

対称性に注目した天然物の合成研究

Synthetic study on natural products focusing on symmetry

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2017 年 1 月

January 2017

静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府
博士後期課程薬科学専攻

医薬品製造化学講座

河辺 佑介

Kawabe, Yusuke

目次

略語表	2
理論の部	
緒言	4
本論	
第一章 Hedyotol A (30) の全合成	
第一節 序論	
第一項 リグナンの構造と生物活性	8
第二項 フロフラン天然物の生合成と全合成	11
第三項 キノンメチド中間体を経由したフロフラン骨格構築	14
第二節 Hedyotol A (30) の全合成	
第一項 逆合成解析	16
第二項 不斉 aldol 反応の検討	17
第三項 アルデヒドユニットの合成	19
第四項 (7''R,8''S)-Hedyotol A の全合成	25
第三節 Hedyotol A の絶対立体配置の決定	29
第二章 Xestoproxamine A (31) の合成研究	
第一節 序論	
第一項 マンザミン関連化合物と生合成経路	32
第二項 シクラミン類のこれまでの全合成及び合成研究	36
第二節 Xestoproxamine A (31) の合成研究	
第一項 逆合成解析	39
第二項 有機銅試薬の付加反応によるビスラクトン骨格の構築	40
第三項 Michael 付加反応によるビスラクトン骨格の構築	43
第四項 不飽和ラクトンの改良	46
第五項 合成の最適化	50
第三章 結語	55
実験の部	
Analysis instruments	59
引用文献	105
謝辞	107

略語表

ABSA	acetamidobenzenesulfonyl azide
Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
aq.	aqueous
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
ca.	circa
CAN	cerium (IV) ammonium nitrate
cat.	catalytic
Cy	cyclohexyl
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMP	Dess-Martin periodinane
dba	dibenzylideneacetone
de	diastereomeric excess
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
dr	diastereomer ratio
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography

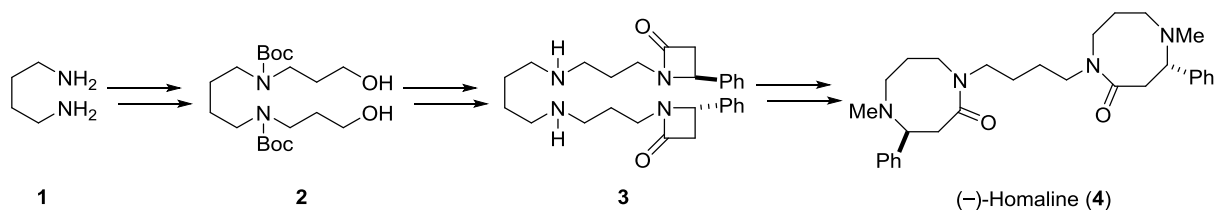
<i>i</i> -	iso
IPA	2-propanol
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
Me	methyl
Mes	mesityl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
MS 4A	molecular sieves 4A
<i>n</i> -	normal
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
<i>o</i> -	ortho
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -methoxyphenyl
Pr	propyl
py	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature
<i>s</i> -	secondary
sia	siamyl
<i>t</i> -	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Tol	toluene
Tr	trityl
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl

緒言

天然有機化合物は魅力的なケミカルスペースを提供し、様々な生物活性を示す化合物が数多く含まれる。そのため、顕著な生物活性を示す天然物やその誘導体などは医薬品として供給されている。Newman らによると、1980 年から 2010 年までの天然起源の医薬品は約 26 %を占め、毎年新しく承認される 12–50% の医薬品が天然物由来である¹⁾。医薬品だけでなく農薬、栄養食品、化粧品としても利用される天然物は、人類の生活向上に大きく貢献してきた。これらの化合物の供給は化学合成に主に依存しており、有機化合物の効率的合成法の開発は現在の社会の要請に沿うものである。

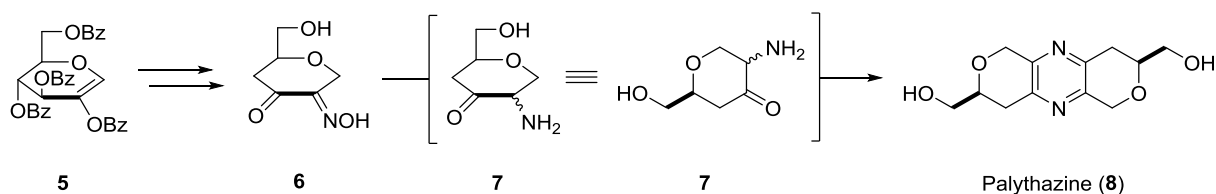
複雑な天然物の構造を効率的に構築することはしばしば困難を伴う。そのため、斬新な合成戦略の考案や方法論の開発が繰り返され、最善の手法が日々追求されている。そのような中、天然物構造の対称性に注目した合成が行われている。対称構造を利用することで大幅な合成ルートの短工程化を図ることができ、非常に効率的な合成が可能となる。特に、 C_2 対称天然物では、二方向同時官能基化や二量化反応を用いる合成法が非常に魅力的であり、古くからそのような戦略での合成が行われてきた²⁾。以下にそのような合成の例を示す。

1982 年、Wasserman らは、1,4-butanedi-amine (1) の両末端アミンを同時に官能基変換していくことによってビス β -ラクタム 3 へと導いた。得られた 3 に対し、分子内アミド交換反応を行い、2 つの 8 員環ラクタムを一挙に構築することによって (-)-homaline (4) の効率的な全合成を達成した³⁾ (Scheme 1)。



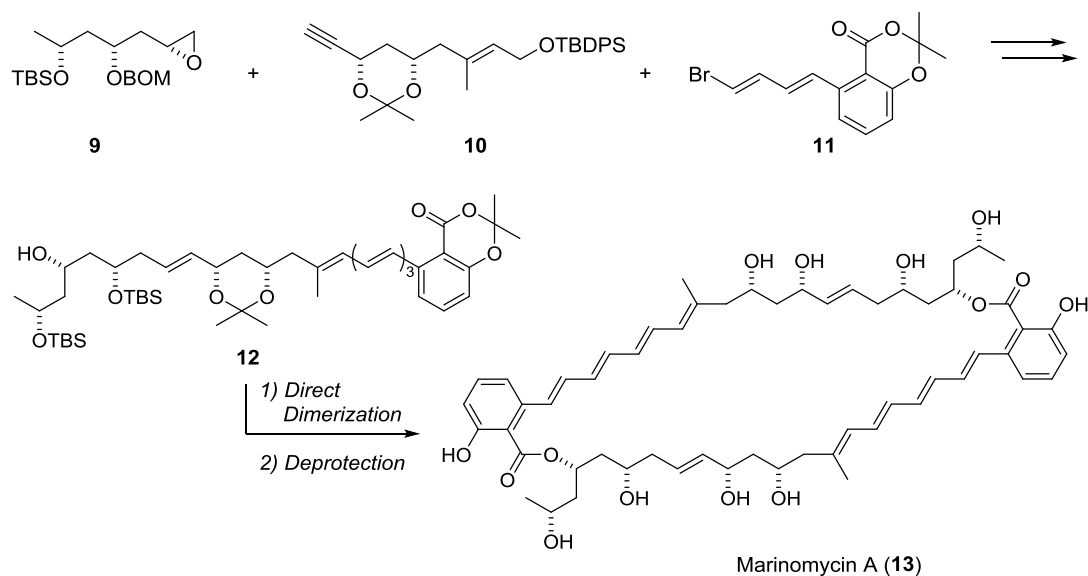
Scheme 1. Total Synthesis of (-)-Homaline (4).

また同年、Jarglis, Lichtenthaler らは、D-グルコース誘導体の二量化反応を用いて palythazine (8) の効率的な全合成を達成した⁴⁾。すなわち、D-グルコース誘導体 5 より導いたオキシム 6 に対して水素添加反応を行うことで、反応系中でアミノケトン 7 が生じ、脱水縮合による二量化が進行することによって palythazine (8) を合成した (Scheme 2)。



Scheme 2. Total Synthesis of Palythazine (8).

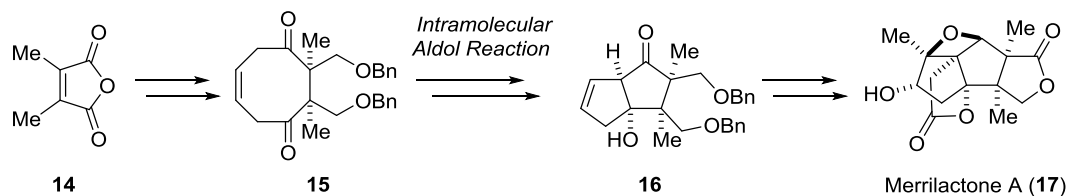
近年に至ってもその魅力は陰りを見せず、畑山らは、サリチル酸誘導体の二量化アプローチによって marinomycin A (**13**) の効率的な全合成を達成した⁵⁾。まず、合成した **9**, **10**, **11** を順次連結することでサリチル酸誘導体 **12** とした。続いて、エステル交換による二量化反応を用いて marinomycin A (**13**) へと誘導した (Scheme 3)。



Scheme 3. Total Synthesis of Marinomycin A (**13**).

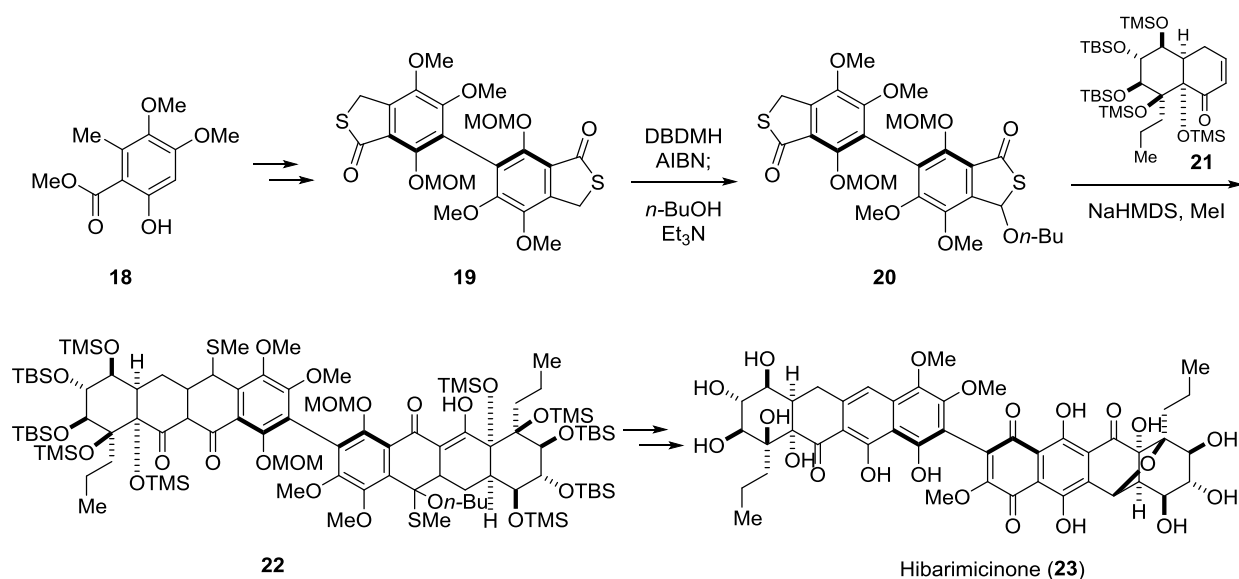
また、一見すると対称とは無縁な化合物の場合でも、 C_2 対称化合物を合成戦略に組み込むことで合成の効率化を行うことが可能である。すなわち、天然物構造に隠された対称性を見出し、 C_2 対称な合成中間体を設定し、これを非対称化することで天然物へと導くことができれば、複雑な天然物においても効率的な合成が可能となる。

井上、平間らは、2,3-dimethylmaleic anhydride (**14**) から官能基同時変換により C_2 対称な 8 員環ジケトン **15** を合成した。続いて、分子内 aldol 反応による非対称化により merrilactone A (**17**) に存在するビシクロ [3.3.0] オクタンを構築し、**16** を得た。本合成法は、非対称化の際に **16** の 4 つの不斉中心の相対配置が同時に構築できる極めて効率的な合成法である。続く官能基変換によって merrilactone A (**17**) の全合成が達成された⁶⁾ (Scheme 4)。



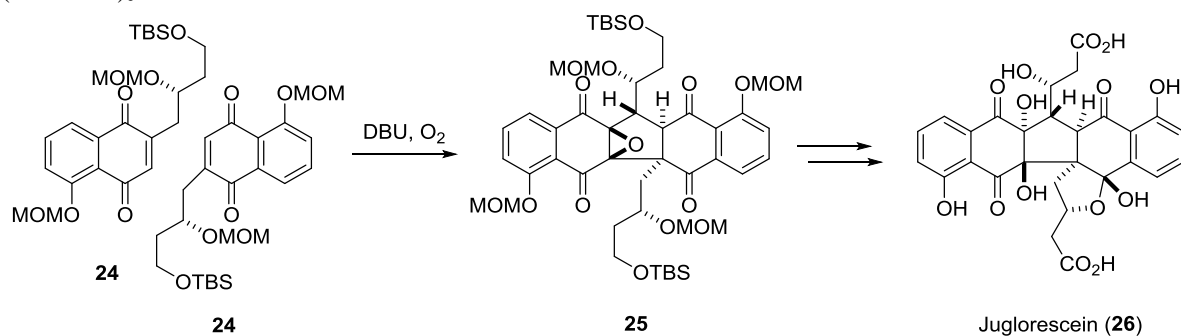
Scheme 4. Total Synthesis of Merrilactone A (**17**).

以上 4 つの合成例を示したように、構造の対称性に注目した合成戦略は効率的であり、合成の簡略化や短工程化へとつながる。しかし、一部の置換基や結合様式が異なることで対称性が崩れた特異な骨格を持つ化合物合成では、 C_2 対称化合物で用いていた方法論をそのまま適用することはできない。構造の類似性をうまく利用することで効率的な合成が可能となるが、その骨格上の不斉中心や異なる部分をどのような手順で構築するかが課題となり、綿密に計画された合成戦略とそれを可能にする方法論が必要である。竜田、細川らは、左右の四環性骨格における置換様式の違いにより対称性が崩れた hibarimicinone (**23**) の合成研究を行った⁷⁾。まず、フェノール **18** の 2 量化反応により C_2 対称化合物 **19** を得た後、一方のベンジル位の選択的な臭素化、続く *n*-ブチルエーテル化により非対称化し **20** を得た。次に、**20** の 2 つのベンジル位を脱プロトン化し、エノン **21** と反応させることで Michael-Dieckmann 型反応による環化が二方向同時に進行した **22** が得られた。その後、種々変換を行うことで hibarimicinone (**23**) の全合成を達成した (Scheme 5)。



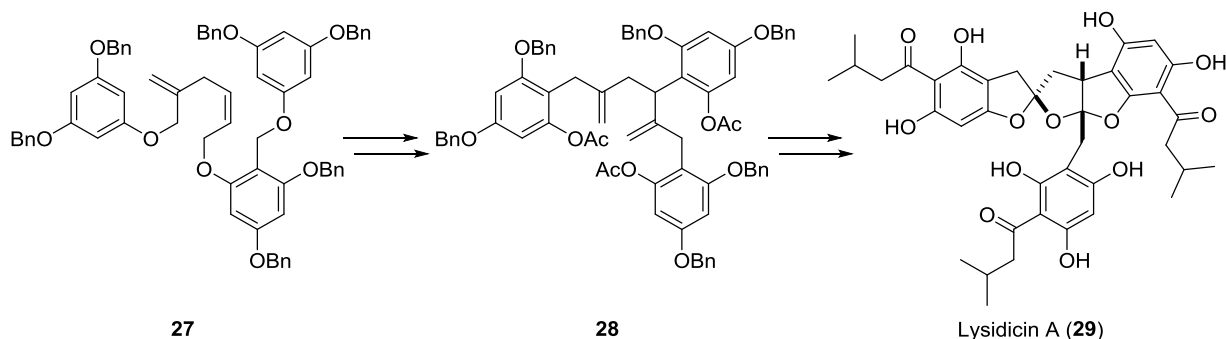
Scheme 5. Total Synthesis of Hibarimicinone (**23**).

倉持らは、結合様式が異なることで対称性が崩れた juglorescein (**26**) の全合成を達成した⁸⁾。ナフトキノン **24** 同士の間で Michael 付加反応を行い、異なる位置で結合を形成することにより対称性の崩れたダイマー化合物 **25** を得た。その後、種々変換を行うことで juglorescein (**26**) へと誘導した (Scheme 6)。



Scheme 6. Total Synthesis of Juglorescein (**26**).

渡邊らは、結合様式の違いにより対称性が崩れたスピロフランフロフラン骨格を一挙に構築する効率的な方法で lysidicin A (**29**) の全合成を達成した⁹⁾。まず、アリルアリアルエーテル **27** の連続的な Claisen 転位反応によってジエン **28** を得た。次に、エキソオレフィンの酸化的開裂、続く分子内アセタール化によってスピロフランフロフラン骨格を構築し、**29** を合成した (Scheme 7)。



Scheme 7. Total Synthesis of Lysidicin A (**29**).

著者もこのような合成研究領域を開拓すべく、芳香環の置換様式が異なることで対称性が崩れた hedytol A (**30**) の合成研究を行った。ハイブリッド型フロフラン化合物である **30** の合成では、当研究室で開発したフロフラン骨格構築法を用いた。また、2 つの 3-アルキルピペリジン間の結合位置が異なることで対称性が崩れたビスピペリジンアルカロイド、xestoproxamine A (**31**) の合成研究を行った。本化合物群は強力な生物活性を有するマンザミン関連化合物として注目されているが、特異な骨格は合成化学的手法による化合物供給を困難としている。著者は、崩れた対称構造に内在する構造類似性に着目した合成戦略で **31** の合成研究を行ったので、以下にその詳細を記す。

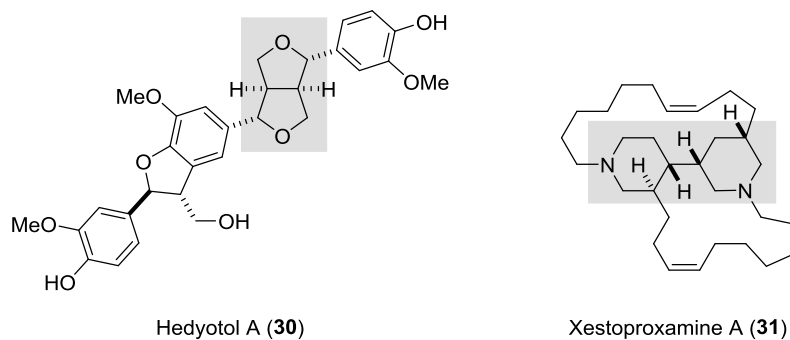


Figure 1. Structure of Hedytol A (**30**) and Xestoproxamine A (**31**).

本論

第一章 Hedyotol A (30) の全合成

第一節 序論

第一項 リグナンの構造と生物活性

人類はリグナン類を含む植物を生薬などとして活用してきた歴史を持ち、現代でもこれら植物の有効成分が生活習慣病の予防・改善に有効であると期待されている。しかし、これらリグナン類には構造類縁体が数多く存在するため単離・精製が困難であり、化合物レベルでの詳細な生物活性評価は進んでいない。このため、食品分野や医薬品分野からこれらリグナン類の詳細な生物学的機能の解明が切望されている。

これまでに膨大な数のリグナン類が単離されており、興味深い生物活性を有する代表例として、セリ科の植物である *Steganotaenia araliacea* より単離された (-)-steganacin (32)¹⁰⁾ やメギ科植物である *Podophyllum peltatum* の根茎に含まれる (-)-podophyllotoxin (33) が知られている。これらは強い抗腫瘍活性を示し、現在 33 をリード化合物として開発された抗癌剤 (-)-etoposide (34) が上市されている。また、(+)-lariciresinol (35) や (-)-secoisolariciresinol (36) は、人体へ摂取された後に腸内細菌によってエストロゲン欠乏に関連する症状を抑制する作用を持つ (-)-enterolactone (37) に代謝されることが示されている¹¹⁾。

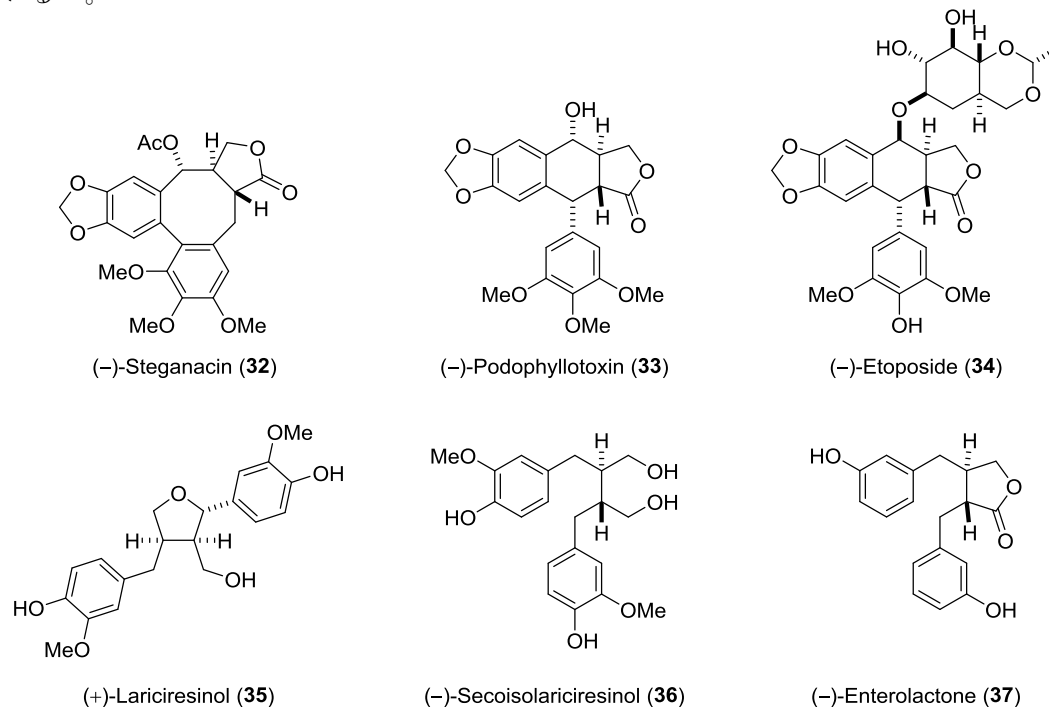


Figure 2. Structure of Representative Lignans.

3,7-ジオキサビシクロ [3.3.0] 骨格を有するフロフランリグナン類は多くの生物活性を有していることから特に注目を集めている。(+) -Sesamin (38) はゴマ種子に含まれる代表的なフロフランリグナンであり、抗癌活性、細胞死誘導活性、血小板活性化因子阻害活性、心筋梗塞に対する保護作用、コレステロール低下作用、高血圧抑制作用、アルコール代謝促進作用、肝臓保護作用、乳ガンおよび肝臓ガン発生抑制作用など興味深い生物活性を示す¹²⁾。

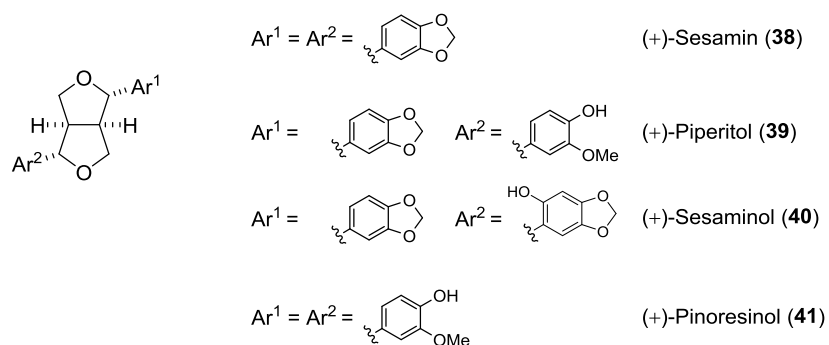


Figure 3. Structure of Furofuran Lignans.

(+)-Sesamin (38) に代表される一般的なフロフランリグナンは、フェニルプロパノイドが 2 分子重合した骨格を有しているが、3 分子、4 分子が重合した新規フロフランリグナンも近年報告されている。中でも、アカネ科植物 (*Hedyotis lawsoniae*) の葉より単離された hedyotol D (42)¹³ や hedyotisol A (43)¹⁴ は抗酸化作用¹⁵、ベイマツの樹皮より単離された pseudotsuganol (44) は抗肝毒性作用を有しており⁷、構造だけでなく生物活性にも興味を持たれている (Figure 4)。

これら新規フロフランリグナンの中でも、43 と同じくアカネ科植物 (*Hedyotis lawsoniae*) の葉より単離された hedyotol A (30) は、同一分子内にフロフランリグナン骨格およびジヒドロベンゾフランネオリグナン骨格を併せ持つハイブリッド型の天然物¹³であり、2 つの活性発現部位を有することから優れた生物活性が期待されている。しかし、微量天然物であるために十分な生物活性試験がなされていないのが現状である。そのため、30 を合成化学的手法により生物活性試験、構造活性相関研究へ供給することが求められている。複雑なハイブリッド構造を有する天然物の合成にはしばしば困難を伴うが、著者は、当研究室で行われてきたフロフラン骨格とジヒドロベンゾフラン環構築法の知見を組み合わせることで、hedyotol A (30) の全合成を達成できると考えた。また、hedyotol A (30) の相対立体配置は各々 *exo-exo* 型フロフランリグナン骨格、7'',8''-*trans* ジヒドロベンゾフラン骨格であると報告されているものの、研究を開始した時点では分子全体の完全な相対及び絶対立体配置は未確定であった。本合成研究では、生物活性試験に供給可能な合成ルートの確立と相対及び絶対立体配置の決定を目的とした。

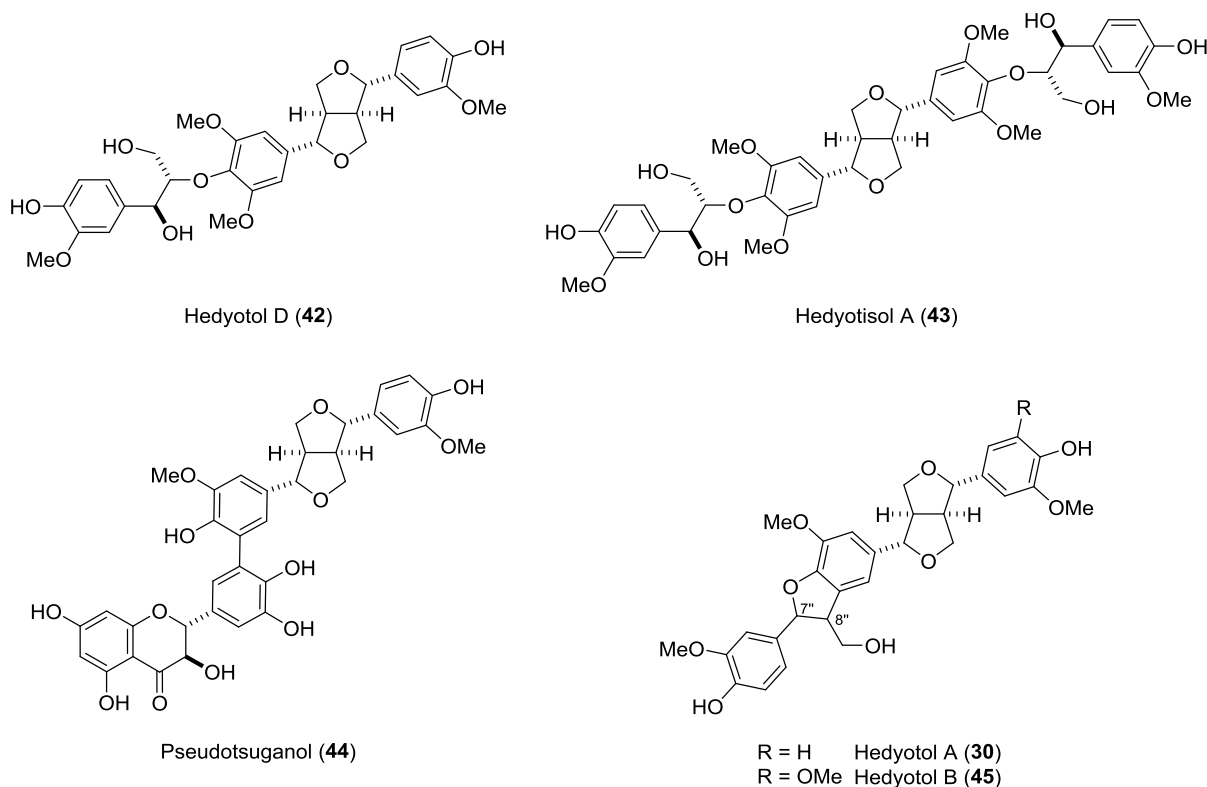
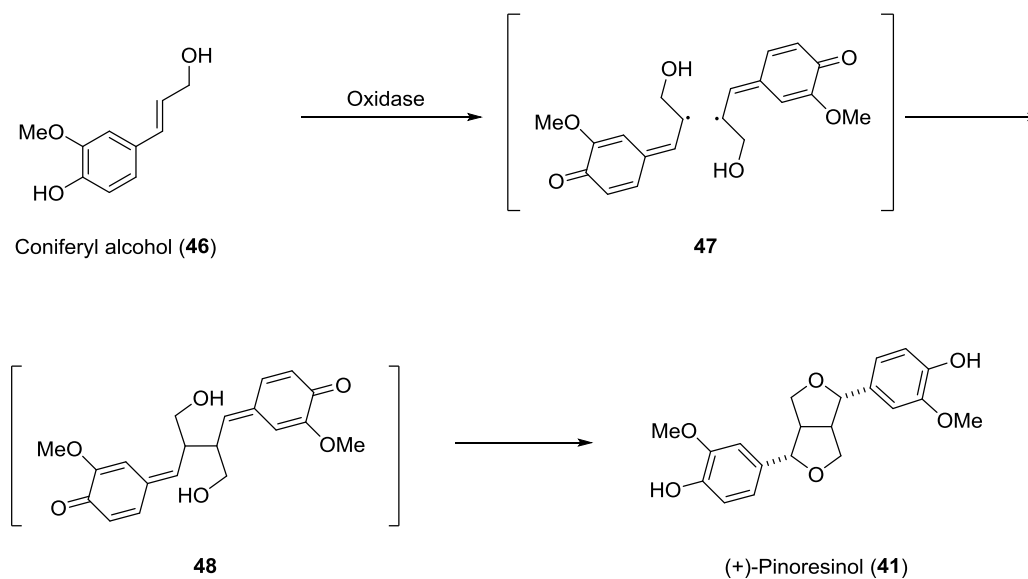


Figure 4. Structure of Hybrid Furofuran Lignans.

第二項 フロフラン天然物の生合成と全合成

フロフラン天然物は特徴的な構造と興味深い生物活性のため、生合成経路の解明やその全合成研究が広範に行われている。

Scheme 8 にフロフランリグナン類の生合成経路について示す。フロフランリグナンは酸化酵素によって誘起されるラジカル反応により, coniferyl alcohol (**46**) が位置および立体選択的に二量化することで生合成される¹⁷⁾。**47** の二量化反応により生じたキノンメチド中間体 **48** は分子内環化によりフロフラン骨格へと変換される。ここでは (+)-pinoresinol (**41**) の生合成を示したが, 他のフロフラン天然物においても反応形式は同様と考えられ, 生合成原料となる桂皮アルコールの芳香環上に配置される置換基により **Figure 3** に示したような様々なフロフラン天然物が生合成される。

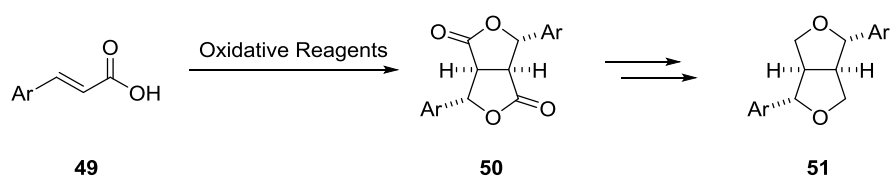


Scheme 8. Biosynthesis of Furofuran Lignans.

フロフラン天然物の構造は, 橋頭位を含む連続する 4 つの不斉中心とフェノール性水酸基を含む高電子密度芳香環のベンジル位にエーテル結合を有しており, 酸性条件に対する感受性が非常に高い。これらの合成上の問題を考慮しつつ, 様々な誘導体化を指向した合成経路を確立するためには独創的な合成計画が必要となる。その代表的な合成法は, i) 酸化的二量化反応, ii) アシルアニオン等価体の共役付加反応, iii) aldol 反応の 3 つに大別される。以下に, それぞれの合成手法の概要を示す。

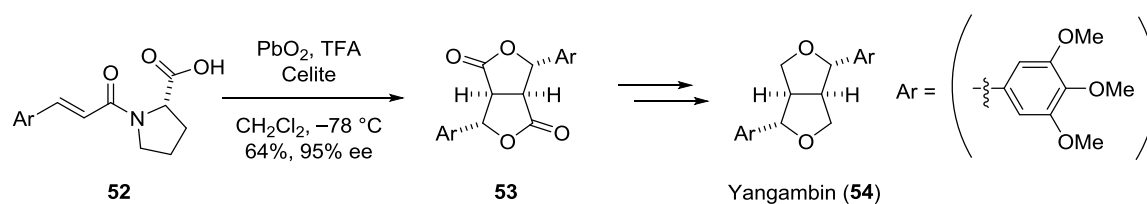
i) 酸化的二量化反応による合成例

酸化的二量化反応による合成はフロフラン天然物の生合成を模した合成法であり、最も直接的かつ短工程での合成が可能である。ケイ皮酸化合物 **49** からビスラクトン **50** への酸化的二量化反応を進行させる反応剤として、 $\text{FeCl}_3\text{-O}_2$ ¹⁸⁾、 $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$ ¹⁹⁾、 PbO_2 ²⁰⁾、 NaIO_4 ²¹⁾ の 4 種が知られている。しかしながら、これらの条件で得られる生成物 **50** はラセミ体であり、一般的に収率も低い (Scheme 9)。



Scheme 9. Oxidative Dimerization of Cinnamyl Acid and Their Derivatives.

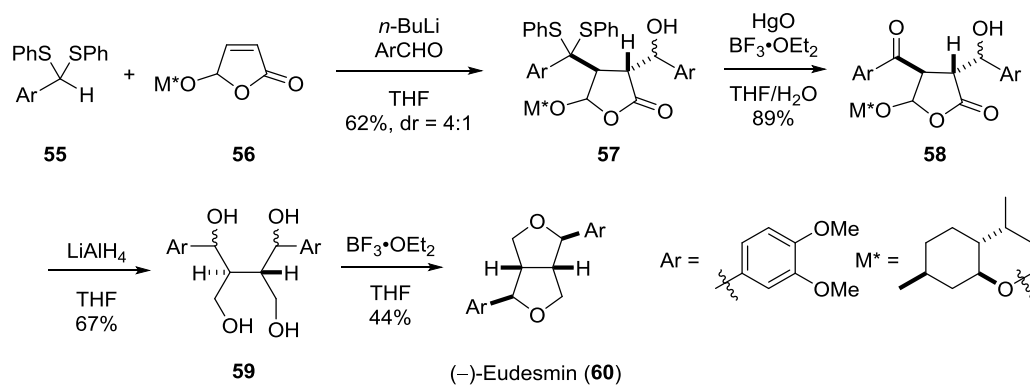
渡辺、北原らは、カルボキシ基に不斉補助基として L-proline を導入した **52** を調製し、これに対して PbO_2 を用いた酸化的二量化反応を行うことで、効率よく 4 つの不斉炭素の立体化学を制御しつつビスラクトン **53** を合成した。さらに、ラクトンの還元と再環化により yangambin (**54**) の全合成を達成した²²⁾ (Scheme 10)。



Scheme 10. Asymmetric Oxidative Dimerization with PbO_2 .

ii) アシルアニオン等価体の共役付加反応による合成例

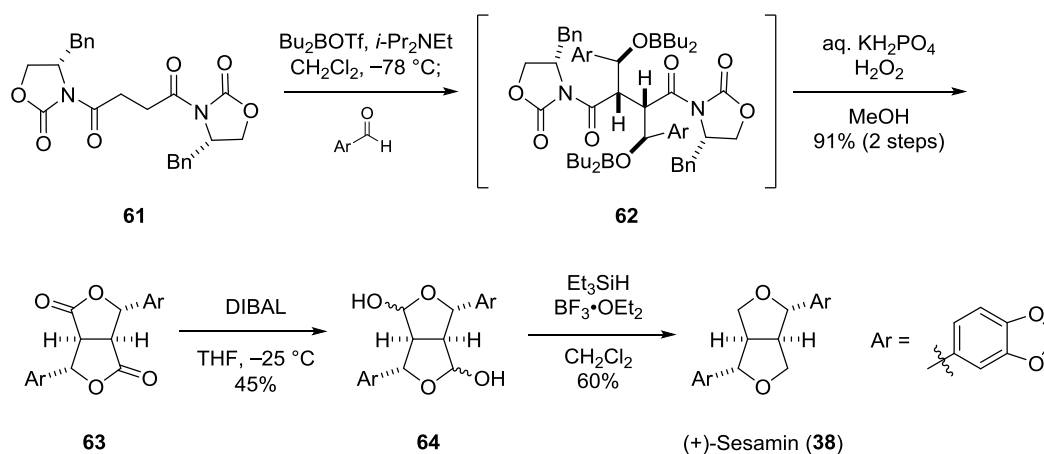
アシルアニオン等価体を不飽和ラクトン、不飽和エステルおよび不飽和酸無水物に 1,4-付加させる合成手法は、フロフラン天然物の合成において最も繁用されている方法である。Feringa らは、不斉補助基を有する不飽和ラクトン **56** へのジチオアセタール **55** の共役付加反応を鍵反応として (-)-eudesmin (**60**) の不斉全合成を達成した²³⁾ (Scheme 11)。



Scheme 11. Feringa's Total Synthesis of (-)-Eudesmin (**60**).

iii) Aldol 反応による合成例

Park らは **61** に対する 2 つのアルデヒドの Evans-aldol 反応により得られるビスアルドール付加体 **62** を経由してビスラクトン **63** を合成した。続く段階的な還元により (+)-sesamin (**38**) の全合成を達成した²⁴⁾ (Scheme 12)。

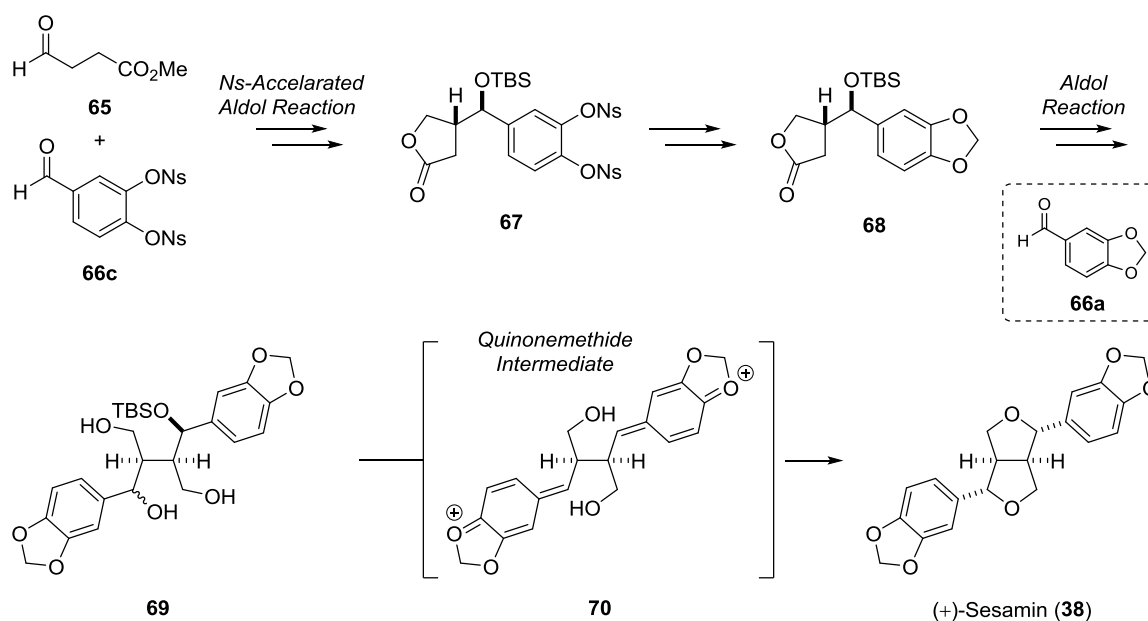


Scheme 12. Park's Total Synthesis of (+)-Sesamin (**38**).

