HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計と新規マクロライド系抗生物質の合成研究
Author(s)	北畑, 舜
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13959号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13959
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94368
Type	doctoral thesis
File Information	Shun_KITAHATA.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

博士学位論文

新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計と
新規マクロライド系抗生物質の合成研究

北海道大学大学院生命科学院
生命科学専攻　生命医薬科学コース
創薬科学研究教育センター 有機合成医薬学部門

北畑　舜

2020 年 3 月

Ac	acetyl
Alloc	allyloxycarbonyl
AMC	7-amino-4-methylcoumarin
aq	aqueous
Asp	aspartic acid
assoc	association
ATP	adenosine 5'-*O*-triphosphate
Bn	benzyl
Boc	*tert*-butoxycarbonyl
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
br	broad
brsm	based on recovered starting material
BTK	Bruton's tyrosine kinase
Bu	butyl
^{n}Bu	*normal*-butyl
^{t}Bu	*tert*-butyl
Bz	benzoyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
cod	cyclooctadiene
COSY	correlation spectroscopy
Cp	cyclopentadienyl
CSA	10-camphorsulfonic acid
CT	chlorotrityl
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIPT	diisopropyl tartrate

DMAP	4-*N*,*N*-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMEAD	bis(2-methoxyethyl) azodicaroxylate
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
EGFR	epidermal growth factor receptor
equiv.	equivalent
ESIMS	electrospray ionization mass spectrometry
Et	ethyl
FDA	Food and Drug Administration
Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
gem	geminal
Glb	glidobactin
Gly	glycine
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N′,N′*-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxy-1,2,3-benzotriazole
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration
IMes	1,3-dimesitylimidazolium
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
L	ligand
LAH	lithium aluminium hydride

m	multiplet
*m*CPBA	*m*-chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase
MOM	methoxymethyl
MRSA	Methicillin-resistant *S. aureus*
Ms	mesyl
MS	mass spectrometry
MS4A	molecular sieves 4A
MTPA	α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetyl
MW	microwave
Mw	molecular weight
NBS	*N*-bromosuccinimide
NHC	*N*-heterocyclic carbene
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
NMM	*N*-methylmorpholine
NMO	*N*-methylmorpholine *N*-oxide
NMP	*N*-methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
PDB	protein data bank
PEG	polyethyleneglycol
Pf	9-phenylfluorenyl
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
PMB	*p*-methoxybenzyl
PMP	*p*-methoxyphenyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium *p*-toluenesulfonate
Pr	propyl

^{i}Pr	isopropyl
Py.	pyridine
PyBOP	(benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
q	quartet
quant.	quantitative yield
r.d.s.	rate-determining step
Red-Al	bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride
rt	room temperature
s	singlet
sat	saturated
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
Suc	succinyl
Syl	syringolin
t	triplet
TBAF	tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBAI	tetra-*n*-butylammonium iodide
TBHP	*tert*-butyl hydroperoxide
TBS	*tert*-butyl dimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
Thr	threonine
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMAD	*N,N,N′,N′*-tetramethylazodicarboxamide
TMEDA	tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TriBOT-PM	2,4,6-tris(*p*-methoxybenzyloxy)1,3,5-triazine

Troc	2,2,2-trichloroethyl
Ts	*p*-toluenesulfonyl
*p*TSA	*p*-toluenesulfonic acid
Val	valine
VRE	Vancomycin-resistant *enterococci*

目次

第一部　新規プロテアソーム阻害剤の論理的設計

序論 1

本論

第一章　Syringolin 骨格誘導体の設計と合成経路の確立

第一節　Syringolin 骨格誘導体の設計 12

第二節　逆合成解析 16

第三節　(*E*)-isosyringolin A の全合成と側鎖誘導体の合成 17

第四節　プロテアソーム阻害活性の測定と速度論解析 22

第二章　環状プロテアソーム阻害剤群の合成と構造活性相関研究

第一節　光延環化反応を用いた環状プロテアソーム阻害剤群の合成 29

第二節　HWE 環化反応を用いた環状プロテアソーム阻害剤群の合成 33

第三節　環状プロテアソーム阻害剤群の速度論解析及び構造活性相関研究 37

第四節　認識段階の親和性向上を指向した新規プロテアソーム阻害剤の開発 45

結語 49

第二部　新規マクロライド系抗生物質の合成研究

序論 50

本論

第一章　Gulmirecin A のモデル化合物合成

第一節　逆合成解析 59

第二節　フラグメントと環化前駆体の合成 65

第三節　環化反応と基質保護様式の検討 68

第二章　GulmirecinA コア骨格の合成

第一節　フラグメント合成 74

第二節　環化反応と基質保護様式の検討 76

第三節　環化反応の最適化検討 84

第四節　7 位水酸基立体反転とグリコシル化反応の検討 88

結語 93

謝辞 94

実験の部 95

引用文献 158

第一部　天然物を基盤とした共有結合型プロテアソーム阻害剤の創製研究

序論

共有結合型阻害剤は、標的酵素と反応し、安定な共有結合を形成することで標的を不活性化する薬剤である。19世紀末にaspirinが開発されて以降、βラクタム系抗菌薬のpenicillin、プロトンポンプ阻害剤のomeprazole、抗血小板剤のclopidogrel、チロシンキナーゼ阻害剤のneratinib等、これまで多くの共有結合型阻害剤が見いだされてきた(Figure 1)[1)]。

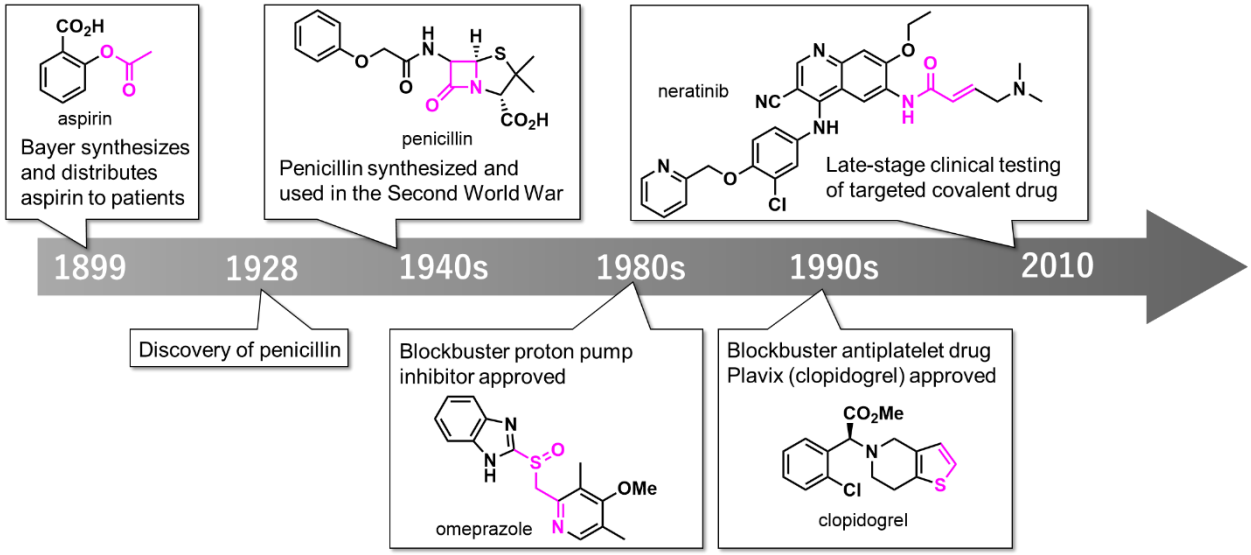


Figure 1.　共有結合型阻害剤開発の歴史

生体内で共有結合を形成する官能基としてアルキルハライド、電子不足なアリールハライド、アルデヒド、エポキシド、共役カルボニル化合物等が挙げられるが、これらは創薬化学者から「structural alerts」や「toxicophores」と呼ばれ、標的以外と共有結合を形成する可能性(off-target効果)があるため、創薬リードやスクリーニングのヒットとしては除外される場合が多かった[2)]。また、アスピリンの作用機構解明までに100年かかった例に代表されるように、共有結合型酵素阻害剤は、開発された後にその作用機序が明らかになる場合が多く、論理的な共有結合型阻害剤の開発研究は困難とされてきた[3)]。

近年、求電子性官能基の反応性と標的親和性を制御することによりafatinib (Gilotrif®)やibrutinib (Imbruvica®)等の共有結合型阻害剤が医薬品として承認され、共有結合型阻害剤に関する論文数が急激に増加していることからも共有結合型阻害剤に注目が集まっていることがわかる(Figure 2)[4)]。また、求電子性官能基を有するにも関わらず高い標的選択性を有する天然物が数多く見出され、その構造や作用機

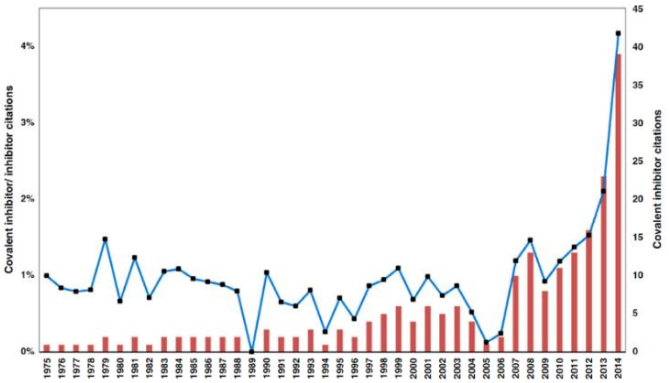


Figure 2.　赤：1975～2014 年の間で‘covalent inhibitor’を含む論文数(赤棒グラフ)
青：すべての阻害剤の論文に占める‘covalent inhibitor’の割合

構から着想を得た共有結合型阻害剤開発も盛んに行われている。共有結合を形成する天然物は生物の進化の過程で淘汰されてきた結果、人類には予測できないような高い標的選択性を獲得している。近年承認された36種の共有結合型阻害剤とPCA (principal component analysis)により選定された多様な60種の天然物、36種の売り上げ上位の非共有結合型阻害剤の物理化学的パラメータ（分子量、酸素原子数、窒素原子数、cLogP、水素結合のドナー・アクセプター数、自由回転可能な結合数、極性表面積、不斉点の数）を比較すると (Figure 3)、いずれのパラメータも共有結合型阻害剤は非共有結合型阻害剤に比べて天然物に近い数値を示しており、共有結合型阻害剤の性質が天然物に類似していることがわかる[5)]。共有結合型阻害剤の利点としては、1）標的酵素と安定な共有結合を形成することにより、標的を完全に不活性化できること、2）その活性持続時間が長く頻繁な薬剤の投与を必要としないこと、3）非共有結合型阻害剤では阻害できない標的が存在すること、4）酵素の触媒活性部位に結合する場合、結合位置の変異による薬剤耐性を生じにくいことなどが挙げられる[6)]。

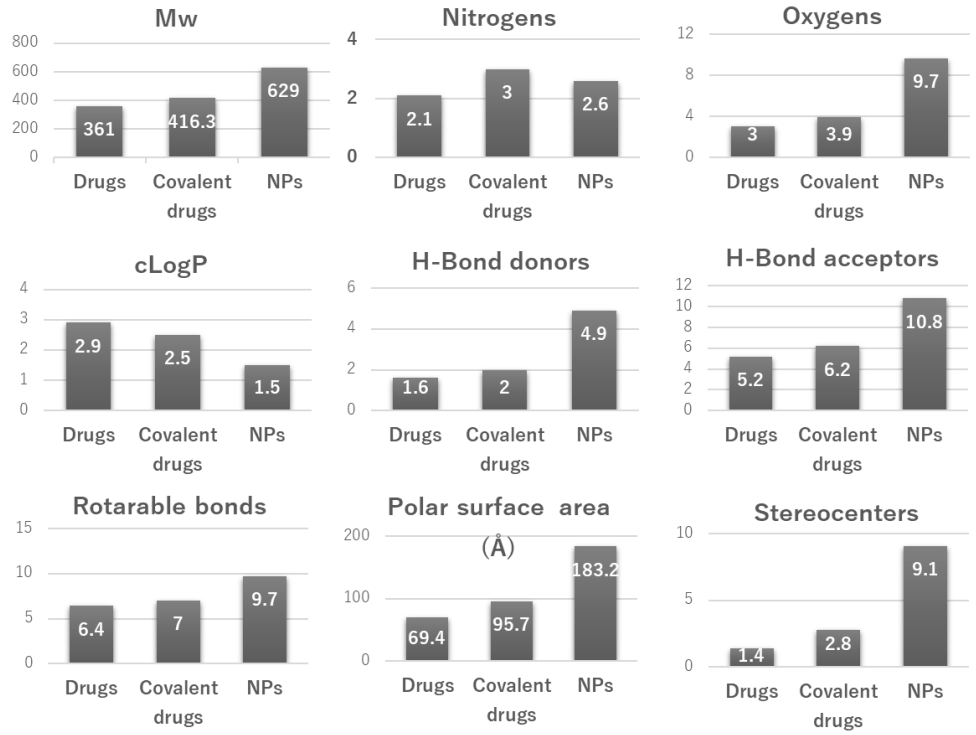


Figure 3.　近年承認された 36 種の共有結合型阻害剤と多様な 60 種の天然物(natural products, NPs)、36 種の売り上げ上位の非共有結合型阻害剤の物理化学的パラメータ（分子量、酸素原子数、窒素原子数、cLogP、水素結合のドナー・アクセプター数、自由回転可能な結合数、極性表面積、不斉点の数）の比較 [5)]

共有結合型阻害剤の標的の一つである26Sプロテアソームは、タンパク質の分解を行う巨大な酵素複合体であり、真核生物の細胞質、核内に存在している。ユビキチンによって修飾されたタンパク質を標的とし、細胞周期制御、免疫応答、シグナル伝達といった細胞内の様々な働きに関わっている[7)]。26Sプロテアソームはコアとなる20Sプロテアソームと19S複合体がATP依存的に会合することで形成される(Figure 4、左)。20Sプロテアソームはα1~7の7分子から成るαリングと、β1~7の7分子からなるβリングがαββαの順に積み重なった筒状の構造を有し、この筒内でタンパク質の分解が行われる。β1、β2、β5サブユニットは、それぞれカスパーゼ、トリプシン、キモトリプシン様活性(酸性、塩基性、中性疎水性アミノ酸の*C*末端のアミド結合を切断する活性)という異なる触媒活性を有し、タンパク質分解反応を促進している[8)]。その作用機構は、各サブユニットに存在するポケットが基質ペプチドを認識し、*N*末端トレオニン残基の水酸基がアミド結合を切断してエステルを形成後、加水分解を受けることによって触媒活性残基の再生と切断されたペプチドの遊離が起こる(Figure 4、右)。また、19S複合体は20Sプロテアソームの両端に結合してふたのような役割を果たしており、ユビキチン鎖の認識、除去、標的タンパク質の認識、アンフォールディングなどの役割を担っている[9)]。26Sプロテアソームの機能が阻害されると、細胞内のタンパク質分解が抑制されて正しく機能しないタンパク質が蓄積し、小胞体ストレスを生じる。この小胞体ストレスを引き金として細胞はアポトーシスへ誘導される。26Sプロテアソームはがん細胞で発現の亢進が見られることから、プロテアソーム阻害剤は癌の治療薬として期待され、特に多発性骨髄腫治療薬としての開発が進められてきた[10)]。

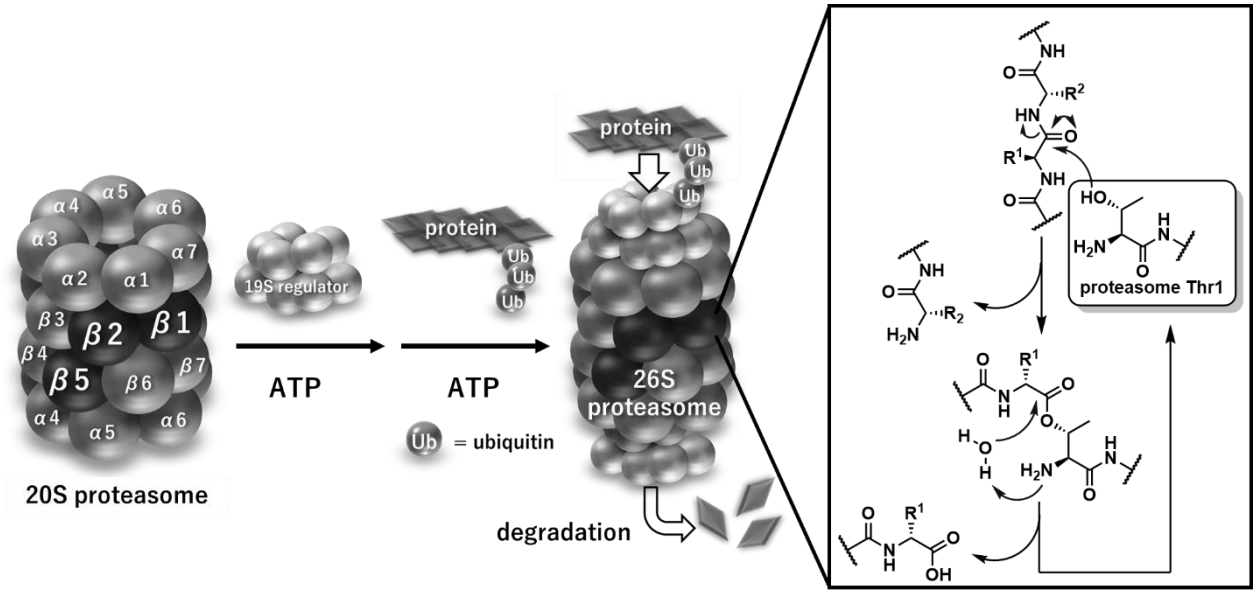


Figure 4.　26S プロテアソームの構造とタンパク質分解の概略図

多発性骨髄腫は血液の悪性腫瘍の一つであり、骨髄に存在する形質細胞が癌化することによって異常に増殖し、骨病変、腎機能低下、貧血、免疫不全を引き起こす難治性疾患である。多発性骨髄腫の細胞自身が大量に産生する異常免疫グロブリンを分解すべく、26Sプロテアソーム活性が亢進している。この26Sプロテアソームの機能を阻害することによって小胞体内に異常な免疫グロブリンが蓄積し、小胞体ストレスを生じることでアポトーシスが誘導される[11]。細胞のプロテアソーム阻害剤に対する感受性はタンパク質合成の速度と相関することから[12]、大量に免疫グロブリンの産生が見られる多発性骨髄腫細胞にはプロテアソーム阻害剤が特に有効であると考えられている。

Bortezomib (Velcade®) は、2003 年に多発性骨髄腫治療薬として FDA に認可された初のプロテアソーム阻害剤である[13]。Bortezomib は 26S プロテアソームが分解するアミノ酸配列を基に設計され、プロテアソームのβ5 サブユニットとβ 1 サブユニットを選択的に阻害することが知られている。その作用機構はプロテアソームβ5 サブユニットの N末端トレオニンの水酸基が bortezomib のボロン酸部と共有結合を形成することでプロテアソームの活性を可逆的に阻害する(Figure 5)。しかし、静脈投与が必要であることや骨髄機能の抑制、肺障害、末梢神経障害、心臓血管障害といった重篤な副作用が問題視されており、また投与を継続することで耐性症例が見られることが明らかになっている[14]。

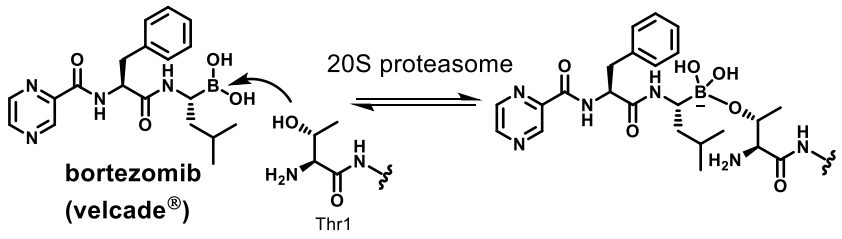


Figure 5.　Bortezomib の作用機序

Carfilzomib(Kyprolis®)は、2012 年に FDA により認可された不可逆的プロテアソーム阻害剤である[15]。Carfilzomib は天然物である epoxomicin(Figure 6)を基に設計され、その作用機序は N末端トレオニンの水酸基が carfilzomib のケトンへ付加し、その後アミンがエポキシドを開環することによって不可逆的に結合する(Figure 7)。Bortezomib で問題であった末梢神経障害は抑えられたが、静脈投与が必要であることや血小板減少症や肺炎等の副作用が見られることが問題となっている[16]。

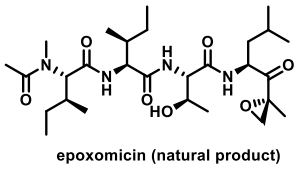


Figure 6. Epoxomicin の構造

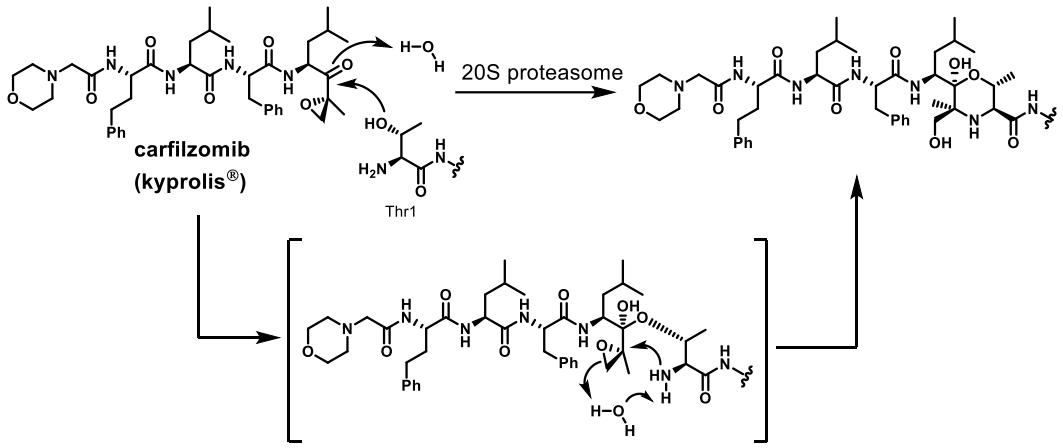


Figure 7.　Carfilzomib の作用機序

Ixazomib(Ninlaro®)は、2015 年に FDA により認可された bortezomib と類似の構造を有するプロテアソーム阻害剤である [17]。Ixazomib はボロン酸部がクエン酸と結合したプロドラッグであり、初めての経口投与可能なプロテアソーム阻害剤である。生体内でボロン酸エステルが加水分解を受けることで活性型となり、プロテアソーム阻害活性を発現する(Figure 8)。しかし、作用機序は bortezomib と同様であることから、耐性症例の問題は未解決であると考えられる。

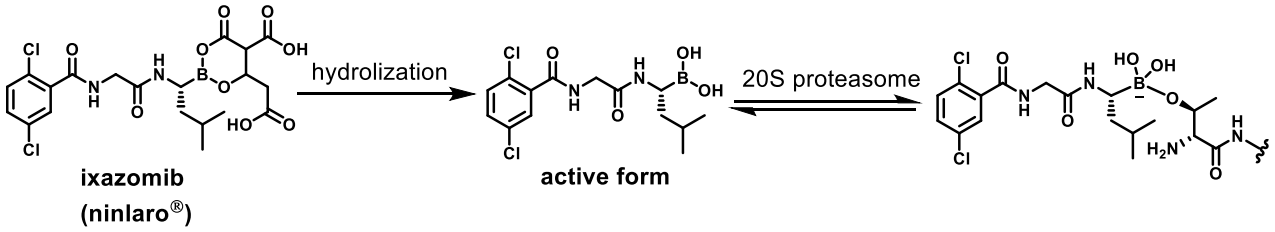


Figure 8.　Ixazomib の作用機序

上記の医薬品として認可されているプロテアソーム阻害剤の他に、delanzomib(CEP-18770)や oprozomib(ONX-0912)がそれぞれ bortezomib と carfilzomib の薬物動態を改善した化合物として現在臨床試験が行われている(Figure 9)[18]。しかし、これまでに医薬品として認可されているプロテアソーム阻害剤は触媒活性残基である *N* 末端トレオニン残基と結合する求電子性官能基はボロン酸とエポキシケトンに限られているため、薬剤耐性を克服するためには新たな結合様式を有する阻害剤の開発が必要であると考えられる。

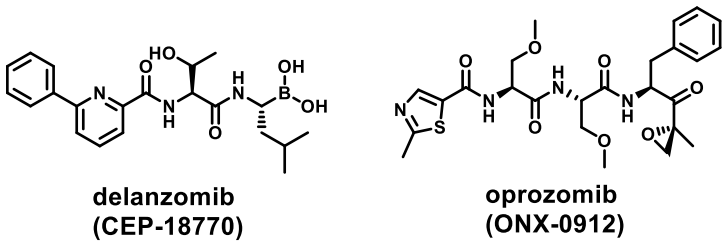


Figure 9.　Delanzomib、oprozomib の構造

2003 年に放線菌から単離された marizomib(NPI-0052)はプロテアソームのすべてのサブユニットを不可逆的に阻害することが報告されている(Figure 10)。その作用機序は、β ラクトン部が N末端トレオニンの求核付加を受け、生じた水酸基による分子内環化反応が進行することで安定な 5 員環エーテルを形成する [19]。Marizomib は多発性骨髄腫細胞に対する殺細胞活性を有することがわかっており、耐性症例の克服が期待される新たなプロテアソーム阻害剤として現在臨床試験が行われている [20]。

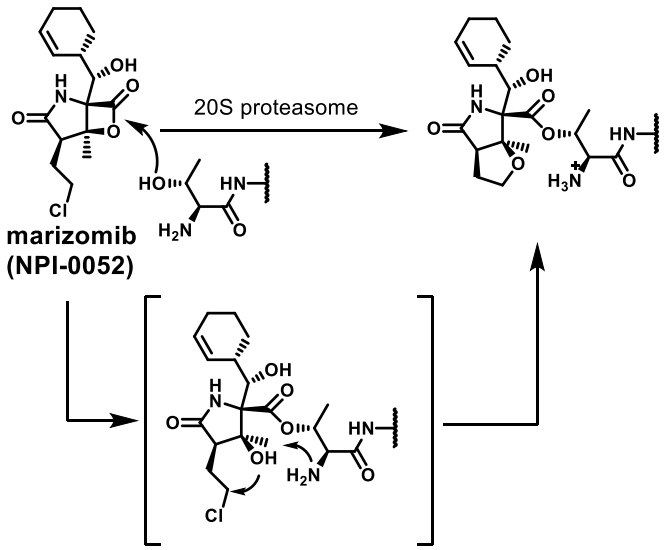


Figure 10.　Marizomib の作用機序

Syringolin 類は 1998 年に Wäspi らによって *Pseudomonas* 属のグラム陰性桿菌が産生する植物毒素として単離された天然物であり、α,β-不飽和アミドを含むひずんだ 12 員環ラクタム構造を有する(Figure 11)[21]。また、2008 年に Groll らは、*in vitro* の活性試験において syringolin A(**1**)、および syringolin B(**2**)がプロテアソームのすべてのサブユニットを阻害し、特に $\beta5$ サブユニットを強く阻害することや[22]、syringolin 類とプロテアソームは、X 線共結晶構造解析によって共有結合を形成していることが明らかとなった。

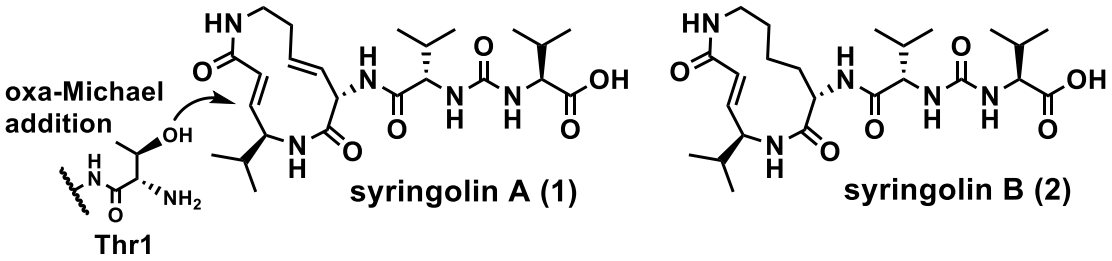


Figure 11.　Syringolin 類の構造と作用機構

Syringolin A の作用機構は、α,β-不飽和カルボキサミド部がプロテアソームの N末端トレオニンの水酸基による oxa-Michael 付加を受けることで不可逆的に共有結合を形成する。一般的に反応性の低い α,β-不飽和アミドに対する oxa-Michael 付加反応であることから、syringolin A はプロテアソームに対して高い標的選択性を示すと考えられる。実際に、天然物から誘導した蛍光プローブを用いた実験により細胞内で選択的にプロテアソームに結合していることや[23]、天然物は他のプロテアーゼに対して阻害活性を示さないことが報告されている[22]。また、syringolin A はがん抑制タンパク質 p53 の蓄積やオートファジーの活性化を誘導し、骨髄腫細胞に対して弱いながら増殖抑制活性を示す[24]。以上のことから、syringolin 類は新規プロテアソーム剤の有用なリード化合物であると考えられる。

これまでに syringolin A の側鎖を変換した誘導体合成が行われており、以下にその報告例を示す。Kaiser らは末端のカルボン酸がメチルエステルの誘導体(Syl A methyl ester, **3**)と脂溶性側鎖を導入した誘導体(Syl A-LIP, **4**)を合成し、プロテアソーム阻害活性の測定を行った(Figure 12)[25]。その結果、**3** は天然物と同程度の活性を示し、末端カルボン酸は必須ではないことが明らかとなった。また、**4** は天然物より 100 倍以上強い活性を有しており、側鎖部末端に存在する疎水性領域と相互作用することにより活性が向上することが示唆された。しかし、**4** は溶解性が非常に悪いため、脂溶性側鎖部をポリエチレングリコールへ変換した Syl A-PEG1(**5**)と Syl A-PEG2(**6**)が合成された[26]。これらのプロテアソーム阻害活性は **4** よりも低下するものの天然物よりも強い活性を示した。また、**4** は膜透過性が高く、ヒト骨髄腫細胞(MM 1.S)に対する IC_{50} は 26 nM と強い増殖抑制活性を示した。さらに Kaiser らは、側鎖部のイソプロピル基の立体配置の異なる誘導体(SylA L-D, SylA-D-L、SylA-D-D)をすべて合成し、プロテアソーム阻害活性を測定した。その結果、いずれの場合も天然物よりも活性は低下し、特に骨格側のイソプロピル基の立体化学が変わ

ると大きく活性が低下する傾向が見られた。さらに、syringolin A の類縁体である glidobactin A(Glb A)が Syl A よりも高い活性を示すことに着目し、Syringolin A の骨格に対して glidobactin A の側鎖を導入した誘導体 **7** を設計、合成したところ、**4** と同等の高いプロテアソーム阻害活性を示すことを明らかにした[27]。

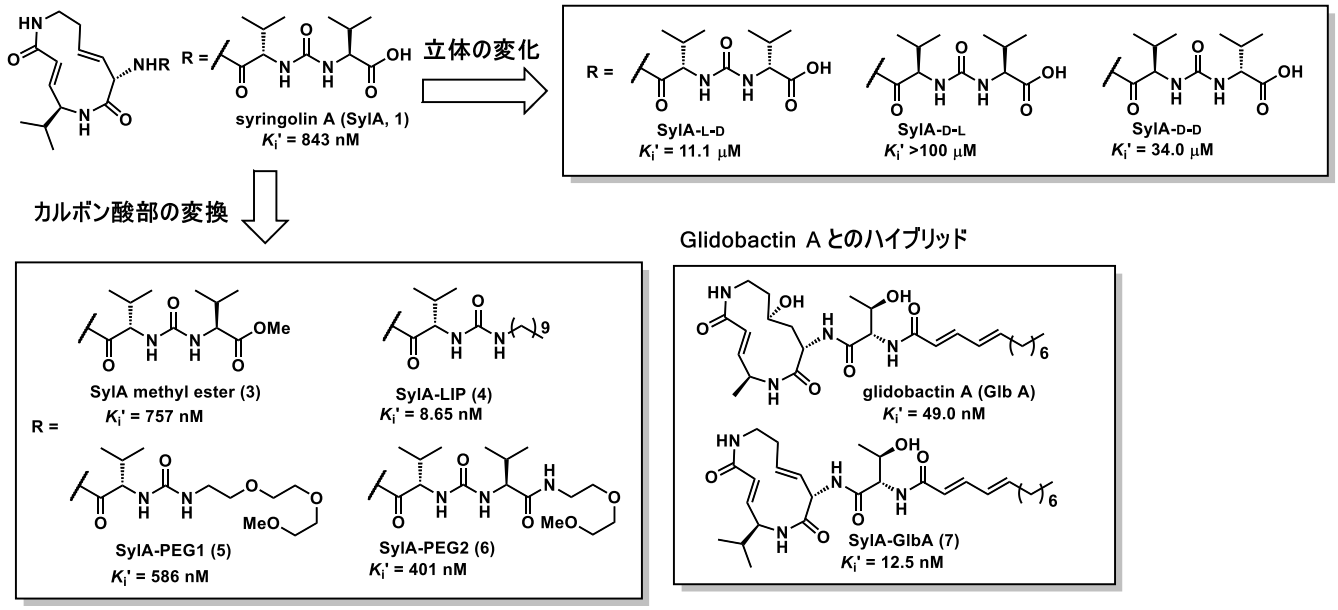


Figure 12.　Kaiser らが合成した syringolin A 側鎖誘導体

当研究室ではこれまで側鎖部近傍の疎水性ポケットとの親和性向上を狙った構造活性相関研究を行ってきた(Figure 13)。まず側鎖の骨格側のイソプロピル基を変換した誘導体を合成し、フェニル基を有する誘導体 **8** が最も高活性であることを見出した。しかしながら、末端に親水性のカルボン酸を有するため膜透過性が低く、細胞増殖抑制活性が低いことから、Kaiser らと同様に末端をエステルに変換した誘導体や、側鎖部を単純なアルキル鎖へ置換した誘導体、さらに脂溶性側鎖を導入した誘導体を合成した。その結果、デカノイル基を有する誘導体 **9** が最も強いプロテアソーム阻害活性を示し、細胞増殖抑制活性は天然物の約 500 倍であることを明らかにした[28),29)]。

また、X 線共結晶構造のプロテアソームβ5 サブユニットにおいて、bortezomib が syringolin A 側鎖部付近の 49 番目のアラニンと水素結合を形成することに着目し、側鎖部を単純なデカノイル基のみに置換することで、114 番目のアスパラギン酸との水素結合ではなく、49 番目のアラニンとの水素結合形成を狙った単純化誘導体 **10** を合成した(Figure 14)。合成した単純化誘導体 **10** のプロテアソーム阻害活性を測定すると、天然物よりも高い活性(K_i' = 107 nM)を示すことがわかった[30)]。

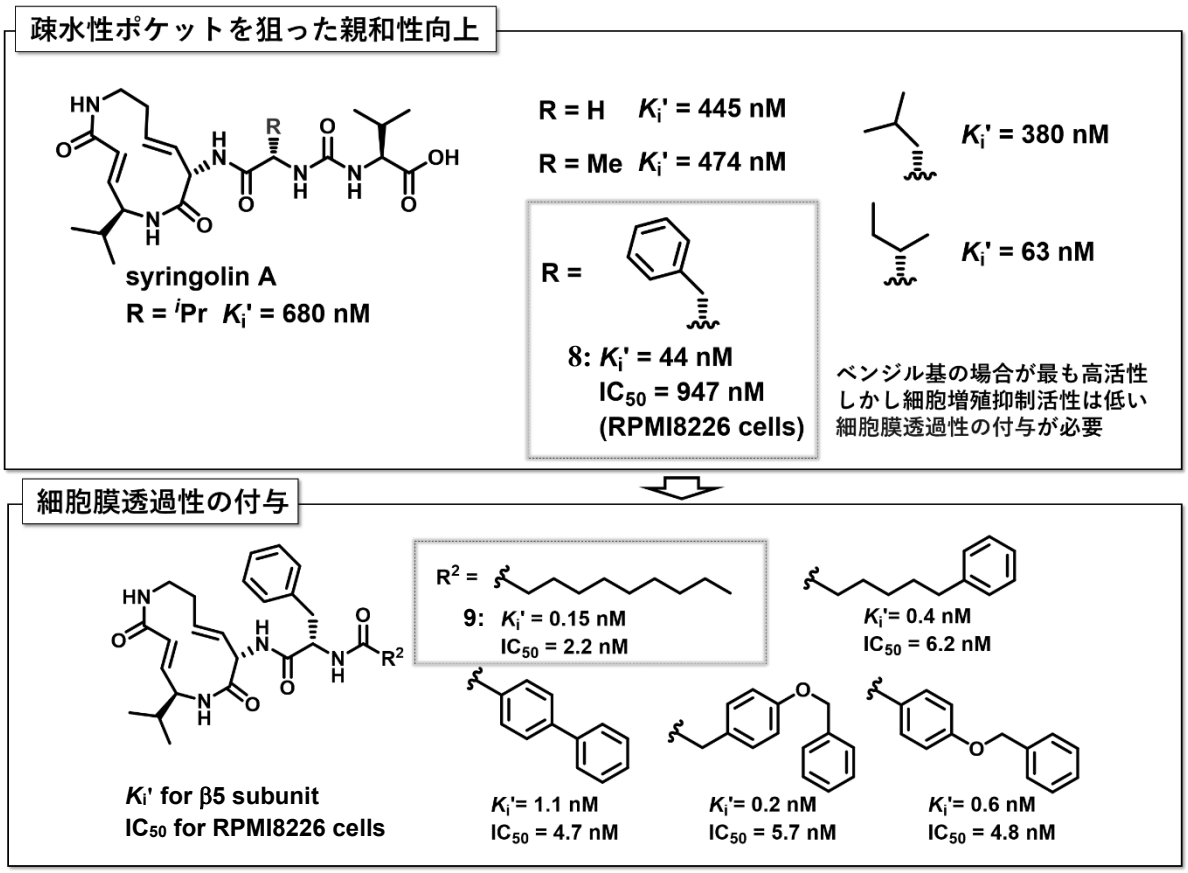


Figure 13. 当研究室で合成した syringolin A 側鎖誘導体①

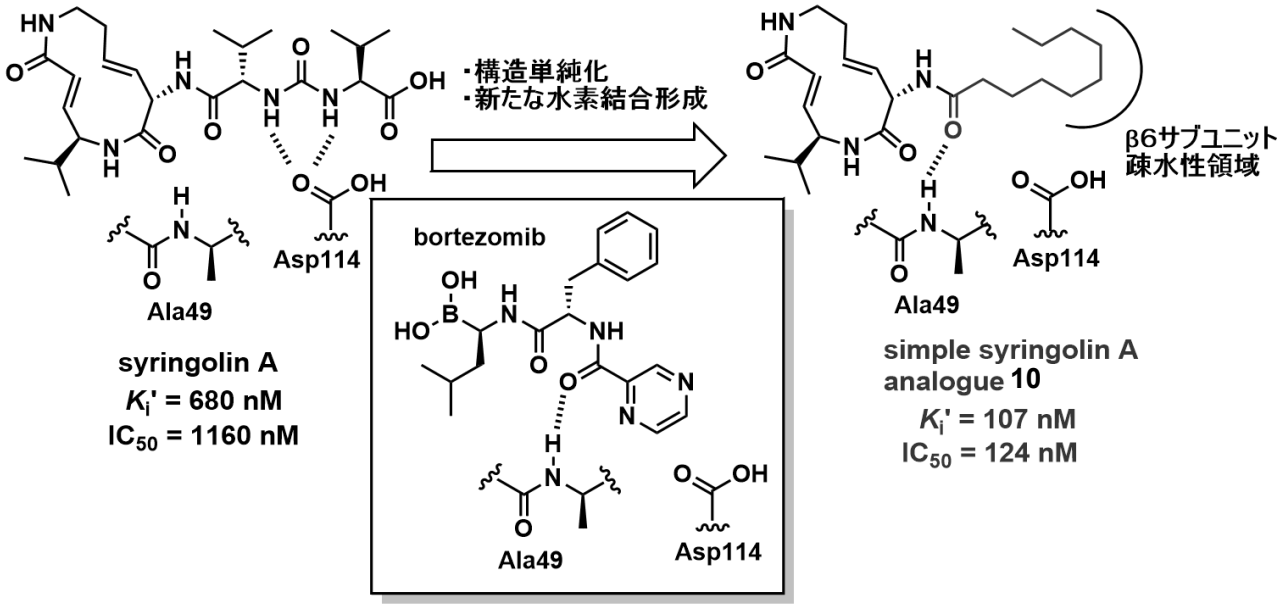


Figure 14. 当研究室で合成した syringolin A 側鎖誘導体②

Syringolin 類のような共有結合型阻害剤は平衡定数 K_i で示される非共有結合型複合体の形成段階と、速度定数 k_2 で示される共有結合性形成段階の 2 段階の機構を経て標的と結合する(Figure 15)[3)]。論理的な薬物設計を行う上で、活性や標的選択性に重要な構造情報は非共有結合形成段階の構造だが、X 線共結晶構造からは共有結合形成後に配座変換した構造情報しか得られないため、非共有結合型阻害剤と同様の薬物設計は困難となる。そのため、阻害剤の構造情報を元にした薬物設計が行われてきた。

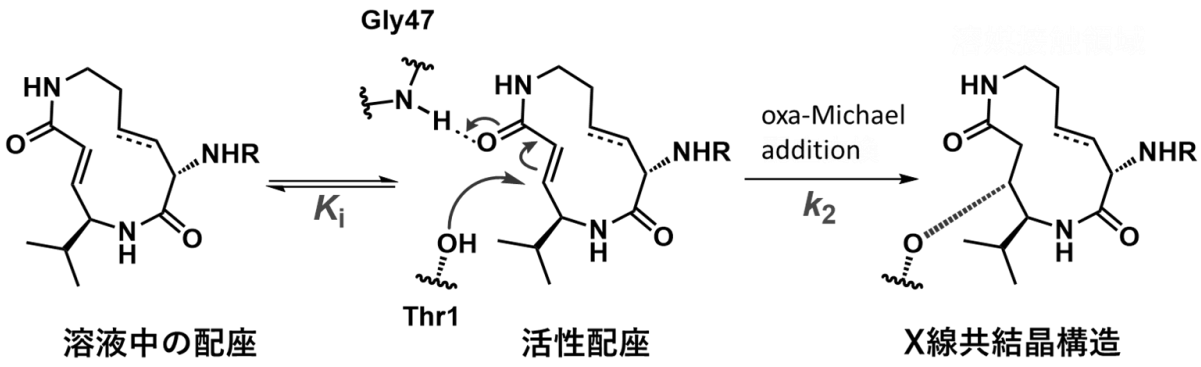


Figure 15.　Syringolin 類の作用機構

共有結合型阻害剤の構造は、求電子性官能基が骨格から独立している warhead 型と、求電子性官能基が骨格内に存在する embedded 型に分類される(Figure 16)。Warhead 型の K_i は骨格と標的の親和性に大きく依存し、k_2 は求電子性置換基の反応性に依存するため、独立したそれぞれのパラメータをもとにした構造活性相関を見出すことは比較的容易である。実際に warhead 型阻害剤の例として、すでに医薬品として認可されている afatinib(gilotrif®)や ibrutinib(imbruvica®)は、骨格と求電子性官能基をそれぞれ変換した構造活性相関研究を通して見出されたものである [31)]。一方で、embedded 型は K_i と k_2 がいずれも骨格の構造に依存するため、それぞれのパラメータから構造活性相関を見出すことは困難になる。そのため、これまで行われてきた共有結合型阻害剤の K_i、k_2 を基にした構造活性相関研究では warhead 型の阻害剤開発に限られており、embedded 型の骨格を中心とした構造活性相関研究を行っている例は報告されていない。以上より、筆者は embedded 型の共有結合型阻害剤である syringolin 類に着目し、プロテアソームとの親和性や反応性の詳細な解析を行うことで、共有結合型阻害剤の薬物設計における新たな指針を見出すこととした。

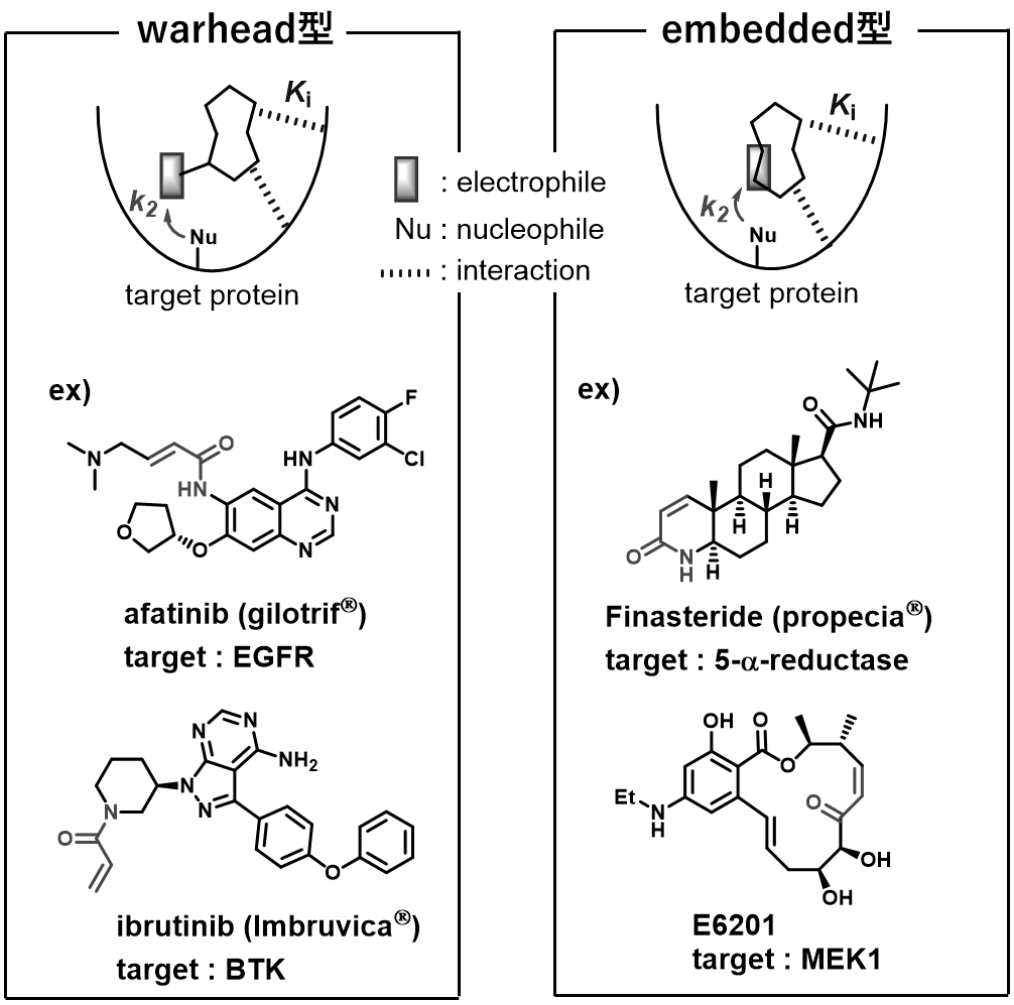


Figure 16.　共有結合型阻害剤の分類

本論

第一章 Syringolin 骨格誘導体の設計と合成経路の確立

第一節 Syringolin 骨格誘導体の設計

2008 年に Groll らは syringolin A と 20S プロテアソームとの X 線共結晶構造を報告した(Figure 17)[22]。骨格内の α,β-不飽和アミドは N 末端トレオニンの酸素原子と共有結合しており、環状骨格上のイソプロピル基は S1 ポケットに認識され、側鎖部の骨格側イソプロピル基は S3 ポケットに認識されている。さらに、α,β-不飽和アミド部のカルボニル基と 47 番目のグリシン、側鎖部のウレアと 114 番目のアスパラギン酸はそれぞれ水素結合を形成している。X 線共結晶構造ではこれらの相互作用が非共有結合複合体形成段階に影響しているかは明らかではないが、骨格のオレフィン部周辺は溶媒接触面に露出しており、この部分の構造は認識に直接関与していないことが推測される。

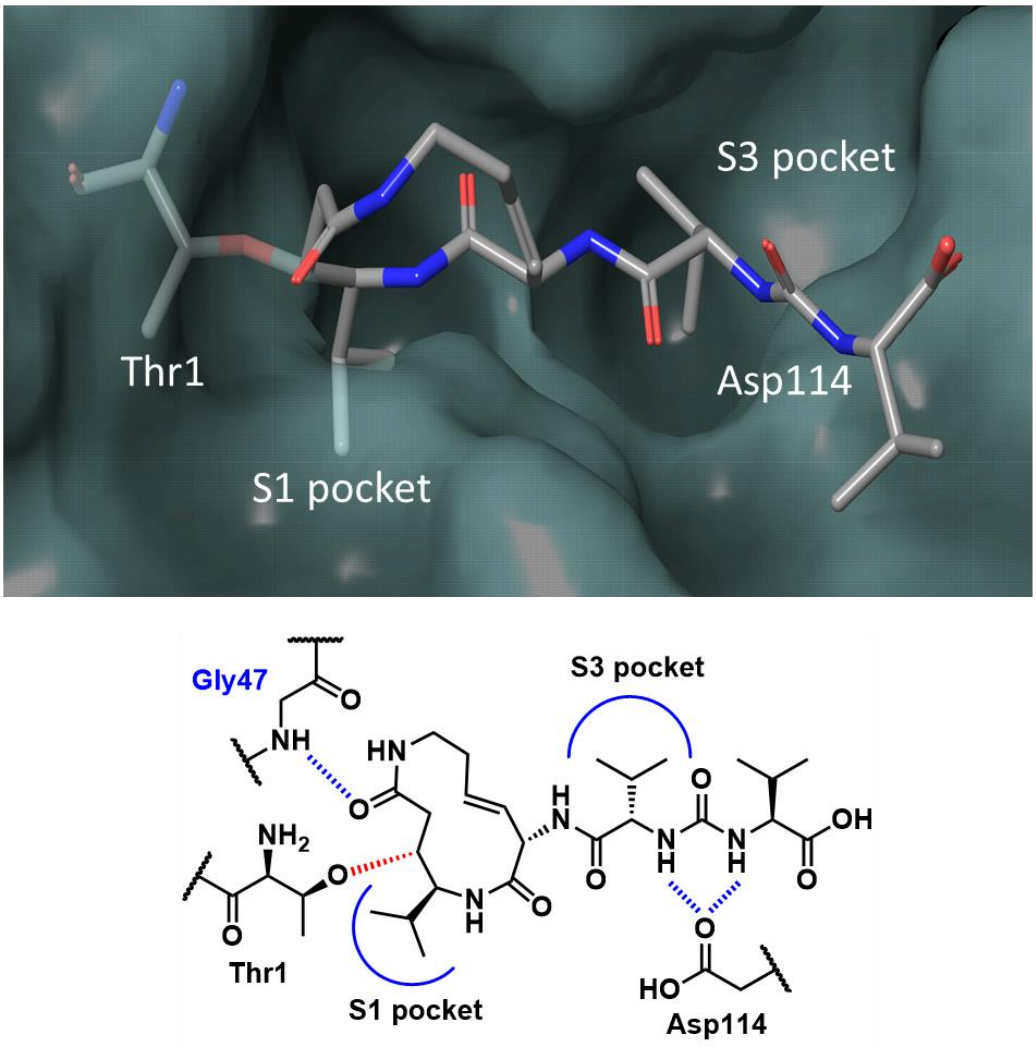


Figure 17. Syringolin A と 20S プロテアソーム β5 サブユニットの共結晶構造 (PDB code : 2ZCY)

これより embedded 型阻害剤の骨格の配座と標的親和性や反応性との相関を系統的に調べるべく、syringolin 類の溶媒接触面に露出した領域を変換し、環サイズやアルケンの位置・有無を変えた環状プロテアソーム阻害剤群の構築を計画した(Figure 18)。同じ求電子性官能基を持つ様々な配座の環状骨格について標的親和性や反応性を解析することで、embedded 型阻害剤の構造活性相関が見られるかを検証することとした。

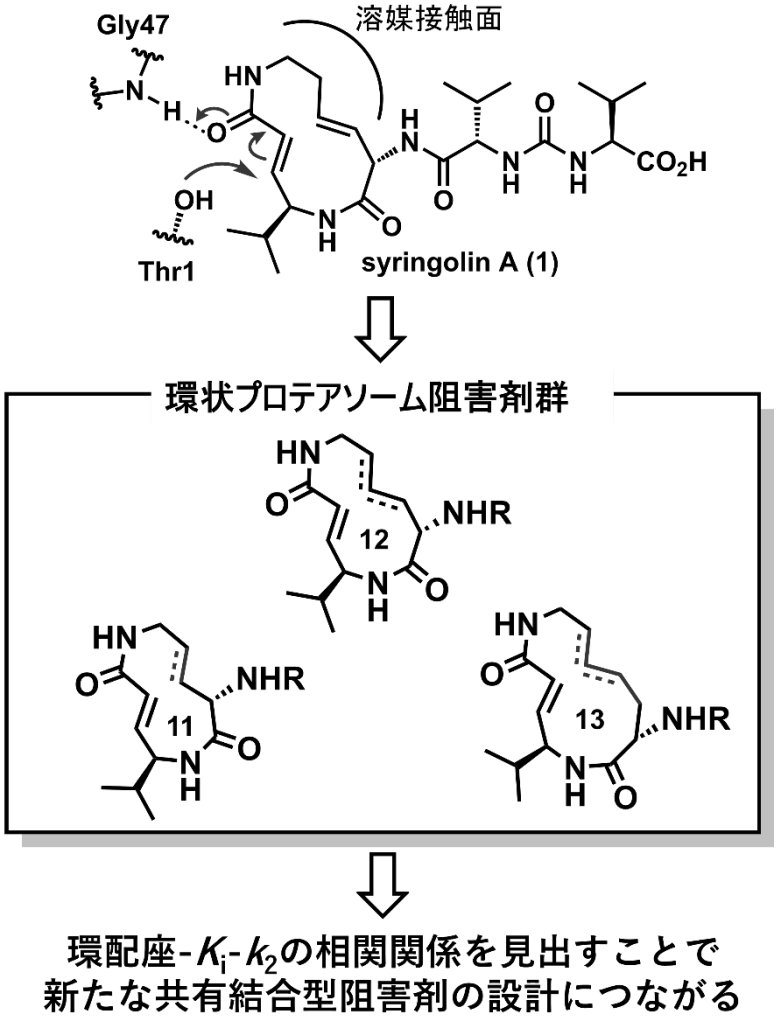
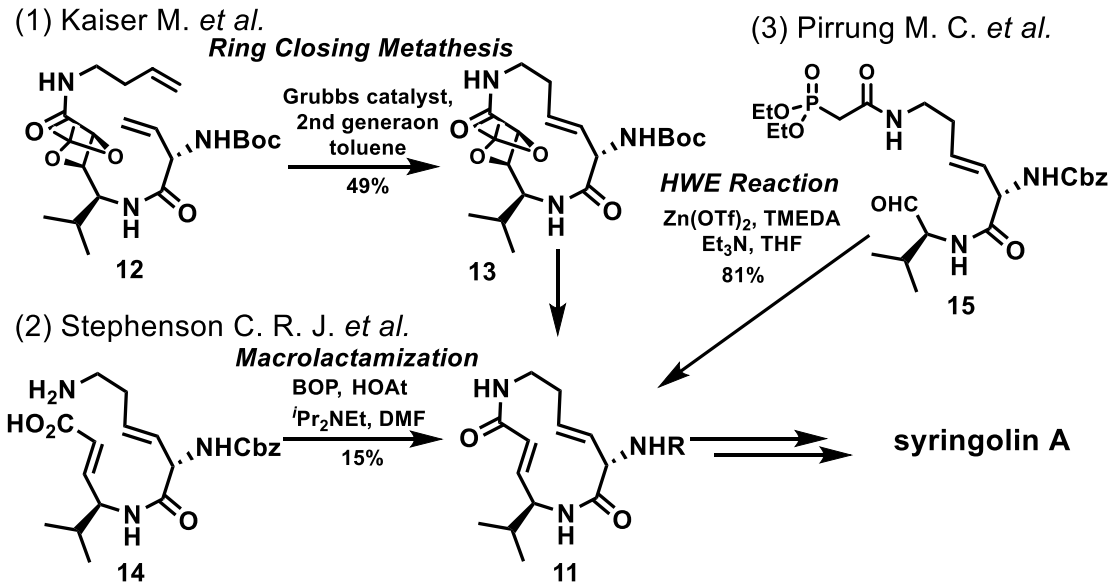


Figure 18.　環状プロテアソーム阻害剤群を用いた研究計画

環状プロテアソーム阻害剤群を合成するに当たり、syringolin A の過去の全合成研究について述べる。Syringolin A では 4 例の全合成が報告されており、いずれも 12 員環構造 **11** を構築する段階が鍵工程であるため、以下にその抜粋を示す（Scheme 1）。Kaiser らはバリン誘導体から数工程の変換を経て合成した環化前駆体 **12** から、イソプロピリデン基を環化補助基とした閉環メタセシスを行うことにより 12 員環骨格 **13** を構築した [32]。Stephenson らは、Garner's アルデヒドとバリン誘導体から環化前駆体 **14** を合成後、マクロラクタム化によって **11** へと導いた [33]。しかし、これら 2 例はいずれも環化反応の収率が低く、誘導体合成には適さない。Pirrung らは、ビニルグリシン誘導体から環化前駆体 **15** を合成し、Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)反応によって高収率で **11** を構築した [34]。しかし、原料であるビニルグリシン

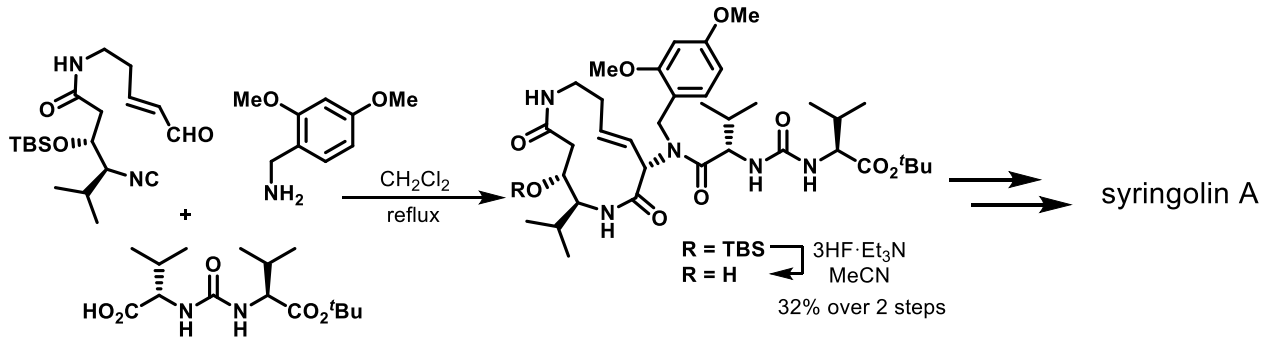
のラセミ化が進行しやすいことや、環化前駆体まで直線的な合成経路であるため、網羅的な誘導体合成を展開するのは困難である。

Scheme 1.　Syringolin A の過去の全合成例



一方、当研究室で確立した合成経路では、これまでの 3 例とは異なり、合成の終盤で Ugi 三成分反応を行うことで骨格の構築と側鎖の導入を一挙に為すことが可能である（Scheme 2）[28]。本 Ugi 三成分反応は、環化前駆体として α,β-不飽和アミドを有する基質を用いた場合には目的の環化体は得られないことがモデル実験からわかっており、α,β-不飽和アミド部は環化後に β 脱離により構築している。合成終盤に多成分反応を用いた収束的な合成法であることから誘導体合成には適しているものの、環化収率に未だ課題を残している。

Scheme 2.　当研究室の全合成例



以上のことから、環状部の網羅的な誘導体合成に対応するため、新たな合成経路を確立することとした。はじめに合成経路を確立することと、溶媒接触面に露出する領域を変換してもプロテアソーム阻害活性を保持するかを確認するため、二重結合異性体である(*E*)-isosyringolin A(**16**)を設計した(Figure 19)。

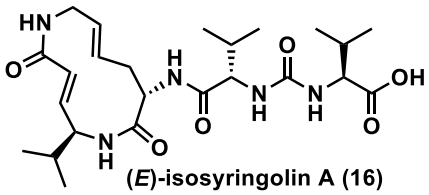


Figure 19. (*E*)-Isosyringolin A の構造

二重結合の異性化によってプロテアソームと共有結合を形成するα,β-不飽和アミド部の構造が変化していないかを調べるため、(*E*)-isosyringolin A の最安定配座をマクロモデルにより計算し、syringolin A、および syringolin B と比較した。なお、側鎖部はアセチル基として 12 員環骨格のみの配座計算を行った(Figure 20)。 その結果、それぞれの骨格の最安定配座において、Michael アクセプターとなるα,β-不飽和アミド部周辺の構造は同様の平面構造を保っていることがわかった。これより、(*E*)-isosyringolin A は天然物のプロテアソーム阻害活性を保持すると考え、合成に着手することとした。

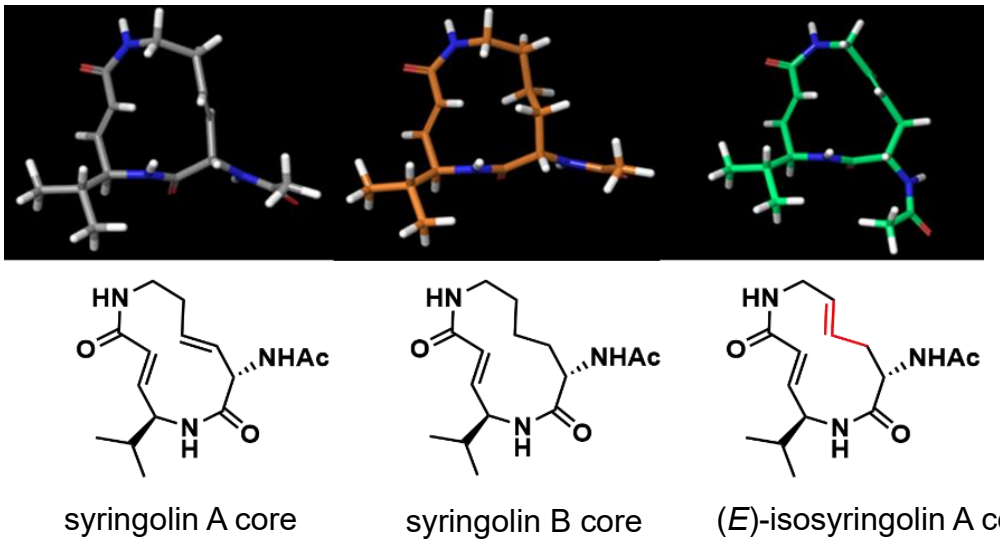


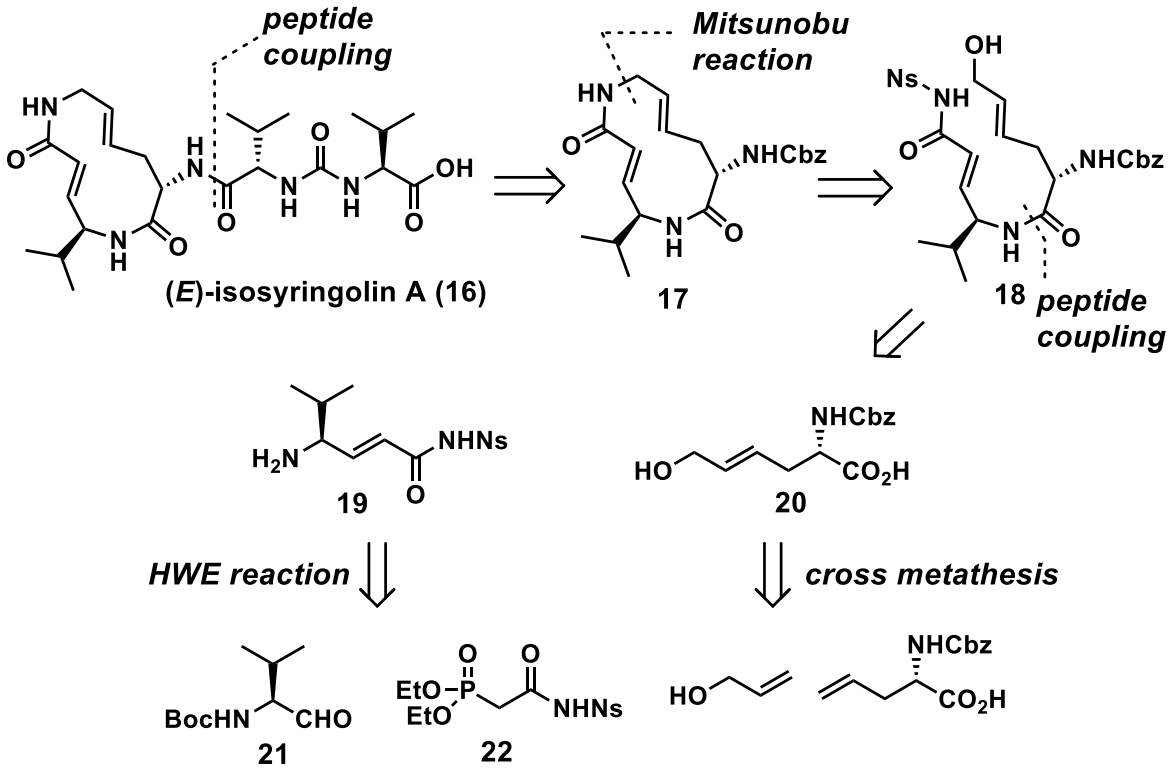
Figure 20. 天然物と(*E*)-isosyringolin A の骨格最安定配座の比較

Force field: OPLS-2005, solvent: none, Torsional sampling (MCMM), Maximum Automatic steps:1000, Energy window for saving structures 21.0 kJ/mol

第二節 逆合成解析

(*E*)-Isosyringolin A(**16**)の逆合成解析を以下に示す（Scheme 3）。側鎖部誘導体の合成も念頭に置き、12 員環骨格と既知の側鎖部のウレアジペプチド部は合成終盤で脱水縮合により合成することとした。12 員環骨格 **17** は酸性度の高いスルホンアミドと脱離能の高いアリル位水酸基の光延反応によって構築することとした。この際スルホンアミドは当初、除去が容易な Ns 基を用いることとし、環化前駆体 **18** はアミン **19** とカルボン酸 **20** の脱水縮合により合成することとした。アミン **19** はアルデヒド **21** とホスホネート **22** との Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)反応によって合成し、カルボン酸 **20** はアリルアルコールと *N*-Cbz-L-allylGly とのクロスメタセシスにより合成する計画を立てた。本合成経路ではアミン **19** とカルボン酸 **20** を変更することで環状部誘導体の効率的な合成が可能であると考えられる。

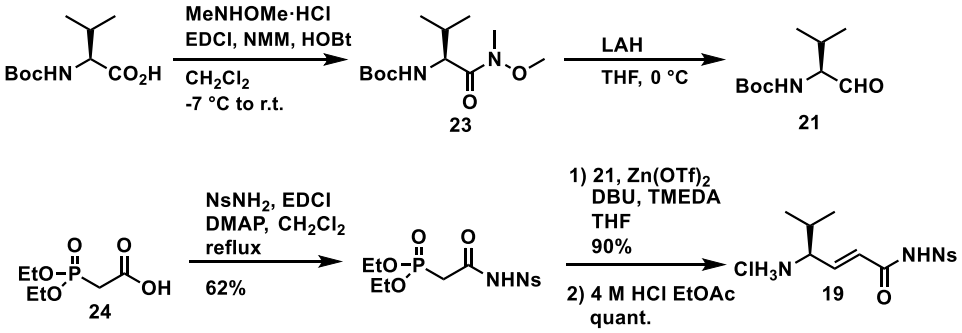
Scheme 3. (*E*)-Isosyringolin A (**16**)の逆合成解析



第三節 (*E*)-Isosyringolin A の全合成と側鎖誘導体の合成

まずアミン **19** の合成を行った(Scheme 4)。既知法に従い[35]、市販の *N*-Boc-L-Val を出発物質として、カルボン酸を Weinreb アミド **23** へ変換した後、LAH によるヒドリド還元によってアルデヒド **21** を定量的に得た。ジエトキシホスフィニル酢酸（**24**)を *o*-ニトロベンゼンスルホンアミド($NsNH_2$)と縮合し、上記で合成したアルデヒド **21** と改良 Horner-Wadsworth-Emmons 反応[36]の条件に附すことで α,β-不飽和アミドを高収率で得た。その後 Boc 基を除去することで目的のアミン **19** を合成した。

Scheme 4. アミン **19** の合成



続いて *N*-Cbz-L-allylGly とアリルアルコールとの第二世代 Grubbs 触媒を用いたクロスメタセシスを行った(Scheme 5)。始めにアリルアルコールを 10 当量、溶媒をジクロロメタンとして反応を行ったところ中程度の収率でアリルアルコール **20** を得た(table 1, entry 1)。2011 年に Lipshutz らは、ジエチルエーテル中、第二世代 Grubbs 触媒の共触媒としてヨウ化銅（I）を加えることでルテニウム触媒を安定化し、クロスメタセシスの反応速度と収率が向上することを報告している[37]。この報告を参考にして、ジエチルエーテル中ヨウ化銅（I）存在下で反応を行ったところ、**20** の収率が 81%に向上した（entry 2)。更なる収率の向上を目的としてアリルアルコールの当量を変更したが、収率の向上は見られなかった。合成したアミン **19** とカルボン酸 **20** を EDCI, HOAt を用いた条件で脱水縮合することで環化前駆体 **18** を得た。低収率の原因はイソプロピル基隣のアミノ基の反応性の低さや、酸性度の高いアミドの脱プロトン化が起き、副反応が起きていることが考えられる。

Scheme 5. 環化前駆体 **18** の合成

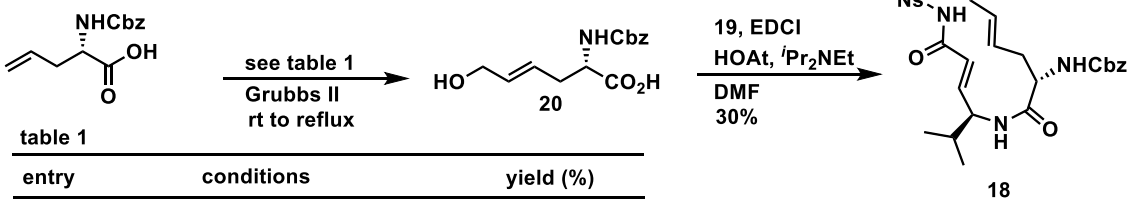


table 1

entry	conditions	yield (%)
1	allyl alcohol (10 eq.), CH_2Cl_2	64
2	allyl alcohol (10 eq.), CuI, Et_2O	81

続いて光延環化反応の検討を行った (Scheme 6)。分子内反応を優先すべく、基質濃度はすべて 5 mM の希釈条件とした。反応はすべて室温で行い、DEAD と PPh_3 をそれぞれ 2 当量ずつ用いたところ、目的の環化体 **25** は得られたものの過剰の DEAD による求核置換反応が進行し、ヒドラゾ体 **26** の副生が優先した(table 2, entry 1)。試薬の当量を減らすことで **26** の副生を防ぎ、目的とする **25** を優先して得ることができた(entry 2)。また、**26** の副生は反応時間が長くなることが原因と考え、より迅速に反応が進行するためには環化前駆体 **18** の配座が重要であると考えた。そこで用いる溶媒を検討したところ (entries 2~4)、THF を用いた場合に反応は迅速に進行し、**26** の副生を抑えることができた。

Scheme 6. 光延環化反応の検討

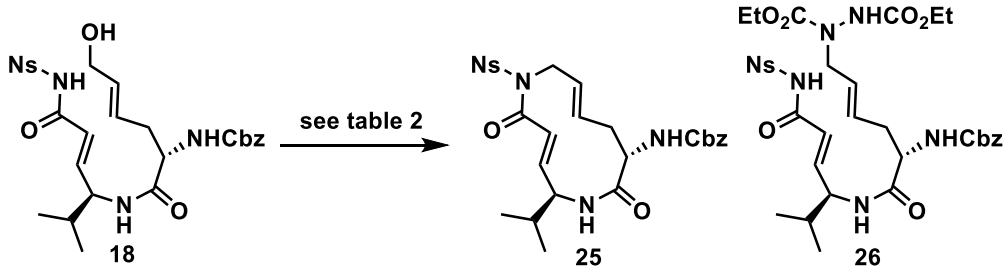


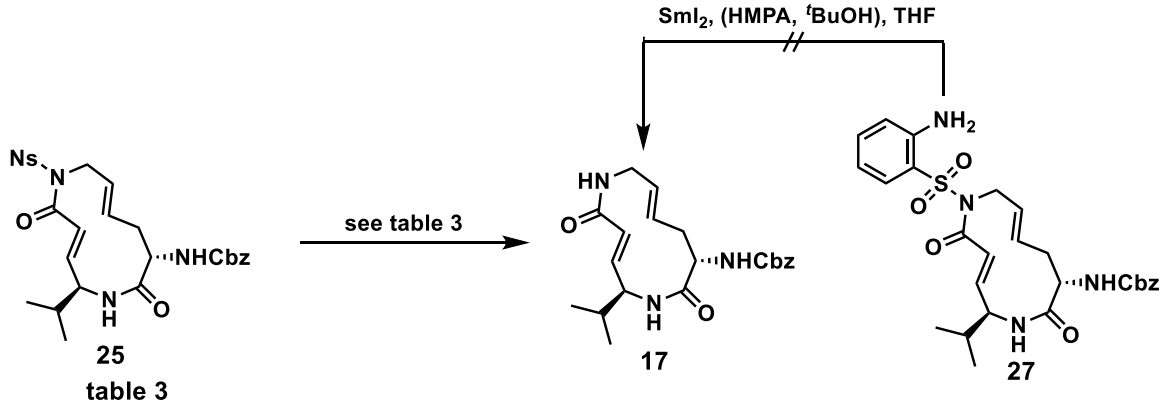
table 2

entry	reagents (equiv.)	solvent (5 mM)	time (h)	yields (%)	
				25	26
1	DEAD (2.0), PPh_3 (2.0)	CH_2Cl_2	1.5	15	40
2	DEAD (1.1), PPh_3 (1.1)	CH_2Cl_2	6	51	16
3	DEAD (1.1), PPh_3 (1.1)	benzene	6	57	26
4	DEAD (1.1), PPh_3 (1.1)	THF	0.2	66	—

DEAD = $EtO_2C-N=N-CO_2Et$

続いて得られた環化体 **25** の Ns 基の除去を検討した (Scheme 7)。塩基性条件下でチオフェノールを作用させたが目的とする **17** は得られなかった(table 3, entry 1)。粗生成物の ^{1}H NMR スペクトルを測定したところ、α,β-不飽和アミドのオレフィンのピークが確認できなかったことから、Michael 付加反応が進行していることが示唆された。Ns 基に対して求核剤が付加する反応条件では除去が困難と考え、ヨウ化サマリウムによる一電子還元を試みたところ、低収率ながら目的の脱保護体 **17** を得ることができた(entry 2)。しかし、Ns 基に存在するニトロ基の還元が競争的に進行し、副生成物として化合物 **27** が生成した。添加剤として HMPA や ^{t}BuOH を用いた条件や、低温で行う反応条件を検討したが、選択的に Ns 基を除去することは困難だった(entries 3~6)。また、化合物 **27** から化合物 **17** への変換も試みたが、反応は全く進行しなかった。Ns 基を用いた場合は脱保護が問題となることがわかったため、同じスルホンアミド系の保護基である Ts 基を用いて再度合成を行うこととした。

Scheme 7.　Ns 基除去の検討



entry	conditions	temp. (°C)	yields (%)	
			17	27
1	thiophenol, K_2CO_3, MeCN	rt	—	—
2	SmI_2, THF	rt	36	17
3	SmI_2, HMPA, ^{t}BuOH, THF	rt	—	—
4	SmI_2, ^{t}BuOH, THF	rt	25	34
5	SmI_2, THF	–78	47	31
6	SmI_2, ^{t}BuOH, THF	–78	49	34

Ts 基を用いて Ns 基の場合と同様に環化体の合成を行った(Scheme 8)。ジエトキシホスフィニル酢酸(**24**)とトシルアミドを縮合した後、同様の変換を行うことでアミン **28** を合成し、Ns 基を用いた合成経路で低収率だった脱水縮合について検討を行った。^{i}Pr$_2$NEt 存在下、DMF 溶媒中で PyBOP、HOAt を用いて **28** と **20** の脱水縮合を行ったところ、複雑な混合物となり生成物 **29** は確認できなかった(table 4, entry 1)。続いて、用いる塩基の検討を行ったところ(entries 2, 3)、炭酸水素ナトリウムを塩基として用いた場合に 46%の収率で **29** が得られた。また、縮合剤の検討を行ったところ、HATU を用いた場合にさらに収率が向上した(entry 4)。最後に反応溶媒の検討を行ったところ、THF 中では反応は進行しなかったが(entry 5)、DMF と THF の混合溶媒を用いた際に 92%の高収率で環化前駆体 **29** を得ることができた(entry 6)。この結果は DMF と THF に対する基質と塩基の溶解性に起因すると考察している。

Scheme 8.　Ts 基を用いた環化前駆体 **29** の合成

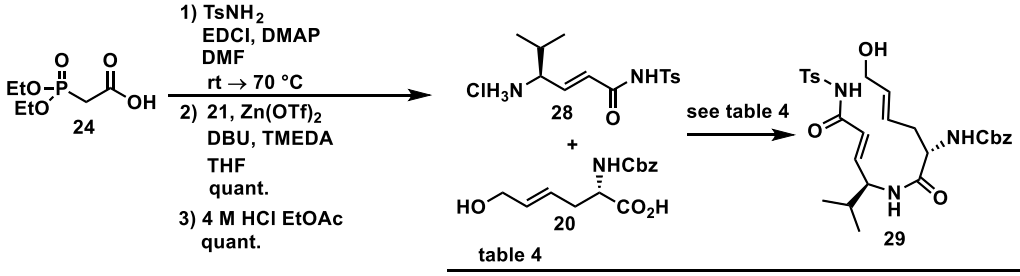
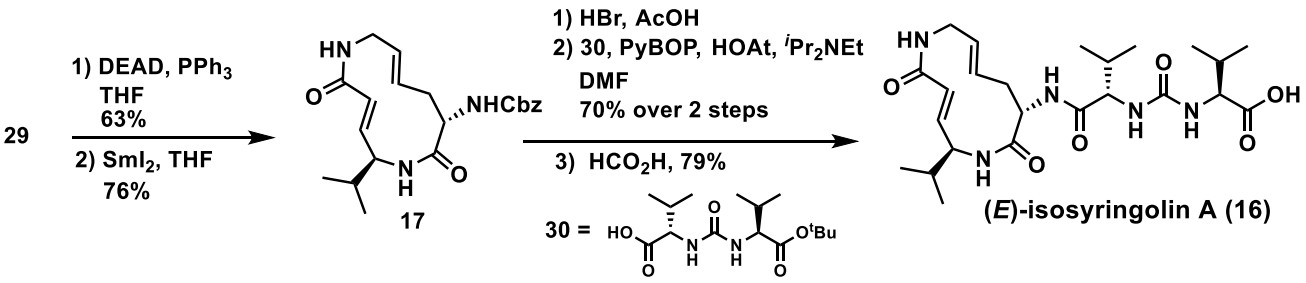


table 4

entry	conditions	yield (%)
1	PyBOP, HOAt, $^{i}Pr_2NEt$, DMF	complex mixture
2	PyBOP, HOAt, NMM, DMF	35
3	PyBOP, HOAt, $NaHCO_3$, DMF	46
4	HATU, $NaHCO_3$, DMF	58
5	HATU, $NaHCO_3$, THF	no reaction
6	HATU, $NaHCO_3$, DMF:THF=1:9	92

