

抗生物質エナシロキシシ Ⅱa の合成研究

五十嵐 渉

抗生物質エナシロキシン IIa の合成研究

東北大学大学院農学研究科

生物産業創成科学専攻

五十嵐 渉

指導教官 桑原重文

略語対応表

AcOH	acetic acid
AIBN	azobisisobutyronitrile
9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonane
Bn	benzyl
Bu	butyl
DCM	dichloromethane
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
2,2-DMP	2,2-dimethoxypropane
DMSO	dimethylsulfoxide
Dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
Im.	imidazole
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LHMDC	lithium hexamethyldisilazide
LDA	lithium diisopropylamide
MCPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
MTPA	α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NHMDS	sodium hexamethyldisilazide
Piv	pivaloyl
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
Py	pyridine
SEM	trimethylsilylethoxymethyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	tert-butyldimethylphenylsilyl

TBS	tert-butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
TES	triethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

目次

1. 序論 研究の背景
2. 本論 抗生物質エナシロキシシン IIa の合成研究
 - 2.1 Introduction
 - 2.2 合成計画
 - 2.3 C16'-C23'部位の調製
 - 2.3.1 アルケン還元ルート
 - 2.3.2 Wittig-Horner 反応ルート
 - 2.4 C9'-C15'部位の調製
 - 2.4.1 ヒドロホウ素化—酸化反応ルート
 - 2.4.2 エポキシド開環ルート
 - 2.4.3 Marshall プロパルギル化反応ルート
 - 2.4.4 Roush クロチル化反応ルート
 - 2.5 Sulfone カップリング
 - 2.6 プロモヒドリンのジリチオ化を経由するカップリング
 - 2.7 高次クプラートを利用したカップリング
 - 2.8 C1'-C15'部位の構築
 - 2.8.1 C1'-C8'部位の調製
 - 2.8.2 C1'-C15'部位の構築
 - 2.9 シクロヘキサン部位の構築と選択的アシル化
 - 2.10 選択的アシル化とポリエン部位とのカップリング
- 実験項
- 参考文献

序論

1. 研究の背景

歴史的に、感染症は地震の様に避けられない災害であると考えられてきた。細菌の猛威に対して成す術が無い人類であったが、Fleming によるペニシリンの発見以来、感染症と闘うことができるようになった。微生物が生み出す物質をそのまま利用するだけではなく、自然界に無い物質を創り出す新薬の開発によって我々の生活を脅かす細菌に対して多くの成果を挙げてきた。その際、強力な手段として用いられてきたものが有機合成化学である。天然に存在する物質を改変して人類にとって有益なものを生み出してきたその成果によって、多くの人々の命が救われてきた。現在まで、様々な病気に対する新薬が開発されてきてはいるが、未だに世界中で死因の 25% 近くを占めるのは感染症である。既存の抗生物質が効かない多剤耐性菌の出現や、現在まで有効な治療法が確立されていない熱病など、人類と細菌の闘いは終わりを見せない。昨今の耐性菌による院内感染や鳥インフルエンザ、デング熱など、先進国といえど感染症との闘いは過去のものとは言えない。即ち我々には、更なる新薬開発により、未来の細菌に対抗し続けていくことが求められている。しかしながら、すでにある多くの抗生物質を元に、より効果的な新薬を生み出すことは困難と考えられる。そこで、医薬としては未開拓の分野・抗生物質に着目する必要がある。ただしそれも、副作用や環境負荷が少ない新薬である必要があり、ターゲットとなる抗生物質の選定も重要である。

本論

2. 抗生物質エナシロキシンの合成研究

2.1 Introduction

現在、抗生物質に求められる要素は、副作用が少ないこと、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)等の多剤耐性菌に効果的であることと考えられる。多くの細菌に効果があり、副作用もその他種の抗生物質に比べて低いものとして幅広く知られているものはマクロライド系抗生物質である。中でもクラリスロマイシンやアジスロマイシン(Figure 1)が有名で、肺炎や百日咳、クラミジア感染に有効である。特に肺炎は日本国内での死因が第三位で、高齢者に限ると第一位である重篤な疾患だと言える。しかし、現在では肺炎へのマクロライド系抗生物質の投与は行われにくくなった。それはこのタイプの抗生物質が耐性菌を生じ易いという弱点に起因している。

耐性菌の出現を前に有効な治療薬の登場が渴望されるなかで、エナシロキシン類(Figure 2)が注目された。これらは、1978年に渡辺らによって酢酸菌の一種

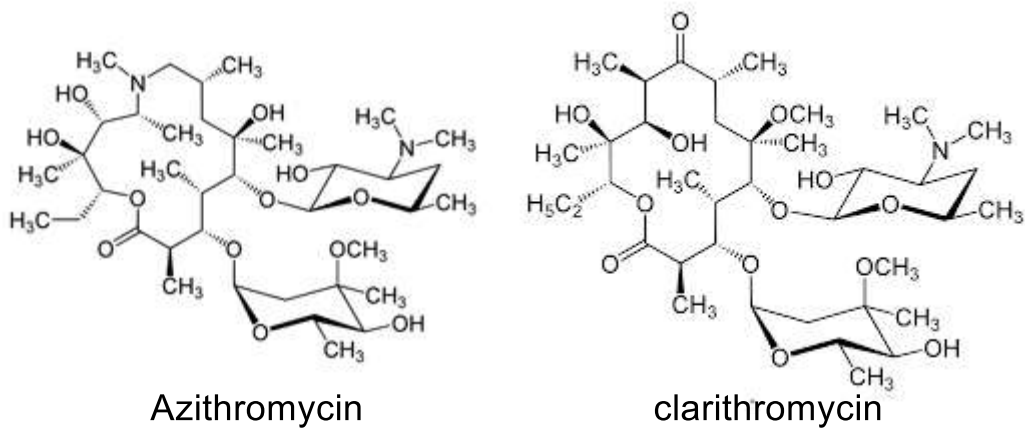


Figure 1. representative antibiotics

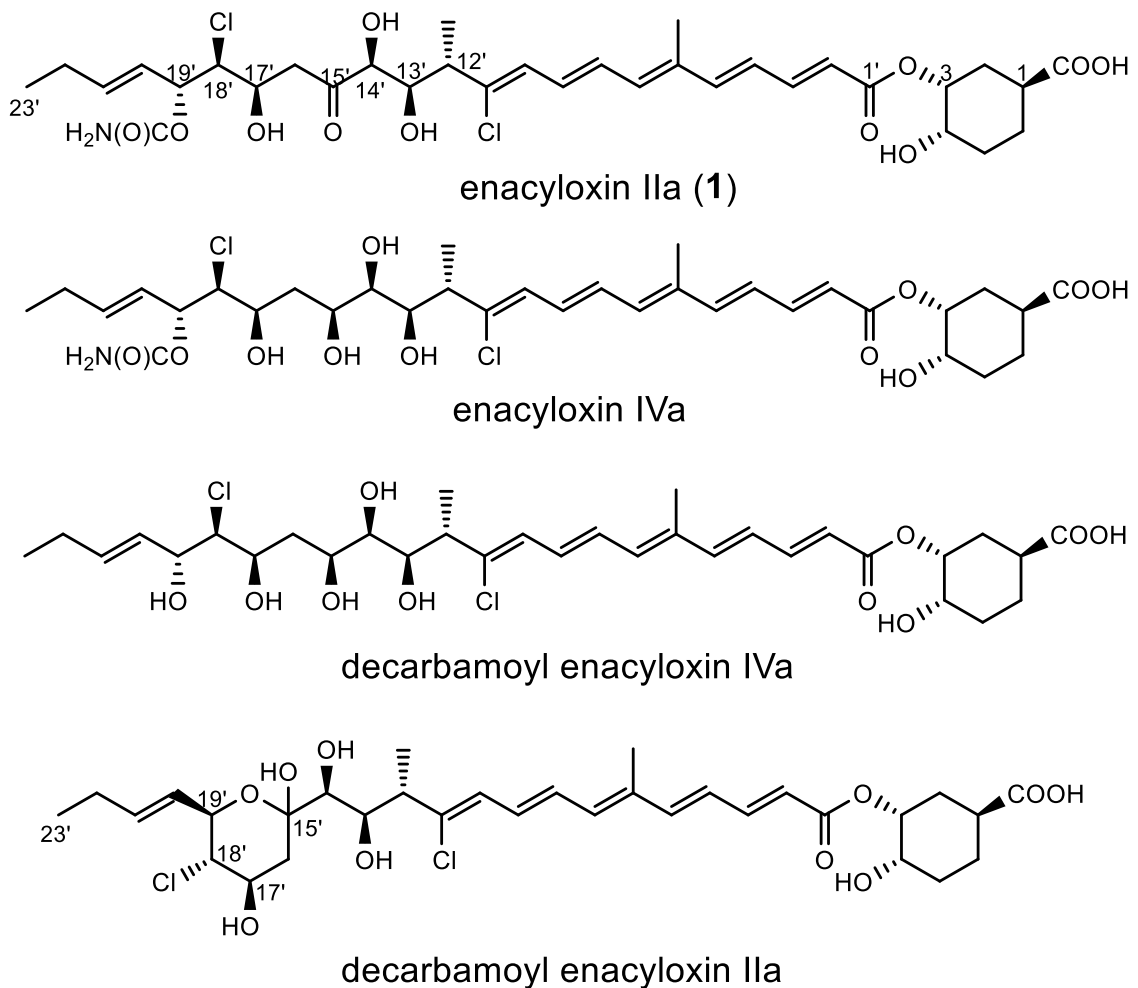


Figure 2. Structures of enacyloxins

Frateuria sp. W-315 株より赤パンカビ上清から単離された黄色油状の抗生物質である a)b)。中でも Enacyloxin IIa (1)(ENX IIa)が最も高い活性を持ち、グラム陰性及び陽性両細菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、人類と類似した細胞構造を持つ真核生物の真菌に対しては細胞毒性が少ないという性質を有している(Table 1)c)。

ここで、注目すべきポイントは 1 がポリエンポリオールの鎖状構造を持ち、ポリエン

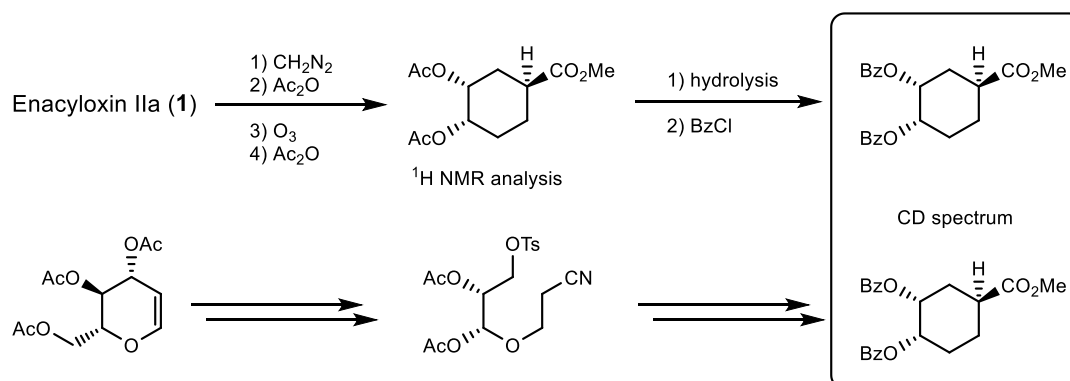
系抗生物質に類似した構造であるということだ。しかし、ポリエン系は真菌に対して活性を持つ。この様に、幅広い抗細菌スペクトルを有する鎖状のポリエン系抗生物質は類例が無い。そのため環状のマクロライド系抗生物質の耐性菌に有効な薬剤候補化合物と考えられる。

	ENX IIa
<i>Escherichia coli</i> K-12	5
<i>Escherichia coli</i> B IID	0.5
<i>Salmonella typhimurium</i> 7M1	10
<i>Pseudomonas fluorescens</i> IFO 3081	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1007	40
<i>Erwinia aroideae</i> IAM 1024	1
<i>Serratia marcescens</i> FK 5	25
<i>Klebsiella aerogenes</i> ATCC 7256	1
<i>Proteus mirabilis</i> AHU 1486	5
<i>Bacillus megaterium</i>	1
<i>Bacillus subtilis</i> Murburg	10
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	20
<i>Micrococcus luteus</i> IAM 1097	10
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 3232	10
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 8043	1
<i>Streptomyces</i> sp.	0.8
<i>Neurospora crassa</i> IFO 6068	>200
<i>Pyricularia oryzae</i>	>200
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	>500

Table 1. ENXsの抗菌活性 (最小発育防止濃度 $\mu\text{g/ml}$)

1 の作用機序は、細菌のタンパク質伸長因子 Elongation Factor Tu に結合することによるタンパク質合成阻害作用である。構造活性相関研究については、ポリエン部位のアルケンの数は活性に影響を与えないこと、C19'位のカーバメートが無い場合、及びシクロヘキサン部位の C3 位がエステル化されてない場合は活性が低下することが分かっている^{c)}。

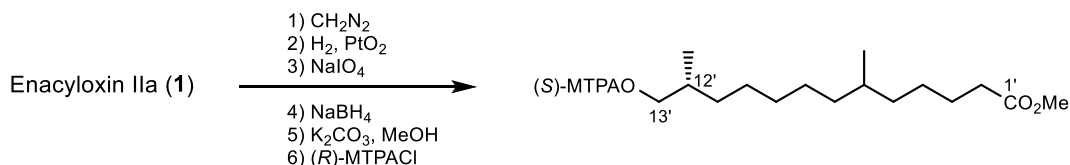
また、立体化学の決定は既に成されている。シクロヘキサン部位^{d)}に関しては、1 より



Scheme a. Stereochemical determination of cyclohexane fragment

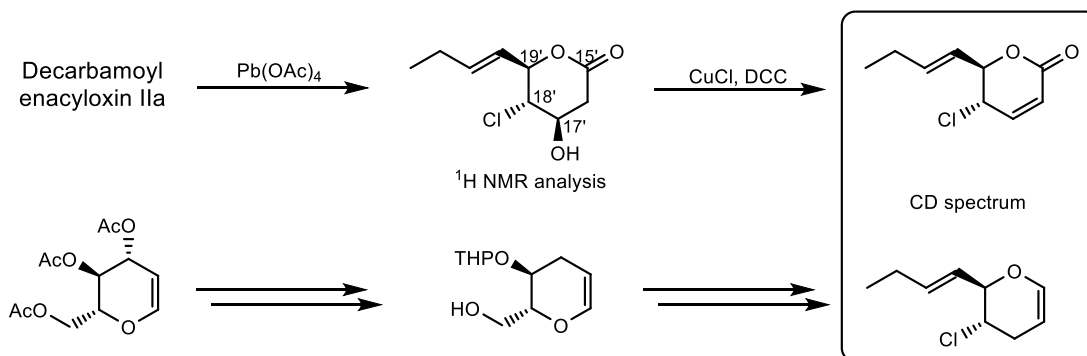
切り出したシクロヘキサン部位のプロトン NMR 解析で相対立体配置を決定した。さらに、ベンゾイトに変換して天然物由来の合成品と CD スペクトルを比較することで、絶対立体配置を決定した(Scheme a)。

鎖状部位は分割して決定した。まず、C12'位^{e)}のメチル基は 1 より切り出した C1'-C13'部位に Mosher 法を行い絶対立体配置を決定した(Scheme b)。



Scheme b. Stereochemical determination of C12' methyl

C17'-C19'位^{e)}の連続したヒドロキシ基は decarbamoyl enacyloxin IIa より切り出した C15'-C23'部位ラクトンのプロトン NMR 解析によって相対立体配置を、天然物由



Scheme c. Stereochemical determination of C17'-C19' hydroxy group

来の合成品との CD スペクトルの比較で絶対立体配置を決定した(Scheme c)。

C13'-C15'位^{f)}の連続するヒドロキシ基は Enacyloxin IVa に対する J-resolved HMB C 法を用いて、立体配置を決定した。

そこで、私は立体化学の確認及びより詳細な構造活性相関研究のためのサンプル供給を目的として 1 の全合成研究に着手した。

2.2 合成計画

Enacyloxin IIa (1)は 23 炭素骨格からなる直鎖部位とシクロヘキサン部位で構成されている。そこで、本化合物の各フラグメントをそれぞれ合成した後に、集約的かつ効率的に全合成を行おうと考えた。また、鎖状部位の左側領域に 7 炭素中に 5 つの不斉炭素が集中するポリオール部位が存在するが、これらの立体化学の構築には天

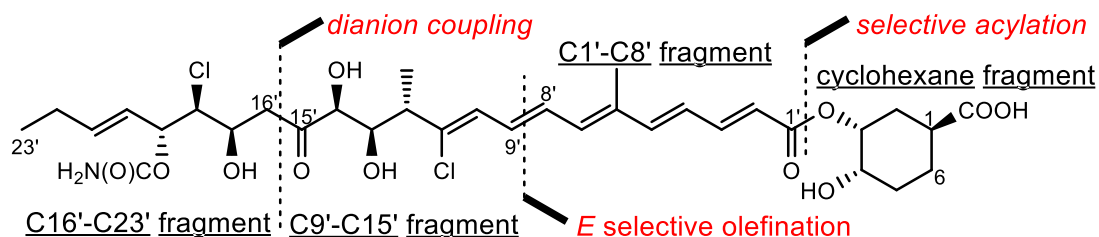


Figure 3. Synthetic strategy of Enacyloxin IIa

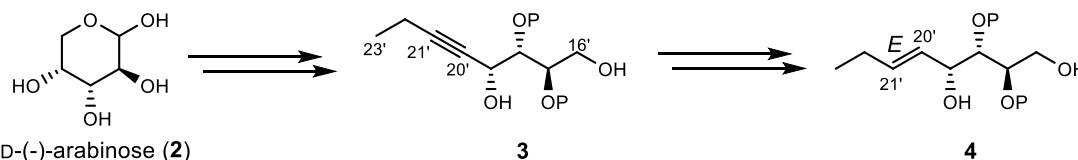
然物を出発原料に用いるキラルプール法を利用することにした。これによって、高い鏡像体純度で全合成を達成できると考えられる。以下具体的に説明する。

本化合物を C1-C6 部位(シクロヘキサン部位)、C1'-C8'部位(ポリエン部位)、C9'-C15'部位(ポリオール右側部位)、C16'-C23'部位(ポリオール左側部位)の 4 部位に切断することとした。シクロヘキサン部位と C1'-C8'部位は選択的なアシル化によって縮合し、C1'-C8'部位と C9'-C15'部位はオレフィン化にて縮合し、C9'-C15'部位と C16'-C23'部位はダイアニオンカップリングによって結合させようと考えた。特に、C17'位のヒドロキシ基は天然物由来の立体化学を維持して構築するため、従来には無いダイアニオンカップリングの手法を用いる必要があった。また、これまでに diethyl D- (-)-tartrate を原料より得られる既知の末端アルケンより C9'-C15'部位は合成されており以下に詳述する¹⁾。

2.3 C16'-C23'部位の調製

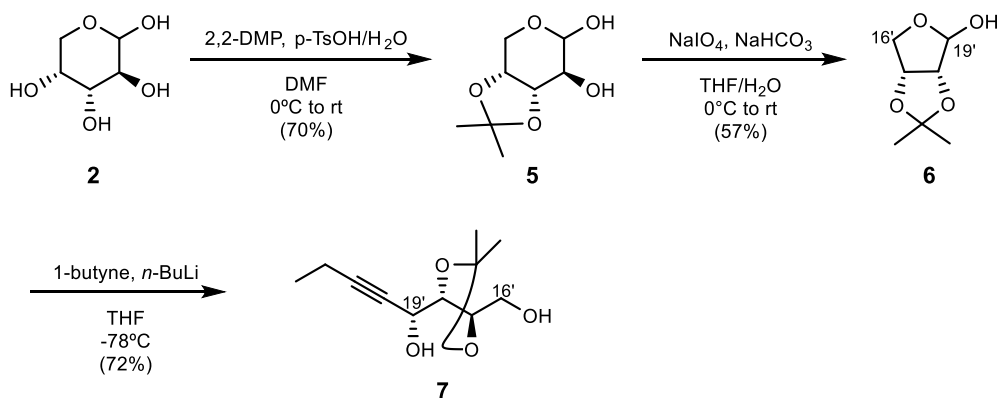
2.3.1 アルケン還元ルート

目的部位を有する立体化学は、D-(-)-arabinose (2)を用いて構築できると考えた (Scheme 1)。また、この部位の合成において重要なポイントは C20'-C21'アルケン部位を *E* 選択的に合成することにある。そこで、2 から 3 を合成して選択的にアルキン部位を還元することで目的のフラグメント 4 へと導けるものと考えた。



