -メトキシアレン **130** の合成<sup>81</sup>

次にアルデヒド **174** に対し、アニオン化した  $\alpha$ -メトキシアレンの付加反応の検討を行った(Table 9)。最初に THF 溶媒中、 $\alpha$ -メトキシアレン **191** と塩基として *n*-BuLi を用いて反応を行ったところ、TLC で多点化が見られた(entry 1)。そこで、**191** 及び *n*-BuLi の当量を減らすな

ど試薬の当量を調節しながら検討を行ったが、同様の結果だった。そこで溶媒を Et<sub>2</sub>O とし、entry 1 と同様の条件で反応を行ったところ、粗生成物の NMR スペクトルで **187** が微量ながら存在することを観測した(entry 2)。しかし、アルデヒド **174** が多く残っていたことから、**191** 及び *n*-BuLi の当量を共に増やし、反応時間を 1 時間から 3 時間に延ばすと、付加体であるアルコール **187** が 30%の収率で得られた(entry 3)。さらに、収率の向上を目指し、反応温度を上げ、-78 °C から-45 °C としたが、収率の向上は見られなかった(entry 4)。このように  $\alpha$ -メトキシアレン **191** の付加体であるアルコール **187** は得られたが、非常に不安定であり、いずれの条件においても再現性が取れず、収率は安定しなかった。さらに、**187** は冷凍保存しても徐々に分解してしまうことが分かり、粗生成物のまま、素早く次の酸加水分解を行う必要があった。

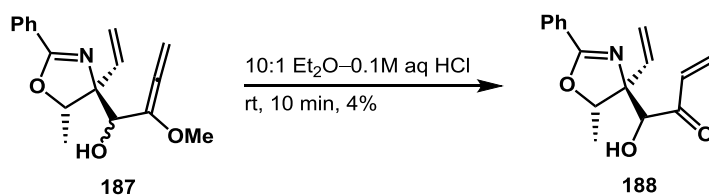
**Table 9** アルデヒド **174** に対するリチオ化した  $\alpha$ -メトキシアレンの付加



Entry	191 (equiv)	<i>n</i> -BuLi (equiv)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Comments
1	4.0	2.5	THF	-78	1	multi spots
2	4.0	2.5	Et <sub>2</sub> O	-78	1	<b>187</b> as main product
3	5.0	3.5	Et <sub>2</sub> O	-78	3	<b>187</b> : 30%
4	5.0	3.5	Et <sub>2</sub> O	-45	3	<b>187</b> : 30%

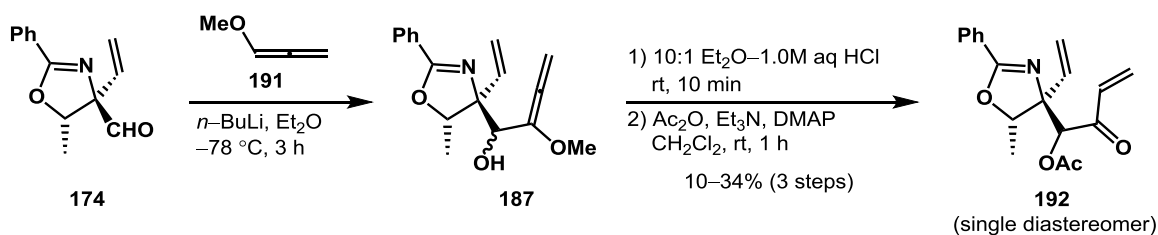
単離したアルコール **187** を用いて、酸加水分解の検討を試みたところ、弱い酸条件(10:1 Et<sub>2</sub>O-0.1M aq HCl)では、反応時間が長くなり不安定な **187** が分解してしまう結果がだった(Scheme 46)。次により強い条件 (5:1 Et<sub>2</sub>O-0.1M aq HCl) にすると、10 分後にジオレフィン **188** が観測されたが、次第に分解してしまうことが分かった。それに加え、酸による加水分解の過程でジアステレオマー混合物であった **187** の一方のみがジオレフィンになり、もう一方のジアステレオマーは系内で分解することを確認した。その立体化学については 5 員環を形成した後、確認することとした。ここまでの結果により、この反応では強い条件で短時間反応させることが重要であると考え、さらに塩酸の濃度を上げ、反応を行ったところ、ジオレフィン **188** を 4%ではあるが、単一物として単離することに成功した。しかし、単離したジオレ

フィン **188** は、アルコール **187** と同様に非常に不安定であり、冷凍保存でも短時間で分解することが確認された(Scheme 46)。



Scheme 46 アレン **187** の酸加水分解

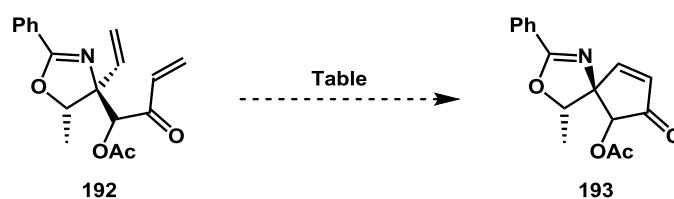
そこで、遊離の水酸基が不安定性に関わっているのではないかと考え、ジオレフィン **188** の遊離の水酸基をアセチル基で保護することにした。また、中間体となる **187** 及び **188** は共に不安定であるため、アルデヒド **174** よりこれらの一連の反応を単離精製せずに行ってみることを試みた。その結果、Scheme 47 に示した条件で反応を試みたところ、アセチル保護体 **192** を 3 工程、10–34%の収率で得ることに成功した。**192** は室温の長期間保存でも安定だった。



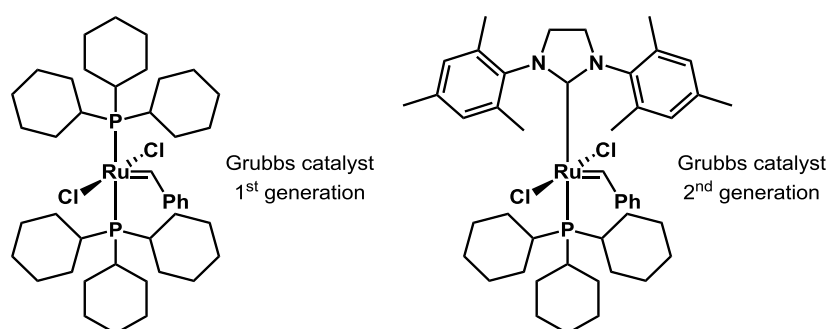
Scheme 47 アルデヒド **174** よりジオレフィン **192** の合成

続いて、得られたアセチル保護体のジオレフィン **192** の Grubbs 触媒<sup>82</sup>による RCM の検討を行った(Table 10)。最初に第 1 世代 Grubbs 触媒を用いて反応を試みたが、反応はまったく進行しなかった(entry 1)。次に、触媒を第 2 世代 Grubbs 触媒とし、同様に反応を行ったが、結果は変わらず、原料が回収されるのみだった(entry 2)。そこで、触媒量を 10 mol%から 20 mol%に増やしたところ、二量体と見られる構造不明物が得られた(entry 3)。構造不明物の各種スペクトルデータによる構造確定を試みたが、微量であったため構造の同定はできなかった。続いて、溶媒をトルエンとし、反応温度を上げて、RCM による環化体 **193** を得ることはできなかった(entry 4)。

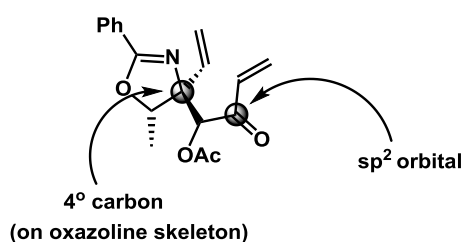
**Table 10** ジオレフィン **192** の RCM 反応



Entry	Catalyst (equiv)	Solvent	Temp (°C)	Comments
1	Grubbs 1 <sup>st</sup> (10 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	no reaction
2	Grubbs 2 <sup>nd</sup> (10 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	no reaction
3	Grubbs 2 <sup>nd</sup> (20 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	unidentified product
4	Grubbs 2 <sup>nd</sup> (20 mol%)	toluene	reflux	unidentified product

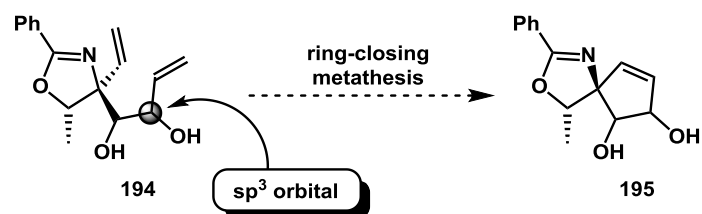


著者は、これらの結果を次のように考察した(Figure 16)。Grubbs 触媒により反応する 2 つのオレフィン、それぞれがオキサゾリン骨格上の四置換炭素および  $sp^2$  軌道を持つケトンに隣接していることにより自由度が低下し、互いに近づきにくい状態であると考えた。従って、ケトン還元し、外側のオレフィンの自由度を上げることにより反応が進行するのではないかと考え、Luche 還元や DIBAL-H を用いる  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの 1,2-還元を試みたが、基質が分解する結果であった。保護基の検討や詳細な条件検討を行うにはここまでの収率が低く十分な検討を行うための量の確保が厳しく、本経路は断念することにした。



**Figure 16** ジオレフィン **192** の構造

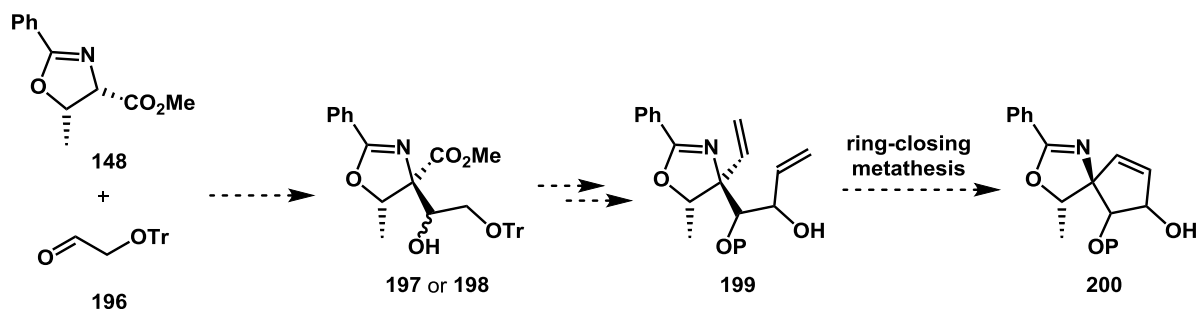
これらの結果より、RCMにおける反応点が近づけるようなオレフィンの自由度を持たせた基質が良いと考え、ケトン還元したような構造であるジオレフィン **194** を新たな方法で合成した後、RCMを試みることにした(Scheme 48)。その詳細な内容を次項で述べる。



Scheme 48 ジオレフィン **194** の RCM 反応

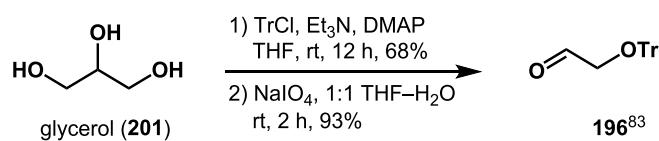
## 第五項 シクロペンテノールの構築

本項では、前項で示したジオレフィン **199** の合成を行った後、RCM による 5 員環を形成によるパクタラクタムの母骨格となる 1,3-オキサザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築の試みについて述べる(Scheme 49)。なお、ジオレフィン **199** は、オキサゾリン **148** と既知のアルデヒド **196** のカップリングにより得られる付加体 **197** 及び **198** より導くことができると考えた。



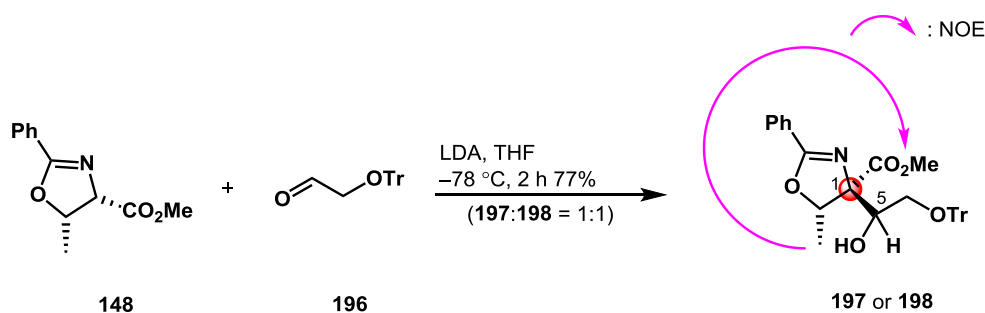
Scheme 49 ジオレフィン **199** の合成及び RCM 反応

まず、オキサゾリン **148** のカップリングパートナーである既知のアルデヒド **196** の合成を行った(Scheme 50)<sup>83</sup>。出発物質であるグリセロール(**201**)の三つの水酸基のうちの一つのみを Tr (トリフェニルメチル)基で保護することでジオールにした後、酸化的開裂を行い、アルデヒド **196** に導いた。



Scheme 50 アルデヒド **196** の合成<sup>83</sup>

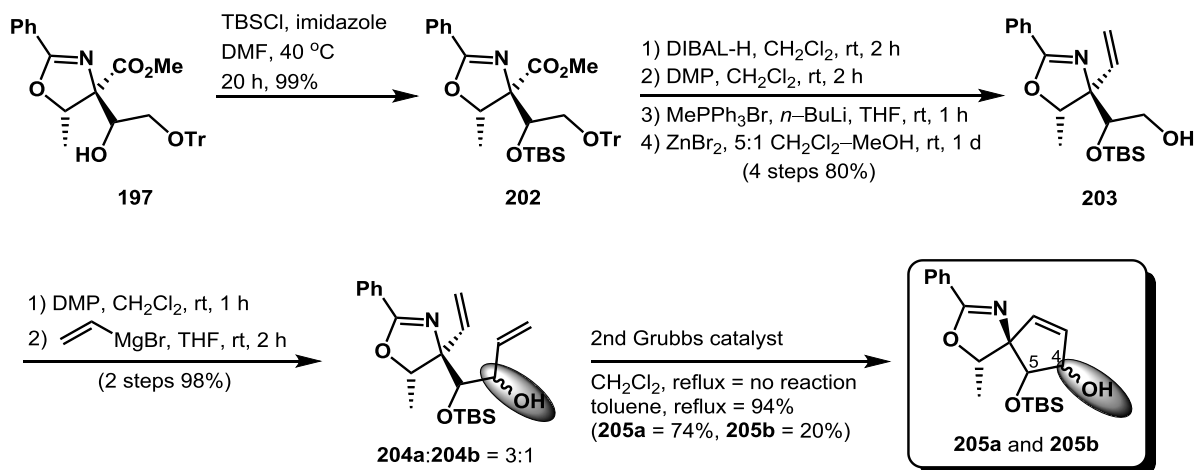
次にオキサゾリン **148** とアルデヒド **196** との LDA を用いたカップリングを行った結果、Scheme 51 に示すように付加体 **197** 及び **198** を収率 77%、パクタラクタムの C5 位におけるジアステレオマー比 1:1 で得た。この反応で生じた C5 位の立体化学は、今後の合成経路で消失するため、立体化学の確認は行っていない。生じた含窒素不斉四置換炭素の立体化学は、オキサゾリンのメチル基からメチルエステルへの NOE が観測されたことにより確認した。



**Scheme 51** オキサゾリン **148** とアルデヒド **196** のカップリング

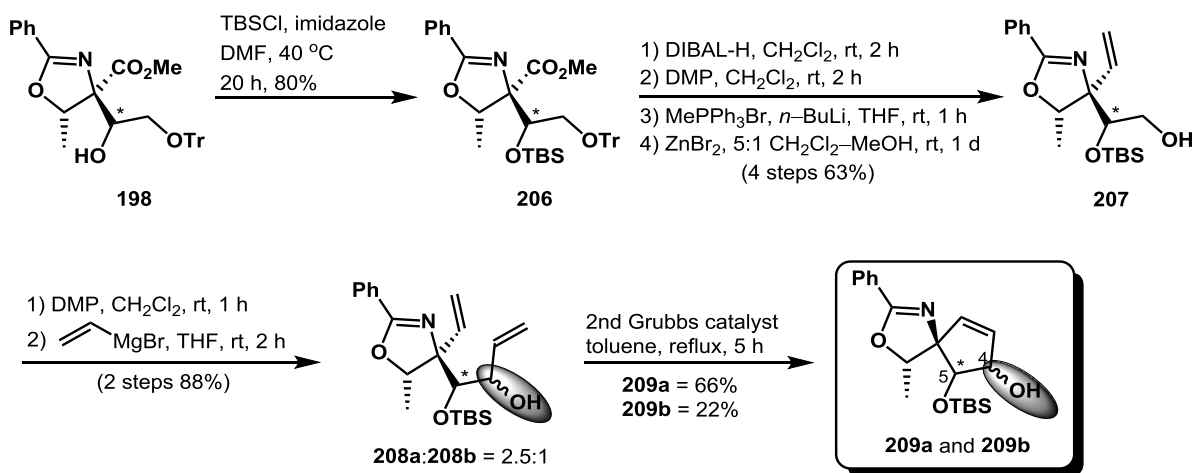
続いて、付加体 **197** 及び **198** よりジオレフィン **204** に導くことにした(Scheme 52)。まず、二つの付加体 **197** 及び **198** のうち、**197** を用いてジオレフィンへの誘導化を試みることにした。すなわち、アルコール **197** の遊離の水酸基を TBS 基で保護することでシリルエーテル **202** を得た。続いて、室温で DIBAL-H を作用させたところ TLC 上で原料は消失し、アルデヒドとアルコールと見られる点が観察され、次に粗生成物のまま、Dess–Martin 酸化を行い、すべてをアルデヒドにした。得られたアルデヒドは、TLC 上で非常にテーリングし、カラムによる単離の過程で生成物の一部の分解が懸念されたため、さらに粗生成物のまま、メチレン Wittig 反応を行うと TLC 上で反応の進行を確認した。しかし、この段階で、生成物と過剰量に用いたメチルトリフェニルホスホニウムブロミドとの分離が困難であったことから、単離することなく、臭化亜鉛(II)による Tr 基の除去を行い、アルコール **203** を 4 工程収率 80%、1 回のカラムクロマトグラフィー精製にて得ることができた。さらに第一級水酸基に対し、Dess–Martin 酸化を行った後、ビニルマグネシウムブロミドによる Grignard 反応を行い、RCM 基質となるジオレフィン **204a** 及び **204b** をジアステレオマー比 3:1 で得た。しかし、二つのジアステレオマーは分離困難であったため、こちらも混合物のまま RCM による 5 員環の形成による 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築を試みることにした。ジオレフィン **204a** 及び **204b** 混合物に対し、ジクロロメタン溶媒中、第 2 世代 Grubbs 触媒を加熱還流条件で反応を試みたが、反応は進行せず、原料のみが回収される結果だった。そこで、さらに熱を加えるため、溶媒をトルエンとし、加熱還流させると反応は速やかに進行し、5 員環の形成による環化体 **205a** 及び **205b** がそれぞれ 74%及び 20%の収率で得られた。





Scheme 52 ジオレフィン 205a 及び 205b の合成

これらの結果を踏まえ、付加体 **197** のジアステレオマーである **198** を用いて同様の工程を経て、1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の環化体 **209a** 及び **209b** を得た(Scheme 53)。すなわち、水酸基を TBS 基で保護することでシリルエーテル **206** を得た後、メチレン Wittig 反応を含む 4 工程にて第一級アルコール **207** に導いた。次に、酸化に続くビニルマグネシウムブロミドを用いた Grignard 反応によりジオレフィン **208a** 及び **208b** を得た後、第 2 世代 Grubbs 触媒を用いた RCM 反応による 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築を行い、計 4 つの環化体 **205a**、**205b**、**209a** 及び **209b** を得た。



Scheme 53 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン 209a 及び 209b の合成

得られた計4つの環化体は、すべてC4位及びC5位の立体化学が不明であり、NOE実験により構造決定を行うことにした。5員環の置換基についての<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>C NMRやNOE実験による立体化学の決定は構造決定の誤差が生じる危険性を伴うが、C4位及びC5位それぞれが異なる計4つの化合物を比較しながら測定を行えば、確かな構造決定ができると考えた。すなわち、それぞれの化合物のモデルを組み、NOE差スペクトル解析を比較しながら個々のC4位及びC5位の立体化学を明らかにすることにした。C7位、C5位及びC4位の3つのプロトン同士のNOEデータを比較することで、それぞれの位置関係が予測できるのではないかと考えた。実際C5位のプロトンからのNOE実験結果を次のTable 11に示す。それぞれのプロトン同士でNOEが観測されたか(●)、観測されなかったか(×)をまとめてみるとC5位とC7位及びC5位とC4位同士のNOE結果が明確に分かれ、それらの構造は簡単に区別することができた。

H of C5	H of C7	H of C4
205a	×	●
205b	×	×
209a	●	●
209b	●	×

Table 11 環化体 205a、205b、209a 及び 209b の NOE 実験結果

解析結果によるそれぞれの構造を Figure 17 に示す。まず、C5位とC7位のプロトン同士のNOE実験データによりC5位の立体化学を決定し、C5位及びC4位のプロトン同士のNOE実験データによりC4位の立体化学を決定した。

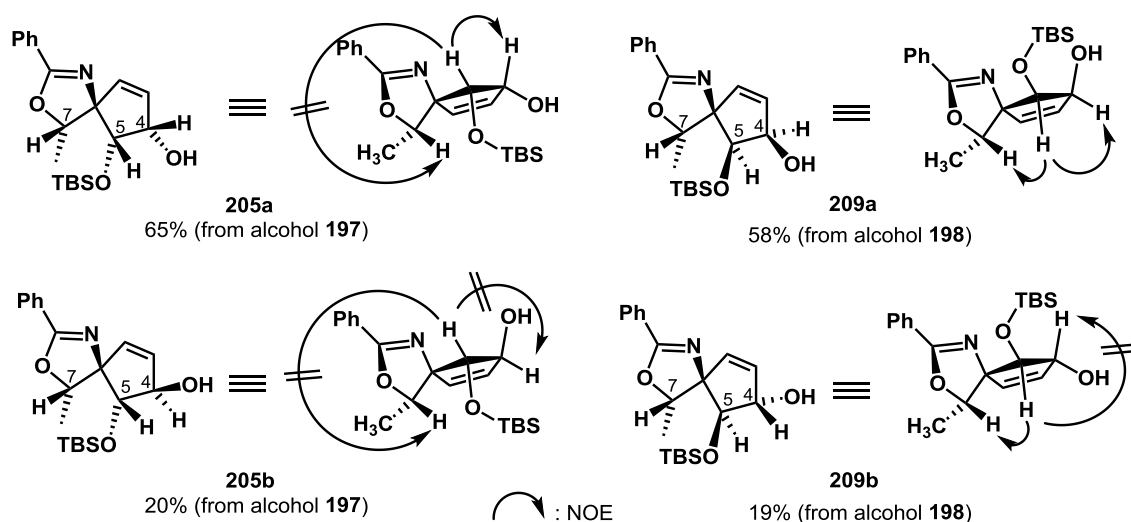
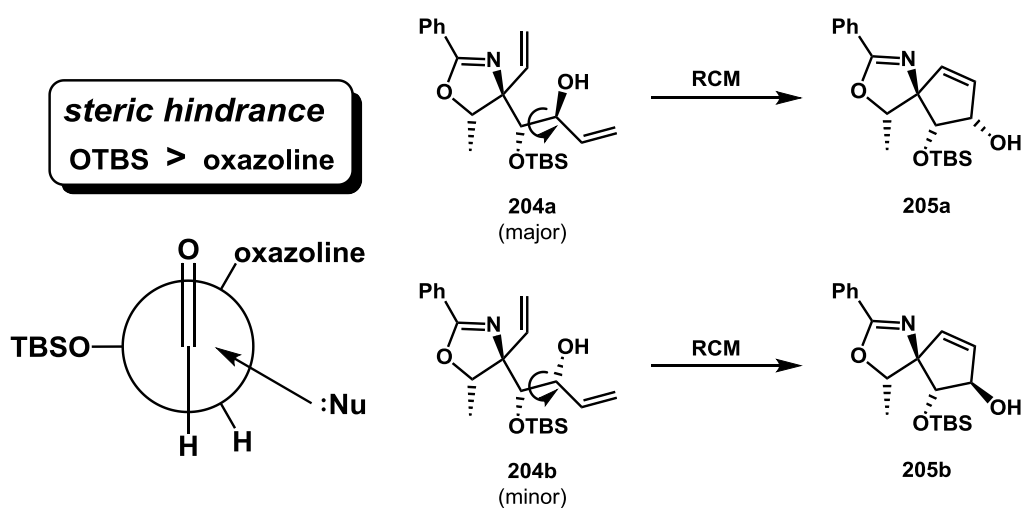


Figure 17 NOE 実験による環化体 **205a**、**205b**、**209a** 及び **209b** の構造決定

また、**205a** 及び **209a** のようにシス体が優先的に得られる理由については、次のように考えられる(Scheme 54)。Grignard 反応の際にビニルマグネシウムブロミドは平面性の高いオキサゾリンより OTBS の立体的な嵩高さに影響を受け、反対の方向から求核攻撃を起こし、**204a** のようなアンチ体が優先して得られる。**204a** がそのまま環化すると結果的に C4 位と C5 位がシス関係にある **205a** がより多く生成することになる。**209a** が **209b** より多く生成する理由についても同様のことが言える。



Scheme 54 ビニルマグネシウムブロミドの求核攻撃方向による立体選択性

このようにジオレフィン **204a**、**204b**、**208a** 及び **208b** の RCM によりパクタラクタムの母骨格となる 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築に成功し、環化体 **205a**、**205b**、**209a** 及び **209b** を得ることができた。しかしながら、C4 位及び C5 位の立体化学は後の工程で酸化反応により消失するが、パクタラクタムのアミノ基を有する 3 つの連続した不斉炭素の構築において最も重要となるアジリジンの立体選択的な導入の際に適した基質の探索を行うため、すべての環化体を用いて次の工程に進めることにした。

## 第四節 八置換シクロペンタン骨格の構築

### 第一項 ナイトレンによるアジリジン化及び開環反応

本項では、パクタラクタムコア合成のための 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格を有する環化体 **205a**、**205b**、**209a** 及び **209b** を用いた立体選択的なアジリジン化について述べる。この立体選択的なアジリジン化の立体制御については、以下のように予想した(Figure 18)。オキサゾリンに結合しているメチル基がシクロペンテンのオレフィンに近接し、立体的にシクロペンテン骨格の下面を遮蔽している。このため、立体的に空いている上面からアジリジン化が進行することで、望む立体化学を有するアジリジンを立体選択的に合成できると考えた。アジリジンの保護基としては、強い電子求引性によりアジド及びアニリン誘導体による開環反応を促進し、さらに温和な条件で脱保護が容易である *p*-ニトロベンゼンスルホニル基(以下、Ns)を採用した。アジリジン導入法<sup>84</sup>としてナイトレンを経由した反応を試みることにした。このアジリジン化は、系内で生成したナイトレンがオレフィンの立体的に空いている面からアジリジンが生成する方法であるため、基質の立体的な影響を強く受ける。このような理由により、C4 位及び C5 位の官能基の立体化学は、ナイトレンの接近方向に立体的な影響を与えるため、先に C4 位の水酸基を酸化し、ケトンにした後、C5 位のシロキシ基の立体化学がアジリジン化にどのように影響するか調べることにした。

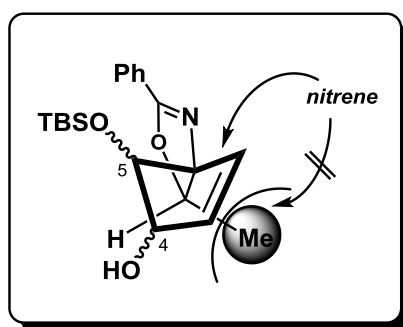
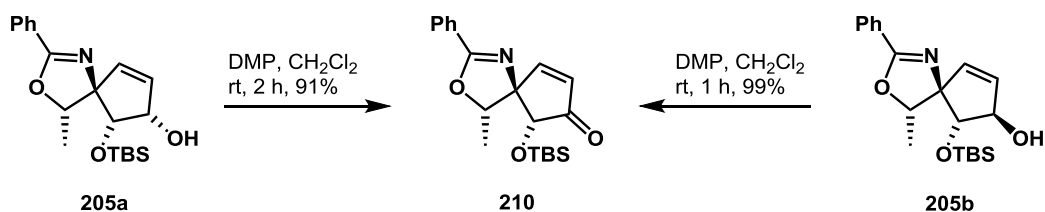


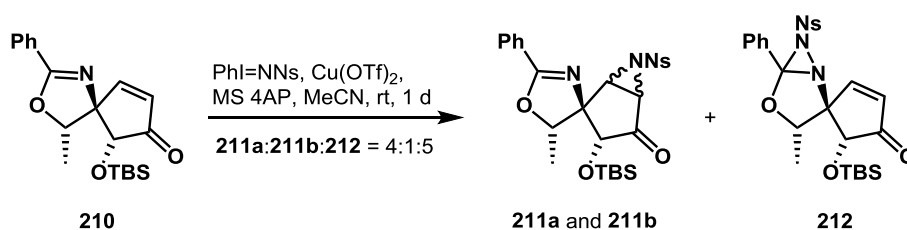
Figure 18 シクロペンテンに対するナイトレンによる立体選択的なアジリジン化

最初に、前章で合成した RCM 環化体 **205a** 及び **205b** を Dess–Martin 酸化し、シクロペンテン **210** を得た(Scheme 55)。この際、**205a** 及び **205b** は酸化の反応性に差があったが、反応時間を調節することで、いずれも良好な収率で **210** を与えた。



Scheme 55 シクロペンテノン **210** の合成

続いて、シクロペンテノン **210** に対し、イミノヨージナン試薬  $\text{PhI}=\text{NNs}$ <sup>85</sup> を用いて  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  触媒条件化でアジリジン化を行ったところ、二つのアジリジン **211a** 及び **211b** が同時に生成し、その比は 4:1 であった(Scheme 56)。しかし、ナイトレンがシクロペンテンのオレフィンではなく、オキサゾリンのイミンと反応し、ジアジリジン骨格が生成したと思われる副生成物 **212** が主生成物として得られることが分かった。これは粗生成物 NMR データでシクロペンテノンのオレフィンは、確認されたものの、分子量が生成物と同じ値を与えることからこのような構造であると予測した。しかし、得られた三つの化合物は TLC 上でほぼ同じ  $R_f$  値を示し、それぞれの収率の算出及び単離することはできなかった。このようにシクロペンテノン **210** に対するナイトレンによるアジリジン化において、目的物のみを得ることはできなかったが、アジリジン化の際に立体選択性が生じることが知見として得られた。また、ナイトレンは一般的に電子豊富なオレフィンに反応性が高いことから、**210** のオレフィンではなく、オキサゾリンのイミンと反応してしまうことも確認された。次にアリルアルコール骨格の **205a** 及び **205b** を用いてナイトレンによるアジリジン化反応を試みることにした。

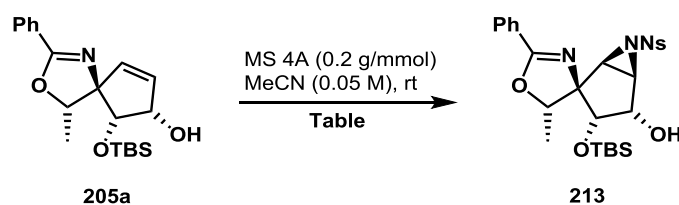


Scheme 56 シクロペンテノン **210** に対するナイトレンによるアジリジン化

まず、**205a** 及び **205b** のうち、RCM の主生成物である環状アリルアルコール **205a** を用いてアジリジン化の検討を行った(Table 12)。 $\text{PhI}=\text{NNs}$  を 5.0 当量とし、触媒として  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  を用いたところ、TLC で系内の複雑化が見られたものの 33%の収率でアジリジン **213** を主生成

物として得た(entry 1)。次に Dodd<sup>86</sup> らの報告に従い、触媒を銅(I)である CuOTf とし、アジリジン化を試みたが、反応はまったく進行しなかった(entry 2)。続いて、種々の銅触媒の検討を行うと Cu(acac)<sub>2</sub> を用いた際に収率は若干向上し、38%でアジリジン化が進行することが分かった(entries 3–5)。しかし、いずれの条件でも TLC 上で原点付近が多点化し、反応系内で生じるナイトレンにより基質の分解及び副反応が同時に起こったと考えた。そこで、反応温度を下げ、0 °C でアジリジン化を試みたが、多点化する結果だった(entry 6)。また、遮光条件、アルゴン雰囲気下など様々な条件で検討を行ったが、いずれの条件においても収率の向上は見られなかった。そこで触媒を銅からロジウム<sup>87</sup> に変え反応を試みたが、原料が回収されるのみだった(entry 7)。続いて、ナイトレンの生成法が異なる Appella<sup>88</sup> らの条件で反応を行ったが、アジリジン **213** を得ることはできなかった(entry 8)。

**Table 12** ナイトレンによるシクロペンテノール **205a** のアジリジン化

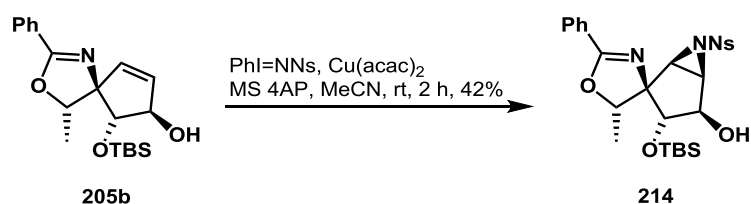


Entry	Reagents (equiv)	Time (h)	Comments
1	PhI=NNs (5.0), Cu(OTf) <sub>2</sub> (0.3)	2	<b>213</b> : 33%
2	PhI=NNs (5.0), CuOTf (0.3)	overnight	no reaction
3	PhI=NNs (5.0), Cu(OAc) <sub>2</sub> (0.3)	2	<b>213</b> : 28%
4	PhI=NNs (5.0), CuCl <sub>2</sub> (0.3)	2	<b>213</b> : 32%
5	PhI=NNs (5.0), Cu(acac) <sub>2</sub> (0.3)	2	<b>213</b> : 38%
6*	PhI=NNs (5.0), Cu(acac) <sub>2</sub> (0.3)	-	multi spots
7**	PhI=NNs (5.0), Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>2</sub> (0.3)	overnight	no reaction
8	NsNH <sub>2</sub> (3.0), CuI (0.2), PhI=O (2.0)	overnight	no reaction

\*反応温度を 0 °C にする。

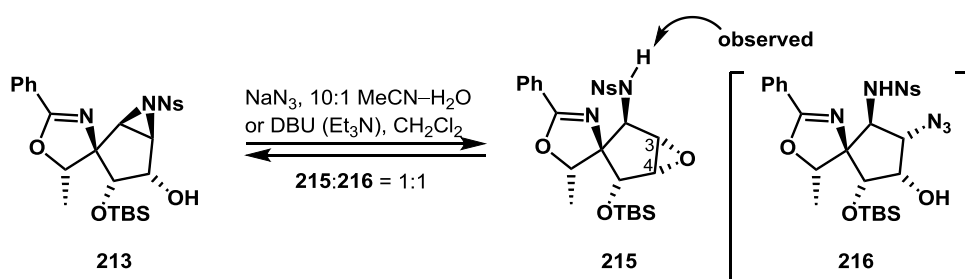
\*\*溶媒として CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いる。

これにより、Table 12 の entry 5 の条件をアジリジン化の最適条件とし、同条件で **205b** のアジリジン化を行ったところ、アジリジン **214** が 42%の収率で得られた(Scheme 57)。



Scheme 57 アジリジン **214** の合成

中程度の収率ながらアジリジン **213** 及び **214** が得られたので、アジドによるアジリジンの開環反応を試みることにした。まず、アジリジン **213** に対し、アジ化ナトリウムを用いる位置選択的なアジリジンの開環反応の検討を行った(Scheme 58)。粗生成物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルでは、原料と生成物がほぼ 1:1 の比で確認できた。当初は、NMR スペクトルにおいて、ノシルアミドの窒素に結合しているプロトンが観測されたことからアジリジンの開環体 **216** が生成したと思われたが、GC-MS による測定では、その分子量( $m/z$ :602)は観測されなかった。そこで、アジドアニオンが遊離の水酸基のプロトンを引き抜き、分子内でエポキシ化が進行し、オキシラン **215** が生成したのではないかと予想した。そこで、アジリジン **213** に対し、塩基である DBU やトリエチルアミンを作用させると同様の反応が進行したことから、原料と混合物である生成物は **215** であると判断した。なお、アジリジン **213** 及びオキシラン **215** は、塩基の種類によらず、常にほぼ 1:1 の比で存在したことから、この 2 つの化合物は塩基性条件で平衡状態にあると考え、単離することは断念した。



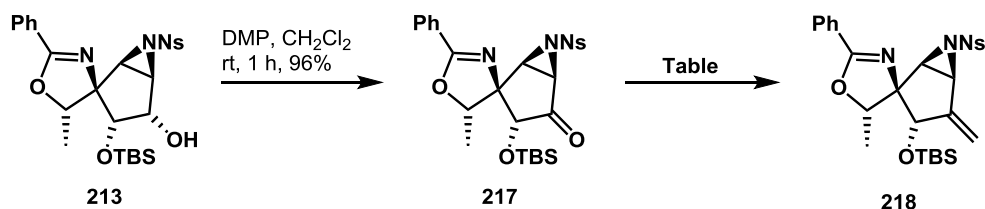
Scheme 58 アジドによるアジリジン **213** の開環反応

上記のような理由により、C4 位の遊離の水酸基がある状態でのアジリジンの開環は避けることにした。C4 位を予めエキソオレフィンに変換しておけば、アジリジンの開環においてア



リル位に当たる C3 位からのアジド基の攻撃がより有利になると考えた。まず、アジリジン **213** に対し、第二級水酸基を Dess–Martin 酸化し、ケトン **217** とした後、エキソオレフィン化を行った(Table 13)。まず、MePPh<sub>3</sub>Br と *n*-BuLi を室温で反応させたところ、オレフィン **218** が 5%という低収率ながら単離できた(entry 1)。続いて、磯部<sup>13</sup>らと同様に塩基を *t*-BuOK とし、収率の向上を目指したが、収率は大きく変わらず、収率は 6%であった(entry 2)。続いて、Tebbe 試薬<sup>89</sup>を用いるオレフィン化を試みたが、基質が分解する結果だった(entry 3)。また、高井<sup>90</sup>らによる報告に従い、反応を行ったところ、不明構造物が得られた。<sup>1</sup>H NMR スペクトル解析において、ノシル基の芳香族シグナルが消失していたので、ノシル基の脱保護を含む副反応が優先したと考えられる(entry 4)。最後に、Peterson オレフィン化<sup>91</sup>を試みたが、基質が分解してしまう結果であった(entry 5)。

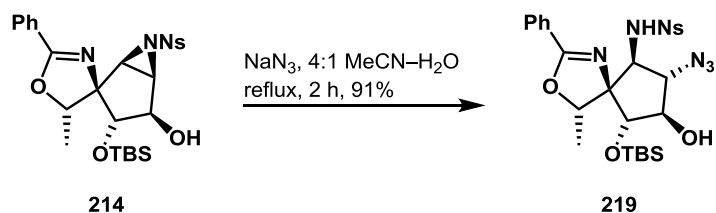
**Table 13** エキソオレフィン **218** の合成



Entry	Reagents	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Comments
1	MePPh <sub>3</sub> Br, <i>n</i> -BuLi	THF	0	2	<b>218</b> : 5%, multi spots
2	MePPh <sub>3</sub> Br, <i>t</i> -BuOK	THF	0	2	<b>218</b> : 6%, multi spots
3	Tebbe's reagent, pyridine	THF	0	-	decomposition
4	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> , Zn, TiCl <sub>4</sub> , PbCl <sub>2</sub>	THF	0	6	unidentified product
5	TMSCH <sub>2</sub> Li then <i>p</i> -TsOH	toluene	-78	-	decomposition

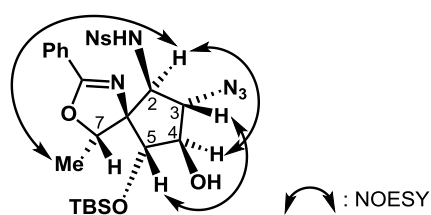
このように、ケトン **217** に対するエキソオレフィン化は、収率 6%でオレフィン **218** を得る結果に留まった。エキソオレフィン化が進行し難い理由については、反応後の粗生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルで、構造不明ではあるがノシル基が脱保護されているものがいずれの場合も確認されたことから反応性の高いノシル基が強い塩基性条件で耐えられず、除去されてしまうことが原因であると考えた。また、**213** のジアステレオマーであるアジリジン **214** よりエキソオレフィンを導入する前にアジリジンの開環を行い、その立体化学の確認及びエキソオレフィン化を行った(Scheme 59)。アジリジン **214** に対し、アジ化ナトリウムを作用させたところ、**213** とは対照的に反応は速やかに進行し、 $\alpha$ -アジドノシルアミド **219** を高収率で得た。

アジリジン **213** とは異なり、遊離の水酸基がアジリジンと同じ方向を向いているため、エポキシ化は進行せず、望むアジリジンの環化体のみが得られたと考えられる。



**Scheme 59** アジリジン **214** のアジドによる位置選択的な開環反応

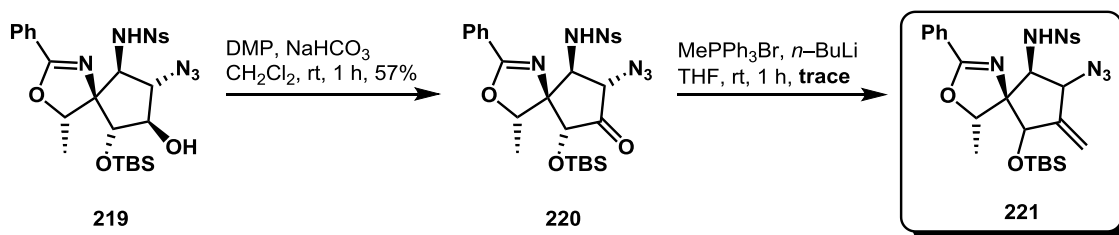
続いて、 $\alpha$ -アジドノシルアミド **219** を用いて 2 次元 NMR スペクトルによる詳細な解析を行った結果、Figure 10 に示したように望む立体化学及び構造を有することを確認した。構造決定は、次のように行った(Figure 19)。まず、C4 位、C5 位及び C7 位の立体化学は分かっているため、それらに結合しているプロトンからの NOESY が観測されるプロトンを確認した結果、C2 位のプロトンは、C4 位のプロトン及び C7 位のメチル基と立体的に近い環境にあることが分かり、C2 位におけるノシルアミドは 5 員環の上を向いていると判断した。また、C3 位と C5 位のプロトン同士に強い NOESY が観測されたことから C3 位のアジド基は C5 位のシロキシ基と同様に 5 員環の下を向いていると判断した。このように C2 位及び C3 位の立体化学を決定し、 $\alpha$ -アジドノシルアミド **219** はアジドにより望む位置である C3 位よりアジリジンの開環が進行した生成物であると分かった。



**Figure 19**  $\alpha$ -アジドノシルアミド **219** の構造決定のための NOESY 実験

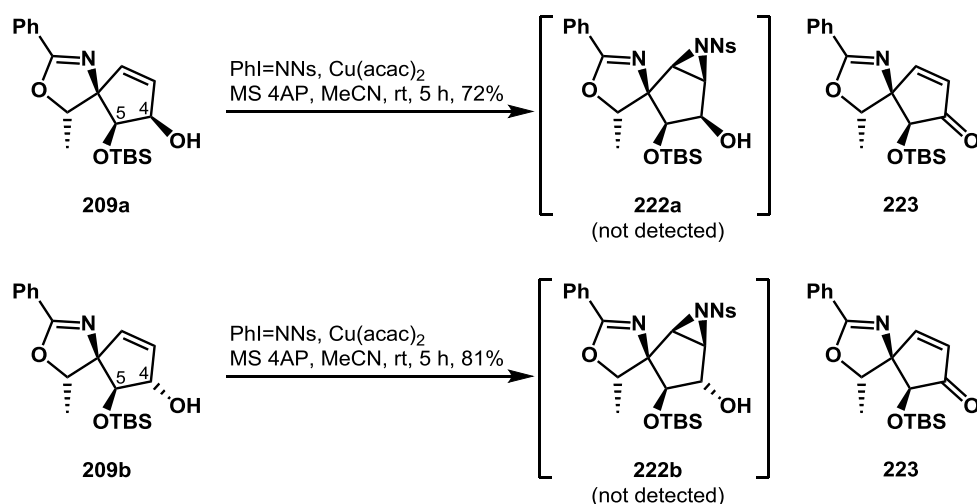
続いて、 $\alpha$ -アジドノシルアミド **219** を用いてエキソオレフィン化を目指すことにした (Scheme 60)。まず、**219** の第二級水酸基を Dess–Martin 酸化し、ケトン **220** に導いた。しかし、ケトン **220** は非常に不安定であり、TLC 分析において  $R_f$  値が異なるスポットが徐々に増える

ことが分かった。**220** の二つ存在するケトンの  $\alpha$  位の水素は、いずれもシロキシ基またはアジド基により酸性度が高くなっているため、新たなスポットはエピ化が進行したものであると予想した。さらに、不安定なケトン **220** は様々なオレフィン化条件下において、すぐに TLC 上で多点化または分解が見られ、反応系の中からマススペクトルで **221** の分子量を確認した。また、 $^1\text{H NMR}$  においてオレフィンピークが確認できたので、立体化学は不明ではあるが、**221** の存在を確認した。



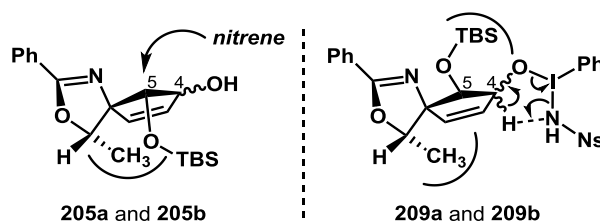
**Scheme 60**  $\alpha$ -アジドノシルアミド **219** の酸化及びエキソオレフィン化

このように、シクロペンテノール **205a** 及び **205b** からナイトレンによるアジリジン化でアジリジン **213** 及び **214** を導くことができ、アジリジン **213** は塩基性条件で分子内でエポキシ化が進行することが分かった。アジリジン **214** からアジドによる開環で得た **219** は、すべての炭素における立体化学の確認を行い、**213** 及び **214** は望む立体化学を有するアジリジンが構築されたものであることを確かめることができた。また、アジドによるアジリジンの開環は、アジドがオキサゾリンの立体障害を避け、C3 位から攻撃することも知見として得た。続いて、C5 位にてシロキシ基が 5 員環の上を向いているシクロペンテノール **209a** 及び **209b** を用い、同様な方法でアジリジン化を試みることにした(Scheme 61)。しかし、いずれの反応においても望むアジリジン **222a** 及び **222b** は確認できず、C4 位にてアルルアルコールが酸化されることで生成したシクロペンテノン **223** のみが得られる結果だった。



**Scheme 61** 209a 及び 209b を用いたナイトレンによるアジリジン化

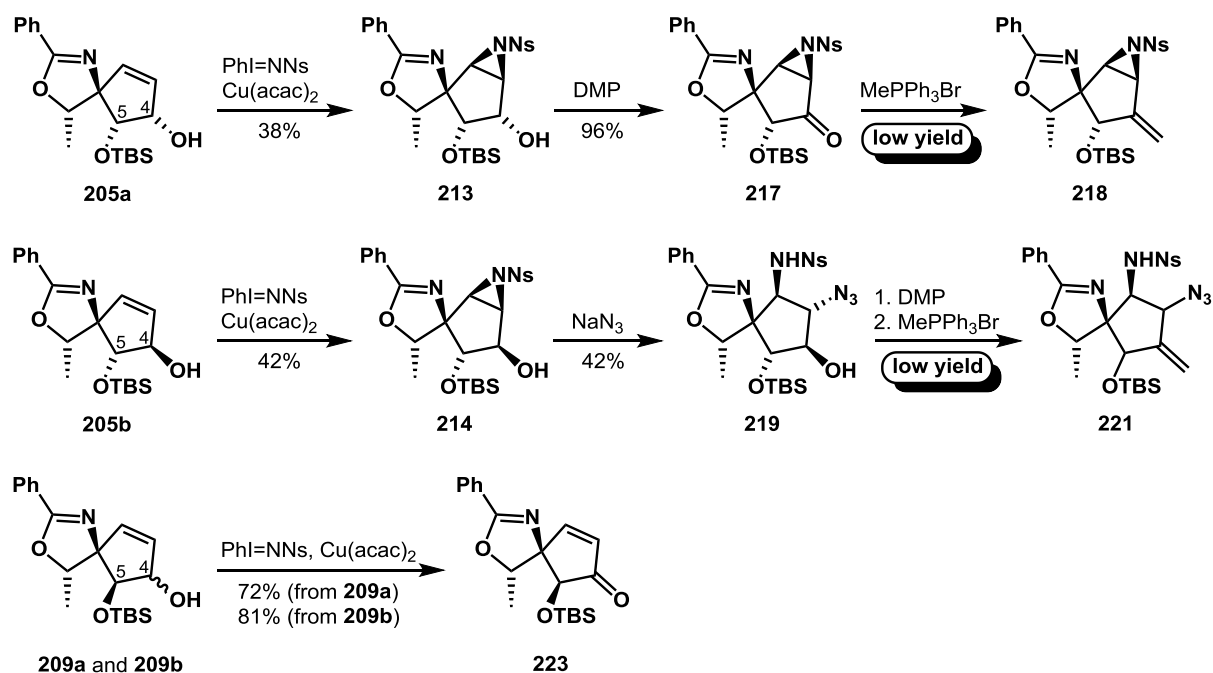
ここまでの結果に基づくナイトレンによるアジリジン化における C5 位のシロキシ基の立体化学の影響の考察について Figure 20 に示す。まず、205a 及び 205b を用いたアジリジン化の際には、立体的に空いている 5 員環の上面からナイトレンが接近することで立体選択的にアジリジン化が進行する。一方、209a 及び 209b の場合、5 員環の上下ともに立体的に混んでおり、ナイトレンがオレフィンに接近できず、系内に存在するイミノヨージナンが反応性の高いアリルアルコールの酸化剤として働くことで酸化体である 223 のみが得られたと考えた。



**Figure 20** ナイトレンによるアジリジン化における C5 位のシロキシ基の立体化学の影響

以上の内容を簡単にまとめると、ナイトレンを用いたアジリジン化条件で 205a 及び 205b は、中程度ながらアジリジン化が進行しアジリジン 213 及び 214 が得られたものの、いずれにおいても後の工程であるエキソオレフィン化で原料が分解してしまう結果が得られた (Scheme 62)。さらに、209a 及び 209b を用いたアジリジン化条件では、両方ともにアジリジ

ン化は進行せず、アリルアルコールの酸化が進行することでシクロペンテノン **223** のみが得られた。

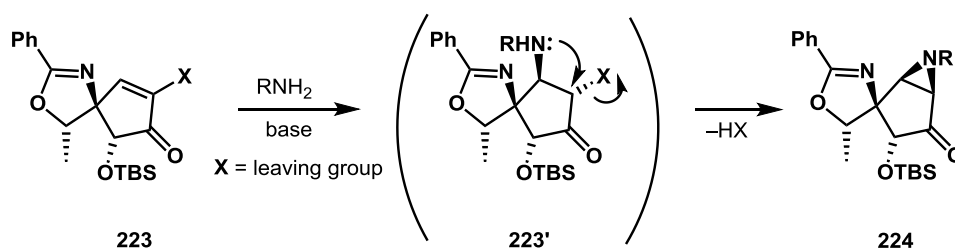


**Scheme 62** 第二章、第四節の第一項のまとめ

以上の結果より、本経路ではノシル保護基を持つ基質に対するエキソオレフィン化において低収率という問題が生じ、その原因であると考えられるノシル基を電子供与性であるベンジル基に変換することでこれらの問題が解決できると考えた。次項では、アジリジン化及びエキソオレフィン化の収率向上を目指す新たなアジリジンの合成を行った結果を述べる。

## 第二項 Gabriel–Cromwell 反応によるアジリジン化及び開環反応

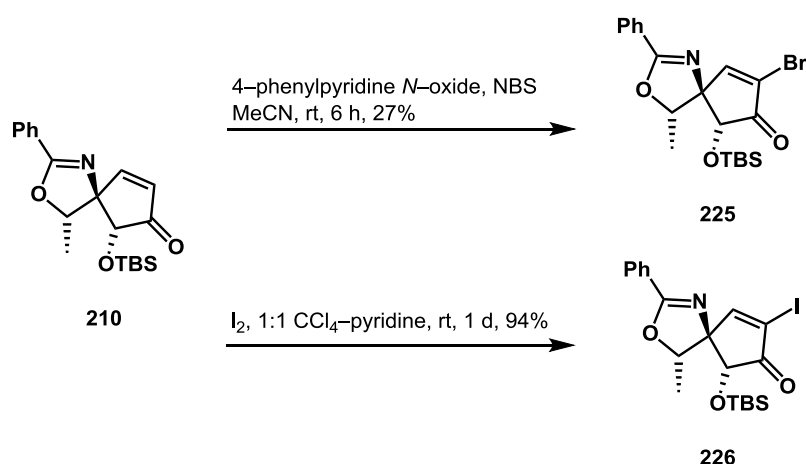
本項では、新たなアジリジンの合成及びエキソオレフィンの収率向上を目指す試みとその結果について詳しく述べる。前項で述べたようにノシルアジリジンの合成において、ノシルアミドはノシル基が電子求引性であることから窒素の求核性が低下しており、分子内に導入することは、非常に困難である。従って、ノシルアミンを反応性の高いナイトレンにし、オレフィンと反応させることでノシル基を持つアジリジンを得ることができた。しかし、ノシルアジリジンは多くの天然物の合成において有用なビルディングブロックとして様々な官能基の導入を可能にする反面、前項のようにその高い反応性のため、望まないタイミングでのアジリジンの開環または  $\beta$  脱離などの副反応が優先してしまうことも少なくない。そこで、ベンジル基のような電子供与性の置換基を持つアジリジン合成することで容易にエキソオレフィン化が進行するのではないかと考えた。さらに、ベンジルアミンは非常に求核性が高いため、その求核性を利用するアジリジン化により、ベンジルアジリジンが容易に誘導できると考えられる。文献調査の結果、 $\alpha$  位に OTf やハロゲンなど良い脱離基を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに第一級アミンを作用させると容易にアジリジンが形成する Gabriel–Cromwell 反応<sup>92</sup>に着目した(Scheme 63)。すなわち、 $\alpha$  位に脱離基(X)を有する  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **223** を合成した後、第一級アミンを作用させると立体的に空いている面である 5 員環の上から 1,4-付加が進行し、**223'** のような中間体を経由し、一般的に反応性の高いケトンの  $\alpha$  位でアミンによる分子内  $S_N2$  反応が起こり、アジリジン **224** が得られると考え、実験を行った。



Scheme 63 Gabriel–Cromwell 反応によるアジリジン化

まず、前項で合成したシクロペンテノン **210** より、 $\alpha$  位にハロゲンを導入することにした(Scheme 64)。最初に **210** に対し、4-フェニルピリジン *N*-オキシドと *N*-ブロモスクシンイミド(NBS)<sup>93</sup>を作用させ、 $\alpha$ -ブロモエノン **225** を得たが、収率は 27%であった。次に、試薬を変え、1:1 の  $\text{CCl}_4$ -ピリジンの混合溶媒中、 $\text{I}_2$ <sup>94</sup>を反応させると、94%の高い収率で  $\alpha$ -ヨードエノ

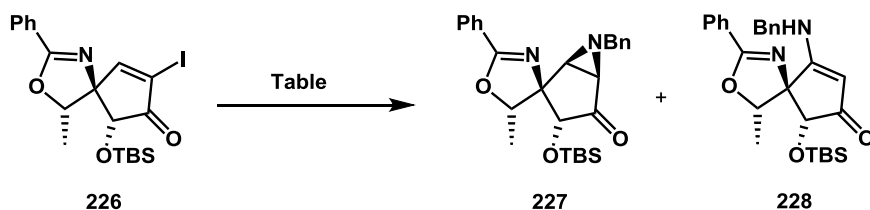
ン **226** を得ることができた。このように  $\alpha$ -ブromoエノン **225** は、低収率でしか得られないため、 $\alpha$ -ヨードエノン **226** を用いてアジリジン化へ進めることにした。



**Scheme 64** シクロペンテノン **210** の  $\alpha$  位へのブromo及びヨウ素化

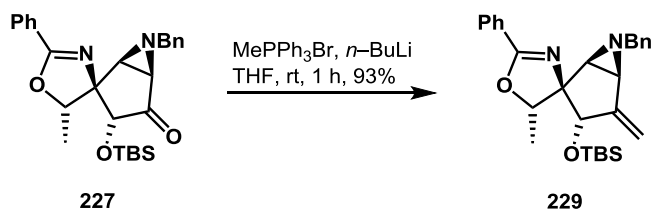
最初に Maycock<sup>95</sup> らの条件を参考に、 $\alpha$ -ヨードエノン **226** に対しベンジルアミンを作用させ、アジリジン化を行ったが、基質が直ちに分解してしまう結果だった(Table 14, entry 1)。基質が激しい反応条件で耐えられなかったと考え、溶媒をキシレンより扱いやすいトルエンとし、反応温度を下げ、40 °C にすると反応は若干ながら進行するものの、非常に遅く、ほとんど原料が回収される結果だった(entry 2)。そこで溶媒を THF にすると原料は 2 時間で消失したが、アジリジン **227** の生成と同時に副生成物 **228** がほぼ 1:1 で得られた(entry 3)。これは **226** にベンジルアミンが付加した後、溶媒効果により分子内  $S_N2$  と  $\beta$  脱離が競争的に進行することで二つの生成物が生じたと考えられる。しかし、詳細な理由については不明である。次に、溶媒を DMF にし、室温で反応を行った。ベンジルアミンを入れた際に反応系の色は黄色からオレンジ色に変化し、再び黄色に変化した時点(約 0.5–1.0 時間)で反応を止めると、81%という良い収率で目的物 **227** のみを得ることができた(entry 4)。しかし、これ以上に反応時間を延ばすとまたオレンジ色に変色し始め、収率も徐々に落ちる傾向が見られた。

**Table 14**  $\alpha$ -ヨードエノン **226** によるベンジルアジリジン **227** の合成



Entry	Reagents (equiv)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Comments
1 <sup>53</sup>	BnNH <sub>2</sub> (2.0), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	xylene	95	-	decomposition
2	BnNH <sub>2</sub> (2.0), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	toluene	40	overnight	<b>227</b> : trace
3	BnNH <sub>2</sub> (2.0), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	THF	40	2	<b>227</b> : 23%, <b>228</b> : 22%
4	BnNH <sub>2</sub> (2.0), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	DMF	rt	0.5	<b>227</b> : 81%

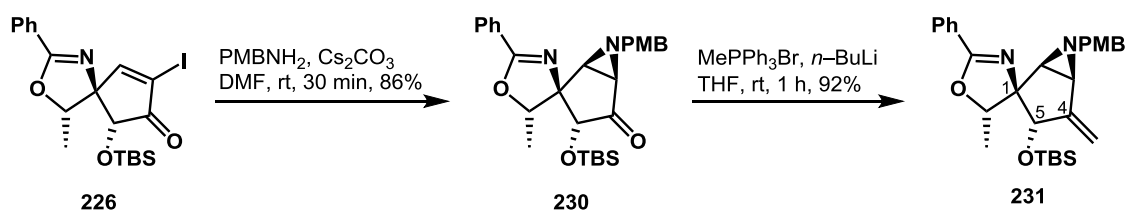
このように、ベンジルアジリジン **227** を良い収率で得ることができたので、ノシルアジリジンとの比較のため、**227** に対しエキソオレフィン化を試みることにした(Scheme 65)。その結果、Wittig 反応条件でのエキソオレフィン化を試みたところ、ノシルアジリジンとは対照的に反応は速やかに進行し、望むオレフィン **229** を 93% という高収率で得ることに成功した。



**Scheme 65** ベンジルアジリジン **227** のエキソオレフィン化

しかしながら、オレフィン **229** は分子内にオレフィン及びオキサゾリンが存在するため、酸や水素添加によるベンジル基の選択的な脱保護は容易ではないと考え、比較的脱保護が容易である *p*-メトキシベンジルアミンを用いるアジリジン化及びエキソオレフィン化を試みることにした(Scheme 66)。先ほど合成した  $\alpha$ -ヨードエノン **226** より同様の条件で *p*-メトキシベンジルアミンを用いると反応は良好に進行し、*p*-メトキシベンジルアジリジン(以下、PMBアジリジン)**230** が 86% で得られた。さらに、ケトンに対するエキソオレフィン化を行うとベンジルアジリジンと同様の反応性を示し、オレフィン **231** を 92% の収率で得ることができた。





Scheme 66  $\alpha$ -ヨードエノン **226** からのエキソオレフィン **231** の合成

オレフィン **231** はアセトニトリル-水系の混合溶媒から再結晶を行うと単結晶を得ることができた。X線結晶構造解析により C1 位の含窒素不斉四置換炭素、C5 位のシロキシ基及びアジリジンの立体化学を確認した(Figure 21)。

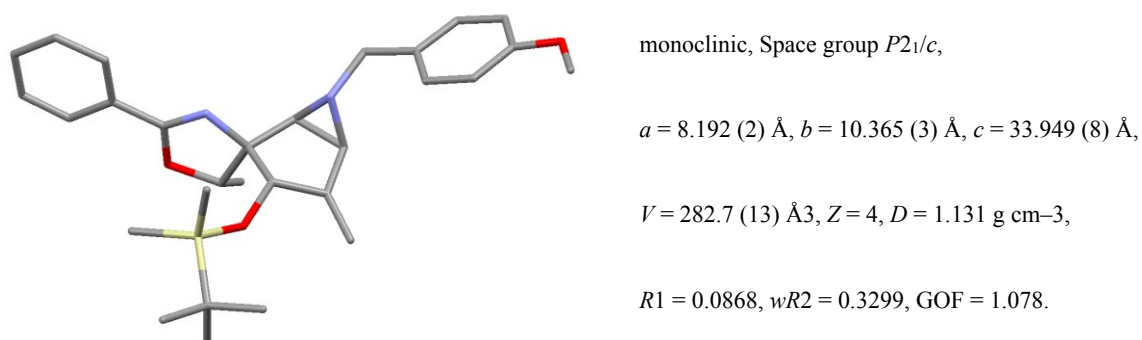
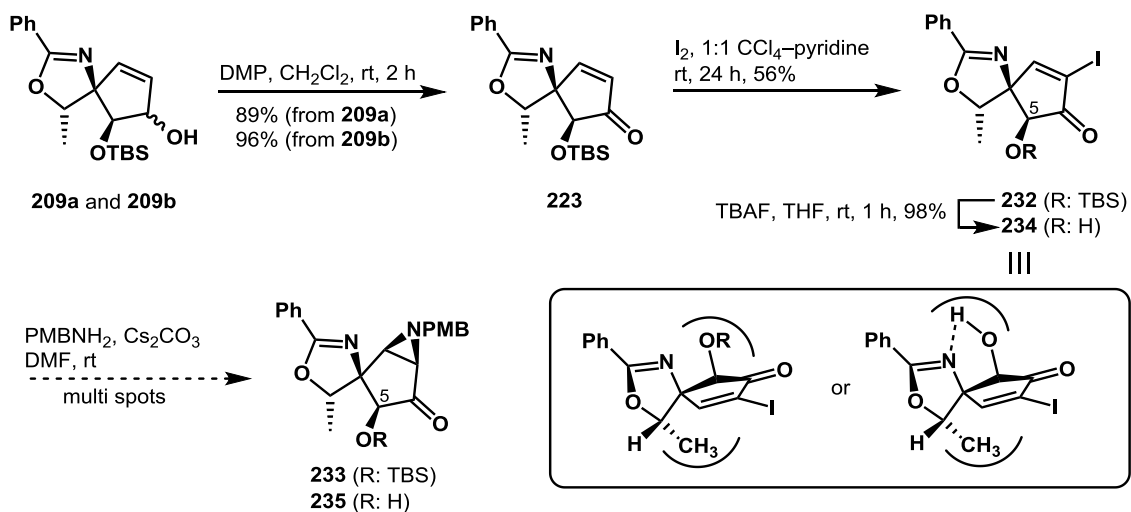


Figure 21 エキソオレフィン **231** の単結晶構造

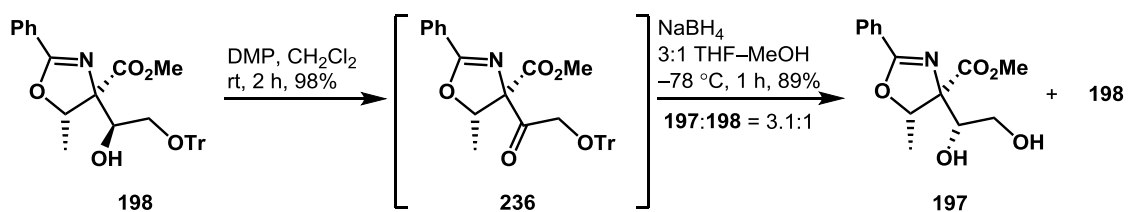
次に、**205a** 及び **205b** のジアステレオマーである **209a** 及び **209b** より得られるシクロペンテノン **223** を用いて Gabriel-Cromwell 反応によるアジリジン化を試みることにした。まず、**209a** 及び **209b** よりアジリジン化条件下で **223** が得られる知見は得られているが、Dess-Martin 酸化により高い収率で **223** が得られることを確認した(Scheme 67)。続いて 1:1 の  $\text{CCl}_4$ -ピリジンの混合溶媒中、 $\text{I}_2$  を反応させると中程度の収率ではあるが、 $\alpha$ -ヨードエノン **232** を得ることができた。次に先ほどと同様に塩基条件下で *p*-メトキシベンジルアミンを作用させたが、反応は TLC 上で多点化が見られ、PMB アジリジン **233** を得ることはできなかった。これはナイトレンによるアジリジン化で述べたようにシロキシ基が 5 員環の上を向いていることが原因であると考えられ、TBS 基を除去することで立体的な影響をなくせば反応が進行すると考えた。そのため、**232** の TBS 基を除去することで望むアルコール **234** を調製した後、再び

*p*-メトキシベンジルアミンとの反応を試みたが、結果は変わらず、**235** を得ることができなかった。



Scheme 67  $\alpha$ -ヨードエノン **232** 及び **234** のアジリジン化

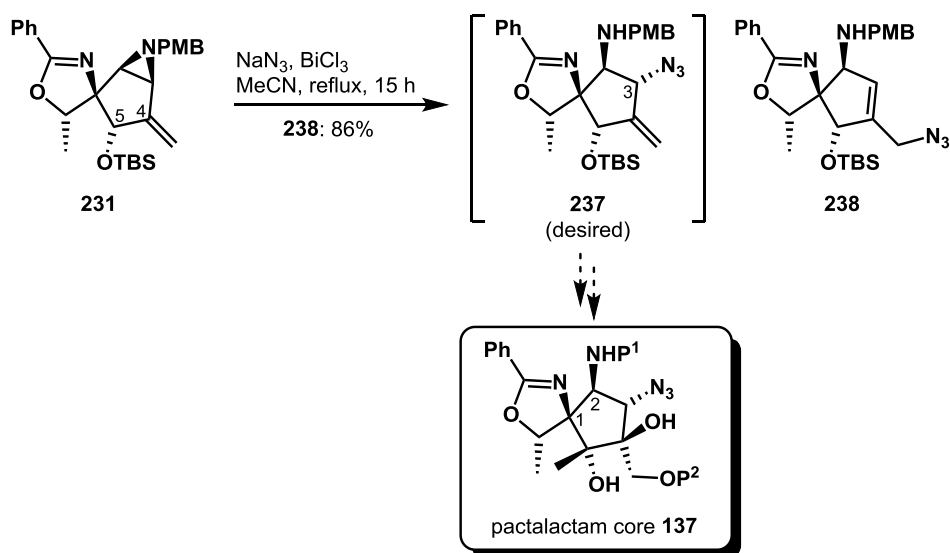
以上の結果により、Scheme 67 で示したように、これらのアジリジンの導入には、C5 位のシロキシ基が下向きである必要があることが分かった。そこで、最初のアールドール反応で生じるジアステレオマーの異性を検討した(Scheme 68)。望まない立体化学を有する付加体 **198** を酸化することでケトン **236** を得た後、低温で水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元条件で望む立体化学を有する **197** が優先的に生成することを見出した。



Scheme 68 アルコール **198** の異性化

次に、PMB アジリジン **231** に対し、アジドによるアリル位選択的な開環反応を試みることにした。PMB アジリジンは、PMB が電子供与性であり、一般的に開環反応に対する反応性が

低いため、ルイス酸を用いる開環反応が多く報告されている。オレフィン **231** のオキサゾリン上の窒素原子が持つ高い求核性を考慮し、比較的温和なルイス酸である塩化ビスマス(III)を用いてアジリジンの開環反応を試みた(Scheme 69)。Venkateswarlu<sup>96</sup>らの報告を参考に **231** に対し反応を行ったところ、予想したアリル位(C3 位)でのアジリジンの開環は起こらず、アジドがオレフィンの末端を攻撃する S<sub>N</sub>2'反応によるアジリジンの開環が進行し、望まない生成物 **238** が得られた。これは **231** がエキソオレフィンを持つアリルアジリジンであることからこのような副反応が起こりやすいことが原因であると考えた。そのため、C4 位のオレフィンより不斉四置換炭素を構築した後、再びアジリジンの開環反応を試みることにした。また、C4 位の不斉四置換炭素の構築及びアジリジンの開環反応後に C5 位へのメチル基の付加は立体的な影響により困難であると考え、アジリジンの開環の前に適切なタイミングを見計らって構築することにした。

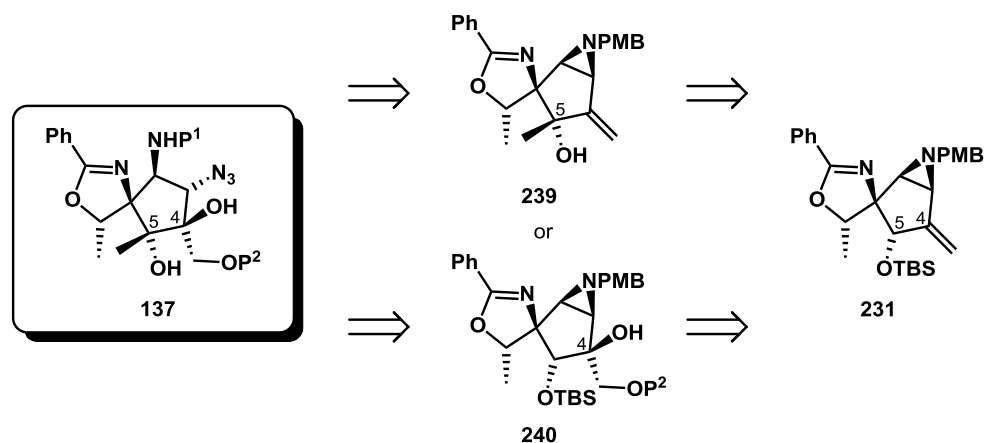


**Scheme 69** アジドによる PMB アジリジン **231** の開環反応

すなわち、C4 位及び C5 位の連続した不斉四置換炭素の構築を行った後、アジリジンの開環反応を試みることにし、次項ではパクタラクタムコア **137** の三連続不斉四置換炭素の構築について詳しく述べる。

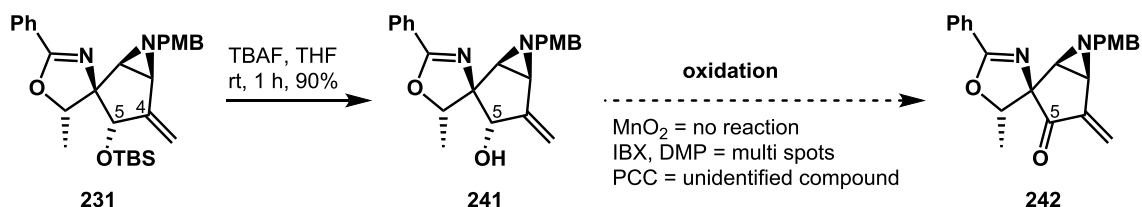
### 第三項 三連続不斉四置換炭素の構築

本項では、コア **137** の 3 つの連続した不斉四置換炭素の構築について詳しく述べる。C4 位及び C5 位のうち、いずれかを先に構築することで **239** または **240** を経由する必要があるが、前項でも述べたように 5 員環の周りが立体的に込み合っている状態で C5 位へのメチル基の付加は困難であると考え、先に **239** を経由するルートを進めることにした(Scheme 70)。



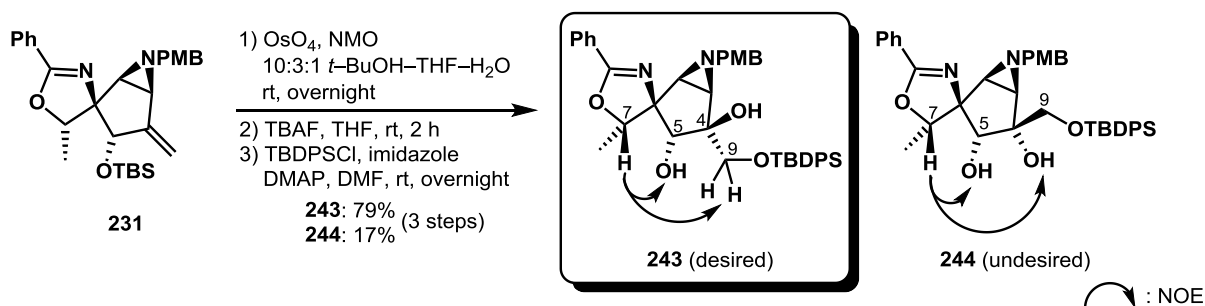
Scheme 70 コア **137** の合成計画

まず、アリルアジリジン **231** のシリル基を除去し、アリルアルコール **241** を得た(Scheme 71)。続いて、C5 位の水酸基を酸化し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **242** を得ようとしたが、いずれの条件でも **242** を得ることはできなかった。これは、エキソオレフィンを持つ  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの不安定性が原因であると考え、Scheme 70 の **240** を経由するルートについて検討を行うことにした。



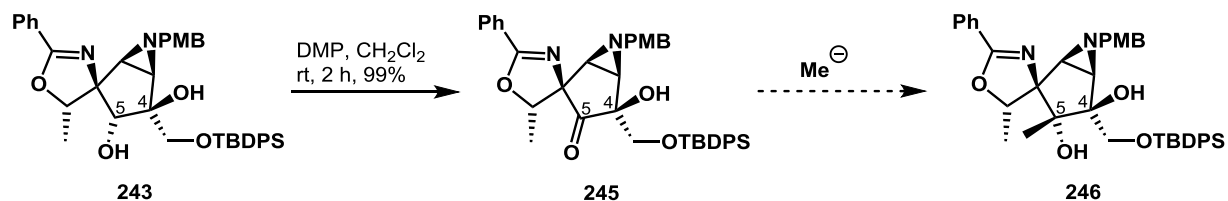
Scheme 71 **242** を用いた C5 位の不斉四置換炭素構築の試み

まず、**231** のオレフィンに対し、四酸化オスミウムを作用させることでジオールにした。しかし、2つの化合物が分けられず、混合物のまま、TBS 基を除去した。続いて、第一級水酸基のみを TBDPS 基で保護することでジオール **243** 及び **244** を 5.8:1 のジアステレオマー比で得た(Scheme 72)。NOE 実験において、**243** が C7 位と C9 位のプロトン間で NOE が観測されたため、望む立体化学を有する目的物であることを確認した。



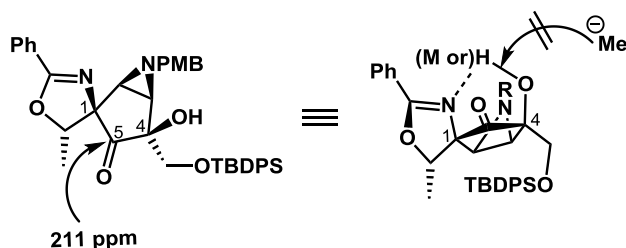
Scheme 72 アリルアジリジン **231** の C4 位の不斉四置換炭素構築

C4 位において望む立体化学を有する不斉四置換炭素の構築に成功したので、続いて C5 位へのメチル基の付加を試みることにした(Scheme 73)。まず、**243** の第二級水酸基を酸化することでケトン **245** を得た。続いてケトンに対し、メチルリチウムを THF 溶媒中で -78 °C で作用させたところ、基質が分解する結果だった。次に溶媒の変更や添加剤などを用いた条件で検討を行ったが、いずれの条件でも基質が分解した。試薬をメチル基の導入によく使われる臭化メチルマグネシウムやトリメチルアルミニウムに変えて反応を試みたが、いずれの条件でもメチル付加体 **246** を得ることは出来なかった。



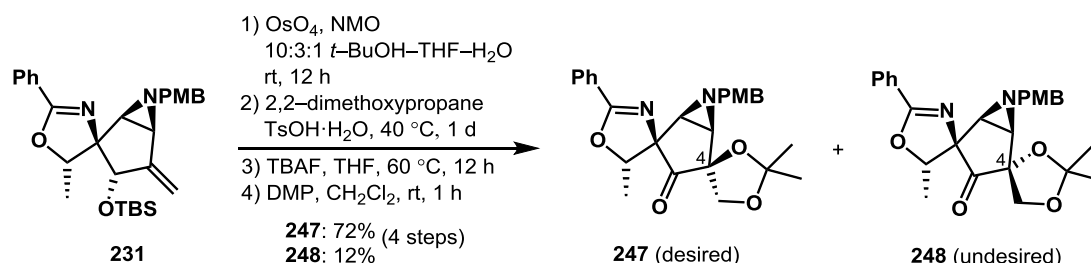
Scheme 73 ケトン **243** に対するメチル基の付加の試み

このように、ケトン **245** へのメチル基の導入が困難な理由として、ケトンが水和物になっているのではないかと考えられたが、 $^{13}\text{C}$  NMR のケミカルシフトは 211 ppm であった(Figure 22)。次に、C4 位の水酸基とオキサゾリン上の窒素原子が水素結合を形成、あるいは近くなっているコンフォメーションをとることに加え、TBDPS 基の立体の影響及びメチルアニオンのイミンやシリル保護基への攻撃といった様々な原因が考えられ、C4 位の水酸基及びヒドロキシメチル基をアセトニドで保護した後、メチル基の付加反応を試みることにした。



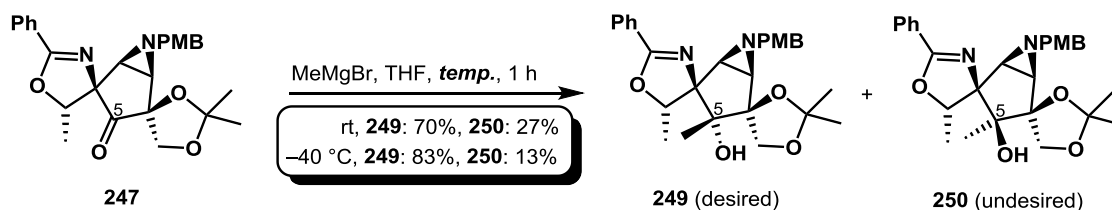
**Figure 22** ケトン **245** のカルボニル基のケミカルシフト及び予想コンフォメーション

再びエキソオレフィン **231** に対し、Scheme 72 と同様にジヒドロキシ化を行った後、精製せず、トシル酸条件下、室温で 2,2-ジメトキシプロパンを作用させた。しかし、反応は進行せず、温度を 40 °C で反応を試みると反応時間が一日ではあるが、目的物が得られた(Scheme 74)。目的物とそのジアステレオマーと見られる化合物は、TLC 上で近く分離が困難だったため、粗生成物のまま次の工程へ進めることにした。なお、本反応の際に反応時間を短くするため、ディーン・スターク装置を用いても時間は変わらなかった。次に、TBS 基の除去に続く酸化を行うと、ジアステレオマーを分離することができ、望むケトン **247** 及び C4 位におけるジアステレオマー**248** をそれぞれ 4 工程収率 72%及び 12%で得た。



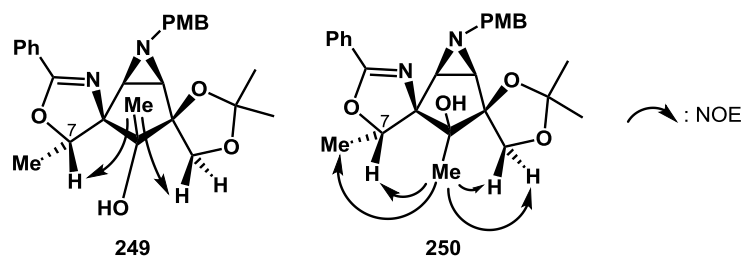
**Scheme 74** **231** を用いた C4 位の不斉四置換炭素構築及びアセトニド保護

続いて、合成したケトン **247** に対し、室温で臭化メチルマグネシウムを作用させるとケトン **245** とは対照的に反応は速やかに進行し、付加体 **249** 及び **250** がそれぞれ 70%及び 27%で得られた(Scheme 75)。メチル基付加の立体選択性を上げるため、反応温度を $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ に下げると予想通りに望む立体化学を有する付加体 **249** への選択性が向上し、収率は 83%であった。この時に望まない立体化学を有する付加体 **250** の収率は 13%だった。



**Scheme 75** ケトン **247** に対するメチル基の付加反応

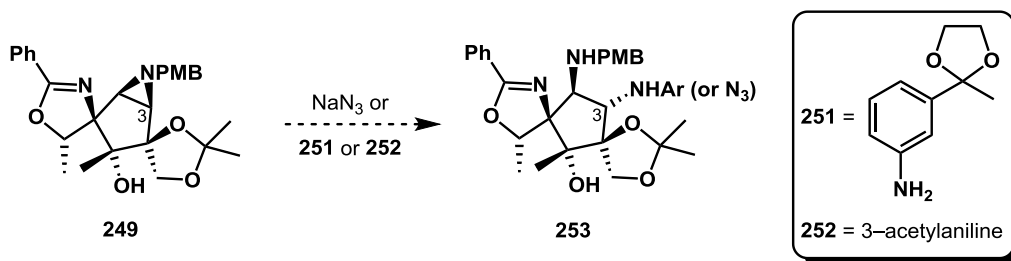
ケトン **247** に対するメチル基の付加体 **249** 及び **250** の C5 位における立体化学は NOE 実験により決定した(Figure 23)。NOE 実験は導入されたメチル基を照射した。まず、**249** では、C7 位のプロトンとジオキソランのメチレンのうち、一つのプロトンと NOE が観測された。次に **250** では、C7 位のメチル基及びプロトンとジオキソランのメチレンの二つのプロトンが観測された。これにより **249** はメチル基が 5 員環の上を向いており、**250** は下を向いていると判断した。また、この NOE 実験でも分かるように 5 員環の下は C7 位のメチル基、プロトン及びジオキソランの二つのプロトンにより立体的に混み合っていることから、メチル基の付加は 5 員環の上から優先的に進行したと考えられる。



**Figure 23** メチル付加体 **249** 及び **250** の構造決定

#### 第四項 位置選択的なアジリジンの開環反応

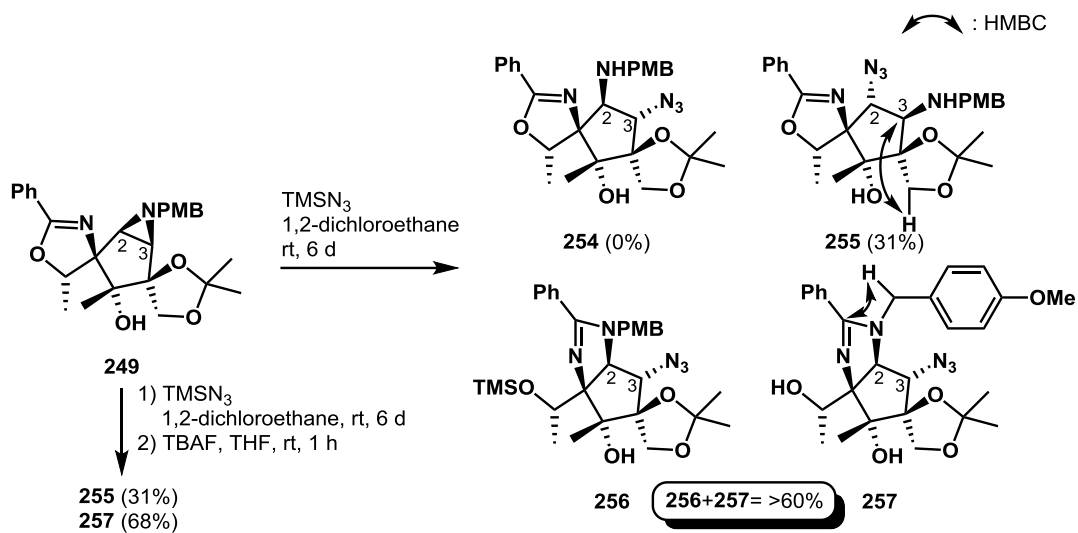
ここまで、パクタラクタム合成のための 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格及び三連続不斉四置換炭素の構築に成功しており、本項では、アジリジンの位置選択的な開環反応の詳細な内容について述べる。まず、前項で合成したアジリジン **249** に対し、アジド、アニリン誘導体 **251** 及び **252** による開環反応を試みることにした(Scheme 76)。Hu<sup>97</sup>らの方法を参考に 2–3 mg ずつ少量を量り取り、様々な条件下で予備実験を行ったところ、TLC 上で **253** に該当するスポットは観測されず、条件によってはアニリン誘導体 **251** のアセタールが脱保護されるのみだった。一般的に電子供与性の保護基を持つアジリジンは反応性が乏しいことが知られているため、アジ化ナトリウム及び **251** を用いた開環反応は困難であると考えた。



Scheme 76 PMB アジリジン **249** の開環反応の試み

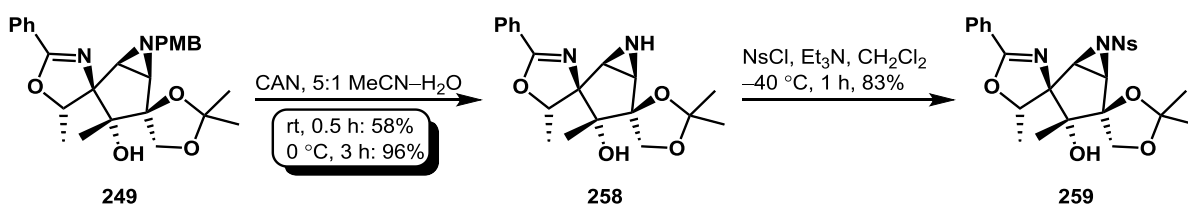
次に試薬を変え、電子豊富な保護基を持つアジリジンの開環反応に用いられるトリメチルシリルアジドを Singh<sup>98</sup>らの条件を参考に試みることにした(Scheme 77)。その結果、C3 位よりアジドが攻撃することで開環した目的物 **254** の存在は確認されず、望まない C2 位よりアジドが導入された開環体 **255** が 31% で得られた。また、開環体 **254** 及び **255** ではない二つの生成物が TLC で確認され、**256** は精製の際に **257** に徐々に変化すること及び分子量の測定で **256** は **257** の TMS 保護体であることが分かった。また、2 次元 NMR 解析により、それぞれはオキサゾリンのベンゾイルが C2 位のアミノ基の方に巻き直すことで生成したイミダゾリン体であることが分かった。また、**256** は上で述べたように精製の際に TMS 基が脱保護されるため、トリメチルシリルアジドを作用させた後、粗生成物のまま TBAF を作用させ、TMS 基を除去することで **255** 及び **257** をそれぞれ 31% 及び 68% で得た。なお、**255** はジオキサランのメチレンと C3 位の HMBC 相関により、**257** はイミダゾリンのベンジル位と PMB のベンジル位の HMBC 相関により構造決定を行った。





Scheme 77 PMB アジリジン **249** の TMSN<sub>3</sub> による開環反応

得られたイミダゾリン **257** は、最初に予定したコアの骨格ではないが、すべての炭素にて望む立体化学を有する八置換シクロペンタン骨格であることからパクタラクタム(**2**)の全合成を目指せると考えた。一方、PMB アジリジン **249** を電子求引性の保護基を持つ活性化アジリジン合成した後、アジド及びアニリン誘導体による開環反応を試みることにした。まず、電子求引性の保護基として脱保護が容易である *p*-ニトロベンゼンスルホニル基<sup>99</sup> (以下、ノシル基)を採用し、その合成を行った(Scheme 78)。PMB アジリジン **249** に対し、室温でヘキサニトラトセリウム(IV)酸アンモニウム(CAN)を用いた脱保護を行うと、0.5 時間で原料が消失したが、収率は 58%に留まった。収率の向上を目指し、温度を 0°C にすると反応時間は長くなるものの、収率は大きく向上し、96%の収率でアミン **258** を得た。次に塩基条件下で *p*-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを作用させ、良好な収率で望む活性化アジリジン **259** を合成することができた。



Scheme 78 ノシルアジリジン **259** の合成

得られたノシルアジリジン **259** は結晶し易い化合物であり、ヘキサン-酢酸エチル 3:1 の展開溶媒において、カラム終了後、一晩ほど放置することで単結晶を得ることができた(Figure 24)。単結晶 X 線構造解析を行った結果、今まで NOE 実験により行ってきたすべての立体化学が正しいことが明確になり、アジリジンを開く位置が制御できれば最初に予定した **137** の合成ができることが示唆された。

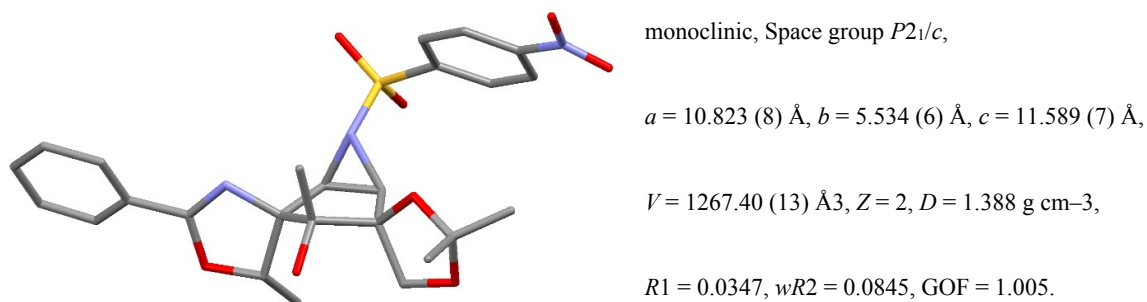
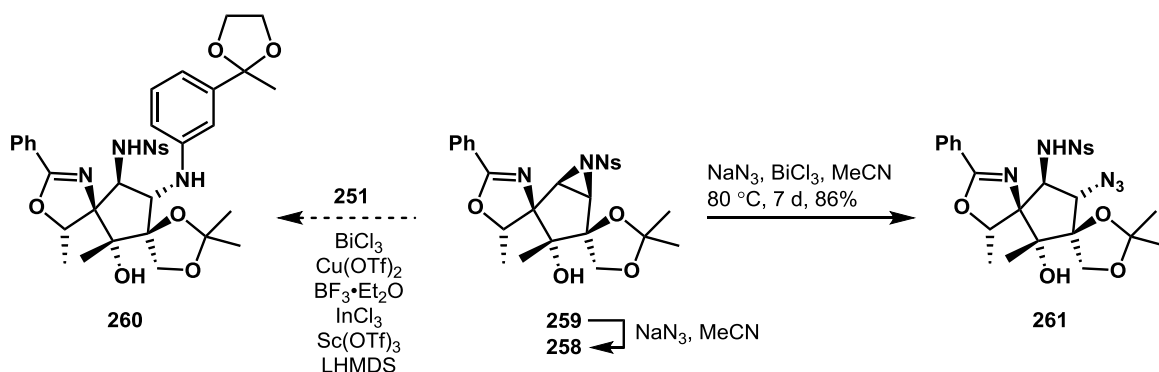


Figure 24 ノシルアジリジン **259** の X 線結晶構造

まず、ノシルアジリジン **259** に対し、エチレングリコールで保護した 3-アセチルアニリン **251** を用いて  $\text{BiCl}_3$ <sup>100</sup>、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ <sup>101</sup>、 $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ <sup>102</sup>、 $\text{InCl}_3$ <sup>103</sup>、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>104</sup> 触媒条件下で開環反応を目指したが、いずれも **251** のアセタールが脱保護されるのみで反応はまったく進行しなかった(Scheme 79)。また、LHMDS を用いた塩基性条件でも反応を試みたが、原料が回収されるのみだった。これは、**259** が活性化アジリジンではあるが、左右にオキサゾリンとジオキソランにより立体的に混み合っていることで比較的嵩高いアニリン誘導体による攻撃に対する反応性が低くなっていることが原因であると考えた。そこで、立体的により小さいアジ化ナトリウムを用いて反応を試みることにした。まず、**259** に対し、アセトニトリル溶媒中でアジ化ナトリウムのみを作用させると、時間の経過と共に TLC 上でノシル基が除去され、**258** が生成することが確認された。次に、Yadav<sup>100</sup> らによる条件を参考に  $\text{BiCl}_3$  を用いて反応を行うと、室温では反応がまったく進行しなかったため、加熱還流すると TLC で新しいスポットが現れ、時間の経過と共にスポットが徐々に濃くなるのが確認された。一週間経過後、原料が完全に消失した後、精製を行い、生成物の分子量( $M^+$  572.1678) 及びアジドの IR 値( $2108 \text{ cm}^{-1}$ )が確認でき、アジドが導入された開環体であることが示唆された。そこで、詳細な構造決定を行うことにした。



Scheme 79 *N*-ノシルアジリジン **259** の開環反応

まず、 $^1\text{H NMR}$  においてノシルアミドのプロトンとカップリングしている水素からの NOE が C7 位のメチル基及びプロトンへ強く観測された(Figure 25)。また、HMBC でも C7 位の炭素と相関が見られたことから、ノシルアミドが C2 位に結合していると判断した。また、アジドの根元のプロトンとジオキサランのメチレンの炭素に HMBC 相関が見られたことからアジド基が C3 位に結合していると判断した。これらの結果によりアジ化ナトリウムの接近は、オキサゾリンのメチル基との立体反発を避け、期待通りに望む C3 位よりアジドが導入されたことが分かった。こうして、最初に予定したコア **137** とほぼ同じ構造を持つコア **261** の合成に成功した。

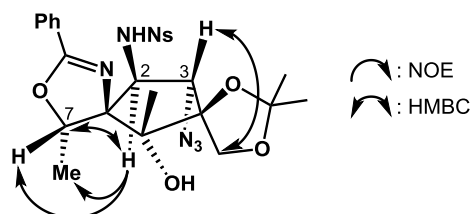


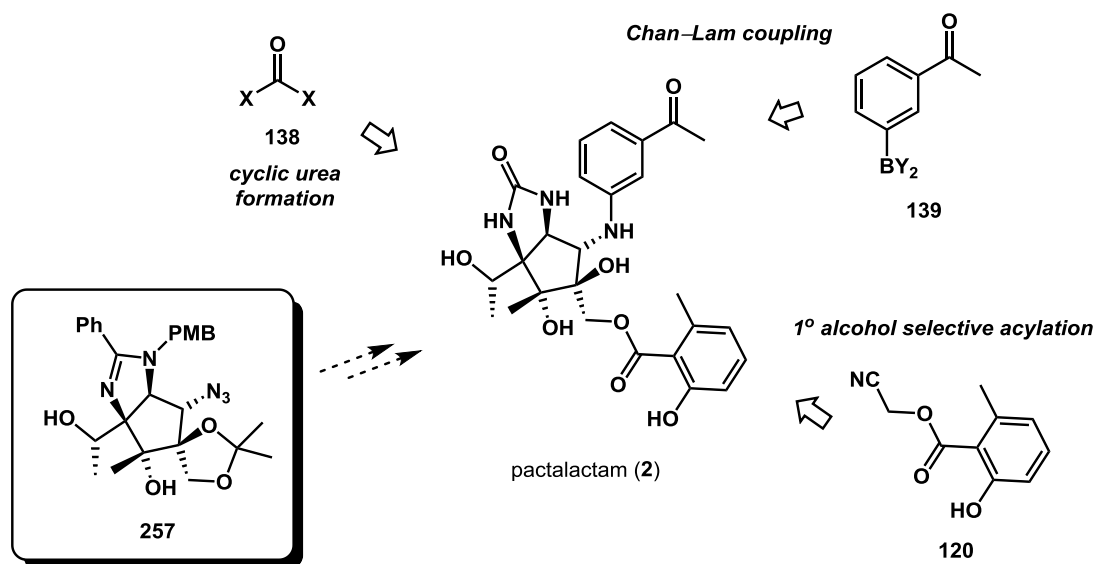
Figure 25 コア **261** の構造決定

以上のように、立体選択的なアジリジン化、三連続不斉四置換炭素の構築及び位置選択的なアジリジンの開環反応によりコアとなる二つのイミダゾリン **257** 及びオキサゾリン **261** の合成に成功した。

## 第五節 パクタラクタムの合成

### 第一項 イミダゾリンコアからの合成

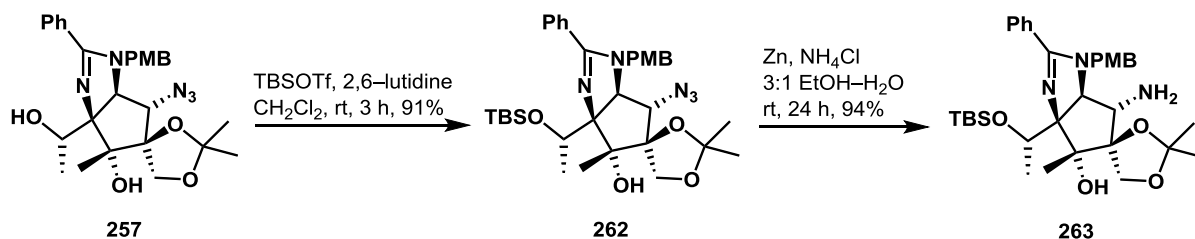
本項では、イミダゾリン **257** よりパクタラクタム(**2**)の合成の試みについて述べる。合成戦略としては、**257** のイミダゾリンを環状ウレアに変換し、3-アセチルフェニル基及び 6-メチルサリチル酸の導入を行うことで **2** の全合成を目指すことにした(Scheme 80)。まず、既知の工程であるシアノメチルエステル **140** を用いた 6-メチルサリチル酸の導入は最後に行うことにした。イミダゾリン及び *p*-メトキシベンジル基は、水素化条件での開環及び除去するため、先にアジドの選択的な還元が続く 3-アセチルフェニル基の導入を目指すことにした。



Scheme 80 イミダゾリン **257** からのパクタラクタム(**2**)の合成戦略

まず、最初に **257** の第二級水酸基を TBS 基で保護するため、*tert*-ブチルクロロジメチルシリラン(TBSCl)及びイミダゾールを用いて反応を試みたところ、反応速度は非常に遅く室温で 5 日間経っても完全に原料は消失せず、シリルエーテル **262** の収率は 62%に留まった。基質が立体的に混み合っており、反応性が低下しているためと考え、反応性の高いトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル(TBSOTf)を用いて反応を行うと、反応は速やかに進行し、91%の収率でシリルエーテル **262** を得ることができた(Scheme 81)。この結果により、八置換シクロペンタン骨格を有する **257** は、混み入った官能基により反応性が低くなっており、反応時間が長いことが考えられる。次に、アジドの還元が続く 3-アセチルフェニル

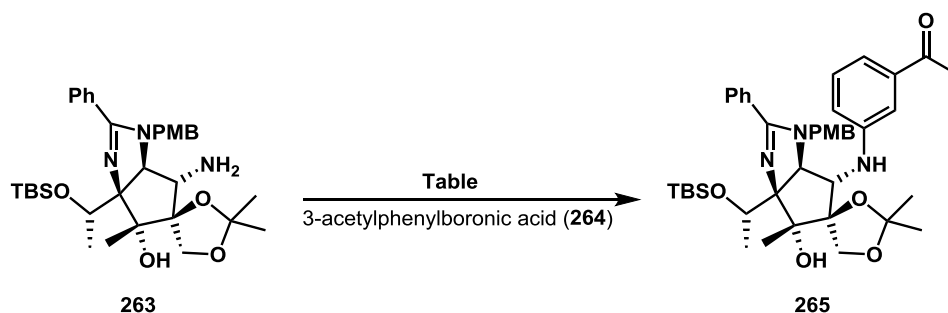
基の導入の検討を行うことにした。アジドを選択的に還元するため、ホスフィンを用いた Staudinger 還元<sup>105</sup>を試みたが、構造不明物のみが得られ、亜鉛を用いた還元<sup>106</sup>を行うことで高い収率にて Chan-Lam カップリングの基質であるアミン **263** を得ることができた。



Scheme 81 Chan-Lam カップリング基質アミン **263** の合成

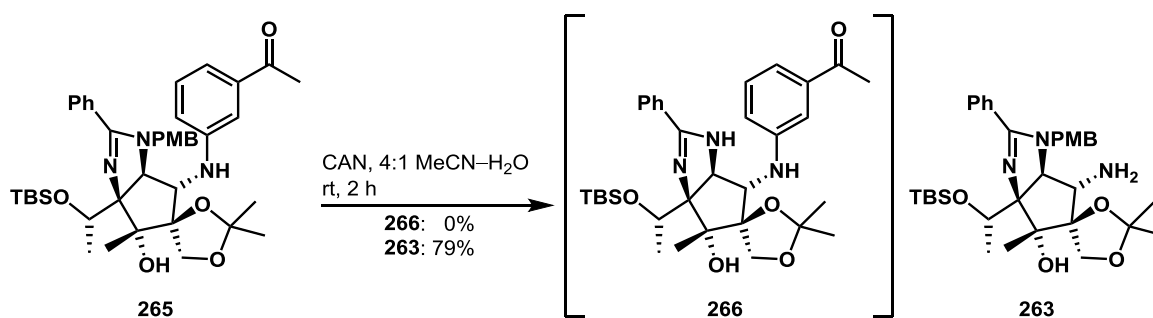
続いて、Chan-Lam カップリンによる 3-アセチルフェニル基の導入の検討を行った(Table 15)。最初に Batey<sup>107</sup>らの条件を参考に、3-アセチルフェニルボロン酸(**264**)を作用させたところ、反応はまったく進行しなかった(entry 1)。次に、最も一般的なトリエチルアミンを塩基として用いる条件で反応を行ったところ、望むカップリング体 **265** の生成が確認でき、24 時間には、収率 19%で **265** を得た(entry 2)。次に温度を 40°C に上げ収率の向上を期待したが、TLC 上でボロン酸の二量体と思われるスポットが増えるだけで、収率は 6%に低下した(entry 3)。さらに、ジクロロメタンを溶媒に用いて検討を行ったが、収率の向上には至らなかった(entry 4)。なお、40°C で反応を行った際には原料がほとんど回収されなかったが、室温での反応では 6 割以上の原料が回収されたので、entry 3 の条件で反応を繰り返し行うことにより、必需量の **265** を合成した。このように銅触媒を用いたアミン **263** とボロン酸 **264** のカップリング反応は、最高収率 19%という低収率ではあった。しかし、原料の回収率が高く、原料を再利用できることから、収率の向上を目指した詳細を行わず、次の工程である環状ウレア骨格の構築に進めることにした。

**Table 15** アミン **263** に対する 3-アセチルフェニル基の導入



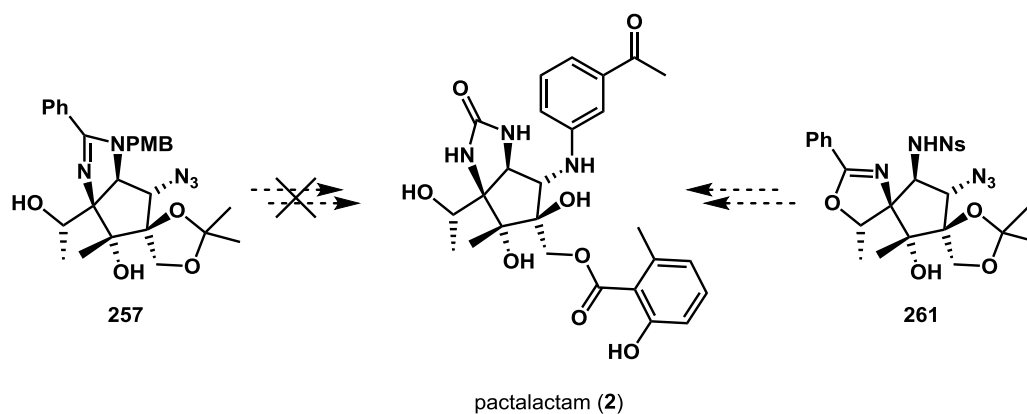
Entry	Reagents (equiv)	Solvent (0.2 M)	Temp (°C)	Time	Comments
1 <sup>105</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub> (3.0), MS 4A	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	72 h	no reaction
2	Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0), Et <sub>3</sub> N (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24 h	<b>265</b> : 19%
3	Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0), Et <sub>3</sub> N (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	24 h	<b>265</b> : 6%
4	Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0), Et <sub>3</sub> N (5.0)	1,2-dichloroethane	rt	72 h	<b>265</b> : 14%