第三項 キノンメチド中間体を経由したフロフラン骨格構築

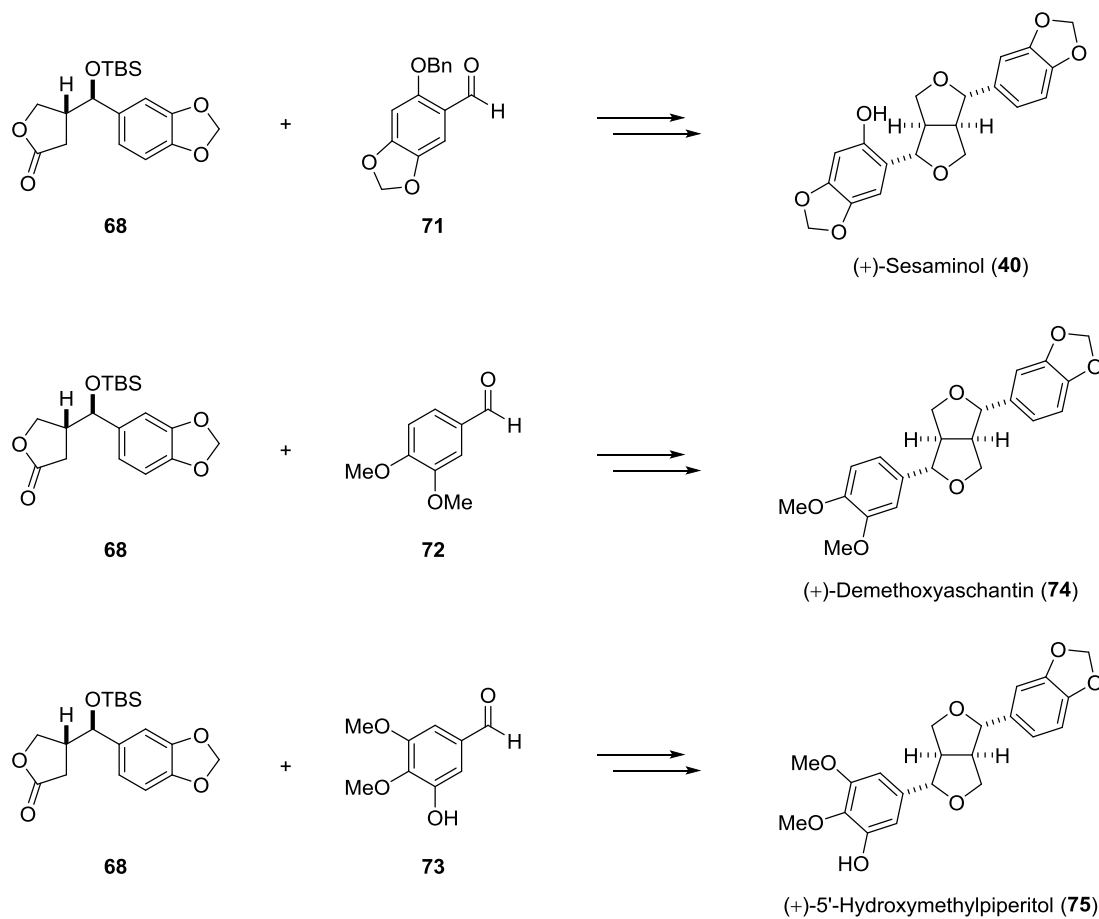
これまでの多くの研究グループにより、様々なフロフランリグナン類のジアステレオおよびエナンチオ選択的な合成が行われてきた²²⁻²⁴。これらの合成法には克服すべき課題として、環境負荷の大きい重金属試薬を使用する点や、芳香環置換基により対称性が崩れたフロフランリグナン類の合成には不向きな点などが残されている。さらに、これまでに報告されている光学活性体の合成法は不斉補助基を利用した方法が中心であり、原子効率が良くない点にも課題があった。そこで当研究室では、不斉触媒反応により不斉中心を導入し、フロフラン骨格の対称構造に注目して2つのテトラヒドロフラン環を1段階で構築する(+)-sesamin (**38**)の合成ルートを開発した (Scheme 13)。

MacMillan らにより報告された L-proline を触媒とする不斉 aldol 反応²⁵を参考とし、ドナーアルデヒド **65** とアクセプターアルデヒド **66c** の aldol 反応を行い、ラクトン化することにより **67** へと導いた²⁶。この際、通常困難である芳香族アルデヒドとの交差 aldol 反応では、**66c** のフェノール性水酸基を強力な電子求引性を有する Ns 基にて保護し、芳香環の電子密度を低下させることで、収率良く進行することを見出した²⁷。続いて、Ns 基をメチレン基へと変換した **68** に対し、塩基性条件下 **66a** との aldol 反応を行った後、ラクトンを還元することでトリオール **69** を合成した。得られた **69** を酸性条件に付すことでキノンメチド中間体 **70** を経由した立体選択的環化反応が進行し、 C_2 対称天然物である (+)-sesamin (**38**) が得られた。



Scheme 13. Synthesis of (+)-Sesamin (**38**).

(+)-Sesamin (38) にて確立した合成ルートを用いて芳香環置換基により対称性が崩れた左右非対称フロフランリグナンへと合成を展開した。共通中間体であるラクトン **68** とアルデヒド **71-73** をそれぞれ塩基性条件下縮合し、キノンメチド中間体を経由したフロフラン骨格の構築により, (+)-sesaminol (**40**)²⁸, (+)-demethoxyaschantin (**74**)²⁹, (+)-5'-hydroxymethylpiperitol (**75**)³⁰の合成を達成した (Scheme 14)。左右非対称フロフランリグナンの合成を達成したことで, 本合成ルートによって更なる天然物合成への展開が期待できる。そこで著者は, より複雑な骨格を有するハイブリッド型フロフランリグナンの合成法を確立すべく, hedytol A (**30**) の合成研究を行った。

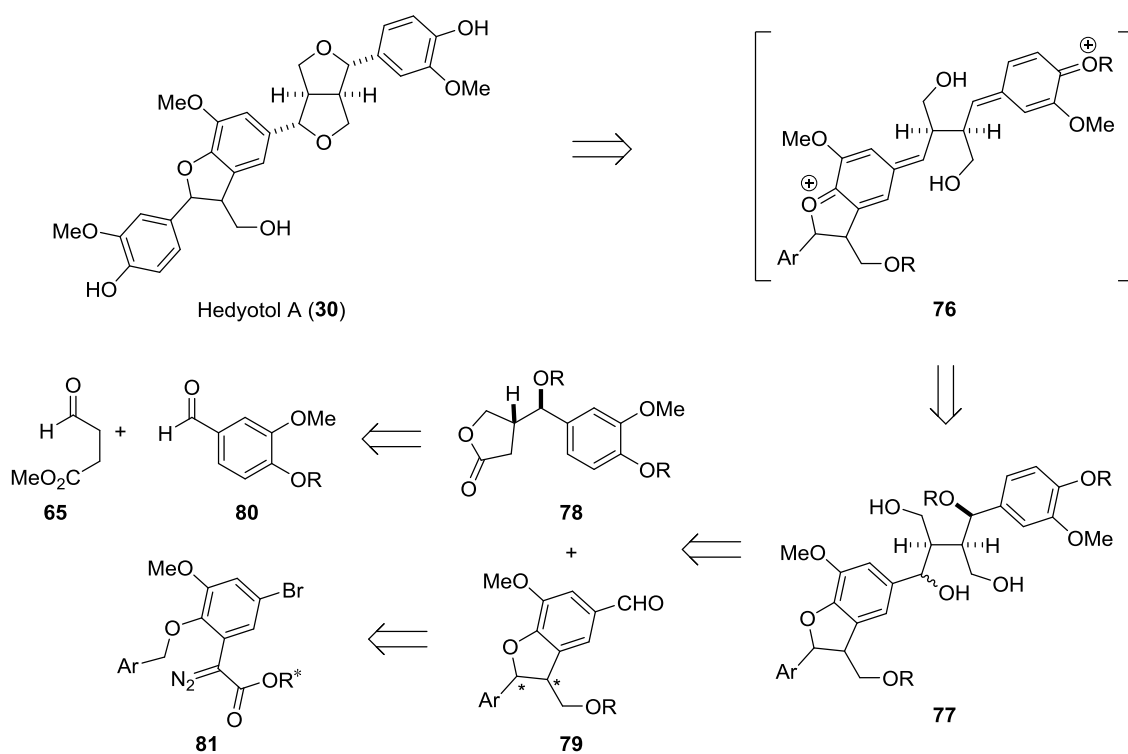


Scheme 14. Enantioselective Synthesis of Asymmetric Furofuran Lignans.

第二節 Hedyotol A (30) の全合成

第一項 逆合成解析

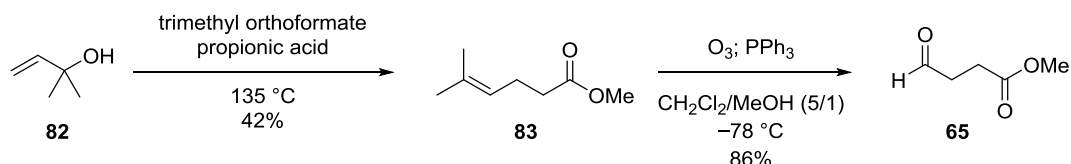
ハイブリッド構造を有する hedyotol A (30) も (+)-sesamin (38) の合成法を参考にラクトン 78 とアルデヒド 79 より合成できると考えた (Scheme 15)。30 のフロフラン骨格はキノンメチド中間体 76 を経由して合成の終盤にて構築することとし、その前駆体をトリオール 77 に設定した。77 は, aldol 反応に続く還元反応にて合成することとし, 対応するラクトン 78 およびアルデヒド 79 を各々のフラグメントとした。ラクトン 78 の合成は 65 とバニリン誘導体 80 の有機触媒を用いる不斉 aldol 反応を利用し, 79 の *trans* ジヒドロベンゾフラン骨格は当研究室で既に達成している不斉 Rh 触媒を用いる分子内 C-H 挿入反応にて構築することとした。本手法を用いることで 79 の両鏡像異性体を合成可能であり, 30 の相対及び絶対立体配置を決定できると考えた。



Scheme 15. Retrosynthesis of Hedyotol A (30).

第二項 不斉 aldol 反応の検討

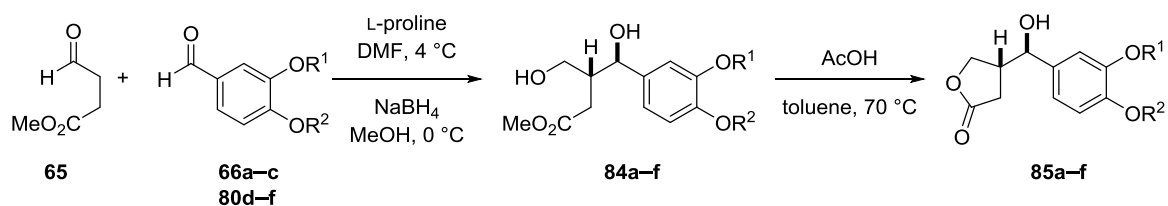
まず、ラクトンユニット **78** を合成すべく、ドナーアルデヒドとなる methyl 4-oxobutanoate (**65**) を合成³¹⁾した。すなわち、2-methyl-3-buten-2-ol (**82**) を出発原料とし trimethyl orthoformate と propionic acid を用いて Johnson-Claisen 転位反応³²⁾を行い、**83** を合成した。続いて、ozonolysis により二重結合を切断することで **65** を得た (Scheme 16)。なお、**82** から **83** への変換は最高でも 42% と中程度の収率であったが、蒸留にて精製可能であり、大量合成が容易であるため本合成法を採用した。



Scheme 16. Synthesis of Donor Aldehyde **65**.

Hedytol A (**30**) の合成では 2 つのフェノール性水酸基を区別する必要がある。そこで、L-proline を触媒とした不斉 aldol 反応を検討した (Table 1)。前述した (+)-sesamin (**38**) の合成では 3,4-dihydroxybenzaldehyde (**66**) のフェノール性水酸基を強力な電子求引性を有する Ns 基で保護することで、通常困難である芳香族アルデヒドとの交差 aldol 反応を達成している²⁷⁾ (entries 1-3)。Entry 1 から 3 を比較すると、芳香環上の電子密度の低下に伴い顕著に収率が向上していることがわかる。**30** の合成では、対応するメトキシ基をあらかじめそなえたバニリン誘導体 **80** ($R^1 = \text{Me}$) を用いて検討した。その結果、芳香環上の電子密度が高いアルデヒド **80d**, **80e** を用いた場合、反応は全く進行しなかった。さらに、Ns 基を用いて芳香環の電子密度を低下させたアルデヒド **80f** でも、ほとんど反応が進行しなかった。

Table 1. Study of L-Proline-Catalyzed Aldol Reaction.



entry	benzaldehyde	product	yield (2 steps)
1	66a ($R^1 = R^2 = -\text{CH}_2-$)	85a	N. R.
2	66b ($R^1 = R^2 = \text{Bz}$)	85b	43%
3	66c ($R^1 = R^2 = \text{Ns}$)	85c	64%

4	80d ($R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$)	85d	N. R.
5	80e ($R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Bn}$)	85e	N. R.
6	80f ($R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ns}$)	85f	trace

これらの検討結果から、メトキシ基を有する基質での交差 aldol 反応は困難であると判断した。これは、2 つの Ns 基により活性化されたアルデヒド **66c** と比較して、電子求引効果のない *O*-メチル基が存在する **80f** では芳香環の電子密度が高く、アルデヒドの反応性が抑えられているためであると考えた (Figure 5)。

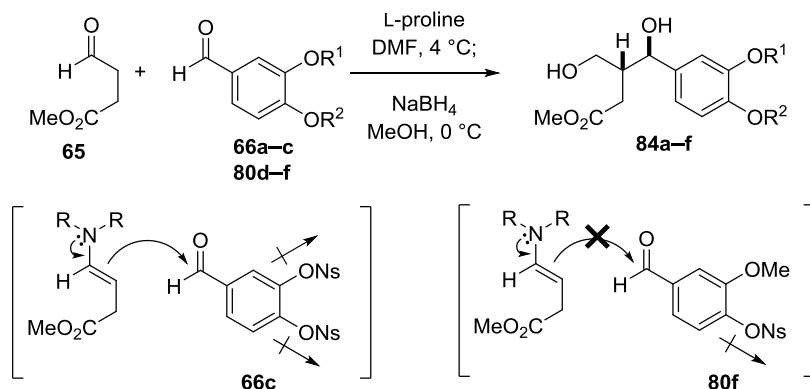
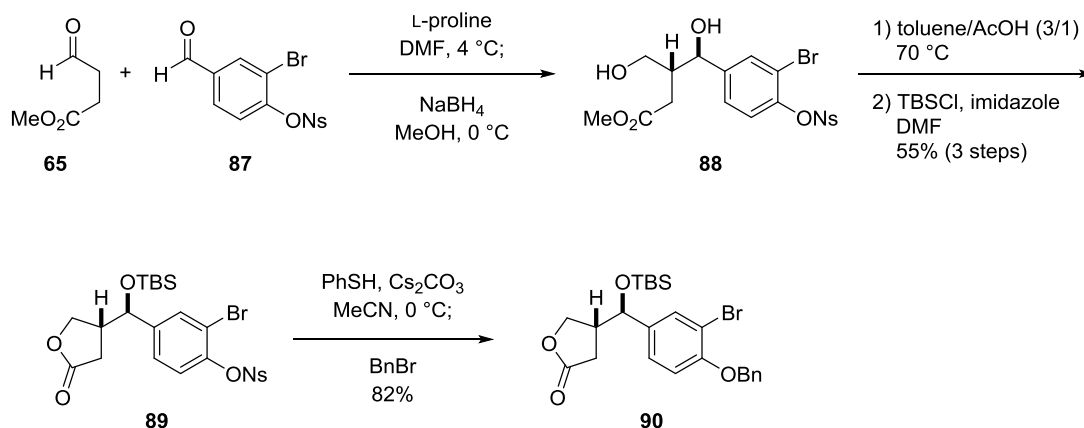


Figure 5. Electronic Effect of Protecting Groups in Aldol Reaction.

そこで著者は、電子供与性のメトキシ基の合成等価体として電気陰性度が比較的大きく、芳香環上の電子密度の低下が期待できる臭素原子に着目した。すなわち、3-bromo-4-hydroxybenzaldehyde (**86**) のフェノール性水酸基を Ns 基で保護したアルデヒド **87** を基質として用いることとした。その結果、目的の aldol 反応が円滑に進行し、NaBH₄ で処理することで **88** が得られた。続いて、酸性条件下ラクトン環を構築し、2 級アルコールを TBS 保護することで、**89** を 3 段階収率 55% で合成した。最後に、one-pot で保護基を Ns 基から Bn 基へと変換し、目的とする鍵化合物のラクトン **90** を得た (Scheme 17)。



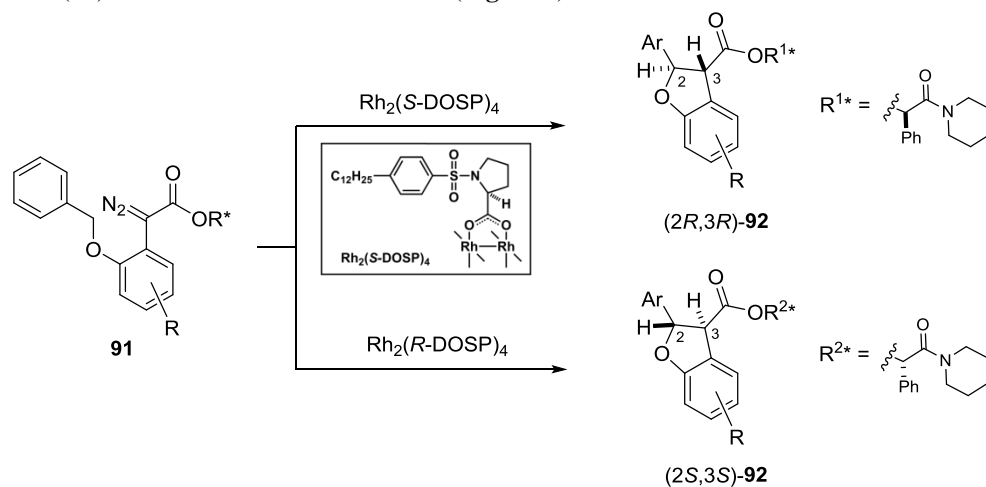
Scheme 17. Synthesis of Key Intermediate **90**.

本項では、保護基として Ns 基、置換基として臭素原子を用いて芳香環の電子密度を低下させることで交差 aldol 反応に成功した。その後、3 段階の変換により鍵化合物である **90** を得た。

第三項 アルデヒドユニットの合成

ラクトンユニットの合成を完了したので、C-H 挿入反応を応用してジヒドロベンゾフラン骨格を持つアルデヒドユニット **79** の合成に着手した。

当研究室で開発した分子内 C-H 挿入反応は、不斉補助基を持つフェニル酢酸誘導体 **91** に対して不斉 Rh 触媒を用いることで 2,3-*trans* ジヒドロベンゾフラン環を高いジアステレオ選択性にて与える。本反応では不斉補助基により絶対立体配置をコントロールし、触媒の S/R がジアステレオ比に影響を与えている。また、不斉補助基と不斉 Rh 触媒の組み合わせを変更することで両鏡像異性体が合成可能である (Scheme 18)。複雑な官能基を有する合成中間体にも本反応を適用することが可能であり、当研究室では、(-)-dehydrodiconiferyl alcohol (**93**)³³⁾ やインドールを含む (-)-serotobenine (**94**)³⁴⁾、(+)-decursivine (**95**) などの合成を達成している (Figure 6)。



Scheme 18. Diastereoselective Synthesis of Dihydrobenzofuran Ring.

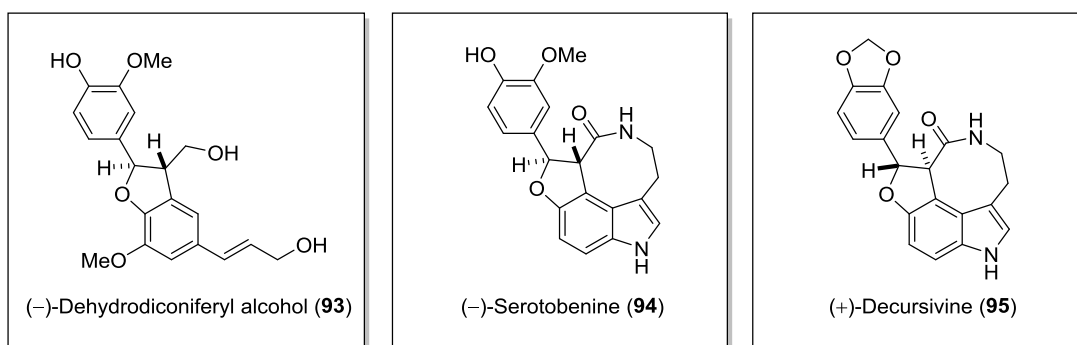
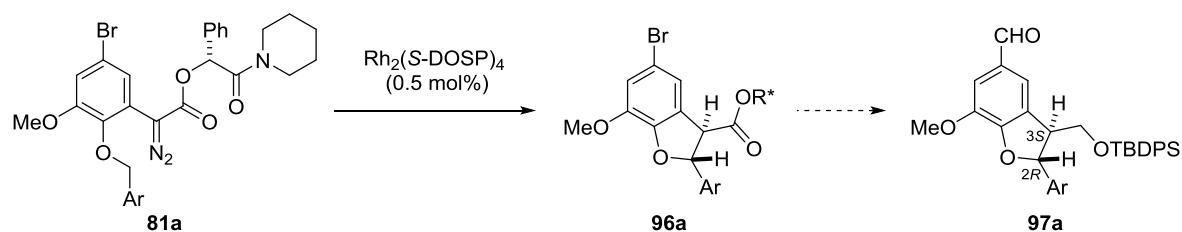


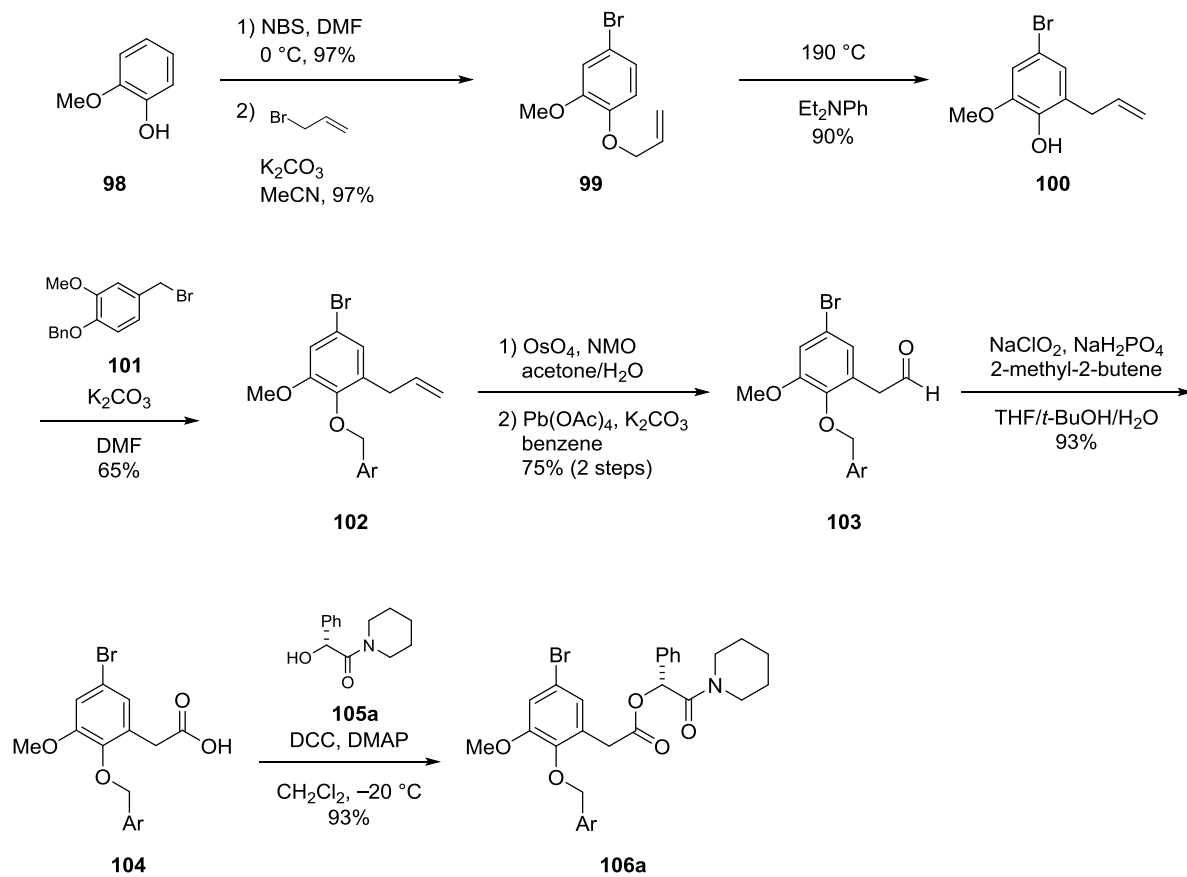
Figure 6. Natural Products Synthesized via Rh-Mediated C-H Insertion.

(-)-Dehydrodiconiferyl alcohol (**93**) の 2,3-*trans* ジヒドロベンゾフラン環骨格は, hedytol A (**30**) の 2,3-*trans* ジヒドロベンゾフラン環骨格と類似の構造であり, 合成法を本合成にもそのまま応用できると考えた。**30** の絶対立体配置を決定するためには, 比較のため 2,3-*trans* ジヒドロベンゾフラン環骨格の両鏡像異性体を合成する必要がある。そこで, 既に研究結果が蓄積されている **93** と同じ立体化学を有する 2*R*,3*S*-*trans* ジヒドロベンゾフラン環骨格 **97a** から合成することとした (Scheme 19)。



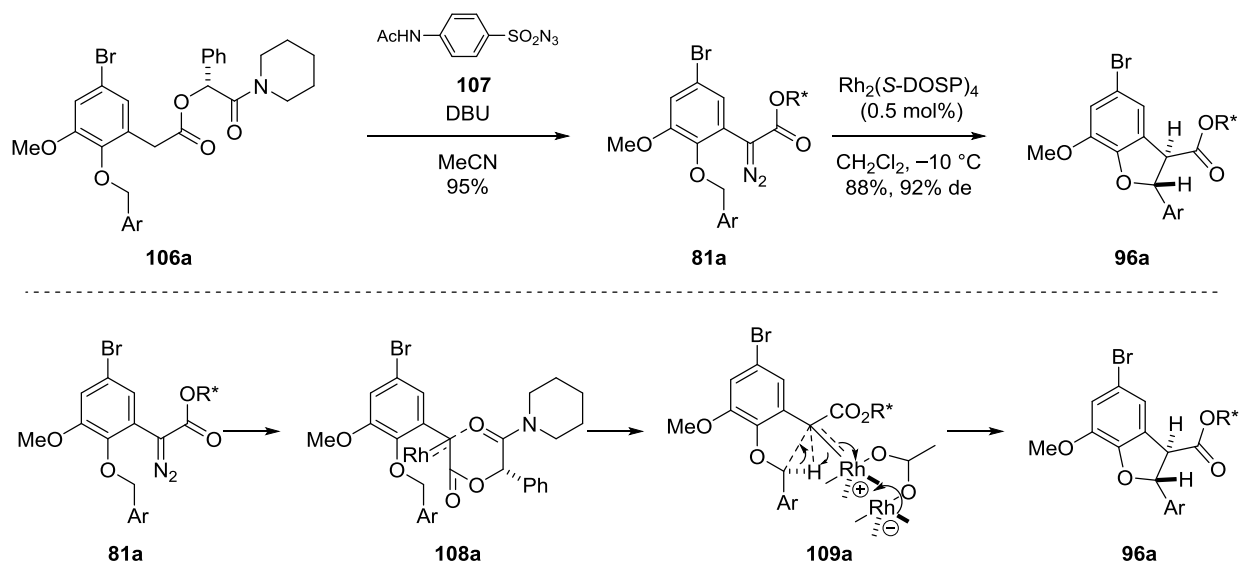
Scheme 19. Diastereoselective Synthesis of Dihydrobenzofuran **97a**.

まず, 市販の guaiacol (**98**) を出発原料として位置選択的に臭素原子の導入した後, 水酸基のアリル化によりアリルフェノール **99** を得た。続いて, Claisen 転位反応を行うことで **100** へと変換後, vanillin (**80d**) より誘導したベンジルブロミド **101** を **100** のフェノール性水酸基へ導入することで **102** を得た。次に, 四酸化オスミウムによるオレフィン部のジオール化と四酢酸鉛による酸化的開裂によってアルデヒド **103** へと導いた。その後, Kraus 酸化を行うことでカルボン酸 **104** へと変換した。次いで, DMAP 存在下, 縮合剤として DCC を用いて (*R*)-マンデル酸誘導体 **105a** との縮合を行うことで, 不斉補助基を導入したフェニル酢酸誘導体 **106a** を高収率で得た (Scheme 20)。



Scheme 20. Synthesis of Ester **106a**.

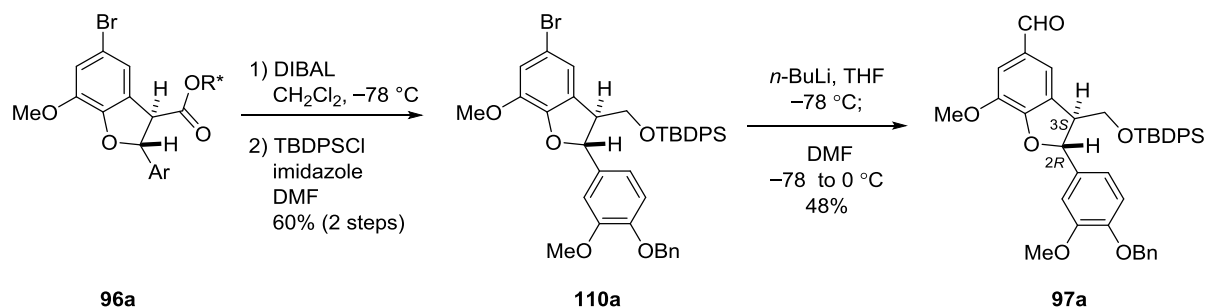
得られたエステル **106a** に対して *p*-ABSA (**107**) を用いる diazo-transfer 反応を行い, C-H 挿入反応の前駆体となるジアゾエステル **81a** を合成した。続いて, 鍵となる C-H 挿入反応を Rh 触媒として $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ を用いて行ったところ, 高収率, 高ジアステレオ選択的に *trans* ジヒドロベンゾフラン環の構築に成功し, **96a** が得られた。また, これまでの研究から Rh 触媒が有する不斉リガンドの *R,S* に拘らず一方のジアステレオマーが得られることから, 不斉誘起は不斉触媒の立体化学ではなく, 不斉補助基の立体化学に強く依存していると考えられている。この選択性発現には, カルベノイド炭素に対して不斉補助基のアミドカルボニル基が相互作用することで 6 員環中間体 **108a** を経由することが重要であると考えている (Scheme 21)。



Scheme 21. Construction of Dihydrobenzofuran Ring.

ジヒドロベンゾフラン環の構築が完了したので、DIBAL で処理することでアルコールへ変換し、不斉補助基を除去した。この時、生成物と不斉補助基の還元体の分離が困難であったため、混合物のまま水酸基を TBDPS 基にて保護し精製操作を行い、**110a** を得た。

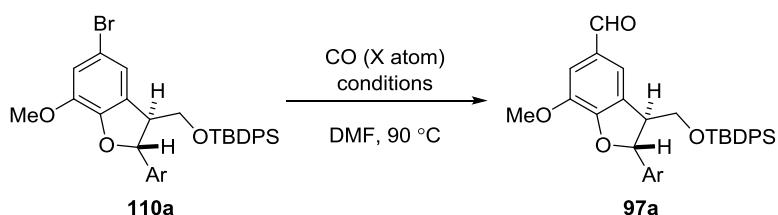
続いて臭素部位のホルミル化を検討した。まず、*n*-BuLi と DMF を用いるホルミル化反応を行ったところ、収率は中程度であった (Scheme 22)。その原因は、酸性度の高い Bn 位が脱プロトン化され、ハロゲン-リチウム交換によって生成したブチルプロミドと反応した化合物が副生成物として得られたためであった。



Scheme 22. Synthesis of Key Intermediate **97a**.

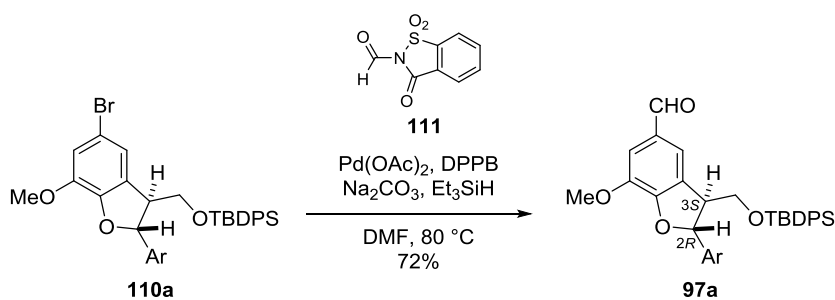
前述の結果からハロゲン-リチウム交換を経るホルミル化は困難であると考え、Pd 触媒を用いた CO 挿入反応によるホルミル基の導入を検討した (Table 2)。まず、Pd(OAc)₂ と DPPB を用いた場合 (entry 1) や PdCl₂(dppp) を用いた場合 (entry 2) では反応が進行しなかった。続いて、DPPF を配位子に持つ PdCl₂(dppf) を用いたところ、低収率であるが目的物 **97a** が得られることを見出した (entry 3)。そこで、収率を改善するために CO の圧力を上げて反応を行ったが、反応が阻害され、目的物を得ることはできなかった (entry 4)。

Table 2. Study of CO Insertion Reaction.



entry	conditions	pressure (atm)	yield (%)
1	Pd(OAc) ₂ , DPPB Na ₂ CO ₃ , Et ₃ SiH	1	N. R.
2	PdCl ₂ (dppp) Na ₂ CO ₃ , Et ₃ SiH	1	N. R.
3	PdCl ₂ (dppf) Et ₃ N, Et ₃ SiH	1	16%
4	PdCl ₂ (dppf) Et ₃ N, Et ₃ SiH	6	N. R.

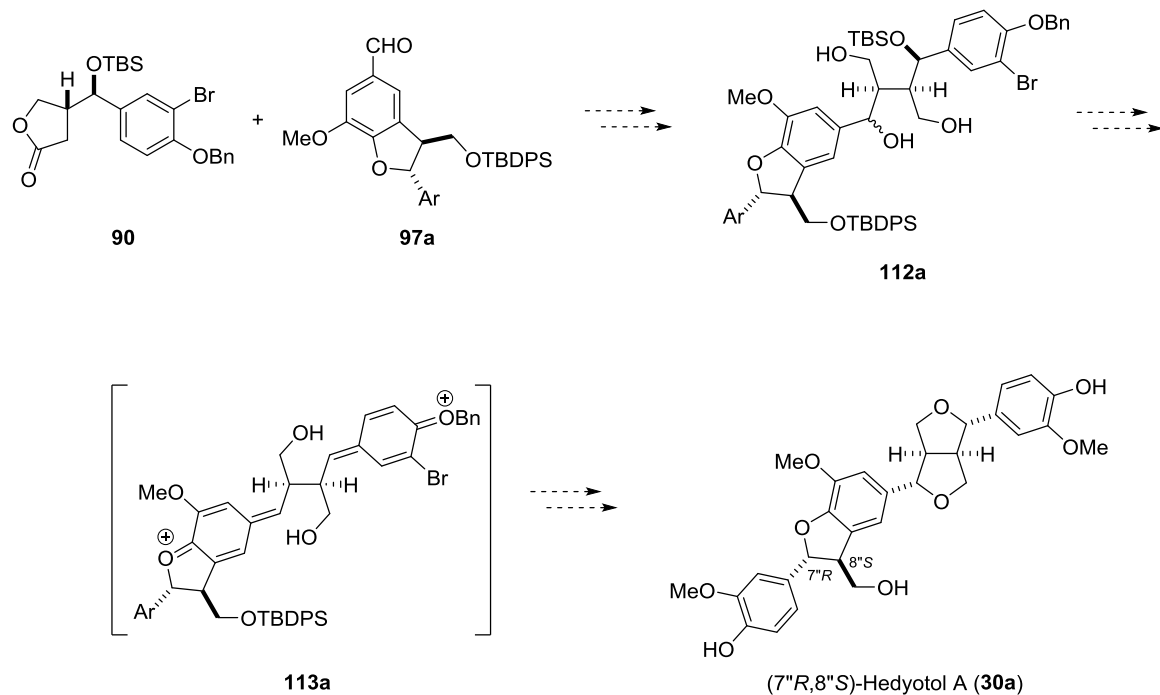
そこで、眞鍋らにより報告された Pd 触媒存在下 CO 源として *N*-formylsaccharin (**111**) を用いる CO 挿入反応³⁵⁾を試みたところ、良好な収率にて目的物 **97a** を得ることに成功した (Scheme 23)。一般的に CO 挿入反応が進行するには、Pd の酸化的付加に続き 1 分子の CO が Pd に配位する必要があるため、系中の CO 濃度の調節が重要となる。これは、高い CO 濃度では Pd が基質に対して酸化的付加する前に CO が Pd に配位し、基質への酸化的付加が抑制される。一方、低い CO 濃度では酸化的付加は進行するが、続く CO 挿入の効率が低下する。**111** を CO 源として用いた場合に収率が改善された理由は定かではないが、系中の CO 濃度が反応の進行に最適な条件となったためと考えている。



Scheme 23. CO Insertion via Manabe's Method.