Scheme 1. Alkyne reduction route - synthetic plan -

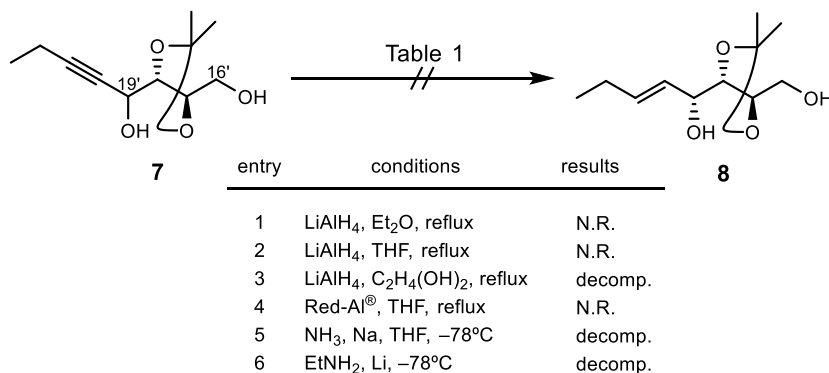
市販の D-(-)-arabinose (2)に対して、DMF 溶媒中で 2,2-dimethoxypropane 及び、TsOH·H₂O を作用させることで、syn-ジオール部位のみを選択的にアセトナイドとして保護し²⁾、5を得た(Scheme 2)。5に対して NaIO₄を作用させることで、アノマーヒドロキシ基を含むジオール部位を酸化的に開裂し、続く脱ホルミル化及び環化によって erythrose 類縁体 6へと導いた。これに対して、*n*-BuLiを作用させてアルキニルプロト



Scheme 2. Synthesis of alkyne 7

ンを脱離させた 1-butyne を **6** に付加させて、アルキン **7** を得た²⁾。

ここで、種々のアルケン還元条件を検討した。まず、プロパルギル位のヒドロキシ基を利用して LiAlH₄ や Red-Al といったヒドリド系還元剤を試した(Scheme 3)。Diethyl ether や THF 溶媒中では反応が全く進行しなかったため、より沸点の高い 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol を用いて反応温度を上昇させると、複雑な混合物を与え

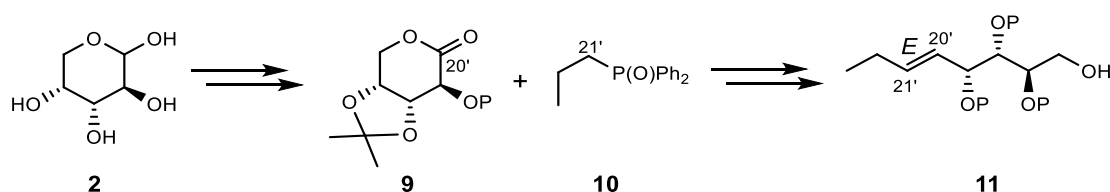


Scheme 3. Reduction of alkyne **7**

た。そこで、別の還元系である一電子還元剤を試した。まずナトリウムをアンモニア溶媒中で用いて、Birch 還元を行ったところ反応時間が長くなり複雑な混合物を与えた。そこで、沸点の高いエチルアミンの使用で反応温度を高めた Benkeser 還元でも複雑な混合物を与えた。アルキン還元の見直しをここで断念した。

2.3.2 Wittig-Horner 反応ルート^{3), 4)}

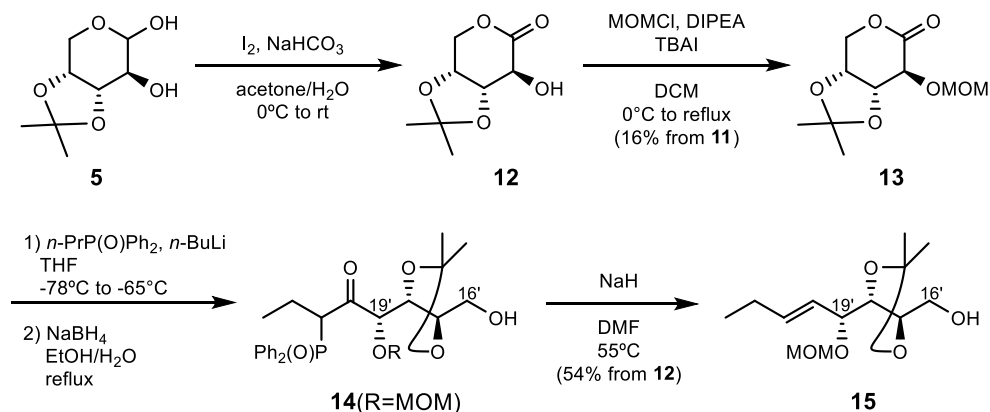
アルキンの求核付加によって四炭素増炭した後に還元するのではなく、三炭素単位との縮合反応によって *E* オレフィンを導入しようと考えた(Scheme 4)。



Scheme 4. Synthetic plan - phosphineoxide route -

即ち、**5** に対して I₂ を NaHCO₃ 存在下で作用させてアノマーヒドロキシ基のみ酸化することでラクトン **12** へと導いた(Scheme 5)。この時、Br₂ を用いてもラクトンへと酸化することができるが、再現性に欠け複雑な混合物を与えたため、より温和な条件下で酸化できる I₂ を利用することにした。更に、残る 2 級ヒドロキシ基を MOM 基で保護することでラクトン **13** を得た。ここで、カップリングに必要なホスフィンオキシドの調製について述べると、bromopropane を Ph₃P と共に CH₃CN 溶媒中で還流することによって、Wittig 試薬とした後に水酸化ナトリウム水溶液中で還流し、ベンゼンの脱離を伴いホスフィンオキシドを得ることができる。再結晶で精製した試薬に THF 溶媒中で *n*-BuLi を添加した後に -78°C でラクトン **13** を加えることで、ケトン **14** を得た。さらに、NaBH₄ を作用させてアルコールまで還元した後に、NaH を作用させて syn 脱離させ

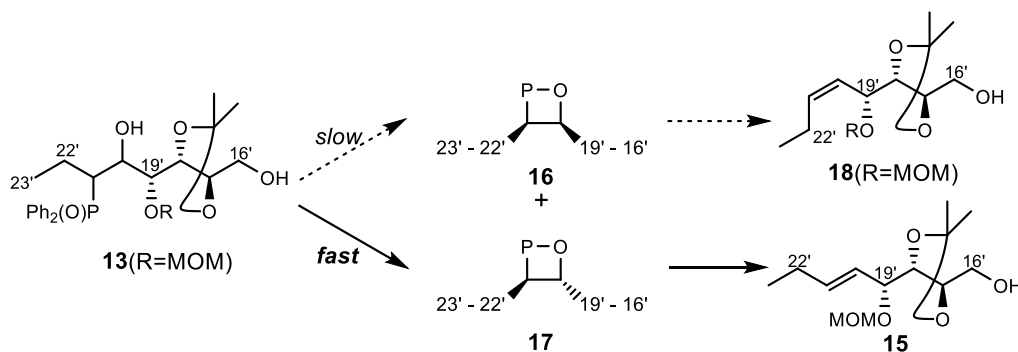
ることでオレフィン **15** を *E* 体のみで得ることができた。還元した段階で 2 種類のアルコールが生成することになるが、*cis*-オキサホスフェタン **16** は大きな立体障害のため形成されにくく、*Z*-オレフィン **18** が生成されない(Scheme 6)。一方、置換基が異なる向きになる構造 **17** の方が形成されやすく、そのまま脱離することで *E*-体 **15** のみが



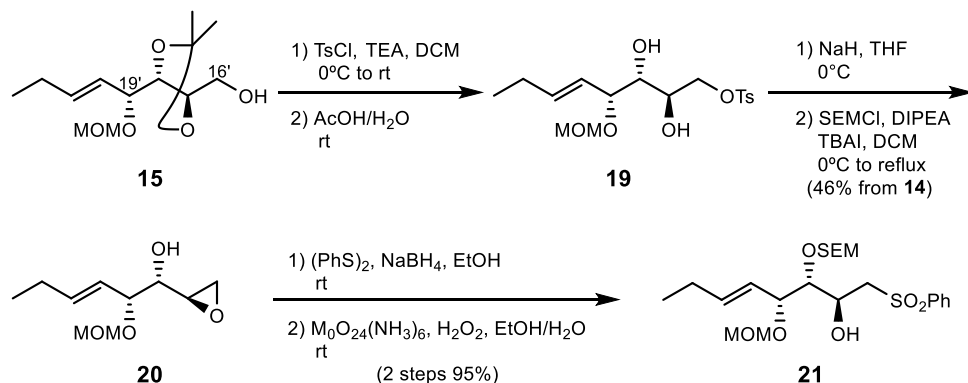
Scheme 5. Construction of *E*-olefin

得られると考えた。

得られた **15** に対して一級ヒドロキシ基のトシル化、続く酢酸水溶液によるアセトナイドの選択的加水分解によってジオール **19** を合成した。ここで、酸触媒として PPTS、TsOH·H₂O、塩酸、CSA も検討したが、MOM 基も外れてしまった。この MOM 基は立体的に空いているアリルヒドロキシ基に結合しているの、通常より加水分解され易かったと考えられる。**19** に 0°C で NaH を短時間作用させてエポキシ環を形成し、残る



Scheme 6. Construction of *E*-olefin - estimated mechanisms -



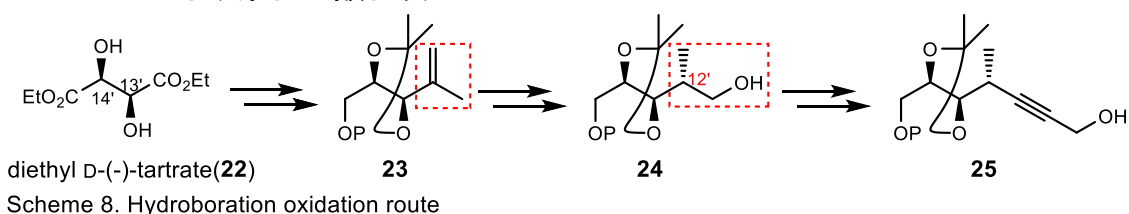
Scheme 7. Synthesis of C16'-C23' fragment

2級ヒドロキシ基をSEM基で保護し、エポキシド **20** を合成した⁵⁾。エポキシド **20** に対して、NaBH₄ 存在下で diphenyldisulfide を作用させてスルフィジルボランを形成させつつ、開環を伴いスルフィドを導入した⁶⁾。さらに、オレフィン共存下でスルファニル基のみを酸化すべく、Mo 触媒存在下で H₂O₂ を作用させる⁷⁾ことで C16'-C23'部位スルフォン **21** を調製することに成功した。

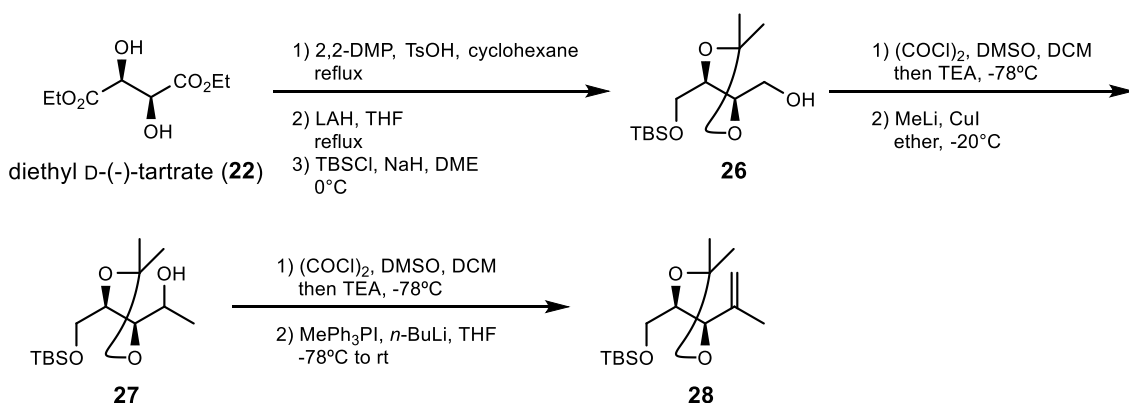
2.4 C9'-C15'部位の調製

C9'-C15'部位を調製するにあたって重要なポイントは、C12'位メチル基及び C13'位ヒドロキシ基を立体選択的に構築し、C11'に炭素鎖伸長の足掛かりを形成することにある。この点を留意して、4つの合成ルートを検討して最もスケールアップに耐えるものを見出した。

2.4.1 ヒドロホウ素化—酸化反応ルート¹⁾

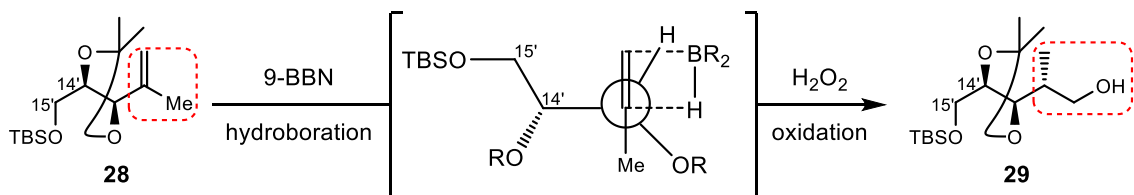


原料として、C13'位及び C14'位に望む立体化学を有する diethyl D-(-)-tartrate(**2**)を利用した。**22** のジオール部分をアセトナイドとして保護し、LiAlH₄ を作用させた後に一方のヒドロキシ基にのみを TBS 基で保護して **26** を得た。**26** の他方のヒドロキシ基を Swern 酸化でホルミル基に変換し、低温下メチルアニオンを付加反応させて2級アルコール **27** へと導いた。**27** に対して再び Swern 酸化してケトンに変換した後に Wittig 反応を行い、末端オレフィン **28** を合成した。



続くホウ素化では、C13'位のヒドロキシ基と反対方向から 9-BBN が接近することで、望む立体化学を有するアルコール **29** を合成することができた。

得られたアルコール **29** を Swern 酸化してアルデヒド **30** にした後に、Corey-Fuchs 反応で増炭し、paraformaldehyde でヒドロキシメチル単位を導入し、プ

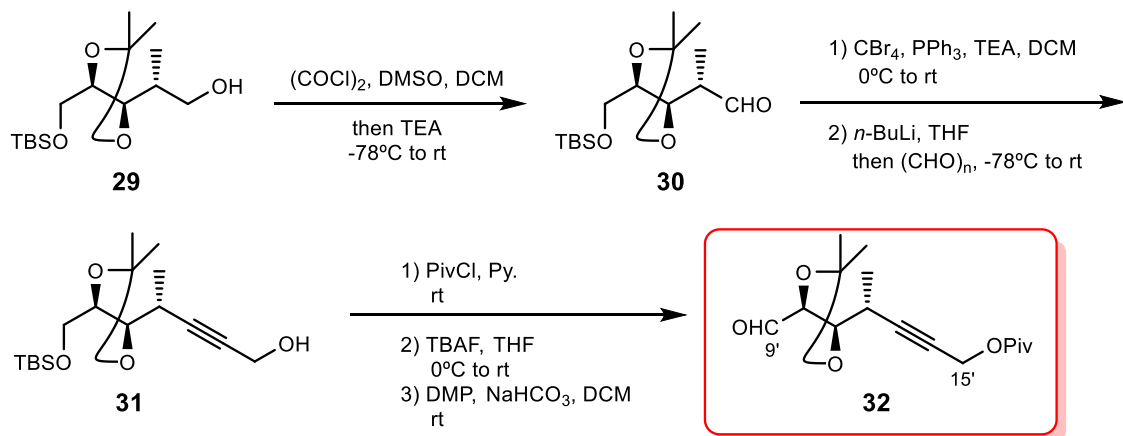


Scheme 10. Hydroboration oxidation reaction

ロパルギルアルコール **31** を得た。ヒドロキシ基を pivaloyl 基で保護した後に、C15' 位の TBSO 基を脱保護してから Swern 酸化してアルデヒド **32** へと導いた。

しかし、このルートには3つの問題点があった。1つ目は全長 14 工程と長い点である。何度も酸化反応を繰り返し、少しずつ増炭を行ったことが原因である。2つ目は鍵反応の収率である。C12'位のメチル基を構築するヒドロホウ素化—酸化反応は実験スケールを大きくすると収率が著しく低下するという問題があった。3つ目はエピメリ化である。ヒドロホウ素化—酸化反応反応の後に Swern 酸化する際、スケールアップすると反応時間が長くなり、C12'位の立体化学が 1:1 にエピメリ化した。

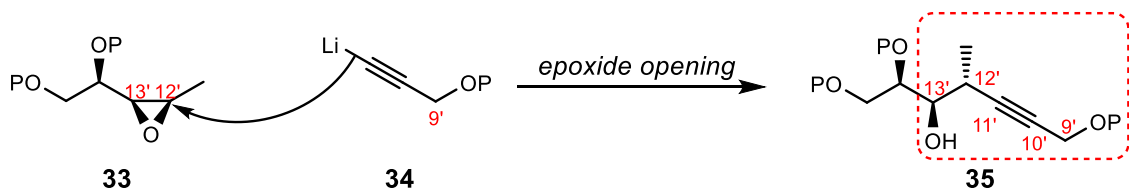
そこで、メチル基を導入した後に修飾することを避けて、アルキニル単位の構築も一挙にできるルートを考案した。



Scheme 11. Synthesis of C9'-C15' aldehyde

2.4.2 エポキシド開環ルート

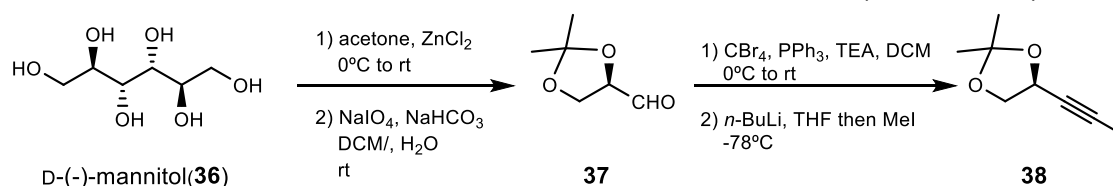
エポキシド開環ルートで、*syn*-エポキシド **33** にアルキニル誘導体 **34** を作用させて C13'位のヒドロキシ基、C12'位のメチル基、C10'-C11'三重結合を一挙に導入できると考えた(Scheme 12)。



Scheme 12. epoxide opening plan

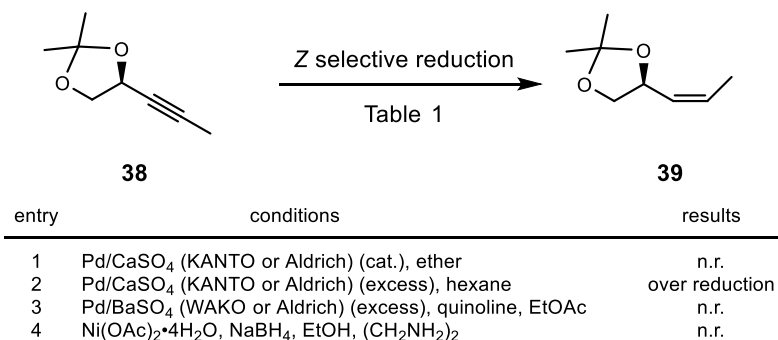
D-(-)-Mannitol (**36**)の 1,2 及び 5,6 ジオール部分をそれぞれアセトナイドとしてから、NaIO₄ を作用させてアルデヒド **37** を得た⁸⁾。続いて、Corey-Fuchs 反応を行い⁹⁾末端