続いて、イミダゾリンの開環に続く環状ウレア骨格の構築を目指し、イミダゾリンの保護基である *p*-メトキシベンジル基を除去するため、**265** に CAN を作用させたところ、2 時間で原料は消失した(Scheme 82)。TLC 上で新たなスポットが 1 つ確認され、目的物である **266** に相当するイオンピークが ESI-MS で検出された。しかし、NMR スペクトルの解析により、予想に反して *p*-メトキシベンジル基ではなく 3-アセチルフェニル基が除去されることでアミン **263** が得られたことが分かった。**265** の *p*-メトキシベンジル基はシクロペンタンとフェニル基に囲まれ、立体的に混み合っているため、強い反応性を持つ CAN が比較的に立体的に空いている 3-アセチルフェニル基と反応してしまったことが原因であると考えた。



**Scheme 82** CAN を用いた *p*-メトキシベンジル基の脱保護の試み

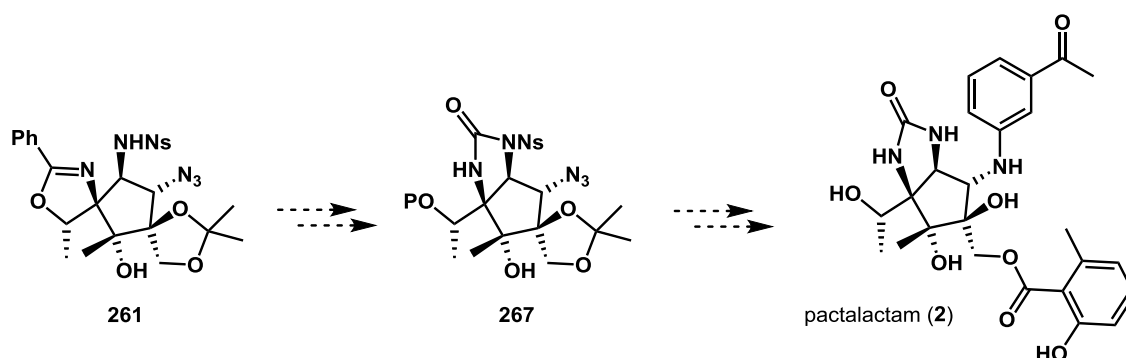
また、Pd/C(10 wt.%)を用いた水素添加条件においても、イミダゾリンのイミンや *p*-メトキシベンジル基はまったく反応せず、原料が回収されるのみだった。さらに、酸性条件においてイミダゾリンの開環を試みたが、TBS 基やアセトニドが脱保護されるのみで、リチウムアルミニウムヒドリドを用いた強い還元条件においてもアセチル基のケトンが還元されたような化合物が得られ、目的とするイミダゾリンの開環はできなかった。このような結果を基に、イミダゾリンの開環に関する詳細な文献検索を行ったが、比較的簡単な基質での開環反応の数件の例のみであり、芳香族性が高いイミダゾリンの基質に対する汎用性の高い開環条件は見つからなかった。また、本経路におけるイミダゾリンは、立体的に込み入った官能基を持つシクロペンタン及びフェニル基に囲まれている構造であることから還元や開環などの反応性が低いことが考えられ、本項におけるイミダゾリン **257** よりパクタラクタム(**2**)の合成経路は断念することとし、オキサゾリン **261** より新しい経路による全合成を目指すことにした(Scheme 83)。



Scheme 83 オキサゾリン **257** からのパクタラクタム(**2**)の合成

## 第二項 オキサゾリンコアからの合成

本項では、オキサゾリン **261** よりパクタラクタム(**2**)の合成の試みについて述べる。前項では、イミダゾリン **257** からの全合成を目指して実験を行ったが、高い芳香族性及び立体的な影響によりイミダゾリンが還元及び開環条件でまったく反応せず、経路を断念せざるを得なかった。一方、オキサゾリンはイミダゾリンに比べ、比較的温和な条件での開環反応が多く知られているため、目的の反応が進行する可能性が高いと考えた。また、前節で得た銅触媒条件下での 3-アセチルフェニル基の導入に関する知見を生かし、先にオキサゾリンを環状ウレア骨格に変換することで **267** を得た後、3-アセチルフェニル基及び 6-メチルサリチル酸の導入を目指す合成戦略を立てた(Scheme 84)。

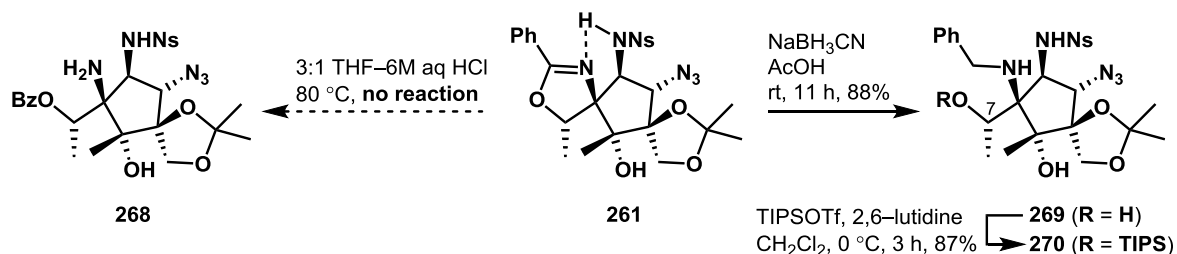


Scheme 84 オキサゾリン **261** からのパクタラクタム(**2**)の合成戦略

まず、最初にオキサゾリンの開環について検討を行った(Scheme 85)。一般的にオキサゾリンは酸性条件にさらすとアシル基が酸素原子の方に残り、遊離のアミンが生じるため、**261** よりアミン **268** が得られると考え、3:1 THF-塩酸(1M)を用いて反応を試みたが、反応はまったく進行せず、原料が回収されるのみだった。塩酸の濃度を 6M まで濃くしても反応は進行しなかったため、加熱還流したが、アセトニドが徐々に除去されるのみだった。オキサゾリンのイミンは、ノシルアミドと *syn* ビシナルジアミン骨格を形成して、イミンの窒素原子とノシルアミドのプロトンが水素結合を形成し、酸に対する反応性が低いのではないかと考えた。酸性条件下でのオキサゾリンの開環は断念し、還元的開環反応を試みることにした。**261** を一般的な還元的アミノ化条件にさらしたところ、反応は徐々に進行し、良好な収率にて **269** を得ることができた。しかし、原料が消失してから反応をそのまま放置すると TLC で分解することが確認された。そこで、反応終了後は水で反応を止め、素早く酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィーでの精製を行った。続いて、前節で C7 位の水酸基保護の条件を知見とし、2,6-ルチジンとトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリルを用いて保



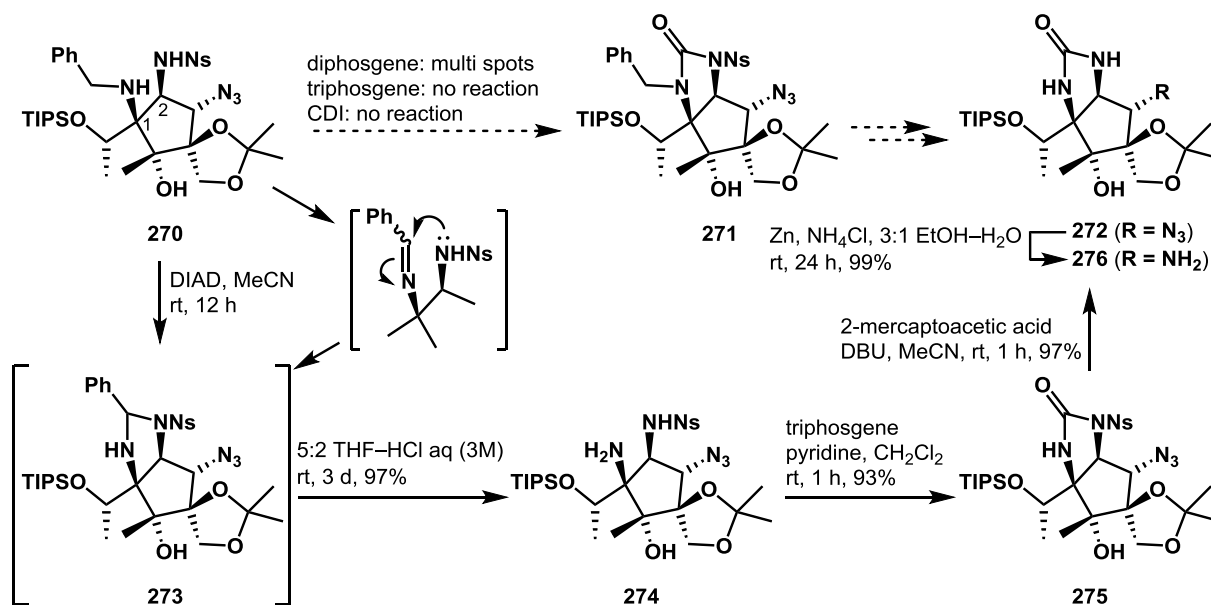
護を試みたが、TLC で多点化が見られた。試薬をトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル(TIPSOTf)に変えると反応は問題なく進行し、シリルエーテル **270** が 87%で得られた。



**Scheme 85** オキサゾリンの開環反応

次に **270** の *syn* ビシナルジアミンのカルボニル化剤を用いた環状ウレア骨格の構築を試みた(Scheme 86)。まず、最初に反応性の高いジホスゲンを用いて原料の消失とともに TLC で多点化が見られ、反応温度を  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に変えても結果は変わらなかった。トリホスゲン及びカルボニルジイミダゾール(CDI)を用いて反応を行ったが、これらの試薬では加熱還流条件においても **271** を得ることは出来ず、原料が回収されるのみだった。潜在的に副反応を起こしやすいヘテロ官能基が並んでいる上、立体的に混み合っているため、**270** から望む反応のみを進行させるのが困難であると考えた。そこで、比較的除去が容易であるノシル基の脱保護は後ろの工程で行うこととし、先にベンジル基の脱保護を試みることにした。還元条件や重金属に敏感なニトロ及びアジドが基質内に共存しているため、温和な脱保護条件である Černý<sup>108</sup> らの報告を参考にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)を作用させると原料は徐々に消失し、脱保護の際に経由するイミンにノシルアミドの巻き込みが起こったイミダゾリジン **273** が得られた。しかし、**273** は過剰量に用いるアゾジカルボン酸ジイソプロピルと TLC で  $R_f$  値がほぼ等しく分離困難だったため、粗生成物のまま、酸加水分解を行うことで高い収率でアミン **274** を得た。この際、塩酸の濃度を高くするとアセトニドの脱保護が観測され、低くすると反応が遅くなり 10 日間でも原料が残った。種々検討の結果、5:2 THF-塩酸(3M)という条件でアセトニドの加水分解を抑え、イミダゾリジンの加水分解を行うことに成功した。ベンジリデン基の脱保護ができたので、カルボニル化剤を用いた環状ウレア骨格の構築を行うことにした。まず、ジホスゲンは高い反応性により、多くのヘテロ原子を持つ **274** との反応は望ましくないと考えた。トリホスゲンをピリジン溶媒で作用させる条件では、反応は速やかに進行し、環状ウレア骨格を有する **275** が 93%で得られた。次に、ニトロを持つノシル基をメルカプト酢酸と DBU を用いて除去し、アジド **272** を得ることに成功

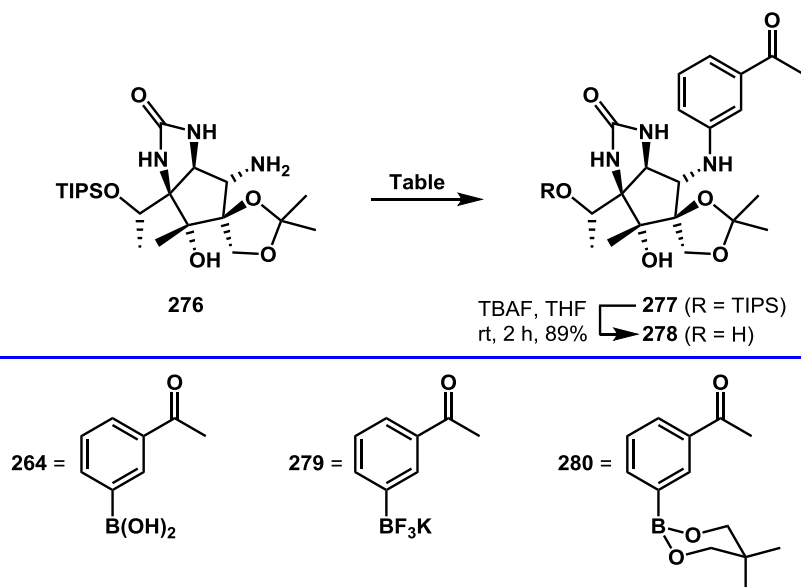
した。最後に **272** のアジドは、前項と同様に亜鉛を用いた還元を行うことで、アミン **276** へ 99% で変換することができた。



**Scheme 86** 環状ウレアの形成及びアジドの還元によるアミン **276** の合成

続いて、3-アセチルフェニル基の導入の検討を行った (Table 16)。こちらも前項の Table 15 での条件を参考に反応を行った。多くの文献で基質濃度を高めることで収率の向上が見られたことから、0.2 M から 1.0 M に濃度を高めたアミン **276** に対し、ボロン酸 **264** を作用させた。塩化メチレンは数時間で溶媒が蒸発し、ほとんどの原料が回収されたものの、目的物 **277** が 10% 未満で得られた (entry 1)。そこで、溶媒を本反応においてよく用いられるアセトニトリルに変えて反応を行うと、**264** が溶けきらず不均一となり収率は 12% となった。トリフルオロボレート塩 **279**<sup>109</sup> を用いても同様であり、収率は 18% に留まった (entries 2-3)。次に、ネオペンチルグリコールボラン **280** を用いると溶解性がわずかに向上したものの、収率は 27% であった (entry 4)。なお、カップリング体 **277** は NMR スペクトルにて少量ではあるが、ネオペンチルグリコールボラン由来のピークが観測され、カラム精製を繰り返しても除去することはできなかった。常に同等の比率で存在していたので、本検討においては試薬由来の不純物との混合物の状態での収率を算出した。その後、TBAF を用いたシリル基の除去により、アルコール **278** に導き、その構造を確認した。次に、立体的に混み合った位置のアミンの反応性が低いと考え、トリエチルアミンより強い塩基である DBU と DMAP を用いて反応を行った。その結果、ほぼすべての試薬が溶けた溶液となり、収率も 67% に大幅に向上した (entry 5)。

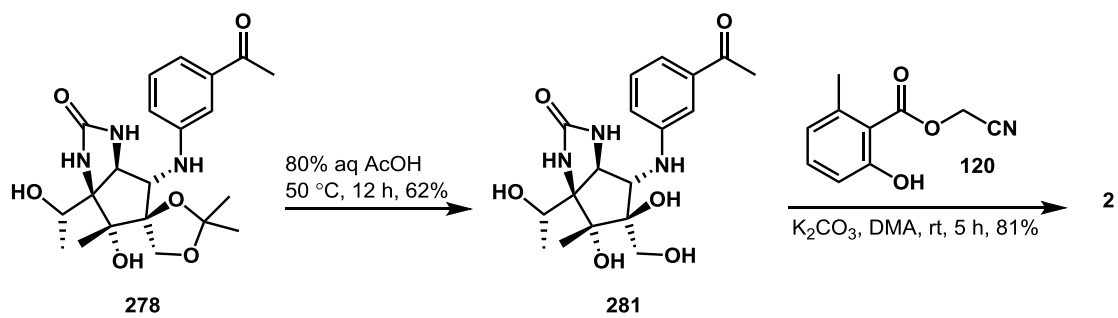
**Table 16** アミン **276** に対する 3-アセチルフェニル基の導入



Entry	Reagents (equiv)	Solvent (1.0 M)	Temp (°C)	Time	Comments
1	<b>264</b> (2.0), Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0) Et <sub>3</sub> N (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	6 h	<b>277</b> : < 10%
2	<b>264</b> (2.0), Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0) Et <sub>3</sub> N (5.0)	MeCN	rt	72 h	<b>277</b> : 12%
3	<b>279</b> (2.0), Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0) Et <sub>3</sub> N (5.0)	MeCN	rt	72 h	<b>277</b> : 18%
4	<b>280</b> (2.0), Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0) Et <sub>3</sub> N (5.0)	MeCN	rt	72 h	<b>277</b> : 27%
5	<b>280</b> (2.0), Cu(OAc) <sub>2</sub> (2.0) DBU (5.0), DMAP (1.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	72 h	<b>277</b> : 67%

以上のように、アミン **276** への 3-アセチルフェニル基の導入及びシリル基の除去により、アルコール **278** に導くことができたので、最後の 6-メチルサリチル酸の導入を行うため、アセトニドの除去を行った(Scheme 87)。まず、トリフルオロ酢酸を用いた脱保護を試みたが、原料が分解する結果が得られ、80%酢酸水溶液を用いて室温で反応を行うと、徐々に反応が進行するものの、一週間が経過しても多くの原料が残っていた。温度を 50 °C に上げ、反応を試みると 12 時間で原料は消失し、脱保護体であるテトラオール **281** が 62% で得られた。また、テトラオール **281** は不安定であり、冷蔵保存でも分解が見られ、冷凍保存が必要であった。最後は Hanessian<sup>68</sup> らのパクタマイシンの合成に用いられた手法に従い、シアノメチルエステ

ル **120** を塩基性条件で反応させることにより、パクタラクタム(**2**)推定構造の全合成を達成した。

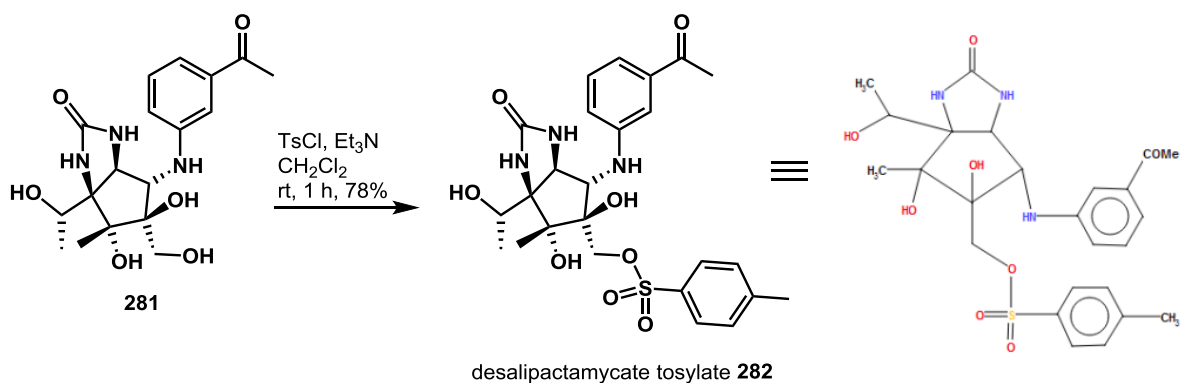


**Scheme 87** パクタラクタム(**2**)の推定構造の全合成

### 第三項 構造決定

本節では、合成したパクタラクタム(**2**)の構造決定について述べる。**2**は1980年、Rinehartらにより初めて報告されているものの、パクタマイシン生産菌である *Streptomyces pactum* var. *pactum* からの極微量成分として知られているため、詳細な化学的データ及び生物活性に関する情報は全くない状況である。そのため、天然物と合成品のデータの比較ができないため、確実な構造決定を行わなければならない。そこで著者は、パクタマイシン(**1**)の発見から構造決定に至るまでの時期である1961年より1972年間に報告された文献の詳細な調査を行い、二つのことに注目した。

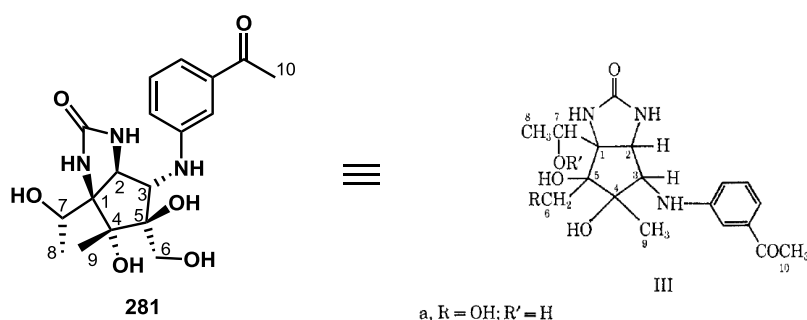
まず一つ目は、1972年に Duchamp らにより報告されたデザリパクタマイケートトシレート (desalipactamycate tosylate, **282**)の構造である(Scheme 88)。彼らは**1**より、数工程の誘導化により、**282**に導き X線結晶構造解析を行うことで、**1**の発見グループである Argoudelis らにより1970年に提唱された推定構造の訂正及びその絶対立体配置を決定した。しかし、これらの内容は1972年に行われたアメリカ結晶学会(ACA)主催の Winter Meeting での発表されたのみで論文として公刊されていない。このため、その内容に関する詳しい情報の入手はできない上に、その化合物の構造も不明であった。さらなる文献検索を行ったところ、Whitesides<sup>110</sup>らにより出版された総説にて **282**は環状ウレア骨格を有する化合物であると記載されており、これを基にその正確な構造を探るべくケンブリッジ結晶学データセンター(CCDC)のデータベースの検索を行った。その結果、ケンブリッジ結晶構造データベース(CSD)において Scheme 88に示した構造が明らかにされていることを確認することができたが、詳細なデータ情報がなく CIF ファイルも存在していなかった。これらの情報は不完全であったものの、テトラオール **281**より **282**を合成することで結晶化を行おうと検討を行ったが、結晶は得られなかった。



Scheme 88 デザリパクタマイケートトシレート **282** の合成及びその構造

二つ目は、1970年に Argoudelis らが報告した **1** を飽和水酸化バリウム水溶液に溶解後、過熱することで得られた生成物(デザリパクタマイケート(*desalipactamycate*))の構造が、テトラオール **281** と一致することに注目した(Table 17)。二つのそれぞれの  $^1\text{H}$  NMR データを比較するため、**281** を 9:1 DMF- $d_7$ -D $_2$ O 混合溶媒で測定した。その結果、ほとんどのピークのケミカルシフトに僅差ながら違いが見られ、同じ化合物であるとは確定できなかった。

**Table 17** 合成した **281** と当時のデザリパクタマイケートの構造及びナンバリング

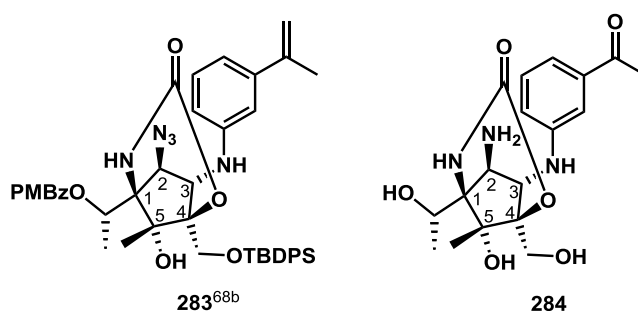


Proton	Natural (100 MHz)*	Synthetic (400 MHz)*
H-2	3.41 (1H, s)	3.45 (1H, s)
H-3	3.85 (1H, s)	3.56 (1H, s)
H-6	3.98, 3.72 (2H, dd)	3.90 (1H, d, $J = 11.2$ Hz) 4.14 (1H, d, $J = 11.2$ Hz)
H-7	4.21 (1H, q)	4.37 (1H, brq)
H-8	1.21 (3H, d)	1.27 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)
H-9	1.52 (3H, s)	1.69 (3H, s)
H-Ar	6.98–7.30 (4H, m)	7.16–7.19 (1H, m) 7.39–7.47 (3H, m)
H-10	2.53 (3H, s)	2.74 (3H, s)

\* 測定溶媒 9:1 DMF- $d_7$ -D $_2$ O

また、文献におけるデザリパクタマイケートの旋光度は $[\alpha]_D^{27} -14.0$  ( $c$  0.64, H $_2$ O)であった。一方、**281** は水には完全に溶けなかったため、メタノールで測定すると $[\alpha]_D^{25.4} -15.5$  ( $c$  0.64, MeOH)と近い値であった。また、融点(文献値 125–145 °C、測定値 164–176 °C)及び環状ウレアにおけるカルボニル基の IR 値(文献値 1705  $\text{cm}^{-1}$ 、測定値 1666  $\text{cm}^{-1}$ )は異なる結果となった。こ

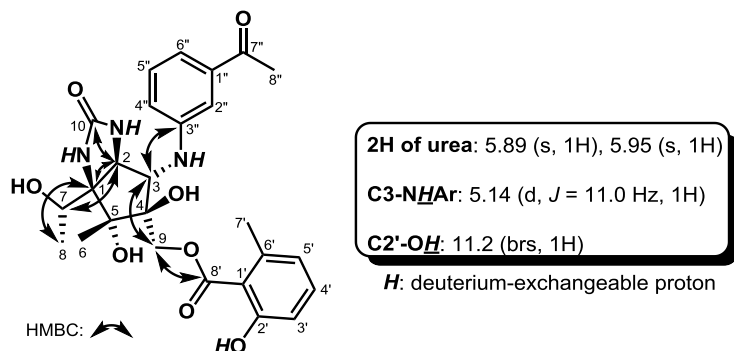
のように文献におけるデザリパクタマイケートと **281** は、異なる化合物である可能性が示唆された。しかし、文献も 1970 年のデータであり、デザリパクタマイケートの構造をどのように決定したのかについての情報はなため、文献の構造が間違っている可能性がある。実際に Hanessian グループでは Figure 26 の **283**<sup>68b</sup> のように C1 位のアミンと C4 位の水酸基がカルボニル化剤により簡単に環状カルバメートを形成する例を報告しており、文献におけるデザリパクタマイケートは **284** のような構造を持つ化合物である可能性も排除できなかった。そこで、自ら得たデータより詳細な構造決定を行うことにした。



**Figure 26** Hanessian らの合成中間体 **283** 及び環状カルバメート **284** の構造 <sup>68b</sup>

NMR 測定により得られたデータを下に示す (Table 18)。まず、望む立体化学を有する八置換シクロペンタンは X 線結晶解析により決定したので、3-アセチルフェニル基及び 6-メチルサリチル酸はそれぞれ C3 位のアミン及び C9 位の水酸基に結合していることと、四つの重水素置換が可能なプロトン(二つのウレア、アニリン及びフェノール性水酸基)の存在を確認した。ここで、二つのウレアの窒素上のプロトンの存在に注目した。**1** のウレアは塩基性及び酸性にて C7 位の水酸基と環状カルバメートを形成することが知られており、本合成経路においてアセトニドに脱保護の際に酸条件で熱を 12 時間かける間に C4 位及び C7 位の水酸基にカルボニル基の転位などが懸念された。しかし、二つのウレアの窒素上のプロトンが確認されたことで、**2** の骨格を維持していることが明確となった。続いて、H-2 及び H-8 からの HMBC 相関が見られる四置換炭素(C1)と、C2 に環状ウレアの二つの窒素原子が結合していることから環状ウレアの位置を確認した。これらの結果により合成した **2** は、Rinehart らにより報告されたパクタラクタムの推定構造と一致すると判断した。

**Table 18** 合成品 2 の NMR データ (500 MHz、MeCN-*d*<sub>3</sub>)



Proton	$\delta_H$	$\delta_C$
1		76.5
2	3.43 (1H, s)	66.9
3	3.95 (1H, d, $J = 11.0$ Hz)	67.4
4		85.8
5		86.8
6	1.53 (3H, s)	20.2
7	4.20 (1H, q, $J = 6.5$ Hz)	71.6
8	1.09 (1H, d, $J = 6.5$ Hz)	17.9
9	4.54 and 4.79 (each 1H, d, $J = 12.0$ Hz)	66.7
10		163.2
1'		115.0
2'		161.8
3'	7.15–7.22 (1H, m)	118.5
4'	7.15–7.22 (1H, m)	134.6
5'	6.64 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)	123.6
6'		141.9
7'	2.36 (3H, s)	23.5
8'		171.7
1''		139.1
2''	7.15–7.22 (1H, m)	113.3
3''		148.0
4''	6.84 (1H, m)	119.0
5''	7.15–7.22 (1H, m)	130.3
6''	6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	115.9
7''	-	199.5
8''	2.43 (3H, s)	27.1



さらに、**2** が単離された *Streptomyces pactum* var. *pactum* ではないが、パクタマイシン生産菌である MJ375-46F6 (Lot No. 1281-30)培養液の抽出物による液体クロマトグラフィー実験において、合成品と同じ保持時間で天然のパクタラクタムを検出することができた(Figure 27)。これにより、パクタラクタムがパクタマイシン生産菌のマイナー成分として存在していることを証明することができた。また、抽出物の液体クロマトグラフィーで天然のパクタラクタムは、パクタマイシンの約 2~7%の比率で存在しており、合成品 **2** をスタンダードとした定量分析において、培養 5 日目に約 1.5 mg/L で存在することが予想された (Table 19)。

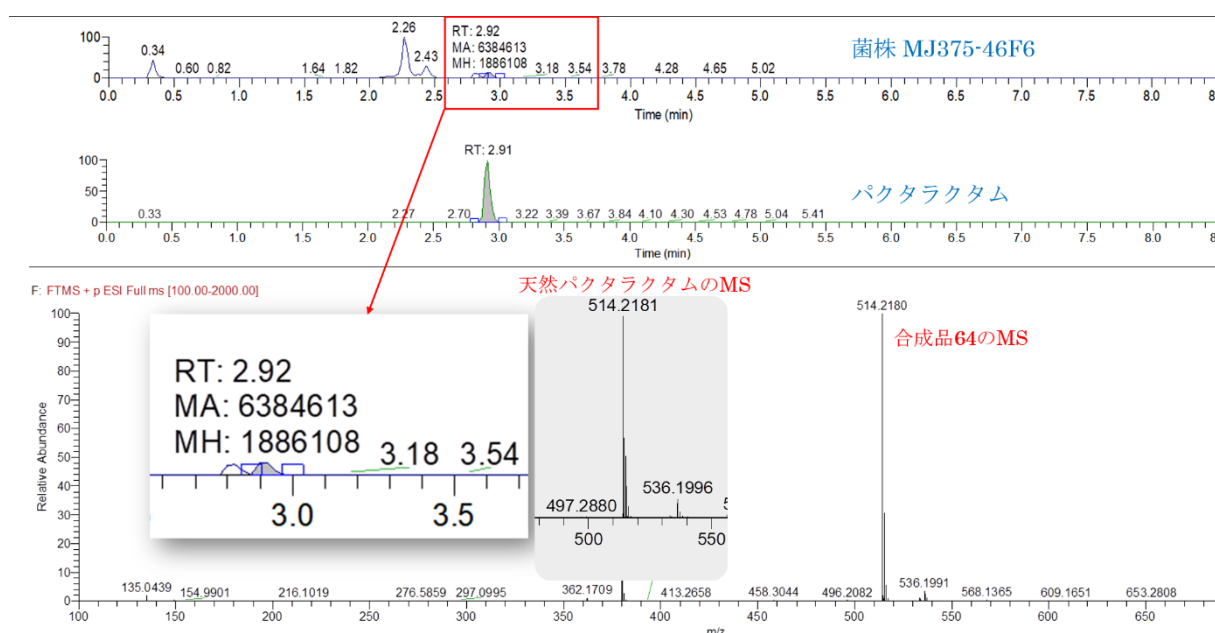


Figure 27 合成品 **2** と菌株 MJ375-46F6 培養液の抽出物の LC クロマトグラムによる比較

	pactamycin (1)		pactalactam (2)	
	area		area	conc.
Culture of MJ375-46F6		$\times 10^6$	$\times 10^6$	mg/L
3 days	294		6	0.6
4 days	337		12	1.2
5 days	198		15	1.5

Table 19 培養液中の天然パクタラクタムの定量分析

## 第六節 パクタラクタム及び合成中間体の構造活性相関関係

### 第一項 抗菌活性

本章では、合成したパクタラクタム(**2**)及び合成中間体の生物活性調査による構造活性相関関係研究結果について述べる。Rinehart<sup>12</sup>らの報告によると**2**は、抗菌活性がほとんどないことが述べられているが、その詳細なデータは報告されていないため、本節では合成した**2**及びその合成中間体の抗菌活性実験を行うことにした。まず、ポジティブコントロールとしてグリコペプチド系の抗生物質であるバンコマイシン(vancomycin)を設定し、**2**と6-メチルサリチル酸がないテトラオール**281**、C4位及びC9位におけるジオールが保護された**278**、最後に3-アセチルフェニル基がない**276**を用いて抗菌活性実験を行った(Figure 28)。

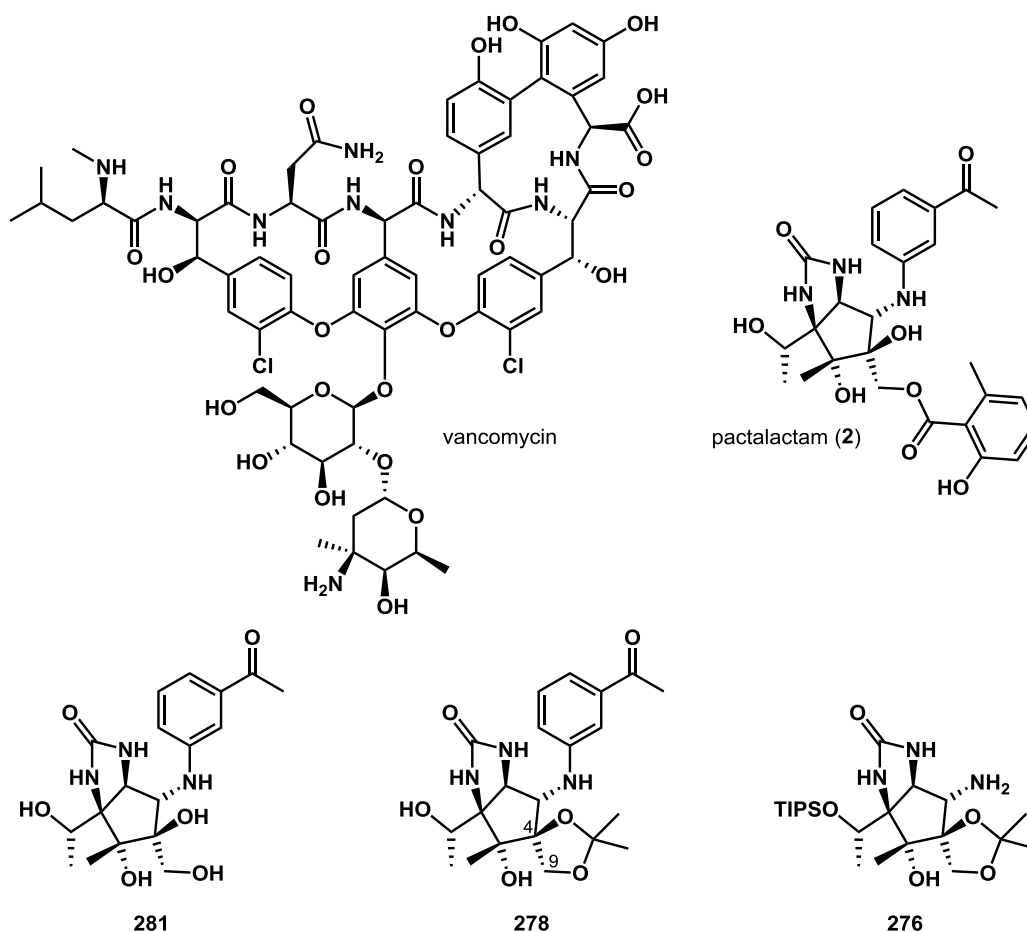


Figure 28 合成したパクタラクタム(**2**)及び合成中間体

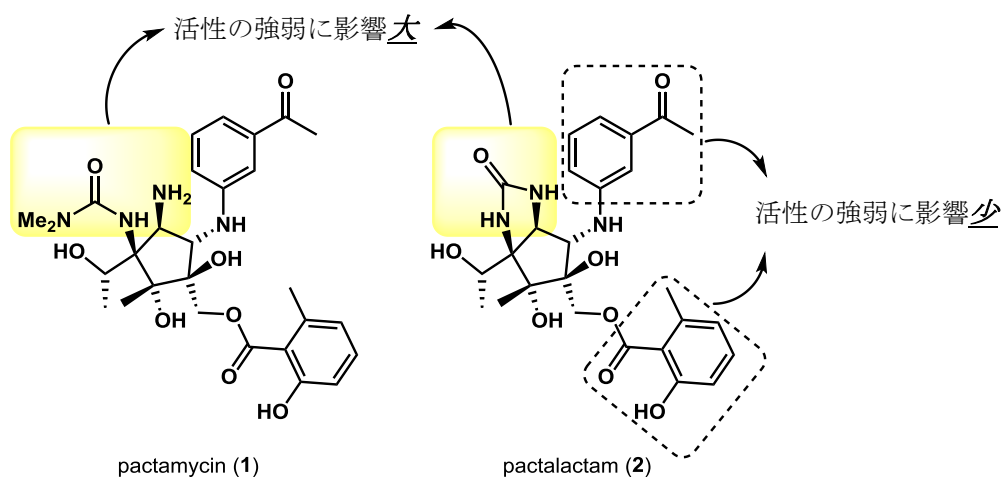
バンコマイシンを基準として今回の活性試験の結果をみると、**2** は Rinehart らの報告通りにほとんどの項目において有効な値を示さず、合成中間体である **281**、**278** 及び **276** においてもほとんどの項目で **2** と同じ傾向を示した(Table 20)。しかし、一部の VRE や大腸菌は、化合物に対する耐性は示さず、全体的に同等の値を示したが、注目すべきことに 3-アセチルフェニル基及び 6-メチルサリチル酸いずれも導入されていない段階の化合物である **276** が *Micrococcus luteus* IFO 3333、*Kocuria rhizophila* NBRC 12708 及び *Escherichia coli* BE1186 で他の化合物に比べ、約 2 倍ほど強い活性を示した。

**Table 20** パクタラクタム(**2**)及び合成中間体の抗菌活性

Test organisms	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	vancomycin	<b>2</b>	<b>281</b>	<b>278</b>	<b>276</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.5	>32	>32	>32	>32
<i>S. aureus</i> Smith	1	>64	>64	>64	>64
<i>S. aureus</i> MS9610	1	>64	>64	>64	>64
<i>S. aureus</i> MRSA No.5	1	>64	>64	>64	>64
<i>S. aureus</i> MRSA No.17	1	>64	>64	>64	>64
<i>S. aureus</i> MS16526(MRSA)	1	>64	>64	>64	64
<i>S. aureus</i> TY-04282(MRSA)	1	>64	>64	>64	>64
<i>S. aureus</i> Mu50	1	>64	>64	>64	>64
<i>Micrococcus luteus</i> FDA 16	0.25	>64	>64	>64	64
<i>M. luteus</i> IFO 3333	0.25	>64	>64	>64	32
<i>Kocuria rhizophila</i> NBRC 12708	0.5	>64	>64	>64	32
<i>Bacillus subtilis</i> NRRL B-558	0.25	>64	>64	>64	64
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.25	>64	>64	>64	64
<i>B. subtilis</i> ATCC23857(168)	0.25	>64	>64	>64	64
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702	1	64	64	64	64
<i>Corynebacterium bovis</i> 1810	0.25	>32	>32	>32	>32
<i>Enterococcus faecalis</i> JCM 5803	1	>64	>64	>64	>64
<i>Ent. faecalis</i> NCTC12201	>128	64	64	64	64
<i>Ent. faecalis</i> NCTC12203	>128	64	64	64	64
<i>Ent. faecalis</i> JCM 5804	1	>64	>64	>64	64
<i>Ent. faecalis</i> NCTC12202	>128	64	64	64	64
<i>Ent. faecalis</i> NCTC12204	>128	64	64	64	64
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	>128	64	64	64	64
<i>E. coli</i> K-12	>128	>64	>64	>64	>64

<i>E. coli</i> K-12 ML1629	>128	>64	>64	>64	>64
<i>E. coli</i> CAG 12184	>128	>64	>64	>64	64
<i>E. coli</i> BEM11	>128	>64	>64	>64	64
<i>E. coli</i> BE1121	>128	>64	>64	>64	64
<i>E. coli</i> BE1186	>128	>64	>64	>64	32
<i>Shigella dysenteriae</i> JS11910	>128	>32	>32	>32	>32
<i>Salmonella enteritidis</i> 1891	>128	>64	>64	>64	64
<i>Proteus vulgaris</i> OX19	>128	>64	>64	>64	64
<i>Proteus mirabilis</i> IFM OM-9	>128	>64	>64	>64	64
<i>Serratia marcescens</i> B-0524	>128	>32	>32	>32	>32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	>128	>32	>32	>32	>32
<i>Klebsiella pneumonia</i> PCI 602	>128	>32	>32	>32	>32
<i>Candida albicans</i> 3147	>128	>32	>32	>32	>32
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC607*	8	64	64	64	64

これらの結果により本化合物の右側の3-アセチルフェニル基や6-メチルサリチル酸は、抗菌活性においての構造的な影響は少なく、ほとんどが左側のウレア骨格に大きく影響していることが示唆された(Figure 29)。



**Figure 29** パクタマイシン及びパクタラクタムの抗菌活性についての構造活性相関

## 第二項 細胞毒性試験

本節では、合成したパクタラクタム(**2**)及び合成中間体の細胞毒性試験結果について述べる。細胞毒性試験は、ヒト膵がん細胞に絞って調査を行った。膵がんは、男性のがんによる死因のトップであり、女性においても2位に該当しており、男女ともに増加していることから新しい抗がん剤の開発が常に求められている。そのため、今回はヒト膵がん細胞である PANC-1、MIA Paca-2、Capan-1 及び BxPC-3 に加え、マウス白血病 L-1210 細胞に対する活性試験を行った。その結果を Table 21 に示す。今まで **2** を用いた細胞毒性に関する情報はまったくないが、いずれにおいてもほぼ活性を示さず、有意な結果は得られなかった。合成中間体である **276**、**278** 及び **281** においても **2** と低い値を示したものの、いずれも弱い活性であった。

**Table 21** パクタラクタム(**2**)及び合成中間体の細胞毒性試験

	IC <sub>50</sub> (µg/ml)				
	PANC-1	MIA Paca-2	Capan-1	BxPC-3	L-1210
<b>276</b>	11	11	13	12	10
<b>278</b>	55	90	48	>100	>100
<b>281</b>	52	75	29	19	64
<b>2</b>	74	>100	>100	>100	>100

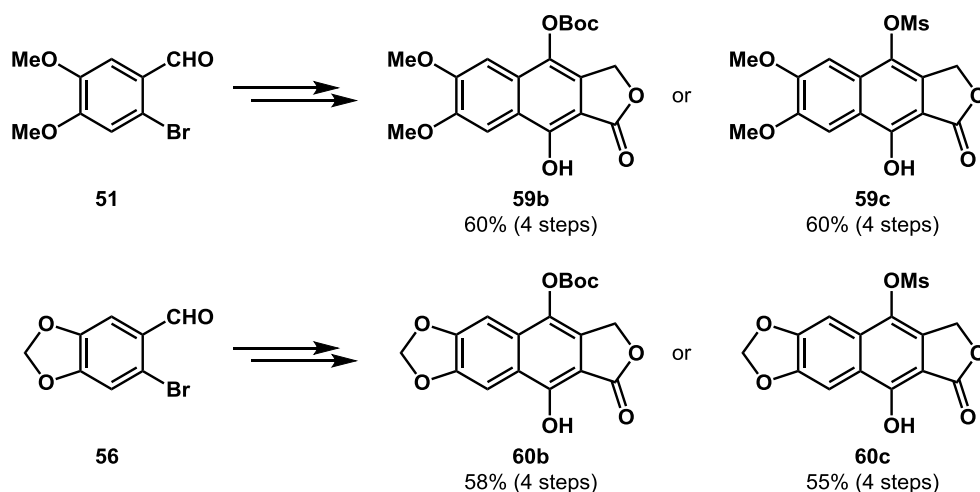
このように、**2** 及び合成中間体の細胞毒性試験において良好な活性を示す化合物を見つけることはできなかったが、前節の抗菌活性と同様に右側の3-アセチルフェニル基や6-メチルサリチル酸の部位がない **276** がパクタラクタムより約10倍近く強い活性を示した。これは、パクタマイシン及びパクタラクタムを用いた構造活性相関研究において有効なデータであると考えている。

# 総括

# 第一章 アリールナフタレンラクトン類の全合成

## 第二節 ナフタレンラクトン骨格の構築

本節では、2-ブロモベンズアルデヒド **51** 及び **56** を出発物質とし、シアノフタリド経由の Hauser–Kraus 環形成反応によりナフトールラクトン **59b**、**59c**、**60b** 及び **60c** に導き、アリールナフタレンラクトン天然物の中心となるナフタレンラクトン骨格の構築に成功した (Scheme 89)。これらの合成中間体は、タイプ C 及びタイプ D のアリールナフタレンラクトン天然物に導くことができ、天然物をリード化合物とした多様な誘導体の合成にも有用であることを示すことができた。



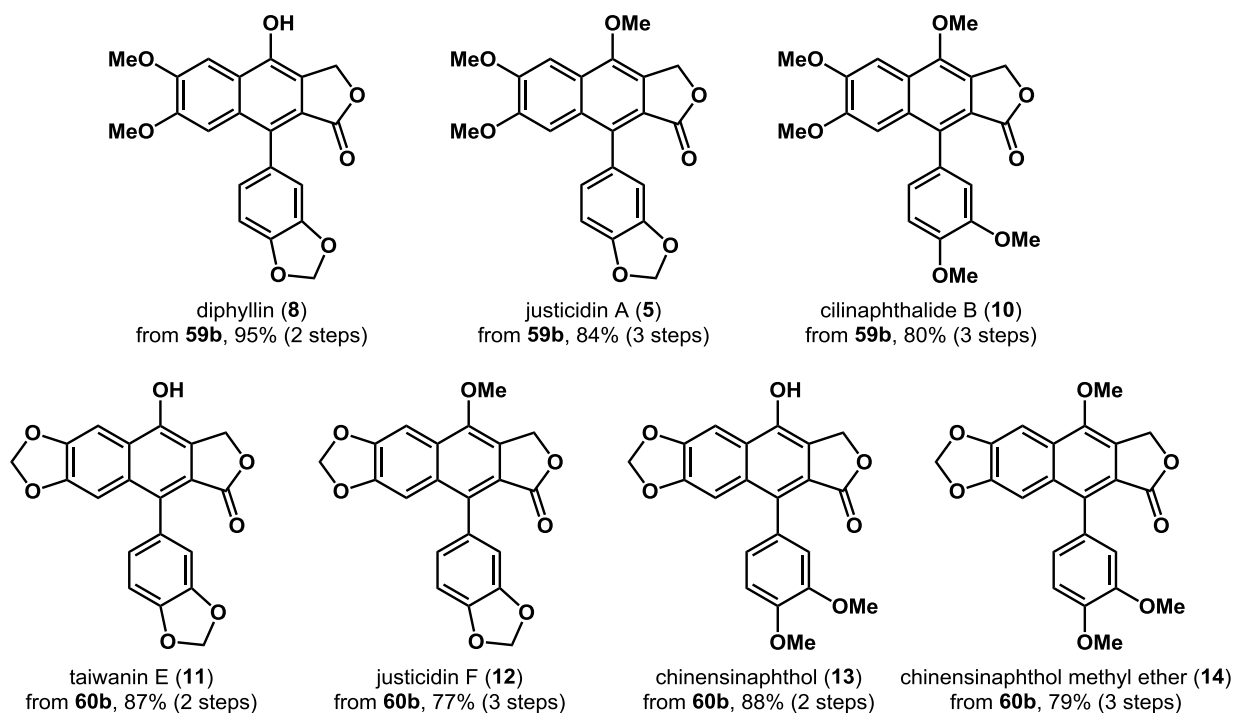
Scheme 89 ナフトールラクトン **59b**、**59c**、**60b** 及び **60c** の合成

## 第三節 アリールナフタレンラクトン天然物の全合成

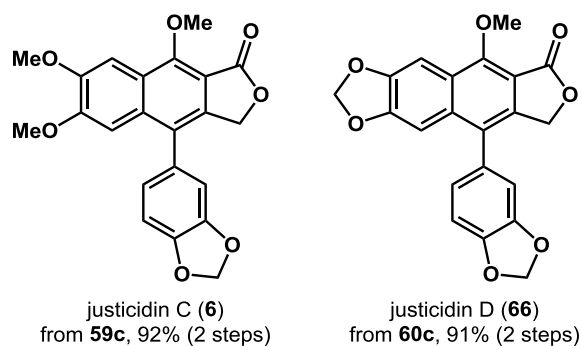
本節では、合成中間体であるナフトールラクトン **59b** 及び **60b** の水酸基をトリフラートにした後、トリフルオロボレート塩とのカップリング及びカップリングに続くメチル化により、Figure 30 に示すタイプ C の 7 つの天然物(ジフェリン (**8**)、ジュスチシジン A (**5**)、シリナフタリド B (**10**)、タイワニン E (**11**)、ジュスチシジン F (**12**)、キネンシナフトール (**13**)及びキネンシナフトールメチルエーテル (**14**))を高収率にて合成することができた。また、ナフトールラクトン **59c** 及び **60c** よりメチル化に続くカップリングを行うことでタイプ D のア

リールナフタレンラクトン天然物であるジュスチシジン C (6)及び D (66)を高収率にて得ることができた。

Type-C of Arylnaphthalene Lactone Natural Products



Type-D of Arylnaphthalene Lactone Natural Products



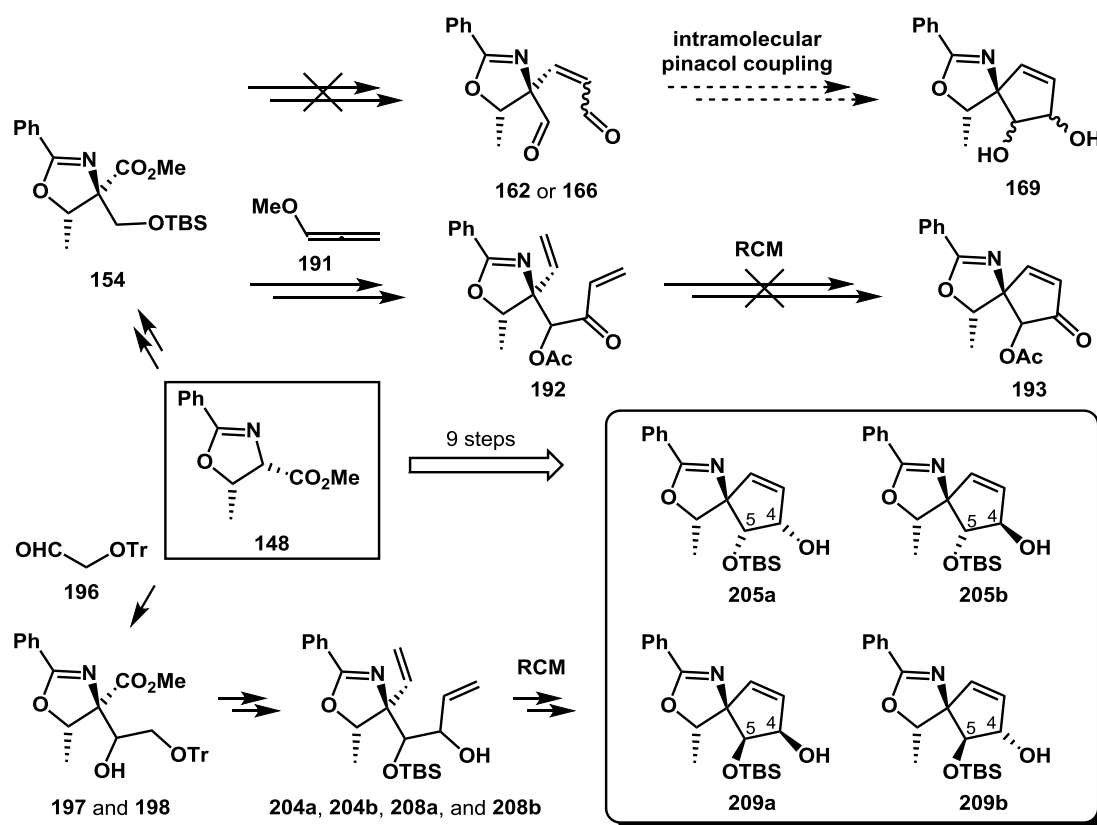
**Figure 30** 合成したタイプ C 及びタイプ D のアリアルナフタレンラクトン天然物



## 第二章 パクタラクタムの全合成

### 第三節 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築

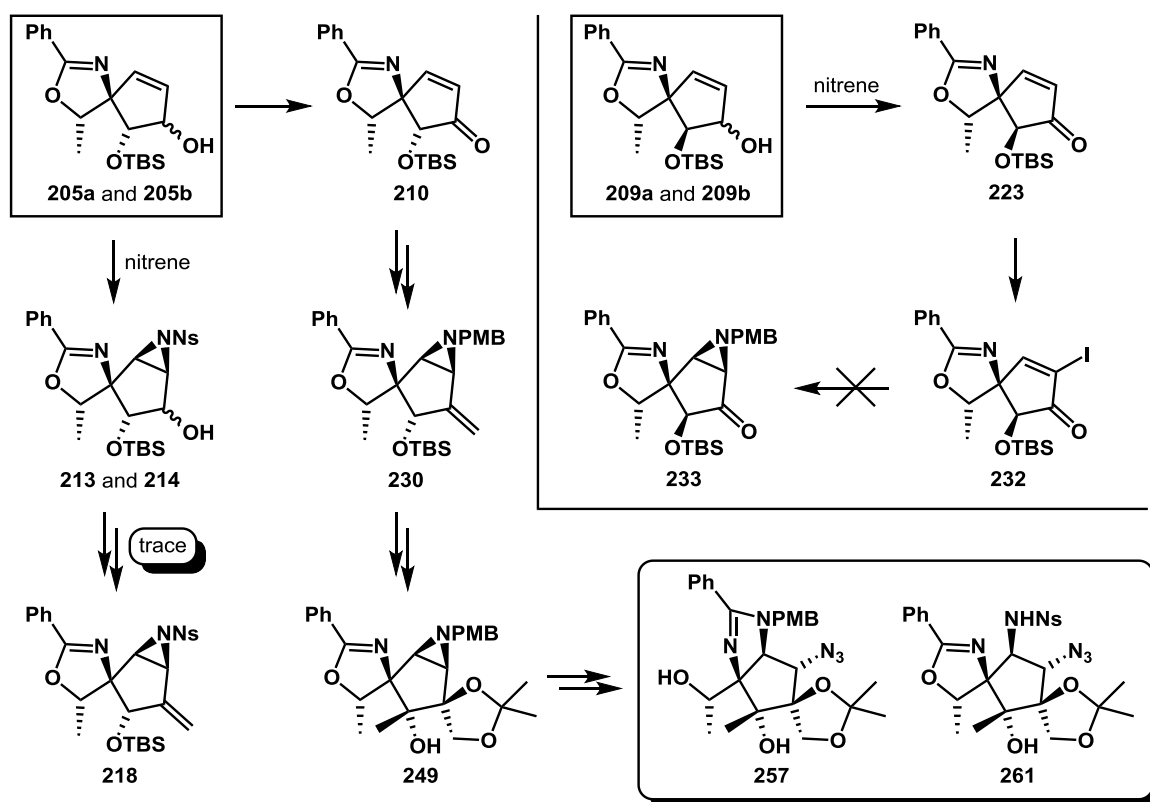
本節のまとめを以下に示す(Scheme 90)。まず、既知のオキサゾリン **148** を出発物質とし、シリルエーテル **154** を合成した後、ジアルデヒド **162** 及び **166** を経由する分子内ピナコールカップリングを目指した。しかし、検討した条件ではジアルデヒドを得ることはできず、分子内ピナコールカップリングによる 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築は断念した。また、**154** より  $\alpha$ -メトキシアレン **191** の付加に続く酸加水分解による  $\alpha$ -ヒドロキシケトンの調製を含む数工程にてジオレフィン **192** を得ることは成功したが、RCM 条件にて二量体と思われる構造不明物のみが得られ、環化体であるシクロペンテノン **193** を得ることはできなかった。最後に **148** とアルデヒド **196** とのカップリングで得た 2 つのアルコール **197** 及び **198** より導いたジオレフィン **204a**、**204b**、**208a** 及び **208b** を用いた RCM 反応により、1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格を有する環化体 **205a**、**205b**、**209a** 及び **209b** を得ることに成功した。得られた 4 つの化合物の C4 位及び C5 位における立体化学は、明確に区別された NOE 測定結果を比べることで決定した。



Scheme 90 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築

#### 第四節 八置換シクロペンタン骨格の構築

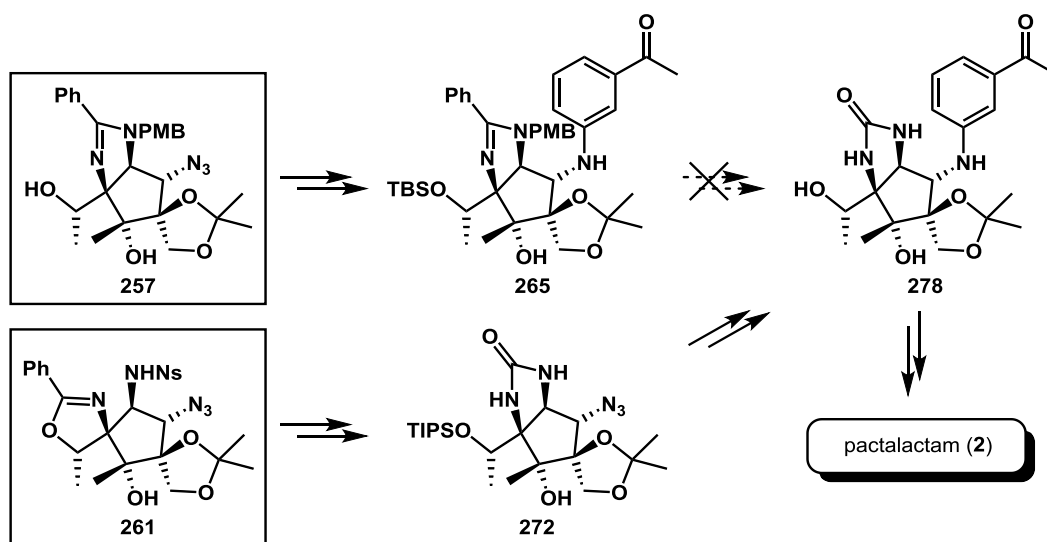
本節のまとめを以下に示す(Scheme 91)。前節で合成した4つのシクロペンテノール **205a**、**205b**、**209a** 及び **209b** のナイトレンを用いたアジリジン化を試みたところ、**205a** 及び **205b** は中程度の収率であるが、目的の反応が進行し、望む立体化学を有する Ns アジリジン **213** 及び **214** を与えた。しかし、後の工程において、エキソオレフィンを導入する際に強力な電子求引性の置換基である Ns の影響により、**218** を痕跡量で得るのみだった。次に **205a** 及び **205b** の酸化体であるシクロペンテノン **210** より Gabriel–Cromwell 反応を用いたアジリジン化を行うことで安定な保護基である PMB を持つアジリジンを得た後、エキソオレフィン化を行うと反応は速やかに進行し望むアリルアジリジン **230** が得られた。最後に、基質制御の立体選択的なジヒドロキシ化及びメチル基の付加等を行うことで得た **249** の位置選択的なアジリジンの開環反応によりイミダゾリンコア **257** 及びオキサゾリンコア **261** を得ることに成功した。



Scheme 91 八置換シクロペンタン骨格の構築

## 第五節 パクタラクタムの合成

本節のまとめを以下に示す(Scheme 92)。まず、イミダゾリンコア **257** より Chan-Lam カップリングを含む数工程にて 3-アセチルフェニル基の導入を行うことでアニリン **265** を得ることに成功した。しかしながら、次の環状ウレア骨格の構築のためのイミダゾリンの開環または *p*-メトキシベンジル基の脱保護条件で副反応が優先し、イミダゾリジノン **278** に導くことができなかった。一方、オキサゾリンコア **261** は、先にオキサゾリンの開環に続くオキサゾリジノンの構築を行うことで **272** を得た後、3-アセチルフェニル基の導入により **278** の合成に成功した。最後に、アセトニドの除去及び既知の方法を用いてアシル化を行うことで、パクタラクタム (**2**) の全合成を達成した。

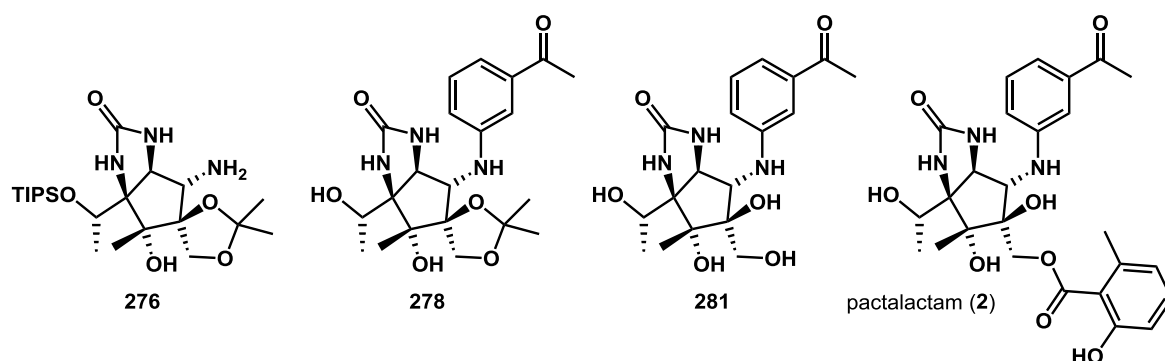


Scheme 92 パクタラクタム(**2**)の合成

## 第六節 パクタラクタム及び合成中間体の構造活性相関関係

本節のまとめを以下に示す(Table 22)。本節では合成中間体 **276**、**278**、**281** 及び天然物 **2** の生物活性を行った。しかし、Rinehart らの報告通りに **2** の抗菌活性は非常に弱いものだった。また、その合成中間体もほぼ同様の結果を示したが、興味深いことに 3-アセチルフェニル基を導入する前の化合物である **276** が若干ながら強い傾向を示すことが分かった。このような傾向は細胞毒性試験の結果にも反映されており、**276** は他の化合物に比べ、5 倍から

10 倍程低い値を示した。また、天然物の前駆体である **281** が天然物より強い細胞毒性を示すことから 6-メチルサリチル酸は細胞毒性を弱くする興味深い知見も得られた。



Test organism or cell line	276	278	281	2
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	>32	>32	>32	>32
<i>Bacillus subtilis</i> NRRL B-558	64	>64	>64	>64
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	64	64	64	64
<i>Shigella dysenteriae</i> JS11910	>32	>32	>32	>32
<i>Proteus vulgaris</i> OX19	64	>64	>64	>64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	>32	>32	>32	>32
PANC-1	11	55	52	74
L-1210	10	>100	64	>100

**Table 22** パクタラクタム及び合成中間体の構造活性相関関係 (MIC or IC<sub>50</sub> in µg/mL)

## 実験項

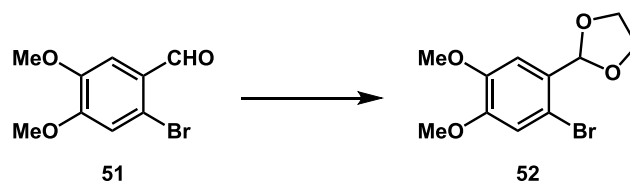
### General Information

Melting points were obtained on a micro hot-stage Yanaco MP-S3 or OptiMelt MPA100 and are uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO P-2100 polarimeter or a Perkin-Elmer polarimeter 343. IR spectra were recorded on a JASCO FT-IR 200 spectrometers or a Thermo Scientific Nicolet iS 10 FT-IR.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a JEOL ECS-400, a JEOL ECA-500, or a Bruker Avance III 400 MHz at ambient temperature. Chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR spectra are expressed in ppm from internal tetramethylsilane (TMS) = 0 on the  $\delta$  scale and are referenced to residual peak in the NMR solvents:  $\delta$  1.94 in  $\text{MeCN-}d_3$ ,  $\delta$  3.31 in  $\text{MeOD-}d_3$ , and  $\delta$  7.26 in  $\text{CDCl}_3$ . Data is reported as follows: chemical shift in ppm ( $\delta$ ), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, m = multiplet, and brs = broad singlet, etc.), and coupling constant (Hz). Chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR spectra are expressed in ppm relative to the solvent signal in  $\text{MeCN-}d_3$  (1.32 ppm),  $\text{MeOD-}d_3$  (49.00 ppm), and  $\text{CDCl}_3$  (77.16 ppm). High-resolution mass spectra were recorded on an Accu TOF JMS-T100LCS (ESI) and a JEOL GC mate (EI). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck TLC 60F-254 plates (0.25 mm), and visualization was accomplished with ethanolic phosphomolybdic acid. Column chromatography was performed on Fuji silysia PSQ 100B silica gel. Experiments requiring anhydrous conditions were performed under an argon atmosphere. Organic solvents were distilled by appropriate procedure and stored under argon atmosphere.

## 第一章 アリールナフタレンラクトン類の全合成

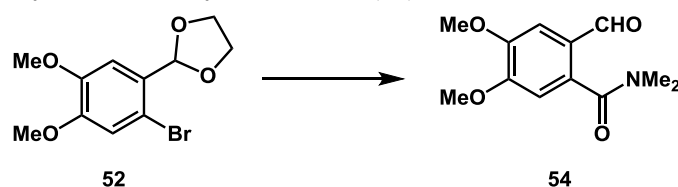
### 第二節 ナフタレンラクトン骨格の構築

#### 2-(2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane (**52**).



To a solution of **51** (5.00 g, 20.5 mmol) in benzene (205 mL) were added ethylene glycol (3.82 g, 61.5 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (195 mg, 1.00 mmol) in one portion. The resulting mixture was refluxed for 5 h. The mixture was cooled to rt, quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (112 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **52** (5.84 g, 99%) as white solids: mp = 109–111 °C; FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1666, 1584, 1503, 1384, 1268, 1217, 1189, 1153, 1040, 1014, 978, 864, 811, 736; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 7.10 (1H, s), 7.00 (1H, s), 5.99 (1H, s), 4.18–4.15 (2H, m), 4.06–4.03 (2H, m), 3.88 (s, 3H), 3.86 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.21, 148.53, 128.35, 115.38, 113.40, 110.21, 102.59, 65.41, 56.22, 56.04; ESI-MS: *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 289.01, found 289.10. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>47</sup>

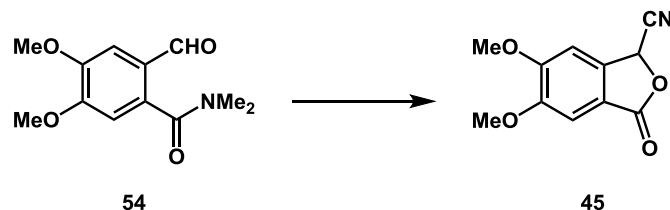
#### 2-Formyl-4,5-dimethoxy-*N,N*-dimethylbenzamide (**54**).



A solution of **52** (5.00 g, 17.4 mmol) in THF (174 mL) was cooled to –78 °C under an atmosphere of argon and *n*-butyllithium (1.0 M solution in cyclohexane; 20.8 mL, 20.8 mmol) was added slowly. The solution turned yellow and was stirred for a further 5 min. *N,N*-Dimethylcarbamoyl chloride (2.25 g, 20.9 mmol) was added and the mixture warmed to 0 °C. The reaction was quenched by the addition of 8.7 mL of a 2.0 M aq HCl solution. The resulting clear colorless solution was stirred for 0.5 h at 0 °C to complete deprotection of the acetal group. The solution was extracted using ethyl acetate, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (4:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **54** (3.26 g, 79%) as white solids: mp = 125–127 °C; FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1616, 1498, 1387, 1276, 1215, 1145, 1090, 989, 941, 869, 766; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 9.86 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.80 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.13 (3H, s),

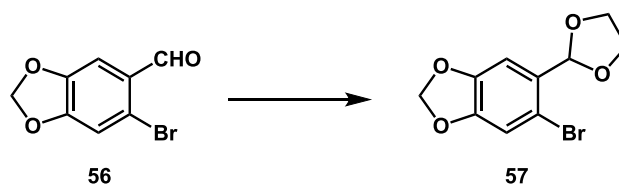
2.81 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.87, 168.91, 154.03, 149.56, 134.39, 125.91, 109.82, 109.19, 56.44, 56.22, 38.87, 34.93; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$   $[\text{M}]^+$  237.1001, found 237.1001.

### 1,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-3-oxo-1-isobenzofurancarbonitrile (**45**).



To a solution of **54** (2.00 g, 8.44 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16.9 mL) were added potassium cyanide (165 mg, 2.53 mmol) and 18-crown-6 (669 mg, 2.53 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was cooled to 0 °C and cyanotrimethylsilane (1.67 g, 16.9 mmol) was added dropwise and reacted at rt for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue taken up in acetic acid (16.9 mL) and the mixture stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (ethyl acetate only) on silica gel to afford **45** (1.72 g, 93%) as white solids: mp = 226–228 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1761, 1598, 1504, 1446, 1313, 1255, 1232, 1118, 1045, 1024, 989, 862, 763;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.33 (1H, s), 7.06 (1H, s), 5.97 (1H, s), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.81, 156.02, 152.23, 136.22, 116.61, 114.10, 106.53, 103.63, 65.27, 56.82, 56.51; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  220.06, found 220.30. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>48</sup>

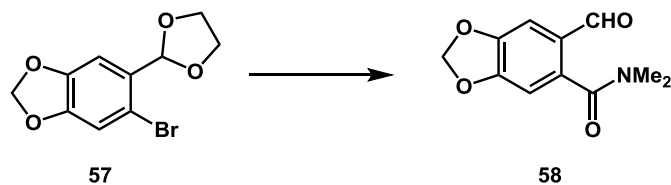
### 5-Bromo-6-(1,3-dioxolan-2-yl)benzo[1,3]dioxole (**57**).



To a solution of **56** (5.00 g, 21.9 mmol) in benzene (220 mL) were added ethylene glycol (4.08 g, 66.0 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (209 mg, 1.10 mmol) in one portion. The resulting mixture was refluxed for 5 h. The mixture was cooled to rt, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (5:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **57** (5.96 g, quant) as white solids: mp = 65–67 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1390, 1231, 1074, 1020, 923, 863, 833, 765, 685;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.07 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.00 (1H, s), 5.97 (1H, s), 4.15–4.09 (2H, m), 4.07–4.01 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.03, 147.51, 130.03, 113.87, 112.78, 107.69,

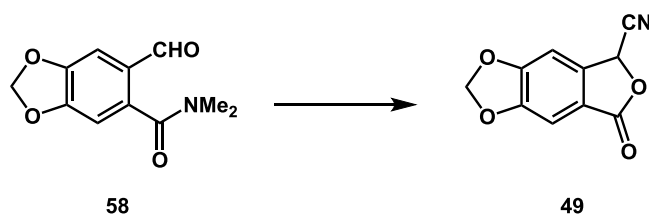
102.56, 101.91, 65.42; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $C_{10}H_{10}BrO_4$   $[M+H]^+$  272.98, found 273.00. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>49</sup>

#### 6-Formyl-*N,N*-dimethylbenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamide (**58**).



A solution of **57** (500 mg, 1.84 mmol) in THF (18.4 mL) was cooled to  $-78$  °C under an atmosphere of argon and *n*-butyllithium (1.0 M solution in cyclohexane; 2.39 mL, 2.39 mmol) was added slowly. The solution turned yellow and was stirred for a further 5 min. *N,N*-Dimethylcarbamoyl chloride (237 mg, 2.21 mmol) was added and the mixture warmed to  $0$  °C. The reaction was quenched by the addition of 18.4 mL of a 2.0 M aq HCl solution. The resulting clear colorless solution was stirred for 30 min at  $0$  °C to complete deprotection of the acetal group. The solution was extracted using ethyl acetate, dried over  $Na_2SO_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (4:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **58** (334 mg, 82%) as white solids: mp =  $114$ – $115$  °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1609, 1490, 1395, 1261, 1215, 1104, 1025, 928, 908, 876, 864, 766;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  9.89 (1H, s), 7.31 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.05 (2H, s), 3.10 (3H, s), 2.81 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.42, 168.41, 152.57, 148.69, 136.63, 127.88, 107.59, 107.02, 102.53, 38.77, 34.89; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $C_{11}H_{11}NO_4$   $[M]^+$  221.0688, found 221.0688.

#### 7-Oxo-5,7-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isobenzofuran-5-carbonitrile (**49**).

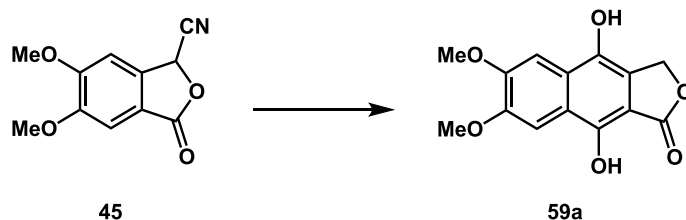


To a solution of **58** (500 mg, 2.26 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (4.5 mL) were added potassium cyanide (44.3 mg, 0.682 mmol) and 18-crown-6 (180 mg, 0.68 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was cooled to  $0$  °C and cyanotrimethylsilane (448 mg, 4.52 mmol) was added dropwise and reacted at rt for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue taken up in acetic acid (4.52 mL) and the mixture stirred overnight at rt. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (ethyl acetate only) on silica gel to afford **49** (404 mg, 88%) as white solids: mp =  $134$ – $136$  °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1758, 1465, 1304, 1258, 1216, 1088, 1027, 1014, 930, 882, 809, 764;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.24 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.21 (2H, s), 5.96 (1H, d,  $J = 0.4$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.12, 154.88, 151.13, 138.21,



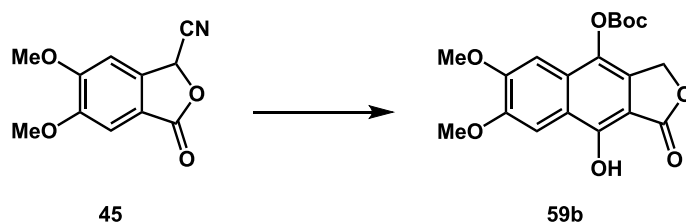
118.46, 113.88, 104.80, 103.52, 102.33, 65.21; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $C_{10}H_5NO_4$   $[M]^+$  203.0219, found 203.0216.

#### 4,9-Dihydroxy-6,7-dimethoxynaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (**59a**).



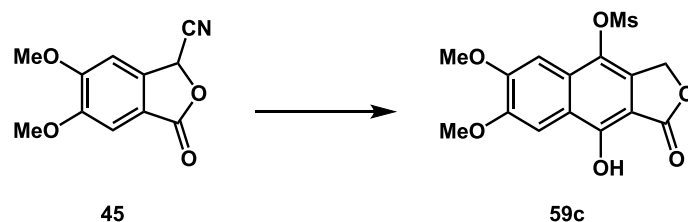
**45** (438 mg, 2.00 mmol) was dissolved in THF (50.0 mL, 0.04 M). Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0 M solution in cyclohexane (6.21 mL, 6.21 mmol) was added and the bright yellow mixture stirred for 0.5 h.  $\gamma$ -Crotonolactone (**46**) (202 mg, 2.40 mmol) was added and then slowly warmed to  $-30$  °C. The solution turned a bright yellow turbid solution as it was stirred for 5 min until TLC showed disappearance of **45**. The reaction was quenched with the acetic acid (0.343 mL, 6.00 mmol) and stirred for 2 h. After the usual aqueous extractive work-up with ethyl acetate and purified by column chromatography (1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **59a** (492 mg, 89%) as light yellow solids: mp = 244–246 °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1720, 1693, 1616, 1491, 1308, 1257, 1202, 1159, 1066, 1015, 970, 905, 790;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $DMSO = 2.50$ )  $\delta$  9.76 (1H, s), 9.59 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.48 (1H, s), 5.32 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  170.91, 151.57, 149.43, 146.21, 137.89, 126.24, 121.12, 120.44, 104.57, 102.78, 101.64, 68.01, 56.00, 55.93; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{12}O_6$   $[M]^+$  276.0634, found 276.0632.

#### *tert*-Butyl (9-hydroxy-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl) carbonate (**59b**).



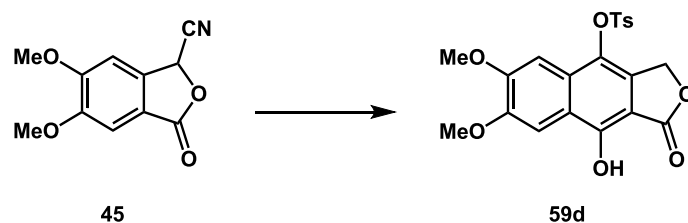
The title compound was prepared according to the general procedure described above by the reaction between **45** (438 mg, 2.00 mmol) with di-*tert*-butyl dicarbonate (0.310 mL, 2.01 mmol) as an electrophile, and purified by column chromatography (1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **59b** (624 mg, 83%) as light yellow solids: mp = 153–155 °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1748, 1733, 1487, 1248, 1144, 1128, 1064, 1002, 856, 776;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  8.41 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.17 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.04 (6H, s), 1.60 (9H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172.73, 153.01, 151.33, 150.78, 149.89, 131.64, 128.30, 127.72, 119.85, 103.25, 102.12, 100.11, 84.69, 68.86, 56.13, 56.08; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $C_{19}H_{20}O_8$   $[M]^+$  376.1158, found 376.1158.

**9-Hydroxy-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl methanesulfonate (59c).**



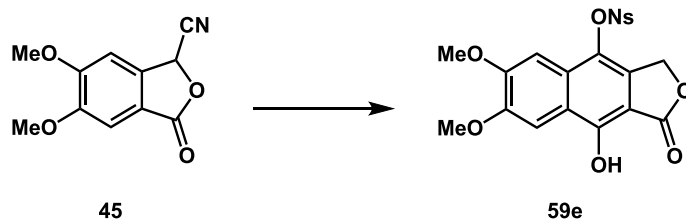
The title compound was prepared according to the general procedure described above by the reaction between **45** (438 mg, 2.00 mmol) with methanesulfonyl chloride (0.158 mL, 2.00 mmol) as an electrophile, and purified by column chromatography (1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **59c** (588 mg, 83%) as light yellow solids: mp = 173–175 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1494, 1359, 1257, 1300, 1163, 1075, 1075, 910, 809;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  8.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.35 (1H, s), 5.57 (2H, s), 4.07 (3H, s), 4.06 (3H, s), 3.32 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.44, 153.55, 152.42, 150.19, 130.23, 129.05, 120.22, 103.79, 102.20, 100.83, 69.49, 56.29, 56.23, 38.62, 29.71; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M}]^+$  354.0410, found 354.0409.

**9-Hydroxy-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl 4-methylbenzenesulfonate (59d).**



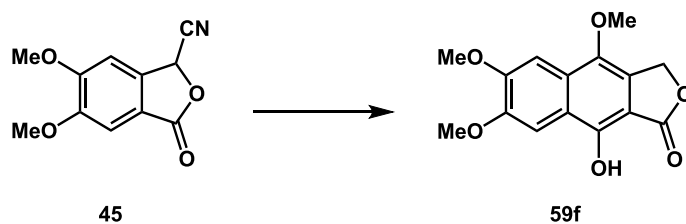
The title compound was prepared according to the general procedure described above by the reaction between **45** (438 mg, 2.00 mmol) with *p*-toluenesulfonyl chloride (381 mg, 2.00 mmol) as an electrophile, and purified by column chromatography (1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **59d** (267 mg, 31.1%) as light yellow solids: mp = 203–205 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381, 1742, 1598, 1363, 1344, 1178, 1060, 1039, 1021, 963, 778, 766;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  8.55 (1H, s), 7.78 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 6.84 (1H, s), 5.39 (2H, s), 4.02 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.45 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.50, 152.86, 152.13, 149.77, 146.22, 132.85, 130.37, 130.31, 130.21, 128.90, 128.43, 119.92, 103.76, 101.91, 100.96, 69.42, 56.17, 55.73, 21.71; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M}]^+$  430.0722, found 430.0724.

**9-Hydroxy-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl 4-nitrobenzenesulfonate (59e).**



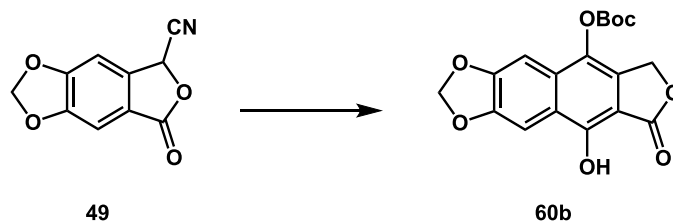
The title compound was prepared according to the general procedure described above by the reaction between **45** (438 mg, 2.00 mmol) with *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (443 mg, 2.00 mmol) as an electrophile, and purified by column chromatography (1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **59e** (240 mg, 26%) as light yellow solids: mp = 181–183 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1683, 1531, 1257, 1208, 1191, 903, 856, 796, 787;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  8.62 (1H, s), 8.40 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.16 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 6.84 (1H, s), 5.51 (2H, s), 4.02 (3H, s), 3.78 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.33, 153.25, 152.63, 151.35, 150.56, 141.32, 130.21, 129.87, 129.65, 128.53, 124.79, 120.20, 103.83, 102.21, 100.33, 69.27, 56.27, 55.80; FAB-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_{10}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  462.0489, found 462.0489.

#### 4,9-Dihydroxy-6,7-dimethoxynaphtho[2,3-*c*]furan-1(3*H*)-one (**59f**).



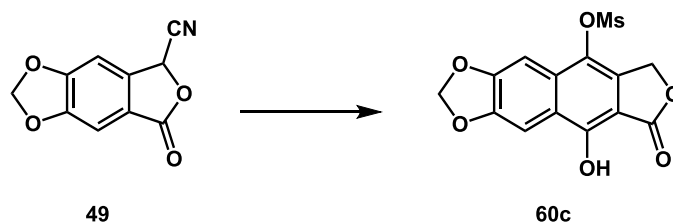
The title compound was prepared according to the general procedure described above by the reaction between **45** (438 mg, 2.00 mmol) with iodomethane (0.185 mL, 2.00 mmol) as an electrophile, and purified by column chromatography (chloroform only to 1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **59f** (69.6 mg, 12%) as light yellow solids: mp = 135–137 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1731, 1607, 1462, 1414, 1356, 1258, 1201, 1130, 1071, 1004, 909, 862, 772;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{DMSO} = 2.50$ )  $\delta$  7.58 (1H, s), 7.37 (1H, s), 5.61 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.91 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.04, 151.73, 149.12, 148.09, 140.15, 127.13, 123.68, 120.50, 103.91, 102.33, 100.80, 67.54, 59.21, 55.61, 55.54; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$   $[\text{M}]^+$  290.0790, found 290.0791.

#### *tert*-Butyl (9-hydroxy-8-oxo-6,8-dihydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)carbonate (**60b**).

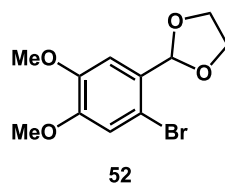


The title compound was prepared according to the general procedure described above by the reaction between **49** (406 mg, 2.00 mmol) with di-*tert*-butyl dicarbonate (0.310 mL, 2.00 mmol) as an electrophile, and purified by column chromatography (1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **60b** (576 mg, 80%) as light yellow solids: mp = 266–268 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1722, 1465, 1243, 1130, 1118, 1033, 932, 862, 847;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  8.37 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.13 (2H, s), 5.34 (2H, s), 1.59 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.65, 151.67, 151.53, 150.84, 148.21, 132.16, 130.13, 128.49, 121.30, 103.70, 102.14, 100.12, 98.24, 84.66, 68.32, 27.61; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_8$   $[\text{M}]^+$  360.0845, found 360.0847.

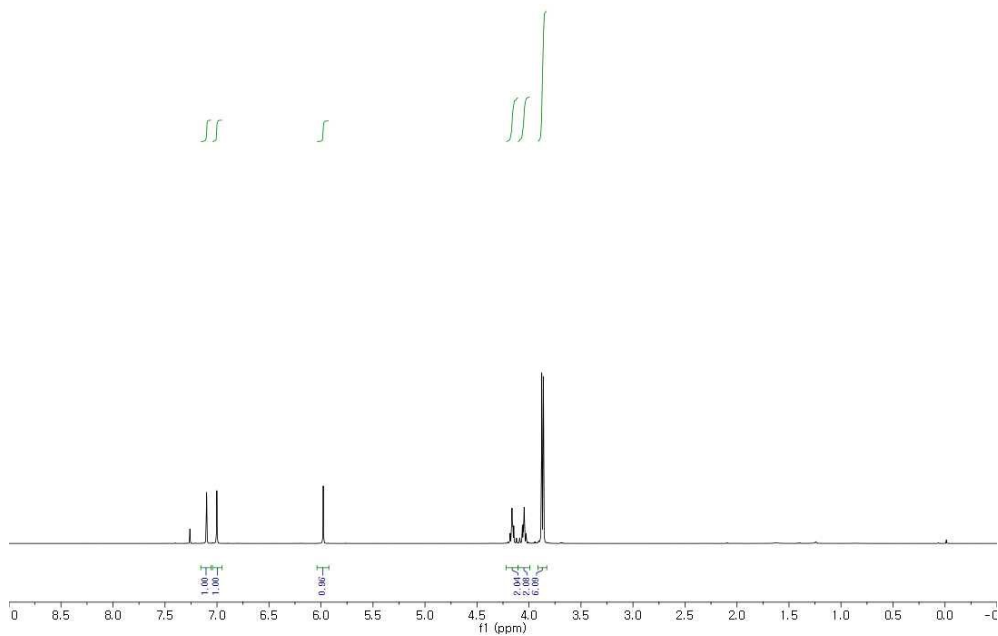
**9-Hydroxy-8-oxo-6,8-dihydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl methanesulfonate (60c).**



The title compound was prepared according to the general procedure described above by the reaction between **49** (406 mg, 2.00 mmol) with di-*tert*-butyl dicarbonate (0.310 mL, 2.00 mmol) as an electrophile, and purified by column chromatography (1:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **60c** (514 mg, 76%) as light yellow solids: mp = 207–208 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390, 1737, 1463, 1351, 1296, 1170, 1116, 1033, 959, 899, 815;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{DMSO} = 2.50$ )  $\delta$  7.66 (1H, s), 7.48 (1H, s), 6.27 (2H, s), 5.46 (2H, s), 3.66 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  168.85, 152.02, 151.31, 148.07, 132.54, 130.01, 122.60, 104.84, 102.58, 99.85, 98.68, 67.12, 38.31, 29.09; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M}]^+$  338.0096, found 338.0096.

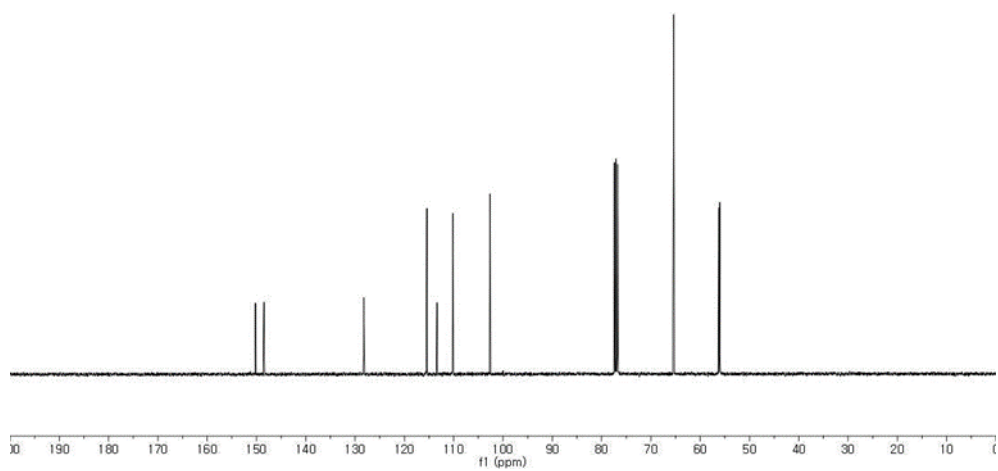


5a-H

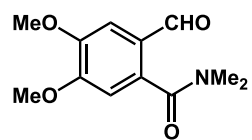


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **52** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

5a-C

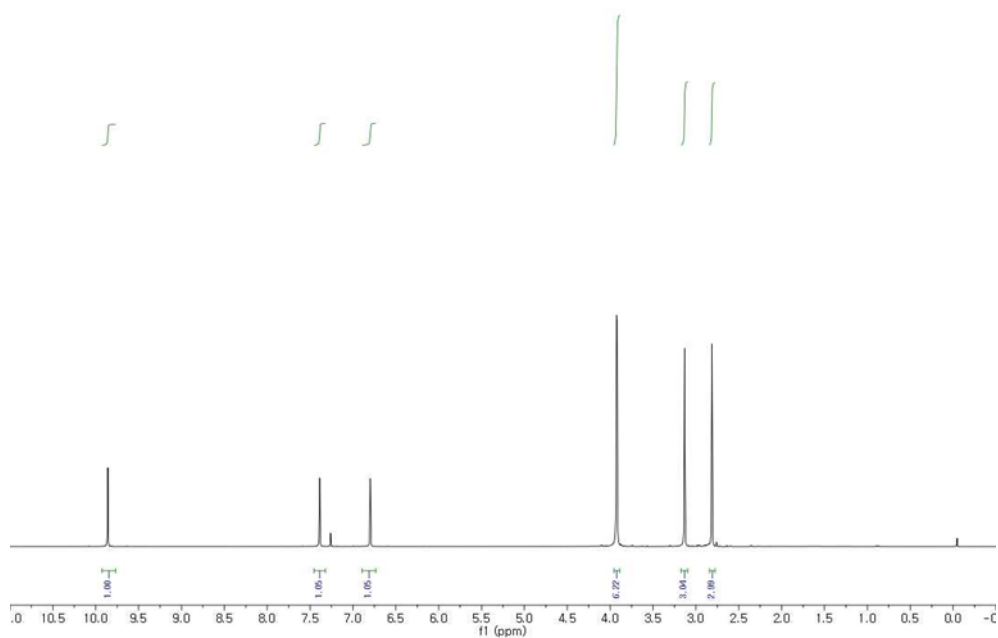


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **52** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



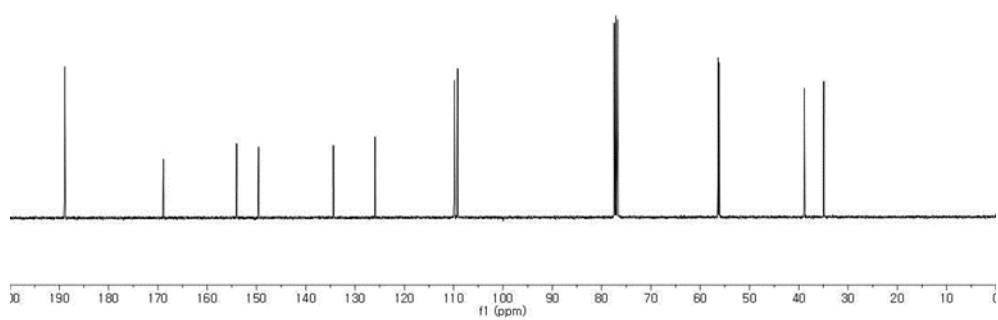
54

5a-H

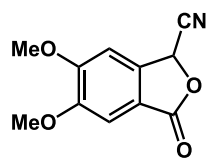


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **54** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

5a-C

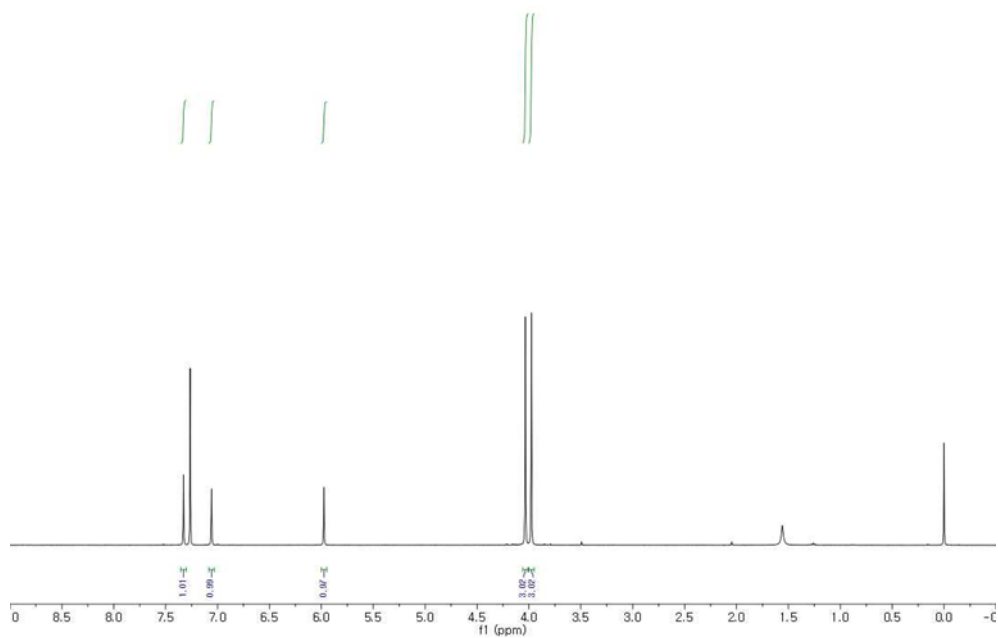


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **54** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



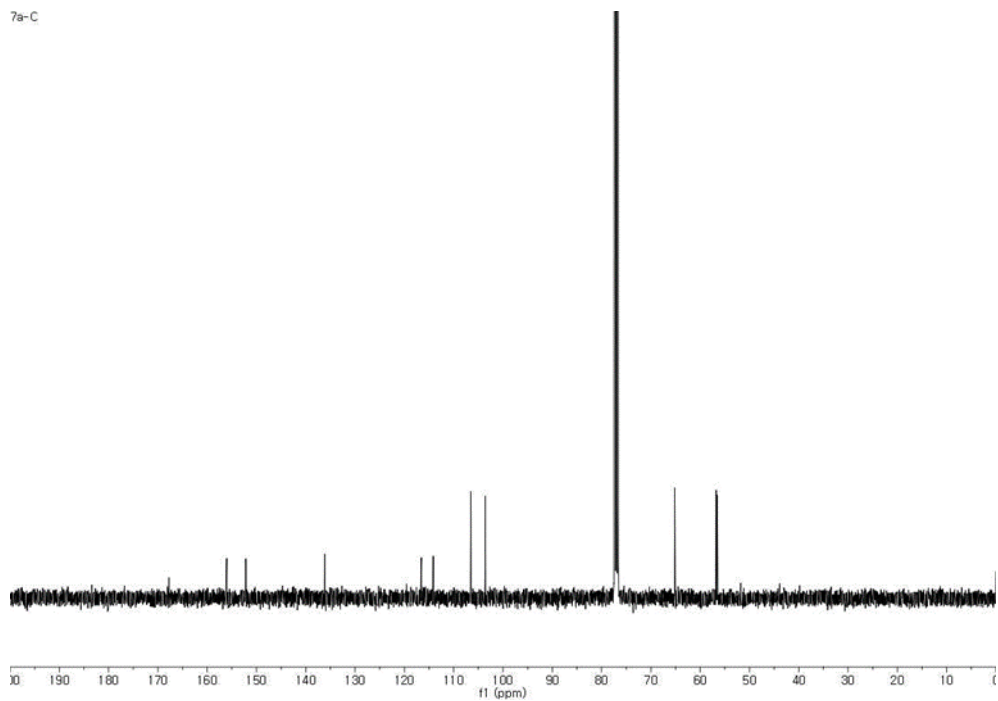
45

7a-H

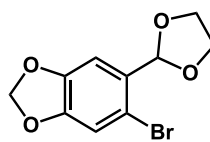


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **45** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

7a-C

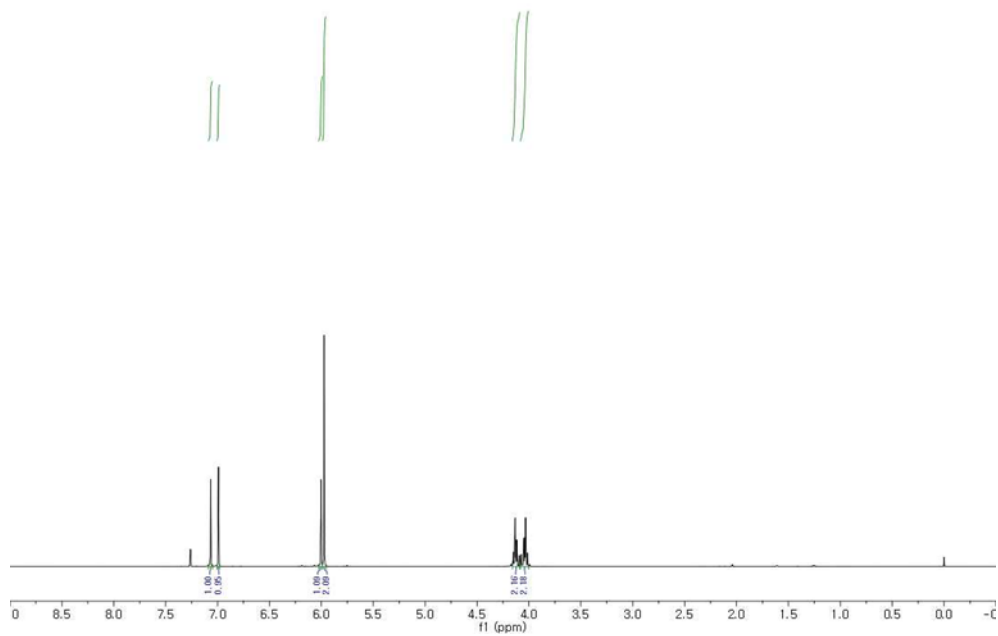


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **45** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



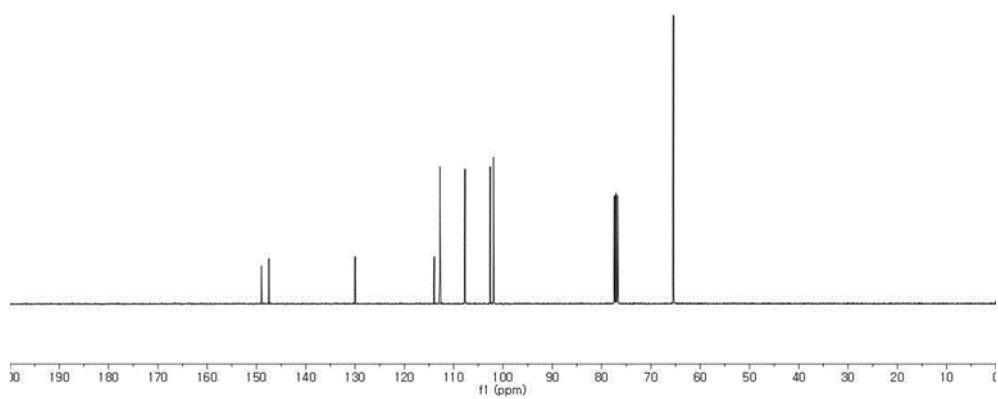
57

5b-H



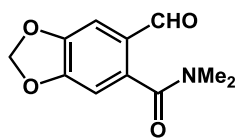
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **57** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

5b-C



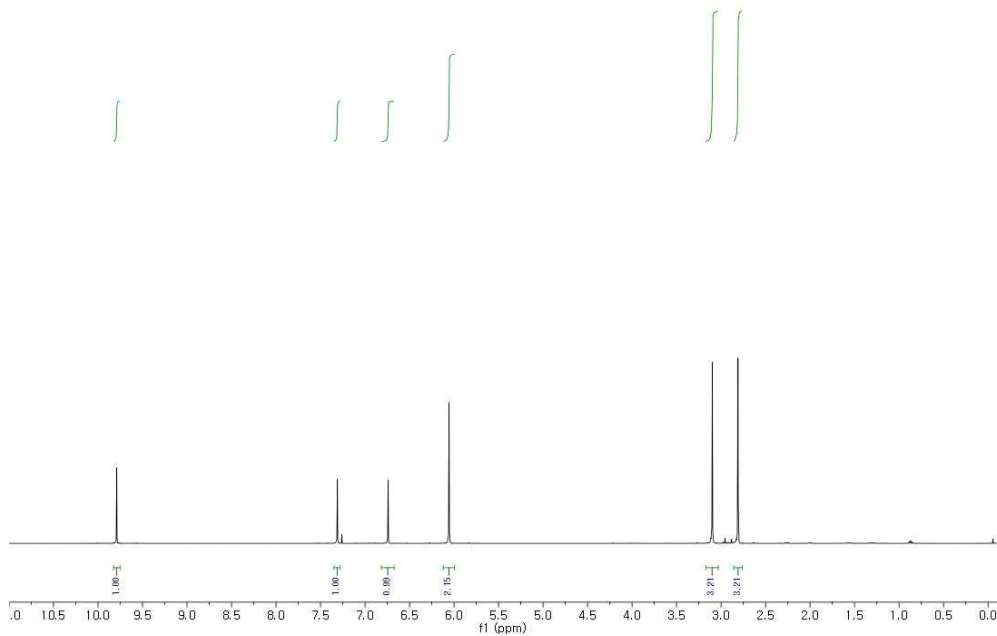
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **57** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





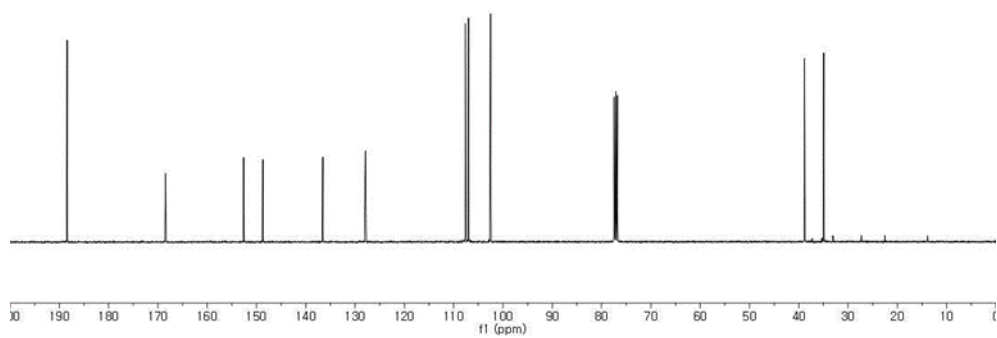
58

6b-H

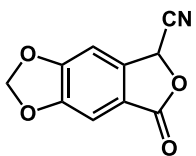


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **58** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

6b-C

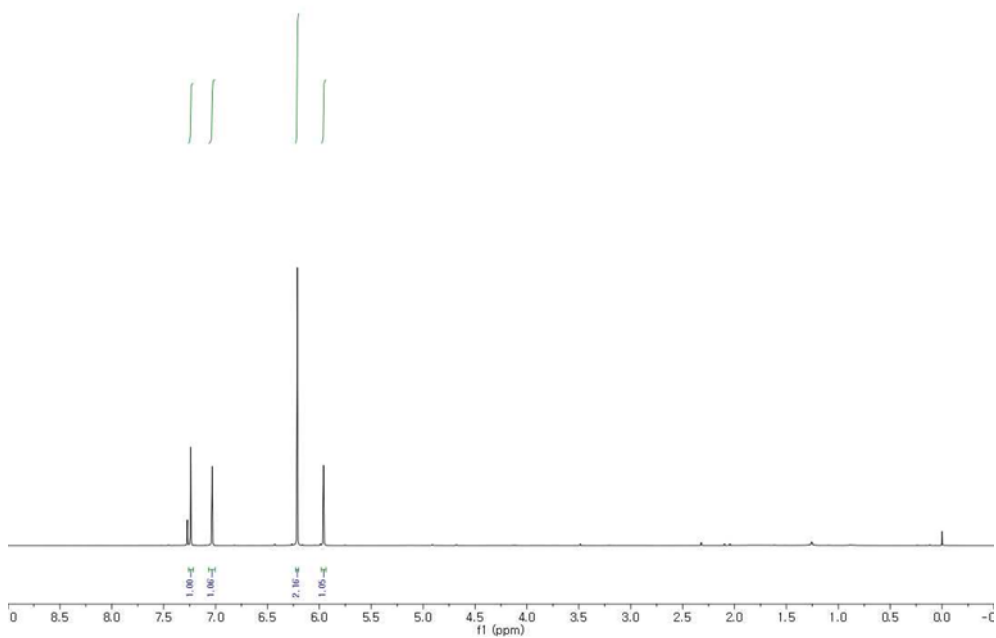


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **58** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



