

博 士 論 文

論文題目 (+)-リアノジンの不斉全合成および
高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

氏名 柘田 健吾

博 士 論 文

(+)-リアノジンの不斉全合成および
高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

Asymmetric Total Synthesis of (+)-Ryanodine and
Radical Dimerization of Highly Oxygenated Carboskeletons



東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻

有機反応化学教室

柘 田 健 吾

指導教員 井上 将行 教授

2016 年

第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

1-1. 序論	3
1-1-1. リアノイド	3
1-1-2. Deslongchamps らによる(+)-リアノールの全合成	6
1-1-3. Deslongchamps らによるピロールカルボン酸エステル化の検討	8
1-1-4. 当研究室におけるリアノジンの合成研究	10
1-1-5. 合成計画	20
1-2. (+)-リアノールの不斉全合成	21
1-2-1. 高酸化度三環性骨格の合成	21
1-2-2. C15 位酸化の検討	22
1-2-3. 橋頭位ラジカル反応を用いた四環性骨格の構築	27
1-2-4. 五環性骨格の構築	28
1-2-5. C 環部の官能基化	30
1-2-6. C2 位炭素鎖導入の検討	34
1-2-7. (+)-リアノールの不斉全合成	37
1-3. C3 位ピロールカルボン酸エステル導入のモデル検討	39
1-3-1. 背景・目的	39
1-3-2. 無保護基質のエステル縮合	41
1-3-3. C3 位選択的エステル化	44
1-3-4. 9-デメチル-10,15-ジデオキシリアノジンの合成	46
1-4. リアノールからリアノジンへの変換	47
1-4-1. 目的	47
1-4-2. C10 位保護体を用いた検討	48
1-4-3. 保護構造の最適化	51
1-4-4. リアノジンへの変換	52
1-5. (+)-リアノジンの不斉全合成	53
1-5-1. リアノール合成中間体の C3 位選択的エステル化	53
1-5-2. (+)-リアノジンの不斉全合成	55
1-6. 参考文献・脚注	57

第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化	
2-1. 序論	65
2-1-1. 高酸化度天然物	65
2-1-2. 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化	68
2-1-3. ラジカル二量化反応の先行研究	70
2-1-4. 有機テルル化合物を用いたラジカルカップリング反応	76
2-1-5. 研究計画	79
2-2. フラノシドのラジカル二量化	81
2-2-1. ラジカル供与体の合成	81
2-2-2. フラノシドのラジカル二量化	82
2-2-3. β 位に酸素官能基を持たないフラノシドの二量化	87
2-3-4. 三置換炭素ラジカル二量化	89
2-3. ピラノシドのラジカル二量化	90
2-3-1. ラジカル供与体の合成	90
2-3-2. ピラノシドの二量化	92
2-3-3. C4位に多様な官能基を有するピラノシドの二量化	107
2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化	111
2-4-1. ラジカル供与体の合成	111
2-4-2. 5員環アセタール保護体の二量化	114
2-4-3. α 位に環状構造を持たないポリオール骨格のラジカル二量化	119
2-4-4. 6員環アセタール保護体の二量化	120
2-5. 参考文献・脚注	125
第三章 総論	131
実験項	137
スペクトルデータ	219

発表論文

1. Total Synthesis of Ryanodol
Nagatomo, M.; Koshimizu, M.; Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916.
2. Symmetry-Driven Strategy for the Assembly of the Core Tetracycle of (+)-Ryanodine: Synthetic Utility of a Cobalt-Catalyzed Olefin Oxidation and α -Alkoxy Bridgehead Radical Reaction
Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Koshimizu, M.; Kawamata, T.; Matsui, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 222.
3. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Ryanodol and (+)-Ryanodine
Masuda, K.; Koshimizu, M.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230.
4. Chemical Conversion of Ryanodol to Ryanodine
Masuda, K.; M.; Nagatomo, M.; Inoue, M. submitted.

略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
AIBN	azobisisobutyronitrile
aq.	aqueous
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	tertiary butoxycarbonyl
Bu	butyl
cat.	catalyst
calcd	calculated
CCDC	The Cambridge Crystallographic Data Centre
CSA	10-camphorsulfonic acid
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMDO	dimethyldioxirane
DMF	dimethyl formamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
<i>ent</i>	enantiomer of
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FT	Fourier transform
h	hour(s)
HMBC	hetero-nuclear multiple-bond connectivity
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HMQC	hetero-nuclear multiple quantum coherence
HRMS	high-resolution mass spectrometry
<i>i</i>	iso
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared
K _D	dissociation constant
liq.	liquid
lit.	literature
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital

m.p.	melting point
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl
MOM	methoxymethyl
MS	molecular sieves or mass spectrometry
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect correlated spectroscopy
<i>o</i>	ortho
ox.	oxidation
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
pH	potential of hydrogen
Ph.D.	Doctor of Philosophy
Phth	Phthaloyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
PTSA	<i>para</i> -toluenesulfonic acid
rt	room temperature
<i>t</i>	tertiary
TAS-F	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBDPS	<i>tertiary</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tertiary</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf	trifluoromethylsulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> '-tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
tol	tolyl
Trt	trityl
Ts	toluenesulfonyl
wt	weight

第一章

(+)-リアノジンの不斉全合成

1-1. 序論

1-1-1. リアノイド

(+)-リアノジン(**1-1**, Figure 1-1)は、1948年、Folkersらによって、中南米熱帯地方のイイギリ科の低木 *Ryania speciosa* Vahl の幹および根茎部から単離された植物アルカロイドである¹。単離以前からその木粉が殺虫活性を有することが知られており、**1-1** が活性成分として見出されてから、その詳細な生物活性が調べられるようになった²。**1-1** は、骨格筋・心筋・平滑筋の小胞体膜に存在する細胞内カルシウムチャンネルであるリアノジン受容体に対するモジュレーターであり、濃度依存的にチャンネルの開閉を制御することが明らかにされた³。

1967年に Wiesner らが化学分解に基づく構造決定により、絶対立体配置を含めた **1-1** の構造を提唱した⁴。Wiesnerらの貢献により、**1-1** の極めて複雑な構造のほとんどが明らかにされたが、その提唱構造では、C2位の立体化学が逆であった。正確な **1-1** の構造は、1968年に Srivastava と Przybylska らによって、誘導体の X線結晶構造解析を行うことで決定された⁵。**1-1** は、複雑に縮環した五環性骨格上に8個の四置換炭素を含む11個の連続した不斉中心、5個のヒドロキシ基、ヘミアセタール、およびピロールカルボン酸エステルを有する。

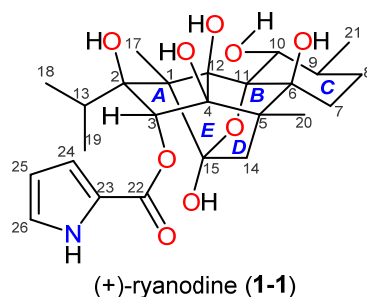
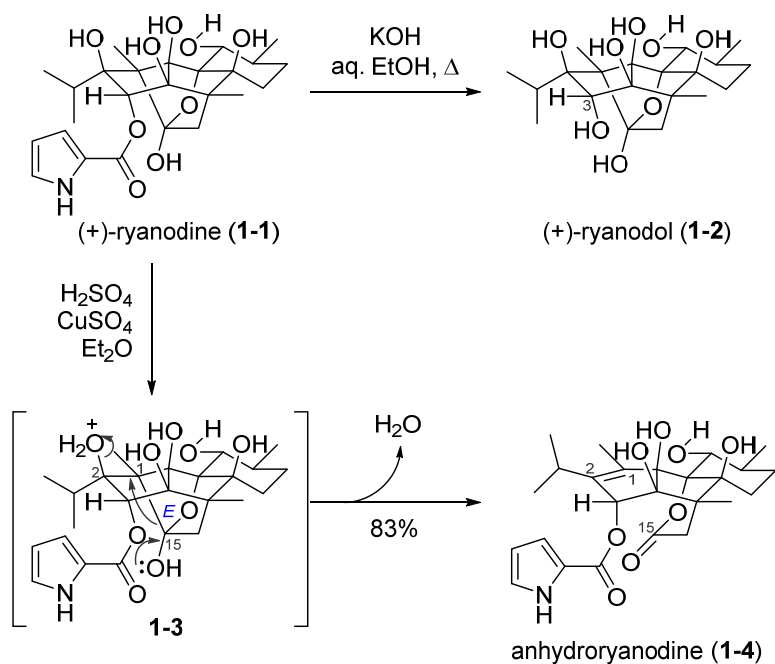


Figure 1-1. Structure and carbon numbering system of (+)-ryanodine (**1-1**).

Wiesner らによる構造決定の過程で、**1-1** は塩基性および酸性条件下で分解することが確認された(Scheme 1-1)。水酸化カリウム存在下、含水エタノール中、**1-1** を加熱することで、加水分解体リアノドール(**1-2**)へと変換された^{4a}。一方で、**1-1** を酸性条件に付すと、C2位ヒドロキシ基の脱離に伴うC1,15位炭素-炭素結合の開裂によって四環性分子、アンヒドロリアノジン(**1-4**)へと変換されることが知られている^{4a,c}。

Scheme 1-1. Degradation of **1-1** under basic and acidic conditions.



今日までに、様々な**1-1**の類縁天然物が単離・構造決定されている。その一部をFigure 1-2に示した。9,21-デヒドロリアノジン(**1-5**)⁶、スピガンチン(**1-6**)⁷やリアノダノール(**1-7**)⁸は、**1-1**と比較して、酸化度、ピロールカルボン酸エステルの有無、ヒドロキシの位置・立体化学などが異なる構造を有する。アイトール A(**1-8**)は CD 環の縮環形式が**1-1**とは異なる天然物である⁹。これらの構造類縁体は、リアノイドと総称される。

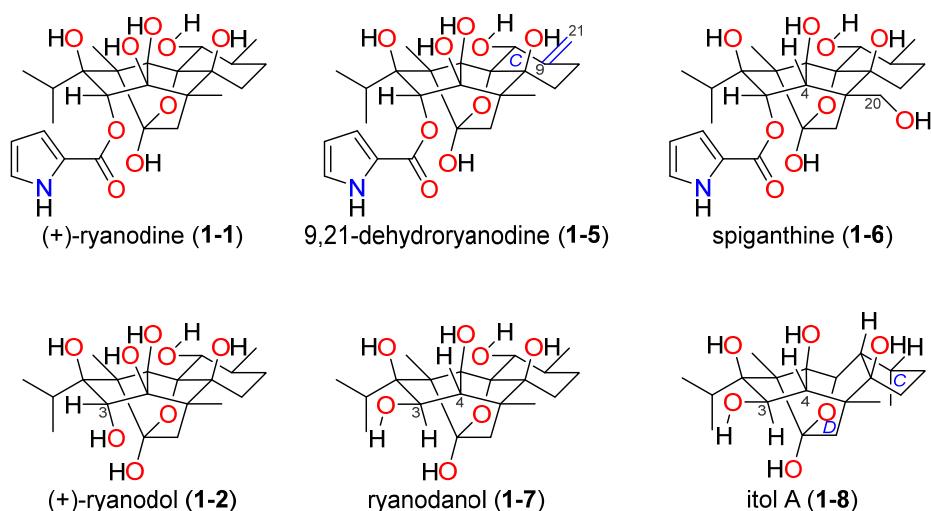
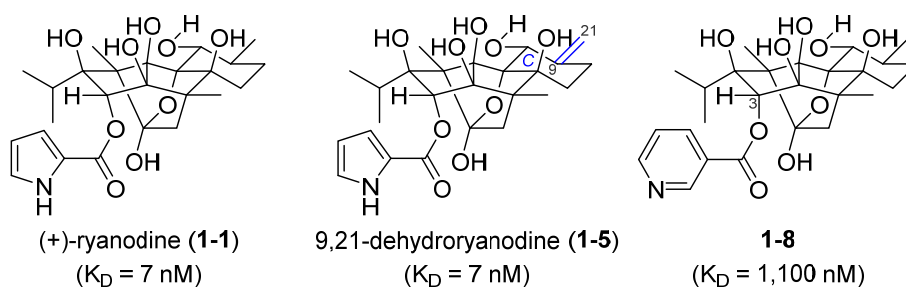


Figure 1-2. Selected examples of various ryanoids and their structures.

1-1. 序論

これまでに、天然物を基盤としたリアノイドの構造活性相関研究が精力的に行われてきた¹⁰。その例として、人工誘導体を含む 7 種のリアノイドに関して、ウサギの骨格筋中のリアノジン受容体との解離定数 K_D を示した(Figure 1-3)¹¹。これらの値を比較すると、**1-1** が最も強い活性を示すことがわかる。**1-5** のように C 環部が修飾された化合物は同等の活性を持つ。しかし、C3 位ピロールカルボン酸エステルの代わりにニコチン酸エステルを有する **1-8**¹² や、ピロールカルボン酸エステルを持たない **1-2**¹³、四環性分子 **1-4**、や C10 位ピロールカルボン酸エステル **1-9**、**1-1** の C3 位エピ体 **1-10** では活性が低下する。以上の結果から、活性発現には、**1-1** の C3 位のピロールカルボン酸エステルと五環性縮環骨格が特に大きく関与していることが示唆される。

natural ryanoids



unnatural ryanoids

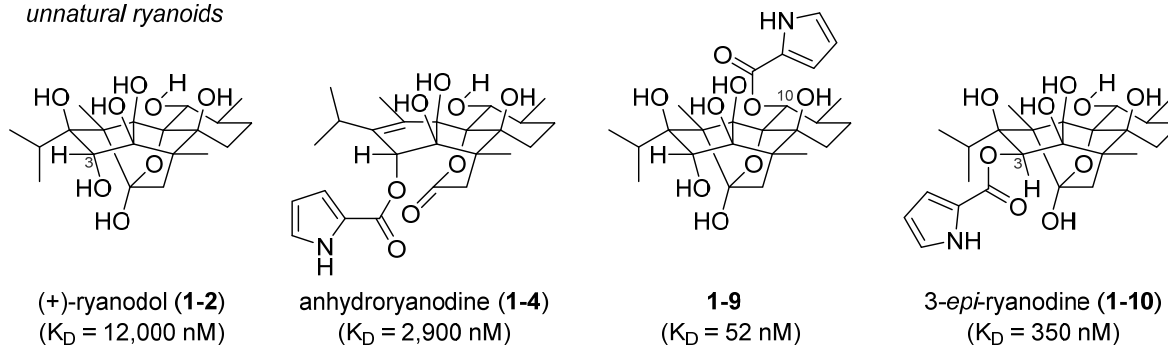


Figure 1-3. Structure-activity relationship for various ryanoids.

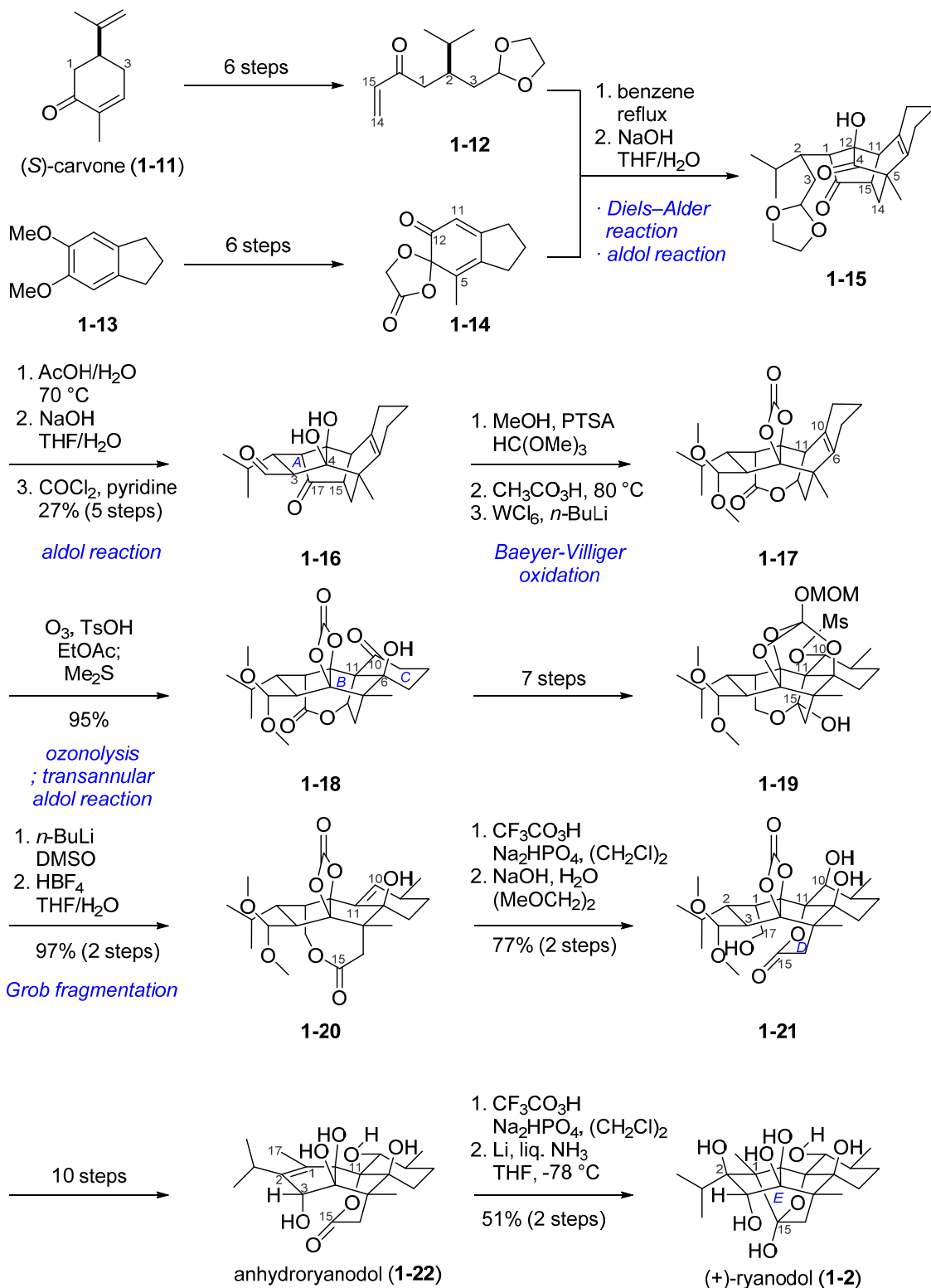
1-1-2. Deslongchamps らによる(+)-リアノドールの全合成

前節で述べたように、リアノジン(**1-1**)は複雑な構造と強力な生物活性を有するため、多くの有機合成化学者の興味を集めてきた。これまでにいくつかの合成研究が報告されているが¹⁴、本節ではリアノイド合成の唯一の成功例である、1979年にDeslongchampsらによって報告された、(+)-リアノドール(**1-2**)の全合成について述べる(Scheme 1-2)¹⁵。

(S)-カルボン(**1-11**)から6工程で合成したエノン**1-12**と、5,6-ジメトキシインダン(**1-13**)から6工程で合成したオルトキノノモノアセタール**1-14**とのDiels-Alder反応によって、ビシクロ[2.2.2]骨格を構築した。塩基処理によるアセタール部位の分解と、続く分子内アルドール反応によって、四環性化合物**1-15**へと導いた。さらにアセタールの脱保護と分子内アルドール反応によって、A環を構築し、**1-16**とした。Beayer-Villiger酸化によるC15-C17結合の開裂を含む3工程を経て、**1-17**へ変換した。**1-17**のオゾン分解と、続く渡環型アルドール反応により、BC環部を一挙に構築し、**1-18**を合成した。続く7工程の変換を経て**1-19**とした後、Grob開裂とMOM基の除去により、**1-20**へと導いた。トリフルオロ過酢酸によるエポキシ化の後、塩基処理によるラク톤の加水分解と、エポキシドの開環を伴うラク톤再形成を経てD環を構築し、**1-21**とした。さらに10工程の変換を経て、アンヒドロリアノドール(**1-22**)を導いた。最後に**1-22**のオレフィンのエポキシ化した後、Birch還元を付すことで、E環を構築し、**1-2**の全合成を達成した。

1-1. 序論

Scheme 1-2. Total synthesis of (+)-ryanodol (**1-2**) by Deslongchamps and co-workers (1979).

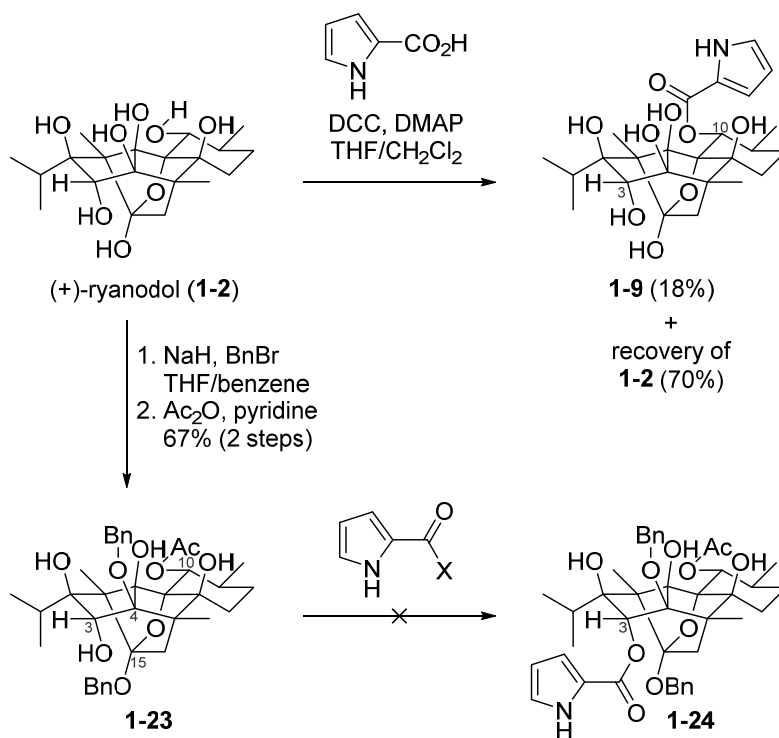


1-1-3. Deslongchamps らによるピロールカルボン酸エステル化の検討

Deslongchamps らは 1990 年と 1993 年に、(+)-リアノドール(**1-2**)へのピロールカルボン酸エステル導入の検討を報告した(Scheme 1-3)。無保護の **1-2** と、縮合剤 DCC を用いたピロールカルボン酸とのエステル縮合では、C3 位第二級ヒドロキシ基エステル化体であるリアノジン(**1-1**)は全く得られず、C10 位第二級ヒドロキシ基がエステル化された **1-9** が低収率で得られるのみであった¹⁶。また、2 工程の変換で C10 位のヒドロキシ基を保護した基質 **1-23** に対するエステル化では、望みの C3 位エステル化体 **1-24** は全く得られなかったと報告している^{15e}。

以上のように、**1-1** の C3 位ピロールカルボン酸エステル構築は、**1-2** の合成が達成されてから 30 年以上経った今日においても未解決の課題であった。

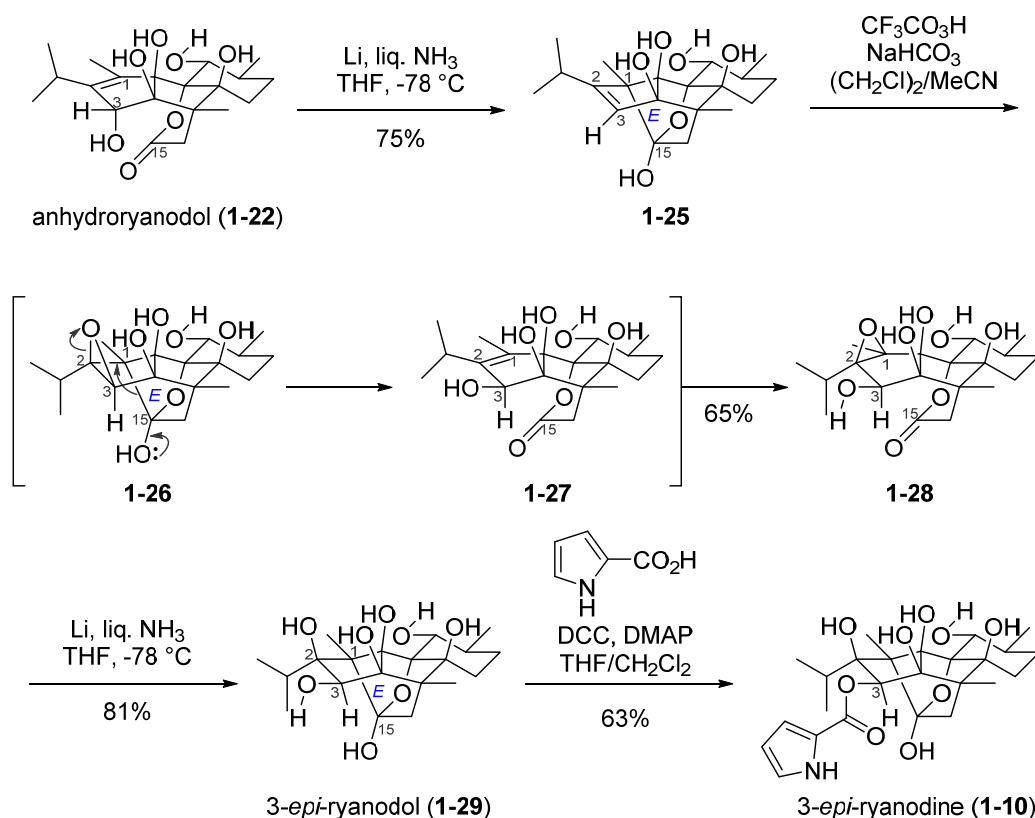
Scheme 1-3. Attempted esterification of **1-2** by Deslongchamps and co-workers (1990 & 1993).



1-1. 序論

一方で Deslongchamps らは 1993 年に、リアノール全合成の中間体 **1-22** から **1-1** の C3 位エピ体である **1-10** の合成を報告した(Scheme 1-4)¹⁶。 **1-22** を Birch 還元 conditions に付すことで、C3 位ヒドロキシ基の脱離を伴う E 環形成が進行し、**1-25** を得た。 **1-25** に対しトリフルオロ酢酸を作用させることで、C2,3 位オレフィンのエポキシ化、C1,15 位炭素-炭素結合開裂、2 度目のエポキシ化が一挙に進行し、**1-28** を得た。 **1-28** を再度 Birch 還元 conditions に付すことで、エポキシドの開環を伴う E 環形成を行い、3-*epi*-リアノール(**1-29**)を合成した。 **1-29** の C3 位第二級ヒドロキシ基とピロールカルボン酸とのエステル縮合は円滑に進行し、**1-10** を良好な収率で与えた。

Scheme 1-4. Synthesis of 3-*epi*-ryanodine (**1-10**) by Deslongchamps and co-worker (1993).



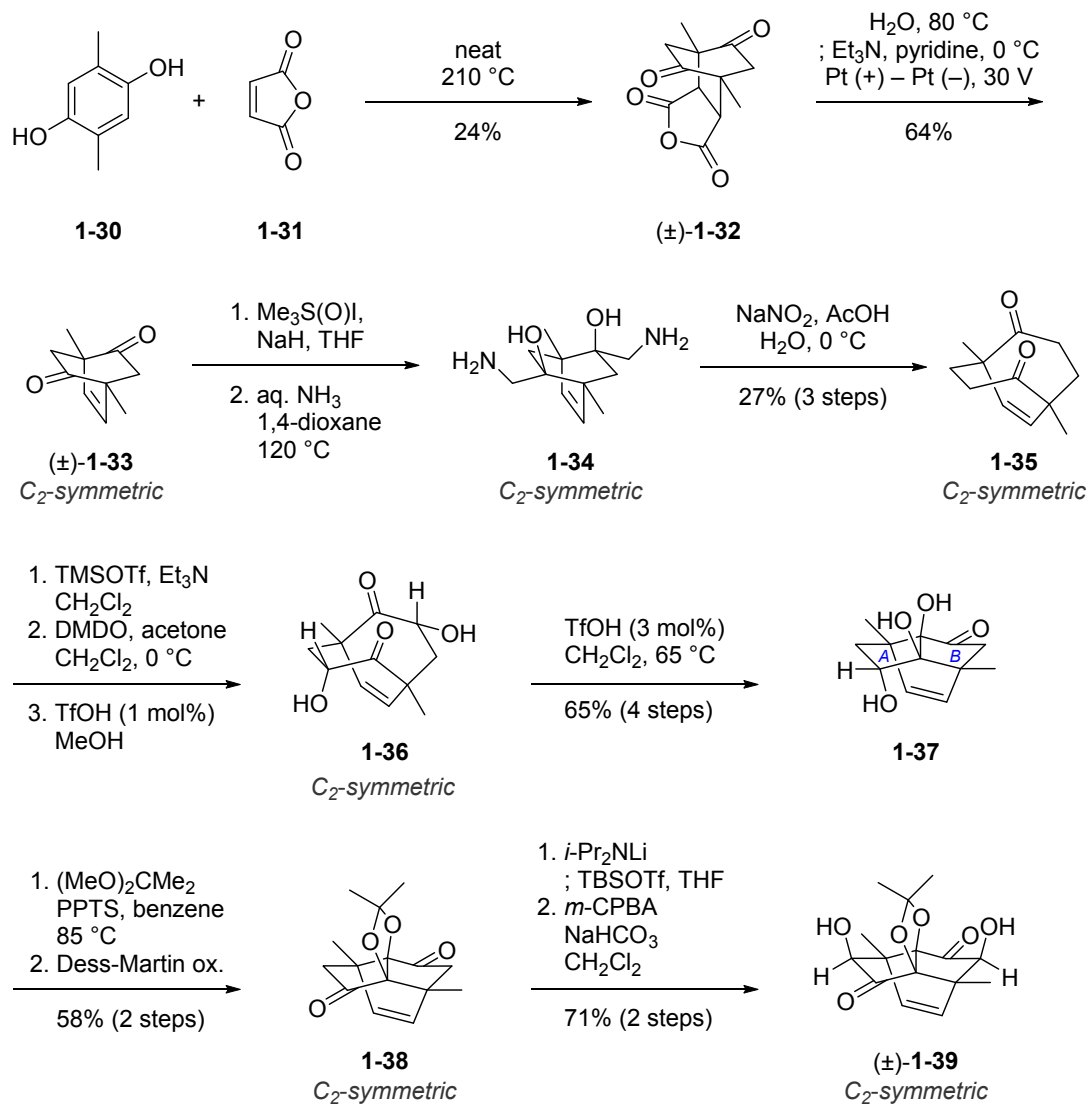
1-1-4. 当研究室におけるリアノジンの合成研究

1-1-4-1. C_2 対称中間体の効率的合成

筆者の所属研究室においても、リアノジン(**1-1**)の合成研究が精力的に行われてきた。1-1-4 節ではその先行研究について概略を述べる。

萩原博士は、**1-1** に内在する対称性を活用した合成戦略に基づく二官能基同時変換反応によって、 C_2 対称性を有する高酸化度三環性分子 **1-39** の効率的合成法を確立した(Scheme 1-5)^{17,18,19}。

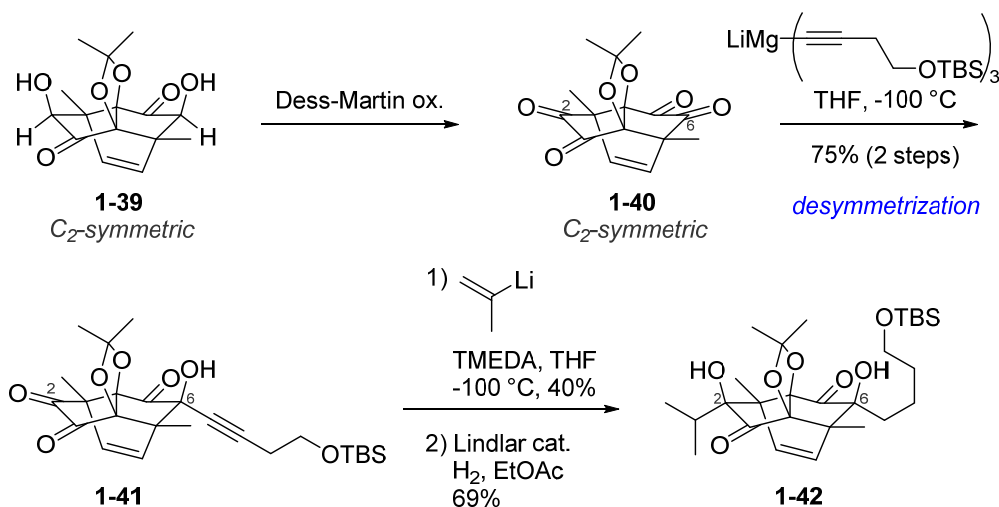
ヒドロキノ **1-30** と無水マレイン酸(**1-31**)の脱芳香環型 Diels-Alder 反応により、2 つの四置換炭素を構築し、環状酸無水物 **1-32** をラセミ体として合成した。環状酸無水物の加水分解と Kolbe 電解による脱炭酸を経て、ビシクロ[2.2.2]オクテン **1-33** へ導いた。その後、Corey-Chaykovsky エポキシ化とアンモニアによるエポキシドの開環によってアミノアルコール **1-34** とした。続く Tiffeneau-Demjanov 転位により、位置選択的に環拡大したビシクロ[3.3.2]デセン **1-35** を得た。シリルエノールエーテルを経由した Rubottom 酸化と続く酸処理により、 α -ヒドロキシケトン **1-36** とした。酸触媒存在下、**1-36** を加熱することでエンジオールへの異性化と、渡環型アルドール反応が進行し、AB 環部を有する **1-37** を与えた。1,2-ジオールのアセトニド保護と第二級アルコールの酸化により、 C_2 対称性を有するジケトン **1-38** とした。最後に、TBS エノールエーテルを経た Rubottom 酸化に付すことで、 C_2 対称性を有する重要中間体 **1-39** を合成した。

Scheme 1-5. Symmetry-driven synthesis of C_2 -symmetric intermediate.

1-1-4-2. 求核付加による C_2 対称分子の非対称

萩原博士は、有機金属種の求核付加反応によって、 C_2 対称分子 **1-39** の非対称化を達成した (Scheme 1-6)^{17,20}。 **1-39** の 2 つのヒドロキシ基の酸化によって、テトラケトン **1-40** を得た。 **1-40** に対し、極低温下、アセチリドのマグネシウムアート錯体を作用させることで、4 個存在するケトンの内、1 つに対して選択的に、アルキル鎖を求核付加することに成功した。これにより、非対称化されたトリケトン **1-41** を得た。次にイソプロペニルリチウムの付加と炭素-炭素不飽和結合の部分還元を経て、6 連続四置換炭素と C2 位と C6 位に適切な炭素鎖を有する **1-42** へと導いた。

Scheme 1-6. Desymmetrization of **1-39** through nucleophilic addition.

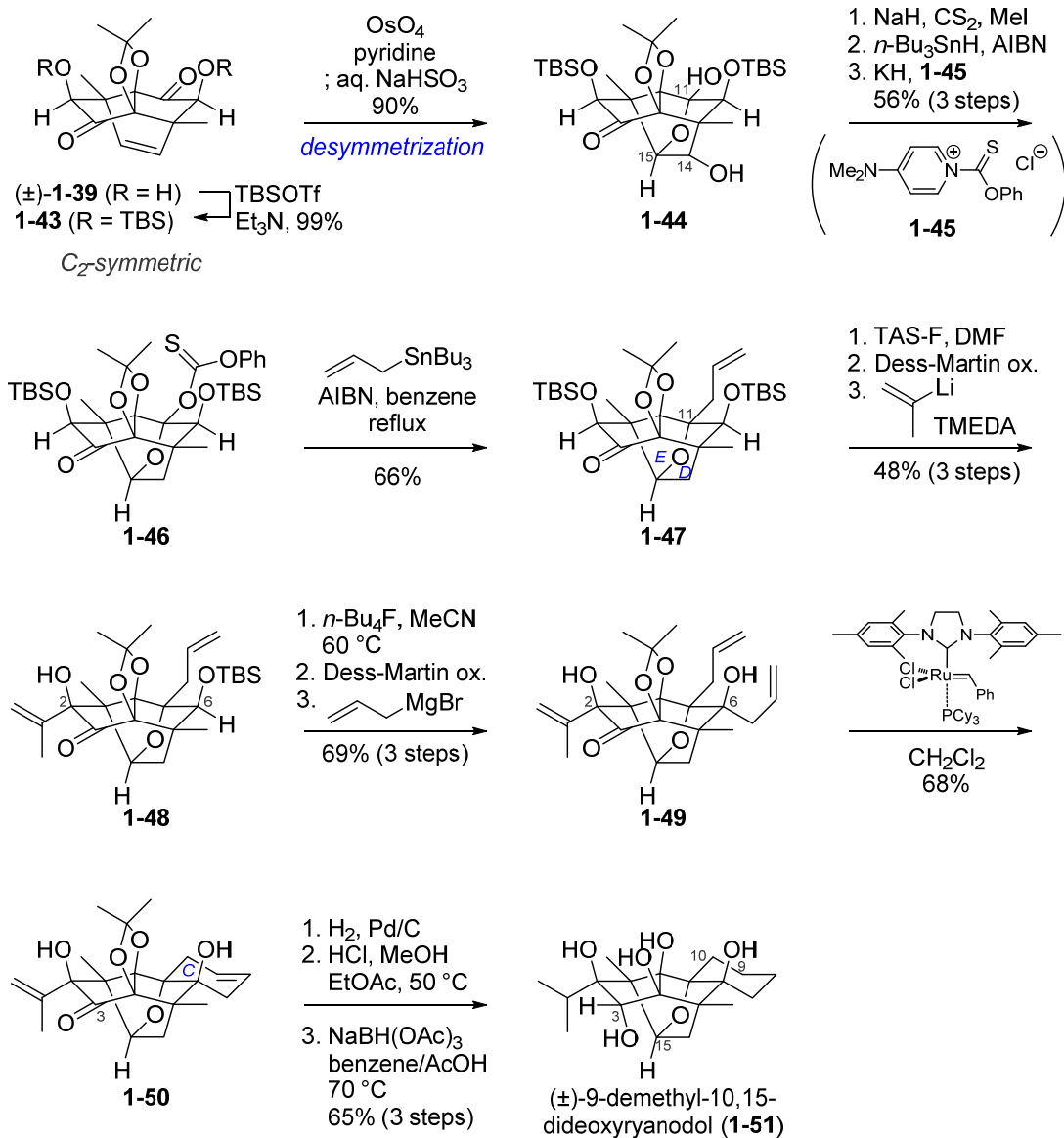


1-1-4-3. 9-デメチル-10,15-ジデオキシリアドールの合成

長友博士は、 C_2 対称分子 **1-39** から 16 工程の変換を経て、9-デメチル-10,15-ジデオキシリアドール (**1-51**) の合成を達成した (Scheme 1-7)^{19,21}。ジオール **1-39** を TBS 保護によって **1-43** とした。 C_2 対称分子 **1-43** のオレフィン部位のジヒドロキシ化によって、酸化的非対称化を行い、ヘミアセタール **1-44** へと変換した。Barton-McCombie 脱酸素化反応により、C14 位ヒドロキシ基を還元的に除去した後、11 位ヒドロキシ基をチオ炭酸エステルへと変換した。 **1-46** を、ラジカル反応の条件に付すことで、C11 位に生じた橋頭位ラジカルのアリル化を行い、C11 位四置換炭素を有する四環性骨格 **1-47** の構築に成功した。続く 6 工程の変換を経て、C6 位にアリル基、C2 位にイソプロペニルを位置・立体選択的に導入し、**1-49** へと導いた。閉環メタセシス反応を用いた C 環構築によって、五環性骨格 **1-50** を合成した。2 箇所のおレフィンの還元、アセトニドの除去、C3 位ケトンの立体選択的還元を経て、9-デメチル-10,15-ジデオキシリアドール (**1-51**) を導いた。

1-1. 序論

Scheme 1-7. Synthesis of 9-demethyl-10,15-dideoxyryanodol (**1-51**).

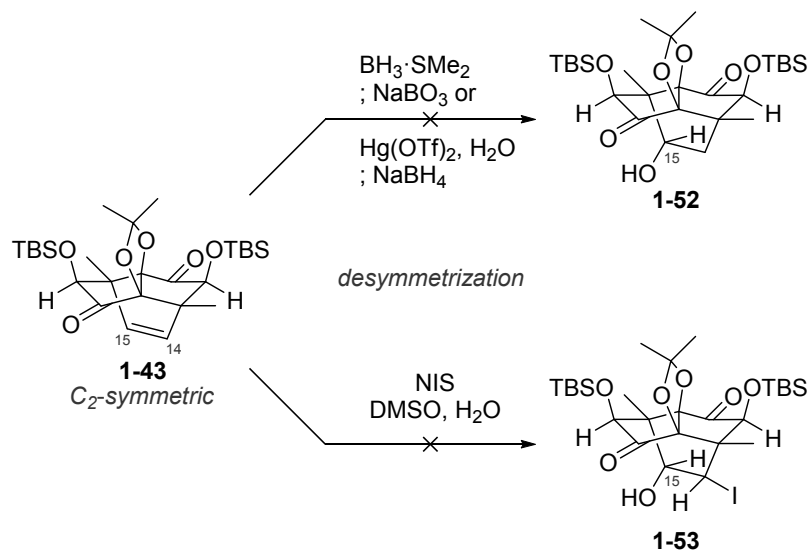


1-1-4-4. C15 位の酸化度向上へ向けた検討

リアノジン(**1-1**)の全合成へ向け、残る重要な課題の一つは、C15 位の酸化度向上によってヘミアセタール構造を導入することであった。そこで以下のような検討が行われた。

長友博士は、 C_2 対称分子 **1-43** のオレフィン部位の変換による非対称化を試みた(Scheme 1-8)²¹。しかしながら、ヒドロホウ素化²²やオキシ水銀化による **1-52** への変換や、ヨードヒドリン形成による **1-53** への変換は困難であった。これは、C14,15 位オレフィンが分子の concave 面に位置するために極めて反応性が乏しいためと考えられた。

Scheme 1-8. Attempted introduction of oxygen functionality at C15-position.

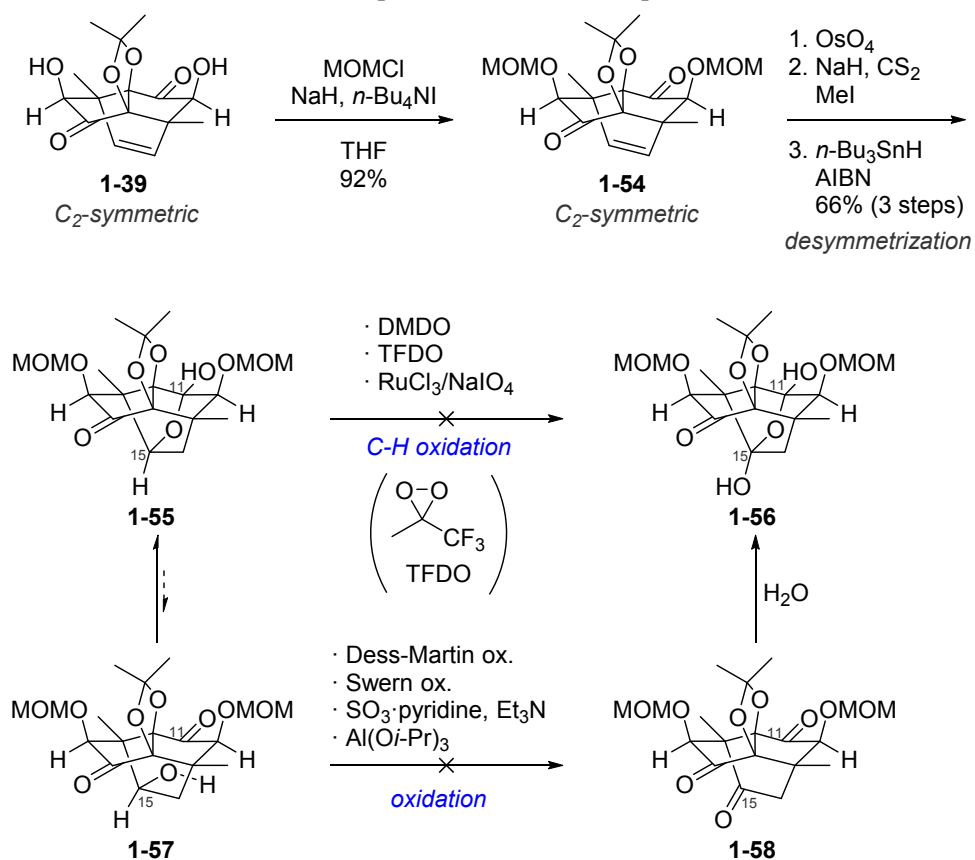


1-1. 序論

ここで、ジヒドロキシ化によって、オレフィンの官能基化(Scheme 1-7, **1-43**→**1-44**)が達成できた結果に注目し、ヘミアセタール **1-55** からの酸化が検討された(Scheme 1-9)^{21,23}。

1-39 の MOM 保護によって **1-54** とした後、Scheme 1-7 と同様の 3 工程の変換でヘミアセタール **1-55** を合成した。しかし、**1-55** の C15-H 結合の直接酸化による **1-56** への変換や、ヘミアセタール **1-55** との平衡混合物として予想されるアルコール **1-57** の酸化による **1-58** への変換は困難であった。この実験事実により、C15 位ヒドロキシ基と C11 位ケトン間のヘミアセタール形成が不可逆的あることが示唆された。

Scheme 1-9. Attempted oxidation at C15-position of **1-55**.



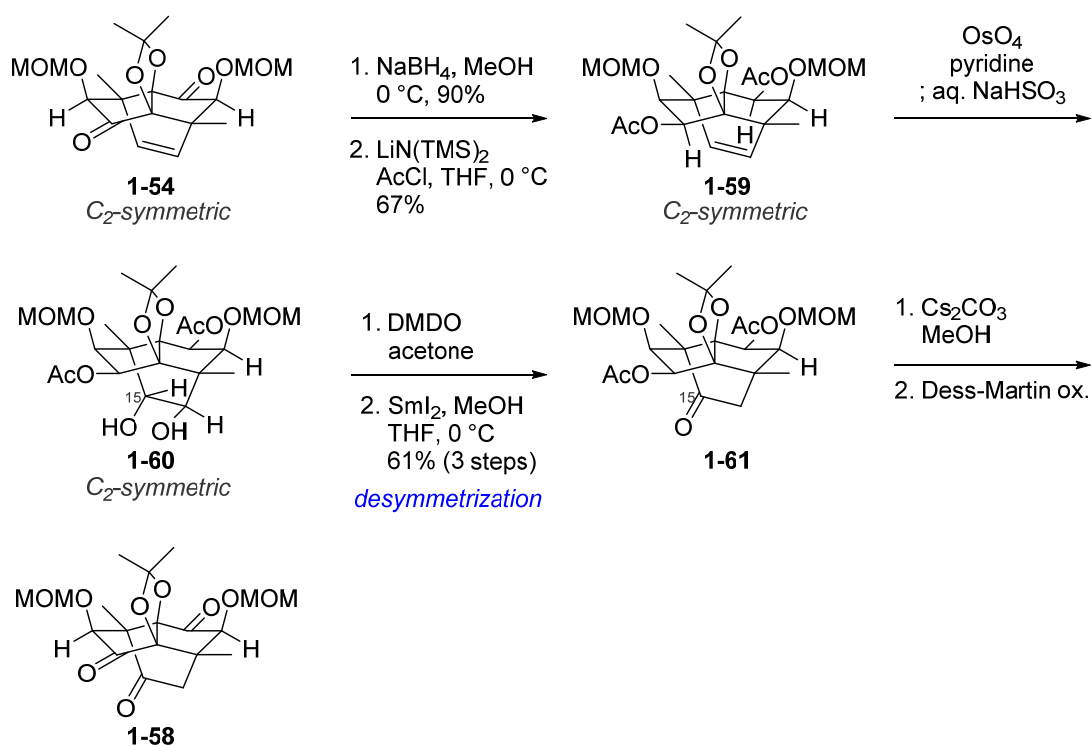
第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

この結果を受け、田淵博士は、C15位に所望の酸化度を導入するために以下の合成経路を立案・確立した(Scheme 1-10)²⁴。

C15位酸化における課題は、C15位に導入したヒドロキシ基のヘミアセタール形成を回避することである。そこで、**1-54**の2つのケトンの還元・保護によって**1-59**とした後、ジヒドロキシ化に付すことで、C15位にヒドロキシ基を保つ**1-60**への変換を実現した。**1-60**に対しDMDOを作用させることで α -ヒドロキシケトンへと選択的に酸化した後、ヨウ化サマリウムを作用させることで、C15位ケトン**1-61**を得ることができた。さらに脱保護・酸化を経て、所望のトリケトン**1-58**へと導いた。

以上の変換により、C15位に所望の酸化度導入を達成したが、そのために7工程も要するという課題を残していた。

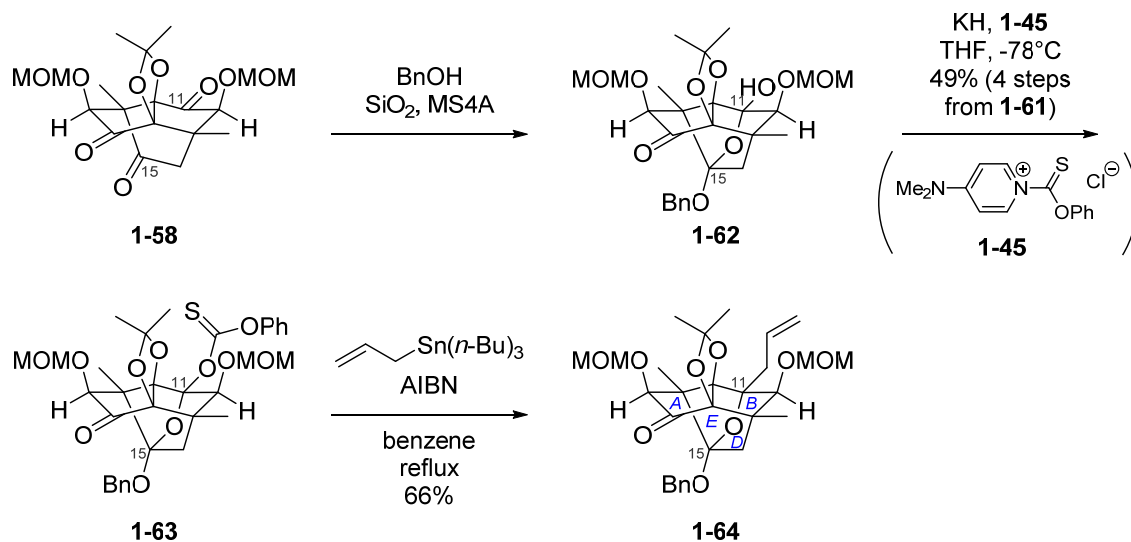
Scheme 1-10. Introduction of desired oxidation state at C15-position.



1-1. 序論

トリケトン **1-58** から 3 工程の変換を経て、四環性骨格 **1-64** を導いた(Scheme 1-11)^{21,23,24}。 **1-58** に対し、ベンジルアルコールを作用させることで、C15 位および C11 位ケトン間での渡環型アセタール形成が進行し、**1-62** を得た。**1-62** をラジカル前駆体であるチオ炭酸エステル **1-63** へと変換した後、ラジカル的アリル化の条件に付すことで、C11 位四置換炭素を構築し、C15 位に所望の酸化度を有する ABDE 環部を有する **1-64** へと導いた。

Scheme 1-11. Construction of tetracyclic ABDE-ring system.



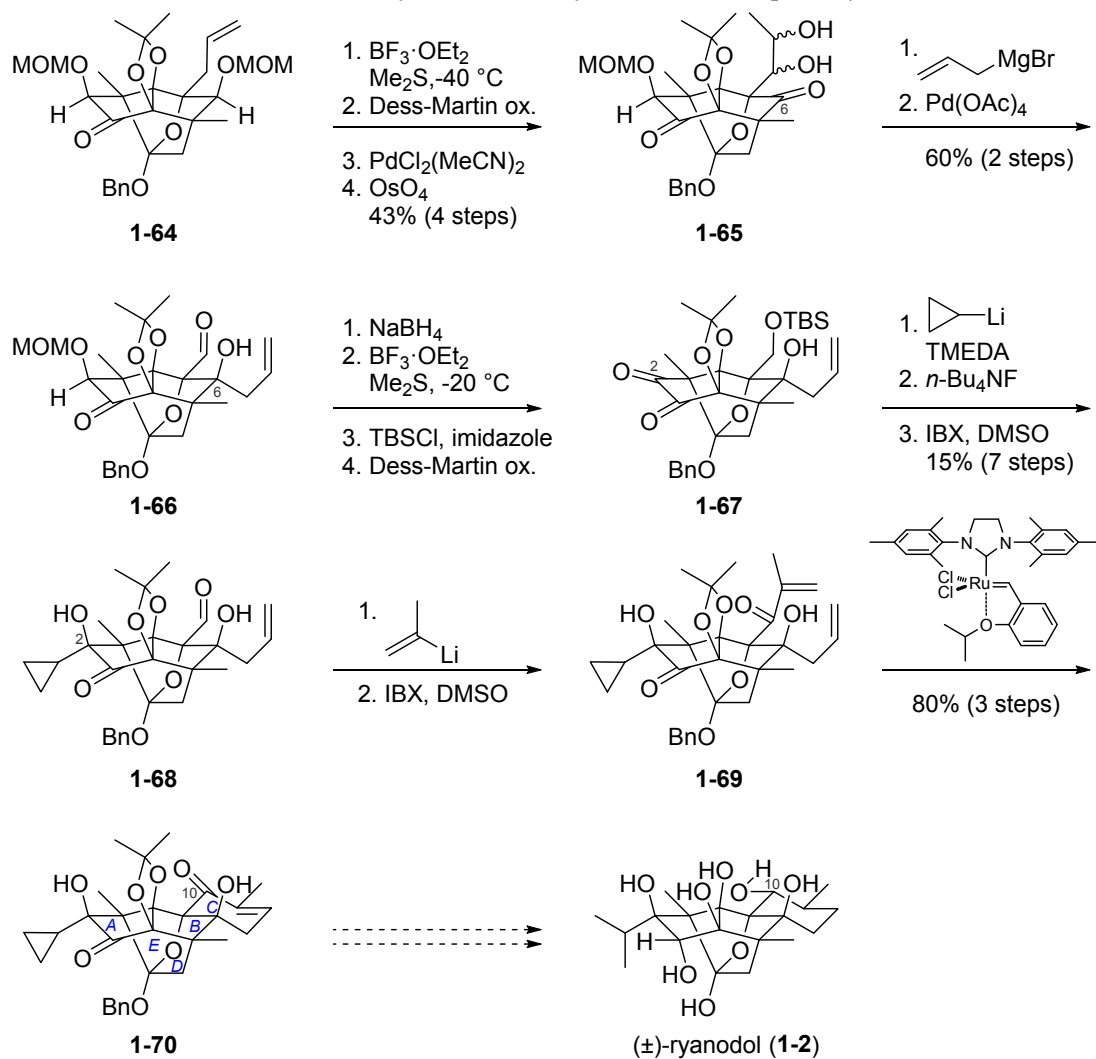
1-1-4-5. 全ての炭素骨格の構築と酸素官能基の導入

長友博士は、四環性骨格 **1-64** から **1-1** の全ての炭素骨格および酸素官能基を有する五環性骨格 **1-70** の合成に成功した(Scheme 1-12)²¹。

1-64 から 4 工程の位置選択的官能基変換によってケトン **1-65** とした後、C6 位へのアリル基の導入を経て、**1-66** とした。さらに 4 工程の官能基変換によってジケトン **1-67** とした後、C2 位へのシクロプロピルリチウムの付加、脱保護・酸化を経てアルデヒド **1-68** を導いた。**1-68** に対し、イソプロペニル基の付加を行った後、得られたジエン **1-69** を閉環メタセシス反応に付すことで、五環性骨格 **1-70** の合成に成功した。

しかし、後の検討によって、五環性骨格を有する分子の C10 位ケトンをも、所望の立体選択性で還元することが困難であると示された²⁵。したがって、C 環部の官能基化のためには合成計画を見直す必要があった。

Scheme 1-12. Synthesis of fully functionalized pentacycle.

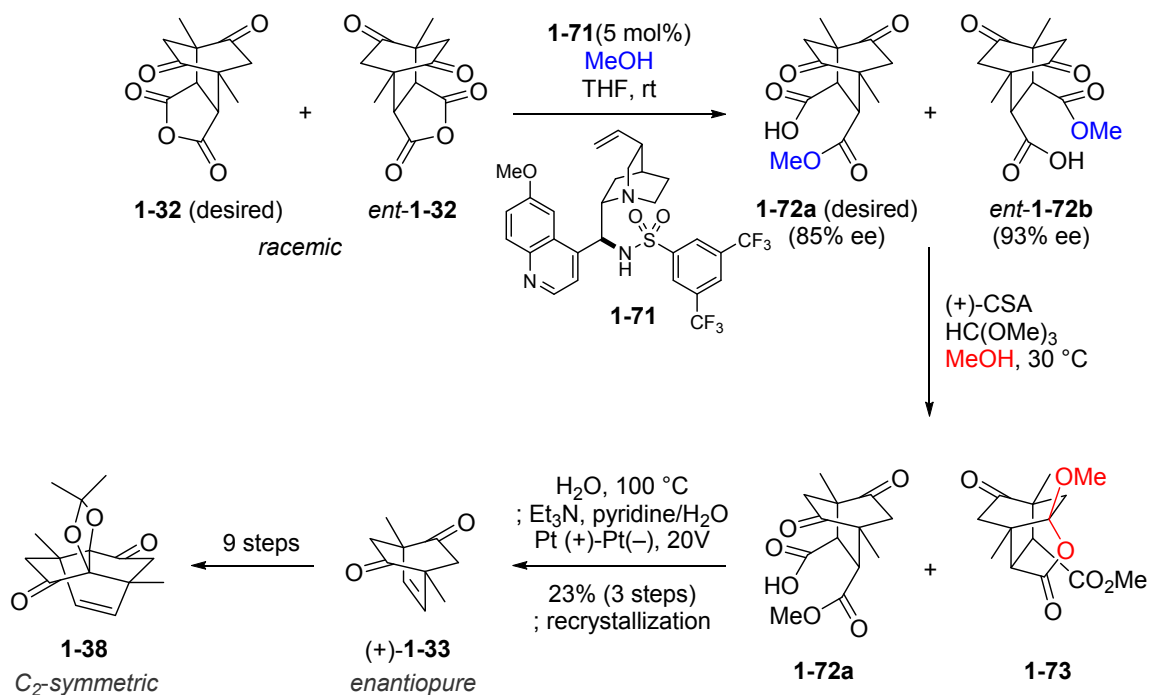


1-1-4-5. C_2 対称三環性中間体の不斉合成

ここまで述べた、所属研究室における先行研究の全てはラセミ合成である。したがって、(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成へ向け、中間体合成経路の不斉化が求められた。そこで所属研究室において、ビスクロ[2.2.2]オクテン **1-33**²⁶、およびビスクロ[3.3.2]デセン **1-35**²⁷の不斉合成が報告された。しかし、工程数や合成コストの観点から、より効率的な不斉合成経路が望まれた。そこで、筆者は本学修士課程において、以下の光学分割経路を立案・確立した(Scheme 1-13)²⁸。

環状酸無水物ラセミ体 **1-32** を、キニーネ誘導体 **1-71** を触媒とした不斉メタノリシス反応に付すことで、**1-72a**(85% ee)と *ent*-**1-72b**(93% ee)のジアステレオマー混合物へ導いた。これらジアステレオマー混合物を、メタノール溶媒中、酸で処理することで、*ent*-**1-72b**のみを選択的に環状アセタール **1-73**へ変換した。得られた **1-72a**と **1-73**の混合物からカルボン酸 **1-72a**を分液操作により分離した後、メチルエステルの加水分解・脱炭酸を経て、光学活性な(+)-**1-33**を合成した。さらに再結晶することで、光学的に純粋な(+)-**1-33**を得ることに成功した。本合成経路は、他の合成^{26,27}と比べ、工程数が少ないだけでなく、高価な試薬や煩雑な実験操作を必要としないため大量合成に適していた。

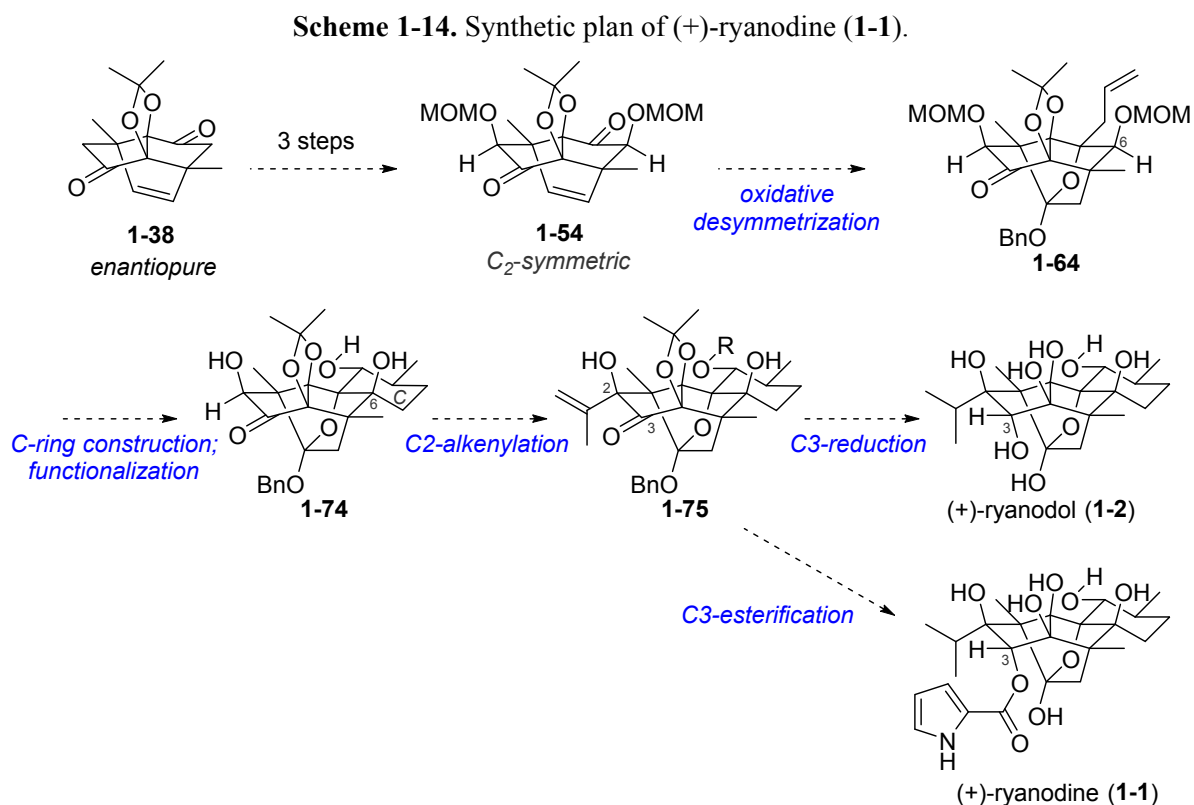
さらに、既に確立された9工程(Scheme 1-5)に従い **1-33**から C_2 対称三環性中間体 **1-38**へと変換した。

Scheme 1-13. Synthesis of enantiopure tricycle **1-38**.

1-1-5. 合成計画

ここまで述べた先行研究を基盤とし、筆者は、(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成研究を継続した。以下に合成計画を示す(Scheme 1-14)。

既に不斉合成を完了した、光学活性体の C_2 対称三環性中間体 **1-38** から出発し、確立された 3 工程を経て、**1-54** へと変換する。さらに、先行研究では 10 工程(Scheme 1-10, Scheme 1-11)を要した、**1-54** からの酸化的非対称化経路の最適化を経て、より効率的に四環性骨格 **1-64** を合成する。**1-64** の C6 位へ炭素鎖を導入した後、C 環構築と位置・立体選択的官能基化を経て、五環性骨格 **1-74** を導く。C2 位へのイソプロペニル基導入によって全ての炭素骨格を有する **1-75** へと変換する。C3 位ケトンの立体選択的還元を経て、(+)-リアノドール(**1-2**)へと導く。さらに、C3 位選択的ピロールカルボン酸エステル導入を経て、(+)-リアノジン(**1-1**)を合成する計画を立てた。



(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成を最終的な目標に設定するにあたり、第一にリアノドール(**1-2**)の合成経路確立を目指した。第二に、困難が予想される C3 位ピロールカルボン酸エステル導入法確立に向けたモデル実験を遂行した。第三に、リアノドール(**1-2**)から(+)-リアノジン(**1-1**)への変換を試みた。最後に、**1-75** からの C3 位ピロールカルボン酸エステル導入によって、**1-1** の不斉全合成を目指した。

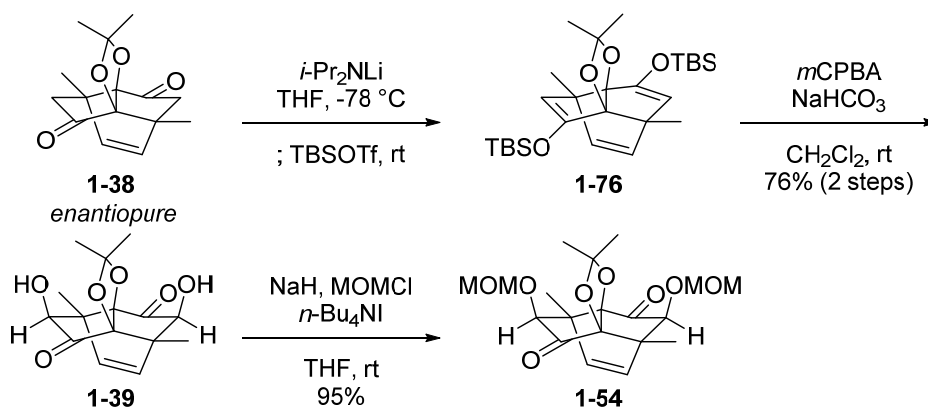
次節以降にてそれぞれの詳細について述べる。

1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

1-2-1. 高酸化度三環性骨格の合成

1-1-5 節で述べた合成計画(Scheme 1-14)に基づき、はじめに(+)-リアドール(**1-2**)の合成経路確立を目指した。

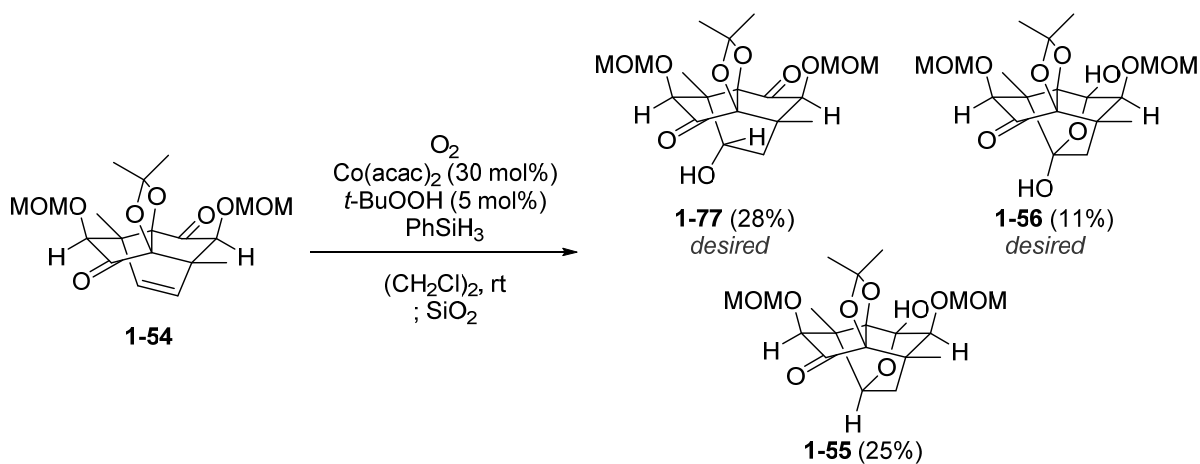
既に不斉合成を完了した、光学活性体の C_2 対称三環性分子 **1-38**²⁸ から出発し、確立された 3 工程(Scheme 1-5, Scheme 1-9)^{19,23} に従い、高酸化度三環性骨格 **1-54** へと変換した(Scheme 1-15)。**1-38** をシリルエノールエーテル **1-76** とした後、*m*CPBA を用いた Rubottom 酸化に付すことで、立体選択的に α -ヒドロキシケトン **1-39** を合成した。生じた 2 つの第 2 級ヒドロキシ基を MOM エーテルとして保護し、**1-54** へと変換した。

Scheme 1-15. Synthesis of **1-54**.

1-2-2. C15 位酸化の検討

1-1-4 節にて、C₂ 対称分子 **1-54** のオレフィン部位を、直接的にケトンへと酸化することが困難であった事実を述べた(Scheme 1-9)。ここで、共同研究者の更なる検討によって、**1-54** のオレフィン部位の官能基化に 2 価コバルト触媒を用いた反応が効果的であることが見出された^{23,29}。

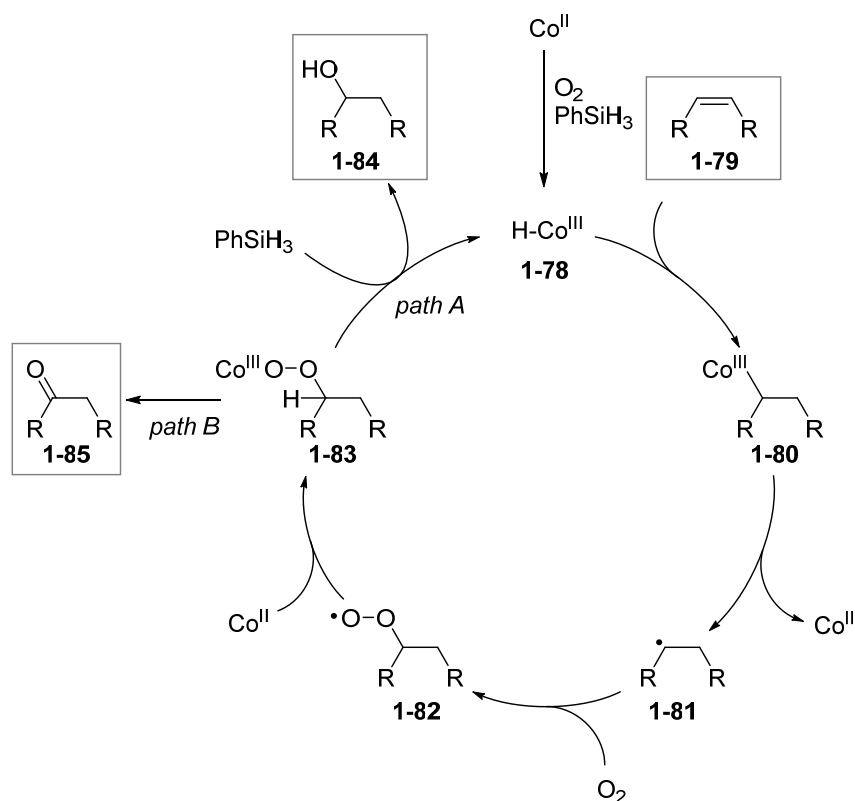
筆者はこの結果を受け、2 価コバルト触媒を用いた向山水和反応³⁰により、C₂ 対称分子 **1-54** の非対称化を行った(Scheme 1-16)。**1-54** に対し、室温、空気雰囲気下、二価コバルト触媒、フェニルシランと触媒量の *t*-ブチルペルオキシド(*t*-BuOOH)³¹ を作用させることで、所望の水和体 **1-77** および少量のビスヘミアセタール **1-56** を得ることができた。この際、望まないヘミアセタール **1-55** の生成を確認した。本反応はグラムスケールで行った際にも再現良く進行した。

Scheme 1-16. Mukaiyama hydration of **1-54**.

1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

向山水和反応の想定反応機構を示す(Scheme 1-17)³²。2 価コバルト種は、酸素とフェニルシランの作用によって、3 価のコバルトヒドリド種 **1-78** となる。**1-78** によって、オレフィン **1-79** がヒドロメタル化され、**1-80** を生成する。続いて、**1-80** の炭素-コバルト結合が均等開裂することで、2 価コバルトの放出を伴い、炭素ラジカル **1-81** が生じる。**1-81** が酸素および 2 価コバルトと反応し、3 価のコバルトペルオキシド **1-82** となる。**1-82** がフェニルシランによって還元されることで、水和体 **1-83** を生成し、3 価のコバルトヒドリド種 **1-78** を再生する(path A)。また、**1-82** からコバルトオキシドの脱離を経て、ケトン **1-85** へと至る副反応も進行する(path B)。

Scheme 1-17. Proposed mechanism of Mukaiyama hydration.

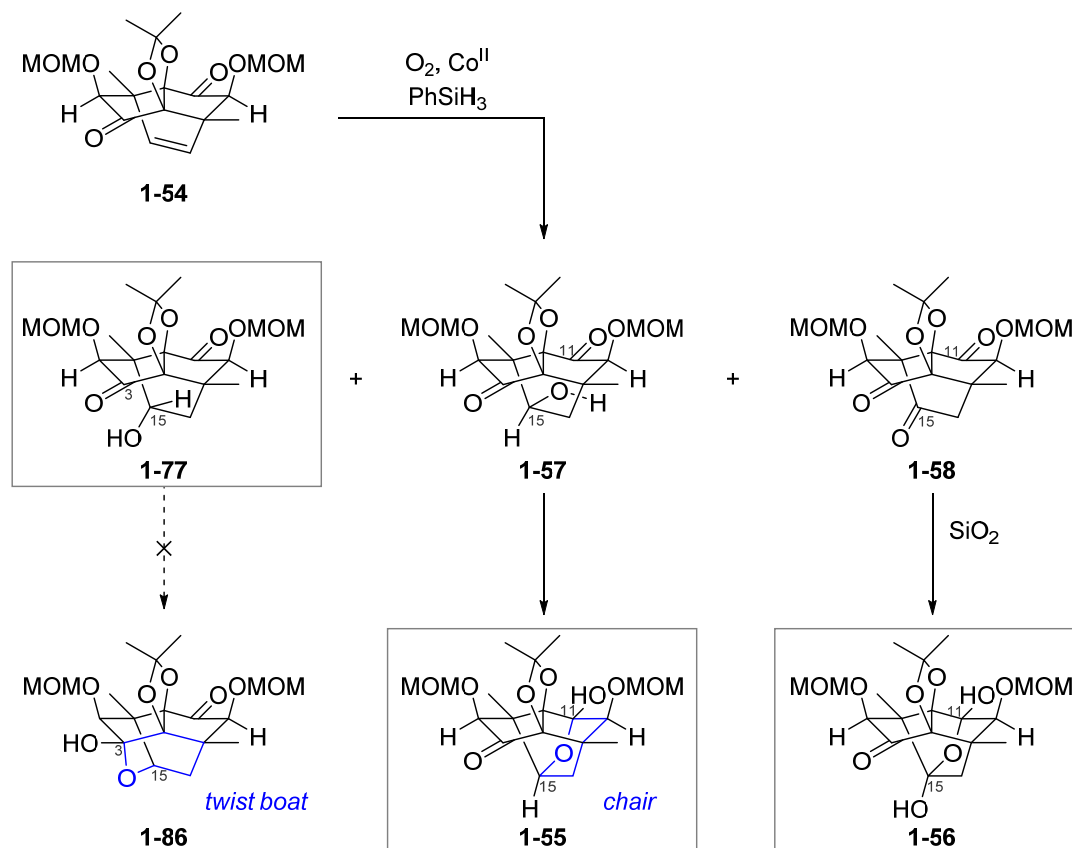


1-54 の向山水和反応(Scheme 1-16)によって、3種の生成物(**1-77**, **1-55**, **1-56**)を得た結果を以下に説明する(Scheme 1-18)。

オレフィン **1-54** の水和反応(Scheme 1-17, path A)によって、ジアステレオマーの関係にある2つの異性体 **1-77** と **1-57** を生じる。この際、基質 **1-54** が C_2 対称性を有するため、水和反応の位置異性体は **1-77** または **1-57** と等価である。この内 **1-57** は、 α 配向の C15 位ヒドロキシ基が C11 位ケトンに対し不可逆的なヘミアセタールを形成し、**1-55** となる(Scheme 1-9)。この現象は、**1-55** のイス型構造のヘミアセタールが極めて安定であることに起因する。一方で **1-77** の β 配向 C15 位ヒドロキシ基は C3 位ケトンに対するヘミアセタール形成を起こさなかった。これは、ねじれ舟型構造となるヘミアセタール **1-86** がエネルギー的に不利であるためと推察した。

またオレフィン **1-54** からのケトン形成(Scheme 1-17, path B)によって、少量生じたトリケトン **1-58** はシリカゲルを用いた精製過程において水和され、ビスヘミアセタール **1-56** へと変換された。

Scheme 1-18. Explanation for formation of three compounds from **1-54**.

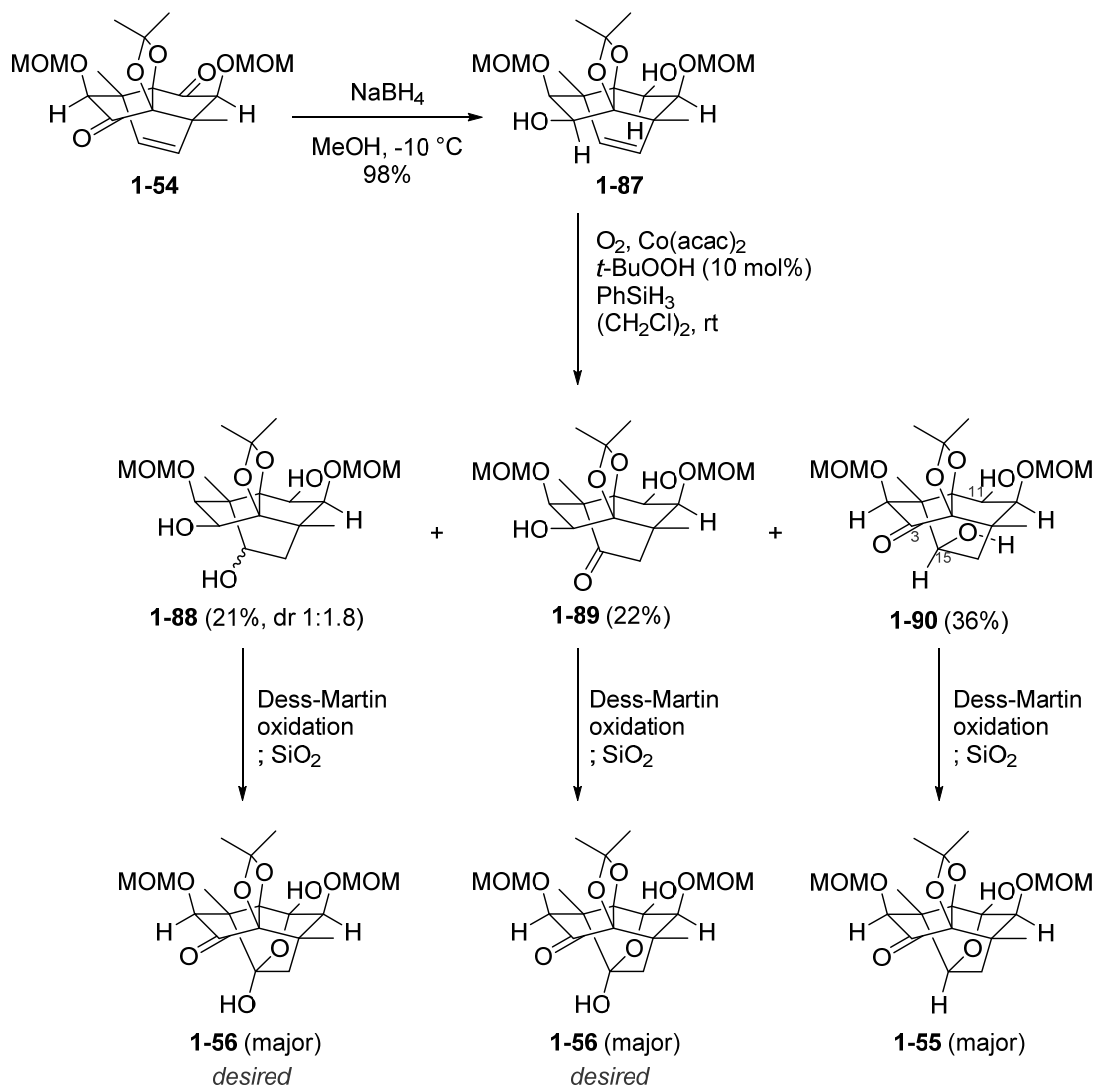


1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

以上のように、2 価コバルト触媒を用いた向山水和反応によって、**1-54** のオレフィンを経由して 1 工程で直接的に官能基化することができた。しかし、望まないへミアセタール **1-55** の生成に伴い、所望の生成物 **1-77** および、**1-56** の収率が低下した。そこで、へミアセタール形成を防ぐために、Scheme 1-10 に示したケトンの還元を経た変換を試みた(Scheme 1-19)。

まず、ジケトン **1-54** のヒドリド還元によって、ジオール **1-87**²⁴ を合成した。**1-87** を向山水和反応の条件に付したところ、問題となっていたへミアセタール形成を回避でき、水和体 **1-88**、C15 位ケトン **1-89**、および C3 位ケトン **1-90** の 3 種の生成物を得ることができた。そこで次に、これらの生成物をそれぞれ酸化反応に付した。その結果、**1-88** および **1-89** の Dess-Martin 酸化によって、所望の **1-56** を主生成物として得ることができた。しかし、向山水和反応の主生成物 **1-90** の酸化反応では、C11 位ヒドロキシ基が、C15 位ヒドロキシ基より速く酸化され、望まないへミアセタール **1-55** を与えた。この結果を受け、**1-87** 経路による、C15 位酸化の効率化は望めないと判断した³³。そこでジケトン **1-54** の向山水和反応(Scheme 1-16)を経た C15 位の官能基化を経て、以降の変換を行うこととした。

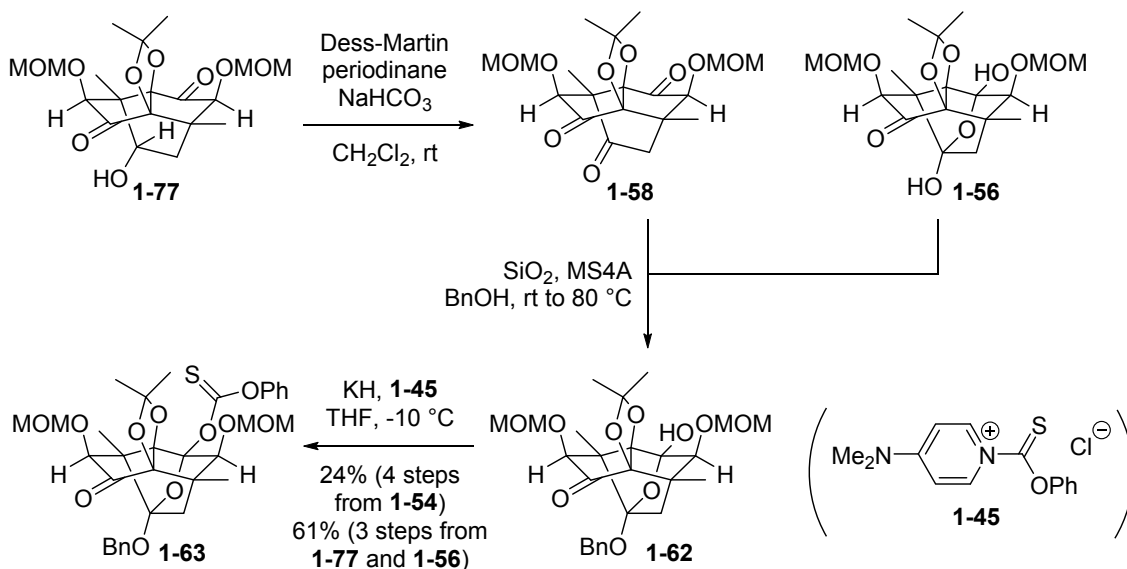
Scheme 1-19. Mukaiyama hydration of **1-87**.



第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

向山水和反応によって得た2種の化合物 **1-77** と **1-56** から、ラジカル反応前駆体 **1-63** を合成した (Scheme 1-20)。 **1-77** の Dess-Martin 酸化によってトリケトン **1-58** を得た³⁴。さらに水和体 **1-56** と混合した後、シリカゲル存在下、ベンジルアルコールを作用させることで、位置選択的アセタール形成・交換を行い、 **1-62** を合成した。続くチオ炭酸エステル化によって、 **1-63** へと導いた。

Scheme 1-20. Synthesis of radical donor **1-63**.

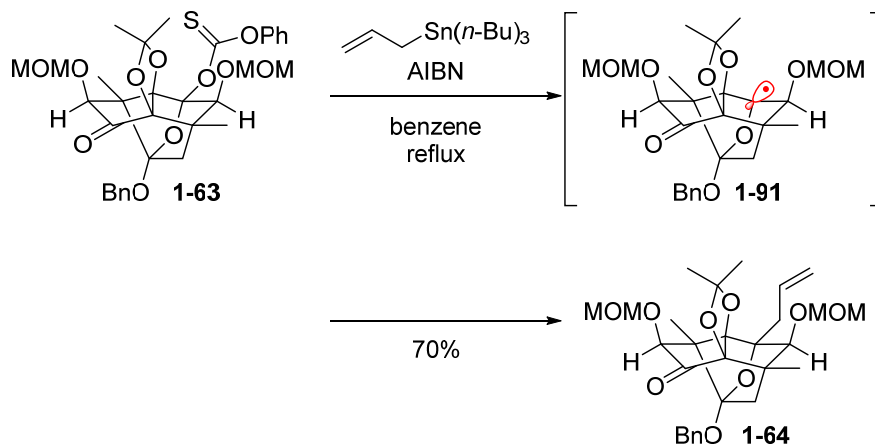


1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

1-2-3. 橋頭位ラジカル反応を用いた四環性骨格の構築

1-63 のラジカル的アリル化によって四環性骨格 **1-64** を合成した(Scheme 1-21)。チオ炭酸エステル **1-63** に対し、AIBN とアリルトリブチルスズを作用させることで、橋頭位ラジカル **1-91** を発生させ、これをアリルトリブチルスズで補足した。これにより、C11 位四置換炭素および四環性骨格の構築を達成した。

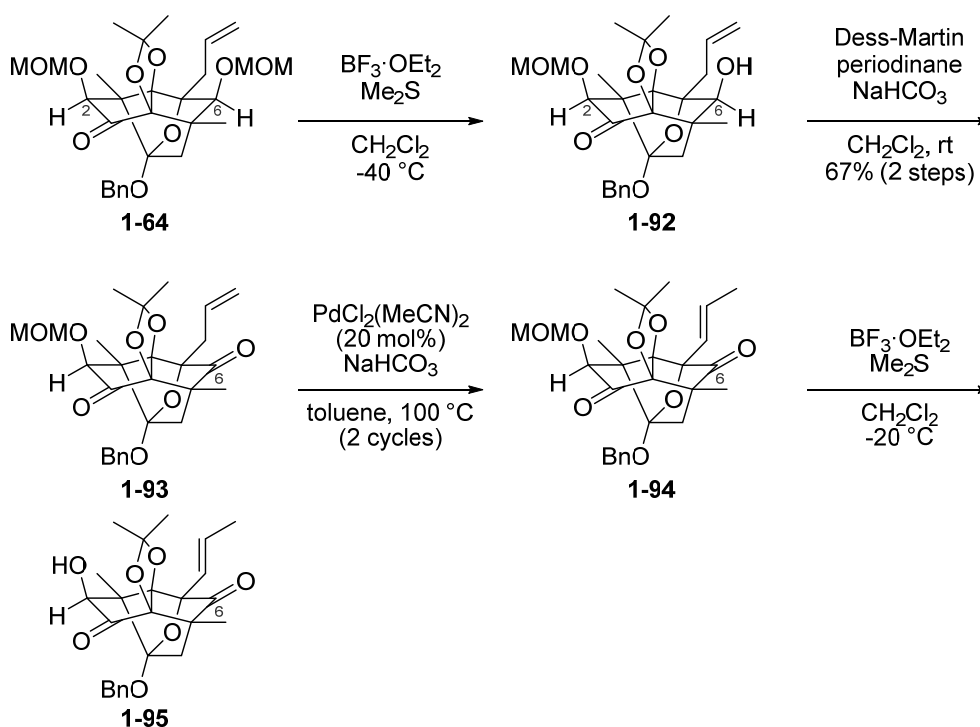
Scheme 1-21. Construction of tetracycle **1-64** via bridgehead radical allylation.



1-2-4. 五環性骨格の構築

次なる課題は C 環形成による五環性骨格の構築である。そこで、C 環形成に先立ち、必要な炭素鎖導入のための位置選択的官能基変換を行った(Scheme 1-22)。

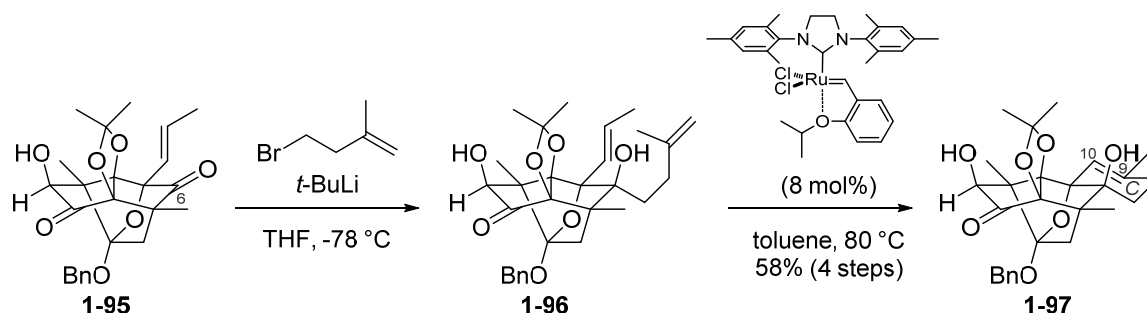
ビス MOM エーテル **1-64** に対し、ジメチルスルフィド存在下、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて BF_3 エーテル錯体³⁵ を作用させることで、より電子豊富な C6 位選択的脱保護²¹ を行い、**1-92** を合成した。生じたヒドロキシ基の Dess-Martin 酸化によって、C6 位ケトン **1-93** とした後、2 価パラジウム触媒を用いた末端オレフィンから内部オレフィンへ異性化³⁶ によって **1-94** を得た。ここで **1-94** に残るもう一方の MOM 基を除去し、**1-95** へと導いた。

Scheme 1-22. Regioselective functionalization of **1-64**.

1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

続いて C 環形成を行い、五環性骨格 **1-97** を構築した(Scheme 1-23)。 **1-95** に対し、5 炭素を有するアルキルリチウム種³⁷を作用させることで、C 環形成に必要なアルキル鎖を位置・立体選択的に導入し、ジエン **1-96** を得た。 **1-96** を、第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応³⁸に付すことで C 環形成を行い、五環性骨格 **1-97** を導いた。

Scheme 1-23. Construction of C-ring.

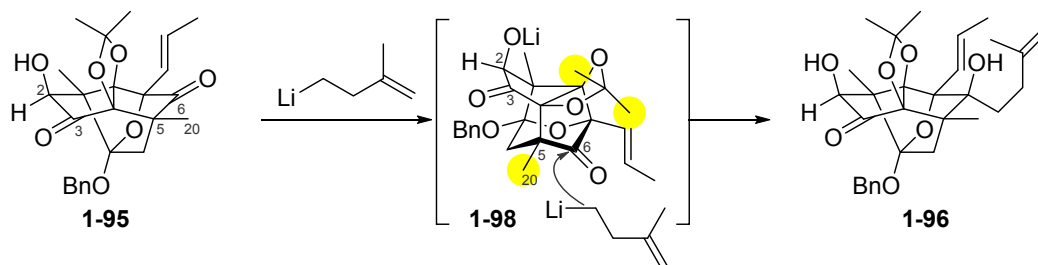


ジケトン **1-95** へのアルキル鎖導入における位置・立体選択性を以下のように考察した(Scheme 1-24)。 **1-95** は過剰量の有機リチウム種によって脱プロトン化され、アルコキシド **1-98** となる。 **1-98** に対する求核付加では、2 つのケトンに関して上下面があるため、計 4 種の異性体が生成し得る。ここで向きを変えた **1-98** の立体構造を示した。

アセトニドの 2 つのメチル基によって C3,6 位ケトンの上面は共に遮蔽されている。さらに C3 位ケトンは C20 位メチル基によって、反対側(分子下面)の求電子中心も遮蔽されている。したがって、 **1-98** が求核攻撃を受け得る 4 方向の内、最も空いているのは C6 位の下側であると予想される。加えて、C2 位アルコキシド形成により、隣接する C3 位ケトンの求電子性が低下した要因も考えられる。

これらの要因が複合的に関与することで、所望の位置・立体選択性が発現したと考察した。さらに、このようなアルコキシド **1-98** の形成は、C2位の脱プロトン化を経由したケトン α 位エピ化の抑制にも効果があったと推察される³⁹。

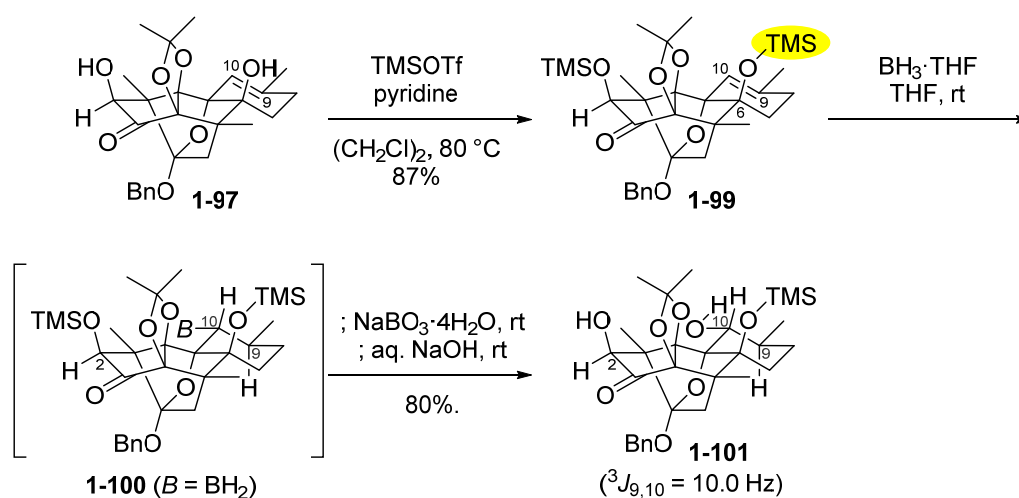
Scheme 1-24. Rationale for regio- and stereoselectivity of alkylation from **1-95**.



1-2-5. C 環部の官能基化

五環性骨格 **1-97** のオレフィン部位を足掛かりに、C 環の位置・立体選択的官能基化を行った (Scheme 1-25)。 **1-97** のジオールを TMS 基で保護し、**1-99** とした。 **1-99** に対し、ボラン THF 錯体を作動させたところ、所望の位置・立体選択性で、ヒドロホウ素化が進行した。この際、嵩高い C6 位 TMS 基を避けるように試薬が分子下面から接近したために、所望の立体選択性が発現したと考えた。塩基性条件下での酸化処理によって C2 位第二級ヒドロキシ基の脱保護が進行し、ジオール **1-101** を得た。なお、生成物の立体化学は、C9,10 位のメチンプロトン間の J 値 ($^3J_{9,10} = 10.0$ Hz) に基づき決定した。以上により、C 環上の C9,10 位の立体化学の構築を完了した。

Scheme 1-25. Functionalization of C-ring.

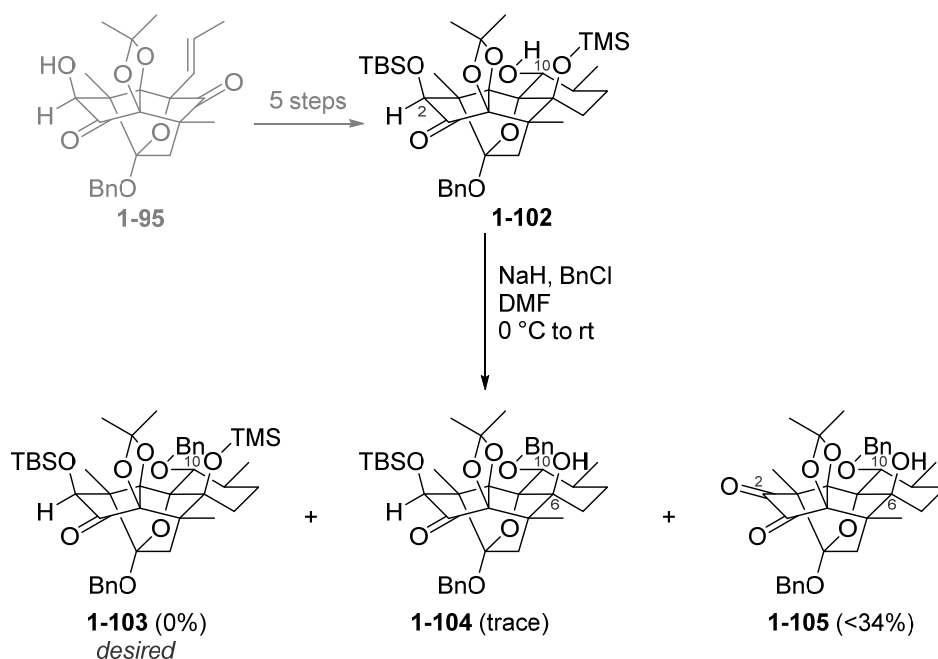


1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

次の課題は、ジオール **1-101** から C2 位ヒドロキシ基の位置選択的酸化を経た炭素鎖の導入である。そこで先に C10 位第二級ヒドロキシ基の保護を行うことにした。

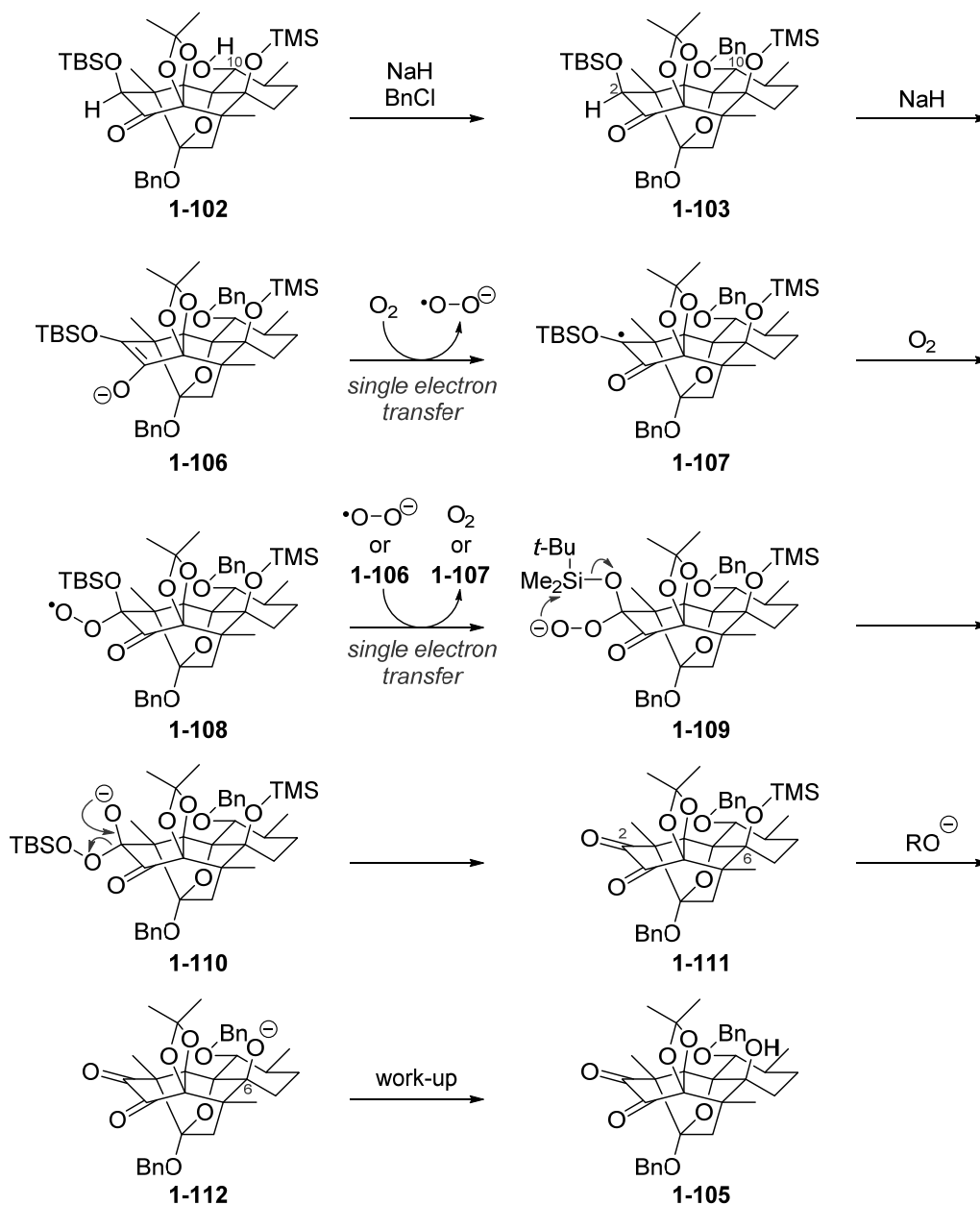
1-101 からの変換に先立ち、別途 **1-95** から 5 工程で合成した C2 位 TBS 保護体 **1-102**^{29,40} を用いて C10 位第二級ヒドロキシ基のベンジル保護を試みた (Scheme 1-26)。 **1-102** を水素化ナトリウムと塩化ベンジルで処理したところ、C10 位ベンジルエーテルの形成を確認できたが、予期せぬ酸化反応が進行した。所望の **1-103** は全く得られず、C6 位第三級ヒドロキシ基が脱保護された **1-104** が僅かに生成したものの、酸化体 **1-105**⁴¹ を主生成物として得た。反応の物質収支・再現性が共に低く、このような副反応を制御・抑制することは困難であった。

Scheme 1-26. Unexpected oxidation of **1-102** under basic conditions.