アルキンに導いた後に、Mel によって増炭することで **38** を得た(Scheme 13)。



Scheme 13. Synthesis of alkyne **38**

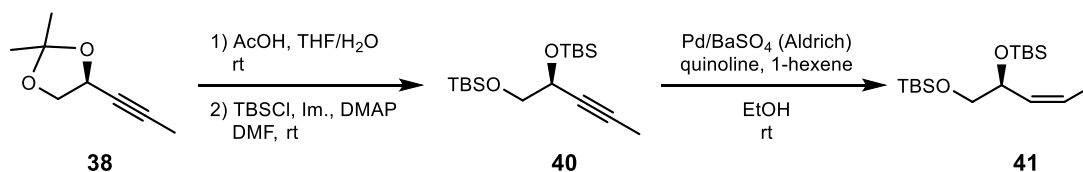
アルキン **38** の C12'-C13'三重結合を Z 選択的に還元できる Lindlar 還元を検討した(Scheme 14)。Pd 触媒は製造業者やバッチ間で活性に差がある。Entries 1,2 の様に Aldrich 及び Kanto 製の試薬を用いつつ様々な溶媒中で実験したが、未反応



Scheme 14. Reduction of alkyne **38**

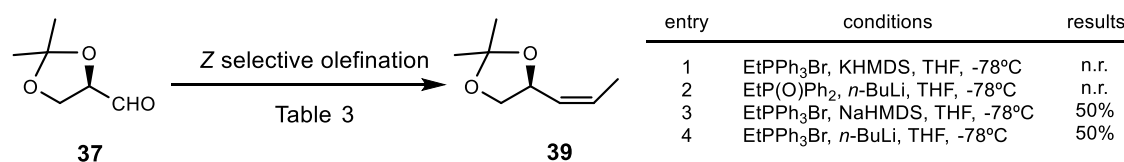
か過剰に還元された化合物を得た。Entry 2 での過剰還元を受けて Entry 3 では被毒作用を持つ BaSO₄ に担持した Pd 触媒を quinoline でさらに被毒させて、より温和な条件で還元を行ったが反応は進行しなかった。また、Entry 4 では Pd とは異なる金属種の Ni 触媒を用いて還元したが、反応は進行しなかった。

ここで基質を変更してその挙動を見ようと考え、**38** をアセトナイドとしてから TBS 基による保護に変えて **40** を得た(Scheme 15)。**40** に対して Entry 3 とは異なるバッチの Pd/BaSO₄ を用いて、quinoline の他に過剰還元を防ぐ 1-hexene を添加して実験した所、Z-アルケンを合成できた。ガスクロマトグラフィーで Z-体のみの生成を確認した。選択性は、保護基を大きくしたことで生成物である E 及び Z 体の安定性に大きな違いが生じたことによると考えられる。



Scheme 15. Z-selective reduction of alkyne **40**

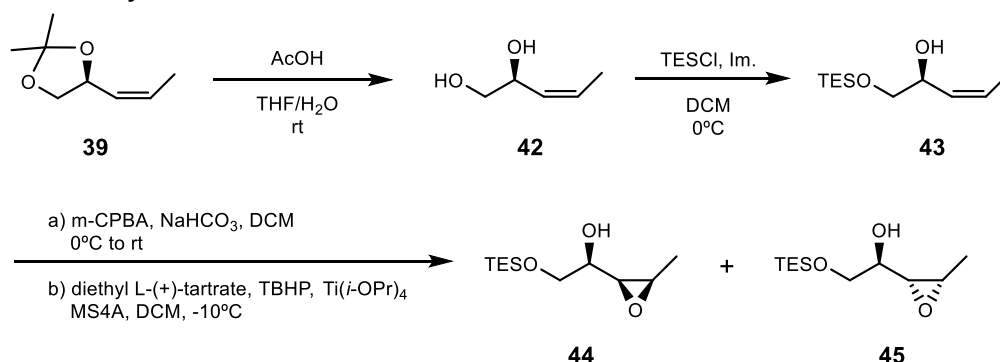
上記のアルキン還元ルートと並行して、アルデヒド **37** から Wittig 反応で直接 Z-アル



Scheme 16. Z-selective olefination

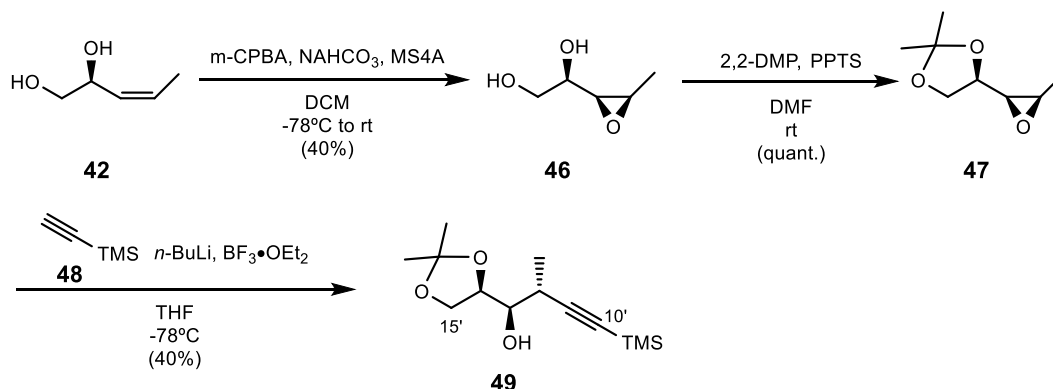
ケン **39** を得ようと試みた(Scheme 16)。Entry 1 で、salt-free 法(KHMDS をホスホニウム塩の THF 溶液に滴下して生成するイリドから、沈殿する塩を除去した上澄みに、アルデヒドを添加する方法)を試したが、反応が進行しなかった。Entry 2 では、ホスフィンオキドを作用させたが、未反応であった。Entries 3,4 で、ホスホニウム塩に NaHMDS や *n*-BuLi¹⁰⁾を添加してからアルデヒドを作用させたところ、アルケン **39** が得られた。塩基間で収率及び選択性に差はなかった。

続いてエポキシ化の検討を行った(Scheme 17)。アリル位のヒドロキシ基で立体誘導して *syn*-エポキシドを得ようと考えた。まず、**39** のアセトナイド部分を AcOH で加水分解して **42** に導き、1 級ヒドロキシ基のみを TES 基で保護して **43** を得た。MCPBA を用いて、*syn*-エポキシド **44** を得ようとしたが、*anti*-体 **45** も同程度生じた。また Sharpless 不斉エポキシ化反応も試したが、生じるエポキシ環及びヒドロキシ基がミスマッチな *syn* の関係にあり、ジアステレオ選択性が低下した。



Scheme 17. Selective epoxidation version 1

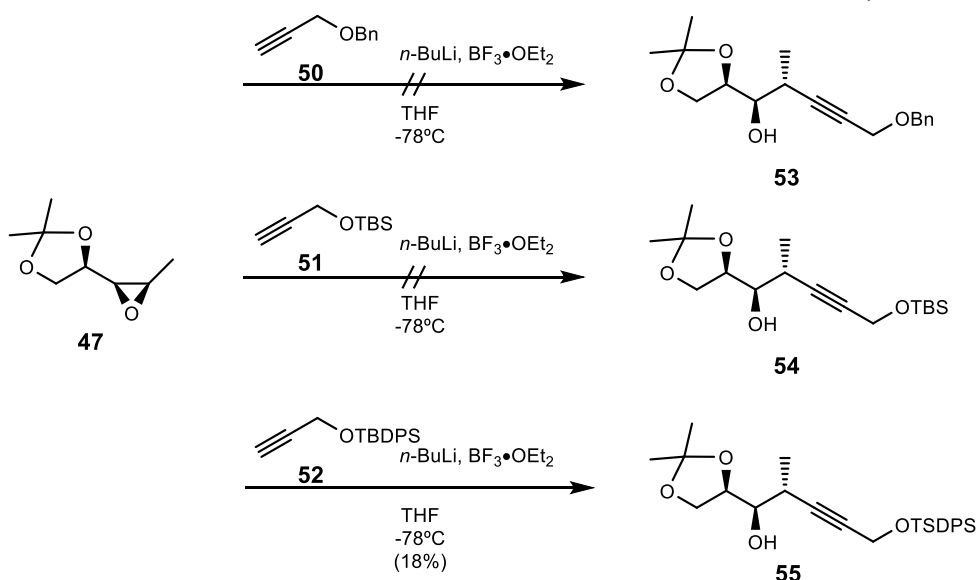
そこで、アリル位のみで立体化学を誘導するのではなく、1 級ヒドロキシ基もフリーにしてジオールを用いることにした(Scheme 18)。さらに、H₂O がエポキシ化反応の遷移状態に影響を与えないように MS4A を入れた。その結果、完全にジアステレオ選択的に収率 40%でエポキシド **46** を合成し、ジオール部分をアセトナイドとして保護して **47** を合成した。**47** に BF₃·Et₂O 存在下で trimethylsilylacetylene に *n*-BuLi を作用させる Yamaguchi 条件¹¹⁾のエポキシ環開環反応によって、収率 45%ながら **49** を得ることに成功した。



Scheme 18. epoxide opening by Yamaguchi method

Scheme 18 で C10'-C15'位までの構築に成功したので、各種プロパルギルエーテ

ル **50**, **51**, **52** を用いて C9'-C15' 部位を一挙に完成させようと考えた(Scheme 19)。ま

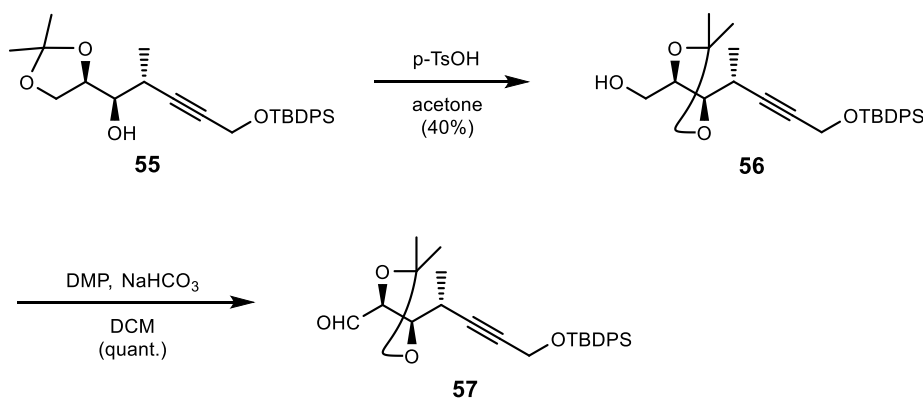


Scheme 19. Epoxide opening by Yamaguchi method for synthesis of C9'-C15' fragment

ず **50** を用いて Yamaguchi 条件を試みたが反応が進行せず、これは *n*-BuLi を添加した段階で **50**¹²⁾ は解析不明の化合物に変化していることが原因と分かった。そこで、プロパルギル位の水キシ基を TBS 基での保護に変更した **51**¹³⁾ を調製して同様の反応を試したが、**50** と同じく分解した。より塩基に丈夫な TBDPS 基に変更し **52**¹⁴⁾ を用いたところ、低収率ながら **55** を得た。

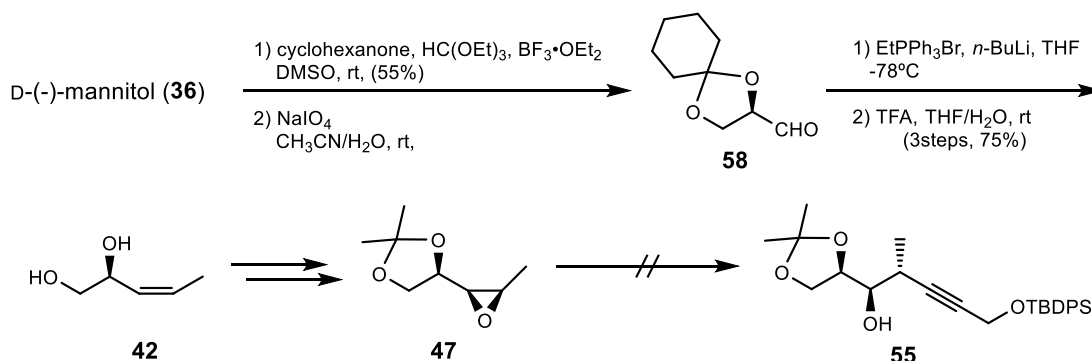
55 を酸触媒である TsOH·H₂O によって熱力学的に安定な **56** へと異性化した後に、生じた 1 級水キシ基を Dess-Martin 試薬で酸化して、C9'-C15' 部位アルデヒド **57** を合成した(Scheme 20)。

ここまで数 mg スケールで工程を進めてきたため、スケールアップを図った(Scheme 21)。アルデヒド **37**¹⁵⁾ に対する Wittig 反応が低収率であったが、シクロヘキシリデン体 **58** に変更し化合物の安定性を向上させることで収率が 70% 程度に上昇した。続く加水分解反応は TFA を触媒に用いたところ、ほぼ定量的に進行した。**47** まで数百ミリグラムスケールで合成できた。しかし、そのスケールでの Yamaguchi 条件によるエポキシド **47** の開環反応は半分以上進行しなかった。また、反応時間を長くすると C13'



Scheme 20. Synthesis of C9'-C15' aldehyde via epoxide opening route

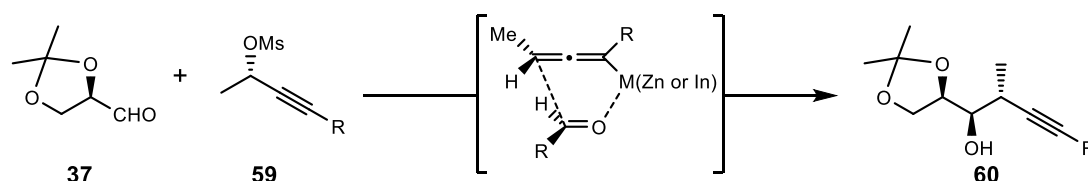
位が反応した異性体も生じた。そこで、アセチレン誘導体を trimethylsilylacetylene に戻したところ、反応は定量的に進行したが 100 当量必要であった。そのため *syn*-エポキシドを利用して、C9'-C15' 部位の大スケール合成を断念した。



Scheme 21. Magnification of synthesis of C9'-C15' fragment version 2

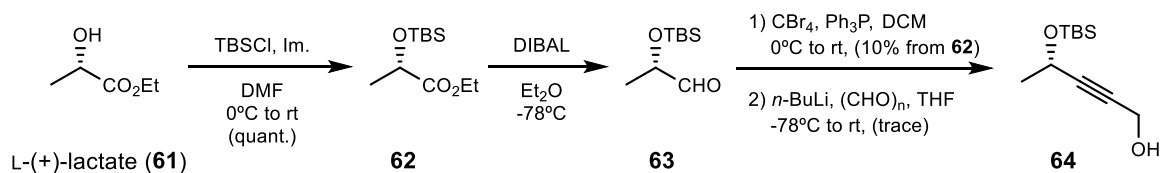
2.4.3 Marshall プロパルギル化反応ルート

Marshall プロパルギル化反応は、プロパルギルアニオンのアルデヒドへの付加をアレニルアニオン経由で高選択的に行う反応であり、アルデヒドから一挙に **60** へと導けるので今までの合成ルートより効率的に C9'-C15' 部位を合成できると考えた (Scheme 22)。



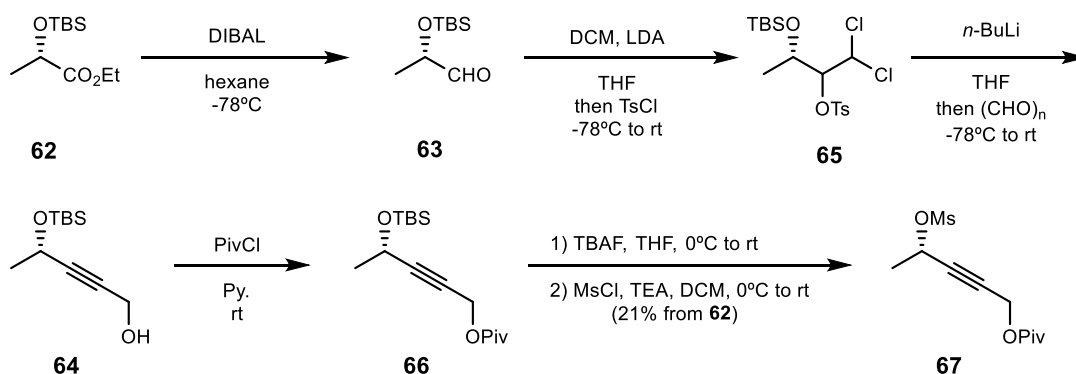
Scheme 22. Synthetic plan of Marshall propargylation route

まず、メシラートの調製について説明する (Scheme 23)¹⁶。L-(+)-Lactate (**61**) を TBS 基で保護して **62** を得てから、diethyl ether 溶媒中 DIBAL でアルデヒド **63** まで還元した。そこから Corey-Fuchs 反応、続くヒドロキシメチル増炭反応によってプロパルギルアルコール **64** を得たが、複雑な混合物を含むためにルートの改変を試みた。



Scheme 23. Preparation of propargyl mesylate

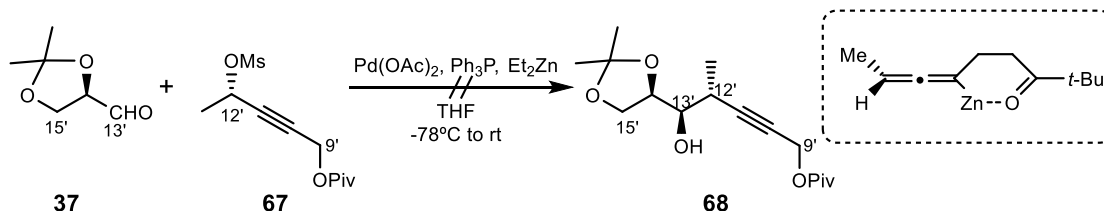
まず、DIBAL 還元を hexane 溶媒中で行うことで、アルコールまでの過剰な還元を防いだ (Scheme 24)¹⁷。次に、アルキン合成法を変更した。アルデヒド **63** に対して、ジクロロメチルアニオンを求核付加させて生じた 2 級ヒドロキシ基を TsCl で修飾して、ジクロロトシラート **65** を得た。そこに、*n*-BuLi を作用させてアルキニルリチウムに変換した後に、乾燥させた paraformaldehyde を添加してプロパルギルアルコール **64** を得た。続いて、pivaloyl 基で保護して **66** を合成した。2 級 TBSO 基を脱保護して Ms



Scheme 24. Preparation of propargyl mesylate version 2

基で修飾することでプロパルギルメシラート **67** を調製した。

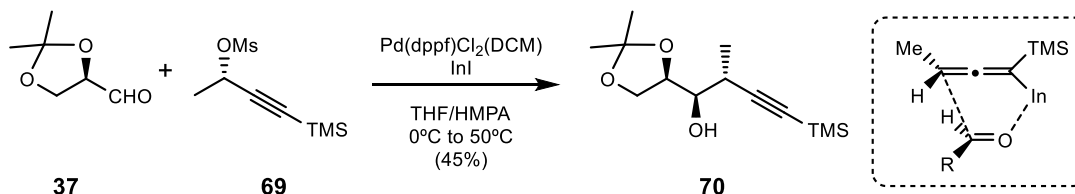
D-(-)-Mannitol より得られるアルデヒド **37** に対して Et_2Zn 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Ph_3P 存在下、**67** を作用させたが、目的の **68** は得られなかった(Scheme 25)¹⁸⁾。アレニル亜鉛中間



Scheme 25. Synthesis of C9'-C15' fragment by Marshall propargylation

体が pivaloyl 基でキレートされてカルボニル基から電子供与されることで、遷移状態が安定化し反応が進行しやすくなると考えたが、中間体の嵩高さが問題となり、反応が進行しなかったと考えられる。

そこで、より小さい基質 **69** に変更して反応性向上を試みた(Scheme 26)。また、 Zn を InI ¹⁹⁾ に、さらに Pd 触媒を $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2(\text{DCM})$ に変更した。 In は酸素官能基に強く反応液中で失活しにくいために反応効率が向上すると考え、 Pd 触媒はより電子密度の高い配位子を用いることで酸化的付加が進行し易くなり、反応速度が向上すると考えた。 InI の溶解性を高める目的で、 THF/HMPA 混合溶媒中を用いて反応させたところ、45%と中程度の収率ながら単一ジアステレオマーとして **70** を得ることができた。しかし、高価な InI を化学量論量必要とすることからスケールアップは望めないと考え、より大量に合成できるルートを構築することにした。

