

新奇骨格を有するストリゴラクトン
avenaol の全合成

2018

安井 基博

目次

序論.....	1
第一節 ストリゴラクトンに関する背景	1
第二節 ストリゴラクトンの生合成経路	3
第三節 ストリゴラクトンの合成に関する先行研究	4
第四節 本研究の概要と構成	6
第一章 Avenaol の全合成	8
第一節 研究背景	8
第二節 Avenaol の合成計画	9
第三節 Avenaol の全合成とその考察	14
第四節 合成品の活性試験	28
第五節 結論	30
第二章 立体制御型メタル化に続くパラジウム触媒を用いた根岸カップリング反応による シス/全シス置換シクロプロパンの合成.....	31
第一節 研究背景	31
第二節 全シス置換シクロプロパンの合成戦略	34
第三節 結果・考察	34
第四節 結論	41
第三章 キラルチオウレアー第四級アンモニウム塩触媒を用いた動的速度論的光学分割を介 した γ -クロロブテノリドの立体選択的アセタール形成.....	42
第一節 先行研究	42
第二節 合成戦略と関連研究	43
第三節 結果・考察	47
第四節 結論	60
総括.....	61
参考文献.....	63
実験項.....	67
論文目録.....	143
謝辞.....	144

略語表

Ac	acetyl
ABSA	4-acetamidobenzenesulfonyl azide
AIBN	azobisisobutyronitrile
Amyl	pentyl
aq.	aqueous
AtD14	<i>arabidopsis thaliana</i> DWARF14
AZADO	2-azaadamantane- <i>N</i> -oxyl
BAr _F	tetrakis[(3,5-trifluoromethyl)phenyl]borate
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BrettPhos	2-(dicyclohexylphosphino)3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl
brsm	based on recovered starting material
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CL	carlactone
CLA	carlactonic acid
cod	cyclohexadiene
Cy	cyclohexyl
C-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
DACH	1,2-diaminocyclohexane
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
decomp.	decomposition
DKR	dynamic kinetic resolution
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMBQ	2,6-dimethoxy-1,4-benzoquinone
DMDO	dimethyldioxirane
DMSO	dimethylsulfoxide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

dr	diastereomeric ratio
DTBM-SEGPHOS	5,5'-bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
DTBPF	1,1-bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocene
ee	enantiometric excess
eq	equivalent
er	anantioratio
Et	ethyl
HEPEs	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
Hex	hexane
HMDS	hexamethyldisilazide
HSAB	hard and soft acids and bases
imid	imidazoyle
imid.	imidazole
HPLC	high performance liquid chromatography
IPA	isopropanol
L-Selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
MCLA	methylcarlactonic acid
min	minute
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
MS	molecular sieve
Ms	methanesulfonyl
quant.	quantative
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
N.R.	no reaction
pdp	[<i>N,N'</i> -bis(2-pyridylmethyl)]-2,2'-bipyrrolidine
PTC	phase-transfer catalyst
PMB	para-methoxybenzyl
PMHS	polymethylhydrosiloxane
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
pyr	pyridine
Pr	propyl
pin	pinalolato
Ph	phenyl
satd.	satulated

SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
Sphos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
ShHTL	<i>Striga hermonthica</i> hyposensitive to light
SL	strigolactone
SM	starting material
sp	spartaine
sp.	species
TBME	<i>tert</i> -butyl methyl ether
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
tbs	bis(<i>N-tert</i> -butyl salicylaldiminato)
TBAC	tetra- <i>n</i> -butylammonium chloride
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
temp.	temperature
TES	trimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFDO	methyl(trifluoromethyl)dioxirane
THF	tetrahydrofurane
THP	tetrahydropyrane
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TM	target molecule
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TPAP	tetra- <i>n</i> -propyl ammonium perruthenate
V-70	2,2'-azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile)
YLG	yoshimulactone green
Xphos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

序論

第一節 ストリゴラクトンに関する背景

ストリゴラクトン (Strigolactone, SL) は植物が産生するテルペンで、アーバスキュラー菌根菌の菌糸分岐を誘導する根圏シグナル物質であり、植物のアーバスキュラー菌根菌との共生関係を担っている。近年、SL は枝分かれ抑制作用があることが発見され、植物ホルモンとしても認識されるようになった¹。その構造は、三環性ラクトン (ABC 環部分) とブテノリド (D 環) がエノールエーテルを介してアセタールを形成した基本骨格を有している。この骨格には不斉炭素が 3 つ (3a 位, 8b 位, 2'位) あり、これらは C 環が (*S,R*)-配置 (β 配位) の strigol 型 (Figure 1A) と (*R,S*)-配置 (α 配位) の orobanchol 型 (Figure 1B) に大別され、ドクダミからは strigol 型のみが、イネからは orobanchol 型のみが確認されている。またタバコからは両タイプの SL が確認されている。このように、strigol 型 SL と orobanchol 型 SL のどちらかを生産する植物と、両者を生産する植物が存在する。また天然の SL において、2'位は全て *R* 配置である。近年、これらの構造とは異なる非典型 SL も報告されている (Figure 1C)²。非典型 SL は三環性の母核がなく、エノールエーテルと D 環のブテノリドが保存された構造を有している。例えば avenaol は B 環部が 3 員環となっており、C 環部に相当する部位と単結合で繋がっている^{2a}。

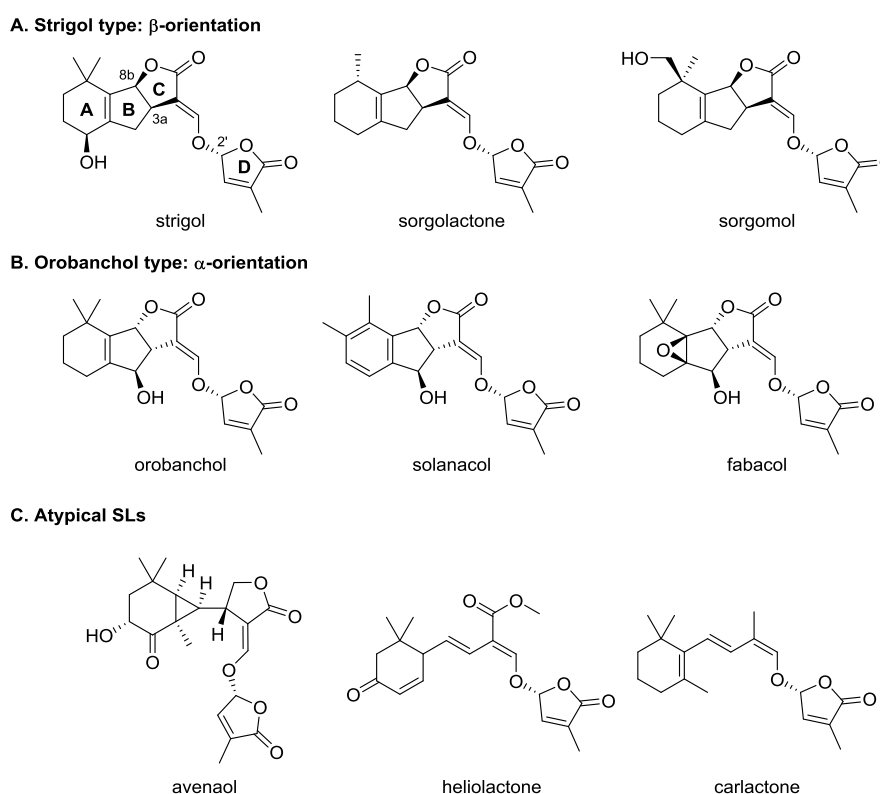


Figure 1. Structure of SLs.

SLは *Striga* sp. や *Orobanch*e sp. といった根寄生植物の発芽を刺激することも古くから知られている。アフリカやインド、ネパールなどの乾燥地帯に分布するストライガ(*Striga*)はラテン語で「魔女」を意味し、「魔女の雑草 (witch weed)」として恐れられている。ストライガはトウモロコシ、イネ、ソルガムなどの主要穀物の根に自分の根を繋ぎ、宿主から栄養や水分を奪って育つ。ストライガに寄生された作物は生長が妨げられ、収穫量が激減する (Figure 2)。こうした被害を受けている土地は4千万ヘクタール(日本の国土に匹敵)に及んでいる。このようなストライガによる農業被害額は年間約1000億円で、アフリカの人口の10分の1にあたる1億人の人々に影響を与えていると言われ、世界的な食糧安全保障の重要課題となっている³。



Figure 2. ストライガがソルガム畑を侵食している様子。左側がまだ侵食されていないソルガムで、右側は一面ストライガが広がっている。(宇都宮大・謝 肖男先生 提供)

従って、植物に影響を与えることなくストライガの種子のみを自殺萌芽させる人工ストリゴラクトンの開発や、SL 受容体のメカニズム解明が求められている。一方、SL はホルモンという特性上、1 g の植物組織にわずか 1 ng 程度しか含まれておらず、SL の化学合成による試料供給が必須である⁴。

以上の背景から、農作物の収量の向上と SL の受容・シグナル伝達機構の解明を目指して様々な構造活性相関研究が展開されてきた。Zwanenburg らは一般的な SL の発芽刺激作用に対する構造活性相関を次のように述べている (Figure 3)^{5a}。

- 1) エノエート構造と繋がった D 環部は活性発現に必須であり、付加-脱離反応による生物活性発現機構を可能とする^{5b}。なお、このメカニズムが提唱された後、SL 受容体タンパク AtD14 と D 環由来の CLIM と呼ばれる複合体の存在が X 線結晶構造解析によって確認された^{5c}。
- 2) A 環の修飾は生物活性にあまり影響を与えず、自由度がある。
- 3) 立体化学は重要だが決定的ではない。

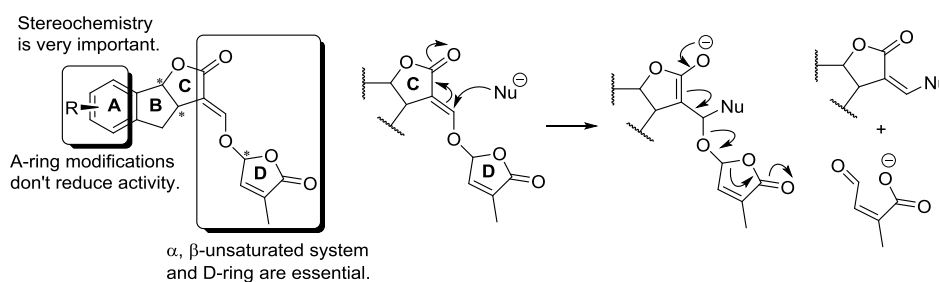


Figure 3. Structure and activity relationship of SLs.

加えて、ストライガ (*Striga hermonthica*)の発芽刺激作用に対する GR24 の 2'位についての構造活性相関研究から、天然型である C2'-(R)体の方が高活性であることが確かめられている^{5d}。ごく最近、初の SL 受容体 ShHTL7 選択性を発現する化合物 sphynolactone-7 が大井、土屋らにより報告された (Figure 4)^{5e}。本研究においてもブテノリドユニットは活性に必須であることが示唆されている。

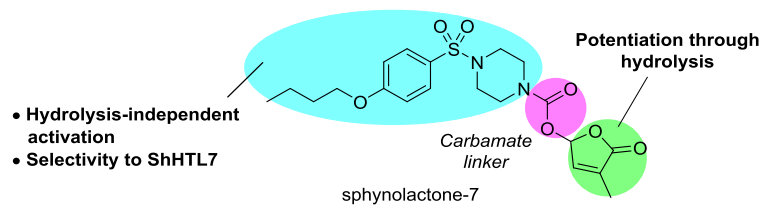
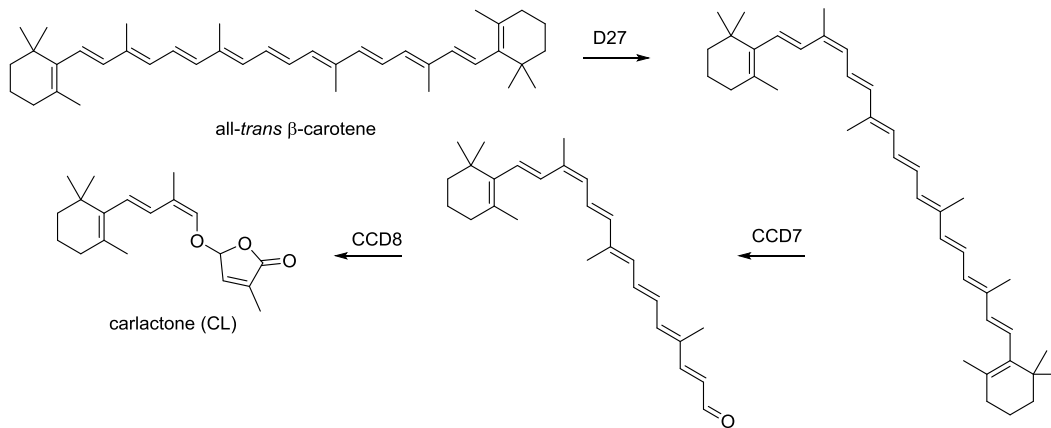


Figure 4. Structure-activity relationship of sphynolactone-7.

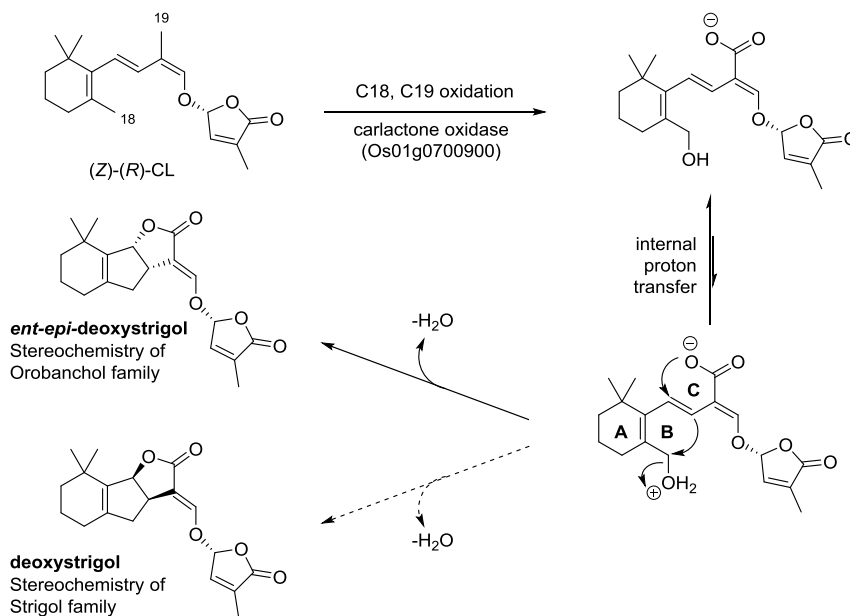
第二節 ストリゴラクトンの生合成経路

SL の生合成経路は近年盛んに研究されている。SL の生合成に共通する中間体として、carlactone (CL) を経由していることが報告されている^{6a}。CL は *all-trans*- β -carotene からイソメラーゼ (D27) と 2 つのカロテノイド開裂ジオキシゲナーゼ (CCD7, CCD8) を介して生合成される (Scheme 1)。



Scheme 1. Biosynthetic pathway of CL.

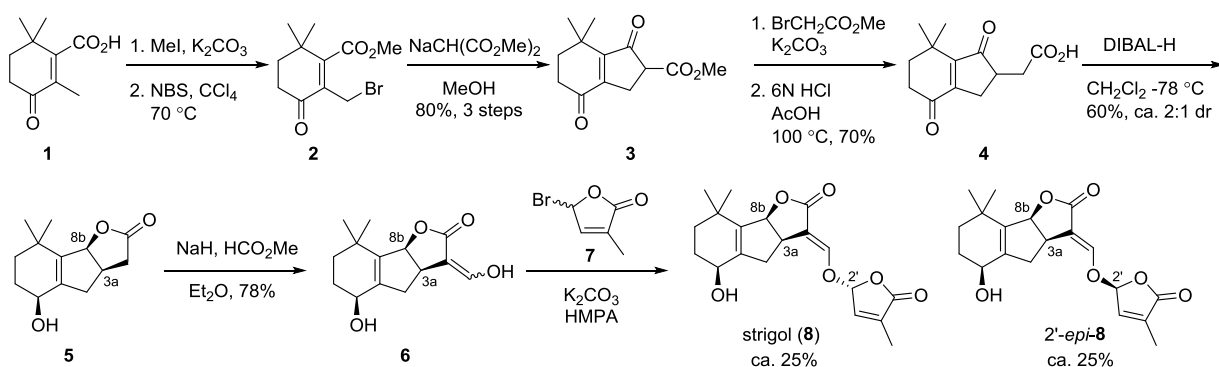
CL から SL に至る生合成経路については、CL オキシゲナーゼにより CL の 18 位と 19 位が酸化され、生じるカルボキシラートが 18 位の脱水を伴いながら BC 環を形成することが酵素存在下で *ent-epi-deoxystrigol* の生成を確認することにより支持されている (Scheme 2)^{6b}。Strigol 型の SL についても同様の経路で生成することが推測されている。しかし、これら一連の生合成に関わる酵素の詳細についてはまだ解明されていない。



Scheme 2. Biosynthetic pathway from CL to SLs.

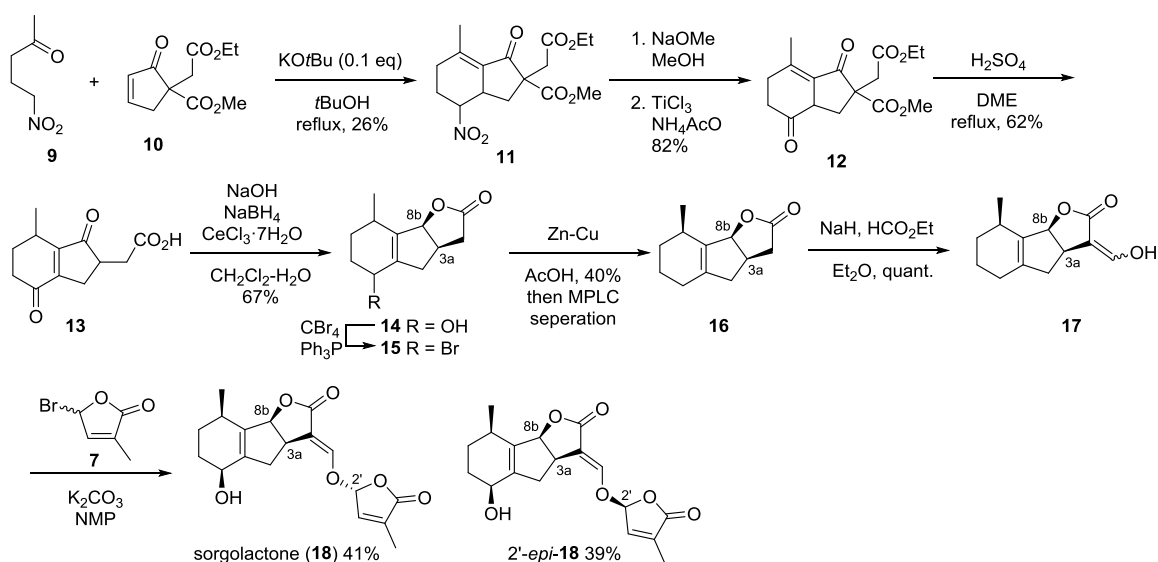
第三節 ストリゴラクトンの合成に関する先行研究

SLの合成研究はSihら、Raphaelら、Brooksら、森謙治ら、Zwanenburgら、Mesmaeckerらが報告している^{7,8}。SLの初の全合成は1974年にSihら、Raphaelらによってそれぞれstrigolの全合成として報告された。以下にSihらの初のラセミ全合成を紹介する (Scheme 3)^{8e}。既知の β -カルボキシ- α , β -不飽和ケトン**1**をメチルエステル化し、NBSで処理してブロモケトン**2**とした。これをマロン酸エステルナトリウム塩存在下メタノールで処理することで、80%収率で β -ケトエステル**3**へと変換した。**3**のプロモ酢酸メチル存在下でのアルキル化と続く酸加水分解により、 γ -ケトカルボン酸**4**を合成した。**4**をDIBAL-Hで処理すると、カルボニル基の還元と環化が一挙に進行し、三環性ヒドロキシラクトン**5**を得た。**5**を水素化ナトリウム及びギ酸メチル存在下、ジエチルエーテル中で攪拌することでエノール**6**が得られた。**6**をブロモプロテノリド**7**と K_2CO_3 及びHMPAで処理することにより、strigolのラセミ全合成が達成された。



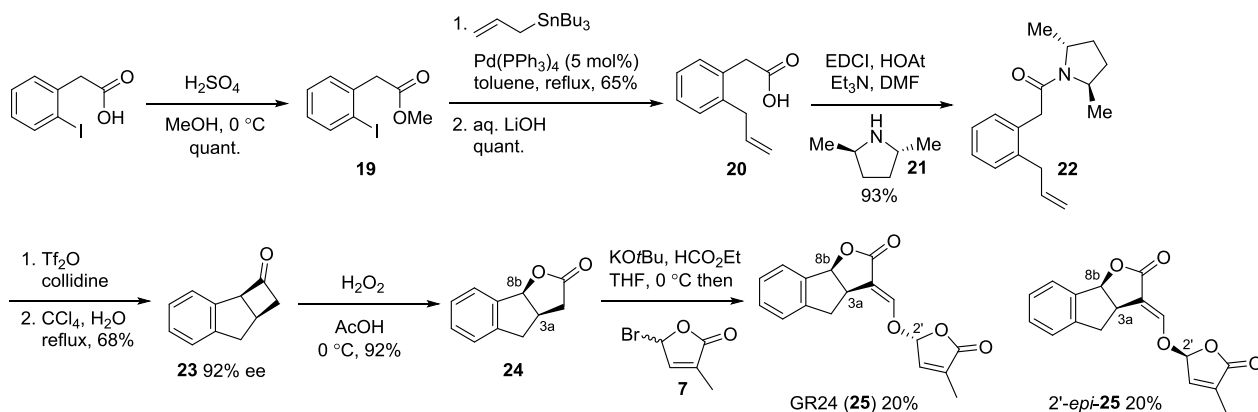
Scheme 3. Total synthesis of strigol reported by Sih *et al.*

1997年、森謙治らはsorgolactone (**18**)を初めて全合成し、そのジアステレオマーに関する生物活性を評価した^{8f}。ここではその全合成について述べる (Scheme 4)。二環性ケトカルボン酸**13**まではTökeらの報告例を参考に合成している⁹。ニトロケトン**9**とジエステル構造を有するエノン**10**を $tBuOH$ 中、 $KO-tBu$ で処理することで、Michael付加に続く分子内アルドール縮合が進行し、二環性エノン**11**を合成した。**11**を $NaOMe$ 、続く $TiCl_3$ 処理により対応するケトン**12**へと変換した。**12**を硫酸で処理することで、加水分解、脱炭酸、二重結合の異性化を一挙に進行させてカルボン酸**13**を合成した。得られた**13**をLuche還元条件に附すことで、ヒドロキシラクトン**14**を得た。**14**を CBr_4 と PPh_3 によりプロモラクトン**15**へと変換した後に、 $Zn-Cu$ で処理し、還元体**16**を得た。この際中圧カラムクロマトグラフィーにより、ジアステレオマーを分離して**16**を単離した。その後、ホルミル化とカップリングにより**18**の全合成を完了した。



Scheme 4. Total synthesis of sorgolactone reported by Mori *et al.*

2012年、Mesmaekerらは人工SL、GR24の不斉合成を報告している^{8q}。2-ヨードフェニル酢酸をメチルエステル化した**19**とアリルトリブチルスズとのStilleカップリング、続く加水分解によりカルボン酸**20**が得られた (Scheme 5)。**20**を光学活性第二級アミン**21**と縮合し、アミド**22**とした。アミド**22**にTf₂Oとcollidineを作用させることでケテンイミニウムのオレフィンとの分子内[2+2]環化付加反応が進行し、続く加水分解により光学活性ケトン**23**を合成した。これを過酸化水素で処理すると、Baeyer-Villiger酸化が進行しラクトン**24**へと変換された。その後ホルミル化とプロモブテノリド**7**とのカップリングにより、GR24の不斉合成を達成した。

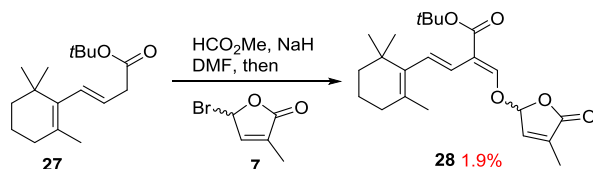


Scheme 5. Asymmetric total synthesis of GR24 reported by Mesmaeker *et al.*

これらの例のように、SLの全合成には3つの鍵工程があり、1) ABC環部の構築、2) AまたはB環部における官能基の導入、3) D環部の導入と大別できる。

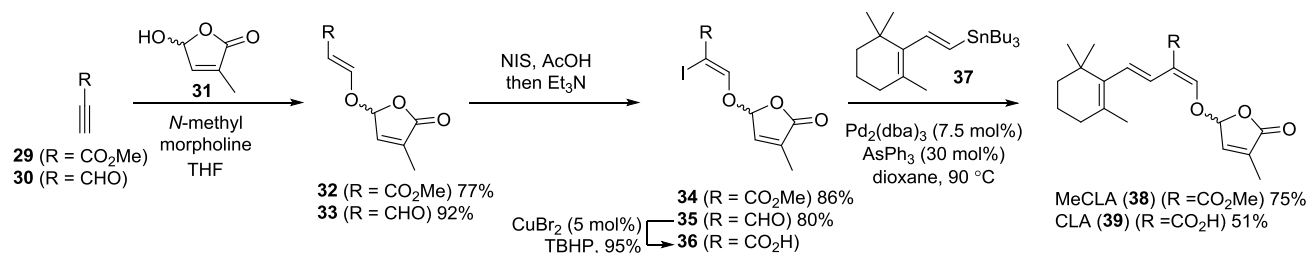
1), 2)については不斉合成を含め様々な合成法が報告されているが⁷、3)については第三章で述べる少数の例を除いて基質制御下の立体選択性であり、いずれも選択性は発現していない。すなわち、塩基存在下、ギ酸メチルを用いたABC環部のホルミル化に続いて塩基で生じるエノラートをクロブテノリド(**26**) (p.12 参照)またはプロモブテノリド(**7**)で処理する条件である。実際、これらの条件は先に述べ

た合成例でも用いられている (Scheme 3-5)。本手法は Sih らが strigol を初めて全合成した際に報告されており、*E* 体のみが得られる。その後、塩基には KO^tBu, NaH, K₂CO₃, 幾つかの第三級アミンを用いる条件が後に報告されている⁷。また、BC 環が欠如した非典型 SL の合成について、一般的な導入方法で行うと目的物の収率は激減する (Scheme 6)^{8m}。



Scheme 6. Application to non-canonical SL.

ごく最近、非典型SLに分類される carlactonic acid (CLA) と methyl carlactonate (MeCLA) の合成法が Mesmaeckerらにより報告された¹⁰。アルキン**29**とヘミアセタール**31**を*N*-メチルモルホリンで処理することで、エノールエーテル**32**を合成した (Scheme 7)。**32**を酢酸及びNISで処理した後にトリエチルアミンを添加することで、 α -ヨード- α,β -不飽和エステル**34**へと変換した。**34**とトリブチルビニルスズ**37**存在下、Pd₂(dba)₃とAsPh₃で処理することでStilleカップリングが進行し、MeCLA (**38**)の合成に成功した。同様に、アルデヒド**30**から誘導化してCLA (**39**)の合成も報告している。



Scheme 7. Synthesis of noncanonical SLs, MeCLA and CLA reported by Mesmaecker *et al.*.

第四節 本研究の概要と構成

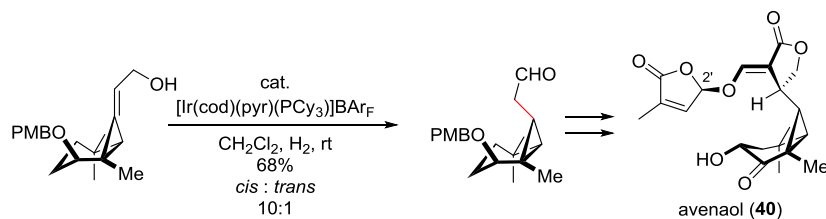
このような背景から、著者は SL の合成研究に関して次の課題があると考えている

- ①未だ合成されていない非典型 SL の合成法の確立
- ②SL の共通骨格であるエノールエーテルを介したキラルアセタール構造(CD 環部)の立体選択的構築法の確立

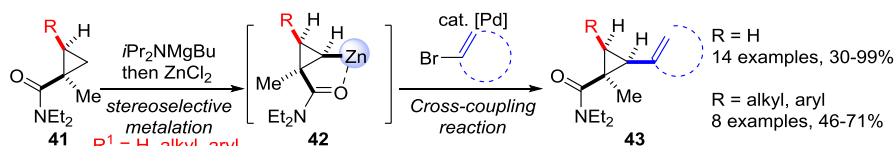
著者はこれらの課題を解決するために研究に取り組み、三章にまとめた。以下概略を述べる。

第一章では新奇骨格を有する非典型 SL, avenaol (**40**) の全合成について述べる。Avenaol (**40**) はシクロプロパン上の嵩高い置換基が全て同一面方向にあり、この構造を有する天然物の合成例はない(本構造を以下「全シス置換シクロプロパン」と称することとする)。したがって、非典型 SL の合成という課題であるだけでなく、天然物の全合成としても挑戦的な課題である。また、特異な構造を有する天然物は時として提唱構造に誤りがあるため、合成化学的に証明することは大きな意義があると言える。また、特異な構造と生物活性の関連性にも興味を持たれる課題である。著者は、全シス置換シクロプロパンをア

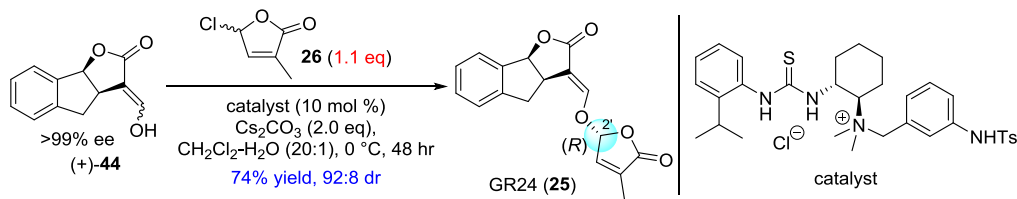
ルキリデンシクロプロパンのイリジウム触媒によるジアステレオ異性化によって合成し、全合成を達成した。そして、合成した **avenaol (40)** を用いて生物活性に関する予備的知見を得た。



Avenaol (40) の全合成では全シス置換シクロプロパンの合成法が課題となった。全合成ではイリジウム触媒を用いたアルキリデンシクロプロパンの異性化により全シス置換構造を構築したが、工程数がかかる点が課題であった。また、全シス置換シクロプロパンの合成は、かご状構造の構築と本研究を除いてほとんど検討されておらず未解決の課題であった。著者はこの問題に取り組み、第二章ではシクロプロパンカルボキサミドの β 位メタル化に続く根岸カップリング反応による直接的なシス/全シス置換シクロプロパン合成法の開発について述べる。著者は次の合成法によりこの課題を解決した。則ち、シクロプロパンカルボキサミド **41** に対して $i\text{Pr}_2\text{NMgBu}$ を作用させることでアミド β 位を選択的にメタル化(脱プロトン化)する。続いて ZnCl_2 で処理することで、アルキル亜鉛中間体 **42** を生成させる。**42** を Pd 触媒存在下、アルケニルブロミドと反応させることで、根岸カップリングが進行し、シス置換アルケニルまたはアリールシクロプロパンが得られることを見出した。本法は立体的に込み合った第四級炭素を有する基質でシス/全シス置換構造を直接的に合成できる。また、その後の誘導化に有用なアルケニル基を導入可能な点で実用的である。



第三章では、キラルチオウレア-第四級アンモニウム塩触媒を用いた動的速度論的光学分割を介した γ -クロブテノリドのアセタール形成反応による SL の触媒制御下の立体選択的 D 環部導入法の開発について述べる。光学活性エノール(+)-**44** を 1.1 当量のクロブテノリド **26**、10 mol% のチオウレア-アンモニウム塩、炭酸セシウム存在下、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (20:1) 中反応させることで、74% 収率、ジアステレオマー比 92:8 で GR24 (**25**) の合成に成功した。本法は有機触媒を用いた立体選択的な D 環部導入法として初めての試みであり、既存法の収率と選択性を上回る。また、本法をラセミ基質に適用することで、簡便に SL の光学活性体が合成可能であることを示した。そして **avenaol** に適用することで、その絶対立体配置を決定した。



第一章 Avenaol の全合成

第一節 研究背景

2014 年、基本骨格の異なる新奇構造を有する SL, **avenaol (40)** が宇都宮大学の米山らによってセイヨウチャヒキ (*Avena strigosa*) の根分泌物から単離・構造決定された^{2a}。Avenaol の構造的特徴として、1) 基本骨格における AB 縮環構造が、3 員環と 6 員環が縮環したビスクロ[4.1.0]ヘプタノン骨格となっている点、2) B 環部が全シス置換シクロプロパン構造である点、3) 他のストリゴラクトンよりも母骨格の炭素数が 1 つ多い点、4) C 環部と D 環部を繋ぐエノールエーテル構造は他のストリゴラクトンと共通している点、が挙げられる。相対立体配置は NOESY を含む各種二次元 NMR により決定されており、絶対立体配置は類縁化合物との相同性から推定されている。生物活性としては種子に対する発芽刺激活性が報告されており、10 nM 溶液中ではヤセウツボ (*Orobancha minor*) やストライガ (*Striga hemonthica*) の種子は発芽しないが、コウシンソウ (*Pinguicula ramosa*) の種子に対しては 49% の発芽率 (49% germination /10 nM) が報告されている。Avenaol の全合成だけでなく、それに含まれる全シス置換シクロプロパン骨格の合成も、かご状構造を除いてほとんど検討されておらず、未解決の課題であった¹¹。著者は avenaol 提唱構造の相対及び絶対立体配置の確認、様々な類縁体の合成による構造活性相関の解明、他の天然物合成では見られない全シス置換シクロプロパン環の新規構築法の開発を目指し、その全合成研究に着手した。

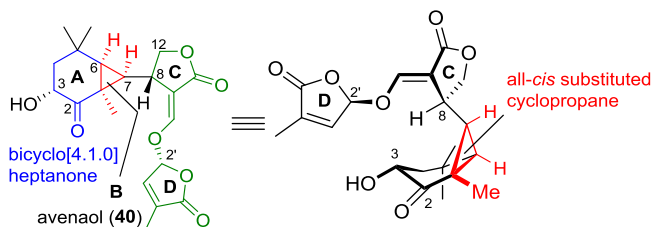
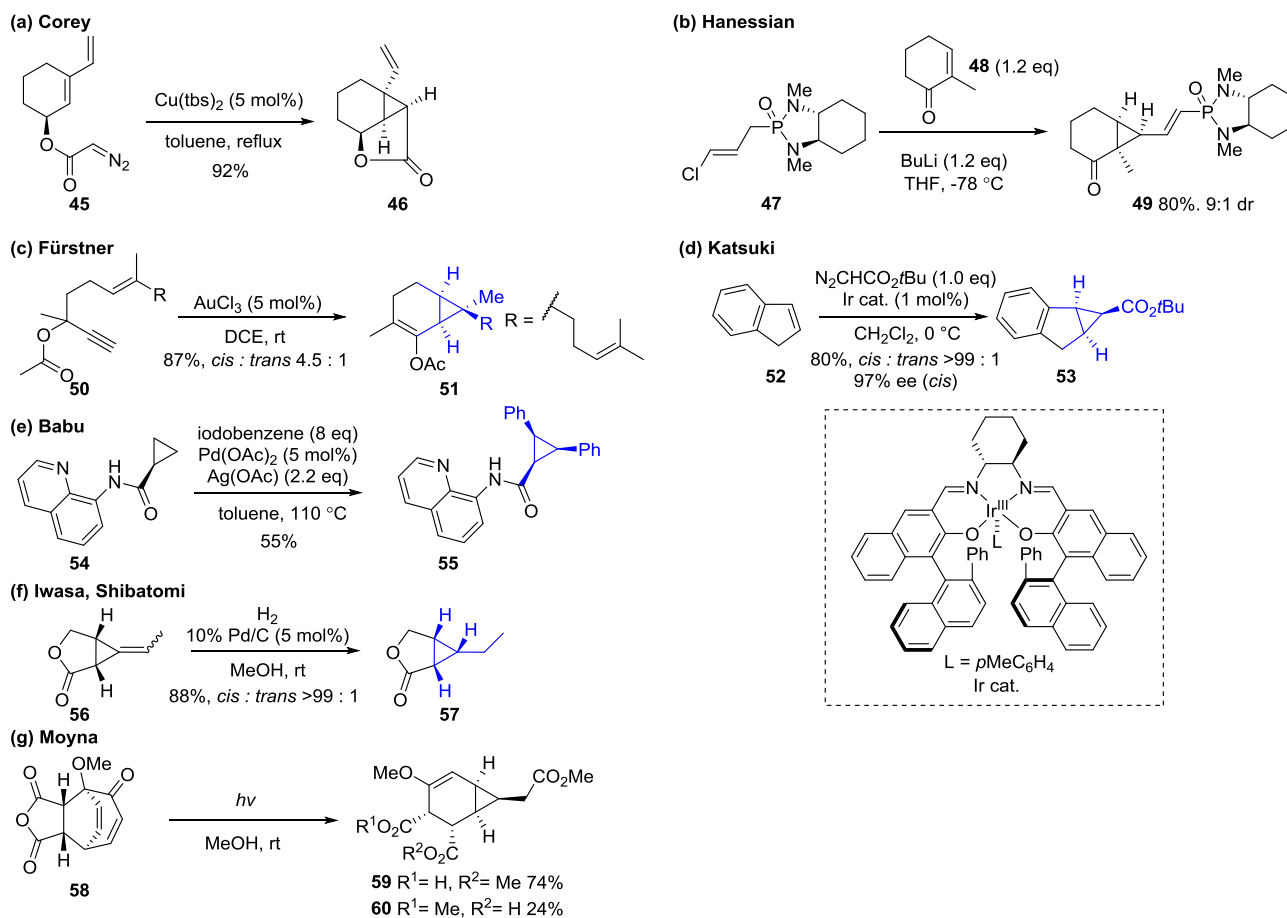


Figure 5. Structure of avenaol (40).

1-1-1. 全シス置換シクロプロパンの合成例

全シス置換シクロプロパンの合成について、一般性の高い手法は開発されていないものの、限られた条件においては幾つか報告例がある。これらを反応形式の違いにより分類し、以下に述べる。1984 年に Corey らはアリルジアゾ酢酸エステル誘導体 **45** を $\text{Cu}(\text{tbs})_2$ 存在下で加熱還流することで、分子内シクロプロパン化により全シス置換シクロプロパンを合成している (Scheme 8a)^{11a}。本法は 19-dehydroxyl arisandilactone A や licojaponicum C の全合成などに応用されており、以降に述べる例に比べると基質一般性がある¹²。1995 年に Hanessian らはキラルホスホラミド **47** 由来のアニオン求核剤のシクロヘキセン **48** への 1,4-付加に続く分子内求核置換反応により全シス置換シクロプロパンを不斉合成している (Scheme 8b)^{11b}。本法は全シス置換シクロプロパンの初の不斉合成例である。2004 年、Fürstner らは 1,6-エニン **50** を金触媒で処理することで分子内環化が進行し、全シス置換シクロプロパン **51** が得られることを報告している (Scheme 8c)^{11c}。しかし、ジアステレオ選択性は中程度で、基質適用範囲は明らかにされていない。2008 年に香月らはインデン **52** を基質として、ジアゾエステルにキラルイリジウム触媒を作用させることで全シスシクロプロパン **53** を不斉合成している (Scheme 8d)^{11d}。本法は初の触媒的不斉合成例であるが、全シス置換シクロプロパンの合成は **52** またはベンゾフランのみを基質としている。2013 年、Babu らは *N*-キノリン-8-イルカルボキサミドを配向基とする基質 **54** を用いて Pd 触媒を作用させ、シクロプロパンの C-H アリール化により全シス置換シクロプロパンを合成している (Scheme 8e)^{11f}。ただし、本法で導入できる置換基はアリール基のみで、他グループによる続報でもメチル基しか報告さ

れていない^{47d}。2014年、柴富・岩佐らは γ -ラクトンと縮環したアルキリデンシクロプロパン **56** を接触水素化することで、簡便に全シス置換シクロプロパン **57** を構築している(Scheme 8f)^{11g}。しかし、本法も核間位に置換基を持たないオキサビシクロ[3.1.0]ヘキセノン骨格でのみ検討されており、その一般性については確認されていない。2016年に Moyna らはメチルトロポロンと無水マレイン酸の Diels-Alder 付加体 **58** を、光照射することで全シス置換型のビシクロ[4.1.0]ヘプテン **59**, **60** へと変換している(Scheme 8g)^{11h}。本法は一挙に全シス置換シクロプロパンを含む複雑な構造を合成することができる。しかし、限られた基質しか適用できないため、avenaol の合成に適用するには生成物のその後の誘導化において、不要な炭素骨格や酸化度を調整する必要があると想定される。



Scheme 8. Previous work on synthesis of all-*cis* cyclopropanes.

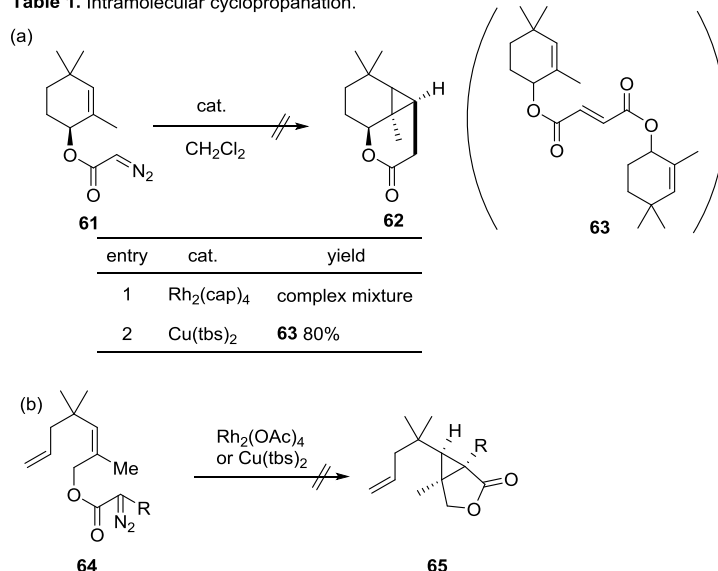
第二節 Avenaol の合成計画

1-2-1. 初期検討

Avenaol は母骨格について新規構造である一方、エノールエーテル構造は他の SL と共通している。このことからavenaol合成で重要な点は1) 全シス置換シクロプロパンを含むビシクロ[4.1.0]ヘプタノン骨格の構築、2) C環部の8位とA環部の3位の立体化学の制御と想定される。これまでに唯一、ビシクロ[4.1.0]ヘプタノン骨格を合成する上で基質一般性のある手法はかご状構造を経由する分子内シクロプロパン化である (Scheme 8a)¹²。そこで筆者は予備的知見を得るために、本手法で全シス置換シクロプロパンの構築を試みた。まず、シクロヘキセンジアゾ酢酸エステル**61**を0.01 Mジクロロメタン溶液中、Rh₂(cap)₄で処理したが、複雑な混合物を与えた (Table 1a, entry 1)。Coreyらの報告しているCu(tbs)₂を用いても二

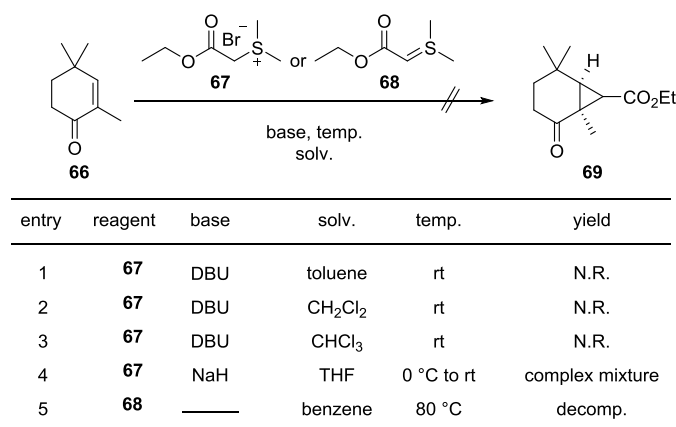
量化合物**63**が得られるのみであった (entry 2)。その他にも鎖状のジアゾエステル誘導体**64**を検討したが、いずれの条件でも全くシクロプロパン化は進行しなかった (Table 1b)。Coreyらの基質と比べると、オレフィンの置換基の位置が異なる。著者の検討したジアゾエステル**61**では遷移状態において、置換基のメチル基と金属カルベノイドに立体反発が生じると考えられる。

Table 1. Intramolecular cyclopropanation.



さらに、Hannesian らの報告^{11b}を参考に Corey-Chaykovsky 反応でのシクロプロパン化も試みた。シクロヘキセノン **66**¹³とスルフィニウムエステル **67** 存在下、種々の塩基と溶媒を検討した。まず、塩基に DBU を用いたところ、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムを溶媒としたいずれの条件においても全く反応は進行しなかった (Table 2, entries 1-3)。THF 中、より強い塩基として NaH で処理すると、複雑な混合物を与えた (entry 4)。あらかじめイリド **68** を調製しても基質の分解が見られるのみであった (entry 5)。

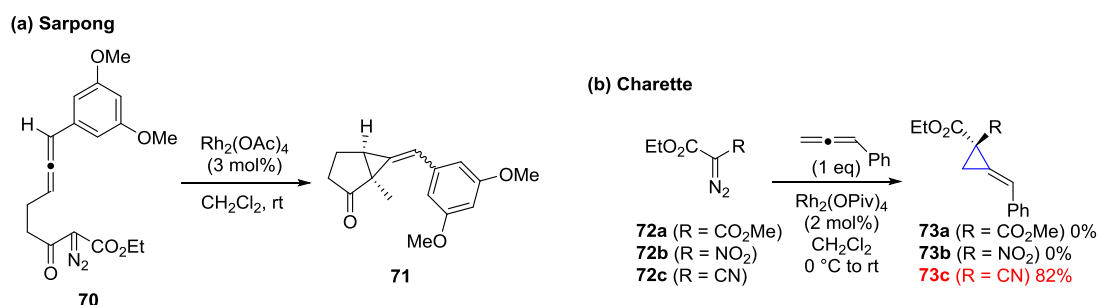
Table 2. Initial attempt by Corey-Chaykovsky reaction.



以上の初期検討より、これらの手法は avenaol 合成に適さないことが示唆された。

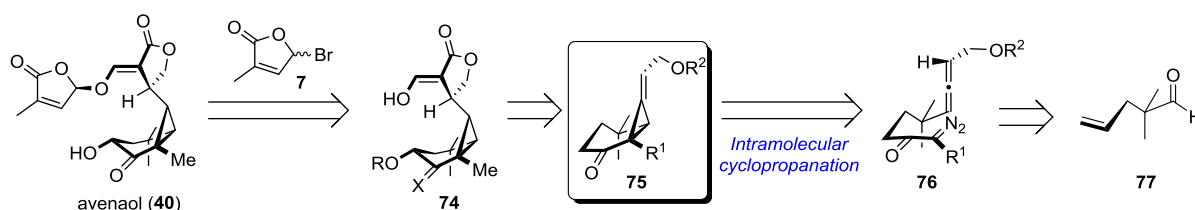
また、電子求引性基を有するシクロプロパンは容易に開裂することが知られているため、適切な合成中間体の設定が重要だと考えられる^{12b,14}。

ところで、アレンのシクロプロパン化について以下の報告例がある。2006年、Sarpongらはアレンを有するジアゾケトン**70**の分子内シクロプロパン化により、ビスクロ[3.1.0]ヘキサノン骨格のアルキリデンシクロプロパンを合成している (Scheme 9a)^{15a}。アレンの分子内シクロプロパン化による炭素環の構築はこの1例のみである。2013年にCharetteらはアレンの分子間シクロプロパン化を報告した^{15b}。この際、エステルやニトロ基といった電子求引性基を有するジアゾエステル**72a**、**72b**をRh触媒で処理しても反応が進行しなかったのに対して、β-シアノジアゾエステル**72c**を基質に用いた場合には良好に反応が進行することを報告している (Scheme 9b)。これより、シクロプロパン化の際、ジアゾケトンの置換基を種々検討することが重要であることが示唆される。



Scheme 9. Previous reports of cyclopropanation of allene.

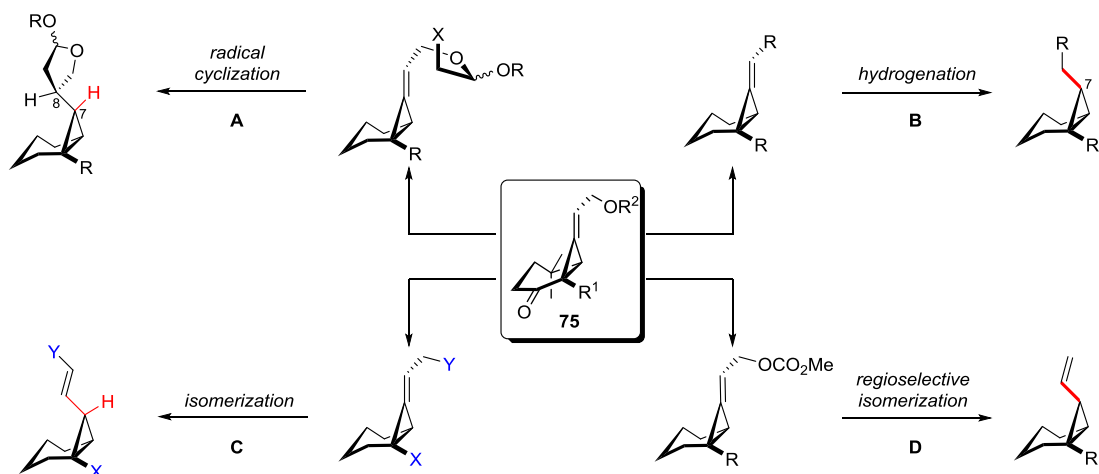
これらの背景を踏まえ、以下のような合成戦略を立案した。Avenaol (**40**) は、他のSLの合成例と同様に、D環部ブロモブテノリド**7**とエノール**74**のカップリングで構築することとし、全シス置換シクロプロパンを含むフラグメント**74**の合成を目指した (Scheme 10)。そして、シクロプロパンの開環やかご状骨格形成を抑制できる適切な鍵中間体として、アルキリデンシクロプロパン**75**を設定した。**75**は、アレンを有するジアゾケトン誘導体**76**の分子内シクロプロパン化により合成することを計画した。そして、**76**は安価な原料から1工程で調製できる既知化合物**77**より合成することとした。



Scheme 10. Retrosynthesis of avenaol (**40**).

1-2-2. 全シス置換シクロプロパンの合成

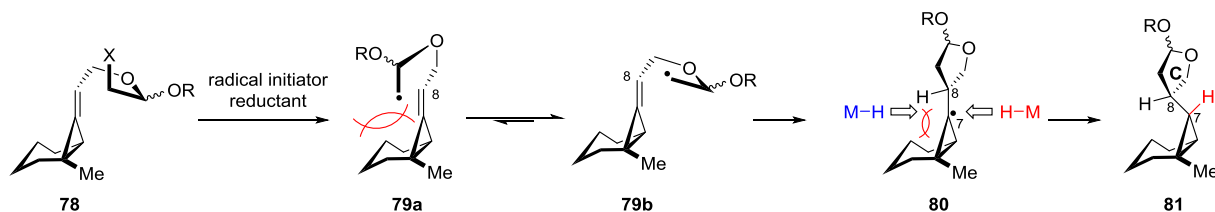
鍵となるアルキリデンシクロプロパン**75**から全シス置換シクロプロパンへの変換は、A) ラジカル環化反応、B) 接触水素化、C) オレフィンの異性化、D) アリル炭酸エステルの還元を検討することとした (Scheme 11)。以下その計画の詳細について述べる。



Scheme 11. Strategies for synthesis of all-*cis* cyclopropanes.

A. ラジカル環化反応

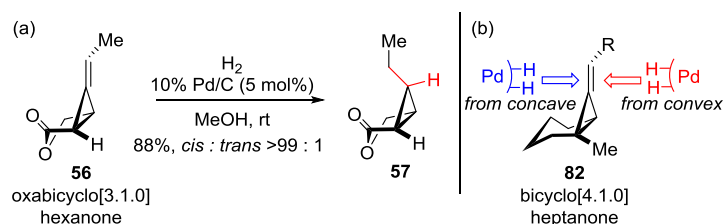
アルキリデンシクロプロパンを有するハロアセタール **78** を、ラジカル開始剤と還元剤で処理すれば、生じたアルキルラジカル **79** より 5-*exo-dig* 環化が進行し、C 環部とシクロプロパンの立体化学を一挙に構築できると考えた (Scheme 12)¹⁶。則ち、ハロアセタール **78** から生じるアルキルラジカル **79** は、ラジカルが縮環系の外側に存在する配座 **79b** と内側に存在する **79a** の平衡が存在すると考えられる。ここで、環上の置換基との立体反発が生じて **79b** から環化が進行すれば、8 位について望みの立体化学が得られる。続いて生じるシクロプロピルラジカル **80** については、還元剤が縮環系の *convex* 面側から接近する方(右側)が有利になれば、全シス置換シクロプロパン **81** が得られるはずである。



Scheme 12. Strategy for radical cyclization.

B. 接触水素化

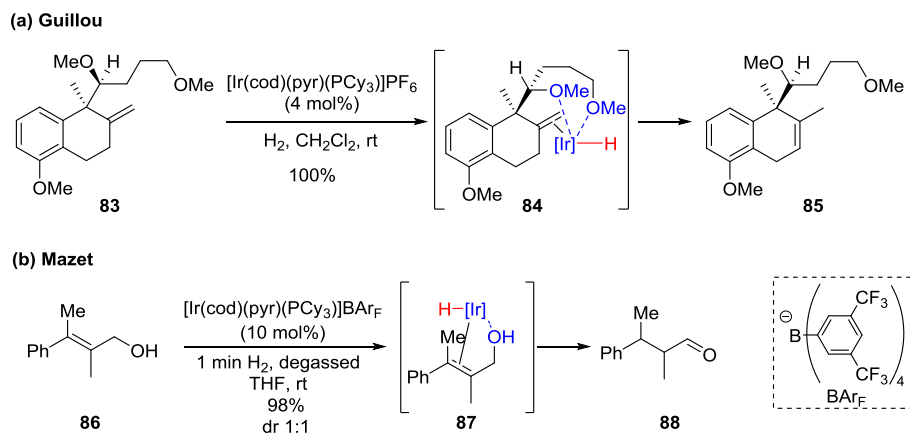
柴富・岩佐らの報告ではオキサビシクロ[3.1.0]ヘキサノン骨格の *convex* 面側からアルキリデンシクロプロパンの水素添加が進行している (Scheme 13a)^{11g}。著者は、ビシクロ[4.1.0]ヘプタノン骨格でも同様に *convex* 面側から接触水素化が進行することを期待して本条件を検討することとした (Scheme 13b)。



Scheme 13. Strategy for hydrogenation.

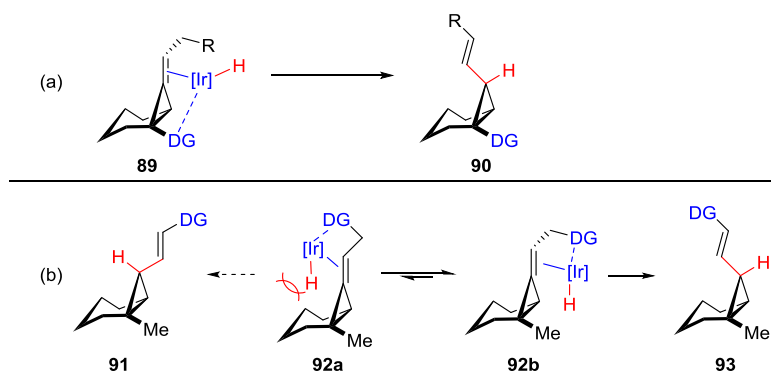
C. イリジウム触媒を用いたオレフィンの異性化

2005年に Guillou らは水素雰囲気下 Crabtree 触媒を作用させることで、1,1-二置換エキソオレフィン **83** の三置換内部オレフィン **85** への異性化を報告している。この際、エーテル酸素が配向基として機能することが述べられている (Scheme 14a)^{17a}。また、2009年に Mazet らはアリルアルコール **86** のアルデヒドへの異性化について、水酸基がイリジウムに配位して異性化することを報告した (Scheme 14b)^{17b}。この際、非配位性アニオン BAR_F を用いることで、反応性が向上することを報告している。



Scheme 14. Previous work on Ir-catalyzed isomerization.

これらの知見から、適切な位置に配向性置換基の導入されたアルキリデンシクロプロパンに Ir 触媒を作用させることで、シス選択的異性化が進行することを期待した。1つ目のアプローチは核間位への配向基の導入である (Scheme 15a)。この場合、配向基が適切に機能すれば、縮環系の convex 面側からヒドロメタル化が進行することが期待される。2つ目のアプローチはアリル位への配向基の導入である。この場合、単結合の結合回転により、**92a** または **92b** からヒドロメタル化が進行する可能性が想定される (Scheme 15b)。この際、縮環系の環内部から配位した **92a** はシクロヘキサン環と触媒のリガンドの立体反発により不利となり、トランスシクロプロパン **91** は生成せず、**92b** から反応が進行して全シス置換シクロプロパン **93** が得られると予想した。

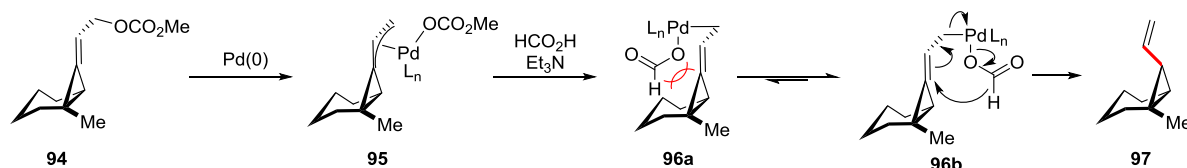


Scheme 15. Strategy for diastereoselective Ir-catalyzed isomerization.

D. パラジウム触媒を用いたアリル炭酸エステルの還元

著者はアリル炭酸エステル **94** の還元に着目した¹⁸。本反応は π -アリルパラジウム錯体 **95** を経由することが知られているが、ギ酸を還元剤に用いる場合は直鎖型の σ -アリルパラジウム錯体の1,3-転位型還元

的脱離が進行する (Scheme 16)。この際、トランス体が得られる配座 **96a**は傘高いパラジウム触媒が concave に存在する。これにより、パラジウムに配位したリガンドと環上の置換基に立体反発が生じて不利になるため、シス体が得られる配座 **96b**から反応が進行すると予想した。



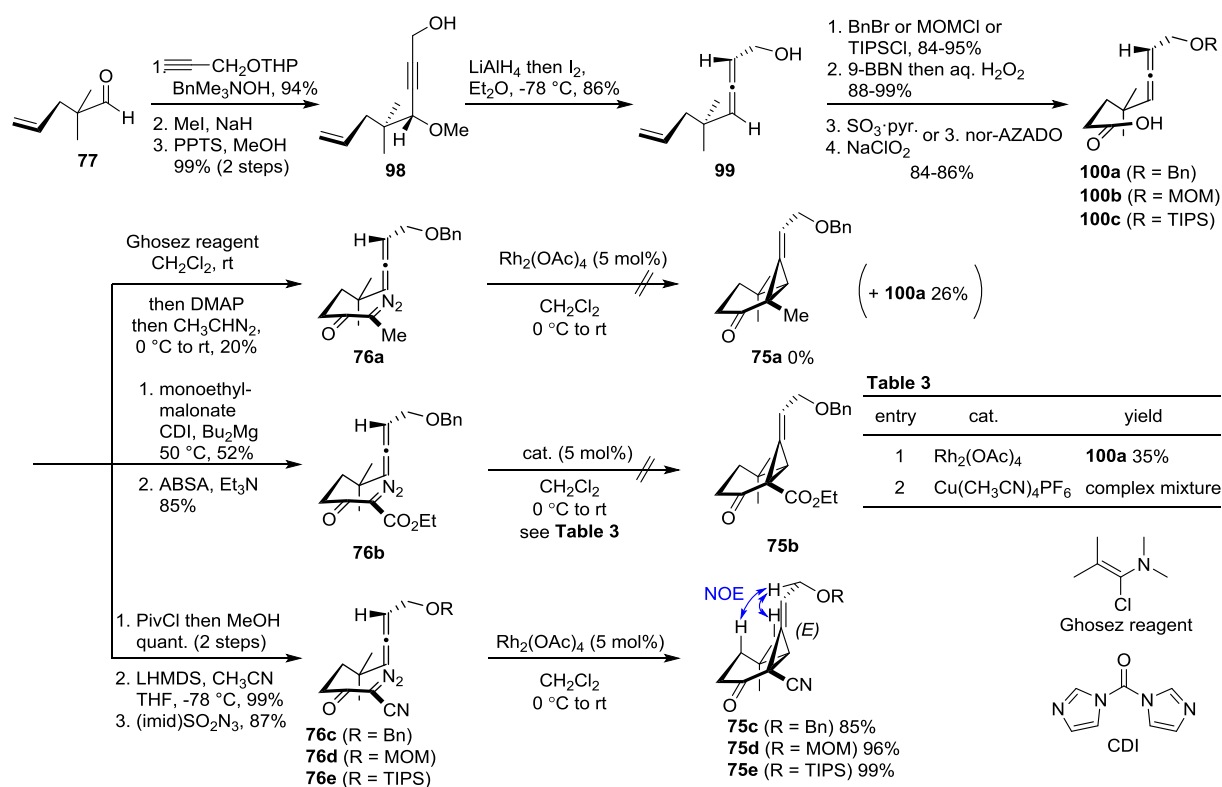
Scheme 16. Strategy for diastereoselective Pd-catalyzed reductive isomerization.