想定する **1-105** の生成機構を示した(Scheme 1-27)⁴²。まず **1-102** の C10 位ベンジルエーテルの形成によって **1-103** が生じる。水素化ナトリウムの作用によって、C2 位の脱プロトン化が起き、エノラート **1-106** となる。**1-106** と、混入した微量の酸素分子との間で一電子移動が起こりラジカル活性種 **1-107** となった後、再び酸素分子と反応しペルオキシラジカル **1-108** を生成する。系中に存在するアニオン種との間で一電子移動が起き、ペルオキシアニオン **1-109** を生じる。分子内でのシリル基の移動が進行し、アルコキシド **1-110** となった後、シリルペルオキシアニオンの脱離を経て、C2 位ケトン **1-111** が生成する。系中に生じた求核種によって、C6 位 TMS 基の除去が進行し、後処理を経て **1-105** が生じたと推察した。

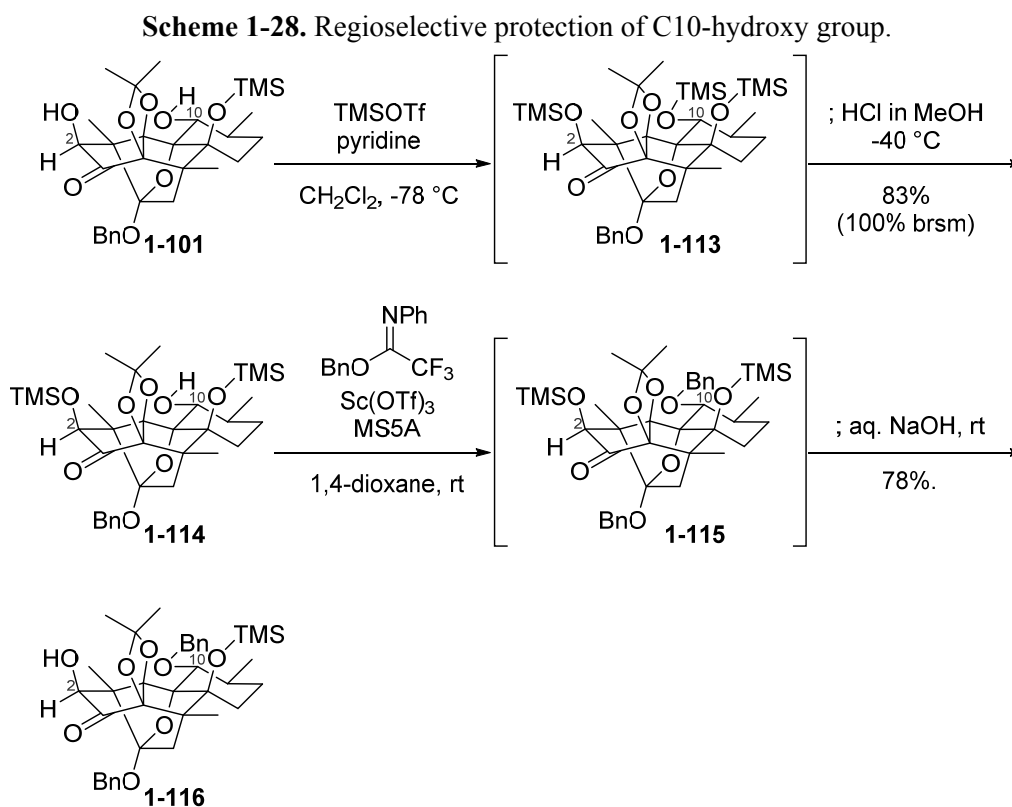
Scheme 1-27. Proposed mechanism of oxidation to **1-105**.



1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

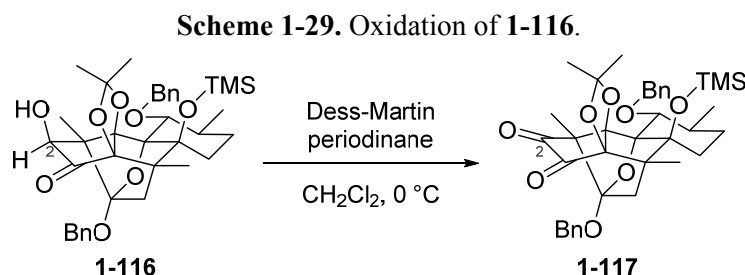
このように、C3 位ケトン α 位に活性プロトンをもつ分子は、塩基性条件に不安定であった。この結果を受け、Lewis 酸条件による C10 位ヒドロキシ基の位置選択的保護が共同研究者によって達成された^{23,29}。そこで筆者は、その手法に従い、前に合成を示したジオール **1-101** からの変換を行った (Scheme 1-28)。

ジオール **1-101** に対し、TMSOTf を作用させることで、C2 および C6 位第二級ヒドロキシ基両方を一時的に TMS 保護し、**1-113** とした。次に塩酸メタノール溶液で反応を停止させることで、より電子豊富な C10 位ヒドロキシ基を位置選択的に脱保護し、**1-114** とした。Lewis 酸として Sc(OTf)₃ 存在下、イミデートを用いる条件⁴³により、遊離した C10 位ヒドロキシ基のベンジル保護を行い、**1-115** とした。反応を水酸化ナトリウム水溶液で停止させることで、C2 位ヒドロキシ基の脱保護を行い、**1-116** へと導いた。



1-2-6. C2 位炭素鎖導入の検討

次の課題は、C2 位への 3 炭素ユニットの導入である。まず、**1-116** の Dess-Martin 酸化によって、1,2-ジケトン **1-117** を合成した(Scheme 1-29)。

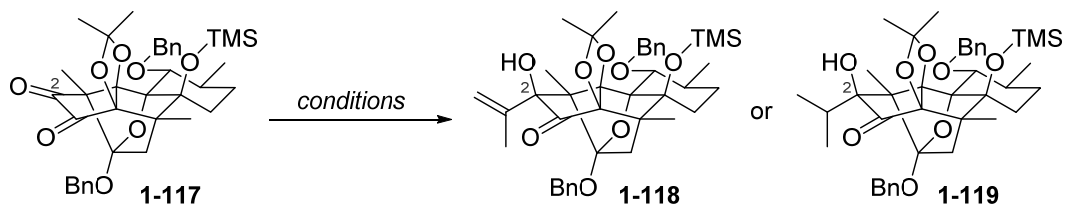


1-117 の C2 位への炭素鎖導入を検討した(Table 1-1)。予備的な知見として、**1-117** に対してイソプロペニルリチウムのみを作用させた際には、付加体 **1-118** が僅かしか得られず、かつ再現性が低いことが分かっていた^{29,41}。

そこで筆者は、無水塩化セリウムを添加する条件⁴⁴によって、付加体 **1-118** を再現性良く与えることを見出した(entry 1)。溶媒をエーテルに変更した際にも、変換率良く **1-118** が得られたが、再現性が低かった(entry 2)。未反応の原料 **1-117** が残存した結果を受け、**1-117** の反応性を向上させる目的で、Lewis 酸の添加を試みた。しかし、BF₃ エーテル錯体⁴⁵ や TMSOTf を添加した際には、改善は見られなかった(entries 3,4)。塩化セリウムの代わりに、塩化イッテルビウム(III)⁴⁶ や Yb(OTf)₃⁴⁷ を用いた際には、ほとんど付加体 **1-118** を得ることができなかった(entries 5,6)。イソプロピル Grignard 試薬と無水塩化セリウムの組み合わせでは、全く反応が進行しなかった(entry 7)。以上の結果を受け、entry 1 の条件を適用し、反応を 2 サイクル行うことで付加体 **1-118** の収率向上を図った(entry 8)。その結果、依然として満足行く収率を達成するには至らなかったが、再現良く、付加体 **1-118** を得ることに成功した。本反応によって、計 100 ミリグラム以上の **1-118** を合成することができた。

1-2. (+)-リアドールの不斉全合成

Table 1-1. Introduction of 3-carbon unit at C2-position.



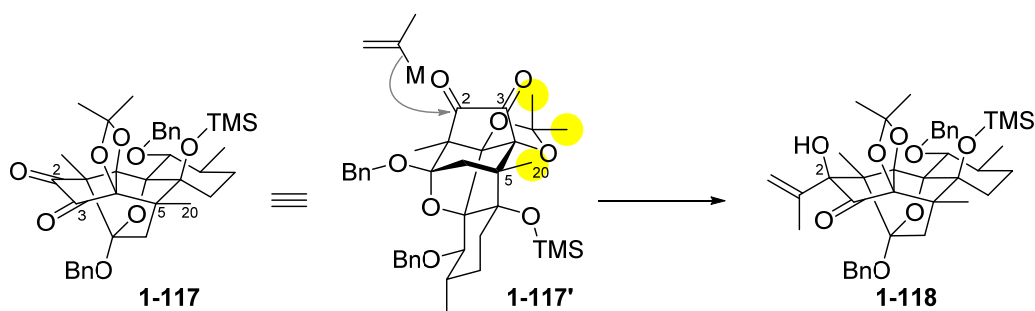
entry		conditions	results
1		<i>t</i> -BuLi, CeCl ₃ THF, -78 °C	1-117 : 1-118 = 1 : 1.6 ~ 1 : 2.2
2		<i>t</i> -BuLi, CeCl ₃ Et ₂ O, -78 °C	1-117 : 1-118 = 1 : 1.5 <i>irreproducible</i>
3		<i>t</i> -BuLi, CeCl ₃ BF ₃ ·OEt ₂ THF, -78 °C	1-117 : 1-118 = 1 : 1.8
4		<i>t</i> -BuLi, CeCl ₃ TMSOTf THF, -78 °C	1-117 : 1-118 = 1 : 1.8
5		<i>t</i> -BuLi, YbCl ₃ THF, -78 °C	1-118 (trace) 1-117 (major)
6		<i>t</i> -BuLi, Yb(OTf) ₃ THF, -78 °C	1-118 (trace) 1-117 (major)
7		CeCl ₃ THF, 0 °C	no reaction
8		<i>t</i> -BuLi, CeCl ₃ THF, -78 °C (2 cycles)	1-118 (24%, 2 steps) 1-117 (<29%)

第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

1,2-ジケトン **1-117** へのイソプロペニル基導入における位置・立体選択性を以下のように考察した (Scheme 1-30)。 **1-117** に対する求核付加では、2つのケトンに関して上下面があるため、計4種の位置・立体異性体が生成し得る。ここで向きを変えた **1-117** の立体構造 **1-117'** を示した。

アセトニドの2つのメチル基によってC2,3位ケトンの上面は共に遮蔽されている。さらにC3位ケトンはC20位メチル基によって、反対側(分子下面)の求電子中心も遮蔽されている。したがって、**1-117** 求核攻撃を受け得る4方向の内、最も空いているのはC2位の下側であると予想される。これらの立体的要因によって、所望の位置・立体選択性が発現し、**1-118** を単一の異性体として与えたと考察した。

Scheme 1-30. Rationale for regio- and stereoselectivity on alkenylation of **1-117**.



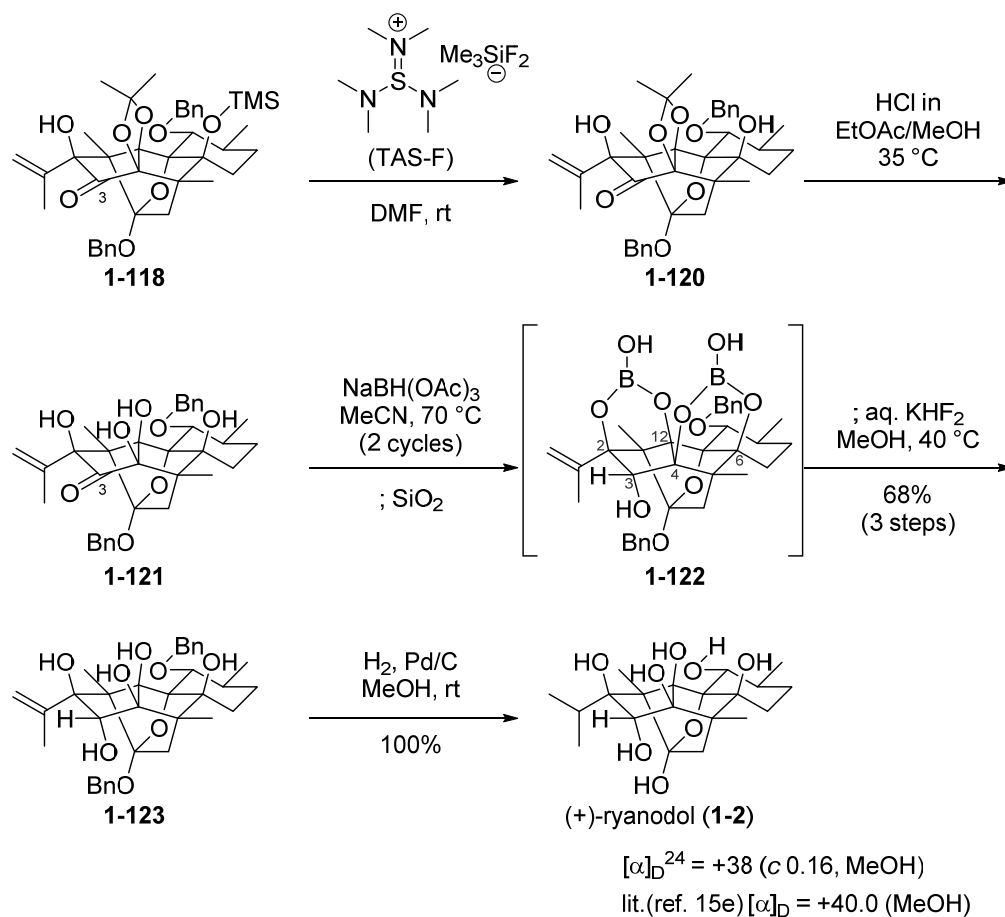
1-2. (+)-リアノドールの不斉全合成

1-2-7. (+)-リアノドールの不斉全合成

ここまで、(+)-リアノドール(**1-2**)に存在する全ての炭素骨格 **1-118** の構築を完了した。**1-2** の全合成に向け残る最後の課題は、C3 位ケトンの立体選択的還元を経て、全ての不斉点を構築することである。これをヒドロキシ基の配向を利用したヒドリド還元によって実現した(Scheme 1-31)。

1-118 を TAS-F⁴⁸ で処理することで TMS 基の除去を行い、**1-120** とした。さらに酸処理によるアセトニドの除去を経て、テトラオール **1-121** を合成した。**1-121** に対し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム⁴⁹ を作用させることで、隣接するヒドロキシ基の配向を利用した C3 位ケトンの立体選択的還元を行った。この変換により、**1-121** に存在するヒドロキシ基と同一方向からの、C3 位ケトンの還元が進行し、C3 位に所望の立体化学を導入することができた。しかしながら、シリカゲルを用いた後処理後においても、試薬由来の安定なホウ酸エステル **1-122** として存在することが判明した。この現象は、生成物がホウ素原子に対して高い親和性を示したために起きたものと考えた。そこでメタノール中、フッ化水素カリウム⁵⁰ で処理することで、ホウ酸部位を除去し、ペンタオール **1-123** を得ることができた。これにより全ての不斉点の構築を完了した。最後に、**1-123** を接触水素化に付すことで、2 つのベンジル基の除去とイソプロペニル基の還元を行い、(+)-リアノドール(**1-2**)へと導くことに成功した。

Scheme 1-31. Asymmetric total synthesis of (+)-ryanodol (**1-2**).



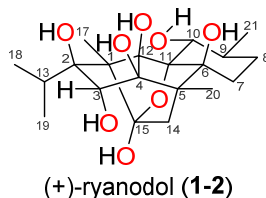
第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

合成した **1-2** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR スペクトル、高分解能 MS スペクトルは、天然物(+)-リアノジン (**1-1**)の加水分解(Scheme 1-1)によって得た **1-2** と良い一致を示した。合成品と標品との NMR スペクトルの比較を Table 1-2 に示した。さらに、比旋光度 $[\alpha]_D$ 、および融点も Deslongchamps らによって報告された値^{15c} と良い一致を示した。したがって、(+)-リアノドール(**1-2**)の不斉全合成をここに達成した。

Table 1-2. Comparison of NMR data of authentic and synthetic (+)-ryanodol (**1-2**) in CD_3OD .

No.	authentic (+)- 1-2		synthetic (+)- 1-2	
	^1H [δ , multi., J (Hz)]	^{13}C (δ)	^1H [δ , multi. J (Hz)]	^{13}C (δ)
1		65.4		65.4
2		84.9		84.9
3	4.12 (s)	91.6	4.12 (s)	91.6
4		92.6		92.6
5		49.6 ^a		49.7 ^a
6		86.6		86.6
7a	1.26 (ddd, 12.8, 4.6, 1.7)	26.6	1.26 (ddd, 12.7, 4.1, 2.3)	26.6
7b	2.08 (ddd, 12.8, 12.8, 5.5)		2.08 (ddd, 12.7, 12.7, 5.4)	
8a	1.45 (dddd, 13.2, 13.2, 12.8, 4.6)	29.4	1.46 (dddd, 13.1, 12.7, 12.7, 4.1)	29.4
8b	1.51 (dddd, 13.2, 5.8, 5.5, 1.7)		1.51 (dddd, 13.1, 5.4, 5.4, 2.3)	
9	1.83 (ddqd, 13.2, 10.4, 6.3, 5.8)	35.4	1.83 (ddqd, 12.7, 10.0, 6.3, 5.4)	35.4
10	3.77 (d, 10.4)	72.9	3.78 (d, 10.0)	72.9
11		87.3		87.3
12		96.3		96.3
13	2.15 (qq, 6.8, 6.3)	30.7	2.15 (qq, 6.8, 6.8)	30.7
14a	1.73 (d, 13.1)	41.5	1.74 (d, 13.6)	41.5
14b	2.51 (d, 13.1)		2.51 (d, 13.6)	
15		103.1		103.1
17	1.33 (s)	10.2	1.33 (s)	10.2
18	1.00 (d, 6.3)	19.4	1.00 (d, 6.8)	19.4
19	1.08 (d, 6.8)	19.5	1.08 (d, 6.8)	19.5
20	1.12 (s)	13.2	1.12 (s)	13.2
21	1.01 (d, 6.3)	19.0	1.01 (d, 6.3)	19.0

^aDeduced from the HMBC correlation.



1-3. C3 位ピロールカルボン酸エステル導入のモデル検討

1-3-1. 背景・目的

筆者は前節にて(+)-リアノール(**1-2**)の不斉全合成を達成した。最終的な標的分子である、(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成に向け、残る最後の課題は C3 位ピロールカルボン酸エステルの導入である。しかし、1-1-3 節にて述べたように、**1-2** の C3 位ヒドロキシ基は極めて反応性が乏しいことが示されている。それゆえに、**1-2** から **1-1** への変換には困難が予想される。

ここで **1-2** の C3 位第二級ヒドロキシ基が反応性に乏しい理由を以下に考察した。DFT 計算によって求めた **1-2** の三次元構造を示した(Figure 1-4)⁵¹。(b)および(d)に示した構造は、向きを変えて表した **1-2** の立体構造である。青色で示したビシクロ[3.2.1]オクタン骨格に注目すると、不活性な 3 位ヒドロキシ基は分子の concave 面に存在することがわかる。そのみならず、近傍に存在する C19,20 位の 2 つのメチル基によって著しく遮蔽されている。これらの立体的要因によって、C3 位ヒドロキシ基は速度論的に保護されており、第二級ヒドロキシ基でありながらも、極めて反応性が低いと考察した。

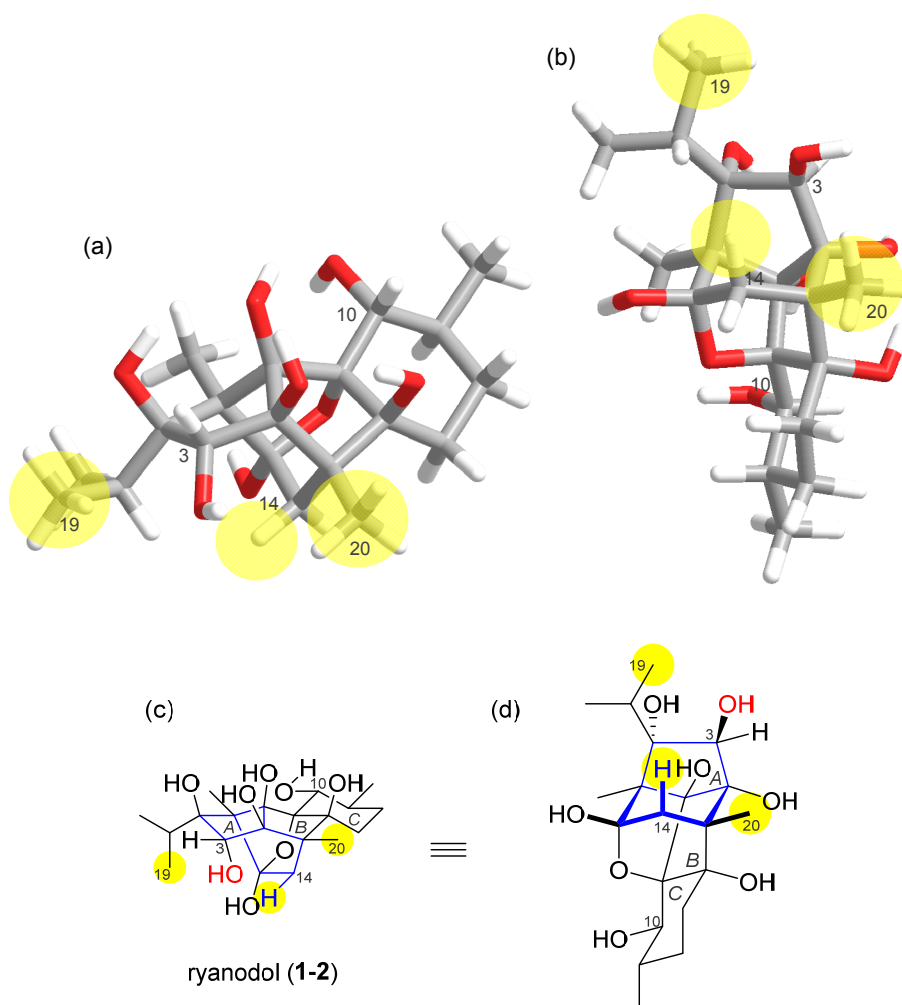
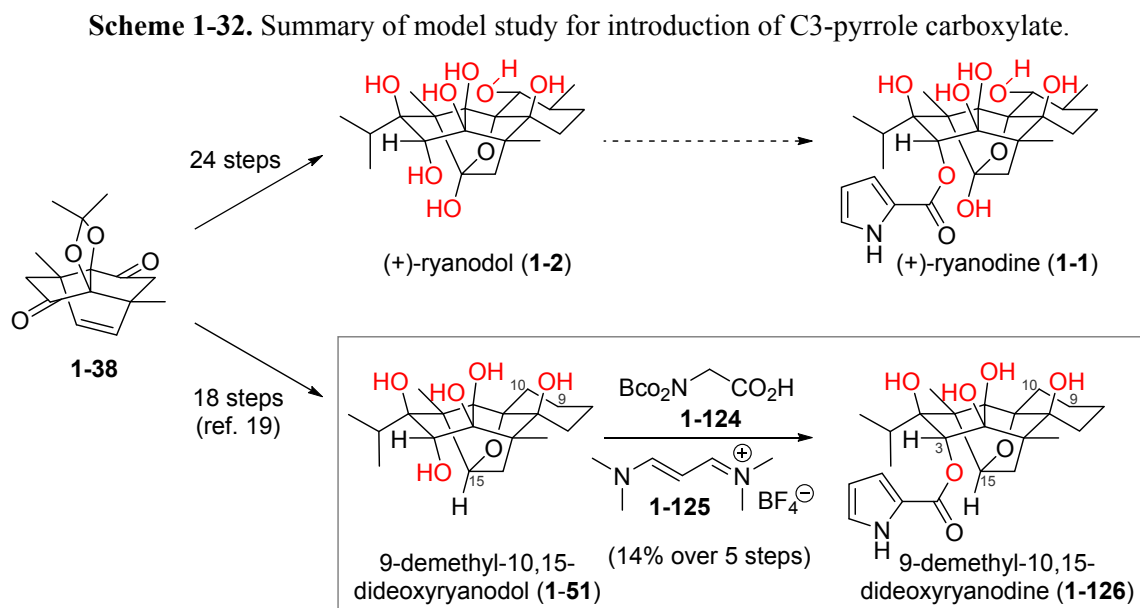


Figure 1-4. Steric congestion of C3-hydroxy group of ryanodol (**1-2**).

第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

そこで筆者は本学修士課程において、**1-2** から **1-1** への変換法確立を見据え、以下のモデル実験を遂行した(Scheme 1-32)²⁸。すなわち、既に合成法が確立されていた 9-デメチル-10,15-ジデオキシリアノドール(**1-51**)¹⁹をモデル基質に定め、その C3 位第二級ヒドロキシ基に対するピロールカルボン酸エステル化を試みた。その結果、グリシン保護体 **1-124** とのエステル縮合、**1-125** を用いた 3 炭素の増炭によるピロール環形成を経た 5 工程の変換によって、9-デメチル-10,15-ジデオキシリアノジン(**1-126**)を導くことに成功した。



しかし修士課程での結果では、おそらく反応のスケールが微量であったがゆえに、**1-51** から **1-126** への変換が低収率(5 工程 14%)に留まっていた⁵²。また、エステル化におけるモデル基質 **1-51** の反応性に関して十分な知見が得られていなかった。そこで筆者は本節にて、本モデル実験の実用性の立証と系統化を目的に、**1-126** の再合成と **1-51** のエステル化に関して更なる調査を行った。

1-3. C3 位ピロールカルボン酸エステル導入のモデル検討

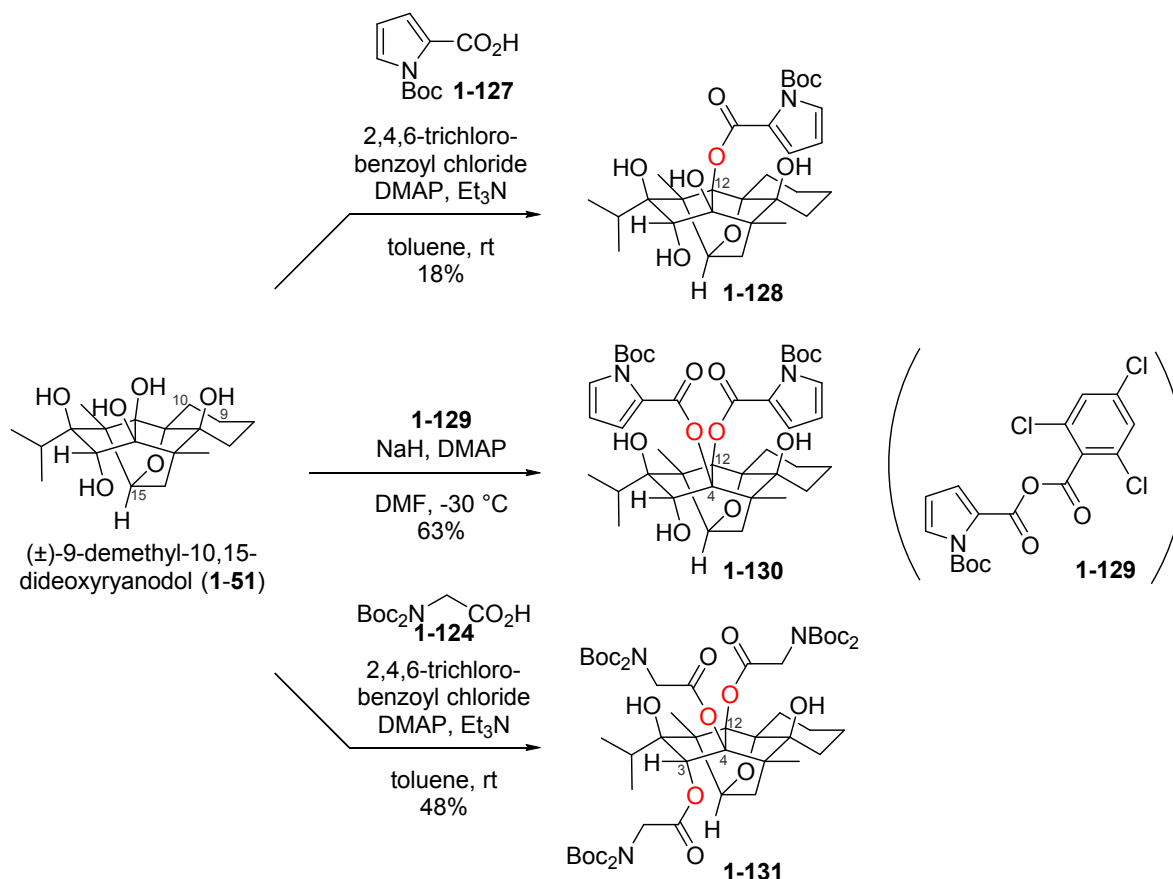
1-3-2. 無保護基質のエステル縮合

無保護のモデル基質 **1-51** を用いたエステル化を試みた(Scheme 1-33)。なお、以降のモデル検討には全てラセミ体の **1-51** を用いた。

ペンタオール **1-51** を、ピロールカルボン酸 **1-127**⁵³との改良型山口法⁵⁴によるエステル縮合に付したところ、低収率ながら、C12 位第三級ヒドロキシ基がエステル化された **1-128** が得られた。さらに **1-51** に対し、水素化ナトリウム存在下、混合酸無水物 **1-129** を作用させたところ、C4 位および C12 位の 2 箇所の第三級ヒドロキシ基がエステル化され、ジエステル **1-130**²⁸ を主生成物として得た。一方で、**1-51** と、グリシン保護体 **1-124**⁵⁵との山口法によるエステル縮合では、C4,12 位の 2 つの第三級ヒドロキシ基に加え、所望の C3 位ヒドロキシ基のエステル化が進行し、トリエステル **1-131** を良好な収率で与えた。

以上の検討によって、モデル基質 **1-51** のエステル化において、グリシン保護体 **1-124** は、ピロールカルボン酸 **1-127** に比して高い反応性を示すことが明らかになった。

Scheme 1-33. Esterification of model pentaol **1-51**.



第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

得られたエステル **1-128**、ジエステル **1-130**、およびトリエステル **1-131** の位置化学の決定について述べる。まず、C3 位でのエステル結合の有無を ^1H NMR スペクトルにおける、C3 位メチンプロトンの化学シフトの比較によって判別した(Figure 1-5)。3 種の生成物の内、**1-131** が、エステル化基質 **1-51** と比較して、C3 位メチンプロトンの顕著な低磁場シフトを示したことから、**1-131** は C3 位にエステル結合を有すると決定した。なお、重クロロホルム中での ^1H NMR スペクトルにおいて、**1-128** および **1-130** は、C3 位メチンプロトンと C3 位ヒドロキシ基の間で J カップリングを示した。それゆえに **1-128** と **1-130** は C3 位にエステル結合を持たないことを確認した。

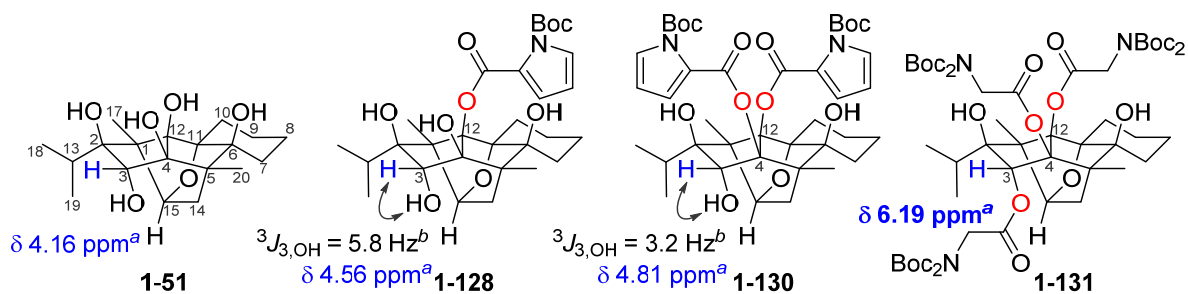


Figure 1-5. Comparison of ^1H NMR chemical shifts of **1-51**, **1-128**, **1-130** and **1-131** at C3-position.
(^a400 MHz, CD_3OD . ^b400 MHz, CDCl_3 .)

1-3. C3 位ピロールカルボン酸エステル導入のモデル検討

残る位置化学の決定は、¹H NMR スペクトルからでは困難であったため、¹³C NMR スペクトルの比較を行い決定した。HMQC および HMBC スペクトルに基づき、エステル化基質 **1-51**、エステル **1-128**、ジエステル **1-130**、およびトリエステル **1-131** の ¹³C NMR スペクトルを帰属・比較した (Table 1-3)。第三級ヒドロキシ基をエステル化すると、アルコール α 位の炭素原子の化学シフトが 10 ppm 近くの低磁場シフトを起こすことが報告されている⁵⁶。**1-128** の C12 位、**1-130** の C4 位と C12 位、**1-131** の C4 位と C12 位の炭素原子において、顕著な低磁場シフトを示したことから、それらの第三級ヒドロキシ基がエステル化されたと判断した。以上により、**1-128**、**1-130** および **1-131** の全ての位置化学を決定した。

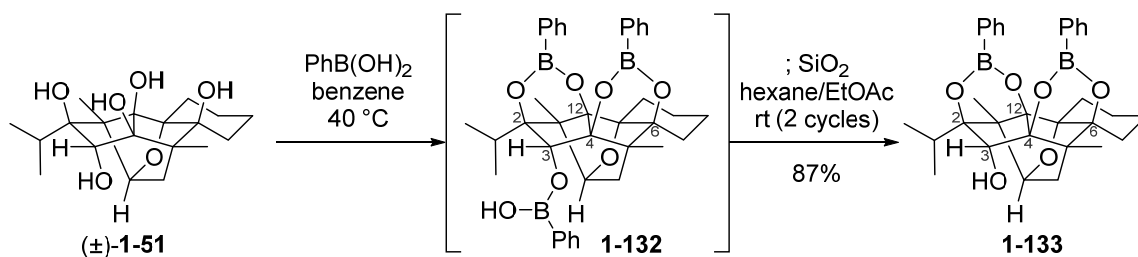
Table 1-3. Comparison of ¹³C NMR chemical shifts of **1-51**, **1-128**, **1-130** and **1-131**.^a

carbon number	δ [ppm]						
	1-51	1-128	Δ(1-128-1-51)	1-130	Δ(1-130-1-51)	1-131	Δ(1-131-1-51)
1	65.0	68.6	3.6	68.5	3.5	67.8	2.8
2	84.3	82.3	-2.0	82.6	-1.7	82.7	-1.6
3	92.1	92.6	0.5	90.6	-1.5	88.7	-3.4
4	92.7	93.6	0.9	103.2	10.5	100.6	7.9
5	51.2	53.5	2.3	55.9	4.7	55.5	4.3
6	84.7	83.7	-1.0	84.0	-0.7	83.6	-1.1
7	27.4	27.6	0.2	28.0	0.6	28.3	0.9
8	20.4	20.5	0.1	20.9	0.5	20.8	0.4
9	21.7	22.1	0.4	22.3	0.6	22.2	0.5
10	26.5	28.6	2.1	29.1	2.6	29.0	2.5
11	87.9	91.4	3.5	90.0	2.1	90.4	2.5
12	95.6	104.4	8.8	104.4	8.8	104.6	9.0
13	30.7	31.2	0.5	31.5	0.8	31.0	0.3
14	36.5	36.9	0.4	36.3	-0.2	37.1	0.6
15	80.5	82.0	1.5	79.8	-0.7	79.5	-1.0
17	15.7	15.5	-0.2	16.0	0.3	16.2	0.5
18	18.9	19.8	0.9	19.5	0.6	19.3	0.4
19	19.7	20.2	0.5	19.7	0.0	19.9	0.2
20	13.2	13.4	0.2	15.9	2.7	15.3	2.1

^a100 MHz, CD₃OD.

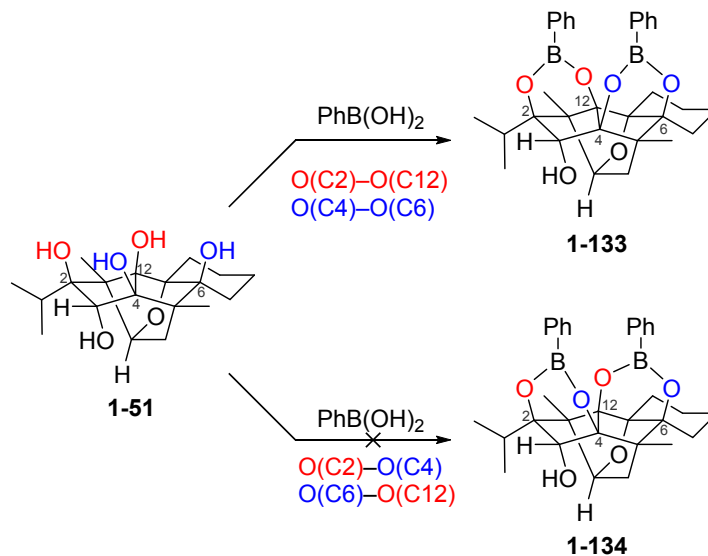
1-3-3. C3 位選択的エステル化

1-51 から出発し、9-デメチル-10,15-ジデオキシリアノジン(**1-126**)⁵⁷ への変換を追試した。まず、**1-51** のボロン酸エステル保護を行った(Scheme 1-34)。**1-51** に対し、フェニルボロン酸を作用させることで、一時的に **1-132** とした後、シリカゲルで処理することで、**1-133** を高収率で得た。この変換により、3 位ヒドロキシ基以外の 4 つの第三級ヒドロキシ基を 2 対のボロン酸エステルとして位置選択的に保護できた。

Scheme 1-34. Regioselective boronate-protection of **1-51**.

ボロン酸エステル **1-133** の位置化学に関して以下に説明する。**1-51** のボロン酸エステル保護では、C2,12 位、および C4,6 位での保護体 **1-133** 以外に、その位置異性体である C2,4 位と C6,12 位での保護体 **1-134** の生成も考え得る(Scheme 1-35)。ここで、**1-51** の X 線結晶構造(Figure 1-6)¹⁹ から読み取った、4 つの酸素原子間の距離関係を示した(Table 1-4)。このうち、遠い原子間距離の組み合わせ(C2,4 位および C6,12 位)で生じるビスボロン酸エステル **1-134** は、2 つのボロン酸エステルの環歪みが大きく、その生成はエネルギー的に不利であると予想される。一方で、より近い原子間距離の組み合わせ(C2,12 位および C4,6 位)で生じる **1-133** は、環歪みが小さいと考えられた。したがって、エネルギー的に有利な **1-133** に示した位置化学で 2 組のボロン酸エステルを形成したと推定した⁵⁸。

Scheme 1-35. Two regioisomers of bis-boronate.



1-3. C3位ピロールカルボン酸エステル導入のモデル検討

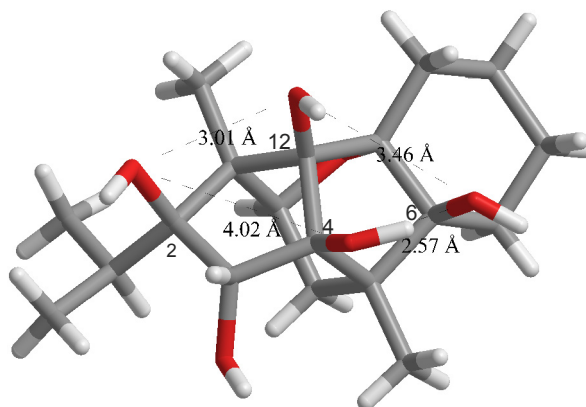


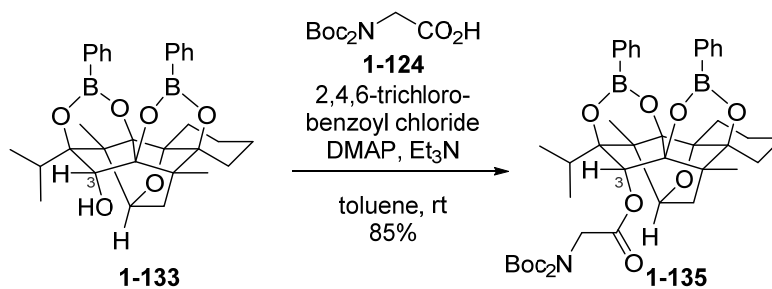
Figure 1-6. X-ray crystallographic structure of **1-51** (CCDC 914023).

Table 1-4. Distant relationship among four oxygen atoms.

oxygen atoms	distance [Å]
O(C2)-O(C12)	3.01
O(C4)-O(C6)	2.57
O(C2)-O(C4)	4.02
O(C6)-O(C12)	3.46

ボロン酸エステル **1-133** からグリシンエステル **1-135** を合成した(Scheme 1-36)。**1-133** とグリシン保護体 **1-124** との山口法によるエステル縮合によって、**1-135** を高収率にて得た。

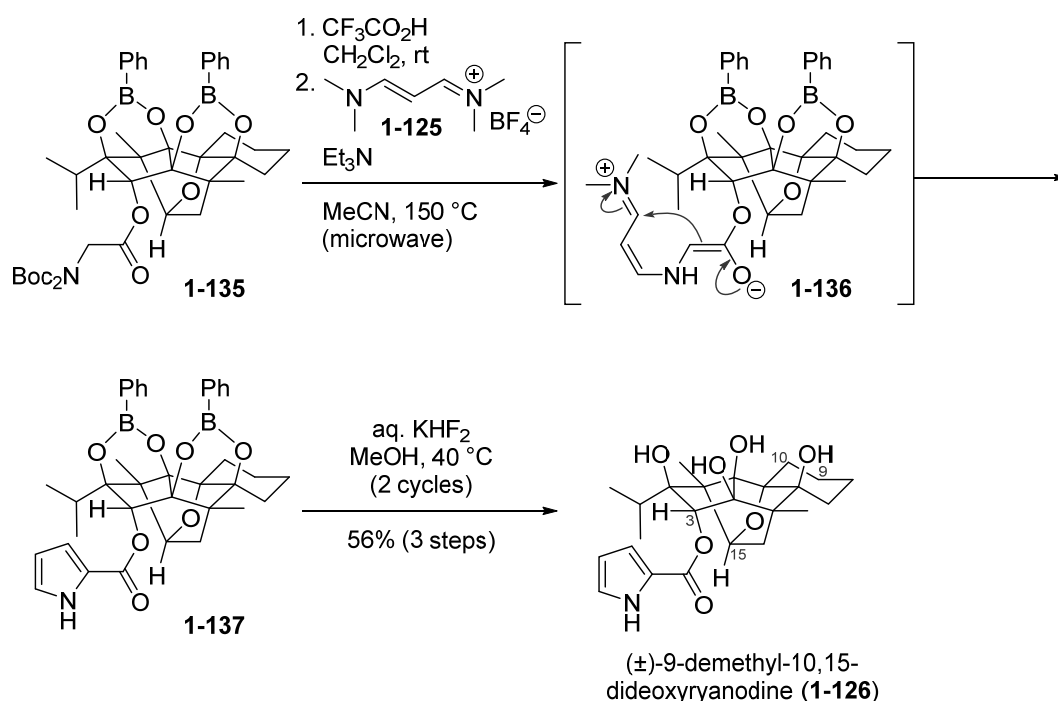
Scheme 1-36. Esterification of **1-133** with glycine **1-124**.



1-3-4. 9-デメチル-10,15-ジデオキシリアノジンの合成

グリシンエステル **1-135** からピロール環形成を経て **1-126** へと変換した (Scheme 1-37)。酸性条件下、**1-135** の 2 つの Boc 基を除去した後、2 箇所の求電子部位を有する 3 炭素ユニットであるビナミジニウム塩 **1-125**⁵⁹ を作用させた。その結果、**1-136** を経由したピロール環形成が進行し、**1-137** を得た。最後にフッ化水素カリウム⁵⁰ で処理することで、フェニルボロン酸部位の除去を行い、**1-126** へと導いた。

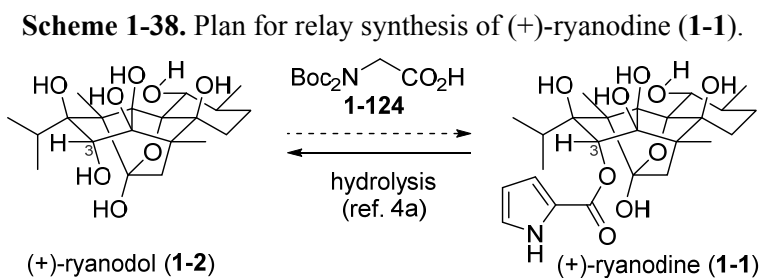
微量スケールで行った以前の結果 (Scheme 1-32)⁵² と比較して、5 工程を経た **1-51** から **1-126** への変換の収率が 41% へと向上した⁵⁷。今回の追試によって、グリシンエステルを経由したピロールカルボン酸エステル導入法の実用性が実証された。

Scheme 1-37. Synthesis of 9-demethyl-10,15-dideoxyryanodine (**1-126**).

1-4. リアノドールからリアノジンへの変換

1-4-1. 目的

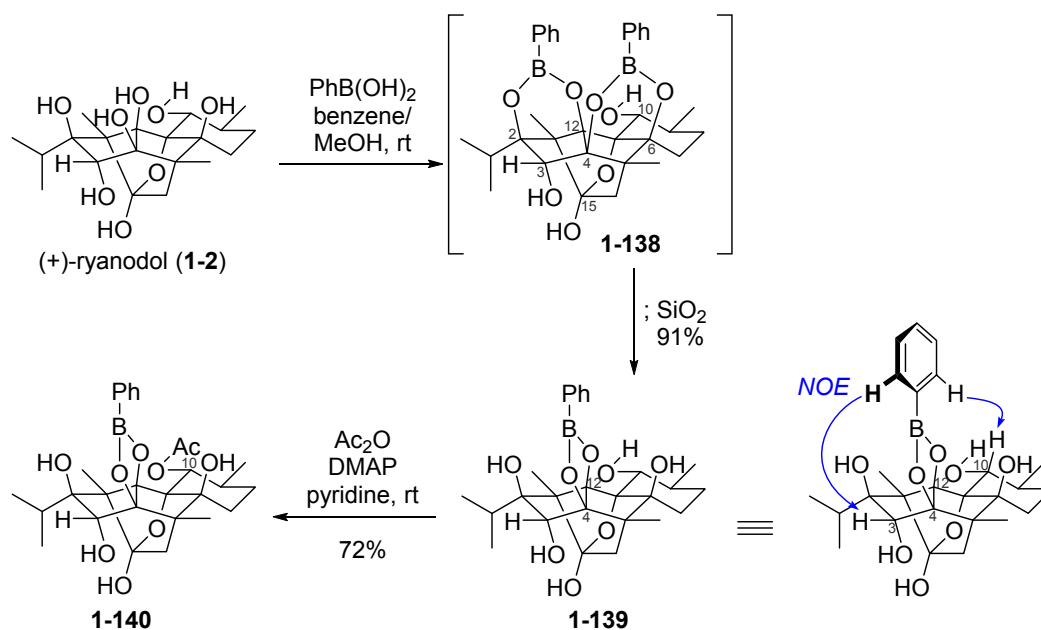
前節にて、モデル基質を用いた C3 位ピロールカルボン酸エステル導入について述べた。しかし、モデル基質で可能であった変換法が、より高い酸化度を有する本基質にも適用できるかを検証する必要がある。そこで本節では、本基質を用いた検討に先立ち、(+)-リアノドール(**1-2**)から(+)-リアノジン(**1-1**)への変換法確立を目指した(Scheme 1-38)。本検討に用いた **1-2** は、天然物 **1-1** の加水分解 (Scheme 1-1)^{4a} によって合成した。



1-4-2. C10 位保護体を用いた検討

1-2 を用いたエステル化に先立ち、C3 位以外のヒドロキシ基を適切に保護する必要がある。そこでまず、C3 位と比べて反応性が高い¹⁶ とされる C10 位第二級ヒドロキシ基の保護を試みた(Scheme 1-39)。

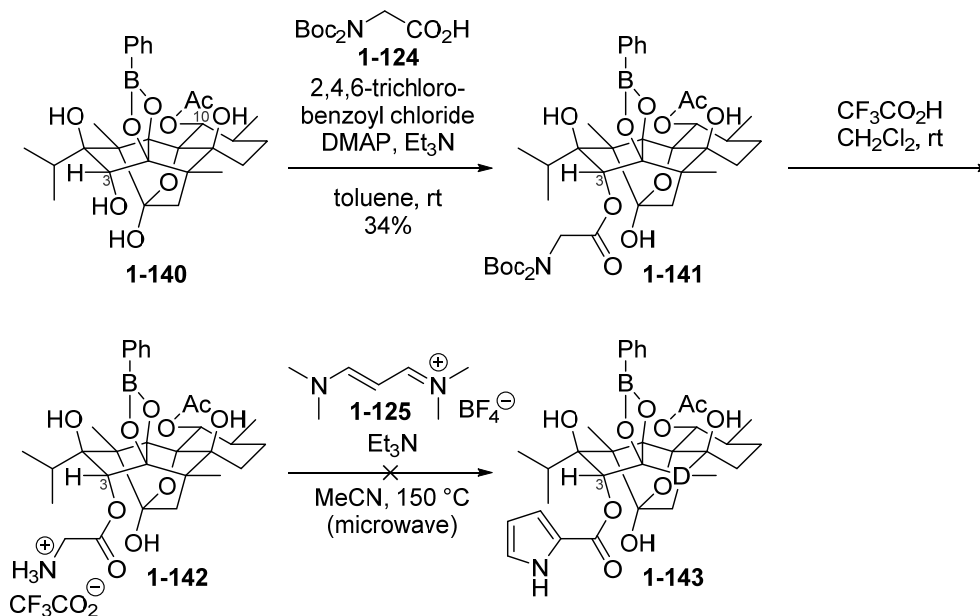
1-2 に対し、フェニルボロン酸を作用させたところ、ビスボロン酸エステル **1-138** の生成を確認した。しかし **1-138** は不安定な化合物であり、シリカゲルを用いた精製過程においてボロン酸エステル **1-139** へと変換された。その位置化学は、フェニル基オルト位のプロトンが C3 位および C10 位のメチンプロトン両方と NOE 相関を示したことから、C4,12 位での保護体 **1-139** であると決定した。**1-138** が不安定であったのは、ジオールとして保護されなかった C10 位や C15 位のヒドロキシ基が、分子間または分子内でホウ素原子へ求核攻撃することで、ボロン酸エステルの分解が促進されたためと考えられる⁶⁰。続く **1-139** のアセチル化によって、C10 位第二級ヒドロキシ基を保護することができた。以上 2 工程の変換により、C10 位保護体 **1-140** を得ることができた。

Scheme 1-39. Protection of C10-hydroxy group of (+)-ryanodol (**1-2**).

1-4. リアノールからリアノジンへの変換

1-140 を用い、C3 位ピロールカルボン酸エステル導入を試みた(Scheme 1-40)。**1-140** とグリシン Boc 保護体 **1-141** とのエステル縮合によって、低収率ながら C3 位エステル **1-141** を得ることができた。酸性条件下、**1-141** の 2 つの Boc 基を除去し、**1-142** を合成した。しかしながら、続く **1-125** を用いたピロール環形成反応では、系が複雑化し、所望のピロールカルボン酸エステル **1-143** を全く得ることができなかった。

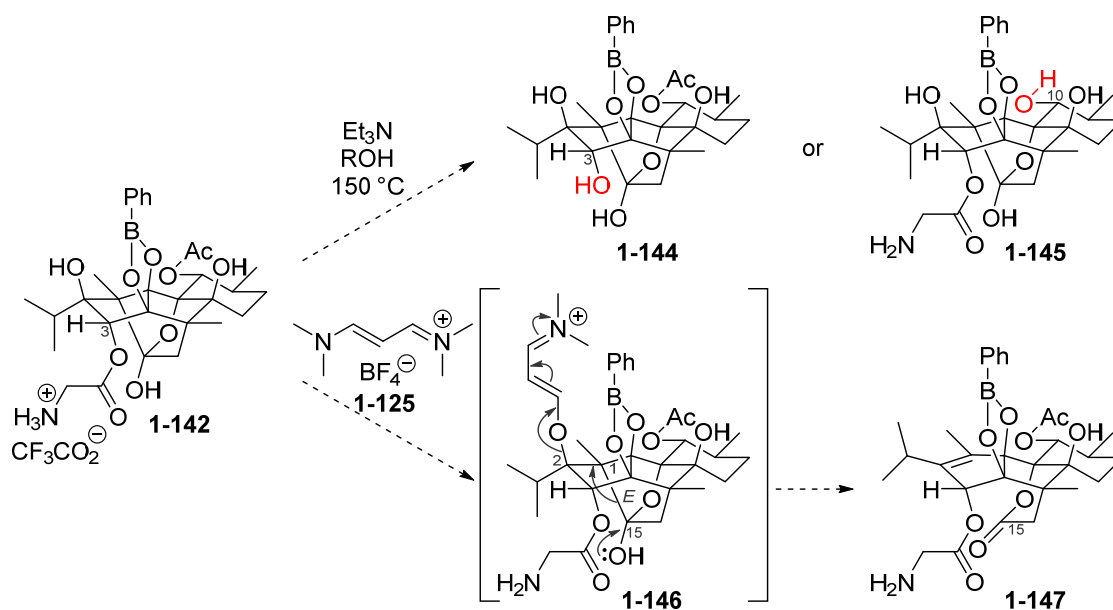
Scheme 1-40. Attempted introduction of C3-pyrrole carboxylate from **1-140**.



第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

1-142 を用いたピロール環形成反応が失敗に終わった原因を以下のように考察した(Scheme 1-41)。リアノジン(**1-1**)が塩基性、および酸性条件化にて分解することを 1-1-1 節にて述べた(Scheme 1-1)。したがって **1-142** も、同様な分解を起こしたと考えた。すなわち、ポリオールと塩基存在下、加熱することによって、エステル結合の分解が進行し、**1-144** や **1-145** へと至ったと想定した。また、本反応は酸性条件ではないものの、求電子試薬である **1-125** を用いた。これにより、C2 位ヒドロキシ基が活性化され、脱水反応に伴う E 環の開環(**1-146**→**1-147**)が起きた可能性もある。これらの副反応が競合することで、系が複雑化し、**1-143** を得ることができなかつたと考察した。

Scheme 1-41. Possible decomposition paths from **1-142**.

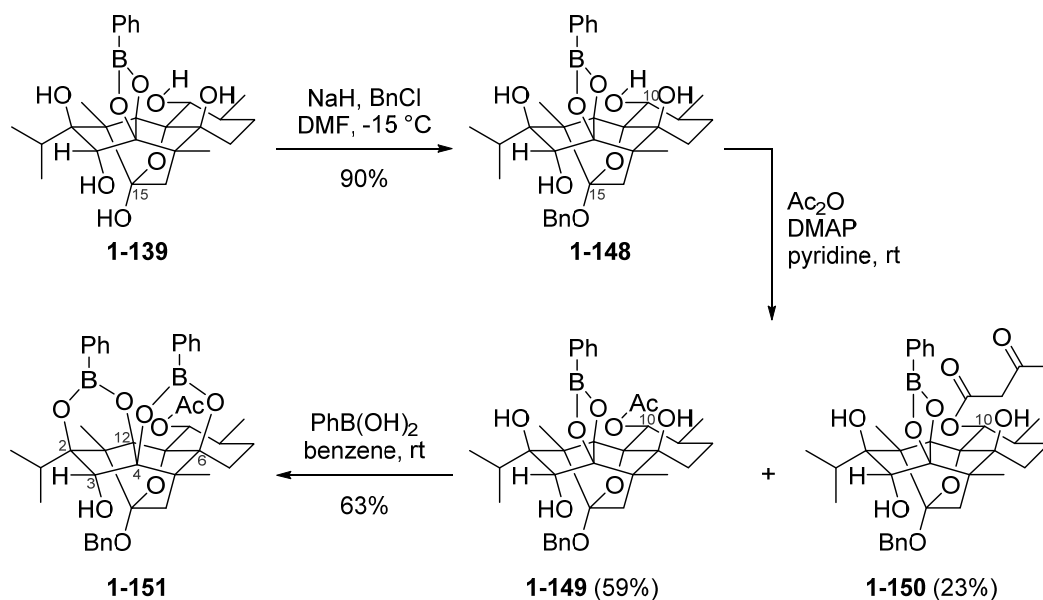


1-4. リアノールからリアノジンへの変換

1-4-3. 保護構造の最適化

前節での結果を受け、ピロール環形成反応を実行するには C3 位以外の全てのヒドロキシ基を保護する必要があると考えた。そこで、ボロン酸エステル **1-139** からのさらなる保護を試みた(Scheme 1-42)。**1-139** に対して、水素化ナトリウムと塩化ベンジルを作用させたところ、C15 位ヒドロキシ基の位置選択的なベンジル化が進行し、**1-148** が単一生成物として得られた。この際、C10 位でのベンジルエーテル形成は観測されなかった。そこで **1-148** のアセチル化によって、C10 位第二級ヒドロキシ基を保護し、**1-149** を合成した。この際、副生成物 **1-150** の生成を確認した。**1-149** に対し、フェニルボロン酸を作用させることで、ビスボロン酸エステル **1-151** へと変換した。なお、**1-151** の位置化学は、1-3-3 節で述べた、モデル基質 **1-133** の位置化学に準じて推定した。以上、**1-2** から計 4 工程の変換によって、C3 位以外の全てのヒドロキシ基を保護した基質 **1-151** を導くことができた。

Scheme 1-42. Synthesis of bis-boronate **1-151**.

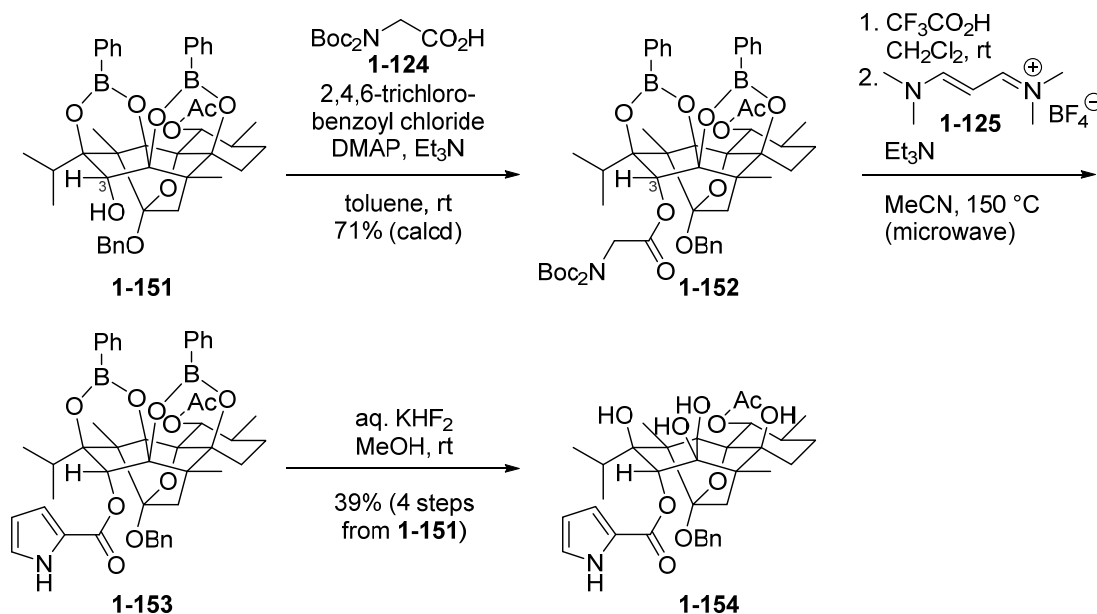


1-4-4. リアノジンへの変換

1-151 から、グリシンエステルを経由した C3 位ピロールカルボン酸エステル導入を試みた(Scheme 1-43)。1-151 を、グリシン保護体 1-124 とのエステル縮合に付したところ、良好な収率で C3 位グリシンエステル 1-152 を得ることができた。1-152 の 2 つの Boc 基を酸性条件下で除去した後、マイクロ波照射による 150 °C 加熱条件下、ピナジニウム塩 1-125 を作用させた。その結果、基質が損壊することなくピロール環形成が進行し、所望のエステル 1-153 を主生成物として与えた。続くフッ化水素カリウム⁵⁰を用いたフェニルボロン酸部位の除去によって、1-154 へと導いた。

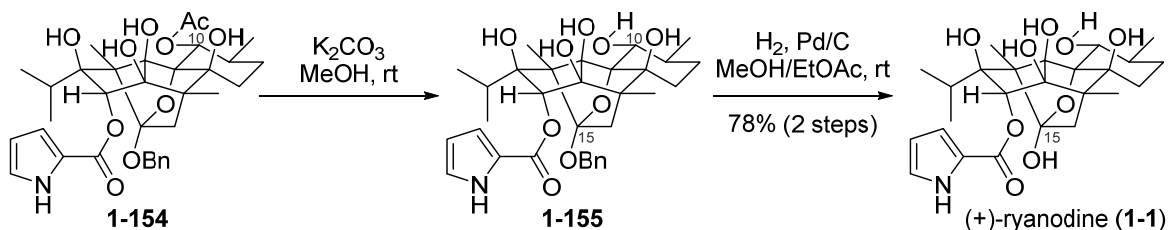
以上により、ピロール環形成反応における保護構造の重要性が示された。また、C3 位グリシンエステルとした後、1-125 を用いたピロール環形成反応を用いることで、今まで困難とされていた 1-2 への C3 位ピロールカルボン酸エステル導入に初めて成功した。

Scheme 1-43. Introduction of C3-pyrrole carboxylate.



最後に脱保護を行い、(+)-リアノジン(1-1)へと導いた(Scheme 1-44)。1-154 に対し、メタノール中、炭酸カリウムを作用させることで、C10 位アセチルを除去し、1-155 を得た。接触水素化による C15 位ベンジル基の除去によって、1-1 へと導くことに成功した。以上、計 10 工程にて(+)-リアノール(1-2)から(+)-リアノジン(1-1)への変換を世界で初めて実現した。

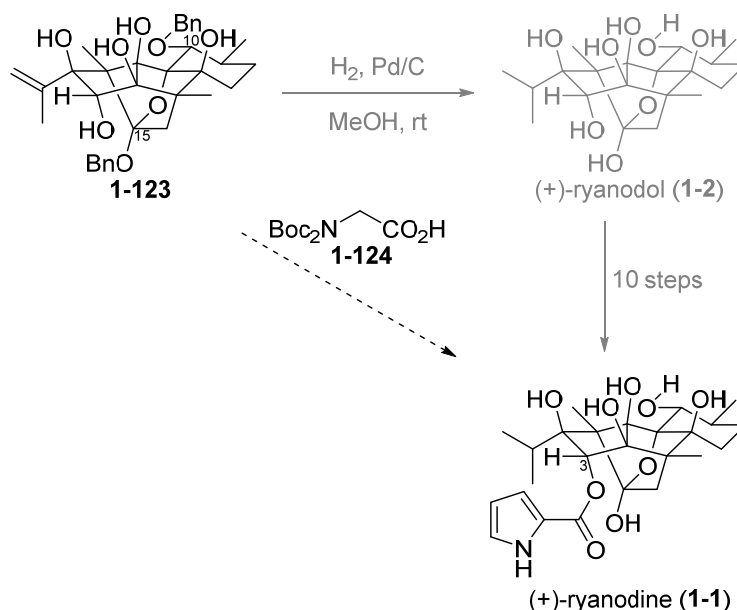
Scheme 1-44. Relay synthesis of (+)-ryanodine (1-1).



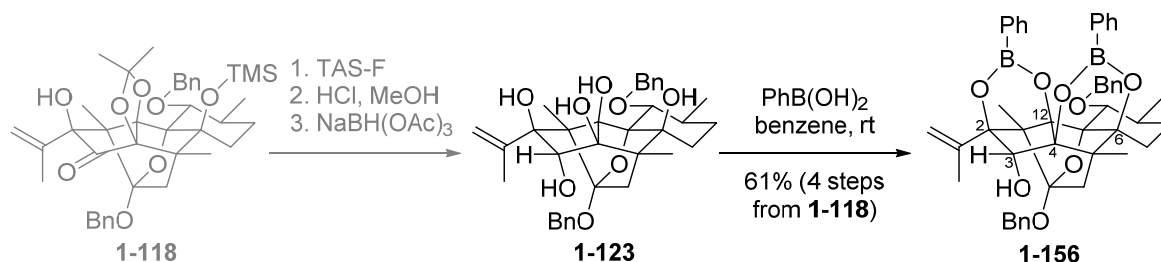
1-5. (+)-リアノジンの不斉全合成

1-5-1. リアノドール合成中間体の C3 位選択的エステル化

筆者はここまでに、(+)-リアノドール(**1-2**)の不斉全合成、および **1-2** から(+)-リアノジン(**1-1**)への変換を達成した(Scheme 1-45)。しかし、**1-2** から **1-1** への変換には、ヒドロキシ基の保護に多くの工程数を要した。そこで、(+)-リアノドール(**1-2**)の合成中間体 **1-123** から **1-1** へ導くことで短工程化を図り、直截的な **1-1** の不斉全合成を目指した。

Scheme 1-45. Remaining task toward ideal total synthesis of (+)-ryanodine (**1-1**).

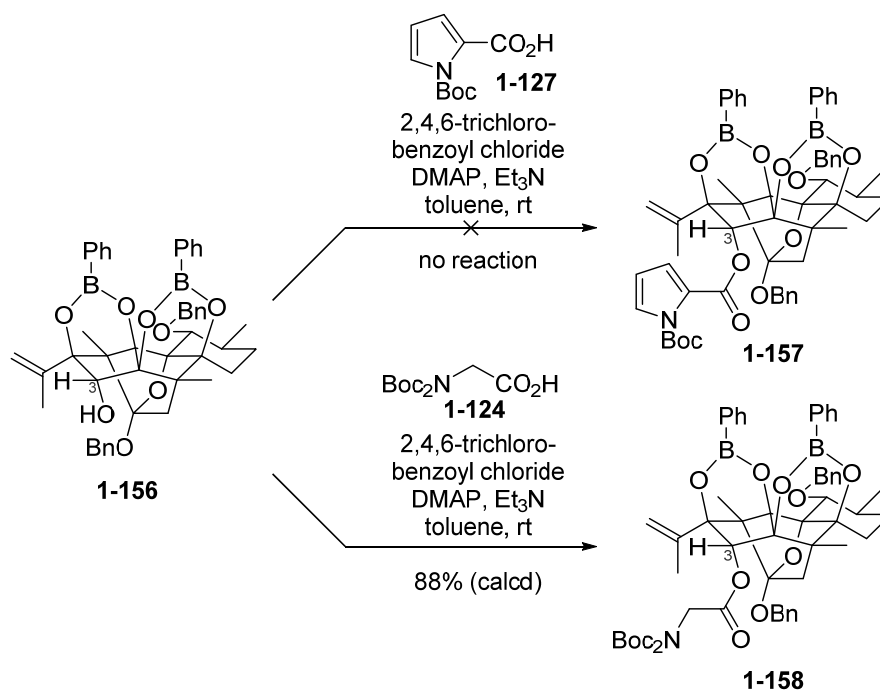
ペンタオール **1-123** のボロン酸エステル保護を試みた(Scheme 1-46)。全ての炭素骨格を有する **1-118** から 3 工程の変換(Scheme 1-31)で合成した **1-123** に対し、フェニルボロン酸を作用させることで、ビスボロン酸エステル **1-156** を単一の生成物として得ることができた。**1-156** の位置化学も、1-3-3 節で述べた、モデル基質 **1-133** の位置化学に準じて推定した。これにより、エステル化の基質を得ることができた。

Scheme 1-46. Boronate-protection of **1-123**.

第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

1-156 の C3 位ヒドロキシ基のエステル化を行った(Scheme 1-47)。まず、**1-156** とピロールカルボン酸 **1-127** との山口法によるエステル縮合を試みたが、全く反応が進行しなかった。一方で、**1-156** とグリシン保護体 **1-124** とのエステル縮合は期待通り円滑に進行し、望みのグリシンエステル **1-158** を高収率で得ることができた。このように、2 種のカルボン酸の違いによって生じた顕著な反応性の差異を、次のように考察した。第一の要因として、**1-124** から生じた活性種は、求電子中心のカルボニル基が芳香環に共役しないために LUMO のエネルギー順位が低く、**1-127** 由来の活性種と比べ、高い求電子性を示したと予想される。第二に、**1-124** 由来の活性種の方がカルボニル α 位の分岐鎖が少ないため、反応点近傍の立体障害が少なかったと考えられる。これら 2 つの要因によって、グリシン保護体 **1-124** が、**1-156** の C3 位ヒドロキシ基のエステル化において高い反応性を示したと考察した。

Scheme 1-47. Esterification of C3-hydroxy group of **1-156**.



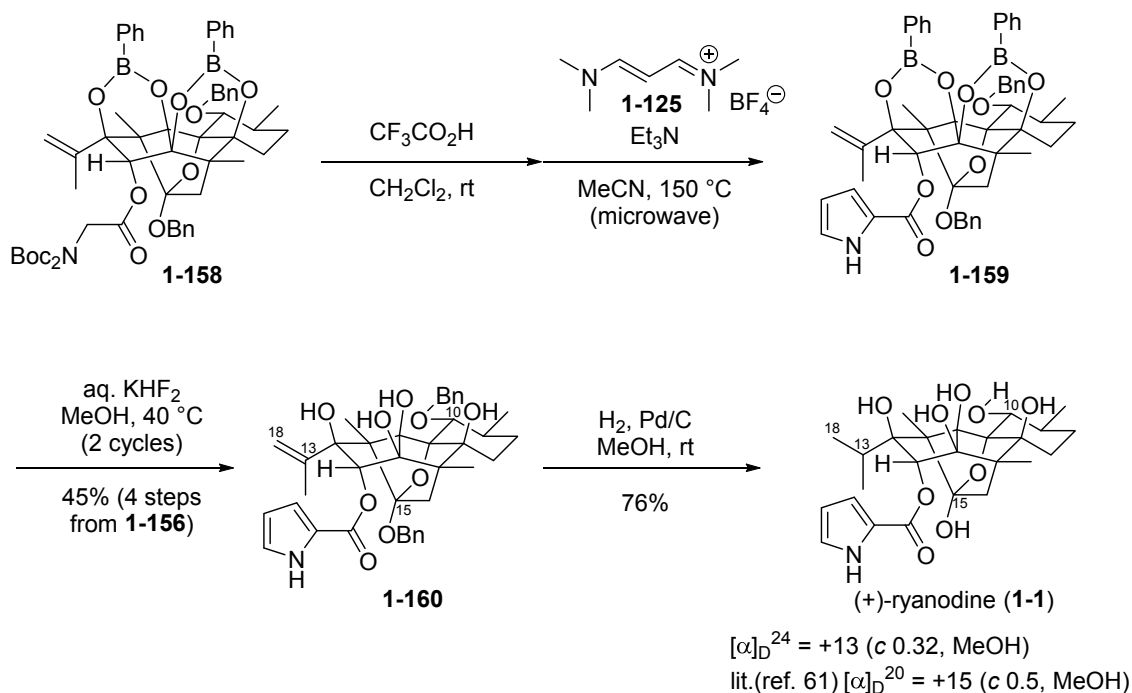
1-5. (+)-リアノジンの不斉全合成

1-5-2. (+)-リアノジンの不斉全合成

最後にグリシンエステル **1-158** からピロール環形成を行い、(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成を達成した(Scheme 1-48)。 **1-158** に対し、トリフルオロ酢酸を作用させることで2つの Boc 基を除去した後、ピナミジニウム塩 **1-125** を作用させた。その結果、ピロール環形成が進行し、所望の **1-159** を得ることができた。フッ化水素カリウムを用いたフェニルボロン酸部位の除去を行い、**1-160** へと導いた。最後に接触水素化に付すことで、イソプロペニル基の還元と、2つのベンジル基の除去を一挙に行い、(+)-リアノジン(**1-1**)へと導くことに成功した。

合成した **1-1** の ^1H NMR、 ^{13}C NMR スペクトル、高分解能 MS スペクトルは、天然物 **1-1** のそれらと良い一致を示した。合成品と標品との NMR スペクトルの比較を Table 1-5 に示した。さらに、比旋光度 $[\alpha]_D^{61}$ 、および融点 1 も文献値と良い一致を示した。したがって、(+)-リアノジン(**1-1**)の世界初となる不斉全合成をここに達成した。

Scheme 1-48. Asymmetric total synthesis of (+)-ryanodine (**1-1**).

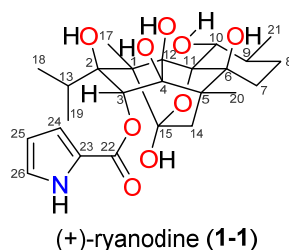


第一章 (+)-リアノジンの不斉全合成

Table 1-5. Comparison of NMR data of natural and synthetic (+)-ryanodine (**1-1**) in CD₃OD.

No.	natural (+)- 1-1		synthetic (+)- 1-1	
	¹ H [δ, multi., <i>J</i> (Hz)]	¹³ C (δ)	¹ H [δ, multi. <i>J</i> (Hz)]	¹³ C (δ)
1		65.9		65.9
2		84.4		84.4
3	5.64 (s)	90.9	5.64 (s)	90.9
4		92.4		92.4
5		49.7 ^a		49.7 ^a
6		86.6		86.6
7a	1.26 (ddd, 12.7, 4.5, 1.8)	26.8	1.26 (ddd, 12.7, 4.5, 2.3)	26.8
7b	2.10 (ddd, 12.7, 12.7, 5.4)		2.10 (ddd, 12.7, 12.7, 5.4)	
8a	1.46 (dddd, 13.1, 13.1, 12.7, 4.5)	29.3	1.46 (dddd, 13.1, 13.1, 12.7, 4.5)	29.3
8b	1.54 (dddd, 13.1, 5.4, 5.4, 1.8)		1.53 (dddd, 13.1, 5.4, 5.4, 2.3)	
9	1.85 (ddqd, 13.1, 10.4, 6.3, 5.4)	35.4	1.85 (ddqd, 13.1, 10.4, 6.8, 5.4)	35.4
10	3.80 (d, 10.4)	72.8	3.80 (d, 10.4)	72.8
11		87.4		87.4
12		96.7		96.7
13	2.27 (qq, 6.8, 6.3)	30.9	2.27 (qq, 6.8, 6.3)	30.9
14a	1.93 (d, 13.6)	41.8	1.93 (d, 13.6)	41.8
14b	2.57 (d, 13.6)		2.57 (d, 13.6)	
15		102.9		102.9
17	1.39 (s)	10.2	1.39 (s)	10.2
18	0.76 (d, 6.3)	18.9	0.76 (d, 6.3)	18.9
19	1.12 (d, 6.8)	19.5	1.12 (d, 6.8)	19.5
20	0.90 (s)	12.5	0.90 (s)	12.5
21	1.02 (d, 6.8)	19.0	1.02 (d, 6.8)	19.0
22		161.8		161.8
23		123.4		123.4
24	6.88 (dd, 3.6, 1.8)	117.0	6.88 (dd, 3.6, 1.4)	117.0
25	6.24 (dd, 3.6, 2.3)	110.9	6.24 (dd, 3.6, 2.7)	110.9
26	7.04 (dd, 2.3, 1.8)	125.6	7.04 (dd, 2.7, 1.4)	125.6

^aDeduced from the HMBC correlation.

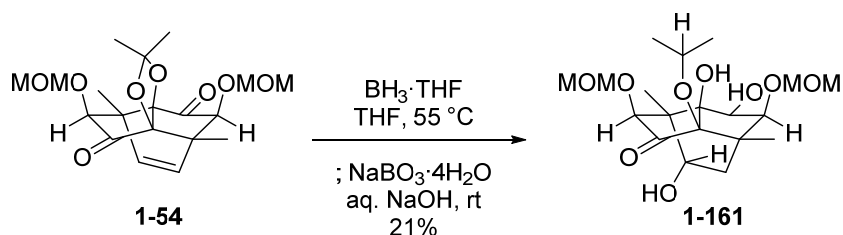


1-6. 参考文献・脚注

- 1) Rogers, E. F.; Koniuszy, F. R.; Shavel, J., Jr.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3086.
- 2) For a review, see: Jenden, D. J.; Fairhurs, A. S. *Pharmacol. Rev.* **1969**, *21*, 1.
- 3) Meissner, G. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 6300.
- 4) (a) Kelly, R. B.; Whittingham, D. J.; Wiesner, K. *Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 905. (b) Babin, D. R.; Findlay, J. A.; Forrest, T. P.; Fried, F.; Götz, M.; Valenta, Z.; Wiesner, K. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 31. (c) Wiesner, K. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 285. (d) Wiesner, K.; Valenta, Z.; Findlay, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 221.
- 5) Srivastava, S. N.; Przybylska, M. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 795.
- 6) Waterhouse, A. L.; Holden, I.; Casida, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1265.
- 7) Achenbach, H.; Hubner, H.; Vierling, W.; Brandt, W.; Reiter, M. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1092.
- 8) Barreiros, M. L.; David, J. P.; David, J. M.; Lopes, L. M. X.; de Sá, M. S.; Costa, J. F. O.; Almeida, M. Z.; de Oueiróz, L. P.; Sant'Ana, A. E. G. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1735.
- 9) Chai, X.-Y.; Bai, C.-C.; Shi, H.-M.; Xu, Z.-R.; Ren, H.-Y.; Li, F.-F.; Lu, Y.-N.; Song, Y.-L.; Tu, P.-F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5743.
- 10) For a review see: Sutko, J. L.; Airey, J. A.; Welch, W.; Ruest, L. *Pharmacol. Rev.* **1997**, *49*, 53.
- 11) (a) Welch, W.; Ahmad, S.; Airey, J. A.; Gerzon, K.; Humerickhouse, R. A.; Besch, H. R., Jr.; Ruest, L.; Deslongchamps, P.; Sutko, J. L. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6074. (b) Welch, W.; Sutko, J. L.; Mitchell, K. E.; Airey, J.; Ruest, L. *Biochemistry* **1996**, *35*, 7165.
- 12) Jefferies, P. R.; Toia, R. G.; Casida, J. E. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1147.
- 13) 最近の研究によって、天然物としてこれまでに単離・認識されていたリアノドールは、**1-2** の C3 位エピ体であることが明らかになった。(a) Gonzalez-Coloma, A.; Hernandez, M. G.; Perales, A.; Fraga, B. M. *J. Chem. Ecol.* **1990**, *16*, 2723. (b) Koshimizu, M.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2493.
- 14) (a) Ghosh, S.; Saha, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 349. (b) Roy, S. S.; Ghosh, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5995. (c) Sieburth, S. McN.; Santos, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8127. (d) Wood, J. L.; Graeber, J. K.; Njardarson, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8855. (e) Morales, C. A. Ph.D. Thesis, Harvard University, 2004. (f) 若森晋之介, 博士論文, 東京大学, 2014. (g) Nagaraju, C.; Prasad, K. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10997.
- 15) (a) Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P.; Ruest, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348. (b) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.;

- Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 115.
 (c) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 127. (d) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 153. (e) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 186.
- 16) Ruest, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 634.
 17) Hagiwara, K. Ph.D. Thesis, Tohoku University, 2008.
 18) Hagiwara, K.; Himuro, M.; Hiram, M.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1035.
 19) Urabe, D.; Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1615.
 20) Hagiwara, K.; Urabe, D.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3817.
 21) Nagatomo, M. Ph.D. Thesis, The University of Tokyo, 2011.
 22) 筆者は MOM 保護体 **1-54** を用いて、C14,15 位オレフィンのヒドロホウ素-酸化を追試した (Scheme 1-49)。その結果、加熱条件下にて原料の消失を確認した。しかしアセトニドのエーテル結合の還元的開裂が競合し、**1-161** が主生成物として得られた。

Scheme 1-49. Hydroboration-oxidation of **1-54**.

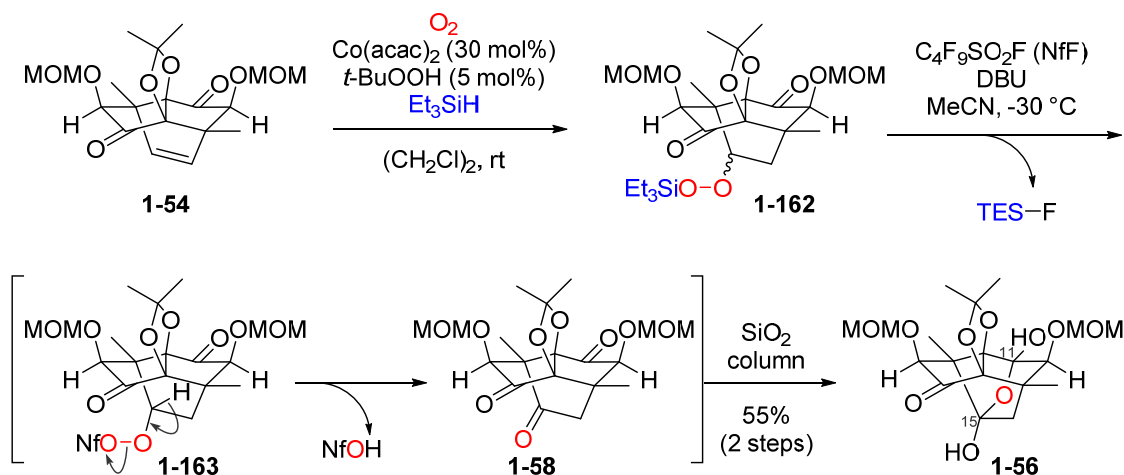


- 23) Nagatomo, M.; Koshimizu, M.; Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916.
 24) 田淵俊樹, 修士論文, 東京大学, 2011.
 25) Natgatomo, M. Unpublished result.
 26) Iwatsu, M.; Urabe, D.; Inoue, M. *Heterocycles* **2010**, *82*, 491.
 27) Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 655.
 28) 柘田健吾, 修士論文, 東京大学, 2013.
 29) 小清水正樹, 修士論文, 東京大学, 2014.

1-6. 参考文献・脚注

- 30) Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1071.
 31) Isayama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1305.
 32) Tokuyasu, T.; Kunikawa, S.; Masuyama, A.; Nojima, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3595.
 33) 小清水正樹氏(共同研究者)の検討によって、諫山・向山過酸素化反応と脱離反応の組み合わせによって、オレフィン **1-54** からトリケトン **1-58** への直截的な変換が実現された(Scheme 1-50)。文献 23, 2923 を参照。諫山・向山過酸素化反応に関しては、以下の文献を参照。Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 573.

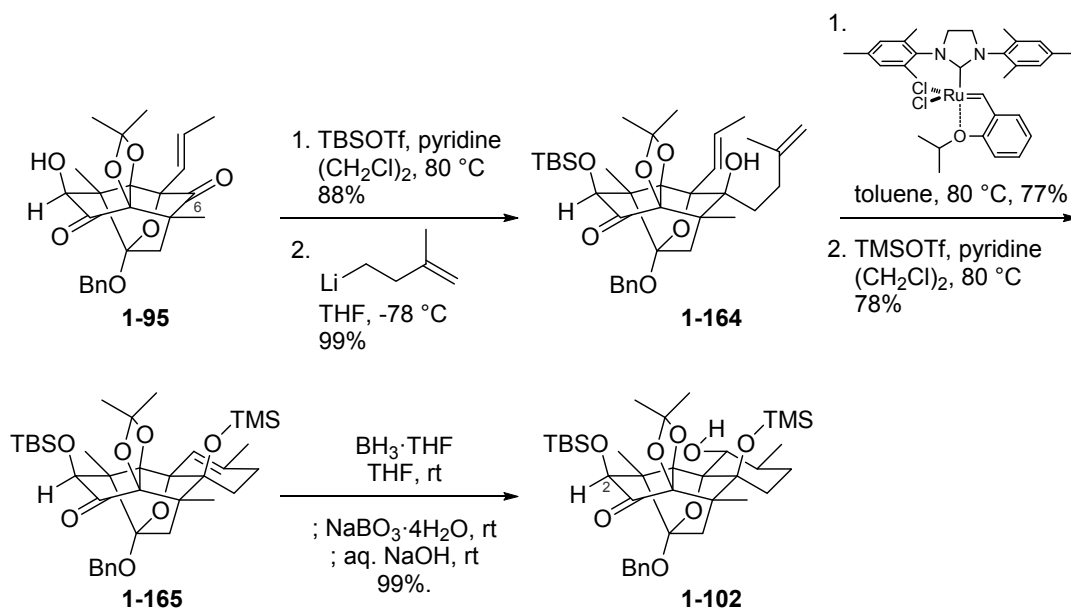
Scheme 1-50. Nobel oxidative desymmetrization of **1-54**.



- 34) シリカゲルを用いた精製を行わない限り、トリケトン **1-58** を安定に取り扱うことができた。
 35) (a) Fuji, K.; Kawabata, T.; Fujita, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3662. (b) Sasaki, M.; Inoue, M.; Takamatsu, K.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9399.
 36) (a) Sakaki, S.; Kanai, H.; Tarama, K. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 2857. (b) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673.
 37) Leach, A. G.; Wang, R.; Wohlhieter, G. E.; Khan, S. I.; Jung, M. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4271.
 38) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168.
 39) **1-96** の C2 位 MOM 保護体を同反応条件に付したところ、C2 位のエピ化が観測された。Nagatomo, M. Unpublished result.

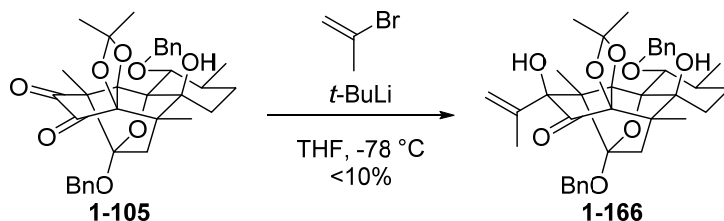
- 40) C2 位 TBS 保護体 **1-102** の合成を以下に示した(Scheme 1-51)。詳細は文献 29 を参照。

Scheme 1-51. Synthesis of **1-102**.



- 41) ジケトン **1-105** に対するイソプロペニル基の導入を試みたが、付加体 **1-166** が僅かに得られたのみだった(Scheme 1-52)。

Scheme 1-52. Attempted introduction of isopropenyl group to 1,2-diketone **1-105**.



- 42) 塩基によって促進される空気酸化の例を示す。(a) Nagatsu, A.; Nakamura, Y.; Takemoto, K.; Nagai, S.; Ueda, T.; Hatano, K.; Sakakibara, J.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 258. (b) Chapdelaine, D.; Belzile, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5669. (c) Zhou, L.-H.; Yu, X.-Q.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 475.
- 43) Okada, Y.; Ohtsu, M.; Bando, M.; Yamada, H. *Chem. Lett.* **2007**, 992.
- 44) (a) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392. (b) Takeda, N.; Imamoto, T. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 228.
- 45) イソオキサゾリンに対するリチウムアセチリドの付加の際に、無水塩化セリウムと BF₃ エーテル錯体を添加した例を示す。Diethelm, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8500.
- 46) Utimoto, K.; Nakamura, A.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8189.
- 47) Molander, G. A.; Burkhardt, E. R.; Weinig, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4990.
- 48) (a) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1223. (b) Scheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org.*

1-6. 参考文献・脚注

- Chem.* **1998**, *63*, 6436.
- 49) (a) Gribble, G. W.; Ferguson, D. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 535. (b) Nutaitis, C. F.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4287. (c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- 50) (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020. (b) Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313. (c) Yuen, A. K. L.; Hutton, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899.
- 51) 分子力場計算(MMFF)によって求めた初期構造を元に、真空中、基底関数 6-31G を用いた B3LYP レベルでの DFT 計算(Spartan '14, Version 1.1.2, by Wavefunction, INC.)によって、構造最適化を行った。
- 52) 得た **1-126** は 1 ミリigram に満たなかった。
- 53) Chen, W.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6025.
- 54) (a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. (b) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7.
- 55) Gunnarsson, K.; Ragnarsson, U. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 944.
- 56) 第三級ヒドロキシ基がエステル化されると ¹³C NMR スペクトルにおいてアルコールα位の炭素原子の化学シフトが 10 ppm 程度、低磁場へ移動することが知られている。一方、第一級アルコールや第二級アルコールをエステル化した際には、ほとんど化学シフトに変化を示さない。詳細は次の文献を参照。Christl, M.; Reich, H. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3463.
- 57) 再合成によって、15 ミリigram の **1-126** を得た。
- 58) NMR スペクトルに基づく位置化学の決定には至らなかった。
- 59) (a) Gupton, J. T.; Krolikowski, D. A.; Yu, R. H.; Riesinger, S. W.; Sikorski, J. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4735. (b) Arnold, Z.; Dvořák, D.; Havránek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1637. (c) Wright, M. T.; Carroll, D. G.; Smith, T. M.; Smith, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4150.
- 60) ボロン酸エステルの安定性に関する研究例を示す。(a) Roy, C. D.; Brown, H. C. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 879. (b) Roy, C. D.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 784.
- 61) Waterhouse, A. L.; Holden, I.; Casida, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1011.

第二章

高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

2-1. 序論

2-1-1. 高酸化度天然物

ポリヒドロキシ化された炭素骨格を有する天然物には多様な生物活性を示すものが多く存在する。ヒキジマイシン(**2-1**, Figure 2-1)は、土壤中の放線菌 *Streptomyces longissimus*^{1a} および *Streptomyces A-5*^{1b} から単離された高炭素糖ヌクレオシドである。その生物活性として、様々な寄生虫に対する駆虫活性^{1a} および抗菌活性^{1a,b}を示すことが報告された。NMR スペクトルに基づく構造決定がなされ、ウンデコース骨格にシトシンを含むヌクレオシド構造と C6 位にカノサミンと呼ばれる糖鎖とのグリコシド結合を有することが示された²。

プロロセントロール(**2-2**, Figure 2-1)は渦鞭毛藻 *Prorocentrum hoffmannianum* より 2011 年に単離・構造決定された長鎖ポリオールポリエン化合物である³。その生物活性として、P388 白血病細胞に対する細胞毒性を示すことが報告された。

これらのような高酸化度天然物は、多様な生物活性だけでなく、特異な化学構造ゆえに合成化学的にも非常に挑戦的な化合物である。特に、**2-1** は多くの合成化学者の興味をひきつけ、合成研究が報告されてきた⁴。しかし、その単離から半世紀以上経った今日においても、その全合成例は Schreiber らによって報告された一例のみに留まっている⁵。

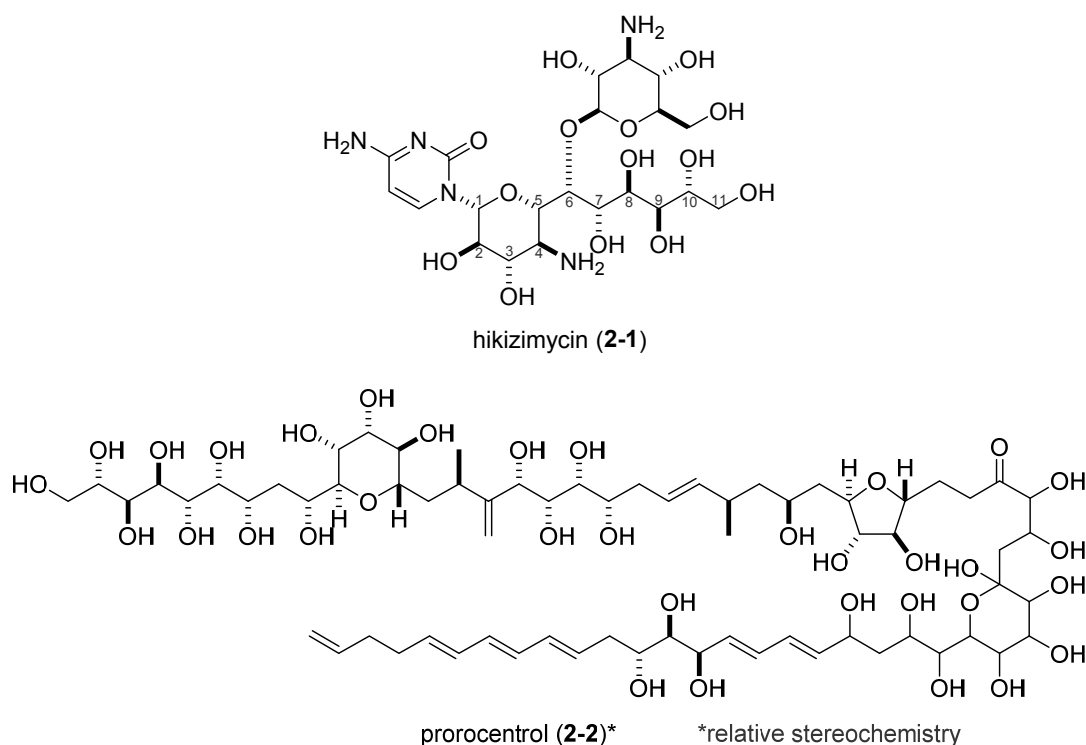


Figure 2-1. Examples of highly oxygenated natural products.

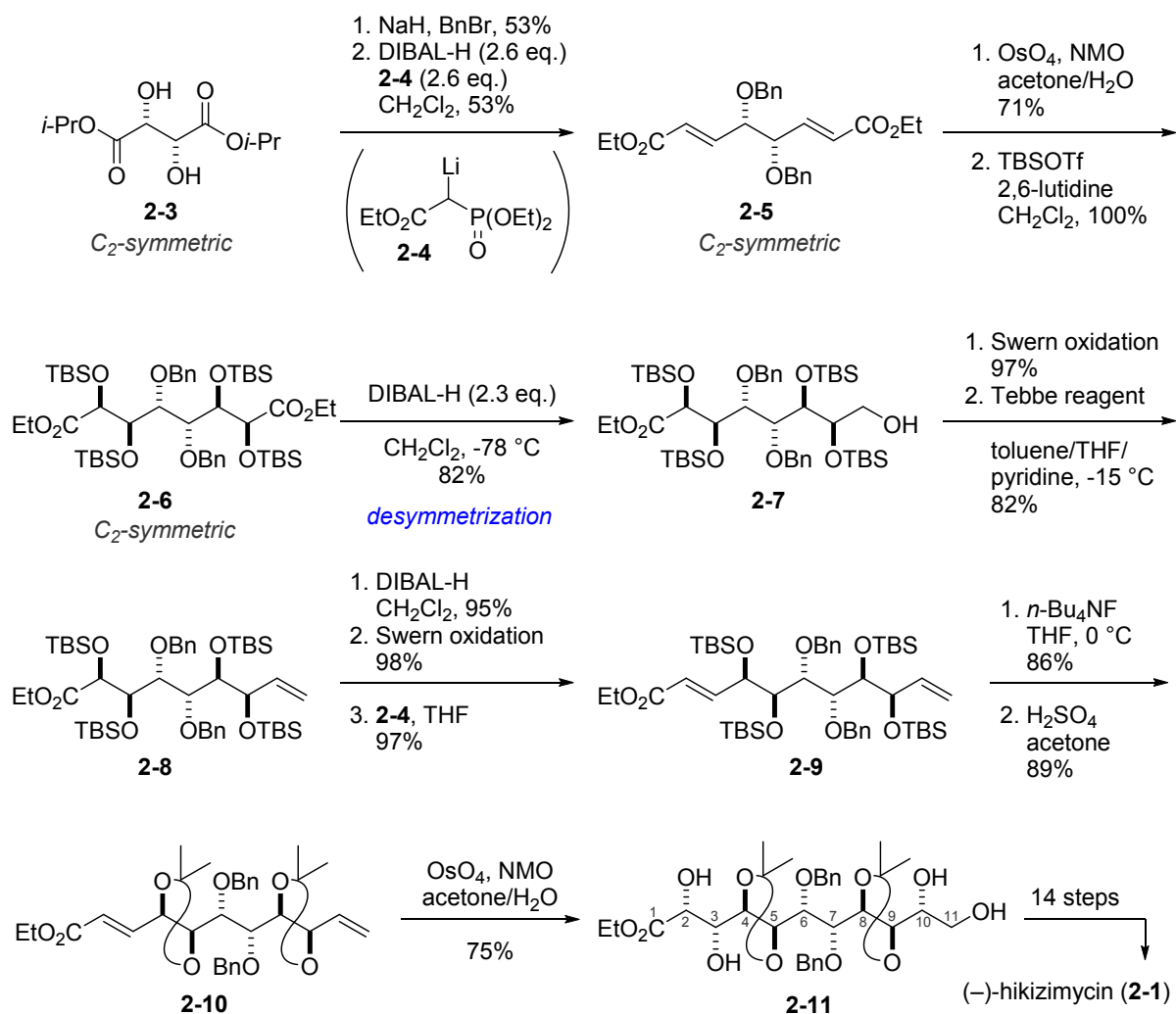
第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

Schreiber らによる **2-1** の全合成を Scheme 2-1 に示した。Schreiber らは **2-1** に内在する対称性に着目することで、効率的な炭素鎖伸長とヒドロキシ基の導入を可能とした。

L-酒石酸ジエステル **2-3** を出発物とし、二方向同時変換戦略に基づく Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって 4 炭素の増炭を一挙に行い、 C_2 対称性を有するジエン **2-5** を得た。**2-5** に対する立体選択的ジヒドロキシ化によって一挙に 4 個のヒドロキシ基を導入し、**2-6** へと導いた。 C_2 対称分子 **2-6** に対して DIBAL-H を作用させることで、2 つのエステルの内、一方のみを選択的に還元し、非対称化されたアルコール **2-7** を得た。**2-7** の第一級アルコールをアルデヒドへと酸化した後、Tebbe 試薬を作用させることで 1 炭素の増炭を行い、オレフィン **2-8** とした。さらに **2-8** のエステルをアルデヒドへと変換した後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応による 2 炭素の増炭によって **2-9** を得た。保護基の変更を経てジエン **2-10** とした後、再度ジヒドロキシ化の条件に付すことで、主骨格 **2-11** を合成した。**2-11** は **2-1** の主骨格である C1-11 位に相当する炭素鎖であり、C1 位のヌクレオシド構造と C4 位のアミノ基を除く全ての酸化度と立体化学を有する化合物である。さらに続く 14 工程の変換によって **2-1** の全合成を達成した。

2-1. 序論

Scheme 2-1. Total synthesis of (-)-hikizimycin by Schreiber and co-worker.



Schreiber らの全合成(Scheme 2-1)にも見られたように、アルデヒドを足がかりとした増炭反応とオレフィンのジヒドロキシ化によるヒドロキシ基導入の組み合わせは、現代のポリオール構造合成においても一般的な方法である⁶。しかし、本戦略には大きな課題を残している。それは、ヒドロキシ基導入の際に厳密な立体化学の制御が必要となる点である。このためには、ジヒドロキシ化の立体選択性だけでなく、オレフィン合成過程での幾何異性の制御も必要となる。

2-1-2. 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

そこで筆者は、さらに汎用性の高い長鎖ポリオール構造の合成法確立を志向し、糖類の二量化反応に注目した。糖類は天然に豊富に存在するポリオールである。我々は多様な立体化学を有する糖類を安価に入手することが可能である(Figure 2-2)。したがって糖類の効率的二量化を実現すれば、多様な立体化学を有する長鎖のポリオール骨格を、簡便かつ収束的に合成することが可能となる。

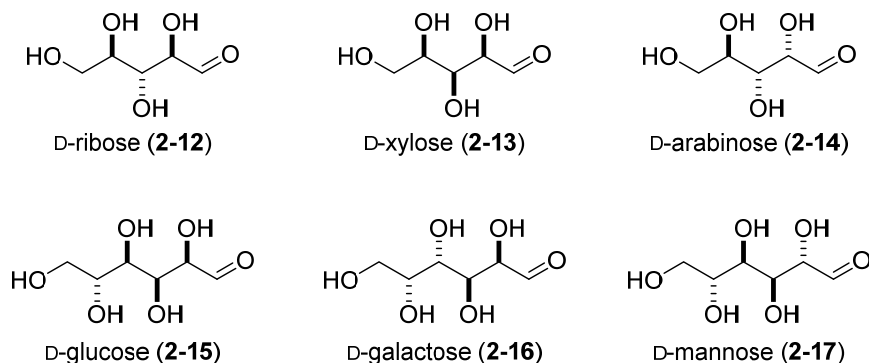
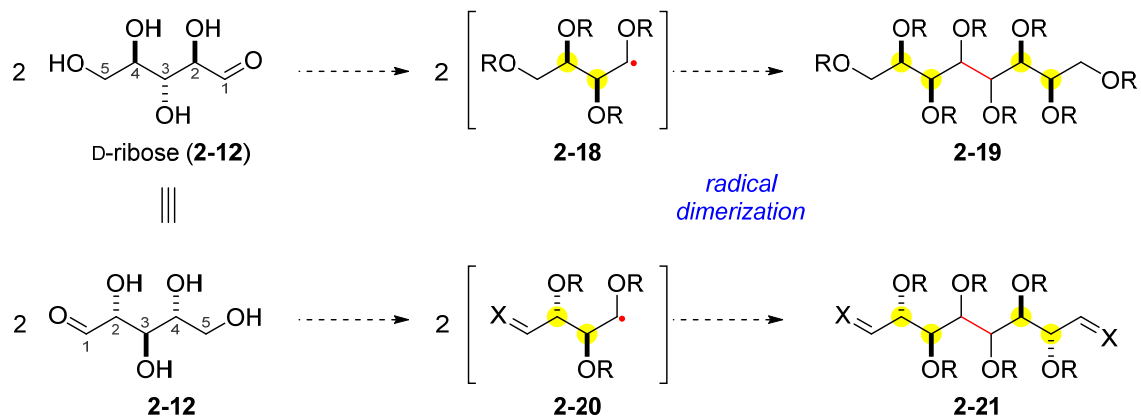


Figure 2-2. Examples of abundant sugars in nature.

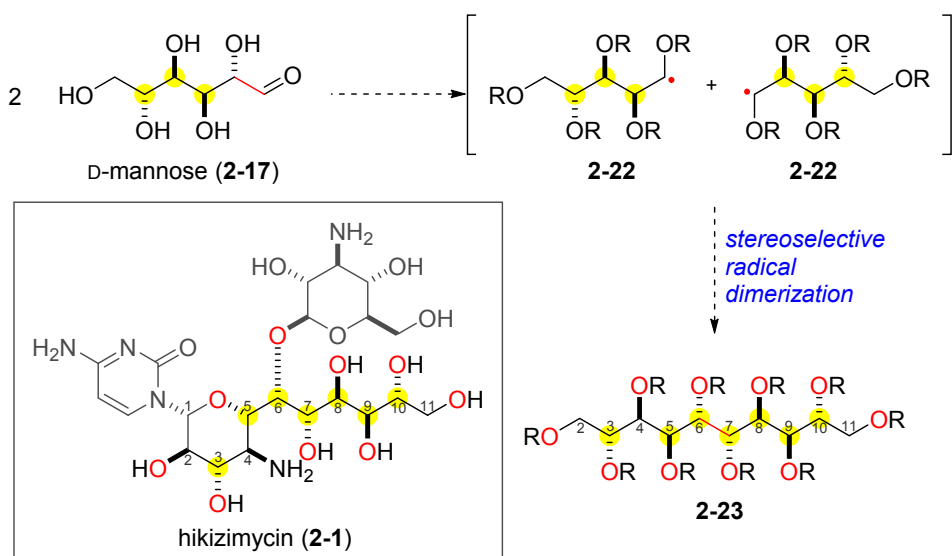
ここで筆者は、糖類の連結方法として、ラジカル二量化反応に着目した。温和な中性条件下、炭素-炭素結合形成を可能とするラジカル反応を用いることで、多くの極性官能基を持つ糖類の連結が可能になると予想した。

糖類の大部分を占めるアルドースは、末端にアルデヒドと第一級アルコールを一つずつ有する。それらを足がかりとして両末端から異なる炭素ラジカル種を発生させることが可能である。それぞれの二量化によって異なる立体配置の長鎖炭素骨格を得ることができる。例として、D-リボース(2-12)から発生させた炭素ラジカル種の二量化反応を想定する(Scheme 2-2)。2-12のアルデヒド(C1位)の選択的変換を経て発生させたラジカル 2-18 の二量化は 2-19 を与える。一方で 2-12 の第一級アルコール(C5位)を足がかりに発生させたラジカル 2-20 の二量化は 2-21 を与える。これは、2-19とは異なる立体配置を有する化合物である。このように、本二量化戦略によれば、1種類の原料から2種類の立体異性体の相補的な合成が可能となり、より多様な立体化学を有する長鎖ポリオール骨格の合成が容易になると期待される。

Scheme 2-2. Two modes of radical dimerization from D-ribose.