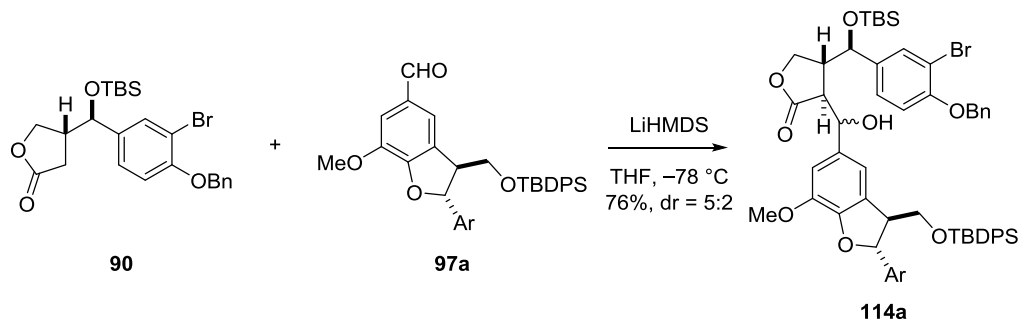
第四項 (7''R,8''S)-Hedyotol A の全合成

次に、合成した 2 つのユニット **90** 及び **97a** を用いて、トリオール **112a** の合成と、キノンメチド中間体 **113a** を経由したフロフラン骨格の構築に取り組んだ (Scheme 24)。



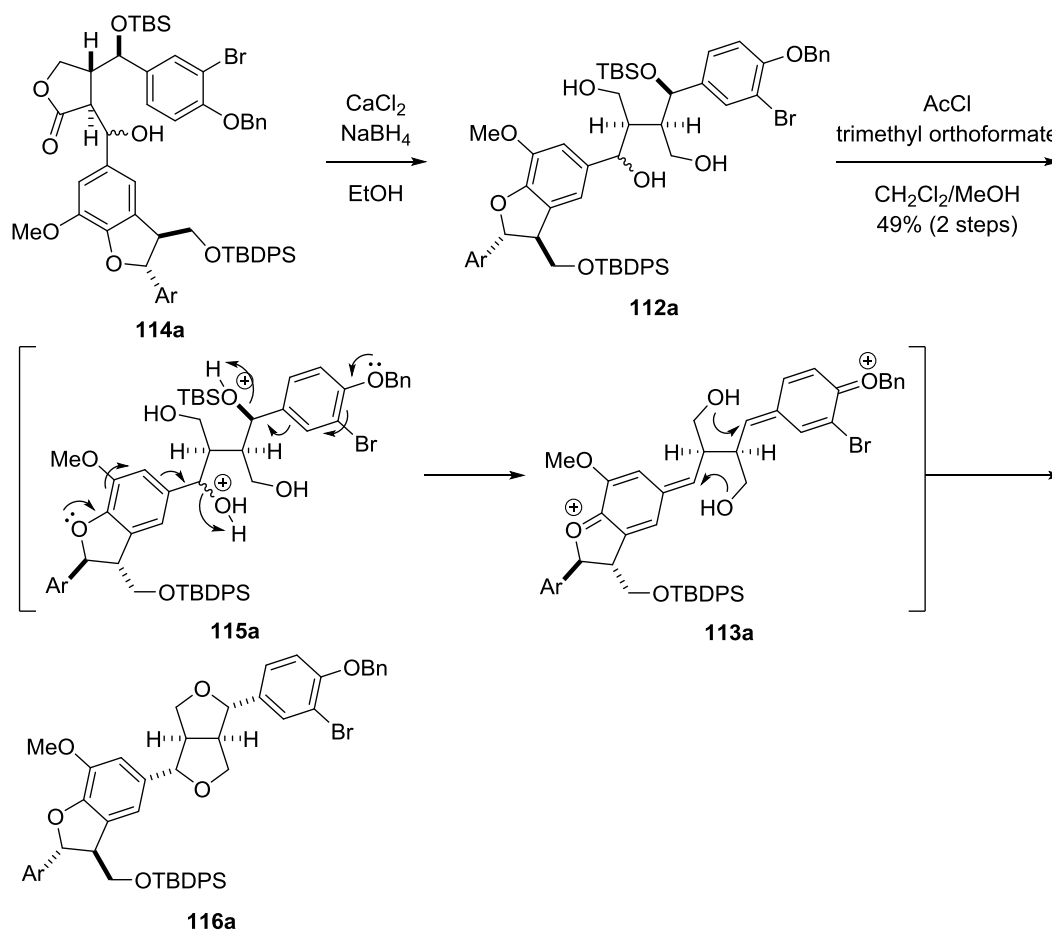
Scheme 24. Total Synthesis of (7''R,8''S)-Hedyotol A (**30a**).

ラクトン **90** に対して、強塩基性条件下アルデヒド **97a** との aldol 反応を行ったところ、カルボニル α 位において目的の立体化学を有する **114a** を得た (Scheme 25)。この際、**90** のカルボニル β 位の置換基、新たなカルボニル α 位の置換基となるジヒドロベンゾフラン骨格がどちらも非常に嵩高いためにカルボニル α 位の立体化学を完全に制御でき、 α , β 位が *trans* 配置の化合物が得られた。また、ジアステレオ比 5:2 にて化合物が得られているが、新たに生成した水酸基の立体化学に起因したものである。キノンメチド中間体 **113a** を経由する際に水酸基の立体化学は消失するため、合成戦略上特に問題はないと判断し合成を進めた。



Scheme 25. Aldol Reaction between Key Intermediates **90** and **97a**.

続いて、鍵となるフロフラン骨格の構築を行った。(+)–Sesamin (38) の合成における知見から **114a** を $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ で還元²³⁾し、トリオール **112a** へと変換した。**112a** を精製することなく酸性条件に付したところ、キノンメチド中間体 **113a** を経由して分子内環化反応が進行し、フロフラン骨格の構築に成功した。この時、脱水剤として trimethyl orthoformate を添加することで環化反応が促進され、2 工程収率 49% で **116a** が得られた (Scheme 26)。



Scheme 26. Construction of Furofuran Ring.

フロフラン骨格の構築に成功したが、収率は中程度であり満足のいくものではなかった。反応の副生成物を精査したところ、無水 HCl を調製するために用いた MeOH とトリオール **112a** が反応した化合物が生じていた。MeOH 分子とキノンメチド中間体の反応点として a, b, c の 3 ヶ所が考えられ、MeOH が複数導入されることにより反応が複雑化したと考えられる (Figure 7)。

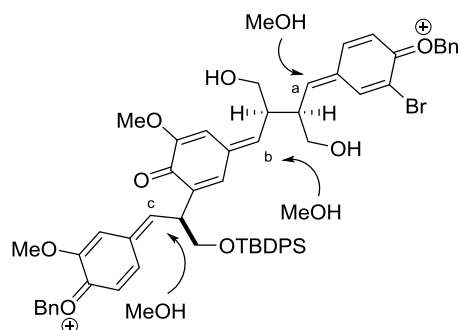
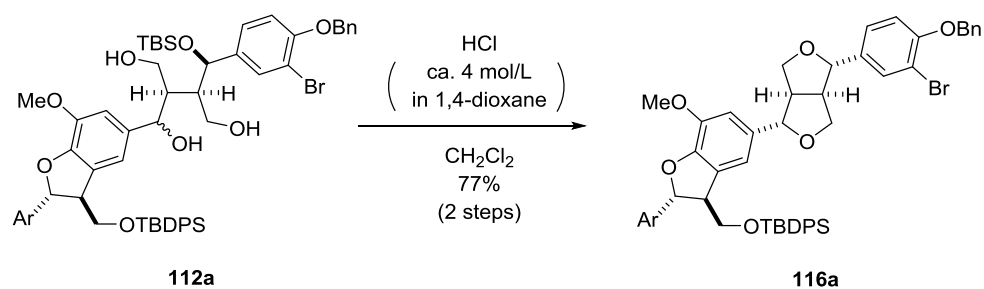


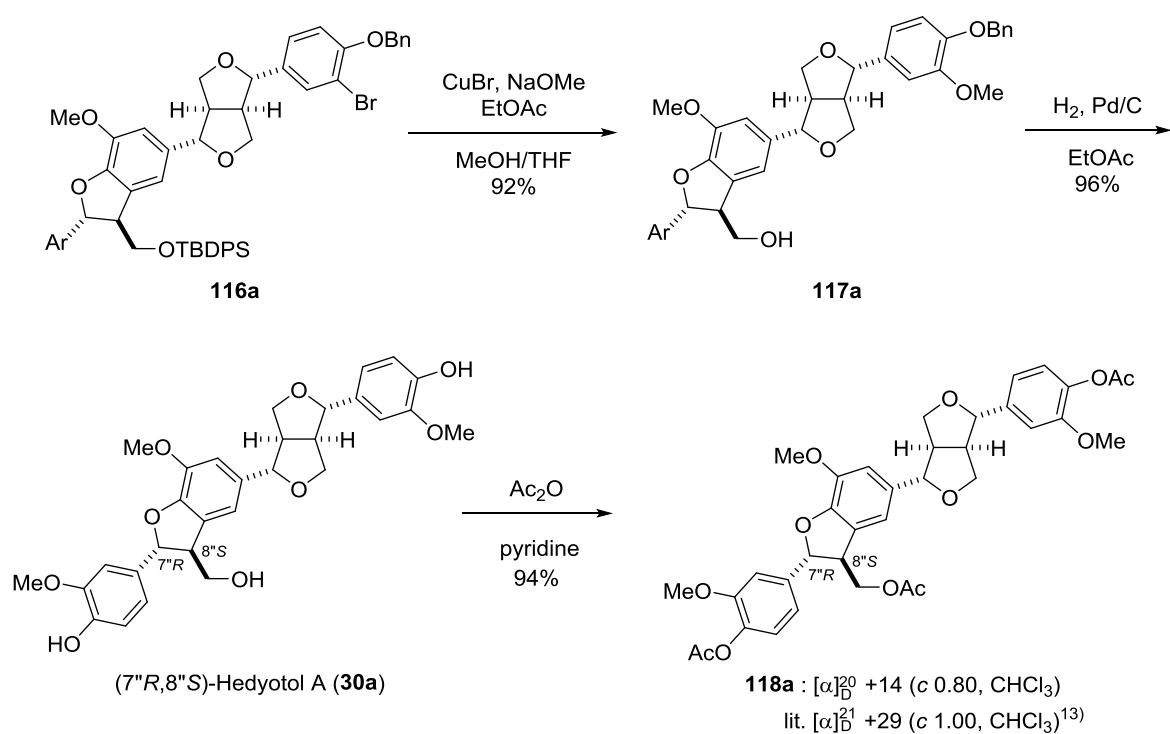
Figure 7. Plausible Mechanism of Generation of By-products.

そこで、HCl の 1,4-dioxane 溶液を用いたところ収率は 77% に向上した (Scheme 27)。なお、Scheme 26 で良い結果を与えた trimethyl orthoformate や MS 4A を脱水剤としてそれぞれ添加したが、反応性は低下した。



Scheme 27. Improvement of Construction of Furofuran Ring.

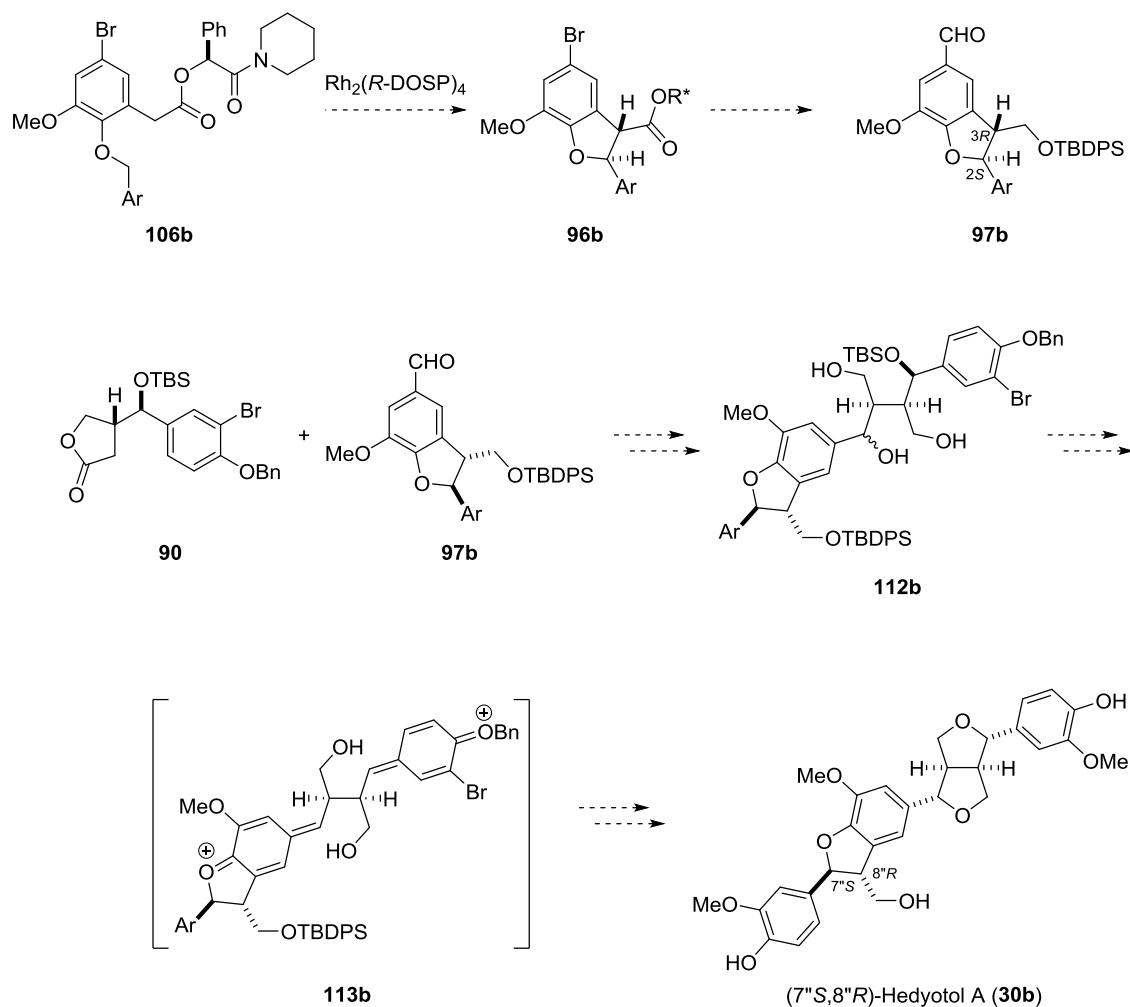
続いて、CuBr, NaOMe を用いるカップリング反応にて臭素原子をメトキシ基へと変換³⁶⁾した。この際、同時に TBDPS 基も除去され、**117a** が得られた。次に、THF/MeOH 溶媒中で水素添加反応を行い Bn 基の除去を試みたが、ジヒドロベンゾフラン環上のベンジル位も切断された。検討の結果、EtOAc 溶媒中で水素添加反応を行うことで、基質の分解をともなうことなく Bn 基を脱保護することができ、(7''*R*,8''*S*)-hedyotol A (**30a**) の全合成を達成した (Scheme 28)。さらに、アセチル体 **118a** を合成し、単離文献との各種スペクトルデータを比較したところ、単離文献に示された比旋光度が $[\alpha]_D^{20} +29$ (c 1.00, CHCl₃) であるのに対し、著者が合成した **118a** は $[\alpha]_D^{20} +14$ (c 0.80, CHCl₃) であり、良い一致を示さなかった。



Scheme 28. Total Synthesis of (7''*R*,8''*S*)-Hedyotol A (**30a**).

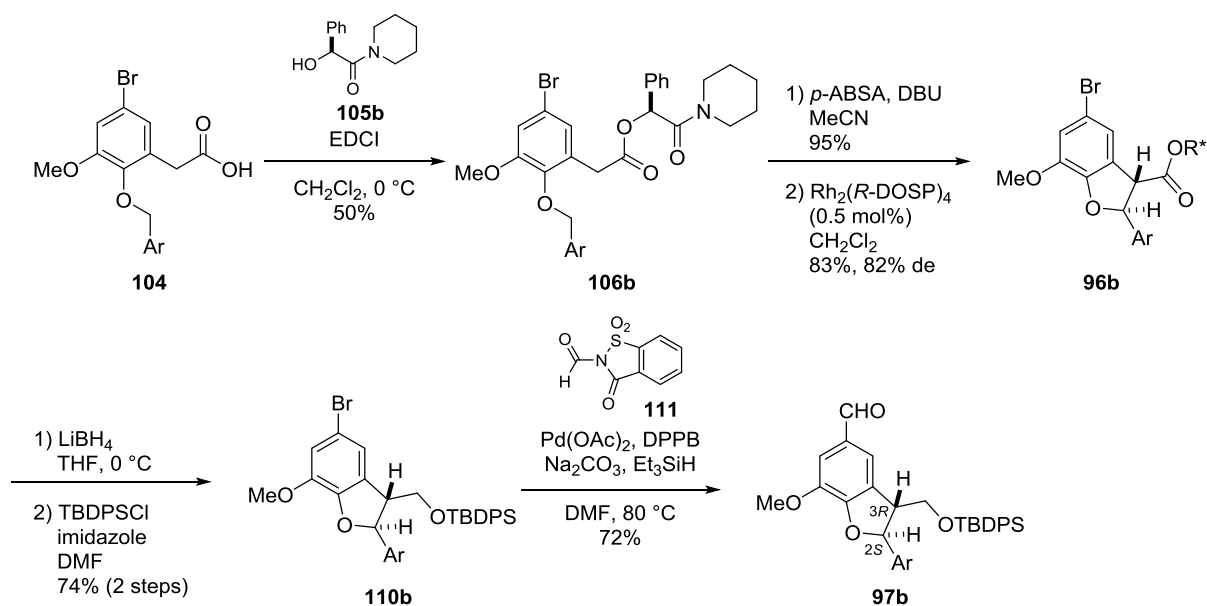
第三節 Hedyotol A の絶対立体配置の決定

合成した **118a** の比旋光度が単離文献と一致しなかった原因として、ジヒドロベンゾフラン環の立体化学が天然物と異なることが考えられる。そこで、ジヒドロベンゾフラン環部が逆の立体化学を持つ ($7''S,8''R$)-hedyotol A (**30b**) を合成することとした。第二節第三項で述べたように、不斉補助基、不斉 Rh 触媒の組み合わせによってジヒドロベンゾフラン環は鏡像異性体を作り分けることが可能である。(S)-マンデル酸ピペリジンアミドと $\text{Rh}_2(R\text{-DOSP})_4$ を用いることにより鏡像異性体 **97b** を合成し、同様の変換を経て ($7''S,8''R$)-hedyotol A (**30b**) へと導くこととした (Scheme 29)。



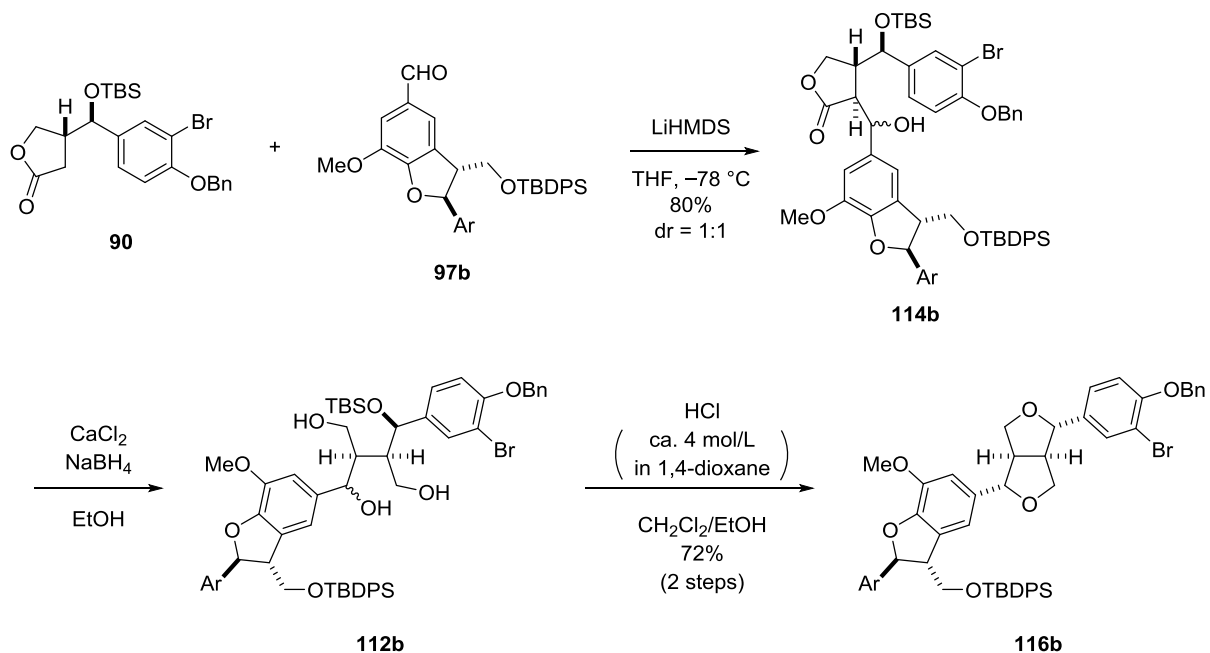
Scheme 29. Total Synthesis of ($7''S,8''R$)-Hedyotol A (**30b**).

まず、共通化合物となるカルボン酸 **104** と不斉補助基として先ほどとは逆の立体化学を有する (S)-マンデル酸ピペリジンアミド **105b** を縮合し、エステル **106b** を得た。さらに、diazo-transfer 反応、続く $\text{Rh}_2(R\text{-DOSP})_4$ を用いる C-H 挿入反応によって鏡像体となるジヒドロベンゾフラン **96b** を構築した。続いて、不斉補助基を除去し、*N*-formylsaccharin (**111**) を用いる CO 挿入反応によってアルデヒド **97b** へと導いた (Scheme 30)。



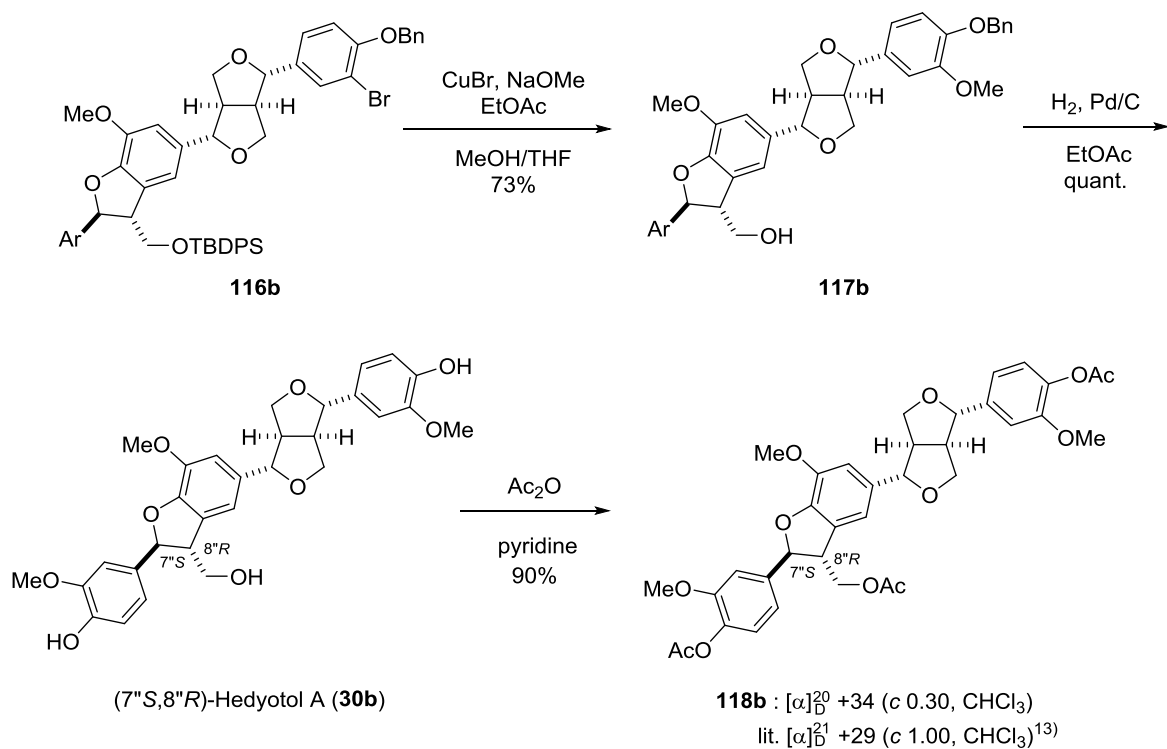
Scheme 30. Synthesis of Aldehyde **97b**.

次に、フロフラン骨格の構築を行った (Scheme 31)。塩基性条件下 aldol 反応を行い 2 置換ラク톤 **114b** を得た後、還元することで環化前駆体であるトリオール **112b** へと導いた。続いて、(7''*R*,8''*S*)-hedyotol A (**30a**) と同様の条件にて環化反応を行ったところ、環化反応が途中で停止し、TBS 基を有する副産物を確認した。ジヒドロベンゾフラン環上の立体化学が反応に影響を与えているものと推定している。検討の結果、少量のエタノールを添加すると反応が完結し、収率 72% で **116b** を得た。エタノールの添加によって TBS 基の脱保護が促進され、キノンメチド中間体の形成を容易にしたと考察している。



Scheme 31. Aldol Reaction of Key Intermediates **90** and **97b** and Construction of Furofuran Ring.

続いて先の合成に従い, CuBr, NaOMe を用いて臭素原子をメトキシ基へと変換し **117b** を得た。最後に, Pd 触媒存在下 EtOAc 溶媒中で水素添加を行うことにより, (7''S,8''R)-hedyotol A (**30b**) の全合成を達成した。さらに, アセチル体 **118b** に変換し, 単離文献¹³⁾と各種スペクトルデータ (¹H, ¹³C, Mass, IR, 比旋光度) を比較したところ良い一致を示したことから, hedyotol A (**30**) の絶対立体配置を以下に示す構造として決定した (Scheme 32)。



Scheme 32. Total Synthesis of Hedyotol A (**30**).

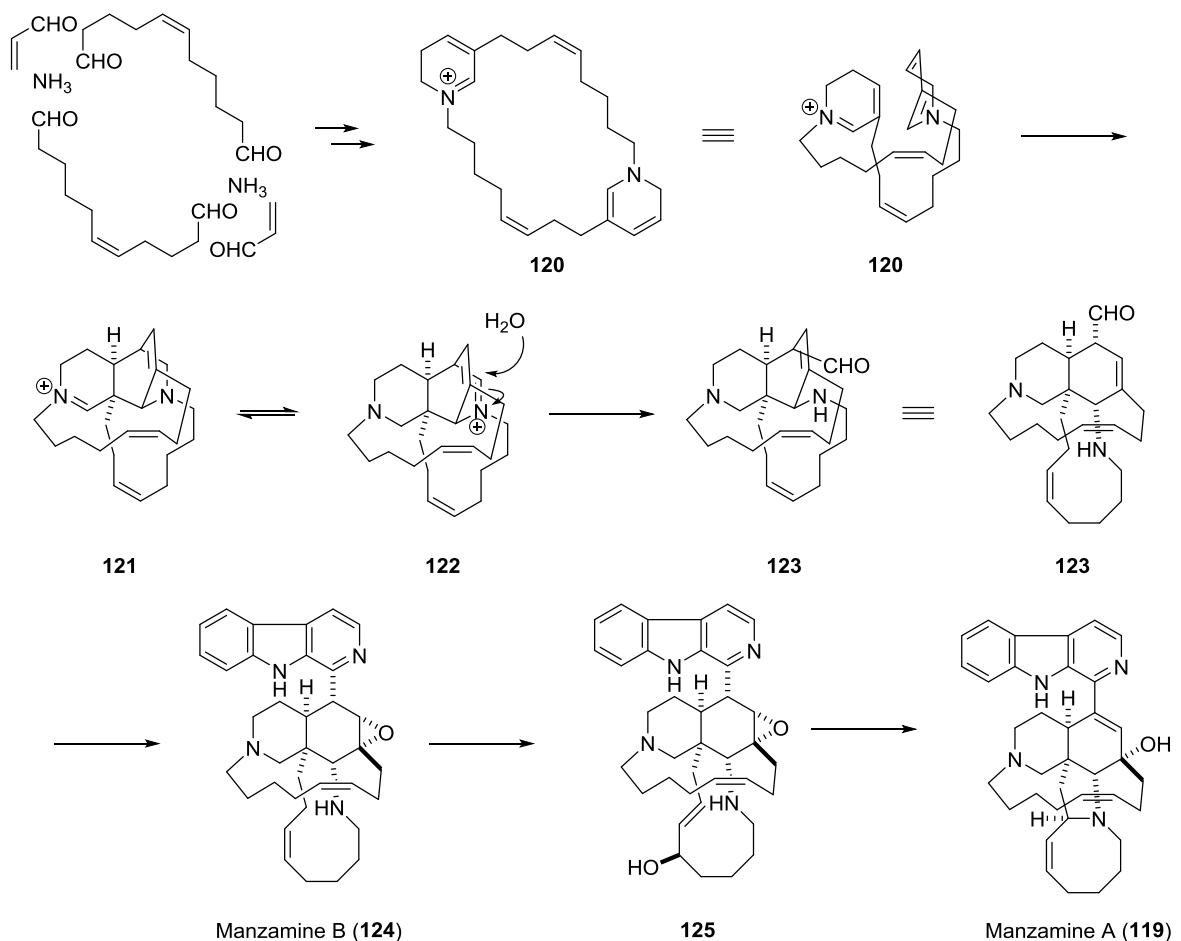
本章では, フロフラン骨格の対称構造に注目して 2 つのテトラヒドロフラン環を 1 段階で構築し, hedyotol A (**30**) の効率的な合成法を確立した。また, 2,3-*trans* ジヒドロベンゾフラン環に関するジアステレオマーを合成し, 各種スペクトルデータ (¹H, ¹³C, Mass, IR, 比旋光度) を比較することで, hedyotol A (**30**) の絶対立体配置を **30b** と決定した。

第二章 Xestoproxamine A (31)の合成研究

第一節 序論

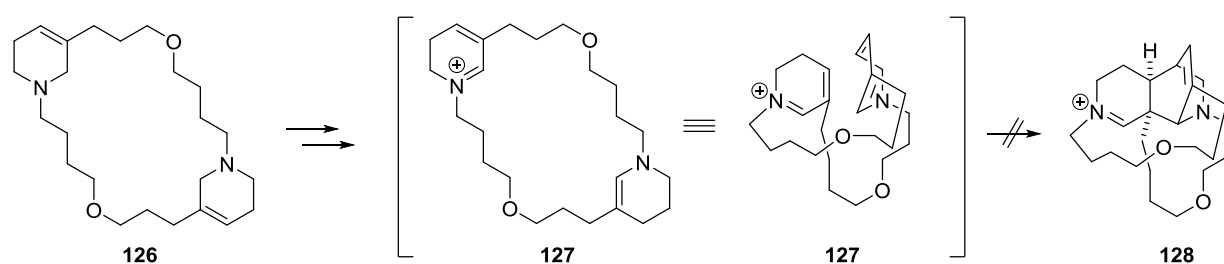
第一項 マンザミン関連化合物と生合成経路

Manzamine A (**119**) は強力な抗がん作用 ($IC_{50} = 0.07 \mu\text{g/mL}$, P-388 マウス白血病細胞), 抗マラリア活性を有するアルカロイドである。1986年に比嘉, Jefford らによって沖縄万座毛原産の海綿 (*Halichrona* 属) より単離・構造決定³⁷⁾されて以来, 現在までに数多くのマンザミン関連化合物が報告されている。前例のない特異な構造を有することから生合成研究の魅力あるターゲットとして注目され, 1992年, Baldwin らによってビスジヒドロピリジニウム中間体 **120** の分子内 Diels-Alder 反応を経由するという興味深い生合成仮説が提唱された³⁸⁾。Diels-Alder 反応によって得られた中間体 **121** は **122** と平衡関係にあり, 水の付加によってアルデヒド **123** となる。その後, 種々変換されることによって manzamine A (**119**) が生合成されるという仮説である (Scheme 33)。

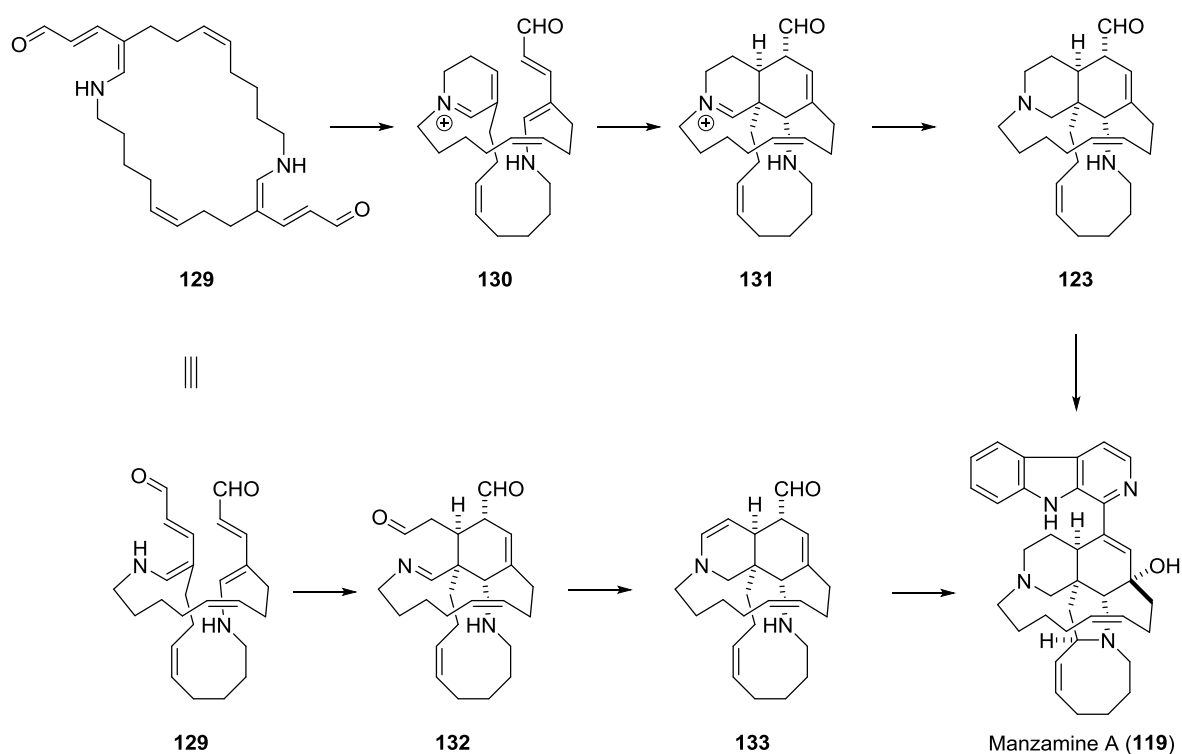


Scheme 33. Biosynthesis of Manzamine A (**119**) Proposed by Baldwin.

Marazano らは Baldwin らの生合成仮説をもとにモデル化合物を用いた合成的検証を行った³⁹⁾。ピステトラヒドロピリジン **126** を用いてビスジヒドロピリジニウム中間体 **127** を発生させ、分子内 Diels-Alder 反応を行うことを試みたが、目的物 **128** は得られなかった (Scheme 34)。そこで、Marazano らは、より高い反応性を示す 5-amino-2,4-pentadienal 中間体 **129** を経由する新たな生合成経路を提唱している⁴⁰⁾。**129** からの変換には 2 つの経路が提唱されており、一方は還元的環化によって生じるジヒドロピリジニウム中間体 **130** を経由する経路である。2 つの C-C 結合を形成することで **131** となった後、還元によって **123** となり、**119** へと変換される。他方は、**129** が環化して **132** となった後、イミンの還元とピペリジン形成により **133** へと変換され、その後 **119** へと導かれる経路である (Scheme 35)。

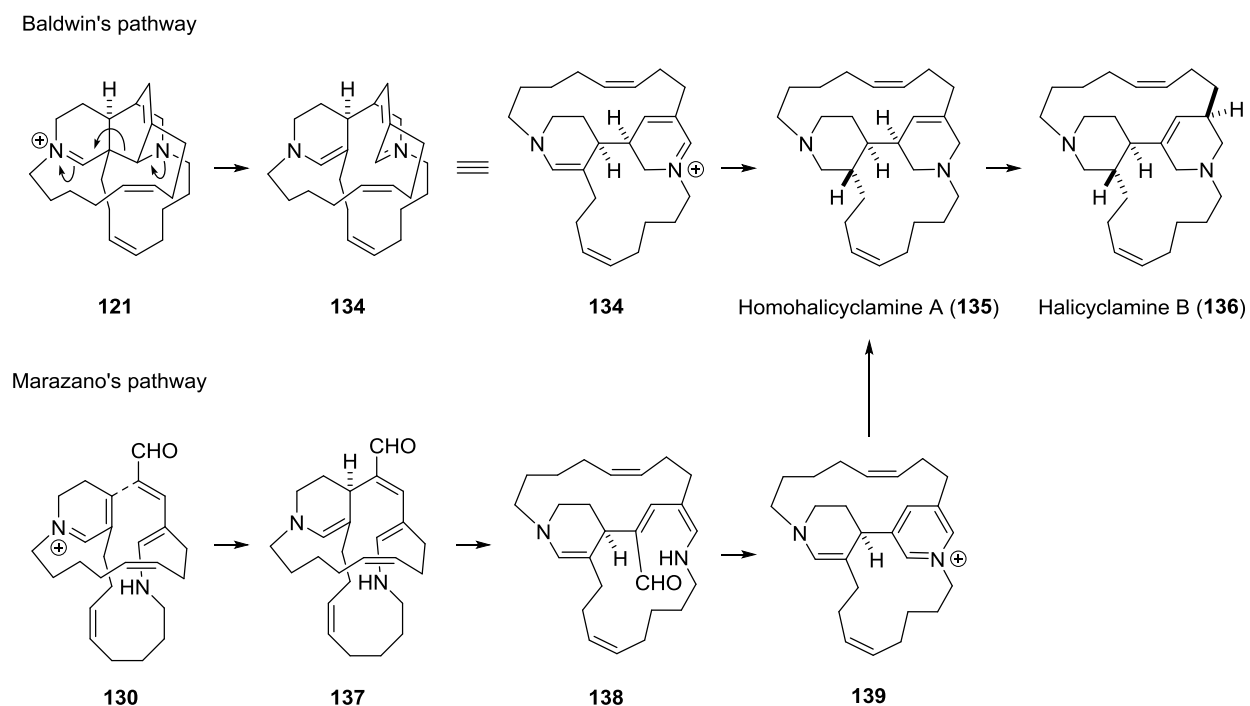


Scheme 34. Study of Diels-Alder Reaction of Bis(dihydropyridinium) Intermediate.



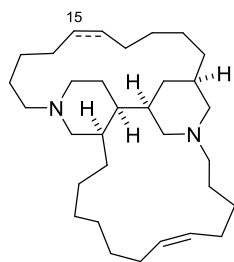
Scheme 35. Biosynthesis of Manzamine A (119) Proposed by Marazano.

135 や **136** のようなシクラミン類が単離されたことはこれらの仮説を強く支持するものと考えられており、そのためシクラミン類はマンザミンの関連化合物とされている (**Scheme 36**)。すなわち、**Baldwin** らの仮説においては、五環性イミニウム中間体 **121** の分解によって **134** が生じ、これが還元されることで **135** が生合成されると考えられている⁴¹⁾。一方、**Marazano** らの仮説では、ジヒドロピリジニウム中間体 **130** の分子内共役付加反応によって 1 つの C-C 結合が形成され **137** となる。続いて、オレフィンが異性化した **138** の環化により生じるピリジニウム中間体 **139** が還元されることによって **135** が生合成されると考えられている⁴⁰⁾。

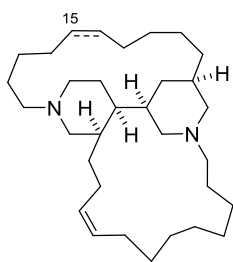


Scheme 36. Biosynthesis of Cyclamine Derivatives.