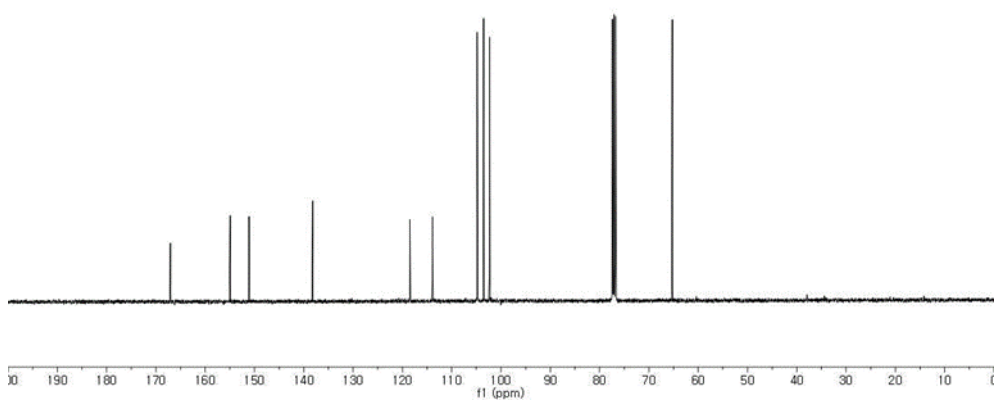
49

7b-H

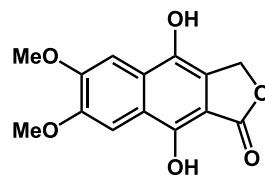


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **49** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

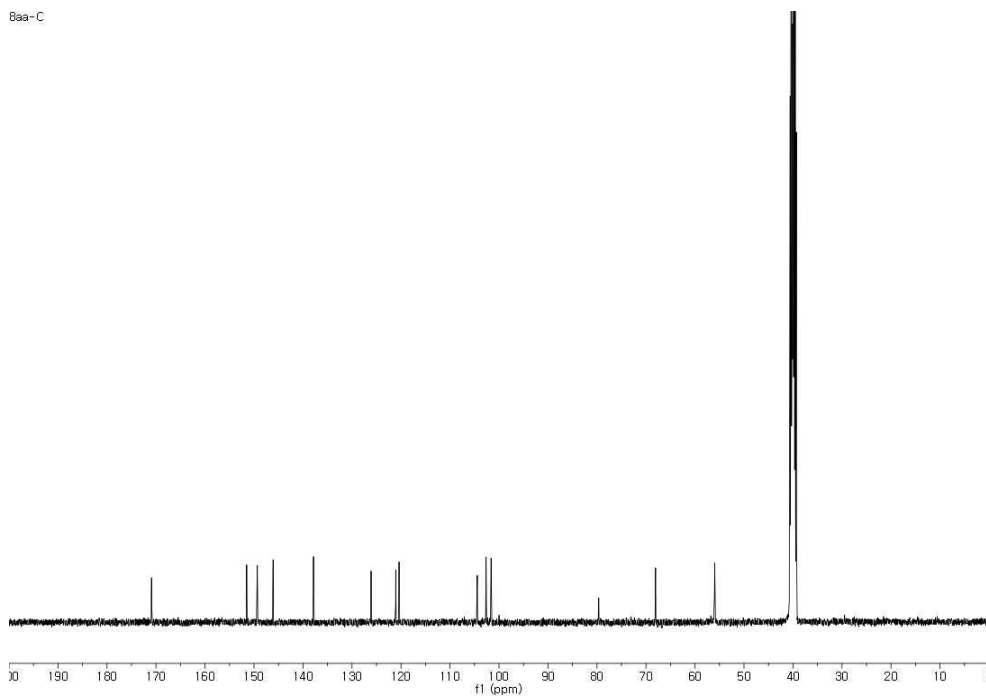
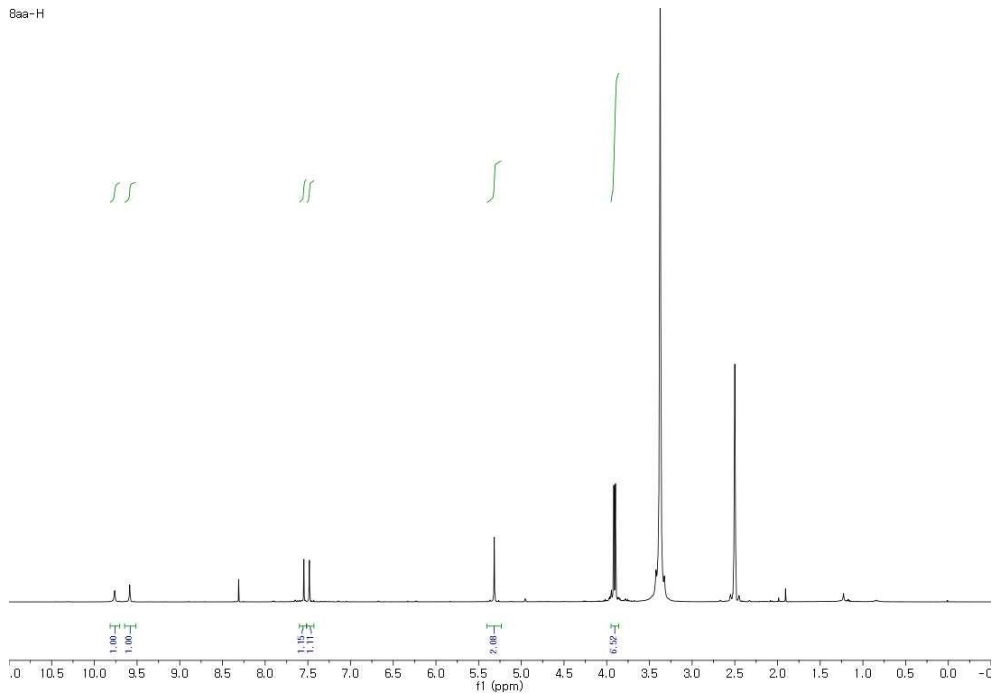
7b-C

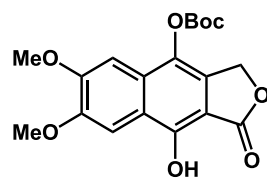


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **49** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



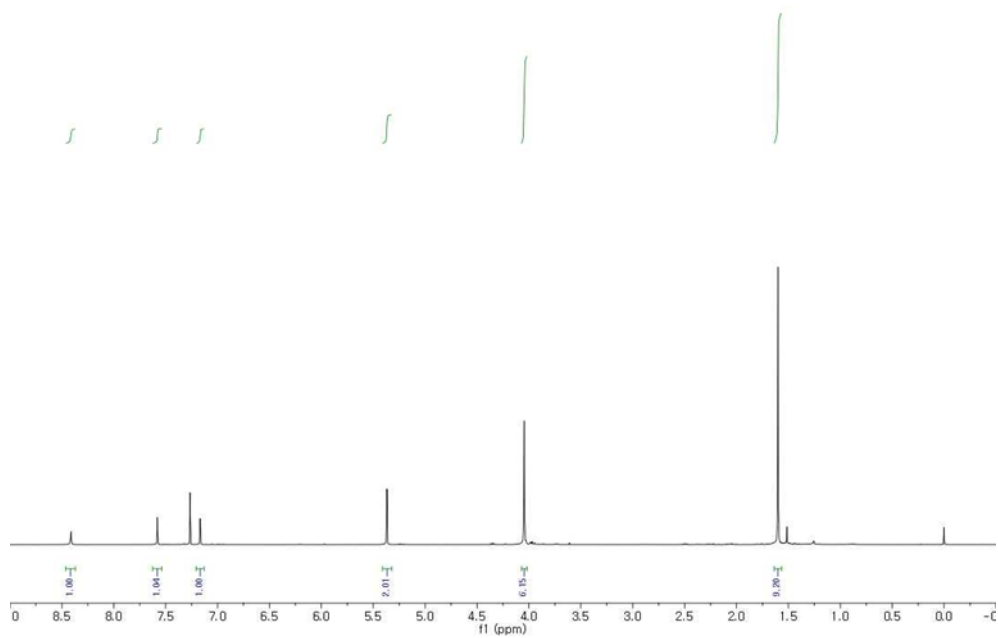
59a





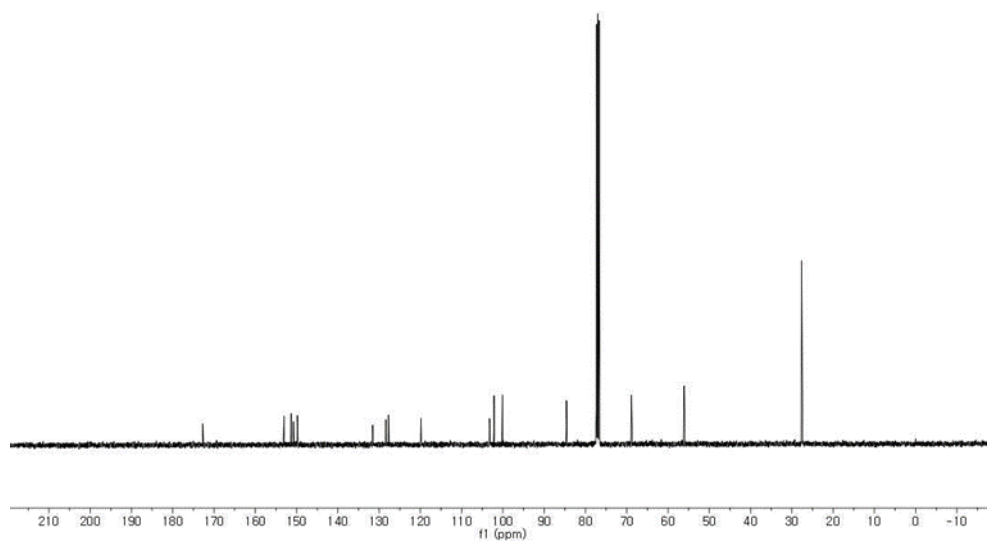
59b

8ab-H

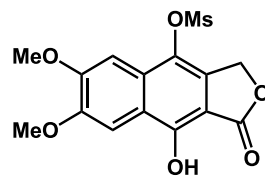


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **59b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

8ab-C

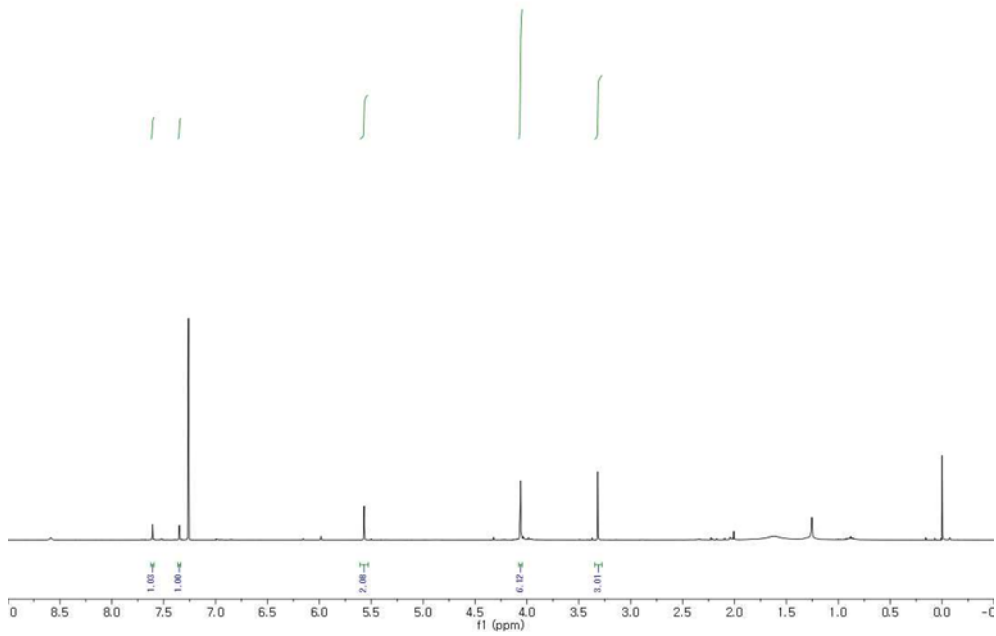


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **59b** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



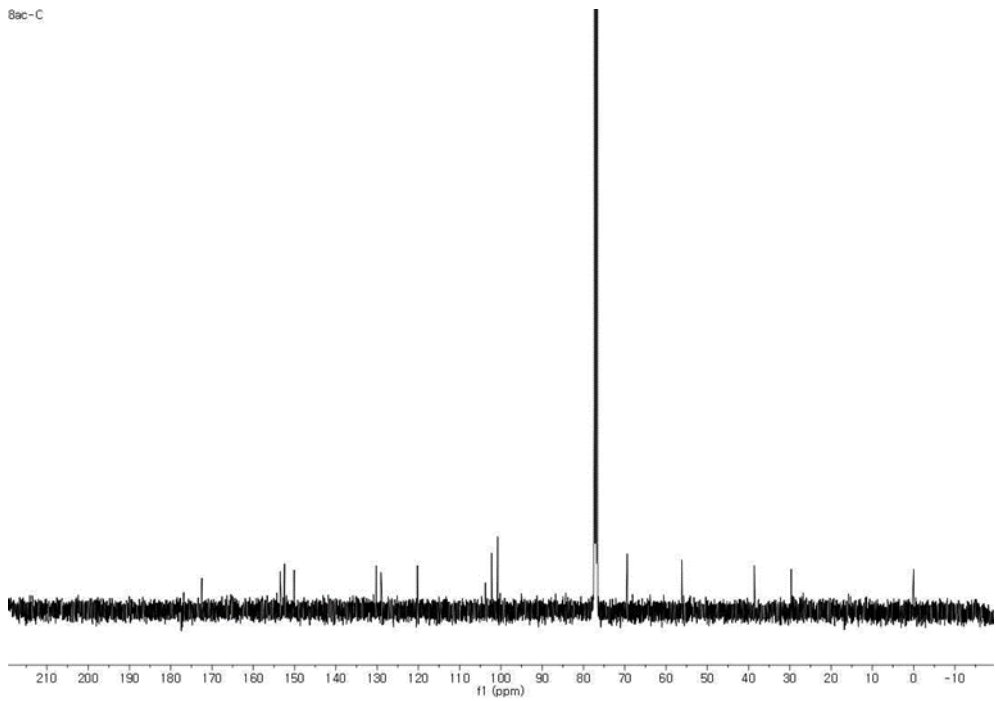
**59c**

8ac-H

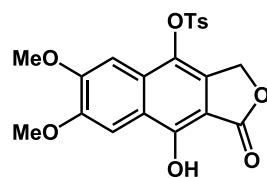


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **59c** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

8ac-C

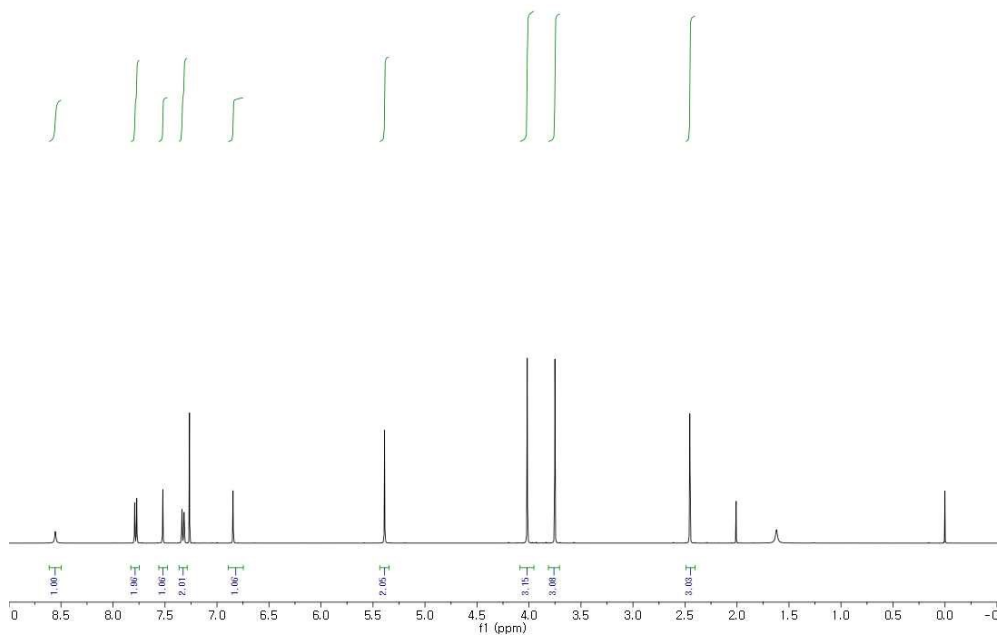


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **59c** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



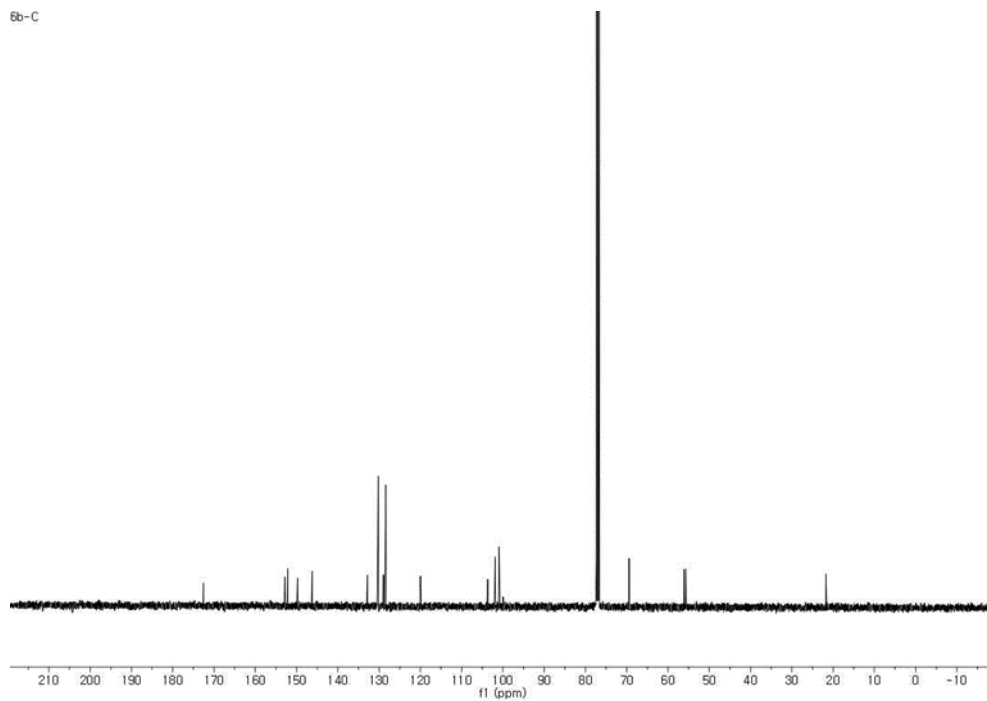
**59d**

8ad-H

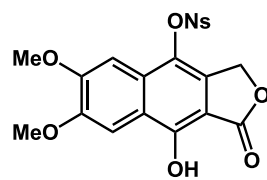


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **59d** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

6b-C

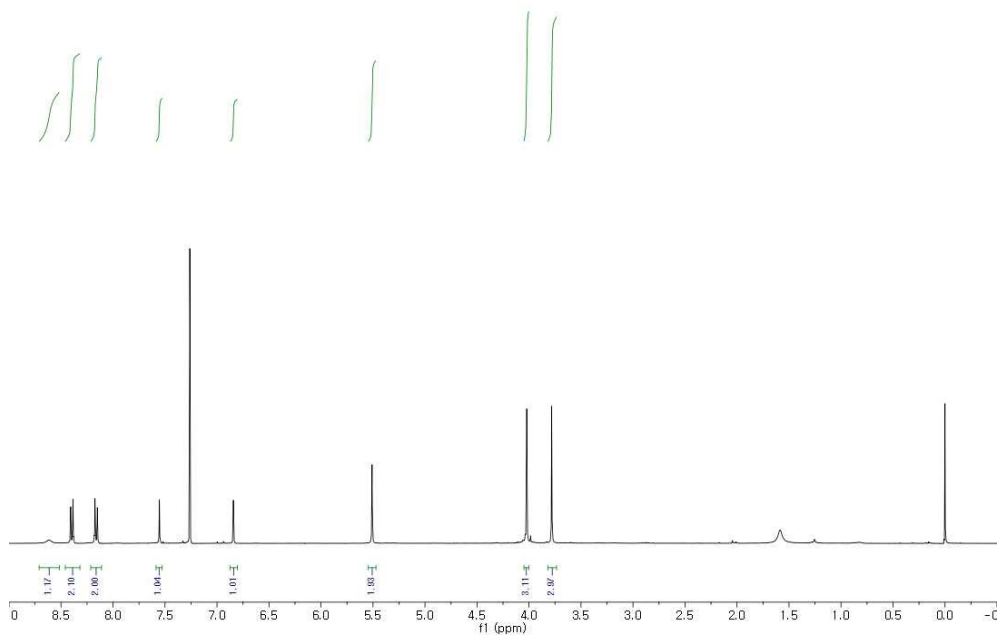


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **59d** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



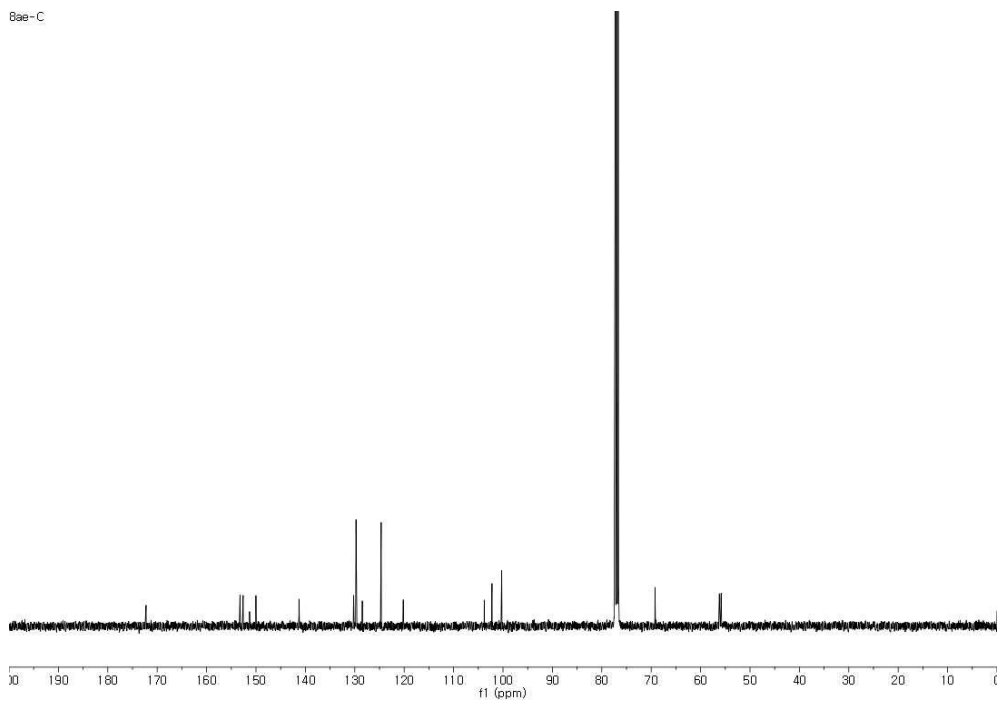
59e

Bae-H

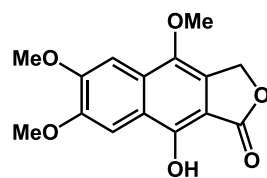


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **59e** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

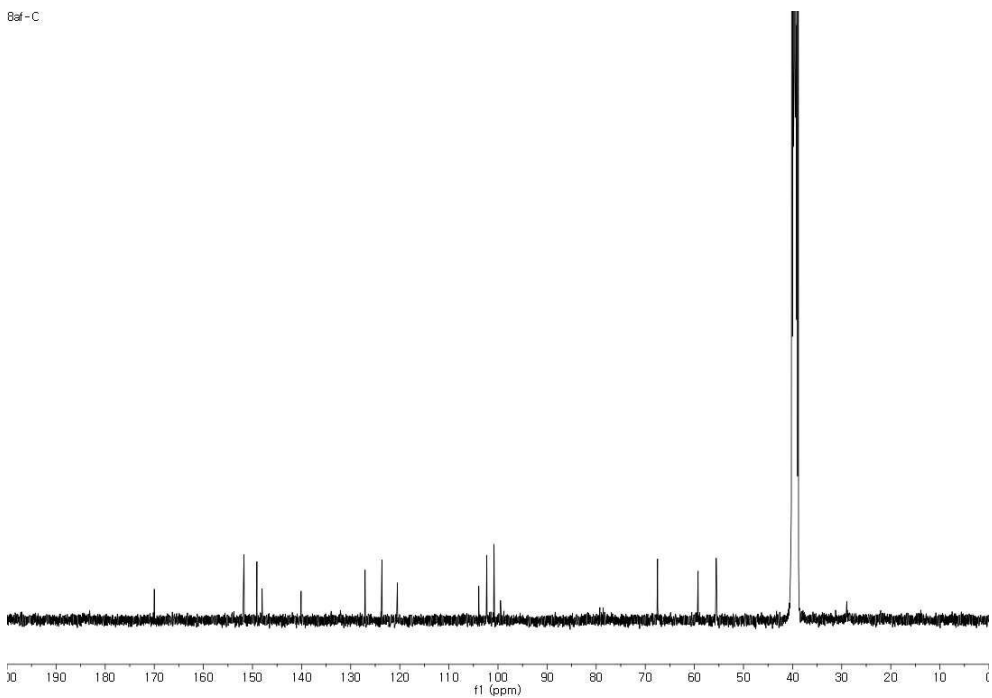
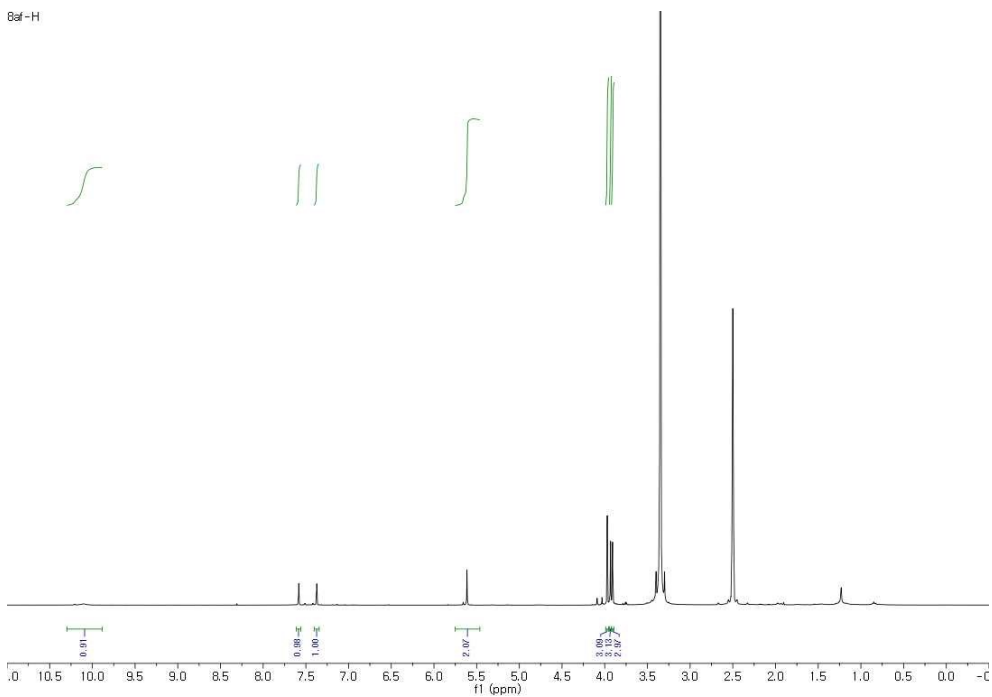
Bae-C



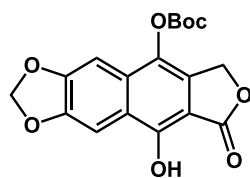
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **59e** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**59f**

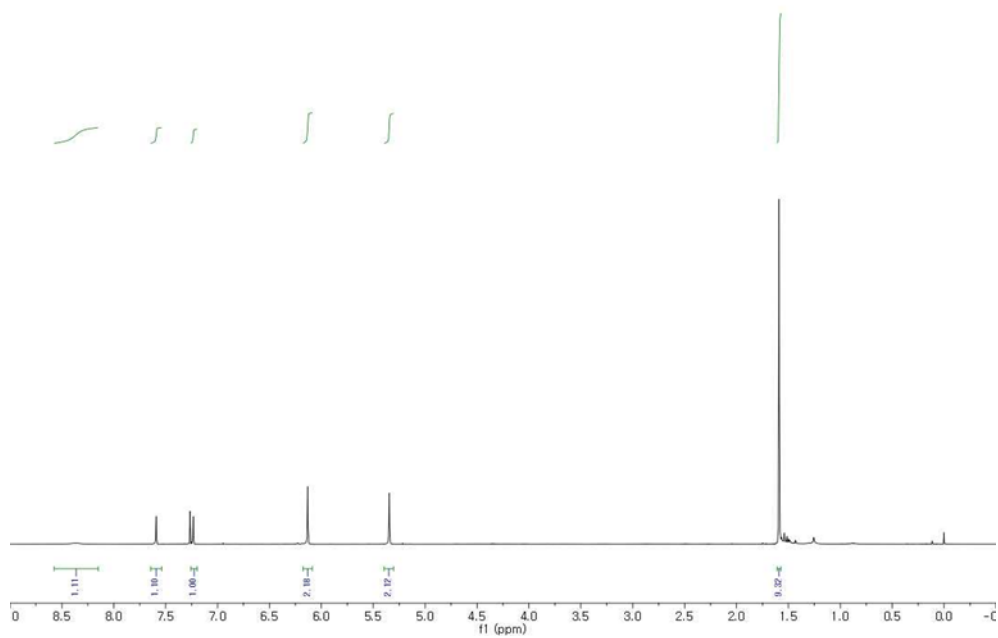






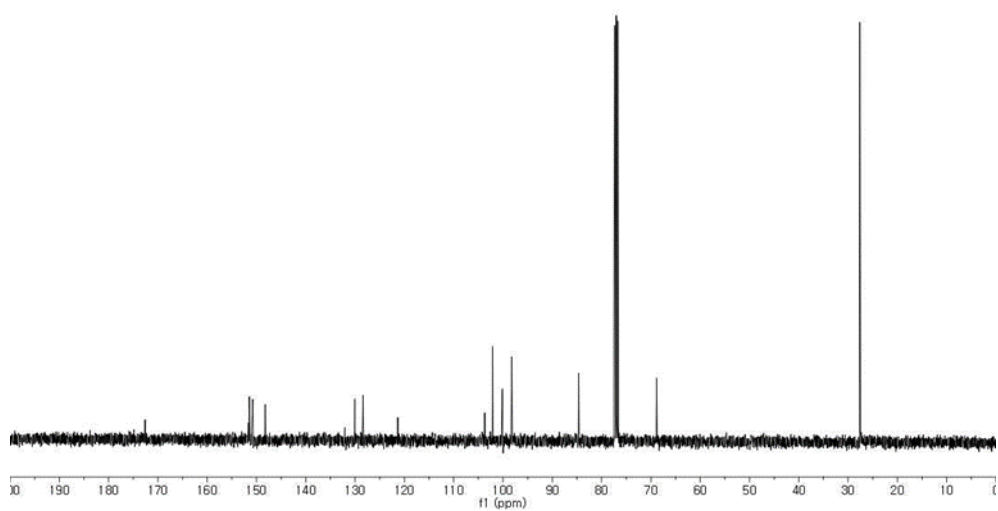
**60b**

8ba-H

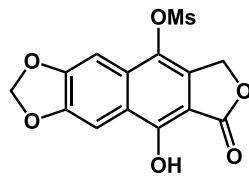


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **60b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

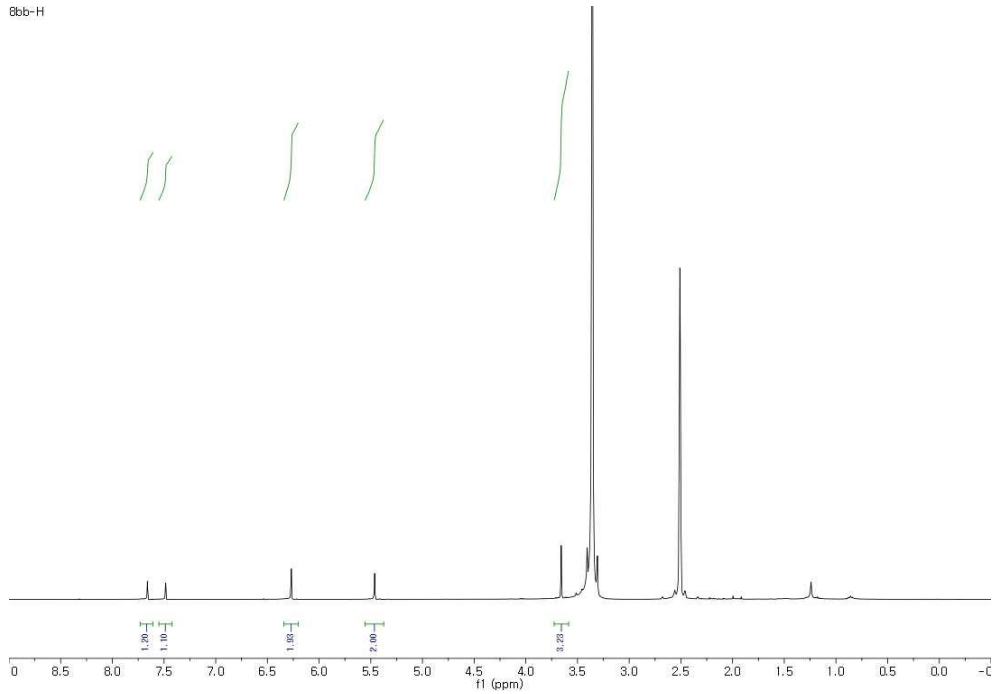
8ba-C



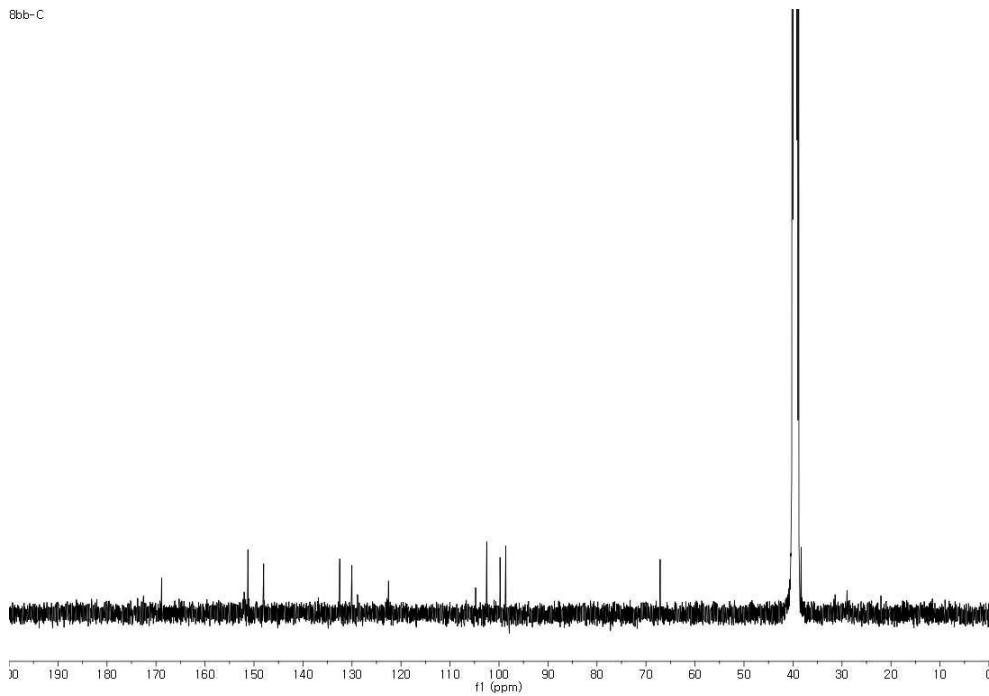
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **60b** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**60c**



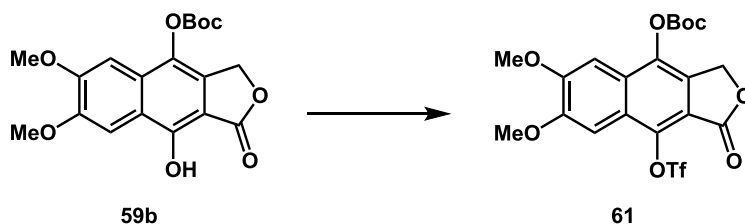
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **60c** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **60c** (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

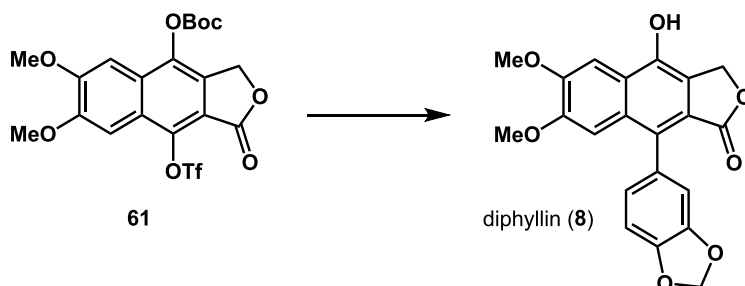
### 第三節 アリールナフタレンラクトン天然物の全合成

#### 9-((*tert*-Butoxycarbonyl)oxy)-6,7-dimethoxy-3-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-*c*]furan-4-yl trifluoromethanesulfonate (**61**).



To a solution of **59b** (250 mg, 0.662 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.3 mL) was added pyridine (78.9 mg, 1.03 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Trifluoromethanesulfonic anhydride (225 mg, 0.801 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was diluted with diethyl ether, quenched with a solution of 1.0 M aq HCl and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and brine. After drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **61** (332 mg, 98%) as light yellow solids: mp = 135–136 °C; FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1759, 1416, 1244, 1196, 1133, 1111, 1029, 997, 856, 819; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 7.47 (1H, s), 7.24 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.07 (3H, s), 4.06 (3H, s), 1.62 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.44, 153.42, 152.01, 149.98, 138.65, 138.34, 130.31, 128.39, 123.95, 120.33, 117.18, 114.42, 101.01, 99.85, 85.67, 67.05, 56.31, 56.18; EI-HRMS: *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S [M]<sup>+</sup> 508.0651, found 508.0652.

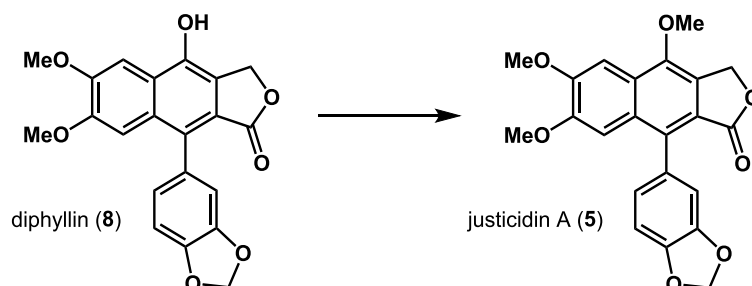
#### Diphyllin (**8**).



To a solution of **61** (50.0 mg, 0.098 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.2 mg, 0.0103 mmol), PCy<sub>3</sub> (5.6 mg, 0.0201 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95.8 mg, 0.292 mmol) in 25% aqueous 1,4-dioxane (0.94 mL, 0.1 M) was added **62** (29.8 mg, 0.153 mmol). The mixture was stirred at 120 °C for 17 h. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (2:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **8** (36.3 mg, 97%) as white solids: mp = 267–269 °C; FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3176, 1707, 1615, 1489, 1432, 1358, 1209, 1168, 1035, 1001; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 2.50) δ 10.39 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.95

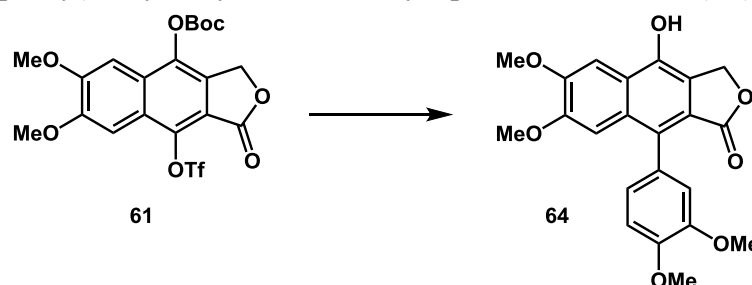
(1H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 6.75 (1H, dd,  $J = 1.6$  and 8.0 Hz), 6.11 (2H, s), 5.35 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.65 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.64, 150.47, 149.73, 146.81, 146.67, 144.89, 129.55, 129.42, 128.75, 123.77, 123.21, 121.67, 118.63, 111.06, 107.87, 105.48, 101.01, 100.76, 66.63, 55.65, 55.10; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  381.10, found 381.20. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>42</sup>

### Justicidin A (5).



To a solution of **8** (10.2 mg, 0.0272 mmol) in acetone (0.27 mL, 0.1 M) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.4 mg, 0.0541 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Iodomethane (5.7 mg, 0.0403 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **5** (9.3 mg, 88%) as white solids: mp = 254–255 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1748, 1478, 1434, 1355, 1261, 1212, 1168, 1151, 1084, 1030, 1012, 769;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO = 2.50)  $\delta$  7.52 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.95 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 6.75 (1H, dd,  $J = 1.6$  and 8.0 Hz), 6.12 (2H, s), 5.71 (2H, s), 4.14 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.65 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.55, 151.73, 150.42, 147.76, 147.41, 147.24, 133.07, 129.99, 128.95, 125.34, 124.26, 124.03, 119.57, 111.35, 108.42, 106.00, 101.52, 101.01, 67.25, 59.57, 56.18, 55.62; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.12, found 395.20. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>23</sup>

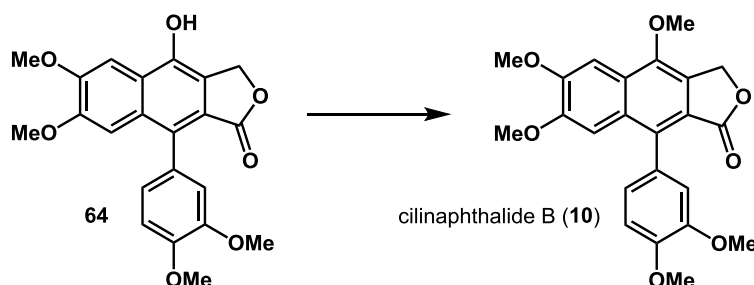
### 9-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxynaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (64).



To a solution of **61** (47.8 mg, 0.0941 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.1 mg, 0.0092 mmol),  $\text{PCy}_3$  (5.3 mg, 0.0194 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (91.9 mg, 0.283 mmol) in 25% aq 1,4-dioxane (0.94 mL, 0.1 M) was added **63** (29.8

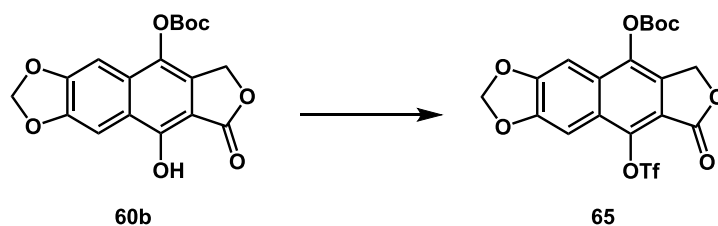
mg, 0.153 mmol). The mixture was stirred at 120 °C for 17 h. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (2:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **64** (33.9 mg, 91%) as white solids. mp = 269–272 °C; FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2930, 1718, 1612, 1509, 1488, 1431, 1355, 1258, 1210, 1162, 1008; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 2.50) δ 10.36 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (1H, s), 6.89 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 1.6 and 8.0 Hz), 5.36 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.64 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.63, 150.42, 149.69, 148.14, 148.02, 144.79, 130.08, 129.41, 127.33, 123.33, 122.82, 121.76, 118.57, 114.44, 111.02, 105.67, 100.79, 66.50, 55.60, 55.54, 55.31, 55.11; ESI-MS: *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 397.13, found 397.00. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>29c</sup>

### Cilinaphthalide B (10).



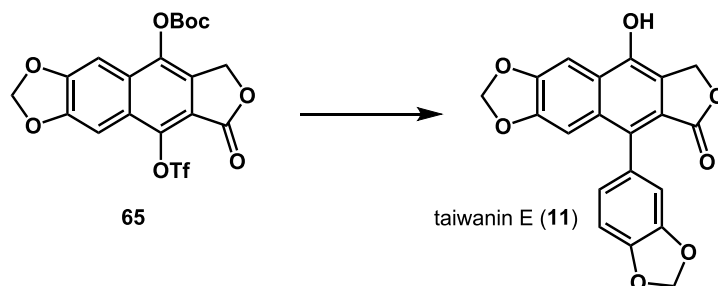
To a solution of **64** (11.3 mg, 0.0291 mmol) in acetone (0.29 mL, 0.1 M) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.9 mg, 0.0574 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Iodomethane (6.1 mg, 0.0431 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **10** (10.5 mg, 90%) as white solids: mp = 197–199 °C; FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2926, 1755, 1505, 1343, 1258, 1243, 1211, 1172, 1093, 1008, 857, 759; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 7.55 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 2.0 and 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 5.55 (2H, s), 4.14 (3H, s), 4.08 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.78 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.65, 151.60, 150.29, 148.75, 148.49, 147.71, 134.80, 131.67, 130.65, 127.29, 126.03, 124.69, 122.73, 119.14, 113.60, 110.78, 106.33, 100.54, 66.57, 59.72, 56.14, 55.95, 55.79; ESI-MS: *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411.15, found 411.00. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>46</sup>

### 9-((*tert*-Butoxycarbonyl)oxy)-6-oxo-6,8-dihydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (65).



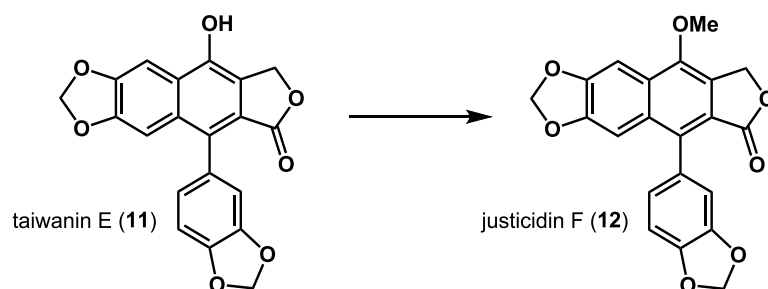
To a solution of **60b** (651 mg, 1.81 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36.2 mL, 0.05 M) was added pyridine (215 mg, 2.72 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Trifluoromethanesulfonic anhydride (613 mg, 2.17 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was diluted with diethyl ether, quenched with a solution of 1.0 M aq HCl and washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  solution and brine. After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **65** (891 mg, quant) as light yellow solids; mp = 136–138 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1753, 1496, 1434, 1267, 1198, 1095, 998, 763;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.46 (1H, s), 7.33 (1H, s), 6.21 (2H, s), 5.34 (2H, s), 1.61 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.24, 151.83, 150.67, 149.92, 139.15, 138.97, 131.11, 130.17, 125.69, 115.00, 102.85, 98.93, 98.16, 85.78, 66.93, 27.69; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_{10}\text{S}$   $[\text{M}]^+$  492.0338, found 492.0340.

#### Taiwanin E (11).



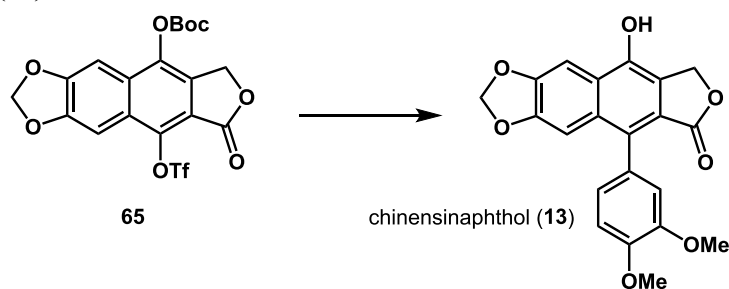
To a solution of **65** (35.3 mg, 0.0721 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.6 mg, 0.0072 mmol),  $\text{PCy}_3$  (4.0 mg, 0.0138 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (70.4 mg, 0.216 mmol) in 25% aq 1,4-dioxane (0.72 mL, 0.1 M) was added **62** (24.6 mg, 0.113 mmol). The mixture was stirred at 120 °C for 17 h. The mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (2:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **11** (23.3 mg, 89%) as white solids; mp = >350 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1712, 1457, 1350, 1240, 1215, 1139, 1034, 997, 931, 790;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{DMSO} = 2.50$ )  $\delta$  10.43 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.83 (1H, s), 6.81 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 6.69 (1H, dd,  $J = 1.6$  and 8.0 Hz), 6.16 (2H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.11 (2H, d,  $J = 11.6$  Hz), 5.35 (2H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.45, 148.73, 148.38, 146.82, 146.68, 145.43, 131.12, 129.91, 128.86, 124.68, 123.74, 122.38, 119.28, 110.92, 107.85, 102.42, 102.05, 101.01, 98.10, 66.65; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365.07, found 364.90. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>31</sup>

### Justicidin F (12).



To a solution of **11** (6.9 mg, 0.0192 mmol) in acetone (0.19 mL, 0.1 M) was added  $K_2CO_3$  (5.2 mg, 0.0377 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Iodomethane (4.0 mg, 0.0279 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was quenched with saturated  $NH_4Cl$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $Na_2SO_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **12** (6.3 mg, 88%) as white solids: mp = 195–197 °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1723, 1458, 1437, 1348, 1240, 1220, 1137, 1119, 1029, 925;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.56 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.94 (1H, s,  $J = 7.6$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 6.75 (1H, dd,  $J = 1.6$  and 8.0 Hz), 6.08 (2H, s), 6.06 (2H, dd,  $J = 1.6$  and 10.0 Hz), 5.51 (2H, s), 4.09 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.44, 149.92, 148.98, 148.41, 147.56, 135.06, 132.33, 128.42, 127.96, 127.78, 125.79, 123.63, 119.74, 110.71, 108.27, 104.08, 101.84, 101.22, 98.51, 66.55, 60.08; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $C_{21}H_{15}O_7$   $[M+H]^+$  379.08, found 379.00. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>47</sup>

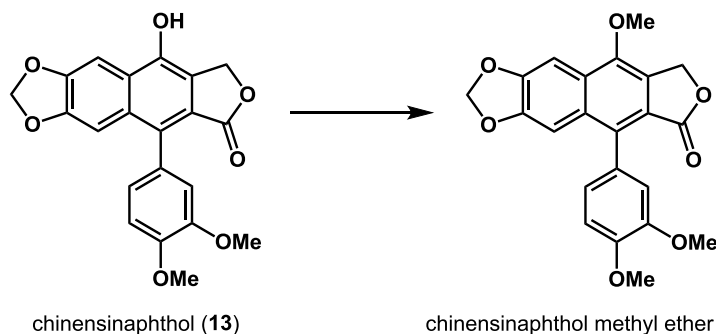
### Chinensinaphthol (13).



To a solution of **65** (42.8 mg, 0.0871 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (2.0 mg, 0.0087 mmol),  $PCy_3$  (4.9 mg, 0.0173 mmol),  $Cs_2CO_3$  (85.0 mg, 0.257 mmol) in 25% aqueous 1,4-dioxane (0.87 mL, 0.1 M) was added **63** (31.8 mg, 0.13 mmol). The mixture was stirred at 120 °C for 17 h. The mixture was quenched with saturated  $NH_4Cl$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $Na_2SO_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (2:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **13** (29.8 mg, 90%) as white solids: mp = 283–285 °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1745, 1460, 1335, 1239, 1216, 1125, 1015, 987, 934, 762;  $^1H$

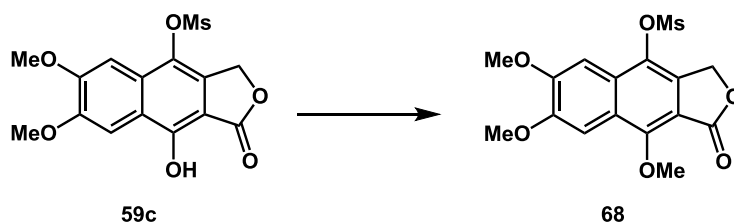
NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMSO = 2.50)  $\delta$  10.46 (1H, s), 7.11 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.91 (1H, s), 6.89 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.0 and 7.6 Hz), 6.22 (2H, s), 5.41 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.77 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169.43, 148.76, 148.32, 148.25, 148.18, 145.29, 131.10, 130.43, 127.54, 124.67, 122.52, 122.47, 119.12, 114.32, 111.27, 102.51, 101.95, 98.07, 66.58, 55.53, 55.42; ESI-MS: *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 381.10, found 381.20. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>12</sup>

#### Chinensinaphthol methyl ether (14).



To a solution of **13** (12.1 mg, 0.0322 mmol) in acetone (0.32 mL, 0.1 M) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.8 mg, 0.064 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Iodomethane (6.8 mg, 0.0452 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **14** (11.4 mg, 90%) as white solids: mp = 198–201 °C; FT-IR (ATR): 1723, 1688, 1456, 1345, 1240, 1209, 1129, 1029, 933 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  7.57 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 2.0 and 8.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.08 (2H, s), 5.51 (2H, s), 4.09 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.86 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.54, 149.93, 148.98, 148.82, 148.51, 148.36, 135.47, 132.34, 127.83, 127.38, 125.93, 122.68, 119.63, 113.61, 110.87, 104.19, 101.80, 98.55, 66.42, 60.16, 55.89, 29.72; ESI-MS: *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 395.12, found 395.20. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>48</sup>

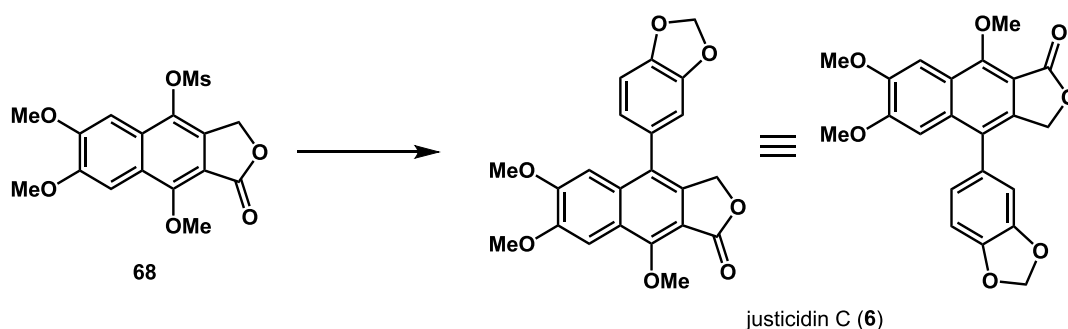
#### 6,7,9-Trimethoxy-1-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-*c*]furan-4-yl methanesulfonate (68).





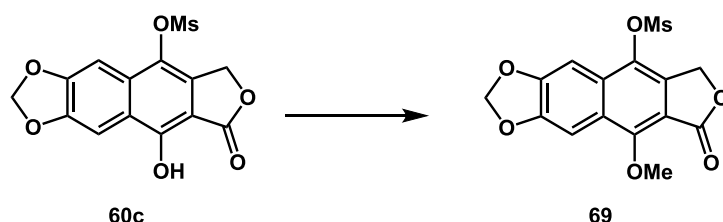
To a solution of **59c** (12.7 mg, 0.0361 mmol) in acetone (0.36 mL, 0.1 M) was added  $K_2CO_3$  (9.6 mg, 0.0691 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Iodomethane (7.7 mg, 0.0537 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was quenched with saturated  $NH_4Cl$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $Na_2SO_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **68** (13.0 mg, 99%) as light yellow solids: mp = 249–250 °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 2921, 1751, 1429, 1319, 1265, 1167, 1156, 1032, 989, 946, 860, 801;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.54 (1H, s), 7.37 (1H, s), 5.50 (2H, s), 4.38 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.05 (3H, s), 3.67 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.94, 155.22, 153.45, 150.56, 133.0, 131.48, 128.55, 125.03, 110.08, 102.89, 100.35, 67.37, 63.93, 56.22, 39.08; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{16}O_8S$   $[M]^+$  368.0566, found 368.0567.

### Justicidin C (**6**).



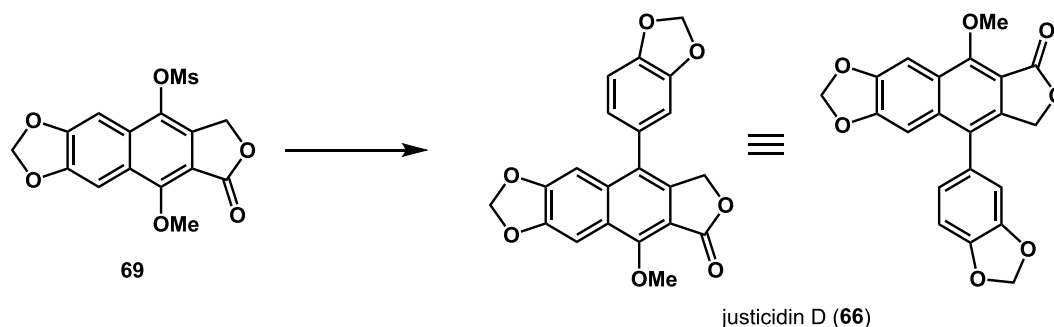
To a solution of **68** (5.2 mg, 0.0142 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (0.3 mg, 0.0012 mmol), RuPhos (1.4 mg, 0.0029 mmol),  $Cs_2CO_3$  (31.9 mg, 0.0421 mmol) in 1:1 THF–butanol (0.14 mL, 0.1 M) was added **60** (4.8 mg, 0.021 mmol). The mixture was stirred at 85 °C for 17 h. The mixture was quenched with saturated  $NH_4Cl$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $Na_2SO_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **6** (8.7 mg, 93%) as white solids: mp = 260–263 °C; FT-IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 2916, 1747, 1706, 1505, 1431, 1346, 1260, 1226, 1212, 1159, 1037, 1006, 756;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.70 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.97 (1H, dd,  $J = 0.4$  and 7.6 Hz), 6.80 (2H, m), 6.08 (2H, dd,  $J = 1.2$  and 13.2 Hz), 5.14 (2H, s), 4.38 (3H, s), 4.07 (3H, s), 3.84 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.34, 155.56, 152.42, 149.84, 148.31, 147.55, 139.03, 133.51, 129.77, 126.43, 123.72, 122.98, 109.82, 109.41, 109.07, 104.25, 102.33, 101.42, 68.81, 63.56, 56.14, 55.90; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $C_{22}H_{19}O_7$   $[M+H]^+$  395.12, found 395.00. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>49</sup>

### 9-Methoxy-8-oxo-6,8-dihydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl methanesulfonate (**69**).

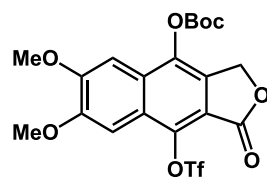


To a solution of **60c** (27.8 mg, 0.0823 mmol) in acetone (0.82 mL, 0.1 M) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22.6 mg, 0.162 mmol) and the solution was cooled to 0 °C. Iodomethane (17.5 mg, 0.118 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt. The reaction was complete within 2 h as shown by TLC. The mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **69** (28.9 mg, quant) as light yellow solids: mp = 197–199 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 1752, 1615, 1458, 1318, 1259, 1170, 1129, 1037, 968, 948, 813;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.67 (1H, s), 7.34 (1H, s), 6.16 (2H, s), 5.50 (2H, s), 4.32 (3H, s), 3.37 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.83, 155.41, 151.81, 149.14, 133.65, 132.07, 130.21, 126.78, 110.99, 102.39, 100.85, 98.32, 67.45, 63.96, 38.82; EI-HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M}]^+$  352.0253, found 352.0254.

#### Justicidin D (**66**).

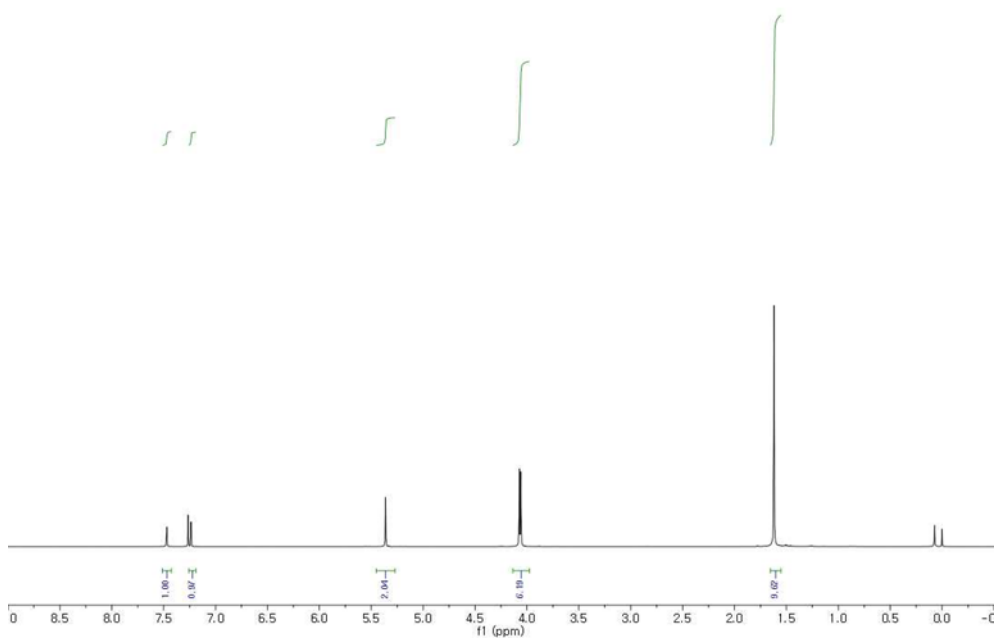


To a solution of **69** (11.2 mg, 0.0321 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.7 mg, 0.0027 mmol), RuPhos (2.8 mg, 0.0058 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (31.3 mg, 0.0961 mmol) in 1:1 THF–butanol (0.32 mL, 0.1 M) was added **62** (10.9 mg, 0.0478 mmol). The mixture was stirred at 85 °C for 17 h. The mixture was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with ethyl acetate, and washed with brine. After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (3:1 hexane–ethyl acetate) on silica gel to afford **66** (11.0 mg, 91.0%) as white solids: mp = 251–253 °C; FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 1759, 1603, 1501, 1459, 1376, 1244, 1220, 1114, 1025, 933;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  7.72 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.76 (2H, m), 6.08 (4H, m), 5.12 (2H, dd,  $J = 15.2$  and  $20.0$  Hz), 4.33 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.12, 155.76, 150.83, 148.36, 148.23, 147.64, 139.44, 135.21, 129.68, 127.32, 125.35, 122.98, 110.14, 109.92, 109.01, 102.18, 101.88, 101.44, 100.32, 68.84, 63.58; ESI-MS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.08, found 379.00. The spectroscopic data were in agreement with that reported in the literature.<sup>49</sup>



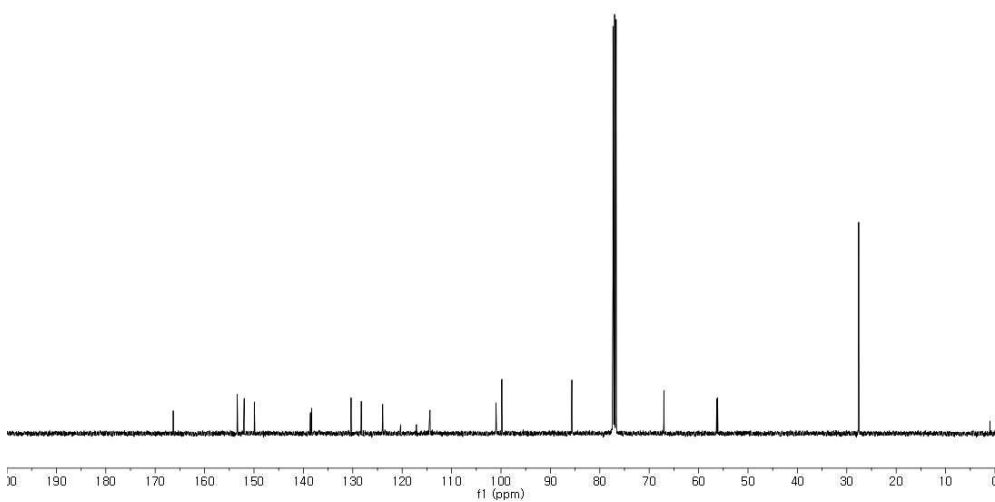
61

9-H

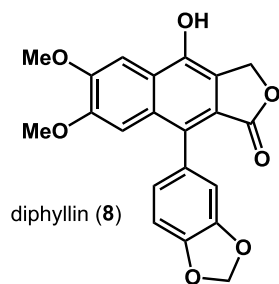


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **61** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

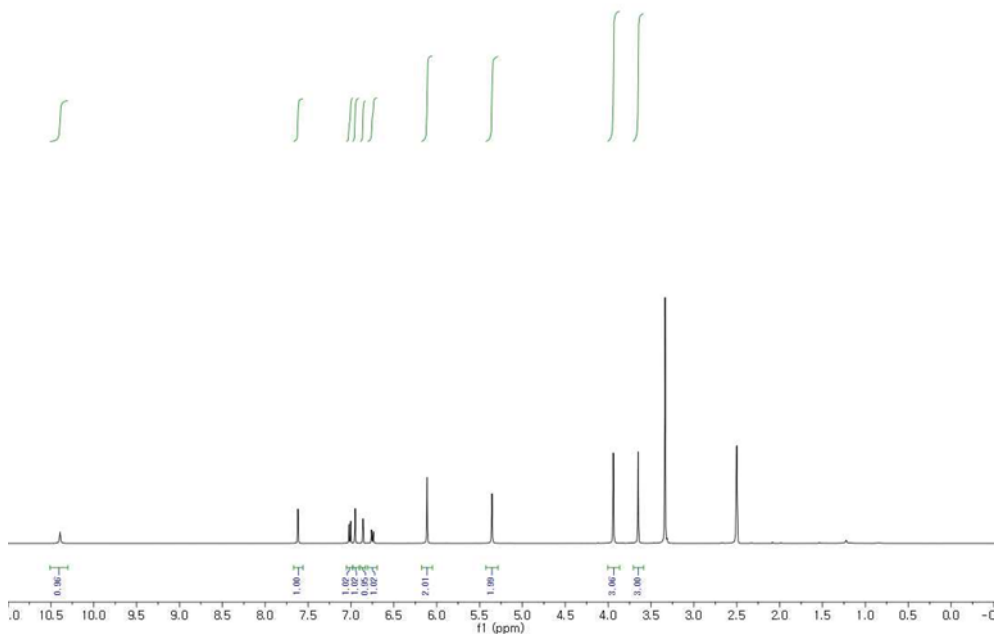
9-C



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **61** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

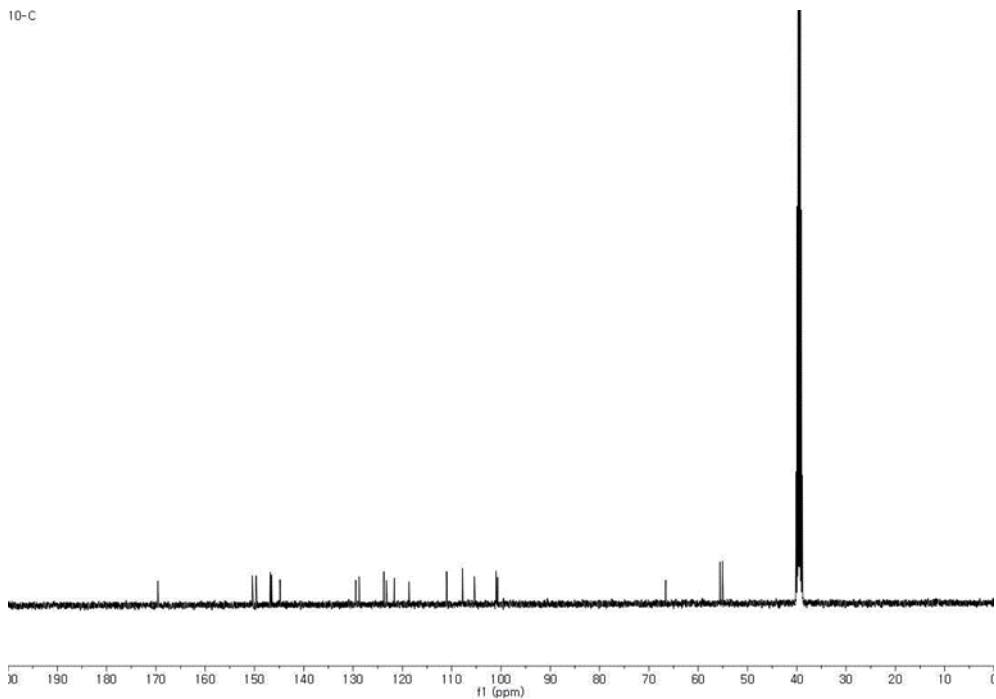


10-H

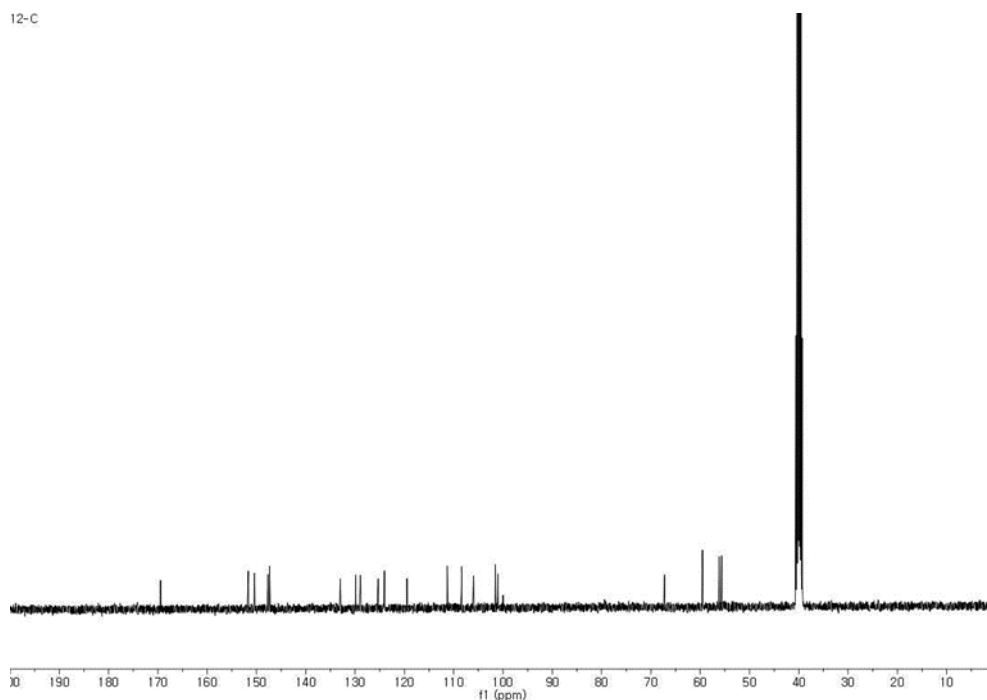
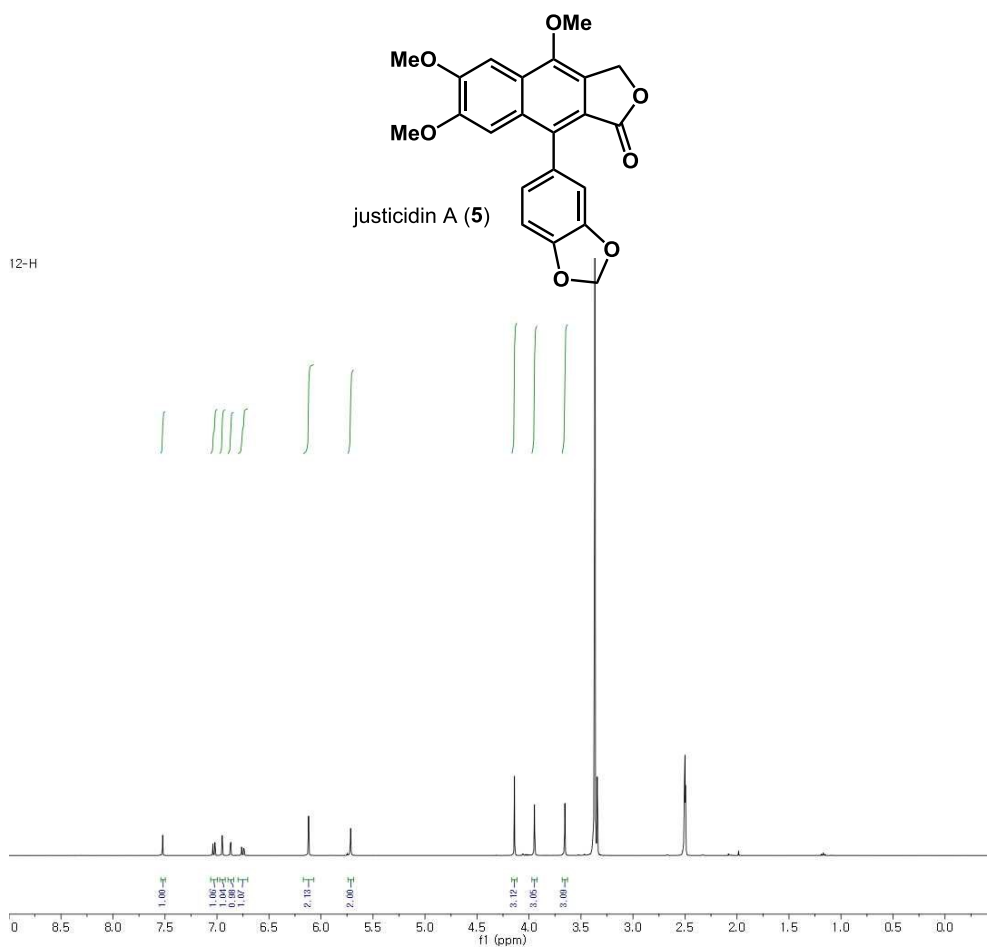


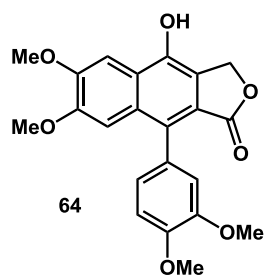
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **8** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

10-C

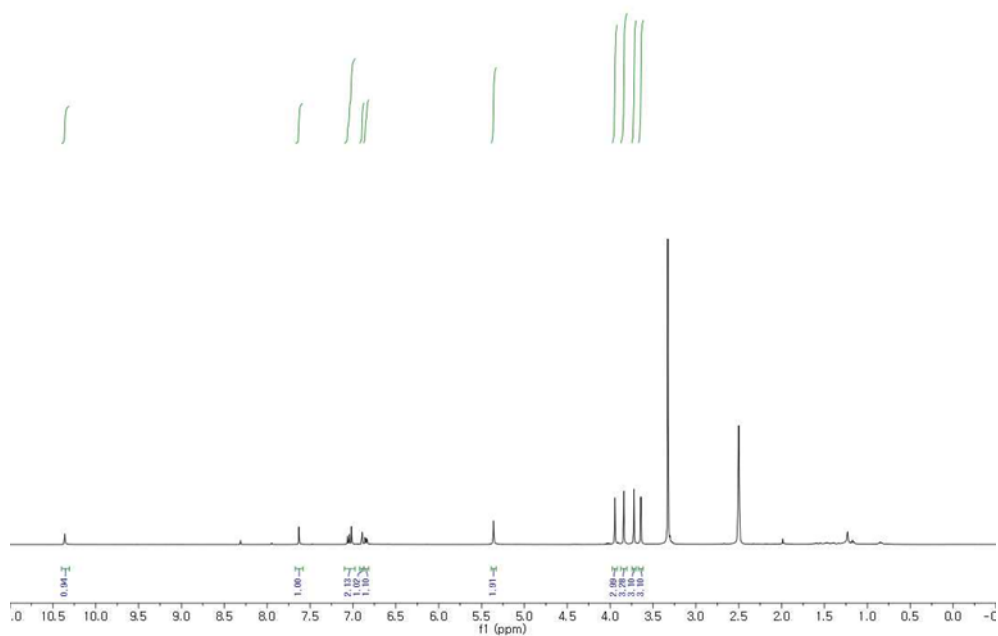


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **8** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



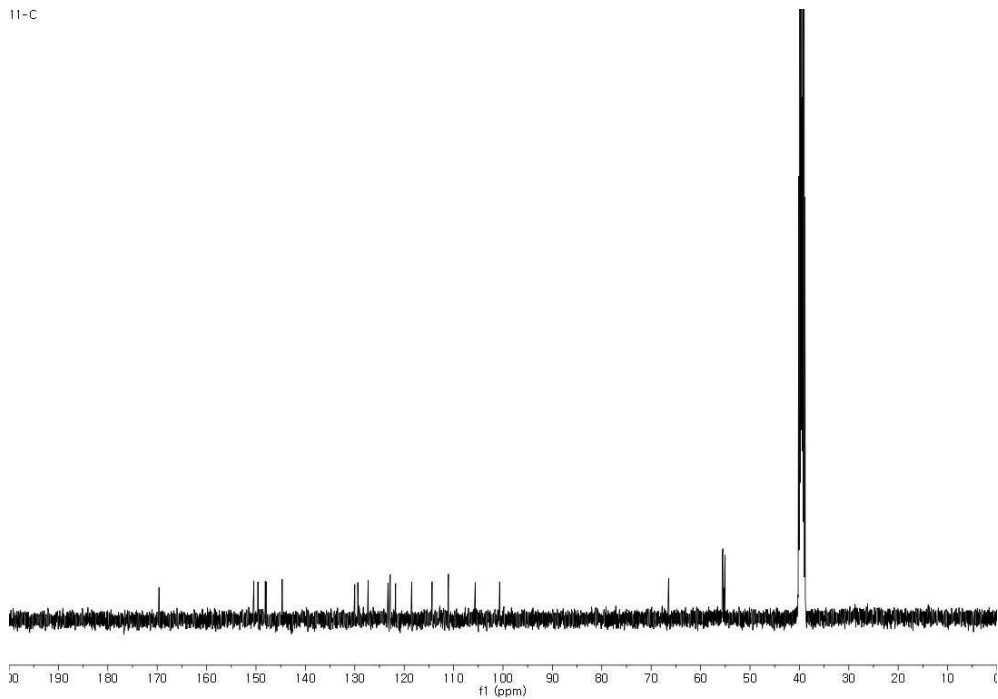


11-H

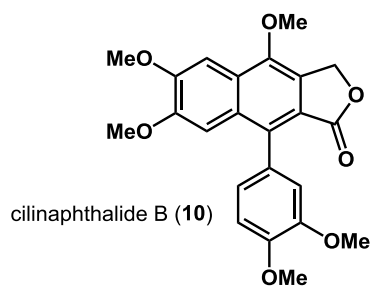


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **64** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

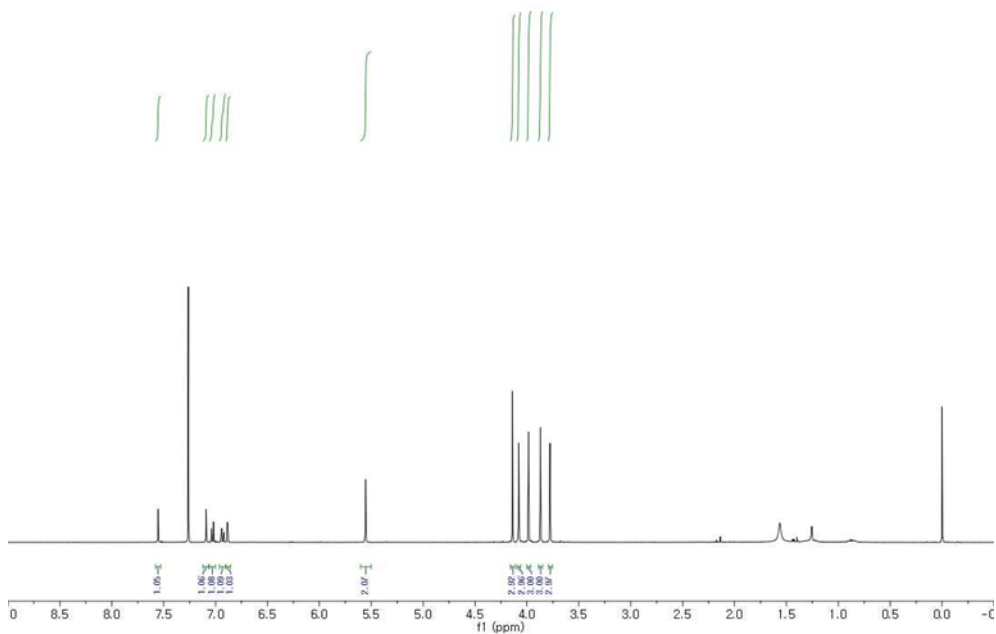
11-C



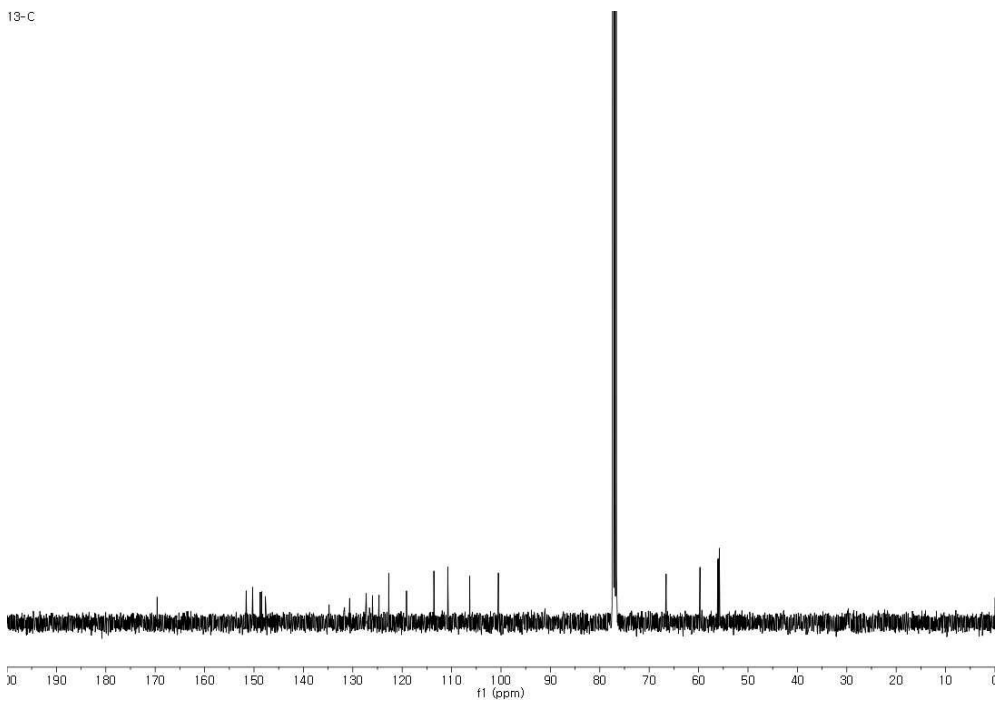
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **64** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

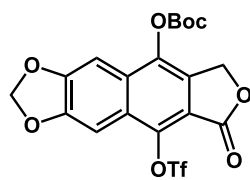


13-H



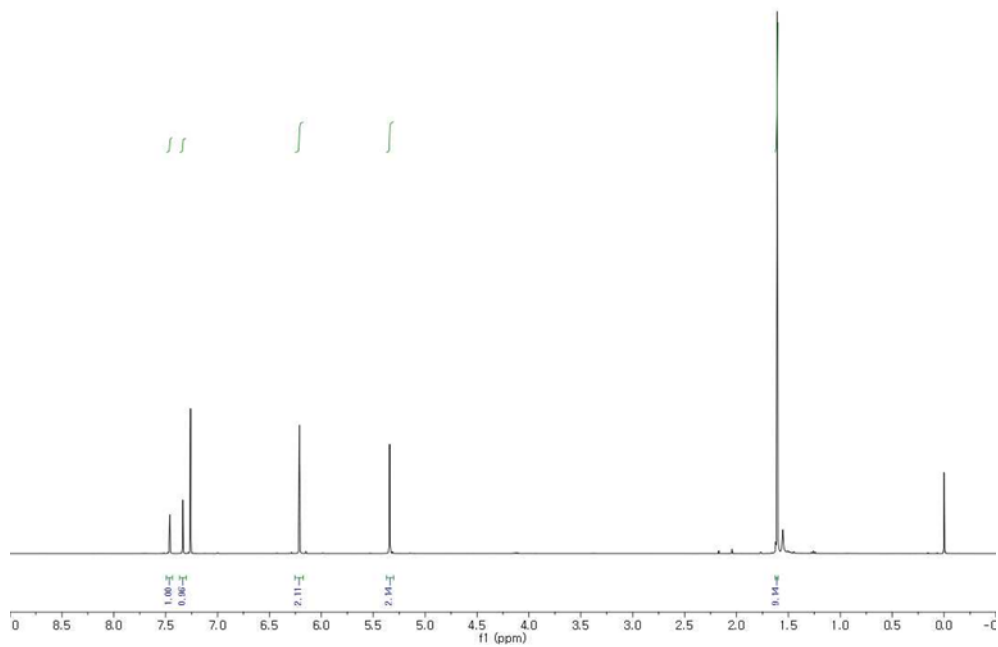
13-C





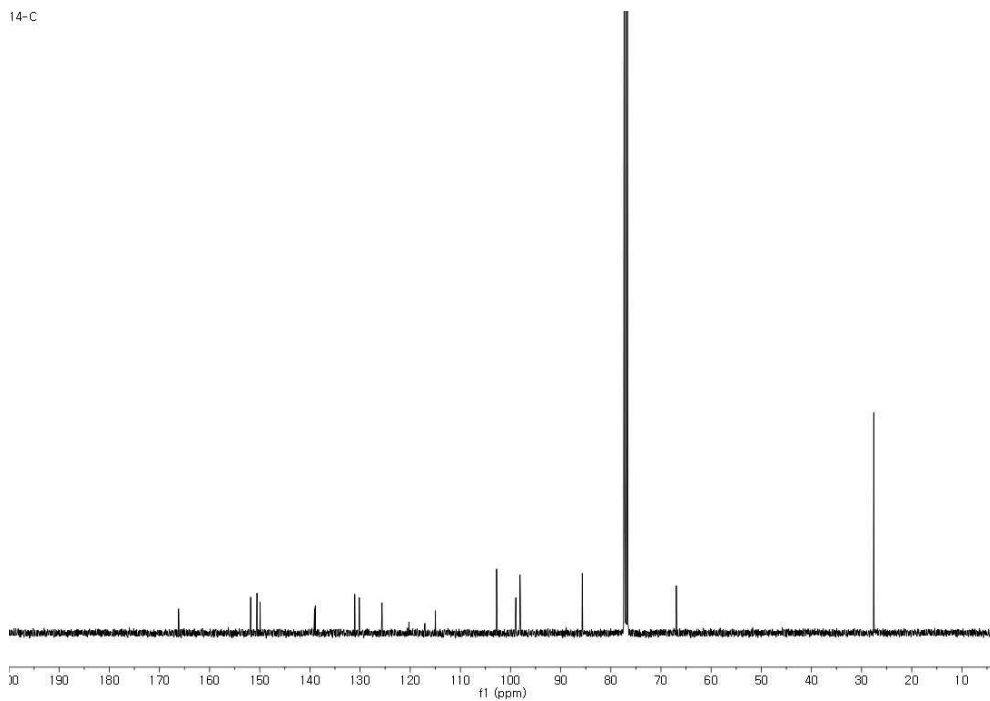
**65**

14-H



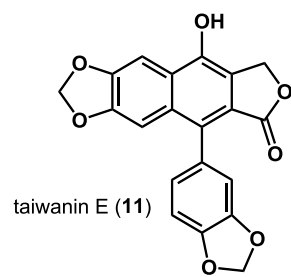
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **65** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

14-C

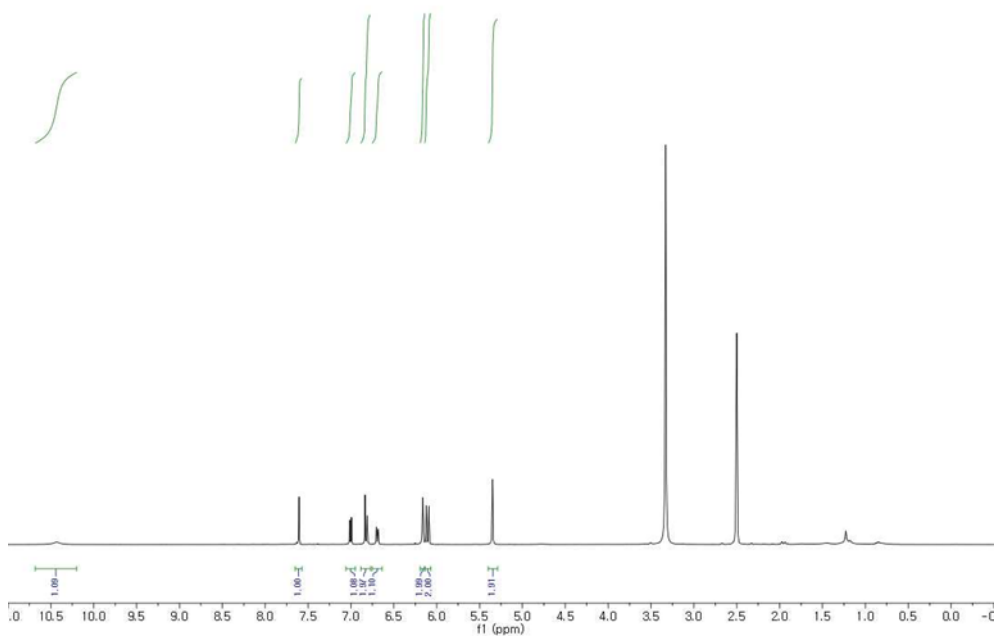


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **65** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



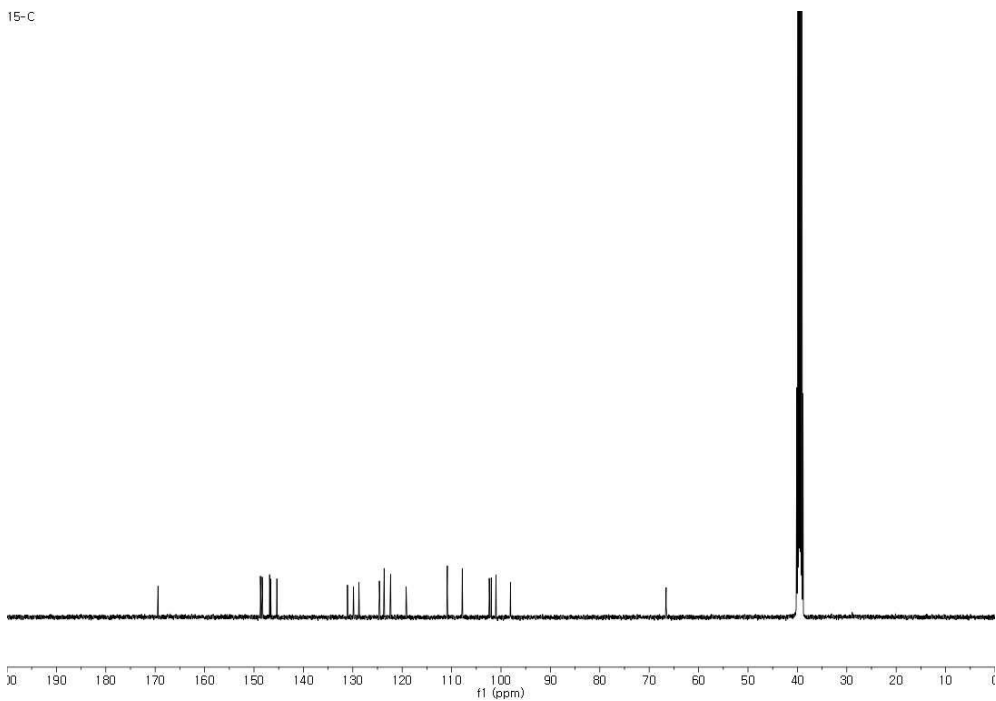


15-H



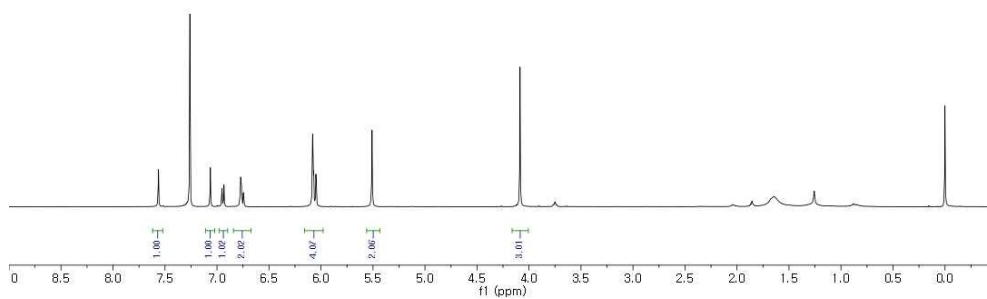
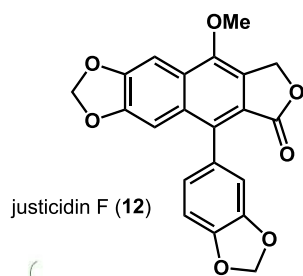
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **11** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

15-C



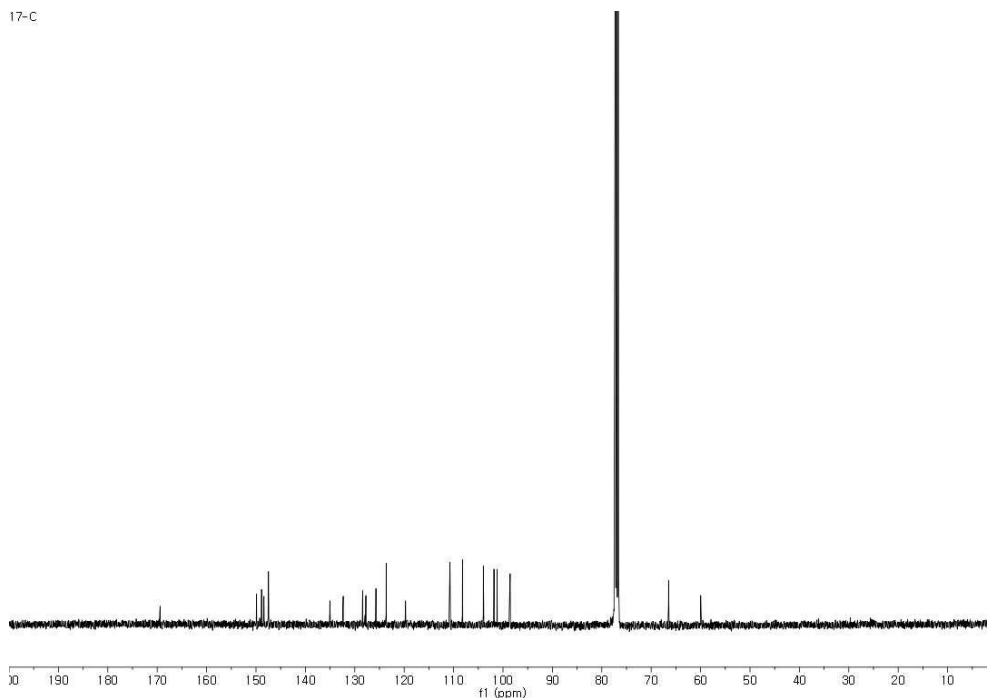
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **11** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

17-H

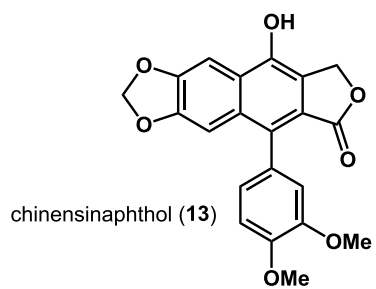


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **12** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

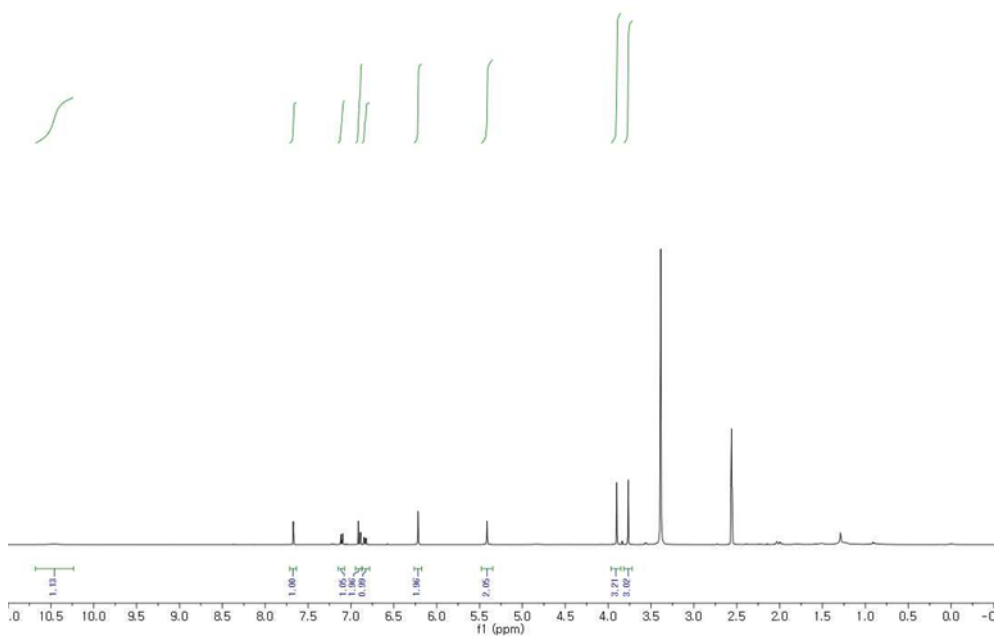
17-C



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **12** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

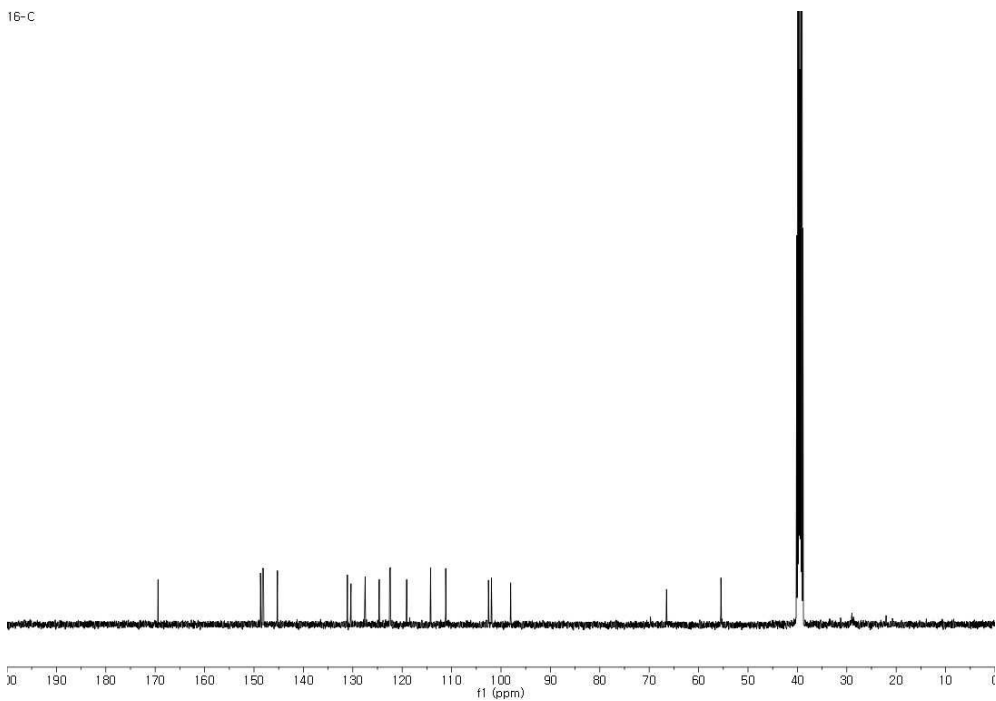


16-H

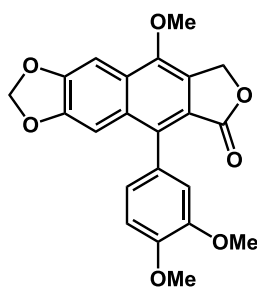


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **13** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

16-C

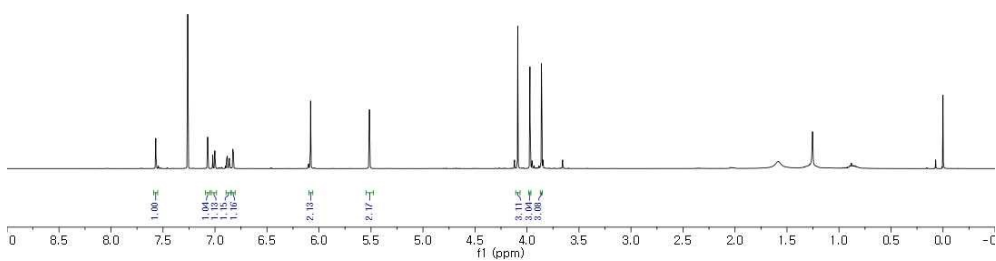


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **13** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



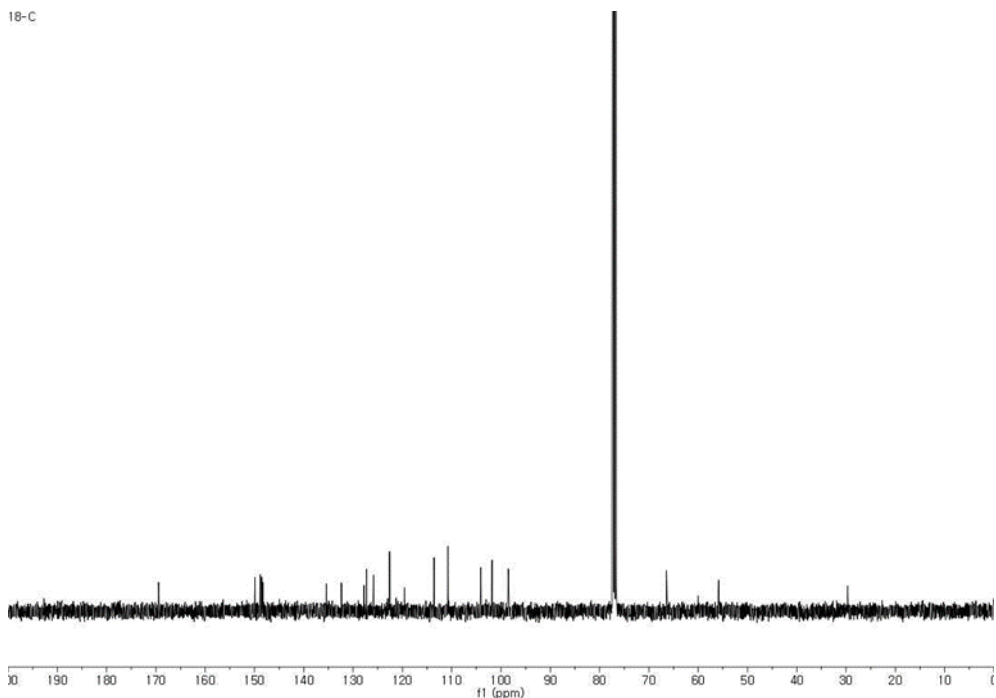
18-H

chinensinaphthol methyl ether (**14**)

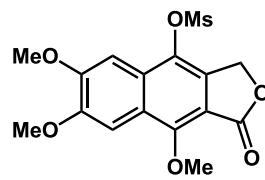


<sup>1</sup>H NMR spectrum of **14** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