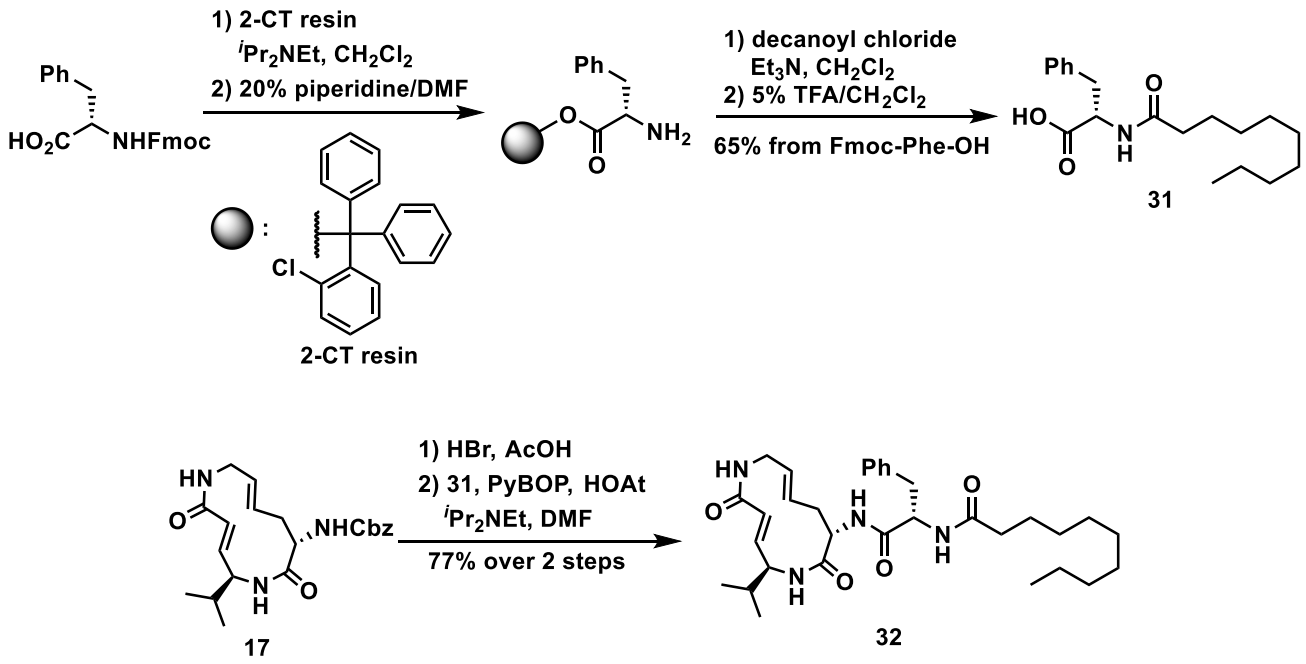
得られた環化前駆体を用いて同様に光延環化反応を行ったところ、Ns 基の場合と同程度の収率(63%)で環化体が得られ、Ts 基をヨウ化サマリウムによって除去することで 76%の収率で 12 員環骨格 **17** を合成した。最後に Cbz 基を HBr により除去し、側鎖部ウレアジペプチド **30** との脱水縮合、末端 ^{t}Bu 基の除去を経て(*E*)-isosyringolin A(**16**)の合成を達成した(Scheme 9)[38]。本合成経路は市販品から 12 工程、総収率 20%と過去の天然物の全合成と比較して最も短工程かつ高収率である。

Scheme 9.　(*E*)-Isosyringolin A（**16**）の全合成



続いて、序論で示した側鎖部の構造活性相関研究[28),29),30)]の結果から、筆者が合成した(*E*)-isosyringolin A の骨格に対して当研究室で最も活性の高かった *N*-デカノイル-L-フェニルアラニンを導入した誘導体 **32** を合成することとした。側鎖部の変換がプロテアソームとの親和性や反応速度に与える影響を調べることで、側鎖部や環状部がどのように認識に関わるかを調べることとした。側鎖部は Fmoc-L-Phe-OH を原料とし、ペプチド固相合成法を用いることで、65%の収率でカルボン酸 **31** を得た(Scheme 10)。(*E*)-Isosyringolin A の合成と同様にして、環化体 **17** の Cbz 基を除去し、生じたアミノ基と **31** を縮合することで(*E*)-isosyringolin A の側鎖誘導体 **32** を合成することができた。

Scheme 10.　(*E*)-Isosyringolin A 誘導体 **32** の合成



第四節　プロテアソーム阻害活性の測定と速度論解析

合成した(*E*)-isosyringolin A(**16**)と天然物である syringolin A(**1**)、syringolin B(**2**)及びその側鎖誘導体である(*E*)-isosyringolin A 誘導体 **32**、syringolin A 誘導体 **33**、syringolin B 誘導体 **34** について、DMSO-d_6 中の ^{1}H NMR スペクトル測定結果の抜粋を示す(Figure 21)。側鎖が天然物と同様のウレアジペプチドで骨格の構造が異なる場合、6~7 ppm 付近の α,β-不飽和アミド部におけるオレフィンのケミカルシフトが 3 種類とも異なることから、溶媒接触面に露出する領域を変換することにより活性に重要な α,β-不飽和アミド部の構造がわずかながら変化していることが示唆された。また、それぞれの骨格において側鎖をフェニル基とデカノイル基を有する側鎖に変換した場合、α 位と β 位や他のピークもケミカルシフトやカップリング定数は大きく変わらないことから、側鎖部の変換は骨格の配座に影響していないと考えられる。

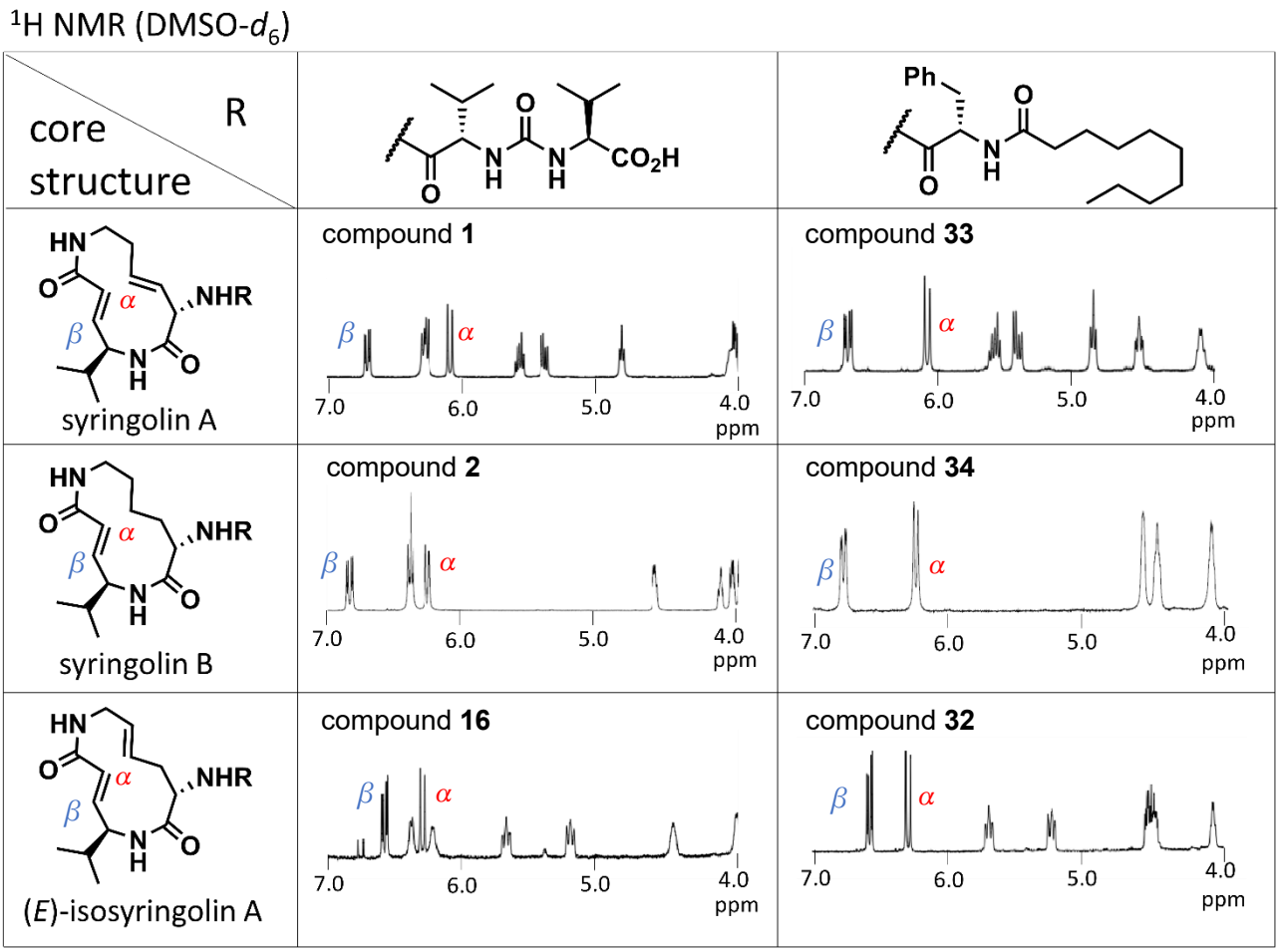


Figure 21.　天然物と(*E*)-isosyringlin A(**16**)及び側鎖誘導体 **32** の ^{1}H NMR スペクトルの比較

続いて、(*E*)-isosyringolin A と天然物(**1**, **2**)のプロテアソーム阻害活性を測定した。アッセイは 20S Proteasome Assay Kit for Drug Discovery – BML-AK740 を用いて行った。本アッセイでは 20S プロテアソームβ5 サブユニット特異的に加水分解されることで蛍光物質 7-アミノ-4-メチルクマリンを放出するペプチド(Suc-LLVY-AMC)を基質として用いた（Figure 22)。適切な濃度の阻害剤存在下において蛍光強度を測定し、阻害剤がどの程度基質の加水分解を阻害しているかを調べることでプロテアソームに対する阻害

活性を算出することができる。

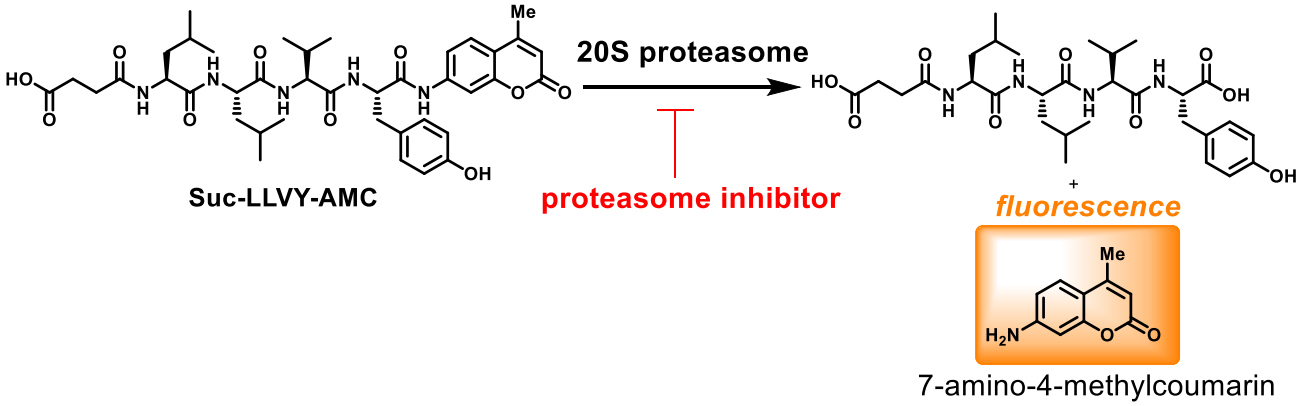


Figure 22.　アッセイに用いた基質ペプチドの反応

速度論解析を行う前に、天然物(**1**, **2**)と(*E*)-isosyringolin A のプロテアソーム阻害活性の比較として、見かけの阻害定数 K_i'を求めることとした。見かけの阻害定数は、阻害剤で一定時間処理したプロテアソームに対して基質ペプチドを加えることで、見かけ上定常状態となった際の阻害定数を表している。縦軸に測定したプロテアソーム阻害活性、横軸に阻害剤濃度をプロットしたグラフを以下に示す(Figure 23)。このグラフから、既報通り [22]syringolin A の阻害活性(K_i' = 170 nM)は syringolin B の阻害活性(K_i' = 1190 nM)よりも高いことがわかり、(*E*)-isosyringolin A はこの二つの天然物の中間程度の阻害活性(K_i' = 590 nM)を有することが分かった。

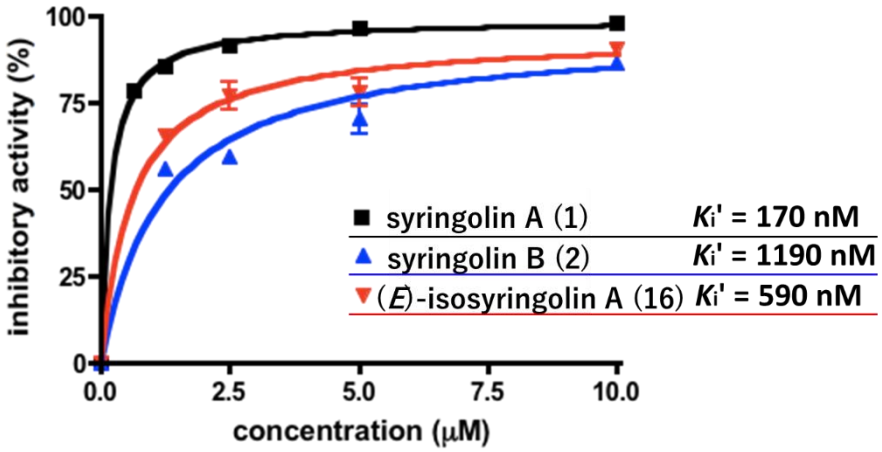


Figure 23.　見かけのプロテアソーム阻害活性測定結果

環状部の溶媒接触領域を変換してもプロテアソーム阻害活性が保持されることが明らかになったため、続いて速度論解析を行うことで詳細な阻害機構の解明を行うこととした。不可逆な共有結合型阻害剤は時間依存的に標的と共有結合型複合体を形成して標的が不活化するため、通常のアッセイ系では阻害能を測定するまでの時間が長くなると見かけの阻害定数は小さくなる。そのため、非共有結合形成段階の親和性と共有結合形成反応のパラメータ(k_{assoc}、k_i、k_2)をそれぞれ求めて比較することにより構造活性相関

研究が行われている[39]。不可逆な共有結合型阻害剤の反応形式は、酵素を E、阻害剤を I とし、それぞれの反応の速度定数を k_1, k_{-1}, k_2 とすると Figure 24 のように表される。

$$(E) + (I) \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} (E{\cdot}I) \xrightarrow{k_2} (E{-}I)$$

Figure 24.　不可逆な共有結合型阻害剤の反応形式

1 段階目の平衡定数 K_i は式 1 によって定義される。また、反応全体の 2 次速度定数 k_{assoc} は式 2 によって定義される。

$$K_i = \frac{k_{-1}}{k_1} \quad \cdots (式1)$$

$$K_{assoc} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} = \frac{k_2}{K_i} \quad \cdots (式2)$$

2 段階の反応の 1 次速度定数を k_{obs}，時間を t、時間 t の反応速度を v_t、反応の初速(阻害剤を入れない場合の速度)を v_0 とすると、反応系全体の速度定数と時間の関係は式 3 のようになり、指数関数的に酵素活性は不活化する。この式から、Y 軸に $\log(v_t/v_0)$、すなわち標的酵素の時間 t での残存活性の対数をとり、X 軸に時間をプロットすることで得られる直線の傾きから k_{obs} を式 4 より算出することができる。また、阻害剤濃度を[I]とした時、k_{obs} と K_i、k_2 との間には式 5 に示すミカエリスメンテンの式が成り立つことから、阻害剤の濃度に対して k_{obs} をプロットすることで K_i 、および k_2 を求めることができる。さらに、反応全体の 2 次速度定数は K_i と k_2 から式 2 によって求められる[40]。

$$\log \frac{v_t}{v_0} = -k_{obs} t \quad \cdots (式3)$$

$$v_t = v_0 \cdot e^{-k_{obs} t} \quad \cdots (式4)$$

$$k_{obs} = \frac{k_2 [I]}{K_i + [I]} \quad \cdots (式5)$$

以下に syringolin A を例にした実際の速度論解析方法について示す。阻害剤存在下、20S プロテアソームと基質ペプチドをバッファー中で混合し、20 秒ごとの蛍光強度を測定することで時間依存的に蛍光の増大が抑制されていることを確認した(Figure 25a)。このグラフから各時間におけるプロテアソーム阻害活性(v_t/v_0)を反応速度から算出し、時間に対して活性の対数をプロットすることにより式 3 で表される直線が得られた(Figure 25b)。この直線の傾き(k_{obs})を阻害剤の濃度に対して再度プロットすることで、式 4 より K_i と k_2 を算出した(Figure 25c)。最終的に算出した値はすべて 3 回の速度論解析の平均値である。

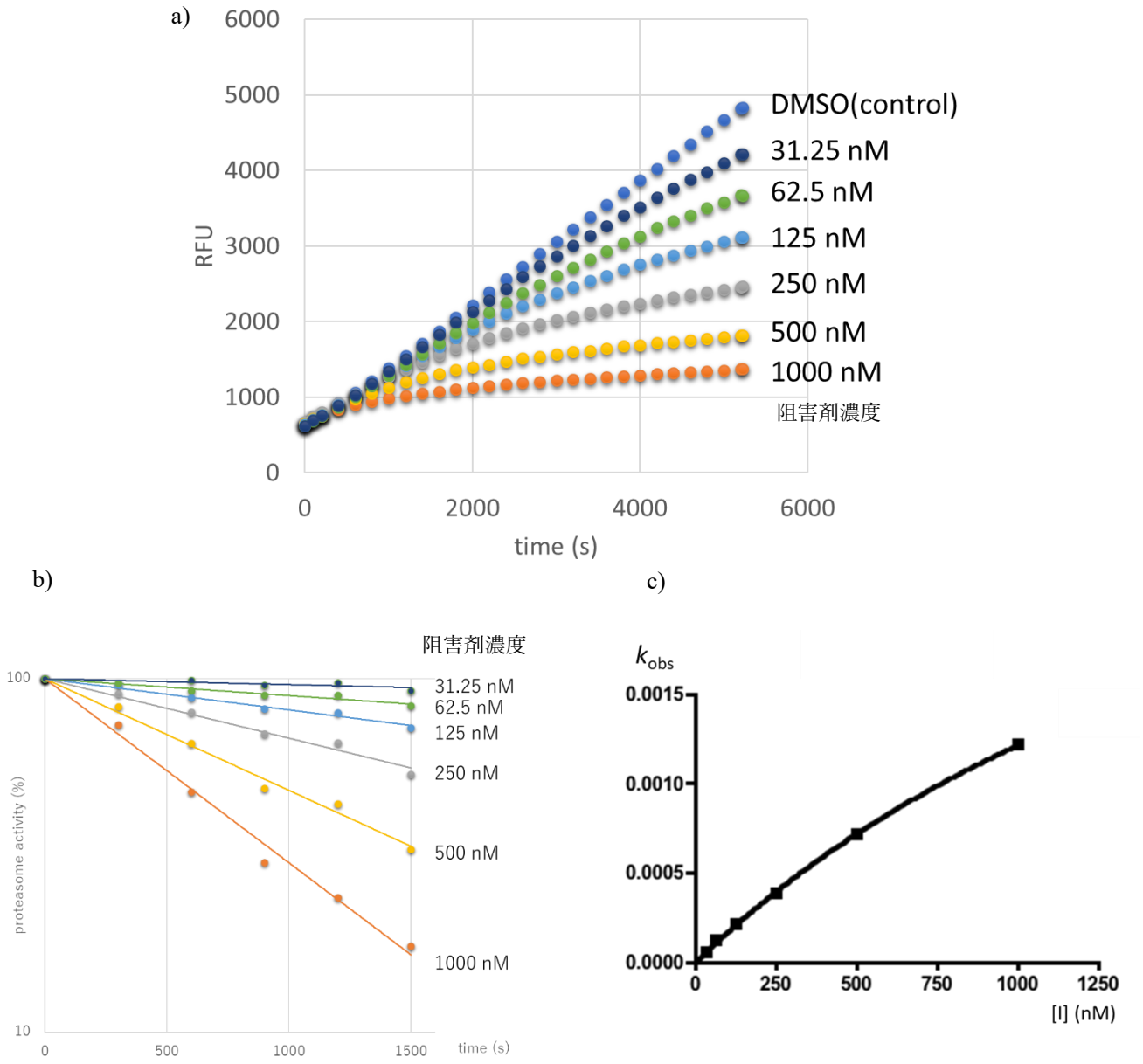
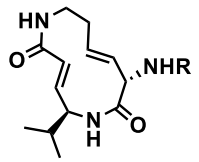
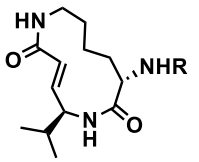
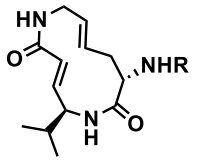
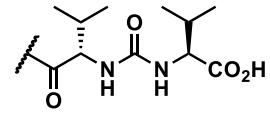


Figure 25.　syringolin A の速度論解析　a) 時間ごとの蛍光強度 b) 時間ごとのプロテアソーム活性 c) 阻害剤濃度ごとの k_{obs}

以下に速度論解析の結果を示す（Figure 26）。側鎖にウレアジペプチドを有する(*E*)-isosyringolin A、syringolin A、syringolin B を比較すると、(*E*)-isosyringolin A は見かけの阻害定数と同様に K_i と k_2 がともに syringolin A と B の中間程度であるものの、K_i は syringolin A よりも 10 倍程度高い値を示すことから、活性配座形成の親和性が不十分であることがわかった。側鎖部誘導体について、見かけの阻害定数 K_i'と 2 次速度定数 k_{assoc} を比較すると、環状部構造によらず側鎖部をデカノイルフェニルアラニンに変換することで活性が大幅に向上することが分かった。また、最も高い活性を示したのは側鎖にデカノイルフェニ

ルアラニンを導入した syringolin A 側鎖誘導体 **33** であった。

core structure	 syringolin A		 syringolin B		 (*E*)-isosyringolin A	
side chain	A (1)	B (33)	A (2)	B (34)	A (16)	B (32)
K_i' (nM)	170	1.6	3700	46	590	21.8
K_i (nM)	2210	68.9	30400	541.2	20400	252.3
k_2 ($10^{-3}s^{-1}$)	3.91	4.28	2.99	3.008	3.39	3.299
k_{assoc} ($s^{-1}M^{-1}$)	1769	62076	98	5558	166	13076

A = 

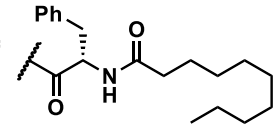
B = 

Figure 26.　側鎖誘導体の速度論解析値

さらに、側鎖を変換したことによる K_i、k_2 の影響を比較するため、縦軸に k_2、横軸に K_i の対数をプロットしたグラフを以下に示す(Figure 27)。このグラフにおいて、k_2 が大きく K_i が小さいほど 2 次速度定数が大きくなり、より高活性な化合物であることを示している。同一の側鎖部を有する A 群及び B 群についてそれぞれ骨格の影響を見てみると、親和性(K_i)と反応性(k_2)はいずれも syringolin B、(*E*)-isosyringolin A、syringolin A の順に高くなっている。この結果は環骨格が K_i と k_2 の両方に寄与していることを示唆しており、特に分子内に不飽和結合を有する構造で k_2 が向上することが分かった。天然物側鎖からデカノイルフェニルアラニンを導入した側鎖に変換した場合にはプロットが A 群から B 群へほぼ平行にシフトしており、それぞれの骨格の相対的な関係は大きく変化しておらず、K_i の値が大きく低下していることがわかる。このことから、側鎖部の相互作用によってプロテアソームとの親和性が大きく向上していることが示唆された。また、側鎖部の変換による k_2 への影響はあまり大きくないことから、共有結合の形成は骨格の配座に依存していることがわかった。

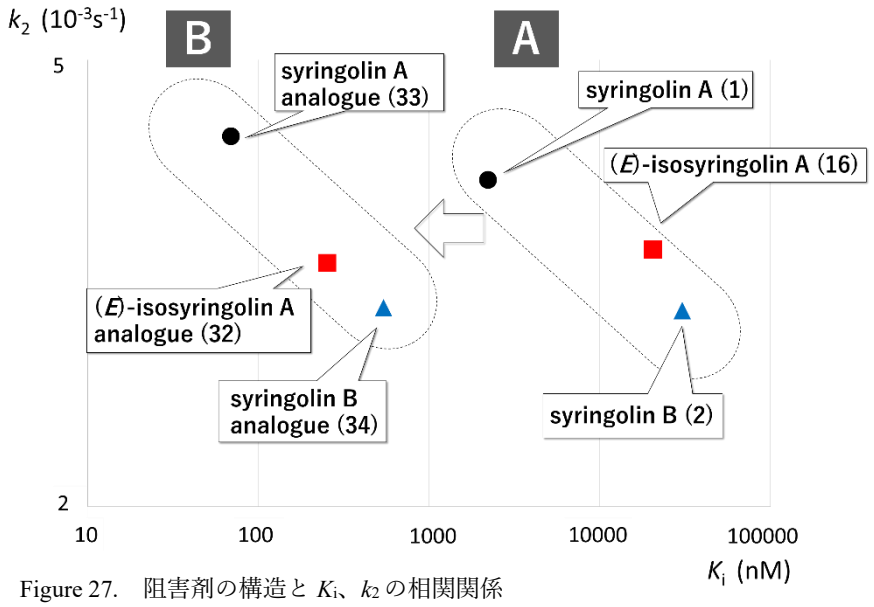


Figure 27.　阻害剤の構造と K_i、k_2 の相関関係

プロテアソームを強く阻害した syringolin A 誘導体 **33** と(*E*)-isosyringolin A の側鎖誘導体 **32** 及び既存のプロテアソーム阻害剤である bortezomib について、ヒト骨髄腫細胞株 OPM-2 とその bortezomib 耐性細胞株に対する細胞増殖抑制活性の測定を行った(Figure 28)。Bortezomib 耐性のない細胞株に対しては(*E*)-isosyringolin A 誘導体 **32** は、syringolin A 誘導体及び bortezomib と同等の細胞増殖抑制活性を有することが明らかとなった。また、bortezomib 耐性細胞株に対してはいずれの化合物においても阻害活性の減弱が見られたが、bortezomib よりも syringolin A 誘導体と(*E*)-isosyringolin A 誘導体 **32** ではその影響は小さく、いずれも bortezomib よりも高活性であった。しかしながら、(*E*)-isosyringolin A 誘導体 **32** は syringolin A 誘導体 **33** に比べて活性が低いことから、環状骨格の更なる最適化が必要であると考えられる。

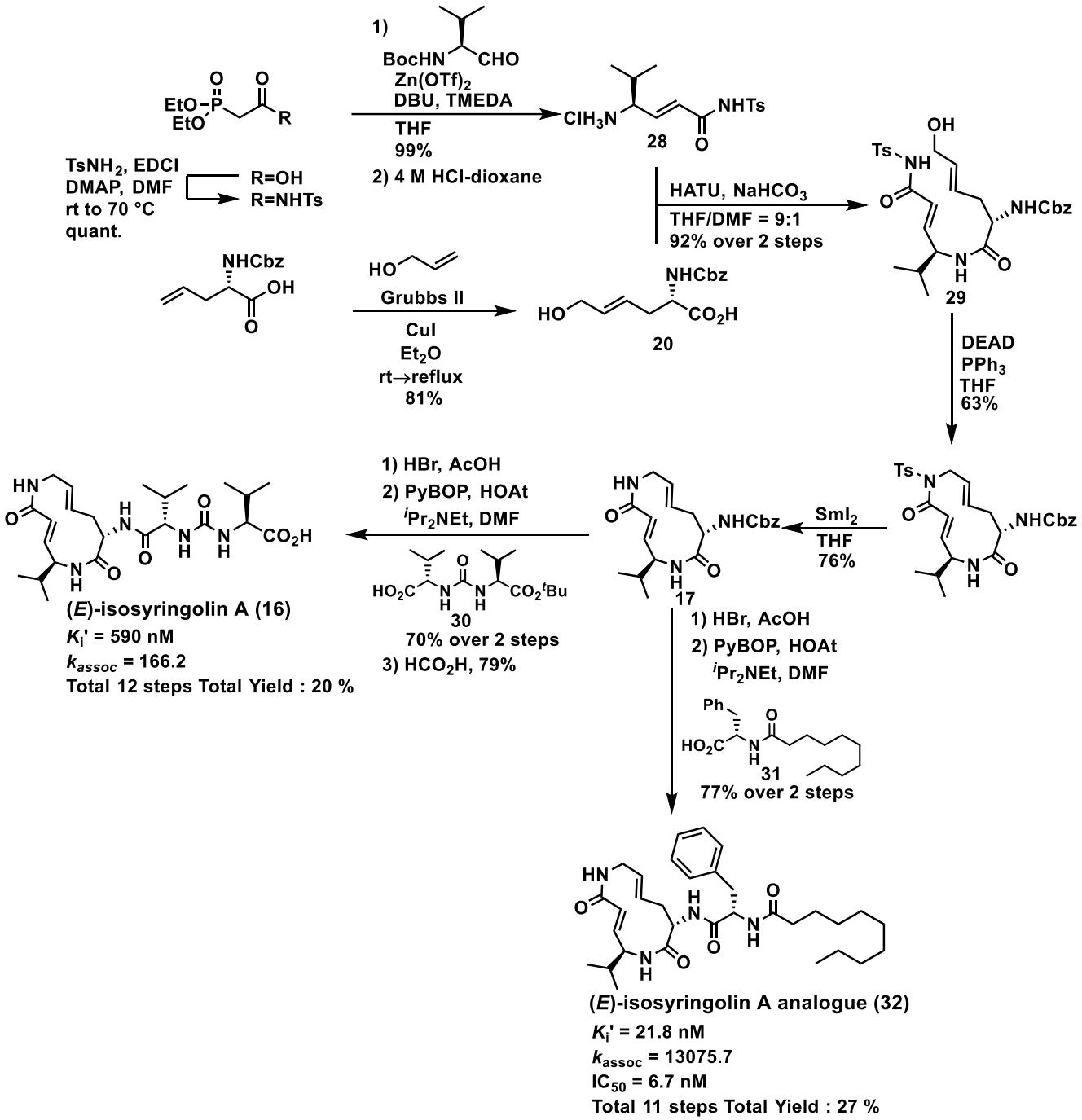
IC_{50}	Bortezomib	Syringolin A analogue (33)	Isosyringolin A analogue (32)
ヒト骨髄腫細胞株 OPM-2	2.8 nM	1.2 nM	6.7 nM
Bortezomib耐性 ヒト骨髄腫細胞株 OPM-2	146.1 nM	5.1 nM	60.2 nM

Figure 28.　ヒト骨髄腫細胞株に対する細胞増殖抑制活性

以上の結果から、筆者は天然物の二重結合異性体である(*E*)-isosyringolin A(**16**)の効率的な合成法を確立し、合成した誘導体は天然物と同程度のプロテアソーム阻害活性を保持することを明らかとした(Scheme 11)。この合成法は従来の合成法とは異なり、環化前駆体を合成するフラグメントを変えることで様々な配座を持つ誘導体群の合成に適用可能と考えられる。また、(*E*)-isosyringolin の側鎖誘導体 **32** を同様に合

成し、syringolin A 骨格には及ばないものの、高いプロテアソーム阻害活性とヒト骨髄腫細胞増殖抑制活性を示した[38]。

Scheme 11. (*E*)-isosyringolion A(**16**)と側鎖誘導体(**32**)の合成と生物活性

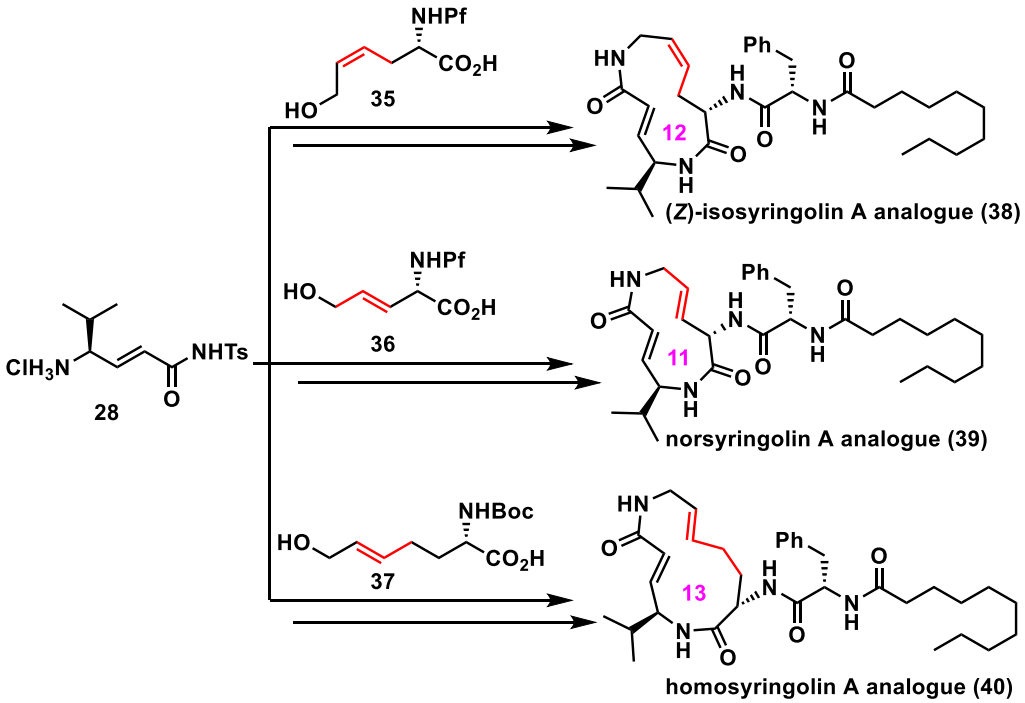


第二章 環状プロテアソーム阻害剤群の合成と構造活性相関研究

第一節　　光延環化反応を用いた環状プロテアソーム阻害剤群の合成

(*E*)-Isosyringolin A の合成経路を用いた誘導体合成に先立ち、本合成経路を基盤とした天然物の全合成を検討した。その結果、syringolin A と syringolin B のいずれの場合においても光延環化反応は進行せず、保護基の検討等を行ったが天然物骨格の合成は困難であった*1。(*E*)-Isosyringolin A は光延反応の脱離基となる水酸基が脱離能の高いアリル位であったため反応が進行したと考え、アリル位水酸基を有するカルボン酸フラグメント **35**, **36**, **37** から合成可能な(*Z*)-isosyringolin A 誘導体(**38**)、norsyringolin A 誘導体(**39**)、(11*E*)-homosyringolin A 誘導体(**40**)を設計した。合成する誘導体の側鎖部には(*E*)-isosyringolin A に導入したデカノイルフェニルアラニンを導入することとした。

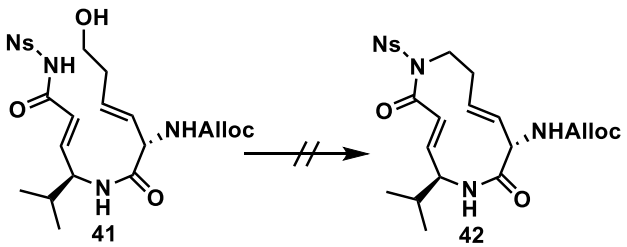
Scheme 12.　アリル位水酸基を有するフラグメントを用いた誘導体の設計と合成計画



---

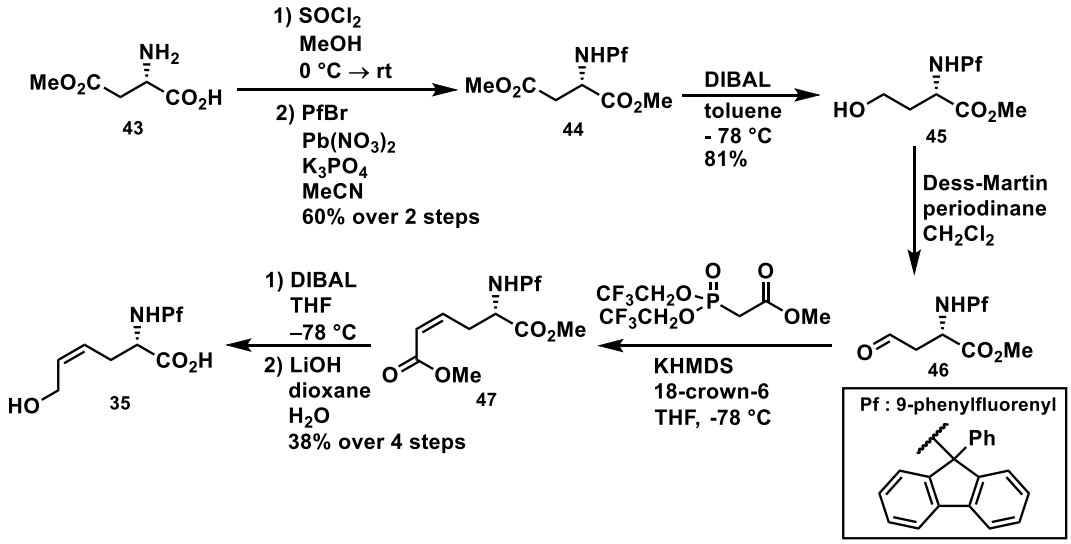
*1 環化前駆体 **41** を合成し、光延環化反応等を検討したが、目的とする環化体 **42** は得られなかった。また保護基の検討等も行ったが **42** は得られなかった。

Scheme 13.　Syringolin A 骨格合成の抜粋（環化反応）



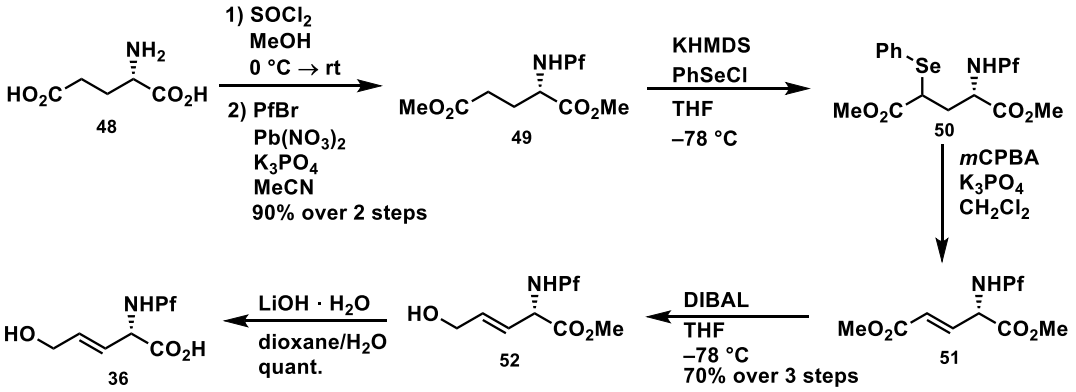
(*Z*)-Isosyringolin A のフラグメント **35** の合成を示す(Scheme 14)。化合物 **43** を原料として、MeOH 中で HCl を触媒としてメチルエステルへ変換した後、アミノ基を 9-フェニルフルオレニル(Pf)基で保護することでアスパラギン酸保護体 **44**[41]を合成した。9-フェニルフルオレニル基(Scheme 14、右下)は Rapoport らによって開発されたアミノ基の保護基であり [42]、その嵩高い構造から、特にアミノ酸の合成において問題となる α 位の脱プロトン化を防ぐために用いられる。DIBAL によって γ 位選択的なエステルの還元によりアルコール **45** とした後、Dess-Martin 酸化によってアルデヒド **46** とした。続いて HWE 反応の変法である Still-Gennari 法 [43]によって *Z* 選択的に不飽和エステル **47** を得た。その後導入したエステルを還元し、メチルエステルを加水分解することによってフラグメント **35** を合成した。

Scheme 14.　**35** の合成



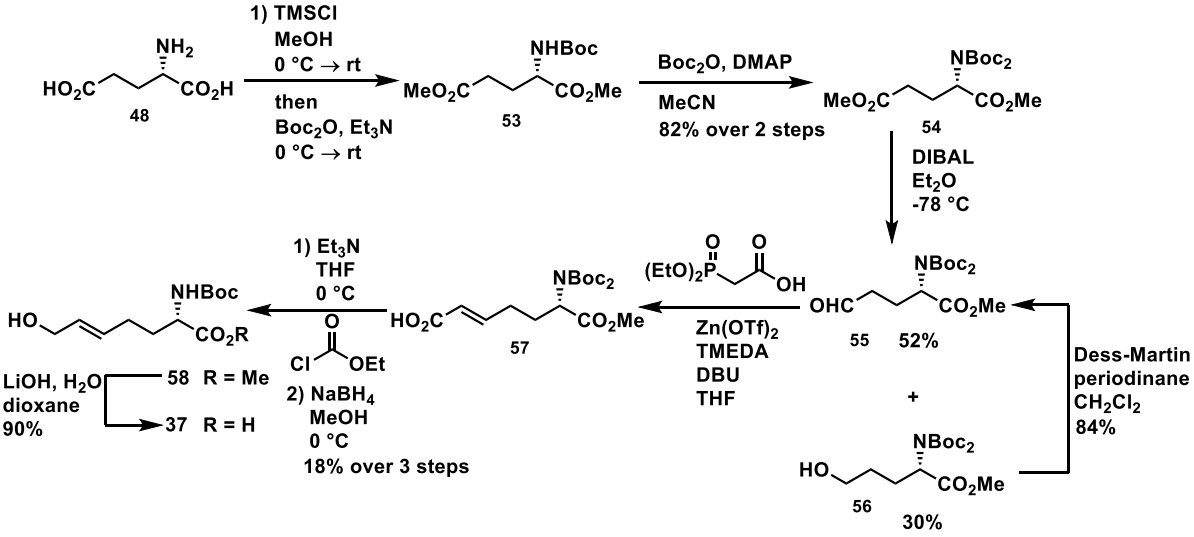
次に norsyringolin A のフラグメント **36** の合成を示す(Scheme 15)。化合物 **36** はすでに Sardina らによって合成されているため [44]、同様の経路を用いて合成することとした。グルタミン酸(**48**)を原料として、酸性条件下メチルエステルへと変換した後、アミンを Pf 基で保護し、グルタミン酸保護体 **49** を合成した。γ 位を KHMDS で脱プロトン化することでエノラートを調製し、PhSeCl を加えることで γ-フェニルセレニルエステル **50** を得た。その後 *m*CPBA 処理して得られるセレノキシドの *syn*-脱離によって不飽和エステル **51** とした。DIBAL による δ 位選択的な還元によりアリルアルコール **52** とした後、メチルエステルを加水分解することでカルボン酸フラグメント **36** を得た。

Scheme 15.　**36** の合成



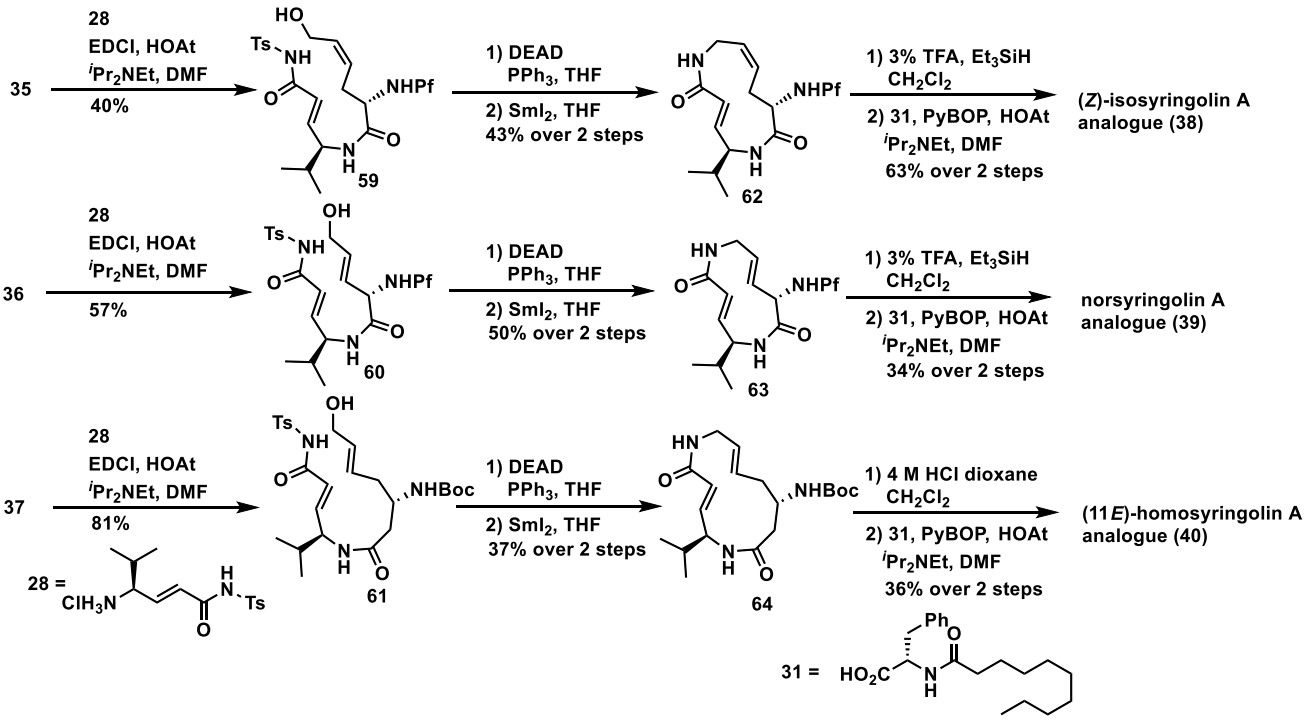
最後に(11*E*)-homosyringolin A のフラグメント **37** の合成を示す（Scheme 16）。グルタミン酸(**48**)を原料として、酸性条件下メチルエステルへと変換した後、窒素原子を Boc 基で保護し、グルタミン酸保護体 **53** を合成した。化合物 **53** を DIBAL 還元条件に付したところ、生じたアルデヒドと窒素原子との分子内環化反応によって目的とするアルデヒドは得られなかったことから、分子内環化反応を防ぐためにアミンにさらに Boc 基を導入した **54**[45]を還元することでアルデヒド **55** を得た。副生成物として生じたアルコール **56** は Dess-Martin 酸化によってアルデヒド **55** とすることで再利用した。その後、改良 HWE 反応によりカルボン酸 **57** とし、酸無水物への変換とヒドリド還元によってアリルアルコール **58** とした。最後にメチルエステルを加水分解することでフラグメント **37** を合成した。

Scheme 16.　**37** の合成



合成した各フラグメントをアミン **28** と脱水縮合することで環化前駆体 **59**, **60**, **61** を得た(Scheme 17)。環化前駆体をそれぞれ光延環化反応条件に付したところ、目的とする環化体が得られ、トシル基の除去を経て環状骨格 **62**, **63**, **64** を合成した。合成した各骨格の保護基を除去し、カルボン酸 **31** と脱水縮合することで (*Z*)-isosyringolin A 誘導体(**38**)、norsyringolin A 誘導体(**39**)、(11*E*)-homosyringolin A 誘導体(**40**)を合成した。酵素阻害活性や速度論解析、立体配座解析については第 2 章第 4 節で詳述する。

Scheme 17.　**38**, **39**, **40** の合成



第二節　　HWE 環化反応を用いた環状プロテアソーム阻害剤群の合成

さらに多様な環配座を有する誘導体を合成するため、過去の全合成経路を用いた誘導体の合成を行うこととした。既存の全合成経路の中でも最も収率の良好な Pirrung らの合成経路[34]を用いて誘導体合成を行うこととし、以下に例として syringolin B 誘導体 **34** の逆合成解析を示す(Scheme 18)。環化は HWE 反応によって行うこととし、環化前駆体 **65** は L-valinol (**66**)、ジエトキシホスフィニル酢酸 (**67**)、L-lysine (**68**)からそれぞれ脱水縮合で連結することにより合成可能である。

Scheme 18.　Syringolin B 誘導体 **34** の逆合成解析

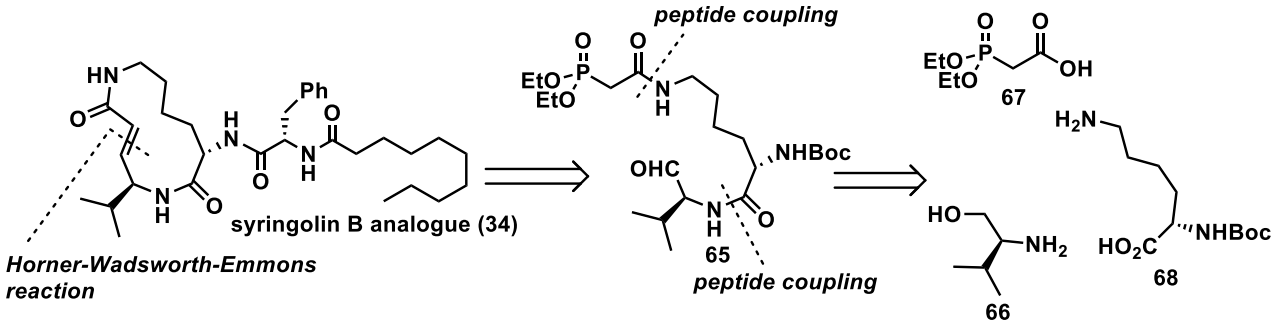


Figure 29 に新たに設計した誘導体を示す。合成経路の再現性を確認するために、まず syringolin B 誘導体 **34** を合成することとし、用いるアミノ酸を変更することで 11 員環を有する norsyringolin B 誘導体 **69**、13 員環を有する homosyringolin B 誘導体 **70** 及びその合成中間体から合成可能な(10*E*)-homosyringolin B 誘導体 **71** を合成することとした。また環構造が必須であることを示す陰性対照として鎖状の誘導体 **72** も同様に合成することとした。

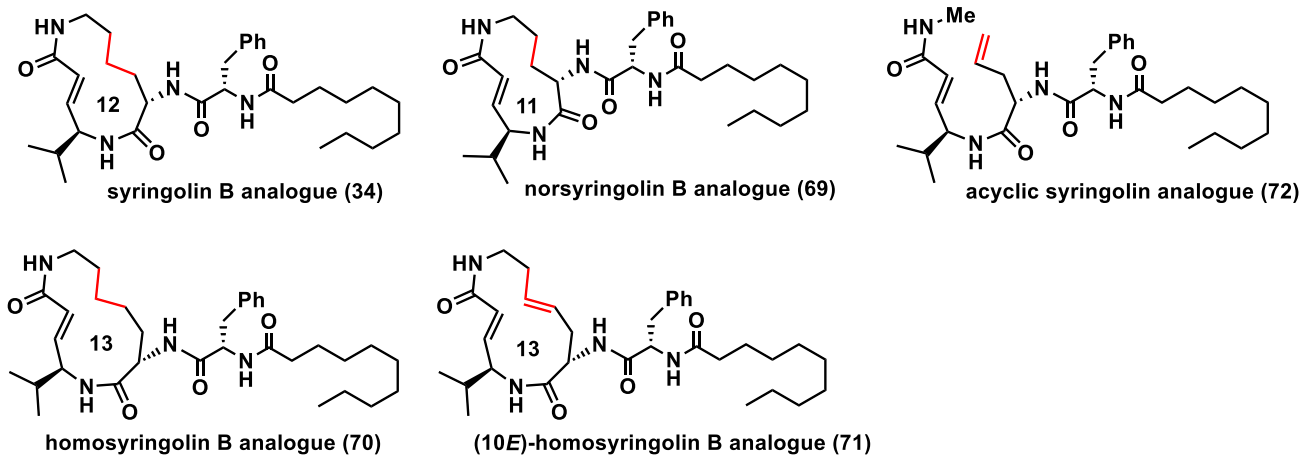
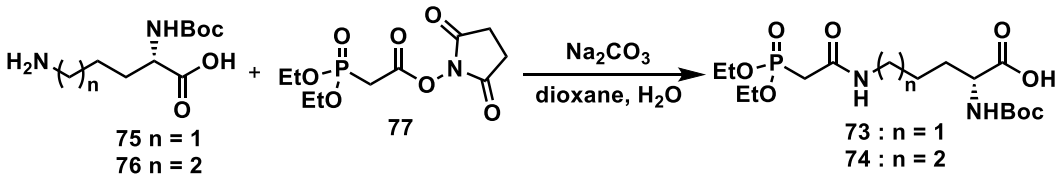


Figure 29.　HWE 環化反応を用いて合成する誘導体の構造

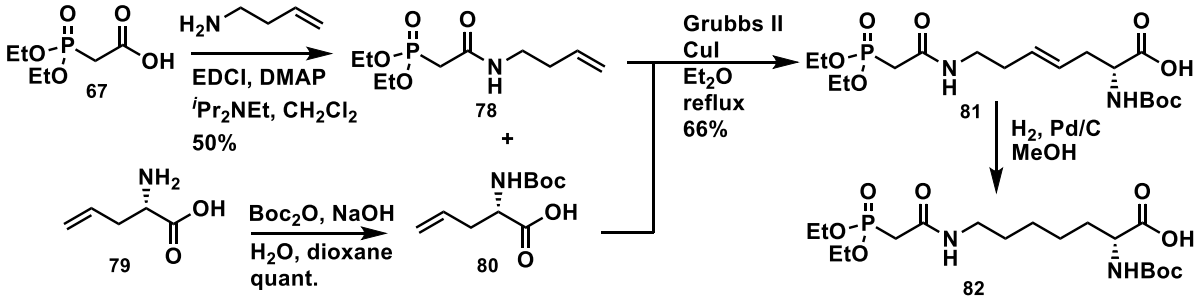
以下に設計した誘導体の各フラグメント合成を示す。Syringolin B 誘導体(**34**)と norysringolin A 誘導体(**69**)のフラグメント **73**, **74** は市販のオルニチン **75** とリシン **76** を NHS エステル **77** と縮合することで合成した(Scheme 19)。

Scheme 19.　**73**, **74** の合成



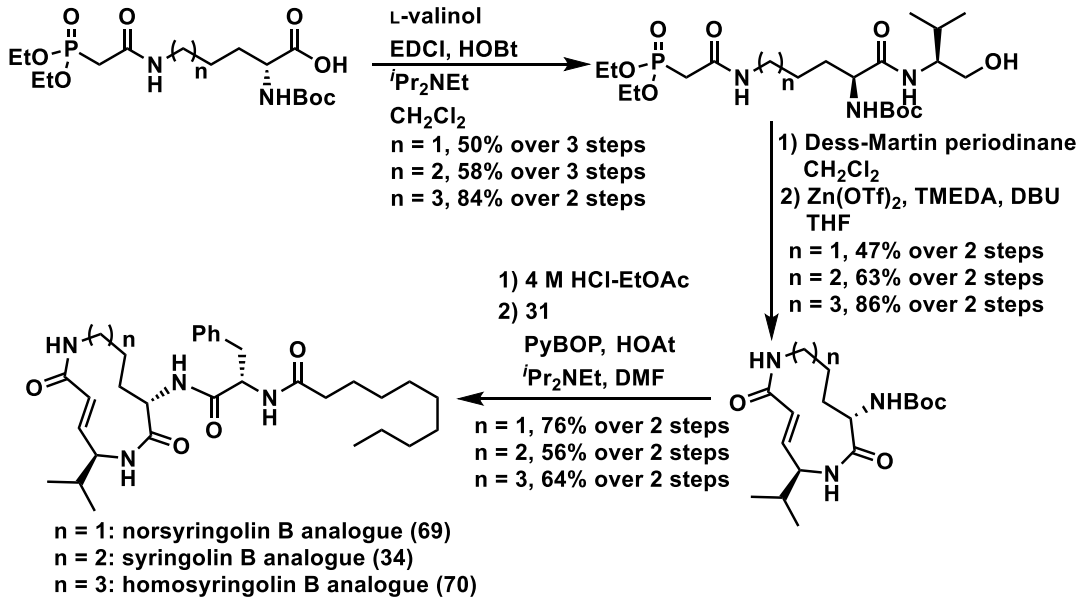
次に homosyringolin B 誘導体 **70** 及び (10*E*)-homosyringolin B 誘導体 **71** のフラグメント合成を示す(Scheme 20)。カルボン酸 **67** とホモアリルアミンを縮合することでホスホネート **78** とし、L-allylGly(**79**)を Boc で保護したアリルグリシン保護体 **80**[46]と第二世代 Grubbs 触媒を用いたクロスメタセシスによって **81** を合成した。また **82** は **81** の接触水素還元によって合成した。

Scheme 20.　**81**, **82** の合成



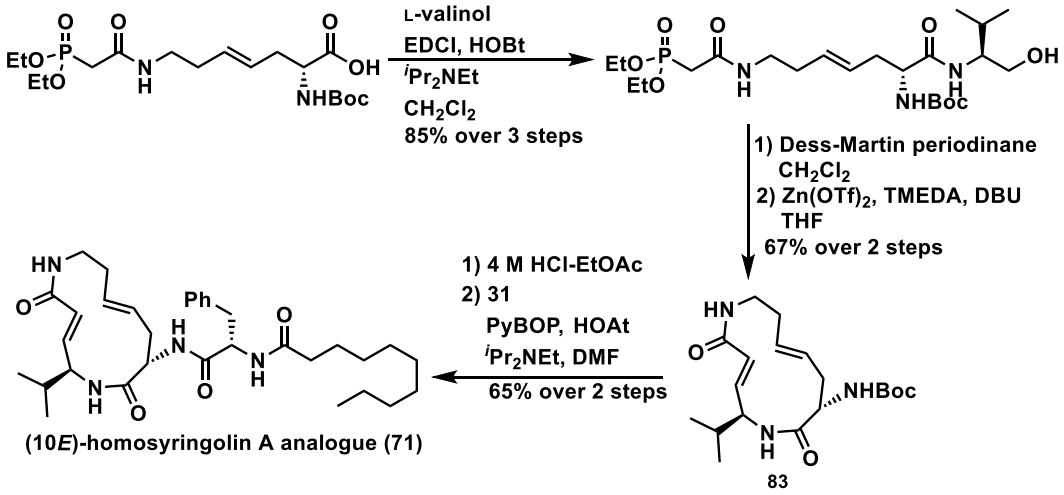
得られたフラグメント **73**、**74**、**82** を用いて、**34**, **69**, **70** の合成を行った(Scheme 21)。カルボン酸を L-valinol と脱水縮合し、水酸基を Dess-Martin 酸化によってアルデヒドとした後に、$Zn(OTf)_2$ を用いた改良 HWE 反応により環化反応を行った。環化反応は環が大きくなるほど収率が良好であり、環歪みの大きさを反映していると考えられる。最後に塩酸により Boc 基を除去し、カルボン酸 **31** と縮合することで syringolin B 誘導体 **34**、norsyringolin B 誘導体 **69**、homosyringolin B 誘導体 **70** の合成を達成した。

Scheme 21.　**34**, **69**, **70** の合成



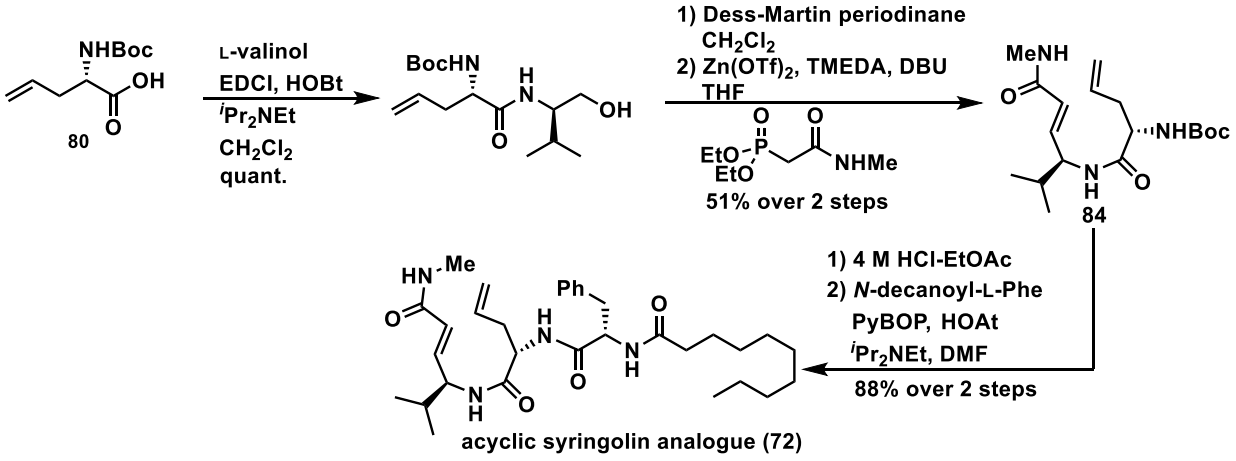
同様に、フラグメント **82** を用いて、L-valinol との脱水縮合、Dess-Martin 酸化、HWE 反応を経て環状骨格 **83** を合成した(Scheme 22)。Boc 基を除去し、カルボン酸 **31** と脱水縮合することで(10*E*)-homosyringolin A 誘導体 **71** を合成した。

Scheme 22.　**71** の合成



続いて鎖状誘導体 **72** の合成を行った(Scheme 23)。アリルグリシン誘導体 **80** と L-valinol を縮合し、Dess-Martin 酸化、改良 HWE 反応を経て鎖状骨格 **84** を合成した。同様に Boc 基を除去し、側鎖と脱水縮合することで鎖状誘導体 **72** を合成した。

Scheme 23.　**72** の合成



以上の結果から、syringolin 類の構造を基にした環サイズやオレフィンの位置・有無を変えた環状プロテアソーム阻害剤群を合成した(Figure 30)。次節で合成した誘導体の構造解析と生物活性について詳述する。

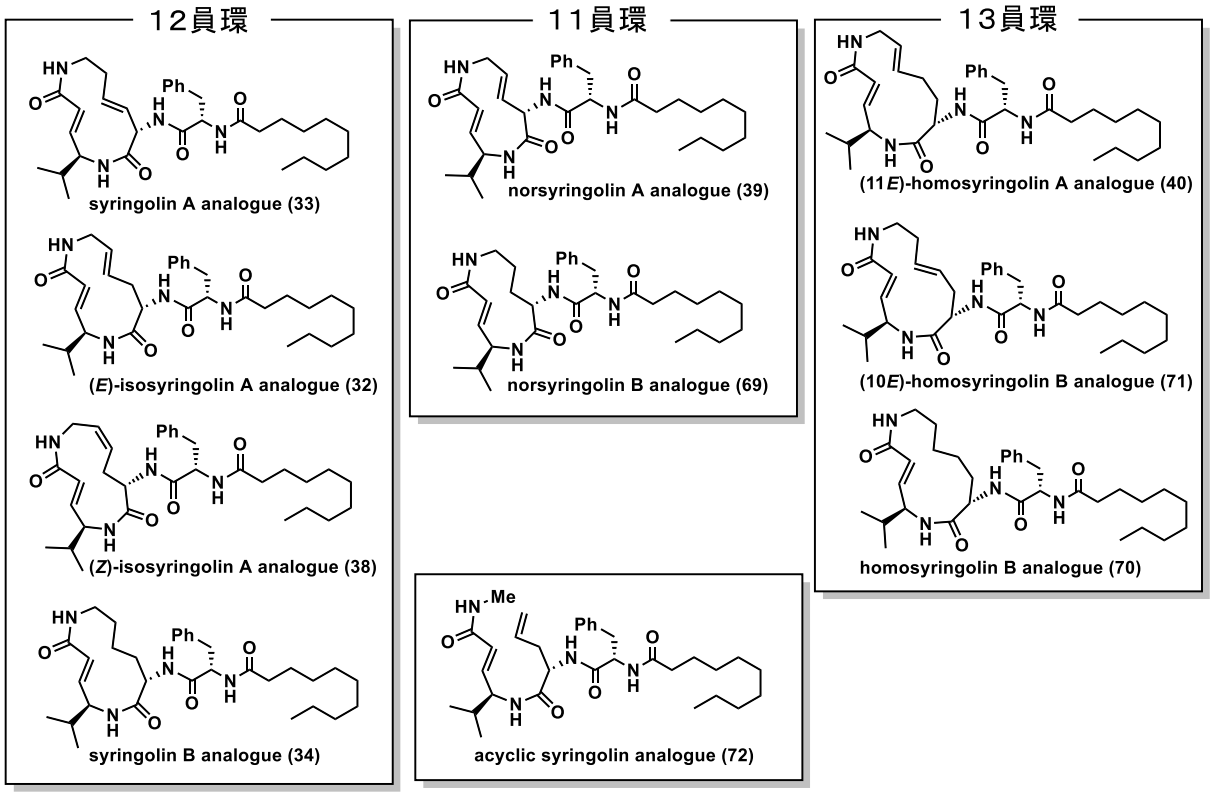


Figure 30.　合成した環状プロテアソーム阻害剤群

第三節　　環状プロテアソーム阻害剤群の速度論解析および構造活性相関

合成した環状プロテアソーム阻害剤群の構造解析を行った。DMSO-d_6 中における ^{1}H NMR スペクトル(4.0 ppm から 7.0 ppm の抜粋)と MacroModel [OPLS-2005, Tortionalsampling (MCMM)]により計算した最安定配座を基に、syringolin A 誘導体 **33** に類似している A 群(Figure 31)と、syringolin A 誘導体 **33** と異なる特徴を有する B 群(Figure 32)に分類し、それぞれの構造の特徴に関して以下で詳述する。

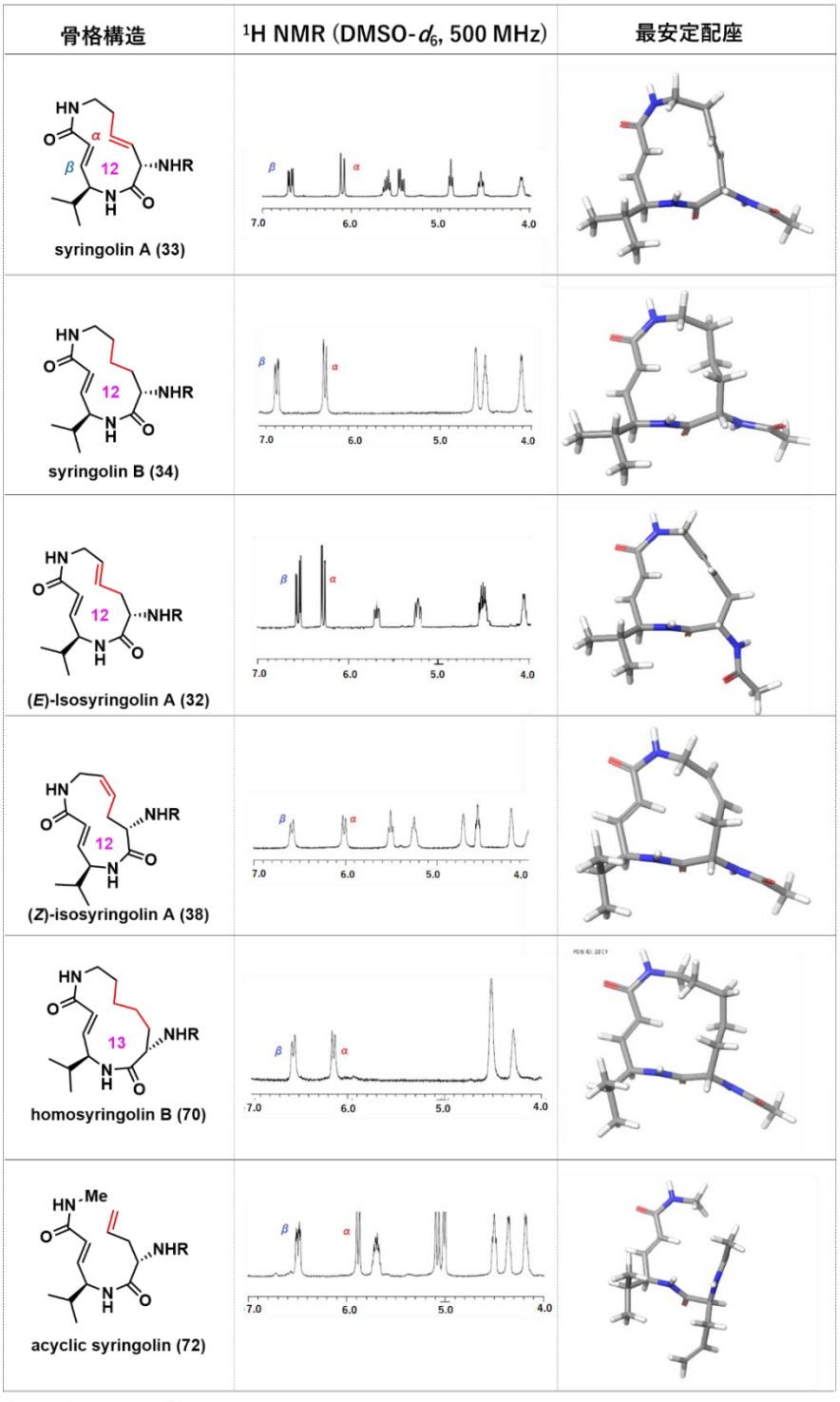


Figure 31.　A 群　^{1}H NMR スペクトルの抜粋(4.0~7.0 ppm)と最安定配座

A 群(Figure 31)に分類した syringolin B 誘導体 **34**, (E)-isosyringolin A 誘導体 **32**, (*Z*)-isosyringolin A 誘導体 **38**, homosyringolin B 誘導体 **70**, acyclic syringolin 誘導体 **72** の ^{1}H NMR スペクトルについて、α,β-不飽和アミド部のオレフィンのピークを比較すると、syringolin A 誘導体(**33**)に近いケミカルシフトを有しており、最安定配座を比較すると α,β-不飽和アミド部の構造は大きく変わっていないことがわかった。

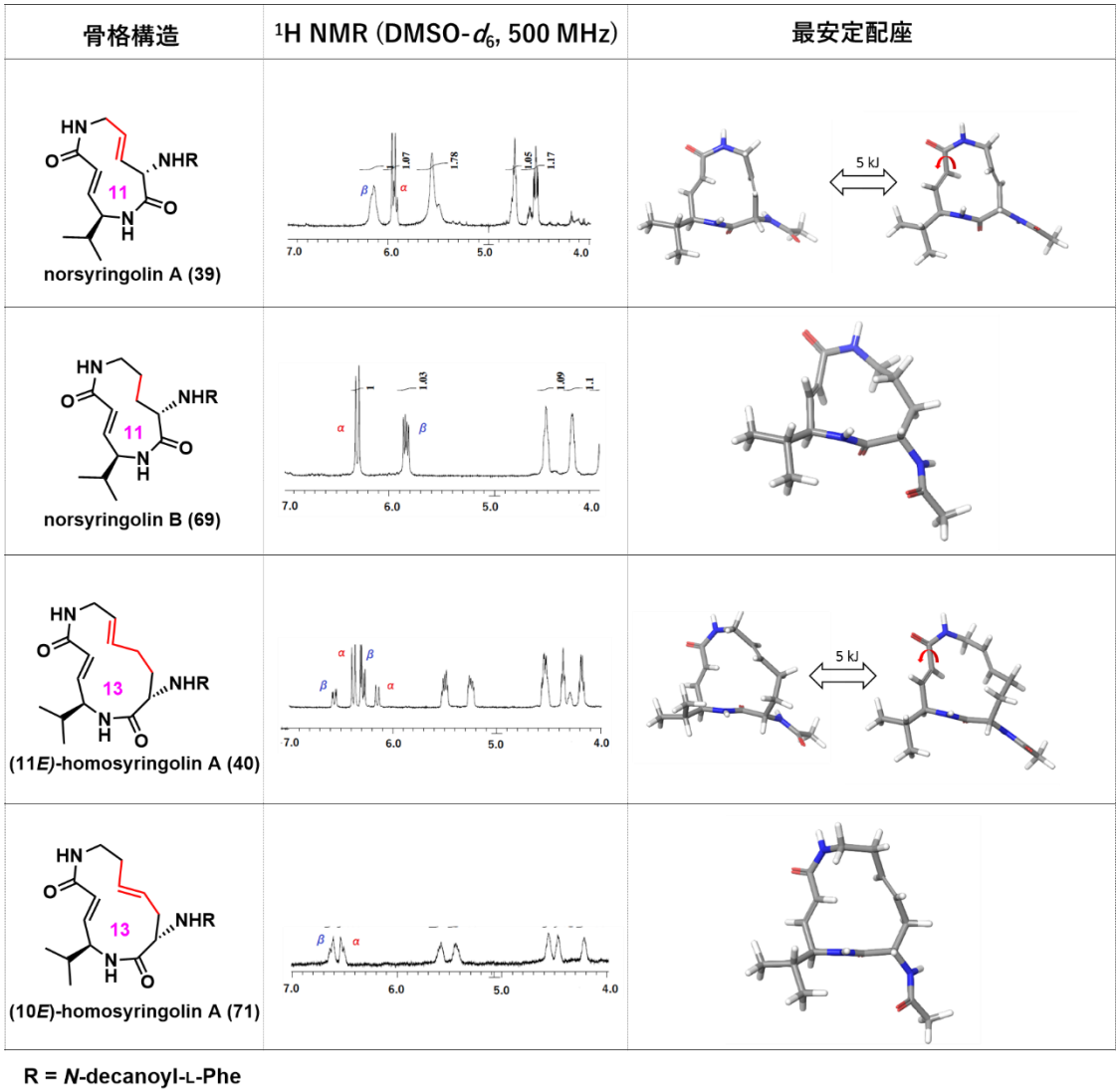


Figure 32.　B 群　^{1}H NMR スペクトルの抜粋(4.0~7.0 ppm)と最安定配座

B 群(Figure 32)に分類した norsyringolin A 誘導体 **39**, norsyringolin B 誘導体 **69**、(11*E*)-homosyringolin A 誘導体 **40**, (10*E*)-homosyringolin A 誘導体 **71** の ^{1}H NMR スペクトルを比較すると、α,β-不飽和アミド部のオレフィンは以下に示すようなそれぞれ特徴的なピークを示している。誘導体 **39** と **71** はピークが broad しており、α,β-不飽和アミド部のオレフィンのプロトンのケミカルシフトが天然物のケミカルシフトと大きく異なる。誘導体 **69** は α,β-不飽和アミド部の α 位プロトンと β 位プロトンのケミカルシフトが逆転し

ている。また誘導体 **40** は α,β-不飽和アミド部のオレフィンのプロトンに対応するピークが 2 種類ずつ確認でき、メジャーのピークは誘導体 **69** と同様に α,β-不飽和アミド部の α 位プロトンと β 位プロトンのケミカルシフトが逆転している。これらの特徴的な ^{1}H NMR スペクトルが得られる誘導体を含め、誘導体の環配座を予測するため、誘導体間の共通構造である α,β-不飽和アミドの β 位のプロトンに着目した。β 位のプロトンは通常 α 位と γ 位と相関が見られ、そのピークは double doublet として観測される。この β 位と γ 位のカップリング定数は誘導体間で大きく異なり、このカップリング定数から β 位—γ 位間の二面角を算出することとした。環状化合物におけるカップリング定数の大きさは、その 2 面角に依存することが知られているため、Garbisch の報告している経験則を基に [47]、β 位と γ 位の角度を概算した (Figure 33)。その結果、α,β-不飽和アミド部の α 位プロトンと β 位プロトンのケミカルシフトが逆転している **69** 及び **40** の major ピークはカップリング定数が比較的大きく、2 面角が 90°以上になっていることが予測された。

	$J_{\beta,\gamma}$ (Hz)	dihedral angle(°)
syringolin A(**33**)	5.4	33
syringolin B(**34**)	5.2	36
(*E*)-isosyringolin A(**32**)	5	39
(*Z*)-isosyringolin A(**38**)	-	-
norsyringolin A(**39**)	-	-
norsyringolin B(**69**)	8.6	145
(11*E*)-homosyringolin A(**40**)	6.3 (major), 4.6 (minor)	130 (major), 60 (minor)
(10*E*)-homosyringolin A(**71**)	-	-
homosyringolin B(**70**)	-	-

Figure 33.　β 位—γ 位間のカップリング定数と予測される二面角

計算式：　$J = 6.6\cos^2\Theta + 2.6\sin^2\Theta$ $(0< \Theta < 90)$
$J = 11.6\cos^2\Theta + 2.6\sin^2\Theta$ $(\Theta > 90)$

カップリング定数から算出した二面角の予測に加え、NOE を測定することで立体構造を推定した。Syringolin B 骨格と norsyringolin B 骨格について、CD_3OD 中 γ 位プロトンに照射した NOE 測定結果を示す（Figure 34）。Syringolin B の γ 位プロトンはイソプロピル基(2.26%)よりも β 位(6.24%)との相関が強く観測されたのに対し、norsyringolin B の γ 位プロトンは β 位(2.50%)よりも α 位(5.89%)との相関が強く観測された。NOE 測定の結果から、syringolin B のような天然

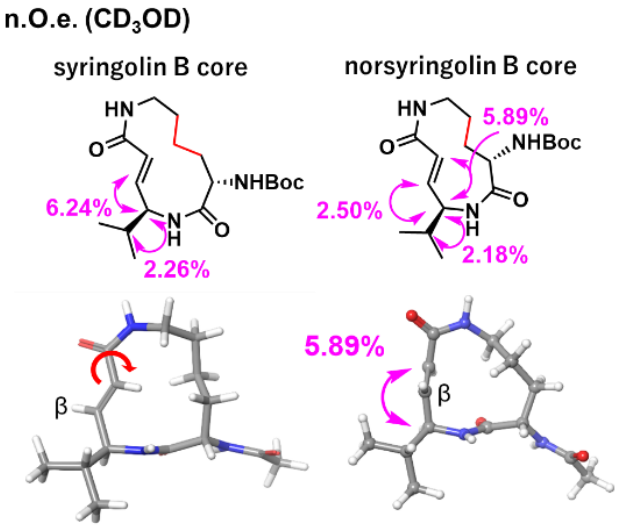


Figure 34.　NOE 測定結果

物と同様の ^{1}H NMR スペクトルが観測される誘導体に関しては、Figure 34 左下に示す様にβ位が外側を向く構造をとる。一方で、norsyringolin B のようなα,β-不飽和アミドのα位プロトンとβ位プロトンのケミカルシフトが逆転している構造は、Figure 34 右下に示すカルボニル基に対してオレフィンが回転した構造をとることが示唆された。ケミカルシフトが逆転していることに関しては、カルボニル基に対するオレフィンの回転により共鳴構造をとることができないために、β位が高磁場へシフトし、α位がカルボニル基の電子求引性によって低磁場へシフトしたと考えている。以上の結果から、norsyringolin A 誘導体 **39** 及び(10*E*)-homosyringolin A 誘導体 **71** のピークがブロードする理由は、カルボニル基とオレフィン間の単結合回転による平衡あるいは回転異性体混合物が存在するためであると考えられ、(11*E*)-homosyringolin A 誘導体 **40** でα位とβ位のピークが 2 つずつ見える理由は回転異性体の混合物が別のピークとして観測されていることが予想される。これらの結果を踏まえて MacroModel により最安定配座の計算結果を見てみると、norsyringolin B 誘導体 **69** は予想通り回転異性体が最安定配座であり、norsyringolin A 誘導体 **39**、(11*E*)-homosyringolin A 誘導体 **40** はそれぞれエネルギーが 5 kJ/mol 以内に 2 種類の配座が観測された。