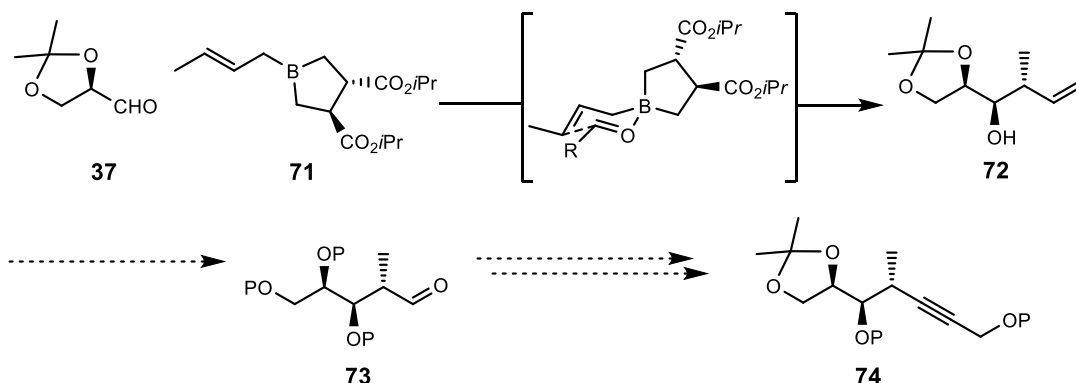


Scheme 26. Synthesis of C9'-C15' fragment by Marshall propargylation Indium version

2.4.4 Roush クロチル化反応ルート

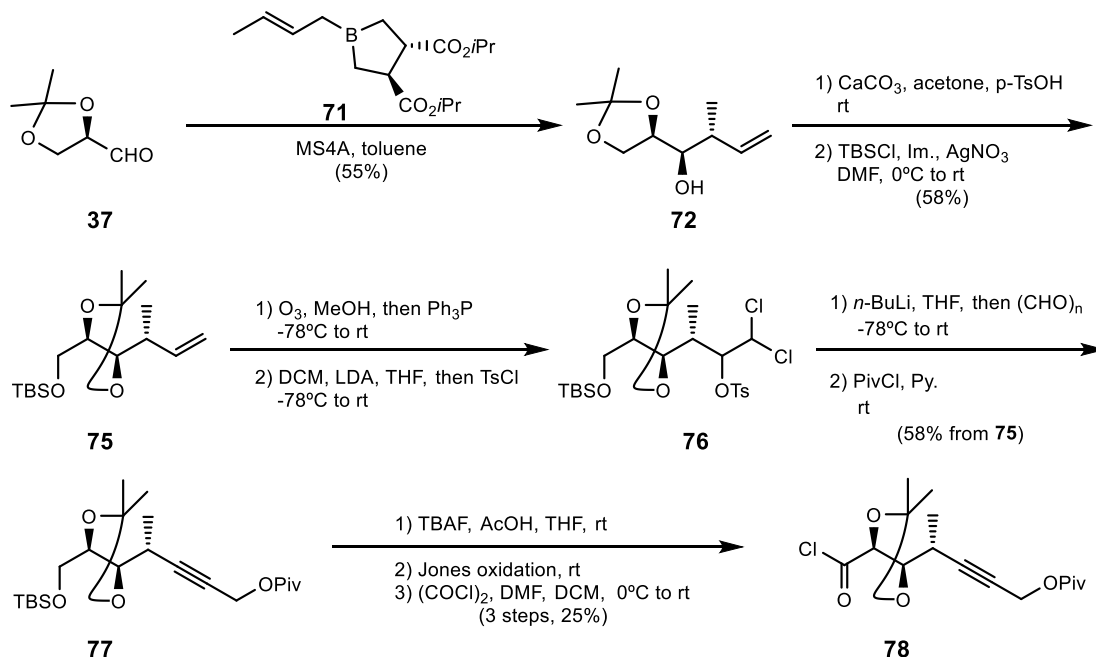
アルデヒド **37** とボレート **71** の Roush クロチル化反応で合成できる末端アルケン

72 に対する酸化開裂反応でアルデヒド 73 を得て、C9'-C15' 部位 74 に導こうと考えた (Scheme 27)。



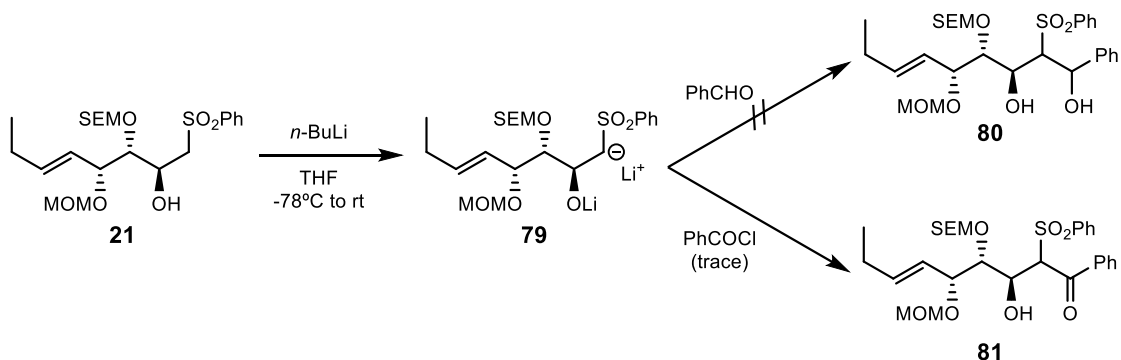
Scheme 27. Roush crotylation route -synthetic plan-

既知のアルデヒド 37 に対して、別途調製した Roush 試薬 71 を作用させることで、六員環遷移状態を経由しながら立体選択的に反応が進行し、末端アルケン 72²⁰⁾ を合成した (Scheme 28)。72 に対してアセトナイド部分の内部ジオールへの掛け替え²¹⁾、TBS 基による保護を行い 75 とした。このアルケン をオゾン酸化し、得られたアルデヒドにジクロロメチルアニオンを求核付加させることで 76 に導いた。さらに、*n*-BuLi を作用させることでリチウムアルキニドに変換してから、paraformaldehyde を作用させて、生じたプロパルギルヒドロキシ基を pivaloyl 基で保護して 77 を得た。TBSO 基を脱保護した後に Jones 酸化でカルボン酸に変換してから (COCl)₂ を作用させて、C9'-C15' 部位酸クロリド 78 を調製した。



Scheme 28. Synthesis of C9'-C15' fragment by Roush crotylation route

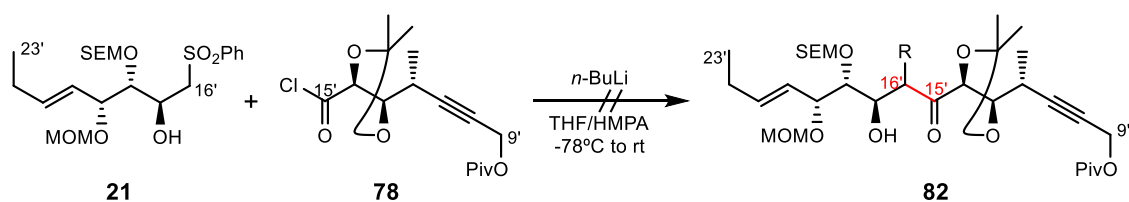
2.5 Sulfone カップリング



Scheme 29. Sulfone coupling - model study -

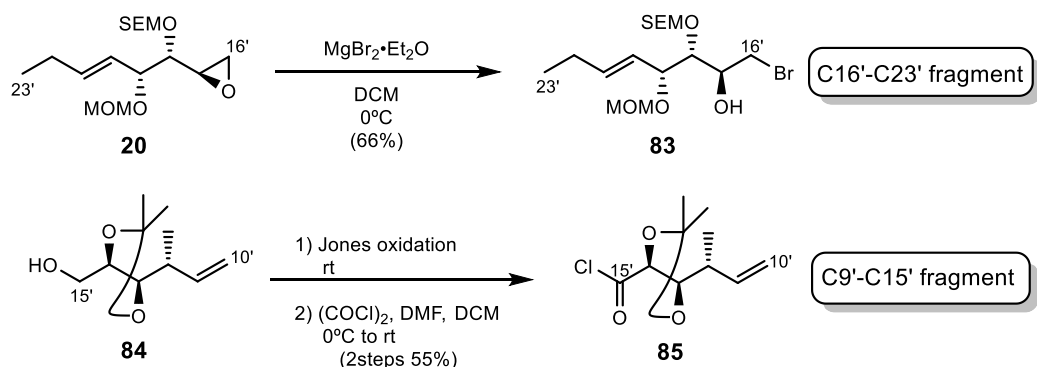
まず、C16'-C23'部位スルホン **21** の反応性を見る為に benzaldehyde 及び benzoyl chloride とのカップリングを試みた(Scheme 29)。**21** に対して 2 当量の $n\text{-BuLi}$ を作用させることで、ヒドロキシ基の脱プロトン化反応に続きスルホニル基の α 位の脱プロトン化反応が起きて、C16'位に反応性の高いアニオン **79** が生じる。これに、benzaldehyde か benzoyl chloride を添加した。すると、前者では反応が進行しなかったが、benzoyl chloride を添加した際には低収率ながら目的のカップリングが進行して **81** を得た。

そこで、C9'-C15'部位酸クロライド **78** と C16'-C23'部位スルホン **21** を、HMPA 存在下でカップリングさせたところ低収率ながら **82** を得た(Scheme 30)。収率を向上させようと、塩基をより強力な Schlosser 塩基にしたり、塩基を添加した後に昇温してアニオンを生成し易くしたり、Lewis 酸を加えて求電子能力の向上を計ったが、収率は向上しなかった。



Scheme 30. Sulfone coupling - construction of C9'-C23' fragment -

そこで、反応性が高いジアニオンとはいえどスルホンの α 位のアニオンが安定化する為に、求核能が低下したため低収率に終わったと考えられ、より強力な求核剤を用いる必要があると考えた。



Scheme 31. Preparation of fragments for lithioate coupling

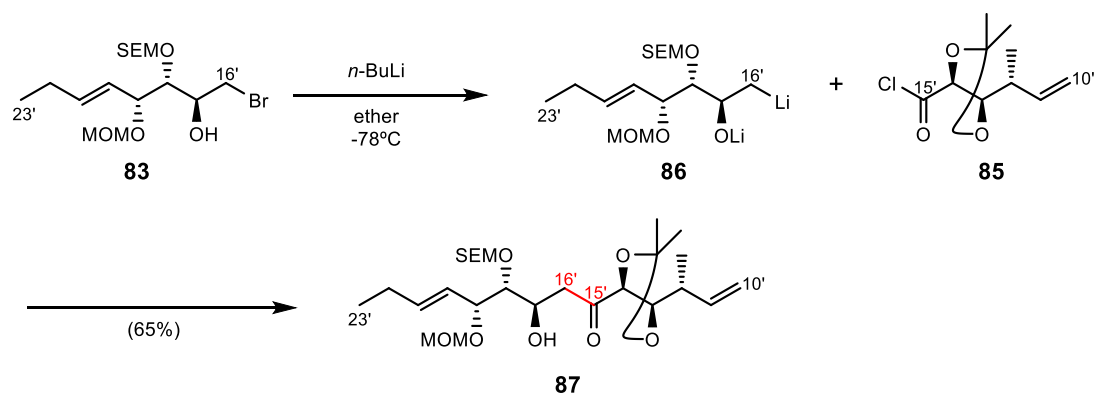
2.6 プロモヒドリンのジリチオ化を経由するカップリング

高い求核能力を持つアルキルリチウムを利用しようと考え、ハロゲン-リチウム交換反応で C16'位にアルキルリチウムを形成させることにした(Scheme 31)。即ち、C16'位にブロモ基及び C17'位にヒドロキシ基を有するプロモヒドリンを合成しようと考えた。

D-(-)-Arabinose より調製できるエポキシド **20** に対して、MgBr₂ を作用させて C16'-C23' 部位プロモヒドリン **83** を調製した²²⁾。続いてカップリング相手だが、まずはモデル基質として C10'-C15' 部位を利用することにした。アルコール **84** に対して Jones 酸化続く(COCl)₂ による反応²³⁾ によって C9'-C15' 部位酸クロリド **85** を調製した。

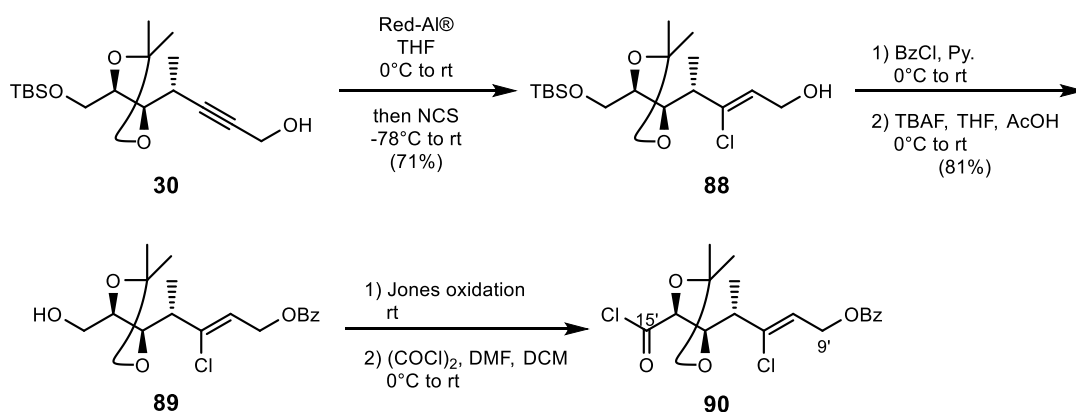
プロモヒドリン **83** に対して 2 当量の *n*-BuLi を作用させて、ヒドロキシ基の脱プロトン化反応及びハロゲン-リチウム交換反応によってジリチオ化体 **86** を調製し、続いてこの溶液に酸クロリド **85** を添加することで、収率 65% でカップリング²⁴⁾ に成功して成績体 **87** を得た(Scheme 32)。

この結果を受けて、C19'-C15' 部位とのカップリングを検討すべく基質の調製を行った(Scheme 33)。プロパルギルアルコール **30** に対して、Red-Al® を作用させてアルキ



Scheme 32. Lithioate coupling - model study -

ン部分を *E* 選択的に還元、NCS を添加してクロロ基を導入して **88** とし、続いてヒドロキシ基をベンゾイル化してから TBSO 基を脱保護して、**89** を合成した。続いて Jones



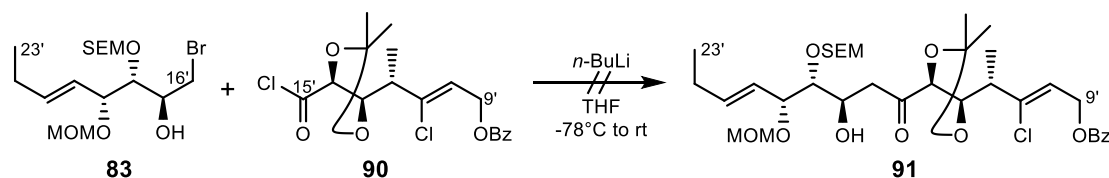
Scheme 33. Preparation of C9'-C15' fragment for lithioate coupling

酸化、酸クロリド化反応で C9'-C15' 部位酸クロリド **90** を調製した。

ここで C9'-C15' 部位と C16'-C23' 部位のカップリングを試みた(Scheme 34)。

C16'-C23'部位ブロモヒドリン **83** に対して、2 当量の *n*-BuLi を作用させた後に C9'-C15'部位酸クロライド **90** を添加したが、反応は進行しなかった。

これは、酸クロライドが嵩高くなり C16'-C23'部位のジリチオ化体が反応しにくくなったことに起因すると考えた。そこで、リチオ化剤とは異なる求核能力が高い反応基質を検討することにした。



Scheme 34. Lithioate coupling for construction of C9'-C23' fragment

2.7 高次クプラートを利用したカップリング

検討の結果、アート錯体である高次クプラート²⁵⁾を用いることにした。即ち、CuCN に 2-thienyl lithium を加えて Gilman 型試薬にしてから(この試薬である[(2-thienyl)CNCu]Li を Lipshutz クプラートという)、カップリング基質であるアルキルリチウムを添加して高次クプラートに変換して、求核能を上げるというものである。この試薬は Cu(I)CN を用いているので、安定性が高く熱に比較的強い、また 2-thienyl 基が結合しているので余分なアルキル基を添加する必要がなく、リチオ化体の当量を節約できる

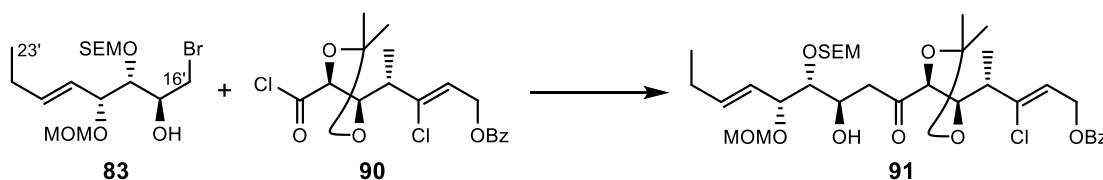
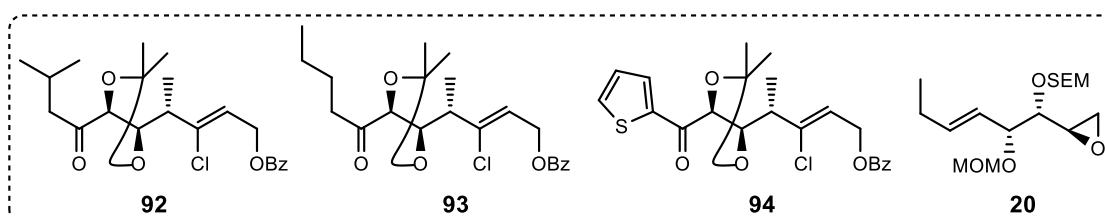


Table 3. β -OCC Reaction

entry	conditions	results
1	83 (1.0 eq.), ether, <i>s</i> -BuLi (2.2 eq.) ; [(2-Th)CNCu]Li (2.2 eq.) ; 90 (5.0 eq.), THF, -78°C	92 only
2	83 (1.0 eq.), ether, <i>n</i> -BuLi (2.2 eq.) ; [(2-Th)CNCu]Li (5.0 eq.) ; 90 (5.0 eq.), THF, -78°C	93 only
3	83 (1.0 eq.), ether, <i>n</i> -BuLi (2.2 eq.) ; [(2-Th)CNCu]Li (5.0 eq.) -78°C to 0°C ; 90 (5.0 eq.), THF, -78°C	20,94
4	83 (1.0 eq.), THF, <i>s</i> -BuLi (2.2 eq.) ; [(2-Th)CNCu]Li (2.1 eq.) ; 90 (2.0 eq.), THF, -78°C to 0°C	94,91 (91 : 70%)



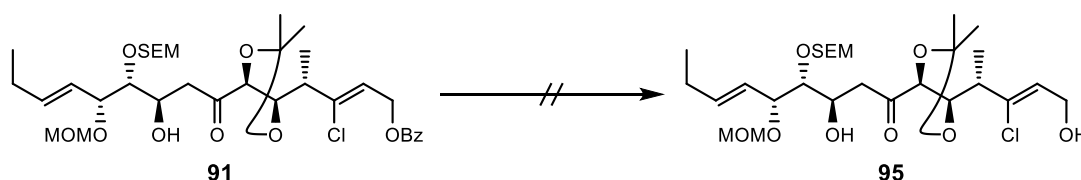
Scheme 35. β -OCC coupling for construction of C9'-C23' fragment