18-C

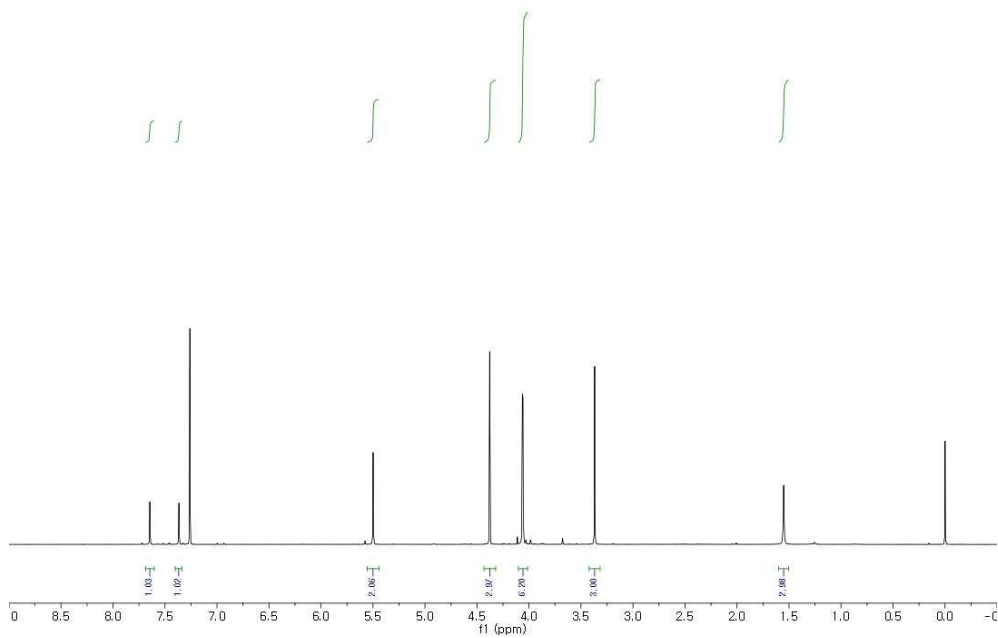


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **14** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



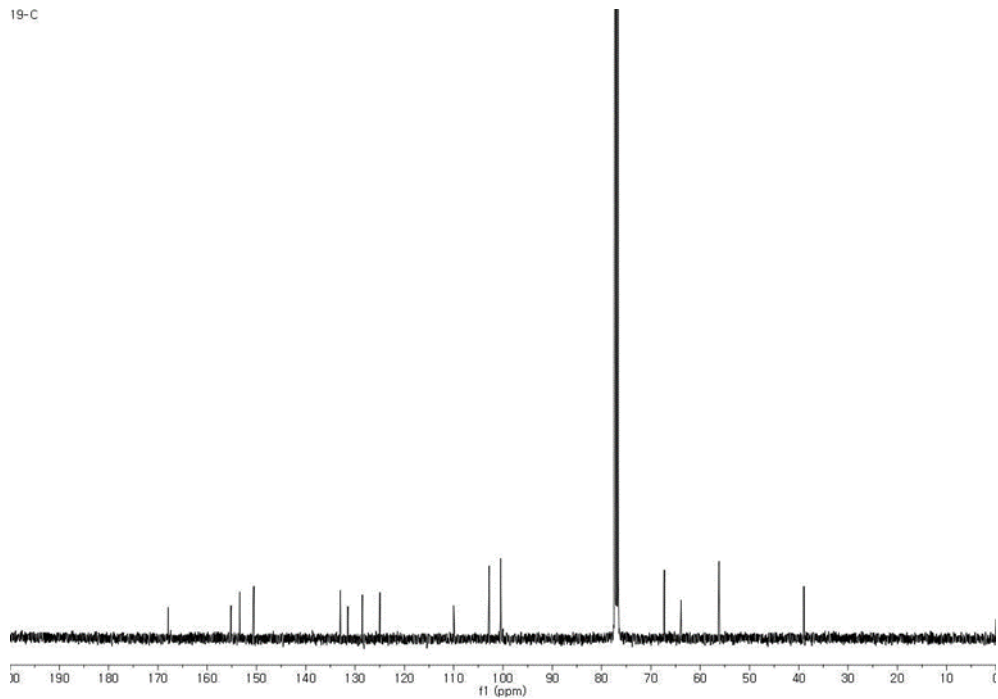
**68**

19-H



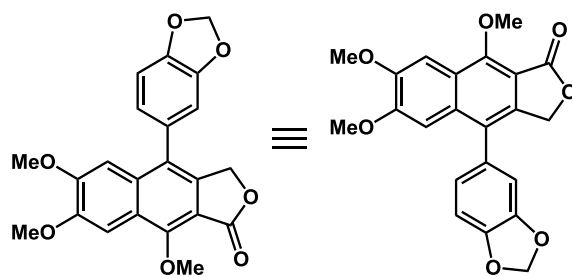
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **68** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

19-C

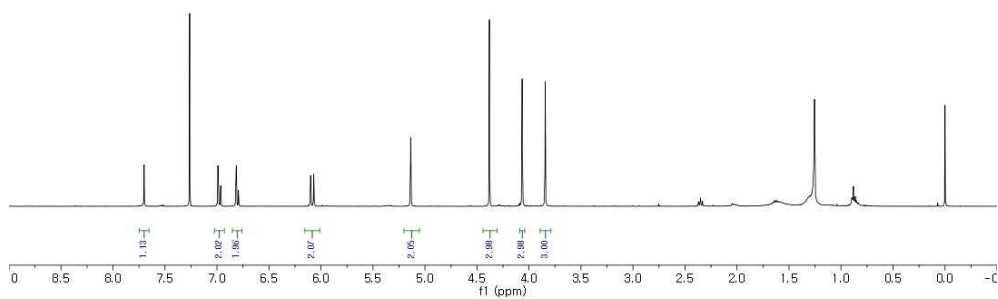


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **68** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

21-H

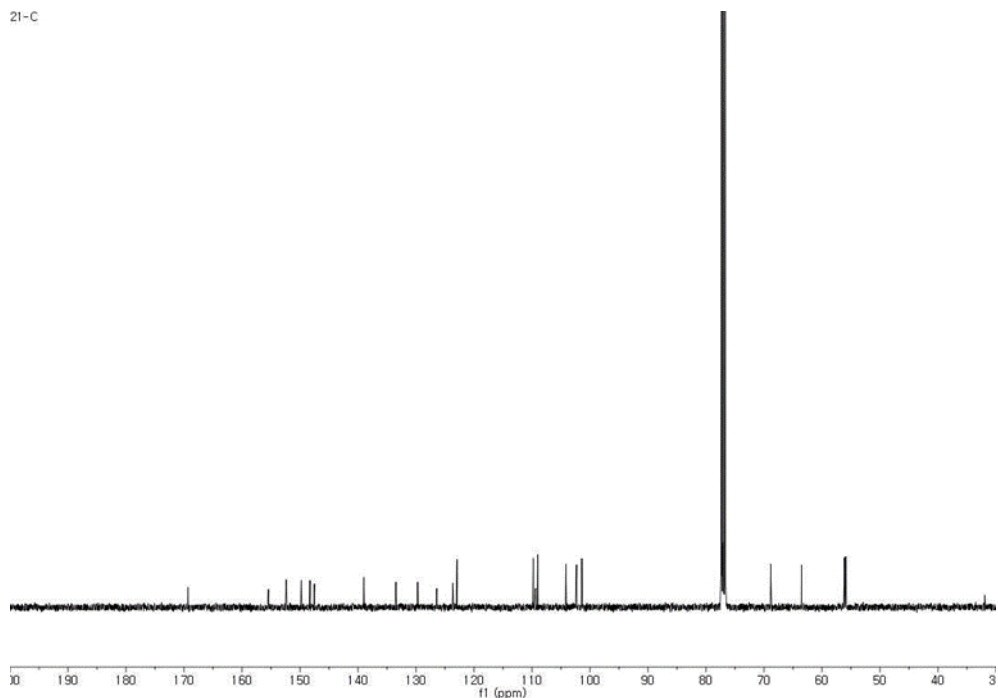


justicidin C (6)

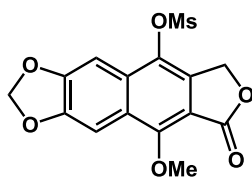


<sup>1</sup>H NMR spectrum of 6 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

21-C

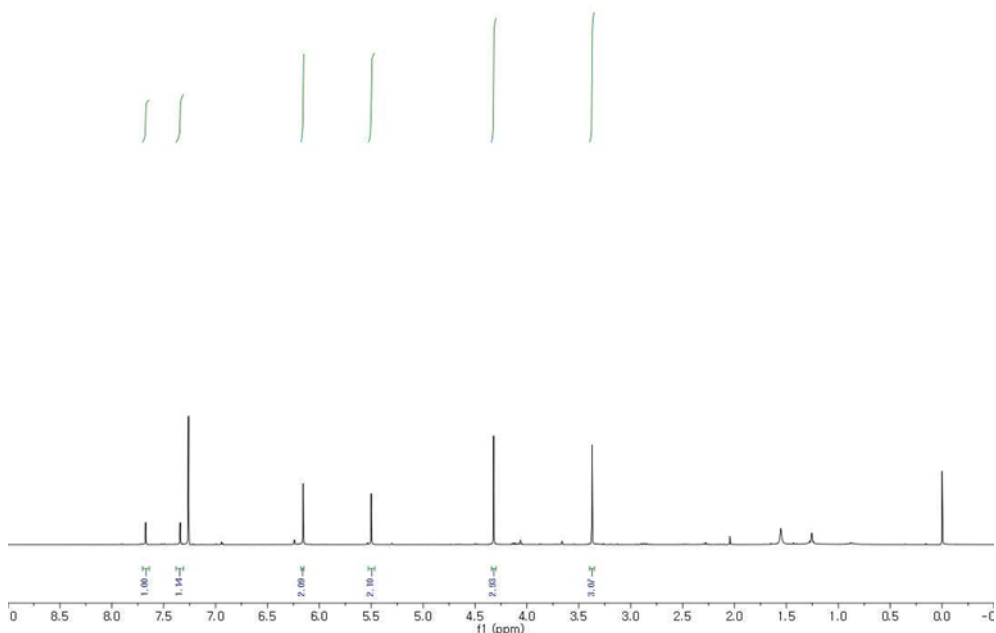


<sup>13</sup>C NMR spectrum of 6 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



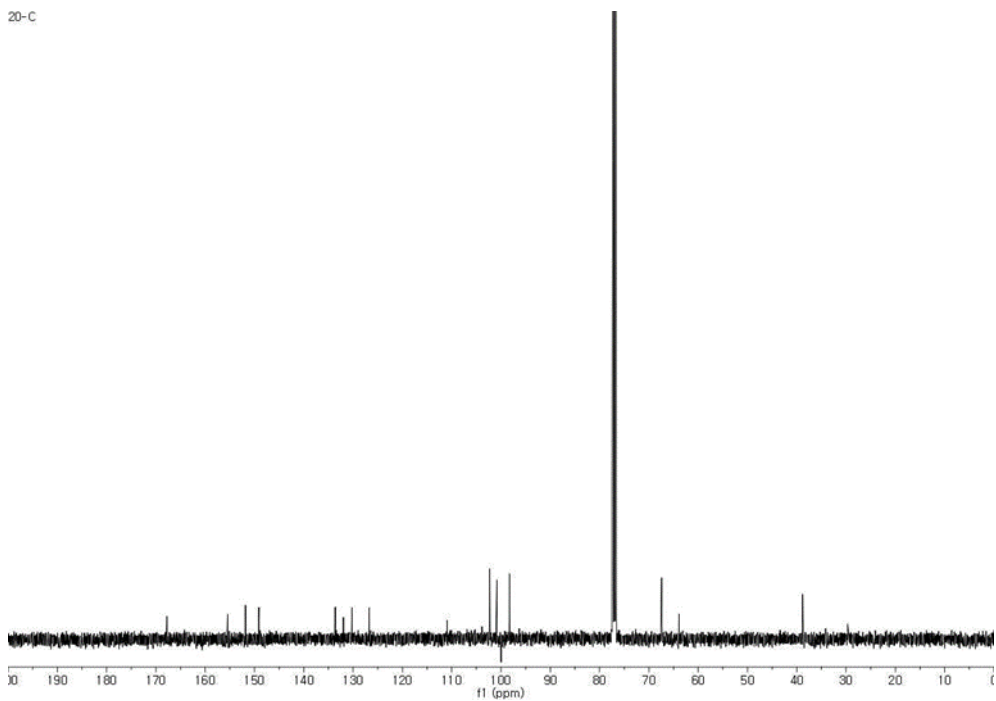
**69**

20-H



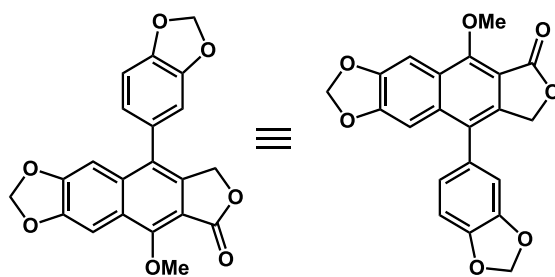
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **69** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

20-C

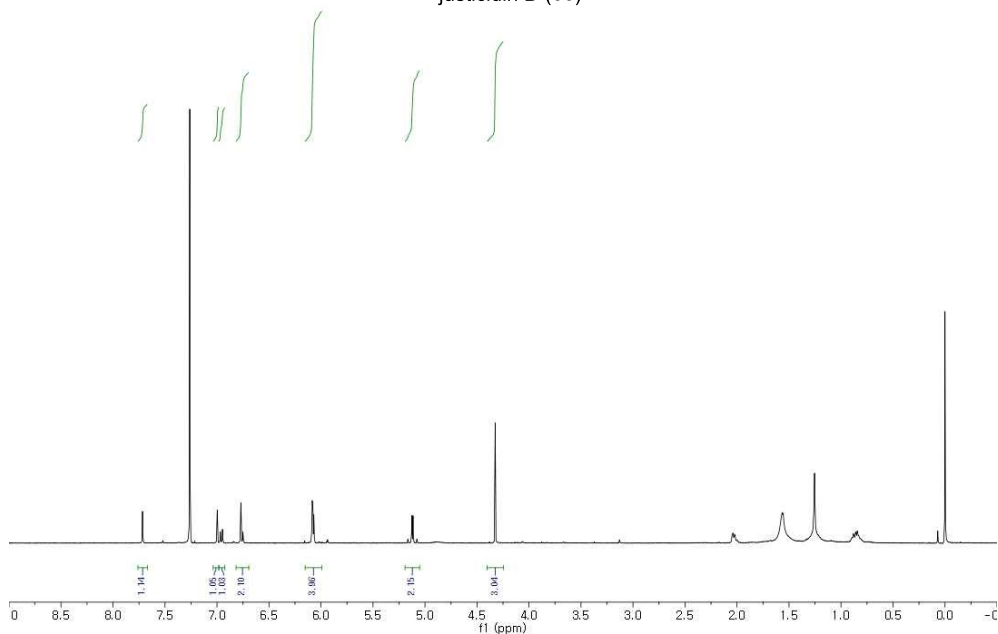


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **69** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

22-H

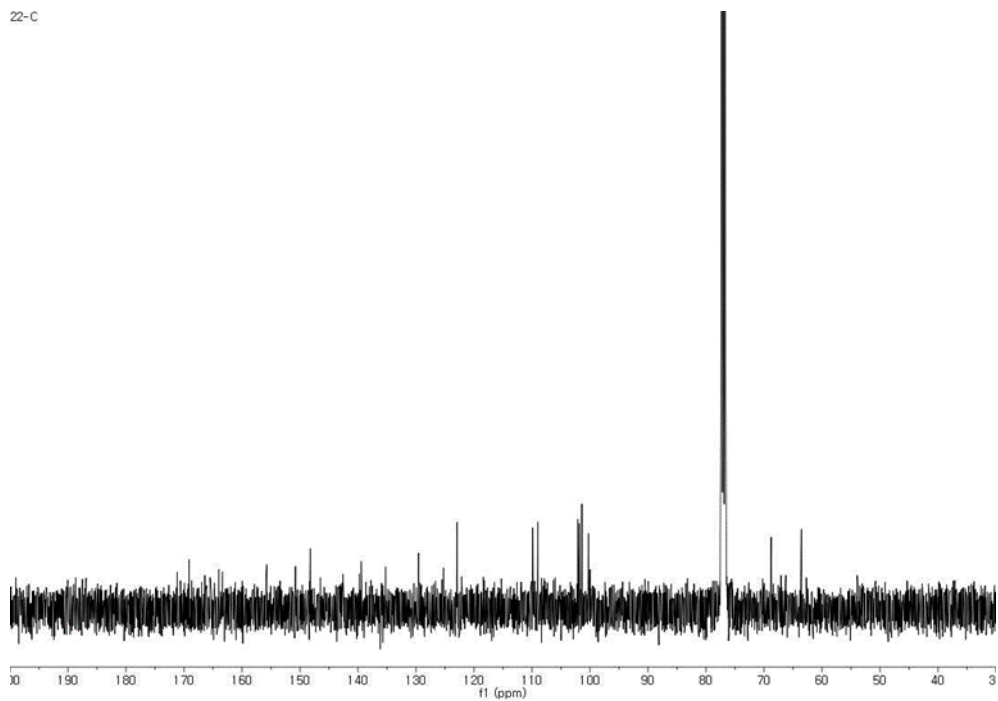


justicidin D (66)



<sup>1</sup>H NMR spectrum of 66 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

22-C



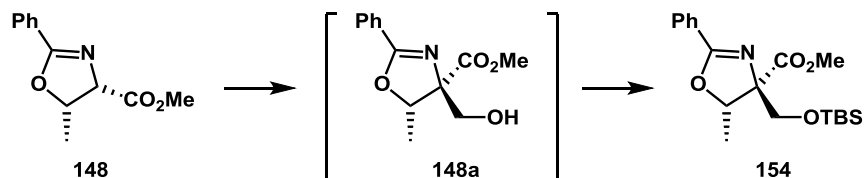
<sup>13</sup>C NMR spectrum of 66 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



## 第二章 パクタラクタムの全合成

### 第三節 1,3-オキサアザスピロ[4.4]ノナン骨格の構築

#### Methyl (4*S*,5*S*)-*tert*-butyldimethylsiloxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazole-4-carboxylate (**154**).



To a stirred solution of **148** (1.29 g, 5.89 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (29.5 mL) were added at 0 °C paraformaldehyde (531 mg, 17.7 mmol) and DBU (1.32 mL, 8.83 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **148a** (1.44 g) as yellow solids: *R*<sub>f</sub> = 0.60 (4:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.41 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 2.58 (2H, dd, *J* = 7.2 and 8.0 Hz), 3.78 (3H, s), 3.92 (2H, m), 4.90 (1H, q, *J* = 6.5 Hz), 7.43–7.53 (3H, m), 7.97 (2H, dd, *J* = 1.2 and 9.0 Hz).

To a stirred solution of **148a** (1.44 g) in *N,N*-dimethylformamide (58.9 mL) were added at 0 °C imidazole (3.21 g, 47.1 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (3.55 g, 23.5 mmol). After 3 h at 40 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (107 g, 6:1 hexane–ethyl acetate) to afford **154** (1.88 g, 88%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.81 (2:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ -0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.37 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.95 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.96 (1H, q, *J* = 6.5 Hz), 7.38–7.51 (3H, m), 7.98 (2H, dd, *J* = 1.2 and 8.6 Hz).

#### ((4*S*,5*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)methanol (**155**).



To a stirred solution of **154** (723 mg, 1.99 mmol) in ethanol (19.9 mL) was added at rt sodium borohydride (339 mg, 8.95 mmol). After 2 h at 40 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl

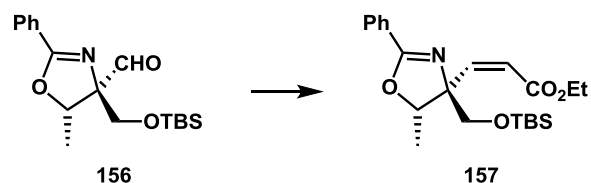
solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (100 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **155** (647 mg, 97%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.26 (4:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.05 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.49 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.48 (1H, brs), 3.55 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.88 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.96 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.81 (1H, q, *J* = 6.8 Hz), 7.36–7.50 (3H, m), 7.92 (2H, d, *J* = 8.0 Hz).

**((4*S*,5*S*)-4-*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxzol-4-yl)carbaldehyde (**156**).**



To a stirred solution of **155** (562 mg, 1.66 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.30 mL) were added at 0 °C Et<sub>3</sub>N (1.63 mL, 11.7 mmol) and sulfur trioxide pyridine complex (1.33 g, 8.38 mmol) in dimethyl sulfoxide (8.30 mL). After 3 h at 0 °C, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (85.0 g, 6:1 hexane–ethyl acetate) to afford **156** (509 mg, 91%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.52 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.00 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.41 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.78 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.02 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.97 (1H, q, *J* = 6.5 Hz), 7.40–7.53 (3H, m), 7.97 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.85 (1H, s).

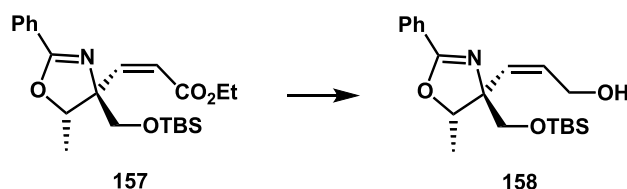
**Ethyl (2*Z*)-3-(4*S*,5*S*)-4'-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-oate (**157**).**



To a stirred solution of ethyl diphenylphosphonocetate (270 mg, 0.842 mmol) in THF (2.40 mL) was added at –78 °C sodium hydride (28.3 mg, 1.18 mmol), and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 15 min. A solution of **156** (80.2 mg, 0.240 mmol) in THF (0.481 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 2 h at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.5 g, 7:1 hexane–ethyl acetate) to afford **157** (89.5 mg, 92%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.47

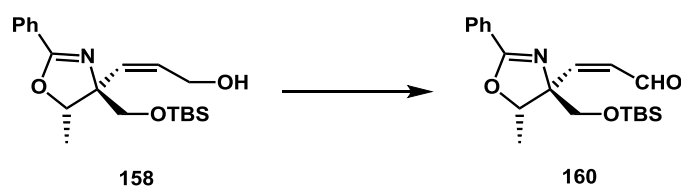
(6:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  –0.07 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.18 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.56 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.96 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 4.02 (2H, m), 5.08 (1H, q,  $J = 6.0$  Hz), 5.97 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 6.29 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 7.36–7.49 (3H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz).

**(2Z)-3-(4S,5S)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-ol (**158**).**



To a stirred solution of **157** (9.40 mg, 0.028 mmol) in hexane (0.280 mL) was added at  $-78$  °C DIBAL-H (1.02 M solution in hexane; 0.069 mL, 0.069 mmol). After 3 h at  $-78$  °C, a solution of potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate was added, and allowed to rt over 2 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (0.5 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **158** (4.90 g, 61%) as colorless oils:  $R_f = 0.31$  (3:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  –0.04 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.32 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.66 (2H, s), 4.01 (1H, dd,  $J = 6.8$  and 14.4 Hz), 4.25 (1H, ddd,  $J = 2.0, 4.8,$  and 14.4 Hz), 4.99 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 5.56 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 14.4 Hz), 5.97 (1H, ddd,  $J = 4.8, 6.8,$  and 14.4 Hz), 7.38–7.54 (3H, m), 7.91–7.96 (m, 2H).

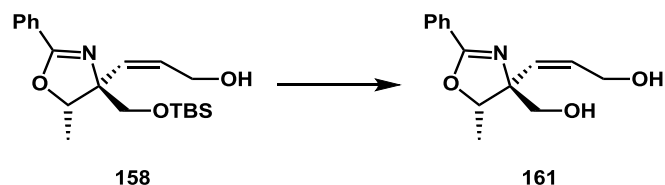
**(2Z)-3-(4S,5S)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-al (**160**).**



To a stirred solution of **158** (25.0 mg, 0.0900 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.450 mL) were added at 0 °C  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.0880 mL, 0.630 mmol) and sulfur trioxide pyridine complex (72.0 mg, 0.450 mmol) in dimethyl sulfoxide (0.450 mL). After 3 h at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.3 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **160** (11.1 mg, 34%) as colorless

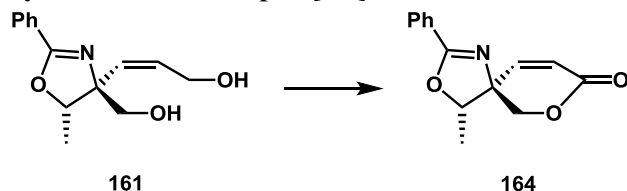
oils:  $R_f = 0.67$  (3:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  0.02 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.30 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.80 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.96 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 6.09 (1H, dd,  $J = 6.8$  and 12.4 Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.38–7.54 (3H, m), 7.91–7.97 (2H, m), 10.7 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz).

**(2Z)-3-(4S,5S)-4-(Hydroxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-ol (161).**



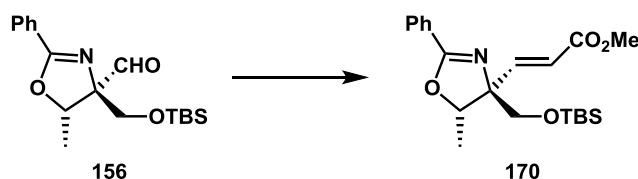
To a stirred solution of **158** (34.8 mg, 0.0963 mmol) in THF (0.96 mL) was added at 0 °C TBAF (1.0 M solution in THF; 0.144 mL, 0.144 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, ethyl acetate only) to afford **161** (20.3 mg, 86%) as clear oils:  $R_f = 0.46$  (ethyl acetate only);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  1.38 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.37 (1H, brs), 3.57 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 3.76 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.05 (1H, dd,  $J = 6.8$  and 14.8 Hz), 4.29 (1H, ddd,  $J = 2.0$ , 4.8, and 14.8 Hz), 4.90 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 5.47 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 12.8 Hz), 6.00 (1H, ddd,  $J = 4.8$ , 6.8, and 12.8 Hz), 7.39–7.55 (3H, m), 7.91–7.96 (2H, m).

**(4S,5S)-4-Methyl-2-phenyl-3,7-dioxo-1-azaspiro[4.5]deca-1,9-dien-8-one (164).**



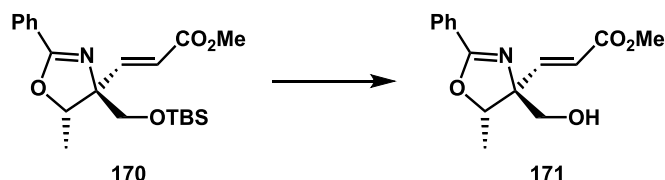
To a stirred solution of **161** (31.2 mg, 0.126 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.26 mL) were added at 0 °C pyridinium chlorochromate (32.6 mg, 0.151 mmol) and molecular sieves 4Å power, activated (25.2 mg). After 1 h at 0 °C, filtered through a short pad of activated charcoal with chloroform, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.5 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **164** (13.2 mg, 43%) as colorless syrups:  $R_f = 0.48$  (3:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  1.36 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 4.17 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz), 5.04 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 6.16 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 7.39–7.58 (3H, m), 7.91–7.96 (2H, m).

**Methyl (2E)-3-(4S,5S)-4'-(tert-butyldimethylsiloxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-oate (170).**



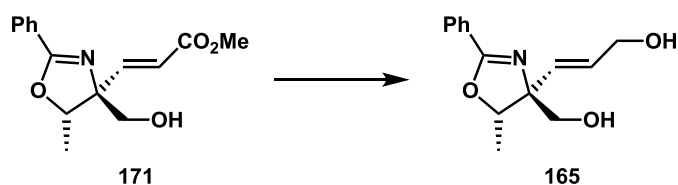
To a stirred solution of methyl dimethylphosphonocetate (0.394 mL, 2.73 mmol) in THF (1.56 mL) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sodium hydride (57.0 mg, 4.29 mmol), and the reaction mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 15 min. A solution of **156** (0.260 g, 0.780 mmol) in THF (7.80 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 1 h at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9.1 g, 10:1 hexane–ethyl acetate) to afford **170** (0.367 g, 94%) as yellow oils:  $R_f = 0.40$  (hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  0.00 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.25 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.62 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 3.72 (3H, s), 3.78 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 4.87 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 6.20 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 7.35–7.50 (3H, m), 7.92–7.96 (2H, m).

**Methyl (2E)-3-(4S,5S)-4-(hydroxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-oate (171).**



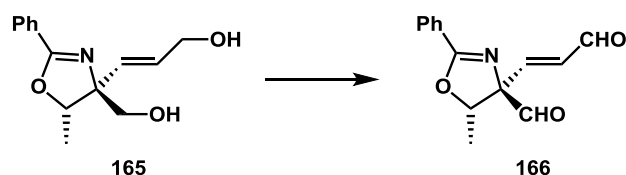
To a stirred solution of **170** (60.2 mg, 0.154 mmol) in THF (1.50 mL) was added at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  TBAF (1.00 M solution in THF; 0.462 mL, 0.462 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 1:1 hexane–ethyl acetate only) to afford **171** (40.6 mg, 96%) as white solids:  $R_f = 0.35$  (1:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  1.33 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.63–3.65 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.80–3.82 (1H, m), 4.94 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 7.10–7.30 (3H, m), 7.81–7.88 (2H, m).

**(2E)-3-(4S,5S)-4-(Hydroxymethyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-ol (165).**



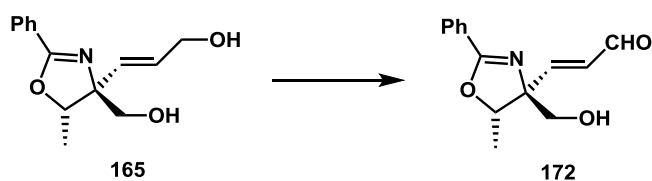
To a stirred solution of **171** (163 mg, 0.592 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.92 mL) was added at –78 °C DIBAL-H (0.99 M solution in toluene; 3.55 mL, 3.55 mmol). After 1 h at –78 °C, a solution of potassium sodium (+)-tartrate tetrahydrate was added, and allowed to rt over 2 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (14.6 g, ethyl acetate only) to afford **165** (114 mg, 78%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.25 (ethyl acetate only); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.30 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.56 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.19 (2H, dd, *J* = 4.8 and 4.8 Hz), 4.80 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 5.65 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 5.97 (1H, dt, *J* = 4.8 and 14.8 Hz), 7.31–7.50 (3H, m), 7.84–7.90 (2H, m).

**(2*E*)-3-((4*S*,5*S*)-4-(Formyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)prop-2-en-1-yl)prop-2-en-1-ol (166).**



To a stirred solution of **165** (34.7 mg, 0.140 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.80 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (0.238 g, 0.560 mmol). After 1 h at 0 °C, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to give crude **166** (30.7 mg) as yellow syrups: *R*<sub>f</sub> = 0.10 (1:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.37 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.23 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 6.64 (1H, dd, *J* = 6.6 and 15.8 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.40–7.60 (3H, m), 7.98–8.05 (2H, m), 9.60 (1H, s), 9.69 (1H, d, *J* = 6.6 Hz).

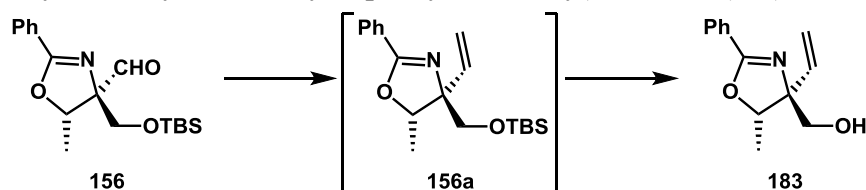
**(*E*)-3-((4*S*,5*S*)-4-(Hydroxymethyl)-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)acrylaldehyde (172).**



To a stirred solution of **165** (16.3 mg, 0.0659 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (0.66 mL) was added at 0 °C IBX (38.7 mg, 0.138 mmol). After 1 h at 0 °C, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were

washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.2 g, 1:1 hexane–ethyl acetate) to afford **172** (7.6 mg, 47%) as yellow syrups: *R*<sub>f</sub> = 0.23 (1:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.37 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.64 (1H, brs), 3.63–3.65 (1H, m), 3.81–3.85 (1H, m), 4.92 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 6.44 (1H, dd, *J* = 6.6 and 15.8 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.35–7.52 (3H, m), 7.90–7.94 (2H, m), 9.61 (1H, d, *J* = 6.6 Hz).

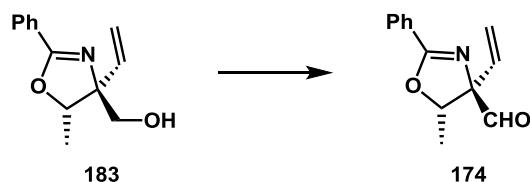
**((4*S*,5*S*)-4-Ethenyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)methanol (**183**).**



To a stirred solution of methyltriphenylphosphonium bromide (10.0 g, 27.2 mmol) in THF (37.0 mL) was added at 0 °C *n*-butyllithium (1.59 M solution in THF; 17.0 mL, 26.2 mmol), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. A solution of **156** (3.36 g, 10.07 mmol) in THF (21.0 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **156a** (5.36 g) as yellow syrups. The crude **156a** was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **156a** (5.36 g) in THF (101 mL) was added at 0 °C TBAF (1.00 M solution in THF; 12.1 mL, 12.1 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (164 g, 1:1 hexane–ethyl acetate) to afford **183** (2.07 g, 95%) as white solids: *R*<sub>f</sub> = 0.31 (1:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.32 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.95 (1H, brs), 3.58 (1H, dd, *J* = 10.6 and 13.8 Hz), 3.82 (1H, dd, *J* = 10.6 and 13.8 Hz), 4.86 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 5.32 (1H, dd, *J* = 1.9 and 10.4 Hz), 5.39 (1H, dd, *J* = 1.9 and 16.4 Hz), 5.76 (1H, dd, *J* = 10.4 and 16.4 Hz), 7.32–7.50 (3H, m), 7.86–7.93 (2H, m).

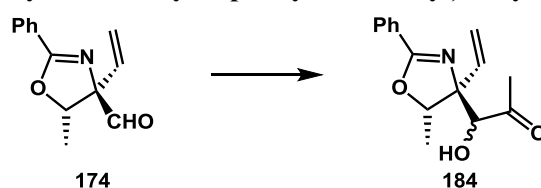
**((4*S*,5*S*)-4-Ethenyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)carbaldehyde (**174**).**



To a stirred solution of **183** (50.9 mg, 0.234 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.70 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (0.149 g, 0.351 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated

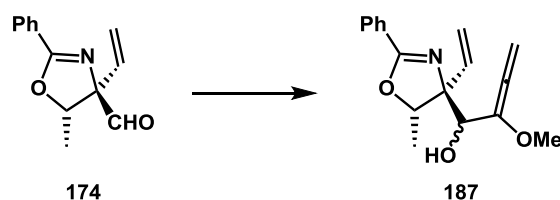
aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (25.2 g, 1:1 hexane–ethyl acetate) to afford **174** (36.2 mg, 72%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.55 (1:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.32 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 5.21 (1H, q, *J* = 6.2 Hz), 5.54 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.0 Hz), 5.64 (1H, dd, *J* = 2.0 and 16.8 Hz), 5.77 (1H, dd, *J* = 10.0 and 16.8 Hz), 7.38–7.56 (3H, m), 7.98–8.05 (2H, m).

### 3-((4*S*,5*S*)-4-Ethenyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-3-hydroxypropen-2-one (**184**).



To a stirred solution of (1-methoxyalkyl)triphenylphosphonium salt **177** (334 mg, 0.819 mmol) in THF (1.40 mL) was added at –78 °C *n*-butyllithium (1.65 M solution in THF; 0.480 mL, 0.792 mmol), and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 15 min. A solution of **174** (58.8 mg, 0.273 mmol) in THF (1.10 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 2 h at 0 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (7.1 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **184** (trace) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.47 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.29 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 2.47 (3H, s), 3.95 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 5.06 (1H, q, *J* = 6.2 Hz), 5.25 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.4 Hz), 5.40 (1H, dd, *J* = 2.0 and 16.6 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 10.4 and 16.6 Hz), 7.41–7.56 (3H, m), 8.00–8.06 (2H, m).

### 4-((4*S*,5*S*)-4-Ethenyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-4-hydroxy-3-methoxybuta-1,2-diene (**187**).

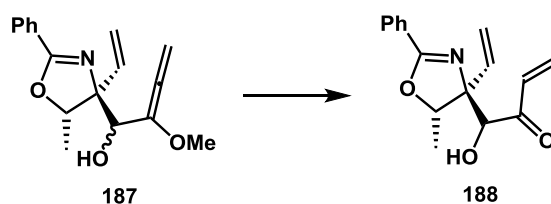


To a stirred solution of **191** (0.0510 mL, 0.600 mmol) in Et<sub>2</sub>O (1.0 mL) was added at –78 °C *n*-butyllithium (1.59 M solution in THF; 0.264 mL, 0.360 mmol), and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 0.5 h. A solution of **174** (25.9 mg, 0.120 mmol) in Et<sub>2</sub>O (0.240 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 3 h at –78 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture



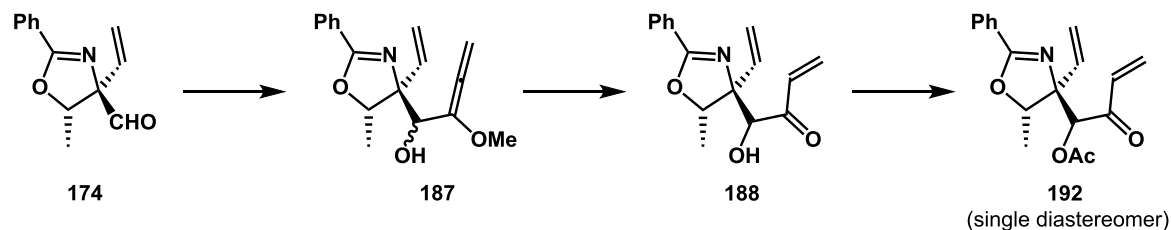
was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (3.4 g, 15:1 hexane–ethyl acetate) to afford **187** (10.1 mg, 30%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.65 (10:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.28 and 1.30 (each 3H, each d, *J* = 6.4 Hz), 2.97 and 3.07 (each 1H, each brs), 4.44 and 4.45 (each 3H, each s), 4.85 and 5.13 (each 1H, each q, *J* = 6.4 Hz), 5.29 and 5.35 (each 1H, each dd, *J* = 2.0 and 10.4 Hz), 5.43 and 5.44 (each 1H, each dd, *J* = 2.0, 17.2 Hz), 5.57 and 5.59 (each 1H, each d, *J* = 0.8 Hz), 5.93 and 6.05 (each 1H, each dd, *J* = 10.4 and 17.2 Hz), 7.34–7.54 (each 3H, each m), 7.92–8.04 (each 2H, each m).

**4-((4*S*,5*S*)-4-Ethenyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-4-hydroxy-1-buten-3-one (**188**).**



To a stirred solution of **187** (11.9 mg, 0.0420 mmol) in Et<sub>2</sub>O (0.420 mL) was added at 0 °C a solution of 1.0 M aq HCl (0.042 mL), and the reaction mixture was stirred at rt for 10 min. A solution of 0.1 M aq NaOH (0.420 mL) was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **188** (0.40 mg, 4%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.45 (1:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.30 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.99 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 5.08 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 5.22 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.4 Hz), 5.34 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.4 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.4 Hz), 5.81 (1H, dd, *J* = 10.4 and 17.6 Hz), 6.41 (1H, dd, *J* = 2.0 and 17.6 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 10.4 and 17.6 Hz), 7.38–7.57 (3H, m), 8.01–8.07 (2H, m).

**4-((4*S*,5*S*)-4-Ethenyl-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-4-hydroxy-1-buten-3-one (**192**).**



To a stirred solution of **191** (0.675 mL, 8.02 mmol) in Et<sub>2</sub>O (9.6 mL) was added at –78 °C *n*-butyllithium (1.59 M solution in THF; 4.30 mL, 6.88 mmol), and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 0.5 h. A solution of **174** (247 mg, 1.15 mmol) in Et<sub>2</sub>O (2.30 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 3 h at –78 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was

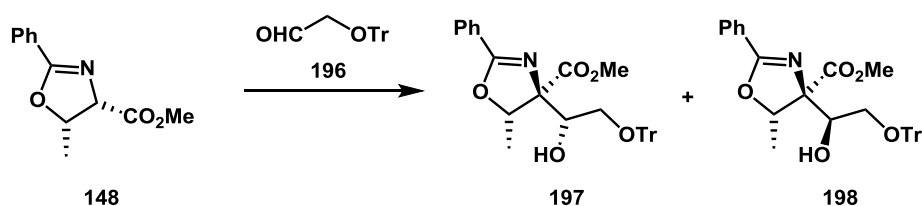
extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **187** (302 mg) as yellow syrups. The crude **187** was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **187** (302 mg) in Et<sub>2</sub>O (11.5 mL) was added at 0 °C a solution of 1.0 M aq HCl (1.10 mL), and the reaction mixture was stirred at rt for 10 min. A solution of 0.1 M aq NaOH (11.5 mL) was added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **188** (288mg) as yellow syrups. The crude **188** was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **188** (288 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.7 mL) were added at 0 °C Et<sub>3</sub>N (1.00 mL, 6.88 mmol) and DMAP (14.0 mg, 11.5 mmol) and acetic anhydride (0.80 mL, 8.02 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the reaction mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (70.6 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **192** (45.4 mg, 13%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.23 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.30 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 2.12 (3H, s), 4.95 (1H, q, *J* = 6.2 Hz), 5.31 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.6 Hz), 5.47 (1H, dd, *J* = 2.0 and 16.6 Hz), 5.67 (1H, dd, *J* = 0.6 and 10.4 Hz), 5.90 (1H, dd, *J* = 10.6 and 16.6 Hz), 6.35 (1H, dd, *J* = 0.6 and 16.4 Hz), 6.75 (1H, dd, *J* = 10.4 and 16.4 Hz), 7.40–7.56 (3H, m), 7.96–8.02 (2H, m).

**Methyl (4*S*,5*S*)-4-((*R*)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (197).**

**Methyl (4*S*,5*S*)-4-((*S*)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (198).**



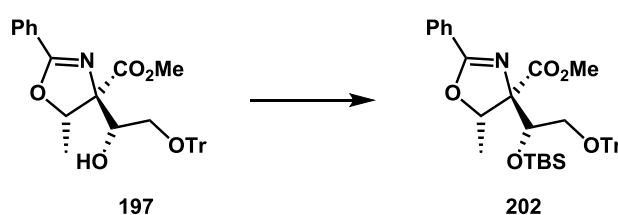
To a stirred solution of freshly distilled diisopropylamine (5.13 mL, 36.6 mmol) in dry THF (150.0 mL) was added at 0 °C *n*-butyllithium (2.6 M solution in hexane; 12.8 mL, 33.3 mmol), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. A solution of oxazoline **148** (4.86 g, 22.2 mmol) in dry THF (34.0 mL) was added via cannula to the reaction mixture and the mixture was stirred at –78 °C for 1.5 h, and a solution of aldehyde **196** (6.70 g, 22.2 mmol) in dry THF (12.0 mL) was then added via cannula to the reaction mixture. After 2 h at –78 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (580 g, 4:1 hexane–ethyl acetate) to afford the separable isomers **197** (4.62 g, 40%) and **198** (4.32 g, 37%) as both white foams.

**197**:  $R_f = 0.15$  (4:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{27.0} -39.2$  ( $c$  2.07, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3216, 2951, 1737, 1646, 1492, 1449, 1251, 1068, 749; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  1.33 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.38 (1H, dd,  $J = 4.4$  and 9.6 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.47 (1H, dd,  $J = 3.6$  and 9.6 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.667 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, -OH), 3.672 (3H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (1H, ddd,  $J = 3.6, 4.4,$  and 10.4 Hz, -CHOH), 5.06 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.19–7.52 (18H, m, H of Ph and Tr), 7.86–7.90 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  17.31 (CH<sub>3</sub>), 52.37 (CH<sub>3</sub>), 64.59 (CH<sub>2</sub>), 76.47 (CH), 81.46 (CH), 81.68 (C), 87.45 (C), 127.11 (C×3), 127.35 (C), 127.87 (CH×6), 128.35 (CH×2), 128.81 (CH×2), 129.00 (CH×6), 131.95 (CH), 143.93 (CH×3), 165.24 (C), 172.48 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub> 520.2124 (M-H)<sup>-</sup>, found 520.2098.

**198**:  $R_f = 0.21$  (4:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{27.0} -9.4$  ( $c$  2.07, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3512, 2951, 1730, 1648, 1492, 1449, 1253, 1067, 759; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.65 (1H, brd,  $J = 6.0$  Hz, -OH), 3.36 (1H, dd,  $J = 3.6$  and 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.43 (1H, dd,  $J = 6.4$  and 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.66 (3H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30 (1H, dt,  $J = 3.6$  and 6.4 Hz, -CHOH), 5.20 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.18–7.52 (18H, m, H of Ph and Tr), 7.90–7.93 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  17.32 (CH<sub>3</sub>), 52.31 (CH<sub>3</sub>), 64.58 (CH<sub>2</sub>), 73.87 (CH), 80.05 (CH), 83.04 (C), 87.31 (C), 127.10 (C×3), 127.37 (C), 127.90 (CH×6), 128.35 (CH×2), 128.87 (CH×2), 128.95 (CH×6), 131.89 (CH), 143.90 (CH×3), 165.92 (C), 171.68 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub> 520.2124 (M-H)<sup>-</sup>, found 520.2140.

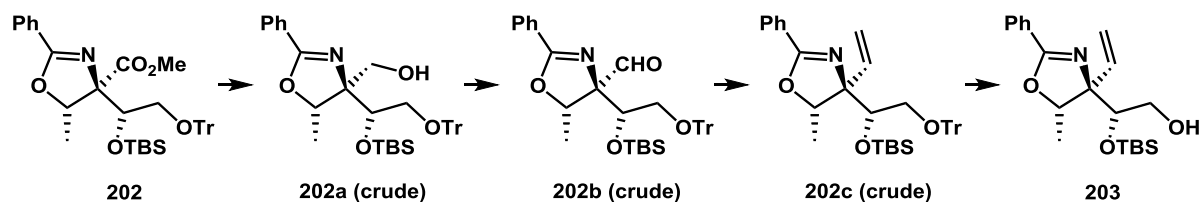
#### Methyl (4*S*,5*S*)-4-((*R*)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-2-(triphenyloxy)ethyl)-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (**202**).



To a stirred solution of alcohol **197** (742 mg, 1.42 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (7.1 mL) were added at 0 °C imidazole (771 mg, 11.4 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.772 g, 7.10 mmol). After 20 h at 40 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (45 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford silyl ether **202** (893 mg, 99%) as a white foam:  $R_f = 0.54$  (4:1 hexane–ethyl acetate); mp 108–110 °C;  $[\alpha]_D^{26.7} +5.1$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2951, 2856, 1737, 1648, 1492, 1449, 1359, 1252, 1069, 836, 758; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>

= 7.26)  $\delta$  -0.07 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.02 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.77 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.40 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.14 (1H, dd,  $J$  = 4.4 and 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.43 (1H, dd,  $J$  = 5.6 and 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.63 (3H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.36 (1H, dd,  $J$  = 4.4, 5.6 Hz, -CHOTBS), 5.25 (1H, q,  $J$  = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.15–7.27 (9H, m, H of Tr), 7.37–7.52 (8H, m, H of Ph and Tr), 7.50 (1H, m, H of Ph), 7.95–7.99 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -4.55 (CH<sub>3</sub>), -4.09 (CH<sub>3</sub>), 17.72 (CH<sub>3</sub>), 18.17 (C), 25.98 (CH<sub>3</sub>×3), 51.92 (CH<sub>3</sub>), 65.75 (CH<sub>2</sub>), 75.43 (CH), 79.40 (CH), 84.31 (C), 87.90 (C), 127.07 (C×3), 127.82 (C of Ph and CH×6 of Tr), 128.25 (CH×2), 128.94 (CH×2 of Ph and CH×6 of Tr), 131.61 (CH), 143.88 (CH×3), 165.08 (C), 170.69 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>5</sub>Si 636.3145 (M+H)<sup>+</sup>, found 636.3169.

**(S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-((4S,5S)-5-methyl-2-phenyl-4-vinyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)ethan-1-ol (203).**



To a stirred solution of **202** (4.38 g, 6.89 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68.9 mL) was added at 0 °C DIBAL-H (1.00 M solution in hexane; 20.7 mL, 20.7 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous potassium sodium tartrate tetrahydrate solution was added and the mixture was stirred rt for 2 h. The mixtures were extracted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **202a (crude)** as white solids:  $R_f$  = 0.35 (4:1 hexane–ethyl acetate); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3244, 2928, 1644, 1491, 1450, 1359, 1290, 1255, 1222, 1179, 1065, 1007, 834, 775, 701; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  -0.02 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.02 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.80 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.32 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.25 (1H, t,  $J$  = 7.0 Hz, -OH), 3.00 (1H, dd,  $J$  = 3.0 and 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.41 (1H, dd,  $J$  = 3.0 and 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 3.42 (1H, dd,  $J$  = 7.0 and 11.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OH), 3.55 (1H, dd,  $J$  = 7.0 and 11.0 Hz, -CH<sub>2</sub>OH), 4.08 (1H, t,  $J$  = 3.0 Hz, -CHOTBS), 5.31 (1H, q,  $J$  = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.20–7.51 (18H, m, H of Ph and Tr), 7.92 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -4.67 (CH<sub>3</sub>), -3.94 (CH<sub>3</sub>), 15.92 (CH<sub>3</sub>), 18.09 (C), 25.84 (CH<sub>3</sub>×3), 63.36 (CH<sub>2</sub>), 65.44 (CH<sub>2</sub>), 74.53 (CH), 78.62 (CH), 79.10 (C), 87.47 (C), 127.21 (C×3), 128.01 (CH×6), 128.08 (CH×2), 128.25 (CH×2), 128.52 (CH×7), 128.83 (CH), 131.32 (C), 143.67 (CH×3), 163.73 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub>Si 550.2414 (M-*t*Bu)<sup>+</sup>, found 550.2399.

To a stirred solution of the crude **202a (crude)** (4.51 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (138 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (3.51 g, 8.27 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under

reduced pressure. The residue was filtered through a short pad of celite with 4:1 hexane–ethyl acetate, and then concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude aldehyde **202b (crude)** (4.98 g) as colorless oils:  $R_f = 0.60$  (4:1 hexane–ethyl acetate); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2930, 2856, 1730, 1644, 1492, 1450, 1360, 1256, 1071, 835, 759, 701;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  -0.10 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.01 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.82 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.36 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 3.32 (1H, dd,  $J = 3.6$  and 10.0 Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J = 4.0$  and 10.0 Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 4.06 (1H, dd,  $J = 3.6$  and 4.0 Hz,  $-\text{CHOTBS}$ ), 5.14 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 7.20–7.50 (18H, m, H of Ph and Tr), 7.96–7.50 (2H, m, H of Ph), 9.88 (1H, s,  $-\text{CHO}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  -4.82 ( $\text{CH}_3$ ), -4.15 ( $\text{CH}_3$ ), 17.64 ( $\text{CH}_3$ ), 18.09 (C), 25.85 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 65.13 ( $\text{CH}_2$ ), 75.81 (CH), 80.09 (CH and C), 84.38 (C), 88.03 (C), 127.20 ( $\text{CH} \times 3$ ), 127.93 ( $\text{CH} \times 6$ ), 128.31 ( $\text{C} \times 2$ ), 128.67 (C), 128.78 ( $\text{CH} \times 2$ ), 129.03 ( $\text{CH} \times 6$ ), 131.75 (CH), 143.59 ( $\text{CH} \times 3$ ), 164.84 (C), 199.70 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$  548.2257 ( $\text{M}^-\text{tBu}$ ) $^+$ , found 548.2265.

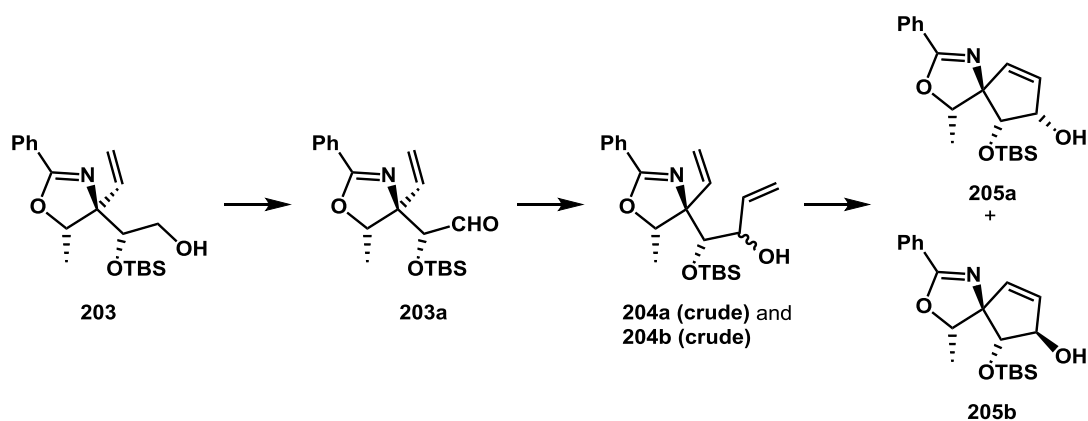
To a stirred solution of methyltriphenylphosphonium bromide (6.65 g, 18.6 mmol) in THF (25.0 mL) was added at 0 °C *n*-butyllithium (1.65 M solution in THF; 10.9 mL, 17.9 mmol), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A solution of the crude **202b (crude)** (4.98 g) in THF (14.0 mL) was added via cannula to the reaction mixture. After 1 h at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with 5:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **202c (crude)** (4.88 g) as yellow syrups:  $R_f = 0.48$  (10:1 hexane–ethyl acetate); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2930, 1655, 1450, 1256, 1068, 1006, 853, 760;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  -0.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.00 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.82 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.16 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 2.91 (1H, dd,  $J = 4.0$  and 10.0 Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.59 (1H, dd,  $J = 3.0$  and 10.0 Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.85 (1H, dd,  $J = 3.0$  and 4.0 Hz,  $-\text{CHOTBS}$ ), 5.04 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 11.0 Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 5.20 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 5.36 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 17.0 Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 5.66 (1H, dd,  $J = 11.0$  and 17.0 Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 7.18–7.52 (18H, m, H of Ph and Tr), 7.88–7.90 (2H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  -4.66 ( $\text{CH}_3$ ), -3.78 ( $\text{CH}_3$ ), 18.09 ( $\text{CH}_3$  and C), 25.91 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 66.50 ( $\text{CH}_2$ ), 77.74 (CH), 80.02 (C), 80.38 (CH), 87.43 (C), 116.92 ( $\text{CH}_2$ ), 126.96 ( $\text{C} \times 3$ ), 127.79 ( $\text{CH} \times 2$ ), 128.15 ( $\text{CH} \times 6$ ), 128.50 (C), 128.67 ( $\text{CH} \times 2$ ), 128.96 ( $\text{CH} \times 6$ ), 131.08 (CH), 135.55 (CH), 143.98 ( $\text{CH} \times 3$ ), 161.96 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}$  603.3169 ( $\text{M}$ ) $^+$ , found 603.3146.

To a stirred solution of the crude **202c (crude)** (4.88 g) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (38.0 mL) and methanol (8.0 mL) was added at 0 °C zinc(II) bromide (15.5 g, 68.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45.5 mL) and methanol (7.5 mL). After 24 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was slowly added and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (80.0 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **203** (1.98 g, 80%) as colorless oils:  $R_f = 0.50$  (4:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{27.0} -11.2$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3423, 2931, 2858, 1651, 1451, 1359, 1255, 1106, 1056, 932, 837, 779;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  -0.11 (6H, s,  $\text{CH}_3 \times 2$  of TBS), 0.91 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.32 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 3.54 (1H, dd,  $J = 5.6$  and 16.4 Hz, -

$\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.81 (1H, s,  $-\text{CHOTBS}$ ), 3.82 (1H, dd,  $J = 5.6$  and  $16.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.42 (1H, brs,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.75 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 5.39 (1H, s,  $-\text{CHCH}_2$ ), 5.43 (1H, dd,  $J = 2.0$  and  $6.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 6.05 (1H, dd,  $J = 10.0$  and  $18.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 7.38–7.43 (2H, m, H of Ph), 7.49 (1H, m, H of Ph), 7.93–7.97 (2H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  -4.67 ( $\text{CH}_3$ ), -4.01 ( $\text{CH}_3$ ), 17.70 ( $\text{CH}_3$ ), 18.08 (C), 25.86 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 65.09 ( $\text{CH}_2$ ), 77.86 (CH), 79.43 (C), 84.66 (CH), 118.27 ( $\text{CH}_2$ ), 127.33 (C), 128.44 ( $\text{CH} \times 2$ ), 128.49 ( $\text{CH} \times 2$ ), 131.89 (CH), 133.63 (CH), 163.44 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Si}$  304.1369 ( $\text{M}^-\text{Bu}$ ) $^+$ , found 304.1376.

**(4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-6-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-ol (205a).**

**(4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-6-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-ol (205b).**



To a stirred solution of **203** (1.98 g, 5.48 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (110 mL) was added at  $0^\circ\text{C}$  Dess–Martin periodinane (2.79 g, 6.58 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution were added and the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (59.0 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **203a** (1.97 g, quant) as colorless oils:  $R_f = 0.65$  (4:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{27.0} - 37.6$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2931, 1735, 1650, 1451, 1360, 1255, 1097, 838, 781, 700;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  0.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.12 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.92 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.28 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.11 (1H, s,  $-\text{CHCHO}$ ), 4.87 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 5.33 (1H, dd,  $J = 2.0$  and  $10.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$  (*Z* form)), 5.48 (1H, dd,  $J = 2.0$  and  $17.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$  (*E* form)), 6.01 (1H, dd,  $J = 10.5$  and  $17.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 7.40–7.45 (2H, m, H of Ph), 7.48–7.51 (1H, m, H of Ph), 8.01–8.03 (2H, m, H of Ph), 9.82 (1H, s,  $-\text{CHCHO}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  -5.05 ( $\text{CH}_3$ ), -4.18 ( $\text{CH}_3$ ), 17.62 ( $\text{CH}_3$ ), 18.44 (C), 25.91 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 78.57 (C), 82.19 (CH), 83.08 (CH), 118.37 ( $\text{CH}_2$ ), 127.91 (CH), 128.45 ( $\text{CH} \times 2$ ), 128.61 ( $\text{CH} \times 2$ ), 131.74 (C), 133.33 (CH), 163.84 (C), 201.52 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Si}$  302.1213 ( $\text{M}^-\text{Bu}$ ) $^+$ , found 302.1199.

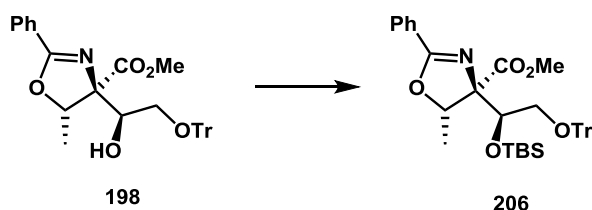
To a stirred solution of **203a** (1.97 g, 5.48 mmol) in THF (6.1 mL) was added at 0 °C a solution of 1.0 M vinylmagnesium bromide in THF (8.20 mL, 8.20 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentration of the organic layer under reduced pressure gave inseparable crude **204a (crude)** and **204b (crude)** (2.36 g, ratio = 3.5:1) as colorless oils (*R*<sub>f</sub> = 0.43, 4:1 hexane–ethyl acetate). The crudes were used in the next step without further purification.

To a stirred solution of crudes **204a (crude)** and **204b (crude)** (2.36 g) in degassed toluene was added Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation (332 mg, 0.381 mmol). After 5 h at 110 °C, concentrated under reduced pressure, and then filtered through a short pad of activated charcoal with 1:1 hexane–ethyl acetate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (98.4 g, 4:1 hexane–ethyl acetate) to afford **205a** (1.45 g, 74%) as colorless oils and **205b** (384 mg, 19%) as white solids.

**205a**: *R*<sub>f</sub> = 0.34 (2:1 hexane–ethyl acetate); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28.5</sup> +64.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3274, 2930, 2857, 1643, 1451, 1359, 1291, 1251, 1162, 1129, 1056, 1029, 877, 778; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  -0.03 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.07 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.88 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.29 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.60 (1H, s, -CHOH), 4.27 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, -CHOTBS), 4.40 (1H, dd, *J* = 2.8 and 5.2 Hz, -CHOH), 5.04 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 5.99 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, -CCHCHCHOH), 6.61 (1H, dd, *J* = 2.8 and 6.4 Hz, -CCHCHCHOH), 7.37–7.42 (2H, m, H of Ph), 7.48 (1H, m, H of Ph), 7.93–7.96 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -4.88 (CH<sub>3</sub>), -4.60 (CH<sub>3</sub>), 16.94 (CH<sub>3</sub>), 18.12 (C), 25.82 (CH<sub>3</sub>×3), 73.71 (CH), 78.79 (CH), 78.89 (CH), 84.19 (C), 128.01 (C), 128.37 (CH×2), 128.41 (CH×2), 131.46 (CH), 133.16 (CH), 138.24 (CH), 164.35 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Si 359.1917 (M)<sup>+</sup>, found 359.1903.

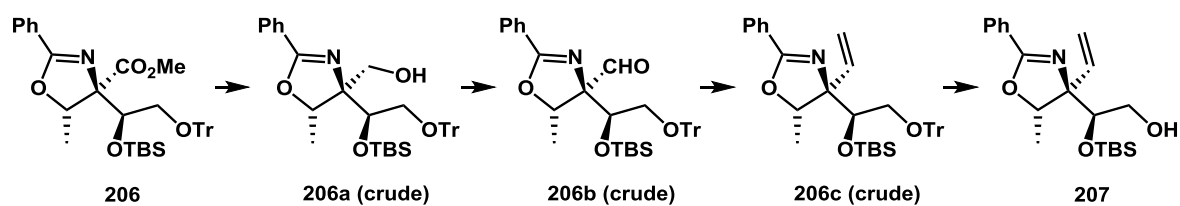
**205b**: *R*<sub>f</sub> = 0.17 (2:1 hexane–ethyl acetate); mp 170–172 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28.0</sup> +8.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2930, 1644, 1451, 1359, 1253, 1095, 1055, 867, 838, 780; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  -0.05 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.11 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.85 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.24 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.41 (1H, brs, -CHOH), 4.18 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, -CHOTBS), 4.42 (1H, brd, *J* = 5.2 Hz, -CHOH), 5.16 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 5.83 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, -CCHCHCHOH), 5.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, -CCHCHCHOH), 7.38–7.42 (2H, m, H of Ph), 7.48 (1H, m, H of Ph), 7.94–7.97 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -4.70 (CH<sub>3</sub>), -4.36 (CH<sub>3</sub>), 17.58 (CH<sub>3</sub>), 18.07 (C), 25.81 (CH<sub>3</sub>×3), 77.08 (CH), 80.84 (CH), 84.02 (C), 87.49 (CH), 127.84 (C), 128.43 (CH×2), 128.49 (CH×2), 131.58 (CH), 133.15 (CH), 134.86 (CH), 163.86 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Si 359.1917 (M)<sup>+</sup>, found 359.1903.

**Methyl (4*S*,5*S*)-4-((*S*)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-2-(trityloxy)ethyl)-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (206).**



To a stirred solution of **198** (9.91 g, 19.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (95.0 mL) were added at 0 °C imidazole (10.4 g, 152 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (10.3 g, 95.1 mmol). After 20 h at 40 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (362 g, 7:1 hexane–ethyl acetate) to afford silyl ether **206** (10.6 g, 88%) as white foams: *R*<sub>f</sub> = 0.57 (4:1 hexane–ethyl acetate); mp 142–148 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28.4</sup> –26.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3426, 2952, 2930, 1730, 1651, 1449, 1350, 1256, 1095, 1066, 837, 759; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  –0.26 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), –0.04 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.65 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.30 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, –CHCH<sub>3</sub>), 3.06 (1H, dd, *J* = 5.0 and 10.0 Hz, –CH<sub>2</sub>OTr), 3.62 (1H, dd, *J* = 6.0 and 10.0 Hz, –CH<sub>2</sub>OTr), 3.66 (3H, s, –CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.45 (1H, dd, *J* = 5.0, 6.0 Hz, –CHOTBS), 4.92 (1H, q, *J* = 6.2 Hz, –CHCH<sub>3</sub>), 7.18–7.51 (18H, m, H of Ph and Tr), 7.91–7.93 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  –4.91 (CH<sub>3</sub>), –3.85 (CH<sub>3</sub>), 17.21 (CH<sub>3</sub>), 17.99 (C), 25.68 (CH<sub>3</sub>×3), 52.08 (CH<sub>3</sub>), 65.40 (CH<sub>2</sub>), 75.88 (CH), 79.67 (CH), 84.22 (C), 87.89 (C), 127.02 (C×3), 127.75 (CH×6), 128.03 (C), 128.16 (CH×2), 128.78 (CH×2), 129.26 (CH×6), 131.40 (CH), 143.97 (CH×3), 164.79 (C), 171.27 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>5</sub>Si 620.2832 (M–Me)<sup>+</sup>, found 620.2828.

**(*S*)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-((4*R*,5*S*)-5-methyl-2-phenyl-4-vinyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl)ethan-1-ol (**207**).**



To a stirred solution of **206** (921 mg, 1.45 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.5 mL) was added at 0 °C DIBAL-H (1.00 M solution in hexane; 4.35 mL, 4.35 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous potassium sodium tartrate tetrahydrate solution was added and the mixture was stirred rt for 2 h. The mixtures were extracted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude alcohol **206a (crude)** as white solids: *R*<sub>f</sub> = 0.42 (4:1 hexane–ethyl acetate); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3443, 3261, 2948, 2927, 2853, 1654, 1490, 1449, 1362, 1257, 1114, 1062, 1017, 999, 958, 839, 774, 748; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  –0.09 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.13 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.89 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.44 (3H,



d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 2.22 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $-\text{OH}$ ), 3.15 (1H, dd,  $J = 3.0$  and  $9.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.37 (1H, dd,  $J = 3.6$  and  $9.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.76 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.28 (1H, t,  $J = 3.0$ ,  $-\text{CHOTBS}$ ), 5.18 (1H, q,  $J = 5.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 7.12–7.18 (9H, m, H of Tr), 7.32–7.40 (8H, m, and H of Ph and Tr), 7.45 (1H, m, H of Ph), 7.81–7.84 (2H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  -4.85 ( $\text{CH}_3$ ), -3.99 ( $\text{CH}_3$ ), 15.95 ( $\text{CH}_3$ ), 18.23 (C), 26.09 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 64.12 ( $\text{CH}_2$ ), 66.02 ( $\text{CH}_2$ ), 74.17 (CH), 77.80 (CH), 80.10 (C), 87.38 (C), 126.96 ( $\text{C} \times 3$ ), 127.72 ( $\text{CH} \times 6$ ), 127.98 (C), 128.22 ( $\text{CH} \times 2$ ), 128.59 ( $\text{CH} \times 2$ ), 128.99 ( $\text{CH} \times 6$ ), 131.42 (CH), 143.77 ( $\text{CH} \times 3$ ), 163.99 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}$  ( $\text{M}^{\text{t}}\text{Bu}$ ) $^+$  550.2414, found 550.2397.

To a stirred solution of the crude **206a (crude)** (947 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28.9 mL) was added at  $0^\circ\text{C}$  Dess–Martin periodinane (737 mg, 1.74 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a short pad of celite with 4:1 hexane–ethyl acetate, and then concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **206b (crude)** (1.05 g) as colorless oils:  $R_f = 0.62$  (4:1 hexane–ethyl acetate); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3061, 3033, 2954, 2930, 2886, 2857, 1729, 1641, 1492, 1450, 1362, 1349, 1256, 1218, 1123, 1071, 1034, 1002, 837, 759;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  -0.21 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.03 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.74 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.32 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 3.11 (1H, dd,  $J = 4.0$  and  $10.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.49 (1H, dd,  $J = 8.0$  and  $10.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 4.24 (1H, dd,  $J = 4.0$  and  $8.0$  Hz,  $-\text{CHOTBS}$ ), 5.02 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 7.18–7.32 (9H, m, H of Tr), 7.38–7.52 (9H, m, H of Ph and Tr), 7.91–7.94 (2H, m, H of Ph), 9.92 (1H, s,  $-\text{CHO}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.00$ )  $\delta$  -4.94 ( $\text{CH}_3$ ), -4.08 ( $\text{CH}_3$ ), 17.82 ( $\text{CH}_3$ ), 18.02 (C), 25.72 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 64.50 ( $\text{CH}_2$ ), 75.15 (CH), 79.92 (CH), 85.53 (C), 88.23 (C), 127.13 ( $\text{C} \times 3$ ), 127.87 ( $\text{CH} \times 6$ ), 128.32 ( $\text{CH} \times 2$ ), 128.68 ( $\text{CH} \times 2$ ), 129.01 ( $\text{CH} \times 6$ ), 131.50 ( $\text{CH} \times 2$ ), 143.82 ( $\text{CH} \times 3$ ), 165.59 (C), 202.44 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$  ( $\text{M}$ ) $^+$  605.2961, found 605.2977.

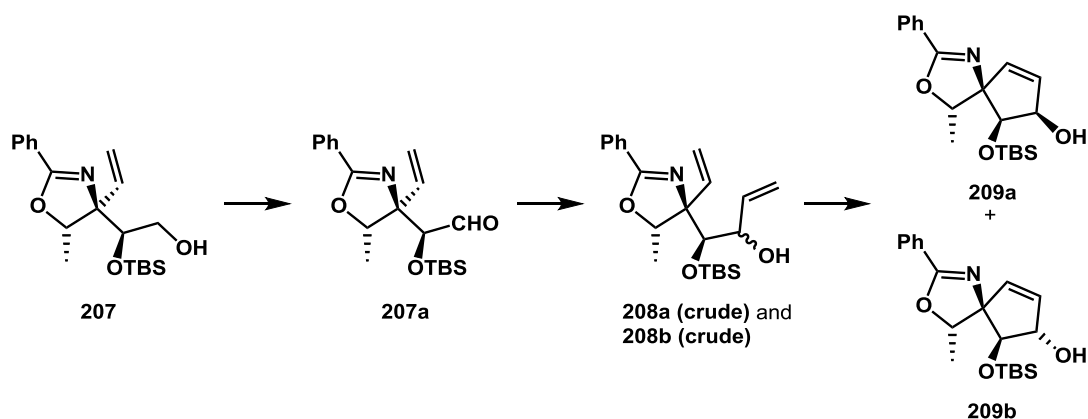
To a stirred solution of methyltriphenylphosphonium bromide (1.40 g, 3.91 mmol) in THF (5.25 mL) was added at  $0^\circ\text{C}$  *n*-butyllithium (1.65 M solution in THF; 2.29 mL, 2.29 mmol), and the reaction mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min. A solution of the crude **206b (crude)** (1.05 g) in THF (2.94 mL) was added via cannula to the reaction mixture. After 1 h at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with 5:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **206c (crude)** (1.02 g) as yellow syrups:  $R_f = 0.41$  (10:1 hexane–ethyl acetate); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3060, 2955, 2930, 2857, 1728, 1651, 1492, 1449, 1360, 1332, 1254, 1110, 1087, 1066, 1002, 835, 776, 760;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  -0.09 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.09 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.87 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.22 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 3.23 (1H, dd,  $J = 4.0$  and  $10.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.42 (1H, dd,  $J = 3.0$  and  $10.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 4.00 (1H, dd,  $J = 3.0$  and  $4.0$  Hz,  $-\text{CHOTBS}$ ), 5.07 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 5.19 (1H, dd,  $J = 2.0$  and  $11.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 5.31 (1H, dd,  $J = 2.0$  and  $17.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 5.94 (1H, dd,  $J = 11.0$  and  $17.0$  Hz,  $-\text{CHCH}_2$ ), 7.20–7.59 (18H, m, H of Ph and Tr), 7.84–7.87 (2H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$

−4.56 (CH<sub>3</sub>), −3.66 (CH<sub>3</sub>), 18.25 (CH<sub>3</sub>), 18.35 (C), 26.06 (CH<sub>3</sub>×3), 66.39 (CH<sub>2</sub>), 77.67 (CH), 79.18 (C), 80.02 (CH), 87.40 (C), 115.85 (CH<sub>2</sub>), 126.94 (C×3), 127.73 (CH×6), 128.15 (CH×2), 128.41 (C), 128.49 (CH×2), 129.05 (CH×6), 131.20 (CH), 137.50 (CH), 143.90 (CH×3), 162.76 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>Si 603.3169 (M)<sup>+</sup>, found 603.3140.

To a stirred solution of the crude **206c (crude)** (1.02 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.98 mL) and methanol (1.68 mL) was added at 0 °C zinc(II) bromide (3.25 g, 14.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.55 mL) and methanol (1.57 mL). After 24 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (16.8 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **207** (330 mg, 63%) as colorless syrups: *R<sub>f</sub>* = 0.40 (4:1 hexane–ethyl acetate); [α]<sub>D</sub><sup>30.0</sup> −18.8 (*c* 1.50, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>−1</sup>) 3407, 2954, 2930, 2857, 1652, 1451, 1359, 1253, 1111, 1061, 931, 835, 778; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.11 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.12 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.85 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.27 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, −CHCH<sub>3</sub>), 3.67–3.82 (4H, m, −CHCH<sub>2</sub>OH), 4.95 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, −CHCH<sub>3</sub>), 5.32 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.8 Hz, −CHCH<sub>2</sub>(*Z* form)), 5.44 (1H, dd, *J* = 2.0 and 17.2 Hz, −CHCH<sub>2</sub>(*E* form)), 5.89 (1H, dd, *J* = 10.8 and 17.2 Hz, −CHCH<sub>2</sub>), 7.38–7.43 (2H, m, H of Ph), 7.49 (1H, m, H of Ph), 7.95–7.98 (2H, m, H of Ph)<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ −4.57 (CH<sub>3</sub>), −3.91 (CH<sub>3</sub>), 17.84 (CH<sub>3</sub>), 18.21 (C), 25.84 (CH<sub>3</sub>×3), 64.24 (CH<sub>2</sub>), 76.37 (CH), 79.96 (C), 80.27 (CH), 116.96 (CH<sub>2</sub>), 127.62 (C), 128.45 (CH×2), 128.53 (CH×2), 131.76 (CH), 136.23 (CH), 164.08 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>Si 362.2151 (M+H)<sup>+</sup>, found 362.2143.

**(4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-6-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-ol (209a).**

**(4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-6-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-ol (209b).**



To a stirred solution of **207** (1.24 g, 3.43 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68.6 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (1.75 g, 4.12 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated

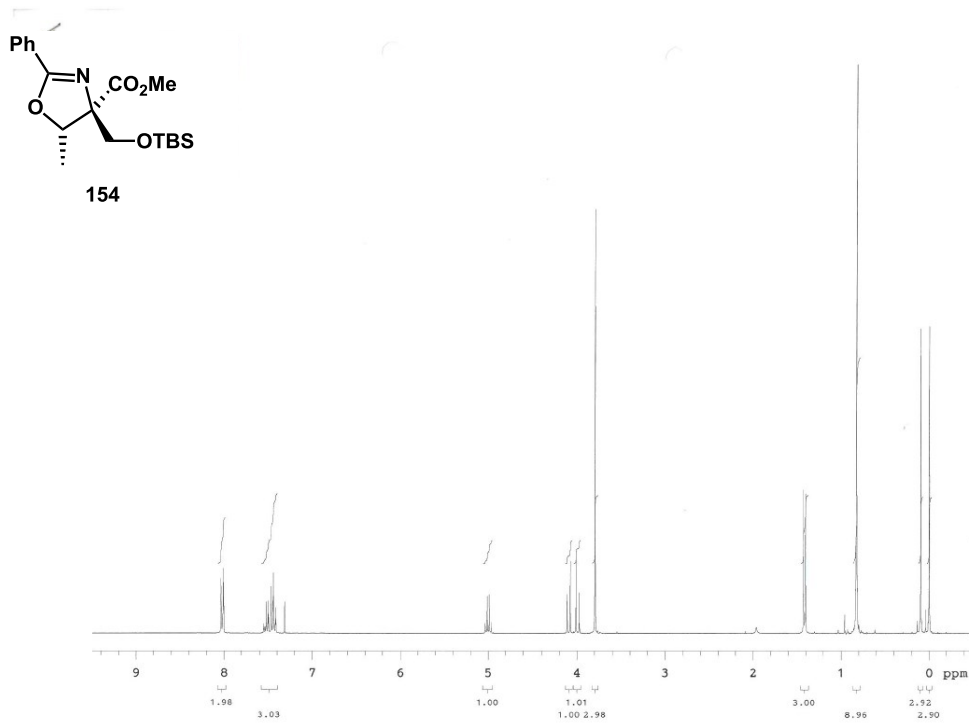
aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (59.0 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **207a** (1.03 g, 84%) as a colorless oil: *R*<sub>f</sub> = 0.70 (4:1 hexane–ethyl acetate); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29.9</sup> – 15.4 (*c* 0.88, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3357, 2930, 2857, 1725, 1639, 1451, 1361, 1258, 1111, 1069, 837, 701; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  0.05 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.08 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.89 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.25 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.18 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, -CHCHO), 4.83 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 5.36 (1H, dd, *J* = 2.0 and 10.8 Hz, -CHCH<sub>2</sub>(Z form)), 5.51 (1H, dd, *J* = 2.0 and 17.2 Hz, -CHCH<sub>2</sub>(E form)), 5.99 (1H, dd, *J* = 10.8 and 17.2 Hz, -CHCH<sub>2</sub>), 7.38–7.51 (3H, m, H of Ph), 7.95–7.98 (2H, m, H of Ph), 9.71 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, -CHO); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  –5.06 (CH<sub>3</sub>), –4.20 (CH<sub>3</sub>), 17.95 (CH<sub>3</sub>), 18.35 (C), 25.80 (CH<sub>3</sub>×3), 79.38 (C), 79.90 (CH), 81.44 (CH), 117.82 (CH<sub>2</sub>), 127.82 (CH), 128.41 (CH×2), 128.57 (CH×2), 131.68 (C), 134.99 (CH), 164.07 (C), 202.11 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>Si 302.1213 (M-<sup>t</sup>Bu)<sup>+</sup>, found 302.1193.

To a stirred solution of crude **207a** (0.871 g, 2.42 mmol) in THF (2.7 mL) was added at 0 °C a solution of 1.0 M vinylmagnesium bromide in THF (3.60 mL, 3.60 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and then concentration of the organic layer under reduced pressure gave inseparable crude **208a (crude)** and **208b (crude)** (1.02 g, ratio = 2.5:1) as a colorless oil (*R*<sub>f</sub> = 0.47 and 0.62, 4:1 hexane–ethyl acetate). The crude **208a (crude)** and **208b (crude)** were used in the next step without further purification.

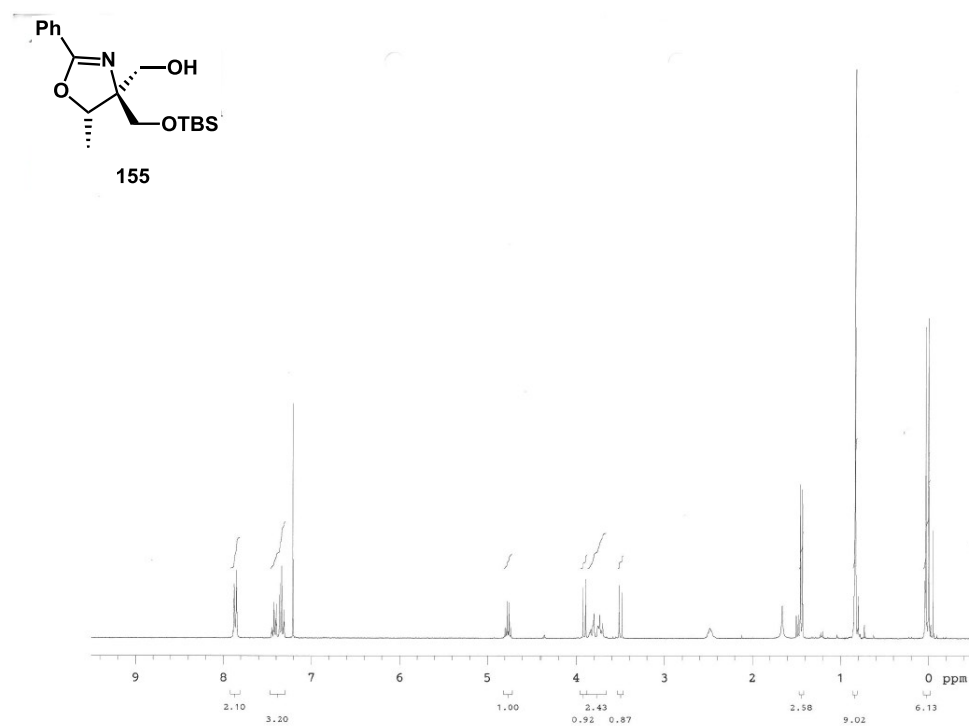
To a stirred solution of the crude **208a (crude)** and **208b (crude)** (1.02 g) in degassed toluene was added Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation (0.142 g, 0.171 mmol). After 5 h at 110 °C, concentrated under reduced pressure, and then filtered through a short pad of activated charcoal with 1:1 hexane–ethyl acetate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (43.5 g, 4:1 hexane–ethyl acetate) to afford **209a** (492 mg, 56%) as white solids and **209b** (241 mg, 28%) as a colorless oil.

**209a**: *R*<sub>f</sub> = 0.37 (2:1 hexane–ethyl acetate); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29.0</sup> +62.2 (*c* 1.76, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2930, 2857, 1644, 1451, 1361, 1289, 1250, 1173, 1091, 1054, 880, 839, 778, 695; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  0.06 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.11 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.81 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.36 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.06 (1H, brs, -CHOH), 3.85 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, -CHOTBS), 4.34 (1H, dd, *J* = 2.8 and 5.2 Hz, -CHOH), 4.64 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 6.07 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, -CCHCHCHOH), 6.27 (1H, dd, *J* = 2.8 and 6.8 Hz, -CCHCHCHOH), 7.36–7.45 (3H, m, H of Ph), 7.91–7.96 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  –4.85 (CH<sub>3</sub>), –4.37 (CH<sub>3</sub>), 17.49 (CH<sub>3</sub>), 18.16 (C), 25.70 (CH<sub>3</sub>×3), 74.14 (CH), 79.81 (CH), 80.28 (CH), 83.58 (C), 127.84 (C), 128.26 (CH×2), 128.45 (CH×2), 131.41 (CH), 133.35 (CH), 136.56 (CH), 162.45 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Si 359.1917 (M)<sup>+</sup>, found 359.1898.

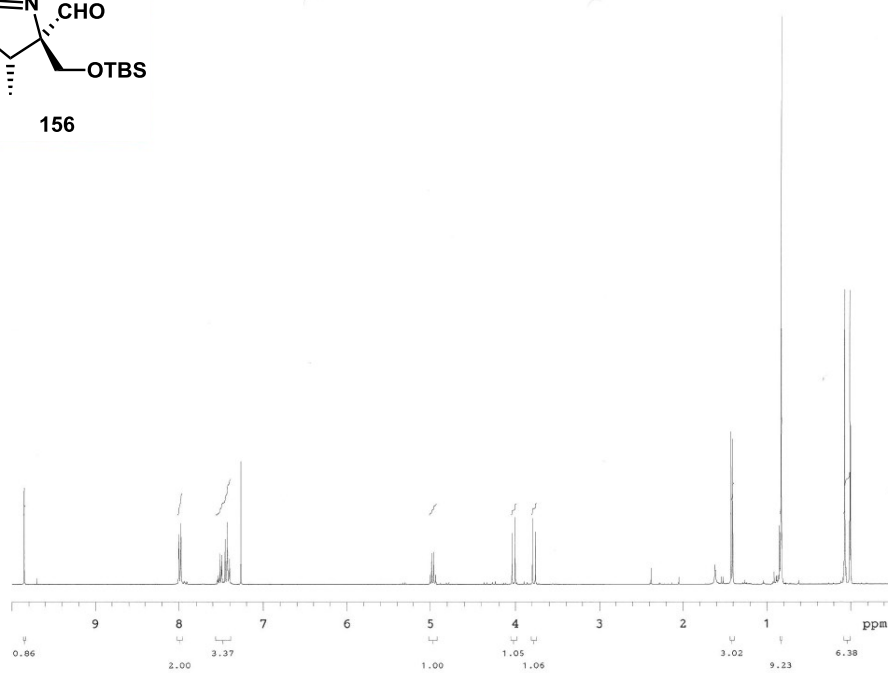
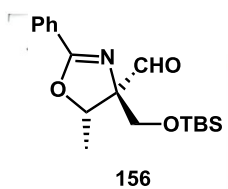
**209b**:  $R_f = 0.19$  (2:1 hexane–ethyl acetate); mp 152–154 °C;  $[\alpha]_D^{29.0} +173.8$  ( $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3228, 2931, 2857, 1643, 1357, 1287, 1245, 1172, 1130, 1048, 981, 871, 841, 759;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  0.06 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.12 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of TBS), 0.77 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.89 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $-\text{CHOH}$ ), 3.75 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz,  $-\text{CHOTBS}$ ), 4.56 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.89 (1H, brdd,  $J = 5.6$  and 6.0 Hz,  $-\text{CHOH}$ ), 5.91 (1H, dd,  $J = 1.8$  and 6.8 Hz,  $-\text{CCHCHCHOH}$ ), 5.99 (1H, dd,  $J = 1.8$  and 6.8 Hz,  $-\text{CCHCHCHOH}$ ), 7.38–7.42 (2H, m, H of Ph), 7.46 (1H, m, H of Ph), 7.81–7.86 (2H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  -4.94 ( $\text{CH}_3$ ), -3.89 ( $\text{CH}_3$ ), 16.81 ( $\text{CH}_3$ ), 18.02 (C), 25.71 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 80.08 (CH), 81.38 (CH), 83.23 (CH), 87.95 (C), 128.22 (CH $\times 2$  and C), 128.48 (CH $\times 2$ ), 130.44 (CH), 131.26 (CH), 136.45 (CH), 163.11 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Si}$  302.1213 ( $\text{M}^t\text{Bu}$ ) $^+$ , found 302.1217.



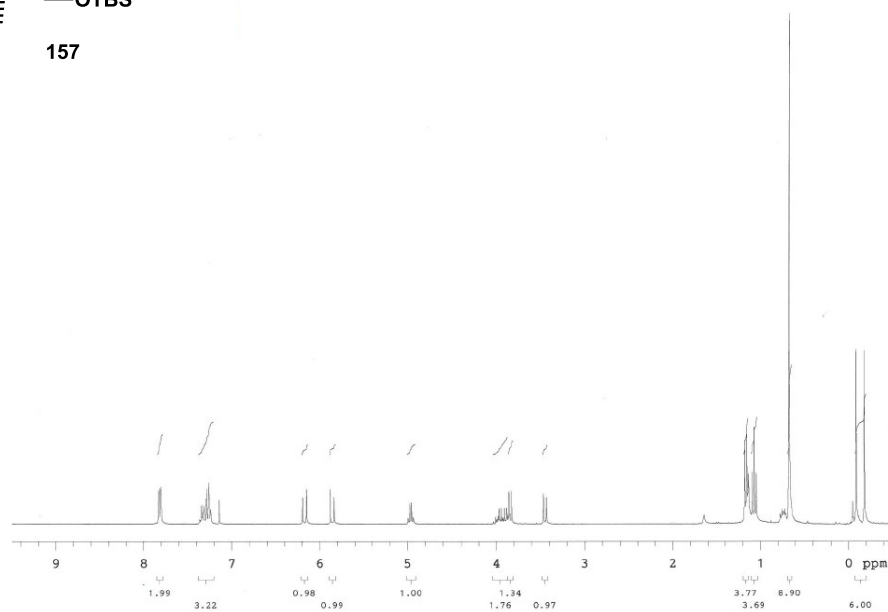
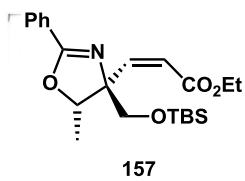
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **154** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



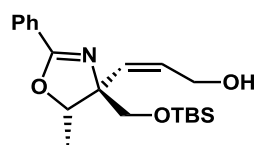
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **155** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



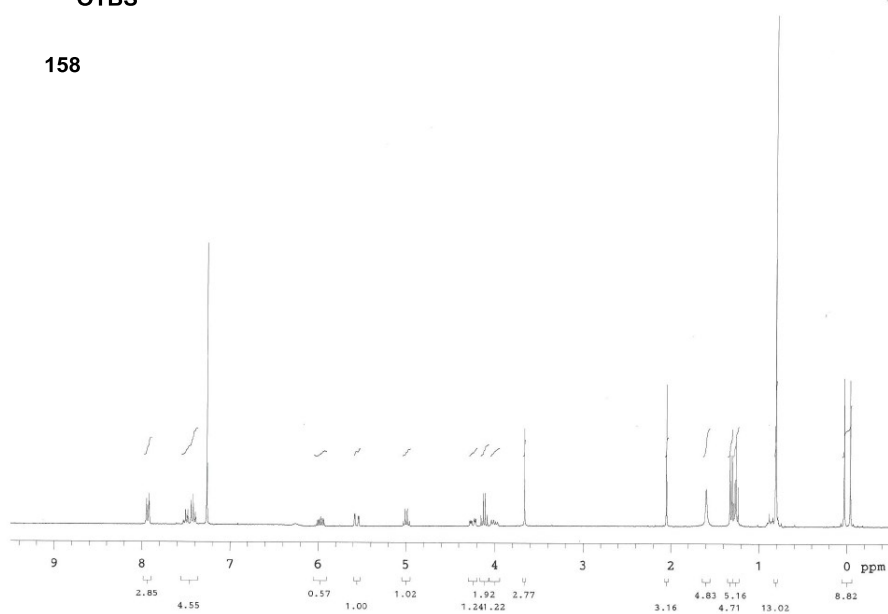
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **156** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



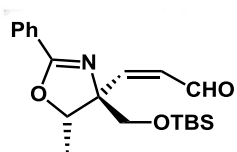
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **157** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



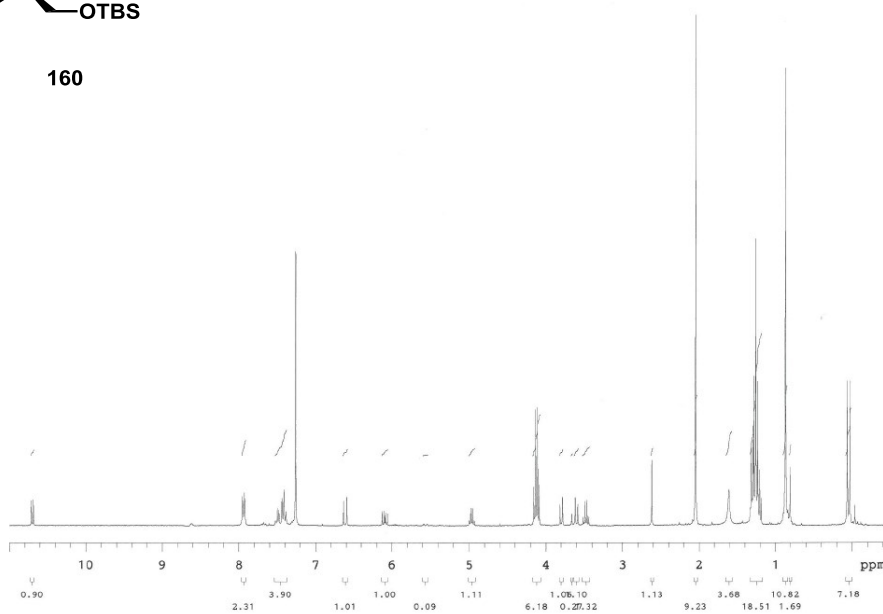
**158**



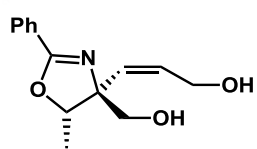
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **158** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



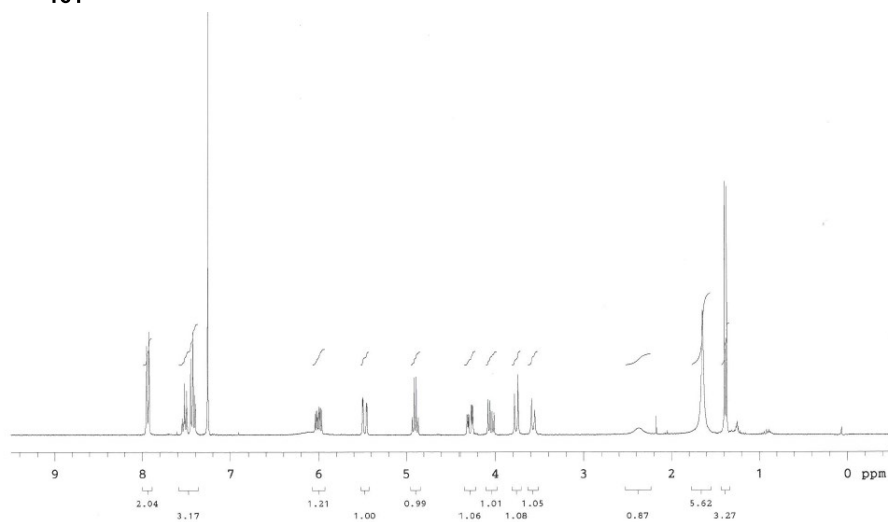
**160**



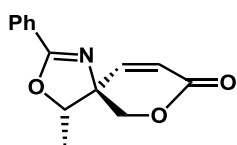
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **160** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



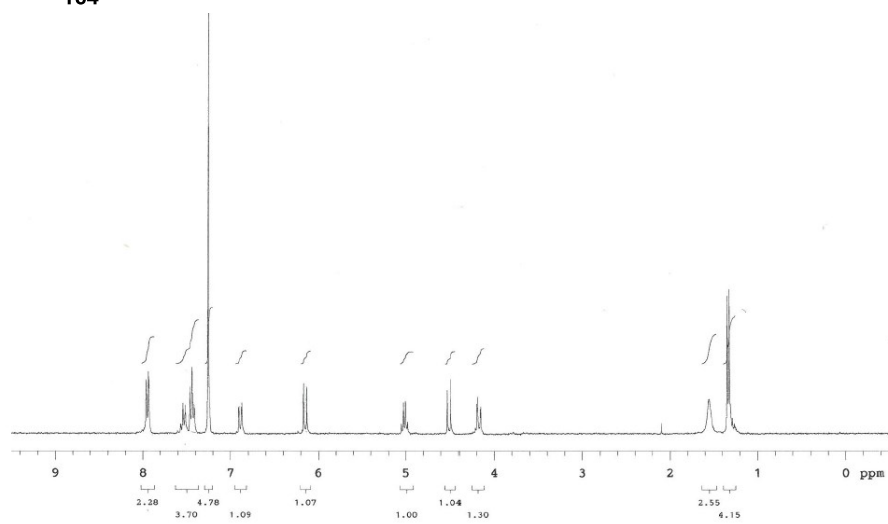
**161**



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **161** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

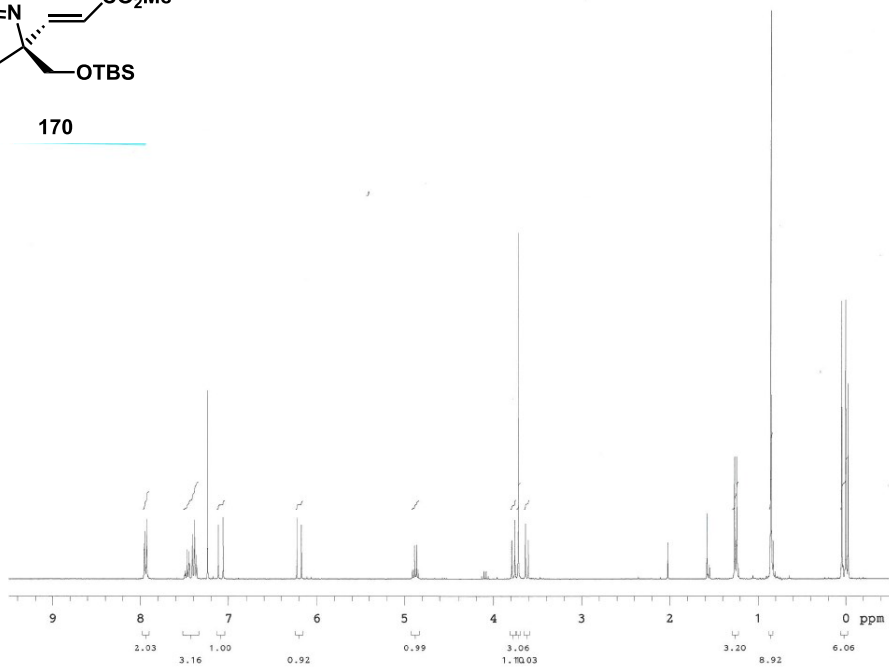
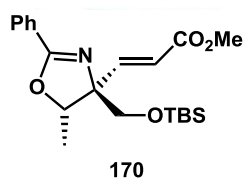


**164**

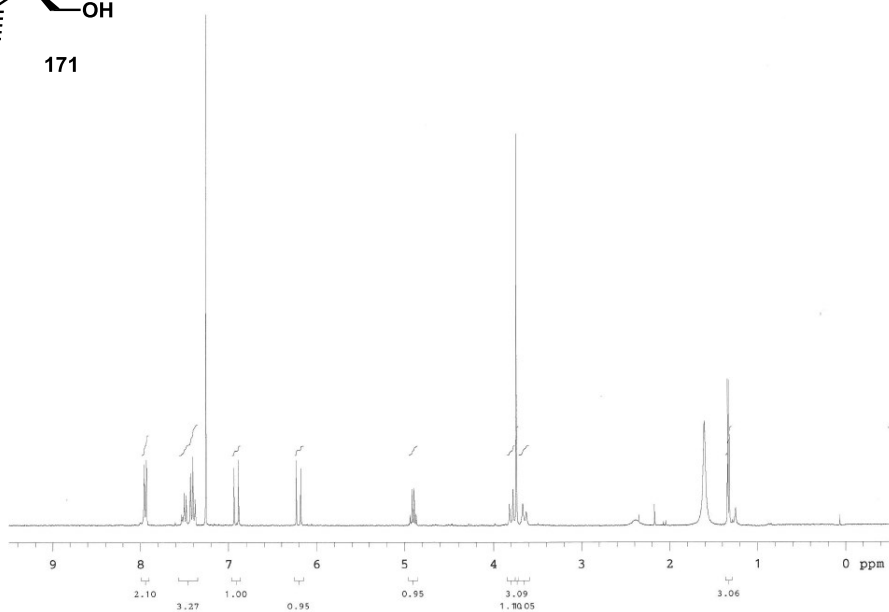
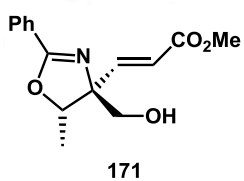


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **164** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

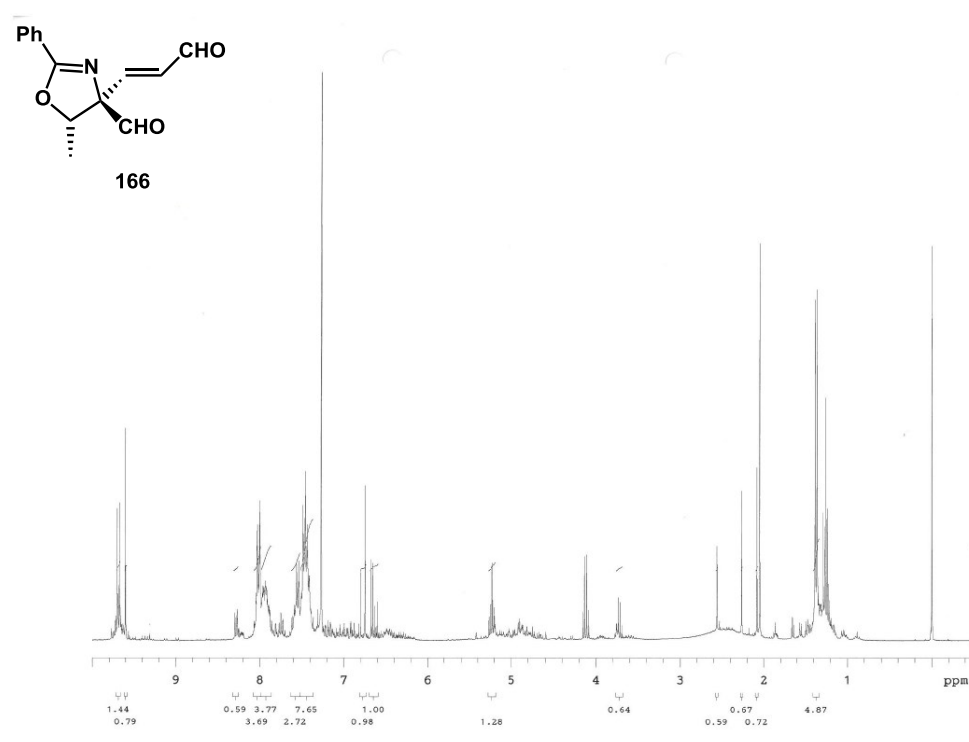
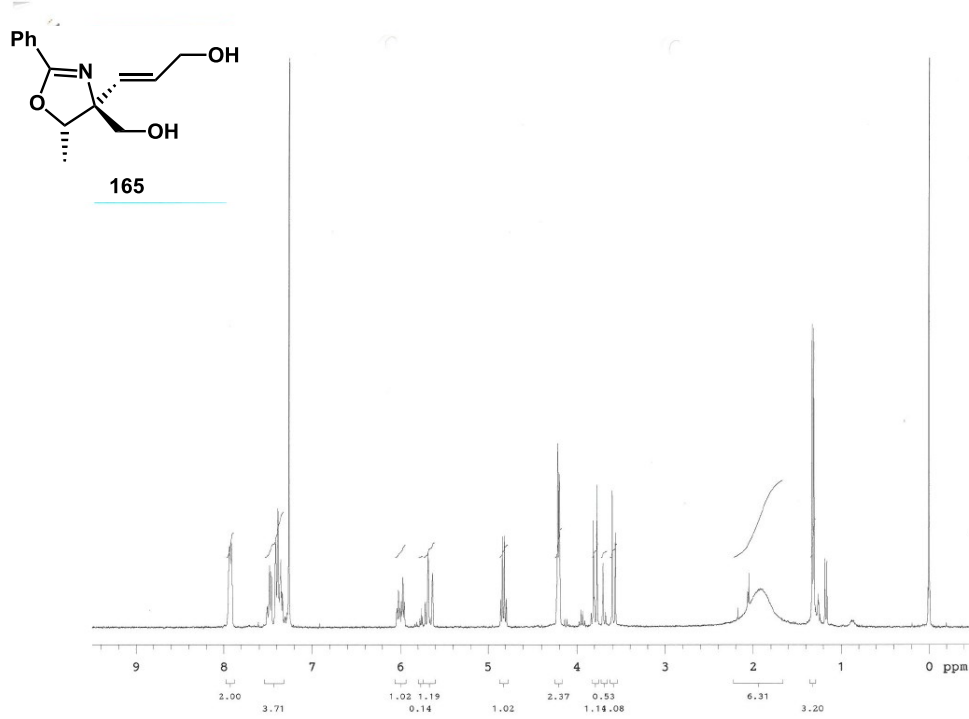


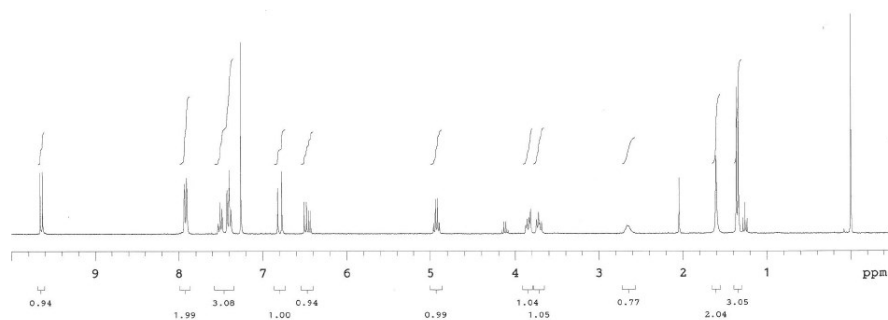
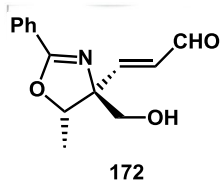


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **170** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