続いて各誘導体の速度論解析を行う前に、まず見かけのプロテアソーム阻害活性(K_i')の測定結果について述べる。K_i'を比較すると syringolin A 誘導体 **33** の阻害活性が最も高かったものの、11 員環誘導体と 12 員環誘導体は概ね同程度の阻害活性を示し、13 員環誘導体は活性の低下が見られた。また、(*Z*)-isosyringolin A 誘導体 **38** と陰性対照である鎖状誘導体 **72** は 1000 nM 以下の阻害活性を示さなかった。以上の結果から見かけのプロテアソーム阻害活性を示した誘導体について、第 1 章第四節に示した方法で速度論解析を行った(Figure 35)。反応全体の 2 次速度定数 k_{assoc} は K_i'と相間関係にあり、syringolin A 誘導体 **33** の k_{assoc} が最も高かった。第 1 章第四節と同様に、環状部構造が

	K_i' (nM)	K_i (nM)	k_2 (10^{-3} s^{-1})	k_{assoc} ($s^{-1}M^{-1}$)
syringolin A analogue (**33**)	**1.6**	**68.9**	**4.28**	**62075**
syringolin B analogue (**34**)	**46.0**	**541**	**3.01**	**5558**
(*E*)-isosyringolin A analogue (**32**)	**21.8**	**252**	**3.30**	**13075**
(*Z*)-isosyringolin A analogue (**38**)	**>1000**	–	–	–
norsyringolin A analogue (**39**)	**20.6**	**432**	**5.51**	**12761**
norsyringolin B analogue (**69**)	**48.2**	**547**	**3.65**	**6673**
(11*E*)-syringolin A analogue (**40**)	**79.2**	**527**	**1.34**	**2546**
(10*E*)-syringolin A analogue (**71**)	**320**	**1227**	**0.875**	**713**
homosyringolin B analogue (**70**)	**402**	**9092**	**2.03**	**224**
acyclic syringolin analogue (**72**)	**>1000**	–	–	–

Figure 35.　環状プロテアソーム阻害剤群の速度論解析結果

K_i, k_2 に与える影響を調べるため、縦軸に k_2 の対数、横軸に K_i の対数をそれぞれプロットしたグラフを示す(Figure 36)。

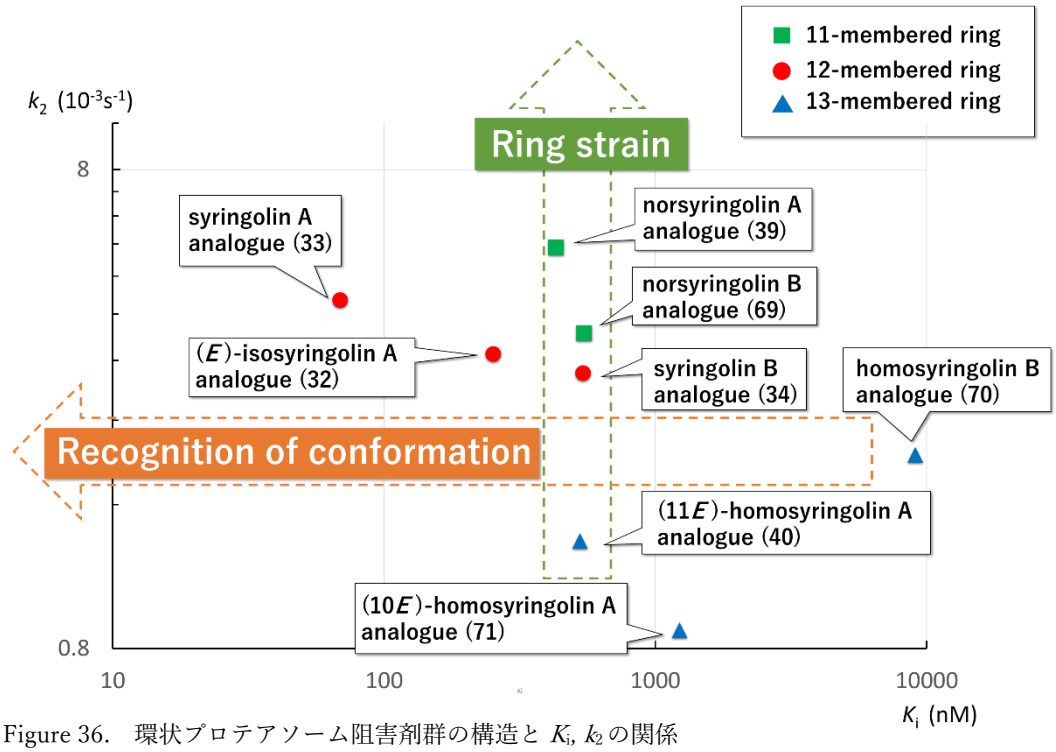


Figure 36.　環状プロテアソーム阻害剤群の構造と K_i, k_2 の関係

K_i について、syringolin A 誘導体 **33** が最も K_i が低く、2 番目に(*E*)-isosyringolin A 誘導体 **32** が低い結果となった。また、**39**, **69**, **34**, **40** についてはほとんど K_i の差はなく、13 員環誘導体 **71**, **70** の K_i が高い結果となっている。これは同一の側鎖を有する誘導体間で比較しているため、環状骨格が活性発現に適した構造、すなわち活性配座に近いほど K_i の値は低くなると考えられる。この結果から最も活性配座として適している環配座は syringolin A の構造であることがわかった。

k_2 について、K_i がほとんど変わらない **39**, **69**, **34**, **40** を比較すると、環が小さく、環内の 2 重結合が多い方が高い値を示すことがわかり、**39** は syringolin A 誘導体 **33** を上回る結果が得られた。この結果は、oxa-Michael 付加反応の反応性を反映しており、環状部の歪みの解消を駆動力として共有結合を形成することが示唆された。前述の構造解析の結果から、norsyringolin A 誘導体 **39** や norsyringolin B 誘導体 **69**、(11*E*)-homosyringolin A 誘導体 **40** は α,β-不飽和アミドのオレフィンの向きが天然物と異なるにもかかわらずプロテアソームに認識され、oxa-Michael 付加反応が進行している。特に、norsyringolin B 骨格は、^{1}H NMR 測定溶媒中において α,β-不飽和アミドのオレフィンがカルボニル基と平面になっておらず、oxa-Michael 付加反応が進行するためには配座変換が必要だと考えられる。このことは 11 員環骨格の K_i が高いことと相関しており、プロテアソームのポケット内で環配座が認識された後、共有結合形成の際に骨

格の配座変換が起こっていると推察される。Norsyringolin A 誘導体 **39** や norsyringolin B 誘導体 **69** は、k_2 が高いことから環歪みの解消による oxa-Michael 付加の反応性が高いものの、配座変換を経由する必要があるために親和性は syringolin A よりも低く、プロテアソームは syringolin A の環配座を厳格に認識していることがわかった。

環配座と活性の関連性をさらに詳細に解析するため、MacroModel による最安定配座と活性の相関を調べることとした。環状骨格において活性に最も重要な α,β-不飽和アミド部の構造を誘導体間で比較するため、カルボニル基の真横から α,β-不飽和アミド部を見た際の立体構造を環サイズごとに示す(Figure 37)。なお、各図に比較として syringolin A を赤で示しており、配座が 2 種類あると考えられる norsyringolin A 骨格と(11*E*)-homosyringolin A 骨格は 2 つの立体構造を同じ色で示している。環サイズは 12 員環の場合に最も平面に近い構造をとっており、11 員環や 13 員環は α,β-不飽和アミド部のカルボニル基とオレフィンの間の単結合の回転によってオレフィンの位置が上下していることがわかった。特に 11 員環は黄色で示す norsyringolin B 骨格と灰色で示す norsyringolin A の一方の配座が大きく環の上方へ向いており、syringolin A の配座とは大きく異なるために K_i が高い値を示すと考えらえる。また、プロテアソームのトレオニンの水酸基は環上のイソプロピル基を避けて下から接近するものと推測され、11 員環では共有結合形成に不利であると考えられる。これらの結果は 11 環構造や 13 員環構造ではカルボニル基とオレフィンの間の単結合の回転によってオレフィンの位置が上下しているために親和性が低下し、K_i が高い値を示す活性評価の結果と相関することがわかった。

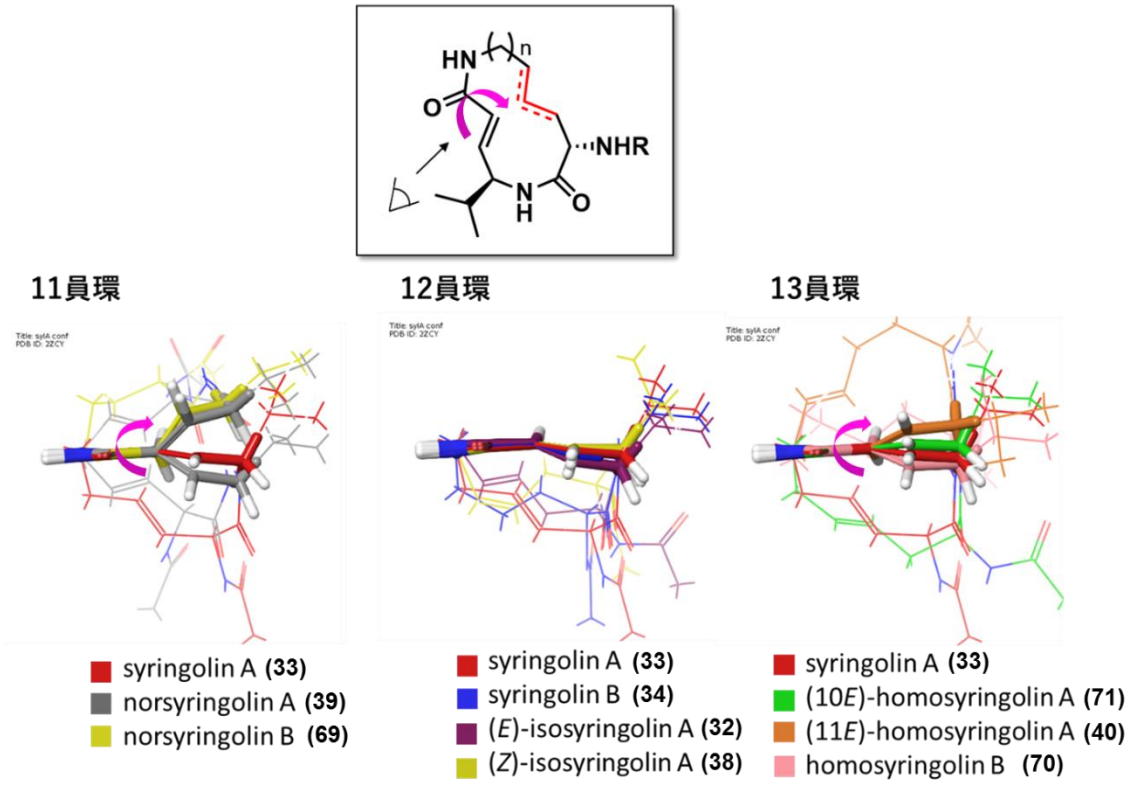


Figure 37.　環状骨格を α,β-不飽和アミドのカルボニル平面から見た際の 3 次元構造

同様に側面から見た立体配座について、k_{assoc} の高い順に色分けし、すべての誘導体を重ね合わせた図を示す(Figure 38)。k_{assoc} の最も高い赤色の syringolin A 及び次に活性の高いオレンジ色の(*E*)-isosyringolin A、norsyringolin A の構造から、α,β-不飽和アミド部のカルボニル基に対してオレフィンが平面あるいは下方に向いている誘導体で高活性を示す傾向がわかった。

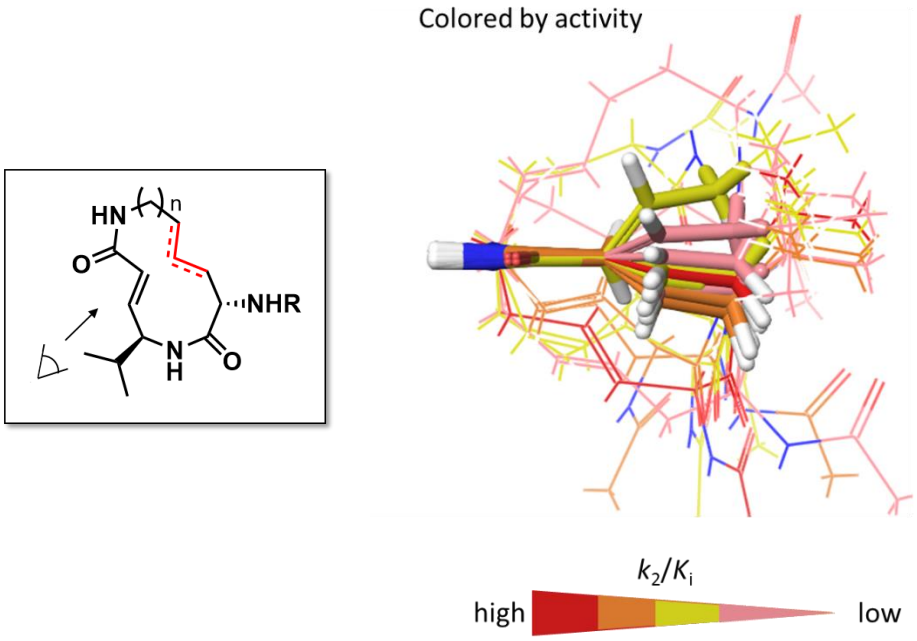
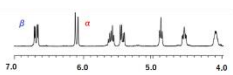
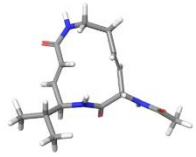
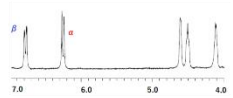
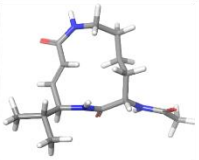
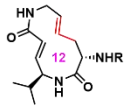
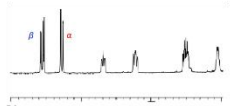
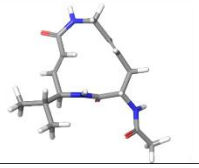
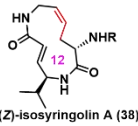
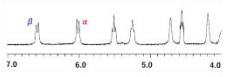
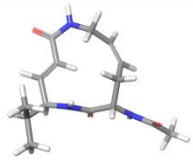
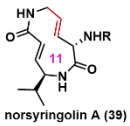
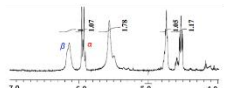
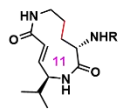
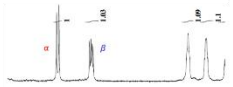
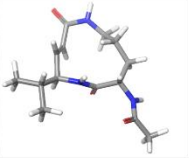
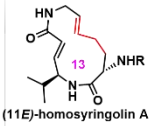
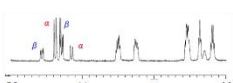
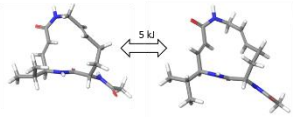
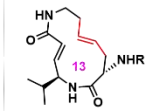
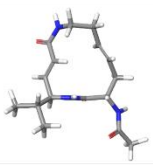
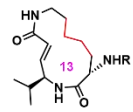
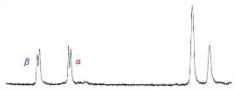
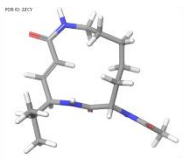
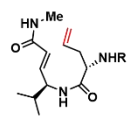
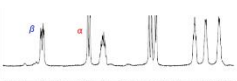
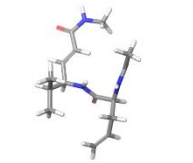


Figure 38.　k_{assoc}(k_2/K_i)の値で色分けした α,β-不飽和アミドのカルボニル平面から見た際の 3 次元構造

以上の結果から、高い活性を有する環骨格は syringolin A の構造に近く、α,β-不飽和アミド部が平面あるいは下側に向く構造であると考えられ、また共有結合形成反応には、環サイズが小さく不飽和結合を有する歪んだ構造が有利に働くと考えられる。プロテアソーム阻害活性を示さなかった(*Z*)-isosyringolin A 誘導体 **38** や鎖状誘導体 **72** は環歪みが小さい、あるいは生じない可能性が考えられる。以上の結果から、様々な配座を有する環状プロテアソーム阻害剤群の ^{1}H NMR と最安定配座計算、速度論解析により、見かけの阻害定数や X 線結晶構造解析からは得られない環歪みと配座の認識に関する情報を得ることができた。Embedded 型の共有結合型阻害剤の環配座による K_i と k_2 の影響を調べた例は本研究が初の例であり、類似の骨格を網羅的に合成し、解析することで K_i 及び k_2 に有利な構造を設計する際の指針になると考えられる。

骨格構造	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz)	最安定配座 (OPLS 2005, Torsionalsampling(MCMM))	K_i' (nM)	K_i (nM)	k_2 (10^{-3} s^{-1})	k_{assoc} ($s^{-1}M^{-1}$)
 syringolin A (33)			1.6	68.9	4.28	62075
 syringolin B (34)			46.0	541	3.01	5558
 (*E*)-isosyringolin A (32)			21.8	252	3.30	13075
 (*Z*)-isosyringolin A (38)			>1000	–	–	–
 norsyringolin A (39)			20.6	432	5.51	12761
 norsyringolin B (69)			48.2	547	3.65	6673
 (11*E*)-homosyringolin A (40)			79.2	527	1.34	2546
 (10*E*)-homosyringolin A (71)			320	1227	0.875	713
 homosyringolin B (70)			402	9092	2.03	224
 acyclic syringolin (72)			>1000	–	–	–

R = *N*-decanoyl-L-Phe

Figure 39.　環状プロテアソーム阻害剤群の解析のまとめ

第四節　　認識段階の親和性向上を指向した新規プロテアソーム阻害剤の開発

合成した環状プロテアソーム阻害剤群の骨格を用いて、これまでの研究で最も高活性であった syringolin A 誘導体 **33** の k_{assoc} を上回るプロテアソーム阻害剤を新たに設計することとした。前節までの結果から、環状骨格は K_i, k_2 に影響し、側鎖部は主に K_i に寄与することが示唆された。また、環歪みが大きい誘導体の方がより共有結合形成に有利であることがわかった。このことから、今回合成した環状骨格の中で最も k_2 の良かった norsyringolin A 骨格を用いて、さらに K_i を向上させるために親和性の高い側鎖部を導入することで k_{assoc} が向上すると考えた(Figure 40)。

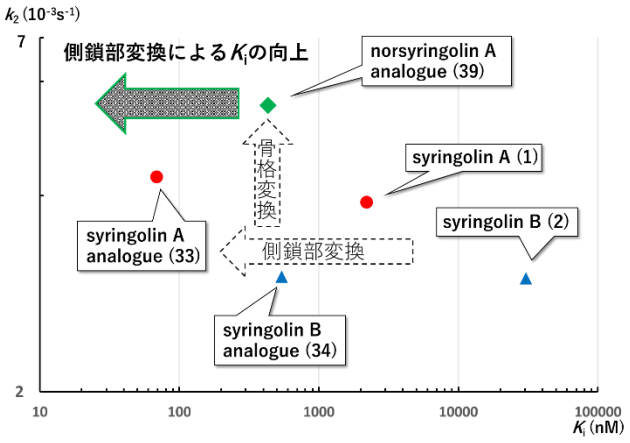


Figure 40.　新たな誘導体の設計

2016 年に Overkleeft らは、**85** をリード化合物としてプロテアソームの β5 サブユニットの構造活性相関研究を行った結果、ビフェニル基を導入した **86** がより強い阻害活性を示すことを見出した(Figure 41)[48]。

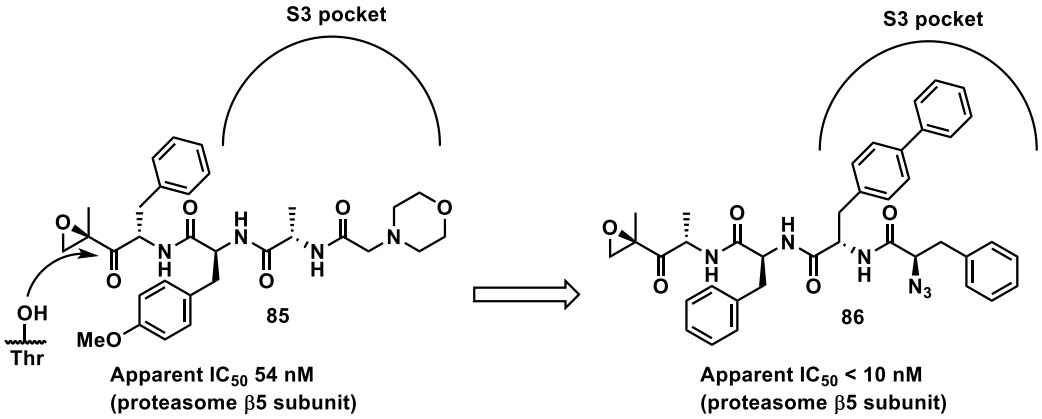


Figure 41.　S3 ポケット部の親和性を向上させた誘導体例

さらに、この **86** とプロテアソームとの X 線共結晶構造解析を行った結果、ビフェニル基は S3 ポケット内に入りこみ、疎水性相互作用によって親和性が向上していると考察している(Figure 42)。また、S3 ポケット部にシクロヘキシルフェニル基やビシクロヘキシル基等の大きな脂溶性置換基を有する誘導体を多数合成しており、この疎水性相互作用の重要性を示している。

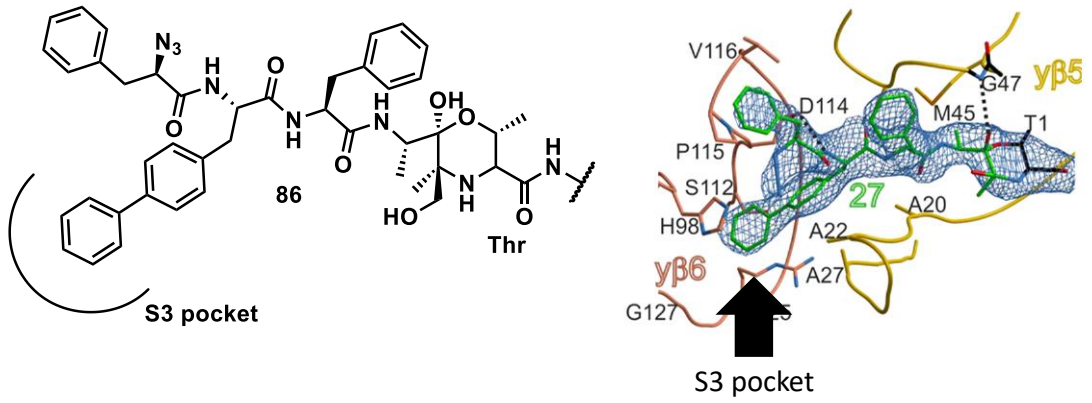


Figure 42.　プロテアソーム β5 サブユニットと **86** の X 線共結晶構造(PDB : 5JHR)

上記の Overkleeft らの報告を参考に、norsyringolin A の骨格に対してデカノイルビフェニルアラニンを導入した norsyringolin A 誘導体 **87** を設計した(Figure 43)。また、比較対象として syringolin A 誘導体 **88**、syringolin B 誘導体 **89** も同様に合成することとした。なお syringolin A 誘導体 **88** は当研究室で以前合成し[29]、ヒト骨髄腫細胞 RPMI8226 に対して増殖抑制活性(IC_{50} = 19.7 nM)を示すものの、フェニル基を有する誘導体 **33** (IC_{50} = 9.0 nM, RPMI8226 cells)よりは増殖抑制活性が低いことがわかっている。

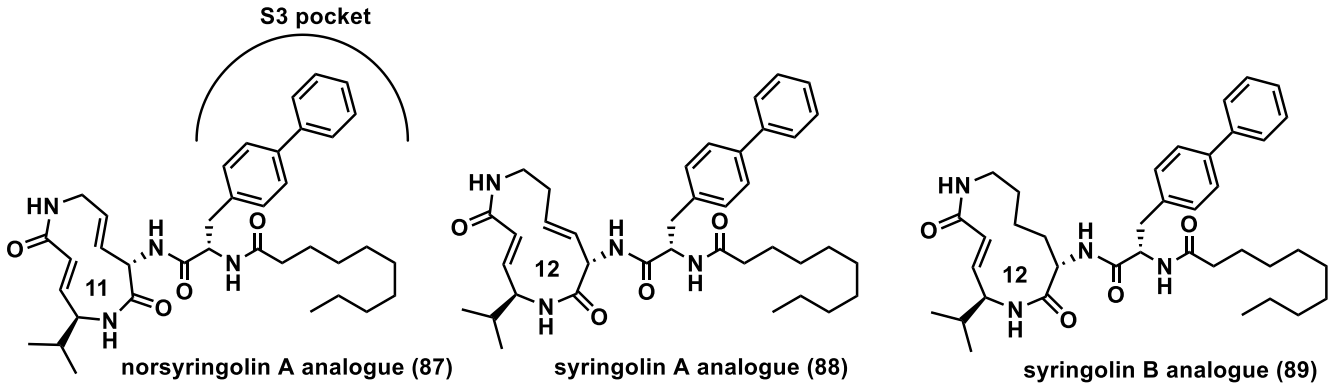
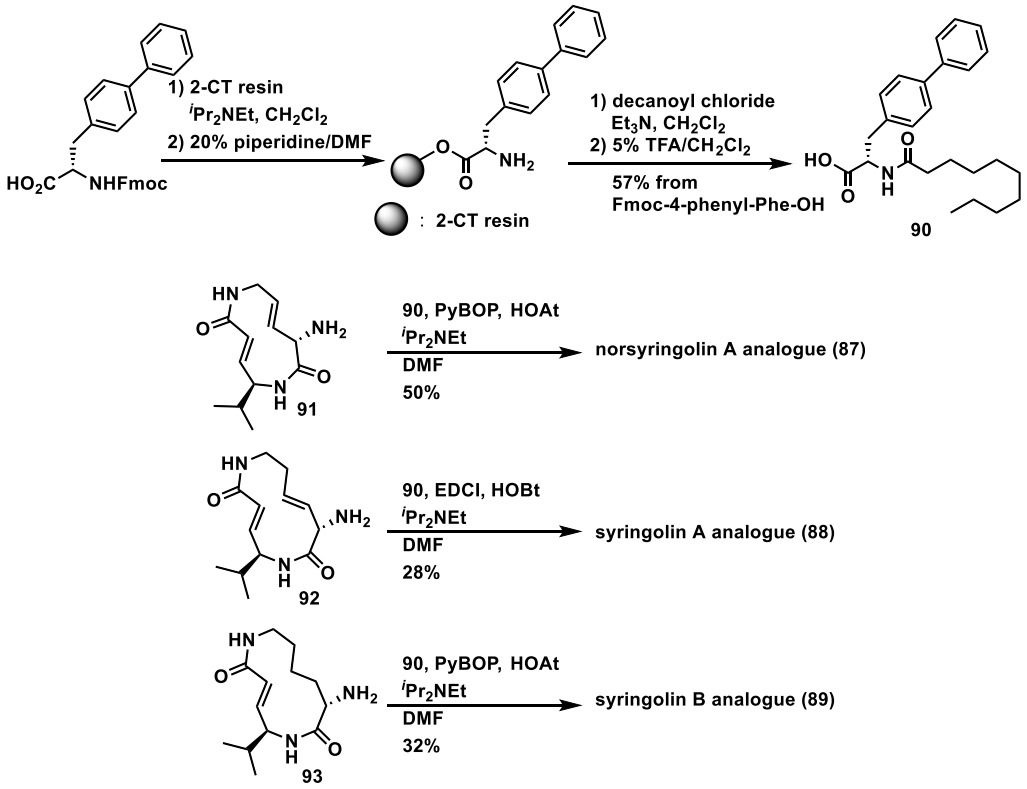


Figure 43.　ビフェニル基を導入した新規誘導体の設計

以下に **87**, **88**, **89** の合成経路を示す(Scheme 24)。市販の Fmoc-4-phenyl-Phe-OH を原料とし、ペプチド固相合成法によってカルボン酸 **90** を得た。その後、各骨格のアミンと脱水縮合によって **87**, **88**, **89** を合成した。

Scheme 24.　**87, 88, 89** の合成



合成した誘導体の見かけの阻害定数の測定、および速度論解析を行った(Figure 45)。なお、比較対象として既存のプロテアソーム阻害剤である bortezomib と carfilzomib (Figure 44)の解析も行った。なお、bortezomib は可逆的共有結合型阻害剤であるため、速度論解析データを示していない。

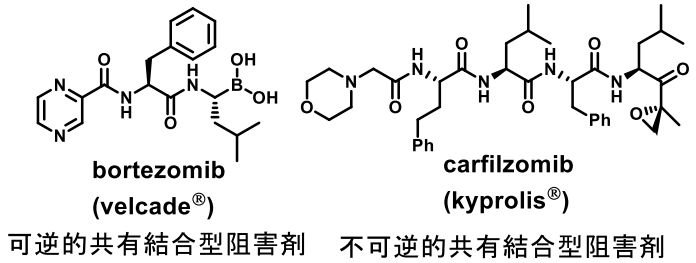


Figure 44.　bortezomib 及び carfilzomib の構造

	K_i (nM)	k_2 ($10^{-3}s^{-1}$)	k_{assoc} ($s^{-1}M^{-1}$)	K_i' (nM)
norsyringolin A analogue(**87**)	42.2	4.28	101422	0.77
syringolin A analogue (**88**)	17.4	2.88	165517	0.47
syringolin B analogue (**89**)	47.7	2.84	59539	2.4
bortezomib	-	-	-	6.61
carfilzomib	99.5	5.67	56985	1.65

Figure 45.　見かけのプロテアソーム阻害活性及び速度論解析の結果

Figure 45 の結果から、norsyringolin A 誘導体 **87** と syringolin A 誘導体 **88** の見かけの阻害定数 K_i'は、bortezomib や carfilzomib を上回る結果となった。さらに、k_{assoc} についても carfilzomib よりも高い値を示している。K_i、k_2 について、フェニル基を有する誘導体と比較するため、これまでと同様に縦軸に k_2 の対数、横軸に K_i の対数をそれぞれプロットしたグラフを示す(Figure 46)。

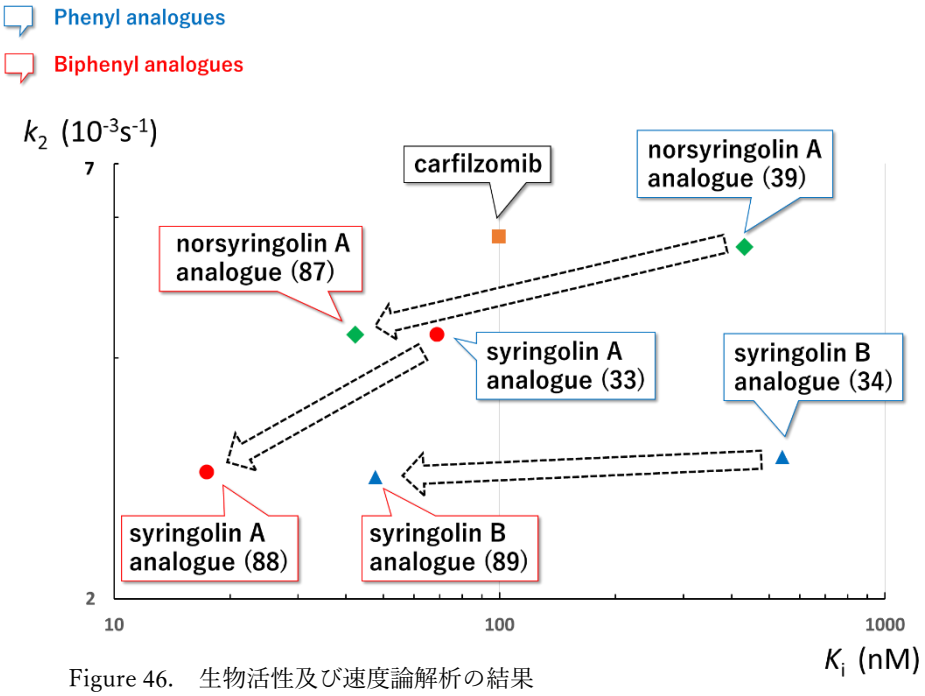


Figure 46.　生物活性及び速度論解析の結果

Figure 46 より、デカノイルフェニルアラニンを導入した誘導体 **39**, **33**, **34** の側鎖をデカノイルビフェニルアラニンへ変換することにより、期待通り親和性が大きく向上した。しかし、予想に反して k_2 の値はすべての環状骨格において低下することがわかった。^{1}H NMR の測定結果からは環状部のプロトンの変化は観測できなかったため、環配座の影響による k_2 の低下ではないと考えられる。考えられる理由としては、側鎖部での親和性が大きく向上したことにより、環状部とプロテアソームとの位置関係が変化し、プロテアソームが共有結合形成にわずかに不利な構造となった点が挙げられる。デカノイルビフェニルアラニンを導入した誘導体間で速度論解析結果を比較すると、K_i および k_2 の序列はデカノイルフェニルアラニンを導入した場合と大きく変わっていないが、norsyringolin A 骨格を有する誘導体は syringolin A 骨格を有する誘導体よりも大きく活性が向上している。新たに見出された norsyringolin A 誘導体 **87** 及び syringolin A 誘導体 **88** は、これまで合成した誘導体の中で最も高いプロテアソーム阻害活性を有しており、所望の高活性誘導体を見出すことに成功した [49]。

結語

(1) Syringolin A の二重結合位置異性体である(*E*)-isosyringolin A を設計し、天然物よりも短工程、高収率で合成した。

(2) (*E*)-Isosyringolin A は天然物と同程度のプロテアソーム阻害活性を保持することを明らかにした。また、合成した誘導体の速度論解析を行うことで環状部が K_i, k_2 に影響し、側鎖部は主に K_i に影響を与えることを示した。

(3) (*E*)-isosyringolin A の合成経路と過去の全合成経路を組み合わせることで計 9 種類の誘導体を合成した。

(4) 合成した誘導体群の生物活性測定及び速度論解析を行った結果、プロテアソームは厳格に環配座を認識し、syringolin A の環配座が最も活性配座に近いことを示した。また、環サイズが小さく、不飽和結合を含有する環構造が阻害剤とプロテアソームとの共有結合形成に有利に働くことを明らかにした。

(5) 共有結合形成に有利な norsyringolin A 骨格に対して、親和性の向上を目的としてデカノイルビフェニルアラニンを導入した誘導体 **87** を設計、合成し、生物活性評価及び速度論解析を行ったところ、既存薬を上回るプロテアソーム阻害活性を示した。

第二部　新規マクロライド系抗生物質の合成研究

序論

細菌感染症は人間の体内に細菌が病原体として侵入することで発症する疾患である。これまでペニシリンやバンコマイシン等の抗菌薬の開発により多くの細菌感染症は治療可能な疾患となってきたが、近年では既存の抗菌薬への耐性を獲得した薬剤耐性菌の出現が問題となっている[50]。薬剤耐性が近年急速に問題となっている原因は、ウイルスなどの非細菌性の感染症に対する抗菌薬の頻繁な使用と過剰量の抗菌薬の使用であると考えられている。また、薬剤耐性は特に免疫機能が低下している病院内での急速な感染の広がりや家畜への抗菌薬の大量使用、交通手段の発達による個人の移動範囲の拡大もその背景にあると考えられている[51]。Intercontinental Medical Statistics Health (IMS Health)が行った抗菌薬使用に関する統計[52]によると、2010年から2014年までの間に全世界の抗菌薬の使用量は36%増加しており、また抗菌薬の最後の砦と言われるカルバペネム系抗菌薬は45%、ポリミキシン類は15%使用量が増加している。以上の背景から抗菌薬の適正な使用を義務づける動きが近年盛んになっているものの、多数の薬剤に対して耐性を示す多剤耐性菌に対しては新たな作用機序を有する抗菌薬の開発が必要となる。米国における細菌感染症の感染数と死者数の推定データ[53]によると、多剤耐性菌の一種であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)とバンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant *enterococci*, VRE)の死亡率はそれぞれ14%及び6.5%と高く、多剤耐性菌に対する新規抗菌薬の開発は急務であるといえる。しかし、新規抗菌薬開発の需要が高い一方で、近年は収益性の低さや開発の難しさから実際に医薬品として承認される抗菌薬の数は減少傾向にあることが知られている(Figure 47)[54]。

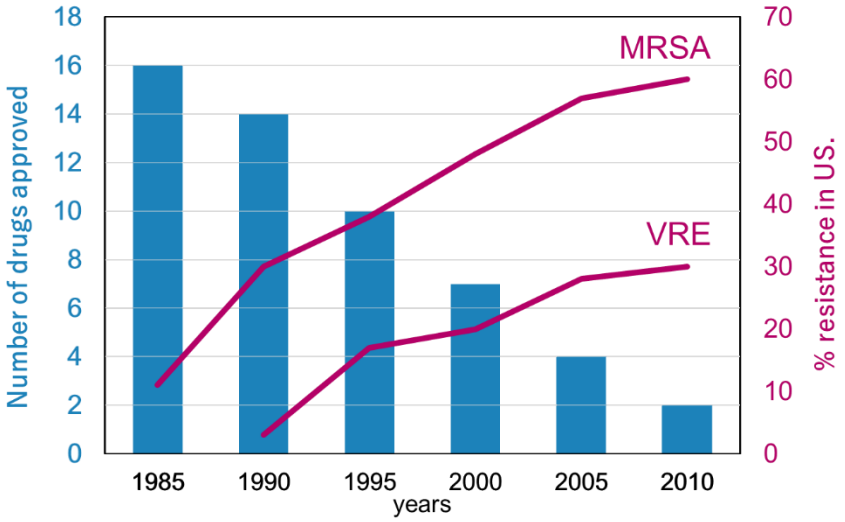


Figure 47.　新規抗菌薬の承認数と米国における多剤耐性菌の発生率 [54]

創薬研究におけるリード化合物の選定には一般的に化合物ライブラリーを用いたスクリーニングが用いられる。この化合物ライブラリーは特定の骨格を基にクロスカップリング等で連結した誘導体群を合

成するコンビナトリアル合成や多様性指向型合成によって構築され、このライブラリーに対して数百万化合物を短時間でスクリーニングを行う技術が既に開発されており、実際に多くの新薬創製に用いられてきた[55]。その一方で、このようなスクリーニングによる手法で新たな抗菌薬の開発に成功した例はこれまでに無く、複数のメガファーマは新たな抗菌薬開発につながるヒット化合物を見出すことができなかったことを報告している[56]。この理由としては製薬企業や大学等で保有する化合物ライブラリーのケミカルスペース及び物理化学的な性質が抗菌薬とは大きくことなることが考えられており、現在用いられている抗菌薬はその他の一般医薬品に比べて分子量が大きく、clogDが低い傾向にあることがわかっている[57]。さらに、従来の抗菌薬のメカニズムは複雑で解析が困難であることから、遺伝子解析による標的の発見が難しく、標的に結合する化合物を見出したとしても細菌からの薬剤の排出や部分的な標的の変異を考慮した構造最適化の方法は確立されていない[58]。以上の理由から、抗菌薬開発においては化合物ライブラリーからヒット化合物を見出す方法ではなく、既に活性がある天然物を用いて誘導化する方法が用いられてきた。

近年特に注目されている天然物の種類として、捕食性細菌が産生する2次代謝物がある[59]。捕食性細菌は生きた抗生物質とも呼ばれる他の細菌を捕食する細菌群であり、近年の培養技術の進歩や生合成遺伝子解析技術の進歩により、有用な生物活性天然物のソースであることがわかり注目を集めている。2010年代以降に行われた多くの捕食性細菌のゲノム解析により、他の細菌には見られない独自の生合成経路を有していることが明らかになり、実際にcystomanamides (**94**), jahnellamides(**95**), salimyxins(**96**), salimabromide(**97**)などの新たな天然物が単離、構造決定されてきた[60] (Figure 48)。

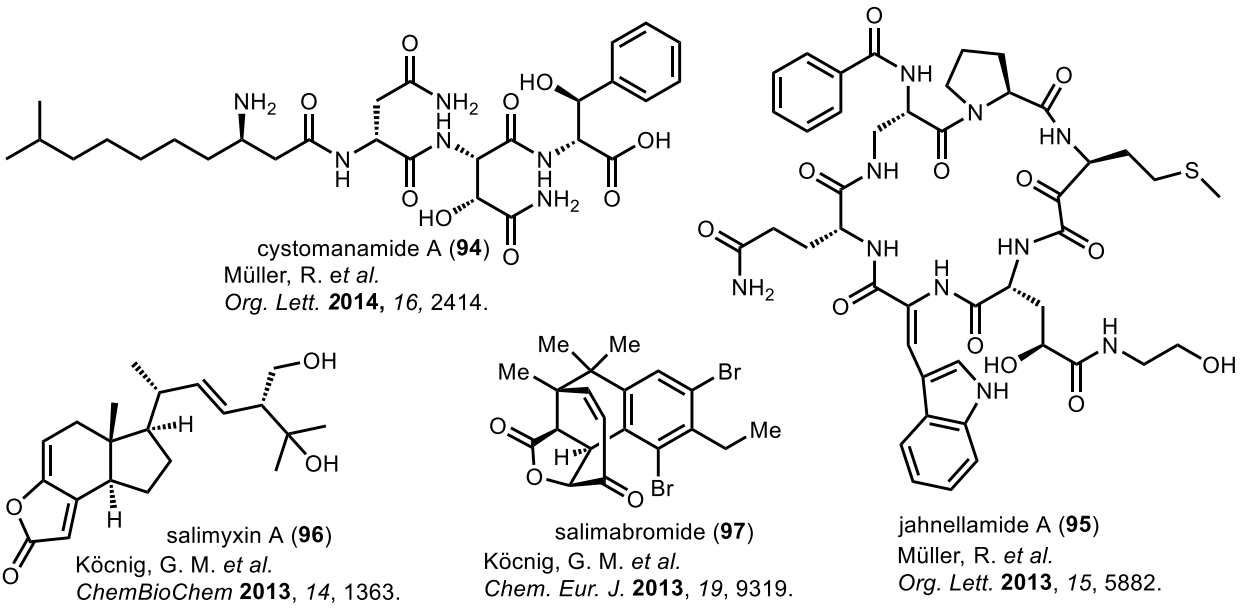


Figure 48.　捕食性細菌から単離された生理活性天然物の構造

Gulmirecin A(**98**)及びgulmirecin B(**99**)は2014年にNettらにより捕食性粘液細菌*Pyxidicoccus fallax* HKI 727から単離構造決定されたマクロライド系抗生物質である[61] (Figure 49)。また、disciformycin A (**100**)及びdisciformycin B (**101**)は同2014年にMüllerらによって捕食性粘液細菌*Pyxidicoccus fallax* AndGT8から単離構造決定されたマクロライド系抗生物質であり、gulmirecin類と類似した構造を有している[62]。これらの構造的特徴として、12員環のマクロラクトン構造にアラビノフラノースが結合した共通の構造をとっており、C3位の酸化度とアシル側鎖の有無のみが異なる。これらの化合物はMRSAおよびVREを含むグラム陽性細菌に対して抗菌活性を有している。MRSAやVREは創薬標的が未だに未解明であることから、gulmirecin類とdisciformycin類は多剤耐性菌に対する新たな抗菌薬の有用なリード化合物になると考えらえる。

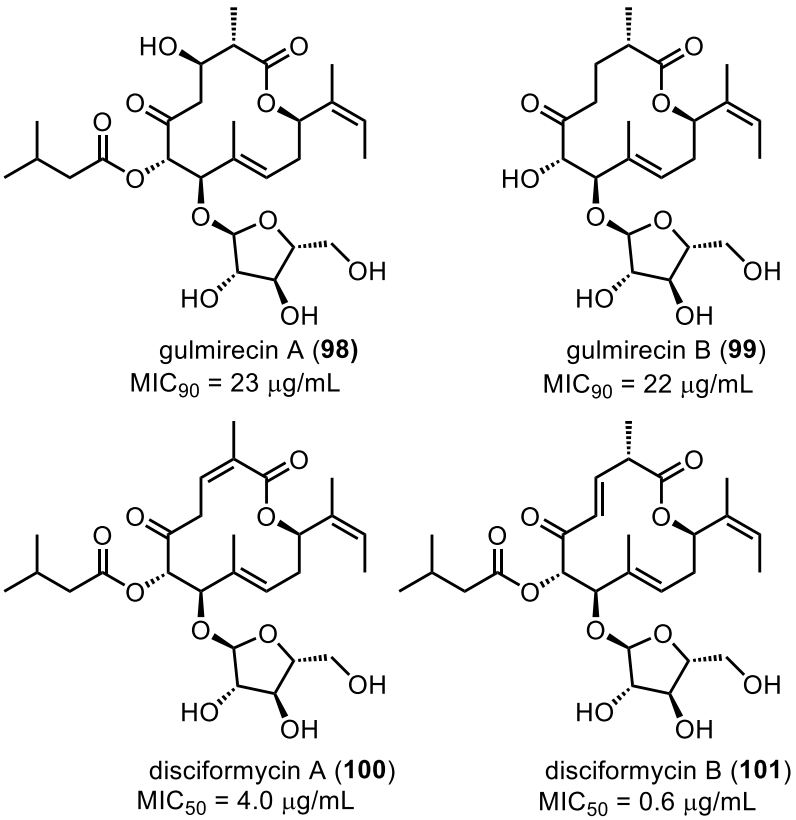
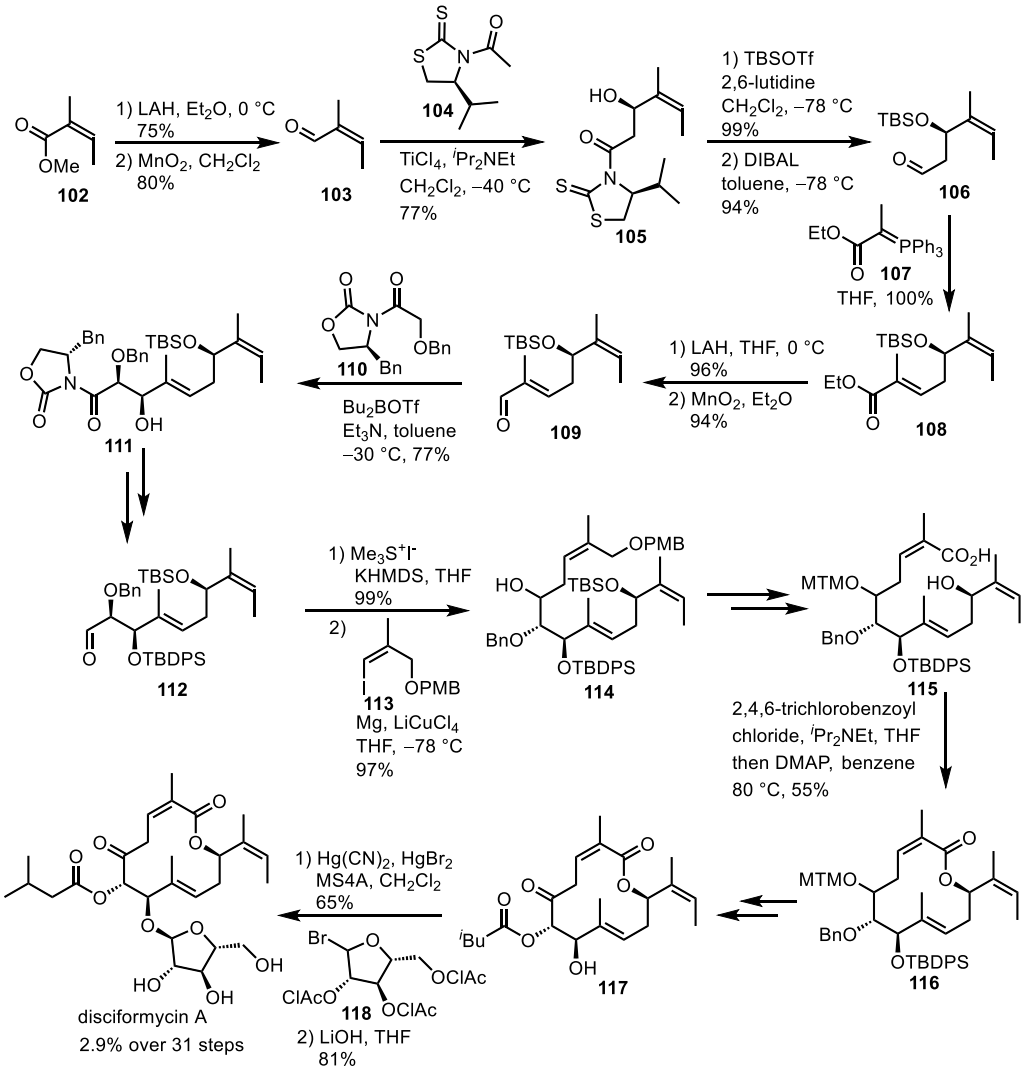


Figure 49.　GulmirecinA, B 及び disciformycin A, B の構造と MIC 値

以上のような背景からgulmirecin類とdisciformycin類は合成化学者からも注目され、筆者が研究開始時は全合成例が特許で1例のみ報告されていたが、研究開始後現在までに1例の全合成と2例の合成研究が報告された。

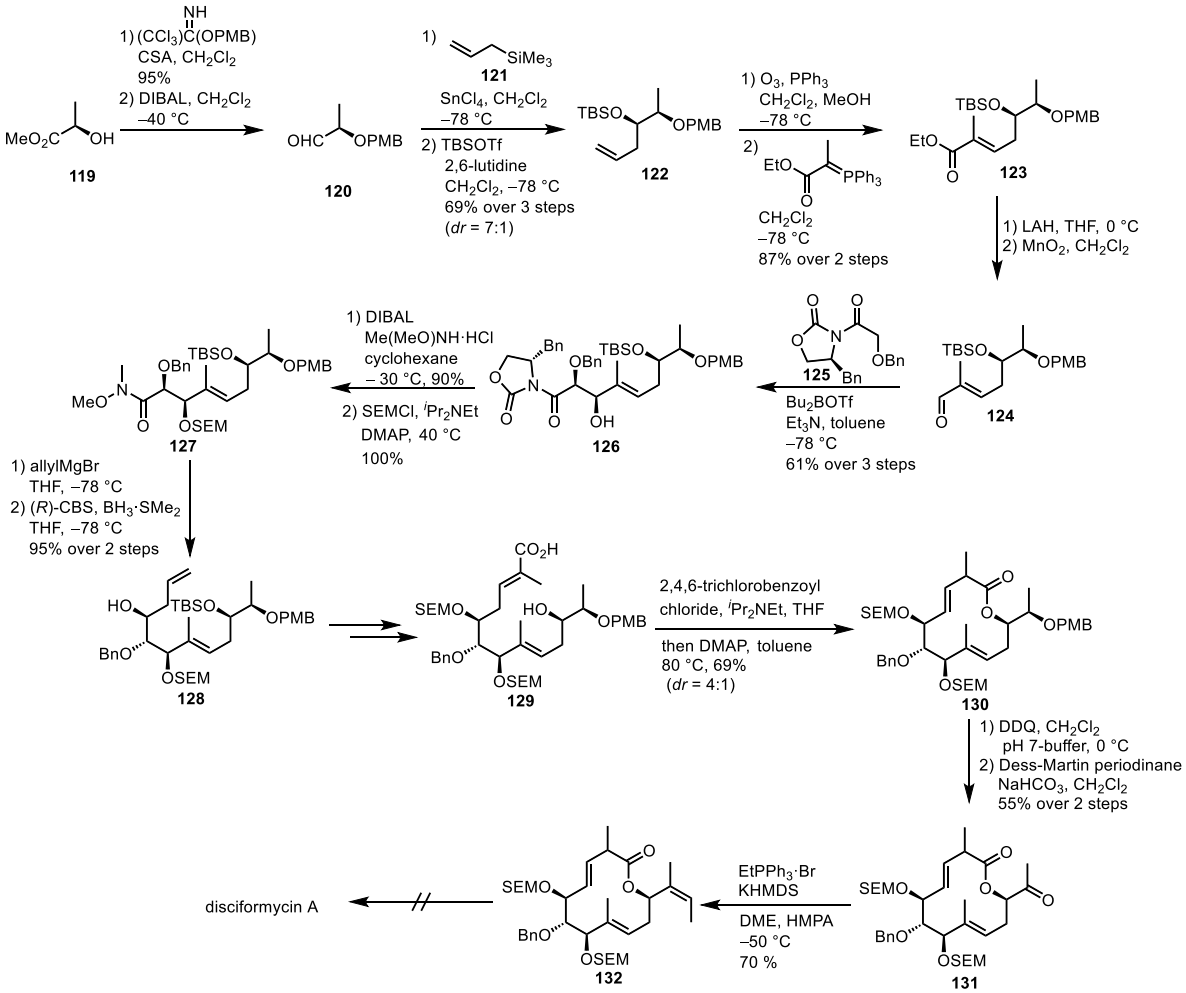
2014年、disciformycin類を単離構造決定したMüllerらは特許においてdisciformycin Aの全合成を報告した(Scheme 25)[63]。アンゲリカ酸メチル(**102**)を出発物として、LAH還元、二酸化マンガンによる酸化によってアルデヒド**103**を得た後、チアゾリジンチオン**104**とのEvansアルドール反応によってジアステレオ選択的にアルコール**105**を得ている。その後生じた水酸基のTBS保護とDIBAL還元によってアルデヒド**106**を合成し、イリド**107**とのWittig反応により三置換アルケン**108**を得た後、先と同様にLAH還元と二酸化マンガンによる酸化によってアルデヒド**109**を得ている。続いてオキサゾリジノン**110**によるEvansアルドール反応によってアルコール**111**を得た後、数工程経てアルデヒド**112**を得ている。このアルデヒドに対しCorey-Chaykovsky反応によりエポキシドとした後、ビニルヨージド**113**から調製した有機銅試薬の付加により骨格のすべての炭素を導入した化合物**114**を得た。さらに数工程経て環化前駆体**115**へと変換し、山口マクロラクトン化によって環化体**116**を収率55%で得ている。最後に側鎖の導入と酸化により化合物**117**とし、水銀を活性化剤としたブロモ糖**118**を用いたグリコシル化によってdisciformycin Aの合成を達成している。

Scheme 25.　Müller らによる disciformycin A の全合成 [63]



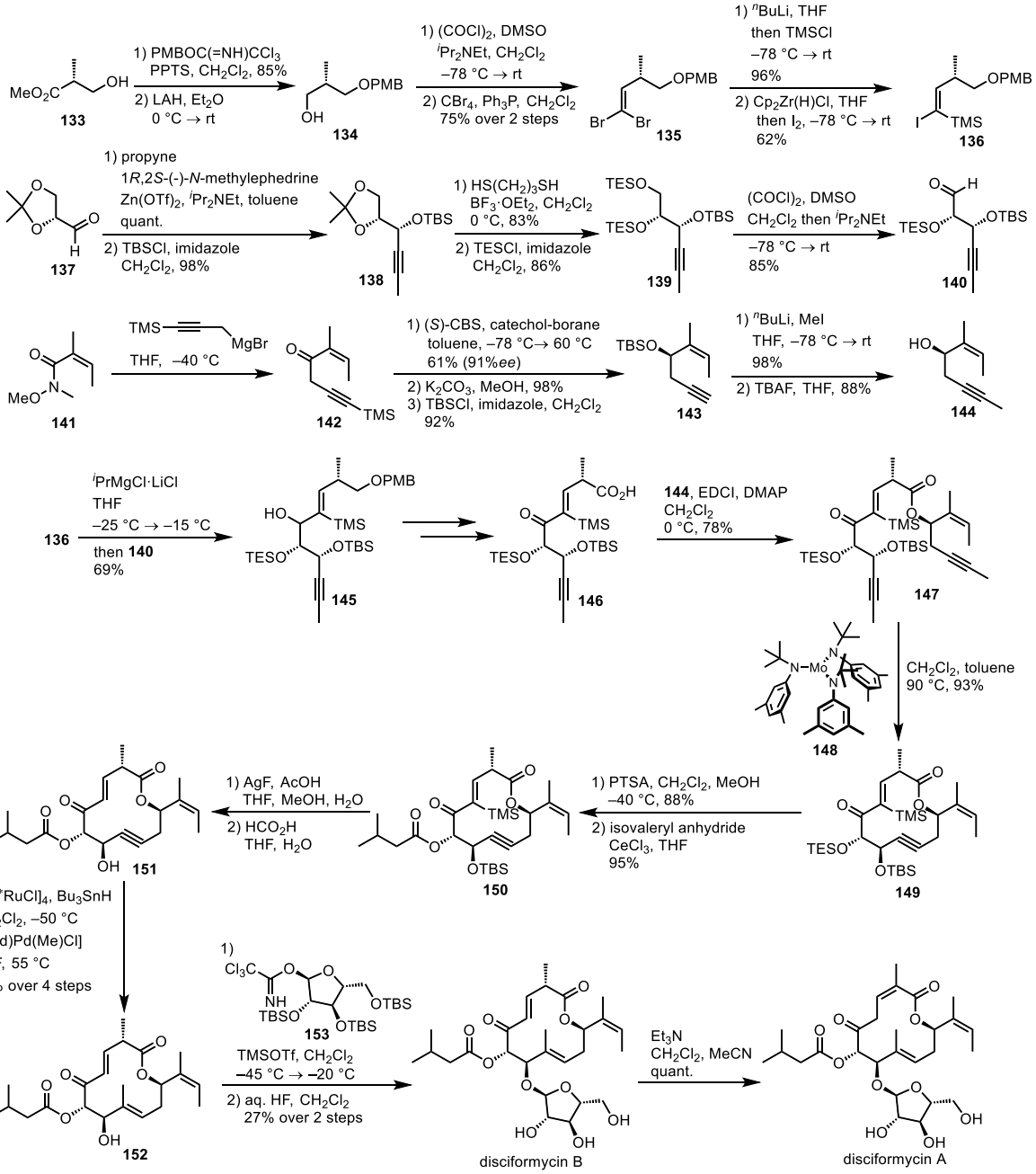
2018年、KirschningらはMüllerらの報告と類似した合成経路によりコア骨格の合成を報告した[64] (Scheme 26)。(*R*)-乳酸メチル**119**を出発物として、PMB保護とDIBAL還元によりアルデヒド**120**とした後、アリルシラン**121**を用いた細見櫻井アリル化反応と続くTBS保護により高ジアステレオ選択的にアルケン**122**を得た。得られたオレフィンのオゾン酸化とWittig反応により不飽和エステル**123**とした後、LAH還元と二酸化マンガンによる酸化でアルデヒド**124**を得た。オキサゾリジノン**125**を用いたEvansアルドール反応と、続くWeinrebアミドへの変換とSEM保護によって化合物**127**を得た。Weinrebアミドに対してアリルGrignard試薬の付加とCBS還元によってアルコール**128**とした後、数工程を経て得た環化前駆体**129**を用いた山口マクロラクトン化によってオレフィンが異性化した環化体**130**を得た。このオレフィンの異性化により新たに生じたメチル基の絶対立体配置は未決定であり、ジアステレオ比4:1の混合物となっている。このオレフィンの異性化についてKirschningらは環化体の最安定配座エネルギー計算を行っており、異性化後の環配座が熱力学的に安定であることから環歪みの軽減がオレフィン異性化の駆動力であると考察している。得られた環化体**130**のPMB基の除去とDess-Martin酸化によって側鎖部をケトン**131**とし、*Z*選択的Wittig反応によって側鎖部を構築している。この化合物**132**を用いて保護基の変換を試みているものの、脱保護が進行せず天然物の全合成には至っていない。

Scheme 26. Kirschning らによる disciformycin 骨格の合成研究 [64]



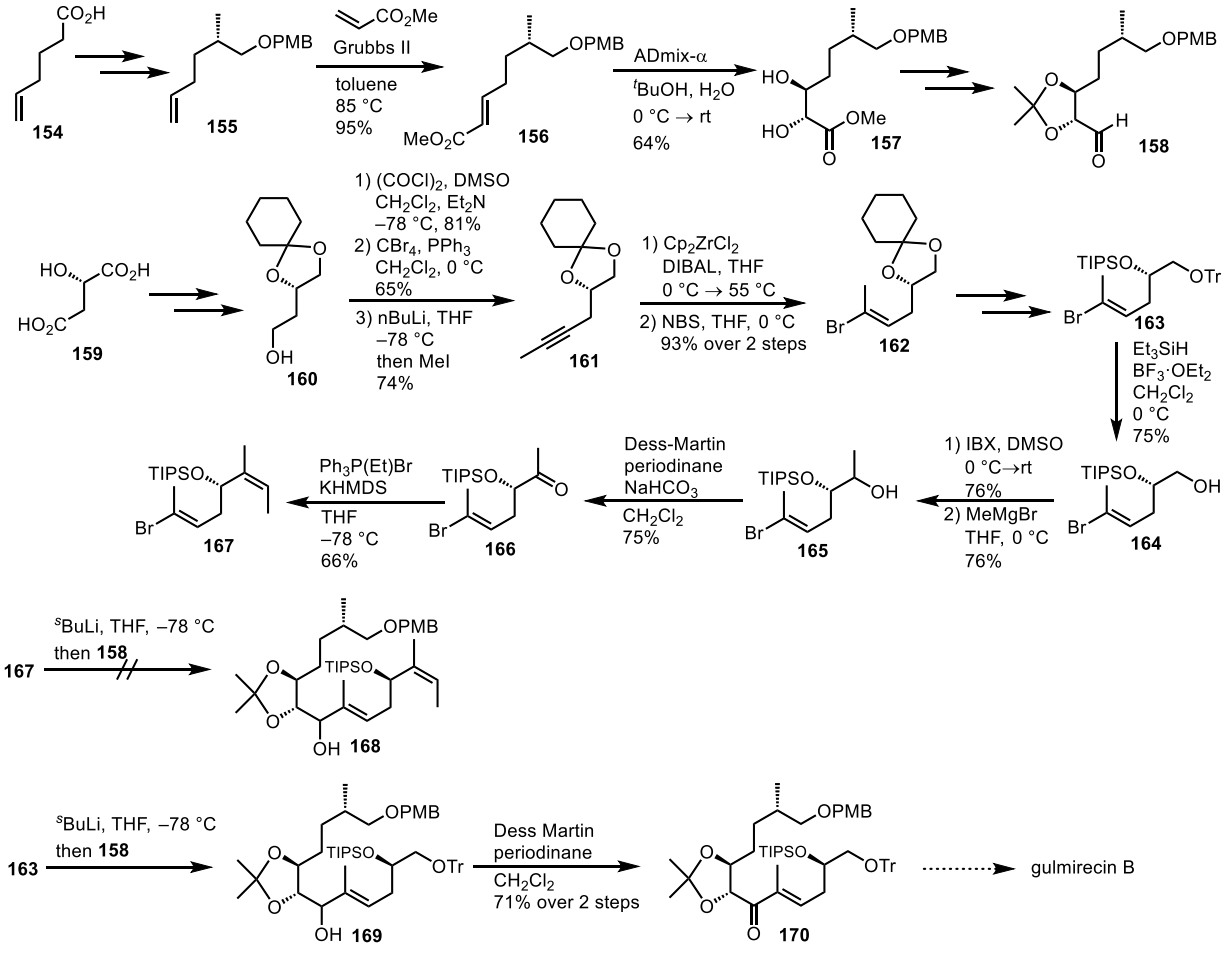
2018年、Fürstnerらは独自に開発したアルキンメタセシスを鍵反応としてdisciformycin Aとdisciformycin Bの初の全合成を報告した[65] (Scheme 27)。化合物**133**を出発物として、PMB保護、LAH還元によりアルコール**134**とした。その後ジブロモオレフィン**135**を経由したCorey-Fuchsアルキン合成と、Schwartz試薬によるヒドロメタル化とヨード化によりビニルヨージド**136**を得た。この際TMS基は後の変換の際にアルケンの異性化を防ぐ保護基としての役割を持っている。続いて市販のアルデヒド**137**に対してプロピンのジアステレオ選択的付加とTBS保護によりアルキン**138**を得た。ジオールの保護基をイソプロピリデン基からTES基へ2工程で変換し、TES保護された1級水酸基をSwern酸化の条件により選択的に酸化することでアルデヒド**140**とした。続いてアンゲリカ酸メチルから合成したWeinrebアミド**141**に対し、グリニャール試薬の付加によりケトン**142**を得た。得られたケトンをCBS還元によりエナンチオ選択的にアルコールとし、TMS基の除去とアルコールのTBS保護によりアルキン**143**を得た。アルキン末端をメチル化し、TBS基を除去することでアルコール**144**とした。合成したビニルヨージド**136**からグリニャール試薬を調製し、アルデヒド**140**へと付加することでアルコール**145**を得た。このアルコールから数工程経て合成したカルボン酸**146**と先に合成したアルコール**144**を縮合することで環化前駆体**147**を得た。この環化前駆体を用いてモリブデン触媒**148**を用いたアルキンメタセシスにより収率93%で環化体**149**を得た。続いてTES基の除去とイソ吉草酸無水物との縮合によって化合物**150**とした後、TMS基とTBS基を除去することでアルコール**151**を得た。環化の際に生成した三重結合に対し、Ru触媒を用いたヒドロスタニル化を行い、[(cod)Pd(Me)Cl]によるメチル化によって天然物骨格**152**を得た。最後にトリクロロアセトイミデート**153**を用いたSchmidtグリコシル化反応とTBS基の除去によりdisciformycin Bの初の全合成を達成した。また、disciformycin Bをトリエチルアミン処理することで定量的にdisciformycin Aへ変換できることも見出した。

Scheme 27.　Fürstner らによる disciformycin A と B の全合成 [65)]



2019年、Maierらはgulmirecin Bのコア骨格の合成研究を報告した[66](Figure 28)。カルボン酸**154**を出発物として、数工程で合成したアルケン**155**に対しGrubbs触媒を用いたアクリル酸メチルとのクロスメタセシスにより不飽和エステル**156**を得た。Sharpless不斉ジヒドロキシル化によってジオール**157**とし、数工程の変換を経てアルデヒド**158**を得た。続いてL-リンゴ酸(**159**)から合成したアルコール**160**に対し、Swern酸化とCorey-Fuchsアルキン合成によってアルキン**161**を得た。Cp_2ZrCl_2によるヒドロメタル化とブロモ化によってビニルブロミド**162**とし、数工程経て化合物**163**とした。Et_3SiHとルイス酸を用いてTr基を除去し、IBX酸化とGrignard試薬によりアルコール**165**とした。その後Dess-Martin酸化と*Z*選択的Wittig反応によって化合物**167**を得た。合成したビニルブロミド**167**のリチオ化とアルデヒド**158**への付加やNHK反応の検討が行われたが、反応は進行しなかった。しかし、側鎖部オレフィンの代わりにTr基で保護されたアルコールを有する合成中間体**163**を用いた同様の反応は進行し、Dess-Martin酸化によって不飽和ケトン**170**を収率71%で得た。しかし、その後の天然物への変換の検討は行われていない。

Scheme 28. Maier らによる gulmirecin B フラグメントの合成研究 [66]



以上のように複数の合成研究が行われてきたものの、構造活性相関研究や標的の同定は行われていない。また、2例の合成研究は天然物の合成に至っておらず、gulmirecin Aとgulmirecin Bの全合成についてはは未だ達成されていない。このことから筆者は新規抗菌薬の開発のために、gulmirecin類とdisciformycin類の構造活性相関研究に展開可能な全合成経路の確立を研究目的とした。

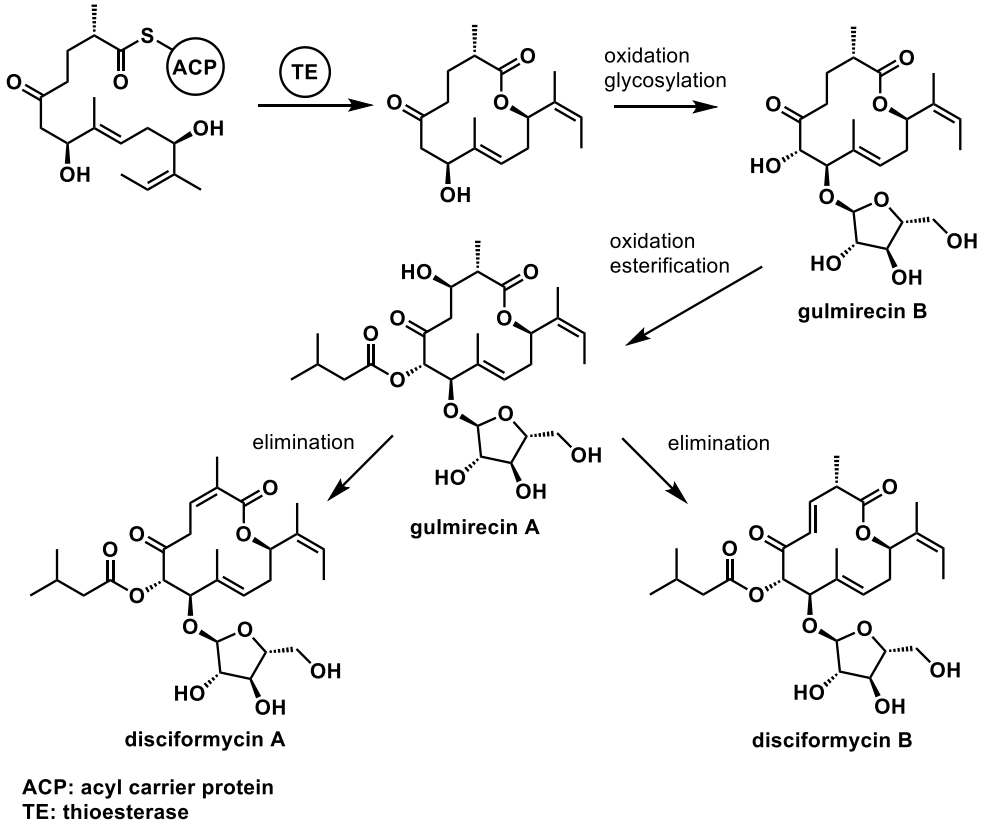
本論

第三章 Gulmirecin A のモデル化合物合成

第一節 逆合成解析

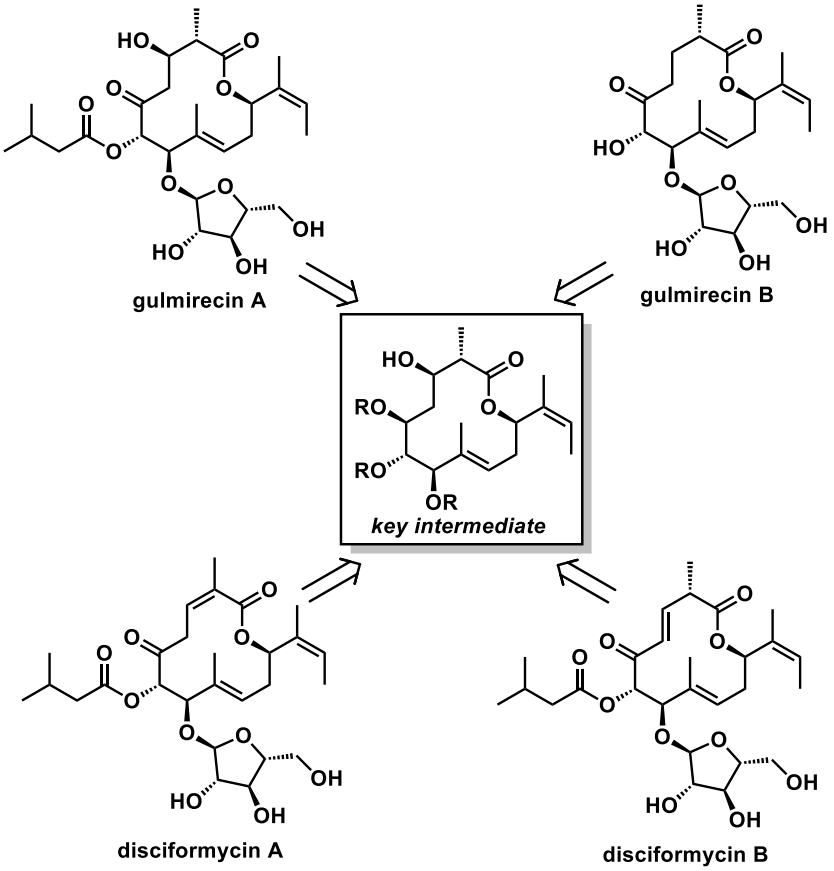
Disciformycin 類及び gulmirecin 類の合成を効率的に行うため、筆者はこれらの天然物の推定生合成経路に着目した(Scheme 29)。各天然物の生合成経路はそれぞれ既に特定されているものの、天然物間の関係性に関しては推定の生合成が提唱されている [64]。推定生合成経路では gulmirecin B の骨格がチオエステラーゼ(thioesterase, TE)ドメインにより環化することで構築され、酸化とグリコシル化を経て gulmirecin B が生合成される。その後、骨格の水酸化とエステル化を経て gulmirecin A へと変換され、更に骨格上の水酸基の脱離により disciformycin 類がそれぞれ合成されると考えられている。

Scheme 29.　Gulmirecin 類及び disciformycin 類の推定生合成経路



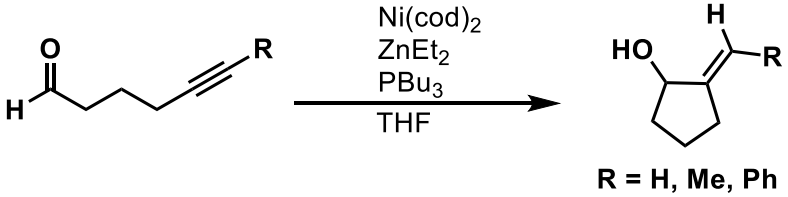
筆者はこの推定生合成経路において、gulmirecin A の骨格が天然物の共通中間体になると考え、gulmirecin A の骨格を構築することができれば、官能基変換によって他の類縁天然物の合成へ展開可能である考え、合成終盤で酸化とアシル化及びグリコシル化を行うこととし、Scheme 30 に示す鍵中間体を設計した。

Scheme 30.　共通中間体の設計



ところで、アルキンとアルデヒドからアリルアルコールを与える 0 価ニッケル触媒を用いた還元的カップリング反応は、Montgomery らにより報告された $Ni(cod)_2$ とホスフィンリガンドを用いる方法（Scheme 31）を初めとして、詳細な反応機構の決定や求電子剤やリガンドの検討を中心としてこれまで盛んに研究が行われてきた[67)]。

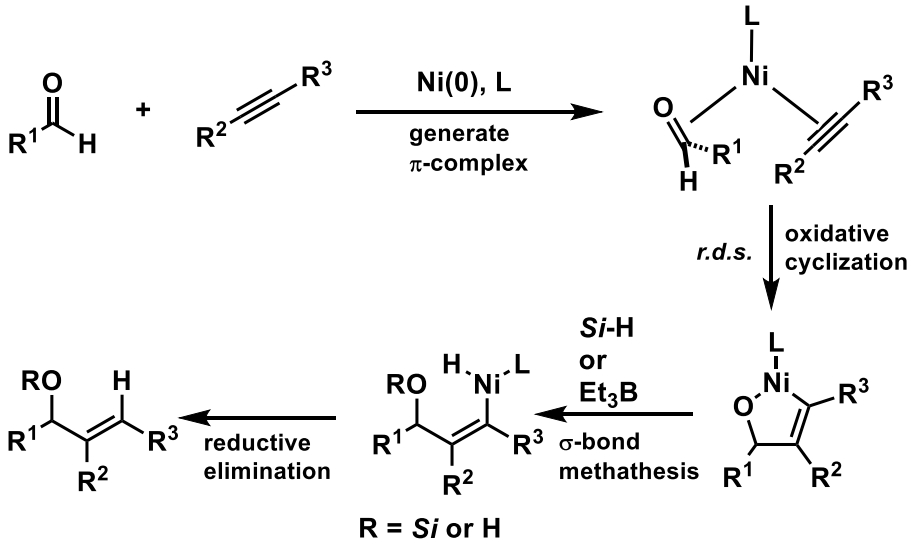
Scheme 31.　Ni 触媒を用いた還元的カップリング反応の例



これまでの研究により以下の反応機構が提唱されている(Scheme 32)[67a)]。始めにアルデヒドとアルキン、及びリガンドと 0 価ニッケルから生成した金属錯体により π 結合複合体が形成される。その後、酸化的環化により 5 員環メタラサイクル中間体が形成され、この段階が律速段階に当たる。続いて、系中に存在するシランやボラン等の還元剤により、ニッケル-酸素結合間との σ 結合メタセシスが進行することでニッケルを含むアルケン中間体となる。最後にニッケルの還元的脱離により 0 価ニッケル触媒の再生と共にアリルアルコールもしくは対応するシリルエーテルが得られる。この反応は、安価なニッケルと調製

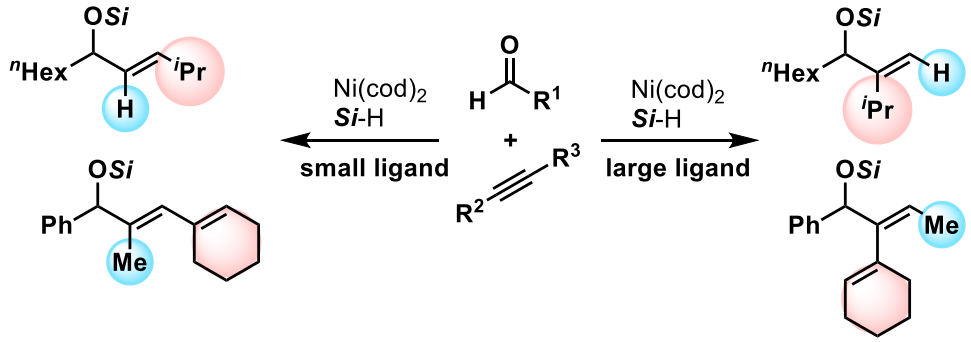
が容易なアルデヒドとアルキン間の反応である点や、リガンドの組み合わせによりアルキンの位置選択性の制御が可能である点、シランを還元剤とした場合には保護されたアリルアルコールとして得られる点、また分子内反応にも適用できる点で天然物合成にも適した有用な反応であると言える。

Scheme 32.　還元的カップリング反応の反応機構 [67]



Montgomery らの研究により、リガンドによる位置選択性は、用いるリガンドの大きさによって制御が可能であることが明らかになっている(Scheme 33)[68]。非対称アルキンに対して、比較的小さなリガンドを用いた場合は、アルキンの嵩高い置換基を避ける形でアルデヒドが接近するため、生成する水酸基に隣接する炭素上には嵩高くない置換基が導入されたアリルアルコールが得られる。一方で大きなリガンドを用いた場合は、リガンドとアルキンの立体障害が優先し、生成する水酸基に隣接する炭素上には嵩高い置換基が導入される。

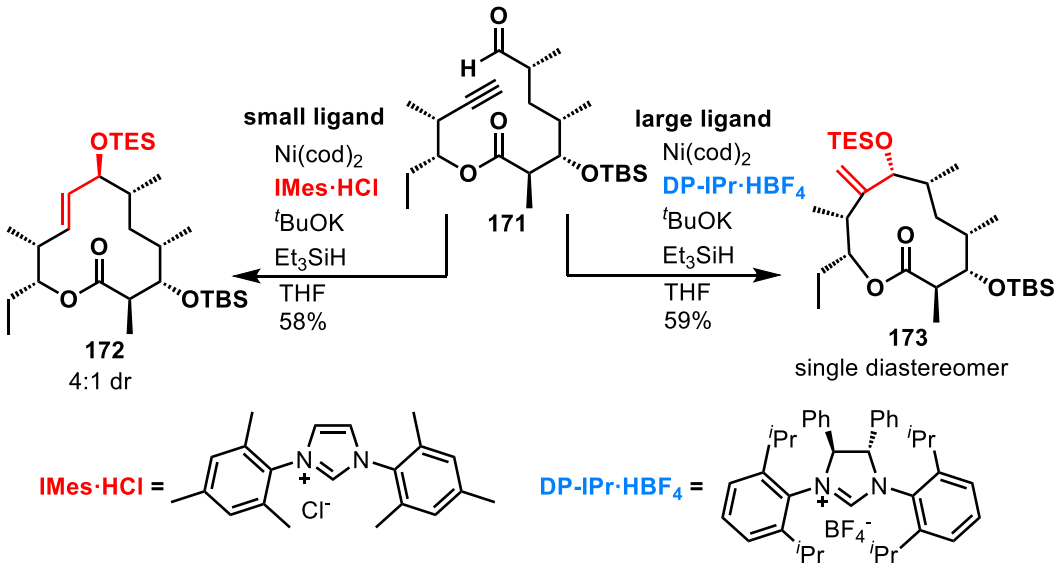
Scheme 33.　リガンドサイズによる位置選択性の制御 [68]