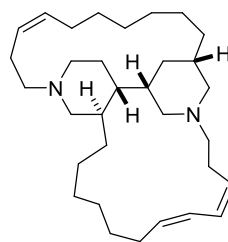
Manzamine A (119) の生合成研究にとって重要な位置を占めるシクラミン類であるが、それ自体も特異的な骨格を持つ興味深い化合物群である。シクラミン類は、2 つのマクロ環の中心に 3-4 位で連結したビスピペリジン骨格をもつことが特徴の四環性のアルカロイドである。ビスピペリジン骨格上の不斉中心、マクロ環の大きさや官能基によって多数の類縁体が存在する (**Figure 8**)。有用な生物活性を示すことも魅力的であり、haliclonaclamamine E (**144**) や arenosclerins A, C (**150, 152**) は抗生物質活性、細胞毒性が報告され⁴²⁾、haliclonaclamamine A (**140**)、haliclonaclamamine B (**142**) には加えて抗真菌活性も有することが報告されている⁴³⁾。近年も精力的な活性研究がおこなわれており、**140** や **142** は *Mycobacterium smegmatis* や *M. Bovis* に作用して抗マイコバクテリア活性を示すことが明らかとなった⁴⁴⁾。また、合成供給による非天然体シクラミン類である *cis-syn-cis* 配置のビスピペリジン骨格を持つ tetrahydrohaliclonaclamamine A (tetrahydro-**140**) と *cis-anti-cis* 配置を持つ立体異性体 **153** を用いて hM₁ mAChR に対する functional assay が行われた。その結果、tetrahydro-**140** はフルアゴニストであるのに対して、**153** は部分アゴニストとなることが判明した⁴⁵⁾。



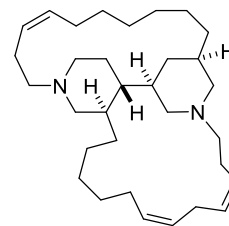
Haliclonyclamine A - Δ^{15} (**140**)
Haliclonyclamine C (**141**)



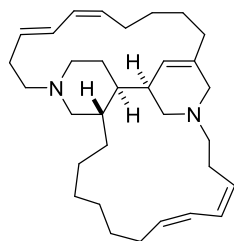
Haliclonyclamine B - Δ^{15} (**142**)
Haliclonyclamine D (**143**)



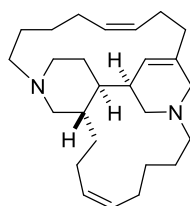
Haliclonyclamine E (**144**)



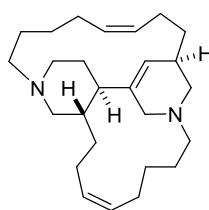
Haliclonyclamine F (**145**)



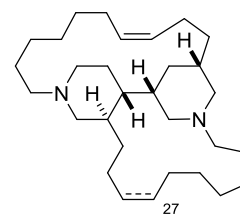
Halicyclamine A (**146**)



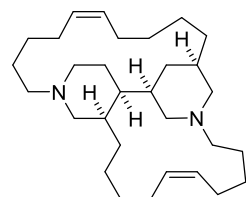
Homohalicyclamine A (**135**)



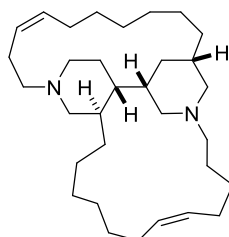
Halicyclamine B (**136**)



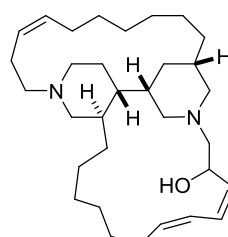
Xestoproxamine A - Δ^{27} (**31**)
Xestoproxamine B (**147**)



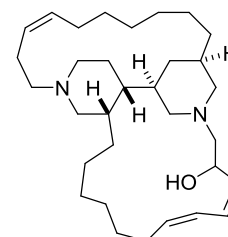
Neopetrosiamine A (**148**)



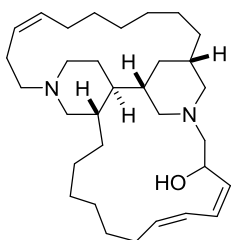
Halichondramine (**149**)



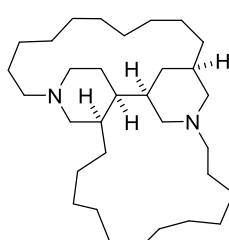
Arenosclerin A (**150**)



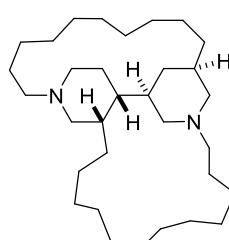
Arenosclerin B (**151**)



Arenosclerin C (**152**)



Tetrahydrohaliclonyclamine A
(tetrahydro-**140**)

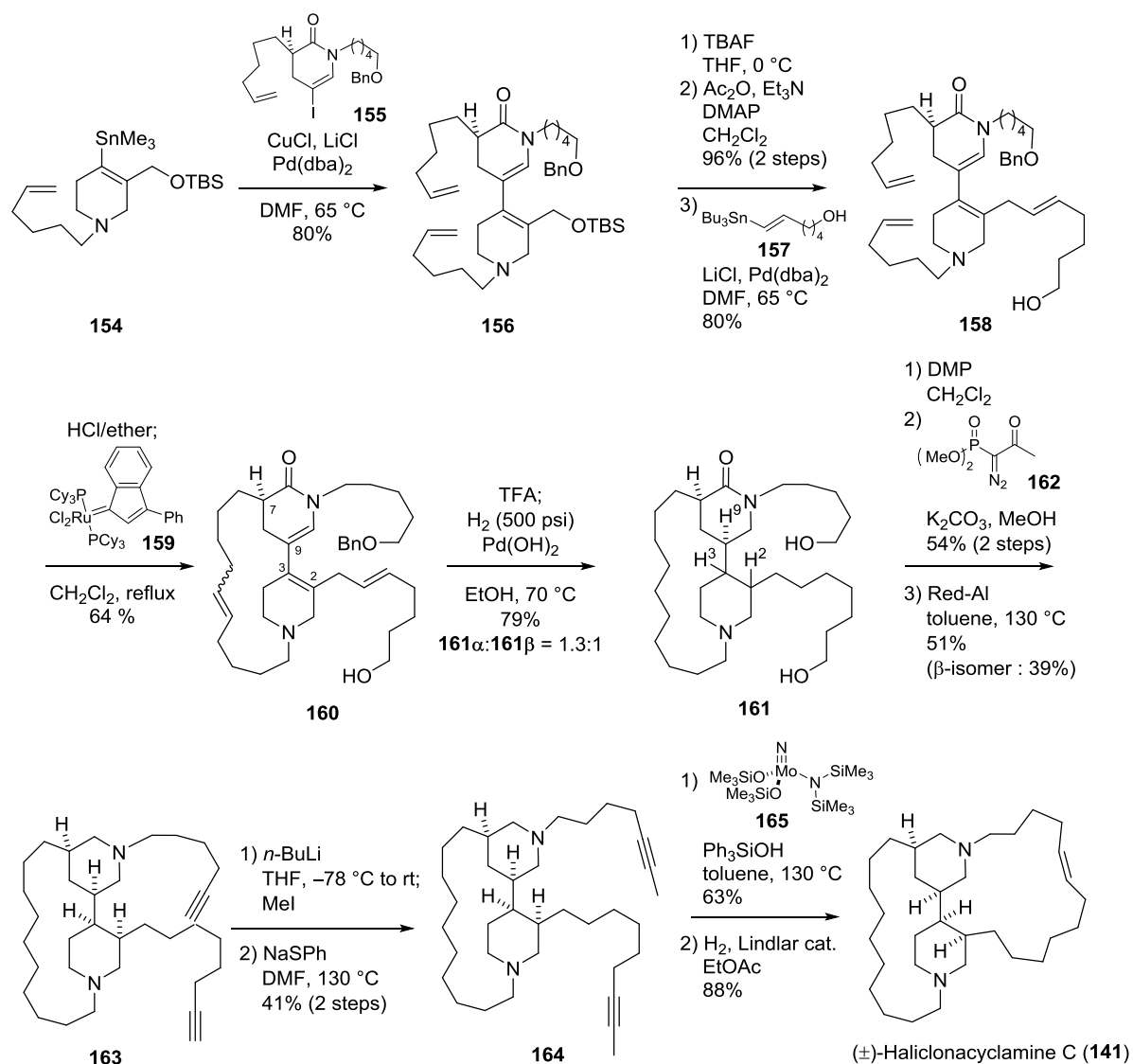


153

Figure 8. Structure of Cyclamine Derivatives.

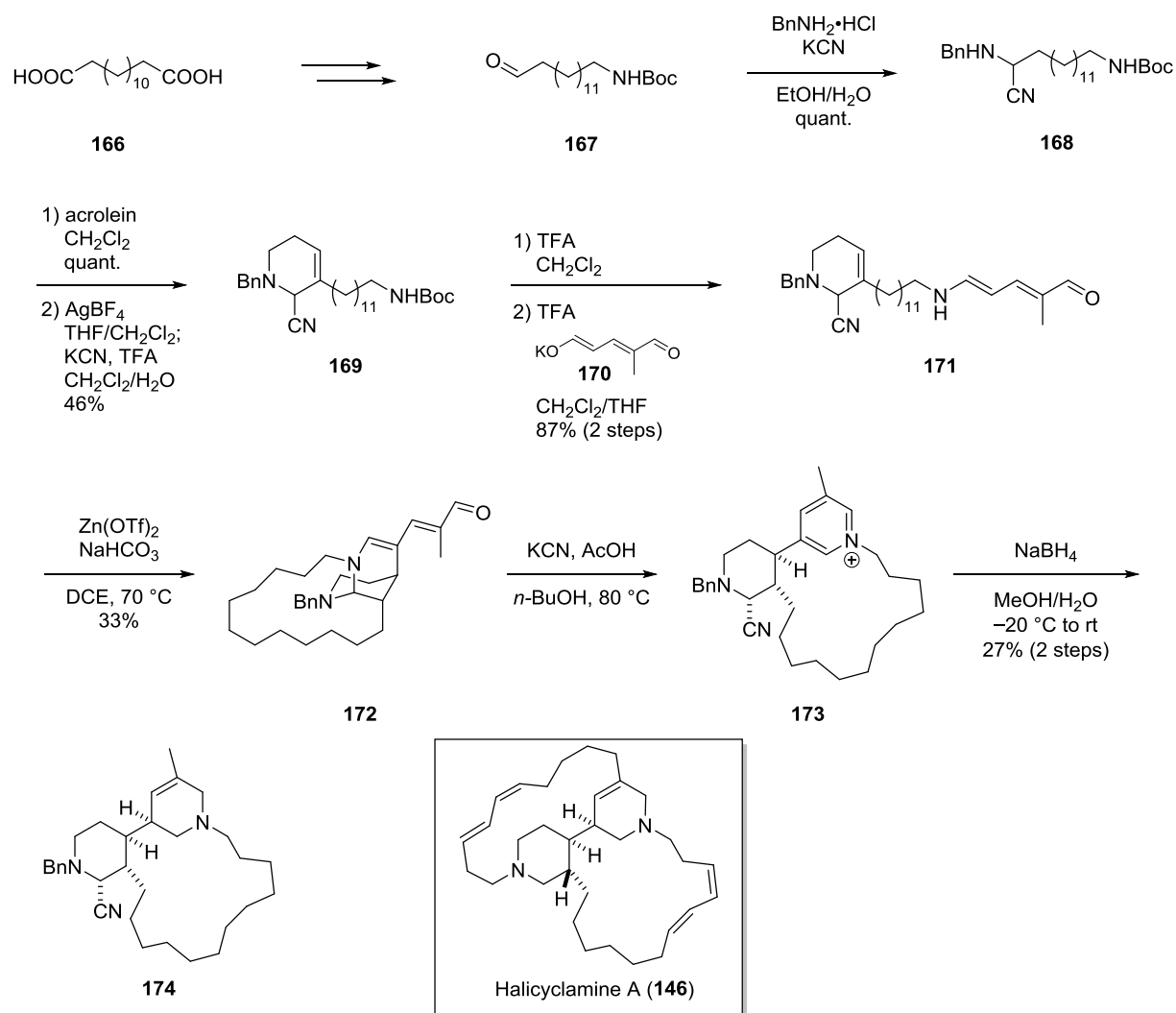
第二節 シクラミン類のこれまでの全合成及び合成研究

Sulikowski らは、メタセシスによるマクロ環の構築、カップリング反応で合成したビスピペリジンアナログの還元によりビスピペリジン骨格を構築する合成戦略にて、(±)-haliclonyclamine C (**141**) の合成を報告した⁴⁶⁾ (Scheme 37)。まず、スズ化合物 **154** とビニルヨード **155** の Stille カップリング反応によって **156** を合成した。その後 TBS 基を Ac 基へと変換し、2 度目の Stille カップリング反応にて側鎖の伸長を行うことで **158** へと導いた。続いて、Ru 触媒 **159** を用いたオレフィンメタセシスによりマクロ環の構築を行った後、得られた **160** に対し水素添加反応を行い、C7 の不斉中心を基点としたビスピペリジン骨格上の不斉中心の構築を行った。 α 面より水素が付加した **161 α** と β 面より水素が付加した **161 β** が 1.3:1 で得られた。生じた水酸基はアルキンへと変換し、Red-Al を用いてラクタムを還元し、**163** へと変換することで立体異性体を分離した。最後に、Mo 触媒を用いたアルキンメタセシスによりマクロ環を構築することで (±)-haliclonyclamine C (**141**) の全合成を達成した。



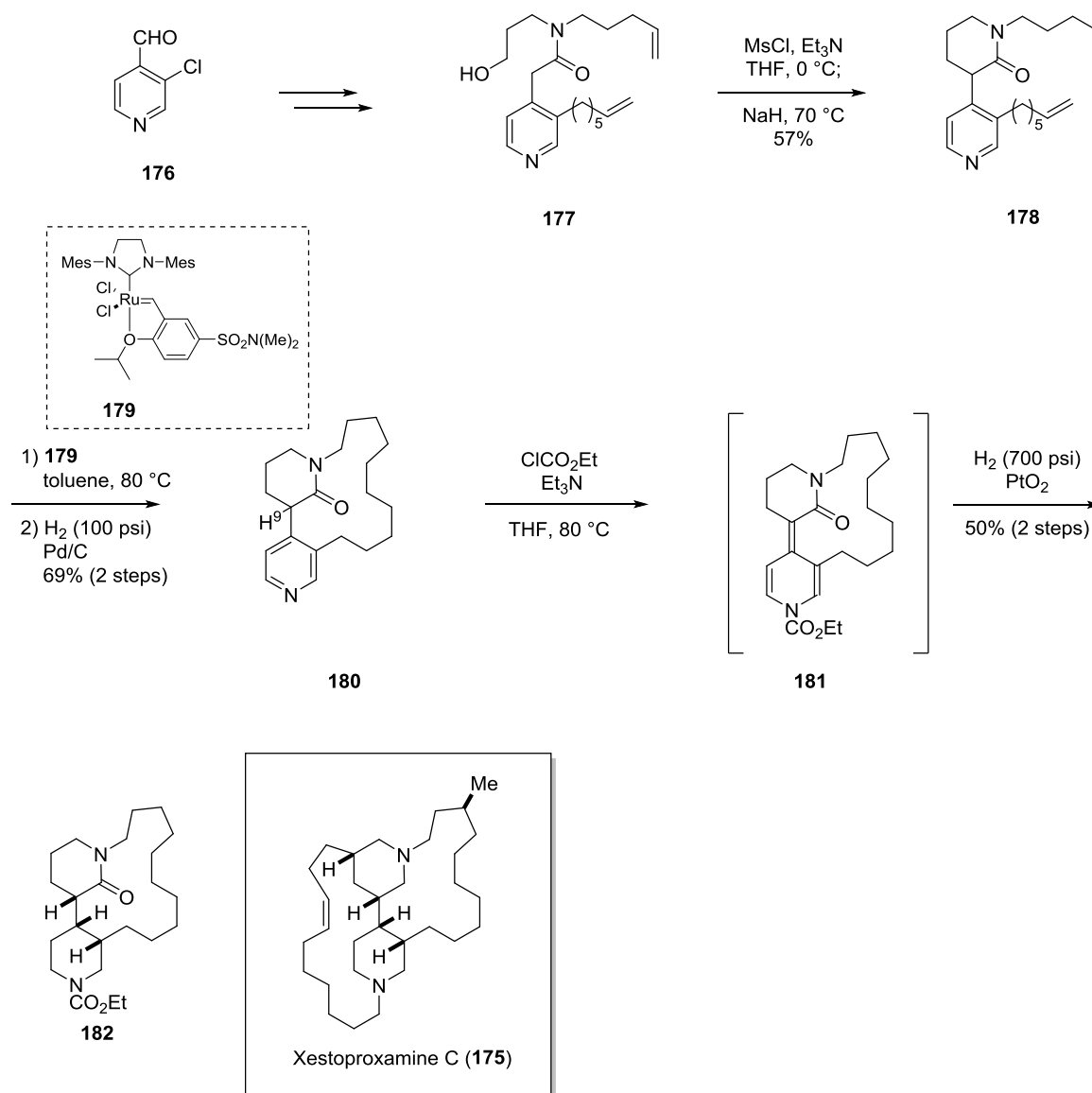
Scheme 37. Sulikowski's Total Synthesis of (±)-Haliclonyclamine C (**141**).

Marazano らは、自らの提唱する生合成経路を模倣した合成を計画し、halicyclamine A (**146**) のモデル合成研究⁴⁷⁾を行った (Scheme 38)。まず、市販の tetradecanedioic acid (**166**) より導いたアルデヒド **167** に対する Strecker 反応によってアミノニトリル **168** を得た。次いで、**168** のアミノ基から acrolein への 1,4-付加, 続く AgBF_4 による分子内アルデヒド部との脱水縮合によってジヒドロピリジウム塩とし、CN イオンでトラップすることによって α -アミノニトリル **169** を得た。**169** は Boc 基を除去した後、2-methyl glutaconaldehyde potassium salt (**170**) と脱水縮合することで **171** へと導いた。ここで、生合成経路を模倣したピリジウムイオンの形成を伴う分子内付加 (Scheme 36) によって **173** へと変換すべくルイス酸を作用させたが、三環性のアミナル **172** が得られた。**172** は KCN と AcOH を作用させることで **173** へと変換可能であり、これを NaBH_4 により還元することで目的とする不飽和ビスピペリジン化合物 **174** を得ることに成功した。



Scheme 38. Marazano's Synthetic Study of Halicyclamine A (**146**).

Pigge らはピリジンの脱芳香化反応を用いて xestoproxamine C (**175**) のモデル合成研究を行った⁴⁸⁾ (Scheme 39)。まず、**176** より合成した **177** の水酸基を Ms 化後、強塩基を作用させることによりラクタムを形成し、**178** を得た。続いて、Ru 触媒 **179** を用いたオレフィンメタセシスによりマクロ環を構築し、生じたオレフィンを還元することで **180** を得た。続いて、ClCO₂Et を用いてアルキリデンジヒドロピリジン **181** へと変換し、これを水素添加反応によって還元することでビスピペリジンアナログ **182** を合成した。



Scheme 39. Pigge's Synthetic Study of Xestoproxamine C (**175**).

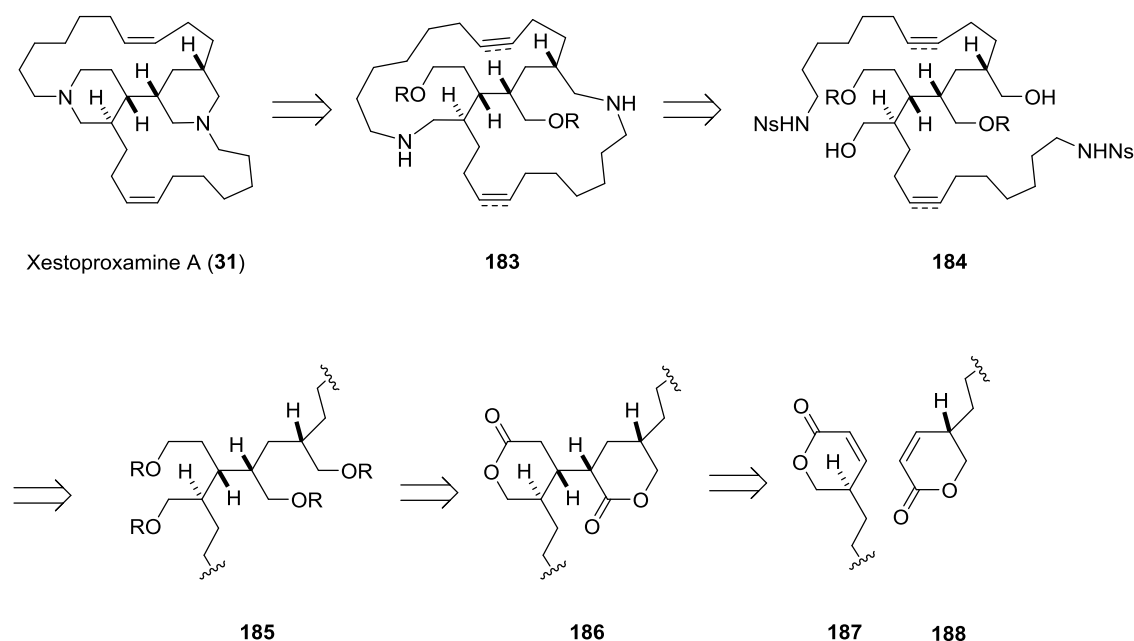
第二節 Xestoproxamine A (31) の合成研究

第一項 逆合成解析

シクラミン類の合成研究が進められているが、今なお収率や立体選択性に課題を残し、全合成が達成されたのは 1 例のみである。これまでの研究成果から本化合物群の窒素マクロ環構築にはメタセシス反応が有効である事が明らかとなっている。一方で、その反応の性質上 2 つのマクロ環上の官能基が制限されるという課題が残されている。そこで著者は、より汎用性が高い手法でマクロ環を構築し、天然体に多くみられる *trans-syn-cis* 配置ビスピペリジン骨格の高立体選択的な構築法を確立することで、多くの類縁体合成へ展開可能な合成法の確立を目的として本研究を行った。

著者は、崩れた対称構造に内在する構造類似性に注目して合成の簡略化を図ることとした (Scheme 40)。不飽和ラクトン **187** に対して対掌な不飽和ラクトン **188** の 1,4-付加反応は、崩れた対称構造を持つビスラクトン化合物 **186** を与える。**186** が持つ構造の類似性を利用した二方向での同様な官能基変換は、xestoproxamine A (**31**) へと導く簡便な手法である。すなわち、**186** の 2 つのラクトンを開環した **185** の両アルキル側鎖末端に窒素原子を導入することで、Ns-アミド **184** へと変換することができる。次いで、穏和な条件下反応が進行する Ns-strategy によりマクロ環の構築を行うことで、ジマクロ環化合物 **183** を得ることとした。最後に 2 つのピペリジン環を形成することにより、崩れた対称構造を持つ **31** を合成できると考えた。

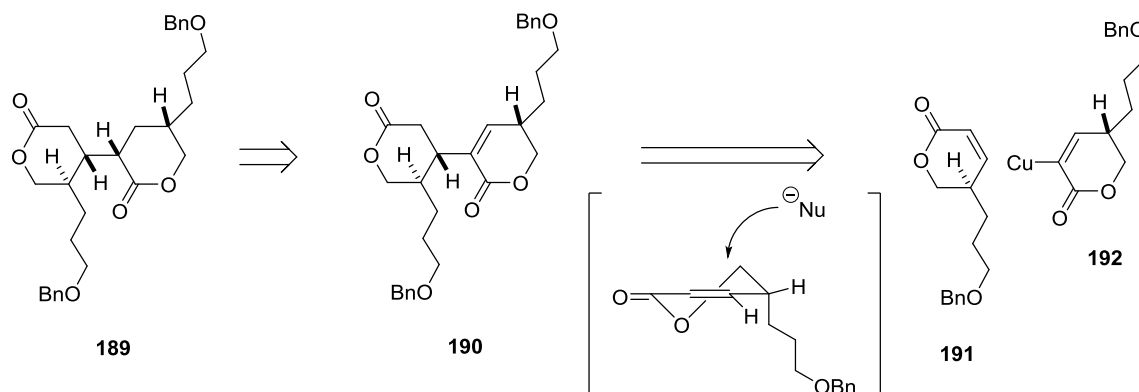
本合成戦略では、合成初期で構築したビスラクトン骨格上の不斉中心をそのままビスピペリジン骨格の不斉中心へと反映し、最大の合成課題である高立体選択的なビスピペリジン骨格の構築を行うこととした。



Scheme 40. Retrosynthesis of Xestoproxamine A (**31**).

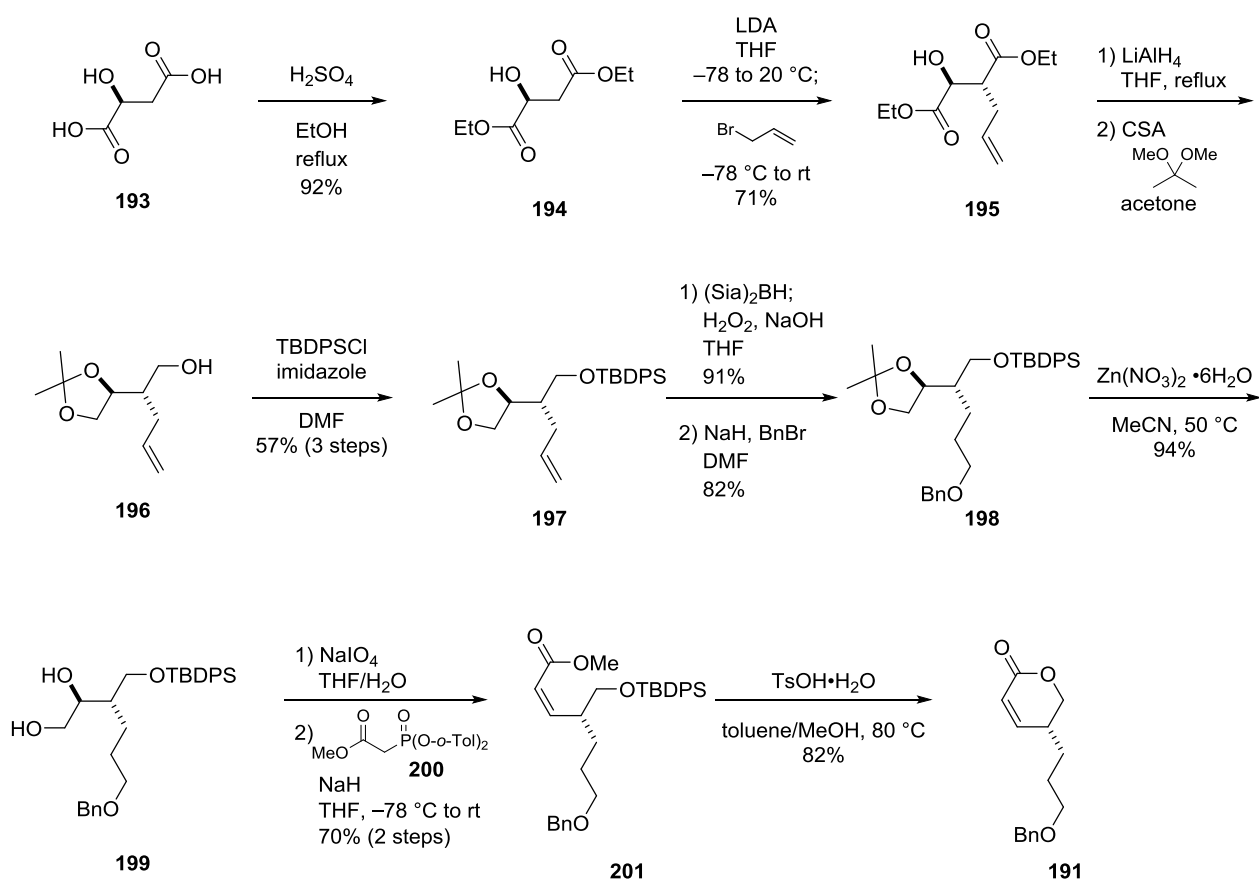
第二項 有機銅試薬の付加反応によるビスラクトン骨格の構築

まず、不飽和ラクトン **191** に対する有機銅化合物 **192** の 1,4-付加反応を用いる手法を計画した (Scheme 41)。 **191** は 1,2-アリルひずみの影響を受けて配座が制御されているため、付加反応はアルキル側鎖と反対側から進行し、3つの不斉中心を持つ不飽和ビスラクトン化合物 **190** へと導くことが可能である。最後に還元することで、4つの不斉中心を有するビスラクトン化合物 **189** を得ることができると考えた。



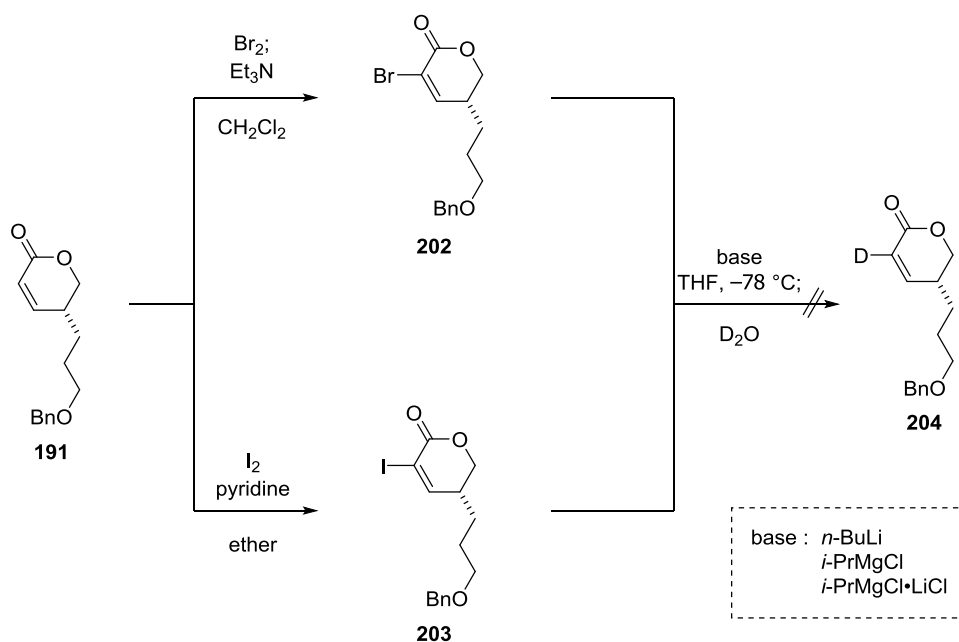
Scheme 41. Plan for Construction of the Bis(lactone) Core by Using Organocopper Compound.

そこでまず、モデル化合物での検討を行うため光学活性な不飽和ラクトン **191** を合成した (Scheme 42)。L-Malic acid (**193**) を出発原料とし、 H_2SO_4 を用いてエステル化することで **194** を得た。次に、Seebach らによって報告された手法⁴⁹⁾を用いて立体選択的にアリル基を導入し、**195** を合成した。続いて、 LiAlH_4 を用いた還元反応によりトリオールとし、アセタール保護することで **196** へと導いた。水酸基を TBDPS 保護した後、**197** の末端オレフィンにヒドロホウ素化に続く酸化によって水酸基へと変換し、Bn 保護することで **198** を合成した。**198** のアセタール基は $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ⁵⁰⁾を用いて選択的に除去しジオール **199** を得た。次いで、 NaIO_4 を用いてジオールを開裂し、生じたアルデヒドに対して安藤試薬 **200**⁵¹⁾を作用させることで *cis* 型の不飽和メチルエステル **201** を構築した。最後に、酸性条件に付すことで目的の不飽和ラクトン **191** を得た。



Scheme 42. Synthesis of Lactone **191**.

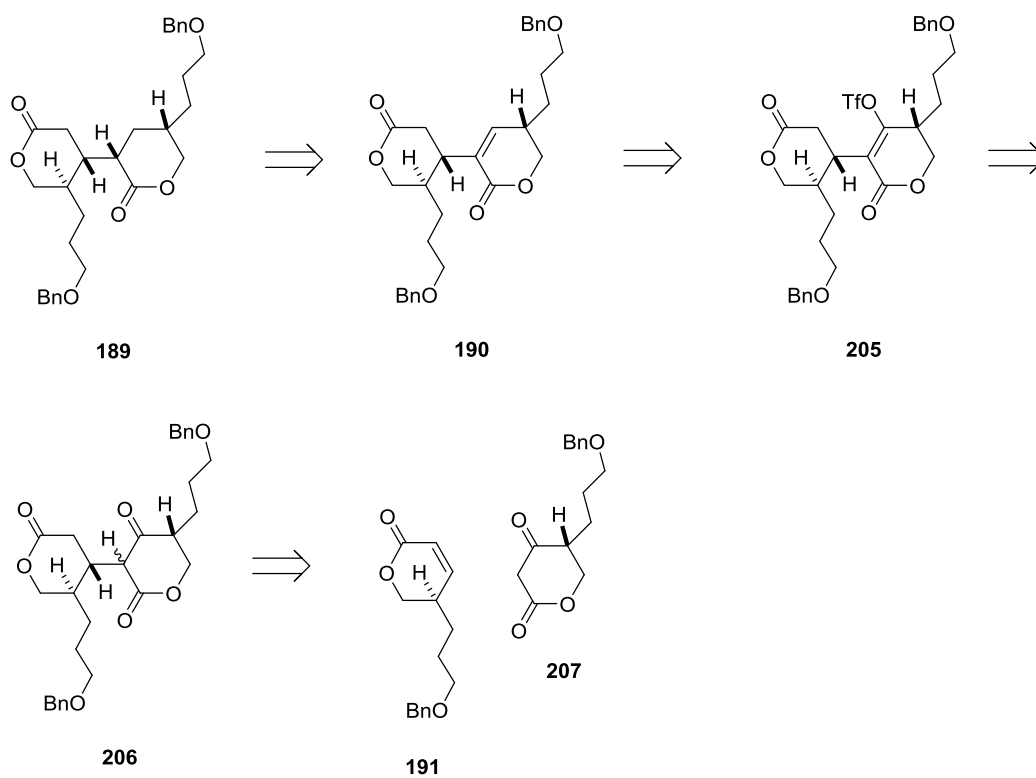
Scheme 41 の合成戦略に従えば, **191** の対掌なラクトンより得られる有機銅化合物を用いて 1,4-付加反応を行う必要がある。今回, ビスラクトン骨格構築法の確立を優先し, **191** より調製した有機銅化合物を用いて検討を行うこととした (**Scheme 43**)。そこでまず, **191** の α 位ハロゲン化を行い, **202, 203** を得た。続いて, 有機銅化合物への変換を試みたが, 調製は困難を極めた。アニオン種形成を確認するため D 化実験を行なったが, D 置換体 **204** を得ることはできなかった。アニオン種の形成後, すぐさま分子間で反応が進行し多量体を形成していることが原因と考えられる。そのため, 有機銅化合物を用いた 1,4 付加反応によるビスラクトン骨格の構築は断念することとした。



Scheme 43. Study of Formation of Organocopper Compound.

第三項 Michael 付加反応によるビスラクトン骨格の構築

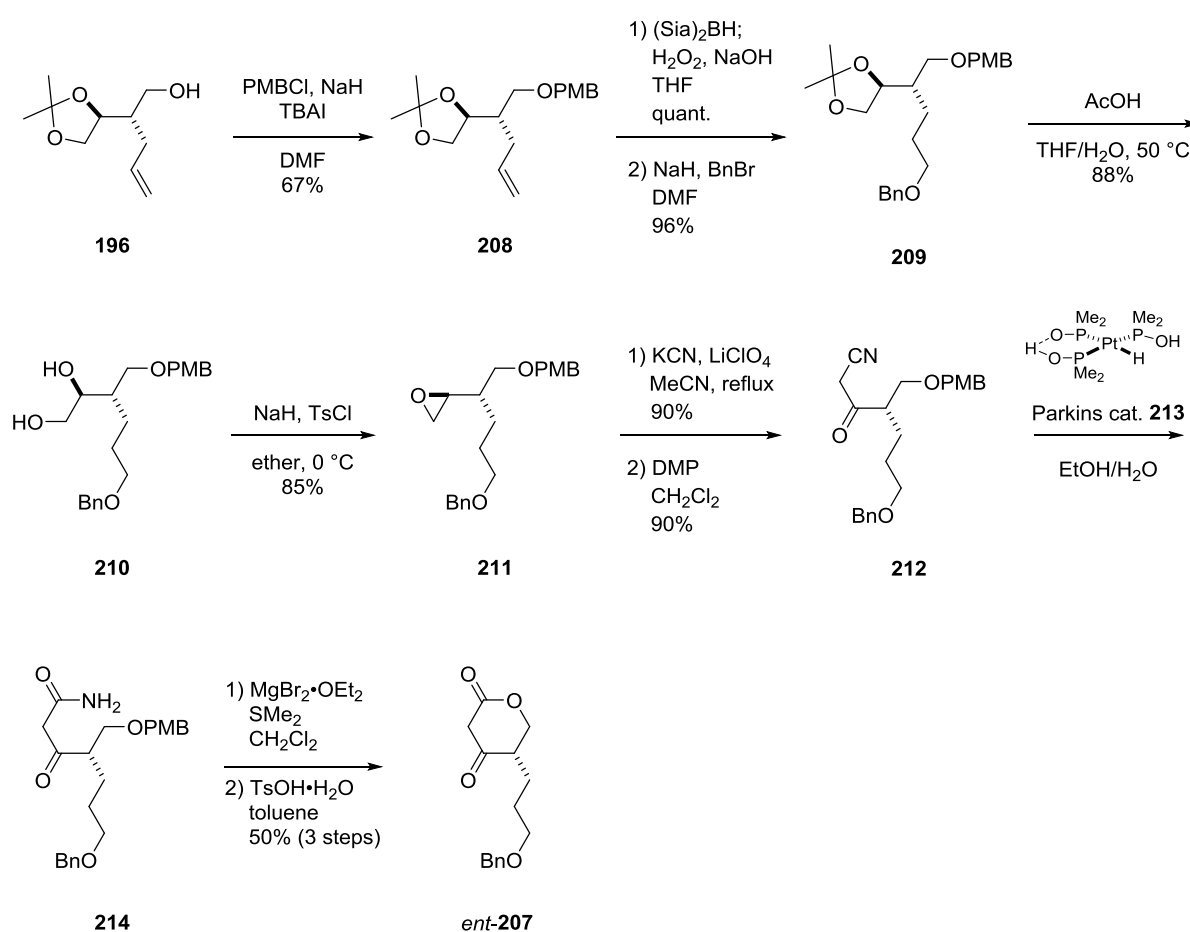
先の戦略では求核種の自己多量体化が問題となった。そこで、穏やかな反応性を示す活性メチレン化合物の Michael 付加反応を用いたビスラクトン骨格の構築を計画した (Scheme 44)。Michael 付加反応を用いた場合、ジアステレオマー混合物である付加体 **206** が得られる。ジアステレオマーはトリフラート体 **205** へと変換することで単一の化合物とすることができ、不飽和ビスラクトン化合物 **190** を経由してビスラクトン骨格を構築できると考えた。



Scheme 44. Plan for Construction of Bis(lactone) Core by Using Michael Addition.

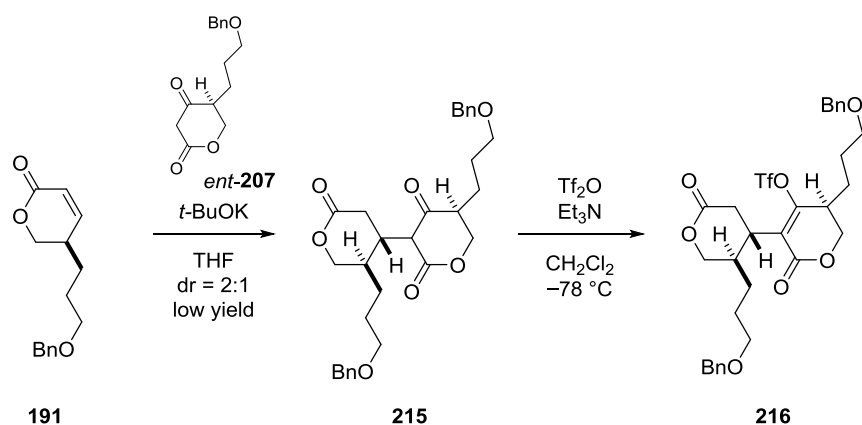
確立した **191** の合成知見を用いれば、*ent*-**207** を容易に調製できる。目的とする配置の不斉中心を構築することはできないが、**Scheme 44** で示したようなビスラクトン骨格の構築法確立を優先し、**191** に対する *ent*-**207** の Michael 付加反応を行うこととした。

まず、 β -ケトラクトン *ent*-**207** の合成を行った (**Scheme 45**)。前合成ルートにおける中間体 **196** の水酸基を PMB 保護した後、**208** の末端オレフィンにヒドロホウ素化に続く酸化によって水酸基へと変換し、Bn 保護することで **209** を合成した。次に、アセタール基の除去を行うことでジオール **210** を得た。続いて、塩基性条件下 TsCl を作用させることによりエポキシド **211** へと導き、KCN による開環、生じた水酸基の DMP 酸化により β -ケトニトリル **212** を得た。次いで、Parkins 触媒 **213**⁴⁰⁾ を用いてニトリルをアミド **214** へと水和した。DDQ を用いた PMB の脱保護では化合物の分解反応が優先したが、ルイス酸を用いることで脱保護に成功し、最後に酸性条件に付すことで光学活性な β -ケトラクトン *ent*-**207** を合成した。



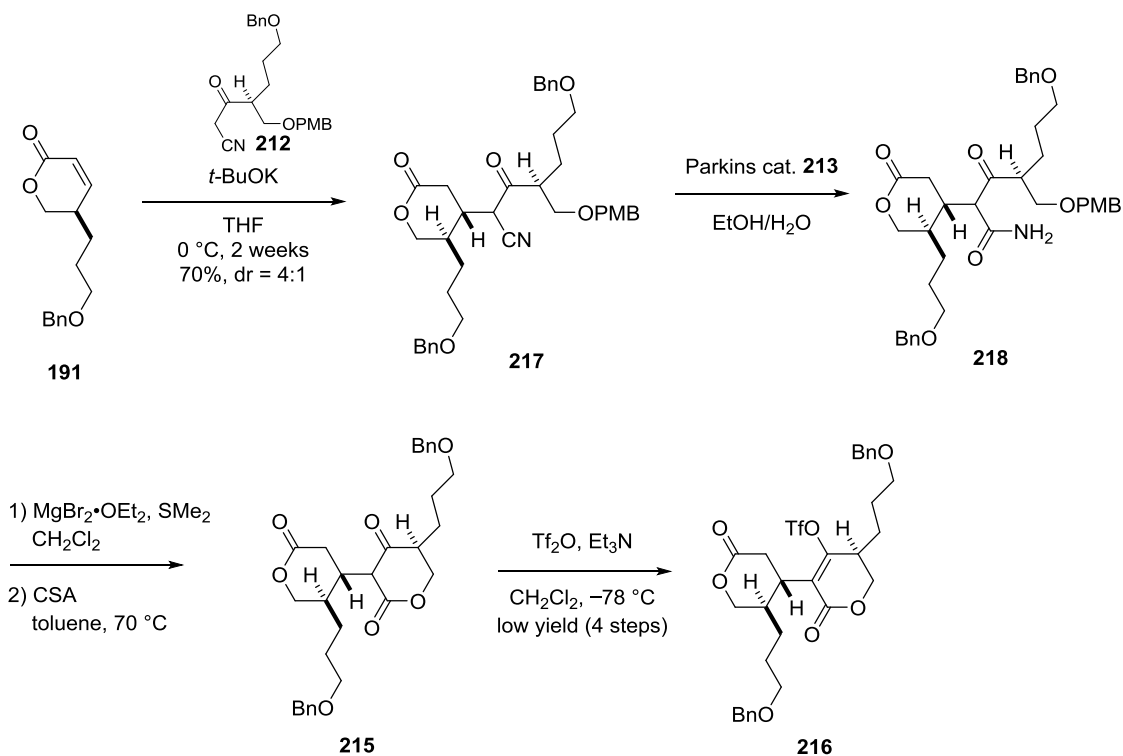
Scheme 45. Synthesis of β -Ketolactone *ent*-**207**.