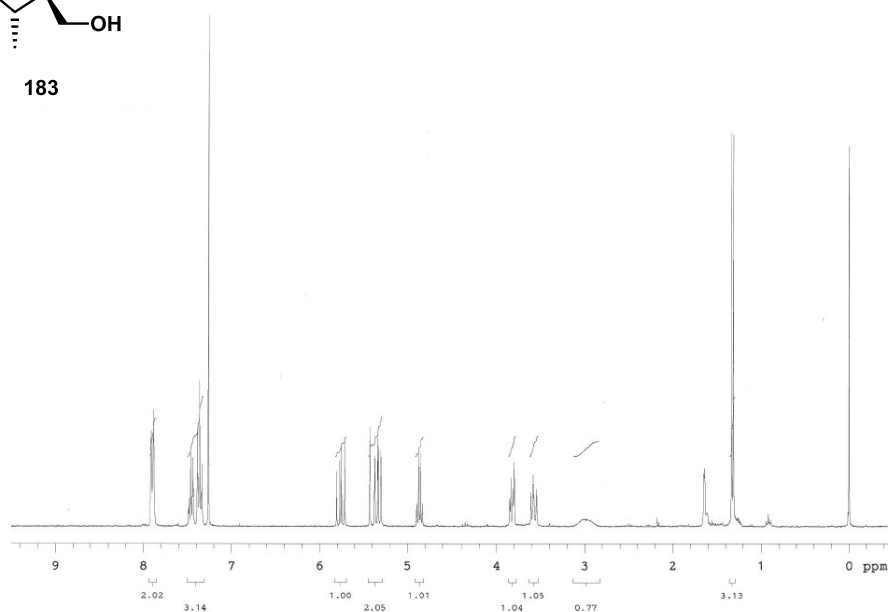
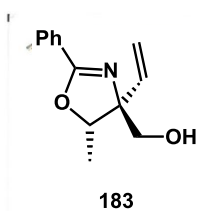


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **171** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

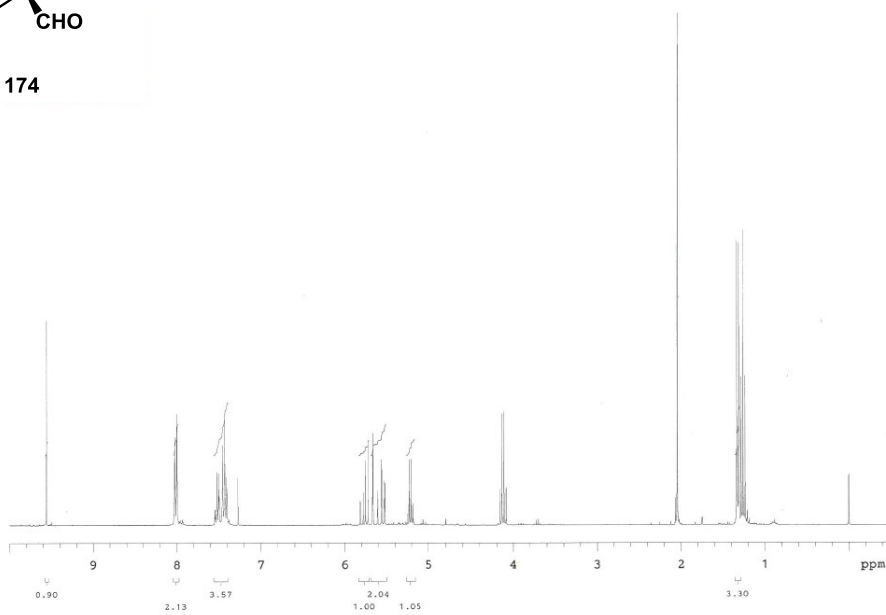
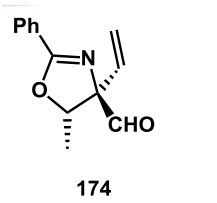




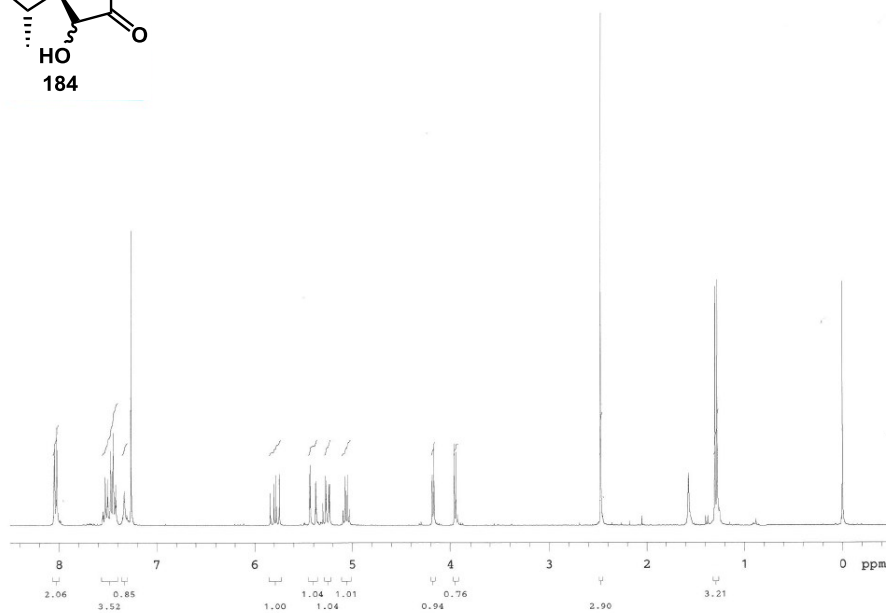
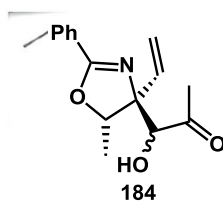
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **172** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



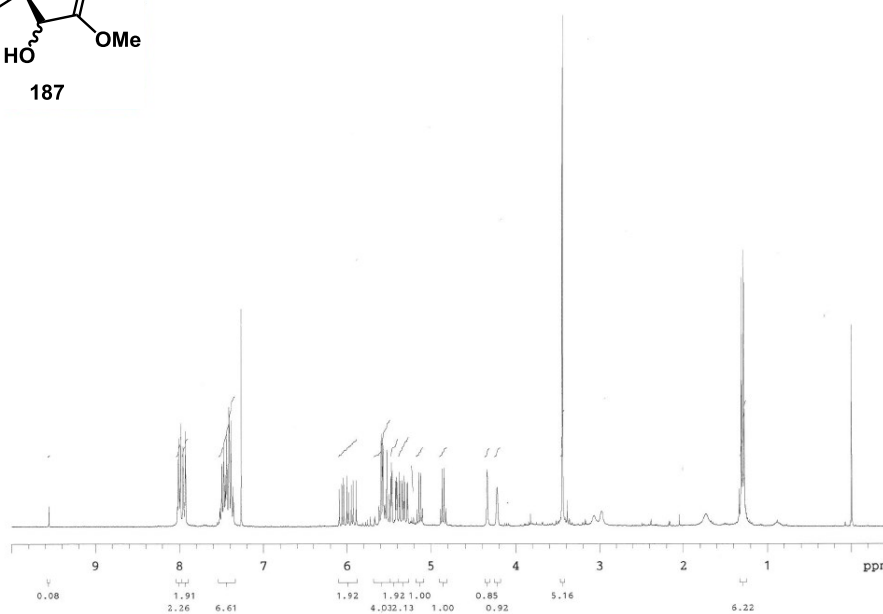
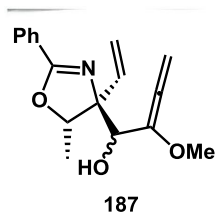
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **183** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



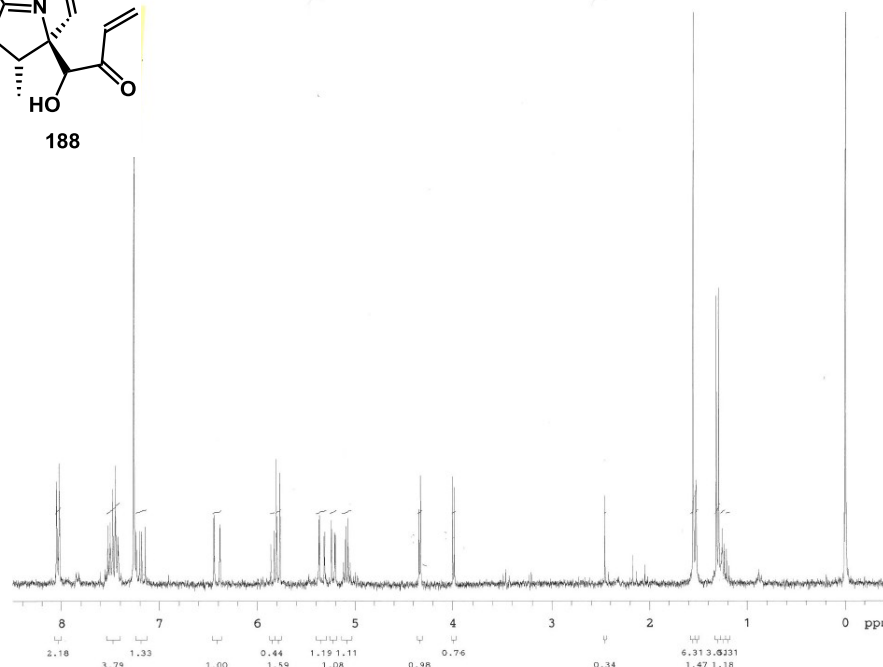
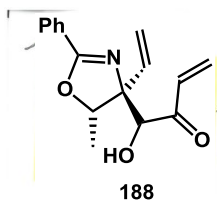
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **174** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



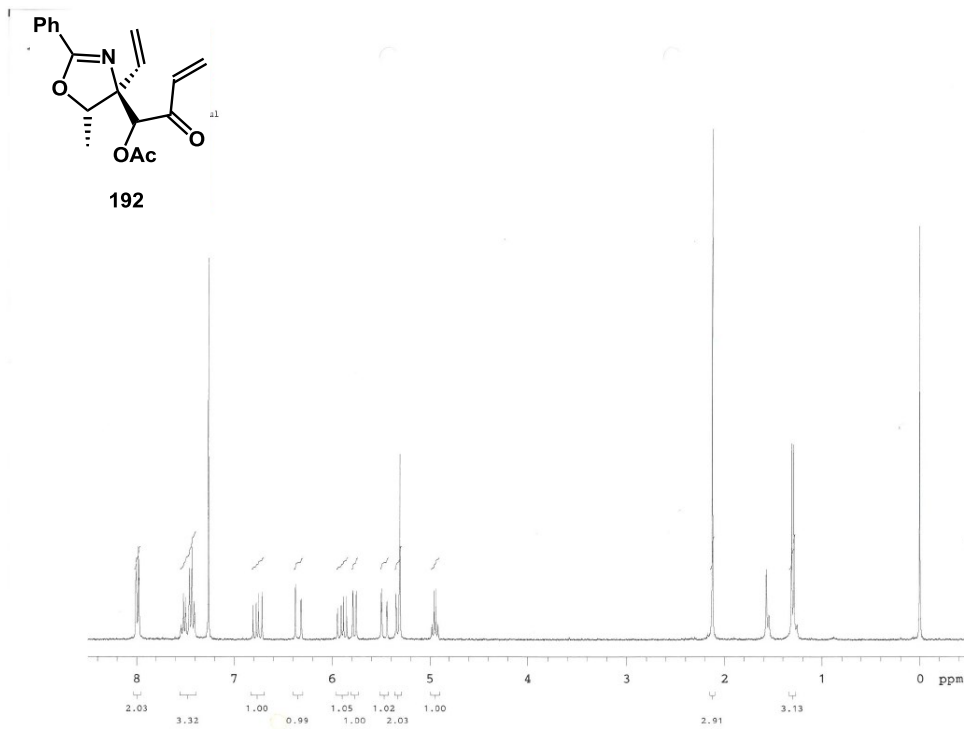
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **184** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



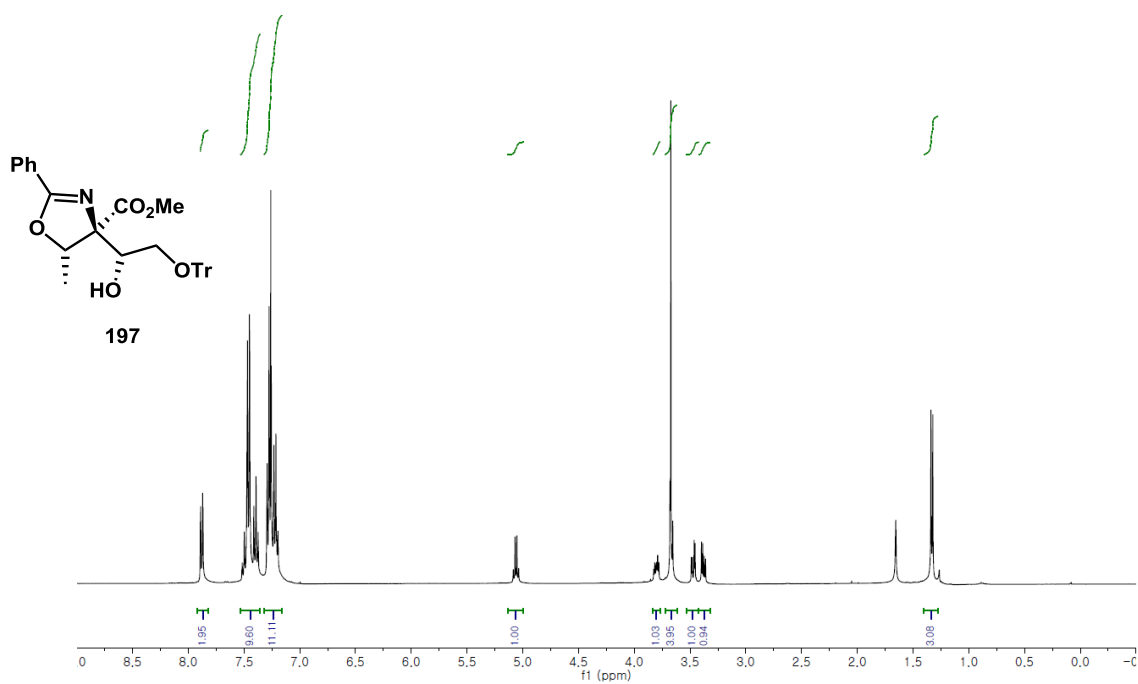
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **187** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



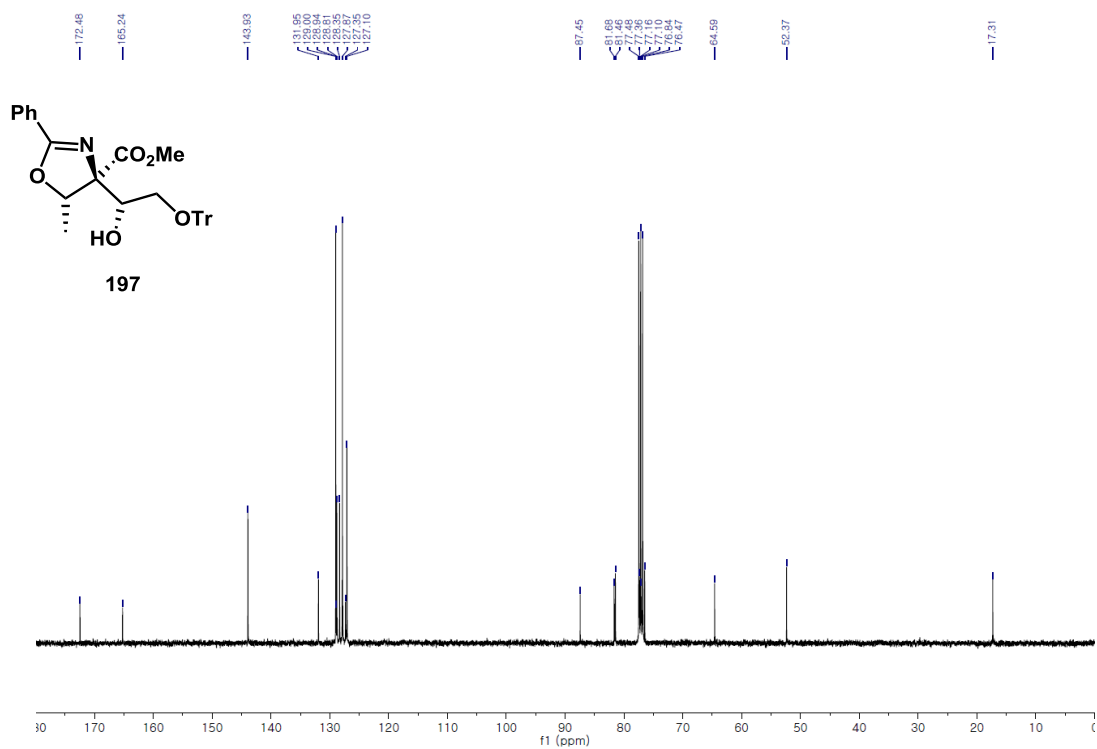
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **188** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



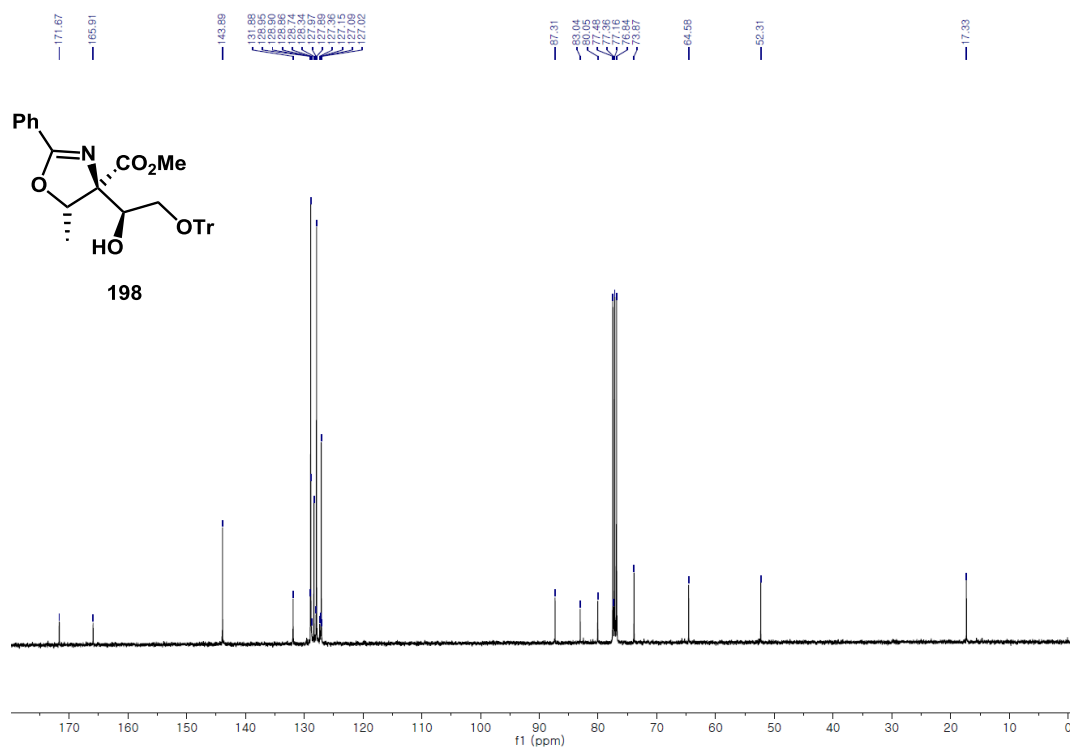
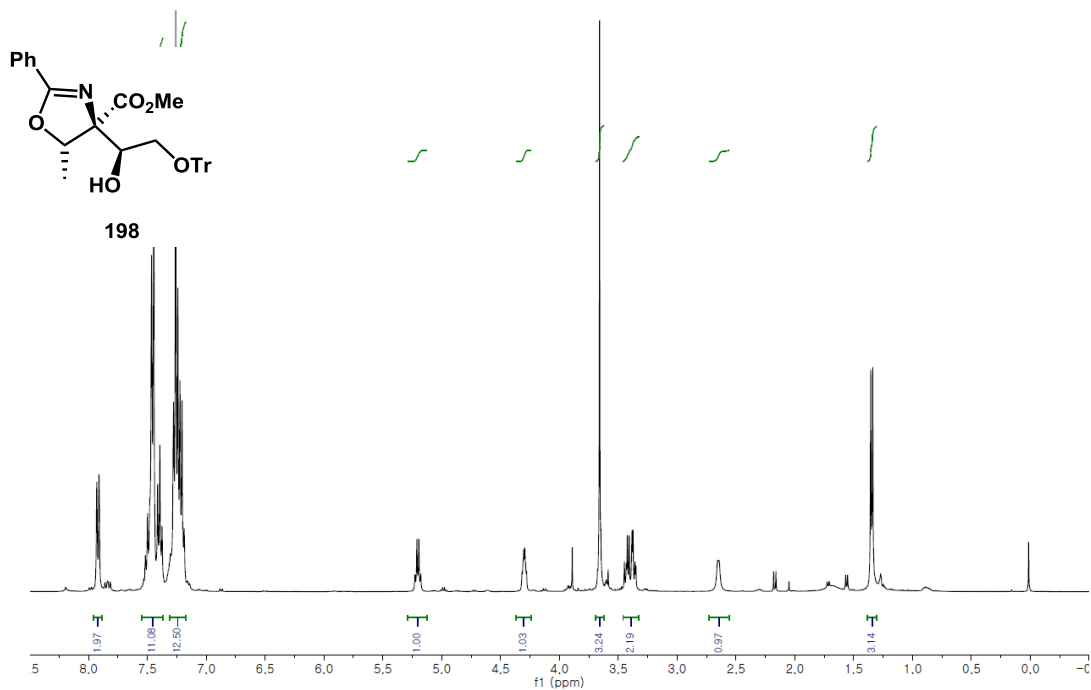
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **192** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



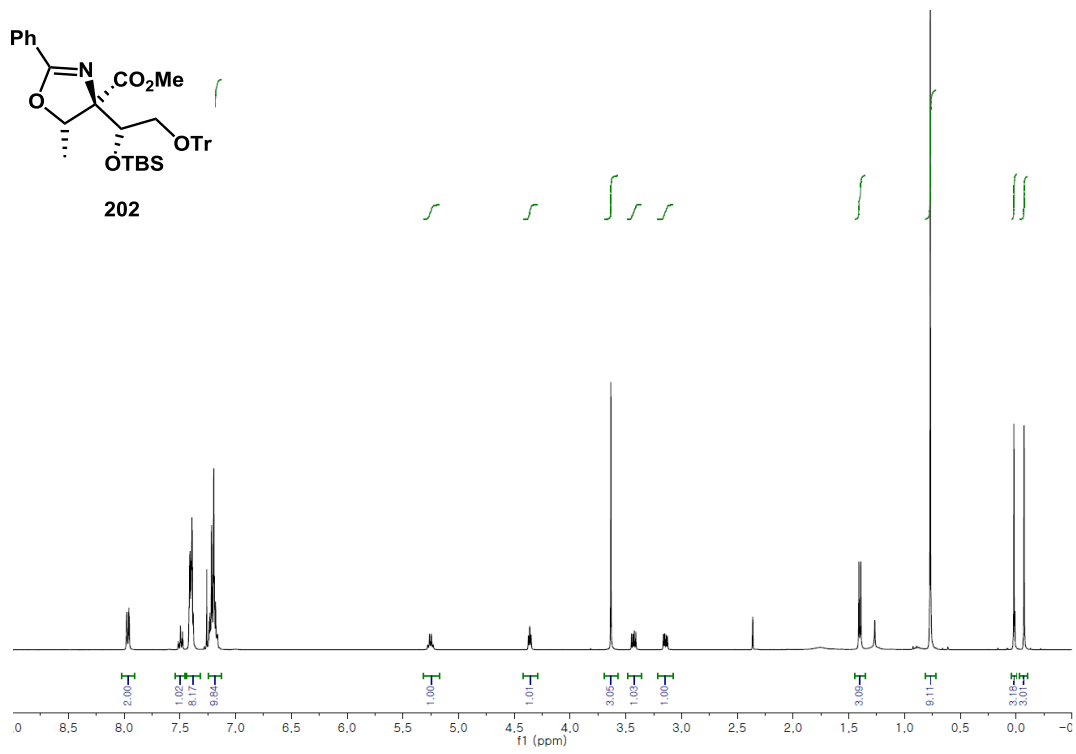
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **197** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



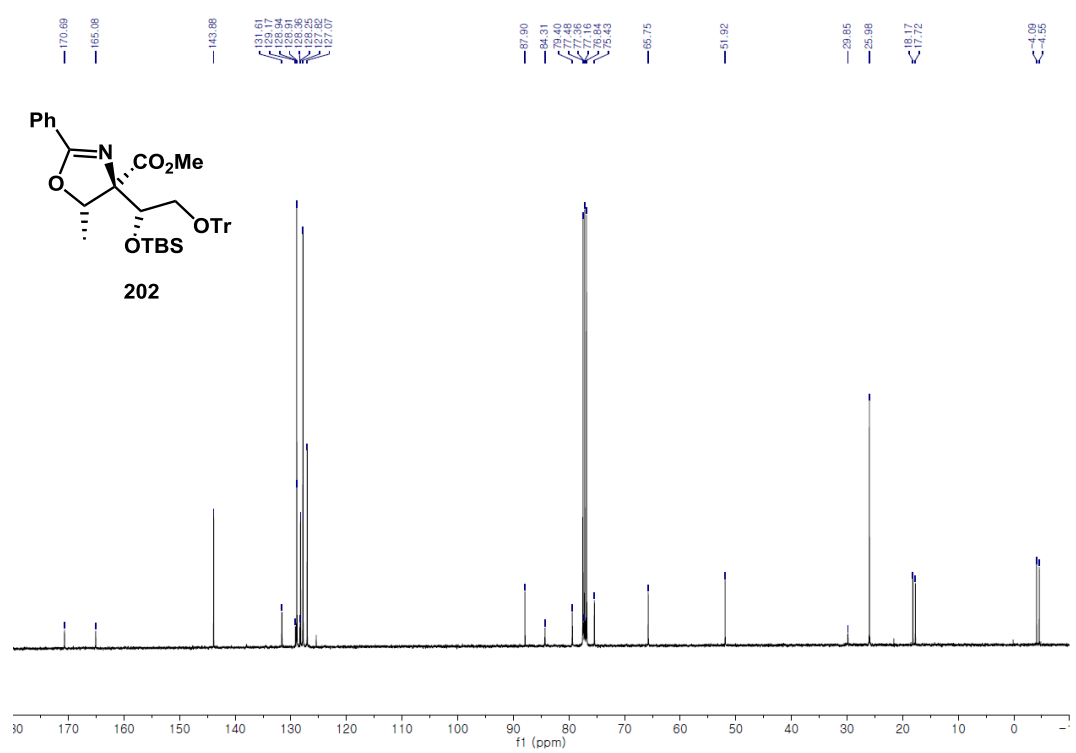
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **197** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



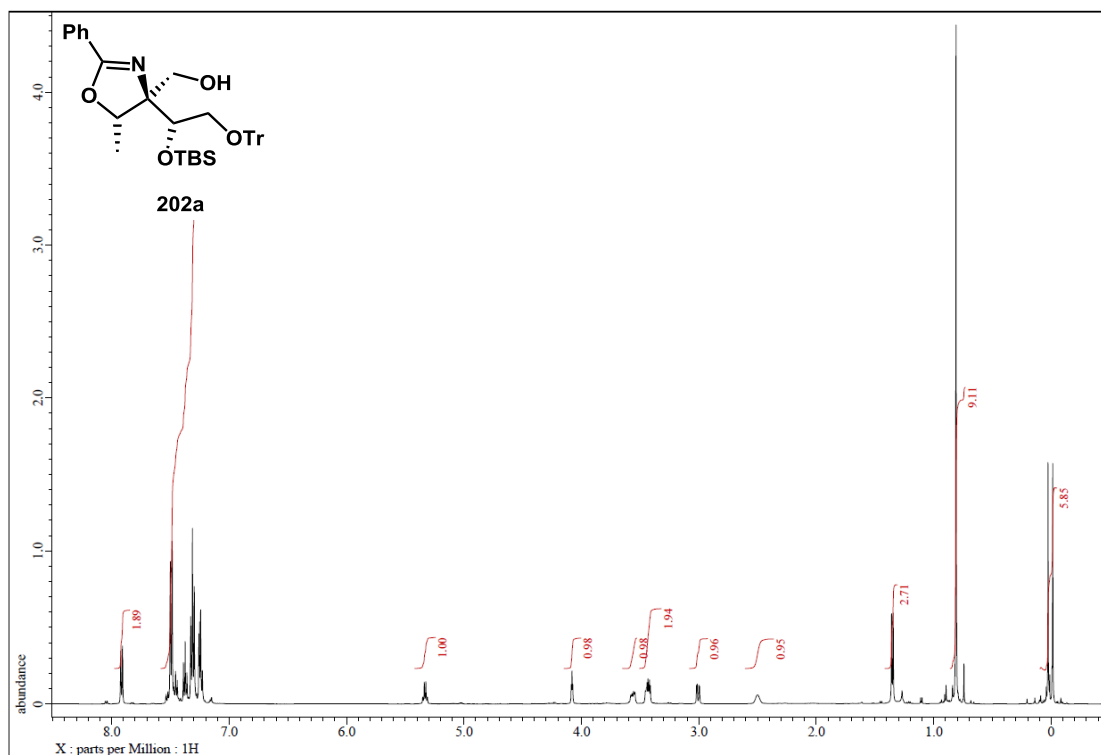




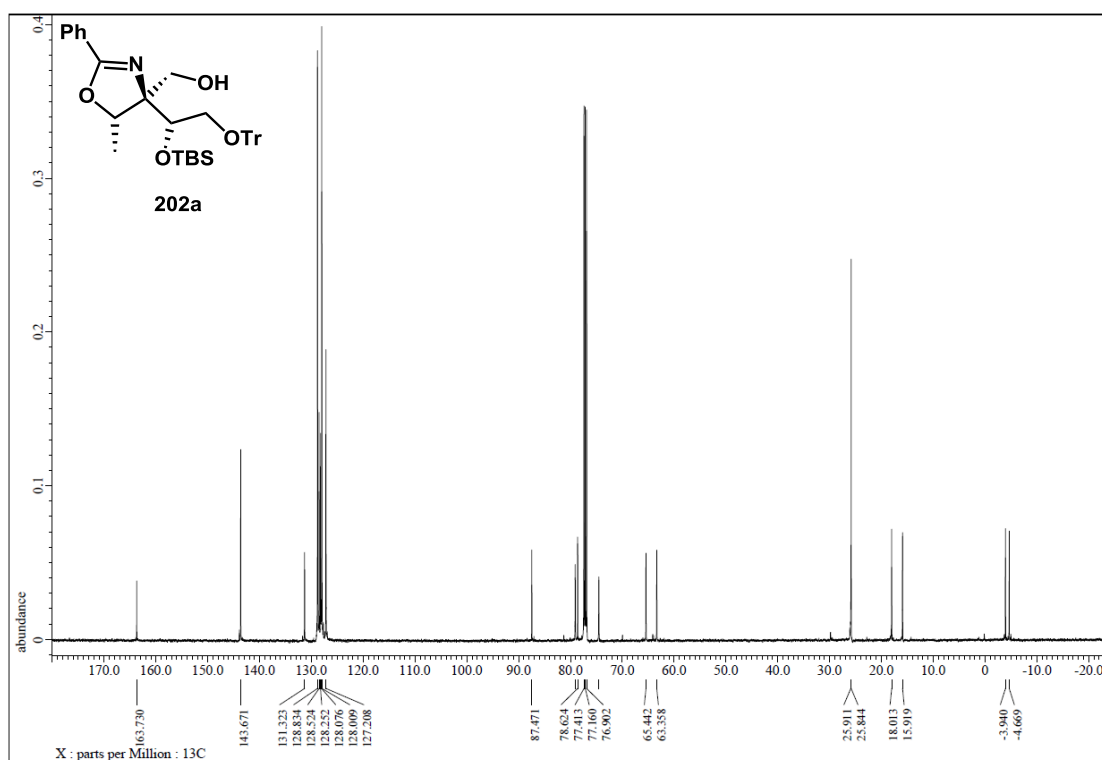
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **202** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



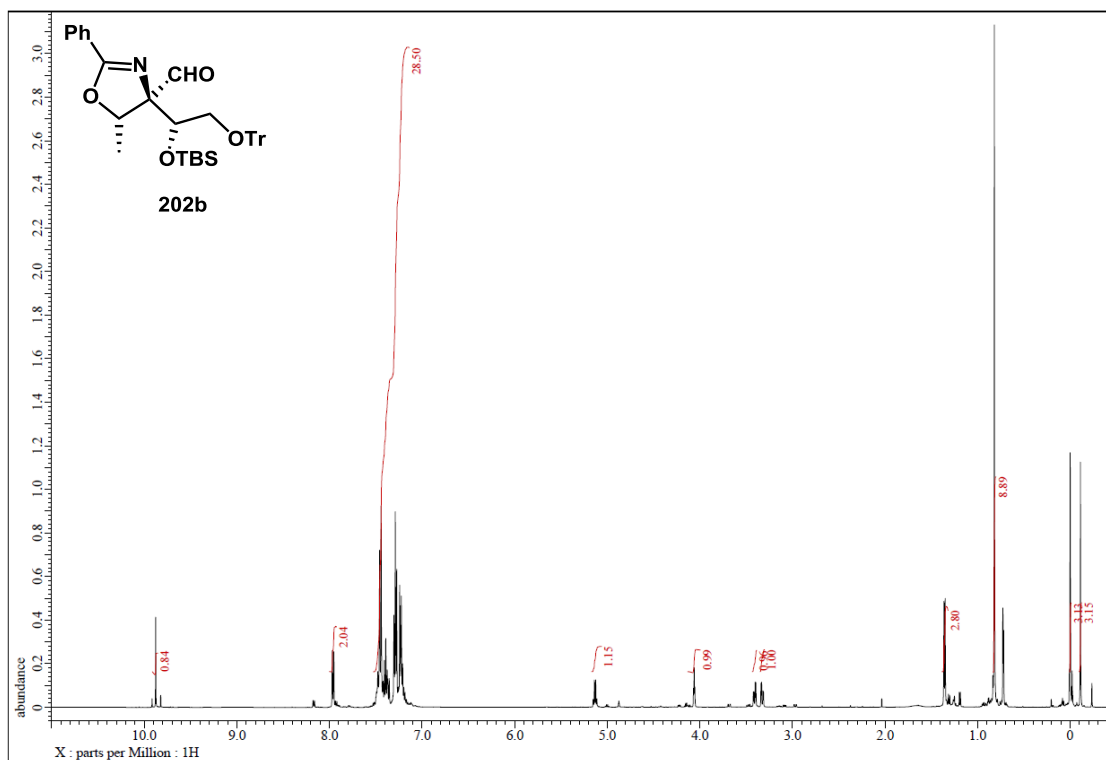
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **202** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



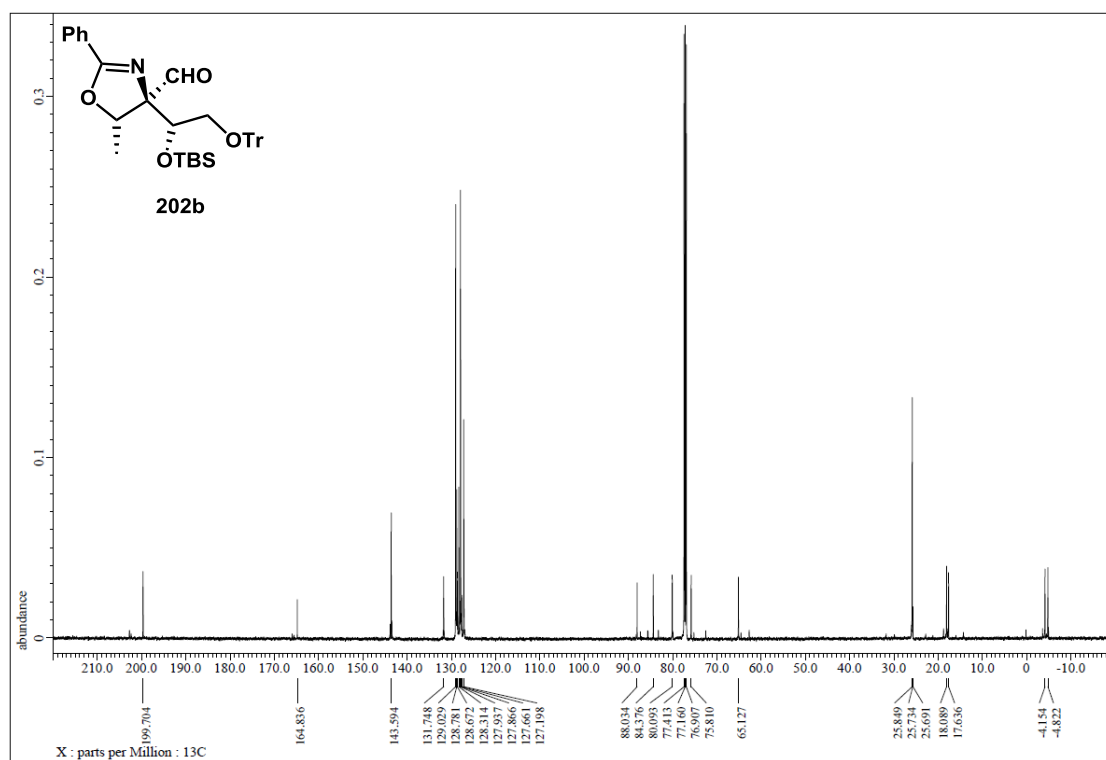
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **202a (crude)** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



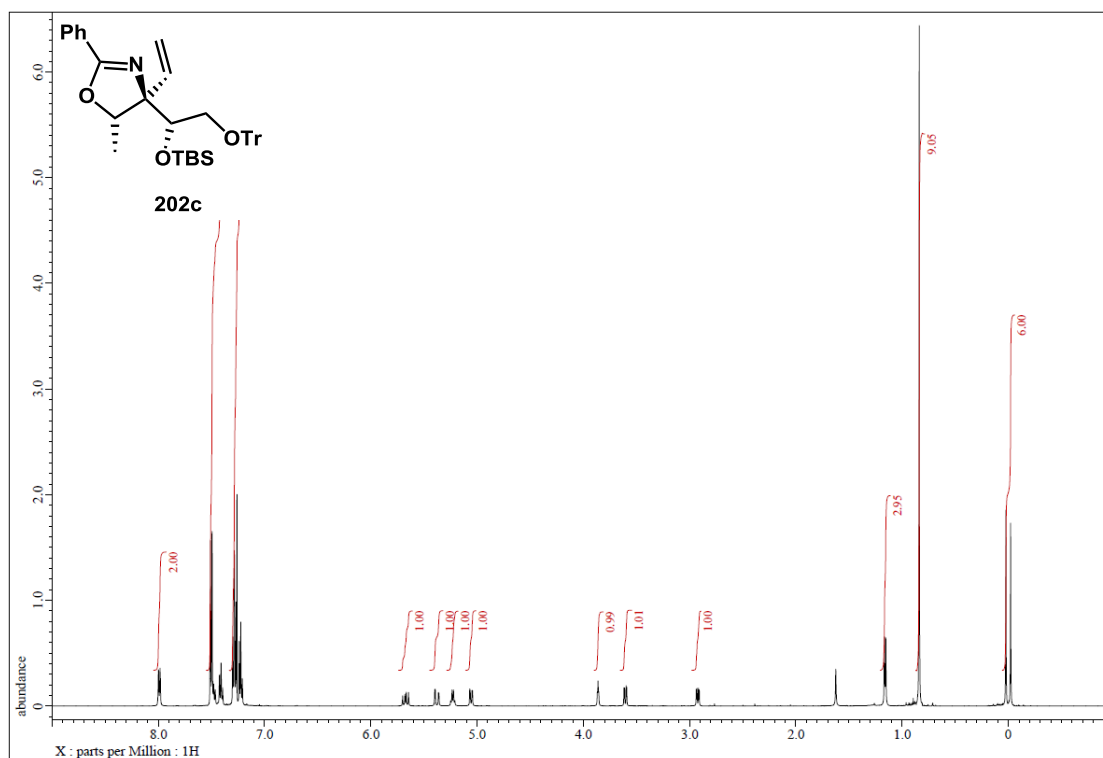
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **202a (crude)** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



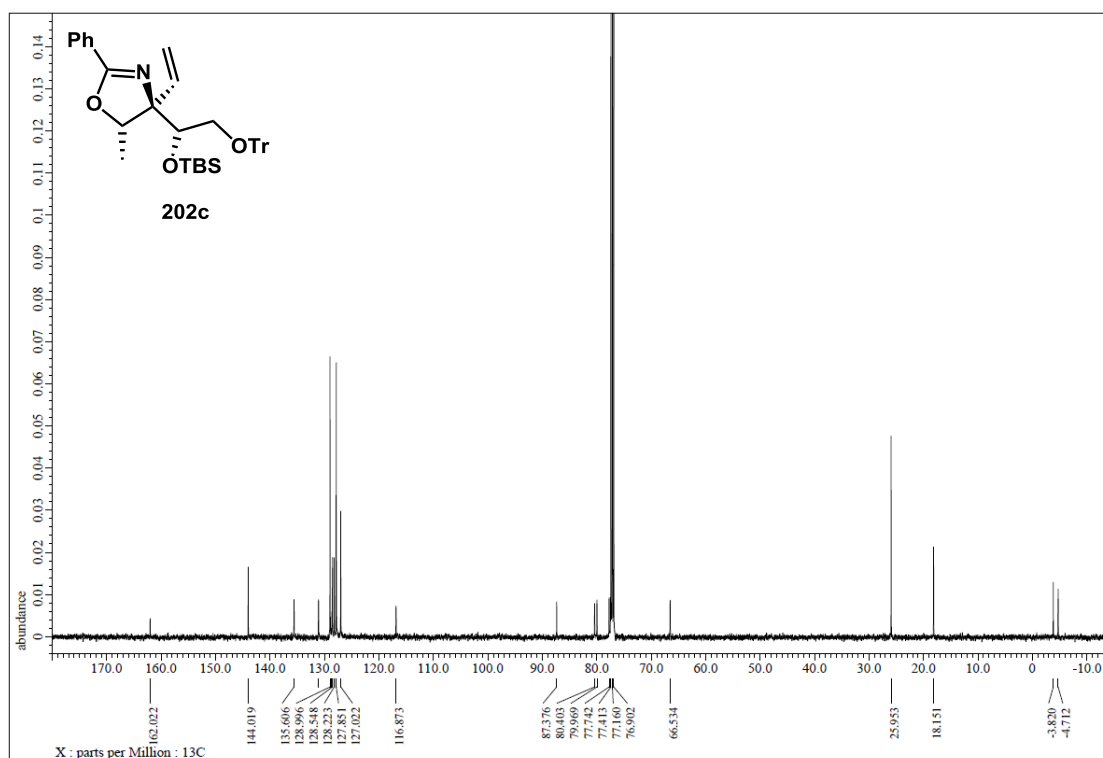
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **202b (crude)** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



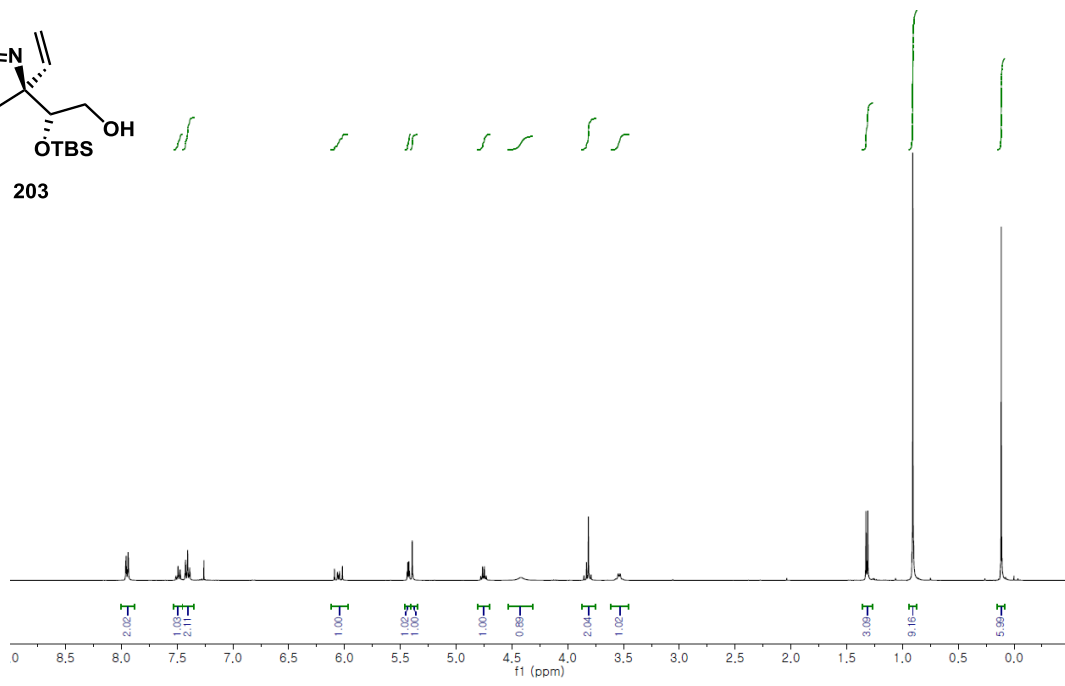
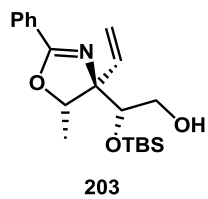
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **202b (crude)** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



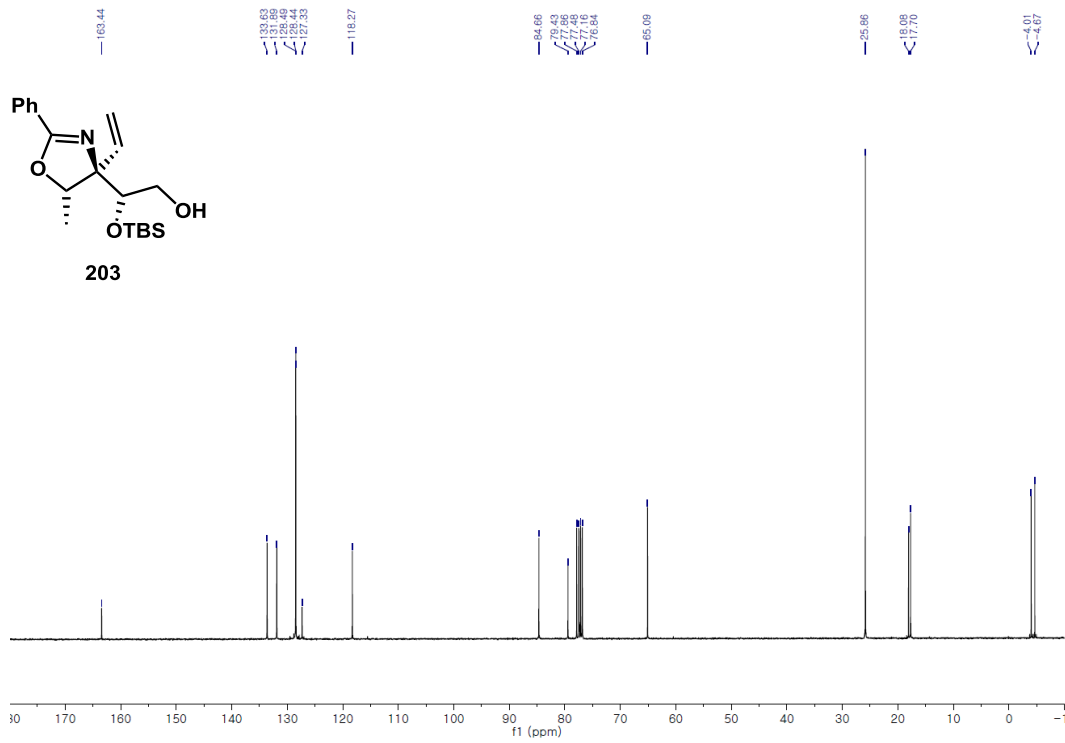
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **202c** (crude) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



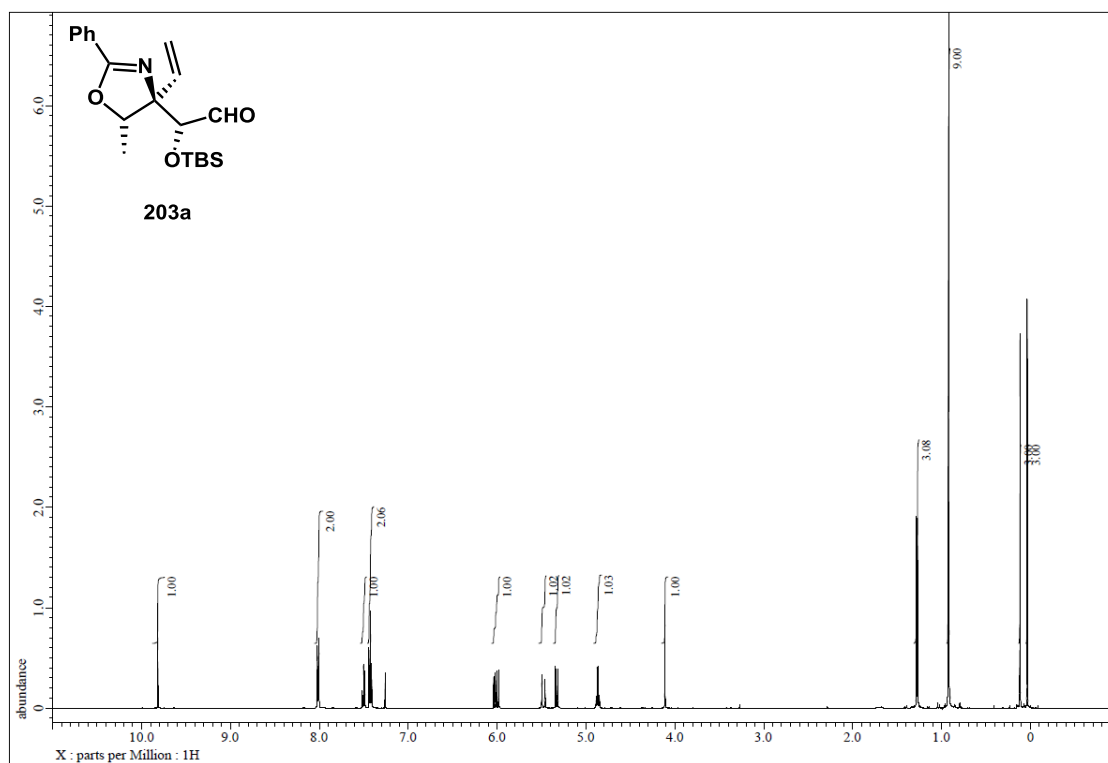
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **202c** (crude) (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



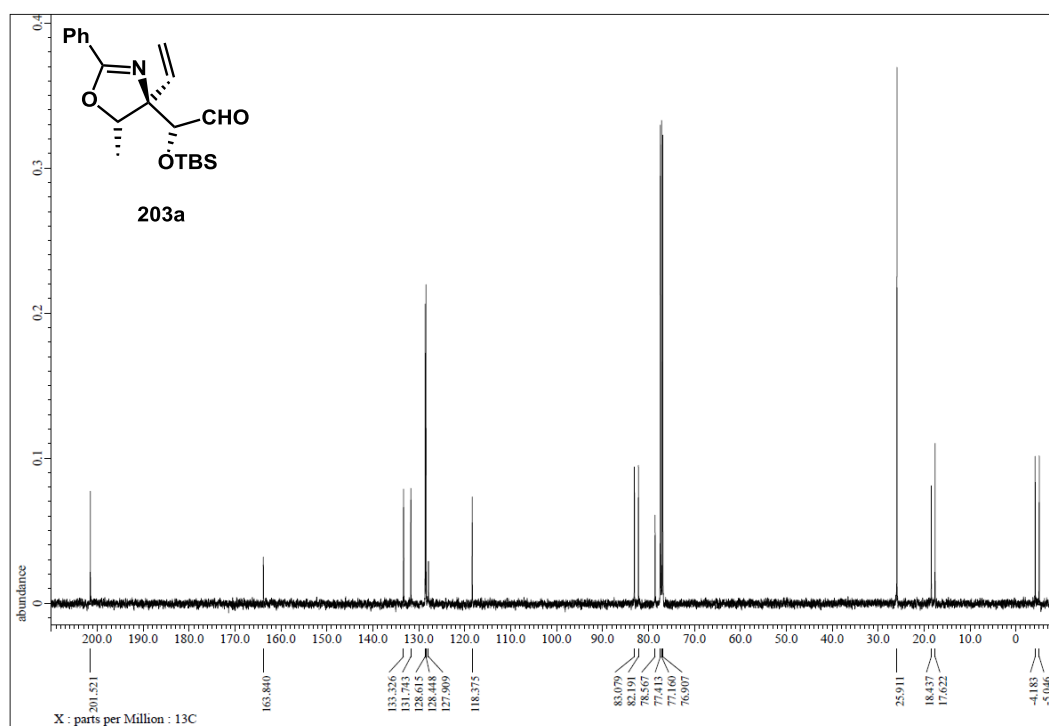
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **203** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



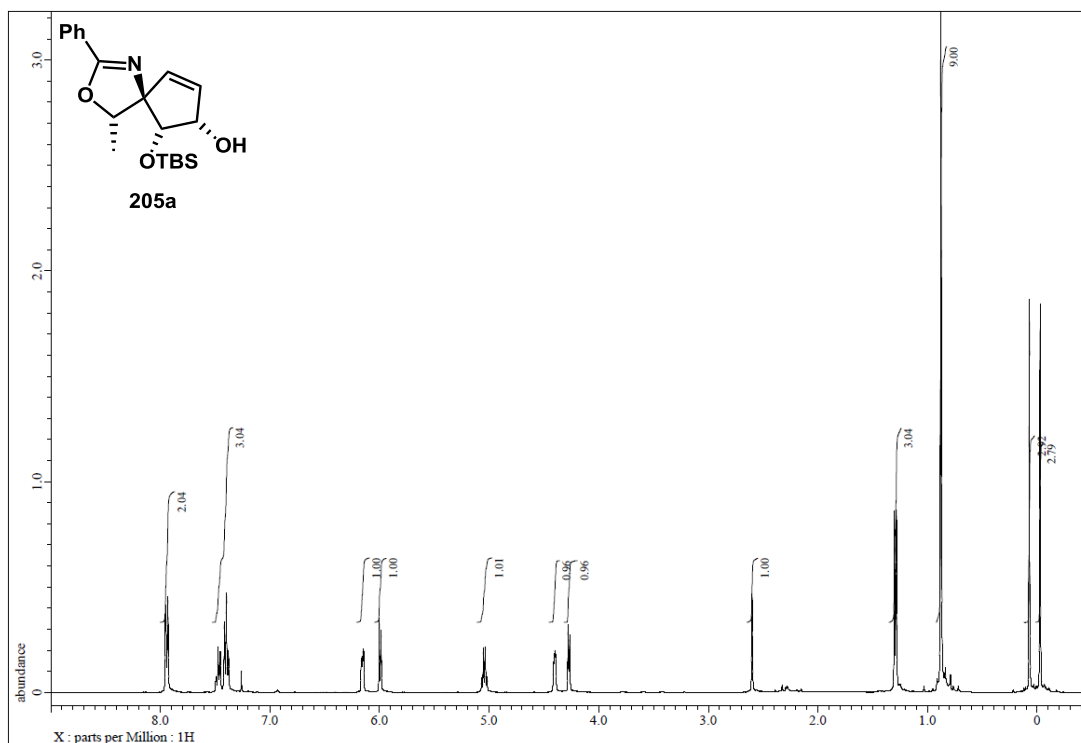
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **203** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



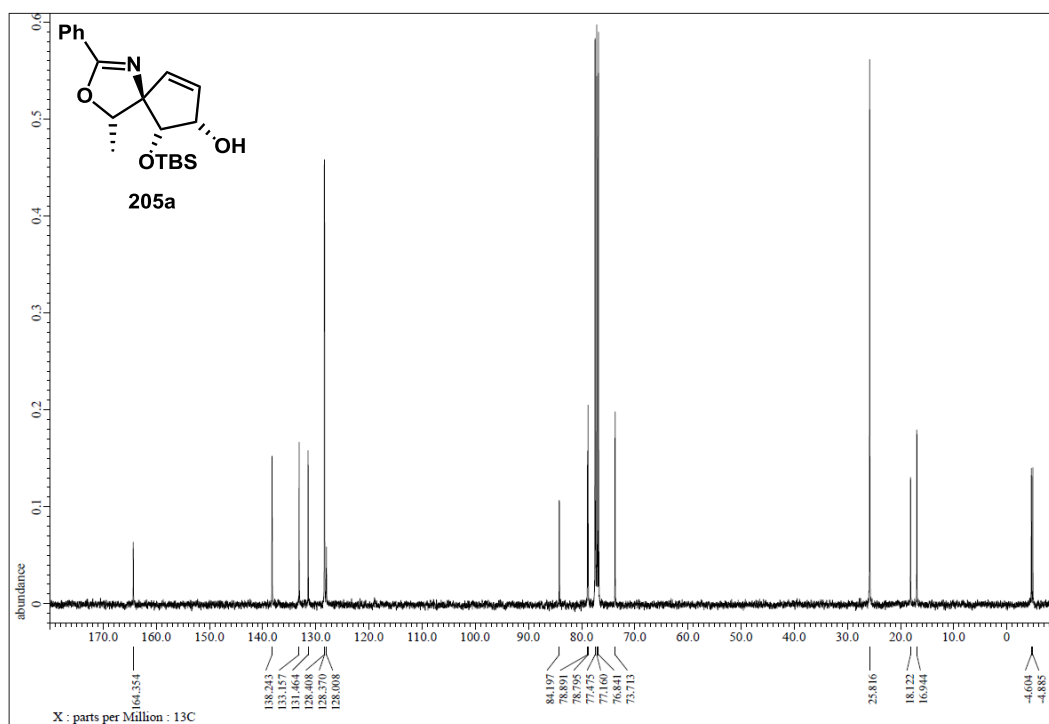
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **203a** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



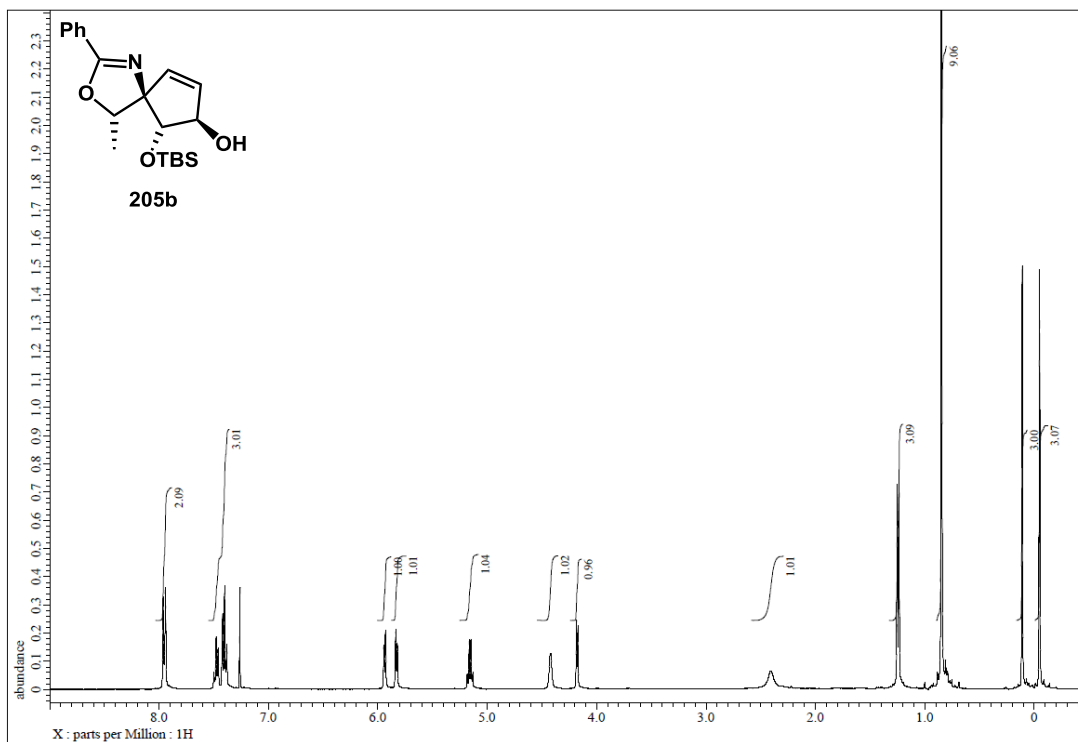
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **203a** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



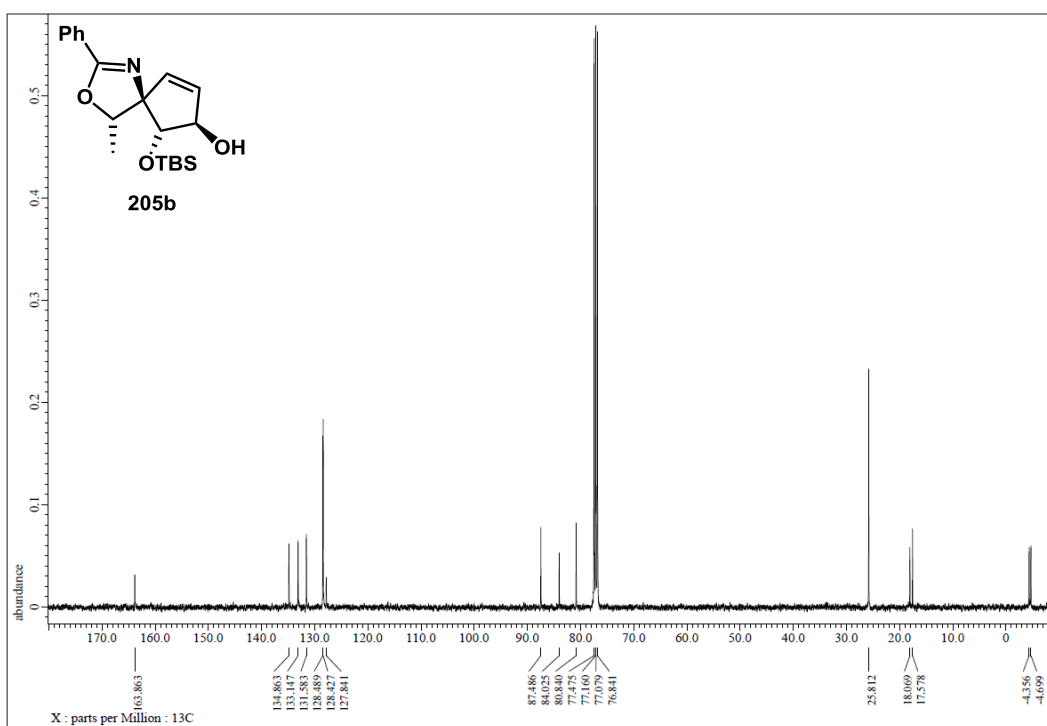
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **205a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **205a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

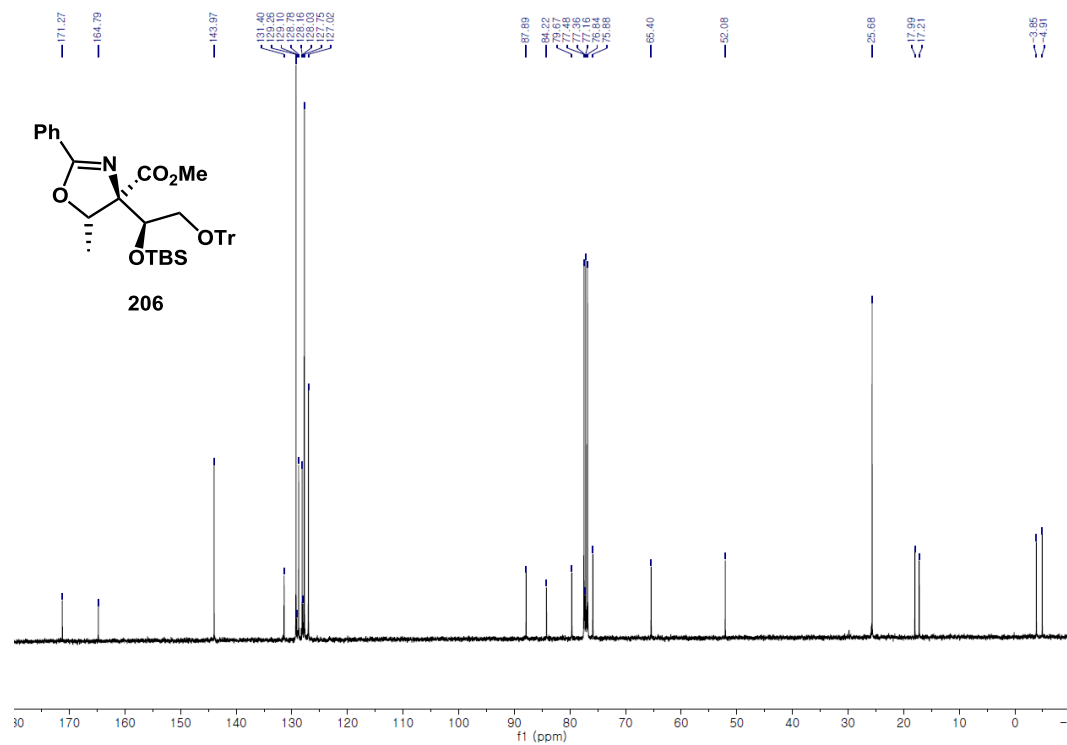
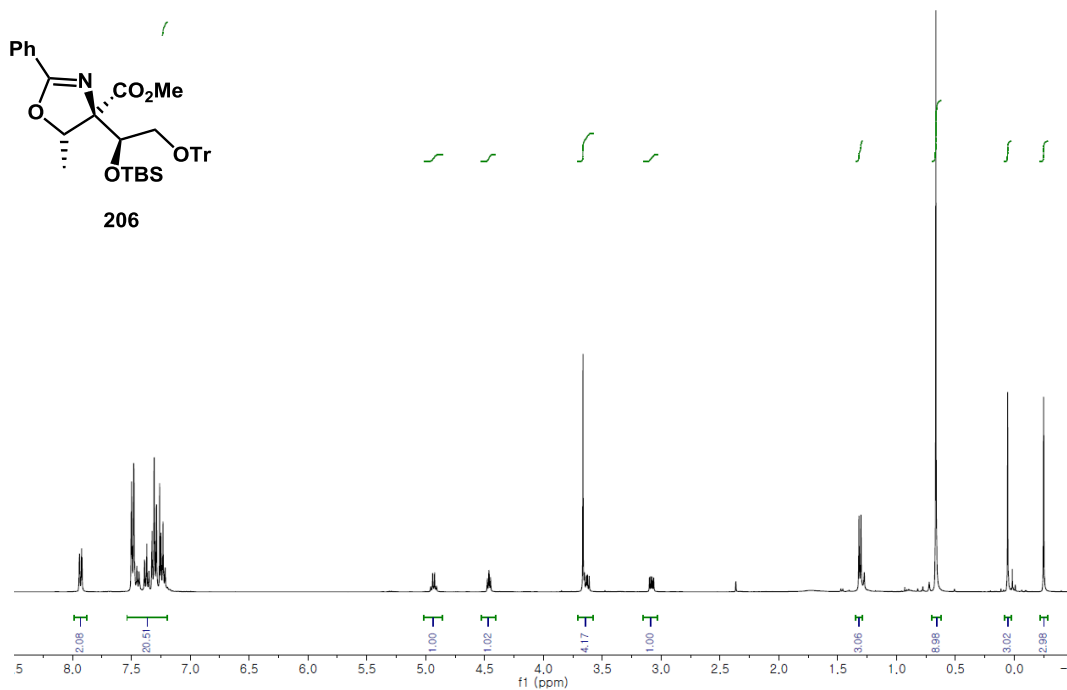


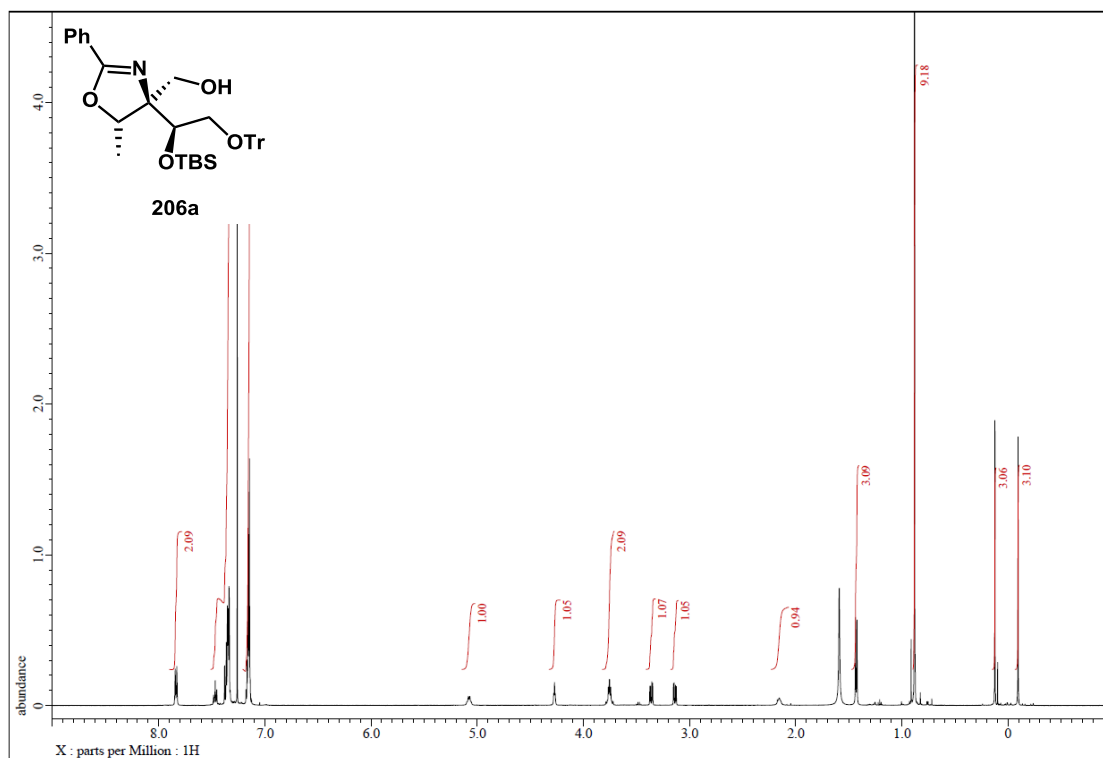
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **205b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



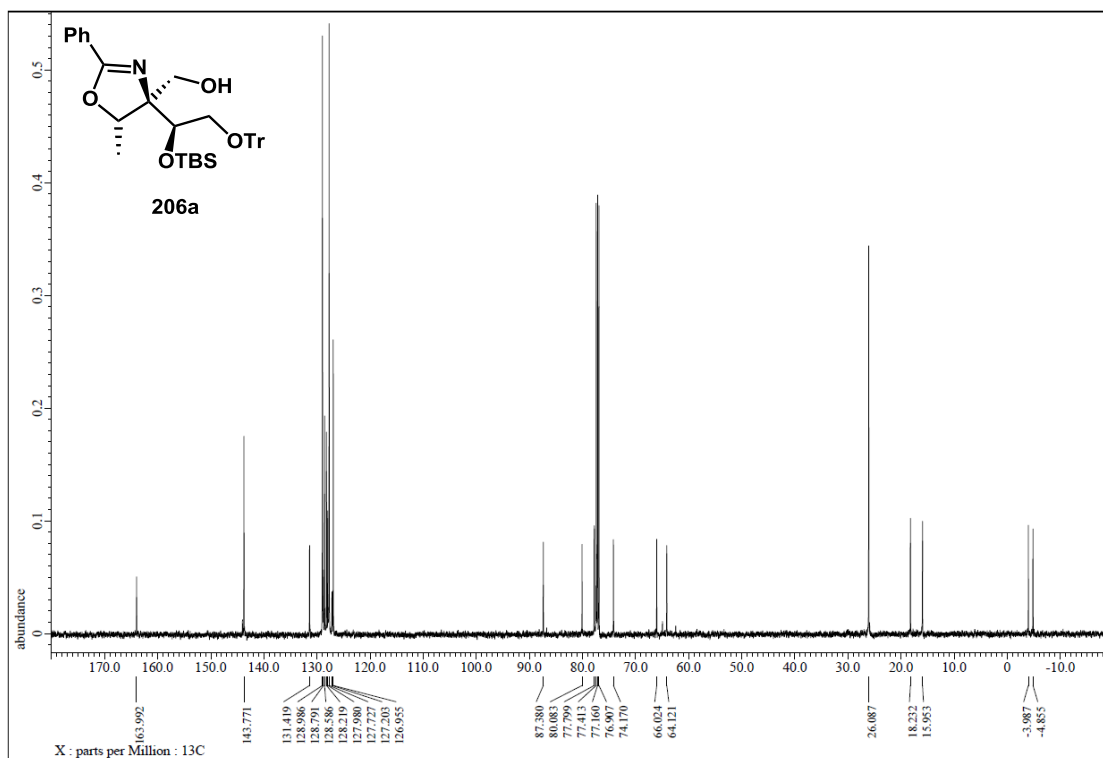
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **205b** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



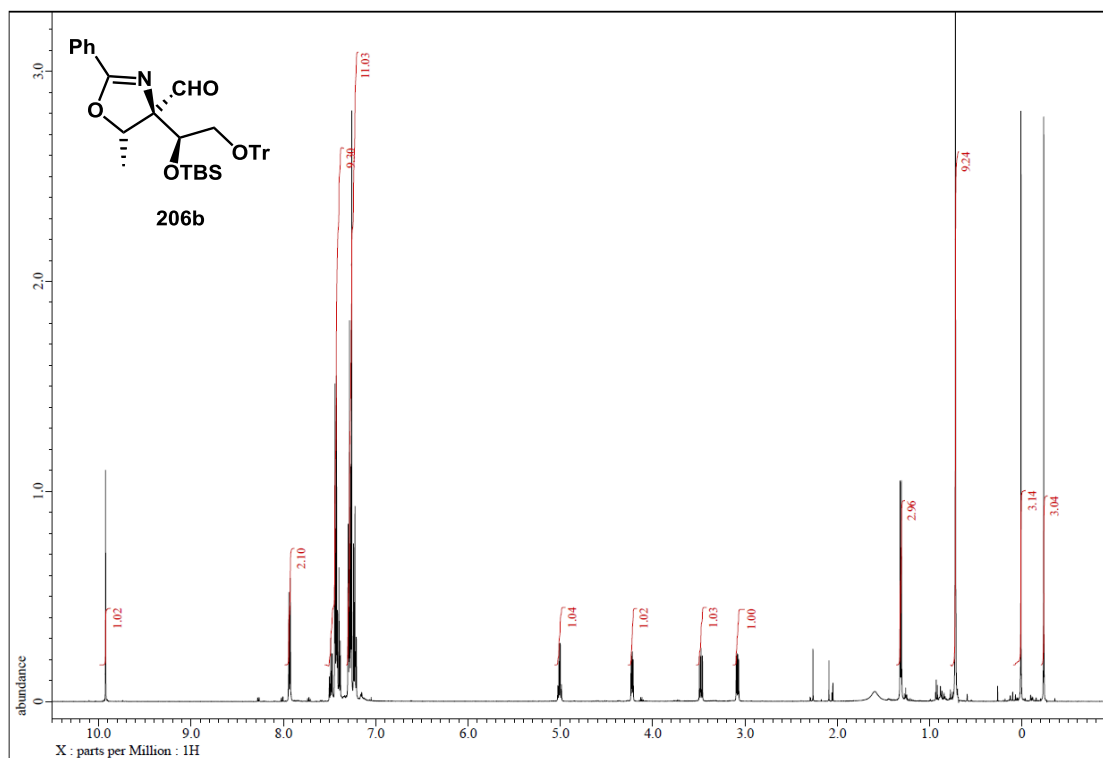




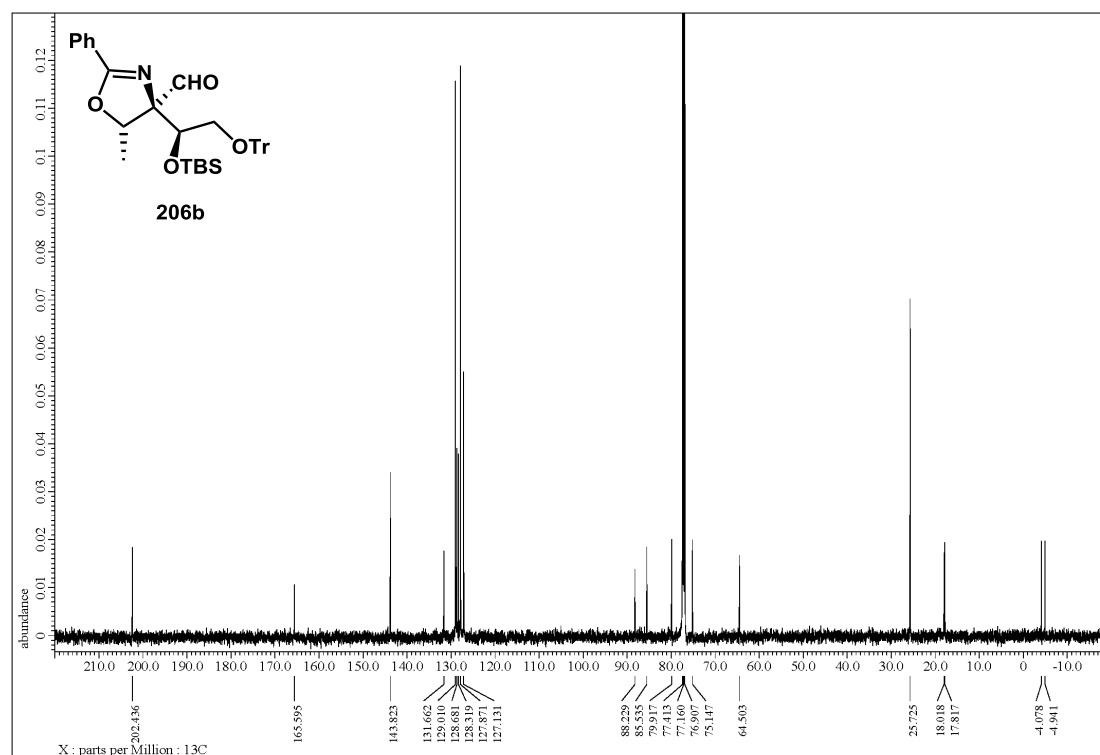
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **206a (crude)** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



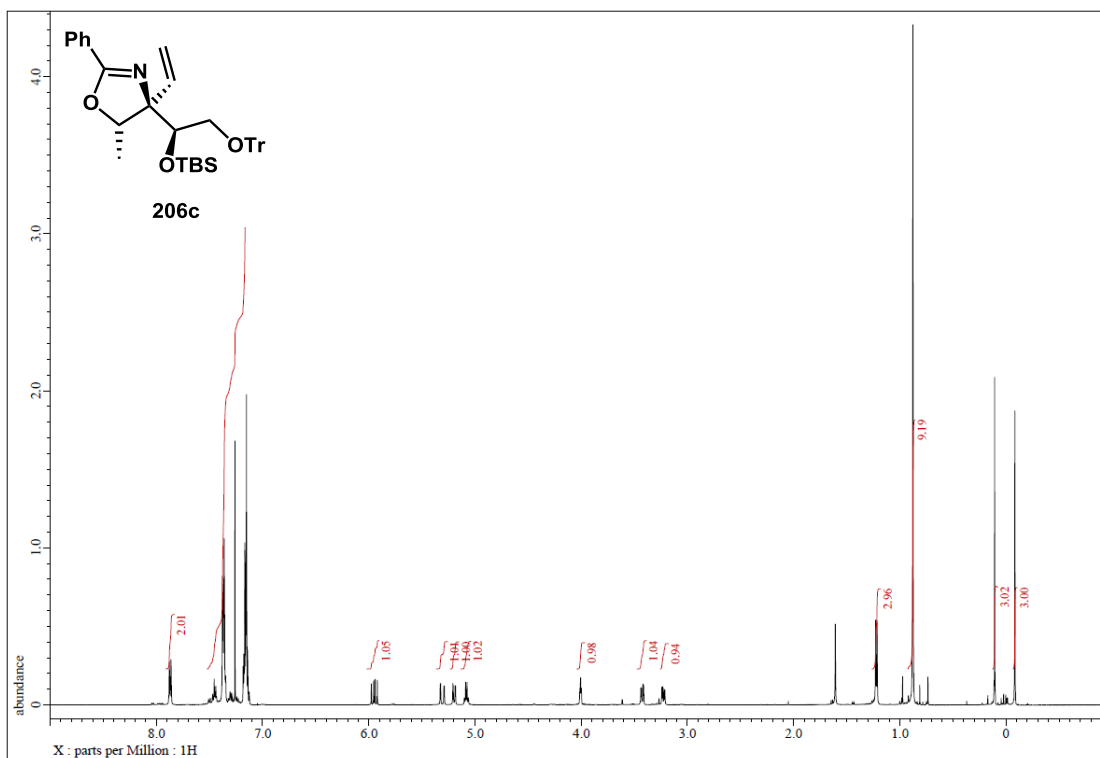
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **206a (crude)** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



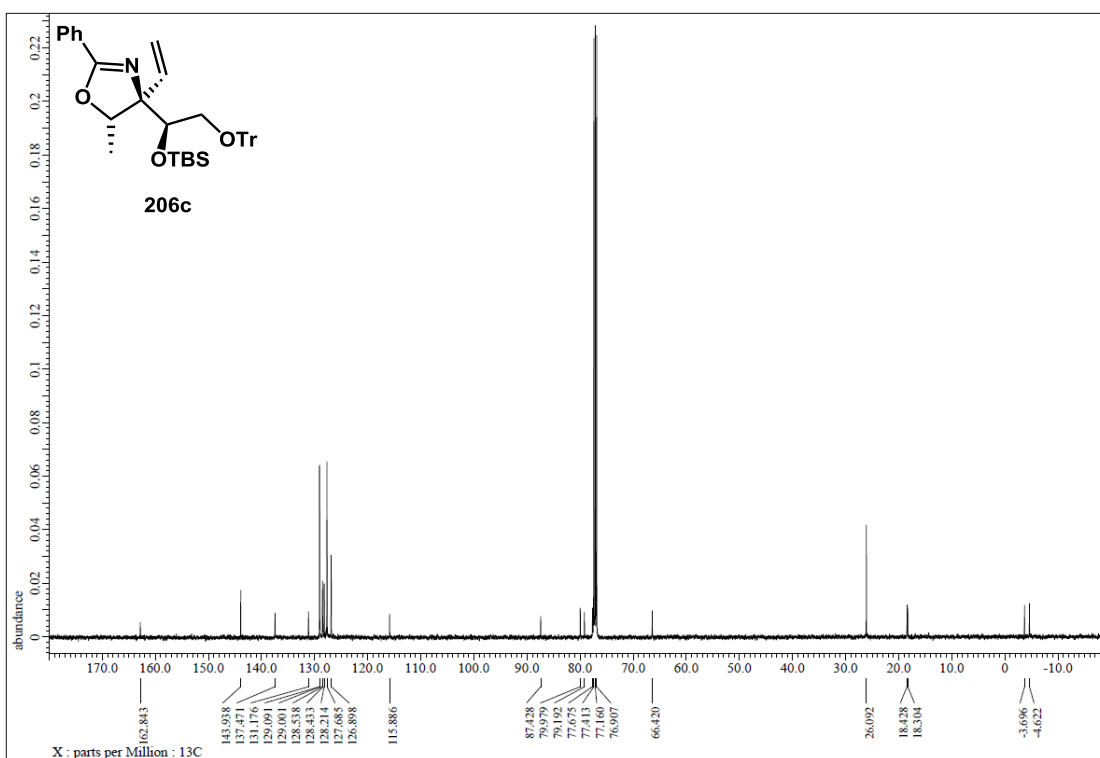
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **206b** (crude) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



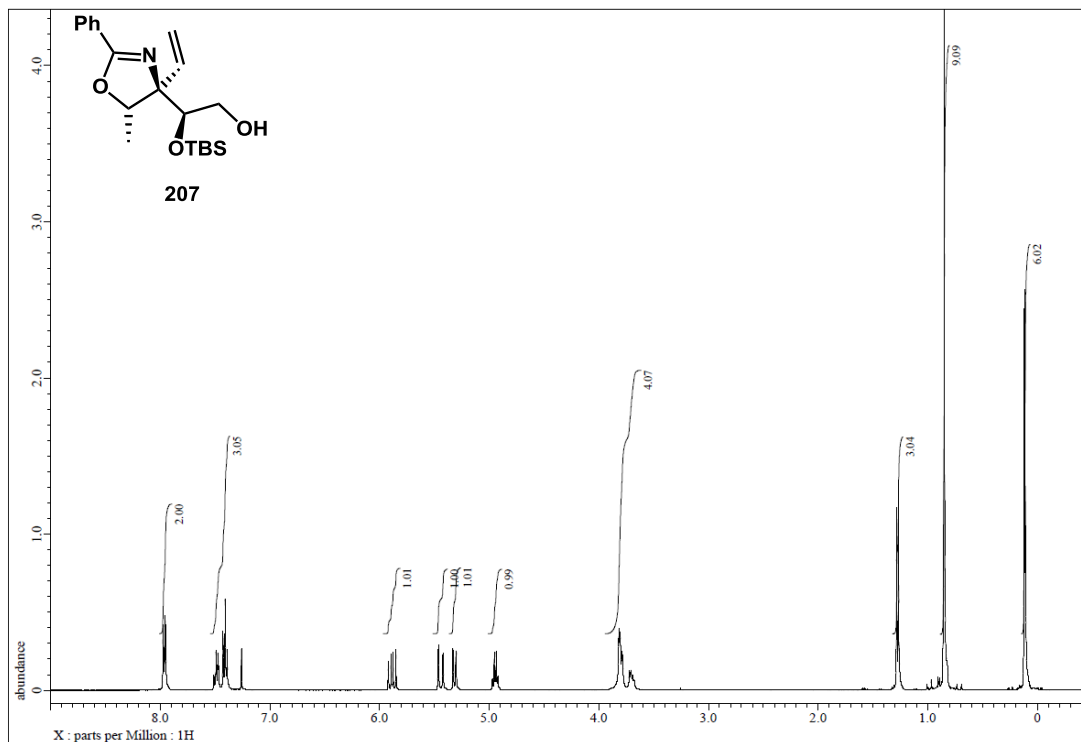
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **206b** (crude) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



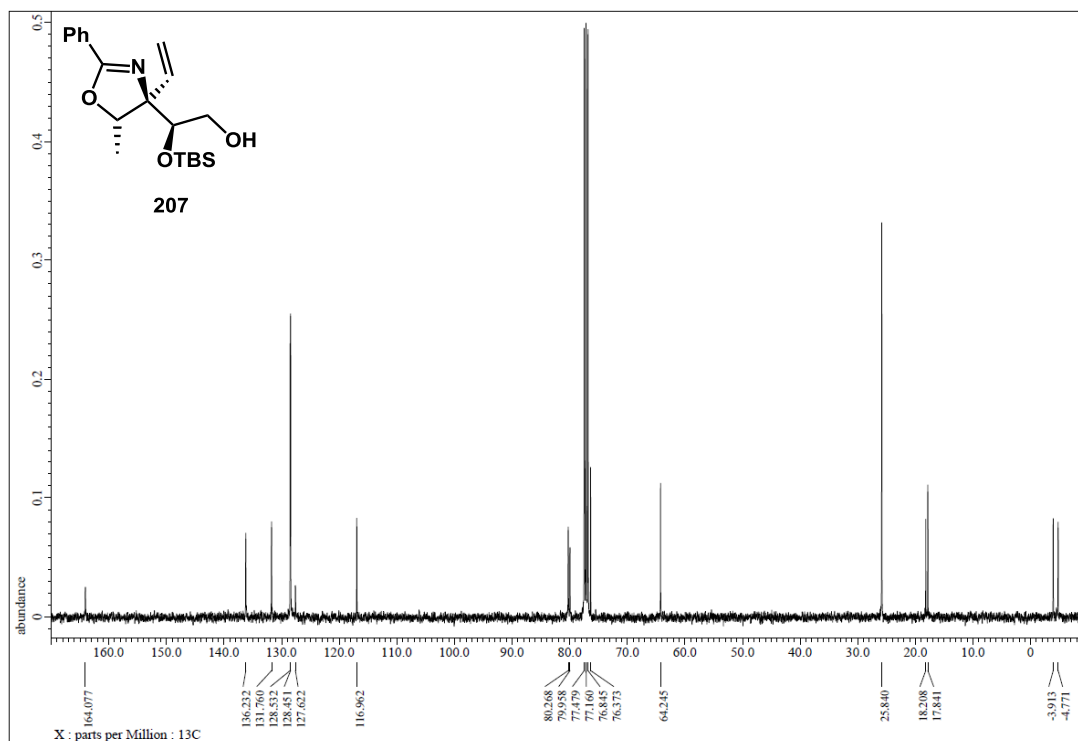
**<sup>1</sup>H NMR spectrum of 206c (crude) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



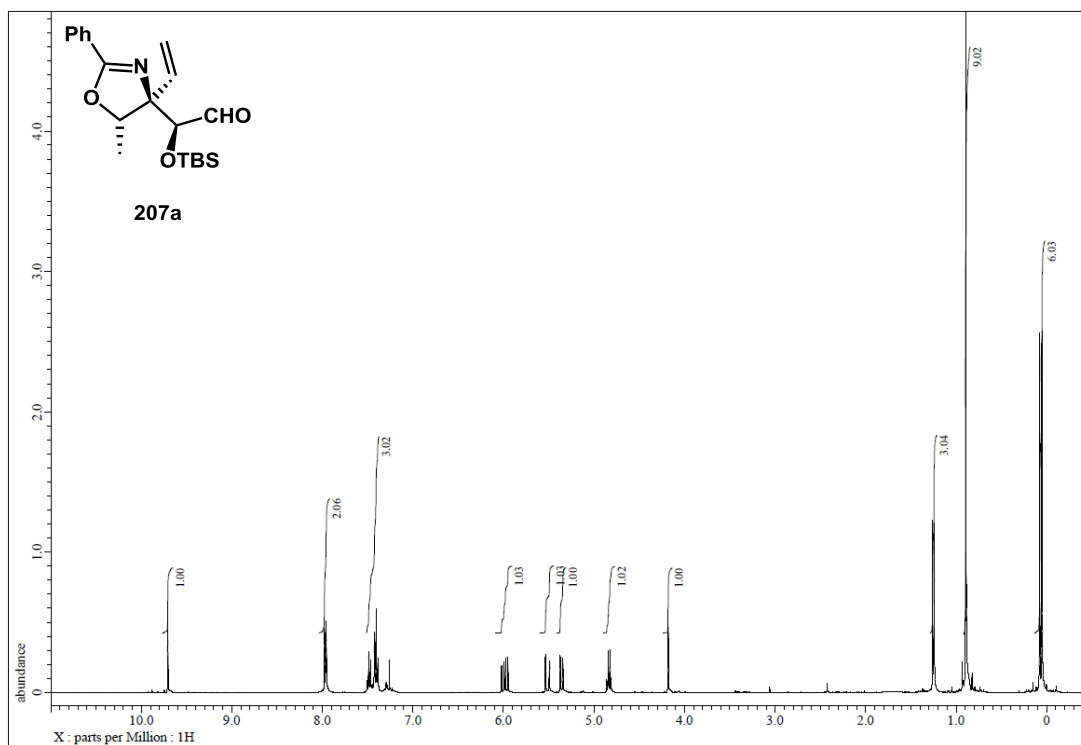
**<sup>13</sup>C NMR spectrum of 206c (crude) (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



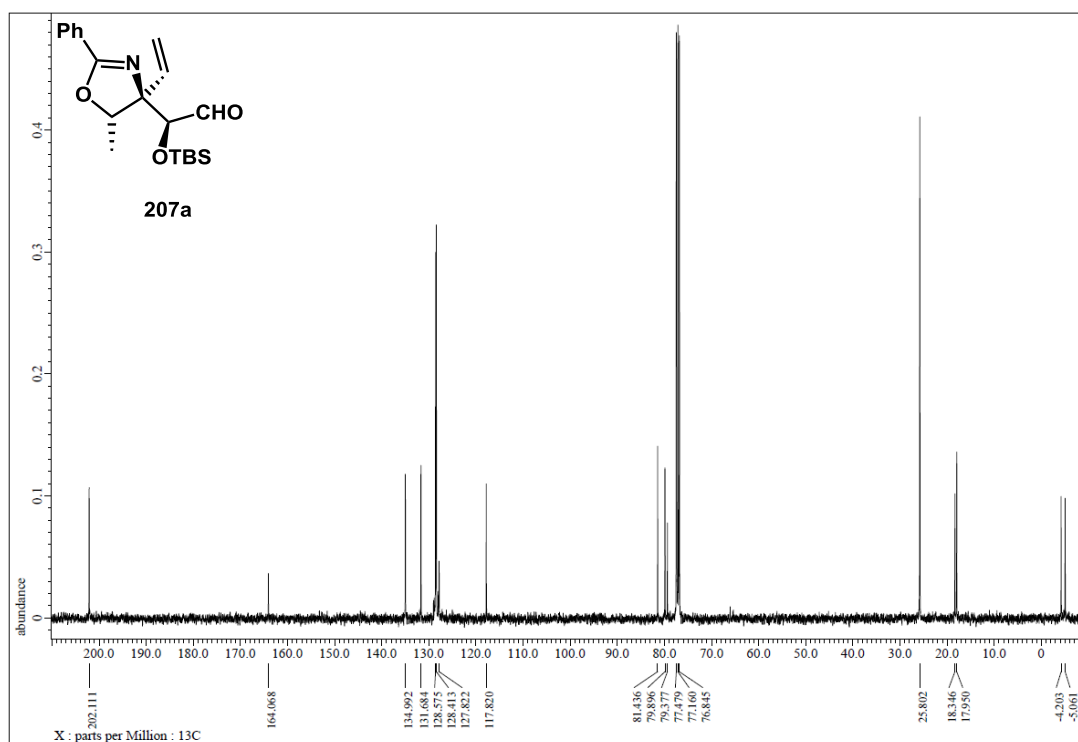
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **207** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



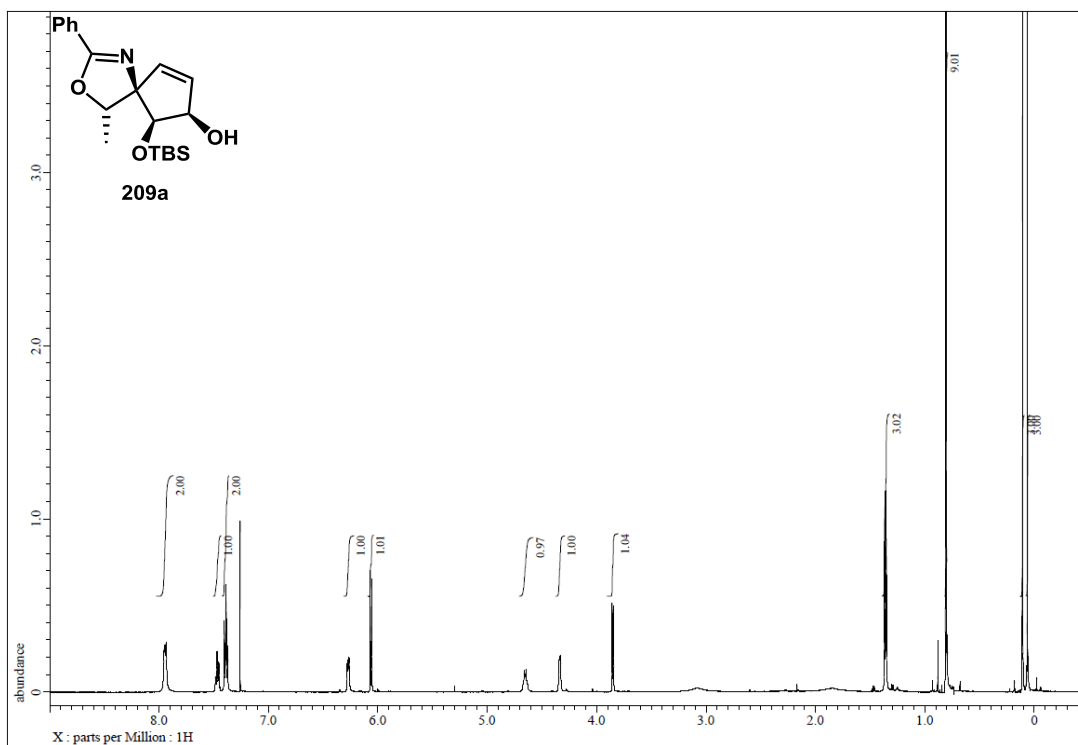
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **207** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



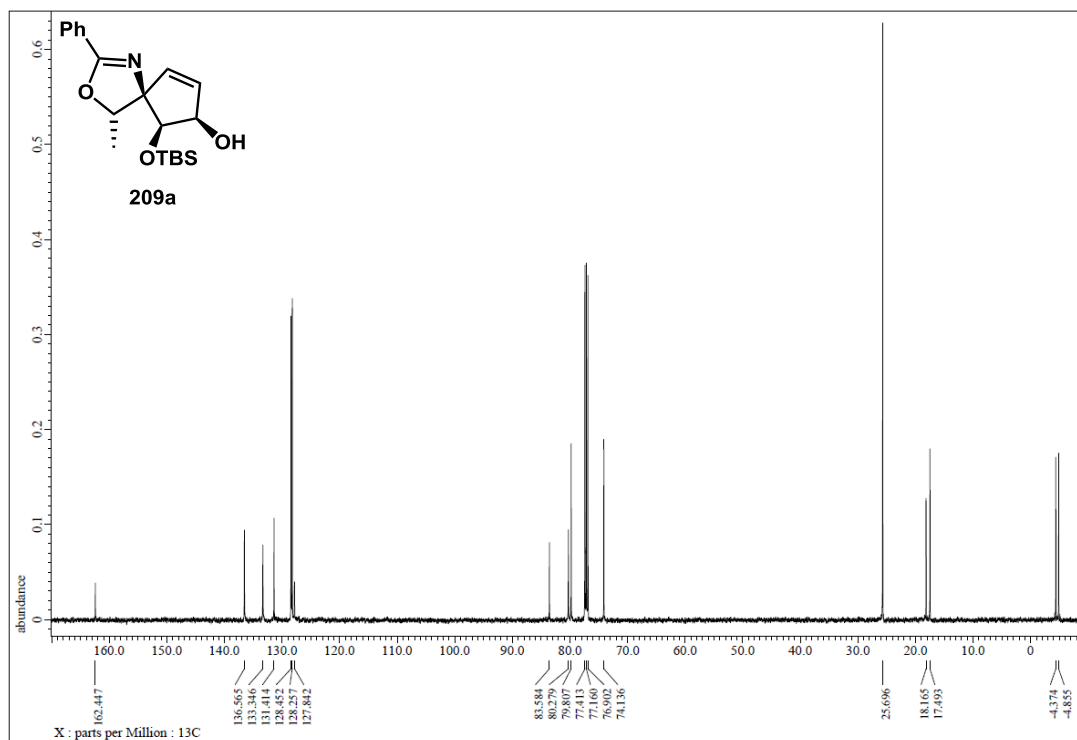
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **207a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



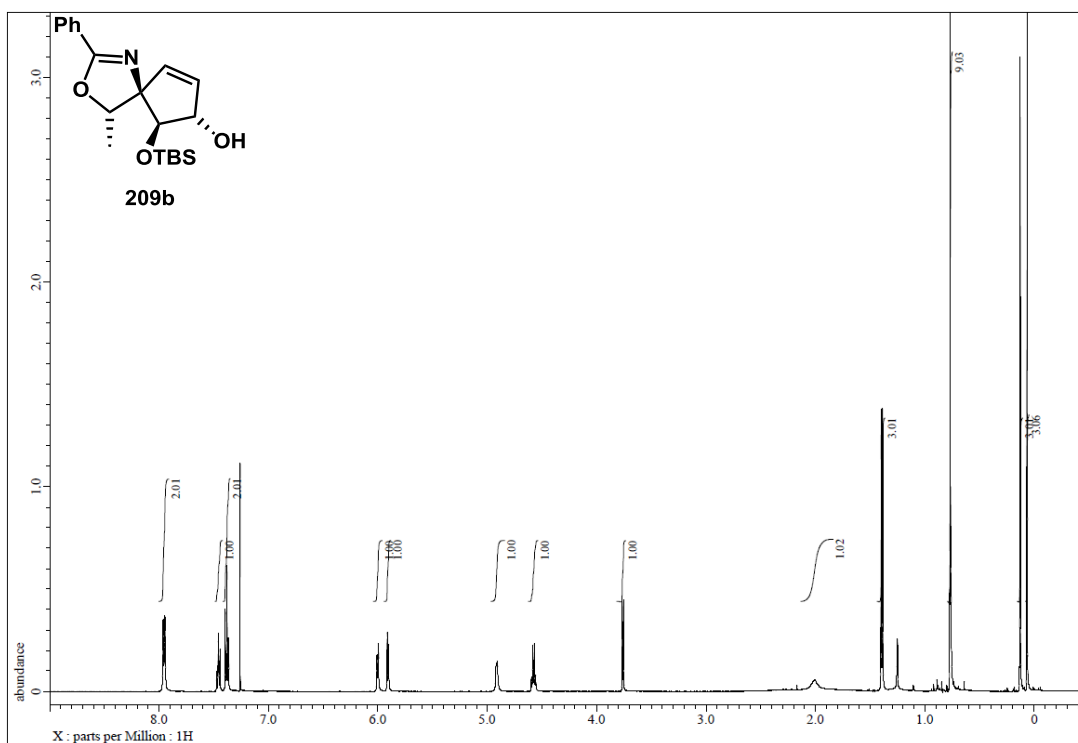
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **207a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



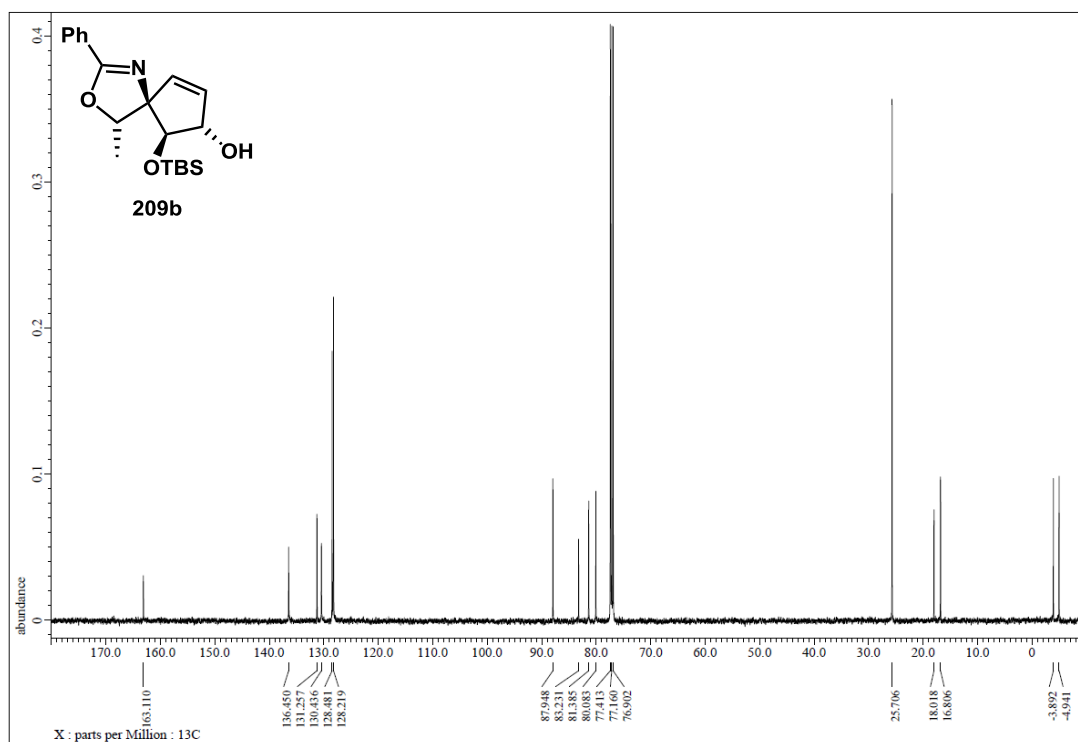
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **209a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **209a** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



$^1\text{H}$  NMR spectrum of **209b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

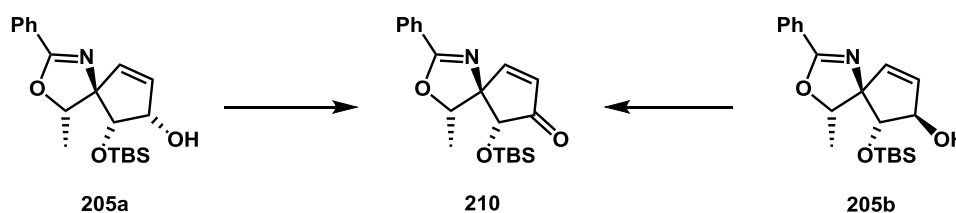


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **209b** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



#### 第四節 八置換シクロペンタン骨格の構築

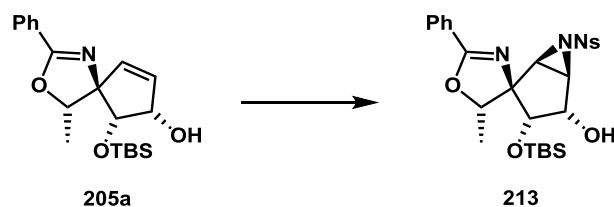
**(4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-one (210).**



From **205a**: To a stirred solution of **205a** (20.1 mg, 0.0560 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.12 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (35.6 mg, 0.0839 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.6 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **210** (18.1 mg, 91%) as white solids.

