

ムスカリン受容体拮抗作用を有する
TAN1251C の全合成
**Total synthesis of TAN1251C with muscarinic
receptor antagonism**

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 7 月

July, 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

長坂 洋祐

Nagasaka, Yosuke

略語一覧

Ac : acetyl
aq. : aqueous
Ar : aryl
Bn : benzyl
Bu : butyl
Boc : *t*-butoxycarbonyl
Cbz : benzoyloxycarbonyl
conc. : concentrated
CSA : (+)-10-camphorsulfonic acid
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMAP : 4-dimethylaminopyridine
DMF : *N,N*-dimethylformamide
DMSO : dimethyl sulfoxide
dppf : 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
Et : ethyl
i : iso
HMDS : hexamethyldisilazane
LDA : lithium diisopropylamide
LG : leaving group
M : molar
Me : methyl
Ms : mesyl
MS : molecular sieves
n : normal
NMO : *N*-methylmorpholine *N*-oxide
NMR : nuclear magnetic resonance
Nu : nucleophile
p : para
Ph : phenyl
PMB : *p*-methoxybenzyl
PMP : *p*-methoxyphenyl
Pr : propyl
rt : room temperature
t : tertiary

TBAB : tetra-*n*-butylammonium bromide

TBAF : tetra-*n*-butylammonium fluoride

TBDPS : *t*-butyldiphenylsilyl

TBS : *t*-butyldimethylsilyl

Tf : trifluoromethanesulfonyl

TFAA : trifluoroacetic anhydride

THF : tetrahydrofuran

TMS : trimethylsilyl

TPAP : tetra-*n*-propylammonium perruthenate

Troc : 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl

Ts : tosyl

目次

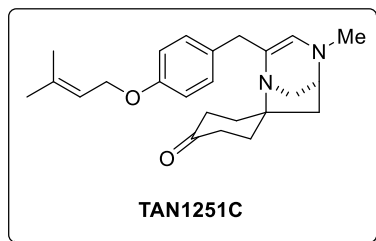
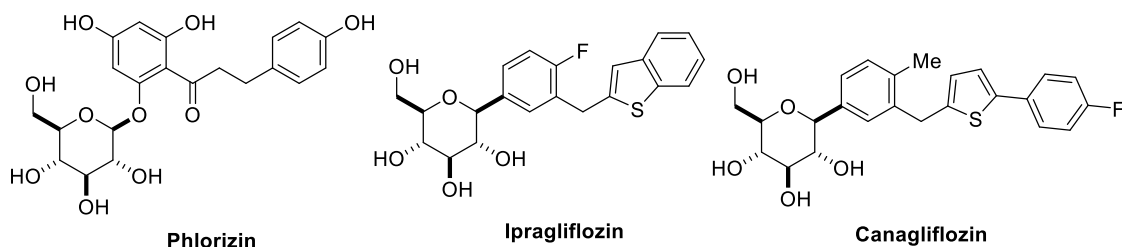
緒言	1
第一章 序論	2
第一節 TAN1251 類の構造と生物活性	2
第二節 生合成仮説	3
第三節 これまでの合成研究	4
第四節 当研究室における合成研究	7
第二章 本論	8
第一節 逆合成解析	8
第二節 Ugi 反応による含窒素四置換炭素の構築及び基質一般性	9
第三節 スピロラクタム骨格の構築	12
第四節 ジアステレオ選択的なエナミド還元を検討	15
第五節 オキシム還元反応を鍵反応とした合成戦略の立案	18
第六節 オキシム中間体の合成	20
第七節 ジアステレオ選択的なオキシム還元	22
第八節 TAN1251C (1c) の全合成	23
第三章 総括	24
実験の部	26
Analysis Instruments	26
Experimental Procedures	27
参考文献	54
謝辞	55

NMR Spectral Data

緒言

これまで High Throughput Screening (HTS) 等の創薬技術の目覚ましい発展により、画期的な多くの新薬が世に送り出されてきた。特に HTS は、創薬のスピードを各段に上昇させ、リード化合物創出までの期間短縮に大きく貢献している。しかし、HTS を用いた創薬があらゆる標的に対して有効な手法になるとは限らず、実際、HTS を駆使してもヒット化合物が全く得られないことが多々ある。そこで、注目すべきもう 1 つの方法論として天然物をリード化合物とした創薬が挙げられる。天然物は、ヒトの想像を遥かに超えた特異な構造を有し、標的に対して高い親和性を有することが多い。そのため、本手法は古くから用いられ、これまでに天然物そのもの、もしくは天然物を基に設計された化合物が医薬品として上市されている。最近の代表的な創薬事例の 1 つとしては、SGLT2 (Sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬が挙げられる。SGLT2 阻害薬 (Ipragliflozin, Canagliflozin 等) は、リンゴやナンなどの樹皮に含まれる Phlorizin を基に創製された 2 型糖尿病の治療薬である。しかし、SGLT2 阻害剤のように天然物をリードとした創薬研究は年々減少傾向にある。その背景として、天然物の誘導体合成は困難であることが多いこと、また、複雑な構造ゆえに多大な合成コストがかかることが挙げられる。そのため、未だ多くの天然物が医薬品候補としてのポテンシャルを有しているにも関わらず、それらは製薬企業において十分に検討されることなく、奥深くに眠ったままとなっている。一方、アカデミアにおいては、今もなお天然物の全合成、及びその誘導体合成に関する研究が世界各地で行われており、重要な研究課題として認識されている。以上のことから、天然物をリードとした創薬は、非常に挑戦的、かつ重要な研究課題であると考えられる。

今回、著者はムスカリン受容体に高い親和性を有する天然物 TAN1251C に注目し、TAN1251 類をリードとしたアカデミア創薬を実現すべく、多様な構造を有する TAN1251 誘導体の迅速かつ効率的な合成ルートの検討を行った。



第一章 序論

第一節 TAN1251 類の構造と生物活性

TAN1251A (**1a**)、B (**1b**)、C (**1c**) 及び D (**1d**) は 1992 年に武田薬品工業の研究グループにより、宮城県の土壌から採取された菌体 *Penicillium thomii* RA-89 株の発酵培養液から分離されたアルカロイドである (Figure 1)¹⁾。

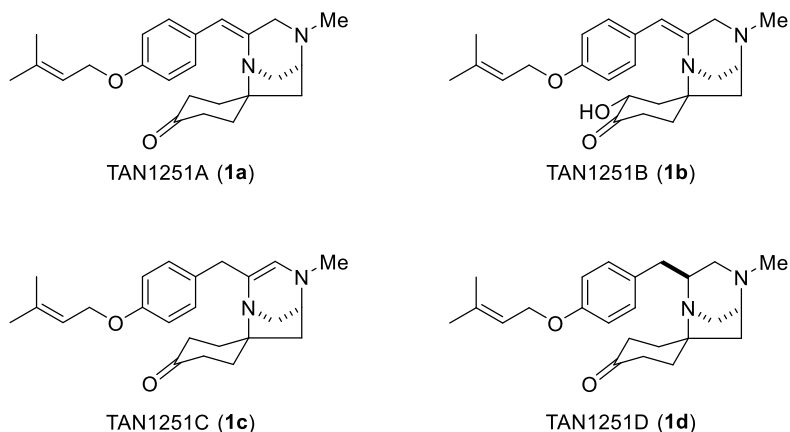
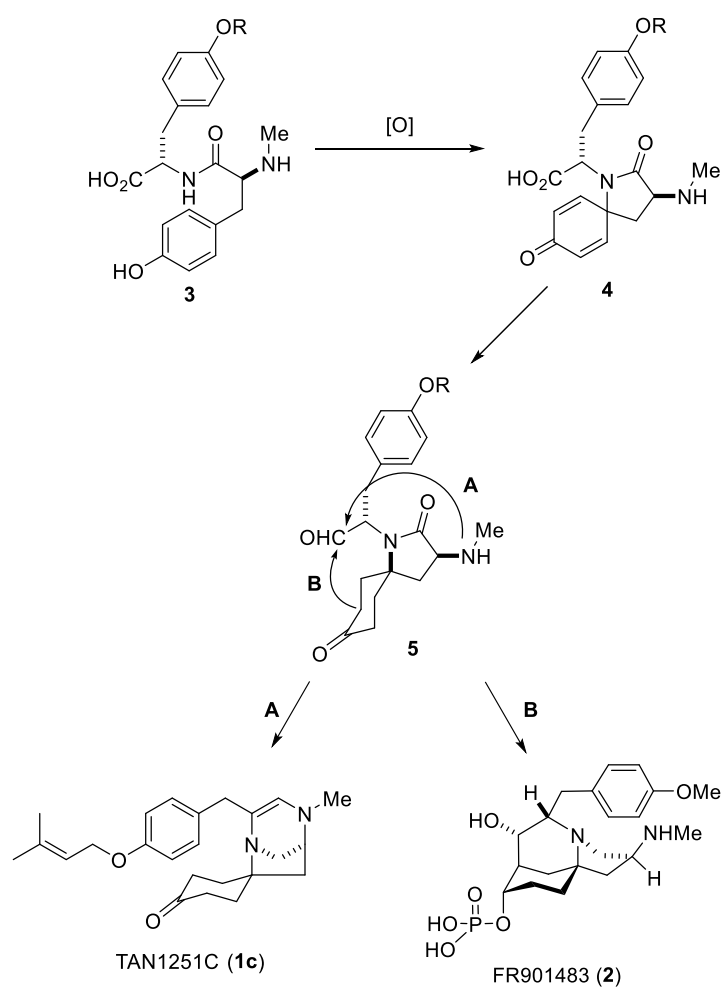


Figure 1. Structures of TAN1251A–D (**1a–d**).

これらの化合物は 3*H*-quinuclidinyl benzilate を用いたラジオレセプターアッセイ法でムスカリン受容体に対して親和性を有することが明らかになり、特に **1b** はアトロピンよりも強い阻害作用を示した¹⁾。一方、ムスカリン受容体はピレンゼピンに対する親和性が高い M1 と親和性が低い M2 にサブタイプ化されるが、**1a** は M1 サブタイプに対し特異性を示した。構造的な特徴として、これらの化合物はシクロヘキサノン環とユニークな二環性骨格である 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環がスピロ結合している点が挙げられ、興味深い合成ターゲットと考えることができる。

第二節 生合成仮説

TAN1251 類は、強力な免疫抑制活性を有する FR901483 (**2**) と類似した生合成仮説が提唱されている^{2a)}。すなわち、二分子のチロシンが縮合したアミド **3** の酸化的なスピロラクタム **4** への環化、さらにジエノン部の還元によりシクロヘキサノン体 **5** が得られる。その後、**5** を鍵中間体とし、第二級アミンとアルデヒドからエナミンが形成されると **1c** の二環性骨格が構築され (**A**)、分子内アルドール反応が進行すると **2** の三環性骨格が構築される (**B**) と提唱されている (**Scheme 1**)。



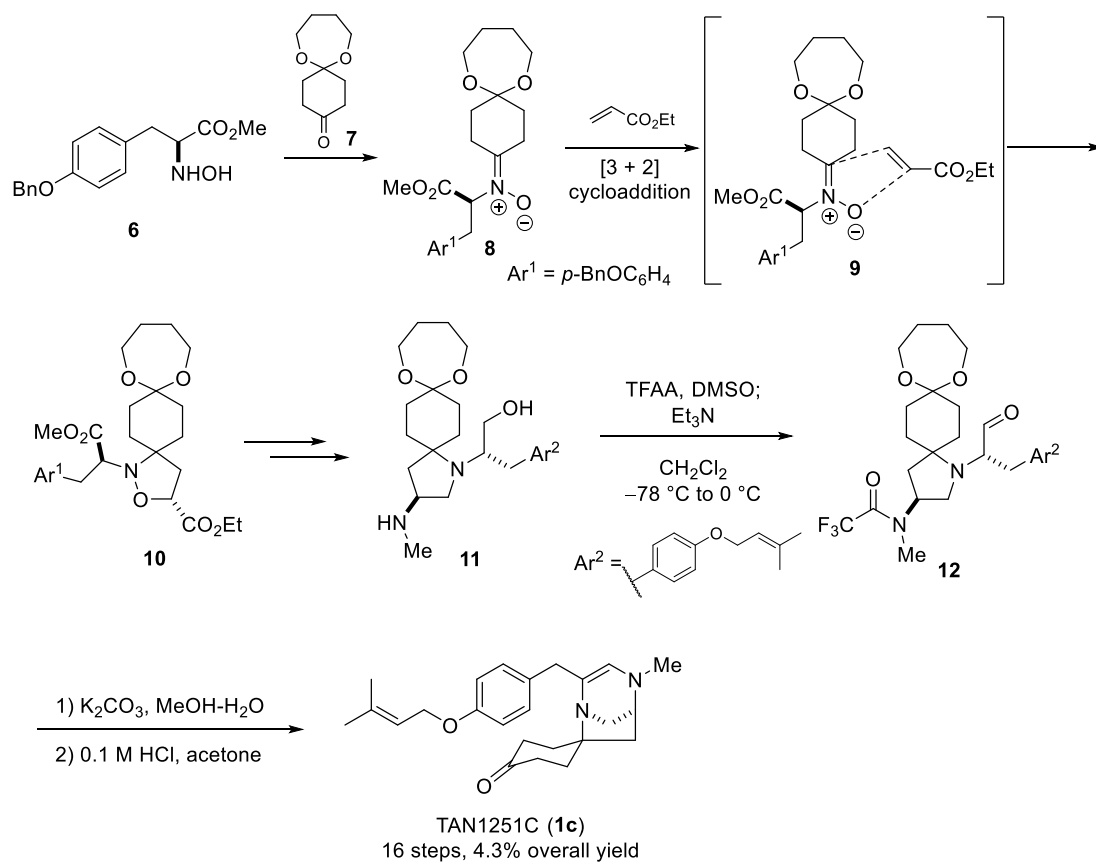
Scheme 1. Hypothetical biosynthetic routes to TAN1251C (**1c**) and FR901483 (**2**).

第三節 これまでの合成研究

第一節で述べたように、TAN1251 類は特異な構造と興味深い生物活性を有するため、多くの合成化学者の興味を集めている。そのため、国内外において活発に合成研究が行われている^{2,3)}。**1c** に関しては、3 例の全合成が報告されており、以下それらについて概説する。

1) Snider らによる不斉全合成

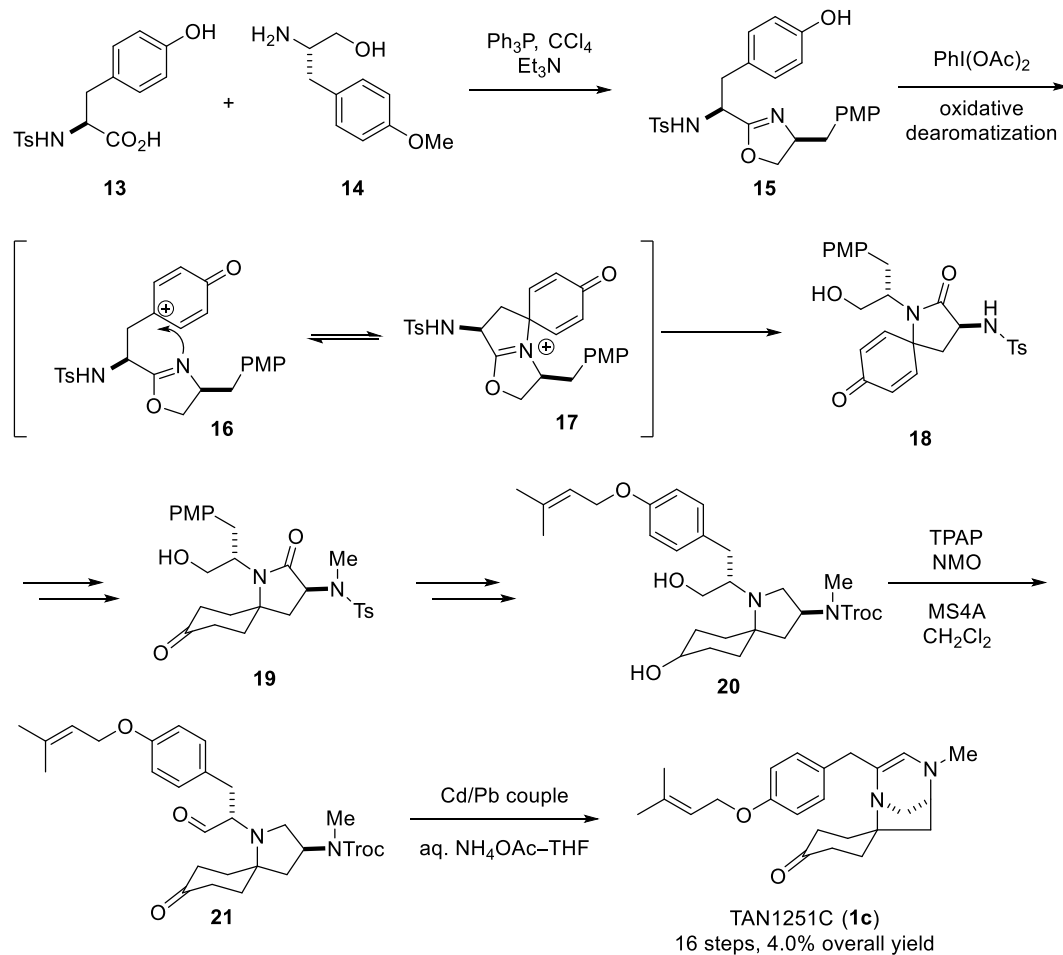
Snider らによる **1c** の全合成^{2a)} では、L-チロシンから誘導した光学活性ヒドロキシルアミン **6** と 1,4-シクロヘキサジオンモノケタール **7** の縮合によりニトロン **8** を得た。次いで、アクリル酸エチルとの 1,3-双極子環化付加反応を鍵反応として、含窒素四置換炭素を構築することにより、イソオキサゾリジン **10** を合成している (Scheme 2)。この際、**10** は 6:1 のジアステレオマー混合物として得られている。その後、数工程の変換によりアミノアルコール **11** を合成し、TFAA を用いた DMSO 酸化によりアミノ基の保護と水酸基のアルデヒドへの酸化を同時に行い **12** としている。続いて、トリフルオロアセチル基を除去することにより、第二級アミンとアルデヒドの脱水縮合が進行し、二環性骨格の構築に成功している。最後にケタール部分を脱保護することで **1c** の全合成を達成している。さらに、Snider らは、本合成ルート of 合成中間体から、**1a**、**1b** 及び **1d** の網羅的な合成を達成している。



Scheme 2. Snider's synthesis of TAN1251C (**1c**).

2) Ciufolini らによる不斉全合成

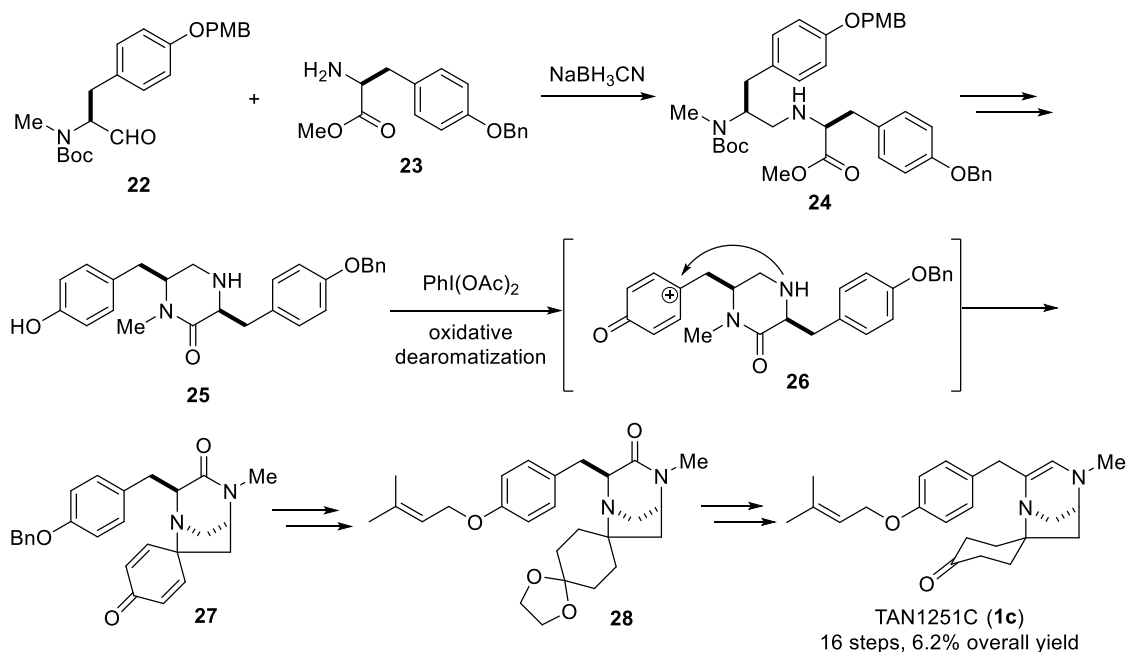
Ciufolini らによる全合成^{2b)}では、L-チロシンから誘導したカルボン酸 **13** とアミン **14** より得られるオキサゾリン **15** の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた酸化的脱芳香環化反応により、スピロラクタム化合物 **18** を合成している (Scheme 3)。その後、数工程の変換によりアミノアルコール **20** を合成し、TPAP 酸化により **21** を得ている。**21** の Troc 基を除去することで生合成仮説に従ってアルデヒドと第二級アミンが脱水縮合し、**1c** の全合成を達成している。また、Ciufolini らは中間体 **19** を用いて **2** の全合成も達成している。



Scheme 3. Ciufolini's synthesis of TAN1251C (**1c**).

3) 本多らによる不斉全合成

本多らによる全合成²⁰⁾では、L-チロシンから誘導したアルデヒド **22** とアミン **23** とを還元的アミノ化反応により、チロシン二量体誘導体 **24** へとした後、ピペラジノン環を構築し **25** としている (Scheme 4)。 **25** に対して、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた第二級アミンと芳香環との酸化的脱芳香環化反応を行い、母核となる二環性骨格を構築し、**1c** の全合成を達成している。また、本多らは **28** より **1d** の全合成にも成功している。



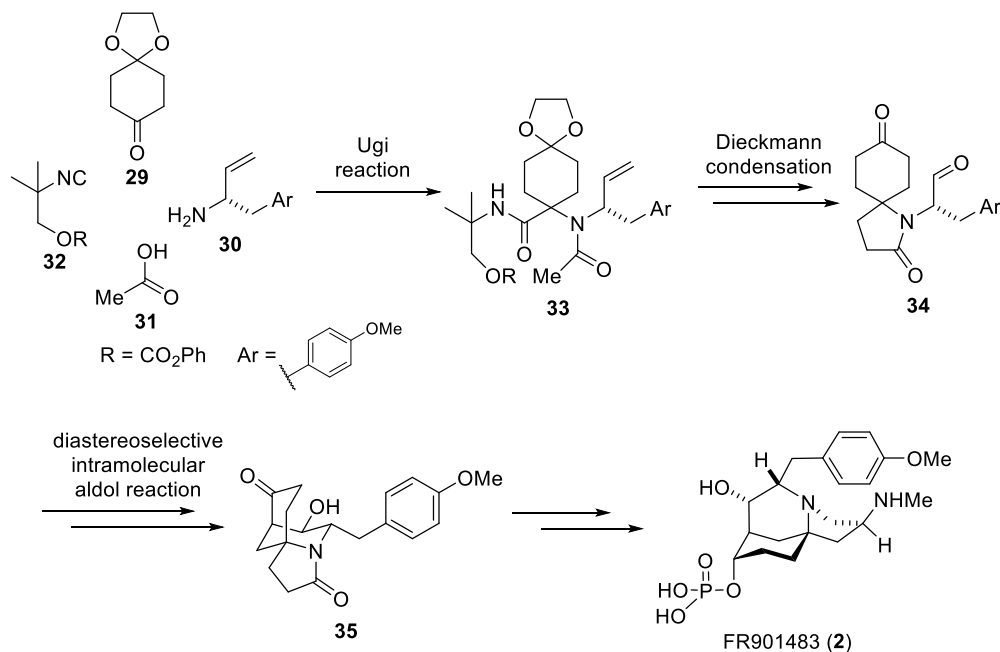
Scheme 4. Honda's synthesis of TAN1251C (**1c**).

いずれの報告例も、含窒素四置換炭素の構築、及び立体選択的な二環性骨格の構築が鍵となっている。そのため、誘導体合成を視野に入れた合成ルートを確認するには、多様な置換基を導入しつつ、先に述べた2つの鍵工程を達成する必要がある。また、Sniderらが**1c**を起点に他の類縁体を合成していることから、**1c**の合成ルートを確認することでTAN1251類の網羅的な合成が可能である。

第四節 当研究室における合成研究

当研究室ではこれまでに TAN1251C (**1c**) と生合成仮説が類似した FR901483 (**2**) の全合成を達成している⁴⁾。

2 の合成研究において、Ugi 反応⁵⁾ を用いることで含窒素四置換炭素の構築、及び主要骨格構築に必要な官能基全てを一挙に導入することに成功している。また、ジアステレオ選択的な分子内アルドール反応、及び隣接基関与を巧みに利用した還元反応により、高度に縮環した三環性骨格上の官能基を立体選択的に導入し、**2** の全合成を達成している (Scheme 5)。



Scheme 5. Total synthesis of FR901483 (**2**) via Ugi reaction.

Ugi 反応を用いた含窒素四置換炭素構築法は、TAN1251 類の合成にも有用であると考えられる。また、Ugi 反応は幅広い基質汎用性を有するため、誘導体合成への応用も期待される⁵⁾。

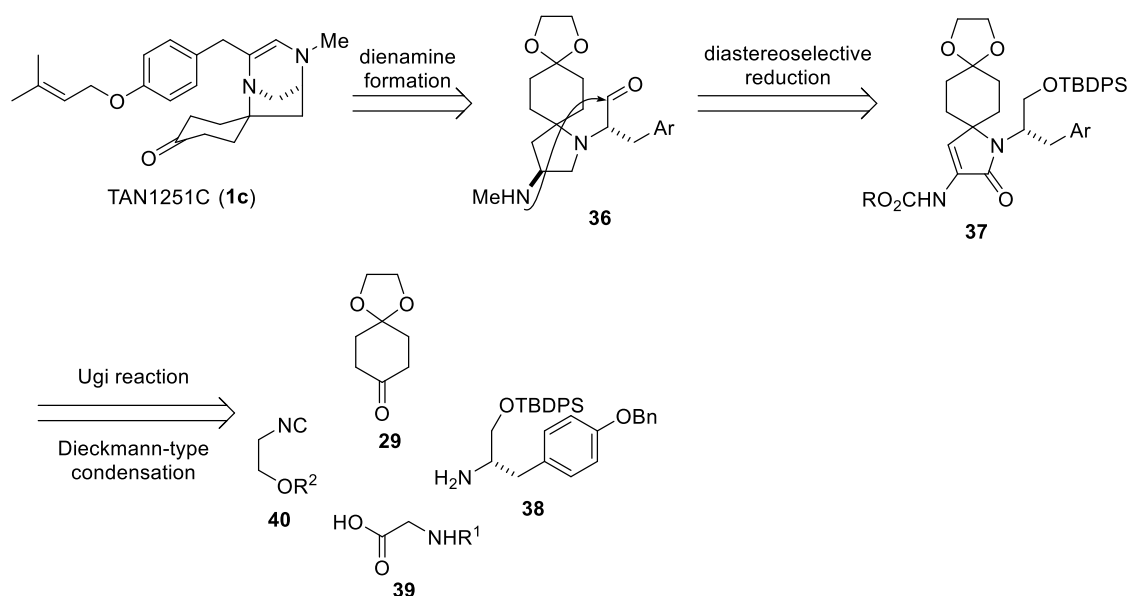
Snider らの全合成例、及び先に述べた知見から、Ugi 反応を鍵反応とした **1c** の合成ルートを確立することで、多様な TAN1251 類誘導体を合成可能である。ゆえに、著者は Ugi 反応を鍵反応とした **1c** の合成研究に着手した。

第二章 本論

第一節 逆合成解析

第一章 第四節で述べたように、著者は Ugi 反応を鍵反応として用いることで TAN1251C (**1c**) を合成することを計画した。Scheme 6 に **1c** の逆合成解析を示す。

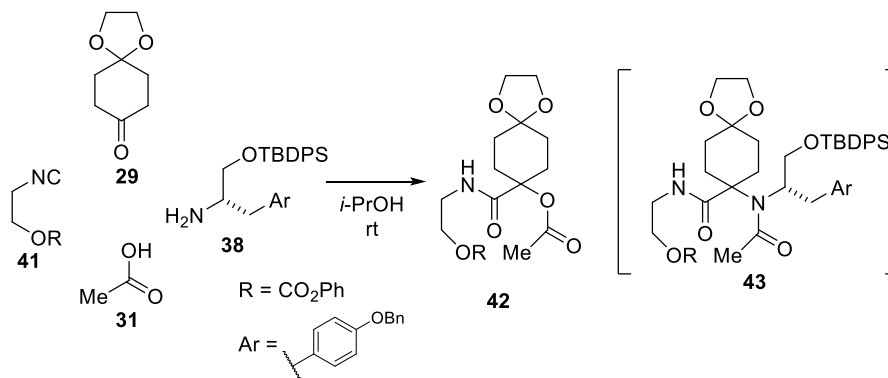
1c の構造的特徴である 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 骨格は、生合成仮説に基づく第二級アミンとアルデヒドの分子内脱水縮合により得られると考えた。環化前駆体 **36** は、スピロ型 α,β -不飽和ラクタム **37** のジアステレオ選択的な還元により導くこととし、**37** は、Ugi 反応と続く Dieckmann 型の縮合反応により合成することとした。ここで、Ugi 反応の際にカルボン酸としてサルコシン誘導体を用い、ビシクロ骨格構築に必須な窒素原子を合成序盤に導入することにより、より効率的な合成ルートとなることに期待した。



Scheme 6. Retrosynthetic analysis of TAN1251C (**1c**).

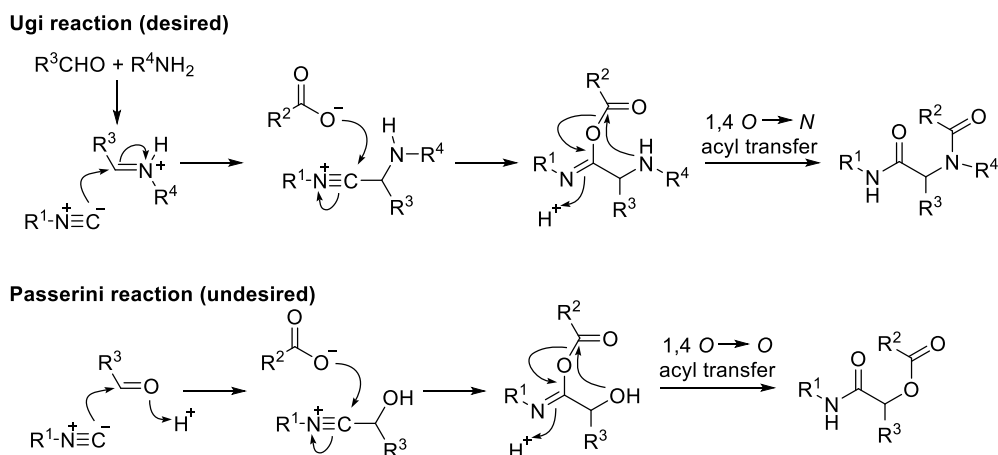
第二節 Ugi 反応による含窒素四置換炭素の構築及び基質一般性

はじめに、Ugi 反応による含窒素四置換炭素の構築を検討した。通常、Ugi 反応は四成分を同時に反応させることで α -アシルアミド体を与える強力な反応である。しかし、ケトン **29**、光学活性アミン **38**、酢酸 (**31**)、イソニトリル **41** を用いて通常の Ugi 反応を行った場合、望む α -アシルアミド **43** は全く得られず、アミンの関与しない三成分縮合反応 (Passerini 反応⁶⁾) が進行した **42** が主として得られた (Scheme 7)。



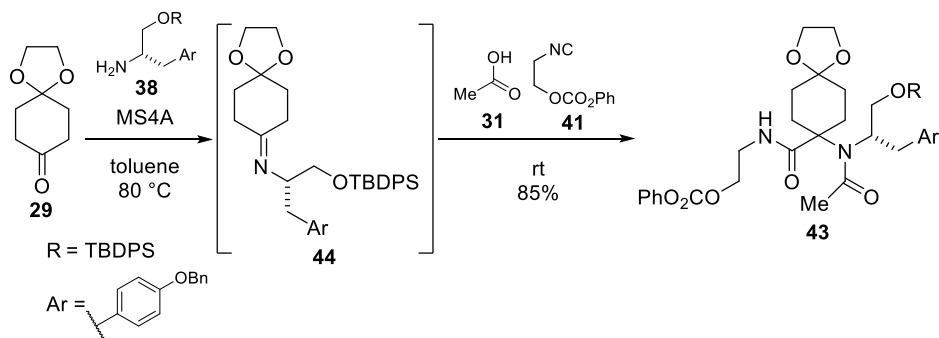
Scheme 7. Unexpected side reaction.

ここで、Ugi 反応、及び Passerini 反応の反応機構を Scheme 8 に示す。これらの違いは、アミン成分の有無であるため、Ugi 反応についてはイミンの形成速度とイソニトリルの付加反応速度が非常に重要となる。上記の反応においては、**38** の一級水酸基保護基の嵩高さにより、イミン形成段階が律速段階となるため、Passerini 反応が優先的に進行したものと考えられる。



Scheme 8. Reaction mechanisms of Ugi reaction and Passerini reaction.

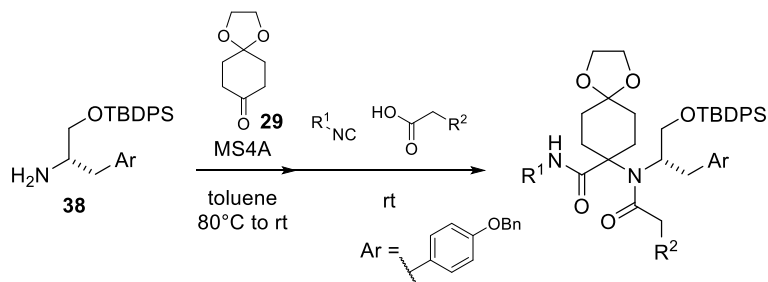
以上の結果を踏まえ、著者は **29** と **38** を先に反応させ、イミンを形成させた後、**31** と **41** を反応させる手法により、副反応を抑制することが可能であると考えた。MS4A 存在下、トルエン溶媒中 **29** と **38** を加熱条件に付し、系中にてイミン **44** を形成させた後、室温にて **31**、及び **41** を反応させることで Ugi 反応成績体 **43** を高収率にて得ることに成功した (Scheme 9)。これにより、**1c** の主要骨格構築に必要な官能基を一挙に導入することができた。



Scheme 9. Construction of tetrasubstituted carbon containing a nitrogen substituent.

酸化的脱芳香環化反応を用いた合成ルート (Schemes 3, 4) では、**1c** のシクロヘキサノン部位に多様性を持たせることが困難であった。そのため、シクロヘキサノン部位の基質一般性を検討することにより、Ugi 反応を用いた **1c** 誘導体合成が可能であると考えた。そこで、Ugi 反応の基質一般性を検証することとした。まず、イソニトリル及びカルボン酸について検討を行った (Table 1)。検討の結果、様々な基質を用いることが可能であり、いずれも中程度から高収率にて目的物を与えた。注目すべき点として、イソニトリル **41** は **45** と比べ、反応性が高く、反応速度及び収率の点で良好な結果を示した。

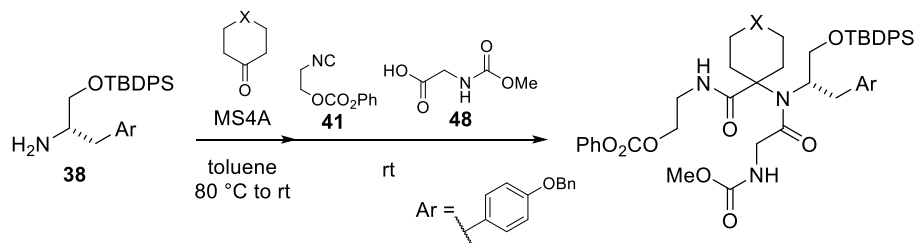
Table 1. Substrates scope of isonitrile and carboxylic acid.



entry	R ¹	R ²	reaction time	product	yield (%)
1	(CH ₂) ₂ OCO ₂ Ph (41)	H (31)	16 h	43	85
2	(CH ₂) ₂ OCO ₂ Ph (41)	NMeCbz (46)	16 h	50	85
3	(CH ₂) ₂ OCO ₂ Ph (41)	NMeBoc (47)	16 h	51	85
4	(CH ₂) ₂ OCO ₂ Ph (41)	NHCO ₂ Me (48)	16 h	52	80
5	6-Br-pyridyl (45)	NMeCbz (46)	6 dyas	53	75
6	6-Br-pyridyl (45)	NHCO ₂ Me (48)	19 h	54	62
7	6-Br-pyridyl (45)	NHBoc (49)	6 days	55	54

次に、ケトンの基質一般性について検証を行った (Table 2)。いずれの場合も反応は円滑に進行し、目的物を得ることに成功した。しかし、ピペリドン 56 を用いた場合、反応は円滑に進行したものの小過剰に用いたアミン 40 と目的物 59 とのカラムクロマトグラフィーでの分離が困難であったため、低収率となった (Entry 1)。

Table 2. Substrates scope of ketone.



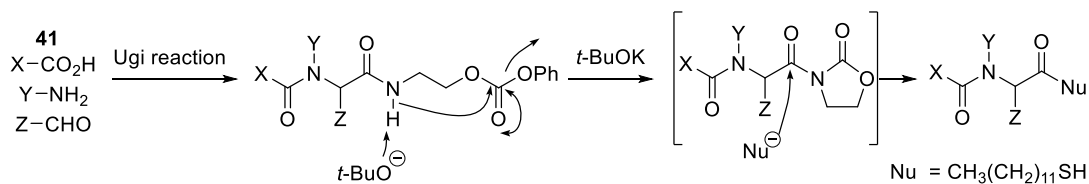
entry	X	reaction time	product	yield (%)
1	NBn (56)	6 days	59	34
2	O (57)	6 days	60	76
3	S (58)	6 days	61	70

ここで、イソニトリル 41⁷⁾ 及び 45⁸⁾ を用いた利点について述べる。

強固なアミド結合を開裂するためには過酷な条件を必要とするため、開裂反応において多様な官能基を共存させることは困難である。そのため、Ugi 反応成績体の C 末端アミド結合を、穏和な条件下にて官能基変換が可能なイソニトリルの研究が盛んに行われている⁷⁻⁹⁾。複数の報告例が存在する中、41 及び 45 については、大量合成が容易であること、固体で取り扱いやすいこと、また、アミド結合変換に多工程を有さないことが利点として挙げられる。

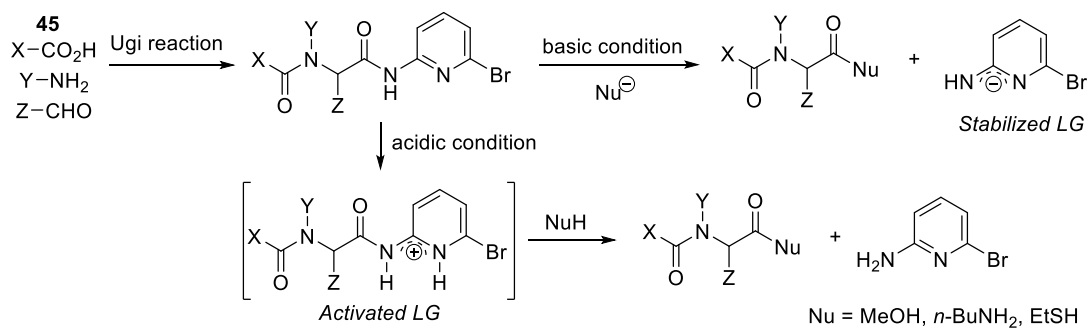
それぞれのイソニトリルを用いた場合のアミド基変換のメカニズムを以下に示す。

41 を用いた Ugi 反応成績体では、塩基を作用させることにより、C 末端側のアミド結合を脱離能の高いオキサゾリジノンへと変換可能である (Scheme 10)。



Scheme 10. Cleavage of C-terminal amide bond via oxazolidinone intermediate.

45 を用いた Ugi 反応成績体では、塩基性条件または酸性条件下、ピリジルアミド基が脱離基となるため、容易にアミド結合部分を変換することが可能である (Scheme 11)。

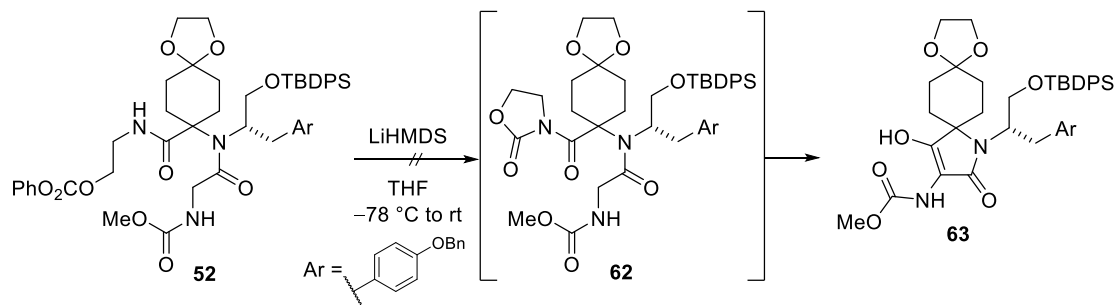


Scheme 11. Cleavage of *N*-pyridylamide under basic and acidic conditions.