2012 年に Montgomery らは還元的カップリング反応を分子内反応に応用した例として、同一の環化前駆体を用いて、ニッケルのリガンドを変更することで二つのシリル保護アリルアルコールを有する

環状骨格の合成に成功している [69] (Scheme 34)。本反応は NHC リガンドの検討によって、カルベン周辺の立体障害の小さな IMes リガンド用いると、アルキンの末端側でメタラサイクル中間体が形成することで *endo* オレフィンを有するアリルアルコールを生成することが明らかとなった。その一方で、カルベン周辺の立体障害の大きな DP-IPr リガンドを用いた場合は、アルキンの内部側でメタラサイクル中間体の形成が進行し、*exo* オレフィンを有するアリルアルコールが生成する。また、それぞれの立体選択性は隣接する置換基などの基質の影響を大きく受けることが明らかになっている。

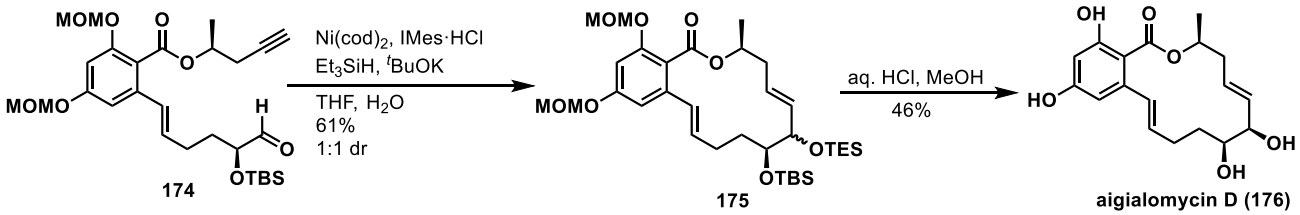
Scheme 34.　異なる NHC リガンドによる位置選択性の制御 [69]



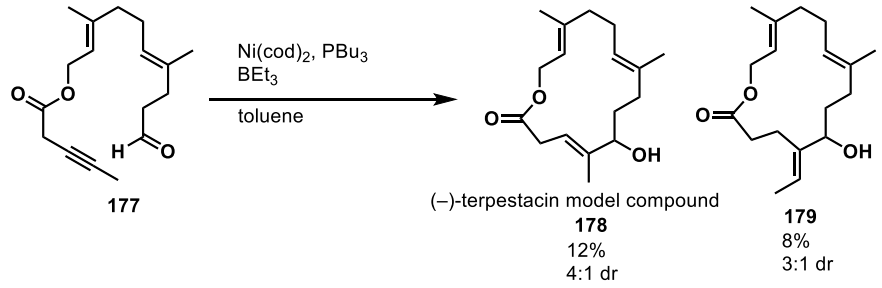
この還元的カップリング反応による環化は aigialomycin D(**176**)の全合成 [70]や terpestacin のモデル化合物 **178** の合成 [71]、生合成酵素である cytochrome P450(PikC)に認識され、酸化的修飾を受けることが知られている基質ラクトンの合成 [72]等に利用されており、末端アルキンを用いた例が多く報告されている(Scheme 35)。

Scheme 35.　分子内還元的カップリング反応の例

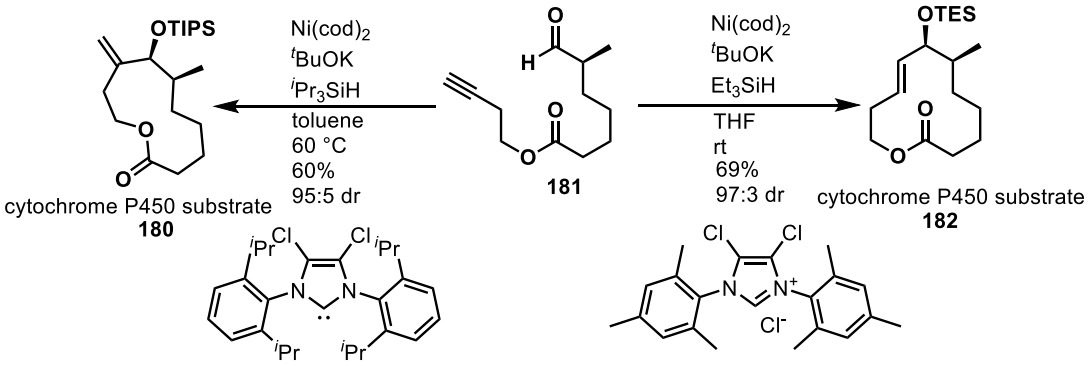
Scheme 35-1.　Aigialomycin A の全合成 [70]



Scheme 35-2. (-)-Terpestacin モデル化合物の合成 [71)]

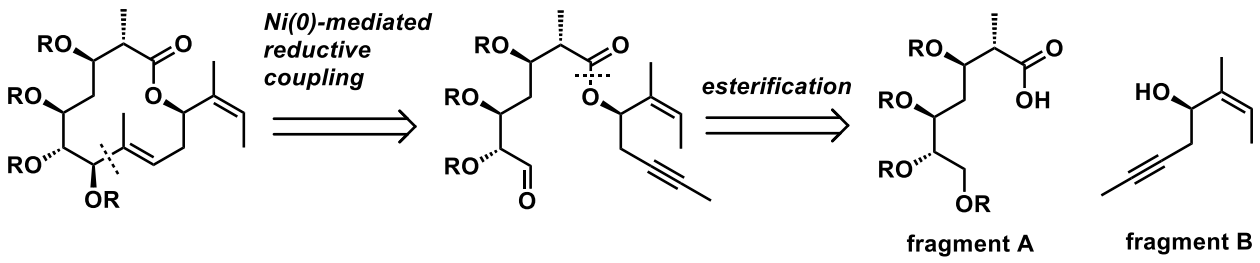


Scheme 35-3.　Cytochrome P450 基質の合成 [72)]



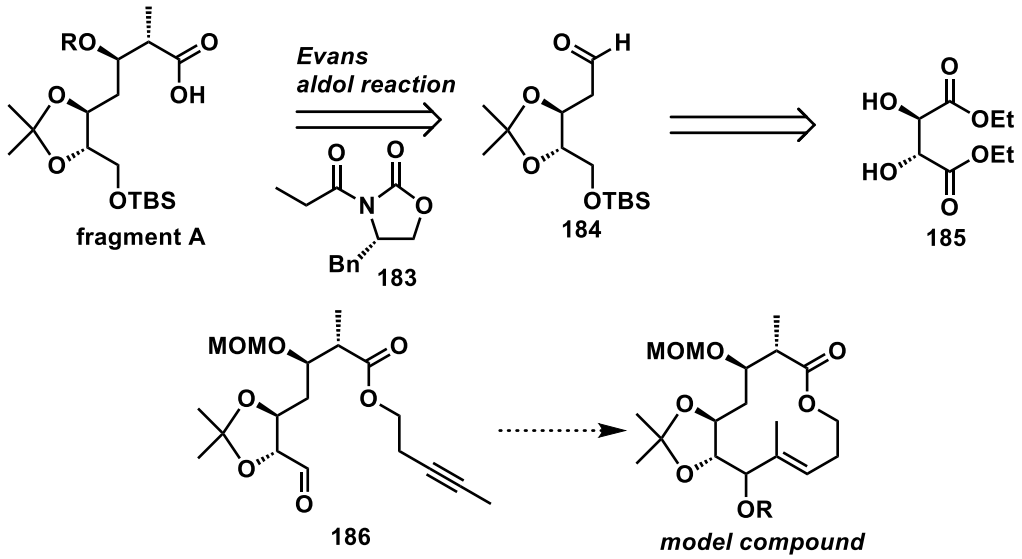
筆者は上述した 0 価ニッケル触媒を用いた還元的カップリング反応が gulmirecin 類及び disciformycin 類の共通中間体の合成に有用であると考えた。Scheme 36 に本反応を利用した共通中間体の逆合成解析を示す。環化反応はアルキンとアルデヒドによる 0 価ニッケル触媒を用いた還元的カップリング反応により行うこととし、環化前駆体は骨格上にオレフィンを有さないため、環化反応において一般的に問題とされる環歪みを軽減できると考えた。さらに、エステル結合を介して 2 つのフラグメントに分割することで、環化前駆体のアルキニルアルデヒドを容易に供給可能であると考えた。環化前駆体はフラグメント A と B のエステル化と官能基変換により構築することとした。

Scheme 36.　共通中間体の逆合成解析



続いてフラグメント A の逆合成解析を示す(Scheme 37)。フラグメント A のカルボン酸 α 位と β 位の立体はアルデヒド **184** とオキサゾリジノン **183** を用いた Evans アルドール反応により構築することとし、アルデヒド **184** は L-酒石酸ジエチル(**185**)から合成することとした。まずは環化反応が進行するかどうかを確認するため、フラグメント B として市販のアルキニルアルコールを用いたモデル化合物を設計し、環化前駆体 **186** の合成に着手した。

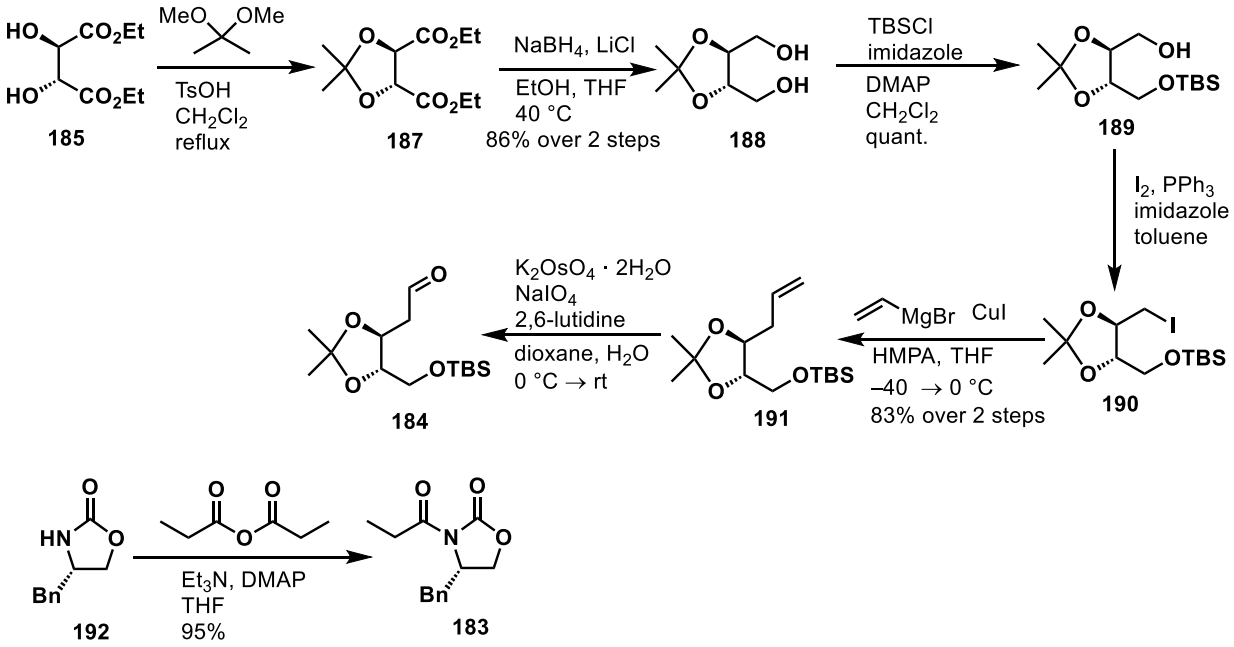
Scheme 37.　フラグメント A の逆合成解析とモデル化合物の設計



第二節 フラグメントと環化前駆体の合成

始めにフラグメント A の合成を行った(Scheme 38)。L-酒石酸ジエチル(**185**)を出発物として、ジオールをジメトキシプロパンによってイソプロピリデン基で保護し、LiCl 存在下で $NaBH_4$ を用いてエステルを還元することでジオール **188** を得た。ジオール **188** の一方の水酸基を選択的に TBS 基で保護し、もう一方の水酸基を酸化して、生じたアルデヒドの Wittig 反応による増炭を試みたが目的物は得られなかった。そのため、水酸基を Appel 反応によってヨウ素化した後、ビニルマグネシウムブロミドによってアルケン **191** とした。アルケン **191** に対するオゾン酸化は複雑な混合物を与えるのみであったが、ワンポットでオスミウム酸化と酸化開裂を行う条件[73]において目的とするアルデヒド **184** を得た。続いて市販のオキサゾリジノン **192** をアシル化することで化合物 **183** を得た。

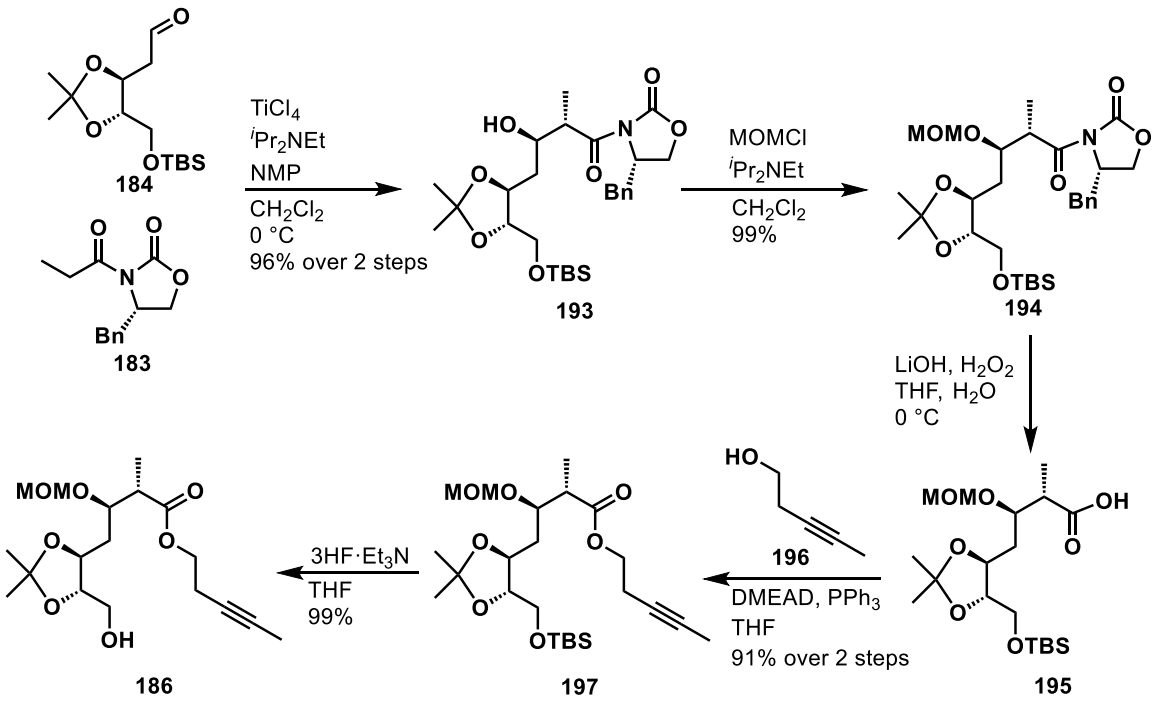
Scheme 38. 化合物 **184** と化合物 **183** の合成



得られたアルデヒド **184** とオキサゾリジノン **183** を用いて、Evans アルドール反応の一般的な条件である $^{n}Bu_2BOTf$ をルイス酸として反応を行ったが、目的のアルコール **193** は痕跡量得られるのみであった。そこで、Crimmins らが報告した $TiCl_4$ をルイス酸として用いたアルドール反応の条件[74]を検討した結果、高収率かつ高立体選択的に目的のアルコール **193** が得られた(Scheme 39)。得られたアルコール **193** を MOM 基で保護し*、LiOOH によるオキサゾリジノンの *exo* 選択的加水分解[75]を経てカルボン酸フラグメント **195** を得た。得られたフラグメントとアルコール **196** の光延反応によりエステル **197**

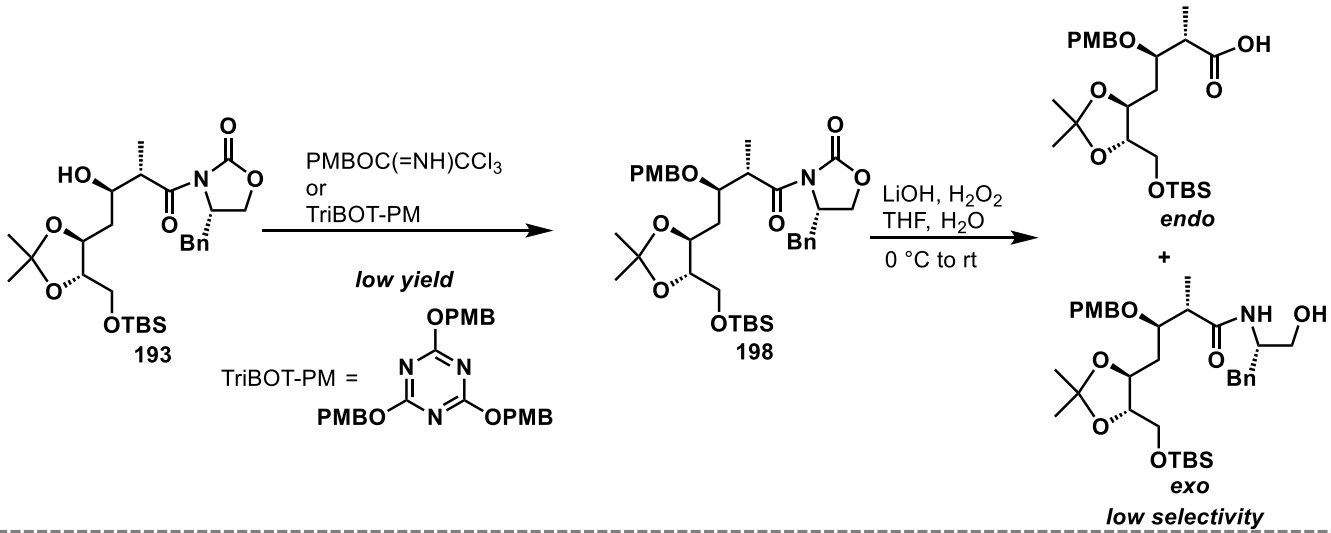
を得た。続く TBS 基の除去は TBAF を用いるとエステル結合の切断などの副反応が見られたが、より温和な条件であるフッ化水素トリエチルアミンを用いたところ収率よくアルコール **186** を得ることができた。

Scheme 39.　化合物 **186** の合成



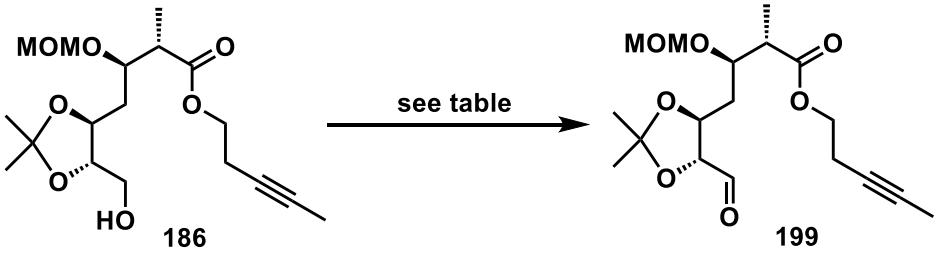
---

*Evans アルドール反応で生じた水酸基の保護基を選択するに当たり、PMB 基での保護も検討したが低収率でしか目的物は得られなかった。また、その後のオキサゾリジノンの加水分解においても選択性は低かったため、より立体的に小さな MOM 基へと保護基を変更したところ、これらの反応の収率は改善した。



得られたアルコール **186** のアルデヒドへの酸化反応を検討した(Scheme 40)。Swern 酸化(entry 1)、TEMPO 酸化(entry 2)、TPAP 酸化(entry 3)、Parikh-Doering 酸化(entry 4)、IBX 酸化(entry 5)の条件ではアルデヒドの自己アルドール反応や重合に起因すると考えらえる複雑な混合物を与えるのみであった。この原因として、目的とするアルデヒドが水を用いた後処理に不安定であることがわかった。種々の条件検討の結果、Dess-Martin 酸化でアルデヒドとし、ヘキサンで希釈後に試薬由来の夾雑物を濾去することで目的物を得ることができた(entry 7)。また、その後の検討により Dess-Martin 試薬由来の夾雑物がわずかにでも残存している場合、ニッケル触媒を用いた環化反応が進行しなくなることが明らかとなったため、シリカゲルカラムによる粗精製を行うことで再現性良くアルデヒド **199** を得ることができた。

Scheme 40.　化合物 **186** の酸化反応の検討



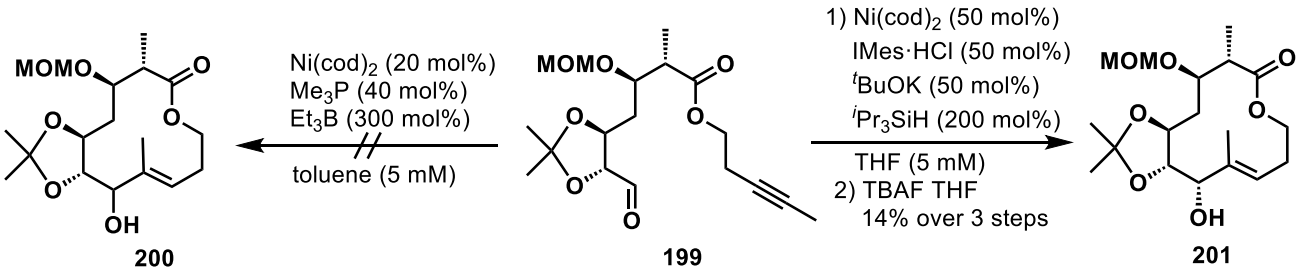
table

entry	conditions	result
1	$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2, –78 °C → rt	complex mixture
2	TEMPO, $PhI(OAc)_2$, MeCN, pH 7 buffer, 0 °C	complex mixture
3	TPAP, NMO, MS4A, CH_2Cl_2, MeCN	complex mixture
4	SO_3·Py., DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2	complex mixture
5	IBX, $NaHCO_3$, MeCN, 80 °C	complex mixture
6	Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 (*aqueous workup*)	complex mixture
7	Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 (*without aqueous workup*)	quant.

第三節 環化反応と基質保護様式の検討

環化前駆体 **199** の合成が完了したため、続いて還元的カップリング反応による環化を行った(Scheme 41)。分子内反応に適用した例のある条件として、$Ni(cod)_2$ を金属触媒とし、Me_3P あるいは IMes をリガンドとして用いた条件を検討した。Me_3P を用いた場合は還元剤として Et_3B を用いる条件が最適であることが知られており、トルエン中で反応を行ったが環化反応は全く進行しなかった。一方で IMes をリガンドとして用い、$^{i}Pr_3SiH$ を還元剤として用いた場合は目的の環化反応が進行し、収率 14%で環化体 **201** が得られた。

Scheme 41. 化合物 **199** の環化反応の検討



目的の環化反応が進行したものの、原料のアルデヒドの自己アルドール反応や重合に起因すると考えられる分解が起こり、低収率であった。イソプロピリデン基で保護したジオールに隣接するアルデヒドは水和や重合が起こりやすいといった報告例 [76]もあることから、原料のアルデヒドの保護様式を変えることでアルデヒドの安定性が向上し、収率の改善が期待できると考えた。そこで、化合物 **202** のようなメトキシベンジリデンアセタールと MOM 基で保護した環化前駆体を新たに設計した(Figure 50)。

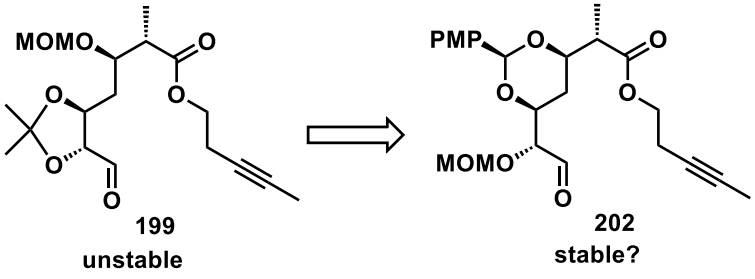
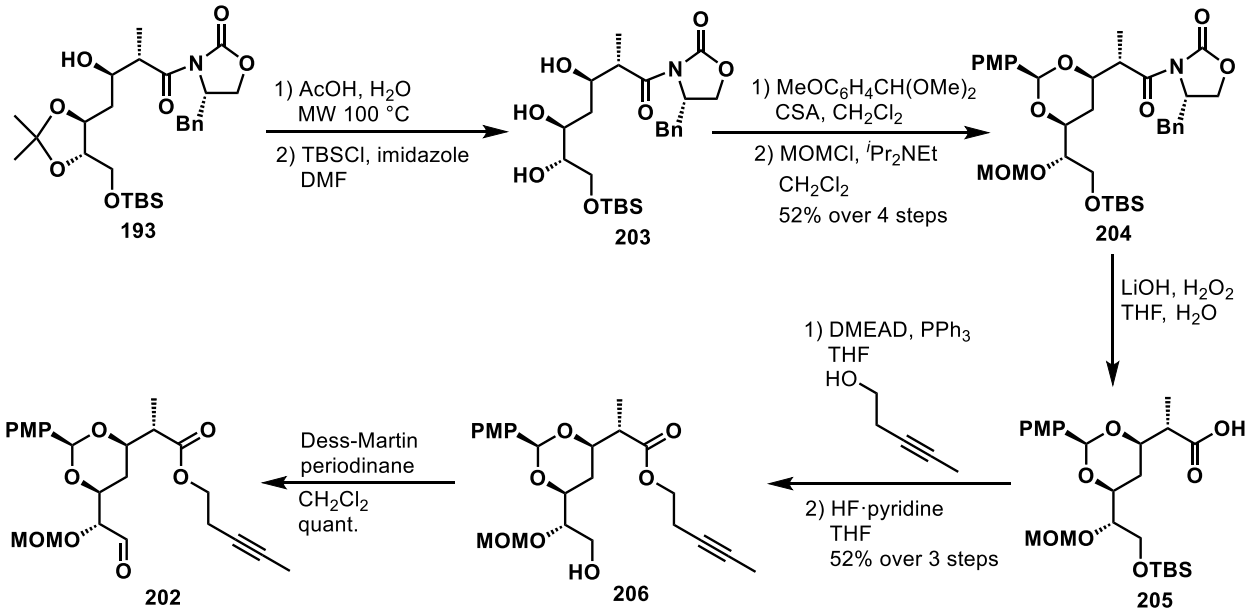


Figure 50. 環化前駆体の保護様式の変更

保護様式を変えた環化前駆体 **202** の合成を示す(Scheme 42)。フラグメント A の合成中間体 **193** に対して、含水酢酸中、マイクロウェーブ照射下加熱することで保護基を除去し、第一級水酸基を TBS 基により保護して化合物 **203** を得た。得られたトリオールに対し、1,3 ジオールを *p*-アニスアルデヒドジメチルアセタールにより選択的に保護し、残った水酸基を MOM 基で保護することで化合物 **204** を得た。なお、アセタール部とジオール部の絶対立体配置は NOE 相関により決定した*。以下同様にしてオキサゾリジノンの除去とアルコールとの光延反応による縮合、TBS 基の除去、Dess-Martin 酸化によって環化前駆体 **202** を得た。得られた環化体は水による後処理に対しても安定であり、24 時間経過後にも分解は見られなかった。

Scheme 42. 環化前駆体 **202** の合成



*化合物 **204** の絶対立体配置は NOE 測定により決定した(Figure 51)。アセタール部のプロトンに照射したところ 3 位（A）と 5 位（B）の相関と芳香族の相関が観測されたことから、アセタール部および 3 位の絶対立体配置を Figure 51 に示す通りに決定した。

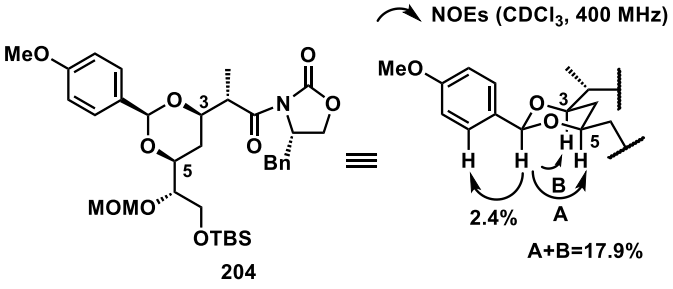
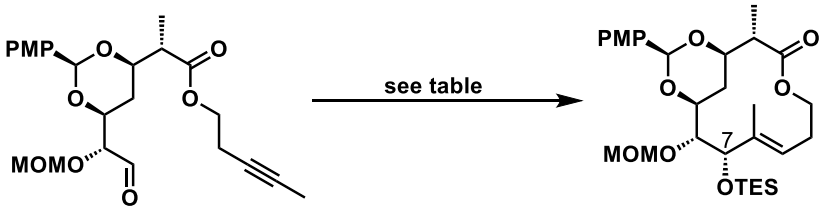


Figure 51. 化合物 **204** の NOE 相関

Scheme 43. 環化前駆体 **202** を用いた環化反応の検討



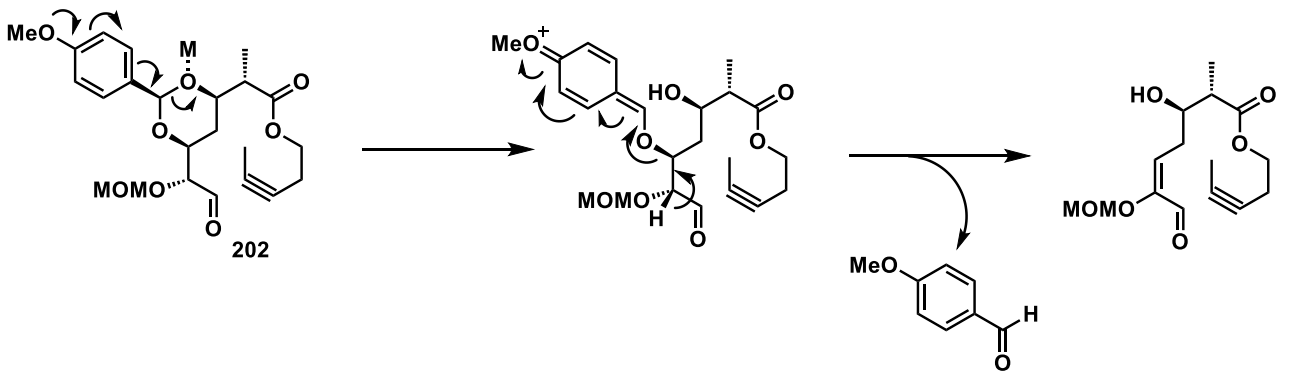
202 **207**

table

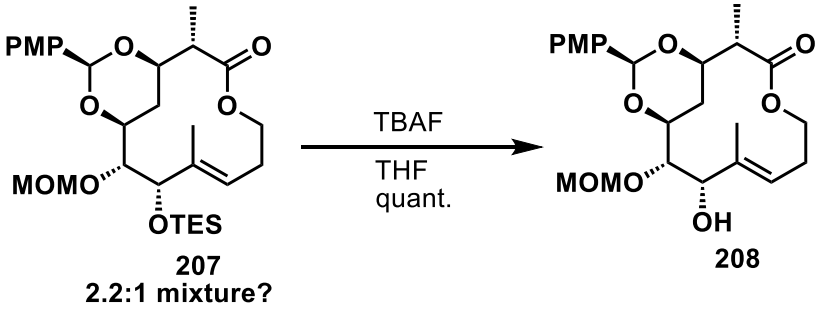
entry	$Ni(cod)_2$ (mol%)	IMes·HCl (mol%)	^tBuOK (mol%)	reductant (200 mol%)	temp. (°C)	solvent	yield (%)
1	50	50	50	Et_3SiH	rt	THF (5 mM)	-
2	50	50	50	Et_3SiH	rt	toluene (5 mM)	21
3	50	50	50	Et_3SiH	60	toluene (5 mM)	46
4	50	50	50	Et_3SiH	70	toluene (5 mM)	61

環化前駆体 **202** を用いて還元的カップリング反応による環化の検討を行った(Scheme 43)。イソプロピリデン基で保護した基質 **199** で検討した際に環化体が得られた IMes をリガンドとして用いる条件を化合物 **202** に適用したところ、THF 溶媒中では反応の進行を確認できなかったが(entry 1)、トルエン中では収率 21%で環化体を 2 種の混合物として得られた(entry 2)。環化前駆体 **202** は THF 溶媒中では環化に最適な配座をとることができなかったと考察しており、反応時間の長期化に従って原料の分解が確認された。本反応の副生成物として脱離生成物と *p*-anisaldehyde が ^1H NMR 及び質量分析から観測されたため、メトキシベンジリデンアセタール部への金属の配位によってアセタール結合が開裂し、アルデヒドの α 位が脱プロトン化を受ける事で進行する E1cB 脱離によるものであると考察した(Scheme 44)。また、トルエン溶媒中で加熱することで収率の向上が見られ、70 ℃ において収率 61%まで向上した(entry 4)。また、7 位の絶対立体配置は、後の環化反応の結果から *S* 体と推定した。

Scheme 44. 環化前駆体 **202** の推定分解機構



Scheme 45. 環化体 **207** の TES 基の除去



続いて、得られた環化体 **207** は ^{1}H NMR スペクトルにおいては 2 種類の混合物として観測された。本化合物の TES 基を除去したところ、反応は定量的に進行した(Scheme 45)。しかし、生成物の ^{1}H NMR スペクトルにおいて、骨格上のプロトンに由来するシグナルが消える現象が確認された(Figure 52)。

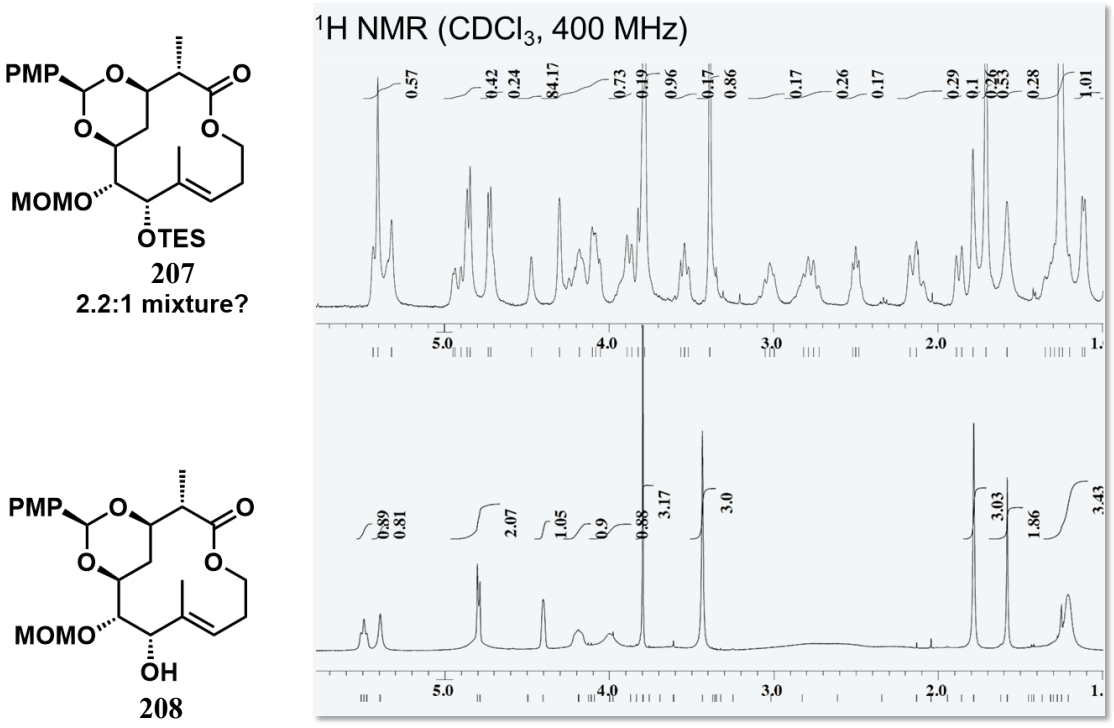


Figure 52. 化合物 **207** と化合物 **208** の ^{1}H NMR の比較

化合物 **208** のシグナルが大きくブロードして見えたことから、回転異性体が生じていると考え、温度可変 NMR の測定を行った(Figure 53)。その結果、40 ºC に加熱した際は 25 ºC と同様のシグナルとなったが、−60 ºC へと段階的に冷却すると、温度が低下するにしたがって骨格上のプロトンに由来するピークが見られ、また 1 つのシグナルとして観測されていたものも 2 つに分かれて見えることがわかった。これは TES 基で保護された環化体 **207** と同様の 2 種類の混合物として観測されたことから、化合物 **208** は

配座異性体が存在し、室温では 2 つの回転異性体の速い平衡によって ^{1}H NMR のシグナルが消失して見えたと考察した。

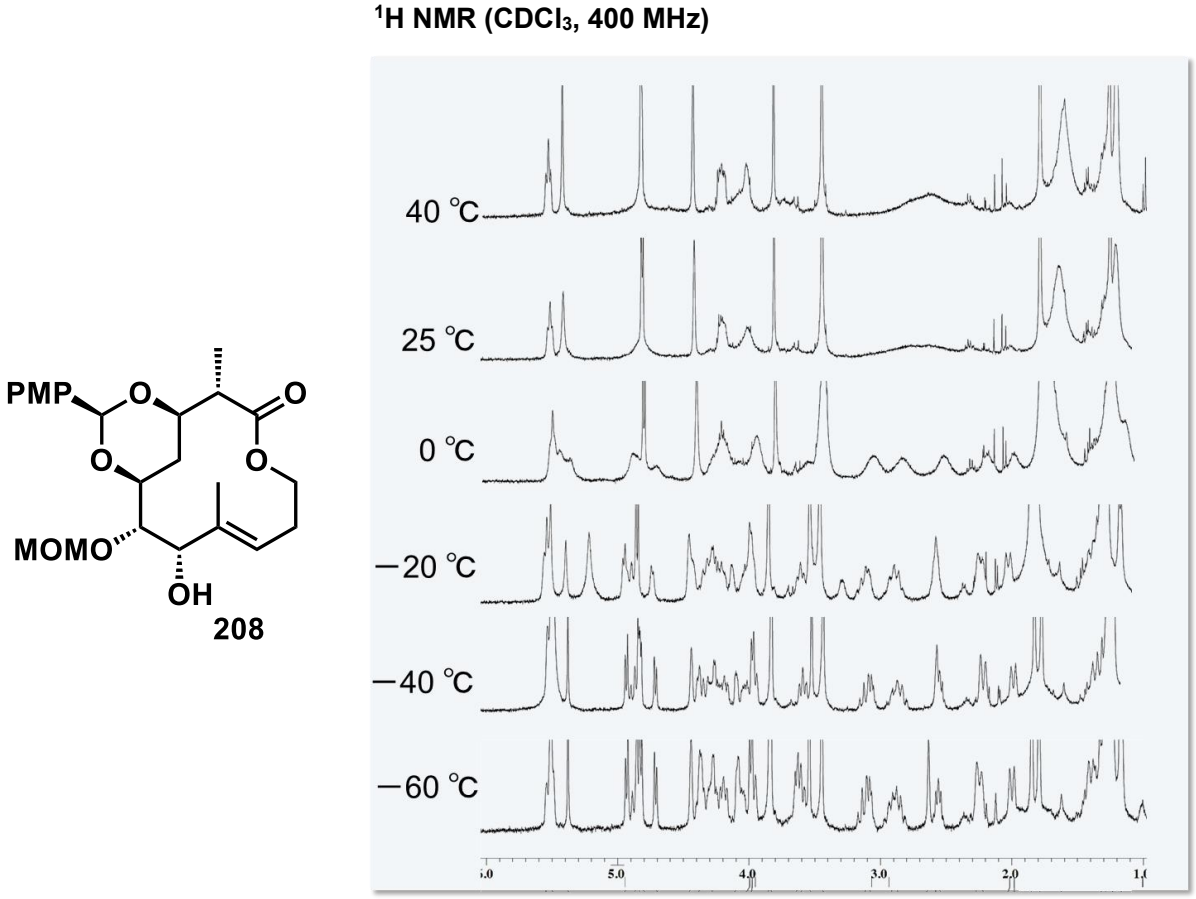
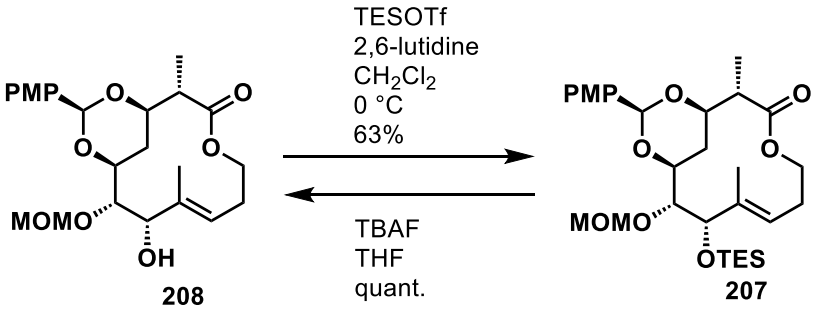


Figure 53. 化合物 **208** の温度可変 ^{1}H NMR スペクトル

また、確認のために化合物 **208** を TES 基で保護したところ、室温で 2 種類の混合物として見られる化合物 **207** を再び得た(Scheme 46)。

Scheme 46. TES 基の保護と除去



以上の実験結果から、環化体 **207** は、ジアステレオマー混合物ではなく 2 つの配座異性体として存在していることが示唆された。そのため、続いて骨格上のどの位置に起因する配座異性体なのかを明らかにするために最安定配座計算を行った(Figure 54)。TES 基で保護した環化体 **207** と脱保護した環化体 **208** のいずれにおいても 3 置換オレフィンの向きが変わった回転異性体の存在が確認され、環化体 **207** の場合にはその相対的ポテンシャルエネルギーの差は 23.4 kJ/mol であるのに対し、環化体 **208** では 9.1 kJ/mol であった。このことから、TES 基による保護によって回転異性体の相互変換が起こりにくくなり、室温での NMR 解析で二つの異性体が区別でき、脱保護することで室温では区別できない平衡状態になったと考察した。

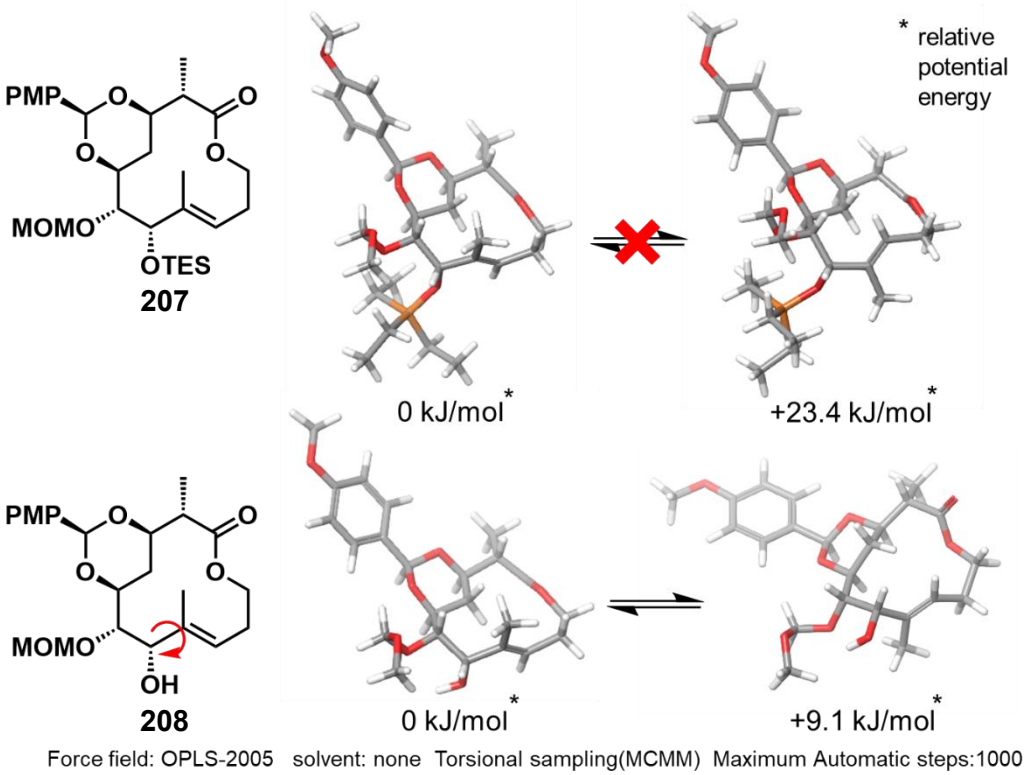


Figure 54. 化合物 **207** と化合物 **208** の最安定配座計算結果

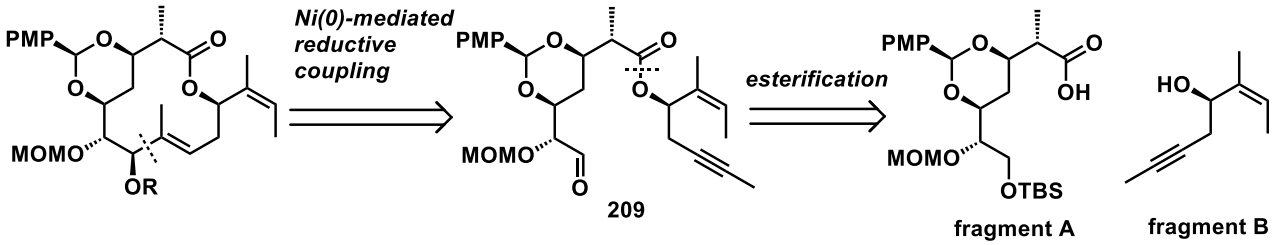
以上の結果より、環化体の保護様式を変えることで還元的カップリング反応による環化反応の収率が改善し、さらに目的とする環化体の生成を確認することができた。

第四章 Gulmirecin A コア骨格の合成

第一節 フラグメント合成

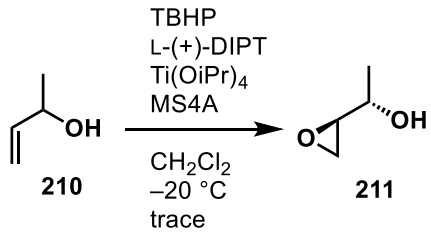
第一章の研究結果より、環化前駆体の保護様式を変えることで環化体の形成が確認できたため、フラグメント A の保護様式を *p*-メトキシベンジルアセタールと MOM 基に固定し、天然物と同じ側鎖を有するフラグメント B を合成することで天然物の全合成に向けた検討を行うこととした(Scheme 47)。

Scheme 47. 逆合成解析

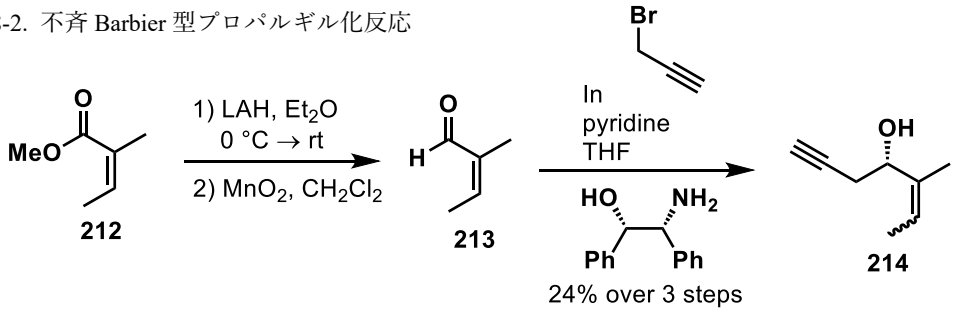


始めにフラグメント B の初期検討について示す(Scheme 48)。アルケン **210** に対して Sharpless らが報告した不斉エポキシ化反応 [77] を用いた合成経路は、目的とするアルコール **211** の生成は確認できたもの、スケールアップや再現性に問題があった。また別の合成経路として、アンゲリカ酸メチル(**212**)を出発物としてエステルの還元と酸化によりアルデヒド **213** とした後、Singaram らが報告した不斉 Barbier 型プロパルギル化反応 [78]は幾何異性体の混合物を与えるのみであった。

Scheme 48-1. 不斉エポキシ化反応

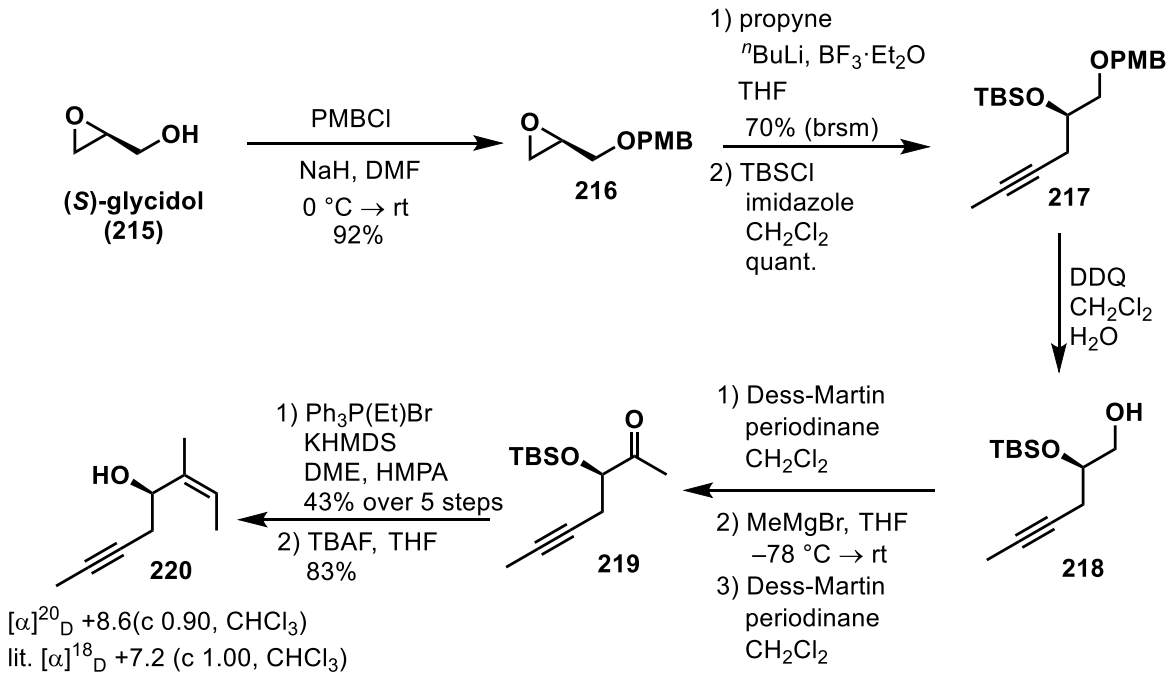


Scheme 48-2. 不斉 Barbier 型プロパルギル化反応



以上の初期検討ではフラグメント B の合成が困難であったため、キラルプール法によりフラグメント B の合成を行うこととした(Scheme 49)。(*S*)-グリシドール(**215**)を出発物として、水酸基を PMB 基で保護した後、プロピンによるエポキシドの開環反応によりアルキニルアルコールとし、生じた水酸基を TBS 基で保護することで化合物 **217** を得た。PMB 基を DDQ により除去し、得られた第一級水酸基を Dess-Martin 酸化、生じたアルデヒドへの Grignard 試薬の付加、生じたアルコールの酸化を経てケトン **219** を得た。続いて不安定イリドによる *Z* 選択的 Wittig 反応により側鎖部オレフィンを構築し、最後に TBS 基を除去することでアルコールフラグメント **220** を得た。得られたアルコールフラグメントは文献値[79]との旋光度の比較により光学純品であることを確認した。

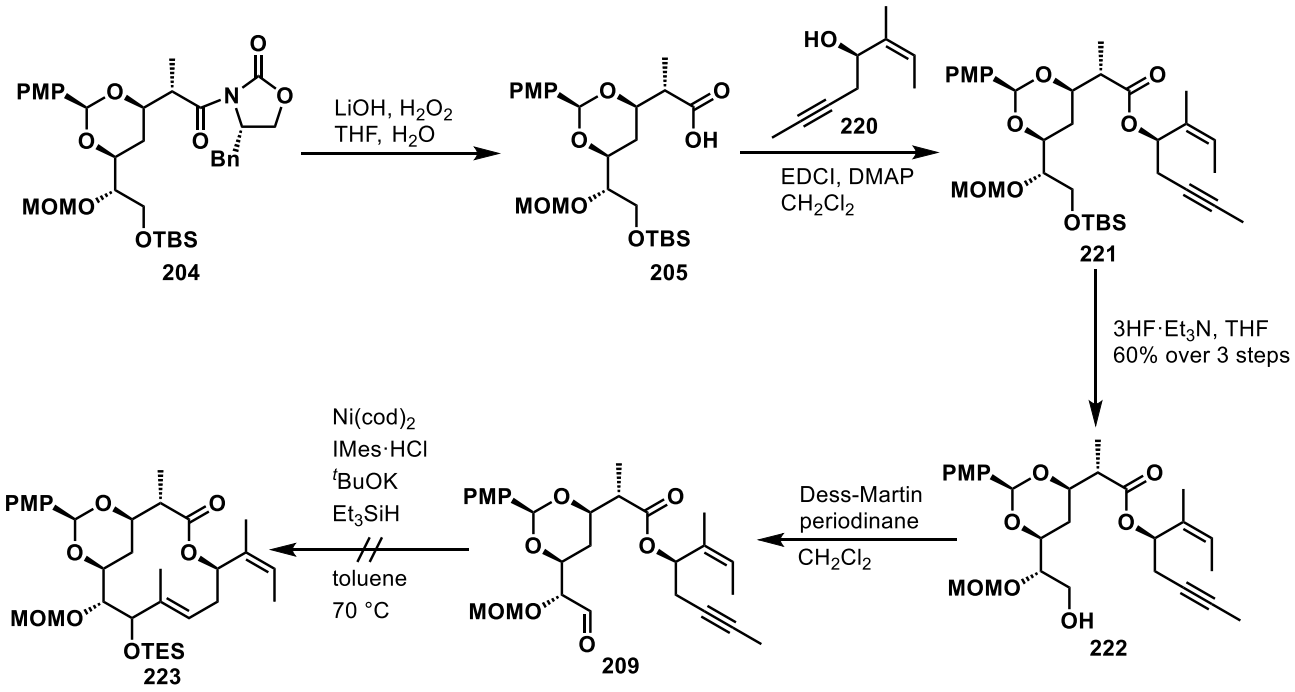
Scheme 49. フラグメント B(**220**)の合成



第二節 環化反応と基質保護様式の検討

得られたアルコール **220** を用いて環化前駆体の合成を行った(Scheme 50)。先に合成した化合物 **204** のオキサゾリジノンを除去し、EDCI と DMAP を用いてアルコール **220** との脱水縮合を行うことで化合物 **221** を得た。得られた化合物 **221** の第一級水酸基の TBS 基を除去してアルコール **222** を得た。その後 Dess-Martin 酸化により環化前駆体であるアルデヒド **209** を定量的に得た。このアルデヒド **209** に関しても安定性に問題はなかった。得られたアルデヒドを用いて再度還元的カップリング反応による環化を検討したところ、予想に反して環化反応は全く進行しなかった。本反応は溶媒やリガンドを変えても反応が進行せず、時間経過により複雑な混合物を与えるのみであった。

Scheme 50. 環化前駆体 **209** の合成と環化の検討



以上の実験結果より、保護様式の違いや側鎖部の構造に依存して本環化反応が進行するかどうかが決まっていると考えられ、また過去の還元的カップリング反応による分子内反応においても基質の立体構造が反応の選択性において重要であることが明らかになっている [69]。そこで、立体や保護様式を変えた環化前駆体を合成することで環化反応に最適な基質構造を見出すこととした(Figure 55)。具体的には合成終盤で酸化する 5 位水酸基の立体を反転させた化合物や環状構造を無くし、より柔軟な環化前駆体を設計した。

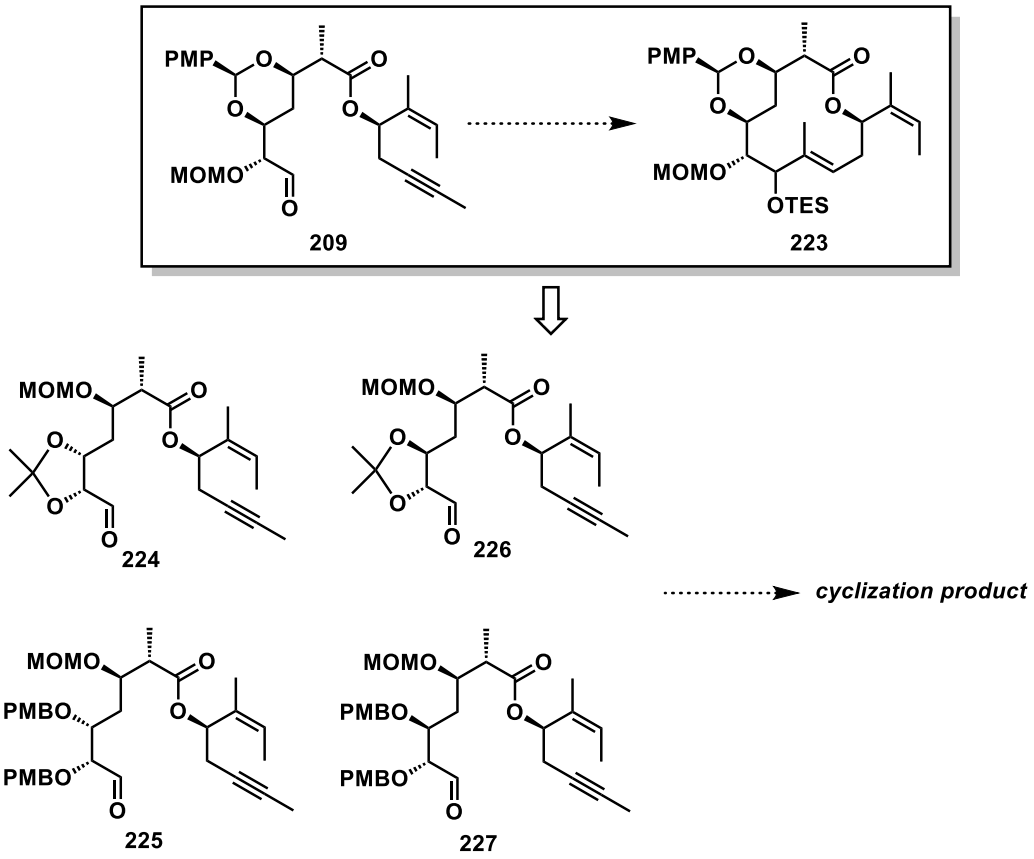
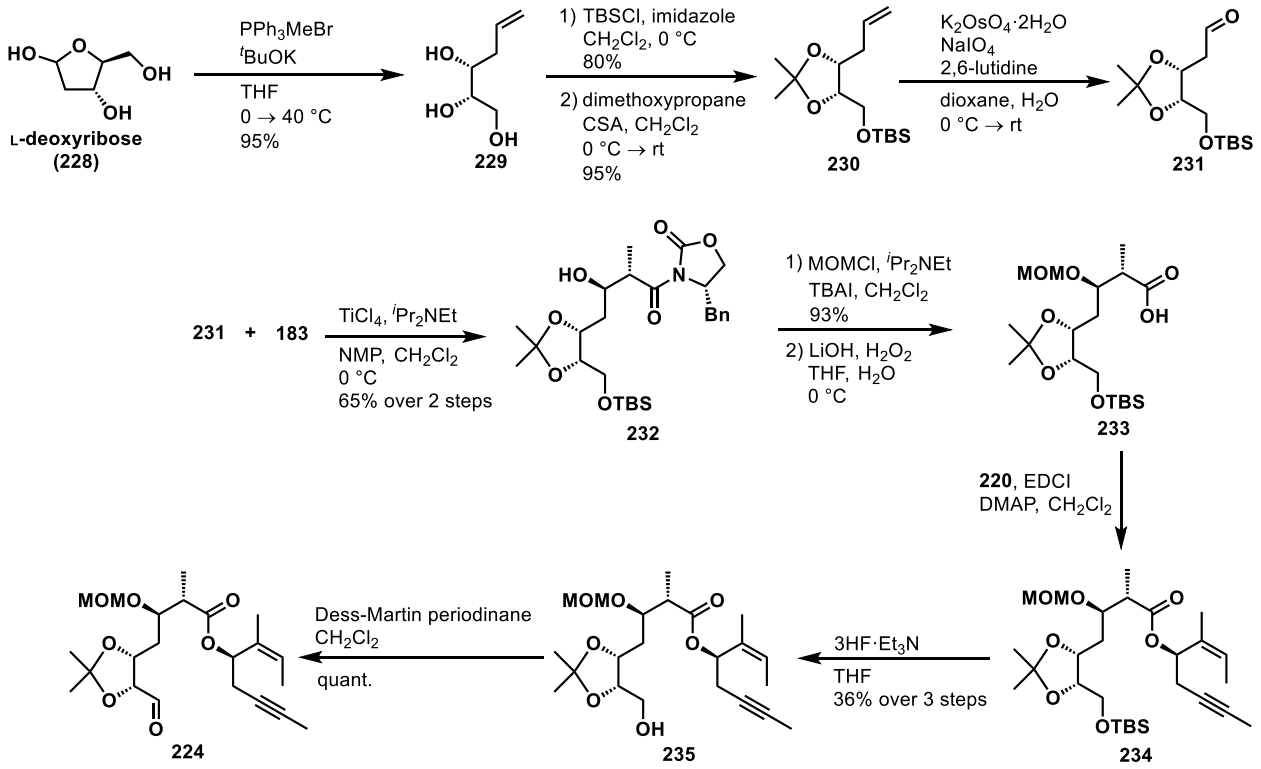


Figure 55. 環化の保護様式の検討

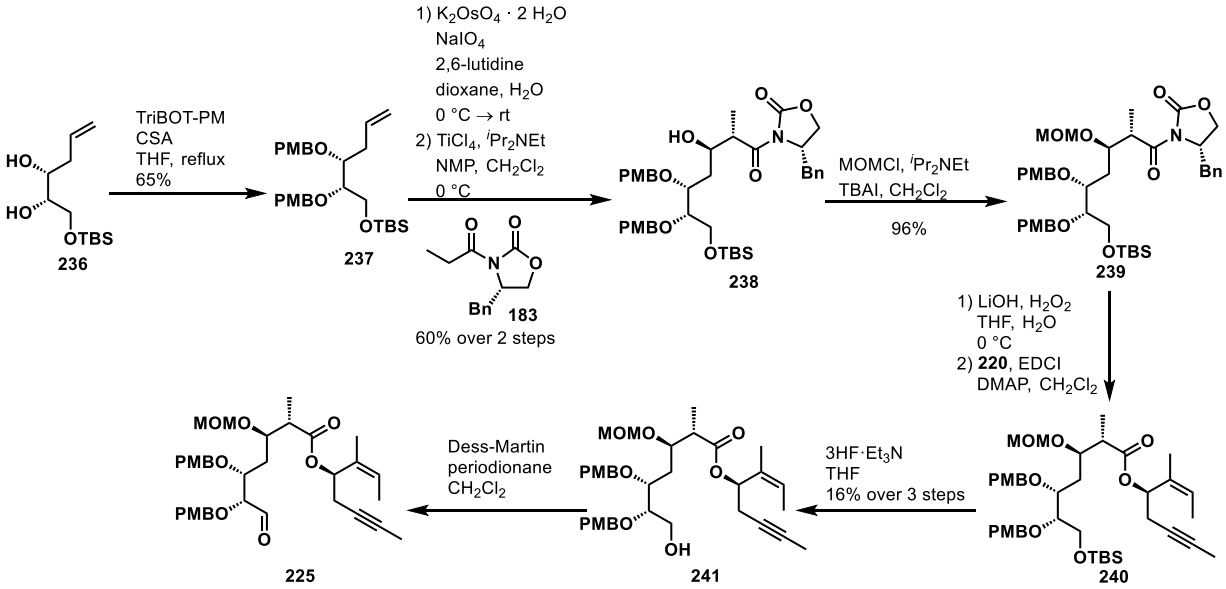
環化前駆体 **224** の合成を示す(Scheme 51)。L-デオキシリボース(**228**)を出発物として、Wittig 反応によりトリオール **229** とし、第 1 級水酸基を選択的に TBS 基で保護した後、ジオールをイソプロピリデン基で保護することでアルケン **230** を得た。オスミウム酸化と酸化開裂をワンポットで行うことでアルデヒド **231** を得た。得られたアルデヒド **231** とオキサゾリジノン **183** を用いて Evans アルドール反応を行った。環化前駆体 **199** の合成の際に見出した $TiCl_4$ を用いた条件を適用し、二工程収率 65%で望みとするアルコール **232** を得た。得られたアルコールを MOM 基で保護し、LiOOH によるオキサゾリジノンの加水分解を経てカルボン酸フラグメント **234** を得た。カルボン酸 **234** とアルコール **220** を脱水縮合し、TBS 基を除去することでアルコール **235** を得た。Dess-Martin 酸化により環化前駆体 **224** を合成した。

Scheme 51. 環化前駆体 **224** の合成

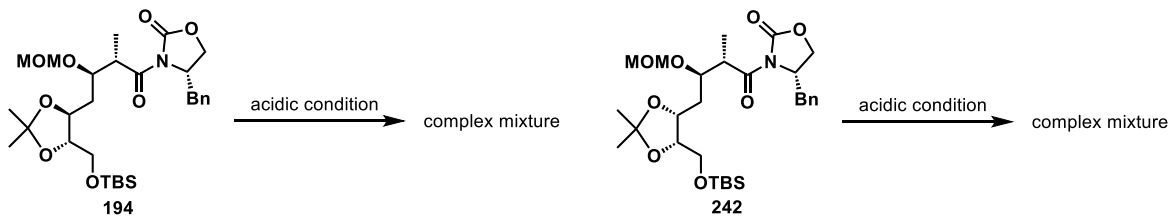


続いてイソプロピリデン基を PMB 基へ変換した環化前駆体 **225** の合成を示す(Scheme 52)。オキサゾリジノンを導入した合成中間体から直接保護基の変換を検討したが、選択的な変換が困難であったため*、L-deoxyribose(**228**)から合成したジオール **236** から合成を行うこととした。ジオール **236** に対し、PMB 基で保護することでアルケン **237** を得た。この際 NaH 存在下 PMBCl を用いた際は反応が完結しなかったが、酸性条件下で TriBOT-PM を用いることで、収率 65%で化合物 **237** を得た。得られた化合物に対しジオール化と酸化開裂、Evans アルドール反応、MOM 保護により化合物 **239** を得た。続いてオキサゾリジノンを除去し、アルコール **220** との脱水縮合、TBS 基の除去、Dess-Martin 酸化を経て環化前駆体 **225** を得た。

Scheme 52. 環化前駆体 **225** の合成

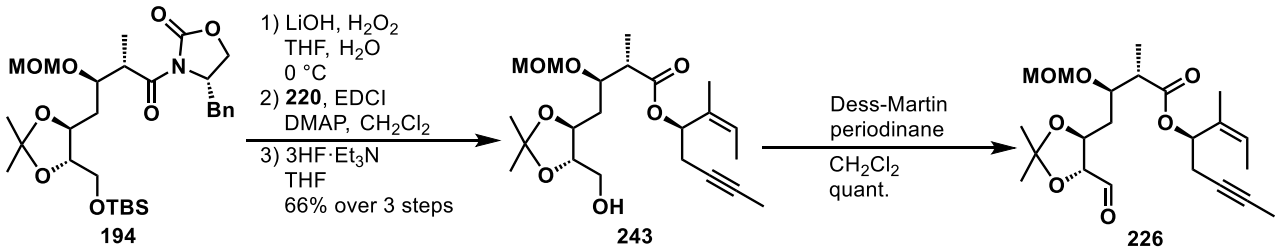


*保護基を変換するため、合成中間体を用いたイソプロピリデン基の脱保護を検討したが MOM 基の除去された化合物などを含む混合物を与えるのみであった。



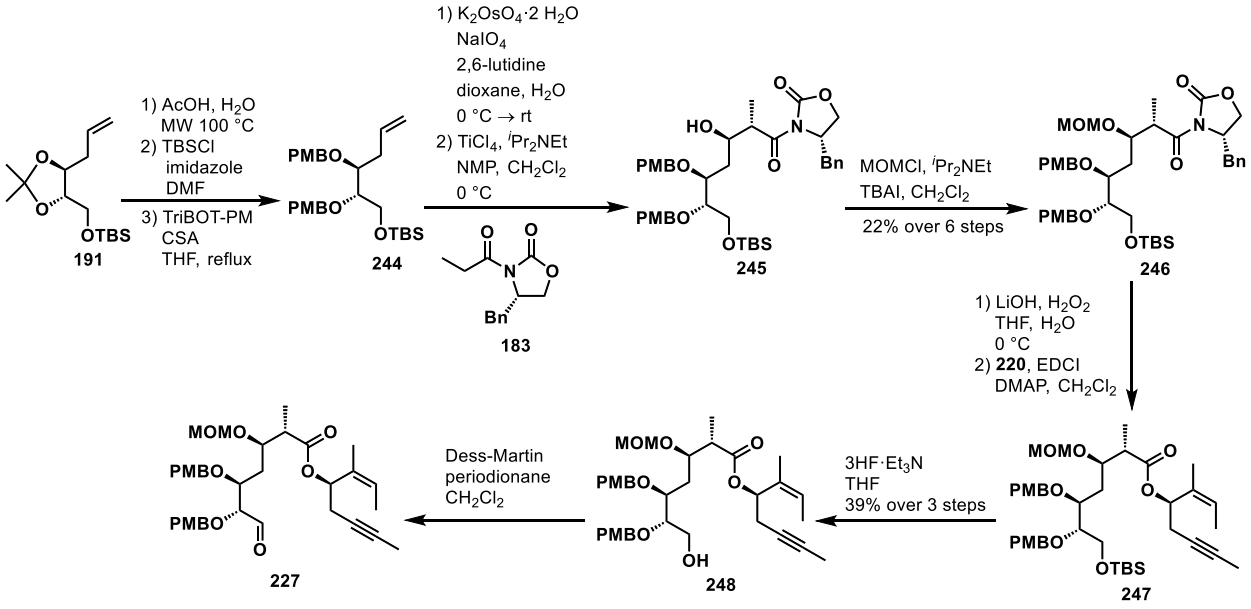
続いて環化前駆体 **226** の合成を示す(Scheme 53)。合成中間体 **194** のオキサゾリジノンを加水分解し、アルコール **220** との脱水縮合と TBS 基の除去によってアルコール **243** を得た。このアルコールを Dess-Martin 酸化によりアルデヒド **226** としたが、この保護様式のアルデヒドは前述と同様安定性が問題となったため、水を用いた後処理を避け、調製後ただちに環化反応を行うこととした。

Scheme 53. 環化前駆体 **226** の合成



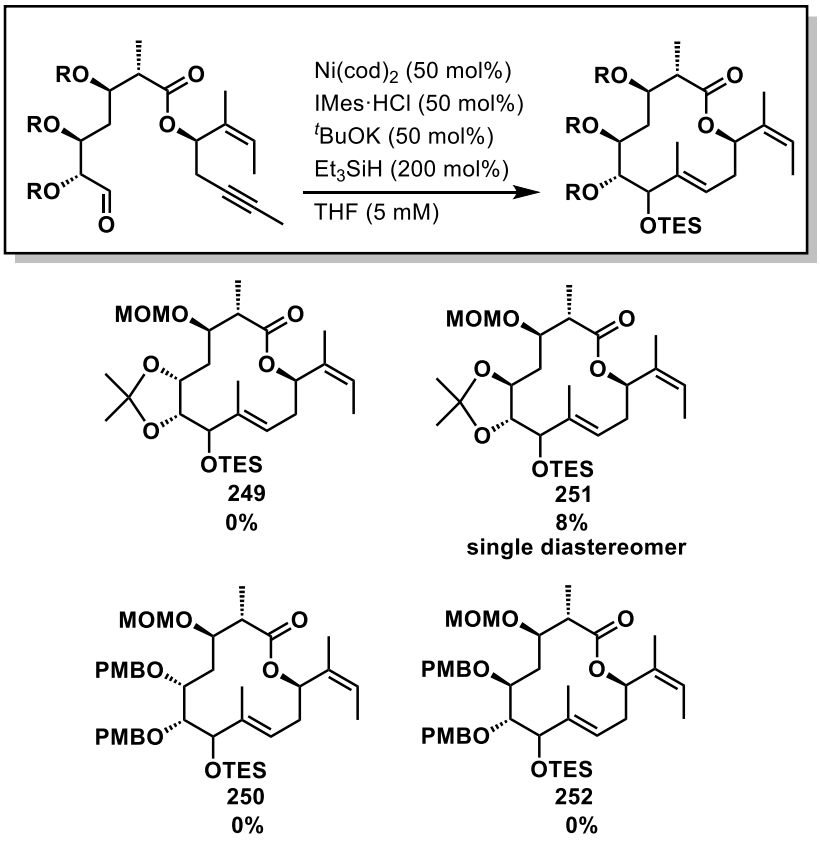
続いて環化前駆体 **227** の合成を示す(Scheme 54)。先に合成したアルケン **191** の保護基を酸性条件下マイクロウェーブで加熱することで除去し、第一級水酸基の TBS 基による保護、ジオールの PMB 基による保護を経て化合物 **244** を得た。以下同様の合成経路に従って、オスミウム酸化とジオール開裂によりアルデヒドを得た後、Evans アルドール反応によって化合物 **245** を得た。その後 MOM 基による保護、オキサゾリジノンの除去とアルコールとの縮合により化合物 **247** を得た後、TBS 基を除去することでアルコール **248** を得た。得られたアルコールを Dess-Martin 酸化することで環化前駆体 **227** を合成した。

Scheme 54. 環化前駆体 **227** の合成



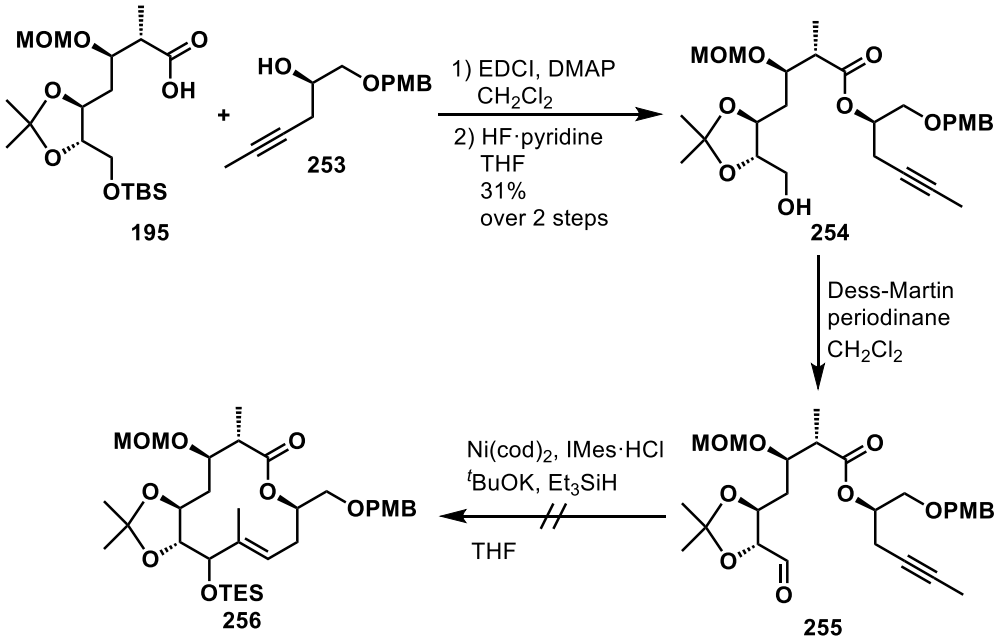
以上により合成した環化前駆体について、還元的カップリングによる環化反応を検討した(Scheme 55)。反応条件は THF 中 $Ni(cod)_2$ 存在下、リガンドとして IMes あるいは Me_3P を用い、Et_3SiH を還元剤として用いた。その結果、イソプロピリデン基を有する環化前駆体 **226** でのみ目的とする環化体 **251** が低収率で得られ、その他の環化前駆体では生成物が得られず、原料回収あるいは生成物のアルデヒドが分解するのみの結果となった。また、これらの基質は、後の最適化で良い結果を示した加熱条件下においても目的物の生成は見られなかった。この結果から、環化反応の進行には環化前駆体の立体配座が重要であり、その基質適用範囲は限定されたものであることが明らかとなった。

Scheme 55. 保護様式を変えた環化反応の検討



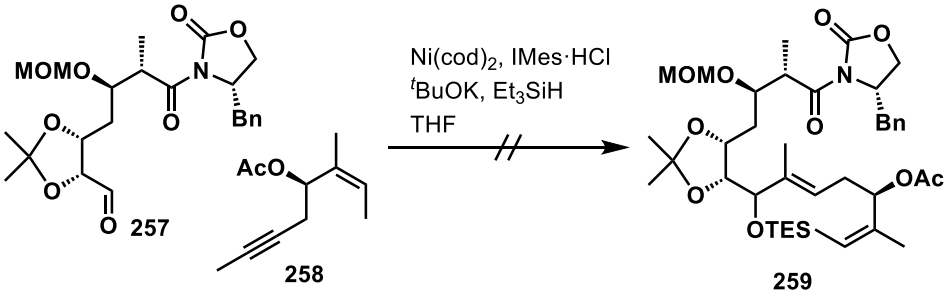
また、側鎖部構造を変換した基質としてフラグメント B の合成中間体である化合物 **253** を用いて同様の合成経路により環化前駆体 **255** の合成も行った(Scheme 56)。しかし、環化前駆体 **255** の環化反応に関しては反応が全く進行しなかった。

Scheme 56. 環化前駆体 **255** の合成と環化反応の検討



また、同反応条件を分子間反応に適用し、検討を行ったものの目的のアリルアルコール **259** を得ることはできなかった(Scheme 57)。この結果は Maier らによる先行研究 [66] において、同じの位置での NHK 反応や Li 試薬の付加等の分子間反応が進行しなかった結果と一致している。

Scheme 57. 分子間反応の検討



続いて得られた環化体の絶対立体配置を改良 Mosher 法[80]により決定することとした(Scheme 58)。環化体 **251** の TES 基を TBAF により除去した後、(*S*)-MTPA-Cl と(*R*)-MTPA-Cl によりそれぞれ Mosher エステルへの変換を検討した。立体障害により水酸基の求核性が低下しているためか *S* 体は 41%の収率にとどまり、*R* 体に関しては長時間加熱しても 18%と低収率であった。更に、得られた Mosher エステルについてプロトンの化学シフトの差 Δδ を算出したところ、ほぼすべての値で負の値を示したことから、Mosher エステルによる遮蔽効果が適切に働いておらず、この方法での絶対立体配置の決定は困難であった(Figure 56)。

Scheme 58.　Mosher エステルの合成

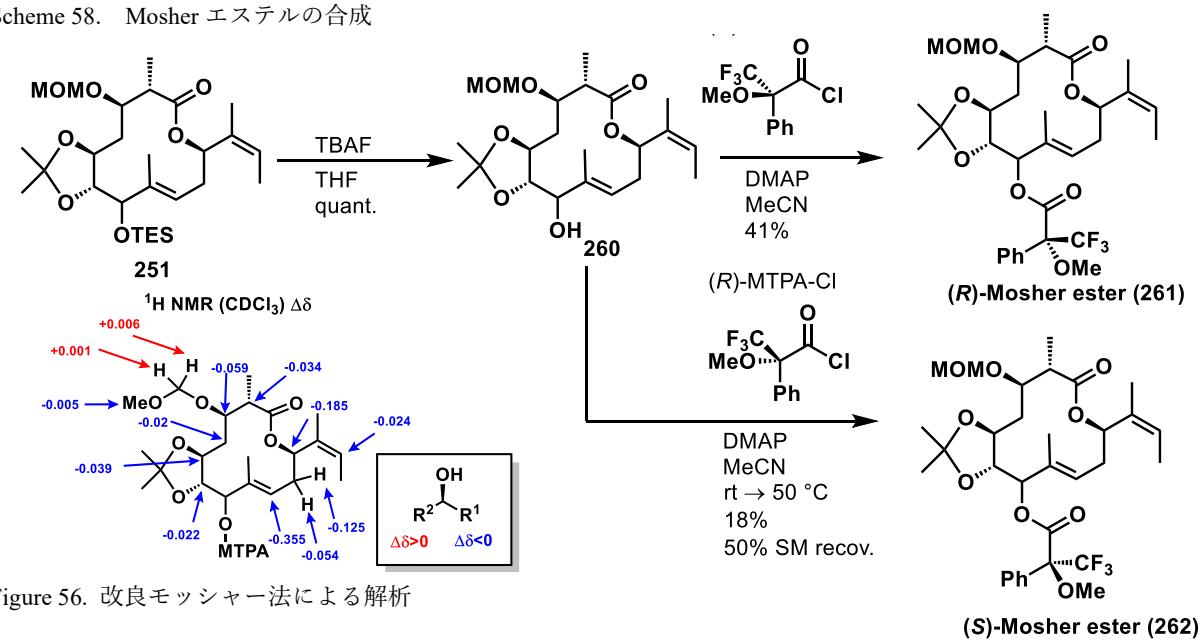


Figure 56. 改良モッシャー法による解析

水酸基の立体配置を推定するため、文献既知の化合物との ^{1}H NMR のデータについて、7 位プロトンの比較を以下に示す(Figure 57)。本研究により合成した化合物について、7 位プロトンは singlet として観測されたものの、Kirschning ら及び Fürstner らの合成中間体では 7 位プロトンは doublet として観測されている。この比較から筆者は環化反応により生成した立体化学は天然物のものとは逆であると推定し、立体反転を行った後に再度機器データを解析することで絶対立体配置を決定することとした。

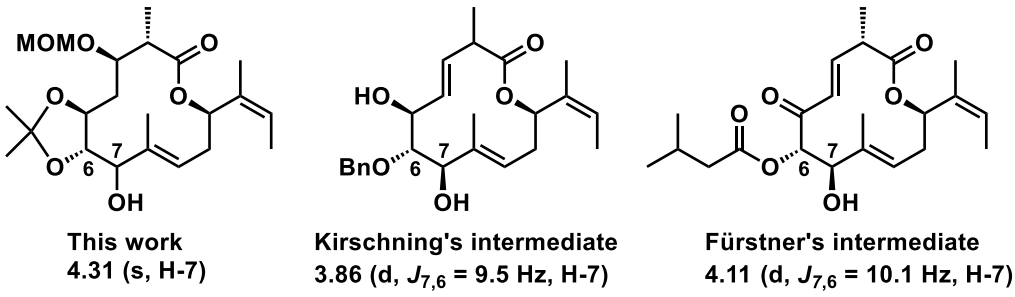


Figure 57. 既知化合物との ^{1}H NMR の比較

第三節 環化反応の最適化検討

第二節で環化反応が進行した環化前駆体 **226** を用いて反応条件の最適化を行った(Scheme 59)。各反応の収率は 1,1,2,2-テトラクロロエタンを用いた NMR 収率として算出した。$Ni(cod)_2$ を金属触媒、IMes·HCl と ^{t}BuOK より調製される IMes をリガンド、Et_3SiH を還元剤としてそれぞれ用い、加熱条件下で反応を行うことで収率は向上し、THF 中 40 ℃では収率 23%となった。また、50 ℃へ加熱した条件では収率 28%で目的とする環化体**251**が得られた(entry 3)。本反応では目的とする **251** 以外にも化合物が生成しており、反応生成物を精査したところ、原料のアルデヒド 2 分子間のアルドール反応の生成物とみられる化合物や配位子である IMes が原料に付加したような構造未決定の副生成物が生じていることが分かった。金属試薬の当量を低減したところ収率の低下が見られたため(entries 4, 5)、本反応では金属試薬が触媒回転していない可能性が示唆された。また化学量論量の金属試薬を用いた場合には配位子と原料との反応が促進されるためか更に低収率となった（entry 6)。また、還元剤を Et_3SiH から $^i Pr_3SiH$（entry 7）や Ph_3SiH（entry 8）に変更したところ、反応は全く進行しなくなったことから、本反応は Et_3SiH の持つ嵩高さや水素原子供与能が最適であると考えた。さらに反応濃度を 2 mM（entry 9）や 20 mM（entry 10）に変更したところ、収率には大きな影響を与えなかったことから、本反応の低収率の原因は分子間反応が優先することによるものではないことが示唆された。さらに溶媒を toluene に変更したところ収率はわずかに低下した（entry 14)。また、低濃度条件においてメタラサイクル中間体を形成した後の σ 結合メタセシスの進行前に副反応が進行していることを予想して還元剤の当量を増やしたところ(entries 12, 13)、収率はわずかに低下するのみであり、本反応はメタラサイクル中間体の形成前の段階で副反応が進行していると考察した。また、異なる反応条件として配位子として Me_3P、還元剤として Et_3B を用いた条件（entry 14）を検討したが、反応は全く進行しなかった。

Scheme 59. 環化反応の検討 1

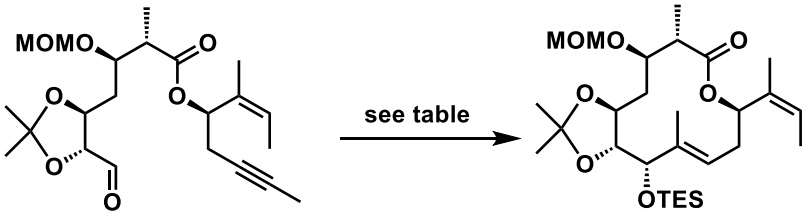


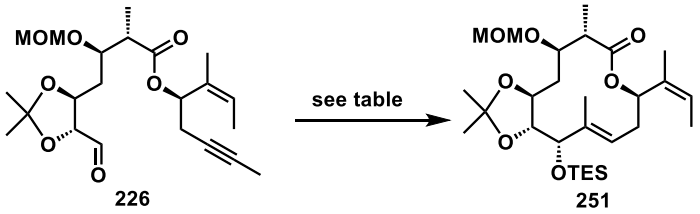
table **226** **251**

entry	$Ni(cod)_2$ (mol%)	IMes·HCl (mol%)	^tBuOK (mol%)	reductant	temp. (°C)	solvent	NMR yield (%)*
1	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	rt	THF (5 mM)	8
2	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	40	THF (5 mM)	23
3	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	50	THF (5 mM)	28
4	10	10	10	Et_3SiH (200 mol%)	50	THF (5 mM)	2
5	30	30	30	Et_3SiH (200 mol%)	50	THF (5 mM)	16
6	100	100	100	Et_3SiH (200 mol%)	50	THF (5 mM)	5
7	50	50	50	$^iPr_3SiH$ (200 mol%)	50	THF (5 mM)	no reaction
8	50	50	50	Ph_3SiH (200 mol%)	50	THF (5 mM)	no reaction
9	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	50	THF (2 mM)	24
10	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	50	THF (20 mM)	28
11	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	50	toluene (5 mM)	14
12	50	50	50	Et_3SiH (400 mol%)	50	THF (20 mM)	15
13	50	50	50	Et_3SiH (800 mol%)	50	THF (20 mM)	20
14	20	Me_3P (40 mol%)	50	Et_3B (300 mol%)	50	toluene (5 mM)	no reaction

* Determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as the internal standard.