第三節 Avenaol の全合成とその考察

1-3-1. アルキリデンシクロプロパンの合成

分子内シクロプロパン化を検討するため、置換基の異なるジアゾケトン誘導体**76a-e**を合成した (Scheme 17)。既知のアルデヒド**77**¹⁹をTHP保護されたプロパルギルアルコールと水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム²⁰で処理して、生じた第二級水酸基をメチル化、続く酸処理によるTHP基の除去で**98**を得た。**98**のヒドロアルミニウム化に続いてヨウ素で処理することで、アレン**99**を与えた²¹。アレン**99**はTIPS保護、末端オレフィン選択的ヒドロホウ素化、続くAZADO酸化²²によりカルボン酸**100c**へと変換した。同様に、ベンジルエーテル**100a**、MOMエーテル**100b**を合成した。**100a**をGhosez試薬で酸塩化物へと変換した後に用時調整したジアゾエタンとDMAPで処理することでジアゾケトン**76a**を低収率ながら得た。続いて、正宗らによる手法で**100a**をβ-ケトエステルへと変換後²³、ABSAを用いたジアゾ化²⁴によりβ-ケト-α-ジアゾエステル**76b**へと変換した。最後に、**100a**を酸無水物を經由したエステル化、β-ケトニトリルへの変換後、(imid)SO₂N₃を用いたジアゾ転位によりβ-ケト-α-ジアゾニトリル**76c**を合成した²⁵。

次にアルキリデンシクロプロパンを合成するためにRhおよびCu触媒によるアレン**76a-c**の分子内シクロプロパン化を検討した。最初に、後の官能基変換が不要となるため工程数の削減を期待できるメチルジアゾケトン**76a**を基質として検討した。**76a**存在下ジクロロメタン中、触媒量のRh₂(OAc)₄で処理したところ、目的物は得られず**100a**が26%収率で得られた。ジアゾケトン**76a**より生じるロジウムカルベンは不安定であるため、より安定で反応性の高い基質としてβ-ケト-α-ジアゾエステル**76b**を用いたが、同様の結果を与えた (Table 3, entry 1)。そこでCu(CH₃CN)₄PF₆へと触媒を変更したが、複雑な混合物を与えた (entry 2)。一方で、基質をβ-ケト-α-ジアゾニトリル**76c**へと変更すると反応は良好に進行し目的のアルキリデンシクロプロパン**75c**を85%収率でE配置の単一ジアステレオマーとして得ることに成功した (Scheme 17)。得られた環化体の相対立体配置はNOE相関によって決定した。また、同様の経路で合成したMOMエーテル**76d**及びTIPSエーテル**76e**についても定量的に目的物を与えた。



Scheme 17. Synthesis of alkylidene cyclopropanes and investigation of intramolecular cyclopropanation.

β -ケト- α -ジアゾニトリルでのみ目的物を与えた理由については以下のように説明できる。一般的に、オレフィンと金属カルベンとのシクロプロパン化は電子豊富なオレフィンと電子不足な金属カルベンの組み合わせにおいて、高い反応性を示す。オレフィンについては本反応では、アレンを用いているために反応性が低い。そのため、ジアゾケトンを用いた際に所望の反応が進行しなかった。 β -ケト- α -ジアゾエステルは電子不足金属カルベンを生成するが、一般的にカルベン平面とカルボニル基が直行する配座 **B** が **A** よりも熱力学的により安定であるとされている (Figure 6)。この配座ではカルベン部位とカルボニル基の π 軌道は共役できない。一方、 β -ケト- α -ジアゾニトリルから生成する金属カルベン **C** は常にシアノ基と同一平面上に存在し、共役することができる。これにより、 β -ケト- α -ジアゾニトリル由来のシアノロジウムカルベンは β -ケト- α -ジアゾエステル由来のカルボニルロジウムカルベンよりも求電子性が高く、所望の反応が進行したと推察している²⁶。

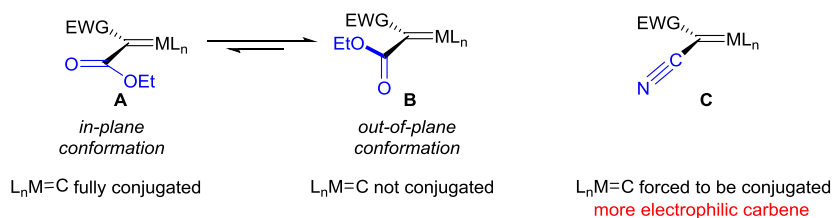


Figure 6. Explanation for chemoselectivity.

また、(*E*)-オレフィンのみ得られた理由としては、アレン置換基のオキシメチル基とロジウムカルベンに配位しているリガンドとの立体反発によって、オキシメチル基の反対側からシクロプロパン化が進行する遷移状態 **TS-A** の方が **TS-B** よりも有利になるためであると推察している (Figure 7)。

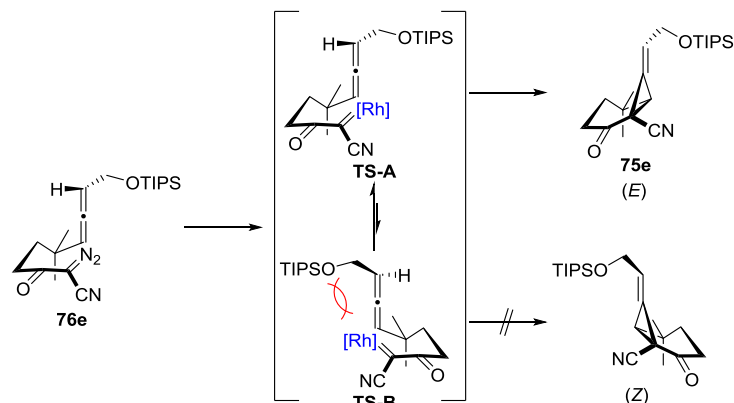
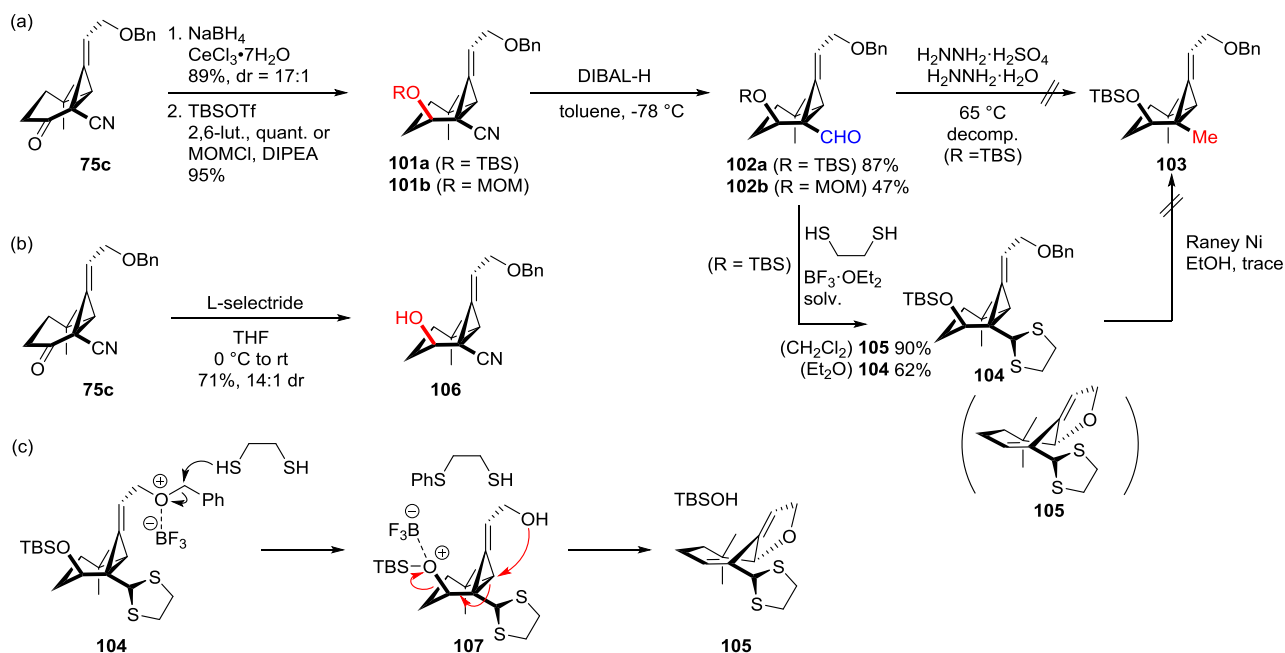


Figure 7. Explanation for diastereoselectivity.

得られたアルキリデンシクロプロパン **75c** のシアノ基をメチル基へと変換するために、アルデヒドの Wolff-Kishner 還元を検討した。**75c** を水素化ホウ素ナトリウムと塩化セリウムで処理するとジアステレオ選択的に還元が進行し、生じた第二級アルコールを TBS エーテル **101a** へと変換した (Scheme 18a)。主生成物の相対立体配置は嵩高い還元剤 L-Selectride を用いた際の主生成物 **106** と一致したことにより推測している (Scheme 18b)。TBS エーテル **101a** を DIBAL-H 還元によりアルデヒド **102a** とし、Wolff-Kishner 還元を検討した。ヒドラジン存在下、アルデヒド **102a** を加熱処理したところ、基質の分解が確認された (Scheme 18a)^{27a}。より温和な条件である TBS ヒドラゾンを経由する条件^{27b}でも目的の反応は進行せず、還元剤として $P(OiPr)_3$ を用いても、複雑な混合物を与えるのみとなった^{27c}。

そこで、チオアセタールの脱硫反応でメチル基へと変換することを試みた。**102a** 及び 1,2-エタンジチオールをジクロロメタン中 $BF_3 \cdot OEt_2$ で処理したところ、ジチオアセタール **104** は得られずシクロプロパン開環体 **105** が 90% 収率で得られた。溶媒をジエチルエーテルへと変更すると、反応速度は低下したものの、**104** が 62% 収率で得られた。副生成物 **105** は以下のようにして生成したと推測した。まず、ルイ



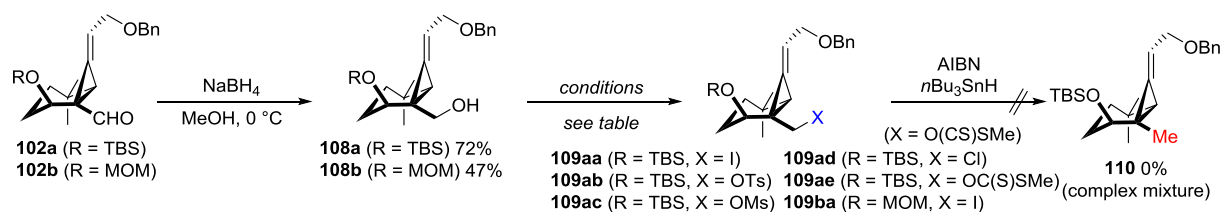
Scheme 18. Wolff-Kishner reduction and reduction of dithioacetal.

ス酸によって活性化されたベンジルエーテル **104** に対して求核剤となる 1,2-エタンジチオールが求核攻撃することでベンジルエーテルがアルコール **107** へと変換される (Scheme 18c)²⁸。これにより、水酸基が求核部位となり、同様に活性化された TBS エーテルが脱離するようにしてシクロプロパン環が開裂、**105** へ変換されたと考えた。配位性溶媒はベンジルエーテルとアルデヒドの活性化を抑制し、反応速度の低下と副反応の抑制を引き起こしたと考えている。

得られたジチオアセタール **104** を Raney Ni で処理したところ、基質は分解し、痕跡量の脱硫体 **103** が確認されるのみであった。

続いてアルコールを経由してメチル基へと還元する条件を検討した。アルデヒド **102a** を水素化ホウ素ナトリウムで還元して第一級アルコール **108a** を得た (Table 4)。**108a** に対してヨウ素化及びトシル化を試みたが全く反応しなかった (entries 1, 2)。TBS 基の立体障害が反応の進行を妨げていると考え、メシル化を試みたところ、メシル化体 **109ac** の生成と競合してクロロ化体 **109ad** も生成した (entry 3)。一方でキサンテート **109ae** への誘導化は定量的に進行した (entry 4)。**109ae** を AIBN と水素化トリブチルスズで処理したが、複雑な混合物を与えるのみであった。一方、**101b** から誘導化した MOM エーテル **108b** を基質に用いると、72%収率でヨウ素体 **109ba** が得られた (Scheme 19, Table 4, entry 5)。

Table 4. Reduction via alcohol **108a** or **108b**.

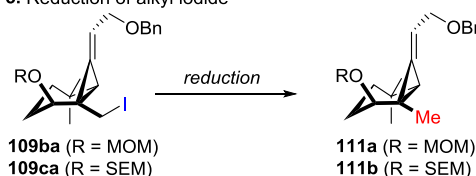


entry	R	X	conditions	yield
1	TBS	I	I ₂ , PPh ₃ , imid. CH ₂ Cl ₂ , rt	N.R.
2	TBS	OTs	TsCl, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , rt	N.R.
3	TBS	OMs	MsCl Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , rt	mixture of 108a + 109ac + 109ad
4	TBS	O(CS)SMe	CS ₂ , NaH, MeI, THF, 0 °C to 50 °C	109ae quant.
5	MOM	I	I ₂ , PPh ₃ , imid. CH ₂ Cl ₂ , rt	109ba 72%

立体障害を回避することでヨウ化アルキルへ変換できることが判明したため、種々のヨウ化アルキルを合成し、還元条件を検討した。先の検討で得られた **109ba** 存在下、ラジカル還元条件に付したところ、シクロプロパン開環体のみが得られた (Table 5, entry 1)^{29a}。接触水素化及び水素化リチウムトリエチルボランを還元剤として用いた際には複雑な混合物を与えた (entries 2, 3)^{29b}。基質を SEM エーテル **109ca** として嵩の小さい還元剤として水素化アルミニウムリチウムを用いたが昇温しても反応は全く進行しなかった (entry 4)^{29c}。一方で、DMSO 中 80 °C、水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、高収率で目的の還元体 **111b** が得られることが判明した (entry 5)^{29d}。この結果は次のように説明できる。反応点となりうるヨウ化アルキル部位及びオレフィン部位はいずれも軟らかい求電子部位である。一方、求核種となるヒドリド還元剤を比較すると、水素化アルミニウムリチウムが最も硬い求核剤、水素化ホウ素ナトリウムが最も軟らかい求電子剤と考えられる。HSAB 則により水素化ホウ素ナトリウムは反応性が高いと推測される。また反応部位の立体障害を考慮すると、オレフィン部位よりもヨウ化アルキル部位の方が立体的に込み合っている。還元剤は水素化リチウムトリエチルボランが最も嵩高く、水素化ホウ素ナトリウムが最も嵩が小さい。これらをまとめると、反応性が高く立体障害を受けにくい水素化

ホウ素ナトリウムを用いることで、目的の還元体が得られていると推定した。

Table 5. Reduction of alkyl iodide

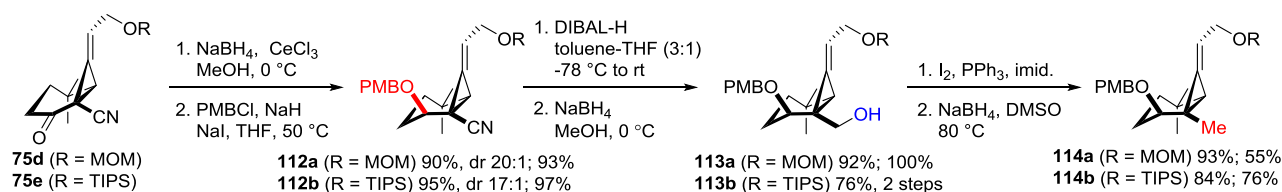


entry	R	conditions	yield
1	MOM	$n\text{Bu}_3\text{SnH}$, V-70 (30 mol%), benzene, 40 °C	0% (Cyclopropane was cleaved.)
2	MOM	10% Pd/C, H_2 , MeOH, 40 °C	0% (complex mixture)
3	MOM	LiBHEt_3	0% (complex mixture)
4	SEM	LiAlH_4 , THF, 60 °C	0% (N.R.)
5	SEM	NaBH_4 , DMSO, 80 °C	93%

Hard \longleftrightarrow Soft
 LiAlH_4 (unfavored) \longleftrightarrow LiBHEt_3 \longleftrightarrow NaBH_4 (favored)

Bulky \longleftrightarrow Small
 LiBHEt_3 (unfavored) \longleftrightarrow LiAlH_4 \longleftrightarrow NaBH_4 (favored)

最適化した合成経路を保護基の異なるアルキリデンシクロプロパン **75d**, **75e** に適用したところ、6工程でメチル化体 **114a**, **114b** をそれぞれ合成することに成功した (Scheme 19)。



Scheme 19. Reduction from CN group to Me group.

1-3-2 全シス置換シクロプロパンの合成

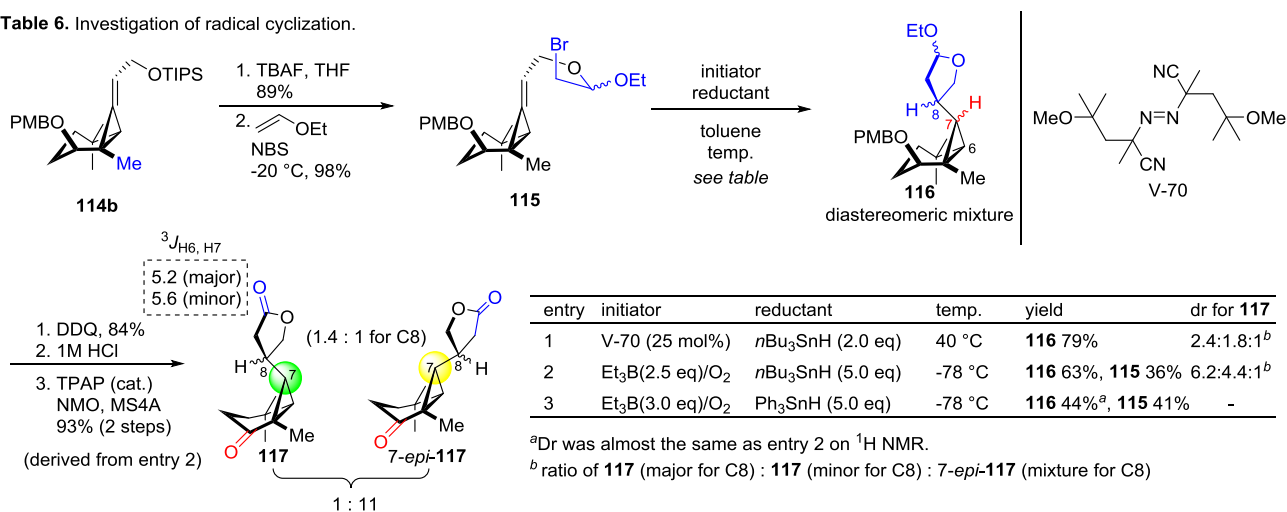
シアノ基をメチル基へと変換することができたため、続いて全シス置換シクロプロパンの合成を検討した。以下にその詳細を述べる。

A. 分子内ラジカル環化反応によるアプローチ

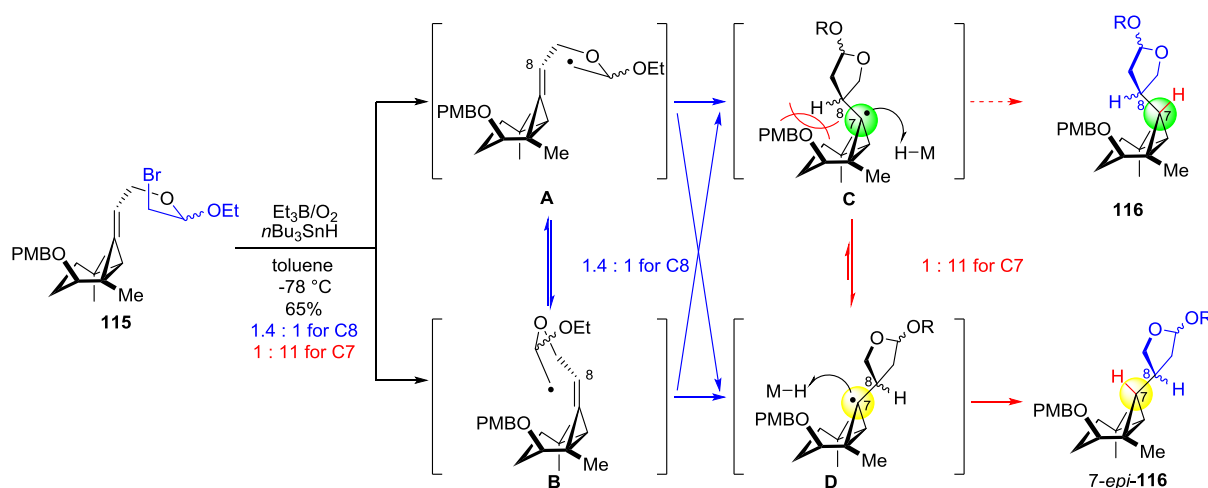
114b の TIPS 基を除去した後に得られた第一級アルコールをビニルエチルエーテルと NBS で処理してプロモアセタール **115** へと誘導化した (Table 6)。得られた **115** よりラジカル環化反応を検討した。最初に **115** をトルエン中、ラジカル開始剤として V-70、還元剤として水素化トリブチルスズを用いて 40 °C で反応させたところ、79%収率でジアステレオマー混合物として環化体 **7-epi-116** が得られた (entry 1)。これを PMB 基の除去、アセタールの加水分解、TPAP 酸化によってラクトン **7-epi-116** へと誘導化し、ジアステレオマー数を減らしてからその比を確認したところ、2.4:1.8:1 となった。ラジカル開始剤を Et_3B にしてより低温での条件を検討したところ、反応性は低下したものの、若干のジアステレオ選択性改善が見られた (entry 2)。その一方で還元剤をより嵩高い Ph_3SnH にしても、選択性の改善は見られなかった (entry 3)。得られた環化体の 7 位のシクロプロパン環の相対立体配置については 6 位とのスピン結合におけるカップリング定数から判断した。すなわち、生成物の 2 つの主ジアステレオマーの該当するカップリング定数は 6 Hz 未満である。一方、Aveanaol (**40**) のカップリング定数は 9.0 Hz であり、大きく異なる値を取っていることから、環化体は 7 位についてトランスシクロプロパンの配置を有しているこ

とが示唆された²。

Table 6. Investigation of radical cyclization.



ジアステレオ選択性については以下のように考察した (Scheme 20)。8位の立体化学について、アルキルラジカルのオレフィンへの分子内付加反応は配座 **A** 及び **B** からの付加が考えられる。この際、シクロヘキサン上の置換基がエクアトリアル位に存在して十分な立体障害とならなかったために、**A**, **B** いずれの配座からも付加が進行し、選択性が発現しなかったと推測した。また、シクロプロパン上7位の立体化学については遷移状態 **C** および **D** が考えられる。この際、付加により生成したラジカルはオレフィンに比べて sp³ 性を有するため、エクアトリアル上置換基とも立体反発が生じ、配座 **D** からの反応の方が配座 **C** からの反応よりも有利となったと推定している。

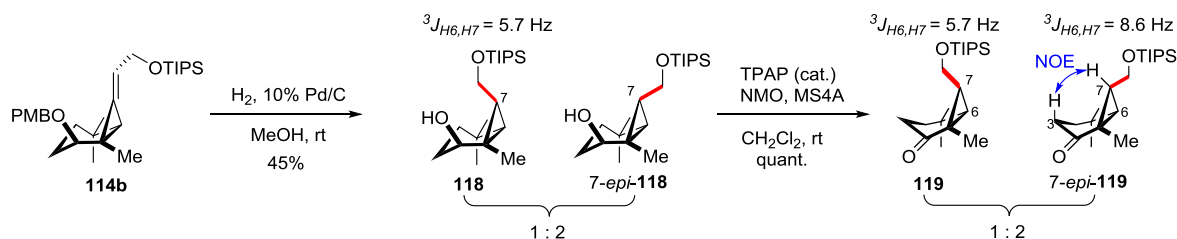


Scheme 20. Explanation for diastereoselectivity of radical cyclization.

B. 接触水素化によるアプローチ

前述のアルキリデンシクロプロパン **114b** に対し、メタノール中で接触水素化を試みたところ、2:1のジアステレオマー比で PMB 基の除去された還元体 **118** が得られた (Scheme 22)。 **118** を TPAP 酸化して得られたケトン **119** の NOE 相関とカップリング定数を確認したところ、トランスシクロプロパンが主生成物であることが確認された。柴富・岩佐らの報告した基質では核間位に置換基が存在しなかった。

従って、著者の用いた基質 **114b** では核間位のメチル基の立体障害によって *concave* 側からの接近が有利となってしまった可能性が考えられる^{11d}。



Scheme 21. Hydrogenation for synthesis of all-*cis* cyclopropane.

C. イリジウム触媒を用いたオレフィンの異性化

続いて、配向基を利用したイリジウム触媒によるオレフィンの異性化を検討した。ニトリル **112a** を Crabtree 触媒 ($[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})\text{PCy}_3]\text{PF}_6$) 存在下、水素雰囲気下で処理しても反応は進行しなかった (Table 7, entry 1)³⁰。この結果はシアノ基が配向基として機能するよりも配位して不活性化に寄与したことを示唆する。一方で、アルコール **113a** を基質とした場合、オレフィンの異性化は円滑に進行し、エノールエーテル **121b** を単一のジアステレオマーとして得た (entry 2)。同様に、TIPS 基で保護された基質 **113b** でも単一のジアステレオマーとして 89% 収率で全シス置換シクロプロパン **121c** が得られた (entry 3)。しかし、**121b**, **121c** の誘導化はシクロプロパンの開裂が優先する等の副反応が優先するため、困難であった。これらの結果については後述する (Table 8, Scheme 22)。そこで、先にメチル基へと変換した脱酸素化体 **114b** で検討した。その結果、異性化体 **121d** が低収率ながら得られた (entry 4)。反応性の向上を期待して、非配位性対アニオン (tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate, BAR_F)^{17a} を有するイリジウム触媒 ($[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})\text{PCy}_3]\text{BAR}_\text{F}$) を用いたところ、原料は完全に消費されたがトランス体の **121d**, **122d** が

Table 7. Investigation of Ir-catalyzed isomerization for synthesis of all-*cis* cyclopropane.

entry	substrate	R ¹	R ²	X	yield (all- <i>cis</i> : <i>trans</i>) ^a
1	112a	CN	MOM	PF ₆	No reaction
2	113a	CH ₂ OH	MOM	PF ₆	121b : 52% (all- <i>cis</i> only)
3	113b	CH ₂ OH	TIPS	PF ₆	121c : 89% (all- <i>cis</i> only)
4	114b	Me	TIPS	PF ₆	121d : 6% (2.3:1) ^b
5	114b	Me	TIPS	BAR _F	121d : 17% (<i>trans</i> only) 122d : 75% (<i>trans</i> only)
6	120	Me	H	PF ₆	123 : 61% (2.7:1) 122e : 5% (2.7:1)
7	120	Me	H	BAR _F	123 : 68% (10:1) 122e : <5% (2.6:1)

^aThe ratio was estimated using ¹H NMR spectroscopy. ^b**114b** (64%) was recovered.

得られるのみであった (entry 5)。続いて、**114b** の TIPS エーテルを除去したアリルアルコール **120** で検討した。Crabtree 触媒を用いた場合、シス選択性は低いままだったが (entry 6)、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})\text{PCy}_3]\text{BAR}_\text{F}$

ではシス/トランス比 10:1 まで改善した (entry 7)。

これらの結果については以下のように考察した。アルコール **113a**, **113b** を基質とした際にはヒドロキシシメチル基がイリジウム触媒に配位して反応することで一方向からのみ反応が進行し、シス体のみが得られた (Figure 8a)。一方、脱酸素化体 **114b** では配向基が機能する場合、イリジウムが TIPS エーテルと配位した **Y** から異性化が進行すれば全シス置換シクロプロパンが得られる (Figure 8b)。一方、PMB エーテルと配位した **Z** から異性化が進行すればトランスシクロプロパンが得られる。今回、より配位を受けやすい $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})\text{PCy}_3]\text{BAR}_f$ を用いた際には立体障害の小さい PMB エーテルが配向基として機能して、トランス体を得られたと推測している。この際、還元体 **122d** の比率が高いのは生成する異性化体が立体的に空いており、還元反応速度が速いためだと考えている。一方、アリルアルコール **120** を基質とした際には水酸基と $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})\text{PCy}_3]\text{BAR}_f$ の金属中心が強固な配位結合を形成するために、PMB エーテルは配位せずリガンドとの立体反発が生じたため、全シス置換シクロプロパンが得られたと推測している (Figure 8c)。また、より配位を受けにくい Crabtree 触媒を用いた際には非配位型の異性化が進行し、低いシス選択性が発現すると考えている (Table 7, entries 4, 6)。

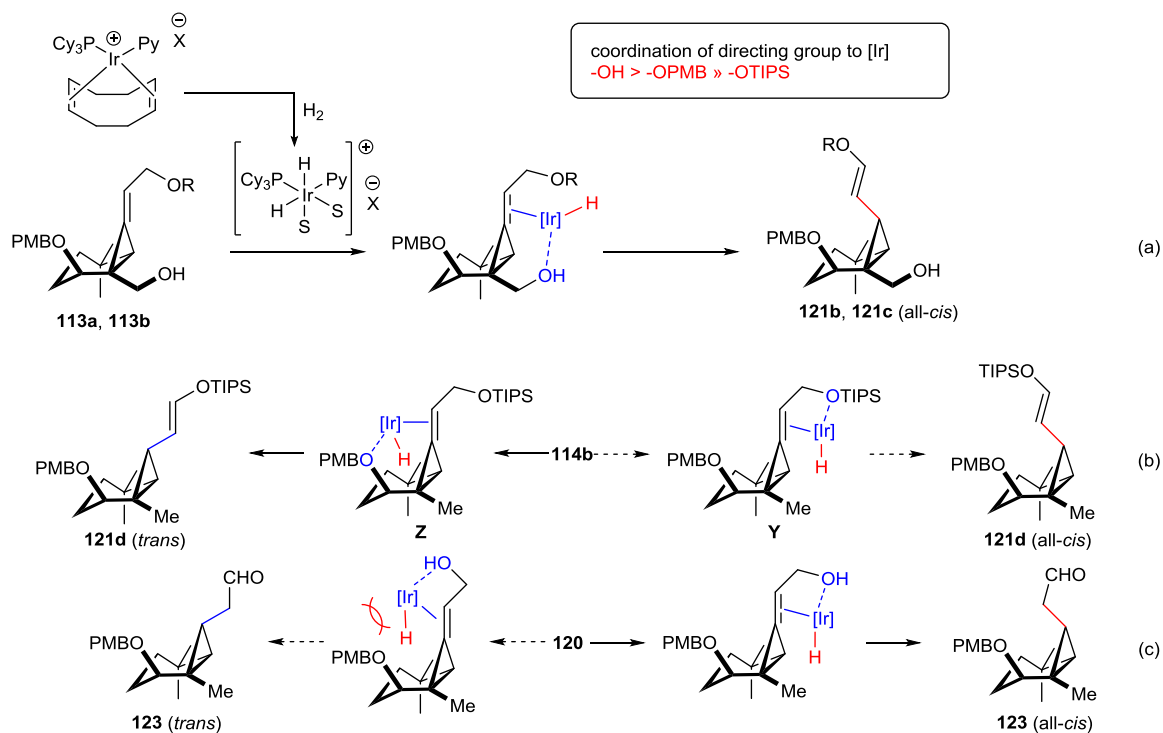


Figure 8. Discussion on *cis/trans* selectivity.

ヒドロキシシメチル基を有するアルキリデンシクロプロパン **113a** のイリジウム触媒による異性化では高ジアステレオ選択的に全シス置換シクロプロパン **121b** を与えた (Table 7, entry 2)。そこで **121b** の誘導化を試みた。

121b を *avenaol* へ誘導化するには 8 位の増炭が必要である。そこでまず、ヒドロホウ素化と続く鈴木-宮浦クロスカップリングを検討した。まず、**121b** をボラン-THF 錯体で処理すると、ヒドロホウ素化の進行が確認できた (Table 8, entry 1)。そこで臭化アリル、酸化銀(I)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、3M 水酸化カリウム水溶液を加えて系内でのカップリングを試みたが反応は進行しなかった。この際、酸化処理により第二級アルコール **125a** が 50%収率、4:1 のジアステレオマー比で得られた。この **125a** は 2 工

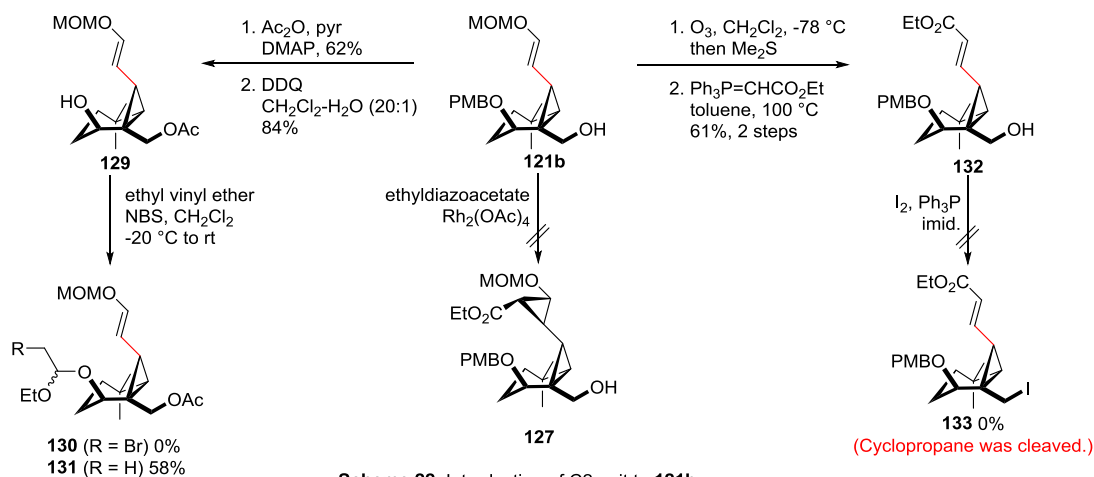
程で **126** へと変換し、NOE 相関により 8 位の立体化学を決定した。続いて、9-BBN 及びピナコールボランでのヒドロホウ素化を試みたが全く反応は進行しなかった (entries 2, 3)。そこでヒドロホウ素化した後にボランのエステル交換を試みた。1,5-シクロオクタジエンとのエステル交換反応は進行したが、その後のカップリング反応で分解してしまった (entry 4)。ピナコールボランとのエステル交換も試みたが目的物は得られなかった (entry 5)。

Table 8. Hydroboration for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling.

entry	R	conditions	result
1	allyl	BH ₃ ·THF (4.0 eq), THF, 0 °C to rt then allyl bromide (4.0 eq), Ag ₂ O (4.0 eq) PdCl ₂ (dppf) (26 mol%) 3M aq.KOH (18 eq), 120 °C	Just hydroboration proceeded. ^a (121b 12%, 125a 50%, 4:1 dr)
2	allyl	9-BBN (6.0 eq), THF, 70 °C	N.R. (125b ca. 87%)
3	B(pin)	HB(pin) (4.0 eq), DCE, 90 °C then Rh(PPh ₃) ₃ Cl (8.1 mol%)	N.R. (125b 85%)
3	vinyl	BH ₃ ·THF (8.0 eq), THF, 0 °C to rt then 1,5-cyclooctadiene (8.0 eq), TMSCl (16 eq) then vinyl bromide (4.0 eq), PdCl ₂ (dppf) (7.1 mol%) K ₂ CO ₃ (5.9 eq), DMF, H ₂ O (THF:DMF:H ₂ O = 20:24:1)	Hydroboration proceeded and then decomposed
5	B(pin)	BH ₃ ·THF (4.0 eq), THF, 0 °C to rt then pinacol (4.3 eq) then 1M aq. NaOH (8.0 eq)	Hydroboration proceeded and then decomposed.

^aTreated with 3M aq NaOH, H₂O₂ after N.R. was confirmed by TLC analysis.

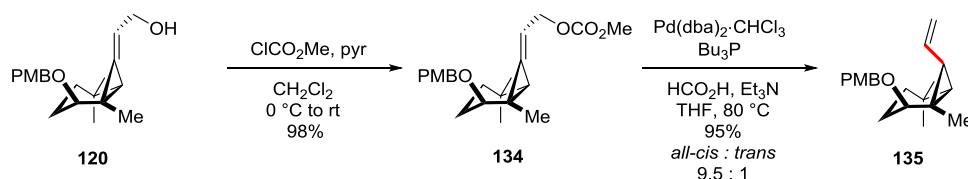
鈴木一宮浦クロスカップリングの検討ではヒドロホウ素化は進行するものの、続くカップリング反応は進行しなかった。これより、エノールエーテル部位の反応性は低いものの、嵩の小さい反応剤や分子内反応を利用すれば増炭は可能だと期待して、エノールエーテル **121b** を用いて引き続き検討した。エノールエーテル **121b** に対しエチルジアゾアセテート、Rh₂(OAc)₄を用いた分子間シクロプロパン化を試みたが所望の反応は全く進行せず、副生成物が確認された (Scheme 22)³¹。また、分子内ラジカル環化反応での増炭を期待して、**121b** の水酸基をアセチル基で保護、PMB 基を除去して得られた **129** のブromoアセタール化を試みた。エチルビニルエーテル及び NBS で処理したところ、副反応のメチルアセタール化体 **131** が優先して得られた。一方、オゾン分解に続いて Wittig 反応を試みたところ、中程度の収率で目的の α,β -不飽和エステル **132** を得たが、続くヨウ素化においてシクロプロパンが開裂した。この検討からシクロプロパン α 位に脱離基が存在するとシクロプロパンが開環する可能性が示唆された。そこで脱酸素化体の全シス置換シクロプロパンからの誘導化を優先することとした。



Scheme 22. Introduction of C2 unit to 121b.

D. パラジウム触媒を用いたアリル炭酸エステルの還元

一方、アリルアルコール**120**をアリル炭酸エステル**134**へと変換し、**134**の還元による全シス置換シクロプロパンの構築を試みた (Scheme 24)。**134**をPd(dba)₂、PBu₃、ギ酸及びトリエチルアミン存在下、THF中加熱還流することで、予想通り全シスシクロプロパン**135**を95%収率、9.5:1のジアステレオ比で得ることに成功した。

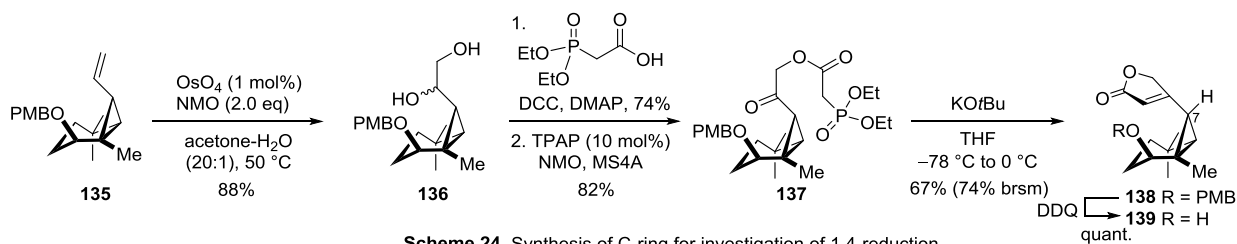


Scheme 23. Pd-catalyzed reduction of allyl carbonate.

以上の検討より、2つの方法により全シス置換シクロプロパンが構築できることが分かった。1つはイリジウム触媒によるオレフィンの異性化である。本反応は水酸基を配向基として非配位性Crabtree型触媒を用いることで良好な選択性で全シス体を与えた。2つ目はパラジウム触媒によるアリル炭酸エステルの還元である。ここでは予想通り、縮環系のconvex面側から位置および立体選択的に還元が進行した。

1-3-3. C環部の構築

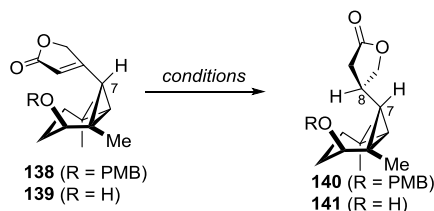
全シス置換シクロプロパンの合成に成功したので、続いてC環部の構築を検討した。アルケン **135**をOsO₄によりジヒドロキシ化して得た**136**を、第一級アルコール選択的にβ-ホスファニルカルボン酸と縮合した (Scheme 24)。得られたリン酸エステルの第二級水酸基をTPAP酸化によりケトン **137**とし、THF中KOtBuで処理することで分子内Horner-Wadsworth-Emmons反応が進行し、ブテノリド **138**を67%収率 (74% brsm)で得た。これをDDQで処理して第二級アルコール**139**へと変換した。



Scheme 24. Synthesis of C-ring for investigation of 1,4-reduction.

続いて、ブテノリド **138**および**139**の1,4-還元を検討した。ブテノリド **139**をCrabtree触媒存在下、ジクロロメタン中6気圧の水素雰囲気下で反応させたが全く反応は進行しなかった (Table 9, entry 1)。一電子還元剤として金属マグネシウムを検討したが、複雑な混合物を与えた (entry 2)。また、SmI₂を用いたところ、シクロプロパンの開環体が見られると共に、トランスシクロプロパン 7-*epi*-**139**が得られた (entry 3)³²。続いて、ヒドリド還元剤を検討した。Stryker試薬存在下、benzene中加熱還流させたが、反応は全く進行しなかった (entry 4)³³。以上の結果から、本反応に対して一電子還元剤やCuHは有効でないことが示唆された。一方、NaBH₄存在下CoCl₂を添加したところ、良好に反応は進行し、目的のラクトン**141**がジアステレオマー混合物として得られた (entry 5)³⁵。続いて、PMB基を有する基質**138**で検討した。先ほどと同様、CuHを反応系内で生成する条件では反応が進行しなかった (entry 6)。不斉リガンドによる立体選択性の発現を期待して、Lipshutzらが報告している条件を検討したが、選択性は発現しなかった (entry 7)³⁴。先ほどと同様、CoHの生成する条件では選択性は発現しないものの、良好な収率で目的物が得られた (entry 8)³⁵。

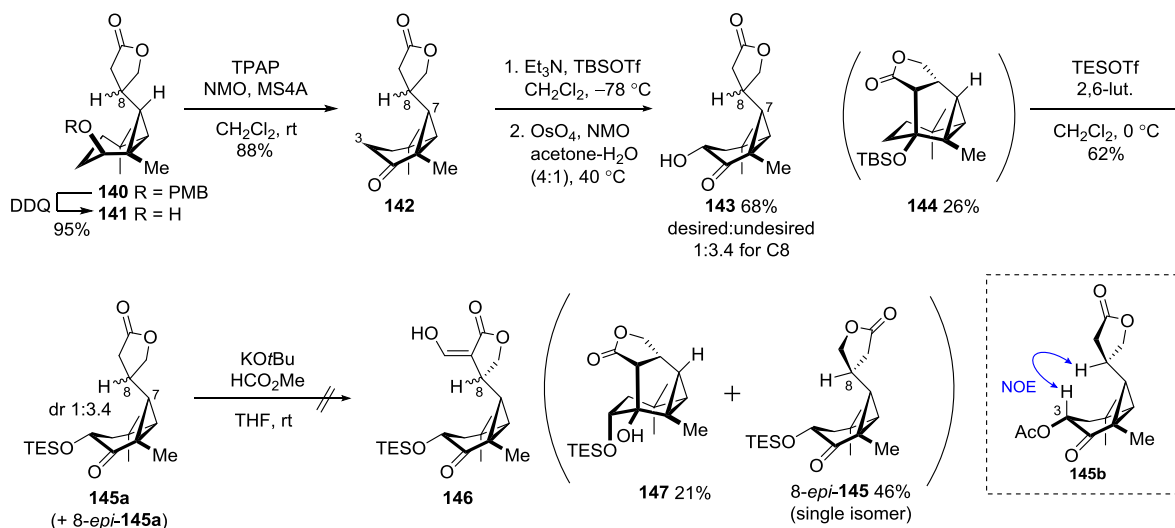
Table 9. 1,4-reduction of butenolide **138** and **139**.



entry	substrate	conditions	yield	entry	substrate	conditions	yield (dr for C8)
1	139	[Ir(cod)py(Cy ₃ P)]PF ₆ (39 mol%), H ₂ (6 atm), CH ₂ Cl ₂ , rt	N.R.	5	139	NaBH ₄ , CoCl ₂ , MeOH, -40 °C to -20 °C	141 79%, dr 1:1.2
2	139	Mg (excess), MeOH, rt	complex mixture	6	138	NaBH ₄ , CuCl, MeOH, -40 °C to -20 °C	N.R.
3	139	SmI ₂ (1.5 eq), MeOH (1 drop), THF-DMA (8:1), rt	7- <i>epi</i> - 139 33%	7	138	(<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS (20 mol%), [(Ph ₃ P)CuH] ₆ (20 mol%), PMHS, <i>t</i> -BuOH, THF, 0 °C to 40 °C	140 10%, dr 1:1.2 (88% recovered)
4	139	[(PPh ₃)CuH] ₆ , benzene, reflux	N.R.	8	138	NaBH ₄ , CoCl ₂ , MeOH, -40 °C to -20 °C	140 83%, dr 1:1

8位の立体選択性は発現しなかったものの、C環部を構築できたため、avenaol (**40**) の誘導化を目指した (Scheme 25)。140は先と同様、DDQによりPMB基を除去することができた。第二級アルコール**141**をTPAP酸化によりケトン**142**へと誘導化し、3位への水酸基の導入を検討した。142をトリエチルアミン及びTBSOTfで処理してシリルエノールエーテル化した後に、OsO₄で酸化することでα-ヒドロキシケトン**143**が68%収率で得られた。143の8位についてのジアステレオマー比は1:3.4であった。この際、分子内ア

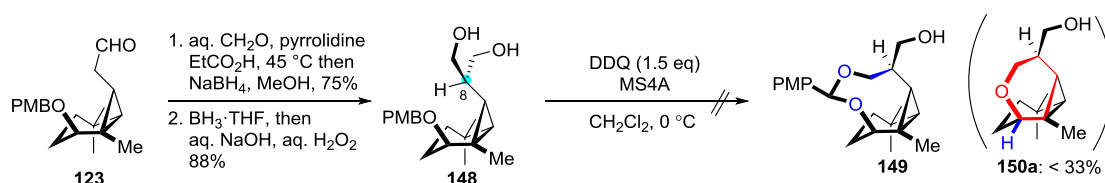
ルドル付加体 **144**が副生成物として得られた。導入された3位水酸基の立体化学はアセチル化した **145b**のNOE相関より決定した。**143**のジアステレオマー混合物は分離困難であったため、そのままTESエーテル **145a**とし、ラクトン α 位のホルミル化を試みた⁷。ラクトンをKOtBu及びギ酸メチル存在下、THF中室温で処理したところ、分子内アルドール付加体**147**と8-*epi*-**145a**が単一ジアステレオマーで得られた。**147**は8位について望みの立体化学であり、**145a**のジアステレオ比が1:3.4であることより、**145a**から定量的に変換されたことが推測できる。従って、ケトラクトンを塩基で処理すると、分子内アルドール付加体が生成することが明らかになった。また、ブテノリド**138**および**139**の1,4-還元のジアステレオ選択性も発現していなかったことから、合成経路を変更することとした。



Scheme 25. Failed attempt to synthesize avenaol (**40**).

1-3-4. 1,3-ジオールの選択的変換

先の検討では1,4-還元での8位の立体化学の制御が困難であった。また、ケトン存在下でラクトンのホルミル化を試みると分子内アルドール付加体得られるという問題点が明らかとなった。そこで、次なる合成戦略として、環化による1,3-ジオールの一方のヒドロキシメチル基を選択的に変換して区別する計画を立案した。まず、前述のアルデヒド**123**を α -メチレン化したのちにワンポットで還元し、生じたアリルアルコールをヒドロホウ素化-酸化することで、1,3-ジオール**148**を合成した (Scheme 26)。**148**にDDQを作用させることで、一方の水酸基を区別してベンジリデンアセタール **149**へと変換することを期待した。しかし、**149**は全く得られず、興味深いことに低収率ながらテトラヒドロピラン**150a**が得られた。

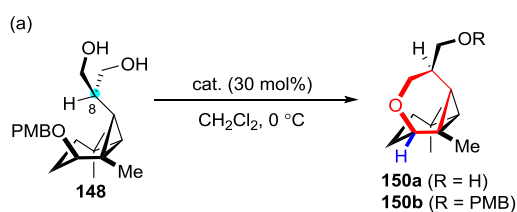


Scheme 26. An initial trial of differentiation of diol **148**.

予想に反する結果ではあったが1,3-ジオール **148**の一方のヒドロキシメチル基を選択的に区別することができたため、本反応の最適化を試みた (Table 10a)。最初に、初期検討でのDDQが酸化剤として働い

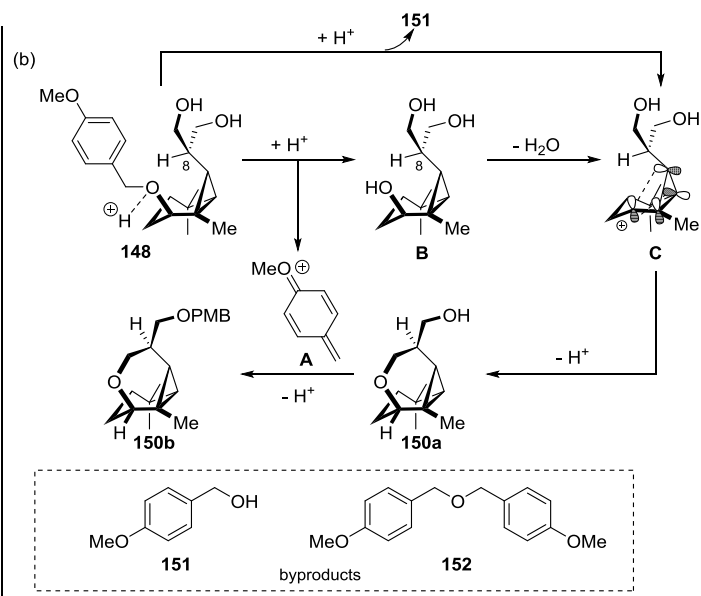
ている可能性を考慮して銅触媒を検討した。Cu(OAc)₂を用いた際には反応は全く進行せず、Cu(OTf)₂では痕跡量の環化体 **150b**が得られた (entries 1-2)。望みのアルコール **150a**ではなかったが、ヒドロキシメチル基の区別はできているためこのまま検討を続けた。Cu(ClO)₂で処理すると中程度の収率で環化体 **150a**及び **150b**の混合物を得た (entry 3)。ルイス酸性の高いCu(ClO)₂で最も変換率が高かったことから、続いて種々のルイス酸の検討へと移行した。Zn(OTf)₂、Sc(OTf)₃、BF₃·OEt₂を検討したところ、BF₃·OEt₂を用いた際に約80%収率で環化体を得られた (entries 4-6)。また、ブレンステッド酸としてTsOHを用いた際に定量的に環化体 **150a**, **150b**を得ることに成功した (entry 7)。これらの結果はブレンステッド酸やBF₃·OEt₂は硬い酸であるため、硬い脱離基と考えられるベンジルオキシ基の脱離に有効だったものと推測している。本反応では副生成物としてベンジルアルコール **151**とベンジルーテル **152**が得られていた (Table 10b)。したがって、次の反応経路によってPMB体 **150b**が得られていると推測した。酸触媒により**148**のベンジルーテル部位が活性化され、オキソニウムカチオン**A**とトリオール**B**が生成する。その後**B**は酸触媒によりもう一度活性化され、カルボカチオン**C**を生成する。または**148**からベンジルアルコール **151**が脱離して直接的に**C**へと変換されることも考えられる。このカチオン**C**はシクロプロピル基のσ供与により安定化されていると推測している³⁶。**C**のカチオン部位は分子内に存在するヒドロキシメチル基と反応し、テトラヒドロピラン **150a**へと変換される。最後に、系内に存在するオキソニウムカチオン**A**と反応し、PMBエーテル**150b**を生成する。PMBエーテル **150b**の生成を回避するため、想定反応機構に基づき過剰量のPhSHを添加したところ、化学選択的にアルコール体 **150a**が88%収率と高収率で得られた (entry 8)

Table 10. Differentiation of diol **148**.

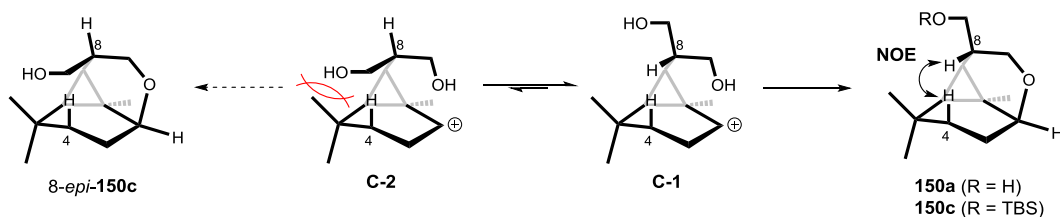


entry	conditions	yield
1	Cu(OAc) ₂	no reaction
2	Cu(OTf) ₂	150b : trace
3	Cu(ClO ₄) ₂	150a : 41%, 150b : 21%
4	Zn(OTf) ₂	150a : 14%
5	Sc(OTf) ₃	150a : 27%, 150b : 36%
6	BF ₃ ·OEt ₂	150a : 64%, 150b : 17%
7	<i>p</i> TsOH	150a : 35%, 150b : 65%
8	<i>p</i> TsOH, PhSH ^a	150a : 88%

^a10 equivalent of PhSH was used.



なお、本反応は8位立体選択的に反応が進行し、その立体化学は第一級水酸基をTBS化した**150c**のNOE相関により決定した (Scheme 27)。立体選択性の発現については以下のように考察した。本反応は配座**C-1**または**C-2**からの環化が考えられるが、配座**C-2**はメチレン部位が6員環上4位の水素及び5位のメチル基と立体反発が生じる。これにより、**C-1**から環化が進行したと考えている。なお、本反応は可逆的である可能性も考えられるが、先と同様の立体障害により、**150a**は8-*epi*-**150**よりも熱力学的に安定だと考えられる。



Scheme 27. Explanation for diastereoselectivity of cyclization.

1-3-5. C-H 酸化反応によるテトラヒドロピラン環の開環

続いて、**150a** の水酸基を Bz 基で保護した後に C-H 酸化による THP 環の開環を検討した。当量の CrO_3 や RuCl_3 触媒と NaIO_4 を用いた酸化条件ではメチレン部位が酸化されたエステル **155** や過剰酸化されたカルボン酸 **156** が得られた (Table 11, entries 1, 2)^{37,38}。White らによって報告されている (*S,S*)- $\text{Fe}(\text{pdp})$ を用いる条件³⁹では目的物が位置選択的に 65%収率で選択的に得られたものの、化学量論量の鉄錯体を必要とした (entry 3)。DMDO での酸化を試みたところ 24 時間でも反応は完結しなかったが、TFDO 存在下 0 °C で処理した際には反応性が高すぎるためか、位置選択性が低下した (entries 4, 5)⁴⁰。最終的に、-78 °C で TFDO を用いることで、位置選択的に C-H 酸化が進行し、ケトアルコール **154** を 96%と高収率で得ることに成功した (entry 6)。

Table 11. C-H oxidation of tetrahydropyran.

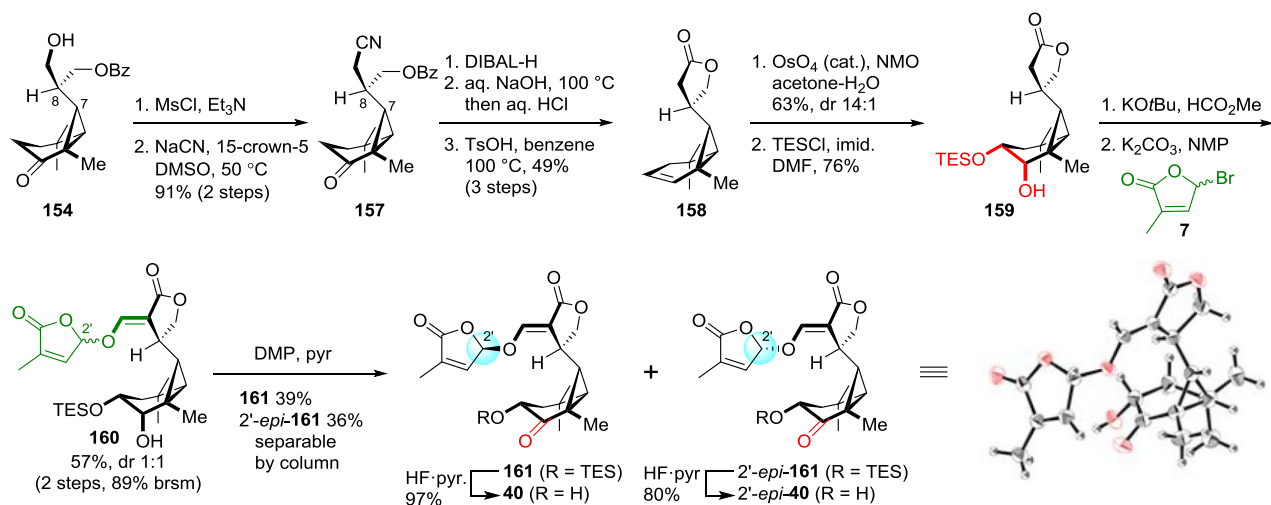
entry	conditions	yield
1	CrO_3 , AcOH, rt	0% (155 : 35%)
2	RuCl_3 , NaIO_4 , CCl_4 -MeCN-pH7 buffer	0% (155 : 7%, 156 : 33%)
3	(<i>S,S</i>)- $\text{Fe}(\text{pdp})$, AcOH, aq. H_2O_2 , rt	65%
4	DMDO, CH_2Cl_2 , rt	22% (30% brsm)
5	TFDO, CH_2Cl_2 , 0 °C	24% (155 : 36%)
6	TFDO, CH_2Cl_2 , -78 °C	96%

R = Me : DMDO
R = CF_3 : TFDO

1-3-6. Avenaolの全合成

8位の立体化学を制御することができたので、分子内アルドール付加体の生成を回避する経路での **avenaol** (**40**)への誘導化を検討した。**154**をメシル化と続くシアノ化によって一炭素増炭した (Scheme 28)。得られたケトニトリル**157**をDIBAL-H還元と塩基性加水分解及び酸処理によりラクトンとした。同時に脱水反応が進行し、アルケン**158**へと変換した。これをジアステレオ選択的にconvex面からジヒドロキシル化した後に、位置選択的にTESエーテル**159**とした。**159**を KO^tBu 存在下、ギ酸メチルで処理することで、ホルミル化体を得られた⁷。これをプロモブテノリド**7**とカップリングすることで、エノールエーテル**160**をジアステレオ混合物として得ることに成功した。**160**をDess-Martin酸化して、得られた **avenaol** 保護体 **161**及び2'-*epi*-**161**をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離した。最後に、**161**を $\text{HF}\cdot\text{pyridine}$ で処理することで、**avenaol** (**40**)の全合成を完了した。生成物の¹H, ¹³C NMR, IR, ESI-MSスペクトルは全て天然物との一致が確認できた。また、2'-*epi*-**161**を同様に $\text{HF}\cdot\text{pyridine}$ によりTES基を除去することで、

2'-*epi*-**40**を合成した。2'-*epi*-**40**はX線結晶構造解析により相対立体配置を決定することができた。これにより間接的ではあるが、avenaolの提唱相対立体配置を合成化学的に証明することに成功した。



Scheme 28. Total synthesis of avenaol (**40**).

第四節 合成品の活性試験

Avenaolは幾つかの種子発芽に対する刺激作用の評価は報告されているが、より詳細な受容体との親和性についてはこれまで報告されていなかった^{2a}。そこで、合成したavenaol (**40**)とその誘導体の生物活性に関する予備的知見を得るために、モデル植物シロイヌナズナ(*Arabidopsis thaliana*)の受容体タンパク AtD14とストライガ (*Striga hermonthica*)の種子に含まれる受容体タンパク ShHTL2-11に対してヨシムラクトングリーン (YLG(**162**))との競合阻害実験を実施した(本活性試験は名古屋大学理学研究科准教授・

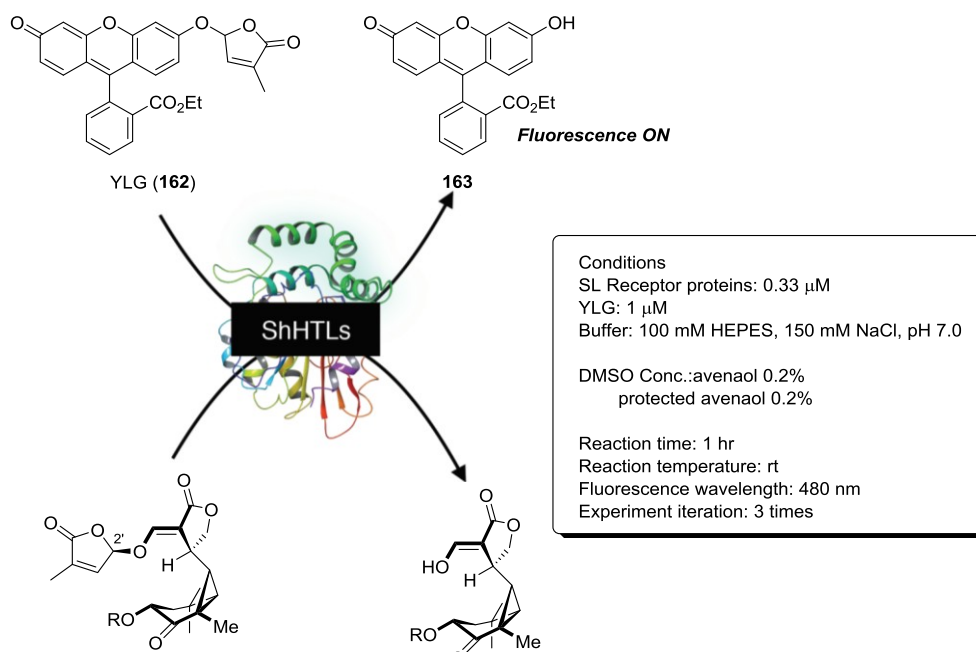


Figure 9. Conditions of competitive inhibition experiments.