第三節 スピロラクタム骨格の構築

1c の全合成に向け、Ugi 反応成績体 **52** を用い、スピロラクタム骨格の構築を検討した。以下、検討の詳細について述べる。

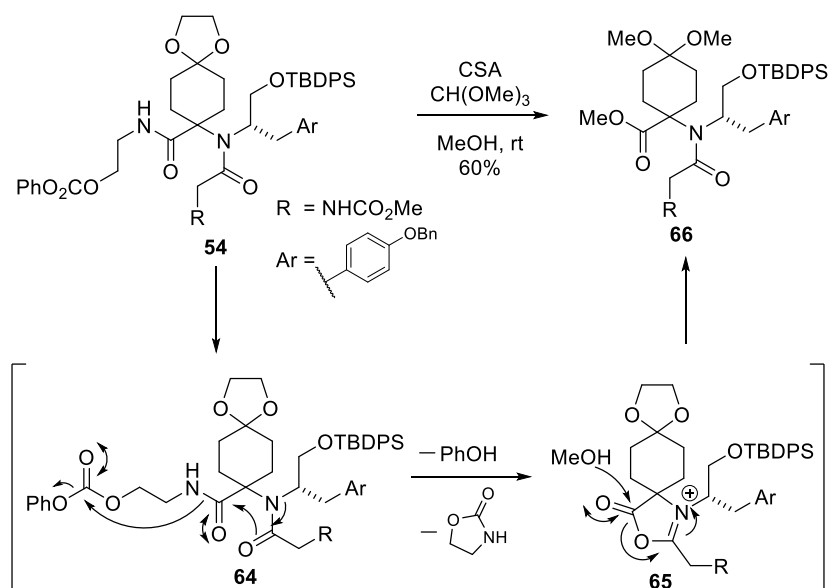
まず、**52** の C 末端アミド結合の変換について検討を行った (Scheme 12)。先述したように、**52** を塩基にて処理することで、オキサゾリジノン **62** を経由した Dieckmann 型縮合反応が進行することを期待した。しかし、**52** を LiHMDS にて処理したところ、反応系が複雑化し、**63** を得るには至らなかった。



Scheme 12. Attempt at Dieckmann condensation of **52** with LiHMDS.

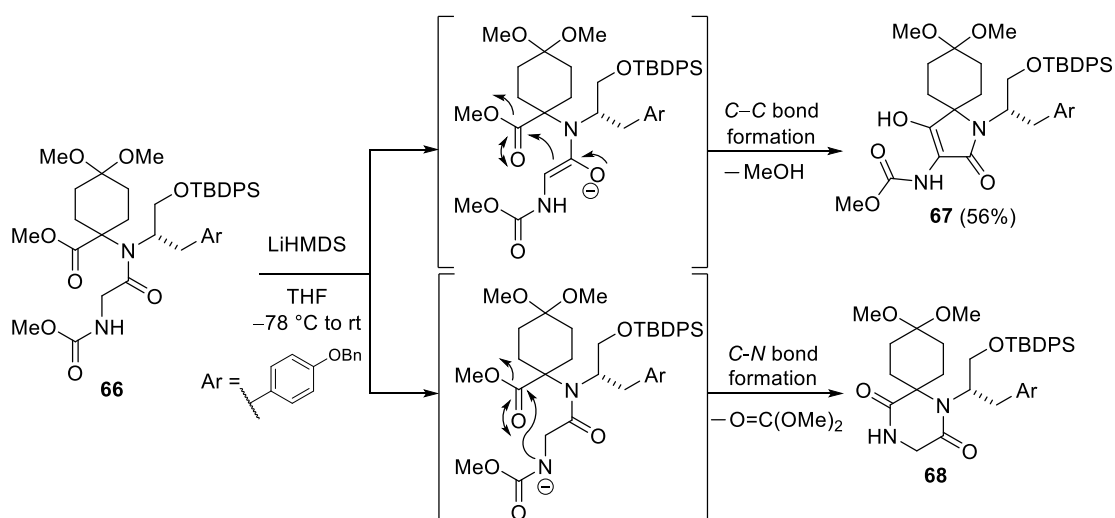
塩基を用いた 1 工程でのスピロラクタム骨格の構築は困難であるため、**52** の段階的な官能基変換、すなわち、C 末端アミド基のメチルエステル基への変換に続く Dieckmann 型縮合反応による骨格構築を計画した。

先の検討結果から、塩基性条件下での官能基変換は困難なため、当研究で報告された FR901483 (**2**) の合成⁴⁾を参考に、酸性条件下、メチルエステル基への変換を行うこととした (Scheme 13)。すなわち、Ugi 反応成績体 **52** に対し、メタノール溶媒中 CSA を作用させることで、C 末端のアミド基の加溶媒分解が進行し、メチルエステル **66** を得た。この時、エチレンケタール部位はジメチルケタールへと変換された。本基質は、隣接基関与による分子内オキサゾリン環形成が容易に進行するため、穏和な条件にてアミドの加溶媒分解を行うことが可能であった。



Scheme 13. Cleavage of C-terminal amide bond under acidic condition.

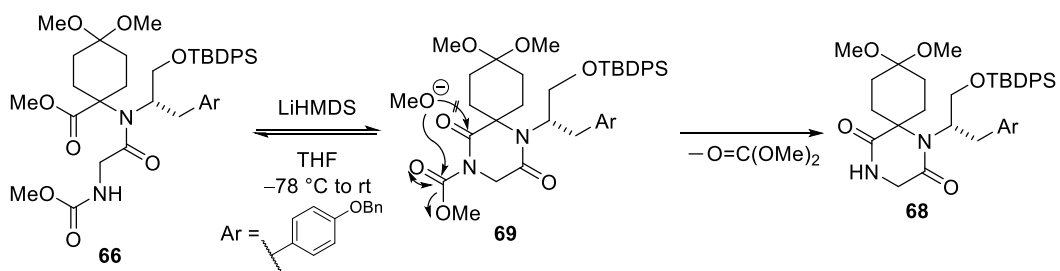
続いて、**66** に対し、LiHMDS を作用させることで Dieckmann 型縮合反応を行ったところ、中程度の収率ではあるが、目的とする環化体 **67** を得ることに成功した (**Scheme 14**)。収率が中程度に留まった要因として、ジケトピペラジン **68** が副生していることが挙げられる。**67** と **68** の生成比は NMR にて算出しており、その生成比は **67:68** = 2:1 であった。



Scheme 14. Construction of spiro lactam skeleton.

68 が副生するメカニズムを以下のように考察した (**Scheme 15**)。

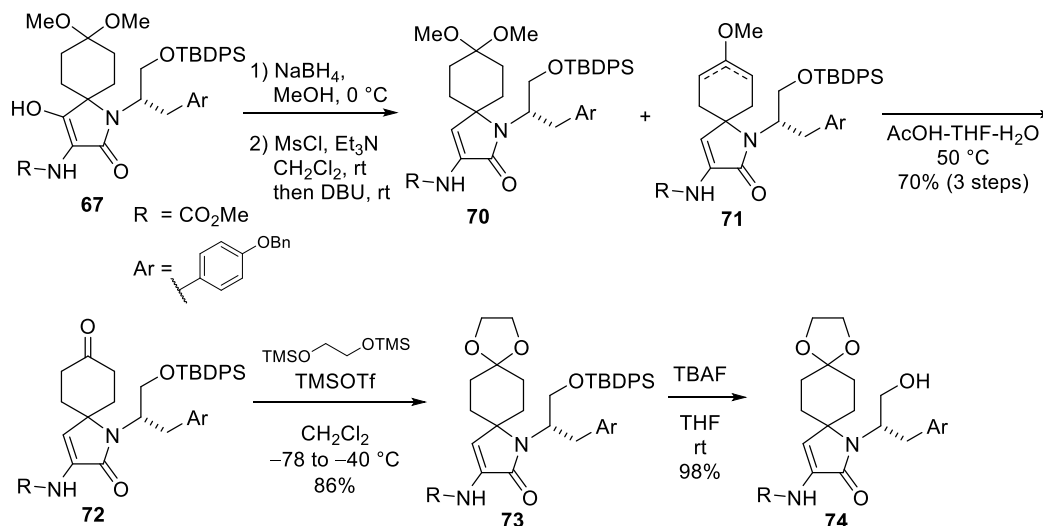
通常、メトキシカルボニル基は本反応条件では脱離しにくい置換基であると考えられるため、ジケトピペラジンを形成した場合、系中に存在するメトキシドにより容易に開環し、**66** との平衡状態になると考えられる。しかし、本基質においてはスピロ型シクロヘキシル基の立体障害により、開環反応よりもメトキシカルボニル基へのメトキシドの攻撃が優先的に進行するため、**68** が副生していると考えられる。



Scheme 15. Plausible reaction mechanism of diketopiperadine formation.

第四節 ジアステレオ選択的なエナミド還元の見直し

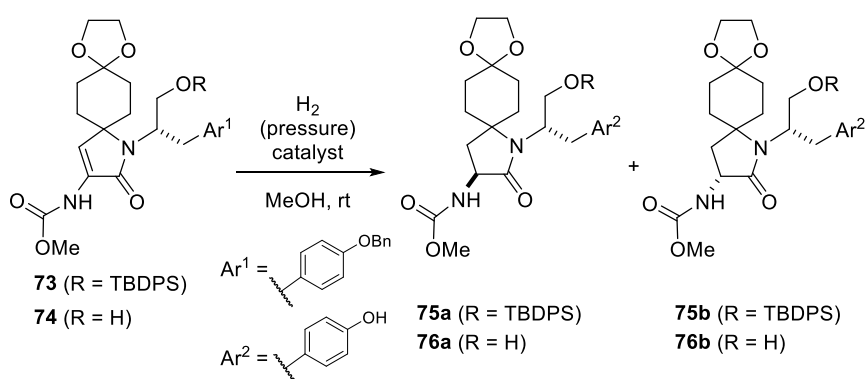
ジアステレオ選択的なエナミド還元の見直しを行うにあたり、検討用基質 **73** 及び **74** の合成を行った (Scheme 16)。まず、 NaBH_4 還元続く脱水反応により、 α,β -不飽和ラクタム **70** を合成した。脱水反応の際、一部ジメチルケタールがメチルエノールエーテルへと変換された化合物 **71** が副生したため、合わせて加水分解反応に付し、ケトン **72** とした。その後、野依法¹⁰⁾を用いてケトンをもっと安定なエチレンケタールで保護することにより **73** を得た。**74** については、**73** の TBDPS 基を TBAF にて除去することにより合成した。



Scheme 16. Synthesis of enamides **73** and **74**.

73 及び **74** のジアステレオ選択的なエナミド還元を見直した (Table 2)。はじめに、**73** に対し、 Pd/C を用いた常圧下での接触水素還元を行ったが、エナミドの還元は全く進行しなかった (Entry 1)。高圧接触水素還元条件についても検討したところ、還元体を高収率にて得ることに成功したが、ジアステレオ選択性は全く発現しなかった (Entry 2)。次に、側鎖一級水酸基の TBDPS 基が、エナミドの反応性に影響を与えている可能性が考え、基質を **74** に変更し、接触水素還元反応の見直しを行った。**73** とは異なり **74** の還元は、常圧下でも反応が進行することを見出した (Entries 3-6)。 Pd/C または Perlmans 触媒を用いた条件では、ジアステレオ選択性は全く発現しなかったが (Entry 4)、大変興味深いことに触媒を酸化白金 (Adams 触媒) に変更することで、ジアステレオ比 4:1 にて所望の立体化学を有する **76a** が得られることを見出した (Entry 5)。 Pt/C を用いた還元では、ジアステレオ選択性が全く発現しなかったことから、本選択性は酸化白金に特異的なものと考えられる。

Table 2. Diastereoselective reduction of enamides **73** and **74**.



entry	enamide	pressure	catalyst	yield (%)	selectivity ^a (a : b)
1	73	1 atm	Pd/C	-	-
2	73	500 psi (34 atm)	Pd/C	89	1:1
3	74	1 atm	Pd/C	83	1:1
4	74	1 atm	Pd(OH) ₂	67	1:1
5	74	1 atm	PtO ₂	80	4:1
6	74	1 atm	Pt/C	66	1:1

^aThe selectivity was determined by ¹H-NMR analysis.

酸化白金によるジアステレオ選択性発現のメカニズムを考察するにあたり、オレフィン還元前駆体の最安定立体配座を計算した¹¹⁾。最安定配座計算の際、**74** のオレフィン還元反応はベンジル基が除去された後に進行していると考えられるため、**74** からベンジル基を除いた **77** の最安定立体配座を計算した。最安定配座計算により得られた最安定配座を **Figure 2** に示す。スピロ型シクロヘキシル基と側鎖との立体反発が最小となるように、側鎖の立体配座が規定されるため、側鎖の一級水酸基は環状エナミドの下側に配置される。**75a** の立体化学より、エナミドの還元は下側から進行していることが予想されるため、ジアステレオ選択性発現のメカニズムとして、酸化白金が一級水酸基に配位した反応中間体を經由している可能性が考えられる。

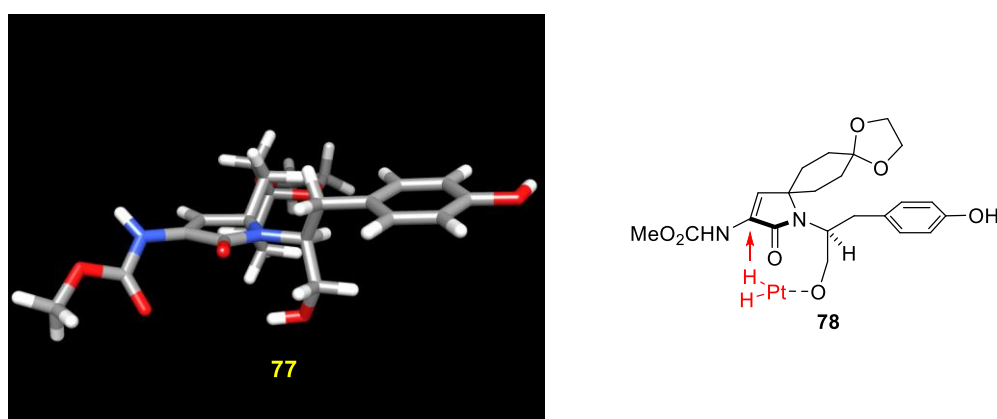


Figure 2. Lowest-energy conformer of **77** and plausible reduction intermediate **78**.

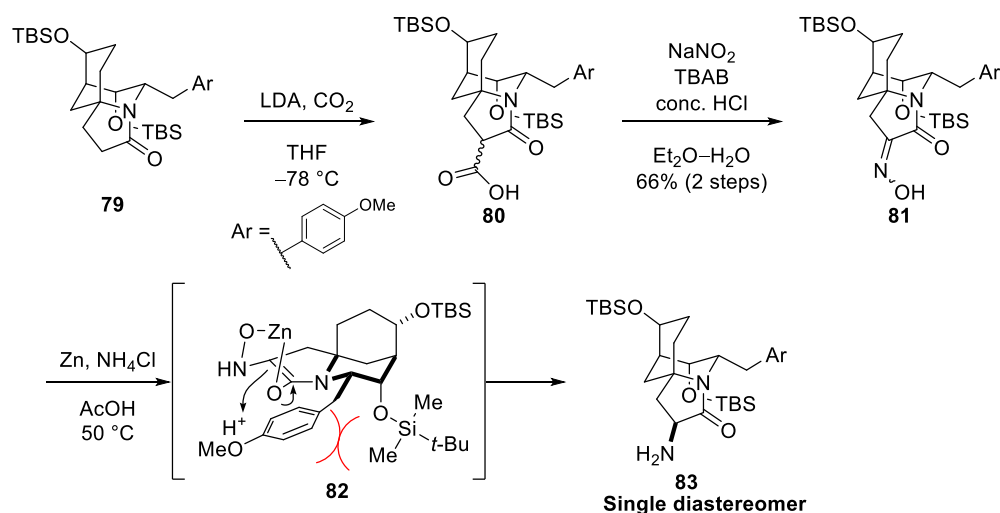
以上の結果、Ugi 反応に続く Dieckmann 型の縮合反応、及びエナミドの還元により、二環性骨格の構築に必要な全ての官能基を揃えることができた。また、側鎖の立体配座がジアステレオ選択性に大

きな影響を与えるという知見を得た。しかし、本合成ルートは、**76a** と **76b** を分離することが困難である上、エナミド還元のアステレオ選択性のさらなる向上が困難であることから、課題を残した。

第五節 オキシム還元反応を鍵反応とした合成戦略の立案

前節にて述べたように、エナミドのジアステレオ選択的還元によるアミノ基への変換は、その選択性に課題を残した。そのため、より高立体選択的なアミノ基の構築が、**1c** の全合成における最重要課題として挙げられる。そこで著者は、FR901483 (**2**) の全合成⁴⁾において、ジアステレオ選択的なオキシム還元にてアミノ基へと変換している点に注目した。

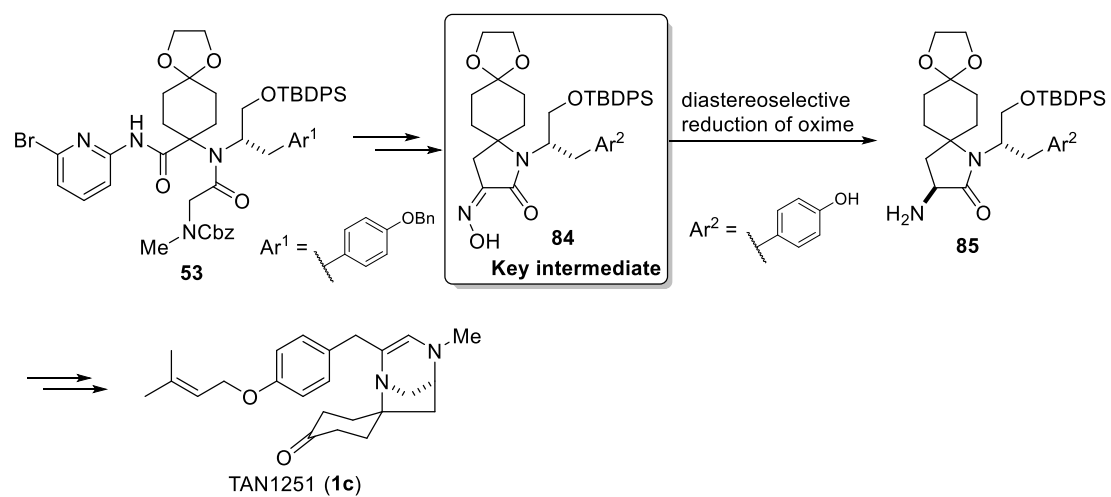
詳細を **Scheme 17** に示す。本合成ルートでは、**79** に対し、カルボキシル基の導入に続く、オキシム変換反応によりオキシム **81** を合成している。その後、剛直な三環性骨格を有する **81** の特性を利用したジアステレオ選択的なオキシム還元を行い、**83** を単一のジアステレオマーとして得ている。



Scheme 17. Diastereoselective reduction of oxime **81** in total synthesis of **2**.

2 の全合成にて得られた知見、及び前節にて得られた知見から、還元の前駆体としてオキシム **82** を設計した。**82** の側鎖の立体配座を利用して、高ジアステレオ選択的な還元が可能であると考えたためである。

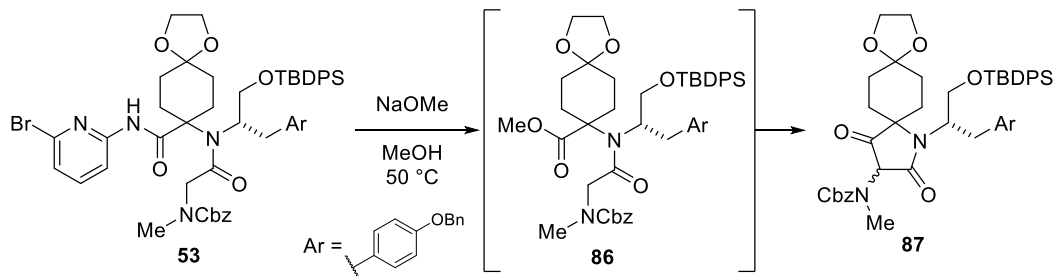
ジアステレオ選択的なオキシム還元反応を鍵反応とした新たな合成計画を **Scheme 18** に示す。鍵中間体であるオキシム **84** は、Ugi 反応成績体 **53** より導くこととした。**53** を用いる理由として、塩基性条件にて C 末端アミド基を容易に変換可能であること、サルコシン由来のアミノ基を介したオキシム合成が容易であるためである。アミン **85** から **1c** への変換については、第二章 第一節にて述べた合成計画に従うこととした。



Scheme 18. Novel synthetic strategy of TAN1251C (**1c**) via oxime **84**.

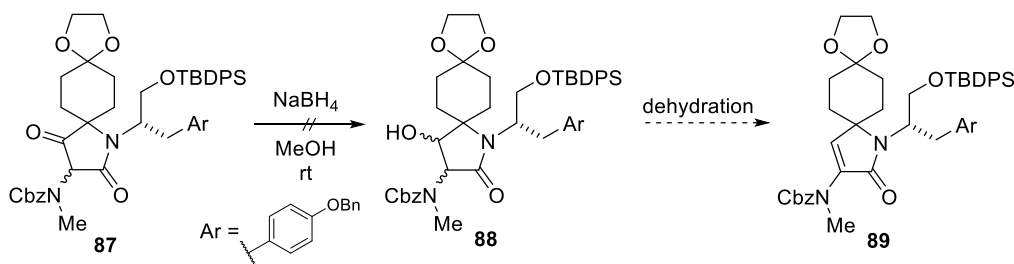
第六節 オキシム中間体の合成

オキシム **84** を合成するにあたり、はじめに、Ugi 反応成績体 **53** の C 末端アミド基の変換を行った (Scheme 19)。メタノール溶媒中、塩基として NaOMe を用い、アミド基の変換を行ったところ、Dieckmann 型環化反応まで進行した **87** が得られた。



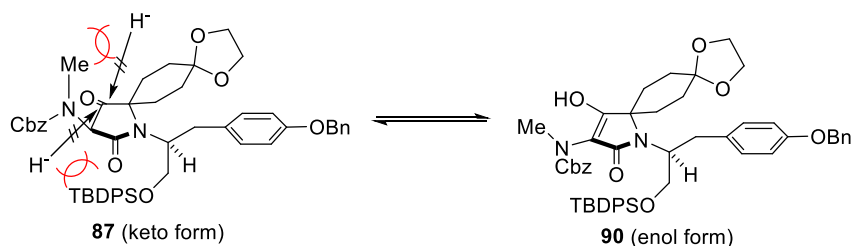
Scheme 19. Spirolactam formation of Ugi product **55** using NaOMe.

次に、第二章 第三節にて述べた合成ルートと同様に NaBH₄ 還元続く脱水反応により、 α,β -不飽和ラクタム **89** の構築を試みたが、ケトンの還元反応は全く進行しなかった (Scheme 20)。



Scheme 20. Attempt at reduction of **87**.

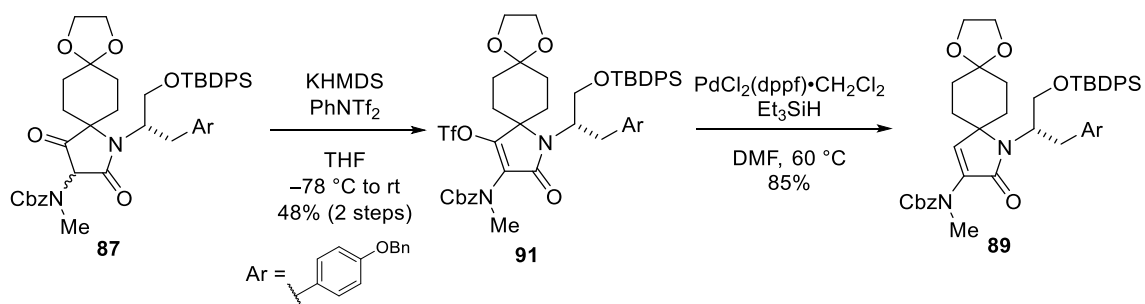
87 の還元反応が進行していることから、**87** の還元が進行しなかった要因として隣接するアミノ基、及び TBDPS 基による立体障害が考えられる。**87** にはケト-エノール平衡が存在しており、NaBH₄ 還元が進行するケト体 **87** の場合、側鎖及び Cbz-メチルアミノ基はケトンを覆う形で配置されていると考えられる。ゆえに、還元剤がケトンに近づきにくく、反応が進行しなかったと推定される (Scheme 21)。



Scheme 21. Plausible reaction intermediate in reduction of ketone.

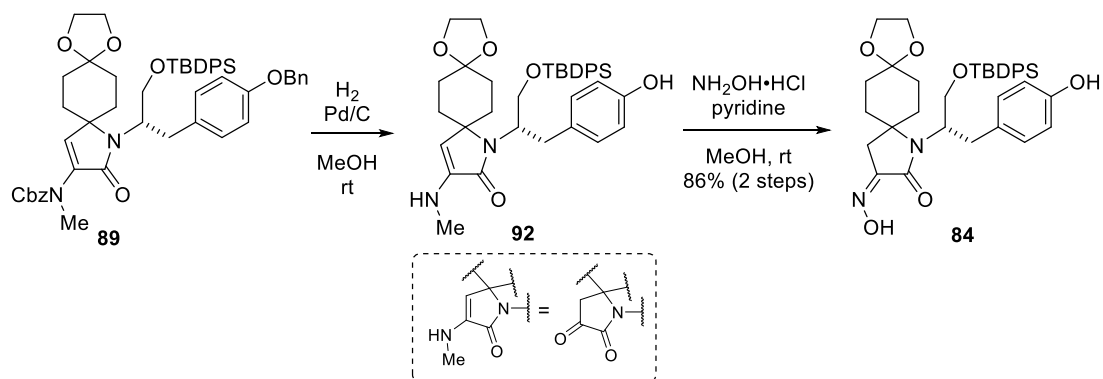
以上の考察から、隣接するアミノ基上の置換基による立体障害を軽減できれば、ケトン基の変換反応が可能であると考えた。すなわち、ラクタム上の置換基の平面性が高い **87** のエノール体 **90** に着目し、水酸基のトリフラート化に続く触媒的水素化を行った (Scheme 22)。**87** のトリフラート化、及

び触媒的水素化反応は円滑に進行し、**89** を得ることに成功した。



Scheme 22. Deoxygenation of carbonyl group of **87**.

オキシム基を導入するため、**89** を接触水素還元条件に付し、Cbz 基及び Bn 基の除去を同時に行うことでエナミン **92** を得た (**Scheme 23**)。 **92** のエナミン部はケトンの合成等価体と考えられるため、ヒドロキシルアミンを作用させることにより、鍵中間体であるオキシム **84** へと導いた。

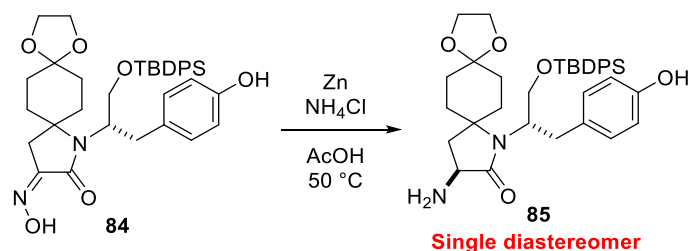


Scheme 23. Synthesis of oxime **84**.

第七節 ジアステレオ選択的なオキシム還元

オキシム **84** の還元について検討を行った (Scheme 24)。

還元反応条件は、**2** の全合成と同様に、亜鉛を用いて行うこととした。酢酸溶媒中、50°Cにて亜鉛を作用させたところ、還元反応は円滑に進行し、期待通り所望の立体化学を有するアミン **85** を単一のジアステレオマーとして得た。ジアステレオ比は、**85** の化学的安定性に懸念があったため、粗生成物の NMR から算出した。



Scheme 24. Zn mediated diastereoselective reduction of oxime **84**.

ここで、ジアステレオ選択性の発現機構について詳細な考察を行うべく、**84** の最安定配座を求めることとした。最安定配座計算¹¹⁾により導き出された構造を Figure 4 に示す。側鎖の立体配座は、**77** の最安定配座と同様の配座をとっているため、嵩高い TBDPS 基はオキシム基の下側に配置されている。**84** の最安定配座から、亜鉛によるオキシム還元ジアステレオ選択性は、Figure 3 に示す反応機構にて発現していると考えている。すなわち、二座配位する亜鉛は嵩高い TBDPS 基との立体反発を避けるようにして、オキシム基の上側に配位する。プロトン化は、より空間的に空いている下側から進行するために、選択性が発現していると推察している。

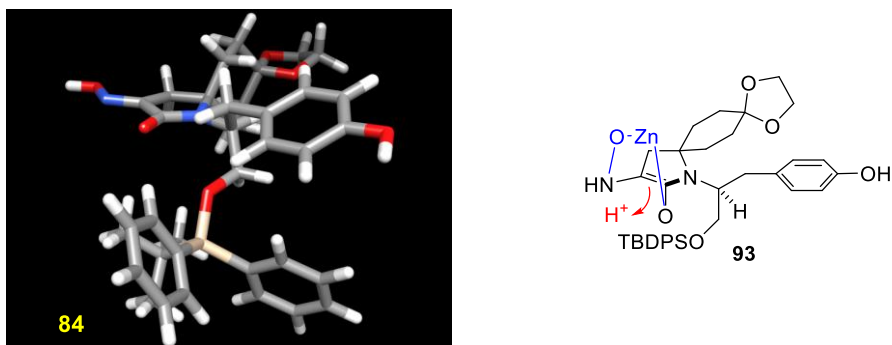
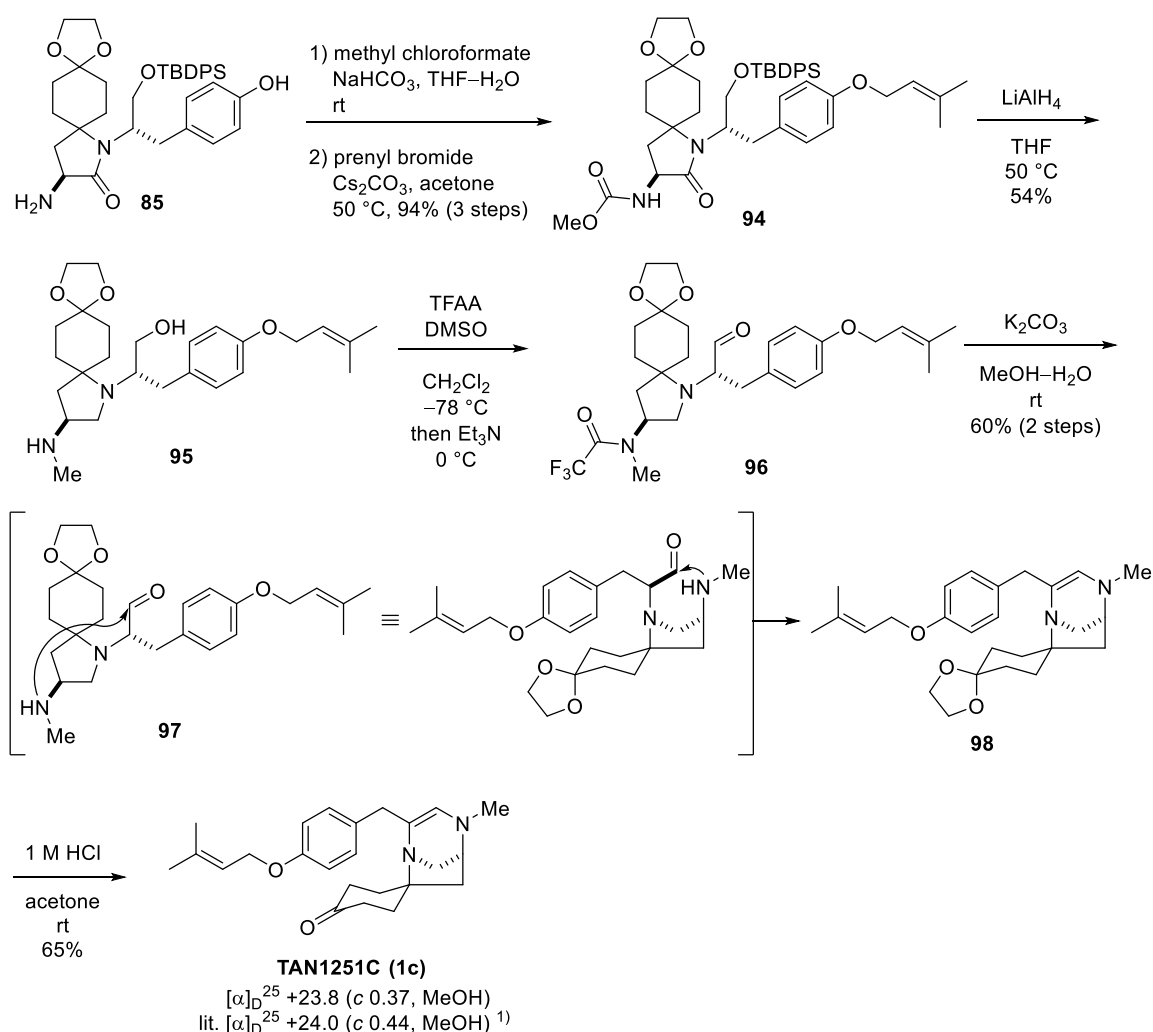


Figure 3. Lowest-energy conformer of **84** and plausible reduction intermediate **93**.

第八節 TAN1251C (1c) の全合成

1c の全合成に向けて、残る課題は 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環の構築である。まず、**85** のアミノ基をメトキシカルボニル基にて保護した後、フェノール性水酸基にプレニル基を導入することで **92** を合成した (Scheme 25)。 **92** を LiAlH_4 にて処理することにより、アミノ基へのメチル基の導入、ラクタムの還元、及び TBDPS 基の除去が一挙に進行し、アミノアルコール **93** を得た。次いで、Snider らの方法に倣い、一級水酸基の酸化と第二級アミンの保護を同時に行った後、トリフルオロアセチル基を除去することにより、生合成仮説に基づく、分子内脱水縮合反応が進行し、1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環を構築した。最後に、酸性条件下、エチレンケタール基を除去することにより TAN1251C (**1c**) の不斉全合成を達成した¹²⁾。合成品の各種スペクトルデータは、天然物と良い一致を示した。

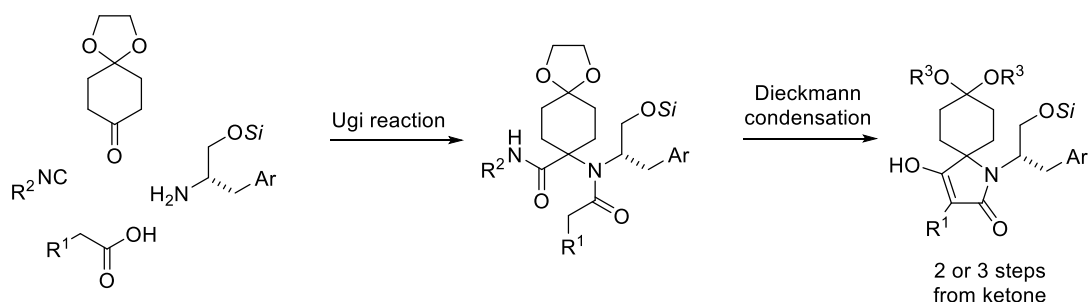


Scheme 25. Completion of the total synthesis of TAN1251C (**1c**).

第三章 総括

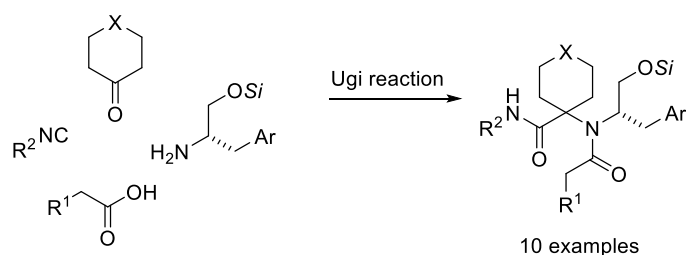
今回著者は、TAN1251 類をリード化合物とした創薬研究を実現すべく、多様な構造を有する TAN1251 誘導体の迅速かつ効率的な合成ルートの開発を目指した。Ugi 反応、及びジアステレオ選択的なオキシム還元反応を鍵反応として用いることで、誘導体合成が容易な TAN1251C (**1c**) の合成ルートを確立した。以下、検討を通して得られた知見について概説する。

Ugi 反応に続く Dieckmann 型縮合反応により、効率的かつ迅速的にスピロラクタム骨格を構築することに成功した (Scheme 26)。



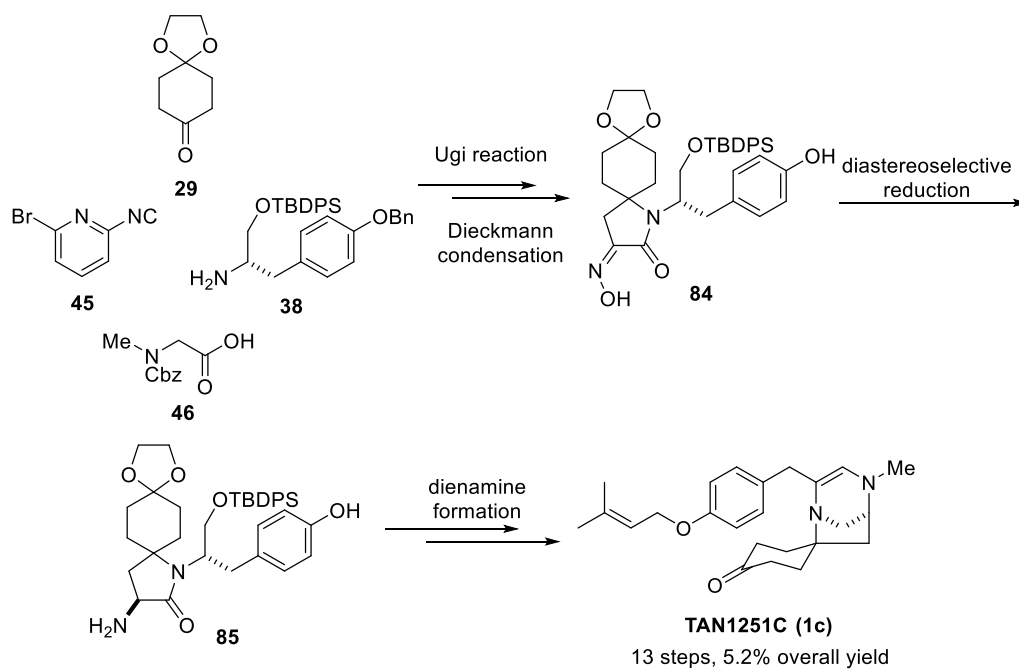
Scheme 26. Construction of spiroactam using Ugi reaction and Dieckmann condensation.

また、Ugi 反応の基質汎用性の高さを巧みに利用することにより、様々な置換基を有するスピロ化合物を容易に合成可能であることを実証した (Scheme 27)。



Scheme 27. Substrates scope of ketone, isonitrile and carboxylic acid.

ジアステレオ選択的なエナミド還元、及びオキシム還元を検討を通して、側鎖の立体配座がジアステレオ選択性に大きな影響を与えることを見出した。この知見を基に、ジアステレオ選択的なアミノ基の構築を達成し、続く分子内脱水縮合反応にて、高立体選択的に 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環を構築することにより、ケトン **29** から 13 工程、総収率 5.2% で TAN1251C (**1c**) の不斉全合成を完遂した (Scheme 28)。今後、本研究成果を基にした創薬研究が行われることに期待する。



Scheme 28. Total synthesis of TAN1251C (**1c**).

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 are 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 center line 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-1030 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 0.50 mm layer of Merck silica gel 60 F₂₅₄. Compounds were eluted from the adsorbent with 10% methanol in chloroform.

Flash chromatography separations were performed on KANTO CHEMICAL Silica Gel 60 (spherical) 40– 50 μm , Silica Gel 60 (spherical) 63– 210 μm , Silica Gel 60 N (spherical, neutral) 63– 210 μm or Silica Gel 60 (spherical, NH) 40– 50 μm .

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

Dichloromethane, diethylether, *n*-hexane, tetrahydrofuran, toluene :

dried over molecular sieves 4A.

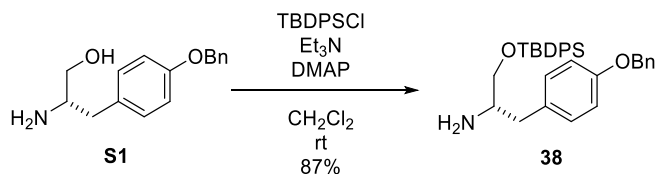
Methanol, ethanol, acetonitrile :

dried over molecular sieves 3A.

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

Experimental Procedures

Synthesis of Amine **38**



To a solution of **S1** (1.20 g, 4.70 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0 °C were added Et₃N (1.30 mL, 9.30 mmol) and DMAP (110 mg, 0.93 mmol) followed by TBDPSCI (1.30 mL, 5.10 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. H₂O and 1 M HCl were added and stirred for an additional 15 min. Then the reaction mixture was neutralized with 4 M NaOH, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to afford **38** (2.00 g, 87%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{24} + 0.37$ (*c* 0.510, CHCl₃).

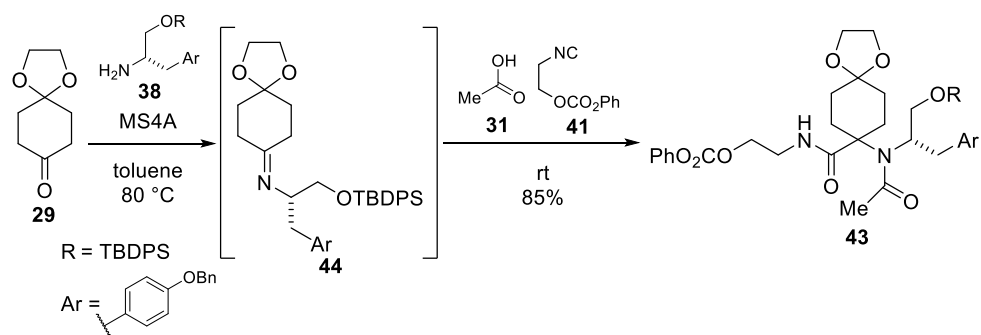
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.69–7.64 (m, 4H), 7.47–7.31 (m, 11H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.62 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.15–3.07 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.8, 8.0 Hz, 1H), 1.54 (brs, 2H), 1.08 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 157.3, 137.1, 135.6 (2C), 133.5, 131.3, 130.2, 129.7, 128.6, 127.9, 127.7, 127.4, 114.8, 70.0, 68.2, 54.4, 39.4, 26.9, 19.3.