さらに、立体選択的ラジカル二量化を実現すれば、長鎖炭素骨格構築における強力な方法論になると期待される(Scheme 2-3)。例えば、2分子のD-マンノース(**2-17**)から炭素ラジカル種**2-22**を発生させ、これらを立体選択的に二量化することができれば、ヒキジマイシン(**2-1**)主骨格に対応する炭素骨格**2-23**を得ることができる。**2-23**は、**2-1**の主骨格に存在する10個中7個(C3, C5-10位)の立体化学を持つ化合物である。

Scheme 2-3. Plan for construction of main carboskeleton of **2-1** by using radical dimerization.

2-1-3. ラジカル二量化反応の先行研究

2-1-3-1. 二量化反応における立体選択性

本節ではラジカル二量化の先行研究について述べる。それに先立ち、二量化反応の立体選択性について定義する必要がある。糖誘導体のようにキラリティーを有するフラグメント間の二量化では、新たに2箇所の不斉中心が構築されるため、4種類の立体異性体 **2-24- $\alpha\alpha$** 、**2-24- $\alpha\beta$** 、**2-24- $\beta\alpha$** および**2-24- $\beta\beta$** が生じると解釈されがちである(Figure 2-3)。しかし、二量化反応は対称なフラグメント間での連結であるため、**2-24- $\alpha\beta$** と**2-24- $\beta\alpha$** は同一の立体異性体である。したがって実際には、**2-24- $\alpha\alpha$** 、**2-24- $\alpha\beta$** および**2-24- $\beta\beta$** の3種類の立体異性体が生じ得る。ここで立体選択性が全く発現しなかった際には、これらの異性体が統計的に25 : 50 : 25の比で生成する(Table 2-1)。この比率との比較が、二量化反応の立体選択性を評価する指標となる。

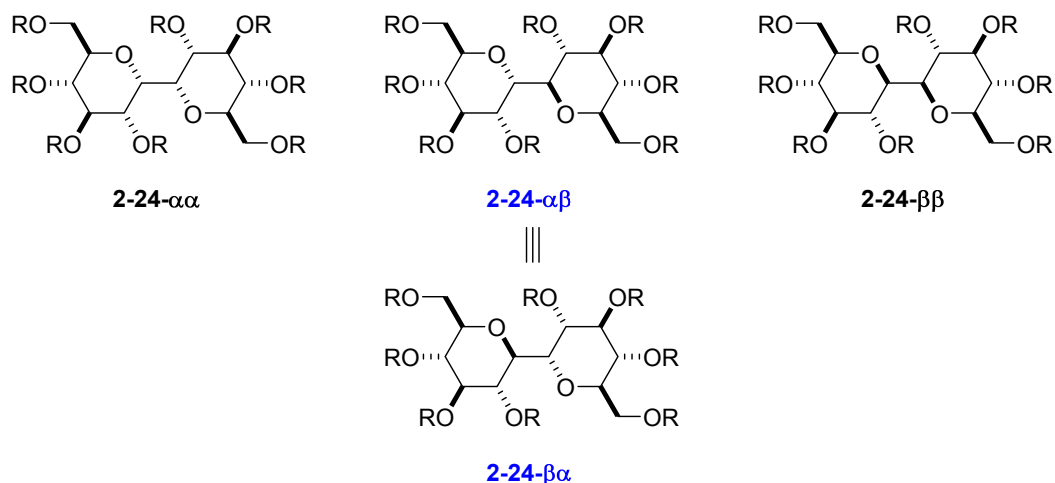


Figure 2-3. Possible stereoisomers generated through radical dimerization of sugar derivative.

Table 2-1. Statistical distribution of three stereoisomers.

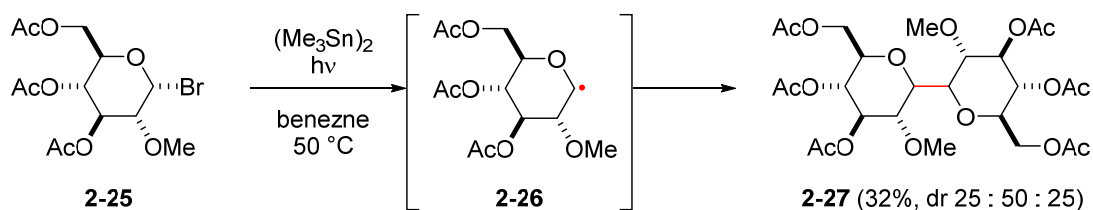
	α	β
α	$\alpha\alpha$	$\alpha\beta$
β	$\beta\alpha$	$\beta\beta$

statistical dr ($\alpha\alpha : \alpha\beta : \beta\beta$)
 = 1 : 2 : 1
 = 25 : 50 : 25

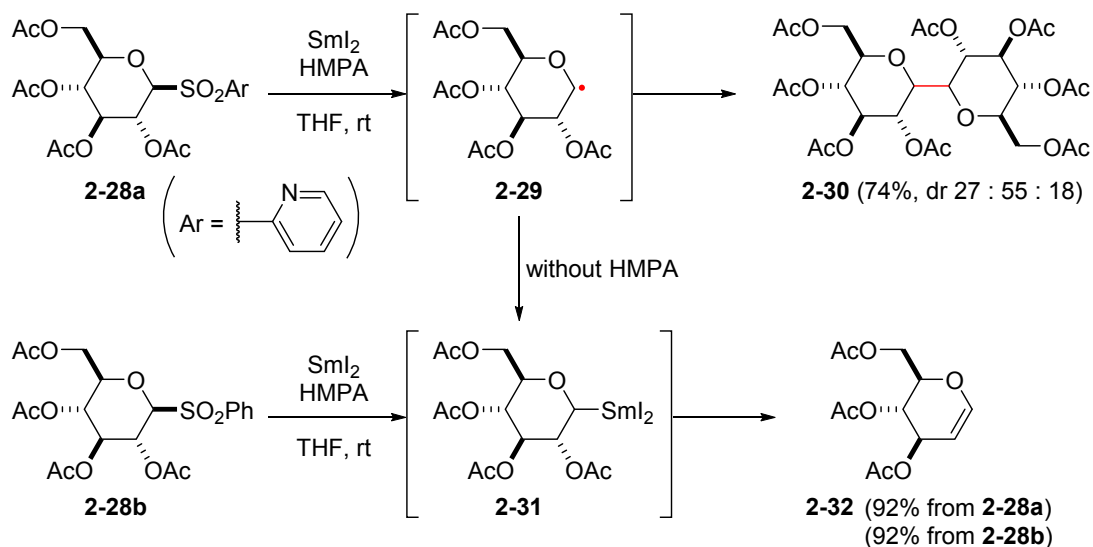
2-1-3-2. 糖誘導体のラジカル二量化

ラジカル二量化自体は古くから知られた反応である。しかし、糖由来のラジカル二量化反応の報告は、極めて限られた反応例に留まっている。

1988年、Gieseらはグルコース誘導体のラジカル二量化を報告した(Scheme 2-4)⁷。グルコースより合成したブロモグリコシド **2-25** に対し、ヘキサメチルニズ存在下、光照射を行うことで炭素ラジカル **2-26** の生成に続く二量化が進行し、**2-27** が低収率ながら得られることを見出した。この際、立体選択性は全く発現しなかった(dr 25 : 50 : 25)。

Scheme 2-4. Radical dimerization from glucose derivative **2-25**.

1998年、Beauらは類似のグルコース誘導体のラジカル二量化を報告した(Scheme 2-5)⁸。ラジカル供与体である2-ピリジルスルホン **2-28a** に対し HMPA 存在下、ヨウ化サマリウムを作用させることで、二量化体 **2-30** を良好な収率で得た。本反応においても、立体選択性はほとんど発現しなかった(dr 27 : 55 : 18)。一方で、HMPA を添加しなかった際や、フェニルスルホン **2-28b** をラジカル供与体に用いた際には炭素ラジカル **2-29** の過剰還元による **2-31** の生成、続くアセトキシ基の脱離によってグリコール **2-32** の生成が優先した。

Scheme 2-5. Radical dimerization from glucose derivative **2-28**.

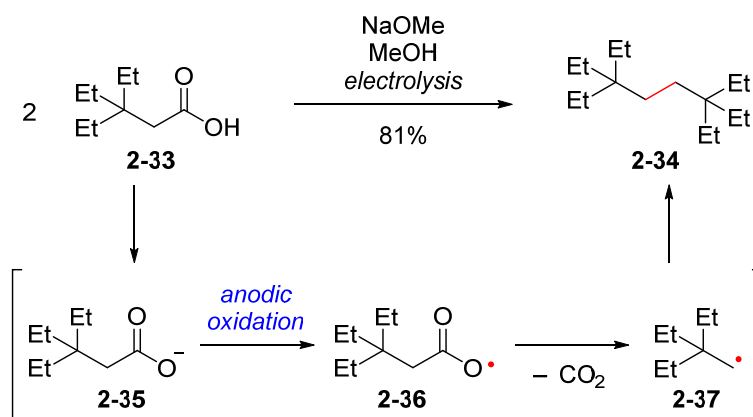
以上に示した二例の報告は、糖誘導体のラジカル二量化によって高酸化度炭素骨格を合成した先駆的な結果であるが、収率や立体選択性の面で課題を残している。

2-1-3-3. Kolbe 電解反応

ラジカル二量化反応における重要な反応の一つとして Kolbe 電解反応について述べる。Kolbe 電解反応は、カルボン酸を足がかりとしたラジカル二量化を可能とする、古くから知られた反応である。

実際の反応例を Scheme 2-6 に示した⁹。カルボン酸 **2-33** を塩基性条件下、電解反応に付すことで脱炭酸を伴う二量化を経て、**2-34** が高収率で得られる。本反応ではまず、塩基によって脱プロトン化されて生じた **2-35** が、陰極表面で一電子酸化を受けることでカルボキシルラジカル **2-36** となる。続く脱炭酸によって生じた炭素ラジカル種 **2-37** が二量化し反応が完結する。通常はラジカル **2-37** が陰極近傍で、局所的に高濃度で生じるため、高収率で二量化が進行する。

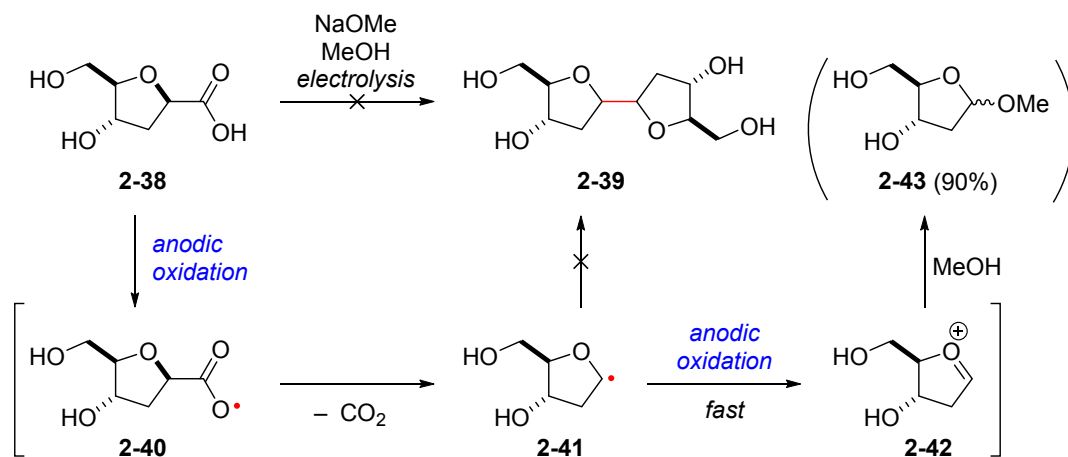
Scheme 2-6. Kolbe electrolysis of **2-33**.



2-1. 序論

しかしながら、酸化工程を含む Kolbe 電解反応では、炭素ラジカル種の過剰酸化がしばしば問題となる(Scheme 2-7)¹⁰。例えば、カルボニル α 位に酸素原子を有する糖由来のカルボン酸 **2-38** を同様の反応条件に付すと、炭素ラジカル **2-41** は二量化より速く2度目の一電子酸化を受け、安定なオキソカルベニウムイオン **2-42** となる。これが溶媒であるメタノールによって補足された **2-43** が得られるのみで、二量化は全く進行しない。

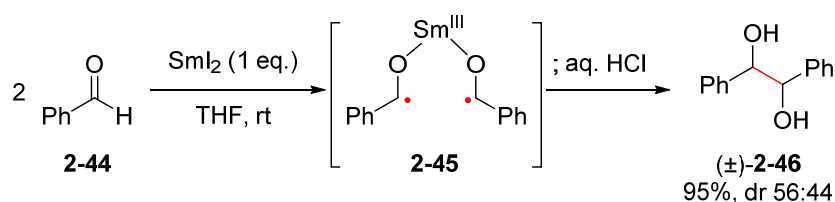
Scheme 2-7. Kolbe electrolysis of **2-38**.



2-1-3-4. ピナコールカップリング

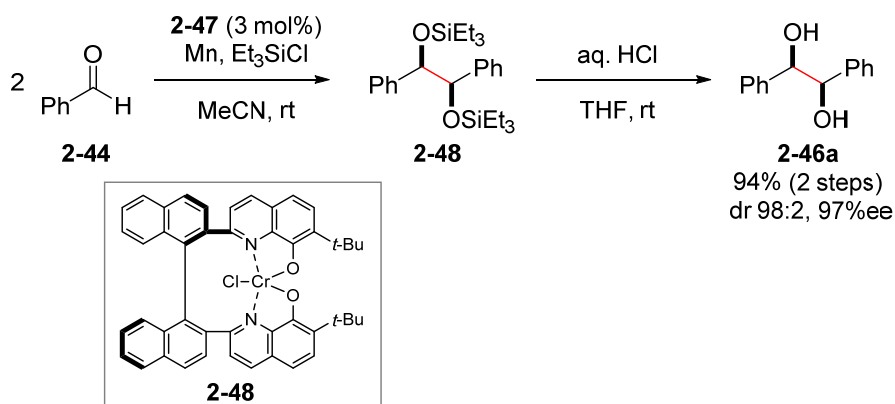
もう一つのラジカル二量化の例としてピナコールカップリングについて述べる。ピナコールカップリングは、アルデヒドまたはケトンの還元的二量化によって、1,2-ジオールを与える反応である。

実際の例として、ベンズアルデヒド(**2-44**)のピナコールカップリングを示す(Scheme 2-8)¹¹。ヨウ化サマリウムを用いた一電子還元によって生じたケチルラジカルが、サマリウムによるキレート効果によって効率的に二量化する。これによって、ジオール **2-46** が高収率で生成する。

Scheme 2-8. SmI₂-mediated pinacol coupling of benzaldehyde.

さらに近年では不斉化も達成され、不斉クロム触媒 **2-48** を用いたジアステレオかつエナンチオ選択的ピナコールカップリングも報告された(Scheme 2-9)¹²。

Scheme 2-9. Enantioselective pinacol coupling of benzaldehyde.

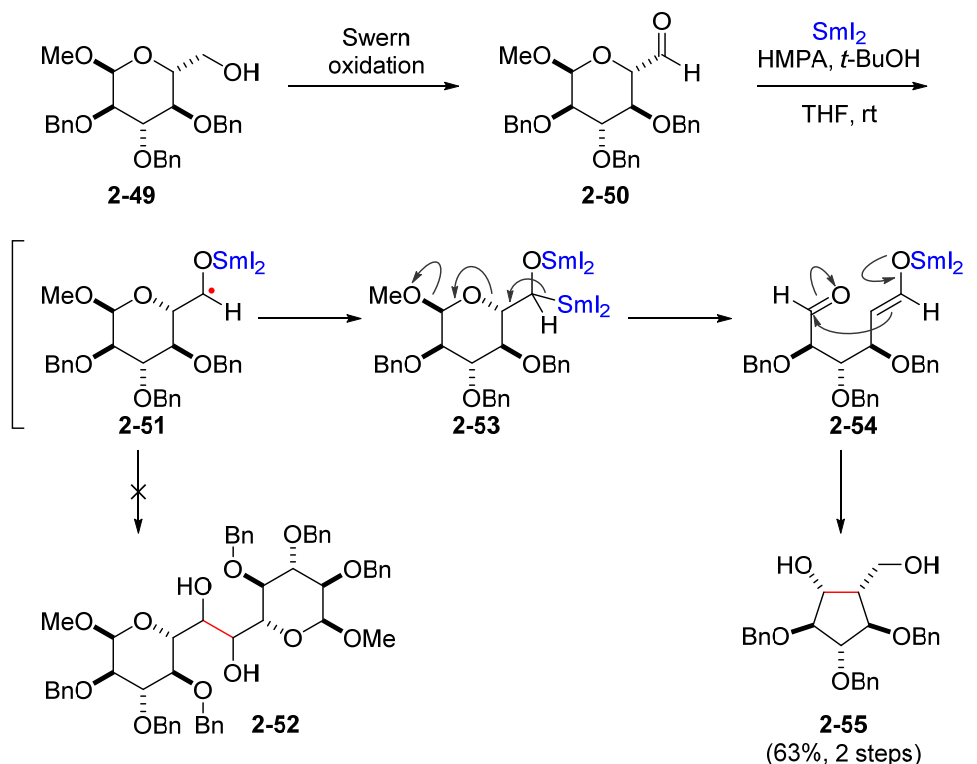


2-1. 序論

このように、ピナコールカップリングはカルボニル基を足がかりとしたラジカル二量化によってジオール構造を効率的に合成できる方法である。しかしながら、本反応も高酸化度骨格の二量化には適さない側面を有する。

その一例を Scheme 2-10 に示した¹³。グルコース由来のアルデヒド **2-50** に対し、ヨウ化サマリウムを作用させると、生じたケチルラジカル **2-51** は二量化より速く 2 度目の一電子還元を受け **2-53** となる。**2-53** は E1cB 脱離を経てサマリウムエノラート **2-54** となった後、分子内アルドール反応と更なる還元によってジオール **2-55** へと変換された。

Scheme 2-10. SmI₂-mediated cyclization of glucose derivative **2-49**.



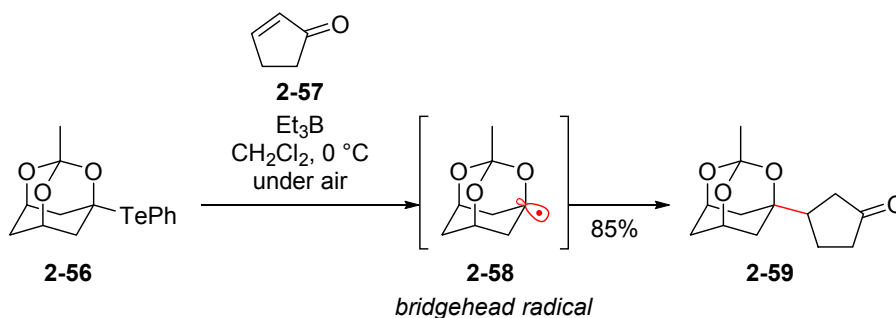
このように、酸化還元工程を含むラジカル条件下においては、炭素ラジカル種の過剰酸化・過剰還元による副反応の制御が困難となる。そこで、糖誘導体のように、高酸化度を有するフラグメントのラジカル二量化を実現するには、酸化還元工程を含まない温和な反応系の設計が必要である。

2-1-4. 有機テルル化合物を用いたラジカルカップリング反応

温和な条件下、炭素ラジカルを発生するラジカル供与体として、有機テルル化合物に着目した。所属研究室では有機テルル化合物を用いたラジカル反応が精力的に研究されている。その概略を以下に示す。

O,Te-アセタールを用いたラジカルカップリング反応を示す(Scheme 2-11)¹⁴。ラジカル供与体 **2-56** に対し、0 °C、空気雰囲気下、トリエチルボランを作用させると、橋頭位ラジカル **2-58** が生じる。これをラジカル受容体 **2-57** で補足することで、付加体 **2-59** が高収率で得られることを報告した。

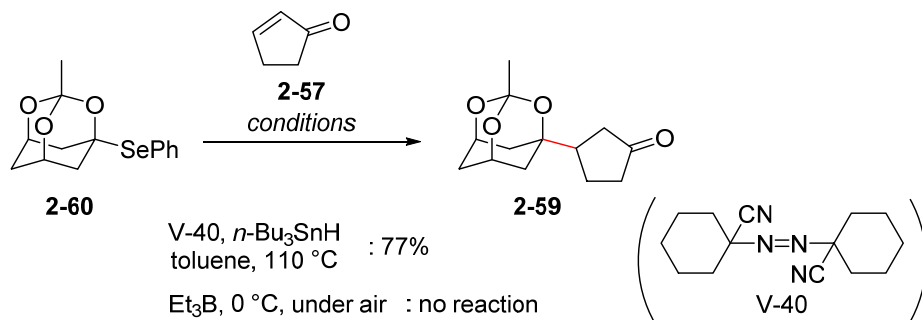
Scheme 2-11. Radical coupling reaction of O,Te-acetal.



有機セレン化合物をラジカル供与体として用いることでも、同様の変換を行うことが可能である。類似の O,Se-アセタールを用いたラジカルカップリング反応を示す(Scheme 2-12)¹⁵。ラジカル供与体 **2-60** に対し、ラジカル開始剤および水素化トリブチルスズ存在下、トルエン中 110 °C に加熱することで、付加体 **2-59** を高収率で与えた。しかしながら、**2-60** の活性化によってラジカル **2-58** を発生させるには、高温条件が必須であった。**2-60** に対し、0 °C にてトリエチルボランを作用させても、付加体 **2-59** は全く得られず、原料が回収されるのみであった¹⁴。

このような有機テルリドと有機セレニド間の反応性の差異には、それぞれの結合エネルギーの違いが大きく寄与している。例えば、ジメチルテルリド(Me_2Te)の炭素-テルル結合、およびジメチルセレニド(Me_2Se)の炭素-セレン結合の結合解離エネルギーはそれぞれ 182 kJmol^{-1} 、208 kJmol^{-1} である¹⁶。比較的弱い炭素-テルル結合のみが、トリエチルボラン/0 °C という、より温和なラジカル条件下で選択的に活性化され、炭素ラジカルを発生したと考えられる。

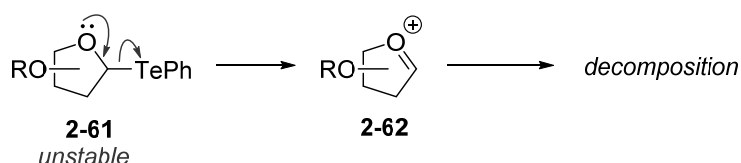
Scheme 2-12. Radical coupling reaction of O,Se-acetal.



2-1. 序論

さらに多様な炭素ラジカル種を活用するため、様々なラジカル供与体の合成が試されたが、非橋頭位に存在する O,Te-アセタールは極めて不安定な化学種であった(Scheme 2-13)¹⁷。これは、テルル原子の脱離によってオキソカルベニウムイオン **2-62** 経由での分解を回避できなかったためと考えられる。橋頭位 O,Te-アセタール **2-56** はこのような分解の経路が進行しないため化学的に安定であったが、橋頭位以外の O,Te-アセタール **2-61** をラジカル供与体として利用することは困難であった。

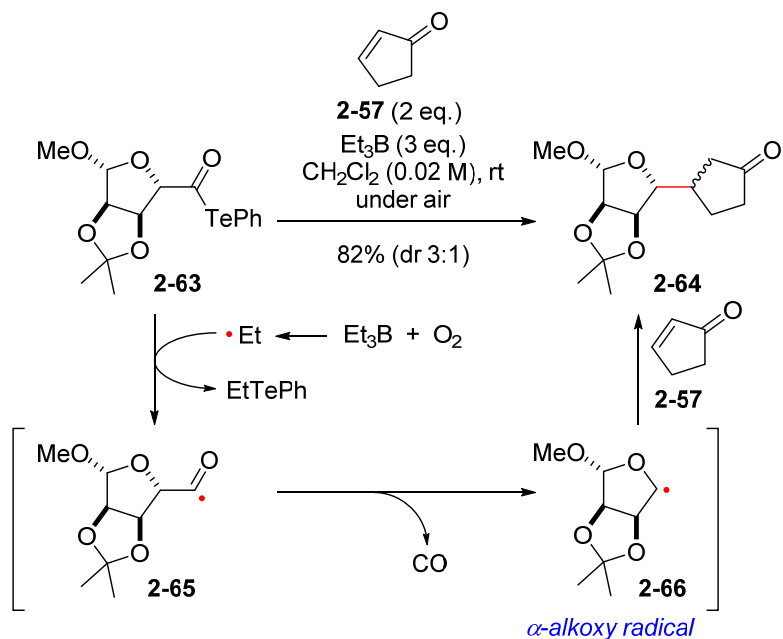
Scheme 2-13. Instability of O,Te-acetal.



以上の背景の下、ラジカル供与体として α -アルコキシアシルテルリドを用いる反応系が開発された(Scheme 2-14)¹⁸。ラジカル供与体 **2-63** に対し、室温、空気雰囲気下、トリエチルボランを作用させることで高収率にて付加体 **2-64** を与えることが見出された。本反応ではまず、開始剤から生じるエチルラジカルによって、**2-63** の弱い炭素-テルル結合が選択的に開裂し、アシルラジカル **2-65** を生じる。続く脱一酸化炭素によって生じた α -アルコキシ炭素ラジカル **2-66** がラジカル受容体 **2-57** に付加することで効率的に炭素-炭素結合を形成した。

このように、ラジカル供与体である α -アルコキシアシルテルリドは化学的に安定な化合物でありながらも、酸化還元工程を含まない極めて温和なラジカル条件下、選択的に活性化でき、効率的に炭素ラジカル種を生成することが示された。

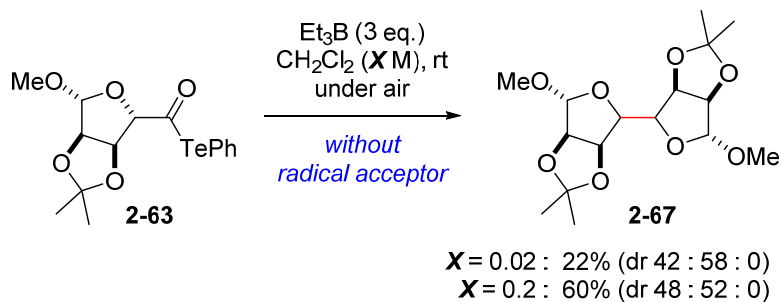
Scheme 2-14. Radical coupling reaction by using α -alkoxyacyl telluride.



第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

一方で、 α -アルコキシアシルテルリドを用いたカップリング反応の検討課程において、ラジカル二量化が進行することが見出された(Scheme 2-15)¹⁹。2-63 に対しラジカル受容体非存在下、トリエチルボランを作用させたところ、低収率ながら、二量化体 2-67 が生成した。さらに反応の濃度を高めることで、収率を向上し、良好な収率で 2-67 を得ることに成功している。そこで筆者は本反応を基盤とした高酸化度炭素骨格のラジカル二量化を計画した。

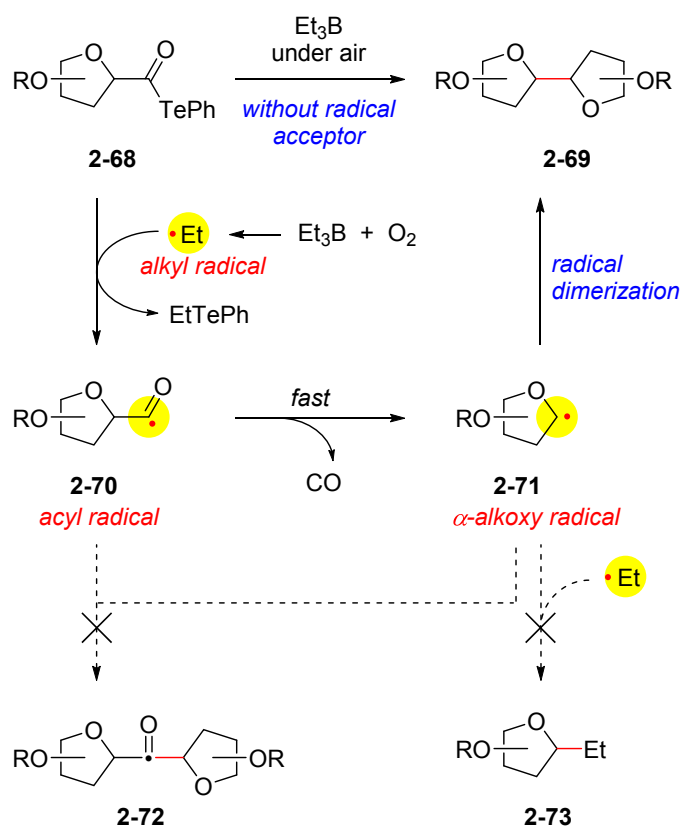
Scheme 2-15. Preliminary result of radical dimerization by using α -alkoxyacyl telluride.



2-1-5. 研究計画

Scheme 2-15 に示したラジカル二量化が効率的に進行した要因を以下のように考察した(Scheme 2-16)。α-アルコキシアシルテルリドを用いたラジカル反応に関与するラジカル種として、開始剤から生じるエチルラジカル、アシルラジカル **2-70**、およびα-アルコキシラジカル **2-71** の3種が考えられる。副反応として、これら3種のラジカルが関与した交差カップリングにを経た **2-72** や **2-73** の生成が起こりうる。しかし、エチルラジカルは不安定な第一級アルキルラジカル、アシルラジカル **2-70** は速やかに一酸化炭素を放出する不安定なラジカル種である。それゆえ、これら低寿命なラジカル種は極めて低い濃度でしか存在しないため、これらが関与した交差カップリングによる副反応による **2-72** や **2-73** の生成はほとんど進行しなかったと推測した。一方で、α-アルコキシ炭素ラジカル **2-71** は隣接する酸素原子による安定化効果を受ける。したがって他のラジカル種に比べ寿命が長く、高濃度で反応系中に留まることができるため、その二量化が優先し、**2-69** が効率的に生成したと考えた。

Scheme 2-16. Effect of radical stability on dimerization.

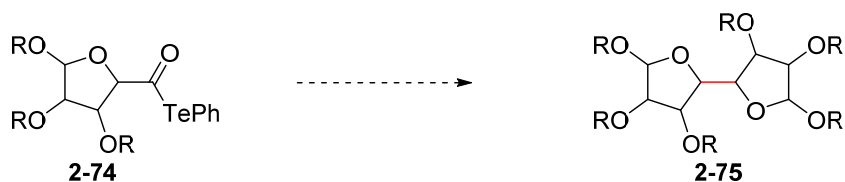


第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

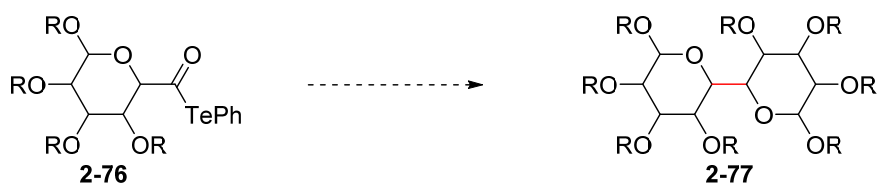
高酸化度炭素骨格のラジカル二量化の計画を示す(Scheme 2-17)。α-アルコキシアシルテルリドが、温和な中性条件下、効率的に炭素ラジカル種を発生する特長を活かし、様々な極性官能基を有する高酸化度炭素骨格の連結を目指す。第一にフラノシド **2-74**、第二にピラノシド **2-76**、第三に直鎖ポリオール構造 **2-78** の二量化を試みる。次節以降にてそれぞれの詳細を述べる。

Scheme 2-17. Plan for radical dimerization of highly oxygenated carboskeletons.

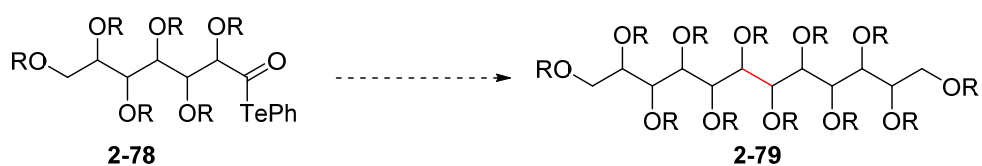
1. furanoside



2. pyranoside



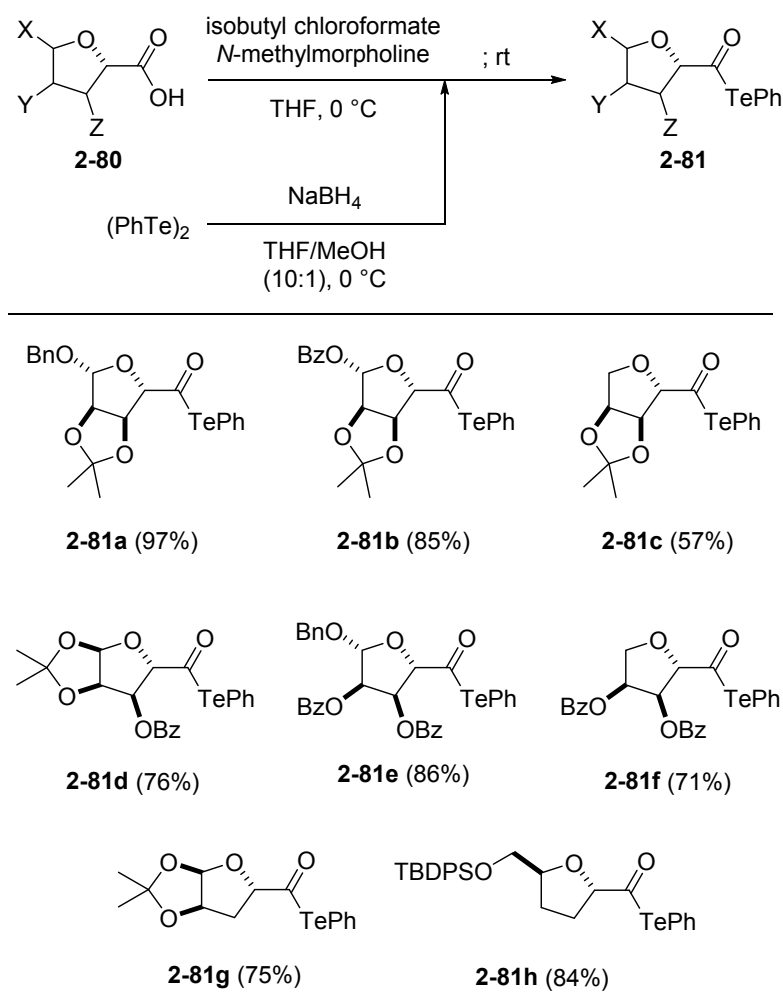
3. linear polyol structure



2-2. フラノシドのラジカル二量化

2-2-1. ラジカル供与体の合成

様々な置換基を有するフラノシドのラジカル供与体を合成した(Table 2-2)。この変換は、Crichらの手法²⁰の改良法²¹に従った。対応するカルボン酸 **2-80** に対し、クロロギ酸イソブチルを作用させ活性化エステルとした後、ジフェニルジテルリドと水素化ホウ素ナトリウムから調整したテルロアニオンと縮合することで α -アルコキシアシルテルリド **2-81** を合成した。この変換により、様々な保護基を有するリボース由来のアシルテルリド **2-81a-g**、THF 誘導体 **2-81h** を良好な収率で得ることができた。いずれのアシルテルリドも化学的に安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製、および低温下(-25 °C)での保存が可能であった。

Table 2-2. Synthesis of α -alkoxyacyl telluride **2-81**.

2-2-2. フラノシドのラジカル二量化

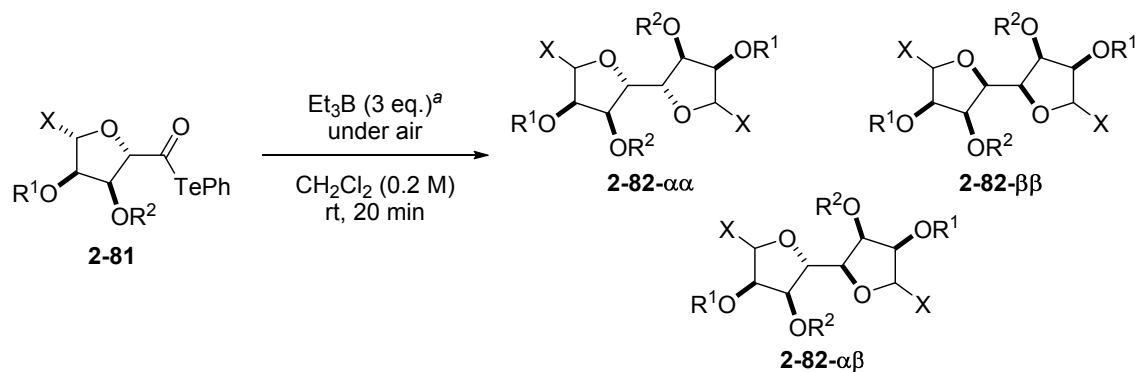
合成した α -アルコキシアシルテルリド **2-81** を用いて、フラノシド間のラジカル二量化を試みた (Table 2-3)。**2-81** に対し、ラジカル受容体存在下、室温、空気雰囲気下、トリエチルボランを作用させたところ、3種類の立体異性体を含む二量化体 **2-82** を得ることができた。なお、これら異性体の立体化学の決定に関しては後述する。

アノマー位を異なる置換基で修飾したアセタール **2-81a,b** の二量化は良好な収率で進行した (entry 1, 2)。アノマー位の還元体 **2-81c** では若干の収率の低下が見られた (entry 3)。異なる位置をアセトニドで保護した基質 **2-81d** も、良好な収率で二量化体を与えた (entry 4)。さらにアセタール保護基を持たないフラノシド **2-81e,f** の二量化は良好な収率で進行することを見出した (entry 5, 6)。

2-1-3 節にて述べたように、統計的比率(25 : 50 : 25)との比較が、二量化反応の立体選択性を評価する指標である。そこで本反応の立体選択性に注目すると、いずれの基質を用いた際にも比較的高い α 選択性を示したと判断できる。本実験結果は立体選択的なラジカル二量化を実現した先駆的な結果であると言える。

2-2. フラノシドのラジカル二量化

Table 2-3. Radical dimerization of furanoside **2-81**.



entry	results ^b	entry	results ^b
1	<p>2-82a (58%, dr 40 : 50 : 10) (59%, dr 44 : 49 : 8)^c</p>	4	<p>2-82d (50%, dr 44 : 41 : <15) (61%, dr 53 : 41 : 5)^c</p>
2	<p>2-82b (58%, dr 37 : 55 : 8) (68%, dr 35 : 55 : 10)^c</p>	5	<p>2-82e (68%, dr 35 : 54 : 12) (64%, dr 31 : 54 : 15)^c</p>
3	<p>2-82c (40%, dr 55 : 45 : 0)</p>	6	<p>2-82f (57%, dr 34 : 51 : <15)</p>

^a1 M hexane solution was used. ^bdr = $\alpha\alpha$: $\alpha\beta$: $\beta\beta$. ^c Et_3B (5 eq.) was used in benzene.

3種類の立体異性体の構造決定法について述べる。例として、二量化体 **2-82a** の立体化学の決定を示した(Figure 2-4)。3つの立体異性体の内、 $\alpha\beta$ 体は対称性を持たないため、 ^1H NMR スペクトルで容易に識別できた。一方で $\alpha\alpha$ 体と $\beta\beta$ 体はいずれも C_2 対称性を有する。そこで C1 位と C4 位メチンプロトン間の NOE 相関を調べることによって $\alpha\alpha$ 体と $\beta\beta$ 体を区別できた。

他の二量化体に関しても、同様の構造決定を行い、その立体化学を決定した。

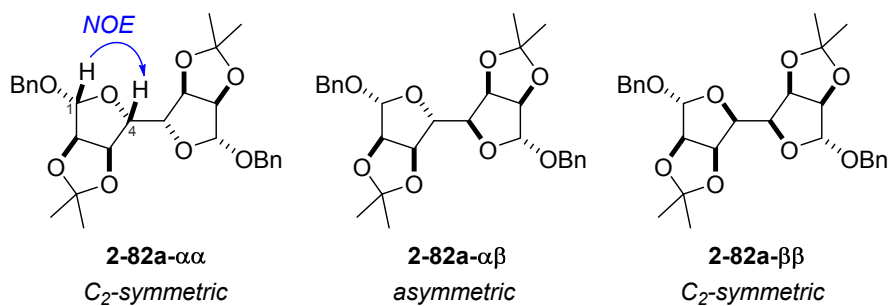


Figure 2-4. Stereochemical determination of three isomers of **2-82a**.

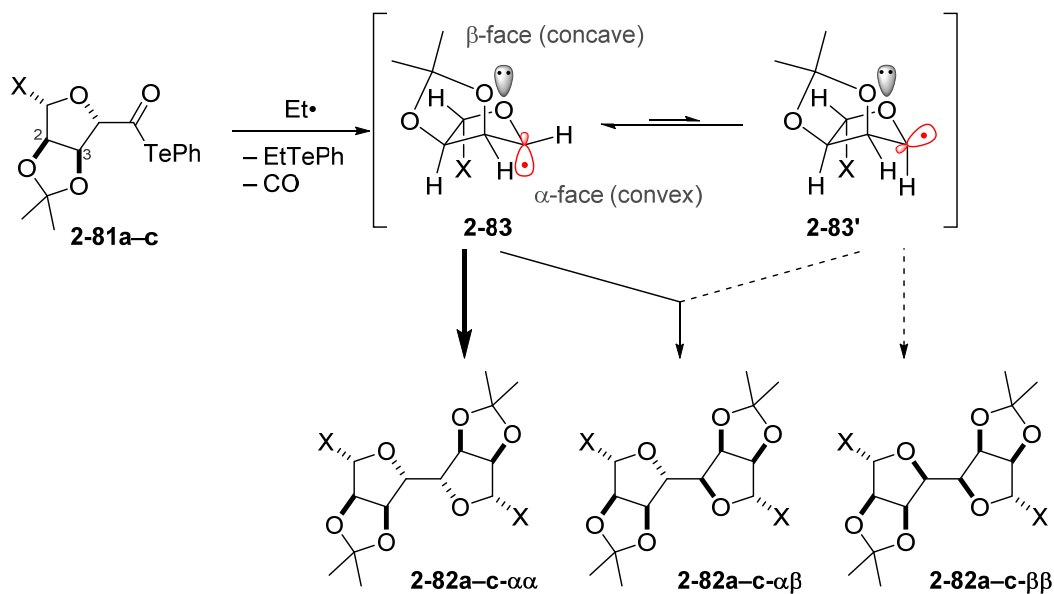
2-2. フラノシドのラジカル二量化

フラノシドの二量化(Table 2-3)において、 α 選択的な立体選択性が発現した理由を考察する。アセタール保護基の形式に応じて、(1) C2, 3 位ヒドロキシ基をアセトニド保護したフラノシド **2-81a-c**、(2) C1, 2 位にアセトニド構造を持つ **2-81d**、および(3) 環状アセタール保護基を持たないフラノシド **2-81e,f** の3種に分類して考えた。

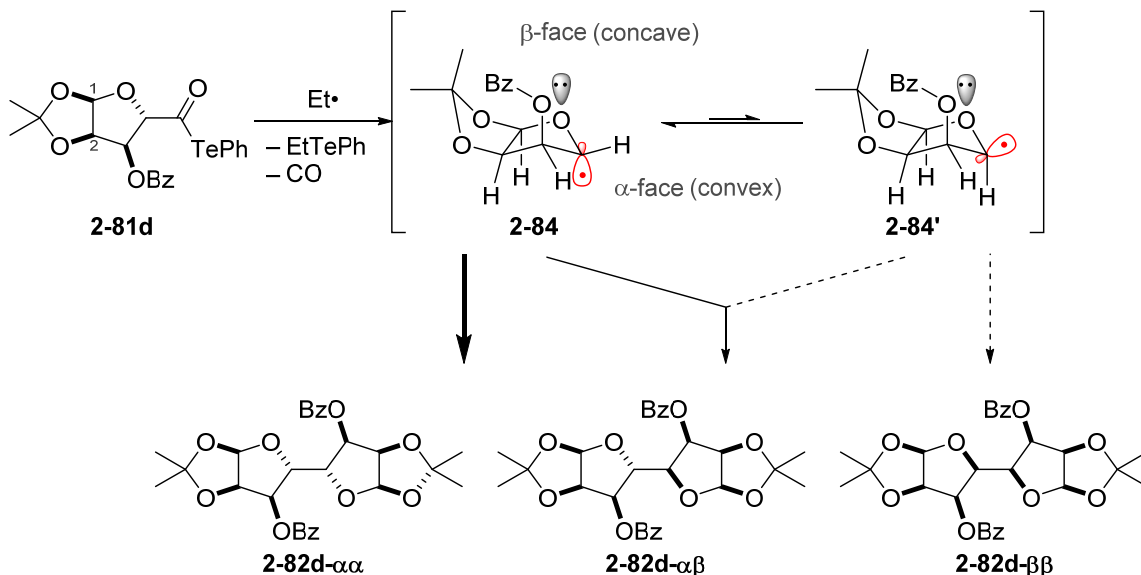
(1) **2-81a-c** の場合には、ラジカル種の立体的要因と立体電子効果の2つの要因から説明できる(Scheme 2-18)。**2-81a-c** の活性化によって生じるラジカル **2-83** は、2つの5員環が *cis* 縮環した構造を持つため、分子の *convex* 面と *concave* 面が規定される。ここで *convex* 面である α 面からの二量化が優先したため、 α 選択性が発現したと考えられる。

さらに、**2-83** のように、 α 位に酸素原子を有するラジカル種は、酸素原子の非共有電子対とラジカル半占軌道との相互作用によって、 σ -ラジカルとしての性質を示すことが知られている(ラジカルアノマー効果)²²。この際、有利な軌道相互作用を生じる、アキシアル配向のラジカル **2-83** の方がエクワトリアル配向のラジカル **2-83'** より安定である。このようなラジカルの立体電子効果によって、アキシアルすなわち、 α 面からの二量化が選択的に進行したと説明できる。

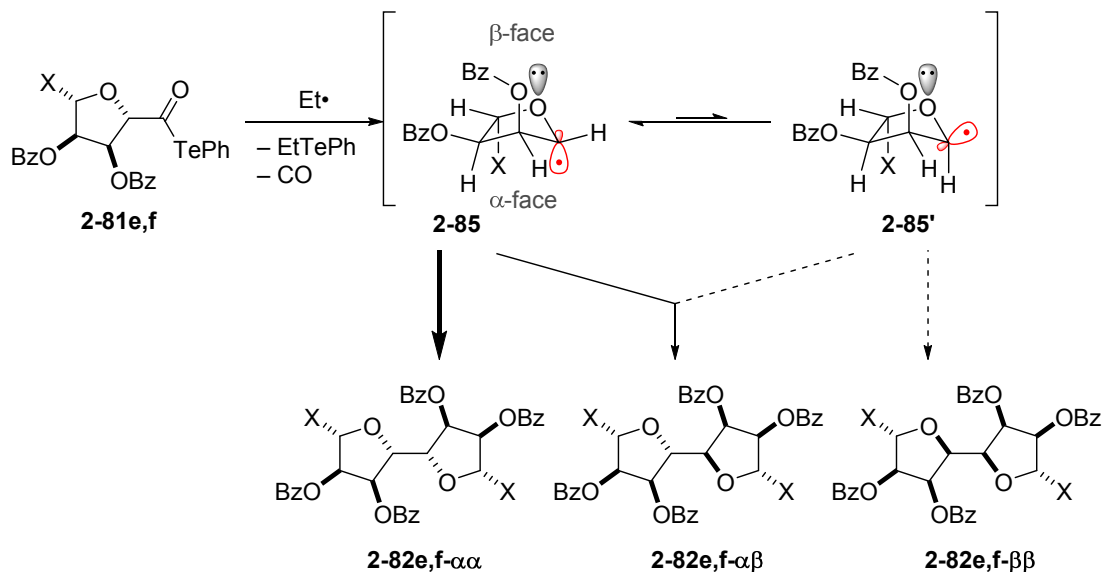
Scheme 2-18. Rationale for stereoselectivity from **2-81a-c**.



(2) **2-81d**を用いた際の立体選択性も(1)と同様に説明できる(Scheme 2-19)。アセトニドの位置は異なるが、対応するラジカル **2-84** も convex 面と concave 面が規定されるため、同様に convex 面である α 面からの二量化が優先したと推察した。加えて、同様のラジカルアノマー効果によって安定化されたアキシアル配向のラジカル **2-84** が関与した二量化によって α 選択性が発現したと考えられる。

Scheme 2-19. Rationale for stereoselectivity from **2-81d**.

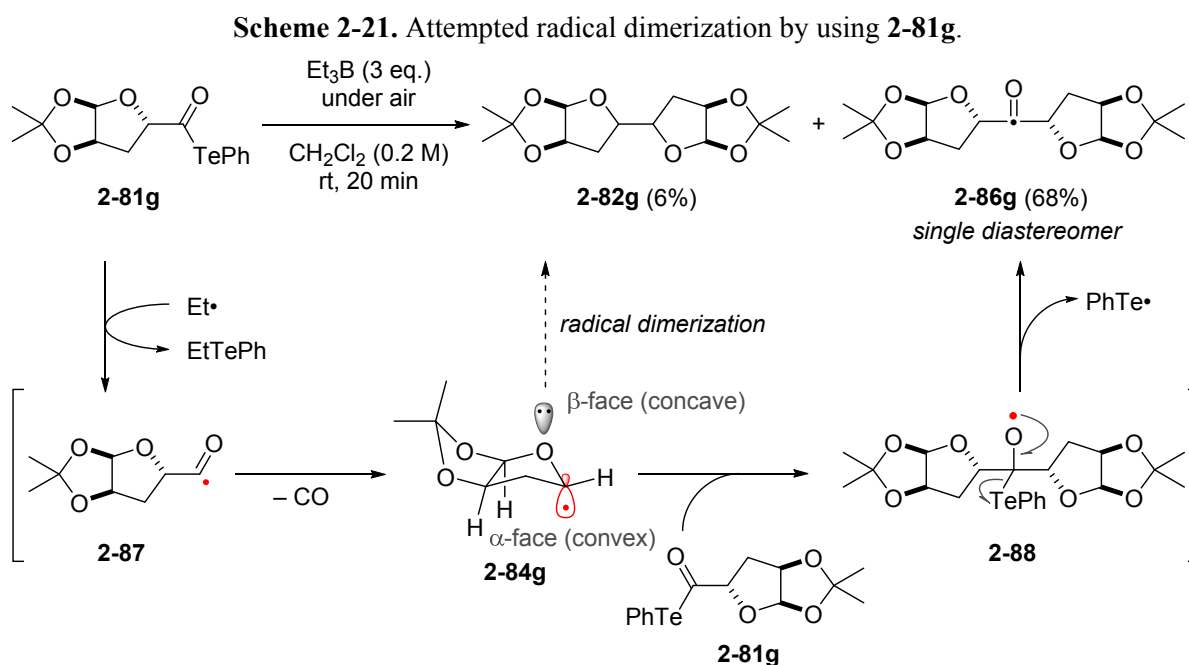
(3) **2-81e,f** は縮環構造を持たないため、(1)や(2)の場合のように、ラジカル種 **2-85** の立体要因は大きく寄与しない(Scheme 2-20)。そこで立体電子効果のみによって説明できると考えた。すなわち、ラジカルアノマー効果によって安定化されたアキシアル配向のラジカル **2-85** からの二量化が優先したことで、 α 選択性が発現したと考察した。

Scheme 2-20. Rationale for stereoselectivity from **2-81e,f**.

2-2-3. β 位に酸素官能基を持たないフラノシドの二量化

β 位に酸素官能基を持たないフラノシド **2-81g** のラジカル二量化を試みた(Scheme 2-21)。 **2-81g** を同様のラジカル二量化の条件に付したところ、興味深いことに、二量化体 **2-82g** は僅かしか得られず、一分子分のカルボニル基を保持したケトン **2-86g** が良好な収率かつ単一の立体異性体として得られた。

この反応は、以下の付加脱離型の反応機構で進行したと推察した。 **2-81g** から生じたアシルラジカル **2-87** は、脱炭酸を経て α -アルコキシ炭素ラジカル **2-84g** となる。 **2-84g** は、もう一分子のアシルテルリド **2-81g** にラジカル付加することでオキシラジカル **2-88** となった後、テルルラジカルの脱離を経てケトン **2-86g** へと変換される。このような副反応が優先した理由は、ラジカル **2-84g** の濃度が二量化を起こすために必要な濃度まで高まらなかったためと推察した。これはラジカル **2-84g** が十分に安定化されていないことに起因すると考えた²³。



類似の基質で β 位に酸素官能基を有するフラノシド **2-81d** のラジカル二量化は円滑に進行することを前に示した(Table 2-3, entry 4)。この事実は、 β 位の置換基が効率的なラジカル二量化に重要な役割を果たしていることを示している。

α -アルコキシ炭素ラジカル種の β 位置換基による安定化効果は「準ホモアノマー効果 (*quasi-homoanomeric effect*)」として知られている(Figure 2-5)²⁴。2-81d から生じるラジカル 2-84d は、ラジカルの半占軌道と同一平面に存在する、 β 位 C-O 結合の σ^* 軌道との相互作用によって安定化される。一方で 2-81g から生じるラジカル 2-84g は β 位に酸素官能基を持たないため、このような安定化効果を受けることができない。このような軌道相互作用によるラジカル種の安定化は、効率的なラジカル二量化を達成するために重要な要因であると考えた。

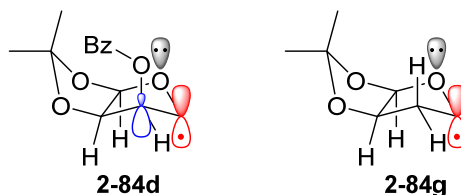


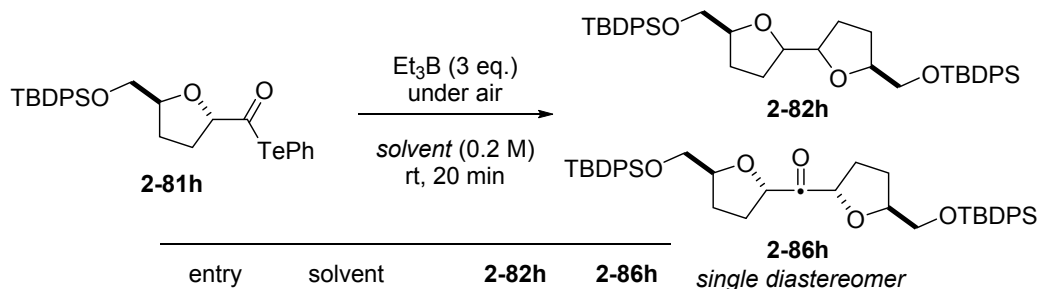
Figure 2-5. Stabilization effect of β -substituent.

同じく β 位に酸素官能基を持たない THF 誘導体 2-81h を用いた際にも、Scheme 2-21 と同様の付加脱離型の二量化反応が優先した。そこで、脱一酸化炭素の加速を狙い、溶媒検討を試みた (Table 2-4)。ジクロロメタンを用いた際には、望みの二量化体 2-82h は痕跡量しか得られず、ケトン 2-86h が 50%の収率で生成した(entry 1)。他の非極性溶媒としてベンゼン、含フッ素溶媒としてトリフルオロトルエン、また中程度の極性溶媒として THF を用いたが、ほとんど結果に変化を与えなかった (entry 2-4)。一方で極性溶媒としてアセトニトリルを用いた際には、僅かながらに 2-82h を単離することができた(entry 5)。しかし物質収支が大きく低下した。DMF の使用は、本反応には非効果的であった(entry 6)。1,2-ジクロロエタン中、60 °C 加熱条件下、反応を行ったが、entry 1 と同等の結果が得られた(entry 7)。

以上の検討から、効率的なラジカル二量化には β 位の置換基が必須であることが示された。

2-2. フラノシドのラジカル二量化

Table 2-4. Solvent effect on dimerization of THF derivative.



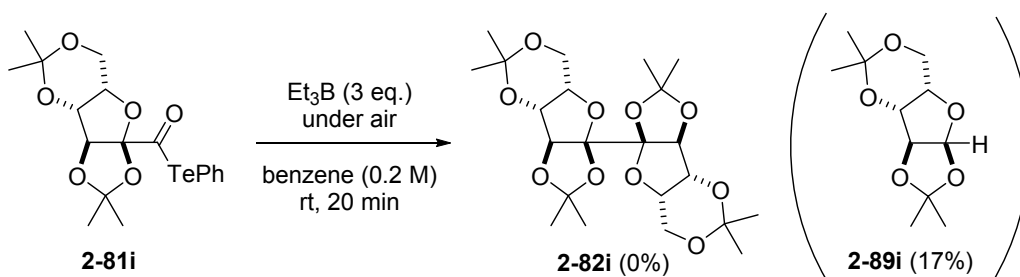
entry	solvent	2-82h	2-86h
1	CH ₂ Cl ₂	trace	50%
2	benzene	trace	53%
3	PhCF ₃	trace	43%
4	THF	trace	46%
5 ^a	MeCN	7%	24%
6 ^a	DMF	0%	16%
7	(CH ₂ Cl) ₂ , 60 °C	trace	50%

^aEt₃B (5 eq.) was used.

2-3-4. 三置換炭素ラジカルの二量化

立体的に込み入った位置でのラジカル二量化の実現を目指し、三置換炭素ラジカルの二量化を試みた(Scheme 2-22)。α位に2つの酸素原子を有するアシルテルリド **2-81i**^{18,25}を二量化の条件に付したが、所望の**2-81i**は全く得られなかった。この際、主要な副生成物として水素化体**2-89i**の生成を確認した。この基質では、ラジカル近傍の立体障害が大きすぎたために、二量化が進行しなかったと考えられる。

Scheme 2-22. Attempted dimerization of trisubstituted carbon radical.



2-3. ピラノシドのラジカル二量化

2-3-1. ラジカル供与体の合成

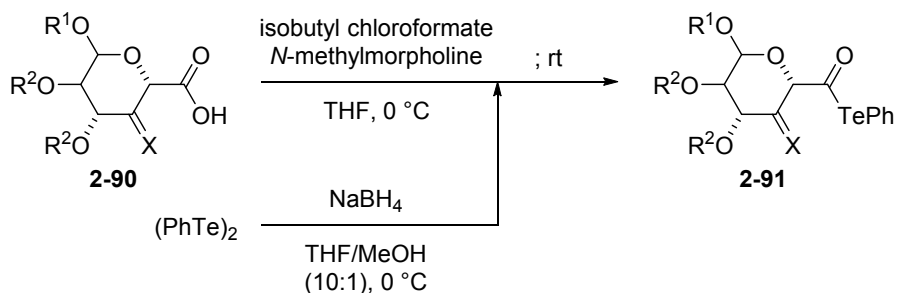
ここまで様々なフラノシドのラジカル二量化が進行することを示してきた。そこで次に、官能基を一炭素分多く持つピラノシドの二量化を試みることにした。

まず様々な置換基を有するピラノシドのラジカル供与体を合成した(Table 2-5)。フラノシドのアシルテルリド **2-81** 合成と同様の手法(Table 2-2)に従い、対応するカルボン酸 **2-90** より、グルコース誘導体 **2-91a,b**、ガラクトース誘導体 **2-91d-g**、マンノース誘導体 **2-91h,i**、および C4 位を修飾した様々なピラノシド **2-91j-n** を合成した。

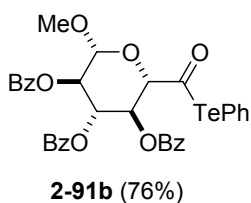
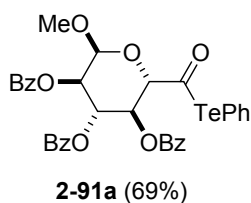
ほとんどの基質において、良好な収率でアシルテルリドを得ることができたが、アジド **2-91m** のみ低収率に留まった。これは、過剰量の水素化ホウ素ナトリウムによって、アジド部位の還元的分解が進行したためと考えられる。

2-3. ピラノシドのラジカル二量化

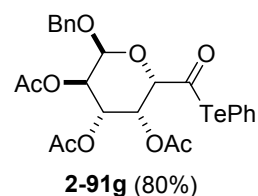
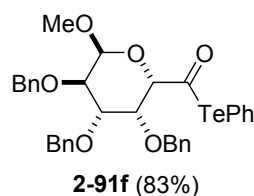
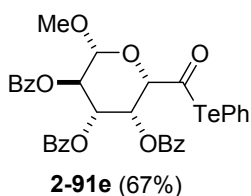
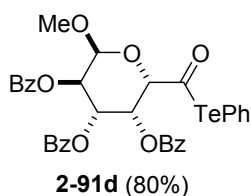
Table 2-5. Synthesis of α -alkoxyacyl telluride **2-91**.



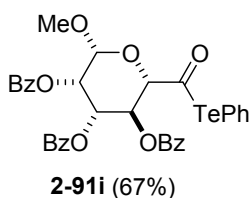
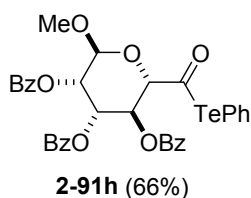
D-glucopyranoside



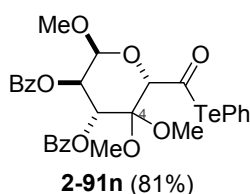
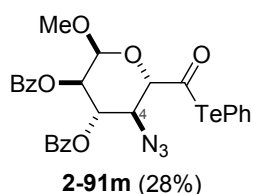
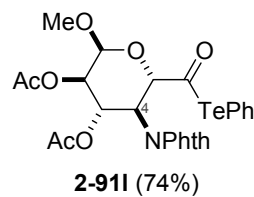
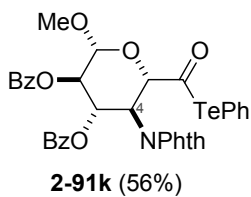
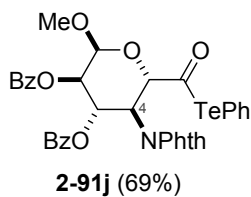
D-galactopyranoside



D-mannopyranoside



*C*4-functionalized pyranoside



2-3-2. ピラノシドの二量化

2-3-2-1. 二成分反応による反応性の調査

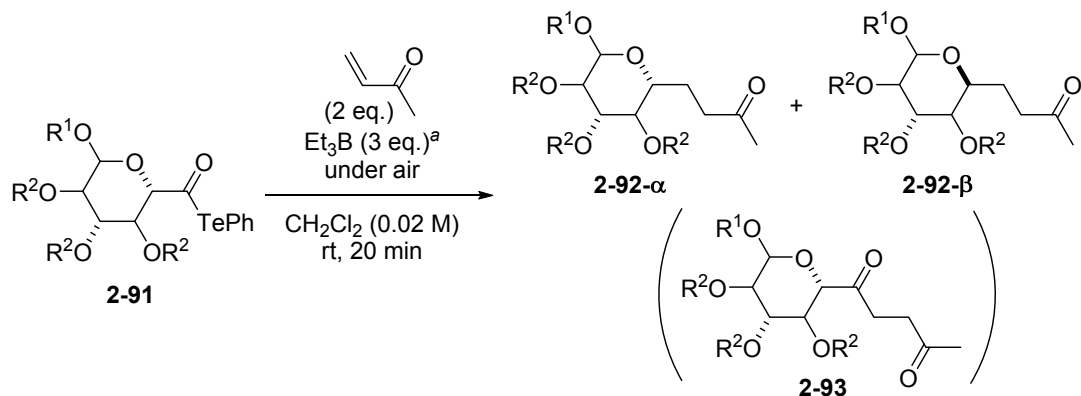
ラジカル二量化反応を行うに先立ち、前節にて合成したラジカル供与体の反応性を評価する必要がある。そこで、ピラノシド **2-91a-i** から脱一酸化炭素を経て炭素ラジカル種を生成する効率、および単純なラジカル付加反応における立体選択性を調査するために、メチルビニルケトンとのラジカル二成分反応を実施した(Table 2-6)。 α -アルコキシアシルテルリド **2-91** に対し、室温、空気雰囲気下、2当量のメチルビニルケトンと3当量のトリエチルボランを作用させた。その結果、2種類の立体異性体を持つ付加体 **2-92** および、カルボニル基を保持した付加体 **2-93** を与えた。これら生成物の収率、および立体選択性を評価した。なお、付加体の立体化学の決定に関しては後述する。

グルコース誘導体 **2-91a** を基質として用いた際には、良好な収率で付加体 **2-92a** を得た(entry 1)。本反応において立体選択性はほとんど発現せず、また少量のケトン **2-93a** の生成を確認した。一方で β -アノマー**2-91b** を本反応に付したところ、ケトン **2-93b** を生成することなく、付加体 **2-92b** を高収率で与えた。(entry 2)。この際も立体選択性はほとんど発現しなかった。グルコースのベンジル保護体 **2-91c** を反応に付したところ、若干の収率の低下が見られたものの、entry 1 と類似の結果を与えた(entry 3)。ガラクトース誘導体 **2-91d** を用いたところ、付加体 **2-92d** を単一のジアステレオマーとして得たが、ケトン **2-93d** の生成に伴う収率の低下を観測した(entry 4)。一方で β -アノマー**2-91e** を同反応条件に付したところ、ケトン **2-93e** の生成が抑制され、付加体 **2-92e** を高収率かつ単一の立体異性体として得た(entry 5)。ガラクトースのベンジル保護体 **2-91f** を用いた際には収率と物質収支の低下および少量の原料回収を観測した(entry 6)。アセチル保護体 **2-91g** は、ベンゾイル体 **2-91d** (entry 4) とほぼ同等の結果を与えた(entry 7)。マンノース誘導体 **2-91h** を反応に付したところ、立体選択性はほとんど発現しなかった(entry 8)。他のピラノシドと同様に、 β -アノマー**2-91i** を用いると脱一酸化炭素が促進され、付加体 **2-92i** を高い収率で得ることができた(entry 9)。

これらのピラノシドのラジカル付加反応において、ガラクトース誘導体**2-91d-g** が特異に高い β 選択性を示した(entry 4-7)。この立体選択性に関しては、次節にて二量化における立体選択性と合わせて考察する。

2-3. ピラノシドのラジカル二量化

Table 2-6. Two-component radical coupling reaction of **2-91** with methyl vinyl ketone.



entry	results	entry	results
1	 2-92a (63%, dr 1.4 : 1) ^b + 2-93a (10%)	6	 2-92f-β (24%) ^c + 2-93f (18%) + recovery of 2-91f (10%)
2	 2-92b (87%, dr 1 : 1.7) ^b + 2-93b (0%)	7	 2-92g-β (37%) ^c + 2-93g (31%)
3	 2-92c (45%, dr 1 : 1.3) ^b + 2-93c (11%)	8	 2-92h (67%, dr 1.4 : 1) ^b + 2-93h (15%)
4	 2-92d-β (44%) ^c + 2-93d (28%)	9	 2-92i (81%, dr 2.9 : 1) ^b + 2-93i (0%)
5	 2-92e-β (78%) ^c + 2-93e (0%)		

^a1 M hexane solution was used. ^bdr = α : β , major diastereomer was described. ^cSingle diastereomer.

第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

付加体の立体化学の決定について述べる。例として、グルコース由来のアシルテルリド **2-91a** を用いた際の付加体の構造決定を示した(Figure 2-6)。付加体 **2-92a** の2種類の立体異性体を分離した後、それぞれの $^1\text{H NMR}$ スペクトルを測定したところ、異なる配座をとっていることがわかった。 α 体は、その J 値から、C2-4 位の置換基がエクアトリアル配向である $^4\text{C}_1$ 配座をとっていた²⁶。ここで C4 位と C5 位の J 値($^3J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$)から C5 位の炭素鎖もエクアトリアル配向であること判断し、 α 体であると決定した。一方で β 体は、C2-4 位の置換基がアキシアル配向である $^1\text{C}_4$ 配座をとっていた²⁶。同様に C4 位と C5 位の J 値($^3J_{4,5} = 1.8 \text{ Hz}$)から C5 位の炭素鎖がエクアトリアル配向であると考え、その立体化学を β 体と決定した。またカルボニル基を保持した付加体 **2-93a** についても同様な配座解析を行い、C5 位のエピ化が進行していないことを確認した。

他の付加体についても同様の構造決定を行い、その立体化学を決定した。

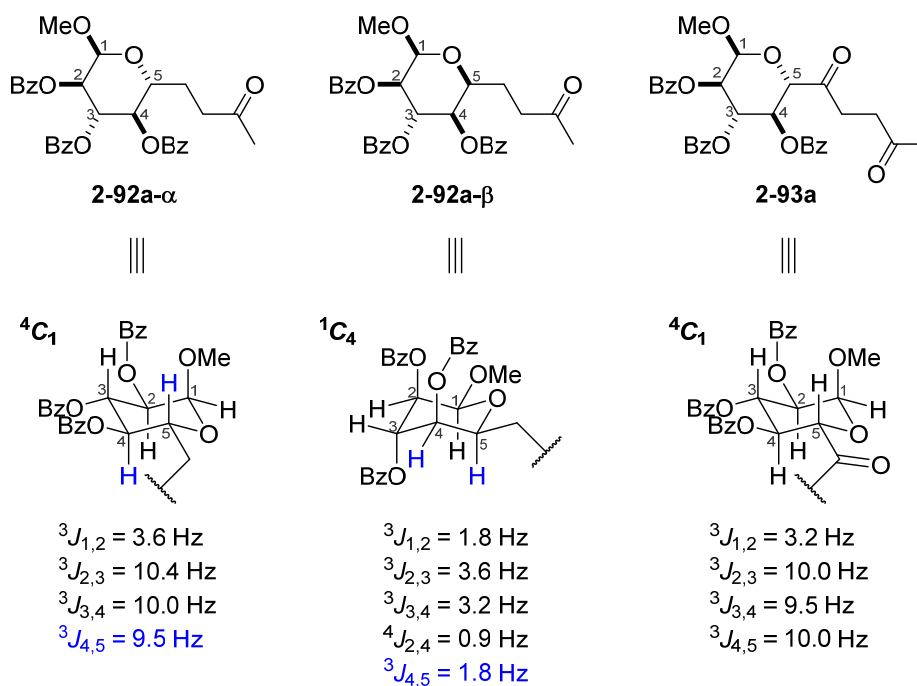


Figure 2-6. Stereochemical determination of **2-92a** and **2-93a**.

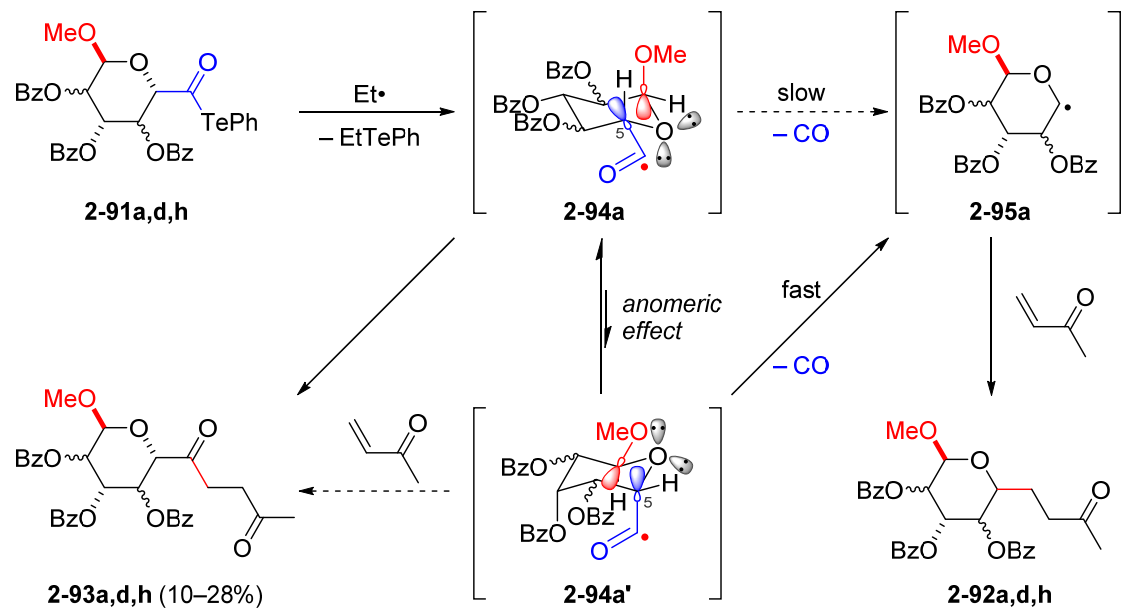
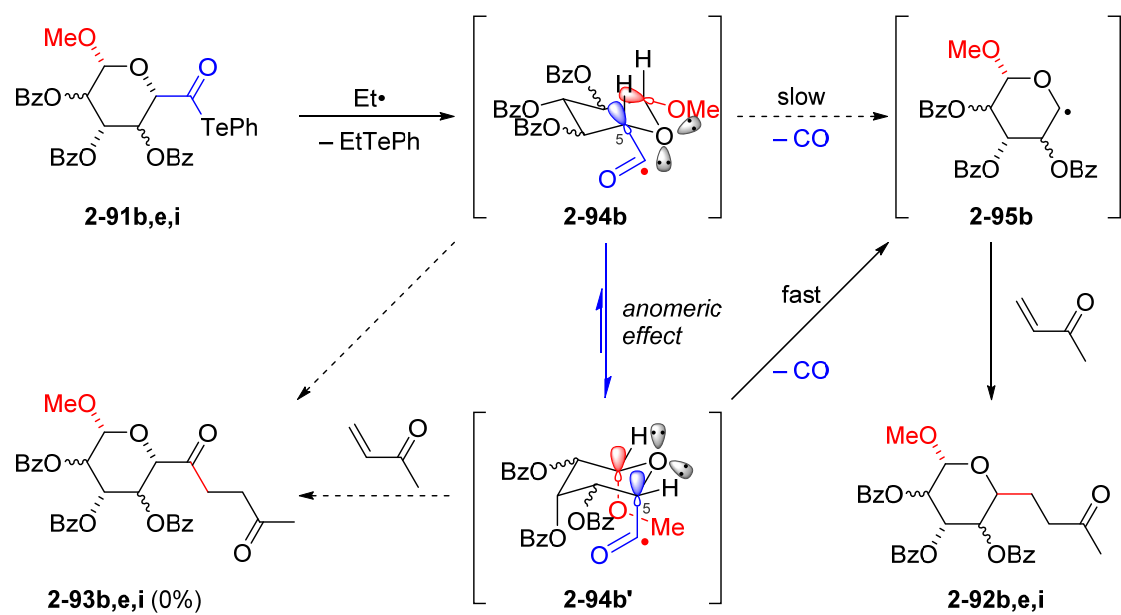
2-3. ピラノシドのラジカル二量化

以上の二成分反応において、 α -アノマーを用いた際にはカルボニル基を保持した生成物 **2-93** が得られた(Table 2-6, entry 1,3,4,6-8)。一方で、 β -アノマーを用いた際には、完全な脱一酸化炭素が進行した(entry 2,5,9)。このように、アノマー位の立体化学が脱一酸化炭素に与えた効果について、ピラノースの配座安定性に基づき、以下のように考察した(Scheme 2-23)。

α -アノマー**2-91a,d,h** から生じるアシルラジカルは、**2-94a** と **2-94a'**間での配座平衡にあると考えられる(Scheme 2-23-a)。この内、アノマー効果による安定化を受ける **2-94a** の方が有利な配座である。しかし、**2-94a** の配座からでは C5-CO 結合の σ^* 軌道とピラノース環内酸素原子の非共有電子対との相互作用ができないため、脱一酸化炭素が遅いと考えられる。一方で、不安定な配座 **2-94a'**では C5-CO 結合の σ^* 軌道と酸素原子の非共有電子対が共平面に存在するため、速い脱一酸化炭素が進行すると推察される。総じて、脱一酸化炭素に有利な配座**2-94a'**が不安定であるため、アシルラジカル **2-94a** から α -アルコキシ炭素ラジカル **2-95a** への脱一酸化炭素が遅くなる。その間に **2-94a** がメチルビニルケトンへ付加することで、ケトン **2-93** が生成したと考察した。

β -アノマー**2-91b,e,i** から生じるアシルラジカルも同様に、**2-94b** と **2-94b'**間での配座平衡にあると考えられる(Scheme 2-23-b)。しかし、アノマー効果による安定化を受ける**2-94b'**の方が安定な配座であると考えられる。すなわち、C5-CO 結合の σ^* 軌道と酸素原子の非共有電子対の軌道相互作用によって、脱一酸化炭素が促進される配座が有利となる。したがってアシルラジカル **2-94b** からの速やかな脱一酸化炭素を経て、 α -アルコキシ炭素ラジカル **2-95b** を生じ、**2-93** を生成することなく、付加体 **2-92** のみを選択的に与えたと考察した。

Scheme 2-23. Effect of anomeric stereochemistry for decarbonylation.

(a) α -anomer(b) β -anomer

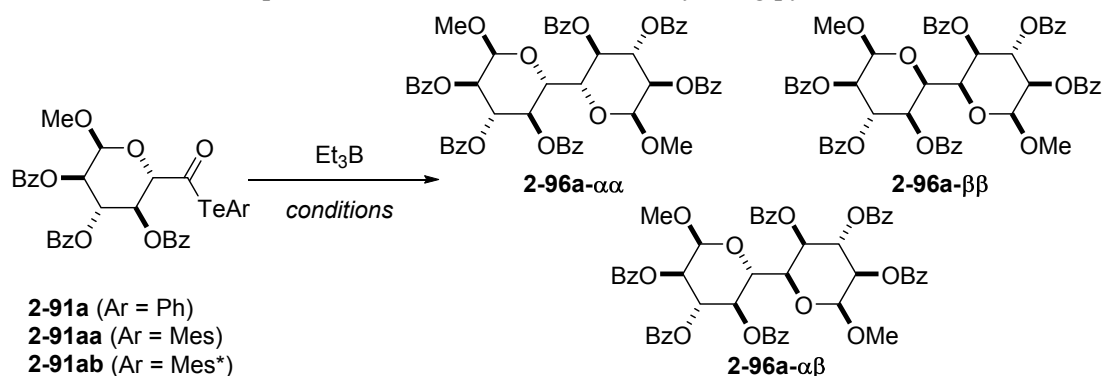
2-3. ピラノシドのラジカル二量化

2-3-2-2. ラジカル二量化条件の最適化

様々なピラノシドのラジカル二量化を行うに先立ち、グルコース誘導体 **2-91a** を用いて反応条件の最適化を行った(Table 2-7)。

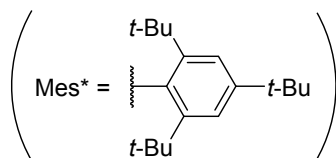
フラノシドの二量化では、ジクロロメタンを反応溶媒に用いていたが、溶媒分子との反応による副反応を確認していた²⁷。そこで、ラジカル反応に広く用いられる非極性溶媒としてベンゼンを選択した。 α -アルコキシアシルテルリド **2-91a** に対し、ベンゼン溶媒中、室温、空気雰囲気下、3 当量のトリエチルボランを作用させた(entry 1)。その結果、収率 42%にて $\alpha\alpha$ 体と $\alpha\beta$ 体の 2 種類の立体異性体 **2-96a**(dr 52 : 48)を得た。この際、未反応の原料の残存を僅かに確認した。そこで、トリエチルボランを 5 当量に増加したところ、原料の消失に伴い、収率が 61%に向上した(entry 2)。この際、少量の立体異性体 $\beta\beta$ 体の生成を確認した。なお、これら異性体の立体化学の決定に関しては後述する。さらに脱一酸化炭素過程の促進を目的とし、減圧下または加熱条件下、反応を実施したが、有意な差は認められなかった(entry 3,4)。次に低温条件を検討した。0 °C にて反応を行ったところ、収率が若干低下したのみで、立体選択性には、変化がなかった(entry 5)。さらに温度を下げたところ、二量化は全く進行せず、主として未反応の原料を確認した(entries 6,7)。さらにテルル原子上の置換基効果を調査した。フェニルテルリド **2-91a** の芳香環をメシチル基で置き換えたアシルテルリド **2-91aa**²⁸を、二量化の条件に付したところ、**2-91a** とほぼ同等の反応性を示した(entry 8)。さらに嵩高い Mes*基を持つアシルテルリド **2-91ab**²⁸ を用いた際には、二量化は全く進行せず、原料を回収するのみであった(entry 9)。

以上の検討から、entry 2 の条件を最適条件とし、様々なピラノシドのラジカル二量化を試みることにした。

Table 2-7. Optimization of reaction conditions by using pyranoside **2-91a**.

entry	acyl telluride	Et ₃ B ^a	conditions	yield	dr (αα:αβ:ββ)	recovery of 2-91a
1	2-91a (Ar = Ph)	3 eq.	benzene (0.2 M) rt, air, 20 min	42%	52 : 48 : 0	trace
2	2-91a	5 eq.	benzene (0.2 M) rt, air, 20 min	61%	47 : 44 : 9	0%
3	2-91a	5 eq.	benzene (0.1 M), rt, air 300-400 mmHg, 20 min	57%	55 : 45 : 0	0%
4	2-91a	5 eq.	benzene (0.2 M) 50 °C, air, 20 min	52%	52 : 48 : 0	trace
5	2-91a	5 eq.	benzene (0.2 M) 0 °C, O ₂ , 30 min	47%	55 : 45 : 0	trace
6	2-91a	5 eq.	CH ₂ Cl ₂ (0.2 M) -30 °C, O ₂ , 2 h	0%	—	major
7	2-91a	5 eq.	CH ₂ Cl ₂ (0.2 M) -78 °C, O ₂ , 30 min	0%	—	major
8	2-91aa (Ar = Mes)	5 eq.	benzene (0.2 M) rt, air, 20 min	49%	52 : 48 : 0	0%
9	2-91ab (Ar = Mes*)	5 eq.	benzene (0.2 M) rt, air, 20 min	0%	—	66%

^a1 M hexane solution was used.



2-3. ピラノシドのラジカル二量化

二量体 **2-96a** の立体化学の決定に関して以下に説明する(Figure 2-7)。分離した3つの立体異性体に関して、NMR スペクトルに基づく立体化学の決定を行った。まず対称性を持たない $\alpha\beta$ 体は ^1H NMR スペクトルによって容易に判別できた。共に C_2 対称性を有する $\alpha\alpha$ 体と $\beta\beta$ 体の区別は、メチルビニルケトンとのカップリング体 **2-92** の決定(Figure 2-6)と同様に配座解析に基づき決定した。

$\alpha\alpha$ 体は、 J 値の解析により、 4C_1 配座として存在することがわかった²⁶。ここでC4位とC5位の J 値($^3J_{4,5} = 9.6$ Hz)からC5位の炭素鎖もエクアトリアル配向であると判断し、 $\alpha\alpha$ 体であると決定した。一方で $\beta\beta$ 体は、 1C_4 配座をとっていた²⁶。同様にC4位とC5位の J 値($^3J_{4,5} = 0$ Hz)からC5位の炭素鎖がエクアトリアル配向であると考え、その立体化学を $\beta\beta$ 体と決定した。

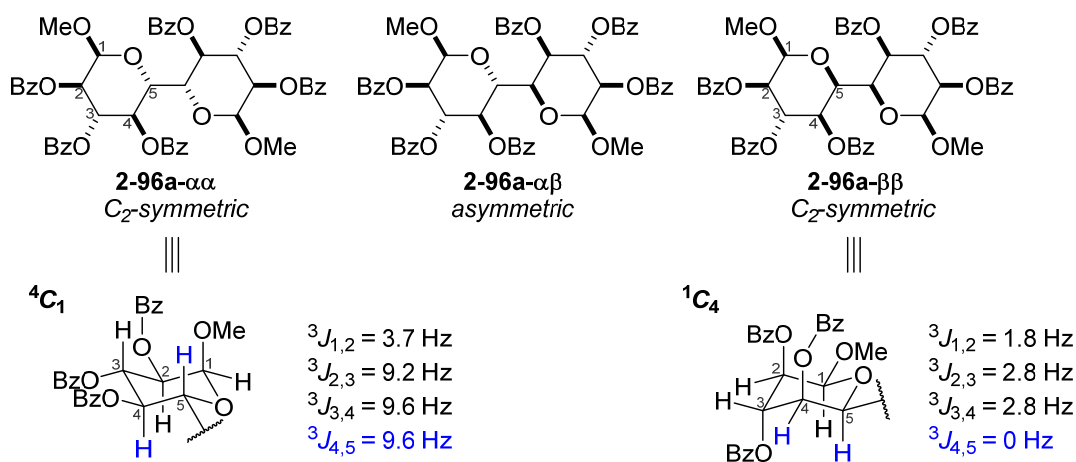


Figure 2-7. Stereochemical determination of three isomers of **2-96a**.

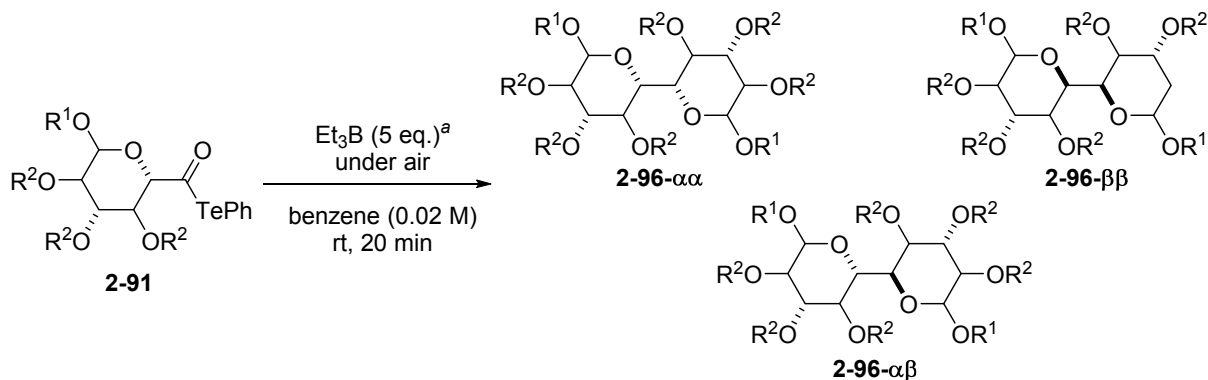
2-3-2-3. 様々なピラノシドのラジカル二量化

α -アルコキシアシルテルリド **2-91b-i** を用い、様々なピラノシドのラジカル二量化を試みた(Table 2-8)。

条件検討に用いたグルコース誘導体 **2-91a** の結果を entry 1 に示した。その β -アノマーである **2-91b** を二量化反応に付したところ、若干の収率の低下が見られた(entry 2)。グルコースのベンジル保護体 **2-91c** を反応に付したところ、痕跡量の二量化体 **2-96c** の生成を観測したのみで、主として未反応の原料を回収した(entry 3)。ガラクトース誘導体 **2-91d** を用いた際には、良好な収率かつ、 β 選択的に二量化が進行した(dr 10 : 52 : 38, entry 4)。もう一方のアノマー**2-91e** を同反応条件に付したところ、収率は低下したが、同様に β 選択的に二量化体を得た(dr 0 : 43 : 57, entry 5)。ガラクトース誘導体においても、ベンジル保護体 **2-91f** を用いた際には、ほとんど二量化が進行せず、未反応の原料を回収する結果となった(entry 6)。アセチル保護体 **2-91g** を用いた際にも、反応性の低下が観測された(entry 7)。マンノース誘導体においても、 α -アノマー**2-91h** の方が β -アノマー**2-91i** より高い収率で二量化体を与えた(entries 8,9)。

2-3. ピラノシドのラジカル二量化

Table 2-8. Radical dimerization of pyranoside **2-91**.



entry	results ^b	entry	results ^b
1	<p>2-96a (61%, dr 47 : 44 : 9)</p>	6	<p>2-96f (trace)^c + recovery of 2-91f (major)</p>
2	<p>2-96b (53%, dr 27 : 53 : 20)</p>	7	<p>2-96g (22%, dr 19 : 63 : 19)^c + recovery of 2-91g (major)</p>
3	<p>2-96c (trace)^c + recovery of 2-91c (major)</p>	8	<p>2-96h (60%, dr 30 : 54 : 16)</p>
4	<p>2-96d (55%, dr 10 : 52 : 38)</p>	9	<p>2-96i (46%, dr 16 : 49 : 35)</p>
5	<p>2-96e (36%, dr 0 : 43 : 57)^c</p>		

^a1 M hexane solution was used. ^bdr = $\alpha\alpha$: $\alpha\beta$: $\beta\beta$. ^c Et_3B (3 eq.) was used.

第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

興味深いことに、ピラノシドの二量化では、ヒドロキシ基の保護基の差異が反応性に大きな影響を与えた。ベンゾイル保護体では円滑に二量化が進行した一方で(Table 2-8, entries 1,4)、ベンジル保護体ではほとんど二量化が進行しなかった(entries 3,6)。このような顕著な反応性の差異を、ラジカルの安定性に基づき、以下のように考察した。

ガラクトース誘導体を例に挙げ、ベンゾイル保護体 **2-91d** およびベンジル保護体 **2-91f** からそれぞれ生じる α -アルコキシ炭素ラジカル **2-95d** および **2-95f** を示した(Figure 2-8)。双方のラジカル種は、 α 位酸素原子の非共有電子対だけでなく、 β 位(C4位)の置換基からも軌道相互作用による安定化効果を受ける。これは2-2-3節にて述べたように、ラジカルの半占軌道と同一平面に存在する、 β 位 C-O 結合の σ^* 軌道との相互作用による効果である²⁴。ここで β 位 C-O 結合の σ^* 軌道のエネルギー準位がより低いベンゾイル体の方がエネルギー的に有利な軌道相互作用を生じる。それゆえに、ラジカル **2-95d** はより安定化され、二量化するために必要な濃度を保つことができたと考えられる。一方でベンジル保護体 **2-95f** では、 β 位 C-O 結合の σ^* 軌道のエネルギー準位がベンゾイル体より高く、 β 位置置換基による十分な安定化効果を受けることができなかった。したがって、ラジカル **2-95f** は、ラジカル二量化を起こすために必要な濃度で存在できなかったと推察した。

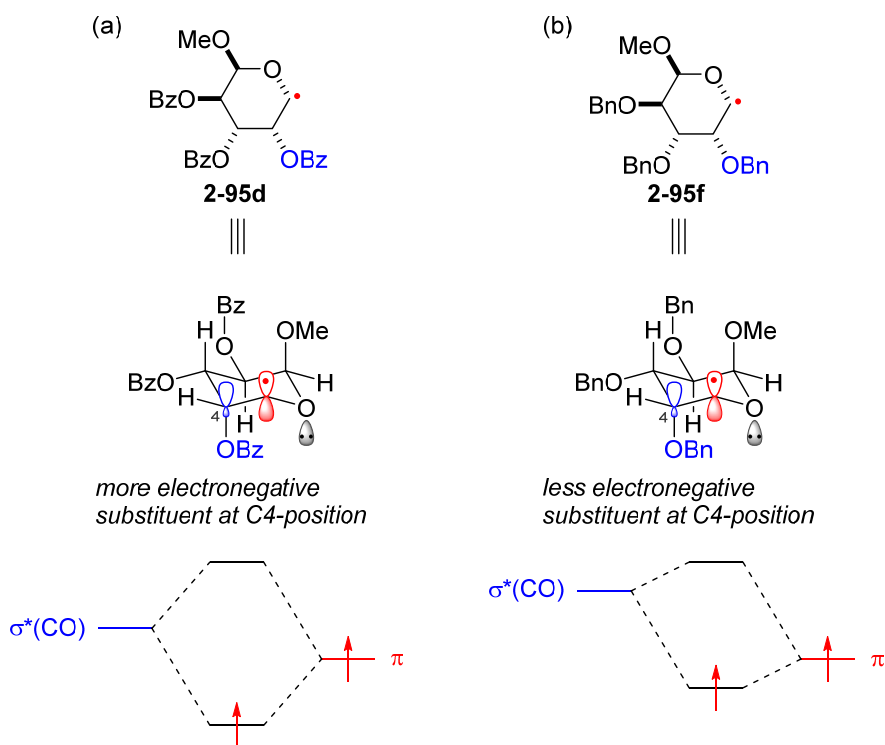


Figure 2-8. Stabilization of radical **2-95d** and **2-95f** from β -substituent effect.

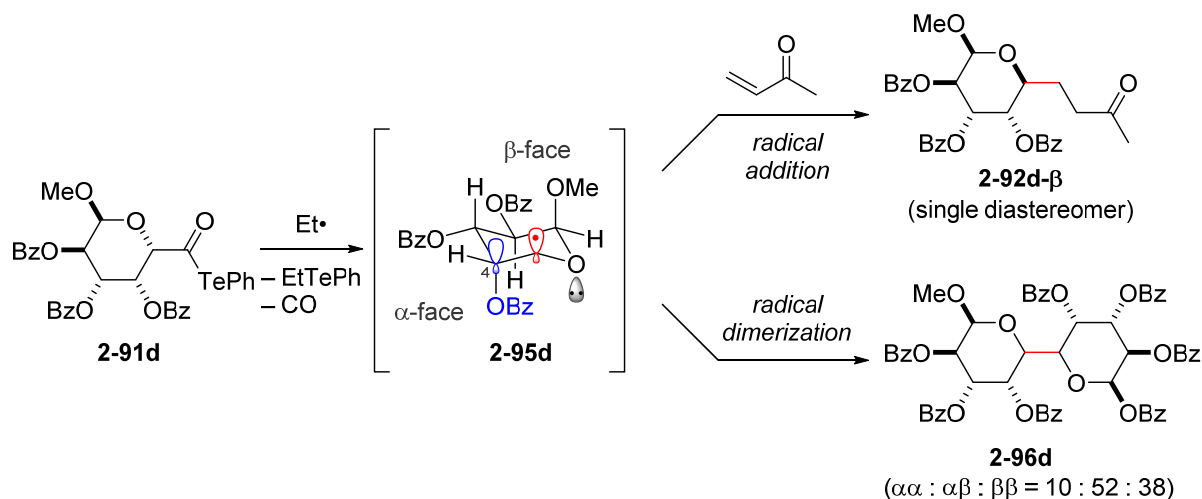
2-3. ピラノシドのラジカル二量化

次に、ピラノシドのラジカル二量化の立体選択性について議論する。全般に α 選択性を示したフラノシドのラジカル二量化(Table 2-3)と異なり、ピラノシドの二量化では基質依存性が高いことが示唆された(Table 2-8)。これは、対応する α -アルコキシ炭素ラジカルの配座や σ -ラジカルとしての性質が基質によって異なるためと考えた^{22,29}。

しかしながら、ガラクトース誘導体においては β 選択的な二量化が進行した(Table 2-8, entries 4,5)。また、ピラノシドとメチルビニルケトンとの二成分ラジカル反応においても、ガラクトース誘導体は完全な β 選択性を示したことに言及した(Table 2-6, entries 4-7)。そこで、ガラクトース誘導体が特異に示した β 選択性に関して、立体電子効果に基づき、以下のように考察した(Scheme 2-24)。

ガラクトース誘導体 **2-91d** から生じる α -アルコキシ炭素ラジカルで、最も安定と予想される配座は、イス型配座 **2-95d** である。この配座においては、ラジカル半占軌道が 2 種類の軌道相互作用を受けると考えられる。第一に、 α 位酸素原子の非共有電子対、第二に、 β 位 C-O 結合の σ^* 軌道との相互作用である。これら 2 つの立体電子効果の協同(準ホモアノマー効果)²⁴によって、アキシアル配向の σ -ラジカルがより安定化された。加えて、**2-95d** が反応する際に、C4 位アキシアル配向のエステル基との衝突を避けるように付加反応や二量化が進行したため、高い β 選択性が発現したと考察した。このような立体電子効果と置換基による立体的要因の両方が効果的に寄与するのは、C4 位に α 配向の置換基を有するピラノシドに限られる。それゆえに、ガラクトース誘導体のみが特異的に高い立体選択性を示したと結論付けた。

Scheme 2-24. Rationale for β -selectivity of galactose derivative.

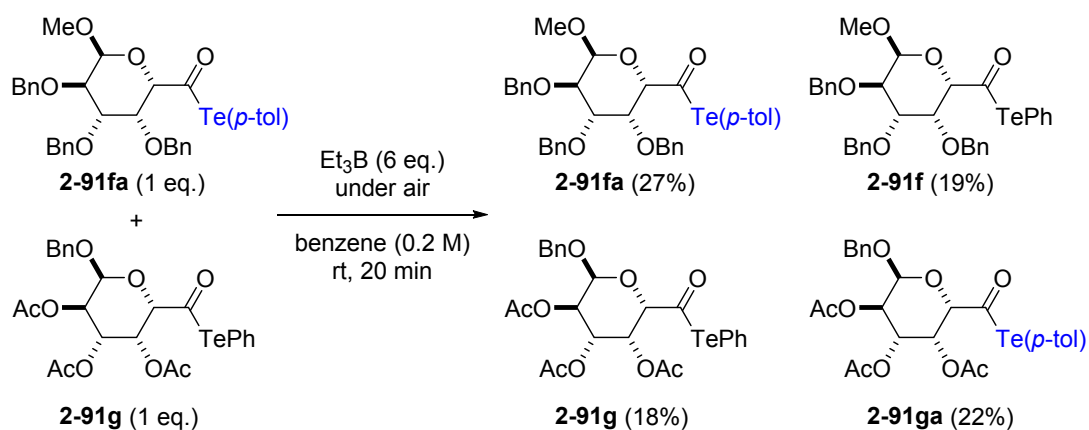


2-3-2-4. 交差実験

前節にて、 β 位置換基によるラジカル安定化が、ラジカル二量化の効率に大きく寄与することを議論してきた。しかし、反応性が乏しいラジカル供与体が、メチルビニルケトンとの二成分反応ではほぼ原料を消失する一方で (Table 2-6, entries 3,6,7)、二量化反応において原料回収を与える実験結果 (Table 2-8, entries 3,6,7) の説明には至っていない。そこでこの現象を詳しく調べるために以下の実験を行った。

二量化反応において、原料回収を与えた基質間での交差実験を行った (Scheme 2-25)。アシルテルリド **2-91f** のテルル原子上のフェニル基を *p*-トリル基で置換した基質 **2-91fa**²⁸ と **2-91g** を等量混合し、二量化の条件に付した。反応を 20 分で停止し、残存した原料を精査したところ、芳香族テルリドの入れ替わりによって生じた **2-91f** や **2-91ga** の存在を確認した。

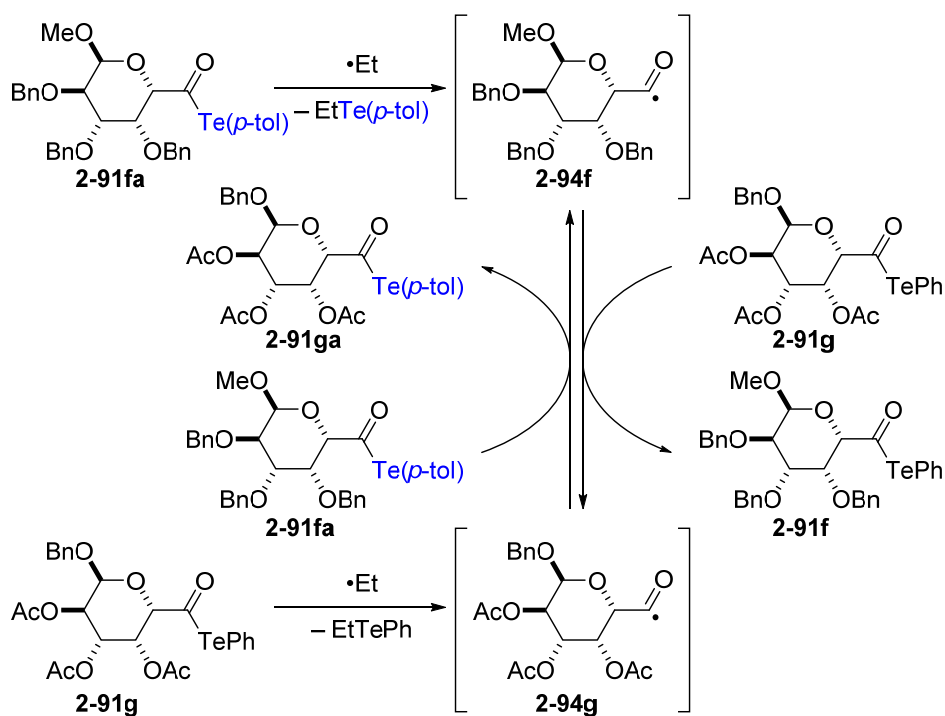
Scheme 2-25. Crossover experiment by using two acyl tellurides.



2-3. ピラノシドのラジカル二量化

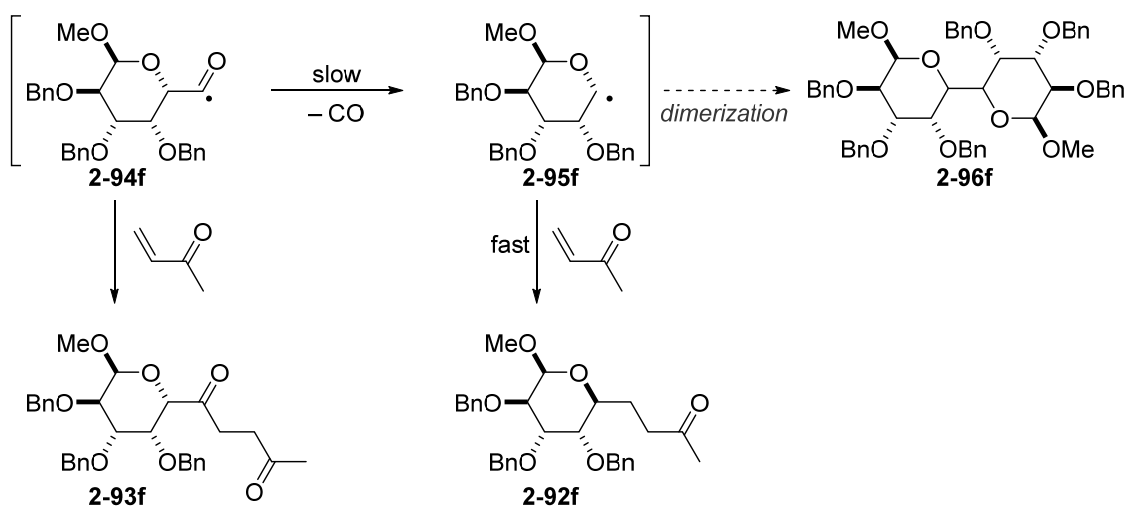
このような入れ替わりを説明する想定反応機構を示した(Scheme 2-26)³⁰。2-91fa から生じたアシルラジカル 2-94f は、系中に存在するもう一種のアシルテルリド 2-91g に対し、付加脱離を起こすことで、アシルテルリド 2-91f とアシルラジカル 2-94g へと変換される。加えてアシルテルリド 2-91g から生じたアシルラジカル 2-94g は、*p*-トリル基を有するアシルテルリド 2-91fa に付加脱離することで 2-91ga とアシルラジカル 2-94f を生じる。全ての経路が速い平衡過程であったため、4 種類のアシルテルリドがほぼ等量得られたと考えられる。

Scheme 2-26. Proposed mechanism for shuffling between two acyl tellurides.