続いて、*ent*-**207** を用いた Michael 付加反応を行った。しかし、低温下では反応が進行せず、反応時間を室温まで昇温してもわずかに反応が進行するのみであった。なお、少量得られた **215** をトリフラート化し、不飽和ビスラクトン化合物 **216** へと導くことで Michael 付加反応の立体選択性が 2:1 であることを確認した (**Scheme 46**)。



Scheme 46. Construction of Bis(lactone) Core by Using β -Ketolactone *ent*-207.

低温下での反応により立体選択性の向上が期待できるが、**Scheme 46**の結果から、*ent*-207はマイケルドナーとしての反応性が不十分であるといえる。そこで、反応性向上を期待してマイケルドナーを β -ケトニトリル **212**へと変更し、付加後に不飽和ラクトンを形成する手法を計画した (**Scheme 47**)。付加反応には2週間という時間を必要としたが良好な収率にて反応は進行し、付加体 **217**を得た。続いて、Parkins 触媒 **213**を用いてアミド **218**へと変換した。その後、PMB 基の脱保護や化合物自体の安定性、反応の再現性に問題があるものの、3段階にてトリフラート体 **216**へと導くことに成功した。ここで、Michael 付加反応の立体選択性が 4:1 である事を確認した。



Scheme 47. Construction of Bis(lactone) Core by Using β -Ketonitrile **212**.

第四項 不飽和ラクトンの改良

前項において、3つの不斉中心を持つ不飽和ビスラクトン化合物をジアステレオ比 4:1 で得ることに成功した。より低温で反応を行うことにより立体選択性の向上が期待できるが、反応時間の長さが懸念される。そこで著者は、Herradón らによって報告された高立体選択的な Michael 付加反応⁵³⁾を参考に、 δ 位にヒドロキシメチル基を導入した不飽和ラクトン **219** を用いることを計画した。**220** と **221** の2つの配座では、1,2-アリルひずみの影響にヒドロキシメチル基がエクアトリアル位となる安定化効果が加わることで、**220** の配座が優先される。より強固に配座が制御された **219** に対する Michael 付加反応は、高立体選択的に付加体を与えると考えた。(Figure 9)。

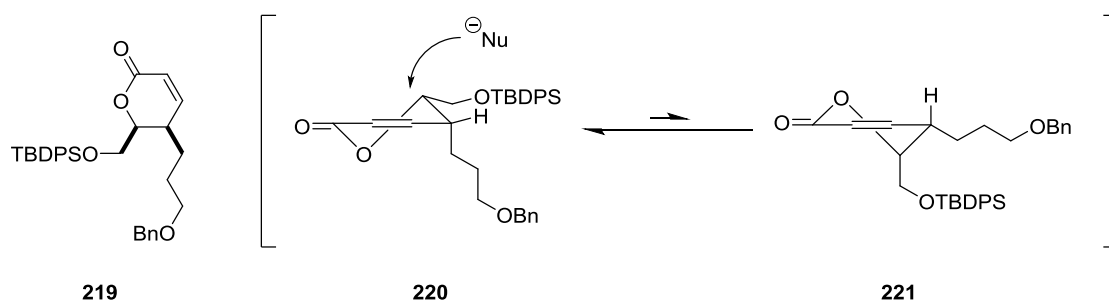
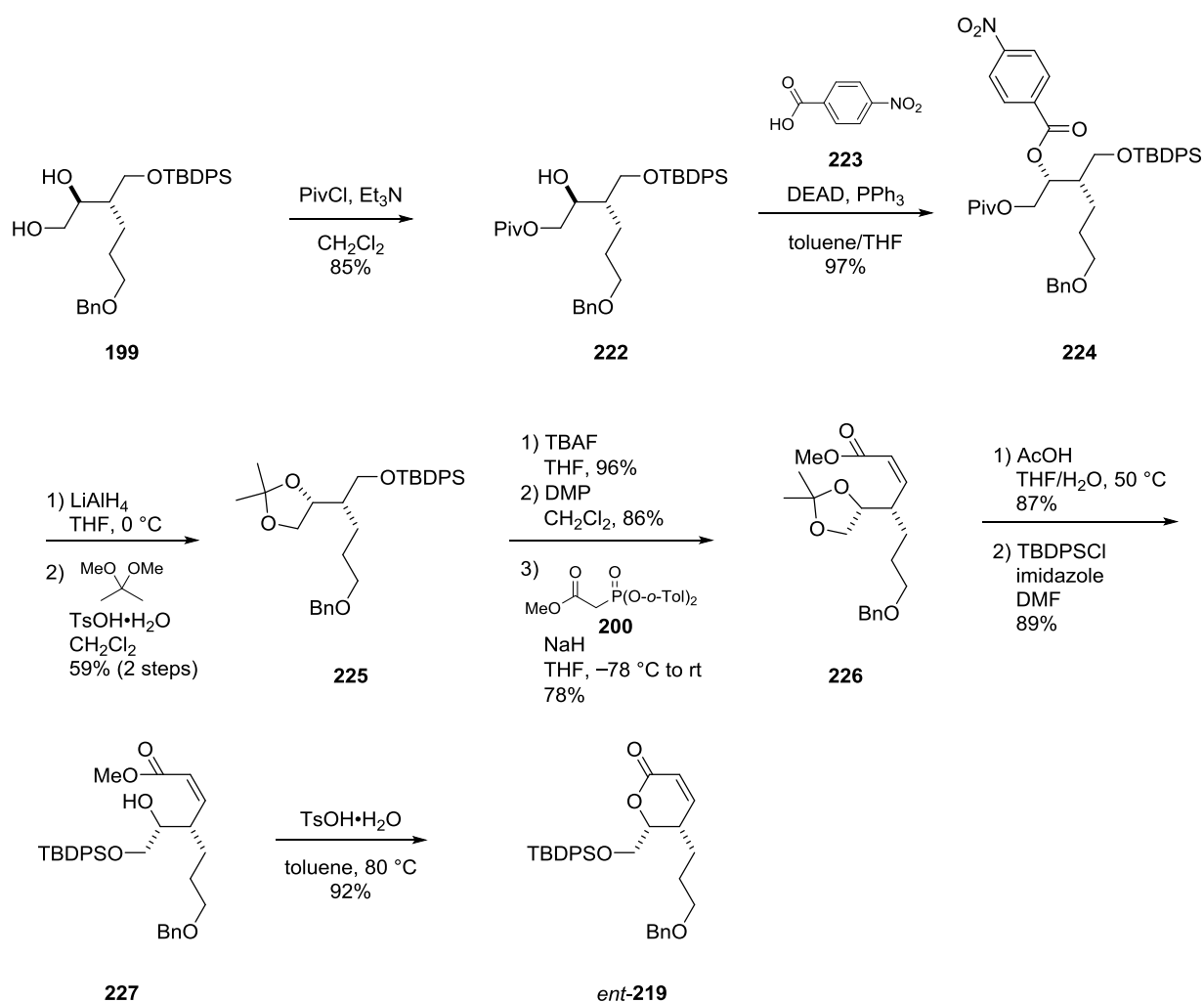


Figure 9. Design of δ -Hydroxymethyl Lactone.

i) δ -ヒドロキシメチル不飽和ラクトンの合成

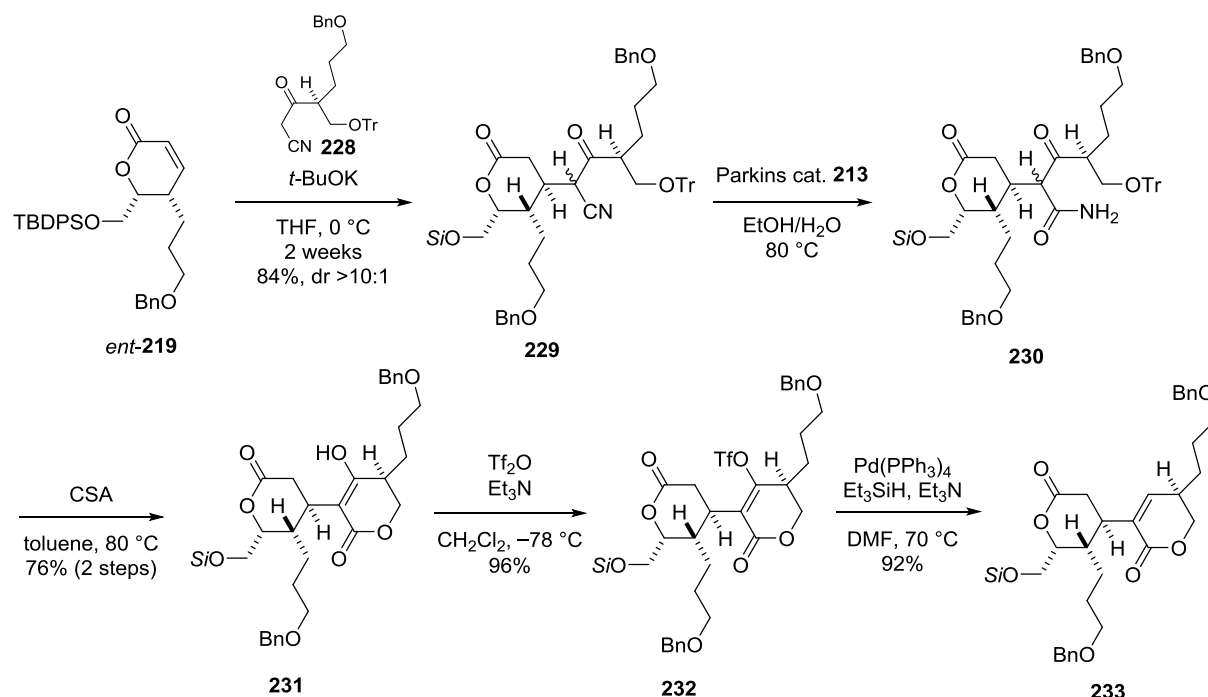
確立した **191** の合成知見を用いれば, *ent*-**219** を容易に調製できる。目的とする配置の不斉中心を構築することはできないが, **Figure 9** で示したような Michael 付加反応により, 高立体選択的に付加体を得ることを優先し, *ent*-**219** の合成を行った (**Scheme 48**)。まず, ジオール **199** の 1 級水酸基のみを Piv 保護することで **222** へと変換した。 δ -ヒドロキシメチルを *cis* 配置で導入するためには, 残る水酸基を立体反転する必要がある。そこで, *p*-nitrobenzoic acid (**223**) との光延反応によって 2 級水酸基の立体を反転した **224** を得た。その後, 還元続くアセタール保護によってアセタール **225** へと導いた。続いて, TBDPS 基の除去, DMP 酸化によって生じたアルデヒドに対して安藤試薬 **200** を作用させることで不飽和メチルエステル **226** を *cis* 配置で構築した。次いで, AcOH によってアセタール基の除去を行い, 1 級水酸基を TBDPS 基で保護することで **227** へと導いた。最後に, 酸性条件に付すことで環化反応が進行し, *ent*-**219** を得た。



Scheme 48. Synthesis of δ -Hydroxymethyl Lactone *ent*-**219**.

ii) δ -ヒドロキシメチル不飽和ラクトンを用いたビスラクトン骨格の構築

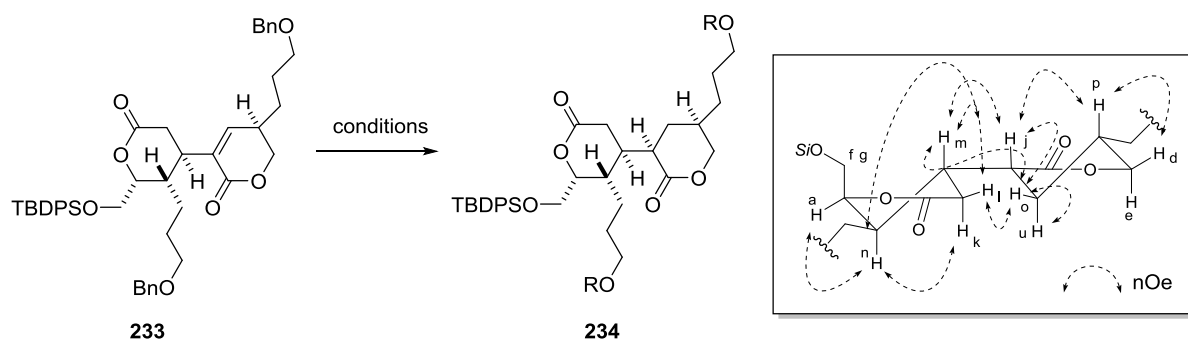
続いて、 β -ケトニトリル **228** を用いた Michael 付加反応を行い、不飽和ビスラクトン骨格の構築を試みた (Scheme 49)。Scheme 47 では PMB 基の脱保護に問題を抱えていたため、保護基を Tr 基へと変更した。 δ -ヒドロキシメチル不飽和ラクトン *ent*-**219** に対する Michael 付加反応は高立体選択的に良好な収率で進行し、付加体 **229** を得た。続いて、Parkins 触媒 **213** を用いてアミド **230** へと水和し、酸性条件に付すことで Tr 基の脱保護を伴いながら環化反応が進行した **231** が得られた。この際、Scheme 47 において問題であった化合物自体の安定性、反応の再現性の課題は解決され、エノール **231** のジアステレオ比が 10:1 以上で得られていることを確認した。続いて TiF_2O を用いてトリフラート体 **232** へと変換した後、パラジウム触媒を用いた水素化によって不飽和ビスラクトン化合物 **233** へと導いた。



Scheme 49. Construction of Bis(lactone) Core.

不飽和ラクトンに改良を加えたことで高立体選択的な Michael 付加反応に成功し、不飽和ビスラクトン化合物 **233** を得た。**233** 上に構築した 3 つの不斉中心は xestoproxamine A (**31**) が持つ不斉中心と相対立体配置が一致し、絶対立体配置が逆となっている。次なる課題は最後の不斉中心の構築であり、還元反応による 4 つ目の不斉中心の構築を試みた (Table 3)。まず、MeOH を溶媒とした水素添加反応を行ったが、混合物を与える結果となった (entry 1)。そこで、THF/MeOH 溶媒で反応を行ったところ、ジアステレオ比 2.5:1 で目的物を得ることに成功した (entry 2)。Ni(BH₄)₂ を用いた 1,4-還元では反応温度に依存することなくジアステレオ比 2:1 で反応が進行した (entries 3, 4)。また、Pd-H や Cu-H を用いた 1,4-還元では反応が進行しなかった (entries 5, 6)。得られた化合物の立体化学については H^p と Hⁱ の NOE 相関を確認し、目的とする立体化学が優先して得られていると推定している。

Table 3. Study of Reduction.



entry	conditions	product	diastereoselectivity
1	H ₂ , Pd(OH) ₂ , MeOH	complex mixture	–
2	H ₂ , Pd(OH) ₂ , THF/MeOH	R = H	2.5:1
3	NiCl ₂ , NaBH ₄ , MeOH	R = Bn	2:1
4	NiCl ₂ , NaBH ₄ , MeOH, –20 °C	R = Bn	2:1
5	Pd-H	N. R.	–
6	Cu-H	N. R.	–

本項では、不飽和ビスラクトン骨格 **233**、ビスラクトン骨格 **234** 上の不斉中心を構築することに成功した。これらの化合物は今後, halicyclamine B (**137**) や xestoproxamine A (**31**) の天然体とは絶対立体配置が逆となる *ent*-xestoproxamine A (*ent*-**31**) へと導くことができると考えている。しかし、ビスラクトン骨格上 4 つ目の不斉中心の高立体選択的構築という点においては課題が残されている。そこで、高立体選択的な骨格構築に向けて戦略を練り直すこととした。

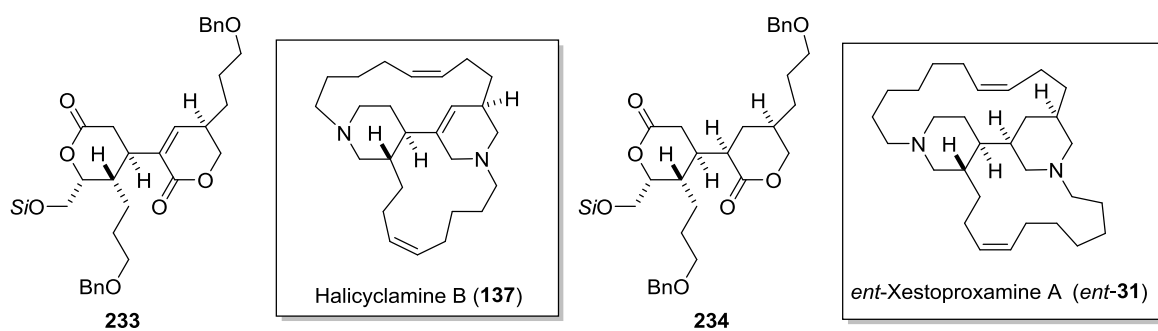
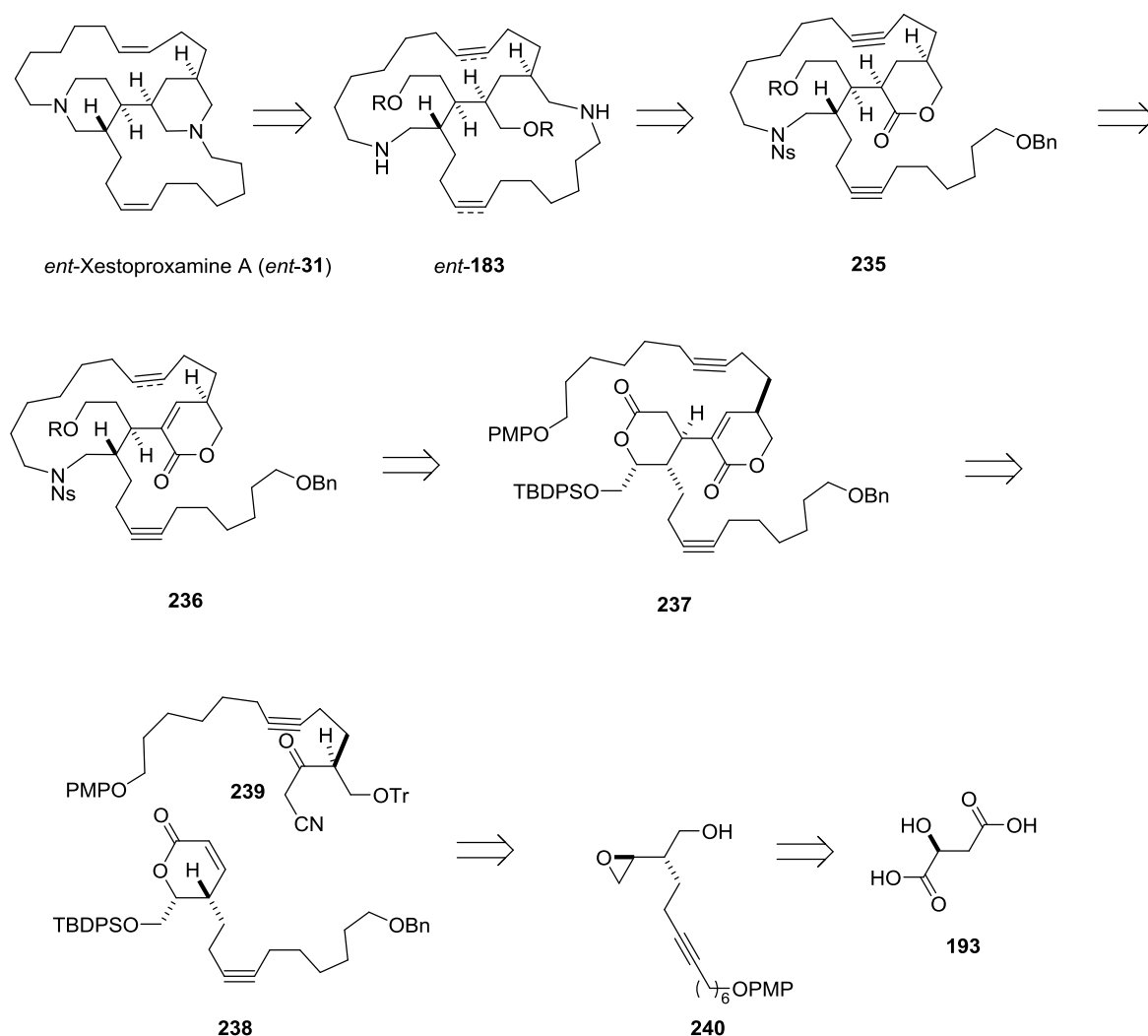


Figure 10. Bis(lactone) Core Correspond to Bis(piperidine) Core.

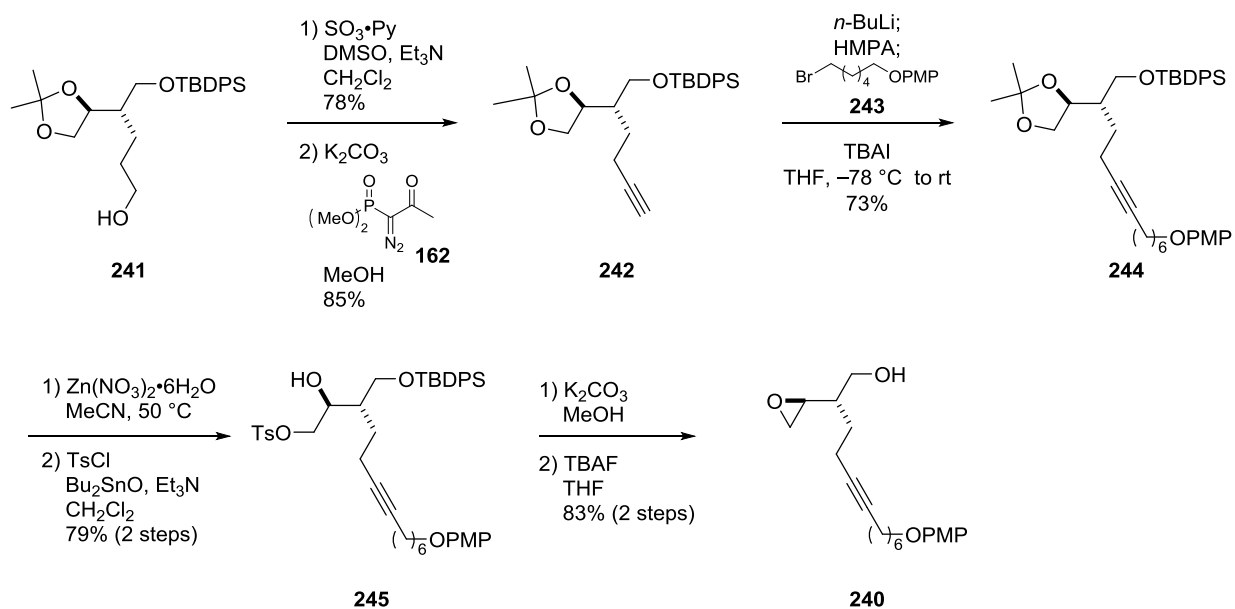
第五項 合成の最適化

本項では, xestoproxamine A (**31**) のエナンチオマー体である *ent*-xestoproxamine A (*ent*-**31**) の合成法確立を目指すこととした。前項での実験結果より, **233** のような自由回転可能な単結合のみで結合した不飽和ビスラクトン化合物から 4 つ目の不斉中心を高立体選択的に得ることは困難であるといえる。そこで, 化合物の配座を制限することで 4 つ目の不斉中心も高立体選択的に構築できると考えた。すなわち, 一方のマクロ環を先に構築してコンフォメーションを制限した **236** に対して 1,4-還元を行うことで **235** が高立体選択的に得られると考えた。**236** の前駆体となる不飽和ビスラクトン化合物 **237** は, あらかじめマクロ環構築に必要な側鎖を持つ **238** と **239** の Michael 付加反応より得ることとした。また, **238** と **239** は共通中間体 **240** よりそれぞれ合成することで, より合成ルートの効率化が可能であると考えた (Scheme 50)。



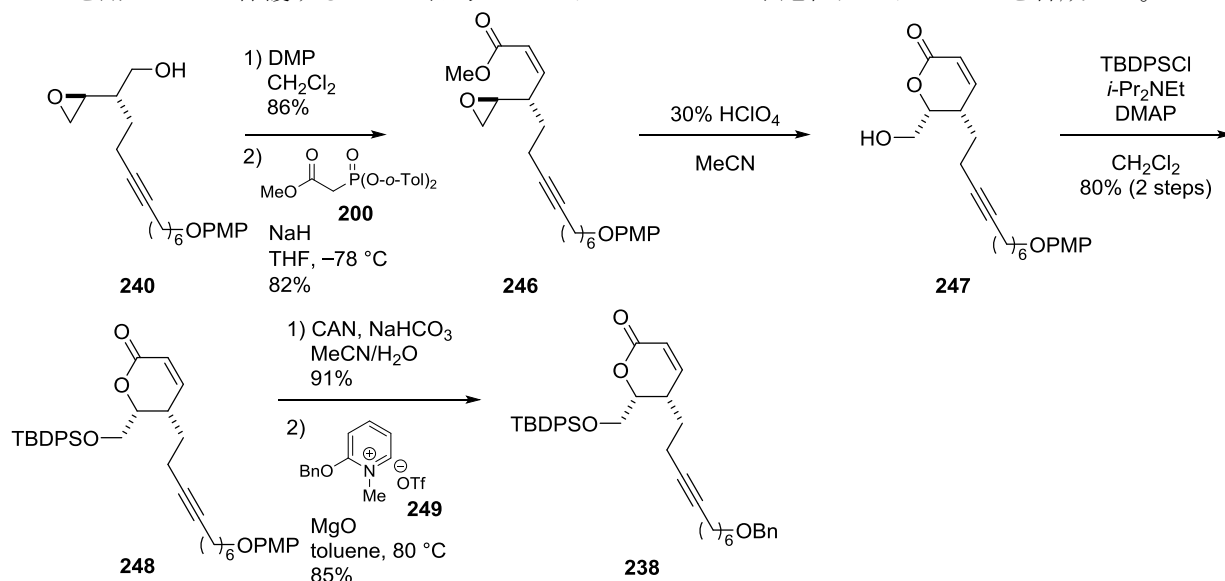
Scheme 50. Retrosynthesis of *ent*-Xestoproxamine A (*ent*-**31**).

まず, **241** の水酸基を Parikh-Doering 酸化によりアルデヒドとした後, 大平-Bestmann 試薬 **162** を用いてアルキン **242** へと変換した。続いて, **243** を用いたアルキル化によってマクロ環構築に必要な側鎖を導入した。**244** のアセタールは $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いて選択的に除去し, 1 級水酸基を選択的に Ts 化することで **245** へと導いた。次いで, 塩基性条件に付すことでエポキシドを形成し, TBDPS 基の除去を行うことで共通中間体 **240** を得た (Scheme 51)。



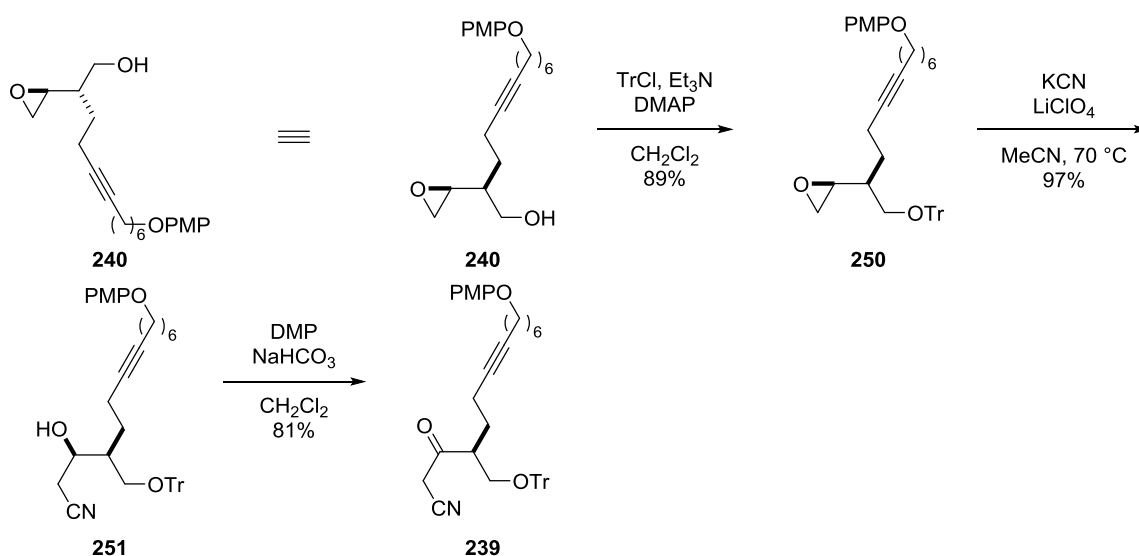
Scheme 51. Synthesis of Common Intermediate **240**.

次に、 δ -ヒドロキシメチル不飽和ラクトンの合成を行った (Scheme 52)。共通中間体 **240** の水酸基を DMP 酸化することでアルデヒドへと変換した後、安藤試薬 **200** を用いることで *cis* 体選択的に不飽和メチルエステル **246** を得た。続いて、30% HClO_4 を用いてエポキシドを開環し、目的の立体化学を有する δ -ヒドロキシメチル不飽和ラクトン **247** へと導いた。光延反応による水酸基の立体反転によりヒドロキシメチル基の立体化学を構築していた Scheme 48 に対し、不飽和ラクトンの形成を伴うエポキシドの分子内開環反応により立体化学を構築することで、効率的な合成法となった。次に、水酸基を TBDPS 保護することで **248** を得た。続いて、CAN を用いて PMP 基を酸化的に除去し、Dudley 試薬 **249**⁵⁴⁾ を用いて Bn 保護することで目的の δ -ヒドロキシメチル不飽和ラクトン **238** を合成した。



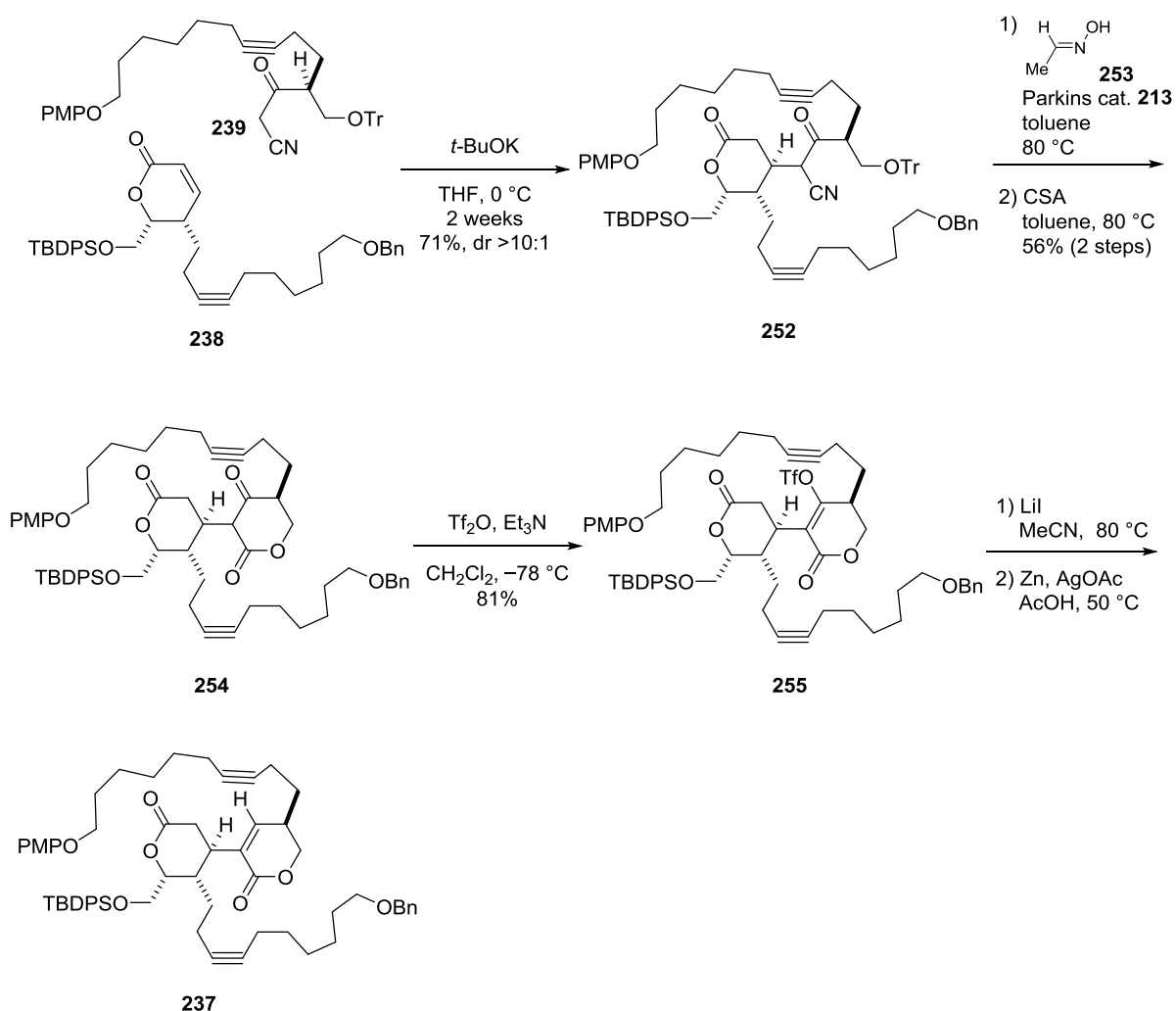
Scheme 52. Synthesis of δ -Hydroxymethyl Lactone **238**.

続いて β -ケトニトリルの合成を行った (Scheme 53)。まず、共通中間体 **240** の水酸基を Tr 基で保護することで **250** へと導いた。続いて、KCN を用いてエポキシドを開環することで **251** を得た。次いで、生じた水酸基を DMP 酸化することで β -ケトニトリル **239** を得た。



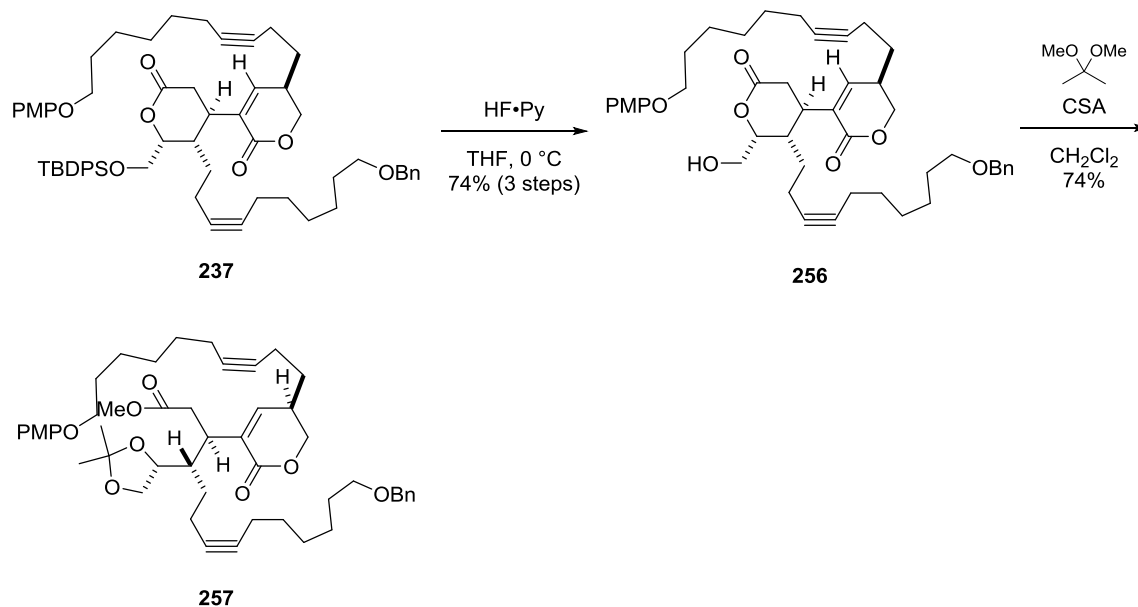
Scheme 53. Synthesis of β -Ketonitrile **239**.

次いで、**238** と **239** を用いて Michael 付加反応を行い、付加体 **252** を得た。ニトリルのアミドへの変換では、水を用いた場合では化合物の溶解性に問題が生じたため、acetaldoxime (**253**)⁵⁵⁾を水源として用いて反応を行った。その後、酸性条件に付すことによって β -ケトラクトン **254** へと導いた。**254** はトリフラート化することによって不飽和ビスラクトン化合物 **255** へと変換し、ジアステレオ比が 10:1 以上で Michael 付加反応が進行したことを確認した。続いて、Scheme 49 における合成では成功した Pd/Et₃SiH 系を用いる水素化反応を行ったが、分子内にアルキンが存在することから副反応が優先し、**237** を得ることはできなかった。種々検討の結果、エノールトリフラートの加水分解を防ぐためにヨウ素体へと変換し、ヨウ素の活性化を目的とする銀塩存在下 Zn/AcOH の条件に付すことで不飽和ビスラクトン化合物 **237** を得ることに成功した (Scheme 54)。



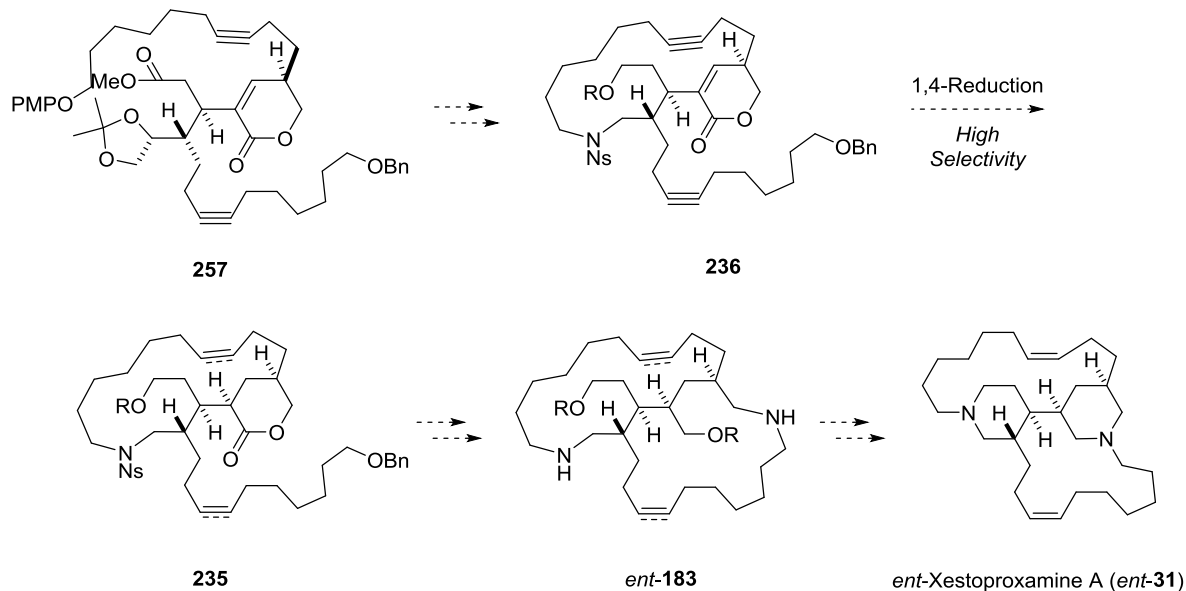
Scheme 54. Construction of Bis(lactone) Core.