IR (film, cm⁻¹): 3048, 2930, 2867, 1686, 1611, 1510, 1460, 1427, 1381, 1298, 1240, 1177, 1113, 1026, 824, 741, 615.

HRMS (ESI): calcd for C₃₂H₃₈NO₂Si 496.2666 [(M+H)⁺], found 496.2680.

Synthesis of Ugi Product **43**



To a solution of amine **38** (1.00 g, 2.02 mmol) in toluene (16.8 mL) were added 1,4-cyclohexanedione monoethylene ketal (**29**, 240 mg, 1.55 mmol) and MS4A (1.00 g). The solution was stirred at 80 °C for 1 h. Then the solution was cooled to room temperature and acetic acid (**31**, 96.0 μL , 1.68 mmol) and isonitrile **41** ^{7b}) (320 mg, 1.68 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The resulting residue was filtered through a pad of Celite[®] and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Then the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 to 0:1) to afford **43** (1.17 g, 85%) as a white amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 0.74$ (*c* 0.375, CHCl_3).

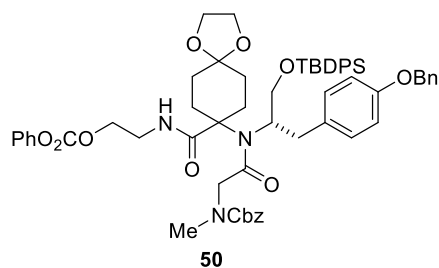
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 7.66 (dd, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 3.6H), 7.59–7.29 (m, 13.4H), 7.27–7.16 (m, 3.5H), 7.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1.5H), 7.03–6.86 (m, 2H), 6.16 (brs, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.59–4.13 (m, 1H), 4.13–3.78 (m, 8H), 3.45–3.13 (m, 2H), 3.09–2.75 (m, 2H), 2.46–1.80 (m, 8H), 1.78–1.48 (m, 3H), 1.09 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 175.4, 173.1, 157.4, 153.3, 151.0, 135.4, 135.3, 129.4, 128.5, 127.8, 127.7, 127.3, 121.0, 115.2, 108.1, 107.4, 77.2, 69.8, 67.0, 66.3, 65.8, 65.3, 64.9, 64.3, 64.0, 63.9, 63.7, 60.8, 38.4, 38.0, 37.6, 36.0, 33.1, 31.8, 31.6, 27.0, 26.8, 24.7, 19.2, 19.0.

IR (film, cm^{-1}): 3391, 2955, 2932, 2886, 2859, 1763, 1678, 1643, 1512, 1454, 1427, 1373, 1242, 1215, 1111, 1026, 826, 775, 741, 702, 613, 575.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_9\text{SiNa}$ 907.3960 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, found 907.3961.

Synthesis of Ugi product **50**



The title compound (6.00 g) was prepared in 85% yield as a white amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **46** (1.60 g, 8.38 mmol).

$[\alpha]_D^{21} - 14.4$ (*c* 0.585, CHCl₃).

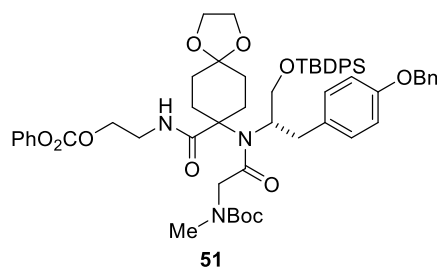
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 7.71–7.63 (m, 3.1H), 7.62–7.57 (m, 0.4H), 7.55–7.48 (m, 0.5H), 7.45–7.12 (m, 22H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91–6.79 (m, 1H), 6.26 (brs, 0.2H), 5.87 (brs, 0.5H), 5.61 (brs, 0.3H), 5.21–5.10 (m, 1.1H), 5.09–4.94 (m, 2.9H), 4.49–3.70 (m, 12H), 3.38–3.19 (m, 1.5H), 3.18–2.74 (m, 5.5H), 2.41–2.16 (m, 1.2H), 2.15–1.94 (m, 1.8H), 1.92–1.54 (m, 3.5H), 1.53–1.39 (m, 0.5H), 1.17–1.10 (m, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 174.6, 171.8, 171.6, 157.4, 157.3, 156.7, 156.6, 156.1, 153.1, 153.0, 150.9 (2C), 150.8, 136.7, 136.6, 136.5, 136.2, 135.2, 132.9, 132.6, 132.4, 131.5, 131.3, 130.2, 129.7, 129.3, 129.2, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7 (2C), 127.6, 127.4, 127.2, 125.8, 125.7, 125.6, 120.8, 120.7, 115.2, 115.1, 108.0, 107.3, 107.1, 77.2, 69.7, 67.2, 66.9 (2C), 66.2, 66.0, 65.4, 65.1, 64.8, 64.4, 64.3, 64.2, 63.8, 63.7, 62.0, 61.0, 53.0, 52.5, 38.3, 38.1, 36.3, 35.8, 35.6, 33.3, 32.7, 31.7, 31.4, 31.3, 26.8, 19.0.

IR (film, cm⁻¹): 3389, 2957, 2934, 2886, 2859, 1763, 1705, 1682, 1661, 1611, 1510, 1497, 1487, 1472, 1454, 1429, 1402, 1371, 1292, 1240, 1215, 1177, 1142, 1113, 1082, 1063, 1040, 1024, 1009, 997, 945, 910, 824, 812, 772, 735, 702.

HRMS (ESI): calcd for C₆₁H₆₉N₃O₁₁SiNa 1070.4594 [(M+Na)⁺], found 1070.4568.

Synthesis of Ugi product **51**



The title compound (6.00 g) was prepared in 85% yield as a white amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **47** (1.60 g, 8.38 mmol).

$[\alpha]_D^{25} - 15.7$ (*c* 1.00, CHCl₃).

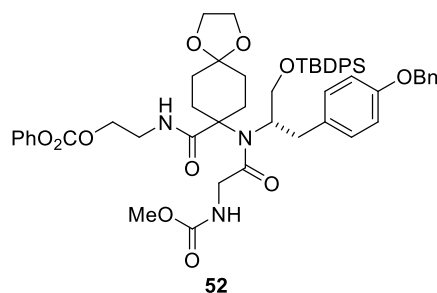
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 7.75–7.60 (m, 3H), 7.59–7.27 (m, 13.6H), 7.26–7.09 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.4H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1.6H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.4H), 6.47 (brs, 0.2H), 5.92 (brs, 0.5H), 5.71 (brs, 0.3H), 5.16–4.99 (m, 2H), 4.49–4.13 (m, 2H), 4.13–3.81 (m, 9.4H), 3.78–3.61 (m, 0.6H), 3.47–2.74 (m, 7H), 2.39–2.11 (m, 2H), 2.07–1.79 (m, 2H), 1.78–1.52 (m, 2H), 1.51–1.29 (m, 10H), 1.20–0.98 (m, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 174.8 (2C), 174.7, 172.2, 171.9, 157.4, 156.3, 156.0, 155.7, 153.5, 153.2, 151.0, 150.9, 150.8, 136.8, 136.7, 136.6, 135.3, 135.1, 135.0, 134.9, 133.0, 132.7, 132.4, 131.5, 131.3, 130.5, 130.3, 130.1, 130.0, 129.8, 129.3 (2C), 129.2, 128.4 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 127.7, 127.3, 125.9, 125.8, 125.7, 120.8, 120.7, 115.2, 108.2, 107.4, 107.2, 79.8, 79.7, 79.6, 79.4, 77.2, 69.8, 66.3, 66.1, 65.4 (2C), 64.8, 64.5, 64.3, 64.2, 63.9, 62.1, 52.9, 52.5, 52.1, 50.5, 38.4, 38.3, 38.1, 36.1, 36.0, 35.5, 35.3, 35.2, 33.6, 31.8, 31.7, 31.4, 31.2, 28.2, 28.1, 26.9, 19.1.

IR (film, cm⁻¹): 2961, 2932, 1763, 1701, 1510, 1391, 1368, 1244, 1213, 1177, 1152, 1113, 739, 704.

HRMS (ESI): calcd for C₅₈H₇₁N₃O₁₁SiNa 1036.4750 [(M+Na)⁺], found 1036.4767.

Synthesis of Ugi product **52**



The title compound (28.1 g) was prepared in 80% yield as a white amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **48** (4.47 g, 33.6 mmol) as the carboxylic acid.

$[\alpha]_D^{27} - 2.49$ (*c* 1.000, CHCl₃).

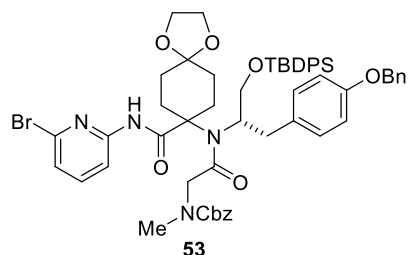
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 7.63–7.60 (m, 3.5H), 7.54–7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.5H), 7.44–7.29 (m, 14H), 7.24–7.14 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97–6.87 (m, 1H), 6.10 (s, 0.5H), 5.69 (s, 0.2H), 5.44 (s, 0.3H), 5.09–5.03 (m, 2H), 4.31–3.76 (m, 12H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.37–3.16 (m, 2H), 2.98–2.80 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.11–1.89 (m, 3H), 1.62–1.50 (m, 4H), 1.07 (s, 6.5H), 1.03 (s, 2.5H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 174.5, 157.7, 153.3, 151.1, 136.8, 135.4 (2C), 135.3, 132.9, 132.6, 130.3, 130.0 (2C), 129.6 (2C), 129.4 (2C), 128.6, 128.0 (2C), 127.9, 127.4, 126.0, 125.9, 121.0, 120.9, 115.5, 115.4, 108.1, 107.5, 70.0, 67.1, 67.0, 66.6, 65.4 (2C), 64.5, 64.4, 64.1, 64.0, 52.2, 52.1, 45.1, 44.5, 38.5, 38.2, 31.8, 31.6, 27.1, 27.0, 19.2, 19.1, 14.0.

IR (film, cm⁻¹): 3393, 2955, 1763, 1724, 1678, 1656, 1510, 1240, 1215, 1112.

HRMS (ESI): calcd for C₅₄H₆₃N₃O₁₁SiNa 980.4124 [(M+Na)⁺]; found 980.4093.

Synthesis of Ugi Product **53**



The title compound (5.16 g) was prepared in 75% yield as a yellow amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **46** (1.60 g, 8.38 mmol) and isonitrile **45**⁸⁾ (1.24 g, 6.78 mmol).

$[\alpha]_D^{31} - 56.8$ (*c* 2.27, CHCl₃).

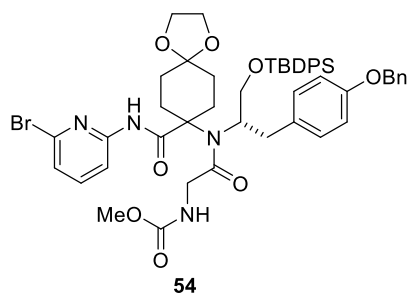
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 8.69–8.38 (m, 1H), 8.22–7.94 (m, 1H), 7.82–7.53 (m, 3.4H), 7.52–7.14 (m, 18H), 7.13–7.02 (m, 1.6H), 7.01–6.78 (m, 3H), 5.24–4.81 (m, 4H), 4.47–4.27 (m, 0.5H), 4.24–3.58 (m, 8.5H), 3.34–3.11 (m, 0.5H), 3.07–2.62 (m, 4.5H), 2.54–2.21 (m, 2H), 2.19–1.86 (m, 2H), 1.76–1.36 (m, 3H), 1.06 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 172.3, 172.1, 171.7, 171.5, 170.8, 170.6, 157.6, 157.5, 156.8, 156.1, 152.2, 151.9, 151.6, 151.3, 140.1, 140.0, 139.8, 139.1, 139.0, 138.8, 136.6, 135.6 (2C), 135.1, 132.5, 132.4, 129.8, 128.4, 128.3, 127.8, 127.5, 127.2, 123.3, 122.9, 122.7, 115.7 (2C), 115.5, 112.8, 112.6, 112.5, 108.0, 107.9, 107.6, 107.4, 70.0, 69.9, 67.2, 67.1, 66.9, 66.8, 66.2, 66.1, 65.7, 65.5, 64.5, 64.4, 64.1, 63.9, 63.3, 60.1, 53.3, 52.9, 52.2, 51.8, 38.5, 37.1, 36.4, 36.0, 35.3, 31.8, 31.5, 31.3, 30.8, 30.5, 27.0, 19.2, 19.0.

IR (film, cm⁻¹): 3374, 3069, 3049, 3032, 2955, 2932, 2887, 2859, 1711, 1694, 1659, 1611, 1584, 1564, 1510, 1503, 1485, 1431, 1402, 1383, 1371, 1298, 1240, 1227, 1179, 1157, 1105, 1040, 1028, 1011, 986, 972, 947, 935, 905, 824, 789, 770, 739, 702, 675, 658, 613, 584, 501.

HRMS (ESI): calcd for C₅₇H₆₃BrN₄O₈SiNa 1063.3486 [(M+Na)⁺], found 1063.3481.

Synthesis of Ugi product **54**



The title compound (1.13 g) was prepared in 62% yield as a yellow amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **48** (437 mg, 1.96 mmol) and isonitrile **45** (358 mg, 1.96 mmol).

$[\alpha]_D^{26} - 39.7$ (*c* 0.415, CHCl_3).

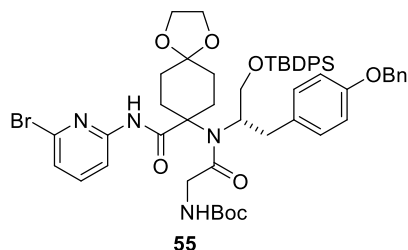
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 8.23 (brs, 0.6H), 8.03 (brs, 0.4H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.4H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.6H), 7.61–7.45 (m, 4H), 7.44–7.08 (m, 13H), 7.04–6.91 (m, 2H), 6.90–6.77 (m, 2H), 5.45 (brs, 0.4H), 5.36 (brs, 0.5H), 5.18 (brs, 0.1H), 4.27–3.65 (m, 9H), 3.54–3.29 (m, 4H), 3.01–2.87 (m, 1H), 2.86–2.74 (m, 1H), 2.61 (brs, 0.2H), 2.44–2.10 (m, 1.8H), 2.06–1.76 (m, 3H), 1.64–1.28 (m, 4H), 0.94 (s, 6H), 0.92 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 171.9, 171.8, 171.0, 157.7, 157.6, 156.7, 156.4, 151.8, 151.5, 140.1, 139.9, 139.1, 139.0, 136.9, 135.6, 135.5, 135.3, 135.2, 132.5, 132.4, 130.5, 130.2, 129.9, 129.8, 129.6, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 127.5, 127.3, 127.1, 123.3, 123.0, 116.0, 115.9, 115.7, 115.6, 112.6, 112.4, 112.3, 107.8, 107.5, 70.2, 70.1, 70.0, 69.8, 69.7, 69.6, 67.2, 66.5, 65.8, 64.6, 64.4, 64.2, 64.0, 63.0, 62.9, 60.3, 52.3, 52.2, 52.0, 45.4, 45.2, 44.3, 37.9, 31.8, 31.5, 31.4, 30.7, 27.1, 27.0, 26.9, 19.1 (2C).

IR (film, cm^{-1}): 3372, 2932, 2886, 2859, 1709, 1651, 1612, 1585, 1566, 1512, 1431, 1381, 1296, 1242, 1223, 1188, 1157, 1107, 1042, 910, 822, 791, 733, 702, 648, 613, 505.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{BrN}_4\text{O}_8\text{SiNa}$ 971.3021 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; found 971.3049.

Synthesis of Ugi product **55**



The title compound (101 mg) was prepared in 54% yield as a yellow amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **49** (34.0 mg, 0.19 mmol) and isonitrile **45** (36.0 mg, 0.19 mmol).

$[\alpha]_D^{32} - 45.7$ (*c* 0.325, CHCl_3).

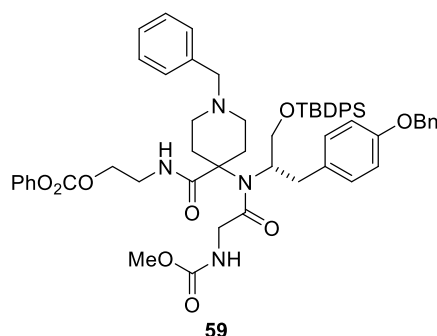
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 8.32 (brs, 0.7H), 8.17 (brs, 0.3H), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.7H), 7.71–7.59 (m, 3H), 7.52–7.21 (m, 13H), 7.16–6.90 (m, 5H), 5.41 (brs, 0.3H), 5.30 (brs, 0.7H), 5.11–5.01 (m, 2H), 4.30–3.77 (m, 9H), 3.16–3.03 (m, 1H), 3.01–2.88 (m, 1H), 2.73 (brs, 0.3H), 2.54–2.21 (m, 1.7H), 2.15–1.86 (m, 3H), 1.74–1.30 (m, 12H), 1.07 (s, 6H), 1.03 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 172.3, 171.8, 171.4, 157.7, 157.6, 155.7, 155.4, 151.9, 151.7, 140.0, 139.1, 139.0, 136.9, 135.6 (2C), 135.3, 130.2, 129.9, 129.6, 128.6, 128.4, 127.8, 127.5, 127.2, 123.0, 115.9, 115.7, 112.6, 112.3, 107.9, 107.6, 79.6, 79.3, 77.2, 70.0, 69.9, 67.1, 66.5, 66.0, 64.6, 64.4, 64.2, 64.0, 62.9, 44.9, 44.0, 37.5, 31.8, 31.5, 31.4, 30.9, 30.5, 28.2, 27.0, 26.9, 19.1.

IR (film, cm^{-1}): 3374, 2959, 2932, 2886, 2859, 1711, 1584, 1566, 1510, 1503, 1431, 1383, 1369, 1296, 1244, 1175, 1159, 1105, 1040, 1028, 908, 866, 824, 789, 735, 702, 648, 613.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{63}\text{BrN}_4\text{O}_8\text{SiNa}$ 1013.3491 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; found 1013.3486.

Synthesis of Ugi product **59**



The title compound (97.1 mg) was prepared in 34% yield as a white amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **48** (39 mg, 0.30 mmol) and ketone **56** (55.0 mg, 0.29 mmol).

$[\alpha]_D^{29} - 1.85$ (*c* 0.150, CHCl_3).

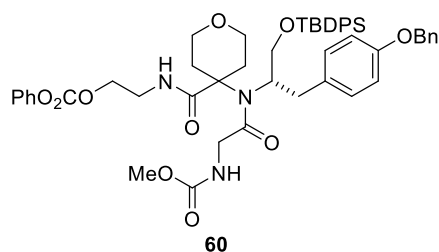
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 7.68–7.50 (m, 4H), 7.47–7.21 (m, 19H), 7.20–7.12 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1.6H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.89–6.85 (m, 0.4H), 5.96 (brs, 0.8H), 5.71 (brs, 0.3H), 5.46 (brs, 0.9H), 5.10–4.97 (m, 2H), 4.44–3.89 (m, 6H), 3.87–3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 2.2H), 3.59 (s, 0.8H), 3.47 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.32–3.08 (m, 1H), 3.05–2.80 (m, 2H), 2.79–2.48 (m, 3H), 2.46–2.03 (m, 3H), 1.97–1.70 (m, 2H), 1.65–1.49 (m, 1H), 1.08 (s, 7H), 1.03 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 174.5, 157.7, 157.0, 156.6, 153.4, 153.3, 151.0, 138.8, 136.7, 135.5, 135.4, 135.3, 130.3, 130.1, 130.0, 129.4, 128.9, 128.6, 128.1, 128.0 (2C), 127.9, 127.4, 126.0, 121.0, 120.9, 115.5, 115.3, 69.9, 66.9, 66.5, 65.3, 64.7, 64.0, 62.4, 62.2, 52.2, 52.1, 50.1, 49.4, 45.1, 44.5, 38.3, 38.2, 35.2, 35.0, 34.9, 27.1, 27.0, 19.2, 19.0.

IR (film, cm^{-1}): 3389, 2955, 2932, 2859, 1765, 1724, 1678, 1657, 1649, 1611, 1510, 1495, 1470, 1454, 1427, 1379, 1368, 1242, 1215, 1177, 1159, 1113, 1061, 1026, 1007, 910, 824, 777, 737, 702, 613, 503.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{58}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_9\text{SiNa}$ 1013.4491 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; found 1013.4489.

Synthesis of Ugi product **60**



The title compound (266 mg) was prepared in 76% yield as a white amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **48** (53.0 mg, 0.40 mmol) as the carboxylic acid and ketone **57** (39.0 mg, 0.39 mmol) as the ketone.

$[\alpha]_D^{32} - 16.9$ (*c* 0.245, CHCl₃).

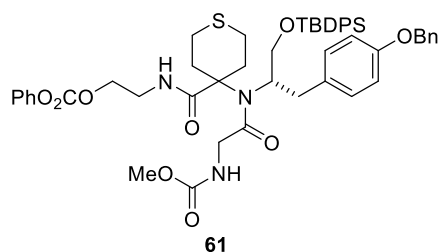
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 7.64 (dd, *J* = 12.8, 7.4 Hz, 3H), 7.56 (dd, *J* = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 7.48–7.27 (m, 14H), 7.26–7.13 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1.6H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90–6.85 (m, 0.4H), 6.07 (brs, 0.9H), 5.69 (brs, 0.3H), 5.52 (brs, 0.8H), 5.09–4.97 (m, 2H), 4.45–3.92 (m, 6H), 3.90–3.67 (m, 4H), 3.66–3.52 (m, 4H), 3.41–3.05 (m, 2H), 3.03–2.82 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.6H), 2.05–1.98 (m, 0.4H), 1.89–1.62 (m, 1.3H), 1.50–1.32 (0.7H), 1.09 (s, 6H), 1.05 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 174.1, 157.7, 157.0, 153.4, 153.2, 150.9, 136.6, 135.4, 135.3, 132.6, 132.4, 130.1 (2C), 129.4, 129.3, 128.5, 128.0, 127.9, 127.3, 126.0, 120.9, 120.8, 115.5, 115.4, 77.2, 69.8, 66.7, 66.5, 65.4, 65.2, 64.2, 64.1, 52.2, 52.1, 45.1, 44.4, 38.4, 38.2, 35.8, 35.2, 27.0, 19.1, 19.0.

IR (film, cm⁻¹): 3387, 2957, 2934, 2889, 2859, 1765, 1724, 1678, 1659, 1510, 1460, 1427, 1371, 1236, 1213, 1105, 1053, 1024, 824, 777, 704.

HRMS (ESI): calcd for C₅₁H₅₉N₃O₁₀SiNa 924.3862 [(M+Na)⁺]; found 924.3830.

Synthesis of Ugi product **61**



The title compound (295 mg) was prepared in 70% yield as a white amorphous according to the same procedure as **43** by using carboxylic acid **48** (62.0 mg, 0.47 mmol) as the carboxylic acid and ketone **58** (53.0 mg, 0.46 mmol) as the ketone.

$[\alpha]_D^{32} - 15.7$ (*c* 0.515, CHCl₃).

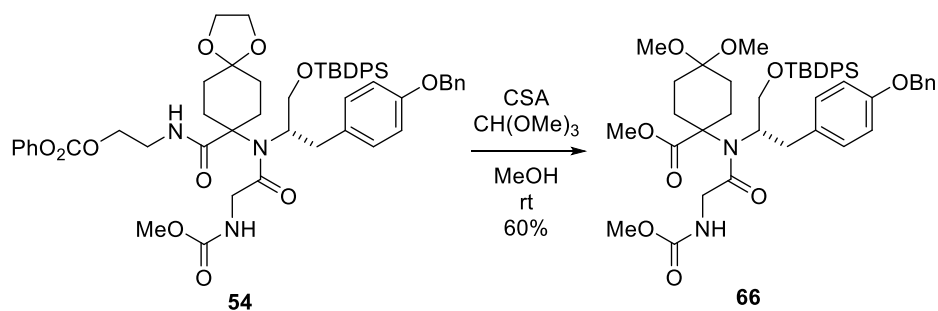
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 7.68–7.51 (m, 4H), 7.48–7.27 (m, 13H), 7.27–7.13 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1.6H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.4H), 5.84 (brs, 0.8H), 5.69 (brs, 0.3H), 5.50 (brs, 0.9H), 5.06 (s, 1.3H), 5.03 (s, 0.7H), 4.37–3.71 (m, 7H), 3.61 (s, 2.2H), 3.59 (s, 0.8H), 3.38–3.05 (m, 4H), 3.02–2.85 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.46–2.21 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.92–1.76 (m, 1H), 1.50–1.35 (m, 1H), 1.09 (s, 7H), 1.04 (s, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 174.2, 157.7, 157.0, 153.2, 150.9, 135.4, 130.2, 130.1 (2C), 129.4, 129.3, 128.5, 128.0, 127.9, 127.3, 126.0, 120.9, 120.8, 115.4, 77.2, 69.9, 67.2, 66.5, 65.3, 52.2, 52.1, 45.2, 38.0, 27.0, 26.9, 25.0, 24.9, 19.1, 19.0.

IR (film, cm⁻¹): 3389, 3335, 3071, 3030, 2953, 2932, 2891, 2859, 1763, 1724, 1678, 1649, 1611, 1510, 1454, 1427, 1377, 1246, 1213, 1113, 1067, 1053, 1024, 1009, 910, 824, 808, 777, 735, 704, 613, 557, 503.

HRMS (ESI): calcd for C₅₁H₅₉N₃O₉SSiNa 940.3633 [(M+Na)⁺]; found 940.3643.

Synthesis of Methyl Ester **66**



To a solution of **54** (15.0 g, 15.7 mmol) in MeOH (104 mL) and trimethyl orthoformate (104 mL) was added CSA (10.9 g, 47.0 mmol) at room temperature. After stirring for 13 h, the reaction mixture was added Et₃N and concentrated under reduced pressure. Then the residue was diluted with saturated aqueous NaHCO₃, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 7:3 to 3:7) to afford **66** (7.60 g, 60%) as a white amorphous.

$[\alpha]_D^{22} - 0.64$ (*c* 1.00, CHCl₃).

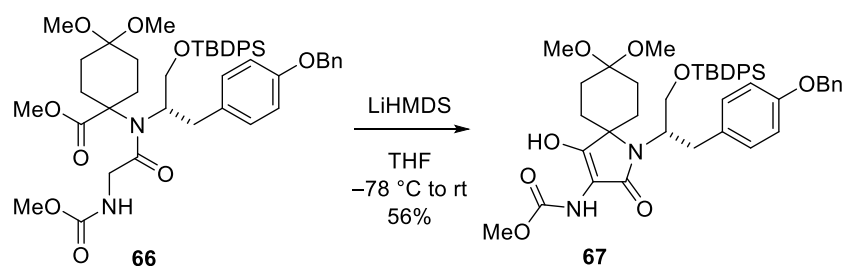
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer δ): 7.64–7.58 (m, 3H), 7.46–7.31 (m, 10H), 7.29–7.21 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 0.6H), 5.49 (s, 0.4H), 5.06–5.01 (m, 2H), 4.24–3.48 (m, 12H), 3.20 (s, 2H), 3.14 (s, 1.5H), 3.08–2.96 (m, 3.5H), 2.84 (dd, *J* = 13.8, 8.6 Hz, 0.5H), 2.56–2.49 (m, 0.5H), 2.26–2.16 (m, 1H), 2.10–1.87 (m, 2H), 1.85–1.68 (m, 1H), 1.66–1.50 (m, 2.5H), 1.33–1.13 (m, 0.5H), 1.05 (s, 4H), 0.99 (s, 5H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 173.6, 173.5, 169.6, 157.6, 156.8, 156.5, 137.0, 135.6, 135.5 (2C), 135.2, 132.7, 130.9 (2C), 131.0, 129.8, 129.7, 128.6 (2C), 128.0, 127.9, 127.8 (2C), 127.4 (2C), 115.3, 115.1, 98.9, 98.6, 70.0, 66.2, 65.2, 63.2, 52.2, 52.1, 52.0, 51.9, 47.9, 47.8, 47.3 (2C), 45.1, 43.8, 38.4, 37.5, 29.5, 29.3, 29.2, 28.8 (2C), 28.7, 27.9, 26.8, 26.7, 19.1, 19.0.

IR (film, cm⁻¹): 2953, 1730, 1648, 1512, 1241, 1218, 1107, 1055.

HRMS (ESI): calcd for C₄₆H₅₈N₂O₉SiNa 833.3804 [(M+Na)⁺]; found 833.3791.

Synthesis of Spirolactam **67**



To a solution of **66** (6.31 g, 7.78 mmol) in THF (77.8 mL) was added LiHMDS (1.0 M in THF, 38.9 mL, 38.9 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under an argon atmosphere, and the reaction mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 8:2 to 7:3) to afford **67** (3.39 g, 56%) as a white amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} - 56.6$ (*c* 1.00, CHCl_3).

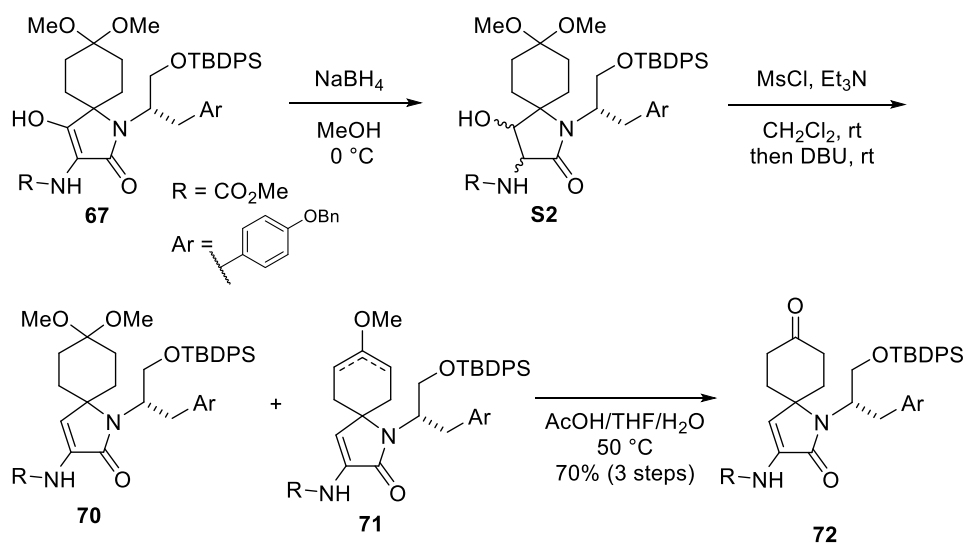
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 10.5 (s, 1H), 7.65–7.61 (m, 4H), 7.44–7.34 (m, 10H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.73 (brs, 1H), 5.05 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38–3.25 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.05–1.86 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.21–1.09 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.48 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ): 165.6, 157.4, 157.2, 156.6, 137.1, 135.5 (3C), 133.4, 133.3, 131.9, 130.5 (2C), 129.6 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 127.7 (4C), 127.3 (2C), 114.8 (2C), 100.9, 98.7, 69.9, 64.3, 61.3, 57.6, 53.5, 47.8, 47.3, 34.2, 29.6, 27.9, 27.8, 27.7, 26.9 (4C), 19.2.

IR (film, cm^{-1}): 2951, 1654, 1510, 1439, 1427, 1352, 1273, 1116, 1057.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8\text{SiNa}$ 801.3542 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; found 801.3546.

Synthesis of Ketone **72**



To a solution of **67** (3.25g, 4.18 mmol) in MeOH (20.9 mL) was added NaBH_4 (474 mg, 12.6 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 1 h at the same temperature. Then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the aqueous layer was extracted with EtOAc . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **S2**, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude material including **S2** in CH_2Cl_2 (20.9 mL) were added Et_3N (1.64 mL, 11.7 mmol) and methanesulfonyl chloride (776 μL , 10.0 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. Then DBU (3.12 mL, 20.9 mmol) was added. After stirring for 4.5 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc , acidified with 1 M HCl and the aqueous layer was extracted with EtOAc . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford the crude products **70** and **71**, which was used in the next reaction without further purification.

The crude material including **70** and **71** were dissolved in AcOH (7.0 mL), THF (7.0 mL) and water (7.0 mL) and stirred at $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 20.5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Then the resulting residue was diluted with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with EtOAc . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (n -hexane : $\text{EtOAc} = 8:2$ to $2:1$) to afford **72** (2.11 g, 70% for 3 steps) as a white amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 68.1$ (c 1.000, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.67–7.61 (m, 4H), 7.46–7.29 (m, 11H), 7.07 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.18 (dd, $J = 10.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 14.5, 11.9$ Hz, 1H), 3.20–3.12 (m, 2H), 2.34 (ddd, $J = 14.7, 14.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J = 14.7, 14.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.17–2.11 (m, 1H), 2.09–2.02 (m, 1H), 1.40 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.5$ Hz,

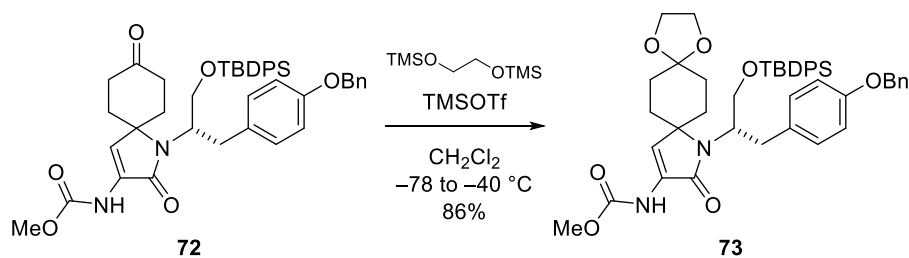
1H), 1.28–1.15 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.34–0.27 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 208.3, 165.0, 157.3, 153.9, 136.9, 135.7 (2C), 135.5 (2C), 133.3, 132.8, 131.4, 130.8, 130.4 (2C), 130.1, 129.9, 128.5 (2C), 127.9, 127.7 (3C), 127.3 (2C), 118.8, 114.9 (2C), 69.9, 63.9, 63.7, 58.2, 52.7, 38.7, 38.6, 33.5, 32.9, 31.6, 26.9 (4C), 19.1.

IR (film, cm⁻¹): 1736, 1719, 1678, 1545, 1510, 1425, 1337, 1223, 1111.

HRMS (ESI): calcd for C₄₃H₄₈N₂O₆SiNa 739.3174 [(M+Na)⁺]; found 739.3176.

Synthesis of Ketal **73**



To a solution of **72** (1.30 g, 1.81 mmol) in CH₂Cl₂ (13.5 mL) at -78 °C was added 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethane (490 μL, 1.99 mmol) followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (64.0 μL, 0.36 mmol). The reaction mixture was warmed up to -40 °C and stirred for 15.5 h. The mixture was quenched with a solution of saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 2:1 to EtOAc:MeOH = 10:1) to afford **73** (1.19 g, 86%) as a white amorphous.

$[\alpha]_D^{26} - 50.9$ (*c* 1.000, CHCl₃).

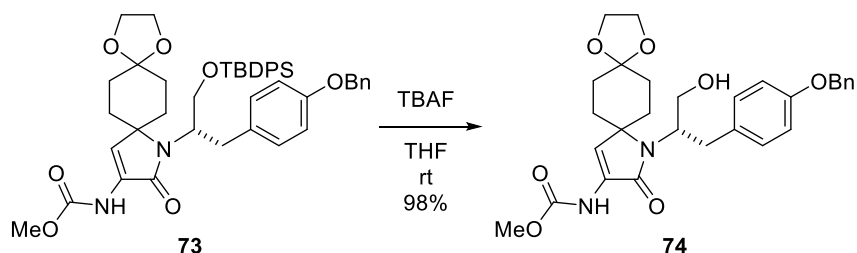
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.69–7.61 (m, 4H), 7.44–7.34 (m, 10H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.04 (brs, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.10 (dd, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 3.96–3.84 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 18.4, 10.2 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 13.0, 13.0, 5.1 Hz, 1H), 1.68–1.52 (m, 3H), 1.32 (ddd, *J* = 13.3, 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.07–1.03 (m, 2H), 0.18–0.12 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 165.2, 157.2, 153.9, 137.1, 135.6, 135.5, 133.4, 133.2, 131.6, 130.6, 129.8, 129.7, 129.6, 128.5, 127.8, 127.7 (2C), 127.4, 120.4, 114.8, 107.3, 69.9, 64.9, 64.4, 64.3, 63.8, 57.8, 52.6, 33.5, 32.6 (2C), 31.9, 29.9, 26.9, 26.8, 19.2.

IR (film, cm⁻¹): 1676, 1545, 1510, 1427, 1222, 1111.

HRMS (ESI): calcd for C₄₅H₅₂N₂O₇SiNa 783.3436 [(M+Na)⁺]; found 783.3457.

Synthesis of Alcohol **74**



To a solution of **73** (500 mg, 0.65 mmol) in THF (13 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.65 mL, 0.65 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 4 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 1:1 to 0:1 to EtOAc:MeOH = 10:1) to afford **74** (333 mg, 98%) as a white amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 27.7$ (*c* 1.000, CHCl₃).

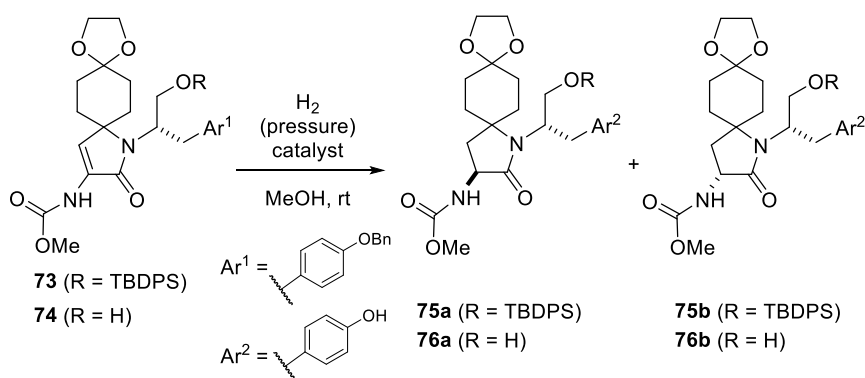
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.46–7.29 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (brs, 1H), 7.07 (brs, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.98–3.90 (m, 4H), 3.87–3.75 (m, 4H), 3.53–3.46 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 21.5, 9.1 Hz, 1H), 1.90–1.64 (m, 5H), 1.32 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 0.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 166.7, 157.5, 153.9, 137.0, 130.7, 130.5 (2C), 129.8, 128.5 (2C), 127.9, 127.4 (2C), 121.2, 114.9 (2C), 107.1, 69.9, 65.8, 64.7, 64.5, 64.3, 57.1, 52.7, 33.4, 32.6 (2C), 31.7, 30.2.

IR (film, cm⁻¹): 1740, 1665, 1545, 1510, 1439, 1221, 1109.

HRMS (ESI): calcd for C₂₉H₃₄N₂O₇Na 545.2258 [(M+Na)⁺]; found 545.2248.

Diastereoselective Reduction of Enamides **73** and **74**



entry	enamide	pressure	catalyst	yield (%)	selectivity ^a (a : b)
1	73	1 atm	Pd/C	-	-
2	73	500 psi (34 atm)	Pd/C	89	1:1
3	74	1 atm	Pd/C	83	1:1
4	74	1 atm	Pd(OH) ₂	67	1:1
5	74	1 atm	PtO ₂	80	4:1
6	74	1 atm	Pt/C	66	1:1

^aThe selectivity was determined by ¹H-NMR analysis.

General procedure

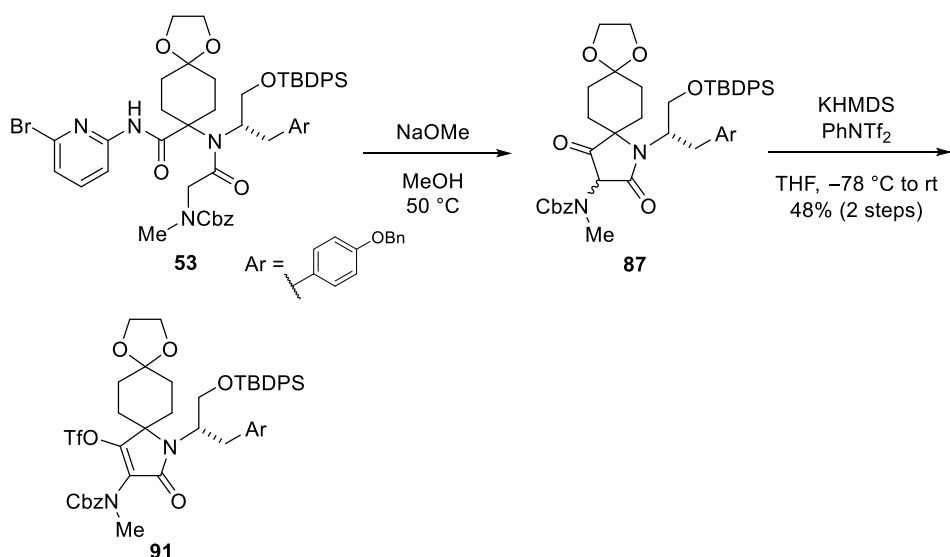
To a solution of enamide in MeOH was added metal and the mixture was stirred under 1 atm or 500 psi of hydrogen. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite®. Then the filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC to afford the desired product.

Spectral data for **76a** and **76b** (Entry 3)

¹H NMR (500 MHz, pyridine-d₅, diastereomer mixture, δ): 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 17.6, 9.1 Hz, 0.5H), 4.73 (dd, *J* = 17.6, 9.1 Hz, 0.5H), 4.52 (dd, *J* = 10.5, 7.4 Hz, 0.5H), 4.35–4.22 (m, 1.5H), 3.94–3.62 (m, 9.5H), 3.59–3.52 (m, 0.5H), 3.49 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 0.5H), 3.40 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 0.5H), 2.31–2.11 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 0.5H), 1.87–1.47 (m, 7.5H), 0.87 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.5H), 0.78 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.5H).

HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₃₁N₂O₇ 435.2126 [(M+H)⁺], found 435.2107.