以上の実験結果に基づき、二成分反応と二量化反応における反応性の差異を考察した(Scheme 2-27)。ベンジル保護体 **2-91f** のように、対応する α -アルコキシ炭素ラジカル **2-95f** が十分に安定化されていない基質では、脱一酸化炭素の過程が律速段階であり²³、かつ不安定なラジカル種 **2-95f** を高濃度に保つことができないと考えられる。二成分反応では僅かに生じた **2-95f** が速やかにメチルビニルケトンによって補足されるため反応が進行するが、二量化反応では濃度が高まる前に **2-95f** の分解が優先したと推察した。また、アシルラジカル **2-94f** は Scheme 2-26 に示したように、アシルテルリドとの間に寄生平衡³¹を生じる。この間にラジカル開始剤が失活し、アシルテルリドの回収を与えたと考えた。

Scheme 2-27. Rationale for inefficiency of radical dimerization of **2-95f**.

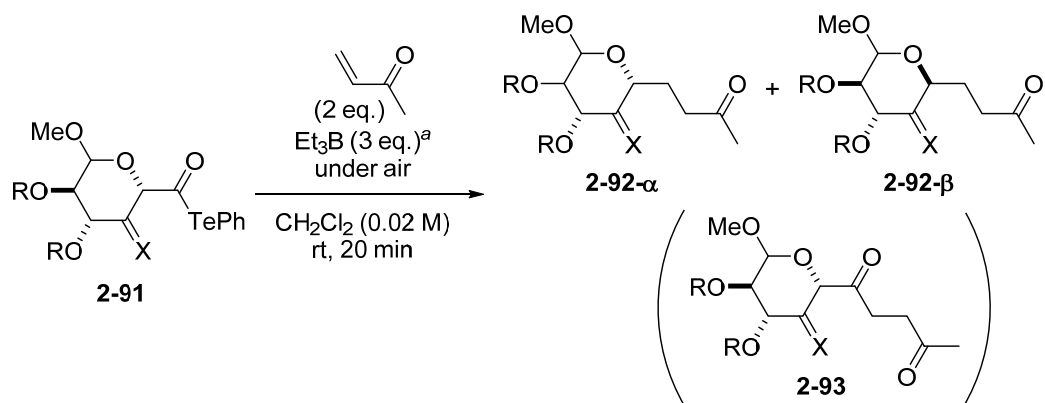


2-3-3. C4 位に多様な官能基を有するピラノシドの二量化

2-3-3-1. 二成分反応による反応性の調査

続いて、C4 位に窒素官能基やケタール構造を有するピラノシドのラジカル二量化を試みた。二量化に先立ち、メチルビニルケトンとのラジカル二成分反応を行うことで、様々なラジカル供与体 **2-91j-n** の反応性を調査した(Table 2-9)。

C4 位にフタルイミドを導入したピラノシド **2-91j** を用いた際には、脱一酸化炭素が遅く、ケトン **2-93j** の生成が優先した(entry 1)。そこで、 β -アノマー **2-91k** を反応に付したところ、速やかに脱一酸化炭素が進行し、付加体 **2-92k** を高収率で得ることができた(entry 2)。**2-91j** のベンゾイル基をアセチル基で置き換えた基質 **2-91l** を用いた際には entry 1 と同等の結果となった(entry 3)。なお、これらの付加反応では完全な α 選択性を示した(entry 1-3)。次にアジド **2-91m** をラジカル条件に付したところ、付加体 **2-92m** は全く得られず、少量のケトン **2-93m** と β 脱離³²によって生じたグリカール **2-97m** を与えた(entry 4)。C4 位にジメチルケタールを有するピラノシド **2-91n** は、 α -アノマーであるにも関わらず速い脱一酸化炭素を起こし、良好な収率で付加体 **2-92n** を与えた(entry 5)。

Table 2-9. Two-component radical coupling reaction of **2-91j-n** with methyl vinyl ketone.

entry	results	entry	results
1	 2-92j (25%) ^b + 2-93j (38%)	4	 2-92m (0%) + 2-93m (30%) + 2-97m (58%)
2	 2-92k (76%) ^b + 2-93k (0%)	5	 2-92n (67%, dr 1 : 2.7) ^c + 2-93n (0%)
3	 2-92l (24%) ^b + 2-93l (52%)		

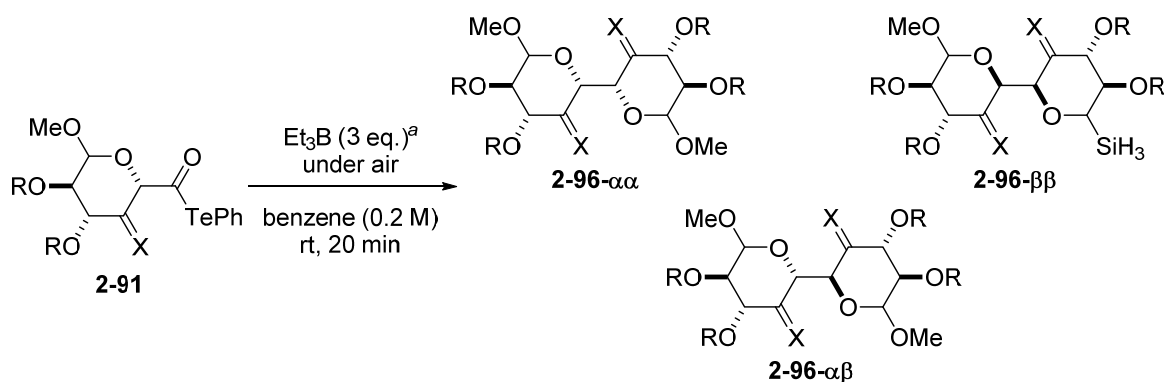
^a1 M hexane solution was used. ^bSingle diastereomer. ^cdr = α : β , major diastereomer was described.

2-3-3-2. ラジカル二量化

続いて、C4 位に窒素官能基やアセタール構造を有するピラノシドのラジカル二量化を試みた (Table 2-10)。

フタルイミド **2-91j** を用いた際には、 α 選択的に二量化が進行したが、低収率に留まった (entry 1)。 β -アノマー **2-91k** を二量化反応に付したところ、立体選択性の低下が見られたものの、二量化体 **2-96k** を良好な収率で得ることができた (entry 2)。アセチル保護体 **2-91l** を用いた際にはベンゾイル保護体 (entry 1) と同等の結果を与えた (entry 3)。一方、アジド **2-91m** の二量化は全く進行せず、グリカール **2-97m** を得るのみであった (entry 4)。ジメチルケタール **2-91n** は、良好な収率かつ β 選択的に二量化体 **2-96n** を与えた (entry 5)。

Table 2-10. Radical dimerization of pyranoside with various β -substituent.



entry	results ^b	entry	results ^b
1	 2-96j (29%, dr 71 : 29 : 0)	4	 2-96m (0%) 2-97m (90%)
2	 2-96k (60%, dr 17 : 68 : 15)	5	 2-96n (49%, dr 0 : 57 : 43) (65%, dr 0 : 60 : 40) ^c
3	 2-96l (33%, dr 45 : 43 : 12)		

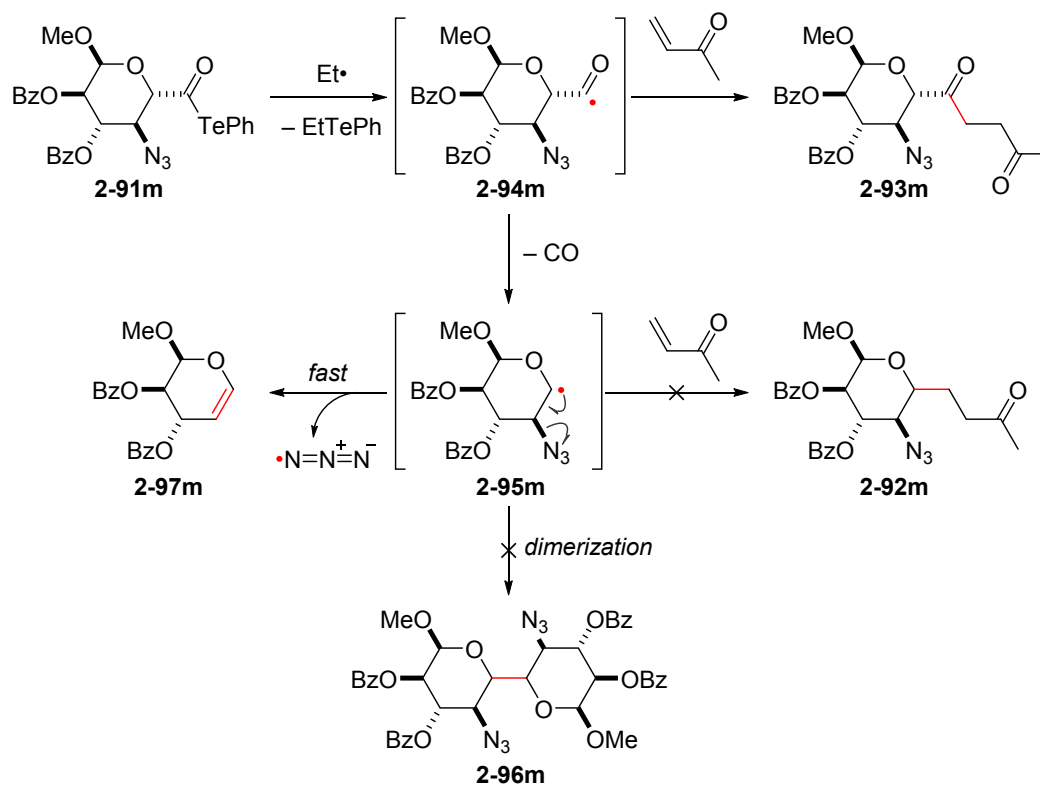
^a1 M hexane solution was used. ^bdr = $\alpha\alpha$: $\alpha\beta$: $\beta\beta$. ^cEt₃B (5 eq.) was used.

第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

C4位にアジドを有するアシルテルリド **2-91m** を用いた際にはアジドの脱離に伴うグリカール **2-97m** の生成が優先した。この結果を以下のように説明した(Scheme 2-28)。

アシルテルリド **2-91m** から生じたアシルラジカル **2-94m** は、ある程度の寿命で存在したと考えられる。それゆえに **2-94m** がメチルビニルケトンに付加することでケトン **2-93m** を生成した。一方で **2-94m** の脱一酸化炭素によって生じた α -アルコキシ炭素ラジカル **2-95m** は、すみやかにアジド基の脱離を起こす極めて短寿命な化学種である³²。したがって、**2-95m** からアジドラジカルの脱離に伴うグリカール **2-97m** の形成が優先し、付加体 **2-92m** や二量化体 **2-96m** は全く得られなかったと推察した。

Scheme 2-28. Plausible reaction paths from azide **2-91m**.



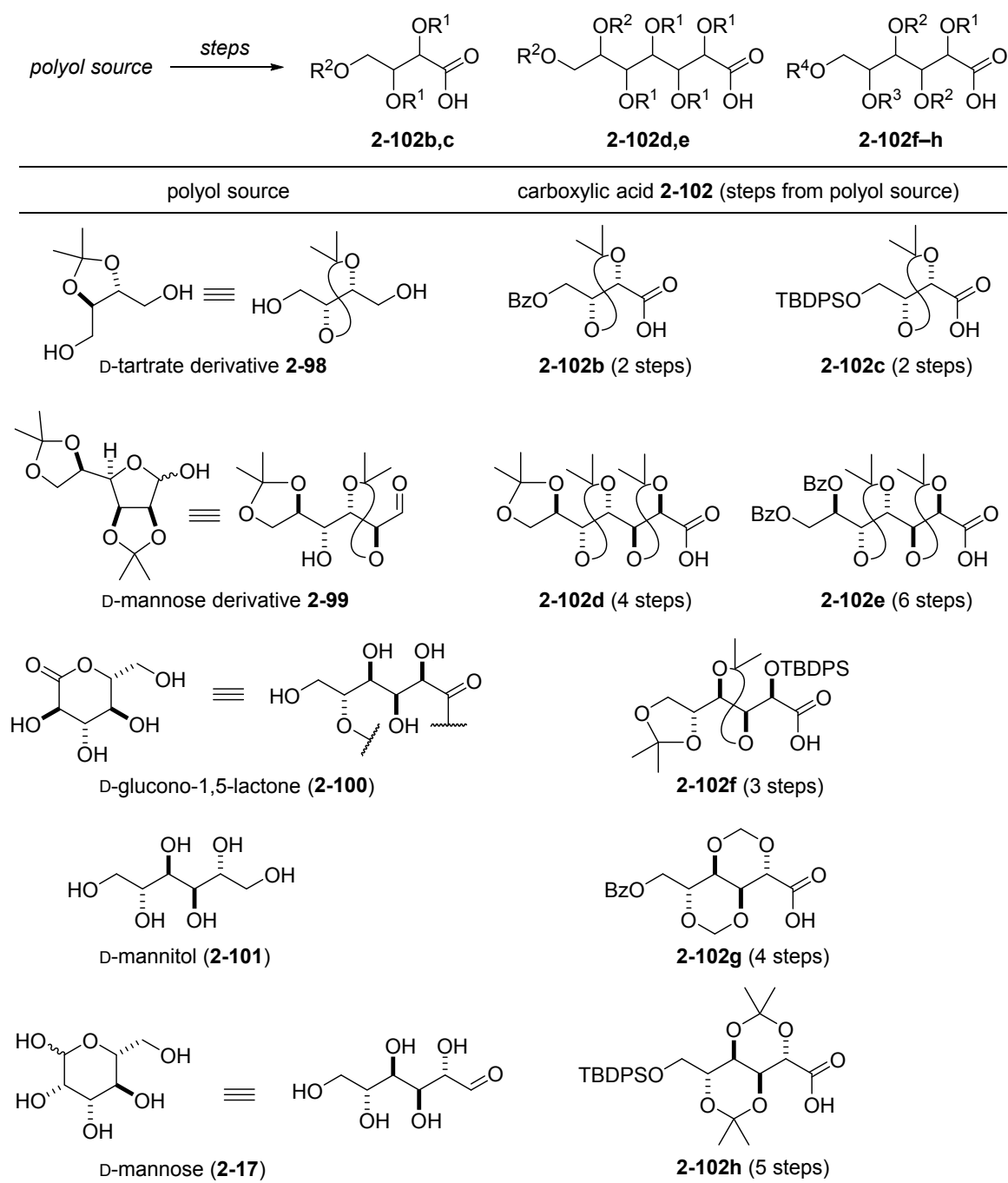
2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化

2-4-1. ラジカル供与体の合成

2-4-1-1. 様々なポリオール構造を有するカルボン酸の合成

ここまで様々なフラノシドとピラノシドのラジカル二量化を示した。次なる課題は、直鎖ポリオール構造のラジカル二量化である。そこでまず、市販品である酒石酸誘導体や様々な糖類を出発物質とし、直鎖ポリオール構造を有するカルボン酸を合成した。その概略を Table 2-11 に示した。

D-酒石酸誘導体 **2-98** から、2 工程の保護・酸化を経てトリオール構造を有するカルボン酸 **2-102b,c** を合成した³³。D-マンノース保護体 **2-99** から一炭素の増炭を伴う 4 工程および 6 工程の変換によって、ヘキサオール構造を持つ **2-102d** および **2-102e** へと導いた³⁴。D-グルコノラクトン(**2-100**)から 3 工程にて、ペンタオール構造を持つ **2-102f** を合成した³⁵。さらに、D-マンニトール(**2-101**)、D-マンノース(**2-17**)からそれぞれ 4 工程³⁶および 5 工程³⁷を経て 6-6 縮環のビスアセタール構造を有するカルボン酸 **2-102g** および **2-102h** へと変換した。

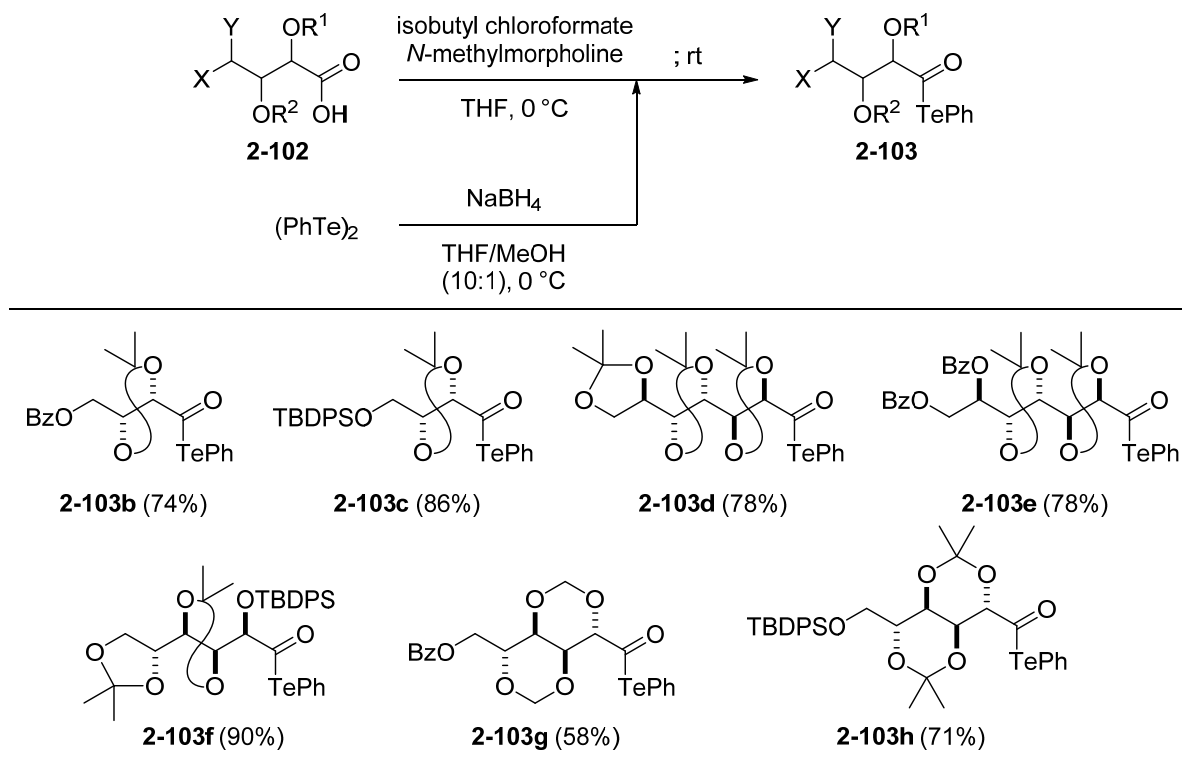
Table 2-11. Preparation of carboxylic acids **2-102** with various polyol structures.

2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化

2-4-1-2. アシルテルリドの合成

カルボン酸 **2-102** からラジカル供与体であるアシルテルリド **2-103** を合成した (Table 2-12)。この変換は、フラノシドやピラノシドのアシルテルリド合成と同様の条件に従った。いずれの基質を用いた際にも良好な収率でアシルテルリド **2-103** を得ることができた。

Table 2-12. Synthesis of α -alkoxyacyl telluride **2-103**.



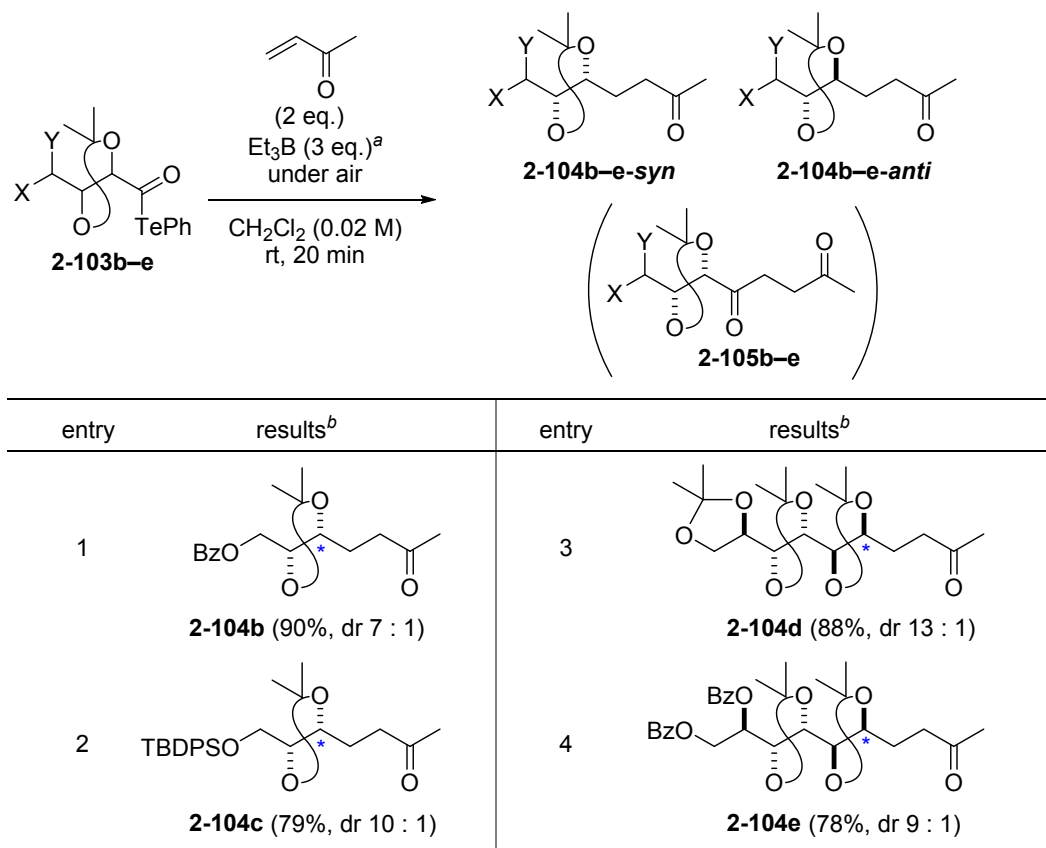
2-4-2. 5員環アセタール保護体の二量化

2-4-2-1. 二成分反応による反応性の調査

α,β 位に5員環アセタール構造を有するアシルテルリドの二量化を検討した。ここまでと同様に、二量化を行う前に、メチルビニルケトンとのラジカル二成分反応を行うことで、様々なラジカル供与体 **2-103b-e** の反応性を調査した(Table 2-13)。なお、本節で取り扱うポリオール構造に新しく導入される立体化学は、炭素鎖を基準にした α 位と β 位の相対立体配置によって、*syn* 体および *anti* 体と定義する。

酒石酸由来のアシルテルリド **2-103b,c** をメチルビニルケトンと反応させた際には、高収率かつ高い *syn* 選択性で付加体 **2-104b,c** を与えた(entries 1,2)。ヘキサオール骨格 **2-103d,e** を同反応に付した際にも、高収率かつ高い *syn* 選択性で付加体 **2-104d,e** を得ることができた(entries 3,4)。いずれの基質を用いた際にも、速やかな脱一酸化炭素が進行し、カルボニル基を保持した付加体 **2-105** を一切与えなかった(entries 1-4)。

Table 2-13. Two-component radical coupling reaction of **2-103b-e** with methyl vinyl ketone.



^a1 M hexane solution was used. ^bdr = *syn* : *anti*, major diastereomer was described.

2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化

付加体の立体化学の決定法について述べる。例として、付加体 **2-104e** の構造決定を示した (Figure 2-9)。

付加体 **2-104e** の2種類の立体異性体を分離した後、NOESY スペクトルを測定した。一方の立体異性体においては、C5 位メチンプロトンが C7 位メチレンプロトン、C5,6 位アセトニドの一方のメチルプロトンとの NOESY 相関を示したことにに対し、C6 位メチンプロトンが C5,6 位アセトニドの異なるメチルプロトンとの相関を示した。したがって、この異性体の C5,6 位の相対立体化学を *syn* であると決定した。

もう一方の立体異性体では、C5 位メチンプロトン、C6 位メチンプロトン、および C5,6 位アセトニドの片方のメチルプロトンの間での NOESY 相関を確認した。これにより、この異性体の C5,6 位の相対立体化学を *anti* であると決定した。

他の付加体に関しても同様の手順に従い、その立体化学を決定した。

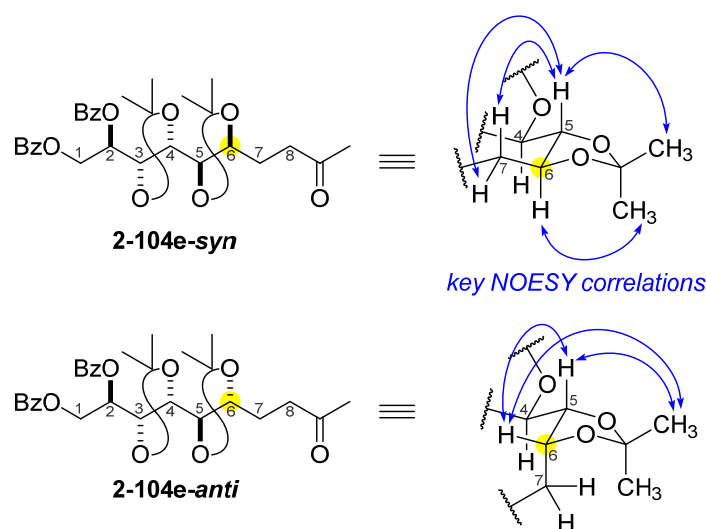


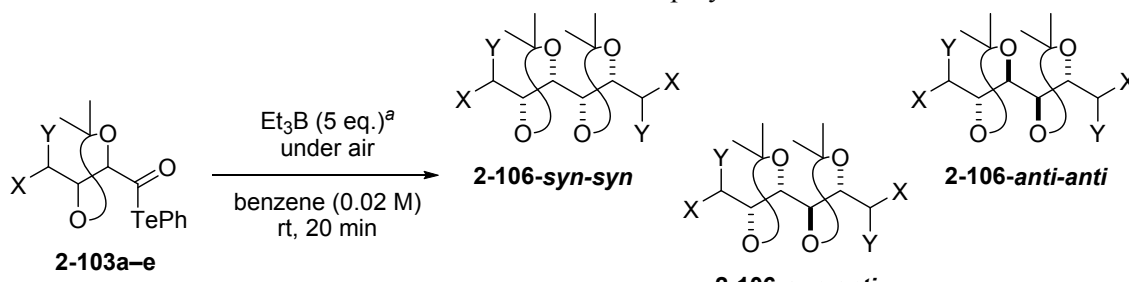
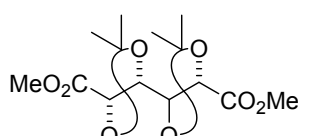
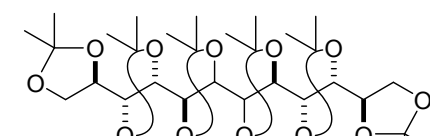
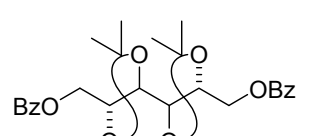
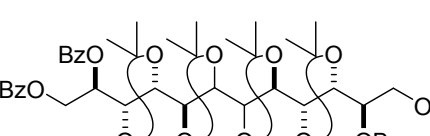
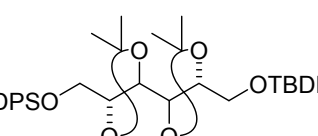
Figure 2-9. Stereochemical determination of two isomers of 2-104e.

2-4-2-2. ラジカル二量化

5 員環アセタール構造を有するポリオール骨格の二量化を試みた(Table 2-14)。アシルテルリド **2-103a-e** に対し、室温、空気雰囲気下、トリエチルボランを作用させることで *syn-syn* 体、*syn-anti* 体、および *anti-anti* 体の 3 種の立体異性体を含む二量化体を得た。なお、2-1-3 節にて述べたように、統計的比率(25 : 50 : 25)との比較が、二量化反応の立体選択性を評価する指標である。

まず、D-酒石酸由来のメチルエステル **2-103a**^{17,38} を二量化反応に付したところ、中程度の収率ながら、高い *syn* 選択性で反応が進行した(entry 1)。他の酒石酸誘導体 **2-103b,c** を用いた際にも、高い *syn* 選択性を示した(entry 2,3)。興味深いことに、より複雑なヘキサオール骨格 **2-103d,e** を用いることで、高い *syn* 選択性を保ちながら収率が向上することを見出した(entries 4,5)。このような効率的かつ立体選択的二量化によって、7 炭素の高酸化度炭素骨格 **2-103d,e** を、12 炭素を有する長鎖のポリオール骨格 **2-106d,e** へと変換することに成功した。

Table 2-14. Radical dimerization of linear polyol structure **2-103a-e**.

			
entry	results ^b	entry	results ^b
1	 2-106a (42%, dr 41 : 59 : 0)	4	 2-106d (56%, dr 51 : 43 : 6)
2	 2-106b (52%, dr 33 : 52 : 16)	5	 2-106e (63%, dr 43 : 49 : 9)
3	 2-106c (42%, dr 46 : 48 : 7)		

^a1 M hexane solution was used. ^bdr = *syn-syn* : *syn-anti* : *anti-anti*.

2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化

二量化体の立体化学の決定法について説明する。ここでは **2-106b** の構造決定を例に示した (Figure 2-10)。

分離した3つの立体異性体に関して、NMR スペクトルに基づく立体化学の決定を行った。まず対称性を持たない *syn-anti* 体は ^1H NMR スペクトルによって容易に判別できた。共に C_2 対称性を有する *syn-syn* 体と *anti-anti* 体は、メチルビニルケトンとのカップリング体 **2-104** の決定 (Figure 2-9) と同様に、C2,3 位アセトニドのメチルプロトンと C2 および C3 位メチンプロトンの NOE 相関を調べることで区別できた。

他の二量化体に関しても同様の手順に従い、その立体化学を決定した。

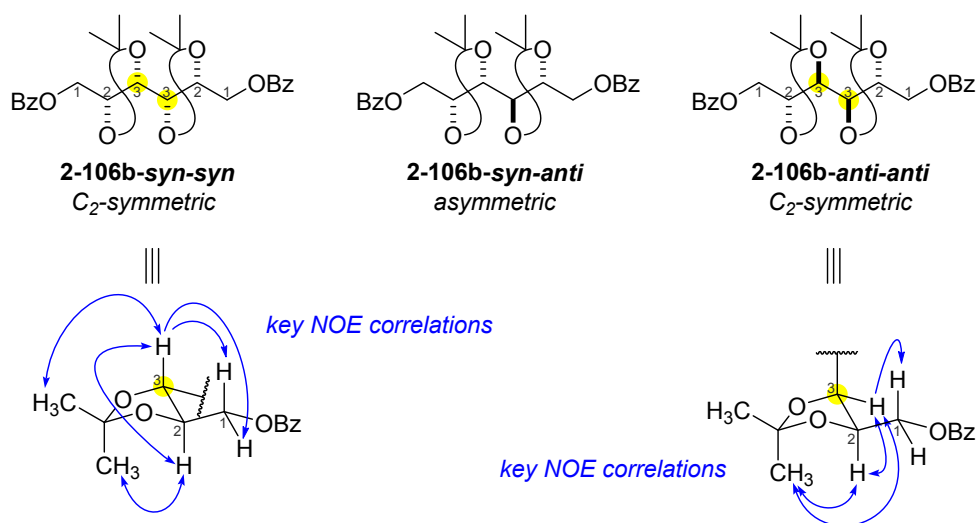
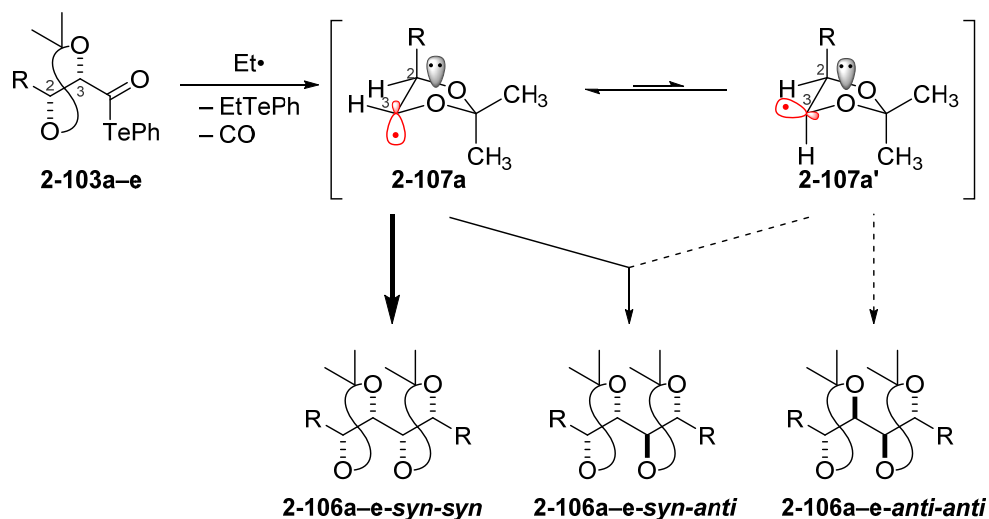


Figure 2-10. Stereochemical determination of three isomers of **2-106b**.

5員環アセタール構造を有するポリオール骨格の二量化において、高い *syn* 選択性を示した要因を、立体電子効果に基づき以下のように考察した(Scheme 2-29)。

2-2-2 節にて、 α 位に酸素原子を有するラジカル種は、酸素原子の非共有電子対とラジカル半占軌道との相互作用によって、 σ -ラジカルとしての性質を示すことを述べた(ラジカルアノマー効果)²²。したがって、アシルテルリド **2-103a-e** より生じる α -アルコキシ炭素ラジカルも σ -ラジカルとして反応したことが予想される。この際、有利な軌道相互作用を生じる、アキシアル配向のラジカル **2-107a** の方がエクアトリアル配向のラジカル **2-107a'** より安定である。このようなラジカルの立体電子効果によって、アキシアル配向のラジカル **2-107a** からの反応が優先したため、*syn* 選択的二量化が進行したと推察した。

Scheme 2-29. Rationale for *syn*-stereoselectivity from **2-103a-e**.



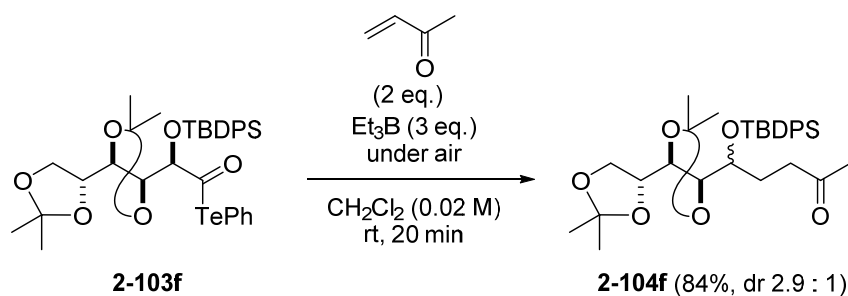
2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化

2-4-3. α 位に環状構造を持たないポリオール骨格のラジカル二量化

次に、 α 位に環状の保護基構造を持たないポリオール骨格 **2-103f** の反応を試みた。

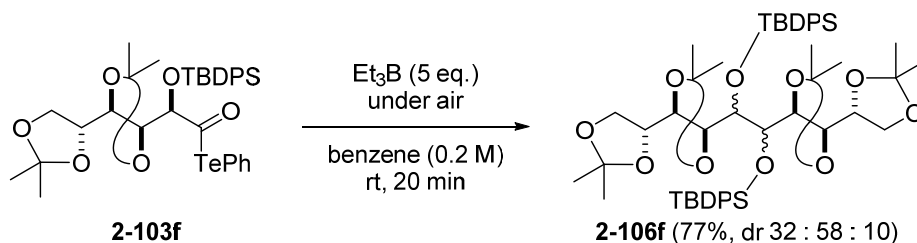
まず、メチルビニルケトンとのラジカルカップリング反応によって、その反応性を調べた(Scheme 2-30)。その結果、完全な脱一酸化炭素を経て付加反応が進行し、**2-104f** が高収率で生成した。この際、興味深いことに、若干の立体選択性が発現した(dr 2.9 : 1)。しかしながら、その立体化学の決定には至っていない。

Scheme 2-30. Two-component radical coupling reaction of **2-103f** with methyl vinyl ketone.



続いて **2-103f** を用いてラジカル二量化反応を行った(Scheme 2-31)。アシルテルリド **2-103f** をラジカル二量化の条件に付したところ、高収率にて二量化体 **2-106f** が得られた。統計的比率(25 : 50 : 25)と比較すると、ここでも立体選択性が発現したと判断できる(dr 32 : 58 : 10)。二量化体 **2-106f** においても、その立体化学の決定には至っていない。しかし、環構造の外側に発生したラジカルの反応においても、立体選択性が誘起された興味深い結果と言える。

Scheme 2-31. Radical dimerization of linear polyol structure **2-103f**.



2-4-4. 6員環アセタール保護体の二量化

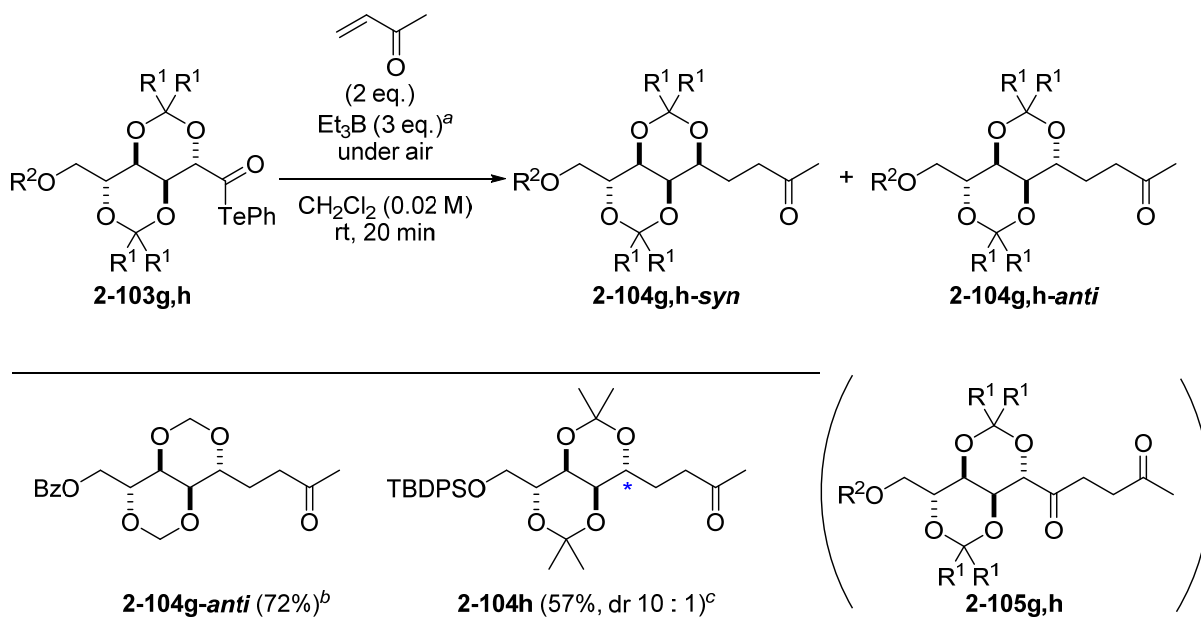
2-4-4-1. 二成分反応による反応性の調査

2-4-2 節にて、5員環アセタール構造を持つポリオール骨格を用いることで、*syn* 選択的なラジカル二量化を達成した(Table 2-14)。そこで次に、異なる分子構造を設計することで、立体選択性の逆転を狙った。すなわち、2つの6員環アセタールによって *cis*-デカリン構造を形成する基質 **2-103g,h** を設計した。

まず、反応性の調査を目的に、ラジカル供与体 **2-103g,h** とメチルビニルケトンとのラジカル二成分反応を行った(Table 2-15)。

メチリデン保護体 **2-103g** を用いたところ、*anti* 体 **2-104g** を高収率かつ単一の立体異性体として得た。アセトニド保護体 **2-103h** を同反応条件に付した際には、若干の収率・立体選択性の低下が見られた。いずれの反応においても、速やかな脱一酸化炭素が進行し、ケトン **2-105** を与えることなく、付加体 **2-104** を主生成物として与えた。以上のように、*anti* 選択的なラジカル付加反応が進行したことから、その二量化反応においても *anti* 選択性が発現すると予想した。

Table 2-15. Two-component radical coupling reaction of **2-103g,h** with methyl vinyl ketone.



^a1 M hexane solution was used. ^bsingle diastereomer.

^cdr = *syn* : *anti*, major diastereomer was described.

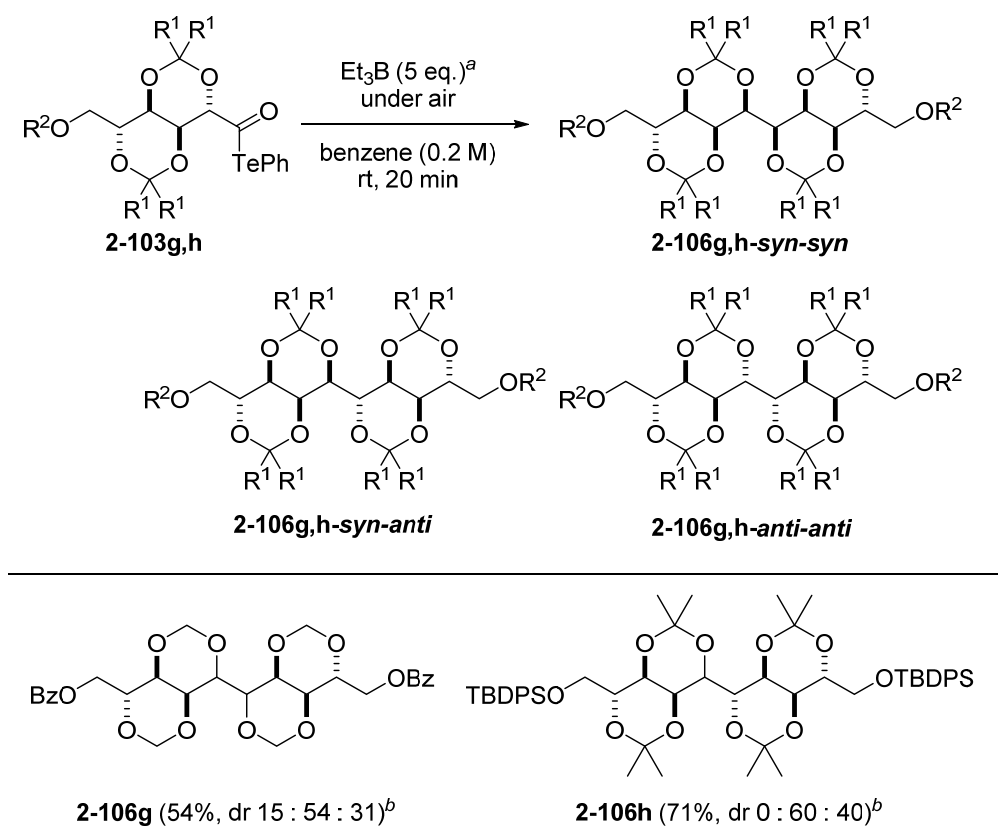
2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化

2-4-4-2. ラジカル二量化

6員環アセタールの保護基構造を有するポリオール骨格 **2-103g,h** のラジカル二量化を試みた (Table 2-16)。

メチリデン保護体 **2-103g** を用いた際には、中程度の収率で二量化体 **2-106g** を得ることができた。この際、予想通り *anti* 選択的に二量化が進行した (dr 15 : 54 : 31)。さらにアセトニド保護体 **2-103h** を同反応条件に付したところ、収率・立体選択性が共に向上し、71%の収率で、二量化体 **2-106g** を *syn-anti* 体と *anti-anti* 体の2種の立体異性体として選択的に得ることができた (*syn-anti* : *anti-anti* = 60 : 40)。この際、*syn-syn* 体の生成は、確認されなかった。この結果は、ポリオール骨格の *anti* 選択的ラジカル二量化を達成したことを示している。これは、2-4-2節にて示した5員環アセタール構造の *syn* 選択的ラジカル二量化と相補的な結果である。

Table 2-16. Radical dimerization of linear polyol structure **2-103g,h**.



^a1 M hexane solution was used. ^bdr = *syn-syn* : *syn-anti* : *anti-anti*.

二量化体 **2-106h** の立体化学の決定法について以下に説明する(Figure 2-11)。

分離した 2 つの立体異性体に関して、NMR スペクトルに基づく立体化学の決定を行った。まず対称性を持たない *syn-anti* 体は ^1H NMR スペクトルによって容易に判別できた。 C_2 対称性を有する *anti-anti* 体は、Figure 2-11 に示した 3 つの J 値から、イス-イス型配座として存在することが示唆された。ここで、C4 位および C5 位のメチンプロトン間の J 値($^3J_{4,5} = 8.7$ Hz)から、C5 位に結合する環外の炭素鎖がエクアトリアル配向であると判断し、C4 位および C5 位の相対立体化学を *anti* であると決定した。

二量化体 **2-106g** についても同様の手順にならない、その立体化学を決定した。

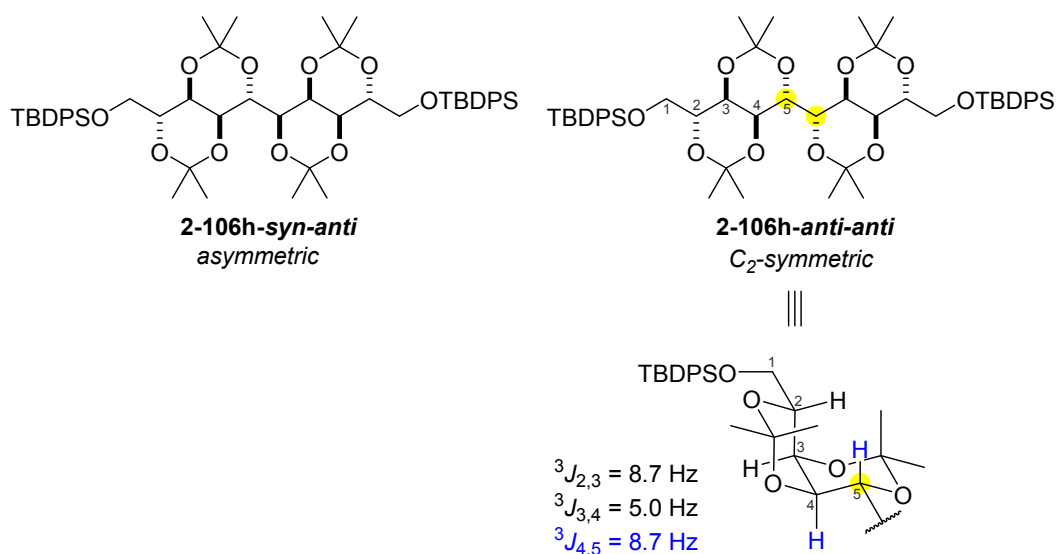


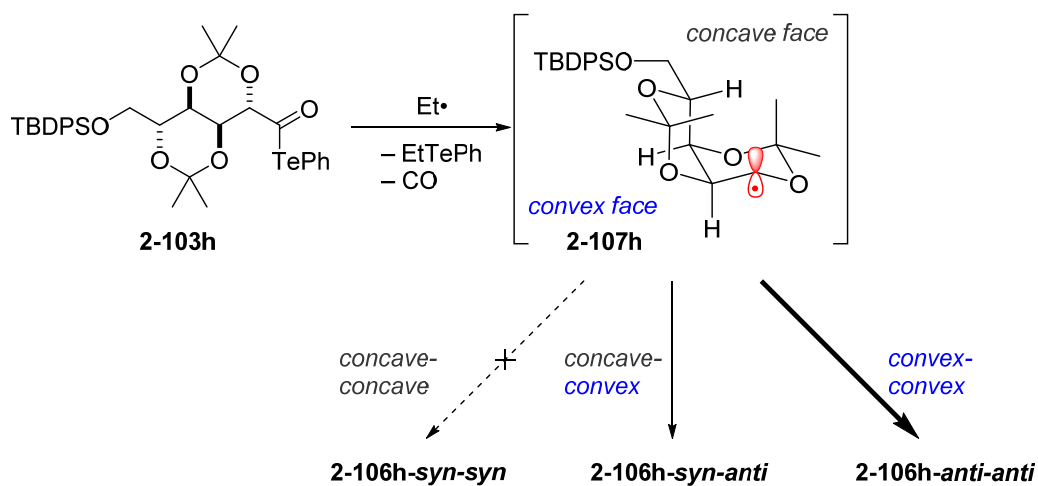
Figure 2-11. Stereochemical determination of two isomers of **2-106h**.

2-4. 鎖状ポリオール構造のラジカル二量化

6員環アセタール構造を有するポリオール骨格 **2-103h** の二量化において、高い *anti* 選択性を達成した要因を、以下のように考察した(Scheme 2-32)。

アシルテルリド **2-103h** から生じる α -アルコキシ炭素ラジカルはイス-イス型配座 **2-107h** で存在すると予想される。これは、前の構造決定で述べた二量化体 **2-106h** の *anti-anti* 体の配座解析に基づく (Figure 2-11)。このようにラジカル **2-107h** が有する *cis*-デカリン骨格によって、分子の *convex* 面と *concave* 面が明確に規定される。ここで *convex* 面からの二量化が優先したため、高い *anti*-選択性が発現したと考察した。

Scheme 2-32. Rationale for *anti*-stereoselectivity from **2-103h**.



第二章 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

アシルテルリド **2-103h** の二量化で得た 10 炭素の長鎖ポリオール骨格 **2-106h** は、序論にて述べた高酸化天然物、ヒキジマイシン(**2-1**)の主骨格の C2-11 位に対応する分子である(Figure 2-12)。 **2-1** の主骨格に存在する 10 個の不斉点の内、*anti-anti* 体は C3、5-10 位の 7 個、*syn-anti* 体は C3,5,7-10 の 6 個の対応する立体中心と酸化度を有する化合物である。

このようにラジカル二量化反応を駆使することで、安価に入手可能な D-マンノース(**2-17**)から僅か 7 工程で、複雑天然物 **2-1** の主骨格に存在する 10 個中 7 個の不斉点の構築に成功した。

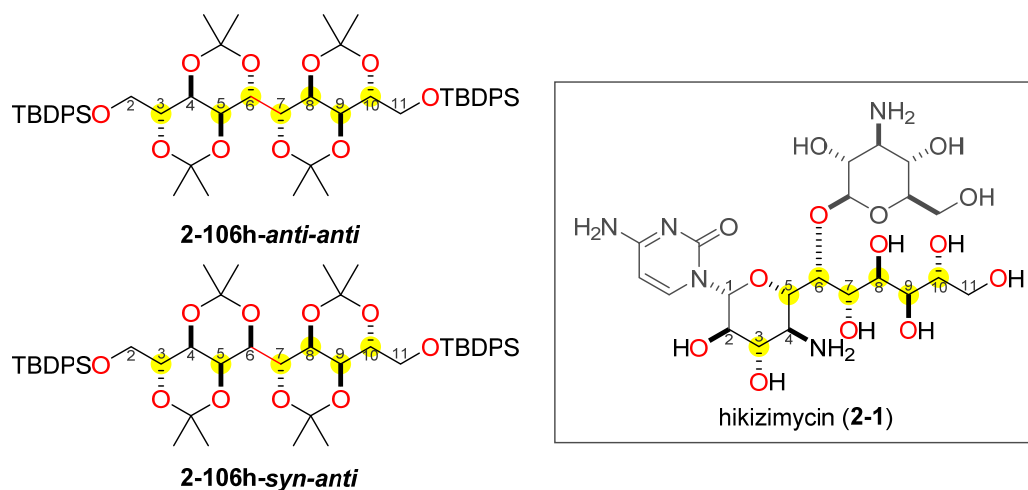


Figure 2-12. Structural agreement between dimer **2-106h** and hikizimycin (**2-1**)

2-5. 参考文献・脚注

- 1) (a) Hamill, R. L.; Hoehn, M. M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 100. (b) Uchida, K.; Ichikawa, T.; Shimauchi, Y.; Ishikura, T.; Ozaki, A. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 259.
- 2) (a) Uchida, K.; Breitmaier, E.; Koenig, W. A. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2315. (b) Ennifar, S.; Das, B. C.; Nash, S. M.; Nagarajan, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 41.
- 3) Sugahara, K.; Kitamura, Y.; Murata, M.; Satake, M.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3131.
- 4) (a) Secrist, J. A.; Barnes, K. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4526. (b) Danishefsky, S. J.; Maring, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7762. (c) Danishefsky, S. J.; Maring, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2193. (d) Fürstner, A.; Wucherer, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76. (e) Oukani, H.; Pellegrini-Moïse, N.; Jackowski, O.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 205.
- 5) (a) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9657. (b) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524.
- 6) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rassa, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677.
- 7) Giese, B.; Rückert, B.; Gröninger, K. S.; Muhn, R.; Lindner, H. J. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 997.
- 8) Doisneau, G.; Beau, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3477.
- 9) Rabjohn, N.; Flasch, G. W., Jr. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4082.
- 10) Gasparini, F.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2451.
- 11) Namy, J. L.; Soupe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765.
- 12) Takenaka, N.; Xia, G. Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13198.
- 13) Chénéde, A.; Pothier, P.; Sollogoub, M.; Fairbanks, A. J.; Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1373.
- 14) Kamimura, D.; Urabe, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5122.
- 15) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4778.
- 16) Tel'noi, V. I.; Sheiman, M. S. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, *64*, 309.
- 17) Matsumura, S. Ph.D. Thesis, The University of Tokyo, 2014.
- 18) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765.
- 19) Kamimura, D. Unpublished result.
- 20) Chen, C.; Crich, D.; Papadatos, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8313.
- 21) Horning, B. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442.
- 22) Giese, B.; Dupuis, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1349.
- 23) アシルラジカルの脱炭酸の速度が、脱炭酸後のアルキルラジカルの安定化によって加速することが報告されている。(a) Fischer, H.; Paul, H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 200. (b) Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991. (c) Boger, D.

L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429.

- 24) (a) Dupuis, J.; Giese, B.; Rügge, D.; Fischer, H.; Korth, H.-G.; Sustmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 896. (b) Korth, H.-G.; Praly, J.-P.; Somsák, L.; Sustmann, R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1155. (c) Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4623.
- 25) ラジカル供与体 **2-81i** とシクロペンテノン **2-57** などのラジカル受容体とのラジカルカップリング反応は円滑に進行することが示されている。文献 18 参照。
- 26) 本論文では便宜上、糖構造を通常の裏側から描写している。ピラノシドの 2 つのイス配座(4C_1 , 1C_4)を両側から表記すると、次のようになる(Figure 2-13)。

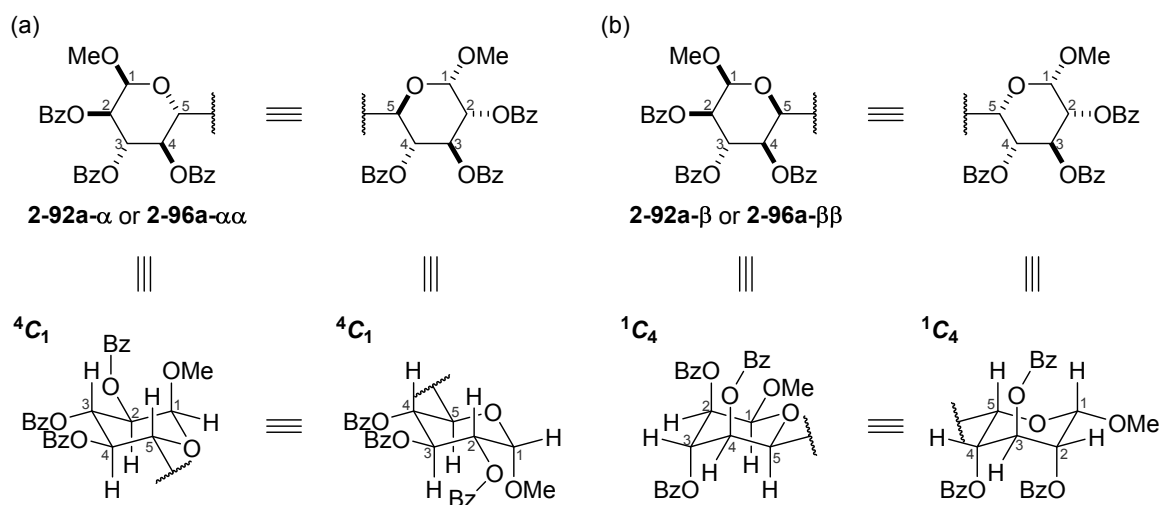
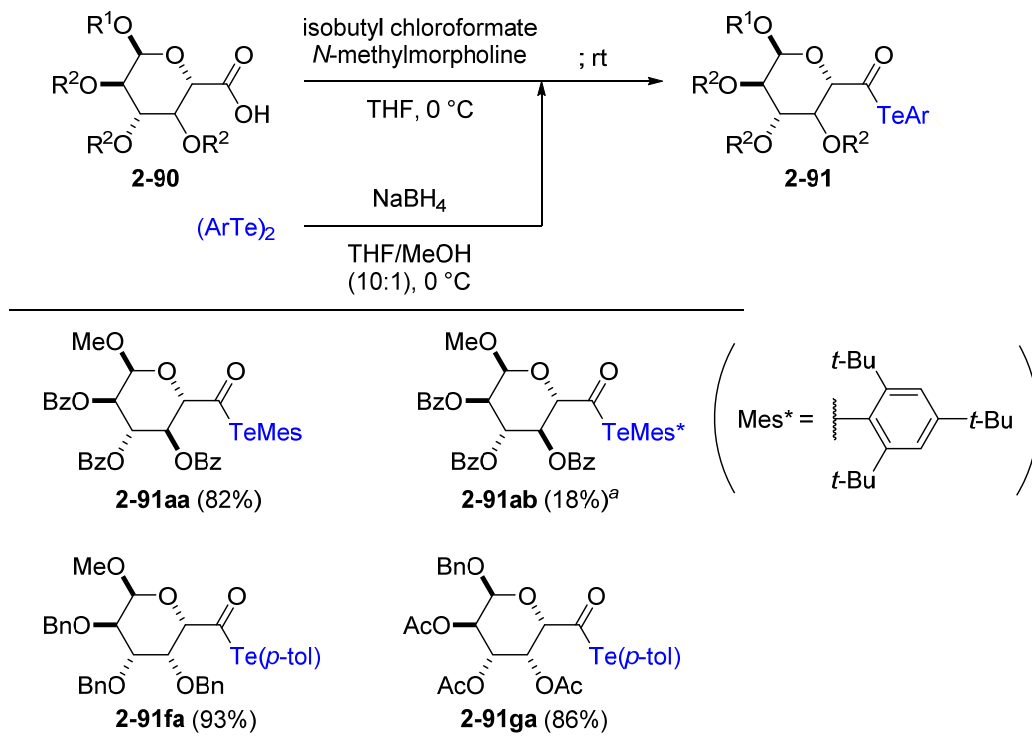


Figure 2-13. Two chair conformations of pyranoside.

- 27) フラノシドのラジカル二量化において、ジクロロメタンの水素原子引き抜きによって生じた炭素ラジカル種との交差カップリングによる副反応を観測した。溶媒分子の水素原子引き抜きの場合に関しては以下の文献を参照。(a) Agorrody, M.; Campagnole, M.; Montaudon, E.; Maillard, B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3429. (b) Navarro, C.; Degueil-Castaing, M.; Colombani, D.; Maillard, B. *Synlett* **1992**, 587. (c) Montaudon, E.; Lemée, L.; Bourgeois, M.-J. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 161.

- 28) 芳香環を修飾したアシルテルリドの合成は、別途合成したジアリールジテルリドを用い、フェニルテルリドと同様の合成法に従った(Table 2-17)。

Table 2-17. Synthesis of various aryl acyl tellurides **2-91**.

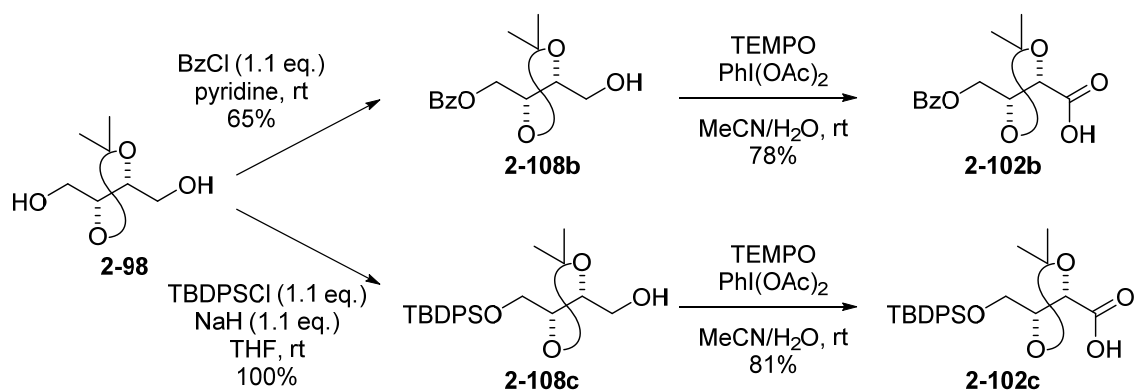


^aBenzene was used as co-solvent.

- (MesTe)₂ の合成法に関しては以下の文献を参照。(a) Kolay, S.; Kumar, M.; Wadawale, A.; Das, D.; Jain, V. K. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 16056. (Mes*Te)₂ の合成法に関しては以下の文献を参照。(b) du Mont, W.-W.; Lang, L.; Karsch, H. H.; Peters, K.; Peters, E. M.; von Schnering, H. G. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 11. (p-tolTe)₂ の合成法に関しては以下の文献を参照。(c) Haller, W. S.; Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 38, 97. (d) Yu, F.; Li, P.; Wang, B.; Han, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7674.
- 29) (a) Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6919. (b) Rychnovsky, S. D.; Powers, J. P.; LePage, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8375. (c) Abe, H.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11870. For reviews, see: (d) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 969. (e) Togo, H.; He, W.; Waki, Y.; Yokoyama, M. *Synlett* **1998**, 700.
- 30) アシルラジカルとアリールエチルテルリド(EtTeAr)間の平衡もテルリド入れ替わりの原因の一つだと考えられる。以下の文献を参照。Horvat, S. M.; Schiesser, C. H. *New. J. Chem.* **2010**, 34, 1692.
- 31) 寄生平衡とは、目的の反応を妨げるだけで、生成物に至る経路とは関係のない平衡過程のことである。詳細は以下の文献を参照。石黒勝也, 沢木泰彦 *有機合成化学協会誌*, **1999**, 57, 856.

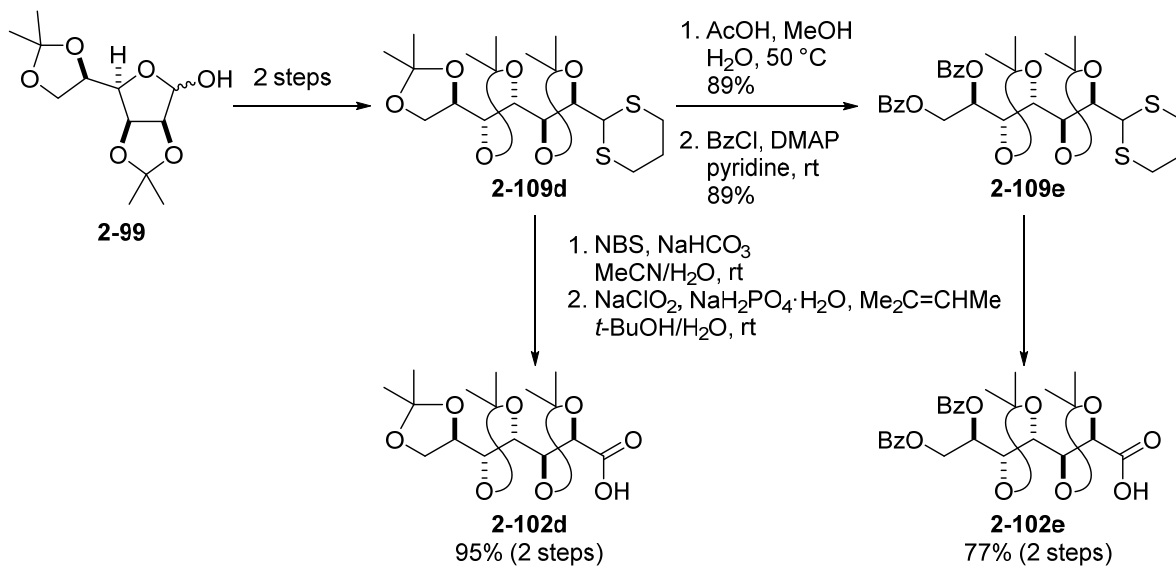
- 32) Santoyo-González, F.; Calvo-Flores, F. G.; Hernández-Mateo, F.; García-Mendoza, P.; Isac-García, J.; Pérez-Alvarez, M. D. *Synlett* **1994**, 454.
- 33) 合成法を以下に示した(Scheme 2-33)。

Scheme 2-33. Synthesis of 2-102b,c.



- 34) 合成法を以下に示した(Scheme 2-34)。

Scheme 2-34. Synthesis of 2-102d,e.

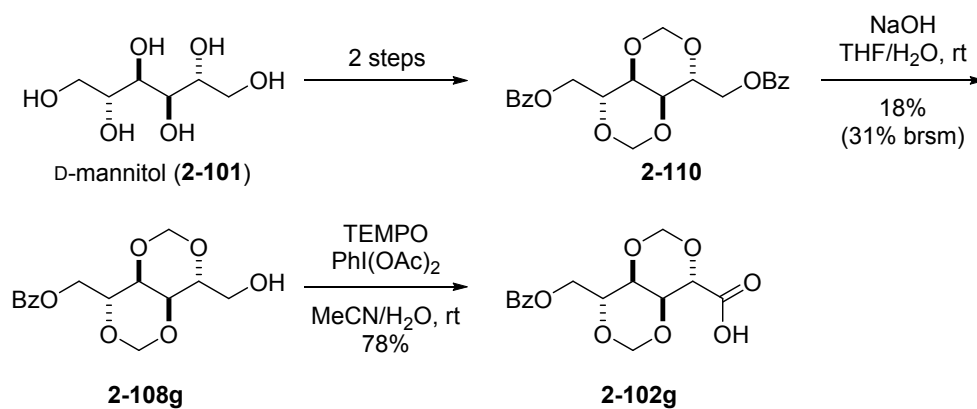


2-99 から 2-109d への変換は、以下の文献に従った。(a) Paulsen, H.; Schüller, M.; Heitmann, A.; Nashed, M. A.; Redlich, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 675. (b) Krohn, K.; Börner, G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6063.

- 35) Barton, D. H. R.; De Almeida, M. V.; Liu, W. H.; Shinada, T.; Jaszberenyi, J. C.; Dos Santos, H. F.; Le Hyaric, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8767.

36) 合成法を以下に示した(Scheme 2-35)。

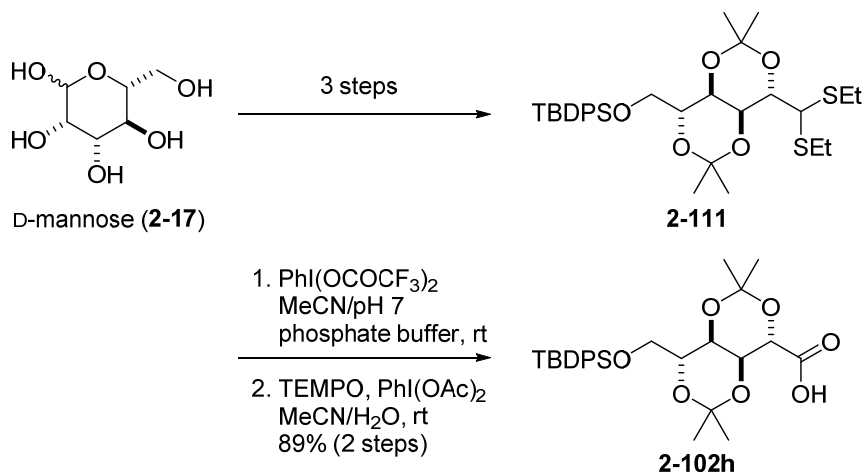
Scheme 2-35. Synthesis of 2-102g.



2-101 から **2-110** への変換は、以下の文献に従った。Lavilla, C.; Martínez de Ilarduya, A.; Alla, A.; García-Martín, M. G.; Galbis, J. A.; Muñoz-Guerra, S. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8257.

37) 合成法を以下に示した(Scheme 2-36)。

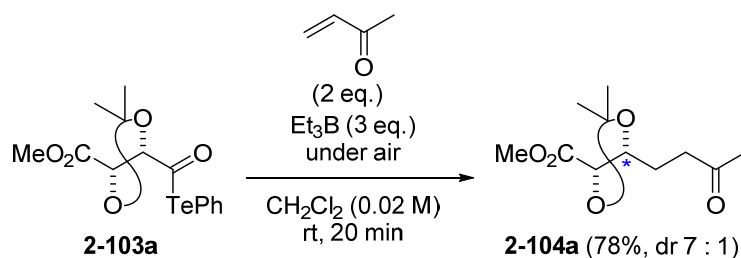
Scheme 2-36. Synthesis of 2-102h.



2-17 から **2-111** への変換は、以下の文献に従った。Dondoni, A.; Marra, A.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3324.

38) 酒石酸由来のメチルエステル **2-103a** とメチルビニルケトンの二成分反応も、*syn* 選択的に進行することが示されている(Scheme 2-37)。文献 17 参照。

Scheme 2-37. Two-component radical coupling reaction of 2-103a with methyl vinyl ketone.



第三章

総論

3-1. (+)-リアノジンの不斉全合成

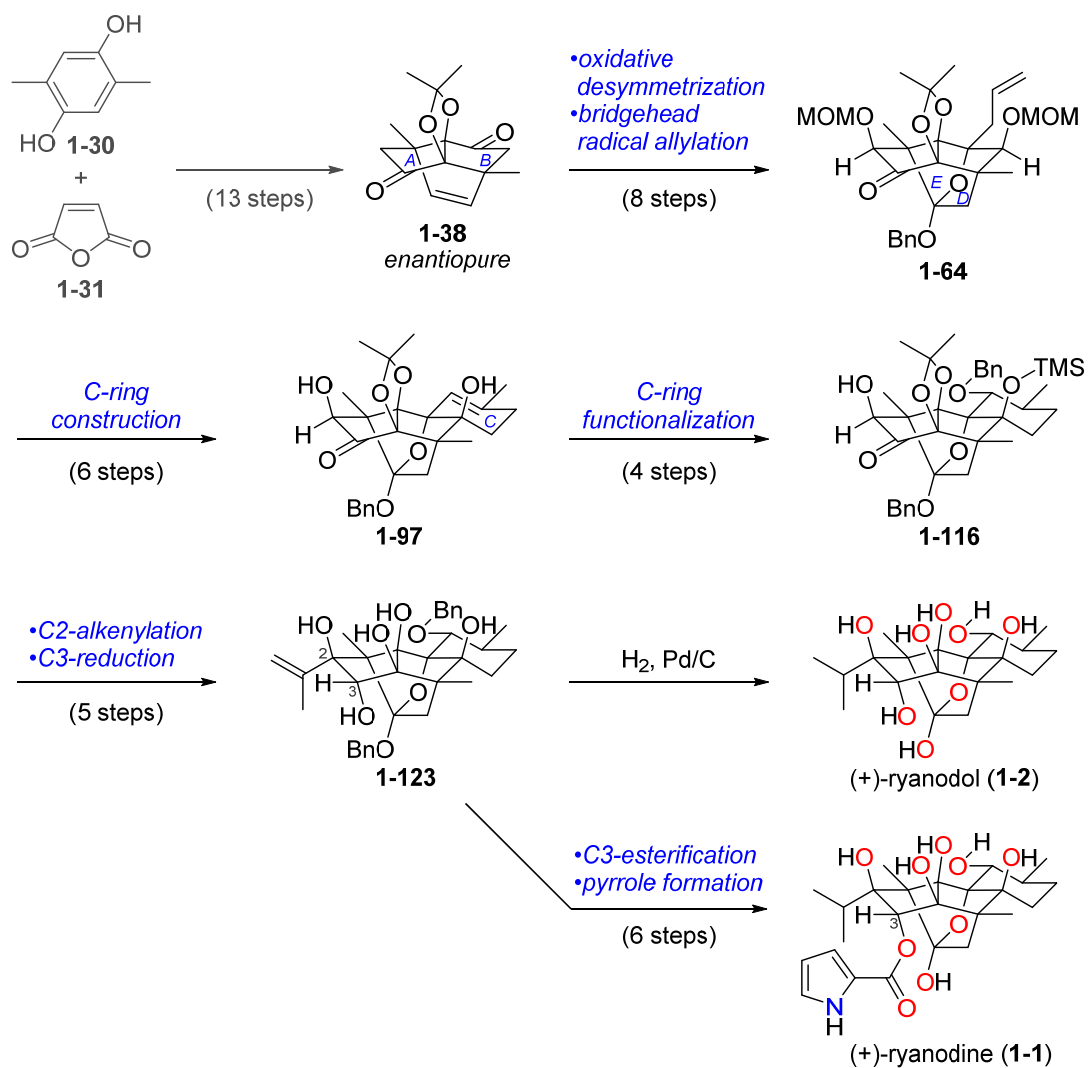
筆者は(+)-リアノジン(**1-1**)を最終標的分子に定め、その不斉全合成研究を行った。 C_2 対称三環性分子 **1-38** から出発し、(+)-リアノドール(**1-2**)、および(+)-リアノジン(**1-1**)の不斉全合成を達成した (Scheme 3-1)。

光学活性体 **1-38** から、向山水和反応を用いた対称分子の非対称化と、橋頭位ラジカルのアリル化を経て、四環性骨格 **1-64** を合成した。閉環メタセシス反応を含む 6 工程の位置選択的官能基変換で C 環形成を行い、五環性骨格 **1-97** を構築した。そして C 環部の位置・立体選択的官能基化によって、**1-116** を得た。C2 位への立体選択的炭素鎖導入と C3 位ケトンの立体選択的還元によって、全ての炭素骨格と不斉点を構築し、**1-123** へと導いた。**1-123** の接触水素化によって(+)-リアノドール (**1-2**)の不斉全合成を達成した。さらに、**1-123** から C3 位選択的グリシンエステル化とピロール環形成反応を経て、標的分子である(+)-リアノジン(**1-1**)へと導くことに成功した。

以上、 C_2 対称分子 **1-38** から 29 工程、市販化合物である **1-30** および **1-31** から総 42 工程で、(+)-リアノジン(**1-1**)の初の不斉全合成を達成した。

本合成経路に基づき、異なる酸化度や置換基を有する様々なリアノイドの網羅的全合成への応用が期待される。さらに、天然物からの化学変換では得ることのできない人工誘導体の合成も可能となることから、新たな構造活性相関研究や、リアノジン受容体が関与する生物学的現象の解明への応用も期待される。

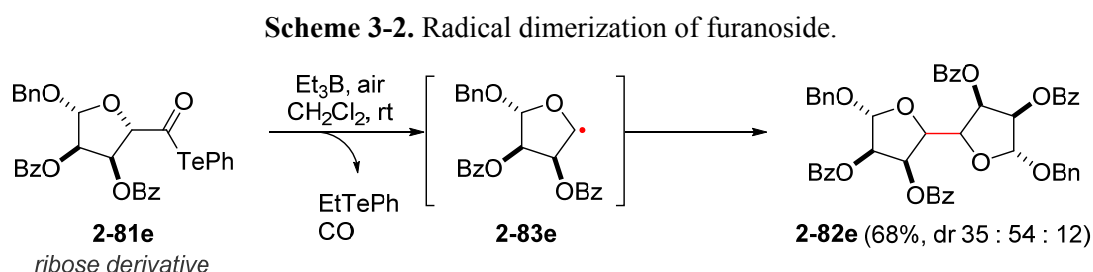
Scheme 3-1. Asymmetric total synthesis of (+)-ryanodol and (+)-ryanodine.



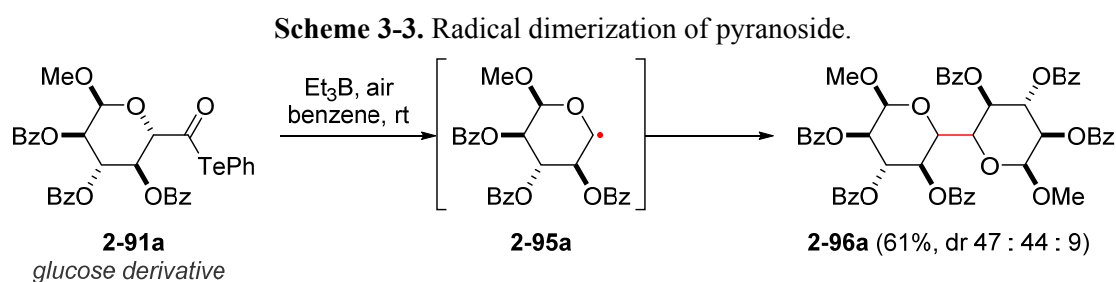
3-2. 高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

糖誘導体のラジカル二量化反応によって、多様な立体化学と炭素数を有するポリオール骨格の効率的構築法を開発した。化学的に安定な炭素ラジカル供与体として、 α -アルコキシアシルテルリドを設定することで、室温かつ中性という極めて温和な条件下、多くの極性官能基を有するフラグメント間の連結を実現した。

第一に、様々なフラノシドのラジカル二量化が効率的に進行することを見出した。例えば、D-リボースより誘導したアシルテルリド **2-81e** に対し、室温、空気雰囲気下、トリエチルボランを作用させることで、**2-81e** の炭素-テルル結合の開裂と、続く脱一酸化炭素が進行し、 α -オキシ炭素ラジカル **2-83e** が生じた。さらにラジカル種 **2-83e** が速やかに二量化し、良好な収率で二量化体 **2-82e** を構築することに成功した。(Scheme 3-2)。

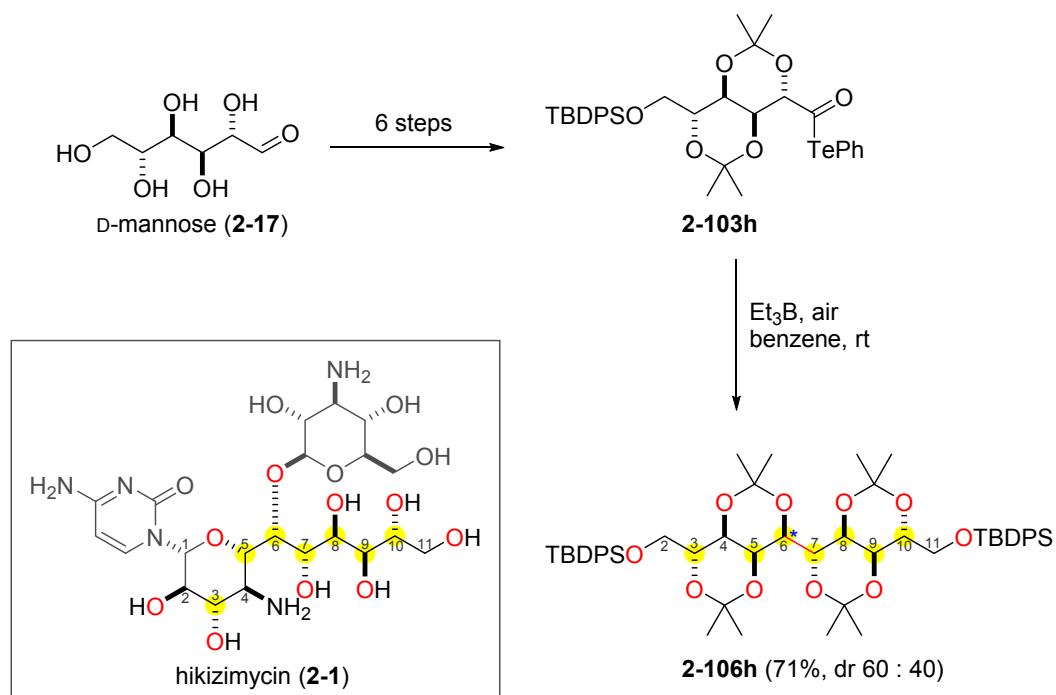


第二に、様々なピラノシドを用いることで、より多くの極性官能基を有する高酸化度炭素骨格のラジカル二量化を実現した。その一例として、D-グルコース由来の α -アルコキシアシルテルリド **2-91a** から生じたラジカル種 **2-95a** の二量化が、良好な収率かつ、高立体選択的に進行することを見出した (Scheme 3-3)。



第三に、直鎖ポリオール構造のラジカル二量化によって、さらに多様な炭素数を有する高酸化度炭素骨格の構築を可能にした。D-マンノース(**2-17**)より 6 工程で合成した、直鎖ポリオール構造 **2-103h** をラジカル二量化の条件に付すことで、高収率かつ高立体選択的に、10 炭素を有する直鎖ポリオール構造 **1-106h** へと導いた(Scheme 3-4)。これにより、高酸化度天然物ヒキジマイシン(**2-1**)の主骨格の効率的構築に成功した。

Scheme 3-4. Radical dimerization of linear polyol structure.



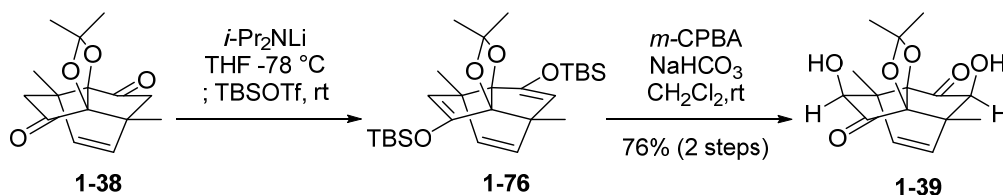
以上のように、 α -アルコキシアシルテルリドを用いたラジカル二量化反応を駆使することで、安価に入手可能な糖類から、多様な立体化学を有するポリオール骨格へと導くことを可能にした。それゆえに本二量化戦略は、様々な高酸化度天然物の合成を刷新する強力な方法論になると期待される。

実験項

General Methods

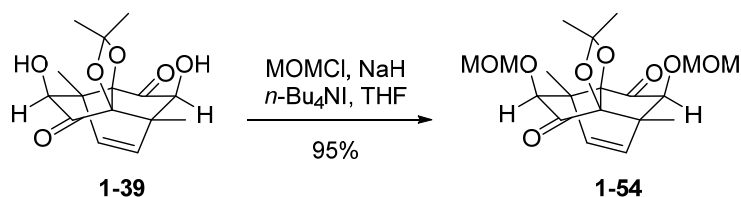
All reactions sensitive to air or moisture were carried out under argon atmosphere in dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. CH_2Cl_2 , DMF, THF, and toluene were purified by Glass Contour solvent dispensing system (Nikko Hansen & Co., Ltd., Osaka, Japan). All other reagents were used as supplied. The microwave irradiation experiments were performed with Initiator System (Biotage Japan Co., Ltd.). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using E. Merck Silica gel 60 F₂₅₄ pre-coated plates (0.25 mm). Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Merck silica gel 60 F₂₅₄ pre-coated plates (0.5 mm). Flash chromatography was performed using 40-100 μm Silica Gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.), unless otherwise noted. Optical rotations were measured on JASCO P-2200 Digital Polarimeter at room temperature using the sodium D line. Melting points were measured on Yanaco MP-J3 micro melting point apparatus, and were uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on JASCO FT/IR-4100 spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS-400 (400 MHz), JNM-ECX-500 (500 MHz) or JNM-ECA-500 (500 MHz) spectrometer. Chemical shifts were reported in ppm on the δ scale relative to CHCl_3 ($\delta = 7.26$ for ^1H NMR), CDCl_3 ($\delta = 77.0$ for ^{13}C NMR), $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ ($\delta = 7.16$ for ^1H NMR), C_6D_6 ($\delta = 128.0$ for ^{13}C NMR), CD_2HOD ($\delta = 3.31$ for ^1H NMR), and CD_3OD ($\delta = 49.0$ for ^{13}C NMR) as internal references. Signal patterns are indicated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broaden peak. The numbering of compounds corresponds to that of ryanodine (**1-1**) or sugar structures. High resolution mass spectra were measured JEOL JMS-T100LP.

(+)-リアノジンの不斉全合成



α -Hydroxy ketone 1-39 <KNM-10-141,142>. *n*-BuLi (1.6 M in *n*-hexane, 95 mL, 0.15 mol) was added to a solution of *i*-Pr₂NH (23.6 mL, 168 mmol) in THF (100 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 20 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Another solution of ketone **1-38** (4.00 g, 15.2 mmol, 98% ee) in THF (50 mL) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred for further 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and then TBSOTf (17.5 mL, 76.2 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for further 1 h at room temperature, and then saturated aqueous NH₄Cl (150 mL) was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The resultant mixture was extracted with Et₂O (200 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (BW-300, 200 g, *n*-hexane/EtOAc 50/1) to afford the crude TBS-enol ether **1-76** (9.98 g), which was used in the next reaction without further purification.

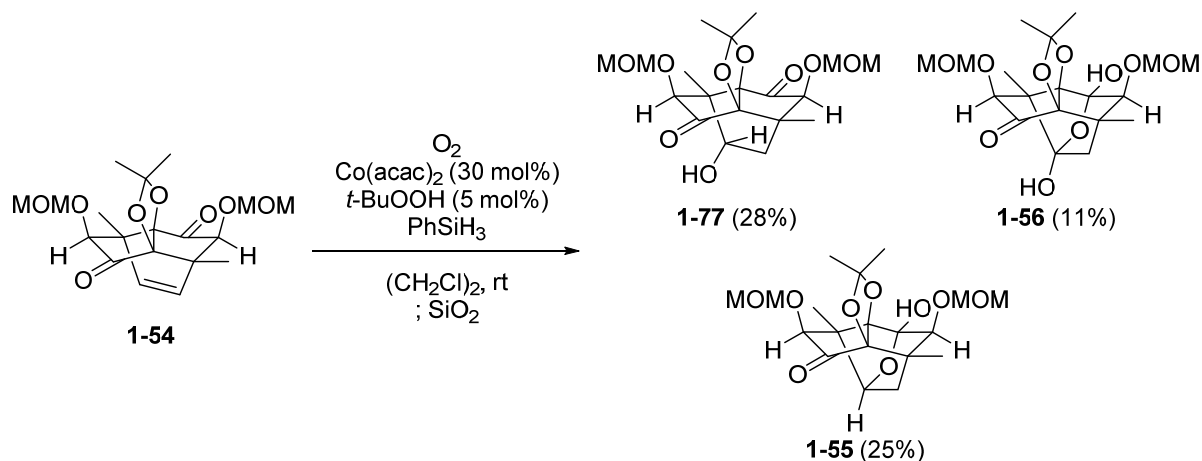
A solution of *m*-CPBA containing H₂O (<77% purity) in Et₂O/CH₂Cl₂ (10/1) was washed with pH 7 phosphate buffer, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The purified *m*-CPBA (9.18 g, 53.2 mmol) was added to a suspension of the above crude TBS-enol ether **1-76** (9.98 g) and NaHCO₃ (12.7 g, 151 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the mixture was stirred for 1 h at room temperature, the purified *m*-CPBA (1.3 g, 7.5 mmol) was added, additionally. The reaction mixture was stirred for further 30 min at room temperature, saturated aqueous Na₂S₂O₃ (100 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (150 mL x3), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (150 g, *n*-hexane/EtOAc/AcOH 75/25/1 to EtOAc) to afford α -hydroxyketone **1-39** (3.41 g, 11.6 mmol) in 76% yield over 2 steps: colorless solid; <KNM-8-179> m.p. 204-206 $^\circ\text{C}$; <KNM-8-179> $[\alpha]_D^{25} = -95.6$ ($c = 1.00$, MeOH); <KNM-11-066-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.33 (6H, s, CH₃ x2), 1.39 (6H, s, CH₃ x2), 3.66 (2H, s, H2 and H6), 5.67 (2H, s, H14 and H15); IR, ¹³C NMR, and HRMS data of the racemate were reported¹.



MOM-ether 1-54 <KNM-10-144>. NaH (50-72% dispersion in mineral oil, 5.76 g, 120-173 mmol)

(+)-リアノジンの不斉全合成

was added to a solution of α -hydroxyketone **1-39** (3.41 g, 11.6 mmol) in THF (120 mL) at 0 °C. MOMCl (5.5 mL, 72 mmol) and *n*-Bu₄NI (4.43 g, 12.0 mmol) were successively added to the mixture at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2.5 h at room temperature, and saturated aqueous NH₄Cl (120 mL) was added at 0 °C. The resultant mixture was extracted with EtOAc (100 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (100 g, *n*-hexane/EtOAc 5/1 to 3/1) to afford MOM-ether **1-54** (4.23 g, 11.1 mmol) in 95% yield: colorless solid; <KNM-8-181> m.p. 93-94 °C; <KNM-8-181> [α]_D²⁵ = -225 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-8-182-TM.1> ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (6H, s, CH₃ x2), 1.42 (6H, s, CH₃ x2), 3.39 (6H, s, OCH₃ x 2), 3.74 (2H, s, H2 and H6), 4.59 (2H, d, *J* = 6.2 Hz, OCH_AH_BOCH₃ x2), 4.91 (2H, d, *J* = 6.2 Hz, OCH_AH_BOCH₃ x2), 5.63 (2H, s, H14 and H15); IR, ¹³C NMR, and HRMS data of the racemate were reported.¹

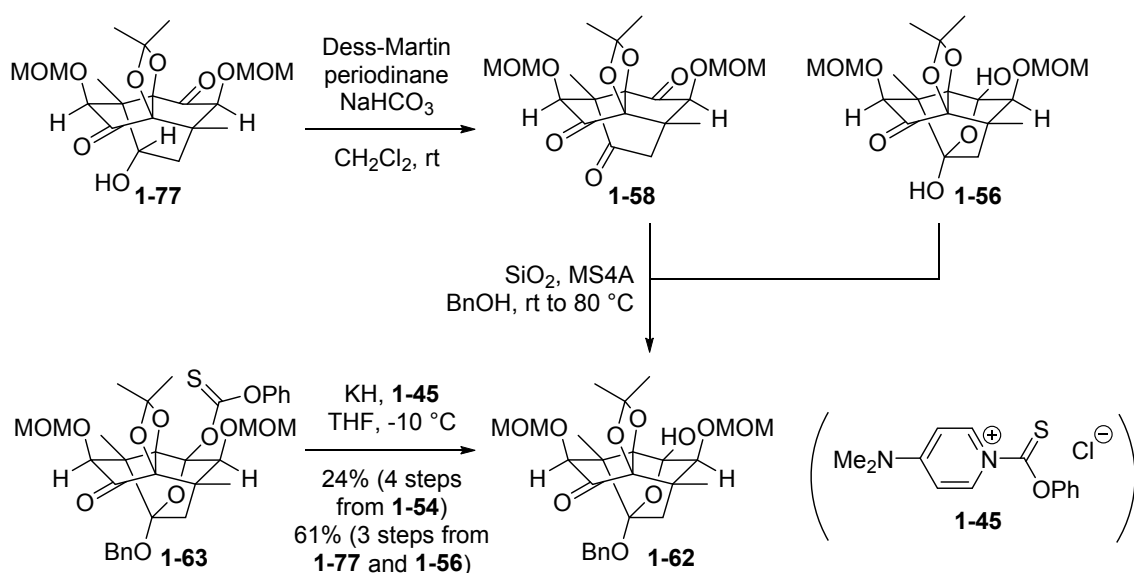


Hydration of olefin 1-54 <KNM-9-057>. Phenylsilane (2.0 mL, 16 mmol) and *t*-BuOOH (5.5 M in decane, 49 μ L, 0.27 mmol) were successively added to a solution of **1-54** (2.06 g, 5.39 mmol) and Co(acac)₂ (416 mg, 1.62 mmol) in 1,2-dichloroethane (27 mL), which was bubbled with O₂ for 1 h beforehand. After the mixture was stirred under O₂ atmosphere for 14 h at room temperature, additional Co(acac)₂ (139 mg, 541 μ mol), Phenylsilane (0.66 mL, 5.4 mmol) and *t*-BuOOH (5.5 M in decane, 15 μ L, 83 μ mol) were successively added. The reaction mixture was stirred under O₂ atmosphere for further 5 h at room temperature, saturated aqueous Na₂S₂O₃ (30 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (50 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, CH₂Cl₂/acetone 100/1 to 30/1 to 10/1 to 3/1) to afford hemiacetal **1-55** (715 mg), alcohol **1-77** (594 mg, 1.48 mmol, 28% yield), and bis-hemiacetal **1-56** (256 mg, 615 μ mol, 11% yield). The obtained **1-55** (715 mg) was subjected to the further purification by flash column chromatography on silica gel on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 2/1 to 1/1) to afford hemiacetal **1-55** (549 mg, 1.37mmol) in 25% yield.

Alcohol 1-77: colorless solid; <KNM-9-039-B> m.p. 188-190 °C; <KNM-9-039-B> $[\alpha]_D^{26} = -182$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-10-147-B-TM-1.jdf> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, s, CH_3), 1.31 (3H, s, CH_3), 1.37 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.53 (1H, dd, $J = 14.5, 11.8$ Hz, H14a.), 2.04 (1H, dd, $J = 14.5, 6.8$ Hz, H14b.), 2.17 (1H, br s, OH), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.80 (1H, dd, $J = 11.8, 6.8$ Hz, H15), 3.85 (1H, s, H6), 4.28 (1H, s, H2), 4.60 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 4.64 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 4.998 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 5.002 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$); IR, $^{13}\text{C NMR}$, and HRMS data of the racemate were reported.²

Bis-hemiacetal 1-56: colorless solid; <KNM-9-039-C> m.p. 144-146 °C; <KNM-9-39-C> $[\alpha]_D^{27} = -100$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-11-147-C-hydrate-1.jdf> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (3H, s, CH_3), 1.32 (3H, s, CH_3), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.588 (3H, s, CH_3), 1.592 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H14a), 1.85 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H14b), 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.44 (3H, s, OCH_3), 3.80 (1H, s, H6), 3.90 (1H, s, H2), 4.56 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 4.64 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 4.77 (1H, br s, OH), 4.91 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 5.06 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$); IR, $^{13}\text{C NMR}$, and HRMS data of the racemate were reported.¹

Hemiacetal 1-55: colorless solid; <KNM-9-039-A> m.p. 158-160 °C; <KNM-9-039-A> $[\alpha]_D^{26} = -100$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-10-147-A-1.jdf> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (3H, s, CH_3), 1.31 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz, H14a), 1.35 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.56 (3H, s, CH_3), 1.79 (1H, dd, $J = 15.0, 3.6$ Hz, H14b), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.39 (3H, s, OCH_3), 3.71 (1H, s, H2 or 6), 3.73 (1H, s, H2 or 6), 3.95 (1H, br d, $J = 2.7$ Hz, H15), 4.52 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 4.58 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 4.62 (1H, s, OH), 4.85 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 5.04 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$); IR, $^{13}\text{C NMR}$, and HRMS data of the racemate were reported.¹

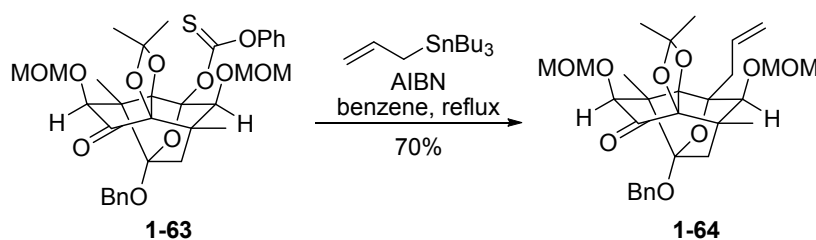


Thiocarbonate 1-63 <KNM-9-061,062,063>. Dess-Martin periodinane (1.88 g, 4.44 mmol) was added to a suspension of alcohol **1-77** (594 mg, 1.48 mmol) and NaHCO_3 (1.9 g, 22 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature, and

then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (50 mL x3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na_2CO_3 (50 mL x3) and brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford the crude triketone **1-58** (644 mg), which was used in the next reaction without further purification.

4Å MS (1.8 g) and SiO_2 (1.8 g, Silica-gel 60) were added to a solution of the crude triketone **1-58** (644 mg) and bis-hemiacetal **1-56** (256 mg, 615 μmol) in benzyl alcohol (21 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 3 days, and was cooled to room temperature. The mixture was passed through a pad of Celite with EtOAc, and the filtrate was concentrated. Then excess benzyl alcohol was removed in vacuo at 90 °C to afford the crude benzylacetal **1-62** (1.40 g), which was used in the next reaction without further purification.

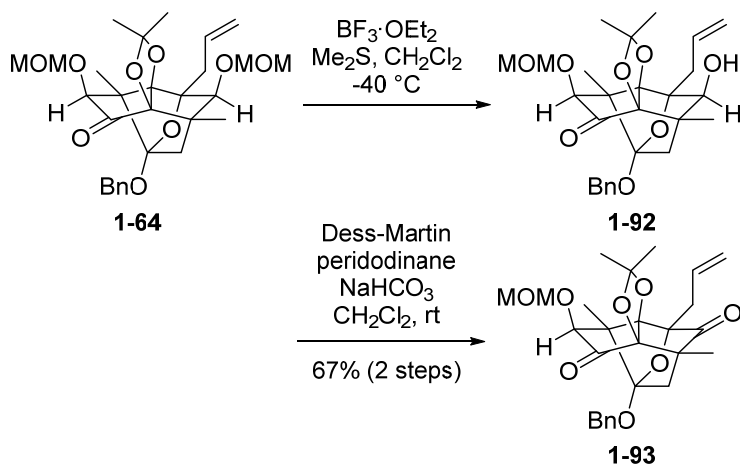
KH in mineral oil (>30%) was washed with *n*-hexane and then dried in vacuo. The purified KH (1.7g, 42 mmol) was added to a solution of the above crude benzylacetal **1-62** in THF (70 mL) at -78 °C. Then, freshly prepared pyridinium salt **1-45** (9.3 g, 31 mmol) according to the previous report³ was added. The reaction mixture was stirred at -10 °C for 2.5 h, and saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added at -78 °C. After being warmed to room temperature, the resultant mixture was extracted with EtOAc (100 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (100 g, CH_2Cl_2 to *n*-hexane/EtOAc 5/1 to 3/1) to afford thiocarbonate **1-63** (815 mg, 1.26 mmol) in 61% yield over 3 steps from **1-77** and **1-56**; 24% yield over 4 steps from **1-54**: colorless solid; <KNM-9-047> m.p. 51-52 °C; <KNM-9-047> $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -1.26$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-9-064-TM-1.jdf> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, s, CH_3), 1.40 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H14a), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.65 (3H, s, CH_3), 2.21 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H14b), 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.46 (3H, s, OCH_3), 3.95 (1H, s, H2), 4.56 (1H, s, H6), 4.65 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{OCH}_3$), 4.66 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4.72 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{OCH}_3$), 4.84 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{OCH}_3$), 4.88 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 5.04 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{OCH}_3$), 7.11-7.27 (2H, m, aromatic), 7.27-7.38 (6H, m, aromatic), 7.40-7.47 (2H, m, aromatic); IR, $^{13}\text{C NMR}$, and HRMS data of the racemate were reported.¹



Olefin 1-64 <KNM-10-167>. A solution of thiocarbonate **1-63** (2.30 g, 3.58 mmol), allyltributyltin (22.2 mL, 71.6 mmol) and AIBN (294 mg, 1.79 mmol) in benzene (120 mL) was

実験項

degassed by freeze-thaw cycles (x3), and was heated to reflux for 13 h. The mixture was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography [a column consecutively packed with silica gel 90 g and 10% (w/w) KF contained silica gel 10 g, *n*-hexane/EtOAc 20/1 to 7/1] to afford olefin **1-64** (1.34 g, 2.53 mmol) in 70% yield: colorless oil; <KNM-9-065> $[\alpha]_D^{26} = -57.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-11-071-f12-2-1.jdf> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (3H, s, CH_3), 1.30 (3H, s, CH_3), 1.36 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H14a), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.57 (3H, s, CH_3), 2.11 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H14b), 2.49-2.62 (2H, m, H10), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.41 (3H, s, OCH_3), 3.69 (1H, s, H6), 3.90 (1H, s, H2), 4.57 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.63 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$ x2), 4.65 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 4.81 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 5.02 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{OCH}_3$), 5.11-5.21 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.26-7.38 (5H, m, aromatic); IR, $^{13}\text{C NMR}$, and HRMS data of the racemate were reported.¹

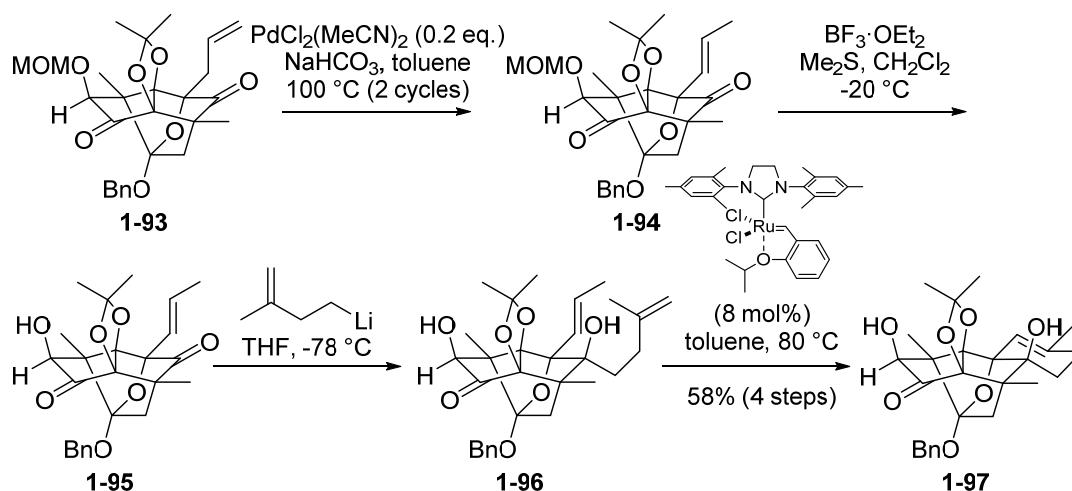


C6-Ketone 1-93 <KNM-10-171,172>. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (11.1 mL, 88.2 mmol) was added to a solution of olefin **1-64** (1.34 g, 2.52 mmol) and Me_2S (9.3 mL, 130 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred for 4 h at -40°C , and then saturated aqueous Na_2CO_3 (75 mL) and Et_3N (2 mL) were added at -78°C . After being warmed to room temperature, the resultant mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (200 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was passed through a short pad of silica gel (30 g) with *n*-hexane/EtOAc 1/1. The filtrate was concentrated to afford the crude alcohol **1-92** (1.25 g), which was used in the next reaction without further purification.