マクロ環構築に向け次なる課題は飽和ラク톤の選択的な開環反応である。ここで、 δ 位に導入したヒドロキシメチル基を利用した。まず、HF \cdot Py を用いて TBDPS 基を除去することで **256** を得た。その後、酸性条件下 2,2-ジメトキシプロパンを作用させることで飽和ラク톤のみがメチルエステルとして開環した **257** を得た (Scheme 55)。



Scheme 55. Toward to Construction of Macrocycle.

現在は **257** の合成まで達成しており、今後は窒素原子の導入とマクロ環の構築により **236** へと変換後、高ジアステレオ選択的な還元により **235** を合成する。最後に、ビスピペリジン骨格を構築することで *ent*-**31** の全合成を達成できると考えている (Scheme 56)。

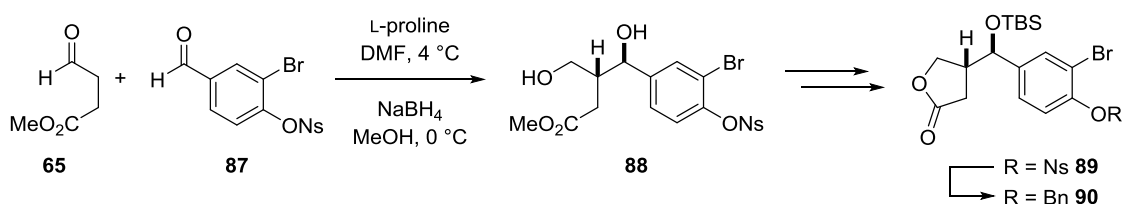


Scheme 56. Future Work.

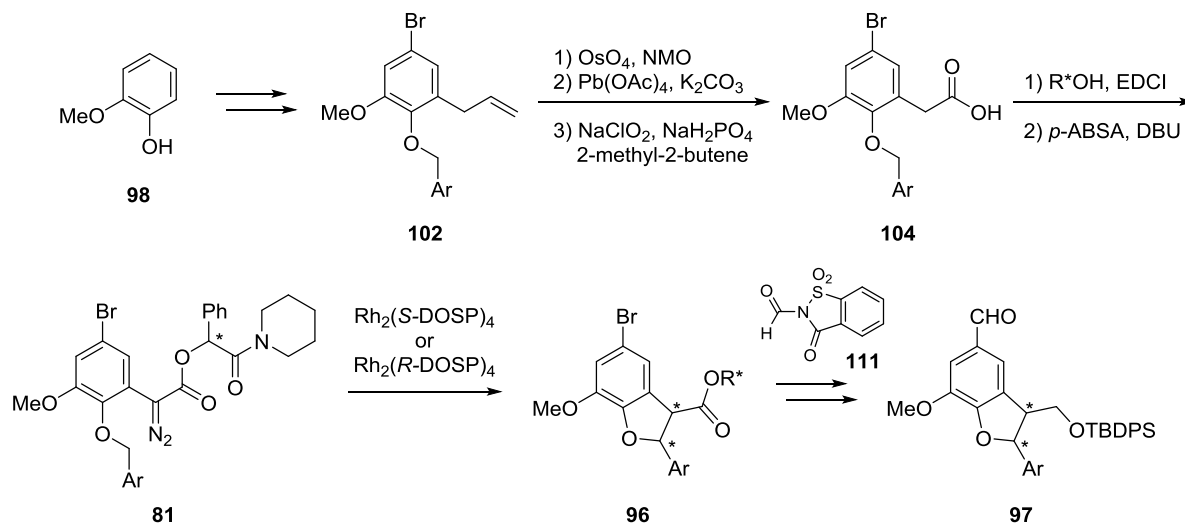
第三章 結語

今回著者は、対称性を意識することで新規フロフランリグナンである hedytol A (**30**) の全合成, xestoproxamine A (**31**) の合成研究を行った。

Hedytol A (**30**) の全合成では、まず 2 つの鍵化合物 **90**, **97** の合成を行った。臭素原子, Ns 基により芳香環の電子密度を低下させた芳香族アルデヒド **87** を用いることで、L-proline を触媒とした交差 aldol 反応が良好な収率にて進行することを見出し、ラクトン **90** を合成した (Scheme 57)。また、guaiacol (**98**) よりジアゾエステル **81** へと導き、Rh 触媒を用いる C-H 挿入反応により 2,3-*trans* ジヒドロベンゾフラン環の鏡像異性体をそれぞれ選択的に構築した。さらに、Pd 触媒存在下、CO 源として *N*-formylsaccharin (**111**) を用いて反応を行い、アルデヒド **97** を得ることに成功した (Scheme 58)。

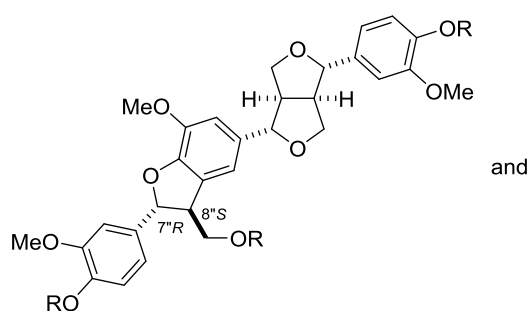
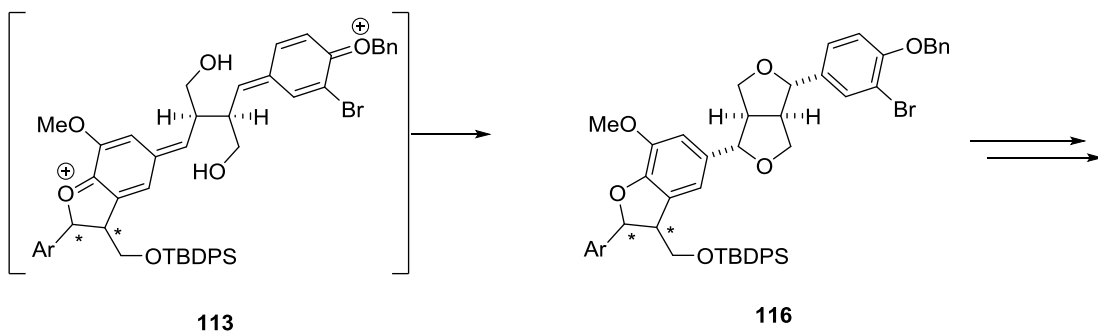
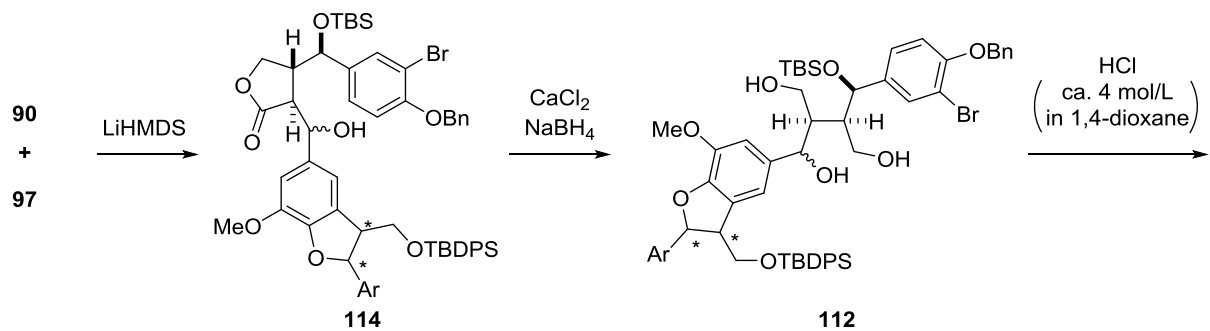


Scheme 57. Organocatalytic Aldol Reaction.



Scheme 58. Synthesis of Dihydrobenzofuran Fragment.

得られた 2 つの鍵化合物に対し、強塩基存在下 aldol 反応を行うことで二置換ラクトン **114** を得た。トリオール **112** へと還元した後、酸性条件に付すことでキノンメチド中間体 **113** を経由する環化反応によりフロフラン骨格の構築に成功した。続いて、臭素原子のメトキシ基への変換、脱保護を行うことで hedytol A (**30**) 及び 7'',8'' 位に関するジアステレオマーの初の全合成を達成した。また、天然物の誘導体と比旋光度を比較することにより絶対立体配置を 7''*S*,8''*R* と決定した (Scheme 59)。



\curvearrowright R = H ($7''R,8''S$)-Hedyotol A (**30a**)
 \rightarrow R = Ac **118a**

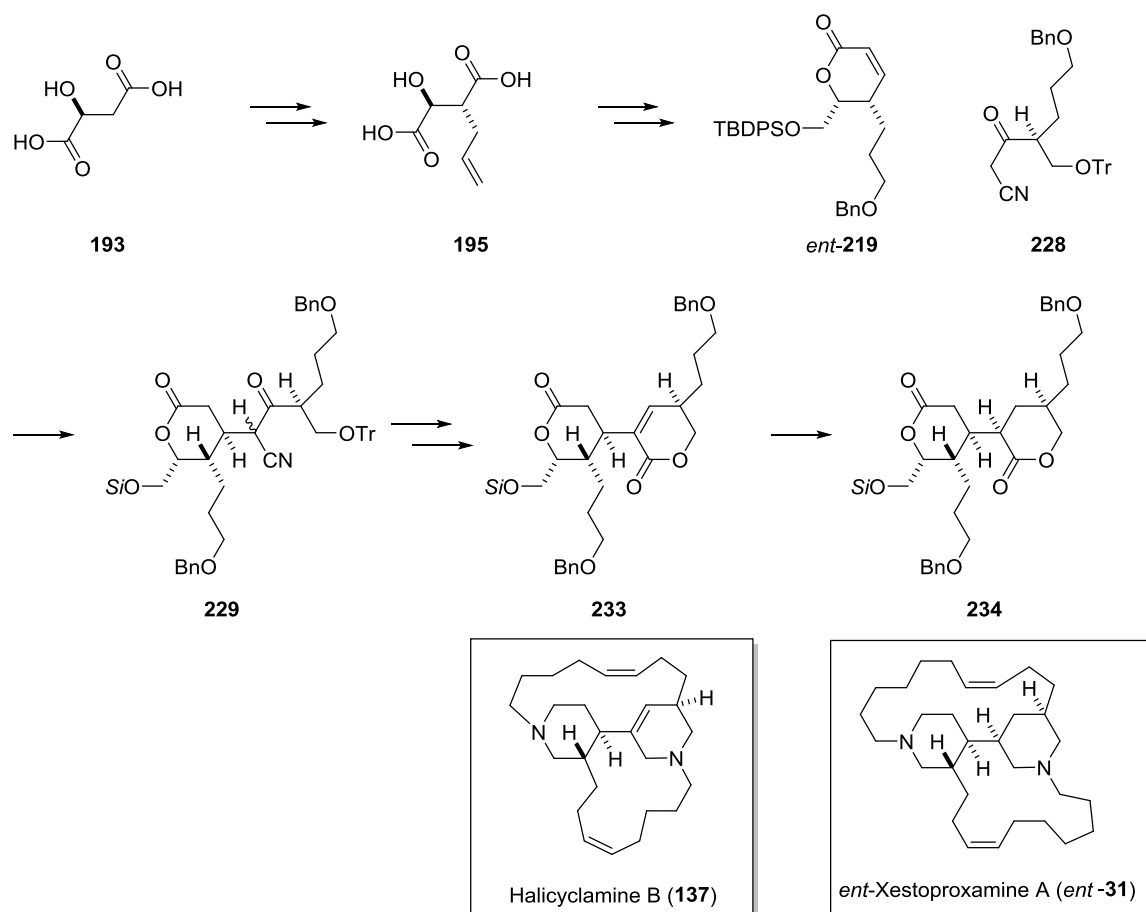
118a : $[\alpha]_D^{20} +14$ (c 0.80, CHCl_3)
 lit. $[\alpha]_D^{21} +29$ (c 1.00, CHCl_3)¹³

\curvearrowright R = H ($7''S,8''R$)-Hedyotol A (**30b**)
 \rightarrow R = Ac **118b**

118b : $[\alpha]_D^{20} +34$ (c 0.30, CHCl_3)
 lit. $[\alpha]_D^{21} +29$ (c 1.00, CHCl_3)¹³

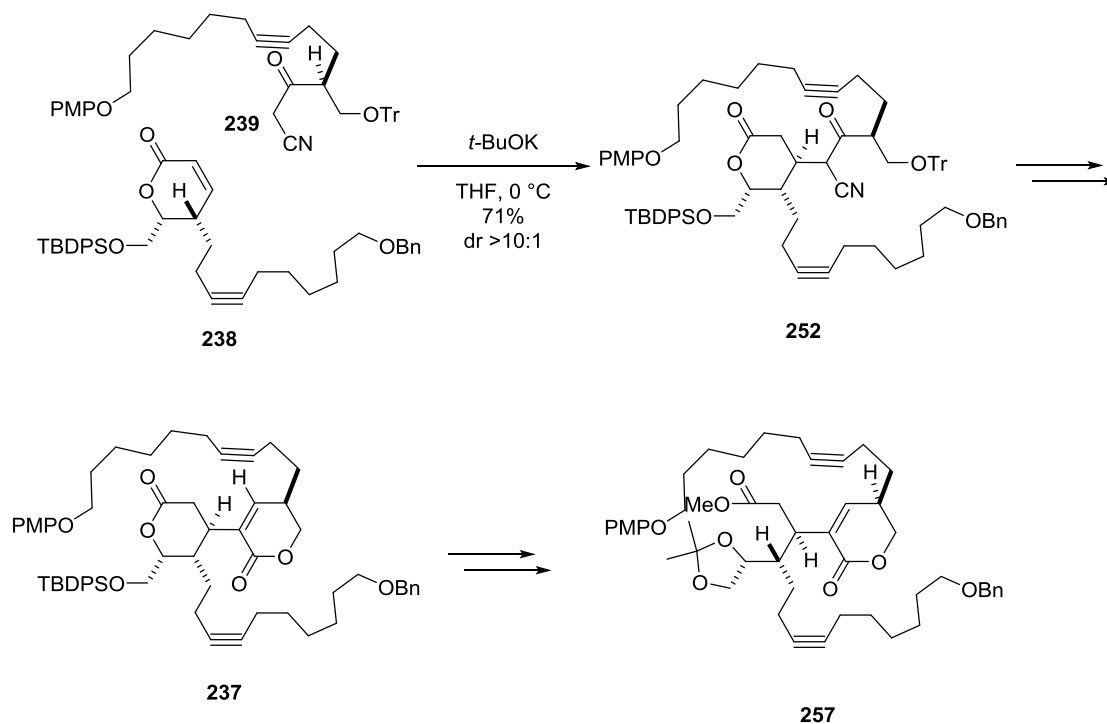
Scheme 59. Total Synthesis of ($7''R,8''S$) and ($7''S,8''R$)-Hedyotol A (**30**).

Xestoproxamine A (**31**) の合成研究では、ビスピペリジン骨格の等価体をビスラクトン骨格とする合成戦略で研究を行った。まず, L-malic acid (**193**) を出発原料として Seebach らに報告された手法を用いた不斉中心の構築を行った。その後, 種々の変換を経て不飽和ラクトン *ent*-**219**, β -ケトニトリル **228** を得た。続いて, Michael 付加反応を行った後, 不飽和ビスラクトン化合物 **233** へと導いた。続く還元反応では, 目的の立体化学を有するビスラクトン化合物 **234** を優先的に得た。これらの骨格はビスピペリジン骨格の等価体であるため, 今後, halicyclamine B (**137**) や *ent*-xestoproxamine A (*ent*-**31**) の立体選択的な合成につながると期待できる (Scheme 60)。



Scheme 60. Construction of Bis(lactone) Core.

現在は先の結果を踏まえ、更なる選択性向上のためマクロ環構築後に 1,4-還元反応を行うことを目的として合成を進めている。マクロ環構築に必要な側鎖を持つ **238**, **239** を用いた Michael 付加反応も良好な収率で付加体 **252** を与え、高立体選択的に不飽和ビスラクトン化合物 **237** を得る事に成功した。その後、飽和ラクトンの選択的な開環反応より **257** を得ている。今後、窒素原子の導入とマクロ環を構築した後、高ジアステレオ選択的な還元反応を行うことで *ent*-**31** の全合成達成につながると期待できる (Scheme 61)。



Scheme 61. Toward to High Diastereoselective Construction of Asymmetric Center on Bis(lactone) Core.

Hedytol A (**30**) の合成研究では、異なる芳香環部を持つ場合でもフロフラン骨格の対称構造を一挙に構築し、全合成を達成した。Xestoproxamine A (**31**) の合成研究では計画上最も困難と思われるビスラクトン骨格上の不斉中心を構築することに成功した。今後 *ent*-**31** の全合成が達成されることで、これら天然物の詳細な生物学的検討に大きく寄与するものと考えられる。

実験の部

Analysis instruments

Nuclear magnetic resonance [^1H NMR (500 MHz), ^{13}C NMR (125 MHz)] spectra were determined on JEOL ECA-500 instrument. Chemical shifts for ^1H NMR were reported in parts per million downfields from tetramethylsilane (δ) as the internal standard and coupling constants were in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Chemical shifts for ^{13}C NMR were reported in ppm relative to the centerline of a triplet at 77.0 ppm for deuteriochloroform.

High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a BRUKER DALTONICS micrOTOF (ESI).

Infrared (IR) spectra were recorded on a SHIMADZU IRPrestige-21.

Optical rotations were measured on a JASCO P-2200 Polarimeter at RT using the sodium D line.

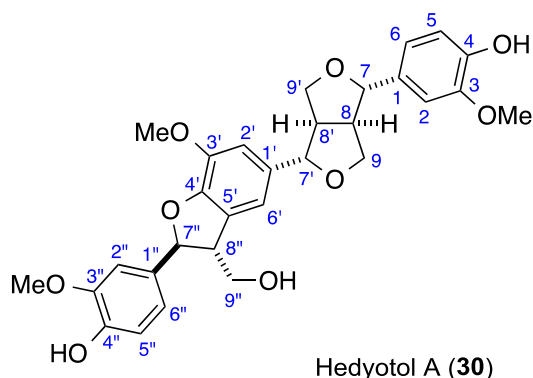
Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated analytical plates, 0.25 mm thick, silica gel 60 F₂₅₄. Preparative TLC separations were made on 7 x 20 cm plates prepared with a 0.25 mm layer of Merck silica gel 60 F₂₅₄. Compounds were eluted from the adsorbent with 10% methanol in chloroform. Column chromatography separations were performed on KANTO CHEMICAL Silica Gel 60 (spherical) 40–50 μm , Silica Gel 60 (spherical) 63–210 μm or Silica Gel 60 N (spherical, neutral) 63–210 μm .

Reagents and solvents were commercial grades and were used as supplied with the following exceptions.

- 1) Dichloromethane, tetrahydrofuran and toluene: dried over molecular sieves 4A.
- 2) Methanol and acetonitrile: dried over molecular sieves 3A.

All reactions sensitive to oxygen and/or moisture were conducted under an argon atmosphere.

Numbering system: Based on a numbering system employed in Kikuchi's paper,^[13] we employ the following numbering system in the main text and Supporting Information. The numbers assigned for early synthetic intermediates to specify positions of interest are in accord with the corresponding carbons in hedyotol A.



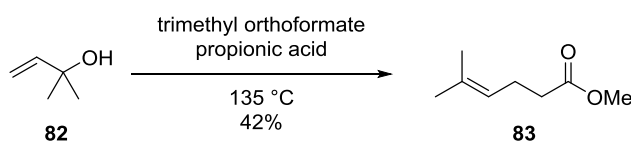
[13] Kikuchi, T.; Matsuda, S.; Kadota, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1444–1451.

Table of contents

I.	Synthesis of (7'' <i>S</i> ,8'' <i>R</i>)-Hedyotol A (30b)	61
II.	Synthesis of (7'' <i>R</i> ,8'' <i>S</i>)-Hedyotol A (30a)	75
III.	Comparison of the ¹ H NMR spectra	81
IV.	Synthetic Study on Xestoproxamine A (31)	82

I. Synthesis of (7''S,8''R)-Hedyotol A (30b)

Methyl 5-methylhex-4-enoate (**83**)



To a stirred solution of 2-methyl-3-buten-2-ol (**82**) (25.8 mL, 0.200 mol) in trimethyl orthoformate (63.5 mL, 0.500 mol) was added propionic acid (0.100 mL, 1.25 mmol) at room temperature. Then the resulting mixture was heated at 135 °C until no more MeOH was collected in a dropping funnel. Then the reaction mixture was cooled to 80 °C and the MeOH collected in the dropping funnel was returned to the flask. To the solution propionic acid (0.100 mL, 1.25 mmol) was injected and heated again. The distillation cycle was repeated until no **82** was detected in the distillate. H₂O (4.50 mL) was added at room temperature and stirred for 30 minutes. The solvent was removed by distillation, and the resulting residue was purified by distillation (110 °C, 150 mmHg) to afford **83** (12.0 g, 42%) as a colorless oil.

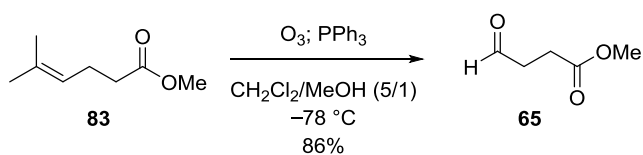
IR (film, cm⁻¹) 1749.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.10-5.07 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 133.0, 122.3, 51.4, 34.2, 25.6, 23.5, 17.6.

HRMS (ESI) Calcd for C₈H₁₄O₂Na [(M+Na)⁺] 165.0891, found 165.0886.

Methyl 4-oxobutanoate (**65**)^[31]



A solution of **83** (12.0 g, 84.3 mmol) in the 5:1 mixture of CH_2Cl_2 and MeOH (total 120 mL) was stirred under O_3 bubbling for 30 minutes at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Then the reaction mixture was bubbled with argon gas to purge off unreacted O_3 , and triphenyl phosphine (26.5 g, 101 mmol) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Then the reaction mixture was concentrated by distillation. The resulting residue was purified by distillation ($75\text{ }^\circ\text{C}$, 15 mmHg) to afford **65** (8.46 g, 86%) as a colorless oil.

IR (film, cm^{-1}) 2957, 1717, 1738.

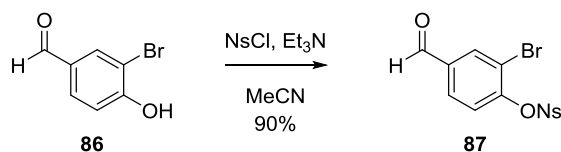
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 6.87$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.87$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.9, 172.7, 51.9, 38.5, 26.3.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 139.0371, found 139.0365.

[31] Freeman, P. T.; Siggel, L.; Chamberlain, P. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5051–5064.

3-Bromo-4-(2-nitrobenzenesulfonyloxy)benzaldehyde (**87**)



To a stirred solution of 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyde (**86**) (2.50 g, 12.4 mmol) in MeCN (30.0 mL) was added triethylamine (2.60 mL, 18.7 mmol) at 0 °C. A solution of 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (3.00 g, 13.7 mmol) in MeCN (10.0 mL) was added dropwise over 1 hour at the same temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by recrystallization (80% EtOAc in *n*-hexane) to afford **87** (4.30 g, 90%) as a colorless crystal.

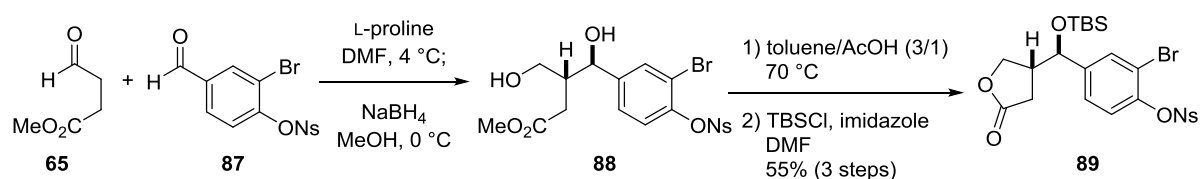
IR (film, cm⁻¹) 3099, 2848, 1701, 1591, 1544, 1475, 1394, 1215.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.94 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 189.2, 150.8, 148.5, 136.0, 134.8, 132.4, 131.7, 130.1, 129.1, 125.1, 124.0, 117.3.

HRMS (ESI) Calcd for C₁₃H₈BrNO₇SNa [(M+Na)⁺] 423.9097, found 423.9102.

(2-Bromo-4-(*R*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(*R*-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)phenoxy)-2-nitrobenzenesulfonic acid (**89**)



To a stirred solution of **87** (7.00 g, 18.2 mmol) in DMF (41.0 mL) was added L-proline (168 mg, 1.45 mmol) at 4 °C. After 10 minutes, a solution of **65** (846 mg, 7.29 mmol) in DMF (10.0 mL) was added dropwise over 5 hours by a syringe pump at 4 °C. After 1 hour, MeOH (51.0 mL) and NaBH₄ (689 mg, 18.2 mmol) were added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. Then the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude material including **88** was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude material including **88** in toluene (180 mL) was added AcOH (60.0 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 2 hours. Then the solvent was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved with EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude material including the desired lactone was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude material including the lactone in DMF (20.0 mL) were added imidazole (5.58 g, 82.0 mmol) and TBSCl (8.24 g, 54.7 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **89** [2.35 g, 55%, 3 steps, dr = 10:1 (94% ee)] as a colorless amorphous solid. The diastereomer ratio (dr) and enantiomeric excess value (ee) were determined by ¹H NMR spectra and chiral HPLC analysis, respectively.

HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane : IPA = 4:1, 1.0 mL/min, 210 nm, τ_{major} 25.9 min, τ_{minor} 30.3 min).

[α]_D²⁶ +37.7 (*c* 1.12, CHCl₃, 94% ee)

IR (film, cm⁻¹) 2954, 2929, 2858, 1778, 1546, 1481, 1394, 1180, 852.

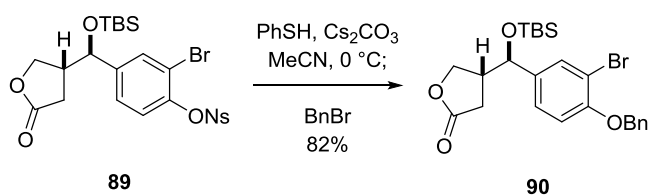
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (dd, *J* = 7.94, 1.13 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.94, 1.13 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.94, 1.13 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.94, 1.13 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.50, 2.27 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 9.07, 6.80 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.07, 7.94 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 17.6, 8.50 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 17.6, 7.37 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.06

(s, 3H), -0.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 148.6, 146.1, 143.3, 135.7, 132.2, 131.8, 131.4, 129.1, 126.2, 124.8, 124.7, 116.4, 74.1, 69.2, 43.7, 31.2, 25.6, 18.0, -4.5, -5.2.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrNO}_8\text{SSiNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 608.0380, found 608.0390.

(*R*)-4-((*R*)-(4-(benzyloxy)-3-bromophenyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**90**)



To a stirred solution of **89** (290 mg, 0.500 mmol) in MeCN (2.50 mL) were added Cs₂CO₃ (326 mg, 1.00 mmol) and PhSH (0.100 mL, 1.00 mmol) at 0 °C. After 2 hours, benzyl bromide (0.180 mL, 0.150 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to afford **90** (200 mg, 82%) as a colorless solid.

$[\alpha]_D^{25} +34.2$ (*c* 0.85, CHCl₃, 94% ee)

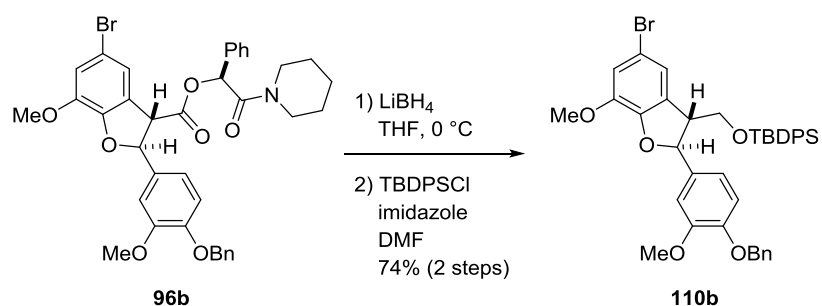
IR (film, cm⁻¹) 2954, 2929, 2856, 1780, 1498, 1255, 1176, 1078, 1047, 1016.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.37 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.50, 2.27 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 9.64, 6.80 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 9.64, 7.37 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 17.6, 8.50 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 17.6, 7.37 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 154.8, 136.3, 136.2, 131.1, 128.6, 128.0, 127.0, 126.1, 113.6, 112.7, 76.7, 71.0, 69.8, 44.1, 31.3, 25.7, 18.0, -4.5, -5.2.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₄H₃₁BrO₄SiNa [(M+Na)⁺] 513.1067, found 513.1072.

((*2S,3R*)-2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-5-bromo-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)methoxy)
(*tert*-butyl)diphenylsilane (**110b**)



To a stirred solution of **96b** (73.6 mg, 107 μ mol) in THF (1.00 mL) was added LiBH₄ (89.5 μ L, 269 μ mol, ca. 3 mol/L in THF) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 3 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude material including the desired alcohol was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude material including the alcohol in DMF (0.500 mL) were added imidazole (18.3 mg, 269 μ mol) and TBDPSCl (70.0 μ L, 269 μ mol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 40 : 1 to 40 : 3) to afford **110b**^[3] (56.2 mg, 74%, 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ 22.9 (*c* 1.00, CHCl₃, 82% ee)

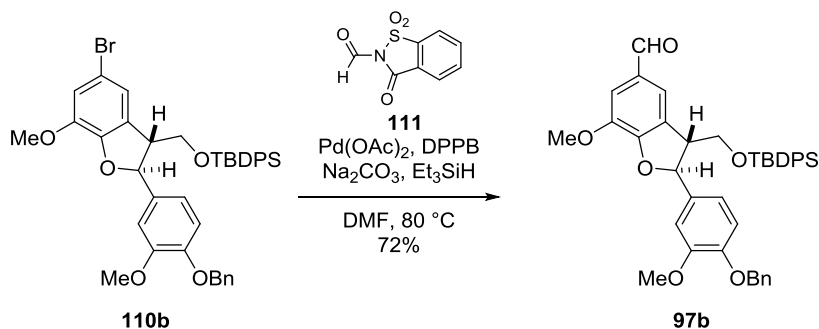
IR (film, cm⁻¹) 2957, 2932, 1895, 1686, 1591, 1516, 1323, 1136.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.58 (m, 4H), 7.45-7.28 (m, 11H), 6.91 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (dd, *J* = 10.2, 5.10 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (dd, *J* = 10.2, 6.80 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 148.0, 147.5, 144.9, 137.1, 135.6, 135.5, 134.1, 133.1, 132.9, 129.8, 128.5, 127.8, 127.2, 112.0, 118.3, 115.2, 114.0, 112.2, 109.7, 88.0, 71.0, 65.5, 56.2, 56.0, 53.6, 26.8, 19.2.

HRMS (ESI) Calcd for C₄₀H₄₁BrO₅SiNa [(M+Na)⁺] 731.1799, found 731.1816.

(2*S*,3*R*)-2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-7-methoxy
-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde (**97b**)



To a stirred solution of **110b** (218 mg, 308 μmol) in DMF (1.20 mL) were added **111** (97.2 mg, 462 μmol), Pd(OAc)₂ (2.20 mg, 9.20 μmol), dppb (6.10 mg, 13.8 μmol), Na₂CO₃ (48.6 mg, 462 μmol) and Et₃SiH (63.2 μL , 400 μmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 16 hours. Then the reaction mixture was diluted with EtOAc and brine. The mixture was extracted with EtOAc, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 8 : 2) to afford **97b** (147 mg, 72%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 38.7 (*c* 1.00, CHCl₃, 82% ee)

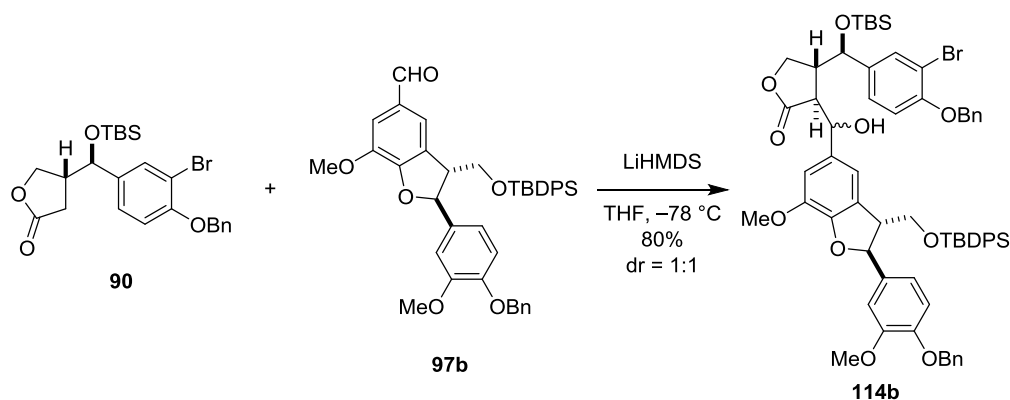
IR (film, cm⁻¹) 2956, 2933, 2858, 1513, 1324, 1136.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 4H), 7.45-7.23 (m, 13H), 6.89 (d, *J* = 1.13 Hz, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.77 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98 (dd, *J* = 10.2, 5.10 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 10.2, 6.80 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 190.5, 154.0, 149.8, 148.2, 145.0, 136.9, 135.54, 135.49, 133.4, 133.0, 132.8, 131.2, 129.9, 128.8, 128.5, 127.82, 127.77, 127.1, 121.7, 118.4, 113.8, 111.5, 109.6, 89.3, 70.9, 65.3, 56.1, 56.0, 52.8, 26.8, 19.2.

HRMS (ESI) Calcd for C₄₁H₄₂O₆SiNa [(M+Na)⁺] 681.2672, found 681.2642.

(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-(4-(Benzyloxy)-3-bromophenyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(((2*S*,3*R*)-2-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)(hydroxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**114b**)



To a stirred solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (149 μL , 149 μmol , 1.0 M solution in THF) in THF (0.20 mL) was added a solution of **90** (36.5 mg, 74.4 μmol) in THF (0.950 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 minutes, a solution of **97b** (40.8 mg, 62.0 μmol) in THF (0.95 mL) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. Then the reaction mixture was quenched with a small amount of MeOH and saturated aqueous NH_4Cl at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to afford **114b** (56.9 mg, 80%, dr = 1 : 1) as a colorless oil.

The less-polar isomer

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13.8$ (*c* 0.25, CHCl_3)

IR (film, cm^{-1}) 3510, 2954, 2929, 2857, 1735, 1496, 1258, 1112.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.61 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 16H), 7.07 (d, $J = 2.29$ Hz, 1H), 6.89-6.88 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.59, 2.29$ Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 4H), 5.74 (d, $J = 5.73$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 9.16, 7.45$ Hz, 1H), 4.03-3.84 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 8.02$ Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), -0.12 (s, 3H), -0.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 154.5, 149.7, 148.4, 147.8, 144.2, 137.0, 136.2, 135.9, 135.54, 135.50, 134.4, 133.3, 133.2, 132.9, 130.6, 129.8, 128.6, 128.5, 128.0, 127.8, 127.2, 127.0, 125.3, 117.9, 115.4, 113.8, 113.4, 112.3, 110.8, 109.4, 87.9, 74.6, 71.9, 71.0, 70.8, 66.6, 66.0, 56.1, 55.9, 54.2, 48.7, 46.1, 26.8, 25.8, 19.3, 18.0, -4.4 , -5.1 .

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{65}\text{H}_{73}\text{BrO}_{10}\text{Si}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 1171.3818, found 1171.3783.

The more-polar isomer

$[\alpha]_D^{20} -8.7$ (*c* 1.00, CHCl₃)

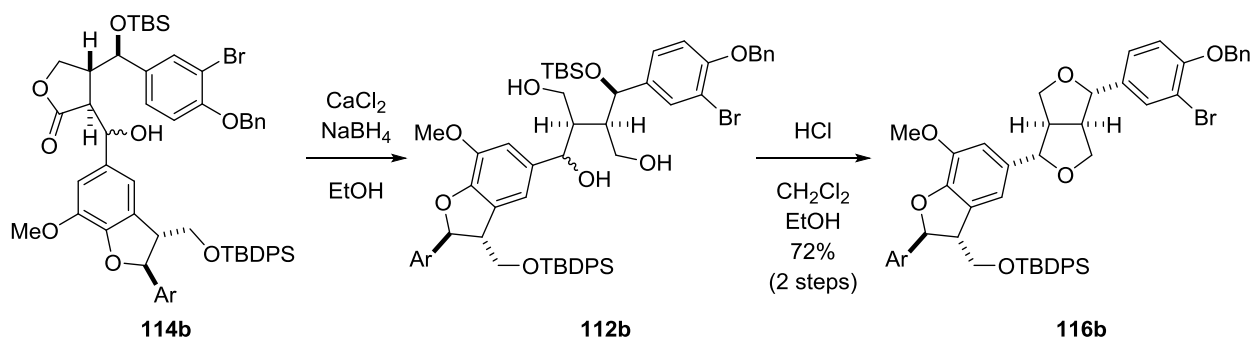
IR (film, cm⁻¹) 2954, 2929, 1762, 1498, 1259, 1111, 835, 756.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.62 (m, 4H), 7.46-7.28 (m, 16H), 7.13 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.94, 1.70 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.94 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.50, 1.70 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.64 (brs, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.67 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.07, 5.67 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 8.50 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.2, 5.67 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.64, 8.50 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.66-2.65 (m, 1H), 2.48 (brs, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), -0.23 (s, 3H), -0.43 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 154.4, 149.7, 147.8, 147.7, 144.5, 137.1, 136.3, 135.7, 135.52, 135.50, 134.3, 134.2, 133.2, 133.0, 130.9, 129.9, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.83, 127.79, 127.2, 127.1, 125.5, 118.0, 113.9, 113.8, 113.3, 111.9, 109.6, 108.8, 87.9, 73.6, 72.1, 71.0, 70.8, 68.1, 65.9, 55.9, 53.9, 50.2, 43.3, 26.9, 25.7, 19.3, 17.9, -4.4, -5.3.

HRMS (ESI) Calcd for C₆₅H₇₃BrO₁₀Si₂Na [(M+Na)⁺] 1171.3818, found 1171.3812.

((*2S,3R*)-5-((*1S,3aR,4S,6aR*)-4-(4-(Benzyloxy)-3-bromophenyl)tetrahydro-1*H,3H*-furo[3,4-*c*]furan-1-yl)-2-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)methoxy)
(*tert*-butyl)diphenylsilane (**116b**)



CaCl₂ (15.5 mg, 139 μmol) and NaBH₄ (10.5 mg, 279 μmol) were added to EtOH (0.20 mL) at room temperature. After 15 minutes, a solution of **114b** (32.0 mg, 27.9 μmol) in EtOH (0.70 mL) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude material including **112b** was applied to following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude material including **112b** in CH₂Cl₂ (2.80 mL) were added EtOH (35.0 μL) and HCl (35.0 μL, ca. 4 mol/L in 1,4-dioxane) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 7 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford **116b** (20.0 mg, 72%, 2 steps, single diastereomer) as a colorless solid.