Synthesis of Triflate **91**



To a solution of **53** (307 mg, 0.295 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added NaOMe (5.0 M in MeOH, 590 μ L, 2.95 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated at 50 °C in a sealed tube and stirred for 2.5 h. Then the reaction mixture was quenched with water, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with 2 M HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **87**, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude material including **87** and PhNTf₂ (211 mg, 0.59 mmol) in THF (3.0 mL) was added dropwise KHMDS (0.5 M in toluene, 2.24 mL, 1.12 mmol) over 1 min at -78 °C under an argon atmosphere, then the reaction mixture was warmed up to room temperature. After stirring for 4 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 19:1 to 7:3) to afford **91** (142 mg, 48% for 2 steps) as a white amorphous.

$[\alpha]_D^{31} - 31.6$ (*c* 1.26, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 7.66–7.59 (m, 4H), 7.46–7.22 (m, 14.5H), 7.19–7.10 (m, 1.5H), 7.06–6.93 (m, 2H), 6.88–6.82 (m, 1.2H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.8H), 5.22–5.11 (m, 1.3H), 5.08–4.96 (m, 1.9H), 4.95–4.87 (m, 0.8H), 4.15–3.83 (m, 6H), 3.53–3.29 (m, 2H), 3.27–3.16 (m, 3H), 3.13–2.98 (m, 1H), 2.15–1.94 (m, 1H), 1.76–1.51 (m, 3H), 1.49–1.37 (m, 2H), 1.32–1.12 (m, 2H), 1.07 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.59 (t, *J* = 14.2 Hz, 1H).

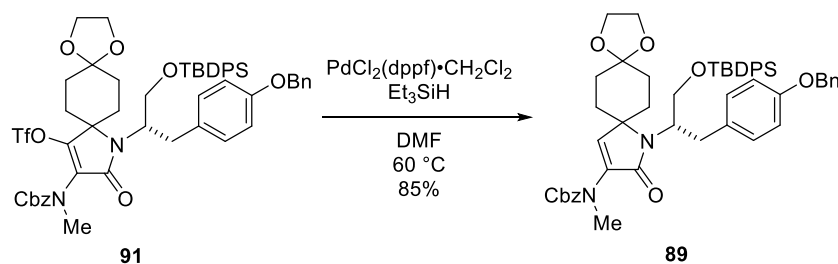
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 164.0, 157.4 (2C), 157.2, 157.1, 154.0, 153.8, 137.0, 135.7, 135.5, 135.3, 133.2, 133.1, 130.6, 129.8, 129.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 120.8, 120.7, 119.4, 116.8, 114.9, 114.7, 106.6, 106.4, 70.0, 69.9, 68.4, 68.2, 64.4, 64.3, 63.9, 61.8, 61.6, 58.7, 58.6, 34.7, 34.5,

34.3, 33.9, 33.7, 30.8, 30.6, 30.4, 29.2, 28.8, 26.9, 26.6, 19.2, 19.1.

IR (film, cm^{-1}): 2957, 2936, 2886, 2860, 1728, 1697, 1510, 1472, 1425, 1389, 1362, 1306, 1225, 1134, 1113, 1082, 1055, 1028, 910, 824, 804, 781, 745, 702, 606, 590, 505.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}\text{SSi}$ 999.3528 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, found 999.3511.

Synthesis of Unsaturated Lactam **89**



To a solution of **91** (5.19 g, 5.19 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (848 mg, 1.04 mmol) in DMF (26 mL) was added Et_3SiH (8.30 mL, 52.9 mmol) at room temperature under an argon atmosphere, and the reaction mixture was warmed up to 60 °C. After stirring for 7.5 h, the reaction mixture was diluted with Et_2O at 0 °C. Then the mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the filtrate was basified with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with EtOAc . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane: EtOAc = 9:1 to 2:1) to afford **89** (3.74 g, 85%) as a white amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} - 50.8$ (*c* 0.375, CHCl_3).

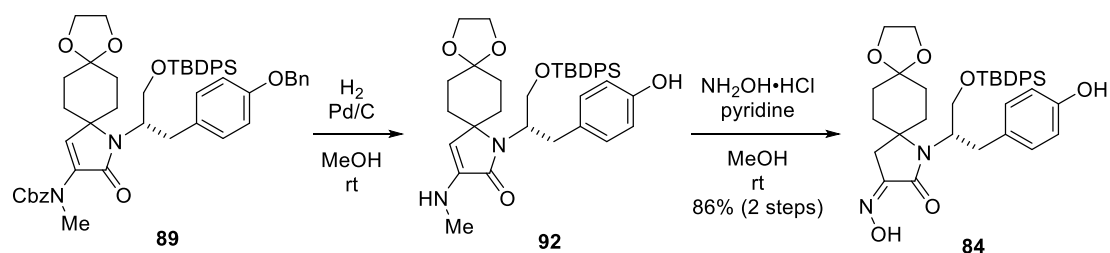
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.68–7.63 (m, 4H), 7.44–7.34 (m, 10H), 7.33–7.25 (m, 6H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (brs, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 9.6, 7.9 Hz, 1H), 3.96–3.83 (m, 5H), 3.47 (dd, J = 13.3, 10.2 Hz, 1H), 3.40–3.32 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 13.6, 13.6, 4.5 Hz, 1H), 1.63–1.23 (m, 5H), 1.10–1.01 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.12 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ): 166.1, 157.2, 155.1, 137.1, 136.1, 135.8 (2C), 135.6 (4C), 133.5, 133.3, 131.8, 130.7 (2C), 129.7, 129.6, 128.5 (4C), 128.1, 127.8 (2C), 127.7 (4C), 127.3 (2C), 114.7 (2C), 107.1, 69.9, 67.7, 64.4, 64.3, 64.0, 63.1, 57.9, 35.0, 33.4, 32.5 (2C), 31.7, 29.4, 26.9 (4C), 19.2.

IR (film, cm^{-1}): 2936, 2886, 2859, 1713, 1686, 1659, 1512, 1450, 1427, 1389, 1323, 1300, 1238, 1150, 1111, 1030, 826, 741, 702, 613, 440.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$ 873.3906 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, found 873.3906.

Synthesis of Oxime **84**



To a solution of **89** (695 mg, 0.82 mmol) in MeOH (16 mL) was added Pd/C (5% wet, 348 mg) and the mixture was stirred under 1 atm of hydrogen for 24 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product **92**, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude material including **92** in MeOH (8 mL) were added hydroxylamine hydrochloride (85.2 mg, 1.23 mmol) and pyridine (112 μL , 1.39 mmol). After stirring for 10 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc, and the mixture was washed with 1 M HCl and saturated aqueous NaHCO_3 , then dried over anhydrous Na_2SO_4 . The mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 to 1:4) to afford **84** (438 mg, 86% for 2 steps) as a white amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 74.3$ (*c* 0.710, CHCl_3).

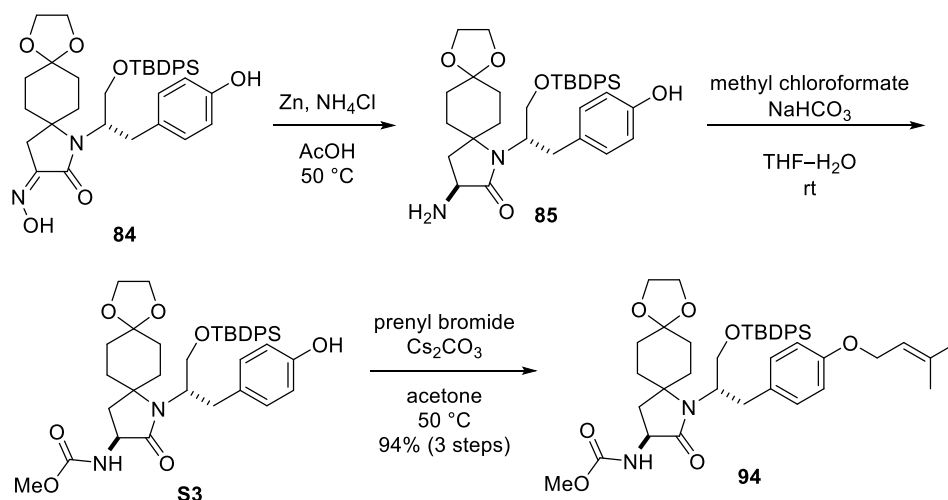
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 8.56 (brs, 1H), 7.76–7.62 (m, 4H), 7.49–7.35 (m, 6H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.10 (brs, 1H), 4.17 (dd, $J = 17.0, 7.4$ Hz, 1H), 4.08–3.86 (m, 5H), 3.50 (dd, $J = 12.2, 10.8$ Hz, 1H), 3.44–3.35 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 13.3, 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.70–1.25 (m, 4H), 1.23–1.02 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.19 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ): 164.0, 154.5, 151.4, 135.6, 133.4, 133.2, 130.8, 130.5, 129.7 (2C), 127.7, 115.4, 106.9, 64.3, 64.2, 63.9, 61.2, 59.0, 33.7, 33.3, 32.2, 31.8, 31.5, 31.4, 26.9, 19.2.

IR (film, cm^{-1}): 3304, 3292, 2957, 2934, 1692, 1647, 1516, 1441, 1429, 1265, 1254, 1132, 1113, 826, 737, 704, 503.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}$ 651.2861 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, found 651.2862.

Synthesis of Prenyl Ether **94**



To a solution of **84** (1.29 g, 2.05 mmol) in acetic acid (21 mL) at room temperature were added activated zinc dust (5.40 g, 82.5 mmol) and NH_4Cl (2.20 g, 41.3 mmol), and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 7 h. Then the mixture was filtered over a pad of Celite[®] and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product **85** as an acetic acid salt, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude material including **85** in 1:1 THF / H_2O (41 mL) at 0 °C were added NaHCO_3 (3.5 g, 41.3 mmol) and methyl chloroformate (0.79 mL, 10.3 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The resulting mixture was taken up in EtOAc, which was washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure to afford the crude product of **S3**, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude material including **S3** in acetone (21 mL) at room temperature were added Cs_2CO_3 (1.34 g, 4.12 mmol) and prenyl bromide (0.48 mL, 4.12 mmol), and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 4:1 to 1:1) to afford **94** (1.43 g, 94% for 3 steps) as a white amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 40.1$ (*c* 0.275, CHCl_3).

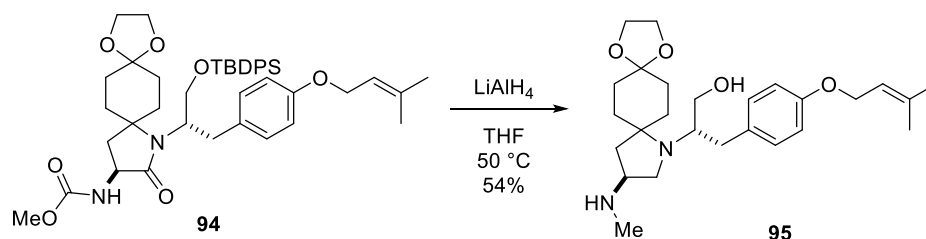
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamer, δ): 7.68–7.61 (m, 4H), 7.45–7.34 (m, 6H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.2H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1.8H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.2H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1.8H), 5.51–5.42 (m, 1H), 5.28 (brs, 0.8H), 5.16 (brs, 0.2H), 4.51–4.42 (m, 2H), 4.14–4.04 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.96–3.81 (m, 4H), 3.69 (s, 2.6H), 3.67 (s, 0.4H), 3.47 (dd, $J = 13.0, 10.8$ Hz, 0.1H), 3.35–3.21 (m, 1.9H), 3.10 (dd, $J = 13.6, 5.1$ Hz, 0.1H), 2.96 (dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 0.9H), 2.86–2.66 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.76–1.69 (m, 1.5H), 1.73 (s, 3H), 1.61–1.54 (m, 1.5H), 1.52–1.36 (m, 3H), 1.34–1.16 (m, 2H), 1.08 (s, 1.5H), 1.06 (s, 7.5H), 0.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.2H), 0.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.8H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, mixture of rotamer, δ): 171.9, 157.4, 157.1, 137.9, 135.6, 133.3 (2C), 131.0, 130.5, 129.6 (2C), 127.7, 119.7, 114.6, 114.5, 107.0 (2C), 64.8, 64.3, 64.2, 63.1, 58.2, 57.9, 52.3, 51.1, 37.2, 35.0, 34.2, 33.3, 32.0, 31.2, 31.1, 26.9, 25.8, 19.2, 19.1, 18.2.

IR (film, cm⁻¹): 3302, 3051, 2936, 2889, 1728, 1686, 1674, 1612, 1512, 1443, 1373, 1238, 1196, 1169, 1111, 1011, 941, 891, 826, 741, 706, 667, 613.

HRMS (ESI): calcd for C₄₃H₅₆N₂O₇SiNa 763.3749 [(M+Na)⁺], found 763.3722.

Synthesis of Amine **95**



To a solution of **94** (103 mg, 0.14 mmol) in THF (3 mL) was added LiAlH_4 (106 mg, 2.80 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After stirring $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 h, sufficient amount of Et_2O , H_2O (106 μL), 4 M NaOH (106 μL) and H_2O (318 μL) were added at $0\text{ }^\circ\text{C}$ successively. After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane:EtOAc = 1:1 to 0:1, then EtOAc:MeOH = 19:1) to afford **95** (33.6 mg, 54%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 1.4$ (*c* 0.515, CHCl_3).

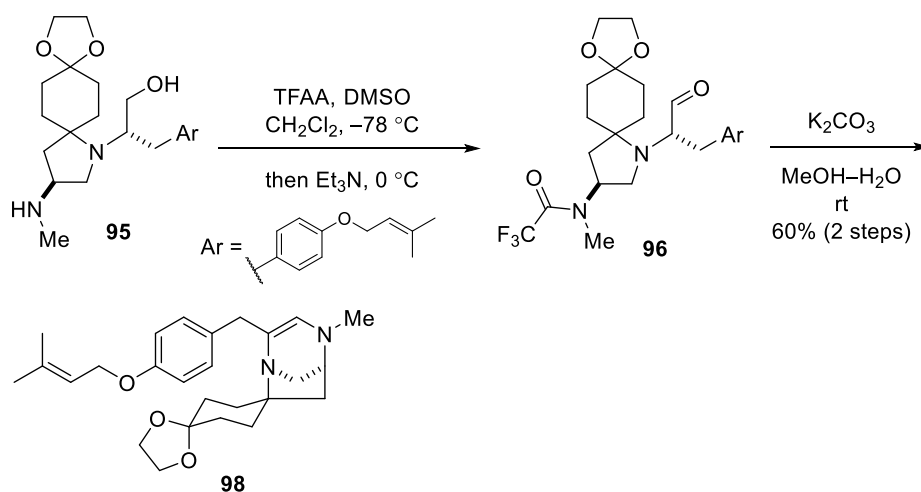
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.52–5.46 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.01–3.90 (m, 4H), 3.33–3.27 (m, 1H), 3.24–3.09 (m, 4H), 2.94 (dd, $J = 13.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.49–2.41 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (dd, $J = 12.9, 8.6$ Hz, 1H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.57 (dd, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H), 1.29–1.22 (m, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ): 157.3, 138.1, 130.8, 129.7 (2C), 119.7, 114.6 (2C), 108.0, 64.7, 64.3, 64.2, 62.3, 60.5, 57.3, 56.0, 49.1, 41.8, 36.3, 35.3, 35.0, 33.0, 32.2, 31.5, 25.8, 18.2.

IR (film, cm^{-1}): 3348, 2932, 1612, 1510, 1438, 1371, 1236, 1142, 1105, 1034, 943, 887.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ 445.3061 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, found 445.3058.

Synthesis of TAN1251C ketal **98**



To a stirred solution of DMSO (0.18 mL, 2.50 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added TFAA (0.16 mL, 1.10 mmol) and the resulting mixture was stirred at this temperature under an argon atmosphere for 50 min. A solution of **95** (75.0 mg, 0.17 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added to the mixture and stirred for 40 min. Et_3N (0.28 mL, 2.00 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$, stirred for 40 min and was taken up in CHCl_3 , which was washed with H_2O and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure to give the crude product of **96**, which was used in the next reaction without further purification.

To a solution of crude material including **96** in $\text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$ (5:2, 12.6 mL) was added K_2CO_3 (0.38 g, 2.70 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was concentrated under reduced pressure and the residue was taken up in CHCl_3 , which was washed with H_2O and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 1:1$) to afford **98** (43 mg, 60% for 2 steps) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 71.1$ (*c* 0.590, CHCl_3).

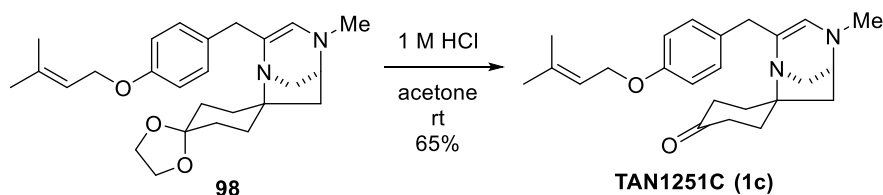
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.53–5.47 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.01–3.92 (m, 4H), 3.30 (dd, $J = 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.16 (dd, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.15–2.01 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.81–1.59 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.54–1.45 (m, 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ): 157.0, 137.9, 132.0, 130.0 (2C), 129.1, 127.2, 119.9, 114.3 (2C), 108.5, 72.0, 64.6, 64.3, 64.2, 59.1, 51.5, 42.3, 41.4, 40.4, 34.9, 33.4, 32.4, 31.6, 25.8, 18.1.

IR (film, cm^{-1}): 3368, 2941, 2880, 1672, 1641, 1611, 1582, 1508, 1466, 1445, 1371, 1296, 1234, 1173, 1157, 1107, 1022, 930, 858, 806, 625.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ 425.2799 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, found 425.2805.

Synthesis of TAN1251C (**1c**)



To a solution of **98** (20 mg, 47 μmol) in acetone (5.0 mL) was added aqueous 1 M HCl (1.5 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 22 h. Then the reaction mixture was neutralized with saturated aqueous Na_2CO_3 . The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was taken up in CHCl_3 which was washed with saturated aqueous Na_2CO_3 and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 1:1 \times 2$) to afford TAN1251C (**1c**) (12 mg, 65%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 24$ (*c* 0.37, MeOH) (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 24$ (*c* 0.44, MeOH) ¹⁾).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.53–5.48 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.42–3.38 (m, 1H), 3.24–3.18 (m, 3H), 2.79 (dd, $J = 11.7, 1.7$ Hz, 1H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.43–2.17 (m, 4H), 1.97 (ddd, $J = 13.8, 10.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.91–1.82 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ): 211.7, 157.1, 138.0, 131.9, 129.8 (2C), 128.2, 127.8, 119.8, 114.3 (2C), 71.4, 64.7, 59.0, 52.1, 42.8, 41.4, 40.3, 39.5, 37.8, 37.2, 34.6, 25.8, 18.2.

IR (film, cm^{-1}) 3408, 2926, 2853, 1713, 1672, 1641, 1611, 1505, 1445, 1427, 1371, 1335, 1298, 1234, 1172, 1124, 1107, 1055, 1007, 860, 839, 810, 789.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ 381.2537 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, found 381.2547.

参考文献

- 1) Shirafuji, H.; Tsubotani, S.; Ishimaru, T.; Harada, S. *PCT Int. Appl.* **1991**, WO 91/13887; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 39780.
- 2) (a) Snider, B. B.; Lin, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 643. (b) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavoux, C.; Perrin, M.; Ciufolini, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7534. (c) Mizutani, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Synlett* **2005**, 328.
- 3) For the syntheses of TAN1251A, see: (a) Nagumo, S.; Nishida, A.; Yamazaki, C.; Murashige, K.; Kawahara, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4493. (b) Wardrop, D. J.; Basak, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1053. (c) Mizutani, H.; Takayama, J.; Soeda, Y.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2411.
- 4) (a) Kan, T.; Fujimoto, T.; Ieda, S.; Asoh, Y.; Kitaoka, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2729. (b) Ieda, S.; Asoh, Y.; Fujimoto, T.; Kitaoka, H.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2009**, *79*, 721. (c) Ieda, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4027.
- 5) For reviews of multicomponent reactions with isonitriles, see: (a) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (c) Gokel, G.; Lüdke, G.; Ugi, I. In *Isonitrile Chemistry*; Ugi, I., Ed.; Academic Press: New York, 1971; p 145. (d) *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.
- 6) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
- 7) (a) Rikimaru, K.; Yanagisawa, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2007**, *73*, 403. (b) Rikimaru, K.; Yanagisawa, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2004**, 41
- 8) van der Heijden, G.; Jong, J. A. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 984.
- 9) (a) Ugi, I.; Rosendahl, F. K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 65. (b) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842. (c) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574. (d) Linderman, R. J.; Binet, S.; Petrich, S. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 336. (e) Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411. (f) Maison, W.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581. (g) Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772. (h) Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Rivera, T. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110. (i) Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3631. (j) Gilley, C. B.; Kobayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4198. (k) Neves Filho, R. A. W.; Stark, S.; Morejon, M. C.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5360.
- 10) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.
- 11) Several low-energy conformers of **77** and **84**, generated by MM calculations, were geometry-optimized at the B3LYP/6-31G* level of theory using Gaussian 09.
- 12) Nagasaka, Y.; Shintaku, S.; Matsumura, K.; Masuda, A.; Asakawa, T.; Inai, M.; Egi, M.; Hamashima, Y.; Ishikawa, Y.; Kan, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3839.

謝辞

終わりに臨み、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました 静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学講座、教授 菅 敏幸 先生に心より感謝の意を表しますとともに深くお礼申し上げます。

本論文を御校閲いただきました静岡県立大学 薬学部 医薬品化学講座 教授 眞鍋 敬 先生、医薬品創製化学講座 教授 濱島 義隆 先生、静岡県立大学 食品栄養科学部 有機化学研究室 教授 江木 正浩 先生に深謝致します。また、中間体の最安定配座を計算いただきました静岡県立大学 薬学部 生命物理化学講座 准教授 石川 吉伸 先生に深謝致します。

本研究の御指導を賜り、貴重な御助言、丁寧な御指導を賜りました 静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学講座 准教授 吉村 文彦 先生、講師 稲井 誠 先生、助教 大内 仁志 先生、東海大学 創造科学技術研究機構 講師 浅川 倫宏 先生に心より感謝の意を表しますとともに深くお礼申し上げます。

基礎となる研究を行なっていただきました 静岡県立大学大学院 薬学部 医薬品製造化学講座 升田 明孝 修士（現・田辺三菱製薬株式会社）、松村 幸亮 修士（現・金剛化学株式会社）、新宅 彩也加 修士（現・京都薬品工業株式会社）に深謝致します。

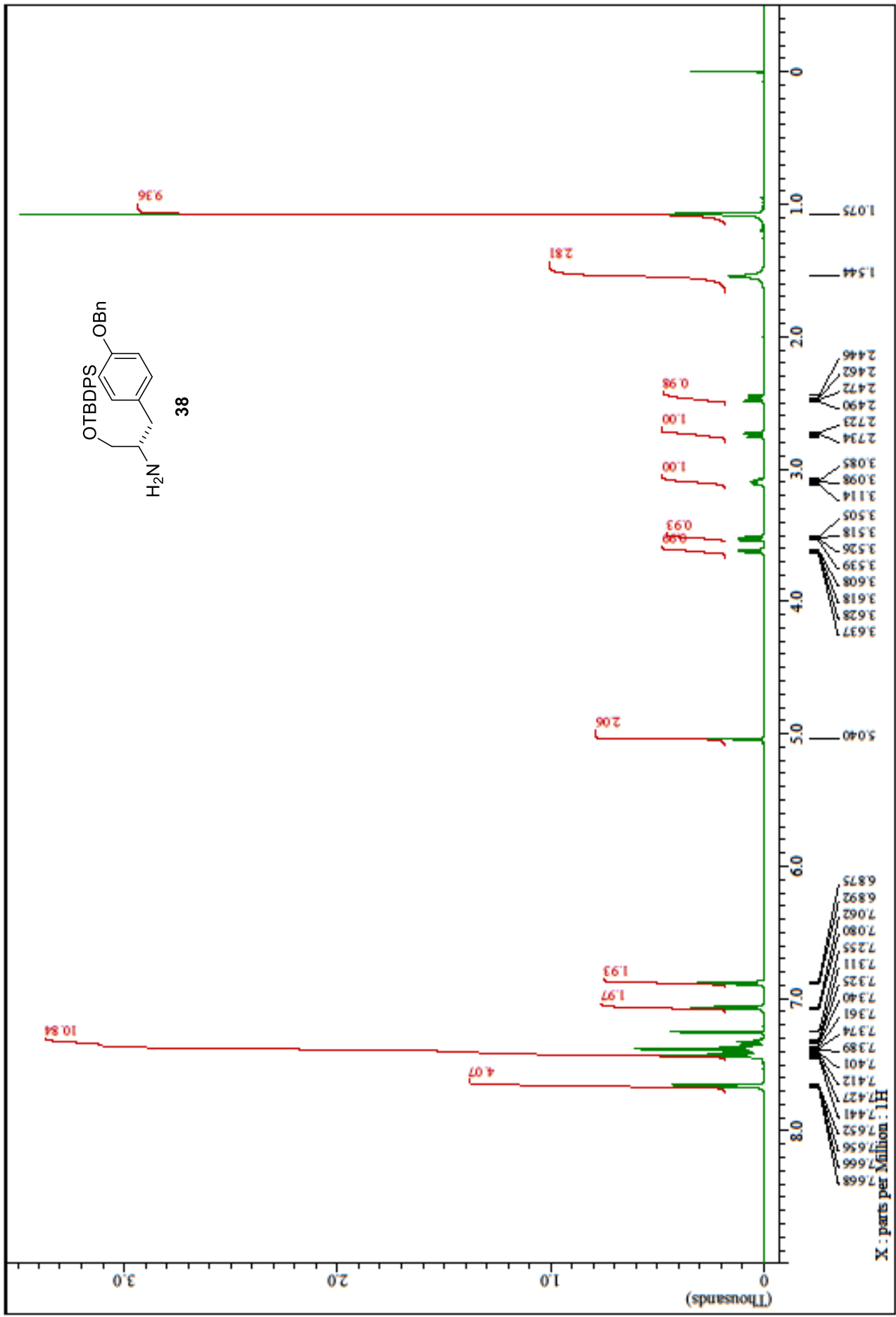
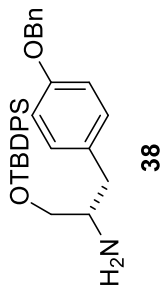
本研究の機会を与えていただきました、トーアエイヨー株式会社 代表取締役社長 高橋 敦男 博士に心より御礼申し上げます。また、研究を進めるにあたり御助言、御激励をいただきましたトーアエイヨー株式会社 研究開発部 探索研究所 探索研究第一課の皆様に感謝致します。

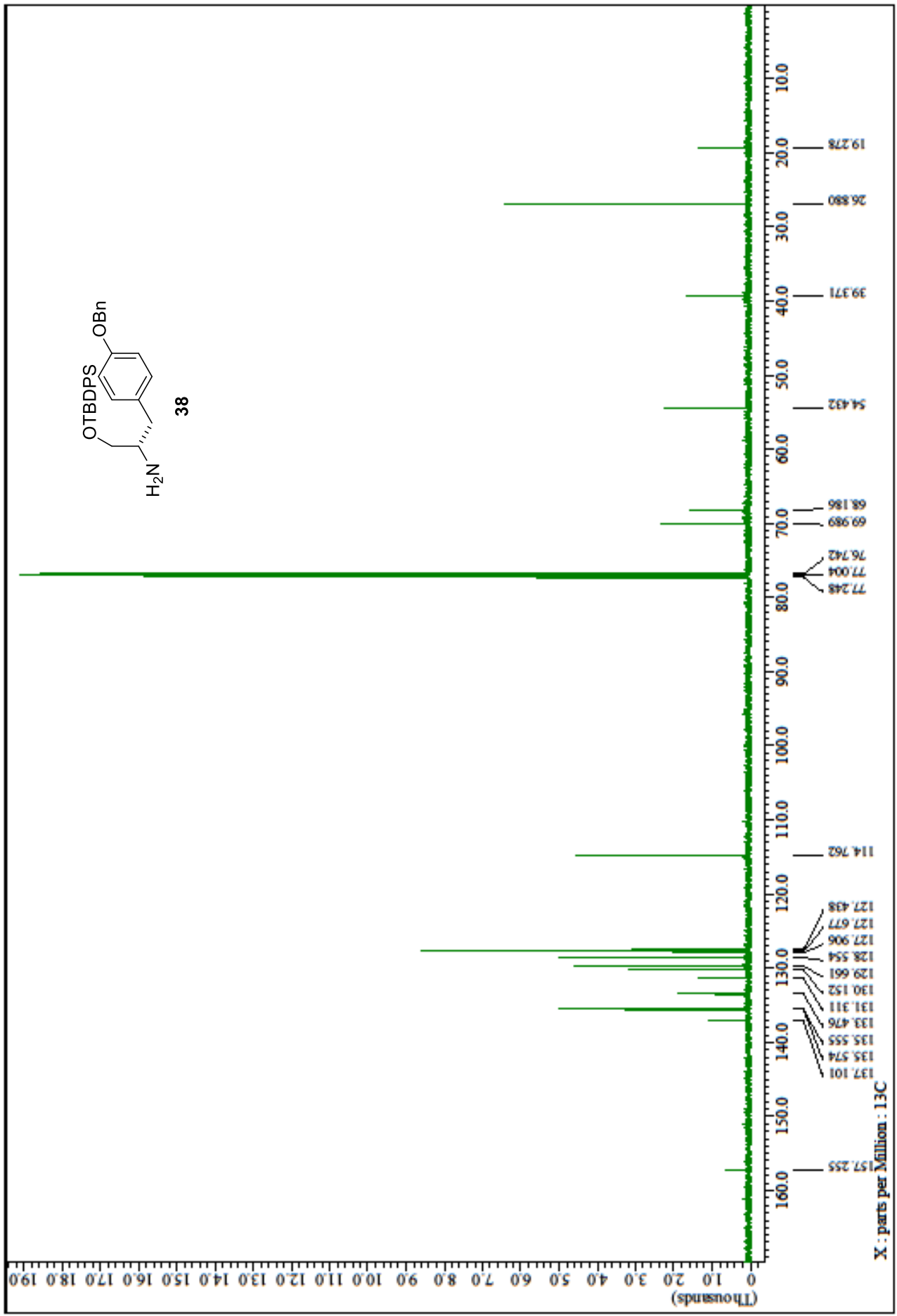
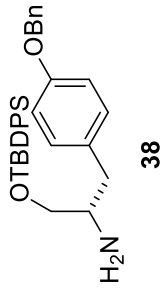
本研究の実験に際して御協力、御討議いただきました河辺 佑介 博士（現・キッセイ薬品工業株式会社）、河西 昭典 修士をはじめとする静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学講座の皆様に感謝致します。

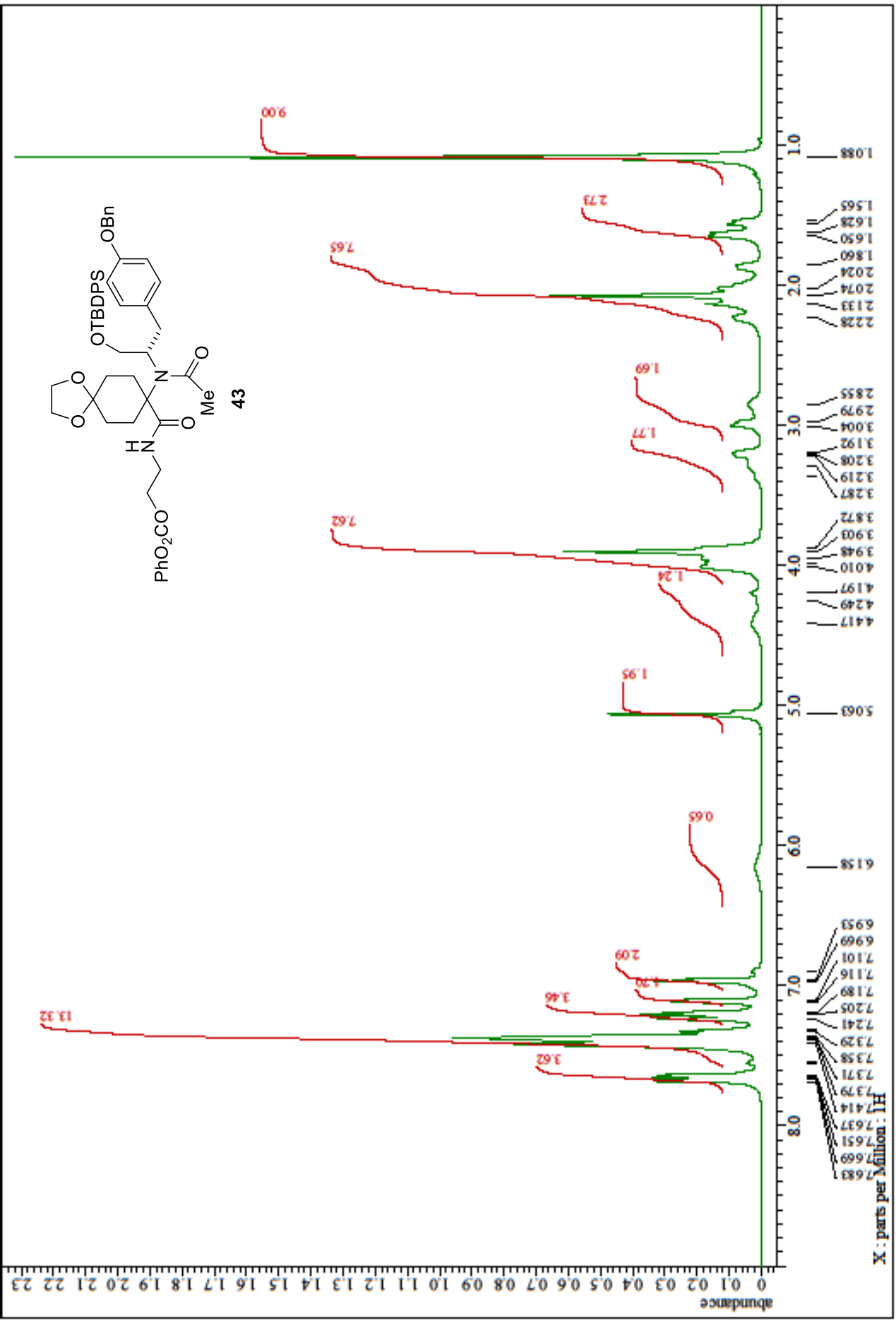
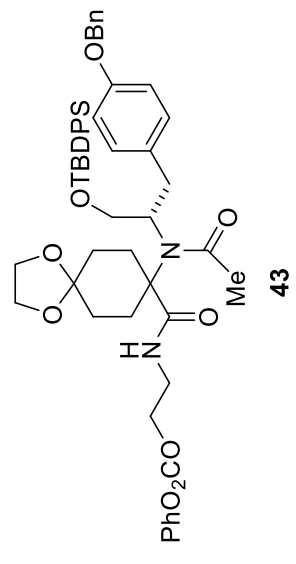
最後に、本研究に理解を示し、支えてくれた妻 直美に感謝致します。

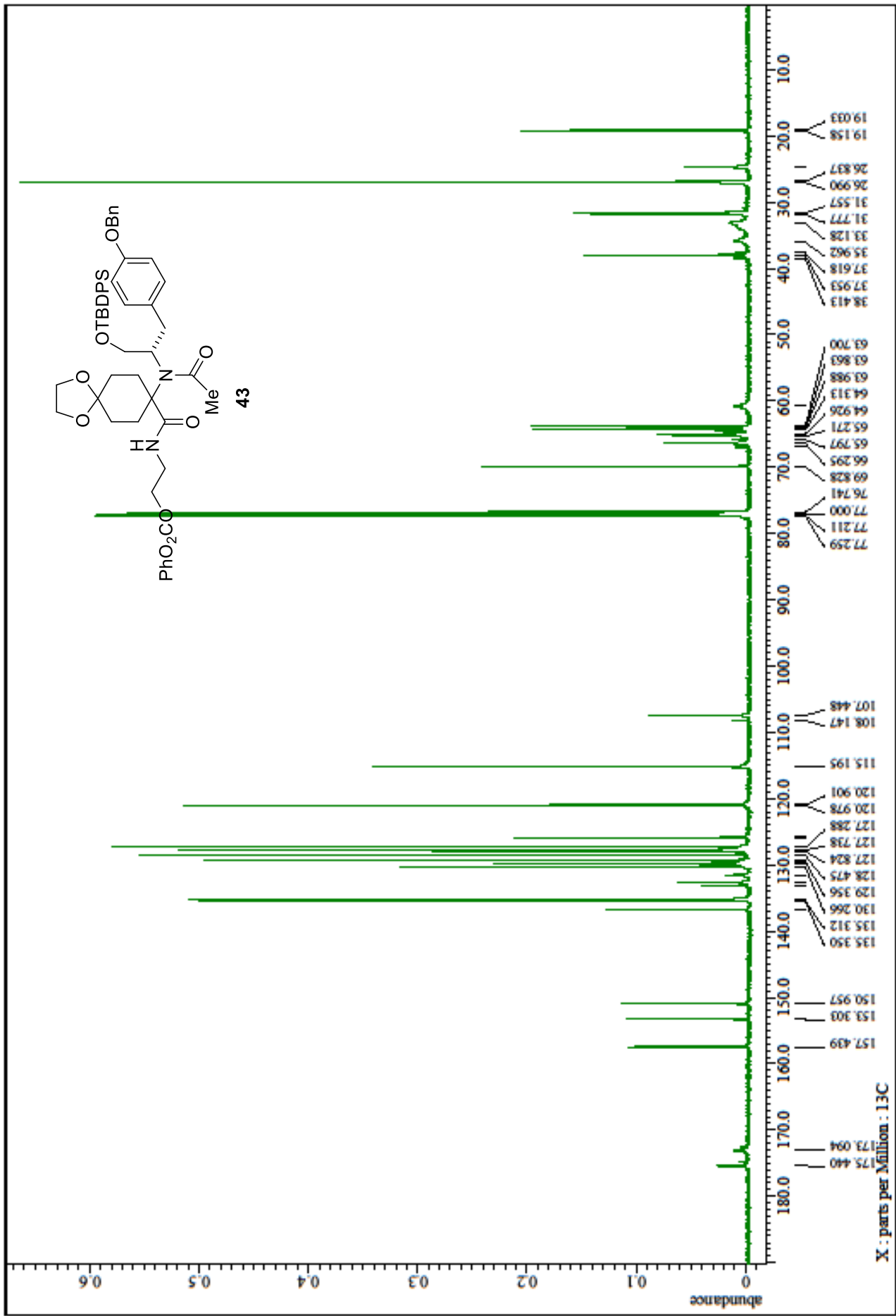
本研究は御協力いただきましたすべての方の御理解と御支援の賜物であり、ここに心からの感謝の意を込めて、本論文を捧げます。