Dess-Martin periodinane (3.21 g, 7.56 mmol) was added to a suspension of the above crude alcohol **1-92** (1.25 g) and NaHCO_3 (3.2 g, 38 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (70 mL x3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na_2CO_3 (100 mL x2) and brine

(+)-リアノジンの不斉全合成

(100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, *n*-hexane/EtOAc 15/1 to 10/1) to afford C6-ketone **1-93** (815 mg, 1.68 mmol) in 67% yield over 2 steps: colorless solid; <KNM-9-068> m.p. 93-95 °C; <KNM-9-068> [α]_D²⁷ = +9.47 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-9-080-TM-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (3H, s, CH₃), 1.38 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃), 1.42 (3H, s, CH₃), 1.65 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, H14a), 2.37 (1H, dddd, *J* = 15.6, 7.3, 1.4, 0.9 Hz, H10a), 2.53 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, H14b), 2.65 (1H, dddd, *J* = 15.6, 7.3, 1.4, 0.9 Hz, H10b), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.92 (1H, s, H2), 4.55 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, OCH_AH_BPh), 4.68 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, OCH_AH_BOCH₃), 4.79 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, OCH_AH_BPh), 5.06 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, OCH_AH_BOCH₃), 5.17-5.24 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 6.01 (1H, dddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.3, 7.3 Hz, CH₂CH=CH₂), 7.26-7.37 (5H, m, aromatic); IR, ¹³C NMR, and HRMS data of the racemate were reported.¹

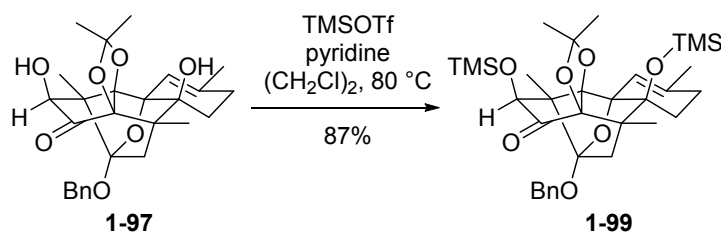


Diol 1-97 <KNM-10-173,174,175,176>. A mixture of C6-ketone **1-93** (810 mg, 1.67 mmol), NaHCO₃ (7.0 g, 84 mmol), and PdCl₂(MeCN)₂ (87 mg, 0.33 mmol) in toluene (170 mL) was stirred for 26 h at 100 °C. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel (20 g) with *n*-hexane/EtOAc 1:1. The filtrate was concentrated to afford the mixture of internal olefin **1-94** and terminal olefin **1-93** (**1-94** : **1-93** = 1 : 1). Thus, the mixture was once again subjected to the above reaction conditions for 18 h, and the work-up procedure. The resultant crude internal olefin **1-94** (876 mg) was used in the next reaction without further purification. BF₃·OEt₂ (7.3 mL, 59 mmol) was added to a solution of the above crude **1-94** (876 mg) and Me₂S (6.2 mL, 84 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 22 h at -20 °C, and then saturated aqueous Na₂CO₃ (50 mL) was added at -78 °C. After being warmed to room temperature, the resultant mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (100 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (15 g) with *n*-hexane/EtOAc 10/1. The filtrate was concentrated to afford the crude diketone **1-95** (600 mg), which was used in

the next reaction without further purification.

t-BuLi (1.77 M in *n*-pentane, 15.4 mL, 27.2 mmol) was added to a solution of 4-bromo-2-methylbut-1-ene (2.03 g, 13.6 mmol)⁴ in THF (120 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of the above crude diketone **1-95** (600 mg) in THF (16 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then AcOH (7 mL) and water (50 mL) were successively added. After the mixture was warmed to room temperature, solid NaHCO₃ (10 g) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ (30 mL) were added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (100 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (15 g) with *n*-hexane/EtOAc 5/1. The filtrate was concentrated to afford the crude diene **1-96** (691 mg), which was used in the next reaction without further purification.

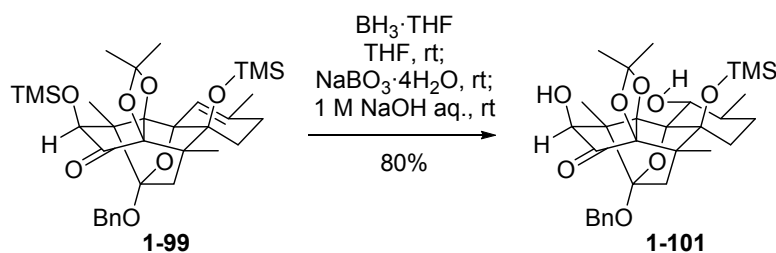
A solution of the above crude diene **1-96** (691 mg) and the second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (85 mg, 0.14 mmol) in toluene (270 mL) was stirred for 8 h at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, CH₂Cl₂ to *n*-hexane/EtOAc 5/1 to 3/1) to afford diol **1-97** (452 mg, 965 μmol) in 58% yield over 4 steps: colorless solid; <KNM-9-118> m.p. $77\text{--}79\text{ }^{\circ}\text{C}$; <KNM-9-118> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -4.43$ ($c = 1.00$, CHCl₃); <KNM-13-151-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (3H, s, CH₃), 1.18 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H14a), 1.38 (3H, s, CH₃), 1.42 (3H, s, CH₃), 1.55 (3H, s, CH₃), 1.58 (1H, m, H7a), 1.80 (3H, br s, H21), 2.16 (1H, br dd, $J = 17.4, 6.8$ Hz, H8a), 2.27-2.44 (2H, m, H7b and H8b), 2.33 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H14b), 2.53 (1H, br s, OH), 3.93 (1H, br s, H2), 4.45 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, OH), 4.58 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OCH_AH_BPh), 4.81 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OCH_AH_BPh), 5.68 (1H, br d, $J = 1.8$ Hz, H10), 7.26-7.36 (5H, m, aromatic); IR, ¹³C NMR, and HRMS data of the racemate were reported.¹



Bis-TMS ether 1-99 <KNM-10-183>. TMSOTf (4.3 mL, 24 mmol) was added to a solution of diol **1-97** (442 mg, 943 μmol) and pyridine (3.8 mL, 47 mmol) in (CH₂Cl)₂ (47 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 7 h. After the mixture was cooled to room temperature, saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (70 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (70 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 g, *n*-hexane/EtOAc 20/1) to afford bis-TMS ether **1-99** (501 mg, 817 μmol) in 87% yield: colorless oil;

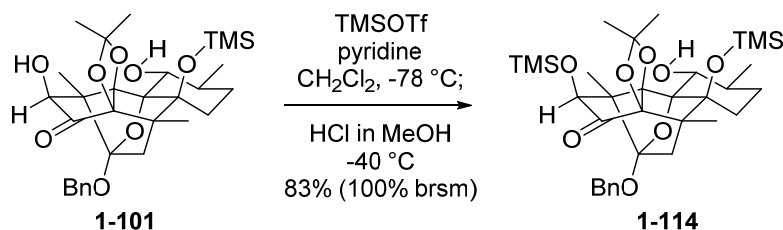
(+)-リアノジンの不斉全合成

<KNM-9-121> $[\alpha]_D^{22} = +15.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-9-121-TM-1.jdf> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.15 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.16 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.09 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, H14a), 1.13 (3H, s, CH_3), 1.28 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.48 (3H, s, CH_3), 1.67 (1H, dd, $J = 13.3, 7.8$ Hz, H7a), 1.77 (3H, br s, H21), 2.10 (1H, br ddd, $J = 19.0, 8.7, 7.8$ Hz, H8a), 2.19 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, H14b), 2.24 (1H, br dd, $J = 19.0, 8.2$ Hz, H8b), 2.49 (1H, ddd, $J = 13.3, 8.7, 8.2$ Hz, H7b), 3.79 (1H, s, H2), 4.59 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.78 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 5.71 (1H, br d, $J = 1.4$ Hz, H10), 7.24-7.35 (5H, m, aromatic); IR, $^{13}\text{C NMR}$, and HRMS data of the racemate were reported.¹

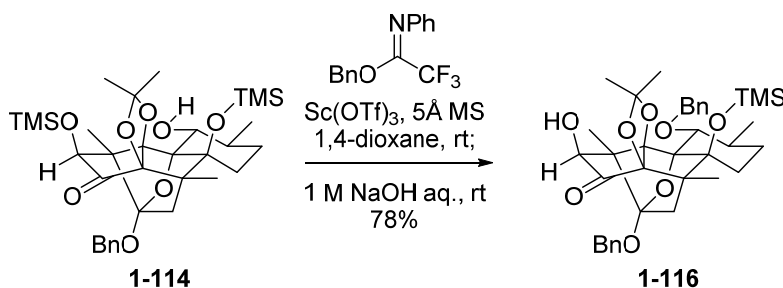


Diol 1-101 <KNM-10-184>. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M in THF, 16.3 mL, 16.3 mmol) was added to a solution of bis-TMS ether **1-99** (501 mg, 817 μmol) in THF (27 mL) at room temperature. After being stirred for 4.5 h at room temperature, the reaction mixture was added to a suspension of $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (25.1 g, 163 mmol) in THF (10 mL) via cannula. The resultant mixture was stirred for 22 h at room temperature, and then 1 M aqueous NaOH (25 mL) was added. The mixture was stirred for further 39 h at room temperature, and then saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) was added. After being diluted with water (50 mL), the resultant mixture was extracted with EtOAc (200 mL x3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 mL) and brine (150 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 5/1 to 3/1) to afford diol **1-101** (367 mg, 657 μmol) in 80% yield: colorless solid; <KNM-9-115> m.p. 205-206 °C; <KNM-9-115> $[\alpha]_D^{21} = +35.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-10-180-TM-1.jdf> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.23 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H14a), 1.11 (3H, s, CH_3), 1.11 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H21), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.41 (3H, s, CH_3), 1.38-1.49 (2H, m, H7a and H8a), 1.60 (3H, s, CH_3), 1.66 (1H, m, H8b), 1.90 (1H, m, H9), 2.09 (1H, m, H7b), 2.23 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H14b), 2.39 (1H, br s, OH), 3.83 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H10), 3.88 (1H, s, H2), 4.59 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.81 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 7.27-7.39 (5H, m, aromatic); IR, $^{13}\text{C NMR}$, and HRMS data of the racemate were reported.¹

実験項



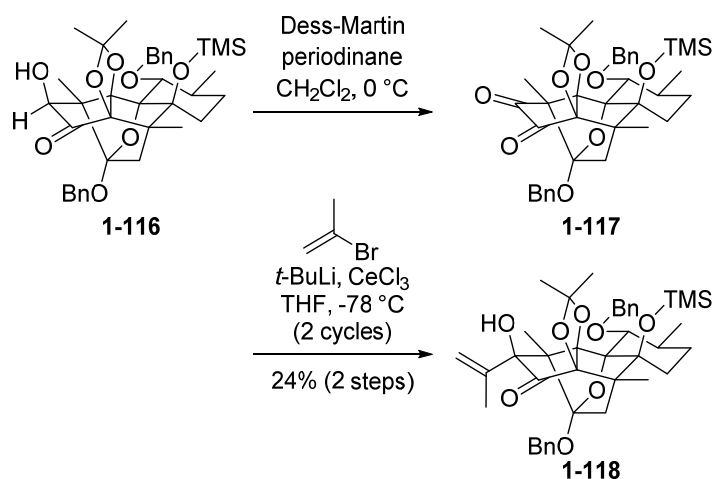
C10-Alcohol 1-114 <KNM-10-185>. TMSOTf (0.42 mL, 2.3 mmol) was added to a solution of diol **1-101** (131 mg, 234 μmol) and pyridine (0.28 mL, 3.5 mmol) in CH₂Cl₂ (23 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, and then 10 % HCl MeOH solution (3.2 mL) was added. After the resultant mixture was stirred for 3 h at -40 °C, Et₃N (1 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) were successively added. After being warmed to room temperature, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL x2). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (20 g, *n*-hexane/EtOAc 20/1) to afford C10-alcohol **1-114** (123 mg, 195 μmol) in 83% yield along with diol **1-101** (23 mg, 41 μmol) in 17% yield: colorless solid; <KNM-9-123> m.p. 55-56 °C; <KNM-9-123> [α]_D²³ = +21.8 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-9-123-TM-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.15 (9H, s, OSi(CH₃)₃), 0.22 (9H, s, OSi(CH₃)₃), 1.07 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H14a), 1.09 (3H, s, CH₃), 1.10 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, H21), 1.30 (3H, s, CH₃), 1.37-1.48 (2H, m, H7a and H8a), 1.40 (3H, s, CH₃), 1.59 (3H, s, CH₃), 1.66 (1H, m, H8b), 1.69 (1H, br s, OH), 1.90 (1H, m, H9), 2.08 (1H, m, H7b), 2.17 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H14b), 3.78 (1H, s, H2), 3.83 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H10), 4.60 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, OCH_AH_BPh), 4.81 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, OCH_AH_BPh), 7.26-7.37 (5H, m, aromatic); IR, ¹³C NMR, and HRMS data of the racemate were reported.¹



C2-Alcohol 1-116 <KNM-10-186>. A solution of Sc(OTf)₃ (288 mg, 585 μmol) in 1,4-dioxane (10 mL) was added to a suspension of C10-alcohol **1-114** (123 mg, 194 μmol), 5Å MS (250 mg) and benzyl *N*-phenyl-2,2,2-trifluoroacetimidate (135 μL, 585 μmol) in 1,4-dioxane (10 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature, and then 1 M aqueous NaOH (20 mL) was added. After the mixture was stirred for 4 h at room temperature, AcOH (1.5 mL) was added at 0 °C. The mixture was neutralized with solid NaHCO₃ and filtered through a pad of Celite with EtOAc. The filtrate was extracted with EtOAc (50 mL x3). The combined organic

(+)-リアノジンの不斉全合成

layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (20 g, CH_2Cl_2 to *n*-hexane/EtOAc 5/1) to afford C2-alcohol **1-116** (98.5 mg, 152 μmol) in 78% yield: colorless solid; <KNM-9-126> m.p. 77-79 °C; <KNM-9-126> $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +40.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-10-186-TM-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.27 (9H, s, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H21), 1.07 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H14a), 1.11 (3H, s, CH_3), 1.40-1.50 (2H, m, H7a and H8a), 1.42 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.65 (1H, m, H8b), 1.69 (3H, s, CH_3), 2.02-2.15 (2H, m, H7b and H9), 2.21 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H14b), 2.47 (1H, br s, OH), 3.60 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H10), 3.89 (1H, s, H2), 4.46 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.56 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.78 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.99 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 7.25-7.39 (8H, m, aromatic), 7.41-7.46 (2H, m, aromatic); IR, ^{13}C NMR, and HRMS data of the racemate were reported.¹



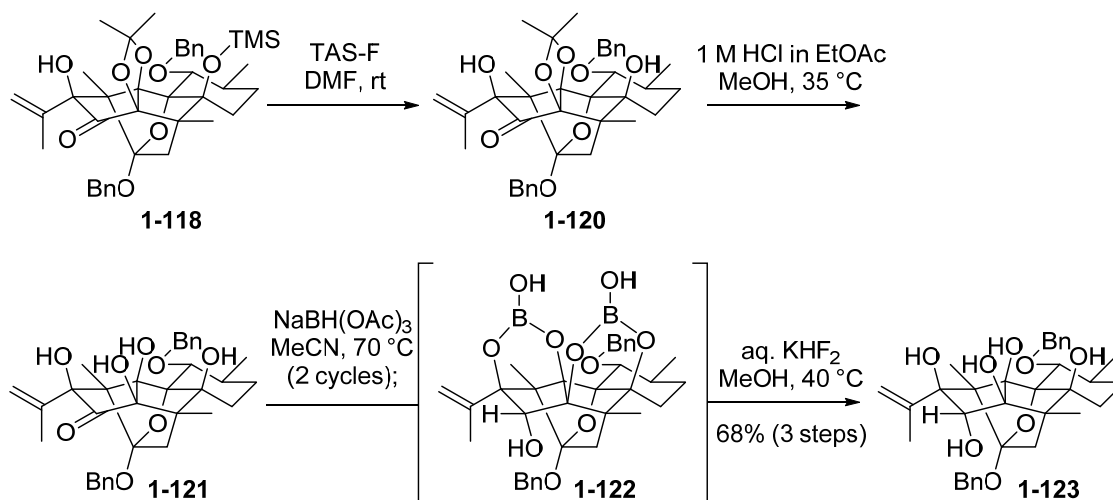
C2-Ketone 1-117 <KNM-11-015>. Dess-Martin periodinane (204 mg, 481 μmol) was added to a solution of C2-alcohol **1-116** (104 mg, 0.160 mmol) in CH_2Cl_2 (5.3 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature, and then saturated aqueous NaHCO_3 (6 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (6 mL) were successively added. The resultant mixture was extracted with Et_2O (10 mL x4). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na_2CO_3 (15 mL x2) and brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.5 g) with *n*-hexane/EtOAc 3/1. The filtrate was concentrated to afford the crude C2-ketone **1-117** (107 mg), which was used in the next reaction without further purification.

Preparation of anhydrous CeCl_3 suspension <KNM-11-016>.⁵ The Schlenk flask charged with pulverized $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.49 g, 4.00 mmol) and a magnetic stir bar was evacuated to 0.1 mmHg. The flask was gradually warmed with stirring to 90 °C over 20 min, and kept at 95 °C for 1.5 h. The system was filled with argon gas, and then evacuated (x3). The flask was warmed with stirring to 140 °C over 30 min, and kept at 145 °C for 2 h. The system was again filled with argon gas, and

実験項

then evacuated (x3). After being filled with argon gas, the flask was cooled to 0 °C. THF (40 mL) was added to the flask at 0 °C, and the resultant mixture was stirred for 12 h at room temperature to afford anhydrous CeCl₃ white suspension (0.1 M) in THF.

Olefin 1-118 <KNM-11-016,017>. *t*-BuLi (1.77 M in *n*-pentane, 0.90 mL, 1.6 mmol) was added to a solution of 2-bromopropene (71 μL, 0.80 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 10 min at -78 °C, and then the freshly prepared anhydrous CeCl₃ suspension (0.1 M in THF, 8.0 mL, 0.80 mmol) was added over 10 min. After the mixture was stirred for 1.5 h at -50 °C,⁶ a solution of the above crude C2-ketone **1-117** (107 mg) in THF (4 mL) was added at -95 °C. After being gradually warmed to -78 °C over 1 h, the reaction mixture was stirred for further 1 h at -78 °C. AcOH (0.5 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) were successively added at -78 °C. After being warmed to room temperature, the resultant mixture was extracted with EtOAc (20 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (1 g) with EtOAc (20 mL). The filtrate was concentrated to afford the mixture of olefin **1-118** and C2-ketone **1-117** (**1-118** : **1-117** = 2 : 3). Thus, the mixture was once again subjected to the above reaction conditions and the work-up procedure. The resultant residue was purified by PTLC (*n*-hexane/CH₂Cl₂/Et₂O 5/5/1) to afford olefin **1-118** (26.2 mg, 38.0 μmol) in 24% yield, over 2 steps: colorless solid; <KNM-10-112> m.p. 55-56 °C; <KNM-10-112> [α]_D²⁶ = +30.8 (*c* = 0.560, CHCl₃); <KNM-10-192-TM-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.28 (9H, s, OSi(CH₃)₃), 1.05 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H21), 1.14 (3H, s, CH₃), 1.39-1.48 (2H, m, H7a and H8a), 1.51 (3H, s, CH₃), 1.60 (3H, s, CH₃), 1.64 (1H, m, H8b), 1.72 (1H, d, *J* = 14.5 Hz, H14a), 1.73 (3H, s, CH₃), 1.90 (3H, br s, H19), 2.05-2.15 (2H, m, H7b and H9), 2.11 (1H, d, *J* = 14.5 Hz, H14b), 2.43 (1H, s, OH), 3.62 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H10), 4.45 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, OCH_AH_BPh), 4.55 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OCH_AH_BPh), 4.70 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OCH_AH_BPh), 5.01 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, OCH_AH_BPh), 5.03 (1H, br s, H18a), 5.10 (1H, br s, H18b), 7.23-7.36 (8H, m, aromatic), 7.40-7.45 (2H, m, aromatic); IR, ¹³C NMR, and HRMS data of the racemate were reported.¹

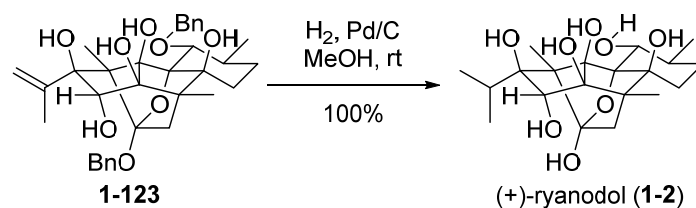


Pentaol 1-123 <KNM-11-029,030,031>. ⁷ A solution of TAS-F (6.3 mg, 23 μmol) in DMF (0.5 mL) was added to a solution of olefin **1-118** (7.9 mg, 12 μmol) in DMF (0.7 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature, and then saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) was added at 0 °C. The resultant mixture was extracted with EtOAc (2 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.5 g) with EtOAc (20 mL). The filtrate was concentrated to afford the crude diol **1-120** (6.8 mg), which was used in the next reaction without further purification.

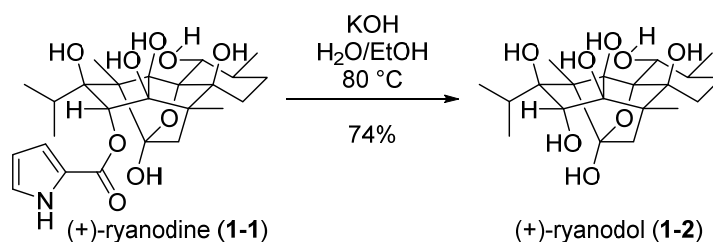
1 M HCl solution in EtOAc (1.2 mL) was added to a solution of the above crude diol **1-120** (6.8 mg) in MeOH (1.2 mL) at room temperature. After being stirred for 2.5 days at 35 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature. The mixture was neutralized with solid NaHCO_3 (0.3 g), filtered, and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) with EtOAc (20 mL). The filtrate was concentrated to afford the crude tetraol **1-121** (7.2 mg), which was used in the next reaction without further purification.

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (24 mg, 0.11 mmol) was added to a solution of the above crude tetraol **1-121** (7.2 mg) in MeCN (1.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at 70 °C. After the reaction mixture was cooled to room temperature, AcOH (5 drops) was added. MeOH (3 mL) was added, and the resultant mixture was concentrated to remove trimethyl borate azeotropically (x4). The resultant residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated. The ESI-MS analysis indicated that the crude material contained a mixture of tetraol **1-121** and bis-borate ester **1-122**. Thus, the crude mixture was once again subjected to the above reaction conditions and the work-up procedure to afford crude bis-borate ester **1-122**. 3 M aqueous KHF_2 (77 μL , 0.23 mmol) was added to a suspension of the above crude bis-borate ester **1-122** in MeOH (1.2 mL) at room temperature. The resultant mixture was stirred for 4 h at 40 °C, and then diluted with EtOH (5 mL). After concentration, the residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated. The residue was purified by PTLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10/1) to afford pentaol **1-123** (4.5 mg, 7.8 μmol) in 68% yield over 3 steps: colorless solid; <KNM-11-031> m.p. 88-90 °C; <KNM-11-031> $[\alpha]_D^{25} = +73$ ($c = 0.23$, MeOH); <KNM-11-032-pentaol.jws> IR (film) 3409, 2929, 2870, 1456, 1106, 1074, 1027 cm^{-1} ; <KNM-11-032-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H21), 1.18 (3H, s, CH_3), 1.33 (1H, m, H7a), 1.33 (3H, s, CH_3), 1.50-1.58 (2H, m, H8a and H8b), 1.85 (3H, br s, H19), 1.94-2.08 (2H, m, H7b and H9), 2.13 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H14a), 2.52 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H14b), 3.66 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H10), 4.26 (1H, s, H3), 4.49 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.65 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.74 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.90 (1H, dd, $J = 1.8, 1.4$ Hz, H18a), 5.11 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 5.83 (1H, br d, $J = 1.4$ Hz, H18b), 7.19-7.35 (8H, m, aromatic), 7.40-7.44 (2H, m, aromatic); <KNM-11-032-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 10.6, 13.3, 19.4, 21.6, 26.6, 29.3, 36.2, 36.7, 49.6, 66.5, 67.7, 76.2, 82.0, 87.1, 88.4, 88.8, 90.1, 93.0, 97.4, 106.3, 116.4, 128.2, 128.50, 128.53 (2C), 129.10 (2C), 129.14 (2C), 130.1 (2C), 140.2, 140.4, 144.0;

<KNM-11-032-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₄₂O₈Na [M+Na]⁺ 601.2772, found 601.2747.



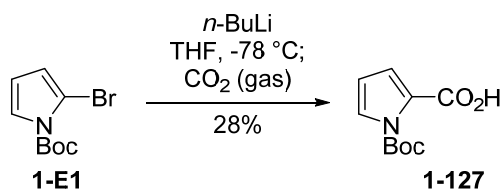
(+)-Ryanodol (1-2) <KNM-11-033>. ⁷ A suspension of pentaol **1-123** (4.5 mg, 7.8 μmol) and Pd/C (10 wt% Pd on carbon, 9 mg) in MeOH (1.6 mL) was exposed to H₂ atmosphere (1 atm), and was stirred for 11 h at room temperature. The reaction mixture was filtered through a disposable syringe filter, (Chromatodisk 13N, 0.45 μm, Kurabo Ind. Ltd.) with MeOH (20 mL). The filtrate was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (0.5 g, CHCl₃/MeOH 10/1 to 5/1) to afford (+)-ryanodol (**1-2**, 3.1 mg, 7.7 μmol) in 100 % yield: colorless prism; <KNM-11-033> m.p. 266-267 °C (recrystallized from CH₂Cl₂/MeOH); <KNM-11-033> [α]_D²⁴ = +38 (*c* = 0.16, MeOH), lit. [α]_D = +40 (MeOH)⁸; <KNM-10-083.jws> IR (film) 3396, 2960, 2927, 2874, 1460, 1402, 1262, 1234, 1165 cm⁻¹; <KNM-11-033-ryanodol-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H18), 1.01 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H21), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H19), 1.12 (3H, s, H20), 1.26 (1H, ddd, *J* = 12.7, 4.1, 2.3 Hz, H7a), 1.33 (3H, s, H17), 1.46 (1H, dddd, *J* = 13.1, 12.7, 12.7, 4.1 Hz, H8a), 1.51 (1H, dddd, *J* = 13.1, 5.4, 5.4, 2.3 Hz, H8b), 1.74 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H14a), 1.83 (1H, ddqd, *J* = 12.7, 10.0, 6.3, 5.4 Hz, H9), 2.08 (1H, ddd, *J* = 12.7, 12.7, 5.4 Hz, H7b), 2.15 (1H, qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, H13), 2.51 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H14b), 3.78 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H10), 4.12 (1H, s, H3); <KNM-11-033-ryanodol-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 10.2, 13.2, 19.0, 19.4, 19.5, 26.6, 29.4, 30.7, 35.4, 41.5, 49.7 (deduced from HMBC correlation), 65.4, 72.9, 84.9, 86.6, 87.3, 91.6, 92.6, 96.3, 103.1; <KNM-10-083-+-ryanodol-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₈Na [M+Na]⁺ 423.1989, found 423.1979.



Synthesis of (+)-ryanodol (1-2) from natural (+)-ryanodine (1-1) <KNM-7-157>. ⁷ A solution of (+)-ryanodine (**1-1**, 5.0 mg, 10 μmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) and KOH (2.8 mg, 50 μmol) in water (1.0 mL) and EtOH (1.0 mL) was stirred for 23 h at 80 °C. After the reaction mixture was cooled to room temperature, AcOH (1 drop) was added. The resultant mixture was concentrated. The residue was purified by PTLC (CHCl₃/MeOH/AcOH 100:20:1) to afford (+)-ryanodol (**1-2**, 3.0

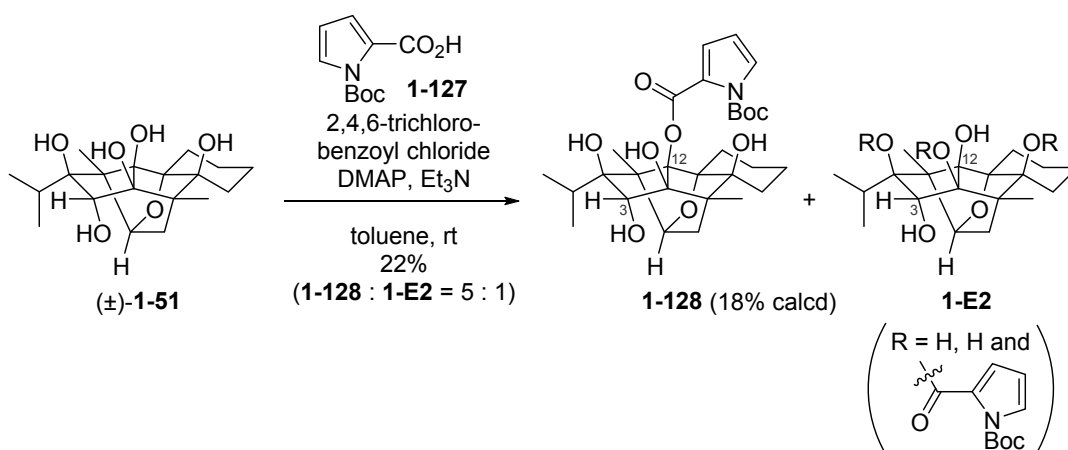
(+)-リアノジンの不斉全合成

mg, 7.5 μ mol) in 74% yield: colorless prism; <KNM-8-011> 265-266 °C (recrystallized from CH₂Cl₂/MeOH); <KNM-8-011> [α]_D²² = +36 (*c* 0.41, MeOH); <KNM-7-157-ryanodol-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H18), 1.01 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H21), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H19), 1.12 (3H, s, H20), 1.26 (1H, ddd, *J* = 12.8, 4.6, 1.7 Hz, H7a), 1.33 (3H, s, H17), 1.45 (1H, dddd, *J* = 13.2, 13.2, 12.8, 4.6 Hz, H8a), 1.51 (1H, dddd, *J* = 13.2, 5.8, 5.5, 1.7 Hz, H8b), 1.73 (1H, d, *J* = 13.1 Hz, H14a), 1.83 (1H, ddqd, *J* = 13.2, 10.4, 6.3, 5.8 Hz, H9), 2.08 (1H, ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, H7b), 2.15 (1H, qq, *J* = 6.8, 6.3 Hz, H13), 2.51 (1H, d, *J* = 13.1 Hz, H14b), 3.77 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H10), 4.12 (1H, s, H3); <KNM-7-157-ryanodol-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 10.2, 13.2, 19.0, 19.4, 19.5, 26.6, 29.4, 30.7, 35.4, 41.5, 49.6 (deduced from HMBC correlation), 65.4, 72.9, 84.9, 86.6, 87.3, 91.6, 92.6, 96.3, 103.1; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₈Na [M+Na]⁺ 423.1989, found 423.2006.



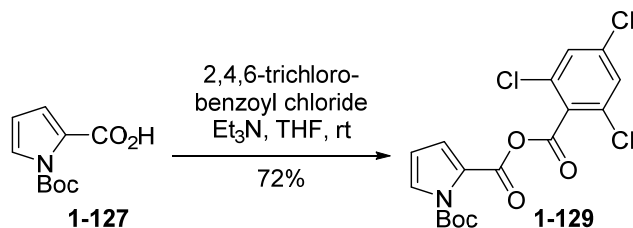
***N*-Boc-pyrrole-2-carboxylic acid (1-127)** [CAS: 117657-40-6] <KNM-5-174>⁹ *n*-BuLi (1.6 M in *n*-hexane, 3.7 mL, 5.9 mmol) was added to a solution of *N*-Boc-2-bromo-pyrrole (1-E1, 1.37 g, 5.57 mmol) in THF (28 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 10 min at -78 °C, and then CO₂ gas was introduced by bubbling via a needle for 15 min. The reaction mixture was stirred for further 20 min at -78 °C, and then saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and water (20 mL) were successively added. After being warmed to room temperature, the resultant mixture was extracted with EtOAc (30 mL x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 g, CHCl₃/MeOH 50/1 to 15/1) to afford *N*-Boc-pyrrole-2-carboxylic acid (1-127, 327 mg, 1.55 mmol) in 28% yield: brown solid; <KNM-5-174> m.p.75-77 °C; <KNM-11-059-N-Boc-carboxylic-acid.jws> IR (film) 3133, 2983, 2935, 1753, 1693, 1555, 1454, 1420, 1316 cm⁻¹; <KNM-11-059-N-Boc-pyrrole-carboxylic-acid-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (9H, s, CH₃ x3 of Boc), 6.30 (1H, dd, *J* = 3.6, 3.2 Hz, pyrrole), 7.41 (1H, dd, *J* = 3.2, 2.3 Hz, pyrrole), 7.45 (1H, dd, *J* = 3.6, 2.3 Hz, pyrrole); <KNM-11-059-N-Boc-carboxylic-acid-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.7 (3C), 88.0, 111.5, 126.2, 127.1, 127.7, 151.4, 160.4; <KNM-11-059-N-Boc-carboxylic-acid-hrms > HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₃O₄NNa [M+Na]⁺ 234.0737, found 234.0740.

実験項

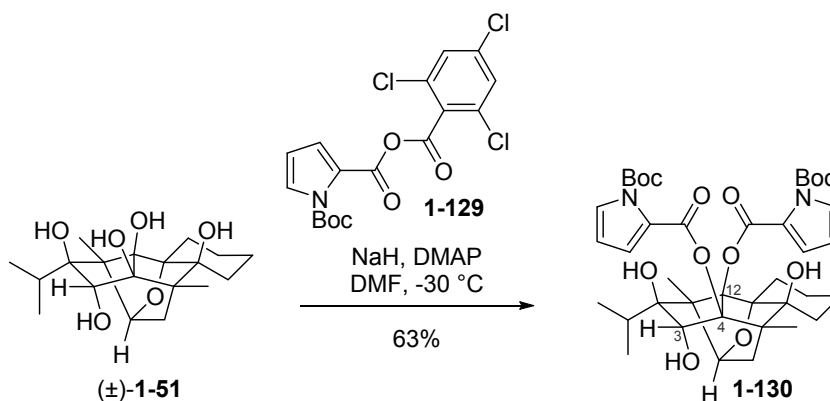


Ester 1-128 <KNM-11-059>. ⁷ 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride (37 μ L, 0.24 mmol) was added to a suspension of (\pm)-9-demethyl-10,15-dideoxyryanodol (**1-51**, 5.6 mg, 16 μ mol),³ *N*-Boc-pyrrole-2-carboxylic acid (**1-127**, 34 mg, 0.16 mmol), DMAP (29 mg, 0.24 mmol) and Et₃N (67 μ L, 0.48 mmol) in toluene (2.3 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 24 h at room temperature, and then pH 7 phosphate buffer (2 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (3 mL x7). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) and amine-modified silica gel [0.3g, Chromatorex NH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co., Inc.)] with EtOAc (20 mL). The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC (CHCl₃/MeOH 10/1 then *n*-hexane/EtOAc 3/1, developed twice) to afford a 5:1 inseparable mixture (2.0 mg, 3.5 μ mol) of ester **1-128** and its regioisomer **1-E2** in 22% yield, and unreacted pentaol **1-51** (1.5 mg, 4.2 μ mol) in 27% yield. The analytical data of **1-128** was collected by using the mixture. **1-128**: <KNM-11-059-TM-CD3OD-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (3H, d, J = 6.9 Hz, H18), 1.08 (3H, d, J = 6.4 Hz, H19), 1.14 (3H, s, H20), 1.24 (3H, s, H17), 1.44 (1H, m), 1.48-1.58 (3H, m), 1.60 (9H, s, CH₃ x3 of Boc), 1.74 (1H, m), 1.81 (1H, dd, J = 14.5, 3.6 Hz, H14a), 2.07 (1H, m), 2.23 (1H, qq, J = 6.9, 6.4 Hz, H13), 2.29 (1H, ddd, J = 13.1, 13.1, 5.0 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 14.5, 1.4 Hz, H14b), 4.01 (1H, dd, J = 3.6, 1.4 Hz, H15), 4.56 (1H, s, H3), 6.26 (1H, dd, J = 3.6, 3.2 Hz, pyrrole), 7.10 (1H, dd, J = 3.6, 1.8 Hz, pyrrole), 7.43 (1H, dd, J = 3.2, 1.8 Hz, pyrrole); <KNM-11-059-TM-CD3OD-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 13.4, 15.5, 19.8, 20.2, 20.5, 22.1, 27.6, 27.9 (3C), 28.6, 31.2, 36.9, 53.5, 68.6, 82.0, 82.3, 83.7, 86.4, 91.4, 92.6, 93.6, 104.4, 111.4, 124.6, 126.6, 129.6, 149.9, 162.5; <KNM-11-059-TM-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₄₁O₉NNa [M+Na]⁺ 570.2674, found 570.2656.

(+)-リアノジンの不斉全合成



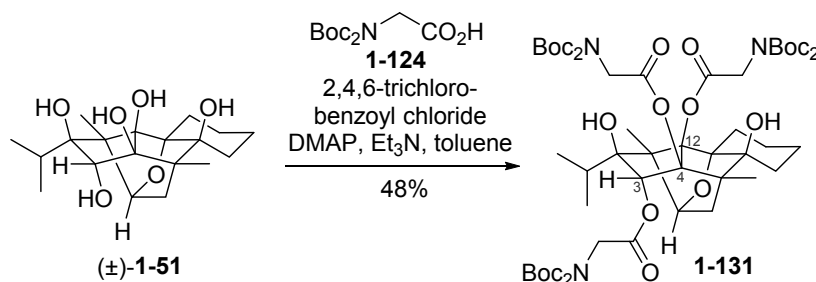
Mixed anhydride 1-129 <KNM-11-021>. A solution of *N*-Boc-pyrrole-2-carboxylic acid (**1-127**, 327 mg, 1.55 mmol) and Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol) in THF (4.5 mL) was slowly added to a solution of 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.36 mL, 2.3 mmol) in THF (3 mL) with a syringe pump over 8 h at room temperature. The reaction mixture was then directly filtered through a short pad of silica gel (20 g) with Et₂O, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 20/1) to afford mixed anhydride **1-29** (465 mg, 1.11 mmol) in 72 % yield: pale yellow oil; <KNM-5-189.jws> IR (film) 3132, 3081, 2982, 2936, 1804, 1754, 1578, 1550 cm⁻¹; <KNM-5-189-120821-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.61 (9H, s, CH₃ x3 of Boc), 6.26 (1H, dd, *J* = 4.1, 3.2 Hz, pyrrole), 7.20 (1H, dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, pyrrole), 7.41 (2H, s, C₆H₂Cl₃), 7.55 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, pyrrole); <KNM-5-189-13C.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (3C), 85.9, 110.7, 122.1, 126.5, 128.2 (2C), 130.7, 131.0, 132.8 (2C), 136.9, 147.7, 152.2, 159.3; <KNM-5-189-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₄O₅NCl₃Na [M+Na]⁺ 439.9830, found 439.9837.



Diester 1-130 <KNM-11-043>. ⁷ NaH in mineral oil (50-72%) was washed with *n*-hexane and dried in vacuo. The purified NaH (8 mg, 0.3 mmol) was added to a solution of **(±)-1-51** (2.2 mg, 6.2 μmol) and DMAP (4 mg, 30 μmol) in DMF (0.8 mL) at room temperature. After being stirred for 30 min at room temperature, the mixture was cooled to -30 °C. A solution of mixed anhydride **1-129** (27 mg, 65 μmol) in DMF (0.5 mL) was added to the reaction mixture at -30 °C. The resultant mixture was stirred for 80 min at -30 °C, and then AcOH (0.1 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) were successively added. After being warmed to room temperature, the resultant mixture was extracted with EtOAc (4 mL x4). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-hexane/EtOAc 5/1) to afford diester **1-130** (2.9

実験項

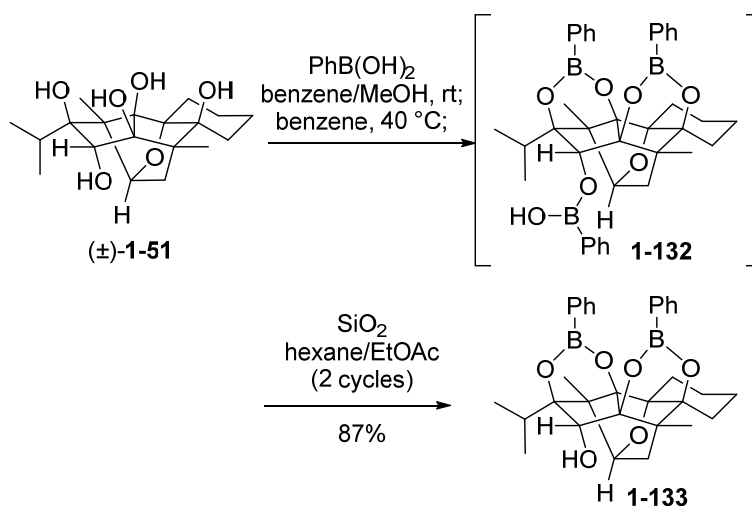
mg, 3.9 μmol) in 63% yield: colorless solid; <KNM-11-043> m.p. 96-97 $^{\circ}\text{C}$; <KNM-6-023-diester.jws> IR (film) 3472, 2974, 2929, 2874, 1749, 1714, 1314, 1281, 1156, 1090, 1065 cm^{-1} ; <KNM-11-043-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H18), 1.09 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H19), 1.17 (3H, s, H20), 1.35 (3H, s, H17), 1.39 (1H, m), 1.48-1.64 (3H, m), 1.55 (9H, s, CH_3 x3 of Boc), 1.60 (9H, s, CH_3 x3 of Boc), 1.73-1.93 (2H, m), 1.89 (1H, dd, $J = 14.5, 3.6$ Hz, H14a), 2.08 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.2, 4.1$ Hz), 2.24 (1H, qq, $J = 7.3, 6.3$ Hz, H13), 2.52 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 4.5$ Hz), 2.76 (1H, br d, $J = 14.5$ Hz, H14b), 4.00 (1H, br d, $J = 3.6$ Hz, H15), 4.81 (1H, s, H3), 6.12 (1H, dd, $J = 3.6, 3.2$ Hz, pyrrole), 6.21 (1H, dd, $J = 3.6, 3.2$ Hz, pyrrole), 6.89 (1H, dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, pyrrole), 7.25 (1H, dd, $J = 3.6, 1.4$ Hz, pyrrole), 7.34 (1H, dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, pyrrole), 7.41 (1H, dd, $J = 3.2, 1.4$ Hz, pyrrole); <KNM-11-043-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 15.9, 16.0, 19.5, 19.7, 20.9, 22.3, 27.9 (3C), 28.0 (3+1C), 29.1, 31.5, 36.3, 55.9, 68.5, 79.8, 82.6, 84.0, 86.3, 86.5, 90.0, 90.6, 103.2, 104.4, 111.1, 111.5, 123.9, 125.6, 125.7, 125.8, 129.6, 130.1, 149.8, 149.9, 161.4, 162.1; <KNM-6-023-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 763.3419, found 763.3395.



Triester 1-131 <KNM-11-063>. ⁷ 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride (33 μL , 0.21 mmol) was added to a suspension of pentaol $(\pm)\text{-1-51}$ (5.0 mg, 14 μmol), *N,N*-Boc₂-glycine (**1-124**, 39 mg, 0.14 mmol),¹⁰ DMAP (26 mg, 0.21 mmol) and Et_3N (59 μL , 0.42 mmol) in toluene (2 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 7.5 h, and was quenched with pH 7 phosphate buffer solution (2 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (3 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) and amine-modified silica gel [0.3g, Chromatorex NH-DM2035 (Fuji Silysia Chemical Co., Inc.)] with *n*-hexane/EtOAc 1/1. The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20/1; then *n*-hexane/EtOAc 3/1) to afford triester **1-131** (7.7 mg, 6.8 μmol) in 48% yield: colorless solid; <KNM-11-063> m.p. 95-97 $^{\circ}\text{C}$; <KNM-11-063-triester.jws> IR (film) 3516, 2980, 2935, 1758, 1739, 1702, 1368, 1343, 1229, 1146 cm^{-1} ; <KNM-11-063-2-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.84 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H18), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H19), 1.12 (3H, s, H20), 1.29 (3H, s, H17), 1.33-1.60 (4H, m), 1.49 (18H, s, CH_3 x6 of Boc), 1.52 (18H, s, CH_3 x6 of Boc), 1.53 (18H, s, CH_3 x6 of Boc), 1.69-1.90 (2H, m), 1.99 (1H, dd, $J = 14.5, 3.2$ Hz, H14a), 2.04 (1H, ddd, $J = 12.2, 12.2, 4.1$ Hz), 2.11 (1H, qq, $J = 6.8, 6.3$ Hz, H13), 2.18 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 4.5$ Hz), 2.37 (1H, br d, $J = 14.5$ Hz, H14b), 4.02 (1H, br d, $J = 3.2$ Hz, H15),

(+)-リアノジンの不斉全合成

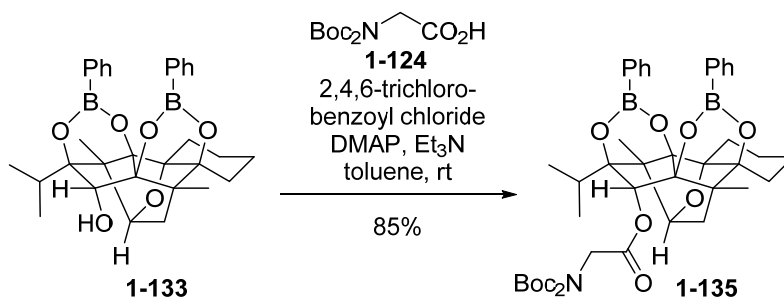
4.30 (2H, s, NCH_2C), 4.32 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, $NCH_AH_B C$), 4.43 (1H, d, $J = 18.1$ Hz, $NCH_AH_B C$), 4.49 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, $NCH_AH_B C$), 4.53 (1H, d, $J = 18.1$ Hz, $NCH_AH_B C$), 6.19 (1H, s, H3); <KNM-11-063-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 15.3, 16.2, 19.3, 19.9, 20.8, 22.2, 28.3 (6x3+1C), 29.0, 31.0, 37.1, 55.5, 67.8, 79.5, 82.7, 83.6, 84.5 (2C), 84.6 (2C), 84.9 (2C), 88.7, 90.4, 100.6, 104.6, 152.8, 153.1, 153.6, 168.6, 169.4, 171.3 (other three peaks overlapped with the solvent peaks); <KNM-11-063-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{55}H_{87}N_3O_{21}Na$ $[M+Na]^+$ 1148.5724, found 1148.5733.



Bis-boronate ester 1-133 <KNM-8-095>. ⁷ PhB(OH)_2 (57 mg, 0.47 mmol) was added to a solution of (\pm)-**1-51** (16.6 mg, 46.8 μmol) in benzene (3.6 mL) and MeOH (1.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, and then concentrated. After benzene (5 mL) was added, the resultant mixture was stirred at 40 °C for further 12 h. The resultant solution was concentrated to afford a mixture of bis-boronate **1-133** and tris-boronate **1-132**. Silica gel (0.5 g, 40-63 μm Silica-gel 60, Merck KGaA) was added to a solution of the above mixture of **1-133** and **1-132** in *n*-hexane (5 mL) at room temperature. After being stirred for 1 h at room temperature, the resultant mixture was directly filtered through a short pad of silica gel (0.5 g) with *n*-hexane/EtOAc 10/1, and the filtrate was concentrated. The above procedure was repeated once again to convert tris-boronate **1-132** to bis-boronate **1-133** completely by treatment with silica gel (0.5 g, 40-63 μm Silica-gel 60, Merck) in *n*-hexane (10 mL) and EtOAc (0.5 mL) at room temperature for 2 h. The resultant mixture was filtered through a short pad of silica gel (0.5 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1), and the filtrate was concentrated to afford bis-boronate **1-133** (21.4 mg, 40.7 μmol) in 87% yield: colorless solid; <KNM-8-095> m.p. 226-227 °C; <KNM-8-095-boronate.jws> IR (film) 3467, 2961, 2933, 2877, 1603, 1439, 1332, 1316 cm^{-1} ; <KNM-8-095-TM-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (3H, s, H20), 1.14 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H18), 1.20 (3H, s, H17), 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H19), 1.51-1.73 (5H, m, H7a, H8a, H9a, H9b and H10a), 2.00 (1H, dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, H14a), 2.01-2.16 (3H, m, H7b, H8b and H10b), 2.16 (1H, qq, $J = 7.3, 6.8$ Hz, H13), 2.24 (1H, dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, OH),

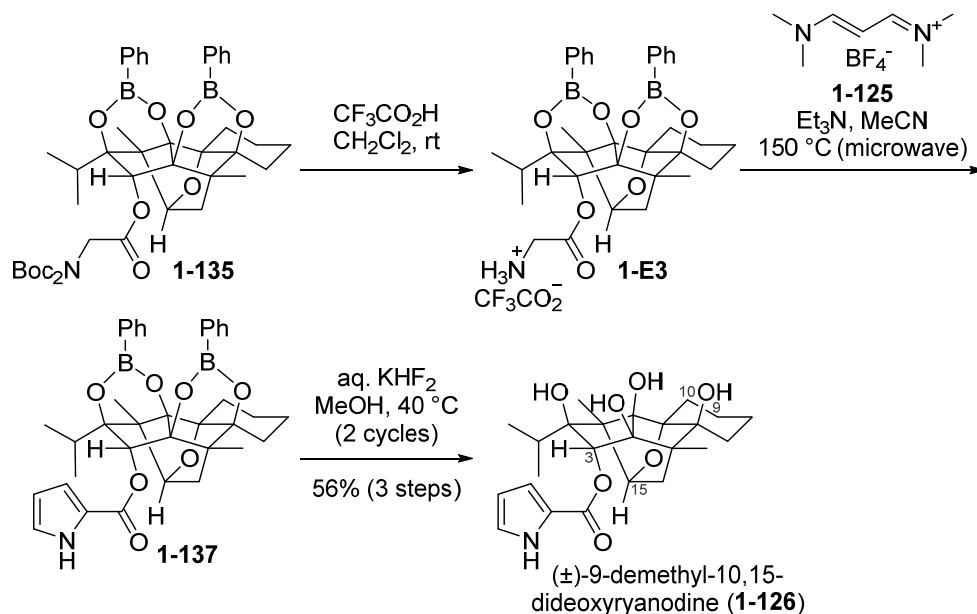
実験項

2.78 (1H, dd, $J = 14.0, 1.4$ Hz, H14b), 4.20 (1H, dd, $J = 3.6, 1.4$ Hz, H15), 4.69 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H3), 7.27-7.35 (4H, m, aromatic), 7.39-7.46 (2H, m, aromatic), 7.75-7.80 (4H, m, aromatic); <KNM-8-095-TM-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.9, 15.2, 16.4, 17.3, 19.5, 20.5, 25.0, 25.4, 32.0, 33.9, 47.3, 59.6, 81.0, 84.8, 86.2, 86.3, 90.6, 94.2, 96.2, 127.5 (2+2C), 130.9, 131.0, 134.17 (2C), 134.21 (2C) (two *ipso* carbon peaks of phenyl boronate were not observed); <KNM-7-073-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{B}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 549.2590, found 549.2596.



Glycine ester 1-135 <KNM-8-101>. 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride (164 μL , 1.05 mmol) was added to a solution of bis-boronate **1-133** (37.0 mg, 70.3 μmol), **1-124** (194 mg, 703 μmol), DMAP (128 mg, 1.05 mmol) and Et₃N (0.25 mL, 1.8 mmol) in toluene (14 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature, and then saturated aqueous NaHCO₃ (7 mL) and water (3 mL) were successively added. The resultant mixture was extracted with Et₂O (10 mL x4). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (7 g, *n*-hexane/EtOAc 15/1 to 7/1) to afford glycine ester **1-135** (46.8 mg, 59.7 μmol) in 85% yield: colorless solid; <KNM-8-099> m.p. 174-175 °C; <KNM-8-099-glycine-ester.jws> IR (film) 2978, 2935, 2881, 1762, 1737, 1700, 1367, 1332, 1146 cm^{-1} ; <KNM-8-099-TM-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.94 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H18), 1.01 (3H, s, CH₃), 1.15 (3H, s, CH₃), 1.26 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H19), 1.35 (18H, s, CH₃ x6 of Boc), 1.49 (1H, m), 1.58-1.76 (3H, m), 1.88 (1H, dd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, H14a), 1.95 (1H, m), 2.02 (1H, qq, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H13), 2.05 (1H, ddd, $J = 11.8, 11.8, 3.2$ Hz), 2.14 (1H, m), 2.36 (1H, ddd, $J = 13.1, 13.1, 4.5$ Hz), 2.43 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H14b), 4.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H15), 4.34 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, NCH_AH_BC), 4.42 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, NCH_AH_BC), 6.33 (1H, s, H3), 7.07-7.13 (4H, m, aromatic), 7.16-7.23 (2H, m, aromatic), 7.92-8.01 (4H, m, aromatic); <KNM-8-099-f10-11-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 12.5, 15.1, 16.2, 17.4, 20.0, 21.0, 25.6, 25.8, 27.9 (6C), 32.2, 34.5, 47.5 (1+1C), 60.1, 80.8, 82.9 (2C), 85.1 (1+1C), 86.6, 90.8, 94.2, 97.2, 127.88 (2C), 127.90 (2C), 131.3, 131.5, 134.8 (2C), 134.9 (2C), 152.4 (2C), 167.5 (two *ipso* carbon peaks of phenyl boronate were not observed); <KNM-8-099-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{B}_2\text{NO}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 806.3853, found 806.3863.

(+)-リアノジンの不斉全合成



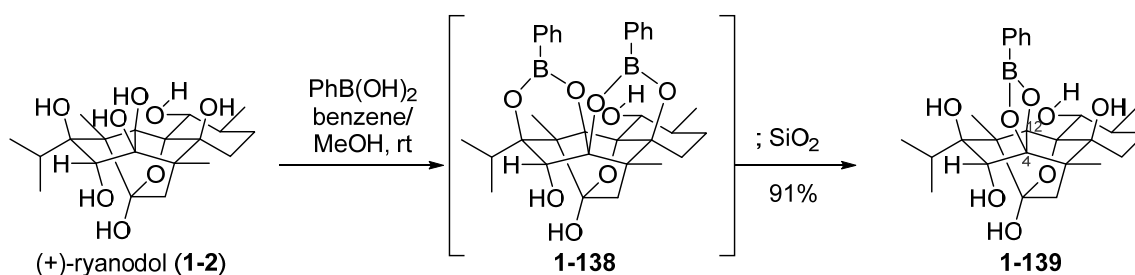
(±)-9-Demethyl-10,15-dideoxyryanodine (**1-126**) <KNM-8-107,108,109>. ⁷ Trifluoroacetic acid (0.28 mL) was added to a solution of glycine ester **1-135** (46.8 mg, 59.7 μmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The resultant solution was diluted with toluene (7 mL), and was concentrated to afford the crude amine trifluoroacetate salt **1-E3** (45 mg), which was used in the next reaction without further purification.

A solution of the above crude amine trifluoroacetate salt **1-E3** (45 mg), vinamidinium salt **1-125** (128 mg, 597 μmol)¹¹ and Et_3N (0.42 mL, 3.0 mmol) in MeCN (5 mL) was stirred for 15 h at 150 °C under microwave irradiation in a sealed tube. After being cooled to room temperature, the resultant mixture was concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (5 g) with *n*-hexane/EtOAc 2/1. The filtrate was concentrated to afford the crude pyrrole-2-carboxylate ester **1-137** (34 mg), which was used in the next reaction without further purification.

3 M aqueous KHF_2 (0.40 mL, 1.2 mmol) was added to a solution of the above crude pyrrole-2-carboxylate ester **1-137** (34 mg) in MeOH (6 mL) at room temperature. The resultant mixture was stirred for 5 h at 40 °C, and then diluted with EtOH (5 mL). After concentration, the residue was filtered through a short pad of silica gel (5 g) with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10/1, and the filtrate was concentrated to afford a mixture of **1-126** and the corresponding mono-boronate ester of **1-126**. Thus, the resultant mixture was once again subjected to the above deprotection conditions at 40 °C for 1 h, and the work-up procedure. The resultant crude **1-126** was treated with activated carbon (Darco G-60, <100 mesh, 0.1 g) in MeOH, filtered and concentrated. The residue was purified by PTLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20/1, developed twice) to afford (±)-9-demethyl-10,15-dideoxyryanodine (**1-126**, 14.9 mg, 33.3 μmol) in 56 % yield over 3 steps: colorless needles; <KNM-8-109> m.p. 119-120 °C (recrystallized from *n*-hexane/EtOAc); <KNM-8-105-demethyl-dideoxyryanodine.jws> IR (film) 3327, 3188, 3087, 2972, 2936, 2880, 1667, 1410, 1331, 1176, 1139 cm^{-1} ; <KNM-8-109-TM-4th-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.77 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 0.90 (3H, s, CH_3), 0.99 (3H, d, $J = 6.9$

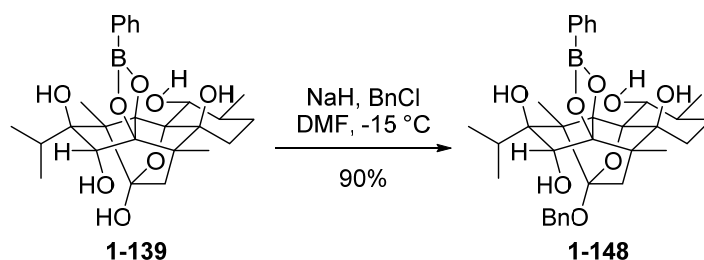
実験項

Hz, H19), 1.28 (3H, s, CH_3), 1.34 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.43-1.57 (2H, m), 1.61-1.77 (2H, m), 1.92 (1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, H14a), 2.01 (1H, ddd, $J = 13.1, 12.7, 5.0$ Hz), 2.09 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 4.5$ Hz), 2.26 (1H, qq, $J = 6.9, 6.8$ Hz, H13), 2.34 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H14b), 3.93 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H15), 5.68 (1H, s, H3), 6.24 (1H, dd, $J = 3.6, 2.7$ Hz, H25), 6.89 (1H, dd, $J = 3.6, 1.4$ Hz, H24), 7.03 (1H, dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, H26); <KNM-8-109-TM-2nd-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 12.7, 15.7, 18.4, 19.7, 20.4, 21.7, 26.5, 27.6, 30.9, 36.7, 51.2, 65.4, 80.2, 83.7, 84.6, 88.1, 91.3, 92.5, 96.0, 111.0, 117.1, 123.3, 125.5, 161.9; <KNM-7-141-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{33}NO_7Na$ $[M+Na]^+$ 470.2149, found 470.2152.

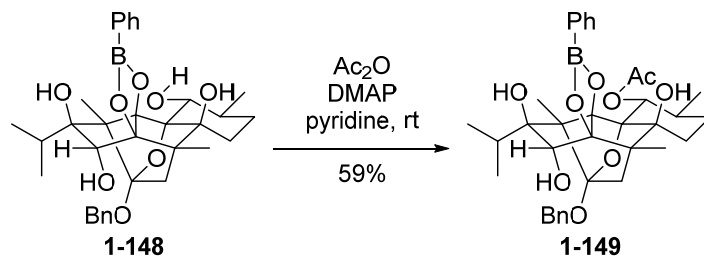


Boronate 1-139 <KNM-8-027>. A solution of (+)-ryanodol (**1-2**, 8.2 mg, 20 μ mol) and $PhB(OH)_2$ (7.5 mg, 61 μ mol) in benzene (1 mL) and MeOH (1 mL) was stirred for 5 min at rt. The reaction mixture was concentrated. The residue was loaded on PTLC for 40 h at room temperature to complete the conversion to boronate **1-139**. Then, the purification of the PTLC was performed ($CHCl_3/MeOH$ 10/1) to afford boronate **1-139** (9.1 mg, 19 μ mol) in 91% yield: colorless solid; <KNM-8-027> m.p. >300 $^{\circ}C$; <KNM-8-027> $[\alpha]_D^{23} = -25$ (c 0.46, MeOH); <KNM-8-027-boronate.jws> IR (film) 3366, 2955, 2925, 2854, 1736, 1714, 1458, 1375, 1259 cm^{-1} ; <KNM-8-027-PTLC-2nd-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.045 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H18), 1.049 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H21), 1.08 (3H, s, H20), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H19), 1.33 (3H, s, H17), 1.41 (1H, ddd, $J = 12.7, 4.1, 2.3$ Hz, H7a), 1.66 (1H, dddd, $J = 12.2, 5.0, 4.5, 2.3$ Hz, H8a), 1.75 (1H, dddd, $J = 12.2, 12.2, 12.2, 4.1$ Hz, H8b), 1.83 (1H, ddqd, $J = 12.2, 10.0, 6.3, 4.5$ Hz, H9), 1.92 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, H14a), 2.03 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.2, 5.0$ Hz, H7b), 2.24 (1H, qq, $J = 6.8, 6.3$ Hz, H13), 2.59 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, H14b), 3.65 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H10), 4.42 (1H, s, H3), 7.32 (2H, ddd, $J = 7.3, 7.3, 0.9$ Hz, *Ph-m*), 7.42 (1H, tt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, *Ph-p*), 7.78 (2H, dd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, *Ph-o*); <KNM-8-027-PTLC-1st-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 10.2, 13.6, 19.0, 19.4, 19.5, 25.7, 29.4, 30.9, 35.4, 40.9, 46.9, 64.6, 72.6, 85.5, 87.3, 88.2, 89.0, 92.5, 97.2, 103.7, 128.5 (2C), 131.9, 135.1 (2C) (*ipso* carbon peak of phenyl boronate was not observed); <KNM-7-169-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{35}BO_8Na$ $[M+Na]^+$ 509.2317, found 509.2324.

(+)-リアノジンの不斉全合成

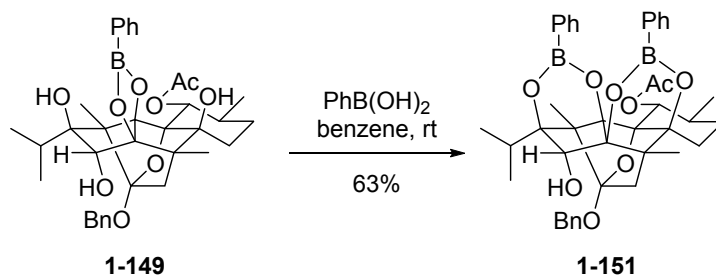


Benzyl ether 1-148 <KNM-8-037>. NaH in mineral oil (purity 50-72%) was washed with *n*-hexane and dried in vacuo. The purified NaH (18 mg, 0.76 mmol) was added to a solution of boronate **1-139** (7.4 mg, 15 μ mol) in DMF (1.5 mL) at -40 $^\circ\text{C}$. After the resultant mixture was stirred for 10 min at the same temperature, BnCl (18 μ L, 0.15 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 20 h at -15 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (2 mL). The resultant solution was extracted with $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$ 3:1 (3 mL \times 7), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by PTLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10/1) to afford benzyl ether **1-148** (7.9 mg, 14 μ mol) in 90% yield: colorless solid; <KNM-8-037> m.p. 96-97 $^\circ\text{C}$; <KNM-8-037> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -0.43$ (*c* 0.40, MeOH); <KNM-8-037-Bn.jws> IR (film) 3446, 2960, 2928, 2876, 1455, 1440, 1360, 1330 cm^{-1} ; <KNM-8-037-PTLC-3rd-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H18), 1.06 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H21), 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H19), 1.11 (3H, s, H20), 1.39 (3H, s, H17), 1.46 (1H, ddd, $J = 12.7, 4.1, 2.3$ Hz, H7a), 1.70 (1H, dddd, $J = 12.7, 5.0, 4.5, 2.3$ Hz, H8a), 1.77 (1H, dddd, $J = 12.7, 12.7, 12.2, 4.1$ Hz, H8b), 1.90 (1H, ddqd, $J = 12.7, 10.4, 6.3, 4.5$ Hz, H9), 2.04 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.2, 5.0$ Hz, H7b), 2.25 (1H, qq, $J = 6.8, 6.3$ Hz, H13), 2.34 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, H14a), 2.43 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, H14b), 3.68 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H10), 4.44 (1H, s, H3), 4.75 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_AH_B), 4.80 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, PhCH_AH_B), 7.25 (1H, tt, $J = 6.3, 1.4$ Hz, aromatic), 7.30-7.40 (6H, m, aromatic), 7.42 (1H, tt, $J = 6.3, 1.4$ Hz, *BPh-p*), 7.78 (2H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, *BPh-o*); <KNM-8-037-PTLC-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 10.5, 13.8, 19.0, 19.4 (1+1C), 25.8, 29.4, 31.1, 35.4, 36.4, 46.9, 66.3, 66.9, 72.6, 85.5, 88.0, 88.2, 88.9, 92.5, 97.2, 106.7, 128.3 (2+1C), 128.5 (2C), 129.2 (2C), 131.9, 135.1 (2C), 140.2 (*ipso* carbon peak of phenyl boronate was not observed); <KNM-8-037-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{BO}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 599.2787, found 599.2794.



Acetate 1-149 <KNM-8-043>. Ac_2O (130 μ L, 1.4 mmol) was added to a solution of benzyl ether **1-148** (7.9 mg, 14 μ mol) and DMAP (5 mg, 40 μ mol) in pyridine (1.4 mL) at room temperature.

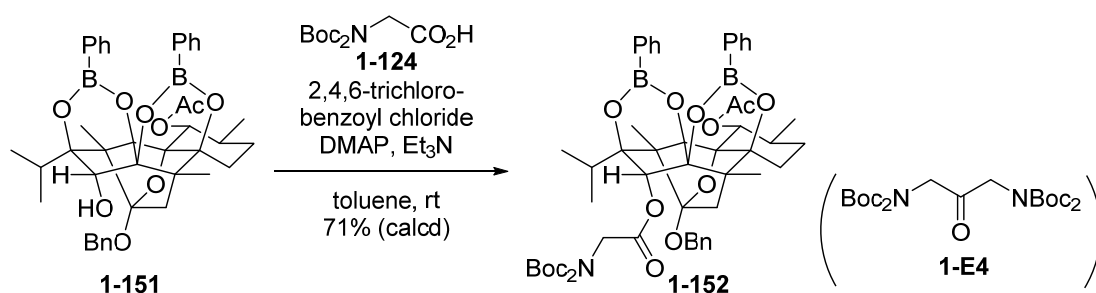
After the reaction mixture was stirred for 1 h at the room temperature, saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added at 0 °C. The resultant solution was extracted with CHCl₃/*i*-PrOH 3:1 (5 mL ×7). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by PTLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 50/1, developed twice) to afford acetate **1-149** (5.0 mg, 8.1 μmol) in 59% yield: colorless solid; <KNM-8-043> m.p. 91-92 °C; <KNM-8-043> [α]_D²⁴ = +16 (*c* 0.25, MeOH); <KNM-8-043-Ac.jws> IR (film) 3502, 2962, 2931, 2876, 1718, 1331, 1254, 1127 cm⁻¹; <KNM-8-043-PTLC-2nd-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H21), 1.03 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H18), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H19), 1.11 (3H, s, H20), 1.36 (3H, s, H17), 1.50 (1H, ddd, *J* = 12.7, 4.1, 2.3 Hz, H7a), 1.74 (1H, dddd, *J* = 13.1, 5.0, 4.5, 2.3 Hz, H8a), 1.86 (1H, dddd, *J* = 13.1, 12.7, 12.7, 4.1 Hz, H8b), 2.04 (3H, s, COCH₃), 2.05 (1H, ddqd, *J* = 12.7, 10.9, 6.3, 4.5 Hz, H9), 2.07 (1H, ddd, *J* = 12.7, 12.7, 5.0 Hz, H7b), 2.23 (1H, qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, H13), 2.35 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H14a), 2.44 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H14b), 4.38 (1H, s, H3), 4.76 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, PhCH_AH_B), 4.80 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, PhCH_AH_B), 5.16 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H10), 7.27 (1H, tt, *J* = 6.3, 1.4 Hz, CH₂Ph-*p*), 7.30-7.42 (6H, m, aromatic), 7.43 (1H, tt, *J* = 6.3, 1.4 Hz, BPh-*p*), 7.81 (2H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, BPh-*o*); <KNM-8-043-PTLC-2nd-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 10.6, 13.9, 18.4, 19.36, 19.39, 21.4, 25.8, 29.1, 31.1, 34.4, 36.3, 46.8, 66.5, 67.0, 74.1, 85.6, 87.8, 88.1, 88.5, 92.7, 96.6, 106.8, 128.37, 128.44 (2C), 128.5 (2C), 129.2 (2C), 131.9, 135.2 (2C), 140.2, 172.8 (*ipso* carbon peak of phenyl boronate was not observed); <KNM-7-193-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₅H₄₃BO₉Na [M+Na]⁺ 641.2892, found 641.2899.



Bis-boronate 1-151 <KNM-8-045>. PhB(OH)₂ (10 mg, 82 μmol) was added to a solution of acetate **1-149** (5.0 mg, 8.1 μmol) in benzene (2 mL). The reaction mixture was stirred for 5 min at room temperature, and then concentrated. The crude was dissolved in benzene (2 mL) and concentrated three times to complete the formation of bis-boronate. The residue was purified by PTLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 50/1) to afford bis-boronate **1-151** (3.6 mg, 5.1 μmol) in 63% yield: colorless solid; <KNM-8-045> m.p. 93-94 °C; <KNM-8-045> [α]_D²⁷ = -32 (*c* 0.18, CHCl₃); <KNM-8-045-bis-boronate.jws> IR (film) 3491, 2962, 2930, 2877, 1719, 1335, 1250, 1094 cm⁻¹; <KNM-8-045-PTLC-2nd-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H21), 1.13 (3H, s, H20), 1.28 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H18), 1.29 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H19), 1.34 (3H, s, H17), 1.57 (1H, m, H7a), 1.77 (1H, m, H8a), 1.84 (3H, s, COCH₃), 1.93 (1H, dddd, *J* = 12.7, 12.7, 12.7, 4.1 Hz, H8b), 2.08 (1H, m, H9), 2.08 (1H, ddd, *J* = 12.7, 12.7, 4.5 Hz, H7b), 2.19 (1H, qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, H13),

(+)-リアノジンの不斉全合成

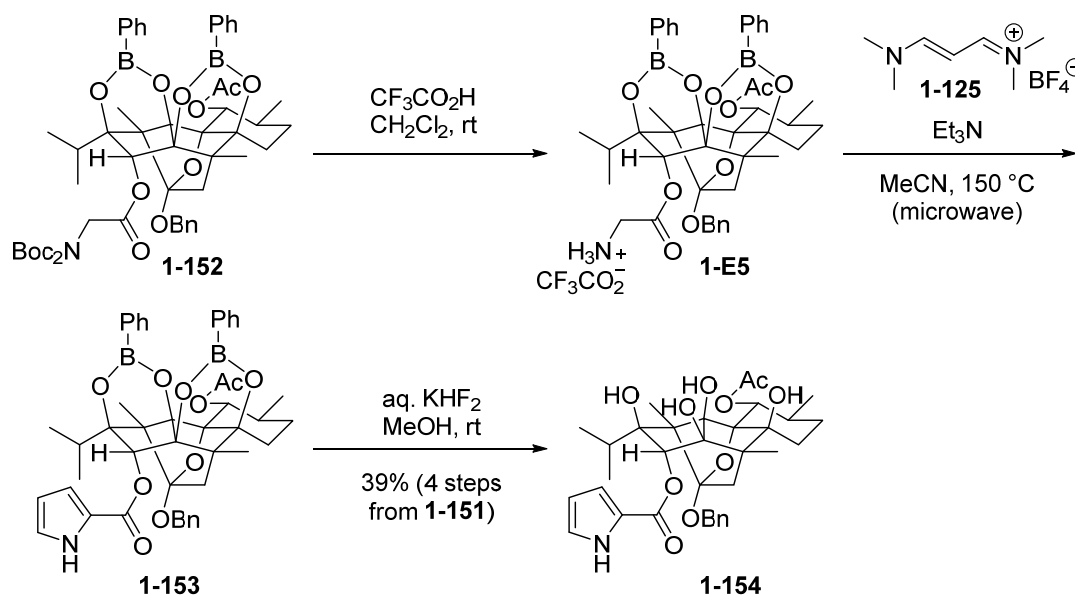
2.20 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OH), 2.42 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14a), 2.85 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14b), 4.66 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H3), 4.79 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_AH_B), 4.89 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_AH_B), 5.42 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H10), 7.28-7.46 (11H, m, aromatic), 7.72-7.80 (4H, m, aromatic); <KNM-8-045-PTLC-2nd-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.3, 13.1, 17.0, 17.4, 17.8, 21.1, 24.7, 27.9, 31.6, 32.9, 35.3, 45.6, 62.8, 65.9, 71.7, 85.3, 85.6, 87.6, 90.9, 93.9, 96.3, 105.8, 127.0 (2C), 127.4, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 128.3 (2C), 131.07, 131.14, 134.2 (2C), 134.4 (2C), 138.2, 170.0 (two *ipso* carbon peaks of phenyl boronate were not observed); <KNM-7-197-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₄₆B₂O₉Na [M+Na]⁺ 727.3220, found 727.3236.



Glycine ester 1-152 <KNM-8-049>. 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride (24 μ L, 0.15 mmol) was added to a suspension of bis-boronate **1-151** (3.6 mg, 5.1 μ mol), **1-124** (28 mg, 0.10 mmol), DMAP (19 mg, 0.16 mmol) and Et₃N (32 μ L, 0.23 mmol) in toluene (1.7 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 h at the same temperature, and then saturated aqueous NaHCO₃ (3 drops) was added. The resultant mixture was dried over Na₂SO₄, filtered through a short pad of silica gel (0.5 g, Et₂O), and the filtrate was concentrated. The residue was purified by PTLC on silica gel (*n*-hexane/EtOAc 5/1) to afford 1.00 : 1.06 inseparable mixture (5.3 mg) of glycine ester **1-152** (3.6 μ mol, 71% calculated yield) and ketone **1-E4** (3.8 μ mol), which was used in the next reaction without further purification. The analytical data of **1-152** and ketone **1-E4** were collected by using the mixture: <KNM-8-049-PTLC-C6D6-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 1.08 (3H, s, H20), 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H21), 1.37 (1H, m, H7a), 1.38 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, H18), 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H19), 1.39 (18H, s, C(CH₃)₃ x2), 1.60 (6H, s, H17 and COCH₃), 1.62 (1H, m, H8a), 1.87 (1H, ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.6$ Hz, H7b), 2.06 (1H, dddd, $J = 13.3, 13.2, 13.2, 4.1$ Hz, H8b), 2.24 (1H, m, H9), 2.25 (1H, qq, $J = 7.3, 6.8$ Hz, H13), 2.35 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14a), 2.69 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14b), 4.41 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, NCH_AH_BC), 4.51 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, NCH_AH_BC), 4.65 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_AH_B), 4.85 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_AH_B), 5.92 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H10), 6.36 (1H, s, H3), 7.03-7.10 (4H, m, aromatic), 7.11-7.17 (2H, m, aromatic), 7.19-7.25 (3H, m, aromatic), 7.39-7.43 (2H, m, aromatic), 7.97-8.01 (2H, m, aromatic), 8.02-8.06 (2H, m, aromatic); <KNM-8-049-PTLC-C6D6-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 10.5, 12.7, 17.17, 17.24, 18.1, 20.7, 25.1, 27.9 (6C), 28.3, 32.4, 33.4, 35.8, 45.7, 47.6, 63.4, 66.4, 71.5, 83.0 (2C), 84.7, 85.9, 87.9, 91.2, 94.0, 97.3, 106.0, 128.7 (2C), 131.5, 131.7, 134.8 (2C), 135.1 (2C), 138.3, 152.5 (2C), 167.6,

169.5 (Two *ipso* carbon peaks of phenyl boronate were not observed; other four aromatic peaks (9 carbons) overlapped with the solvent peaks.); <KNM-7-201-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{53}H_{65}B_2NO_{14}Na [M+Na]^+$ 984.4483, found 984.4493.

Analytical data of ketone **1-E4**: <KNM-8-099-f13-14-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.39 (36H, s), 4.32 (4H, s); <KNM-8-099-f13-14-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 27.9 (12C), 52.5 (2C), 82.5 (4C), 152.3 (4C), 198.9; <KNM-8-099-f13-14-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{40}N_2O_9Na [M+Na]^+$ 511.2626, found 511.2623.



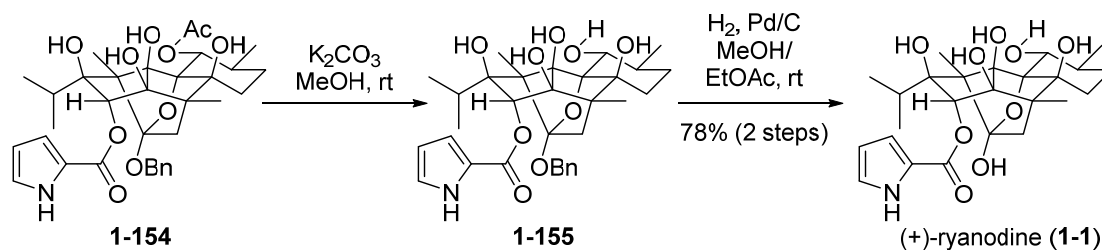
10-Acetyl-15-benzyl-ryanodine (1-154) <KNM-8-051,053,061>. ⁷ Trifluoroacetic acid (60 μL) was added to a solution of the 1.00 : 1.06 mixture (5.3 mg) of glycine ester **1-152** and ketone **1-E4** in CH_2Cl_2 (1.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 90 min at the same temperature. The resultant solution was diluted with toluene (3 mL), and concentrated to afford the crude amine trifluoroacetate salt **1-E5** (5 mg), which was used in the next reaction without further purification.

A solution of the above crude amine trifluoroacetate salt **1-E5** (5 mg), vinamidinium salt **1-125** (15 mg, 70 μmol) and Et_3N (50 μL , 0.36 mmol) in $MeCN$ (0.7 mL) was stirred for 18 h at $150\text{ }^\circ C$ under microwave irradiation in a sealed tube. After cooling to room temperature, the resultant mixture was concentrated. The resultant mixture was filtered through a short pad of silica gel (0.5 g) with $EtOAc$, and the filtrate was concentrated to afford the crude pyrrole-carboxylate ester **1-153** (5 mg), which was used in the next reaction without further purification.

Aqueous KHF_2 (3.0 M, 60 μL , 0.18 mmol) was added to a solution of the crude pyrrole-carboxylate ester **1-153** (5 mg) in $MeOH$ (1 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h at the room temperature. After addition of $EtOH$ (1 mL), the resultant solution was directly concentrated. The residue was purified by PTLC on silica gel ($CHCl_3/MeOH$ 20/1, developed twice)

(+)-リアノジンの不斉全合成

to afford 10-acetyl-15-benzylryanodine (**1-154**, 1.24 mg, 1.98 μmol) in 39 % yield over 4 steps from **1-151**: colorless solid; <KNM-8-061> m.p. 106-107 $^{\circ}\text{C}$; <KNM-8-061> $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +71$ (c 0.062, MeOH); <KNM-8-061-AcBn-ryanodine.jws> IR (film) 3342, 2967, 2930, 2876, 1720, 1694, 1409, 1256, 1165, 1121, 1081, 1032 cm^{-1} ; <KNM-8-061-PTLC-1H-2nd-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.74 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H18), 0.87 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H21), 0.92 (3H, s, H20), 1.07 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H19), 1.36 (1H, ddd, $J = 12.7, 4.5, 2.3$ Hz, H7a), 1.43 (3H, s, H17), 1.60 (1H, dddd, $J = 13.1, 12.7, 12.7, 4.5$ Hz, H8b), 1.61 (1H, m, H8a), 2.08 (1H, m, H9), 2.09 (3H, s, COCH_3), 2.11 (1H, ddd, $J = 13.1, 12.7, 5.4$ Hz, H7b), 2.27 (1H, qq, $J = 6.3, 6.3$ Hz, H13), 2.35 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H14a), 2.42 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H14b), 4.78 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_AH_B), 4.82 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, PhCH_AH_B), 5.29 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H10), 5.60 (1H, s, H3), 6.24 (1H, dd, $J = 3.6, 2.7$ Hz, H25), 6.84 (1H, dd, $J = 3.6, 1.4$ Hz, H24), 7.03 (1H, dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, H26), 7.28 (1H, m, aromatic), 7.33-7.38 (2H, m, aromatic), 7.42 (1H, m, aromatic); <KNM-8-061-PTLC-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 10.5, 12.7, 18.4, 18.9, 19.5, 21.5, 26.8, 29.0, 31.0, 34.3, 37.1, 48.6 (deduced from HMBC correlation), 67.0, 67.7, 74.4, 84.3, 86.5, 87.7, 90.7, 92.4, 96.1, 106.0, 111.0 (1+1C), 117.2, 125.6, 128.4, 128.6 (2C), 129.3 (2C), 140.2, 161.8, 172.9; <KNM-8-001-hrms>HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{NNaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 648.2779, found 648.2775.

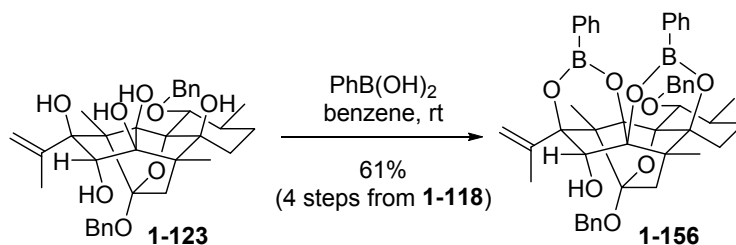


Relay synthesis of (+)-ryanodine (1-1) <KNM-8-063,064>. ⁷ K_2CO_3 (6 mg, 40 μmol) was added to a solution of 10-acetyl-15-benzylryanodine (**1-154**, 1.24 mg, 1.98 μmol) in MeOH (0.7 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature. The reaction was quenched with AcOH (15 μL), and the resultant solution was directly concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5/1), and the filtrate was concentrated to afford crude 15-benzylryanodine (**1-155**, 1.5 mg), which was used in the next reaction without further purification.

A suspension of the above crude 15-benzylryanodine (**1-155**, 1.5 mg) and 10% Pd/C (4 mg) in MeOH (0.7 mL) and EtOAc (0.7 mL) was exposed to H_2 atmosphere (1 atm). The reaction mixture was stirred under H_2 atmosphere for 30 min at room temperature. After additional 10% Pd/C (10 mg) was added, the reaction mixture was stirred under H_2 atmosphere for further 3 h at the same temperature. The resultant mixture was filtered through a membrane filter with MeOH, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by PTLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10/1) to afford (+)-ryanodine (**1-1**, 0.76 mg, 1.5 μmol) in 78 % yield over 2 steps: colorless solid;

実験項

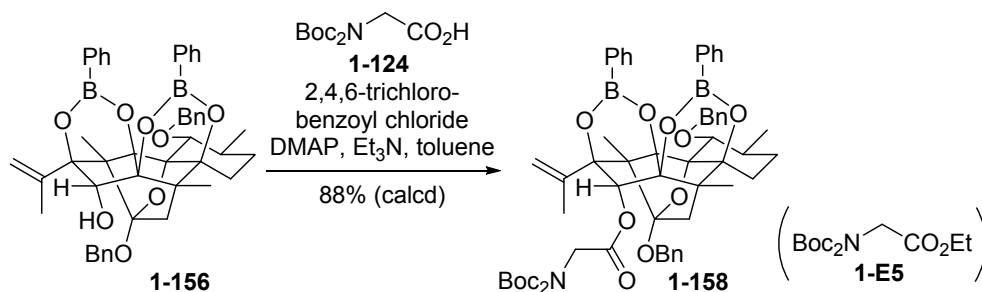
<KNM-8-064> $[\alpha]_D^{26} = +14$ ($c = 0.038$, MeOH); <KNM-8-064-ryanodine-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.76 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H18), 0.90 (3H, s, H20), 1.02 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H21), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H19), 1.26 (1H, ddd, $J = 12.7, 4.5, 2.3$ Hz, H7a), 1.39 (3H, s, H17), 1.46 (1H, dddd, $J = 13.1, 13.1, 12.7, 4.5$ Hz, H8a), 1.53 (1H, dddd, $J = 13.1, 5.9, 5.4, 2.3$ Hz, H8b), 1.85 (1H, ddqd, $J = 13.1, 10.4, 6.3, 5.9$ Hz, H9), 1.93 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14a), 2.10 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 5.4$ Hz, H7b), 2.27 (1H, qq, $J = 6.8, 6.3$ Hz, H13), 2.57 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14b), 3.80 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H10), 5.64 (1H, s, H3), 6.24 (1H, dd, $J = 3.6, 2.7$ Hz, H25), 6.88 (1H, dd, $J = 3.6, 1.4$ z, H24), 7.04 (1H, dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, H26); <KNM-8-064-ryanodine-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 10.2, 12.6, 18.9, 19.0, 19.5, 26.8, 29.3, 30.9, 35.4, 41.8, 65.9, 72.8, 84.4, 86.6, 87.4, 90.9, 92.4, 96.7, 102.9, 110.9, 117.0, 123.4, 125.6, 161.9 (one peak overlapped with the solvent peaks); <KNM-8-005-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 516.2204, found 516.2207.



Bis-boronate 1-156 <KNM-11-037,038,039,041>.⁷ The crude pentaol **1-123** (21 mg) was synthesized from olefin **1-118** (23.3 mg, 33.8 μmol) in 3 steps, according to the procedure as described above. Benzene (3.5 mL) was added to a mixture of the crude pentaol **1-123** (21 mg) and PhB(OH)_2 (41 mg, 0.34 mmol), and then the resultant mixture was concentrated. The azeotropic procedure by addition of benzene (3.5 mL) and concentration was repeated 20 times to completely convert pentaol **1-123** to bis-boronate ester **1-156**. The resultant residue was purified by PTLC (*n*-hexane/EtOAc 5/1) to afford bis-boronate ester **1-156** (15.4 mg, 20.5 μmol) in 61% yield over 4 steps from **1-118**: colorless solid; <KNM-10-119> m.p. 96-97 $^\circ\text{C}$; <KNM-10-119> $[\alpha]_D^{20} = +1.1$ ($c = 0.34$, CHCl_3); <KNM-10-119-bis-boronate.jws> IR (film) 3030, 2954, 2928, 2870, 1439, 1333, 1126, 1094 cm^{-1} ; <KNM-10-119-TM-2nd-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H21), 1.15 (3H, s, CH_3), 1.30 (3H, s, CH_3), 1.57 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.87 (1H, dddd, $J = 13.3, 13.3, 13.3, 4.1$ Hz), 1.99-2.14 (2H, m), 2.01 (3H, s, H19), 2.06 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, OH), 2.40 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H14a), 2.84 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H14b), 3.69 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H10), 4.47 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.56 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H3), 4.76 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.87 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.91 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 5.26 (1H, br s, H18a), 5.75 (1H, s, H18b), 7.05-7.13 (5H, m, aromatic), 7.26-7.45 (10H, m, aromatic), 7.49 (1H, m, aromatic), 7.81-7.87 (4H, m, aromatic); <KNM-10-119-TM-2nd-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.6, 12.9, 18.6, 20.3, 24.7, 28.1, 34.9, 35.6, 45.5, 62.5, 65.8, 75.0, 79.4, 84.9, 87.1, 88.2, 92.5, 94.1, 97.5, 105.6, 117.2, 127.0 (2C), 127.1, 127.3, 127.6 (2C), 127.7 (2C), 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.4 (2C), 131.2,

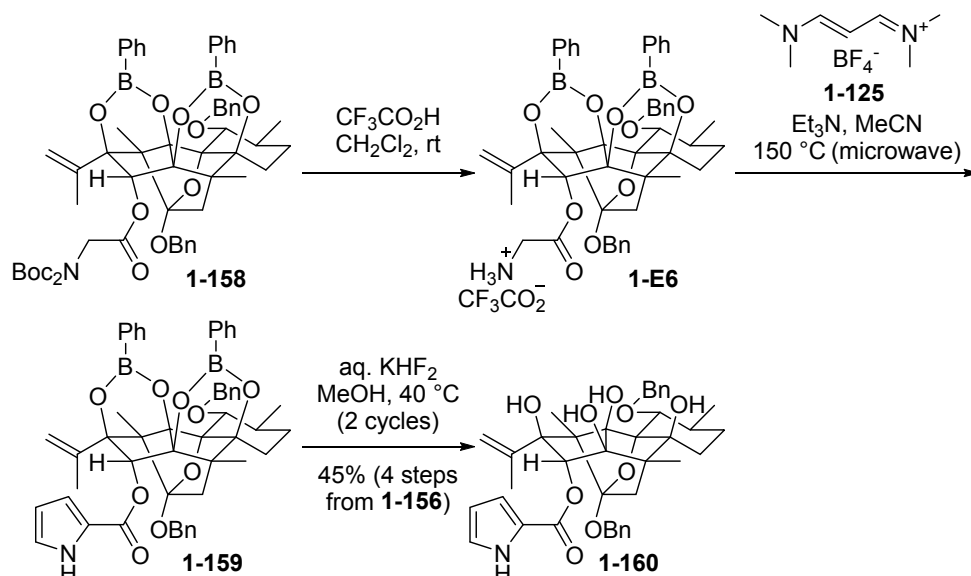
(+)-リアノジンの不斉全合成

131.3, 134.27 (2C), 134.33 (2C), 138.2, 138.6, 140.3 (two *ipso* carbon peaks of phenyl boronate were not observed); <KNM-10-119-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₄₆H₄₈B₂O₈Na [M+Na]⁺ 773.3428, found 773.3408.



Glycine ester 1-158 <KNM-11-010>. 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride (46 μ L, 0.29 mmol) was added to a solution of bis-boronate ester **1-156** (14.6 mg, 19.5 μ mol), **1-124** (54 mg, 0.20 mmol), DMAP (36 mg, 0.29 mmol) and Et₃N (63 μ L, 0.45 mmol) in toluene (3.9 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, and then pH 7 phosphate buffer (3 mL) was added. The resultant mixture was extracted with Et₂O (4 mL x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) with Et₂O, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-hexane/EtOAc 5/1) to afford a 5:2 inseparable mixture (19.4 mg) of ester **1-158** (17.2 μ mol, 88% calculated yield) and ethyl ester **1-E5**¹² (6.9 μ mol, CAS: 210755-00-3¹³), which was used in the next reaction without further purification. The analytical data of **1-158** was collected by using the mixture: <KNM-11-010-TM-CDCl₃-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (3H, s, CH₃), 1.12 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H₂₁), 1.28 (3H, s, CH₃), 1.46 (18H, s, CH₃ x6 of Boc), 1.55 (1H, m, H_{7a}), 1.73 (1H, m, H_{8a}), 1.87 (1H, dddd, *J* = 13.3, 13.3, 12.8, 4.1 Hz, H_{8b}), 1.92 (3H, s, H₁₉), 2.05 (1H, ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, H_{7b}), 2.08 (1H, m, H₉), 2.50 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H_{14a}), 2.63 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H_{14b}), 3.69 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H₁₀), 4.33 (1H, d, *J* = 17.9 Hz, NCH_AH_BC), 4.40 (1H, d, *J* = 17.9 Hz, NCH_AH_BC), 4.48 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, OCH_AH_BPh), 4.75 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, OCH_AH_BPh), 4.89 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, OCH_AH_BPh), 4.92 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, OCH_AH_BPh), 5.17 (1H, br s, H_{18a}), 5.58 (1H, s, H_{18b}), 5.78 (1H, s, H₃), 7.05-7.13 (5H, m, aromatic), 7.26-7.40 (9H, m, aromatic), 7.43 (1H, m, aromatic), 7.49 (1H, m, aromatic), 7.81-7.87 (4H, m, aromatic); <KNM-11-045-TM-CDCl₃-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.3, 12.9, 18.6, 20.3, 24.9, 28.0 (6+1C), 34.9, 35.8, 45.4, 47.4, 63.0, 65.7, 75.0, 79.3, 83.3 (2C), 83.9, 87.0, 88.1, 91.2, 93.7, 97.4, 105.3, 116.5, 126.9 (2C), 127.2, 127.3, 127.6 (2C), 127.7 (2C), 128.0 (2C), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 131.3, 131.4, 134.4 (2C), 134.5 (2C), 138.0, 138.5, 139.7, 151.6 (2C), 167.4 (two *ipso* carbon peaks of phenyl boronate were not observed); <KNM-10-123-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₈H₆₇B₂NO₁₃Na [M+Na]⁺ 1030.4691, found 1030.4688.

実験項



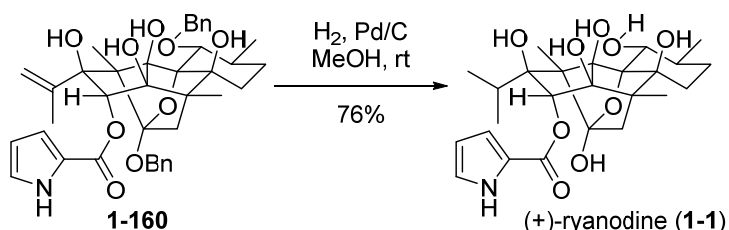
Tetraol 1-160 <KNM-11-025,026,027>. ⁷ Trifluoroacetic acid (0.16 mL) was added to a solution of the 5:2 mixture (19.4 mg) of glycine ester **1-158** and ethyl ester **1-E5** in CH₂Cl₂ (3.3 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. The resultant solution was diluted with toluene (5 mL), and concentrated to afford the crude amine trifluoroacetate salt **1-E6**, which was used in the next reaction without further purification.

A solution of the above crude amine trifluoroacetate salt **1-E6**, vinamidinium salt **1-125** (37 mg, 0.17 mmol) and Et₃N (0.12 mL, 0.86 mmol) in MeCN (2.5 mL) was stirred for 12 h at 150 °C under microwave irradiation in a sealed tube. After being cooled to room temperature, the resultant mixture was concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) with EtOAc. The filtrate was concentrated to afford the crude pyrrole-2-carboxylate ester **1-159** (20 mg), which was used in the next reaction without further purification.

3 M aqueous KHF₂ (0.17 mL, 0.52 mmol) was added to a solution of the above crude pyrrole-2-carboxylate ester **1-159** (20 mg) in MeOH (2.5 mL) at room temperature. After being stirred for 4 h at 40 °C, the reaction mixture was diluted with EtOH (5 mL). The resultant mixture was concentrated, and the residue was treated with activated carbon (Darco G-60, <100 mesh, 20 mg) in EtOAc, filtered and concentrated. The resultant residue was purified by PTLC (CHCl₃/MeOH 20/1) to afford tetraol **1-160** (4.5 mg) and the corresponding mono-boronate ester of **1-160** (2.3 mg). Thus, the mono-boronate ester of **1-160** (2.3 mg) was once again subjected to the above deprotection conditions at 40 °C for 5 h. The same work-up and purification procedure described above afforded tetraol **1-160** (1.4 mg). Accordingly, the combined four-step yield of **1-160** (5.9 mg, 8.8 μmol) from **1-156** was 45%: pale yellow solid; <KNM-11-028> m.p. 88-89 °C; <KNM-11-028> [α]_D²⁵ = +37 (*c* = 0.30, MeOH); <KNM-10-133-Bn2.jws> IR (film) 3324, 2925, 2865, 1691, 1582, 1410, 1327, 1074, 1027 cm⁻¹; <KNM-10-133-TM-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (3H, s, CH₃), 1.07 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H21), 1.35 (1H, m, H7a), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.51-1.58 (2H, m, H8a and H8b), 1.66 (3H, s, H19), 1.95-2.12 (2H, m, H7b and H9), 2.34 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H14a), 2.55 (1H, d, *J* = 13.7 Hz,

(+)-リアノジンの不斉全合成

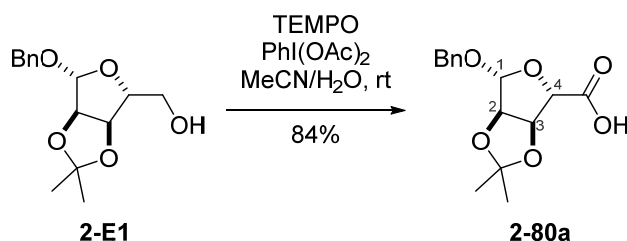
H14b), 3.69 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H10), 4.51 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, PhCH_AH_B), 4.73 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_AH_B), 4.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, PhCH_AH_B), 4.92 (1H, dd, $J = 1.4, 1.4$ Hz, H18a), 5.13 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, PhCH_AH_B), 5.72 (1H, s, H3), 5.88 (1H, br s, H18b), 6.22 (1H, dd, $J = 3.7, 2.8$ Hz, H25), 6.81 (1H, dd, $J = 3.7, 1.4$ Hz, H24), 7.03 (1H, dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, H26), 7.21-7.39 (8H, m, aromatic), 7.41-7.47 (2H, m, aromatic); <KNM-10-133-TM-13C-2-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 10.5, 12.7, 19.3, 21.0, 26.8, 29.2, 36.3, 37.1, 49.5 (deduced from HMBC correlation), 66.7, 68.2, 76.3, 81.9, 87.0, 87.2, 88.9, 89.1, 92.7, 97.7, 106.1, 110.9, 116.9, 117.0, 123.3, 125.5, 128.3, 128.5, 128.6 (2C), 129.2 (2+2C), 130.1 (2C), 140.0, 140.3, 142.8, 161.6; <KNM-10-133-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₉H₄₅NO₉Na [M+Na]⁺ 694.2987, found 694.2962.



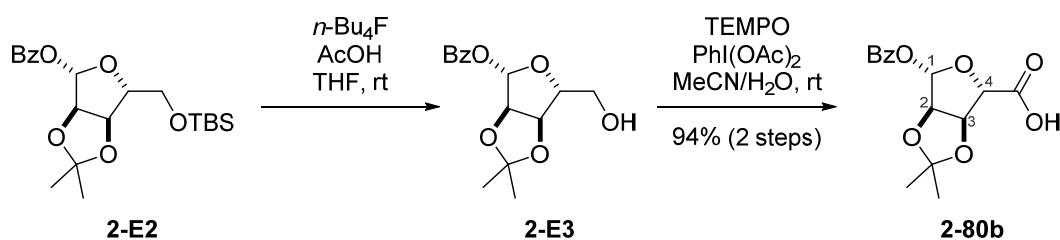
(+)-Ryanodine (1-1) <KNM-11-055>. ⁷ A suspension of tetraol **1-160** (11.3 mg, 16.8 μ mol) and Pd/C (10 wt% Pd on carbon, 23 mg) in MeOH (2.4 mL) was exposed to H₂ atmosphere (1 atm), and was stirred for 2 days at room temperature. The reaction mixture was filtered through a disposable syringe filter (Chromatodisk 13N, 0.45 μ m, Kurabo Ind. Ltd.) with MeOH (20 mL). The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC (CHCl₃/MeOH 10/1) to afford (+)-ryanodine (**1-1**), 6.3 mg, 13 μ mol in 76% yield: colorless needles; <KNM-11-055> m.p. 219-220 °C (recrystallized from Et₂O); <KNM-11-055> $[\alpha]_D^{24} = +13$ ($c = 0.32$, MeOH), lit. $[\alpha]_D^{20} = +15$ ($c = 0.5$, MeOH)¹⁴; <KNM-8-064-ryanodine.jws> IR (film) 3393, 2970, 2928, 2876, 1684, 1555, 1409, 1170, 1127, 752 cm⁻¹; <KNM-11-055-ryanodine-recryst-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.76 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H18), 0.90 (3H, s, H20), 1.02 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H21), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H19), 1.26 (1H, ddd, $J = 12.7, 4.5, 2.3$ Hz, H7a), 1.39 (3H, s, H17), 1.46 (1H, dddd, $J = 13.1, 13.1, 12.7, 4.5$ Hz, H8a), 1.53 (1H, dddd, $J = 13.1, 5.4, 5.4, 2.3$ Hz, H8b), 1.85 (1H, ddqd, $J = 13.1, 10.4, 6.8, 5.4$ Hz, H9), 1.93 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14a), 2.10 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 5.4$ Hz, H7b), 2.27 (1H, qq, $J = 6.8, 6.3$ Hz, H13), 2.57 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H14b), 3.80 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H10), 5.64 (1H, s, H3), 6.24 (1H, dd, $J = 3.6, 2.7$ Hz, H25), 6.88 (1H, dd, $J = 3.6, 1.4$ Hz, H24), 7.04 (1H, dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, H26); <KNM-11-135-ryanodine-s-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 10.2, 12.5, 18.9, 19.0, 19.5, 26.8, 29.3, 30.9, 35.4, 41.8, 49.7 (deduced from HMBC correlation), 65.9, 72.8, 84.4, 86.6, 87.4, 90.9, 92.4, 96.7, 102.9, 110.9, 117.0, 123.4, 125.6, 161.8; <KNM-10-135-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₃₅NO₉Na [M+Na]⁺ 516.2204, found 516.2212.

高酸化度炭素骨格のラジカル二量化

Synthesis of carboxylic acid

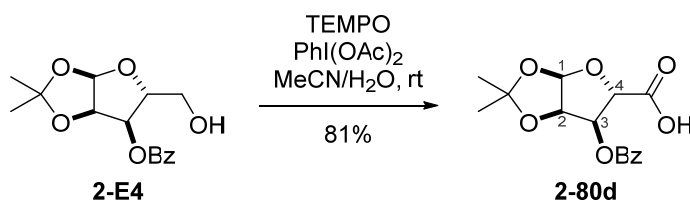


Carboxylic acid 2-80a <KNM-11-175>. TEMPO (149 mg, 956 μmol) and PhI(OAc)_2 (4.62 g, 14.3 mmol) were added to a solution of alcohol **2-E1**¹⁵ (1.34 g, 4.78 mmol) in MeCN (8 mL) and H_2O (8 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) was added. After being stirred for 30 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl_3 (50 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to 1/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-80a** (1.18 g, 4.01 mmol) in 84% yield: pale yellow solid; <KNM-11-175> m.p. 94-95 $^\circ\text{C}$; <KNM-11-175> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -110$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-11-175_0.jws> IR (film) 3033, 2988, 2940, 1726, 1376, 1210, 1092, 1051 cm^{-1} ; <KNM-11-175-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, s, CH_3), 1.49 (3H, s, CH_3), 4.54 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.65 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H2 or H3), 4.69 (1H, s, H4), 4.84 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 5.22 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H3 or H2), 5.25 (1H, s, H1), 7.26-7.36 (5H, m, aromatic), 9.34 (1H, br s, CO_2H); <KNM-11-175-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.8, 26.3, 69.6, 82.1, 83.5, 84.3, 107.1, 112.9, 127.9, 128.1 (2C), 128.5 (2C), 136.7, 175.4; <KNM-11-175-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.0996, found 317.0999.



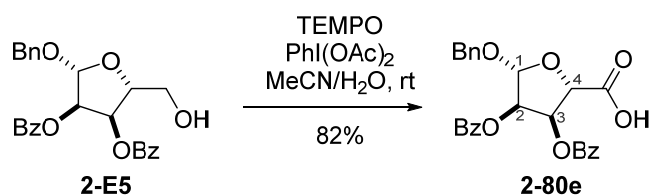
Carboxylic acid 2-80b <KNM-11-170,171>. Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 12 mL, 12 mmol) was added to a solution of TBS-ether **2-E2**¹⁶ (2.39 g, 5.85 mmol) and acetic acid (1.3 mL, 23 mmol) in THF (20 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature, and then saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (70 mL x2). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (40 g) with EtOAc. The filtrate was concentrated to afford the crude alcohol **2-E3** (2.26 g), which was used in the next reaction without further purification.

TEMPO (183 mg, 1.17 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (5.65 g, 17.6 mmol) were added to a solution of the above crude alcohol **2-E3** (2.26 g) in MeCN (6 mL) and H_2O (6 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) was added. After being stirred for 20 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl_3 (30 mL x5). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc/AcOH 100/1) to afford carboxylic acid **2-80b** (1.69 g, 5.48 mmol) in 94% yield over 2 steps: pale yellow solid; <KNM-11-171> m.p. 114-116 °C; <KNM-11-171> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -55.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-11-171_0.jws> IR (film) 2991, 2942, 1731, 1288, 1260, 1211, 1095, 1054, 957 cm^{-1} ; <KNM-11-171-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, s, CH_3), 1.53 (3H, s, CH_3), 4.76 (1H, s, H4), 4.85 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H2 or H3), 5.23 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H3 or H2), 6.50 (1H, s, H1), 7.39 (2H, m, aromatic), 7.55 (1H, m, aromatic), 7.88 (2H, m, aromatic), 8.44 (1H, br s, CO_2H); <KNM-11-171-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9, 26.3, 81.8, 84.1, 84.7, 102.2, 113.7, 128.5 (2C), 128.9, 129.7 (2C), 133.6, 164.6, 173.4; <KNM-11-171-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.0788, found 331.0790.