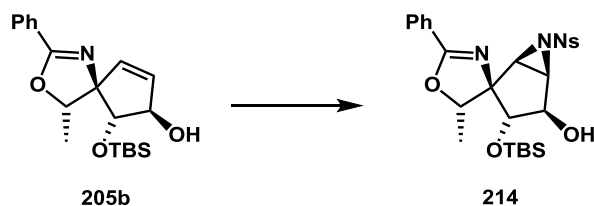
From **205b**: To a stirred solution of **205b** (17.9 mg, 0.0498 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.00 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (31.7 mg, 0.0748 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (0.91 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **210** (17.6 mg, 99%) as white solids: mp 104–108 °C;  $R_f = 0.29$  (3:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{20.5} +26.2$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3438, 3054, 2948, 2860, 1728, 1642, 1580, 1450, 1351, 1253, 1133, 1066, 838, 779; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  0.00 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.13 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.85 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.27 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.39 (1H, s, -CHOTBS), 5.12 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 6.34 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, -CCHCHCO), 7.35 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, -CCHCHCO), 7.39–7.44 (2H, m, H of Ph), 7.50 (1H, m, H of Ph), 7.93–7.96 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -5.19 (CH<sub>3</sub>), -4.50 (CH<sub>3</sub>), 17.64 (CH<sub>3</sub>), 18.34 (C), 25.67 (CH<sub>3</sub>×3), 78.10 (C), 80.81 (CH), 81.17 (CH), 127.40 (C), 128.47 (CH×2), 128.52 (CH×2), 131.90 (CH), 133.23 (CH), 159.07 (CH), 165.16 (C), 203.24 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>Si 357.1760 (M)<sup>+</sup>, found 357.1757.

**(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-8-Oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-ene-9-methyl-11-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxy-11-azabicyclo[3.1.0]hexane (213).**



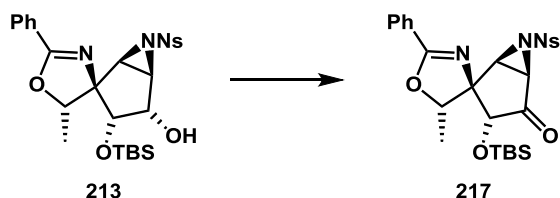
To a stirred solution of **205a** (307 mg, 0.855 mmol) in anhydrous acetonitrile (17.0 mL) were added at 0 °C molecular sieves 4A power, activated (234 mg), PhI=NNs (1.80 g, 4.28 mmol) and copper(II) acetylacetonate (67.0 mg, 0.257 mmol). After 5 h at rt, distilled H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (47.8 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **213** (181 mg, 38%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.32 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ –0.10 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.51 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.57 (1H, s), 3.41 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 3.79 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.14 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 5.03 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 7.36–7.54 (3H, m), 7.76–7.82 (2H, m), 8.31 (2H, dt, *J* = 1.8 and 9.0 Hz), 8.39 (2H, dt, *J* = 1.8 and 9.0 Hz).

**(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-8-Oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-ene-9-methyl-11-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-hydroxy-11-azabicyclo[3.1.0]hexane (214).**



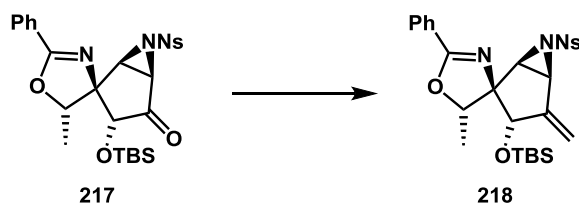
To a stirred solution of **205b** (52.7 mg, 0.147 mmol) in acetonitrile (2.9 mL) were added at 0 °C molecular sieves 4A power, activated (29.4 mg), PhI=NNs (0.307 g, 0.735 mmol) and copper(II) acetylacetonate (11.5 mg, 0.044 mmol). After 5 h at rt, distilled H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (8.2 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **214** (34.5 mg, 42%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.28 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ –0.15 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.79 (9H, s), 1.44 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 2.6 and 5.6 Hz), 3.91 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.94 (2H, brs), 5.08 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 7.34–7.52 (3H, m), 7.75–7.81 (2H, m), 8.31 (2H, dt, *J* = 1.8 and 9.0 Hz), 8.39 (2H, dt, *J* = 1.8 and 9.0 Hz).

**(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-8-Oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-ene-9-methyl-11-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-11-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (217).**



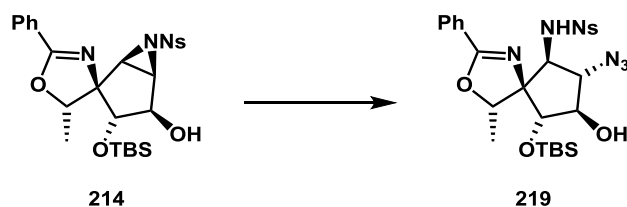
To a stirred solution of **213** (17.2 mg, 0.030 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.60 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (25.4 mg, 0.0452 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **217** (16.1 mg, 96%) as colorless oils:  $R_f = 0.30$  (3:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  –0.01 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.44 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.70 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 3.73 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 4.54 (1H, s), 5.03 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 7.36–7.55 (3H, m), 7.76–7.81 (2H, m), 8.31 (2H, dt,  $J = 1.8$  and 9.0 Hz), 8.43 (2H, dt,  $J = 1.8$  and 9.0 Hz).

**(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-8-Oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-ene-9-methyl-11-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylene-11-azabicyclo[3.1.0]hexane (**218**).**



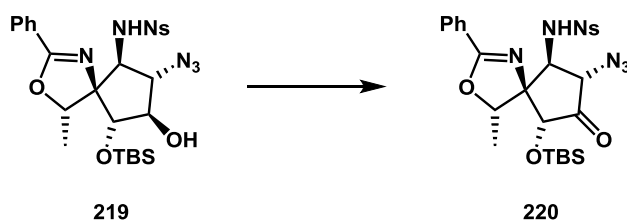
To a stirred solution of methyltriphenylphosphonium bromide (0.204 g, 0.569 mmol) in distilled THF (1.1 mL) was added at 0 °C potassium *tert*-butoxide (61.4 mg, 0.548 mmol), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. A solution of **217** (0.122 g, 0.219 mmol) in distilled THF (0.730 mL) was added via *cannula* to the reaction mixture. After 2 h at rt, saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (6.0 g, 10:1 hexane–ethyl acetate) to afford **218** (6.9 mg, 6%) as yellow oils:  $R_f = 0.56$  (5:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  –0.17 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.38 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.52 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 3.86 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 4.52 (1H, brs), 4.98 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 5.26 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 5.43 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.36–7.54 (3H, m), 7.80–7.86 (2H, m), 8.31 (2H, dt,  $J = 1.8$  and 9.0 Hz), 8.39 (2H, dt,  $J = 1.8$  and 9.0 Hz).

**(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-2-Azido-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-9-methyl-8-oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-enyl-(4-nitrophenyl)sulfonamide (**219**).**



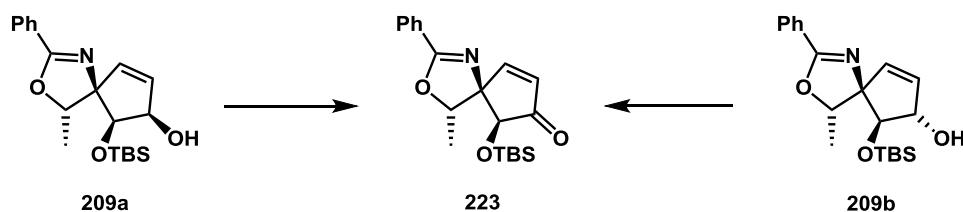
To a stirred solution of **214** (14.6 mg, 0.0261 mmol) in acetonitrile (0.21 mL) and distilled H<sub>2</sub>O (0.05 mL) was added at rt sodium azide (8.5 mg, 0.115 mmol). After 2 h at 85 °C, distilled H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica (2.0 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **219** (12.5 mg, 91%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.25 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.07 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.51 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.51 (1H, m), 3.76 (1H, brs), 3.81 (1H, brs), 3.95 (1H, brs), 4.00 (1H, dd, *J* = 5.7 and 9.4 Hz), 4.93 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 5.20 (1H, brs), 7.42–7.59 (3H, m), 7.86–7.91 (2H, m), 8.10 (2H, dt, *J* = 1.8 and 9.0 Hz), 8.33 (2H, dt, *J* = 1.8 and 9.0 Hz).

**(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-2-Azido-4-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-9-methyl-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino-8-oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-en-3-one (220).**



To a stirred solution of **219** (12.5 mg, 0.0211 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.42 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (10.7 mg, 0.032 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g of silica gel, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **220** (7.2 mg, 57%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.35 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.06 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.47 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.95 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.09 (1H, s), 4.10 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.95 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 5.58 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.42–7.61 (3H, m), 7.86–7.92 (2H, m), 8.09 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.33 (2H, d, *J* = 9.0 Hz).

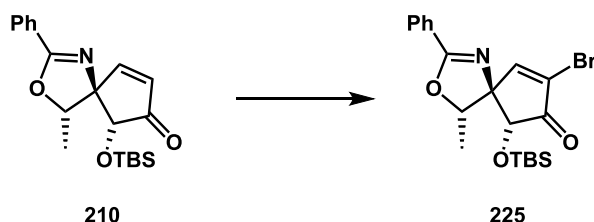
**(4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-one (159).**



From **209a**: To a stirred solution of **209a** (41.3 mg, 0.115 mmol) in anhydrous acetonitrile (2.3 mL) were added at rt molecular sieves 4Å power, activated (23.0 mg), PhI=NNs (232.3 mg, 0.575 mmol) and copper(II) acetylacetonate (9.0 mg, 0.034 mmol). After 5 h at rt, distilled H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.9 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **223** (29.6 mg, 72%) as colorless syrups.

From **209b**: To a stirred solution of **209b** (35.1 mg, 0.098 mmol) in anhydrous acetonitrile (2.0 mL) were added at rt molecular sieves 4Å power, activated (19.6 mg), PhI=NNs (197.9 mg, 0.490 mmol) and copper(II) acetylacetonate (7.7 mg, 0.029 mmol). After 5 h at rt, distilled H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.5 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **223** (28.3 mg, 81%) as colorless syrups:  $R_f = 0.28$  (5:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{29.6} +111.5$  ( $c$  1.20, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2929, 2856, 1732, 1641, 1451, 1344, 1291, 1251, 1169, 1065, 1006, 840, 780; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.07 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.18 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.79 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.47 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.04 (1H, s, -CHOTBS), 4.81 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 6.35 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, -CCHCHCO), 7.37–7.42 (2H, m, H of Ph), 7.45 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, -CCHCHCO), 7.48 (1H, m, H of Ph), 7.94–7.97 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ -4.98 (CH<sub>3</sub>), -3.91 (CH<sub>3</sub>), 16.78 (CH<sub>3</sub>), 18.34 (C), 25.69 (CH<sub>3</sub>×3), 80.07 (C), 81.15 (CH), 81.48 (CH), 127.55 (C), 128.38 (CH×2), 128.62 (CH×2), 131.81 (CH), 133.39 (CH), 155.95 (CH), 164.45 (C), 204.39 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>Si 357.1760 (M)<sup>+</sup>, found 357.1757.

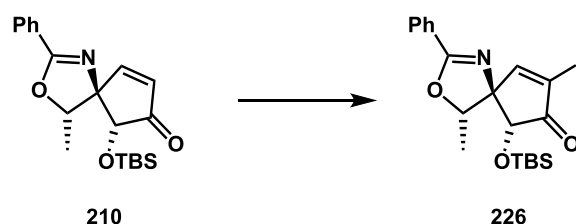
**(1*R*,5*R*,9*S*)-3-Bromo-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-9-methyl-8-oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]nona-3,6-dien-2-one (225).**



To a stirred solution of **210** (16.4 mg, 0.0460 mmol) in anhydrous acetonitrile (0.460 mL) were added at 0 °C *N*-bromosuccinimide (26.6 mg, 0.0924 mmol) and 4-phenylpyridine *N*-oxide (11.8 mg, 0.0692

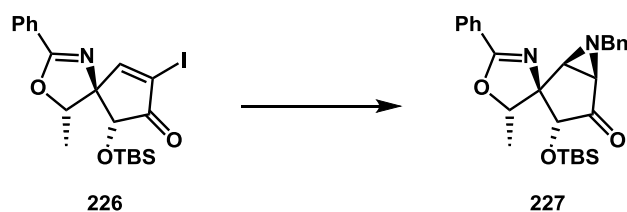
mmol). After 6 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **225** (5.4 mg, 27%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.65 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.02 (3H, s), 0.15 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.32 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.46 (1H, s), 5.14 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 7.40–7.57 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.92–7.98 (2H, m).

**(4*S*,5*R*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-8-iodo-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-one (226).**



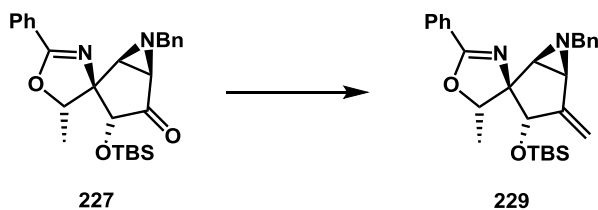
To a stirred solution of **210** (1.66 g, 4.65 mmol) in 1:1 CCl<sub>4</sub>–pyridine (62.0 mL) was added at 0 °C I<sub>2</sub> (4.72 g, 18.6 mmol). After 24 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (67.4 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **226** (2.16 g, 96%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.71 (3:1 hexane–ethyl acetate); [α]<sub>D</sub><sup>27.6</sup> +42.0 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2929, 2857, 1739, 1637, 1451, 1351, 1255, 1171, 1049, 863, 782; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.01 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.15 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.85 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.30 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.44 (1H, s, -CHOTBS), 5.11 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.40–7.45 (2H, m, H of Ph), 7.52 (1H, m, H of Ph), 7.77 (1H, s, -CCHCI-), 7.92–7.95 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ -5.22 (CH<sub>3</sub>), -4.54 (CH<sub>3</sub>), 17.69 (CH<sub>3</sub>), 18.32 (C), 25.63 (CH<sub>3</sub>×3), 77.88 (CH), 78.34 (CH), 83.45 (C), 102.45 (C), 127.13 (C), 128.52 (CH×2), 128.60 (CH×2), 132.15 (CH), 164.92 (CH), 165.54 (C), 198.58 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>ISi 483.0727 (M)<sup>+</sup>, found 483.0713.

**(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-8-Oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-ene-9-methyl-11-benzyl-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-11-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (227).**



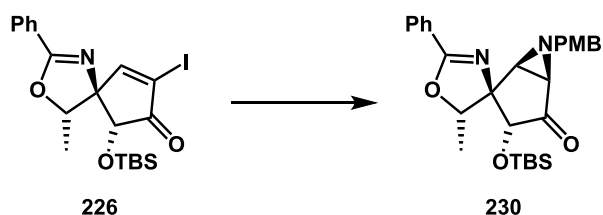
To a stirred solution of **226** (13.6 mg, 0.0281 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (0.282 mL) were added at 0 °C cesium carbonate (18.2 mg, 0.0562 mmol) and benzylamine (0.006 mL, 0.0562 mmol). After 0.5 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (2.0 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **227** (10.5 mg, 82%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.65 (3:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ –0.09 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.41 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.42 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 2.81 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 3.43 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 3.89 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 4.79 (1H, s), 5.01 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 7.26–7.54 (8H, m), 7.98–8.04 (2H, m).

**(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*,9*S*)-8-Oxa-7-phenyl-6-azaspiro[4.4]non-6-ene-9-methyl-11-benzyl-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylene-11-azabicyclo[3.1.0]hexane (229).**



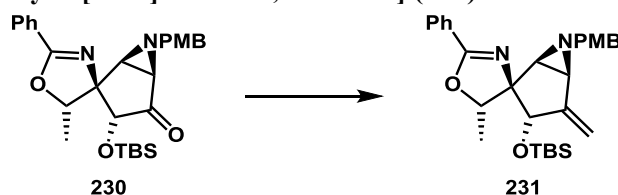
To a stirred solution of methyltriphenylphosphonium bromide (298 mg, 0.817 mmol) in distilled THF (1.1 mL) was added at 0 °C *n*-butyllithium (1.65 M solution in THF; 0.487 mL, 0.787 mmol), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. A solution of **227** (0.140 g, 0.303 mmol) in distilled THF (0.618 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 1 h at rt, saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.0 g, 10:1 hexane–ethyl acetate) to afford **229** (129 mg, 93%) as yellow oils: *R*<sub>f</sub> = 0.54 (5:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ –0.03 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.36 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.42 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 2.49 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 3.30 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 3.86 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.66 (1H, t, *J* = 0.9 Hz), 4.95 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.29–7.51 (8H, m), 7.99–8.05 (2H, m).

**(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,5'*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-6-(4-methoxybenzyl)-5'-methyl-2'-phenyl-5'*H*-6-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,4'-oxazol]-4-one (230).**



To a stirred solution of **226** (180 mg, 0.373 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3.70 mL) were added at 0 °C cesium carbonate (182 mg, 0.559 mmol) and *p*-methoxybenzylamine (102 mg, 0.745 mmol). After 0.5 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9.0 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **230** (157 mg, 86%) as colorless oils: *R*<sub>f</sub> = 0.68 (2:1 hexane–ethyl acetate); [α]<sub>D</sub><sup>29.4</sup> +55.8 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2930, 2857, 1757, 1643, 1513, 1451, 1250, 1167, 1037, 839, 782; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ -0.09 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.07 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.80 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.40 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.39 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, -CCHCHCO), 2.79 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, -CCHCHCCH<sub>2</sub>), 3.33 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 3.80 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.77 (1H, s, -CHOTBS), 5.00 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 6.88 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H of PMB), 7.36–7.45 (4H, m, H of Ph and H of PMB), 7.50 (1H, m, H of Ph), 7.99–8.02 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ -5.15 (CH<sub>3</sub>), -4.57 (CH<sub>3</sub>), 16.49 (CH<sub>3</sub>), 18.27 (C), 25.65 (CH<sub>3</sub>×3), 44.78 (CH), 48.12 (CH), 55.38 (CH<sub>2</sub>), 61.36 (CH<sub>3</sub>), 75.52 (CH), 77.23 (C), 77.36 (CH), 113.95 (CH×2), 127.84 (C), 128.38 (CH×2), 128.57 (CH×2), 129.12 (CH×2), 129.59 (C), 131.63 (CH), 159.00 (C), 164.64 (C), 205.86 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si 492.2444 (M)<sup>+</sup>, found 492.2449.

**(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,5'*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-6-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-4-methylene-2-phenyl-5'*H*-6-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-oxazole] (231).**



To a stirred solution of methyltriphenylphosphonium bromide (2.33 g, 6.53 mmol) in THF (20.2 mL) was added at 0 °C *n*-butyllithium (1.65 M solution in THF; 4.11 mL, 6.77 mmol), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. A solution of **230** (1.19 g, 2.42 mmol) in distilled THF (7.0 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture. After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was

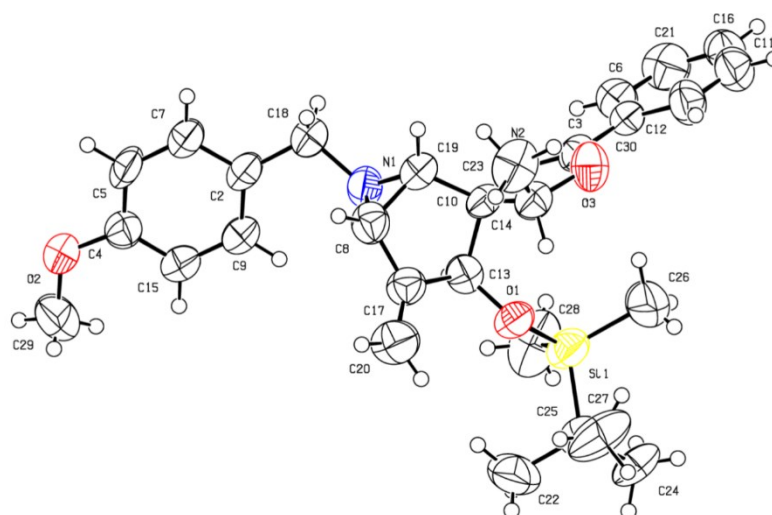


purified by column chromatography on silica gel (59.3 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **231** (1.09 g, 92%) as white solids (A single crystal of **231** suitable for X-ray crystallography was obtained by recrystallization from acetonitrile–H<sub>2</sub>O):  $R_f = 0.55$  (5:1 hexane–ethyl acetate); mp 97–99 °C;  $[\alpha]_D^{26.9} +15.1$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3455, 2953, 2932, 1638, 1508, 1449, 1285, 1241, 1154, 1053, 1027, 879, 832, 778; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  -0.13 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.04 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.83 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.35 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.40 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, -CCHCHCCH<sub>2</sub>), 2.47 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, -CCHCHCCH<sub>2</sub>), 3.21 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 3.80 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.81 (1H, d,  $J = 14.5$  Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.64 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz, -CHOTBS), 4.94 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 5.01 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz, -CCH<sub>2</sub>), 5.11 (1H, dd,  $J = 1.0$  and 2.0 Hz, -CCH<sub>2</sub>), 6.87 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H of PMB), 7.38–7.42 (4H, m, 2H of Ph and 2H of PMB), 7.47 (1H, m, H of Ph), 8.00–8.03 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -4.71 (CH<sub>3</sub>), -4.48 (CH<sub>3</sub>), 16.99 (CH<sub>3</sub>), 18.12 (C), 25.83 (CH<sub>3</sub>×3), 44.71 (CH), 47.96 (CH), 55.37 (CH<sub>2</sub>), 61.25 (CH<sub>3</sub>), 75.62 (CH), 76.12 (CH), 79.27 (C), 107.10 (CH<sub>2</sub>), 113.72 (CH×2), 128.28 (CH×2), 128.42 (C), 128.51 (CH×2), 128.68 (CH×2), 131.07 (C), 131.21 (CH), 148.94 (C), 158.55 (C), 163.95 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si 491.2730 (M+H)<sup>+</sup>, found 491.2743.

#### \* X-ray Crystallographic Analysis of **231**

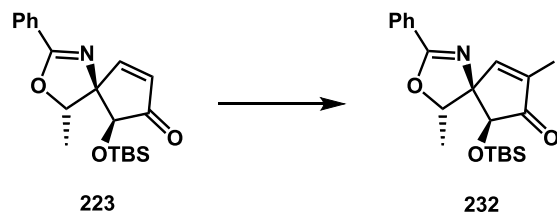
A colorless block crystal of **231** suitable for X-ray crystallography were obtained by recrystallization from acetonitrile–water. X-ray data at 298 K were measured using a Rigaku AFC-7R diffractometer with graphite monochromated Mo-K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71069$  Å).

Crystallographic parameters of **231**: C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si,  $M_w = 490.72$ , Crystal system: monoclinic, Space group  $P21/n$ ,  $a = 8.192$  (2) Å,  $b = 10.365$  (3) Å,  $c = 33.949$  (8) Å,  $\beta = 90^\circ$ ,  $V = 282.7$  (13) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D = 1.131$  gcm<sup>-3</sup>,  $T = 298$  K,  $R1 = 0.0868$  ( $I > 2.00\sigma(I)$ ),  $wR2 = 0.3299$  (all reflections), GOF = 1.078.



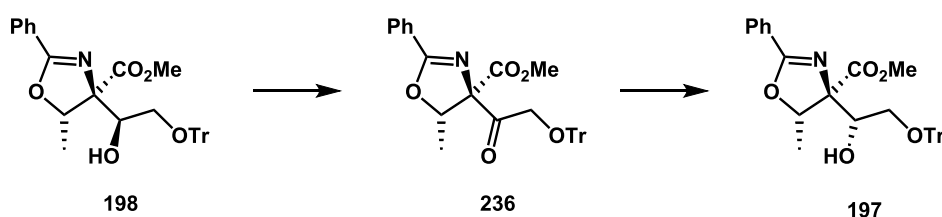
**Figure S1.** ORTEP diagram of **231**.

**(4S,5R,6S)-6-tert-Butyldimethylsiloxy-8-iodo-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,8-dien-7-one (232).**



To a stirred solution of **223** (286 mg, 0.801 mmol) in 1:1 CCl<sub>4</sub>–pyridine (10.6 mL) was added at 0 °C I<sub>2</sub> (813 mg, 3.20 mmol). After 24 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (12g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **232** (217 mg, 56%) as yellow solids: *R<sub>f</sub>* = 0.81 (3:1 hexane–ethyl acetate); mp 134–136 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25.0</sup> +47.9 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2952, 2929, 2856, 1738, 1640, 1578, 1451, 1359, 1336, 1253, 1211, 1174, 1080, 842, 781; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  0.07 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.19 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.74 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.49 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.12 (1H, s, -CHOTBS), 4.77 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.37–7.42 (2H, m, H of Ph), 7.49 (1H, m, H of Ph), 7.85 (1H, s, -CCHCl-), 7.92–7.95 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -5.06 (CH<sub>3</sub>), -3.95 (CH<sub>3</sub>), 16.78 (CH<sub>3</sub>), 18.28 (C), 25.62 (CH<sub>3</sub>×3), 78.52 (CH), 81.07 (CH), 82.40 (C), 104.32 (C), 127.34 (C), 128.43 (CH×2), 128.59 (CH×2), 131.97 (CH), 161.55 (CH), 164.77 (C), 199.39 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>ISi 484.0805 (M+H)<sup>+</sup>, found 484.0784.

**\* Isomerization of alcohol 198 to 197**

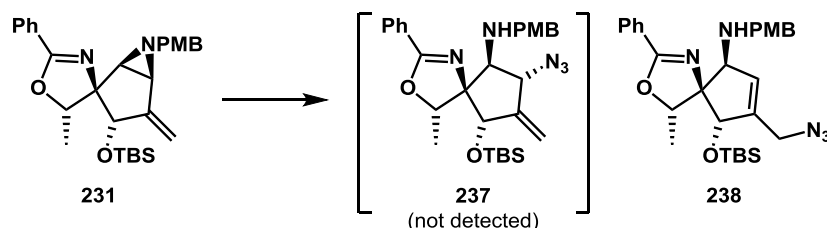


To a stirred solution of **198** (1.67 g, 3.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64.0 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (1.63 g, 3.84 mmol). After 4 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a short pad of celite with 4:1 hexane–ethyl acetate, and then concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **236** (1.75 g) as colorless syrups:

$R_f = 0.27$  (10:1 hexane–ethyl acetate); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3060, 3023, 3925, 1731, 1634, 1600, 1579, 1492, 1449, 1339, 1154, 1084, 1001, 902, 757; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.38 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.66 (3H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 4.24 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz, -CH<sub>2</sub>OTr), 5.50 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.17–7.35 (9H, m, H of Tr), 7.39–7.44 (2H, m, H of Ph), 7.46–7.56 (7H, m, H of Ph and Tr), 7.95–7.97 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ 16.50 (CH<sub>3</sub>), 52.82 (CH<sub>3</sub>), 67.96 (CH<sub>2</sub>), 78.49 (CH), 86.82 (C), 87.99 (C), 127.06 (C), 127.30 (C×3), 128.06 (CH×6), 128.33 (CH×2), 128.88 (CH×2 of Ph and CH×6 of Tr), 131.28 (CH), 143.41 (CH×3), 166.57 (C), 167.96 (C), 199.25 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 520.2124, found 520.2142.

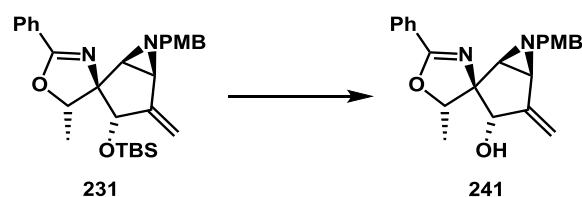
To a stirred solution of the crude **236** (1.75 g) in MeOH (64.0 mL) was added at -78 °C sodium borohydride (145 mg, 3.83 mmol). After 1 h at -78 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (167 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford alcohol **197** (1.14 g, 68%) and alcohol **198** (407 mg, 24%) as both white foams.

**(4*S*,5*R*,6*S*,9*S*)-8-(Azidomethyl)-9-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-2-phenyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nona-1,7-dien-6-amine (**238**).**



To a stirred solution of **231** (136 mg, 0.278 mmol) in acetonitrile (2.78 mL) were added at rt sodium azide (90.4 mg, 1.39 mmol) and bismuth(III) chloride (131.5 mg, 0.417 mmol). After 15 h at 80 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with diethyl ether. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (7.4 g, 1:1 hexane–ethyl acetate) to afford **238** (127 mg, 86%) as white foams:  $R_f = 0.20$  (1:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 0.12 (3H, s, one of Si-CH<sub>3</sub>), 0.23 (3H, s, other of Si-CH<sub>3</sub>), 0.91 (9H, s, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.15 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 3.75 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz, one of 10-H), 3.82 (3H, s, OMe), 3.90 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz, other of 10-H), 4.05 (1H, q,  $J = 6.3$  Hz, 4-H), 4.21 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, one of Bn-H), 4.28 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, other of Bn-H), 4.63 (1H, brs, 6-H), 5.68 (1H, brs, 7-H), 6.89–6.92 (2H, m, ArH), 7.17–7.20 (2H, m, ArH), 7.39–7.44 (3H, m, ArH), 7.55–7.57 (2H, m, ArH).

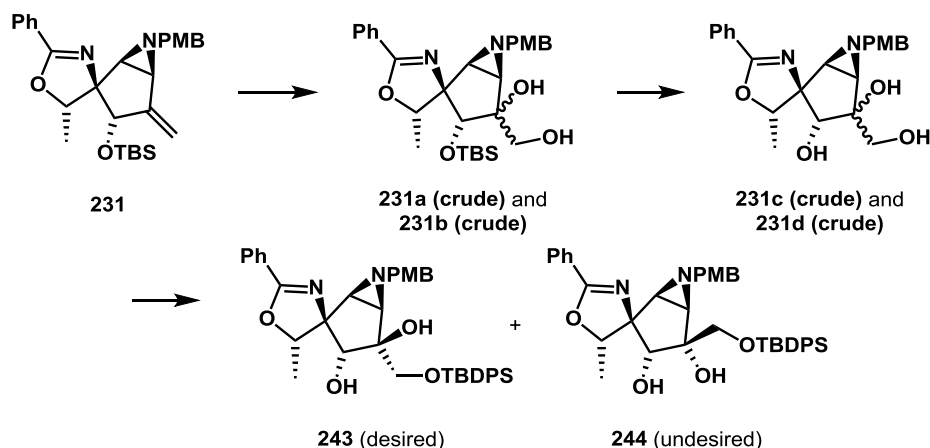
**(1*S*,2*S*,3*S*,5*S*,5'*S*)-6-(4-Methoxybenzyl)-5'-methyl-4-methylene-2'-phenyl-5'*H*-6-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,4'-oxazol]-3-ol (241).**



To a stirred solution of **231** (34.9 mg, 0.071 mmol) in THF (0.71 mL) was added at 0 °C TBAF (1.0 M solution in THF; 0.106 mL, 0.106 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 2:1 hexane–ethyl acetate) to afford **241** (24.0 mg, 90%) as colorless syrups: *R*<sub>f</sub> = 0.68 (2:1 hexane–ethyl acetate); [α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup> –3.7 (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3221, 2934, 2834, 1637, 1512, 1450, 1246, 1055, 1036, 699; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.36 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, –CHCH<sub>3</sub>), 2.31 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, –CCHCH<sub>2</sub>), 2.50 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, –CCHCH<sub>2</sub>), 3.41 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 3.51 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 3.79 (3H, s, –OCH<sub>3</sub>), 4.84–4.87 (2H, m, –CHCH<sub>3</sub> and –CHOH), 5.17 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, –CCH<sub>2</sub>), 6.88 (1H, s, –CCH<sub>2</sub>), 6.85–6.87 (2H, m, H of PMB), 7.25–7.45 (5H, m, H of Ph and H of PMB), 7.79–7.81 (1H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16) δ 16.14 (CH<sub>3</sub>), 44.51 (CH), 47.74 (CH), 55.22 (CH<sub>3</sub>), 60.80 (CH<sub>2</sub>), 74.19 (CH), 75.79 (CH), 78.47 (C), 106.94 (CH<sub>2</sub>), 113.54 (CH×2), 127.39 (C), 128.04 (CH×2), 128.44 (CH×2), 128.54 (CH×2), 130.93 (C), 131.32 (CH), 147.60 (C), 158.39 (C), 164.56 (C); HRMS (EI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 376.1787 (M)<sup>+</sup>, found 376.1789.

**(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,5'*S*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl)-6-(4-methoxybenzyl)-5'-methyl-2'-phenyl-5'*H*-6-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,4'-oxazole]-3,4-diol (243).**

**(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,5'*S*)-4-((*tert*-butyldiphenylsiloxy)methyl)-6-(4-methoxybenzyl)-5'-methyl-2'-phenyl-5'*H*-6-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,4'-oxazole]-3,4-diol (244).**



To a stirred solution of **231** (956 mg, 1.95 mmol) in 10:3:1 *t*-butanol–THF–H<sub>2</sub>O (19.5 mL) were added at 0 °C osmium tetroxide (149 mg, 0.585 mmol) and 4–methylmorpholine *N*-oxide (457 mg, 3.90 mmol). After 14 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **231a (crude)** and **231b (crude)** (1.24 g) as dark brown solids. The crude **231a (crude)** and **231b (crude)** were used in the next step without further purification.

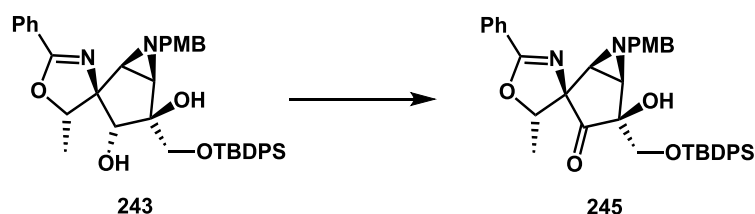
To a stirred solution of the crude **231a (crude)** and **231b (crude)** (1.24 g) in THF (19.5 mL) was added at 0 °C TBAF (1.0 M solution in THF; 2.34 mL, 2.34 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **231c (crude)** and **231d (crude)** (1.09 g) as brown syrups. The crude **231c (crude)** and **231d (crude)** were used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **231c (crude)** and **231d (crude)** (1.09 g) in *N,N*-dimethylformamide (19.5 mL) were added at 0 °C *tert*-butylchlorodiphenylsilane (643.2 mg, 2.34 mmol), imidazole (663.8 mg, 9.75 mmol) and DMAP (47.6 mg, 0.390 mmol). After 18 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The residue was purified by column chromatography on silica gel (126 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **243** (999 mg, 79%) as colorless syrups and **244** (215 mg, 17%) as colorless syrups.

**243**: *R*<sub>f</sub> = 0.37 (2:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.05 (9H, s, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.13 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, -CCH<sub>2</sub>CHC-), 2.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, -CCH<sub>2</sub>CHC-), 2.39 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, -CHOH), 2.67 (1H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.39 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3.43 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H of benzyl), 3.62 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 3.80 (3H, s, -OMe), 3.88 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H of benzyl), 4.19 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, -CHOH), 4.78 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 6.82–6.91 (2H, m, ArH), 7.23–7.50 (12H, m, ArH), 7.64–7.72 (3H, m, ArH), 7.94–7.99 (2H, m, ArH).

**244**: *R*<sub>f</sub> = 0.69 (2:1 hexane–ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.03 (9H, s, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.52 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.25 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, -CCH<sub>2</sub>CHC-), 2.31 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, -CCH<sub>2</sub>CHC-), 2.39 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, -CHOH), 3.10 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H of benzyl), 3.11 (1H, s, -OMe), 3.65 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H of benzyl), 3.77 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4.06 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 5.06 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 6.71–6.75 (2H, m, ArH), 7.26–7.50 (11H, m, ArH), 7.57–7.63 (4H, m, ArH), 7.98–8.03 (2H, m, ArH).

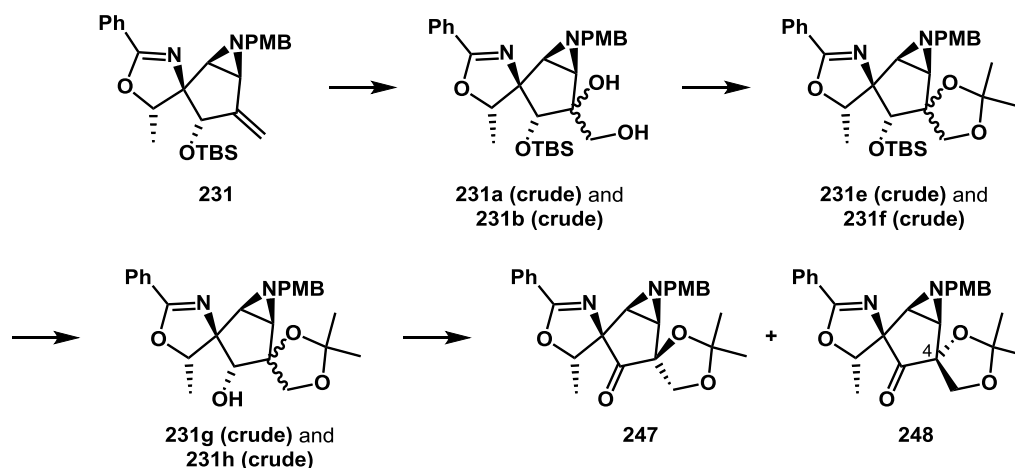
**(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,5'*S*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsiloxy)methyl)-4-hydroxy-6-(4-methoxybenzyl)-5'-methyl-2'-phenyl-5'H-6-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,4'-oxazol]-3-one (245).**



To a stirred solution of **243** (563.3 mg, 0.869 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17.4 mL) was added at 0 °C Dess-Martin periodinane (552.9 mg, 1.30 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (22.5 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **245** (556.1 mg, 99%) as colorless oils:  $R_f$  = 0.68 (2:1 hexane–ethyl acetate);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26)  $\delta$  0.80 (9H, s,  $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.11 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 2.59 (2H, s,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.98 (1H, s,  $-\text{OH}$ ), 3.58 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz, H of benzyl), 3.74 (1H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $-\text{CCHCHC}-$ ), 3.78 (3H, s,  $-\text{OMe}$ ), 3.80 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz, H of benzyl), 3.91 (1H, d,  $J$  = 6.8 Hz,  $-\text{CCHCHC}-$ ), 4.44 (1H, q,  $J$  = 6.4 Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 6.81–6.85 (2H, m, ArH), 7.37–7.56 (11H, m, ArH), 7.61–7.69 (4H, m, ArH), 8.00–8.04 (2H, m, ArH).

**(1'R,4S,4'R,5'S,5''S)-6'-(4-Methoxybenzyl)-2,2,5''-trimethyl-2''-phenyl-5''H-6'-azadispiro[[1,3]dioxolane-4,2'-bicyclo[3.1.0]hexane-4',4''-oxazol]-3'-one (247).**

**(1'R,4R,4'R,5'S,5''S)-6'-(4-Methoxybenzyl)-2,2,5''-trimethyl-2''-phenyl-5''H-6'-azadispiro[[1,3]dioxolane-4,2'-bicyclo[3.1.0]hexane-4',4''-oxazol]-3'-one (248).**



To a stirred solution of **231** (1.21 g, 2.47 mmol) in 10:3:1 *t*butanol–THF– $\text{H}_2\text{O}$  (24.7 mL) were added at 0 °C osmium tetroxide (188 mg, 0.741 mmol) and 4-methylmorpholine *N*-oxide (579 mg, 4.94 mmol). After 12 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution were added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **231a**

(**crude**) and **231b (crude)** (1.52 g) as dark brown solids. The crude **231a (crude)** and **231b (crude)** were used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **231a (crude)** and **231b (crude)** (1.52 g) in 2,2-dimethoxypropane (12.4 mL) was added at rt *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (705 mg, 3.71 mmol). After 1 d at rt, a solution of 1.0 M aq NaOH was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **231e (crude)** and **231f (crude)** (1.60 g) as brown syrups. The crude **231e (crude)** and **231f** were used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **231e (crude)** and **231f** (1.60 g) in THF (24.7 mL) was added at 0 °C TBAF (1.0 M solution in THF; 3.71 mL, 3.71 mmol). After 12 h at 60 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of the organic layer under reduced pressure gave crude **231g (crude)** and **231h** (1.59 g) as brown syrups. The crude **231g (crude)** and **231h** were used in the next step without further purification.

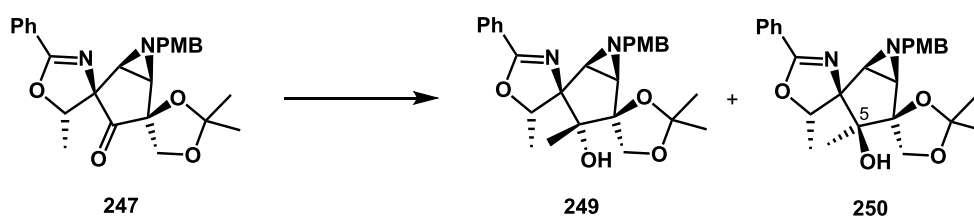
To a stirred solution of **231g (crude)** and **231h** (1.59 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49.4 mL) was added at 0 °C Dess–Martin periodinane (1.26 mg, 2.97 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution were added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (110.7 g of silica gel, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **247** (800 mg, 72%) and **248** (142 mg, 13%) as both white solids: **247**: *R*<sub>f</sub> = 0.61 (1:1 hexane–ethyl acetate); mp 143–145 °C; [α]<sub>D</sub><sup>23.6</sup> –89.0 (*c* 0.60, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3438, 2996, 2843, 1762, 1639, 1512, 1451, 1370, 1298, 1216, 1089, 871, 758; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.42 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.51 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.52 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 2.48 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, -CCHCHCO-), 2.56 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, -CCHCHCO-), 3.57 (1H, d, *J* = 14.5 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 3.77 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.80 (1H, d, *J* = 14.5 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 3.83 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.08 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.48 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 6.83 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H of PMB), 7.39–7.43 (2H, m, H of Ph), 7.45–7.51 (3H, m, H of Ph and H of PMB), 8.00–8.03 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ 17.12 (CH<sub>3</sub>), 25.91 (CH<sub>3</sub>), 26.92 (CH<sub>3</sub>), 42.33 (CH), 44.96 (CH), 55.37 (CH<sub>2</sub>), 60.61 (CH<sub>3</sub>), 69.53 (CH<sub>2</sub>), 79.43 (CH), 81.09 (C), 86.76 (C), 112.21 (C), 113.56 (CH×2), 127.27 (C), 128.35 (CH×2), 128.88 (CH×2), 129.00 (CH×2), 130.14 (C), 131.92 (CH), 158.65 (C), 166.42 (C), 209.46 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 449.2076 (M+H)<sup>+</sup>, found 449.2084.

**248**: *R*<sub>f</sub> = 0.23 (1:1 hexane–ethyl acetate); mp 140–142 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25.0</sup> –48.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2918, 1759, 1638, 1513, 1450, 1362, 1295, 1247, 1180, 1151, 1116, 1066, 868, 811, 749, 720; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.33 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.45 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.60 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.54 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, -CCHCHCO-), 2.64 (1H, d, *J* = 4.85 Hz, -CCHCHCO-), 3.34 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 3.79 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 3.88 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.21 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, -CH<sub>2</sub>- of

dioxolane), 4.73 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz,  $-\underline{CH}CH_3$ ), 6.84–6.87 (2H, m, H of PMB), 7.33–7.36 (2H, m, H of PMB), 7.39–7.44 (2H, m, H of Ph), 7.50 (1H, m, H of Ph), 8.02–8.05 (2H, m, H of Ph);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CDCl_3 = 77.16$ )  $\delta$  16.53 ( $CH_3$ ), 25.18 ( $CH_3$ ), 27.00 ( $CH_3$ ), 43.08 (CH), 43.65 (CH), 55.34 ( $CH_2$ ), 60.66 ( $CH_3$ ), 68.67 ( $CH_2$ ), 80.34 (CH), 81.76 (C), 81.93 (C), 112.53 (C), 113.84 ( $CH \times 2$ ), 127.34 (C), 128.35 ( $CH \times 2$ ), 128.82 ( $CH \times 2$ ), 129.50 ( $CH \times 2$ ), 129.94 (C), 131.93 (CH), 158.99 (C), 167.08 (C), 209.72 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{26}H_{29}N_2O_5$  449.2076 ( $M+H$ ) $^+$ , found 449.2091.

**(1'R,3'R,4S,4'R,5'S,5''S)-6'-(4-Methoxybenzyl)-2,2,3',5''-tetramethyl-2''-phenyl-5''H-6'-azadispiro[[1,3]dioxolane-4,2'-bicyclo[3.1.0]hexane-4',4''-oxazol]-3'-ol (249).**

**(1'R,3'S,4S,4'R,5'S,5''S)-6'-(4-Methoxybenzyl)-2,2,3',5''-tetramethyl-2''-phenyl-5''H-6'-azadispiro[[1,3]dioxolane-4,2'-bicyclo[3.1.0]hexane-4',4''-oxazol]-3'-ol (250).**



To a stirred solution of **247** (1.06 g, 2.37 mmol) in THF (47.4 mL) was added at  $-10$  °C methylmagnesium bromide (3.0 M solution in THF; 3.95 mL, 11.8 mmol). After 0.5 h at rt, saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $Na_2SO_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (66.0 g, 1:1 hexane–ethyl acetate) to afford **249** (911 mg, 83%) and **250** (146 mg, 13%) both as white solids:

**249:**  $R_f = 0.75$  (1:1 hexane–ethyl acetate); mp 126–128 °C;  $[\alpha]_D^{23.0} -15.0$  ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ ); IR ( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) 2987, 2935, 1644, 1513, 1451, 1370, 1246, 1216, 1139, 1095, 1041, 865, 756;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  1.37 (3H, s,  $CH_3$  of acetonide), 1.40 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $-\underline{CH}CH_3$ ), 1.42 (3H, s,  $CH_3$  of acetonide), 1.73 (3H, s,  $-\underline{CCH}_3$ ), 2.11 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz,  $-\underline{CCH}CHCO-$ ), 2.13 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz,  $-\underline{CCH}CHCO-$ ), 3.28 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz,  $-\underline{CH}_2-$  of benzyl), 3.62 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz,  $-\underline{CH}_2-$  of benzyl), 3.72 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $-\underline{CH}_2-$  of dioxolane), 3.78 (3H, s,  $-\underline{OCH}_3$ ), 4.36 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $-\underline{CH}_2-$  of dioxolane), 5.18 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz,  $-\underline{CH}CH_3$ ), 6.85 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H of PMB), 7.38–7.50 (5H, m, H of Ph and H of PMB), 8.01–8.04 (2H, m, H of Ph);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CDCl_3 = 77.16$ )  $\delta$  16.87 ( $CH_3$ ), 24.22 ( $CH_3$ ), 26.53 ( $CH_3$ ), 26.89 ( $CH_3$ ), 44.51 (CH), 47.54 (CH), 55.34 ( $CH_2$ ), 61.20 ( $CH_3$ ), 68.23 ( $CH_2$ ), 77.24 (CH), 80.36 (C), 80.84 (C), 88.84 (C), 109.25 (C), 113.55 ( $CH \times 2$ ), 128.24 (C), 128.30 ( $CH \times 2$ ), 128.58 ( $CH \times 2$ ), 128.60 ( $CH \times 2$ ), 131.22 (C), 131.39 (CH), 158.39 (C), 162.93 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $C_{27}H_{32}N_2O_5$  464.2311 ( $M$ ) $^+$ , found 464.2314.

**250:**  $R_f = 0.23$  (1:1 hexane–ethyl acetate); mp 154–156 °C;  $[\alpha]_D^{24.8} -33.1$  ( $c$  0.50,  $CHCl_3$ ); IR ( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) 2924, 2852, 1727, 1644, 1512, 1452, 1370, 1292, 1246, 1208, 1178, 1093, 1055, 809, 702;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$ )  $\delta$  1.07 (3H, s,  $-\underline{CCH}_3$ ), 1.28 (3H, s,  $CH_3$  of acetonide), 1.38 (3H,

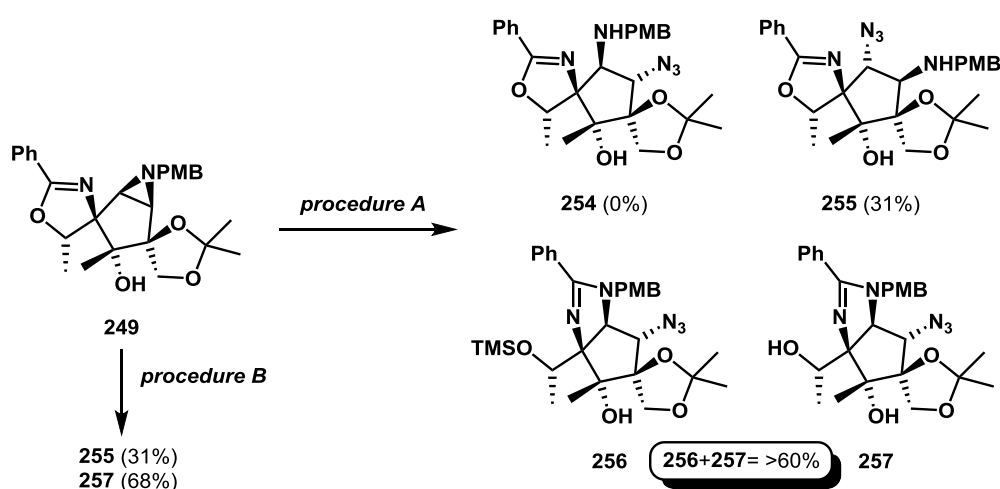


d,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of acetonide), 2.40 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz,  $-\text{CCHCHCO}-$ ), 2.45 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz,  $-\text{CCHCHCO}-$ ), 3.00 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of benzyl), 3.73 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 3.78 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.87 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 4.09 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of benzyl), 4.46 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 6.86 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H of PMB), 7.37–7.42 (4H, m, H of Ph and H of PMB), 7.46–7.50 (1H, m, H of Ph), 8.01–8.03 (2H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  15.17 ( $\text{CH}_3$ ), 17.50 ( $\text{CH}_3$ ), 26.45 ( $\text{CH}_3$ ), 27.18 ( $\text{CH}_3$ ), 44.94 (CH), 48.13 (CH), 55.41 ( $\text{CH}_2$ ), 60.31 ( $\text{CH}_3$ ), 68.83 ( $\text{CH}_2$ ), 78.47 (CH), 80.10 (C), 80.53 (C), 87.27 (C), 109.50 (C), 113.89 ( $\text{CH}\times 2$ ), 127.60 (C), 128.32 ( $\text{CH}\times 2$ ), 128.82 ( $\text{CH}\times 2$ ), 128.85 ( $\text{CH}\times 2$ ), 129.93 (C), 131.74 (CH), 158.83 (C), 163.92 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$  464.2311 (M) $^+$ , found 464.2307.

**(5*S*,6*R*,7*R*,11*S*,12*R*,13*R*)-12-Azido-13-((4-methoxybenzyl)amino)-2,2,6,11-tetramethyl-9-phenyl-1,3,10-trioxa-8-azadispiro[4.1.47.25]tridec-8-en-6-ol (255).**

**(3*aR*,4*R*,5*S*,6*S*,6*aS*)-6-Azido-1-(4-methoxybenzyl)-2',2',4-trimethyl-2-phenyl-3*a*-((*S*)-1-(trimethylsilyloxy)ethyl)-3*a*,4,6,6*a*-tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[d]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-4-ol (256).**

**(3*aR*,4*R*,5*S*,6*S*,6*aS*)-6-Azido-3*a*-((*S*)-1-hydroxyethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-2',2',4-trimethyl-2-phenyl-3*a*,4,6,6*a*-tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[d]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-4-ol (257).**



**Procedure A:** To a stirred solution of ketone **249** (103 mg, 0.221 mmol) in 1,2-dichloroethane (2.21 mL) was added at 0 °C azidotrimethylsilane (0.088 mL, 0.663 mmol). After 6 d at rt, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (16.8 g, 2:1 hexane–ethyl acetate to ethyl acetate only) to afford **255** (37.2 mg, 33%) as white foams and the mixture of **256** and **257** (79.4 mg, >60%) both as white syrups.

**Procedure B:** To a stirred solution of ketone **249** (235 mg, 0.506 mmol) in 1,2-dichloroethane (5.06 mL) was added at 0 °C azidotrimethylsilane (0.201 mL, 1.51 mmol). After 6 d at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration of organic layer under reduced pressure gave the mixture crude of **255**, **256** and **257** (281 mg) as yellow syrups. The crude mixture crude of **255**, **256** and **257** were used in the next step without further purification.

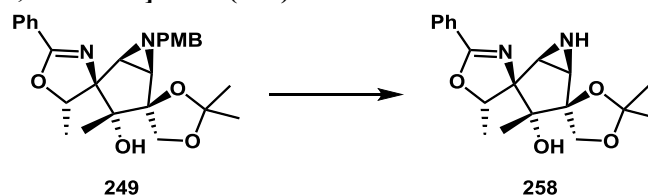
To a stirred solution of the mixture crude of **255**, **256** and **257** (281 mg) in THF (5.06 mL) was added at 0 °C TBAF (1.0 M solution in THF; 0.506 mL, 0.506 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (11.2 g, 2:1 hexane–ethyl acetate to ethyl acetate only) to afford **255** (80.8 mg, 31%) as white foams and **257** (174.7 mg, 68%) as white syrups.

**255:**  $R_f = 0.50$  (2:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{27.0} -1.3$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3585, 3014, 2937, 2837, 2104, 1640, 1512, 1247, 1216, 1067, 1036, 755; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  1.17 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.43 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.57 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.58 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 2.27 (1H, br, -OH or -NH), 2.42 (1H, br, -OH or -NH), 3.22 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, -CHNHPMB), 3.79 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.89 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 3.92 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 3.97 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, -CHN<sub>3</sub>), 4.01 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.37 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 4.95 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 6.87 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H of PMB), 7.31–7.36 (2H, m, H of PMB), 7.37–7.43 (2H, m, H of Ph), 7.47 (1H, m, H of Ph), 7.90–7.94 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  16.89 (CH<sub>3</sub>), 18.66 (CH<sub>3</sub>), 26.38 (CH<sub>3</sub>), 26.41 (CH<sub>3</sub>), 51.40 (CH<sub>2</sub>), 55.36 (CH<sub>3</sub>), 67.95 (CH), 70.27 (CH<sub>2</sub>), 71.36 (CH), 79.02 (CH), 83.01 (C), 83.68 (C), 90.32 (C), 111.20 (C), 113.86 (CH $\times$ 2), 127.83 (C), 128.41 (CH $\times$ 2), 128.55 (CH $\times$ 2), 129.49 (CH $\times$ 2), 131.65 (CH), 132.42 (C), 158.75 (C), 163.19 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 508.2560 (M+H)<sup>+</sup>, found 508.2533.

**256:**  $R_f = 0.28$  (2:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{27.0} +40.46$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3584, 3424, 2988, 2937, 2839, 2101, 1614, 1593, 1513, 1253, 1065, 846, 755. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS = 0.00)  $\delta$  0.06 (9H, s, CH<sub>3</sub> of TMS), 1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.42 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.46 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.51 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.70 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.78 (1H, s, -CHN(PMB)C-), 3.80 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.81 (1H, s, -CHN<sub>3</sub>) 4.11 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz, H of benzyl), 4.12 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, -CCH<sub>2</sub>O-), 4.21 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, -CCH<sub>2</sub>O-), 4.31 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz, H of benzyl), 4.65 (1H, s, -COH), 6.88 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H of PMB), 7.11 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H of MPM), 7.43–7.45 (3H, m, H of Ph), 7.50–7.52 (2H, m, H of Ph). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  0.09 (CH<sub>3</sub> $\times$ 3), 18.74 (CH<sub>3</sub>), 20.93 (CH<sub>3</sub>), 26.10 (CH<sub>3</sub>), 27.07 (CH<sub>3</sub>), 49.80 (CH<sub>2</sub>), 55.31 (CH<sub>3</sub>), 66.08 (CH<sub>2</sub>), 69.78 (CH), 70.82 (CH), 75.45 (CH), 85.91 (C), 86.48 (C), 93.30 (C), 110.73 (C), 114.39 (CH $\times$ 2), 128.31 (CH $\times$ 2), 128.49 (C), 128.65 (CH $\times$ 2), 129.35 (CH $\times$ 2), 129.76 (CH), 131.48 (C), 159.41 (C), 163.43 (C). HRMS (ESI)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 580.2955; found, 580.2949.

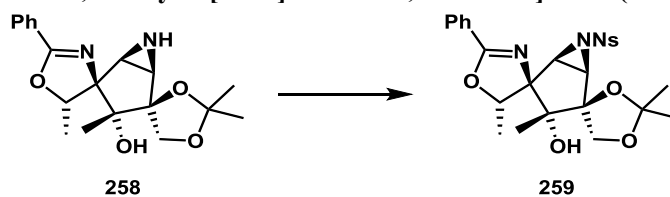
**257**:  $R_f = 0.23$  (1:2 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{25.0} -6.8$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3347, 2991, 2936, 2102, 1639, 1512, 1451, 1381, 1337, 1247, 1067, 1035, 856, 756;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  1.14 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of acetonide), 1.48 (3H, s,  $-\text{CCH}_3$ ), 1.57 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of acetonide), 3.56 (1H, brs,  $-\text{CHN}^{\text{PMB}}$ ), 3.58 (1H, brs,  $-\text{CHOH}$ ), 3.81 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.86 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $-\text{CHN}_3$ ), 3.99 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.225 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz,  $\text{CH}_2$  of dioxolane), 4.227 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz,  $\text{CH}_2$  of benzyl), 4.25 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz,  $\text{CH}_2$  of dioxolane), 4.60 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz,  $\text{CH}_2$  of benzyl), 6.91 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H of PMB), 7.08 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H of PMB), 7.56–7.68 (5H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  17.71 ( $\text{CH}_3$ ), 21.71 ( $\text{CH}_3$ ), 26.08 ( $\text{CH}_3$ ), 27.25 ( $\text{CH}_3$ ), 49.92 ( $\text{CH}_2$ ), 55.52 ( $\text{CH}_3$ ), 65.90 ( $\text{CH}_2$ ), 69.39 (CH), 70.62 (CH), 70.70 (CH), 83.14 (C), 85.78 (C), 92.64 (C), 111.33 (C), 114.94 ( $\text{CH}\times 2$ ), 125.12 (C), 126.14 (C), 128.47 ( $\text{CH}\times 2$ ), 129.68 ( $\text{CH}\times 2$ ), 129.91 ( $\text{CH}\times 2$ ), 132.48 (CH), 160.29 (C), 164.60 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$  506.2403 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ , found 506.2391.

**(1'R,3'R,4S,4'R,5'S,5''S)-2,2,3',5''-Tetramethyl-2''-phenyl-5''H-6'-azadispiro[[1,3]dioxolane-4,2'-bicyclo[3.1.0]hexane-4',4''-oxazol]-3'-ol (258).**



To a stirred solution of **249** (365 mg, 0.786 mmol) in 5:1 acetonitrile– $\text{H}_2\text{O}$  (18.0 mL) was added at 0 °C ammonium cerium(IV) nitrate (2.15 g, 3.92 mmol). After 3 h at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (21 g, 3:1 hexane–ethyl acetate to 10:1 chloroform–methanol) to afford **258** (259 mg, 96%) as white foams:  $R_f = 0.17$  (1:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{21.0} +8.5$  ( $c$  2.30,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3264, 2987, 2933, 1647, 1451, 1381, 1372, 1284, 1250, 1215, 1146, 1102, 1060, 860, 757;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  0.93 (3H, s,  $-\text{CCH}_3$ ), 1.33 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of acetonide), 1.45 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of acetonide), 1.51 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 2.71 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz,  $-\text{CCHCHCO}-$ ), 2.76 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz,  $-\text{CCHCHCO}-$ ), 3.98 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 4.08 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 4.82 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 7.34–7.38 (2H, m, H of Ph), 7.44 (1H, m, H of Ph), 7.89–7.92 (2H, m, H of Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  16.38 ( $\text{CH}_3$ ), 18.24 ( $\text{CH}_3$ ), 26.33 ( $\text{CH}_3$ ), 27.26 ( $\text{CH}_3$ ), 42.28 (CH), 46.45 (CH), 69.91 ( $\text{CH}_2$ ), 78.52 (CH), 82.24 (C), 88.90 (C), 89.51 (C), 111.01 (C), 127.88 (C), 128.23 ( $\text{CH}\times 2$ ), 128.51 ( $\text{CH}\times 2$ ), 131.36 (CH), 161.94 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$  345.1814 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 345.1801.

**(1'*R*,3'*R*,4*S*,4'*R*,5'*S*,5''*S*)-2,2,3',5''-Tetramethyl-6'-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2''-phenyl-5''*H*-6'-azadispiro[[1,3]dioxolane-4,2'-bicyclo[3.1.0]hexane-4',4''-oxazol]-3'-ol (259).**

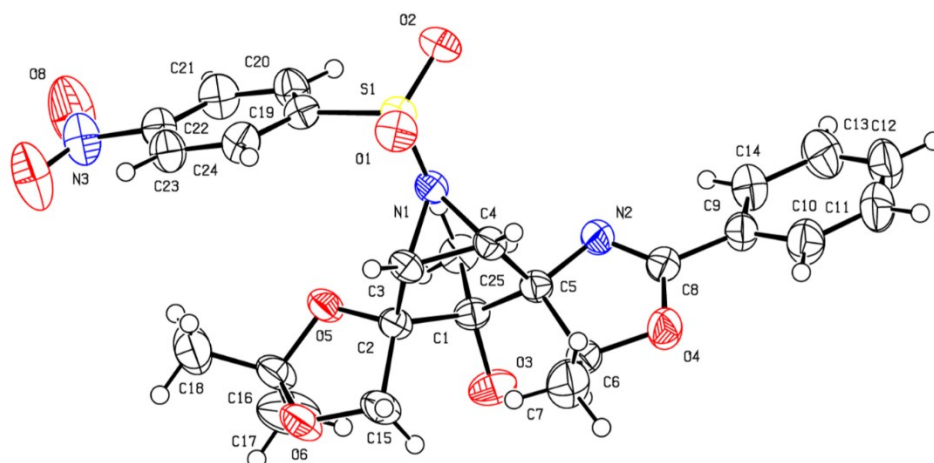


To a stirred solution of **258** (295 mg, 0.856 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17.1 mL) were added at -40 °C *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (228 mg, 1.03 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.239 mL, 1.71 mmol). After 1 h at -40 °C, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (67.9 g, chloroform only to 2:1 hexane–ethyl acetate) to afford **259** (377 mg, 83%) as white solids (A single crystal of **259** suitable for X-ray crystallography was obtained by recrystallization from 2:1 hexane–ethyl acetate): *R*<sub>f</sub> = 0.34 (2:1 hexane–ethyl acetate); mp 220–222 °C; [α]<sub>D</sub><sup>23.6</sup> +33.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3522, 2988, 1643, 1533, 1451, 1349, 1217, 1164, 1090, 1046, 931, 857, 758; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.38 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.41 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.44 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.47 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 3.38 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, -CCHCHCO-), 3.54 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, -CCHCHCO-), 3.82 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.37 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 5.18 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.35–7.40 (2H, m, H of Ph), 7.48 (1H, m, H of Ph), 7.79–7.82 (2H, m, H of Ph), 8.24–8.27 (2H, m, H of Ns), 8.31–8.34 (2H, m, H of Ns); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16) δ 16.55 (CH<sub>3</sub>), 24.86 (CH<sub>3</sub>), 26.19 (CH<sub>3</sub>), 26.90 (CH<sub>3</sub>), 46.52 (CH), 48.02 (CH), 67.80 (CH<sub>2</sub>), 77.29 (C), 79.95 (CH), 80.16 (C), 87.90 (C), 110.30 (C), 124.20 (CH×2), 127.29 (C), 128.40 (CH×2), 128.44 (CH×2), 128.97 (CH×2), 132.01 (CH), 144.35 (C), 150.49 (C), 163.78 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S 530.1597 (M+H)<sup>+</sup>, found 530.1627.

#### \* X-ray Crystallographic Analysis of *N*-Ns aziridine **259**

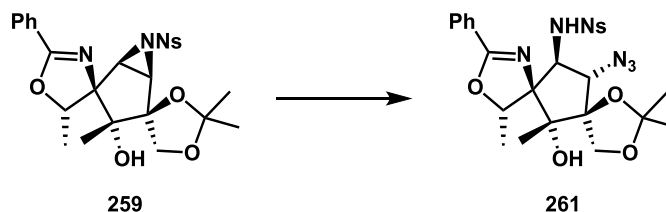
A colorless block crystal of **259** suitable for X-ray crystallography were obtained by recrystallization from 3:1 hexane–ethyl acetate. X-ray data at 296 K were measured using a Rigaku R-AXIS RAPID diffractometer with graphite monochromated Mo-Kα radiation (λ = 0.71075 Å).

Crystallographic parameters of **259**: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S, *M*<sub>w</sub> = 529.56, Crystal system: monoclinic, Space group *P*21/*n*, *a* = 10.8225 (8) Å, *b* = 5.5342 (6) Å, *c* = 11.1589 (7) Å, β = 94.969 (2)°, *V* = 1267.40 (14) Å<sup>3</sup>, *Z* = 2, *D* = 1.388 gcm<sup>-3</sup>, *T* = 296 K, *R*1 = 0.0347 (*I* > 2.00σ(*I*)), *wR*2 = 0.0845 (all reflections), GOF = 1.005.

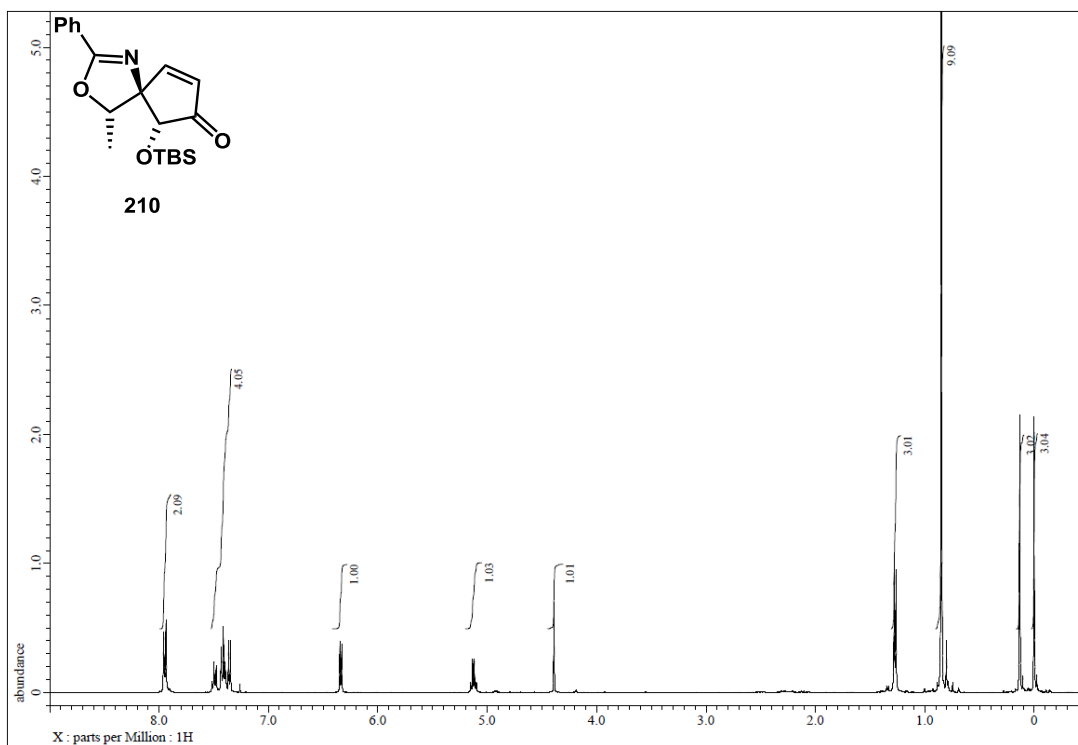


**Figure S2.** ORTEP diagram of **259**.

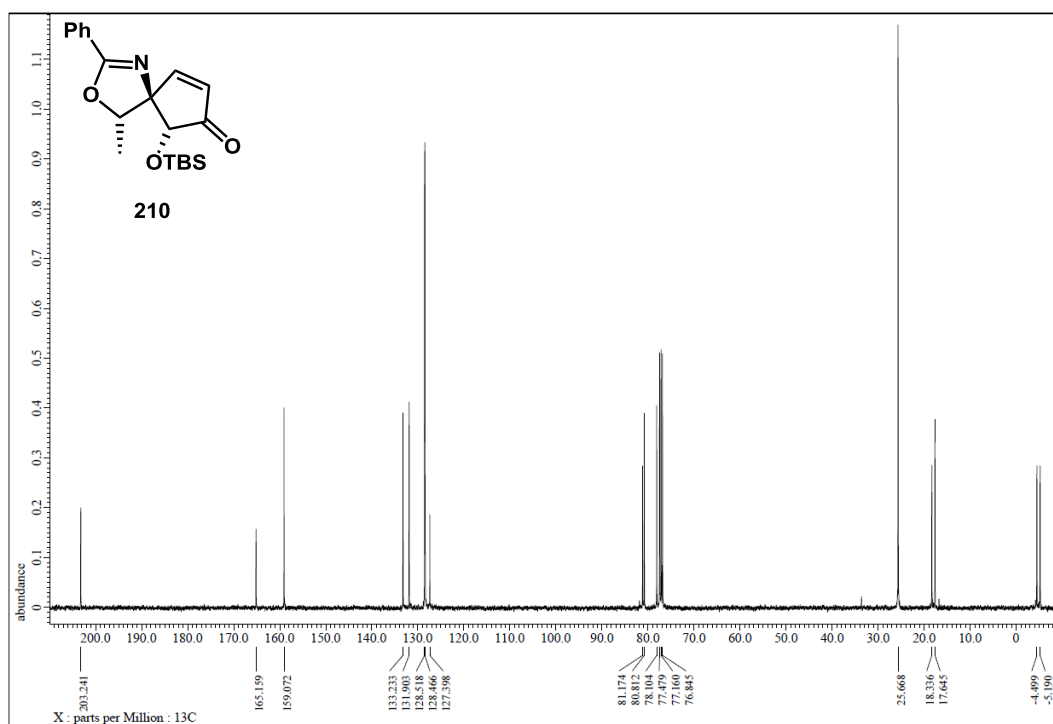
**(5*S*,6*R*,7*R*,11*S*,12*S*,13*S*)-13-Azido-12-((4-nitrobenzenesulfonyl)amino)-2,2,6,11-tetramethyl-9-phenyl-1,3,10-trioxa-8-azadispiro[4.1.4.2]tridec-8-en-6-ol (**261**).**



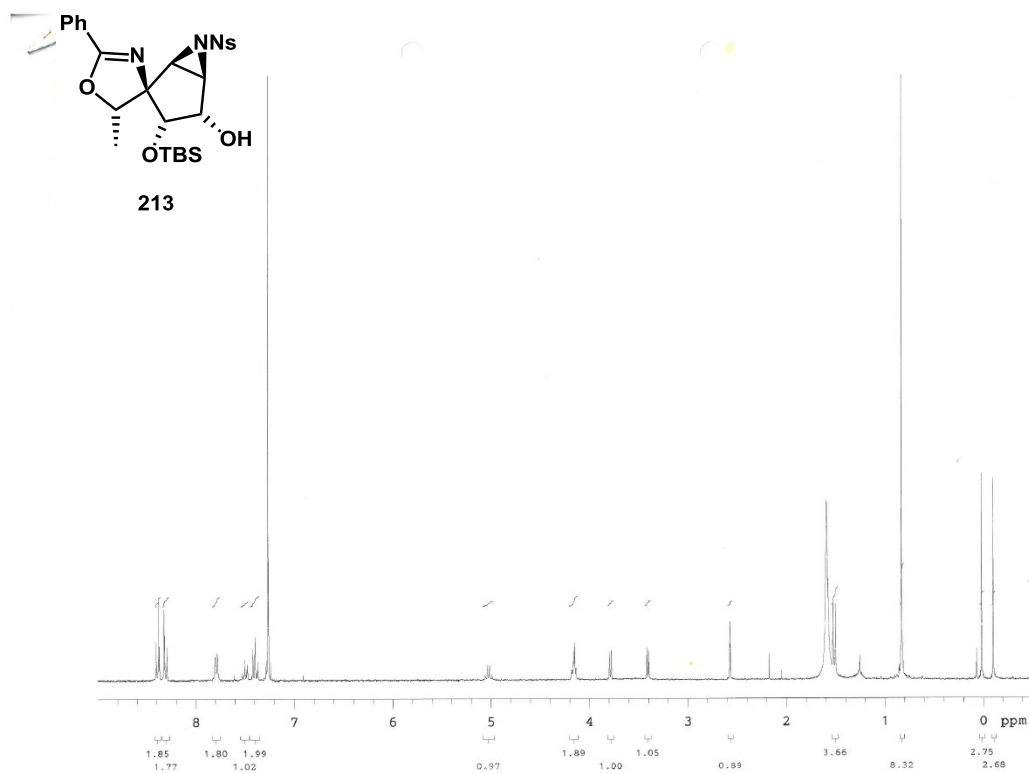
To a stirred solution of **259** (20.0 mg, 0.0378 mmol) in acetonitrile (0.38 mL) were added at rt sodium azide (12.4 mg, 0.189 mmol) and bismuth(III) chloride (17.8 mg, 0.0567 mmol). After 7 d at 80 °C, distilled H<sub>2</sub>O was added to an ice-cooled reaction mixture and the new mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.3 g, 20:1 benzene–acetone) to afford **261** (18.7 mg, 86%) as colorless foams:  $R_f = 0.70$  (1:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{25.4} +116.7$  ( $c$  2.70, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3484, 2988, 2108, 1641, 1530, 1451, 1383, 1311, 1218, 1110, 1029, 854, 747; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  1.14 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.34 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.41 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.56 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.87 (1H, brs, -OH), 3.86 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, NsNHCHCHN<sub>3</sub>), 3.91 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.05 (1H, dd,  $J = 8.0, 9.0$  Hz, NsNHCHCHN<sub>3</sub>), 4.27 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.88 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 5.09 (1H, brd,  $J = 9.0$  Hz, NsNHCHCHN<sub>3</sub>), 7.43–7.47 (2H, m, H of Ph), 7.55 (1H, m, H of Ph), 7.95–7.98 (2H, m, H of Ph), 8.05–8.09 (2H, m, H of Ns), 8.30–8.34 (2H, m, H of Ns); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  16.88 (CH<sub>3</sub>), 18.49 (CH<sub>3</sub>), 25.60 (CH<sub>3</sub>), 26.97 (CH<sub>3</sub>), 60.04 (CH), 66.79 (CH<sub>2</sub>), 77.36 (CH), 79.38 (CH), 82.71 (C), 83.15 (C), 89.42 (C), 111.27 (C), 124.35 (CH $\times$ 2), 127.06 (C), 128.16 (CH $\times$ 2), 128.56 (CH $\times$ 2), 128.85 (CH $\times$ 2), 132.31 (CH), 147.80 (C), 149.84 (C), 165.44 (C); HRMS (EI)  $m/z$  calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S 572.1689 (M)<sup>+</sup>, found 572.1678.



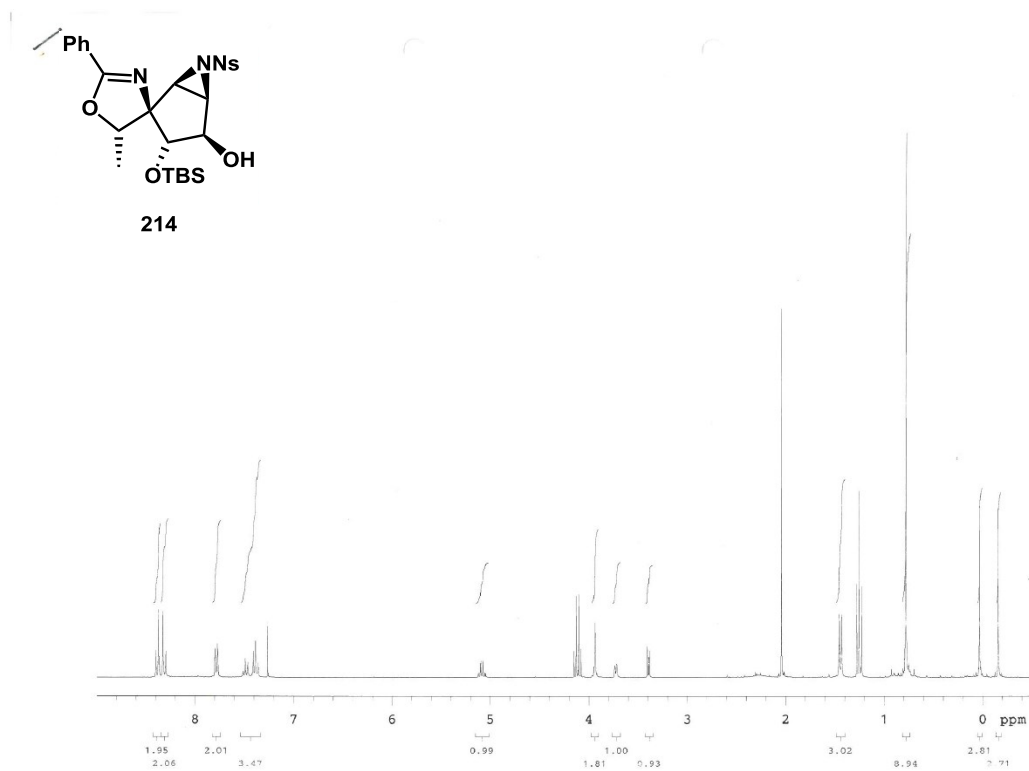
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **210** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



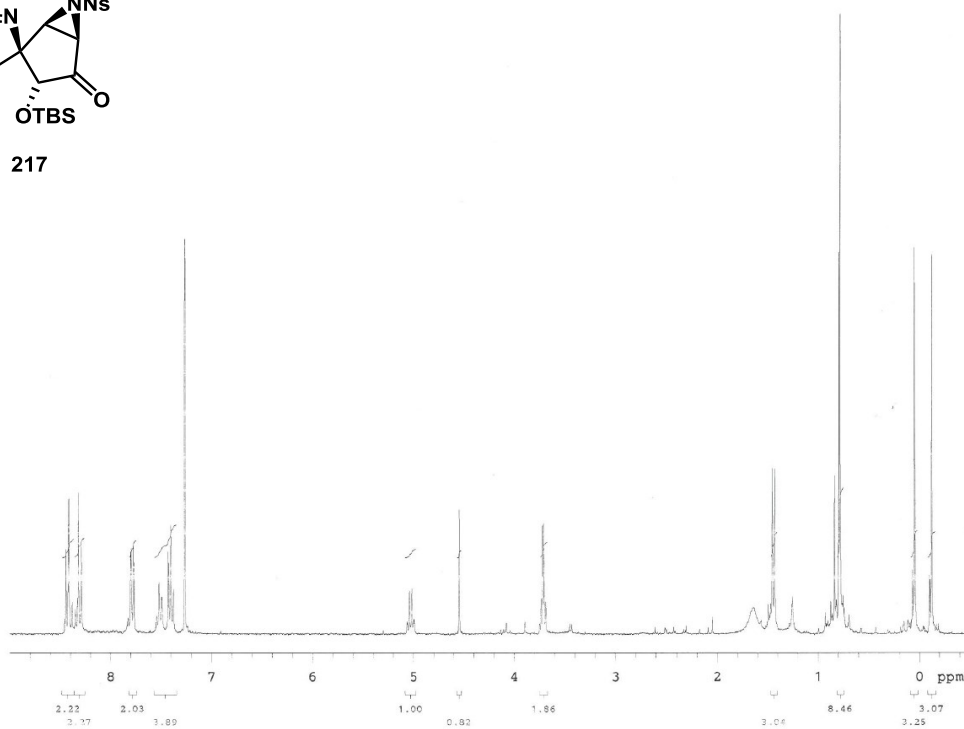
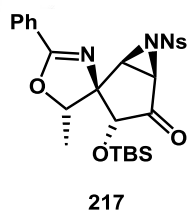
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **210** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



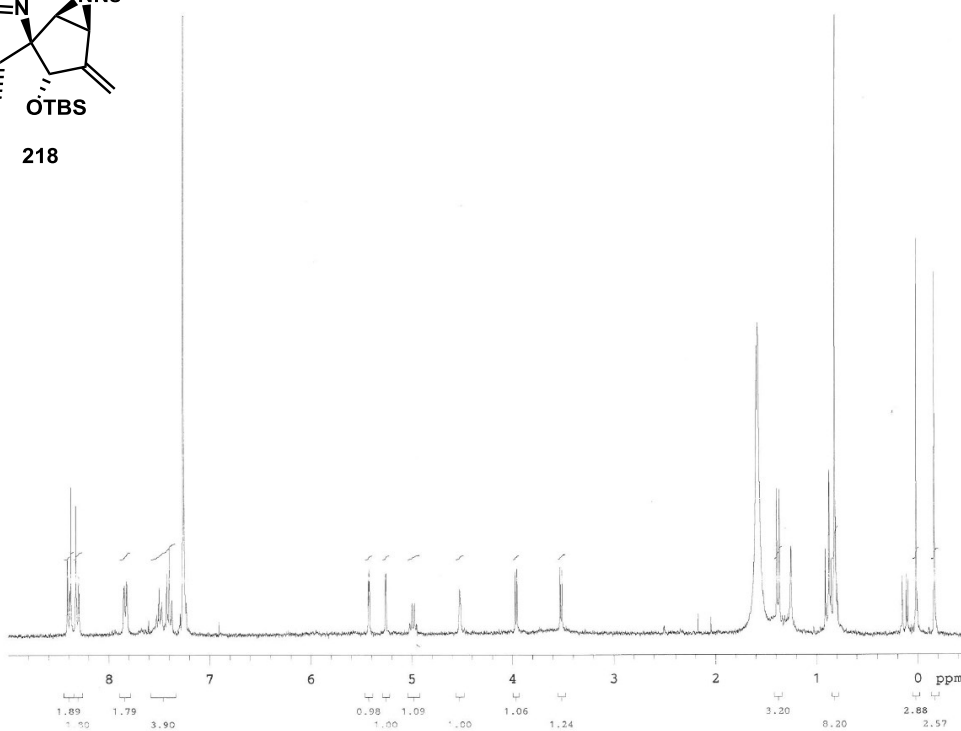
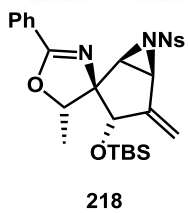
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **213** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR spectrum of **214** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



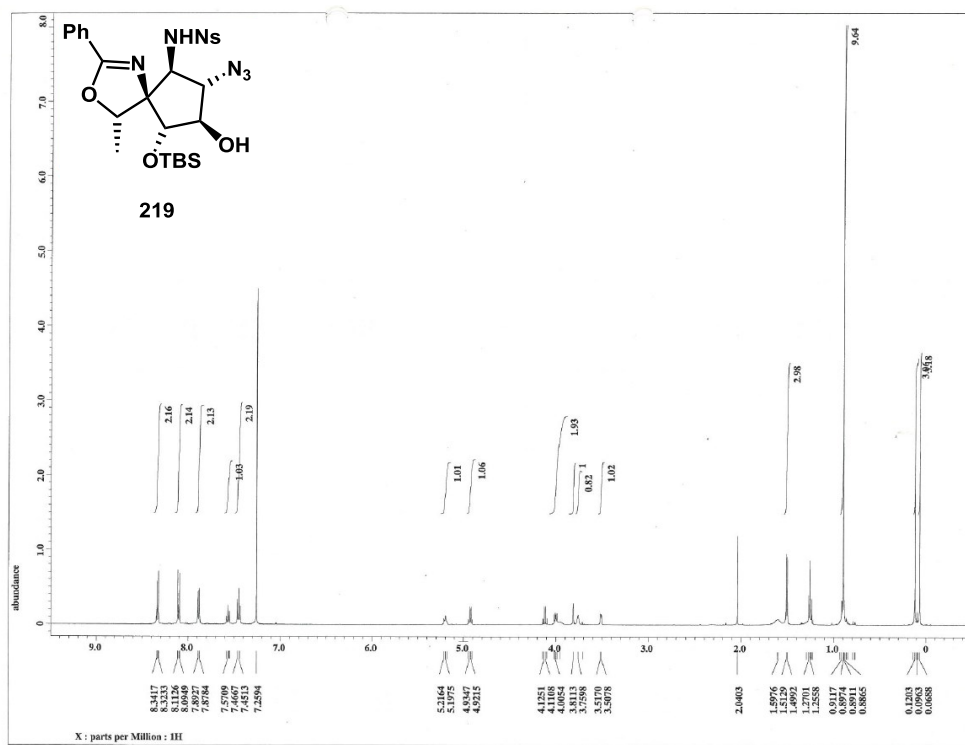
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **217** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



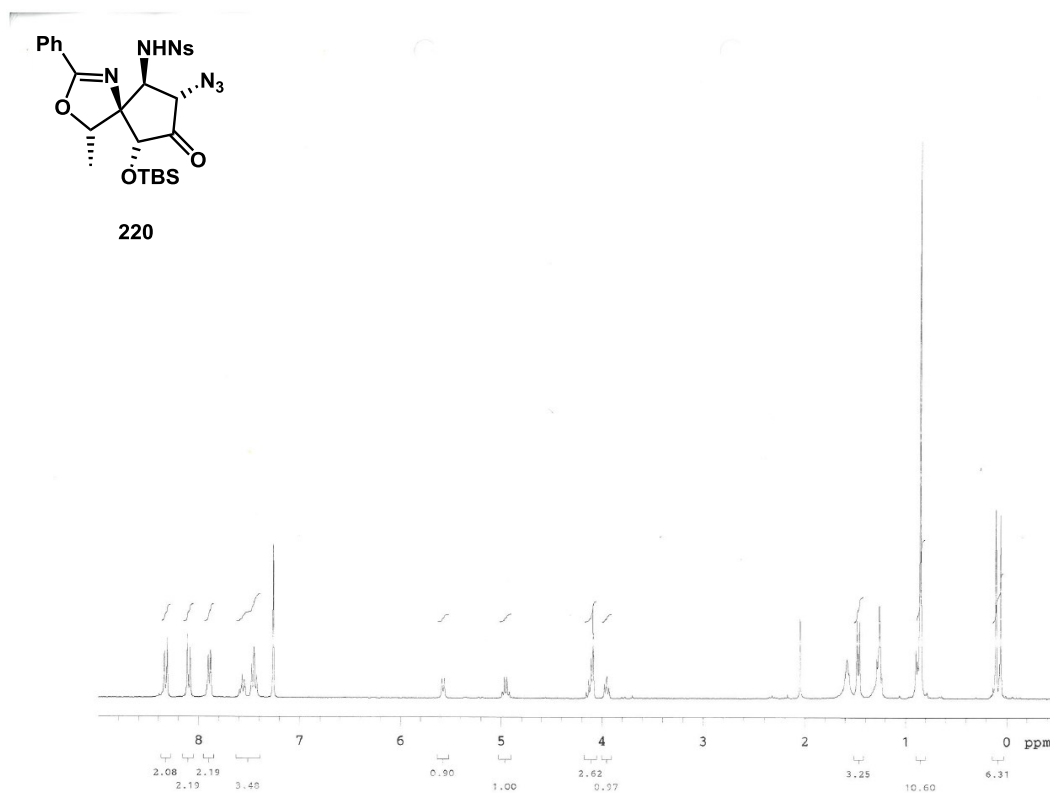
NMR spectrum of **218** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H

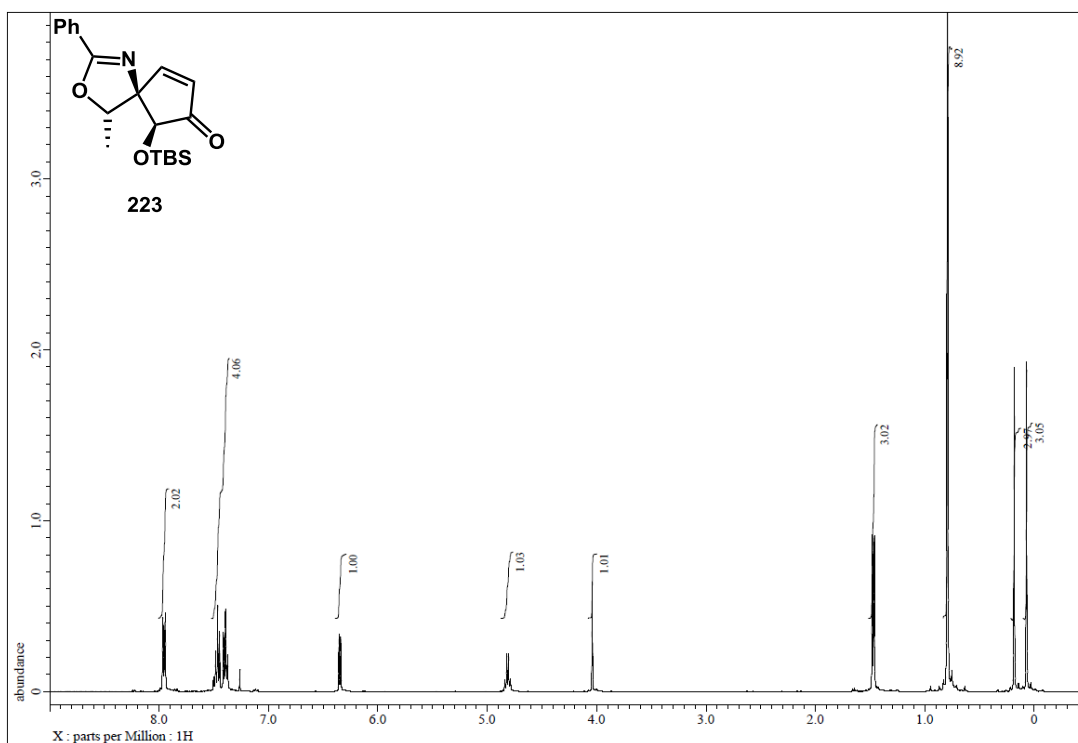




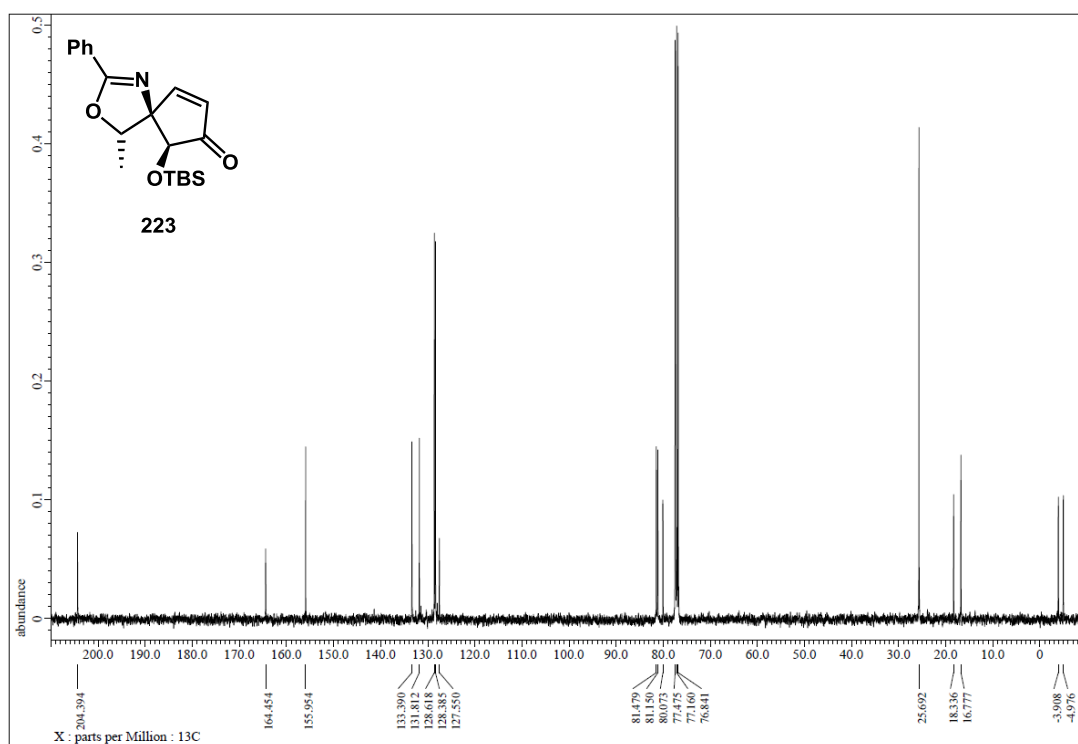
NMR spectrum of **219** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



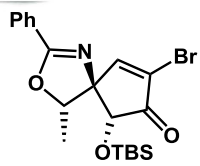
NMR spectrum of **220** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



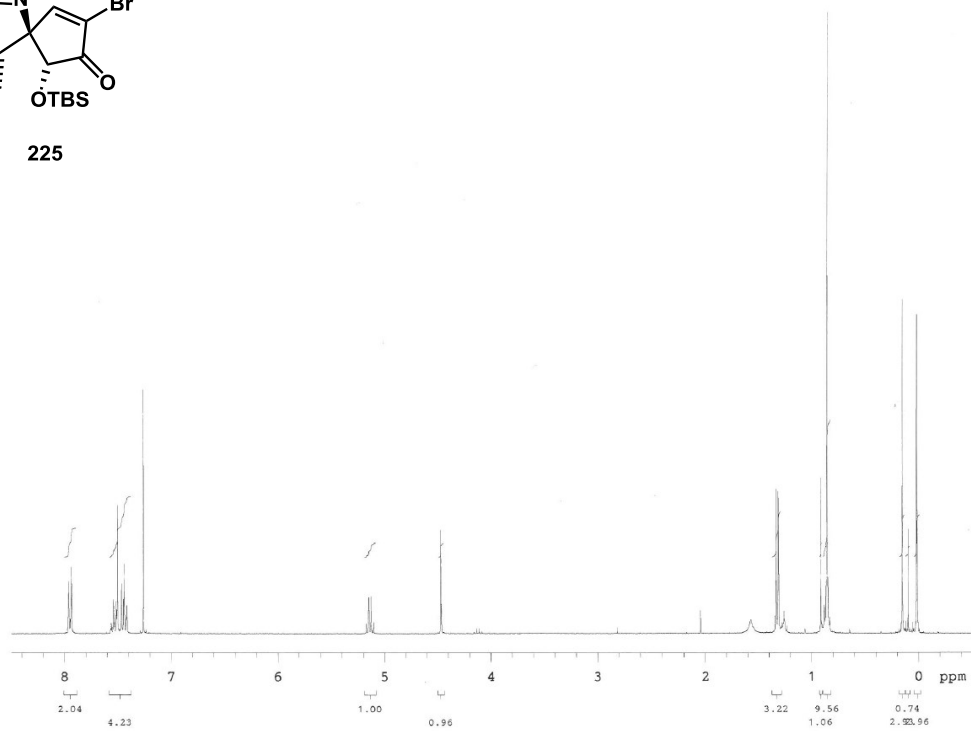
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **223** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



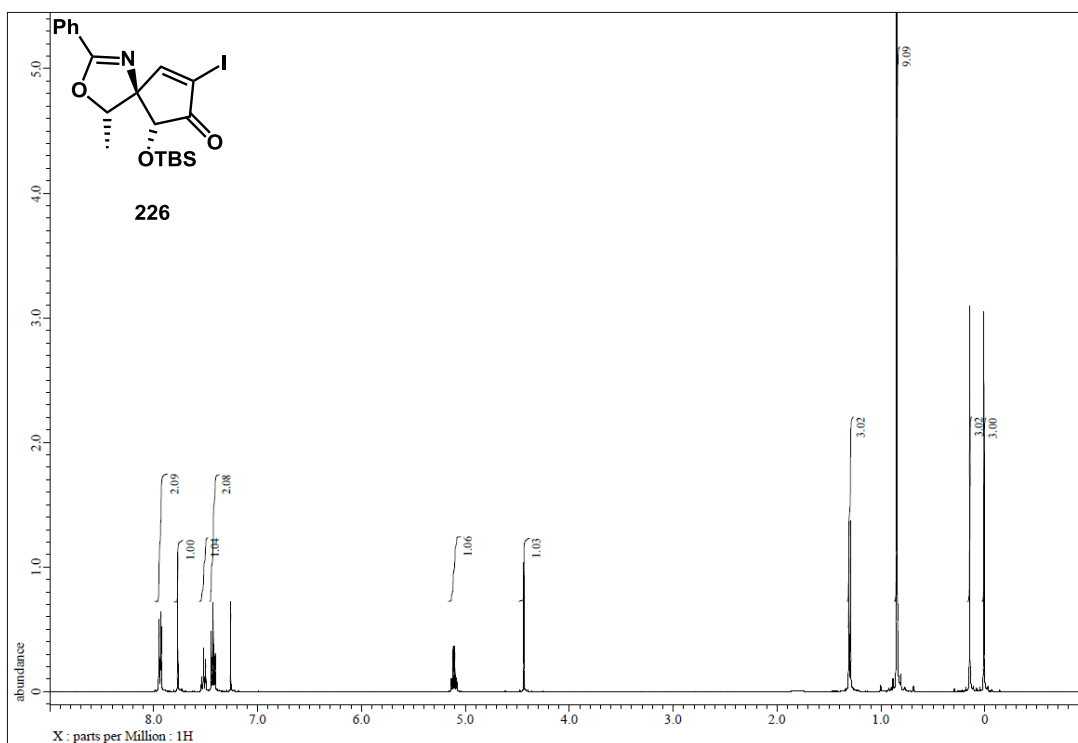
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **223** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



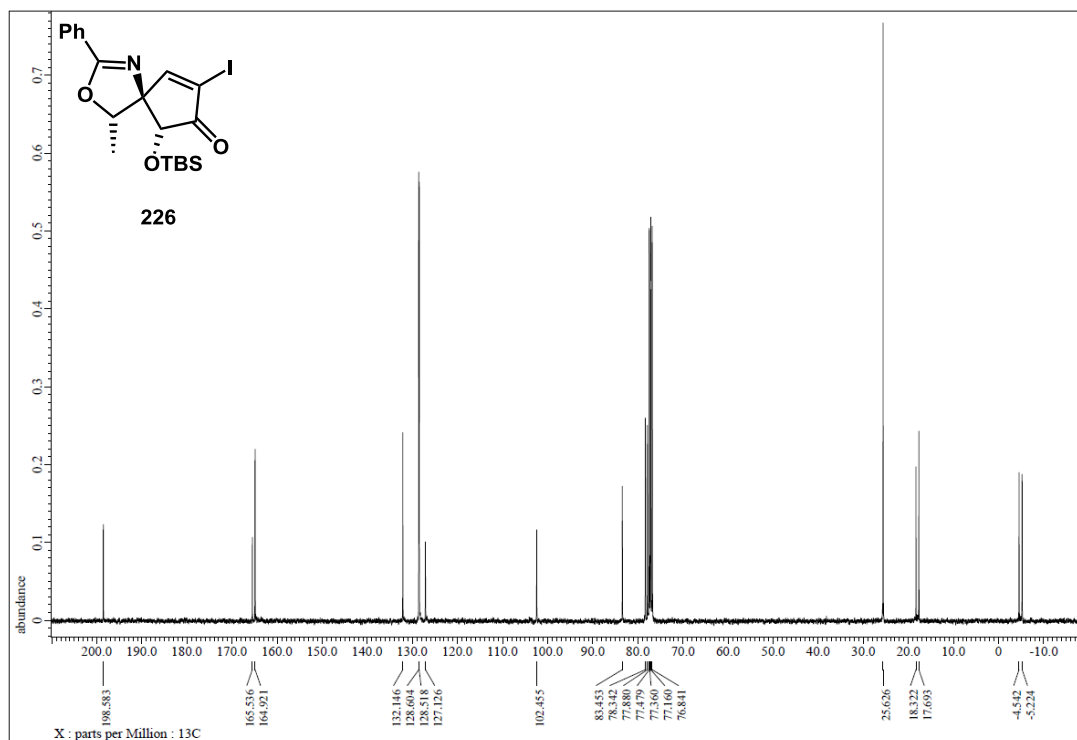
**225**



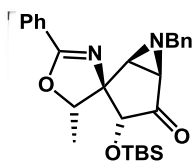
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **225** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



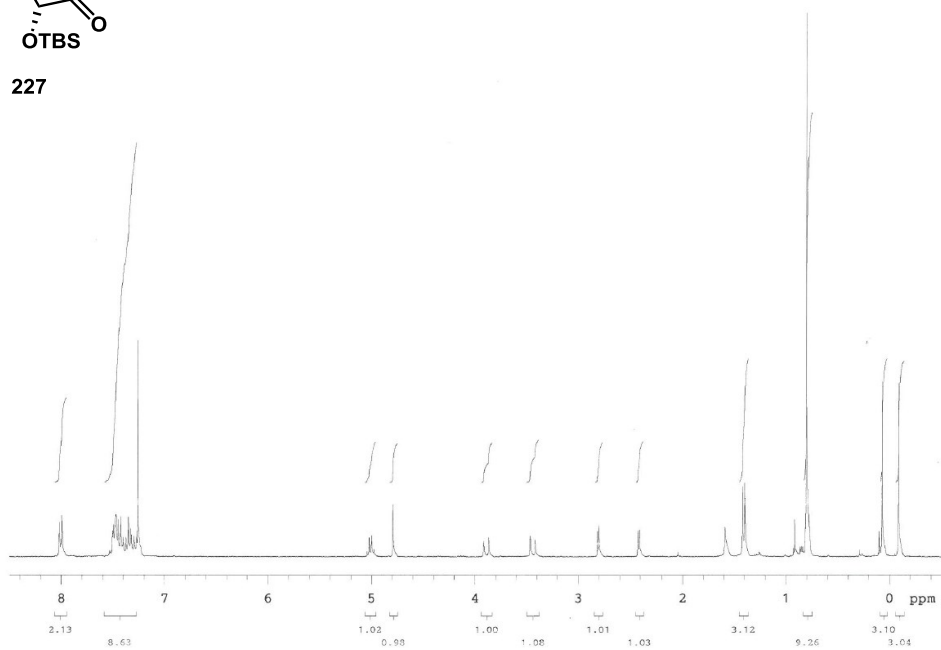
**<sup>1</sup>H NMR spectrum of 226 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



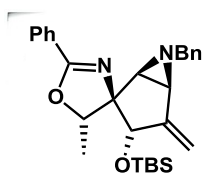
**<sup>13</sup>C NMR spectrum of 226 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