という特徴がある。

Entry1 にある様に、ブロモヒドリン **83** の diethyl ether 溶液に-78°Cで *s*-BuLi を滴

下してジリチオ化した後に Lipshutz クプラートを添加して、高次クプラート体を調製したところに酸クロリドの THF 溶液を添加したが、*sec*-ブチル基が置換した **92** を得た (Scheme 35)。ジリチオ化体から高次クプラート体への変換が進行しにくかったためだろうと考えて、Entry 2 ではさらに多くの当量の Lipshutz クプラートを使用することにしたが、*n*-ブチル基が置換した **93** が得られるだけだった。Entry 3 では、高次クプラート体への変換の際に昇温して反応させたが、ブromohydrin が閉環したエポキシド体 **20** と Lipshutz クプラートの置換基である 2-thienyl 基が結合した **94** が得られた。この時、Lipshutz クプラートを添加した際に溶解性の低い基質が生じていることが分かった。そこで、より溶解性の高い THF を溶媒に用いる事にした。即ち Entry 4 で、ブromohydrin に 2.2 当量の *s*-BuLi を作用させてジリチオ化体にして、2.1 当量の Lipshutz クプラートを滴下して高次クプラート体に導いたところ、透明な THF 溶液になった。そこに、酸クロリド **90** を添加し、昇温することでカップリングが 70% の収率で進行して **91** を得た。この反応は、以下のステップを踏む。まず、 β 位にヒドロキシ基が共存する状態で α 位のブロマイドのハロゲン-リチウム交換に続き、ヒドロキシプロトンの脱離反応を進行させてジリチオ化体を得る。生じたジリチオ化体が Lipshutz クプラートに付加して、ジクプラート体である高次クプラート体が形成され、続いて酸クロリドを作用させる反応である。この時得られる化合物は β ヒドロキシカルボニル即ちアルドール構造を持つが、これは一般的にアルドール反応を用いて構築するものである。アルドール反応では、新たに生成するヒドロキシ基の立体化学を制御することは必ずしも容易でない。しかし、本反応では無保護のヒドロキシ基をフリーにしてその立体化学を損なう事無くアルドール構造を構築することができるというものである。無保護のヒドロキシ基を有するジリチオ化体を高次クプラートに変換して反応させるという前例の無い手法を β -hydroxy cuprate coupling (β -OCC) 反応と呼ぶことにした。

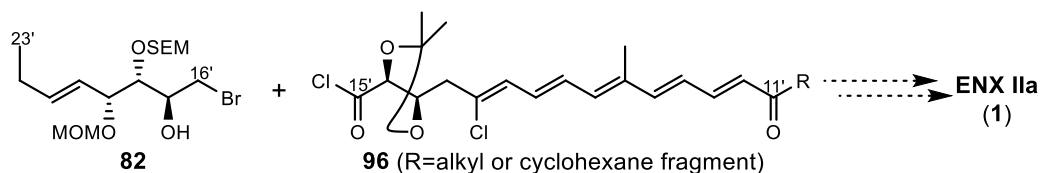
続いて、C9' 位の benzoyl 基を脱保護しようと様々な条件を検討したが、アリルアルコール **95** が得られることは無く、逆アルドール反応が進行したと思われる化合物を



Scheme 36. Failure of deprotection

得る結果に終わった (Scheme 36)。

そこで、C9'-C23' 部位を構築してからポリエン部位へと伸長していくのではなく、ポリ



Scheme 37. Revicement of synthetic route

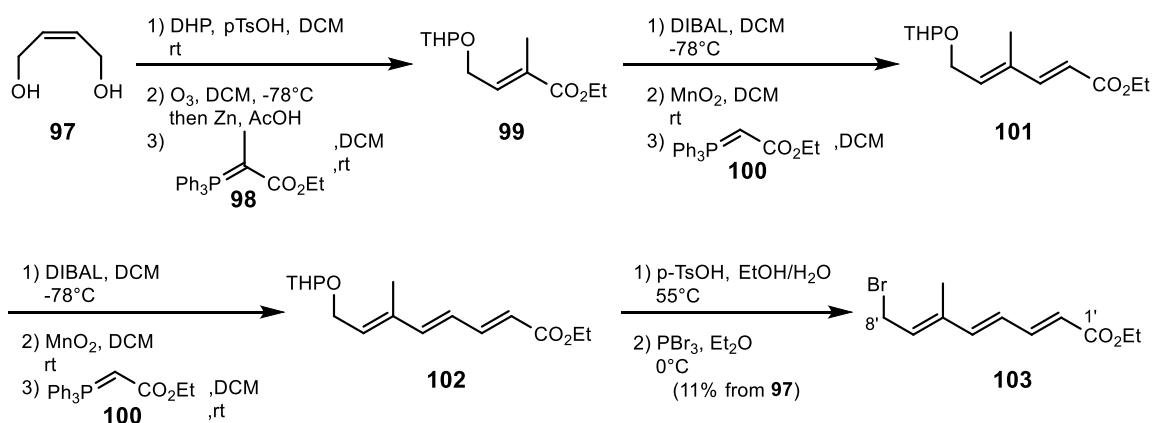
エン部位と結合させた C1'-C15'部位を C16'-C23'部位とカップリングさせるルートに変更した(Scheme 37)。

2.8 C1'-C15'部位の構築

本部位の合成の方針は、C1'-C8'部位と C9'-C15'部位アルデヒドを *E*-選択的オレフィン縮合反応によってカップリングさせようというものである。そこで、Julia オレフィン化反応及び Horner-Wadsworth-Emmons 反応(HWE 反応)を検討することにした。

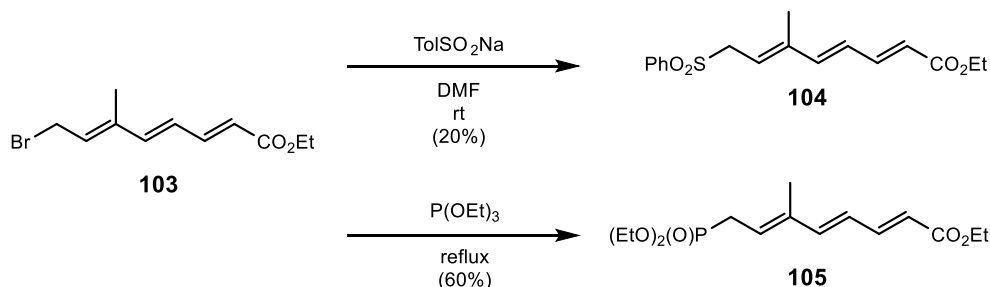
2.8.1 C1'-C8'部位の調製

Cis-but-2-ene-1,4-diol (**97**)の両ヒドロキシ基を THP 基で保護した後に、オゾン酸化することでアルデヒドを得て、別途調製した Wittig 試薬 **98** を作用させることで *E*-選択的に不飽和エステル **99** に導いた(Scheme 38)²⁶⁾⁻²⁸⁾。**99** を DIBAL で還元してアリルアルコールにして、続く MnO₂ による酸化で得られたアルデヒドに Wittig 試薬 **100** を作用させて、不飽和エステル **101** を得た。もう一度同じ反応を繰り返してさらに増炭した **102** を合成した。TsOH・H₂O を用いて pH = 2 程度にした水溶液で **102** を加水分解してアリルアルコールにした後に PBr₃ でアリルブロミド **103** に導いた。



Scheme 38. Preparation of C1'-C8' fragment

ここで、**103**に対して sodium p-toluenesulfonate を作用させて低収率ながらもスルホン **104** を得た(Scheme 39)²⁷⁾。同様に、**103**に P(OEt)₃ で Arbuzov 反応を行い、ホスホネート **105** を調製した。

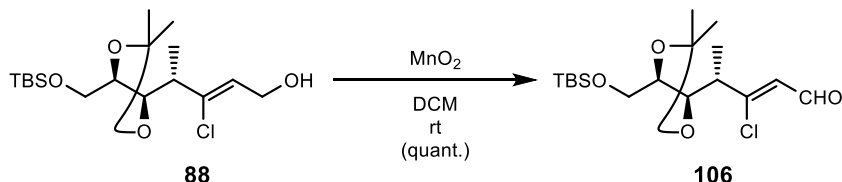


Scheme 39. Preparation of phosphonate and sulfone

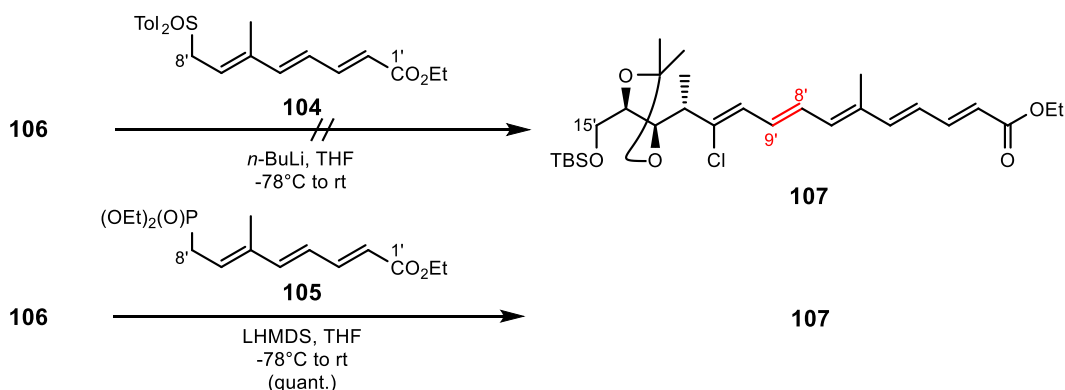
2.8.2 C1'-C15'部位の構築

まず、Roush ルートより得られるアリルアルコール **88** に対して MnO₂ を作用させることで C9'-C15' 部位アルデヒド **106** を得た (Scheme 40)。

スルホン **104** に対して *n*-BuLi を作用させてアルデヒド **106** を添加して Julia オレフィン化反応を行ったが縮合が進行することは無かった (Scheme 41)²⁷。一方、ホスホ



Scheme 40. Preparation of C9'-C15' aldehyde

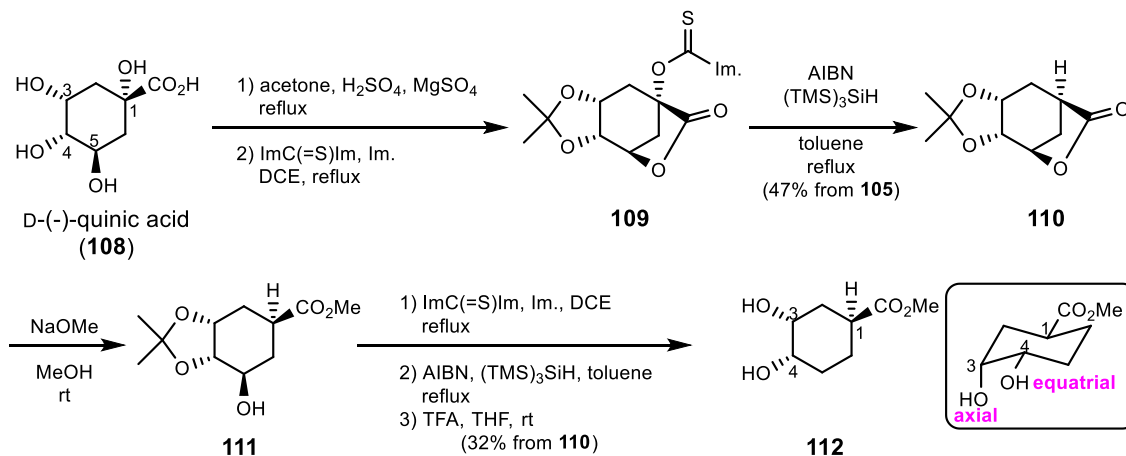


Scheme 41. Construction of C1'-C15' fragment

ネート **105** に LHMDs を作用させた後にアルデヒド **106** を添加することで、定量的かつ E-選択的に **107** を得た。

2.9 シクロヘキサン部位の構築と選択的アシル化²⁹

D-(-)-Quinic acid (**108**) をアセトナイドとしつつ、ラクトン **109** を合成した (Scheme 42)。 **109** に 1,1-thiocarbonyldiimidazol を作用させた後に、Barton-McCombie 脱酸素化反応して **110** を得た。 NaOMe を用いてラクトン開環して **111** を合成し、同じく Bar

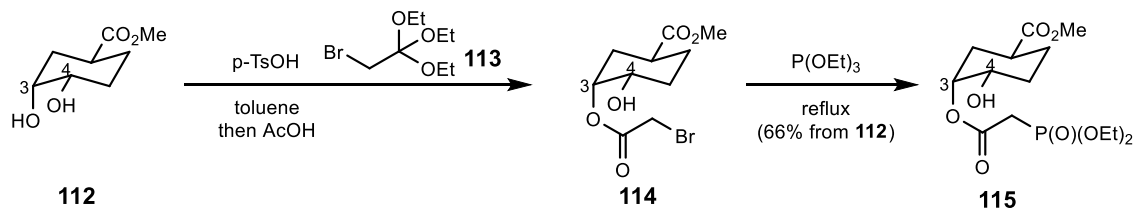


Scheme 42. Preparation of cyclohexane fragment

ton-McCormbie 脱酸素化反応で C5 位のヒドロキシ基を脱水して、シクロヘキサン部位ジオール **112** を合成した。

2.10 選択的アシル化とポリエン部位とのカップリング

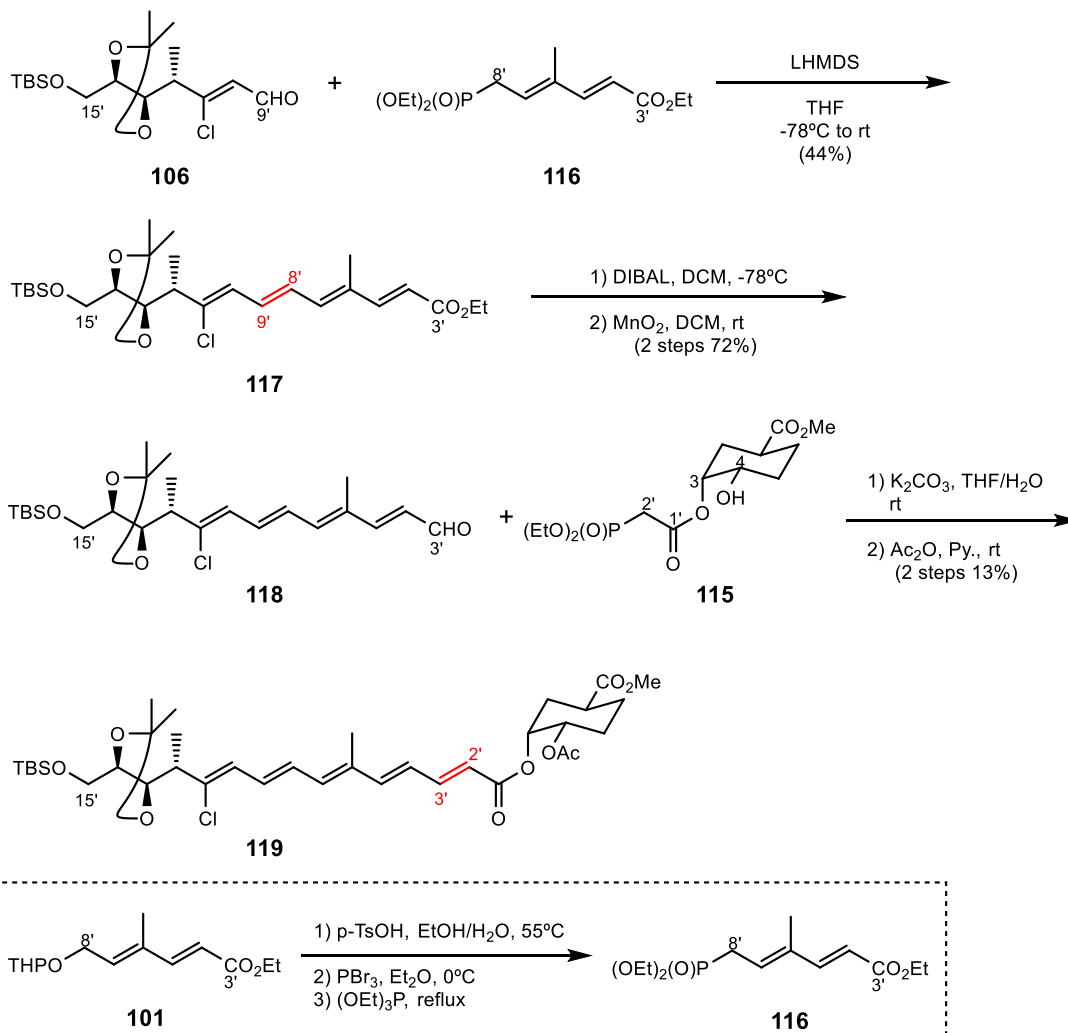
triethyl-ortho-acetate に臭素を作用させて水素の一つを臭素で置換した **113**³⁰⁾ を **112** に作用させて、アシル誘導体 **114** を合成した後に Arbzov 反応で **115** を得た。



Scheme 43. Selective acylation and preparation of phosphonate

(Scheme 43)。

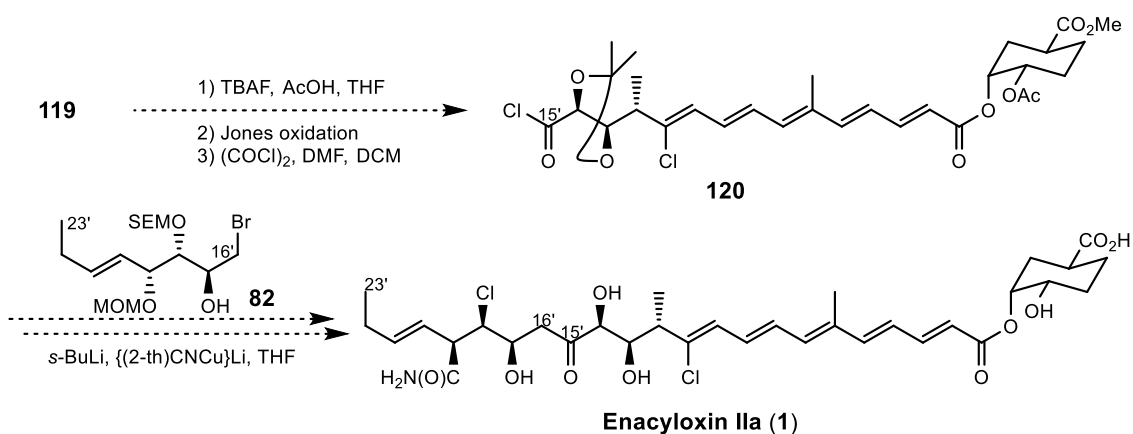
また、C3'-C8'部位 **101** の OTHP 基を加水分解してアリルアルコールに導き、ブロモ



Scheme 44. HWE coupling of cyclohexane fragment and C1'-C15' fragment

化続く Arbuzov 反応を行い、得られたホスホネート **116** と **106** を HWE 反応で縮合して、不飽和エステル **117** を合成した(Scheme 44)。**117** を DIBAL で還元し、アリルアルコールとした後に MnO_2 で酸化して C3'-C15'部位アルデヒド **118** を調製した。シクロヘキサン部位ホスホネート **115** とアルデヒド **118** を HWE 反応³¹⁾で縮合したところ、シクロヘキサン部位の C3 位または C4 位のヒドロキシ基がアシル化されたものが 1.1:1 で得られた。C3 位のヒドロキシ基がアシル化したもののみを単離して、続いて C4 位のヒドロキシ基をアセチル化して **119** を得た。

今後、**119** の 15'位 OTBS 基を脱保護して Jones 酸化続く酸クロリド化で **120** に導き、続く C16'-C23'部位 **82** との β OCC 反応にて全骨格を構築して、種々官能基変換して Encyloxin IIa(1)へ導けるものと考えている(Scheme 45)。



Scheme 45. Further plan

実験項

General Information;

IR spectra were measured by a Jasco FT/IR-4100 spectrometer. NMR spectra were recorded with TMS as an internal standard in CD_3Cl_3 by a Varian Gemini 2000 spectrometer (400 MHz for ^1H). Optical rotation values were measured with a Jasco DIP-317 polarimeter, mass spectra were obtained with a Joel JMS-700 spectrometer operated in the EI or FAB mode.

GLC analysis were performed on a HITACHI G-3500 gas chromatograph and a Hewlett-Packard 6890 gas chromatograph.

Merck silica gel 60N (100-230 μm) was used for neutral column chromatography. Merck DCPlatten 20 \times 20cm Kieselgel 60F254 was used for identificative TLC, and Merck Kieselgel 60F254 was used for preparative TLC.

Microwave experiments were conducted using a Discover microwave reactor from CEM. All experiments were performed in sealed tubes (capacity 10cm) under argon atmosphere. The temperature of the contents of the vessel was the reaction vessel. Microwave irradiation of 300W was used and the temperature was raised from rt. to 80 $^\circ\text{C}$ for about 1.5 minutes.

Solvent used as reaction media were purified as mentioned below;

CH_2Cl_2 was purified by drying with P_2O_5 and then by distillation from CaH_2 .

THF was purified by drying with KOH and then by distillation from Na and benzophenone.

$i\text{Pr}_2\text{NH}$ was purified by drying with KOH and then by distillation from LiAlH_4 .