2017 年 7 月 長坂 洋祐

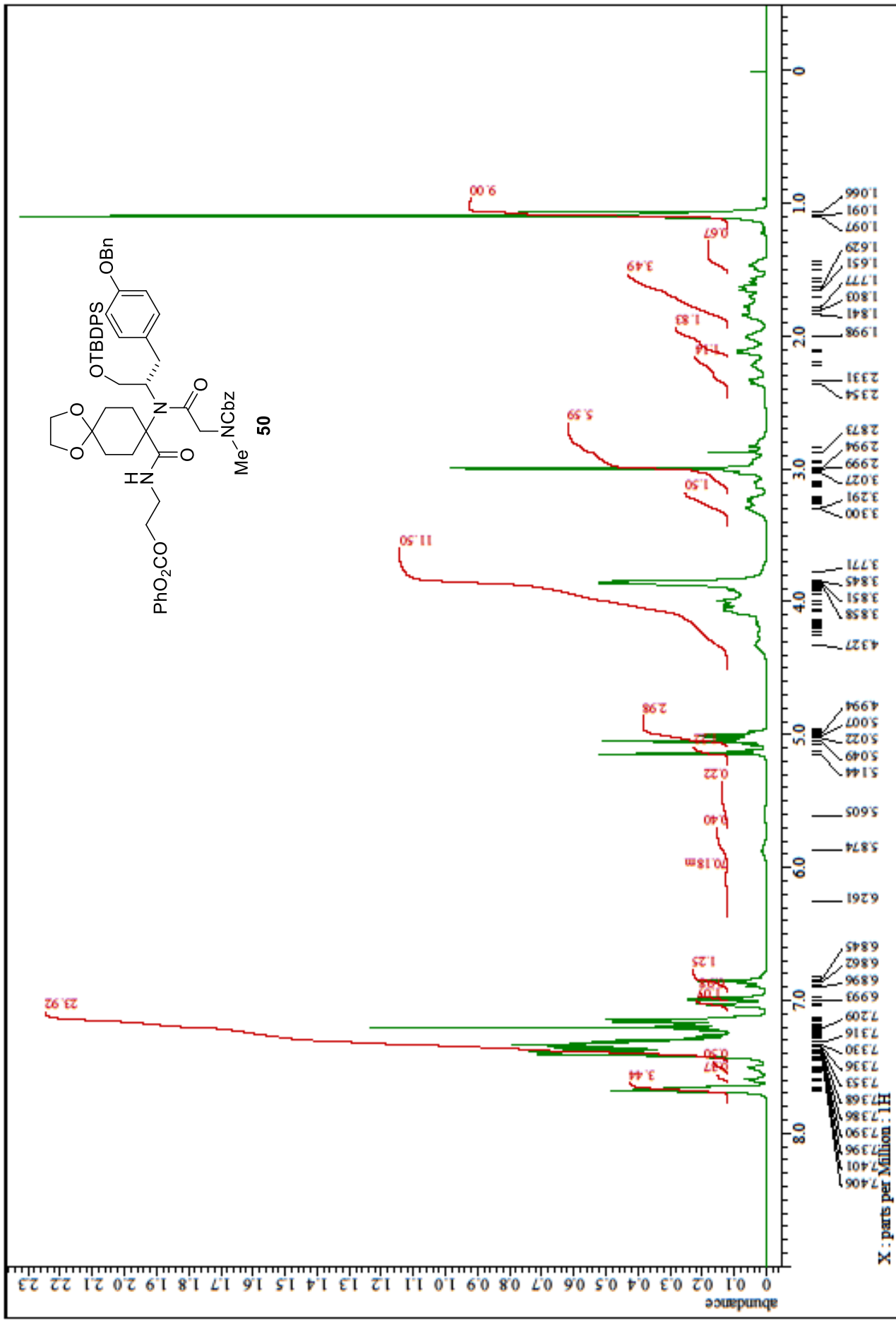


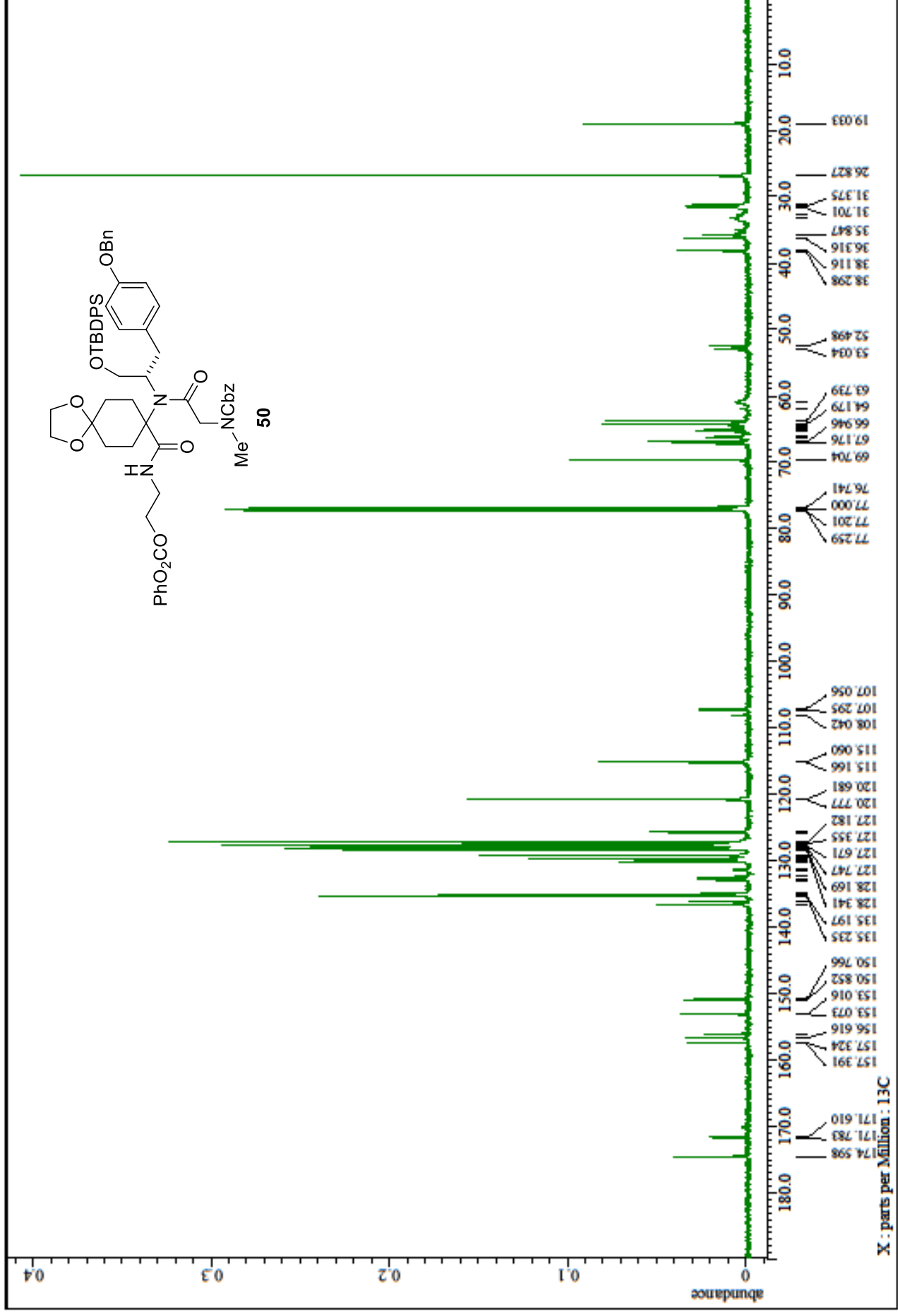


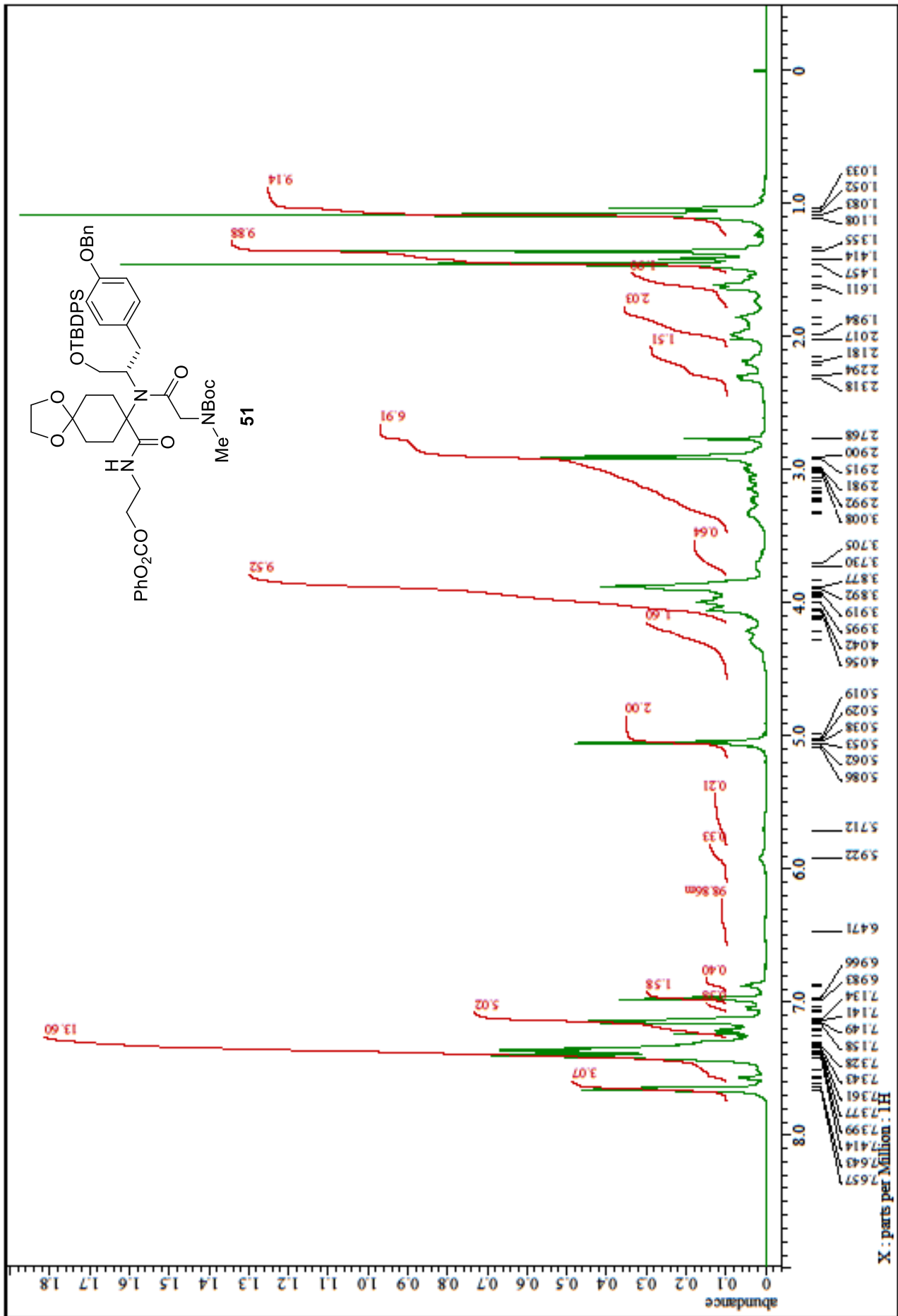


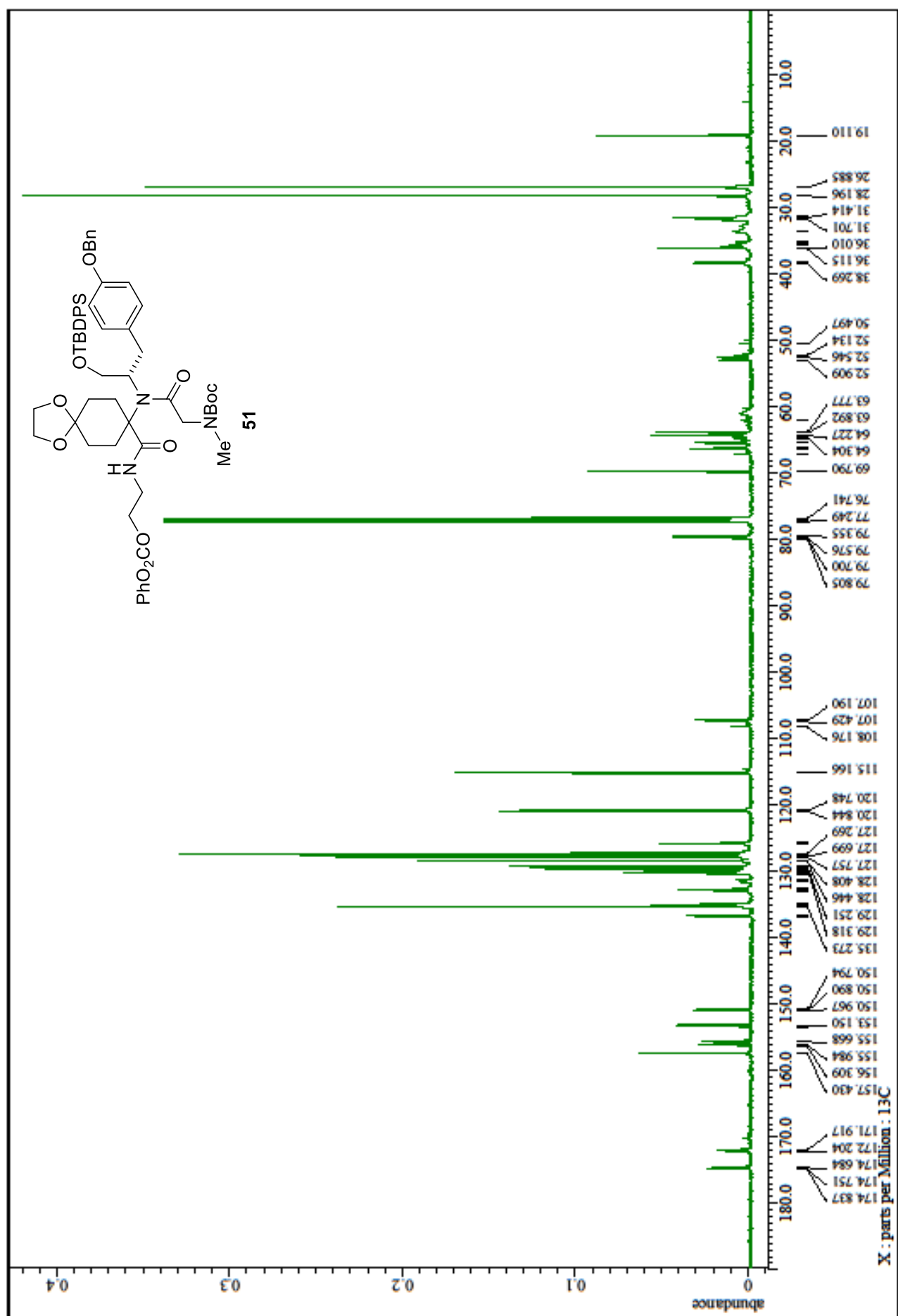


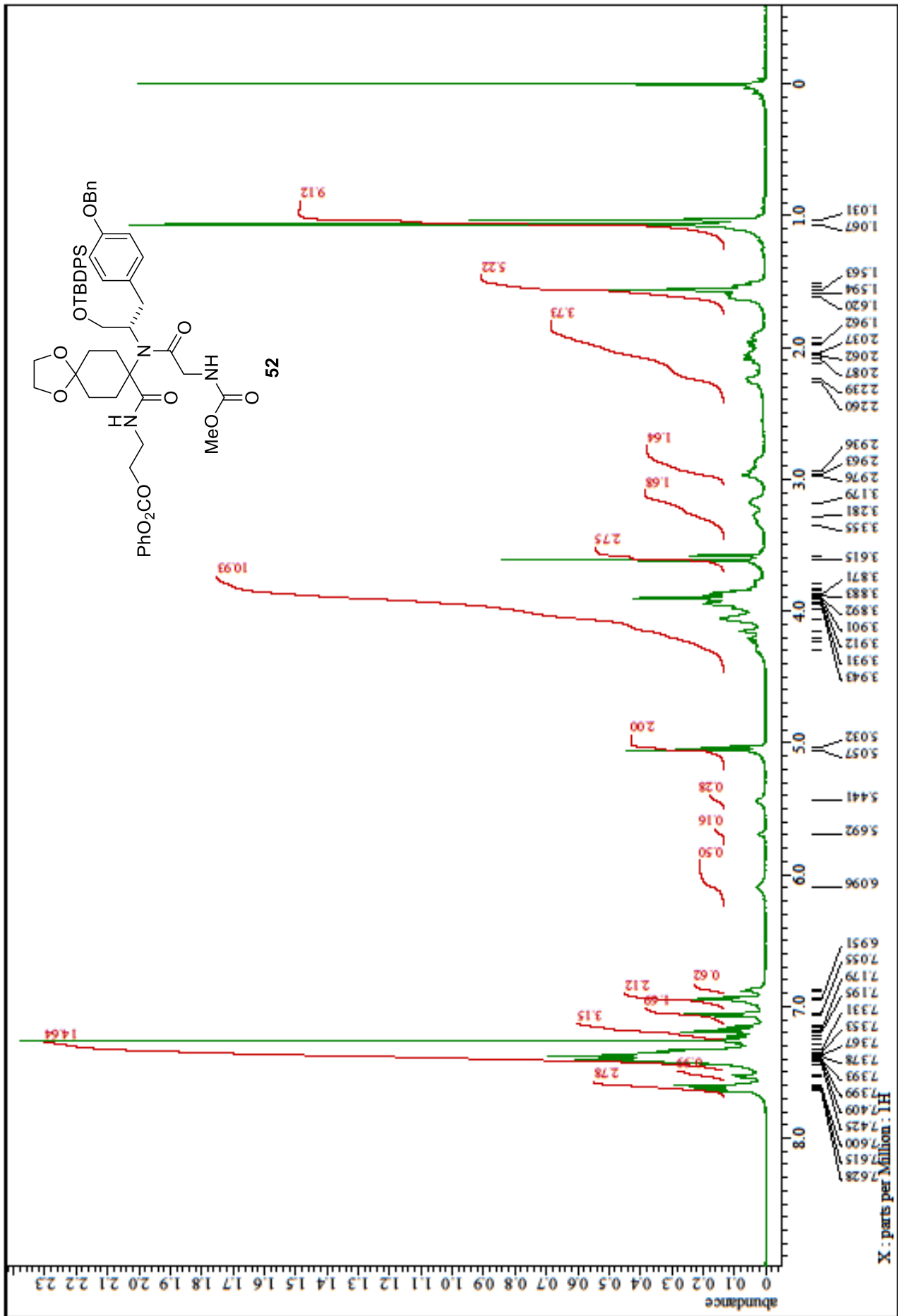
X : parts per Million : 1H

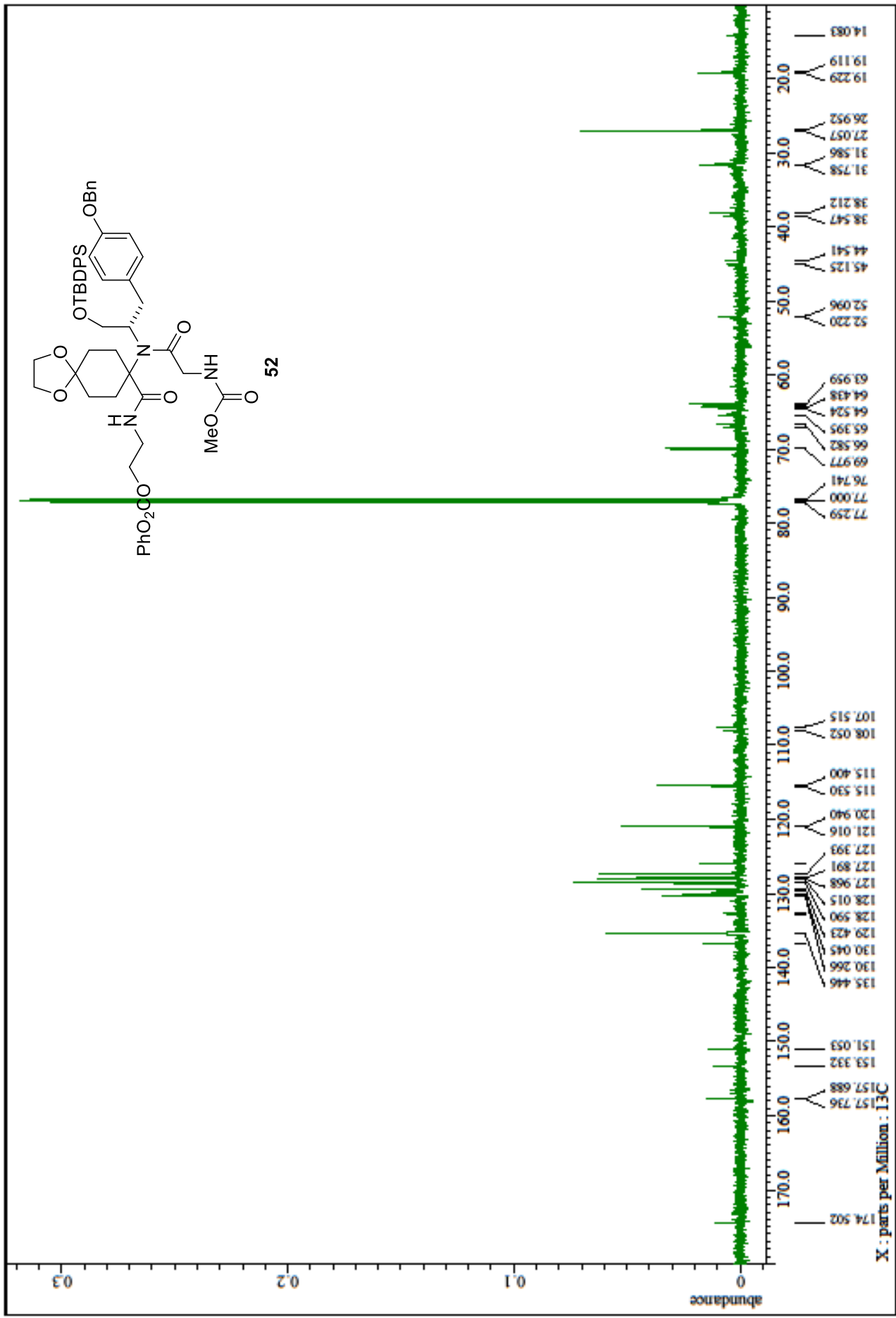


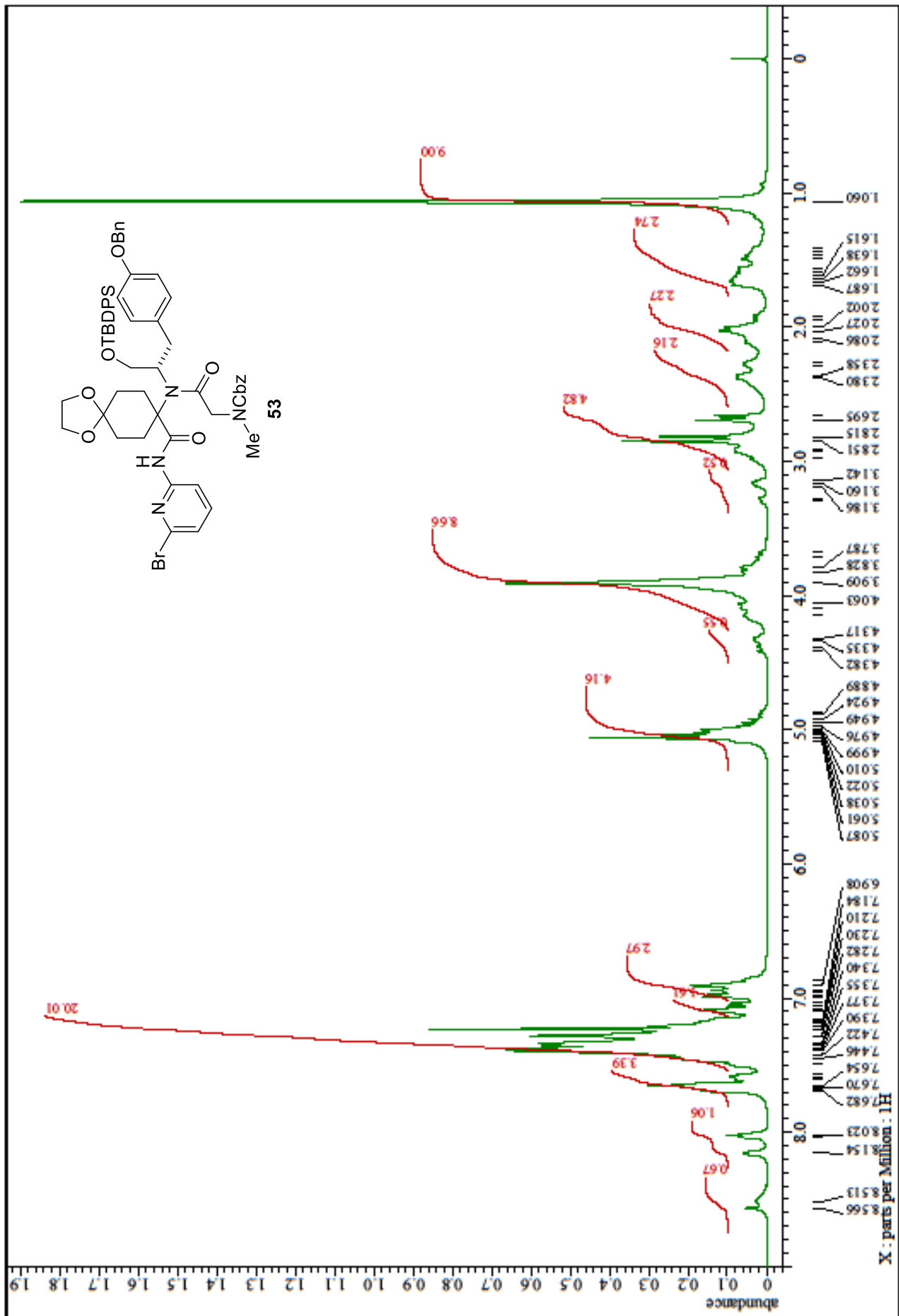


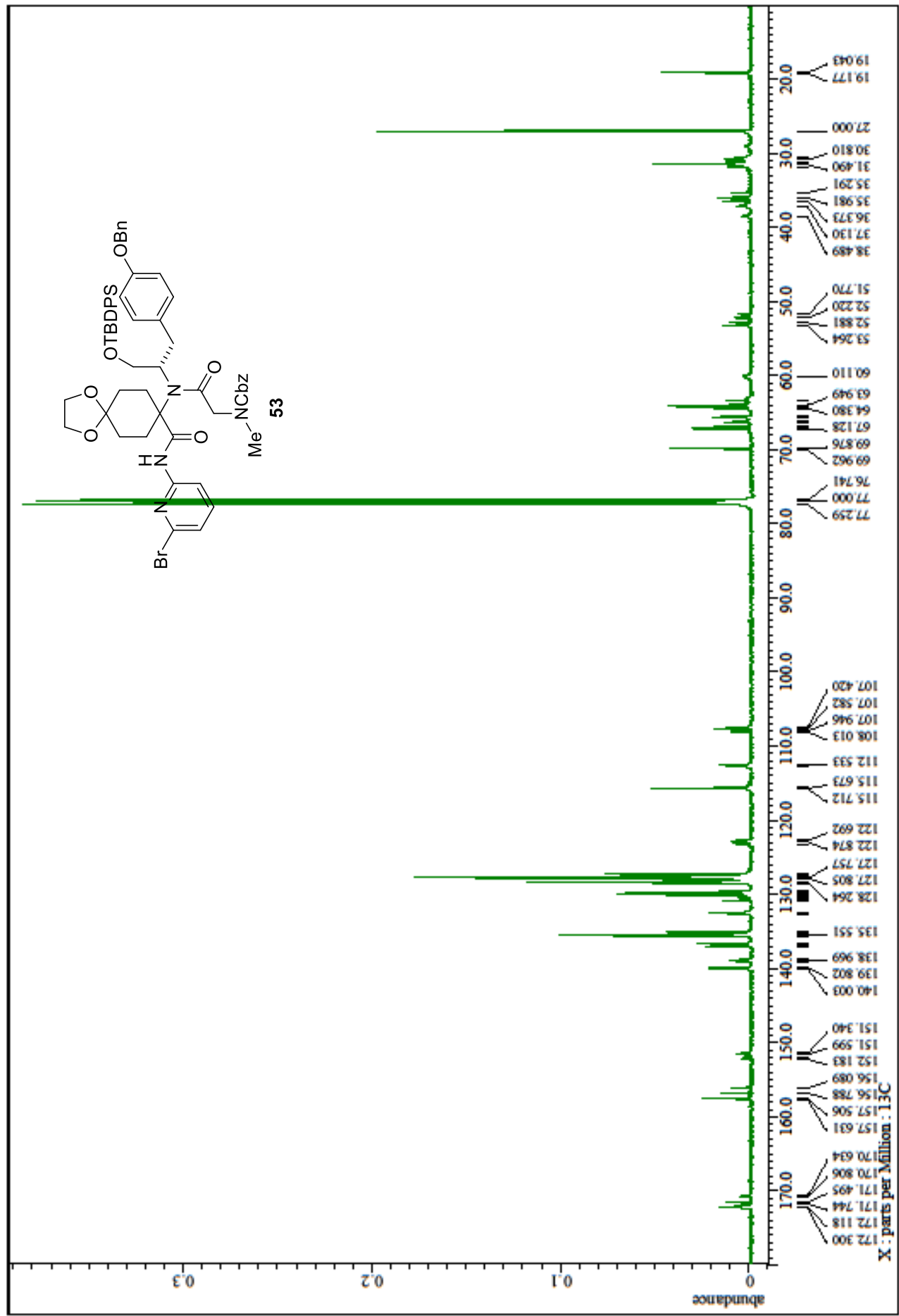


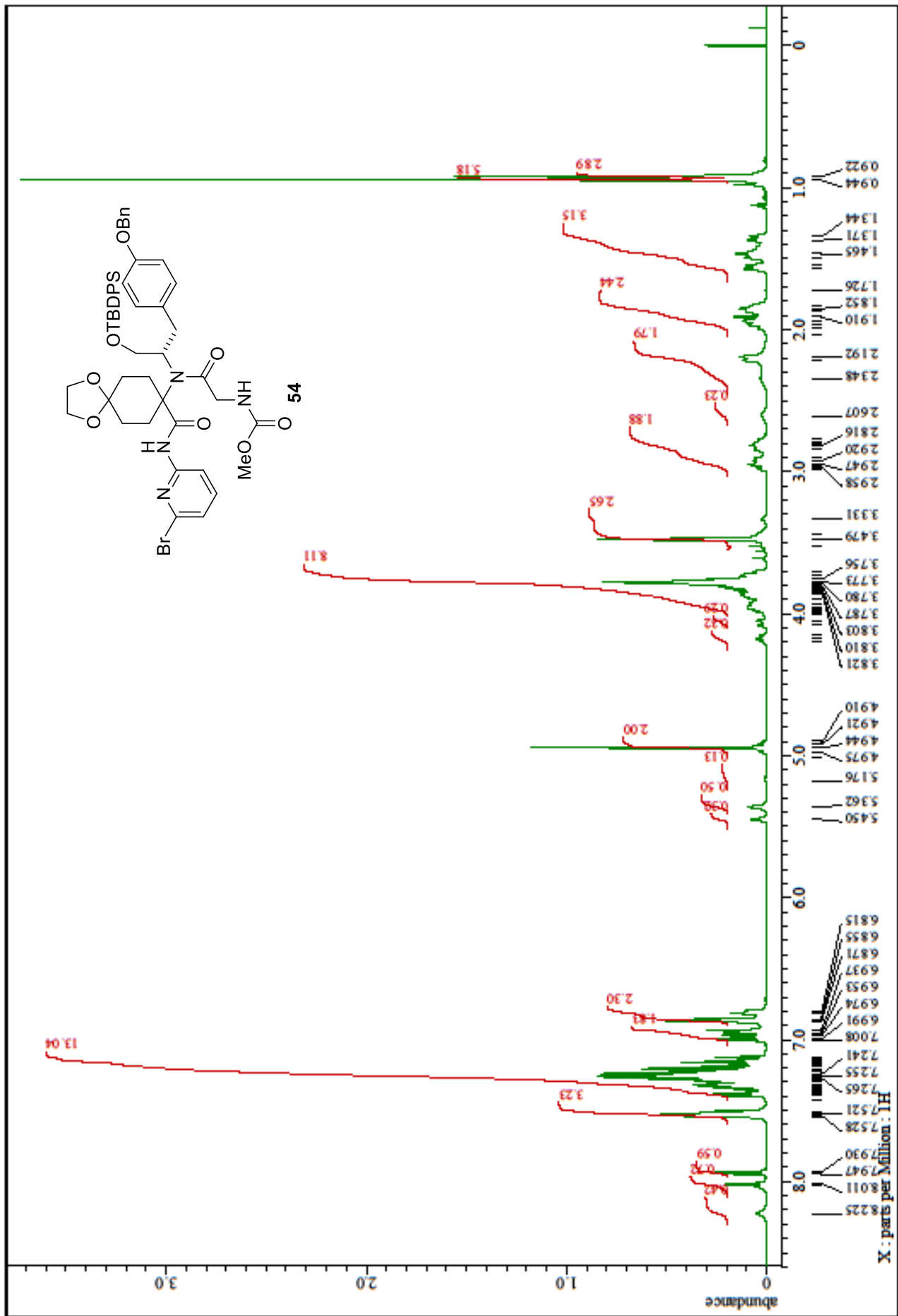


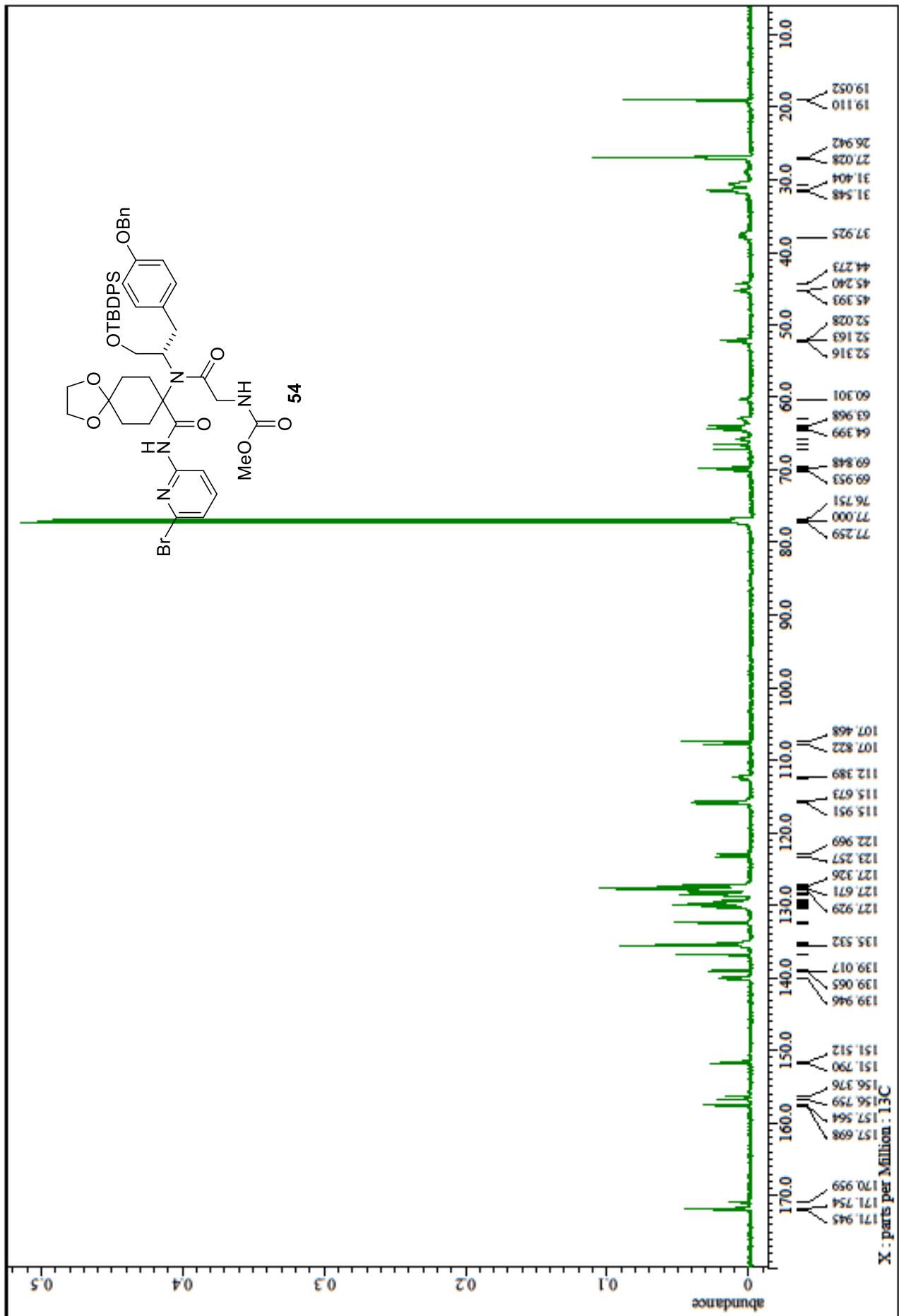


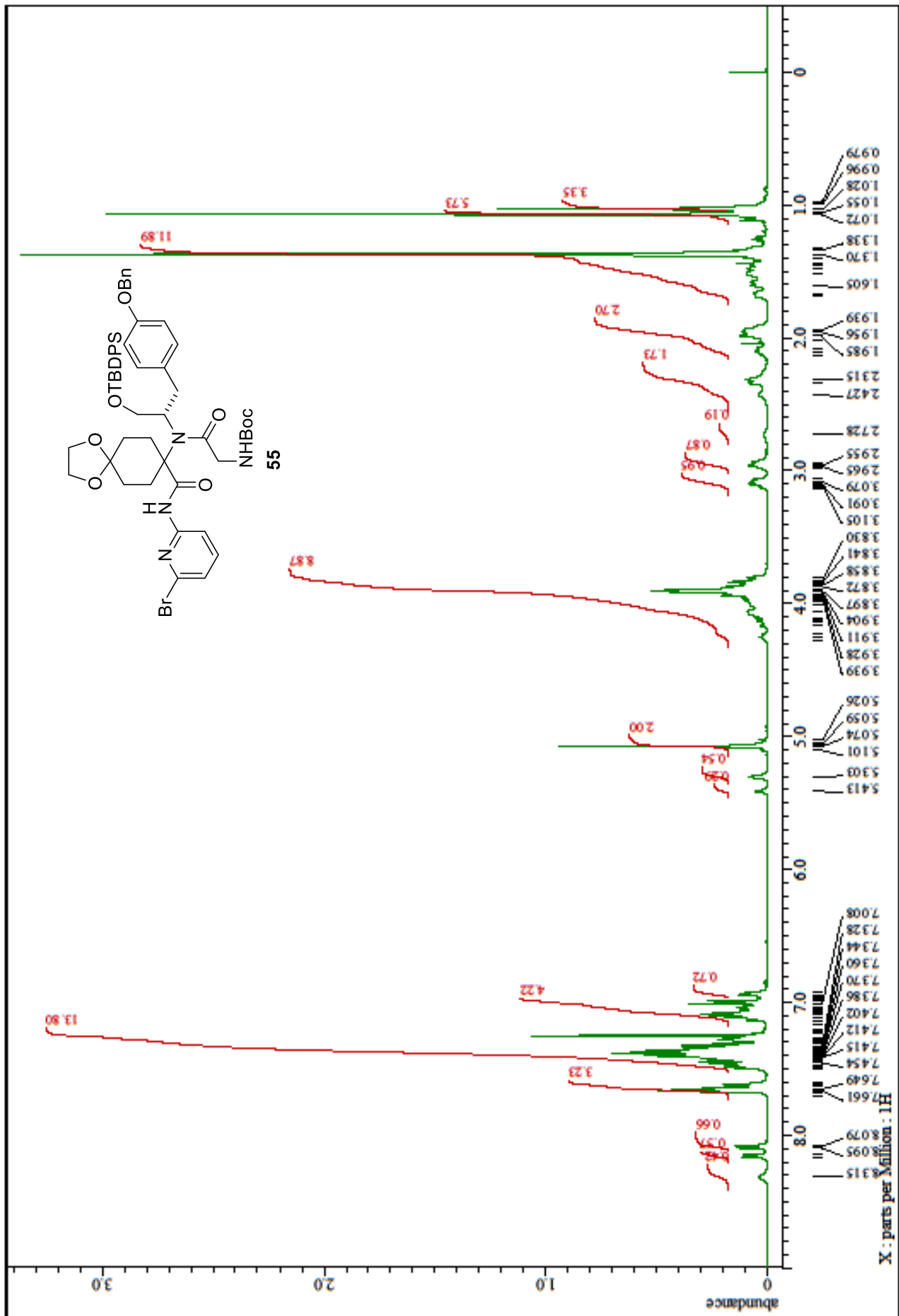


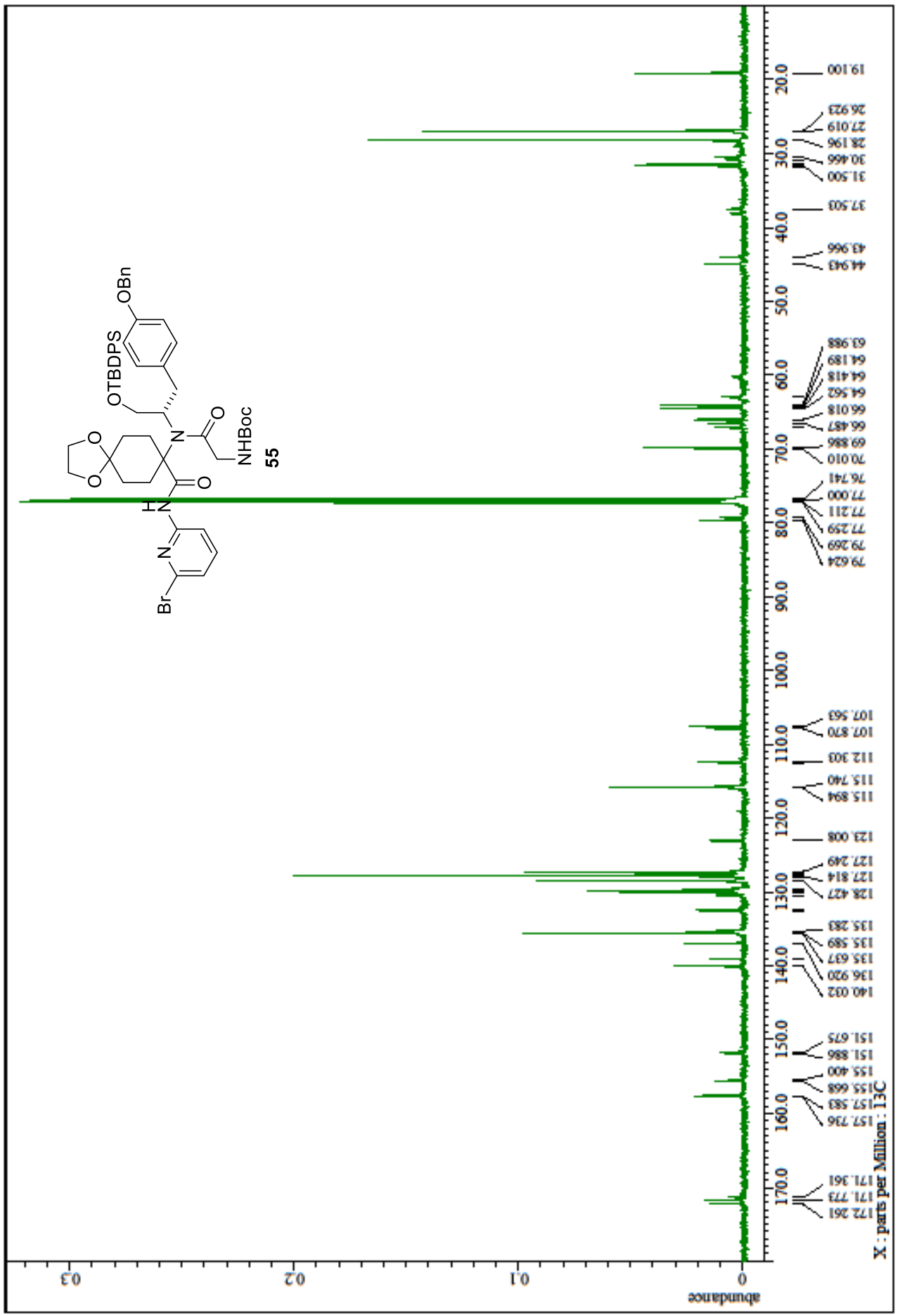
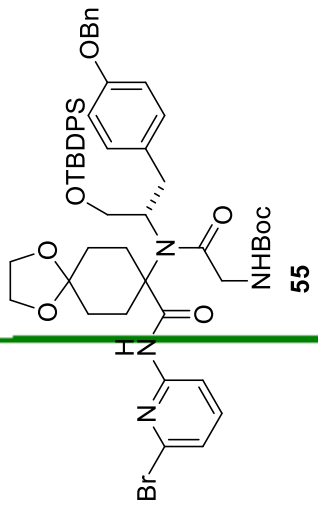