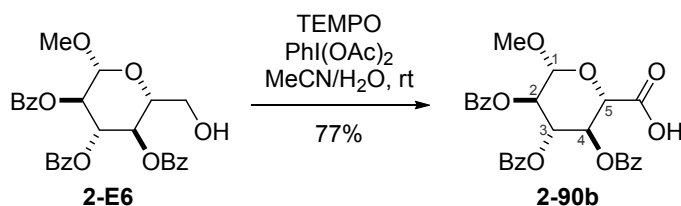


Carboxylic acid 2-80d <KNM-14-077>. TEMPO (9.8 mg, 63 μmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (304 mg, 945 μmol) were added to a solution of alcohol **2-E4**¹⁷ (92.8 mg, 315 μmol) in MeCN (0.8 mL) and H_2O (0.8 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) was added. After being stirred for 15 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl_3 (5 mL x4). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (2 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-80d** (78.7 mg, 255 μmol) in 81% yield: colorless solid; <KNM-14-077> m.p. 173-174 °C; <KNM-14-077> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +136$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-14-077_0.jws> IR (film) 2990, 2938, 1731, 1273, 1121, 1093, 1034 cm^{-1} ; <KNM-14-077-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, s, CH_3), 1.56 (3H, s, CH_3), 4.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H4), 4.99 (1H, dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, H2), 5.21 (1H, dd, $J = 8.6, 5.0$ Hz, H3), 6.01 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 7.45 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.59 (1H, m, aromatic), 8.07 (2H, m, aromatic), 8.87 (1H, br s, CO_2H); <KNM-14-077-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.7, 26.8, 74.5, 75.7, 77.7, 104.9, 114.1, 128.5 (2C), 128.8, 130.0 (2C), 133.6, 165.6, 173.8; <KNM-14-077-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.0788, found 331.0773.

実験項

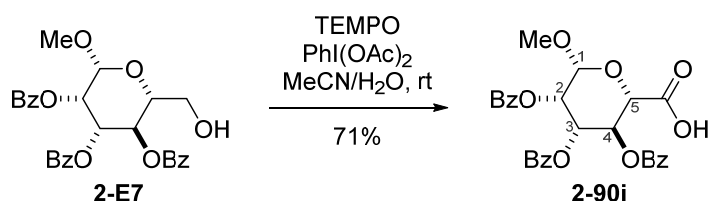


Carboxylic acid 2-80e <KNM-14-080>. TEMPO (25 mg, 0.16 mmol) and PhI(OAc)₂ (770 mg, 2.39 mmol) were added to a solution of alcohol **2-E5**¹⁸ (358 mg, 798 μmol) in MeCN (2 mL) and H₂O (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 11 h at room temperature, and then saturated aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL) was added. After being stirred for 20 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl₃ (10 mL x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (7 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-80e** (301 mg, 651 μmol) in 82% yield: colorless solid; <KNM-11-174> m.p. 147-148 °C; <KNM-11-174> [α]_D²⁴ = -5.31 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-11-174_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2940, 1731, 1275, 1118, 1067, 1026 cm⁻¹; <KNM-11-174-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, OCH_AH_BPh), 4.94 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, OCH_AH_BPh), 5.41 (1H, s), 5.74 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 6.10 (1H, dd, *J* = 6.3, 5.0 Hz), 7.27-7.43 (9H, m, aromatic), 7.49-7.59 (2H, m, aromatic), 7.90-7.99 (4H, m, aromatic), 8.29 (1H, br s, CO₂H); <KNM-11-174-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.8, 74.2, 75.2, 78.7, 105.0, 128.1, 128.2 (2C), 128.37 (2C), 128.45 (2C), 128.51 (2C), 128.6, 128.9, 129.77 (2C), 129.81 (2C), 133.52, 133.54, 136.5, 165.1, 165.3, 174.7; <KNM-11-174-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₂O₈Na [M+Na]⁺ 485.1207, found 485.1204.



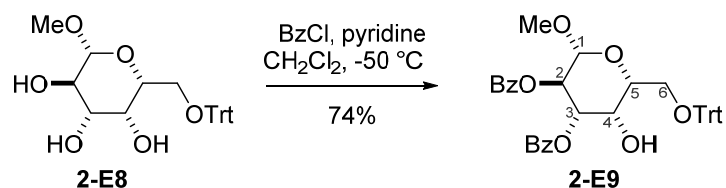
Carboxylic acid 2-90b <KNM-12-117>. TEMPO (26 mg, 0.17 mmol) and PhI(OAc)₂ (801 mg, 2.49 mmol) were added to a solution of alcohol **2-E6**¹⁹ (420 mg, 829 μmol) in MeCN (2 mL) and H₂O (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 9 h at room temperature, and then saturated aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL) was added. After being stirred for 20 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl₃ (10 mL x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (7 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-90b** (333 mg, 640 μmol) in 77% yield: colorless solid; <KNM-12-117> m.p. 84-85 °C; <KNM-12-117> [α]_D²³ = +4.59 (*c* = 0.920, CHCl₃); <KNM-12-117_0.jws> IR (film) 3065, 2964, 1732, 1451, 1281, 1262, 1111, 1092, 1069, 1027 cm⁻¹; <KNM-12-117-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.58 (3H, s, OCH₃), 4.45 (1H, d,

$J = 9.1$, Hz, H5), 4.83 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H1), 5.53 (1H, dd, $J = 9.1$, 7.3 Hz, H2), 5.76 (1H, dd, $J = 9.1$, 9.1 Hz, H3 or H4), 5.91 (1H, dd, $J = 9.1$, 9.1 Hz, H4 or H3), 7.26-7.55 (9H, m, aromatic), 7.86 (2H, m, aromatic), 7.90-7.98 (4H, m, aromatic); <KNM-12-117-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 57.6, 69.7, 71.3, 71.9, 72.4, 102.0, 128.33 (2C), 128.36 (2C), 128.41 (2C), 128.6, 128.7, 129.0, 129.81 (2C), 129.85 (2+2C), 133.3, 133.4, 133.5, 165.0, 165.2, 165.6 (carbonyl peak of carboxylic acid was not observed); <KNM-12-117-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.1262, found 543.1240.

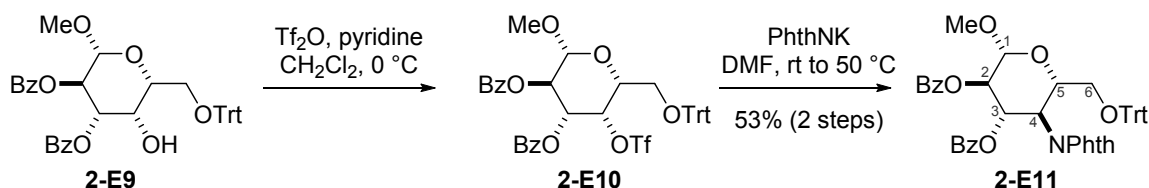


Carboxylic acid 2-90i <KNM-13-051>. TEMPO (19 mg, 0.12 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (593 mg, 1.84 mmol) were added to a solution of alcohol **2-E7**²⁰ (311 mg, 614 μmol) in MeCN (1.5 mL) and H_2O (1.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 8 h at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) was added. After being stirred for 20 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl_3 (15 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (7 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-90i** (227 mg, 436 μmol) in 71% yield: colorless solid; <KNM-13-051> m.p. 145-146 $^\circ\text{C}$; <KNM-13-051> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -172$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-051_0.jws> IR (film) 3066, 2975, 1731, 1283, 1264, 1110, 1096, 1069 cm^{-1} ; <KNM-13-051-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (3H, s, OCH_3), 4.45 (1H, d, $J = 8.6$, Hz, H5), 4.98 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H1), 5.69 (1H, dd, $J = 9.1$, 3.2 Hz, H3), 5.91 (1H, dd, $J = 3.2$, 1.4 Hz, H2), 6.02 (1H, dd, $J = 9.1$, 8.6 Hz, H4), 7.30 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.38 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.45 (3H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.52 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.58 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.86 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.96 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 8.08 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, aromatic); <KNM-13-051-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 58.0, 67.6, 68.6, 70.4, 72.5, 99.9, 128.35 (2C), 128.45 (2C), 128.49 (2C), 128.7, 128.8, 129.1, 129.8 (2C), 129.9 (2C), 130.1 (2C), 133.40, 133.43, 133.50, 165.3, 165.5, 165.7, 170.9; <KNM-13-051-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.1262, found 543.1242.

実験項



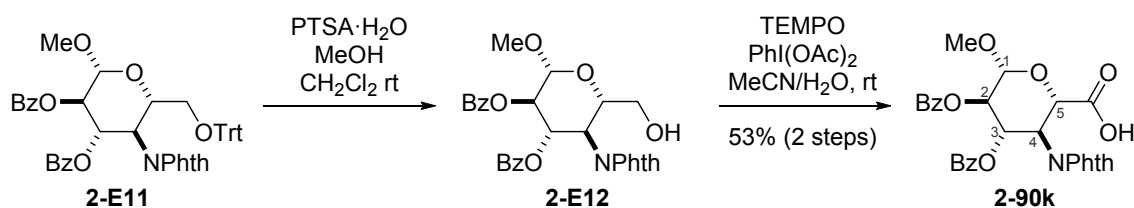
Dibenzoate 2-E9 <KNM-14-113>. Benzoyl chloride (0.82 mL, 7.1 mmol) was added to a solution of triol **2-E8** (1.03 g, 2.36 mmol) and pyridine (1.1 mL, 14 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) at -50 °C. After the reaction mixture was stirred for 2 h at -50 °C, benzoyl chloride (0.14 mL, 1.2 mmol), additionally. The reaction mixture was stirred for further 1.5 h at -50 °C, and then MeOH (0.3 mL) was added. After the resultant mixture was stirred for 1 h at -50 °C, water (15 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with 1 M aqueous HCl (10 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 g, CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/acetone 100/1) to afford dibenzoate **2-E9** (1.13 g, 1.75 mmol) in 74% yield: colorless solid; <KNM-13-176> m.p. 102-104 °C; <KNM-13-176> [α]_D²⁴ = +49.1 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-13-176_0.jws> IR (film) 3481, 3060, 3033, 2937, 1724, 1450, 1280, 1108, 1095, 1070 cm⁻¹; <KNM-13-176-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.65 (1H, br s, OH), 3.48 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.4, Hz, H6a), 3.52 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.4, Hz, H6b), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.80 (1H, dd, *J* = 5.4, 5.4, Hz, H5), 4.38 (1H, br d, *J* = 3.2 Hz, H4), 4.62 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H1), 5.32 (1H, dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, H3), 5.78 (1H, dd, *J* = 10.4, 8.2 Hz, H2), 7.23-7.28 (3H, m, aromatic), 7.30-7.40 (10H, m, aromatic), 7.47-7.51 (8H, m, aromatic), 7.99 (4H, m, aromatic); <KNM-13-176-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 56.6, 62.9, 68.1, 69.5, 73.3, 74.3, 87.2, 102.2, 127.2 (3C), 127.9 (6C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.6 (6C), 129.1, 129.5, 129.7 (2C), 129.8 (2C), 133.0, 133.3, 143.4 (3C), 165.4, 165.9; <KNM-13-176-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₄₀H₃₆O₈Na [M+Na]⁺ 667.2302, found 667.2292.



Phthalimide 2-E11 <KNM-13-177,178>. Triflic anhydride (0.39 mL, 2.4 mmol) was added to a solution of dibenzoate **2-E9** (1.03 g, 1.60 mmol) and pyridine (0.65 mL, 8.0 mmol) in CH₂Cl (16 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C, and then water (30 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (80 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford the crude triflate **2-E10**, which was used in the next reaction without further purification.

Potassium phthalimide (593 mg, 3.20 mmol) was added to a solution of the above crude triflate **2-E10** in DMF (8 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature,

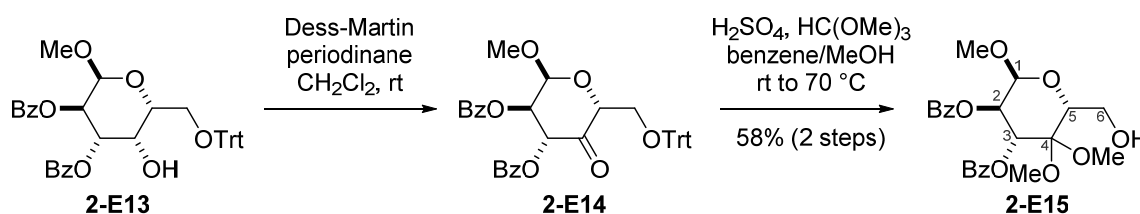
and then further 3 h at 50 °C. After being cooled to room temperature, water (10 mL) was added. The resultant mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and *n*-hexane (50 mL), washed with water (30 mL x3) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (30 g, *n*-hexane/EtOAc 5/1 to 3/1) to afford phthalimide **2-E11** (655 mg, 846 μmol) in 53% yield over 2 steps: colorless solid; <KNM-13-178> m.p. 110-112 °C; <KNM-13-178> $[\alpha]_D^{24} = -12.4$ ($c = 1.00$, CHCl₃); <KNM-13-178_0.jws> IR (film) 3195, 3061, 1750, 1716, 1386, 1272, 1108, 1093, 1069, 1053, 1029 cm⁻¹; <KNM-13-178-2-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (1H, dd, $J = 10.9, 3.6$, Hz, H6a), 3.41 (1H, dd, $J = 10.9, 3.2$, Hz, H6b), 3.59 (3H, s, OCH₃), 4.66 (1H, ddd, $J = 10.4, 3.6, 3.2$, Hz, H5), 4.78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H1), 4.82 (1H, dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, H4), 5.57 (1H, dd, $J = 9.5, 8.2$ Hz, H2), 6.19 (1H, dd, $J = 10.4, 9.5$ Hz, H3), 7.05-7.16 (9H, m, aromatic), 7.25 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, aromatic), 7.32-7.43 (9H, m, aromatic), 7.50 (1H, m, aromatic), 7.59-7.69 (3H, m, aromatic), 7.72-7.77 (3H, m, aromatic), 7.97 (2H, m, aromatic), 7.97 (2H, m, aromatic); <KNM-13-178-2-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 52.0, 56.8, 62.9, 70.6, 71.0, 72.6, 86.7, 102.0, 123.4 (2C), 126.8 (3C), 127.6 (6C), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 128.5 (6C), 128.6, 129.4, 129.8 (2C), 129.9 (2C), 131.2 (2C), 133.08, 133.13, 133.9 (2C), 143.3 (3C), 165.3, 165.8, 166.6, 168.2; <KNM-13-178-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₄₈H₃₉NO₉Na [M+Na]⁺ 796.2517, found 796.2492.



Carboxylic acid 2-90k <KNM-13-179,180>. *p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (31 mg, 0.16 mmol) was added to a solution of phthalimide **2-E11** (624 mg, 806 μmol) in MeOH (2 mL) and CH₂Cl₂ (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 22 h at room temperature, and then Et₃N (25 μL) was added. The resultant mixture was concentrated to afford the crude alcohol **2-E12**, which was used in the next reaction without further purification.

TEMPO (25 mg, 0.16 mmol) and PhI(OAc)₂ (779 mg, 2.42 mmol) were added to a solution of the above crude alcohol **2-E12** in MeCN (2 mL) and H₂O (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature, and then saturated aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL) was added. After being stirred for 15 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl₃ (10 mL x4). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-90k** (235 g, 431 μmol) in 53% yield over 2 steps: colorless solid; <KNM-13-180> m.p. 105-107 °C; <KNM-13-180> $[\alpha]_D^{23} = -24.5$ ($c = 1.00$, CHCl₃); <KNM-13-180_0.jws> IR (film) 3064, 2946, 1778, 1731, 1716, 1387, 1274, 1119, 1092, 1070, 1028

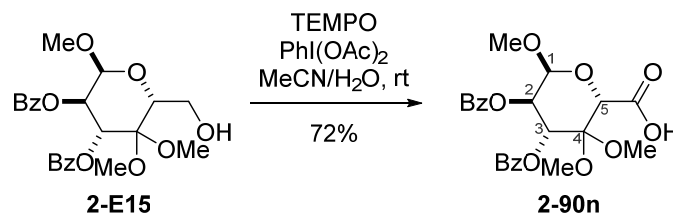
cm⁻¹; <KNM-13-180-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.58 (3H, s, OCH₃), 4.81 (1H, dd, *J* = 10.9, 10.4, Hz, H4), 4.89 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H1), 5.24 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H5), 5.55 (1H, dd, *J* = 9.5, 8.2 Hz, H2), 6.31 (1H, dd, *J* = 10.4, 9.5 Hz, H3), 7.26 (2H, m, aromatic), 7.36 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, aromatic), 7.42 (1H, m, aromatic), 7.50 (1H, m, aromatic), 7.66-7.71 (2H, m, aromatic), 7.73-7.84 (4H, m, aromatic), 7.95 (2H, m, aromatic); <KNM-13-180-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 51.6, 57.7, 69.0, 70.2, 71.9, 102.0, 123.8 (2 C), 128.27, 128.32 (2+2C), 129.0, 129.79 (2C), 129.85 (2C), 131.2 (2C), 133.3, 133.4, 134.3 (2C), 165.1, 165.6 (carbonyl peaks of carboxylic acid and imide were not observed); <KNM-13-180-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₃NO₁₀Na [M+Na]⁺ 568.1214, found 568.1227.



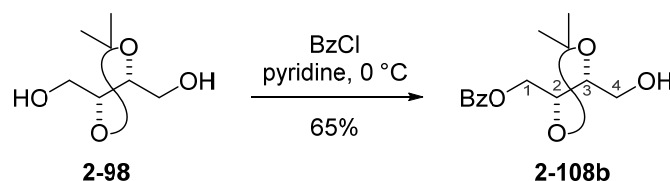
Ketone 2-E15 <KNM-14-087,088>. Dess-Martin periodinane (1.01 g, 2.37 mmol) was added to a solution of alcohol **2-E13**²¹ (1.02 g, 1.58 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature, and then saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ (20 mL) were successively added. After being stirred for 15 min at room temperature, the resultant mixture was extracted with Et₂O (50 mL x2). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na₂CO₃ (30 mL x2) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford the crude ketone **2-E14**, which was used in the next reaction without further purification.

H₂SO₄ (84 μL, 1.6 mmol) was added to a solution of the above crude ketone **2-E14** in trimethyl orthoformate (9 mL), benzene (16 mL) and MeOH (16 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature, and then further 5.5 h at 70 °C. After being cooled to room temperature, Et₃N (0.5 mL) was added. The resultant mixture was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (20 g, *n*-hexane/EtOAc 2/1 to 1/1) to afford ketone **2-E15** (410 mg, 918 μmol) in 58% yield over 2 steps: colorless solid; <KNM-14-088> m.p. 136-138 °C; <KNM-14-088> [α]_D¹⁹ = +150 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-14-088_0.jws> IR (film) 3523, 2949, 2842, 1726, 1451, 1280, 1110, 1070, 1057, 1028 cm⁻¹; <KNM-13-008-TM-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (1H, br s, OH), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.45 (3H, s, OCH₃), 3.63 (3H, s, OCH₃), 3.90-4.03 (2H, m, H6), 4.08 (1H, dd, *J* = 5.9, 4.1 Hz, H5), 5.19 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H1), 5.43 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, H2), 6.11 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H3), 7.33 (2H, dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, aromatic), 7.38 (2H, dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, aromatic), 7.44-7.54 (2H, m, aromatic), 7.90 (2H, m, aromatic), 7.98 (2H, m, aromatic); <KNM-14-088-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 52.0, 52.3, 55.5, 60.6, 70.2, 71.6, 96.9, 99.2, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.1, 129.3,

129.7 (2C), 129.8 (2C), 133.2, 133.3, 165.4, 165.8; <KNM-14-088-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{26}O_9Na$ $[M+Na]^+$ 469.1469, found 469.1470.



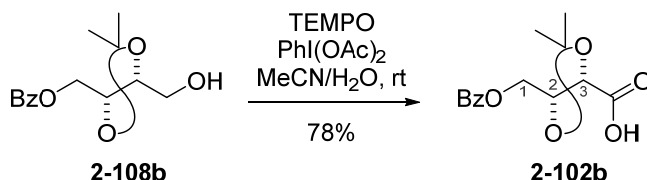
Carboxylic acid 2-90n <KNM-14-089>. TEMPO (27 mg, 0.18 mmol) and $PhI(OAc)_2$ (843 mg, 2.62 mmol) were added to a solution of alcohol **2-E15** (390 mg, 874 μ mol) in MeCN (2.2 mL) and H_2O (2.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature, and then saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (30 mL) was added. After being stirred for 20 min at room temperature, the mixture was extracted with $CHCl_3$ (30 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (7 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-90n** (290 mg, 630 μ mol) in 72% yield: colorless solid; <KNM-14-089> m.p. 70-71 $^{\circ}C$; <KNM-14-089> $[\alpha]_D^{19} = +142$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$); <KNM-14-089_0.jws> IR (film) 3067, 2951, 2845, 1728, 1278, 1108, 1069 cm^{-1} ; <KNM-14-089-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.55 (3H, s, OCH_3), 3.58 (3H, s, OCH_3), 4.59 (1H, s, H5), 5.33 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 5.40 (1H, dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, H2), 6.02 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H3), 7.34 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, aromatic), 7.39 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, aromatic), 7.46-7.55 (2H, m, aromatic), 7.89-7.93 (2H, m, aromatic), 7.98-8.02 (2H, m, aromatic); <KNM-14-089-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 51.6, 51.9, 56.5, 69.2, 70.7, 70.8, 97.0, 99.0, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 128.8, 128.9, 129.8 (2+2C), 133.4, 133.6, 165.3, 165.7, 167.9; <KNM-14-089-hrms2> HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{24}O_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 483.1262, found 483.1242.



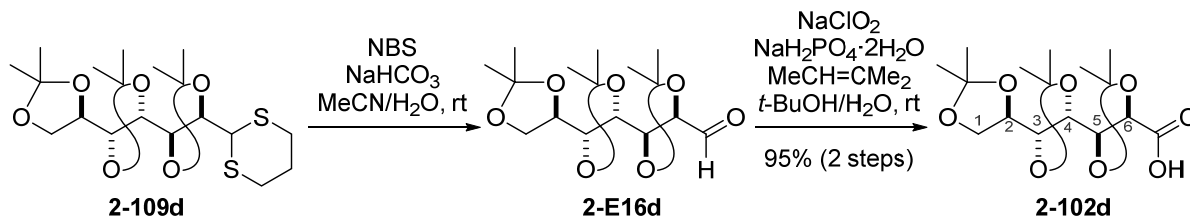
Benzoate 2-108b <KNM-13-127>. ²² Benzoyl chloride (0.38 mL, 3.3 mmol) was added to a solution of diol **2-98** (479 mg, 2.95 mmol) in pyridine (9.8 mL) at 0 $^{\circ}C$. After the reaction mixture was stirred for 2 h at 0 $^{\circ}C$, the mixture was filtered through a pad of Celite with EtOAc, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to 1/1) to afford benzoate **2-108b** (508 mg, 1.91 mmol) in 65% yield: colorless oil; <KNM-13-127> $[\alpha]_D^{24} = +7.03$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$); <KNM-13-127_0.jws> IR (film) 3482, 2987, 2936, 2883, 1721, 1276, 1094, 1071, 1053 cm^{-1} ; <KNM-13-127-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 2.16 (1H, br s, OH), 3.73 (1H, dd, $J = 11.8, 4.1$ Hz,

実験項

H4a), 3.89 (1H, dd, $J = 11.8, 3.6$ Hz, H4b), 4.06 (1H, ddd, $J = 4.1, 4.1, 3.6$ Hz, H3), 4.27 (1H, ddd, $J = 5.0, 4.1, 4.1$ Hz, H2), 4.44 (1H, dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, H1a), 3.89 (1H, dd, $J = 11.8, 4.1$ Hz, H1b), 7.44 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.57 (1H, m, aromatic), 8.05 (2H, m, aromatic); <KNM-13-127-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.9, 27.0, 61.8, 64.3, 75.1, 78.3, 109.8, 128.4 (2C), 129.5, 129.7 (2C), 133.2, 166.4; <KNM-13-127-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.1046, found 289.1045.



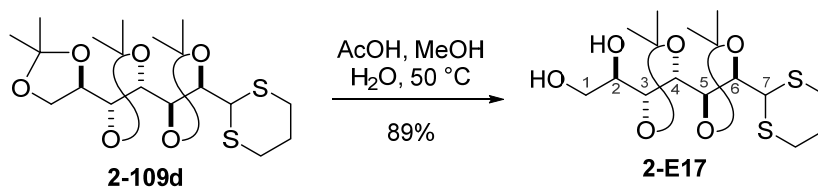
Carboxylic acid 2-102b <KNM-13-128>. TEMPO (56 mg, 0.34 mmol) and PhI(OAc)_2 (1.72 g, 5.34 mmol) were added to a solution of benzoate **2-108b** (473 mg, 1.78 mmol) in MeCN (4.5 mL) and H_2O (4.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 17 h at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) was added. After being stirred for 15 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl_3 (20 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-102b** (391 mg, 1.40 mmol) in 78% yield: colorless solid; <KNM-13-128> m.p. 111-112 °C; <KNM-13-128> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +10.3$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); <KNM-13-128_0.jws> IR (film) 3507, 2991, 2940, 1725, 1384, 1377, 1277, 1215, 1101 cm^{-1} ; <KNM-13-128-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 4.48 (1H, m, H1a), 4.53-4.60 (2H, m, H2 and H3), 4.72 (1H, m, H1b), 7.45 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, aromatic), 7.57 (1H, m, aromatic), 8.06 (2H, m, aromatic), 8.41 (1H, br s, CO_2H); <KNM-13-128-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.7, 26.9, 63.8, 75.3, 76.9, 112.4, 128.4 (2C), 129.5, 129.7 (2C), 133.3, 166.2, 174.9; <KNM-13-128-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.0839, found 303.0841.



Carboxylic acid 2-102d <KNM-13-157,158>. *N*-bromo succinimide (2.56 g, 14.4 mmol) was added to a suspension of dithiane **2-109d**²³ (607 mg, 1.44 mmol) and NaHCO_3 (605 mg, 7.20 mmol) in MeCN (5.4 mL) and H_2O (1.8 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 min at room temperature, and then saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) were successively added at 0 °C. The resultant mixture was extracted with CHCl_3 (20 mL x3). The

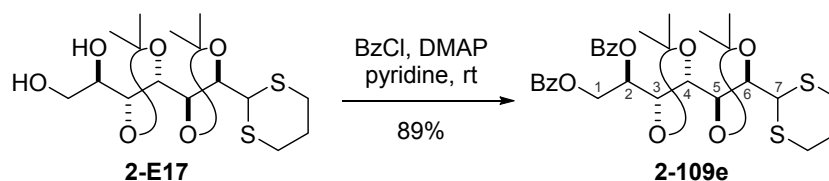
combined organic layers were washed with saturated aqueous Na_2CO_3 (30 mL x3) and brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford the crude aldehyde **2-E16d** (525 mg), which was used in the next reaction without further purification.

NaClO_2 (0.65 g, 7.2 mmol) was added to a solution of the above crude aldehyde **2-E16d** (525 mg) and $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.25 g, 14.4 mmol) in 2-methyl-2-butene (5 mL), *t*-BuOH (4.8 mL) and H_2O (2.4 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature, and then brine (20 mL) was added. The resultant mixture was extracted with CHCl_3 (20 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to 1/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-102d** (473 mg, 1.37 mmol) in 95% yield over 2 steps: colorless solid; <KNM-13-158> m.p. 57-58 °C; <KNM-13-158> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +4.99$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-158_0.jws> IR (film) 2988, 2938, 1734, 1383, 1373, 1215, 1156, 1068 cm^{-1} ; <KNM-13-158-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.42 (3H, s, CH_3), 1.44 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 3.98 (1H, m, H1a), 4.03 (1H, m, H3), 4.08-4.17 (2H, m, H1b and H2), 4.24 (1H, dd, $J = 6.3, 3.6$ Hz, H4), 4.51 (1H, dd, $J = 6.3, 3.6$ Hz, H5), 4.71 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H6), 8.10 (1H, br s, CO_2H); <KNM-13-158-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.2, 25.8, 26.3, 26.8, 27.1, 27.4, 67.3, 74.8, 78.0, 79.0, 79.9, 109.9, 110.4, 112.2, 175.3; <KNM-13-158-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.1520, found 369.1509.

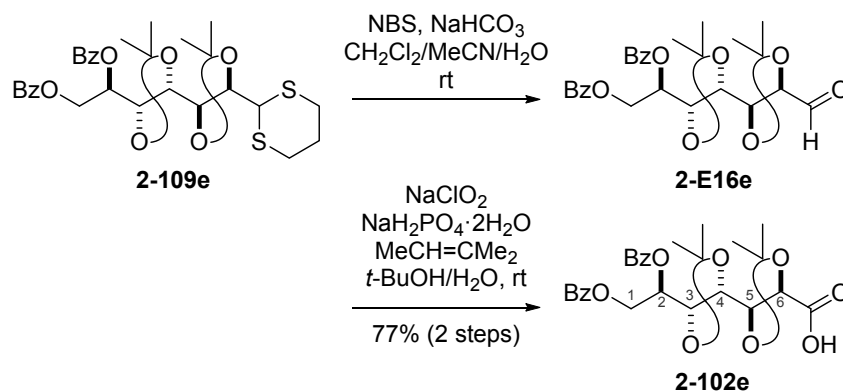


Diol 2-E17 <KNM-13-153>. A solution of **2-109d** (717 mg, 1.70 mmol) in AcOH (4.9 mL), MeOH (13 mL) and H_2O (4.3 mL) was stirred for 2.5 d at 50 °C, and then concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 2/1 to 1/1) to afford diol **2-E17** (575 mg, 1.51 mmol) in 89% yield: colorless amorphous; <KNM-13-153> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -29.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-153_0.jws> IR (film) 3444, 2985, 2934, 2898, 1371, 1372, 1237, 1215, 1162, 1069 cm^{-1} ; <KNM-13-153-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.42 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.95-2.12 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.44 (1H, br s, OH), 2.70 (1H, ddd, $J = 13.6, 9.1, 3.2$ Hz, $\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_2$), 2.80 (1H, ddd, $J = 14.0, 9.1, 3.2$ Hz, $\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_2$), 3.02-3.12 (2H, m, $\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_2$ x2), 3.42 (1H, br s, OH), 3.67-3.81 (3H, m, H1a, H1b and H2), 3.86 (1H, dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, H4), 3.99 (1H, dd, $J = 7.3, 6.8$ Hz, H3), 4.12 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H7), 4.15 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, H5), 4.37 (1H, dd, $J = 7.3, 2.7$ Hz, H6); <KNM-13-153-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.7, 26.6, 26.87, 26.96, 27.02, 28.8, 29.2, 45.7, 63.6, 72.0, 78.1, 80.3, 81.0, 85.6, 110.1, 111.1; <KNM-13-153-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 403.1220, found 403.1218.

実験項



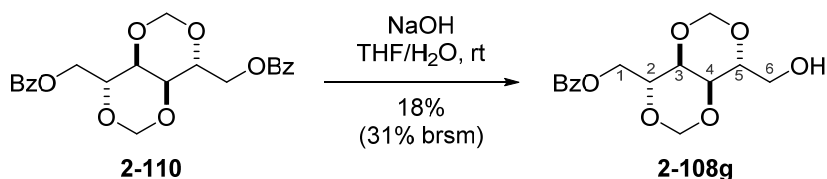
Dibenzoate 2-109e <KNM-13-154>. Benzoyl chloride (0.83 mL, 7.1 mmol) was added to a solution of diol **2-E17** (539 mg, 1.42 mmol) and DMAP (9 mg, 0.07 mmol) in pyridine (7 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 14 h at room temperature, and then water (10 mL) was added. The resultant mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and *n*-hexane (20 mL) and washed with 1 M aqueous HCl (30 mL x2), saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) and brine (30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (20 g, *n*-hexane/EtOAc 5/1) to afford dibenzoate **2-109e** (747 mg, 1.27 mmol) in 89% yield: colorless solid; <KNM-13-154> m.p. 153-54 °C; <KNM-13-154> $[\alpha]_D^{24} = -9.29$ ($c = 1.00$, CHCl₃); <KNM-13-154_0.jws> IR (film) 2986, 2934, 2899, 1725, 1281, 1261, 1110, 1068 cm⁻¹; <KNM-13-154-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (3H, s, CH₃), 1.29 (3H, s, CH₃), 1.417 (3H, s, CH₃), 1.420 (3H, s, CH₃), 1.90-2.12 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2.68 (1H, ddd, $J = 14.0, 9.5, 3.2$ Hz, SCH_AH_BCH₂), 2.79 (1H, ddd, $J = 14.0, 9.5, 3.2$ Hz, SCH_AH_BCH₂), 2.98-3.08 (2H, m, SCH_AH_BCH₂ x2), 4.14 (1H, dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, H₄), 4.14 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H₇), 4.16 (1H, dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, H₅), 4.30 (1H, dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, H₆), 4.45 (1H, d, $J = 6.8, 5.4$ Hz, H₃), 4.55 (1H, dd, $J = 12.2, 6.8$ Hz, H_{1a}), 4.76 (1H, dd, $J = 12.2, 3.6$ Hz, H_{1b}), 5.71 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 3.6$ Hz, H₂), 7.40 (2H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, aromatic), 7.43 (2H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, aromatic); 7.51-7.58 (2H, m, aromatic), 7.99 (2H, m, aromatic), 8.06 (2H, m, aromatic); <KNM-13-154-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.8, 26.75, 26.81, 27.2, 27.4, 29.0, 29.5, 46.7, 63.6, 71.4, 78.3, 79.2, 80.2, 84.6, 110.6, 110.8, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.6 (2C), 129.7 (1+1C), 129.9 (2C), 133.0 133.2, 165.6, 166.2; <KNM-13-154-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₃₆O₈S₂Na [M+Na]⁺ 611.1744, found 611.1758.



Carboxylic acid 2-102e <KNM-13-159,160>. *N*-bromo succinimide (2.19 g, 12.3 mmol) was added

to a suspension of dibenzoate **2-109e** (726 mg, 1.23 mmol) and NaHCO₃ (1.55 g, 18.5 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL), MeCN (4 mL) and H₂O (2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 min at room temperature, and then saturated aqueous Na₂S₂O₃ (20 mL) was added at 0 °C. The resultant mixture was extracted with CHCl₃ (20 mL x3). The combined organic layers were washed with saturated aqueous Na₂CO₃ (30 mL x3) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford the crude aldehyde **2-E16e** (662 mg), which was used in the next reaction without further purification.

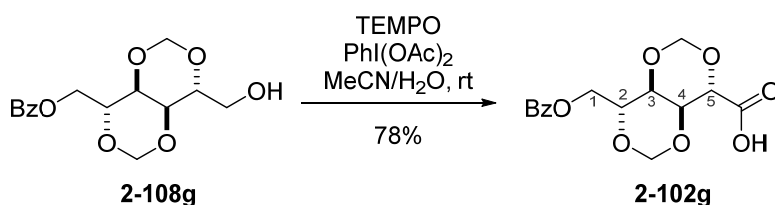
NaClO₂ (556 mg, 6.15 mmol) was added to a solution of the above crude aldehyde **2-E16e** (662 mg) and NaH₂PO₄·2H₂O (1.92 g, 12.3 mmol) in 2-methyl-2-butene (4 mL), *t*-BuOH (3 mL) and H₂O (3 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature, and then brine (20 mL) was added. The resultant mixture was extracted with CHCl₃ (20 mL x3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to 1/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-102e** (486 mg, 945 μmol) in 77% yield over 2 steps: colorless solid; <KNM-13-160> m.p. 143-144 °C; <KNM-13-160> [α]_D²⁴ = +0.352 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-13-160_0.jws> IR (film) 2989, 2938, 1726, 1281, 1261, 1108, 1098, 1070 cm⁻¹; <KNM-13-160-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, s, CH₃), 1.29 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.45 (3H, s, CH₃), 4.27 (1H, dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, H4), 4.38 (1H, dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, H5), 4.48 (1H, dd, *J* = 6.8, 6.3 Hz, H3), 4.57 (1H, dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, H1a), 4.61 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H6), 4.79 (1H, dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, H1b), 5.69 (1H, ddd, *J* = 6.8, 6.3, 3.2 Hz, H2), 7.38-7.45 (4H, m, aromatic), 7.51-7.58 (2H, m, aromatic), 8.00 (2H, m, aromatic), 8.04 (2H, m, aromatic); <KNM-13-160-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.6, 26.6, 27.1, 27.4, 63.5, 71.6, 76.4, 77.8, 79.3, 79.6, 111.2, 112.5, 128.4 (2+2C), 129.5, 129.6, 129.7 (2C), 129.8 (2C), 133.1, 133.4, 165.5, 166.2, 174.3; <KNM-13-160-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₀O₁₀Na [M+Na]⁺ 537.1731, found 537.1741.



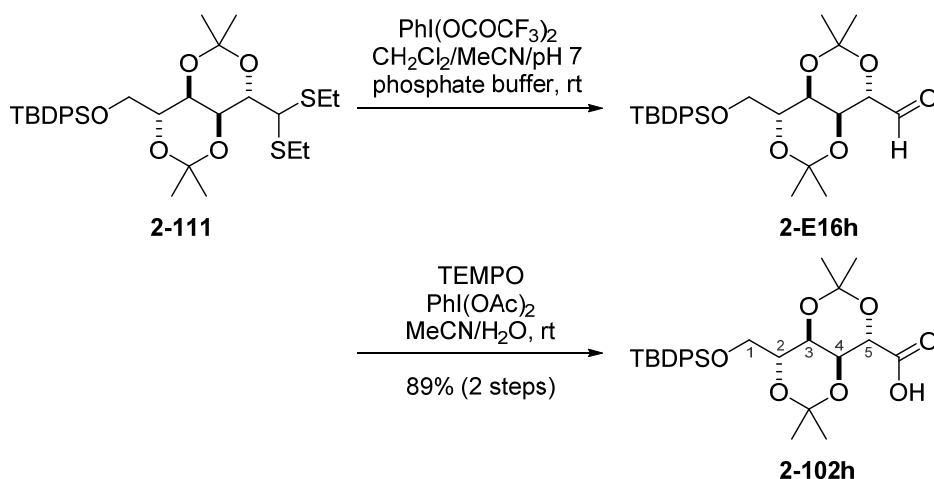
Alcohol 2-108g <KNM-13-085>. 1 M aqueous NaOH (1.9 mL, 1.9 mmol) was added to a solution of dibenzoate **2-110**²⁴ (802 mg, 1.94 mmol) in THF (5 mL) and H₂O (3 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 14 at room temperature, and then extracted with EtOAc (5 mL x5). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (25 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to 1/1) to afford alcohol **2-108g** (106 mg, 342 μmol) in 18% yield along with dibenzoate **2-110** (335 mg, 808 μmol) in 42% yield: colorless amorphous; [α]_D²⁴ = +51 (*c* = 0.39, CHCl₃); <KNM-14-094_0.jws> IR (film)

実験項

3485, 2956, 2881, 1717, 1276, 1187, 1109, 1077, 1041, 1027 cm^{-1} ; <KNM-14-094-2-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.99 (1H, dd, $J = 6.8, 6.3$ Hz, OH), 3.81 (1H, ddd, $J = 11.8, 6.3, 5.9$ Hz, H6a), 3.93 (1H, ddd, $J = 11.8, 6.8, 3.2$ Hz, H6b), 4.15 (1H, dd, $J = 10.4, 8.6$ Hz, H3), 4.16 (1H, dd, $J = 10.4, 9.1$ Hz, H4), 4.25 (1H, ddd, $J = 9.1, 5.9, 3.2$ Hz, H5), 4.44 (1H, dd, $J = 11.8, 6.3$ Hz, H1a), 4.52 (1H, ddd, $J = 8.6, 6.3, 2.7$ Hz, H2), 4.76 (1H, dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, H1b), 4.87 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.89 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.93 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.99 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 7.46 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, aromatic), 7.59 (1H, m, aromatic), 8.07 (2H, m, aromatic); <KNM-14-094-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 62.2, 63.7, 66.3 (1+1C), 70.9, 72.8, 88.20, 88.24, 128.4 (2C), 129.5, 129.7 (2C), 133.3, 166.4; <KNM-14-094-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.0945, found 333.0954.



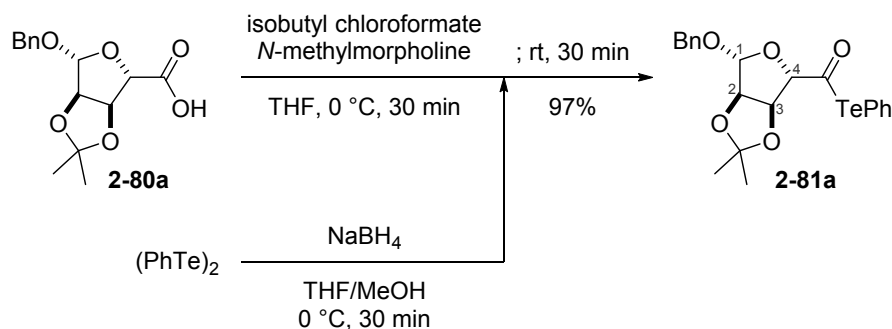
Carboxylic acid 2-102g <KNM-13-086>. TEMPO (11 mg, 68 μmol) and PhI(OAc)_2 (330 mg, 1.03 mmol) were added to a solution of alcohol **2-108g** (106 mg, 342 μmol) in MeCN (1.7 mL) and H_2O (1.7 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 8 h at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) was added. After being stirred for 20 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl_3 (10 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-102g** (86.4 mg, 266 μmol) in 78% yield: colorless solid; <KNM-14-099> m.p. 62-64 $^\circ\text{C}$; <KNM-14-099> $[\alpha]_D^{23} = +35.1$ ($c = 0.935$, CHCl_3); <KNM-14-099_0.jws> IR (film) 2956, 2880, 1719, 1273, 1189, 1111, 1083, 1072, 1026, 1009 cm^{-1} ; <KNM-14-099-2-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (1H, br s), 4.25-4.38 (2H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, H1a), 4.66 (1H, br s), 4.69 (1H, dd, $J = 12.2, 7.3$ Hz, H1b), 5.03 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 5.07 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 5.11 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 5.13 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 7.45 (2H, dd, $J = 7.7, 7.3$ Hz, aromatic), 7.59 (1H, m, aromatic), 8.04 (2H, m, aromatic); <KNM-14-099-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 62.0, 67.6, 68.8, 73.5, 74.4, 88.8, 90.1, 128.5 (2C), 129.2, 129.7 (2C), 133.5, 166.4, 172.8; <KNM-14-099-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.0737, found 347.0735.



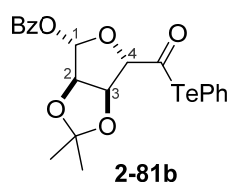
Carboxylic acid 2-102h <KNM-13-069,070>. $\text{PhI(OCOCF}_3)_2$ (725 mg, 1.69 mmol) was added to a solution of dithioacetal **2-111**²⁵ (340 mg, 562 μmol) in CH_2Cl_2 (3 mL), MeCN (6 mL) and pH 7 phosphate buffer (6 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature, and then saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) were successively added at 0 °C. After being stirred for 15 min at room temperature, the mixture was extracted with EtOAc (50 mL x2). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford the crude aldehyde **2-E16h**, which was used in the next reaction without further purification.

TEMPO (18 mg, 0.11 mmol) and PhI(OAc)_2 (362 mg, 1.12 mmol) were added to a solution of the above crude aldehyde **2-E16h** in MeCN (3 mL) and H_2O (3 mL) at room temperature. After the mixture was stirred for 1.5 h at room temperature, TEMPO (18 mg, 0.11 mmol) was added, additionally. After the mixture was stirred for further 21 h at room temperature, TEMPO (18 mg, 0.11 mmol) and PhI(OAc)_2 (362 mg, 1.12 mmol) were added, additionally again. The reaction mixture was stirred for further 10 h at room temperature, and then saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) was added. After being stirred for 10 min at room temperature, the mixture was extracted with CHCl_3 (25 mL x3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 5/1 to EtOAc) to afford carboxylic acid **2-102h** (257 mg, 499 μmol) in 89% yield over 2 steps: pale yellow amorphous; <KNM-13-070> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -7.0$ ($c = 0.46$, CHCl_3); <KNM-13-070_0.jws> IR (film) 2988, 2933, 2858, 1733, 1381, 1220, 1113, 1038 cm^{-1} ; <KNM-13-070-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35 (3H, s, CH_3), 1.37 (3H, s, CH_3), 1.43 (6H, s, CH_3 x2), 3.75-3.84 (3H, m, H1a, H1b, H2), 4.01 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz, H3), 4.16 (1H, dd, $J = 8.6, 4.1$ Hz, H4), 4.25 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H5), 7.34-7.46 (6H, m, aromatic), 7.65-7.74 (4H, m, aromatic); <KNM-13-070-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 23.5, 23.8, 24.3, 24.4, 26.7 (3C), 64.0, 67.8, 68.6, 69.4, 70.9, 101.3, 102.0, 127.6 (2+2C), 129.6 (1+1C), 133.6 (1+1C), 135.68 (2C), 135.71 (2C), (carbonyl peak of carboxylic acid was not observed); <KNM-13-065-hrms-neg> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 513.2314, found 513.2299.

Synthesis of acyl telluride (general procedure A)

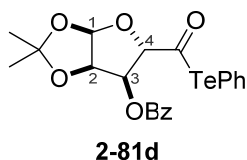


Acyl telluride 2-81a <KNM-11-191>. *N*-methylmorpholin (0.22 mL, 2.0 mmol) and isobutyl chloroformate (0.26 mL, 2.0 mmol) were added to a solution of carboxylic acid **2-80a** (497 mg, 1.69 mmol) in THF (8 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. MeOH (0.8 mL) was added to another solution of diphenyl ditelluride (690 mg, 1.68 mmol) and NaBH₄ (190 mg, 5.04 mmol) in THF (8 mL) at 0 °C. After the latter reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C, the latter reaction mixture was added to the former one. After being stirred for further 30 min at room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel with hexane/EtOAc 3/1. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (30g, *n*-hexane/EtOAc 200/1 to 10/1) to afford acyl telluride **2-81a** (792 mg, 1.64 mmol) in 97% yield: yellow oil; <KNM-11-191> $[\alpha]_D^{24} = -95.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃); <KNM-11-191_0.jws> IR (film) 3065, 3032, 2988, 2938, 2873, 1713, 1382, 1375, 1212, 1084, 1041, 930 cm⁻¹; <KNM-11-191-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (3H, s, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 4.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H4), 4.63 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H2), 4.65 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, OCH_AH_BPh), 5.08 (1H, dd, $J = 5.9, 1.8$ Hz, H3), 5.13 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, OCH_AH_BPh), 5.35 (1H, s, H1), 7.27-7.42 (8H, m, aromatic), 7.40 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, aromatic); <KNM-11-191-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.2, 26.6, 71.6, 80.4, 84.6, 97.9, 108.7, 113.1, 113.6, 127.9 (2C), 128.0, 128.5 (2C), 128.8, 129.5 (2C), 136.8, 140.1 (2C), 206.1; <KNM-11-191-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂O₅TeNa [M+Na]⁺ 507.0422, found 507.0436.



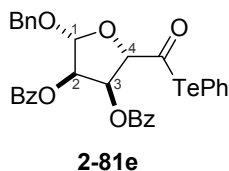
Acyl telluride 2-81b <KNM-11-187>. According to the general procedure A, **2-81b** (709 mg, 1.43 mmol) was synthesized in 85% yield from carboxylic acid **2-80b** (519 mg, 1.68 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (30 g, *n*-hexane/EtOAc 200/1 to 10/1): pale yellow solid; <KNM-11-187> m.p. 115-117 °C; <KNM-11-187> $[\alpha]_D^{24} = -115$ ($c = 1.00$, CHCl₃); <KNM-11-187_0.jws> IR (film) 3066, 2989, 2939, 1736, 1703, 1255, 1232, 1212 cm⁻¹; <KNM-11-187-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (3H, s, CH₃), 1.54 (3H, s, CH₃), 4.50 (1H, br s, H4), 4.81 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H2), 5.23 (1H, br d, $J = 5.9$ Hz, H3), 6.65 (1H, s, H1), 7.22 (2H, m, aromatic), 7.30-7.37 (2H, m, aromatic), 7.45 (2H, m, aromatic), 7.61 (1H, m, aromatic), 8.02

(2H, m, aromatic); <KNM-11-187-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.3, 26.5, 76.7, 84.1, 98.7, 101.6, 113.3, 113.7, 128.5 (2C), 128.8, 129.3 (1+2C), 130.2 (2C), 133.6, 140.1 (2C), 164.5, 206.3; <KNM-11-187-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.0214, found 521.0230.



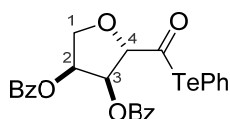
Acyl telluride 2-81d <KNM-11-130>. According to the general procedure A, **2-81d** (187 mg, 377 μmol) was synthesized in 76% yield from carboxylic acid **2-80d** (152 mg, 493 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (5 g, *n*-hexane/EtOAc 20/1 to 7/1 to 5/1): pale yellow solid; <KNM-11-130> m.p. 101-102 $^\circ\text{C}$; <KNM-11-130> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +70.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-11-130_0.jws> IR (film) 3067, 2988, 2937, 1726, 1713, 1270, 1115, 1016 cm^{-1} ;

<KNM-11-130-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, s, CH_3), 1.58 (3H, s, CH_3), 4.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H4), 5.06 (1H, dd, $J = 4.5, 3.2$ Hz, H2), 5.11 (1H, dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, H3), 6.08 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H1), 7.30 (2H, m, aromatic), 7.37 (1H, m, aromatic), 7.43 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, aromatic), 7.57 (1H, m, aromatic), 7.68 (2H, m, aromatic), 8.06 (2H, m, aromatic); <KNM-11-130-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.8, 27.0, 73.2, 78.3, 86.9, 105.7, 113.3, 114.8, 128.4 (2C), 128.7, 128.8, 129.5 (2C), 130.0 (2C), 133.6, 140.0 (2C), 165.5, 207.6; <KNM-11-130-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.0214, found 521.0207.



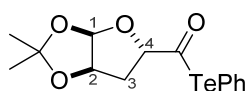
Acyl telluride 2-81e <KNM-11-189>. According to the general procedure A, **2-81e** (573 mg, 881 μmol) was synthesized in 86% yield from carboxylic acid **2-80e** (477 mg, 1.03 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (20 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 5/1): pale yellow amorphous; <KNM-11-189> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +6.21$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-11-189_0.jws> IR (film) 3064, 3033, 2944, 1732, 1704, 1316, 1273, 1118 cm^{-1} ;

<KNM-11-189-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H4), 4.79 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 5.20 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 5.49 (1H, s, H1), 5.73 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H2), 5.88 (1H, dd, $J = 7.3, 4.5$ Hz, H3), 7.28-7.45 (10H, m, aromatic), 7.46-7.59 (4H, m, aromatic), 7.72 (2H, m, aromatic), 7.87-7.97 (4H, m, aromatic); <KNM-11-189-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 71.5, 71.6, 75.3, 89.7, 106.0, 113.7, 128.1 (2C), 128.2, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 128.7, 128.8, 128.9, 129.5 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 133.4, 133.6, 136.3, 140.0 (2C), 164.8, 164.9, 207.7; <KNM-11-189-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 675.0633, found 675.0608.



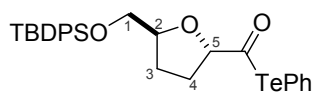
2-81f

Acyl telluride 2-81f <KNM-11-129>. According to the general procedure A, **2-81f** (72.4 mg, 133 μmol) was synthesized in 71% yield from carboxylic acid **2-80f** (66.5 mg, 187 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (2 g, *n*-hexane/EtOAc 20/1 to 3/1): pale yellow amorphous; <KNM-11-129> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +69.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-11-129_0.jws> IR (film) 3064, 2951, 2894, 1730, 1276, 1120, 1093, 1069 cm^{-1} ; <KNM-11-129-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz, H1a), 4.52 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H4), 4.64 (1H, dd, $J = 10.4, 4.5$ Hz, H1b), 5.76 (1H, dd, $J = 5.4, 5.0$ Hz, H3), 5.80 (1H, ddd, $J = 5.0, 4.5, 4.1$ Hz, H2), 7.29-7.42 (7H, m, aromatic), 7.54 (2H, m, aromatic), 7.71 (2H, m, aromatic), 7.91 (2H, m, aromatic), 7.96 (2H, m, aromatic); <KNM-11-129-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 72.0, 72.4, 73.2, 90.0, 113.4, 128.41 (2C), 128.44 (2C), 128.7, 128.8, 128.9, 129.5 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 133.51, 133.53, 139.9 (2C), 165.0, 165.3, 208.7; <KNM-11-129-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 569.0214, found 569.0200.



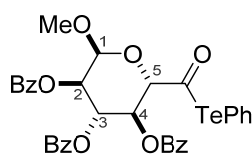
2-81g

Acyl telluride 2-81g <KNM-11-156>. According to the general procedure A, **2-81g** (339 mg, 902 μmol) was synthesized in 75% yield from carboxylic acid **2-80g** (226 mg, 1.20 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 10/1): pale yellow solid; <KNM-11-156-TM-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, s, CH_3), 1.52 (3H, s, CH_3), 1.90 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.4, 4.1$ Hz, H3a), 4.46 (1H, dd, $J = 14.0, 5.9$ Hz, H3b), 4.52 (1H, dd, $J = 10.4, 5.9$ Hz, H4), 4.79 (1H, dd, $J = 4.1, 3.2$ Hz, H2), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H1), 7.28-7.34 (2H, m, aromatic), 7.35-7.41 (1H, m, aromatic), 7.66-7.71 (2H, m, aromatic).



2-81h

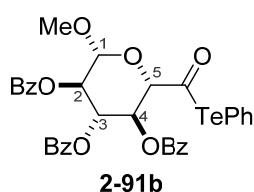
Acyl telluride 2-81h <KNM-11-141>. According to the general procedure A, **2-81h** (224 mg, 391 μmol) was synthesized in 78% yield from carboxylic acid **2-80h** (192 mg, 499 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 20/1 to 7/1): yellow solid; <KNM-11-141-TM-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.90-1.99 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 3.70 (1H, dd, $J = 10.9, 4.5$ Hz, H1a), 3.76 (1H, dd, $J = 10.9, 4.1$ Hz, H1b), 4.21 (1H, dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, H5), 4.41-4.48 (1H, m, H2), 7.27-7.47 (9H, m, aromatic), 7.65-7.73 (6H, m, aromatic).



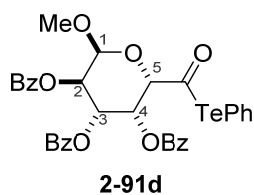
2-91a

Acyl telluride 2-91a <KNM-13-187>. According to the general procedure A, **2-91a** (479 mg, 676 μmol) was synthesized in 69% yield from carboxylic acid **2-90a**²⁶ (507 mg, 974 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 5/1): pale yellow solid; <KNM-13-187> m.p. 169-171 $^\circ\text{C}$; <KNM-13-187> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +73.1$ ($c =$

1.00, CHCl₃); <KNM-13-187_0.jws> IR (film) 3065, 2941, 2844, 1731, 1276, 1109 cm⁻¹; <KNM-13-187-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (3H, s, OCH₃), 4.31 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H5), 5.32 (1H, dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, H2), 5.45 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H1), 5.76 (1H, dd, *J* = 10.0, 9.5 Hz, H4), 6.17 (1H, dd, *J* = 10.4, 9.5 Hz, H3), 7.26-7.57 (12H, m, aromatic), 7.70 (2H, m, aromatic), 7.87-7.94 (4H, m, aromatic), 8.00 (2H, m, aromatic); <KNM-13-187-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 56.5, 68.3, 69.5, 71.5, 77.8, 97.4, 113.4, 128.25 (2C), 128.30 (2C), 128.5 (2C), 128.7, 128.8, 128.89, 128.92, 129.5 (2C), 129.7 (2C), 129.9 (2C), 130.0 (2C), 133.2 (1+1C), 133.5, 140.2 (2C), 164.9, 165.6, 165.8, 203.8; <KNM-12-051-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈O₉TeNa [M+Na]⁺ 733.0688, found 733.0687.

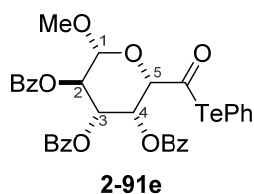


Acyl telluride 2-91b <KNM-12-119>. According to the general procedure A, **2-91b** (315 mg, 445 μmol) was synthesized in 76% yield from carboxylic acid **2-90b** (303 mg, 582 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 10/1 to 3/1): pale yellow solid; <KNM-12-119> m.p. 84-86 °C; <KNM-12-119> [α]_D²³ = +16.7 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-12-119_0.jws> IR (film) 3065, 3008, 2941, 2850, 1732, 1278, 1261, 1093 cm⁻¹; <KNM-12-119-1H-2.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (3H, s, OCH₃), 4.11 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H5), 4.93 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H1), 5.59 (1H, dd, *J* = 9.5, 7.7 Hz, H2), 5.73 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, H3 or H4), 5.91 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, H4 or H3), 7.26-7.57 (12H, m, aromatic), 7.69 (2H, m, aromatic), 7.84 (2H, m, aromatic), 7.90 (2H, m, aromatic), 7.97 (2H, m, aromatic); <KNM-12-119-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 57.6, 68.4, 71.3, 72.0, 81.4, 101.8, 113.4, 128.27 (2C), 128.30 (2C), 128.4 (2C), 128.5, 128.80, 128.84, 129.0, 129.5 (2C), 129.77 (2C), 129.85 (2+2C), 133.27, 133.34, 133.4, 140.2 (2C), 164.9, 165.0, 165.6, 203.4; <KNM-12-119-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈O₉TeNa [M+Na]⁺ 733.0688, found 733.0682.

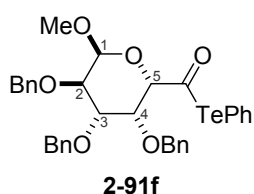


Acyl telluride 2-91d <KNM-12-076>. According to the general procedure A, **2-91d** (890 mg, 1.26 mmol) was synthesized in 80% yield from carboxylic acid **2-90d**²⁶ (824 mg, 1.58 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (30 g, CH₂Cl₂/acetone 100/1): pale yellow solid; <KNM-12-076> m.p. 131-133 °C; <KNM-12-076> [α]_D²⁴ = +35.5 (*c* = 1.00, CHCl₃); <KNM-12-076_0.jws> IR (film) 3067, 2939, 2844, 1731, 1280, 1263, 1092 cm⁻¹; <KNM-12-076-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.59 (3H, s, OCH₃), 4.48 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, H5), 5.55 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H1), 5.69 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, H2), 5.95 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, H3), 6.25 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz, H4), 7.20-7.57 (13H, m, aromatic), 7.61 (1H, m, aromatic), 7.80 (2H, m, aromatic), 7.99 (2H, m, aromatic), 8.08 (2H, m, aromatic); <KNM-12-076-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 56.5, 67.9, 69.01, 69.04, 78.6, 98.1, 113.4, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.5 (2C), 129.7 (2C), 129.9 (2C), 130.0 (2C), 133.2, 133.4, 133.5,

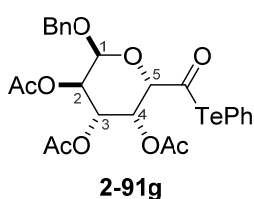
139.9 (2C), 164.9, 165.4, 166.0, 204.3; <KNM-12-076-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈O₉TeNa [M+Na]⁺ 733.0688, found 733.0687.



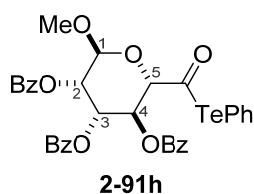
Acyl telluride 2-91e <KNM-12-120>. According to the general procedure A, **2-91e** (121 mg, 171 μmol) was synthesized in 67% yield from carboxylic acid **2-90e** (133 mg, 256 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (5 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 5/1 to 3/1): pale yellow solid; <KNM-12-120-TM-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.24 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, H5), 4.89 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H1), 5.58 (1H, dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, H3), 5.83 (1H, dd, *J* = 10.4, 8.2 Hz, H2), 6.18 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz, H4), 7.20-7.56 (13H, m, aromatic), 7.57-7.64 (1H, m, aromatic), 7.76-7.81 (2H, m, aromatic), 7.94-7.99 (2H, m, aromatic), 8.04-8.10 (2H, m, aromatic); <KNM-12-120-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈O₉TeNa [M+Na]⁺ 733.0688, found 733.0678.



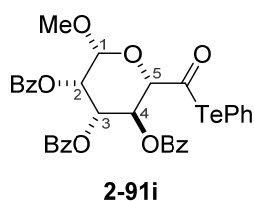
Acyl telluride 2-91f <KNM-12-075>. According to the general procedure A, **2-91f** (622 mg, 934 μmol) was synthesized in 83% yield from carboxylic acid **2-90f** (542 mg, 1.13 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (20 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 10/1 to 5/1): pale yellow solid; <KNM-12-075-TM-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.88 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, H3), 3.95 (1H, br. s, H5), 4.13 (1H, dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, H2), 4.32 (1H, br s, H4), 4.54 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, OCH_AH_BPh), 4.67 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OCH_AH_BPh), 4.70 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OCH_AH_BPh), 4.80 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OCH_AH_BPh), 4.85 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, OCH_AH_BPh), 4.87 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OCH_AH_BPh), 4.89 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H1), 7.26-7.42 (18H, m, aromatic), 7.64-7.68 (2H, m, aromatic); <KNM-12-075-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₃₄O₆TeNa [M+Na]⁺ 691.1310, found 691.1319.



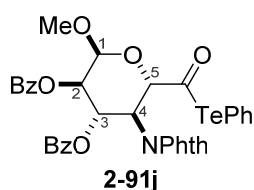
Acyl telluride 2-91g <KNM-12-062>. According to the general procedure A, **2-91g** (562 mg, 940 μmol) was synthesized in 80% yield from carboxylic acid **2-90g** (481 mg, 1.17 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (20 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 3/1): pale yellow solid; <KNM-12-062-TM-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (3H, s, COCH₃), 2.05 (3H, s, COCH₃), 2.08 (3H, s, COCH₃), 4.26 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, H5), 4.65 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, OCH_AH_BPh), 4.82 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, OCH_AH_BPh), 5.20 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, H2), 5.38 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, H3), 5.40 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H1), 5.77 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz, H4), 7.29-7.42 (8H, m, aromatic), 7.64-7.68 (2H, m, aromatic).



Acyl telluride 2-91h <KNM-13-039>. According to the general procedure A, **2-91h** (304 mg, 426 μmol) was synthesized in 66% yield from carboxylic acid **2-90h** (337 mg, 647 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (30 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 7/1 to 5/1): pale yellow solid; <KNM-13-039> m.p. 77-78 °C; <KNM-13-039> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -65.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-039_0.jws> IR (film) 3066, 3008, 2960, 2938, 2842, 1730, 1277, 1260, 068 cm^{-1} ; <KNM-13-039-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (3H, s, OCH_3), 4.33 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H5), 5.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H1), 5.75 (1H, dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, H2), 5.88 (1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, H3), 6.09 (1H, dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, H4), 7.25-7.39 (7H, m, aromatic), 7.41-7.57 (4H, m, aromatic), 7.62-7.68 (1H, m, aromatic), 7.71-7.75 (2H, m, aromatic), 7.82-7.86 (2H, m, aromatic), 7.92-7.96 (2H, m, aromatic), 8.18-8.23 (2H, m, aromatic); <KNM-13-039-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 56.4, 65.7, 68.9, 69.7, 79.1, 99.1, 113.4, 128.28 (2C), 128.30 (2C), 128.7 (2C), 128.78, 128.83, 128.9, 129.0, 129.4 (2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 130.1 (2C), 133.2, 133.3, 133.7, 140.2 (2C), 165.1, 165.3, 165.4, 204.2; <KNM-13-039-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 733.0688, found 733.0672.

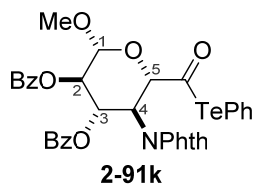


Acyl telluride 2-91i <KNM-13-052>. According to the general procedure A, **2-91i** (182 mg, 257 μmol) was synthesized in 67% yield from carboxylic acid **2-90i** (200 mg, 384 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (7 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 3/1): pale yellow solid; <KNM-13-052> m.p. 98-100 °C; <KNM-13-052> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -129$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-052_0.jws> IR (film) 3065, 2966, 2938, 2847, 1730, 1280, 1261 cm^{-1} ; <KNM-13-052-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (3H, s, OCH_3), 4.09 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H5), 5.03 (1H, s, H1), 5.63 (1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, H3), 6.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H2), 6.02 (1H, dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, H4), 7.24-7.39 (7H, m, aromatic), 7.41-7.56 (4H, m, aromatic), 7.61-7.66 (1H, m, aromatic), 7.72-7.77 (2H, m, aromatic), 7.78-7.83 (1H, m, aromatic), 7.88-7.93 (1H, m, aromatic), 8.18-8.24 (1H, m, aromatic); <KNM-13-052-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 57.9, 65.6, 69.0, 71.0, 81.7, 99.9, 113.5, 128.29 (2C), 128.32 (2C), 128.5, 128.6 (2C), 128.8, 128.9, 129.2, 129.5 (2C), 129.8 (2+2C), 130.3 (2C), 133.3, 133.4, 133.5, 140.2 (2C), 165.0, 165.4, 165.5, 203.8; <KNM-13-052-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 733.0688, found 733.0674.



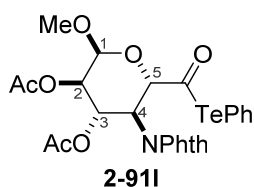
Acyl telluride 2-91j <KNM-12-174>. According to the general procedure A, **2-91j** (77.8 mg, 106 μmol) was synthesized in 68% yield from carboxylic acid **2-90j** (85.0 mg, 156 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (3 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 3/1): pale yellow solid; <KNM-13-171-TM-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (3H, s, OCH_3), 4.69 (1H, dd, $J = 10.9, 10.4$ Hz, H4), 5.10 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H5), 5.35 (1H, dd, $J = 9.5, 3.6$

Hz, H2), 5.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 6.53 (1H, dd, $J = 10.4, 9.5$ Hz, H3), 7.22-7.46 (10H, m, aromatic), 7.52 (1H, m, aromatic), 7.59-7.70 (4H, m, aromatic), 7.79 (2H, m, aromatic), 7.98 (2H, m, aromatic); <KNM-12-174-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{35}H_{27}NO_9TeNa$ $[M+Na]^+$ 758.0640, found 758.0629.

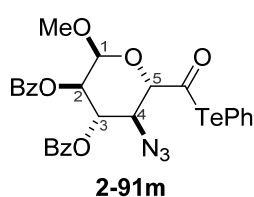


Acyl telluride 2-91k <KNM-13-197>. According to the general procedure A, **2-91k** (161 mg, 220 μ mol) was synthesized in 56% yield from carboxylic acid **2-90k** (215 mg, 394 μ mol). The purification was performed twice by using flash chromatography on silica gel (5 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 3/1; 5 g, CH_2Cl_2): pale yellow solid; <KNM-13-197> m.p. 95-98 $^{\circ}C$; <KNM-13-197>

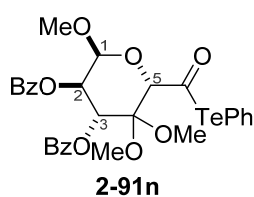
$[\alpha]_D^{23} = -28.9$ ($c = 0.500$, $CHCl_3$); <KNM-13-197_0.jws> IR (film) 3065, 2958, 2935, 2852, 1730, 1717, 1386, 1272 cm^{-1} ; <KNM-13-197-2nd-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69 (3H, s, OCH_3), 4.70 (1H, dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, H4), 4.91 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H5), 5.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H1), 5.60 (1H, dd, $J = 9.5, 8.2$ Hz, H2), 6.29 (1H, dd, $J = 10.4, 9.5$ Hz, H3), 7.24-7.46 (8H, m, aromatic), 7.49-7.55 (1H, m, aromatic), 7.60-7.88 (8H, m, aromatic), 7.95-8.00 (2H, m, aromatic); <KNM-13-197-2nd-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 50.5, 57.6, 70.1, 71.8, 78.2, 101.8, 113.3, 123.7 (2C), 128.30 (2C), 128.32 (2C), 128.9, 129.0, 129.5 (2C), 129.76 (2C), 129.85 (2C), 133.3, 133.4, 134.1 (2C), 140.2 (2C), 165.1, 165.5, 204.9 (two aromatic peaks (3 carbons) overlapped; the carbonyl peak of imide was not observed); <KNM-12-084-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{35}H_{27}NO_9TeNa$ $[M+Na]^+$ 758.0640, found 758.0662.



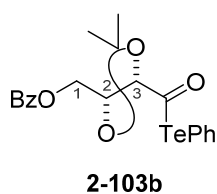
Acyl telluride 2-911 <KNM-13-103>. According to the general procedure A, **2-911** (61.4 mg, 101 μ mol) was synthesized in 74% yield from carboxylic acid **2-90l** (57.3 mg, 136 μ mol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (3 g, *n*-hexane/EtOAc 3/1 to 1/1): pale yellow solid; <KNM-13-103-TM-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87 (3H, s, $COCH_3$), 2.10 (3H, s, $COCH_3$), 3.57 (3H, s, OCH_3), 4.42 (1H, dd, $J = 10.9, 10.4$ Hz, H4), 4.99 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H5), 5.00 (1H, dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, H2), 5.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 6.04 (1H, dd, $J = 10.4, 10.0$ Hz, H3), 7.23 (2H, m, aromatic), 7.31 (1H, m, aromatic), 7.61 (2H, m, aromatic), 7.64-7.70 (2H, m, aromatic), 7.75-7.82 (2H, m, aromatic); <KNM-13-103-TM-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 20.4, 20.7, 50.4, 56.4, 67.3, 71.2, 74.4, 97.2, 113.3, 123.6 (2C), 128.8, 129.4 (2C), 134.2 (2C), 140.2 (2C), 169.8, 170.2, 205.1 (one aromatic peak (2 carbons) and the carbonyl peak of imide were not observed); <KNM-13-103-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{23}NO_9TeNa$ $[M+Na]^+$ 634.0327, found 634.0319.



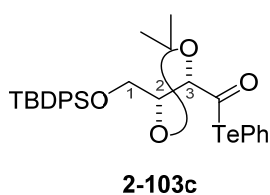
Acyl telluride 2-91m <KNM-12-175>. According to the general procedure A, **2-91m** (69.8 mg, 111 μmol) was synthesized in 28% yield from carboxylic acid **2-90m** (177 mg, 401 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (3 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 10/1 to 5/1): pale yellow solid; <KNM-12-175-TM-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (3H, s, OCH_3), 3.82 (1H, dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, H4), 4.02 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H5), 5.20 (1H, dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, H2), 5.36 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 5.87 (1H, dd, $J = 10.4, 10.0$ Hz, H3), 7.33-7.45 (7H, m, aromatic), 7.53 (2H, m, aromatic), 7.73 (2H, m, aromatic), 7.94-8.03 (4H, m, aromatic); <KNM-12-175-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 654.0490, found 654.0499.



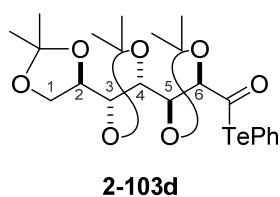
Acyl telluride 2-91n <KNM-14-090>. According to the general procedure A, **2-91n** (308 mg, 475 μmol) was synthesized in 81% yield from carboxylic acid **2-90n** (270 mg, 586 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (3 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 5/1): pale yellow solid; <KNM-14-090> m.p. 72-73 $^\circ\text{C}$; <KNM-14-090> $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +83.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-14-090_0.jws> IR (film) 3067, 2975, 2947, 2843, 1728, 1278, 1105, 1070 cm^{-1} ; <KNM-14-090-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.52 (3H, s, OCH_3), 3.54 (3H, s, OCH_3), 4.21 (1H, s, H5), 5.41 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 5.45 (1H, dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, H2), 5.97 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H3), 7.30-7.43 (7H, m, aromatic), 7.46-7.54 (2H, m, aromatic), 7.71 (2H, m, aromatic), 7.92 (2H, m, aromatic), 8.01 (2H, m, aromatic); <KNM-14-090-1H-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 51.8 53.4, 56.6, 70.6, 71.2, 78.8, 97.2, 99.8, 114.5, 128.36 (2C), 128.43 (2C), 128.7, 128.9, 129.3, 129.4 (2C), 129.8 (2+2C), 133.32, 133.34, 140.1 (2C), 165.5, 165.8, 203.2; <KNM-13-010-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 673.0688, found 6733.0661.



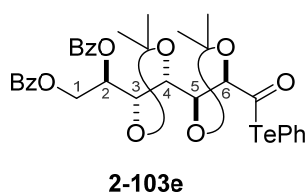
Acyl telluride 2-103b <KNM-13-129>. According to the general procedure A, **2-103b** (350 mg, 748 μmol) was synthesized in 74% yield from carboxylic acid **2-102b** (282 mg, 1.01 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 10/1): brown oil; <KNM-13-129> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -44.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-129_0.jws> IR (film) 3066, 2987, 2936, 2897, 1723, 1704, 1273, 1105 cm^{-1} ; <KNM-13-129-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (3H, s, CH_3), 1.64 (3H, s, CH_3), 4.21-4.25 (1H, m), 4.35-4.43 (2H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m, aromatic), 7.38-7.47 (3H, m, aromatic), 7.54-7.60 (1H, m, aromatic), 7.68-7.73 (2H, m, aromatic), 8.03-8.08 (1H, m, aromatic); <KNM-13-129-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.1, 27.4, 62.9, 75.6, 86.9, 112.9, 113.7, 128.4 (2C), 128.8 (1+1C), 129.5 (2C), 129.7 (2C), 133.2, 139.9 (2C), 166.0, 209.2; <KNM-13-129-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493.0265, found 493.0252.



Acyl telluride 2-103c <KNM-13-121>. According to the general procedure A, **2-103c** (386 mg, 641 μmol) was synthesized in 86% yield from carboxylic acid **2-102c** (310 mg, 748 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 10/1): pale brown oil; <KNM-13-121-TM-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.56 (3H, s, CH_3), 1.62 (3H, s, CH_3), 3.75 (1H, dd, $J = 11.8, 3.6$ Hz, H1a), 3.95 (1H, dd, $J = 11.8, 2.3$ Hz, H1b), 4.09 (1H, ddd, $J = 8.2, 3.6, 2.3$ Hz, H2), 4.41 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H3), 7.29-7.43 (9H, m, aromatic), 7.63-7.72 (6H, m, aromatic); <KNM-13-121-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiTeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 627.1181, found 627.1160.

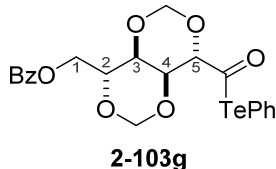


Acyl telluride 2-103d <KNM-13-163>. According to the general procedure A, **2-103d** (442 mg, 828 μmol) was synthesized in 78% yield from carboxylic acid **2-102d** (366 mg, 1.06 mmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 10/1): pale yellow solid; <KNM-13-163> m.p. 86-87 $^\circ\text{C}$; <KNM-13-163> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +75.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-163_0.jws> IR (film) 3055, 2986, 2935, 2880, 1705, 1382, 1372, 1249, 1215, 1068 cm^{-1} ; <KNM-13-163-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, s, CH_3), 1.31 (3H, s, CH_3), 1.37 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.54 (3H, s, CH_3), 1.62 (3H, s, CH_3), 3.91 (1H, dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, H1a), 3.93 (1H, dd, $J = 7.7, 7.5$ Hz, H3), 4.03 (1H, ddd, $J = 7.7, 6.1, 5.2$ Hz, H2), 4.11 (1H, dd, $J = 8.4, 6.1$ Hz, H1b), 4.25 (1H, dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, H4), 4.38 (1H, dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, H5), 4.47 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H6), 7.28-7.33 (2H, m, aromatic), 7.35-7.40 (1H, m, aromatic), 7.65-7.69 (2H, m, aromatic); <KNM-13-163-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.2, 26.3, 26.9, 27.2, 27.3, 27.4, 67.6, 76.9, 77.0, 77.4, 79.6, 86.0, 109.8, 110.1, 112.3, 114.0, 128.7, 129.4 (2C), 140.0 (2C), 210.3; <KNM-13-163-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 559.0946, found 559.0944.

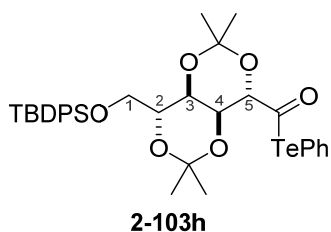


Acyl telluride 2-103e <KNM-13-164>. According to the general procedure A, **2-103e** (465 mg, 662 μmol) was synthesized in 78% yield from carboxylic acid **2-102e** (437 mg, 849 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (15 g, *n*-hexane/EtOAc 15/1 to 10/1 to 7/1): pale yellow solid; <KNM-13-164> m.p. 116-117 $^\circ\text{C}$; <KNM-13-164> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +55.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-164_0.jws> IR (film) 3066, 2987, 2936, 1725, 1280, 1259, 1097 cm^{-1} ; <KNM-13-164-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (6H, s, CH_3 x2), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 4.27 (1H, dd, $J = 6.3, 4.8$ Hz, H5), 4.33 (1H, dd, $J = 6.6, 4.8$ Hz, H4), 4.42 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H6), 4.47 (1H, dd, $J = 7.0, 6.6$ Hz, H3), 4.54 (1H, dd, $J = 12.2, 5.9$ Hz, H1a), 4.77 (1H, dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz, H1b), 5.60 (1H, ddd, $J = 7.0, 5.9, 2.7$ Hz, H2), 7.29-7.44 (7H, m, aromatic), 7.48-7.59 (2H, m, aromatic), 7.67-7.71 (2H, m, aromatic),

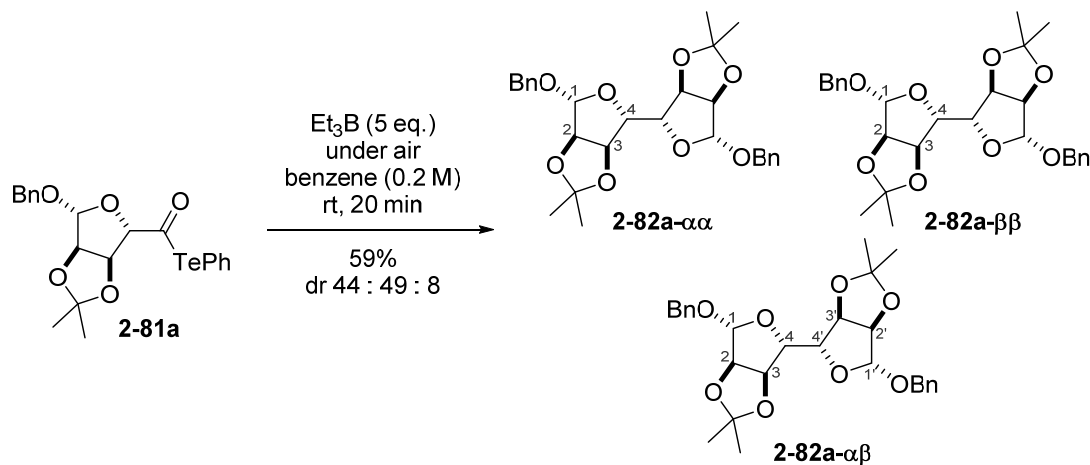
8.00-8.04 (4H, m, aromatic); <KNM-13-164-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.0, 27.08, 27.12, 27.2, 63.4, 72.2, 76.1, 78.1, 79.0, 87.2, 111.0, 112.7, 114.1, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.7, 129.4, 129.5 (2C), 129.6, 129.7 (2C), 129.8 (2C) 133.0, 133.4, 139.8 (2C), 165.4, 166.2, 209.7; <KNM-13-164-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 727.1157, found 727.1134.



Acyl telluride 2-103g <KNM-13-089>. According to the general procedure A, **2-103g** (79.4 mg, 155 μmol) was synthesized in 58% yield from carboxylic acid **2-102g** (86.4 mg, 266 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (3 g, *n*-hexane/EtOAc 10/1 to 5/1): pale yellow amorphous; <KNM-13-089> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -2.5$ ($c = 0.43$, CHCl_3); <KNM-13-089_0.jws> IR (film) 3065, 3000, 2956, 2880, 2786, 1715, 1273, 1188, 1099 cm^{-1} ; <KNM-13-089-TM-C6D6-2nd-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 3.35 (1H, d, $J = 4.1, 3.2$ Hz, H3), 3.97 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H5), 4.01 (1H, ddd, $J = 5.4, 5.4, 4.1$ Hz, H2), 4.11 (1H, dd, $J = 4.1, 3.2$ Hz, H4), 4.21 (2H, d, $J = 5.4$ Hz, H1), 4.59 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$), 4.62 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$), 4.72 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$), 4.74 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$), 7.00-7.11 (6H, m, aromatic), 7.70-7.73 (2H, m, aromatic), 8.12-8.16 (2H, m, aromatic); <KNM-13-089-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 62.7, 66.9, 68.5, 72.8, 85.4, 88.5, 89.8, 113.7, 128.6 (2C), 129.0, 129.7 (2C), 130.0 (2C), 130.2, 133.2, 140.4 (2C), 166.0, 205.5; <KNM-13-089-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{TeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 537.0163, found 537.0148.



Acyl telluride 2-103h <KNM-13-077>. According to the general procedure A, **2-103h** (245 mg, 349 μmol) was synthesized in 71% yield from carboxylic acid **2-102h** (253 mg, 492 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (10 g, *n*-hexane/EtOAc 30/1 to 20/1): yellow-brown amorphous; <KNM-13-077> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -67.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3); <KNM-13-077_0.jws> IR (film) 3070, 3050, 2988, 2932, 2857, 1717, 1428, 1381, 1219, 1112 cm^{-1} ; <KNM-13-077-TM-C6D6-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.167 (3H, s, CH_3), 1.172 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (3H, s, CH_3), 1.27 (3H, s, CH_3), 1.34 (3H, s, CH_3), 3.78 (1H, dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, H3), 3.82-3.86 (2H, m, H1), 3.97 (1H, ddd, $J = 8.4, 5.6, 3.2$ Hz, H2), 4.03 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, H4), 4.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H5), 7.02-7.08 (3H, m, aromatic), 7.19-7.25 (6H, m, aromatic), 7.78-7.86 (6H, m, aromatic); <KNM-13-077-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.3, 23.7, 23.8, 24.3, 24.4, 26.7, 64.1, 68.2, 68.7, 70.9, 80.2, 101.1, 102.3, 113.9, 127.5 (2+2C), 128.6, 129.4 (1+1C), 129.6 (2C), 133.56, 133.59, 135.7 (2+2C), 140.0 (2C), 205.9; <KNM-13-077-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{SiTeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 727.1705, found 727.1680.

Radical dimerization (general procedure B)


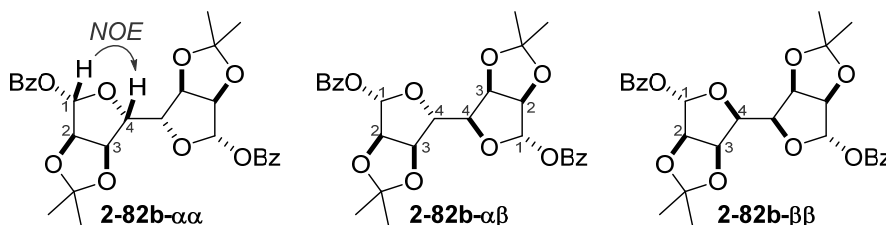
Furanoside dimer 2-82a <KNM-14-104>. Et_3B (0.99 M in hexane, 0.69 mL, 0.68 mmol) was added to a solution of acyl telluride **2-81a** (66.1 mg, 137 μmol) in benzene (0.53 mL) at room temperature. The reaction mixture was vigorously stirred under air for 20 min at room temperature. The reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) with *n*-hexane to EtOAc, and the eluent of EtOAc was concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-hexane/EtOAc 10/1, developed five times) to afford dimer **2-82a- $\alpha\alpha$** (8.7 mg, 17 μmol), **2-82a- $\alpha\beta$** (9.8 mg, 20 μmol) and **2-82a- $\beta\beta$** (1.5 mg, 3.0 μmol). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-82a** was 59%, and the diastereomeric ratio was 44: 49: 8.

2-82a- $\alpha\alpha$: colorless amorphous; <KNM-11-192-C> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -77$ ($c = 0.31$, CHCl_3); <KNM-11-192-C_0.jws> IR (film) 2987, 2938, 1373, 1210, 1079, 1001, 971 cm^{-1} ; <KNM-11-192-C-1H-2.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (6H, s, CH_3 x2), 1.47 (6H, s, CH_3 x2), 4.24 (2H, s, H4 x2), 4.55 (2H, d, $J = 11.3$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$ x2), 4.68 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, H2 or H3 x2), 4.71 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, H3 or H2 x2), 4.95 (2H, d, $J = 11.3$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$ x2), 5.24 (2H, s, H1 x2), 7.26-7.42 (10H, m, aromatic); <KNM-11-192-C-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9 (2C), 26.4 (2C), 68.8 (2C), 81.4 (2C), 85.4 (2C), 88.2 (2C), 106.6 (2C), 112.6 (2C), 127.9 (2C), 128.4 (4C), 128.6 (4C), 137.2 (2C); <KNM-11-192-C-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.2146, found 521.2142.

2-82a- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-11-192-D> m.p. 99-101 $^\circ\text{C}$; <KNM-11-192-D> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -93$ ($c = 0.39$, CHCl_3); <KNM-11-192-D_0.jws> IR (film) 2986, 2938, 1373, 1209, 1088, 1036 cm^{-1} ; <KNM-11-192-D-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, s, CH_3), 1.34 (3H, s, CH_3), 1.49 (6H, s, CH_3 x2), 3.96 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, H4 or H4'), 4.48 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H4' or H4), 4.51-4.67 (6H, m, H2, H3, H2', H3' and OCH_2Ph), 4.54 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4.73 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 5.11 (1H, s, H1 or H1'), 5.19 (1H, s, H1' or H1), 7.26-7.39 (10H, m, aromatic); <KNM-11-192-D-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.7, 25.0, 26.0, 26.4, 69.5, 69.6, 79.3, 79.8, 82.5, 84.3, 85.3, 85.5, 106.3, 107.9, 112.4, 112.8, 127.6 (1+2C), 127.8 (1+2C), 128.4

(2C), 128.5 (2C), 137.3, 137.8; <KNM-11-192-D-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{34}O_8Na$ $[M+Na]^+$ 521.2146, found 521.2141.

2-82a- $\beta\beta$: colorless amorphous; <KNM-11-192-B> $[\alpha]_D^{23} = -67$ ($c = 0.080$, $CHCl_3$); <KNM-11-192-B_0.jws> IR (film) 2986, 2938, 1373, 1209, 1114, 1077, 1007 cm^{-1} ; <KNM-11-192-B-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (6H, s, CH_3 x2), 1.44 (6H, s, CH_3 x2), 4.28 (2H, br s, H4 x2), 4.54 (2H, d, $J = 11.8$ Hz, OCH_AH_BPh x2), 4.67 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, H2 x2), 4.80 (2H, d, $J = 11.8$ Hz, OCH_AH_BPh x2), 4.94 (2H, br d, $J = 5.9$ Hz, H3 x2), 5.20 (2H, s, H1 x2), 7.26-7.40 (10H, m, aromatic); <KNM-11-192-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 24.8 (2C), 26.1 (2C), 69.0 (2C), 79.85 (2C), 79.93 (2C), 84.9 (2C), 105.6 (2C), 112.4 (2C), 127.8 (2C), 128.1 (4C), 128.4 (4C), 137.4 (2C); <KNM-11-192-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{34}O_8Na$ $[M+Na]^+$ 521.2146, found 521.2154.



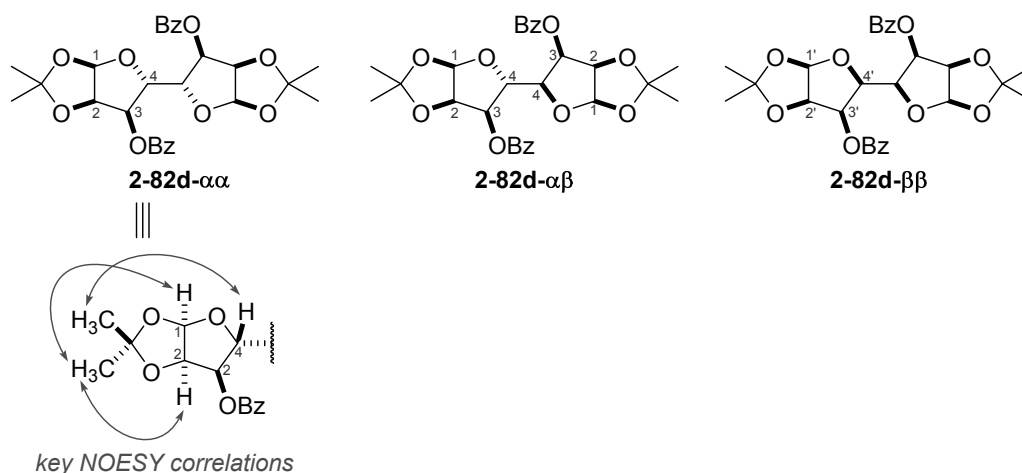
Furanoside dimer 2-82b <KNM-14-095>. According to the general procedure B, a mixture of **2-82b- $\alpha\alpha$** and **2-82b- $\beta\beta$** (8.2 mg, 16 μ mol, 3.7 : 1) and **2-82b- $\alpha\beta$** (10.2 mg, 19.4 μ mol) were obtained from acyl telluride **2-81b** (51.0 mg, 103 μ mol). The purification was performed by using PTLC (n -hexane/EtOAc 5/1, developed twice). Accordingly, combined yield of three diastereomers **2-82b** was 68%, and the diastereomeric ratio was 35: 55: 10. The analytical data of **2-82b- $\alpha\alpha$** and **2-82b- $\beta\beta$** were collected by using the mixture.

2-82b- $\alpha\alpha$ and **2-82b- $\beta\beta$** : <KNM-11-188-D> $[\alpha]_D^{23} = -0.81$ ($c = 0.30$, $CHCl_3$); <KNM-11-188-D_0.jws> IR (film) 2989, 2939, 1721, 1284, 1260, 1094, 1057, 953 cm^{-1} ; <KNM-14-095-B-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (4.7H, s, CH_3 x2), 1.38 (1.3H, s, CH_3 x2), 1.53 (1.3H, s, CH_3 x2), 1.54 (4.7H, s, CH_3 x2), 4.39 (1.57H, s, H4 x2), 4.46 (0.43H, br s, H4 x2), 4.83 (1.57H, d, $J = 5.9$ Hz, H2 or H3 x2), 4.87 (1.57H, d, $J = 5.9$ Hz, H3 or H2 x2), 4.88 (0.43H, d, $J = 5.9$ Hz, H2 x2), 5.09 (0.43H, br d, $J = 5.9$ Hz, H3 x2), 6.47 (0.43H, s, H1 x2), 6.53 (1.57H, s, H1 x2), 7.39-7.47 (4H, m, aromatic), 7.54-7.60 (2H, m, aromatic), 7.98-8.03 (4H, m, aromatic); <KNM-11-188-D-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 25.1 (2C), 26.4 (2C), 80.6 (2C), 85.4 (2C), 88.9 (2C), 103.0 (2C), 113.7 (2C), 128.4 (4C), 129.3 (2C), 129.8 (4C), 133.5 (2C), 164.8 (2C) (the signals of minor diastereomer were not observed); <KNM-11-188-D-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{30}O_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 549.1731, found 549.1715.

2-82b- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-11-188-C> m.p. 60-62 $^{\circ}C$; <KNM-11-188-C> $[\alpha]_D^{23} = -71$ ($c = 0.36$, $CHCl_3$); <KNM-11-188-C_0.jws> IR (film) 2989, 2940, 1730, 1257, 1058, 953 cm^{-1} ; <KNM-11-188-C-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (6H, s, CH_3 x2), 1.56 (6H, s, CH_3 x2),

実験項

4.31 (1H, dd, $J = 7.7, 3.2$ Hz, H4), 4.75 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H4), 4.82 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H2), 4.84 (1H, dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz, H3), 4.89 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H2 or H3), 5.08 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H3 or H2), 6.46 (1H, s, H1), 6.51 (1H, s, H1), 7.34 (2H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz aromatic), 7.40 (2H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz aromatic), 7.51 (1H, m, aromatic), 7.58 (1H, m, aromatic), 7.91 (2H, m, aromatic), 7.97 (2H, m, aromatic); <KNM-11-188-C-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.5, 24.8, 25.8, 26.3, 79.3, 81.79, 81.84, 84.9, 85.2, 85.5, 101.4, 103.2, 112.9, 113.5, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.4, 129.5, 129.6 (2C), 129.7 (2C), 133.4, 133.5, 164.59, 164.64; <KNM-11-188-C-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 549.1731, found 549.1717.

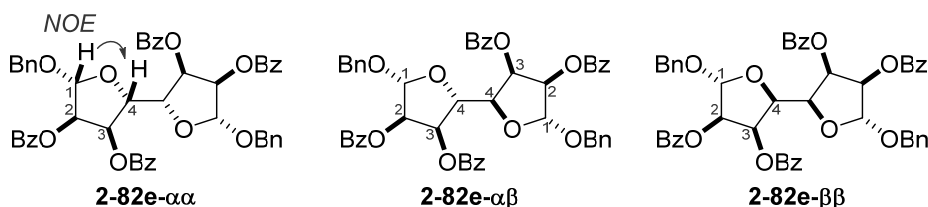


Furanoside dimer 2-82d <KNM-14-101>. According to the general procedure B, **2-82d- $\alpha\alpha$** (8.5 mg, 16 μmol), and a mixture of **2-82d- $\alpha\beta$** and **2-82d- $\beta\beta$** (7.5 mg, 14 μmol , 7.7 : 1) were obtained from acyl telluride **2-81d** (49.6 mg, 100 μmol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/ CHCl_3 / EtOAc 9/4/3). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-82d** was 61%, and the diastereomeric ratio was 53: 41: 5. The analytical data of **2-82d- $\alpha\beta$** and **2-82d- $\beta\beta$** were collected by using the mixture.

2-82d- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-11-132-A> m.p. 81-83 $^\circ\text{C}$; <KNM-11-132-A> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +16$ ($c = 0.27$, CHCl_3); <KNM-11-132-A_0.jws> IR (film) 2988, 2939, 1731, 1277, 1094, 1026 cm^{-1} ; <KNM-11-132-A-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (6H, s, CH_3 x2), 1.51 (6H, s, CH_3 x2), 4.44-4.49 (2H, m, H4 x2), 5.01 (2H, dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, H2 x2), 5.10-5.016 (2H, m, H3 x2), 5.91 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, H1 x2), 7.36-7.42 (4H, m, aromatic); 7.52-7.58 (2H, m, aromatic), 7.88-7.93 (4H, m, aromatic); <KNM-11-132-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.75 (2C), 26.81 (2C), 73.1 (2C), 77.6 (2C), 77.9 (2C), 104.8 (2C), 113.5 (2C), 128.3 (4C), 129.0 (2C), 129.7 (4C), 133.3 (2C), 165.5 (2C); <KNM-11-132-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 549.1731, found 549.1728.

2-82d- $\alpha\beta$ and **2-82d- $\beta\beta$** : <KNM-14-101-B> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +41$ ($c = 0.38$, CHCl_3); <KNM-14-101-B_0.jws> IR (film) 2987, 2938, 1724, 1273, 1128, 1097, 1026, 1013 cm^{-1} ; <KNM-14-101-B-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.327 (5.32H, s, CH_3 x2), 1.334 (0.68H, s, CH_3 x2), 1.47 (0.68H, s, CH_3 x2),

1.55 (2.66H, s, CH₃), 1.63 (2.66H, s, CH₃), 4.27 (0.89H, dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, H₄), 4.72 (0.22H, dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, H_{4'} x2), 4.93-5.02 (2.89H, m, H₂ x2, H₄, H_{3'} x2), 5.12 (0.89H, dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, H₃), 5.12 (0.22H, ddd, $J = 4.5, 3.2, 1.8$ Hz, H_{2'} x2), 5.41 (0.89H, dd, $J = 6.8, 5.4$ Hz, H₃), 5.80 (0.89H, d, $J = 4.0$ Hz, H₁), 5.83 (0.89H, d, $J = 3.6$ Hz, H₁), 5.88 (0.22H, d, $J = 4.5$ Hz, H_{1'} x2), 7.37-7.47 (4.00H, m, aromatic), 7.51-7.62 (2.00H, m, aromatic), 7.92 (0.48H, m, aromatic), 8.13-8.21 (3.52H, m, aromatic); <KNM-14-101-B-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 26.6, 26.77, 26.83, 27.0, 27.2 (2C'), 27.5 (2C'), 71.97 (2C'), 72.01, 75.1, 75.8, 78.1, 77.8 (2C'), 78.8, 80.3, 80.7, 104.3, 105.1 (2C'), 105.2, 113.4, 114.4, 115.6 (2C'), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 128.5 (4C'), 128.9 (2C'), 129.5, 129.7 (4C'), 129.8, 130.1 (2C), 130.2 (2C), 133.0, 133.2, 133.5 (2C'), 165.1 (2C'), 165.8, 166.1; <KNM-11-132-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₀O₁₀Na [M+Na]⁺ 549.1731, found 549.1722.



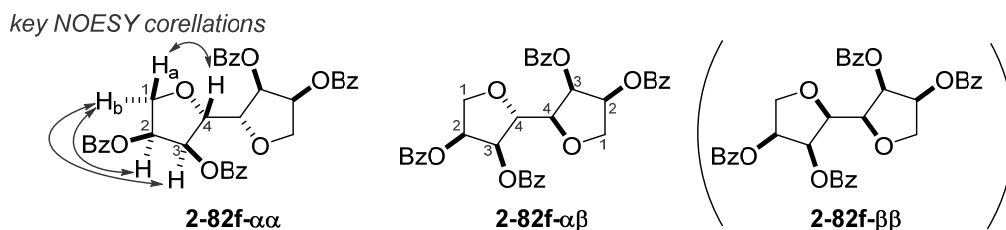
Furanoside dimer 2-82e <KNM-14-102>. According to the general procedure B, **2-82e- $\alpha\alpha$** (8.1 mg, 9.7 μ mol), **2-82e- $\alpha\beta$** (14.4 mg, 17.2 μ mol) and **2-82e- $\beta\beta$** (4.0 mg, 4.8 μ mol) were obtained from acyl telluride **2-81e** (64.2 mg, 98.7 μ mol). The purification was performed twice by using PTLC (*n*-hexane/CH₂Cl₂/acetone 40/20/1, developed three times; *n*-hexane/EtOAc 3/1). Accordingly, the combined yield of three diastereomers was 64%, and the diastereomeric ratio was 31: 54: 15.

2-82d- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-11-190-C1> m.p. 56-58 °C; <KNM-11-190-C1> [α]_D²⁴ = +26 ($c = 0.32$, CHCl₃); <KNM-11-190-C1_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2927, 1732, 1452, 1272, 1097, 1067, 1025 cm⁻¹; <KNM-11-190-C1-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.58-4.63 (2H, m, H₄ x2), 4.71 (2H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_AH_BPh x2), 4.97 (2H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_AH_BPh x2), 5.42 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, 1H x2), 5.74 (2H, dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, H₂ x2), 5.79-5.85 (2H, m, H₃ x2), 7.27-7.43 (18H, m, aromatic), 7.45-7.51 (2H, m, aromatic), 7.52-7.57 (2H, m, aromatic), 7.72-7.76 (4H, m, aromatic), 7.92-7.97 (4H, m, aromatic); <KNM-11-190-C1-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.9 (2C), 71.9 (2C), 75.3 (2C), 81.4 (2C), 104.6 (2C), 127.77 (2C), 127.82 (4C), 128.2 (4C), 128.40 (4C), 128.42 (4C), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (4C), 129.8 (4C), 133.2 (2C), 133.4 (2C), 137.1 (2C), 165.1 (2C), 165.2 (2C); <KNM-11-190-C1-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₀H₄₂O₁₂Na [M+Na]⁺ 857.2568, found 857.2545.

2-82d- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-11-190-C2> m.p. 48-50 °C; <KNM-11-190-C2> [α]_D²⁴ = -91.6 ($c = 0.500$, CHCl₃); <KNM-11-190-C2_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2937, 1732, 1272, 1109, 1097, 1067, 1025 cm⁻¹; <KNM-11-190-C2-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_AH_BPh), 4.57 (1H, dd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, H₄), 4.59 (2H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_AH_BPh), 4.78 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_AH_BPh), 4.81 (1H, dd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, H₄), 4.82 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OCH_AH_BPh),

5.20 (1H, br s, H1), 5.28 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H1), 5.68 (1H, dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, H2), 5.72 (1H, dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, H2), 6.05 (1H, dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, H3), 6.08 (1H, dd, $J = 5.4, 5.0$ Hz, H3), 7.25-7.41 (18H, m, aromatic), 7.46-7.54 (4H, m, aromatic), 7.85-7.98 (8H, m, aromatic); <KNM-11-190-C2-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 69.6, 69.7, 72.0, 74.4, 75.7, 76.8, 79.2, 79.6, 103.9, 104.8, 127.8, 127.9, 128.06 (2C), 128.11 (2C), 128.2 (2C), 128.28 (2+2C), 128.32 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.1, 129.3, 129.4, 129.5, 129.66 (2C), 129.71 (2C), 129.74 (2C), 129.8 (2C), 133.07, 133.12, 133.2, 133.3, 136.9 (1+1C), 165.00, 165.03, 165.1, 165.3; <KNM-11-190-C2-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{42}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 857.2568, found 857.2552.

2-82d- $\beta\beta$: colorless amorphous; <KNM-11-190-D> $[\alpha]_D^{24} = -32$ ($c = 0.11$, CHCl_3); <KNM-11-190-D_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2927, 1731, 1270, 1124, 1098, 1065, 1025 cm^{-1} ; <KNM-11-190-D-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (2H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$ x2), 4.84 (2H, d, $J = 11.8$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$ x2), 4.93-4.99 (2H, m, H4 x2), 5.49 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, 1H x2), 5.68 (2H, dd, $J = 5.9, 1.4$ Hz, H2 x2), 5.97-6.02 (2H, m, H3 x2), 7.23-7.35 (18H, m, aromatic), 7.45-7.55 (4H, m, aromatic), 7.82-7.87 (8H, m, aromatic); <KNM-11-190-D-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 69.7 (2C), 72.2 (2C), 76.2 (2C), 77.2 (2C), 104.5 (2C), 127.7 (4C), 127.8 (2C), 128.3 (4C), 128.40 (4C), 128.45 (4C), 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.67 (4C), 129.70 (4C), 133.3 (2C), 133.4 (2C), 137.1 (2C), 165.0 (2C), 165.1 (2C); <KNM-11-190-D-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{42}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 857.2568, found 857.2572.