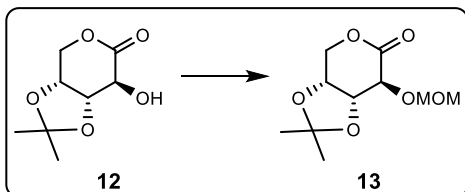
Et_3N was purified by drying with KOH and then by distillation from CaH_2 .

Pyridine was purified by drying with KOH and then by distillation from CaH_2 .

Et_2O and toluene was purified by distillation from LiAlH_4 .

DMSO, DMF and HMPA was purified by drying with CaH_2 and then distillation in vacuo.

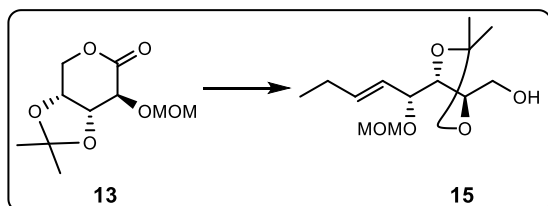
3,4-O,O-Isopropylidenedioxy-2-methoxymethoxy-D-arabino-1,5-lactone (13)



To a solution of **9** (5.00 g, 26.5 mmol) in CH₂Cl₂ (25.0 ml) DIPEA (27.7 ml 6.00 eq.) and methoxy methyl chloride (8.25 ml, 5.00 eq.) was added successively at 0°C. Ice bath was removed and warmed to reflux. The

resulting solution was stirred overnight and hydrolyzed by addition of NH₄Cl sat. aq. at 0 °C and CH₂Cl₂. Organic layers were separated and the aqueous layers were separated with CH₂Cl₂ 3 times. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided **13** (4.12 g, 67%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 4.77 (dd, *J* = 6.7, 1.9 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.73 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.65 (dd, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 1H, 16-H_{eq}), 4.50-4.57 (m, 2H, 17-H, 19-H), 4.33 (dd, *J* = 3.5, 2.1 Hz, 1H, 18-H), 4.31 (dd, *J* = 12.1, 3.1 Hz, 1H, 16-H_{ax}), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.37 (s, 3H, C(CH₃)₂); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 168.0, 110.9, 96.1, 75.2, 73.0, 71.0, 67.2, 56.2, 26.2, 24.2; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₁₀H₁₆O₆Na [M+Na]⁺: calculated 255, found 201; **IR** (film) ν 2983, 2936, 2882, 1723 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -121.9° (c = 1.00, CHCl₃)

(2R,3R,4R,5E)-2,3-O,O-isopropylidenedioxy-4-methoxymethoxyoct-5-en-1-ol (15)

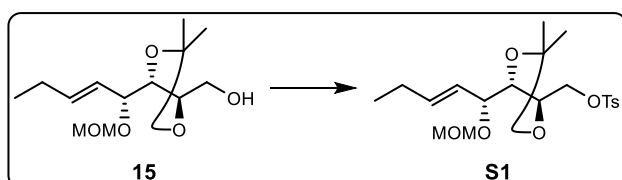


To a solution of *n*-propyl diphenyl phosphinoyl (3.12 g, 1.00 eq.) in THF (150 ml) *n*-BuLi (8.50 ml, 1.00 eq.) was added dropwise slowly at -78°C and then stirred 45 minutes at 0°C. The

resultant red solution was recooled to -78°C and **13** (3.00 g, 12.8 mmol) in THF. The resulting solution was stirred overnight. After addition of NH₄Cl sat. aq., THF was removed under reduced pressure and extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided phosphinoyl. To a solution of phosphinoyl **14** (3.69 g, 5.50 mmol) in EtOH/H₂O (30.0 ml/3.00 ml) was added NaBH₄ (2.08 g, 10.0 eq) at rt. The resulting solution was heated to reflux. The resulting solution was stirred overnight. After the solution was cooled to rt, NH₄Cl sat. aq. was added. The solution was extracted with EtOAc. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced

pressure. Crude product was used in following reaction. To a solution of crude product (2.0 g, 3.00 mmol) in DMF (20.0 ml) NaH (0.43 g, 6.00 eq) was added at rt. The resulting solution was heated to 50°C. The resulting solution was stirred for 45 min. Water was added and extracted with Ether. The Organic layers were washed 3 times by water and were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided **15** (1.80 g, 54%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 5.86 (dt, *J* = 15.1, 6.2 Hz, 1H, 21-H), 5.35 (dd, *J* = 15.4, 8.6 Hz, 1H, 20-H), 4.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.25 (dd, *J* = 7.3, 6.1 Hz, 1H, 18-H), 4.14-4.23 (m, 2H, 17-H, 19-H), 3.68 (dt, *J* = 7.2, 4.3 Hz, 1H, 16-H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (OH), 2.10 (td, *J* = 7.4, 6.2 Hz, 2H, 22-H), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 23-H); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 140.1, 124.0, 108.7, 93.0, 78.8, 77.4, 74.3, 61.4, 55.5, 27.9, 25.5, 25.4, 13.2; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₁₃H₂₅O₅ [M+H]⁺: calculated 261, found 261; **IR** (film) ν 3475, 2984, 2963, 2935, 2885, 2362 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -3.70° (c = 0.50, CHCl₃)

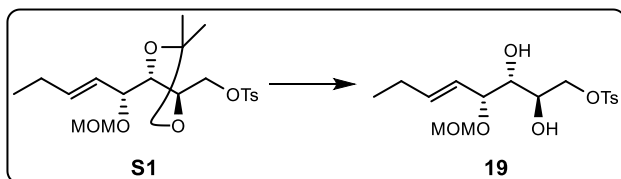
(2*R*,3*R*,4*R*,5*E*)-2,3-O,O-isopropylidenedioxy-4-methoxymethoxyoct-5-enyl *p*-toluenesulfonate (S1**)**



To a solution of **15** (0.20 g, 0.76 mmol), CH₂Cl₂ (2.00 ml) and Triethylamine (2.0 ml) TsCl (0.58 g, 4.00 eq.) was added at 0°C.

The resulting solution was warmed to rt. The resulting solution was stirred overnight. Water was added dropwise to the solution. The solution was extracted with Ether and was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided **S1** (3.16 g, quant.). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 7.80, (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 5.74 (dt, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H, 21-H), 5.25 (dd, *J* = 15.5, 8.6 Hz, 1H, 20-H), 4.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.18-4.23 (m, 3H, 16-H, 17-H), 3.99-4.05 (m, 2H, 18-H, 19-H), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.05 (td, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 2H, 22-H), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 23-H); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 144.8, 140.3, 132.9, 129.8, 128.0, 123.7, 109.5, 93.0, 78.7, 74.7, 74.0, 68.9, 55.5, 27.4, 25.5, 25.4, 21.6, 13.1; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₁₃H₂₃O₅ [M-Ts]⁺: calculated 259, found 259; **IR** (film) ν 2964, 2363, 1597, 1456 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = +0.47° (c = 2.00, CHCl₃)

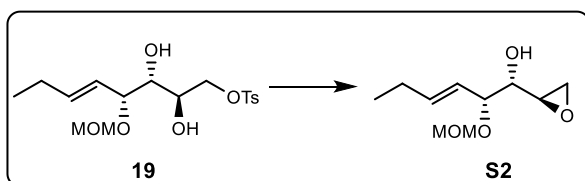
(2R,3S,4R,5E)-2,3-dihydroxy-4-methoxymethoxyoct-5-enylp-toluenesulfonate (19)



A solution of **S1** (0.15 g, 0.37 mmol) in AcOH/H₂O (1.05 ml/0.30 ml) was stirred at rt within 20h. 10% NaOH aq. was added and

extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided **19** (81.6 mg, 59%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 7.81, (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 5.82 (dt, *J* = 15.5, 6.4 Hz, 1H, 21-H), 5.42 (dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz, 1H, 20-H), 4.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.31 (dd, *J* = 10.4, 2.7 Hz, 1H, 16-H), 4.24 (dd, *J* = 8.0, 3.3 Hz, 1H, 19-H), 4.16 (dd, *J* = 10.4, 6.5 Hz, 1H, 16-H'), 3.91 (m, 1H, 17-H), 3.53 (m, 1H, 18-H), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (m, 17-OH), 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.41 (m, 18-OH), 2.08 (m, 2H, 22-H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 23-H); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 145.0, 140.0, 132.6, 130.0, 128.0, 124.2, 93.7, 76.0, 71.7, 70.0, 55.8, 25.4, 21.7, 13.3; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₁₇H₂₇O₇S [M+H]⁺: calculated 357, found 357; **IR** (film) ν 3457, 2962, 2938, 2898, 1597, 1356 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = -0.80° (c = 0.50, CHCl₃)

(2R,3S,4R,5E)-1,2-epoxy-4-methoxymethoxyoct-5-en-3-ol (S2)

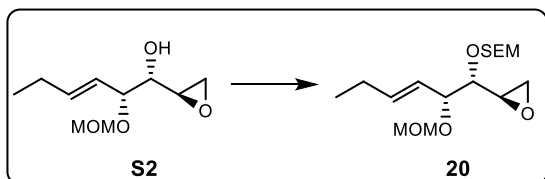


To a solution of **19** (1.19 g, 3.15 mmol) in THF (35.0 ml) NaH (0.26 g, 3.50 eq.) was added at rt. The resulting solution was stirred 30 minutes. NH₄Cl sat. aq. was added

and extracted with Ether. The organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided **S2** (0.54 g, 85%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 5.86 (dt, *J* = 15.5, 6.3 Hz, 1H, 21-H), 5.42 (ddd, *J* = 15.6, 8.5, 1.5 Hz, 1H, 20-H), 4.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCH₂OMe), 4.11 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H, 19-H), 3.57 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H, 18-H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.06 (m, 1H, 17-H), 2.82 (dd, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 1H, 16-H_{cis}), 2.79 (dd, *J* = 4.9, 4.0 Hz, 1H, 16-H_{anti}), 2.46 (d, *J* = 4.3 Hz, 18-OH), 2.11 (td, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 2H, 22-H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 23-H); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 139.2, 124.1, 93.3, 78.1, 72.9, 55.6, 51.8, 44.6, 29.7, 25.4, 13.3; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₁₀H₁₈O₄ [M]⁺: calculated 202, found 202; **IR** (film) ν 3459, 2956, 2921, 2852, 1458, 1376 cm⁻¹;

$[\alpha]_D^{25} = -7.52^\circ$ ($c = 0.50$, CHCl_3)

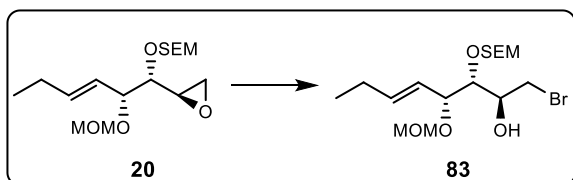
(2R,3R,4R,5E)-1,2-epoxy-4-methoxymethoxy-3-[(2'-trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]oct-5-ene (20)



To a solution of **S2** (0.54 g, 2.68 mmol) in CH_2Cl_2 (10.3 ml) and DIPEA (1.88 ml, 4.00 eq.) SEMCI (1.41 ml, 3.00 eq.) was added at 0°C and warmed to rt.

The resulting solution was stirred overnight. NH_4Cl sat. aq. was added and extracted with EtOAc. The organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided **20** (0.81 g, 91%). **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) δ 5.80 (dt, $J = 15.5, 6.3$ Hz, 1H, 21-H), 5.45 (dd, $J = 15.6, 8.4$ Hz, 1H, 20-H), 4.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCH_2OMe), 4.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCH_2OMe), 4.23 (dd, $J = 8.5, 3.4$ Hz, 1H, 19-H), 3.62 (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 3.41 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 1H, 18-H), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (dt, $J = 5.9, 2.8-3.4$ Hz, 1H, 17-H), 2.82 (dd, $J = 5.2, 4.1$ Hz, 1H, 16- H_{cis}), 2.76 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 1H, 16- H_{anti}), 2.08 (td, $J = 7.5, 6.3$ Hz, 2H, 22-H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 23-H), 0.90 (dd, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 2H, CH_2TMS), 0.01 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) δ 138.3, 124.6, 94.6, 93.2, 78.5, 76.5, 65.3, 55.4, 50.6, 46.2, 25.4, 18.0, 13.4, -1.47; **HRMS** (FAB): m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_5$ [$\text{M-TMS}+\text{H}_2$] $^+$: calculated 243, found 243; **IR** (film) ν 2955, 2889 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = -84.8^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

(2S,3S,4R,5E)-1-bromo-4-methoxymethoxy-3-[(2'-trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]oct-5-en-2-ol (83)

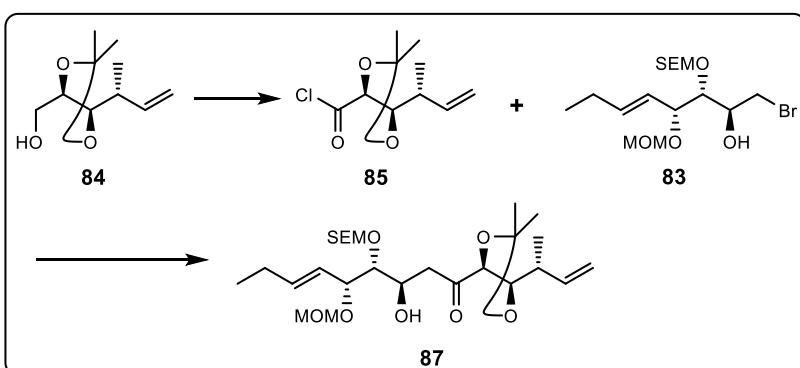


To a solution of **20** (50.0 mg, 0.15 mmol) in DCM (15.0 ml) MgBr_2 (77.5 mg, 2.00eq.) was added 2 portions. The resulting solution was stirred for 15 minutes and then quenched by

saturated NH_4Cl aq., extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided bromohydrin **83** (41 mg, 66%). **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) δ 5.82 (dt, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 1H, 21-H), 5.42 (dd, $J = 15.5, 8.0$ Hz, 1H, 20-H), 4.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.68-4.72 (m, 2H, OCH_2OMe , $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OCH_2OMe), 4.31 (dd, $J = 8.1, 4.2$ Hz,

1H, 19-H), 3.95 (ddd, $J = 12.5, 6.3, 3.2$ Hz, 1H, 17-H), 4.56-3.74 (m, 3H, 16-H, 17-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 3.53 (dd, $J = 10.7, 6.6$ Hz, 1H, 16-H), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 2.10 (td, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 2H, 22-H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 23-H), 0.96 (dd, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 2H, CH_2TMS), 0.02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 138.5, 124.2, 96.4, 93.8, 82.6, 70.9, 66.2, 55.8, 36.5, 25.4, 18.1, 13.3, -1.47; **HRMS** (FAB): m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated 413, found 413; **IR** (film) ν 3465, 2955, 2891, 2361 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.87^\circ$ ($c = 0.57, \text{CHCl}_3$)

(3*R*,4*R*,5*R*,*E*)-1-((4*R*,5*R*)-5-[(*R*)-but-3-en-2-yl]-2,2-dimethyl-1,3-*O*,*O*-isopropylidenedioxy-4-yl)-3-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]non-6-en-1-one (87)

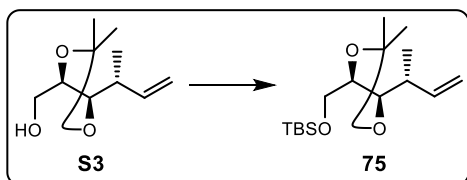


To a solution of **84** (16.8 mg, 0.09 mmol) in acetone (1.7 ml) Jones reagent (2.57 M H_2SO_4 solution 0.46 ml, 13.0 eq.) was added slowly at r.t. After 13 min, the

reaction mixture was quenched by *i*PrOH and concentrated. The product is dissolved in CH_2Cl_2 and washed with 1N HCl solution, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The Carboxylic acid was used in next step. To the carboxylic acid (ca. 0.09 mmol) $(\text{COCl})_2$ (79.0 μl) and DMF (1 drop) was added at r.t. After stirred for 1 h, the reaction mixture was concentrated to remove $(\text{COCl})_2$ to prepare **85** and the product was used in next reaction. To a solution of **83** (12.4 mg, 0.03 mmol) in Et_2O (2.0 ml) *n*-BuLi (0.57 M pentane solution, 40 μl , 2.00 eq) was added at -78°C following stirring for 1 h. To the resulting dilithioate acid chloride (Et_2O 2.0 ml solution) was added at same temperature. After stirred for 18 h, sat NH_4Cl aq. was added warmed to r.t., aqueous layer was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with HCl aq., dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give **87** (10.0 mg, 65%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 5.88 (m, 1H, 11'-H), 5.83 (dt, $J = 15.4, 6.3$ Hz, 21'-H), 5.41 (dd, $J = 15.4, 6.2$ Hz, 20'-H), 5.23 (m, 1H, 17'-H), 5.14 (m, 2H, 10'-H), 4.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 14'-H), 4.27 (dd, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1H,

13'-H), 4.16 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 1H, C19'-H), 3.89 (dd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, C18'-H), 3.69 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H, TMSCH₂CH₂O), 3.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 16'-H), 3.34 (s, 3H, CH₃OCH₂O), 2.60 (m, 1H, 12'-H), 2.10 (dt, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 2H, 22'-H), 1.45 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.44 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 12'-CH₃), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 23'-H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, TMSCH₂CH₂O), 0.02 (s, 9H, (CH₃)₃SiCH₂)

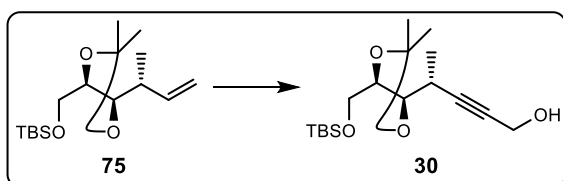
(3R,4R,5R)-6-tert-butyltrimethylsilyloxy-4,5-O-isopropylidenedioxy-3-methylhex-1-ene (75)



To a solution of **S3** (2.72 g, 14.6 mmol), imidazole (2.40 g, 2.40 eq.) in DMF (20 ml) TBSCl (2.64 g, 1.20 eq.) was added 3 portions and AgNO₃ (1.25 eq.) was added at

0°C. The resulting solution was warmed to r.t. and stirring 2 days. After filtration, filtrate was dissolved in ether and washed with water 4 times. The organic layers were dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography provided **75** (4.40 g, quant.). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.86 (ddd, $J = 17.9, 10.3, 8.1$ Hz, 1H, 11-H), 5.07 (m, $J = 15.5$, 2H, 10-H), 3.82 (m, 2H, 13-H, 14-H), 3.65 (m, 2H, 15-H), 2.40 (m, 1H, 12-H), 1.38 (s, 6H, C(CH₃)₃), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 12-CH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 139.7, 115.4, 108.5, 81.6, 79.1, 64.2, 40.3, 27.2, 27.1, 25.9, 18.4, 17.0, -5.37, -5.43; **HRMS** (FAB): m/z for C₁₆H₃₃O₃Si [M+H]⁺: calculated 301, found 301; **IR** (film) ν 2985, 2960, 2932, 2859, 2363, 2342 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = +1.01^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

(4R,5R,6R)-7-tert-butyltrimethylsilyloxy-5,6-O-isopropylidenedioxy-4-methylhept-2-yn-1-ol (30)