荻原先生 (現理化学研究所) 及び吉村柁彦博士 (現Syngenta博士研究員) により実施された)。YLG (**162**)

は受容体に加水分解されることで蛍光を発する発光性ストリゴラクトンであるため、YLG (**162**)とavenaol (**40**)およびavenaol保護体**164**の加水分解の競合をYLGの蛍光を指標として評価した (Figure 9)⁴¹。SL受容体タンパク(0.33 μM)、YLG (**162**) (1 μM)、緩衝液としてHEPES (100 mM)及びNaCl (150 mM) となる水溶液 (溶液A)を調製した。avenaol (**40**)とavenaol保護体**164**は0.2%w/v DMSO溶液として調製した (溶液B)。溶液Aに対し溶液Bを**40**または**164**が0.01, 0.5, 1, 5, 10 μM となる適当量加え、室温条件下1時間攪拌した。1時間後、サンプル濃度0.01 μM の場合との480 nm波長相対蛍光強度を測定した。この測定をそれぞれの受容体タンパク及びavenaol誘導体に対しそれぞれ3回試行し、平均値を算出した。

活性評価の結果を以下に述べる。Avenaol (**40**)はShHTL2, 3, 7-10に対しほとんど活性を示さなかった (10 μM での相対蛍光強度0.9以上)(Figure 10a)。一方、10 μM での相対蛍光強度について、AtD14は0.688、ShHTL4は0.587、ShHTL5は0.626、ShHTLは0.791、ShHTL11は0.768と算出された。Avenaol保護体**164**はShHTL2,3 8-10 に対しほとんど活性を示さなかった (Figure 10b)。また、10 μM での相対蛍光強度について、AtD14は0.738、ShHTL4は0.767、ShHTL5は0.526、ShHTL6は0.465、ShHTL7は0.774、ShHTL11は0.762と算出された。これらの結果から、avenaol (**40**)とavenaol保護体**164**はShHTL4及びShHTL5に特に強い親和性を示すが、これまで報告されたSLの親和性とは異なる選択性を有することが示唆された (Figure 10c)^{41,42}。また、avenaol (**40**)と保護体**164**を比較すると、AtD14, ShHTL4-6, ShHTL11についてその親和性に違いが見られないことから、3位水酸基に蛍光色素ユニットを導入したプローブ化への応用が期待できる。

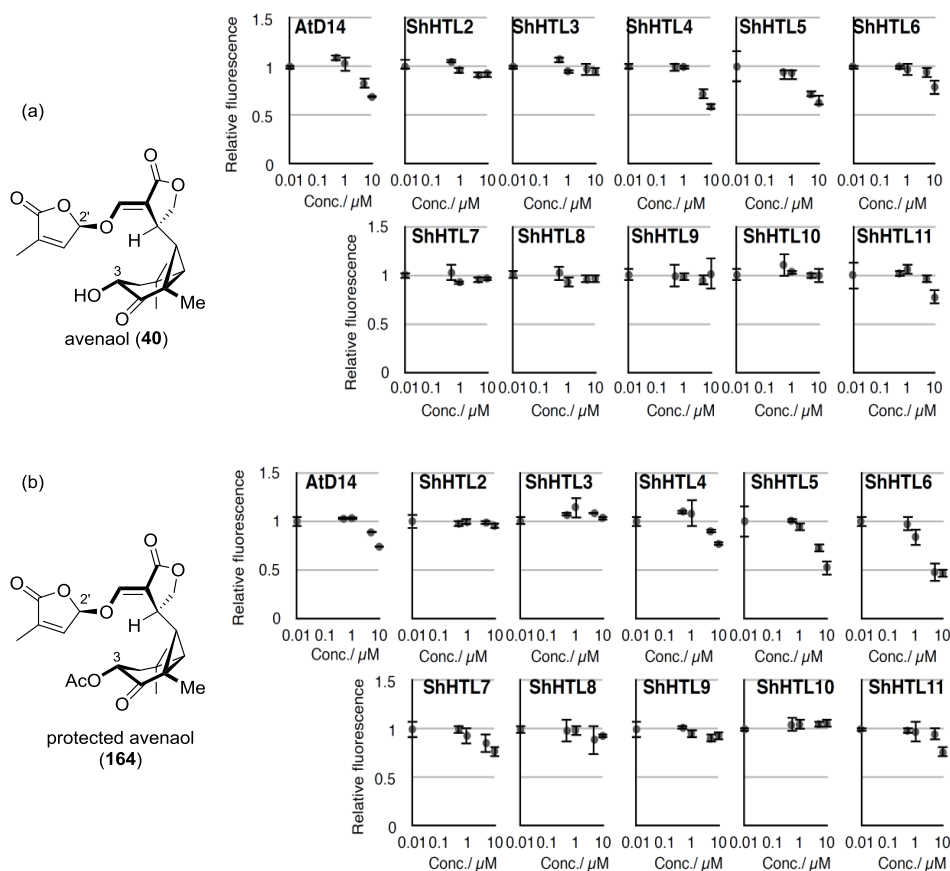


Figure 10. Competitive inhibition experiments for avenaol (**40**) and **164** to SL receptors.

第五節 結論

筆者は 1) Rh 触媒を用いたアレンの分子内シクロプロパン化によるアルキリデンシクロプロパンの構築、2) Ir 触媒によるジアステレオ選択的異性化による全シス置換シクロプロパンの構築、3) 分子内 S_N1 型反応による 1,3-ジオールのヒドロキシメチル基の区別、4) 位置選択的 C-H 酸化による THP 環の開裂を鍵として、avenaol (**40**)の初の全合成を達成した。これにより、提唱相対立体配置を合成化学的に証明した。全シス置換シクロプロパンは shagene A⁴⁴ や erythrolide A⁴⁵ など天然物にしばしば見られる構造であるが、本研究はそれらを含め、全シス置換シクロプロパンを有する天然物の全合成として初めての例である (Figure 11)。今後、構造類縁体合成への応用や構造活性相関研究への展開が期待できる。加えて、受容体競合阻害実験により、avenaol の特異な受容体選択性や 3 位水酸基が活性に重要でないことを見出した。

第二章 立体制御型メタル化に続くパラジウム触媒を用いた根岸カップリング反応によるシス/全シス置換シクロプロパンの合成

第一節 研究背景

シクロプロパン環は多数の医薬品や生物活性物質に含まれる重要な炭素骨格の一つである。中でも、全シス置換シクロプロパンは第一章で述べた *avenaol*⁴³、抗リーシュマニア活性を示す *shagene A*⁴⁴、特異な構造を有するジテルペノイド *erythrolide A*⁴⁵などの天然物にみられる興味深い構造である(Figure 11)。

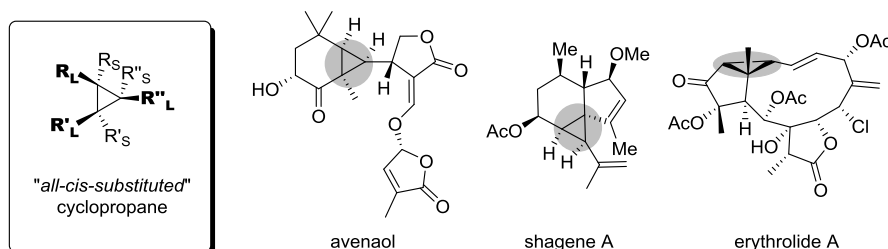
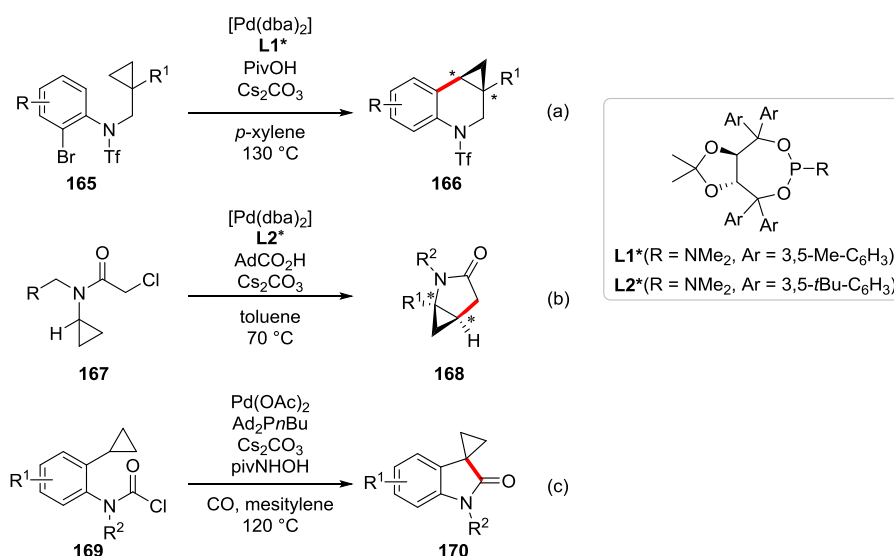


Figure 11. All-cis-substituted cyclopropane & related natural products.

Avenaol の全合成ではアレンの分子内シクロプロパン化によりアルキリデンシクロプロパンを構築した後に、二重結合の異性化や還元により全シス置換構造を合成した。これらの手法はシクロプロパンの開環抑制の観点からは堅実な手法である。しかし、段階的である点とアルキリデンシクロプロパンの構築に工程数がかかる点が課題であった。この問題を解決するため、著者はより工程数を削減できる全シス置換シクロプロパン合成法の開発に着手した。全シス置換シクロプロパンの構築法については十分に検討されておらず、本構造を含む天然物の全合成例はかご状構造を除けば第一章で述べた *avenaol* のみである。著者はシクロプロパン上に多様な置換基を直接的に順次導入することが出来れば、全シス置換シクロプロパンの効率的合成法になると考えた。以下に研究背景として、遷移金属触媒を用いたシクロプロパンの C-C 結合形成反応を紹介する。

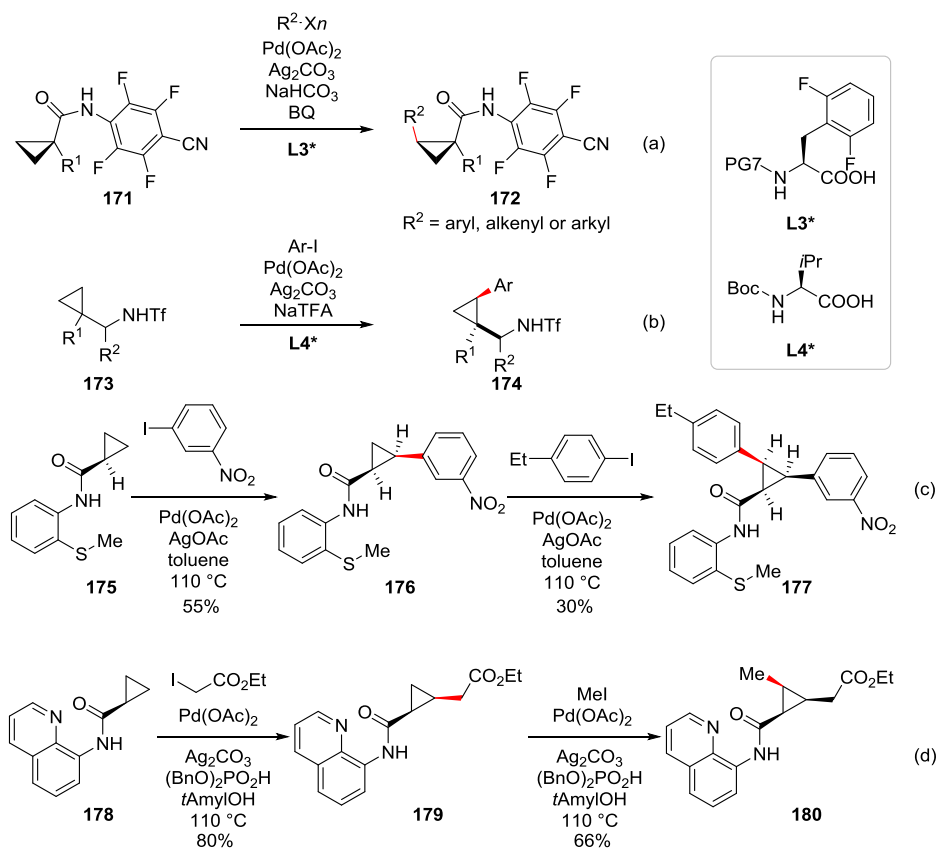
2-1-1. 触媒的 C-H 活性化

触媒的 C-H 活性化によるシクロプロパンのメチレン C-H 結合を分子内環化に用いた報告は複数ある⁴⁶。例えば Cramer らは Pd 触媒を用いたシクロプロピルメチルアニリン **165** の直截的な分子内アリール化によるテトラヒドロキノリン骨格 **166** の合成を報告している (Scheme 29a)^{46a}。同様に、クロロアセトアミド **170** を基質とした例も報告している (Scheme 29b)^{46c}。また筆者の所属研究室でも Pd 触媒によるシクロプロパンのメチン C-H 活性化により、カルバモイルクロライド **167** からのスピロオキシインドール **168** の合成を報告している (Scheme 29c)^{46f}。このようにシクロプロパンの C-H 活性化を経由した分子内環化は様々な基質に対して報告されているが、本手法により全シス置換シクロプロパンを構築した例はない。



Scheme 29. Examples of cyclizations through cyclopropane C-H functionalization.

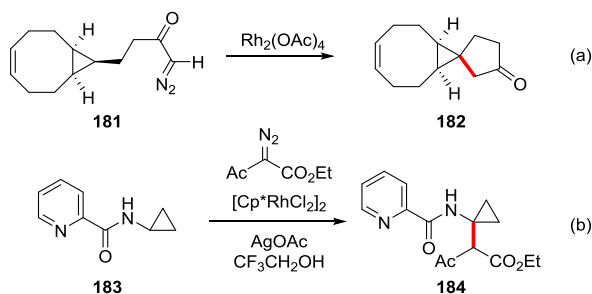
配向基を利用したシクロプロパン C-H 活性化も多数の報告がある⁴⁷。例えば Yu らはキラルリガンド **L3***を用いたシクロプロパンカルボキサミド **171** の不斉 C-H 官能基化を報告している^{47a} (Scheme 30a)。さらに別のアミノ酸由来のキラルリガンド **L4***を用いて、シクロプロピルメチルアミン **173** の不斉 C-H アリール化も報告している^{47b} (Scheme 30b)。シクロプロパン C-H 官能基化については多数の報告がある一方で、全シス置換シクロプロパンの構築は限られている。特に、異なる置換基を有する全シス置換シクロプロパンの合成例は二つしかなく、Babu らの異なるアリール基を順次導入した例 (Scheme 30c)^{47c}と、Chen らの異なるアルキル基を順次導入した例 (Scheme 30d)^{47d}のみである。



Scheme 30. Examples of cyclopropane C-H functionalization using directing group.

2-1-2. 金属カルベンの C-H 挿入反応

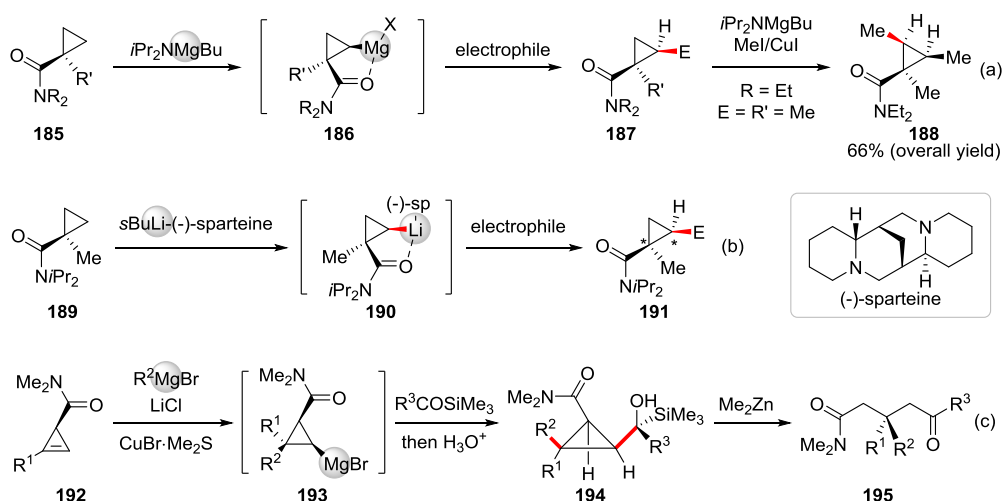
C-H 結合への金属カルベンの挿入反応は天然物の合成においてしばしば利用されるが、シクロプロパン C-H 結合への挿入反応の報告例は少ない⁴⁸ (Scheme 31)。分子内反応^{48a} (Scheme 31a) の他に、配向基を利用した分子間反応^{48b} (Scheme 31b) が報告されているが、全シス置換シクロプロパンを C-H 挿入反応により合成した例はない。



Scheme 31. Examples of carbene C-H insertion to cyclopropanes.

2-1-3. アミド β 位脱プロトン化

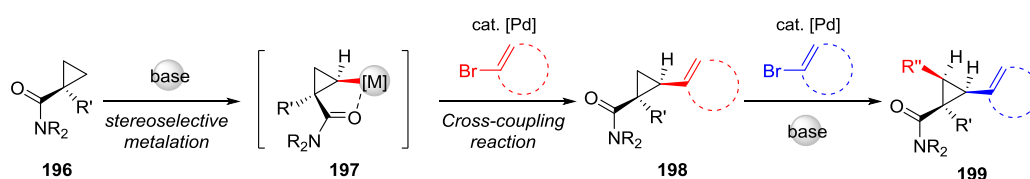
シクロプロパンの立体選択的メタル化として、アミドを配向基とした例がある⁴⁹。Eaton らは $i\text{Pr}_2\text{NMgBu}$ を塩基に用いたアミド β 位立体選択的なメタル化と、ヨウ化アリルやアニスアルデヒドなどの求電子剤との反応を報告している (Scheme 32a)^{49a}。全シス置換シクロプロパンも構築しているが、単純なメチル基を順次導入した一例のみである。また、Simpkins らは $s\text{BuLi}$ と (-)-sparteine を組み合わせることで不斉メタル化へと発展させている (Scheme 32b)^{49b}。最近では Marek らが Brook 転位による第四級炭素を有する δ-ケトアミドの合成において、シクロプロペニルアミド **192** の立体選択的なカルボメタル化につづくアシルシランへの付加反応による多置換シクロプロパン **194** の合成を報告している (Scheme 32c)⁵⁰。



Scheme 32. Introduction of substituents by metalation.

第二節 全シス置換シクロプロパンの合成戦略

以上の背景から、著者は初期検討においてC-H活性化、C-H挿入、及び分子内シクロプロパン化による全シス置換シクロプロパンの構築を試みた。しかしながら目的物は全く得られず、これらの手法による汎用的全シス置換シクロプロパンの合成は困難だった。そこで、アミドβ位立体選択的脱プロトン化を利用した置換基の順次導入法を計画した。本法はEatonらの報告から分かるように、α位にメチル基が導入されているにもかかわらず、シクロプロピル基を選択的に脱プロトン化できる。一般的にC-Hメタル化はメチレンに比べてメチル基の方がメタル化されやすいため、これはシクロプロピルアミドのカルボニル基の配座がメチレンに近接しているため、配向基として機能しているためだと推測される。一方で強い塩基性条件のため限られた求電子剤の導入しか検討されておらず、全シス置換シクロプロパンの合成においてはメチル基を順次導入した一例にとどまっている。著者は立体選択的β位脱プロトン化を起点として多様な金属種**197**の生成を目指すこととした(本論文では便宜上、この過程をメタル化と称することとする)(Scheme 33)。次に、メタルシクロプロピルアミド**197**を利用してクロスカップリングによるアルケニル基の導入を検討し、多様な置換基の導入法を確立することとした。そして得られた三置換シクロプロパン**198**のさらなるβ位メタル化、クロスカップリングを検討し、全シス置換シクロプロパン**199**の構築へと発展させることを計画した。本法は直接的に置換基を導入できる点でこれまでの手法より工程数の削減が期待できる。また、アルケニル基を導入できれば多様な化学変換が可能となり、様々な化合物への合成展開が可能な方法論となることを期待できる。



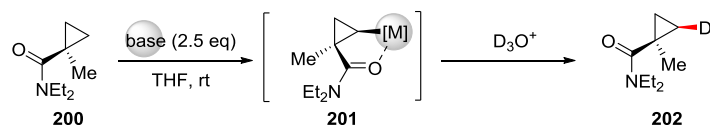
Scheme 33. Strategy for synthesis of all-*cis*-substituted cyclopropane.

第三節 結果・考察

2-3-1. メタル化の検討

まずアミド **200** の重水素化実験により、アミド β 位立体選択的なメタル化に適した塩基を検討した (Table 12)。Eaton らが報告している $i\text{Pr}_2\text{NMgBu}$ ではメタル化は良好に進行した (entry 1)。続いてリチウムアミド (TMPLi) を用いてリチオ化を試みたが、複雑な混合物を与えた (entry 2)。芳香族オルト位メタル化が報告されているアート型塩基⁵¹を用いて Mg だけでなく Al や Zn などの異なる金属種の生成を検討したが、複雑な混合物を与えるかまたはメタル化は進行しなかった (entries 3-5)。LiCl メタルアミド錯体⁵²を試みたところ、(TMP)ZnCl·LiCl および(TMP)MgCl·LiCl を用いた場合ではメタル化は進行しなかった (entries 6, 7)。また、(TMP)₂Zn·2LiCl でも全くメタル化されなかった (entry 8)⁵²。一方、(TMP)₂Mg·2LiCl を用いるとメタル化は良好に進行し、 $i\text{Pr}_2\text{NMgBu}$ と同程度の重水素化率を与えた (entry 9)。さらにメタル化の温度を 50 °C に昇温すると D 化率が向上した (entry 10)。

Table 12. Investigation of base for β -metalation of cyclopropylcarboxamide **200**.



entry	base	202 (deuterium ratio)
1	<i>i</i> Pr ₂ NMg <i>n</i> Bu	70% <i>D</i>
2	TMPLi	complex mixture

3	<i>t</i> Bu ₃ Al(TMP)Li	complex mixture
4	<i>n</i> Bu ₂ Mg(TMP)Li	complex mixture
5	<i>t</i> Bu ₂ Zn(TMP)Li	0% <i>D</i>

6	TMPZnCl·LiCl	0% <i>D</i>
7	TMPMgCl·LiCl	0% <i>D</i>
8	(TMP) ₂ Zn·2LiCl	0% <i>D</i>
9	(TMP) ₂ Mg·2LiCl	74% <i>D</i>
10	(TMP) ₂ Mg·2LiCl	87% <i>D</i> ^a

^a heated to 50 °C for deprotonation.

(TMP)₂Mg·LiCl を用いてメタル化の経時変化を測定したところ、塩基を加えてから室温で 3 時間まではメタル化が 69%進行しており、5 時間後では 71%と大きく変化しなかった (Figure 12)。

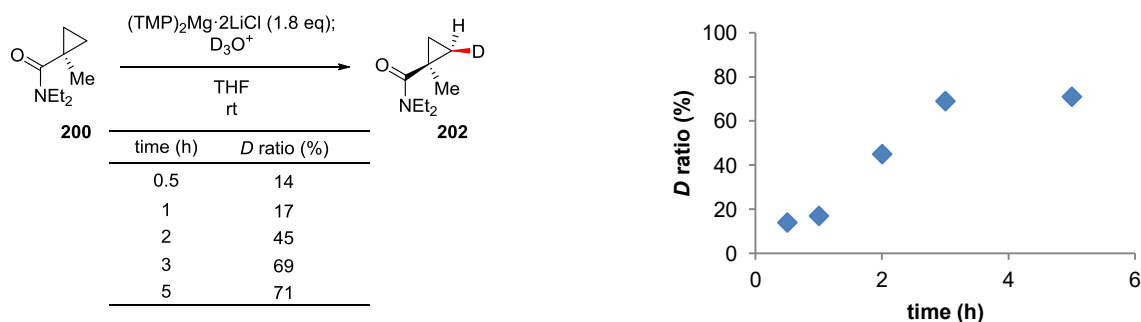
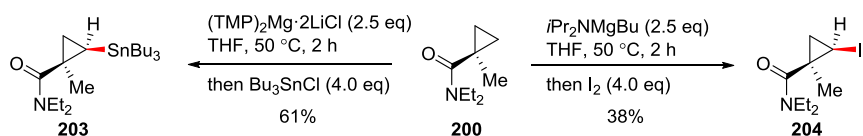


Figure 12. Time-dependent changes in β -metalation.

これらの検討結果から、最初のマグネシオ化は 50 °C で 2 時間攪拌することとした (Scheme 34)。初期検討として Stille カップリングと鈴木-宮浦カップリングを検討するために、シクロプロピルスズ **203** を合成した。また、ヨウ素処理⁵³してヨウ化シクロプロピル **204** を調製した。

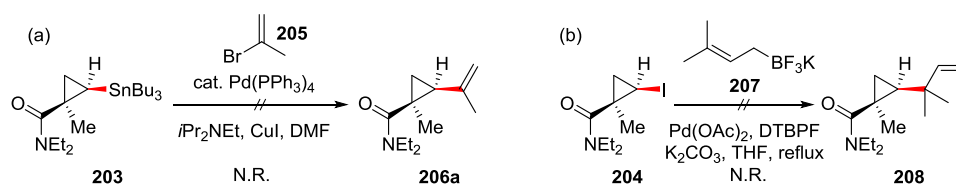


Scheme 34. Synthesis of cyclopropyl stannane **203** and iodide **204**.

2-3-2. クロスカップリング反応による置換基の導入

初期検討として、 β 位メタル化により得られた有機金属種をクロスカップリングの条件に附すことで、多様な置換基の導入を試みた。まず、シクロプロピルスズ **203** を用いて 2-ブロモプロペン **205** との Stille カップリングを試みたが、反応は全く進行しなかった (Scheme 35a)。また、アリルボロン酸塩 **207** 存在

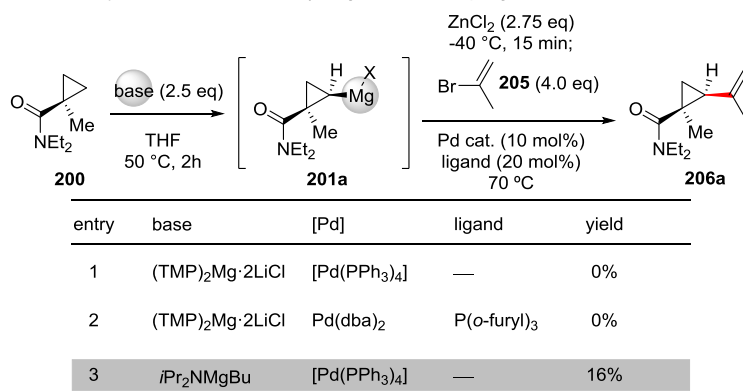
下、ヨウ化シクロプロピル **204** に Pd(OAc)₂ と DTBPF を作用させ、 γ 位選択的な鈴木カップリングを試みたがこの場合も反応は全く進行しなかった (Scheme 35b)⁵⁴。



Scheme 35. Attempts of cross-coupling reactions using substrates **203** and **204**.

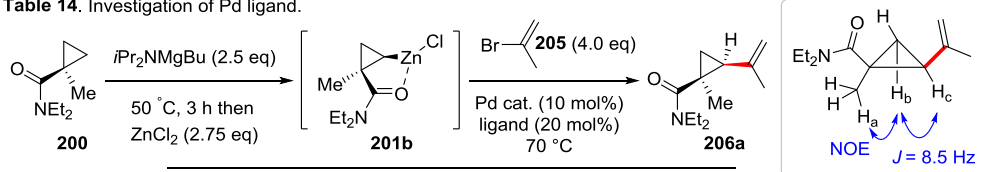
Stille カップリングや鈴木-宮浦カップリングの初期検討では全く反応は進行しなかった。そこで、メタル化後に系内で亜鉛化合物とのトランスメタル化により生じるシクロプロピル亜鉛との直截的なカップリング (根岸カップリング) を検討した (Table 13)。まず芳香環のマグネシオ化に続く直接的な根岸カップリングを報告している条件に基づいて、アミド **200** を (TMP)₂Mg·2LiCl を用いてメタル化した後に ZnCl₂ で処理し、触媒として Pd(PPh₃)₄ を用いて 2-ブロモプロペン **205** との根岸カップリングを試みたが、目的のカップリング体は得られなかった (entry 1)^{51b}。同様に、触媒に Pd(dba)₂、リガンドに P(*o*-furyl)₃ を用いてカップリングを試みたが、反応は進行しなかった (entry 2)。一方、塩基を *i*Pr₂NMgBu としたところ、16%と低収率ではあるものの、目的のカップリング体 **206a** が得られることを見出した (entry 3)。

Table 13. β -metalations followed by Negishi cross-coupling reactions.



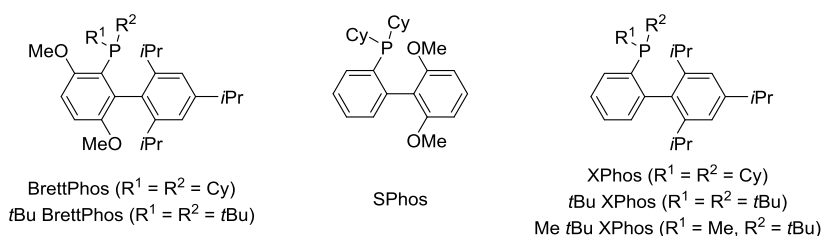
そこで収率の向上を目指して、触媒およびリガンドを詳細に検討することとした。先ほどと同様にアミド **200** を *i*Pr₂NMgBu 存在下、50 °Cでメタル化した後に ZnCl₂ で処理して中間体 **201b** とし、2-ブロモプロペン **205** との根岸カップリングについて、Pd 触媒およびリガンドを検討した (Table 14)。まず触媒として PdCl₂(PPh₃)₂ を用いたところ、36%まで収率が向上した (entry 1)。続いて、触媒として Pd(OAc)₂ を用いてトリアリールホスフィンおよびトリアルキルホスフィンを検討したが、反応はほとんど進行しなかった (entries 2-4)。さらに Buchwald 配位子を試みたところ、BrettPhos、*t*Bu BrettPhos や SPhos を用いた場合には低収率にとどまった (entries 5-7)。XPhos を用いた場合には **206a** が 67%収率で単一の生成物として得られた (entry 8)。しかしながら *t*Bu XPhos や Me *t*Bu XPhos を用いた場合には収率が大きく低下したため、本反応はリガンドの適切な選択が重要であることが分かった (entries 9, 10)。なお **206a** の相対立体配置については、H_a と H_b の NOE 相関および H_b と H_c のスピン結合におけるカップリング定数 ($J_{H_b, H_c} = 8.5$ Hz)によって決定した。

Table 14. Investigation of Pd ligand.



entry	Pd cat.	ligand	yield
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	—	36%
2	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	7%
3	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	0%
4	Pd(OAc) ₂	PtBu ₃	<4%

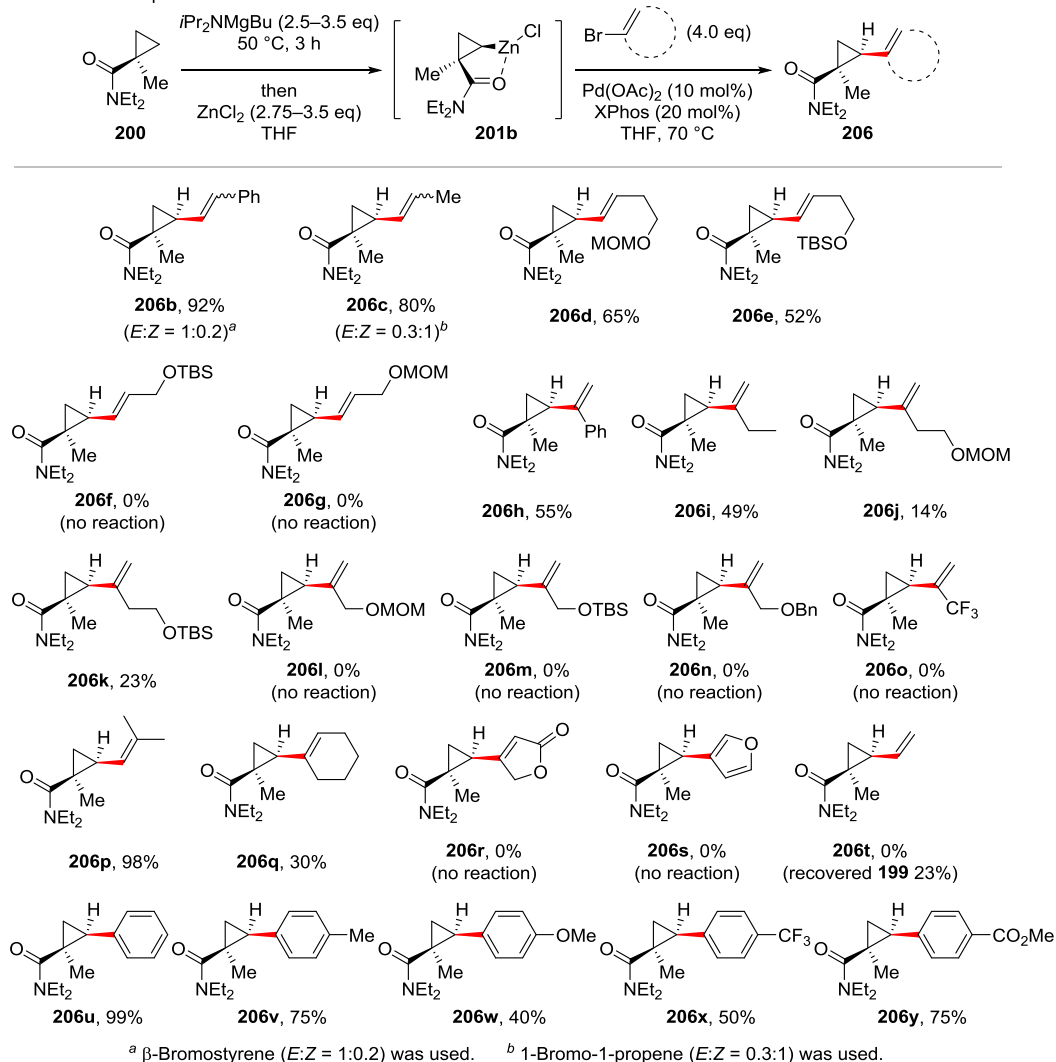
5	Pd(OAc) ₂	BrettPhos	4%
6	Pd(OAc) ₂	<i>t</i> Bu BrettPhos	8%
7	Pd(OAc) ₂	SPhos	19%
8	Pd(OAc) ₂	XPhos	67%
9	Pd(OAc) ₂	<i>t</i> Bu XPhos	29%
10	Pd(OAc) ₂	Me <i>t</i> Bu XPhos	<33%



見出した最適条件を用いて、多様な置換基の導入を検討した (Table 15)。まずアミド **200** を *i*Pr₂NMgBu で β 位メタル化した後に ZnCl₂ で処理して中間体 **201b** とし、これを 10 mol% の Pd(OAc)₂ と 20 mol% の XPhos 存在下 THF 中 70 °C で 4 当量の β-ブロモスチレンあるいは 1-ブロモプロペンで処理すると、**206b** や **206c** をそれぞれ 92%、80% 収率で得た。1,2-二置換のアルケンの合成を試みたところ、反応は円滑に進行しアセタール **206d** 及びシリルエーテル **206e** を得ることに成功した。さらに、アリル位にシロキシ基やメトキシメチルオキシ基を有するアルケニル基の導入により **206f** や **206g** の合成を試みたが、原料が回収されるのみであった。これは Pd 触媒が π-アリル Pd 錯体を形成して失活したためだと推測している。続いて 1,1-二置換アルケニル基の導入を試みたところ、中程度の収率で **206h** および **206i** が得られた。一方で、**206j** や **206k** のようにアセタールやシリルエーテルを有する場合は 14% および 23% と低収率にとどまった。さらに **206l** や **206m** のようにアリル位にメトキシメチルオキシ基やシロキシ基を有する場合には、先と同様 π-アリル Pd 錯体の形成が原因となったためか、反応は進行しなかった。1,1-二置換に比べて 1,2-二置換のアルケニル基の導入の方が良好な結果となったが、これは 1,2-二置換のアルケニルブロミドの方が立体障害が小さく、酸化的付加後の金属交換が進行しやすかったためだと推測される。続いて三置換アルケンの合成を検討した。イソブテニル基の導入では目的物 **206p** が 98% 収率で得られた。一方で、**206q** のようなシクロヘキシル基の導入は 30% 収率にとどまり、**206r** や **206s** のようにブテノリドやフラン環の導入では原料が回収されるのみであった。ビニル基の導入も試みたが、目的物 **206t** が不安定であったためか原料が分解する結果となった。臭化アリールとのカップリングも検討し、**206u** のような単純なベンゼン環に加え、**206v** や **206w** のような電子豊富なアリール基や **206x** のような

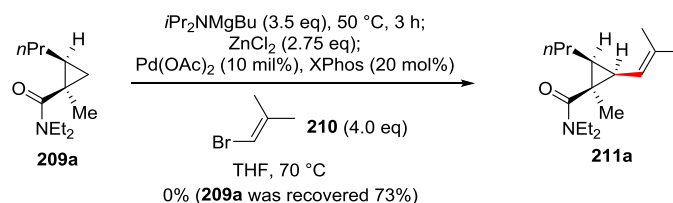
電子不足なアリール基の導入にも成功した。さらに **206y** のようなエステル存在下でも、本条件は良好に進行した。

Table 15. Scope and limitations.



2-3-3. β位メタル化につづくクロスカップリングによる全シス置換シクロプロパンの構築

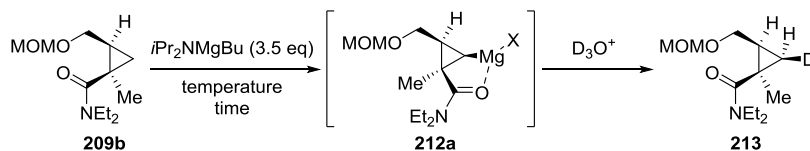
多様な置換基の導入法を確立し、三置換シクロプロパンを合成できるようになったため、さらに得られた三置換シクロプロパンのβ位メタル化により全シス置換シクロプロパンの構築を検討した。しかしながら、三置換シクロプロパン **209a** とイソブテニルブロミド **210** を最適化した条件に附したところ、反応は進行せず原料が回収された (Scheme 36)。このことから、全シス置換シクロプロパンの構築には新たな条件検討が必要であることが示唆された。



Scheme 36. First attempt to synthesize all-*cis*-substituted cyclopropane.

そこで**209b**の重水素化実験によりβ位メタル化を検討した結果、3.5当量の*i*Pr₂NMgBuを用いて50 °Cで3時間攪拌しても、中程度しかメタル化されていないことが示唆された (Table 16, entry 1)。反応時間を3時間から6.5時間に延長したところ、メタル化はさらに進行して重水素化率は77%まで改善した (entry 2)。また、反応温度を70 °Cに昇温したところ、メタル化が促進されることを見出した (entry 3)。70 °Cで反応時間を3時間から6時間に延長したところ、メタル化はそれ以上進行しなかった (entry 4)。

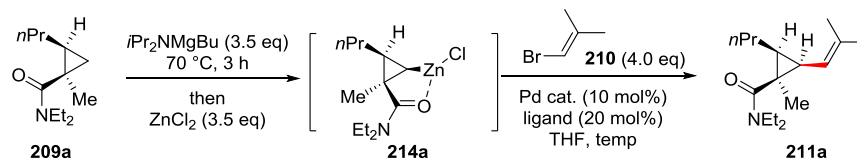
Table 16. Deutrium experiments of **209b**.



Exp.	temperature	time	deuterium ratio	yield
1	50 °C	3 h	49% D	~100%
2	50 °C	6.5 h	77% D	~100%
3	70 °C	3 h	76% D	~100%
4	70 °C	6 h	79% D	~100%

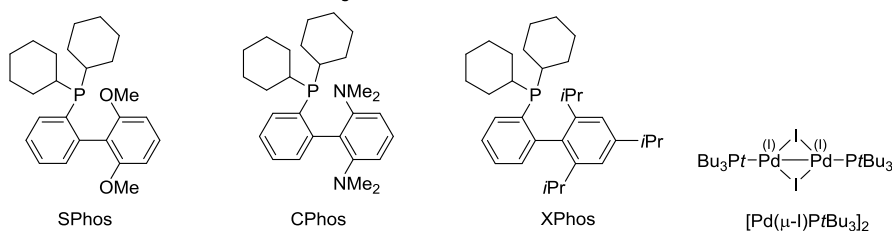
これより、70 °C、3時間をβ位メタル化の最適条件とし、クロスカップリング反応の条件を再検討した。三置換シクロプロパンで最も高収率を与えた XPhos をリガンドとする条件では痕跡量の目的物しか得られなかった (Table 17, entry 1)。この結果からβ位メタル化は昇温により改善したものの、続く根岸カップリングでは依然として立体障害が問題となっていることが示唆された。次にカップリング時の反応温度を100 °C, 130 °Cとしたが、低収率に留まった (entries 2, 3)。XPhos よりも嵩の小さいリガンドとして SPhos, CPhos を用いた際には若干の収率の向上が見られた (entries 4, 5)。近年高い反応活性が目されている一価の Pd 触媒を用いると、収率が60%まで向上した (entry 6)⁵⁵。一方、Pd(OAc)₂ と PtBu₃ を組み合わせた条件では殆ど目的物を与えなかった (entries 7, 8)。

Table 17. Investigation of synthesis of all-*cis* substituted cyclopropane.

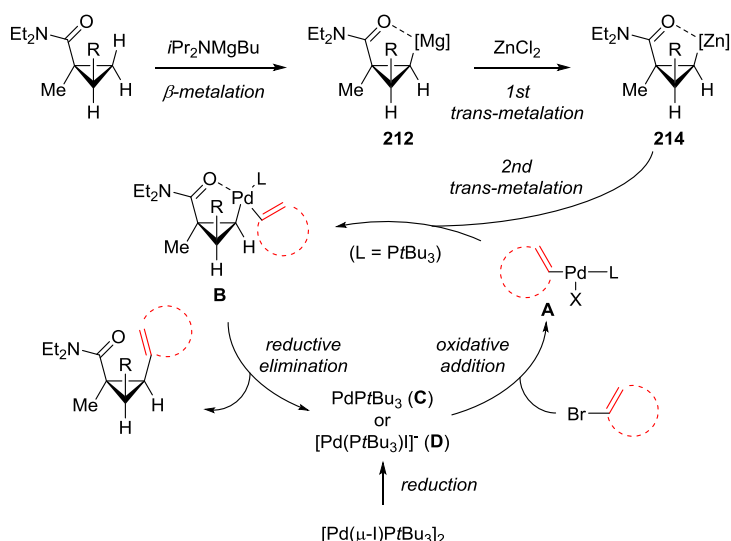


entry	Pd cat.	ligand	temp (°C)	yield (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	XPhos	70	trace
2	Pd(OAc) ₂	XPhos	100 ^b	8
3	Pd(OAc) ₂	XPhos	130 ^c	6
4	Pd(OAc) ₂	SPhos	70	17
5	Pd(OAc) ₂	CPhos	70	27
6	[Pd(μ-1)PtBu ₃] ₂	none	70	60
7	Pd(OAc) ₂	PtBu ₃	70	2
8	Pd(OAc) ₂	PtBu ₃	70	2

^aIsolated yield. ^bTHF/toluene was used instead of THF. ^cTHF/DMF was used instead of THF. ^d10 mol% of ligand was used.



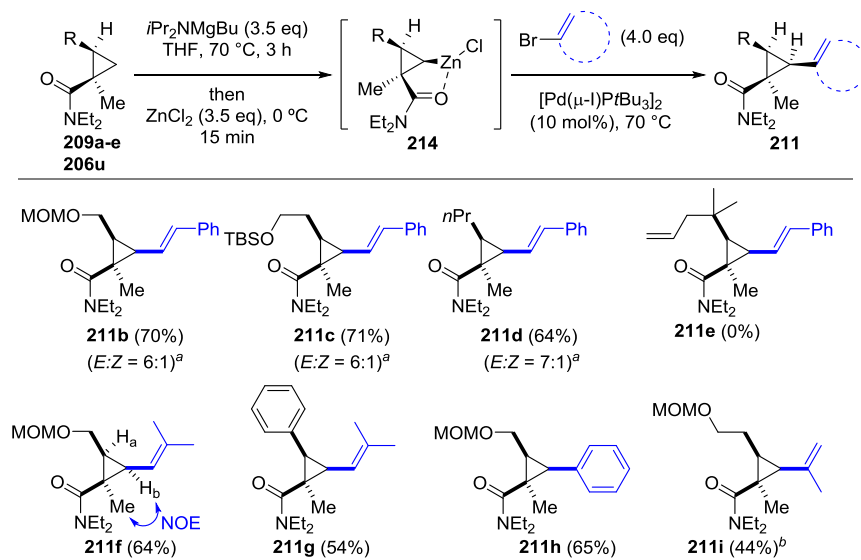
収率が改善した理由を以下のように考察した(Scheme 37)。三置換シクロプロパンの場合、まず中間体 **212** の生成においてシクロプロパン上の置換基 R と塩基との間に立体障害が生じるため、 β 位メタル化の反応速度が低下した。メタル化の温度を 50 °C から 70 °C に昇温することでこの立体障害が克服され、 β 位メタル化は改善した。しかし Pd(OAc)₂ と XPhos を用いる条件では、続く中間体 **214** から中間体 **B** のトランスメタル化において、置換基 R とリガンド L およびアルケニル基との立体障害が生じるため、根岸カップリングはほぼ進行せず、目的の全シス置換シクロプロパンは得られなかった。一方、[Pd(μ -I)PtBu₃]₂ は系中で還元されて活性な 12 電子 0 価パラジウム錯体 **C** あるいは **D** を発生すると考えられている^{55b}。これら単一のリガンドが結合した Pd 種の場合、中間体 **B** におけるリガンド L と置換基 R の立体障害が小さくなるため、根岸カップリングは良好に進行し、目的の全シス置換シクロプロパンが高収率で得られたと推測した。



Scheme 37. Reaction mechanism.

先に見出した全シス置換シクロプロパン合成法の基質適用範囲を確認した (Table 18)。 β -プロモスチレンとのカップリングについて、MOMエーテルやシリルエーテルに対する官能基許容性が確認された (**211b**, **211c**)。また、 α 位に第二級炭素を有する三置換シクロプロパンカルボキサミドを基質とした場合、スチリル基の導入は良好な収率で進行した (**211b-d**)。一方、 α 位に第四級炭素を有する基質を用いた際には立体障害のためか全く目的物は得られなかった (**211e**)。イソブテニルブロミドのような三置換アルケニル基の導入についても反応は問題なく進行した (**211f**, **211g**)。また、芳香環のC(sp²)-H脱プロトン化⁴⁴が懸念される基質に関しても適用可能であった (**211g**)。アルケニル基に加えて、アリール基の導入にも成功した (**211h**)。より嵩高い2-プロペニル基の導入も可能であった (**211i**)。全シス置換シクロプロパンの相対立体配置は**211f**の¹H NMRにおけるカップリング定数($J_{\text{Ha,Hb}} = 9.5$ Hz)とNOE相関によって決定した。

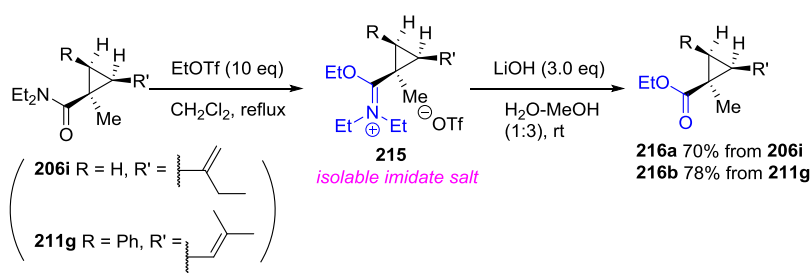
Table 18. Synthesis of various all-*cis*-substituted cyclopropanes.



^a β -bromostyrene (*E:Z* = 1:0.2) was used. ^bReaction performed using 20 equivalent of of bromide in THF-toluene at 100 °C

2-3-4. アミドの官能基変換

合成した全シス置換シクロプロパンのアミド基を変換して更なる合成展開の可能性を示すことを試みた。まず、様々な条件で半還元を検討したが、四面体中間体が不安定であるためか得られた生成物はいずれの条件においても過剰還元されたアミンであった。そこで求核置換反応や加水分解条件を種々検討した結果、アミド **206i** を EtOTf で処理することでイミダート塩 **215** へと変換し、MeOH-H₂O (3:1)中水酸化リチウムで処理することで、エチルエステル **216a** が得られた (Scheme 38)⁵⁶。中間体イミダート塩は単離可能で、本法は全シス置換シクロプロパン **211g** にも適用可能であった。



Scheme 38. Hydrolysis of imidate salts into ester.

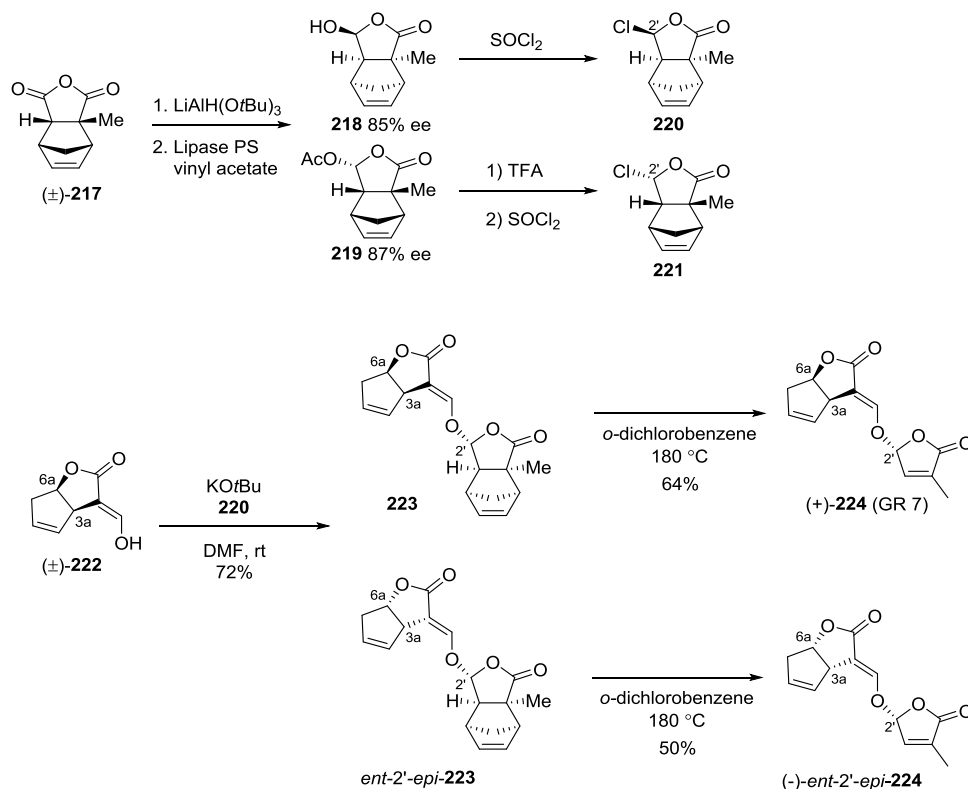
第四節 結論

著者はシクロプロパンカルボキサミドβ位メタル化に続く根岸カップリングにより、シス並びに全シス置換シクロプロパンの直截的合成法を開発した。本法は様々なアルケニル基やアリアル基の導入に適用できた。また、得られたカップリング体はエステルへ変換可能であり、多様な合成展開への可能性を示した。本法はavenaolのような全シス置換シクロプロパンを含む天然物の全合成への展開が期待できる。また、本法は特殊な配向基を用いることなく直接的に置換基を導入できる。従って、医薬品化学の分野において、これまで合成されていなかったシス位に置換基を有するシクロプロパンの新規ファーマコフォア創製へと繋がると期待している。

第三章 キラルチオウレアー第四級アンモニウム塩触媒を用いた動的速度論的光学分割を介した γ -クロロブテノリドの立体選択的アセタール形成

第一節 先行研究

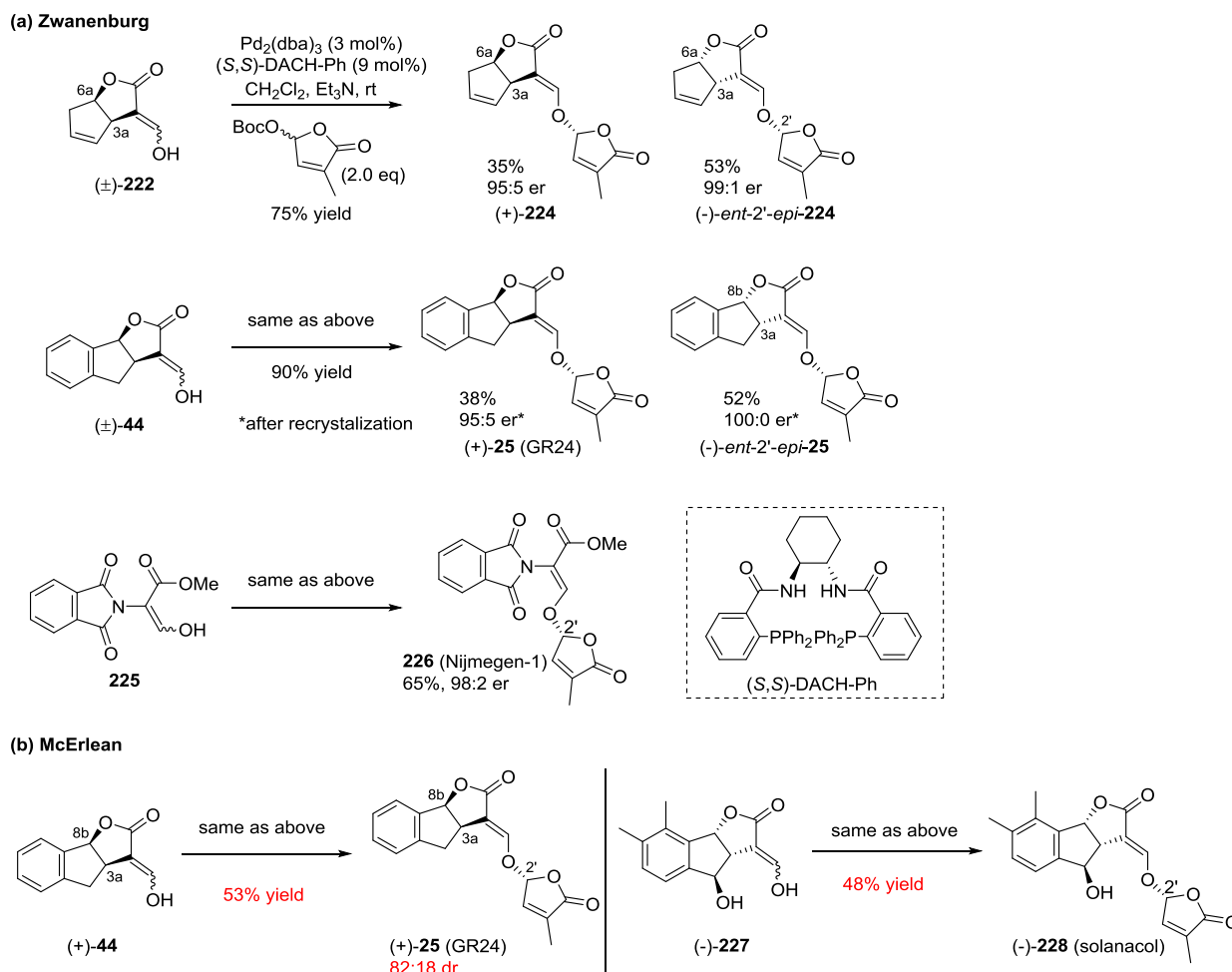
序論で述べたように、SLのD環部は生物活性に必須であり2'位に関して天然物と同じR配置のほうがS配置よりも発芽刺激活性が高いことが報告されている⁵。このように生物活性に重要でありながら、D環部の立体選択的構築法は次に挙げる2例のみである。1つはZwanenburgらによるキラル補助剤の利用である(Scheme 39)⁵⁷。シトラコン酸無水物とシクロペンタジエンのDiels-Alder反応により合成されたシクロヘキセン酸無水物**217**を還元、リパーゼを用いた速度論的光学分割によりキラルラクトン**218**および**219**とする^{57d}。これをSOCl₂で処理することで、2'位について立体化学の異なる2つのキラル求電子剤**220**および**221**がそれぞれ調製される。エノール(±)-**222**とキラル求電子剤**220**とのカップリングにより、2'位について立体選択的にラクトンが導入され、ジアステレオマーを分離する。最終工程として、*o*-ジクロロベンゼン中、180 °Cで加熱し、シクロペンタジエンの解離を伴う逆Diels-Alder反応が進行することで、立体選択的なD環部導入が完了する。本手法はsorgolactoneの全合成やGR24を含む幾つかのSL類縁体の合成に利用されているが、キラル求電子剤の合成に4工程以上かかることや、逆Diels-Alder反応において過酷な条件を必要とする点で課題が残る。



Scheme 39. Stereoselective construction of D-ring butenolide in previous work by use of homochiral synthon.

もう一つの報告例として、Zwanenburgらはキラルリガンド DACH-Ph 存在下でのパラジウム触媒によるアリル位エノールエーテル化反応が挙げられる(Scheme 40a)^{58a}。本手法は GR7 (**232**)、GR24 (**25**)、Nijmegen-1 (**232**)の前駆体エノールに適用されており、いずれも高収率かつ高い不斉収率を与えている。ただし、三環性の GR24 については再結晶後の光学純度しか報告しておらず、真の立体選択性は定かではない。実際、2014年 McErleanらは光学活性体のエノール(+)-**44**を用いた際に選択性が低下している

(Scheme 40b)^{58b}。また、基質に(-)-solanacol 前駆体エノール(**227**)を用いた際は収率が 48%と中程度に留まっている^{58c}。



Scheme 40. Stereoselective construction of D-ring butenolide in previous works by Tsuji-Trost reaction.

以上の背景から、天然の SL と同じ母骨格の三環性基質への D 環部導入について、収率・選択性・基質適用範囲に改善の余地があると言える。著者はこの問題を解決するため、SL の D 環部立体選択的導入法の開発に着手した。

第二節 合成戦略と関連研究

先行研究と同様、エノール部位とブテノリド部位をカップリングすることが、直接的な D 環部の導入に最も効率的だと著者は考えた。そこで、オキソカルベニウムイオンへの付加反応 (a)、金属カルベノイド O-H 挿入反応 (b)、求核触媒機構による置換反応 (c)、エノラートのアルキル化反応 (d)を計画し、初期検討した (Figure 13)。その結果、第四級アンモニウム塩触媒を用いた際に選択性が発現した。以下、関連研究と初期検討について述べる。

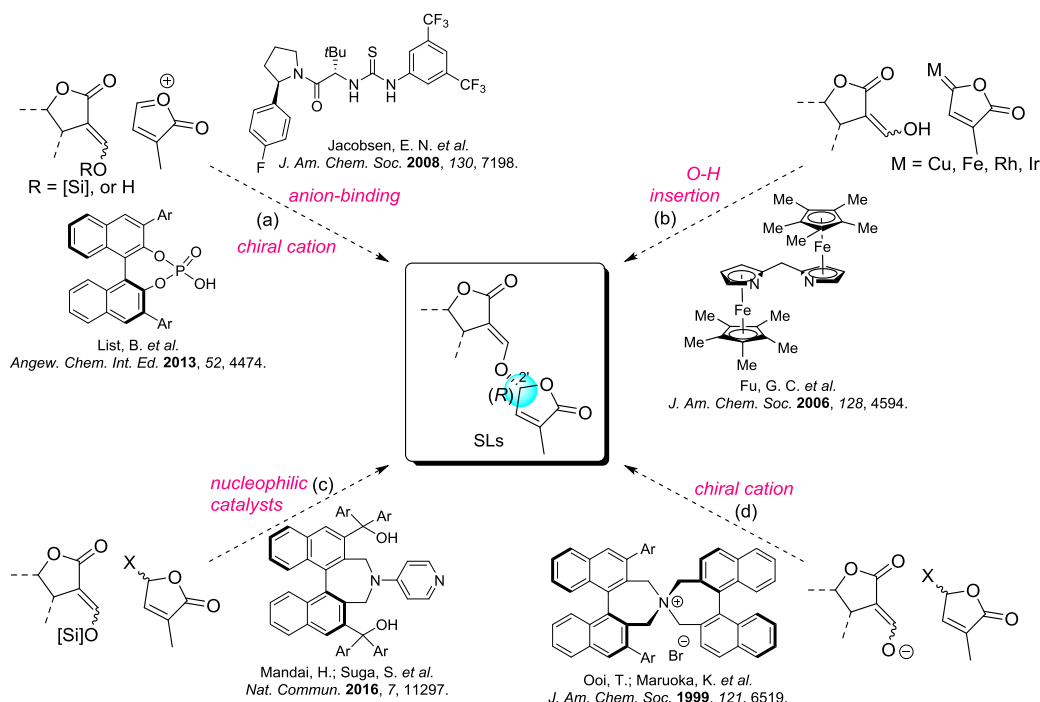
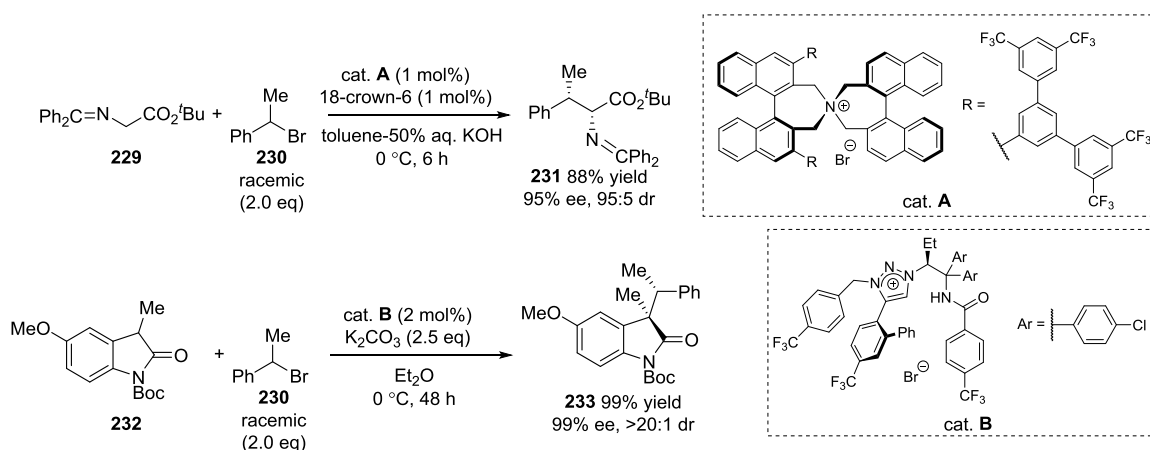


Figure 13. Strategy for stereoselective introduction of D-ring.