続いて添加剤の検討を行った(Scheme 60)。文献において報告例のあるルイス酸（entries 15, 16）[81] や水（entry 17）[82]を添加した条件や、モレキュラーシーブスを用いた条件(entry 18)を検討したが、いずれも収率の改善は見られなかった。

Scheme 60. 環化反応の検討 2



226　　251

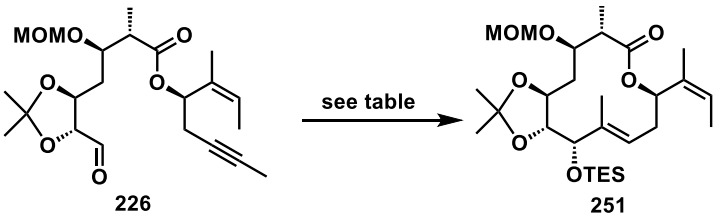
table

entry	$Ni(cod)_2$ (mol%)	IMes·HCl (mol%)	^tBuOK (mol%)	reductant (200 mol%)	additive	temp. (°C)	solvent	yield (%)*
3	50	50	50	Et_3SiH	–	50	THF (5 mM)	28
15	50	50	50	Et_3SiH	$Al(O^iPr)_3$ (200 mol%)	50	THF (5 mM)	5
16	50	50	50	Et_3SiH	$Ti(O^iPr)_4$ (200 mol%)	50	THF (5 mM)	3
17	50	50	50	Et_3SiH	H_2O (200 mol%)	50	THF (5 mM)	11
18	50	50	50	Et_3SiH	MS4A	50	THF (5 mM)	19

* Determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as the internal standard.

反応の検討を進める中で、調製した金属試薬を滴下する時間によって収率がわずかに異なることがわかったため、金属試薬の滴下時間を検討した(Scheme 61)。金属試薬の滴下速度を早めると収率は低下し（entry 19）、1 時間ごとに 2 回に分けて滴下すると収率はわずかに向上したため（entry 20）、この条件を本環化反応の最適条件とした。

Scheme 61. 環化反応の検討 3



226　　251

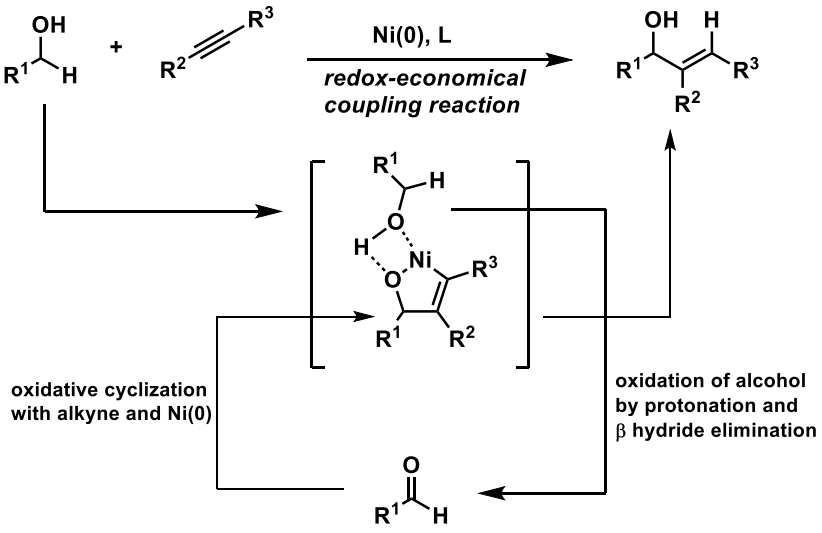
table

entry	$Ni(COD)_2$ (mol%)	IMes·HCl (mol%)	^tBuOK (mol%)	reductant	dropwise time	temp.	solvent	NMR yield (%)*
3	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	1 h	50	THF (5 mM)	28
19	50	50	50	Et_3SiH (200 mol%)	5 min	50	THF (5 mM)	trace
20	25+25	25+25	25+25	Et_3SiH (200 mol%)	1 h × 2	50	THF (5 mM)	33

* Determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as the internal standard.

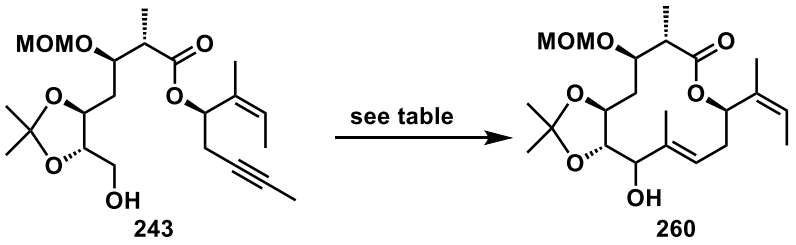
また、異なる環化反応の条件として、0 価ニッケルを用いた redox-economical カップリング反応[83]についても検討を行った(Scheme 62)。本反応は、原料であるアルキンとニッケル触媒によりアルコールが触媒量アルデヒドへと変換されて反応が進行することから、環化反応条件下でアルデヒドの分解を最小限に抑えることができることを期待した。

Scheme 62. Redox-economical カップリング反応の機構



配位子として IPr と IMes を用い、添加剤として$(PhO)_3P$ を用いて化合物 **243** の環化反応の検討を行った(Scheme 63)。しかし、いずれも原料を回収するのみで目的の環化体 **260** の生成は見られなかった。

Scheme 63. Redox-economical カップリング反応の検討



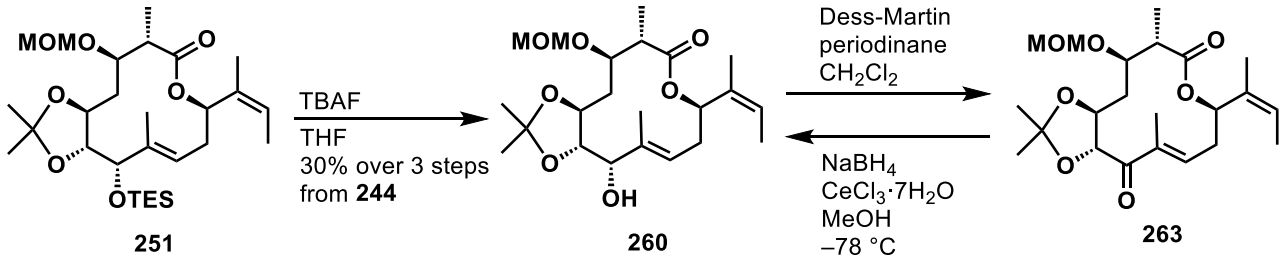
table

entry	$Ni(COD)_2$ (mol%)	ligand (mol%)	additive	temp.	solvent	NMR yield (%)
1	50	IPr (50)	-	rt → 50 °C	benzene (5 mM)	no product
2	50	IPr (50)	$(PhO)_3P$	rt → 50 °C	benzene (5 mM)	no product
3	50	IMes (50)	-	rt → 50 °C	benzene (5 mM)	no product
4	50	IMes (50)	$(PhO)_3P$	rt → 50 °C	benzene (5 mM)	no product

第四節 7 位水酸基立体反転とグリコシル化反応の検討

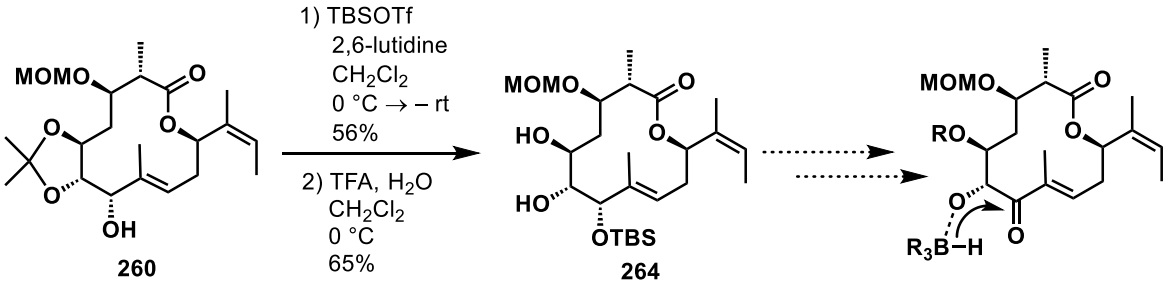
環化体 **251** の合成に成功したため、天然物共通中間体への変換を検討した。第三節の結果より、7 位水酸基の立体反転が必要となるため、TES 基を TBAF により除去しアルコール **260** を得た。このアルコールを Dess-Martin 酸化によりケトン **263** とした後、Luche 還元を行うことで水酸基の立体が反転するかを検討した(Scheme 64)。しかし、還元した結果は酸化反応の原料と同一の化合物となったことから、隣接するイソプロピリデン基の立体障害を避けるように convex 側からの還元が進行したと考察した。

Scheme 64. 7 位水酸基の酸化と還元



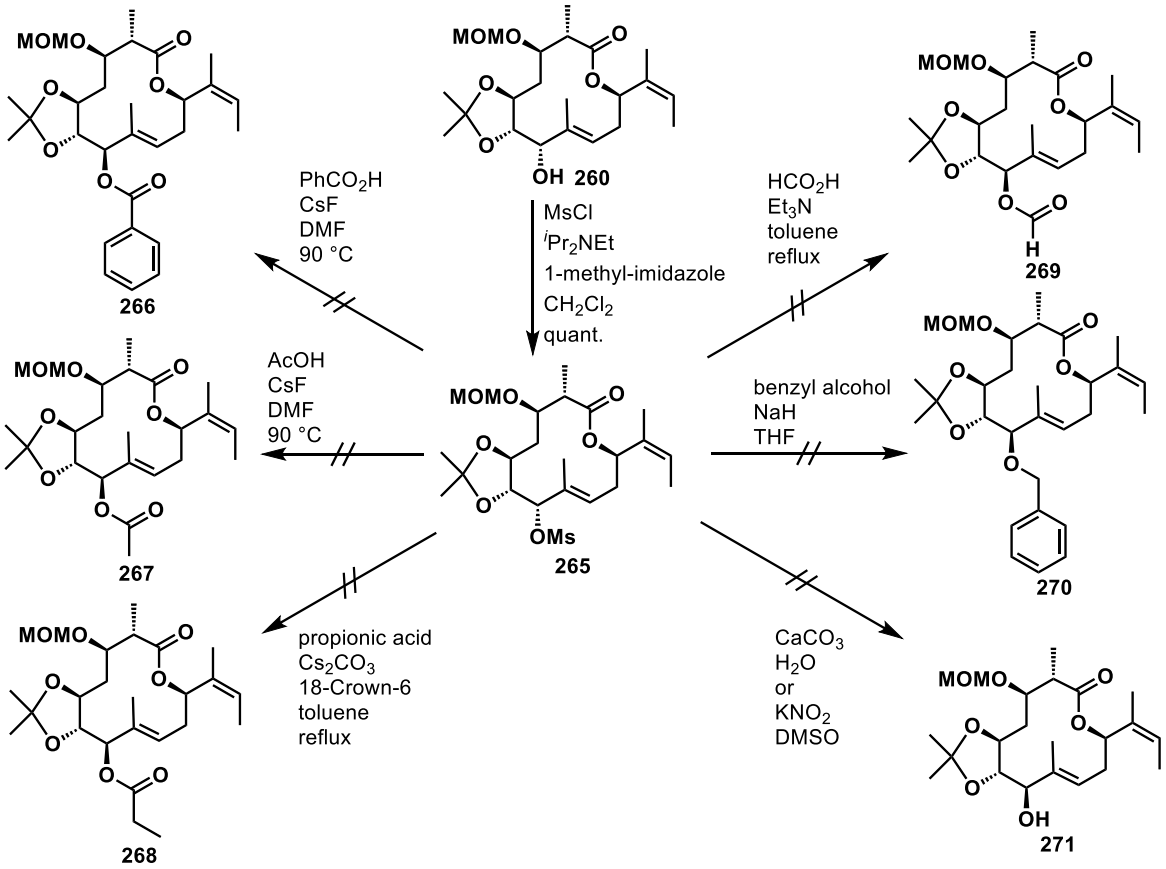
続いて、6 位の水酸基を足掛かりとした立体選択的還元の検討を試みたが、TBS 基による保護とイソプロピリデン基の除去を経て得た化合物からの選択的な変換が困難であった(Scheme 65)。

Scheme 65. 官能基変換の検討



続いて、水酸基を脱離基へと変換し、求核置換反応による立体反転を検討することとした(Scheme 66)。水酸基を MsCl により保護し、得られた Ms 化体 **265** を用いて種々の求核置換反応の検討を行った。安息香酸や酢酸のセシウム塩を求核剤とする条件[84]や、プロピオン酸を用いた改良法[85]、ギ酸を求核剤とした条件[86]、ベンジルアルコキシドによる付加、水中で炭酸カルシウムを塩基とした条件[87]、ニトロエステルを中間体として得る条件[88]などを検討したが、いずれの場合も目的物は得られなかった。この結果より、水酸基の背面側は嵩高いために小さな求核剤であっても接近して反応できないと考察した。

Scheme 66. Ms 体 **265** を用いた立体反転の検討



続いて環化体 **260** を用いて光延反応の条件を検討した(Scheme 67)。試薬として bis(2-methoxyethyl) azodicarboxylate(DMEAD)と PPh_3 を用いて THF 及び toluene 中で反応を行ったが原料回収するのみで目的物は得られなかった(entries 1, 2)。続いてこの位置の水酸基の立体障害の大きさを考慮し、用いるリン試薬の検討を行った。リン試薬として Bu_3P を用いた際には目的物は得られなかったが(entry 3, 4)、向山らが報告した $PhOPPh_2$ を用いた条件 [89]を toluene 中で行った場合のみ目的物 **272** が 63%の収率で得られることが明らかとなった(entry 6)。また反応温度を 0 ºC からに変更することでわずかに収率の向上が見られた(entry 7)。続いて得られたエステル **272** を水酸化リチウムにより加水分解することで目的とする天然物共通中間体 **273** を得た。

Scheme 67. 光延反応の検討

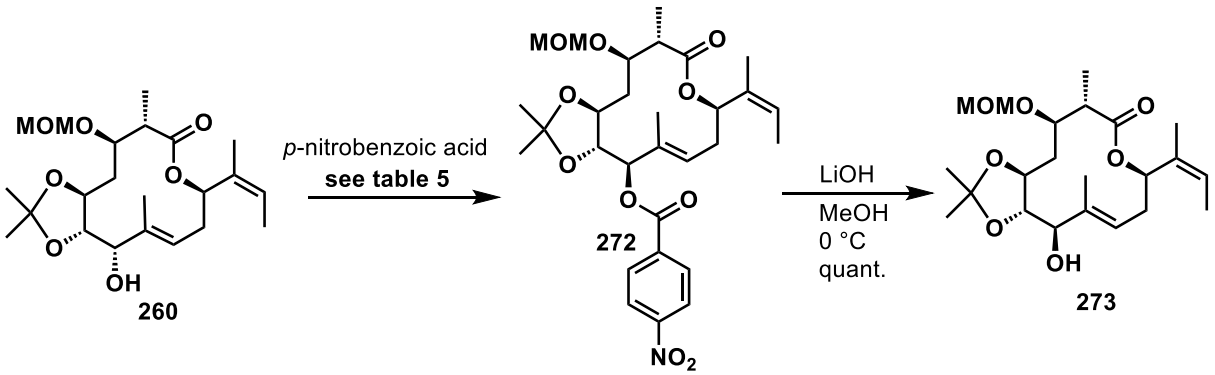
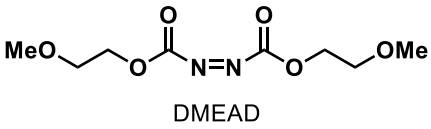


table 5

entry	conditions	yield
1	DMEAD, PPh_3, THF	no reaction
2	DMEAD, PPh_3, toluene	no reaction
3	DMEAD, Bu_3P, THF	no reaction
4	DMEAD, Bu_3P, toluene	no reaction
5	DMEAD, $PhOPPh_2$, THF	no reaction
6	DMEAD, $PhOPPh_2$, toluene	63%
7	DMEAD, $PhOPPh_2$, toluene 0 °C →rt	67%



DMEAD

合成した環化体の 7 位水酸基の絶対立体配置を決定するために、NOE 測定を行った(Figure 58)。環化体 **260** の 9 位のオレフィン上のプロトンについて NOE 相関を調べたところ、11 位のプロトンと強い相関が見られた。11 位はキラルプールとして **215** を用いていることから、その絶対立体配置は決まっており、9 位のプロトンが紙面奥方向に向いた配座をとっていることが示唆され、9 位は 7 位との相関が弱いことから水酸基は紙面奥方向に向いていると考えられる。また、光延反応による立体反転後の環化体 **273** について同様に 9 位のプロトンの NOE 相関を調べると、環化体 **260** と同様に 9 位は紙面奥方向に向いた配座をとっており、さらに 9 位と 7 位の相関が強いことから、水酸基は紙面手前方向に向いている事が示

唆された。以上の結果より、光延反応生成物の 7 位の絶対立体配置は天然物と同様の *S* 体であり、その原料は *R* 体であることが明らかとなった。

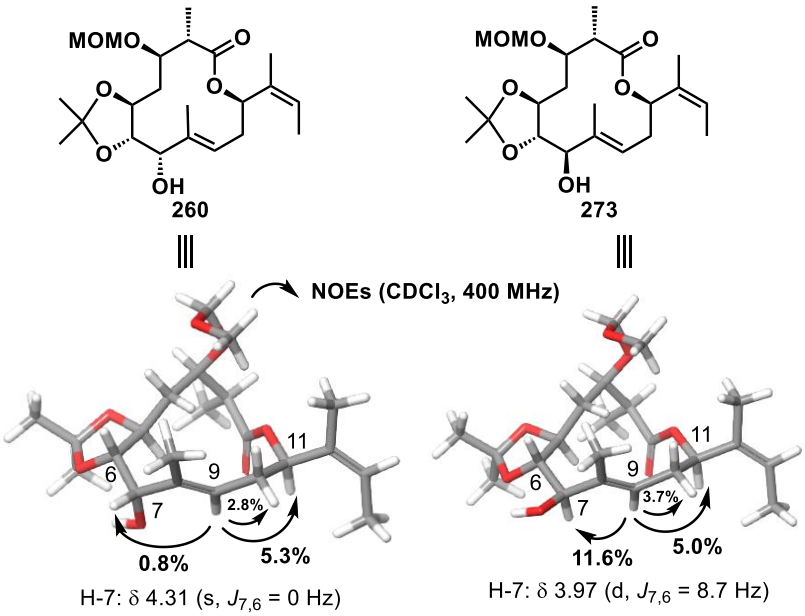
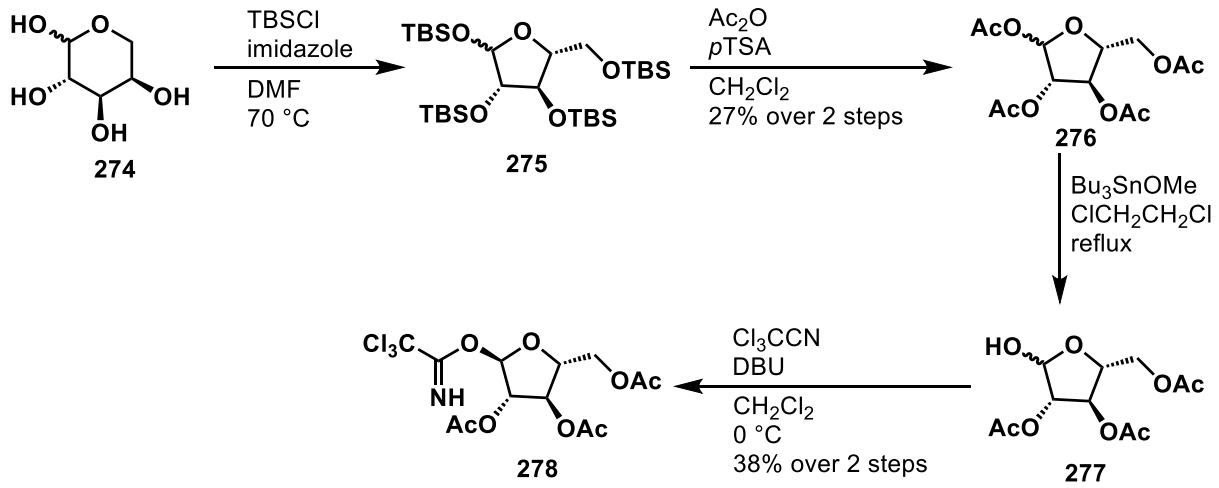


Figure 58. NOE 相関による絶対立体配置の決定

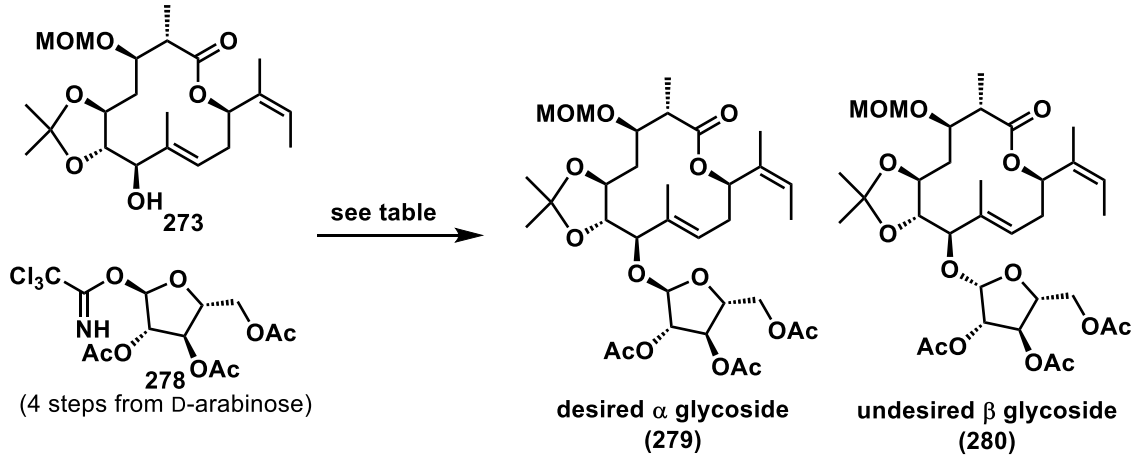
続いて、糖部の導入を検討するため、糖供与体 **278** の合成を示す(Scheme 68)。D-アラビノース(**274**)を出発物として、フラノースとして保護するため、Ferrières らが報告している方法 [90]に従い TBS 基ですべての水酸基をフラノース型選択的に保護することで化合物 **275** を得た。その後酸性条件下で無水酢酸によりアセチル基へと保護基のかけ替えを行い、アノマー位アセチル基を選択的に Bu_3SnOMe により除去[91]することで化合物 **277** を得た。最後に塩基性条件下 Cl_3CCN で処理することでトリクロロアセトイミデート **278** を得た。

Scheme 68. 糖供与体 **278** の合成



続いて合成した環化体 **273** とトリクロロアセトイミデート **278** を用いたグリコシル化反応[92]を検討した(Scheme 69)。ルイス酸として TMSOTf を用いて−20 ºC から 0 ºC へ昇温する条件においてグリコシル化反応は進行したものの、隣接したアセチル基による立体選択性の発現は見られなかった。反応温度を昇温したところ急速に反応の進行が見られたため温度の検討を行った。−20 ºC から−10 ºC では反応の進行は見られず、−7 ºC 付近に昇温したところ反応の進行が見られた。しかし、反応時間の長期化によりトリクロロアセトイミデートの加水分解により生成した糖が TLC 上で観測されたため、低収率となり原料回収する結果となった。最終的に−20 ºC から−7 ºC へと昇温する条件において反応は 30 分で完結し、高収率高立体選択的に目的とする α-グリコシド **279** を得た。生成物の絶対かつ立体配置については、糖部 2 位との NOE 相関およびカップリング定数より決定した(Figure 59)。これにより gulmirecin A が有するすべての不斉点を導入したマクロライドグリコシドコアの合成を達成した。

Scheme 69.　グリコシル化反応の検討



table

entry	conditions	temp. (°C)	yields (%) α	yields (%) β
1	TMSOTf (0.1 eq.), MS4A, CH_2Cl_2	–20 → 0	25	25
2	TMSOTf (0.1 eq.), MS4A, CH_2Cl_2	–20 → –5 (slow warming)	19 (61% SM recov.)	-
3	TMSOTf (0.1 eq.), MS4A, CH_2Cl_2	–20 → –7	98	-

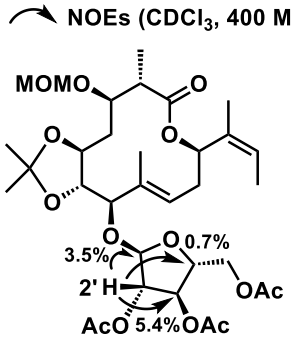


Figure 59. NOE 相関による絶対立体配置の決定

結語

(1) 多剤耐性菌に対する新規抗菌薬を開発するため、gulmirecin A をはじめとした新規マクロライドグリコシドの合成経路を考案し、過去の合成研究例とは異なる還元的カップリング反応を環化に用いた合成研究を行った。

(2) 最長直線工程数 16、収率 8.1%で設計した天然物共通中間体の合成を達成し、新たなマクロライドグリコシドの合成法を確立した。また、α 選択的グリコシル化反応により gulmirecin A のすべての不斉点を導入したグリコシド体の合成を行った。

謝辞

本研究を進めるにあたり、懇切丁寧な御指導、有益な御助言を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 市川 聡 教授に心より感謝します。

本研究を行うにあたり、御懇意なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 松田 彰 特任教授に心より感謝します。

本研究を行うにあたり、有益な御指導、御助言を賜り、活発な御討論をしていただきました北海道大学大学院薬学研究院 薬師寺 文華 講師、勝山 彬 助教、北海道医療大学薬学部 佐藤 浩輔 講師、慶応義塾大学理工学部 松丸 尊紀 助教に心より感謝します。

本論文を審査していただき、有益なる御助言を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 松永 茂樹 教授、吉野 達彦 講師に心より感謝します。

化合物のボルテゾミブ耐性株に対する細胞増殖抑制活性を測定していただきました名古屋市立大学大学院医学研究科 飯田 真介 教授、李 政樹 助教、吉田 崇さんに心より感謝いたします。

各機器分析を行っていただきました北海道大学機器分析センターのオペレーターの皆様に感謝いたします。

多くの時間を過ごし、共に笑い、共に苦しみ、励まし支えあった北海道大学大学院　創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門の皆様に心より感謝します。

最後に、筆者の学生生活を経済的、精神的に支えてくれた両親、弟に感謝します。

令和 2 年 3 月　北畑　舜

実験の部

すべての NMR スペクトルは、JEOL JNM-ECA-500、JEOL JMM-ECS-400、JEOL JNM-ECX-400P を用いて測定した。^{1}H NMR および ^{13}C NMR の化学シフトは、テトラメチルシラン 0.00 ppm (^{1}H)、$CHCl_3$ 7.26 ppm (^{1}H)、77.16 ppm (^{13}C)、CD_3OD 3.31 ppm (^{1}H), 49.0 ppm (^{13}C)、または DMSO 2.49 ppm (^{1}H) 39.52 ppm (^{13}C)を内部標準とし、スピン結合定数 *J* 値を Hz で表示した。

シグナルの多重度は、s: singlet、d: doublet、t: triplet、q: quartet、m: multiplet、br: broad の略号を用いて示した。またシグナルの帰属は ^{1}H-^{1}H COSY スペクトルに基づいて行った。

質量分析(MS)は、Thermo Scientific Exactive を用いて測定した。

IR スペクトルは、日本分光 FT/IR-460 を用いて測定した。

反応溶媒として用いた塩化メチレン、アセトニトリルは五酸化二リンより蒸留したものを用いた。MeOH、トルエンは金属ナトリウムより蒸留したものを用いた。水は脱イオン水を Millipore Millia-Q® Advantage A10® 超純水製造装置で精製したものを用いた。その他の試薬および溶媒については特に記載のない限り市販のものを用いた。

TLC は Merck silica gel 60 F_{254} を用いた。

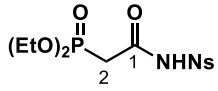
順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、充填剤として Merck silica gel 60 (0.063-0.200)、Wakogel 60N を用いた。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーには充填剤として Kanto Chemical Silica Gel 60N (spherical, neutral, 40-50 μm) を用いた。ハイフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーは YFLCW-Prep 2XY を用い、充填剤として YAMAZEN Hi-Flash™ column silica gel (40 μm)、Fuji Silysia Chromatorex MB/PSQ (50-200 μm)を用いた。

Microwave 照射は Biotage Initiator 1 を用いた。

セライト濾過には nacalai tesque Celite 545 を用いた。

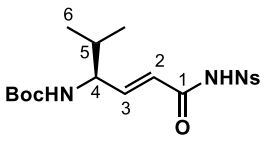
Synthesis of (*E*)-isosyringolin A

***N*-(2-Nitrobenzenesulfonyl)diethylphosphonoacetamide (S1)**



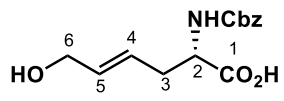
A suspension of diethylphosphonoacetic acid (1.0 g, 5.1 mmol), DMAP (168 mg, 1.34 mmol), and $NsNH_2$ (1.0 g, 5.1 mmol) in CH_2Cl_2 was treated with EDCI (870 mg, 5.61 mmol) at room temperature for 20 h. $NsNH_2$ (500 mg, 2.6 mmol) was added to the mixture, which was refluxed for 2 h. EDCI (870 mg, 5.1 mmol) was added to the mixture, which was refluxed for 4 h. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq*. HCl and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was crystalized from hexane / AcOEt to afford **S1** (3.14 mmol, 62%) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.23 (dd, 1H, H-Ns-*o*, , $J_{\text{Ns-}o,\text{ Ns-}p}$ = 7.3, $J_{\text{Ns-}o,\text{Ns-}m}$ = 1.4 Hz), 7.81-7.73 (m, H-Ns-*m,p*), 4.00 (dq, 4H, CH_3CH_2O, $J_{CH_3CH_2O,P}$ = 7.3, $J_{CH_3CH_2O,CH_3CH_2O}$ = 7.3 Hz), 3.03 (s, 1H, H-1)、2.97 (s, 1H, H-1), 1.16 (t, 6H, CH_3CH_2O, $J_{CH_3CH_2O,CH_3CH_2O}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 165.1, 149.7, 136.5, 134.5, 133.2, 132.5, 125.8, 64.4, 36.6, 35.2, 16.5; ESIMS-LR *m*/*z* 403 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{12}H_{17}O_8N_2NaPS$ 403.03354, found 403.03324.

(*E*,*S*)-4-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-*N*-(2-nitrobenzenesulfonyl)-5-methylbut-2-enamide (S2)



A suspension of **S1** (3.9 g, 10.3 mmol), $Zn(OTf)_2$ (8.18 g, 22.5 mmol), TMEDA (1.83 mL, 12.3 mmol), and DBU (6.13 mL, 41 mmol) in THF (44 mL) was treated with **21** (2.06 g, 10.25 mmol) at room temperature for 24 h. The mixture was partitioned between AcOEt and *sat*. *aq*. $NaHCO_3$. The aqueous phase was acidified with 1 M *aq.* HCl and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 1→5% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S2** (3.93 g, 9.19 mmol, 90%) as a white solid. ^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ 8.23 (dd, 1H, H-Ns-*o*, , $J_{\text{Ns-}o,\text{ Ns-}p}$ = 7.3, $J_{\text{H-Ns-}o,\text{H-Ns-}m}$ = 1.4 Hz), 7.81-7.73 (m, H-Ns-*m,p*), 4.00 (t, 4H, CH_3CH_2O, $J_{CH_3CH_2O,CH_3CH_2O}$ = 7.3 Hz), 3.03 (s, 1H, H-1)、2.97 (s, 1H, H-1), 1.16 (t, 6H, CH_3CH_2O, $J_{CH_3CH_2O,CH_3CH_2O}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 163.2, 149.9, 148.3, 135.1, 134.2, 132.8, 130.2, 125.7, 125.0, 121.4, 57.1, 32.5, 28.6, 19.1, 18.2; ESIMS-LR *m*/*z* 450 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{18}H_{25}O_7N_3NaS$ 450.13054, found 450.13041; $[\alpha]^{20}_D$ −16.7 (*c* 1.03, MeOH).

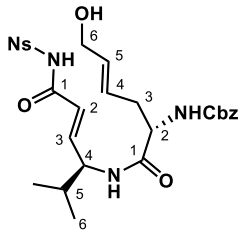
(*S*, *E*)-2-(Benzyloxycarbonyl)amino-6-hydroxyhex-4-enoic acid (20)



A solution of L-Cbz-allylglycine (3.6 g, 14.4 mmol), allyl alcohol (9.8 mL, 144 mmol), and CuI (82 mg, 0.43 mmol) in Et_2O (144 mL) was treated with Grubbs II (246 mg, 0.29 mmol) at room temperature for 2 h. Then, the mixture was refluxed for 3 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was extracted with *sat. aq.* $NaHCO_3$. The aqueous phase

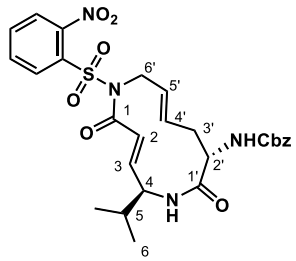
was acidified with 1 M *aq*. HCl and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 1% MeOH/$CHCl_3$, 0.1% AcOH) to afford **20** (3.44 g, 11.7 mmol, 81%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.34 (m, 5H, Ph), 5.71 (dt, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 15.4, J_T = 4.8 Hz), 5.64 (dt, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 15.8, $J_{4,3}$ = 6.6 Hz), 5.08 (m, 2H, CH_2Ph), 4.19 (m, 1H, H-2), 3.98 (d, 2H, H-6, $J_{6,5}$ = 5.1 Hz), 2.59 (m, 1H, H-3), 2.45 (m, 1H, H-3); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 175.0, 158.2, 137.9, 134.1, 129.2, 128.7, 127.0, 67.4, 63.0, 35.3, 30.6, 20.5; ESIMS-LR (negative mode) *m*/*z* 278 [(M-H)$^-$]; ESIMS-HR calcd for $C_{14}H_{16}O_5N$ 278.10340, found 278.10319; $[\alpha]^{22}_D$ +12.2 (*c* 0.93, MeOH).

Benzyl {(2*S*,4*E*)-6-hydroxy-1-{[(3*S*,*E*)-2-methyl-6-(2-nitrophenylsulfonamido)-6-oxohex-4-en-3-yl]amino}-1-oxohex-4-en-2-yl}carbamate (18)



Compound **S2** (1.18 g, 2.76 mmol) was treated with 4 M HCl in AcOEt (5.52 mL) at room temperature for 30 min. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* to afford **19** as a yellow solid. A solution of **20** (700 mg, 2.51 mmol), **19**, ^{i}Pr$_2$NEt (2.1 mL, 15.1 mmol), and HOAt (1.02 g, 7.53 mmol) in DMF (5.5 mL) was treated with EDCI (1.17 g, 7.53 mmol) at room temperature for 17 h. The mixture was partitioned between AcOEt and *sat. aq* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with 1 M *aq*. HCl, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 1→3% MeOH/$CHCl_3$) to afford **18** (442 mg, 0.75 mmol, 30%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.33 (d, 1H, H-Ns-*o* $J_{Ns\text{-}o,Ns\text{-}p}$ = 7.5 Hz), 7.82 (m, 3H, H-Ns), 7.28 (m, 5H, Cbz), 6.82 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 15.5, $J_{3,4}$ = 6.3 Hz), 6.02 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 15.5 Hz), 5.66 (m, 2H, H-4', H-5'), 5.08 (s, 2H, Cbz), 4.43 (m, 2H, H-6'), 4.29 (m, 1H, H-4), 4.16 (m, 1H, H-2'), 2.38-2.50 (m, 2H, H-3'), 1.83 (m, 1H, H-5), 0.88 (m, 6H, H-6); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 172.6, 156.9, 136.8, 133.1, 131.3, 128.1, 127.7, 127.6, 125.4, 123.8, 72.2, 66.3, 61.7, 61.0, 55.7, 34.8, 32.2, 18.2, 17.4; ESIMS-LR *m*/*z* 611 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{27}H_{31}O_9N_4S$ 587.18172, found 587.18167.

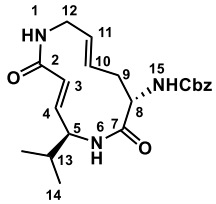
(3*E*,5*S*,8*S*,10*E*)-1,6-Diaza-8-(*N*-benzyloxycarbonyl)amino-5-isopropyl-1-(2-nitrophenylsulfonamido)-2,7-dioxocyclododeca-3-10-diene (25)



A solution of **18** (26 mg, 44 μmol) and PPh_3 (13 mg, 49 μmol) in THF (8.8 mL) was treated with DEAD (22 μL, 49 μmol, 2.2 mol/L in toluene) at room temperature for 0.2 h. The mixture was concentrated *in vacuo.* The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 1.6×6 cm, 50% AcOEt/hexane→1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **25** (16.6 mg, 29.1 μmol, 66%) as a white solid. Data for **25**: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.39 (m, 1H, H-1''), 7.85 (m, 3H, Ns), 7.31 (m, 5H, Cbz), 6.92 (dd, 1H, H-3, $J_{3,}$

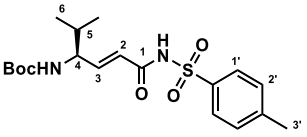
$_{2}$ = 16.0, $J_{3,4}$ = 5.5 Hz), 6.45 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 16.0 Hz), 5.80 (m, 1H, H-4'), 5.55 (dd, 1H, H-5', $J_{5',4'}$ = 14.6, $J_{5',6'}$ = 9.6 Hz), 5.03 (m, 1H, NH), 4.23 (m, 2H, H-6'), 4.21 (m, 1H, H-2'), 4.11 (m, 1H, H-4), 2.45 (m, 2H, H-3'), 1.83 (m, 1H, H-5), 0.98 (d, 3H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.4 Hz), 0.93 (d, 3H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.4 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 174.4, 167.5, 157.9, 150.6, 149.3, 138.1, 136.3, 135.7, 134.0, 133.1, 132.0, 131.2, 129.5, 129.0, 128.8, 125.7, 124.4, 67.6, 57.9, 37.5, 33.4, 20.4, 19.5; ESIM-LR *m*/*z* 593 [(M+Na)$^+$]; $[\alpha]^{22}_D$ −47.6 (*c* 1.00, MeOH) Data for **26**: ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.26 (d, 1H, NH, $J_{NH,4}$ = 6.3 Hz), 7.66 (m, 3H, Ns), 7.31 (m, 5H, Cbz), 6.64 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 15.5, $J_{3,4}$ = 6.3 Hz), 5.91 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 15.5 Hz), 5.67 (m, 2H, H-4', H-5'), 5.08 (s, 2H, Cbz), 4.36 (m, 1H, H-4), 4.22 (m, 1H, H-2'), 4.12 (m, 2H, H-6'), 3.67 (t, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$, $J_{OCH_2CH_3,OCH_2CH_3}$ = 4.6 Hz), 3.56 (t, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$, $J_{OCH_2CH_3,OCH_2CH_3}$ = 4.6 Hz), 2.38 (m, 2H, H-3'), 1.82 (m, 1H, H-5), 1.24 (m, 6H, Me), 0.88 (m, 6H, H-6); ESIMS-LR *m*/*z* 563 [(M+Na)$^+$].

(3*E*,5*S*,8*S*,10*E*)-1,6-Diaza-8-(*N*-benzyloxycarbonyl)amino-5-isopropyl-2,7-dioxocyclododeca-3-10-diene (17)



A solution of **25** (19 mg, 33.3 μmol) in THF (0.33 mL) was treated with 0.1 M SmI_2 solution in THF (2.7 mL) at −78 °C for 1 min. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl, and partitioned between AcOEt and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 1.6×6 cm, 1→2% MeOH/$CHCl_3$) to afford **17** (6 mg, 15.6 μmol, 47%) as a white solid, and **27** (5.8 mg, 10.1 μmol, 31%) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.39 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, H-15, $J_{15,8}$ = 7.3 Hz), 7.45 (m, 1H, H-1), 7.34 (m, 5H, Cbz), 6.55 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.6, $J_{4,5}$ = 5.0 Hz), 6.26 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 16.0 Hz), 5.67 (dt, 1H, H-10, $J_{10,11}$ = 15.1, $J_{10,9}$ = 7.4 Hz), 5.20 (m, 1H, H-11), 5.00 (d, 2H, Cbz, J_{gem} = 12.8 Hz), 4.21 (dt, 1H, H-8, $J_{8,15}$ = 7.8, $J_{8,9}$ = 7.8 Hz), 4.02 (m, 1, H-5), 3.67 (m, 1H, H-12), 3.55(m, 1H, H-12), 2.25 (dd, 2H, H-9, $J_{9,8}$ = 7.8, $J_{9,10}$ = 7.8 Hz), 1.73 (dq, 1H, H-13, $J_{13,5}$ = 13.8, $J_{13,14}$ = 6.8 Hz), 0.91 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 0.89 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 171.4, 167.5, 155.4, 142.7, 137.1, 131.9, 129.2, 128.4, 127.8, 124.1, 65.4, 55.4, 53.7, 44.7, 31.5, 20.0, 19.2; ESIMS-LR *m*/*z* 408 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{21}H_{27}O_4N_3Na$ 408.19, found 408.19; $[\alpha]^{20}_D$ −205.9 (*c* 1.02, MeOH).

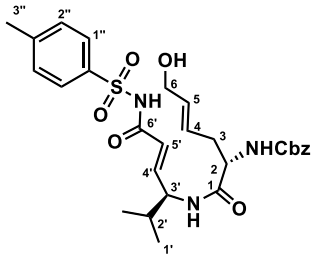
(*E*,*S*)-4-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-5-methylbut-2-enamide(S3)



A suspension of diethylphosphonoacetic acid (4.47 g, 22.8 mmol), DMAP (836 mg, 6.84 mmol), and $TsNH_2$ (3.9 g, 22.8 mmol) in DMF (100 mL) was treated with EDCI (7.08 g, 45.6 mmol) at room temperature for 7 h. Then, the reaction mixture was warmed to 70 °C and stirred for 13 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-

flash silica gel column chromatography (ϕ 4.6×12 cm , 1% MeOH/$CHCl_3$) to afford a crude phosphonate (9.04 g) as a white solid. A solution of Boc-L-Val-OH (10 g, 46 mmol), *N*-methylmorphorine (10 mL, 92 mmol), MeNHOMe · HCl (98%, 6.9 g, 46 mmol), and HOBt · H_2O (6.2 g, 46 mmol) in CH_2Cl_2 (46 mL) was treated with EDCI (7.1 g, 46 mmol) at −3 °C for 35 min. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 19 h. HOBt · H_2O (6.2 g, 46 mmol) and EDCI (7.1 g, 46 mmol) were added to the mixture, which was stirred for 40 min. The mixture was quenched with 1 M *aq.* HCl and partitioned between AcOEt and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*, to afford a crude Weinreb amide (12.4 g) as a colorless oil. A solution of Weinreb amide (1.3 g, 5.1 mmol) in THF (50 mL) was treated with $LiAlH_4$ (155 mg, 4.1 mmol) at 0 °C for 45 min. The mixture was quenched with *sat. aq.* Na_2SO_4 (60 mL) and partitioned between Et_2O and 1 M *aq.* HCl, *sat. aq*. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*, to afford the aldehyde (1.2 g, quant.) as a colorless oil. A suspension of the phosphonate (3.01 g, 7.91 mmol), $Zn(OTf)_2$ (6.3 g, 17.4 mmol), TMEDA (1.42 mL, 9.50 mmol), and DBU (4.73 mL, 31.6 mmol) in THF (80 mL) was treated with a solution of the aldehyde (1.59 g, 7.91 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C for 52 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×15 cm 0→1% MeOH/$CHCl_3$) to afford the **S3** (3.13 g, 7.89 mmol, 99% over 4 steps) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.95 (d, 2H, H-1', $J_{1',2'}$ = 8.1 Hz), 7.33 (d, 2H, H-2', $J_{2',1'}$ = 8.6 Hz), 6.85 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 14.9, $J_{3,4}$ = 4.6 Hz), 5.92 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 15.5), 4.53 (d, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 8.6 Hz), 4.12 (m, 1H, N*H*), 2.44 (s, 3H, H-3'), 1.82 (m, 1H, H-5), 1.42 (s, 9H, ^{t}Bu), 0.89 (d, 3H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.9), 0.87 (d, 3H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 165.0, 157.8, 149.5, 146.0, 137.7, 130.4, 129.2, 122.7, 80.3, 58.6, 33.3, 28.7, 21.6, 19.5, 18.8; ESIMS-LR *m*/*z* 419 [$(M+Na)^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{19}H_{27}O_5N_2S$ 395.16462, found 395.16471. $[\alpha]^{20}_D$ −31.5 (*c* 1.00, MeOH).

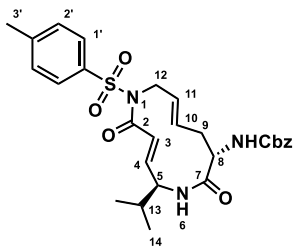
Benzyl {(2*S*,4*E*)-6-hydroxy-1-{[(3*S*,4*E*)-2-methyl-6-(*p*-toluenesulfonamide)-6-oxohex-4-en-3-yl]amino}-1-oxohex-4-en-2-yl}carbamate (29)



Compound **S3** (21mg, 48.8 μmol) was treated with 4 M HCl in dioxane (1 mL) at room temperature for 30 min. The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (18 mg, 48.8 μmol), **20** (15 mg, 53.7 μmol), and $NaHCO_3$ (12 mg, 146.4 μmol) in THF (488 μL) was treated with HATU (28 mg, 73.2 μmol) and DMF (54 μL) at room temperature for 11.5 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 0→1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **29** (25 mg, 44.8 μmol, 92% over 2 steps) as

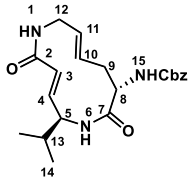
a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H, N*H*, $J_{NH,3'}$= 9.2 Hz), 7.88 (d, 1H, H-1" $J_{1",2"}$ = 8.2 Hz), 7.37 (d, 2H, H-2", $J_{H\text{-}2",H\text{-}1"}$ = 8.2 Hz), 7.31 (m, 5H, Ph), 6.79 (dd, 1H, H-4', $J_{4',5'}$ = 16.0, $J_{4',3'}$ = 5.9 Hz), 5.92 (d, 1H, H-5', $J_{5',4'}$ = 15.6 Hz), 5.65 (m, 2H, H-4, H-5), 5.06 (s, 2H, CH_2Ph), 4.29 (m, 1H, H-3'), 4.16 (m, 1H, H-2), 3.97 (m, 2H, H-6), 2.40 (m, 5H, H-3, H-3"), 1.82 (m, 1H, H-2'), 0.87 (d, 6H, H-1', $J_{1',2'}$ = 5.5 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 174.0, 165.2, 158.2, 148.4, 146.1, 138.1, 134.4, 130.5, 129.5, 129.2, 129.0, 128.9, 126.8, 123.4, 67.7, 63.0, 57.3, 56.5, 36.0, 33.3, 21.5, 19.5, 18.8; ESIMS-LR *m*/*z* 580 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{28}H_{35}O_7N_3N_3NaS$ 580.20879, found 580.20889; $[\alpha]^{20}_D$ −40.9 (*c* 1.42, MeOH).

(3*E*,5*S*,8*S*,10*E*)-1,6-Diaza-8-(*N*-benzyloxycarbonyl)amino-5-isopropyl-1-*p*-toluenesulfonyl-2,7-dioxocyclododeca-3-10-diene (S4)



A solution of **29** (82 mg, 147 μmol) and PPh_3 (47 mg, 176 μmol) in THF (30 mL) was treated with DEAD (80 μL, 176 μmol, 2.2 mol/L in toluene) at room temperature for 10 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 50% AcOEt/hexane→1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S4** (50 mg, 93 μmol, 63%) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.46 (d, 1H, NH, $J_{NH,5}$ = 7.8 Hz), 7.82 (d, 2H, H-1', $J_{1',2'}$ = 8.2 Hz), 7.54 (d, 1H, N*H*Cbz, $J_{NHCbz,8}$ = 7.3 Hz), 7.42 (d, 2H, H-2', $J_{2',1'}$ = 11.4 Hz), 7.37 (m, 5H, Ph), 6.72 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 16.0, $J_{4,5}$ = 5.0 Hz), 6.33 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 16.0 Hz), 5.80 (dd, 1H, H-10, $J_{10,11}$ = 12.4, $J_{10,9}$ = 11.9 Hz), 5.24 (dd, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 13.7, $J_{11,12}$ = 11.4 Hz), 5.02 (d, 1H, CH_2Ph, J_{gem} = 12.8 Hz), 4.96 (d, 1H, Cbz, J_{gem} = 12.8 Hz), 4.21 (m, 3H, H-8, H-12), 3.99 (m, 1H, H-5), 2.39 (s, 3H, H-3'), 2.30 (m, 2H, H-9), 1.73 (m, 1H, H-13), 0.90 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 0.84 (d, 3H, H-7, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 171.9, 165.7, 155.9, 149.2, 144.9, 137.5, 137.2, 131.4, 130.0, 129.7, 128.9, 128.6, 128.3, 124.0, 65.9, 55.9, 53.6, 49.3, 36.7, 31.9, 29.6, 21.6, 20.3, 19.5; ESIMS-LR *m*/*z* 562 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{28}H_{33}O_6N_3NaS$ 562.19823, found 562.19811; $[\alpha]^{20}_D$ −63.7 (*c* 0.82, $CHCl_3$).

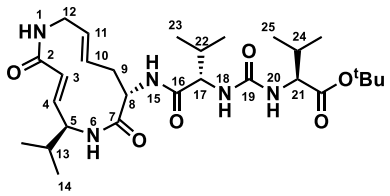
(3*E*,5*S*,8*S*,10*E*)-1,6-Diaza-8-(*N*-benzyloxycarbonyl)amino-5-isopropyl-2,7-dioxocyclododeca-3-10-diene (17)



A solution of **S4** (22 mg, 41 μmol) in THF (410 μL) was treated with 0.1 M SmI_2 solution in THF (1.63 mL) at room temperature for 1 min. The reaction mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq*. HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 1.6×6 cm, 0→3% MeOH/$CHCl_3$) to afford **17** (12 mg, 31 μmol, 76%) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.39 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.2 Hz), 7.53 (d, 1H, H-15, $J_{15,8}$ = 7.3 Hz), 7.45 (m, 1H, H-1), 7.34 (m, 5H, Ph), 6.55

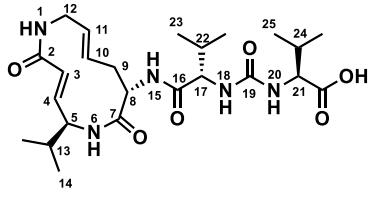
(dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.6, $J_{4,5}$ = 5.0 Hz), 6.26 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 16.0 Hz), 5.67 (dt, 1H, H-10, $J_{10,11}$ = 15.1, $J_{10,9}$ = 7.4 Hz), 5.20 (m, 1H, H-11), 5.00 (d, 2H, CH_2Ph, J_{gem} = 12.8 Hz), 4.21 (dt, 1H, H-8, $J_{8,15}$ = 7.8, $J_{8,9}$ = 7.8 Hz), 4.02 (m, 1H, H-5), 3.67 (m, 1H, H-12), 3.55(m, 1H, H-12), 2.25 (dd, 2H, H-9, $J_{9,8}$ = 7.8, $J_{9,10}$ = 7.8 Hz), 1.73 (dq, 1H, H-13, $J_{13,5}$ = 13.8, $J_{13,14}$ = 6.8 Hz), 0.91 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 0.89 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 171.4, 167.5, 155.4, 142.7, 137.1, 131.9, 129.2, 128.4, 127.8, 124.1, 65.4, 55.4, 53.7, 44.7, 31.5, 20.0, 19.2; ESIMS-LR *m*/*z* 408 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{21}H_{27}O_4N_3Na$ 408.19, found 408.19; $[\alpha]^{20}_D$ −205.9 (*c* 1.02, MeOH).

(2*S*)-*tert*-Butyl 2-{3-(1*S*)-1-[*N*-(3*E*,5*S*,8*S*,10*E*)-(1,6-Diaza-6-isopropyl-2,7-dioxocyclododeca-3,10-dien-8-yl)carbamoyl]-2-methylpropyl}ureido-3-methylbutanoate (S5)



A solution of **17** (10 mg, 25.9 μmol) in AcOH (150 μL) was treated with 30% HBr in AcOH (0.5 mL) at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **30** (12 mg, 38.9 μmol), HOAt (6 mg, 38.9 μmol), and ^{i}Pr$_2$NEt (11 μL, 77.7 μmol) was treated with PyBOP (20 mg, 38.9 μmol) at room temperature for 22 h. The reaction mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq*. HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by preparative-TLC (10% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S5** (10 mg, 18.2 μmol, 70%) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.37 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.1 Hz), 7.96 (d, 1H, H-15, $J_{15,8}$ = 7.5 Hz), 7.43 (m, 1H, H-1), 6.52 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 5.2 Hz), 6.31 (d, 1H, H-18, $J_{18,17}$ = 9.7 Hz), 6.29 (d, 1H, H-20, $J_{20,21}$ = 9.7 Hz), 6.26 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 5.69 (m, 1H, H-10), 5.21 (t, 1H, H-11, $J_{11,12}$ = 12.6 Hz), 4.48 (dt, 1H, H-8, $J_{8,15}$ = 7.5, $J_{8,9}$ = 7.5 Hz), 4.06 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 8.6, $J_{5,13}$ = 5.8 Hz), 4.03 (m, 1H, H-21), 3.89 (dd, 1H, H-17, $J_{17,18}$ = 8.6, $J_{17,22}$ = 5.2 Hz), 3.68 (m, 1H, H-12), 3.58 (m, 1H, H-12), 2.26 (m, 2H, H-9), 1.94 (m, 1H, H-22), 1.88 (m, 1H, H-24), 1.70 (m, 1H, H-13), 1.38 (s, 9H, ^{t}Bu), 0.81-0.91 (m, 18H, H-14, H-23, H-25); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 171.7, 171.4, 171.0, 167.5, 157.6, 142.6, 132.0, 129.1, 124.0, 80.2, 58.3, 57.3, 55.4, 51.9, 44.7, 31.3, 30.5, 27.7, 19.7, 19.1, 17.7, 17.5; ESIMS-LR *m*/*z* 572 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{28}H_{47}O_6N_5Na$ 572.34186, found 572.34223; $[\alpha]^{20}_D$ −118.3 (*c* 0.40, DMSO).

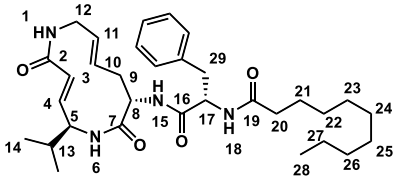
(*E*)-Isosyringolin A (16)



Compound **S5** (3.4 mg, 6.19 μmol) was treated with HCO_2H (100 μL) at room temperature for 4 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo.* The residue was purified by C18 reverse phase column chromatography (10→50% MeOH/H_2O) to afford **16** (2.4 mg, 4.86 μmol, 79%) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.35 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.0 Hz), 7.73 (br s, 1H, H-15),

7.40 (m, 1H, H-1), 6.50 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 16.0, $J_{4,5}$ = 5.2 Hz), 6.31 (m, 1H, H-18), 6.23 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 6.17 (m, 1H, H-20), 5.64 (dd, 1H, H-10, $J_{10,11}$ = 12.1, $J_{10,9}$ = 11.5 Hz), 5.18 (dd, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 12.1, $J_{11,12}$ = 12.6 Hz), 4.45 (br s, 1H, H-8), 3.98 (m, 1H, H-5), 3.95 (m, 1H, H-21), 3.78 (br s, 1H, H-17), 3.63 (m, 1H, H-12), 3.56 (m, 1H, H-12), 2.24 (m, 2H, H-9), 1.93 (m, 1H, H-22), 1.98 (m, 1H, H-24) 1.68 (m, 1H, H-13), 0.73-0.91 (m, 18H, H-14, H-23, H-25); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 172.1, 171.4, 168.0, 158.2, 142.9, 132.4, 129.5, 124.5, 58.9, 55.9, 52.3, 45.2, 37.3, 31.7, 31.4, 31.3, 20.2, 20.0, 19.8, 19.6, 18.4, 18.1; ESIMS-LR *m*/*z* 516.28 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{24}H_{39}O_6N_5Na$ 516.27926, found 516.27983.

(*E*)-Isosyringolin A analogue (32)

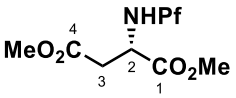


A solution of **17** (20 mg, 52 μmol) in AcOH (0.15 mL) was treated with 30% HBr in AcOH (0.5 mL) at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo.* A solution of the residue, **31** (20 mg, 62 μmol), HOAt (12 mg, 78 μmol), and ^{i}Pr$_2$NEt (18 μL, 104 μmol) was treated with PyBOP (41 mg, 135 μmol) at room temperature for 11 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by preparative-TLC (10% MeOH/$CHCl_3$) to afford **32** (22 mg, 39.8 μmol, 77%) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.43 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.6 Hz), 8.04 (d, 1H, H-14, $J_{14,8}$ = 7.5 Hz), 7.93 (d, 1H, H-17, $J_{17,16}$ = 8.0 Hz), 7.45 (m, 1H, H-1), 7.23 (m, 5H, Ph), 6.56 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 4.6 Hz), 6.27 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 14.4 Hz), 5.69 (t, 1H, H-10, $J_{10,9}$ = 12.6 Hz), 5.23 (t, 1H, H-11, $J_{11,12}$ = 12.0 Hz), 4.52 (m, 2H, H-8, H-16), 4.05 (m, 1H, H-5), 3.68 (m, 1H, H-3), 3.58 (m, 1H, H-3), 2.92 (dd, 1H, H-28, $J_{28,16}$ = 13.8, J_{gem} = 4.1 Hz), 2.70 (dd, 1H, H-28, $J_{28,16}$ = 13.8, J_{gem} = 10.3 Hz), 2.32 (m, 1H, H-9), 2.24 (m, 1H, H-8), 1.99 (t, 2H, H-19, $J_{19,20}$ = 7.5 Hz), 1.74 (m, 1H, H-13), 1.04-1.34 (m, 14H, H-20-H-26), 0.90 (d, 6H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 0.86 (t, 3H, H-27, $J_{27,26}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 189.8, 174.4, 172.0, 170.7, 167.3, 142.4, 137.9, 132.7, 130.3, 129.2, 127.9, 124.7, 124.0, 55.3, 53.6, 51.9, 44.5, 31.3, 28.9, 22.1, 19.8, 18.6, 14.0; ESIMS-LR *m*/*z* 575 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{32}H_{48}O_4N_4Na$ 575.35678, found 575.35753.

第一部　第二章

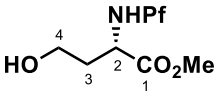
Synthesis of (*Z*)-isosyringolin A analogue

Dimethyl (9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)-L-aspartate (44)



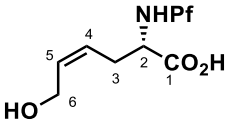
A solution of L-aspartic acid (5.0 g, 27 mmol) in MeOH (13.5 mL) was treated with $SOCl_2$ (2.35 mL, 32.4 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 72 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A mixture of the residue, $Pb(NO_3)_2$ (9.2 g, 27.9 mmol) and K_3PO_4 (11.8 g, 55.8 mmol) in MeCN (56 mL) was treated with PfBr (11.6 g, 36.3 mmol) at room temperature for 24 h. The insolubles were filtered off, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 10×25 cm, 13% AcOEt/hexane) to afford **44** (6.4 g, 16 mmol, 60% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.68 (m, 2H, Ar), 7.18-7.39 (m 11H, Ar), 3.65 (s, 3H, 1-OMe), 3.34 (s, 3H, 4-OMe), 3.21 (m, 1H, N*H*), 3.01 (m, 1H, H-2), 2.51 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 15.1, J_{gem} = 6.9 Hz), 2.34 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 15.1, J_{gem} = 5.52 Hz). This is a known compound[41].

Methyl (9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)-L-homoserinate (45)



A solution of the **44** (1.23 g, 3.06 mmol) in toluene (30.6 mL) was treated with DIBAL (3.43 mL, 3.43 mmol, 1 M in toluene) at −78 °C for 30 min. DIBAL (0.61 mL, 0.61 mmol, 1 M in toluene) was added to the mixture, which was stirred for 30 min. Acetone (1 mL), H_2O (1 mL), and $NaHCO_3$was added to the mixture, which was stirred, filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 17% AcOEt/hexane) to afford **45** (920 mg, 2.46 mmol, 81%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.20-7.70 (m, 13H, Ar), 3.72 (m, 1H, H-4), 3.56 (t, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 11.0 Hz), 3.29 (s, 3H, CO_2Me), 2.77 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 8.2, $J_{2,3}$ = 3.6 Hz), 1.73 (m, 1H, H-3), 1.59 (br s, 1H, OH), 1.54 (m, 1H, H-3). This is a known compound[41].

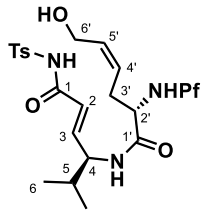
(*S*,*Z*)-6-Hydroxy-2-[(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)amino]hex-4-enoic acid (35)



A solution of the **45** (2.19 g, 5.86 mmol) in CH_2Cl_2 (58 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (2.7 g, 6.4 mmol) at room temperature for 2 h. Ethyl acetate, *sat. aq.* $NaHCO_3$, and *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ was added to the mixture, which was partitioned between AcOEt and H_2O. The organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 5×10 cm, 11% AcOEt/hexane) to afford a crude aldehyde (2.0 g) as a colorless oil. A solution of $(CF_3CH_2O)_2POCH_2CO_2Me$ (534 mg, 1.68 mmol) and 18-

crown-6 (2.22 g, 8.40 mmol) in THF (20 mL) was treated by KHMDS (3.36 mL, 1.68 mmol, 0.5 M in toluene) at −78 °C for 40 min. The mixture was added by a solution of the aldehyde (416 mg, 1.12 mmol) in THF (5 mL) at −78 °C for 2 h. The reaction mixture was added by *sat*. *aq.* NH_4Cl. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 0→10→20% AcOEt/hexane) to afford a crude ester (232 mg, 0.543 mmol) as a colorless oil. A solution of the ester (232 mg) in THF (5.4 mL) was treated with DIBAL (1.35 mL, 1.35 mmol, 1 M in toluene) at −78 °C for 2 h. Additional DIBAL (1.35 mL, 1.35 mmol, 1 M in toluene) was added to the mixture, which was stirred for further 1 h. Methanol and *sat*. *aq*. $KNaC_4H_4O_6{\cdot}4H_2O$ was added to the mixture which was stirred, partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* A solution of the residue (215 mg, 0.54 mmol) in dioxane (4 mL) and H_2O (2 mL) was treated with $LiOH{\cdot}H_2O$ (135 mg, 3.23 mmol) for 2 h. The mixuture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 0→1→3% MeOH/$CHCl_3$) to afford **35** (178 mg, 0.462 mmol, 38% over 4 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.79 (m, 2H, Ar), 7.33 (m, 11H, Ar), 5.74 (dt, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 11.0, $J_{5,6}$ = 6.8 Hz), 5.36 (dt, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 11.4, $J_{4,3}$ = 7.8 Hz), 4.02 (d, 2H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.4 Hz), 2.63 (t, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 6.0 Hz), 2.32 (m, 1H, H-3) 2.18 (m, 1H, H-3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 177.1, 148.2, 147.6, 143.9, 142.3, 142.2, 132.9, 130.4, 130.3, 129.6, 129.2, 129.0, 128.8, 128.4, 127.4, 127.0, 126.9, 121.3, 121.2, 74.4, 58.1, 57.5, 32.8, 30.2; ESIMS-LR (negative mode) *m*/*z* 384 [(M-H)$^-$]; ESIMS-HR calcd for $C_{25}H_{22}O_3N$ 384.16052, found 384.16071.; $[\alpha]^{20}_D$ −16.4 (*c* 1.10, MeOH).

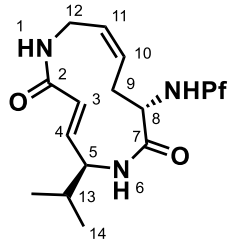
(4*S*,2*E*)-4-{(2*S*,4*Z*)-6-Hydroxy-2-[(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)amino]hex-4-enamido}-5-methyl-*N*-(*p*-toluenesulfonamide)hex-2-enamide (59)



Compound **28** (257 mg, 0.649 mmol) was treated with 4 M HCl in dioxane (6.5 mL) at room temperature for 40 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of **35** (167 mg, 0.433 mmol), the residue (216 mg, 0.65 mmol), ^{i}Pr$_2$NEt (362 μL, 2.6 mmol), and HOAt (177 mg, 1.3 mmol) in DMF (6.5 mL) was treated with EDCI (202 mg, 1.3 mmol) at room temperature and 22 h. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 0→1→2% MeOH/$CHCl_3$) to afford **59** (116 mg, 0.175 mmol, 40%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.91 (m, 2H, Ar), 7.70 (m, 2H, Ar), 6.92-7.38 (m, 15H, Ar), 6.63 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 15.6, $J_{3,4}$ = 8.2 Hz), 5.80 (d, 1H. H-2, $J_{2,3}$ = 15.6 Hz), 5.66 (m, 1H, H-4'), 5.32 (m, 1H, H-5'), 4.02 (d, 2H, H-6', $J_{6',5'}$ = 4.6 Hz), 3.89 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 6.9, $J_{3,5}$ = 6.4 Hz), 2.56 (m, 2H, H-2'), 2.41 (s, 3H, Ts-

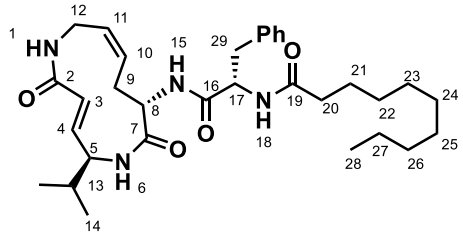
Me), 2.27 (m, 1H, H-3'), 2.17 (m, 1H, H-3'), 1.63 (m, 1H, H-5), 0.77 (d, 3H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.4 Hz), 0.72 (d, 3H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.4 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 176.6, 165.1, 150.6, 149.9, 147.4, 146.2, 145.8, 142.2, 141.7, 138.0, 132.7, 130.5, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9, 128.7, 128.2, 127.3, 127.1, 126.6, 124.3, 121.0, 120.9, 74.3, 58.1, 57.6, 57.4, 34.4, 32.7, 21.6, 19.5, 19.1; ESIMS-LR *m/z* 664 [(M+H)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{39}H_{42}O_5N_3S$ 664.28397, found 664.28503. [α]$^{20}_D$−123.4 (*c* 0.54, MeOH).

(*3E*,5*S*,8*S*,10*Z*)-5-Isopropyl-8-[(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)amino]-1,6-diazacyclododeca-3,10-diene-2,7-dione (62)



A solution of **59** (110 mg, 166 μmol) and PPh_3 (87 mg, 331 μmol) in THF (83 mL) was treated with DEAD (151 μL, 331 μmol, 2.2 M in toluene) at room temperature for 0.1 h. The mixture was concentrated *in vacuo.* The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 0→1% MeOH/$CHCl_3$) to afford a crude sulfoneamide as a white solid. A solution of the crude sulfoneamide in THF (1.6 mL) was treated with 0.1 M SmI_2 solution in THF (10 mL) at room temperature for 1 min. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 0→1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **62** (35 mg, 72 μmol, 43% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 7.84 (m, 2H, Ar), 7.46 (m, 1H, H-1), 7.41 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 7.4 Hz), 7.36 (m, 11H, Ar), 6.47 (dd, 1H. H-4, $J_{4,3}$ = 14.9, $J_{4,5}$ = 3.4 Hz), 5.82 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 14.9 Hz), 5.74 (dd, 1H, H-10, $J_{10,11}$ = $J_{10,9a}$ = 11.5 Hz), 5.20 (dd,1H, H-11, $J_{11,12b}$ = 11.5 Hz), 3.94 (br s, 1H, H-5), 3.81 (ddd, 1H, H-12b, $J_{12b,12a}$ = $J_{12b,11}$ = 12.0, $J_{12b,1}$ = 5.2 Hz), 3.67 (br s, 1H, H-5), 3.16 (d, 1H, H-12a, $J_{12a,12b}$ = 12.0 Hz), 2.86 (br s, 1H, H-8), 2.74 (dd, 1H, H-9a, $J_{9a,9b}$ = 12.6, $J_{9a,8}$ = 12.0 Hz), 1.87 (d, 1H, H-9b, $J_{9b,9a}$ = 12.6 Hz), 0.76 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 0.64 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.9, 166.0, 149.6, 144.9, 142.3, 140.3 139.7, 128.3, 128.2, 127.7, 127.6, 127.1, 125.8, 120.4, 120.2, 120.0, 72.9, 55.8, 53.9, 34.4, 30.5, 19.4, 19.0, 14.0; ESIMS-LR *m/z* 514.3 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{32}H_{33}O_2N_3Na$ 514.24650, found 514.24731.; [α]$^{20}_D$−167.0 (*c* 1.10, MeOH).

(*Z*)-Isosyringolin A analogue (38)

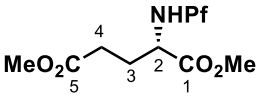


A solution of the **62** (21 mg, 42.7 μmol) and Et_3SiH (17 μL, 106.8 mmol) in CH_2Cl_2 (0.854 mL) was treated with TFA (0.854 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo.* A solution of the residue, **31** (16 mg, 51.2 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (15 μL, 85.4 mmol), and HOAt (10 mg, 64.1 mmol) in DMF (0.427 mL) was treated with PyBOP (33 mg, 64.1 mmol) at room temperature for 18 h. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column

chromatography (ϕ 1.6×6 cm, 0→1→2% MeOH/$CHCl_3$) and preparative-TLC (10% MeOH/$CHCl_3$) to afford **38** (15 mg, 27.1 μmol, 63% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.12 (d, 1H, H-15, $J_{15,8}$ = 8.1 Hz), 8.07 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.6 Hz), 7.92 (d, 1H, H-18, $J_{18,17}$ = 6.3 Hz), 7.58 (br s, 1H, H-1), 7.23 (m, 4H, Ar), 7.16 (m, 1H, Ar), 5.58 (d, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 14.9 Hz), 6.02 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 14.9 Hz), 5.51 (t, 1H, H-10, $J_{10,11}$ = 11.5), 5.26 (m, 1H, H-11), 4.71 (br s, 1H, H-17), 4.56 (dt, 1H, H-8, $J_{8,15}$ = 14.9, $J_{8,9}$ = 4.1 Hz), 4.19 (br s, 1H, H-5), 3.99 (br s, 1H, H-12), 3.25 (br s, 1H, H-12), 3.08 (m, 1H, H-29), 3.03 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ = 10.4 Hz), 2.75 (dd, 1H, H-9, J_{gem} = 10.9, $J_{9,8}$ = 10.9 Hz), 2.31 (d, 1H, H-29, $J_{29,17}$ = 14.4 Hz), 2.00 (t, 2H, H-20, $J_{20,21}$ = 7.5 Hz), 1.80 (dt, 1H, H-5, $J_{5,3}$ = 13.2, $J_{5,4}$ = 6.3 Hz), 1.35 (tt, 2H, H-21, $J_{21,20}$ = 7.5, $J_{21,22}$ = 7.5 Hz), 1.06-1.27 (m, 12H, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27), 0.93 (d, 6H, H-14, $J_{14,13}$ = 7.5 Hz), 0.86 (t, 3H, H-28, $J_{28,27}$ = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.2, 170.7, 170.0, 166.0, 142.1, 138.1, 129.1, 128.4, 127.9, 126.1, 125.1, 120.4, 55.8, 53.8, 50.9, 37.0, 35.2, 31.3, 30.6, 30.3, 28.8, 28.7, 28.4, 25.2, 22.1, 19.3, 19.2, 15.8, 14.0; ESIMS -LR *m*/*z* 575.4 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{32}H_{48}O_4N_4Na$ 575.35678, found 575.35697. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **38** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

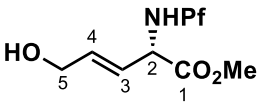
Synthesis of norsyringolin A analogue

Dimethyl (9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)-L-glutamate (49)



Methanol (20 mL) was added $SOCl_2$ (3.75 mL, 52 mmol) at 0 °C for 10 min. L-Glutamic acid (6.18 g, 42 mmol) was added to the mixture at room temperature for 68 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford a crude dimethyl glutamate (9.23 g). A solution of the dimethyl glutamate (8.01 g, 45.7 mmol), $Pb(NO_3)_2$ (15.1 g, 45.7 mmol) and K_3PO_4 (19.4 g, 91.4 mmol) in MeCN (91 mL) was treated with PfBr (15.1 g, 45.7 mmol) at room temperature for 48 h. The insolubles were filtered off, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between Et_2O and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq*. HCl, *sat. aq*. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 10×15 cm, 11% AcOEt/hexane) to afford **49** (13.6 g, 32.7 mmol, 90% over 2 steps) as a yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.66 (m, 2H, Ar), 7.15-7.40 (m, 11H, Ar), 3.63 (s, 3H, 1-OMe), 3.25 (s, 3H, 5-OMe), 2.95 (br s, 1H, H-2), 2.58 (br s, 1H, NH), 2.47 (ddd, 1H, H-4, J_{gem} = 17.0, $J_{4,3}$ = 8.3, $J_{4,3}$ = 6.4 Hz), 2.35 (ddd, 1H, H-4, J_{gem} = 17.0, $J_{4,3}$ = 7.8 Hz) This is a known compound[44].