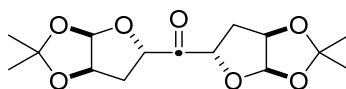


Furanoside dimer 2-82f <KNM-11-131>. According to the general procedure B, by using Et_3B (3 eq.) in CH_2Cl_2 instead of benzene, **2-82f- $\alpha\alpha$** (3.9 mg, 6.3 μmol), **2-82f- $\alpha\beta$** (5.9 mg, 9.5 μmol) and **2-82f- $\beta\beta$** (mixture with an unidentified compound, 1.7 mg, <2.7 μmol) were obtained from acyl telluride **2-81f** (29.8 mg, 54.8 μmol). The purification was performed twice by using PTLC (n -hexane/ EtOAc 2/1; n -hexane/ EtOAc 4/1, developed twice). Accordingly, the combined yield of two diastereomers **2-82f- $\alpha\alpha$** and **2-82f- $\alpha\beta$** was 57%, and the diastereomeric ratio was 34: 51: <15.

2-82f- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-11-131-A1> m.p. 57-59 $^\circ\text{C}$; <KNM-11-131-A> $[\alpha]_D^{24} = +110$ ($c = 0.26$, CHCl_3); <KNM-11-131-A_0.jws> IR (film) 3062, 2881, 1726, 1451, 1276, 1121, 1069, 1025 cm^{-1} ; <KNM-11-131-A1-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 3.89 (2H, dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, H1a x2), 4.04 (2H, dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, H1b x2), 4.51 (2H, d, $J = 5.0$ Hz, H4 x2), 5.78 (2H, ddd, $J = 5.5, 5.4, 4.5$ Hz, H2 x2), 6.07 (2H, dd, $J = 5.4, 5.0$ Hz, H3 x2), 6.86-7.08 (12H, m, aromatic), 7.95-8.05 (8H, m, aromatic); <KNM-11-131-A1- CDCl_3 -13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 71.4 (2C), 72.4 (2C), 73.1 (2C), 80.7 (2C), 128.3 (4C), 128.4 (4C), 129.1 (2C), 129.4 (2C), 129.7 (4+4C), 133.28

(2C), 133.32 (2C), 165.58 (2C), 165.61 (2C); <KNM-11-131-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{30}O_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 645.1731, found 645.1709.

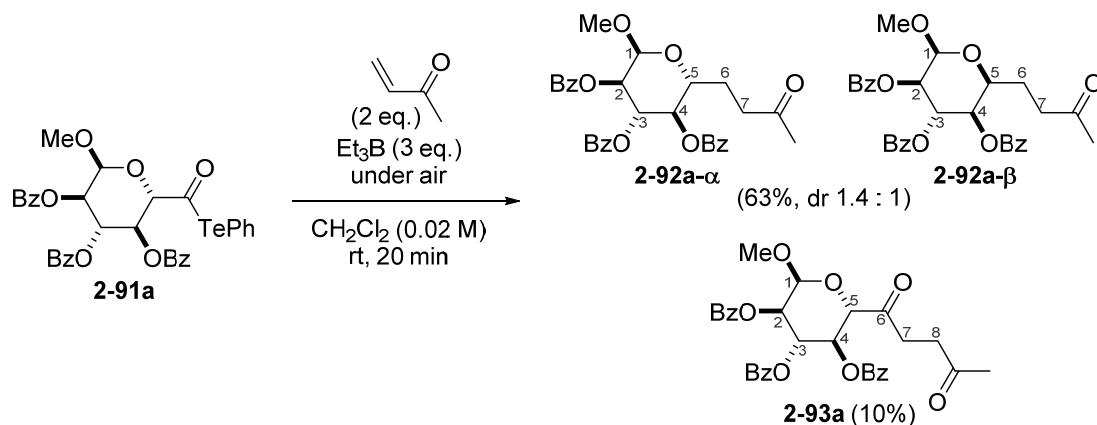
2-82f- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-11-131-B> m.p. 47-49 °C; <KNM-11-131-B> $[\alpha]_D^{24} = +3.9$ ($c = 0.30$, $CHCl_3$); <KNM-11-131-B_0.jws> IR (film) 3062, 2880, 1728, 1451, 1276, 1124, 1094, 1069, 1025 cm^{-1} ; <KNM-11-131-B-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (1H, dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, H1a), 4.18 (1H, dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, H1a), 4.28 (1H, dd, $J = 10.0, 5.9$ Hz, H1b), 4.35 (1H, dd, $J = 5.4, 5.0$ Hz, H4), 4.40 (1H, dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, H1b), 4.67 (1H, dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, H4), 5.71 (1H, ddd, $J = 6.3, 5.9, 5.4$ Hz, H2), 5.76 (1H, ddd, $J = 5.9, 5.4, 5.4$ Hz, H2), 6.00 (1H, dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, H3), 6.02 (1H, dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, H3), 7.17 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, aromatic), 7.20-7.40 (7H, m, aromatic), 7.42-7.53 (3H, m, aromatic), 7.79 (2H, m, aromatic), 7.83-7.92 (6H, m, aromatic); <KNM-11-131-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 69.9, 70.5, 72.16, 72.24, 72.7, 73.9, 80.3, 80.4, 128.18 (2C), 128.21 (2C), 128.25 (2C), 128.34 (2C), 128.87, 128.93, 129.3, 129.4, 129.6 (2+2C), 129.7 (2C), 129.8 (2C), 133.0, 133.1, 133.2, 133.3, 165.3, 165.46, 165.49, 165.6; <KNM-11-131-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{30}O_{10}Na$ $[M+Na]^+$ 645.1731, found 645.1704.



2-86g

Ketone 2-86g <KNM-11-157>. According to the general procedure B by using Et_3B (3 eq.) in CH_2Cl_2 instead of benzene, **2-86g** (24.0 mg, 76.4 μmol) was obtained in 68% yield from acyl telluride **2-81g** (83.8 mg, 223 μmol). The purification was performed by using flash chromatography on silica gel (1 g, *n*-hexane/ $EtOAc$ 10/1 to 3/1 to 1/1): colorless amorphous; <KNM-11-157-B-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 (6H, s, CH_3), 1.51 (6H, s, CH_3), 1.81 (2H, ddd, $J = 13.1, 11.3, 5.0$ Hz, H3a), 2.47 (2H, dd, $J = 13.1, 5.0$ Hz, H3b), 4.75 (2H, dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, H2), 4.91 (2H, dd, $J = 11.3, 5.0$ Hz, H4), 5.91 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, H1); <KNM-11-157-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{22}O_7Na$ $[M+Na]^+$ 337.1258, found 337.1263.

Two-component reaction with methyl vinyl ketone (general procedure C)

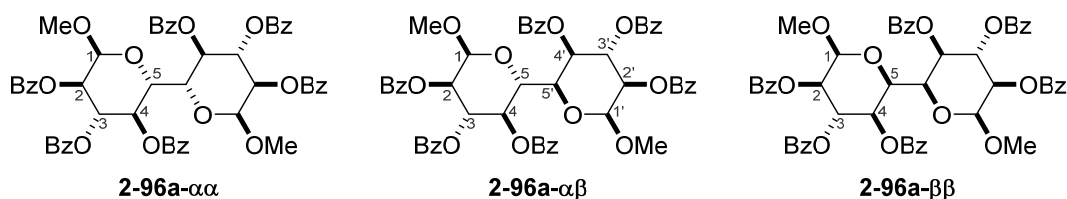


Glucopyranoside adduct 2-92a and 2-93a <KNM-12-055>. Methyl vinyl ketone (13 μ L, 0.16 mmol) and Et₃B (0.99 M in hexane, 0.23 mL, 0.23 mmol) were successively added to a solution of acyl telluride **2-91a** (54.8 mg, 77.4 μ mol) in CH₂Cl₂ (3.9 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred under air for 20 min at room temperature, and was concentrated. The residue was filtered through a short pad of silica gel (0.3 g) with hexane to EtOAc, and the eluent of EtOAc was concentrated. The residue was purified by PTLC (*n*-hexane/EtOAc 2/1) to afford ketone **2-92a- α** (15.8 mg, 28.9 μ mol, 37% yield), **2-92a- β** (11.2 mg, 20.5 μ mol, 26% yield) and diketone **2-93a** (4.6 mg, 8.0 μ mol, 10% yield).

2-92a- α : colorless amorphous; <KNM-12-055-f1-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.82 (1H, dddd, J = 14.5, 8.6, 8.6, 5.4 Hz, H6a), 2.03 (1H, dddd, J = 14.5, 8.6, 6.8, 2.7 Hz, H6b), 2.16 (3H, s, COCH₃), 2.62 (1H, ddd, J = 17.7, 8.6, 6.8 Hz, H7a), 2.73 (1H, ddd, J = 17.7, 8.6, 5.4 Hz, H7b), 3.43 (3H, s, OCH₃), 4.09 (1H, ddd, J = 9.5, 8.6, 2.7 Hz, H5), 5.16 (1H, d, J = 3.6 Hz, H1), 5.22 (1H, dd, J = 10.4, 3.6 Hz, H2), 5.38 (1H, dd, J = 10.0, 9.5 Hz, H4), 6.10 (1H, dd, J = 10.4, 10.0 Hz, H3), 7.28 (2H, t, J = 7.7 Hz, aromatic), 7.34-7.45 (5H, m, aromatic), 7.51 (2H, dd, J = 7.7, 6.8 Hz, aromatic), 7.83-7.88 (2H, m, aromatic), 7.93-8.00 (4H, m, aromatic); <KNM-12-055-f1-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₀O₉Na [M+Na]⁺ 569.1782, found 569.1782.

2-92a- β : colorless amorphous; <KNM-12-055-f3-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (1H, dddd, J = 15.0, 7.7, 7.3, 4.1 Hz, H6a), 2.14-2.24 (1H, m, H6b), 2.17 (3H, s, COCH₃), 2.67-2.75 (2H, m, H7a and H7b), 3.60 (3H, s, OCH₃), 4.22 (1H, ddd, J = 9.5, 4.1, 1.8 Hz, H5), 4.93 (1H, d, J = 1.8 Hz, H1), 5.21 (1H, ddd, J = 3.2, 1.8, 0.9 Hz, H4), 5.38 (1H, ddd, J = 3.6, 1.8, 0.9 Hz, H2), 5.64 (1H, dd, J = 3.6, 3.2 Hz, H3), 7.23-7.34 (4H, m, aromatic), 7.46-7.57 (4H, m, aromatic), 7.59-7.66 (1H, m, aromatic), 8.00-8.04 (2H, m, aromatic), 8.05-8.10 (4H, m, aromatic); <KNM-12-055-f3-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₃₀O₉Na [M+Na]⁺ 569.1782, found 569.1779.

2-93a: colorless amorphous; <KNM-12-055-f2-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (3H, s, COCH₃), 2.68 (1H, ddd, J = 18.6, 6.3, 5.9 Hz, H7 or H8), 2.82 (1H, ddd, J = 18.6, 6.8, 6.3 Hz, H7 or H8), 3.02 (2H, dd, J = 6.8, 6.3 Hz, H8 or H7), 3.52 (3H, s, OCH₃), 4.48 (1H, d, J = 10.0 Hz, H5), 5.28 (1H, dd, J = 10.0, 3.2 Hz, H2), 5.32 (1H, d, J = 3.2 Hz, H1), 5.59 (1H, dd, J = 10.0, 9.5 Hz, H4), 6.16 (1H, dd, J = 10.0, 9.5 Hz, H3), 7.30 (2H, t, J = 7.7 Hz, aromatic), 7.34-7.46 (5H, m, aromatic), 7.47-7.56 (2H, m, aromatic), 7.86-7.95 (4H, m, aromatic), 7.96-8.01 (2H, m, aromatic); <KNM-12-055-f2-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₃₀O₁₀Na [M+Na]⁺ 597.1731, found 579.1710.



Glucopyranoside dimer 2-96a <KNM-14-075>. According to the general procedure B, **2-96a- $\alpha\alpha$**

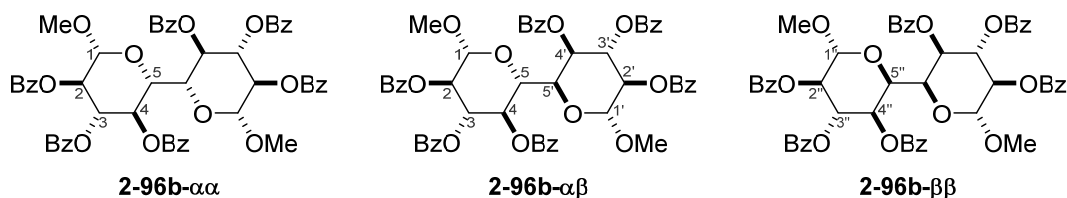
(13.7 mg, 14.4 μmol), **2-96a- $\alpha\beta$** (12.6 mg, 13.2 μmol) and **2-96a- $\beta\beta$** (2.6 mg, 2.7 μmol) were obtained from acyl telluride **2-91a** (70.8 mg, 1.00 mmol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/EtOAc 3/1, developed three times). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-96a** was 61%, and the diastereomeric ratio was 47: 44: 9.

2-96a- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-12-053-A> m.p. 120-121 $^{\circ}\text{C}$; <KNM-12-053-A> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -13.2$ ($c = 0.44$, CHCl_3); <KNM-12-053-A_0.jws> IR (film) 3063, 2968, 1732, 1452, 1276, 1109, 1096, 1028 cm^{-1} ; <KNM-14-075-A-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.36 (6H, s, OCH_3 x2), 4.31 (2H, d, $J = 9.5$ Hz, H5 x2), 5.32 (2H, dd, $J = 9.5, 3.6$ Hz, H2 x2), 5.34 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, H1 x2), 5.94 (2H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H3 or H4 x2), 6.05 (2H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, H4 or H3 x2), 7.30 (4H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, aromatic), 7.35 (4H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, aromatic), 7.41-7.52 (8H, m, aromatic), 7.59 (2H, m, aromatic), 7.87 (4H, m, aromatic), 7.94 (8H, m, aromatic); <KNM-12-053-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 56.5 (2C), 66.1 (2C), 68.2 (2C), 71.0 (2C), 71.7 (2C), 97.7 (2C), 128.2 (4C), 128.4 (4C), 128.6 (4C), 129.0 (2+2C), 129.2 (2C), 129.7 (4+4C), 129.9 (4C), 133.0 (2C), 133.3 (2C), 133.6 (2C), 165.2 (2C), 165.7 (2C), 165.8 (2C); <KNM-12-053-f4-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{46}\text{O}_{16}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 973.2678, found 973.2655.

2-96a- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-12-053-B> m.p. 125-127 $^{\circ}\text{C}$; <KNM-12-053-B> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +18$ ($c = 0.36$, CHCl_3); <KNM-12-053-B_0.jws> IR (film) 3063, 2962, 2937, 2845, 1729, 1276, 1261, 1094 cm^{-1} ; <KNM-14-075-B-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (3H, s, OCH_3), 3.11 (3H, s, OCH_3), 4.52-4.59 (2H, m, H5 and H5'), 4.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H1'), 5.05 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 5.21 (1H, dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, H2), 5.37 (1H, m, H2'), 5.57 (1H, m, H4'), 5.66 (1H, br dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz, H3'), 5.77 (1H, m, H4), 6.18 (1H, dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, H3), 7.11 (2H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, aromatic), 7.23-7.62 (15H, m, aromatic), 7.68 (1H, m, aromatic), 7.81-7.88 (4H, m, aromatic), 7.90-7.95 (4H, m, aromatic), 8.15 (2H, m, aromatic), 8.20 (2H, m, aromatic); <KNM-12-053-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 56.3, 57.4, 65.5, 66.3, 66.8, 68.3, 70.1, 71.7, 72.8, 75.8, 97.0, 100.2, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 128.38 (2C), 128.43 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 129.5, 129.6 (2C), 129.8 (2C), 129.9 (2C), 130.00 (2C), 130.03 (2C), 130.1 (2C), 132.9, 133.1, 133.3, 133.35, 133.38, 133.7, 163.9, 165.37, 165.41, 165.7, 165.8, 166.1; <KNM-12-053-f5-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{46}\text{O}_{16}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 973.2678, found 973.2662.

2-96a- $\beta\beta$: colorless solid; <KNM-14-075-C> m.p. 295-297 $^{\circ}\text{C}$; <KNM-14-075-C> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +19$ ($c = 0.13$, CHCl_3); <KNM-14-075-C_0.jws> IR (film) 3063, 2963, 2845, 1731, 1258, 1107, 1093, 1068, 1044, 1027 cm^{-1} ; <KNM-14-075-C-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (6H, s, OCH_3 x2), 4.77 (2H, s, H5 x2), 5.06 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, H1 x2), 5.25 (2H, d, $J = 2.8$ Hz, H4 x2), 5.46 (2H, dd, $J = 2.8, 1.8$ Hz, H2 x2), 5.61 (2H, dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, H3 x2), 7.09-7.18 (8H, m, aromatic), 7.24-7.29 (4H, m, aromatic), 7.39-7.49 (4H, m, aromatic), 7.51-7.57 (2H, m, aromatic), 7.76-7.80 (4H, m, aromatic), 7.91-7.95 (4H, m, aromatic), 7.99-8.03 (4H, m, aromatic); <KNM-14-075-C-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 57.4 (2C), 65.7 (2C), 66.1 (2C), 68.4 (2C), 73.6 (2C), 99.6 (2C), 128.0 (4C),

128.3 (4C), 128.5 (4C), 128.55 (2C), 128.60 (2C), 129.3 (2C), 129.6 (4C), 130.0 (4C), 130.1 (4C), 133.0 (2C), 133.4 (2C), 133.5 (2C), 163.4 (2C), 164.9 (2C), 165.3 (2C); <KNM-14-075-C-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 973.2678, found 973.2689.

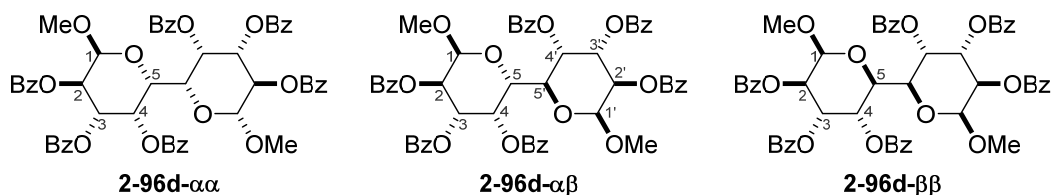


Glucopyranoside dimer 2-96b <KNM-14-096>. According to the general procedure B, **2-96b- $\alpha\alpha$** (6.6 mg, 6.9 μ mol) and a mixture of **2-96b- $\alpha\beta$** and **2-96b- $\beta\beta$** (17.7 mg, 18.6 μ mol, 2.6 : 1) were obtained from acyl telluride **2-91b** (68.7 mg, 97.0 μ mol). The purification was performed twice by using PTLC (CH₂Cl₂/acetone 50/1, developed twice; *n*-hexane/EtOAc 3/1). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-96b** was 53%, and the diastereomeric ratio was 27: 53: 20. The analytical data of **2-96b- $\alpha\beta$** and **2-96b- $\beta\beta$** were collected by using the mixture.

2-96b- $\alpha\alpha$: colorless amorphous; <KNM-12-121-B> [α]_D²⁴ = -34 (*c* = 0.17, CHCl₃); <KNM-12-121-B_0.jws> IR (film) 3063, 2970, 1733, 1274, 1261, 1092, 1068, 1027 cm⁻¹; <KNM-12-121-B-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (6H, s, OCH₃ x2), 4.81 (2H, d, *J* = 9.5 Hz, H5 x2), 4.59 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, H1 x2), 5.56 (2H, dd, *J* = 9.5, 7.7 Hz, H2 x2), 5.84 (2H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, H3 x2), 5.93 (2H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, H4 x2), 7.27 (4H, m, aromatic), 7.35 (4H, m, aromatic), 7.38-7.52 (8H, m, aromatic), 7.59 (2H, m, aromatic), 7.81 (4H, m, aromatic), 7.92 (4H, m, aromatic), 7.97 (4H, m, aromatic); <KNM-12-121-B-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 57.8 (2C), 68.5 (2C), 70.4 (2C), 71.9 (2C), 73.3 (2C), 102.5 (2C), 128.3 (4+4C), 128.6 (4C), 128.75 (2C), 128.77 (2C), 129.3 (2C), 129.7 (4C), 129.81 (4C), 129.84 (4C), 133.1 (2C), 133.2 (2C), 133.6 (2C), 165.0 (2C), 165.1 (2C), 165.9 (2C); <KNM-12-121-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 973.2678, found 973.2653.

2-96b- $\alpha\beta$ and **2-96b- $\beta\beta$** : <KNM-12-121-A> [α]_D²⁴ = -84 (*c* = 0.49, CHCl₃); <KNM-12-121-A_0.jws> IR (film) 3064, 3033, 2937, 2841, 1731, 1262, 1110, 1027 cm⁻¹; <KNM-14-096-A2-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.30 (2.16H, s, OCH₃), 3.31 (2.16H, s, OCH₃), 3.59 (1.68H, s, OCH₃ x2), 4.28 (0.72H, m, H5), 4.56 (0.72H, d, *J* = 7.7 Hz, H1), 4.68 (0.72H, br s, H1'), 4.80 (0.72H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, H5'), 4.89 (0.56H, br s, H5''), 5.02 (0.56H, br s, H1''), 5.06 (0.72H, dd, *J* = 1.4, 0.9 Hz, H2''), 5.16 (0.56H, dd, *J* = 1.4, 0.9 Hz, H4''), 5.24 (0.56H, br d, *J* = 2.7 Hz, H2''), 5.45 (0.72H, m, H2), 5.54-5.58 (1.28H, m, H3' and H3''), 5.61 (0.72H, br s, H4'), 5.83 (0.72H, dd, *J* = 6.8, 5.9 Hz, H3 or H4), 5.85 (0.72H, dd, *J* = 6.8, 5.9 Hz, H4 or H3), 7.05 (1.12H, m, aromatic), 7.14 (1.44H, m, aromatic), 7.21-7.36 (6.56H, m, aromatic), 7.38-7.56 (7.44H, m, aromatic), 7.62 (0.72H, m, aromatic), 7.69 (0.72H, m, aromatic), 7.77-7.86 (5.12H, m, aromatic), 7.89 (2.88H, m, aromatic), 8.07 (1.12H, m, aromatic), 8.11 (1.44H, m, aromatic), 8.24 (1.44H, m, aromatic); <KNM-12-121-A-13C-1.jdf> ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.6, 56.7, 57.4, 65.5, 65.9, 66.1, 66.3, 66.5, 66.7, 67.0, 67.5, 71.5 (2 peaks), 71.6, 73.0, 98.7, 99.0, 102.2, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 129.5, 129.7, 129.8, 129.9, 129.95, 130.05, 130.1, 133.1, 133.1, 133.21, 133.3, 133.4, 133.5, 133.6, 164.2, 164.6, 165.1 (4 peaks), 165.2, 165.66, 165.73, (other 12 aromatic peaks overlapped); <KNM-12-121-A-mix-hrms2> HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 973.2678, found 973.2666.



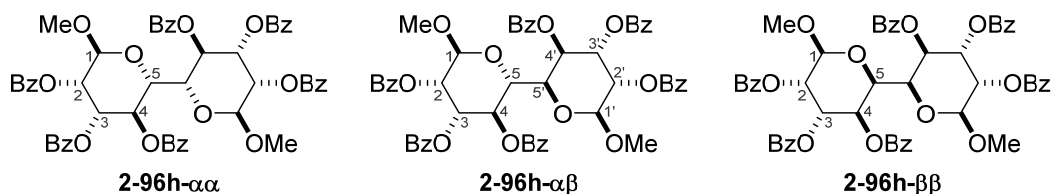
Galactopyranoside dimer 2-96d <KNM-14-076>. According to the general procedure B, **2-96d- $\alpha\alpha$** (2.6 mg, 2.7 μ mol), **2-96d- $\alpha\beta$** (13.2 mg, 13.9 μ mol) and **2-96d- $\beta\beta$** (10.1 mg, 10.6 μ mol) were obtained from acyl telluride **2-91d** (70.8 mg, 1.00 mmol). The purification was performed twice by using PTLC (*n*-hexane/CH₂Cl₂/EtOAc 10/3/1, developed twice; *n*-hexane/ EtOAc 3/1). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-96d** was 55%, and the diastereomeric ratio was 10: 52: 38.

2-96d- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-14-076-B0-1> m.p. >300 °C; <KNM-14-076-B0-1> $[\alpha]_D^{22} = +124$ ($c = 0.13$, CHCl₃); <KNM-14-076-B0-1_0.jws> IR (film) 3063, 2933, 2844, 1732, 1275, 1093, 1068, 1027 cm⁻¹; <KNM-14-076-B0-1-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46 (6H, s, OCH₃ x2), 4.40 (2H, s, H5 x2), 5.33 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, H1 x2), 5.59 (2H, dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, H2 x2), 5.85 (2H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, H3 x2), 5.98 (2H, d, $J = 3.2$ Hz, H4 x2), 7.17 (4H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, aromatic), 7.35 (4H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, aromatic), 7.38 (2H, m, aromatic), 7.49 (2H, m, aromatic), 7.54 (4H, dd, $J = 7.7, 7.3$ Hz, aromatic), 7.63-7.72 (6H, m, aromatic), 7.94 (4H, m, aromatic), 8.19 (4H, m, aromatic); <KNM-14-076-B0-1-13C-2.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.6 (2C), 67.9 (2C), 68.4 (2C), 69.1 (2C), 69.8 (2C), 97.2 (2C), 128.0 (4C), 128.4 (4C), 128.7 (4C), 129.1 (2C), 129.20 (2C), 129.23 (2C), 129.7 (4C), 129.8 (4C), 130.2 (4C), 132.9 (2C), 133.3 (2C), 133.6 (2C), 165.1 (2C), 165.4 (2C), 166.1 (2C); <KNM-14-076-B0-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 973.2678, found 973.2653.

2-96d- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-14-076-A1> m.p. 138-140 °C; <KNM-14-076-A1> $[\alpha]_D^{22} = +176$ ($c = 0.660$, CHCl₃); <KNM-14-076-A1_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2940, 2844, 1730, 1274, 1108, 1068, 1027 cm⁻¹; <KNM-14-076-A1-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (3H, s, OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.38 (1H, dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz, H5), 4.86 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H5'), 5.26 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1), 5.35 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1'), 5.70 (1H, dd, $J = 10.9, 3.6$ Hz, H2'), 5.76 (1H, dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, H2), 5.95 (1H, dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, H3'), 6.03 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ or 2.7 Hz, H3), 6.23 (1H, dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, H4), 6.30 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H4'), 7.22-7.31 (4H, m, aromatic), 7.36-7.62

(14H, m, aromatic), 7.77-7.86 (4H, m, aromatic), 7.98-8.11 (8H, m, aromatic); <KNM-14-076-A1-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 56.6, 59.2, 66.0, 67.8, 68.2, 68.6, 68.8, 69.0, 69.4, 74.0, 98.1, 100.3, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2+2C), 128.6 (2C), 129.08, 129.13, 129.25, 129.33 (1+1C), 129.4, 129.7 (2+2C), 129.8 (2+2C), 129.89 (2C), 129.94 (2C), 133.0, 133.2, 133.3, 133.4 (1+1C), 133.5, 165.41 (1+1C), 165.45, 165.7, 165.9, 166.0; <KNM-14-076-A1-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{46}\text{O}_{16}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 973.2678, found 973.2666.

2-96d- $\beta\beta$: colorless solid; <KNM-14-076-B> m.p. 229-231 °C; <KNM-14-076-B> $[\alpha]_D^{22} = +88.1$ ($c = 0.505$, CHCl_3); <KNM-14-076-B_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2972, 2845, 1732, 1260, 1107 cm^{-1} ; <KNM-14-076-B-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (6H, s, OCH_3 x2), 4.34 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H5 x2), 4.98 (2H, d, $J = 0.9$ Hz, H1 x2), 5.56 (2H, dd, $J = 4.5, 0.9$ Hz, H2 x2), 5.97 (2H, dd, $J = 4.5, 3.2$ Hz, H3 x2), 6.14 (2H, dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, H4 x2), 7.32-7.43 (12H, m, aromatic), 7.50 (2H, m, aromatic), 7.53-7.62 (4H, m, aromatic), 7.87-7.95 (8H, m, aromatic), 8.20 (4H, m, aromatic); <KNM-14-076-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 57.1 (2C), 65.4 (2C), 68.8 (2C), 69.0 (2C), 69.7 (2C), 99.0 (2C), 128.4 (4C), 128.5 (4C), 128.6 (4C), 129.1 (2C), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 129.7 (4+4C), 130.2 (4C), 133.3 (2C), 133.4 (2C), 133.5 (2C), 164.5 (2C), 164.9 (2C), 165.3 (2C); <KNM-14-076-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{46}\text{O}_{16}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 973.2678, found 973.2675.



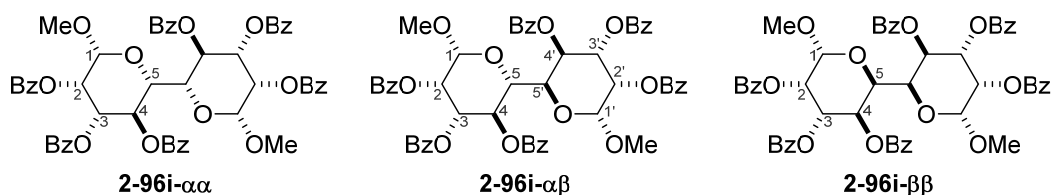
Mannopyranoside dimer 2-96h <KNM-14-097>. According to the general procedure B, **2-96h- $\alpha\alpha$** (8.5 mg, 8.9 μmol), **2-96h- $\alpha\beta$** (15.2 mg, 16.0 μmol) and **2-96h- $\beta\beta$** (4.6 mg, 4.8 μmol) were obtained from acyl telluride **2-91h** (71.1 mg, 100 μmol). The purification was performed by using PTLC (n -hexane/ CH_2Cl_2 / EtOAc 10/5/1, developed twice). Accordingly, combined yield of three diastereomers **2-96h** was 60%, and the diastereomeric ratio was 30: 54: 16.

2-96h- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-13-044-A> m.p. 182-183 °C; <KNM-13-044-A> $[\alpha]_D^{24} = -251$ ($c = 0.10$, CHCl_3); <KNM-13-044-A1_0.jws> IR (film) 3063, 2912, 2842, 1730, 1451, 1262, 1115, 1066, 1026 cm^{-1} ; <KNM-13-044-A1-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (6H, s, OCH_3 x2), 4.30 (2H, d, $J = 9.5$ Hz, H5 x2), 5.07 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, H1 x2), 5.60 (2H, dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, H2 x2), 5.77 (2H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, H3 x2), 6.33 (2H, dd, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H4 x2), 7.27 (4H, m, aromatic), 7.36 (4H, m, aromatic), 7.43 (6H, m, aromatic), 7.50 (2H, m, aromatic), 7.58 (2H, m, aromatic), 7.86 (4H, m, aromatic), 7.97 (4H, m, aromatic), 8.07 (4H, m, aromatic); <KNM-13-044-A1-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 56.0 (2C), 66.0 (2C), 67.4 (2C), 70.5 (2C), 70.8 (2C), 98.9 (2C), 128.2 (4C), 128.4 (4C), 128.6 (4C), 129.1 (2C), 129.2 (2C), 129.4 (2C), 129.7 (4C), 129.8 (4C), 129.9 (4C), 133.1 (2C), 133.3 (2C), 133.5 (2C), 165.4 (2C), 165.5 (2C), 165.7 (2C); <KNM-13-044-A-hrms>

HRMS (ESI) calcd for $C_{54}H_{46}O_{16}Na [M+Na]^+$ 973.2678, found 973.2685.

2-96h- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-13-044-B1> m.p. 119-121 °C; <KNM-13-044-B1> $[\alpha]_D^{24} = -66$ ($c = 0.19$, $CHCl_3$); <KNM-13-044-B1_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2974, 2843, 1731, 1451, 1261, 1108, 1095, 1068, 1027 cm^{-1} ; <KNM-13-044-B1-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.10 (3H, s, OCH_3), 3.16 (3H, s, OCH_3), 4.44 (1H, dd, $J = 9.5, 7.3$ Hz, H5), 4.59 (1H, dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz, H5'), 4.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H1), 4.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H1'), 5.44 (1H, dd, $J = 8.6, 3.6$ Hz, H2'), 5.53 (1H, dd, $J = 3.6, 1.8$ Hz, H2), 5.85 (1H, dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, H4'), 5.88 (1H, dd, $J = 3.6, 3.6$ Hz, H3'), 5.89 (1H, dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, H3), 6.01 (1H, dd, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H4), 7.21-7.37 (6H, m, aromatic), 7.38-7.54 (9H, m, aromatic), 7.57-7.68 (3H, m, aromatic), 7.78-7.83 (4H, m, aromatic), 7.92 (2H, m, aromatic), 8.05-8.13 (6H, m, aromatic); <KNM-13-044-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55.8, 56.6, 67.7, 67.9, 68.5, 68.6, 69.5, 69.9, 70.3, 74.8, 98.5, 100.5, 128.2 (2+2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.1, 129.19, 129.23, 129.3, 129.4 (1+1C), 129.6 (2C), 129.7 (2C), 129.9 (2+2C), 130.0 (2+2C), 133.08, 133.14, 133.3, 133.48, 133.54, 133.6, 164.5, 164.9, 165.0, 165.3, 165.6, 166.2; <KNM-13-044-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{54}H_{46}O_{16}Na [M+Na]^+$ 973.2678, found 973.2676.

2-96h- $\beta\beta$: colorless solid; <KNM-13-044-C2> m.p. 265-268 °C; <KNM-13-044-C2> $[\alpha]_D^{22} = -46$ ($c = 0.095$, $CHCl_3$); <KNM-13-044-C2_0.jws> IR (film) 3064, 2963, 2932, 2850, 1731, 1452, 1258, 1111, 1093, 1068, 1026 cm^{-1} ; <KNM-13-044-C2-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 (6H, s, OCH_3 x2), 4.52 (2H, s, H5 x2), 5.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H1 x2), 5.58 (2H, m, H2 x2), 5.82-5.86 (4H, m, H3 x2 and H4 x2), 7.20 (4H, m, aromatic), 7.28-7.36 (8H, m, aromatic), 7.47-7.57 (6H, m, aromatic), 7.76 (4H, m, aromatic), 7.85-7.91 (8H, m, aromatic); <KNM-13-044-C2-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 57.3 (2C), 68.1 (2C), 68.7 (2C), 69.0 (2C), 72.1 (2C), 100.4 (2C), 128.3 (4C), 128.5 (4+4C), 129.0 (2C), 129.4 (2C), 129.5 (4C), 129.7 (2C), 129.8 (4C), 130.2 (4C), 133.17 (2C), 133.25 (2C), 133.6 (2C), 164.2 (2C), 165.0 (2C), 165.2 (2C); <KNM-13-044-C2-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{54}H_{46}O_{16}Na [M+Na]^+$ 973.2678, found 973.2668.



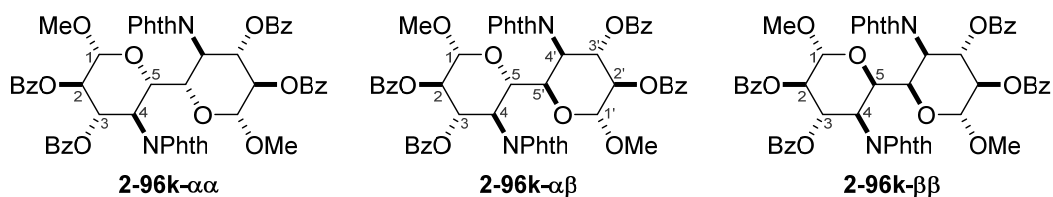
Mannopyranoside dimer 2-96i <KNM-14-098>. According to the general procedure B, **2-96i- $\alpha\alpha$** (2.7 mg, 2.8 μ mol), **2-96i- $\alpha\beta$** (8.1 mg, 8.5 μ mol) and **2-96i- $\beta\beta$** (5.9 mg, 6.2 μ mol) were obtained from acyl telluride **2-91i** (71.1 mg, 100 μ mol). The purification was performed three times by using PTLC (n -hexane/ CH_2Cl_2 / $EtOAc$ 10/5/1, developed three times; $CHCl_3$ / $EtOH$ 200/1, developed three times; n -hexane/ $EtOAc$ 3/1). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-96i** was 46%, and the diastereomeric ratio was 16: 49: 35.

実験項

2-96i- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-14-098-B3> m.p. 134-135 °C; <KNM-14-098-B3> $[\alpha]_D^{20} = -325$ ($c = 0.14$, CHCl₃); <KNM-14-098-B3_0.jws> IR (film) 3066, 2972, 2939, 2847, 1731, 1263, 1119, 1067, 1028 cm⁻¹; <KNM-14-098-B3-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (6H, s, OCH₃ x2), 3.86 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H5 x2), 4.82 (2H, s, H1 x2), 5.60 (2H, dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz, H3 x2), 5.91 (2H, dd, $J = 2.7$ Hz, H2 x2), 6.36 (2H, dd, $J = 10.0, 9.1$ Hz, H4 x2), 7.23-7.31 (8H, m, aromatic), 7.39-7.46 (8H, m, aromatic), 7.56 (2H, m, aromatic), 7.81 (4H, m, aromatic), 7.96 (4H, m, aromatic), 8.19 (4H, m, aromatic); <KNM-14-098-B3-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 57.4 (2C), 66.1 (2C), 70.0 (2C), 71.0 (2C), 72.3 (2C), 99.9 (2C), 128.3 (4+4C), 128.6 (4C), 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.6 (2C), 129.77 (4C), 129.80 (4C), 130.0 (4C), 133.1 (2C), 133.3 (2C), 133.6 (2C), 165.3 (2C), 165.6 (2C), 165.7 (2C); <KNM-14-098-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 973.2678, found 973.2667.

2-96i- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-14-098-C2> m.p. 127-128 °C; <KNM-14-098-C2> $[\alpha]_D^{20} = -164$ ($c = 0.41$, CHCl₃); <KNM-14-098-C_0.jws> IR (film) 3064, 2973, 2936, 2845, 1730, 1452, 1263, 1095, 1069, 1028 cm⁻¹; <KNM-14-098-C-2-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.36 (3H, s, OCH₃), 4.10 (1H, dd, $J = 9.1, 8.5$ Hz, H5), 4.64 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, H1), 4.85 (1H, br d, $J = 8.2$ Hz, H5'), 4.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H1'), 5.42 (1H, dd, $J = 4.1, 3.6$ Hz, H2'), 5.56 (1H, dd, $J = 9.5, 3.6$ Hz, H3), 5.83 (1H, dd, $J = 4.1, 3.6$ Hz, H3'), 5.84 (1H, dd, $J = 3.9, 0.9$ Hz, H2), 5.88 (1H, br d, $J = 3.6$ Hz, H4'), 6.02 (1H, dd, $J = 9.5, 9.1$ Hz, H4), 7.21-7.32 (4H, m, aromatic), 7.35-7.69 (14H, m, aromatic), 7.82 (4H, m, aromatic), 7.90 (2H, m, aromatic), 8.09 (2H, m, aromatic), 8.15-8.21 (4H, m, aromatic); <KNM-14-098-C-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 57.2, 57.7, 66.7, 67.3, 67.4, 68.4, 69.0, 69.1, 71.7, 71.8, 98.0, 100.1, 128.26 (2C), 128.32 (2C), 128.37 (2C), 128.44 (2C), 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.8, 129.1, 129.2, 129.4, 129.5, 129.7 (2C), 129.76 (2C), 129.79 (2C), 129.83, 129.9 (2C), 130.1 (2C), 130.2 (2C), 133.20, 133.23 (1+1C), 133.3 (1+1C), 133.7, 164.8, 165.3, 165.5, 165.7, 165.8, 165.9; <KNM-14-098-C-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 973.2678, found 973.2682.

2-96i- $\beta\beta$: colorless solid; <KNM-13-056-A1> m.p. 123-125 °C; <KNM-13-056-A1> $[\alpha]_D^{25} = -150$ ($c = 0.24$, CHCl₃); <KNM-13-056-A1_0.jws> IR (film) 3063, 2936, 2841, 1727, 1452, 1261, 1107, 1096, 1028 cm⁻¹; <KNM-13-056-A1-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.56 (6H, s, OCH₃ x2), 4.71 (2H, s, H5 x2), 5.29 (2H, d, $J = 4.1$ Hz, H1 x2), 5.52 (2H, d, $J = 4.1, 3.6$ Hz, H2 x2), 5.63 (2H, d, $J = 4.1$ Hz, H4 x2), 5.78 (2H, dd, $J = 4.1, 3.6$ Hz, H3 x2), 7.20-7.33 (12H, m, aromatic), 7.44-7.53 (6H, m, aromatic), 7.87 (8H, m, aromatic), 7.92 (4H, m, aromatic); <KNM-13-056-A1-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 55.9 (2C), 65.1 (2C), 66.9 (2C), 67.3 (2C), 68.9 (2C), 97.2 (2C), 128.27 (4C), 128.32 (4C), 128.4 (4C), 128.6 (2C), 129.2 (2C), 129.6 (2C), 129.8 (4+4C), 129.9 (4C), 132.9 (2C), 133.2 (2C), 133.4 (2C), 164.9 (2+2C), 165.8 (2C); <KNM-13-056-A1-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 973.2678, found 973.2655.



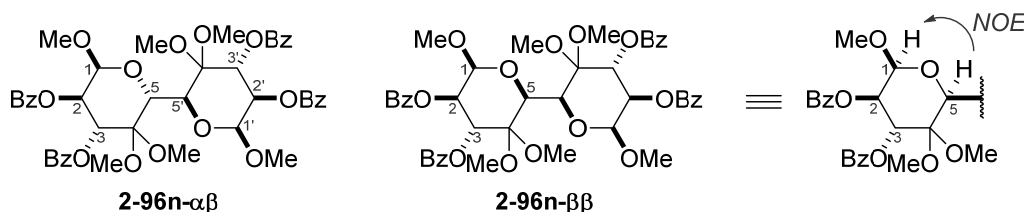
Pyranoside dimer 2-96k <KNM-12-194>. According to the general procedure B by using Et₃B (3 eq.), **2-96k- $\alpha\alpha$** (2.8 mg, 2.8 μ mol), **2-96k- $\alpha\beta$** (11.2 mg, 11.2 μ mol) and **2-96k- $\beta\beta$** (2.5 mg, 2.5 μ mol) were obtained from acyl telluride **2-91k** (40.1 mg, 54.7 μ mol). The purification was performed three times by using PTLC (CH₂Cl₂/acetone 100/1; *n*-hexane/EtOAc 2/1; *n*-hexane/THF 3/2, developed four times). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-96k** was 60%, and the diastereomeric ratio was 17: 68: 15.

2-96k- $\alpha\alpha$: colorless solid; <KNM-12-194-B2> m.p. 164-166 °C; <KNM-12-194-B2> [α]_D²² = -55 (*c* = 0.14, CHCl₃); <KNM-12-194-B2_0.jws> IR (film) 3064, 3033, 2960, 2845, 1731, 1716, 1384, 1270, 1111, 1094, 1069, 1027 cm⁻¹; <KNM-12-194-B2-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (6H, s, OCH₃ x2), 4.63 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H1 x2), 4.65 (2H, d, *J* = 10.0 Hz, H5 x2), 5.06 (2H, dd, *J* = 10.4, 10.0 Hz, H4 x2), 5.54 (2H, dd, *J* = 9.1, 8.2 Hz, H2 x2), 6.13 (2H, dd, *J* = 10.4, 9.1 Hz, H3 x2), 7.25 (4H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, aromatic), 7.25 (4H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, aromatic), 7.32 (4H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, aromatic), 7.41 (2H, dd, *J* = 7.7, 7.3 Hz, aromatic), 7.46 (2H, dd, *J* = 7.7, 7.3 Hz, aromatic), 7.68-7.82 (10H, m, aromatic), 7.87-7.94 (6H, m, aromatic); <KNM-12-194-B2-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 50.5 (2C), 57.7 (2C), 67.6 (2C), 71.0 (2C), 72.3 (2C), 102.4 (2C), 123.6 (2C), 123.7 (2C), 128.2 (4C), 128.3 (4C), 128.5 (2C), 129.4 (2C), 129.7 (4C), 129.8 (4C), 131.0 (2C), 131.7 (2C), 133.0 (2C), 133.2 (2C), 134.3 (2C), 134.5 (2C), 165.0 (2C), 165.8 (2C), 167.1 (2C), 168.2 (2C); <KNM-12-194-ptlc-B2-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₆H₄₄ N₂O₁₆Na [M+Na]⁺ 1023.2583, found 1023.2556.

2-96k- $\alpha\beta$: colorless solid; <KNM-12-194-B1> m.p. 158-160 °C; <KNM-12-194-B1> [α]_D²² = -74 (*c* = 0.33, CHCl₃); <KNM-12-194-B1_0.jws> IR (film) 3063, 3033, 2960, 2844, 1731, 1716, 1387, 1374, 1272, 1109, 1096, 1068, 1027 cm⁻¹; <KNM-12-194-B1-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.29 (3H, s, OCH₃), 3.39 (3H, s, OCH₃), 4.54 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H1), 4.65 (1H, dd, *J* = 6.3, 5.4 Hz, H5'), 4.79 (1H, dd, *J* = 10.4, 9.5 Hz, H4), 4.91 (1H, dd, *J* = 10.4, 6.3 Hz, H5), 4.91 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, H1'), 4.98 (1H, dd, *J* = 5.9, 5.4 Hz, H4'), 5.38 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, H2), 5.54 (1H, dd, *J* = 10.4, 5.9 Hz, H2'), 6.06 (1H, dd, *J* = 10.0, 9.5 Hz, H3), 6.09 (1H, dd, *J* = 10.4, 5.9 Hz, H3'), 7.21-7.34 (8H, m, aromatic), 7.37-7.49 (4H, m, aromatic), 7.60-7.98 (16H, m, aromatic); <KNM-12-194-B1-13C-2.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 52.5, 53.7, 56.9, 57.1, 68.6, 70.6, 71.1, 71.5, 71.8, 72.2, 101.5, 101.8, 123.4 (2C), 123.6 (2C), 128.2 (2+2C), 128.3 (2+2C), 128.5, 128.7, 129.1, 129.2, 129.7 (2C), 129.77 (2+2C), 129.80 (2C), 133.1, 133.18, 133.25 (1+1C), 134.1 (2C), 134.3 (2C), 165.0, 165.1, 165.7, 165.8, 168.1 (2+2C), (two aromatic peaks of the phthalimide (4 carbons) were not observed); <KNM-12-194-ptlc-B1-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₆H₄₄ N₂O₁₆Na [M+Na]⁺ 1023.2583, found

1023.2553.

2-96k-ββ: colorless solid; <KNM-12-194-A2> m.p. 156-158 °C; <KNM-12-194-A2> $[\alpha]_D^{22} = -36$ ($c = 0.13$, CHCl₃); <KNM-12-194-A2_0.jws> IR (film) 3064, 2920, 1732, 1717, 1271, 1111, 1068, 1027 cm⁻¹; <KNM-12-194-A2-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.51 (6H, s, OCH₃ x2), 4.65-4.71 (2H, m, H4 x2), 4.72-4.76 (2H, m, H5 x2), 5.31 (2H, dd, $J = 6.3$ Hz, H1 x2), 5.61 (2H, dd, $J = 10.4$, 6.3 Hz, H2 x2), 6.24 (2H, dd, $J = 10.4$, 7.7 Hz, H3 x2), 7.18 (4H, dd, $J = 7.7$, 7.7 Hz, aromatic), 7.30-7.39 (6H, m, aromatic), 7.47 (2H, dd, $J = 7.7$, 7.3 Hz, aromatic), 7.63 (4H, m, aromatic), 7.71-7.77 (4H, m, aromatic), 7.83-7.94 (8H, m, aromatic); <KNM-12-194-A2-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 53.3 (2C), 56.2 (2C), 69.9 (2C), 70.0 (2C), 72.4 (2C), 101.4 (2C), 123.8 (4C), 128.1 (4C), 128.3 (4C), 128.7 (2C), 129.2 (2C), 129.6 (4C), 129.8 (4C), 131.7 (4C), 133.1 (2C), 133.2 (2C), 134.3 (4C), 165.2 (2C), 165.6 (2C), 168.2 (4C); <KNM-12-194-ptlc-A2-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₅₆H₄₄N₂O₁₆Na [M+Na]⁺ 1023.2583, found 1023.2555.

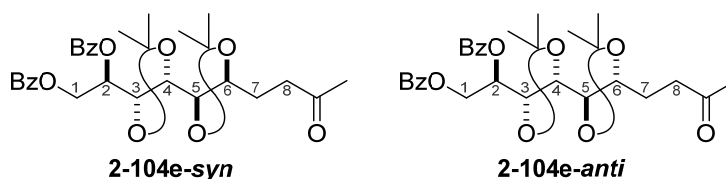


Pyranoside dimer 2-96n <KNM-14-091>. According to the general procedure B, **2-96n-αβ** (16.3 mg, 19.6 μmol) and **2-96n-ββ** (11.0 mg, 13.2 μmol) were obtained from acyl telluride **2-91n** (65.3 mg, 101 μmol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/CH₂Cl₂/EtOAc 10/5/1, developed three times). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-96n** was 65%, and the diastereomeric ratio was 0: 60: 40.

2-96n-αβ: colorless solid; <KNM-14-091-B> m.p. 112-114 °C; <KNM-14-091-B> $[\alpha]_D^{20} = +101$ ($c = 0.815$, CHCl₃); <KNM-14-091-B_0.jws> IR (film) 2979, 2948, 2844, 1731, 1452, 1277, 1106, 1069, 1030 cm⁻¹; <KNM-14-091-B-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.55 (3H, s, OCH₃), 3.582 (3H, s, OCH₃), 3.584 (3H, s, OCH₃), 3.70 (3H, s, OCH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.62 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H5), 4.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H5'), 5.26 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H1 or H1'), 5.28 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H1' or H1), 5.45 (1H, dd, $J = 9.5$, 4.1 Hz, H2 or H2'), 5.49 (1H, dd, $J = 10.4$, 4.1 Hz, H2' or H2), 6.17 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H3' or H3), 6.37 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H3 or H3'), 7.30-7.42 (8H, m, aromatic), 7.43-7.55 (4H, m, aromatic), 7.91-8.03 (8H, m, aromatic); <KNM-14-091-B-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 50.5, 51.1, 52.0, 52.2, 56.9, 57.3, 69.7, 70.1, 71.1, 71.3, 71.6, 74.5, 97.5, 99.3, 99.4, 100.2, 128.3 (2C), 128.36 (2+2C), 128.41 (2C), 129.3, 129.4 (1+1C), 129.66, 129.72 (2C), 129.8 (2+2+2C), 133.09 (1+1C), 133.14, 133.2, 165.48, 165.50, 165.7, 165.9; <KNM-14-091-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₄₄H₄₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 853.2678, found 853.2651.

2-96n-ββ: colorless solid; <KNM-14-091-A> m.p. 103-104 °C; <KNM-14-091-A> $[\alpha]_D^{20} = +95.1$ ($c = 0.550$, CHCl₃); <KNM-14-091-A_0.jws> IR (film) 2974, 2950, 2843, 1731, 1452, 1274, 1109, 1070,

1029 cm^{-1} ; <KNM-14-091-A-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (6H, s, OCH_3 x2), 3.52 (6H, s, OCH_3 x2), 3.69 (6H, s, OCH_3 x2), 4.57 (2H, s, H_5 x2), 5.20 (2H, d, $J = 3.2$ Hz, H_1 x2), 5.47 (2H, dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, H_2 x2), 5.89 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H_3 x2), 7.36 (4H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, aromatic), 7.44 (4H, dd, $J = 8.2, 7.7$ Hz, aromatic), 7.50 (2H, m, aromatic), 7.57 (2H, m, aromatic), 8.01-8.06 (8H, m, aromatic); <KNM-14-091-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 50.0 (2C), 50.7 (2C), 56.8 (2C), 69.6 (2C), 69.7 (2C), 72.1 (2C), 98.1 (2C), 99.2 (2C), 128.2 (4C), 128.5 (4C), 129.5 (2C), 129.7 (4C), 129.85 (2C), 129.91 (4C), 132.9 (2C), 133.4 (2C), 164.8 (2C), 165.8 (2C); <KNM-14-091-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{O}_{16}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 853.2678, found 853.2659.

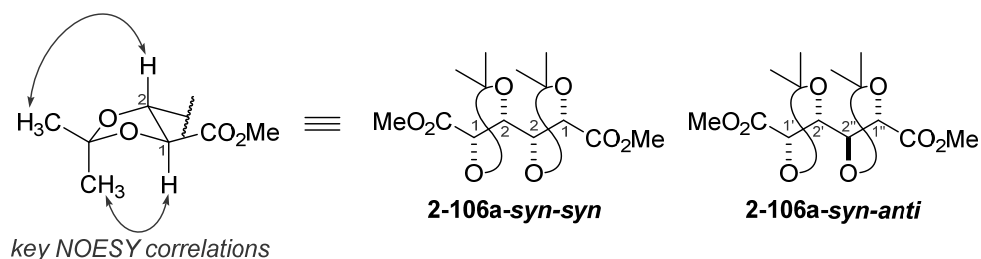


Hexaol adduct 2-104e <KNM-13-169>. According to the general procedure C, **2-104e-syn** (25.0 mg, 46.2 μmol , 70% yield) and **2-104e-anti** (2.8 mg, 5.2 μmol , 7.9% yield) were obtained from acyl telluride **2-103e** (46.1 mg, 65.6 μmol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/EtOAc 5/1, developed five times).

2-104e-syn: colorless solid; <KNM-13-169-PTLC-A-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (3H, s, CH_3), 1.18 (3H, s, CH_3), 1.40 (6H, s, CH_3 x2), 1.75 (1H, dddd, $J = 14.5, 9.5, 9.1, 5.4$ Hz, H_{7a}), 2.07 (1H, dddd, $J = 14.5, 10.0, 5.4, 3.2$ Hz, H_{7b}), 2.13 (3H, s, COCH_3), 2.52 (1H, ddd, $J = 17.7, 9.5, 5.4$ Hz, H_{8a}), 2.66 (1H, ddd, $J = 17.7, 10.0, 5.4$ Hz, H_{8b}), 3.62 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, H_5), 3.93 (1H, ddd, $J = 9.1, 8.2, 3.2$ Hz, H_6), 4.08 (1H, dd, $J = 8.2, 5.9$ Hz, H_4), 4.40 (1H, dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, H_3), 4.55 (1H, dd, $J = 11.8, 7.3$ Hz, H_{1a}), 4.75 (1H, dd, $J = 11.8, 3.2$ Hz, H_{1b}), 5.73 (1H, ddd, $J = 7.3, 5.9, 3.2$ Hz, H_2), 7.37-7.45 (4H, m, aromatic), 7.50-7.58 (2H, m, aromatic), 7.98 (2H, m, aromatic), 8.06 (2H, m, aromatic); <KNM-13-169-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.4, 26.9, 27.2, 27.3, 27.4, 29.9, 40.1, 63.7, 71.5, 79.3, 79.5, 80.1, 81.3, 109.2, 110.6, 128.31 (2C), 128.34 (2C), 129.6 (2C), 129.76, 129.81, 129.9 (2C), 133.0, 133.2, 165.6, 166.2, 208.2; <KNM-13-169-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.2252, found 563.2231.

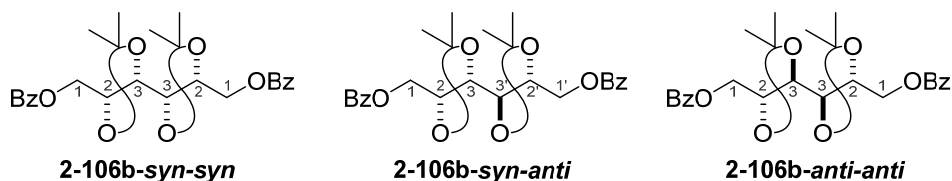
2-104e-anti: colorless oil; <KNM-13-169-B-C6D6-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.16 (3H, s, CH_3), 1.24 (3H, s, CH_3), 1.27 (3H, s, CH_3), 1.35 (3H, s, CH_3), 1.63 (3H, s, COCH_3), 1.91 (1H, m, H_{7a}), 2.15-2.25 (2H, m, H_{7b} and H_{8a}), 2.30 (1H, m, H_{8b}), 3.98 (1H, dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, H_5), 4.17 (1H, ddd, $J = 10.4, 5.9, 2.7$ Hz, H_6), 4.41 (1H, dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, H_4), 4.47 (1H, dd, $J = 6.3, 4.1$ Hz, H_3), 4.75 (1H, dd, $J = 12.2, 7.7$ Hz, H_{1a}), 4.94 (1H, dd, $J = 12.2, 3.6$ Hz, H_{1b}), 6.23 (1H, ddd, $J = 7.7, 4.1, 3.6$ Hz, H_2), 6.94-7.07 (6H, m, aromatic), 8.14-8.23 (4H, m, aromatic); <KNM-13-169-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.9, 25.4, 27.3, 27.4, 27.8, 30.1, 40.2, 63.4, 71.5, 75.8, 77.2, 78.8, 80.1, 108.8, 110.6, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.7 (2C), 129.8, 129.87, 129.92 (2C), 133.0, 133.1, 165.7, 166.2, 208.5; <KNM-13-169-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.2252, found

563.2247.



Tartrate dimer 2-106a <KNM-13-113>. According to the general procedure B, a mixture of **2-106a-syn-syn** and **2-106a-syn-anti** (9.8 mg, 31 μ mol, 41 : 59) was obtained in 42% yield from acyl telluride **2-103a**²⁷ (57.9 mg, 148 μ mol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/EtOAc 3/1). The analytical data of **2-106a-syn-syn** and **2-106a-syn-anti** were collected by using the mixture.

2-106a-syn-syn and **2-106a-syn-anti**: <KNM-13-113> $[\alpha]_D^{22} = +15$ ($c = 0.49$, CHCl_3); <KNM-13-113_0.jws> IR (film) 2991, 2954, 1759, 1439, 1384, 1374, 1211, 1165, 1104, 1060 cm^{-1} ; <KNM-13-113-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (1.77H, s, CH_3), 1.38 (1.77H, s, CH_3), 1.42 (1.77H, s, CH_3), 1.46 (2.46 H, s, CH_3 x2), 1.49 (2.46 H, s, CH_3 x2), 1.53 (1.77H, s, CH_3), 3.75 (1.77H, s, O CH_3), 3.77 (1.77H, s, O CH_3), 3.81 (2.46 H, s, O CH_3 x2), 4.30 (0.59H, dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, H2' or H2''), 4.35 (0.82H, m, H2), 4.39 (0.59H, dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz, H2'' or H2'), 4.50 (0.59H, d, $J = 5.4$ Hz, H1'' or H1'), 4.67 (0.82H, m, H1), 4.76 (0.59H, d, $J = 5.9$ Hz, H1' or H1''); <KNM-13-113-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.6, 26.0 (2C), 26.2, 26.5 (2C), 27.2, 27.4, 52.1, 52.4, 52.6 (2C), 75.2 (2C), 75.6, 76.9, 77.7, 78.0 (2+1C), 111.1, 111.8 (2C), 112.5, 168.1, 170.8 (2C), 171.1; <KNM-13-113-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 341.1207, found 341.1207.



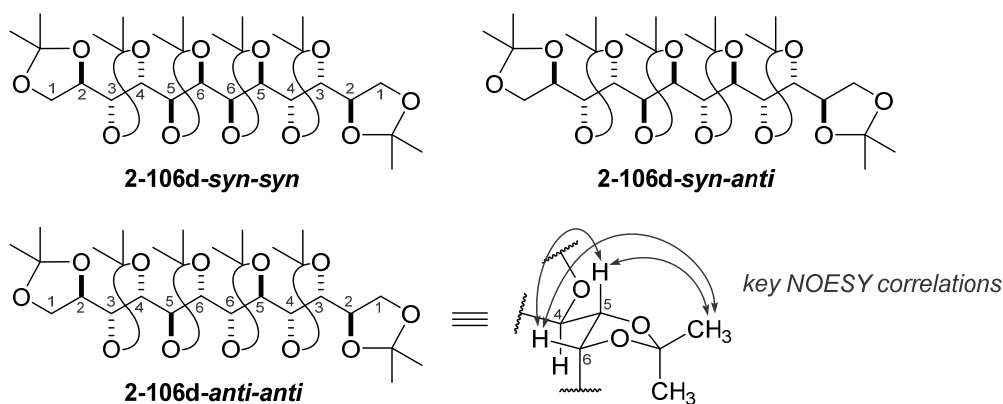
Tartrate dimer 2-106b <KNM-13-134>. According to the general procedure B by, **2-106b-syn-syn** (5.9 mg, 13 μ mol), **2-106b-syn-anti** (9.7 mg, 21 μ mol) and **2-106b-anti-anti** (2.9 mg, 6.2 μ mol) were obtained from acyl telluride **2-103b** (70.7 mg, 151 μ mol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/EtOAc 2/1, developed twice). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-106b** was 52%, and the diastereomeric ratio was 32: 52: 16.

2-106b-syn-syn: colorless oil; <KNM-13-134-A> $[\alpha]_D^{23} = +27$ ($c = 0.30$, CHCl_3); <KNM-13-134-A_0.jws> IR (film) 2987, 2936, 1722, 1274 cm^{-1} ; <KNM-13-134-A-C6D6-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.38 (6H, s, CH_3 x2), 1.42 (6H, s, CH_3 x2), 3.90-3.94 (2H, m, H3 x2), 4.36

(2H, dd, $J = 11.8, 5.9$ Hz, H1a x2), 4.44 (2H, dd, $J = 11.8, 4.1$ Hz, H1b x2), 4.54-4.60 (2H, m, H2 x2), 6.96-7.01 (4H, m, aromatic), 7.04-7.09 (2H, m, aromatic), 8.11-8.16 (4H, m, aromatic); <KNM-13-134-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.7 (2C), 27.2 (2C), 64.1 (2C), 75.2 (2C), 76.1 (2C), 110.2 (2C), 128.4 (4C), 129.6 (2C), 129.7 (4C), 133.2 (2C), 166.3 (2C); <KNM-13-134-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493.1833, found 493.1819.

2-106b-syn-anti: colorless solid; <KNM-13-134-B> m.p. 104-106 °C; <KNM-13-134-B> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +25$ ($c = 0.49$, CHCl_3); <KNM-13-134-B_0.jws> IR (film) 2987, 2936, 1722, 1274 cm^{-1} ; <KNM-13-134-B-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 4.08 (1H, dd, $J = 9.5, 7.7$ Hz, H3 or H3'), 4.22 (1H, dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, H3' or H3), 4.32 (1H, ddd, $J = 7.7, 6.3, 4.1$ Hz, H2 or H2'), 4.39 (1H, dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, H1a' or H1a), 4.43 (1H, dd, $J = 11.8, 6.3$ Hz, H1a or H1a'), 4.61 (1H, ddd, $J = 5.9, 5.0, 2.9$ Hz, H2' or H2), 4.73 (1H, dd, $J = 11.8, 2.9$ Hz, H1b' or H1b), 4.77 (1H, dd, $J = 11.8, 4.1$ Hz, H1b or H1b'), 7.37-7.45 (4H, m, aromatic), 7.50-7.59 (2H, m, aromatic), 8.01-8.09 (4H, m, aromatic); <KNM-13-134-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.3, 26.9, 27.1, 27.6, 63.2, 64.5, 73.9, 75.7, 78.5, 79.3, 109.7, 110.3, 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.65 (2C), 129.69 (2C), 129.86, 129.92, 133.0 (1+1C), 166.3 (1+1C); <KNM-13-134-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493.1833, found 493.1811.

2-106b-anti-anti: colorless oil; <KNM-13-134-C> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +29$ ($c = 0.15$, CHCl_3); <KNM-13-134-C> IR (film) 2986, 2936, 1719, 1272 cm^{-1} ; <KNM-13-134-C-C6D6-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.17 (6H, s, CH_3 x2), 1.48 (6H, s, CH_3 x2), 3.87 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, H3 x2), 4.34 (2H, ddd, $J = 7.9, 6.3, 4.5$ Hz, H2 x2), 4.58 (2H, dd, $J = 11.6, 7.9$ Hz, H1a x2), 4.73 (2H, dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, H1b x2), 7.01-7.13 (6H, m, aromatic), 8.19-8.24 (4H, m, aromatic); <KNM-13-134-C-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.4 (2C), 27.4 (2C), 64.1 (2C), 74.7 (2C), 75.0 (2C), 109.6 (2C), 128.5 (4C), 129.7 (4+2C), 133.2 (2C), 166.3 (2C); <KNM-13-134-C-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493.1833, found 493.1843.



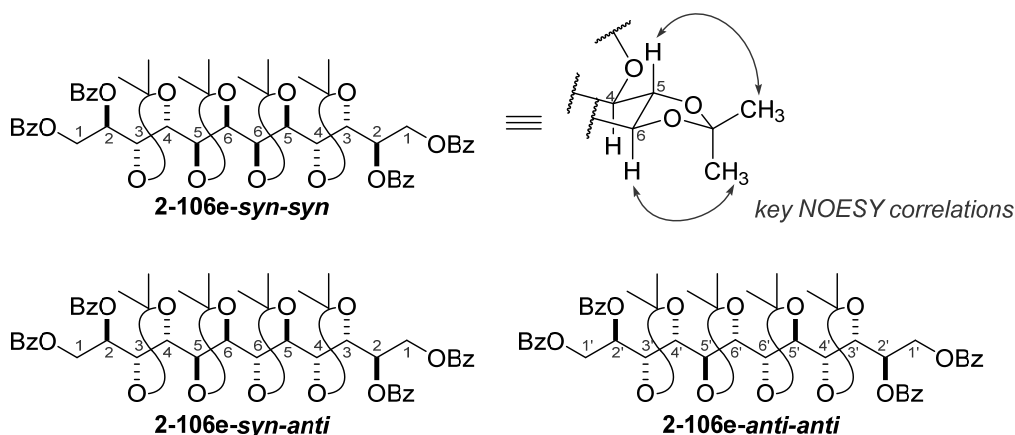
Dimer 2-106d <KNM-13-166>. According to the general procedure B by, a mixture of **2-106d-syn** and **2-106d-anti** (22.6 mg, 37.5 μmol , 1.2 : 1) and **2-106d-anti-anti** (1.4 mg, 2.3

実験項

μmol) were obtained from acyl telluride **2-103d** (75.8 mg, 142 μmol). The purification was performed twice by using PTLC (*n*-hexane/EtOAc 10/1, developed three times; *n*-hexane/CH₂Cl₂/acetone 20/20/1). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-106d** was 56%, and the diastereomeric ratio was 51: 43: 6. The analytical data of **2-106d-syn-syn** and **2-106d-syn-anti** were collected by using the mixture.

2-106d-syn-syn and **2-106d-syn-anti**: <KNM-13-166-A> $[\alpha]_D^{22} = -0.120$ ($c = 1.13$, CHCl₃); <KNM-13-166-A_0.jws> IR (film) 2986, 2937, 2882, 1381, 1371, 1239, 1218, 1163, 1072 cm⁻¹; <KNM-13-166-A-C6D6-1H-1.jdf> ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 1.19 (1.38H, s, CH₃), 1.28 (3.24H, s, CH₃), 1.29 (1.38H, s, CH₃), 1.30 (1.38H, s, CH₃), 1.31 (3.24H, s, CH₃), 1.33 (1.38H, s, CH₃), 1.36 (1.38H, s, CH₃), 1.39 (2.76H, s, CH₃), 1.43 (6.48H, s, CH₃), 1.44 (1.38H, s, CH₃), 1.45 (1.38H, s, CH₃), 1.46 (4.62H, s, CH₃), 1.47 (3.24H, s, CH₃), 1.52 (1.38H, s, CH₃), 1.53 (1.38H, s, CH₃), 3.90 (1.08H, dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, H1a x2), 4.00 (0.46H, dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz), 4.02-4.09 (0.92H, m), 4.04 (1.08H, dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, H1b x2), 4.09-4.17 (0.92H, m), 4.14 (1.08H, ddd, $J = 6.3, 5.9, 5.4$ Hz, H2 x2), 4.20-4.30 (1.38H, m), 4.24 (1.08H, dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, H3 x2), 4.28 (1.08H, dd, $J = 5.9, 5.4$ Hz, H4 x2), 4.41-4.50 (1.38H, m), 4.48 (1.08H, d, $J = 7.7$ Hz, H6 x2), 4.58-4.62 (0.92H, m), 4.66 (1.08H, dd, $J = 7.7, 5.4$ Hz, H5 x2), 4.09-4.17 (0.46H, dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz); <KNM-13-166-A-C6D6-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 25.5 (2C), 25.6, 25.7 (2C), 26.76, 26.80 (2C), 26.86, 26.95 (2C), 27.40, 27.44 (2C), 27.5, 27.7 (2C), 27.8 (1+1C), 27.86, 27.89, 27.90, 28.5, 28.6, 66.6, 66.7, 68.0, 74.2, 76.7, 76.97 (2C), 76.99, 77.76 (2C), 77.84, 78.1 (2C), 78.2, 78.6, 79.6, 80.1 (2C), 80.6 (2C), 80.9, 81.2, 81.6, 109.0, 109.5 (2C), 109.7, 109.8 (1+1C), 109.91 (2+1C), 109.93, 110.5 (2+1C); <KNM-13-166-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₅₀O₁₂Na [M+Na]⁺ 625.3194, found 625.3167.

2-106d-anti-anti: colorless amorphous; <KNM-13-166-B2-3> $[\alpha]_D^{22} = -15$ ($c = 0.070$, CHCl₃); <KNM-13-166-B2_0.jws> IR (film) 2985, 2936, 2885, 1380, 1371, 1243, 1215, 1161, 1070 cm⁻¹; <KNM-13-166-B2-3-C6D6-ECA-1H.1> ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1.25 (6H, s, CH₃ x2), 1.28 (6H, s, CH₃ x2), 1.35 (6H, s, CH₃ x2), 1.36 (6H, s, CH₃ x2), 1.43 (6H, s, CH₃ x2), 1.54 (6H, s, CH₃ x2), 3.95 (2H, dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, H1a x2), 4.17 (2H, dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, H1b x2), 4.23 (2H, dd, $J = 9.0, 5.6$ Hz, H5 x2), 4.41 (2H, dd, $J = 6.2, 3.4$ Hz, H3 x2), 4.45 (2H, dd, $J = 9.0, 6.2$ Hz, H4 x2), 4.53 (2H, ddd, $J = 6.7, 6.7, 3.4$ Hz, H2 x2), 4.86 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, H6 x2); <KNM-13-166-B2-C6D6-13C-1.jdf> ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 25.3 (2C), 25.9 (2C), 26.7 (2C), 27.1 (2C), 27.6 (2C), 28.0 (2C), 65.2 (2C), 75.5 (2C), 76.3 (2C), 76.4 (2C), 79.1 (2C), 81.3 (2C), 109.2 (2C), 109.5 (2C), 110.1 (2C); <KNM-13-166-B2-hrms> HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₅₀O₁₂Na [M+Na]⁺ 625.3194, found 625.3196.



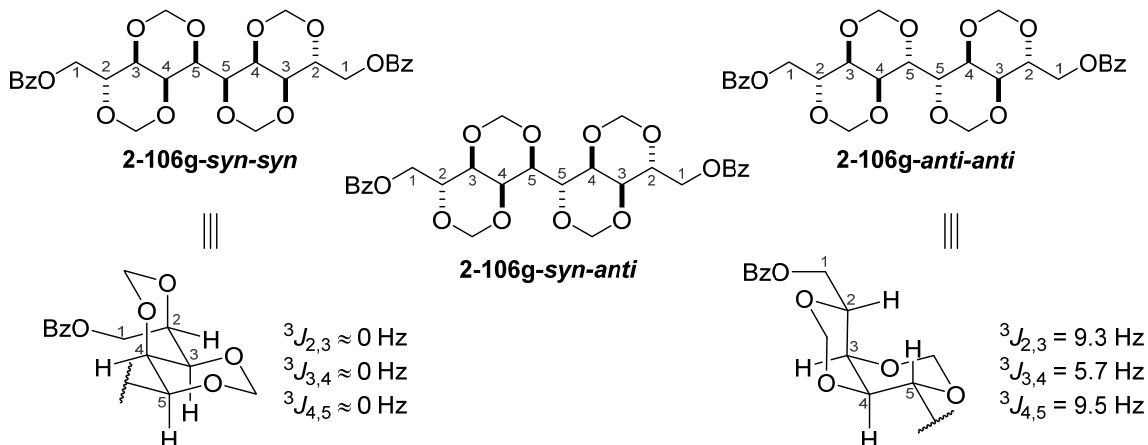
Dimer 2-106e <KNM-13-170>. According to the general procedure B, **2-106e-syn-syn** (9.5 mg, 10 μmol) and inseparable mixture of **2-106e-syn-anti** and **2-106e-anti-anti** (12.8 mg, 13.6 μmol , 5.6 : 1) were obtained from acyl telluride **2-103e** (52.8 mg, 75.2 μmol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/EtOAc 7/1, developed three times). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-106e** was 63%, and the diastereomeric ratio was 43: 49: 9. The analytical data of **2-106e-syn-anti** and **2-106e-anti-anti** were collected by using the mixture.

2-106e-syn-syn: colorless solid; <KNM-13-170-A> m.p. 64-66 $^{\circ}\text{C}$; <KNM-13-170-A> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +7.8$ ($c = 0.48$, CHCl_3); <KNM-13-170-A_0.jws> IR (film) 2987, 2936, 1726, 1281, 1261, 1069, 1027 cm^{-1} ; <KNM-13-170-A-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (6H, s, CH_3 x2), 1.22 (6H, s, CH_3 x2), 1.40 (6H, s, CH_3 x2), 1.42 (6H, s, CH_3 x2), 4.11 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H6 x2), 4.15 (2H, dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, H4 x2), 4.18 (2H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, H5 x2), 4.43 (2H, dd, $J = 6.8, 5.0$ Hz, H3 x2), 4.55 (2H, dd, $J = 12.2, 6.8$ Hz, H1a x2), 4.78 (2H, dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, H1b x2), 5.66 (2H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 3.2$ Hz, H2 x2), 7.37-7.45 (8H, m, aromatic), 7.50-7.58 (4H, m, aromatic), 7.99 (4H, m, aromatic), 8.08 (4H, m, aromatic); <KNM-13-170-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.4 (2C), 26.7 (2C), 27.3 (2C), 27.6 (2C), 63.7 (2C), 71.7 (2C), 77.2 (2C), 78.4 (2C), 78.8 (2C), 80.4 (2C), 109.2 (2C), 110.9 (2C), 128.3 (4C), 128.4 (4C), 129.7 (4C), 129.78 (2C), 129.83 (2C), 130.0 (4C), 133.1 (2C), 133.2 (2C), 165.6 (2C), 166.2 (2C); <KNM-13-170-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{O}_{16}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 961.3617, found 961.3606.

2-106e-syn-anti and **2-106e-anti-anti**: <KNM-13-170-B> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +21.7$ ($c = 0.640$, CHCl_3); <KNM-13-170-B_0.jws> IR (film) 2987, 2937, 1731, 1718, 1281, 1262, 1217, 1111, 1068, 1027 cm^{-1} ; <KNM-13-170-B-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (2.55H, s, CH_3), 1.27 (2.55H, s, CH_3), 1.28 (2.55H, s, CH_3), 1.31 (2.55H, s, CH_3), 1.37 (2.55H, s, CH_3), 1.40 (11.25H, br s, CH_3 x3 and CH_3 x2 x4), 4.17-4.22 (1.70H, m, H4 and H5), 4.24-4.31 (2.00H, m), 4.33-4.41 (1.45H, m), 4.43 (0.85H, dd, $J = 6.3, 4.5$ Hz, H3), 4.48 (0.85H, dd, $J = 5.9, 5.0$ Hz, H3), 4.53-4.66 (3.15H, m), 4.72-4.78 (2.00H, m, H1b x2 and H1b' x2), 5.75 (0.85H, ddd, $J = 8.2, 5.0, 3.2$ Hz, H2), 5.82 (0.85H, ddd, $J = 7.7, 4.5, 3.6$ Hz, H2), 5.93 (0.85H, ddd, $J = 7.7, 3.2, 3.2$ Hz, H2' x2), 7.33-7.45 (8H, m, aromatic), 7.47-7.58 (4H, m, aromatic), 7.94-8.01 (4H, m, aromatic), 8.03-8.11 (4H, m, aromatic);

実験項

<KNM-13-170-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.4, 27.21, 27.24, 27.3, 27.40, 27.44, 27.5, 27.7, 63.47, 63.51, 71.5, 71.7, 74.7, 77.7, 78.6, 79.0, 79.3, 79.85, 79.88, 109.0, 110.3, 110.4, 110.6, 128.25 (2C), 128.31 (2+2+2C), 128.4, 129.6 (2+2C), 129.7 (1+1C), 129.8, 129.87 (2C), 129.91 (2C), 132.9, 133.0, 133.1, 133.2, 165.64, 165.67, 166.16, 166.21 (one peak overlapped with the solvent peaks; the signals of the minor diastereomer were not observed); <KNM-13-170-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{O}_{16}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 961.3617, found 961.3596.



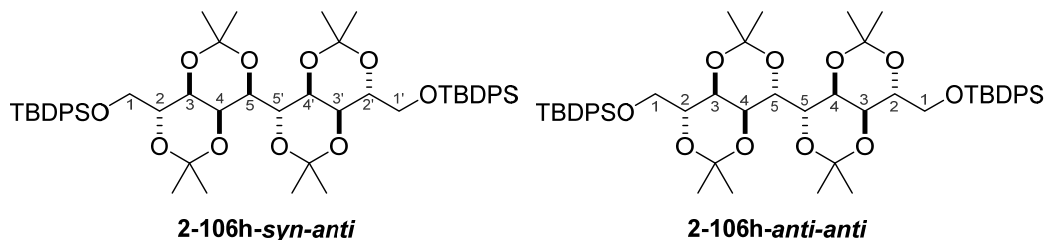
Dimer 2-106g <KNM-13-092>. According to the general procedure B by, **2-106g-syn-syn** (1.9 mg, 3.4 μmol), **2-106g-syn-anti** (6.6 mg, 12 μmol) and **2-106g-anti-anti** (3.8 mg, 6.8 μmol) were obtained from acyl telluride **2-103g** (41.8 mg, 81.6 μmol). The purification was performed by using PTLC (*n*-hexane/EtOAc 1/1). Accordingly, the combined yield of three diastereomers **2-106g** was 54%, and the diastereomeric ratio was 15: 54: 31.

2-106g-syn-syn: colorless solid; <KNM-13-092-C> m.p. 87-89 $^\circ\text{C}$; <KNM-13-092-C> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.6$ ($c = 0.095$, CHCl_3); <KNM-13-092-C_0.jws> IR (film) 2994, 2879, 1717, 1272, 1103, 1043 cm^{-1} ; <KNM-13-092-C-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (2H, br s, H3, H4 or H5 x2), 3.83 (2H, br s, H3, H4 or H5 x2), 4.02 (2H, br s, H3, H4 or H5 x2), 4.32 (2H, dd, $J = 6.3, 5.4 \text{ Hz}$, H2 x2), 4.50 (2H, dd, $J = 11.8, 5.4 \text{ Hz}$, H1a x2), 4.78 (2H, dd, $J = 11.8, 6.3 \text{ Hz}$, H1b x2), 4.83 (2H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$ x2), 4.95 (2H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$ x2), 4.98 (2H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$ x2), 5.28 (2H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$ x2), 7.48 (4H, dd, $J = 7.7, 7.3 \text{ Hz}$, aromatic), 7.60 (2H, m, aromatic), 8.04 (4H, m, aromatic); <KNM-13-092-C-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 62.2 (2C), 65.9 (2C), 71.0 (2C), 74.2 (2C), 76.5 (2C), 88.4 (2C), 93.1 (2C), 128.6 (4C), 129.3 (2C), 129.7 (4C), 133.6 (2C), 166.2 (2C); <KNM-13-092-C-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 581.1629, found 581.1621.

2-106g-syn-anti: colorless solid; <KNM-13-092-B> m.p. 85-87 $^\circ\text{C}$; <KNM-13-092-B> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +22$ ($c = 0.33$, CHCl_3); <KNM-13-092-B_0.jws> IR (film) 2995, 2960, 2878, 1716, 1273, 1180, 1100, 1026 cm^{-1} ; <KNM-13-092-B-1H-1.jdf> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (1H, br s), 3.92-3.97 (3H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 2.7, 2.7 \text{ Hz}$), 4.29-4.37 (3H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 12.2, 3.2 \text{ Hz}$, H1a), 4.58 (1H, dd, J

= 12.2, 6.8 Hz, H1a), 4.57 (1H, dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, H1a), 4.71 (2H, dd, $J = 12.2, 6.8$ Hz, H1b x2), 4.75 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 4.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 5.02 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 5.04 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 5.06 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 5.09 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 5.115 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 5.123 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO), 7.42-7.50 (4H, m, aromatic), 7.55-7.63 (2H, m, aromatic), 8.00-8.09 (4H, m, aromatic); <KNM-13-092-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 61.4, 63.0, 66.7, 68.1, 68.2, 71.3, 72.1, 73.1, 73.7, 76.5, 88.70, 88.75, 88.9, 92.9, 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.2, 129.4, 129.7 (2+2C), 133.4, 133.5, 166.2, 166.3; <KNM-13-092-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{30}O_{12}Na$ $[M+Na]^+$ 581.1629, found 581.1624.

2-106g-anti-anti: colorless solid; <KNM-13-092-A> m.p. 74-76 °C; <KNM-13-092-A> $[\alpha]_D^{23} = +60$ ($c = 0.19$, $CHCl_3$); <KNM-13-092-A_0.jws> IR (film) 2956, 2877, 2783, 1716, 1274, 1189, 1105, 1040, 1027 cm^{-1} ; <KNM-13-092-A-C6D6-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 4.06 (2H, dd, $J = 9.3, 5.7$ Hz, H3 x2), 4.13 (2H, ddd, $J = 9.3, 6.6, 2.7$ Hz, H2 x2), 4.14 (2H, d, $J = 9.5$ Hz, H5 x2), 4.31 (2H, dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, H1a x2), 4.41 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO x2), 4.50 (2H, dd, $J = 9.5, 5.7$ Hz, H4 x2), 4.53 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO x2), 4.64 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, OCH_AH_BO x2), 4.66 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, OCH_AH_BO x2), 4.69 (2H, dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz, H1b x2), 7.07 (4H, m Hz, aromatic), 7.11 (2H, m, aromatic), 8.20 (4H, m, aromatic); <KNM-13-092-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 63.7 (2C), 64.8 (2C), 66.7 (2C), 69.6 (2C), 70.9 (2C), 88.2 (2C), 89.1 (2C), 128.5 (4C) 129.6, (2C), 129.7 (4C), 133.3 (2C), 166.4 (2C); <KNM-13-092-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{30}O_{12}Na$ $[M+Na]^+$ 581.1629, found 581.1621.



Dimer 2-106h <KNM-13-084>. According to the general procedure B, **2-106h-syn-anti** (9.9 mg, 11 μ mol) and **2-106h-anti-anti** (6.7 mg, 7.1 μ mol) were obtained from acyl telluride **2-103h** (34.9 mg, 49.7 μ mol). The purification was performed by using PTLC (n -hexane/EtOAc 10/1, developed twice). Accordingly, the combined yield of two diastereomers **2-106h** was 71%, and the diastereomeric ratio was 0: 60: 40.

2-106h-syn-anti: colorless amorphous; <KNM-13-084-B> $[\alpha]_D^{22} = -15$ ($c = 0.50$, $CHCl_3$); <KNM-13-084-B_0.jws> IR (film) 2988, 2933, 2858, 1380, 1222, 1112 cm^{-1} ; <KNM-13-084-PTLC-B-1H-1.jdf> 1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.17 (3H, s, CH_3), 1.20 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.22 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 1.27 (3H, s, CH_3), 1.31 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.46 (6H, s, CH_3 x2), 3.57 (1H, dd, $J = 2.7, 2.5$ Hz, H4), 3.81 (1H, dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, H3), 3.82 (1H, dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, H5), 3.90 (2H, d, $J = 5.0$ Hz, H1a and H1b), 3.93 (1H, dd, J

実験項

= 7.2, 3.9 Hz, H4'), 3.99-4.03 (3H, m, H1a', H1b' and H3'), 4.09 (1H, ddd, $J = 5.7, 5.0, 5.0$ Hz, H2), 4.11-4.17 (1H, m, H2'), 4.43 (1H, dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, H5'), 7.21-7.29 (12H, m, aromatic), 7.81-7.95 (8H, m, aromatic); <KNM-13-084-B-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 19.3, 19.58, 19.62, 23.7, 23.9, 24.5, 24.6, 24.8, 25.7, 27.0 (3+3C), 29.8, 60.6, 65.1, 65.5, 66.9, 68.8, 69.9, 71.3, 72.3, 72.6, 74.6, 97.8, 100.2, 100.8, 101.2, 129.90, 129.92, 130.0 (1+1C), 134.0, 134.09, 134.14, 134.2, 136.07 (2C), 136.13 (2C), 136.21 (2C), 136.23 (2C), (Other four aromatic peaks (8 carbons) overlapped with the solvent peaks.); <KNM-13-080-B-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{O}_{10}\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 961.4713, found 961.4699.

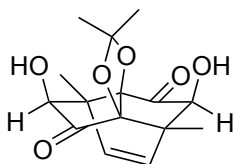
2-106h-anti-anti: colorless amorphous; <KNM-13-084-A> $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.2$ ($c = 0.34$, CHCl_3); <KNM-13-084-A_0.jws> IR (film) 2986, 2933, 2858, 1379, 1218, 1113, 1082, 1038 cm^{-1} ; <KNM-13-080-PTLC-A-C6D6-2.jdf> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.19 (18H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3 \times 2$), 1.23 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.34 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.35 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.40 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.94 (2H, dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, H1a $\times 2$), 3.98 (2H, dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, H1b $\times 2$), 4.03 (2H, dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, H3 $\times 2$), 4.11 (2H, ddd, $J = 8.7, 6.0, 2.3$ Hz, H2 $\times 2$), 4.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H5 $\times 2$), 4.49 (2H, dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, H4 $\times 2$), 7.20-7.27 (12H, m, aromatic), 7.83-7.90 (8H, m, aromatic); <KNM-13-084-A-13C-1.jdf> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 19.6 (2C), 23.9 (2C), 24.0 (2C), 24.7 (2C), 24.8 (2C), 27.0 (6C), 64.8 (2C), 67.1 (2C), 67.9 (2C), 68.5 (2C), 71.6 (2C), 100.8 (2C), 101.4 (2C), 129.9 (2+2C), 134.1 (2C), 134.2 (2C), 136.1 (4C), 136.2 (4C) (other two aromatic peaks (8 carbons) overlapped with the solvent peak.); <KNM-13-080-A-hrms> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{O}_{10}\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 961.4713, found 961.4701.

参考文献・脚注

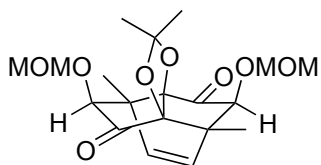
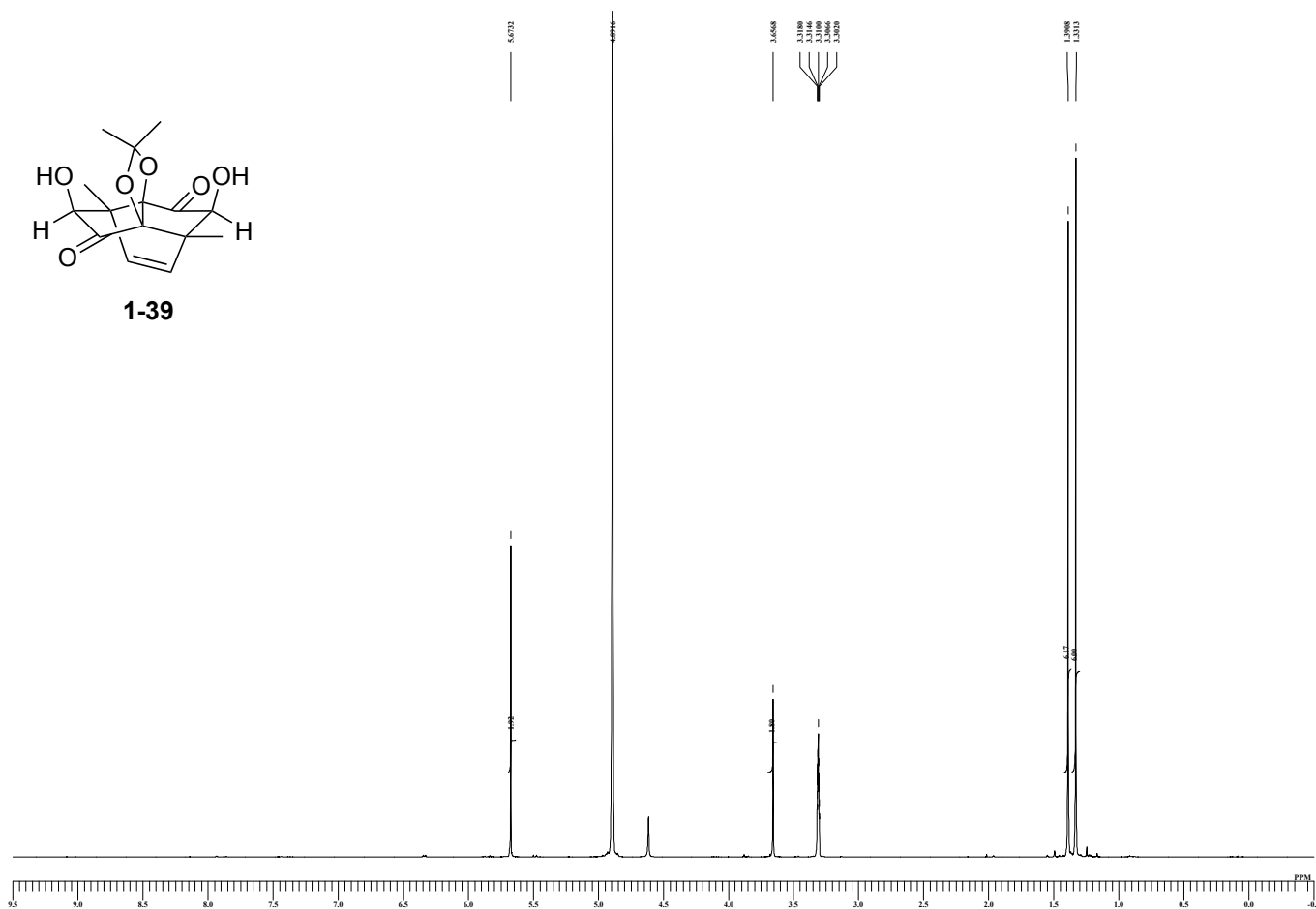
- 1) Nagatomo, M.; Koshimizu, M.; Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916.
- 2) 小清水正樹, 修士論文, 東京大学, 2014.
- 3) Urabe, D.; Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1615.
- 4) Leach, A. G.; Wang, R.; Wohlhieter, G. E.; Khan, S. I.; Jung, M. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4271.
- 5) (a) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392. (b) Takeda, N.; Imamoto, T. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 228.
- 6) (a) Harrington, P. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509. (b) Boger, D. L.; Hong, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515.
- 7) The polyol structures have a propensity to form the corresponding borates with B₂O₃ leached from borosilicate glassware. Therefore, these reactions were carried out in quartz glass flask, and soda-lime glassware was used for the purification, and quartz glass tube was used for the NMR experiments. For related examples, see: (a) Kawamura, A.; Guo, J.; Itagaki, Y.; Bell, C.; Wang, Y.; Hauptert, G. T., Jr.; Magil, S.; Gallagher, R. T.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 6654. (b) Kawamura, A.; Abrell, L. M.; Maggiali, F.; Berova, N.; Nakanishi, K.; Labutti, J.; Magil, S.; Hauptert, G. T. Jr.; Hamlyn, J. M. *Biochemistry* **2001**, *40*, 5835.
- 8) Deslongchamps, P.; Bélanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H.-J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Durand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C.-C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J.-P.; Marazza, F.; Martino, R.; Moreau, C.; Ruest, L.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 186.
- 9) (a) Chen, W.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6025. (b) Chen, W.; Stephenson, E. K.; Cava, M. P.; Jackson, Y. A. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 151.
- 10) Gunnarsson, K.; Ragnarsson, U. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 944.
- 11) Arnold, Z.; Dvořák, D.; Havránek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1637.
- 12) Ethyl ester **S4** was presumably generated through the reaction of **D** with the acylated Et₃N derivative.
- 13) Zheng, J.; Yin, B.; Huang, W.; Li, X.; Yao, H.; Liu, Z.; Zhang, J.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5094.
- 14) Waterhouse, A. L.; Holden, I.; Casida, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1011.
- 15) Chevrier, C.; Le Nouën, D.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1202.
- 16) Francisco, C. G.; Martín, C. G.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2099.
- 17) Zipse, H.; Artin, E.; Wnuk, S.; Lohman, G. J. S.; Martino, D.; Griffin, R. G.; Kacprzak, S.;

- Kaup, M.; Hoffman, B.; Bennati, M.; Stubbe, J.; Lees, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 200.
- 18) Xu, R.; Liu, F.; Liu, Y.; Chen, B.; Liu, F.-W. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 855.
- 19) Esmurziev, A. M.; Simic, N.; Hoff, B. H.; Sundby, E. *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 348-367.
- 20) Esmurziev, A.; Sundby, E.; Hoff, B. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1592.
- 21) Yamamoto, K.; Sato, Y.; Ishimori, A.; Miyairi, K.; Okuno, T.; Nemoto, N.; Shimizu, H.; Kidokoro, S.; Hashimoto, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 2039.
- 22) Cohen, N.; Banner, B. L.; Lopresti, R. J.; Wong, F.; Rosenberger, M.; Liu, Y.-Y.; Thom, E.; Liebman, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3661.
- 23) (a) Paulsen, H.; Schüller, M.; Heitmann, A.; Nashed, M. A.; Redlich, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 675. (b) Krohn, K.; Börner, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6063.
- 24) Lavilla, C.; Martínez de Ilarduya, A.; Alla, A.; García-Martín, M. G.; Galbis, J. A.; Muñoz-Guerra, S. *Macromolecules* **2012**, *45*, 8257.
- 25) Dondoni, A.; Marra, A.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3324.
- 26) Esmurziev, A. M.; Reimers, A.; Andreassen, T.; Simic, N.; Sundby, E.; Hoff, B. H. *Molecules* **2012**, *17*, 820.
- 27) Matsumura, S. Ph.D. Thesis, The University of Tokyo, 2014.