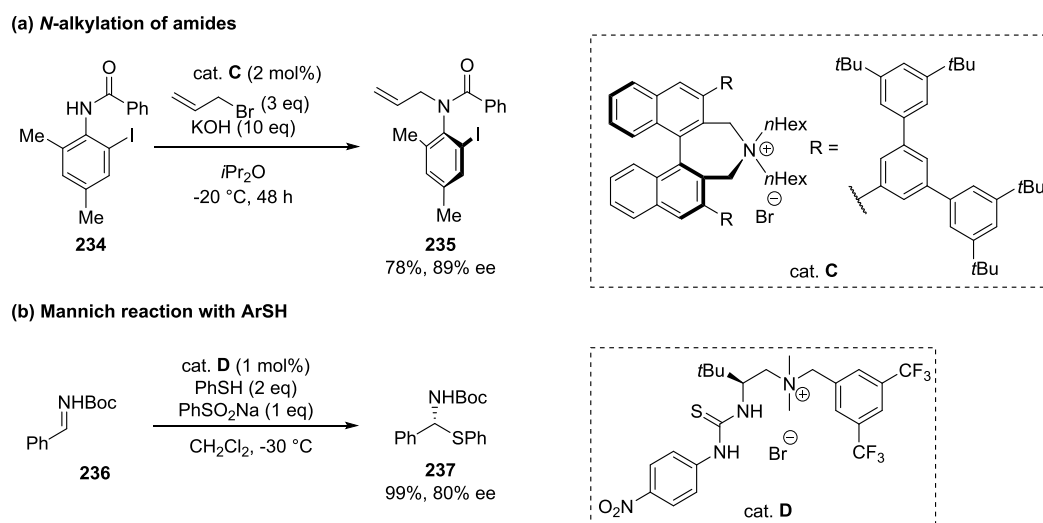
エノラートの不斉アルキル化反応は数多く報告されているが、ラセミ体の求電子剤を用いた不斉反応は大井、丸岡らによる2例のみである⁵⁹。これらの例では第四級アンモニウム塩 **cat. A** または **cat. B** を用いることで、グリシンシッフ塩基の α 位やオキシインドールの3位をエナンチオかつジアステレオ選択的にアルキル化している (Scheme 41)。なおこれらの例では α 位で炭素-炭素結合が形成されている。一方、著者の目的とする変換反応は酸素上でのアルキル化であるため、想定される遷移状態はこれまでとは異なる。



Scheme 41. Alkylation of enolate via kinetic resolution.

ヘテロ原子求核剤を第四級アンモニウム塩のような相関移動触媒(PTC)と組み合わせた不斉反応はほとんど報告されていない。近年、丸岡らは第二級アミド **234** のアリル化において、キラル第四級アンモニウム塩 **cat. C** を触媒量添加することで、軸性不斉を有する光学活性体 **235** の合成に成功した (Scheme

42a)⁶⁰。また、ベンゼンチオールを求核剤として、イミン **236** へのエナンチオ選択的付加反応が Chao により報告されている (Scheme 42b)⁶¹。なお、酸素求核剤に対して PTC を用いた不斉反応は現在のところ報告されていない。



Scheme 42. Examples of heteronucleophile using PTCs.

近年、ウレア/チオウレアを有するキラル二官能性第四級アンモニウム塩による不斉反応が報告されている (Figure 14)。反応例としてMichael付加反応^{62a-c}、アルドール付加反応^{63a, b}、 β -ケトエステルの α 位官能基化^{64a, b}、イミンへの求核付加反応^{65a, b}がある。しかし、著者がこれから述べるアセタール形成反応の報告例はない。

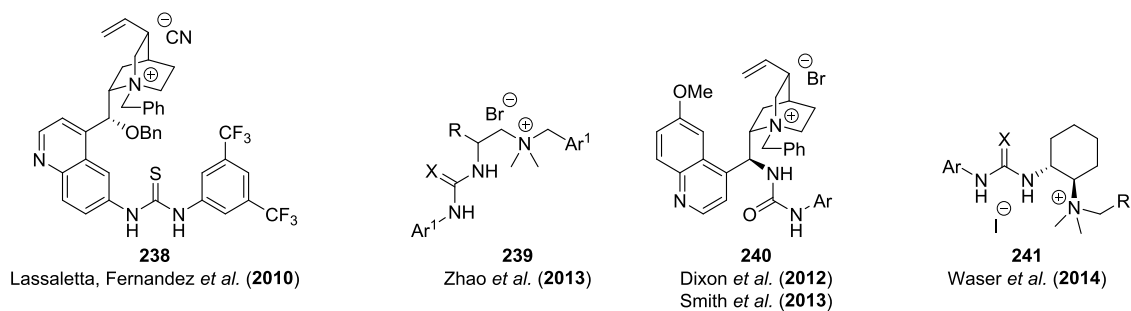
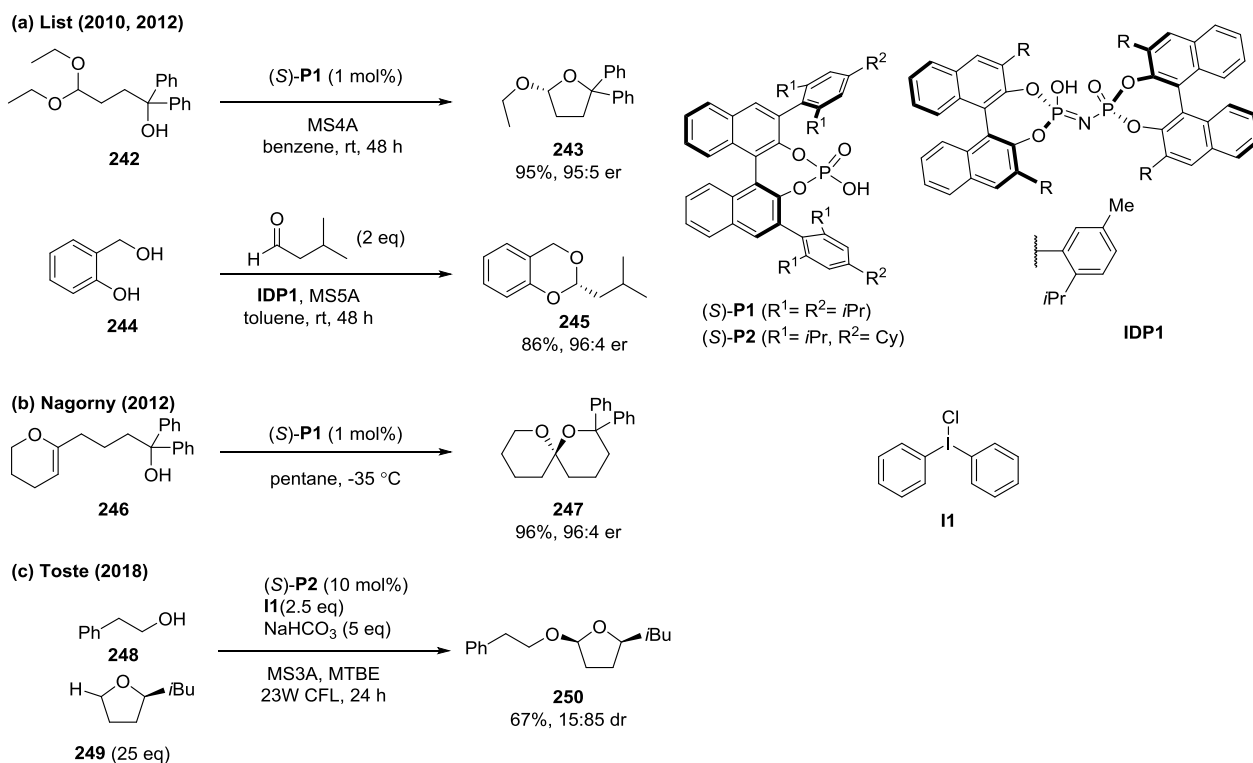


Figure 14. (Thio)urea-ammonium salt catalysts.

グリコシル化反応を除くと、有機触媒を用いたエナンチオまたはジアステレオ選択的アセタール形成反応はほとんど報告されていない⁶⁶。2010年にListらはキラルリン酸触媒(S)-**P1**存在下、第三級アルコールを有するアセタール **242** の不斉アセタール交換反応を報告した (Scheme 43a)^{66a}。本研究はその後、キラルイミノニリン酸触媒 **IDP1** を用いた 1,3-ジオールとアルデヒドのキラルアセタール化反応へと展開された^{66b}。2012年Nagornyらは第三級アルコールを有する6員環エノールエーテル **246** を **P1** で処理すると、キラルスピロケタール **247** が得られることを報告した (Scheme 43b)^{66c, d}。またごく最近、Tosteらはアルコール **248** を求核剤として、アニオン性相関移動触媒(S)-**P2** と3価ヨドニウム塩 **II** 存在下、光照射によるテトラヒドロフラン **249** のジアステレオ選択的 α -C(sp³)-H アセタール化を報告した

(Scheme 43c)^{66c}。本反応は様々な基質に適用できるが合成可能なものは2,5-二置換テトラヒドロフリルアセタールに限られている。また、立体選択性についても改善の余地がある。

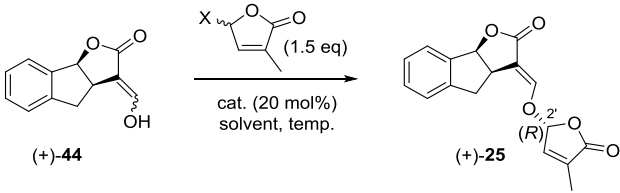


Scheme 43. Previous work on stereoselective acetalization.

以上の背景から、著者はSLのD環部立体選択的導入の初期検討としてキラルリン酸触媒を用いたが、アセタール化反応は全く進行しなかった。この初期検討について以下に述べる。

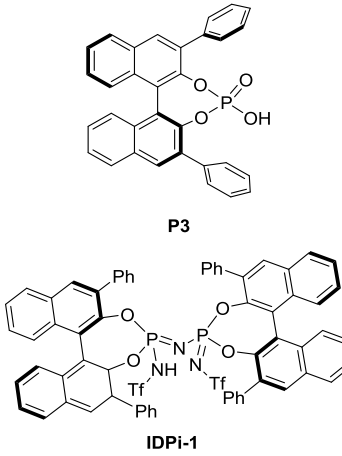
光学活性体の GR24 前駆体エノール(+)-44 存在下、キラルリン酸触媒(S)-P3 を用いてブテノリド求電子剤の脱離基や溶媒を検討した (Table 19)。ベンゾイル基を脱離基とした場合、全く反応は進行しなかった (entry 1)。より高い酸性度を有する触媒 IDPi-1 へと変更したが、この場合も全く反応は進行しなかった(entry 2)。酸による活性化を期待して、求電子剤をトリクロロアセトイミデートとしたところ、複雑な混合物を与えた (entry 3)。そこで MS4A 存在下、ヘミアセタールを求電子剤とすることで、脱水を伴うアセタール形成を検討した。しかしながら、溶媒に benzene-*d*₆, ジクロロメタン、THF、MeCN を用いて加熱還流したが全く反応は進行しなかった (entries 4-7)。これらの結果から、キラルリン酸触媒を用いるアセタール形成は断念した。

Table 19 Screening of acidic organocatalysts and additives.



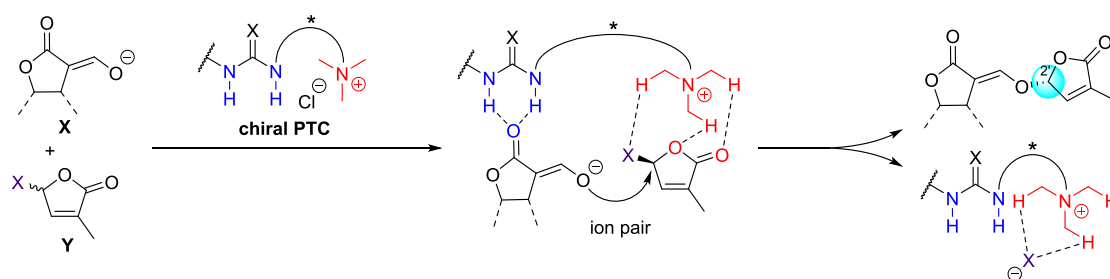
entry	X	cat.	solvent	temp.	yield
1	OBz	P3	benzene-d ₆	rt	N.R.
2	OBz	IDPi-1	benzene-d ₆	rt	N.R.
3	OC(NH)CCl ₃	P3	CDCl ₃	rt	complex mixture
4 ^a	OH	P3	benzene-d ₆	rt to 85 °C	N.R.
5 ^a	OH	P3	CH ₂ Cl ₂	rt to 40 °C	N.R.
6 ^a	OH	P3	THF	rt to 70 °C	N.R.
7 ^a	OH	P3	MeCN	rt to 85 °C	N.R.

^aMS4A was added.



この他、O-H 挿入や求核触媒機構についても初期検討したが、O-H 挿入については基質の調製が困難で、求核触媒機構については望みの選択性が全く発現しなかった。

そこで著者は、PTC を用いた新しい手法によりブテノリドを導入することを計画した。特に、水素結合供与部位を有する第四級アンモニウム塩に着目した。エノラート **X** は第四級アンモニウム塩とイオン対を形成すると予想できる。この際、水素結合供与部位を有していれば、エノラートのより強固な配座固定や求電子剤の認識が同時に可能となることを期待した。また、アンモニウム塩はハロゲンと相互作用することが知られている⁶⁷。特に、キラルチオウレアアンモニウム塩触媒を用いることで、求核剤のエノラート **X** と求電子剤のブテノリド **Y** を同時に認識することにより、立体選択性が発現することを期待した (Scheme 44)。



Scheme 44. Strategy for introduction of D-ring butenolide through stereoselective acetalization via DKR.

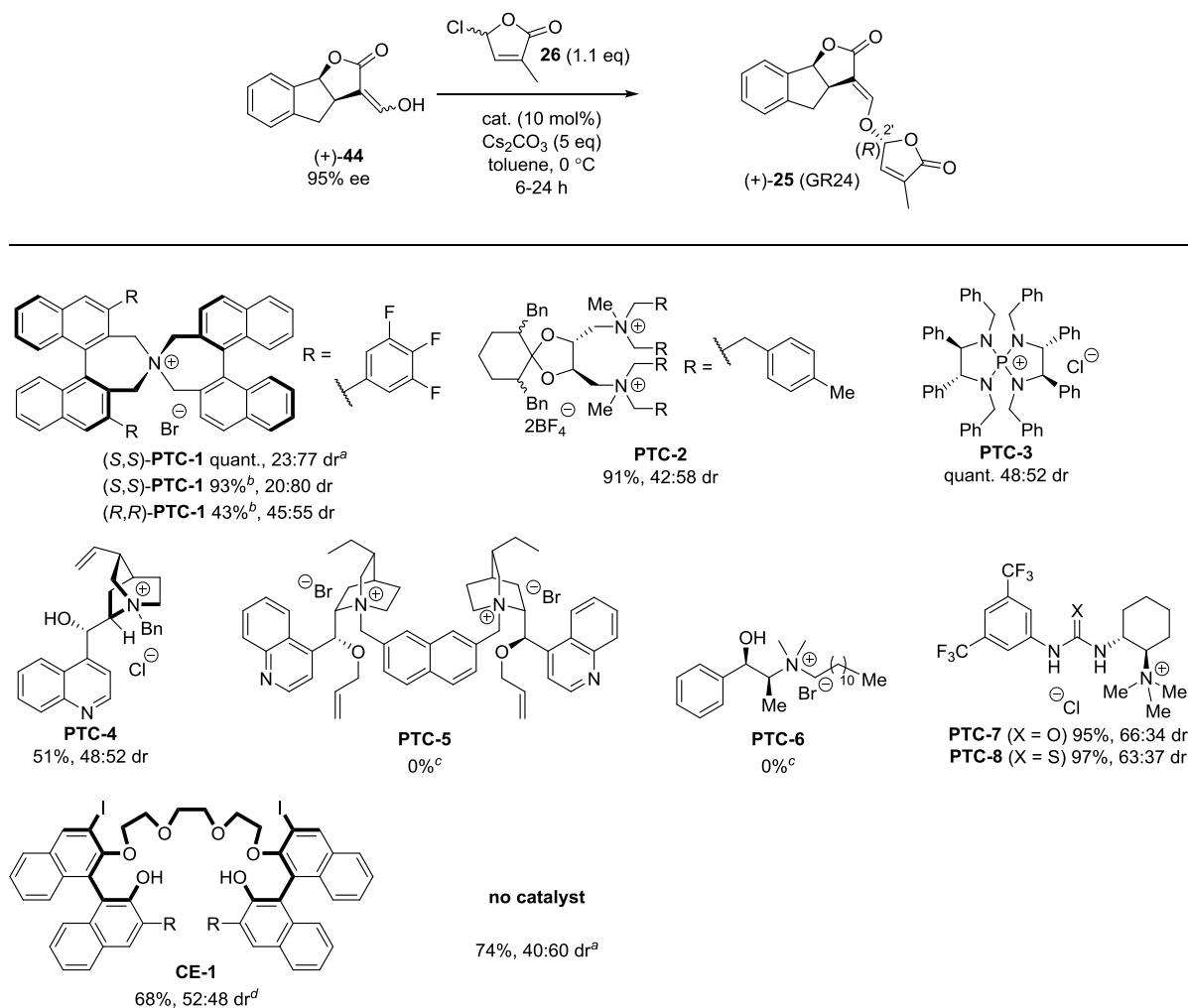
第三節 結果・考察

3-3-1. 触媒スクリーニング

まずは様々なカチオン性相関移動触媒(PTC)を検討した (Table 20)。検討する求核剤は代表的人工SLであるGR24 (**25**) の前駆体光学活性エノール(+)-**44**を用いた。2当量のクロロブテノリド**26**を過剰量のCs₂CO₃及びPTC存在下、トルエン中0 °C、6-24時間攪拌した。丸岡らの触媒(*S,S*)-**PTC-1**を用いると、望みとは逆のジアステレオマーが優先して得られた⁶⁸。クロロブテノリドの当量を1.1当量へと減らしたところ、同等の結果を与えた。この結果は本反応が動的速度論的光学分割 (DKR) を介していることを示唆している。望みの立体化学を有する目的物を得るため、エナンチオマー(*R,R*)-**PTC-1**で検討したところ、

立体選択性は逆転せず収率および選択性が低下した。これは基質と触媒がmismatchしていることを強く示唆する。丸岡型の触媒は2'-(*S*) 体の目的物を選択的に与えたが、望む (*R*) 体を得るために更に触媒を検討した。柴崎らの触媒PTC-2⁶⁹、大井らの触媒PTC-3⁷⁰、市販のシンコナルカロイド誘導体PTC-4では選択性は発現しなかった。また、市販のPTC-5やPTC-6では反応が進行しなかった。一方、チオウレア/ウレアを有する第四級アンモニウム塩触媒PTC-7, 8を用いると、選択性は低いものの望みのジアステレオマーが優先して得られた。類似の条件として、SongらのクラウンエーテルCE-1⁷¹を検討したが、選択性は発現しなかった。また、触媒を用いなくても反応が進行することが確認されたため、無触媒条件下での反応進行を抑制する必要があると示唆された。

Table 20. Initial investigation of PTCs.



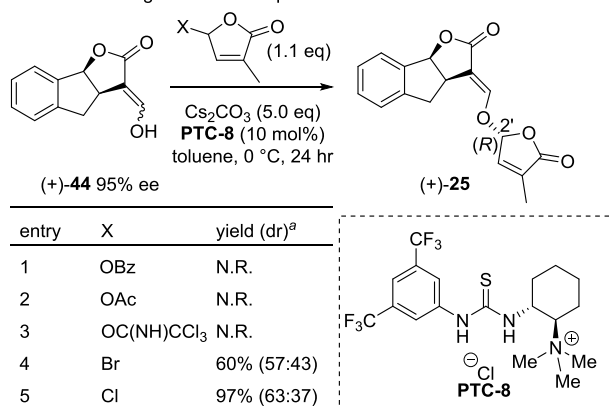
Yield and dr were estimated by ¹H NMR yield. ^a2 equivalents of 26 was used. ^bIsolated yield. ^cCsOH·H₂O was employed instead of Cs₂CO₃ at -10 °C. ^d20 mol% of catalyst and 1.1 equivalent of KOtBu instead of Cs₂CO₃ were used in THF instead of toluene.

3-3-2. 求電子剤の検討

続いて、求電子剤を検討した。PTCには望みの立体化学を優先して与えたチオウレアアンモニウム塩触媒PTC-8を用い、種々の脱離基を有するブテノリドとエノール(+)-42存在下、トルエン中0 °C、24時間攪拌した際の収率及びジアステレオ選択性により評価した。ベンゾイルオキシ基⁷²、アセトキシ基、ト

リクロロアセトキシ基を脱離基とした際には全く反応が進行しなかった (Table 21, entries 1-3)。先の検討で用いた γ -クロブテノリド**26**よりも脱離能の高い γ -ブロブテノリドを求電子剤として用いたところ、収率およびジアステレオ選択性が低下した(entry 4, 5)。この結果はClの方がBrよりも水素結合受容能が高いことと、Brが脱離基の場合では触媒非関与での反応が促進されたためと推測している⁷³。

Table 21. Investigation of electrophile.



^aYield and Dr were estimated by ¹H NMR.

3-3-3. 無触媒条件における反応進行の抑制

触媒スクリーニングの結果から、本反応の選択性低下の要因の1つとして触媒非関与での反応進行が示唆された。著者は以下の作業仮説を立てた。反応系に水を添加することでエノラートが水中または界面に局在することで、有機相に存在する求電子剤との反応を抑制する (Figure 15)。そして、有機溶媒に溶解する第四級アンモニウム塩のカチオンとエノラートが形成するイオン対は有機相に存在することで、クロブテノリドと優先的に反応すると考えた。そこで、以下の検討を実施した。ウレアアンモニウム塩触媒**PTC-7**存在下、エノール(+)-**44**、クロブテノリド**26**、Cs₂CO₃をtoluene-H₂O (20:1)混合溶媒中24時間攪拌したところ、40%収率、69:31 drで目的物を与えた(Table 22, entry 1)。さらに、チオウレアアンモニウム塩**PTC-8**では収率・選択性が向上した(entry 2)。これらの結果は水を添加しない条件に比べて収率は低下しているが、選択性は向上している。また、無触媒条件下では9%収率で立体選択性が逆転した (entry 3)。これにより、触媒非関与型の反応進行による立体選択性の低下の裏付けとその抑制を確認した。本反応中の後処理前の有機相のTLC分析ではエノール**44**が確認できないが、分液抽出後の有機相のTLC分析では確認できた(Figure 15)。これよりCsエノラートが水中に存在または界面に局在していると想定している。また、後処理に用いている1 M aq. HCl存在下ではアセタール**25**が分解しなかった。これより、無触媒条件下での収率が9%だった理由は生成物が分解しているためではなく、反応がほとんど進行していなかったためと推測できる。一方、触媒を添加することで収率が向上し、選択性も発現した。このことから、水の添加により触媒非関与型反応が抑制できたものと考察している。

Table 22. Investigation on suppression of background reaction.

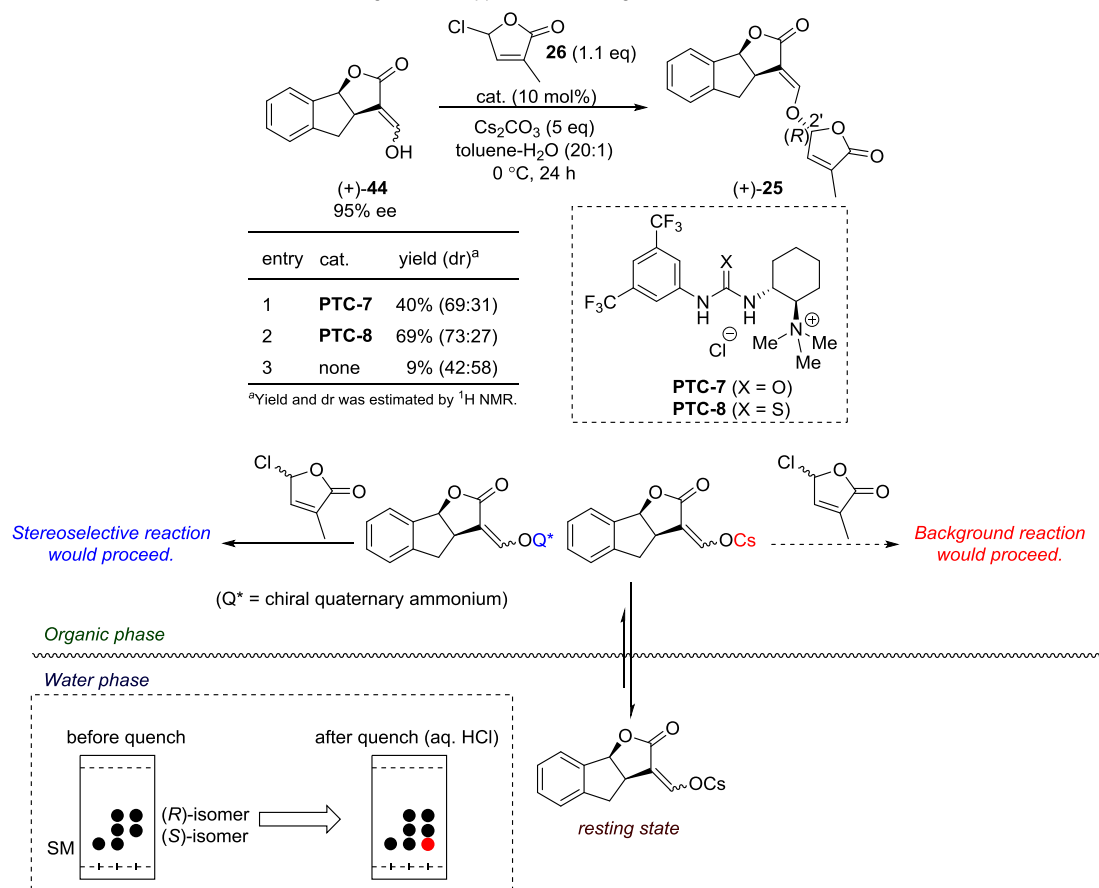
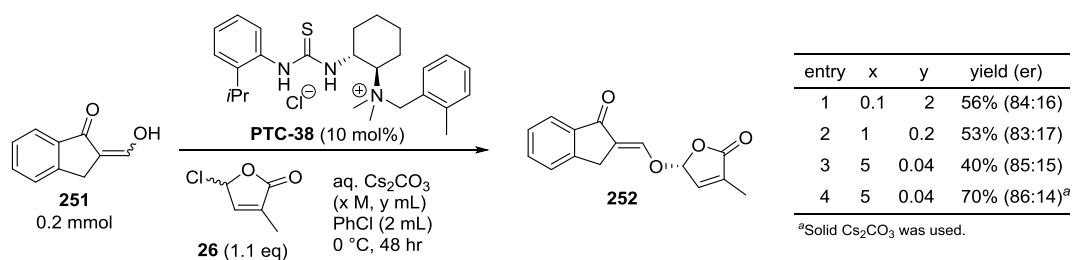


Figure 15. Reaction pathway in toluene-H₂O.

この結果を精査するため、1当量分のCs₂CO₃水溶液を塩基として用いて濃度検討した (Table 23)。なお、基質にはアキラルなエノール**251**、触媒には**PTC-38**を用いた。これらについては反応機構解析の項に述べる。まず、0.1 MのCs₂CO₃水溶液(2 mL)を用いたところ、収率56%, 84:16 erでアセタール**252**が得られた(entry 1)。ここから水の添加量を10分の1、50分の1としたところ、選択性に変化は見られず、収率が若干低下した (entries 2, 3)。以上の検討結果は水の添加量は反応にあまり影響しないことを示唆する。一方、これまでと同様に固体のCs₂CO₃を用いた場合は70%収率で目的物が得られた (entry 4)。以上の結果より、有機相に対して20分の1の水を添加して固体のCs₂CO₃を用いる条件を最適条件とした。

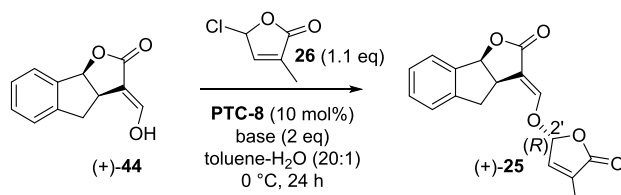
Table 23. Investigation of dose of water.



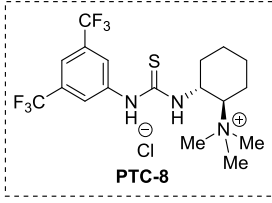
3-3-4. 塩基の検討

本反応はエノラートのCs⁺イオンがアンモニウム塩とイオン交換することで、立体選択性が発現するはずである。そこでエノラート生成に関与する塩基を検討した (Table 24)。アルカリ金属水酸化物について、NaOHやKOHよりも塩基性度が高いとされるCsOHを用いた際に最も高い収率を与えた (entries 1-3)。K₂HPO₄では3%収率にとどまった (entry 4)。また、アルカリ金属炭酸塩についてもCs₂CO₃を用いた際に最も高い収率を与えた (entry 5-7)。これは収率と塩基の塩基性度に相関があることを示唆している。一方、選択性については反応がほとんど進行しない場合を除き、ほとんど変化がなかった。以上の結果より、Cs₂CO₃を最適塩基と決定した。本検討は2当量の塩基を用いたが、5当量の場合と同等の結果を与えることを確認した (entries 7, 8)。

Table 24. Investigation of base.



entry	base	yield (dr) ^a
1	NaOH	trace
2	KOH	12%
3	CsOH·H ₂ O	32% (70:30)
4	K ₂ HPO ₄	3%
5	NaHCO ₃	3%
6	K ₂ CO ₃	41% (69:31)
7	Cs ₂ CO ₃	69% (73:27)
8	Cs ₂ CO ₃ (5 eq)	69% (70:30)



PTC-8

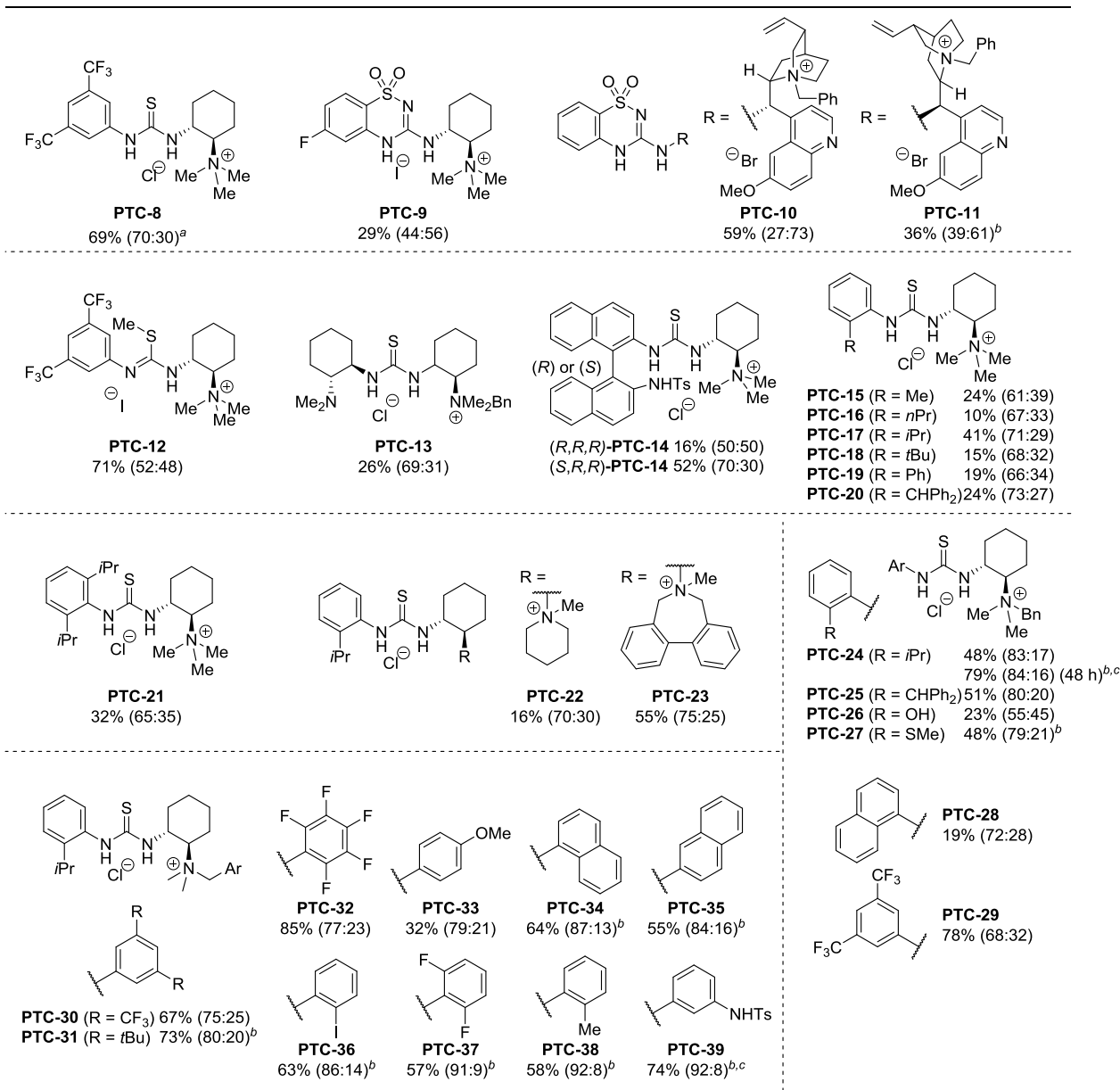
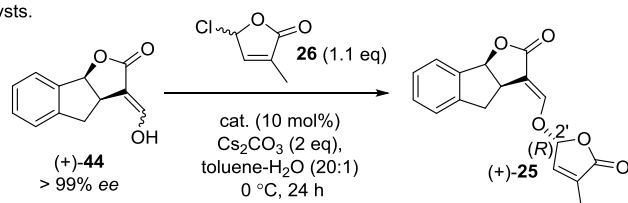
^aDr was estimated by ¹H NMR.

3-3-5. 第四級アンモニウム塩の検討

触媒スクリーニングの結果から、二座の水素結合供与基を有する第四級アンモニウム塩で望みの立体化学を与えることが示唆された。そこで選択性を向上させるため、これらを詳細に検討した (Table 25)。チオウレアを有する触媒PTC-8は69%収率ジアステレオマー比70:30を与え、ベンゾチアジジンPTC-9よりも収率・選択性ともに良好な結果を与えた。ベンゾチアジジンを有するシニコナルカロイド由来のアンモニウム塩PTC-10と対応する擬エナンチオマーPTC-11では望みのジアステレオマーが主生成物にならなかった。チオウレアの2つのNH基が立体選択性に寄与するか確かめるため、イソチオウレアPTC-12で検討したところ、収率は71%と良好である一方で立体選択性は52:48で全く発現しなかった。これは立体選択性に関わるクロブテノリドとの相互作用において、チオウレアの2つのNH基が寄与している可能性が挙げられる。チオウレア構造を残してアリール部位をシクロヘキシル基としたPTC-13、ビナフチル構造を導入したPTC-14を検討したが、選択性は向上しなかった。以上の結果から、(R,R)-シクロヘキサンジアミン由来のアリールチオウレアアンモニウム塩を詳細に検討することとした。まずは触媒のアンモニウム部位をトリメチルアンモニウムに固定してチオウレア左側アリール基の最適化を試みた。オルト位置換基の嵩高さについて検討したところ、メチル基 (PTC-15)、*n*-プロピル基 (PTC-16)、イソプロピル基 (PTC-17)の検討では嵩高くなるにつれて選択性が向上し、PTC-17では41%収率、71:29 drを与えた。しかし*t*-ブチル基(PTC-18)では選択性が66:32まで低下した。最適な置換基を見

つけるため、フェニル基 (**PTC-19**)を検討したが、選択性は向上しなかった。一方、ジフェニルメチル基 (**PTC-20**)では最も高いジアステレオ比73:27で目的物が得られた。これより、イソプロピル基またはジフェニルメチル基の置換した触媒がアリール基オルト位の嵩高さとして最適であることを見出した。オルト位の置換基について、2つ置換した2,6-ジイソプロピルフェニル基を有する**PTC-21**を検討したが、65:35 drまで選択性は低下した。**PTC-17**の結果と比較して選択性が低下したことから、チオウレアとアリール基を繋ぐC-N結合のねじれ角によって選択性が変化することが示唆された。続いて、良い結果を与えた2-イソプロピルフェニル構造を固定して、アンモニウム部位を検討した。配座の自由度を下げるために環状アンモニウム塩を検討した。6員環アンモニウム塩**PTC-22**では70:30 drでトリメチルアンモニウム塩と比較して選択性は向上しなかった。一方、7員環アンモニウム塩**PTC-23**では75:25 drで目的物が得られ、選択性の向上が見られた。この結果が配座の自由度に由来するのか確かめるため、ジメチルベンジルアンモニウム塩**PTC-24**を検討したところ、選択性が83:17 drまで向上した。これより、環構造の配座自由度の抑制よりもベンジル基が立体選択性に寄与すると予想した。次に、ジメチルベンジルアンモニウム塩に固定して再度チオウレア左側アリール基について検討した。しかしながら、これまでに良い選択性を示した2-ジフェニルメチルフェニル基を有する**PTC-25**や3,5-ビストリフルオロメチルフェニル基を有する**PTC-29**を検討したが、選択性は向上しなかった。アリール部位オルト位に水酸基を導入することで、より強固な求電子剤との相互作用を期待したが、23%収率、55:45 drとなり、収率・選択性共に大きく低下した(**PTC-26**)。また、求核触媒としての機能を期待して、スルフィド**PTC-27**を検討したが、79:21 drでイソプロピル基の置換した先の触媒には及ばなかった。 π 平面を広げることで、求電子剤との π - π またはC-H- π 相互作用を期待して、チオウレア左側部位をナフチル基へと変更したが、72:28 drとなり、選択性の向上は見られなかった (**PTC-28**)。続いて、チオウレア左側部位は2-イソプロピルフェニル基に固定して、ジメチルベンジルアンモニウム塩の芳香環及びその置換基について検討した。芳香環の電子状態と選択性の関連を調べるため、3,5-ビストリフルオロメチルベンジルアンモニウム塩**PTC-30**、3,5-ジ-*t*-ブチルベンジルアンモニウム塩**PTC-31**、2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルアンモニウム塩**PTC-32**、4-メトキシベンジルアンモニウム塩**PTC-33**を検討したが、選択性は単純なベンジルアンモニウム塩**PTC-24**(83:17 dr)に及ばなかった。これより、芳香環の電子密度は電子豊富でも電子不足でも最適ではなく、その中間の電子密度が最適であることが分かった。一方、1-ナフチルメチルアンモニウム塩**PTC-34**、2-ナフチルメチルアンモニウム塩**PTC-35**を用いるとそれぞれ87:23 dr, 84:16 dr で目的物が得られ、選択性が向上した。2-ヨードベンジルアンモニウム塩**PTC-36**を検討したところ、2-ナフチルメチル基を有する触媒を用いた際と同等の選択性86:14 dr を与えた。一方、2,6-ジ-フルオロベンジルアンモニウム塩**PTC-37**を検討したところ、91:9 dr まで選択性が向上した。2-メチルベンジルアンモニウム塩**PTC-38**及び3-トシルアミドベンジルアンモニウム塩**PTC-39**では92:8 dr まで選択性が向上した。以上の結果から、ベンジルアンモニウム芳香環上置換基は特にオルト位やメタ位の置換基効果が大きいことが明らかとなった。また、収率と選択性が最も高い**PTC-39**を最適触媒とした。また、**PTC-24**存在下で48時間攪拌したところ、79%収率、84:16 drで目的物が得られた。これより、反応時間を延長させれば選択性を低下させることなく収率が向上することが分かった。

Table 25. Investigation of catalysts.



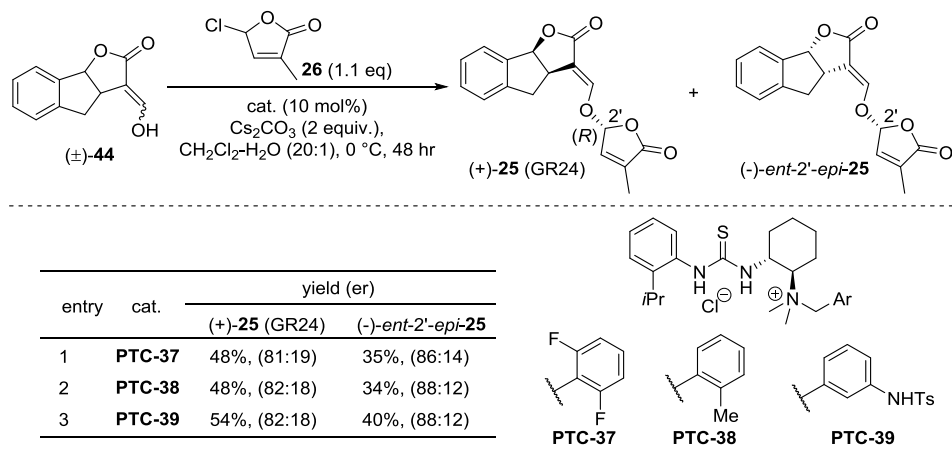
^a5 equivalent of Cs₂CO₃ was used. ^bCH₂Cl₂ was used instead of toluene. ^cReaction time was 48 h.

3-3-6. ラセミ体への応用と一般性の検討

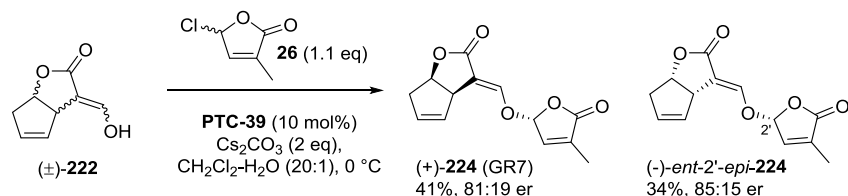
SLはD環部に比べてABC環部が複雑な構造を有している。したがって、ラセミ体のABC環フラグメントを基質として用いて本反応に付すことで、SLの光学活性体を簡便に合成できる。そこで、ラセミ体エノール(±)-44とラセミ体クロロブテノリド26の求核置換反応を良好な選択性を示した触媒PTC-37~39を用いて検討した(Table 26)。その結果、光学活性体(+)-44を用いた場合と同様に、PTC-39が最も良い結果を与え、2つのジアステレオマー(+)-25(54%, 83:17 er)と(-)-ent-2'-epi-25(40%, 88:12 er)をそれぞれエナンチオ選択的に合成できた。またerは後者の方が高いことから、PTC-39と(+)-44は

matched、(-)-**44** とは mismatched pair であることが分かった。

Table 26. Investigation of catalysts for racemic substrate.

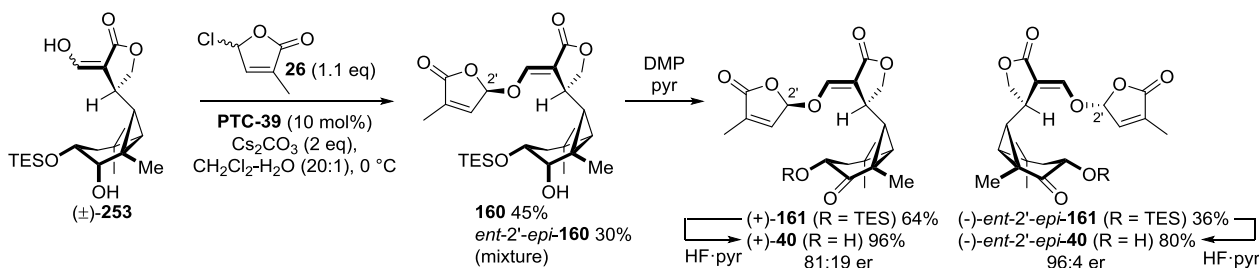


本手法が他のSLに適用可能か検討した。まず、二環性人工SLとして知られるGR7前駆体エノール(±)-**222**^{58a}に適用した(Scheme 45)。エノール(±)-**44**で最適触媒であった**PTC-39**存在下、同様の条件に付したところ、GR7(+)-**224**を41%収率、81:19 er で得た。また、対応する(-)-*ent*-2'-*epi*-**224**を34%収率、85:15 er で与えた。この結果は、三環性ラクトンの場合と比較して収率、選択性および触媒と基質のmatch/mismatchについて、相同性のあるものだった。



Scheme 45. Application to synthesis of bicyclic SL, GR7 (**224**).

最後に、非典型SLであるavenaol(**40**)の合成に適用した。エノール(±)-**233**に対し最適条件に付したところ、D環部の導入された**160**(45%)と*ent*-2'-*epi*-**160**(30%)の混合物を得た(Scheme 45)。この混合物をDMP酸化して得られたケトンシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して(+)-**161**及び(-)-*ent*-2'-*epi*-**161**をそれぞれ得た。(+)-**161**をHF·pyridineで処理してavenaol(+)-**40**を合成し、81:19 erであることを確認した。(+)-**40**のCDスペクトルは報告されたコットン効果^{2a}と一致し、天然物と同じ絶対立体配置であることを確認した(Figure 15)。本法は2'-(*R*)体が得られるため、天然物の絶対立体配置が提唱構造と同じ2'-(*R*)体であることが強く示唆された。また同様に、(-)-*ent*-2'-*epi*-**161**を脱保護して得られた(-)-*ent*-2'-*epi*-**40**は96:4 erであった。したがって、avenaolの合成においてもGR24(**25**)、GR7(**224**)と同様の選択性の傾向があることが分かった。



Scheme 46. Synthesis of (+)-avenaol (**40**) by PTC-catalyzed stereoselective acetalization.

Avenaol: CD (CH₃CN, *c* 0.0020) λ_{max} (Δε) nm: 232 (16.13), 208 (-19.9).

(+)-**40**: CD (CH₃CN, *c* 0.036) λ_{max} (Δε) nm: 229 (30.23), 206 (-24.53).

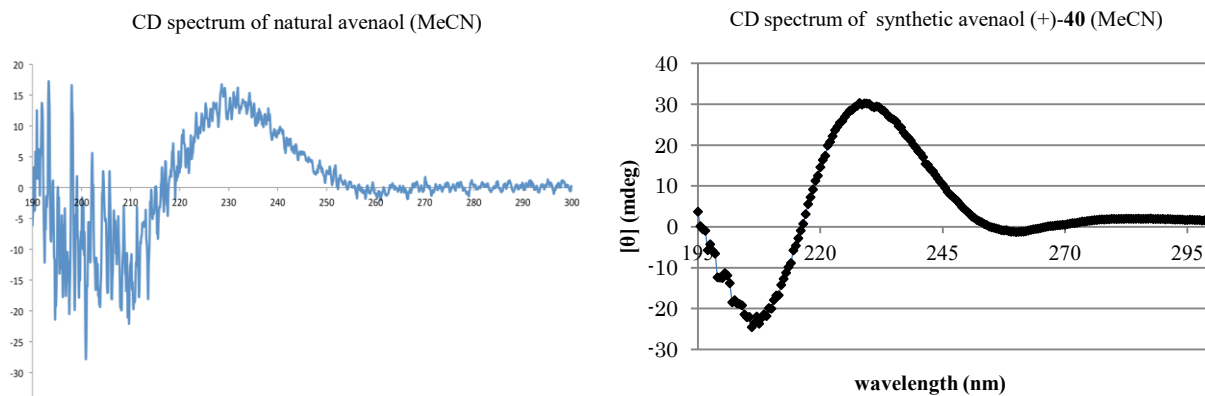


Figure 15. CD spectra of natural avenaol (left) and synthetic (+)-avenaol (**40**) (right).

なお、avenaol にはケトンが 1 つ、ラクトンが 2 つ存在する。これより、CD スペクトルを利用してオクタント則及びラクトン・セクター則に基づく絶対立体配置の決定を試みた^{74,75}。まず、想定絶対立体配置である、2'-(*R*) 配置の avenaol の再安定配座を DFT 計算 (Gaussian 09 B3LYP/6-31G*) で求めた (Figure 16a)。続いて得られた立体配座に対し、A 環部カルボニル基について、オクタント則を適用した (Figure 16b)。その結果、左下の象限に多数の置換基が存在していることから、負のコットン効果が予想された。

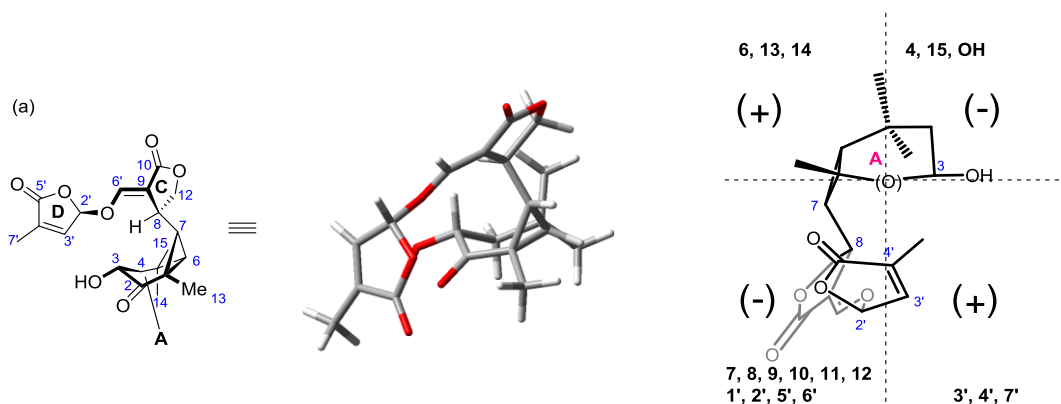


Figure 16. (a) Optimized conformation of avenaol (**40**). (b) Application to octant rule for A-ring ketone.

続いて、C 環部ラクトンについて、ラクトン・セクター則を適用した (Figure 17)。その結果、5, 6,

14, 15 位は負のコットン効果に寄与する象限に、4'位は正のコットン効果に寄与する象限に存在した。従って、A 環部に比べると結合回転による影響が大きいと断定はできないが、この場合も負のコットン効果が予想された。

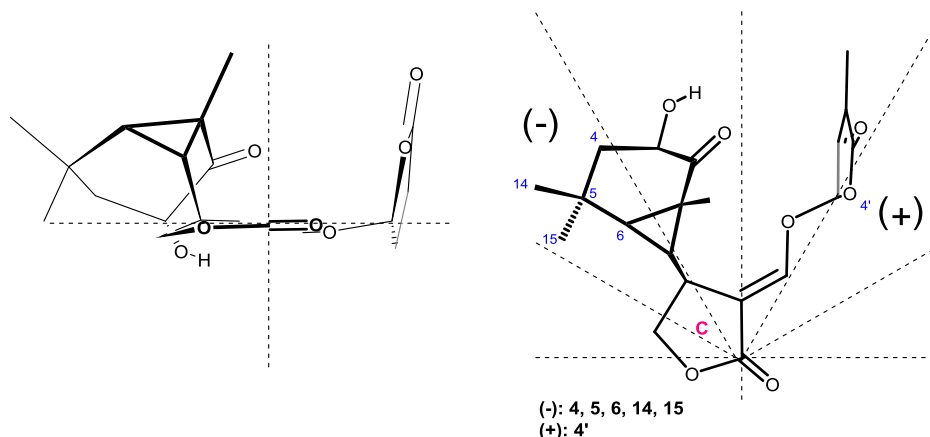


Figure 17. Application to lactone sector rule for C-ring lactone.

最後に、D 環部についてラクトン・セクター則を適用した (Figure 18)。その結果、2, 3, 4, 4'位が負のコットン効果に寄与する象限に含まれた。この場合も結合回転により含まれる置換基が変化すると考えられるが、少なくとも正のコットン効果が表れる象限には全く置換基が存在しないことが分かる。従って、負のコットン効果が予想された。

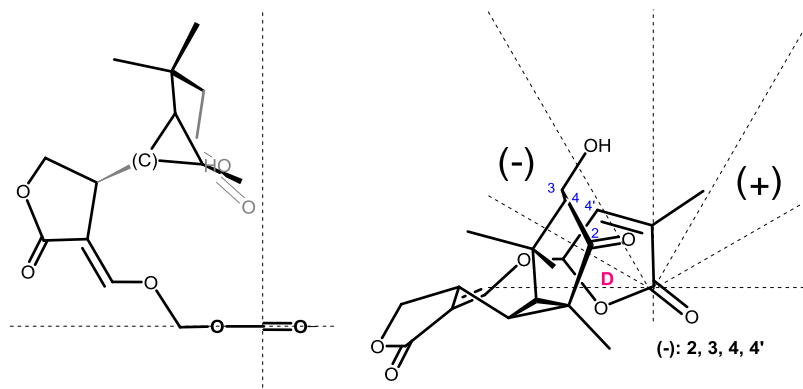


Figure 18. Application to lactone sector rule for D-ring bunotelide.

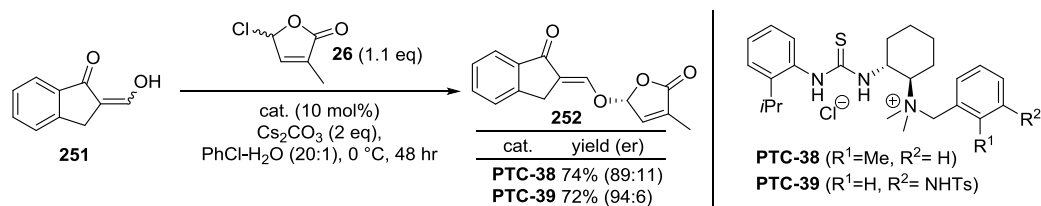
以上、オクタント則およびラクトン・セクター則に基づく考察から、2'-(*R*) 体は負のコットン効果が予想される。これは実験結果と一致しており、avenaol の絶対立体配置が 2'-(*R*)であることを裏付けている。

3-3-7. 反応機構解析

反応機構解析には match/mismatch が生じて解析が複雑化するのを回避するためにアキラルなエノール **251** を用いることとした⁷⁶。PTC-38 存在下、Cs₂CO₃ とクロロブテノリド **26** を PhCl-H₂O (20:1) 中 0°C

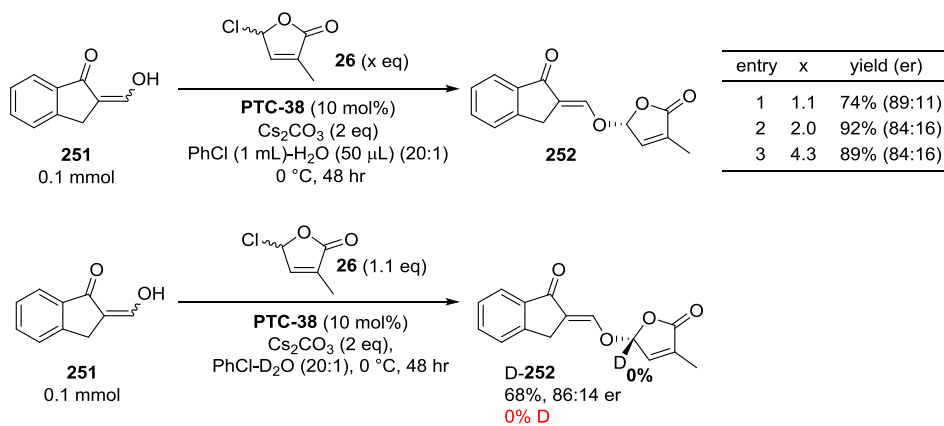
で48時間攪拌すると、74%収率、89:11 er でカップリング体 **252** が得られた (Table 26)。同様に、**PTC-39** で処理すると、72%収率、94:6 er となった。

Table 27. Investigation of achiral substrate **251** for mechanistic study.



求電子剤の当量(=濃度)による反応への影響を確認した。エノール **251**、**PTC-38**、2当量の Cs₂CO₃ 存在下、クロブテノリド **26** を 1.1 当量、2.0 当量、4.3 当量でそれぞれ処理し、PhCl (1 mL)-H₂O (50 μL) 中 0 °C で 48 時間攪拌した (Table 28)。 **26** について、2.0 当量では 92%収率、84:16 er となり、1.1 当量の場合より収率は向上し、選択性は低下した (entries 1, 2)。また、回収した **26** はラセミ体であった (entry 2)。それ以上の当量の増加は収率、選択性に影響を与えなかった (entry 3)。生成物のラセミ化の可能性を考慮して、PhCl-D₂O 中で触媒反応条件に附した。その結果、目的物は全く D 化されていない (Scheme 47)。以上の検討結果から、クロブテノリド **26** はエノールとのカップリング前にラセミ化していることが示唆された。

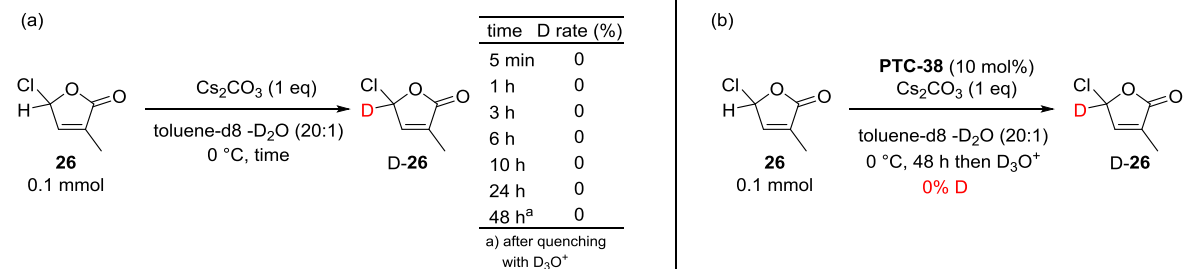
Table 28. Investigation of dose of electrophile.



Scheme 47. Deuterium experiments for acetalization.

クロブテノリド **26** を Cs₂CO₃ 存在下、toluene-d₈-D₂O 中で処理したが、クロブテノリド **26** の γ 位は全く D 化されなかった (Table 29a)。また、触媒を加えた条件でも全く D 化されなかった。 (Table 29b)。これはクロブテノリド **26** がエノール化を経由してラセミ化しないことを示唆する⁷⁷。

Table 29. Deutrium experiments for Cl-butenolide (**26**).



以上の検討結果より、推定される反応機構を示す (Figure 19)。エノール **254** は Cs₂CO₃ により脱プロトン化され、エノラート **I** が生成する。**I** は有機相よりも水相または界面に局在する。この **I** と PTC との間でイオン交換が進行し、エノラート-PTC イオン対 **II** 及び CsCl が生成する。**II** は有機相、CsCl は水層へと移行する。イオン対 **II** はクロブテノリド **26** と相互作用することが想定される。最終的に、**II** のエノラート部位がクロブテノリドの一方のエナンチオマー **26a** を優先して求核攻撃し、キラルアセタール **255** を形成する。この過程は現在のところ、以下の理由で S_N2 型だと推定している。もう一つの反応経路の可能性として考えられる S_N1 型反応ではオキソカルベニウムイオンを生成する。しかし、これは共役カルボニル基の存在により不安定化されることが予想される。また、ヒュッケル則から反芳香族性を有することも示唆される⁷⁸。チオウレア部位がアニオン結合性触媒として機能することでオキソカルベニウムイオンの生成を促進することも考えられるが、これまでに共役カルボニル基を有する基質での例はない⁷⁹。また、初期検討において酸性条件では全く反応が進行しなかった。加えて、本反応で立体選択性を発現するためには、触媒がブテノリドユニットと相互作用する必要がある。仮に S_N1 反応の遷移状態においてオキソカルベニウムイオンが触媒と相互作用するのであれば、電荷を中和して安定化するために 2 種の対アニオンが必要となる。1 つはエノラートであり、立体障害の少ない遷移状態を考えるのであれば、もう 1 つは Cl イオンが妥当である。ここから推定される遷移状態は、S_N2 型のもものと本質的には変わらないと考えられる。確定はできないが、以上の理由で現在の推定遷移状態は S_N2 型で想定している。一方、クロブテノリド **26** は反応系内でラセミ化し、**26a** と **26b** の間に平衡が存在する。反応機構解析の結果からはエノラートが生成していないと考えられる。また、先に述べた理由でオキソカルベニウムイオンは生成していないと推測している。したがって、現在のところ、触媒または系内の Cl イオンがラセミ化に関与していると推定している。

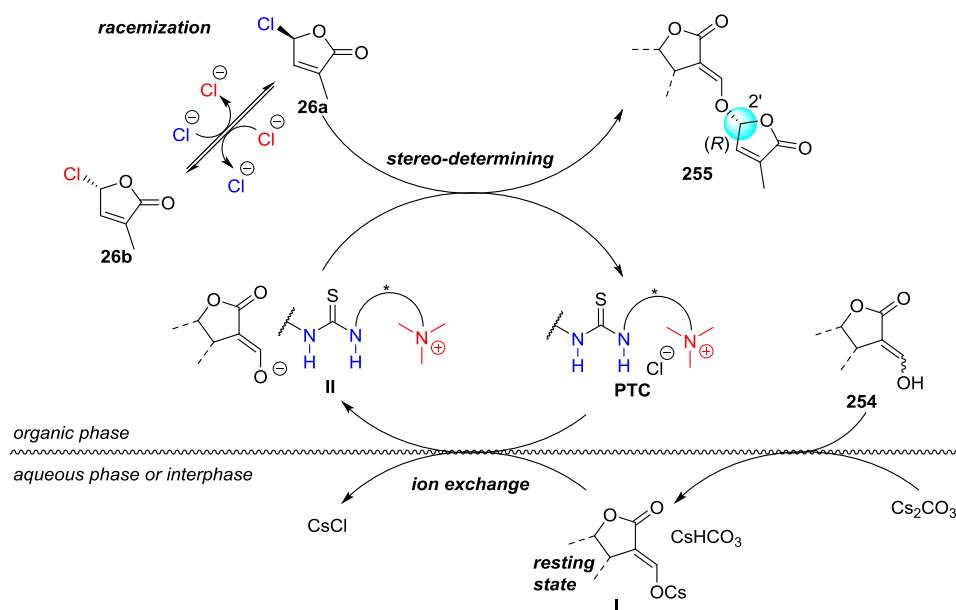


Figure 19. Proposed reaction mechanism.