[α]_D²⁰ +45.2 (*c* 0.60, CHCl₃)

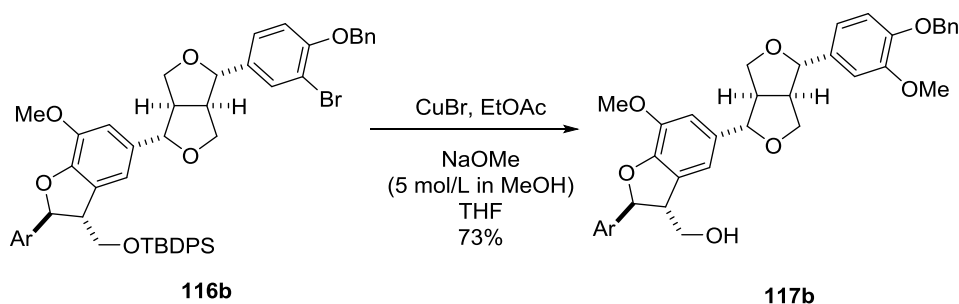
IR (film, cm⁻¹) 2931, 2856, 1496, 1261, 1111, 740.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.57 (m, 4H), 7.54 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 16H), 7.18 (dd, *J* = 8.50, 2.27 Hz, 1H), 6.90-6.89 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 3H), 6.72 (brs, 1H), 5.60 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 4.53 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.53 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.07, 6.80 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 9.07, 6.80 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 10.2, 5.67 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 13.0, 6.24 Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 149.8, 147.9, 147.8, 144.3, 137.2, 136.4, 135.6, 135.5, 135.1, 134.5, 134.1, 133.3, 133.1, 131.0, 129.8, 128.6, 128.5, 128.0, 127.8, 127.7, 127.2, 127.0, 126.1, 118.3, 114.7, 114.0, 113.8, 112.7, 110.4, 109.8, 87.9, 86.2, 84.8, 71.8, 71.6, 71.1, 70.9, 65.9, 56.2, 56.0, 54.2, 54.1, 53.8, 26.8, 19.3.

HRMS (ESI) Calcd for C₅₉H₅₉BrO₈SiNa [(M+Na)⁺] 1025.3060, found 1025.3025.

((2*S*,3*R*)-2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-5-((1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-4-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)tetrahydro-*o*-1*H*,3*H*-furo[3,4-*c*]furan-1-yl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)methanol (**117b**)



To a stirred solution of **116b** (13.7 mg, 13.7 μmol) in THF (88.0 μL) were added NaOMe (177 μL , ca. 5 mol/L in MeOH), CuBr (0.600 mg, 4.10 μmol) and EtOAc (8.00 μL , 8.20 μmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 70 $^{\circ}\text{C}$ for 16 hours. Then the reaction mixture was quenched with 2 M HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford **117b** (7.20 mg, 73%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +46.1$ (*c* 0.31, CHCl_3)

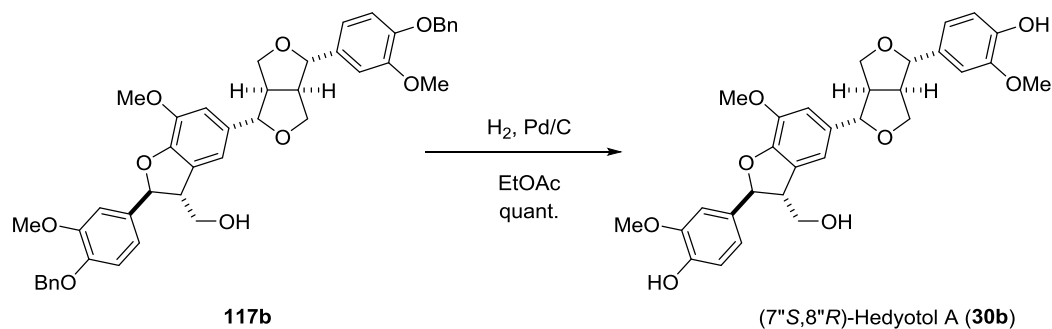
IR (film, cm^{-1}) 3414, 2931, 1604, 1498, 1263, 1139, 1103.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.27 (m, 10H), 6.95 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 6.89-6.79 (m, 6H), 5.58 (d, $J = 6.80$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 4.53$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.07, 6.80$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 9.07, 6.80$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (dd, $J = 12.5, 6.24$ Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.90, 149.87, 148.2, 148.1, 147.8, 144.5, 137.11, 137.06, 134.6, 134.1, 128.5, 127.9, 127.8, 127.2, 118.6, 118.2, 114.1, 114.01, 113.97, 110.5, 110.0, 109.9, 87.9, 86.2, 85.6, 71.9, 71.5, 71.12, 71.05, 64.0, 56.1, 54.4, 54.1, 53.6.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 739.2878, found 739.2853.

(7''S,8''R)-Hedyotol A (**30b**)



To a stirred solution of **117b** (7.20 mg, 10.0 μ mol) in EtOAc (1.00 mL) was added 5% Pd/C (3.60 mg) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours under H₂ atmosphere (balloon). Then the reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure to afford (7''S,8''R)-hedyotol A (**30b**) (5.40 mg, quant.) as a colorless solid.

$[\alpha]_D^{20} +51.6$ (*c* 0.72, CHCl₃)

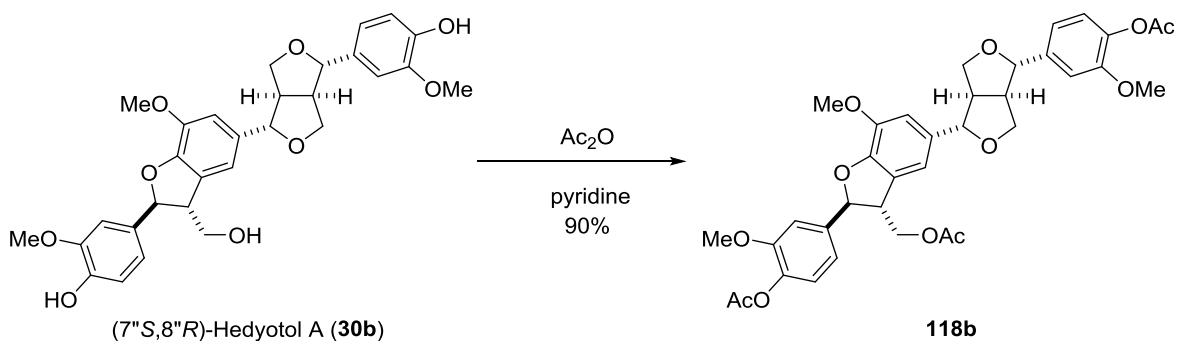
IR (film, cm⁻¹) 3404, 3012, 2935, 1604, 1517, 1274, 1149, 1035.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.92-6.82 (m, 8H), 5.62 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.45 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.58 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.15 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 9.16, 6.87 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.16, 6.87 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.9, 6.30 Hz, 1H), 3.911 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 12.0, 5.73 Hz, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 146.67, 146.63, 145.7, 145.2, 144.5, 134.5, 132.9, 132.8, 128.0, 119.4, 118.9, 114.3, 114.2, 114.0, 110.4, 108.8, 108.6, 88.1, 86.3, 85.7, 71.9, 71.5, 63.9, 56.1, 55.98, 55.96, 54.4, 54.1, 53.7.

HRMS (ESI) Calcd for C₃₀H₃₂O₉Na [(M+Na)⁺] 559.1939, found 559.1923.

(7''S,8''R)-Hedyotol A triacetate (**118b**)



To a stirred solution of (7''S,8''R)-hedyotol A (**30b**) (5.40 mg, 10.1 μmol) in pyridine (0.400 mL) was added Ac₂O (0.110 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 16 hours. Then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by preparative TLC (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 2) to afford **118b** (6.00 mg, 90%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34.0$ (*c* 0.30, CHCl₃)

[Hedyotol A triacetate: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34.0$ (*c* 0.30, CHCl₃), lit $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +29.0$ (*c* 1.00, CHCl₃)^[13]

IR (film, cm⁻¹) 2939, 1762, 1379, 1606, 1508, 1369, 1197, 1153, 1035.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, *J* = 2.83 Hz, 1H), 7.01-7.00 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 7.94, 1.70 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.50, 1.70 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.55 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 10.8, 5.10 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 3H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

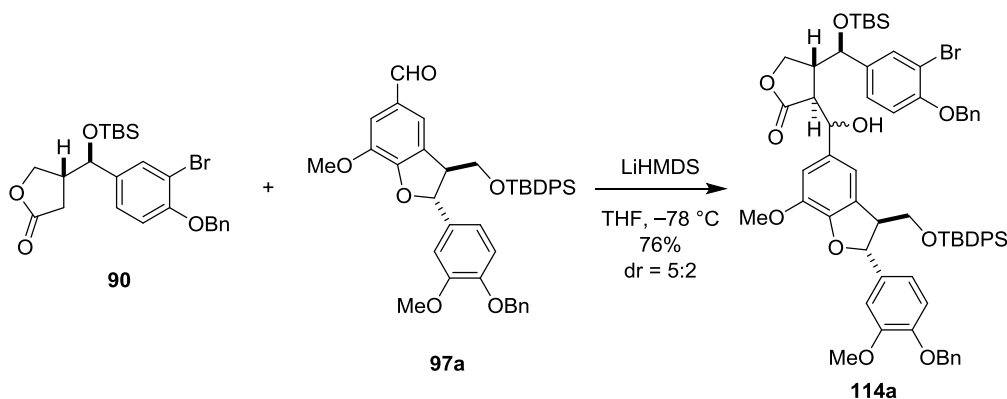
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.1, 168.9, 151.3, 147.6, 144.5, 140.2, 139.64, 139.53, 139.1, 134.9, 127.1, 122.9, 122.8, 118.2, 117.9, 114.3, 110.6, 110.0, 109.9, 88.0, 86.1, 85.4, 72.0, 71.7, 65.4, 56.2, 55.9, 54.4, 50.7, 20.8, 20.6.

HRMS (ESI) Calcd for C₃₆H₃₈O₁₂Na [(M+Na)⁺] 685.2255, found 685.2251.

[13] Kikuchi, T.; Matsuda, S.; Kadota, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1444–1451.

II. Synthesis of (7''R, 8''S)-Hedyotol A (30a)

(3*S*,4*R*)-4-((*R*)-(4-(Benzyloxy)-3-bromophenyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(((2*R*,3*S*)-2-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)(hydroxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**114a**)



To a stirred solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (283 μL , 283 μmol , 1.00 M solution in THF) in THF (0.50 mL) was added a solution of **90** (69.4 mg, 142 μmol) in THF (1.70 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 minutes, a solution of **97a** (77.7 mg, 118 μmol) in THF (1.70 mL) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. Then the reaction mixture was quenched with a small amount of MeOH and saturated aqueous NH_4Cl solution at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to afford **114a** (103 mg, 76%, dr = 5 : 2) as a colorless oil.

Major isomer

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -11.9$ (*c* 1.00, CHCl_3)

IR (film, cm^{-1}) 3489, 2954, 2929, 2858, 1751, 1602, 1492, 1257, 1107.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.64 (m, 4H), 7.43-7.24 (m, 16H), 7.07 (d, $J = 1.81$ Hz, 1H), 6.96-6.95 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.16, 1.81$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.16, 1.81$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 4.99$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.22 (brs, 1H), 4.01 (t, $J = 8.61$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 9.97, 5.44$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (dd, $J = 9.97, 8.61$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 2.72$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 8.61$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 16.6, 8.61, 2.72$ Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179.0, 154.4, 149.9, 148.5, 148.0, 144.9, 136.9, 136.2, 135.8, 135.5, 135.4, 134.6, 133.3, 133.2, 132.9, 130.3, 129.84, 129.81, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 127.2, 127.0, 125.3, 117.8, 115.7, 114.0, 113.1, 112.2, 109.9, 109.5, 87.8, 74.7, 71.7, 71.1, 70.6, 66.4, 66.1, 56.0, 55.9, 54.2, 48.6, 46.1, 26.8, 25.7, 19.3, 18.0, -4.4 , -4.9 .

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{65}\text{H}_{73}\text{BrO}_{10}\text{Si}_2\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 1171.3818, found 1171.3766.

Mainer isomer

$[\alpha]_D^{24} -21.7$ (*c* 1.00, CHCl₃)

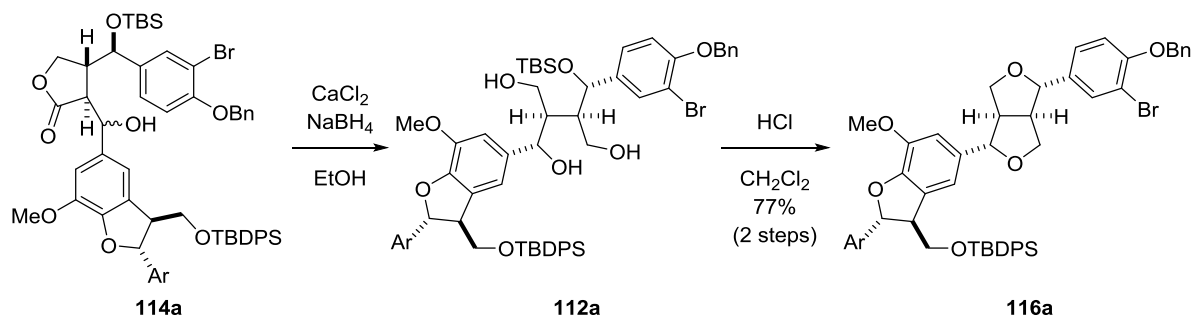
IR (film, cm⁻¹) 3504, 2954, 2929, 2858, 1762, 1602, 1498, 1259, 1112.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.58 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 16H), 7.12 (d, *J* = 1.81 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.81 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.16, 1.81 Hz, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.16, 1.81 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 6.50 (brs, 1H), 5.72 (d, *J* = 5.89 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 2.72 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 8.61, 5.44 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 8.61 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 9.97, 4.99 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 4.99 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.97, 7.71 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 5.89, 2.72 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 2.72 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.822 (s, 9H), -0.18 (s, 3H), -0.39 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 154.3, 149.8, 148.1, 147.6, 144.4, 137.0, 136.3, 135.62, 135.57, 135.5, 134.3, 134.2, 133.2, 133.1, 130.9, 129.84, 129.81, 128.5, 128.2, 127.9, 127.81, 127.78, 127.7, 127.2, 127.0, 125.4, 118.2, 113.9, 113.6, 113.2, 111.7, 110.1, 108.8, 88.1, 73.8, 72.2, 71.1, 70.6, 68.1, 66.0, 56.0, 55.9, 53.4, 50.4, 43.0, 26.8, 25.7, 19.3, 17.9, -4.4, -5.1.

HRMS (ESI) Calcd for C₆₅H₇₃BrO₁₀Si₂Na [(M+Na)⁺] 1171.3818, found 1171.3791.

((*2R,3S*)-5-((*1S,3aR,4S,6aR*)-4-(4-(benzyloxy)-3-bromophenyl)tetrahydro-1*H,3H*-furo[3,4-*c*]furan-1-yl)-2-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)methoxy)
(*tert*-butyl)diphenylsilane (**116a**)



CaCl₂ (13.3 mg, 120 μmol) and NaBH₄ (9.10 mg, 240 μmol) were added to EtOH (0.200 mL) at room temperature. After 15 minutes, **114a** (27.5 mg, 23.9 μmol) in EtOH (0.600 mL) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude material including **112a** was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude material including **112a** in CH₂Cl₂ (0.800 mL) was added HCl (60.0 μL, ca. 4 mol/L in 1,4-dioxane) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford **116a** (18.4 mg, 77%, 2 steps) as a colorless solid.

[α]_D²⁴ +1.5 (*c* 1.00, CHCl₃)

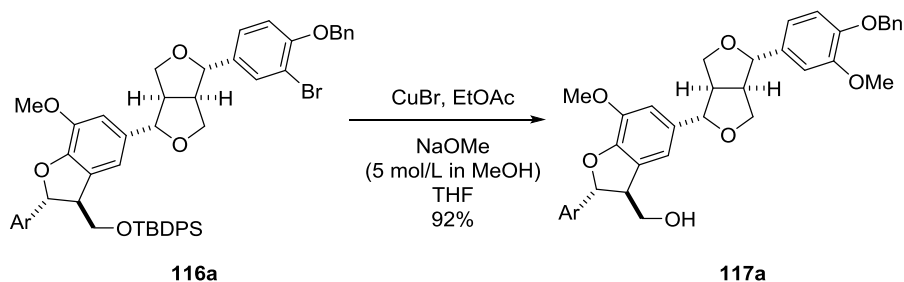
IR (film, cm⁻¹) 2931, 2856, 1498, 1261, 1112.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.58 (m, 4H), 7.55 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.47-7.29 (m, 16H), 7.18 (dd, *J* = 8.50, 2.27 Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 3H), 6.75 (brs, 1H), 5.62 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 3.97 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.53 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.07, 6.80 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.07, 6.80 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.2, 6.24 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.63 (dd, *J* = 13.0, 6.24 Hz, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 149.7, 147.9, 147.8, 144.3, 137.1, 136.4, 135.51, 135.48, 135.1, 134.5, 134.1, 133.3, 133.0, 131.0, 130.0, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2, 126.9, 126.1, 118.3, 114.8, 113.9, 113.7, 112.7, 110.1, 109.7, 87.9, 86.1, 84.8, 71.72, 71.69, 71.0, 70.9, 65.9, 56.1, 56.0, 54.12, 54.08, 53.8, 26.8, 19.2.

HRMS (ESI) Calcd for C₅₉H₅₉BrO₈SiNa [(M+Na)⁺] 1025.3055, found 1025.3037.

((2*R*,3*S*)-2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl)-5-((1*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-4-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)tetrahydro-1*H*,3*H*-furo[3,4-*c*]furan-1-yl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)methanol (**117a**)



To a stirred solution of **116a** (28.4 mg, 28.3 μmol) in THF (0.200 mL) were added NaOMe (366 μL , ca. 5 mol/L in MeOH), CuBr (1.20 mg, 8.50 μmol) and EtOAc (17.0 μL , 17.0 μmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 70 $^{\circ}\text{C}$ for 10 hours. Then the reaction mixture was quenched with 2 M HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford **117a** (18.6 mg, 92%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +6.02$ (*c* 1.00, CHCl_3)

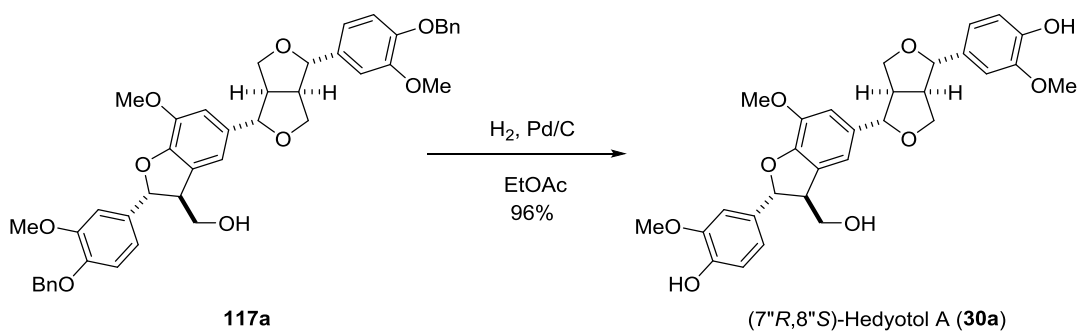
IR (film, cm^{-1}) 3443, 2927, 2856, 1508, 1263, 1139.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.27 (m, 10H), 6.95 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 6.88-6.79 (m, 6H), 5.58 (d, $J = 6.80$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.76 (d, $J = 4.53$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.07, 6.80$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.07, 6.80$ Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (dd, $J = 11.9, 6.80$ Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.9, 149.8, 148.1, 148.0, 147.8, 144.4, 137.1, 137.0, 134.5, 134.13, 134.08, 128.5, 128.1, 127.8, 127.2, 118.5, 118.2, 114.1, 114.0, 113.9, 110.5, 109.94, 109.85, 87.9, 86.2, 85.6, 71.9, 71.6, 71.1, 71.0, 64.0, 56.13, 56.08, 54.3, 54.1, 53.6.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 739.2878, found 739.2912.

(7''R,8''S)-Hedyotol A (**30a**)



To a stirred solution of **117a** (15.8 mg, 22.1 μ mol) in EtOAc (2.20 mL) was added 5% Pd/C (7.90 mg) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours under H₂ atmosphere (balloon). The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure to afford (7''R,8''S)-hedyotol A (**30a**) (11.4 mg, 96%) as a colorless solid.

$[\alpha]_D^{20} +19.6$ (*c* 0.72, CHCl₃)

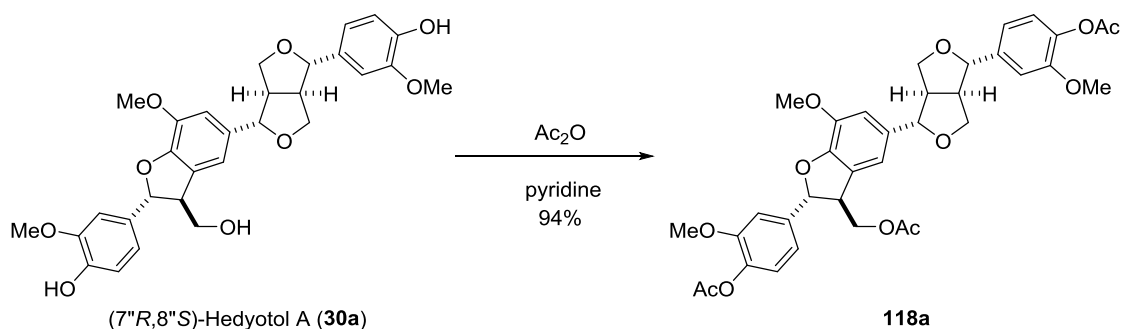
IR (film, cm⁻¹) 3348, 3012, 2937, 2875, 1604, 1498, 1273, 1213, 1149.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.92-6.81 (m, 8H), 5.66 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.37 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.53 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 9.07, 6.24 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.07, 6.24 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.8, 5.67 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 12.5, 5.67 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 146.71, 146.66, 145.7, 145.2, 144.4, 134.5, 132.9, 132.8, 128.1, 119.4, 118.9, 114.32, 114.28, 110.5, 108.7, 108.6, 88.1, 86.2, 85.7, 71.8, 71.6, 56.1, 55.98, 55.95, 54.3, 54.1, 53.7.

HRMS (ESI) Calcd for C₃₀H₃₂O₉Na [(M+Na)⁺] 559.1939, found 559.1915.

(7''R,8''S)-Hedyotol A triacetate (**118a**)



To a stirred solution of (7''R,8''S)-hedyotol A (**30a**) (13.2 mg, 24.6 μmol) in pyridine (0.750 mL) was added Ac₂O (0.150 mL) and the reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by preparative TLC (*n*-hexane : EtOAc = 3 : 2) to afford **118a** (15.3 mg, 94%) as a colorless solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.4$ (*c* 0.77, CHCl₃)

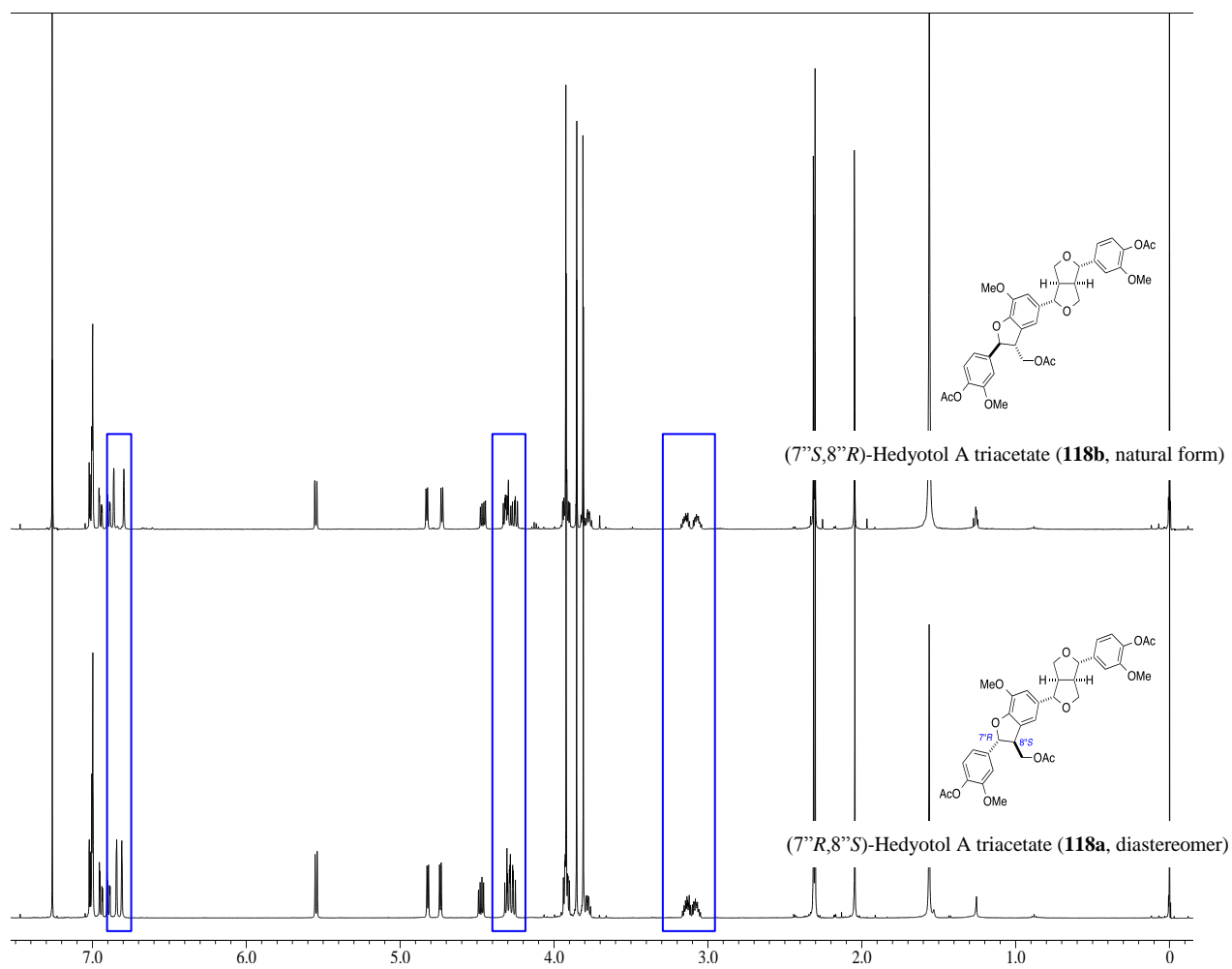
IR (film, cm⁻¹) 3014, 2939, 2850, 1762, 1741, 1606, 1508, 1369, 1217, 1153, 1035.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, *J* = 2.83 Hz, 1H), 7.00-6.70 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 7.94, 1.70 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.50, 1.70 Hz, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 5.55 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 10.8, 5.10 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 3H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.1, 168.9, 151.3, 147.6, 144.5, 140.2, 139.64, 139.55, 139.1, 134.9, 127.1, 122.9, 122.8, 118.2, 117.9, 114.4, 110.5, 110.0, 109.9, 88.0, 86.0, 85.4, 72.0, 71.8, 65.5, 56.2, 55.9, 54.4, 54.3, 50.7, 20.8, 20.6.

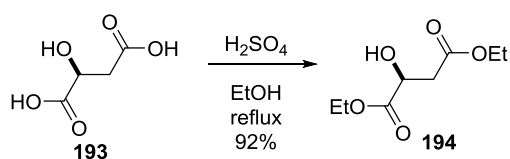
HRMS (ESI) Calcd for C₃₆H₃₈O₁₂Na [(M+Na)⁺] 685.2255, found 685.2222.

III. Comparison of the ^1H NMR spectra between hedyotol A triacetate (**118b**) and isomer **118a**



IV. Synthetic Study on Xestoproxamine A (31)

Diethyl malate (**194**)



To a stirred solution of L-malic acid (**193**) (50.0 g, 0.370 mol) in EtOH (400 mL) was added 99.8% sulfuric acid (10.0 mL) at room temperature, then the mixture was refluxed for 10 hours. After stirring, the mixture was cooled to room temperature, then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **194** (64.8 g, 92%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23} -6.31$ (*c* 1.02, CHCl₃)

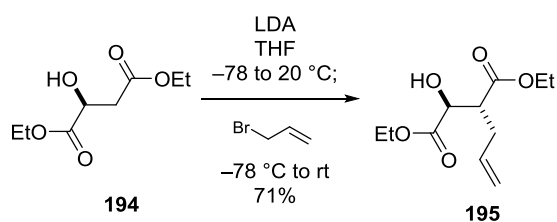
IR (film, cm⁻¹) 3481, 2983, 1738, 1732, 1373, 1271, 1182, 1105, 1026, 860.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.50-4.47 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 170.6, 67.3, 62.1, 61.0, 38.7, 14.1.

HRMS (FAB) Calcd for C₈H₁₅O₅ [(M+H)⁺] 191.0919, found 191.0949.

(2*R*,3*S*)-Diethyl 2-allyl-3-hydroxysuccinate (**195**)



To a stirred solution of diisopropylamine (33.4 mL, 240 mmol) in THF (220 mL) was added 2.6 M *n*-butyllithium in hexane (100 mL, 260 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and then cooled to -78 °C. To the stirring mixture was added a solution of **194** (20.5 g, 110 mmol) in THF (50.0 mL) at -78 °C and the resulting solution was warmed to -20 °C within 30 minutes, then cooled to -78 °C again. To the mixture was added allyl bromide (18.4 mL, 220 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 1 hour and warmed slowly to 0 °C within 13 hours. After stirring, the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford the inseparable mixture (17.6 g, 71%) of **195** and its C2-diastereomer (13:1 determined by ¹H NMR) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{24} +9.71$ (*c* 1.00, CHCl₃)

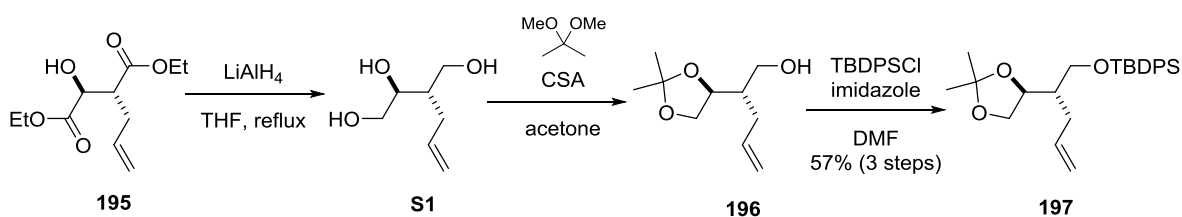
IR (film, cm⁻¹) 3502, 2981, 2936, 1732, 1217, 1186, 1099, 1031, 920.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.79 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 2H), 4.30-4.23 (m, 3H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 172.4, 134.9, 117.9, 70.2, 61.9, 61.0, 48.1, 32.2, 14.1.

HRMS (FAB) Calcd for C₁₁H₁₉O₅ [(M+H)⁺] 231.1232, found 231.1223.

tert-Butyl(((*S*)-2-(((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)pent-4-en-1-yl)oxy)diphenylsilane (**197**)



To a stirred solution of **195** (22.4 g, 97.3 mmol) in THF (234 mL) was added lithium aluminum hydride (14.8 g, 389 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was refluxed for 12 hours, sufficient amount of Et₂O, H₂O (22.4 mL), 15% aqueous NaOH (22.4 mL) and H₂O (67.2 mL) were added at 0 °C successively. After stirring for 3 hours, the mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in acetone (324 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (11.9 mL, 97.3 mmol) and CSA (6.80 g, 29.2 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Then the reaction was quenched with triethylamine (4.00 mL, 29.2 mmol) and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was diluted with CH₂Cl₂ and washed with water and brine, then dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated under reduced pressure to afford the crude product, which was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in DMF (100 mL) were added imidazole (9.90 g, 146 mmol) and TBDPSCI (27.7 mL, 117 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 19 : 1) to afford **197** (23.7 g, 57%, 3 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{21} +4.57$ (*c* 1.00, CHCl₃)

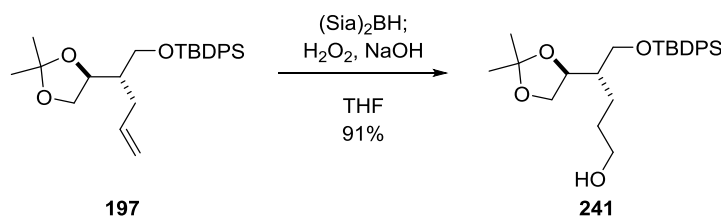
IR (film, cm⁻¹) 2931, 1428, 1245, 1216, 1113, 1065.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.66 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 6H), 5.77-5.68 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.6, 7.94 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 7.94, 5.67 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.2, 4.53 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.2, 3.97 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 7.94 Hz, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.36 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.4, 135.64, 135.62, 133.63, 133.59, 129.6, 129.5, 127.6, 127.5, 116.5, 108.2, 76.2, 67.8, 62.4, 44.0, 31.3, 26.8, 26.7, 25.6, 19.3.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₆H₃₆O₃SiNa [(M+Na)⁺] 447.2326, found 447.2316.

(*S*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)pentan-1-ol (**241**)



To a stirred solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (106 mL, 2.0 M in THF, 212 mmol) in THF (106 mL) was added 2-methyl-2-butene (52.4 mL, 495 mmol) at 0 °C. After 1 hour, the solution was warmed to room temperature and stirred for another 2 hours which resulted in the formation of a cloudy white suspension. This suspension was re-cooled to 0 °C and to a stirred solution of **197** (30.0 g, 70.7 mmol) in THF (235 mL) was added this suspension using dropping funnel at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C, before aqueous NaOH (3 M, 540 mL) and H_2O_2 (30%, 69.0 mL) were added slowly and the mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and stirring for 3 hours, and then extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford **241** (28.5 g, 91%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +12.7$ (*c* 1.00, CHCl_3)

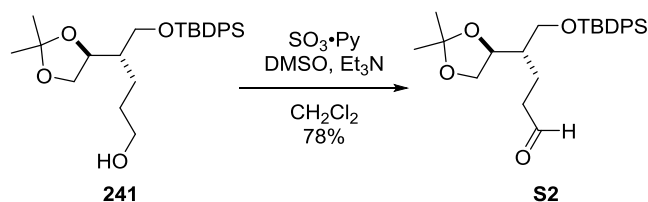
IR (film, cm^{-1}) 3421, 2932, 1428, 1245, 1216, 1112.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.66 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.24 (dd, $J = 14.2, 6.24$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 7.94, 6.24$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 10.2, 3.40$ Hz, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 6.24$ Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.62, 135.61, 129.64, 129.59, 127.64, 127.57, 108.2, 76.6, 67.6, 62.9, 62.5, 43.4, 30.2, 26.8, 26.6, 25.5, 22.4, 19.3.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 465.2431, found 465.2435.

(*S*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)pentanal (**S2**)



To a stirred solution of **241** (16.2 g, 36.6 mmol) in CH_2Cl_2 (180 mL) were added $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (17.5 g, 110 mmol), DMSO (18.0 mL, 256 mmol) and triethylamine (25.5 mL, 183 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **S2** (12.6 g, 78%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +13.0$ (*c* 1.00, CHCl_3)

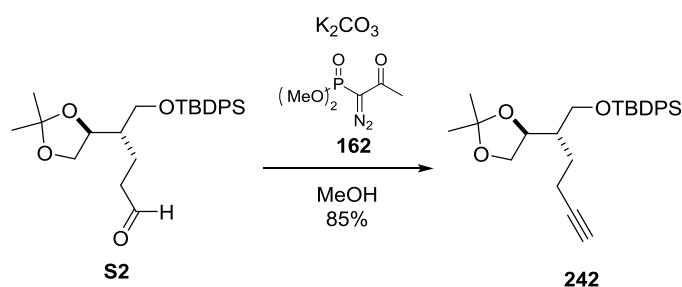
IR (film, cm^{-1}) 2931, 1726, 1246, 1215, 1112.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (t, $J = 1.42$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 4.21 (dd, $J = 14.2, 6.24$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.94, 6.24$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.8, 3.97$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 7.94$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.8, 3.40$ Hz, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 202.0, 135.6, 133.3, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 108.4, 76.3, 67.5, 62.3, 43.1, 41.5, 26.9, 26.6, 25.5, 19.3, 19.0.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 463.2275, found 463.2263.

tert-Butyl(((*S*)-2-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hex-5-yn-1-yl)oxy)diphenylsilane (**242**)



To a suspension of potassium carbonate (5.90 g, 42.9 mmol) in MeOH (93.0 mL) was added Ohira–Bestman reagent **162** (8.20 g, 42.9 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 10 minutes at the same temperature, and then the solution of **S2** (12.6 g, 28.6 mmol) in MeOH (50.0 mL) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then the reaction mixture was diluted with Et_2O and filtered. The filtrate was washed with saturated aqueous NH_4Cl and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **242** (10.6 g, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} +15.7$ (*c* 1.00, $CHCl_3$)

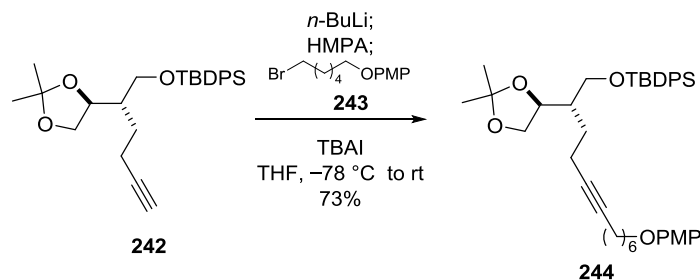
IR (film, cm^{-1}) 2931, 1726, 1246, 1215, 1112.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.65 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 4.24 (dd, $J = 13.6, 7.37$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.94, 5.67$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.2, 3.97$ Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.92 (t, $J = 2.83$ Hz, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 135.61, 135.58, 133.5, 133.4, 129.7, 129.6, 127.7, 127.6, 108.3, 84.1, 76.2, 68.7, 67.7, 62.1, 42.7, 26.8, 26.6, 25.6, 19.3, 16.2.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{27}H_{36}O_3SiNa$ $[(M+Na)^+]$ 459.2326, found 459.2342.

tert-Butyl(((*S*)-2-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-12-(4-methoxyphenoxy)dodec-5-yn-1-yl)oxy)
diphenylsilane (**244**)



To a stirred solution of **242** (13.0 g, 29.8 mmol) in THF (25.0 mL) were added dropwise *n*-butyllithium (2.3 M in hexane, 15.5 mL, 35.8 mmol) over 1 hour and distilled HMPA (5.90 mL, 35.8 mmol) for 20 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the resulting mixture were added a solution of bromide **243** (12.8 g, 44.7 mmol) in THF (25 mL) and TBAI (1.10 g, 2.98 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature over 1.5 hours and stirred for overnight. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to afford **244** (14.9 g, 73%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +10.3$ (*c* 1.00, CHCl_3)

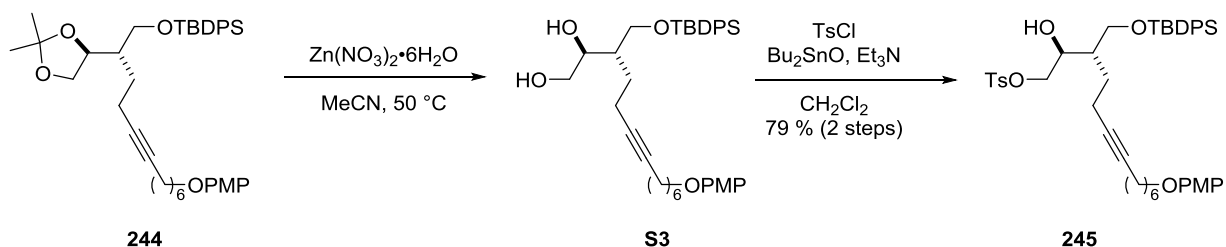
IR (film, cm^{-1}) 2933, 1508, 1232, 1212, 1043.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.63 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 6H), 6.81 (s, 4H), 4.24 (dd, $J = 13.6, 7.37$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.94, 5.67$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.80$ Hz, 2H), 3.83 (dd, $J = 10.2, 3.97$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 6.80, 3.97$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 7.94$ Hz, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.51-1.40 (m, 7H), 1.363 (s, 3H), 1.359 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 153.3, 135.62, 135.59, 133.64, 133.56, 129.62, 129.56, 127.64, 127.58, 115.4, 114.6, 108.3, 80.6, 79.7, 76.2, 68.5, 67.9, 62.2, 55.7, 42.9, 29.3, 29.0, 28.6, 26.8, 26.7, 26.2, 25.6, 19.3, 18.7, 16.5.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 665.3669, found 665.3633.