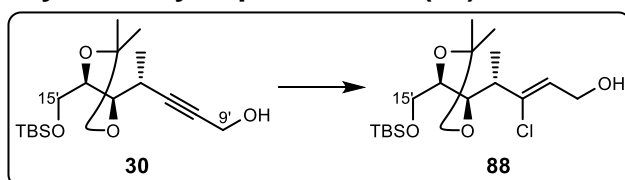


To a solution of **75** (6.25 g, 20.8 mmol) in MeOH (190 ml) O₃ was bubbled. After the solution was turned blue, PPh₃ (6.62 g, 1.21 eq.) was added and

warmed to r.t. following stirring for 2 h. The solution was concentrated and dissolved in ether and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure where aldehyde was obtained which was used in the next step. To a solution of aldehyde (ca. 20.8 mmol) and DCM (4.00 ml) in THF LDA (33.2 mmol, 1.60 eq. THF solution) was dropwise over 1 h. After 30 min the mixture was allowed to warm to 0°C for 30 min. TsCl (4.00 g, 1.00 eq.) was added. After 10

min, the ice bath was removed and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched by addition of water (0.9 ml), stirred for 30 min, and then transferred to a separatory funnel and extracted with 10% HCl and 1N NaOH solution. Each of these aqueous extracts was back-extracted with ether and combined organic phases are washed with brine, dried over MgSO₄, and filtered. The solvent is removed under reduced pressure where dichloro tosylate is obtained which was used in next step. To a solution of dichlorotosylate (ca. 20.8mmol) in THF (59.0 ml) BuLi (41.3 ml, 3.10 eq., 1.57M hexane solution) was dropwised over ca. 1h. When addition was completed, the solution was stirred for 30 min at -78 °C and warmed to 0 °C over 1h. The mixture was then cooled to -78 °C. To the solution dried paraformaldehyde (1.25 g, 2.00 eq.) was added one portion. After 15 min, the mixture was allowed to warmed to r.t over 4 h. The reaction is quenched by addition of saturated NH₄Cl aq., and aqueous layer was extracted with ether three times. The combined organic extracts are washed 1N NaOH solution and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give alcohol **30** (2.62 g, 38%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 4.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, 9-H), 4.00 (dt, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H, 14-H), 3.87 (dd, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H, 13-H), 3.76 (ddd, *J* = 10.8, 5.3, 4.4 Hz, 1H, 15-H), 2.78 (m, 1H, 12-H), 1.62 (9-OH), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₃), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₃), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 12-CH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 109.1, 86.7, 80.6, 80.4, 79.0, 63.9, 51.3, 29.0, 27.3, 27.2, 25.9, 18.4, 17.7, -5.38, -5.44; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₁₆H₃₃O₃Si [M+H]⁺: calculated 329, found 329; **IR** (film) ν 3438, 2986, 2955, 2932, 2884, 2858, 2360, 2341 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = +6.68° (c = 0.40, CHCl₃)

(2Z,4S,5R,6R)-7-tert-butylidimethylsilyoxy-3-chloro-5,6-O,O-isoprilydenedioxy-4-methylhept-2-en-1-ol (88)

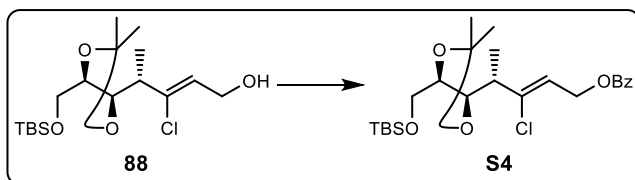


To a solution of **30** (1.24 g, 3.77 mmol) in THF (40 ml) Red-Al[®] (1.73 ml, 1.50 eq., 3.60 M toluene solution) was added at 0 °C. After

10 min, the solution was allowed to warmed to r.t. After 1 h, the mixture was then cooled to -78 °C. After 5-10 min, NCS (0.65 g, 1.30 eq.) was added and gradually warmed to r.t, stirring overnight. Then the mixture was quenched by saturated Rochell salt aq., stirring until the solution turned clear. The solution is extracted with EtOAc, and combined organic extracts is washed with water and

brine, dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give alcohol **88** (1.11 g, 81%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 5.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, 10-H), 4.35 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H, 9-H'), 4.31 (dd, *J* = 13.3, 6.1 Hz, 1H, 9-H), 4.06 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H, 13-H), 3.91 (dt, *J* = 6.3, 4.7 Hz, 1H, 14-H), 3.72 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H, 15-H), 3.68 (dd, *J* = 10.7, 6.2 Hz, 1H, 15-H), 2.67 (dt, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H, 12-H), 1.80 (9-OH), 1.34 (s, 6H, C(CH₃)₃), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 12-CH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 138.2, 126.2, 109.3, 80.1, 78.9, 64.5, 59.7, 46.7, 27.6, 27.5, 25.9, 18.4, 15.3, -5.35, -5.42; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₁₇H₃₄O₃ClSi [M+H]⁺: calculated 349, found 349; **IR** (film) ν 3440, 2953, 2931, 2857, 2359, 2341 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = +1.63° (c = 1.00, CHCl₃)

(2Z,4S,5R,6R)-7-tert-butyl dimethylsilyoxy-3-chloro-5,6-isoprilydenedioxy-4-methylhept-2-en-1-yl benzoate (S4)

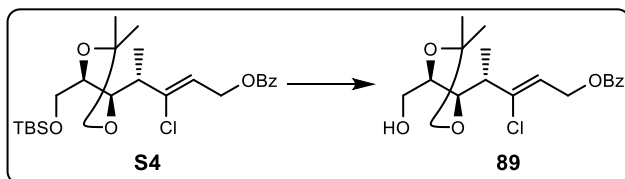


To a solution of **88** (40 mg, 0.11 mmol) in pyridine (3.0 ml) was added BzCl (127 μl, 10.0 eq.) and DMAP (26.9 mg, 2.00 eq.).

After 10min, the solution was dissolved in ether and washed with 1N HCl solution, dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The product is dissolved in hexane and washed with 5% NaHCO₃ aq. twice, dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography to give benzoate **S4** (35.5 mg, 69%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2'-H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 3'-H), 5.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 10-H), 5.04 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H, 9-H'), 5.00 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H, 9-H), 4.08 (dd, *J* = 7.3, 6.7 Hz, 1H, 13-H), 3.92 (dt, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H, 14-H), 3.72 (dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, 1H, 15-H'), 3.69 (dd, *J* = 10.7, 4.6 Hz, 1H, 15-H), 2.73 (dt, *J* = 7.3, 6.9 Hz, 1H, 12-H), 1.39 (s, 6H, C(CH₃)₃), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 12-CH₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **¹³C-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 166.4, 140.3, 133.0, 129.6, 128.4, 121.6, 109.3, 79.9, 79.0, 64.4, 61.8, 46.6, 27.6, 27.5, 25.9, 18.4, 15.4, -5.35, -5.42; **HRMS** (FAB): *m/z* for C₂₄H₃₈O₅ClSi [M+H]⁺: calculated 469, found 469; **IR** (film) ν 2931, 2857, 2363, 2340, 1723 cm⁻¹; [α]_D²⁵ = +2.32° (c = 0.50, CHCl₃)

(2Z,4S,5R,6R)-7-hydroxy-3-chloro-5,6-O,O-isoprilydenedioxy-4-methylhep

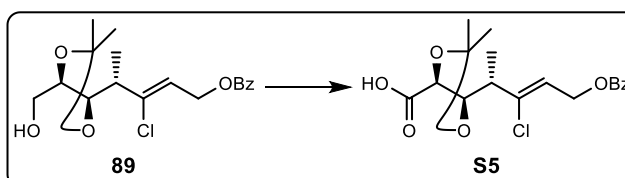
t-2-en-1-yl benzoate (**89**)



To a solution of **S4** (624 mg, 1.33mmol) and AcOH (152 μ l, 2.00 eq.) in THF (35 ml) TBAF (5.32 ml 4.0 eq., 1.00 M THF

solution) was added at r.t. After 30 min, the reaction was quenched by saturated NH_4Cl aq. The solution was extracted with ether three times and combined organic extracts was washed with 5% NaHCO_3 aq. and 1N HCl solution, dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography to give benzoate **89** (282 mg, 60%). **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2'-H), 7.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 3'-H), 5.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 10-H), 5.04 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H, 9-H'), 4.99 (dd, $J = 13.5, 5.9$ Hz, 1H, 9-H), 4.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 13-H), 3.96 (dt, $J = 7.5, 2.8$ Hz, 1H, 14-H), 3.80 (ddd, $J = 11.8, 5.8, 2.8$ Hz, 1H, 15-H'), 3.63 (ddd, $J = 11.8, 6.1, 5.5$ Hz, 1H, 15-H), 2.74 (dt, $J = 7.5, 6.3$ Hz, 1H, 12-H), 1.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, 15-OH) 1.42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 12- CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) δ 166.4, 140.0, 133.1, 129.7, 128.4, 121.8, 109.3, 79.6, 77.6, 63.4, 61.8, 46.3, 27.3, 27.2, 14.9; **HRMS** (FAB): m/z for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated 355, found 355; **IR** (film) ν 3484, 2986, 2935, 2880, 2362, 2340, 1720 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.96^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

(2R,3R,4S,5Z)-7-benzoyloxy-5-chloro-2,3-O,O-isoprpyldenedioxy-4-methyl hept-5-enoic acid (**S5**)

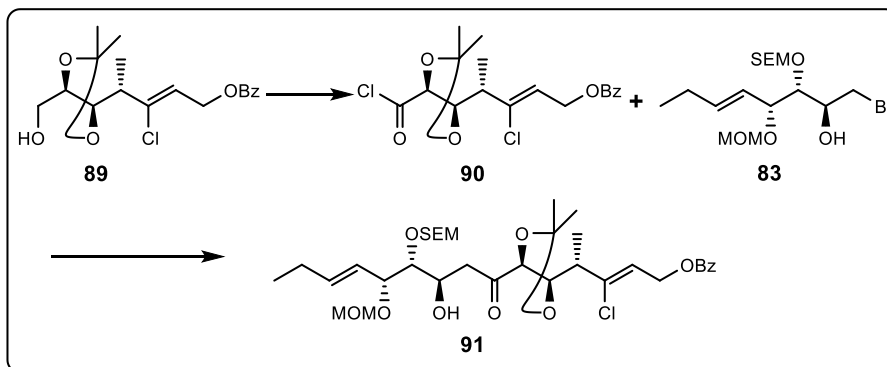


To a solution of **89** (254 mg, 0.72 mmol) in acetone (36.3 ml) Jones reagent (3.65ml, 13.0 eq. 2.57M H_2SO_4 solution) was

added slowly. After 13 min, the reaction mixture was quenched by $i\text{PrOH}$ and concentrated. The product is dissolved in DCM and washed with 1N HCl solution, dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The product **S5** (246 mg, 88%) was used in next step. **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2'-H), 7.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 3'-H), 5.94 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 10-H), 5.03 (dd, $J = 14.5, 5.8$ Hz, 1H, 9-H'), 5.00 (dd, $J = 14.3, 6.3$ Hz, 1H, 9-H), 4.37 (m, 2H, 14-H, 13-H), 2.81 (td, $J = 7.0, 6.1$ Hz, 1H, 12-H), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 12- CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 400MHz) δ 166.4, 138.7, 133.0, 130.0, 128.4,

122.6, 112.0, 80.4, 61.8, 46.5, 27.1, 25.8, 15.5; **HRMS** (FAB): m/z for $C_{18}H_{22}O_6Cl$ $[M+H]^+$: calculated 369, found 369; **IR** (film) ν 3219, 2989, 2938, 2359, 2341, 1721 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = +1.83^\circ$ ($c = 0.50$, $CHCl_3$)

(*S,Z*)-3-chloro-4-((4*R*,5*S*)-5-((3*R*,4*R*,5*R*,*E*)-3-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-4-[[2-(trimethyl)ethoxy]methoxy]non-6-enoyl)-2,2-dimethyl-1,3-*O*,*O*-isopropylidenedioxy-4-yl benzoate (91**)**



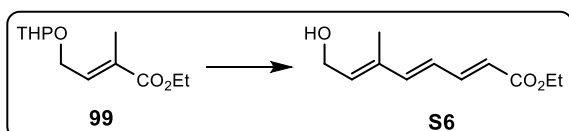
To a solution of **89** (181 mg, 0.51 mmol) in acetone (18.0 ml) Jones reagent (2.57M H_2SO_4 solution 2.58 ml, 1

3.0 eq.) was added slowly at r.t. After 13 min, the reaction mixture was quenched by *i*PrOH and concentrated. The product is dissolved in CH_2Cl_2 and washed with 1N HCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The Carboxylic acid was used in next step. To the carboxylic acid (ca. 0.51 mmol) $(COCl)_2$ (0.45 ml) and DMF (1 drop) was added at r.t. After stirred for 1 h, the reaction mixture was concentrated to remove $(COCl)_2$ to prepare **90** and the product was used in next reaction. To a solution of **83** (107 mg, 0.26 mmol) in THF (8.6 ml) *s*-BuLi (1.01 M pentane solution, ml, 2.2 eq) was added at $-78^\circ C$ following stirring for 1 h and then Lipshutz cuprate (0.25 M THF solution 2.12 ml, 2.1 eq.) was added following stirring another 45 min. To the resulting high ordered cuprate, acid chloride (THF 7.70 ml solution) was added at same temperature. After stirred for 18 h, sat NH_4Cl aq. was added warmed to r.t., aqueous layer was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with HCl aq., dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give **91** (124 mg, 70.0%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H), 5.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 10'-H), 5.79 (dt, $J = 15.5$, 6.2 Hz, 21'-H), 5.40 (dd, $J = 15.5$, 8.3 Hz, 20'-H), 5.24 (m, 1H, 16'-H), 5.03 (dd, $J = 13.7$, 6.1 Hz, 1H, 9'-H), 4.99 (dd, $J = 13.5$, 6.1 Hz, 1H, 9'-H), 4.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, 13'-H), 4.38 (d, $J = 6.2$

Hz, 1H, 14'-H), 4.16 (dd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H, C19'-H), 3.88 (dd, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 1H, C18'-H), 3.67 (m, 3H, 17'-H, TMSCH₂CH₂O), 3.30 (s, 3H, CH₃OCH₂O), 2.82 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H, 12'-H), 2.08 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H, 22'-H), 1.45 (s, 6H, (CH₃)₂C), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 12'-CH₃), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 23'-H), 0.92 (t, $J = 3.9$ Hz, 2H, TMSCH₂CH₂O), 0.00 (s, 9H, (CH₃)₃SiCH₂)

Ethyl (2E,4E,6E)8-hydroxy-6-methylocta-2,4,6-trienoate (S6)

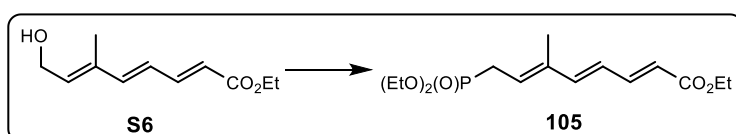


To a solution of **99** (25.9 g, 0.11 mol) in CH₂Cl₂ (280 ml) DIBAL (hexane solution, 1.02 M, 280 ml) was added at -78°C. After the solution was

turned colorless, poured into sat Rochell salt aq. following stirring for 5 h. The solution is extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired allyl alcohol (18.7 g), which was used in next step. To a solution of allyl alcohol in CH₂Cl₂ (280 ml) MnO₂ (187 g) was added at r.t. After stirred for 18 h, the solution was filtered and concentrated under reduced pressure to give aldehyde (17.1 g), which was used in next step. To a solution of aldehyde in CH₂Cl₂ (180 ml), Wittig reagent **100** (120 g, 4.00 eq. CH₂Cl₂ 60 ml solution) was added at 0°C and warmed to r.t. After stirred overnight, the solution was concentrated under reduced pressure. The resulting product was dissolved in Et₂O, filtered with silica pad, concentrated under reduced pressure and repeat the same things. Crude ester **101** (22.9 g) was used in next reaction. To a solution of ester in CH₂Cl₂ (225 ml) DIBAL (hexane solution, 1.02M, 225 ml) was added at -78°C. After the solution was turned colorless, poured into sat Rochell salt aq. following stirring for 5 h. The solution is extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired allyl alcohol (19.4 g), which was used in next step. To a solution of allyl alcohol in CH₂Cl₂ (290 ml) MnO₂ (194 g) was added at r.t. After stirred for 18 h, the solution was filtered and concentrated under reduced pressure to give aldehyde (25.9 g), which was used in next step. To a solution of aldehyde in CH₂Cl₂ (180 ml), Wittig reagent **101** (120 g, 4.00 eq. CH₂Cl₂ 60 ml solution) was added at 0°C and warmed to r.t. After stirred overnight, the solution was concentrated under reduced pressure. The resulting product was dissolved in Et₂O, filtered with silica pad, concentrated under reduced pressure and repeat the same things. Crude ester **102** (22.9 g) was used in next reaction. To a solution of ester in EtOH/H₂O (8:2, 230 ml) TsOH·H₂O was added until pH of the solution was 2. After stirred for 8 h, the reaction

mixture was quenched by NaHCO_3 , filtered, concentrated under reduced pressure to remove EtOH. The resulting aqueous layer was extracted with EtOAc three times, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give allyl alcohol **S6** (6.94 g, 32.0%, 6 steps). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.34 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H, 3'-H), 6.58 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 5'-H), 6.34 (dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz, 1H, 4'-H), 5.91 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 2'-H), 5.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, 7'-H), 4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.35 (m, 2H, 8'-H), 1.83 (s, 3H, 6'- CH_3), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

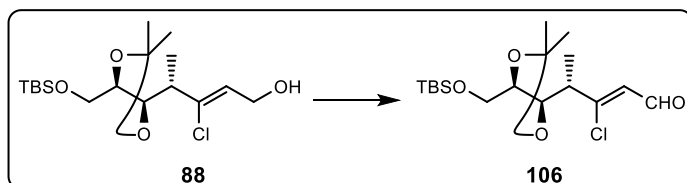
Ethyl (2E,4E,6E)-8-(diethoxyphosphoryl)-6-methylocta-2,4,6-trienoate (**105**)



To a solution of allyl alcohol **S6** (640 mg, 3.20 mmol) in Et_2O (25.6 ml) PBr_3 (320 μl ,

1.10 eq.) was added at 0°C . After stirred for 5 min, sat. NaHCO_3 aq. was added and aqueous layer was extracted with Et_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give desired bromide **103**, which was used in next step. To a solution of the bromide in toluene (5.00 ml) $\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.54 ml, 2.20 eq.) was added and warmed to 130°C following stirring for 19h. The reaction mixture was cooled to r.t., dissolved in EtOAc, washed with H_2O twice, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give phosphonate **105** (610 mg, 60.0%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.33 (dd, $J = 15.4, 11.0$ Hz, 1H, 3'-H), 6.61 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 5'-H), 6.31 (dd, $J = 15.1, 11.3$ Hz, 1H, 4'-H), 5.90 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, 2'-H), 5.71 (dd, $J = 15.8, 7.9$ Hz, 1H, 7'-H), 4.21 (qd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.11 (ht, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 4H, $\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.76 (dd, $J = 23.5, 8.1$ Hz, 2H, 8'-H), 1.85 (m, 3H, 6'- CH_3) 1.32 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29 (dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

(S,Z)-4-((4R,5R)-5-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)-2-dimethyl-1,3-dioxolane-2-yl)-3-chloropent-2-enal (**106**)

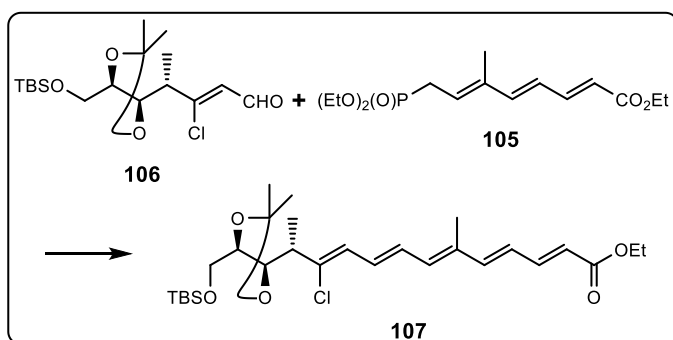


To a solution of allyl alcohol **88** (2.75 mmol, 1g) in

CH_2Cl_2 MnO_2 (10g) was added. After stirred for 24 h, the solution was filtered

concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give **106** (0.62 g, 62.0%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 10.1 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CHO), 6.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 10'-H), 4.12 (dd, *J* = 8.5, 6.3 Hz, 1H, 13'-H), 3.93 (dd, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H, 14'-H), 3.77-3.70 (m, 2H, 15'-H), 2.81 (dq, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H, 12'-H), 1.38 (s, 6H, (CH₃)₂C), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 12'-CH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.08 (s, 6H, (CH₃)₂Si)

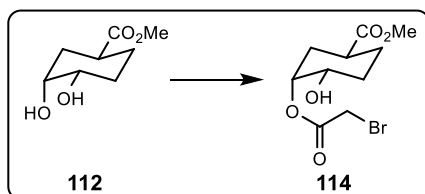
Ethyl (S,2E,4E,6E,8E,10Z)-12-((4R,5R)-5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-O,O-isopropylidenedioxy-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (107)