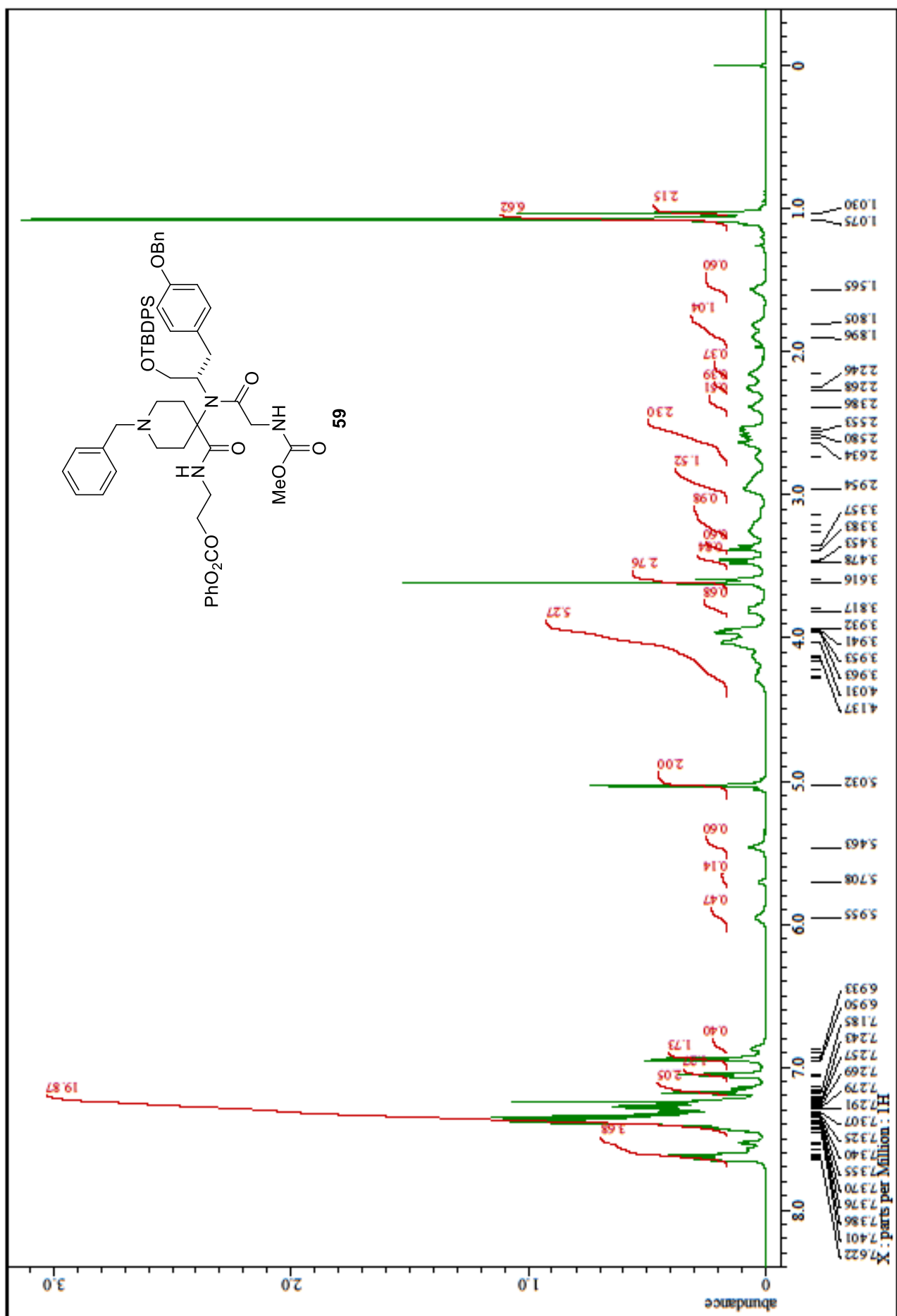
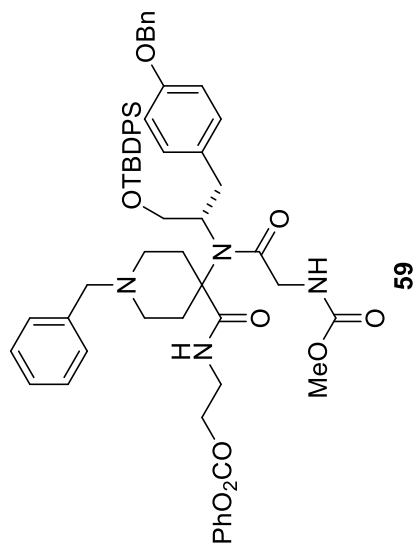


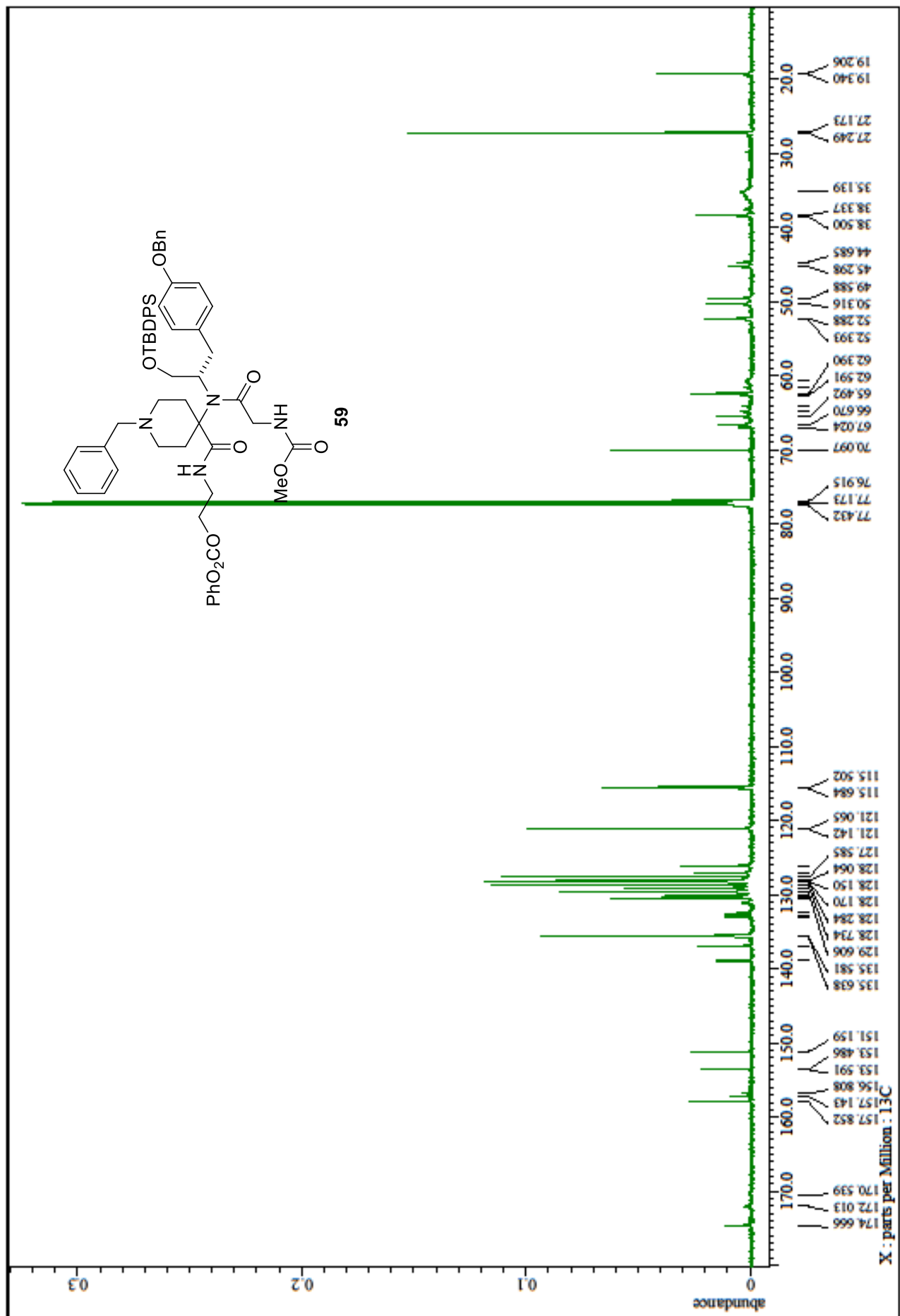
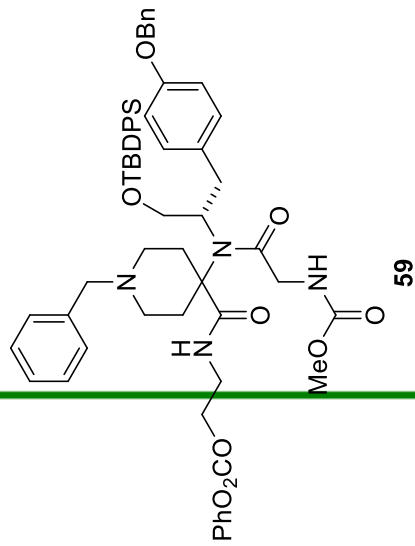


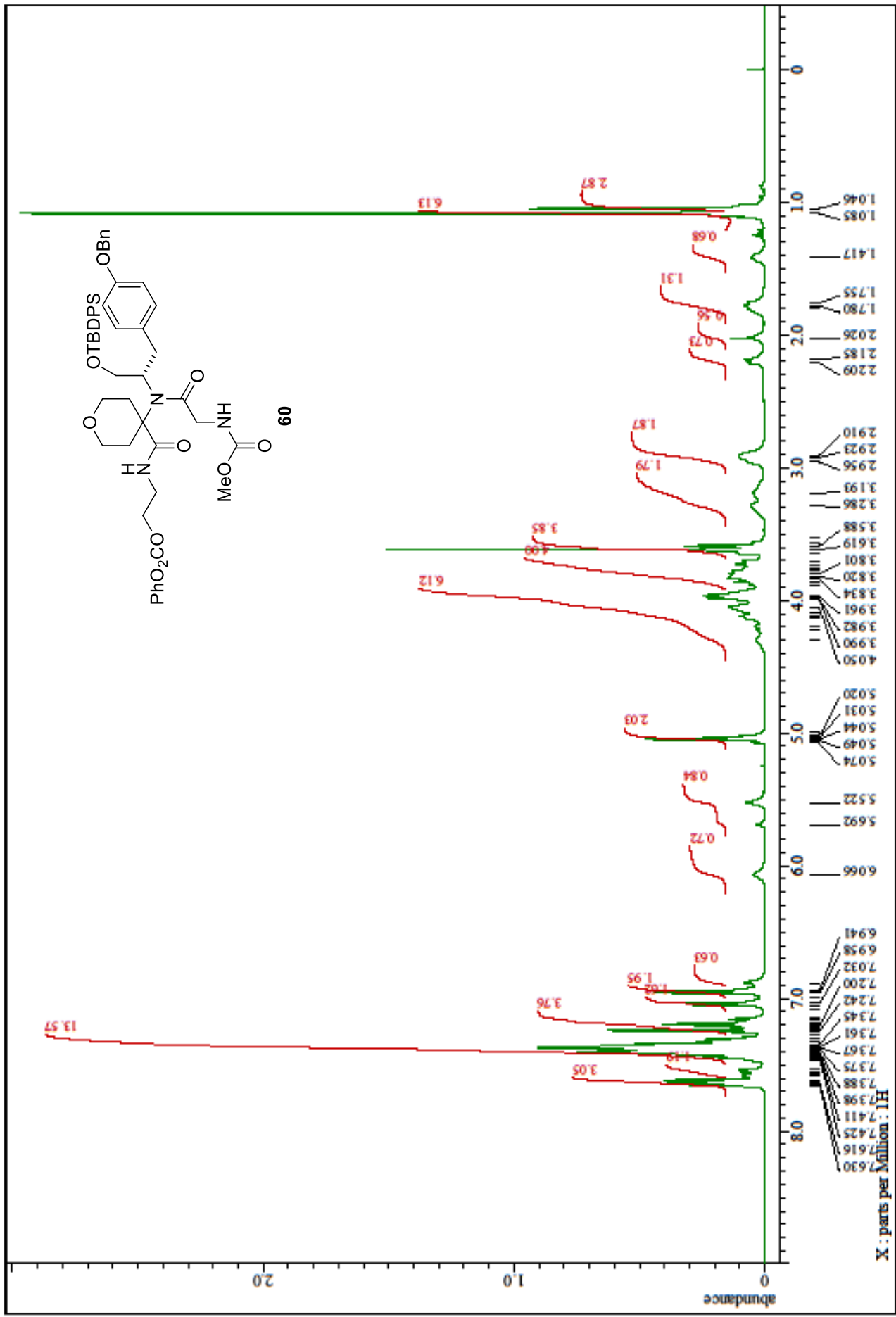


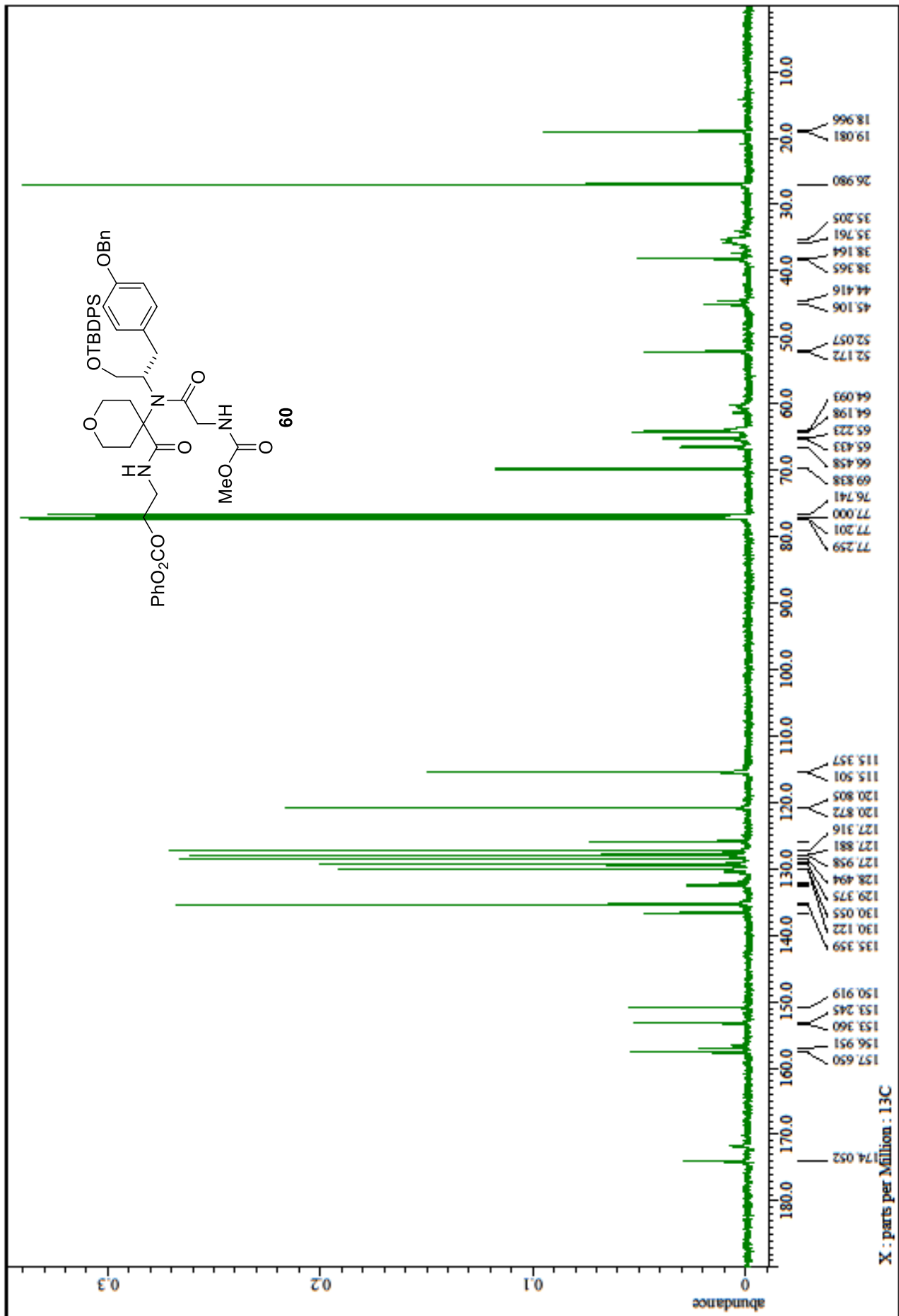


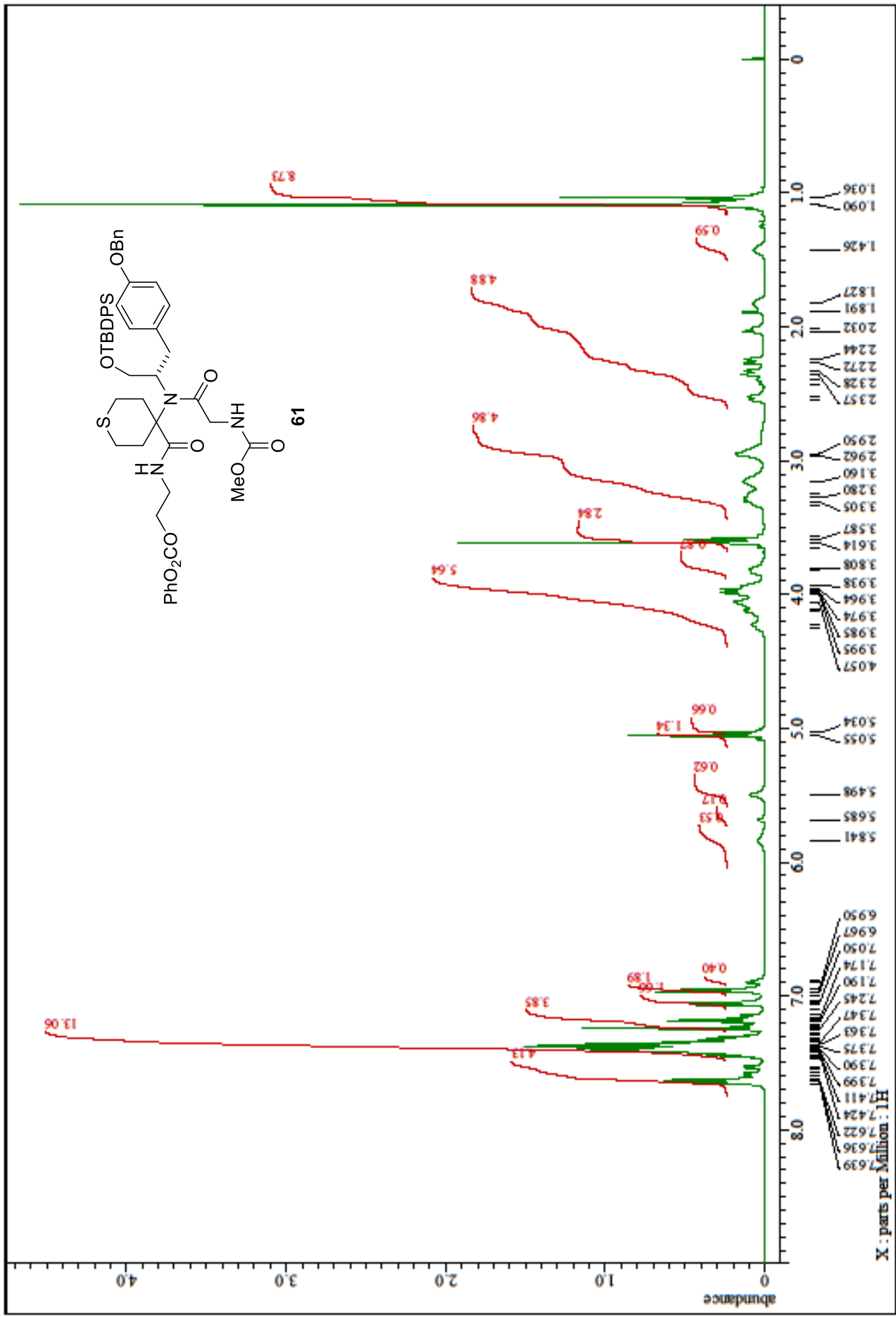


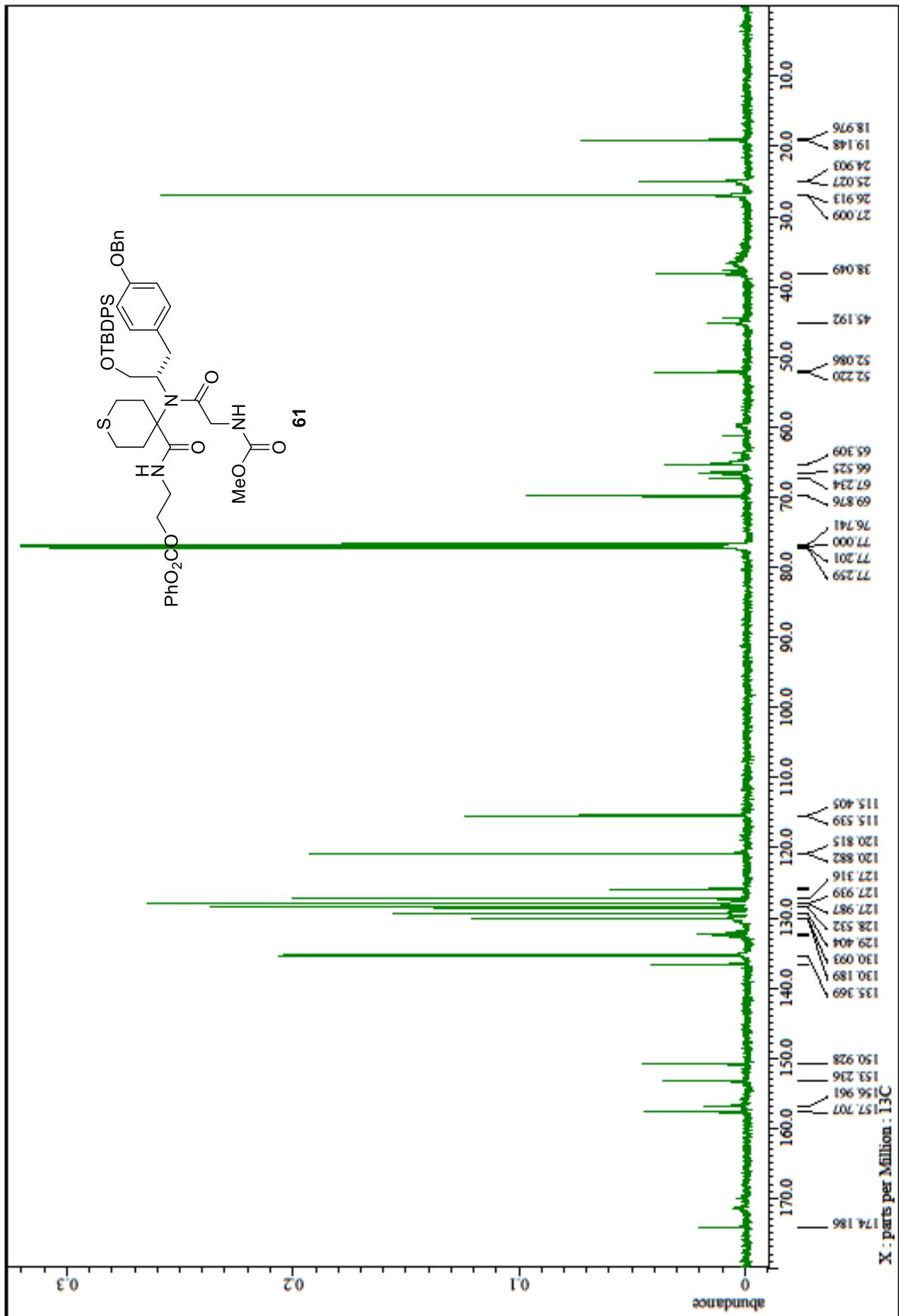


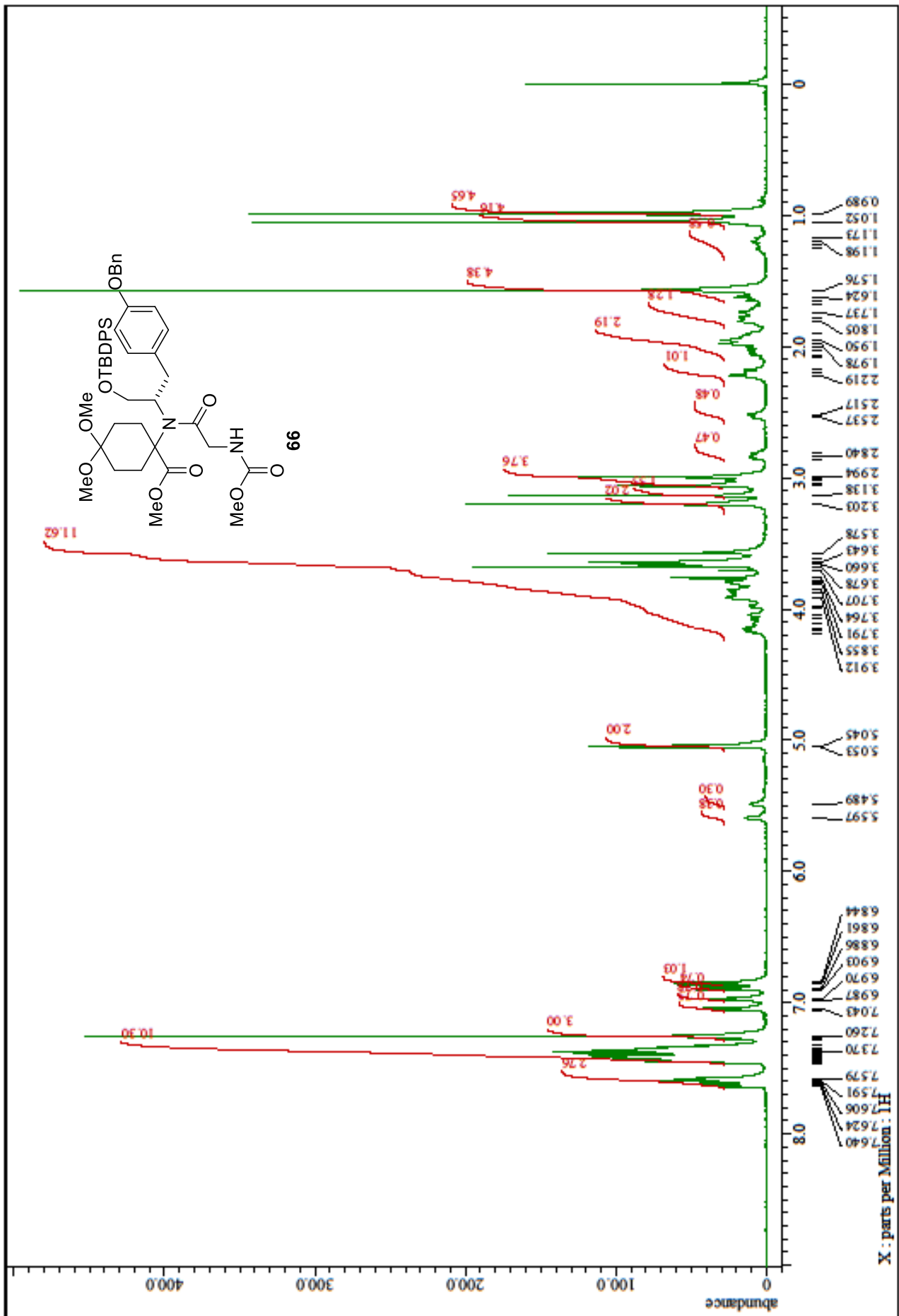


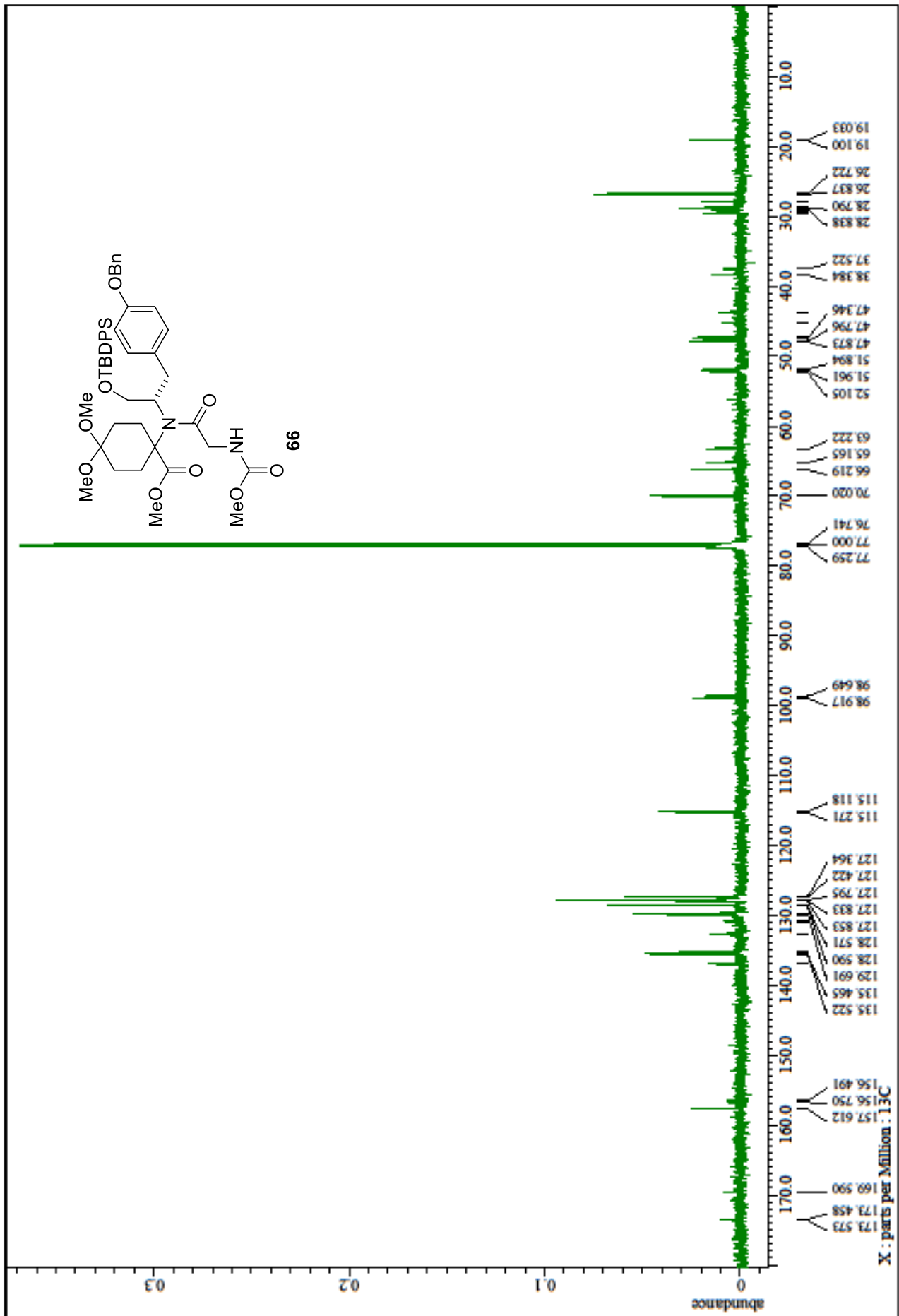
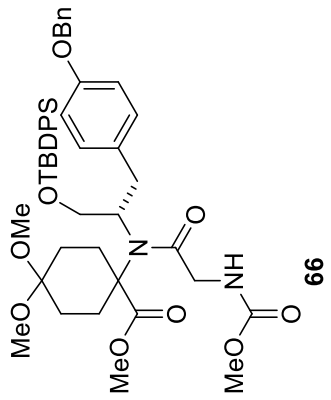


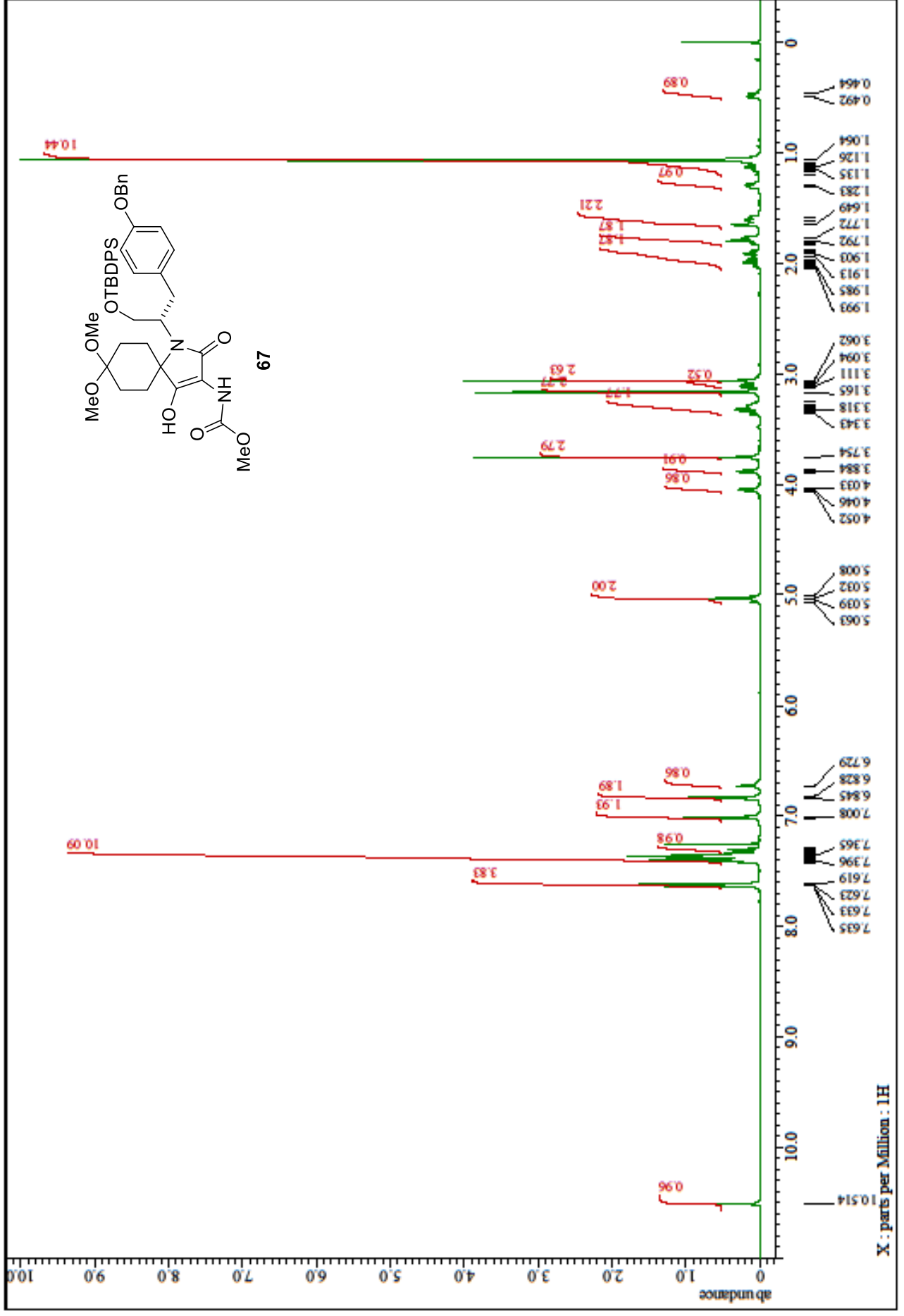


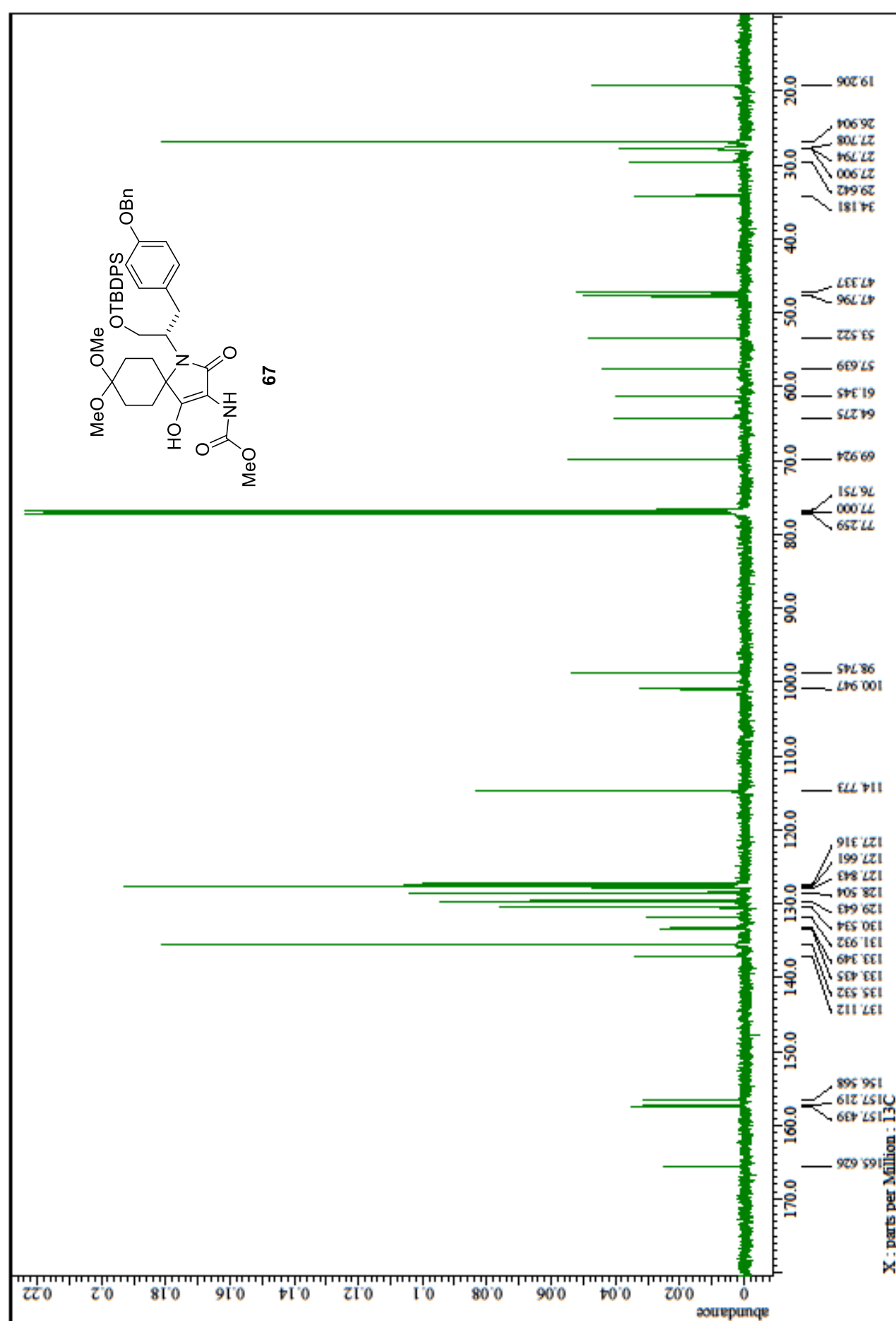
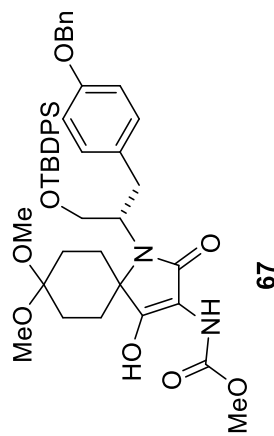


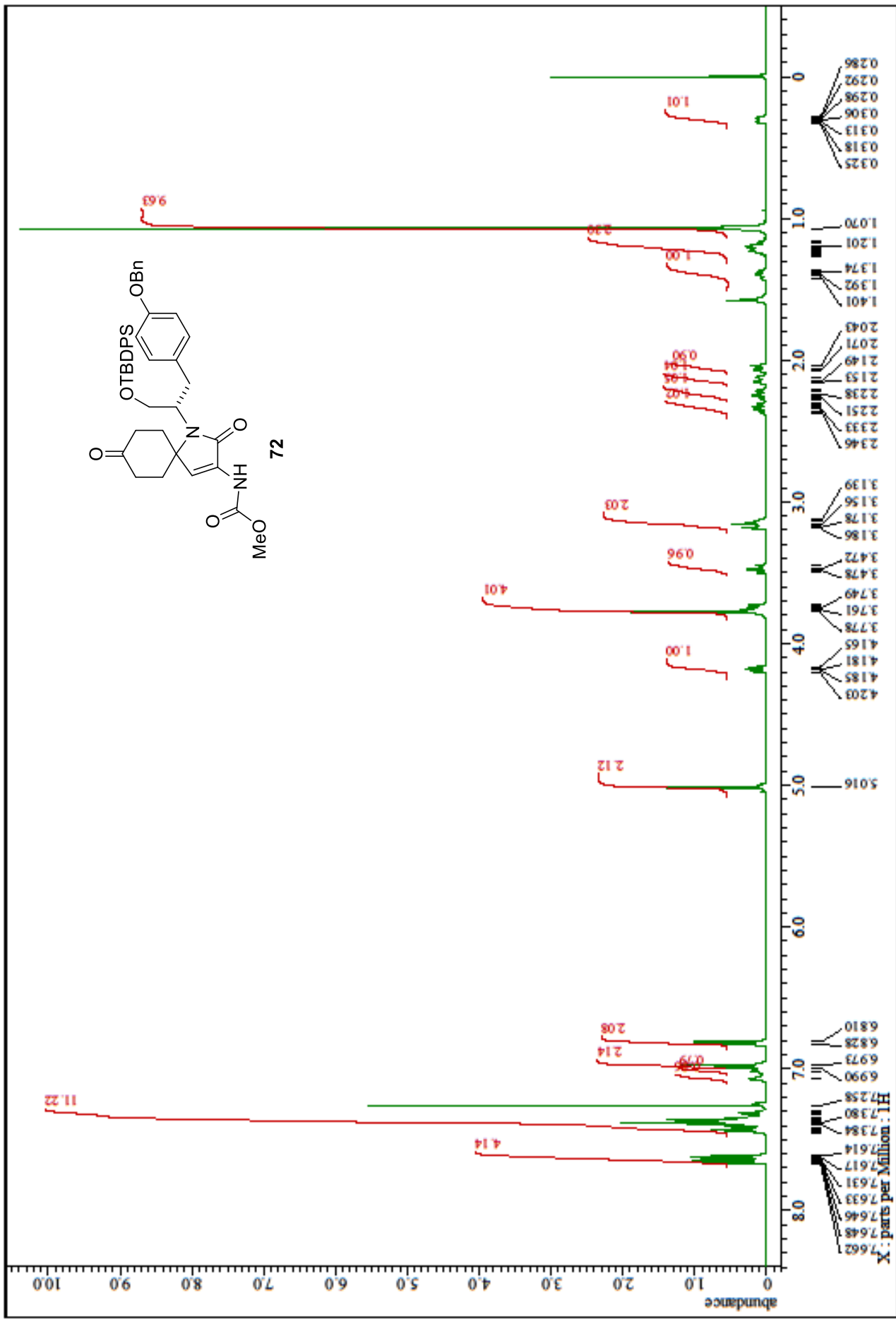
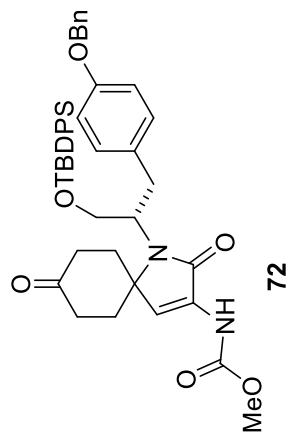