(2*S*,3*S*)-3-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-hydroxy-13-(4-methoxyphenoxy)tridec-6-yn-1-yl
4-methylbenzenesulfonate (**245**)



To a stirred solution of **244** (14.9 g, 23.2 mmol) in MeCN (116 mL) was added $\text{Zn(NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (34.5 g, 116 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 6 hours. Then the reaction mixture was diluted with water at 0 °C and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude product was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in CH_2Cl_2 (116 mL) were added triethylamine (3.60 mL, 25.5 mmol), dibutyltin oxide (116 mg, 0.450 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (4.86 g, 25.5 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for overnight. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **245** (13.9 g, 79%, 2 steps) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{25} +16.5$ (*c* 1.00, CHCl_3)

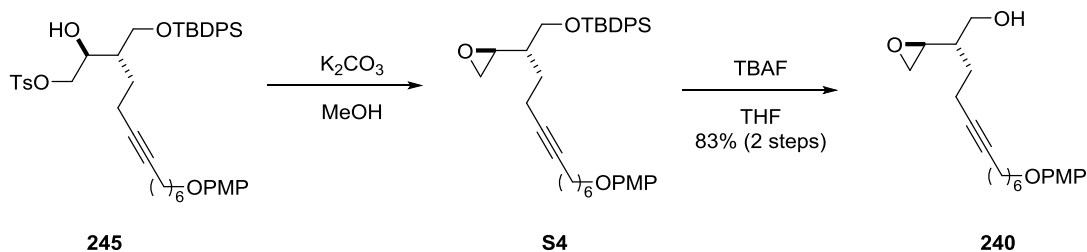
IR (film, cm^{-1}) 2931, 1508, 1361, 1232, 1176, 960.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, *J* = 7.94 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 7.94 Hz, 2H), 6.82 (s, 4H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 10.8, 3.40 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.8, 5.67 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (brs, 2H), 2.11-1.93 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.61-1.38 (m, 7H), 1.00 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 153.3, 144.8, 135.53, 135.49, 132.84, 132.58, 129.94, 129.85, 128.0, 127.8, 115.4, 114.6, 81.0, 79.0, 72.9, 71.3, 68.5, 63.2, 55.7, 40.7, 29.3, 29.0, 28.6, 27.2, 26.8, 25.6, 21.6, 19.0, 18.6, 16.4.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{SSiNa}$ [(M+Na) $^+$] 779.3408, found 779.3386.

(*S*)-12-(4-Methoxyphenoxy)-2-((*S*)-oxiran-2-yl)dodec-5-yn-1-ol (**240**)



To a stirred solution of **245** (13.5 g, 17.8 mmol) in MeOH (89.0 mL) was added potassium carbonate (3.70 g, 26.7 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. Then the crude product was added saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in THF (36.0 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (26.7 mL, 26.7 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford **240** (5.1 g, 83%, 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} -10.3$ (*c* 1.00, CHCl₃)

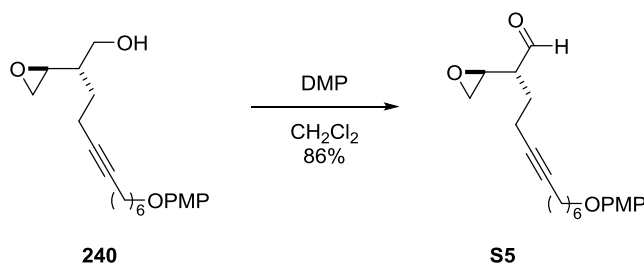
IR (film, cm⁻¹) 2935, 1508, 1232, 1037.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (s, 4H), 3.90 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 4.53 Hz, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 5.10, 3.97 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 5.10, 2.83 Hz, 1H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.64-1.42 (m, 8H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 153.2, 115.4, 114.6, 81.1, 79.1, 68.5, 64.0, 55.7, 54.1, 46.3, 42.3, 29.2, 28.9, 28.6, 27.6, 25.6, 18.6, 16.5.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₁H₃₀O₄Na [(M+Na)⁺] 369.2036, found 369.2022.

(*R*)-12-(4-Methoxyphenoxy)-2-((*S*)-oxiran-2-yl)dodec-5-ynal (**S5**)



To a stirred solution of **240** (2.28 g, 6.60 mmol) in CH₂Cl₂ (22.0 mL) was added Dess–Martin periodinane (4.20 g, 9.90 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was diluted with Et₂O and filtered. Then the filtrate was added saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **S5** (1.96 g, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} -36.5$ (*c* 1.00, CHCl₃)

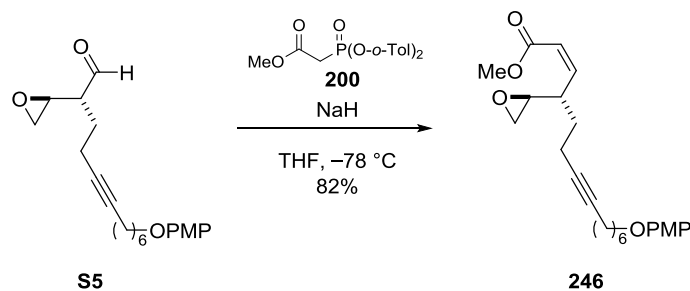
IR (film, cm⁻¹) 2934, 2857, 1728, 1506, 1230, 1036.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H), 6.82 (s, 4H), 3.90 (t, *J* = 6.24 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 4.25 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 5.10, 2.27 Hz, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.99 (dt, *J* = 14.2, 6.80 Hz, 1H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.52-1.40 (m, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.8, 153.7, 153.2, 115.4, 114.6, 82.1, 78.2, 68.5, 55.7, 53.0, 50.3, 45.6, 29.2, 28.8, 28.6, 25.6, 25.3, 18.5, 16.5.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₁H₂₈O₄Na [(M+Na)⁺] 367.1880, found 367.1884.

Methyl (*S,Z*)-14-(4-methoxyphenoxy)-4-((*S*)-oxiran-2-yl)tetradec-2-en-7-ynoate (**246**)



To a stirred solution of **200** (2.85 g, 8.50 mmol) in THF (10.0 mL) was added NaH (340 mg, 8.50 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes, and then **S5** (1.96 g, 5.70 mmol) in THF (9.00 mL) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes and warmed slowly to $0\text{ }^\circ\text{C}$ within 1 hour. Then the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to afford **246** (1.88 g, 82%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{26} -10.9$ (*c* 1.00, CHCl_3)

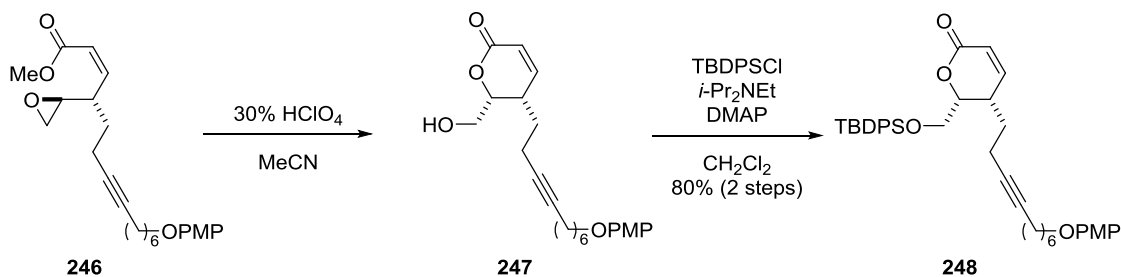
IR (film, cm^{-1}) 2934, 2860, 1718, 1502, 1219, 1037.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 4H), 5.99 (dd, $J = 11.9, 10.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 6.52$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 5.10, 3.97$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 5.10, 2.83$ Hz, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 153.7, 153.3, 147.6, 121.9, 115.4, 114.6, 80.8, 79.2, 68.5, 55.7, 54.2, 51.1, 45.6, 38.7, 31.5, 29.3, 28.9, 28.6, 25.6, 18.7, 16.7.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$ $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 423.2142, found 423.2140.

(5*S*,6*R*)-6-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-(10-(4-methoxyphenoxy)dec-3-yn-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**248**)



To a stirred solution of **246** (1.83 g, 4.57 mmol) in MeCN (23.0 mL) was added ca. 30% HClO₄ (128 μ L, 0.910 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in CH₂Cl₂ (9.00 mL) were added *N,N*-diisopropylethylamine (1.2 mL, 6.86 mmol), TBDPSCI (1.40 mL, 5.48 mmol) and DMAP (56.0 mg, 0.460 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to afford **148** (2.28 g, 80%, 2 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} +68.1$ (*c* 1.00, CHCl₃)

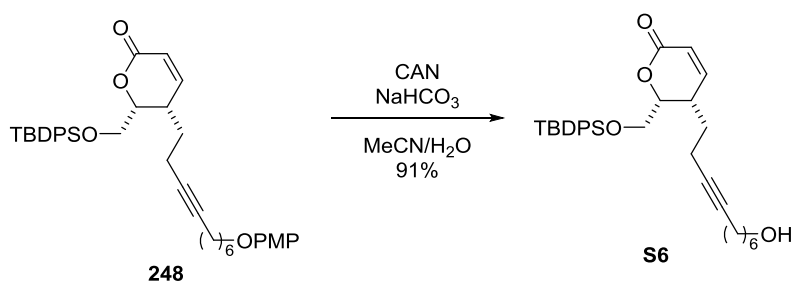
IR (film, cm⁻¹) 2931, 2858, 1734, 1508, 1471, 1427, 1232, 1112, 1062.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.64 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.10 (dd, *J* = 9.64, 5.67 Hz, 1H), 6.82 (s, 4H), 6.01 (d, *J* = 9.64 Hz, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.78 (dd, *J* = 10.2, 7.94 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 3H), 1.18-1.72 (m, 3H), 1.57-1.41 (m, 7H), 1.07 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 153.7, 153.2, 150.1, 135.53, 135.50, 132.8, 132.7, 129.9, 127.8, 121.1, 115.4, 114.6, 81.8, 79.3, 78.1, 68.5, 68.5, 61.8, 55.7, 33.4, 29.3, 28.9, 28.7, 26.8, 26.3, 25.6, 19.2, 18.7, 16.0.

HRMS (ESI) Calcd for C₃₉H₄₈O₅SiNa [(M+Na)⁺] 647.3163, found 647.3158.

(5*S*,6*R*)-6-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-(10-hydroxydec-3-yn-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one
(**S6**)



To a stirred solution of **248** (2.23 g, 3.57 mmol) in MeCN (14.6 mL) and H₂O (3.20 mL) were added NaHCO₃ (1.50 g, 17.9 mmol) and CAN (5.87 g, 10.7 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at same temperature for 10 minutes. Then the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **S6** (1.69 g, 91%) as a pale red oil.

$[\alpha]_D^{25} +73.2$ (*c* 1.00, CHCl₃)

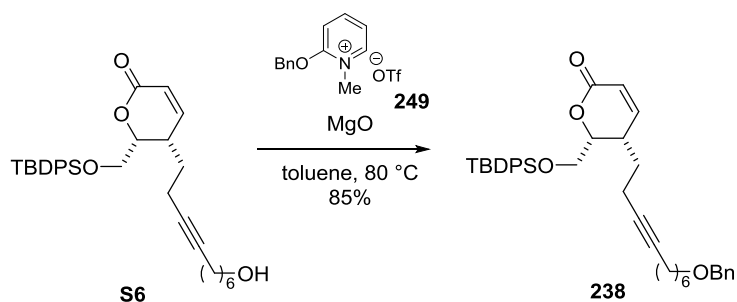
IR (film, cm⁻¹) 2931, 2858, 1714, 1427, 1253, 1112, 1060.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.64 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.11 (dd, *J* = 9.64, 6.24 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 9.64 Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.8, 5.67 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.8, 7.94 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 7.09 Hz, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.07 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 150.1, 135.53, 135.50, 132.8, 132.7, 129.9, 127.8, 121.0, 81.8, 79.3, 78.1, 62.9, 61.8, 33.4, 32.6, 28.9, 28.7, 26.8, 26.4, 25.2, 19.2, 18.6, 16.0.

HRMS (ESI) Calcd for C₃₂H₄₂O₄SiNa [(M+Na)⁺] 541.2745, found 541.2744.

(5*S*,6*R*)-5-(10-(Benzyloxy)dec-3-yn-1-yl)-6-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one
(**238**)



To a stirred solution of **S6** (1.67 g, 3.20 mmol) in toluene (6.40 mL) were added Dudley reagent **249** (5.59 g, 16.0 mmol) and MgO (645 mg, 16.0 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 16 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to afford **238** (1.65 g, 85%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{25} +88.2$ (*c* 1.00, CHCl₃)

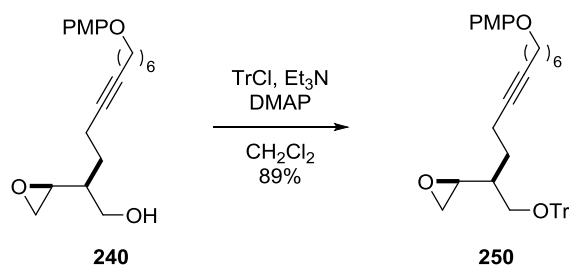
IR (film, cm⁻¹) 2931, 2856, 1735, 1112, 1062.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.33-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.64, 5.67 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 9.64 Hz, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (dd, *J* = 10.2, 5.67 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.2, 8.50 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.24 Hz, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 5H), 1.39-1.36 (m, 4H), 1.07 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 150.1, 138.6, 135.53, 135.50, 132.8, 132.7, 129.9, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5, 121.1, 81.9, 79.3, 78.1, 72.9, 70.4, 61.9, 33.4, 29.9, 29.0, 28.8, 26.8, 26.3, 25.8, 19.2, 18.7, 16.0.

HRMS (ESI) Calcd for C₃₉H₄₈O₄SiNa [(M+Na)⁺] 631.3214, found 631.3196.

(S)-2-((S)-12-(Benzyloxy)-1-(trityloxy)dodec-5-yn-2-yl)oxirane (**250**)



To a stirred solution of **240** (700 mg, 2.02 mmol) in CH₂Cl₂ (4.00 mL) were added TrCl (1.70 g, 6.07 mmol), triethylamine (846 μ L, 82.0 mmol) and DMAP (49.0 mg, 0.404 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at same temperature for 3 days. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 19 : 1) to afford **250** (1.05 g, 89%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} +0.143$ (*c* 1.00, CHCl₃)

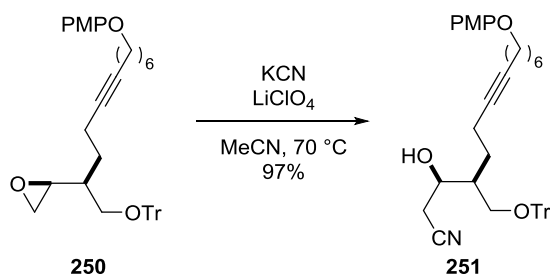
IR (film, cm⁻¹) 2933, 2860, 1508, 1448, 1232, 1076, 1037.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.44 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 6H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.81 (s, 4H), 3.88 (t, *J* = 6.52 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 9.07, 4.53 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 9.07, 3.97 Hz, 1H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 5.10, 3.47 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 5.10, 2.83 Hz, 1H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.76-1.54 (m, 5H), 1.49-1.40 (m, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 153.3, 144.1, 128.7, 127.7, 126.9, 115.4, 114.6, 86.4, 80.8, 79.5, 68.5, 63.5, 53.3, 46.8, 41.3, 29.3, 29.0, 28.6, 28.0, 25.6, 18.6, 16.6.

HRMS (ESI) Calcd for C₄₀H₄₄O₄Na [(M+Na)⁺] 611.3132, found 611.3132.

(3*R*,4*S*)-14-(Benzyloxy)-3-hydroxy-4-((trityloxy)methyl)tetradec-7-ynenitrile (**251**)



To a stirred solution of **250** (3.28 g, 5.58 mmol) in MeCN (18.6 mL) were added KCN (729 mg, 11.2 mmol) and LiClO₄ (8.24 g, 54.7 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 16 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford **251** (3.33 g, 97%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{25} +8.61$ (*c* 1.00, CHCl₃)

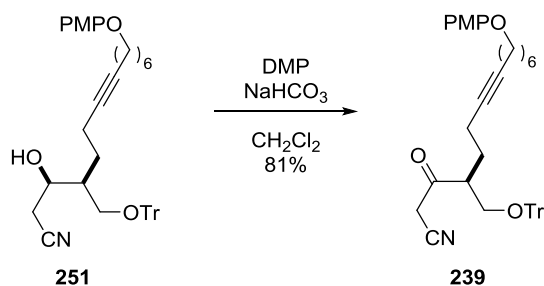
IR (film, cm⁻¹) 2935, 2860, 1508, 1448, 1232, 1058, 1035.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.41 (m, 6H), 7.34-7.31 (m, 6H), 7.28-7.25 (m, 3H), 6.82 (s, 4H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 3H), 2.38 (dd, *J* = 17.0, 7.37 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 17.0, 5.67 Hz, 1H), 2.24-2.12 (m, 4H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.52-1.40 (m, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 153.2, 143.1, 128.4, 128.1, 127.4, 117.7, 115.4, 114.6, 87.6, 81.5, 78.7, 70.0, 68.5, 62.7, 55.7, 41.4, 29.2, 28.9, 28.6, 27.9, 25.6, 23.9, 18.6, 16.5.

HRMS (ESI) Calcd for C₄₁H₄₅NO₄Na [(M+Na)⁺] 638.3241, found 638.3226.

(*S*)-14-(4-Methoxyphenoxy)-3-oxo-4-((trityloxy)methyl)tetradec-7-ynenitrile (**239**)



To a stirred solution of **251** (3.33 g, 5.41 mmol) in CH₂Cl₂ (18.0 mL) were added NaHCO₃ (907 mg, 10.8 mmol) and Dess–Martin periodinane (3.44 g, 8.12 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then the reaction mixture was diluted with Et₂O and filtered. Then the filtrate was added to saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **239** (2.29 g, 81%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} +23.8$ (*c* 1.00, CHCl₃)

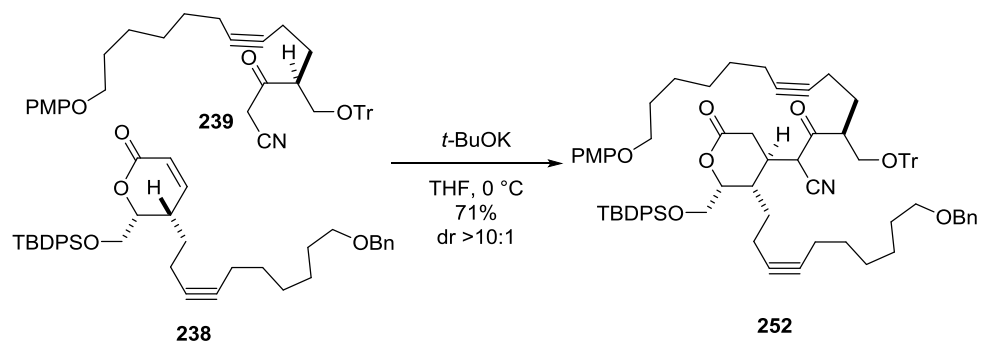
IR (film, cm⁻¹) 2935, 1730, 1508, 1448, 1232, 1074, 1037.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 12H), 7.27-7.24 (m, 3H), 6.82 (s, 4H), 3.89 (t, *J* = 6.24 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 19.8 Hz, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 7H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.7, 153.7, 153.2, 143.1, 128.5, 128.0, 127.4, 115.4, 114.6, 113.7, 87.3, 82.3, 78.3, 68.5, 64.5, 55.7, 50.7, 32.7, 29.2, 28.8, 28.6, 27.0, 25.6, 18.6, 16.6.

HRMS (ESI) Calcd for C₄₁H₄₃NO₄Na [(M+Na)⁺] 636.3084, found 636.3082.

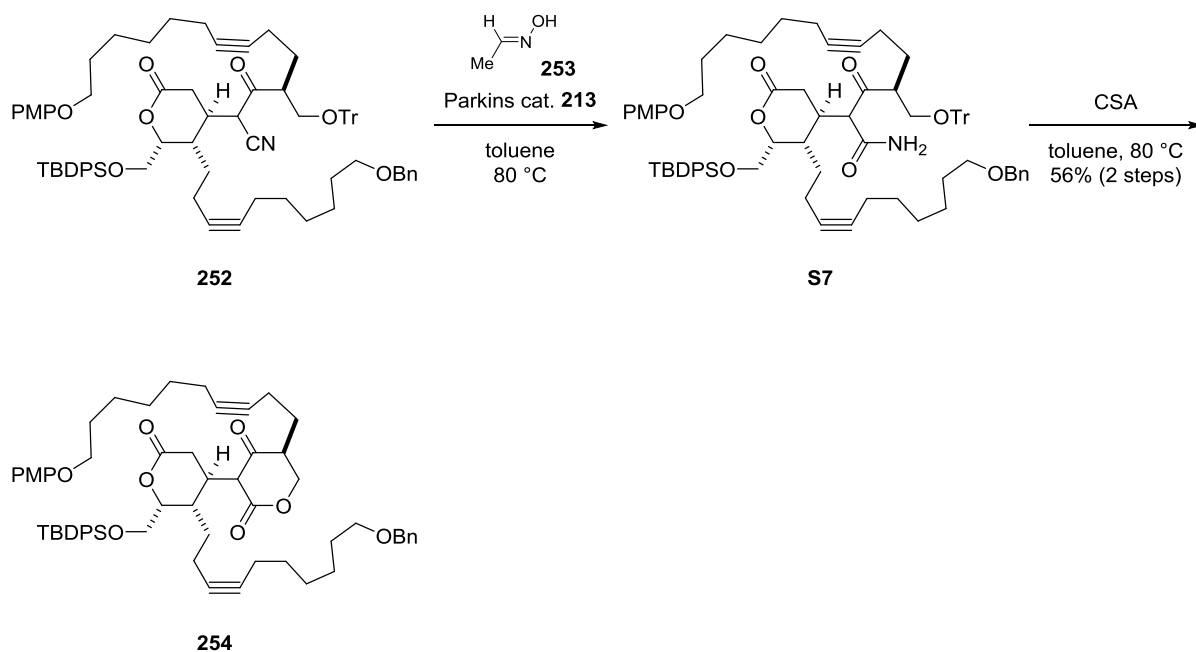
(4*S*)-2-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(10-(Benzyloxy)dec-3-yn-1-yl)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-14-(4-methoxyphenoxy)-3-oxo-4-((trityloxy)methyl)tetradec-7-ynenitrile (**252**)



To a stirred solution of **239** (2.69 g, 4.39 mmol) in THF (5.00 mL) was added $t\text{-BuOK}$ (493 mg, 4.39 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at same temperature for 30 minutes, and then added a solution of **238** (1.33 g, 2.19 mmol) in THF (2.30 mL) was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 2 weeks. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, $n\text{-hexane} : \text{EtOAc} = 4 : 1$) to afford **252** (1.90 g, 71%, $dr >10:1$) as a pale yellow amorphous solid.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{80}\text{H}_{95}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ 1239.6852, found 1239.6869.

(4'*R*,5*S*,5'*S*,6'*R*)-5'-(10-(Benzyloxy)dec-3-yn-1-yl)-6'-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-(10-(4-methoxyphenoxy)dec-3-yn-1-yl)hexahydro-2*H*,2'*H*-[3,4'-bipyran]-2,2',4(3*H*)-trione (**254**)

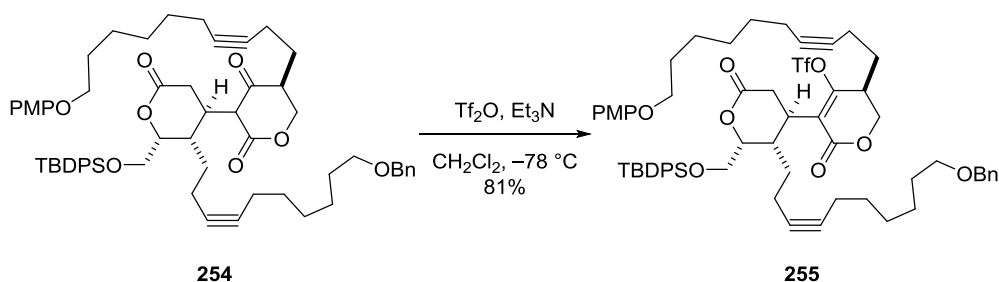


To a stirred solution of **252** (452 mg, 0.370 mmol) in toluene (1.20 mL) were added acetaldoxime (**253**) (223 μ L, 3.70 mmol) and Parkins catalyst **213** (16.0 mg, 37.0 μ mol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 2 hours. Then the reaction mixture was quenched with water at 0 °C and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in toluene (1.20 mL) was added CSA (95.0 mg, 0.403 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 20 minutes. Then the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford **254** (204 mg, 56%, 2 steps) as a colorless oil.

HRMS (ESI) Calcd for C₆₁H₈₀NO₉Si [(M+NH₄)⁺] 998.5597, found 998.5611.

(*S*)-5-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(10-(Benzyloxy)dec-3-yn-1-yl)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-oxotetrahydro-2-*H*-pyran-4-yl)-3-(10-(4-methoxyphenoxy)dec-3-yn-1-yl)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl trifluoromethanesulfonate (**255**)



To a stirred solution of **254** (204 mg, 0.208 mmol) in CH_2Cl_2 (1.05 mL) were added triethylamine (590 μL , 0.416 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (52.0 μL , 0.312 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to afford **255** (190 mg, 81%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -18.7$ (*c* 1.00, CHCl_3)

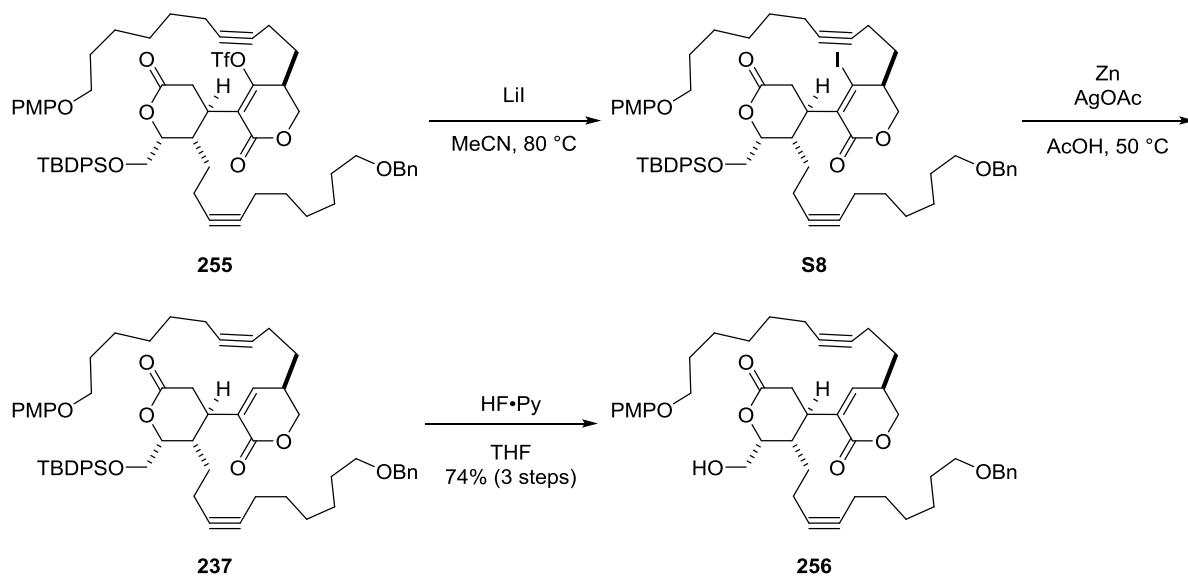
IR (film, cm^{-1}) 2935, 2858, 1732, 1508, 1423, 1230, 1114, 1080, 1049.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.67 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.33-7.32 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.82 (s, 4H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 2.83$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.24$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J = 10.8, 5.67$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.8, 6.24$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 6.80$ Hz, 2H), 3.10-2.96 (m, 3H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.49 (dd, $J = 14.7, 5.10$ Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 3H), 1.94-1.73 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.53-1.30 (m, 12H), 1.05 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 162.6, 159.6, 153.7, 153.2, 138.6, 135.7, 135.6, 132.8, 132.6, 129.9, 129.8, 128.3, 127.8, 127.6, 127.4, 125.5, 115.4, 114.6, 83.0, 82.2, 79.4, 77.8, 76.6, 72.8, 70.3, 68.4, 65.8, 62.2, 55.7, 36.9, 35.1, 34.1, 33.4, 29.6, 29.2, 28.84, 28.79, 28.7, 28.6, 28.1, 27.1, 26.7, 25.7, 25.6, 19.1, 18.6, 18.5, 16.3, 15.7.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{79}\text{F}_3\text{NO}_{11}\text{SSi}$ $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ 1130.5090, found 1130.5090.

(*R*)-3-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(10-(Benzyloxy)dec-3-yn-1-yl)-2-(hydroxymethyl)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-5-(10-(4-methoxyphenoxy)dec-3-yn-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**256**)



To a stirred solution of **255** (43.8 mg, 39.4 μmol) in MeCN (0.200 mL) was added lithium iodide (52.0 mg, 394 μmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 80 $^\circ\text{C}$ for overnight. Then the reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in acetic acid (0.200 mL) were added activated zinc (25.8 mg, 394 μmol) and silver (I) acetate (6.60 mg, 39.4 μmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 50 $^\circ\text{C}$ for 3 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was applied to the following reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in THF (0.150 mL) was added hydrogen fluoride pyridine (50.0 μL) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford **256** (21.3 mg, 74%, 3 steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -26.9$ (*c* 1.00, CHCl_3)

IR (film, cm^{-1}) 3435, 2933, 2857, 1717, 1509, 1454, 1232, 1107, 1038.

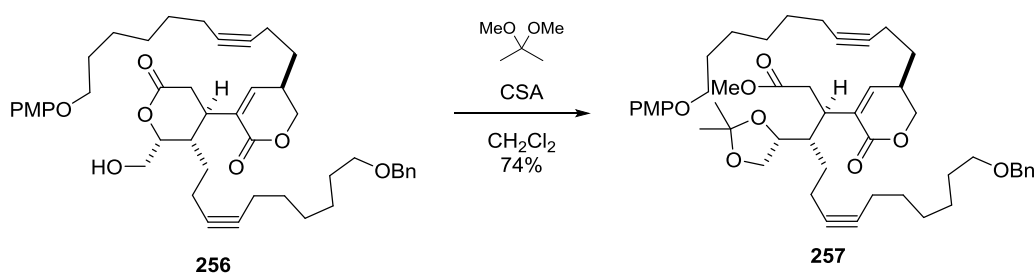
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.33 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.83 (s, 4H), 6.71 (d, $J = 4.53$ Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.42 (dd, $J = 11.3, 4.53$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.3, 5.65$ Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 6.24$ Hz, 2H), 2.96 (dd, $J = 15.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.79-2.71 (m,

2H), 2.54 (dd, $J = 15.9, 6.24$ Hz, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 5H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.54-1.43 (m, 9H), 1.38-1.35 (m, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 163.5, 153.7, 153.2, 145.5, 138.6, 133.2, 128.3, 127.6, 127.5, 115.4, 114.6, 82.1, 81.8, 80.5, 78.3, 77.8, 72.9, 70.4, 69.7, 68.5, 62.2, 55.7, 39.5, 36.6, 33.8, 33.2, 29.64, 29.61, 29.25, 28.89, 28.8, 28.7, 28.6, 28.3, 25.7, 25.7, 25.6, 18.6, 16.4, 16.3.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{NO}_8$ $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ 744.4470, found 744.4452.

(*R*)-3-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(10-(Benzyloxy)dec-3-yn-1-yl)-2-(hydroxymethyl)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-5-(10-(4-methoxyphenoxy)dec-3-yn-1-yl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**257**)



To a stirred solution of **256** (18.2 mg, 25.1 μmol) in CH₂Cl₂ (0.200 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (31.0 μL , 251 μmol) and CSA (5.80 mg, 25.1 μmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by preparative TLC (*n*-hexane : EtOAc = 7 : 3) to afford **257** (14.8 mg, 74%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -12.0$ (*c* 1.00, CHCl₃)

IR (film, cm⁻¹) 2934, 2858, 1736, 1723, 1509, 1455, 1232, 1107, 1039.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.33 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.82 (s, 4H), 6.58 (d, *J* = 3.97 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 10.8, 4.53 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.90 (t, *J* = 6.24 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 7.94 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 6.24 Hz, 2H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 3H), 2.30-2.24 (m, 4H), 2.17-2.11 (m, 4H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.69-1.43 (m, 14H), 1.38-1.36 (m, 7H), 1.29 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 164.2, 153.7, 153.2, 145.5, 138.7, 132.1, 128.3, 127.6, 127.5, 115.4, 114.6, 108.8, 82.0, 80.8, 79.6, 78.0, 76.2, 72.8, 70.4, 69.5, 68.5, 67.8, 55.7, 51.6, 41.3, 38.2, 35.3, 33.2, 29.9, 29.7, 29.3, 29.0, 28.9, 28.8, 28.6, 26.7, 26.4, 25.8, 25.6, 25.0, 18.7, 18.6, 18.1, 16.3.

HRMS (ESI) Calcd for C₄₉H₇₀NO₉ [(M+NH₄)⁺] 816.5045, found 816.5041.

参考文献

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
2. Vrettou, M.; Gray, A. A.; Brewer, R. E.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1487–1536.
3. Wasserman, H. H.; Berger, G. D.; Cho, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 465–468.
4. Jarglis, P.; Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 140–141.
5. Nishimaru, T.; Kondo, M.; Takeshita, K.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8459–8462.
6. Inoue, M.; Sato, T.; Hiram, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10772–10773.
7. Tatsuta, K.; Fukuda, T.; Ishimori, T.; Yachi, R.; Yoshida, S.; Hashimoto, H.; Hosokawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 422–425.
8. Kamo, S.; Yoshioka, K.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10317–10320.
9. Ogura, Y.; Ishigami, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1723–1728.
10. Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Gilmore, C. J.; Restivo, R. J.; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335–1336.
11. Heinonen, S.; Nurmi, T.; Liukkonen, K.; Poutanen, K.; Wähälä, K.; Deyama, T.; Nishibe, S.; Adlercreutz, H. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 3178–3186.
12. (a) Whiting, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 191–211; (b) Whiting, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **1987**, *4*, 499–525; (c) Whiting, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 349–364.
13. Kikuchi, T.; Matsuda, S.; Kadoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1444–1451.
14. Matsuda, S.; Kadota, S.; Tai, T.; Kikuchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 5066–5069.
15. Nobuji, N.; Kikuzaki, Y. *Appl.* (2001), JP 2001098262.
16. Foo, L. Y.; Karchesy, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 217–219.
17. (a) Davin, L. B.; Wang, H. B.; Crowell, A. L.; Bedgar, D. L.; Martin, D. M.; Sarkanen, S.; Lewis, N. G. *Science* **1997**, *275*, 362–367; (d) Pickel, B.; Constantin, M. A.; Pfannstiel, J.; Conrad, J.; Beifuss, U.; Schaller, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 202–204.
18. Cartwright, N. J.; Haworth, R. D. *J. Chem. Soc.* **1944**, 535–537.
19. Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; Rall, G. J. H.; Steliou, K.; Jagdmann, G. E. Jr.; McKillop, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3078–3081.
20. Yuzikhin, O. S.; Vasil'ev, A. V.; Rudenko, A. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1743–1745.
21. Tazaki, H.; Taguchi, D.; Hayashida, T.; Nabeta, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 2613–2621.
22. Mori, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synthesis* **2006**, *3*, 400–404.
23. (a) Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3239–3242; (b) van Oeveren, A.; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999–6007.
24. Kim, J.; Kim, K.; Jungb, J. C.; Park, O. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3–6.
25. Northrup, A. B.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
26. Hajra, S.; Giri, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3935–3937.
27. 赤尾祐介, 静岡県立大学修士論文 **2012**.

28. Fukuda, Y.; Nagata, M.; Osawa, T.; Namiki, M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1986**, *63*, 1027–1031.
29. Iida, T.; Nakano, M.; Ito, K. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 673–675.
30. Mir, Q. Y.; Ali, M.; Alam, P. *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 422–430.
31. Freeman, P. T.; Siggel, L.; Chamberlain, P. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5051–5064.
32. Waizumi, N.; Itoh, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825–7826.
33. Matsumoto, S.; Asakawa, T.; Hamashima, Y.; Kan, T. *Synlett* **2012**, *23*, 1082–1084.
34. Koizumi, Y.; Kobayashi, H.; Wakimoto, T.; Furuta, T.; Fukuyama, T.; Kan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16854–16855.
35. Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8611–8615.
36. (a) Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1007–1010; (b) Borgaonkar, H. V.; Chandalia, S. *B. J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1984**, *34A*, 446–452; (c) Rao, D. V.; Stuber, F. A. *Synthesis* **1983**, 308–309; (d) Bacon, R. G. R.; Rennison, S. C. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 312–315.
37. Sakaki, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404–6405.
38. (a) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661–2663; (b) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154–3161.
39. Gil, L.; Olesker, A. G.; Wong, Y. S.; Chernatova, L.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2059–2062.
40. Kaiser, A.; Billot, X.; Olesker, A. G.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026–8034.
41. Harrison, B.; Talapatra, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9151–9154.
42. Torres, Y. R.; Berlinck, R. G. S.; Nascimento, S. C. F.; Pessoa, C.; Moraes, M. O. *Toxicon* **2002**, *40*, 885–891.
43. Charan, R. D.; Garson, M. J.; Brereton, I. M.; Willis, A. C.; Hooper, J. N. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9111–9120.
44. Arai, M.; Ishida, S.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1136–1138.
45. Smith, B. S.; Qu, T.; Mulder, M.; Noetzel, M. J.; Lindsley, C. W.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4805–4810.
46. Smith, B. S.; Sulikowski, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1559–1602.
47. Sinigaglia, I.; Nguyen, T. M.; Wypych, J. C.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3594–3597.
48. Lansakara, A. I.; Mariappan, S. V. S.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10266–10278.
49. Seebach, D.; Aebi, J.; Wasmuth, D. *Org. Synth. Coll. Vol. VII*, 153.
50. Vijayasaradhi, S.; Singh, J.; Aidhen, I. S. *Synlett* **2000**, 110–112.
51. Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939.
52. Ghaffar, T.; Parkins, A. W. *J. Mol. Catal. A* **2000**, *160*, 249–261.
53. Herradón, B.; Fenude, E.; Bao, R.; Valverde, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1143–1147.
54. Poon, K. W. C.; Dudley, G. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3923–3927.
55. Lee, J.; Kim, M.; Chang, S.; Lee, H. Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5598–5601.

謝辞

終わりにのぞみ、終始御懇篤なるご指導を賜りました静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室 教授 菅 敏幸 先生 ならびに 静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学教室 教授 濱島 義隆 先生に心より感謝の意を表します。

本論文を御校閲いただきました、静岡県立大学 薬学部 医薬品化学教室 教授 眞鍋 敬 先生 ならびに 静岡県立大学 薬学部 生薬学教室 教授 渡辺 賢二 先生 静岡県立大学食品栄養科学部 食品有機化学研究室 教授 江木 正浩 先生に深く感謝致します。

また、折に触れ有益なる御助言、御激励をいただきました東海大学 創造科学技術研究機構 講師 浅川 倫宏 先生、静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室 講師 稲井 誠 先生、静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室 助教 大内 仁志 先生に深く感謝いたします。

本研究を通し有益な御助言、御討論を頂くとともに、精力的に研究を行い、多くの知見を共有して頂いた 長谷川 寛直 学士、吉田 直人 修士、石川 諒 修士、赤尾 祐介 修士、吉田 篤史 博士 に心より感謝申し上げます。

本研究に際し、御協力、ご討論を頂きました静岡県立大学 医薬品製造化学教室の皆様には感謝いたします。

最後に、この研究は様々な面で支えてくれた祖父、両親、兄弟、ならびに励ましをいただいた皆様の御理解と御支援による成果であり、ここに心より感謝の意を表し、本論文を捧げます。

平成 29 年 1 月
河辺 佑介