To a solution of phosphonate **105** (273 mg, 1.94 eq.) in THF (2.00 ml) LiHMDS (1.30 M THF solution, 0.98 ml, 1.94 eq.) was added at 0°C and warmed to r.t. After stirred for 20 min., the reaction mixture was cooled to -78°C, and

aldehyde **106** (161 mg, 0.44 mmol THF 2.00 ml solution) was added. After stirred for 18h, sat NH₄Cl aq. was added at -78°C, warmed to r.t., aqueous layer was extracted with Et₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give **107** (231 mg, quant.). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.36 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H, 3'-H), 6.71 (dd, *J* = 14.8, 10.1 Hz, 1H, 9'-H), 6.63 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.41 (dd, *J* = 15.0, 11.3 Hz, 1H, 8'-H), 6.36 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 10'-H), 6.31 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 7'-H), 5.90 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, 2'-H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 13'-H), 3.92 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H, 14'-H), 3.72 (dd, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 1H, 15'-H), 3.68 (dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, 1H, 15'-H), 2.73 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H, 12'-H), 1.93 (s, 3H, 6'-CH₃), 1.39 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.38 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 12'-CH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.08 (s, 6H, (CH₃)₂Si)

Methyl (1S,3R,4S)-3-(2-bromoacetoxy)-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (114)

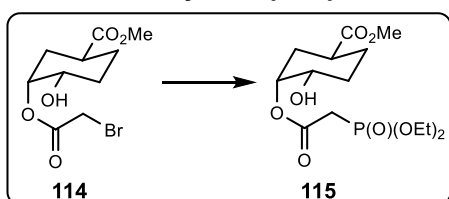


e (114)

To a solution of **112** (75.1 mg, 0.43 mmol) and **113** (857 mg, 10.0 eq.) in toluene (2.20 ml) TsOH·H₂O (cat.) was added at r.t. After stirred

for 5 min., NaHCO₃ was added, filtered, and reduced under reduced pressure to give desired product. The product was dissolved in AcOH 80% aq. (7.4 ml). After stirred 30 min., coevaporated with toluene to remove AcOH and water to give the product. The product was purified by flash chromatography to give **114** (50.0 mg, 36.0%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 5.23 (quin, *J* = 2.2 Hz, 1H, 3-H), 3.80 (dt, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H, 4-H), 3.90 (s, 2H, BrCH₂CO), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 2.63 (tt, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H, 1-H), 2.21 (m, 1H, 2-H), 2.05 (m, 1H, 6-H), 1.89 (m, 1H, 5-H), 1.79 (m, 1H, 2-H), 1.79 (m, 1H, 5-H), 1.59 (m, 1H, 6-H)

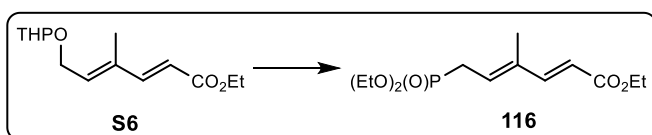
Methyl (1*S*,3*R*,4*S*)-3-[2-(diethoxyphosphoryl)acetoxy]-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (**115**)



A solution of **114** (50 mg, 0.17 mmol) of P(OEt)₃ was warmed to 85°C following stirring for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove P(OEt)₃ to give the product. The product was purified by

flash chromatography to give phosphonate **115** (51.5 mg, 63.0%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 5.29 (m, 1H, 3-H), 4.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, P(O)CH₂CH₃), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 3.67 (m, 1H, 4-H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, BrCH₂CO), 2.90 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, BrCH₂CO), 2.62 (tt, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H, 1-H), 2.18 (m, 1H, 2-H), 2.05 (m, 1H, 6-H), 1.90 (m, 1H, 5-H), 1.81 (m, 1H, 2-H), 1.72 (m, 1H, 5-H), 1.56 (m, 1H, 6-H), 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, P(O)CH₂CH₃)

Ethyl (2*E*,4*E*)-6-(diethoxyphosphoryl)-4-methylhexa-2,4-dienoate (**116**)

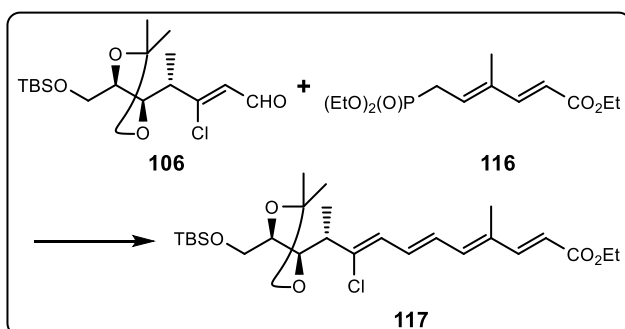


To a solution of crude ester (10.0 g) in EtOH/H₂O (8:1, 37.6 ml) TsOH·H₂O was added until pH of the solution was 2. After

stirred for 8 h, the reaction mixture was quenched by NaHCO₃, filtered, concentrated under reduced pressure to remove EtOH. The resulting aqueous layer was extracted with EtOAc three times, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give desired product, which was used in next step. To a solution of allylalcohol in Et₂O (400 ml) PBr₃ (11.7 ml, 1.10 eq.) was added at 0°C. After stirred for 5 min, the reaction mixture was quenched by sat. NaHCO₃ aq. and aqueous layer was extracted with Et₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired bromide, which was used in next step. To a solution of the bromide in toluene (78.1 ml) P(OEt)₃ (6.64 ml,

2.20 eq.) was added and warmed to 130°C following stirring for 19h. The reaction mixture was cooled to r.t., dissolved in EtOAc, washed with H₂O twice, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give phosphonate **116** (476 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.34 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 5'-H), 5.89 (dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H, 7'-H), 5.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 4'-H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.10 (quin, *J* = 7.8 Hz, 4H, P(O)CH₂CH₃), 2.77 (d, *J* = 23.4, 8.0 Hz, 2H, 8'-H), 1.83 (d, 3H, *J* = 4.0 Hz, 6'-CH₃) 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, P(O)CH₂CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃)

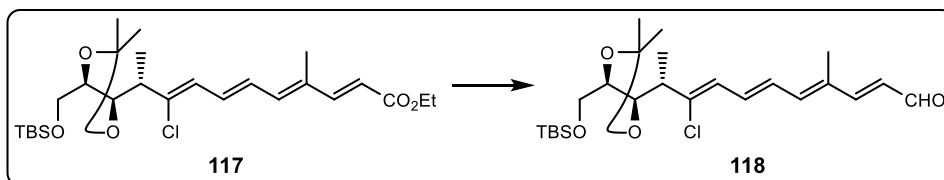
Ethyl (S,2E,4E,6E,8Z)-10-((4R,5R)-5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-O,O-isopropylidenedioxy-4-yl)-9-chloro-4methylundeca-2,4,6,8-tetraenoate (117)



To a solution of **106** (330 mg, 1.94 eq.) in THF (7.00 ml) LHMDS (0.80 M, 1.40 ml) was added at 0°C, warmed to r.t. following stirring for 20 min and recooled to -78°C. To the reaction mixture **116** (213 mg, 0.59 mmol, THF 7.0 ml solution) was added

and gradually warmed to r.t. Then to the reaction mixture, sat NH₄Cl aq. was added, aqueous layer was extracted with Et₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give **117** (138 mg, 47.0%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.29 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, 5'-H), 6.69 (dd, *J* = 14.7, 10.4 Hz, 1H, 9'-H), 6.54 (dd, *J* = 14.6, 11.3 Hz, 1H, 8'-H), 6.40 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.24 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, 10'-H), 5.83 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 4'-H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 13'-H), 3.83 (ddd, *J* = 7.1, 6.4, 4.9 Hz, 1H, 14'-H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 1H, 15'-H), 3.61 (dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, 1H, 15'-H), 2.66 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H, 12'-H), 1.83 (s, 3H, 6'-CH₃), 1.31 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.30 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.23 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 12'-CH₃), 0.83 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.00 (s, 6H, (CH₃)₂Si)

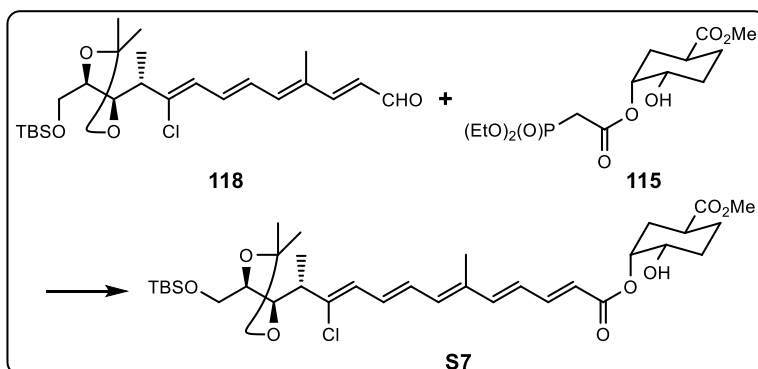
(S,2E,4E,6E,8Z)-10-((4R,5R)-5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-ethyl-1,3-O,O-isopropylidenedioxy-4-yl)-9-chloro-4methylundeca-2,4,6,8-tetraenoate (118)



To a solution of **117** (138 mg, 0.28 mmol.)

in CH₂Cl₂ (0.70 ml) DIBAL (hexane solution, 1.02 M, 0.70 ml) was added at -78°C. After stirred for 5 min., the reaction mixture was poured into sat Rochell salt aq. following stirring for 5 h. The solution is extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired allyl alcohol (130 mg), which was used in next step. To a solution of the crude allyl alcohol (130 mg) in DCM (2.2 ml) MnO₂ was added at r.t. After stirred for 24 h, the reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to give aldehyde **120**. The product was purified by flash chromatography to give **118** (91.1 mg, 2 steps, 72.0%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 9.75 (s, 1H, CHO), 7.71 (m, 1H, 5'-H), 7.53 (m, 1H, 4'-H), 7.03 (m, 1H, 9'-H), 6.93 (m, 1H, 7'-H), 6.72 (m, 1H, 8'-H), 6.38 (m, 1H, 10'-H), 4.10 (m, 1H, 13'-H), 3.95 (m, 1H, 14'-H), 3.71 (m, 2H, 15'-H), 2.76 (m, 1H, 12'-H), 1.87 (s, 3H, 6'-CH₃), 1.39 (s, 6H, (CH₃)₂C), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 12'-CH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.08 (s, 6H, (CH₃)₂Si)

Methyl (1*S*,3*R*,4*S*)-3-[[[(*S*,2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*)-12-((4*R*,5*R*)-5-[[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]methyl]-2,2-dimethyl-1,3-*O*,*O*-isopropylidenedioxy-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentanoyl]oxy]-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (S7**)**

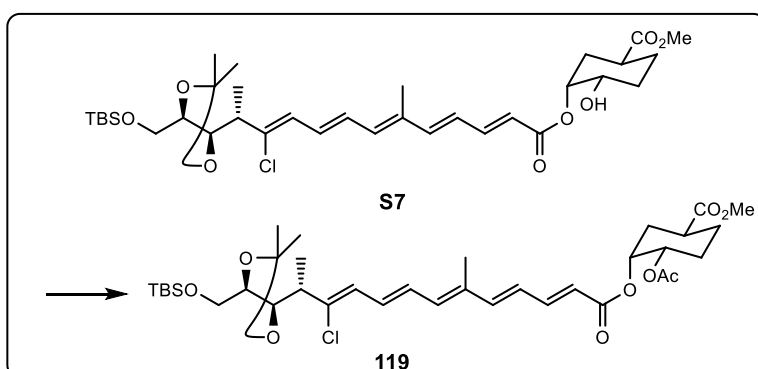


To a solution of **118** (14.2 mg, 0.03 mmol) **115** in THF/H₂O (4:3, 21.9 μl) K₂CO₃ (34.5 mg, 4.00 eq.) was added at r.t. After stirred for 17 h, sat. NH₄Cl aq. was added, aqueous layer

was extracted with EtOAc three times, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give desired product. The product was purified by flash chromatography to give **S7** (5.80 mg, 24.5%). **¹H-NMR** (CDCl₃, 400MHz) δ 7.39 (dd, *J* = 15.0, 11.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.38 (dd, *J* = 14.9, 11.1 Hz, 1H, 9'-H), 6.73 (dd, *J* = 14.9, 10.1 Hz, 1H, 4'-H), 6.38 (dd, *J* = 15.6, 11.0 Hz, 1H, 8'-H), 6.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 7'-H), 5.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, 10'-H), 5.91 (d, *J*

= 15.0 Hz, 1H, 2'-H), 5.28 (m, 1H, 3-H), 4.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 13'-H), 3.92 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H, 14'-H), 3.78 (m, 1H, 4-H), 3.70 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H, 15'-H), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 2.73 (quin, $J = 7.0$ Hz, 1H, 12'-H), 2.65 (m, 1H, 1-H), 2.19 (m, 1H, 2-H), 2.05 (m, 1H, 6-H), 1.96 (m, 1H, 5-H), 1.93 (s, 3H, 6'-CH₃), 1.90 (m, 1H, 2-H), 1.85 (m, 1H, 5-H), 1.73 (m, 1H, 6-H), 1.39 (s, 6H, (CH₃)₂C), 1.67-1.52 (m, 4H, THP) 1.93 (s, 3H, 6'-CH₃), 1.39 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 12'-CH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.08 (s, 6H, (CH₃)₂Si)

Methyl (1*S*,3*R*,4*S*)-4-acetoxy-3-[[*(S*,2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*)-12-((4*R*,5*R*)-5-[[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy]methyl]-2,2-dimethyl-1,3-*O*,*O*-isopropylidenedioxy-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentanoyl]oxy}-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (119)



To a solution of **S7** (10.0 mg, 0.015 mmol) in Ac₂O/Pyridine (1:1, 500μl) DMAP (cat.) was added at r.t. After stirred for 5 min., concentrated under reduced pressure to remove Ac₂O and

Pyridine, and the product was purified by flash chromatography to give **119** (5.00 mg, 50%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.38 (dd, $J = 15.1, 11.0$ Hz, 1H, 3'-H), 7.32 (dd, $J = 15.3, 11.2$ Hz, 1H, 9'-H), 6.69 (m, 1H, 4'-H), 6.62 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.39 (m, 1H, 8'-H), 6.28 (m, 1H, 7'-H), 5.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, 10'-H), 5.86 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, 2'-H), 5.37 (m, 1H, 3-H), 4.90 (m, 1H, 4-H), 4.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 13'-H), 3.92 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H, 14'-H), 3.70 (m, 1H, 15'-H), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 2.73 (m, 1H, 12'-H), 2.68 (m, 1H, 1-H), 2.19 (m, 1H, 2-H), 2.10 (s, 3H, acetyl), 2.00 (s, 3H, 6'-CH₃), 1.86 (m, 2H, 5-H), 1.81 (m, 2H, 6-H), 1.38 (m, 6H, (CH₃)₂C), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 12'-CH₃), 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.07 (s, 6H, (CH₃)₂Si)

参考文献

- a) T. Watanabe, T. Sugiyama, M. Takahashi, J. Shima, K. Yamashita, K. Izaki, K. Furihata, H. Seto, *Agric. Biol. Chem.* **54**, 259 (1990).
- b) R. Oyama, T. Watanabe, H. Hanzawa, T. Sano, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **58**, 1914 (1994).
- c) 渡辺敏彦 博士論文
- d) 藤森俊貴 平成元年度卒業論文
- e) 竹内亮 平成9年度修士論文
- f) H. Furukawa, H. Kiyota, T. Yamada, M. Yaosaka, R. Takeuchi, T. Watanabe, *Chem. Biodivers.* **4**, 1601 (2007).
- 1) 古川博之, 「ポリエン系抗生物質 enacyloxin 類の立体構造及び全合成に関する研究」 (2005).
- 2) Ya-Jun Jian, Yikang Wu, *Org. Biomol. Chem.* **8**, 811 (2010).
- 3) Ed. J. M. J. Williams, *Preparation of Alkenes a Practical Approach*, Oxford University Press (1996)
- 4) W. Igarashi, H. Hoshikawa, H. Furukawa, T. Yamada, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Heterocycl. Commun.* **17**, 7 (2011).
- 5) Sumit Saha, Subhas C. Roy, *Tetrahedron* **66**, 4278 (2010)
- 6) Patra Pranab K., Shanmugasundaram Kandasamy, Matoba Manabu, Nishide Kiyoharu, Kajimoto Tetsuya, Node Manabu, *Synthesis* **3**, 447 (2005).
- 7) David R. Williams, David C. Ihle, Scott V. Plummer, *Org. Lett.* **3**, 1383 (2001).
- 8) Jian-Hua Liu, Yi Jin, Ya-Qiu Long, *Tetrahedron* **66**, 1267 (2010).
- 9) Centonze Audureau Sylvie, Poree Francois Hugues, Betzer Jean Francois, Brion Jean Daniel, Pancrazi Ange, Ardisson Janick, *Synlett* **6**, 981 (2005).
- 10) Kadirvel Manikandan, Stimpson William T., Moumene Afifi Souad, Arsic Biljana, Glynn Nicola, Halliday Nigel, Williams Paul, Gilbert Peter, McBain Andrew J., Freeman Sally, Gardiner John M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 2625 (2010)
- 11) Linlin Wang, Yangguang Gao, Jun Liu, Chao Cai, Yuguo Du, *Tetrahedron* **70**, 2616 (2014).
- 12) Brandon L. Ashfeld, Stephen F. Martin, *Tetrahedron* **62**, 10497 (2006).
- 13) James D. White, Christopher M. Lincoln, Jongtae Yang, William H. C. Martin, David B. Chan, *J. Org. Chem.* **73**, 4139 (2008).
- 14) Tefsit Bekele, Steven R. Brunette, and Mark A. Lipton, *J. Org. Chem.* **68**, 8471 (2003).
- 15) A. Chattopadhyay, V. R. Mamdapur, *J. Org. Chem.* **60**, 585 (1995).

- 16) James A. Marshall, Shiping Xie, *J. Org. Chem.* **60**, 7230 (1995).
- 17) Marshall James A., Yanik Mathew M., Adams Nicholas D., Ellis Keith C., Chobanian Harry R., *Org. Synth.* **81**, 157 (2005).
- 18) James A. Marshal, Nicholas D. Adams, *Org. Lett.* **2**, 2897 (2000).
- 19) James A. Marshall, James J. Mulhearn, *Org. Lett.* **7**, 1593 (2005).
- 20) Sun Huikai, Roush William R., *Org. Synth.* **88**, 181 (2011).
- 21) Jotham W. Coe, William R. Roush, *J. Org. Chem.* **54**, 915 (1989).
- 22) Hisanori Ueki, Tomoya Kitazume, *J. Org. Chem.* **70**, 9354 (2005).
- 23) Xin Jiang, Jorge Garcí'a Fortanet, Jef K. De Brabander, **127**, 11254 (2005).
- 24) Vladimir V. Grushin, William J. Marshall, Gary A. Halliday, Fredric Davidson, Viacheslav A. Petrov, *Journal of Fluorine Chemistry* **117**, 121 (2002).
- 25) M. Schlosser, L. S. Hegedus, B. H. Lipshutz, J. A. Marshall, E. Nakamura, E. Negishi, M. T. Reetz, M. F. Semmelhack, K. Smith, H. Yamamoto, *Organometallics in Synthesis A Manual second edition WILEY* 665-816 (2002).
- 26) K. C. Nicolaou, J.-J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, C. F. Claiborne, R. K. Guy, C.-K. Hwang, M. Nakada, and P. G. Nantermet, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, (1995).
- 27) Philipp Gersbach, Andrea Jantsch, Fabian Feyen, Nicole Scherr, Jean Pierre Dangy, Gerd Pluschke, Karl Heinz Altmann, *Chem. Eur. J.* **17**, 13017 (2011).
- 28) Soo Bong Han, Abbas Hassan, In Su Kim, and Michael J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 15559 (2010).
- 29) Aki Saitou, Wataru Igarashi, Hiroyuki Hurukawa, Teiko Yamada, Shigehumi Kuwahara, Hiromasa Kiyota, *B. B. B.* **78**, 766 (2014).
- 30) Frederick Beyerstedt, S. M. Mcelva, *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 1273 (1937).
- 31) Tomasz Janecki, Edyta Błaszczuk, Kazimierz Studzian, Marek Roż'alski, Urszula Krajewska, Anna Janecka, *J. Med. Chem.* **45**, 1142 (2002).