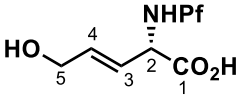
Methyl (*S*,*E*)-5-hydroxy-2-[(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)amino)]pent-3-enoate (52)



A solution of **49** (1 g, 2.4 mmol) in THF (8 mL) was treated with KHMDS (10.5 mL, 5.3 mmol, 0.5 M in toluene) at −78 °C for 30 min. A solution of PhSeCl (1.0 g, 5.28 mmol) in THF (2 mL) was added to the mixture, which was stirred for 3 h. Acetic acid (1 mL) was added to the mixture at room temperature. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with *sat. aq*. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue and K_3PO_4 (1.5 g, 7.2 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was treated with *m*CPBA (1.0 g, 6.0 mmol)

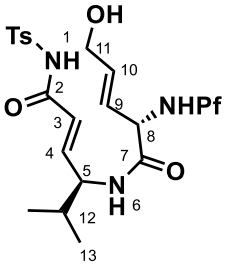
at 0 °C for 30 min. $Na_2S_2O_5$ was added to the mixture, which was filtered, and partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* A solution of the residue in THF (24 mL) was treated with DIBAL (7.1 mL, 7.1 mmol, 1 M in toluene) at −40 °C for 1 h. Methanol and *sat. aq*. $KNaC_4H_4O_6 \cdot 4H_2O$ were added to the mixture, which was stirred for 30 min. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by flash gel column chromatography (ϕ 4×13 cm, 25% AcOEt/hexane) to afford **52** (647 mg, 1.68 mmol, 70% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.70 (m, 2H, Ar), 7.20-7.45 (m, 11H, Ar), 5.58 (dt, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.6, $J_{4,5}$ = 5.5 Hz), 5.43 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.6, $J_{3,2}$ = 6.4 Hz), 3.93 (m, 2H, H-5), 3.43 (s, 3H, Me), 3.36 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 6.9 Hz) This is a known compound[44].

(*S*,*E*)-5-Hydroxy-2-[(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)amino]pent-3-enoic acid (36)



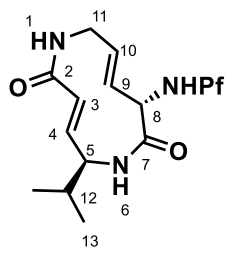
A solution of the **52** (193 mg, 0.50 mmol) in dioxane (4 mL) and H_2O (2 mL) was treated with $LiOH \cdot H_2O$ (126 mg, 3 mmol) for 2.5 h. The mixuture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **36** (200 mg, quant.) as a yellow solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.83 (m, 2H, Ar), 7.24-7.45 (m, 11H, Ar), 7.73 (m, 2H, Ar), 7.17-7.55 (m, 11H, Ar), 5.51 (m, 1H, H-4), 5.00 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 12.4 Hz), 3.71 (m, 2H, H-5), 3.20 (d, 1H, H-2, $J_{2,3=}$ = 7.8 Hz); $[\alpha]^{27}_D$ −73.8(*c* 1.01, $CHCl_3$) This is a known compound[44].

(4*S*,2*E*)-4-{(2*S*,3*E*)-5-Hydroxy-2-[(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)amino]pent-3-enamido}-5-methyl-*N*-(*p*-toluenesulfonamido)hex-2-enamide (60)



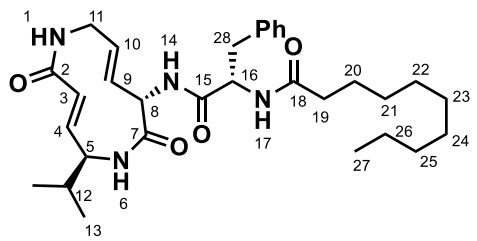
Compound **28** (150 mg, 0.38 mmol) was treated with 4 M HCl in dioxane (3.8 mL) at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **36** (130 mg, 0.35 mmol), ^{i}Pr$_2$NEt (293 μL, 2.1 mmol), and HOAt (143 mg, 1.05 mmol) in DMF (3.5 mL) was treated with EDCI (163 mg, 1.05 mmol) at room temperature for 20 h. Additional EDCI (54 mg, 0.35 mmol), ^{i}Pr$_2$NEt (97 μL, 0.7 mmol), and HOAt (47 mg, 0.35 mmol) were added to the mixture, which was stirred for 2.5 h. The mixture was partitioned between AcOEt and *sat. aq.* $NaHCO_3$, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 0⟶1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **60** (131 mg, 0.20 mmol, 57% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.89 (m, 2H, Ar), 7.12-7.73 (m, 15H, Ar), 6.65 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 12.4, $J_{3,4}$ = 6.4 Hz), 5.78 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 12.4 Hz), 5.51 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.13 (m, 1H, H-4), 3.90-3.95 (m, 2H, H-5'), 3.13 (m, 1H, H-2'), 2.41 (s, 3H, Ts-Me), 1.66 (m, 1H, H-5), 0.76 (m, 6H, H-6); ^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 187.9, 185.7, 172.1, 150.4, 145.9, 141.7, 133.1, 133.0, 132.9, 130.8, 130.5, 130.0, 129.6, 129.3, 128.8, 128.2, 127.1, 127.0, 126.5, 120.9, 74.3, 62.8, 62.7, 60.1, 57.4, 32.9, 21.4, 19.3, 14.8; ESIMS-LR *m*/*z* 650 [(M+H)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{38}H_{40}O_5N_3S$ 560.26832, found 560.26933; $[\alpha]^{28}_D$ −55.2(*c* 0.99, MeOH).

(3*E*,5*S*,8*S*,9*E*)-5-Isopropyl-8-((9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)amino)-1,6-diazacycloundeca-3,9-diene-2,7-dione (63)



A solution of the **60** (68 mg, 0.104 mmol) and PPh_3 (55 mg, 0.208 mmol) in THF (52.3 mL) was treated with DEAD (95 μL, 0.208 mmol) at room temperature for 1 h. The mixuture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 20→40% AcOEt/hexane) to afford a crude sulfoneamide (100 mg) as a white solid. A solution of the sulfoneamide in THF (1.0 mL) was treated with SmI_2 (10 mL, 10 mmol, 1 M in THF) at room temperature for 10 min. The mixture was partitioned between AcOEt and *sat. aq.* NH_4Cl, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 0→1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **63** (25 mg, 52.3 μmol, 50% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.73(m, 2H, Ar), 7.19-7.33 (m, 11H, Ar), 6.02 (m, 1H, H-4), 5.85 (d, 1H. H-3, $J_{3,4}$ = 16.1 Hz), 5.20 (m, 1H, H-9), 5.15 (m, 1H, H-10), 3.79 (m, 1H, H-5), 3.70 (dd, 1H, H-11, J_{gem} = 15.5, $J_{11,10}$ = 6.9 Hz), 3.64 (dd, 1H, H-11, J_{gem} = 15.5, $J_{11,10}$ = 4.0 Hz), 3.26 (d, 1H, H-8, $J_{8,9}$ = 8.0 Hz), 1.50 (m, 1H, H-12), 0.84 (d, 3H, H-13, $J_{13,12}$ = 6.3 Hz), 0.76 (d, 3H, H-13, $J_{13,12}$ = 6.3 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 174.1, 173.4, 151.1, 150.1, 145.9, 142.0, 141.0, 134.3, 131.0, 129.6, 129.5, 129.3, 128.8, 128.1, 127.3, 127.1, 126.6, 120.9, 120.8, 74.0, 59.3, 45.7, 39.9, 39.4, 32.8, 19.9, 19.7; ESIMS-LR *m*/*z* 500 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{31}H_{31}O_2N_3Na$ 500.23085, found 500.23189; $[\alpha]^{28}_D$−26.2(*c* 1.12, MeOH).

Norsyringolin A analogue (39)

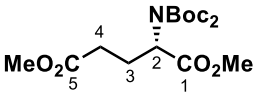


A solution of the **63** (51 mg, 0.107 mmol) and Et_3SiH (0.728 mL, 0.268 mmol) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) was treated with TFA (1.07 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **31** (45 mg, 0.14 mmol), ^{i}Pr_2NEt (36 μL, 0.21 mmol), and HOAt (25 mg, 0.16 mmol) in DMF (1.0 mL) was treated with PyBOP (83 mg, 0.16 mmol) at room temperature for 20 h. Additional PyBOP (83 mg, 0.16 mmol), ^{i}Pr_2NEt (150 μL, 0.88 mmol), and HOAt (25 mg, 0.16 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 14 h. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 1.6×6 cm, 1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **39** (131 mg, 0.20 mmol, 57% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.06 (m, 1H, H-14), 7.87 (d, 1H, H-17, $J_{17,16}$ = 8.0 Hz), 7.54 (br s, 1H, H-6), 7.41 (br s, 1H, H-1), 7.23 (m, 5H, Ar), 6.17 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 16.0, $J_{4,5}$ = 6.3 Hz), 5.99 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 16.0 Hz), 5.60 (br s, 1H, H-10), 5.53 (br s, 1H, H-11), 4.79 (br s, 1H., H-8), 4.58 (m, 1H, H-16), 3.89 (m, 1H, H-5), 3.71 (m, 2H, H-11), 3.03 (dd, 1H, H-28, J_{gem} = 13.8, $J_{28,16}$ = 4.1 Hz), 2.74 (dd, 1H, H-28, J_{gem} = $J_{28,16}$ = 11.5 Hz), 2.00 (t, 2H, H-19, $J_{19,20}$ = 7.5 Hz), 1.73 (m, 1H, H-12), 1.09-1.37 (m, 14H, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26), 0.88 (m, 9H, H-13, H-27); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 171.9, 170.9, 169.0, 168.7, 138.0, 129.1, 127.9, 126.1, 53.5, 43.8, 37.3, 35.0, 31.3, 28.8, 28.7, 28.4, 25.2, 22.1,19.7, 19.3, 14.0; ESIMS-LR *m*/*z* 539.4 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{31}H_{47}O_4N_4$

539.35918, found 539.35952. Data of $[\alpha]^{20}_{D}$ for **39** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

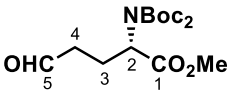
Synthesis of (11*E*)-homosyringolin A analogue

Di-(*tert*-butoxycarbonyl)-Glu(OMe)-OMe (54)



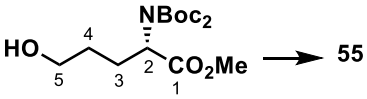
A solution of L-glutamic acid (2.94 g, 20 mmol) in MeOH (50 mL) was treated with TMSCl (11.2 mL, 88 mmol) at 0 °C, the mixture was stuirred at room temperature for 19 h. After Et_3N (18.1 mL, 130 mmol) and Boc_2O (5.05 mL, 22 mmol) was added to the mixture at 0 °C, which was further stirred at room temperature for 18 h. The mixture was filtered, and partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue and DMAP (484 mg, 3.96 mmol) in MeCN (58 mL) was treated with Boc_2O (5.56 mL, 21.8 mmol) at room temperature for 14 h. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 4.6×12 cm, 10→30% AcOEt/hexane) to afford **54** (6.16 g, 16.4 mmol, 82% over 2 steps) as a yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.95 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3a}$ = 9.6, $J_{2,3b}$ =4.12 Hz), 3.73 (s, 3H, CO_2Me), 3.69 (s, 3H, CO_2Me), 2.46 (m, 2H, H-4), 2.41 (m, 1H, H-3), 2.18 (m, 1H, H-3), 1.52 (s, 18H, ^{t}Bu). This is a known compound[45].

Methyl 2-*N*, *N*-di[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-pentanoate (55)



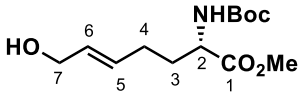
A solution of **54** (6.16 g, 16.4 mmol) in Et_2O (150 mL) was treated with a solution of DIBAL (24.6 mL, 24.6 mmol, 1 M in toluene) in Et_2O (10 mL) at −78 °C for 1 h. Further DIBAL (4.92 mL) was added to the mixture, which was stirred for 20 min. The reaction was quenched with Na_2SO_4, and the mixture was stirred for 15 min, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (18→25% AcOEt/hexane) to afford **55** (2.92 g, 8.45 mmol 52%) as a colorless oil and **56** (1.66 g, 4.78 mmol, 30%) as a colorless oil.

Methyl 2-*N*,*N*-di[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-hydroxy-pentanoate (**56**)→**55**



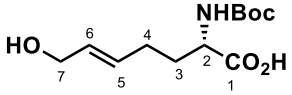
A solution of **56** (1.55 g, 4.46 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (2.84 g, 6.70 mmol) for 1.5 h. Ethyl acetate and *sat. aq.* $NaHCO_3$, *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ were added to the mixture, which was vigorously stirred for 10 min. The organic phase was separated, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 10→20% AcOEt/hexane) to afford **55** (1.29 g, 3.74 mmol, 84%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.76 (s, 1H, C*H*O), 4.87 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3a}$ = 9.2, $J_{2,3b}$ = 4.6 Hz), 3.71 (s, 3H, CO_2Me), 2.58 (m, 1H, H-3), 2.48 (m, 2H, H-4), 2.16 (m, 1H, H-3), 1.49 (s, 18 H, ^{t}Bu). This is a known compound[45].

Methyl (*S*,*E*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-7-hydroxyhept-5-enoate (58)



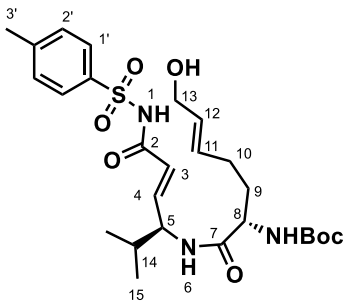
A solution of diethylphosphonoacetic acid (1.69 g, 4.86 mmol), $Zn(OTf)_2$ (3.24 g, 8.91 mmol), TMEDA (0.724 mL, 4.86 mmol), and DBU (2.42 mL, 16.2 mmol) in THF (31 mL) was treated with a solution of **56** (1.40 g, 4.05 mmol) in THF (10 mL) at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with 1 M *aq.* HCl, and partitioned between AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue and Et_3N (1.13 mL, 8.1 mmol) in THF (41 mL) was treated with ethyl chloroformate (771 μL, 8.1 mmol) at 0 °C for 15 min. A solution of $NaBH_4$ (1.49 g, 40.5 mmol) in MeOH (13 mL) were added to the mixture, which was stirred for 2 h. The reaction was quenched with 1 M *aq.* HCl, and the mixture was partitioned between AcOEt and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 3×10 cm, 50% AcOEt/hexane) to afford **58** (200 mg, 0.732 mmol 18% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 5.65 (m, 2H, H-5, H-6), 4.11 (m, 1H, H-2), 4.00 (d, 2H, H-7, $J_{7,6}$ = 4.1 Hz), 3.71 (s, 3H, CO_2Me), 2.13 (m, 2H, H-4), 1.85 (m, 1H, H-3), 1.71 (m, 1H, H-3), 1.44 (s, 9H, ^{t}Bu); ^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 174.6, 158.2, 131.9, 131.2, 80.6, 63.5, 54.4, 52.6, 32.2, 29.5, 28.7; ESIMS-LR *m*/*z* 296 [$(M+Na)^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{13}H_{23}O_5NNa$ 296.14684, found 296.14713. $[\alpha]^{19}_D$−16.2 (*c* 0.42, MeOH).

(*S*,*E*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-7-hydroxyhept-5-enoic acid (37)



A solution of **58** in dioxane (4 mL) and H_2O (2 mL) was treated with LiOH·H_2O (155 mg, 3.69 mmol) at room temperature for 3 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **37** (152 mg, 0.556 mmol, 90%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 5.66 (m, 2H, H-5, H-6), 4.07 (m, 1H, H-2), 4.01 (m, 2H, H-7), 2.14 (m, 2H, H-4), 1.87 (m, 1H, H-3), 1.69 (m, 1H, H-3), 1.48 (s, 9H, ^{t}Bu); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 131.7, 131.4, 101.0, 80.4, 63.6, 62.8, 32.4, 29.6, 28.7; ESIMS-LR (negative mode) *m*/*z* 258.1 [$(M-H)^-$]; ESIMS-HR calcd for $C_{12}H_{20}O_5N$ 258.13470, found 128.13489. $[\alpha]^{19}_D$ −5.33 (*c* 0.30, MeOH).

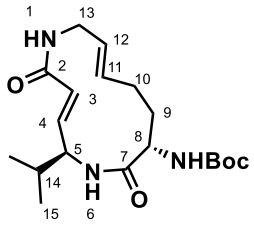
***tert*-Butyl {(2*S*,5*E*)-7-hydroxy-1-{{(3*S*,4*E*)-2-methyl-6-[(4-methylphenyl)sulfonamide]-6-oxohex-4-en-3-yl}amino}-1-oxohept-5-en-2-yl}carbamate (61)**



Compound **28** (317 mg, 0.8 mmol) was treated with 4 M HCl in dioxane (8 mL) at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **37** (146 mg, 0.534 mmol), ^{i}Pr$_2$NEt (446 μL, 3.2 mmol), and HOAt (218 mg, 1.6 mmol) in DMF (5.3 mL) was treated with EDCI (248 mg, 1.6 mmol) at room temperature for 21 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 0→1→2% MeOH/$CHCl_3$) to afford **61** (233 mg, 0.43 mmol, 81% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 7.92 (d, 1, H-6, $J_{6,5}$ = 8.1 Hz), 7.88 (d, 2H, H-1', $J_{1',2'}$ = 6.4 Hz), 7.38 (d, 2H, H-2', $J_{2',1'}$ = 6.4 Hz), 6.78 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 6.9 Hz), 5.93

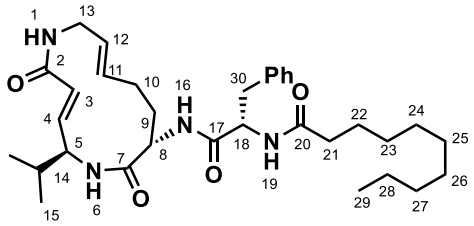
(d, 1H, H-3 $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 5.64 (dt, 1H, H-11, $J_{11,12}$ = 15.5, $J_{11,10}$ = 5.7 Hz), 5.61 (dt, 1H, H-12, $J_{12,11}$ = 15.5, $J_{12,13}$ = 5.7 Hz), 4.25 (m, 1H, H-5), 4.00 (m, 1H, H-8), 3.99 (m, 2H, H-13), 2.43 (s, 3H, H-3'), 2.08 (m, 2H, H-10), 1.85 (m, 1H, H-14), 1.67-1.82 (m, 2H, H-9), 1.42 (s, 9H, ^{t}Bu), 0.89 (t, 6H, H-15, $J_{15,14}$ = 8.6 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 175.3, 165.8, 158.3, 148.5, 146.4, 138.4, 132.0, 130.9, 129.6, 124.2, 81.1, 80.0, 79.6, 79.3, 63.9, 57.7, 56.0, 33.7, 33.6, 33.1, 30.0, 29.1, 26.9, 22.0, 19.9, 19.2; ESIMS-LR *m*/*z* 560 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{26}H_{39}O_7N_3NaS$ 560.24009, found 560.24051. $[\alpha]^{20}_D$−9.3 (*c* 0.13, MeOH)

***tert*-Butyl [(3*E*,5*S*,8*S*,11*E*)-5-isopropyl-2,7-dioxo-1,6-diazacyclotrideca-3,11-dien-8-yl]carbamate (64)**



A solution of the **61** (200 mg, 0.372 mmol) and PPh_3 (195 mg, 0.744 mmol) in THF (180 mL) was treated with DEAD (338 μL, 0.744 mmol) for 30 min. The mixuture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 20→40% AcOEt/hexane) to afford a crude sulfoneamide (220 mg) as a white solid. A solution of the crude sulfoneamide in THF (3.7 mL) was treated with SmI_2 (10 mL, 1 mmol, 1 M in THF) at room temperature for 10 min. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2×6.5 cm, 1% MeOH/$CHCl_3$) to afford **64** (50 mg, 137 μmol, 37% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 6.48 (m, 2H, H-3, H-4), 5.50 (m, 1H, H-11), 5.34 (m, 1H, H-12), 4.25 (dd, 1H, H-5, *J* = 6.3, 2.9 Hz), 4.10 (d, 1H, H-8, *J* = 5.7 Hz), 3.75 (dd, 1H, H-13, J_{gem} = 16.6, $J_{13,12}$ = 8.1 Hz), 3.64 (d, 1H, H-13, J_{gem} = 16.6 Hz), 2.32 (m, 1H, H-10), 2.12 (m, 1H, H-10), 2.09 (m, 1H, H-9), 1.85 (m, 1H, H-14), 1.74 (m, 1H, H-9), 1.44 (s, 9H, ^{t}Bu), 0.94 (m, 6H, H-15); ^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 173.5, 172.5, 157.3, 145.5, 143.6, 134.1, 130.2, 126.1, 122.8, 80.5, 57.6, 57.3, 55.0, 45.3, 32.7, 32.6, 28.7, 28.4, 19.8, 19.3; ESIMS-LR *m*/*z* 388 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{19}H_{31}O_4N_3Na$ 388.22068, found 388.22122. $[\alpha]^{20}_D$−52.3 (*c* 0.69, MeOH).

(11*E*)-Homosyringolin A analogue (40)

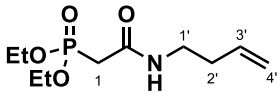


A solution of the **64** (25 mg, 68.4 μmol) was treated with 4 M HCl in dioxane (0.68 mL) at room temperature for 20 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **31** (43 mg, 137 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (46 μL, 274 μmol), and HOAt (21 mg, 137 μmol) in DMF (0.68 mL) was treated with PyBOP (71 mg, 137 μmol) at room temperature for 24 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 1.6×6 cm, 10% MeOH/$CHCl_3$) to afford **40** (14 mg, 247 μmol, 36% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.06 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 9.2 Hz), 8.06 (d, 1H, H-19, $J_{19,18}$ = 9.2 Hz), 7.96 (d, 1H, H-16, $J_{16,8}$ = 7.5 Hz), 7.42 (m, 1H, H-1), 7.23 (m, 5H, Ar), 6.36 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 6.28 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 6.3 Hz), 5.50 (dt, 1H, H-11, $J_{11,12}$ = 15.5, $J_{11,10}$ = 6.9 Hz), 5.25 (dt, 1H, H-12, $J_{12,11}$ = 14.9, $J_{12,13}$ = 5.8 Hz), 4.54 (ddd, 1H, H-18, $J_{18,19}$ = 8.6, $J_{18,30}$ = 4.1 Hz), 4.36 (t, 1H, H-8, $J_{8,16}$ = 7.5 Hz), 4.18 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = $J_{5,6}$ = $J_{5,14}$ = 8.0 Hz), 3.58 (ddd, 1H, H-13, J_{gem} = 16.0, $J_{13,12}$ = 6.9, $J_{13,1}$ = 6.9 Hz), 3.48 (t, 1H,

H-13, J_{gem} = 15.6 Hz), 2.98 (dd, 1H, H-30, J_{gem} = 13.8, $J_{30,18}$ = 4.0 Hz), 2.72 (dd. 1H, H-30, J_{gem} = 13.8, $J_{30,18}$ = 4.0 Hz), 2.15 (m, 2H, H-10), 1.99 (m, 3H, H-9, H-10), 1.72 (m, 1H, H-14), 0.86-1.34 (m, 27H, H-14, H-15, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.2, 170.7, 170.4, 168.7, 166.9, 142.6, 140.8, 138.0, 132.7, 129.1, 127.9, 126.1, 125.3, 122.1, 55.0, 53.7, 51.7, 51.4, 43.7, 35.2, 31.7, 31.3, 30.8, 28.8, 28.7, 28.4, 26.4, 25.2, 22.1, 19.2, 18.9, 13.9; ESIMS-LR *m*/*z* 589.4 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{33}H_{50}O_4N_4Na$ 589.37243, found 589.37292. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **40** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

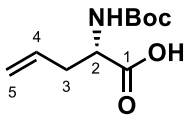
Synthesis of (10*E*)-homosyringolin A analogue

Diethyl [2-(but-3-en-1-ylamino)-2-oxoethyl]phosphonate (78)



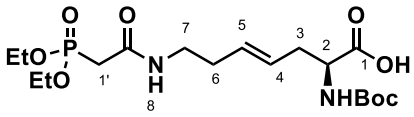
A solution of diethylphosphonoacetic acid (1.58 g, 8.07 mmol), DMAP (296 mg, 2.42 mmol), homoallylamine hydrochloride (0.956 g, 8.88 mmol) and ^{i}Pr$_2$NEt (4.12 mL, 24.2 mmol) in CH_2Cl_2 (27 mL) was treated with EDCI (1.88 g, 12.1 mmol) at room temperature for 17 h. The mixture was partitioned between AcOEt and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **78** (996 mmol, 4 mmol, 50%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.78 (br s, 1H, N*H*), 5.77 (ddt, 1H, H-3', $J_{3',4'b}$ = 17.4, $J_{3',4'a}$ = 10.6, $J_{3',2'}$ = 6.9 Hz), 5.12 (dd, 1H, H-4'b, $J_{4'b,3'}$ = 17.6, $J_{4'b,4'a}$ = 1.4 Hz), 5.10 (dd, 1H, H-4'a, $J_{4'a,3'}$ = 10.2, $J_{4'a,4'b}$ = 1.4 Hz), 4.14 (dt, 4H, CH_3CH_2O, $J_{CH_3CH_2O,P}$ = $J_{CH_3CH_2O,CH_3CH_2O}$= 7.4 Hz), 3.36 (t, 2H, H-1', $J_{1',2'}$ = 6.8 Hz), 2.86 (s, 1H, H-1), 2.80 (s, 1H, H-1), 2.26 (dt, 2H, H-2', $J_{2',3'}$ = $J_{2'1'}$ = 6.8 Hz), 1.34 (t, 6H,OCH_2CH_3, $J_{OCH_2CH_3, OCH_2CH_3}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 164.0, 135.1, 117.4, 62.9, 62.8, 39.1, 35.8, 34.5, 33.7, 16.5; ESIMS-LR *m*/*z* 272 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{10}H_{20}O_4NNaP$ 272.10222, found 272.10232.

(*S*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]pent-4-enoic acid (80)



A solution of allylglycine (1.15 g, 10 mmol) in dioxane (10 mL) and 1 M NaOH (20 mL) was treated with Boc_2O (2.76 mL, 12 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, partitioned between with Et_2O and H_2O, the aqueous phase was acidified with 1 M *aq*. HCl and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **80** (2.14 g, 9.9 mmol, 99%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.74 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5a}$ = 16.9, $J_{4,5b}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 7.3 Hz), 5.19 (m, 2H, H-5), 4.99 (d, 1H, N*H*, $J_{NH,2}$ = 8.3 Hz), 4.39 (dt, 1H, H-2, $J_{2,NH}$ = 12.8, $J_{2,3}$ = 6.8 Hz), 2.57 (m, 2H, H-3), 1.45 (s, 9H, ^{t}Bu). This is a known copound[46].

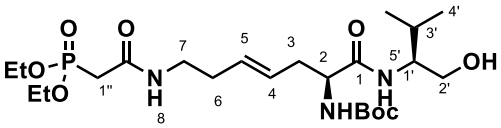
(*S*,*E*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-7-[2-(diethoxyphosphoryl)acetamido]hept-4-enoic acid (81)



A solution of **78** (830 mg, 3.33 mmol), **80** (788 mg, 3.66 mmol), and CuI (13 mg, 67 μmol) in Et_2O (33 mL) was treated with Grubbs II (85 mg, 0.100 mol) at room temperature, and the mixture was heated under refluxed for 24 h. The mixture was partitioned between with Et_2O and *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, and the aqueous phase was acidified with 1 M *aq*.

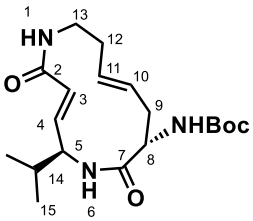
HCl and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 3×12 cm, 10% MeOH/$CHCl_3$) to afford **81** (966 mg, 2.21 mmol, 66%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.09 (br s, 1H, H-8), 5.56 (m, 1H, H-4), 5.41 (m, 1H, H-5), 5.35 (m, 1H, BocN*H*), 4.46 (m, 1H, H-2), 4.14 (m, 4H, CH_3CH_2O), 3.37 (m, 1H, H-7), 3.16 (m, 1H, H-7), 3.15 (dd, 1H, H-1', $J_{1',P}$ = 22.8, J_{gem} = 14.2 Hz), 2.84 (dd, 1H, H-1', $J_{1',P}$ = 23.4, J_{gem} = 14.2 Hz), 2.51 (m, 2H, H-3), 2.33 (m, 1H, H-6), 2.12 (m, 1H, H-6), 1.43 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.31 (t, 6H, CH_3CH_2O, J = 6.8 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 174.9, 164.0, 154.9, 131.1, 128.2, 110.4, 79.9, 63.3, 54.4, 38.7, 36.5, 31.0, 28.5, 16.4; ESIMS-LR *m*/*z* 459 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{18}H_{33}O_8N_2NaP$ 459.18667, found 459.18692. [α]$^{18}_D$+105.9 (*c* 0.19, $CHCl_3$).

***tert*-Butyl {(*S*,*E*)-7-[2-(diethoxyphosphoryl)acetamido]-1-{[(*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]amino}-1-oxohept-4-en-2-yl}carbamate (S6)**



A solution of **81** (366 mg, 0.839 mmol), L-valinol (140 μL, 1.26 mmol), HOBt·H_2O (170 mg, 1.26 mmol), ^{i}Pr$_2$NEt (351 μL, 2.52 mmol) in DMF (8.4 mL) was treated with EDCI (195 mg, 1.26 mmol) at room temperature for 24 h. Further ^{i}Pr$_2$NEt (117 μL, 0.84 mmol), HOBt·H_2O (57 μg, 0.42 mmol) and EDCI (65 mg, 0.42 mmol) were added to the mixture, which was stirred for further 11 h. The mixture was partitioned between with AcOEt and H_2O, the organic phase was washed with 1 M *aq*. HCl, *sat*. *aq*. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 4×12 cm, 0→2→3% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S6** (370 mg, 0.71 mmol, 85%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.01 (br s, 1H, H-7), 6.83 (d, 1H, H-5', $J_{5',1'}$ = 9.2 Hz), 5.59 (d, 1H, BocN*H*, $J_{NH,1}$ = 6.9 Hz), 5.47 (m, 2H, H-4, H-5), 4.16 (m, 1H, H-2), 4.13 (m, 4H, CH_3CH_2O), 3.74 (m, 1H, H-1'), 3.68 (m, 2H, H-2'), 3.29 (m, 2H, H-7), 2.98 (d, 2H, H-1'', $J_{1'',P}$ = 21.5 Hz), 2.49 (m, 2H, H-3), 2.42 (m, 1H, H-6), 2.20 (br s, 1H, H-6), 1.89 (m, 1H, H-3'), 1.43 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.34 (t, 6H, CH_3CH_2O, J = 6.9 Hz), 0.94 (d, 6H, H-4', $J_{4',3'}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 172.1, 164.1, 155.7, 130.6, 128.1, 63.5, 63.2, 62.9, 57.2, 54.9, 38.8, 36.3, 35.7, 34.4, 32.0, 29.0, 28.5, 19.7, 18.9, 16.5, 16.4; ESIMS-LR *m*/*z* 544 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{23}H_{44}O_8N_3NaP$ 544.27582, found 544.27569. [α]$^{19}_D$−12.0 (*c* 0.88, $CHCl_3$)

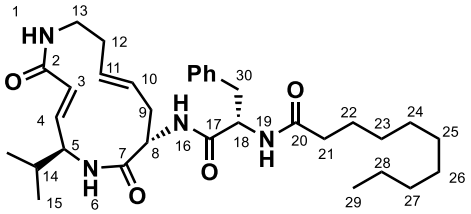
***tert*-Butyl [(3*E*,5*S*,8*S*,10*E*)-5-isopropyl-2,7-dioxo-1,6-diazacyclotrideca-3,10-dien-8-yl]carbamate (83)**



A solution of **S6** (307 mg, 0.589 mmol) in CH_2Cl_2 (5.89 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (274 mg, 0.647 mmol) at room temperature for 1 h. Ethyl acetate, *sat. aq*. $NaHCO_3$ and *sat. aq*. $Na_2S_2O_3$ were added to the mixture, which was stirred for further 10 min. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude aldehyde. A solution of $Zn(OTf)_2$ (473 mg, 1.30 mmol), TMEDA (105 μL, 0.707 mmol) in THF (78 mL) was treated with Et_3N (329 μL, 2.36 mmol) at room temperature for 15 min. A solution of the crude aldehyde in THF (39 mL) was added to the mixture, which was further stirred for 20 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, partitioned between AcOEt and 1 M *aq*. HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography

(ϕ 3×10 cm, 1→3% MeOH/$CHCl_3$) to afford **83** (145 mg, 0.397 mmol, 67% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 6.56 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 5.8 Hz), 6.40 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 5.43 (dt, 1H, H-10, $J_{10,11}$ = 15.5, $J_{10,9}$ = 7.4 Hz), 5.32 (dt, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 15.5, $J_{11,12}$ = 6.9 Hz), 4.05 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 5.8, $J_{5,14}$ = 6.3 Hz), 3.98 (dd, 1H, H-8, $J_{8,9}$ = 8.1, $J_{8,NH}$ = 2.9 Hz), 3.12 (m, 2H, H-13), 2.29 (ddd, 1H, H-9, $J_{9,10}$ = 7.5, $J_{9,8}$ = 8.0, J_{gem} = 14.3 Hz), 2.14 (m, 1H, H-9), 1.98 (m, 2H, H-12), 1.23 (s, 9H, ^{t}Bu), 0.80 (d, 6H, H-15, $J_{15,14}$ = 5.2 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 174.0, 170.6, 157.3, 146.3, 133.0, 129.1, 123.5, 80.5, 57.8, 54.6, 44.2, 37.7, 35.5, 32.7, 30.7, 28.7, 19.7; ESIMS-LR *m*/*z* 388 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{19}H_{31}O_4N_3Na$ 388.22068, found 388.22076. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **S7** was not able to be measured because its poor solubility in DMSO (*c* 0.40).

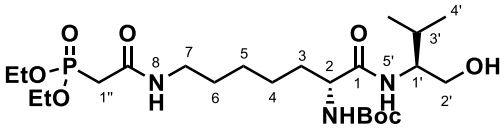
(10*E*)-Homosyringolin A analogue (71)



A solution of the **83** (40 mg, 0.109 mmol) was treated with 4 M HCl in AcOEt (1 mL) at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **31** (38 mg, 120 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (56 μL, 327 μmol), and HOAt (25 mg, 164 μmol) in DMF (1.2 mL) was treated with PyBOP (85 mg, 164 μmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 14 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat*. *aq.* $NaHCO_3$ and H_2O, filtered, and the residue was washed with AcOEt. The residue was purified by HPLC (5% MeOH/$CHCl_3$) to afford **71** (37 mg, 65.3 μmol, 65% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.24 (m, 1H, H-6), 8.02 (m, 2H, H-16, H-19), 7.39 (m, 1H, H-1), 7.15-7.22 (m, 5H, Ar), 6.61 (m, 1H, H-4), 6.51 (m, 1H, H-3), 5.58 (m, 1H, H-10), 5.42 (m, 1H, H-11), 4.52 (m, 1H, H-18), 4.43 (m, 1H, H-8), 4.19 (m, 1H, H-5), 3.13 (m, 2H, H-13), 2.98 (m, 1H, H-30), 2.74 (m, 1H, H-30), 2.39 (m, 1H, H-9), 2.28 (m, 1H, H-9), 2.09 (m, 1H, H-12), 2.00 (m, 2H, H-21), 1.75 (m, 1H, H-14), 0.84-1.34 (m, H-10, 11, 22-29); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 171.2, 170.7, 167.4, 143.9, 142.4, 129.7, 128.7, 128.4, 126.8, 123.3, 55.7, 54.2, 52.1, 50.9, 42.8, 35.6, 32.0 31.2, 29.4, 29.2, 28.8, 25.7, 22.7, 19.8, 14.6; ESIMS-LR *m*/*z* 589.4 [(M+)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{33}H_{50}O_4N_4Na$ 589.37243, found 589.37272. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **71** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

Synthesis of homosyringolin B analogue

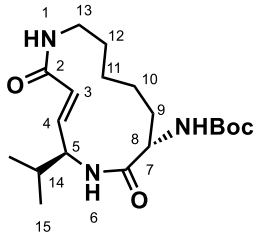
***tert*-Butyl {(*R*)-7-[2-(diethoxyphosphoryl)acetamido]-1-{[(*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]amino}-1-oxoheptan-2-yl}carbamate (S7)**



A mixture of **81** (500 mg, 1.14 mmol) and Pd/C (106 mg, 0.1 mmol) in MeOH (8 mL) was stirred at room temperature under H_2 atmosphere for 1.5 h. The catalyst was filtered off through a Cerite pad, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (500 mg), L-valinol (254 μL, 2.28 mmol), HOBt·H_2O (308 mg, 2.28 mmol), and ^{i}Pr$_2$NEt (636 μL, 4.56 mmol) in DMF (10 mL) was treated with EDCI (354 mg, 2.28 mmol) at room temperature for 24 h. The mixture was partitioned between with AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$,

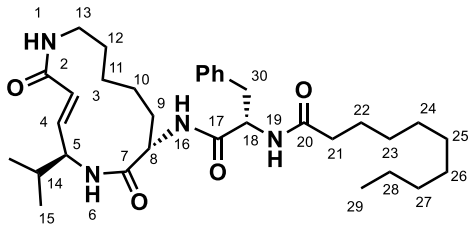
H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 2% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S7** (500 mg, 0.955 mmol, 84%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.68 (m, 1H, H-8), 6.70 (d, 1H, H-5', $J_{5',1'}$ = 8.2 Hz), 5.21 (d, 1H, H-BocN*H*, $J_{NH,2}$ = 8.2 Hz), 4.16 (m, 1H, H-2), 4.12 (m, 4H, CH_3CH_2O), 3.68 (m, 3H, H-2', O*H*), 3.51 (m, 1H, H-1'), 3.28 (m, 2H, H-7), 2.85 (d, 2H, H-1", $J_{1",P}$ = 18.3 Hz), 1.88 (m, 2H, H-3), 1.55 (m, 1H, H-3'), 1.35-1.45 (m, H-4, H-5, H-6, ^{t}Bu, H-4'), 0.95 (t, 6H, CH_3CH_2O); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 172.6, 164.0, 145.2, 139.1, 92.7, 63.5, 62.7, 57.2, 54.7, 39.3, 29.1, 28.5, 24.4, 19.6, 19.1, 16.5; ESIMS-LR *m/z* 546 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{23}H_{46}O_8N_3NaP$ 546.29147, found 546.29254. $[\alpha]^{19}_D$ −28.3 (*c* 0.36, $CHCl_3$).

***tert*-Butyl [(5*S*,8*S*,*E*)-5-isopropyl-2,7-dioxo-1,6-diazacyclotridec-3-en-8-yl]carbamate (S8)**



A solution of **S7** (170 mg, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (3.2 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (151 mg, 0.36 mmol) at room temperature for 1 h. Ethyl acetate and *sat. aq.* $NaHCO_3$, and *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ were added to the mixture, which was stirred for further 10 min. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude aldehyde. A solution of $Zn(OTf)_2$ (256 mg, 0.70 mmol), TMEDA (57 μL, 0.384 mmol) in THF (44 mL) was treated with Et_3N (178 μL, 1.28 mmol) at room temperature for 15 min. A solution of the crude aldehyde in THF (20 mL) was added to the mixture, which was stirred for 15 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was partitioned between AcOEt and 1 M *aq*. HCl. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 3×10 cm, 1→3% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S8** (101 mg, 0.27 mmol, 86% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 6.73 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.6, $J_{4,5}$ = 4.6 Hz), 6.30 (d, 1H, H-3 $J_{3,4}$ = 15.6 Hz), 4.37 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = $J_{5,14}$ = 5.5 Hz), 4.30 (m, 1H, H-8), 3.20 (ddd, 1H, H-13, $J_{13,12}$ = 6.4, $J_{13,NH}$ = 8.7, J_{gem} = 15.1 Hz), 3.03 (ddd, 1H, H-13, $J_{13,12}$ = $J_{13,NH}$ = 7.8, J_{gem} = 15.1 Hz), 1.90 (m, 1H, H-14), 1.81 (m, 2H, H-9), 1.43 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.29-1.60 (m, 6H, H-10, H-11, H-12), 1.02 (t, 6H, H-15, $J_{15,14}$ = 5.5 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 174.1, 170.9, 157.2, 145.4, 122.9, 80.5, 57.6, 54.9, 41.1, 32.8, 32.6, 29.5, 28.7, 24.9, 21.1, 19.7, 19.5; ESIMS-LR *m/z* 390 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{19}H_{33}O_4N_3Na$ 390.23633, found 390.23675. $[\alpha]^{18}_D$−58.2 (*c* 0.60, MeOH).

Homosyringolin B analogue (70)

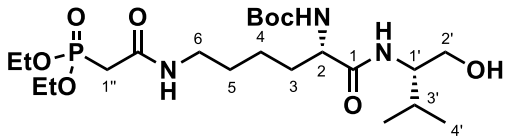


A solution of the **S8** (40 mg, 0.11 mmol) was treated with 4 M HCl in AcOEt (1 mL) at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **31** (39 mg, 120 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (56 μL, 327 μmol), and HOAt (26 mg, 164 μmol) in DMF (1.2 mL) was treated with PyBOP (86 mg, 164 μmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 17 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$ and H_2O, filtered, and the residue was washed with AcOEt to afford **70** (40 mg, 70 μmol, 64% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.13 (m, 2H, H-6, H-19), 7.70 (m, 1H, H-16), 7.44 (m, 1H, H-1), 7.15-7.23 (m, 5H, Ar), 6.55 (d, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 13.8 Hz), 6.13 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 4.51 (m, 2H, H-8, H-18), 4.28 (br s, 1H, H-5),

3.01 (m, 1H, H-30), 2.88 (m, 2H, H-13), 2.75 (m, 1H, H-30), 2.00 (br s, 2H, H-21), 1.81 (m, 2H, H-9), 1.77 (m, 1H, H-14), 0.85-1.47 (m, 29H, H-10, H-11, H-12, H-15, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.3, 170.6, 166.9, 142.7, 138.2, 133.7, 129.1, 127.9, 126.1, 123.3, 122.1, 120.3, 95.6, 55.0, 53.7, 51.7, 37.0, 35.2, 31.3, 30.9, 28.9, 28.7, 28.4, 25.3, 23.4, 22.2, 19.4, 19.3, 18.8, 14.0; ESIMS-LR *m*/*z* 591.4 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{33}H_{52}O_4N_4Na$ 591.38808, found 591.38928. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **70** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

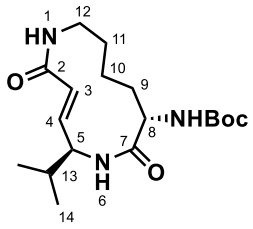
Synthesis of syringolin B analogue

***tert*-Butyl {(*S*)-6-[2-(diethoxyphosphoryl)acetamido]-1-{[(*R*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]amino}-1-oxohexan-2-yl}carbamate (S9)**



A solution of **75** (712 mg, 2.89 mmol) and Na_2CO_3 (606 mg, 5.72 mmol) in dioxane (3 mL) and H_2O (5 mL) was added to a solution of **77** (1.4 g, 5.78 mmol) in dioxane (2 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat. aq.* $NaHCO_3$ and the aqueous phase was acidified with 1 M *aq.* HCl, and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* A solution of the residue (1.31 g), L-valinol (517 μL, 4.64 mmol), HOBt·H_2O (627 mg, 4.64 mmol) and ^{i}Pr$_2$NEt (1.29 mL, 9,27 mmol) in DMF (15.5 mL) was treated with EDCI (720 mg, 4.64 mmol) at room temperature for 11 h. The mixture was partitioned between with AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6×10 cm, 0→2% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S9** (856 mg, 1.68 mmol, 54% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.92 (m, 1H, H-7), 6.42 (d, 1H, H-5', $J_{5',1'}$ = 8.7 Hz), 5.39 (d, 1H, N*H*, $J_{NH,2}$ = 7.8 Hz), 4.15 (m, 4H, CH_3CH_2O), 4.05 (m, 1H, H-2), 3.82 (m, 2H, H-2'), 3.71 (m, 1H, H-1'), 3.30 (m, 2H, H-6), 2.84 (d, 2H, H-1", J = 21.1 Hz), 1.86 (m, 1H, OH), 1.53-1.81 (m, 6H, H-3, H-4, H-5), 1.53 (m, 1H, H-3'), 1.43 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.33 (m, 6H, CH_3CH_2O), 0.95 (d, 3H, H-4', $J_{4',3'}$ = 6.9 Hz), 0.94 (d, 3H, H-4', $J_{4',3'}$ = 6.9 Hz). This is a known compound[34].

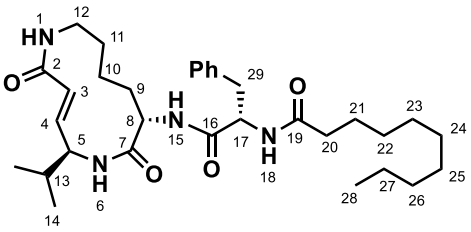
***tert*-Butyl [(5*S*,8*S*,*E*)-5-isopropyl-2,7-dioxo-1,6-diazacyclododec-3-en-8-yl]carbamate (S10)**



A solution of **S9** (820 mg, 1.61 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) was treated with Dess Martin periodinane (751 mg, 1.77 mmol) at room temperature for 1 h. Ethyl acetate and *sat. aq.* $NaHCO_3$, and *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ were added to the mixture, which was stirred for further 10 min. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude aldehyde. A solution of $Zn(OTf)_2$ (1.28 mg, 3.54 mmol), TMEDA (287 μL, 3.54 mmol) in THF (222 mL) was treated with Et_3N (896 μL, 6.44 mmol) at room temperature for 15 min. A solution of the crude aldehyde in THF (100 mL) was added to the mixture, which was stirred for 22 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, and partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 3×10 cm, 1→2% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S10** (360 mg, 1.02 mmol, 63% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD,

500 MHz) δ 6.81 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 5.2 Hz), 6.13 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 4.21 (br s, 1H, H-8), 4.01 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 5.2, $J_{5,13}$ = 8.1 Hz), 3.27 (dd, 1H, H-12, $J_{12,11}$ = 13.2, J_{gem} = 13.8 Hz), 2.89 (dt, 1H, H-12, $J_{12,11}$ = 4.0, J_{gem} = 12.1 Hz), 1.87 (m, 1H, H-9), 1.60 (m, 1H, H-9), 1.58 (m, 1H, H-13), 1.43 (m, 1H, H-11), 1.23 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.18 (m, 3H, H-10, H-11), 0.84 (d, 1H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 0.81 (d, 1H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz); ESIMS-LR *m*/*z* 376 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{18}H_{31}O_4N_3Na$ 376.22068, found 376.22095. This is a known compound[34].

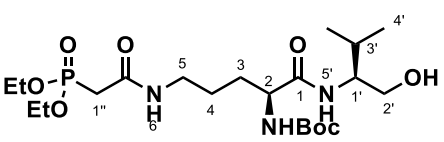
Syringolin B analogue (34)



A solution of the **S10** (39 mg, 0.11 mmol) was treated with 4 M HCl in AcOEt (1 mL) at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **31** (39 mg, 120 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (56 μL, 327 μmol), and HOAt (26 mg, 164 μmol) in DMF (1.2 mL) was treated with PyBOP (86 mg, 164 μmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat*. *aq.* $NaHCO_3$ and H_2O, filtered, and the residue was washed with AcOEt to afford **34** (34 mg, 61.3 μmol, 56% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.45 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.0 Hz), 8.14 (d, 1H, H-18, $J_{18,17}$ = 8.1 Hz), 7.66 (d, 1H, H-15, $J_{15,8}$ = 7.5 Hz), 7.38 (t, 1H, H-1, $J_{1,12}$ = 6.3 Hz), 7.15-7.23 (m, 5H, Ar), 6.77 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 4.6 Hz), 6.25 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 14.9 Hz), 4.61 (m, 1H, H-8), 4.50 (m, 1H, H-17), 4.11 (m, 1H, H-5), 3.27 (m, 1H, H-12), 3.01 (m, 1H, H-29), 2.93 (m, 1H, H-12), 2.73 (dd, 1H, H-29, J_{gem} = 13.2, $J_{29,17}$ = 11.5 Hz), 2.13 (m, 1H, H-9), 1.98 (t, 2H, H-20, $J_{20,21}$ = 6.9 Hz), 1.79 (m, 1H, H-13), 1.62 (m, 1H, H-12), 1.44 (m, 1H, H-11), 1.04-1.34 (m, 14H, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27), 0.95 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.3 Hz), 0.91 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.3 Hz), 0.86 (t, 3H, H-28, $J_{28,27}$ = 6.3 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.3, 170.8, 170.5, 165.8, 144.9, 138.2, 129.1, 127.9, 126.1, 119.9, 56.1, 53.8, 51.3, 38.0, 37.0, 35.2, 31.4, 31.2, 30.7, 30.3, 29.9, 28.8, 28.7, 28.4, 25.2, 22.1, 20.0, 19.3, 17.2, 14.0); ESIMS-LR *m*/*z* 577.4 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{32}H_{50}O_4N_4Na$ 577.37243, found 577.37323. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **34** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

Synthesis of norsyringolin B analogue

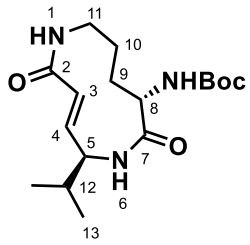
***tert*-Butyl {(*S*)-5-[2-(diethoxyphosphoryl)acetamido]-1-{[(*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]amino}-1-oxopentan-2-yl}carbamate (S11)**



A solution of **76** (713 mg, 3.07 mmol) and Na_2CO_3 (644 mg, 6.14 mmol) in dioxane (3 mL) and H_2O (5 mL) was treated with a solution of **77** (1.49 g, 6.14 mmol) in dioxane (2 mL) at 0 °C and, the mixture was stirred at room temperature for 23 h. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat. aq.* $NaHCO_3$, and the aqueous phase was acidified with 1 M *aq.* HCl, and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo.* A solution of the residue (1.65 g), L-valinol (668 μL, 6.0 mmol), HOBt·H_2O (811 mg, 6.0 mmol), and ^{i}Pr$_2$NEt (1.67 mL, 12 mmol) in DMF (20 mL) was treated with EDCI (931 mg, 6.0 mmol) at room temperature for 22 h. The mixture was partitioned between with

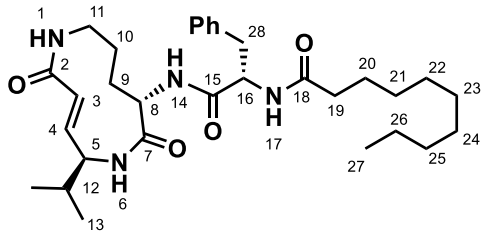
AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 3×10 cm, 2% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S11** (990 mg, 2.0 mmol, 50% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.14 (m, 1H, H-6), 7.03 (d, 1H, H-5', $J_{5',1'}$ = 8.3 Hz), 5.45 (d, 1H, BocN*H*, $J_{NH,2}$ = 8.2 Hz), 4.37 (m, 1H, H-2), 4.15 (m, 4H, CH_3CH_2O), 3.80 (m, 2H, H-2'), 3.65 (m, 4H, O*H*, H-1', H-2'), 3.47 (m, 1H, H-5), 3.27 (m, 1H, H-5), 2.91 (d, 1H, H-1", J = 15.1 Hz), 2.85 (d, 1H, H-1", $J_{1",P}$ = 15.6 Hz), 1.88 (m, 1H, H-3'), 1.69 (m, 2H, H-3), 1.59 (m, 2H, H-4), 1.47 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.32 (m, 6H, CH_3CH_2O), 0.94 (m, 6H H-4'); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 172.6, 164.6, 156.2, 79.9, 63.6, 63.2, 57.9, 57.2, 53.5, 39.1, 36.1, 34.8, 30.7, 29.2, 29.0, 28.4, 24.4, 19.6, 19.2, 18.8, 16.5, 16.4; ESIMS-LR *m/z* 518 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{21}H_{42}O_8N_3NaP$ 518.26017, found 518.26002. $[\alpha]^{20}_D$−14.4 (*c* 1.27, $CHCl_3$).

***tert*-Butyl [(5*S*,8*S*,*E*)-5-isopropyl-2,7-dioxo-1,6-diazacycloundec-3-en-8-yl]carbamate (S12)**



A solution of **S11** (970 mg, 1.96 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was treated with Dess Martin periodinane (914 mg, 2.16 mmol) at room temperature for 1 h. Ethyl acetate, *sat. aq.* $NaHCO_3$, and *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ were added to the mixture, which was stirred for further 10 min. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude aldehyde. A solution of $Zn(OTf)_2$ (1.57 g, 4.31 mmol), TMEDA (350 μL, 2.35 mmol) in THF (262 mL) was treated with Et_3N (1.09 mL, 7.84 mmol) at room temperature for 15 min. A solution of the crude aldehyde in THF (130 mL) was added to the mixture, which was stirred for further 19 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 3×11 cm, 1→3% MeOH/$CHCl_3$) to afford **S12** (310 mg, 0.913 mmol, 47% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) □□6.43 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 16.6 Hz), 6.00 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 16.6, $J_{4,5}$ = 9.2 Hz), 4.11 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 9.2, $J_{5.12}$ = 9.8 Hz), 4.00 (dd, 1H, H-8, $J_{8,9}$ = 5.2, 4.6 Hz), 3.15 (ddd, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 11.5, $J_{11,NH}$ = 3.5, J_{gem} = 14.9 Hz), 2.92 (ddd, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 8.1, $J_{11,NH}$ = 6.3, J_{gem} = 14.4 Hz), 1.82 (m, 1H, H-12), 1.81 (m, 1H, H-9), 1.66 (m, 1H, H-9), 1.43 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.34 (m, 2H, H-10), 1.04 (d, 3H, H-13, $J_{13,12}$ = 6.3 Hz), 0.98 (d, 3H, H-13, $J_{13,12}$ = 6.3 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 176.1, 174.1, 157.1, 141.8, 125.5, 80.4, 60.6, 55.4, 44.2, 31.6, 29.5, 28.7, 24.9, 20.0, 19.8; ESIMS-LR *m/z* 362 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{17}H_{29}O_4N_3Na$ 362.20503, found 362.20587. $[\alpha]^{20}_D$−124.2 (*c* 0.81, MeOH).

Norsyringolin B analogue (69)

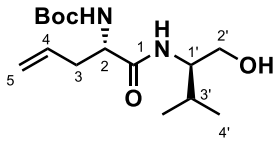


A solution of the **S12** (37 mg, 0.11 mmol) was treated with 4 M HCl in AcOEt (1 mL) at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **31** (39 mg, 120 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (56 μL, 327 μmol), and HOAt (26 mg, 164 μmol) in DMF (1.2 mL) was treated with PyBOP (86 mg, 164 μmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$ and H_2O,

filtered, and the residue was washed with AcOEt to afford **69** (45 mg, 83.2 μmol, 76% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.42 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 9.2 Hz), 7.96 (d, 1H, H-14, $J_{14,8}$ = 6.9 Hz), 7.93 (d, 1H, H-17, $J_{17,16}$ = 8.1 Hz), 7.37 (m, 1H, H-11), 7.14-7.20 (m, 5H, Ar), 6.29 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 16.6 Hz), 5.84 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 16.0, $J_{4,5}$ = 8.6 Hz), 4.51 (m, 1H, H-16), 4.26 (m, 1H, H-8), 4.00 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 9.2, $J_{5,4}$ = 9.2, $J_{5,12}$ = 9.2 Hz), 3.00 (m, 1H, H-11), 2.93 (m, 1H, H-28), 2.77 (m, 1H, H-11), 2.69 (dd, 1H, H-28, $J_{28,16}$ = 10.9, J_{gem} = 12.6 Hz), 1.98 (t, 2H, H-19, $J_{19,20}$ = 6.3 Hz), 1.76 (m, 1H, H-9), 1.73 (m, 1H, H-12), 0.84-1.43 (m, 27H, H-9, H-10, H-13, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.7, 172.1, 170.7, 170.0, 138.9, 137.9, 129.2, 127.9, 126.1, 125.2, 58.4, 53.5, 52.2, 42.5, 37.5, 35.2, 31.3, 29.8, 28.9, 28.8, 28.7, 28.4, 25.2, 25.2, 22.1, 19.6, 19.3, 14.0; ESIMS-LR *m*/*z* 563 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{31}H_{48}O_4N_4Na$ 563.35678, found 563.35752. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **69** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

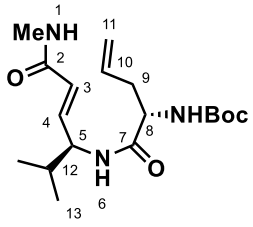
Synthesis of acyclic syringolin A

***tert*-Butyl {(*S*)-1-{[(*R*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]amino}-1-oxopent-4-en-2-yl}carbamate (S13)**



A solution of **80** (500 mg, 2.32 mmol), L-valinol (258 μL, 2.32 mmol), HOBt·H_2O (470 mg, 3.48 mmol), and ^{i}Pr$_2$NEt (0.97 mL, 6.96 mmol) in DMF (11.6 mL) was treated with EDCI (540 mg, 3.48 mmol) at room temperature for 24 h. The mixture was partitioned between with AcOEt and H_2O, and the organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **S13** (700 mg, quant.) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.32 (m, 1H, N*H*), 5.76 (ddt, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 17.9, $J_{4,5}$ = 10.1, $J_{4,3}$ = 7.8 Hz), 5.20 (d, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 10.1 Hz), 5.00 (br s, 1H, BocN*H*), 4.10 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 12.8, $J_{2,3}$ = 6.4 Hz), 3.71 (m, 1H, H-1'), 3.60-3.70 (m, 2H, H-2'), 2.67 (br s, 1H, O*H*), 2.52 (m, 2H, H-3), 1.87 (dq, 1H, H-3', $J_{3',1'}$ = 13.7, $J_{3',4'}$ = 6.9 Hz), 1.45 (s, 9H, ^{t}Bu), 0,93 (d, 6H, H-4', $J_{4',3'}$ = 6.8 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 172.2, 162.7, 156.0, 133.3, 119.2, 80.7, 63.7, 57.4, 54.4, 36.6, 36.4, 31.6, 29.0, 28.4, 19.7, 18.8; ESIMS-LR *m*/*z* 323 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{15}H_{28}O_4N_2Na$ 323.19413, found 323.19434. $[\alpha]^{20}_D$−65.2 (*c* 1.00, $CHCl_3$).

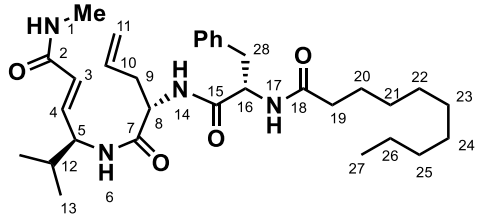
***tert*-Butyl {(*S*)-1-{[(*S*,*E*)-2-methyl-6-(methylamino)-6-oxohex-4-en-3-yl]amino}-1-oxopent-4-en-2-yl}carbamate (84)**



A solution of **S13** (314 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was treated with Dess Martin periodinane (467 mg, 1.1 mmol) at room temperature for 1 h. Ethyl acetate *sat. aq.* $NaHCO_3$, and *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ were added to the mixture, which was vigorously stirred for further 10 min. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (209 mg, 1.1 mmol), $Zn(OTf)_2$ (804 mg, 2.2 mmol), TMEDA (179 μL, 1.2 mmol) in THF (8 mL) was treated with Et_3N (558 μL, 4.0 mmol) at room temperature for 15 min. A solution of the crude aldehyde in THF (4 mL) was added to the mixture, which was stirred for 18 h. The mixture was concentrated *in vacuo*, partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by trituration with Et_2O to afford **84** (180 mg, 0.51 mmol, 51% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) □ 6.71 (dd, 1H, H-

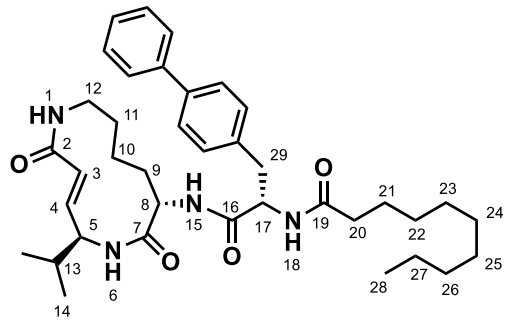
4, $J_{4,3}$ = 14.9, $J_{4,5}$ = 5.7 Hz), 6.59 (d, 1H., H-6, $J_{6,5}$ = 8.0 Hz), 5.92 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 14.9 Hz), 5.72 (m, 1H, H-10), 5.15 (m, 1H, H-11), 5.11 (m, 1H, H-11), 4.41 (m, 1H, H-5), 4.14 (m, 1H, H-8), 2.84 (d, 3H, NMe, J = 5.2 Hz), 2.51 (m, 2H, H-9), 1.85 (m, 1H, H-12), 1.42 (s, 9H, ^{t}Bu), 0.89 (t, 6H, H-13, $J_{13,12}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 171.4, 166.2, 156.2, 141.9, 133.4, 124.7, 119.4, 80.7, 55.7, 54.3, 36.3, 32.3, 28.6, 26.6, 19.2, 18.3; ESIMS-LR *m*/*z* 376 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{18}H_{31}O_4N_3Na$ 376.22068, found 376.22093. $[\alpha]^{18}_D$–43.4 (*c* 1.02, MeOH).

Acyclic syringolin A (72)



A solution of the **84** (35 mg, 0.1 mmol) was treated with 4 M HCl in AcOEt (1 mL) at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, carboxylic acid (35 mg, 110 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (51 μL, 300 μmol), and HOAt (23 mg, 150 μmol) in DMF (1.0 mL) was treated with PyBOP (78 mg, 150 μmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$ and H_2O, filtered, and the residue was washed with AcOEt to afford **72** (49 mg, 88 μmol, 88% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.12 (m, 1H, H-14), 8.11 (m, 1H, H-1), 8.06 (m, 1H, H-17), 8.05 (m, 1H, H-6), 7.14-7.23 (m, 5H, Ar), 6.48 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 15.5, $J_{4,5}$ = 5.0, $J_{4,12}$ = 3.2 Hz), 5.87 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 15.5 Hz), 5.70 (m, 1H, H-10), 5.08 (d, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 16.6 Hz), 5.00 (d, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 10.3 Hz), 4.50 (m, 1H, H-16), 4.35 (m, 1H, H-8), 4.17 (m, 1H, H-5), 3.00 (dd, 1H, H-28, $J_{28,16}$ = J_{gem} = 13.7 Hz), 2.72 (dd, 1H, H-28, $J_{28,16}$ = 10.9, J_{gem} = 13.2 Hz), 2.61 (m, 3H, NMe), 2.42 (m, 1H, H-9), 2.35 (m, 1H, H-9), 2.00 (m, 2H, H-19), 1.76 (m, 1H, H-12), 0.83-1.36 (m, 23H, H-13, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.2, 171.1, 164.9, 140.4, 137.9, 133.9, 129.0, 127.7, 125.9, 124.4, 117.4, 54.8, 53.7, 52.3, 37.1, 36.3, 35.1, 31.5, 31.1, 28.7, 28.5, 28.3, 25.3, 25.0, 21.9, 18.8, 18.3, 13.8; ESIMS-LR *m*/*z* 577.4 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{32}H_{50}O_4N_4Na$ 577.37243, found 577.37262. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **72** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

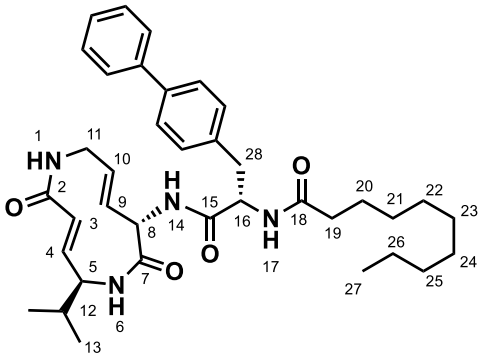
Syringolin B biphenyl analogue (89)



A solution of the **S10** (40 mg, 0.11 mmol) was treated with 4 M HCl in dioxane (1 mL) at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **90** (65 mg, 165 μmol), ^{i}Pr$_2$NEt (75 μL, 440 μmol), and HOAt (34 mg, 220 μmol) in DMF (1 mL) was treated with PyBOP (114 mg, 220 μmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, and H_2O, filtered. The residue was washed with AcOEt and H_2O to afford **89** (22 mg, 35 μmol, 32% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.30 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.2 Hz), 8.11 (d, 1H, H-18, $J_{18,17}$ = 8.7 Hz), 7.72 (d, 1H, H-15, $J_{15,8}$ = 7.3 Hz), 7.62 (d, 2H, H-Ar, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 2H, H-Ar, J = 7.8 Hz), 7.43 (t, 2H, H-Ar, J = 7.8 Hz), 7.37 (m, 2H, H-Ar),

7.31 (m, 1H, H-1), 6.78 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 16.0, $J_{4,5}$ = 4.4 Hz), 6.23 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 16.0 Hz), 4.61 (m, 1H, H-8), 4.57 (m, 1H, H-17), 4.12 (m, 1H, H-5), 3.27 (m, 1H, H-12), 3.05 (d, 1H, H-29, J_{gem} = 11.0 Hz), 2.94 (m, 1H, H-12), 2.77 (dd, 1H, H-29, J_{gem} = 11.5, $J_{29,17}$ = 13.3 Hz), 2.08 (m, 1H, H-9), 2.00 (t, 3H, H-20, $J_{20,21}$ = 7.3 Hz), 1.77 (m, 1H, H-13), 1.65 (m, 1H, H-9), 1.45 (m, 1H, H-11), 1.12-1.33 (m, 18H, H-10, 11, 21-27), 0.96 (m, 6H, H-14), 0.81 (t, 3H, H-28, $J_{28,27}$ = 6.8 Hz) ; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 172.3, 170.8, 170.5, 165.8, 144.8, 138.0, 137.4, 136.6, 129.9, 128.8, 126.4, 126.2, 120.0, 51.4, 35.2, 31.2, 28.9, 28.7, 28.4, 25.3, 22.0, 20.0, 19.2, 17.2, 14.0; ESIMS-LR *m*/*z* 653.4 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{38}H_{53}O_4N_4$ 629.40723, found 629.40785. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **89** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

Norsyringolin A biphenyl analogue (87)



A solution of the **63** (20 mg, 41.9 µmol) and Et_3SiH (17 µL, 105 µmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was treated with TFA (0.5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 3h. The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue, **90** (25 mg, 126 µmol), ^{i}Pr$_2$NEt (22 µL, 126 µmol), and HOAt (10 mg, 62.9 µmol) in DMF (0.5 mL) was treated with PyBOP (33 mg, 62.9 µmol) at room temperature for 20 h. The mixture was partitioned between AcOEt and 1 M *aq.* HCl, and the organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$ and H_2O, filtered. The residue was washed with AcOEt and H_2O to afford **87** (13 mg, 21.1 µmol, 50% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.32 (m, 1H, H-14), 8.05 (d, 1H, H-17, $J_{17,16}$ = 6.9 Hz), 7.33-7.62 (m, 11H, H-Ar, H-1, H-6), 6.18 (m, 1H, H-4), 5.98 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ =15.5 Hz), 5.61 (m, 2H, H-9, H-10), 4.79 (m, 1H, H-8), 4.60 (m, H-16), 3.87 (m, 1H, H-5), 3.73 (m, 2H, H-11), 3.05 (d, 1H, H-28, J_{gem} = 13.8 Hz), 2.74 (t, 1H, H-28, J = 11.5 Hz), 1.99 (m, 1H, H-19), 1.72 (m, 1H, H-12), 1.31 (m, 2H, H-20), 0.80-1.9 (m, 21H, H-13, H-21-27) ; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 185.6, 171.2, 170.8, 169.1, 168.3, 139.9, 137.8, 137.2, 129.6, 128.7, 127.0, 126.3, 126.0, 53.3, 43.8, 36.9, 35.1, 31.2, 31.1, 28.7, 28.6, 28.2, 25.1, 21.9, 19.5, 19.1, 13.8; ESIMS-LR *m*/*z* 637.3 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{37}H_{51}O_4N_4$ 615.3910, found 615.3911. Data of $[\alpha]^{20}_D$ for **87** was not able to be measured because of its poor solubility in DMSO (*c*, 0.50).

Evaluation of in vitro β5 proteasome inhibitory activity and determination of constants.

In vitro proteasome assays were performed in 96-wel microtiter plates with human erythrocyte 20S proteasome (R&D Systems, Inc.) using tha AK-740 Assay Kit for Drug Discovery (Biomol). Reactions were performed at 37 °C in 100 μL volumes containing a serial dilution of test samples, 2 μg/mL 20S proteasome, and 100 μM Suc-LLVY-AMC for assaying chymotrypsin-like activity, according to the manufacture's instructions. Fluorescence was monitored with infinite M200 microplate reader (Tecan) equipped with 360 nm excitation and 465 nm emission filters, and the results graphically represented in Figures S1(a), S1(b). The observed rate constant for inhibition, k_{obs}, at each concentration is determined from slope of a semi-logarithmic plot of inhibition versus time. The k_{obs} values are re-plotted against inhibitor concentration as shown Figure S1(c), and fitted to a hyperbolic equation, $k_{obs} = k_2[I]/(K_i+[I])$, to obtain values for K_i and k_2. The k_2/K_i ratio represents the second-order rate constant for the reaction of the inhibitor with the target.[39),40)]

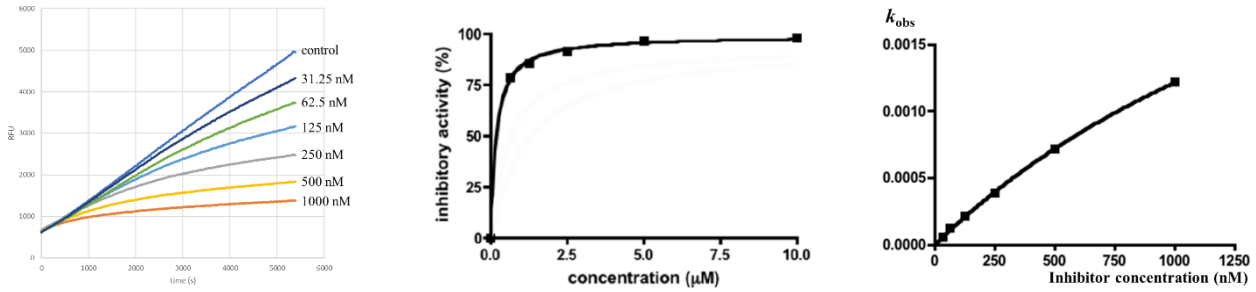
Cell proliferation assays.

Bortezomib-resistant MM cell line, OPM2-2/BTZ, was established from the parental line, OPM-2 under continuous exposure to bortezomib over a half year, and the cell proliferation assays was described previously[14f),g)]. Calculation of the IC_{50} value used GraphPad Prism version 6.05 for Windows, GrapgPad Software, La Jolla, Calfornia USA.

Scheme S1. Comparative data of the CT-L inhibitory activities and kinetics analysis of cyclic proteasome inhibitors.