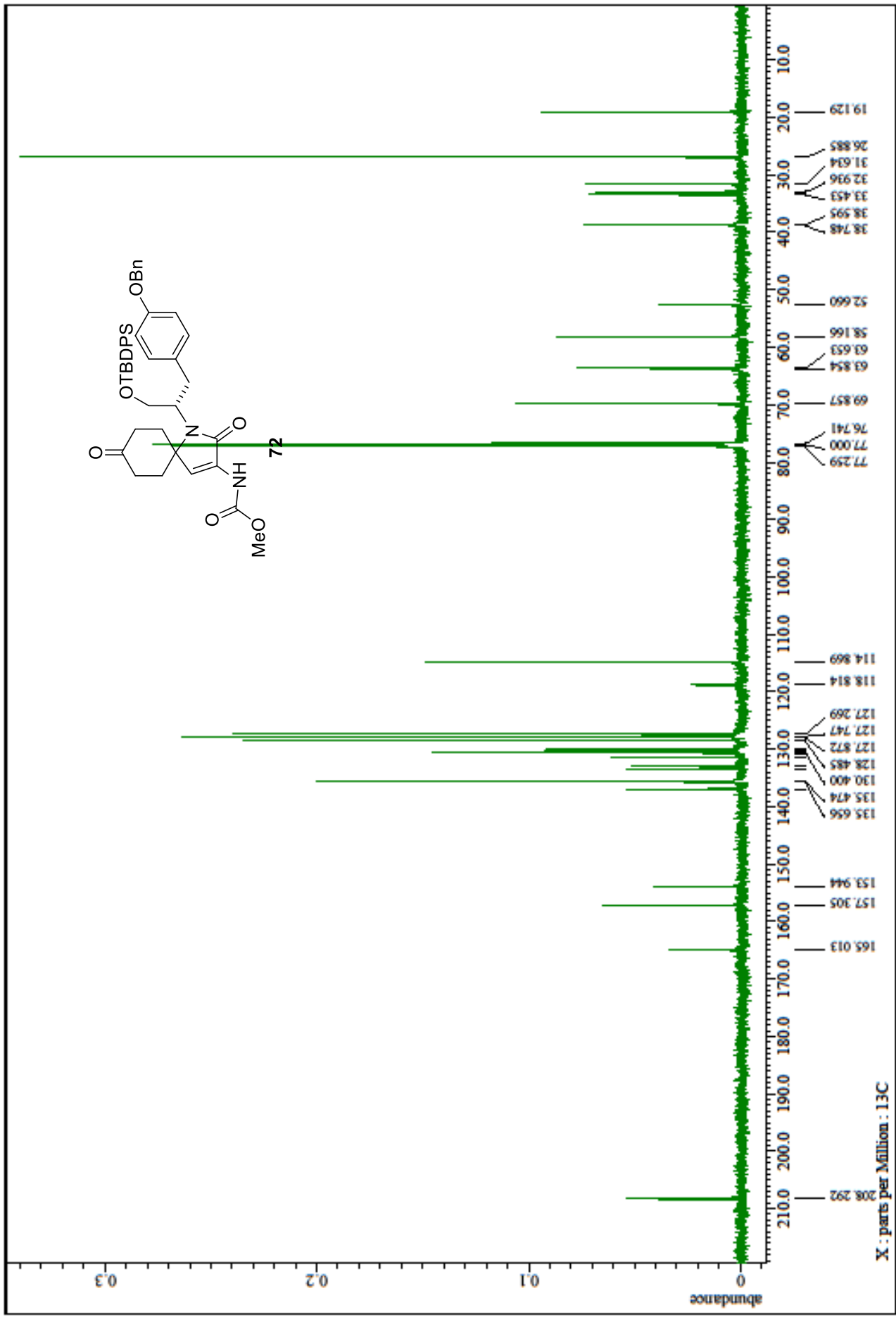


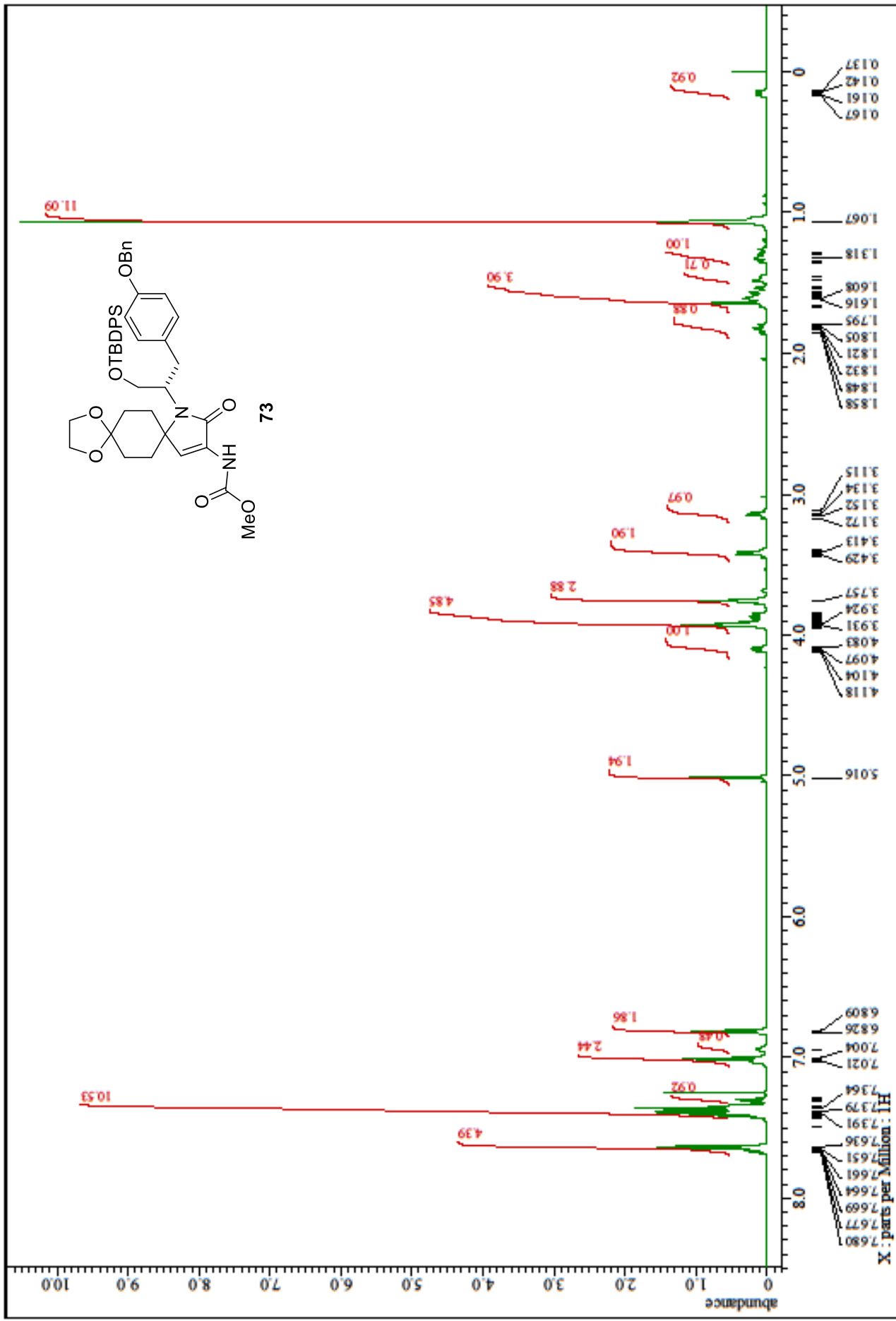
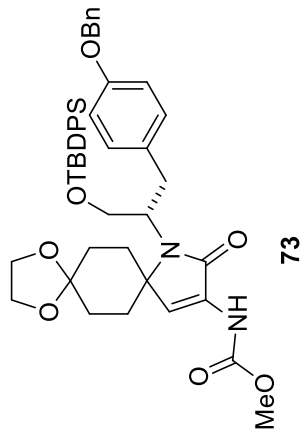


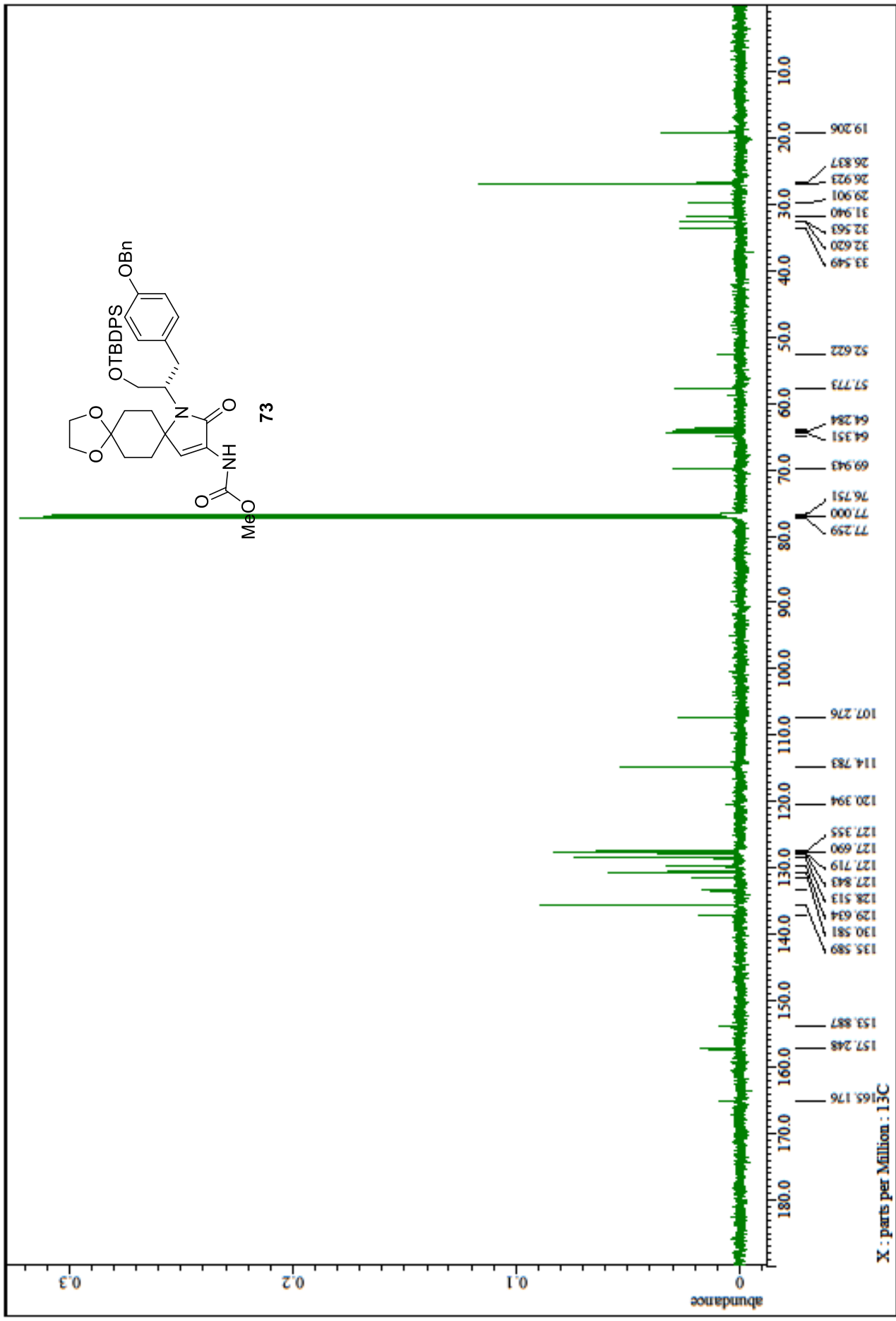
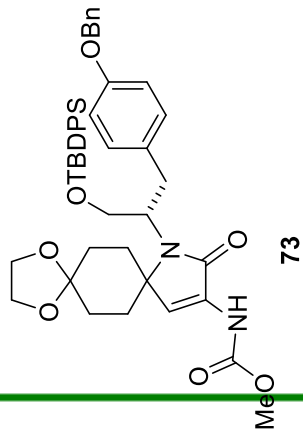


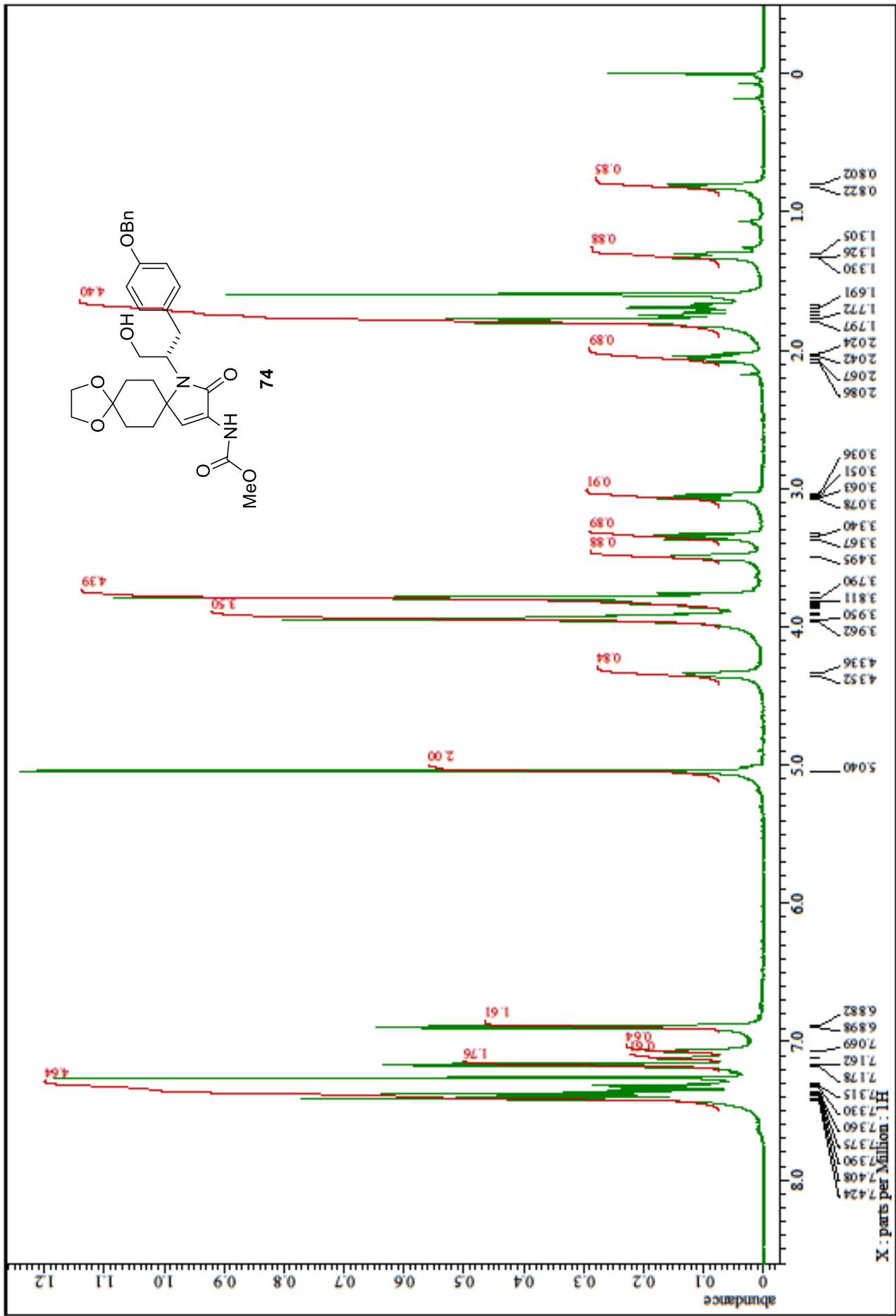


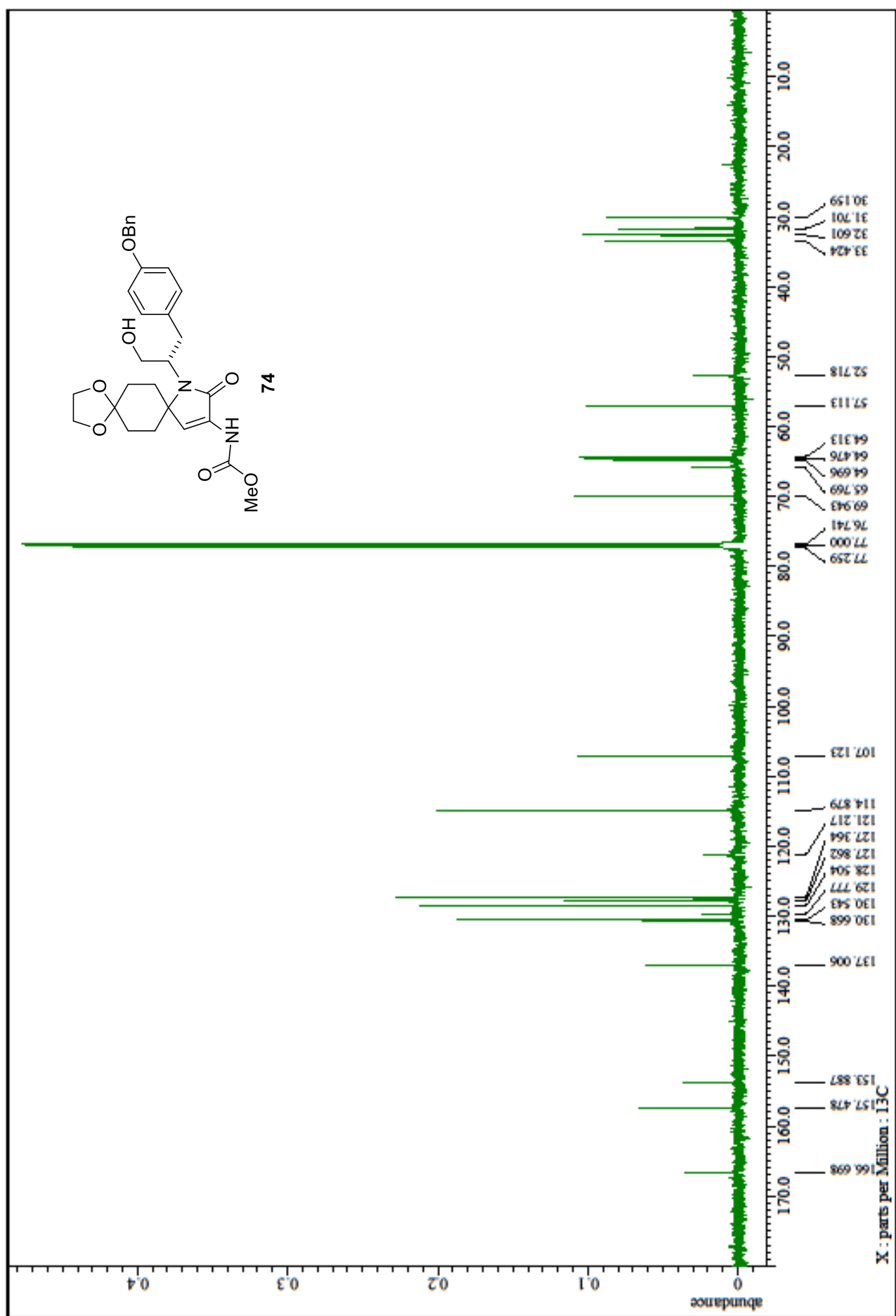
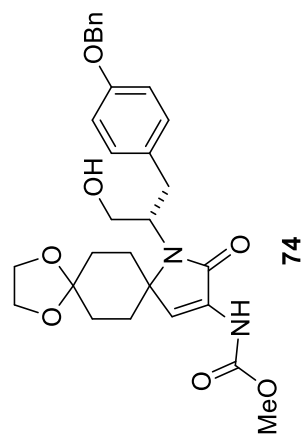


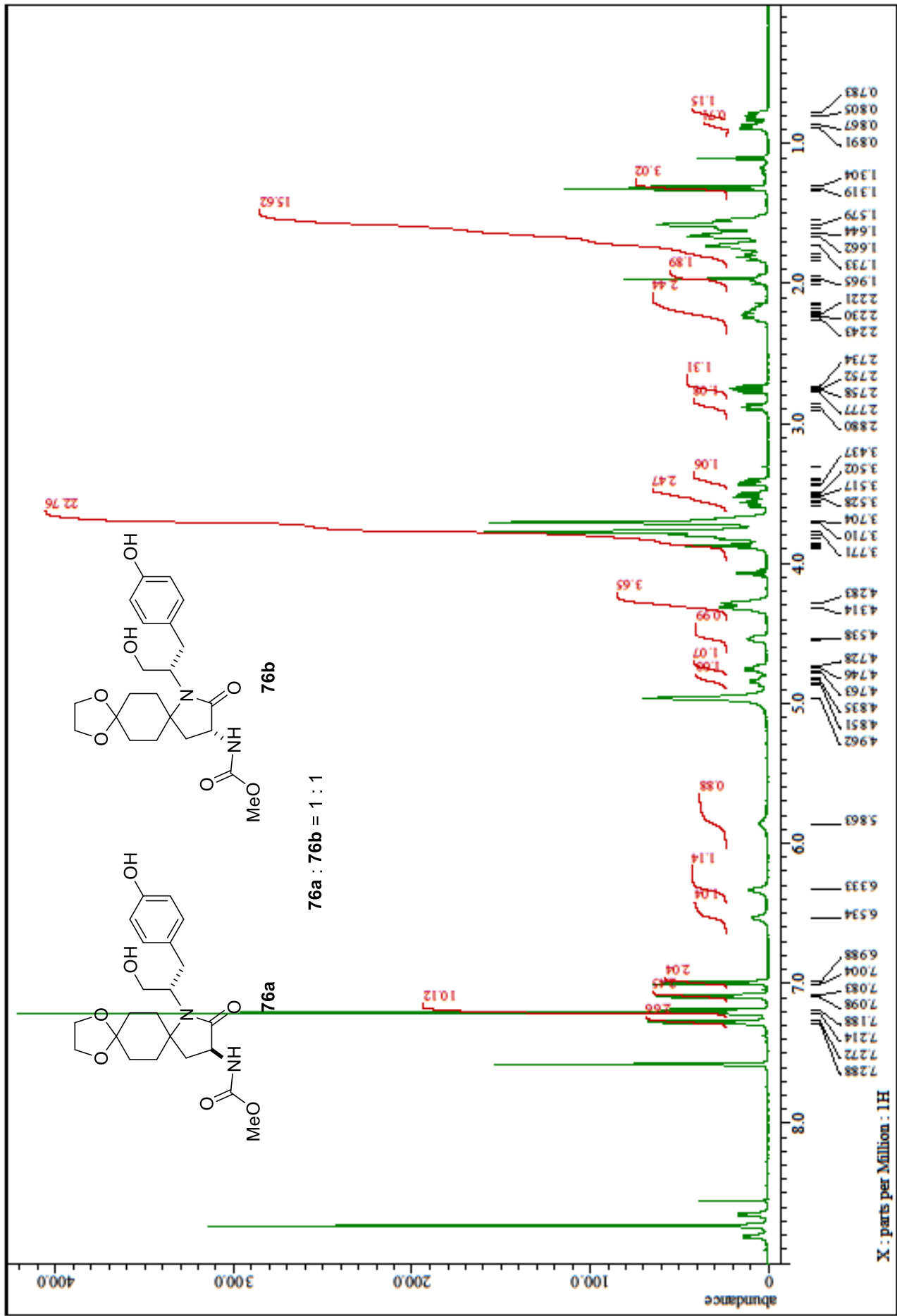


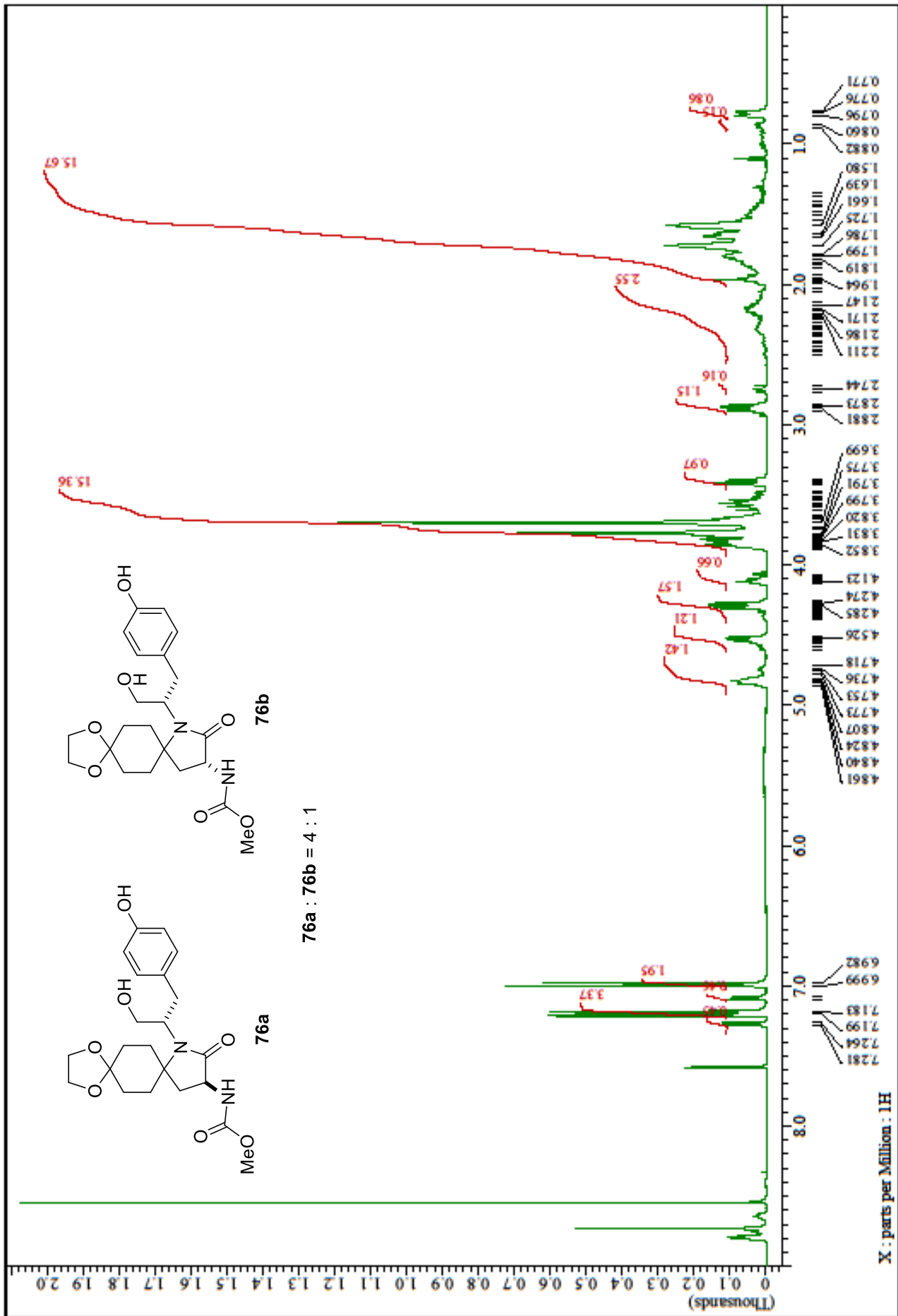


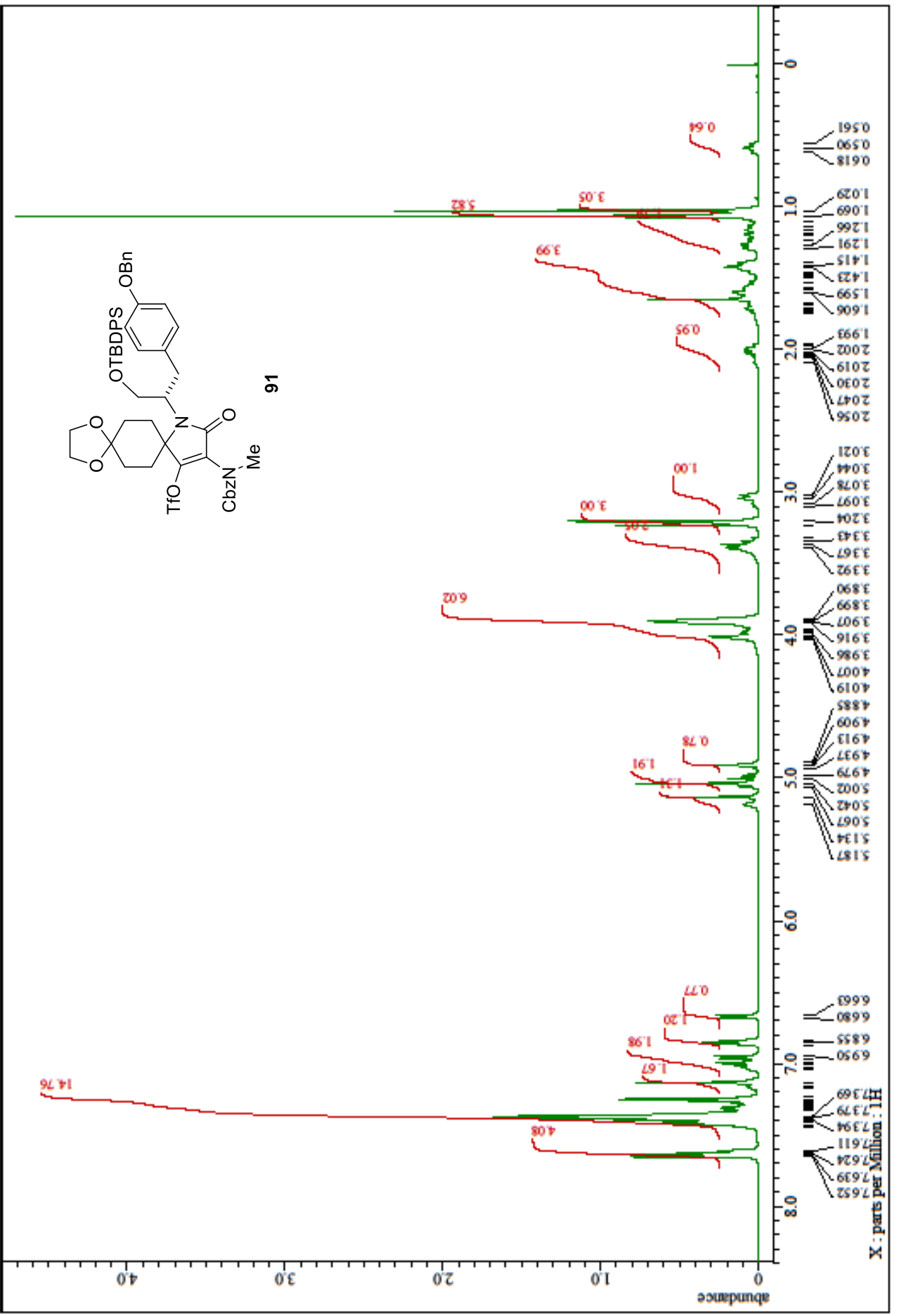
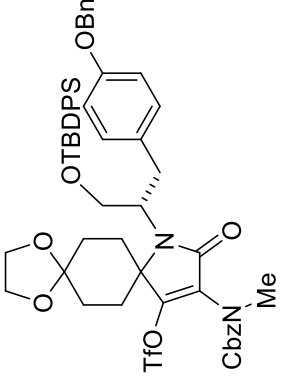


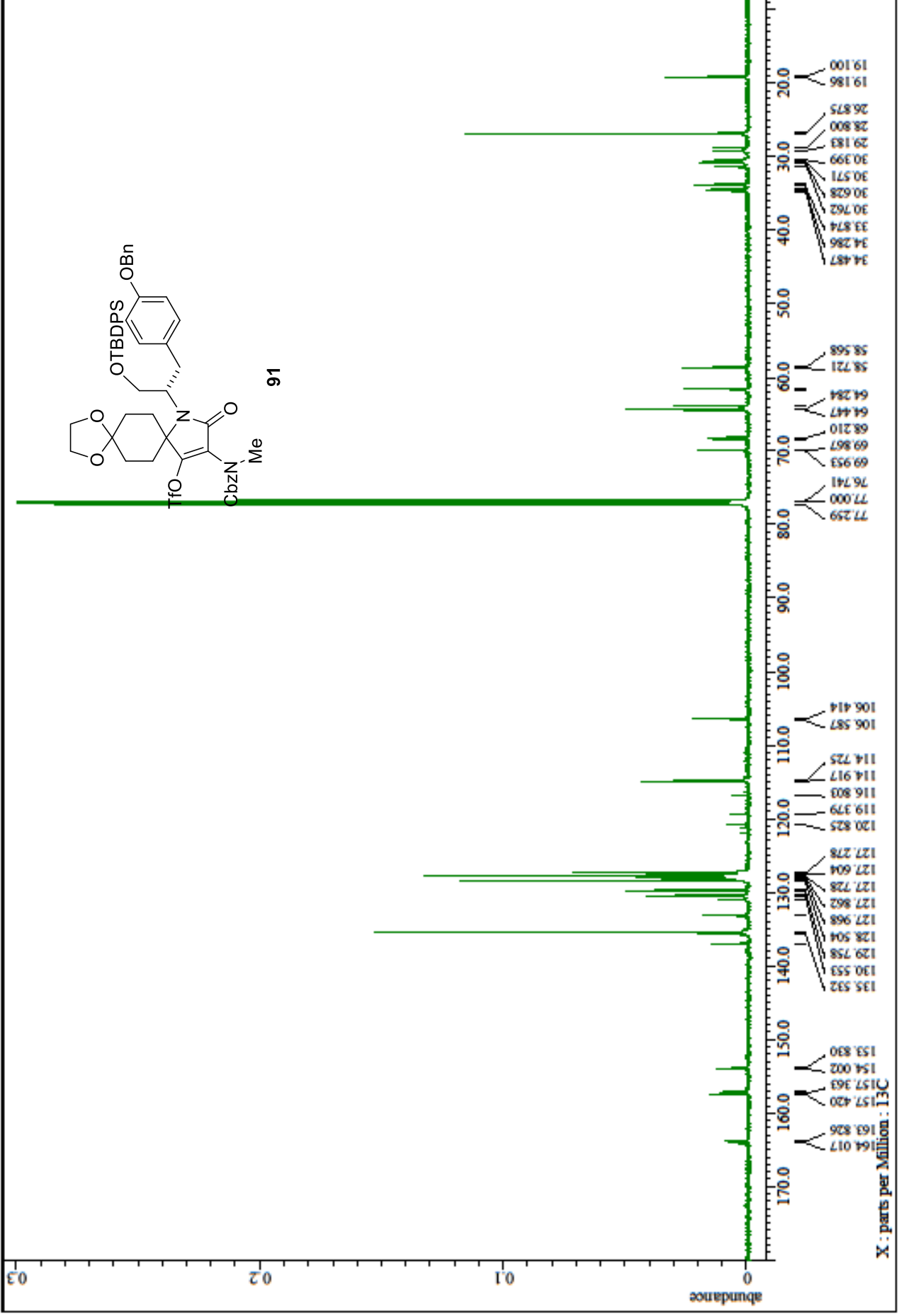
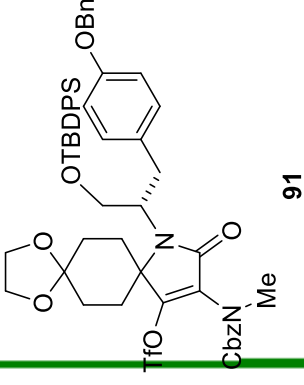


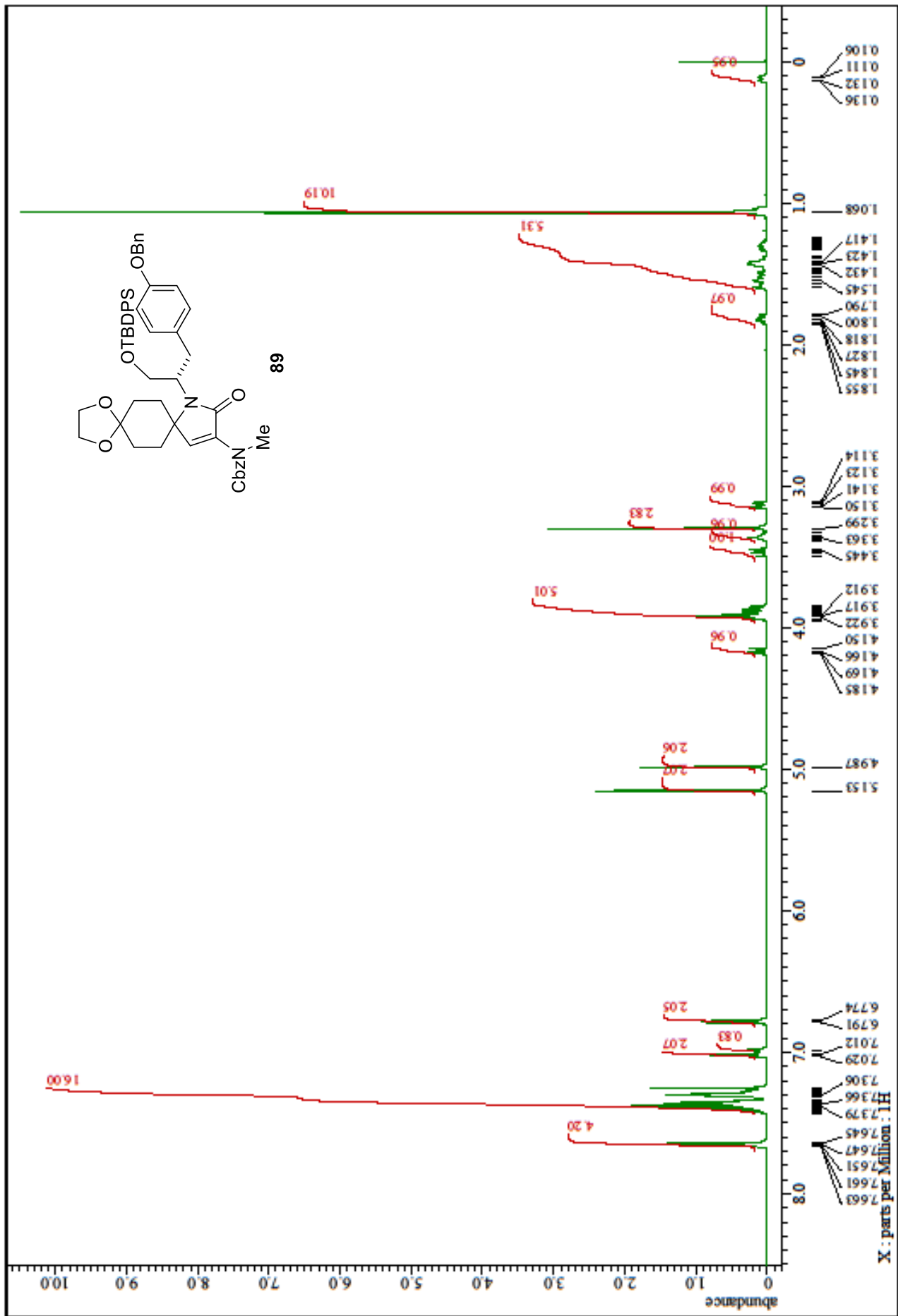


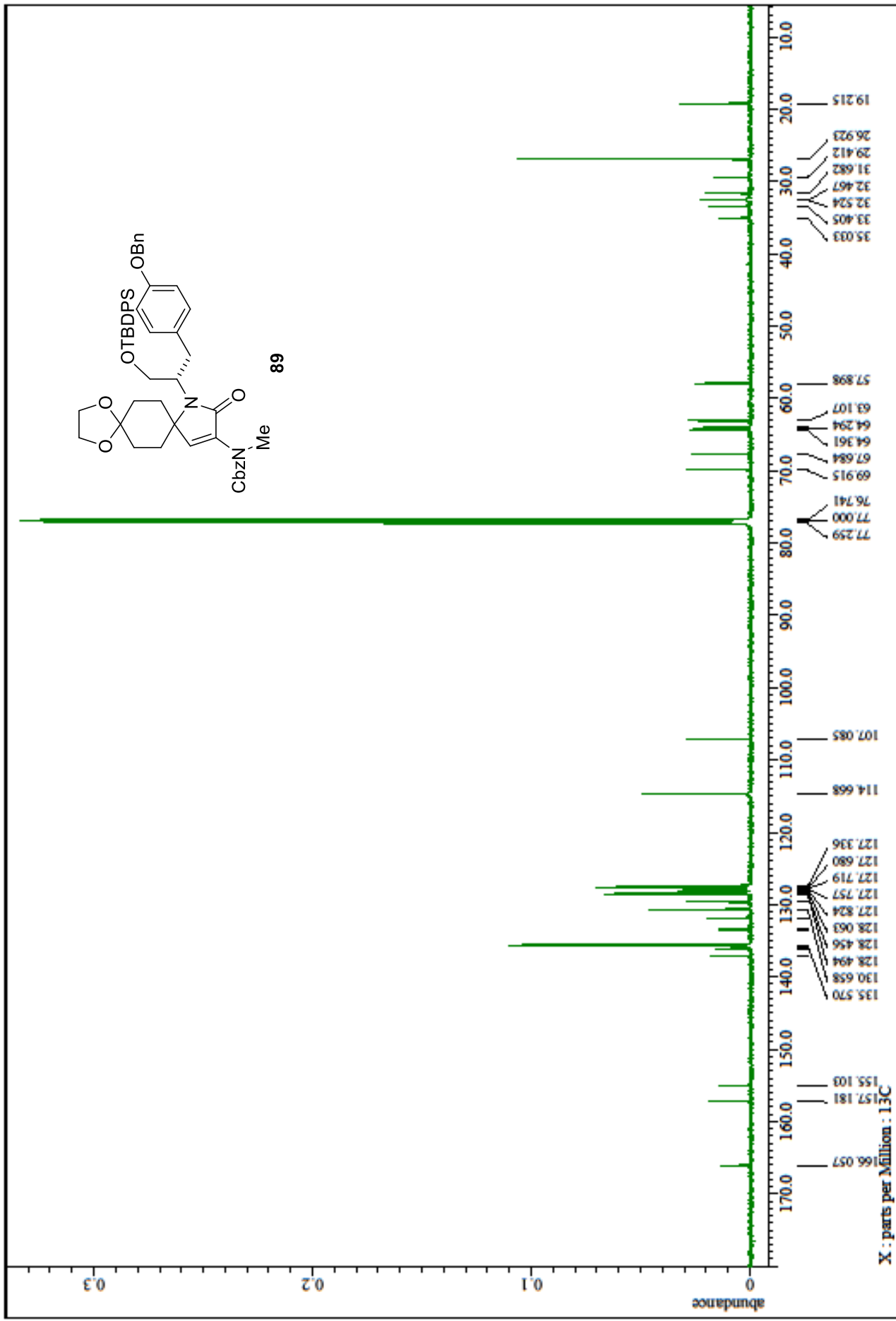
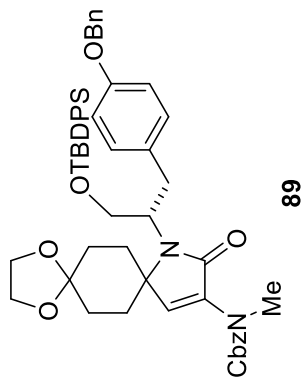