3-3-8. DFT 計算と選択性に関する考察

立体選択性の発現機構を調べるため、求核剤エノラート、クロロブテノリド、第四級アンモニウム塩存在下での遷移状態での相互作用の違いをDFT計算(Gaussian 09, B3LYP/6-31G*)により比較した (Figure 17)。なお、想定される配座の数を減らすためアンモニウム部位をトリメチルアンモニウムとし、求核剤を単環性ラクトンとした。得られた遷移状態構造について、原子間距離がファンデルワールス半径の和よりも小さい箇所はその部位で相互作用していると考えられ、以下に記す。望みの立体化学を与える最安定遷移状態**TS-1**について、エノラートはカルボニル基がチオウレアの2つのNH基と水素結合することが示唆された。クロロブテノリドはアンモニウム α 水素と塩素原子および酸素原子が相互作用していることが確認された。エナンチオマーを与える**ent-TS-1**について、エノラートについては同様にカルボニル基とチオウレアNH基の2つの相互作用が確認された。クロロブテノリドについてはカルボニル基及び酸素がアンモニウム α 水素と相互作用することが確認された。自由エネルギーの差は**ent-TS-1**の方が0.16 kcal/mol大きく、**TS-1**の方が安定であることが示唆された。本計算結果は実験事実と矛盾しない。エノラートと触媒のそれぞれの相互作用には差が見られない。一方、クロロブテノリドはアンモニウム塩部位と異なる相互作用の仕方をしている。特に、アンモニウム α 水素と塩素原子の相互作用について、望みの立体化学を与える遷移状態の方が強いことが原子間距離から推測される。この相互作用の違いが立体選択性に寄与しているものと推測している。

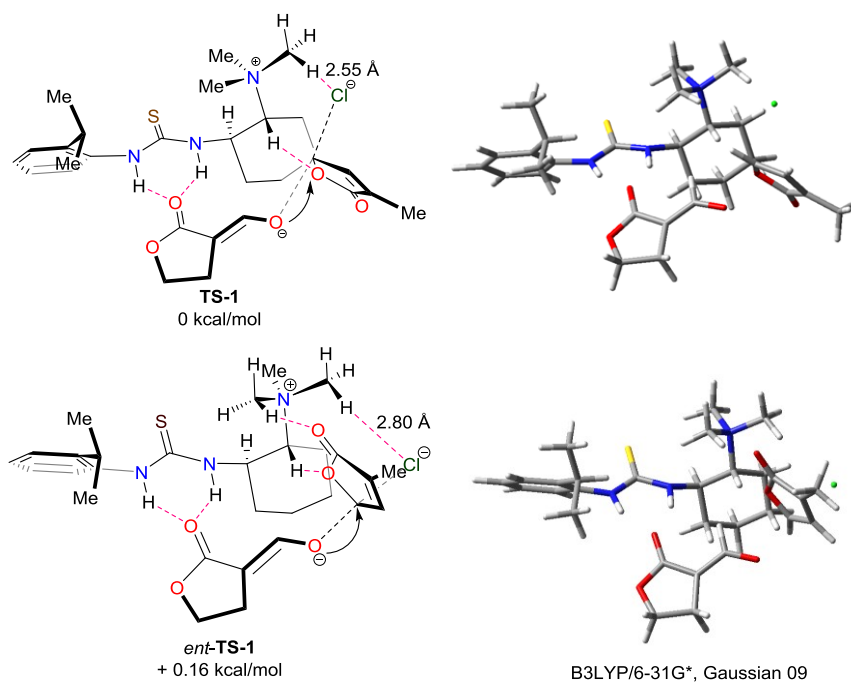


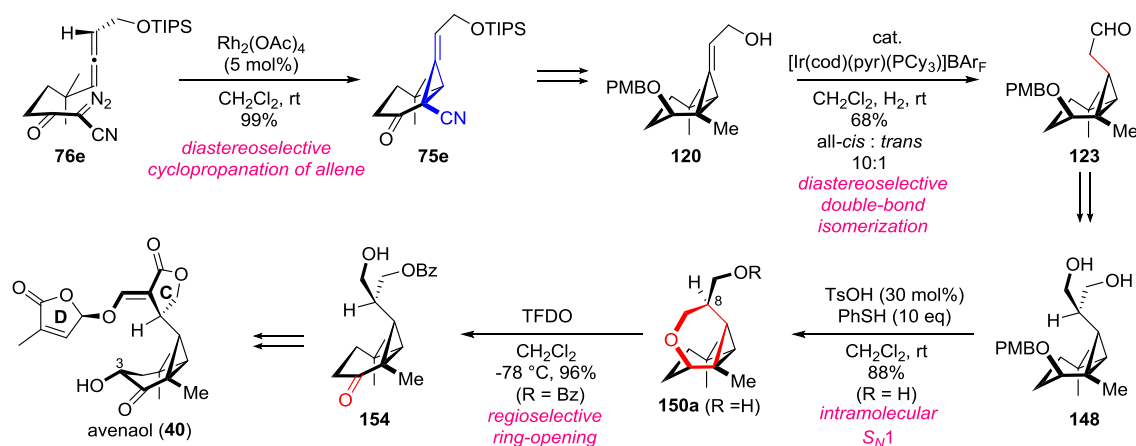
Figure 20. DFT calculation of Gibbs energy of transition-state.

第四節 結論

著者はキラルチオウレアー第四級アンモニウム塩触媒を用いた動的速度論的光学分割を介した γ -クロロブテノリドのアセタール形成反応によるストリゴラクトンの立体選択的D環部導入法を開発した。本法は有機触媒を用いた直接的立体選択的D環部導入法として初めての例で、既存法より収率や選択性を上回る。また、本法をラセミ基質に適用することで、簡便にSLの光学活性体が調製可能であることを示した。そしてavenaol合成中間体に適用することで、天然物の絶対立体配置を確認した。反応機構解析により、本反応は動的速度論的光学分割を介して S_N2 反応で進行していることが示唆された。また、遷移状態のDFT計算により、アンモニウム α 水素と塩素原子の相互作用が選択性に重要であることが示唆された。

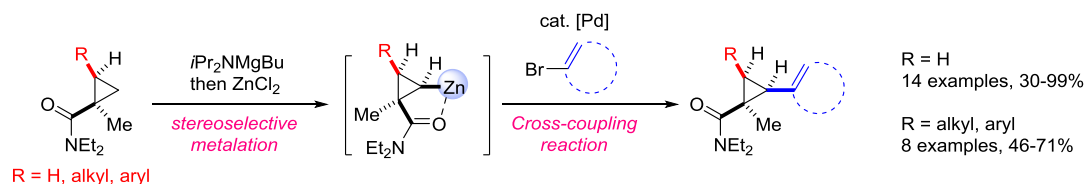
総括

本研究において著者は新奇骨格を有するストリゴラクトン、avenaolの世界初の全合成を達成した。これにより特異な骨格を含む提唱構造が正しいことを合成化学的に証明した。本全合成は全シス置換シクロプロパンを含む天然物合成の初めての例である。アルキリデンシクロプロパンを合成中間体に設定する戦略は他の全シス置換シクロプロパンを有する天然物への応用が期待される。また、本天然物の構造類縁体合成への応用や構造活性相関研究への展開が期待できる。加えて、合成したavenaol誘導体の初期的な受容体競合阻害実験により幾つかのストライガ受容体に対して活性が示され、avenaol特有の選択性が示唆された。また、avenaol保護体との比較により、受容体との親和性には3位水酸基が重要でないことが示唆された。



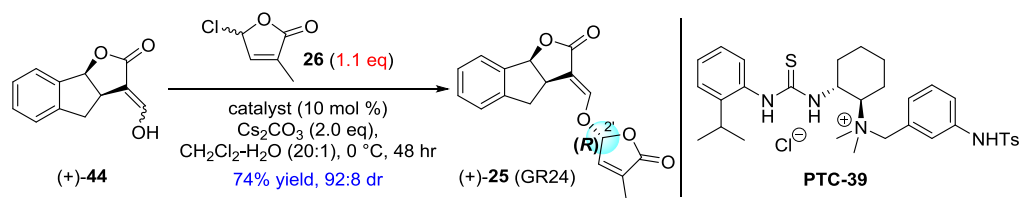
Yasui, M.; Ota, R.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 674.

続いて、シクロプロパンカルボキサミドのβ位メタル化に続く根岸カップリング反応によるシス/全シス置換シクロプロパン合成法を確立した。本法は立体的に込み合った基質でシス/全シス置換構造を合成でき、その後の誘導化に有用なアルケニル基を直接的に導入可能である。また、特殊な配向基を用いることなく直接的に置換基を導入できるため、実用的である。今後、医薬品化学の分野において、これまで合成されていなかったシス位に置換基を有するシクロプロパンの新規ファーマコフォア創製へと繋がることを期待している。



Yasui, M.; Ota, R.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7656.

最後に、キラルチオウレアー第四級アンモニウム塩触媒を用いた動的速度論的光学分割を介した γ -クロブテノリドのアセタール形成反応によるストリゴラクトンの立体選択的D環部導入法を開発した。本法は有機触媒を用いた立体選択的D環部導入法として初めての例で、既存法より収率や選択性を上回る。また、本法をラセミ基質に適用することで、簡便にSLの光学活性体が合成可能であることを示した。そしてavenaol合成中間体に適用することで、その絶対立体配置を確認した。本法は今後、容易にストリゴラクトンD環部を立体選択的に導入する手法として様々な基質への利用が期待される。



Yasui, M.; Yamada, A.; Tsukano, C. Takemoto, Y. *in preparation*

参考文献

- ¹ Xie, X.; Kisugi, T. *Regulation of Plant & Development* **2013**, *48*, 154.
- ² (a) Kim, H.I.; Kisugi, T.; Khetkam, P.; Xie, X.; Yoneyma, K.; Uchida, K.; Yokota, T.; Nomura, T.; McErlean, C.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2014**, *103*, 85. (b) Ueno, K.; Furumoto, T.; Umeda, S.; Mizutani, M.; Takikawa, H.; Batchvarova, R.; Sugimoto, Y. *Phytochemistry* **2014**, *108*, 122. (c) Seto, Y.; Sado, A.; Asami, K.; Hanada, A.; Umehara, A.; Akiyama, K.; Yamaguchi, S. *PNAS*, **2014**, *111*, 1640.
- ³ (a) 荻原伸也, 吉村柁彦, 土屋雄一朗, 木下俊則, 伊丹健一郎, 化学, **2016**, *71*, 35. (b) *Science*, **2010**, *327*, 804
- ⁴ Yamaguchi, S. *RIKEN NEWS*, **2009**, *340*, 6.
- ⁵ (a) Zwanenburg, B.; Mwakaboko, A. S.; Reizelman, A.; Anilkumar, G.; Sthumandhavan, D. *Pest Manag Sci* **2009**, *65*, 478. (b) Mangnus, E. M.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1066. (c) Yao, R.; Ming, Z.; Yan, L.; Li, S.; Wang, F.; Ma, S.; Yu, C.; Yang, M.; Chen, L.; Chen, L.; Li, Y.; Yan, C.; Miao, D.; Sun, Z.; Yan, J.; Sun, Y.; Wang, L.; Chu, J.; Fan, S.; He, W.; Deng, H.; Nan, F.; Li, J.; Rao, Z.; Lou, Z.; Xie, D. *Nature* **2016**, *536*, 469. (d) Mangus, E. M.; Dommerholt, F. J.; Jong, R. L. P.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1230. (e) Uraguchi, D.; Kuwata, K.; Hijikata, Y.; Yamaguchi, R.; Imaizumi, H.; Sathiyarayanan, AM.; Rakers, C.; Mori, N.; Akiyama, K.; Irle, S.; McCourt, P.; Kioshita, T.; Ooi, T.; Tsuchiya, Y. *Science*, **2018**, *362*, 1301.
- ⁶ (a) Alder, A.; Jamil, M.; Marzorati, M.; Bruno, M.; Vermathen, M.; Bigler, P.; Ghisla, S.; Bouwmeester, H.; Beyer, P.; Al-Babili, S. *Science* **2012**, *335*, 1348. (b) Zhang, Y.; Dijk, A. D. J.; Scaffidi, A.; Flematti, G. R.; Hofmann, M.; Charnikhova, T.; Verstappen, F.; Hepworth, J.; Krol, S.; Leyser, O.; Smith, S. M.; Zwanenburg, B.; A.-Babili, S.; R.-Spira, C.; Bouwmeester, H. *J. Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 1028.
- ⁷ Zwanenburg, B.; Zeljković, S. Ć.; Pospíšil, T. *Pest. Manag. Sci.* **2016**, *72*, 15.
- ⁸ (a) Malik, H.; Kohlen, W.; Jamil, M.; Rutjes, F. P. J.; Zwanenburg, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2286. (b) Hirayama, K.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2211. (c) MacAlpine, G.A.; Raphael, R.A.; Shaw, A.; Taylor, A.W.; Wild, H.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1976**, 410. (d) Matsui, J.; Bando, M.; Kido, M.; Takeuchi, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2183. (e) Matsui, J.; Yokota, T.; Bando, M.; Takeuchi, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2201. (f) Mori, K.; Matsui, J.; Bando, M.; Kido, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2507. (g) Mori, K.; Matsui, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7891. (h) Mori, K.; Matsui, J.; Yokota, T.; Sakai, H.; Bando, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 943. (i) Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Synthesis*. **2000**, 1952. (j) Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 810. (k) Sugimoto, Y.; Wigchert, S.C.M.; Thuring, J.W.J.F.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2321. (l) Sugimoto, Y.; Wigchert, S.C.M.; Thuring, J.W.J.F.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 1259. (m) Nomura, T. *et al. PNAS*, **2014**, *111*, 18084. (n) Brooks, D. W.; Bevinakatti, H. S.; Kennedy, E.; Hathway, J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 628. (o) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1976. (p) Macalpine, G. A.; Raphael, R.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H.-J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 834. (q) Mesmaeker, A. D.; Lachia, M.; Jung, P. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4514.
- ⁹ Kádas, I.; Árvai, G.; Töke, L.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2895.
- ¹⁰ Diekmann, M. C.; Dakas, P.-Y.; Mesmaeker, A. D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 125.
- ¹¹ (a) Corey, E. J.; Myers, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3559. (b) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393. (c) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2546. (d) Suematsu, H.; Kanchiku, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10327. (e) Rosenburg, M. L.; Vlašaná, K.; Gupta, N. S.; Wragg, D.; Tilset, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2465. (f) Parella, R.; Gopalakrishnan, B.; Babu, S. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3238. (g) Chanthamath, S.; Chuna, H. W.; Kimura, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3408. (h) Tabarez, C.; Radcenco, A. L.; Moyna, G.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1515. (i) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386.
- ¹² (a) Han, Y.-H.; Jiang, Y.-L.; Li, Y.; Yu, H.-X.; Tong, B.-Q.; Niu, Z.; Zhou, S.-J.; Liu, S.-L.; Lan, Y.; Chen, J.-H.; Yang, Z. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14233. (b) Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Liu, L.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Zhang, X.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11373. (c) Yu, M.; Lynch, V.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2563. (d) Singh, A. K.; Bakshi, R. K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187.
- ¹³ Paquette, L. A.; Oplinger, J. A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 107.

- ¹⁴ Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10370.
- ¹⁵ (a) Yao, T.; Hong, A.; Sarpong, R. *Synthesis* **2006**, 3605. (b) Lindsay, V.N.G.; Fiset, D.; Gritsch, P.J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463.
- ¹⁶ Stork, G; Mook, R.; Biller, S.A. and Rychnovsky, S.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741.
- ¹⁷ (a) Krel, M.; Lallemand, J.-Y.; Guillou, C. *Synlett* **2005**, *13*, 2043. (b) Mantilli, L.; Mazet, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4141.
- ¹⁸ (a) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Synthesis* **1986**, *8*, 623. (b) Hutchins, R. O.; and Learn, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4380.
- ¹⁹ Salomon, R. G.; Ghosh, S. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 125.
- ²⁰ Ishikawa, T.; Mizuta, T.; Hagiwara, K.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702.
- ²¹ Keck, G. E. and Webb, R.R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3051.
- ²² Hayashi, M.; Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1570.
- ²³ Brooks, D. W.; Lu, L. D.-L.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 72.
- ²⁴ Davies, H. M.; Cantrell, W. R. Jr.; Romines, K. R.; Baum, J. S. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 93.
- ²⁵ Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797.
- ²⁶ Lindsay, V. N. G.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463.
- ²⁷ (a) Furrow, M.E.; Myers, A.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5436. (b) Bolge, X. S.; Leber, P.A.; McCullough, L.A.; Powers, D.C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8913. (c) Olah, G. A.; Wu, A.-H. *Synlett*, **1990**, *1*, 54.
- ²⁸ (a) Daly, S.M.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5713. (b) Ishizaki, M.; Hoshino, O.; Itaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7079.
- ²⁹ (a) Menapace, L. W.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3047. (b) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1669. (c) Ashby, E. C.; Depriest, R. N.; Pham, T. N. *Tetrahedron, Lett.* **1983**, *24*, 2825. (d) White, J. D.; Theramongel, P.; Kuroda, C.; Engebrecht, J. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5909.
- ³⁰ Krel, M.; Lallemand, J.-Y.; Guillou, C. *Synlett* **2005**, 2043.
- ³¹ Kunz, T.; Janowitz, A.; Reibig, H. *Synthesis* **1990**, 43.
- ³² Yanada, R.; Bessho, K.; Yanada, K. *Synlett* **1995**, *5*, 443.
- ³³ Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291.
- ³⁴ Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352.
- ³⁵ Matsumoto, Y.; Yonaga, M. *Synlett* **2014**, *25*, 1764.
- ³⁶ Olah, G. A.; Jeuell, C. L.; Kelly, D. P.; Porter, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 146.
- ³⁷ Hasegawa, T.; Niwa, H.; Yamada, K. *Chem. Lett.* **1985**, 1385.
- ³⁸ Harrison, I. T.; Harrison, S. *Chem. Commun.* **1968**, *24*, 1565.
- ³⁹ Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2010**, *327*, 566.
- ⁴⁰ Curci, R.; D'Accolti, L.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Adam, W.; González-Nuñez, M. E.; Mello, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4225.
- ⁴¹ Yoshimura, M.; Tsuchiya, Y.; Sato, Y.; Itami, K.; Kinoshita, T.; Hagihara, S. *Plant Morphology* **2017**, *29*, 33.
- ⁴² Tsuchiya, Y.; Yoshimura, M.; Sato, Y.; Kuwata, Y.; Toh, S.; H.-Smith, D.; Zhang, H.; McCourt, P.; Itami, K.; Kinoshita, T.; Hagiwara, S. *Science*, **2015**, *349*, 6250.
- ⁴³ Kim, H. I.; Kisugi, T.; Khetkam, P.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Uchida, K.; Yokota, T.; Nomura, T.; McErlean, C. S. P.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2014**, *103*, 85.
- ⁴⁴ Jacqueline, L. S.; Nerida, G. W.; Brian A. V.; Dennis, E. K.; Jason, C.; Baker, J. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2630.
- ⁴⁵ Look, S. A.; Fenical, W.; Engen, D. V.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5026.
- ⁴⁶ (a) Saget, T.; Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12842. (b) Saget, T.; Perez, D.; Cramer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1354. (c) Pedroni, J.; Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11826. (d) Pedroni, J.; Saget, T.; Donets, P. A.; Cramer, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5164. (e) Ladd, C. L.; Roman, D. S.; Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1350. (f) Tsukano, T.; Okuno, M.; Takemoto, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 753.
- ⁴⁷ (a) Wasa, M.; Engle, K. M.; Lin, D. W.; Yoo, E. J.; Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598. (b) Chan, K. S. L.; Fu, H.; Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2042. (c) Parella, R.; Gopalakrishnan, B.; Babu, S. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3238. (d) Zhang, S.-Y.; Li, Q.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135. (e) Roman, D. S.; Charette,

- Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394. (f) Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Arisawa, M.; Shuto, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6202. (g) Hoshiya, N.; Takenaka, K.; Uenishi, J.; Shuto, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 48. (h) Hoshiya, N.; Kondo, M.; Fukuda, H.; Arisawa, M.; Uenishi, J.; Shuto, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2535.
- ⁴⁸ (a) Plückebaum, O.; Dehmlow, E. V. *J. Chem. Research (S)* **2001**, 131. (b) Xie, H.; Ye, Z.; Ke, Z.; Lan, J.; Jiang, H.; Zeng, W. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 985.
- ⁴⁹ (a) Zhang, M.; Eaton, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169. (b) Lauru, S.; Gethinb, D.; Wilsona, C.; Simpkins, *Chem. Commun.* **2008**, 5390.
- ⁵⁰ Zhang, F-G.; Eppe, G.; Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 714.
- ⁵¹ (a) Naka, H.; Matsumoto, Y.; Ohwada, T.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526. (b) Awad, H.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Mongin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873. (c) Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539.
- ⁵² (a) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794. (b) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681.
- ⁵³ Inuki, S.; Ohta, I.; Ishibashi, S.; Takamatsu, M.; Fukase, K.; Fujimoto, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7832.
- ⁵⁴ (a) Takada, S.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2009**, *28*, 152. (b) Chausset-Boissarie, L.; Ghozati, K.; LaBine, E.; Chen, J. L.-Y.; Aggarwal, V. K.; Crudden, C. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17698. (c) Potter, B.; Edelstein, E. K.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3286.
- ⁵⁵ (a) Kalvet, I.; Sperger, T.; Scattolin, T.; Magnin, G.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7078. (b) Proutiere, F.; Aufiero, M.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 606.
- ⁵⁶ Deslongchamps, P.; Taillefer, R. J. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 3029.
- ⁵⁷ (a) Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J. W. J. F.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1259. (b) Thuring, J. W. F.; Nefkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2278. (c) Thuring, J. W. F.; Nefkens, G. H. L.; Wegman, M. A.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6931. (d) Thuring, J. W. F.; Nefkens, G. H. L.; Schaafstra, R.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5047.
- ⁵⁸ (a) Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 810. (b) Bromhead, L. J.; Visser, J.; McErlean, C. S. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1516. (c) Bromhead, L. J.; Norman, A. R.; Snowden, K. C.; Janssen, B. J.; McErlean, C. S. P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5500.
- ⁵⁹ (a) Ooi, T.; Kato, D.; Inamura, K.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3945. (b) Ohmatsu, K.; Furukawa, Y.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13113.
- ⁶⁰ Shirakawa, S.; Liu, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 916.
- ⁶¹ Wang, H.-Y.; Zhang, J.-X.; Cao, D.-D.; Chao, G. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2218.
- ⁶² (a) Scorzelli, F.; Mola, A. D.; Piano, F. D.; Tedesco, C.; Palombi, L.; Filosa, R.; Waser, M.; Massa, A. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 819. (b) Zhu, J.; Cui, D.; Li, Y.; He, J.; Chen, W.; Wang, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3012. (c) Bernal, P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7714. (d) Tiffner, M.; Novacek, J.; Busillo, A.; Gratzer, K.; Massa, A.; Waser, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78941.
- ⁶³ (a) Mola, A. D.; Tiffner, M.; Scorzelli, F.; Palombi, L.; Filosa, R.; Caprariis, P. D.; Waser, M.; Massa, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2591. (b) Perillo, M.; Mola, A. D.; Filosa, R.; Palombi, L.; Massa, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4239.
- ⁶⁴ (a) Novacek, J.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 802. (b) Novacek, J.; Izzo, J. A.; Veticatt, M. J.; Waser, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17339.
- ⁶⁵ (a) Wang, H.-Y.; Zhang, J.-X.; Cao, D.-D.; Zhao, G. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2218. (b) Wang, H.-Y.; Chai, Z.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5104.
- ⁶⁶ (a) Čorić, I.; Vellalath, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8536. (b) Kim, J. H.; Čorić, I.; Vellalath, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4474. (c) Sun, Z.; Winschel, G. A.; Borovika, A.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8074. (d) Khomutnyk, Y. Y.; Argüelles, A. J.; Winschel, G. A.; Sun, Z.; Zimmerman, P. M.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 444. (e) Ye, B.; Zhao, J.; Zhao, K.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8350.
- ⁶⁷ (a) Shirakawa, S.; Liu, S.; Kaneko, S.; Kumatabara, Y.; Fukuda, A.; Omagari, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15767. (b) He, C. Q.; Simon, A.; Lam, Y.-h.; Brunskill, A. P. J.; Yasuda, N.; Tan, J.; Hyde, A. M.; Sherer, E. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8645.

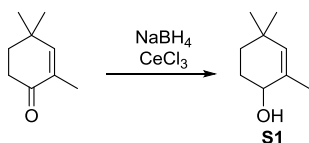
- ⁶⁸ Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139.
- ⁶⁹ Shibusguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Sakuraba, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4635.
- ⁷⁰ Uraguchi, D.; Asai, Y.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *48*, 733.
- ⁷¹ Yan, H.; Jang, H. B.; Lee, J.-W.; Kim, H. K.; Lee, S. W.; Yang, J. W.; Song, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8915.
- ⁷² Zwanenburg, B.; Nayak, S. K.; Charnikhova, T. V.; Bouwmeester, H. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5182.
- ⁷³ Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404.
- ⁷⁴ 鈴木真言, *化学と生物*, **1968**, *6*, 298.
- ⁷⁵ (a) Moffit, W.; Woodward, R. B.; Moscovitz, A.; Klyne, W.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *84*, 4013. (b) Djerassi, C.; Klyne, W.; Norin, T.; Ohloff, G.; Klein, E. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 163. (c)
- ⁷⁶ Mwakaboko, A. S.; Zwanenburg, B. *Plant. Cell. phisiol.* **2011**, *52*, 699.
- ⁷⁷ Funakoshi, Y.; Miura, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6284.
- ⁷⁸ (a) Erich, H. *Z. Phys.* **1931**, *70*, 204. (b) Erich, H. *Z. Phys.* **1932**, *72*, 310. (c) Erich, H. *Z. Phys.* **1932**, *76*, 628. (d) Maier, G.; Franz, L. H.; Hartin, H.-G.; Lanz, K.; Peter, Reisenauer, H. P. *Chem. Berichte* **1985**, *118*, 3196.
- ⁷⁹ Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.

実験項

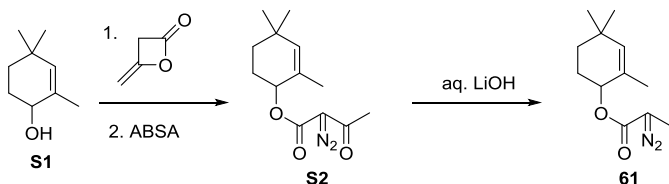
General.

All non-aqueous reactions were carried out under a positive atmosphere of argon in dried glassware. Analytical thin-layer chromatography was performed with Silica gel 60 (Merck). Silica gel column chromatography was performed with Fuji Silysia BW-300 or Kanto silica gel (particle size, ave. 43 μm KANTO). Reactions and chromatography fractions were analyzed employed pre-coated silica gel plate (Merck Silica Gel 60 F₂₅₄). Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECA 500 at 500 MHz, AL400 at 400 MHz and Bruker DMX-600 at 150 MHz. Chemical shifts are reported relative to Me₄Si (δ 0.00) in CDCl₃. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet); d (doublet); t (triplet); q (quartet); m (multiplet); br (broad). Carbon nuclear magnetic resonance (¹³C NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECA 500 at 125 MHz, AL400 at 100 MHz. and Bruker DMX-600 at 150 MHz. Chemical shifts are reported relative to CDCl₃ (δ 77.0). Infrared spectra were recorded on a FT/IR-4100 Fourier-transform infrared spectrometer ATR (attenuated total reflectance). Low and high resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-HX/HX 110A mass spectrometer for FAB-MS, and Shimadzu LCMS-IT-TOF for ESI-MS. Optical rotations were determined with a JASCO P-2200KDT polarimeter and are the average of five measurements. Enantiomeric ratio was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) analyses. CD spectra were recorded on JASCO J-820 circular dichroism spectrometer.

Chapter I

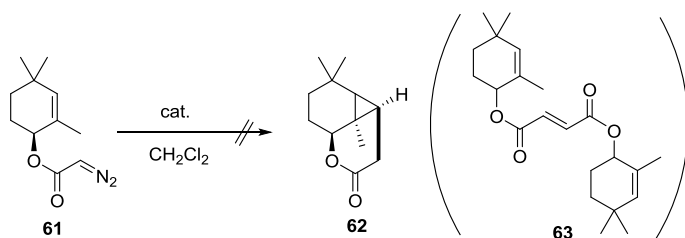


Compound S1: To a solution of (2,4,4)-trimethyl-2-cyclohexanone⁸⁰ (667 mg, 4.83 mmol) in MeOH (48 mL) was added CeCl₃·7H₂O (199 mg, 5.26 mmol) at room temperature. NaBH₄ was then added to the reaction mixture at 0 °C after stirred for 1 min. Then, reaction mixture was stirred for 10 min. The resulting mixture was diluted with water and ether before extraction with ether three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel column chromatography (10-20% EtOAc/Hexane) to afford **S1** (577 mg, 85%) as a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (s, 1H), 3.93 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 1.87 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.39, (m, 1H), 1.26 (br, OH), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

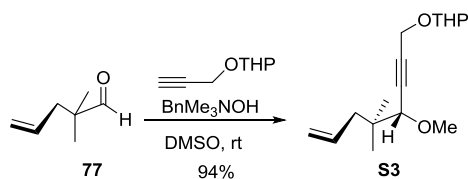


Compound 61: To a solution of alcohol **S1** (361 mg, 2.58 mmol) in THF (10 mL) were added diketene (217 μL , 2.84 mmol) and DMAP (32.5 mg, 0.266 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1h. After the reaction mixture was quenched with MeOH, the solution was concentrated in vacuo. The crude

ketoester was used for the next reaction without further purification. To a solution of the crude ketoester in MeCN (10 mL) were added Et₃N (432 μL, 3.10 mmol) and ABSA (744 mg, 3.10 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h. then, The mixture was diluted with EtOAc and washed with water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (15% EtOAc/Hexane) to afford β-keto-α-diazoester **S2** (490 mg, 76%, 2 steps); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (s, 1H), 5.30 (dd, 1H, *J* = 4.6, 4.6 Hz), 2.49 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). To a solution of above β-keto-α-diazoester **S2** (489 mg, 1.96 mmol) in THF-H₂O (20 mL, 1:1) was added LiOH·H₂O (248 mg, 5.88 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then The mixture was diluted with EtOAc and washed with water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (0-10% EtOAc/Hexane) to afford diazoester **61** (373 mg, 1.79 mmol, 91%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (s, 1H), 5.25 (dd, 1H, *J* = 4.7, 4.7 Hz), 4.76 (br, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)

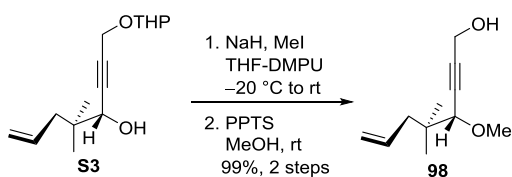


Compound **63**: To a solution of Cu(tbs)₂ (4.1 mg, 9.86 μmol) in CH₂Cl₂ (16 mL) was added **61** (33.5 mg, 0.161 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h. Then, mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.95 (s, 6H).

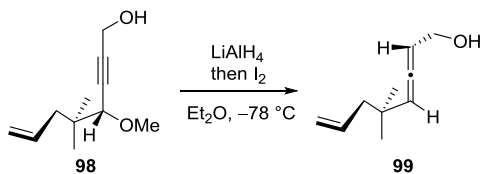


Compound **S3**: To a solution of 2,2-dimethyl-4-pentenal **77** (43.3 g, 386 mmol) in DMSO (193 mL) were added triton B (40% in MeOH, 14.7 ml, 41.9 mmol) and (2-propynyloxy) tetrahydropyran (49.2 g, 351 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 h, and it became a dark red solution. The resulting mixture was diluted with water after cooled to 0 °C, extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and purified by silica gel column chromatography (5-30% EtOAc/hexane) to afford **S3** (96.8 g, 94%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (m, 1H), 5.09 (d, 1H *J* = 5.5 Hz), 5.06 (s, 1H), 4.32 (dd, 2H, *J* = 15.8, 24.9 Hz), 4.13 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.8, 117.7, 96.6, 85.5, 82.0, 70.1, 62.0, 62.0, 60.3, 54.1, 42.7, 38.6, 30.2, 25.3, 22.6, 22.4, 19.0, 14.1; IR (ATR) ν = 3438, 3073, 2942, 2871, 1638 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₄O₃Na

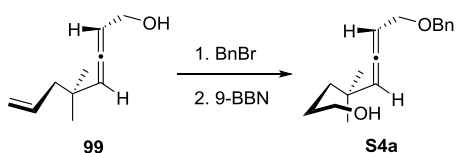
$[M+Na]^+$ 275.1618, found 275.1611.



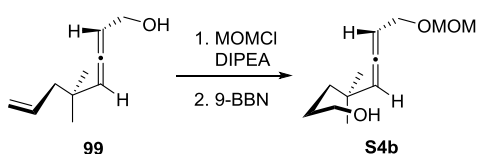
Compound 98: To a solution of compound **S3** (28.9 g, 108 mmol) in THF/DMPU ($v/v = 4:1$, 360 ml) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 6.51 g, 163 mmol) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 30 min. Methyl iodide (10.1 mL, 162 mmol) was added to the reaction mixture. Then, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl and extracted with ether three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to give a crude propargyl methyl ether (31.8 g, crude). To a solution of the above crude propargyl methyl ether (31.8 g, crude) in MeOH (290 mL) was added PPTS (13.7 g, 54.4 mmol) at room temperature. The solution was stirred overnight. After cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 . The mixture was extracted with ether three times, and the combined organic layers were washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-25% EtOAc/hexane) to give **98** (19.7 g, 99% for 2 steps) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 6.0$ Hz), 4.34 (dd, 2H, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 3.62 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 0.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.14 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 2.11 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 2.08 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.7, 117.5, 85.0, 83.3, 79.1, 57.4, 51.2, 42.9, 38.2, 23.1, 22.7; IR (ATR) $\nu = 3414, 3075, 2975, 2822, 2362\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[M+H]^+$ 183.1380, found m/z 183.1372.



Compound 99: To a solution of LiAlH_4 (766 mg, 20.2 mmol) in Et_2O (53 mL) was added Et_2O (15 mL) solution of **98** (1.23g, 6.77 mmol) dropwise through cannula at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, the reaction mixture was stirred at room temperature. After 1 h, to the cooled mixture at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added I_2 (4.29 g, 16.9 mmol) portionwise and then stirred at room temperature for 45 min. The reaction mixture was quenched with a combined solution of satd. aq. Rochelle salt and 10% aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The resulting mixture was extracted with ether three times, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) to afford as **99** colorless oil (882 mg, 86%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (m, 1H), 5.43 (dd, 2H, $J = 6.0, 11.7$ Hz), 5.30 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 0.76 (d, 2H), 1.41 (t, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 200.6, 135.1, 117.0, 104.1, 93.4, 60.5, 47.1, 27.6, 27.2; IR (ATR) $\nu = 3377, 3074, 2961, 2927, 2870, 1960\text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ $[M+H]^+$ 153.1274, found 153.1273.

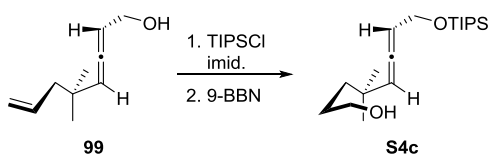


Compound S4a: To a solution of **99** (991 mg, 6.51 mmol) were added BnBr (1.17 mL, 9.78 mmol) and KO t Bu (1.11 g, 9.94 mmol) in THF (65 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After the solution became cloudy, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NH $_4$ Cl. After the resulting mixture was extracted with EtOAc three times, the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na $_2$ SO $_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (0.5%-5% EtOAc/Hexane) to afford a benzyl ether as a colorless oil (1.39 g, 88%); 1 H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7.39- 7.27 (m, 5H), 5.85-5.76 (m, 1H), 5.33 (dd, 1H, J = 6.5, 13.0 Hz), 5.21-5.18 (m, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.05 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 2.08 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); HRMS (FAB) m/z calcd for C $_{17}$ H $_{22}$ ON $_a$ [M+Na] $^+$ 265.1568, found 265.1577. To a solution of the above benzyl ether in THF (100 mL) was added 9-BBN (0.5 M in hexane, 16.9 mL, 8.45 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After checking the starting material disappeared by TLC, the reaction mixture was cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 3M aq. NaOH (8.4 mL) and 30% H $_2$ O $_2$ (2.9 mL) at 0 °C and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH $_4$ Cl and extracted with EtOAc three times. The organic layer was washed with brine, dried over Na $_2$ SO $_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (15-35% EtOAc/Hexane) to afford **S4a** as a colorless oil (552 mg, 98%); 1 H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7.43-7.27 (m, 5H), 5.32 (dd, 1H, J = 6.5, 13.0 Hz), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.05 (dd, 2H, J = 2.5, 7.0 Hz), 3.65-3.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); 13 C NMR (125 MHz, CDCl $_3$) δ 203.6, 138.6, 128.7, 128.6, 128.2, 128.0, 127.8, 102.6, 90.5, 72.2, 69.2, 63.8, 39.3, 35.1, 34.9, 28.5, 28.3, 28.1, 27.8, 23.0; HRMS (FAB) m/z calcd for C $_{17}$ H $_{25}$ O $_2$ [M+H] $^+$ 261.1855, found m/z 261.1859.



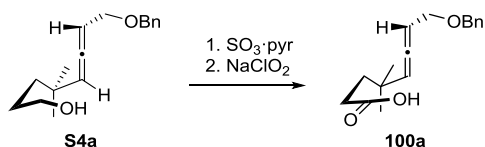
Compound S4b: To a solution of **99** (12.8 g, 83.8 mmol) in CH $_2$ Cl $_2$ was added DIPEA (17.5 mL, 101 mmol) and cooled to 0 °C. To the solution was added MOMCl (7.6 mL, 101 mmol) and stirred at rt for 3 h. Then, additional DIPEA (11.7 mL, 67.0 mmol) and MOMCl (5.1 mL, 67.0 mmol) was added at room temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with satd. aq. NaHCO $_3$, diluted with water, extracted with CHCl $_3$ three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na $_2$ SO $_4$, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (1-7% EtOAc/Hexane) to afford MOM ether as a colorless oil (15.7 g, 96%); 1 H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ 5.80 (1H, m), 5.29 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.07 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.38 (s, 3H), 2.07 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.01 (s, 6H); 13 C NMR (125 MHz, CDCl $_3$) δ 203.1, 135.5, 117.3, 102.5, 95.5, 90.2, 66.1, 55.4, 47.5, 34.8, 27.8, 27.7; HRMS (ESI) calcd for C $_{12}$ H $_{20}$ O $_2$ [M+Na] $^+$ 219.1356; found: m/z 219.1347; To a solution of above MOM ether (10.1 g, 51.6 mmol) in THF (380

mL) was added 9- BBN (0.5 M in hexane, 83 mL, 56.8 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 min. After checked by TLC, The reaction mixture was cooled to 0 °C, additional 9-BBN (83 mL, 56.8 mmol) was added, and stirred for 20 min. After checked by TLC, the reaction mixture was cooled to 0 °C. additional 9-BBN (83 mL, 56.8 mmol) was added, and stirred for 30 min. After checking the starting material disappeared by TLC, To the reaction mixture was added 3M aq. NaOH (114 mL) and 30% H₂O₂ (39 mL) at 0 °C and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was quenched with aq. 1M HCl and satd. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (30-45% EtOAc/Hexane) to afford **S4b** as a colorless oil (9.10 g, 82%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.31-5.22 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.67 (dd, 2H, *J* = 15.8, 6.6 Hz), 4.08 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 3.62 (t, 3H, *J* = 5.7 Hz), 3.38 (s, 3H), 1.61-1.23 (m, 4H), 1.03 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.4, 102.4, 95.4, 90.0, 66.0, 63.7, 55.4, 38.9, 34.6, 28.3, 28.2, 28.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₂O₃ [M+Na]⁺ 237.1461; found: *m/z* 237.1454.

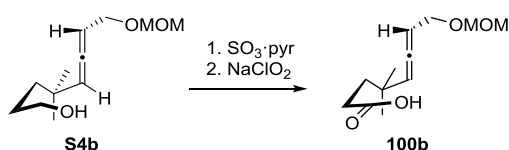


Compound S4c: To a solution of alcohol **99** (1.01 g, 6.64 mmol) in DMF (66 mL) was added imidazole (1.00 g, 14.7 mmol) and TIPSCl (1.6 mL, 7.55 mmol) at 0 °C. The solution was stirred at room temperature for 1 h. Then, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NaHCO₃. The mixture was extracted with ether three times, and the combined organic layers were washed with water, brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to give silyl ether (1.71 g, 84%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (m, 1H), 5.32 (dd, 2H, *J* = 6.6, 12.5 Hz), 5.17 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.07 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.14-1.05 (m, 21H), 1.01 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 135.7, 117.1, 102.9, 93.9, 62.4, 47.7, 34.9, 27.8, 27.8, 18.2, 12.2; IR (ATR) ν = 2959, 2952, 2892, 2865, 1463, 1091 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₃₇OSi [M+H]⁺ 309.2608, found 309.2600. To a solution of above silyl ether (532 mg, 1.73 mmol) in THF (17 mL) was added 9- BBN (0.5 M in THF, 3.8 mL, 1.73 mmol) at 0 °C dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 25 min. After checked by TLC, The reaction mixture was cooled to 0 °C, additional 9-BBN (1.9 mL, 0.95 mmol) was added, and stirred for 25 min. After checked by TLC, the reaction mixture was cooled to 0 °C. additional 9-BBN (1.9 mL, 0.95 mmol) was added, and stirred for 25 min. After checking the starting material disappeared by TLC, to the reaction mixture was added 3M aq. NaOH (3.8 mL) and 30% H₂O₂ (1.3 mL) at 0 °C and stirred at room temperature for 25 min. The reaction mixture was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (10-25% EtOAc/hexane) to afford **S4c** as a colorless oil (557 mg, 99%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (dd, 1H, *J* = 5.7, 10.7 Hz), 5.11 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 3H), 1.16-1.04 (m, 21H), 0.94 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.6, 102.8, 93.6, 63.7, 62.4, 39.0, 34.4, 28.4, 28.3, 18.2, 12.2; IR (ATR) ν = 3345,

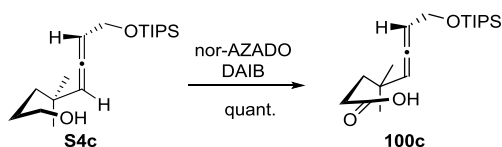
2956, 2941, 2892, 2865, 1463 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.2533, found 349.2524.



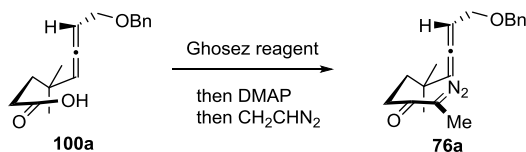
Compound 100a: To a solution of **S4a** (378 mg, 1.45 mmol) in CH_2Cl_2 -DMSO ($v/v = 3:1$, 14 mL) was added Et_3N (1.0 mL, 7.17 mmol) at room temperature. After cooled to 0°C , $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ (942 mg, 5.92 mmol) was added to the mixture and the resultant solution was stirred for 30 min. The reaction mixture was diluted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford a crude aldehyde. To the solution of crude aldehyde in $t\text{BuOH-H}_2\text{O}$ ($v/v = 4:1$, 15 mL) were $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (436 mg, 2.74 mmol), 2-methyl-2-butene (693 μL , 6.54 mmol) and NaClO_2 (208 mg, 2.31 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h, and then it was diluted with CHCl_3 and 1 M aq. HCl. The organic layer was extracted with CHCl_3 and the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (15-30% EtOAc/Hexane) to afford **100a** as a colorless oil (327 mg, 82%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 5.35 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.05 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.34 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.69 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).



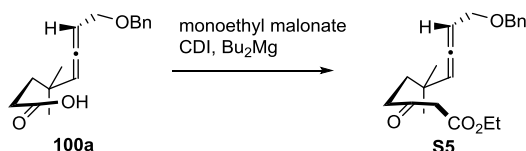
Compound 100b: To a solution of **S4b** (15.9 g, 74.3 mmol) in CH_2Cl_2 -DMSO ($v/v = 3:1$, 300 mL) was added Et_3N (51.8 mL, 371 mmol) at room temperature. After cooled to 0°C , $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ (47.5 g, 298 mmol) was added to the mixture portionwise and the resultant solution was stirred for 30 min. The reaction mixture was diluted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford a crude aldehyde (70.3 g). To the solution of crude aldehyde (70.3 g) in $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ ($v/v = 4:1$, 300 mL) were $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (17.4 g, 111 mmol), 2-methyl-2-butene (35.4 mL, 334 mmol) and NaClO_2 (10.4 g, 115 mmol) at 0°C . The reaction mixture was stirred at rt for 2 h. After checked by TLC, additional $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (17.6 g, 113 mmol), 2-methyl-2-butene (35.4 mL, 334 mmol) and NaClO_2 (10.4 g, 115 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 30 min. Then it was diluted with CHCl_3 and 1 M aq. HCl. After the mixture was extracted with CHCl_3 three times, the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (25-40% EtOAc/Hexane) to afford **100b** as a colorless oil (16.0 g, 94%, 2 steps); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.36-5.27 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.37 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 1.71 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1254; found: m/z 251.1261.



Compound 100c: To a solution of alcohol **S4c** (22.7 g, 69.6 mmol) in CH_2Cl_2 -pH 7 phosphate buffer (1:1, 280 mL) was added nor-AZADO (487 mg, 3.53 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (47.2 g, 146 mmol) at 0 °C. Then, the reaction mixture was stirred for 7 h at room temperature and additional nor-AZADO (490 mg, 3.55 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 13 h, further additional $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (8.96 g, 27.8 mmol) and nor-AZADO (586 mg, 4.24 mmol) were added and stirred for 6 h. Then the resulting mixture was quenched with 10% aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and stirred for 1h. The mixture was extracted with CHCl_3 three times and dried over Na_2SO_4 . The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (10-35% EtOAc/hexane) to afford **100c** as a colorless oil (27.0 g, quant.): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (dd, 1H, $J = 6.0, 12.2$ Hz), 5.09 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 1.68 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 1.14-1.04 (m, 21H), 1.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.7, 180.8, 102.0, 94.2, 62.2, 37.4, 34.6, 30.2, 27.9, 27.7, 18.2, 12.2; IR (ATR) $\nu = 2959, 2942, 2892, 2865, 1711$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 363.2326, found 363.2325.

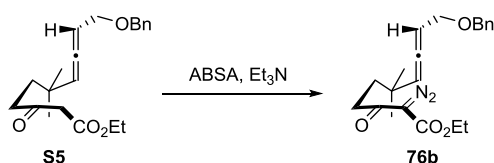


Compound 76a: To a solution of **100a** (30.0 mg, 0.112 mmol) was added 1-chloro-*N,N*-2-trimethyl-1-propenylamine (17.8 μL , 0.135 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. To the mixture was added DMAP (26.8 mg, 0.2193 mmol) at room temperature. After cooled to 0 °C, a freshly prepared diazoethane (ca. 2mL, excess) was added to the resultant solution. And then the solution was stirred at room temperature for 6.5 hours. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure, and purified by silica gel column chromatography (3-20% EtOAc/Hexane) to afford **76a** as a colorless oil (6.9 mg, 20%) and ester as a colorless oil (8.3 mg, 25%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 5.34 (m, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.05 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.44 (br, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.67 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.03 (s, 6H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1911, found 313.1917.

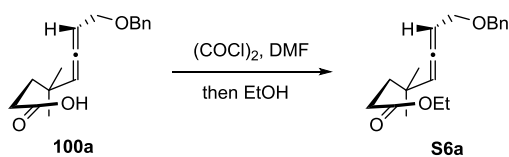


Compound S5: To a solution of **100a** (420 mg, 1.53 mmol) in THF (15mL) was added CDI (373 mg, 2.30 mmol) at 0 °C, then the resultant solution was stirred for 15 min at 0 °C and then, 1 h at room temperature. In the other flask, to the solution of monoethyl malonate (271 μL , 2.30 mmol) in THF (12.5 mL) was added 1.0 M Bu_2Mg

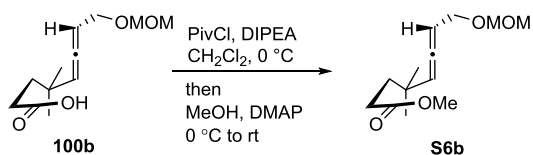
solution (2.3 mL) and stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 min. After stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated. To the residue was added the above solution of the activated carboxylic acid via canular at room temperature. After warmed up to $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 3 h, the resulting mixture was cooled to room temperature and quenched with 10% aq. citric acid. The mixture was extracted with EtOAc three times and the combined organic layers were washed with satd. aq. NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-40% EtOAc/Hexane) to afford **S5** as a colorless oil (276 mg, 52%) and recovered **100a** (235 mg, 55%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.23 (m, 5H), 5.33 (dd, 1H, $J = 5.5, 12.5\text{ Hz}$), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.05 (dd, 2H, $J = 2.5, 6.5\text{ Hz}$), 3.38 (s, 2H), 2.51 (t, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$), 1.63 (t, 2H, 8.0 Hz), 1.23 (q, $J = 6.5\text{ Hz}$), 1.02 (s, 6H).



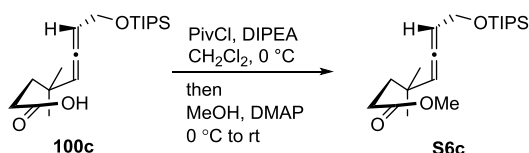
Compound 76b: To a solution of **S5** (31.0 mg, 0.0900 mmol) in MeCN (1.0 mL) were added Et_3N (15.1 μL , 0.108 mmol) and ABSA (28.6 mg, 0.119 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl . The resulting mixture was extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were washed with 10% aq. KOH, satd. aq. NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (3%-15% EtOAc/Hexane) to afford **76b** as a colorless oil (28.5 mg, 85%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.21 (m, 5H), 5.34 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (q, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.06 (dd, 2H, $J = 2.5, 7.0\text{ Hz}$), 2.84 (t, 2H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 1.66 (t, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 1.31 (t, 3H, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 203.7, 193.6, 161.7, 138.7, 128.7, 128.2, 127.9, 102.1, 90.9, 72.1, 69.2, 61.7, 37.3, 36.6, 34.9, 28.2, 28.6, 14.8.



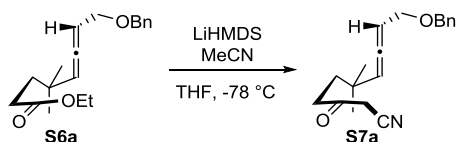
Compound S6a: To a solution of **100a** (1.01 g, 3.70 mmol) in CH_2Cl_2 (42 mL) were added DMF (2 drops) and $(\text{COCl})_2$ (635 μL , 7.25 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred at room temperature for 45 min. The resulting mixture was quenched with ethenol and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (3%-10% EtOAc/Hexane) to afford ethyl ester **S6a** as a colorless oil (1.07 g, 96%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 5.34, (dd, 1H, $J = 7.0, 13.5\text{ Hz}$), 5.12 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H, $J = 7.5, 14.5\text{ Hz}$), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.06 (dd, 2H, 2.5, 7.0 Hz), 2.29 (t, 2H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 1.68 (t, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 1.25 (t, 3H, $J = 6.5\text{ Hz}$), 1.03 (s, 3H), 1.03(s, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.1960, found 303.1964.



Compound S6b: To a solution of **100b** (15.4 g, 67.2 mmol) in CH₂Cl₂ (270 mL) was added DIPEA (25.8 mL, 148 mmol) at rt and stirred for 5 min. After cooled to 0 °C, PivCl was added dropwise for 5 min and stirred for 25 min. Then, additional DIPEA (4.7 mL, 27.0 mmol) and PivCl (1.7 mL, 13.8 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 30 min. After checking the starting material disappeared by TLC, MeOH (3.0 mL, 74.0 mmol) and DMAP (426 mg, 3.49 mmol) were added and stirred at rt for 30 min. Then, additional MeOH (544 μL, 13.4 mmol) was added at 0 °C and stirred at rt for 30 min before the reaction mixture was quenched with sat aq. NaHCO₃ at 0 °C and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated, purified by silica gel column chromatography (7-15% EtOAc/Hexane) to afford a methyl ester **S6b** (14.3 g, 88%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.27 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.10 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 1.68 (t, 3H, *J* = 8.2 Hz) 1.03 (s, 6H); HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₂O₄ [M+Na]⁺ 265.1410; found: *m/z* 265.1406.

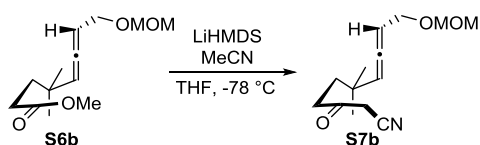


Compound S6c: To a solution of carbonic acid **100c** (28.8 g, 69.6 mmol) in CH₂Cl₂ (232 mL) was added DIPEA (29.1 mL, 167 mmol) at rt and stirred for 5 min. After cooled to 0 °C, PivCl (10.3 mL, 83.5 mmol) was added dropwise for 5 min and stirred for 5 min. After checking the starting material disappeared by TLC, MeOH (8.4 mL, 207 mmol) and DMAP (433 mg, 3.54 mmol) were added and stirred at rt overnight. The resulting mixture was quenched with satd aq. NaHCO₃ at 0 °C and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (3-7% EtOAc/hexane) to afford **S6c** (24.8 g, 100%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.25 (1H, dd, *J* = 6.6, 12.6 Hz), 5.01 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.24 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 1.59 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz), 1.06-0.96 (m, 21H), 0.94 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 174.6, 101.8, 93.8, 61.9, 51.5, 37.5, 34.3, 29.9, 27.6, 27.4, 26.4, 17.9, 11.9; IR (ATR) ν = 3000, 1770, 1757, 1749, 1245 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₃₈O₃SiNa [M+Na]⁺ 377.2482, found 377.2500.

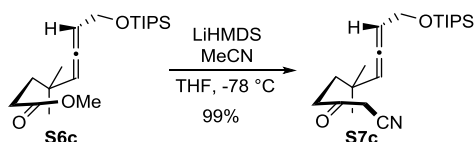


Compound S7a: To a solution of 1.0 M LiHMDS (474 μL, 0.474 mmol) in THF (1.3 mL) was added MeCN (28 μL, 0.541 mmol) dropwise at -78 °C and stirred for 30 min. Then, ester **S6a** in THF (3.1 mL) was added dropwise and the resultant solution was stirred for at -78 °C for 30 min then at room temperature for 1 h, then it became an

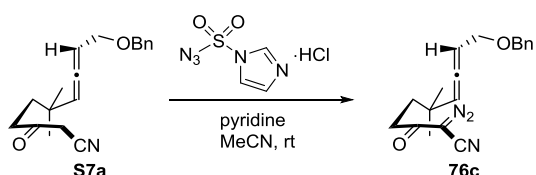
orange solution. The reaction mixture was diluted with Et₂O and satd. aq. NH₄Cl. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (30%-55% EtOAc/Hexane) to afford **S7a** as a colorless oil (56 mg, 85%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 5.37 (dd, 1H, *J* = 6.5, 13.0 Hz), 5.09 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 2.54 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 1.64 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.1, 197.9, 138.2, 128.6, 127.9, 127.9, 113.9, 101.5, 90.9, 72.1, 68.4, 38.2, 35.6, 34.4, 31.9, 28.1, 27.7.



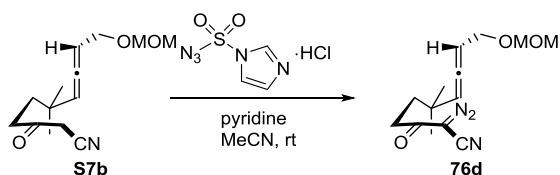
Compound S7b: To a solution of 1.3 M LiHMDS (136 mL, 177 mmol) in THF (196 mL) was added MeCN (9.2 mL, 0.541 mmol) dropwise at -78 °C and stirred for 30 min. Then, methyl ester **S6b** in THF (295 mL) was added dropwise and the resultant solution was stirred for at -78 °C for 30 min and warmed up to 0 °C. Then it became an orange solution. The reaction mixture was diluted with Et₂O and satd. aq. NH₄Cl. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (20%-35% EtOAc/Hexane) to afford **S7b** as a colorless oil (11.9 g, 80%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.26 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.63 (t, 3H, *J* = 7.9 Hz), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.04 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₁NO₃ [M+Na]⁺ 274.1414; found: *m/z* 274.1401.



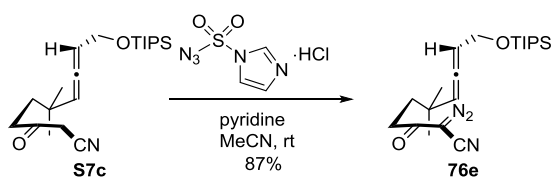
Compound S7c: To a solution of 1.3 M LiHMDS in THF (42.4 mL, 32.6 mmol) in THF (100 mL) was added MeCN (2.9 mL, 0.055 mmol) dropwise at -78 °C and stirred for 30 min. Then, methyl ester **S6c** in THF (25 mL) was added dropwise via dropping funnel and the resultant solution was stirred for at -78 °C for 5 min. The reaction mixture was diluted with Et₂O and quenched with 1M aq. HCl and satd. aq. NH₄Cl. The mixture was extracted with Et₂O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (7%-20% EtOAc/hexane) to afford **S7c** as a colorless oil (9.07 g, 99%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (dd, 1H *J* = 6.3, 11.9 Hz), 5.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 21H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 197.7, 113.7, 101.6, 94.1, 61.8, 38.1, 35.5, 34.2, 31.9, 28.1, 27.3, 17.9, 11.9; IR (ATR) ν = 3734, 2989, 1770, 1758, 1733, 1245, 1053 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₃₇NO₂SiNa [M+Na]⁺ 386.2486, found 386.2486.



Compound 76c: To a solution of **S7a** (1.64 g, 5.51 mmol) in MeCN (50 mL) were added pyridine (2.2 mL, 27.5 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide (1.15 g, 6.65 mmol) at room temperature. After stirring overnight, an additional pyridine (887 μ L, 11.0 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide (473 mg, 2.73 mmol) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at 35 $^{\circ}$ C for 30 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (10%-15% EtOAc/Hexane) to afford **76c** as a orange oil (1.70 g, 85%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 5.38 (dd, 1H, $J = 6.0, 12.5$ Hz), 5.11 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.06 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.71 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 203.3, 190.5, 138.3, 128.4, 127.9, 127.7, 108.6, 101.3, 91.0, 72.0, 68.7, 36.7, 35.7, 34.6, 27.9, 27.7.

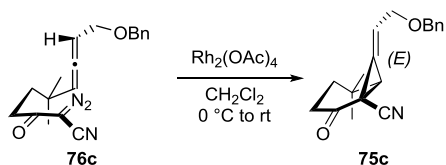


Compound 76d: To a solution of **S7b** (12.9 g, 51.3 mmol) in MeCN (300 mL) were added pyridine (20.6 mL, 256 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide (10.6 g, 61.6 mmol) at room temperature. After stirring overnight, an additional pyridine (6.2 mL, 77.0 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide (2.80 g, 16.2 mmol) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred for 5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (15%-30% EtOAc/Hexane) to afford **76d** as a orange oil (12.6 g, 89%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.39-5.31 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (d, 2H, $J = 4.9$ Hz), 3.39 (s, 3H), 2.63 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.72 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.06 (s, 6H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 300.1319; found: m/z 300.1312.

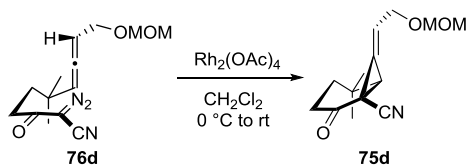


Compound 76e: To a solution of **S7c** (58.7 mg, 0.161 mmol) in MeCN (1.6 mL) were added pyridine (47 mL, 0.581 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide (33.5 mg, 0.193 mmol) at room temperature. After stirring overnight, an additional pyridine (6.5 μ L, 0.0807 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide (14.5 mg, 0.0837 mmol) were added to the reaction mixture. After stirred for 5 h, further additional pyridine (6.5 μ L, 0.0807 mmol) and imidazole-1-sulfonyl azide (14.1 mg, 0.0814 mmol) were added. After stirred for 1 h, the resultant mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography (3%-10% EtOAc/hexane) to afford **76e** as a yellowish oil (54.5 mg, 87%); ^1H NMR (500

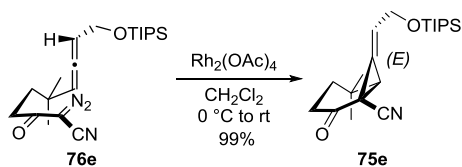
MHz, CDCl₃) δ 5.35 (dd, 1H, *J* = 6.6, 12.5 Hz), 5.07 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.69 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.19-1.04 (m, 21H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 190.5, 108.4, 101.5, 94.2, 61.9, 36.6, 35.6, 34.5, 27.9, 27.3, 17.9, 11.9; IR (ATR) ν = 3734, 3000, 1758, 1244, 1055 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₃₅N₃O₂SiNa [M+Na]⁺ 412.2391, found 412.2403.



Compound 75c: To a solution of **76c** (363 mg, 1.13 mmol) in CH₂Cl₂ (11 mL) was added Rh₂(OAc)₄ (15 mg, 0.034 mmol) at 0 °C. After stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (15%-30% EtOAc/Hexane) to afford **75c** as a colorless oil (281 mg, 85%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 6.44 (m, 1H), 4.58 (dd, 2H, *J* = 11.5, 18.5 Hz), 4.22 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 137.7, 128.9, 128.4, 128.3, 124.3, 123.7, 117.1, 73.4, 68.6, 43.3, 33.1, 31.3, 31.1, 29.3, 28.2, 25.6; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 296.1651, found 296.1658.

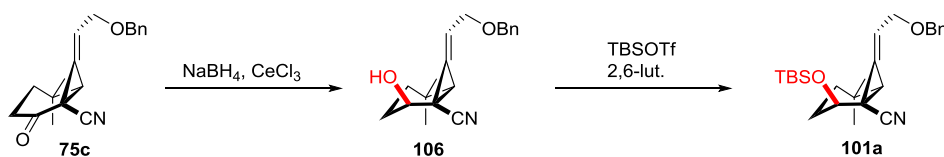


Compound 75d: To a solution of **76d** (3.94 g, 14.2 mmol) in CH₂Cl₂ (140 mL) was added Rh₂(OAc)₄ (32 mg, 0.0724 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 3 hr. Then, the resulting mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (25-35 % EtOAc/Hexane) to afford **75d** as a colorless oil (3.41 g, 96%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.39 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.33 (t, 2H, *J* = 4.4 Hz), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.2, 123.7, 123.0, 116.6, 96.0, 65.6, 55.4, 42.8, 32.6, 30.7, 30.6, 28.8, 27.7, 25.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₉NO₃ [M+H]⁺ 250.1438; found: *m/z* 250.1433.

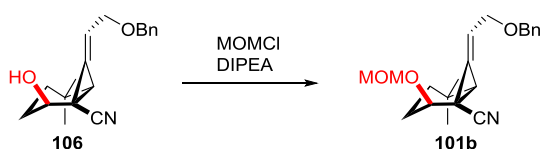


Compound 75e: To a solution of **76e** (18.3 g, 46.9 mmol) in CH₂Cl₂ (312 mL) was added Rh₂(OAc)₄ (1.04 g, 2.36 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 30 min. Then, the resulting mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (7-15% EtOAc/hexane) to afford **75e** as a colorless oil (16.9 g, 99%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (dt, 1H, *J* = 2.6, 6.0 Hz), 4.44 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.32 (dd, 2H *J* = 4.3, 9.2 Hz), 1.76-1.57 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14-0.98 (m, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.5, 126.0, 122.0, 116.7, 62.3, 42.8, 32.7, 30.8, 30.6, 29.1, 27.6, 25.1,

17.9, 11.8; IR (ATR) $\nu = 3734, 2992, 1770, 1758, 1702, 1246 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.2510, found 362.2520.