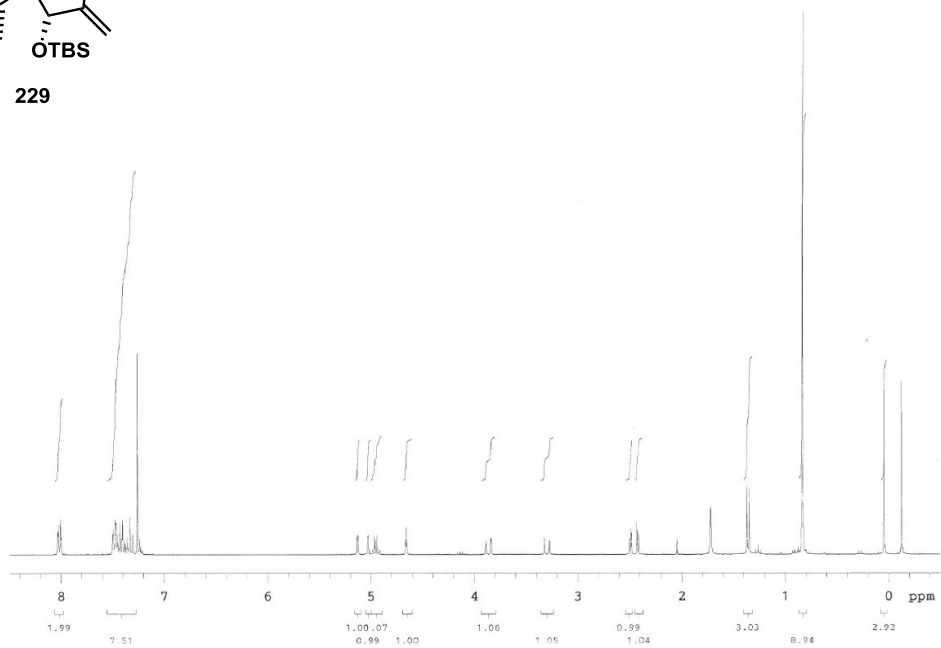
**227**



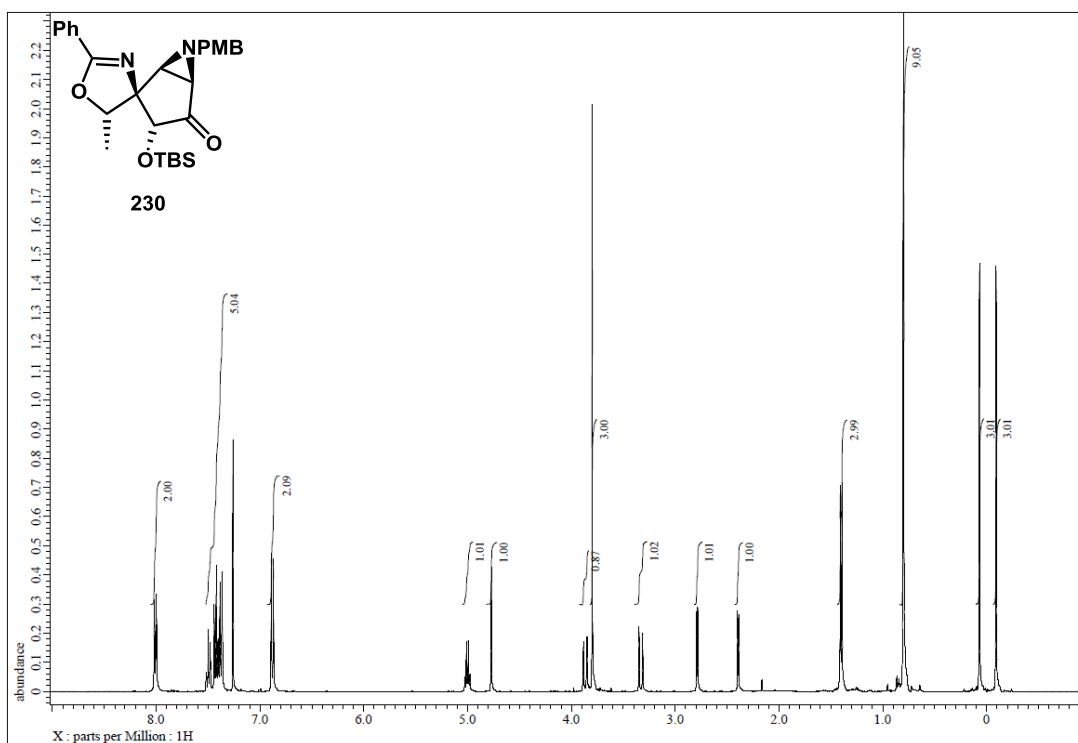
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **227** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



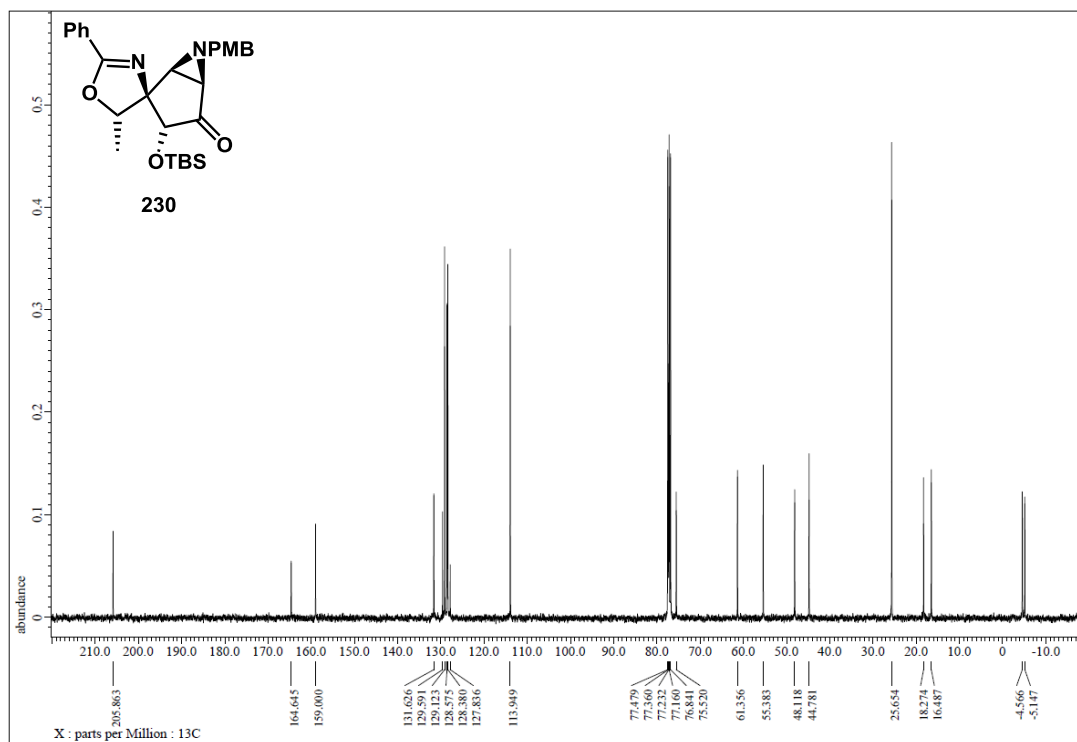
**229**



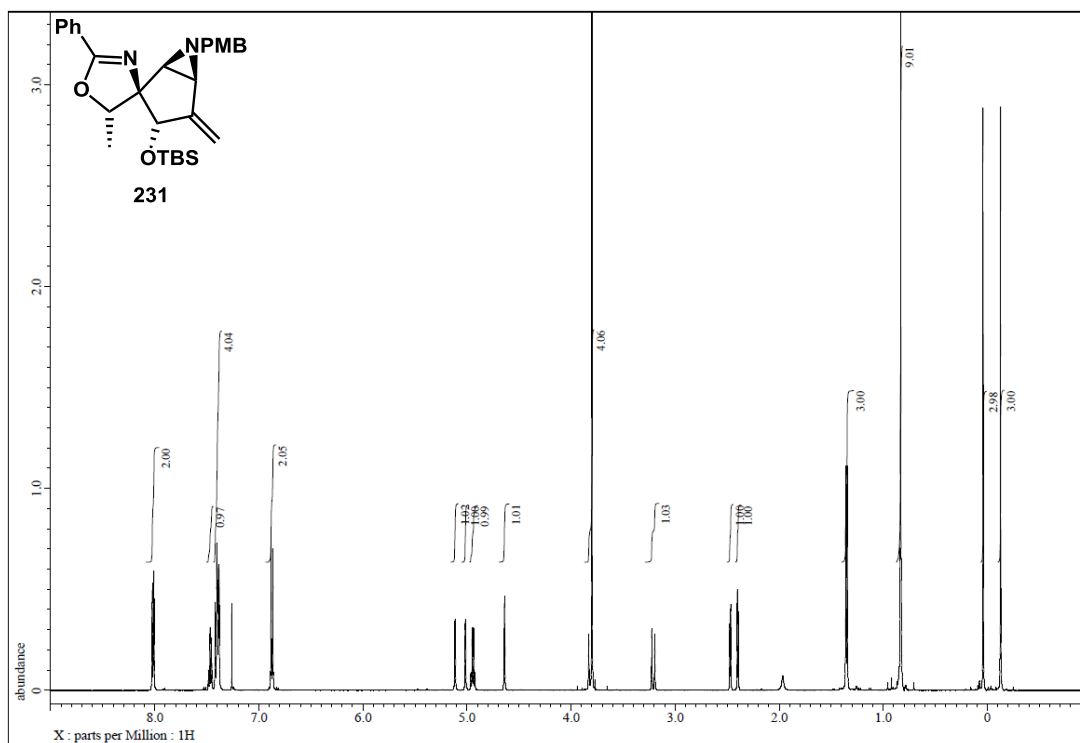
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **229** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



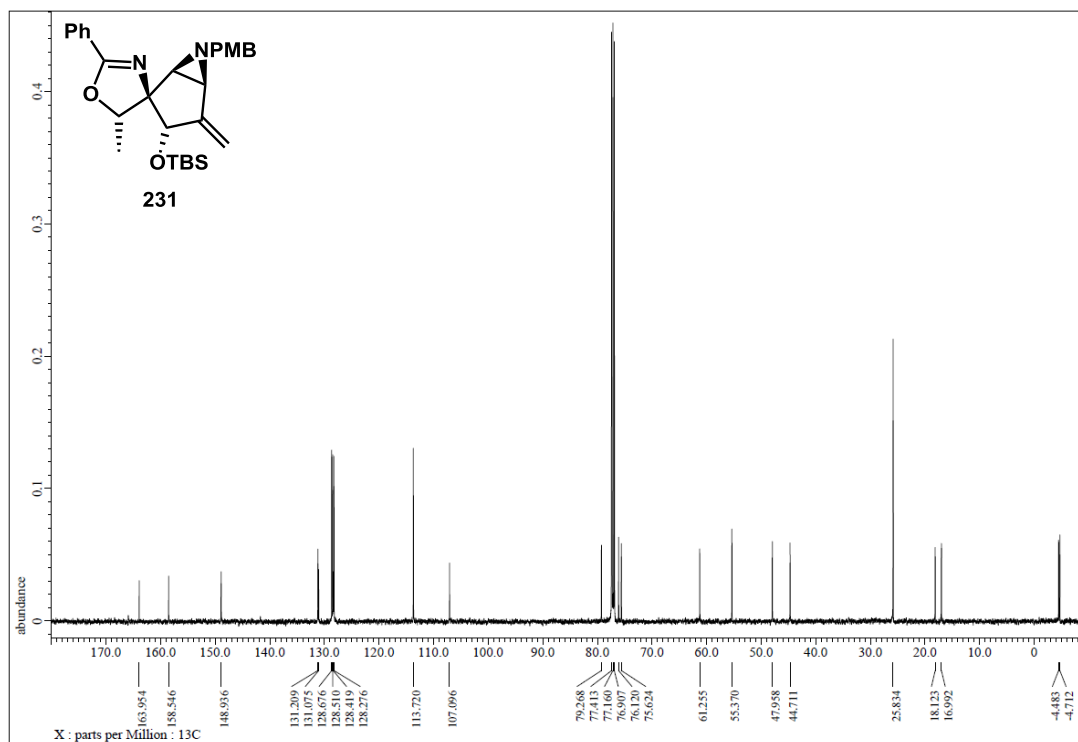
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **230** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



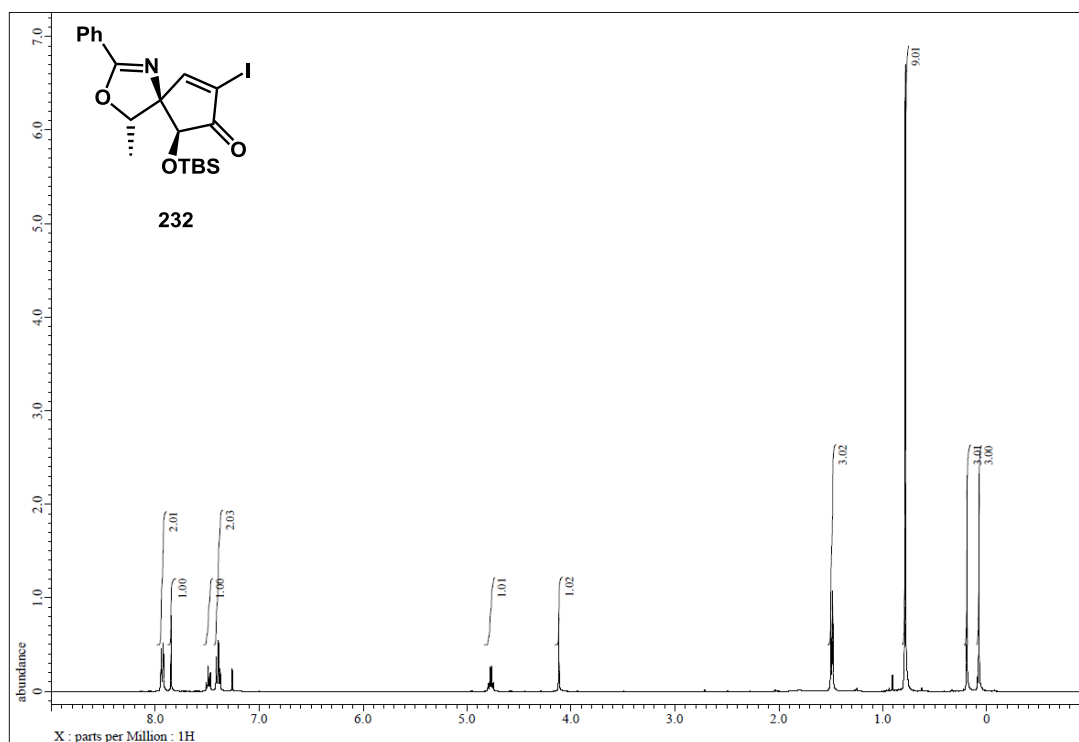
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **230** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



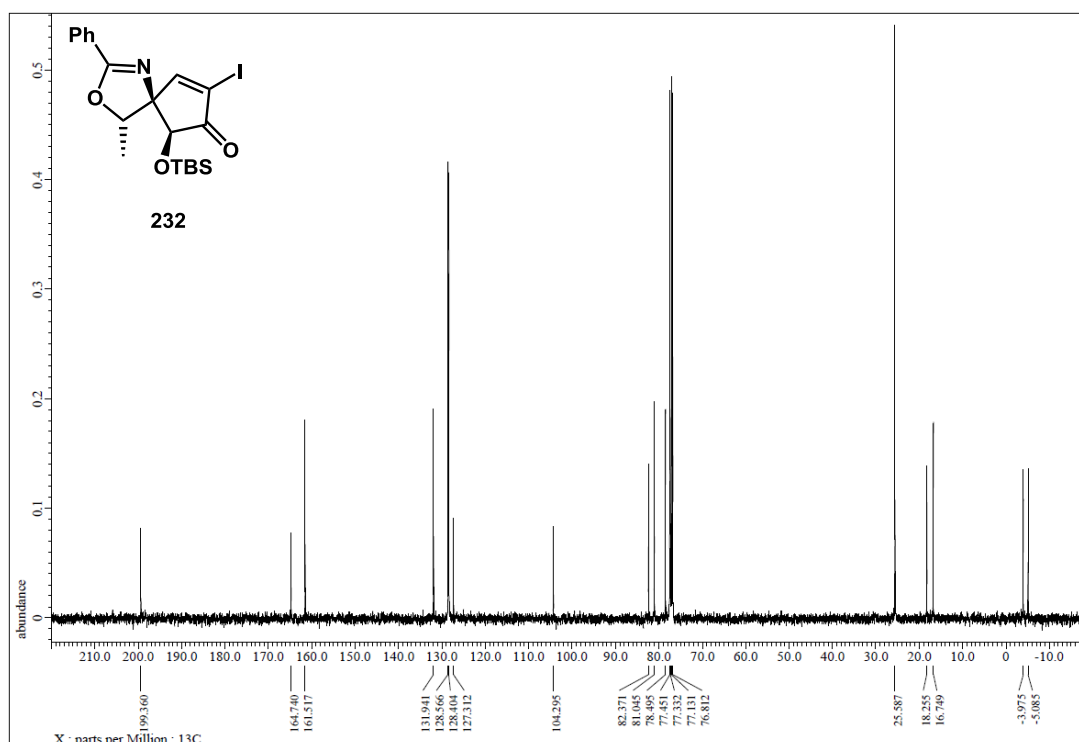
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **231** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **231** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

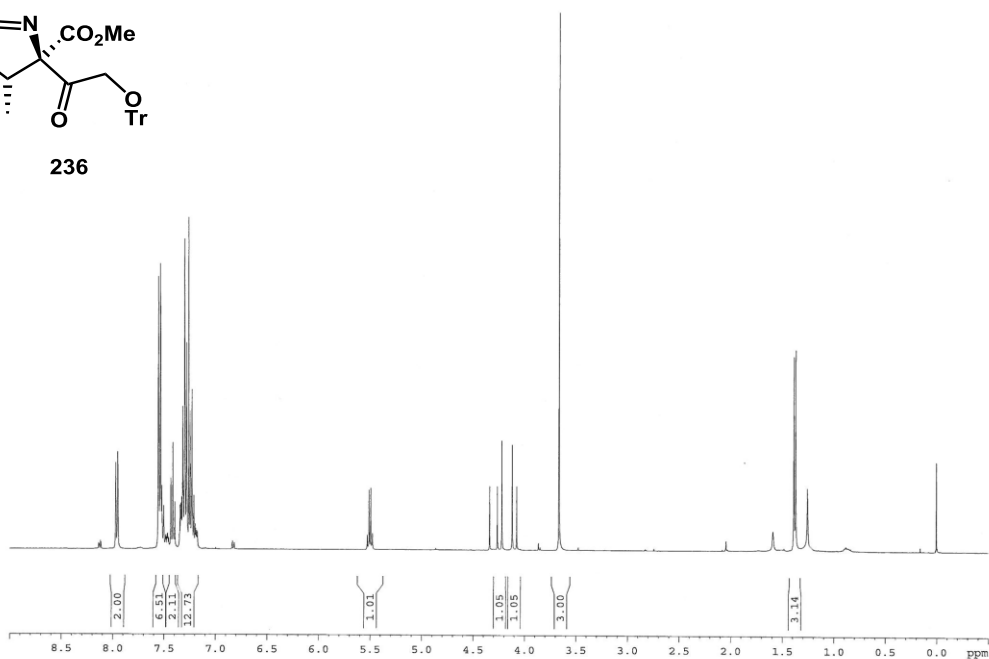
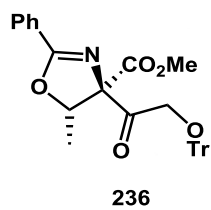


**<sup>1</sup>H NMR spectrum of 232 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

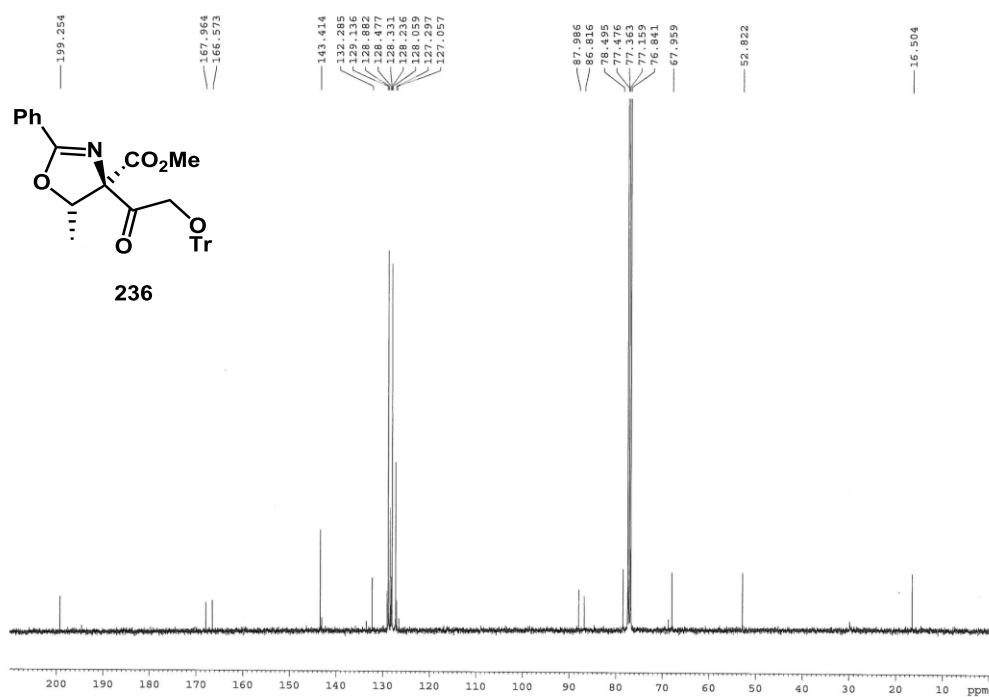


**<sup>13</sup>C NMR spectrum of 232 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

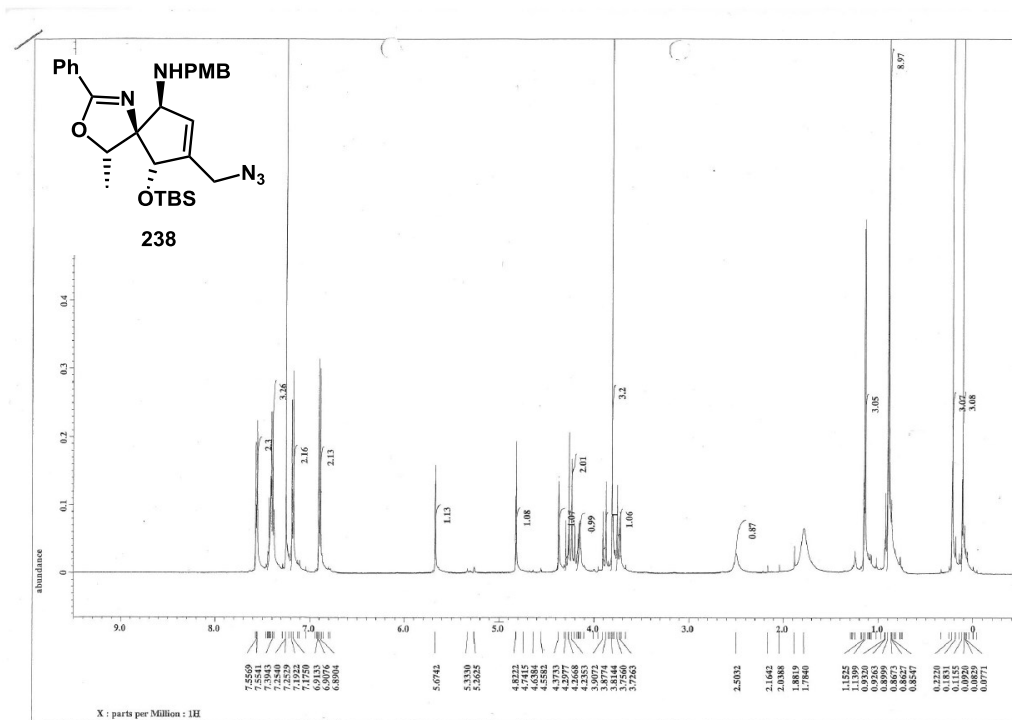




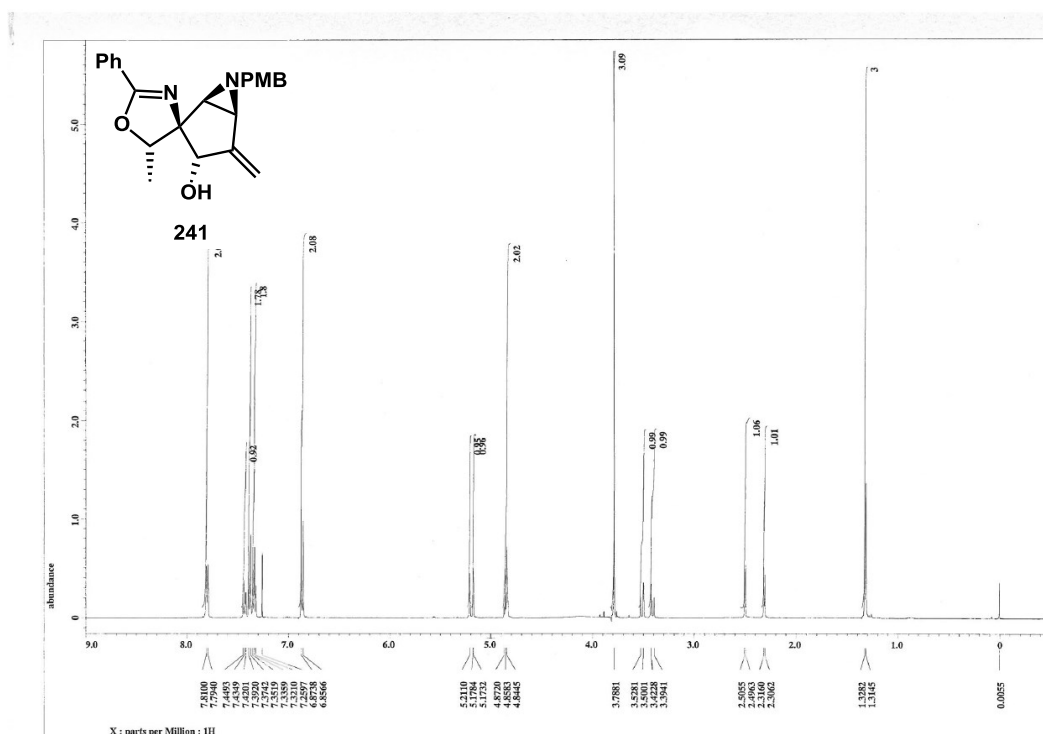
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **S1** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



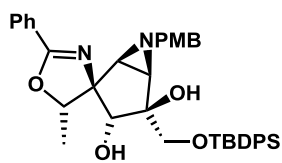
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **S1** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



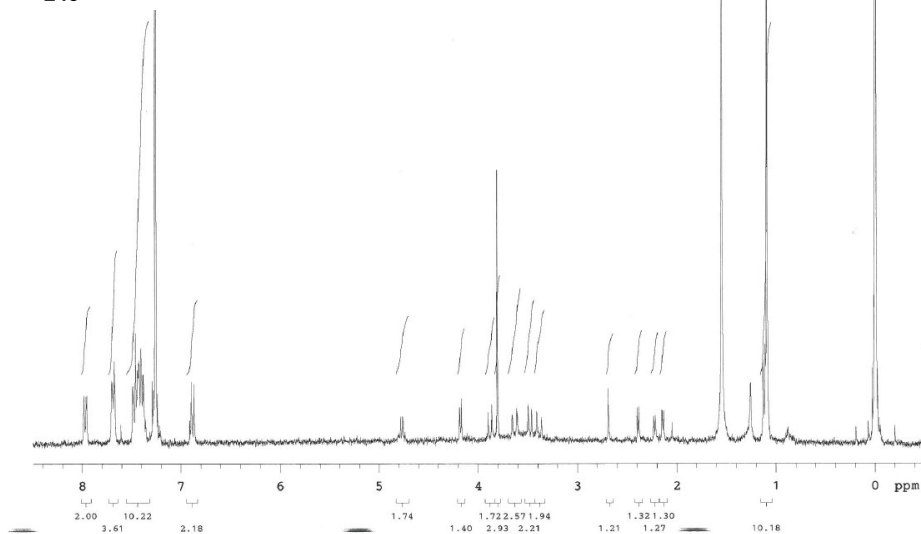
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **238** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



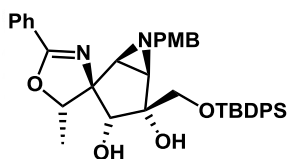
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **241** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



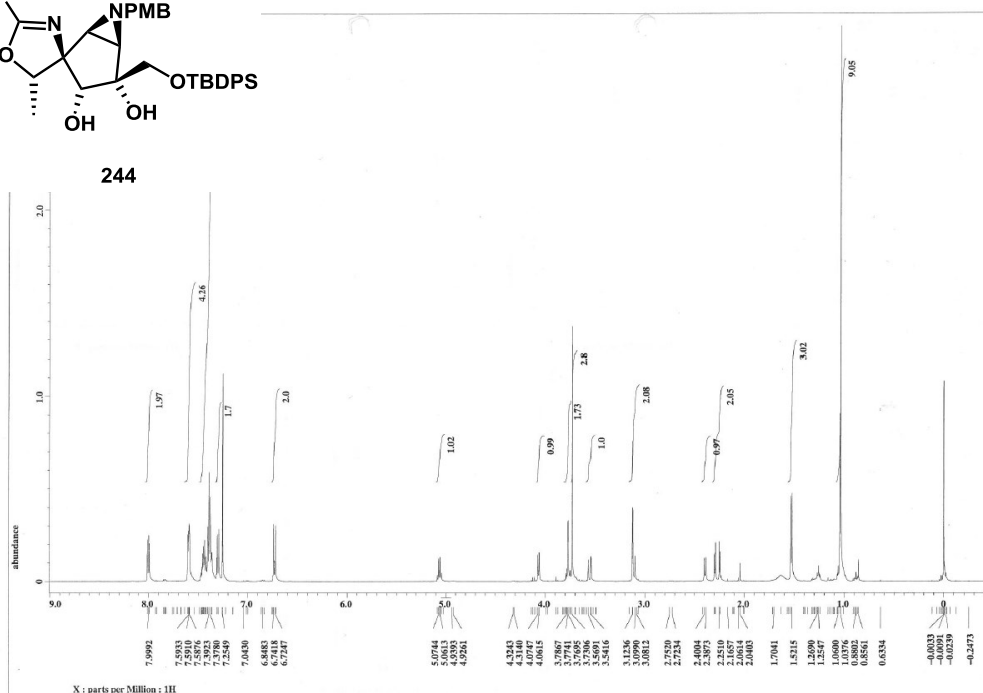
243



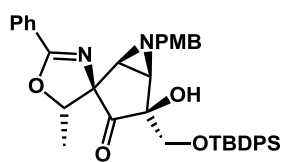
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **243** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



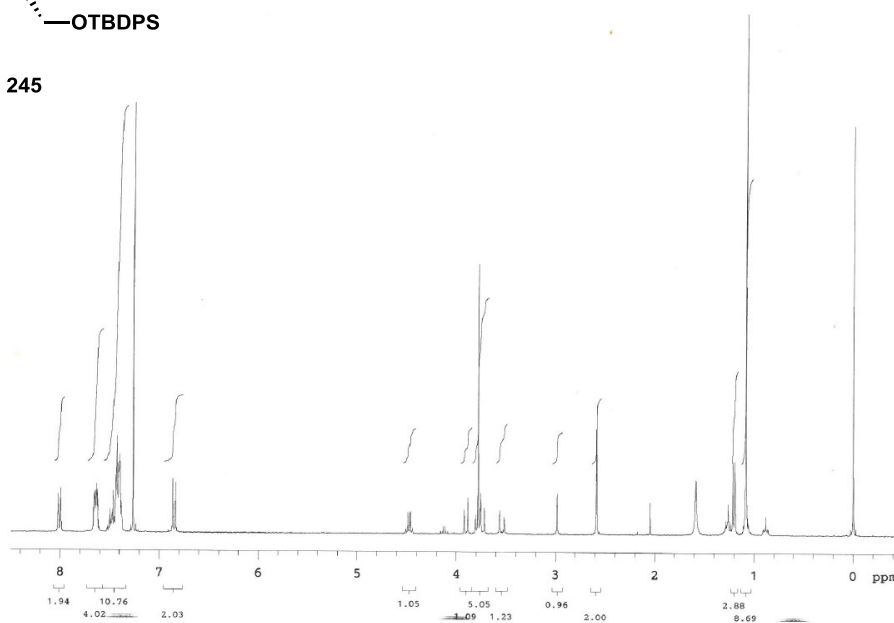
244



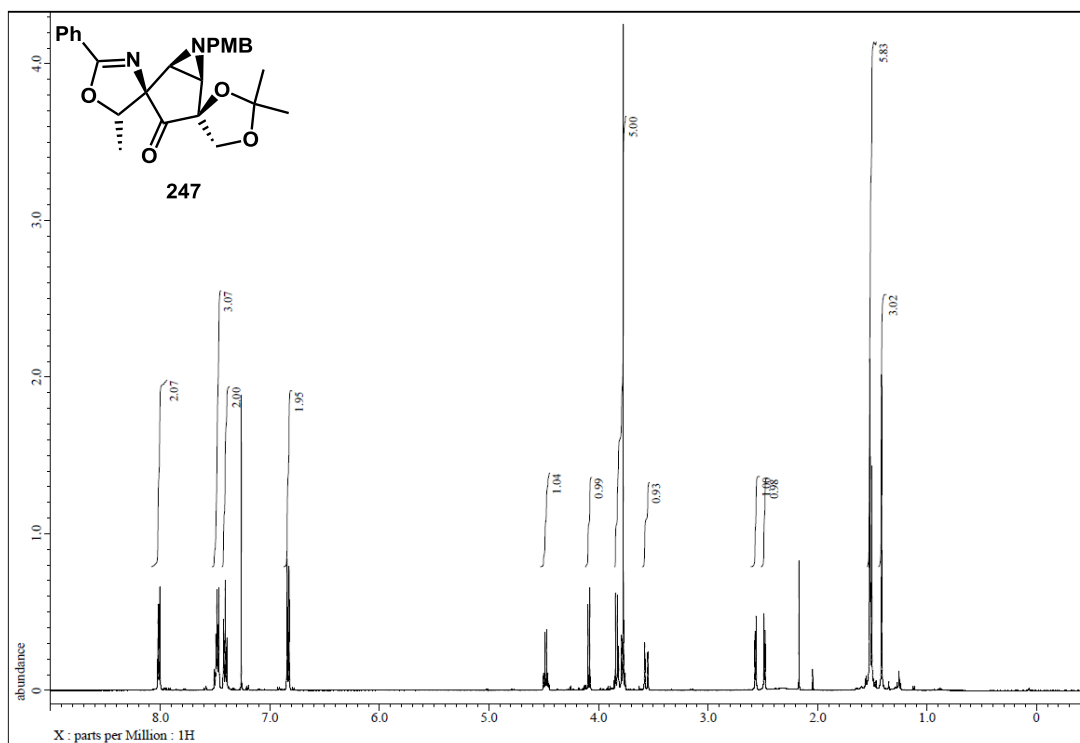
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **244** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



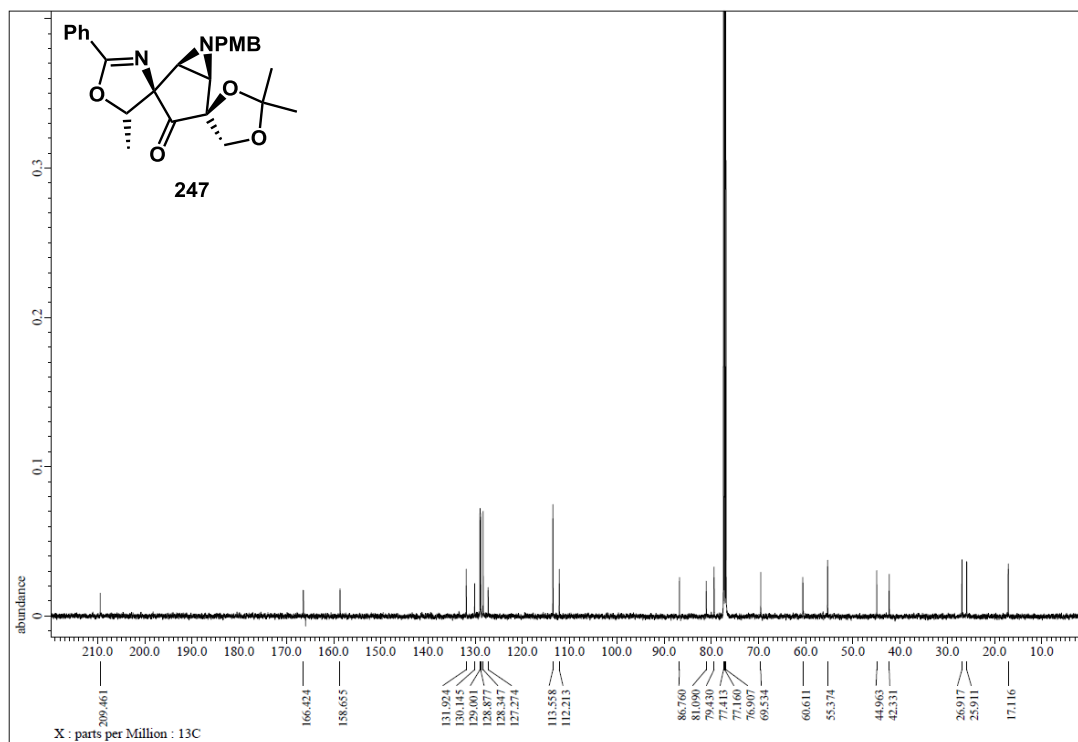
**245**



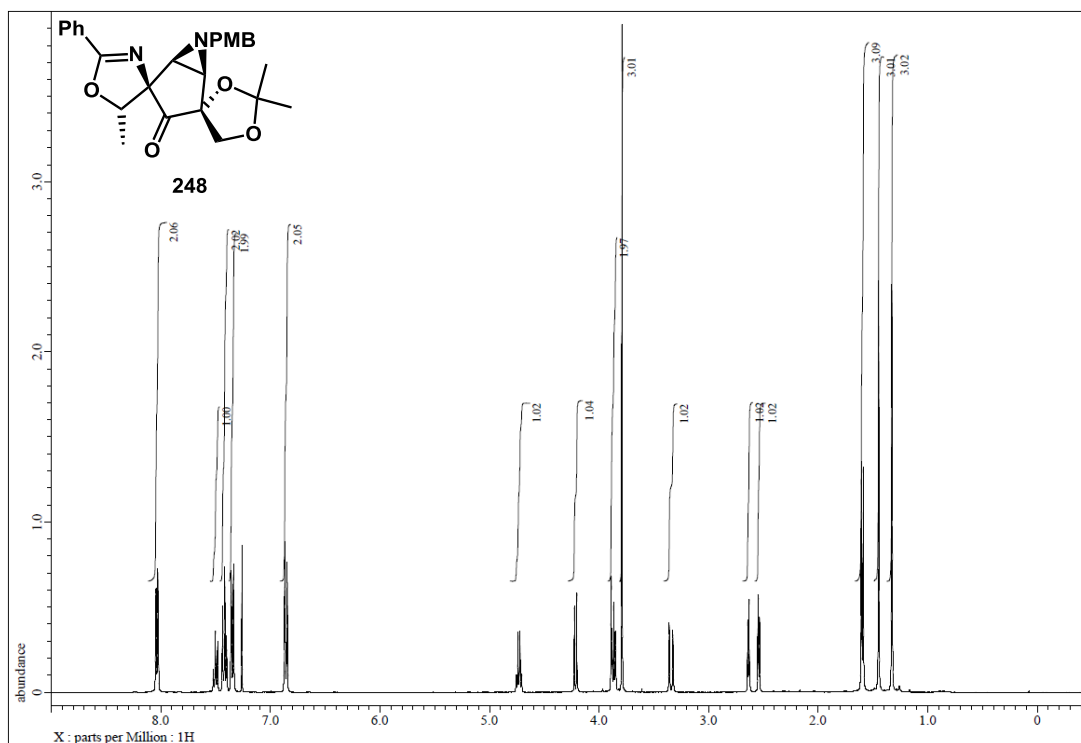
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **245** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



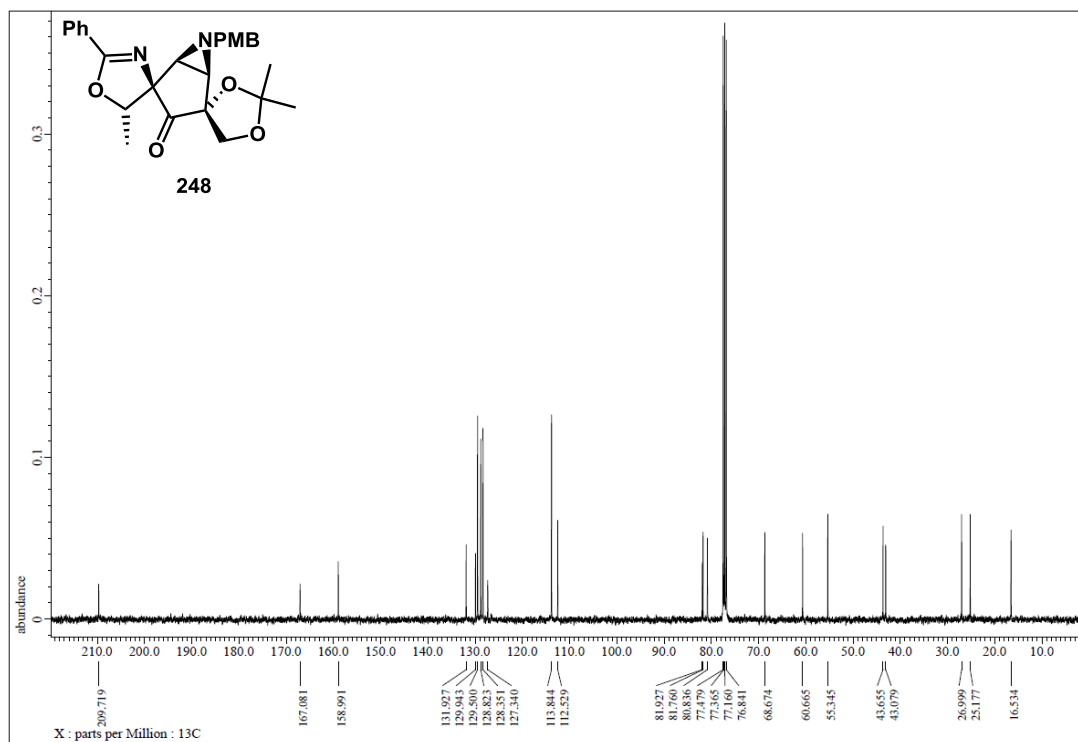
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **247** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



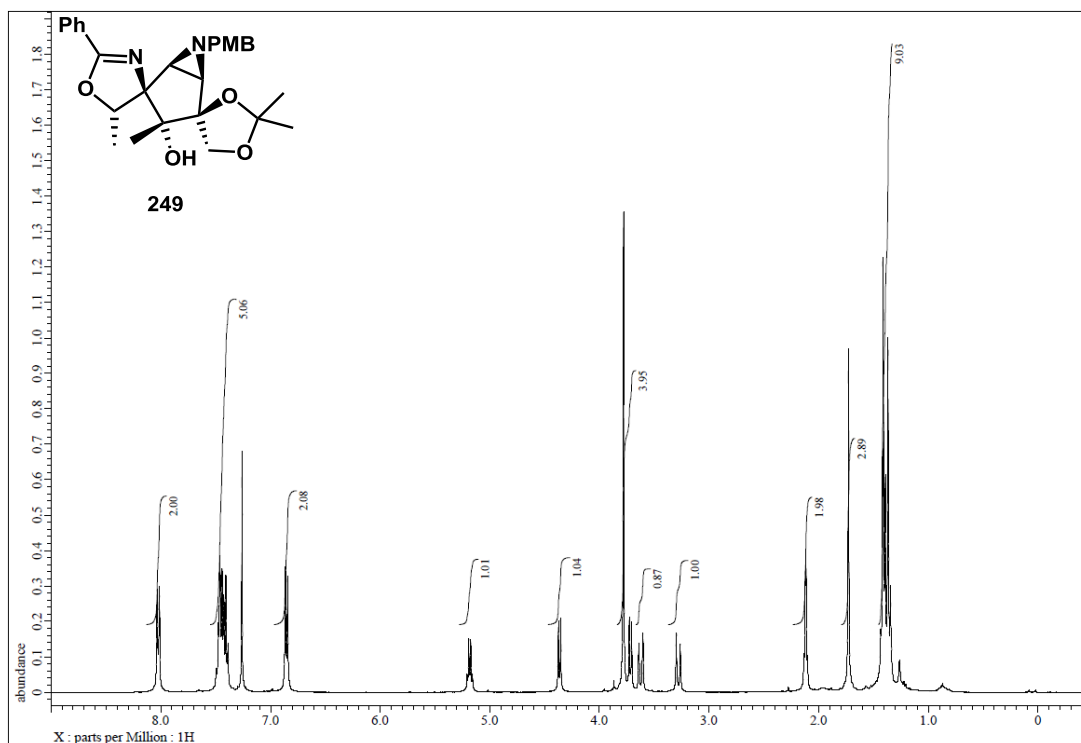
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **247** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



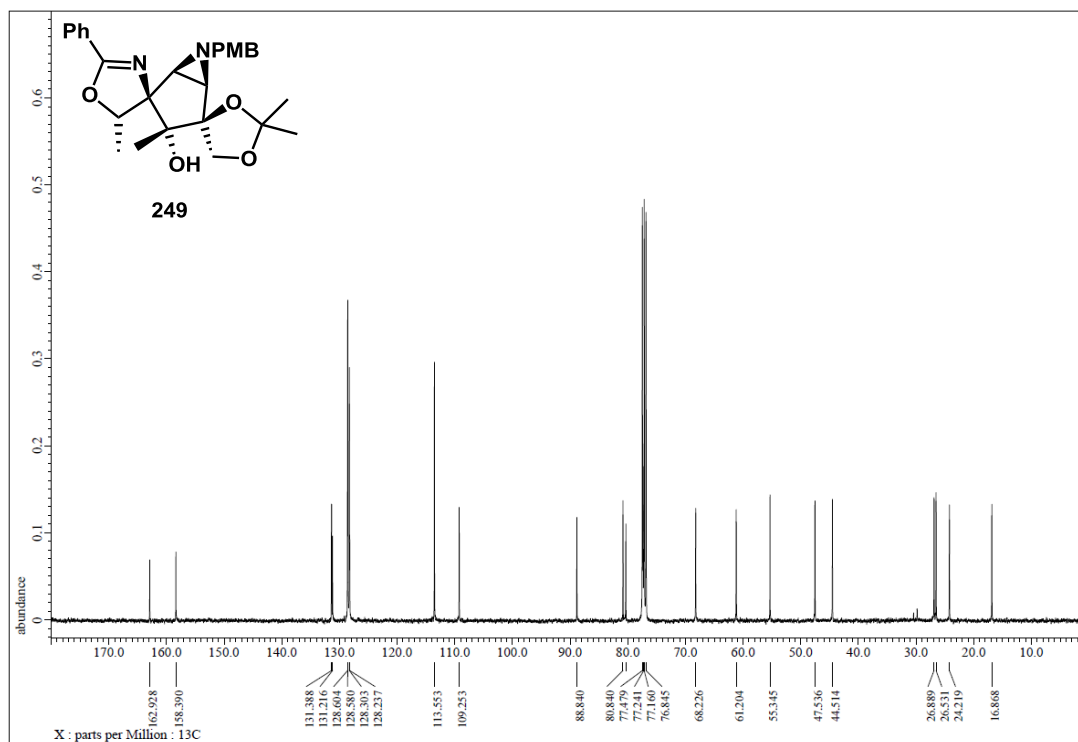
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **248** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



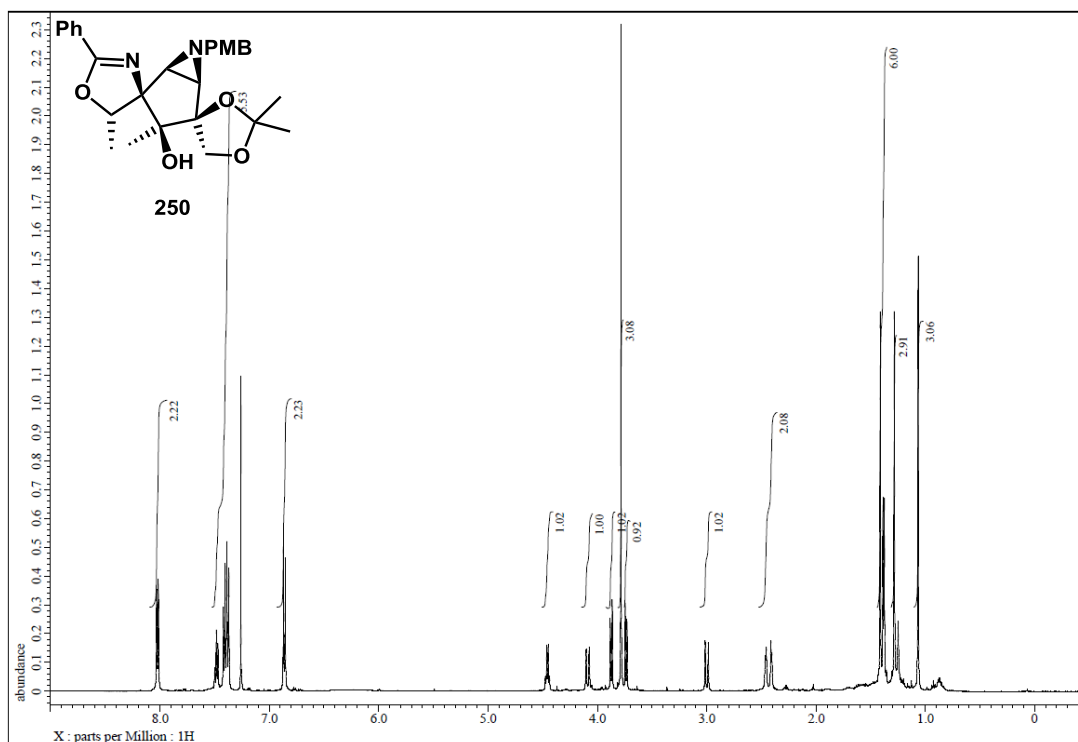
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **248** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



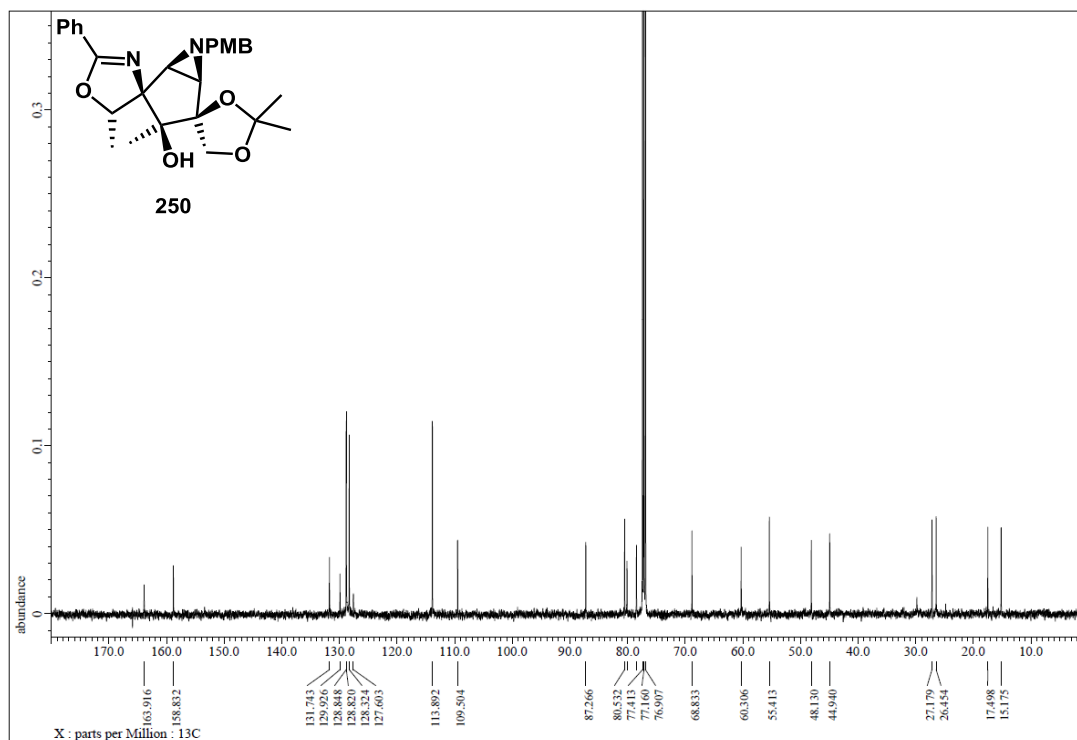
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **249** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **249** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

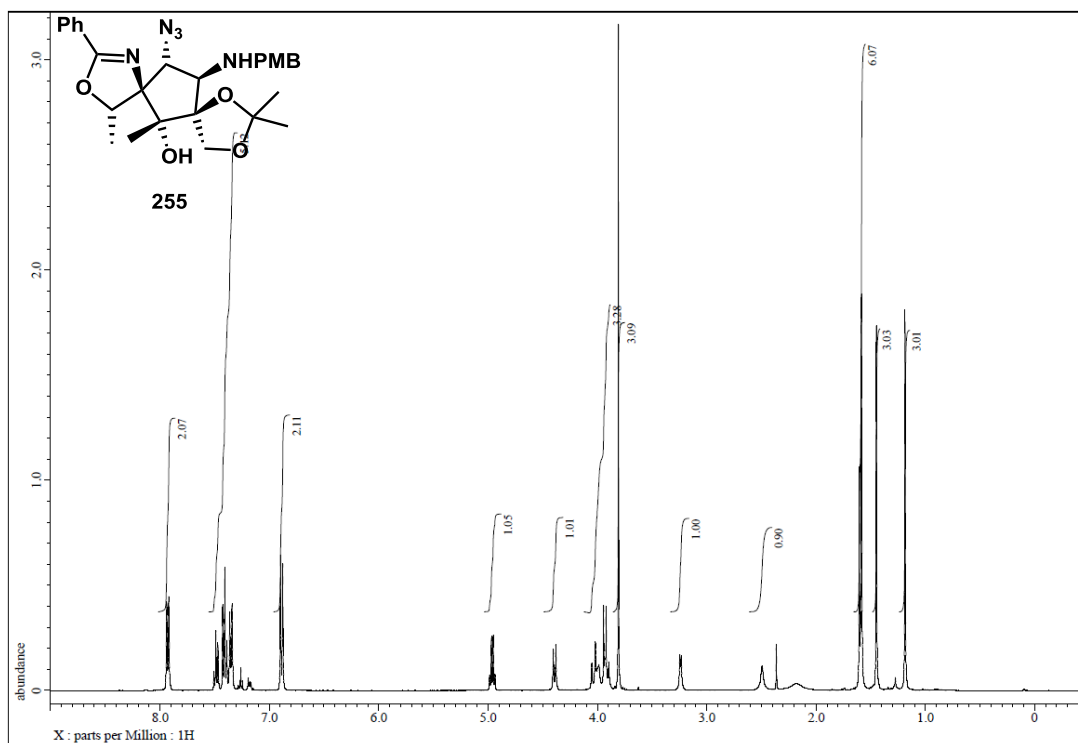


$^1\text{H}$  NMR spectrum of **250** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

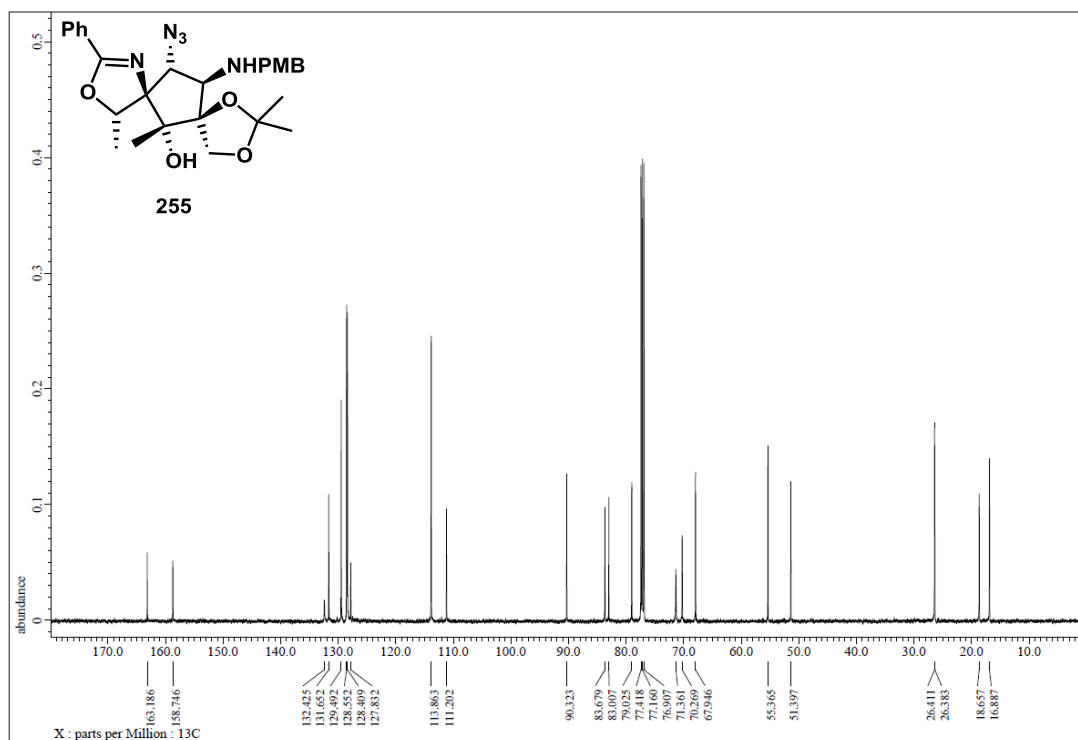


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **250** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

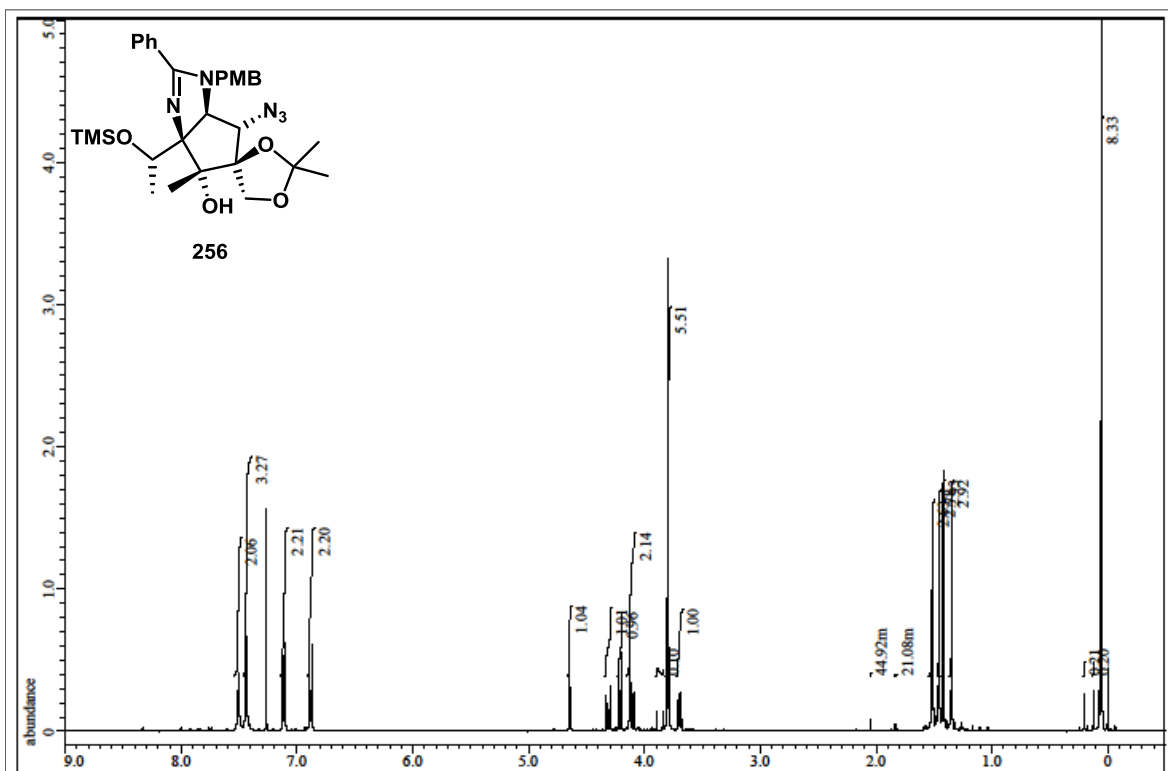




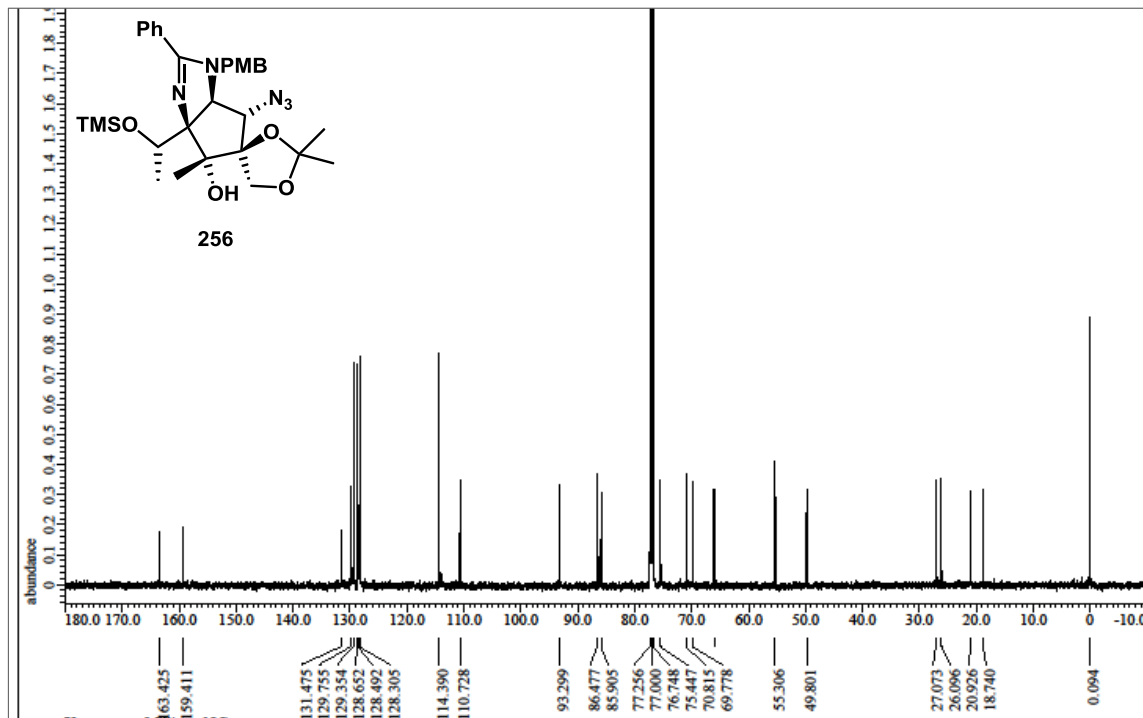
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **255** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



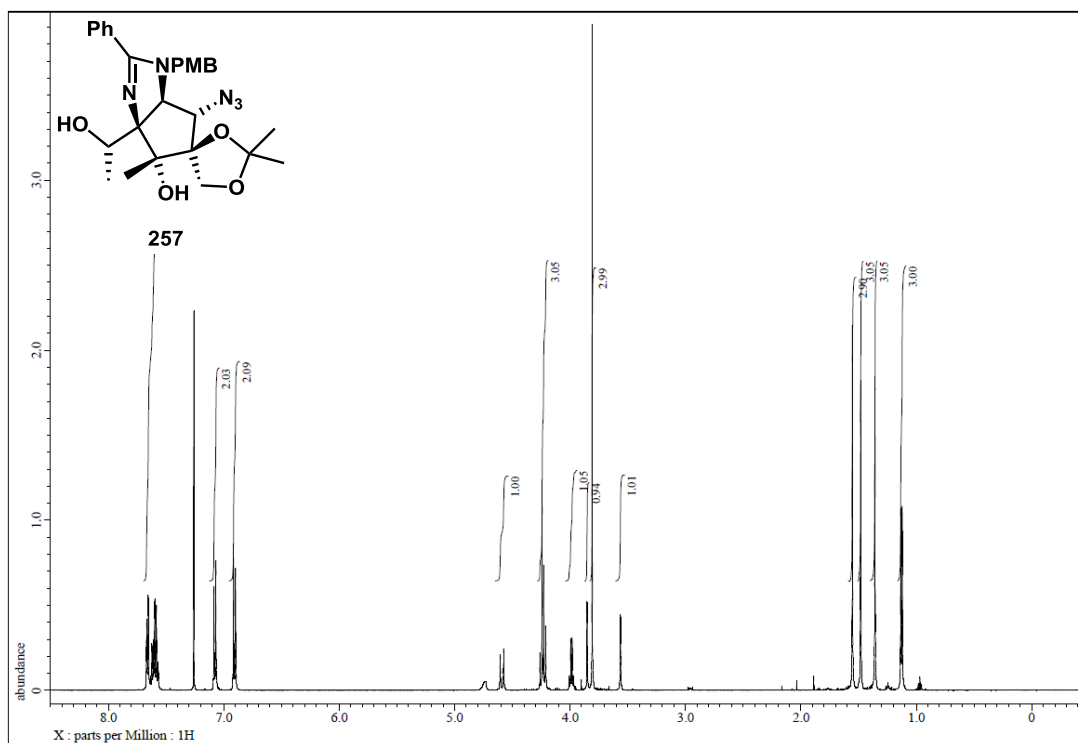
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **255** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



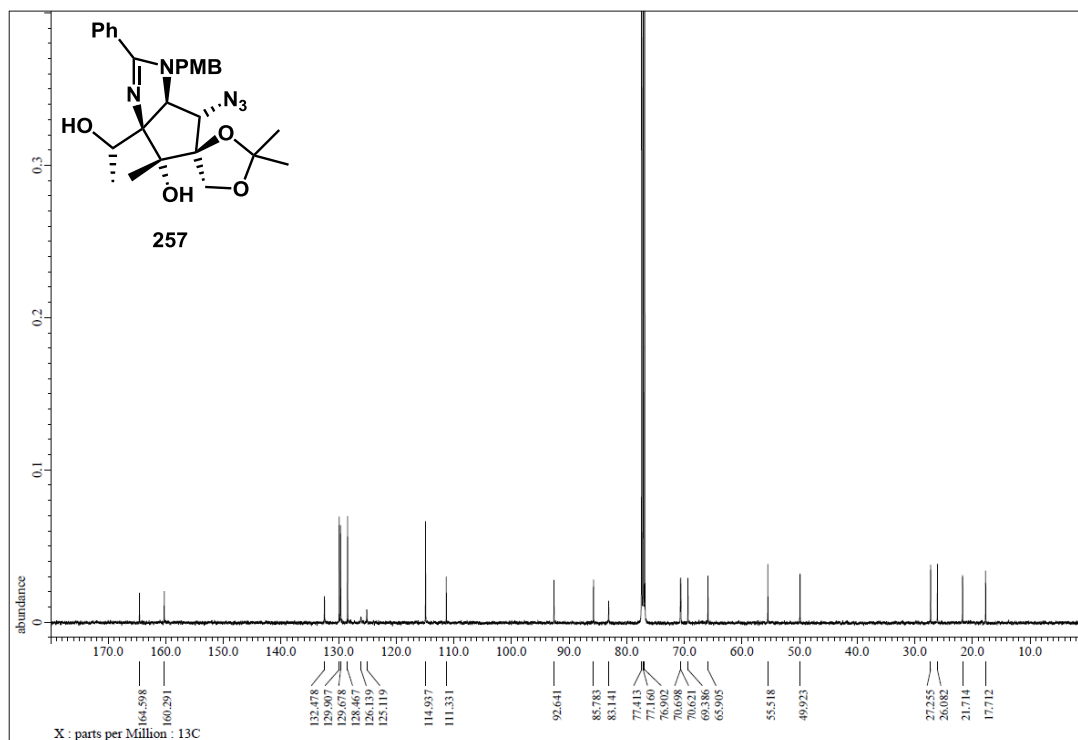
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **256** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



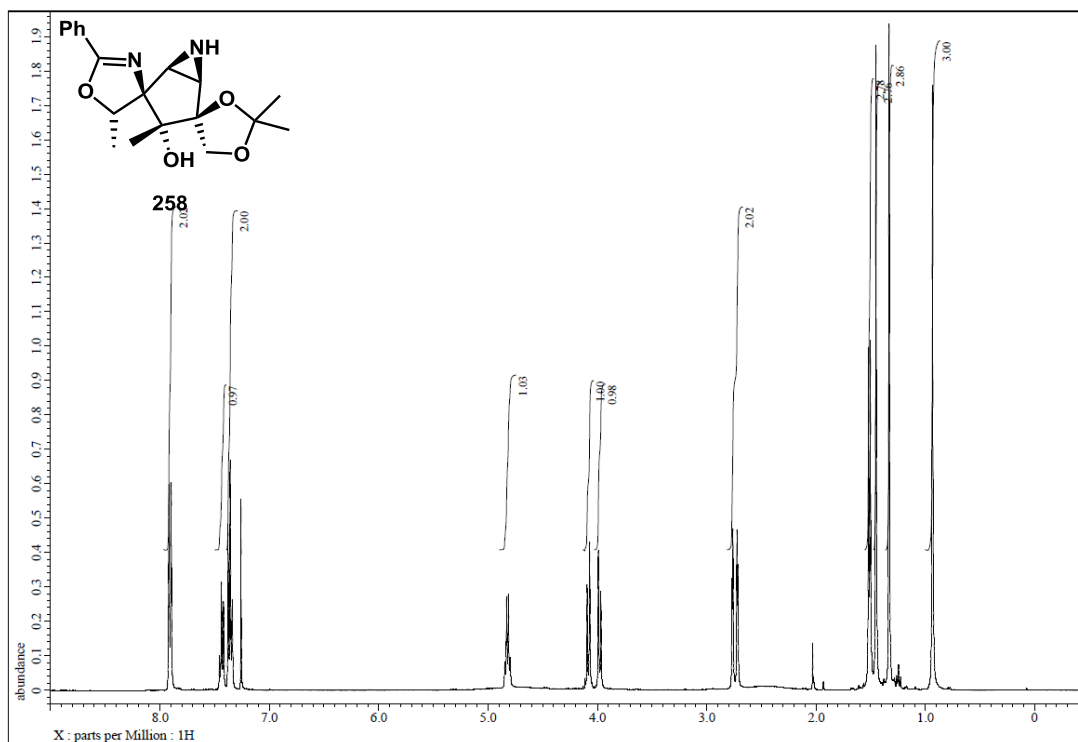
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **256** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



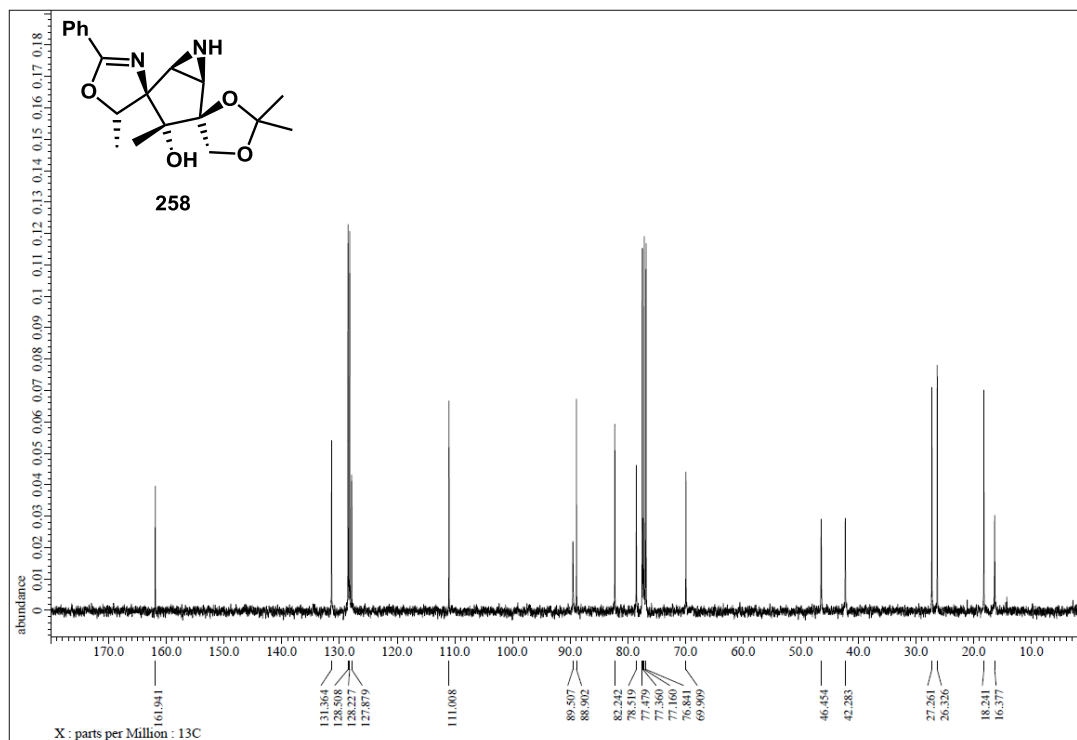
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **257** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



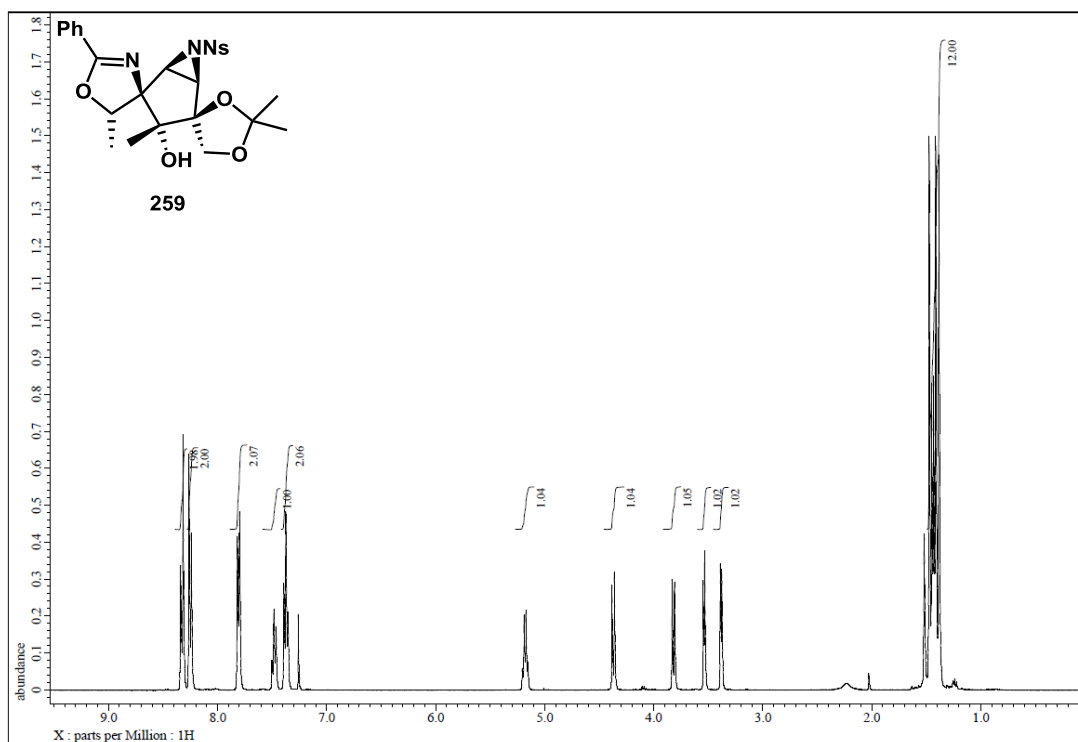
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **257** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



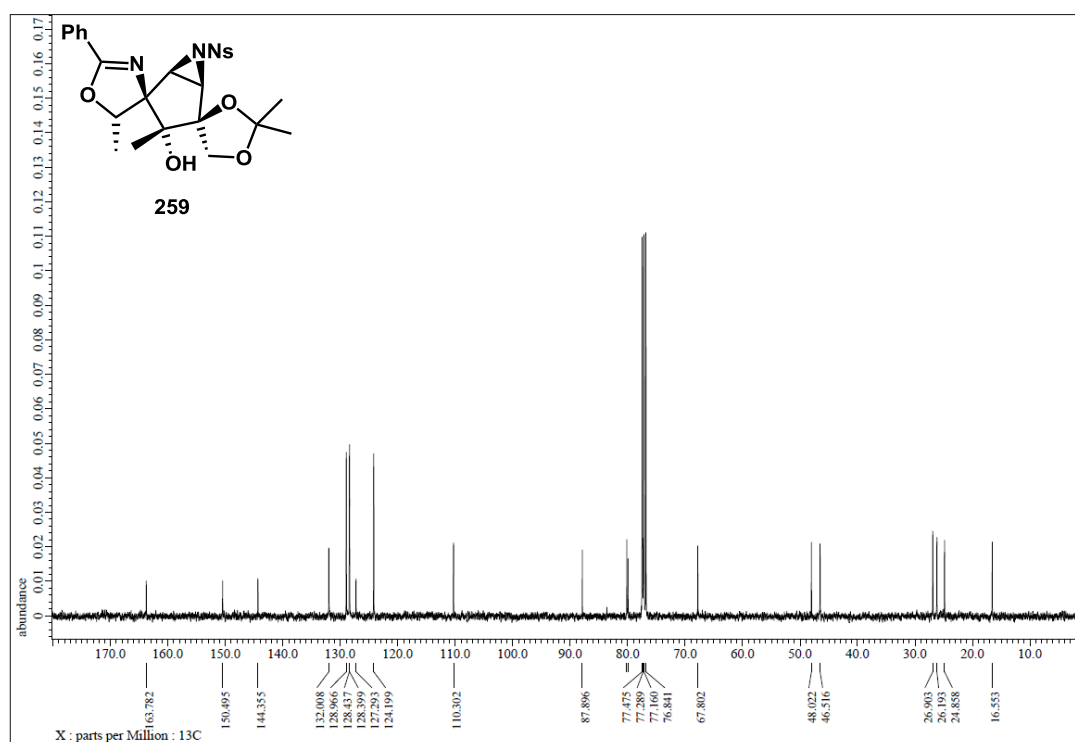
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **258** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



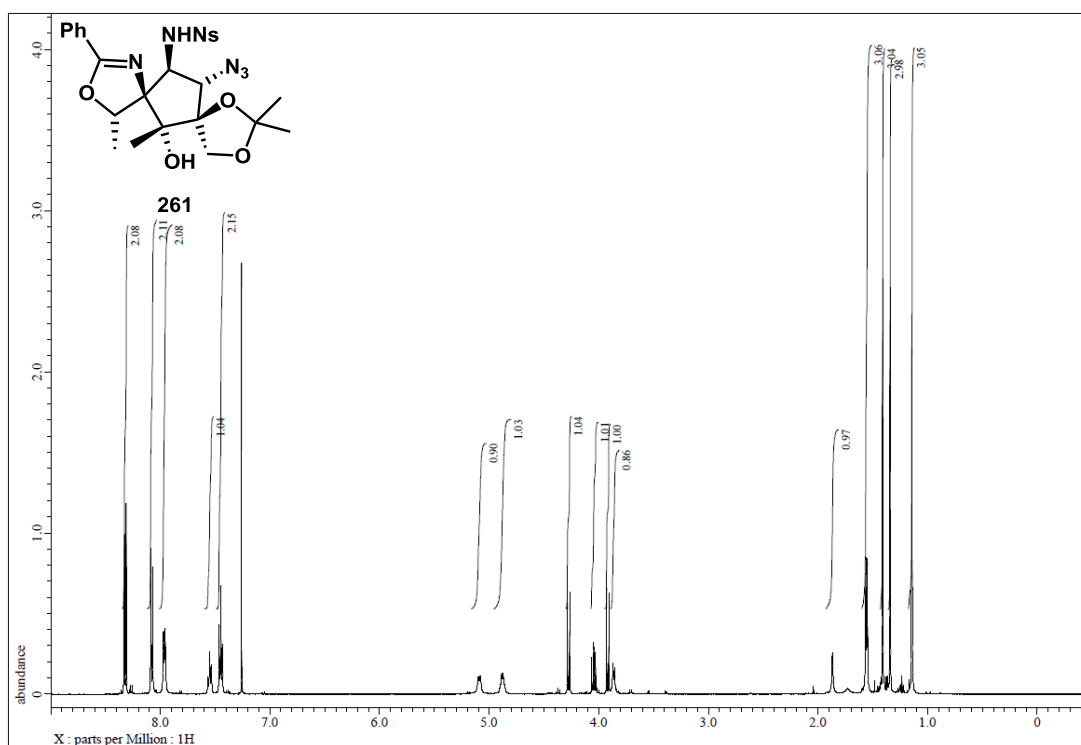
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **258** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



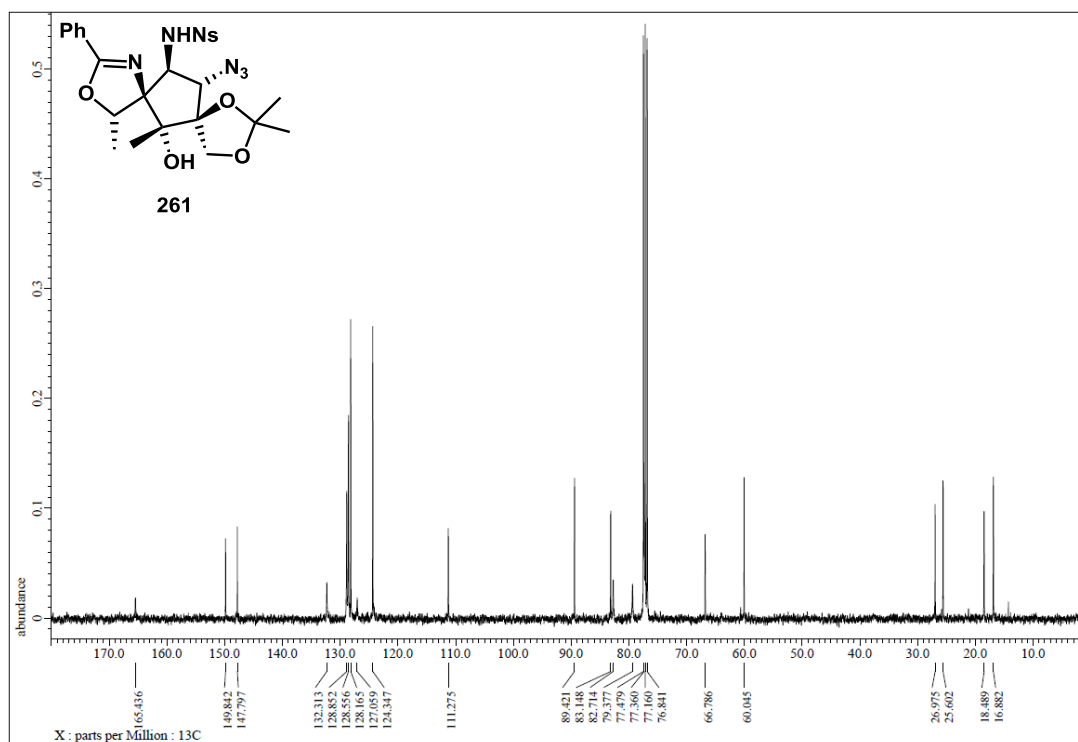
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **259** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **259** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



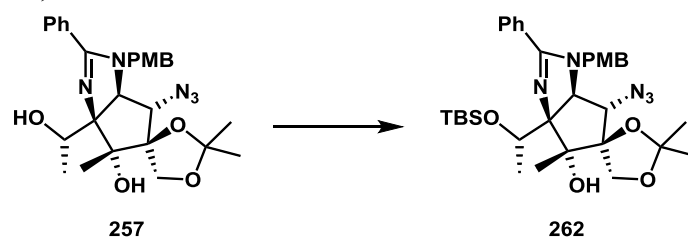
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **261** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **261** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

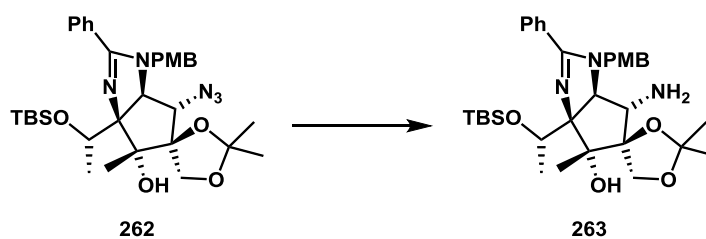
## 第五節 パクタラクタムの合成

**(3a*R*,4*R*,5*S*,6*S*,6a*S*)-6-Azido-3a-((*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-2',2',4-trimethyl-2-phenyl-3a,4,6,6a-tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[*d*]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-4-ol (262).**



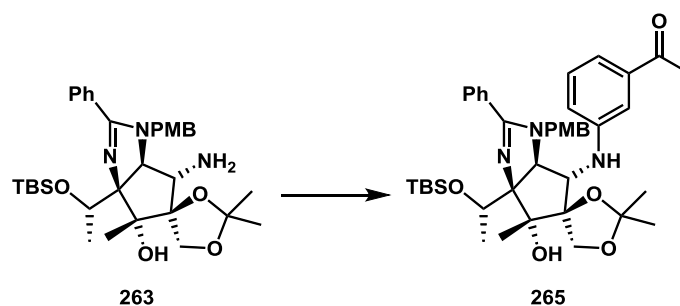
To a stirred solution of **257** (208 mg, 0.410 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.2 mL) were added at 0 °C TBSOTf (0.190 mL, 0.616 mmol) and 2,6-lutidine (0.143 mL, 1.23 mmol). After 3 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (7.6 g, 2:1 hexane–ethyl acetate) to afford **262** (232 mg, 91%) as colorless syrups: *R*<sub>f</sub> = 0.33 (2:1 hexane–ethyl acetate); [α]<sub>D</sub><sup>27.0</sup> +5.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3286, 2985, 2936, 2103, 1613, 1513, 1449, 1415, 1303, 1251, 1216, 1060, 851, 755; IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3286, 2985, 2936, 2103, 1613, 1513, 1449, 1415, 1303, 1251, 1216, 1060, 851, 755; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ -0.12 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.06 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.85 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.34 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.44 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.45 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.58 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.66 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.82 (1H, s, -CHNPMB), 3.89 (1H, s, -CHN<sub>3</sub>), 4.10 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.12 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 4.24 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 4.35 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.75 (1H, s, -COH), 6.88 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H of PMB), 7.11 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H of PMB), 7.43–7.45 (3H, m, H of Ph), 7.49–7.52 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.00) δ -4.95 (CH<sub>3</sub>), -4.37 (CH<sub>3</sub>), 17.82 (CH<sub>3</sub>), 19.16 (C), 20.85 (CH<sub>3</sub>), 25.62 (CH<sub>3</sub>×3), 26.24 (CH<sub>3</sub>), 27.21 (CH<sub>3</sub>), 49.82 (CH<sub>2</sub>), 55.43 (CH<sub>3</sub>), 66.30 (CH<sub>2</sub>), 70.73 (CH), 71.44 (CH), 76.91 (CH), 86.01 (C), 86.71 (C), 93.73 (C), 110.90 (C), 114.57 (CH<sub>2</sub>×2), 128.44 (CH<sub>2</sub>×2), 128.72 (C), 128.80 (CH<sub>2</sub>×2), 129.40 (CH<sub>2</sub>×2), 129.91 (CH), 131.50 (C), 159.55 (C), 163.45 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si 622.3425 (M+H)<sup>+</sup>, found 622.3411.

**(3a*R*,4*R*,5*S*,6*S*,6a*S*)-6-Amino-3a-((*S*)-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)ethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-2',2',4-trimethyl-2-phenyl-3a,4,6,6a-tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[*d*]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-4-ol (263).**



To a stirred solution of **262** (225 mg, 0.362 mmol) in 3:1 ethanol–H<sub>2</sub>O (16.5 mL) were added at 0 °C zinc powder (35.5 mg, 0.543 mmol) and ammonium chloride (58.0 mg, 1.08 mmol). After 24 h at rt, distilled H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (6.5 g, 10:1 chloroform–methanol) to afford **263** (204 mg, 94%) as colorless syrups:  $R_f = 0.28$  (10:1 chloroform–methanol);  $R_f = 0.28$  (10:1 chloroform–methanol);  $[\alpha]_D^{25.0} +6.1$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3385, 2954, 2856, 1613, 1592, 1513, 1451, 1368, 1250, 1174, 1059, 928, 834, 780, 731; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  -0.10 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.06 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.83 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.36 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.42 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.48 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.49 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 3.32 (1H, s, -CHNH<sub>2</sub>), 3.62 (1H, s, -CHNPMB), 3.79 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.83 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.08 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.18 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 4.27 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 4.38 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 6.86 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H of PMB), 7.09 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H of PMB), 7.40–7.43 (3H, m, H of Ph), 7.46–7.50 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  -4.70 (CH<sub>3</sub>), -4.34 (CH<sub>3</sub>), 17.87 (CH<sub>3</sub>), 19.25 (C), 20.59 (CH<sub>3</sub>), 25.88 (CH<sub>3</sub>×3), 26.33 (CH<sub>3</sub>), 26.87 (CH<sub>3</sub>), 48.64 (CH<sub>2</sub>), 55.28 (CH<sub>3</sub>), 61.58 (CH), 65.52 (CH<sub>2</sub>), 74.58 (CH), 75.27 (CH), 85.27 (C), 87.81 (C), 93.87 (C), 110.08 (C), 114.21 (CH<sub>2</sub>×2), 128.26 (CH<sub>2</sub>×2), 128.59 (CH<sub>2</sub>×2), 128.98 (C), 129.03 (CH<sub>2</sub>×2), 129.76 (CH), 131.26 (C), 159.16 (C), 163.26 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si 596.3520 (M+H)<sup>+</sup>, found 596.3538.

**1-(3-(((3*aR*,4*R*,5*S*,6*S*,6*aS*)-3*a*-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)ethyl)-4-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2',2',4-trimethyl-2-phenyl-3*a*,4,6,6*a*-tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[d]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-6-yl)amino)phenyl)ethan-1-one (265).**

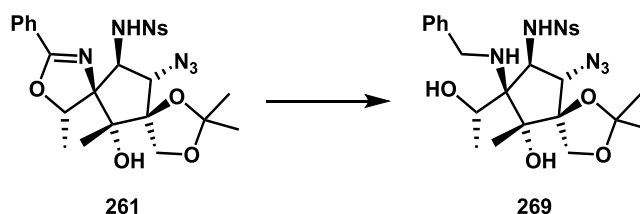


To a stirred solution of **263** (104 mg, 0.174 mmol) in chloroform (0.35 mL) were added at 0 °C 3-acetylphenylboronic acid (85.6 mg, 0.522 mmol), copper(II) acetate (94.8 mg, 0.522 mmol) and Et<sub>3</sub>N



(0.120 mL, 0.868 mmol). After 24 h at rt, 6.0 M aq ammonia was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (6.2 g, 2:1 hexane–ethyl acetate) to afford **265** (23.7 mg, 19%) as colorless syrups: *R*<sub>f</sub> = 0.29 (2:1 hexane–ethyl acetate); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25.0</sup> +6.7 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3341, 2928, 2857, 1728, 1681, 1633, 1603, 1488, 1434, 1355, 1280, 1124, 1076; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN, solvent residual peak = 1.94)  $\delta$  -0.48 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.00 (3H, s, CH<sub>3</sub> of TBS), 0.79 (9H, s, *tert*-butyl of TBS), 1.26 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.43 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.44 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.46 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 2.52 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>), 3.58 (1H, s, -COH), 3.67 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.71 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.91 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, -CHNPMB), 4.12 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 4.19 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH<sub>2</sub> of dioxolane), 4.35 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.50 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, CH<sub>2</sub> of benzyl), 4.94 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, -CHNHAr), 5.38 (1H, brs, -NH), 6.69 (1H, qd, *J* = 1.5 and 8.0 Hz, H of acetylphenyl), 6.73 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H of PMB), 7.00 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H of PMB), 7.18 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, H of acetylphenyl), 7.21 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H of acetylphenyl), 7.24 (1H, dt, *J* = 1.5 and 8.0 Hz, H of acetylphenyl), 7.47–7.51 (3H, m, H of Ph), 7.58–7.61 (2H, m, H of Ph); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN, solvent residual peak = 1.32)  $\delta$  -4.80 (CH<sub>3</sub>), -4.63 (CH<sub>3</sub>), 18.35 (CH<sub>3</sub>), 19.92 (C), 21.57 (CH<sub>3</sub>), 26.11 (CH<sub>3</sub>×3), 26.68 (CH<sub>3</sub>), 26.75 (CH<sub>3</sub>), 27.12 (CH<sub>3</sub>), 49.87 (CH<sub>2</sub>), 55.83 (CH<sub>3</sub>), 66.08 (CH), 66.41 (CH<sub>2</sub>), 73.44 (CH), 76.76 (CH), 86.77 (C), 88.57 (C), 95.12 (C), 111.10 (C), 112.44 (CH), 114.97 (CH<sub>2</sub>×2), 117.98 (C), 118.10 (CH), 129.50 (CH<sub>2</sub>×2), 129.54 (CH<sub>2</sub>×2), 129.92 (CH<sub>2</sub>×2), 130.42 (CH), 130.76 (CH), 130.85 (CH), 133.06 (C), 139.18 (C), 148.33 (C), 160.19 (C), 164.74 (C), 199.27 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si 714.3938 (M+H)<sup>+</sup>, found 714.3911.

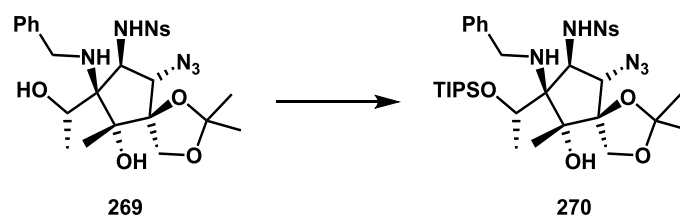
***N*-((5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-6-Azido-8-(benzylamino)-9-hydroxy-8-((*S*)-1-hydroxyethyl)-2,2,9-trimethyl-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**269**).**



To a stirred solution of **261** (440 mg, 0.770 mmol) in acetic acid (12.8 mL) was added at 0 °C sodium cyanoborohydride (193 mg, 3.08 mmol). After 11 h at rt, distilled H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted with 1:1 hexane–ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (22.2 g, 5:1 hexane–ethyl acetate) to afford **269** (392 mg, 88%) as white foams: *R*<sub>f</sub> = 0.41 (3:1 hexane–ethyl acetate); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25.4</sup> +91.2 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3375, 2986, 2107, 1731, 1706, 1533, 1375, 1261, 1164, 1047, 855, 738; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)

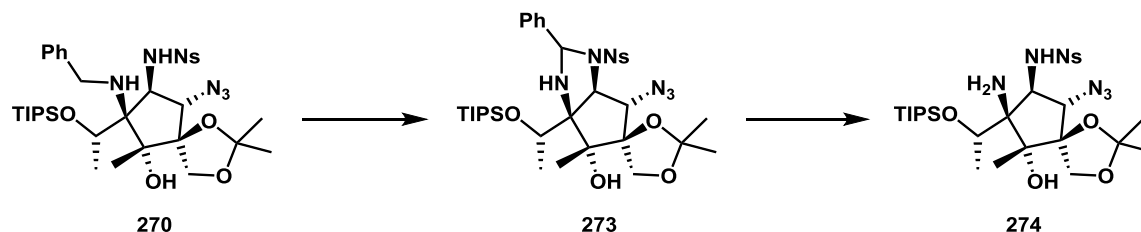
$\delta$  1.34 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.35 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.47 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.54 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 3.65 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz, N<sub>s</sub>NHCHCHN<sub>3</sub>), 3.74 (1H, brs, -CHOH), 3.94 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.05 (1H, d,  $J$  = 14.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 4.08 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz, N<sub>s</sub>NHCHCHN<sub>3</sub>), 4.12 (1H, d,  $J$  = 14.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 4.17 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.58 (1H, brq,  $J$  = 7.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.86 (1H, s, -NHNs), 7.31–7.42 (5H, m, H of Ph), 8.03–8.05 (2H, m, H of N<sub>s</sub>), 8.34–8.37 (2H, m, H of N<sub>s</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  18.64 (CH<sub>3</sub>), 20.15 (CH<sub>3</sub>), 25.77 (CH<sub>3</sub>), 27.06 (CH<sub>3</sub>), 47.48 (CH<sub>2</sub>), 62.73 (CH), 66.54 (CH<sub>2</sub>), 67.40 (C), 67.85 (CH), 75.55 (CH), 84.69 (C), 90.15 (C), 111.29 (C), 124.45 (CH $\times$ 2), 127.62 (CH $\times$ 2), 127.68 (C), 128.40 (CH $\times$ 2), 129.06 (CH $\times$ 2), 140.94 (CH), 146.11 (C), 150.28 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S 575.1924 (M+H)<sup>+</sup>, found 575.1923.

***N*-((5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-6-Azido-8-(benzylamino)-9-hydroxy-2,2,9-trimethyl-8-((*S*)-1-(triisopropylsiloxy)ethyl)-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (270).**



To a stirred solution of **269** (212 mg, 0.371 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.7 mL) were added at 0 °C TIPSOTf (0.198 mL, 0.652 mmol) and 2,6-lutidine (0.343 mL, 3.20 mmol). After 3 h at rt, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (8.1 g, 7:1 hexane–ethyl acetate) to afford **270** (244 mg, 90%) as white foams:  $R_f$  = 0.39 (5:1 hexane–ethyl acetate);  $[\alpha]_D^{25.4}$  +37.8 ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3323, 2946, 2868, 2105, 1532, 1462, 1382, 1349, 1216, 1166, 1093, 1055, 854, 757; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  1.10–1.23 (21H, m, H of TIPS), 1.30 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.35 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 1.43 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.55 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 3.43 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz, N<sub>s</sub>NHCHCHN<sub>3</sub>), 3.94 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz, N<sub>s</sub>NHCHCHN<sub>3</sub>), 4.02 (1H, brs, -COH), 4.04 (1H, d,  $J$  = 10.4 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.07 (1H, d,  $J$  = 14.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 4.15 (1H, d,  $J$  = 14.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of benzyl), 4.17 (1H, d,  $J$  = 10.4 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.62 (1H, q,  $J$  = 6.4 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 7.32–7.43 (5H, m, H of Ph), 7.92–7.95 (2H, m, H of N<sub>s</sub>), 8.29–8.34 (2H, m, H of N<sub>s</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  13.27 (CH $\times$ 3), 18.49 (CH<sub>3</sub> $\times$ 3), 18.51 (CH<sub>3</sub> $\times$ 3), 19.47 (CH<sub>3</sub>), 20.35 (CH<sub>3</sub>), 26.00 (CH<sub>3</sub>), 26.38 (CH<sub>3</sub>), 48.16 (CH<sub>2</sub>), 63.47 (CH), 66.41 (CH), 70.08 (C), 72.30 (CH), 76.34 (CH), 84.99 (C), 91.30 (C), 111.42 (C), 124.41 (CH $\times$ 2), 127.62 (C), 127.68 (CH $\times$ 2), 128.17 (CH $\times$ 2), 129.11 (CH $\times$ 2), 141.03 (CH), 147.20 (C), 149.98 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>SSi 731.3258 (M-H)<sup>-</sup>, found 731.3276.

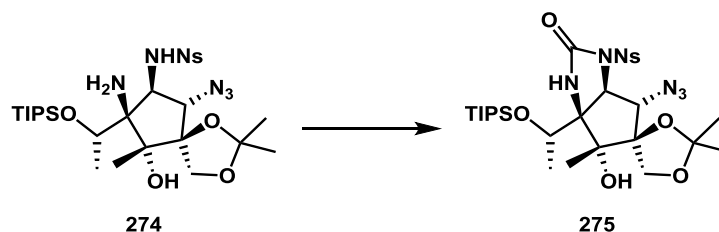
*N*-((5*S*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*)-8-Amino-6-azido-9-hydroxy-2,2,9-trimethyl-8-((*S*)-1-(triisopropylsiloxy)ethyl)-1,3-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**274**).



To a stirred solution of **270** (275 mg, 0.374 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (3.7 mL) was added at 0 °C diisopropyl azodicarboxylate (0.738 mL, 3.65 mmol). After 12 h at rt, concentration under reduced pressure gave crude **273** as yellow syrups (*R*<sub>f</sub> = 0.33 (10:1 hexane–ethyl acetate)). The crude **273** (1.05 g) was used in the next step without further purification.

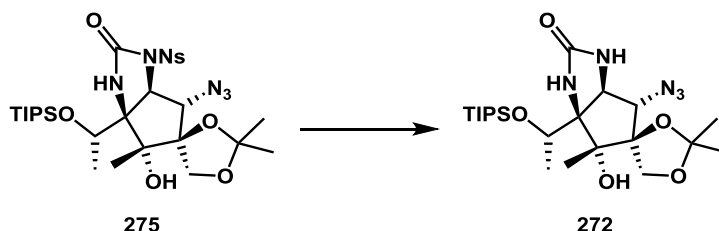
To a stirred solution of **273** in THF (3.7 mL) was added at 0 °C 3.0 M aq HCl (1.5 mL). After 22 h at rt, distilled H<sub>2</sub>O and 1.0 M aq NaOH were added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (9.5 g, 5:1 to 1:1 hexane–ethyl acetate) to afford **274** (223 mg, 93%) as white foams: *R*<sub>f</sub> = 0.20 (1:1 hexane–ethyl acetate); [α]<sub>D</sub><sup>25.4</sup> +45.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3314, 2983, 2106, 1722, 1533, 1467, 1375, 1349, 1236, 1108, 1047, 757; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.07–1.14 (21H, m, H of TIPS), 1.16 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.29 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.35 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.38 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 3.49 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, NsNHCHCHN<sub>3</sub>), 3.83 (1H, brs, -COH), 3.87 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, NsNHCHCHN<sub>3</sub>), 4.05 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.19 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.33 (1H, q, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 8.12–8.15 (2H, m, H of Ns), 8.35–8.39 (2H, m, H of Ns); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ 13.13 (CH×3), 18.34 (CH<sub>3</sub>×3), 18.39 (CH<sub>3</sub>×3), 18.51 (CH<sub>3</sub>), 19.29 (CH<sub>3</sub>), 26.12 (CH<sub>3</sub>×2), 61.63 (CH), 66.11 (CH<sub>2</sub>), 67.27 (C), 71.02 (CH), 75.95 (CH), 83.41 (C), 91.51 (C), 111.61 (C), 124.43 (CH×2), 128.39 (CH×2), 147.31 (C), 150.00 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>SSi 641.2789 (M–H)<sup>-</sup>, found 641.2806.

(3*aR*,4*R*,5*S*,6*S*,6*aS*)-6-Azido-4-hydroxy-2',2',4-trimethyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-3*a*-((*S*)-1-(triisopropylsiloxy)ethyl)tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[*d*]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-one (**275**).



To a stirred solution of **274** (112 mg, 0.17 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.5 mL) were added at 0 °C triphosgene (77.5 mg, 0.26 mmol) and pyridine (0.056 mL, 0.711 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (5.7 g, 3:1 hexane–ethyl acetate) to afford **275** (116 mg, 100%) as white foams: *R<sub>f</sub>* = 0.17 (4:1 hexane–ethyl acetate); [α]<sub>D</sub><sup>25.4</sup> +40.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2947, 2869, 2113, 1741, 1373, 1350, 1215, 1174, 1094, 855, 757; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.05–1.10 (21H, m, H of TIPS), 1.16 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.25 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.33 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.37 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 3.23 (1H, s, NsNCHCHN<sub>3</sub>), 4.12 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.22 (1H, s, NsNCHCHN<sub>3</sub>), 4.27 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.36 (1H, q, *J* = 6.0 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.45 (1H, s, -COH), 5.19 (1H, s, -NHCO-), 8.28–8.32 (2H, m, H of Ns), 8.37–8.41 (2H, m, H of Ns); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16) δ 13.38 (CH×3), 17.96 (CH<sub>3</sub>), 18.21 (CH<sub>3</sub>×3), 18.28 (CH<sub>3</sub>×3), 19.34 (CH<sub>3</sub>), 26.08 (CH<sub>3</sub>), 26.25 (CH<sub>3</sub>), 65.96 (CH<sub>2</sub>), 68.37 (CH), 71.56 (C), 72.13 (CH), 72.17 (CH), 84.38 (C), 91.90 (C), 112.33 (C), 124.42 (CH×2), 129.65 (CH×2), 144.33 (C), 150.91 (C), 152.78 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>SSi 669.2738 (M+H)<sup>+</sup>, found 669.2762.