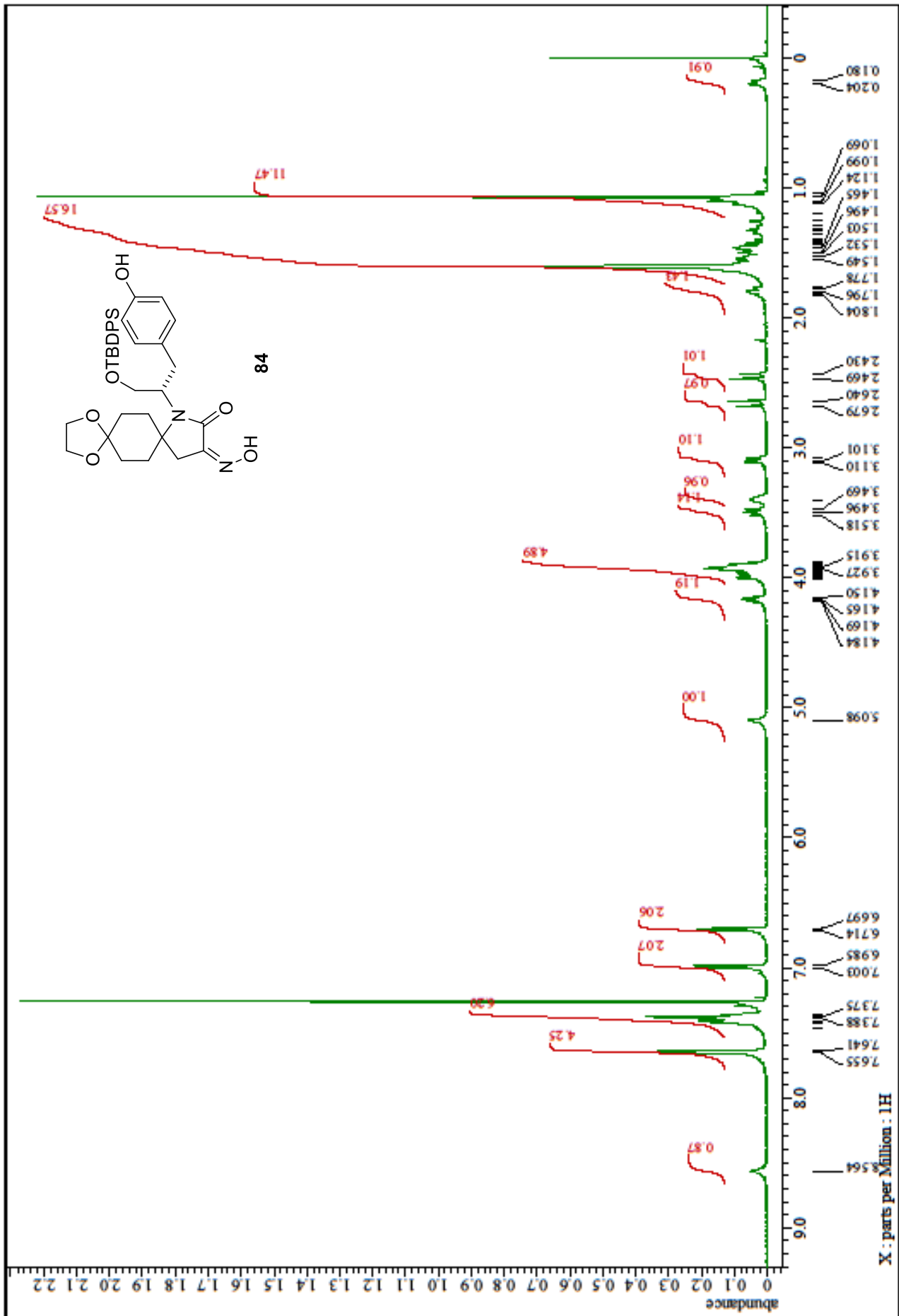


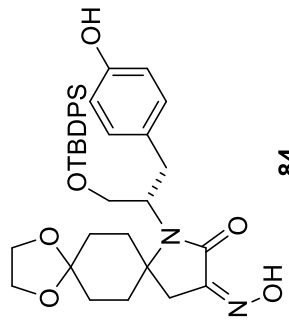




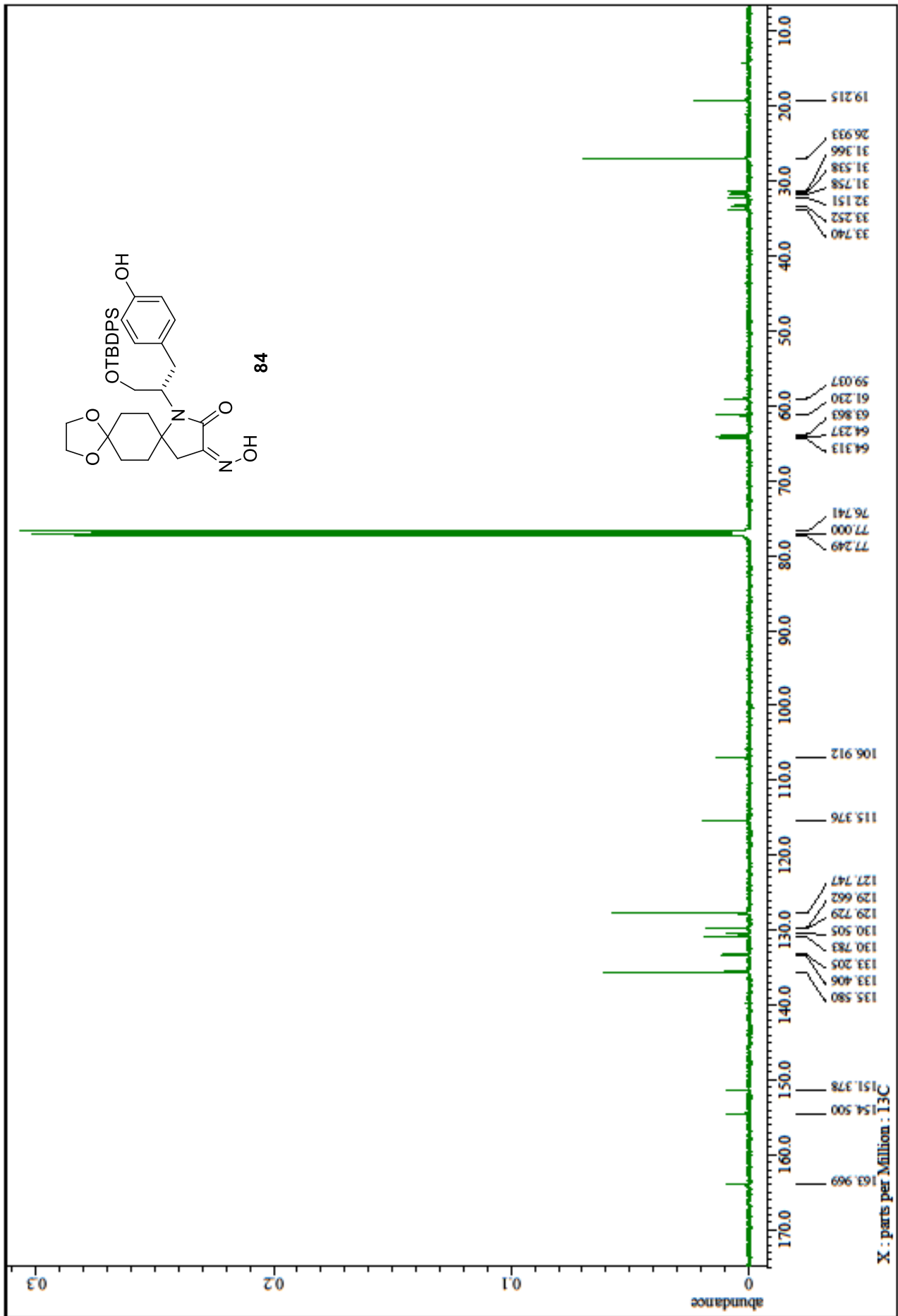


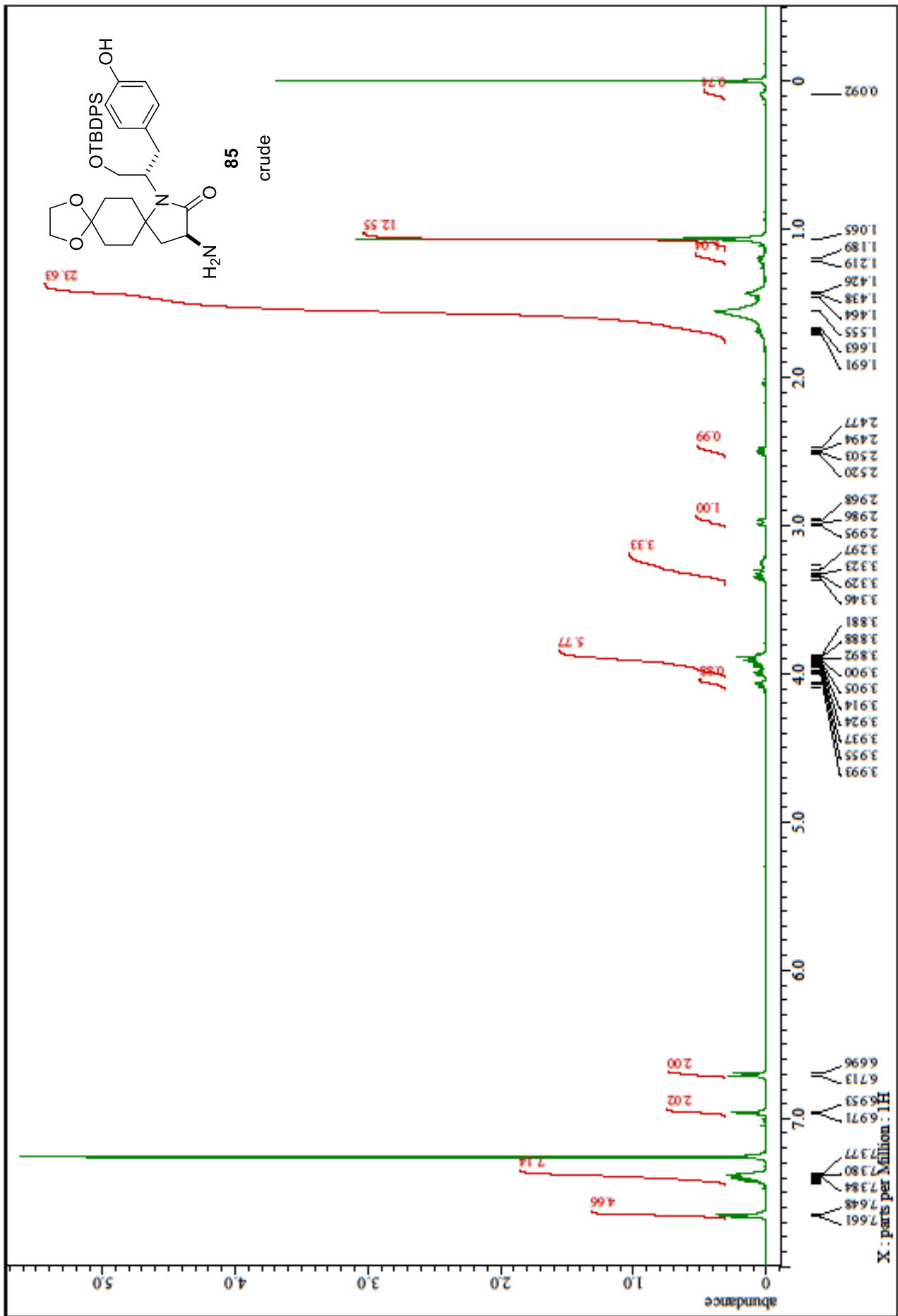


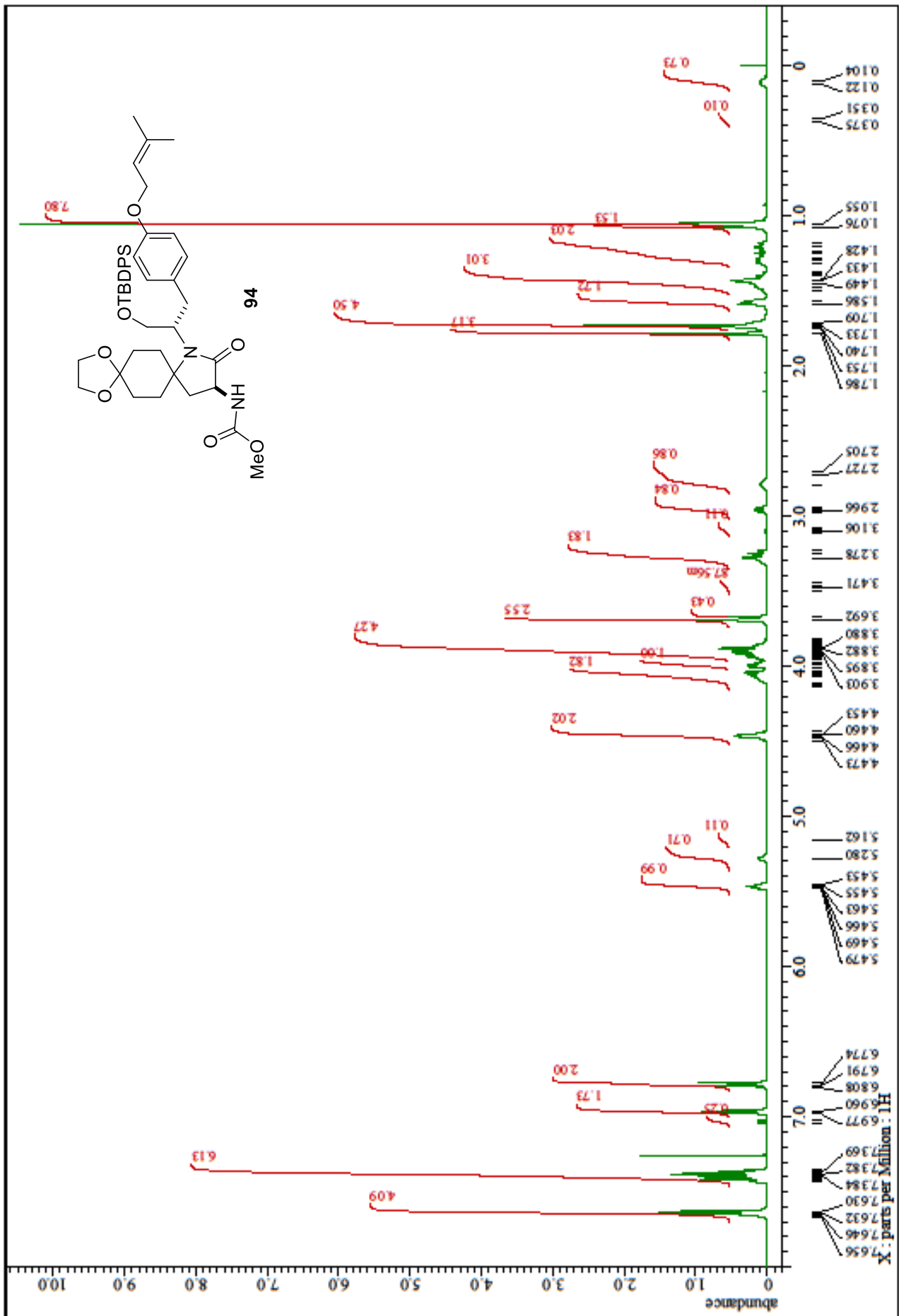


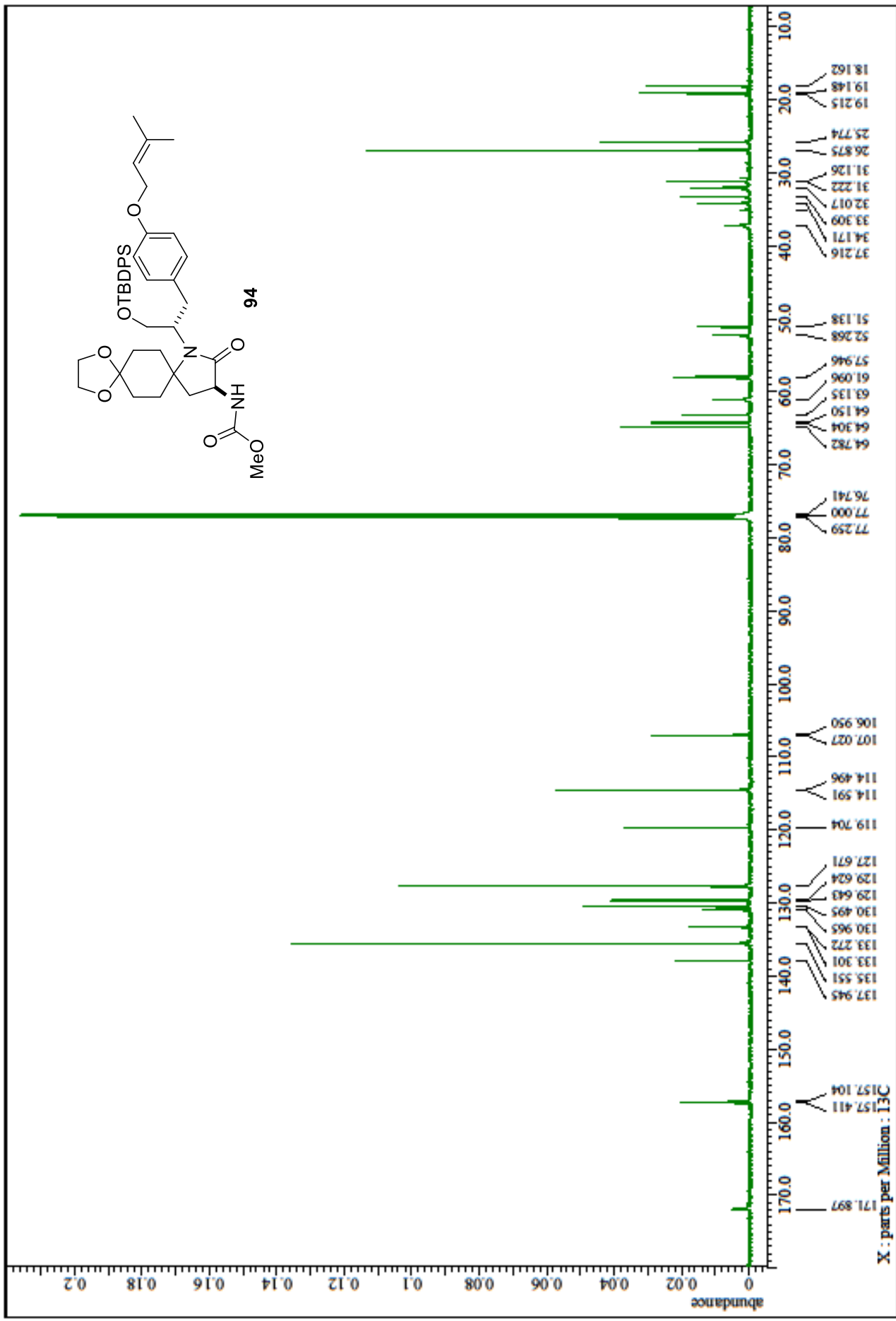
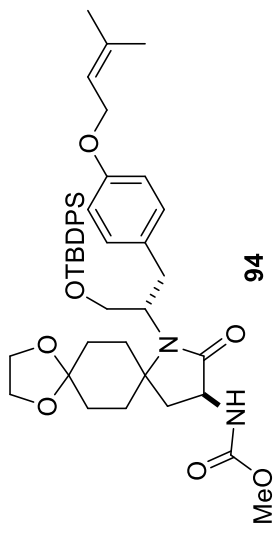


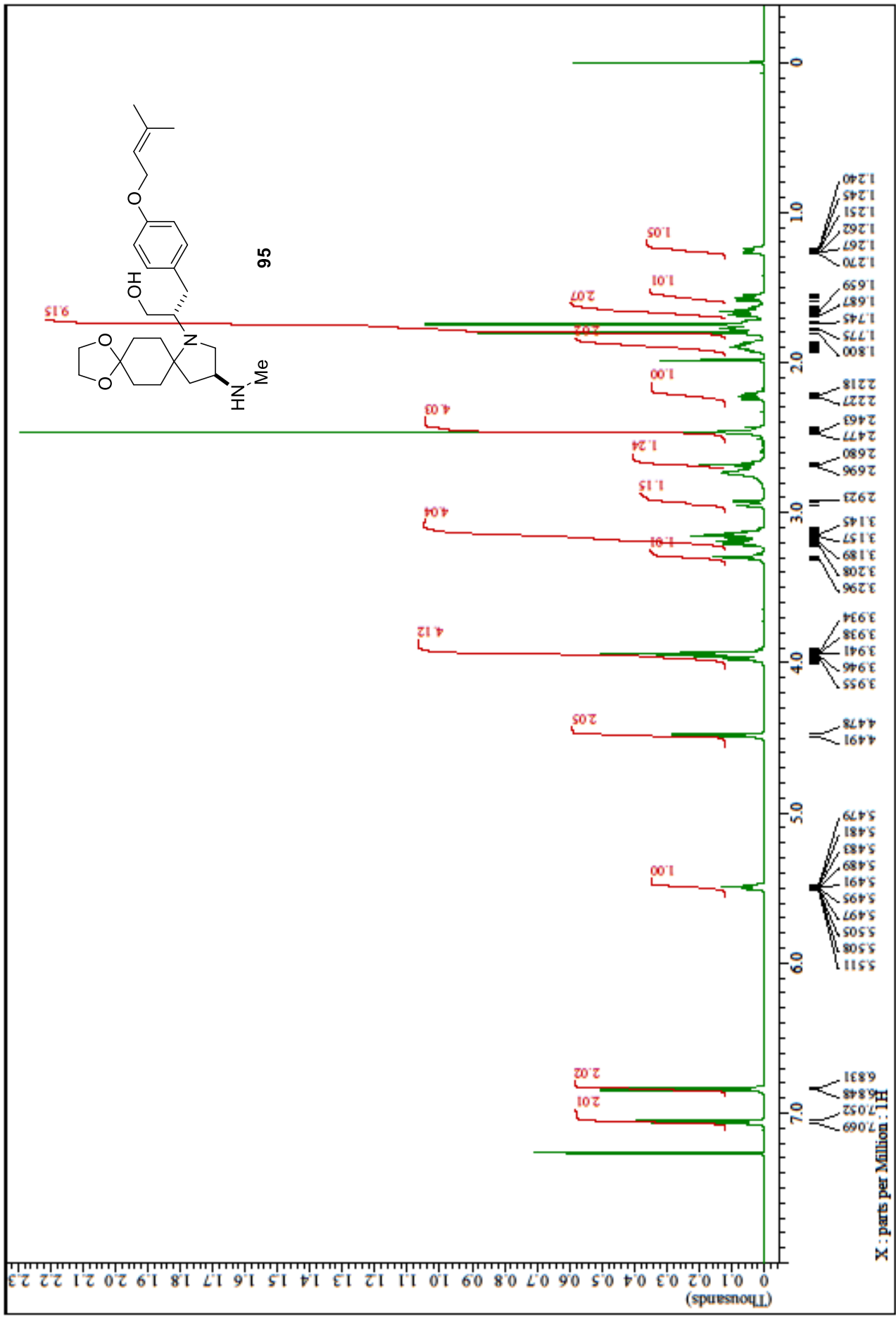
84

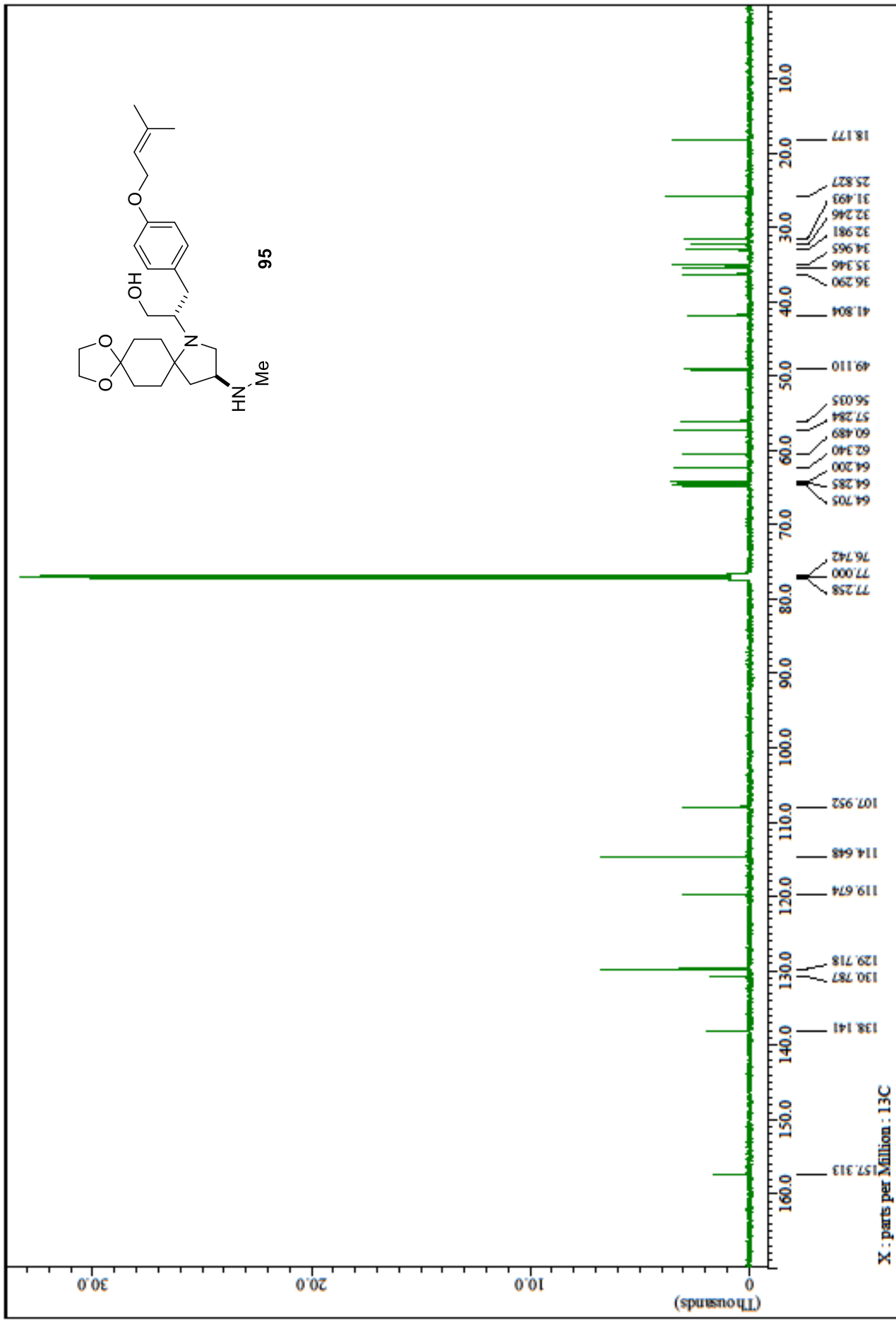
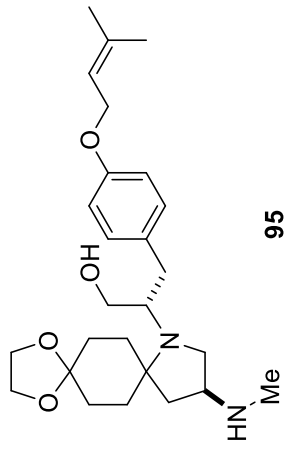


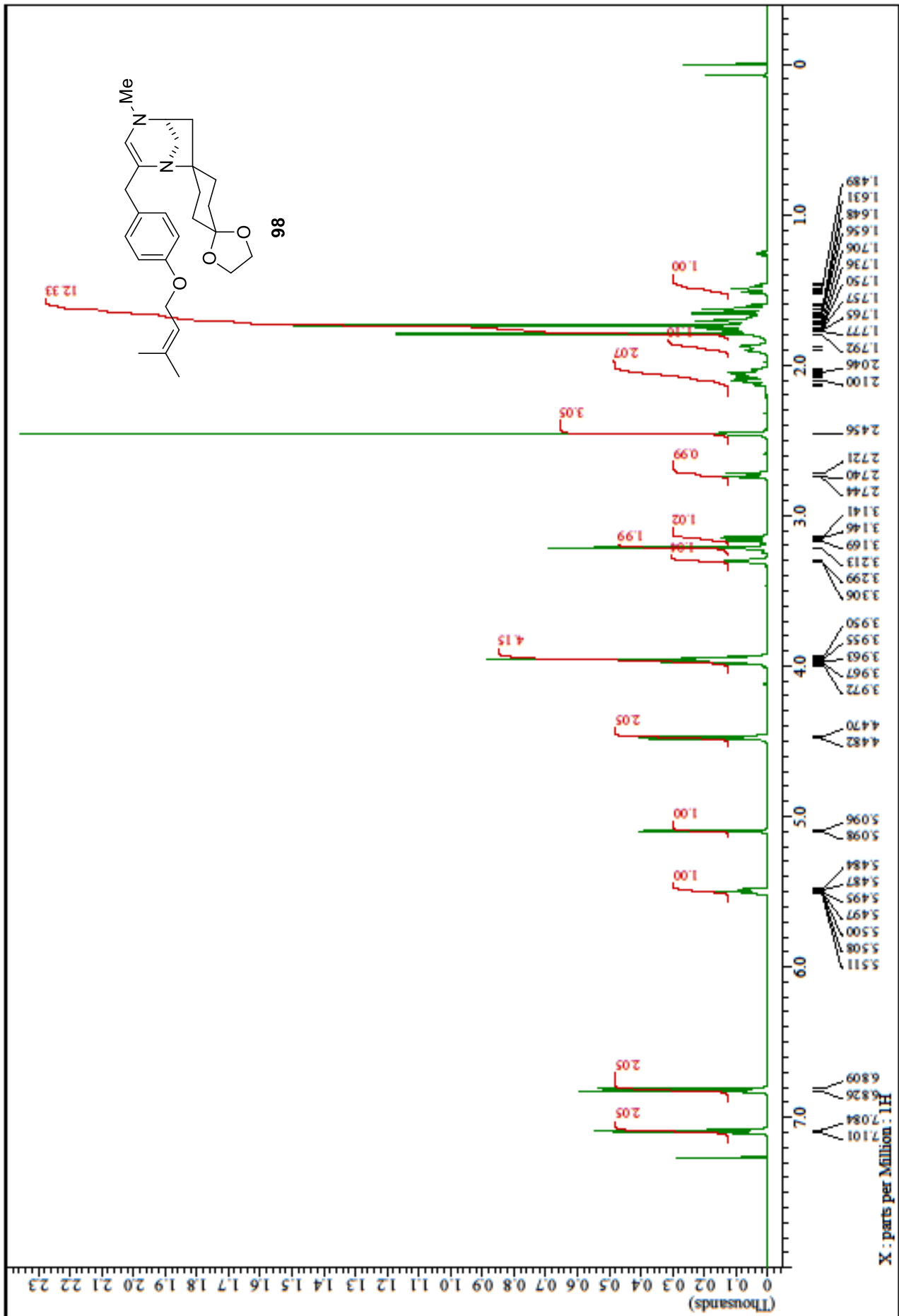


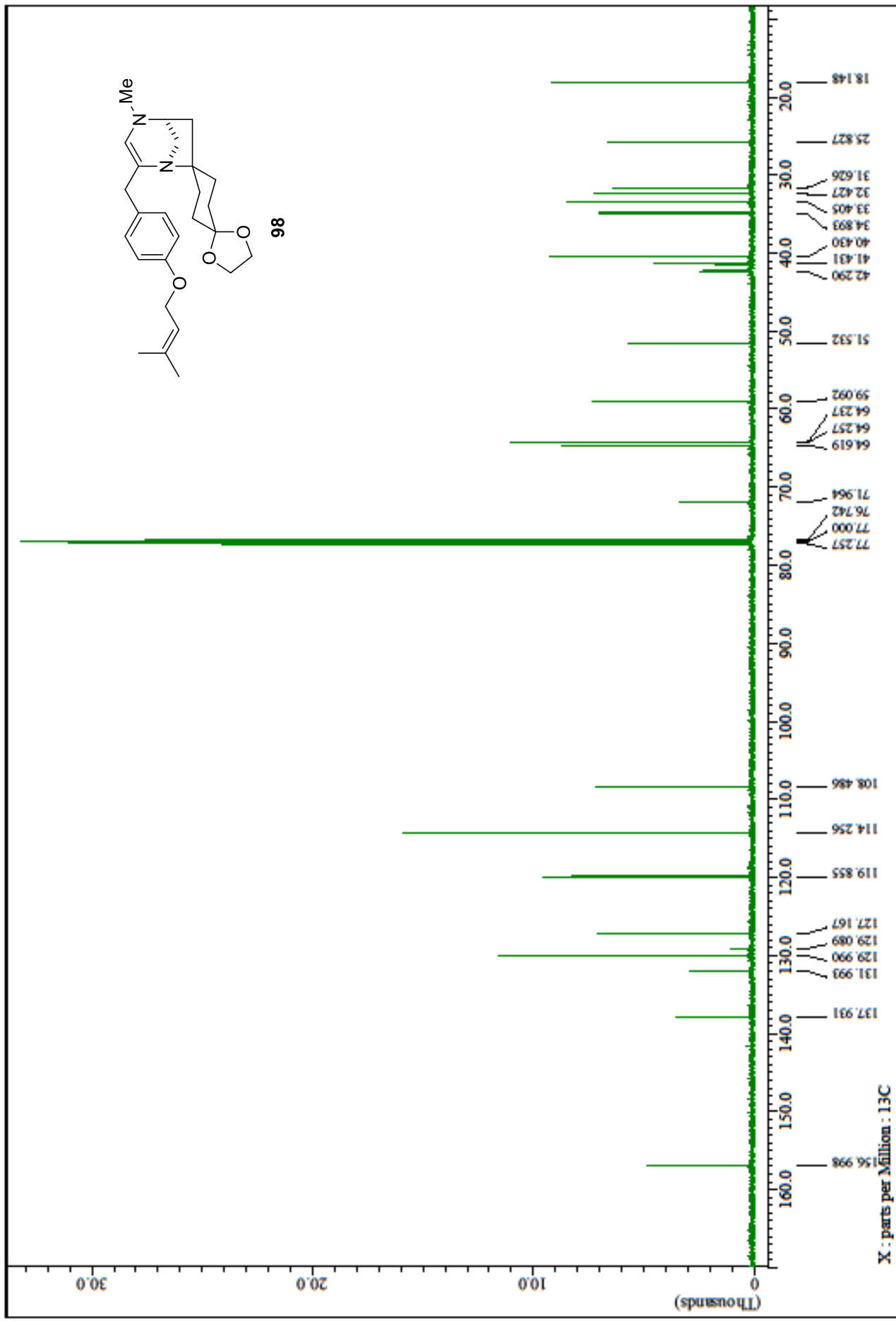
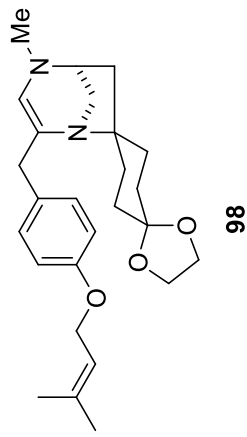


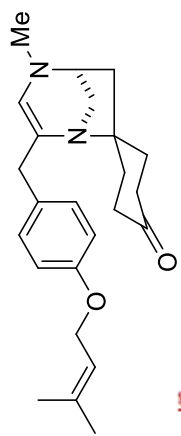




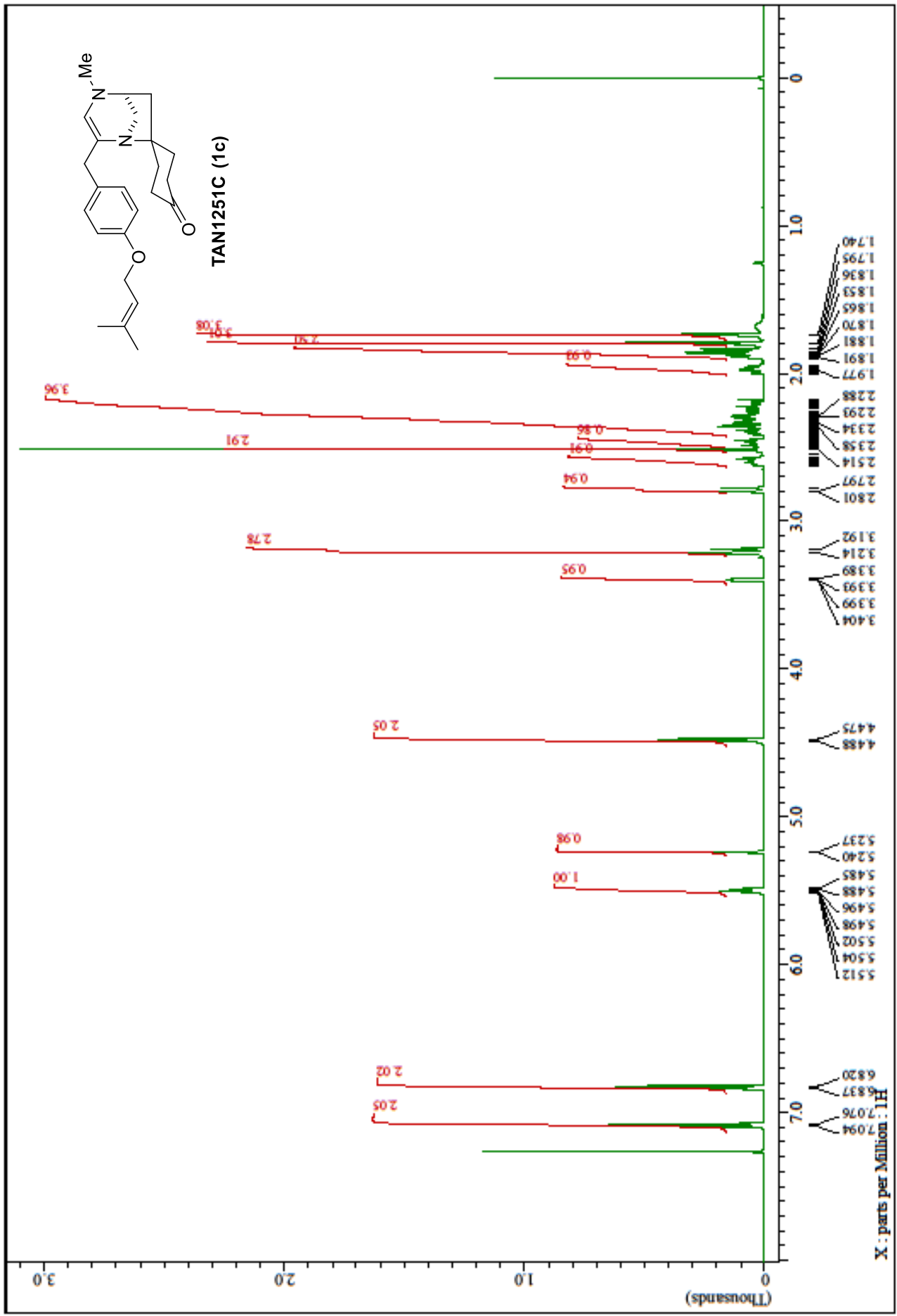


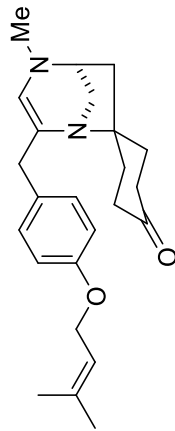






TAN1251C (1c)





TAN1251C (1c)