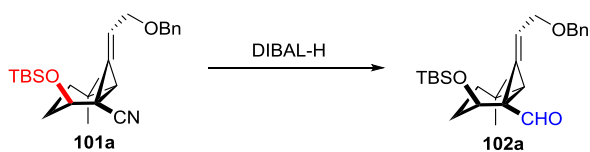


Compound 101a: To a solution of **75c** (51 mg, 0.161 mmol) in MeOH (1.6 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (69 mg, 0.185 mmol) at room temperature. After cooled to 0°C , NaBH_4 (4.6 mg, 0.122 mmol) was added to the mixture and the resultant mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was diluted with water, extracted with ether three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (20%-40% EtOAc/Hexane) to afford alcohol **106** as a colorless oil (42 mg, 89%, dr = 17:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 5H), 6.28 (m, 1H), 4.54 (dd, 2H, $J = 15.0$ Hz), 4.16 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.08 (br, 1H), 2.67 (br, OH), 2.16 (s, 1H), 1.60-1.38 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.1807, found 298.1802. To a solution of alcohol **106** (42 mg, 0.141 mmol) in CH_2Cl_2 (1.4 mL) were added 2,6-lutidine (49 μL , 0.426 mmol) and TBSOTf (98 μL , 0.426 mmol) at 0°C . After stirred for 10 min, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (1%-10% EtOAc/Hexane) to afford **101a** as a colorless oil (71 mg, quant.); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27(m, 5H), 6.23(m, 1H), 4.54 (dd, 2H, $J = 11.5, 34.0$ Hz), 4.15 (d, $J = 6.5$ Hz), 4.02 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.03-0.86 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.92(s, 3H).

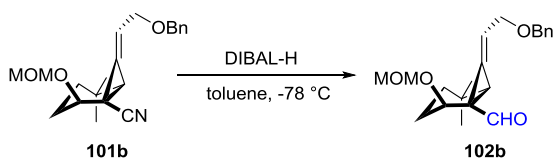


Compound 101b: To a solution of alcohol **106** (69.9 mg, 0.235 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL) were added DIPEA (49.1 μL , 0.282 mmol) and MOMCl (21.4 μL , 0.282 mmol) at 0°C . The reaction mixture was stirred at 40°C for 24 h. Then, additional DIPEA (114 μL , 0.658 mmol) and MOMCl (50.0 μL , 0.659 mmol) were added at room temperature. The reaction mixture stirred at 40°C for 4 h before the additional DIPEA (164 μL , 0.940 mmol) and MOMCl (71.4 μL , 0.941 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 40°C for 1 h. Then, the mixture was cooled to room temperature and quenched with satd. aq. NaHCO_3 . After the mixture was extracted with CHCl_3 three times, the combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (10-25% EtOAc/Hex) to afford MOM ether **101b** (76.5 mg, 95%) as a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 6.31-6.28 (m, 1H), 4.77 (dd, 2H, $J = 11.9, 7.2$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 4.16 (dd, 2H, $J = 6.4, 1.7$ Hz), 4.00 (dd, 1H, $J = 5.5, 3.2$ Hz), 3.47 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.22

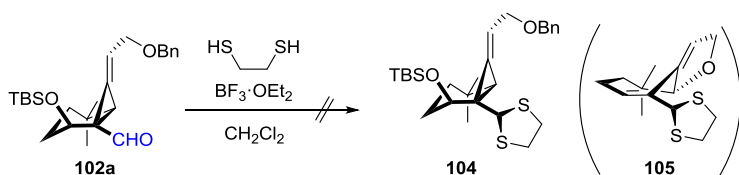
(s, 3H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 128.6, 128.0, 128.0, 127.3, 120.6, 120.5, 72.8, 69.4, 69.0, 56.1, 35.2, 31.2, 30.5, 29.6, 29.6, 23.5, 17.2.



Compound 102a: To a solution of TBS ether **101a** (542 mg, *ca.* 1.15 mmol) was in toluene (14.4 mL) was added DIBAL-H 1.0 M solution in toluene (1.7 mL, 1.73 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 30 min, warmed up to rt gradually. Then, To the solution was acetone (1.5 mL), EtOAc (1.5 mL), and pH = 7 phosphate buffer (1.5 mL), which was stirred for 20 min vigorously. After that, to the resulting mixture was added Na_2SO_4 and stirred for 30 min before filtered through short Na_2SO_4 and silica gel. Filtered solution was concentrated and then, the residue was purified by silica gel column chromatography (1-10 % EtOAc/Hexane) to afford **102a** as a colorless oil (417 mg, 87%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 5H), 5.91 (dt, 1H, J = 2.5, 6.9 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.48 (d, 1H, 11.7 Hz), 4.47 (t, 1H, 2.6 Hz), 4.15 (t, 2H, 6.6 Hz), 2.20 (s, 1H), 1.56-1.40 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07-1.01 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.2668, found 415.2671.

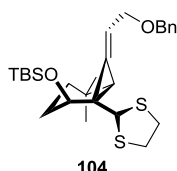


Compound 102b: To a solution of MOM ether **101b** (76.5 mg, 0.224 mmol) was in toluene (2.8 mL) was added DIBAL-H 1.0 M solution in toluene (336 μL , 0.336 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 30 min, warmed up to rt gradually. Then, acetone (300 μL), EtOAc (300 μL), and pH = 7 phosphate buffer (300 μL) were added, before the mixture was stirred for 20 min vigorously. After that, to the resulting mixture was added Na_2SO_4 and stirred for 30 min before filtered through short Na_2SO_4 and silica gel. Filtered solution was concentrated and then, the residue was purified by silica gel column chromatography (10-30 % EtOAc/Hexane) to afford aldehyde **102b** as a colorless oil (37 mg, 47%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 5.98 (td, 1H, J = 6.6, 2.6 Hz), 4.86 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.37 (1H, t, J = 3.4 Hz), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.4, 137.7, 130.4, 128.3, 127.8, 127.7, 118.4, 96.6, 72.3, 69.8, 69.1, 55.8, 39.9, 33.4, 32.2, 30.9, 30.0, 29.6, 23.5.

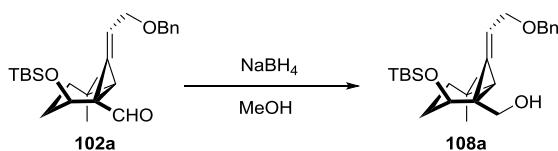


Compound 105: To a solution of **102a** (21.8 mg, 0.0526 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added ethanedithiol (6.6

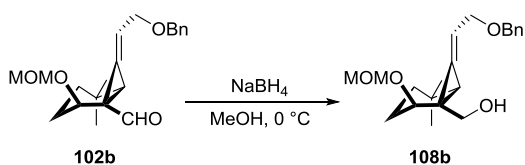
μL , 0.0789 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.3 μL , 0.0263 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 hr before quenched with 1M aq. NaOH. The organic layer was extracted with CHCl_3 three times and washed with water. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and purified by silica gel column chromatography (1-5 % EtOAc/Hexane) to afford **105** as a colorless oil (12.7 mg, 90%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.38 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.06 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.67 (d, 2H, $J = 3.7$ Hz), 4.49 (s, 1H), 3.31-3.19 (m, 4H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{OS}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 268.1028, found 268.1038.



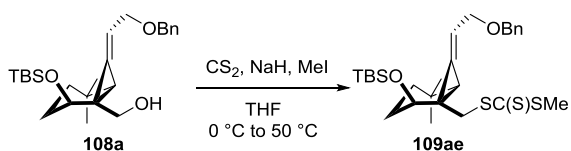
Compound 104: To a solution of **102a** (3.4 mg, 8.21 μmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added ethanedithiol (6.9 μL , 0.0821 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.2 μL , 0.0492 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 50 h before quenched with 1M aq. NaOH. After the mixture was extracted with CHCl_3 three times the combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered. The residue was purified by silica gel column chromatography (3-5 % EtOAc/Hexane) to afford **104** as a colorless oil (2.5 mg, 62%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 5.98 (dt, 1H, $J = 2.6, 8.3$ Hz), 5.24 (s, 1H), 4.58 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.47 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.18 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 4.08 (dd, 1H, $J = 3.6, 12.3$ Hz), 3.23-3.02 (m, 4H), 1.80 (s, 1H), 1.73-1.22 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).



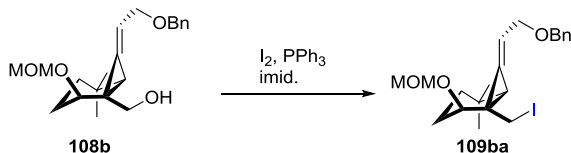
Compound 108a: To a solution of **102a** (118 mg, 0.286 mmol) in MeOH (2.9 mL) was added NaBH_4 (11 mg, 0.301 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 10 min and to the mixture was added additional NaBH_4 (5.2 mg, 0.173 mmol). After 10 min, added additional NaBH_4 (5.0 mg, 0.132 mmol) and stirred for 10 min. The resulting mixture was partitioned between water and Et_2O . The mixture was extracted with Et_2O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (3-15 % EtOAc/Hexane) to afford **108a** as a colorless oil (54 mg, 72%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 5.90 (dt, $J = 2.0, 6.6$ Hz), 4.11 (m, 3H), 3.99 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 2.96 (br, OH), 2.96 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 1.51 (s, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.01-0.82 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 439.2639, found 439.2725.



Compound 108b : To a solution of aldehyde **102b** (37.2 mg, 0.108 mmol) in MeOH (1.1 mL) was added NaBH₄ (5.0 mg, 0.132 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min and to the mixture was added additional NaBH₄ (2.6 mg, 0.0687 mmol). After 10 min, The reaction mixture was partitioned between water and Et₂O. The mixture was extracted with Et₂O three times and washed with brine. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (25-50 % EtOAc/Hexane) to afford alcohol **108b** as a colorless oil (17.5 mg, 47%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 6.00-5.91 (m, 1H), 4.75 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.68 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 4.55 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 4.48 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 4.18-4.06 (m, 3H), 3.78 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 3.44 (s, 3 H), 3.28 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 3.03 (br, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.08-0.99 (m, 1H), 0.94 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 135.2, 128.8, 128.3, 128.1, 116.0, 96.0, 74.5, 72.8, 70.5, 68.4, 56.3, 32.5, 32.1, 30.3, 29.7, 29.6, 24.3.

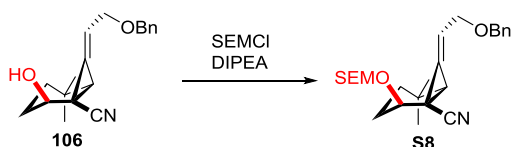


Compound 109ae: To a solution of alcohol **108a** (2.6 mg, 6.24 μmol) and CS₂ (4.5 μL, 0.0746 mmol) in THF (600 μL) was added NaH (60% in mineral oil, ca. 2 mg) at room temperature. After the mixture was stirred at 50 °C for 1h, methyl iodide (3.1 μL, 0.0499 mmol) was added at 0 °C. After stirred at room temperature for 1h, the reaction mixture was diluted MTBE and washed with brine twice. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (1-20% EtOAc/Hexane) to afford xanthate **109ae** (3.1 mg, quant.); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.26 (m, 5H), 6.05 (td, 1H, *J* = 6.6, 2.2 Hz), 5.00 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 4.54 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.49 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.19-4.12 (m, 3H), 4.00 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 2.55 (s, 3H), 1.52-1.29 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

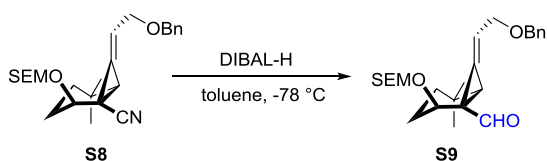


Compound 109ba: To a solution of imidazole (4.4 mg, 0.0641 mmol) and PPh₃ (7.4 mg, 0.0319 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added I₂ (6.1 mg, 0.0240 mmol) at 0 °C in dark. To the mixture was added alcohol **108b** (7.4 mg, 0.0214 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) through cannula after stirred for 5 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C in dark. After 20 min, additional imidazole (17.4 mg, 0.256 mmol), PPh₃ (22.4 mg, 0.0854 mmol) and I₂ (21.1 mg, 0.0831 mmol) were added at 0 °C. After stirred at 0 °C for 2 h in dark, the resulting mixture was quenched with

satd. aq. Na₂S₂O₃ and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-10% EtOAc/hexane) to afford alkyl iodide **109ba** (7.0 mg, 72%) as a yellowish oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 6.21 (td, 1H, *J* = 6.7, 2.5 Hz), 4.85 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.74 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.56 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.50 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.18-4.10 (m, 2H), 4.02 (t, 1H, *J* = 3.2 Hz), 3.99 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.87 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.53 (s, 1.53 (s, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.90 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.1, 136.0, 128.3, 127.8, 127.6, 114.7, 96.7, 72.3, 71.7, 69.4, 55.9, 36.7, 32.8, 31.3, 31.3, 30.3, 29.3, 28.1, 27.0, 23.6, 16.8.

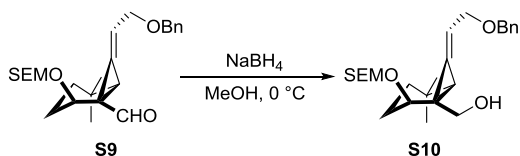


Compound S8: To a solution of alcohol **106** (60.0 mg, 0.202 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) were added DIPEA (42.2 μL, 0.242 mmol) and SEMCl (42.8 μL, 0.242 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 40 °C overnight. Then additional DIPEA (42.2 μL, 0.242 mmol) and SEMCl (42.8 μL, 0.242 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 5 h. After cooled to room temperature, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography (10-15% EtOAc/Hexane) to afford SEM ether **S8** (71.7 mg, 83%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 6.29 (td, 1H, *J* = 6.6, 2.9 Hz), 4.82 (dd, 2H, *J* = 11.5, 7.4 Hz), 4.57 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.50 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.17 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 4.15 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.04-0.04 (m, 4H), 0.94 (s, 3H), 0.03 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 128.6, 128.1, 128.0, 120.6, 120.4, 94.0, 72.8, 69.3, 69.0, 65.7, 35.2, 31.2, 30.5, 29.6, 29.6, 23.5, 18.2, 0.15, -1.3; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₅H₃₇NO₃SiNa [M+Na]⁺ 450.2440, found 450.2440.

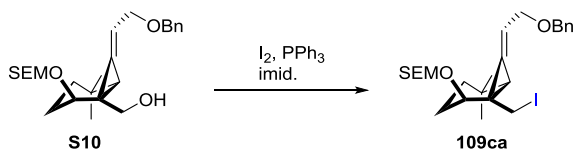


Compound S9: To a solution of MOM ether **S8** (56.7 mg, 0.133 mmol) was in toluene (1.7 mL) was added DIBAL-H 1.0 M solution in toluene (199 μL, 0.199 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min, warmed up to rt gradually and stirred for further 2 h. Then, acetone (200 μL), EtOAc (200 μL), and pH = 7 phosphate buffer (200 μL) were added. before the mixture was stirred for 20 min vigorously. After that, to the resulting mixture was added Na₂SO₄ and stirred for 30 min before filtered through short Na₂SO₄ and silica gel. Filtered solution was concentrated and then, the residue was purified by silica gel column chromatography (10-20 % EtOAc/Hexane) to afford aldehyde **S9** as a colorless oil (12.5 mg, 22%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 5H), 5.97 (td, 1H, *J* = 6.6, 2.6 Hz), 4.88 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.79 (d, 1H, *J* =

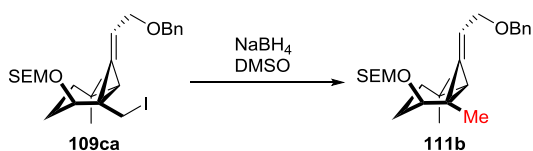
7.2 Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.48 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.38 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13-1.04 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.02 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.5, 128.3, 127.8, 127.7, 118.2, 94.6, 72.3, 69.7, 69.1, 65.3, 39.8, 33.4, 32.6, 30.9, 30.0, 29.6, 23.5, 18.0, 1.55.



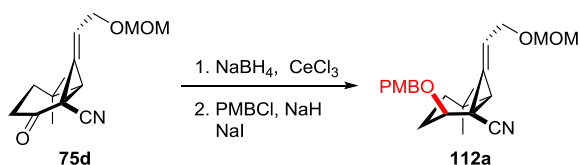
Compound S10: To a solution of aldehyde **S9** (12.5 mg, 0.0290 mmol) in MeOH (1.1 mL) was added NaBH_4 (1.2 mg, 0.0317 mmol) at 0°C . After stirred for 5 min at 0°C , the reaction mixture was partitioned between water and Et_2O . The mixture was extracted with Et_2O three times and washed with brine. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography (10-20 % EtOAc/Hexane) to afford alcohol **S10** as a colorless oil (14.6 mg, quant.); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.96 (td, 1H, $J = 6.7, 2.5$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.48 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.08 (t, 1H, $J = 3.7$ Hz), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.656-3.60 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.03 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 135.0, 128.5, 128.0, 127.8, 115.6, 93.4, 74.1, 72.4, 70.2, 68.1, 65.8, 32.2, 31.7, 31.5, 30.0, 29.4, 29.3, 24.1, 18.3, -1.30.



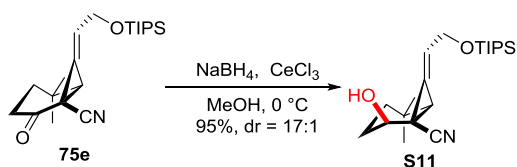
Compound 109ca: To a solution of imidazole (13.5 mg, 0.198 mmol) and PPh_3 (18.6 mg, 0.0709 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added I_2 (17.1 mg, 0.0674 mmol) at 0°C in dark. To the mixture was added alcohol **S10** (14.1 mg, 0.0326 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) through cannula after stirred for 5 min. After stirred at 0°C for 15 minutes in dark, the resulting mixture was quenched with satd. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-10% EtOAc/hexane) to afford alkyl iodide **109ca** (18.9 mg, quant.) as a yellowish oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.27 (m, 5H), 6.22 (td, 1H, $J = 6.7, 2.4$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.80 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.04 (t, 1H, $J = 3.2$ Hz), 4.00 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.76-3.68 (m, 2H), 2.87 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.03 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 136.4, 134.0, 133.8, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 127.8, 114.9, 94.9, 72.5, 71.4, 69.7, 65.7, 37.0, 33.0, 31.5, 30.6, 29.9, 29.6, 28.4, 23.5.



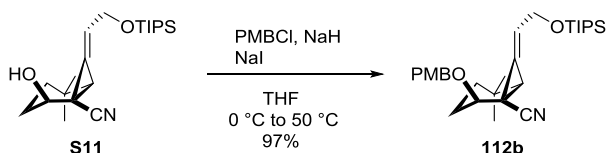
Compound 111b: To a solution of alkyl iodide **109ca** (5.9 mg, 0.0109 mmol) in DMSO (500 μ L) was added NaBH₄ (ca. 2 mg) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight. After cooled to rt, the mixture was quenched with brine. After 30 min, the mixture was extracted with Et₂O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-15% EtOAc/Hexane) to afford **111b** as a colorless oil (4.2 mg, 93%); 7.38-7.27 (m, 5H), 5.90 (td, 1H, $J = 6.7, 2.4$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.70 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.48 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.38 (t, 1H, $J = 3.3$ Hz), 3.73-3.60 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H), 0.99-0.82 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.01 (s, 9H).



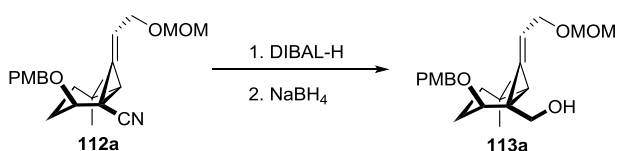
Compound 112a: To a solution of **75d** (143 mg, 0.575 mmol) in MeOH (5.8 mL) was added CeCl₃·7H₂O (257 mg, 0.691 mmol) at room temperature. After cooled to 0 °C, NaBH₄ (24.9 mg, 0.658 mmol) was added to the mixture and the resultant mixture was stirred for 15 min. The reaction mixture was diluted with water, extracted with ether three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (25%-40% EtOAc/Hexane) to afford alcohol (130 mg, 90%, dr =20:1) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (td, 1H, $J = 6.6$ Hz, 2.5 Hz), 4.66 (s, 2H), 4.21 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.27 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 2.21 (s, OH), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₂₁NO₃Na [M+Na]⁺ 274.1414, found 274.1407. To a solution of above alcohol (52 mg, 0.209 mmol) in THF (2 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 11.4 mg, 0.285 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min before PMBCl (34 μ L, 0.251 mmol) and NaI (26 mg, 0.177 mmol) were added. Then, the mixture was stirred at 50 °C for 3 hr. The resulting mixture was cooled to rt, quenched with sat. aq. NH₄Cl, and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (15-30 % EtOAc/Hexane) to afford **112a** as a colorless oil (72 mg, 93%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.22 (dt, 1H, $J = 2.9, 6.3$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.65 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.20 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.9$ Hz), 3.37 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02-0.96 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 130.2, 129.8, 127.9, 121.0, 120.2, 114.2, 96.5, 71.9, 71.6, 66.8, 55.8, 55.6, 35.6, 31.0, 30.8, 30.0, 29.9, 23.3, 17.6.



Compound S11: To a solution of **75e** (33.7 mg, 0.0932 mmol) in MeOH (1.9 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (41.1 mg, 0.110 mmol) at room temperature. After cooled to 0 °C, NaBH_4 (5.4 mg, 0.143 mmol) was added to the mixture and the resultant mixture was stirred for 5 min. The reaction mixture was quenched with water, extracted with ether three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (10%-15% EtOAc/hexane) to afford **S11** as a white solid (32.1 mg, 95%, dr = 17:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (s, 1H), 4.37 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.11 (s, 1H), 2.26 (br, OH), 2.18 (s, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.44 (t, 1H, $J = 13.5$ Hz), 1.24 (s, 3H), 1.06 (s, 18H), 1.16-1.03 (m, 5H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 124.3, 123.1, 64.3, 62.7, 35.1, 30.7, 30.0, 29.5, 29.4, 25.9, 18.3, 17.9, 17.9, 11.9; IR (ATR) $\nu = 2994, 2950, 1770, 1758, 1375, 1245, 1057$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 386.2486, found 386.2469.

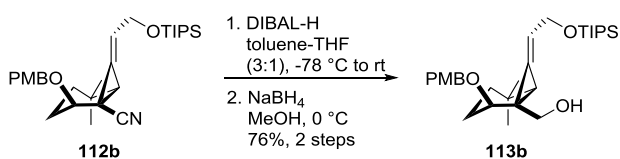


Compound 112b: To a solution of **S11** (6.19 g, 17.0 mmol) in THF (170 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 921 mg, 23.0 mmol) portionwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min before PMBCl (3.5 mL, 25.5 mmol) and NaI (777 mg, 5.18 mmol) were added. Then, the mixture was stirred at 50 °C for 12 hr. The resulting mixture was cooled to 0 °C, quenched with satd. aq. NH_4Cl , and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography 3-15 % EtOAc/hexane) to afford **112b** as a colorless oil (8.09 g, 97%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.21 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.15-0.91 (m, 23H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 129.9, 129.4, 124.7, 123.1, 120.7, 113.8, 71.4, 71.2, 62.7, 55.2, 35.2, 30.6, 30.4, 29.6, 29.5, 22.8, 17.9, 17.0, 11.9; IR (ATR) $\nu = 2994, 2866, 1770, 1758, 1513, 1246$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 506.3061, found 506.3051.



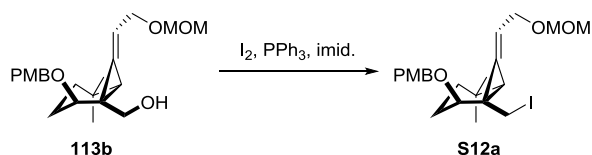
Compound 113a: To a solution of **112a** (948 mg, 2.55 mmol) was in toluene-THF (3:1, 24 mL) was added DIBAL-H 1.0 M solution slowly in toluene (2.5 mL, 2.55 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was warmed up to rt gradually. Then, additional DIBAL-H 1.0 M solution in toluene (2.5 mL, 2.55 mmol) was added slowly at -78 °C and warmed up to rt gradually after it had been checked by the TLC the starting material was not

completely converted. Then, to the solution was acetone (5 mL), EtOAc (5 mL), and pH = 7 phosphate buffer (5 mL), which was stirred for 20 min vigorously. After that, to the resulting mixture was added Na₂SO₄ and stirred for 30 min before filtered through short Na₂SO₄ and silica gel. Filtered solution was concentrated and then, the residue was purified by silica gel column chromatography (10-20 % EtOAc/Hexane) to afford aldehyde as a colorless oil (883 mg, 92%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.90 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 4.64 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.51 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.20 (d, 2H, 7.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.56 (t, 1H, *J* = 12.4 Hz), 1.40 (t, 1H, *J* = 13.2 Hz), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.12-1.00 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 198.4, 159.3, 131.7, 130.7, 129.5, 117.5, 113.9, 96.1, 71.3, 70.8, 67.0, 55.5, 55.4, 39.8, 34.0, 32.1, 31.0, 30.2, 29.9, 22.3. To a solution of above aldehyde (920 mg, 2.44 mmol) in MeOH (25 mL) was added NaBH₄ (112 mg, 2.98 mmol) at 0 °C portionwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 min. The resulting mixture was partitioned between water and Et₂O. The mixture was extracted with Et₂O three times and washed with brine. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (25-40 % EtOAc/Hexane) to afford alcohol **113a** as a colorless oil (927 mg, 100%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.85 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.60 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.38 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.96 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz), 3.92 (br, OH), 3.82 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.18 (d, 1H, *J* = 10.0), 3.02 (t, 1H, *J* = 10.1 Hz), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.07-0.97 (m, 1H), 1.01 (s, 3H).

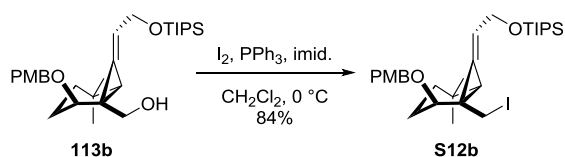


Compound 113b: To a solution of **112b** (27 mg, 56.2 μmol) in toluene-THF (3:1, 1 mL) was added slowly DIBAL-H 1.0 M solution in toluene (56 μL, 56 μmol) at -78 °C. The reaction mixture was warmed up to rt gradually. After checked by TLC the starting material not completely converted, additional DIBAL-H 1.0 M solution in toluene (56 μL, 56 μmol) was added slowly at -78 °C and warmed up to rt gradually. After checked by TLC the starting material completely converted, to the solution was added acetone (100 μL), EtOAc (100 μL), and pH = 7 phosphate buffer (100 μL). The resulting mixture was stirred for 20 min vigorously. After that, to the mixture was added Na₂SO₄ and stirred for 30 min before filtered through short Na₂SO₄ and silica gel. The filtrate was concentrated to afford aldehyde as a colorless oil (26 mg, crude), which was used for the next reaction without further purification: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.90 (s, 1H), 4.60 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 4.53 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.36 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.22 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.55 (t, 1H, *J* = 14.3 Hz), 1.19 (s, 3H), 1.14-1.00 (m, 23H), 1.05 (s, 3H); IR (ATR) ν = 2942, 2865, 2725, 1769, 1758, 1710, 1613, 1513 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₄₆O₄SiNa [M+Na]⁺ 509.3058, found 509.3040. To a solution of above aldehyde (26 mg, crude) in MeOH (1 mL) was added NaBH₄ (2.6 mg, 68.7 μmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 min. The resulting mixture was partitioned between water and Et₂O. The mixture was extracted with Et₂O three times and washed with brine. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated, and purified by

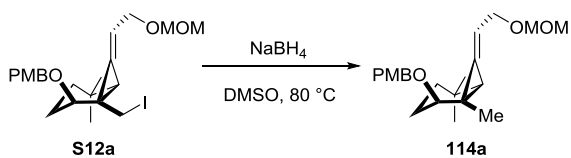
silica gel column chromatography (3-15 % EtOAc/hexane) to afford **113b** as a colorless oil (21 mg, 76%, 2 steps): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.83 (s, 1H), 4.60 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.38 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.34-4.26 (m, 2H), 3.97 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 3.92 (br, OH), 3.81 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.00 (t, 1H, $J = 10.9$ Hz), 1.72-1.56 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.15-0.77 (m, 21H), 0.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 131.3, 130.2, 129.3, 118.7, 113.9, 75.9, 75.8, 70.5, 68.3, 63.6, 55.2, 31.8, 31.1, 29.9, 29.2, 29.2, 22.6, 18.0, 12.0; IR (ATR) $\nu = 3537, 2941, 2864, 1613, 1513, 1462, 1248$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.3214, found 511.3196.



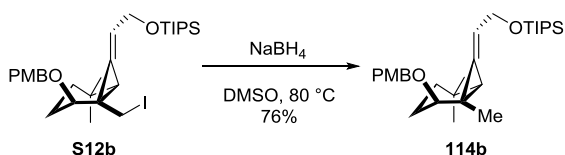
Compound S12a: To a solution of imidazole (1.00 g, 14.72 mmol) and PPh_3 (1.3 g, 4.96 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added I_2 (1.27 g, 5.02 mmol) at 0°C in dark. To the mixture was added alcohol **113b** in CH_2Cl_2 (12 mL) through cannula after stirred for 5 min. The reaction mixture was stirred at 0°C in dark. After 15 min, the resulting mixture was quenched with satd. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (7-15% EtOAc/Hexane) to afford **S12a** as a colorless oil (1.00g, 93%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.17 (dt, 1H, $J = 2.3, 7.0$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 4.46 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz) 4.22-4.14 (m, 2H), 4.11 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.91 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.83 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3H).



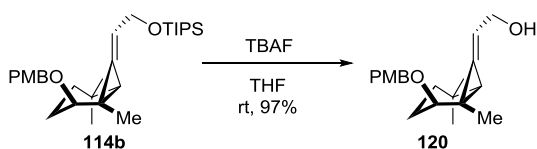
Compound S13b: To a solution of imidazole (642 mg, 9.43 mmol) and PPh_3 (834 mg, 3.18 mmol) in CH_2Cl_2 (7.8 mL) was added I_2 (854 mg, 3.36 mmol) at 0°C in dark. To the mixture was added alcohol **113b** in CH_2Cl_2 (7.8 mL) through cannula after stirred for 5 min. The reaction mixture was stirred at 0°C in dark. After 20 min, the resulting mixture was quenched with satd. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (3-10% EtOAc/hexane) to afford alkyl iodide **S12b** as a yellowish oil (785 mg, 84%): ^1H NMR (500 MHz CDCl_3) δ 7.36 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.14 (s, 1H), 4.56 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 4.46 (d, 2H, $J = 10.6$ Hz), 4.34 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 3.91 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 8.9$ Hz), 1.69-1.41 (m, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.16-0.97 (m, 1H), 0.91-0.75 (m, 1H) 1.13 (s, 3H), 1.12-0.98 (m, 21H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 133.0, 131.0, 129.5, 117.8, 113.7, 72.3, 71.3, 63.3, 55.2, 36.5, 32.7, 31.3, 30.5, 29.4, 28.2, 21.7, 18.0, 17.7, 12.0; IR (ATR) $\nu = 2942, 2864, 1770, 1614, 1514, 1464, 1247, 1219$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 621.2231, found 621.2220.



Compound 114a: To a solution of **S12a** (53 mg, 0.111 mmol) in DMSO (317 μ L) was added NaBH₄ (8.3 mg, 0.219 mmol) and stirred at 80 °C. After 1 hr, The reaction mixture was cooled to rt and satd. aq. NH₄Cl was added. After 30 min, extracted with Et₂O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-15% EtOAc/Hexane) to afford **114a** as a colorless oil (21 mg, 55%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 5.83 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.67 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 4.64 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 4.55 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.37 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.58 (br, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.48 (t, 1H, *J* = 12.3 Hz), 1.33 (t, 1H, *J* = 13.7 Hz), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.21 (s, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 139.9, 131.3, 129.0, 113.5, 113.8, 95.8, 74.5, 70.6, 67.7, 55.2, 33.6, 32.6, 31.2, 30.1, 29.6, 23.5, 22.5, 21.5; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₃₂O₄ [M+Na]⁺ 383.2193, found 383.2209.

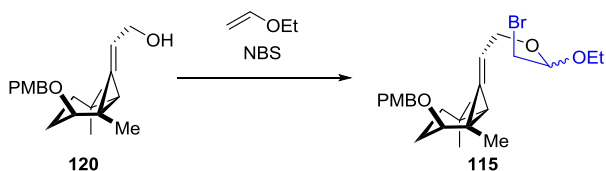


Compound 114b: To a solution of alkyl iodide **S12b** (17.7 mg, 29.6 μ mol) in DMSO (100 μ L) was added NaBH₄ (2.2 mg, 58.2 μ mol) and stirred at 80 °C. After 1 hr, The reaction mixture was cooled to rt and sat. aq. NH₄Cl was added. After 30 min, extracted with Et₂O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (1-7% EtOAc/hexane) to afford **114b** as a colorless oil (11.5 mg, 76%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 5.82 (s, 1H), 4.55 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 4.37 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13-1.00 (m, 21H), 0.99-0.79 (m, 1H), 0.92 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 136.1, 131.4, 129.0, 117.2, 113.6, 74.7, 70.6, 63.9, 55.2, 33.6, 32.7, 31.3, 30.2, 29.7, 23.3, 22.5, 21.4, 18.0, 12.0; IR (ATR) ν = 2993, 1770, 1373, 1245 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₄₈O₃SiNa [M+Na]⁺ 495.3265, found 495.3249.

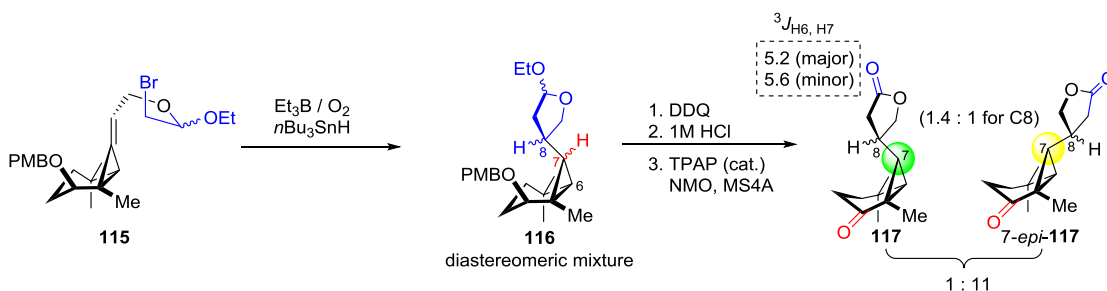


Compound 120: To a solution of **114b** (486 mg, 1.03 mmol) in THF (10 mL) was added TBAF (1.0 M in THF) at rt. The reaction mixture was stirred for 1 h before diluted with EtOAc and satd. aq. NH₄Cl, extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford **120** (313 mg, 97%) as a colorless oil; ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 5.88 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 4.56 (d, *J* = 11.5 Hz), 4.37 (d, *J* = 11.5 Hz), 4.24 (m, 2H), 3.58 (t, 1H, *J* = 3.3 Hz), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.22 (s, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 131.1, 128.9, 113.7, 74.9, 71.7, 63.3, 55.2, 36.5, 33.4, 33.0, 29.6, 29.0, 28.4, 26.7, 24.4, 23.8, 20.4; IR (ATR) ν = 3407, 2992, 2953, 2861, 1768, 1756 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₈O₃Na [M+Na]⁺ 339.1931, found 339.1927.

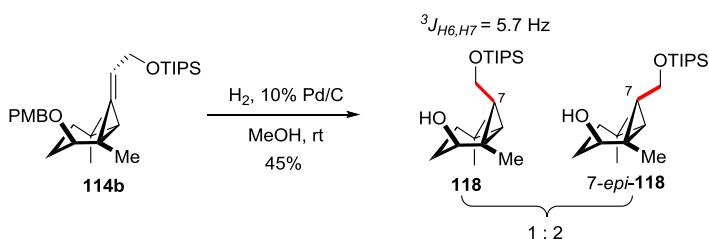


Compound 115: To a solution of allyl alcohol **120** (21.3 mg, 0.0604 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added ethylvinyl ether (11.6 μL, 0.121 mmol) and NBS (18.0 mg, 0.101 mmol) at -20 °C. After the reaction mixture was stirred at -20 °C for 10 minutes, additional ethyl vinyl ether (17.3 μL, 0.181 mmol) and NBS (33.8 mg, 0.190 mmol) were added. Then, further additional ethyl vinyl ether (28.9 μL, 0.302 mmol) and NBS (57.3 mg, 0.322 mmol) were added after 10 minutes. After stirred for 5 minutes, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography to afford bromoacetal **115** (27.6 mg, 0.0591 mmol) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) (1:1 ratio of diastereomeric mixture) δ 7.29 (d, 4H, *J* = 8.3 Hz), 6.88 (d, 4H, *J* = 8.3 Hz), 5.87-5.79 (m, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.55 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz), 4.37 (d, 2H, *J* = 11.7 Hz), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 7H), 1.20 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 140.5, 140.1, 131.4, 129.2, 113.8, 113.5, 113.4, 101.5, 100.9, 99.8, 99.6, 74.6, 74.6, 70.8, 67.5, 67.1, 63.2, 62.6, 62.5, 62.2, 55.4, 34.0, 33.9, 32.9, 32.3, 32.0, 32.0, 31.8, 31.4, 31.4, 30.5, 30.5, 29.9, 29.9, 23.9, 23.9, 22.8, 22.7, 15.3, 15.3, 15.3, 15.2; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₄H₃₅BrO₄Na [M+Na]⁺ 489.1616, found 489.1620.

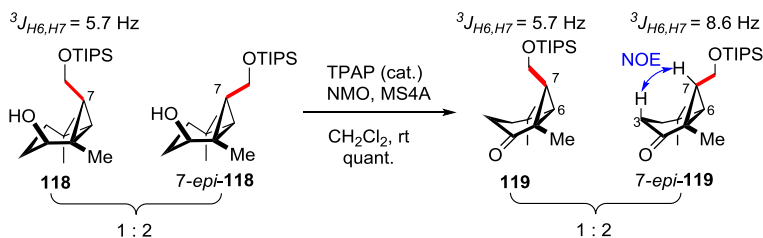


Compounds 117 and 7-*epi*-117: To a solution of bromoacetal **115** (33.7 mg, 0.0721 mmol) in toluene (1.0 mL) was added *n*Bu₃SnH (38.2 μL, 0.144 mmol) at room temperature. Then, the mixture was cooled to -78 °C and Et₃B (1.0 M in hexane, 22.0 μL, 0.0220 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h. Then, additional Et₃B (1.0 M in hexane, 87.0 μL, 0.0870 mmol) was added. After the reaction mixture was stirred for further 1 h, *n*Bu₃SnH (57.2 μL, 0.216 mmol) and Et₃B (1.0 M in hexane, 72.0 μL, 0.0720 mmol) were added at -78 °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature gradually and stirred for further 1 h. After the

mixture was concentrated, the residue was purified by silica gel column chromatography (3-7% EtOAc/Hexane) to afford a diastereomeric mixture of acetal **116** (18.3 mg, 67%) and bromoacetal **115** (10.5 mg, 37%) was recovered. To a solution of acetal **116** (2.9 mg, 7.46 μmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (840 μL , 20:1) was added DDQ (3.4 mg, 0.0150 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Then the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-25% EtOAc/Hexane) to afford a diastereomeric mixture of alcohol (1.5 mg, 75%) as a colorless oil. To a solution of above alcohol (1.5 mg, 5.59 μmol) in THF (800 μL) was added 1 M aq. HCl (200 μL) at room temperature. The mixture was stirred at 40 $^\circ\text{C}$ for 40 minutes. After cooled to room temperature, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford crude hemiacetal (1.6 mg). The hemiacetal was used without further purification for the next reaction. To a solution of above crude hemiacetal (1.6 mg) in CH_2Cl_2 (500 μL) were MS4A (128 mg), NMO (2.3 mg, 0.0196 mmol) and TPAP (0.1 mg, 0.285 μmol) at room temperature. After stirred for 1 h, the reaction mixture was concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography (35-55% EtOAc) to afford a diastereomeric mixture of ketone *7-epi-117* (1.2 mg, 93%, 2 steps) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) (major) δ 3.61 (dd, 1H, $J = 15.5, 7.4$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J = 8.9, 7.7$ Hz), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.62 (dd, 1H, $J = 17.8, 8.6$ Hz), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.60 (s, 3H), 0.21 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz); (minor) δ 3.61 (dd, 1H, $J = 15.5, 7.4$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.57 (s, 3H), 0.97-0.90 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.82-0.76 (m, 1H), 0.70-0.63 (m, 1H), 0.17 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz); HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.1485, found 237.1474.

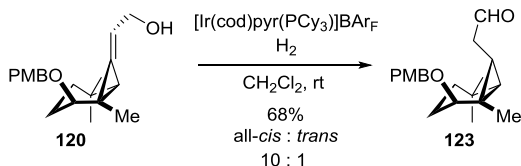


Compound 118 and 7-epi-118: To a solution of **114b** (15 mg, 29.7 μmol) in MeOH (1 mL) was added 10% Pd/C (3.4 mg, 3.19 μmol) and flushed with H_2 . The suspension was stirred at rt under H_2 atmosphere. After 5 min, additional 10% Pd/C (15 mg, 14.0 μmol) was added and stirred for 30min. Then, The suspension was filtered through celight with EtOAc and the resulting solution was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (7-15% EtOAc/Hexane) to afford **118** and *7-epi-118* (4.7 mg, 45%, dr = 2:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (major, s, 1H), 3.70 (major, t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.74-3.67 (minor, m, 2H), 3.62 (minor, d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 1.84-1.73 (minor, m, 1H), 1.71-1.60 (major, m, 1H), 1.71-1.60 (minor, m, 1H), 1.53-1.35 (major, m, 3H), 1.53-1.35 (minor, m, 1H), 1.33-1.25 (major, m, 1H), 1.16-1.01 (major, m, 22H), 1.16-1.01 (minor, m, 27H), 1.13 (major, s, 3H), 1.11 (minor, s, 3H), 1.09 (major, s, 3H), 0.98 (minor, s, 3H), 0.89 (major, s, 3H), 0.55 (minor, m, 1H), 0.45-0.35 (major, m, 1H), 0.45-0.35 (minor, d, 1H), 0.25 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz).

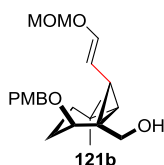


Compound 119 and **7-*epi*-119**: To a solution of mixture of **118** and **7-*epi*-118** (4.7 mg, 13.3 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added activated MS4A (201 mg), NMO (4.1 mg, 35.0 μmol) and TPAP (11 mg, 30.2 μmol). The mixture was stirred at rt for 30 min and monitored by TLC before additional TPAP (1.4 mg, 3.98 μmol). After 7.5 hr, the resulting mixture was purified by silica gel column chromatography (1-7% EtOAc/Hexane) to afford a mixture of **119** and **7-*epi*-119** (8.4 mg, quant. dr = 2:1); **7-*epi*-119** (major) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.75 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07-1.05 (m, 21H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz); **119** (minor) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.81-3.60 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz).

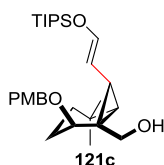
General procedure for Ir-catalyzed olefin isomerization



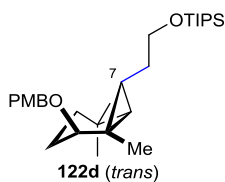
Compound 123: To a solution of **120** (41 mg, 0.132 mmol) in CH_2Cl_2 (2.6 mL) was added $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)]\text{BAR}_\text{F}$ (2.4 mg, 1.58 μmol) at room temperature. After the reaction mixture was bubbled with H_2 gas via needle for 3 minutes, the orange solution turned yellow. After checked by TLC, additional $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)]\text{BAR}_\text{F}$ (4.7 mg, 3.08 μmol) was added and H_2 gas was bubbled for 1 minutes. After the starting material was completely consumed, Et_3N (2 drops) was added, and the solution was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (10-25% EtOAc/hexane) to afford **123** (28 mg, 68%, 10:1 dr) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.05 (dd, 1H, $J = 11.7, 4.3$ Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 17.9, 6.2$ Hz), 2.43 (dd, 1H, $J = 17.9, 8.9$ Hz), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.48 (dd, 1H, $J = 25.6, 13.6$ Hz), 1.35 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 1.24 (s, 3H), 1.11 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.50 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.7, 128.8, 128.7, 114.0, 113.4, 73.9, 71.6, 55.3, 40.0, 36.4, 33.1, 32.6, 29.2, 28.6, 26.6, 23.3, 21.0, 20.5; IR (ATR) $\nu = 3369, 2957, 2864, 2718, 1725, 1613, 1512$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1931, found 339.1937.



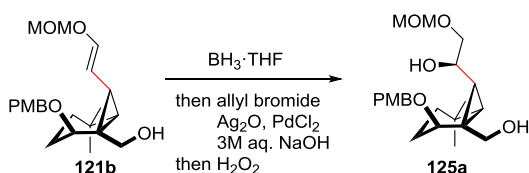
Compound 121b: According to above procedure of isomerization using enol ether **113a** (28.7 mg, 0.0762 mmol) and $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ (6.9 mg, 8.57 μmol) instead of $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)]\text{BAR}_F$, **121b** (14.9 mg, 52%) was obtained as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.29 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.98 (t, 1H, $J = 10.9$ Hz), 4.79 (s, 2H), 4.64 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 4.46 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.76 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 3.63 (dd, 1H, $J = 5.2, 5.7$ Hz), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.95 (br, OH), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.09-0.99 (m, 1H), 0.73 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 144.9, 130.6, 129.2, 128.8, 114.1, 104.7, 95.9, 75.9, 71.8, 71.3, 55.8, 55.4, 34.9, 33.1, 31.9, 29.6, 29.2, 28.6, 27.0, 23.3; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.2147, found 399.2152.



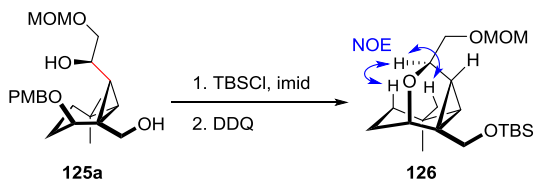
Compound 121c: According to above procedure of isomerization using enol ether **113b** (66.1 mg, 0.135 mmol) and $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ (2.0 mg, 2.48 μmol) instead of $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{pyr})(\text{PCy}_3)]\text{BAR}_F$, **121c** (58.5 mg, 89%) was obtained as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.91 (dd, 1H, $J = 10.9, 10.9$ Hz), 4.63 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 3.79 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H, $J = 11.2, 5.2$ Hz), 3.13 (dd, 1H, $J = 11.3, 5.2$ Hz), 2.95 (dd, 1H, $J = 8.0, 5.4$ Hz), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 21H), 1.01 (s, 3H), 0.71 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 142.2, 130.5, 129.0, 113.8, 106.4, 76.1, 71.7, 71.1, 55.2, 34.7, 32.9, 31.7, 29.1, 29.0, 28.5, 27.0, 23.0, 17.7, 11.9.



Compound 122d (trans): According to above procedure of isomerization using enol ether **114b** (27.2 mg, 0.0575 mmol), **122d** (20.7 mg, 75%) was obtained as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.69 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.51-3.46 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.56-1.49, 1.44-1.25 (m, 3H), 1.24-1.10 (m, 1H), 0.41-0.35 (m, 1H), 0.22 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz)

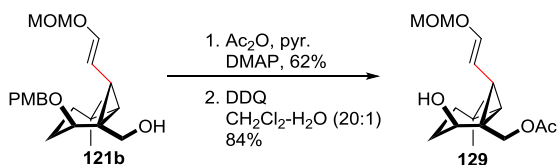


Compound 125a: To a solution of enol ether **121b** (10.2 mg, 0.0271 mmol) in THF (1.0 mL) was added $\text{BE}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M in THF, 108 μL , 0.108 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h before allyl bromide (4.7 μL , 0.0542 mmol), Ag_2O (12.8 mg, 0.0552 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.5 mg, 3.42 μmol) and KOH (3.1 mg, 0.0553 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 70 °C. After no reaction alkyl borane in situ was confirmed, 30% aq. H_2O_2 (37.9 μL) was added at 0 °C. After stirred for 30 minutes, the mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford alcohol **125a** (4.7 mg, 50%, dr 4:1) as a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (major) 7.31 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.68 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.90 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H, $J = 10.3, 7.4$ Hz), 3.39 (s, 3H), 3.20 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 2.97 (br, 1H), 2.51 (br, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.07-1.02 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.80-0.67 (m, 2H).

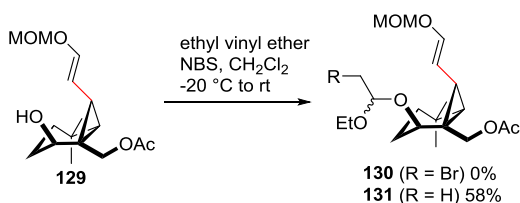


Compound 126: To a solution of alcohol **125a** (4.0 mg, 0.0101 mmol) in DMF (300 μL) were added imidazole (1.7 mg, 0.0243 mmol), TBSCl (3.6 mg, 0.0243 mmol) in DMF (200 μL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Then, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with ether three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography (15-30% EtOAc/Hexane) to afford silyl ether (3.9 mg, 76%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.69 (s, 2H), 4.64 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.90 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.66 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.62 (dd, 1H, $J = 11.3, 4.4$ Hz), 3.53 (dd, 1H, $J = 10.3, 7.7$ Hz), 3.39 (s, 3H), 2.34 (br, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.06-1.01 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94-0.74 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 531.3112, found 531.3127. To a solution of above silyl ether (2.9 mg, 5.70 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added MS4A (220 mg) at room temperature. Then, DDQ (2.0 mg, 8.81 μmol) was added at 0 °C before the reaction mixture was stirred for 1.5 h. Then, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were washed with satd. aq. NaHCO_3 twice, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-7% EtOAc/Hexane) to afford **126** (1.0 mg, 48%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (s, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H, $J = 5.2, 5.2$ Hz), 3.81 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 3.52 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.45 (dd, 1H, $J = 18.6, 14.0$ Hz), 1.37 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 1.19-1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.89 (s,

9H), 0.80 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{20}H_{38}O_4Si$ $[M+Na]^+$ 393.2432, found 393.2428.

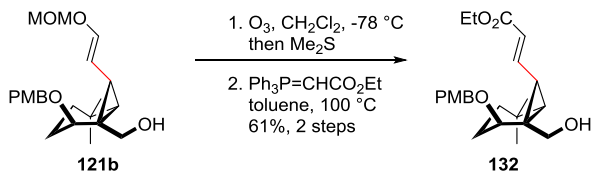


Compound 129: To a solution of enol ether **121b** (8.1 mg, 0.0215 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) were added pyridine (3.5 μ L, 0.0430 mmol), DMAP (1.8 mg, 0.0147 mmol) and Ac_2O (4.1 μ L, 0.0430 mmol) at room temperature. The mixture was stirred overnight. Then additional pyridine (3.5 μ L, 0.0430 mmol) and Ac_2O (4.1 μ L, 0.0430 mmol) were added. After stirred for further 2.5 h, the mixture was quenched with satd. aq. $NaHCO_3$ and extracted with ether three times. The combined organic layer was washed with brine, filtered and concentrated. The residue was purified with silica gel column chromatography (15-25% EtOAc/Hexane) to afford ester (5.6 mg, 62%) as a colorless oil and recovered alcohol (2.3 mg, 28%); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.98 (dd, 1H, $J = 11.2, 11.2$ Hz), 4.80 (s, 2H), 4.52 (dd, 1H, $J = 11.3, 5.6$ Hz), 4.22 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 3.99 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.51 (dd, 1H, $J = 10.3, 10.3$ Hz), 1.11-1.00 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.77 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz). To a solution of above ester (5.2 mg, 0.0124 mmol) in $CH_2Cl_2-H_2O$ (20:1) was added DDQ (3.1 mg, 0.0137 mmol) at 0 $^\circ C$. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h before quenched with satd. aq. $NaHCO_3$ and extracted with $CHCl_3$ three times. The combined organic layer was washed with satd. aq. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. the residue was purified with silica gel column chromatography (25-40% EtOAc) to afford alcohol **129** (3.1 mg, 84%) as a colorless oil.; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.30 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 5.00 (dd, 1H, $J = 11.2, 11.2$ Hz), 4.80 (s, 2H), 4.23 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.09 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.50 (dd, 1H, $J = 10.0, 10.0$ Hz), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.80 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz).

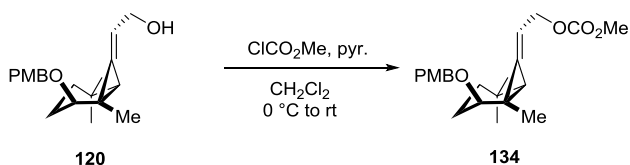


Compound 131 (1:1 ratio of diastereomeric mixture) To a solution of NBS (2.2 mg, 0.0124 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) were added ethylvinyl ether (8.0 μ L, 0.0838 mmol) and alcohol **129** (2.5 mg, 8.38 μ mol) through cannula at -20 $^\circ C$. The reaction mixture was warmed up to room temperature gradually and stirred overnight. After the full conversion was confirmed by TLC, the reaction was quenched with satd. aq. $NaHCO_3$ and extracted with $CHCl_3$. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified silica gel column chromatography (15-25% EtOAc/Hexane) to afford acetal **131** (1.8 mg, 58%) as a colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.30 (d, 2H, $J = 12.3$ Hz), 5.09-4.99 (m, 2H), 4.81 (s, 4H), 4.74 (q, 2H, $J = 10.7$ Hz), 4.42 (d,

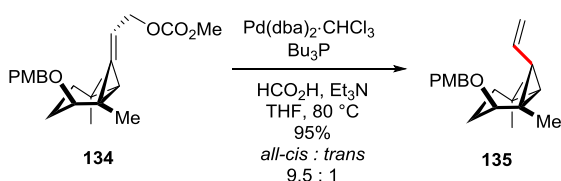
1H, $J = 11.2$ Hz), 4.06 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 3.94 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 3.78 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 3.70-3.43 (m, 9H), 3.40 (d, 6H, $J = 7.4$ Hz), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.48 (dd, 2H, $J = 9.7, 9.7$ Hz), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 7.06 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{20}H_{34}O_6Na$ $[M+Na]^+$ 393.2248, found 393.2261.



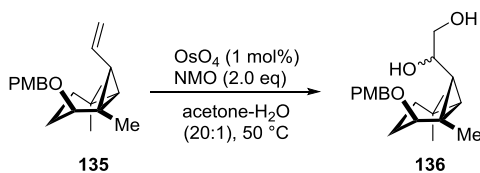
Compound 132: A solution of alcohol **121b** (18.5 mg 0.0491 mmol) in CH_2Cl_2 was bubbled with O_3 at -78 °C for 1 minute. Then, the mixture was quenched with dimethylsulfide and concentrated to afford crude aldehyde which was used without further purification for the next reaction. To a solution of crude aldehyde in toluene (2 mL) was added Ethyl (Triphenylphosphoranylidene)acetate (107.3 mg, 0.308 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 100 °C overnight. After cooled to rt, the mixture was diluted with toluene and washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography and preparative thin layer chromatography to afford ester **132** (11.7 mg, 61%, 2 steps); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 14.9, 11.5$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.98 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 4.44 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.57-1.38 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.98 (s, 3H); HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{23}H_{33}O_5$ $[M+H]^+$ 389.2328, found 389.2330.



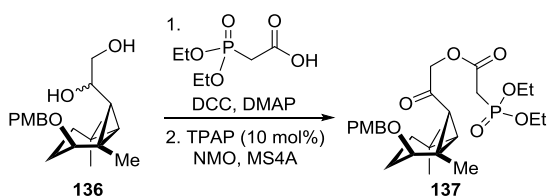
Compound 134: To a solution of allyl alcohol **120** (666 mg, 2.11 mmol) in CH_2Cl_2 (21 mL) were added pyridine (340 μ L, 4.21 mmol) and methylchloroformate (244 μ L, 3.16 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Then, The additional pyridine (84.9 μ L, 1.05 mmol) and methylchloroformate (32.6 μ L, 0.422 mmol) were added before the reaction mixture was stirred for further 15minutes. Then the mixture was quenched with brine, extracted with ether three times. The combined ether was washed with 1 M aq. HCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. the residue was purified with silica gel column chromatography (7-15% EtOAc/Hexane) to afford carbonate **134** (756 mg, 100%); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.93-5.80 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.36 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H, $J = 3.6, 3.6$ Hz), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.97 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{30}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 397.1985, found 397.1999.



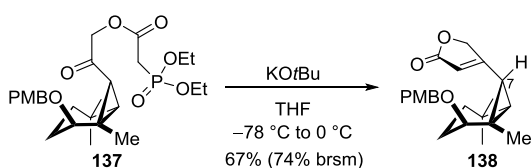
Compound 135: To a solution of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (63.3 mg, 0.0612 mmol) in THF (10 mL) was added $n\text{Bu}_3\text{P}$ (60.3 μL , 0.242 mmol). Then, Et_3N (338 μL , 2.42 mmol), HCO_2H (91.4 μL , 2.42 mmol) and carbonate **x** (756 mg, 2.02 mmol) in THF (10 mL) by cannula. The mixture was stirred at 80 °C for 20 minutes. After cooled to room temperature, the mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with 1 M aq. HCl , satd. aq. NaHCO_3 and brine. Then, the solution was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (1-7% $\text{EtOAc}/\text{Hexane}$) to afford alkene **135** (579 mg, 95%, dr 9.5:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.84-5.70 (m, 1H), 5.17 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 5.01 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.44 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H, $J = 11.7, 4.6$ Hz), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 135.8, 131.2, 129.1, 115.2, 113.8, 75.1, 72.1, 55.3, 37.7, 36.2, 33.0, 32.6, 29.9, 29.0, 27.1, 25.6, 23.7, 13.9; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.1982, found 323.1996.



Compound 136: To a solution of alkene **135** (96 mg, 0.320 mmol) in $\text{acetone-H}_2\text{O}$ (3.2 mL, 20:1) were added NMO (80.1 mg, 0.683 mmol) and OsO_4 (0.0393 M in $t\text{BuOH}$, 244 μL , 9.60 μmol) at room temperature. The mixture was stirred at 50 °C for 1 h. After cooled to room temperature, the mixture was quenched with NaHSO_4 and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (40-50% $\text{EtOAc}/\text{Hexane}$) to afford diastereo mixture of 1,2-diol **136** (94.1 mg, 88%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.63 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H, $J = 11.6, 4.2$ Hz), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18-1.08 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.67 (dd, 1H, $J = 10.0, 10.0$ Hz), 0.51 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 130.9, 128.6, 113.4, 71.4, 69.2, 67.5, 66.3, 54.9, 36.9, 35.1, 32.8, 30.5, 29.7, 29.5, 26.2, 23.3, 21.6, 20.7; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.2036, found 357.2020.



Compound 137: To a solution of 1,2-diol **136** (195 mg, 0.584 mmol) in CH_2Cl_2 (5.8 mL) were added (diethylphosphono)acetic acid (132 mg, 0.673 mmol), DMAP (74.8 mg, 0.612 mmol) and DCC (135 mg, 0.652 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then, additional (diethylphosphono)acetic acid (38.4 mg, 0.196 mmol) and DCC (36.7 mg, 0.178 mmol) were added before the reaction mixture was stirred for 30 minutes. Then, further (diethylphosphono)acetic acid (23.1 mg, 0.118 mmol) and DCC (35.8 mg, 0.174 mmol) were added before the reaction mixture was stirred for further 1.5 h. Then, the mixture was diluted with ether and filtered through cotton. The filtered solution was washed with satd. aq. NH_4Cl , dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford a phosphate (223 mg, 74%) as a colorless oil. To a solution of above phosphate (223 mg, 0.435 mmol) in CH_2Cl_2 (4.4 mL) were added MS4A (1.10 g), NMO (79.9 mg, 0.682 mmol) and TPAP (10.4 mg, 0.0296 mmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 1 h, additional NMO (32.9 mg, 0.280 mmol) and TPAP (6.7 mg, 0.0191 mmol) were added. After stirred for 1 h, the mixture was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (60-90% EtOAc/Hexane) to afford ketone **137** (182 mg, 82%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.76 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.23-4.14 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H, $J = 11.7, 4.3$ Hz), 3.13 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.82 (dd, 1H, $J = 13.6, 13.6$ Hz), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.63 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.34 (t, 6H, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (s, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.4, 165.5, 169.4, 131.4, 129.5, 114.0, 73.2, 72.5, 70.9, 63.2, 63.2, 55.6, 44.7, 35.0, 34.8, 34.7, 34.1, 33.7, 33.1, 30.1, 29.0, 27.5, 24.3, 16.7, 16.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{PNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.2455, found 511.2433.

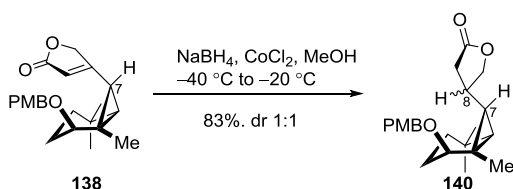


Compound 138: To a solution of ketone **137** (182 mg, 0.356 mmol) in THF (3.6 mL) was added KOtBu (42.3 mg, 0.377 mmol) in THF (1.8 mL) at -78 °C. The mixture was warmed up to 0 °C gradually and stirred for 30 minutes. Then, additional KOtBu (12.3 mg, 0.110 mmol) was added and stirred for further 30 minutes. Then, the mixture was diluted with EtOAc and washed with 1 M aq. HCl, satd. aq. NaHCO_3 and brine. The resultant solution was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford butenolide **138** (84.3 mg, 67%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.64 (s, 1H), 4.73 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H, $J = 11.2, 4.6$ Hz), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26-1.08 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 167.9, 159.7, 130.7, 129.7, 115.2, 114.2, 75.6, 72.7, 71.8, 55.7, 40.8, 35.0, 33.2, 30.2, 29.3, 29.2, 28.5, 26.1, 24.5; HRMS (ESI) m/z

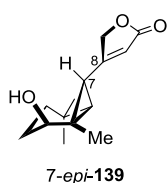
calcd for $C_{22}H_{28}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 379.1880, found 379.1897; and ketone **137** (18.4 mg, 10%) was recovered



Compound 139: To a solution of ether **138** (7.6 mg, 0.0213 mmol) in CH_2Cl_2 - H_2O (20:1) was added DDQ (6.1 mg, 0.0269 mmol) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 minutes, additional DDQ (3.4 mg, 0.0148 mmol) was added at 0 °C. After stirred at room temperature for 30 minutes, the mixture was quenched with sat. aq. $NaHCO_3$ and extracted with $CHCl_3$ three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (40-55% EtOAc/Hexane) to afford alcohol **139** (5.4 mg, quant.); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79 (s, 1H), 4.83 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 4.74 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 3.83-3.73 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.29-1.20 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 1.01 (s, 3H).