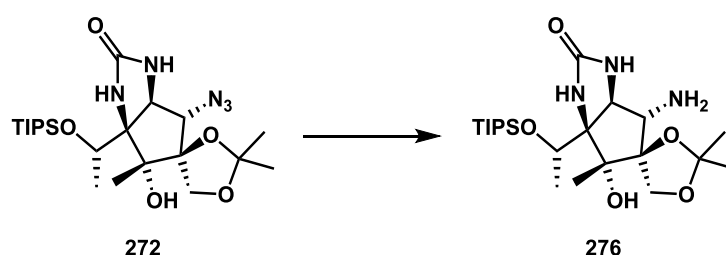
**(3a*R*,4*R*,5*S*,6*S*,6a*S*)-6-Azido-4-hydroxy-2',2',4-trimethyl-3a-((*S*)-1-(triisopropylsiloxy)ethyl)tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[*d*]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-one (272).**



To a stirred solution of **275** (168 mg, 0.251 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5.0 mL) were added at 0 °C 2-mercaptoacetic acid (0.035 mL, 0.381 mmol) and DBU (0.150 mL, 0.986 mmol). After 1 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (6.0 g, 2:1 hexane–ethyl acetate) to afford **272** (118 mg, 97%) as white solids: *R<sub>f</sub>* = 0.58 (ethyl acetate only); mp 198–201 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25.4</sup> -13.3 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3459, 3224, 2945, 2868, 2100, 1722, 1464, 1372, 1265, 1216, 1140, 1105, 1053, 927, 758; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26) δ 1.03–1.15 (21H, m, H of TIPS), 1.38 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.39 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.40 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.42 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 3.76 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, -NHCHCHN<sub>3</sub>), 3.77 (1H, s, -COH),

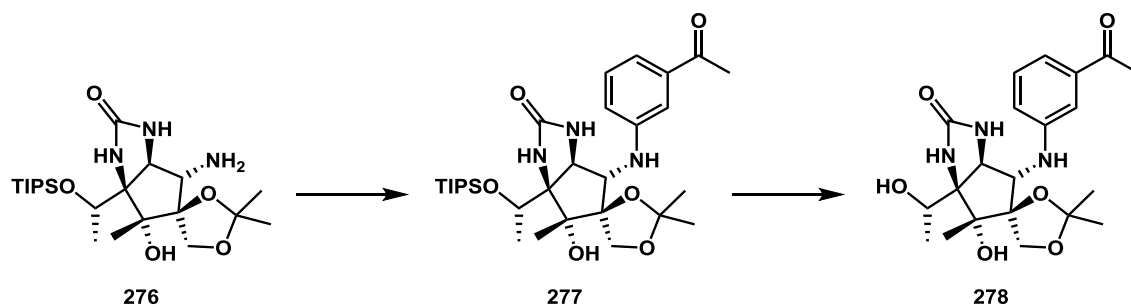
3.78 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz,  $-\text{NHCHCHN}_3$ ), 4.16 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 4.21 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 4.27 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 5.57 (1H, s,  $-\text{CNHCO}-$ ), 5.75 (1H, s,  $-\text{CHNHCO}-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  13.31 ( $\text{CH}\times 3$ ), 18.03 ( $\text{CH}_3$ ), 18.24 ( $\text{CH}_3\times 3$ ), 18.29 ( $\text{CH}_3\times 3$ ), 21.18 ( $\text{CH}_3$ ), 26.14 ( $\text{CH}_3$ ), 26.42 ( $\text{CH}_3$ ), 63.32 ( $\text{CH}_2$ ), 65.84 ( $\text{CH}$ ), 72.90 (C), 73.15 ( $\text{CH}$ ), 73.36 ( $\text{CH}$ ), 83.85 (C), 92.56 (C), 111.37 (C), 161.52 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$  484.2955 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 484.2965.

**(3a*R*,4*R*,5*S*,6*S*,6a*S*)-6-Amino-4-hydroxy-2',2',4-trimethyl-3a-((*S*)-1-(triisopropylsiloxy)ethyl)tetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[d]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-one (276).**



To a stirred solution of **272** (118 mg, 0.244 mmol) in 3:1 ethanol– $\text{H}_2\text{O}$  (11.1 mL) were added at 0 °C zinc powder (79.9 mg, 1.22 mmol) and  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (130 mg, 2.44 mmol). After 12 h at rt, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added and the mixture was extracted with chloroform. The extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$  solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (4.4 g, 10:1 chloroform–methanol) to afford **276** (111 mg, 99%) as white solids:  $R_f = 0.28$  (10:1 chloroform–methanol); mp 235–238 °C;  $[\alpha]_D^{25.4} -31.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3257, 2944, 2868, 1702, 1462, 1382, 1371, 1249, 1214, 1126, 1097, 1060, 941, 757;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$ )  $\delta$  1.09 (21H, s, H of TIPS), 1.31 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of acetonide), 1.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$  of acetonide), 1.38 (3H, s,  $-\text{CCH}_3$ ), 3.26 (1H, s,  $-\text{NHCHCHNH}_2$ ), 3.44 (1H, s,  $-\text{NHCHCHNH}_2$ ), 4.10 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 4.22 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz,  $-\text{CH}_2-$  of dioxolane), 4.55 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.93 (1H, s,  $-\text{CNHCO}-$ ), 5.25 (1H, s,  $-\text{CHNHCO}-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$ )  $\delta$  13.54 ( $\text{CH}\times 3$ ), 18.28 ( $\text{CH}_3\times 3$ ), 18.37 ( $\text{CH}_3$ ), 18.41 ( $\text{CH}_3\times 3$ ), 18.74 ( $\text{CH}_3$ ), 26.27 ( $\text{CH}_3$ ), 26.62 ( $\text{CH}_3$ ), 64.62 ( $\text{CH}_2$ ), 65.69 ( $\text{CH}$ ), 67.24 (C), 71.70 ( $\text{CH}$ ), 75.19 ( $\text{CH}$ ), 85.18 (C), 92.49 (C), 111.10 (C), 161.84 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$  458.3050 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 458.3047.

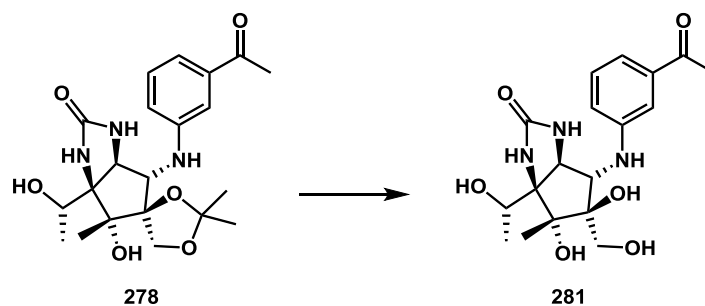
**(3a*R*,4*R*,5*S*,6*S*,6a*S*)-6-((3-Acetylphenyl)amino)-4-hydroxy-3a-((*S*)-1-hydroxyethyl)-2',2',4-trimethyltetrahydro-1*H*-spiro[cyclopenta[*d*]imidazole-5,4'-[1,3]dioxolan]-2(3*H*)-one (278).**



To a stirred solution of **276** (59.4 mg, 0.130 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.130 mL) were added at rt 3-acetylphenylboronic acid neopentylglycol ester (63.4 mg, 0.273 mmol), copper(II) acetate (47.2 mg, 0.260 mol), DBU (0.203 mL, 1.36 mmol) and DMAP (15.9 mg, 0.130 mmol). After 72 h at rt, 6.0 M aq ammonia was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (7.5 g, 1:1 hexane–ethyl acetate) to afford **277** (50.1 mg with impurity) as colorless syrups.

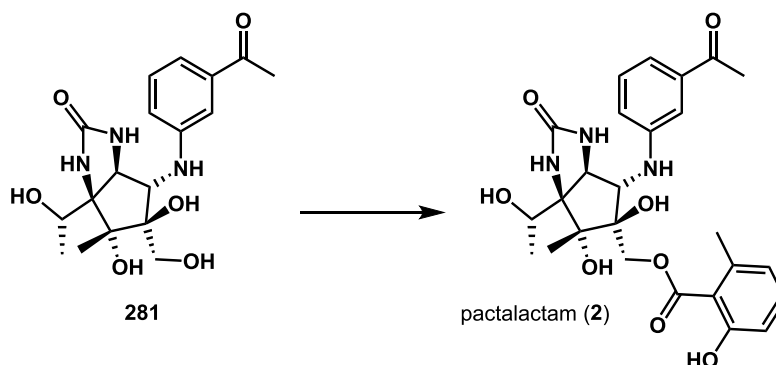
To a stirred solution of **277** (50.1 mg with impurity) in THF (0.87 mL) was added at 0 °C TBAF (1.0 M solution in THF; 0.131 mL, 0.131 mmol). After 2 h at rt, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.8 g, 10:1 chloroform–methanol) to afford **278** (32.5 mg, 89%, 2 steps from **276**) as white solids: *R*<sub>f</sub> = 0.31 (10:1 chloroform–methanol); mp 144–146 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25.4</sup> –15.9 (*c* 1.00, MeOH); IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3300, 2924, 1673, 1600, 1437, 1371, 1328, 1264, 1209, 1119, 1090, 1055, 855, 760; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26)  $\delta$  1.21 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.39 (3H, s, CH<sub>3</sub> of acetonide), 1.54 (3H, s, -CCH<sub>3</sub>), 2.59 (3H, s, H of acetyl), 3.44 (1H, s, -NHCHCHNHAr), 3.82 (1H, brd, *J* = 7.5 Hz, -NHCHCHNHAr), 4.25 (1H, br, -OH), 4.22 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, -CHCH<sub>3</sub>), 4.26 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 4.29 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, -CH<sub>2</sub>- of dioxolane), 5.10 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, -CHNHAr), 6.81 (1H, brd, *J* = 7.5 Hz, H of Ar), 7.12 (1H, s, H of Ar), 7.24–7.32 (2H, m, H of Ar); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.16)  $\delta$  17.58 (CH<sub>3</sub>), 19.95 (CH<sub>3</sub>), 26.16 (CH<sub>3</sub>), 26.44 (CH<sub>3</sub>), 27.00 (CH<sub>3</sub>), 65.94 (CH), 66.20 (CH<sub>2</sub>), 66.87 (CH), 71.43 (CH), 75.71 (C), 86.10 (C), 92.78 (C), 110.55 (CH), 111.17 (C), 118.90 (CH), 119.12 (CH), 129.84 (CH), 138.20 (C), 147.02 (C), 162.71 (C), 199.75 (C); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 418.1978 (M–H)<sup>-</sup>, found 418.1950.

**(3a*R*,4*R*,5*S*,6*S*,6a*S*)-6-((3-Acetylphenyl)amino)-4,5-dihydroxy-3a-((*S*)-1-hydroxyethyl)-5-(hydroxymethyl)-4-methylhexahydrocyclopenta[*d*]imidazol-2(1*H*)-one (281).**



**278** (23.5 mg, 0.056 mmol) was dissolved in 80% aq acetic acid (1.12 mmol) at rt. After 12 h at 50 °C, concentrated under reduced pressure, followed by azeotropic distillation with two portions of butanol. The residue was purified by column chromatography on silica gel (1.0 g, 5:1 chloroform–methanol) to afford **281** (13.2 mg, 62.2%) as white solids:  $R_f = 0.27$  (5:1 chloroform–methanol); mp 164–176 °C;  $[\alpha]_D^{25.4} -15.5$  ( $c$  0.64, MeOH); IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2924, 1666, 1600, 1511, 1439, 1357, 1329, 1266, 1110, 992, 918;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_3$ , residual solvent peak = 3.31)  $\delta$  1.12 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.51 (3H, s,  $-\text{CCH}_3$ ), 2.57 (3H, s, H of acetyl), 3.40 (1H, s,  $-\text{NHCHCHNHAr}$ ), 3.70 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H of  $-\text{CH}_2-$ ), 3.81 (1H, s,  $-\text{NHCHCHNHAr}$ ), 4.00 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H of  $-\text{CH}_2-$ ), 4.18 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 6.91 (1H, dt,  $J = 2.0, 7.6$  Hz, H of Ar), 7.20 (1H, m, H of Ar), 7.24–7.31 (2H, m, H of Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD- $d_3$ , MeOD- $d_3 = 49.00$ )  $\delta$  17.70 ( $\text{CH}_3$ ), 19.86 ( $\text{CH}_3$ ), 26.87 ( $\text{CH}_3$ ), 62.52 ( $\text{CH}_2$ ), 66.87 (CH), 67.04 (CH), 71.73 (CH), 77.09 (C), 86.48 (C), 86.57 (C), 113.38 (CH), 118.74 (CH), 119.45 (CH), 130.61 (CH), 139.35 (C), 148.76 (C), 164.91 (C), 201.59 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$  380.1822 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 380.1833.

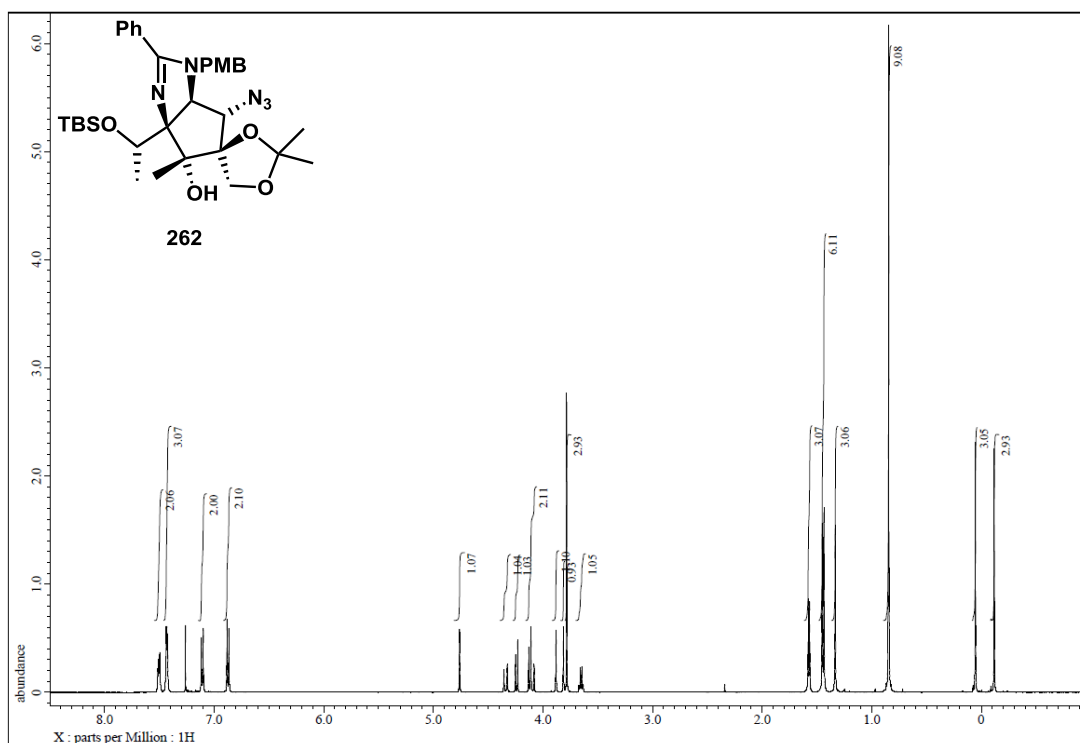
### Pactalactam (**2**).



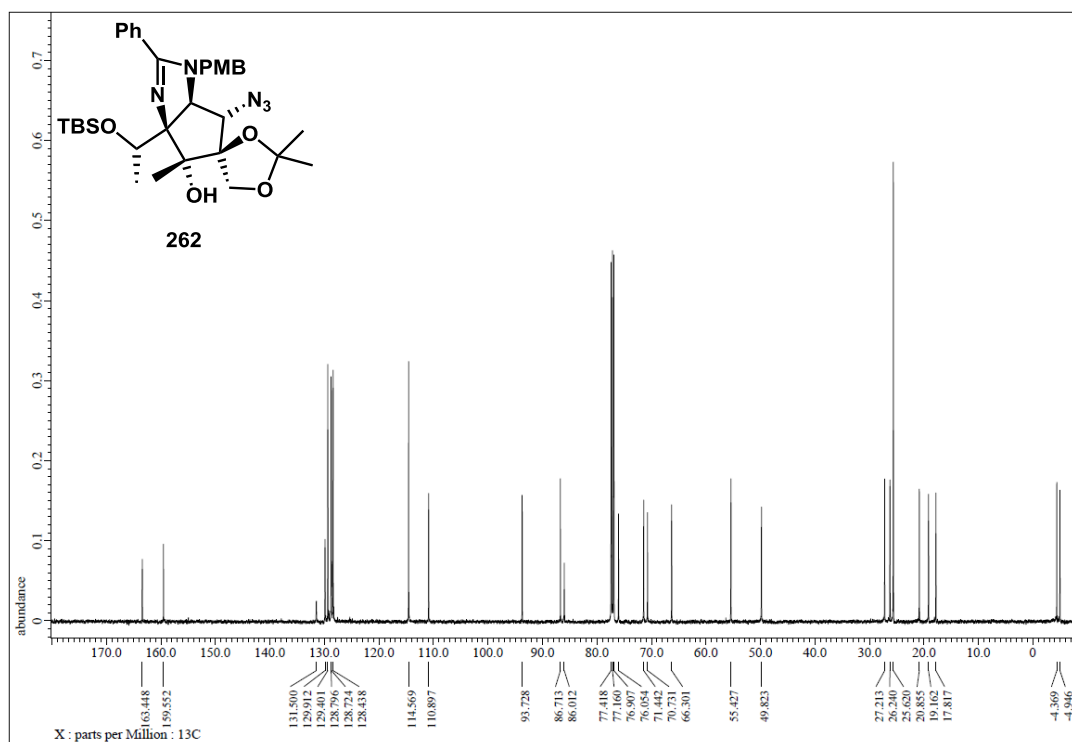
To a stirred solution of **120** (29.3 mg, 0.153 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (0.140 mL) was added at 0 °C potassium carbonate (19.2 mg, 0.139 mmol), and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. A solution of **281** (26.4 mg, 0.0696 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (0.557 mL) was added *via cannula* to the reaction mixture and the stirring at 0 °C. After 5 h at 0 °C, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by column chromatography on silica gel (1.8 g, 10:1 chloroform–methanol) to afford **2** (28.9 mg, 80.9%) as white solids:  $R_f = 0.72$  (5:1 chloroform–methanol); mp 250–258 °C (decomp.);  $[\alpha]_D^{25.0} - 5.3$  ( $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{24.8} - 18.5$  ( $c$  0.12, MeCN); IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2925, 1681, 1603, 1513, 1463, 1440, 1358, 1329, 1292, 1253, 1215, 1117, 757;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , solvent residual peak = 1.94)  $\delta$  1.09 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 1.53 (3H, s,  $-\text{CCCH}_3$ ), 2.36 (3H, s,  $-\text{ArCH}_3$ ), 2.43 (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.43 (1H, s,  $-\text{CHN}(\text{O})\text{H}$ -), 3.95 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz,  $-\text{CHNHAr}$ ), 4.20 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CHCH}_3$ ), 4.54 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.79 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{O}$ -), 5.14 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz,  $-\text{CHNHAr}$ ), 5.89 (1H, s, H of urea), 5.95 (1H, s, H of urea), 6.64 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H of benzoate), 6.71 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H of aryl), 6.84 (1H, m, H of aryl), 7.15–7.22 (4H, m, H of aryl and H of benzoate), 10.57 (1H, brs,  $\text{ArOH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN} = 1.32$ )  $\delta$  17.87 ( $\text{CH}_3$ ), 20.15 ( $\text{CH}_3$ ), 23.49 ( $\text{CH}_3$ ), 27.12 ( $\text{CH}_3$ ), 66.72 ( $\text{CH}_2$ ), 66.89 (CH), 67.40 (CH), 71.59 (CH), 76.47 (C), 85.84 (C), 86.84 (C), 113.28 (CH), 115.00 (CH), 115.86 (CH), 118.54 (CH), 118.97 (CH), 123.56 (CH), 130.32 (CH), 134.60 (CH), 139.13 (C), 141.87 (C), 148.03 (C), 161.77 (C), 163.22 (C), 171.66 (C), 199.52 (C); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8$  514.2189 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , found 514.2184.

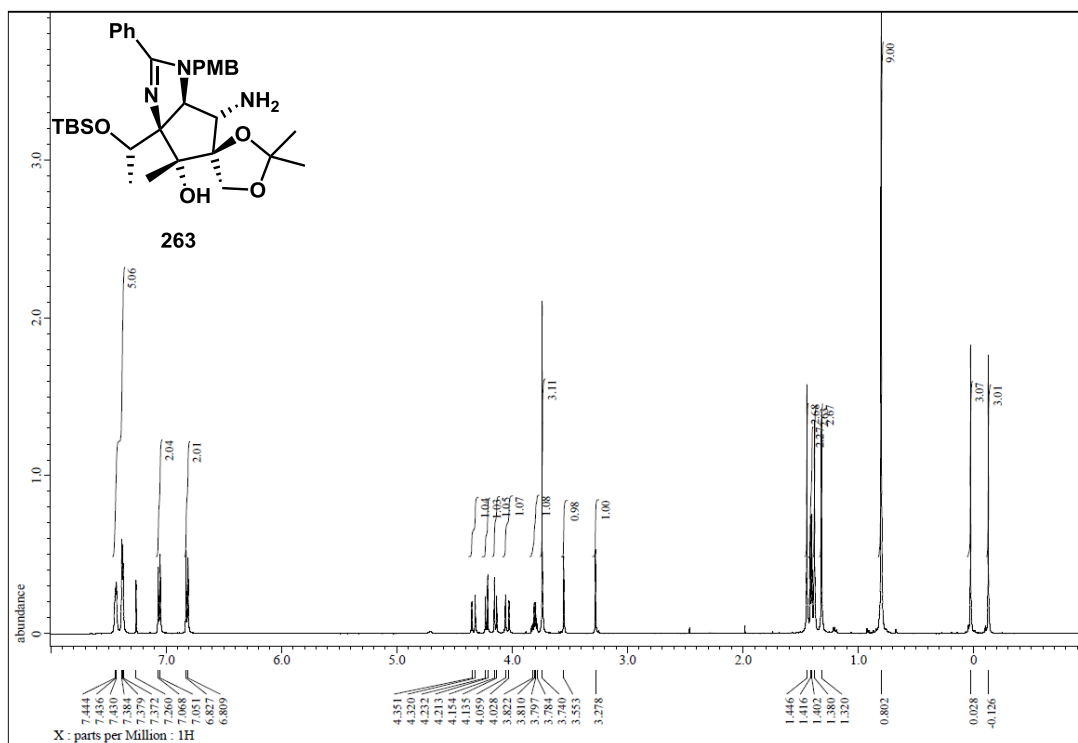




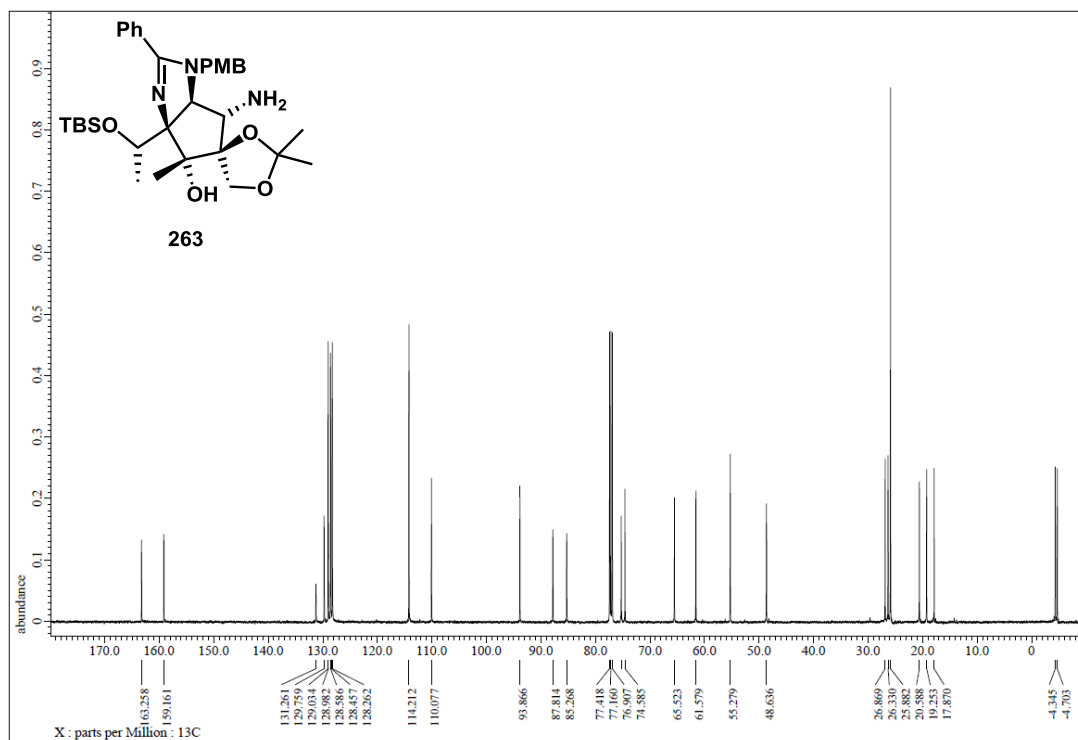
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **262** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



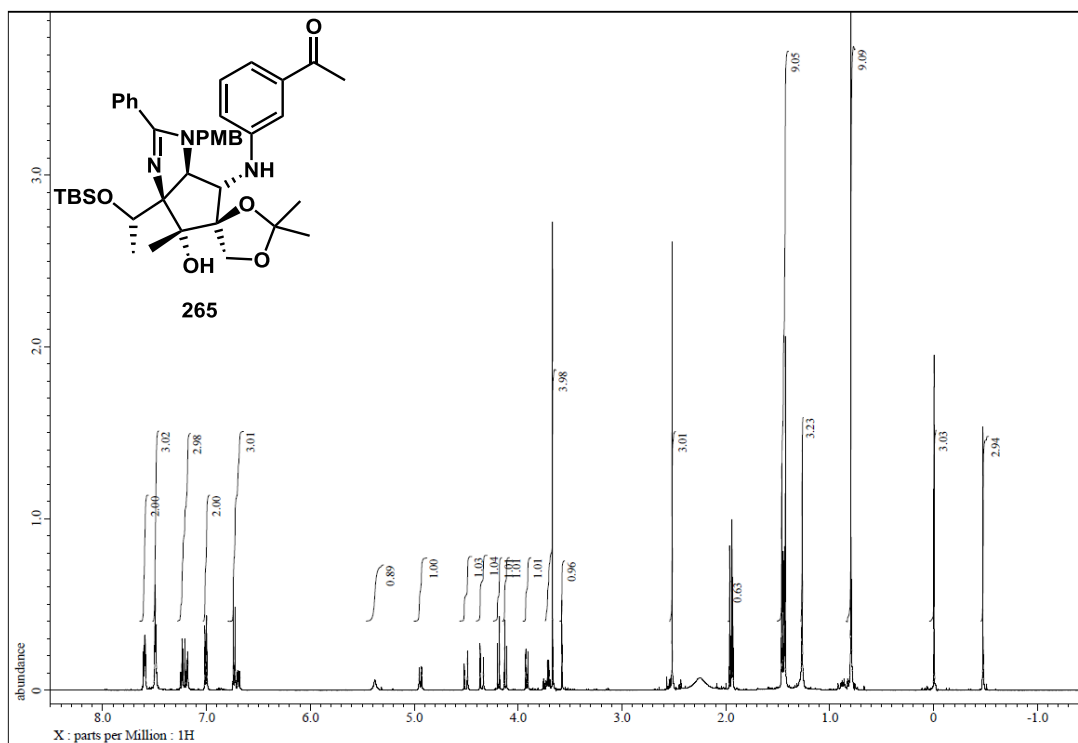
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **262** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



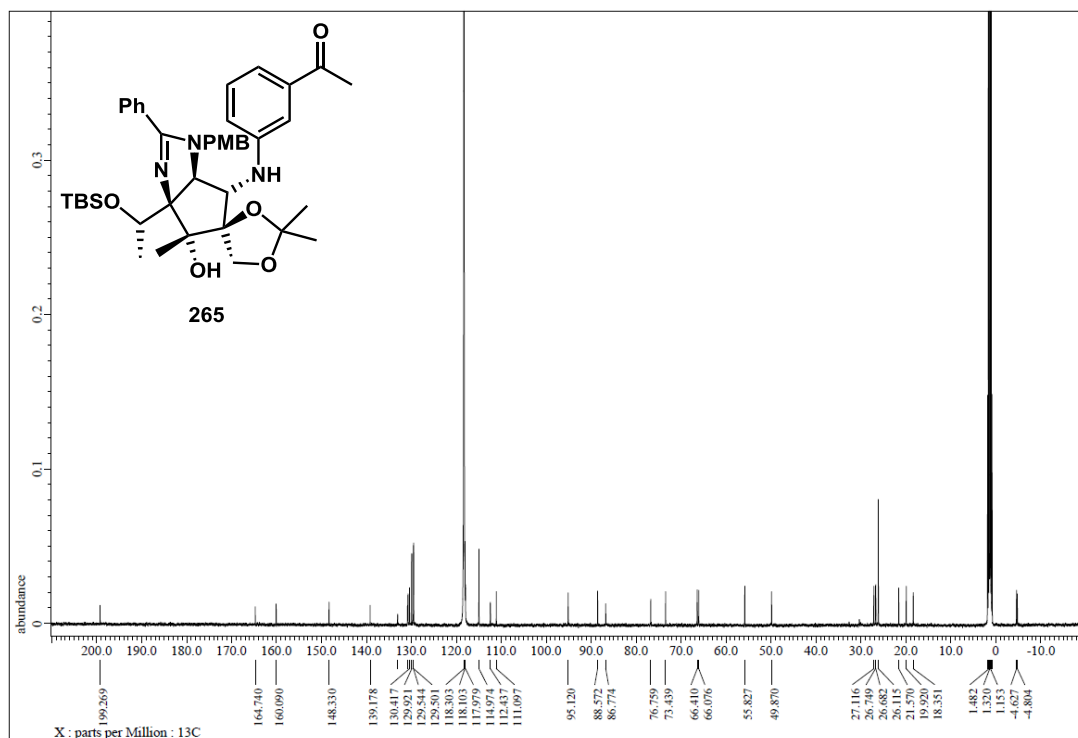
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **263** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



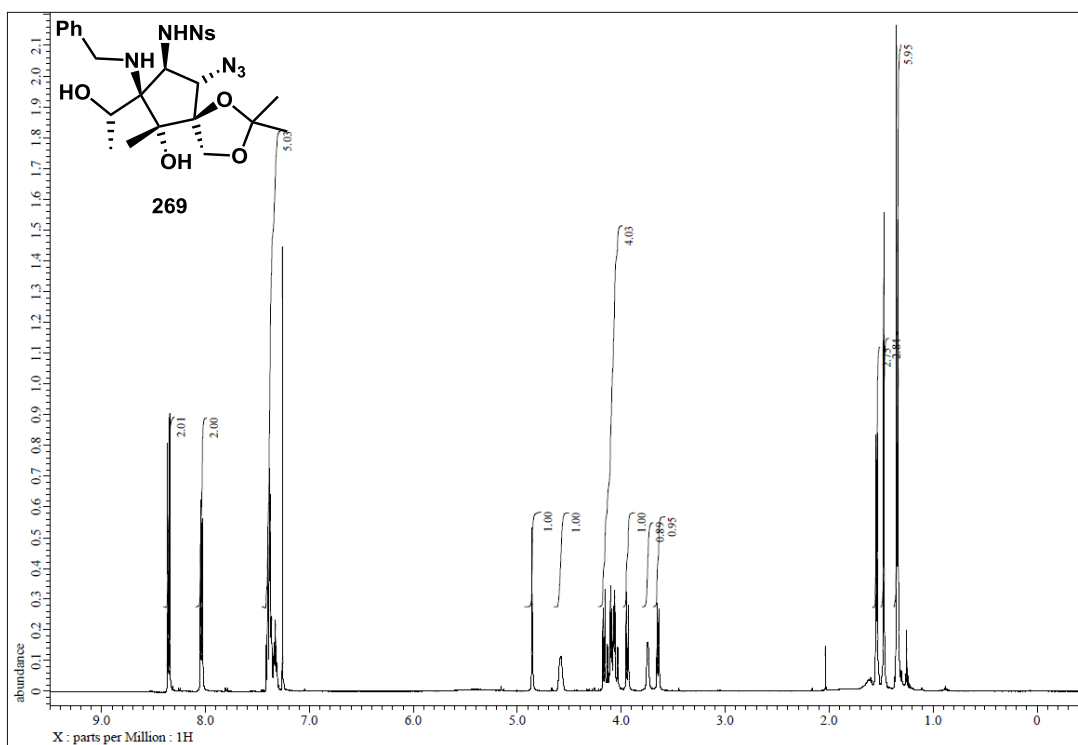
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **263** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



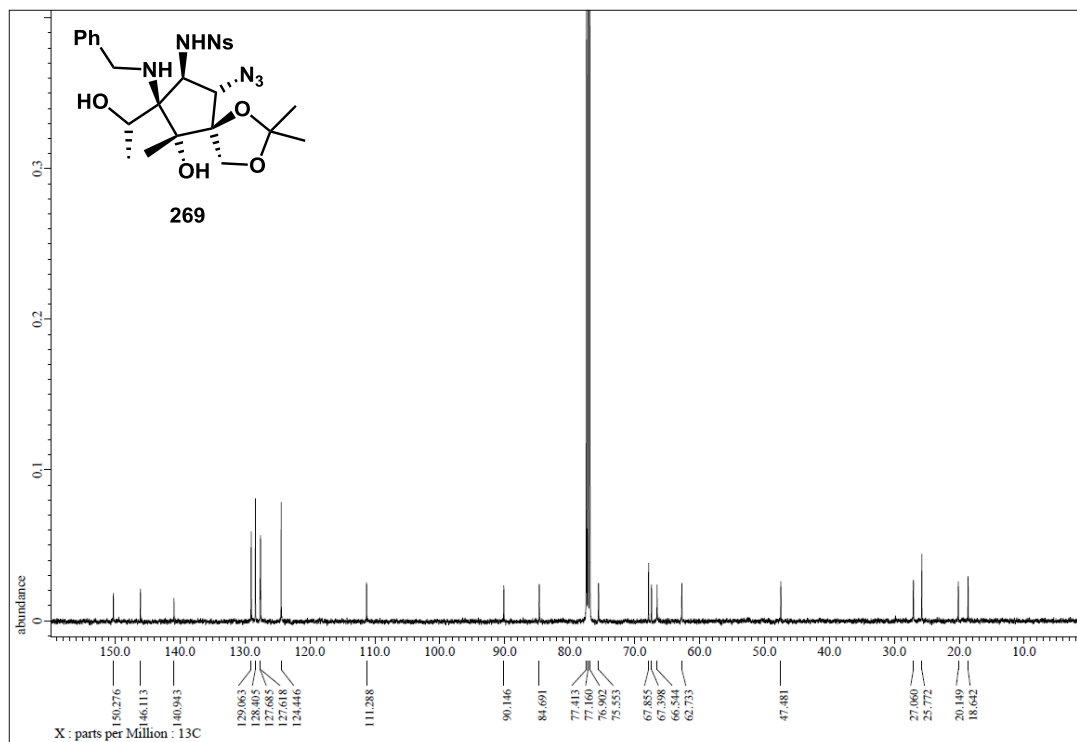
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **265** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )



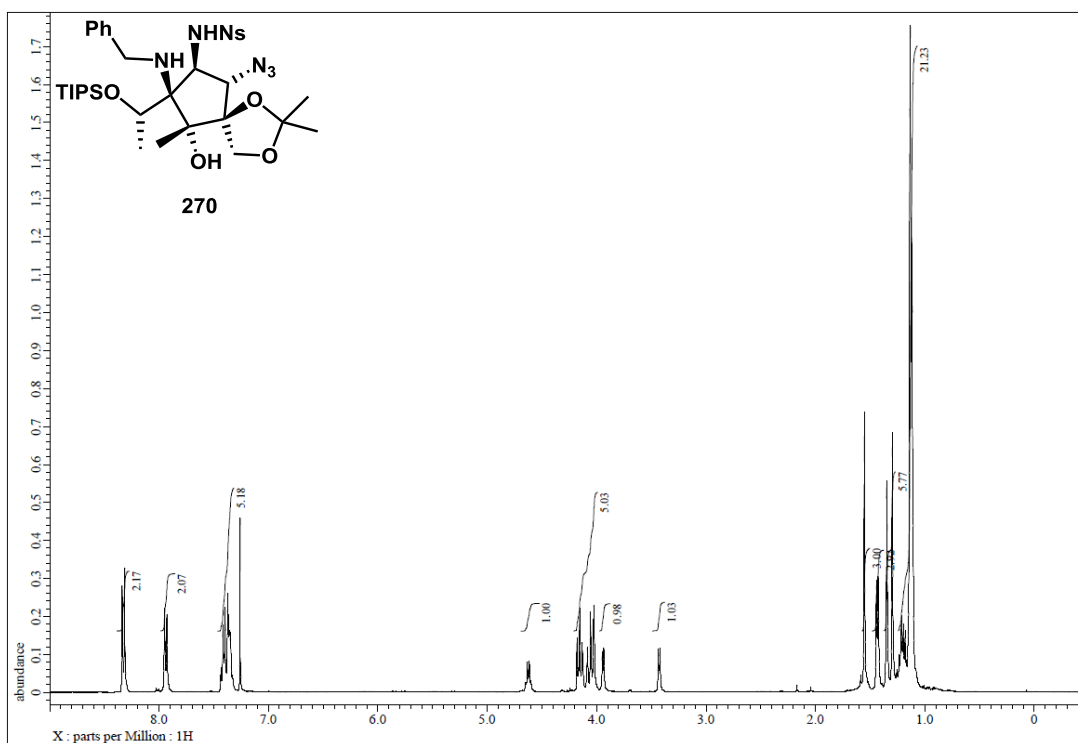
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **265** (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )



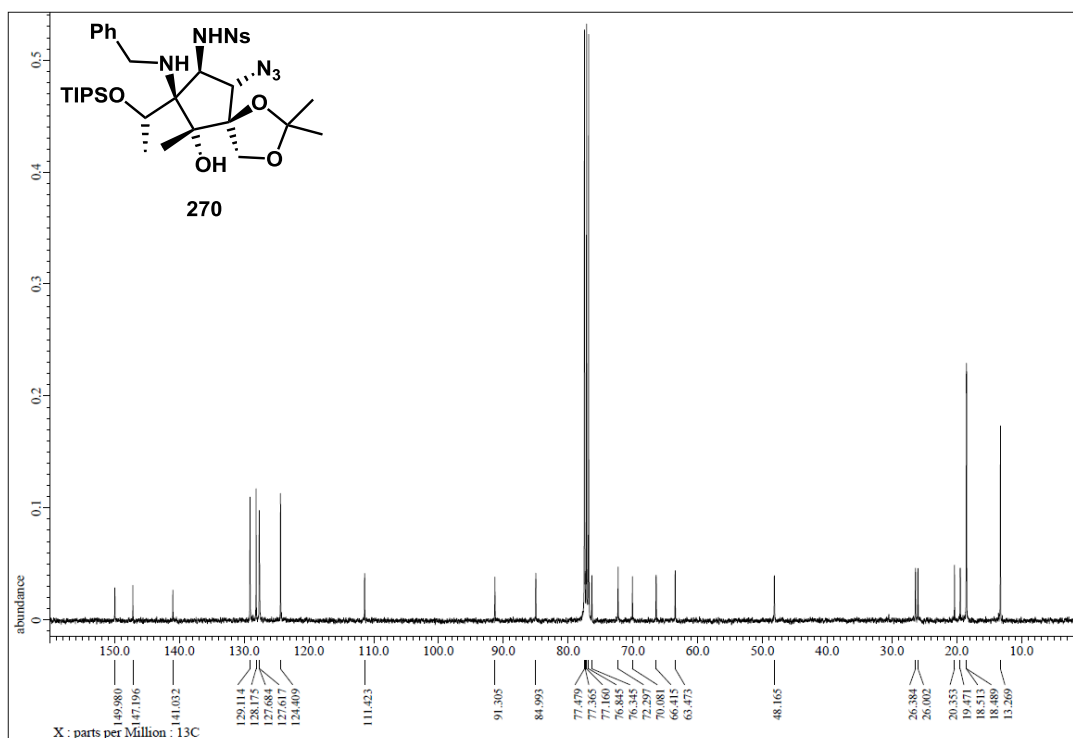
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **269** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



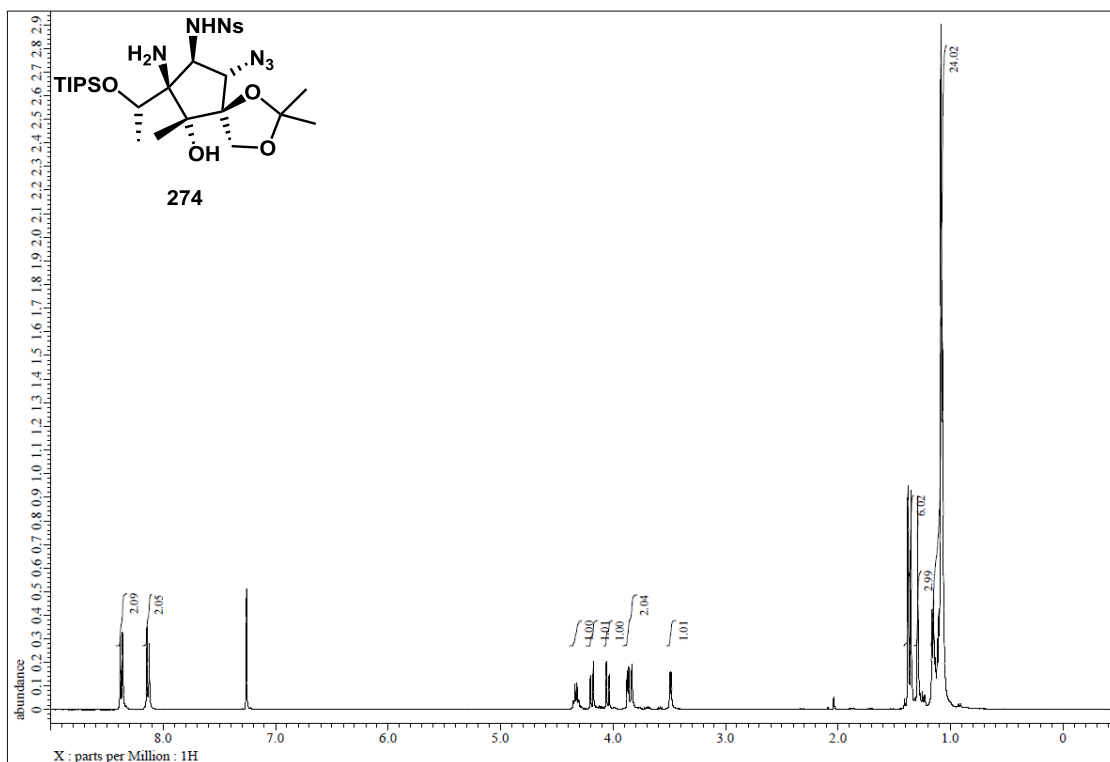
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **269** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



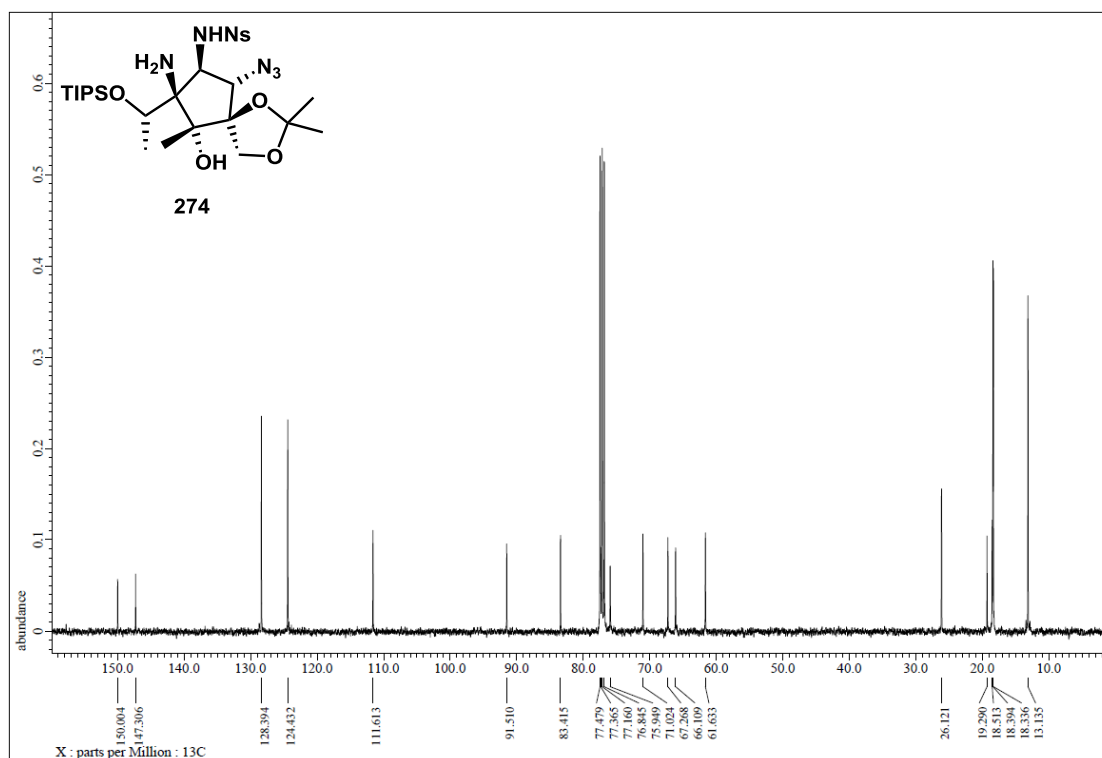
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **270** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



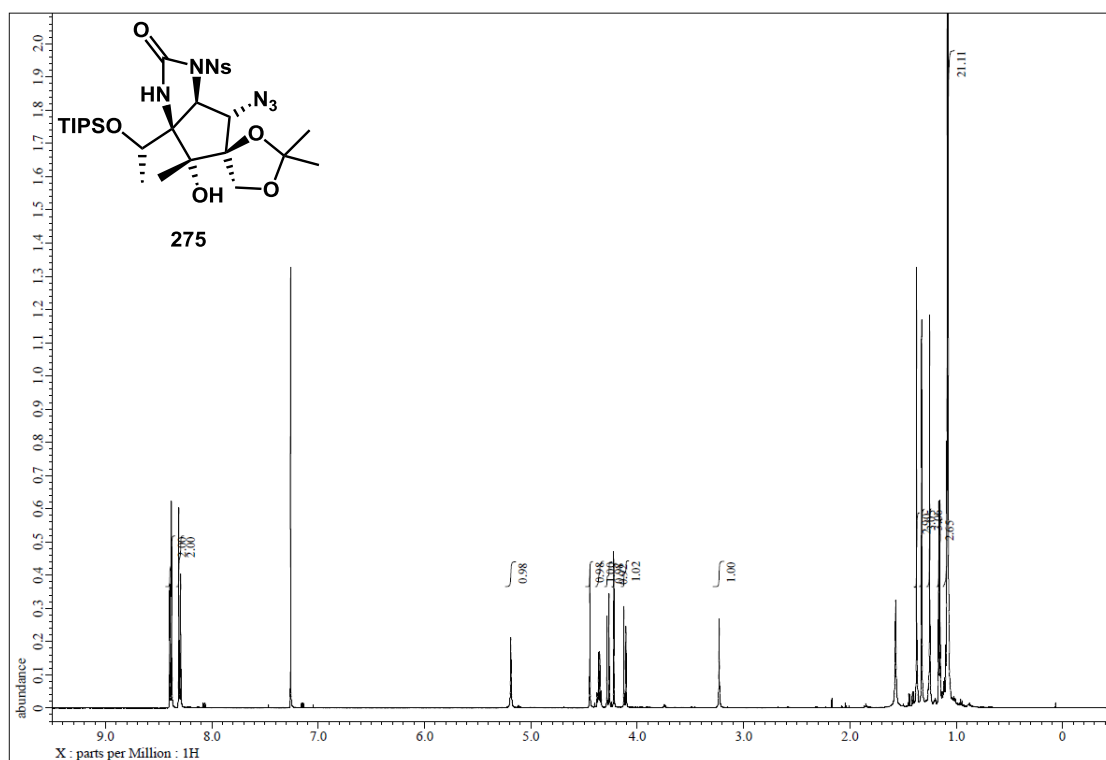
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **270** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



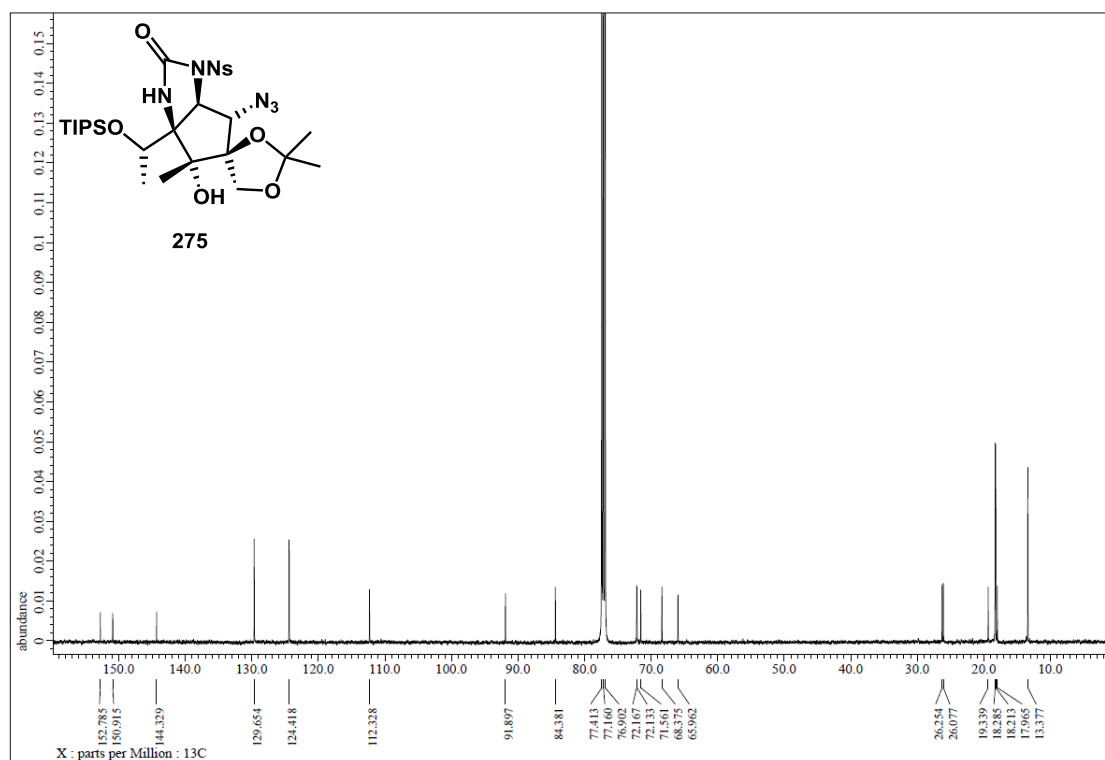
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **274** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



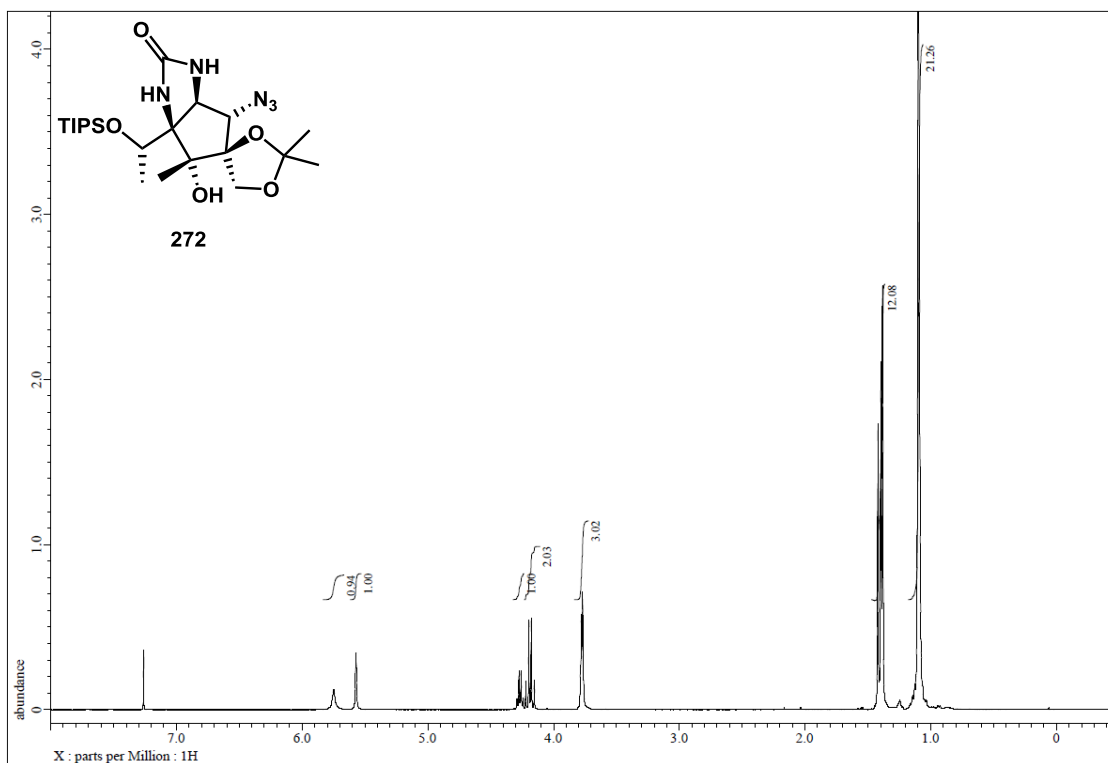
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **274** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



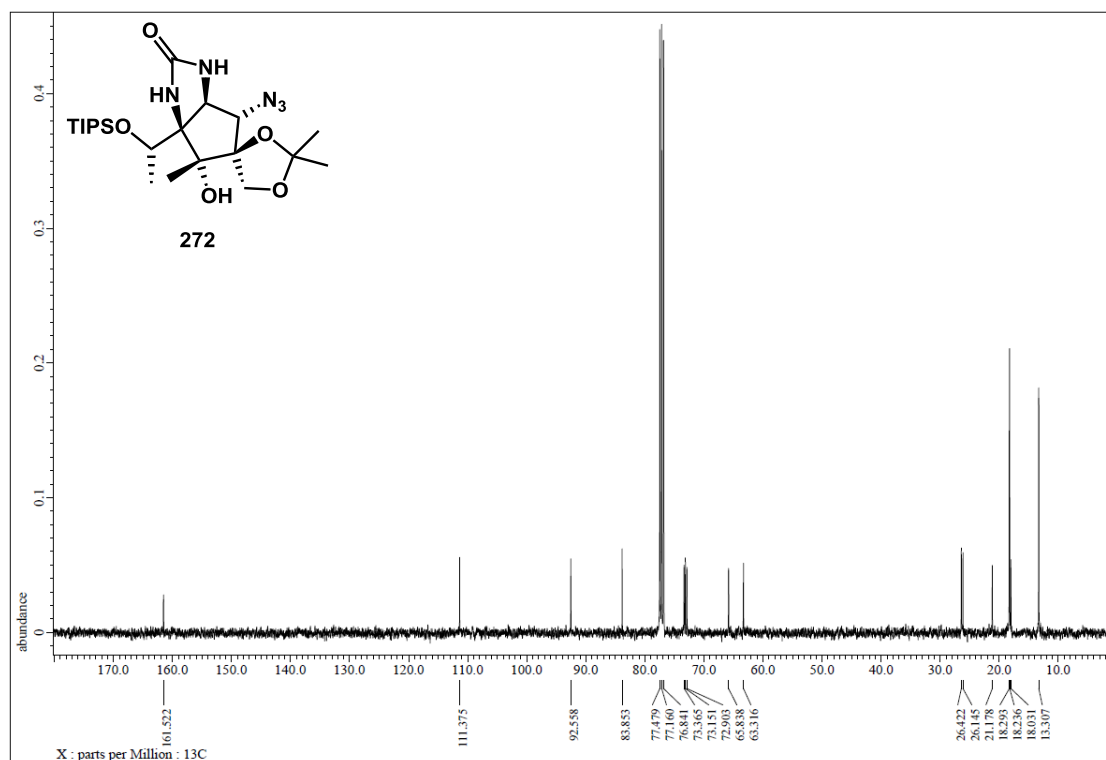
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **275** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C NMR spectrum of **275** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

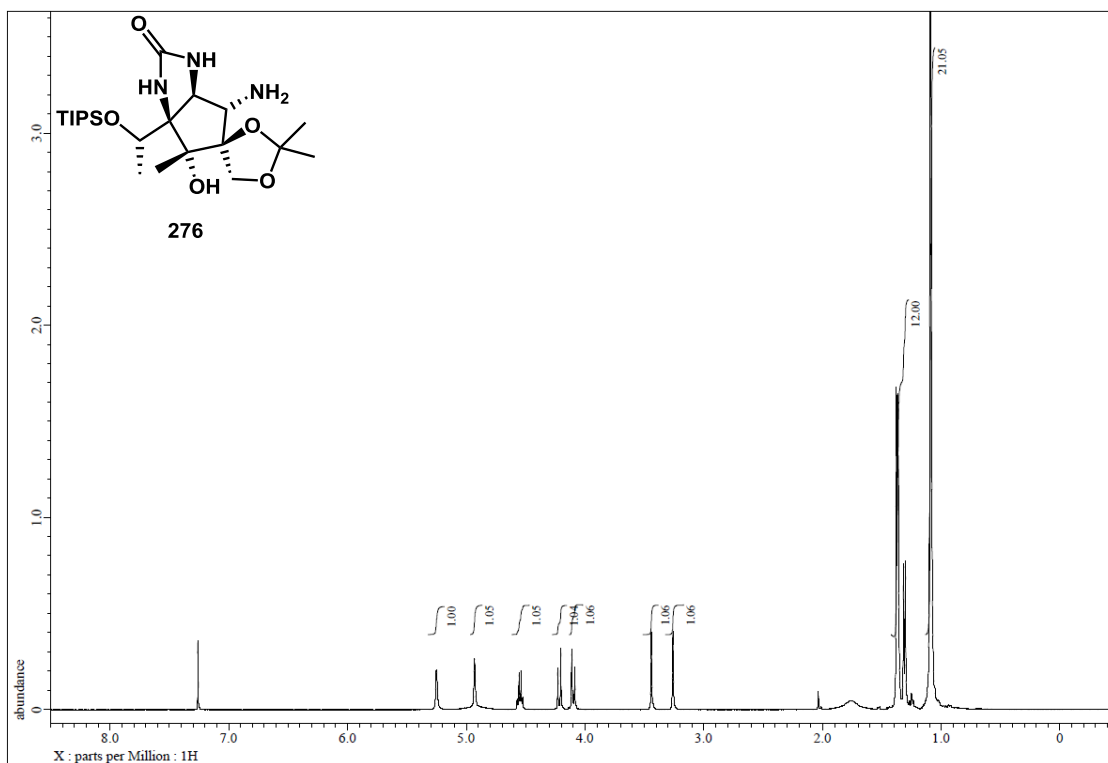


<sup>1</sup>H NMR spectrum of **272** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

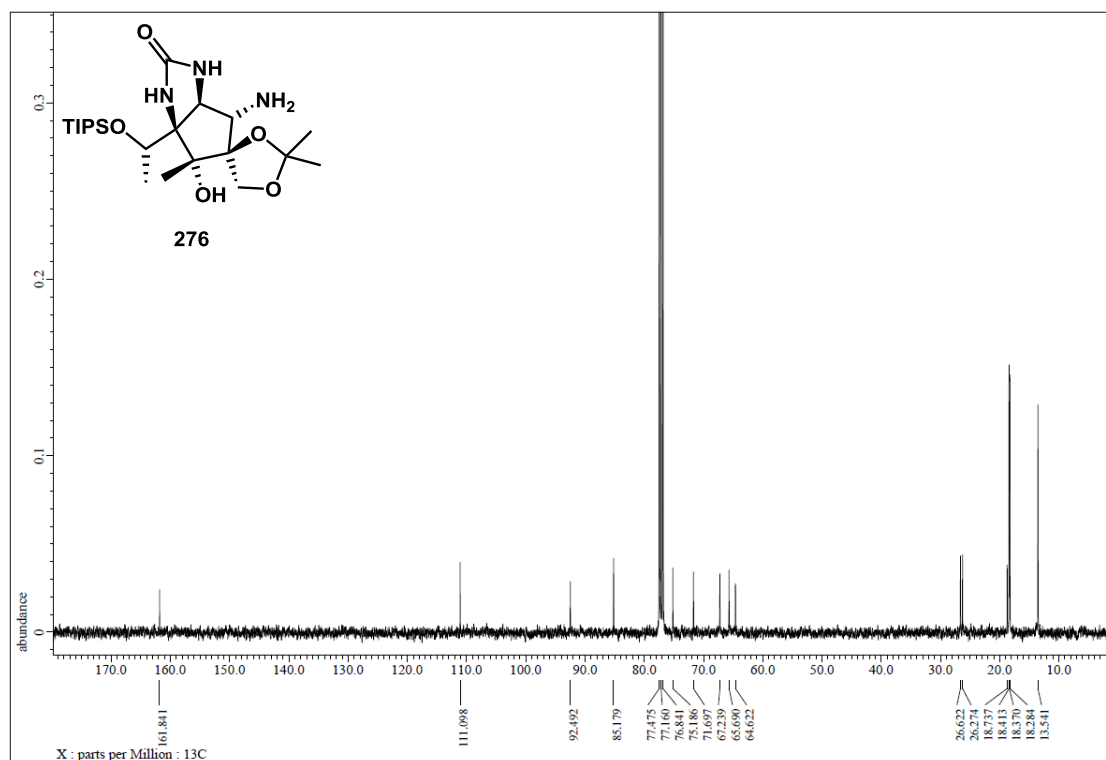


<sup>13</sup>C NMR spectrum of **272** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

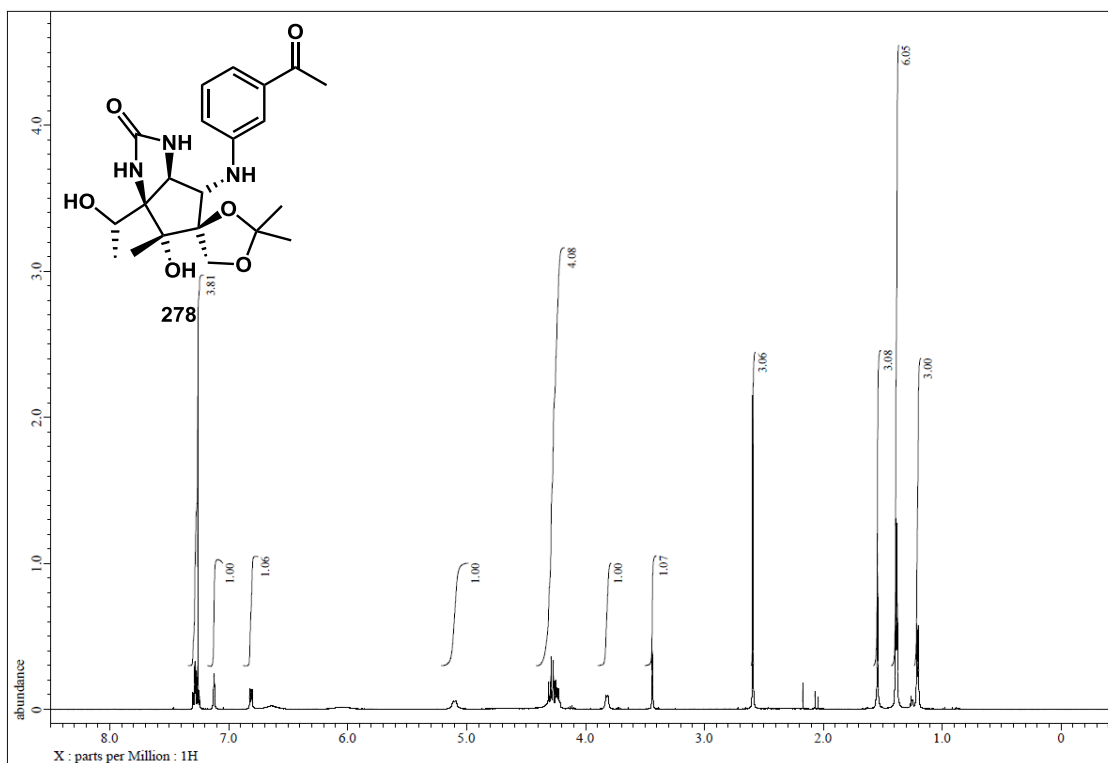




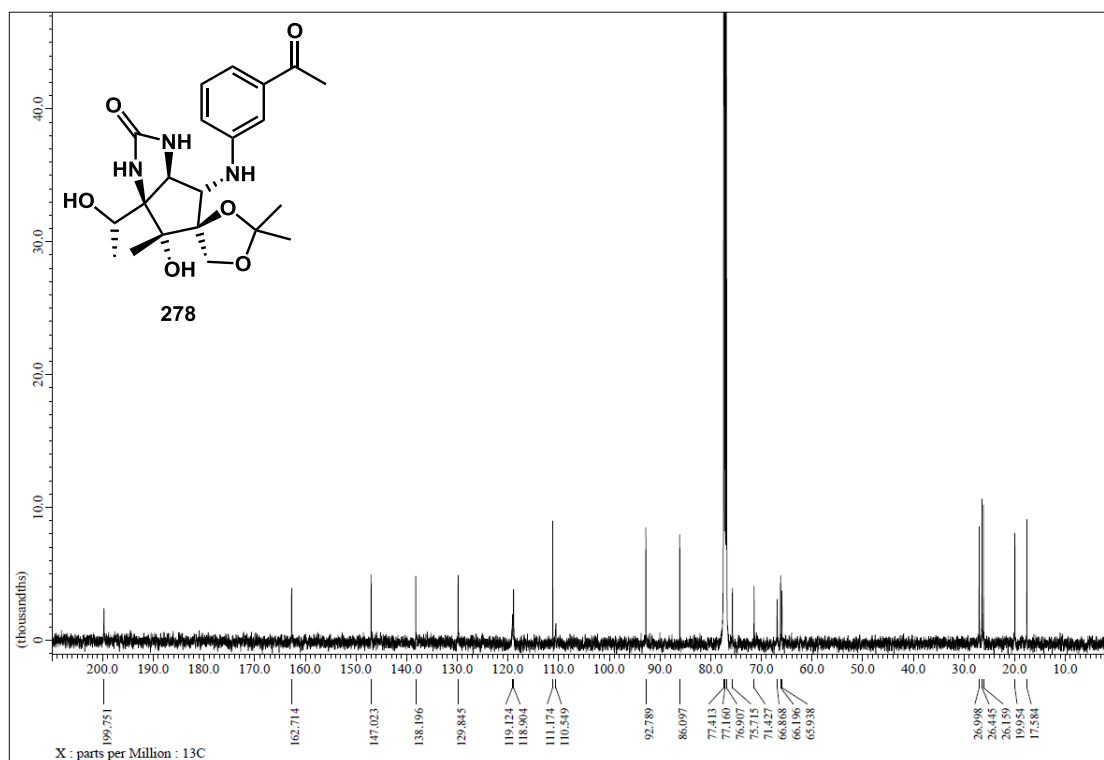
$^1\text{H}$  NMR spectrum of **276** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



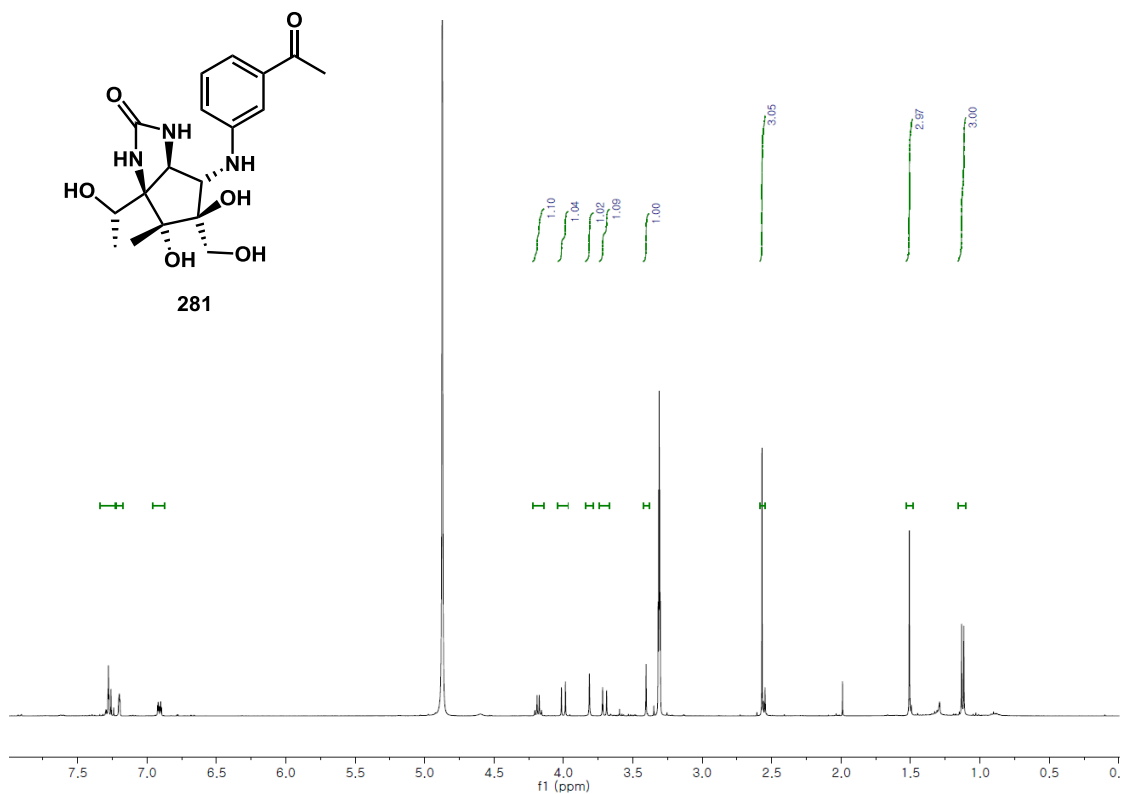
$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **276** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



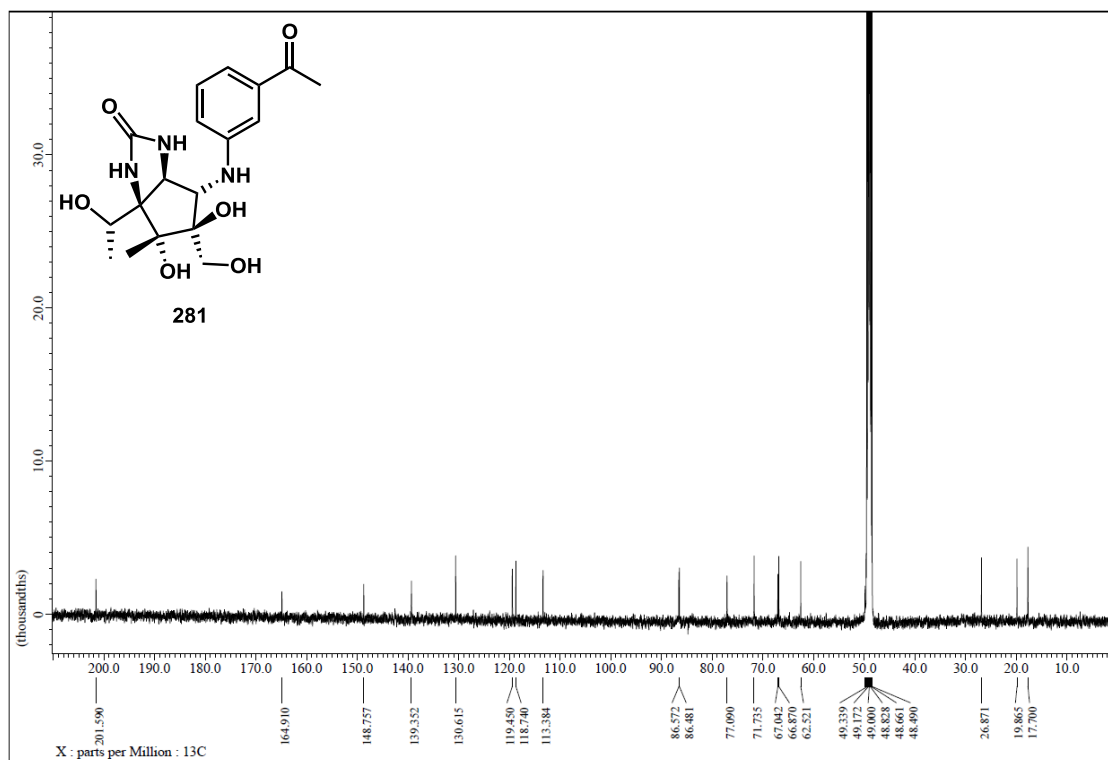
**<sup>1</sup>H NMR spectrum of 278 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



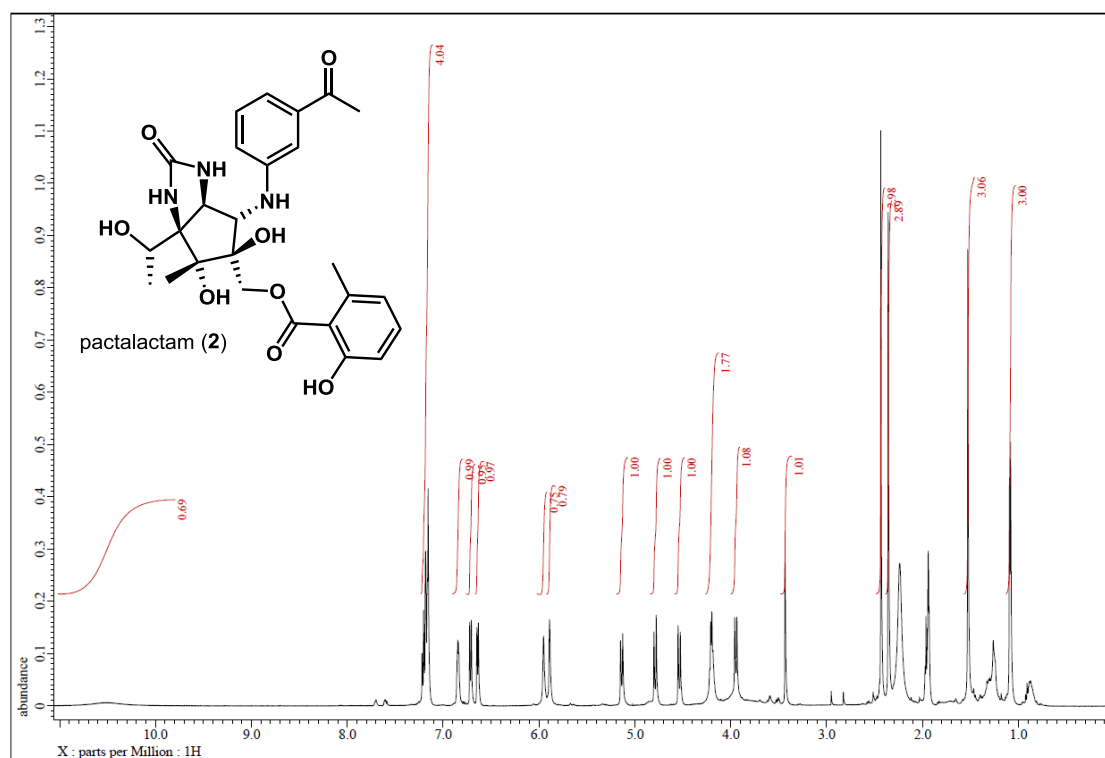
**<sup>13</sup>C NMR spectrum of 278 (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



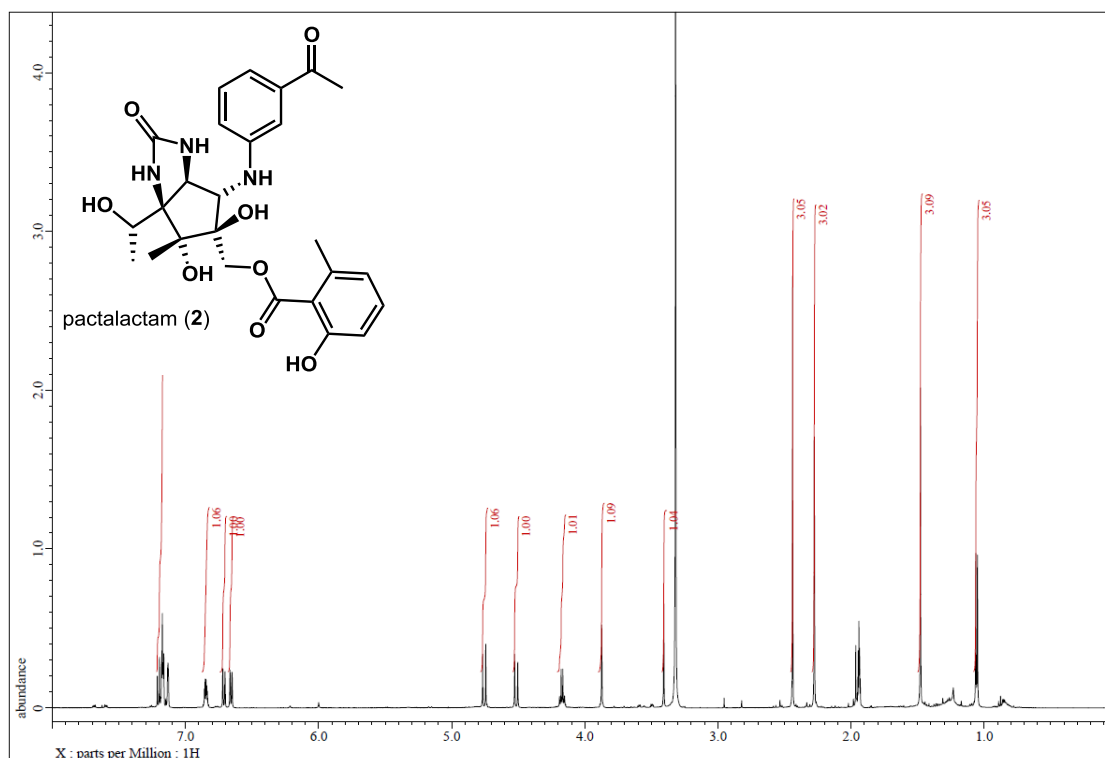
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **281** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>3</sub>)



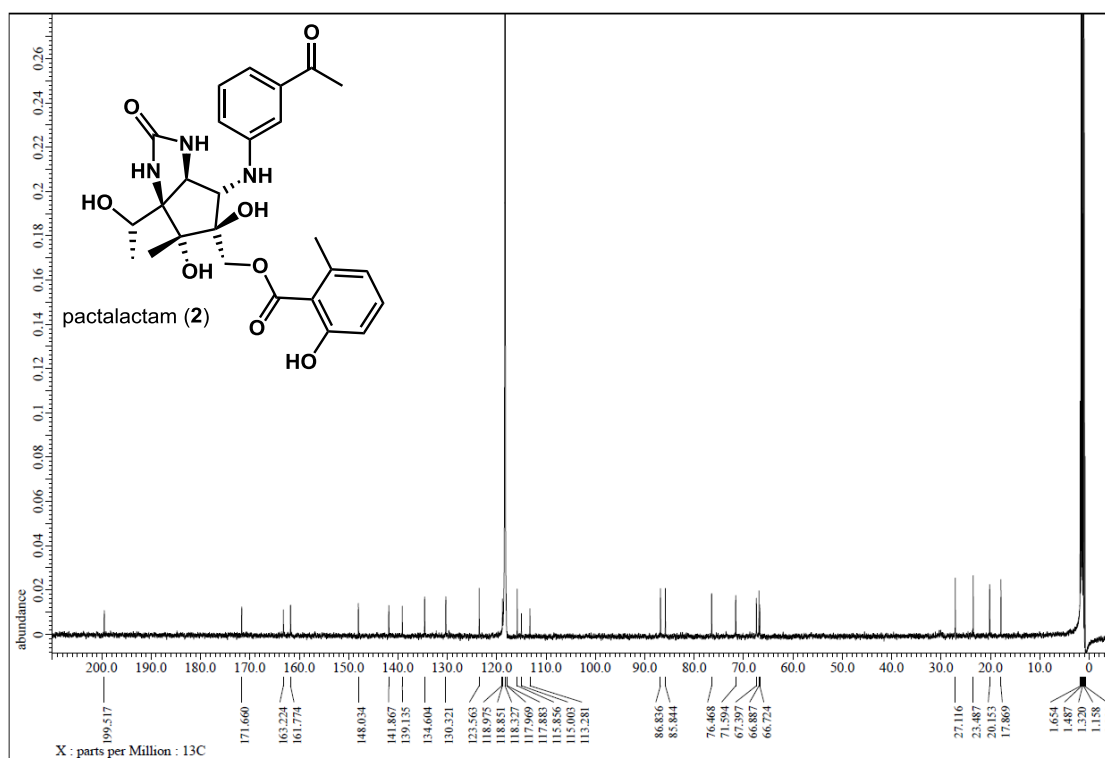
<sup>13</sup>C NMR spectrum of **281** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>3</sub>)



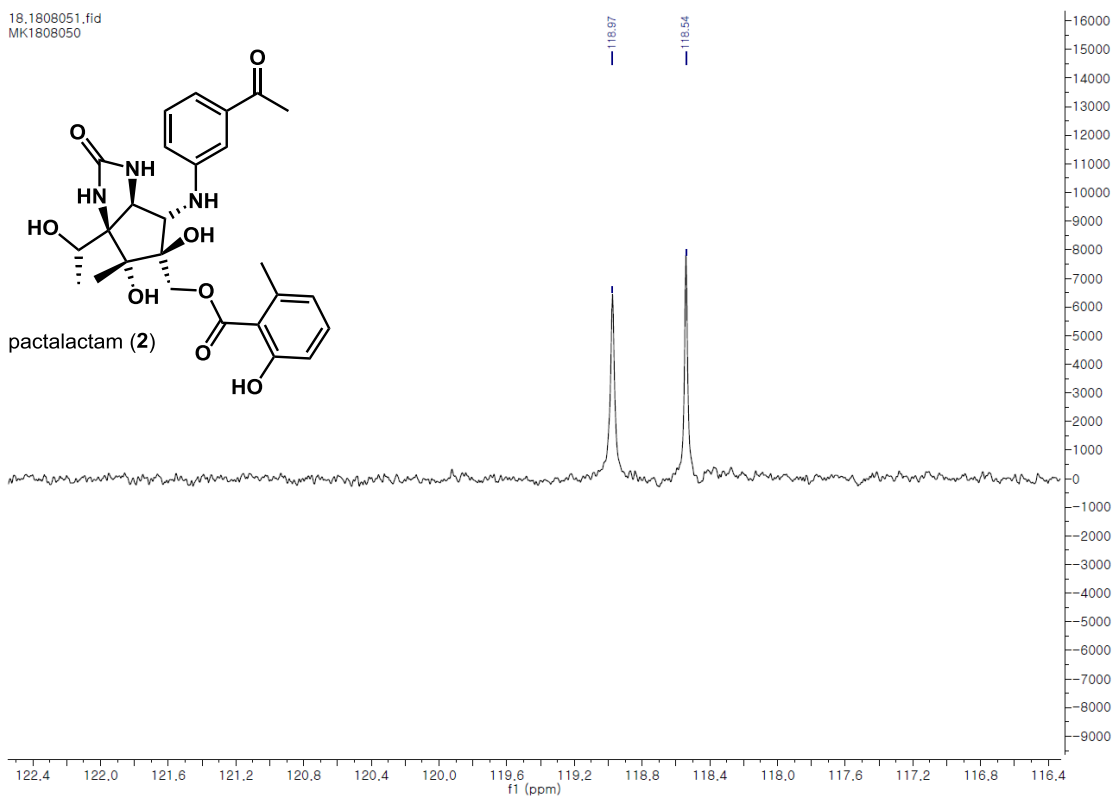
<sup>1</sup>H NMR spectrum of **2** (500 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR spectrum of **2** (500 MHz, MeCN-*d*<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)

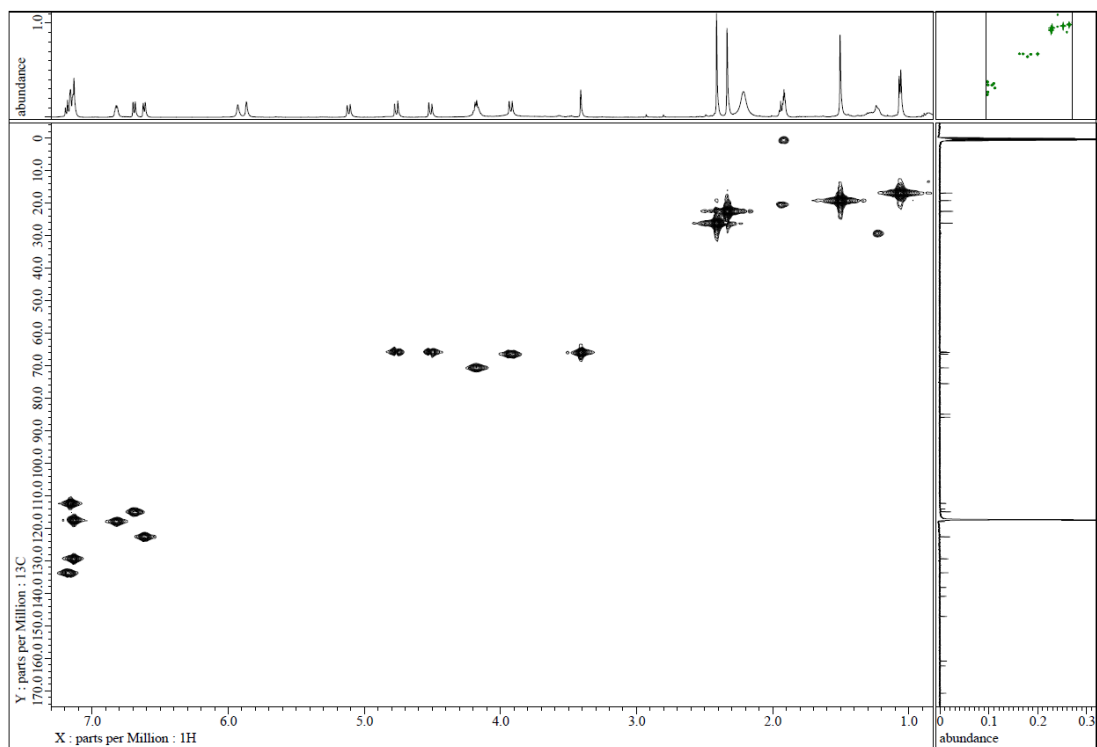


$^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **2** (125 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ )

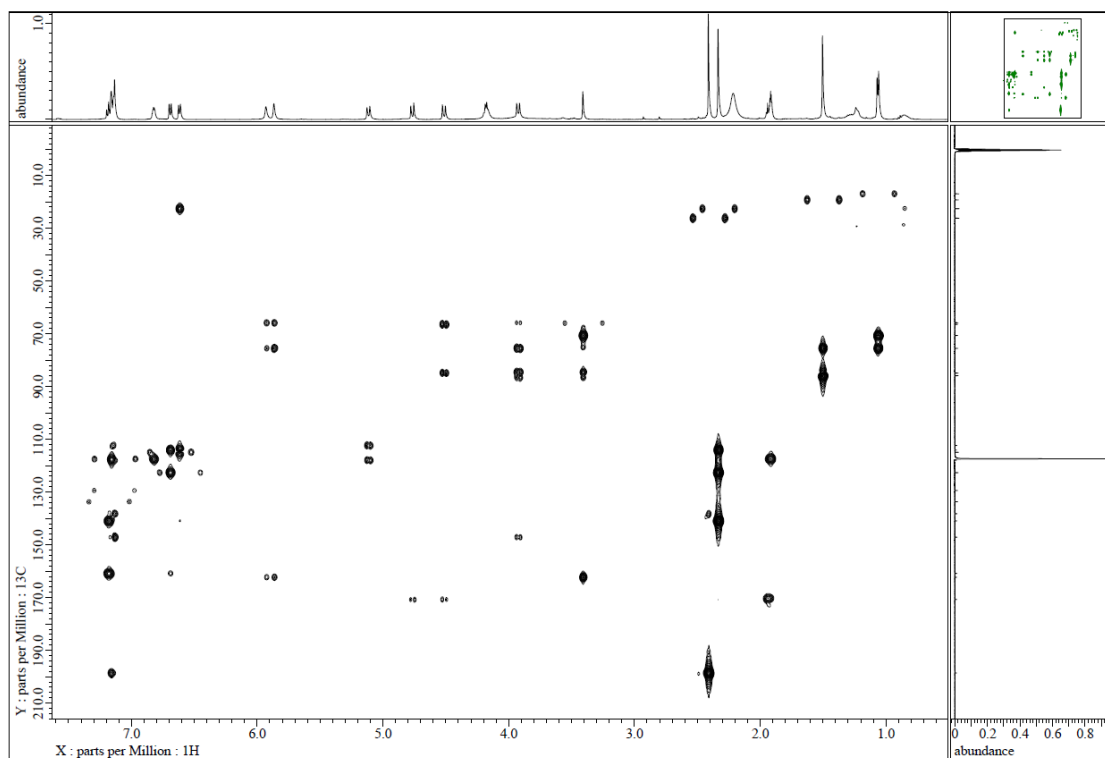


DEPT 135 spectrum of **2** (125 MHz,  $\text{MeCN-}d_3$ )

To confirmation of two overlapped signals at solvent peak area.



HMQC spectrum of **2**



HMBC spectrum of **2**

## 参考文献

- 1) López-Muñoz, F.; Ucha-Udabe, R.; Alamo, C. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2005**, *4*, 329–343.
- 2) White, L. M.; Gardner, S. F.; Gurley, B. J.; Marx, M. A.; Wang, P.-L.; Estes, M. *J. Clin. Pharmacol.* **1997**, *37*, 116–122.
- 3) South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group, *Lancet* **2005**, *366*, 717–725.
- 4) 田邊和子、松村康生、「アロマセラピーサイエンス」、フレグランスジャーナル社、2011年
- 5) Li, J.; Yin, L. Y.; Jongsma, M. A.; Wang, C. Y. *Ind. Crops Prod.* **2011**, *34*, 1543–1549.
- 6) Kuroda, C.; Majima, R. *Acta Phytochim.* **1922**, *1*, 43–65.
- 7) Fraenkel, G. S. *Science* **1959**, *129*, 1466–1470.
- 8) (a) Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 1–28. (b) Teponno, R. B.; Kusari, S.; Spiteller, M. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1044–1092. (c) Zhao, C.; Rakesh, K. P.; Mumtaz, S.; Moku, B.; Asiri, A. M.; Marwani, H. M.; Manukumar, H. M.; Qin, H.-L. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 9487–9502.
- 9) (a) Zhang, H.-J.; Rumschlag-Booms, E.; Guan, Y.-F.; Liu, K.-L.; Wang, D.-Y.; Li, W.-F.; Nguyen, V. H.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Rong, L. *Phytochemistry* **2017**, *136*, 94–100. (b) Borges, L. C.; Negrao-Neto, R.; Pamplona, S.; Fernandes, L.; Barros, M.; Fontes-Junior, E.; Maia, C.; Silva, C. Y. Y.; Silva, M. N. *Molecules* **2018**, *23*, 941–955. (c) Zhang, H.-J.; Rumschlag-Booms, E.; Guan, Y.-F.; Wang, D.-Y.; Liu, K.-L.; Li, W.-F.; Nguyen, V. H.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Rong, L. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1798–1807. (d) Jin, H.; Yang, S.; Dong, J.-X. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2017**, *19*, 1–8.
- 10) Kim, T.; Jeong, K. H.; Kang, K. S.; Nakata, M.; Ham, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1704–1712.
- 11) Argoudelis, A. D.; Jahnke, H. K.; Fox, J. A. *Antimicrob. Agents Chemother.-1961* **1962**, 191–197.
- 12) Rinehart, Jr. K. L.; Weller, D. D.; Pearce, C. J. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 1–20.
- 13) Bhuyan, B. K.; Dietz, A.; Smith, C. G. *Antimicrob. Agents Chemother.-1961* **1962**, 184–190.
- 14) Taber, R.; Rekosh, D.; Baltimore, D. *J. Virol.* **1971**, *8*, 395–401.
- 15) Otaguro, K.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Nishihara-Tukashima, A.; Shibahara, S.; Kondo, S.; Yamada, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 381–384.
- 16) Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Sorana, F.; Luft, J. C.; Bowerman, C. J.; DeSimone, J. M.; Johnson, J. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1849–1857.
- 17) Brodersen, E. D.; Clemons, Jr. M. W.; Carter, P. A.; Morgan-Warren, J. R.; Wimberly, T. B.; Ramakrishnan, V. *Cell* **2000**, *103*, 1143–1154.
- 18) Kim, T.; Matsushita, S.; Matsudaira, S.; Doi, T.; Hirota, S.; Park, Y.-T.; Igarashi, M.; Hatano, M.; Ikeda, N.; Ham, J.; Nakata, M.; Saikawa, Y. *Org. Lett.* in press.
- 19) Munakata, K.; Marumo, S.; Ohta, K.; Chen, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3821–3825.
- 20) Pelter, A.; Ward, R. S.; Satyanarayana, S.; Collins, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 643–547.

- 21) Munakata, K.; Marumo, S.; Ohta, K.; Chen, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4167–4170.
- 22) Ohta, K.; Munakata, K. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 923–925.
- 23) Okigawa, M.; Maeda, T.; Kawano, N. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4301–4305.
- 24) Wang, Y.-W.; Chuang, J.-J.; Chang, T.-Y.; Won, S.-J.; Tsai, H.-W.; Lee, C.-T.; Cheng, H.-L.; Tzai, T.-S.; Liu, H.-S.; Chow, N.-H. *Anti-Cancer Drugs* **2015**, *26*, 428–436.
- 25) Khalid, S. A.; Farouk, A.; Geary, T. G.; Jensen, J. B. *J. Ethnopharmacol.* **1986**, *15*, 201–209.
- 26) Day, S.-H.; Chiu, N.-Y.; Tsao, L.-T.; Wang, J.-P.; Lin, C.-N. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1560–1562.
- 27) Boggula, N. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2016**, *5*, 756–761.
- 28) Zhang, Y.; Bao, F.; Hu, J.; Liang, S.; Zhang, Y.; Du, G.; Zhang, C.; Cheng, Y. *Planta Med.* **2007**, *73*, 1596–1599.
- 29) Chen, C.-C.; Hsin, W.-C.; Ko, F.-N.; Huang, Y.-L.; Ou, J.-C.; Teng, C.-M. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1149–1150.
- 30) Chun, Y. S.; Kim, J.; Chung, S.; Khorombi, E.; Naidoo, D.; Nthambeleni, R.; Harding, N.; Maharaj, V.; Fouche, G.; Yang, H. O. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 3133–3140.
- 31) Wu, S.-J.; Wu, T.-S. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1223–1225.
- 32) Day, S.-H.; Chiu, N.-Y.; Won, S.-J.; Lin, C.-N. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1056–1058.
- 33) Horii, Z.; Tsujiuchi, M.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1079–1082.
- 34) Ghosal, S.; Chauhan, R. P. S.; Srivastava, R. S. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1933–1936.
- 35) Tuchinda, P.; Kornsakulkarn, J.; Pohmakotr, M.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Yoosook, C.; Kasisit, J.; Napaswad, C.; Sophasan, S.; Reutrakul, V. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 655–663.
- 36) Annapoorani, K. S.; Periakali, P.; Langovan, S.; Damodaran, C.; Sekharan, P. C. *J. Anal. Toxicol.* **1984**, *8*, 182–186.
- 37) Nukul, G. S.; Abu Zarga, M. H.; Sabri, S. S.; Al-Eisawi, D. M. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 748–750.
- 38) Day, S.-H.; Lin, Y.-C.; Tsai, M.-L.; Tsao, L.-T.; Ko, H.-H.; Chung, M.-I.; Lee, J.-C.; Wang, J.-P.; Won, S.-J.; Lin, C.-N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 379–381.
- 39) Himakoun, L.; Tuchinda, P.; Puchadapirom, P.; Tammasakchai, R.; Leardkamolkarn, V. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **2011**, *12*, 3271–3275.
- 40) (a) Iwao, M.; Inoue, H.; Kuraishi, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1263–1266. (b) Charlton, J. L.; Oleschuk, C. J.; Chee, G.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3452–3457. (c) Zhao, Y.; Zhu, L. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 2505–2510.
- 41) Zhang, H.-J.; Rumschlag-Booms, E.; Guan, Y.-F.; Wang, D.-Y.; Liu, K.-L.; Li, W.-F.; Nguyen, V. H.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H.; Rong, L. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1798–1807.
- 42) Ogiku, T.; Yoshida, S. Ohmizu, H.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4585–4590.
- 43) Naresh, G.; Kant, R.; Narender, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3446–3449.
- 44) Peng, S.; Wang, L.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13322–13327.
- 45) (a) Hauser, F. M.; Rhee, R. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 178–180. (b) Mal, D.; Pahari, P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1892–1918.



- 46) For selected reviews: Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327. (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49–56. (c) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286. (d) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325. (e) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240–9261. (f) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- 47) Pilgrim, S.; Jones, G. R.; Bassuto, J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 11605–11608.
- 48) Okazaki, K.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1021–1027.
- 49) Wu, Y.; Zhang, H.; Zhao, Y.; Zhao, J.; Chen, J.; Li, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1199–1202.
- 50) Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Rohanna, J. C.; Biolatto, B. *Synlett* **2005**, 1763–1766.
- 51) (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. (b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376. (c) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920. (d) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684. (e) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301–302. (f) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- 52) Holmes, T.; Stevenson, R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3450–3453.
- 53) Molander, G. A.; Beaumard, F.; Niethamer, T. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8126–8130.
- 54) Wiley, P. F.; Jahnke, H. K.; Mackellar, F.; Kelly, R. B.; Argoudelis, A. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1420–1425.
- 55) Duchamp, D. J. *ACA Winter Meeting*, Albuquerque, N. M. **1972**, Abst p.23.
- 56) Mankin, A. S. *J. Mol. Biol.* **1997**, *274*, 8–15.
- 57) Eguchi, T.; Kudo, F.; Hirayama, A.; Miyanaga, A. *ChemBioChem* **2015**, *16*, 2484–2490.
- 58) Tsujimoto, T.; Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Synlett* **2005**, 433–436.
- 59) Knapp, S.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1359–1362.
- 60) Looper, R. E.; Haussener, T. *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, 3632–3635.
- 61) Yamaguchi, M.; Hayashi, M.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2347–2350.
- 62) Gerstner, N. C.; Adams, C. S.; Grigg, R. D.; Tretbar, M.; Rigoli, J. W.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 284–287.
- 63) Matsumoto, N.; Nakazaki, A.; Nishikawa, T. *Synlett* **2017**, 2303–2306.
- 64) Goto, A.; Yoshimura, S.; Nakao, Y.; Inai, M.; Asakawa, T.; Egi, M.; Hamashima, Y.; Kondo, M.; Kan, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3358–3361.
- 65) Rodrigues, R.; Lazib, Y.; Maury, J.; Neuville, L.; Leboeuf, D.; Dauban, P.; Darses, B. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 948–953.
- 66) Su, J. Y.; Olson, D. E.; Ting, S. I.; Du Bois, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7121–7134.
- 67) Trost, B. M.; Zhang, L.; Lam, T. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3938–3942.
- 68) (a) Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Lecomte, F.; DelValle, J. R.; Zhang, J.; Deshênes-Simard, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3497–3500. (b) Hanessian, S.; Viakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Deshênes-Simard, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9458–9472.

- 69) (a) Malinowski, J. T.; Sharpe, R. J.; Johnson, J. S. *Science* **2013**, *340*, 180–182. (b) Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17990–17998.
- 70) (a) Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256–11257. (b) Ting, A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2003–2006. (c) Lou, S.; Dai, P.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998–10008. (d) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815.
- 71) Hara, T.; Niida, T.; Sato, K.; Kondo, S.; Noguchi, T.; Kohmoto, K. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 266.
- 72) Rinehart, K. L.; Weller, D. D.; Pearce, C. J. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 1–20.
- 73) Dobashi, K.; Ishiki, K.; Sawa, T.; Obata, T.; Hamada, M.; Naganawa, H.; Umezawa, H.; Bei, H.; Zhu, B.; Tong, C.; Xu, W. *J. Antibiot* **1986**, *39*, 1779–1783.
- 74) Hurley, T. R.; Smitka, T. A.; Wilton, J. H.; French, J. C. *J. Antibiot* **1986**, *39*, 1086–1091.
- 75) Iwatsuki, M.; Nishihara-Tsukashima, A.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Watanabe, Y.; Handasah, S.; Pranamuda, H.; Marwoto, B.; Matsumoto, A.; Takahashi, Y.; Ootoguro, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 169–171.
- 76) Seebach, D.; Aebi, J. D.; Gander-Coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194–1216.
- 77) Shibata, K.; Shingu, K.; Vassilev, V. P.; Nishide, K.; Fujita, T. Node, M.; Kajimoto, T.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2791–2794.
- 78) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411–8416.
- 79) Okada, H.; Mori, T.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1276–1278.
- 80) (a) Weiberth, F. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5308–5314. (b) Tius, M. A.; Ousset, J.-B.; Astrab, D. P.; Fauq, A. H.; Trehan, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 923–924.
- 81) Pérez, M.; Canoa, P.; Gómez, G.; Teijeira, M.; Fall, Y. *Synthesis* **2005**, 411–414.
- 82) (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956. (c) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493. (d) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678. (e) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250. (f) Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027–11028.
- 83) Kleinbeck, F.; Fettes, G. J.; Fader, L. D.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3598–3610.
- 84) (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753. (b) Brandt, P.; Sodergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *112*, 8013–8020. (c) Watson, D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194–206.
- 85) Sodergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897–6900.
- 86) Di Chenna, P. H.; Dauban, P.; Ghini, A.; Burton, G.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7041–7045.
- 87) Muller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543–1548.

- 88) Xu, Q.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1497–1500.
- 89) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613.
- 90) Takai, K.; Kataoka, Y.; Miyai, J.; Okaoe, T.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Org. Synth.* **1998**, *9*, 404–425.
- 91) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- 92) (a) Nagel, D. L.; Woller, P. B.; Cromwell, N. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3911–3917. (b) Tarburton, P.; Woller, P. B.; Badger, R. C.; Doomes, E.; Cromwell, N. H. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 459–464. (c) Filigheddu, S. N.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3857–3860.
- 93) Bovonssombat, P.; Rujiwarangkul, R.; Bowornkiengkai, T.; Leykajarakul, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8607–8610.
- 94) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P.M.; Uskokovlć, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917–918.
- 95) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4329–4331.
- 96) Swamy, N. R.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 547–554.
- 97) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743.
- 98) Chandrasekhar, M.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10079–10083.
- 99) Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2004**, 353–359.
- 100) Venkat Narsaiah, A.; Reddy, B. V. S.; Premalatha, K.; Reddy, S. S.; Yadav, J. S. *Catal. Lett.* **2009**, *131*, 480–484.
- 101) Gini, F.; Moro, F. D.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8559–8562.
- 102) Ungureanu, I.; Bologa, C.; Chayer, A.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5315–5318.
- 103) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Parimala, G. *Synlett* **2002**, 1143–1145.
- 104) Nishikawa, T.; Kajii, S.; Wada, K.; Ishikawa, M.; Isobe, M. *Synthesis* **2002**, 1658–1662.
- 105) (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646. (b) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368.
- 106) Lin, W.; Zhang, X.; He, Z.; Jin, Y.; Gong, L.; Mi, A. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3279–3284.
- 107) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397–4400.
- 108) Kroutil, J.; Trnka, T.; Černý, M. *Synthesis* **2004**, 446–450.
- 109) Lennox, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385–9388.
- 110) MacDonald, J. C.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2383–2420.

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部・中田雅也名誉教授及び犀川陽子准教授に深く感謝いたします。

本研究に関して有益な御助言を賜りました慶應義塾大学理工学部・垣内史敏教授、慶應義塾大学理工学部・高尾賢一教授、慶應義塾大学理工学部・佐藤隆章准教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、多くの御助言をいただきました韓国科学技術研究院・Dr. Jungyeob Ham に深く感謝いたします。

生物活性試験及びパクタマイシン生産菌の培養をして頂きました微生物化学研究所・五十嵐雅之博士、村松秀行博士、波多野和樹博士及び池田のり子博士に深く感謝いたします。

合成中間体の X 線結晶構造解析の測定、解析をして頂きました慶應義塾大学理工学部・吉岡直樹教授、韓国科学技術研究院・Dr. Jae Kyun Lee に深く感謝いたします。

パクタラクタム及び誘導体の X 線結晶構造解析について多くの御助言をいただきました慶應義塾大学薬学部・東林修平准教授に深く感謝いたします。

本研究の成果は、良き共同実験者であった松下昇平氏、松平壮氏、土井剛氏、廣田真司氏の賜物であり、ここに深く感謝いたします。本研究は彼らの弛まぬ情熱、アイデアと努力なしには完成することはなかったと思います。心から感謝いたします。

貴重な時間を共に過ごし、常に良い刺激とご助言を与えてくださいました松浦正憲博士、田中教介博士、遠藤勇介氏、Dr. Young-Tae Park を始めとする多くの先輩の方々に深く感謝いたします。

研究生生活を共に過ごした同期の松田豊博士、伊藤阿良加氏、内田明子氏、大川裕樹氏、小澤友宏氏、加藤優氏、渡部孝洋氏に深く感謝いたします。

研究生生活において苦楽を共に、支えてくれた安達智史博士、井上大樹氏、金田桂氏、川口朋章氏、笹見強志氏、鈴木一弘氏、前田千裕氏、松山拓史氏、家形直和氏、伊藤卓氏、Dr. Pilju Choi を始めとする天然物有機化学研究室及び KIST MCO Lab. の後輩の方々に深く感謝いたします。

最後に、博士課程まで進学するチャンスを与え、大学生活、研究生生活を終始支え続けてくれた家族に特に心より深く感謝いたします。