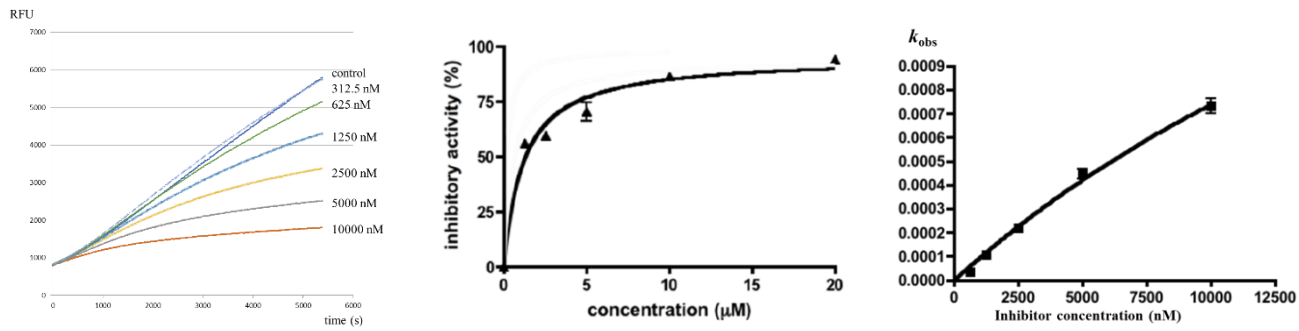
Data for syringolin A (**1**)

(a) (b) (c)



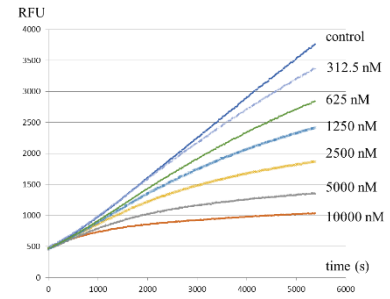
Data for syringolin B (**2**)

(a) (b) (c)

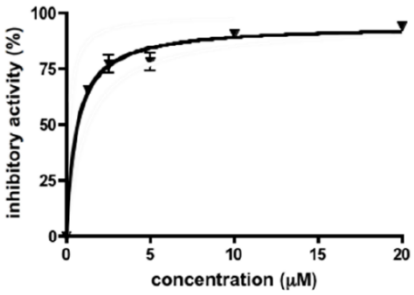


Data for (*E*)-isosyringolin A (**16**)

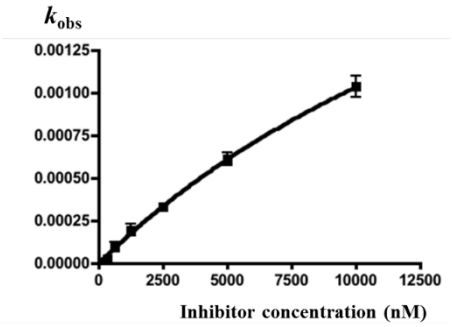
(a)



(b)

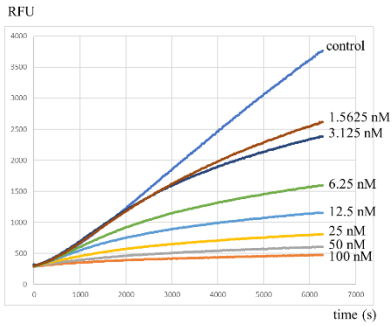


(c)

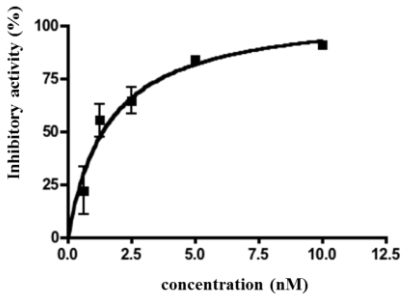


Data for syringolin A analogue (**33**)

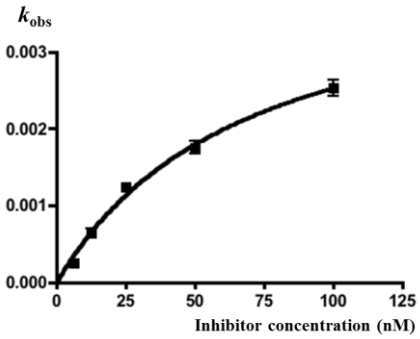
(a)



(b)

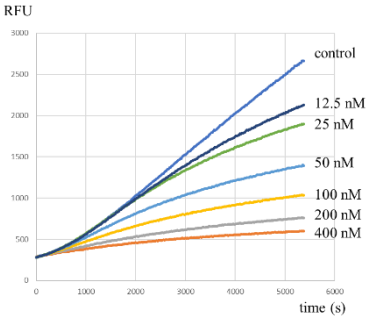


(c)

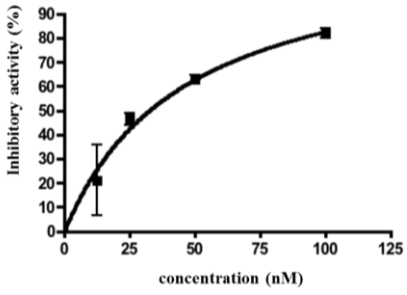


Data for syringolin B analogue (**34**)

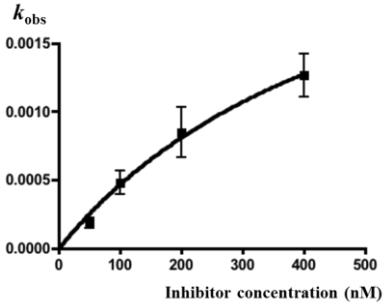
(a)



(b)

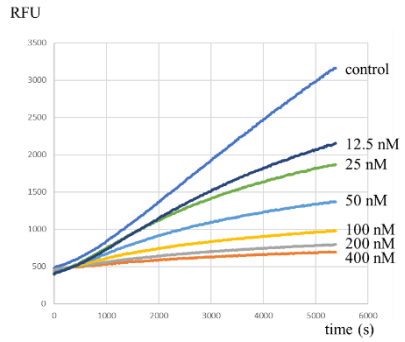


(c)

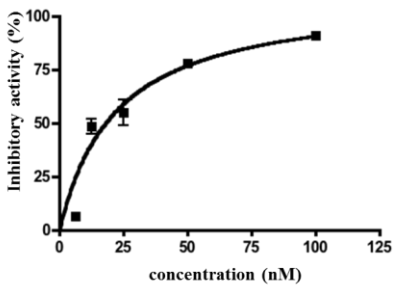


Data for (*E*)-isosyringolin A analogue (**32**)

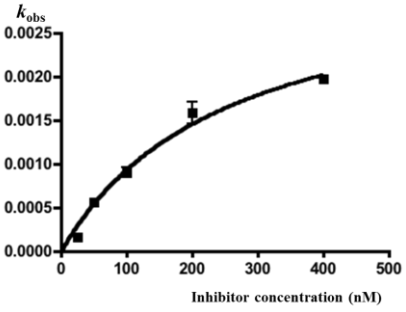
(a)



(b)

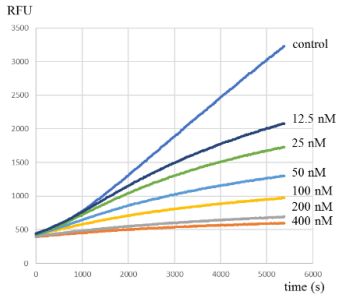


(c)

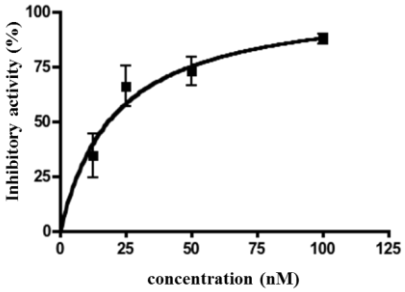


Data for norsyringolin A analogue (**39**)

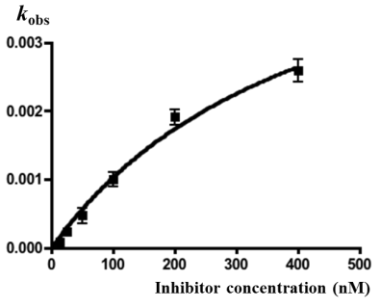
(a)



(b)

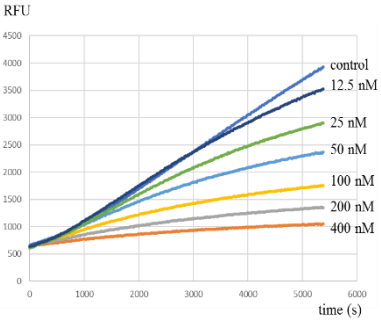


(c)

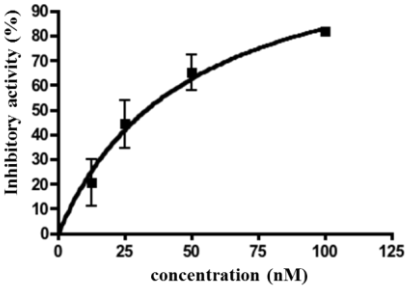


Data for norsyringolin B analogue (**69**)

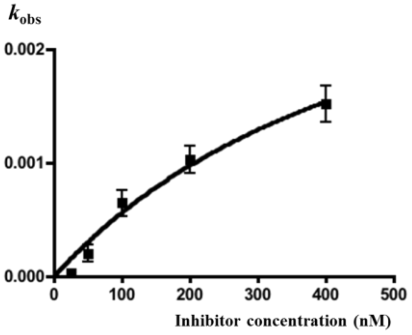
(a)



(b)

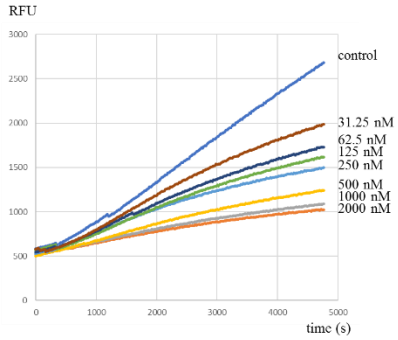


(c)

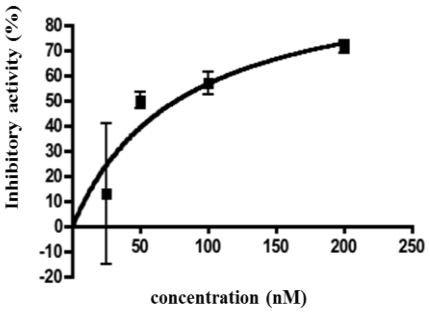


Data for (11*E*)-homosyringolin A analogue (**40**)

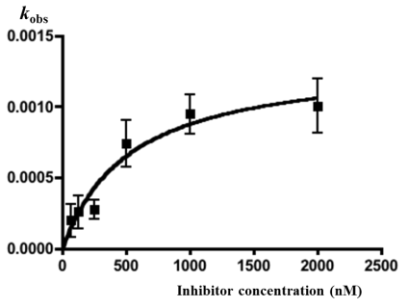
(a)



(b)

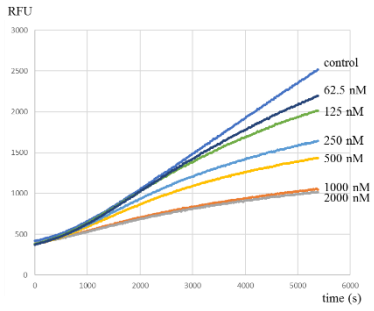


(c)

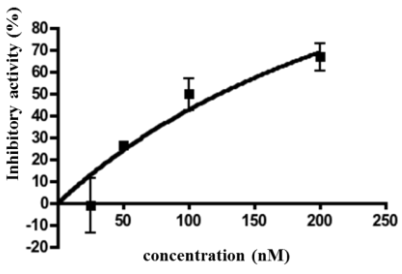


Data for (10*E*)-homosyringolin A analogue (**71**)

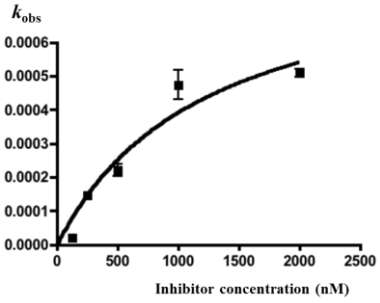
(a)



(b)

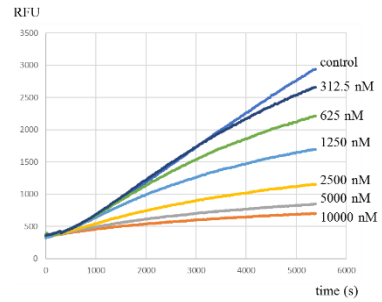


(c)

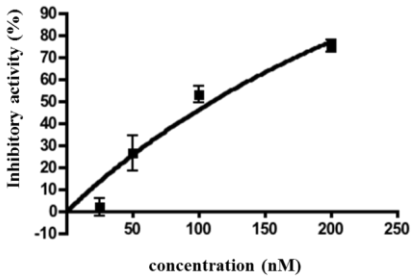


Data for homosyringolin B analogue (**70**)

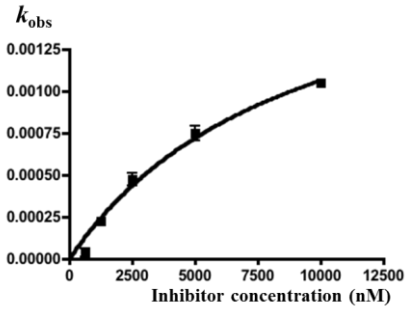
(a)



(b)

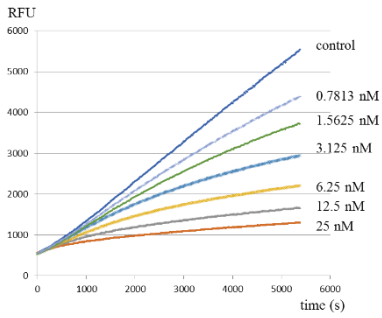


(c)

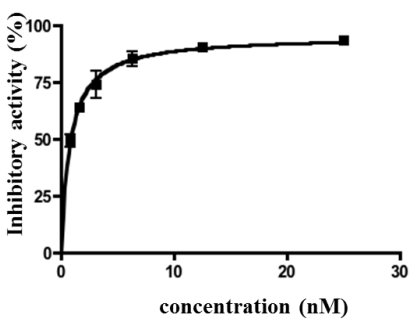


Data for norsyringolin A analogue (**87**)

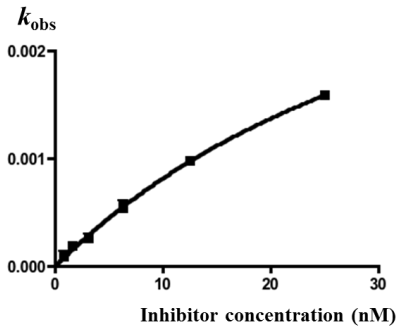
(a)



(b)

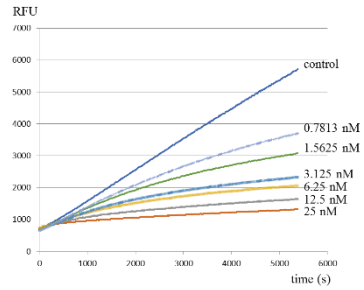


(c)

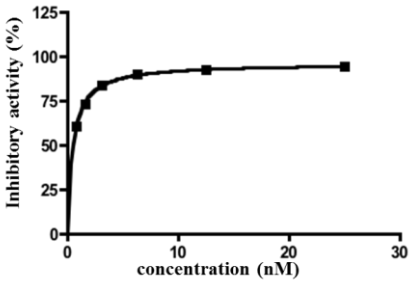


Data for syringolin A analogue (**88**)

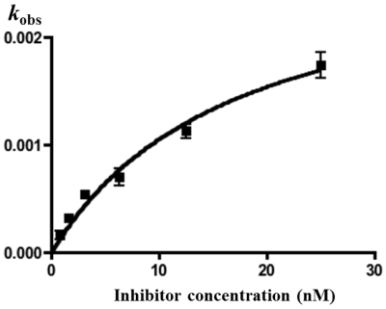
(a)



(b)

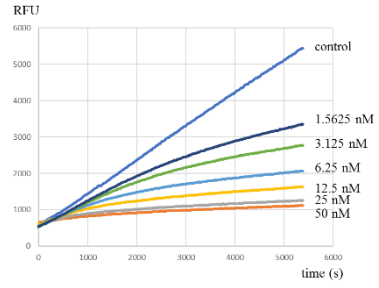


(c)

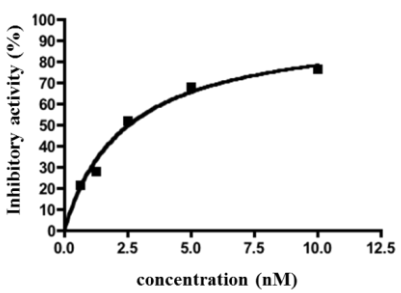


Data for syringolin B analogue (**89**)

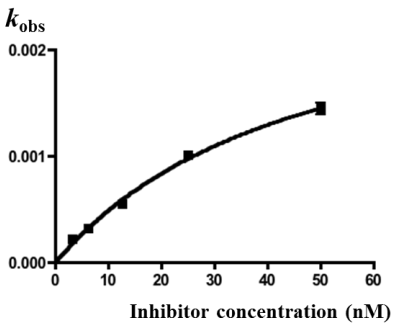
(a)



(b)

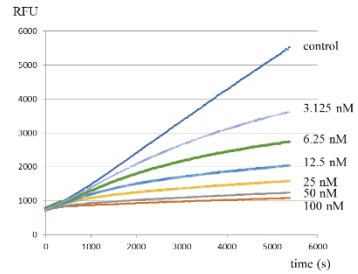


(c)

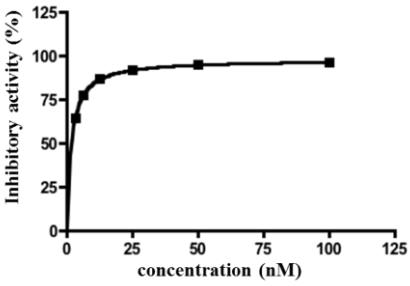


Data for carfilzomib

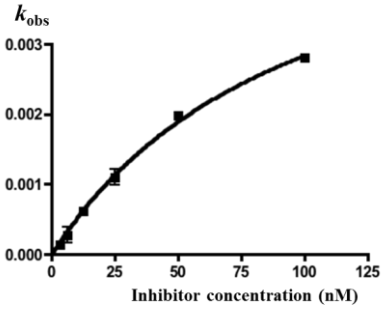
(a)



(b)

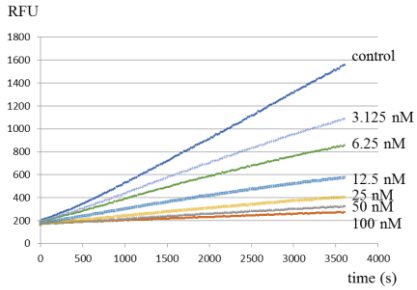


(c)

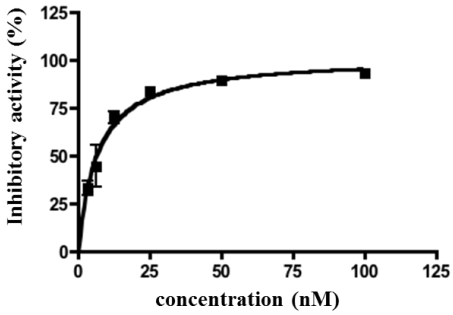


Data for bortezomib

(a)



(b)



Conformational Search

Force field:OPLS-2005

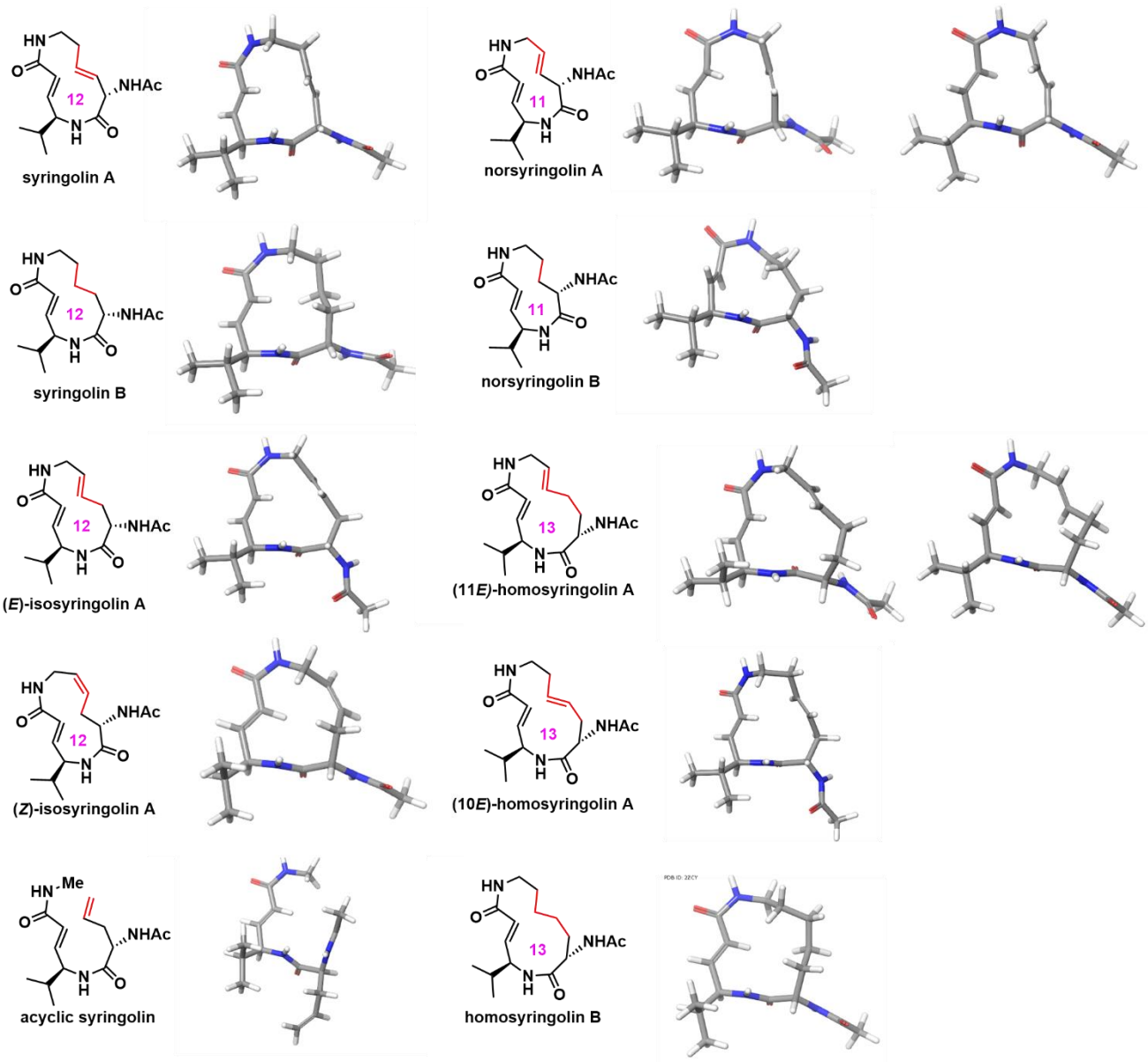
solvent: water

constraints→dihedral angle

Torsional sampling (MCMM)

Maximum Automatic steps:1000

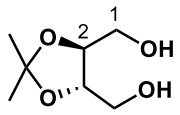
Energy window for saving structures 21.0 kJ/mol



第 2 部　第 1 章

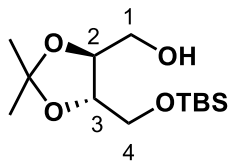
Synthesis of 201

(4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol (188)



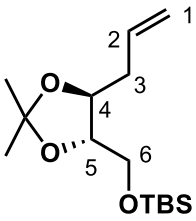
A solution of diethyl L-(+)-tartrate (20.6 g, 100 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) was treated with dimethoxypropane (37 mL, 300 mmol) and $TsOH \cdot H_2O$ (380 mg, 2 mmol) at room temperature for 19 h. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (22 g) in EtOH (300 mL) and THF (150 mL) was treated with LiCl (22.7 g, 53 mmol) and $NaBH_4$ (20.2 g, 53 mmol) at 0 °C and the mixture was warmed to 40 °C and stirred for 18 h. The reaction was quenched with acetone (100 mL). The mixture was filtered through a Cerite pad, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (1→5% MeOH/CH_2Cl_2) to afford **188** (14.0 g, 86.3 mmol, 86% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.01 (m, 2H, H-2), 3.81 (m, 2H, H-1), 3.70 (m, 2H, H-1), 2.17 (t, 2H, H-OH, $J_{OH,1}$ = 4.6 Hz), 1.44 (s, 6H, H-OC(CH_3)$_2$O) ; ESIMS-LR *m*/*z* 185 [(M+Na)$^+$] This is a known compound[93].

(4*S*,5*S*)-5-{{[(*tert*-butyldimethylsilyl]oxy}methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-methanol (189)



A solution of **188** (10.7 g, 66 mmol) in CH_2Cl_2 (220 mL) was treated with imidazole (4.49 g, 66 mmol) and TBSCl (9.9 g, 66 mmol) at 0 °C for 2 h. Imidazole (2.3 g, 33 mmol) and TBSCl (4.9 g, 33 mmol) were added to the mixture, which was stirred for 1 h. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexane) to afford **189** (18.1 g, 66 mmol, quant.) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.90 (dt, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 7.8, $J_{2,1}$ = 5.0 Hz), 2.30 (s, 1H, H-OH), 1.33 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.31 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 0.81 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.01 (s, 6H, H-SiMe); ESIMS-LR *m*/*z* 299 [(M+Na)$^+$] This is a known compound[94].

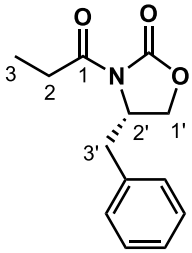
{(4*R*,5*R*)-5-{[(*tert*-Butyl-dimethyl)silyl-oxy]-methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl} propene (191)



A solution of **189** (4.1 g, 14.9 mmol) in toluene (150 mL) was treated with imidazole (3.04 g, 44.7 mmol), PPh_3 (4.69 g, 17.9 mmol), and I_2 (2.84 g, 22.4 mmol) at room temperature. The mixture was warmed to 60 °C and stirred for 4 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ at room temperature. The mixture was extracted with hexane. The organic phase was washed with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (5.6 g) in THF (100 mL) and HMPA (50 mL) was treated with CuI (141 mg, 0.74 mmol) amd vinylmagnesium bromide (29.6 mL, 29.6 mmol, 1 M in THF) at −40 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for

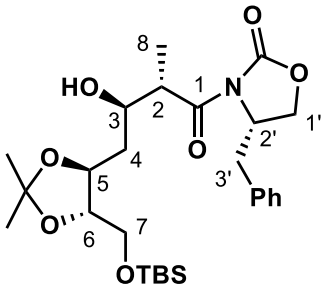
8 h. The reaction was quenched with H_2O at 0 °C. The mixture was filtered through a Cerite pad. The filtrate was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (2% EtOAc/hexane) to afford **191** (3.51 g, 12.3 mmol, 83% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.79 (m, 1H, H-2), 5.05 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 17.0 Hz), 5.03 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 10.6 Hz), 3.90 (m, 1H, H-4), 3.64 (m, 3H, H-5, H-6), 2.31 (m, 2H, H-3), 1.34 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.31 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 0.83 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.00 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 134.3, 117.5, 109.2, 108.7, 80.9, 78.8, 64.0, 63.7, 37.7, 27.4, 27.2, 27.1, 26.1, 18.5, −5.2; ESIMS-LR *m*/*z* 309 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{15}H_{31}O_3Si$ 287.2042, found 287.2043; [α]$^{20}_D$ −6.7 (c 0.95, $CHCl_3$). This is known compound as its enantiomer[95].

(4*S*)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (183)



A solution of **192** (1.77 g, 10 mmol) in THF (10 mL) was treated with Et_3N (1.67 mL, 12 mmol), DMAP (61 mg, 0.50 mmol), and propionic anhydride (1.82 mL, 15 mmol) at room temperature for 21 h. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, 1 M *aq.* NaOH, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 5→10→20% EtOAc/hexane) to afford **183** (2.2 g, 9.5 mmol, 95%) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.33 (m, 5H, H-Ph), 4.7 (br s, 1H, H-2'), 4.18 (m, 2H, H-2), 3.32 (d, 1H, H-1', J_{gem} = 13.8 Hz), 2.96 (m, 2H, H-1', H-3'), 2.76 (m, 1H, H-3'), 1.21 (br s, 3H, H-3) ; ESIMS-LR *m*/*z* 256 [(M+Na)$^+$]; [α]$^{20}_D$ −56.9 (c 1.00, $CHCl_3$) This is a known compound[96].

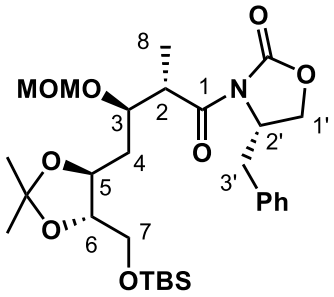
(*S*)-4-Benzyl-3-{(2*S*,3*R*)-4-{(4*S*,5*S*)-5-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}-3-hydroxy-2-methylbutanoyl}oxazolidin-2-one (193)



A solution of **191** (1.14 g, 4.0 mmol) in dioxane (30 mL) and H_2O (10 mL) was treated with 2,6-lutidine (927 μL, 8.0 mmol), K_2OsO_4·2 H_2O (29 mg, 0.08 mmol), and $NaIO_4$ (3.4 g, 16 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperture and stirred for 3 h. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 4 x 10 cm, 5→10% EtOAc/hexane) to afford a crude aldehyde as a colorless oil. A solution of **183** (1.25 g, 5.36 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was treated with $TiCl_4$ (588 μL, 5.36 mmol) at 0 °C for 15 min. *N*,*N*-Diisopropylethylamine (934 μL, 5.36 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 20 min. *N*-Methyl pyrrolidinone (506 μL, 5.36 mmol) was added to the mixture, which was further stirred for 10 min. A solution of **184** (1.03 g) in CH_2Cl_2 (6 mL) was added to the mixture *via cannula*, and the whole mixture was stirred for 2 h. The

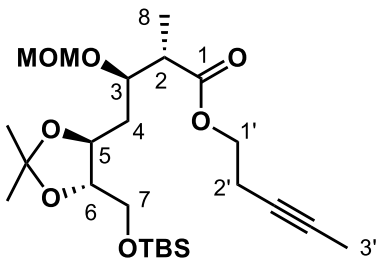
reaction was quenched with *sat. aq*. NH_4Cl. The organic phase was washed with 1 M *aq*. HCl, *sat*. *aq*. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 4 x 12 cm, 10→30% EtOAc/hexane) to afford **193** (2.00 g, 3.84 mmol, 96% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.30 (m, 5H, H-Ph), 4.68 (ddd, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 10.1, $J_{2',3'}$ = 3.6, $J_{2',3'}$ = 6.9 Hz), 4.20 (m, 2H, H-1'), 4.18 (m, 1H, H-3), 4.04 (dt, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 6.7, $J_{5,4}$ = 3.0 Hz), 3.90 (dq, 1H, H-2, $J_{2,8}$ = 7.3, $J_{2,3}$ = 2.3 Hz), 3.81 (dd, 1H, H-7, J_{gem} = 13.8, $J_{7,6}$ = 4.2 Hz), 3.74 (m, 1H, H-6), 3.67 (dd, 1H, H-7, J_{gem} = 10.5, $J_{7,6}$ = 6.0 Hz), 3.28 (dd, 1H, H-3', J_{gem} = 13.8, $J_{3',2'}$ = 3.2 Hz), 2.76 (dd, 1H, H-3', J_{gem} = 13.8, $J_{3',2'}$ = 9.6 Hz), 1.88 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,5}$ = 3.2 Hz), 1.78 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,3}$ = 9.2 Hz), 1.39 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.37 (s, 3H, OC(CH_3)$_2$O), 1.28 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz), 0.89 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.07 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 176.0, 132.2, 152.0, 135.4, 129.6, 129.1, 127.5, 109.2, 81.3, 78.5, 71.1, 66.2, 63.7, 55.5, 42.7, 38.0, 37.5, 27.4, 27.0, 26.0, 18.5, 11.9, −5.2; ESIMS-LR *m*/*z* 544 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{27}H_{43}NO_7NaSi$ 544.2706, found 544.2726; $[\alpha]^{20}_D$ +38.0 (c 1.00, $CHCl_3$).

(*S*)-4-Benzyl-3-{(2*S*,3*R*)-4-{(4*S*,5*S*)-5-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoyl)oxazolidin-2-one (194)



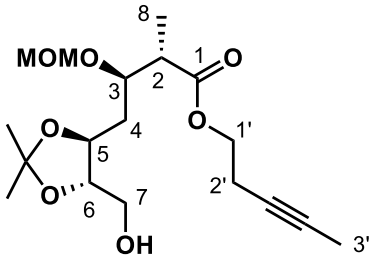
A solution of **193** (1.02 g, 1.96 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was treated with ^{i}Pr$_2$NEt (1.36 g, 7.84 mmol) and MOMCl (2.98 mL, 3.92 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 18 h. Diisopropylethylamine (0.65 g, 3.92 mmol) and MOMCl (150 μL, 1.96 mmol) were added to the mixture, which was stirred for 4 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq*. HCl, *sat*. *aq*. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 5 x 13 cm, 13% EtOAc/hexane) to afford **194** (1.10 g, 1.94 mmol, 99%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 (m, 5H, H-Bn), 4.70 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 7.3 Hz), 4.65 (m, 1H, H-2'), 4.62 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 7.3 Hz), 4.15 (d, 2H, H-1', J_{gem} = 5.0 Hz), 4.09 (m, 1H, H-3), 4.00 (dt, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 4.1, $J_{5,6}$ = 8.3 Hz), 3.75 (dd, 1H, H-7, J_{gem} = 11.4, $J_{7,6}$ = 4.6 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-7, J_{gem} = 11.4, $J_{7,6}$ = 5.0 Hz), 3.56 (dt, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.7, $J_{6,7}$ = 4.6 Hz), 3.37 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 3.25 (dd, 1H, H-1', J_{gem} = 13.8, $J_{1',2'}$ = 3.2 Hz), 2.78 (dd, 1H, H-1', J_{gem} = 13.8, $J_{1',2'}$ = 10.1 Hz), 2.04 (m, 1H, H-4), 1.86 (ddd, 1H, H-4, J_{gem} = 13.8, $J_{4,3}$ = 9.6, $J_{4,5}$ = 4.1 Hz), 1.31 (m, 9H, H-8, H-OC(CH_3)$_2$O), 0.89 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.06 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 175.6, 152.8, 135.5, 129.6, 129.0, 127.5, 108.5, 96.3, 81.5, 74.7, 66.0, 63.3, 56.1, 55.3, 41.5, 38.2, 34.6, 27.4, 26.7, 26.0, 18.5, 14.7, −5.2; ESIMS-LR *m*/*z* 588 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{29}H_{47}NO_8NaSi$ 588.2969, found 588.2966; $[\alpha]^{20}_D$ +20.3 (c 0.76, $CHCl_3$).

Pent-3-yn-1-yl (2*S*,3*R*)-4-{(4*S*,5*S*)-5-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (197)



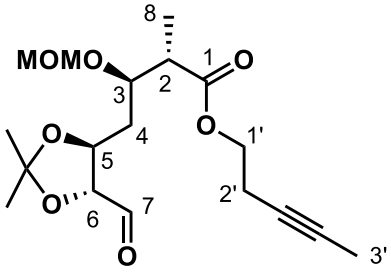
A solution of **194** (1.80 g, 3.18 mmol) in THF (24 mL) and H_2O (6 mL) was treated with H_2O_2 (2.17 mL, 19.1 mmol, 30% in H_2O) and LiOH (401 mg, 9.54 mmol) at 0 °C for 3 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (1.12 g) was treated with 3-pentyn-1-ol (424 µL, 4.64 mmol), PPh_3 (1.22 g, 4.64 mmol), and DMEAD (1.09 g, 4.64 mmol) at room temperature for 15 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 4 x 15 cm, 10% EtOAc/hexane) to afford **197** (1.0 g, 2.12 mmol, 91% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.58 (m, 2H, H-OCH_2O), 4.08 (m, 2H, H-1'), 4.05 (m, 1H, H-3), 3.88 (m, 1H, H-5), 3.88 (m, 1H, H-5), 3.71 (m, 1H, H-6), 3.60 (m, 2H, H-7), 3.28 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 2.72 (m, 1H,. H-2), 2.40 (m, 2H, H-2'), 1.87 (dt, 2H, H-4, $J_{4,3}$ = 4.2, $J_{4,5}$ = 1.8 Hz), 1.71 (s, 3H, H-3'), 1.32 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.30 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.12 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz), 0.83 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0,01 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.5, 108.8, 96.6, 81.3, 75.8, 74.9, 63.5, 62.9, 55.9, 43.0, 36.0, 27.4, 27.0, 26.0, 19.3, 18.5, 11.6, 3.4, −5.3; ESIMS-LR *m*/*z* 495 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{24}H_{44}O_7N_1NaSi$ 495.2754, found 495.2751; [α]$^{20}_D$ −3.6 (c 1.80, $CHCl_3$).

Pent-3-yn-1-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*S*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (186)



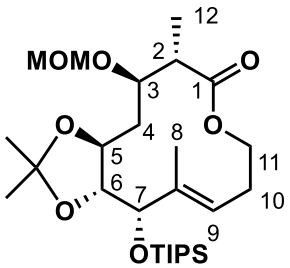
A solution of **197** (224 mg, 0.47 mmol) in THF (5 mL) was treated with 3HF·Et$_3$N (383 µL, 2.35 mmol) at room temperature for 18.5 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 3 x 10 cm, 25% EtOAc/hexane) to afford **186** (167 mg, 0.47 mmol, 99%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.68 (s, 2H, H-OCH_2O), 4.15 (m, 2H, H-1'), 4.03 (m, 2H, H-3, H-5), 3.80 (m, 1H, H-7), 3.76 (dt, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.2, $J_{6,7}$ = 4.1 Hz), 3.65 (m, 1H, H-7), 3.37 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 2.78 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = $J_{2,8}$ = 7.3 Hz), 2.47 (m, 2H, H-2'), 2.10 (m, 1H, OH), 1.98 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 15.1, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 6.4 Hz), 1.85 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 15.1, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 5.5 Hz), 1.78 (t, 3H, H-3', $J_{3',2'}$ = 2.3 H), 1.41 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.40 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.20 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.4, 108.9, 96.8, 81.6, 74.9, 74.1, 62.9, 61.9, 56.0, 43.5, 36.0, 27.4, 27.1, 19.2, 12.2, 3.5; ESIMS-LR *m*/*z* 381 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{18}H_{30}O_7Na$ 381.1902, found 381.1889; [α]$^{20}_D$ +4.8 (c 1.50, $CHCl_3$).

Pent-3-yn-1-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*S*,5*R*)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (199)



A solution of **186** (30 mg, 84 μmol) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (54 mg, 126 μmol) at room temperature for 30 min. The mixture was diluted with hexane and filtered through a Cerite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by short silica gel column chromatography (40% EtOAc/hexane) to afford a crude **199** (30 mg) as a colorless oil. The crude aldehyde was used for next reaction without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H, CHO), 4.65 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 7.0 Hz), 4.62 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 7.0 Hz), 4.16 (m, 2H, H-1'), 4.15 (m, 1H, H-3), 4.11 (m, 1H, H-5), 4.00 (m, 1H, H-5), 3.36 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.77 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 12.8, $J_{2,8}$ = 7.3 Hz), 2.46 (m, 2H, H-2'), 2.06 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 15.0, $J_{4,3}$ = 6.6 Hz), 1.96 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 15.0 , 5.2 Hz), 1.77 (t, 3H, H-3', $J_{3',2'}$ = 2.6 Hz), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.41 (s, 3H, H-9), 1.20 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz).

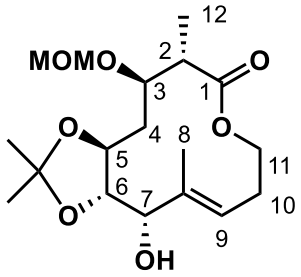
(3a*S*,5*R*,6*S*,13*S*,13a*R*)-5-(Methoxymethoxy)-2,2,6,12-tetramethyl-13-[(triisopropylsilyl)oxy]decahydro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-f][1]oxacyclododecin-7-one (S14)



S14

A solution of $Ni(cod)_2$ (9.4 mg, 35 μmol), IMes·HCl (12 mg, 35 μmol), and ^{t}BuOK (3 mg, 18 μmol) in THF (10 mL) was sitirred at room temperature for 10 min. The prepared Ni-ligand solution (1.6 mL, 65 μmol) were added to a solution of the crude **199** and ^{i}Pr$_3$SiH (28 μL, 138 μmol) in THF (3.8 mL) at room temperature for 16 h. The reaction was diluted with hexane and filtered through a short silica gel column. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 1.5 x 10 cm, 10% EtOAc/hexane) to afford a crude **S14** (4.9 mg). The crude **S14** was used for next reaction without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.63 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ =11.5 Hz), 4.91 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.68 (ddd, 1H, H-11, J_{gem} = $J_{11,10}$ =12.0, $J_{11,10}$ = 2.8 Hz), 4.58 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.43 (br s, 1H, H-7), 3.95 (m, 2H, H-5, H-11), 3.70 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = J_{gem} = 11.0, $J_{3,4}$ = 4.1 Hz), 3.62 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.2, $J_{6,7}$ = 2.3 Hz), 3.39 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.70 (dddd, 1H, H-10, J_{gem} = 16.0, $J_{10,9}$ = 12.0, $J_{10,11}$ = 7.8, $J_{10,11}$ = 4.8 Hz), 2.43 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.0, $J_{2,12}$ = 6.9 Hz), 2.08 (d, 1H, H-10, J_{gem} = 16.0 Hz), 1.65 (m, 2H, H-4), 1.56 (s, 3H, H-8), 1.37 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.33 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.23 (d, 3H H-12, $J_{12,2}$ = 6.4 Hz), 1.05 (m, 21H, H-SiCH(CH_3)$_2$).

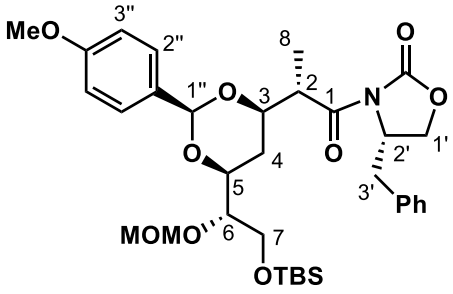
(3a*S*,5*R*,6*S*,13*S*,13a*S*,*E*)-13-Hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2,6,12-tetramethyl-3a,4,5,6,9,10,13,13a-octahydro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-f][1]oxacyclododecin-7-one (201)



A solution of the crude **S14** (4.9 mg) in THF (0.5 mL) was treated with TBAF (10 µL, 10 µmol, 1 M in THF) at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 1.6 x 6 cm, 30→50% EtOAc/hexane) to afford **201** (3.6 mg, 95 µmol, 14% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.70 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ =11.9 Hz), 4.91 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.80 (ddd, 1H, H-11, J_{gem} = $J_{11,10}$ =11.0, $J_{11,10}$ = 2.7 Hz), 4.58 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.30 (br s, 1H, H-7), 3.94 (ddd, 1H, H-11, J_{gem} = 11.0, $J_{11,10}$ = 3.9, $J_{11,10}$ =1.8 Hz), 3.81 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 4.1, $J_{5,6}$ = 8.2 Hz), 3.74 (m, 1H, H-3), 3.72 (m, 1H, H-6), 3.40 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.77 (dddd, 1H, H-10, J_{gem} = 16.0, $J_{10,9}$ = 11.9, $J_{10,11}$ = 3.9, $J_{10,11}$ = 11.0 Hz), 2.46 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.5, $J_{2,12}$ = 6.9 Hz), 2.18 (d, 1H, H-10, J_{gem} = 16.0 Hz), 2.14 (m, 1H, OH), 1.67 (m, 2H, H-4), 1.61 (br s, 3H, H-8), 1.43 (s, 3H, H-13), 1.40 (s, 3H, H-13), 1.25 (d, 3H H-12, $J_{12,2}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.5, 132.9, 122.1, 109.1, 95.3, 80.5, 74.4, 71.4, 62.9, 56.4, 47.8, 42.0, 28.4, 27.6, 27.2, 16.0, 15.1, 0.15; ESIMS-LR *m/z* 381 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{18}H_{30}O_7Na$ 381.1889, found 381.1902; $[\alpha]^{20}_D$ −127.6 (c 0.30, $CHCl_3$).

Synthesis of 208

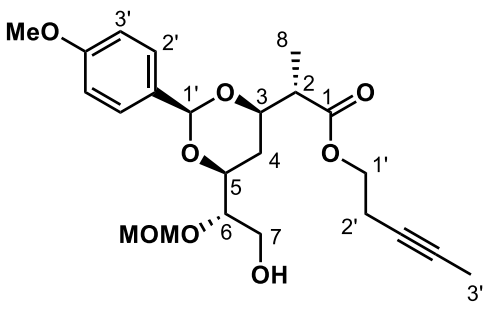
(*S*)-4-Benzyl-3-{(S)-2-{(2*S*,4*R*,6*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-[(*S*)-8,8,9,9-tetramethyl-2,4,7-trioxa-8-siladecan-5-yl]-1,3-dioxan-4-yl}propanoyl}oxazolidin-2-one (204)



A solution of **193** (500 mg, 0.96 mmol) in AcOH (1 mL) and H_2O (3 mL) was stirred at 100 °C under microwave irradiation for 20 min (0 bar, 10 W). The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue in DMF (5 mL) was treated with imidazole (170 mg, 2.5 mmol) and TBSCl (158 mg, 1.05 mmol) at room temperature for 5 h. The reaction was quenched with MeOH. The mixture was partitioned between EtOAc and 1 M *aq.* HCl. The organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue in CH_2Cl_2 (10 mL) was treated with CSA (23 mg, 0.1 mmol) and *p*-anisaldehyde (511 µL, 3 mmol) at room temperature for 25 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue in CH_2Cl_2 (10 mL) was treated with ^{i}Pr$_2$NEt (697 µL, 4 mmol) and

MOMCl (150 μL, 2 mmol) at room temperature for 14 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 4 x 10 cm, 17% EtOAc/hexane) to afford **204** (318 mg, 0.494 mmol, 52% over 4 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.38 (d, 2H, H-2", $J_{2",3"}$ = 6.0 Hz), 7.26 (m, 5H, H-Bn), 6.85 (d, 2H, H-3", $J_{3",2"}$ = 6.0 Hz), 5.50 (s, 1H, H-1"), 4.80 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.0 Hz), 4.72 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.0 Hz), 4.65 (m, 1H, H-2'), 4.11 (m, 4H, H-3, H-5, H-1'), 3.83 (m, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-C_6H_4OCH_3), 3.70 (m, 2H, H-7), 3.38 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 3.25 (d, 1H, H-3', J_{gem} = 13.3 Hz), 2.76 (dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}$ = J_{gem} = 13.3 Hz), 1.68 (m, 2H, H-4), 1.35 (m, 3H, H-8), 0.88 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.05 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.6, 156.0, 129.7, 129.1, 127.4, 113.5, 104.4, 100.6, 97.1, 66.0, 56.0, 55.6, 55.3, 52.5, 42.3, 38.0, 26.0, 13.4, 6.61, 0.15, −5.3; ESIMS-LR *m/z* 666 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{34}H_{49}NO_9NaSi$ 666.3074, found 666.3090; $[\alpha]^{20}_D$ +48.8 (c 0.14, $CHCl_3$).

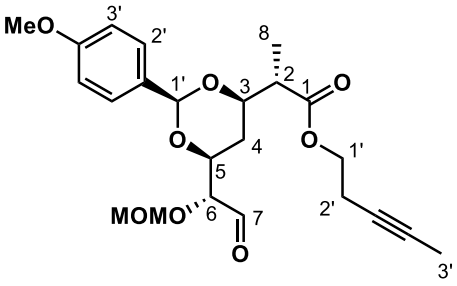
Pent-3-yn-1-yl (*S*)-2-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[(*S*)-2-hydroxy-1-(methoxymethoxy)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl}propanoate (206)



A solution of **204** (68 mg, 88 μmol) in THF (0.8 mL) and H_2O (0.2 mL) was treated with H_2O_2 (80 μL, 0.70 mmol, 30% in H_2O) and LiOH (15 mg, 0.35 mmol) at 0 °C for 3 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue and 3-pentyn-1-ol (24 μL, 0.26 mmol) in THF (1 mL) was treated with PPh_3 (69 mg, 0.26 mmol) and DMEAD (69 mg, 0.26 mmol) at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 2 x 7 cm, 17% EtOAc/hexane) to afford a crude ester. A solution of the crude ester in THF (1 mL) was treated with TBAF (132 μL, 132 μmol, 1 M in THF) at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 4 x 12 cm, 50% EtOAc/hexane) to afford **206** (20 mg, 46 μmol, 52% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.37 (d, 2H, H-2', $J_{2',3'}$ = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, H-3', $J_{3',2'}$ = 8.7 Hz), 5.50 (s, 1H, H-1'), 4.80 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.75 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.17 (t, 2H, H-1', $J_{1',2'}$ = 6.0 Hz), 4.05 (m, 2H, H-3, H-5), 3.81 (m, 1H, H-6), 3.80 (s, 3H, H-C_6H_4OMe), 3.69 (m, 2H, H-7), 3.43 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.70 (m, H-2, H-OH), 2.47 (m, 2H, H-2'), 1.76 (t, 3H, H-1', $J_{1',2'}$ = 6.0 Hz), 1.65 (m, 2H, H-4), 1.30 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.4 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.9, 160.0,

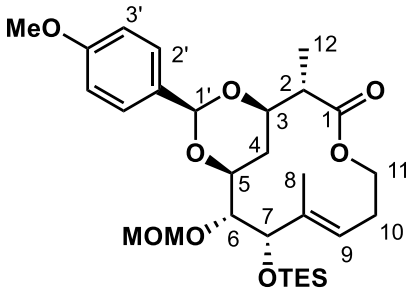
151.2, 130.9, 127.4, 113.6, 100.8, 97.6, 81.7, 74.8, 63.0, 62.4, 56.1, 55.4, 45.3, 30.1, 19.4, 13.3, 6.62, 3.61, 0.14; ESIMS-LR *m/z* 459 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{23}H_{32}O_8Na$ 459.1995, found 459.1988; $[\alpha]^{20}_D$ −10.9 (c 0.12, $CHCl_3$).

Pent-3-yn-1-yl (*S*)-2-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)-2-oxoethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl}propanoate (202)



A solution of **206** (57 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (110 mg, 0.26 mmol) at room temperature for 1 h. Ethyl acetate, *sat. aq.* $NaHCO_3$ and *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ were added to the mixture, which was stirred for further 10 min. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude **202** (57 mg). The crude **202** was used for next reaction without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.78 (s, 1H, CHO), 7.36 (d, 2H, H-2', J = 8.7 Hz), 6.85 (d, 2H, H-3', J = 8.7 Hz), 5.49 (s, 1H, H-10), 4.76 (d, 1H, H-9, J_{gem} = 6.8 Hz), 4.73 (d, 1H, H-9, J_{gem} = 6.8 Hz), 4.32 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 11.0, $J_{5,4}$ = 2.7, $J_{5,6}$ = 4.6 Hz), 4.16 (t, 2H, H-11, $J_{11,12}$ = 6.8 Hz), 4.05 (m, 2H, H-3, H-6), 3.80 (s, 3H, H-$C_6H_4OCH_3$), 3.42 (s, 3H, H-C_6H_4OMe), 2.66 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = $J_{2,8}$ = 7.3 Hz), 2.45 (m, 2H, H-12), 1.79 (m, 1H, H-4), 1.76 (t, 3H, H-13, $J_{13,12}$ = 2.8 Hz), 1.65 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 13.0, $J_{4,3}$ = 2.3 Hz), 1.30 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.4 Hz)

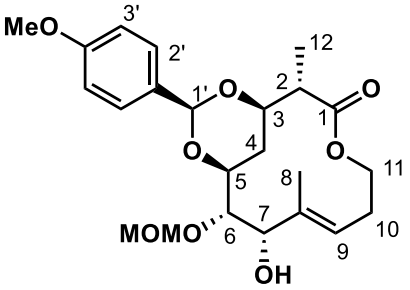
(1*R*,2*S*,9*S*,10*R*,11*S*,13*S*,*E*)-10-(Methoxymethoxy)-13-(4-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-9-[(triethylsilyl)oxy]-4,12,14-trioxabicyclo[9.3.1]pentadec-7-en-3-one (207)



A solution of $Ni(cod)_2$ (55 mg, 0.2 mmol), IMes·HCl (68 mg, 0.2 mmol), and ^{t}BuOK (22 mg, 0.2 mmol) in toluene (5 mL) was stirred at room temperature for 10 min. The prepared Ni-ligand solution (1.6 mL, 65 μmol) were added to a solution of the crude **202** and Et_3SiH (42 μL, 0.26 mmol) in toluene (24 mL) at 70 ºC for 1 h. The mixture was diluted with hexane, filtered through a short silica gel, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 2 x 10 cm, 10% EtOAc/hexane) to afford **207** (44 mg, 79 μmol, 61%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.38 (d, 2H, H-2', $J_{2',3'}$ = 8.7 Hz), 7.34 (m, 2H, H-2'), 6.85 (d, 4H, H-3', $J_{3',2'}$ = 8.7 Hz), 5.41 (m, 2H, H-1'), 4.91 (m, 2H, H-11), 4.86 (d, 2H, H-OCH_2O, J_{gem} = 7.3 Hz), 4.73 (d, 2H, H-OCH_2O, J_{gem} = 7.3 Hz), 4.48 (br s, 1H, H-7), 4.31 (m, 2H, H-11), 4.11 (m, 2H, H-5), 3.90 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 6H, H-C_6H_4OMe), 3.55 (m, 1H, H-3), 3.40 (s, 6H, H-OCH_2OCH_3), 3.03 (m, 1H, H-2), 2.80 (m, 2H, H-10), 2.51 (m, 1H, H-2), 2.18 (m, 2H, H-10), 1.87 (d, 2H, H-4, J_{gem} = 13.2 Hz), 1.80 (s, 3H, H-8), 1.72 (s, 3H, H-8), 1.25 (m, 6H, H-12),

1.23 (m, 2H, H-4), 0.90 (m, 18H, H-SiCH$_2$C*H*$_3$), 0.64 (m, 12H, H-SiC*H*$_2$CH$_3$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.2, 159.8, 136.5, 129.2, 127.7, 113.5, 112.4, 100.6, 98.9, 55.4, 29.7, 21.2, 18.1, 7.1, 5.0, 0.08; ESIMS-LR *m*/*z* 573 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{29}H_{46}O_8NaSi$ 573.2860, found 573.2876; $[\alpha]^{20}_D$ +20.3 (c 0.62, $CHCl_3$).

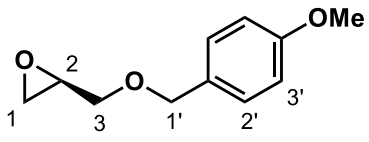
(1*R*,2*S*,9*S*,10*S*,11*S*,13*S*,*E*)-9-Hydroxy-10-(methoxymethoxy)-13-(4-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-4,12,14-trioxabicyclo[9.3.1]pentadec-7-en-3-one (208)



A solution of **207** (5 mg, 9.1 μmol) in THF (0.5 mL) was treated with TBAF (18 μL, 18 μmol, 1 M in THF) at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq*. HCl, *sat*. *aq*. $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 1 x 5 cm, 20% EtOAc/hexane) to afford **208** (4.0 mg, 8.7 μmol, 96%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 7.35 (d, 2H, H-2', $J_{2',3'}$ = 8.3 Hz), 6.87 (d, 2H, H-3', $J_{3',2'}$ = 8.3 Hz), 5.49 (m, 1H, H-9), 5.39 (br s, 1H, H-1'), 4.79 (d, 2H, H- OC*H*$_2$O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.40 (s, 1H, H-7), 4.18 (m, 1H, H-5), 3.97 (m, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-$_6$H$_4$OMe), 3.37 (s, 3H, H-OCH$_2$OC*H*$_3$), 1.78 (s, 3H. H-8), 1.20 (br s, 3H, H-12); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 160.0, 131.1, 127.5, 113.7, 100.2, 65.3, 56.2, 55.4, 29.9, 23.2, 14.2, 6.5 0.14; ESIMS-LR *m*/*z* 459 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{23}H_{32}O_8Na$ 459.1995, found 459.1988; $[\alpha]^{20}_D$ −7.3 (c 1.10, $CHCl_3$).

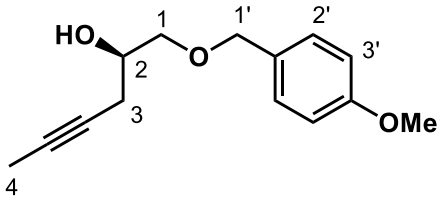
Synthesis of 220

(*R*)-2-{[(4-Methoxybenzyl)oxy]methyl}oxirane (216)



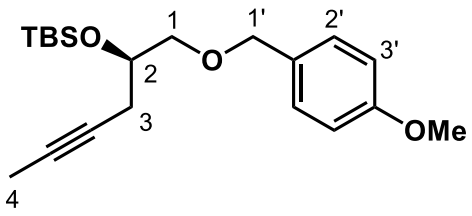
A solution of **215** (5.0 g, 67.5 mmol) in DMF (135 mL) was treated with PMBCl (10.1 mL, 74.2 mmol) and NaH (2.96 g, 74.2 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 18 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 10 x 15 cm, 25% EtOAc/hexane) to afford **216** (12.0 g, 61.8 mmol, 92%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.27 (d, 2H, H-2', $J_{2',3'}$ = 7.8 Hz), 6.89 (d, 2H, H-3', $J_{3',2'}$ = 7.8 Hz), 4.57 (d, 1H, H-1', J_{gem} = 11.9 Hz), 4.48 (d, 1H, H-1', J_{gem} = 11.9 Hz), 3.80 (s, 3H, H-$C_6H_4OCH_3$), 3.73 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 11.9, $J_{1,2}$ = 3.2 Hz), 3.41 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 11.9, $J_{1,2}$ = 6.2 Hz), 3.17 (m, 1H, H-2), 2.78 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = J_{gem} = 4.6 Hz), 2.60 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 2.7, J_{gem} = 5.0 Hz); ESIMS-LR *m*/*z* 217 [(M+Na)$^+$] This is a known compound[97].

(*R*)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]hex-4-yn-2-ol (253)



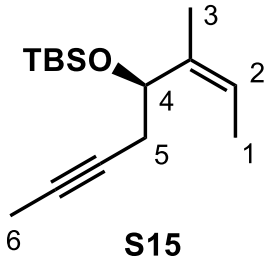
A solution of 3% propyne in heptane (19.4 mL, 7.71 mmol) was treated with ^{n}BuLi (4.97 mL, 7.71 mmol, 1.55 M in hexane) at −78 °C for 1.5 h. A solution of **216** (500 mg, 2.57 mmol) and $BF_3{\cdot}OEt_2$ (0.65 mL, 5.14 mmol) in THF (8.6 mL) was added to the mixture, which was warmed to room temperature and stirred for 22 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with H_2O and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2 x 6.5 cm, 10→20% EtOAc/hexane) to afford **253** (273 mg, 1.17 mmol, 46%, 70% brsm) and **216** (175 mg, 0.90 mmol, 35%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 (d, 2H, H-2', $J_{2',3'}$ = 8.7 Hz), 6.88 (d, 2H, H-3', $J_{3',2'}$ = 8.7 Hz), 4.50 (s, 2H, H-1'), 3.91 (ddt, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.1, $J_{2,1}$ = 6.6, $J_{2,1}$ = 3.7 Hz), 3.81 (s, 3H, H-$C_6H_4OCH_3$), 3.56 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 9.4, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 9.4, $J_{1,2}$ = 6.6 Hz), 2.37 (m, 2H, H-3), 2.50 (br s, 1H, OH), 1.78 (t, 3H, H-4, $J_{4,3}$ = 2.7 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 159.4, 130.2, 129.5, 114.0, 74.8, 73.2, 72.9, 69.2, 55.4, 24.0, 3.7; ESIMS-LR *m*/*z* 257 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{14}H_{18}O_3Na$ 257.1154, found 257.1167; $[\alpha]^{20}_D$ −9.8 (c 1.10, $CHCl_3$).

(*R*)-2-[(*tert*-Butyldimethyl)oxy]-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]hex-4-yne (217)



A solution of **252** (4.1 g, 17.5 mmol) in DMF (100 mL) was treated with imidazole (2.86 g, 42 mmol) and TBSCl (3.17 g, 21 mmol) at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with MeOH. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 6 x 15 cm, 5% E_2O/hexane) to afford **217** (6.1 g, 17.5 mmol, quant.) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.24 (m, 2H, H-2'), 6.87 (d, 2H, H-3', $J_{3',2'}$ = 8.7 Hz), 4.47 (s, 2H, H-1'), 3.90 (tt, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 11.9, $J_{2,1}$ = 6.4 Hz), 3.80 (s, 3H, H-$C_6H_4OCH_3$), 3.47 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 10.1, $J_{1,2}$ = 5.0 Hz), 3.41 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 10.1, $J_{1,2}$ = 5.5 Hz), 2.39 (m, 1H, H-3), 2.28 (m, 1H, H-3), 1.75 (t, 3H, H-4, $J_{4,3}$ = 2.8 Hz), 0.89 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.09 (s, 3H, H-SiMe), 0.06 (s, 3H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 159.3, 130.7, 129.3, 113.8, 73.4, 73.1, 71.1, 55.4, 26.0, 25.1, 18.3, 6.61, 3.7, −4.4; ESIMS-LR *m/z* 371 [$(M+Na)^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{20}H_{32}O_3NaSi$ 371.2018, found 371.2002; $[\alpha]^{20}_D$ −2.8 (c 0.70, $CHCl_3$).

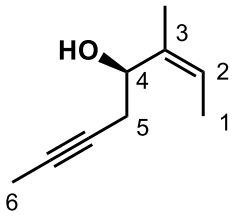
(*R*,*Z*)-4-[(*tert*-Butyldimethyl)oxy]-3-methyloct-2-en-6-yne (S15)



A solution of **217** (763 mg, 2.19 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL) and phosphate buffer (1 mL, pH=7) was treated with DDQ (994 mg, 4.3 mmol) at room temperature for 3 h. The mixture was filtered through a Cerite pad. The filtrate was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (467 mg) in CH_2Cl_2 was treated with Dess-Martin periodinane (1.0 g, 2.4 mmol) at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (500 mg) in THF (20 mL) was treated with MeLi (2 mL, 3 mmol, 1.5 M in Et_2O) at –78 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (319 mg, 1.31 mmol) in CH_2Cl_2 (13 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (667 mg, 1.57 mmol) at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude alcohol (256 mg). Ethyltriphenylphosphonium bromide (2.37 g, 6.39 mmol) was dissolved in DME (10 mL) and HMPA (1 mL). The mixture was treated with KHMDS (10.6 mL, 5.3 mmol, 0.5 M in toluene) at room temperature for 10 min, and cooled to – 50 °C. A solution of the crude alcohol (256

mg) in DME (1 mL) was added to the mixture, which was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH = 7). The mixture was partitioned between Et_2O and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ϕ 2.5 x 12 cm, 5% Et_2O/hexane) to afford **S15** (238 mg, 0.94 mmol, 43% over 5 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.25 (q, 1H, H-2, $J_{2,1}$ = 6.4 Hz), 4.69 (t, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 6.9 Hz), 2.35 (ddq, 1H, H-5, J_{gem} = 13.0, $J_{5,4}$ = 6.0, $J_{5,6}$ = 2.3 Hz), 2.21 (ddq, 1H, H-5, J_{gem} = 13.0, $J_{5,4}$ = 4.1, $J_{5,6}$ = 2.3 Hz), 1.75 (t, 3H, H-6, $J_{6,5}$ = 2.3 Hz), 1.63 (s, 3H, H-3), 1.61 (m, 3H, H-1), 0.88 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.07 (m, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 137.5, 120.5, 69.4, 26.5, 25.9, 18.4, 17.4, 13.2, 3.6, −4.8; $[\alpha]^{20}_D$ −2.6 (c 0.90, $CHCl_3$). This is a known compound[98].

(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-ol (220)

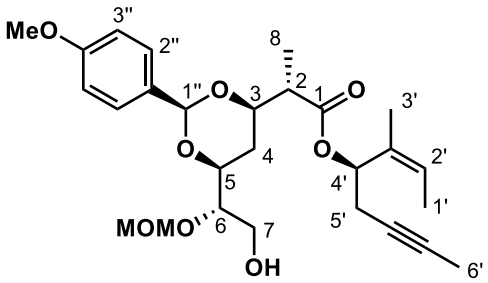


A solution of **S15** (235 mg, 0.93 mmol) in THF (10 mL) was treated with TBAF (1.4 mL, 1.4 mmol, 1 M in THF) at room temperature for 5 h. The mixture was partitioned between Et_2O and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 2 x 10 cm, 17% Et_2O/hexane) to afford **220** (115 mg, 0.83 mmol, 89%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.35 (q, 1H, H-2, $J_{2,1}$ = 6.9 Hz), 4.70 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 8.7, $J_{4,5}$ = 5.5 Hz), 2.46 (ddq, 1H, H-5, J_{gem} = 16.5, $J_{5,4}$ = 8.7, $J_{5,6}$ = 2.3 Hz), 2.27 (ddq, 1H, H-5, J_{gem} = 16.5, $J_{5,4}$ = 5.5, $J_{5,6}$ = 2.8 Hz), 1.98 (d, 1H, OH, $J_{OH,4}$ = 2.3 Hz), 1.80 (t, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 2.8 Hz), 1.69 (s, 3H, H-3), 1.61 (d, 3H, H-1, $J_{1,2}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 136.1, 122.5, 78.1, 75.7, 68.3, 25.9, 17.5, 13.1, 3.7; $[\alpha]^{20}_D$+8.6 (*c* 0.90, $CHCl_3$). This is a known compound[98].

Synthesis of cyclization precursors

Synthesis of 209

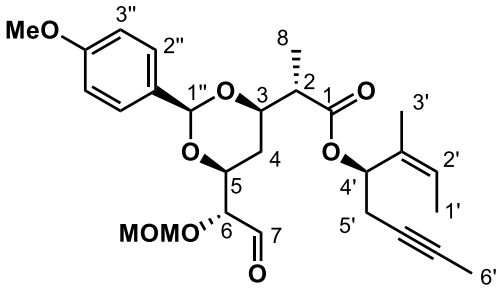
(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (*S*)-2-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[(*S*)-2-hydroxy-1-(methoxymethoxy)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl}propanoate (222)



A solution of **204** (150 mg, 0.23 mmol) in THF (4 mL) and H_2O (1 mL) was treated with H_2O_2 (105 µL, 0.92 mmol, 30% in H_2O) and LiOH (19 mg, 0.46 mmol) at 0 °C for 1.5 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue

and **220** (100 mg, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was treated with DMAP (6 mg, 46 μmol) and EDCI (88 mg, 0.46 mmol) at room temperature for 14 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue in THF (3 mL) was treated with 3 HF·Et_3N (326 μL, 2 mmol) at room temperature for 25 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 1 x 10 cm, 20→33% EtOAc/hexane) to afford **222** (68 mg, 0.14 mmol, 60% over 3 steps) as acolorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36 (d, 2H, H-2', $J_{2',3'}$ = 8.7 Hz), 6.88 (d, 2H, H-3', $J_{3',2'}$ = 8.7 Hz), 5.76 (t, 1H, H-4', $J_{4',3'}$ = 7.3 Hz), 5.50 (s, 1H, H-1'), 5.44 (q, 1H, H-2', $J_{2',3'}$ = 6.8 Hz), 4.79 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.75 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.03 (m, 2H, H-3, H-5), 3.81 (m, 1H, H-6), 3.80 (s, 3H, C_6H_4OMe), 3.70 (d, 2H, H-7, $J_{7,6}$ = 5.0 Hz), 3.42 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.67 (br s, 1H, OH), 2.64 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = $J_{2,8}$ = 7.3 Hz), 2.53 (ddd, 1H, H-5', $J_{5',4'}$ = 7.3, J_{gem} = 15.2, $J_{5',6'}$ = 2.8 Hz), 2.39 (ddd, 1H, H-5', $J_{5',4'}$ = 7.3, J_{gem} = 15.2, $J_{5',6'}$ = 2.3 Hz), 1.63 (m, 9H, H-1', H-3', H-6'), 1.28 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.1, 160.0, 132.2, 130.9, 129.2, 128.8, 127.4, 125.0, 113.6, 100.8, 97.6, 81.7, 74.5, 71.0, 62.4, 56.0, 55.4, 45.4, 41.7, 30.1, 23.1, 17.9, 13.4, 6.6, 3.6, 0.14, ; ESIMS-LR *m/z* 513 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{27}H_{38}O_8Na$ 513.2464, found 513.2459; $[\alpha]^{20}_D$ −28.3 (c 0.10, $CHCl_3$).

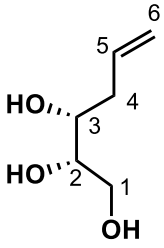
(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (*S*)-2-{(2*S*,4*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)-2-oxoethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl}propanoate (209)



A solution of **222** (67 mg, 0.137 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (116 mg, 0.273 mmol) at room temperature for 30 min. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford a crude **209** (67 mg). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.78 (s, 1H, H-7), 7.35 (d, 1H, H-2", $J_{2",3"}$ = 8.7 Hz), 6.85 (d, 2H, H-3", $J_{3",2"}$ = 8.7 Hz), 5.76 (d, 1H, H-4', $J_{4',5'}$ = 7.3 Hz), 5.48 (s, 1H, H-1"), 5.40 (q, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 6.9 Hz), 4.78 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.73 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.31 (m, 1H, H-5), 4.04 (m, 2H, H-3, H-6), 3.79 (s, 3H, H-C_6H_4OMe), 3.52 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.64 (dq, 1H, H-2, $J_{2,8}$ = $J_{2,3}$ = 7.3 Hz), 2.52 (m, 1H, H-5'), 2.40 (m, 1H, H-5'), 1.78 (m, 1H, H-4), 1.72 (s, 3H, H-6'), 1.70 (m, 3H, H-1'), 1.65 (s, 3H, H-3') 1.28 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz)

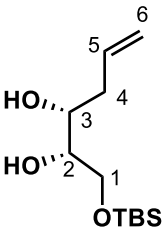
Synthesis of 224

(2*S*,3*R*)-Hex-5-ene-1,2,3-triol (229)



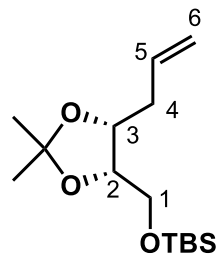
A solution of methyltriphenylphosphonium bromide (21.7 g, 60.8 mmol) in THF (250 mL) was treated with ^{t}BuOK (6.83 g, 60.8 mmol) at 0 °C for 30 min. L-Deoxyribose (4.08 g, 30.4 mmol) was added to the mixture, which was warmed to 40 °C and stirred for 3 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The mixture was filthered through a Cerite pad, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (10% $CHCl_3$/MeOH) to afford **229** (3.8 g, 28.8 mmol, 95%) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 5.90 (m, 1H, H-5), 5.13 (d, H-6, $J_{6,5}$ = 17.4 Hz), 5.07 (d, H-6, $J_{6,5}$ = 10.1 Hz), 3.74 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 11.5, $J_{1,2}$ = 3.7 Hz), 3.56 (m, 1H, H-1), 3.55 (m, 1H, H-2), 3.46 (m, 1H, H-3), 2.45 (m, 1H, H-4), 2.19 (dq, 1H, H-1, J_{gem} = 16.0, $J_{1,2}$ = 8.7 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 136.6, 117.3, 75.8, 73.1, 64.6, 38.8; ESIMS-LR *m*/*z* 155 [(M+Na)$^+$]; $[\alpha]^{20}_D$ +7.9 (c 0.90, MeOH). This is a known compound[99].

(2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5-ene-2,3-diol (236)



A solution of **229** (1.6 g, 12 mmol) in CH_2Cl_2 (120 mL) was treated with imidazole (1.22 g, 18 mmol) and TBSCl (1.8 g, 12 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (4.6 x 12 cm, 13→32% EtOAc/hexane) to afford **236** (2.38 g, 9.66 mmol, 80%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.84 (m, 1H, H-5), 5.13 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 17.4 Hz), 5.10 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 9.6 Hz), 3.73 (m, 3H, H-1, H-2), 3.52 (br s, 1H, H-3), 2.75 (br s, 1H, OH), 2.59 (d, 1H, OH, *J* = 4.6 Hz) 2.32 (dd, 2H, H-4, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 6.9 Hz), 0.88 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.08 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 134.7, 118.3, 73.0, 72.0, 64.1, 38.0, 26.0, 18.4, −5.3; ESIMS-LR *m*/*z* 269 [(M+Na)$^+$]; $[\alpha]^{20}_D$ −7.3 (c 1.10, $CHCl_3$).

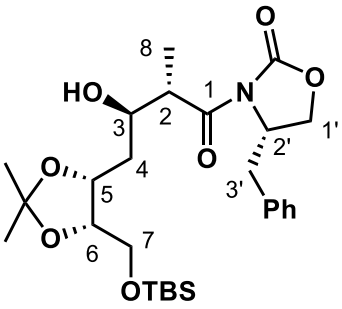
{(4*S*,5*R*)-5-{[(*tert*-Butyl-dimethyl)silyl-oxy]-methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl} propene (230)



A solution of **336** (20 mg, 0.081 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was treated with dimethoxypropane (49 μL, 9.4 mmol) and CSA (2 mg, 0.0081 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The reaction was quenched with *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2 x 6.5 cm, 0→12% EtOAc/hexane) to afford **230** (22 mg, 0.0768 mmol, 95%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.89 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 17.4, $J_{5,6}$ = 10.6, $J_{5,4}$ = 6.9 Hz), 5.12

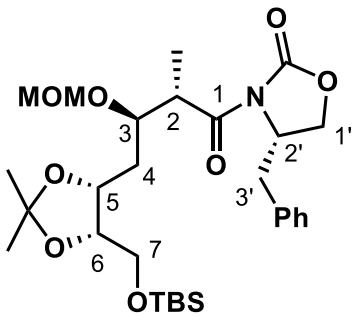
(dd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 17.4, J_{gem} = 1.8 Hz), 5.09 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 10.6, J_{gem} = 1.8 Hz), 4.20 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 9.1, $J_{3,2}$ = 7.8, $J_{3,4}$ = 4.6 Hz), 4.10 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 7.8, $J_{2,1}$ = 7.3 Hz), 3.69 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 7.3, J_{gem} = 10.5 Hz), 3.64 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 5.0, J_{gem} = 10.5 Hz), 2.37 (m, 2H, H-4), 1.43 (s, 3H, OC(CH_3)$_2$O), 1.34 (s, 3H, OC(CH_3)$_2$O), 0.89 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.06 (s, 6H, H-SiMe); ESIMS-LR *m*/*z* 309 [(M+Na)$^+$]; $[\alpha]^{20}_D$ +18.4 (c 1.60, $CHCl_3$). This is a known compound[100].

(*S*)-4-Benzyl-3-{(2*S*,3*R*)-4-{(4*R*,5*S*)-5-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}-3-hydroxy-2-methylbutanoyl}oxazolidin-2-one (232)



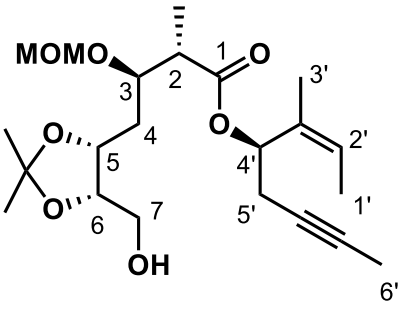
A solution of **230** (1.14 g, 3.98 mmol) in dioxane (30 mL) and H_2O (10 mL) was treated with 2,6-lutidine (922 µL, 7.96 mmol), K_2OsO_4·2 H_2O (2.9 mg, 0.08 mmol), and $NaIO_4$ (3.4 g, 15.9 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperture and stirred for 2 h. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 4→20% EtOAc/hexane) to afford **231** (1.19 g) as a brown oil. A solution of **183** (1.39 g, 5.97 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was treated with $TiCl_4$ (654 mg, 5.97 mmol) at 0 °C for 15 min. *N*,*N*-Diisopropylethylamine (1.04 mL, 5.97 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 20 min. *N*-Methyl pyrrolidinone (594 µL, 5.97 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 10 min. A solution of **231** (1.19 g, 3.98 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added to the mixture *via cannula* and the whole mixture was stirred for 3 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 4 x 20 cm, 17→20% EtOAc/hexane) to afford **232** (1.36 g, 2.6 mmol, 65% over 2 steps) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 (m, 5H, H-Bn), 4.67 (ddt, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 7.3, $J_{2',3'}$ = 9.6, $J_{2',3'}$ = 3.4 Hz), 4.43 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 8.2, $J_{5,4}$ = 5.5, $J_{5,6}$ = 8.2 Hz), 4.17 (m, 4H, H-3, H-6, H-1'), 3.77 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 4.6, $J_{2,8}$ = 7.4 Hz), 3.66 (dd, 1H, H-7, $J_{7,6}$ = 8.7, J_{gem} = 10.6 Hz), 3.57 (dd, 1H, H-7, $J_{7,6}$ = 4.6, J_{gem} = 10.6 Hz), 3.41 (d, 1H, H-OH, J = 5.3 Hz), 3.24 (dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}$ = 3.4, J_{gem} = 13.5 Hz), 2.78 (dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}$ = 9.6, J_{gem} = 13.5 Hz), 1.90 (ddd, 1H,. H-4, $J_{4,3}$ = 10.5, $J_{4,5}$ = 5.5, J_{gem} = 14.2 Hz), 1.74 (ddd, 1H, H-3, $J_{4,3}$ = 2.8, $J_{4,5}$ = 8.2, J_{gem} = 14.2 Hz), 1.38 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.34 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.28 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.4 Hz), 0.90 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.08 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 176.9, 153.1, 135.2, 129.6, 129.1, 127.6, 107.6, 74.9, 69.4, 66.3, 62.0, 60.5, 55.3, 43.4, 37.9, 33.4, 28.3, 26.0, 25.6, 21.2, 18.4, 14.3, 11.5, 0.13, −5.3; ESIMS-LR *m*/*z* 544 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{27}H_{43}NO_7NaSi$ 544.2706, found 544.2726; $[\alpha]^{20}_D$ +35.4 (c 1.00, $CHCl_3$).

(*S*)-4-Benzyl-3-{(2*S*,3*R*)-4-{(4*R*,5*S*)-5-{[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoyl}oxazolidin-2-one (S15)



A solution of **232** (1.36 g, 2.6 mmol) in CH_2Cl_2 (26 mL) was treated with $^{i}Pr_2NEt$ (3.62 mL, 20.8 mmol), TBAI (96 mg, 0.26 mmol), and MOMCl (790 μL, 10.4 mmol) at room temperature for 48 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 20→30% EtOAc/hexane) to afford **S15** (1.37 g, 2.42 mmol, 93%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.25 (m, 5H, H-Ph), 4.67 (s, 2H, H-OCH_2O), 4.60 (m, 1H, H-2'), 4.30 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 11.0, $J_{5,4}$ = 2.3, $J_{5,6}$ = 5.9 Hz), 4.16 (m, 2H, H-1'), 4.06 (m, 2H, H-2, H-6), 3.63 (m, 2H, H-7), 3.33 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 3.31 (m, 1H, H-3'), 2.75 (dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}$ = 10.5, J_{gem} = 12.8 Hz), 1.89 (m, 1H, H-4) 1.75 (m, 1H, H-4), 1.41 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.32 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.24 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 5.9 Hz), 0.88 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.06 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.8, 153.4, 135.7, 129.6, 129.1, 127.4, 108.1, 97.3, 73.7, 66.2, 62.0, 56.4, 56.2, 42.1, 37.9, 32.5, 28.4, 26.0, 25.7, 18.3, 11.7, 6.6, −5.3; ESIMS-LR *m/z* 588 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{29}H_{47}NO_8NaSi$ 588.2969, found 588.2966; $[\alpha]^{20}_D$ +52.6 (c 0.95, $CHCl_3$).

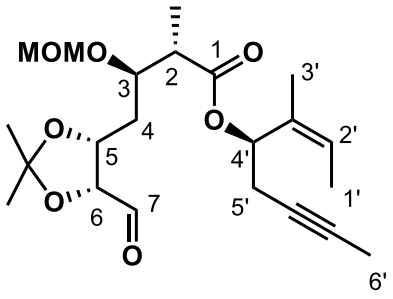
(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (235)



A solution of **S15** (283 mg, 0.5 mmol) in THF (4 mL) and H_2O (1 mL) was treated with H_2O_2 (228 μL, 2 mmol, 30% in H_2O) and LiOH (42 mg, 1.0 mmol) at 0 °C. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat.aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue and **220** (59 mg, 0.428 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was treated with DMAP (4 mg, 28.5 μmol) and EDCI (109 mg, 0.57 mmol) at room temperature for 13 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue in THF (3 mL) was treated with 3HF·Et_3N (465 μL, 2.85 mmol) at room temperature for 19 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.0 x 6.5 cm, 20→35→50% EtOAc/hexane) to afford **235** (42 mg, 0.10 mmol, 36% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR

($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.72 (t, 1H, H-4', $J_{4',5'}$ = 7.3 Hz), 5.44 (q, 1H, H-2', $J_{2'.1'}$ = 6.8 Hz), 4.71 (d, 1H, H-9, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.65 (d, 1H, H-9, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.33 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 9.6, $J_{5,6}$ = 6.0, $J_{5,4}$ = 3.6 Hz), 4.15 (dt, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 6.8, $J_{6,7}$ = 4.6 Hz), 4.01 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 7.8, $J_{3,2}$ = $J_{3,4}$ = 3.6 Hz), 3.60 (m, 2H, H-7), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.75 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 4.6, $J_{2,8}$ = 7.3 Hz), 2.75 (ddq, 1H, H-5', J_{gam} = 16.5, $J_{5',4'}$ = 5.0, $J_{5',4'}$ = 2.8 Hz), 2.41 (ddq, 1H, H-5', J_{gam} = 16.5, $J_{5',4'}$ = 5.0, $J_{5',4'}$ = 2.3 Hz), 1.96 (br s, 1H, OH), 1.81 (m, 1H, H-4), 1.75 (m, 3H, H-1'), 1.72 (m, 3H, H-6'), 1.71 (m, 1H, H-4), 1.66 (m, 3H, H-3'), 1.45 (s, 3H, H-16), 1.35 (s, 3H, H-16), 1.16 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.3, 132.4, 124.8, 108.2, 97.2, 75.6, 71.0, 61.2, 56.1, 44.0, 31.7, 28.3, 25.6, 23.0, 18.0, 13.4, 12.2, 3.6 ; ESIMS-LR *m/z* 435 [$(M+Na)^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{22}H_{36}O_7Na$ 435.2359, found 435.2333; $[\alpha]^{20}_D$ +14.2 (c 1.10, $CHCl_3$).

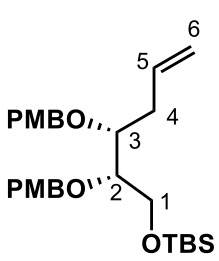
(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*R*,5*R*)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (224)



A solution of **235** (11 mg, 26 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (23 mg, 50 μmol) at room temperature for 30 min. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (50% EtOAc/hexane) to afford **224** (11 mg) as a colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.64 (s, 1H, H-7), 5.71 (m, 1H, H-4'), 5.44 (m, 1H, H-2'), 4.69 (m, 1H, H-OCH_2O), 4.65 (m, 1H, H-9), 4.55 (m, 1H, H-6), 4.28 (m, 1H, H-5), 4.02 (m, 1H, H-3), 3.36 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.70 (m, 1H, H-2), 2.52 (m, 1H, H-5'), 2.41 (m, 1H, H-5'), 1.92 (m, 1H, H-4), 1.74 (m, 3H, H-1'), 1.65 (m, 4H, H-4, H-6'), 1.70 (m, 3H, H-3'), 1.40 (s, 6H, H-10), 1.14 (m, 3H, H-8)

Synthesis of 225

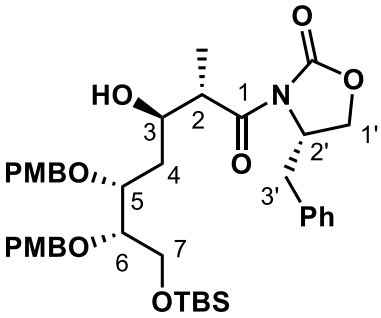
(2*S*,3*R*)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2,3-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]hex-5-ene (237)



A solution of **236** (1g, 4.06 mmol) in THF (50 mL) was treated with CSA (93 mg, 0.40 mmol) and TriBOT-PM (3.97 g, 8.12 mmol) at room temperature. The mixture was warmed to 60 °C and stirred for 22 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **237** (1.28 g, 2.65 mmol, 65%) as a colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.23 (d, 4H, H-C_6H_4OMe, J = 7.3 Hz), 6.86 (d, 4H, H-C_6H_4OMe, J = 7.3 Hz), 5.10 (dd, 1H,. H-6, $J_{6,5}$ = 17.4, J_{gem} = 1.8 Hz), 5.05 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 10.6, J_{gem} = 1.8 Hz), 4.66 (d, 1H, H-OC$H_2C_6H_4$OMe, J_{gem} =

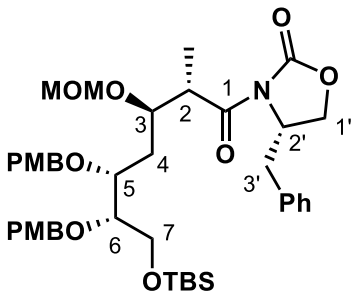
11.4 Hz), 4.55 (d, 1H, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe, J_{gem} = 11.4 Hz), 4.49 (s, 2H, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe), 3.80 (s, 6H, H-C$_6$H$_4$OCH_3), 3.78 (m, 1H, H-1), 3.72 (dd, 1H, H-1, J_{gem} = 11.0, $J_{1,2}$ = 6.0 Hz), 3.60 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 5.2, $J_{3,4}$ = 11.4 Hz), 3.52 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 5.2, $J_{2,1}$ = 9.6 Hz), 2.39 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = $J_{4,3}$ = 6.8 Hz), 0.90 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.05 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 159.2, 135.6, 131.1, 129.6, 117.0, 113.8, 80.2, 72.5, 72.0, 63.0, 55.4, 35.1, 26.1, 18.4, −5.2; ESIMS-LR *m*/*z* 509 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{28}H_{42}O_5NaSi$ 509.2699, found 509.2695; $[\alpha]^{20}_D$ +1.86 (c 1.30, $CHCl_3$).