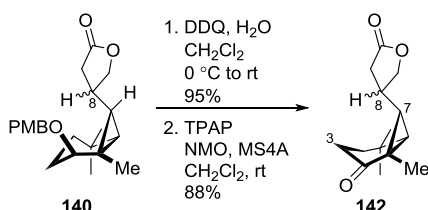


Compound 140: To a solution of butenolide **138** (140 mg, 0.393 mmol) in MeOH (3.9 mL) was added $NaBH_4$ (143 mg, 3.78 mmol) at -40 °C. After the mixture was stirred for 15 minutes, $CoCl_2$ (55.2 mg, 0.425 mmol) was added. After the mixture was stirred at -20 °C for 1 h, additional $NaBH_4$ (75.2 mg, 1.99 mmol) was added. After stirred for further 15 minutes, the mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl and diluted with EtOAc and H_2O . After stirred for 30 minutes, the mixture turned clear pink and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford lactone **140** (116 mg, 83%, dr 1:1); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) (diastereomeric mixture) δ 7.28 (d, 4H, $J = 8.3$ Hz), 6.90 (d, 4H, $J = 8.3$ Hz), 4.55-4.44 (m, 5H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H, $J = 16.8, 7.6$ Hz), 2.47 (dd, 1H, $J = 17.5, 8.6$ Hz), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.12 (dd, 1H, $J = 17.2, 6.0$ Hz), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.64-0.48 (m, 4H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{30}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 381.2036, found 381.2042.

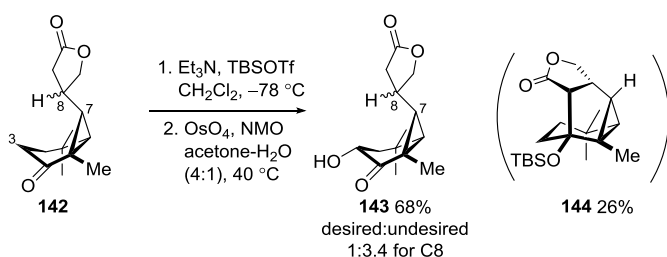


Compound 7-epi-139: To a solution of butenolide **139** (3.6 mg, 0.0152 mmol) in THF-DMA (8:1) were added MeOH (1.2 μ L, 0.0305 mmol), SmI_2 (0.1 M in THF, 228 μ L) at room temperature. After stirred for 10 minutes,

the mixture was quenched with 1M aq. HCl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford 7-*epi*-**139** (1.2 mg, 33%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (s, 1H), 4.78 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz), 4.65 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz), 3.95 (s, 1H), 1.66-1.48 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.24 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.94 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₂₀O₃Na [M+Na]⁺ 259.1305, found 259.1290.

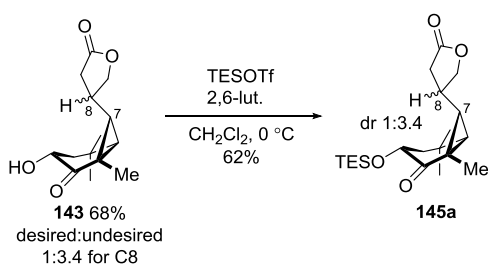


Compound 142: To a solution of lactone **140** (90.4 mg, 0.252 mmol) in CH₂Cl₂-H₂O (2.5 mL, 20:1) was added DDQ (69.6 mg, 0.307 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (35-50% EtOAc) to afford alcohol **141** (57.1 mg, 95%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (mixture) 4.50 (dd, 1H, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 4.04 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.2 Hz), 3.45 (dd, 1H, *J* = 11.3, 4.7 Hz), 2.76 (dd, 1H, *J* = 16.8, 7.6 Hz), 2.54-2.40 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.54-1.36 (m, 2H), 1.08-0.94 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) 0.68-0.54 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (mixture) 177.1, 177.1, 74.1, 73.6, 68.2, 67.9, 36.5, 36.4, 36.0, 34.9, 34.8, 34.6, 32.8, 32.8, 32.5, 32.5, 32.3, 32.3, 23.3, 21.8, 21.6. Alcohol **141** could be also synthesized by 1,4-reduction of butenolide **139**. To a solution of alcohol **141** (57.1 mg, 0.240 mmol) were added MS4A (580 mg), NMO (53.9 mg, 0.460 mmol) and TPAP (14.9 mg, 0.0424 mmol) at room temperature. After the mixture was stirred for 15 minutes, filtered through celight and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (30-40% EtOAc) to afford aketone **142** (50.0 mg, 88%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) (major) δ 3.96-3.86 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.06 (m, 4H), 0.96-0.82 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 4.72-4.12 (m, 1H), 0.28-0.20 (m, 1H); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₂₀O₃Na [M+H]⁺ 237.1485, found 237.1474.

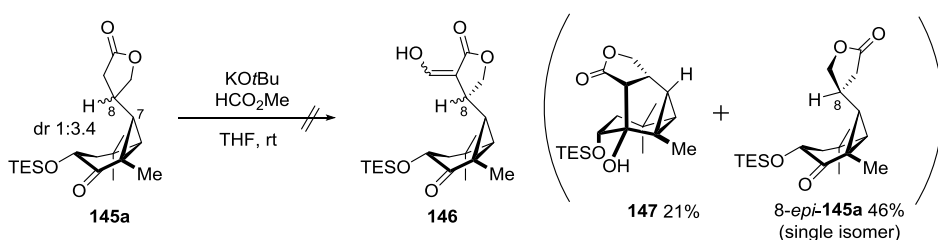


Compound 143: To a solution of ketone **142** (50.0 mg, 0.211 mmol) in CH₂Cl₂ (2.1 mL) were added Et₃N (589 μL, 4.23 mmol) and TBSOTf (194 μL, 0.846 mmol) at -78 °C. After the mixture was stirred for 10 minutes, warmed up to -40 °C and stirred for further 20 minutes. Then the mixture was washed with satd. aq. NaHCO₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford a crude mixture of silyl enol ether and byproduct **144**. The crude

mixture was used without further purification for the next reaction. To a solution of the crude mixture in acetone-H₂O (2.1 mL, 4:1) were added NMO (50.2 mg, 0.429 mmol) and OsO₄ (0.0393 M in *t*BuOH, 269 μ L, 0.0106 mmol) at room temperature/ The mixture was stirred at 40 °C overnight. After cooled to room temperature, the mixture was quenched with 10% aq. Na₂S₂O₃ and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford ketoalcohol **143** (33.8 mg, 68%, dr 1:3.4, 2 steps); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (major) δ 4.32 (dd, 1H, *J* = 9.0, 7.3 Hz), 3.94 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.2 Hz), 3.90 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 3.73 (s, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.10 (dd, 1H, *J* = 14.3, 7.7 Hz), 1.76 (dd, 1H, *J* = 14.5, 7.6 Hz), 1.55 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 210.9, 176.0, 73.4, 70.8, 47.3, 46.9, 40.3, 36.0, 33.9, 33.6, 32.8, 30.2, 28.3, 22.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₂₀O₄ [M+Na]⁺ 275.1254, found 275.1251; and byproduct **144** (48 mg, containing impurity derived from TBSOTf, ca. 26%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.25 (dd, 1H, *J* = 8.6, 7.4 Hz), 4.09 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 2.87 (dd, 1H, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 2.72 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.58 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 0.22 (s, 3H), 0.16 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₃₄O₃Si [M+H]⁺ 351.2350, found 351.2342.

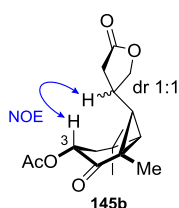


Compound 145a: To a solution of ketoalcohol **143** (13.1 mg, 0.0554 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added 2,6-lutidine (19.3 μ L, 0.166 mmol) and TBSOTf (25.1 μ L, 0.111 mmol) at 0 °C. After stirred for 5 minutes, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford mixture of silyl ether **145a** and 8-*epi*-**145a** (12.7 mg, 62%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (major. 8-*epi*) δ 4.33 (dd, 1H, *J* = 8.2, 8.2 Hz), 4.01 (dd, 1H, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 3.83 (dd, 1H, *J* = 4.4, 4.4 Hz), 2.74 (dd, 1H, *J* = 17.2, 8.3 Hz), 2.41 (dd, 1H, *J* = 17.2, 7.3 Hz), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.85 (dd, 1H, *J* = 15.1, 4.3 Hz), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 1.08 (s, 3H) 1.01 (dd, 1H, *J* = 11.7, 8.9 Hz), 0.94 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz), 0.61 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₀H₃₅O₄Si [M+H]⁺ 367.2305, found 367.2312.

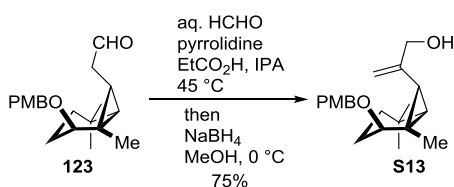


Compound 147: To a solution of diastereomeric mixture of silyl ether **145a** (6.7 mg, 0.0183 mmol) in Et₂O (1

mL) was added HCO₂Me (5.6 μL, 0.0915 mmol) and KO^tBu at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1h and at room temperature for 25 minutes, additional HCO₂Me (11.2 μL, 0.183 mmol) was added. After stirred for further 2h, the mixture was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc the three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford 8-*epi*-**145a** (3.1 mg, 46%) and byproduct **147** (1.4 mg, 21%); **compound 147**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.36 (dd, 1H, *J* = 8.9, 6.6 Hz), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 2.57 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 1.30 (s, 3H), 1.30-1.24 (m, 3H), 1.11 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 1.19 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz), 0.71-0.63 (q, 6H, *J* = 7.7 Hz), 0.77 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₀H₃₄O₄SiNa [M+Na]⁺367.2299, found 367.2293.

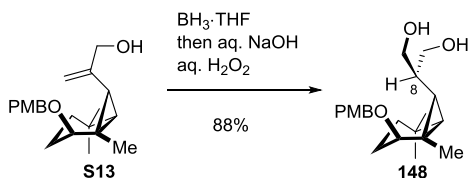


Compound 145b (diastereomeric mixture): To a solution of ketoalcohol **143** (1.5 mg, 5.95 μmol) were pyridine (3.0 μL, 0.0119 mmol), DMAP (one grain) and Ac₂O (0.0119 mmol) at room temperature. After stirred overnight, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with Et₂O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford ester **145b** (2.2 mg, quant.); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (dd, 2H, *J* = 7.7, 7.7Hz), 4.57 (dd, 1H, *J* = 8.2, 8.2 Hz), 4.46 (dd, 1H, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 4.17 (dd, 1H, *J* = 9.0, 5.9 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J* = 8.9, 6.0 Hz), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.48 (dd, 1H, *J* = 17.8, 6.6 Hz), 2.16 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (dd, 2H, *J* = 14.3, 6.9 Hz), 1.89 (dd, 2H, *J* = 14.3, 8.9 Hz), 1.51 (dd, 2H, *J* = 8.3, 8.3 Hz), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₆H₂₃O₅ [M+H]⁺295.1545, found 295.1542.

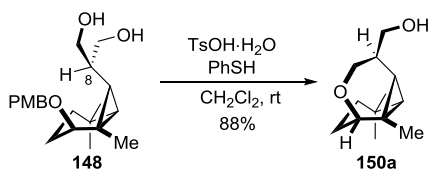


Compound S13: To a solution of aldehyde **123** (57.9 mg, 0.183 mmol) in 2-propanol (1.8 mL) was added 37% aq. HCHO (16.3μL, 0.201 mmol), pyrrolidine (7.5 μL, 0.0913 mmol) and propionic acid (7.8 μL, 0.0913 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 24 h at 45 °C. Then, After cooled to 0 °C and MeOH (1.8 mL) and NaBH₄ (10.4 mg, 0.275 mmol) added to the resulting solution and the mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. Then, the mixture was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography (7-20% EtOAc/hexane) to afford **S13** (45.2 mg, 75%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 5.25 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.49 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 4.44 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 4.03 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 3.92 (d, 1H, *J* = 14.3

Hz), 3.80 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, $J = 9.7, 4.9$ Hz), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.71 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 145.6, 131.1, 129.0, 113.6, 111.8, 74.2, 71.2, 67.3, 60.3, 55.2, 37.5, 34.0, 33.0, 32.1, 30.2, 29.8, 25.3, 24.4, 22.8, 21.0, 14.1; IR (ATR) $\nu = 3421, 2950, 2864, 1738, 1613, 1512, 1244$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353.2087, found 353.2072.

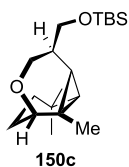


Compound 148: To a solution of alkene **S13** (273 mg, 0.827 mmol) in THF (8.3 mL) was added $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0M in THF, 910 μL , 0.910 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 min. After checked by TLC, The reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, additional $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (579 μL , 0.579 mmol) was added, and stirred for 25 min at room temperature. After checked by TLC, the reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$. additional $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (165 μL , 0.165 mmol) was added, and stirred for 25 min at room temperature. After checking the starting material disappeared by TLC, to the reaction mixture was added 3M aq. NaOH (1.7 mL) and 30% H_2O_2 (563 μL) at 0 $^\circ\text{C}$ and stirred at room temperature for 15 min. After cooled to 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NH_4Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (35-55% EtOAc/hexane) to afford **148** as a colorless oil (255 mg, 88%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.55 (dd, 2H, $J = 25.5, 11.5$ Hz), 4.06 (br, 1H), 3.87-3.73 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.60 (t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.20 (dd, 1H, $J = 11.5, 4.0$ Hz), 2.43 (br, OH, 2.09 (br, OH), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02-0.82 (m, 1H), 0.40 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 0.18 (t, 1H, 11.2 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 130.9, 129.0, 128.8, 113.7, 75.1, 71.2, 68.7, 67.3, 55.2, 38.5, 36.7, 33.7, 33.3, 30.1, 29.9, 26.5, 25.8, 24.1, 20.6; IR (ATR) $\nu = 3369, 2953, 2864, 1737, 1613, 1512, 1244$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 371.2193, found 371.2192.

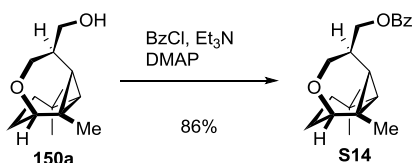


Compound 150a: To a solution of diol **148** (21 mg, 0.0606 mmol) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) was added PhSH (62 μL , 0.606 mmol) and $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.0195 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h. Then, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (15-60% EtOAc/hexane) to afford **150a** as a colorless oil (11 mg, 88%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (s, 1H), 3.73 (dd, 1H, $J = 3.7, 10.0$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J = 6.0, 10.9$ Hz), 3.56 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.99 (t, 1H, $J = 10.6$ Hz), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 3H), 1.39-1.31

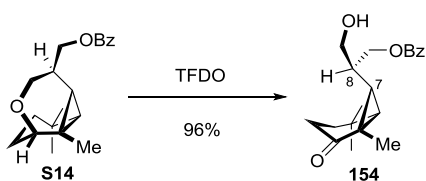
(m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.49 (dd, 1H, $J = 6.3, 8.9$ Hz), 0.36 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 71.8, 65.3, 64.0, 34.6, 32.5, 31.0, 29.4, 29.0, 28.5, 28.0, 27.0, 25.3; IR (ATR) $\nu = 3423, 2994, 1770, 1463, 1381, 1245$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 211.1693, found 211.1688.



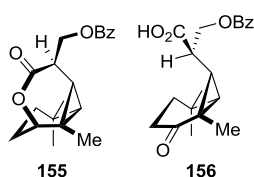
Compound 150c: To a solution of alcohol **150a** (6.4 mg, 0.0304 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) were added imidazole (3.4 mg, 0.0499 mmol) and TBSCl (5.9 mg, 0.0391 mmol) at 0°C . After stirred at room temperature overnight, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (0-5% EtOAc/hexane) to afford silyl ether **150c** (5.7 mg, 58%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H, $J = 9.9, 3.6$ Hz), 3.64 (dd, 1H, $J = 10.0, 5.2$ Hz), 3.45 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 2.95 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.43 (dd, 1H, $J = 9.0, 6.2$ Hz), 0.31 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 0.04 (s, 6H).



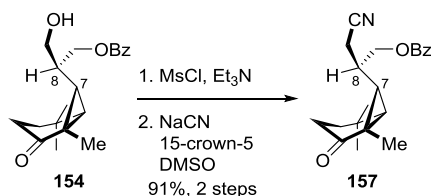
Compound S14: To a solution of alcohol **150a** (253 mg, 1.21 mmol) in CH_2Cl_2 (24 mL) was added Et_3N (676 μL , 4.86 mmol), DMAP (78 mg, 0.638 mmol) and BzCl (282 μL , 2.43 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h. Then, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (3-5% EtOAc/hexane) to afford **S14** as a colorless oil (327 mg, 86%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.34 (dd, 1H, $J = 6.3, 10.9$ Hz), 4.18 (dd, 1H, $J = 7.7, 10.7$ Hz), 4.13 (s, 1H), 3.76 (dd, 1H, $J = 3.4, 10.0$ Hz), 3.07 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.61 (dd, 1H, $J = 6.4, 9.0$ Hz), 0.39 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 133.0, 130.0, 129.5, 128.3, 71.8, 66.5, 63.8, 32.5, 31.8, 30.9, 29.3, 28.9, 28.4, 27.0, 25.5, 12.4; IR (ATR) $\nu = 2953, 2864, 1719, 1602, 1451, 1267, 1096$ cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.1774, found 337.1761.



Compound 154: To a solution of ether **S14** (17 mg, 0.0547 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added TFDO in trifluoroacetone (*ca.* 0.5 M, 20 drops) was added at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 5 minutes, the additional several drops of TFDO solution was added, which was repeated until ether **S14** was completely converted. Then, the reaction mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography (25-50% EtOAc/hexane) to afford **154** as a colorless oil (17 mg, 96%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.57 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.71 (dd, 1H, *J* = 11.0, 3.3 Hz), 4.42 (dd, 1H, *J* = 11.0, 7.6 Hz), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.56 (dd, 1H, *J* = 14.3, 8.6 Hz), 1.37-1.11 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 211.7, 166.8, 133.2, 129.7, 128.4, 64.7, 62.6, 41.7, 38.7, 34.8, 33.2, 32.8, 31.9, 30.6, 30.5, 30.0, 22.5; IR (ATR) ν = 3445, 2958, 2885, 1717, 1668, 1451, 1270 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₇O₄ [M+H]⁺ 331.1904, found 331.1920.

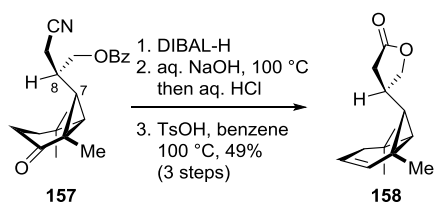


Compound 155 and 156: To a solution of ether **S14** (4.1 mg, 0.0130 mmol) in CCl₄-MeCN-pH 7 buffer (1:1:1.5, 1.05 mL) were added NaIO₄ (10.6 mg, 0.0496 mmol) and RuCl₃·3H₂O (2.1 mg, 8.03 μmol) at room temperature. After stirred for 4 h, the mixture was quenched with water and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were washed with 10% Na₂S₂O₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (30-40% EtOAc/Hexane) to afford lactone **155** (0.3 mg, 7%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16-6.71 (m, 5H), 4.48 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz), 4.44 (d, 1H, *J* = 10.6), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H, *J* = 9.3, 5.3 Hz), 3.32 (dd, 1H, *J* = 8.9, 8.9 Hz), 2.97 (dd, 1H, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 2H), 0.97-0.86 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.46 (dd, 1H, *J* = 8.9, 6.3 Hz), 0.32 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₄O₄ [M+H]⁺ 329.1747, found 329.1753; and carboxylic acid **156**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 7.49-7.41 (m, 2H), 4.84 (dd, 1H, *J* = 10.9, 3.7 Hz), 4.50 (dd, 1H, *J* = 10.0, 10.0 Hz), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.95-0.81 (m, 1H); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₄O₅ [M-H]⁻ 343.1551, found 343.1548.



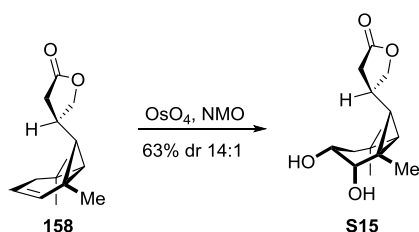
Compound 157: To a solution of alcohol **154** (4.3 mg, 0.0130 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added Et₃N (3.6 μL, 0.0260 mmol) and MsCl (2.0 μL, 0.0260 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C. Then, the additional Et₃N (3.6 μL, 0.0260 mmol) and MsCl (2.0 μL, 0.0260 mmol) was added and the reaction mixture stirred at 0 °C. After 10 minutes, the additional Et₃N (3.6 μL, 0.0260 mmol) and MsCl (2.0 μL, 0.0260

mmol) was added and the reaction mixture stirred for 15 minutes. Then, the reaction mixture was quenched with 1M aq. HCl and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude mesylate (5.1 mg, crude). To a solution of a crude mesylate (5.1 mg) in DMSO (850 μL) was added 15-crown-5 (12.9 μL, 0.0651 mmol) and NaCN (3.8 mg, 0.0775 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 4.5 h. After cooled to 0 °C, the reaction mixture was diluted with Et₂O and quenched with water. The mixture was extracted with Et₂O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (25-40% EtOAc/hexane) to afford **157** as a colorless oil (4.0 mg, 91%, 2 steps): H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.53 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.40 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.74 (dd, 1H, *J* = 11.6, 3.6 Hz), 4.19 (dd, 1H, *J* = 11.5, 9.2 Hz), 2.59 (dd, 1H, *J* = 16.9, 3.7 Hz), 2.46 (dd, 1H, *J* = 16.9, 5.7 Hz), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 1H), 2.17 (dd, 1H, *J* = 19.0, 5.3 Hz), 1.69 (dt, 1H, *J* = 20.0, 6.8 Hz), 1.58 (dd, 1H, *J* = 14.0, 8.0 Hz), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24-1.09 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 210.6, 166.2, 133.5, 129.7, 129.2, 128.5, 117.1, 65.9, 41.2, 35.2, 33.4, 33.1, 31.4, 30.5, 30.2, 30.1, 22.2, 19.9; IR (ATR) ν = 2962, 2923, 1721, 1681, 1271, 1236, 1091 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₅NO₃ [M+Na]⁺ 362.1727, found 362.1723.

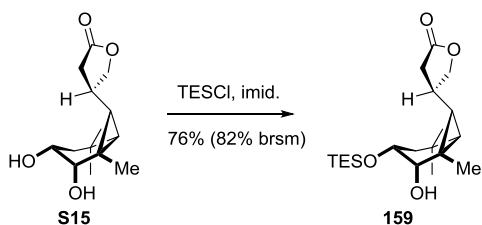


Compound 158: To a solution of nitrile **157** (120 mg, 0.354 mmol) in THF (3.5 mL) was added DIBAL-H (1.0 M in THF, 1.1 mL) at -20 °C. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 25 min. Then, additional DIBAL-H (1.0 M in THF, 400 μL) was added. After stirred for 20 minutes, the mixture was quenched with MeOH and satd. aq. Rochelle salt and diluted with Et₂O. After 1h, the resulting mixture was extracted with Et₂O three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a mixture of mono- and diol (crude). A solution of above crude mixture in 2M aq. NaOH (3.5 mL) was heated to 100 °C. After 5 h, the mixture was cooled to room temperature and neutralized with 1M aq. HCl. Then, the mixture was extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude lactone (99 mg). To a solution of above crude lactone (99 mg) in benzene (7 mL) was added TsOH·H₂O (13 mg, 0.0683 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 100 °C with a Dean-Stark trap for 30 minutes. Then, the mixture was cooled to room temperature and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (5-40% EtOAc/hexane) to afford **158** as a colorless oil (38 mg, 49%, 3 steps): H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (dd, 1H, *J* = 10.0, 2.6 Hz), 5.57-5.51 (m, 1H), 4.46 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.12 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 2.55 (dd, 1H, *J* = 17.2, 8.0 Hz), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.15 (dd, 1H, *J* = 17.3, 7.6 Hz), 1.85 (dd, 1H, *J* = 18.0, 5.4), 1.53 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz), 1.27-1.21 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.82-0.73 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 177.3, 129.3, 123.7, 73.2, 38.3, 37.7, 36.8, 36.1, 32.6, 31.5, 30.7, 27.6, 25.7, 19.5;

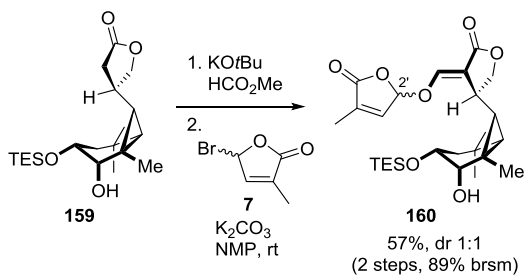
IR (ATR) ν = 2974, 2919, 1469, 1236, 1089, 890 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 243.1356, found 243.1365.



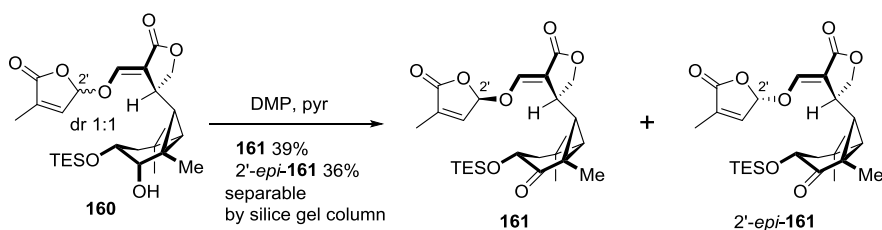
Compound S15: To a solution of alkene **158** (38 mg, 0.174 mmol) in acetone- H_2O (20:1, 3.5 mL) was added NMO (24 mg, 0.205 mmol) and OsO_4 in *t*-BuOH (0.0393 M, 443 μL). The reaction mixture was stirred at 50 $^\circ\text{C}$ for 8 h. Then, additional OsO_4 in *t*-BuOH (0.0393 M, 222 μL) was added and the mixture was stirred for 2.5 h. Then, reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with 10% aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (20-90% EtOAc/hexane) to afford **S15** as a colorless oil (27 mg, 63%, dr 14:1): H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (dd, 1H, J = 8.6, 6.9 Hz), 4.16 (dd, 1H, J = 9.0, 5.0 Hz), 3.86 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.76 (dd, 1H, J = 19.3, 10.2 Hz), 2.38 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.09 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 1.72 (dd, 1H, J = 14.7, 7.0 Hz), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 0.93 (s, 3H), 0.75 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 0.68 (t, 1H, J = 10.7 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 74.2, 70.0, 68.5, 41.3, 36.1, 35.1, 34.0, 32.7, 32.2, 29.8, 28.6, 24.8, 20.3; IR (ATR) ν = 3439, 2977, 2919, 1775, 1469, 1382, 1089, 891 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.1410, found 277.1420.



Compound 159: To a solution of diol **S15** (16 mg, 0.0630 mmol) in DMF (1.0 mL) were added imidazole (11 mg, 0.162 mmol) and TESCl (14 μL , 0.0995 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 minutes. then, The mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with ether three times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (15-90% EtOAc/hexane) to afford **159** as a colorless oil (17 mg, 76%, 82% brsm) and **S15** (1.1 mg, 7%) was recovered: H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 8.9, 5.2 Hz), 3.82 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 7.0, 2.7 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 17.0, 7.9 Hz), 2.51 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.65 (dd, 1H, J = 15.6, 8.4 Hz), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.98 (t, 9H, J = 7.7 Hz), 1.04-0.93 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.70 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 0.67-0.59 (m, 7H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 74.1, 70.8, 68.6, 41.8, 36.1, 35.0, 33.7, 33.0, 32.3, 29.5, 28.9, 24.8, 21.1; IR (ATR) ν = 3537, 2953, 2917, 1779, 1693, 1467, 1379, 1236, 1162, 1089 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 391.2281, found 391.2287.

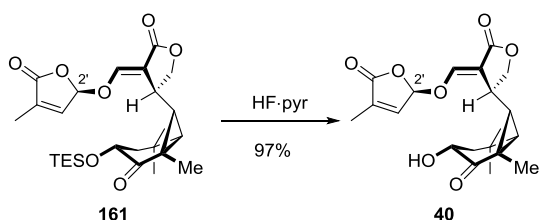


Compound 160: To a solution of alcohol **159** (5.6 mg, 0.0152 mmol) in THF (1 mL) was added HCO₂Me (17 μ L, 0.152 mmol) at room temperature. After cooled to -78 °C, KOtBu (1.0 M in THF, 17 μ L) was added into the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Then, the mixture was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude formylated product (5.3 mg) as a colorless oil. To a solution of above crude product (5.3 mg) in NMP (500 μ L) was added K₂CO₃ (0.0499 mmol) and a solution of 5-bromo-3-methyl-2(5H)-furanone **7** (8.5 mg, 0.0480 mmol) in NMP (200 μ L) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. Then, The mixture was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with ether six times. The combined organic layers were washed with water twice and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (15-35% EtOAc/hexane) to afford **160** as a colorless oil (4.3 mg, 57%, 89% brsm, NMR yield, dr 1:1) and **159** (2.0 mg, 36%) was recovered: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.94 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz), 3.88 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz), 3.78 (dd, *J* = 8.6, 3.4 Hz), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.67 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz), 3.59 (dd, 1H, *J* = 8.3, 3.2 Hz), 3.51 (dd, 1H, *J* = 9.2 Hz, 2.9 Hz), 2.35 (s, 2H), 2.20 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 2.12 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 1.58 (m, 2H), 1.52 (s, 5H), 1.48-1.41 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01-0.92 (m, 18H), 0.63-0.43 (m, 17H), 0.35 (t, 1H, *J* = 10.6 Hz), 0.27 (d, 2H, *J* = 11.5 Hz), 0.22 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 171.3, 170.6, 170.0, 170.0, 150.8, 142.0, 141.3, 140.5, 135.5, 134.7, 133.9, 100.9, 100.7, 98.3, 98.3, 72.4, 72.2, 71.9, 71.8, 68.2, 42.8, 42.5, 36.2, 33.8, 33.8, 33.7, 33.3, 32.9, 32.9, 31.9, 30.8, 30.5, 28.6, 28.5, 27.8, 25.2, 24.9, 21.5, 21.1, 10.3, 10.3, 10.2, 7.1, 7.1, 5.3; IR (ATR) ν = 3546, 3094, 2953, 2875, 1777, 1677 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₆H₄₀O₇SiNa [M+Na]⁺ 515.2441, found 515.2444.

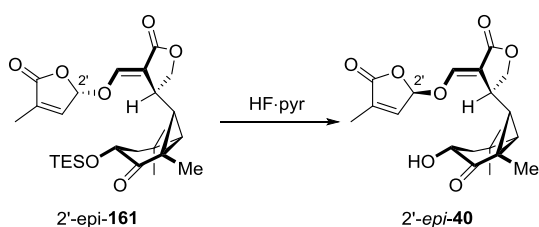


Compound 161 and 2'-epi-161: To a solution of alcohol **160** (4.2 mg, 8.53 μ mol) in CH₂Cl₂-pyridine (8:1, 900 μ L) was added DMP (4.5 mg, 0.0106 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1h. then, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO₃ and 10% aq. Na₂S₂O₃ and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (20-30% EtOAc/hexane)

to afford **161** as a colorless oil (1.6 mg, 39%, NMR yield): H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.34 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.83 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz), 3.66 (dd, 1H, *J* = 7.6, 2.4 Hz), 3.58 (dd, 1H, *J* = 8.6, 5.2 Hz), 2.59 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.11 (t, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.84-0.69 (m, 6H), 0.61 (s, 3H), 0.63-0.54 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 207.2, 170.3, 170.0, 151.6, 142.0, 140.6, 135.4, 110.8, 100.4, 98.3, 71.2, 71.0, 46.1, 43.4, 39.0, 34.8, 33.7, 31.5, 29.9, 29.6, 22.3, 10.4, 10.2, 7.3, 5.6; IR (ATR) ν = 2956, 3873, 1779, 1688, 1456, 1373, 1186, 1011 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₆H₃₈O₇SiNa [M+Na]⁺ 513.2285, found 513.2288; and 2'-*epi*-**161** (1.5 mg, 36%, isolated yield): H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.36 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.79 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, *J* = 8.7, 3.9 Hz), 3.60 (dd, 1H, *J* = 7.0, 2.1 Hz), 2.53 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.12-1.04 (m, 9H), 1.00 (s, 3H), 0.78-0.55 (m, 7H), 0.64 (s, 3H), 0.41 (s, 3H) ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 207.2, 170.1, 169.8, 151.9, 141.2, 134.7, 110.9, 100.5, 71.3, 70.8, 46.0, 43.5, 39.8, 34.4, 33.7, 31.4, 29.9, 29.7, 22.8, 10.4, 7.2, 5.5; IR (ATR) ν = 2974, 2919, 2022, 1782, 1747, 1688, 1236, 1089 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₆H₃₈O₇SiNa [M+Na]⁺ 513.2285, found 513.2270.

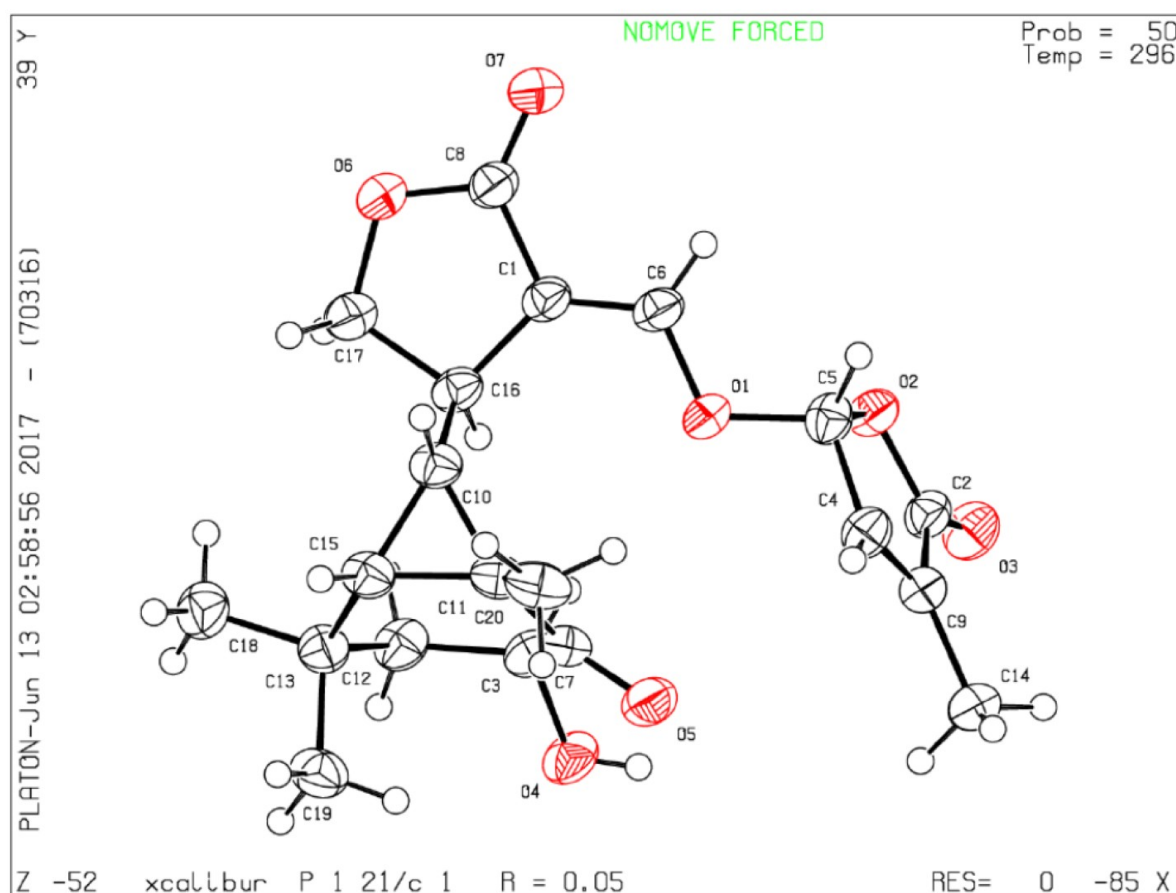


Compound 40: To a solution of ketone **161** (1.9 mg, 3.88 μmol) in THF (400 μL) was HF·pyridine-pyridine-THF (1:3:16, 25 μL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 45 minutes. Then, an additional HF·pyridine-pyridine-THF (1:3:16, 50 μL) was added into the reaction mixture at room temperature. After stirred for 1 h, the mixture was cooled to 0 °C, quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (45-65% EtOAc/hexane) to afford **40** as a colorless oil (1.3 mg, 97%): H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ: H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.30 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.78 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.62 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 3.53 (dd, 1H, *J* = 8.4, 3.9 Hz), 2.66 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 1.66 (s, 3H), 1.60 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.01 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.68-0.58 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 210.4, 169.9, 169.7, 151.9, 139.4, 135.5, 110.4, 100.3, 70.8, 69.9, 46.3, 46.2, 40.1, 33.8, 33.4, 31.7, 29.6, 28.6, 21.3, 10.2; IR (ATR) ν = 3461, 2959, 2855, 1780, 1751, 1682, 1341, 1186 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₀H₂₄O₇Na [M+Na]⁺ 399.1420, found 399.1423.

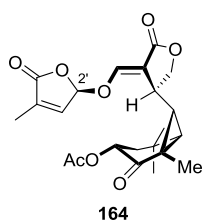


Compound 2'-*epi*-40: To a solution of ketone 2'-*epi*-**161** (5.3 mg, 10.8 μmol) in THF (500 μL) was HF·pyridine-pyridine-THF (1:3:16, 76 μL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 45 minutes. Then, an additional HF·pyridine-pyridine-THF (1:3:16, 25 μL) was added into the reaction mixture at

room temperature. After stirred for 1 h, the mixture was cooled to 0 °C, quenched with satd. aq. NaHCO₃ and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (45-65% EtOAc/hexane) to afford 2'-*epi*-**40** as a colorless oil (0.6 mg, 11%): H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ: H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.27 (d, *J* = 1.7 Hz), 6.17 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.71 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.62 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 3.56 (dd, 1H, *J* = 8.9, 3.2 Hz), 2.56 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz), 1.55 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 1.53 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.49 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 211.4, 170.2, 170.0, 152.0, 140.9, 135.0, 110.4, 100.6, 71.4, 70.3, 46.8, 46.8, 41.1, 34.0, 33.6, 32.4, 30.3, 29.9, 28.8, 22.1, 10.4 ; IR (ATR) ν = 3473, 2961, 2922, 2026, 1781, 1752, 1088, 890 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₀H₂₄O₇Na [M+Na]⁺ 399.1420, found 399.1433.



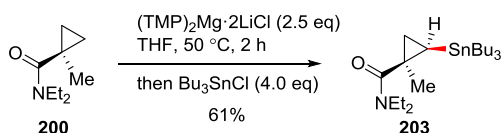
Supplementary Fig. 1. ORTEP of 2'-*epi*-**40** with probability ellipsoids.



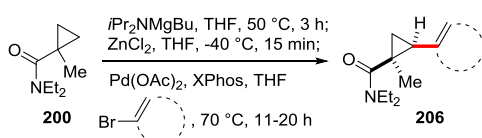
Compound 164: To a solution of synthetic avenaol **40** (1.0 mg, 2.66 μmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) were added pyridine (2.4 μL, 0.0426 mmol), DMAP (one grain) and Ac₂O (3.2 μL, 0.0426 mmol) at room temperature. After

the reaction mixture was stirred overnight, additional pyridine (2.4 μL , 0.0426 mmol) and Ac_2O (3.2 μL , 0.0426 mmol) were added. After stirred for further 3 h, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and extracted with ether three times. The organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford acetylated avenaol **164** (0.6 mg, 54%) as a white solid; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.38 6.43 (s, 1H), 5.11 (dd, 1H, $J = 10.6, 2.0$ Hz), 5.08 (s, 1H), 3.79 (dd, 1H, $J = 8.9, 8.9$ Hz), 3.56 (dd, 1H, $J = 8.6, 4.6$ Hz), 2.74-2.66 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.65 (dd, 1H, $J = 12.0, 9.2$ Hz), 0.53 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 0.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 202.1, 170.2, 169.8, 169.4, 152.6, 141.0, 134.5, 110.0, 100.7, 70.8, 70.4, 44.6, 42.4, 39.6, 34.0, 33.9, 30.6, 29.7, 29.0, 21.5, 20.3, 10.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.1520, found 441.1540.

Chapter II



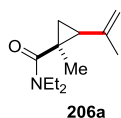
Compound 203: To a solution of TMP (79.0 μ L, 0.461 mmol) in THF (2.0 mL) was added *n*BuLi (1.6 M in hexane, 288 μ L, 0.461 mmol) at -78 °C. After the mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, *i*PrMgCl·LiCl (1.3 M in THF, 355 μ L, 0.461 mmol) and TMP (84.0 μ L, 0.484 mmol) were added. Then, the mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and at room temperature for 1h before concentrated in vacuo. The residue was dissolved in THF before cyclopropane carboxamide **200**⁸¹ (28.6 mg, 0.184 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred at 50 °C for 2 h. Then, Bu₃SnCl (200 μ L, 0.737 mmol) was added at room temperature. After stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/Hexane) to afford alkyl stannane **203** (50.2 mg, 61%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.75-3.61 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.33-1.26 (m, 6H), 1.22-1.16 (m, 3H), 1.13-1.04 (m, 3H), 0.95-0.86 (m, 2H) 0.88 (t, 9H, *J* = 7.3 Hz). 0.84-0.74 (m, 6H).



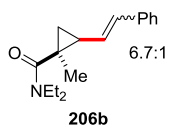
Procedure A: To a *n*Bu₂Mg solution (1.0 M in heptane, 2.63 equiv.) was added *i*Pr₂NH (2.5 equiv.) at 0 °C, the solution was heated to 50 °C and stirred for 10 min. The solvents were then removed under vacuum. THF (1 mL) was then added with stirring until the salts were completely dissolved. Then a solution of cyclopropanecarboxamide **200** (1.0 equiv.) in THF (1 mL) was introduced slowly via cannula at room temperature. The mixture was stirred for 3 h at 50 °C. After the mixture was cooled to -40 °C, ZnCl₂ (0.5 M solution in THF, 2.75 equiv.) was added, and the reaction mixture was stirred for 15 min. Pd(OAc)₂ (10 mol%) and XPhos (20 mol%) dissolved in THF (1 mL) was then transferred via cannula into the reaction mixture, and then alkenyl or aryl bromide (4.0 equiv.) was added. The reaction mixture was heated to 70 °C and stirred for 11-20 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give compound **206**.

Procedure B: To a *n*Bu₂Mg solution (1.0 M in heptane, 3.68 equiv.) was added *i*Pr₂NH (3.5 equiv.) at 0 °C, the mixture was heated to 50 °C and stirred for 10 min. The solvents were then removed under vacuum. THF (1 mL) was then added with stirring until the salts were completely dissolved. Then a solution of cyclopropanecarboxamide **200** (1.0 equiv.) in THF (1 mL) was introduced slowly via cannula at room temperature. The mixture was stirred for 3 h at 50 °C. After the mixture was cooled to 0 °C, ZnCl₂ (0.5 M solution in THF, 3.5 equiv.) was added, and the reaction mixture was stirred for 15 min. Pd(OAc)₂ (10 mol%) and XPhos (20 mol%)

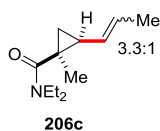
dissolved in THF (1 mL) was then transferred via cannula into the reaction mixture, and then alkenyl or aryl bromide (4.0 equiv.) was added. The reaction mixture was heated to 70 °C and stirred for 12-20 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give compound **206**.



Prepared, following Procedure A using compound **200** (44.2 mg, 0.285 mmol) and 2-bromopropene (100 μL, 1.14 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 13 h. **206a** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 33.5 mg (60%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.59 (dd, 1H, *J* = 8.5, 6.5 Hz), 1.44 (dd, 1H, *J* = 6.5, 5.0 Hz), 1.35 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.05 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.81 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.0 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 142.6, 110.5, 41.1, 38.6, 33.5, 29.0, 23.6, 21.8, 18.2, 14.1, 12.3; IR (neat, ATR) = 2970, 1633, 1424, 1254, 1130, 1031 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₂H₂₂NO [M+H]⁺ 196.1701, found 196.1703.



Prepared, following Procedure A using compound **200** (887 mg, 5.72 mmol) and β-bromostyrene (2.93 mL, 22.8 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 12 h. **206b** was obtained after purification by column chromatography (20-30% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 1.36 g (92%, *E:Z* = 6.7:1 for double bond): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.01 (m, 5H), 6.43 (d, 0.87H, *J* = 15.5 Hz), 6.33 (d, 0.13H, *J* = 11.5 Hz), 5.55 (dd, 0.87H, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 4.93 (t, 0.13H, *J* = 11.5 Hz) 3.67-3.39 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 0.13H), 1.75-1.69 (m, 0.87H), 1.33-1.29 (m, 3.61H), 1.26 (s, 0.39H), 1.12 (t, 0.39H, *J* = 7.0 Hz), 1.07 (t, 2.61H, *J* = 7.0 Hz), 1.05 (t, 0.39H, *J* = 7.5 Hz), 0.98 (t, 2.61H, *J* = 7.0 Hz), 0.91-0.86 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) (major) δ 171.6, 137.2, 129.7, 128.5, 126.8, 125.6, 40.7, 38.6, 30.2, 29.0, 22.5, 20.6, 14.0, 12.3; IR (neat, ATR) = 2971, 1632, 1426, 1086 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₇H₂₄NO [M+H]⁺ 258.1858, found 258.1860.



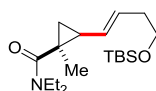
Prepared, following Procedure A using compound **200** (51.1 mg, 0.329 mmol) and 1-bromopropene (0.112 mL, 1.32 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 20 h. **206c** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 45.6 mg (71%, *E:Z* = 3.3:1 for double bond): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (major) δ 5.47-5.39 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H),

3.26-3.14 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.72 (d, 3H, $J = 7.0$, Hz), 1.33 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.07 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.87 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) (major) δ 171.9, 130.0, 124.0, 40.7, 38.6, 27.9, 25.1, 22.7, 20.7, 14.0, 13.0, 12.4; IR (neat, ATR) = 2970, 1633, 1425, 1250, 1089 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196.1701, found 196.1704.



206d

Prepared, following Procedure B using compound **200** (154 mg, 0.989 mmol) and 1-bromo-4-(methoxymethoxy)-1-butene (772 mg, 3.96 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 12.5 h. **206d** was obtained after purification by column chromatography (15-30% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 173 mg (65%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (ddd, 1H, $J = 15.0, 7.0, 7.0$ Hz), 4.95 (dd, 1H, $J = 15.0, 9.5$ Hz), 4.60 (s, 2H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.51 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.35 (s, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.26 (dt, 2H, $J = 7.0, 6.5$ Hz), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 4H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.81 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 131.6, 126.6, 96.3, 67.4, 55.2, 40.7, 38.5, 33.0, 29.5, 28.0, 22.5, 19.8, 14.1, 12.3; IR (neat, ATR) = 2924, 1634, 1236, 1089, 890 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.2069, found 270.2064.



206e

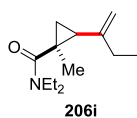
Prepared, following Procedure B using compound **200** (31.6 mg, 0.204 mmol) and [[(3Z)-4-bromo-3-buten-1-yl]oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilane (216 mg, 0.814 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 14 h. **206e** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 36.0 mg (52%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (ddd, 1H, $J = 15.5, 6.5, 6.5$ Hz), 4.90 (dd, 1H, $J = 15.5, 9.5$ Hz), 3.72-3.49 (m, 4H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.18 (ddd, 2H, $J = 6.5, 6.0, 6.0$ Hz), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.18 (t, 3H, $J = 9.0$ Hz), 1.06 (t, 3H, $J = 9.0$ Hz), 0.91 (s, 9H), 0.80 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.0$ Hz), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 131.2, 126.8, 63.2, 40.7, 38.5, 36.2, 29.5, 27.9, 25.9, 22.5, 19.7, 18.3, 14.0, 12.3, -5.3; IR (neat, ATR) = 2927, 1636, 1088, 889, 837 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.2672, found 340.2667.



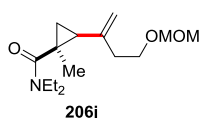
206h

Prepared, following Procedure A using compound **200** (61.3 mg, 0.395 mmol) and α -bromostyrene (0.205 mL, 1.58 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 14 h. **206h** was obtained after purification by column chromatography (10-40% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 55.9 mg (55%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.46-3.25 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 1.92 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.56 (dd, 1H, $J = 6.0, 6.0$ Hz), 1.37 (s, 3H), 1.00-0.90 (m,

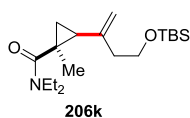
7H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 145.0, 142.6, 128.2, 127.3, 126.4, 109.9, 41.1, 38.7, 31.2, 30.2, 23.4, 19.5, 13.9, 12.5; IR (neat, ATR) = 2969, 1631, 1426, 1255, 1086, 887, 702 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.1858, found 258.1861.



Prepared, following Procedure B using compound **200** (44.5 mg, 0.287 mmol) and 2-bromobutene (0.117 mL, 1.15 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 15 h. **206i** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 29.4 mg (49%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.54 (dd, 1H, $J = 8.5, 6.5$ Hz), 1.44 (dd, 1H, $J = 6.5, 5.0$ Hz), 1.35 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.03 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.02 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.82 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 147.8, 106.9, 40.9, 38.4, 32.1, 29.7, 28.8, 23.6, 18.6, 14.0, 12.4, 12.3; IR (neat, ATR) = 2967, 2362, 1633, 1426, 1255, 1128 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.1858, found 210.1855.

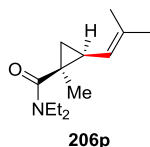


Prepared, following Procedure B using compound **200** (40.6 mg, 0.262 mmol) and 2-bromo-4-(methoxymethoxy)-1-butene (204 mg, 1.05 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 15 h. **206j** was obtained after purification by column chromatography (30-40% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 10.2 mg (14%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.66 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.54 (dd, 1H, $J = 8.6, 6.6$ Hz), 1.43 (dd, 1H, $J = 6.6, 5.3$ Hz), 1.35 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.02 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.83 (dd, 1H, $J = 8.6, 5.3$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 143.0, 109.6, 96.4, 66.6, 55.2, 41.1, 38.6, 36.6, 31.6, 30.0, 23.6, 18.7, 14.0, 12.4; IR (neat, ATR) = 2974, 2922, 1734, 1633, 1468, 1427, 1382, 1236 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.2069, found 270.2073.

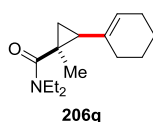


Prepared, following Procedure B using compound **200** (23.6 mg, 0.152 mmol) and 2-bromo-4-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]-1-butene (161 mg, 0.608 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 13 h. **206k** was obtained after purification by column chromatography (0-20% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 6.4 mg (12%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.72 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.24 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 1.54 (dd, 1H, $J = 8.6, 6.9$ Hz), 1.41 (dd, 1H, $J = 6.9, 5.4$ Hz), 1.34 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.01 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.89 (s, 9H), 0.81 (dd, 1H, $J = 8.6, 5.4$ Hz), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 143.3, 109.5, 62.9, 41.1, 40.1, 38.5, 31.8, 30.2, 25.9, 23.6,

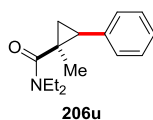
18.9, 18.3, 14.1, 12.4, 0.0; IR (neat, ATR) = 2961, 2926, 1727, 1636, 1469, 1424, 1236 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.2672, found 340.2670.



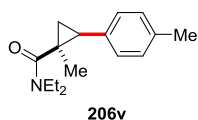
Prepared, following Procedure B using compound **200** (49.3 mg, 0.318 mmol) and 1-bromo-2-methyl-1-propene (0.130 mL, 1.27 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 13 h. **206p** was obtained after purification by column chromatography (20% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 64.9 mg (98%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (dd, 1H, $J = 5.0, 5.0$ Hz), 1.06 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.83 (dd, 1H, $J = 8.0, 5.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 132.0, 124.2, 40.5, 38.2, 27.5, 25.9, 25.5, 22.5, 20.3, 17.9, 13.8, 12.1; IR (neat, ATR) = 2967, 1634, 1425, 1097, 861 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.1858, found 210.1864.



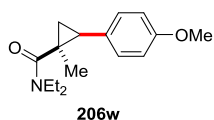
Prepared, following Procedure B using compound **200** (49.3 mg, 0.318 mmol) and 1-bromocyclohexene (205 mg, 1.27 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 20 h. **206q** was obtained after purification by column chromatography (10-15% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 22.8 mg (30%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.38 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.93-1.69 (m, 4H), 1.59-1.43 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.03 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.72-0.66 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 134.1, 121.7, 40.9, 38.4, 33.5, 28.6, 28.0, 25.2, 23.6, 22.9, 22.4, 16.7, 14.0, 12.3; IR (neat, ATR) = 2926, 1635, 1236, 1090, 888 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.2014, found 236.2012.



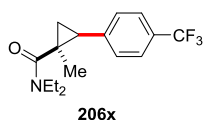
Prepared, following Procedure B using compound **200** (44.3 mg, 0.285 mmol) and bromobenzene (0.120 mL, 1.14 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 14 h. **206u** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 66.0 mg (99%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16-6.95 (m, 5H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.03 (dd, 1H, $J = 9.0, 6.5$ Hz), 1.67 (dd, 1H, $J = 6.5, 6.0$ Hz), 1.38 (s, 3H), 1.01 (dd, 1H, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 0.70 (t, 6H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 138.8, 128.0, 126.5, 126.0, 40.6, 38.3, 31.9, 31.6, 23.5, 19.7, 13.3, 11.9; IR (neat, ATR) = 2931, 1631, 1517, 1460, 1250, 1131, 1030 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.1696, found 232.1702.



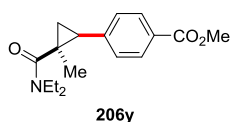
Prepared, following Procedure B using compound **200** (50.1 mg, 0.323 mmol) and 4-bromotoluene (0.159 mL, 1.29 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 15.5 h. **206v** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 59.2 mg (75%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.48-3.32 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.5 Hz), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.05 (dd, 1H, *J* = 9.0, 5.5 Hz), 0.78 (t, 3Hx2, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 135.7, 135.3, 128.6, 126.3, 40.5, 38.2, 31.6, 31.3, 23.4, 20.9, 19.5, 13.3, 11.9; IR (neat, ATR) = 2972, 1631, 1426, 1088, 886 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₆H₂₄NO [M+H]⁺ 246.1858, found 246.1852.



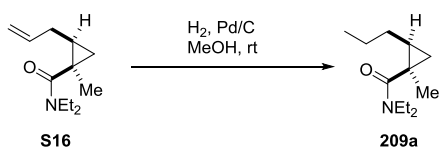
Prepared, following Procedure A using compound **200** (66.3 mg, 0.427 mmol) and 4-bromoanisole (0.213 mL, 1.71 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 15.5 h. **206w** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 44.8 mg (40%, mixture of inseparable **200**): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.75 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.5 Hz), 1.66 (dd, 1H, *J* = 6.5, 5.5 Hz), 1.43 (s, 3H), 1.03 (dd, 1H, *J* = 9.0, 5.5 Hz), 0.82 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.78 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 157.9, 130.8, 127.4, 113.4, 55.2, 40.6, 38.3, 31.13, 31.07, 23.4, 19.4, 13.4, 12.8, 11.9; IR (neat, ATR) = 2970, 1629, 1516, 1425, 1249, 1088, 892 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺ 262.1807, found 262.1802.



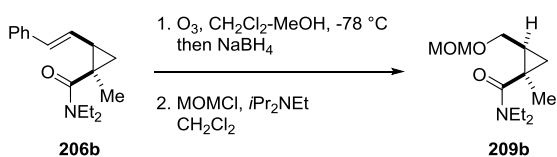
Prepared, following Procedure A using compound **200** (38.4 mg, 0.247 mmol) and 4-bromobenzotrifluoride (0.139 mL, 0.989 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 17.5 h. **206x** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a colorless solid, 37.6 mg (50%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.17 (dd, 1H, *J* = 8.5, 6.5 Hz), 1.79 (dd, 1H, *J* = 6.5, 5.5 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.16 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.5 Hz), 0.81 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 0.75 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 143.3, 128.2 (q, *J* = 32.4 Hz), 126.8, 124.9 (q, *J* = 3.5 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.9 Hz), 40.5, 38.4, 32.3, 31.6, 23.4, 20.4, 13.4, 11.8; IR (neat, ATR) = 2976, 1630, 1327, 1089, 887 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₆H₂₁F₃NO [M+H]⁺ 300.1575, found 300.1581.



Prepared, following Procedure B using compound **200** (48.1 mg, 0.310 mmol) and methyl 4-bromobenzoate (267 mg, 1.24 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 13 h. **206y** was obtained after purification by column chromatography (20-30% EtOAc/hexane) as a white solid, 67.5 mg (75%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.16 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.5$ Hz), 1.79 (dd, 1H, $J = 5.5, 5.5$ Hz), 1.47 (s, 3H), 1.17 (dd, 1H, $J = 8.5, 5.5$ Hz), 0.83-0.74 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 166.9, 144.7, 129.3, 127.7, 126.4, 51.9, 40.5, 38.4, 32.4, 31.9, 23.3, 20.6, 13.3, 12.0; IR (neat, ATR) = 2972, 1720, 1631, 1434, 1279, 1089, 887 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.1756, found 290.1754.

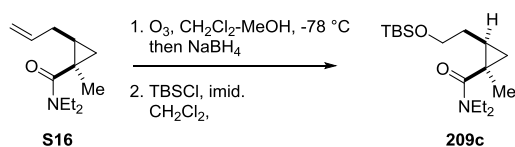


Compound 209a: To a solution of **S16**⁸¹ (326 mg, 1.67 mmol) in MeOH (17 mL) was added 10% Pd/C (33.4 mg) at room temperature. After replacement under H_2 atmosphere, the mixture was stirred for 5 h. After filtration by using a pad celite, the resultant solution was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by flash column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) on silica gel to give compound **209a** (212 mg, 1.07 mmol, 64%) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.81-3.73 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.06 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.91-0.85 (m, 1H), 0.79 (dd, 1H, $J = 5.2, 2.6$ Hz), 0.64-0.59 (m, 1H), 0.58 (dd, 1H, $J = 8.3, 4.3$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 38.4, 32.1, 26.0, 25.4, 22.6, 22.3, 18.4, 13.9, 13.6, 12.2; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198.1858, found 198.1860.

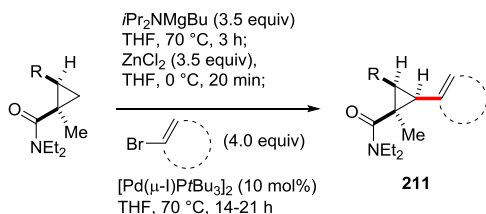


Compound 209b: Ozone was bubbled through a solution of **206b** (1.300 mg, 5.05 mmol) in CH_2Cl_2 -MeOH (1:1, v/v, 25 mL) at -78 °C for 10 min until a pale blue color persisted. After O_2 was bubbled for purging out ozone from solution, NaBH_4 (1.301 mg, 34.4 mmol) was added to the solution at -78 °C. The resultant mixture was allowed to warm to 0 °C, and stirred for 30 min. After monitoring by TLC, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc three times. The organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give alcohol (478 mg, 2.58 mmol, 51%) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, $J = 11.5, 5.7$ Hz), 1.31 (s, 3H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz),

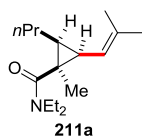
1.11 (d, $J = 7.2$, Hz), 0.80 (dd, 1H, $J = 8.0, 5.7$ Hz), 0.68 (dd, 1H, $J = 5.2, 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 65.1, 41.6, 39.1, 27.2, 25.8, 23.2, 17.2, 13.9, 12.6; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 186.1494, found 186.1499. To a solution of the above alcohol (244.9 mg, 1.32 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) were added $i\text{PrNEt}_2$ (0.563 mL, 3.31 mmol) and MOMCl (0.249 mL, 3.31 mmol) at 0 °C. After the resultant solution was stirred at room temperature for 12.5 h, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc three times. The organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give compound **209b** (301 mg, quant.) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.59 (dd, 2H, $J = 6.3, 5.4$ Hz), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H, $J = 10.9, 6.3$ Hz), 3.45-3.04 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.08 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.04 (dd, 1H, $J = 5.4, 2.6$ Hz), 0.75 (dd, 1H, $J = 8.3, 4.9$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 96.6, 69.2, 55.5, 41.7, 39.2, 26.0, 25.6, 22.9, 17.8, 14.3, 12.8; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.1756, found 230.1760.



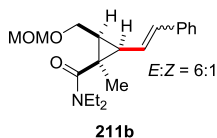
Compound 209c: Ozone was bubbled through a solution of **S16** (269 mg, 1.38 mmol) in CH_2Cl_2 -MeOH (1:1, v/v, 14 mL) at -78 °C until a pale blue color persisted. After O_2 was bubbled for purging out ozone from solution, NaBH_4 (522 mg, 13.8 mmol) was added to the solution at -78 °C. The resultant mixture was allowed to warm to 0 °C, and stirred for 30 min. After monitoring by TLC, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc three times. The organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure to give crude alcohol (252 mg) as an oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (br, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.10 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.80 (dd, 1H, $J = 8.6, 4.6$ Hz), 0.62 (dd, 1H, $J = 5.2, 2.6$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 62.3, 41.5, 39.3, 33.3, 25.7, 23.9, 23.4, 18.3, 14.1, 12.8; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.1651, found 258.1653. To a solution of the above crude alcohol (252 mg) in CH_2Cl_2 (13 mL) were added imidazole (129 mg, 1.90 mmol) and TBSCl (229 mg, 1.52 mmol) at 0 °C. After the resultant solution was stirred at 0 °C for 12.5 h, H_2O was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc three times. The organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give compound **209c** (354 mg, 1.13 mmol, 82% (2 steps)) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.82-3.73 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.07 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.85-0.79 (m, 2H), 0.60 (dd, 1H, $J = 8.3, 4.3$ Hz), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 62.6, 40.7, 38.4, 33.3, 25.9, 25.7, 25.2, 23.0, 22.6, 18.2, 18.1, 13.9, 12.3, -5.5, -5.6; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.2515, found 314.2514.



Procedure C: To a $n\text{Bu}_2\text{Mg}$ solution (3.7 equiv, 1.0 M in heptane) was added $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3.5 equiv) at 0 °C, the mixture was heated to 50 °C and stirred for 10 min. The solvents were then removed under vacuum. After THF (500 μL) was added, a solution of cyclopropanecarboxamide (1 equiv) in THF (1 mL) was introduced slowly via cannula at room temperature. The mixture was stirred for 3 h at 70 °C. After the mixture was cooled to 0 °C, ZnCl_2 (3.5 equiv, 0.5 M solution in THF) was added, and the reaction mixture was stirred for 20 min. A solution of $[\text{Pd}(\mu\text{-I})\text{PtBu}_3]_2$ (10 mol%) in toluene (500 μL) was then transferred via cannula into the reaction mixture, and then alkenyl or aryl bromide (4 equiv) was added. The reaction mixture was heated to 70 °C and stirred for 14-21 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc three times. The organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give compound **211**.

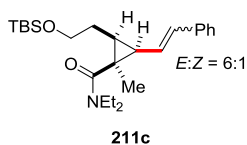


Prepared, following Procedure C using compound **209a** (19.2 mg, 0.0973 mmol) and 1-bromo-2-methylpropene (40 μL , 0.389 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 15 h. **211a** was obtained after purification by column chromatography (5-15% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 14.6 mg (60%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.79 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.36-3.19 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (dd, 1H, $J = 10.0, 10.0$ Hz), 1.39-1.29 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.16 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.12 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.87 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 132.6, 120.4, 41.0, 37.8, 31.1, 29.6, 28.5, 26.1, 24.9, 22.7, 18.1, 14.2, 14.1, 12.5; IR (neat, ATR) = 2961, 1635, 1422, 1251, 1127, 1064 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.2327, found 252.2331.

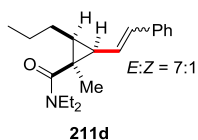


Prepared, following Procedure C using compound **209b** (57.2 mg, 0.249 mmol) and β -bromostyrene (128 μL , 0.998 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 15 h. **211b** was obtained after purification by column chromatography (20-40% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 51.9 mg (63%, $E:Z = 6:1$ for double bond); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (t, 0.32H, $J = 7.7$ Hz), 7.29-7.25 (m, 3.68H), 7.21-16 (m, 1H), 6.63 (d, 0.83H, $J = 15.5$ Hz), 6.57 (d, 0.17H, $J = 12.0$ Hz), 5.90 (dd, 0.83H, $J = 15.5, 10.6$ Hz), 5.36 (dd, 0.17H, $J = 12.0, 11.0$ Hz), 4.64 (d, 0.83H, $J = 6.6$ Hz), 4.64-4.59 (m, 0.34H), 4.59 (d, 0.83H, $J = 6.6$ Hz), 4.14 (dd, 0.83H, $J = 11.0, 4.7$ Hz), 4.10

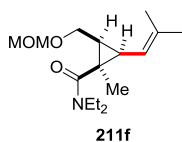
(dd, 0.17H, $J = 10.5, 4.5$ Hz), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.35-3.17 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.95 (dd, 1H, $J = 10.6, 8.9$ Hz), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 2.49H), 1.35 (s, 0.51H), 1.14-1.07 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 137.3, 131.4, 131.6, 128.6, 127.0, 125.7, 125.6, 96.3, 65.3, 55.0, 41.3, 38.1, 33.2, 31.8, 31.1, 24.1, 14.0, 12.5; IR (neat, ATR) = 2939, 2864, 1730, 1633, 1455, 1272 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.2226, found 332.2227.



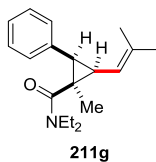
Prepared, following Procedure C using compound **209c** (28.4 mg, 0.0906 mmol) and β -bromostyrene (50 μL , 0.390 mmol). The reaction was stirred at 70 $^\circ\text{C}$ for 14 h. **211c** was obtained after purification by column chromatography (5-15% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 26.7 mg (71%, $E:Z = 6:1$ for double bond); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.34 (m, 0.34H), 7.30-7.24 (m, 3.66H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.55 (d, 0.83H, $J = 14.5$ Hz), 6.52 (d, 0.17H, $J = 11.0$ Hz), 5.88 (dd, 0.83H, $J = 14.5, 10.5$ Hz), 5.37 (dd, 0.17H, $J = 11.0$ Hz), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 0.17H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 0.83H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.78 (t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 2.49H), 1.31 (s, 0.51H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.12 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (s, 1.53H), 0.87 (s, 7.47H), 0.04 (s, 0.51H), 0.03 (s, 0.51H), 0.02 (s, 2.49H), 0.01 (s, 2.49H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 137.5, 130.9, 128.5, 127.1, 126.8, 125.7, 62.9, 41.1, 38.0, 33.1, 31.4, 29.9, 28.7, 26.0, 24.5, 18.4, 14.1, 12.6, -5.3; IR (neat, ATR) = 2927, 1635, 1463, 1237, 1090. 889 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.2985, found 416.2990.



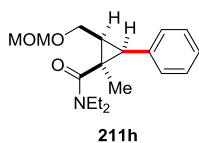
Prepared, following Procedure C using compound **209a** (22.6 mg, 0.115 mmol) and β -bromostyrene (59 μL , 0.458 mmol). The reaction was stirred at 70 $^\circ\text{C}$ for 15 h. **211d** was obtained after purification by column chromatography (10-30% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 22.1 mg (64%, $E:Z = 7:1$ for double bond); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.33 (m, 0.56H), 7.30-7.25 (m, 3.44H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 5.90 (dd, 0.86H, $J = 15.8, 10.6$ Hz), 5.90 (dd, 0.14H, $J = 6.0, 6.0$ Hz), 3.60-3.50 (m, 1.72H), 3.48-3.40 (m, 0.28H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.75 (t, 1H, $J = 9.7$ Hz), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.36 (s, 2.58H), 1.31 (s, 0.42H), 1.13-1.04 (m, 7H), 0.92 (t, 0.42H, $J = 7.5$ Hz), 0.90 (t, 2.58H, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 137.7, 130.5, 128.5, 127.5, 126.7, 125.6, 41.0, 37.9, 33.3, 32.3, 31.3, 28.7, 24.6, 22.7, 14.1, 12.6; IR (neat, ATR) = 2978, 2914, 1733, 1634, 1469, 1433, 1382 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.2329, found 300.2322.



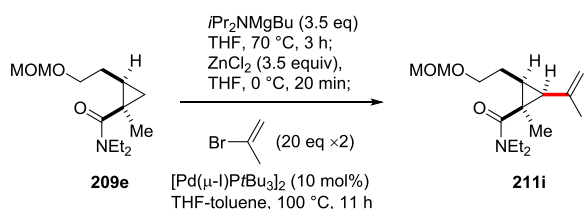
Prepared, following Procedure C using compound **209b** (39.4 mg, 0.172 mmol) and 1-bromo-2-methylpropene (70 μ L, 0.687 mmol). The reaction was stirred at 70 $^{\circ}$ C for 18 h. **211f** was obtained after purification by column chromatography (30-50% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 31.4 mg (64%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.82 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 4.05 (dd, 1H, $J = 11.0, 4.5$ Hz), 3.53 (dd, 1H, $J = 11.0, 11.0$ Hz), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.32-3.19 (m, 2H), 1.83 (dd, 1H, $J = 10.0, 10.0$ Hz), 1.74 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.14 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.07 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 133.8, 119.0, 96.2, 65.2, 54.9, 41.0, 30.3, 29.8, 28.4, 26.0, 24.3, 18.1, 13.9, 12.3; IR (neat, ATR) = 2923, 1633, 1424, 1236, 1089, 893 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.2226, found 284.2221.



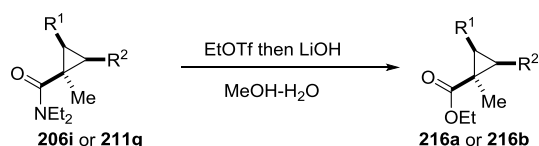
Prepared, following Procedure C using compound **206u** (43.2 mg, 0.187 mmol) and 1-bromo-2-methylpropene (80 μ L, 0.782 mmol). The reaction was stirred at 70 $^{\circ}$ C for 21 h. **211g** was obtained after purification by column chromatography (10-20% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 30.6 mg (57%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.11 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 2H), 5.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.45-3.23 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.25 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 2.00 (dd, 1H, $J = 9.0, 8.0$ Hz), 1.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.02 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.76 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 137.5, 135.2, 128.6, 127.3, 125.4, 118.2, 41.0, 37.9, 37.7, 31.5, 31.1, 26.0, 25.7, 18.3, 13.1, 12.2; IR (neat, ATR) = 2966, 1631, 1253, 1131, 1036 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.2171, found 286.2176.



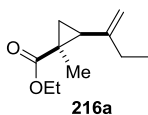
Prepared, following Procedure C using compound **209b** (28.1 mg, 0.123 mmol) and bromobenzene (50 μ L, 0.490 mmol). The reaction was stirred at 70 $^{\circ}$ C for 16 h. **211h** was obtained after purification by column chromatography (30% EtOAc/hexane) as a yellow oil, 25.4 mg (68%); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.49 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 4.34 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 11.0, 4.5$ Hz), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.0, 10.0$ Hz), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.25 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 1.52 (ddd, 1H, $J = 10.0, 9.0, 4.5$ Hz), 1.48 (s, 3H), 1.12 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 137.1, 128.0, 127.9, 125.9, 96.0, 63.1, 54.5, 41.4, 38.3, 35.1, 31.8, 31.0, 25.9, 13.1, 12.1; IR (neat, ATR) = 2973, 1631, 1426, 1236, 1086, 888 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.2069, found 306.2074.



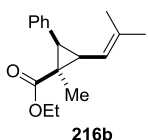
To a $n\text{Bu}_2\text{Mg}$ solution (357 μL , 1.0 M in heptane) was added $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (47 μL , 0.338 mmol) at 0 °C, the mixture was heated to 50 °C and stirred for 10 min. The solvents were then removed under vacuum. THF (0.5 mL) was then added. Then a solution of cyclopropanecarboxamide **209e** (23.5 mg, 0.0966 mmol) in THF (1 mL) was introduced slowly via cannula at room temperature. The mixture was stirred for 3 h at 70 °C. After the mixture was cooled to 0 °C, ZnCl_2 (676 μL , 0.5 M solution in THF) was added, and the reaction mixture was stirred for 20 min. A solution of $[\text{Pd}(\mu\text{-I})\text{PtBu}_3]_2$ (8.5 mg, 0.00976 mmol) in toluene (0.5 mL) was then transferred via cannula into the reaction mixture, and then 2-bromopropene (172 μL , 1.93 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 70 °C. After 5 h, additional 2-bromopropene (172 μL , 1.93 mmol) was added and stirred for 11 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture. The resulting mixture was extracted with EtOAc three times. The organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give a desired product **211i** as a yellow oil, 12.5 mg (46%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.78 (s, 1H), 4.63 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.34 (s, 1H), 3.71-3.53 (m, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.43 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 1.31 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.09 (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.90-0.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 140.7, 109.8, 96.2, 67.8, 55.0, 41.5, 38.2, 35.1, 29.5, 28.8, 26.4, 24.9, 13.9, 12.2; IR (neat, ATR) = 2978, 2920, 1736, 1636, 1468, 1383 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.2220, found 284.2213.



Procedure D: To a solution amide **206i** or **211g** (1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added EtOTf (10 equiv) at room temperature. The resultant solution was refluxed until completion of the reaction (monitored by TLC). After the mixture was cooled to room temperature, EtOTf was removed under reduced pressure. The resultant mixture was dissolved in MeOH- H_2O (2 mL, $v/v = 3:1$). LiOH- H_2O (3 equiv) was added, and the reaction solution was stirred for 2 h. After addition of aq. 1M HCl, the mixture was extracted with EtOAc three times. The organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . After concentration under reduced pressure, the obtained residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give a desired ester **216a** or **216b**.



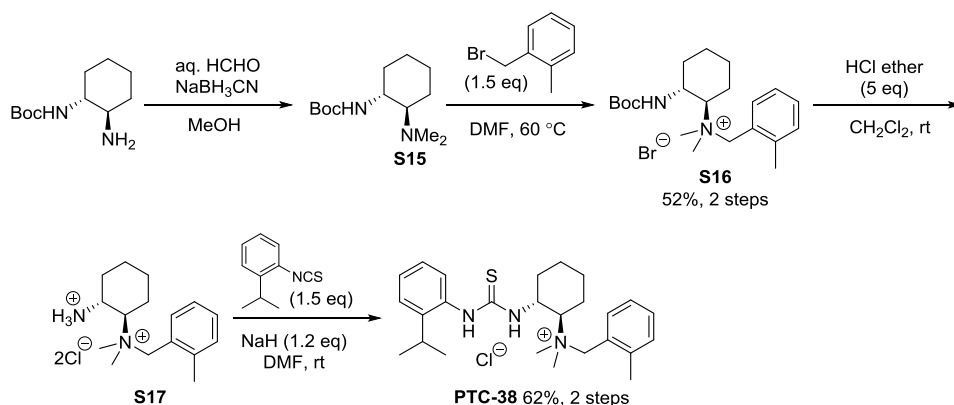
Prepared, following Procedure D using compound **206i** (9.7 mg, 0.0463 mmol). The reaction gave **216a** after purification by flash column chromatography on silica gel (1-5% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 6.6 mg (78%): ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 4.93 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 2.04 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.76 (dd, 1H, $J = 6.9, 4.6$ Hz), 1.35-1.27 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (t, 3H, $J = 10.6$ Hz), 0.59 (dd, 1H, $J = 8.6, 4.6$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6) δ 171.8, 145.8, 110.6, 60.1, 34.7, 31.9, 23.0, 21.5, 18.3, 14.3, 12.5; IR (neat, ATR) = 2956, 2849, 1735, 1697, 1451 cm^{-1} ; HRMS (FAB and ESI) could not be measured because of its volatility.



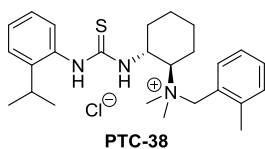
Prepared, following Procedure D using compound **211g** (10.6 mg, 0.0371 mmol). The reaction gave **216b** after purification by flash column chromatography on silica gel (1-5% EtOAc/hexane) as a colorless oil, 6.7 mg (70%): ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.29 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 5.76 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.32 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 2.07 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.75 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6) δ 171.2, 136.6, 132.9, 130.6, 130.5, 126.5, 120.5, 59.9, 37.5, 32.8, 30.7, 26.1, 24.1, 18.2, 14.0; IR (neat, ATR) = 2993, 1772, 1757, 1374, 1241 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.1693, found 259.1682.

Chapter III

General procedure for synthesis of thiourea-quaternary ammonium salts

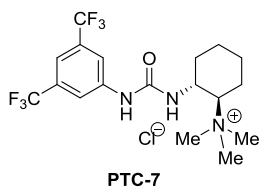


To a solution of *tert*-butyl ((1*R*, 2*R*)-2-aminocyclohexyl) carbamate (1.14 g, 5.37 mmol) in MeOH (54 mL) were added 37% aq. HCHO (4.4 mL) and NaBH₃CN (1.13 g, 18.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h, before addition of 2 M aq. NaOH. The mixture was extracted with CHCl₃ three times, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude **S15** (1.34 g) was used for the next reaction without further purification. To a solution of dimethylamine **S15** (180 mg, *ca.* 0.723 mmol) in DMF (1.8 mL) was added α -bromo-*o*-xylene (144 μ L, 1.08 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 26 h. Then, the mixture was cooled to room temperature and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (1-20% MeOH/CHCl₃) to afford ammonium salt **S16** (159 mg, 52%, 2 steps) as a yellow oil. To a solution of ammonium salt **S16** (159 mg, 0.373 mmol) in CH₂Cl₂ was added 1M HCl in ether at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 22 h. The resultant solution was concentrated *in vacuo* to afford crude **S17**. The crude **S17** was used for the next reaction without further purification. To a solution of the crude **S17** (*ca.* 0.372 mmol) in DMF (3.2 mL) were added NaH (60% in mineral oil, 19.0 mg, 0.475 mmol) and 2-isopropylphenyl isothiocyanate (106 mg, 0.599 mmol) in DMF (500 μ L) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 h. The mixture was quenched with solid NH₄Cl and filtered through Celite. The filtrate was washed with MeCN-hexane. MeCN-DMF layer was concentrated and then, the residue was purified by silica gel column chromatography (1-10% MeOH/CHCl₃) to afford thiourea-ammonium salt **PTC-38** (106 mg, 62%, 2 steps) as a white solid.

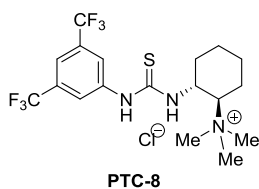


PTC-38: [α]_D¹⁷-10.9 (*c* 0.16, MeOH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.99 (br, 1H), 8.91 (br, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 5H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 5.17 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.81 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.48-4.36 (br, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.19 (t, 6H, *J* = 6.6 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 182.2, 145.3, 140.0, 134.4, 131.8, 130.7, 129.3, 127.5, 126.3, 125.7, 125.7, 135.8,

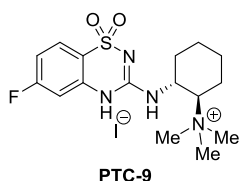
125.6, 77.2, 63.4, 54.5, 50.3, 47.8, 43.7, 34.7, 28.0, 27.0, 24.7, 23.3, 23.2, 20.5; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{26}H_{38}N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 424.2786, found 424.2790.



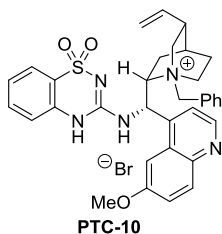
PTC-7: $[\alpha]_D^{19}$ -8.1 (c 0.35, MeOH); 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.19 (td, 1H, J = 10.7, 4.2 Hz), 3.66 (td, 1H, J = 11.0, 3.5 Hz); 3.26 (s, 9H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 156.0, 142.9, 133.5, 133.3, 133.1, 132.9, 127.5, 125.7, 123.9, 122.1, 119.4, 116.1, 77.3, 54.0, 51.3, 36.2, 27.5, 25.8, 25.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{18}H_{24}F_6N_3OCl$ $[M-Cl]^+$ 412.1818, found 412.1817.



PTC-8: $[\alpha]_D^{19}$ +3.9 (c 0.45, MeOH); 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.65 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.69 (s, 9H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.93-1.75; ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 182.0, 133.0, 132.8, 132.6, 132.4, 125.6, 124.5, 123.8, 118.6, 77.1, 55.1, 54.3, 45.5, 35.1, 27.4, 25.7, 25.1; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{18}H_{24}F_6N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 428.1590, found 428.1585.

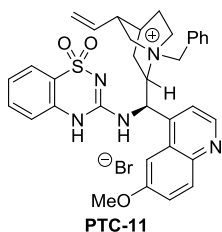


PTC-9: $[\alpha]_D^{19}$ -21.0 (c 0.24, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18-8.02, 7.88 (dd, 1H, J = 8.9, 4.7 Hz), 7.07-7.01 (m, 2H), 4.59-4.48 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.43 (s, 9H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.06-1.82 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 163.6, 150.2, 136.9, 136.8, 126.8, 126.2, 118.7, 112.9, 112.7, 103.5, 103.3, 76.2, 54.4, 50.8, 34.8, 26.7, 24.4, 23.9; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{16}H_{24}FN_4O_2SCl$ $[M-Cl]^+$ 355.1599, found 353.1584.

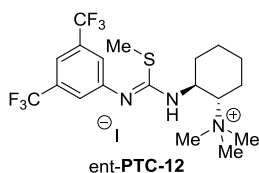


PTC-10: $[\alpha]_D^{17}$ +45.3 (c 0.13, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82-8.67 (br, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.53-7.37 (m, 7H), 7.28 (dd, 1H, J = 7.2,

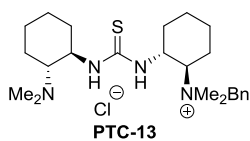
7.2 Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 5.99-5.86 (m, 1H), 5.79-5.66 (br, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 5.40-5.27 (m, 2H), 5.20 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H, $J = 10.7, 10.7$ Hz), 3.49-3.38 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 1H) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 151.7, 149.4, 146.5, 142.7, 136.4, 136.3, 135.1, 134.1, 133.5, 132.1, 130.9, 128.6, 128.2, 126.2, 125.0, 124.8, 124.0, 120.9, 120.3, 118.2, 101.7, 70.5, 68.4, 60.4, 57.8, 51.7, 51.0, 39.0, 29.1, 28.3, 26.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 594.2533, found 594.2527.



PTC-11: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.427.30 (m, 5H), 7.17-7.05 (m, 4H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 2H), 5.53-5.46 (m, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.57 (d, H, $J = 8.0$ Hz), 4.09 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.68-1.40 (m, 2H), 1.33-1.84 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 594.2533, found 544.2536.

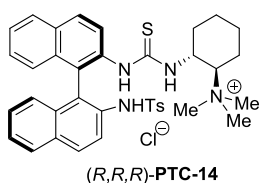


ent-PTC-12: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 3.46 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 155.7, 150.5, 132.3, 132.2, 131.9, 131.7, 122.7, 116.3, 74.7, 63.3, 54.0, 52.4, 34.5, 28.7, 24.6, 24.4, 23.6; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 442.1746, found 442.1747.

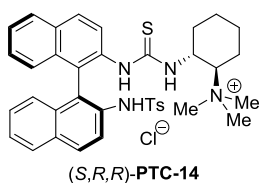


PTC-13: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +11.1$ (c 0.14, MeOH) δ 8.86-8.74 (br, 1H), 8.74-8.64 (br, 1H), 7.56-7.39 (m, 5H), 5.13-5.00 (m, 2H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.76 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 3.19 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.90 (2.90 (s, 6H), 2.67-2.50 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H) 2.23-2.13 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.67-1.50 (m, 3H), 1.48-1.28 (m, 3H); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.62-7.43 (m, 5H), 5.24-5.11 (m, 1H), 4.82 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.82-4.61 (m, 1H), 4.71 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.68-1.51 (m, 3H), 1.49-1.24 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 183.4, 134.3, 131.8, 130.3, 129.0, 78.6, 68.7, 66.6, 55.4, 54.8, 51.4, 54.8, 35.6, 33.9, 27.5,

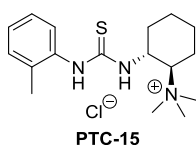
25.9, 25.4, 25.2, 25.1, 24.1; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{24}H_{41}N_4SCl$ $[M-Cl]^+$ 417.3052, found 417.3051.



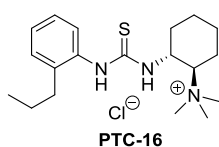
(*R,R,R*)-PTC-14: $[\alpha]_D^{21} +118.1$ (c 0.16, MeOH) 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 60 °C) δ 8.69-8.57 (br, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.74 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.15 (dd, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (d, 1H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 4.93-4.81 (br, 1H), 4.21-4.06 (br, 1H), 2.92 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 180.5, 143.2, 136.1, 135.3, 132.9, 132.4, 132.3, 131.9, 131.0, 129.3, 129.1, 129.1, 128.5, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 126.5, 126.5, 126.4, 126.3, 125.6, 125.3, 124.8, 75.1, 53.7, 53.6, 33.8, 26.3, 24.0, 23.7, 21.2; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{37}H_{41}N_4O_2S_2Cl$ $[M-Cl]^+$ 637.2671, found 637.2661.



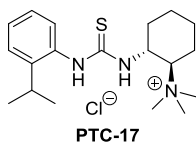
(*S,R,R*)-PTC-14: $[\alpha]_D^{18} -96.3$ (c 0.15, MeOH) 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25-9.13 (br, 1H), 8.41-8.31 (br, 1H), 8.01-7.79 (m, 5H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 6.80-6.71 (m, 2H), 6.34 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.02-3.94 (br, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 180.1, 143.1, 135.7, 135.5, 133.3, 132.4, 132.8, 131.8, 130.8, 129.6, 128.9, 128.9, 128.2, 127.8, 127.5, 127.2, 127.1, 126.4, 125.9, 125.7, 125.5, 125.4, 125.3, 122.5, 119.6, 75.3, 54.4, 53.8, 34.0, 26.4, 24.1, 23.8, 21.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{37}H_{41}N_5O_3S_2Cl$ $[M-Cl]^+$ 637.2671, found 637.2643.



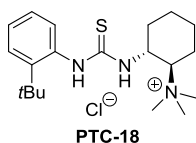
PTC-15: $[\alpha]_D^{18} +7.9$ (c 0.18, MeOH) 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00-8.65 (br, 1H), 8.60-8.34 (br, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 5.19-5.04 (m, 1H), 4.38-4.18 (br, 1H), 3.42 (s, 9H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 181.1, 130.7, 128.3, 128.3, 127.5, 126.4, 76.0, 54.5, 54.2, 34.5, 26.8, 24.1, 18.5; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{17}H_{28}N_3OSCl$ $[M-Cl]^+$ 306.1998, found 306.1983.



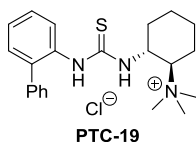
PTC-16: $[\alpha]_D^{17}$ -1.7 (*c* 0.35, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.17-8.67 (br, 1H), 8.63-8.40 (br, 1H), 7.52-7.21 (m, 4H), 5.12-5.01 (br, 1H), 4.30-4.16 (br, 1H), 3.43 (s, 9H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 3H), 1.50-1.31 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.97 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 181.5, 129.9, 129.1, 127.6, 126.4, 75.8, 54.3, 54.3, 34.5, 33.8, 26.8, 24.4, 24.1, 23.5, 14.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 334.2311, found 334.2319.



PTC-17: $[\alpha]_D^{17}$ +0.6 (*c* 0.48, MeOH) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.18-8.59 (br, 1H), 8.53-8.15 (br, 1H), 7.39-7.17 (m, 4H), 5.19-5.08 (br, 1H), 4.48-4.24 (br, 1H), 3.42 (s, 9H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.23 (dd, 6H, $J = 11.3, 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 181.5, 145.2, 129.1, 127.9, 125.9, 75.7, 54.2, 54.1, 34.3, 28.0, 26.6, 24.2, 23.8, 23.3, 23.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 334.2311, found 334.2299.

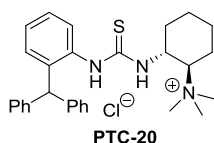


PTC-18: $[\alpha]_D^{20}$ -19.6 (*c* 0.13, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.59-8.93 (br, 1H), 8.67-7.96 (br, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.66-4.05 (br, 1H), 3.46 (s, 9H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.50-1.29 (m, 1H), 1.42 (s, 9H); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.25 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.27 (s, 9H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 3H), 1.35 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 141.5, 132.5, 129.8, 129.2, 129.0, 128.4, 76.6, 56.5, 54.0, 36.0, 35.3, 31.1, 27.2, 25.5, 25.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 348.2468, found 348.2458.

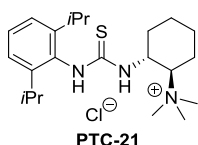


PTC-19: $[\alpha]_D^{19}$ -4.4 (*c* 0.20, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.81-8.52 (br, 1H), 8.52-8.36 (br, 1H), 7.51 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.45-7.35 (7.45-7.36 (m, 5H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.31-4.16 (br, 1H), 3.16 (s, 9H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.43-1.22 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 181.4, 140.6, 139.4, 135.2, 131.0, 129.9, 129.9, 128.6, 128.5, 128.4,

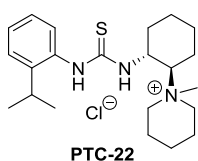
127.3, 76.0, 54.6, 54.4, 34.5, 27.0, 24.7, 24.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{30}N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 368.2155, found 368.2144.



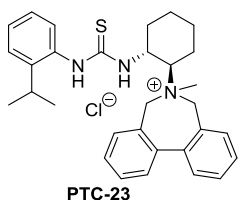
PTC-20: $[\alpha]_D^{18} +6.87$ (c 0.17, MeOH); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54-9.39 (br, 1H), 7.61-7.40 (br, 1H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.10-7.68 (m, 4H), 6.89 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.85 (s, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.03 (s, 9H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 3H), 1.24-1.08 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 180.0, 143.0, 142.9, 141.2, 132.3, 130.1, 129.1, 129.0, 128.3, 128.3, 127.3, 126.4, 126.3, 74.2, 54.2, 52.7, 50.3, 33.5, 25.5, 24.4, 23.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{29}H_{36}N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 458.2624, found 458.2624.



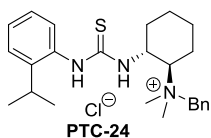
PTC-21: $[\alpha]_D^{21} +2.2$ (c 0.10, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.64-9.52 (br, 1H), 8.82-8.69 (br, 1H), 7.37-7.1- (m, 3H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 3.44 (s, 9H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.52-1.31 (m, 3H), 1.33-1.11 (m, 12H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 182.7, 147.3, 146.1, 133.5, 128.5, 128.3, 123.6, 123.1, 76.5, 54.6, 54.1, 34.8, 29.7, 29.0, 28.7, 26.9, 23.6, 24.3, 24.1, 23.4, 23.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{38}N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 376.2781, found 376.2766.



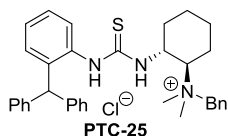
PTC-22: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23-8.61 (br, 2H), 7.42-7.06 (m, 4H), 5.24-5.01 (m, 1H), 4.42-4.03 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 8H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.24 (dd, 6H, $J = 6.30, 6.30$ Hz); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{36}N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 374.2624, found 374.2606.



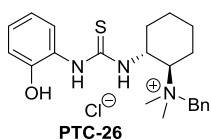
PTC-23: $[\alpha]_D^{16} +1.0$ (*c* 0.14, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 °C) 9.41-9.17 (br, 1H), 9.06-8.79 (br, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 5H), 7.13 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 5.40-5.28 (m, 1H), 5.24-5.06 (br, 1H), 4.49-4.31 (br, 1H), 4.28-4.10 (br, 2H), 3.95-3.77 (br, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.64-1.36 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.15 (dd, 6H, $J = 5.4, 5.4$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 142.0, 140.3, 130.9, 129.9, 128.8, 128.4, 128.1, 126.0, 125.6, 125.5, 125.4, 122.9, 58.0, 55.4, 46.5, 40.8, 29.1, 27.9, 27.7, 23.2, 22.9, 22.3, 20.2, one carbon peak could not be observed; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 484.2786, found 484.2783.



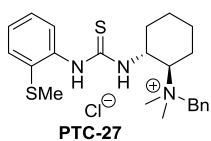
PTC-24: $[\alpha]_D^{20} +4.3$ (*c* 0.08, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.89-9.80 (br, 1H), 8.90-8.61 (br, 1H), 7.55-7.43 (m, 5H), 7.34-7.17 (m, 9H), 5.28-5.17 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.59-4.29 (br, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.20 (d, 6H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 410.2624, found 410.2636.



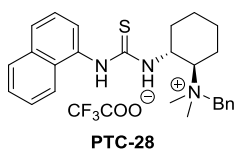
PTC-25: $[\alpha]_D^{18} +19.5$ (*c* 0.32, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.55-9.30 (br, 1H), 9.02-8.62 (br, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.42 (dd, 2H, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.37 (d, 2H), 7.30-7.11 (m, 11H), 7.08 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.89 d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.04 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.16 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.43-4.27 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 2.96 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 180.1, 142.7, 142.6, 139.8, 132.9, 130.4, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 127.9, 127.8, 126.6, 126.5, 126.3, 125.9, 125.8, 77.7, 64.2, 53.7, 50.9, 50.3, 49.8, 34.6, 26.6, 24.5, 23.9; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 534.2937, found 534.2954.



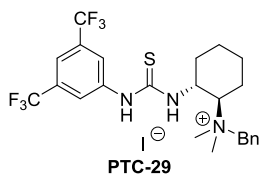
PTC-26: $[\alpha]_D^{19}$ -8.0 (*c* 0.11, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 9.77-9.15 (br, 2H), 7.48-7.33 (m, 6H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 5.05 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.34-2.13 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 150.2, 133.1, 131.1, 131.0, 129.5, 128.1, 126.6, 126.2, 121.1, 119.7, 77.8, 66.1, 54.6, 51.0, 49.4, 34.9, 27.0, 24.7, 24.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{OSCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 384.2104, found 384.2107.



PTC-27: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.01-9.89 (br, 1H), 9.22-9.12 (br, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 4H), 5.20-5.08 (m, 1H), 5.16 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.44-4.32 (br, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}_2\text{Cl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 414.2032, found 414.2038.

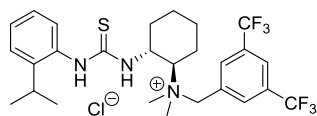


PTC-28: $[\alpha]_D^{19}$ -25.3 (*c* 0.16, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.5-10.1 (br, 1H), 10.1-9.67 (br, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.61-7.59 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.43 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 5.39-5.27 (m, 1H), 5.19 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.46-4.30 (br, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.77-1.55 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.4, 163.2, 162.9, 162.7, 162.4, 134.3, 133.2, 133.1, 130.6, 129.5, 128.5, 127.4, 126.9, 126.5, 126.3, 126.2, 125.5, 122.9, 118.1, 115.8, 78.4, 65.5, 54.5, 50.9, 49.7, 35.0, 26.9, 25.0, 24.3; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 418.2311, found 418.2294.



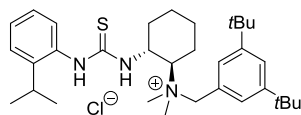
PTC-29: $[\alpha]_D^{17}$ +26.1 (*c* 0.15, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.4-10.1 (br, 1H), 9.60-9.31 (br, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 5.51-7.34 (m, 5H), 5.34-5.16 (m, 1H), 5.03 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.86-1.73

(m, 2H), 1.71-1.52 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 1H); ^{13}C 142.7, NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 181.8, 142.7, 134.3, 133.3, 133.1, 132.8, 132.5, 131.2, 131.8, 131.7, 130.4, 130.3, 128.9, 128.7, 125.7, 124.4, 124.2, 123.6, 118.6, 77.9, 69.6, 66.5, 55.0, 35.5, 27.4, 25.8, 25.1; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 504.1908, found 504.1903.



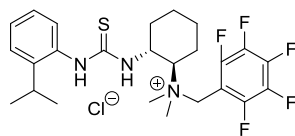
PTC-30

PTC-30: $[\alpha]_{\text{D}}^{19} +9.0$ (*c* 0.21, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.85-9.46 (br, 1H), 9.02-8.74 (br, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.35-7.20 (m, 1H), 5.72 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.95 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 4.80-4.60 (br, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.29-1.34 (m, 1H), 1.19 (dd, 6H, $J = 15.2, 6.6$ Hz); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 4.46-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 5.34 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.90 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.19 (s, 6H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.23 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 182.5, 147.5, 134.8, 134.0, 133.7, 133.4, 133.2, 132.3, 130.2, 129.8, 127/9, 127.7, 125.7, 123.3, 79.7, 63.4, 56.0, 51.7, 51.5, 36.0, 29.4, 27.5, 25.9, 25.4, 23.8, 23.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_3\text{SCl}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 546.2372, found 546.2351.



PTC-31

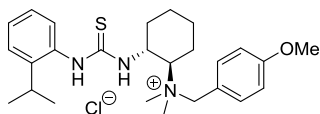
PTC-31: $[\alpha]_{\text{D}}^{19} +0.75$ (*c* 0.23, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.86-9.53 (br, 1H), 9.07-8.76 (br, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.16 (dd, 1H, $J = 7.30, 7.30$ Hz), 5.30-5.20 (m, 1H), 5.15 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.40-4.27 (br, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.65-2.49 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.32 (s, 18H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.22 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 181.2, 151.8, 144.9, 129.4, 127.3, 127.1, 125.7, 125.5, 125.7, 125.4, 125.4, 124.4, 78.1, 65.6, 53.8, 50.1, 49.7, 34.7, 34.6, 31.0, 27.9, 26.7, 24.6, 23.9, 23.3, 22.8; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 522.3882, found 522.3878.



PTC-32

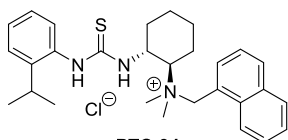
PTC-32: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -3.4$ (*c* 0.12, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.69-9.38 (br, 1H), 9.20-8.76 (br, 1H), 7.34-7.17 (m, 4H), 5.30 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.99 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 4.73-4.60 (br, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.78-2.47 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 1H), 1.88-1.73

(m, 2H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 6H); HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{25}H_{31}FN_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 500.2153, found 500.2151.



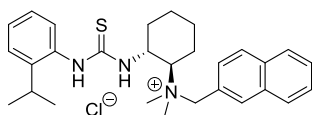
PTC-33

PTC-33: $[\alpha]_D^{17}$ -7.3 (c 0.69, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10.01-9.78 (br, 1H), 9.52-9.24 (br, 1H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz); 6.88 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.20-5.10 (m, 1H), 5.12 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 4.45-4.25 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 7H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 161.3, 144.9, 136.6, 134.6, 129.3, 127.2, 125.7, 125.6, 118.9, 114.5, 77.5, 65.8, 55.4, 50.4, 48.7, 34.9, 28.2, 27.0, 25.1, 24.3, 23.4, 23.3, One carbon peak could not be observed; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{26}H_{38}N_3OSCl$ $[M-Cl]^+$ 440.2730, found 440.2728.



PTC-34

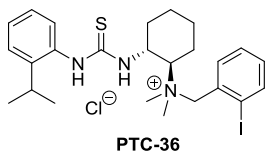
PTC-34: $[\alpha]_D^{20}$ -12.1 (c 0.14, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.60 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.45-7.29 (m, 5H), 5.64 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 5.48 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 5.28 (m, 1H), 4.78 (br, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.28 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 2.01 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz), 1.95 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 1.84 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.19 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.18 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 182.6, 171.4, 145.8, 134.2, 134.1, 133.3, 132.2, 129.7, 129.4, 128.3, 126.7, 126.2, 125.0, 123.8, 123.6, 77.8, 64.0, 60.6, 55.0, 50.9, 48.5, 36.7, 35.2, 28.6, 27.5, 25.1, 24.5, 23.7, 23.6, 21.3, 14.4; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{29}H_{38}N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 460.2786, found 460.2778.



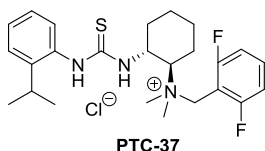
PTC-35

PTC-35: $[\alpha]_D^{18}$ +5.6 (c 0.11, MeOH) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.81-9.39 (br, 1H), 9.31-8.95 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.22 (ddd, 1H, $J = 7.4, 7.4, 1.9$ Hz), 5.38 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 5.28-5.17 (m, 1H), 5.00 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 4.57-4.39 (br, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.33-3.18 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 1H), 1.22 (dd, 6H, $J = 9.6, 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 181.8, 133.4, 133.4, 132.4, 129.3, 128.8, 128.6, 127.9, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 126.8, 125.7, 125.6, 124.1, 77.4, 66.1, 54.3, 50.3, 48.6,

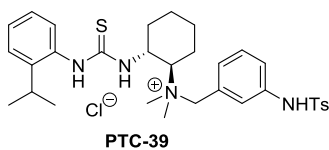
34.7, 28.0, 26.8, 24.5, 24.0, 23.2, 23.0; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{29}H_{38}N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 460.2781, found 460.2788.



PTC-36: $[\alpha]_D^{16} +5.7$ (c 0.11, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.68-9.43 (br, 1H), 9.22-8.92 (br, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.41 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 5.26-5.17 (m, 1H), 4.89 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.49-4.39 (br, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 181.7, 144.9, 141.0, 134.4, 132.2, 130.0, 129.2, 129.2, 128.8, 127.4, 125.6, 125.5, 104.3, 78.7, 66.7, 54.0, 52.5, 49.8, 34.7, 28.0, 26.7, 24.6, 23.9, 23.2, 23.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{25}H_{35}IN_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 536.1591, found 536.1566.

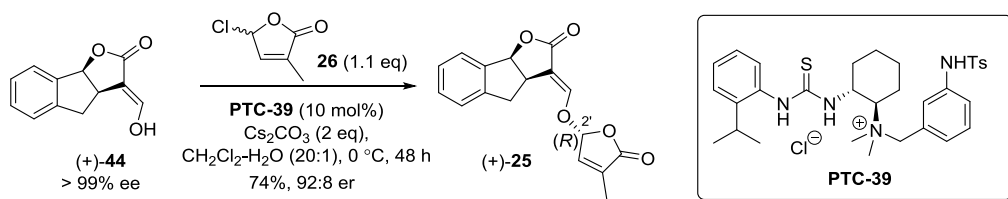


PTC-37: $[\alpha]_D^{21} -2.4$ (c 0.08, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.87-9.45 (br, 1H), 9.05-8.85 (br, 1H), 7.69-7.55 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 5.36-5.24 (m, 1H), 5.17 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 4.58-4.44 (br, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 6H); HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{25}H_{34}F_2N_3SCl$ $[M-Cl]^+$ 446.2442, found 446.2442.

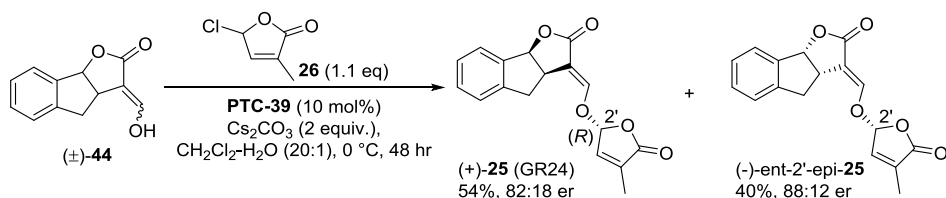


PTC-39: $[\alpha]_D^{20} -21.6$ (c 0.17, MeOH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.33-8.37 (br, 2H), 7.80 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.28-7.13 (m, 7H), 5.18-5.09 (m, 1H), 5.02 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.29-4.22 (br, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.17 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.38-1.16 (m, 2H), 1.10 (d, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 181.8, 144.9, 143.5, 138.3, 135.7, 129.6, 129.3, 129.3, 128.6, 127.6, 127.3, 127.1, 127.1, 125.8, 125.5, 125.4, 122.9, 77.6, 53.9, 50.1, 48.7, 34.8, 27.9, 26.4, 24.5, 23.9, 22.9, 22.8, 21.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{32}H_{43}N_4O_2SCl$ $[M-Cl]^+$ 579.2822, found 579.2818.

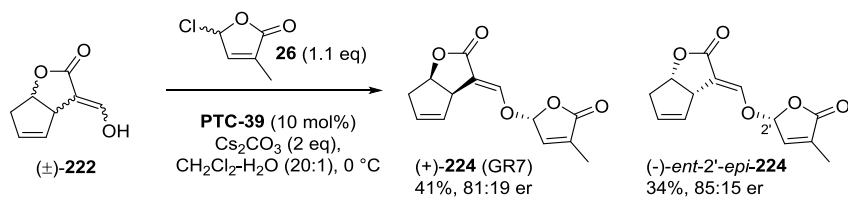
General procedure for acetalization of γ -chloro-butenolide (Procedure E).



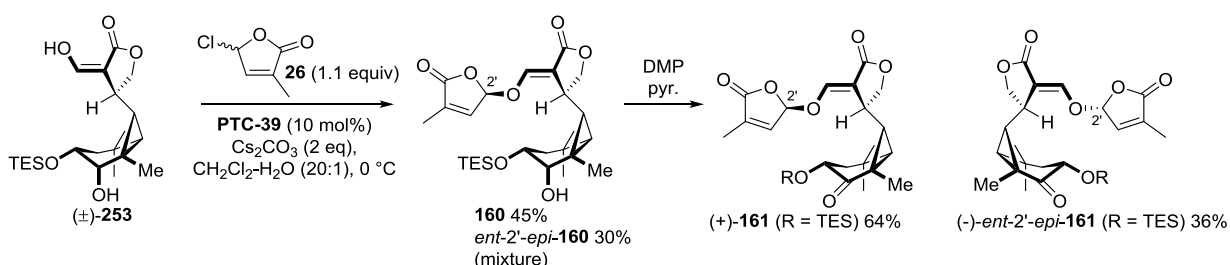
To a solution of enol (+)-**44**⁸³ (10.3 mg, 0.0510 mmol), Cs_2CO_3 (36.1 mg, 0.111 mmol) and PTC-39 (3.1 mg, 5.04 μmol) in CH_2Cl_2 (500 μL) and H_2O (50 μL) were added 5-chloro-3-methylbutenolide **26**⁸² (7.3 mg, 0.0553 mmol) in CH_2Cl_2 (500 μL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 48 h. After monitoring progress of the reaction, the mixture was then diluted with 1 M aq. HCl and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude was purified by Preparative Thin Layer Chromatography (60% ethyl acetate/hexane) to afford (+)-**25** (11.2 mg, 74%, 92:8 er). Dr was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 30% 2-propanol/*n*-hexane, 1 mL/min, $\lambda = 238\text{ nm}$, t_{R} (minor) = 21.2 min t_{R} (major) = 24.1 min]; **25**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.32 (d, 1H, $J = 6.9\text{ Hz}$), 7.25 (d, 1H, $J = 2.6\text{ Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2\text{ Hz}$), 6.99 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2\text{ Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.64 (s, 1H), 5.32 (d, 1H, $J = 7.7\text{ Hz}$), 4.94 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H, $J = 16.2, 9.0\text{ Hz}$), 2.84 (dd, 1H, $J = 16.2, 3.2\text{ Hz}$), 1.33 (s, 3H); 2'-*epi*-**25**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.31 (dd, 1H, $J = 4.2, 4.2\text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J = 2.6\text{ Hz}$), 6.70-6.95 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.37 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 4.98 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, $J = 16.6, 9.2\text{ Hz}$), 2.83 (dd, 1H, $J = 16.5, 3.3\text{ Hz}$), 1.33 (s, 3H). The spectra data of these compounds **25** and 2'-*epi*-**25** were matched with reported data⁸³.



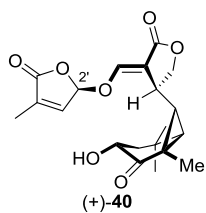
(+)-**25** and (-)-*ent*-2'-*epi*-**25**: Prepared, following Procedure E using enol (\pm)-**44** (20.4 mg, 0.101 mmol). The reaction gave (+)-**25** as a colorless oil (16.2 mg, 54%, 82:18 er) and (-)-*ent*-2'-*epi*-**25** (12.7 mg, 40%, 88:12 er) as a white solid after purification by Preparative Thin Layer Chromatography (60% ethyl acetate/hexane). Compound data of (+)-**25** and (-)-*ent*-2'-*epi*-**25** were in agreement with previously published report⁸⁴. Er of (+)-**25** was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 20% ethanol/*n*-hexane, 0.7 mL/min, $\lambda = 238\text{ nm}$, t_{R} (minor) = 21.3 min t_{R} (major) = 26.1 min]. Er of (-)-*ent*-2'-*epi*-**25** was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 20% ethanol/*n*-hexane, 0.7 mL/min, $\lambda = 238\text{ nm}$, t_{R} (minor) = 25.7 min t_{R} (major) = 31.1 min].



(+)-**224** and (-)-*ent*-2'-*epi*-**224**: Prepared, following Procedure E using enol (\pm)-**222** (15.2 mg, 0.0999 mmol). The reaction gave (+)-**224** as a colorless oil (10.2 mg, 41%, 81:19 er) and (-)-*ent*-2'-*epi*-**224** (9.1 mg, 34%, 85:15 er) as a white solid after purification by Preparative Thin Layer Chromatography (60% ethyl acetate/hexane). Compound (+)-**224**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.13 (dd, 1H, $J = 6.3, 6.3$ Hz), 4.15-4.08 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H, $J = 19.0, 6.2$ Hz), 2.69 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 2.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.2, 149.8, 135.9, 129.4, 128.5, 111.0, 100.5, 80.8, 48.2, 39.5, 10.7; Compound (-)-*ent*-2'-*epi*-**224**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.12 (dd, 1H, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 4.1704.08 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H, $J = 18.5, 5.9$ Hz), 2.69 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz), 2.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 170.2, 149.5, 140.1, 136.0, 129.3, 128.5, 111.0, 100.4, 80.8, 39.5, 10.8; Er of (+)-**224** was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 15% ethanol/*n*-hexane, 1 mL/min, $\lambda = 238$ nm, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 12.3$ min $t_{\text{R}}(\text{major}) = 14.1$ min]. Er of (-)-*ent*-2'-*epi*-**224** was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 20% ethanol/*n*-hexane, 1 mL/min, $\lambda = 238$ nm, $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.6$ min $t_{\text{R}}(\text{major}) = 10.2$ min]. The spectra data of these compounds **224** and 2'-*epi*-**224** were matched with reported data⁸⁴.

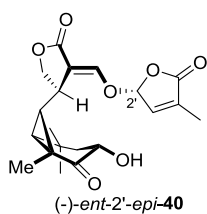
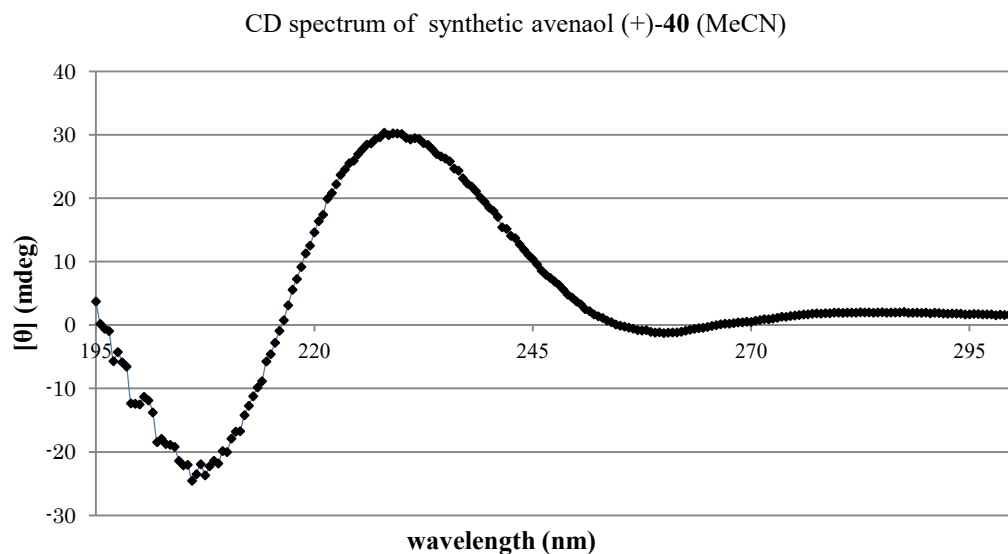


(+)-**161** and (-)-*ent*-2'-*epi*-**161**: Prepared, following Procedure E using enol (\pm)-**253** (7.0 mg, 0.0177 mmol). The reaction gave mixture of **160** (ca. 3.9 mg, 45%) and *ent*-2'-*epi*-**160** (ca. 2.6 mg, 30%) after purification by flash column chromatography on silica gel (20-35% ethyl acetate/hexane). To a solution of mixture of acetal **160** and *ent*-2'-*epi*-**160** (6.5 mg) in CH_2Cl_2 -pyridine (8:1, 900 μL) was added DMP (11.8 mg, 0.0278 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2h. then, the mixture was quenched with satd. aq. NaHCO_3 and 10% aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Preparative Thin Layer Chromatography (40% ethyl acetate/hexane, three times) to afford **161** as a colorless oil (4.2 mg, 64%) and *ent*-2'-*epi*-**161** (2.8 mg, ca. 36%) as colorless oil. Compound data of (+)-**161** and (-)-*ent*-2'-*epi*-**161** were in agreement with chapter I. (+)-**161**: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +4.8$ (c 0.20, CHCl_3); (-)-*ent*-2'-*epi*-**161**: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -24.0$ (c 0.15, CHCl_3).

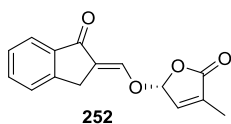
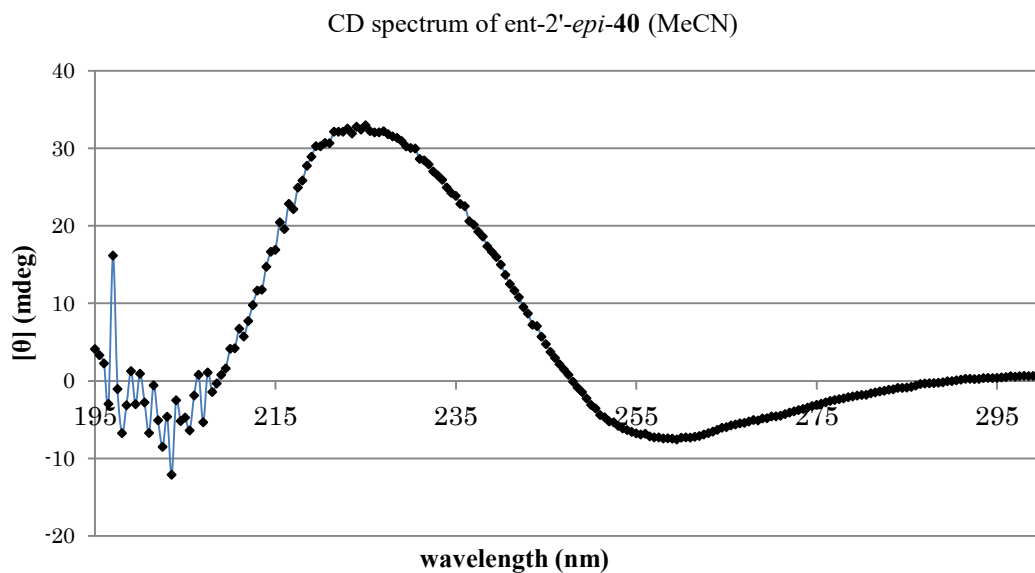


(+)-**40**: Prepared, following procedure in Chapter I using (+)-**161** (2.0 mg, 4.08 μmol). The reaction gave mixture of (+)-**40** (1.8 mg, quant., 81:19 er) after purification by flash column chromatography on silica gel (40-70% ethyl

acetate/hexane). Compound data was in agreement with chapter I. Er was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 40% 2-propanol/*n*-hexane, 1 mL/min, $\lambda = 238$ nm, $t_R(\text{minor}) = 12.4$ min $t_R(\text{major}) = 14.8$ min]; $[\alpha]_D^{23} +7.6$ (c 0.16, CHCl_3); CD (CH_3CN , c 0.036) $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon)$ nm: 229 (30.23), 206 (-24.53).



(-)-*ent*-2'-*epi*-**40**: Prepared, following procedure in Chapter I using (-)-*ent*-2'-*epi*-**161** (3.9 mg, 7.95 μmol). The reaction gave mixture of (-)-*ent*-2'-*epi*-**40** (2.4 mg, 80%, 96:4 er) after purification by flash column chromatography on silica gel (30-60% ethyl acetate/hexane). Er was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 30% ethanol/*n*-hexane, 0.7 mL/min, $\lambda = 238$ nm, $t_R(\text{major}) = 33.9$ min $t_R(\text{minor}) = 46.9$ min]; $[\alpha]_D^{23} -10.1$ (c 0.22, CHCl_3); CD (CH_3CN , c 0.048) $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon)$ nm: 225 (32.9), 260 (-7.55).



Compound 252: Prepared, following Procedure E using enol **251**⁸⁵ (32.0 mg, 0.200 mmol), and PhCl instead of CH₂Cl₂. The reaction gave **252** as a colorless oil (37.1 mg, 72%, 94:6 er) as a white solid after purification by flash column chromatography on silica gel (30-50% ethyl acetate/hexane). Compound data of **252** was in agreement with previously published report⁸⁵. Er was calculated by HPLC [Chiralcel OD, 50% 2-propanol/*n*-hexane, 1 mL/min, λ = 283 nm, t_R(major) = 6.3 min t_R(minor) = 16.6 min]; [α]_D²⁰ +1.4 (c 0.21, CHCl₃) for 94:6 er.

Calculation of transition state energy

All of the theoretical optimizations were performed using Gaussian 09 at the B3LYP/6-31G* level. Once the stationary points were obtained at the B3LYP/6-31G* level, the harmonic vibration frequencies were calculated at the same level to estimate the Gibbs free energy. All of the Gibbs free energy values reported in this paper were calculated for a temperature of 298.15 K. All of the transition structures reported were optimized without constraints.

TS-1

Zero-point correction=	0.688345 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.729908
Thermal correction to Enthalpy=	0.730852
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.608475
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2528.430218
Sum of electronic and thermal Energies=	-2528.388655
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2528.387711
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-2528.510088

0 1

H	7.21625600	-1.00334700	-2.31914400
C	6.63311900	-0.56547100	-1.51375000
C	5.09915200	0.56926000	0.57088200
C	5.25415000	-0.74328300	-1.48368600
C	7.25475700	0.18771300	-0.51637100
C	6.48953100	0.74687200	0.50322400
C	4.49026700	-0.18910300	-0.44899800
H	4.75397500	-1.31138800	-2.25878300
H	8.33052000	0.34159900	-0.53406500
H	6.98265800	1.33429600	1.27339500
N	3.06768200	-0.31587500	-0.46935700
C	2.33161500	-1.45127800	-0.53791900
S	2.97535200	-3.01428300	-0.67243100
N	0.96977500	-1.21238800	-0.42646100
C	-0.03562200	-2.13196500	-0.95262300
C	-2.25596400	-3.32267000	-0.71265800
C	-1.44408500	-2.65243500	-3.02467700

ent-TS-1

Zero-point correction=	0.688171 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.729824
Thermal correction to Enthalpy=	0.730769
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.608664
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2528.430336
Sum of electronic and thermal Energies=	-2528.388683
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2528.387739
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-2528.509844

0 1

H	7.49995200	-1.49841500	-1.00349000
C	6.78382500	-0.89057100	-0.45747000
C	4.90576200	0.68272200	0.95134700
C	5.42148800	-1.06212800	-0.68040300
C	7.21986900	0.07261800	0.45322200
C	6.28653900	0.84650300	1.13783800
C	4.48660200	-0.28970100	0.01979800
H	5.06809900	-1.79265700	-1.39746000
H	8.28195200	0.22299900	0.62811600
H	6.63677400	1.59571300	1.84273000
N	3.09375200	-0.41758700	-0.26737400
C	2.32876300	-1.53858700	-0.27610000
S	2.90460000	-3.11536200	-0.03584700
N	0.98628200	-1.25750100	-0.44441700
C	0.03364300	-2.19768400	-1.02805800
C	-2.32841600	-3.16162100	-1.05444900
C	-1.13906600	-2.74487200	-3.25451200

[References]

- ⁸⁰ Paquette, L. A.; Oplinger, J. A. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 107.
- ⁸¹ Zhang, M.; Eaton, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2169.
- ⁸² Canévet, J.-C.; Graff, Y. *Helv. Chim. Acta.* **1979**, *62*, 1614.
- ⁸³ Bromhead, L. J.; Visser, J.; McErlean, C. S. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1516.
- ⁸⁴ Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 810.
- ⁸⁵ Mwakaboko, A. S.; Zwanenburg, B. *Plant Cell Physiol.* **2011**, *54*, 2011.

論文目録

第一章

Total synthesis of avenaol

Motohiro Yasui, Rina Ota, Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto

Nat. Commun. **2017**, *8*, 674.

第二章

Synthesis of *cis*-/*all-cis*-substituted cyclopropanes through stereocontrolled metalation and Pd-catalyzed Negishi coupling

Motohiro Yasui, Rina Ota, Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto.

Org. Lett. **2018**, *20*, 7656.

第三章

Chiral thiourea-quaternary ammonium salt catalyzed stereoselective acetalization of γ -chlorobutenolide through dynamic kinetic resolution.

Motohiro Yasui, Ayano Yamada, Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto

Manuscript in preparation

その他関連研究における発表論文

Total Synthesis of (-)-Caprazamycin A

Hugh Nakamura, Chihiro Tsukano, Motohiro Yasui, Shinsuke Yokouchi, Masayuki Igarashi, Yoshiji Takemoto.

Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 3136.

Synthesis of the ABCDG ring skeleton of communesin F based on carboborylation of 1,3-diene and Bi(OTf)₃-catalyzed cyclizations

Motoyuki Nakajima, Chihiro Tsukano, Motohiro Yasui, Yoshiji Takemoto

J. Antibiot. **2019**, *in press*.

謝辞

本研究の遂行にあたり、ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科・竹本佳司教授に心より感謝申し上げます。6年間、幾度も研究が暗礁に乗り上げそうなことがありました。そのような時にいつも、解決の糸口となるキーワードを提示して下さいました。そして、研究の方策や結果の解釈について非常に深く考察して討論して頂きました。幾度もくじけそうになりましたが、竹本先生との討論を通して研究者として必要な考え方・表現方法の習得に繋がったと自負しています。

研究の直接のご指導を頂いた塚野千尋講師に心より感謝申し上げます。学部4年次に配属され、研究について何も知らなかった著者が博士論文を書き上げるまでに至ったのは塚野先生のお陰であることは言うまでもありません。実験操作、NMRの解析、文章の書き方、データの重要性等、塚野先生からご教授頂いたことは数えきれません。6年間も粘り強くご指導して頂き誠に有難うございました。

X線結晶構造解析や計算化学の手法等、研究の様々な点で支援して下さいました小林祐輔助教に心より感謝申し上げます。直接の指導担当ではありませんでしたが、小林先生からご教授頂いたことは研究を進めるにおいて重要なことが多く、突破口を開く足がかりとなりました。

本論文を査読して頂き、討論や実験項も含め多大なるご教授を賜りました京都大学大学院薬学研究科教授・高須清誠先生、並びに大野浩章先生に深謝し、厚く御礼申し上げます。

根岸カップリングによる全シス置換シクロプロパン構築法の開発に深く携わり、多大なる貢献を果たした太田里奈修士に深く感謝申し上げます。また、不斉アセタール化反応の開発における共同研究者として連日懸命に実験し、反応の細部の検討を遂行して頂いた山田彩乃学士に深く感謝致します。

その他にも、全合成を中心に研究への向き合い方を熱弁して頂いた中村斐有博士(現スクリプス研究所博士研究員)、同級生として切磋琢磨した斉藤真人博士、発表練習や実験報告会等で研究のヒントとなる討論を交わして下さいました南條毅特定助教、道上健一特任助教、OB・OGを含めた京都大学大学院薬学研究科薬品分子化学分野の諸氏、事務関連での支援をして下さった竹本寛子女史に心より御礼申し上げます。

また、avenaolのNMRチャートを提供して頂いた宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センター准教授・謝肖男先生、受容体競合阻害実験を遂行して頂いた名古屋大学理学研究科・荻原伸也先生(現理化学研究所主任研究員)、吉村柁彦博士(現Syngenta博士研究員)に厚く御礼申し上げます。

最後に、長きにわたる学生生活を物心両面で支えて下さった父・実、亡母・令子、兄・規人、健二をはじめとする親族ならびに友人の方々に深く感謝致します。

2019年3月

安井 基博