(*S*)-4-Benzyl-3-{(2*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-5,6-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylheptanoyl}oxazolidin-2-one (238)



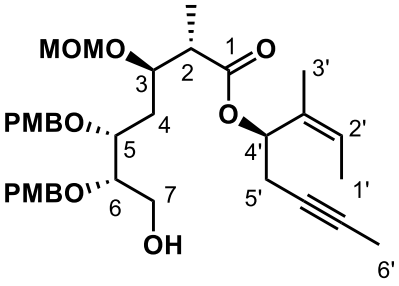
A solution of **237** (1.28 g, 2.63 mmol) in dioxane (20 mL) and H_2O (7 mL) was treated with 2,6-lutidine (609 μL, 5.26 mmol), K_2OsO_4·2 H_2O (20 mg, 0.053 mmol), and $NaIO_4$ (2.25 g, 10.5 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperture and stirred for 1 h. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 2 →20% EtOAc/hexane) to afford a crude aldehyde (1.08 g) as a colorless oil. A solution of **183** (770 mg, 3.3 mmol) in CH_2Cl_2 was treated with $TiCl_4$ (362 μL, 3.3 mmol) at 0 °C for 15 min. *N*,*N*-Diisopropylethylamine (575 μL, 3.3 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 20 min. *N*-Methyl pyrrolidinone (312 μL, 3.3 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 10 min. A solution of the crude aldehyde (1.08 g) in CH_2Cl_2 was added to the mixture *via cannula* and the whole mixture was stirred for 2.5 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat*. *aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 10→ 30% EtOAc/hexane) to afford **238** (1.15 g, 1.59 mmol, 60% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 (m, 9H, H-C$_6$*H*$_4$OMe, H-Ph), 6.83 (m, 4H, H-C$_6$*H*$_4$OMe), 4.62 (m, 1H, H-2'), 4.61 (m, 2H, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe), 4.57 (d, 1H, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe, J_{gem} = 11.0 Hz), 4.48 (d, 1H, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe, J_{gem} = 11.0 Hz), 4.19 (m, 1H, H-3), 4.14 (m, 2H, H-3'), 3.86 (dq, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 3.6, $J_{5,6}$ = 7.8 Hz), 3.78 (s, 6H, H-C$_6$H$_4$OCH_3), 3.62 (m, 1H, H-6), 3.24 (dd, 1H, H-1', $J_{1',2'}$ = 9.6, J_{gem} = 13.4 Hz), 3.20 (br s, 1H, OH), 2.75 (dd, 1H, H-1', $J_{1',2'}$ = 9.6, J_{gem} = 13.4 Hz), 1.71 (m, 2H, H-4), 1.25 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz), 0.90 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.05 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 177.2, 159.3, 153.1, 135.3, 131.5, 129.7, 129.1, 127.5, 113.9, 80.8, 72.6, 72.3, 68.8, 66.2, 63.0, 55.4, 43.0, 37.9, 34.8, 26.1, 18.4, 11.5, −5.2; ESIMS-LR *m*/*z* 744 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{40}H_{55}NO_9NaSi$ 744.3544, found 744.3543;$[\alpha]^{20}_D$ +40.9 (c 0.82, $CHCl_3$).

(*S*)-4-Benzyl-3{(2*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-5,6-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methylheptanoyl}oxazolidin-2-one (239)



A solution of **238** (1.13 g, 1.56 mmol) in CH_2Cl_2 (13 mL) was treated with $^iPr_2NEt$ (2.17 mL, 12.48 mmol), TBAI (58 mg, 0.156 mmol), and MOMCl (474 μL, 6.24 mmol) at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford **239** (1.15 g, 1.5 mmol, 96%) as a colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 (m, 9H, H-C$_6H_4$OMe, H-Ph), 6.84 (m, 4H, H-C$_6H_4$OMe), 4.63 (m, 1H, H-2'), 4.55 (m, 6H, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe, H-OCH_2O), 4.10 (m, 4H, H-2, H-3, H-3'), 3.77 (m, 10H, H-5, H-6, H-7, H-C$_6$H$_4$OCH_3), 3.29 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 3.28 (m, 1H, H-1'), 2.74 (dd, 1H, H-1', $J_{1',2'}$ = 10.1, J_{gem} = 13.3 Hz), 1.84 (dd, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,5}$ = 10.6), 1.75 (dd, 1H. H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,5}$ = 10.6 Hz), 1.21 (d, 3H, H-8, J_{gem} = 7.3 Hz), 0.88 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.04 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.5, 159.1, 153.4, 135.7, 131.2, 129.4, 129.0, 127.4, 113.8, 97.2, 80.9, 76.2, 72.6, 71.5, 66.1, 63.1, 56.2, 55.4, 41.9, 37.9, 34.4, 26.1, 18.4, 12.5, −5.1; ESIMS-LR *m*/*z* 788 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{42}H_{59}NO_{10}NaSi$ 788.3806, found 788.3817; $[\alpha]^{20}_D$ +53.1 (c 0.98, $CHCl_3$).

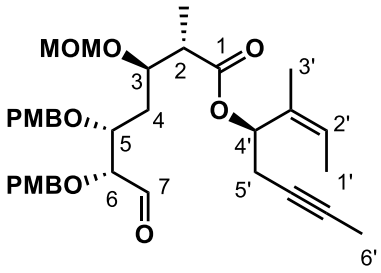
(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-7-hydroxy-5,6-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methylheptanoate (241)



A solution of **239** (383 mg, 0.5 mmol) in THF (4 mL) and H_2O (1 mL) was treated with H_2O_2 (228 μL, 2 mmol) and LiOH (42 mg, 1 mmol) at 0 °C. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat.aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (100 mg) and **220** (34 mg, 0.246 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was treated with DMAP (2 mg, 0.016 mmol) and EDCI (63 mg, 0.328 mmol) at room temperature for 13 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (180 mg) in THF (2 mL) was treated with 3HF·Et_3N (267 μL, 1.64 mmol) at room temperature for 19 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.0 x 6.5 cm, 20→35→50% EtOAc/hexane) to afford **241** (50 mg, 0.082 mmol, 16% over 3 steps) as a colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.29 (m, 4H, H-C$_6H_4$OMe), 6.89 (d, 2H, H-C$_6H_4$OMe, J = 8.7 Hz), 6.86 (d, 2H, H-

C_6H_4OMe, J = 8.7 Hz), 5.72 (t, 1H, H-4, $J_{4,3} = J_{4,5}$ = 7.3 Hz), 5.43 (q, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 6.8 Hz), 4.73 (d, 1H, H-$OCH_2C_6H_4OMe$, J_{gem} = 11.0 Hz), 4.67 (d, 1H, H-$OCH_2C_6H_4OMe$, J_{gem} = 11.9 Hz), 4.65 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.8 Hz), 4.54 (d, 1H, H-$OCH_2C_6H_4OMe$, J_{gem} = 11.9 Hz), 4.51 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.8 Hz), 4.49 (d, 1H, H-$OCH_2C_6H_4OMe$, J_{gem} = 11.0 Hz), 4.09 (ddd, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 9.6 Hz, $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 3.2 Hz), 3.85 (d, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 9.6 Hz), 3.80 (s, 6H, H-$C_6H_4OCH_3$), 3.72 (m, 2H, H-7), 3.59 (m, 1H, H-6), 3.35 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.65 (dq, 1H, H-2, $J_{2,8}$ = 7.3 Hz, $J_{2,3}$ = 3.2 Hz), 2.54 (ddd, 1H, H-5', J_{gem} = 17.0, $J_{5',4'}$ = 7.3, $J_{5',6'}$= 2.8 Hz), 2.40 (ddd, 1H, H-5', J_{gem} = 17.0, $J_{5',4'}$ = 7.3, $J_{5',6'}$ = 2.3 Hz), 2.24 (dd, 1H, OH, $J_{OH,7}$ = 7.3, $J_{OH,7}$ = 5.0 Hz), 1.78 (m, 1H, H-4), 1.72 (m, 6H, H-1', H-6'), 1.63 (m, 3H, H-3'), 1.13 (d, 1H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.3, 159.4, 132.4, 130.6, 130.4, 129.6, 124.7, 114.0, 97.4, 81.0, 74.9, 73.0, 72.0, 71.0, 61.6, 56.0, 55.4, 44.5, 35.6, 23.0, 17.9, 13.3, 11.4, 3.6; ESIMS-LR *m/z* 635 [$(M+Na)^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{35}H_{48}O_9Na$ 635.3196, found 635.3197. $[\alpha]^{20}_D$ +23.3 (c 1.15, $CHCl_3$).

(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*,5*R*,6*R*)-5,6-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-oxoheptanoate (225)

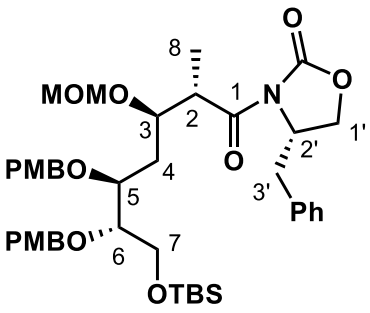


A solution of **241** (11 mg, 0.018 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (15 mg, 0.03 mmol) at room temperature for 20 min. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$ and *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (33% EtOAc/hexane) to afford **225** (11 mg) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.68 (s, 1H, H-7), 7.25 (m, 4H, H-C_6H_4OMe), 6.86 (m, 4H, H-C_6H_4OMe), 5.70 (t, 1H, H-4, $J_{4,3} = J_{4,3}$ = 7.0 Hz), 5.43 (q, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 6.6 Hz), 4.48-4.60 (m, 6H, H-OCH_2O, H-$OCH_2C_6H_4OMe$), 4.47 (m, 1H, H-6), 4.09 (m, 1H, H-3), 3.96 (m, 1H, H-5), 3.80 (s, 6H, H-$C_6H_4OCH_3$), 3.32 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.62 (m, 1H, H-2), 2.51 (m, 1H, H-5'), 2.39 (m, 1H, H-5'), 1.86 (1H, H-4), 1.71 (m, 6H, H-1', H-6'), 1.62 (s, 3H, H-3'), 1.13 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz)

Synthesis of 227

(*S*)-4-Benzyl-3{(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-5,6-7-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-

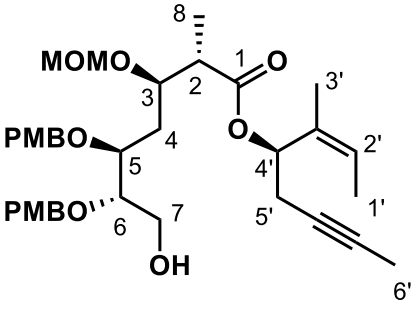
(methoxymethoxy)-2-methylheptanoyl}oxazolidin-2-one (246)



A solution of **191** (859 mg, 3 mmol) in AcOH (2 mL) and H_2O (2 mL) was heated at 100 °C under microwave irradiation for 20 min (0 bar, 10W). The mixture was concentrated *in vacuo*. A solution of the residue in CH_2Cl_2 (30 mL) was treated with imidazole (306 mg, 4.5 mmol) and TBSCl (452 mg, 3 mmol) at 0 °C for 1 h. The reaction was quenched with MeOH. The mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 12→32% EtOAc/hexane) to afford a crude diol. A solution of the crude diol in THF (30 mL) was treated with CSA (70 mg, 0.3 mmol) and TriBOT-PM (2.9 g, 6 mmol) at room temperature. The mixture was warmed to 60 °C and stirred for 25 h. 10-Camphorsulfonic acid (70 mg, 0.3 mmol) and TriBOT-PM (1.45 g, 6 mmol) were added to the mixture, which was stirred for 25 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 0→5% EtOAc/hexane) to afford a crude **244**. A solution of a crude **244** (570 mg, 1.17 mmol) in dioxane (15 mL) and H_2O (5 mL) was treated with 2,6-lutidine (271 μL, 2.34 mmol), $K_2OsO_4 \cdot 2\ H_2O$ (8.5 mg, 23 μmol), and $NaIO_4$ (1.0 g, 4.68 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperture and stirred for 6 h. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 5 →20% EtOAc/hexane) to afford a crude aldehyde. A solution of **183** (268 mg, 1.15 mmol) in CH_2Cl_2 was treated with $TiCl_4$ (126 μL, 1.15 mmol) at 0 °C for 15 min. *N*,*N*-Diisopropylethylamine (200 μL, 1.15 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 20 min. *N*-Methyl pyrrolidinone (109 μL, 1.15 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 10 min. A solution of the crude aldehyde (380 mg) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added to the mixture *via cannula* and the whole mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 20% EtOAc/hexane) to afford a crude **245**. A solution of a crude **245** (630 mg) in CH_2Cl_2 (7 mL) was treated with $^{i}Pr_2NEt$ (1.07 mL, 6.16 mmol), TBAI (28 mg, 77 μmol), and MOMCl (234 μL, 3.08 mmol) at room temperature for 33 h. The reaction was quenched with H_2O. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.0 x 10 cm, 10→30% EtOAc/hexane) to afford **246** (515 mg, 0.67 mmol, 22% over 6 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.30 (m, 9H, H-C_6H_4OMe, H-Ph), 6.85 (d, 2H, H-C_6H_4OMe, J = 8.7 Hz), 6.81 (d, 2H, H-C_6H_4OMe, J = 8.7 Hz), 4.66 (m, 4H, H-

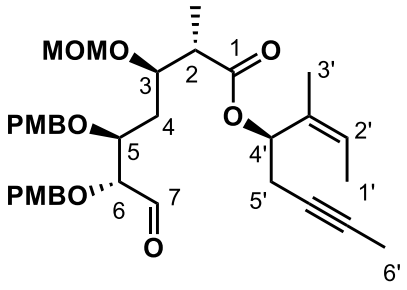
OC*H*$_2$C$_6$H$_4$OMe), 4.56 (m, 1H, H-2'), 4.47 (m, 2H, H-OC*H*$_2$O), 4.18 (m, 1H, H-3), 4.00 (m, H-1'), 3.87 (m, 5H, H-3, H-5, H-6, H-1'), 3.78 (s, 3H, H-C$_6$H$_4$OC*H*$_3$) 3.76 (s, 3H, H-C$_6$H$_4$OC*H*$_3$), 3.65 (m, 2H, H-7), 3.30 (s, 3H, H-OCH$_2$OC*H*$_3$), 3.21 (d, 1H, H-3'), 2.95 (m, 1H, H-2), 2.73 (m, 1H, H-3'), 2.03 (ddd, 1H, H-4, J_{gem} = 15.0, $J_{4,5}$ = $J_{4,3}$ = 5.0 Hz), 1.75 (ddd, 1H, H-4, J_{gem} = 15.0, $J_{4,5}$ = 7.8, $J_{4,3}$ = 5.5 Hz), 1.27 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 6.4 Hz), 0.89 (s, 9H, H-^{t}Bu), 0.04 (s, 6H, H-SiMe); ^{13}C NMR (CDCl$_3$, 100 MHz) δ 175.0, 174.2, 159.2, 153.1, 135.6, 131.1, 129.6, 129.3, 129.1, 129.0, 113.8, 96.2, 79.4, 74.5, 72.8, 71.0, 66.4, 66.0, 63.4, 56.2, 55.4, 55.3, 41.9, 38.1, 37.8, 32.4, 29.4, 26.1, 18.4, 13.3, 8.4, −5.2; ESIMS-LR *m*/*z* 788 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for C$_{42}$H$_{59}$NO$_{10}$NaSi 788.3806, found 788.3817; [α]$^{20}_D$ +41.9 (c 0.20, CHCl$_3$).

(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-7-hydroxy-5,6-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methylheptanoate (248)



A solution of **246** (493 mg, 0.64 mmol) in THF (5.6 mL) and H$_2$O (1.4 mL) was treated with H$_2$O$_2$ (291 μL, 2.56 mmol) and LiOH (54 mg, 1.29 mmol) at 0 °C. The reaction was quenched with *sat. aq.* Na$_2$S$_2$O$_3$. The mixture was partitioned between Et$_2$O and *sat.aq.* NaHCO$_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na$_2$SO$_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (240 mg) and **220** (55 mg, 0.40 mmol) in CH$_2$Cl$_2$ (4 mL) was treated with DMAP (19 mg, 0.16 mmol) and EDCI (151 mg, 0.79 mmol) at room temperature for 8 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H$_2$O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* NaHCO$_3$, H$_2$O, and brine, dried (Na$_2$SO$_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (280 mg) in THF (4 mL) was treated with 3HF·Et$_3$N (628 μL, 3.9 mmol) at room temperature for 24 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H$_2$O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* NaHCO$_3$, H$_2$O, and brine, dried (Na$_2$SO$_4$), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2 x 6.5 cm, 50% EtOAc/hexane) to afford **248** (160 mg, 0.25 mmol, 39% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz) δ 7.26 (m, 4H, H-C$_6$*H*$_4$OMe), 6.87 (m, 4H, H-C$_6$*H*$_4$OMe), 5.71 (t, 1H, H-4', $J_{4',5'}$ = 7.3 Hz), 5.43 (q, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 6.4 Hz), 4.61 (d, 1H, H-OC*H*$_2$O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.60 (d, 1H, H-OC*H*$_2$O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.53 (m, 2H, H-OC*H*$_2$C$_6$H$_4$OMe), 4.30 (m, 2H, H-OC*H*$_2$C$_6$H$_4$OMe), 4.06 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = $J_{3,4}$ = 6.8 Hz), 3.80 (s, 6H, H-C$_6$H$_4$OC*H*$_3$), 3.77 (m, 2H, H-5, H-6), 3.64 (m, 2H, H-7), 3.30 (s, 3H, H-OCH$_2$OC*H*$_3$), 2.58 (dq, 1H, H-2, $J_{2,8}$ = 7.3, $J_{2,3}$ = 4.1 Hz), 2.50 (m, 1H, H-5'), 2.39 (m, 1H, H-5'), 1.90 (m, 1H, H-4), 1.70 (m, 9H, H-1', H-3', H-6'), 1.12 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR (CDCl$_3$, 100 MHz) δ 173.5, 159.5, 132.4, 130.4, 129.8, 124.7, 114.0, 96.8, 79.0, 74.5, 72.5, 72.0, 71.0, 61.8, 55.9, 55.4, 43.1, 32.8, 22.9, 17.9, 13.4, 11.0, 3.6; ESIMS-LR *m*/*z* 635 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for C$_{35}$H$_{48}$O$_9$Na 635.3196, found 635.3197; [α]$^{20}_D$ +20.3 (c 0.78, CHCl$_3$).

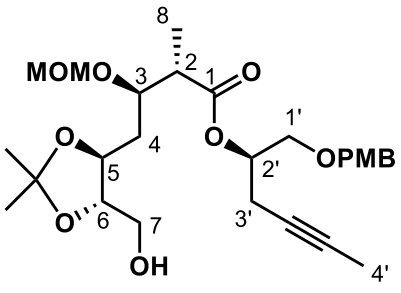
(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-5,6-bis[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-7-oxoheptanoate (227)



A solution of **248** (10 mg, 16 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (10 mg, 24 μmol) at room temperature for 30 min. The mixture was diluted with hexane, filtered through a Cerite pad, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (25% EtOAc/hexane) to afford a crude **227** (10 mg) as a colorless oil. This material was used for the next reaction without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.66 (s, 1H, H-7), 7.27 (d, 2H, H-, J = 7.0 Hz), 7.18 (d, 2H, H-C$_6H_4$OMe, J = 7.8 Hz), 6.85 (m, 4H, H-C$_6H_4$OMe), 5.72 (t, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = $J_{4,3}$ = 7.3 Hz), 5.46 (q, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 6.8 Hz), 4.48-4.60 (m, 6H, H-OCH_2O, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe), 3.92 (m, 1H, H-6), 3.80 (s, 8H, H-3, H-5, H-C$_6$H$_4$OCH_3), 3.29 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 2.62 (m, 1H, H-2), 2.51 (m, 1H, H-5), 2.39 (m, 1H, H-5'), 1.98 (m, 2H, H-4), 1.71 (m, 6H, H-1', H-6'), 1.62 (s, 3H, H-3'), 1.13 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 6.8 Hz).

Synthesis of 255

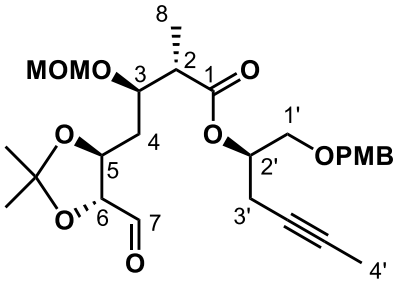
(*R*)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]hex-4-yn-2-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*S*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (254)



A solution of **194** (226 mg, 0.4 mmol) in THF (8 mL) and H_2O (2 mL) was treated with H_2O_2 (680 μL, 6.0 mmol) and LiOH (126 mg, 3.0 mmol) at 0 °C. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat.aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (161 mg) and **253** (111 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was treated with DMAP (5 mg, 39.6 μmol) and EDCI (152 mg, 0.792 mmol) at room temperature for 4 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue (169 mg) in THF (3 mL) was treated with HF·pyridine (311 μL, 2.7 mmol) at room temperature for 14 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2 x 6.5 cm, 50% EtOAc/hexane) to afford **254** (61 mg, 0.12 mmol, 30% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.25 (d, 2H, H-C$_6H_4$OMe, J = 8.2 Hz), 6.87 (d, 2H, H-C$_6H_4$OMe, J = 8.2 Hz), 5.06 (dt, 1H, H-2', J = 11.0, J = 5.5 Hz), 4.66 (m, 2H, H-OCH_2C$_6$H$_4$OMe), 4.50 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 11.4

Hz), 4.45 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 11.4 Hz), 4.01 (m, 1H, H-5), 3.99 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-C_6H_4OCH_3), 3.75 (m, 2H, H-6, H-7), 3.62 (m, 2H, H-1'), 3.37 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.74 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 12.8, $J_{2,8}$ = 6.8 Hz), 2.47 (m, 2H. H-3'), 2.11 (t, 1H, OH, $J_{OH,7}$ = 7.3 Hz), 1.96 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 15.1, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 6.4 Hz), 1.83 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 15.1, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 5.0 Hz), 1.74 (t, 3H, H-4', $J_{4',3'}$ = 2.3 Hz), 1.38 (m, 6H, H-9), 1.19 (d, 3H, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.0, 159.4, 130.2, 129.4, 113.9, 108.9, 97.1, 81.6, 77.9, 74.1, 73.0, 71.3, 69.6, 62.0, 56.1, 55.4, 44.0, 36.3, 27.4, 27.1, 21.2, 12.6, 3.6; ESIMS-LR *m/z* 531 [$(M+Na)^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{27}H_{40}O_9Na$ 531.2570, found 531.2578; $[\alpha]^{20}_D$ −5.3 (c 1.00, $CHCl_3$).

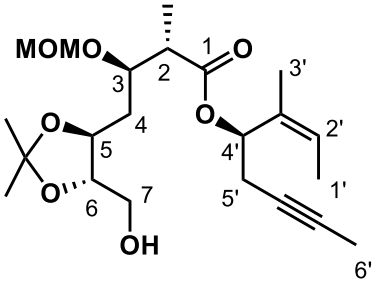
(*R*)-1-[(4-Methoxybenzyl)oxy]hex-4-yn-2-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*S*,5*R*)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (255)



A solution of **254** (20 mg, 39 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (33 mg, 78 μmol) at room temperature for 30 min. The residue was purified by short silica gel column chromatography (50% EtOAc/hexane) to afford a crude **255** (20 mg) as a colorless oil. This material was used for the next reaction without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.72 (d, 1H, H-7, $J_{7,6}$ = 2.3 Hz), 7.23 (m, 2H, H-C_6H_4OMe), 6.86 (d, 2H, H-C_6H_4OMe, J = 7.8 Hz), 5.07 (tt, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = $J_{2',3'}$ = 6.0 Hz), 4.64 (m, 2H, H-OCH_2O), 4.50 (d, 1H, H-OC$H_2C_6H_4$OMe, J_{gem} = 6.7 Hz), 4.45 (d, 1H, H-OC$H_2C_6H_4$OMe, J_{gem} = 6.7 Hz), 4.20 (m, 1H, H-5), 3.99 (m, 1H, H-6), 3.95 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-C_6H_4OCH_3), 3.61 (d, 2H, H-1', $J_{1',2'}$ = 5.0 Hz), 3.31 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.76 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 14.6, $J_{2,8}$ = 7.3 Hz), 2.49 (m, 1H, H-3'), 2.06 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 7.8 Hz), 1.96 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 4.6 Hz), 1.74 (br s, 3H, H-4'), 1.46 (m, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.41 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.20 (d, 3H, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz)

Synthesis of 272

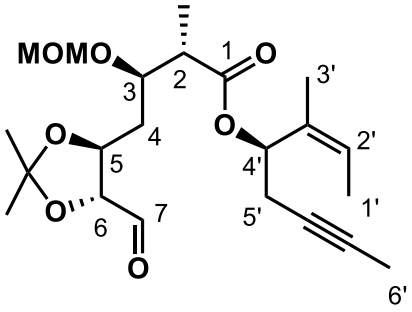
(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*S*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (243)



A solution of **194** (1.68 g, 2.97 mmol) in THF (24 mL) and H_2O (6 mL) was treated with H_2O_2 (1.35 mL, 11.9 mmol, 30% in H_2O) and LiOH (248 mg, 5.9 mmol) at 0 °C for 3 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* $Na_2S_2O_3$. The mixture was partitioned between Et_2O and *sat.aq.* $NaHCO_3$. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue and **220** (387 mg, 2.8 mmol) in CH_2Cl_2 (28 mL) was treated

with DMAP (34 mg, 0.28 mmol) and EDCI (1.07 g, 5.6 mmol) at room temperature for 22 h. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. A solution of the residue in THF (13 mL) was treated with $3HF{\cdot}Et_3N$ (4.2 mL, 25.8 mmol) at room temperature for 26 h. The reaction was quenched with *sat. aq.* NH_4Cl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 2.6 x 10 cm, 20→30→50% EtOAc/hexane) to afford **243** (808 mg, 1.96 mmol, 66% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.73 (t, 1H, H-4', $J_{4',5'}$ = 7.3 Hz), 5.44 (q, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 6.9 Hz), 4.68 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 7.3 Hz), 4.65 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 7.3 Hz), 4.01 (m, 2H, H-3, H-5), 3.80 (m, 1H, H-7), 3.76 (dt, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.2, $J_{6,7}$ = 4.1 Hz), 3.65 (m, 1H, H-7), 3.38 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.75 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 14.2, $J_{2,8}$ = 6.9 Hz), 2.25 (ddq, 1H, H-5', J_{gem} = 16.5, $J_{5',4'}$ = 6.9, $J_{5',6'}$ = 2.3 Hz), 2.41 (ddq, 1H, H-5', J_{gem} = 16.5, $J_{5',4'}$ = 5.5, $J_{5',6'}$ = 2.8 Hz), 2.11 (br s, 1H, OH), 1.98 (ddd, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 6.4 Hz), 1.83 (ddd, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 5.0 Hz), 1.75 (t, 3H, H-6', $J_{6',5'}$ = 2.8 Hz), 1.70 (d, 1H, H-1', $J_{1',2'}$ = 6.9 Hz), 1.66 (s, 3H, H-3'), 1.40 (s, 3H, H-9), 1.39 (s, 3H, H-9), 1.19 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.3 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.5, 132.3, 124.8, 108.8, 97.0, 81.6, 74.5, 74.1, 70.9, 62.0, 56.0, 43.7, 36.2, 27.4, 27.1, 22.9, 17.9, 13.3, 12.2, 3.5; ESIMS-LR *m*/*z* 435 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{22}H_{36}O_7Na$ 435.2359, found 435.2375; $[\alpha]^{20}_D$ +20.3 (c 0.76, $CHCl_3$).

(*R*,*Z*)-3-Methyloct-2-en-6-yn-4-yl (2*S*,3*R*)-4-[(4*S*,5*R*)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoate (226)



A solution of **243** (100 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (153 mg, 0.36 mmol) at room temperature for 30 min. The mixture was diluted with hexane, filtered through a Cerite pad, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (40% EtOAc/hexane) to afford a crude **226** (100 mg) as a colorless oil. The crude **226** was used for next reaction without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.72 (s, 1H, CHO), 5.73 (t, 1H, H-4', $J_{4',5'}$ = 7.3 Hz), 5.43 (q, 1H, H-2', $J_{2',1'}$ = 5.5 Hz), 4.66 (m, 2H, OCH_2O), 4.19 (dt, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 7.4, $J_{5,4}$ = 5.0 Hz), 3.99 (m, 2H, H-3, H-6), 3.35 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.75 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 14.2, $J_{2,8}$ = 7.4 Hz), 2.54 (ddq, 1H, H-5', J_{gem} = 16.5, $J_{5',4'}$ = 6.9, $J_{5',6'}$ = 2.3 Hz), 2.41 (ddq, 1H, H-5', J_{gem} = 16.5, $J_{5',4'}$ = 7.8, $J_{5',6'}$ = 2.8 Hz), 2.08 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,3}$ = 6.9 Hz), 1.95 (dt, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,5}$ = 5.0 Hz), 1.74 (t, 3H, H-6', $J_{6',5'}$ = 2.8 Hz), 1.67 (s, 3H, H-3'), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-9), 1.19 (d, 3H, H-8, $J_{8,2}$ = 7.4 Hz); ESIMS-LR *m*/*z* 465 [(M+MeOH+Na)$^+$]

(3a*S*,5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,13a*S*,*E*)-9-[(*Z*)-But-2-en-2-yl]-5-(methoxymethoxy)-2,2,6,12-tetramethyl-13-

[(triethylsilyl)oxy]-3a,4,5,6,9,10,13,13a-octahydro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-f][1]oxacyclododecin-7-one (251)

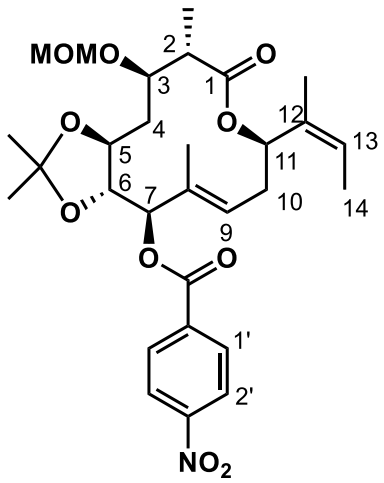
A solution of $Ni(cod)_2$ (33 mg, 0.12 mmol), IMes·HCl (41 mg, 0.12 mmol), and ^{t}BuOK (13 mg, 0.12 mmol) in THF (5 mL) was sitirred at room temperature for 10 min. A solution of the crude **226** (100 mg) in THF (43 mL) was warmed to 50 °C and Et_3SiH (77 μL, 0.48 mmol) and the Ni solution (2.5 mL, 0.06 mmol) were added to the mixture dropwise over 1 h, and the whole mixture was stirred for 2 h. The additional Ni solution (2.5 mL, 0.06 mmol) was added to the mixture dropwise over 1 h, and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was diluted with hexane, filtered through a short silica gel, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 2 x 10 cm, 10% EtOAc/hexane) to afford a crude **251** (50 mg) as a colorless oil. The crude **251** was used for next reaction without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.06 (dd, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 11.4, $J_{11,10}$ = 1.8 Hz), 5.67 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ = 11.4 Hz), 5.36 (q, 1H, H-13, $J_{13,14}$ = 6.9 Hz), 4.94 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.57 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.27 (br s, 1H, H-7), 3.90 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 10.1, $J_{5,6}$ = 8.2 Hz), 3.68 (dt, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 10.3, $J_{3,4}$ = 4.1 Hz), 3.61 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = 8.2, $J_{6,7}$ = 2.3 Hz), 3.41 (s, 3H, H-OCH_2OCH_3), 2.73 (ddd, 1H, H-10, J_{gem} = 15.1, $J_{10,11}$ = $J_{10,9}$ = 11.4 Hz), 1.97 (m, 1H, H-4), 1.95 (s, 3H, H-8), 1.85 (dd, 1H, H-10, J_{gem} = 15.1, $J_{10,11}$ = 4.6 Hz), 1.74 (m, 3H, H-12), 1.68 (d, 1H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 1.37 (s, 6H, H-16), 1.21 (d, 3H, H-15, $J_{15,2}$ = 6.9 Hz), 0.95 (t, 9H, H-$SiCH_2CH_3$, J = 8.2 Hz), 0.60 (q, 6H, H-$SiCH_2CH_3$, J = 8.2 Hz); ESIMS-LR *m/z* 549 [$(M+Na)^+$].

(3a*S*,5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,13a*S*,*E*)-9-[(*Z*)-But-2-en-2-yl]-13-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2,6,12-tetramethyl-3a,4,5,6,9,10,13,13a-octahydro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-f][1]oxacyclododecin-7-one (260)

A solution of **251** in THF (1 mL) was treated with TBAF (40 μL, 40 μmol, 1 M in THF) at room temperature for 5 h. The reaction was quenched with 1 M *aq.* HCl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by hi-flash silica gel column chromatography (ϕ 1 x 8 cm, 50% EtOAc/hexane) to afford **260** (30 mg, 73 μmol, 30% over 3 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.08 (dd, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 11.9, $J_{11,10}$ = 2.3 Hz), 5.79 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ = 11.9 Hz), 5.35 (q, 1H, H-13, $J_{13,14}$ = 6.9 Hz), 4.89 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.57 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.31 (br s, 1H, H-7), 3.78 (m, 1H, H-6), 3.75 (m, 1H, H-5), 3.70 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 6.9, $J_{3,4}$ = 2.3 Hz), 3.41 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.76 (dt, 1H, H-10, J_{gem} = 14.9, $J_{10,9}$ = 11.9 Hz), 2.63 (br s, 1H, OH), 2.44 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.5, $J_{2,15}$ = 10.5 Hz), 2.00 (d, 1H, H-10, J_{gem} = 14.9 Hz), 1.81 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 15.1, $J_{4,3}$ = 6.4 Hz), 1.74 (m, 3H, H-12), 1.68 (d, 3H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 1.63 (s, 3H, H-8), 1.43 (s, 3H, H-16), 1.41 (s,

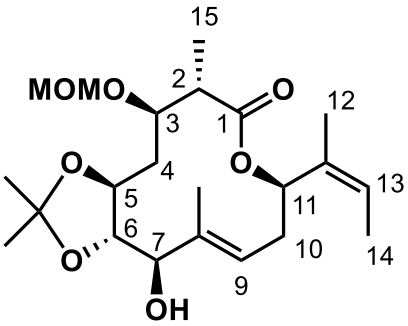
3H, H-16), 1.21 (d, 3H, H-15, $J_{15,2}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.9, 134.0, 132.6, 123.1, 122.0, 109.1, 95.0, 94.7, 80.5, 74.5, 71.2, 56.3, 47.7, 42.1, 32.4, 32.3, 27.5, 27.1, 18.9, 15.9, 15.1, 13.3; ESIMS-LR *m*/*z* 435 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{22}H_{36}O_7Na$ 435.2359, found 435.2375. [α]$^{20}_D$ −149.6 (c 1.02, $CHCl_3$).

(3a*S*,5*R*,6*S*,9*R*,13*R*,13a*R*,*E*)-9-[(*Z*)-But-2-en-2-yl]-5-(methoxymethoxy)-2,2,6,12-tetramethyl-7-oxo-3a,4,6,7,9,10,13,13a-octahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f][1]oxacyclododecin-13-yl 4-nitrobenzoate (272)



A solution of **260** (10 mg, 24 μmol) and *p*-nitrobenzoic acid (6 mg, 36 μmol) in toluene (0.5 mL) was treated with $PhOPPh_2$ (10 mg, 36 μmol) and DMEAD (8.4 mg, 36 μmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 1 x 8 cm, 13% EtOAc/hexane) to afford **272** (9.0 mg, 16 μmol, 67 %) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.28 (d, 2H, H-2', $J_{2',1'}$ = 8.7 Hz), 8.20 (d, 2H, H-1', $J_{1',2'}$ = 8.7 Hz), 6.07 (d, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 10.5 Hz), 5.78 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ = 10.1 Hz), 5.41 (d, 1H, H-7, $J_{7,6}$ = 9.2 Hz), 5.36 (q, 1H, H-13, $J_{13,14}$ = 8.2 Hz), 4.90 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 4.58 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.9 Hz), 3.89 (t, 1H, H-6, $J_{6,7}$ = $J_{6,5}$ = 9.2 Hz), 3.78 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 10.5, $J_{3,4}$ = 6.0 Hz), 3.68 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = $J_{5,6}$ = 9.2 Hz), 3.43 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.73 (ddd, 1H, H-10, J_{gem} = 14.7, $J_{10,11}$ = $J_{10,9}$ = 11.9 Hz), 2.48 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$= 10.5, $J_{2,15}$ = 6.9 Hz), 2.04 (d, 1H, H-10, J_{gem} = 14.7 Hz), 1.86 (dd, 1H, H-4, J_{gem} = 14.6, $J_{4,3}$ = 5.9 Hz), 1.77 (m, 7H, H-4, H-12, H-14), 1.39 (s, 6H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.24 (d 3H, H-15, $J_{15,2}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.1, 163.7, 150.6, 135.9, 133.6, 131.3, 131.0, 130.0, 123.6, 109.8, 94.8, 84.2, 79.5, 75.4, 70.8, 56.3, 47.7, 41.0, 32.6, 27.4, 26.7, 18.6, 16.0, 13.2, 12.2, 0.08; ESIMS-LR *m*/*z* 584 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{29}H_{39}NO_{10}Na$ 584.2472, found 584.2471; [α]$^{20}_D$ −54.0 (c 0.86, $CHCl_3$).

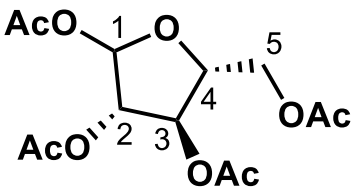
(3a*S*,5*R*,6*S*,9*R*,13*R*,13a*S*,*E*)-9-[(*Z*)-But-2-en-2-yl]-13-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2,6,12-tetramethyl-3a,4,5,6,9,10,13,13a-octahydro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-f][1]oxacyclododecin-7-one (273)



A solution of **272** (9.0 mg, 16 μmol) in MeOH (0.5 mL) was treated with LiOH (0.7 mg, 16 μmol) at 0 °C for 30 min. The reaction was quenched with 1 M *aq.* HCl. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 1 x 8 cm, 20% EtOAc/hexane) to afford **273** (6.6 mg, 16 μmol, quant.) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.05 (d, 1H H-11, $J_{11,10}$ = 10.1 Hz), 5.53 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ = 10.1 Hz), 5.38 (q, 1H, H-13, $J_{13,14}$ = 8.2 Hz), 4.90 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.57 (d, 1H, OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 3.97 (d, 1H, H-7, $J_{7,6}$ = 8.7 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 10.6, $J_{3,4}$ = 6.0 Hz), 3.59 (dd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ = $J_{6,7}$ = 8.7 Hz), 3.53 (q, 1H, H-5, $J_{5,4}$ = 6.9 Hz), 3.43 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 2.75 (ddd, 1H, H-10, J_{gem} = 15.1, $J_{10,11}$ = $J_{10,9}$ = 11.9 Hz), 2.47 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.6, $J_{2,15}$ = 6.9 Hz), 2.33 (br s, 1H, OH), 2.00 (d, 1H, H-10, J_{gem} = 14.7 Hz), 1.68-1.79 (m, 8H, H-4, 12, 14), 1.42 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.40 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.23 (d, 1H, H-15, $J_{15,2}$ = 6.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.2, 135.0, 133.8, 127.2, 123.4, 109.4, 94.8, 82.0, 81.8, 75.7, 71.0, 56.3, 47.8, 41.0, 32.5, 27.4, 27.3, 18.7, 16.0, 13.3, 11.5; ESIMS-LR *m*/*z* 435 [(M+Na)$^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{22}H_{36}O_7Na$ 435.2359, found 435.2375; $[\alpha]^{20}_D$ −7.3 (c 1.10, $CHCl_3$).

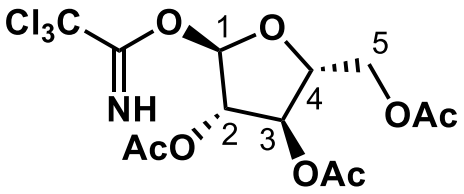
Synthesis of 278

1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl-D-arabinofuranose (276)



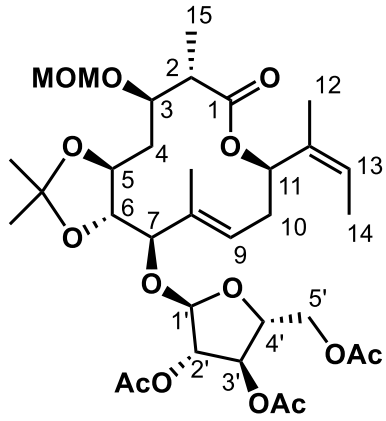
A solution of D-arabinose (600 mg, 4 mmol) in DMF (40 mL) was treated with imidazole (680 mg, 20 mmol) and TBSCl (1.8 g, 24 mmol) at room temperature for 24 h. The mixture was filtered to afford a crude **275** as a white solid. A solution of the crude **275** (1.55 g) in CH_2Cl_2 (5 mL) was treated with *p*TSA (3.8 g, 20 mmol) and Ac_2O (3.78 mL, 40 mmol) at room temperature for 48 h. The reaction was quenched with Et_3N. The mixture was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The organic phase was washed with *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 4 x 13 cm, 33% EtOAc/hexane) to afford **276** (341 mg, 1.07 mmol, 27% over 2 steps) as a colorless oil. Data for α anomer: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.36 (br s, 1H, H-1), 5.33 (m, 1H, H-1), 5.10 (m, 1H, H-3), 4.40 (m, 1H, H-4), 4.23 (m, 2H, H-5), 2.10 (m, 12H, Ac). Data for β anomer: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.18 (s, 1H, H-1), 5.19 (s, 1H, H-2), 5.02 (m, 1H, H-3), 4.35 (m, 1H, H-4), 4.20 (m, 2H, H-5), 2.10 (m, 12H, Ac); ESIMS-LR *m*/*z* 341 [(M+Na)$^+$] This is a known compound[90].

2,3,5-Tri-*O*-acetyl 1-(2,2,2-trichloroethanimidate) D-arabinofuranose (278)



A solution of **276** (100 mg, 0.31 mmol) in DME (5 mL) was treated with $^{n}Bu_3SnOMe$ (182 μL, 0.63 mmol) at room temperature. The mixture was warmed to reflux and stirred for 4 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 2:3) to afford a crude **277**. A solution of the crude **277** in CH_2Cl_2 (2 mL) was treated with Cl_3CCN (73 μL, 0.73 mmol) and DBU (4 μL, 0.029 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 4 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 4 x 10 cm, 25% EtOAc/hexane, 0.1% Et_3N) to afford **278** (52 mg, 0.12 mmol, 38% over 2 steps) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H, NH), 6.34 (s, 1H, H-1), 5.37 (s, 1H, H-2), 5.04 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 3.7 Hz), 4.44 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 3.7, $J_{4,5}$ = 4.1, $J_{4,5}$ = 5.5 Hz), 4.41 (dd, 1H, H-5, J_{gem} = 11.9, $J_{5,4}$ = 4.1 Hz), 4.25 (dd, 1H, H-5, J_{gem} = 11.9, $J_{5,4}$ = 5.5 Hz), 2.14 (s 3H, Ac), 2.06 (s, 6H, Ac); ESIMS-LR *m*/*z* 441 [$(M+Na)^+$] This is a known compound[101].

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(Acetoxymethyl)-5-{{(3a*S*,5*R*,6*S*,9*R*,13*R*,13a*R*,*E*)-9-[(*Z*)-but-2-en-2-yl]-5-(methoxymethoxy)-2,2,6,12-tetramethyl-7-oxo-3a,4,6,7,9,10,13,13a-octahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f][1]oxacyclododecin-13-yl}oxy}tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (279)



A solution of **273** (5 mg, 12 μmol), **278**(10 mg, 24 μmol), and MS4A (50 mg) in CH_2Cl_2 (1 mL) was treated with a solution of TMSOTf (0.2 μL, 1.2 μmol) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) at −20 °C. The mixture was warmed to −7 °C and stirred for 30 min. The reaction was quenched with *sat. aq.* $NaHCO_3$. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with 1 M *aq.* HCl, *sat. aq.* $NaHCO_3$, H_2O, and brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (ϕ 1 x 8 cm, 20→25% EtOAc/hexane) to afford **279** (8.0 mg, 11.9 μmol mmol, 98%) as a colorless oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.02 (d, 1H, H-11, $J_{11,10}$ = 9.6 Hz), 5.50 (d, 1H, H-9, $J_{9,10}$ = 11.0 Hz), 5.35 (q, 1H, H-13, $J_{13,14}$ = 6.9 Hz), 5.29 (s, 1H, H-1'), 5.17 (s, 1H, H-2'), 4.90 (d, 1H, H-3', $J_{3',4'}$ = 3.6 Hz), 4.87 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.55 (d, 1H, H-OCH_2O, J_{gem} = 6.4 Hz), 4.35 (dt, 1H, H-4', $J_{4',3'}$ = 3.6, $J_{4',5'}$ = 6.4 Hz), 4.17 (m, 2H, H-5'), 3.99 (d, 1H, H-7, $J_{7,6}$ = 9.0 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ = 10.1, $J_{3,4}$ = 5.5 Hz), 3.67 (dd, 1H, H-6, $J_{6,7}$ = $J_{6,5}$ = 9.0 Hz), 3.49 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = $J_{5,4}$ = 9.0 Hz), 3.40 (s, 3H, H-OCH$_2$OCH_3), 2.72 (ddd, 1H, H-10, J_{gem} = 14.6, $J_{10,9}$ = $J_{10,11}$ = 11.0), 2.45 (dq, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 10.1, $J_{2,15}$ = 6.4 Hz), 2.11 (m, 1H, H-4), 2.10 (m, 9H, H-Ac), 1.96 (d, 1H, H-10, J_{gem} = 14.6 Hz), 1.78 (dd, 1H, H-4, J_{gem} = 15.6, $J_{4,3}$ = 5.5 Hz), 1.74 (s, 3H, H-8), 1.67 (d, 1H, H-14, $J_{14,13}$ = 6.9 Hz), 1.63 (s, 3H, H-12), 1.38 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.36 (s, 3H, H-OC(CH_3)$_2$O), 1.23 (d, 3H, H-15, $J_{15,2}$ = 6.4 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.1,

170.7, 170.3, 169.6, 134.4, 133.8, 126.9, 123.4, 109.2, 105.4, 94.8, 85.7, 81.5, 81.2, 80.9, 75.6, 70.8, 63.6, 56.3, 47.7, 40.1, 32.4, 30.1, 27.5, 27.1, 20.9, 18.6, 16.0, 13.3, 12.1; ESIMS-LR *m/z* 693 [$(M+Na)^+$]; ESIMS-HR calcd for $C_{33}H_{50}O_{14}Na$ 693.3098, found 693.3110. $[\alpha]^{20}_D$ −40.5(c 0.60, $CHCl_3$).

Conformational Search

Force field:OPLS-2005

solvent: none

Torsional sampling(MCMM)

Maximum Automatic steps:1000

Energy window for saving structures 21.0 kJ/mol

引用文献

1) Singh, J.; Petter, R. C.; Baillie, T. A; Whitty, A. *Nat. Rev.* **2011**, *10*, 307-317, The Resurgence of Covalent Drugs.

2) a) Uetrecht, J. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *22*, 24-34, Immune-Mediated Adverse Drug Reaction. b) Liebler, D. C. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 117-128, Protein Damage by Reactive Electrophiles: Targets and Consequences. c) Baillie, T. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 889-893, Future of ToxicologysMetabolic Activation and Drug Design: Challenges and Opportunities in Chemical Toxicology.

3) Roth, G. J.; Stanford, N.; Majerus, W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1975**, *72*, 3073-3076, Acetylation of Prostaglandin Synthase by Aspirin.

4) Bauer, R. A. *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 1061-1073, Covalent Inhibitors in Drug Discovery: from Accidental Discoveries to Avoided Liabilities and Designed Therapies.

5) Bauer, R. A.; Wenderski, T. A.; Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 21-29, Biomimetic Diversity-Oriented Synthesis of Benzannulated Medium Rings via Ring Expansion.

6) Baillie, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13408-13421, Targeted Covalent Inhibitors for Drug Design.

7) Murata, S.; Yashiroda, H.; Tanaka, K. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2009**, *10*, 104-115, Molecular Mechanism of Proteasome Assembly.

8) Arendt, C. S.; Hochstrasser, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 7156-7161, Identification of The Yeast 20S Proteasome Catalytic Centers and Subunit Interactions Required for Active-site Formation.

9) Glickman, M. H.; Rubin, D. M.; Coux, O.; Wefes, I.; Pfifer, G.; Cjeka, Z.; Baumeister, W.; Fried, V. A.; Finley, D. *Cell* **1998**, *94*, 615-623, A subcomplex of the Proteasome Regulatory Particle Required for Ubiquitin-conjugate Degradation and Related to the COP9-signalosome and eIF3.

10) Adams, J. *Cancer Cell* **2003**, *5*, 417-421. The Development of Proteasome Inhibitors as Anticancer Drugs.

11) Kisselev, A. F.; Van der Linden, W. A.; Overkleeft, H. S. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 99-115, Proteasome Inhibitors: An Expanding Army Attacking A Unique Target.

12) Busse, A.; Kraus, M.; Na, I.; Rietz, A.; Scheibenbogen C.; Driessen, C.; Blau, I. W.; Thiel, E.; Keilholz, U. *Cancer* **2008**, *112*, 659-670, Sensitivity of Tumor Cells to Proteasome Inhibitors Is Associated With Expression Levels and Composition of Proteasome Subunits.

13) Bross, P. F.; Kane, R.; Farrell, A. T.; Abraham, S.; Benson, K.; Brower, M. E.; Bradley, S.; Gobburu, J. V.; Goheer, A.; Lee, S. L.; Leighton, J.; Liang, C. Y.; Lostritto, R. T.; McGuinn, W. D.; Morse, D. E.; Rahman, A.; Rosario, L. A.; Verbois, S. L.; Williams, G.; Wangand, Y. C.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3954-3964, Approval Summary for Bortezomib for Injection in the Treatment of Multiple Myeloma.

14) a) Groll, M.; Berkers, C. R.; Ploegh, H. L.; Ovaa, H. *Structure* **2006**, *14*, 451-456, Crystal Structure of The

Boronic Acid-based Proteasome Inhibitor Bortezomib in Complex with The Yeast 20S Proteasome. b) Lü, S.; Yang, J.; Song, X.; Gongs, S.; Zhou, H.; Guo, L.; Song, N.; Bao, X.; Chen, P.; Wang, J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *326*, 423-431, Point Mutation of The Proteasome β5 Subunit Gene Is An Important Mechanism of Bortezomib Resistance in Bortezomib-selected Variants of Jurkat T Cell Lymphoblastic Lymphoma/leukemia Line. c) Lü, S.; Wang, J. *Biomark. Res.* **2013**, *1*, 13-21, The Resistance Mechanisms of Proteasome Inhibitor Bortezomib. d) Richardson, P. G.; Briemberg, H.; Jagannath S.; Wen, P. Y.; Barlogie, B.; Berenson, J.; Singhal, S.; Siegel, D. S.; Irwin, D.; Schuster, M.; Srkalovic, G.; Alexanian, R.; Rajkumar, S. V.; Limentani, S.; Alsina, M.; Orlowski, R. Z.; Najarian, K.; Esseltine, D.; Anderson, K. C.; Amato, A. A. *J. Clin. Oncol*. **2006**, *24*, 3113-3120, Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy during Treatment of Advanced Multiple Myeloma with Bortezomib. e) Argyriou, A. A.; Iconomou, G.; Kalofonos, H.P. *Blood* **2008**, *112*, 1593-1599, Bortezomib-induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma: A Comprehensive Review of The Literature. f) Park, J.; Bar, E. K.; Lee, C.; Choi, J. H.; Jung, W. J.; Ahn, K. S.; Yoon, S. S. *BMB Rep.* **2014**, *47*, 274-279, Establishment and Characterization of Bortezomib-resistant U266 Cell Line: Constitutive Activation of NF-κB-mediated Cell Signals and/or Alterations of Ubiquitylation-related Genes Reduce Bortezomib-induced Apoptosis. g) Ri, M.; Iida, S.; Nakashima, T.; Miyazaki, H.; Mori, F.; Ito, A.; Inagaki, A.; Kusumoto, S.; Ishida, T.; Komatsu, H.; Shiotsu, Y.; Ueda, R. *Leukemia* **2010**, *24*, 1506-1512, Bortezomib-resistant Myeloma Cell Lines: A Role for Mutated PSMB5 in Preventing The Accumulation of Unfolded Proteins and Fatal ER stress.

15) Herndon, T. M.; Deisseroth, A.; Kaminskas, E.; Kane, R. C.; Koti, K. M.; Rothmann, M. D.; Habtemariam, B.; Bullock, J.; Bray, J. D.; Hawes, J.; Palmby, T. R.; Jee, J.; Adams, W.; Mahayni, H.; Brown, J.; Dorantes, A.; Sridhara, R.; Farrell, A. T.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 4559-4563, U.S. Food and Drug Administration Approval: Carfilzomib for the Treatment of Multiple Myeloma.

16) Alsina, M.; Trudel, S.; Furman, R. R.; Rosen, P. J.; O'Connor, O. A.; Comenzo, R. L.; Wong, A.; Kunkel, L. A.; Molineaux, C. J.; Goy, A. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 4830-4840, A Phase I Single-Agent Study of Twice-Weekly Consecutive-Day Dosing of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Lymphoma.

17) a) Kupperman, E.; Lee, E. C.; Cao, Y.; Bannerman, B.; Fitzgerald, M.; Berger, A.; Yu, J.; Yang, Y.; Hales, P.; Bruzzese, B.; Liu, J.; Blank, J.; Garcia, K.; Tsu, C.; Dick, L.; Fleming, P.; Yu, L.; Manfredi, M.; Rolfe, M.; Bolen, J. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 1970-1980, Evaluation of the Proteasome Inhibitor MLN9708 in Preclinical Models of Human Cancer. b) Lisa, A., *Am. Health Drug Benefits* **2016**, *9*, 102, Ninlaro (Ixazomib): First Oral Proteasome Inhibitor Approved for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.

18) a) Piva, R.; Ruggeri, B.; Williams, M.; Costa, G.; Tamagno, I.; Ferrero, D.; Giai, V.; Coscia, M.; Peola, S.;

Massaia, M.; Pezzoni, G.; Allievi, C.; Pescalli, N.; Cassin, M.; Giovine, S.; Nicoli, P.; Feudis, P.; Strepponi, I.; Roato, I.; Ferracini, R.; Bussolati, B.; Camussi, G.; Jones-Bolin, S.; Hunter, K.; Zhao, H.; Neri, A.; Palumbo, A.; Berkers, C.; Ovaa, H.; Bernareggi, A.; Inghirami, G. *Blood* **2008**, *111*, 2765-2775, CEP-18770: A Novel, Orally Active Proteasome Inhibitor with A Tumor-selective Pharmacologic Profile Competitive with Bortezomib. b) Zhou, H. J.; Aujay, M. A.; Bennett, M. K.; Dajee, M.; Demo, S. D.; Fang, Y.; Ho, M. N.; Jiang, J.; Kirk, C. J.; Laidig, G. J.; Lewis, E. R.; Lu, Y.; Muchamuel, T.; Parlati, F.; Ring, E.; Shenk, K. D.; Shields, J.; Shwonek, P. J.; Stanton, T.; Sun, C. M.; Sylvain, C.; Woo, T. M.; Yang, J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3028-3038, Design and Synthesis of an Orally Bioavailable and Selective Peptide Epoxyketone Proteasome Inhibitor (PR-047).

19) Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355-357, Salinosporamide A: A Highly Cytotoxic Proteasome Inhibitor from a Novel Microbial Source, a Marine Bacterium of the New Genus Salinospora.

20) Chauhan, D; Catley, L.; Li, G.; Podar, K.; Hideshima, T.; Velankar, M.; Mitsiades, C.; Mitsiades, N.; Yasui, H.; Letai, A.; Ovaa, H.; Berkers, C.; Nicholson, B.; Chao, T. H.; Neuteboom, S. T.; Richardson, P.; Palladino, M. A.; Anderson, K. C. *Cancer Cell* **2005**, *8*, 407-419, A Novel Orally Active Proteasome Inhibitor Induces Apoptosis in Multiple Myeloma Cells with Mechanisms Distinct from Bortezomib.

21) Wäspi, U.; Blanc, D.; Winkler, T.; Ruedi, P.; Dudler, R. *Mol. Plant-Microbe Interact.* **1998**, *11*, 727-733, Syringolin, a Novel Peptide Elicitor from *Pseudomonas syringae* pv. *Syringae* that Induces Resistance to *Pyricularia oryzae* in Rice.

22) Groll, M.; Schellenberg, B.; Bachmann, A.; Archer, C.; Huber, R.; Powell, T.; Lindow, S.; Kaiser, M.; Dudler, R. *Nature* **2008**, *452*, 755-758, A Plant Pathogen Virulence Factor Inhibits Theeukaryotic Proteasome by A Novel Mechanism.

23) Clerc, J.; Florea, B. I.; Kraus, M.; Groll, M.; Huber, R.; Bachmann, A. S., Dudler, R.; Driessen, C.; Overkleeft, H. S.; Kaiser, M. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2638-2643, Syringolin A Selectively Labels the 20S Proteasome in Murine EL4 and Wild-Type and Bortezomib-Adapted Leukaemic Cell Lines.

24) Archer, C. R.; Koomoa, D. T.; Mitsunaga, E. M.; Clerc, J.; Shimizu, M.; Kaiser, M.; Schellenberg, B.; Dudler, R.; Bachmann A. S. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 170-178, Syrbactin Class Proteasome Inhibitor-induced Apoptosis and Autophagy Occurs in Association with p53 Accumulation and Akt/PKB Activation in Neuroblastoma.

25) Clerca, J.; Groll, M.; Illich, D. J.; Bachmann, A. S.; Huber, R; Schellenberg, B.; Dudler, R.; Kaiser, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2009**, *106*, 6507-6512, Synthetic and Structural Studies on Syringolin A and B Reveal Critical Determinants of Selectivity and Potency of Proteasome Inhibition.

26) Clerc, J.; Schellenberg, B.; Groll, M.; Bachmann, A. S.; Huber, R.; Dudler, R.; Kaiser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 21, 3991-4003, Convergent Synthesis and Biological Evaluation of Syringolin A and Derivatives as Eukaryotic 20S Proteasome Inhibitors.

27) Clerc, J.; Li, N.; Krahn, D.; Groll, M.; Bachmann, A. S.; Florea, B. A.; Overkleeft, H. S.; Kaiser, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 385-387, The Natural Product Hybrid of Syringolin A and Glidobactin A Synergizes Proteasome Inhibition Potency with Subsite Selectivity.

28) Chiba, T.; Hosono, H.; Nakagawa, K.; Asaka, M.; Takeda, H.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4836-4839, Total Synthesis of Syringolin A and Improvement of Its Biological Activity.

29) Chiba T.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4872-4877, Structure–activity Relationship Study of Syringolin A as A Potential Anticancer Agent.

30) Chiba, T.; Kitahata, S.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 811-816, Design, Synthesis and Biological Evaluation of a Structurally Simplified Syringolin A Analogues.

31) a) Giordano, P.; Manzo, A.; Montanino, A.; Costanzo, R.; Sandomenico, C.; Piccirillo, M. C.; Daniele, G.; Normanno, N.; Carillio, G.; Rocco, G.; Bianco, R.; Perrone, F.; Morabito, M. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2016**, *97*, 143-151, Afatinib: An Overview of Its Clinical Development in Non-small-cell Lung Cancer and Other Tumors. b) Li, D.; Ambrogio, L.; Shimamura, T.; Kubo, S.; Takahashi, M.; Chirieac, L. R.; Padera, R. F.; Shapiro, G. I.; Baum, A.; Himmelsbach, F.; Rettig, W. J.; Meyerson, M.; Solca, F.; Greulich, H.; Wong, K. K. *Oncogene* **2008**, *27*, 4702-4711, BIBW2992, An Irreversible EGFR/HER2 Inhibitor Highlyeffective in Preclinical Lung Cancer Models. c) Pan, Z.; Scheerens, H.; Li, S.; Scultz, B. E.; Sprengeler, P. A.; Burrill, L. C.; Mendonca, R. V.; Sweeney, M. D.; Scott, K. C. K.; Grothaus, P. G.; Jeffery, D. A.; Spoerkle, J. M.; Honigberg, L. A.; Young, P. R.; Dalry, S. A.; Palmer, J. T. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 58-61, Discovery of Selective IrreversibleInhibitors for Bruton's Tyrosine Kinase.

32) Clerc J.; Groll M.; Illich, D.; Bachmann, A.; Huber, R.; Schellenberg, B.; Dudler, R.; Kaiser M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2009**, *106*, 6507-6512, Synthetic and Structural Studies on Syringolin A and Breveal Critical Determinants of Selectivity and Potency of Proteasome Inhibition.

33) Dai, C.; Stephenson, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3453-3455, Total Synthesis of Syringolin A.

34) Pirrung, M.; Biswas, G.; Ibarra-Rivera, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2402-2405, Total Synthesis of Syringolin A and B.

35) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818, *N*-Methoxy-*N*-Methylamides as Effective Acylating Agents.

36) Schauer, D. J.; Helquist, P. *Synthesis* **2006**, *21*, 3654-3660, Mild Zinc-Promoted Horner-Wadsworth-Emmons Reactions of Diprotic Phosphonate Reagents.

37) Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B.H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697-4702, Rate Enhanced Olefin Cross-

Metathesis Reactions: The Copper Iodide Effect.

38) a) Kitahata, S.; Chiba, T.; Yoshida, T.; Ri, M.; Iida, S.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2312-2315, Design, Synthesis, and Biological Activity of Isosyringolin A. b) Yoshida, T.; Ri, M.; Kanamori, T.; Aoki, S.; Ashour, R.; Kinoshita, S.; Narita, T.; Totani, H.; Masaki, A.; Ito, A.; Kusumoto, S.; Ishida, T.; Komatsu, H.; Kitahata, S.; Chiba, T.; Ichikawa, S.; Iida, S. *Oncotarget* **2018**, *9*, 9975-9991, Potent Anti-tumor Activity of A Syringolin Analog in Multiple Myeloma: A Dual Inhibitor of Proteasome Activity Targeting β2 and β5 Subunits.

39) Schwartz, P. A.; Kuzmic, P.; Solowiej, J.; Bergqvist, S.; Bolanos, B.; Almaden, C.; Nagata, A.; Ryan, K.; Feng, J.; Dalvie, D.; Kath, J. C.; Xu, M.; Wani, R.; Murray, B. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2014**, *111*, 173-178, Covalent EGFR Inhibitor Analysis Reveals Importance of Reversible Interactions to Potency and Mechanisms of Drug Resistance.

40) a) Lin, G.; Li, D.; Carvalho, L. P. S.; Deng, H.; Tao, H.; Vogt, G.; Wu, K.; Shneider, J.; Chidawanyika, T.; Warren, J. D.; Li, H.; Nathan, C., *Nature* **2009**, *461*, 621, Inhibitors Selective for Mycobacterial Versus Human Proteasomes. b) Singh, J.; Dobrusin, E. M.l Fry, D. W.; Haske, T.; Whitty, A.; McNamara, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1130-1135, Structure-Based Design of a Potent, Selective, and Irreversible Inhibitor of the Catalytic Domain of the erbB Receptor Subfamily of Protein Tyrosine Kinases. c) Fanteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science* **1995**, *268*, 726-731, Inhibition of Proteasome Activities and Subunit-Specific Amino-Terminal Threonine Modification by Lactacystin.

41) Gmeiner, P.; Feldman, P. L.; Chu-Moyer, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3068-3074, An Efficient and Practical Total Synthesis of (+)-Vincamine from L-Aspartic Acid.

42) Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236-239, Configurational Stability of *N*-Protected α-Amino Aldehydes.

43) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408, Direct Synthesis of *Z*-Unsaturated Esters. A Useful Modification of The Horner-Emmons Olefination.

44) Paz, M. M.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6990-6995, Enantiomerically Pure Dimethyl (25)-N-(9-Phenylfluoren-9-yl)-3,4-didehydroglutamaaste Chiral Educt. Chirospecific Synthesis of (+)-5-*O*-Carbamoylpolyoxamic Acid and 3-Alkylglutamates.

45) Ortial, S.; Dave, R.; Benfodda, Z.; Bénimélis, D.; Meffre, P. *Synlett* **2014**, *25*, 569-573, Synthesis of *cis*-5-Trifluoromethylproline from L-Glutamic Acid.

46) Thomanek, H.; Schenk, S. T.; Stein, E.; Kogel, K. H.; Schikora, A.; Maison, W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6994-7003, Modified N-acyl-homoserine Lactones as Chemical Probes for The Elucidation of Plant–microbe Interactions.

47) Garbisch, E. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 5561-5564, Conformations. VI. Vinyl-Allylic Proton Spin Couplings.

48) Xin, B. T.; Bruin, G.; Huber, E. M.; Besse, A.; Florea, B. I.; Filippov, D. V.; Marel, G. A.; Kisselev, A. F.; Stelt, M.; Driessen, C.; Groll, M.; Overkleeft, H. S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7177-7187, Structure-Based Design of β5c Selective Inhibitors of Human Constitutive Proteasomes.

49) Kitahata, S.; Yakushiji, F.; Ichikawa, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6959-6963, Impact of The Structures of Macrocyclic Michael Acceptors on Covalent Proteasome Inhibition.

50) a) Patridge, E.; Gareiss, P.; Kinch, M. S.; Hoyer, D. *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 204−207, An Analysis of FDA-Approved Drugs: Natural Products and Their Derivatives. b) Spellberg, B.; Gilbert, D. N. *Clin. Infect. Dis.* **2014**, *59*, 71−75, The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett.

51) Ventola, C. L., *J. Formul. Manag.* **2015**, *40*, 277−283, The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats.

52) Boeckel, T. P.; Gandra, S.; Ashok, A.; Caudron, Q.; Grenfell, B. T.; Levin, S. A.; Laxminarayan, R. *Lancet. Infect. Dis.* **2014**, *14*, 742−750, Global Antibiotic Consumption 2000 to 2010: An Analysis of National Pharmaceutical Sales Data.

53) a) CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. b) WHO. Antimicrobial Resistance. *Bull. World Health Organ.* **2014**, *61*, 383−394.

54) a) Butler, M.S.; Cooper, M.A. *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 413-425, Antibiotics in the Clinical Pipeline in 2011. b) Butler, M. S.; Blaskovich, M. A.; Cooper, M. A. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 571-591, Antibiotics in The Clinical Pipeline in 2013.

55) a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752−6756, Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. B) Lovering, F. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515−519, Escape from Flatland 2: Complexity and Promiscuity. C) Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Welch, M.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2009**, *18*, 2446−2462, The Discovery of Antibacterial Agents Using Diversity-Oriented Synthesis. D) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964−1969, Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery. E) Huigens, R. W., III; Morrison, K. C.; Hicklin, R. W.; Flood, T. A., Jr; Richter, M. F.; Hergenrother, P. J. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 195−202, A Ring-Distortion Strategy to Construct Stereochemically Complex and Structurally Diverse Compounds from Natural Products. F) Rafferty, R. J.; Hicklin, R. W.; Maloof, K. A.; Hergenrother, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 220−224, Synthesis of Complex and Diverse Compounds through Ring Distortion of Abietic Acid. G) Morrison, K. C.; Hergenrother, P. J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6−14, Natural Products as Starting Points for the Synthesis of Complex and Diverse Compounds.

56) Pawlowski, A. C.; Johnson, J. W.; Wright, G. D. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2016**, *42*, 108−117, Evolving Medicinal Chemistry Strategies in Antibiotic Discovery.

57) Gualtieri, M.; Roquet, B. F.; Villain, G. P.; Pugniere, M.; Leonetti, J. P. *Curr. Med. Chem.* **2009** *16*, 390-393, The Antibiotics in The Chemical Space.

58) Rossiter, S. E.; Fletcher, M. H.; Wuest, W. M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12415−12474, Natural Products as Platforms To Overcome Antibiotic Resistance.

59) a) Wenzel, S. C.; Iler, R. M. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2009**, *12*, 220 –230, The Biosynthetic Potential of Myxobacteria and Their Impact in Drug Discovery. b) Nett, M.; Kcnig, G. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1245–1261, The Chemistry of Gliding Bacteria. c) Korp, J.; Gurovic, M. V.; Nett, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 594–607, Antibiotics from Predatory Bacteria.

60) a) Etzbach, L.; Plaza, A.; Garcia, R.; Baumann, S.; Müller, R. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 2414–2417, Cystomanamides: Structure and Biosynthetic Pathway of a Family of Glycosylated Lipopeptides from Myxobacteria. b) Plaza, A.; Viehrig, K.; Garcia, R.; Müller, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5882–5885, Jahnellamides, α-Keto-β-Methionine-

Containing Peptides from the Terrestrial Myxobacterium Jahnella sp.: Structure and Biosynthesis. c) Felder, S.; Kehraus, S.; Neu, E.; Bierbaum, G.; Schäberle, T. F.; König, G. M. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1363–1371, Salimyxins and Enhygrolides: Antibiotic, Sponge-related Metabolites from The Obligate Marine Myxobacterium Enhygromyxa salina. d) Felder, S.; Dreisigacker, S.; Kehraus, S.; Neu, E.; Bierbaum, G.; Wright, P. R.; Menche, D.; Schäberle, T. F.; König, G. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9319–9324, Salimabromide: Unexpected Chemistry from the Obligate Marine Myxobacterium Enhygromyxa salina.

61) Schieferdecker, S.; Kçnig, S.; Weige, C.; Dahse, H. M.; Werz, O.; Nett, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15933– 15940, Structure and Biosynthetic Assembly of Gulmirecins, Macrolide Antibiotics from the Predatory Bacterium Pyxidicoccus fallax.

62) Surup, F.; Viehrig, K.; Mohr, K. I.; Herrmann, J.; Jansen, R.; Müller, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13588 –13591, Disciformycins A and B: 12-Membered Macrolide Glycoside Antibiotics from the Myxobacterium Pyxidicoccus fallax Active against Multiresistant Staphylococci.

63) Surup, F.; Steinmetz, H.; Mohr, K.; Viehrig, K.; Müller, R.; Nett, M.; Schieferdecker, S.; Dahse, H. M.; Wolling, M.; Kirschning, A., WO 2016/005049 A1

64) Wolling, M.; Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 648–656, Synthesis of the Aglycon of the Antibiotic Disciformycin.

65) Kwon, Y.; Schulthoff, S.; Dao, Q. M.; Wirtz, C.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 109–114, Total Synthesis of Disciformycin A and B: Unusually Exigent Targets of Biological Significance.

66) Rengarasu, R.; Maier, M. E. *Synlett* **2019**, *30*, 1346-1350, Synthesis of a C1–C12 Fragment of Gulmirecin.

67) a) Jackson, E. P.; Malik, H. A.; Sormunen, G. J.; Baxter, R. D.; Liu, P.; Wang, H.; Shareef, A. R.; Montgomery, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *486*, 1736-1745, Mechanistic Basis for Regioselection and Regiodivergence in Nickel-Catalyzed Reductive Couplings. b) Jackson, E. P.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 958−963, Regiocontrol in Catalytic Reductive Couplings through Alterations of Silane Rate Dependence.

68) Malik, H. A.; Sormunen, G. J.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6304-6305, A General Strategy for Regiocontrol in Nickel-Catalyzed Reductive Couplings of Aldehydes and Alkynes.

69) a) Shareef, A. R.; Sherman, D. H.; Montgomery, J. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 892−895, Nickel-Catalyzed Regiodivergent Approach to Macrolide Motifs. b) Wang, H.; Negretti, S. N.; Knauff, A. R.; Montgomery, J. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 1493−1496, Exo-Selective Reductive Macrocyclization of Ynals.

70) Chrovian, C. C.; Reed, B. K.; Montgomery, J. *Org. Lett*. **2008**, 10, 811-814, Total Synthesis of Aigialomycin D: Surprising Chemoselectivity Dependence on Alkyne Structure in Nickel-Catalyzed Cyclizations.

71) Chan, J.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10682-10691, Enantioselective Synthesis of (-)-Terpestacin and Structural Revision of Siccanol Using Catalytic Stereoselective Fragment Couplings and Macrocyclizations.

72) Gilbert, M. M.; DeMars II, M. D.; Yang, S.; Grandner, J. M.; Wang, S.; Wang, H.; Narayan, A. R.; Sherman, D.H.; Houk, K. N.; Montgomery, J. *ACS Cent. Sci*. **2017**, *3*, 1304−1310, Synthesis of Diverse 11- and 12-Membered Macrolactones from a Common Linear Substrate Using a Single Biocatalyst.

73) Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219, Improved Procedure for the Oxidative Cleavage of Olefins by OsO_4-$NaIO_4$.

74) Crimmins, M. T.; She, J. *Synlett* **2004**, *8*, 1371–1374, An Improved Procedure for Asymmetric Aldol Additions

with N-Acyl Oxazolidinones, Oxazolidinethiones and Thiazolidinethiones.

75) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144, Contrasteric Carboximide Hydrolysis with Lithium Hydroperoxide.

76) Lence, E.; Castedo, L.; Bello, C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 168-1708, The Conformational Rigidity of Butane-1,2-diacetals as A Powerful Synthetic Tool.

77) a) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M. Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240, Kinetic Resolution of Racemic Allylic Alcohols by Enantioselective Epoxidation. A Route to Substances of Absolute Enantiomeric Purity? b) Avery, M. A.; Choudhry, S. C.; Dhingra, O. P.; Gray, B. D.; Kang, M.; Kuo, S.; Vedananda, T. R.; White, J. D.; Whittle, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9116–9132, Total Synthesis of Macrodiolide Ionophores Aplasmomycin A and Boromycin via Double Ring Contraction.

78) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Buckley, J. J.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 889−898, Indium-Mediated Asymmetric Barbier-Type Propargylations: Additions to Aldehydes and Ketones and Mechanistic Investigation of the Organoindium Reagents.

79) Kwon, Y.; Schulthoff, S.; Dao, Q. M.; Wirtz, C.; Fürstner A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 109–114, Total Synthesis of Disciformycin A and B: Unusually Exigent Targets of Biological Significance.

80) a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519, Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents. Configurational Correlations via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, O-Methylmandelate, and α-Methoxy-α-Trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters. b) Hoye, T. R.; Jeffrey C. S.; Shao, F. *Nat. Proto.* **2007**, *2*, 2451–2458, Mosher Ester Analysis for The Determination of Absolute Configuration of Stereogenic (Chiral) Carbinol Carbons.

81) Baxter, R. D.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9662-9663, Dehydrogenative Cyclocondensation of Aldehydes, Alkynes, and Dialkylsilanes.

82) Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299-307, Water-accelerated Organic Transformations.

83) a) Nakai, K.; Yoshida, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7797−7800, Nickel-Catalyzed Redox-Economical Coupling of Alcohols and Alkynes to Form Allylic Alcohols. b) Cai, Y.; Zhang, J. W.; Li, F.; Liu, J. M.; Shi, S. L. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1−6, Nickel/N-Heterocyclic Carbene Complex-Catalyzed Enantioselective Redox-Neutral Coupling of Benzyl Alcohols and Alkynes to Allylic Alcohols.

84) a) Dijkstra, G.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4230–4234, An Assessment of the Causes of the "Cesium Effect". b) Sato, T.; Otera, J. *Synlett* **1995**, *4*, 336–338, CsF in Organic Synthesis, A Practical Method for Inversion of Secondary Mesylates.

85) Senanayake, C. H.; Singh, S. B.; Bill, T. J.; Michele, L. M.; Liu, J.; Larsen, R. D.; Verhoeven T. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2425–2428, VerhoevenInversion of the Stericalty Constrained CI3-Hydroxyl of 22,23-Dihydroavermectin BI Aglycone.

86) Shi, X. X.; Shen, C. L.; Yao, J. Z.; Nie, L. D.; Quan, N. *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 277−284, Inversion of Secondary Chiral Alcohols in Toluene with The Tunable Complex of R_3N-R'COOH.

87) Carnell, A. J.; Head, R.; Bassett, D.; Schneider, M. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15,* 821−825, Efficient Large Scale Stereoinversion of (*R*)-Ethyl 3-Hydroxybutyrate.

88) a) Radüchel, B. *Synthesis* **1980**, *4*, 292–295, Inversion of Configuration of Secondary Alcohols, in Paricular in

the Steroid and Prostaglandin Series. b) Martín, M.; Urosa, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Padrón, J. M.; Basabe, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4566−4572, Biomimetic Synthesis of Two Salmahyrtisanes: Salmahyrtisol A and Hippospongide A.

89) Mukaiyama, T.; Kuroda, K.; Maruyama, Y. *Heterocycles* **2010**, 80, 63−82, A New Type of Oxidation-Reduction Condensation by The Combined Use of Phenyl Diphenylphosphinite and Oxidant.

90) Dureau, R.; Legentil, L.; Daniellou, R.; Ferrières, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1301−1307, Two-Step Synthesis of Per-O-acetylfuranoses: Optimization and Rationalization.

91) Gurjar, M. K.; Reddy, L. K.; Hotha, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4657-4660, Synthesis of Oligosaccharides of Motifs D and E of Arabinogalactan Present in Mycobacterium tuberculosis.

92) a) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980** *19*, 731-732, Facile Synthesis of α- and β-Glycosyl Imidates; Preparation of Glycosides and Disaccharides. b) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934.; New Principles for Glycoside-Bond Formation.

93) Hilpert, L. J.; Sieger, S. V.; Haydl, A. M.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3378-3381, Palladium-and Rhodium-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Racemic Internal Allenes Towards Chiral Pyrazoles.

94) Fujino, H.; Nagatomo, M.; Paudel, A.; Panthee, S.; Hamamoto, H.; Sekimizu, K.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11865-11869, Unified Total Synthesis of Polyoxins J, L, and Fluorinated Analogues on the Basis of Decarbonylative Radical Coupling Reactions.

95) Liu, J. H.; Long, Y. Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4592–4594, Studies toward The Total Synthesis of Cyclodidemniserinol Trisulfate. Part II:3,5,7-Trisubstituted 6,8-Dioxabicyclo [3.2.1] Octane Core Structureconstruction via I_2-mediated Deprotection and Ring Closure Tandem Reaction.

96) Speltz, T. E.; Fanning, S. W.; Mayne, C. G.; Fowler, C.; Tajkhorshid, E.; Greene, G. L.; Moore, T. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *5*, 4252-4255, Stapled Peptides with γ-Methylated Hydrocarbon Chains for the Estrogen Receptor/Coactivator Interaction.

97) Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4046-4062, Total Synthesis of (−)-Goniotrionin.

98) Kwon, Y.; Schulthoff, S.; Dao, Q. M.; Wirtz, C.; Fürstner A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 109–114, Total Synthesis of Disciformycin A and B: Unusually Exigent Targets of Biological Significance.

99) Urosa, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Padrón, J.; Basabe, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6447−6455, Synthesis of Luffarin L and 16-epi-Luffarin L Using a Temporary Silicon-Tethered Ring-Closing Metathesis Reaction.

100) Bolte, B.; Basutto, J. A.; Bryan, C. S.; Garson, M. J.; Banwell, M. G.; Ward, J. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 460-470, Modular Total Syntheses of the Marine-Derived Resorcylic Acid Lactones Cochliomycins A and B Using a Late-Stage Nozaki− Hiyama−Kishi Macrocyclization Reaction.

101) Gurjar, M. K.; Reddy, L. K.; Hotha, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4657-4660, Synthesis of Oligosaccharides of Motifs D and E of Arabinogalactan Present in *Mycobacterium tuberculosis*.