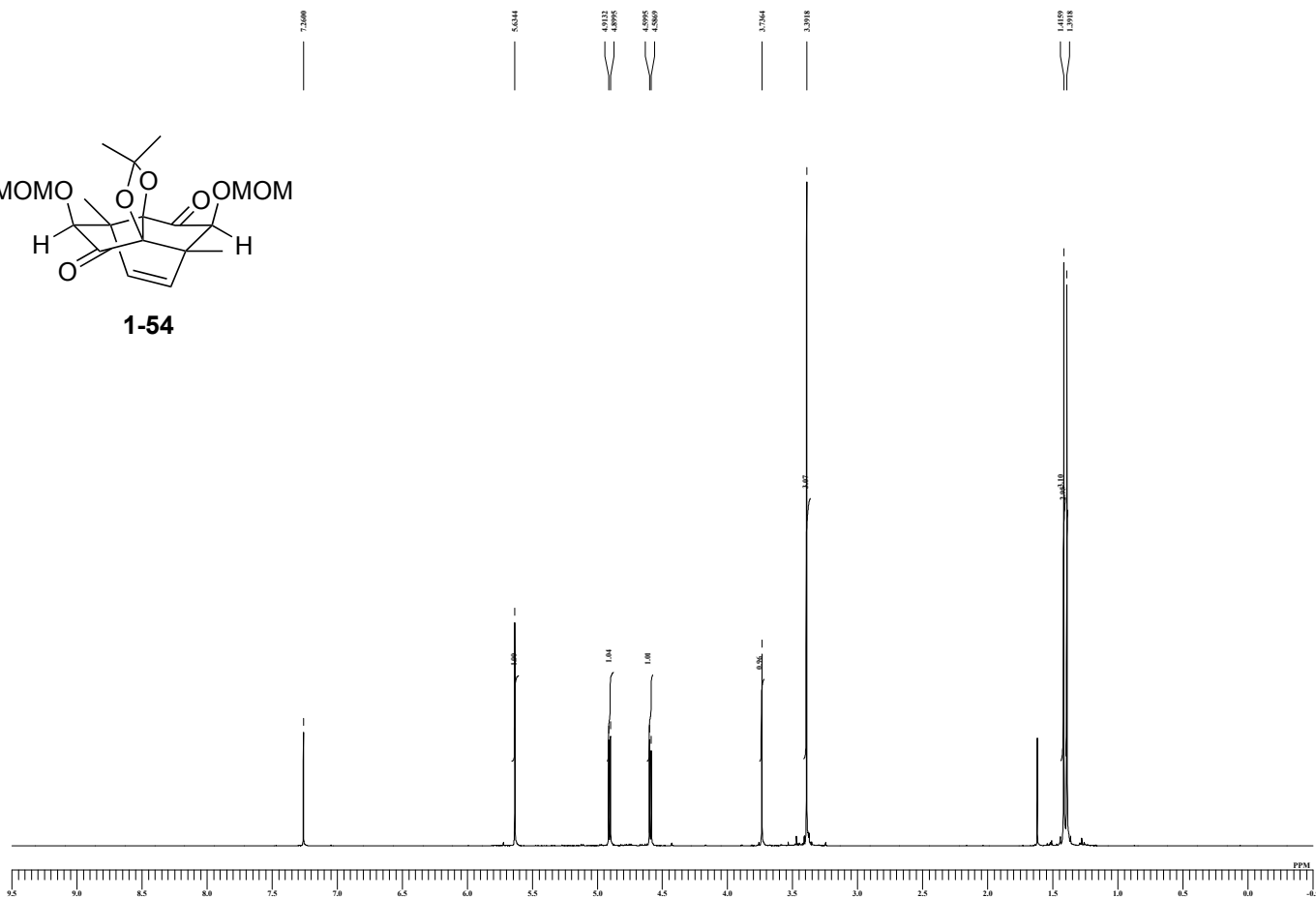
スペクトルデータ

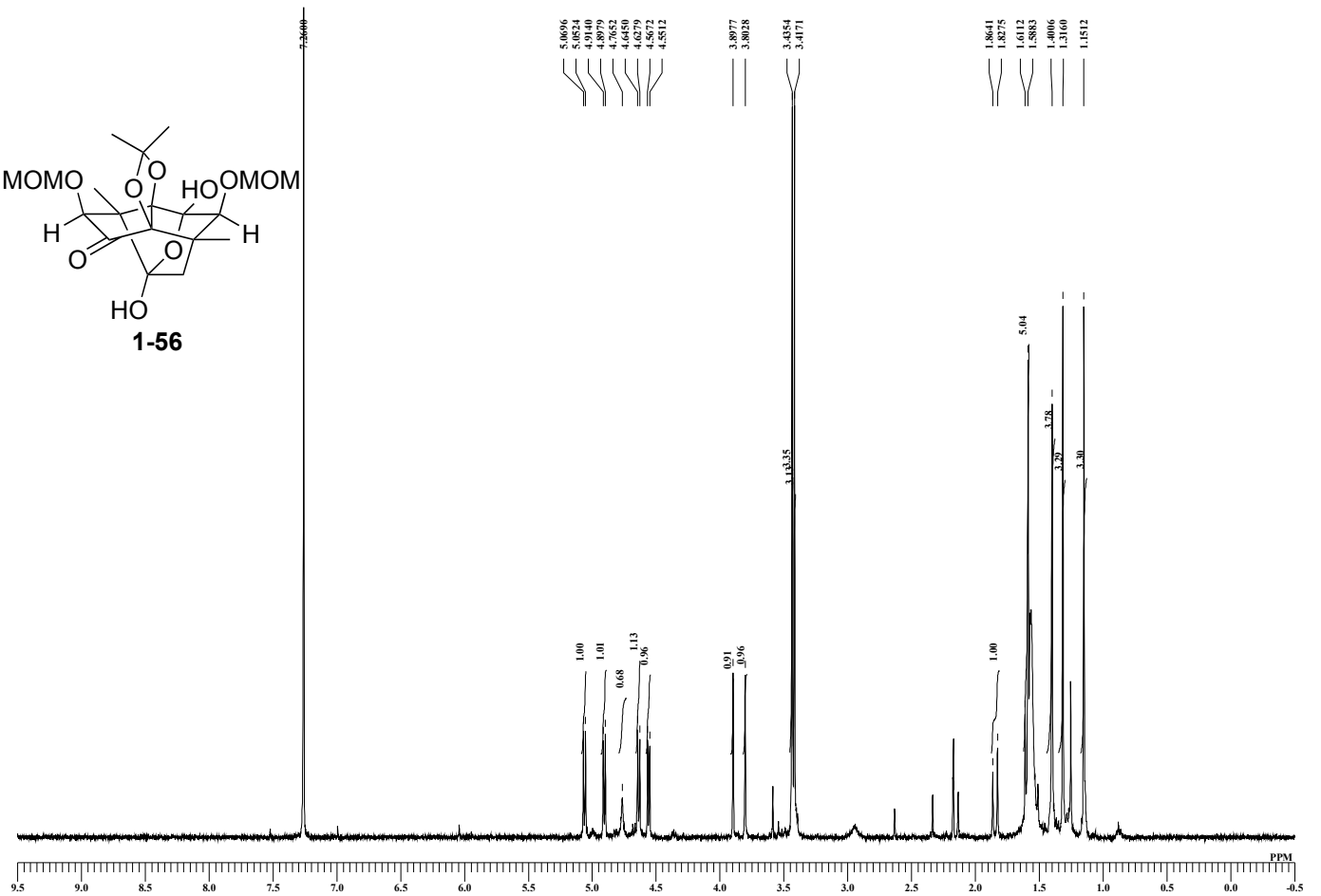
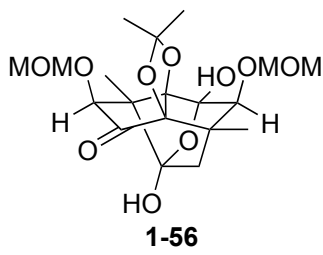
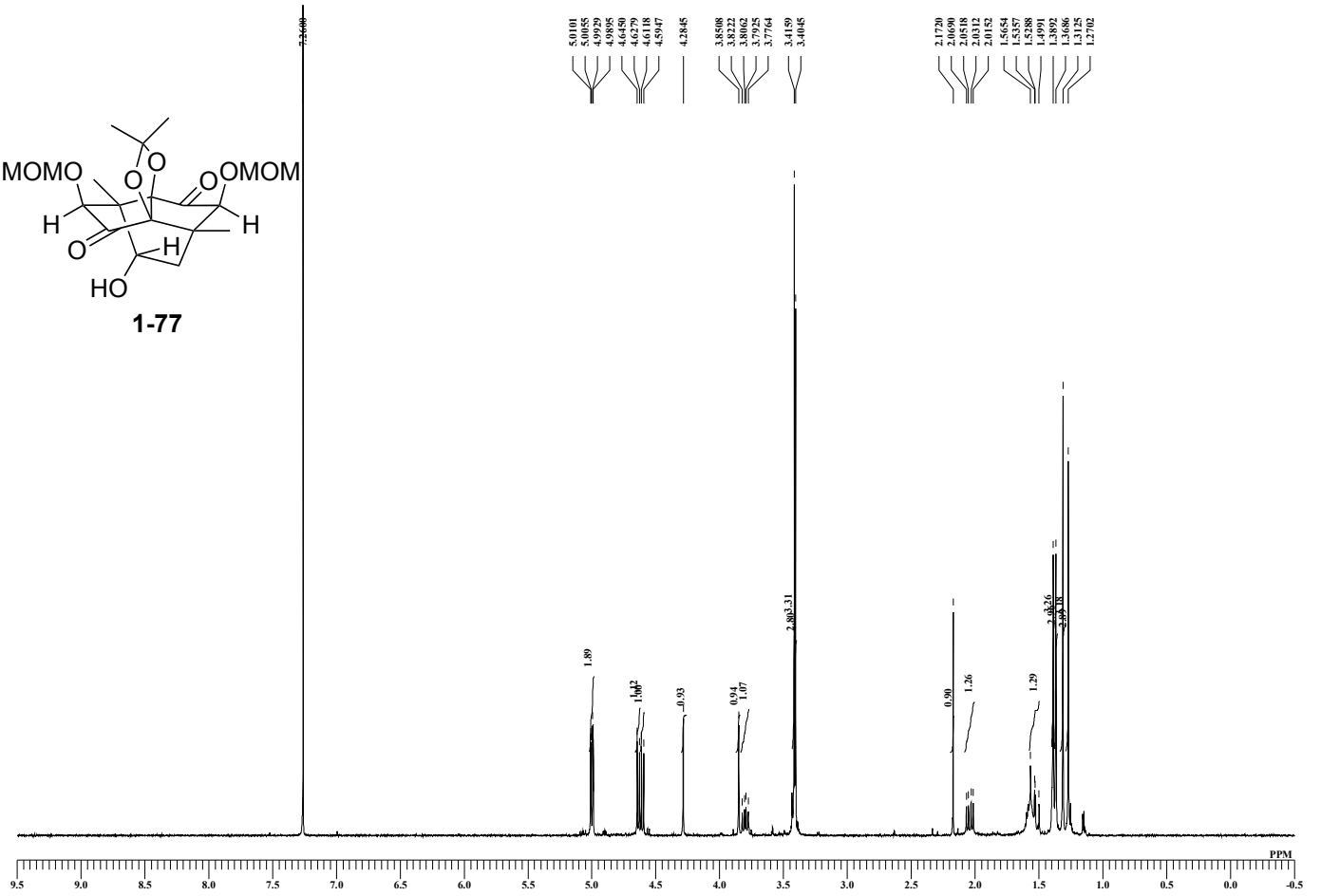
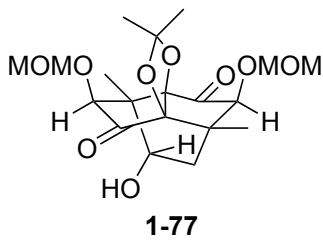


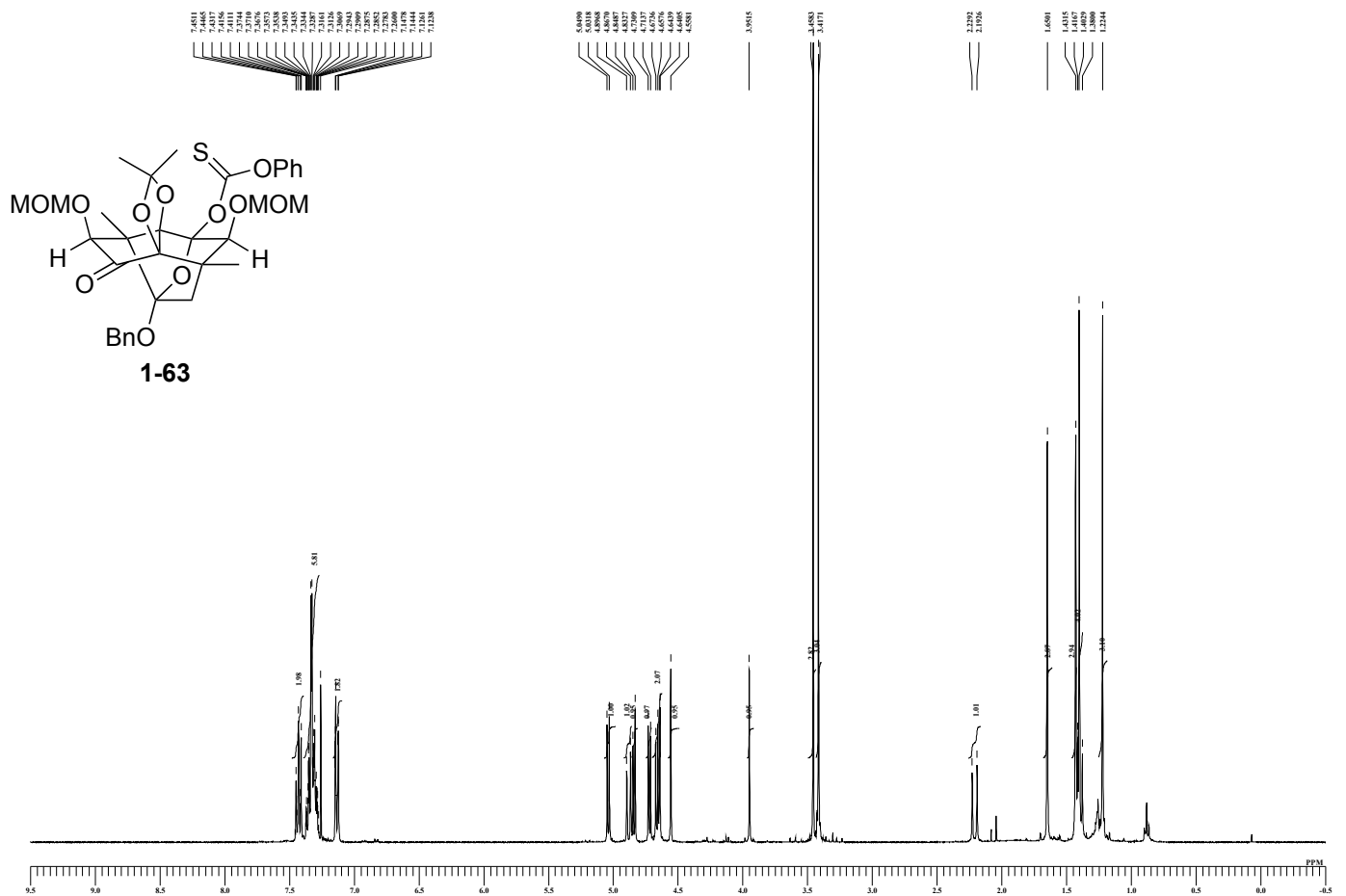
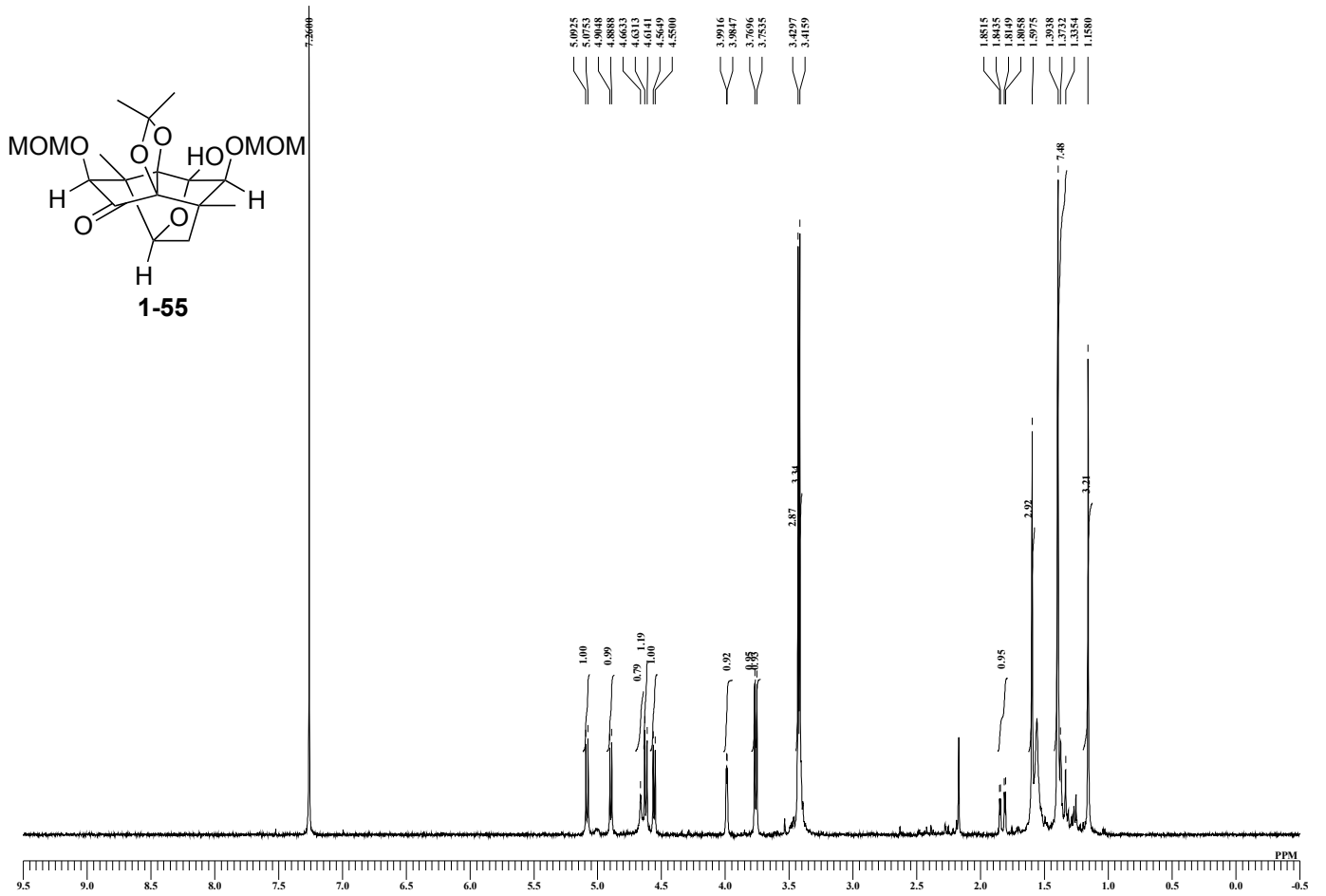
1-39

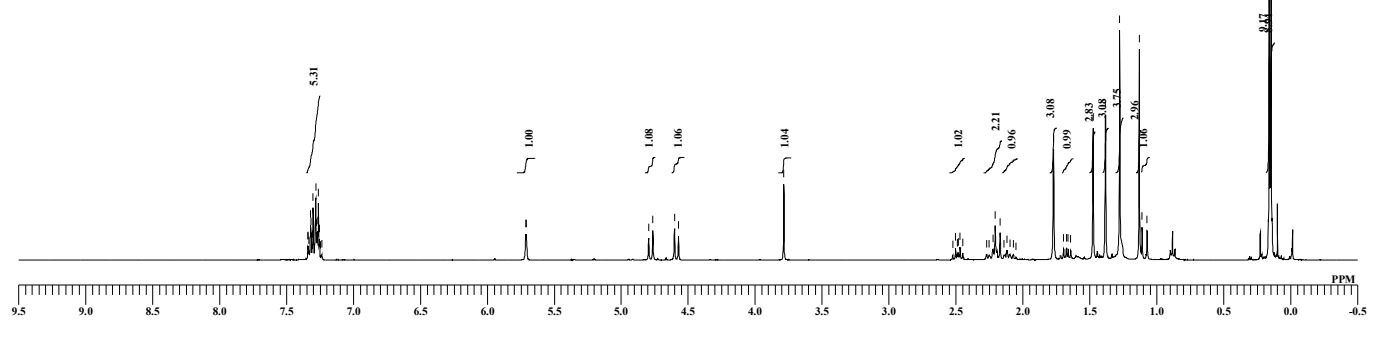
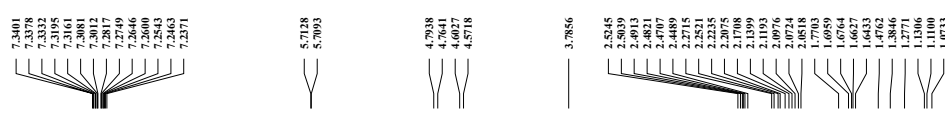
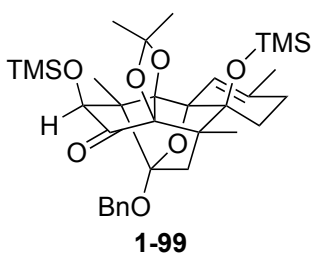
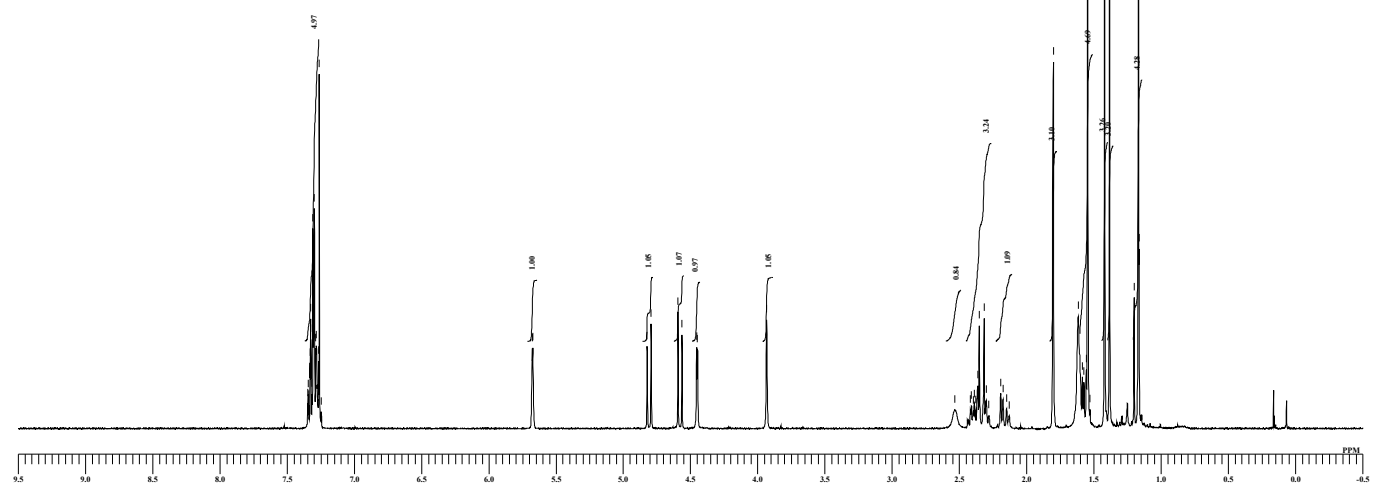
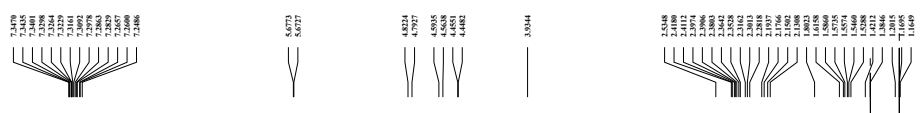
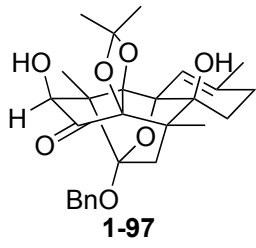


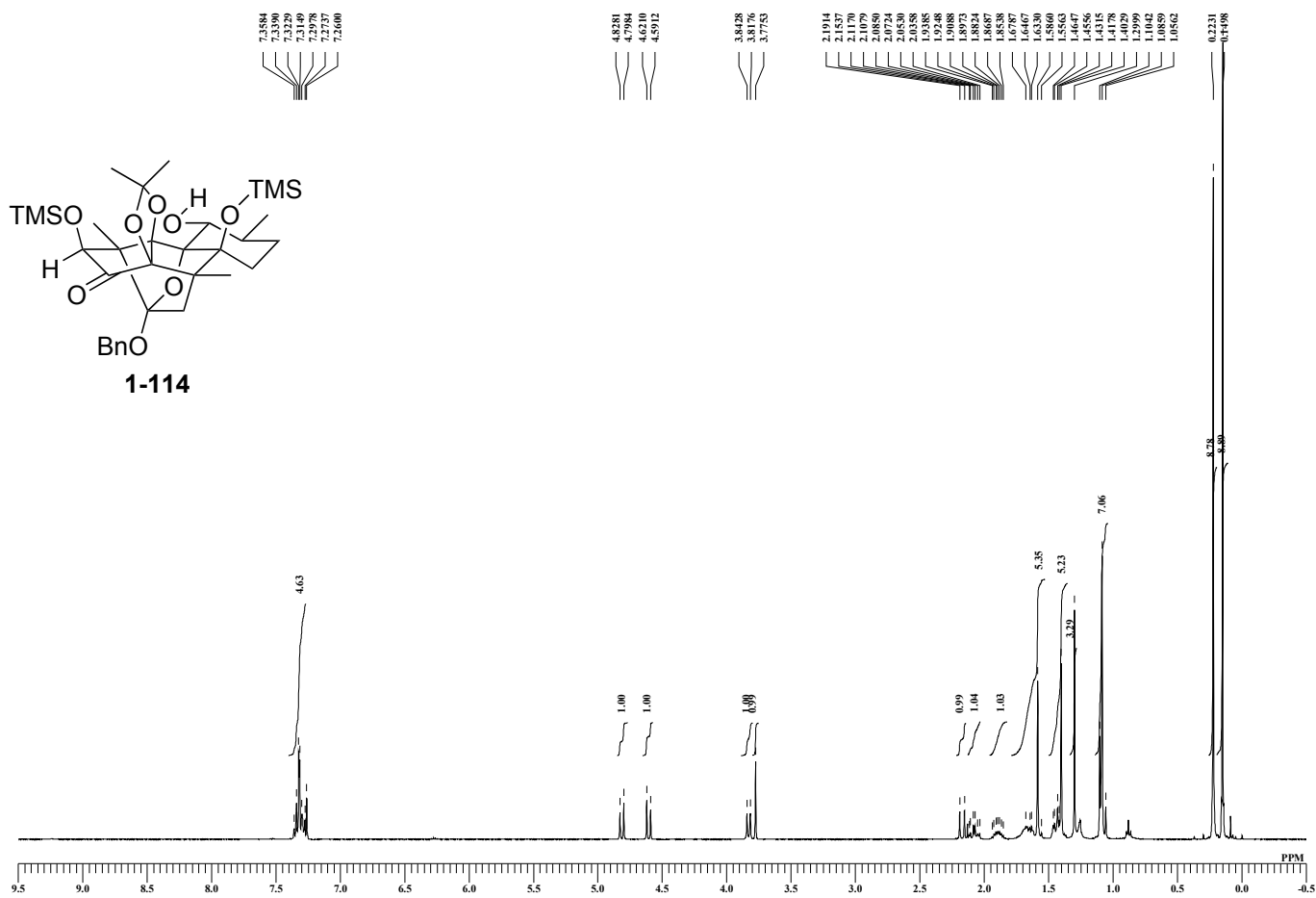
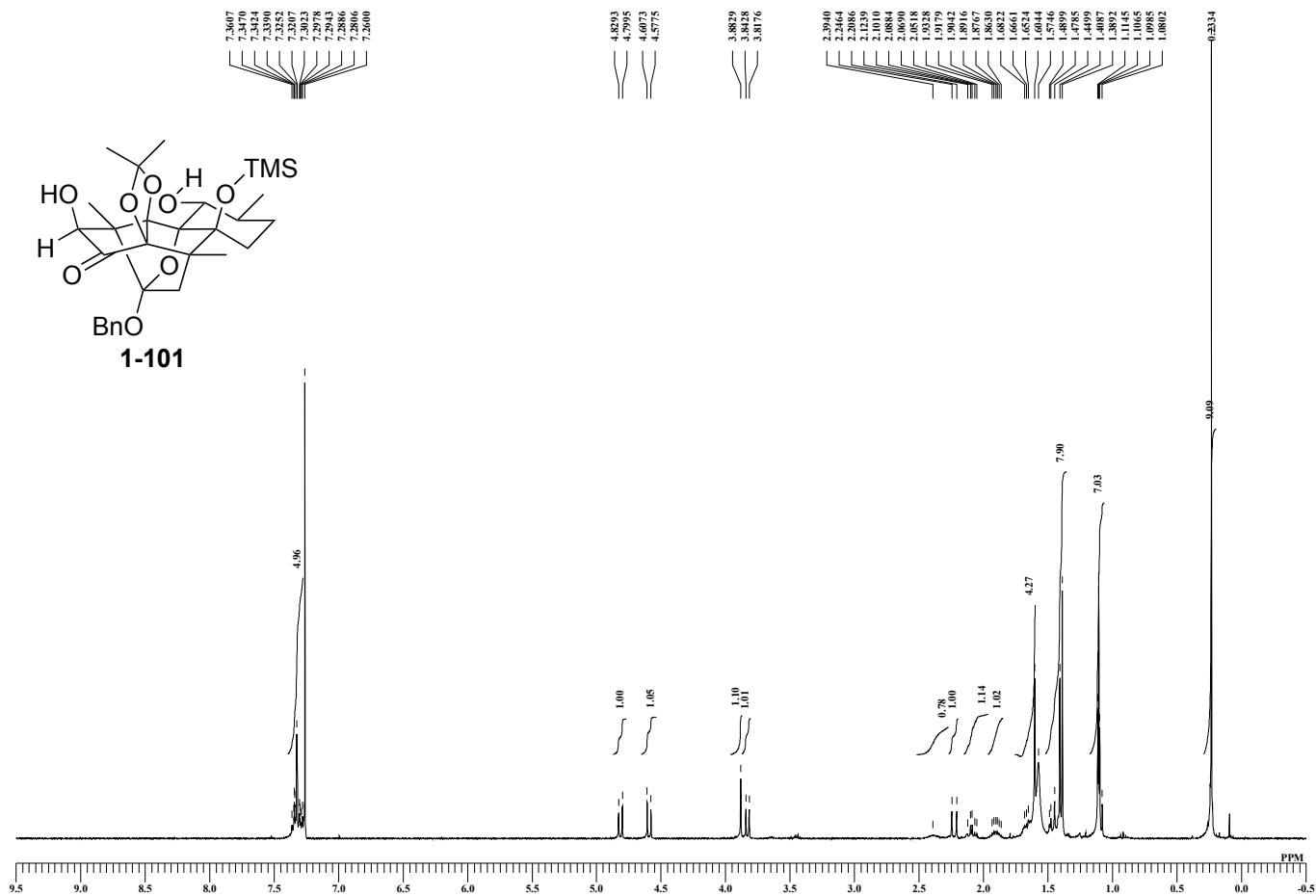
1-54

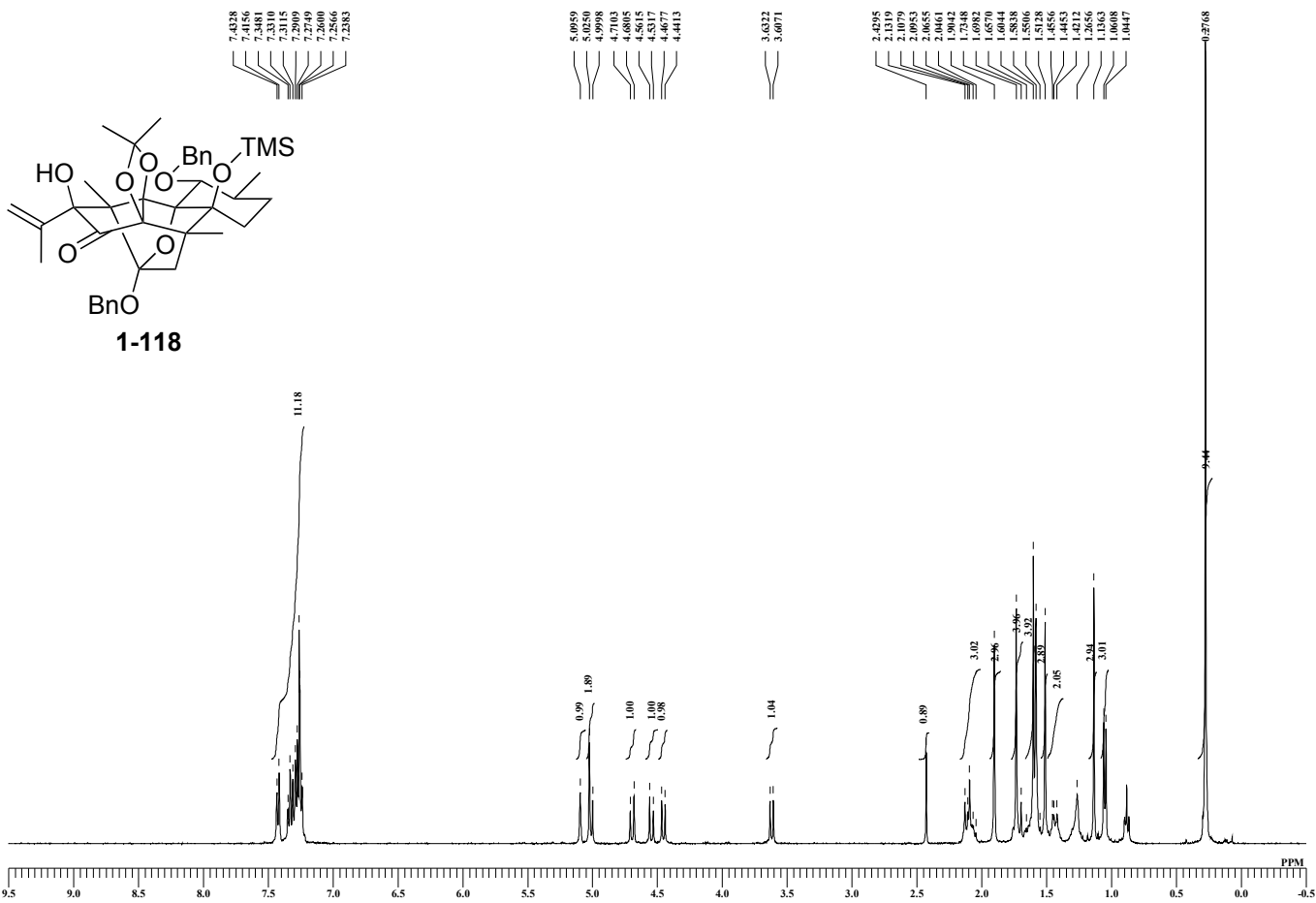
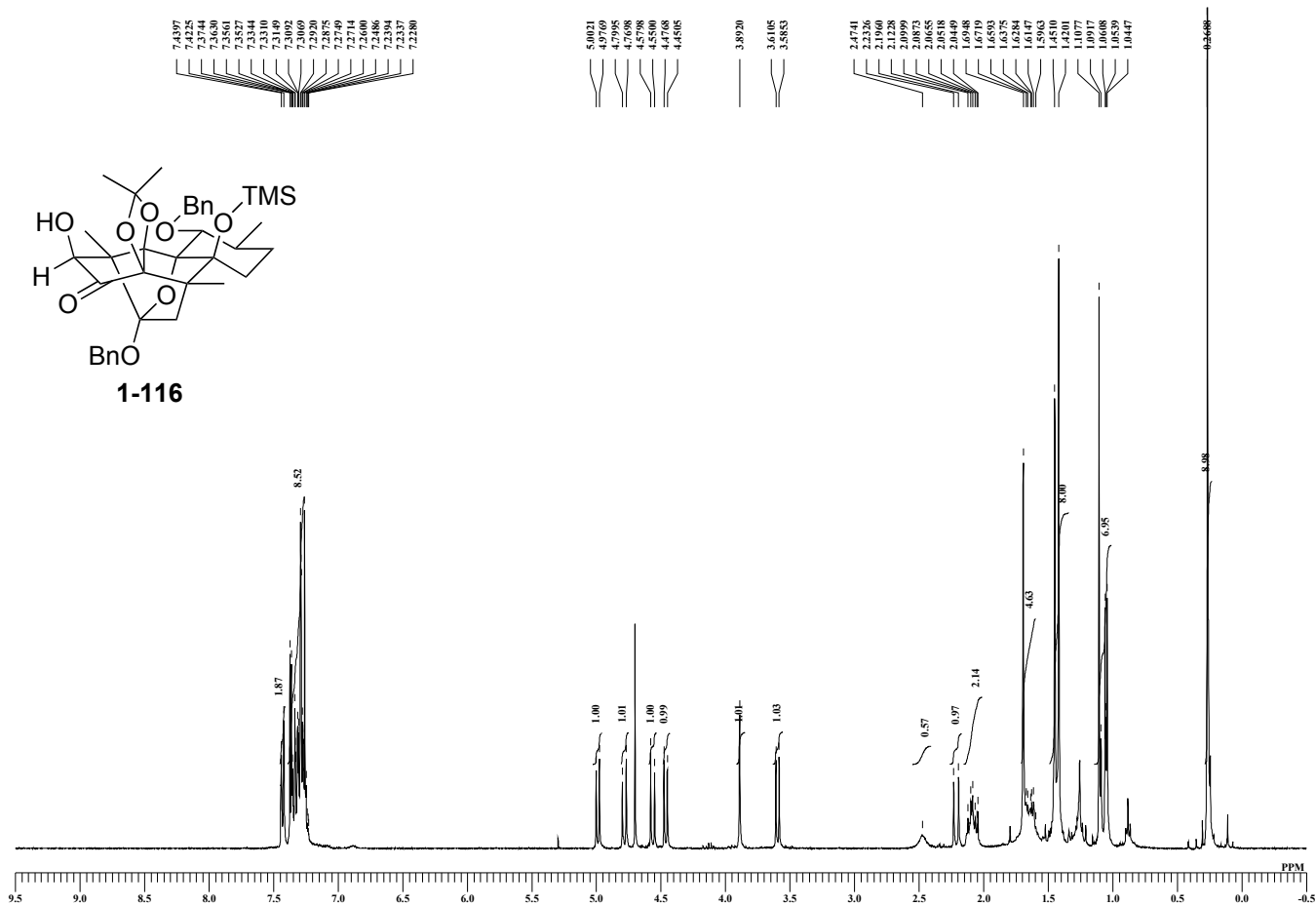
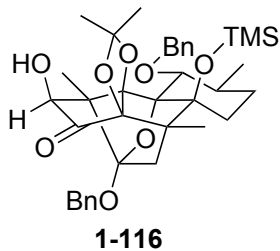


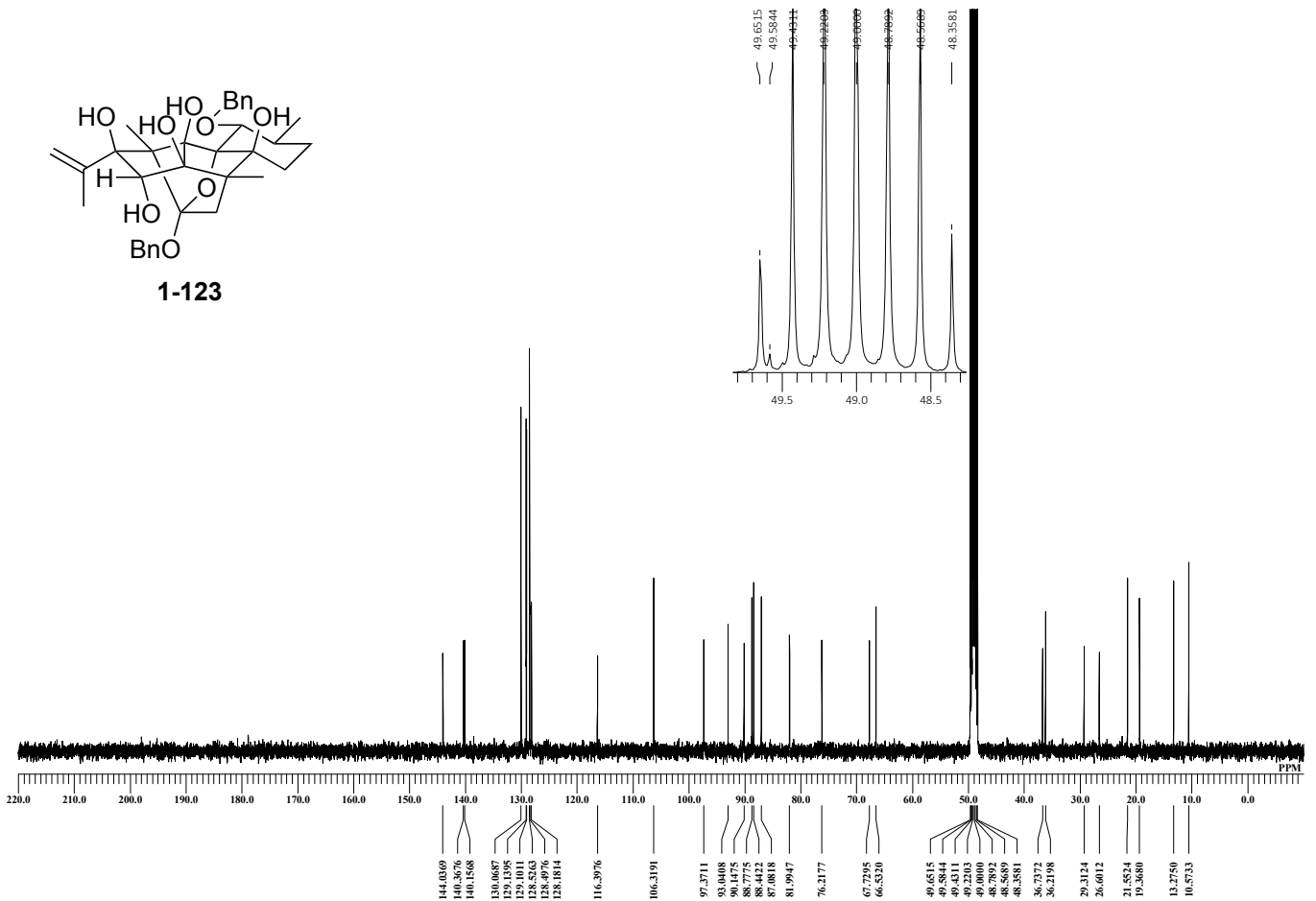
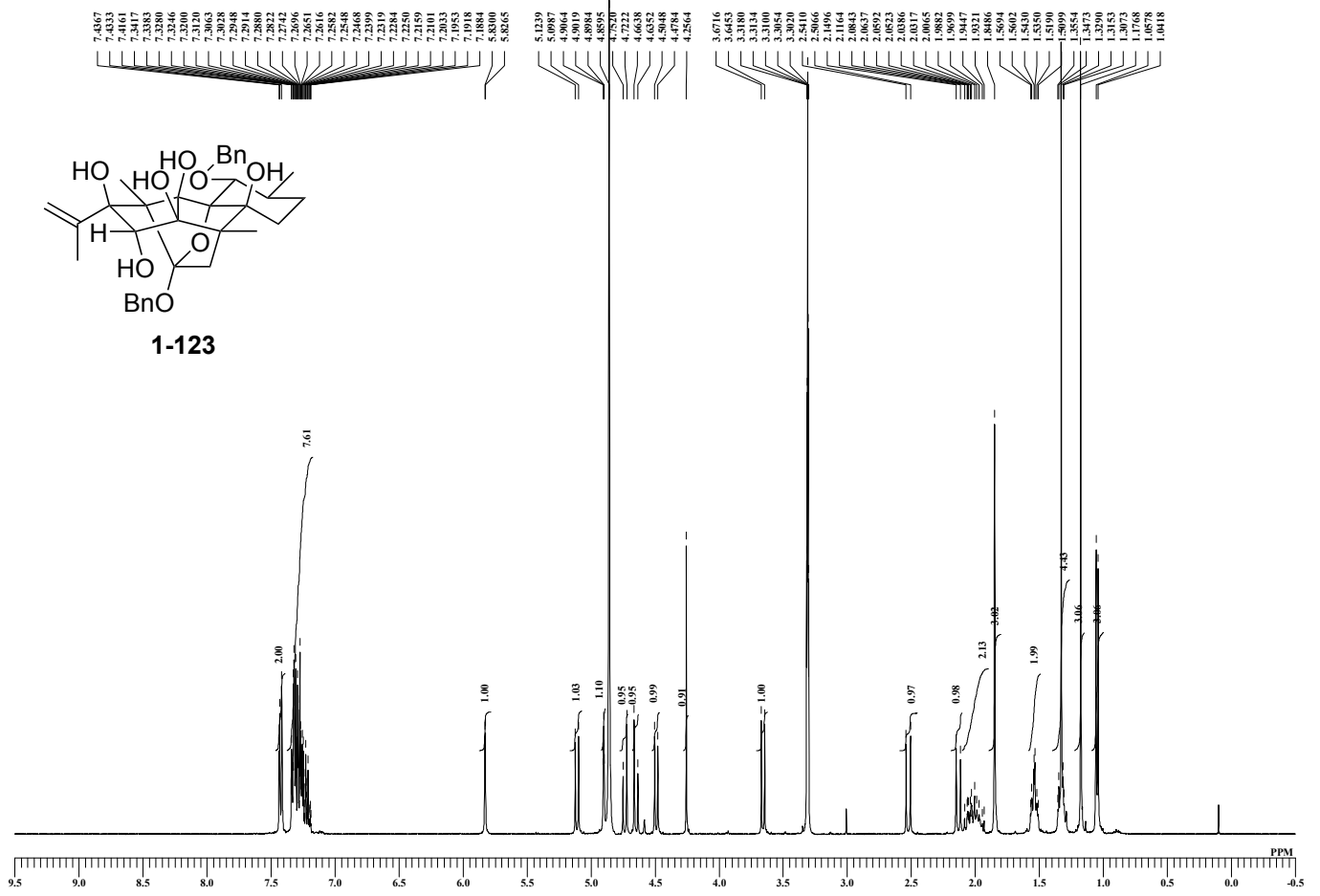


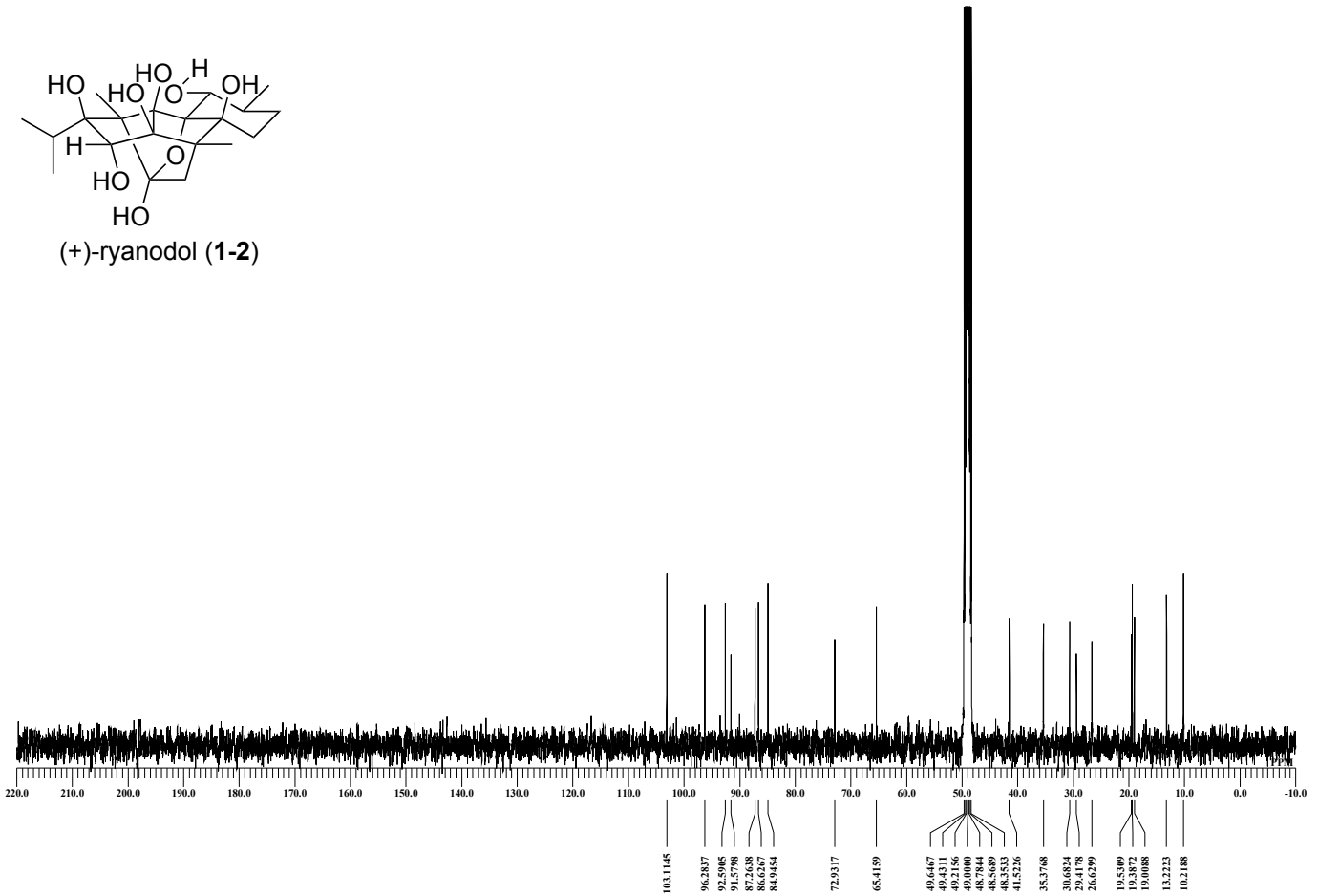
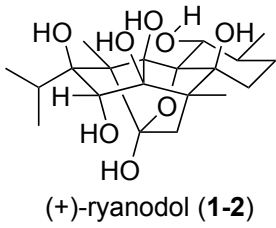
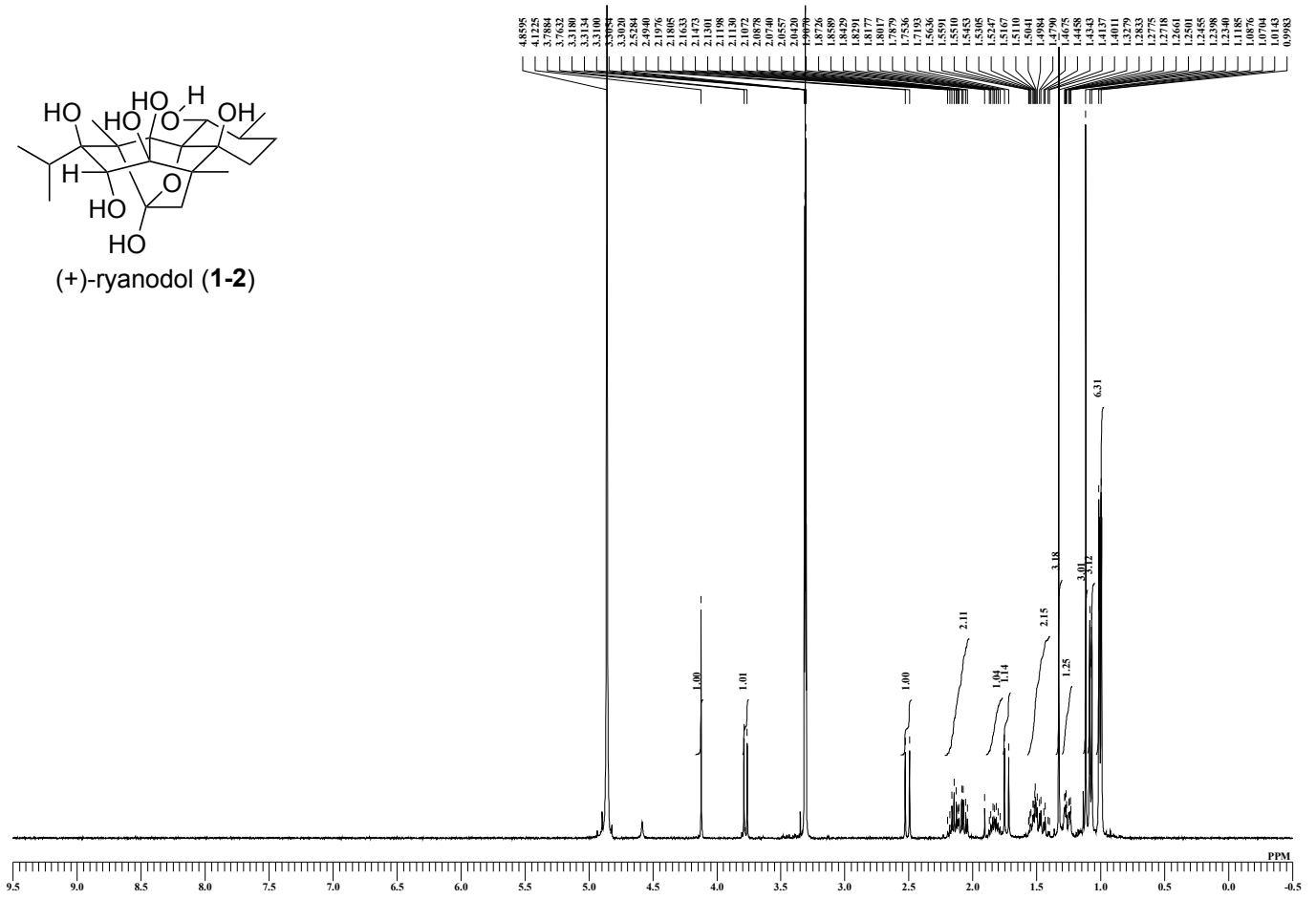
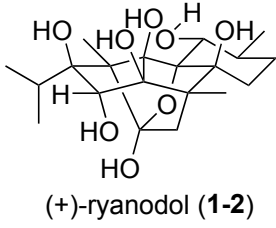


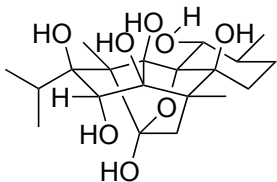




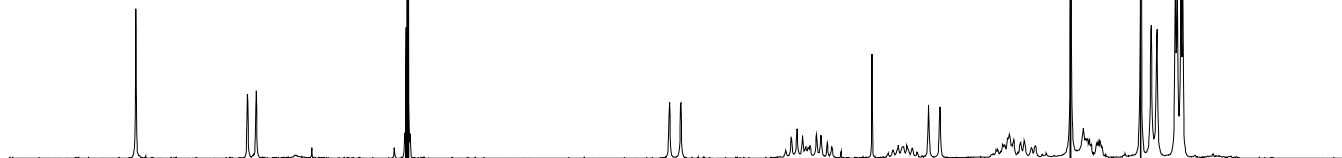




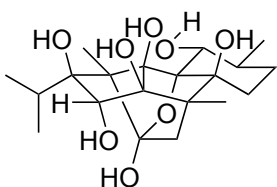
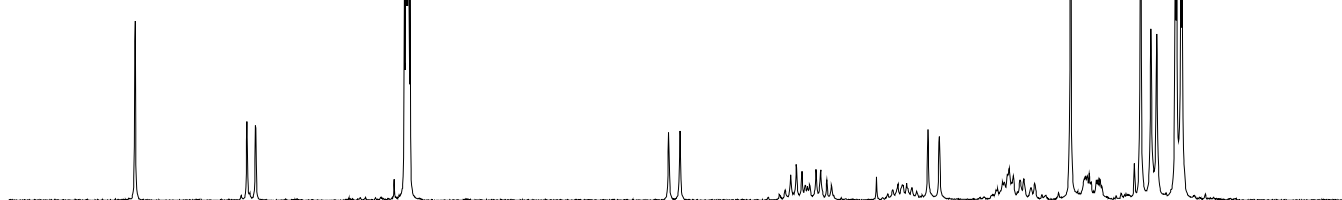




authentic (+)-ryanodol (1-2)



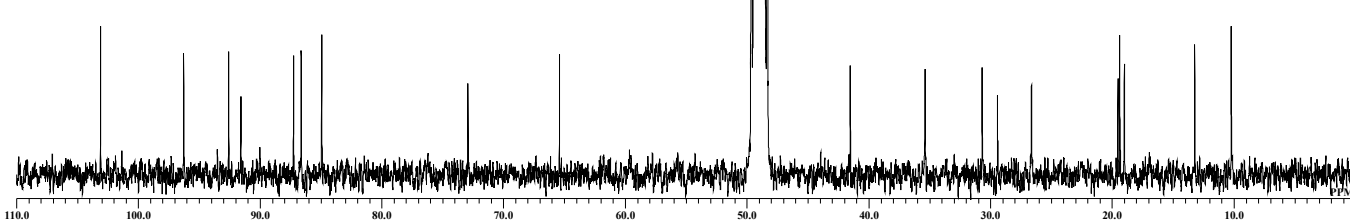
synthetic (+)-ryanodol (1-2)

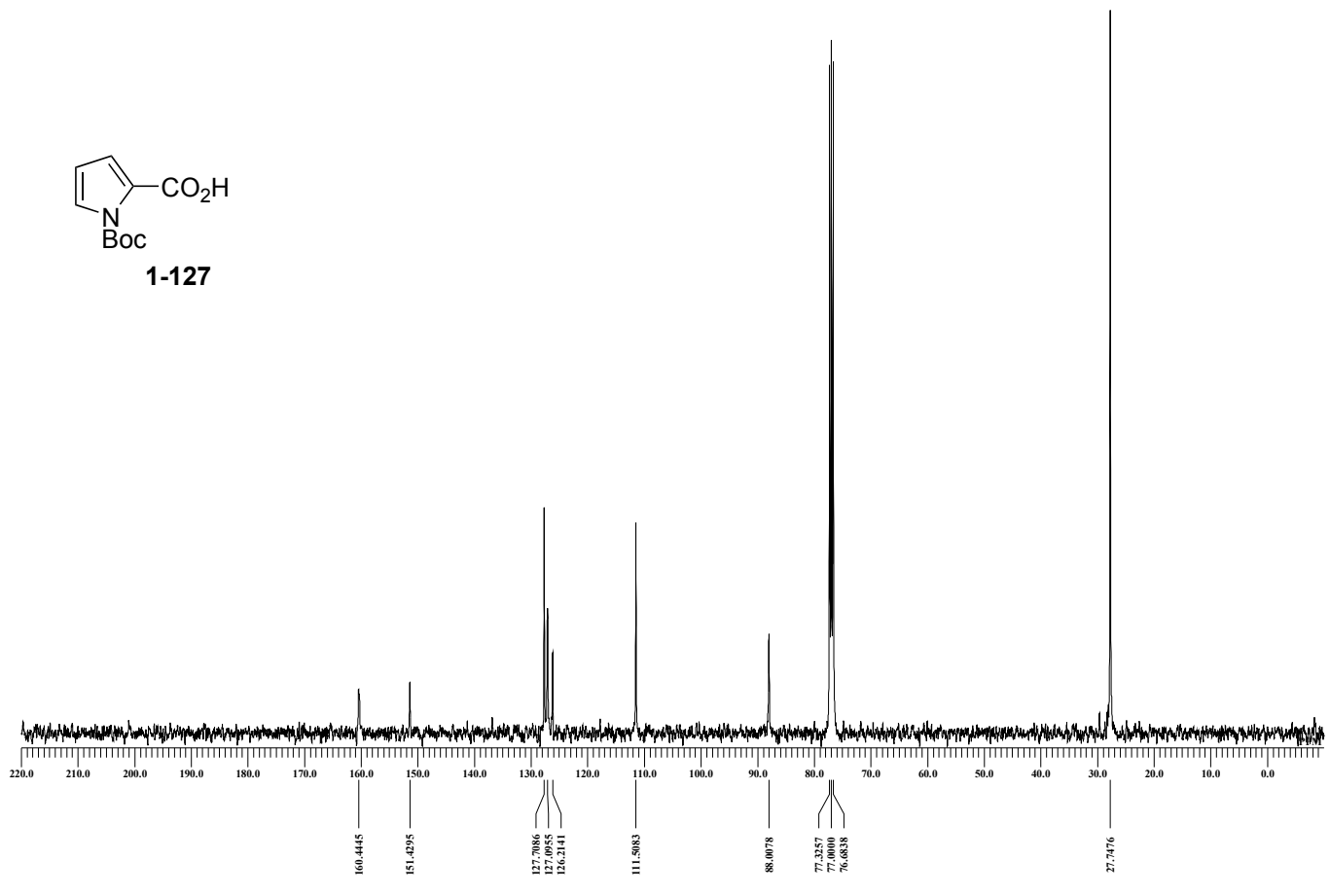
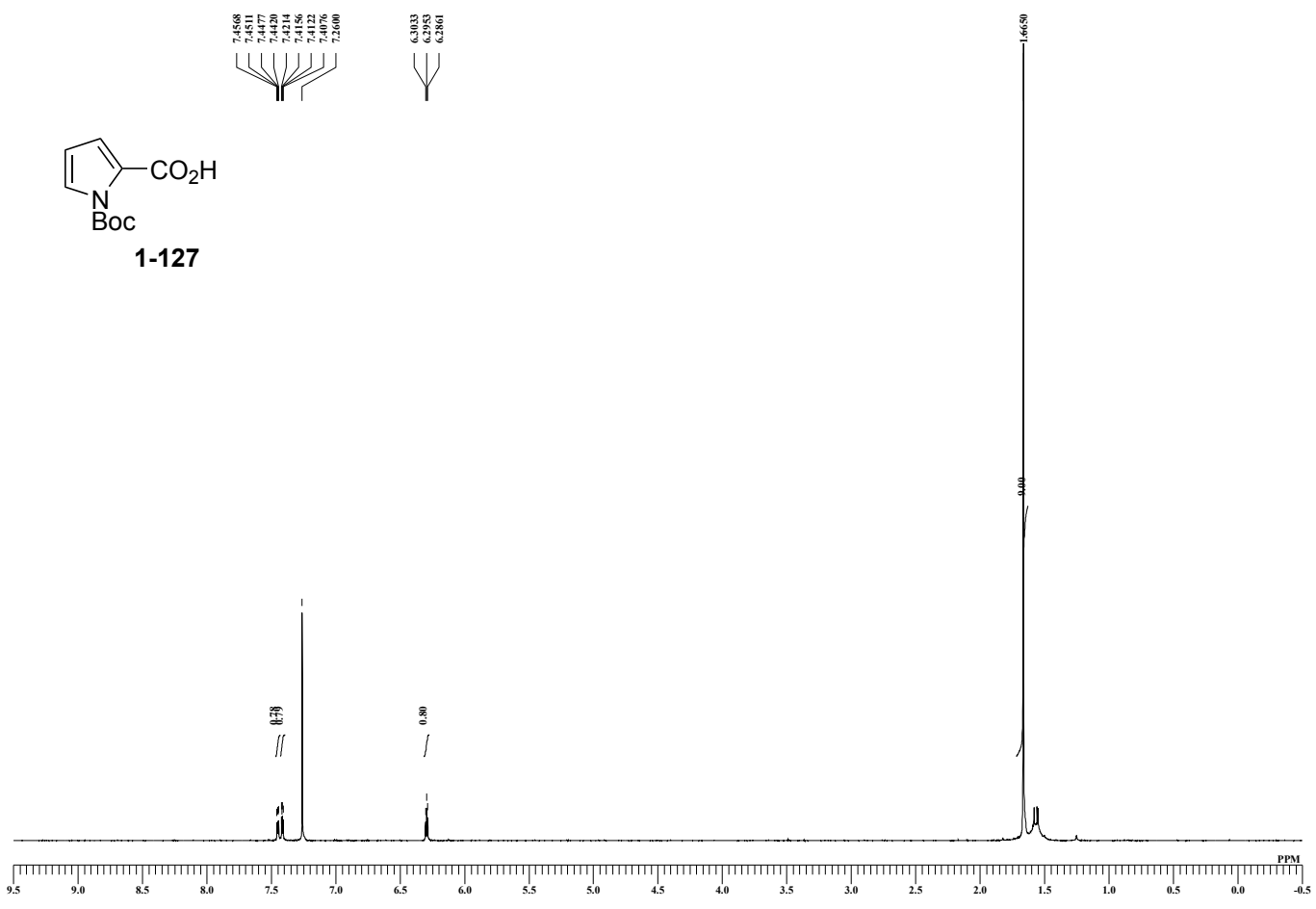


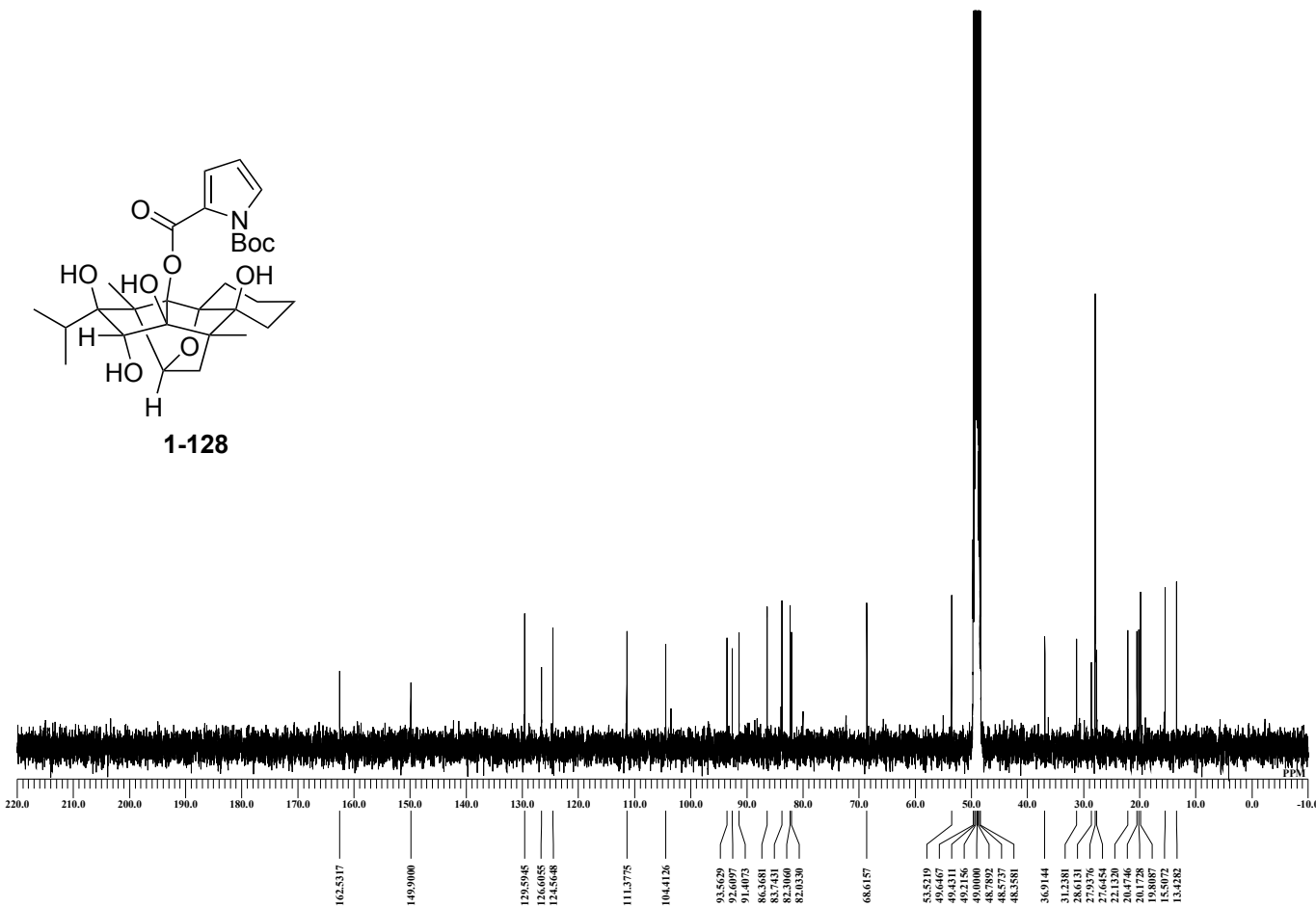
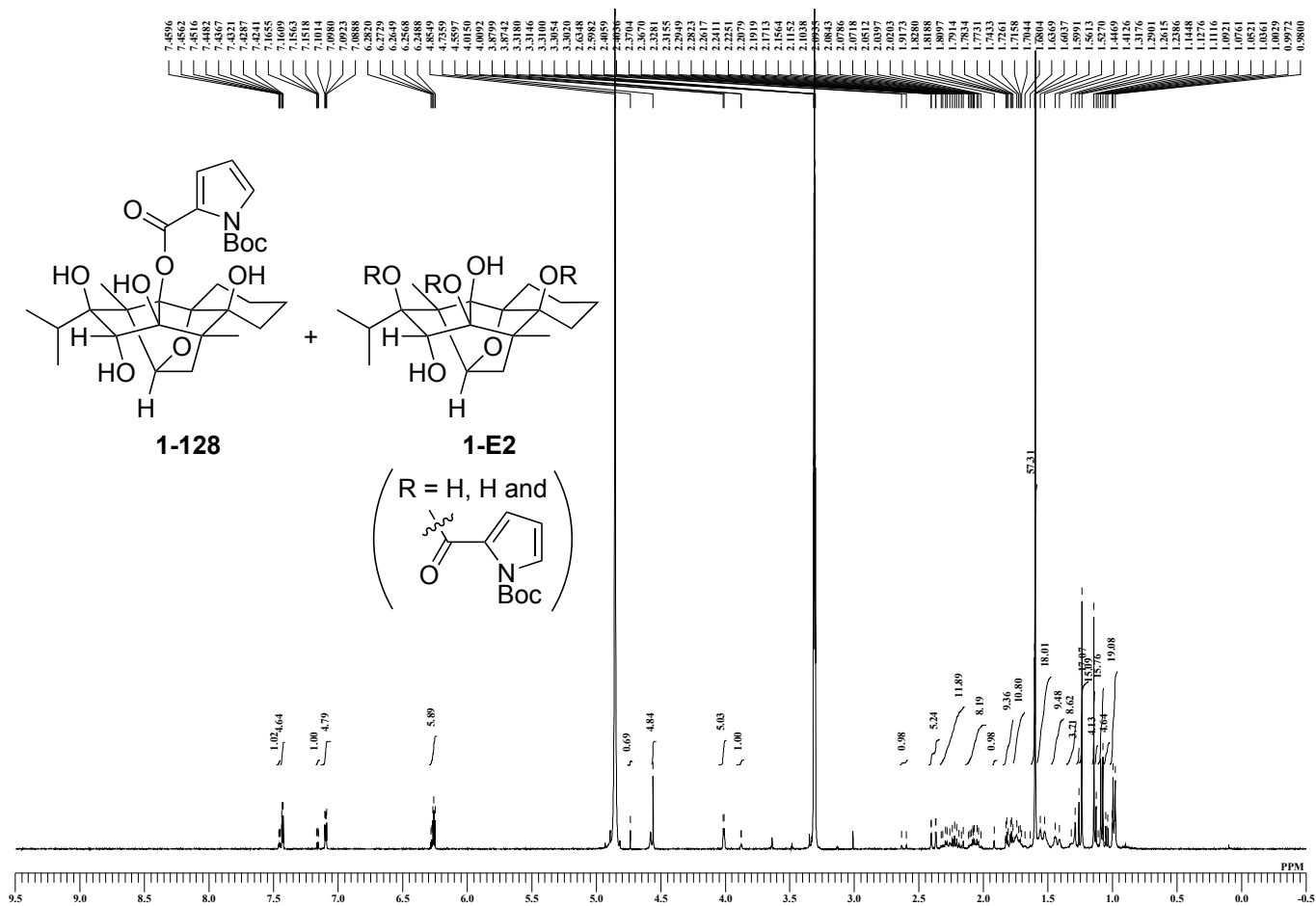
authentic (+)-ryanodol (1-2)

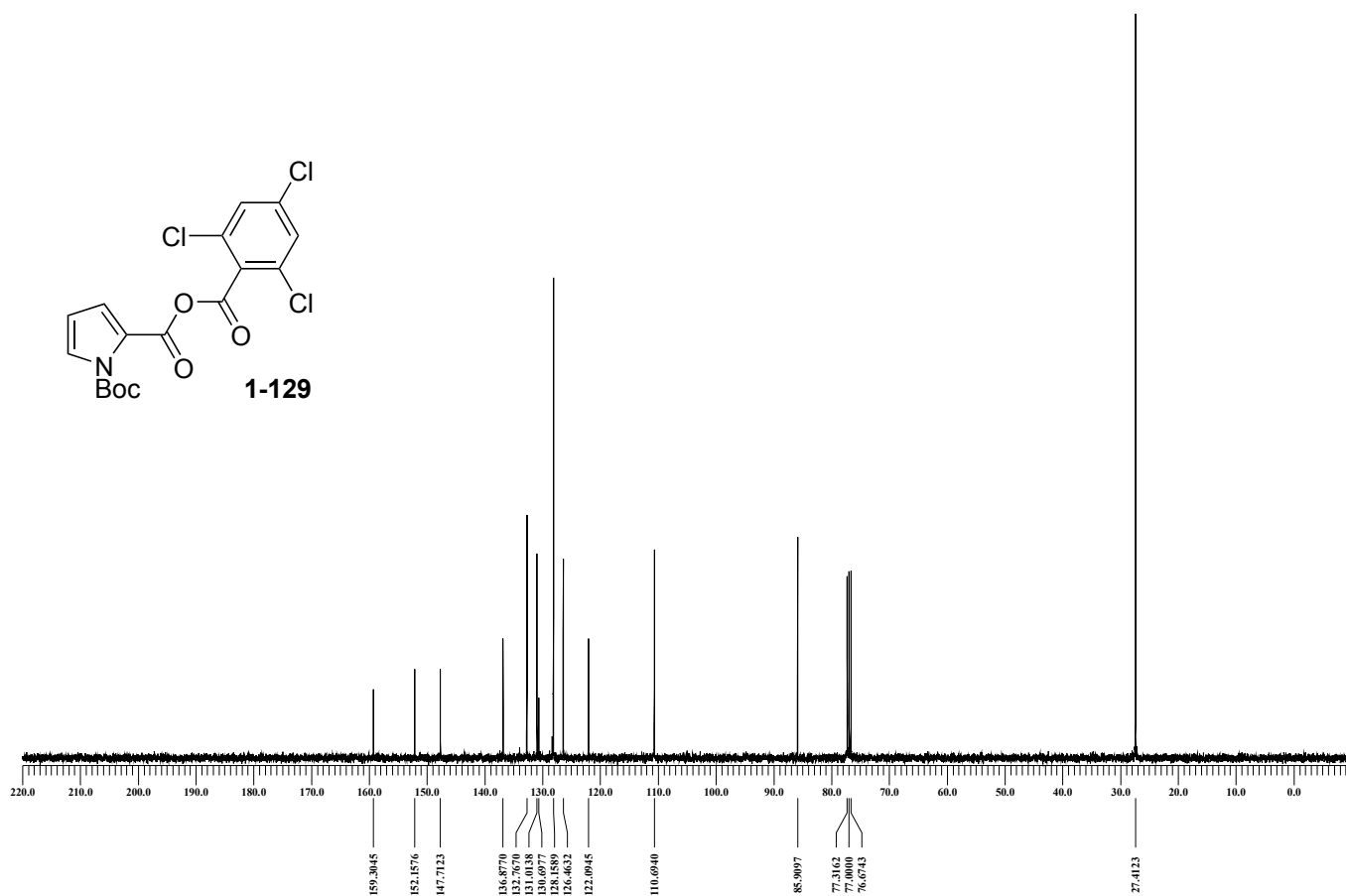
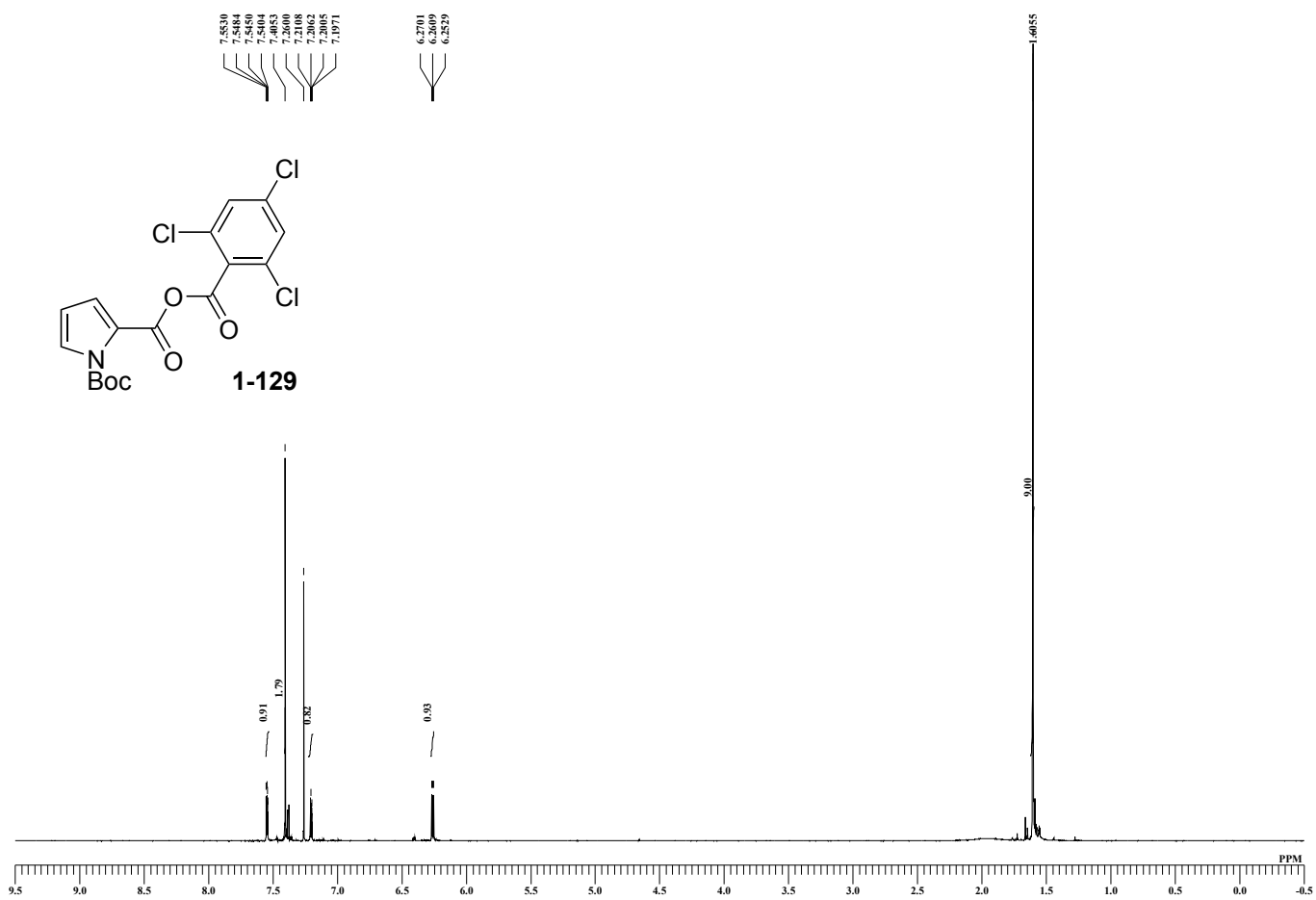


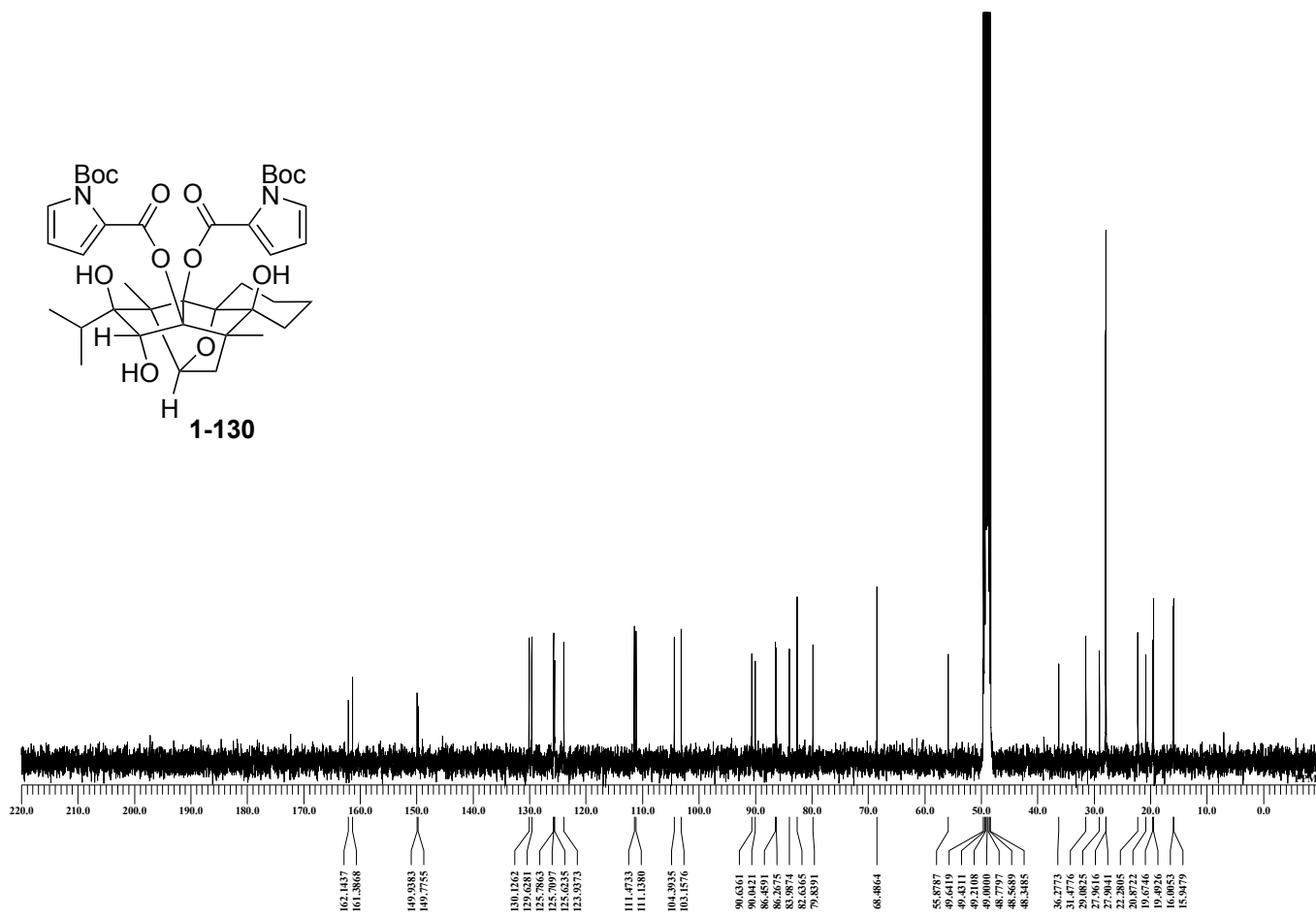
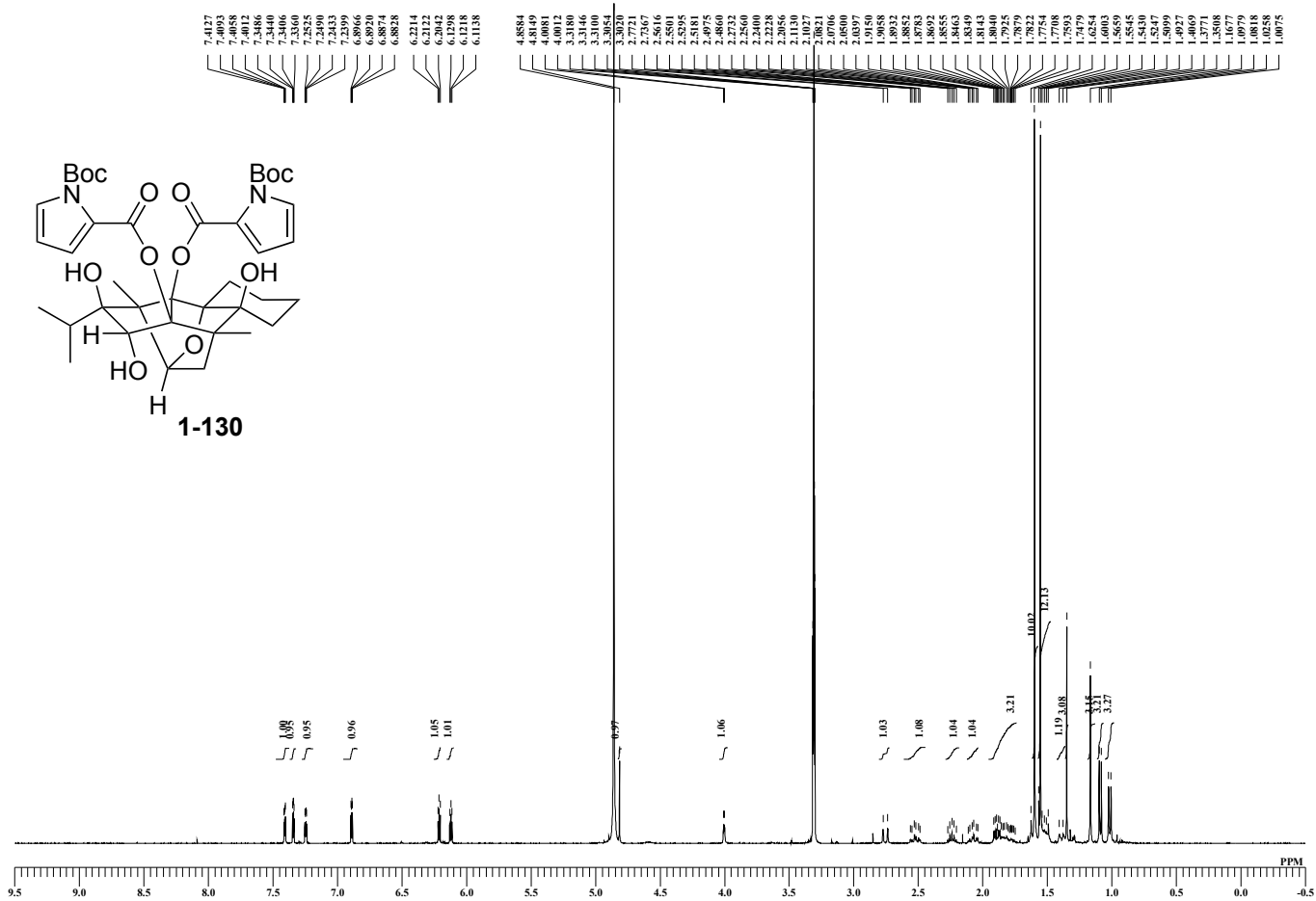
synthetic (+)-ryanodol (1-2)

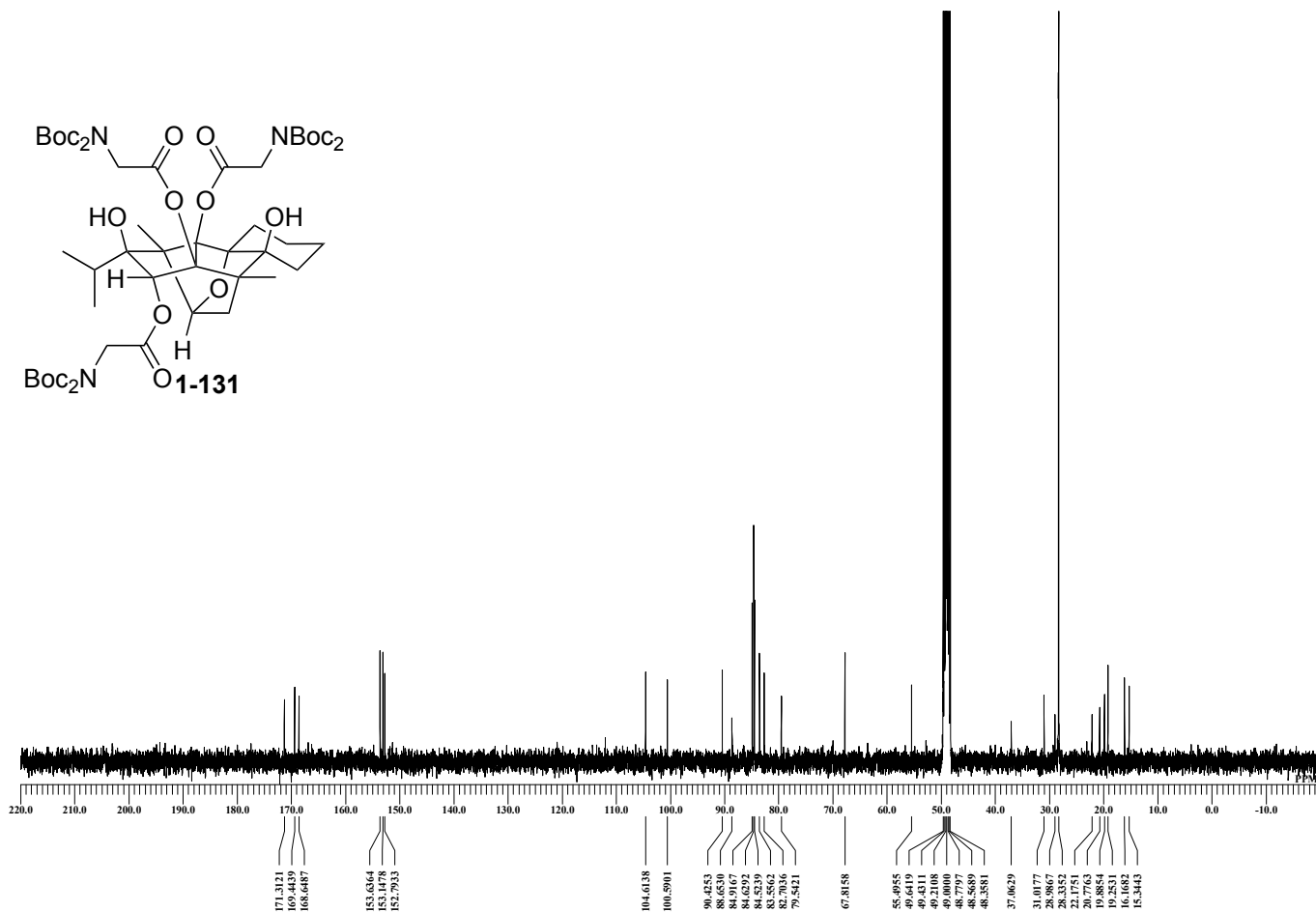
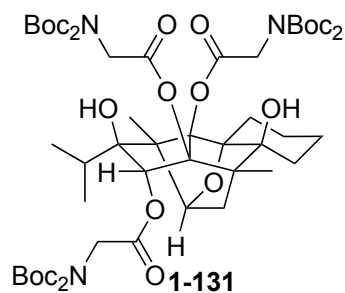
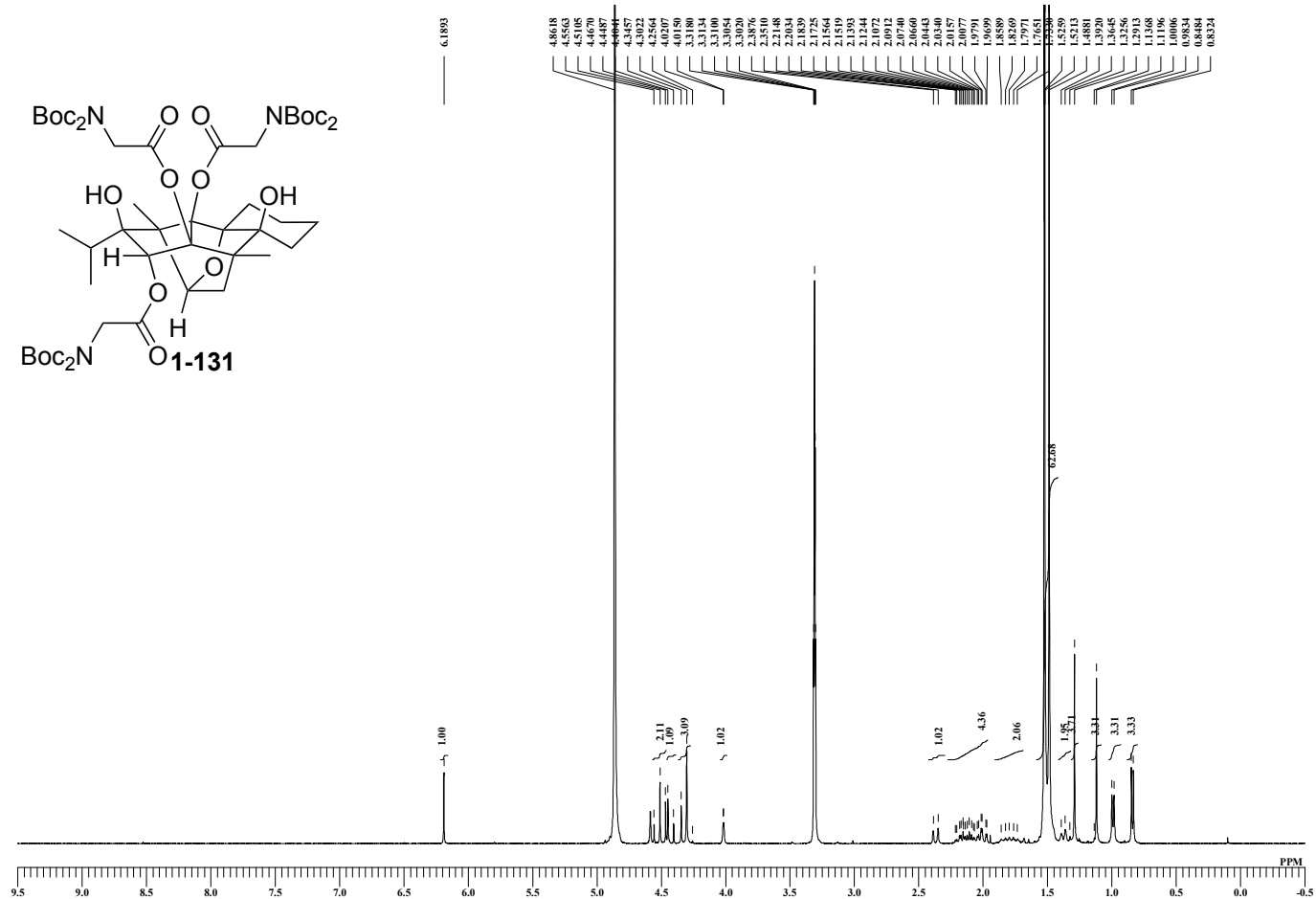
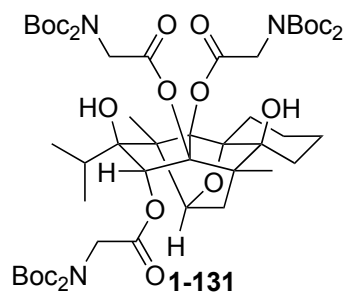


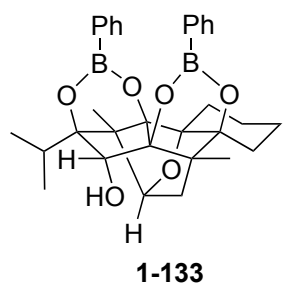
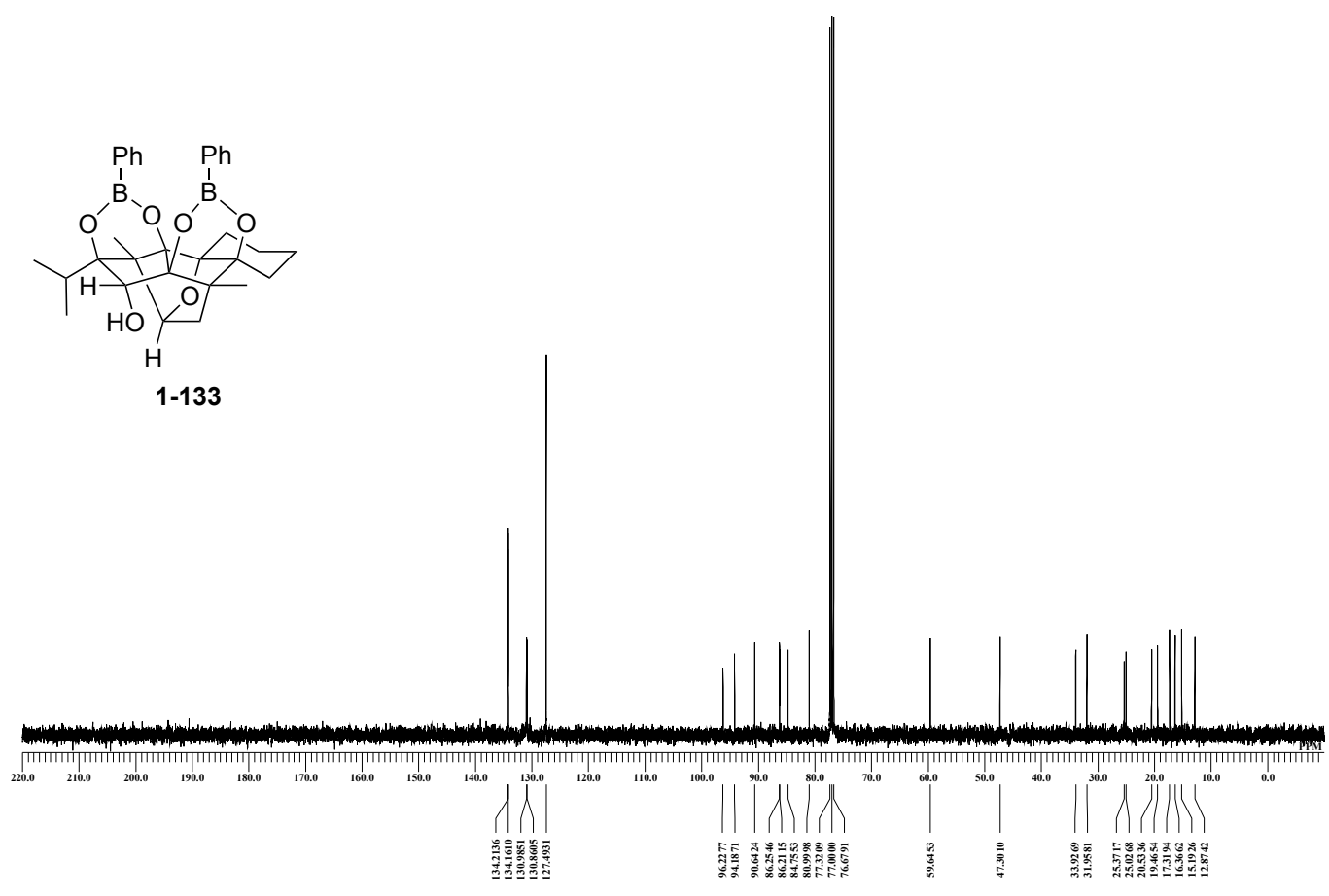
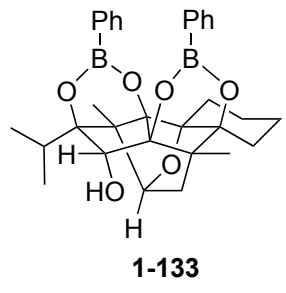
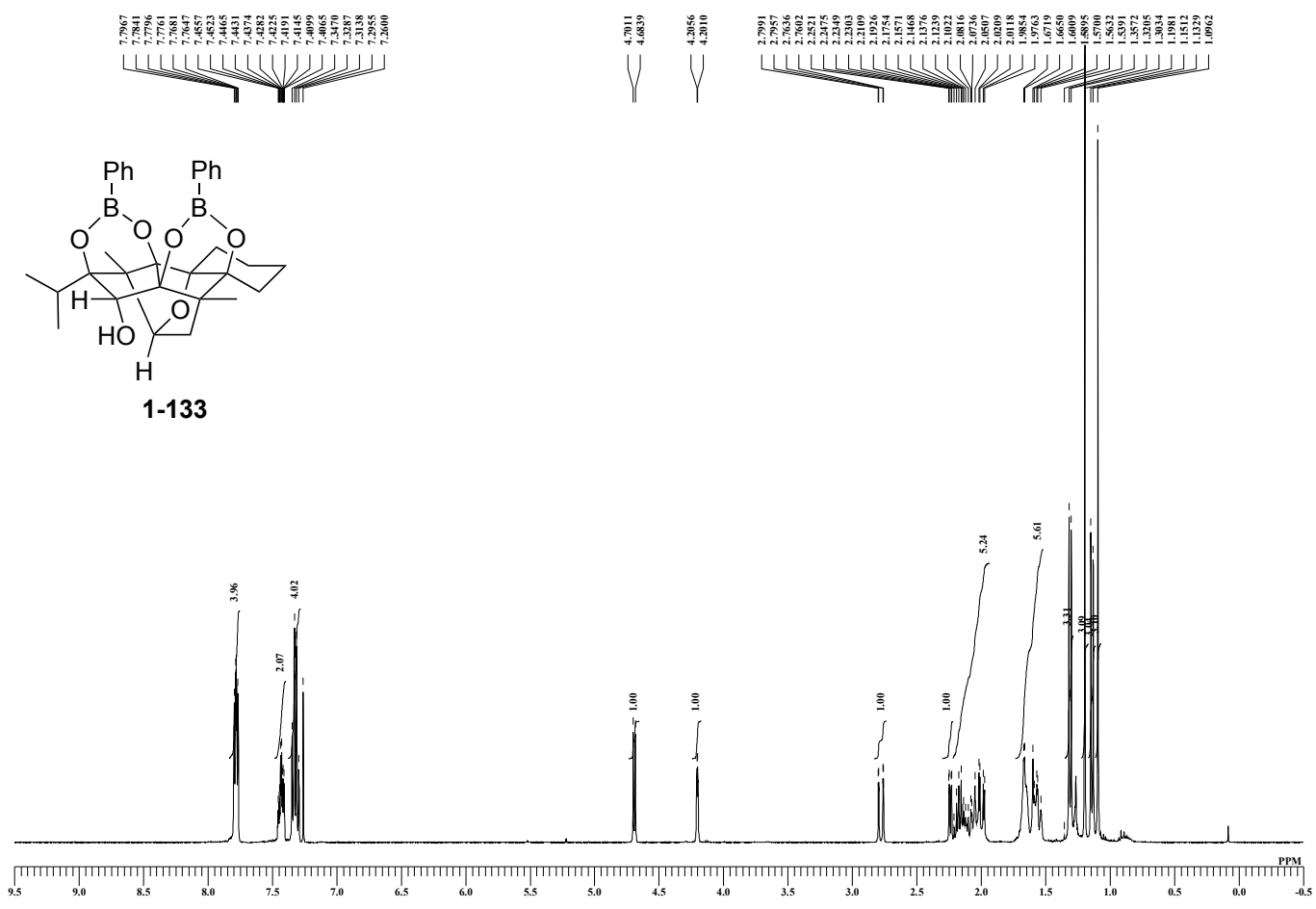


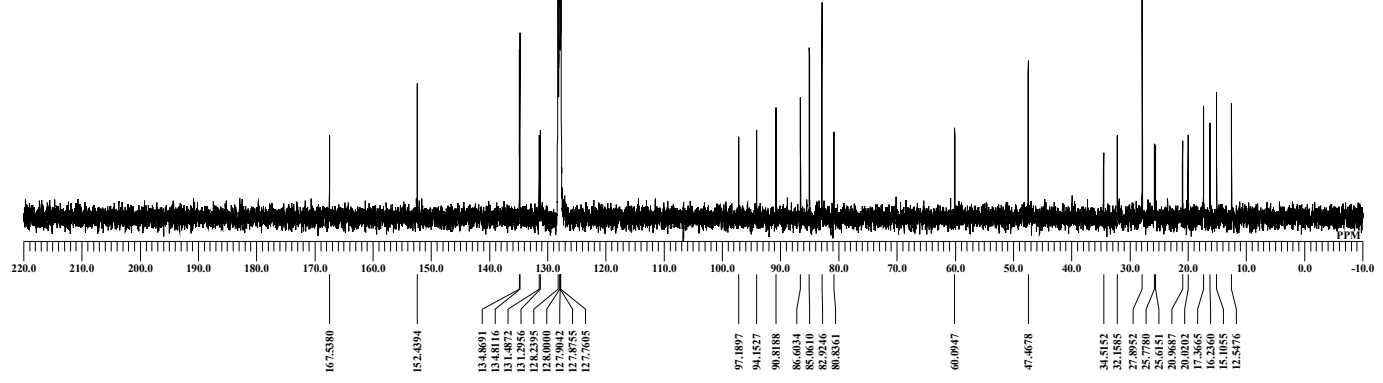
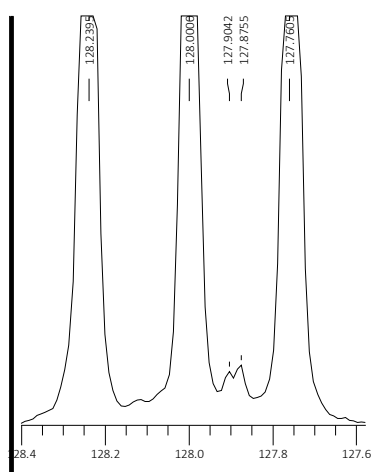
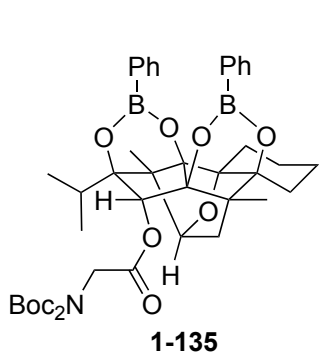
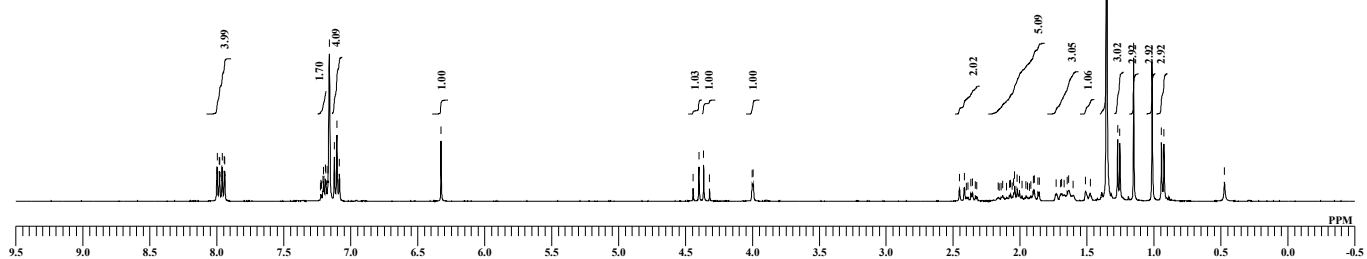
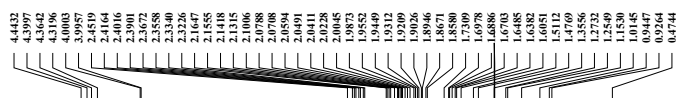
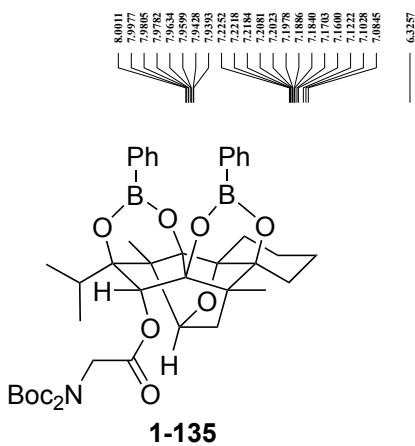


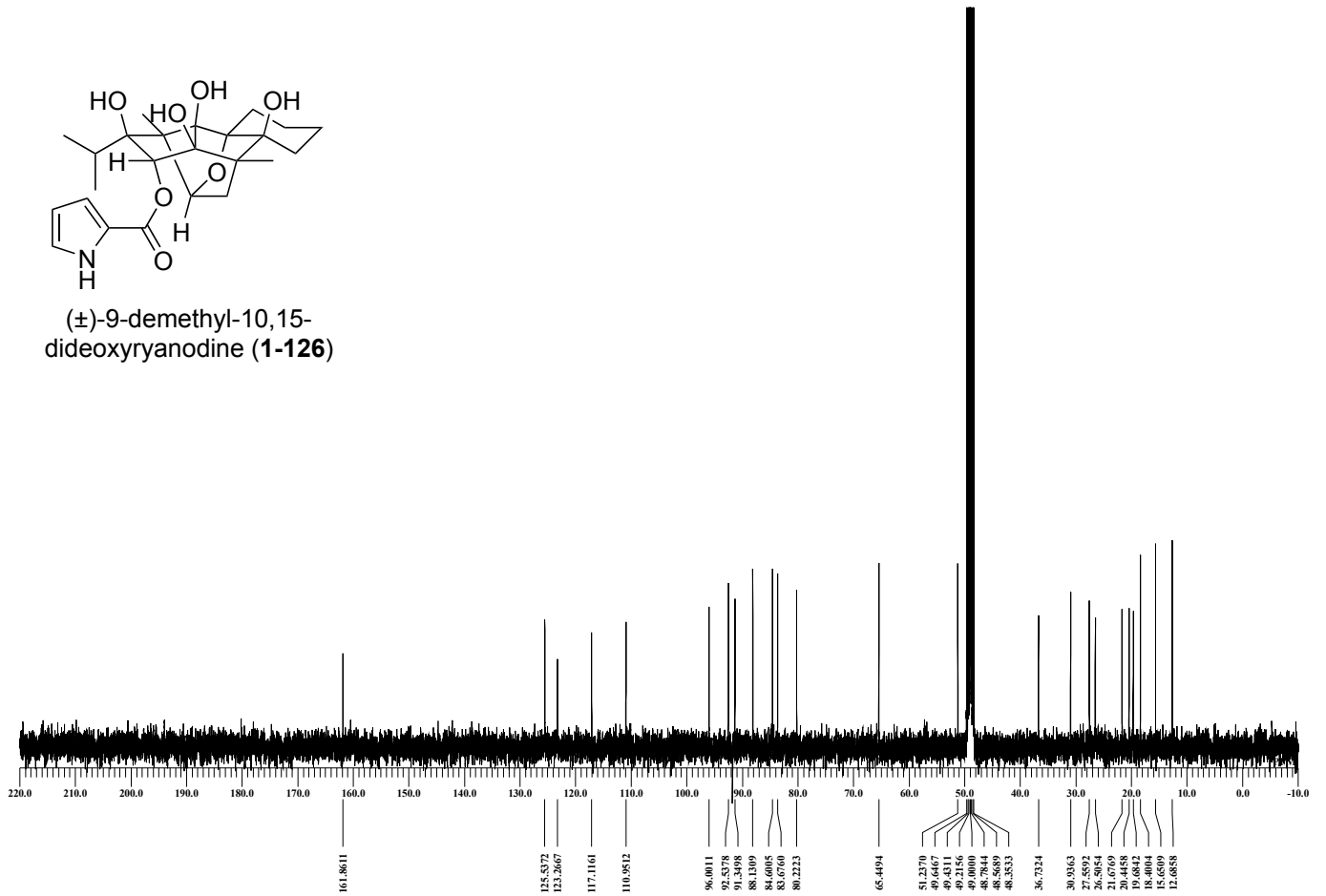
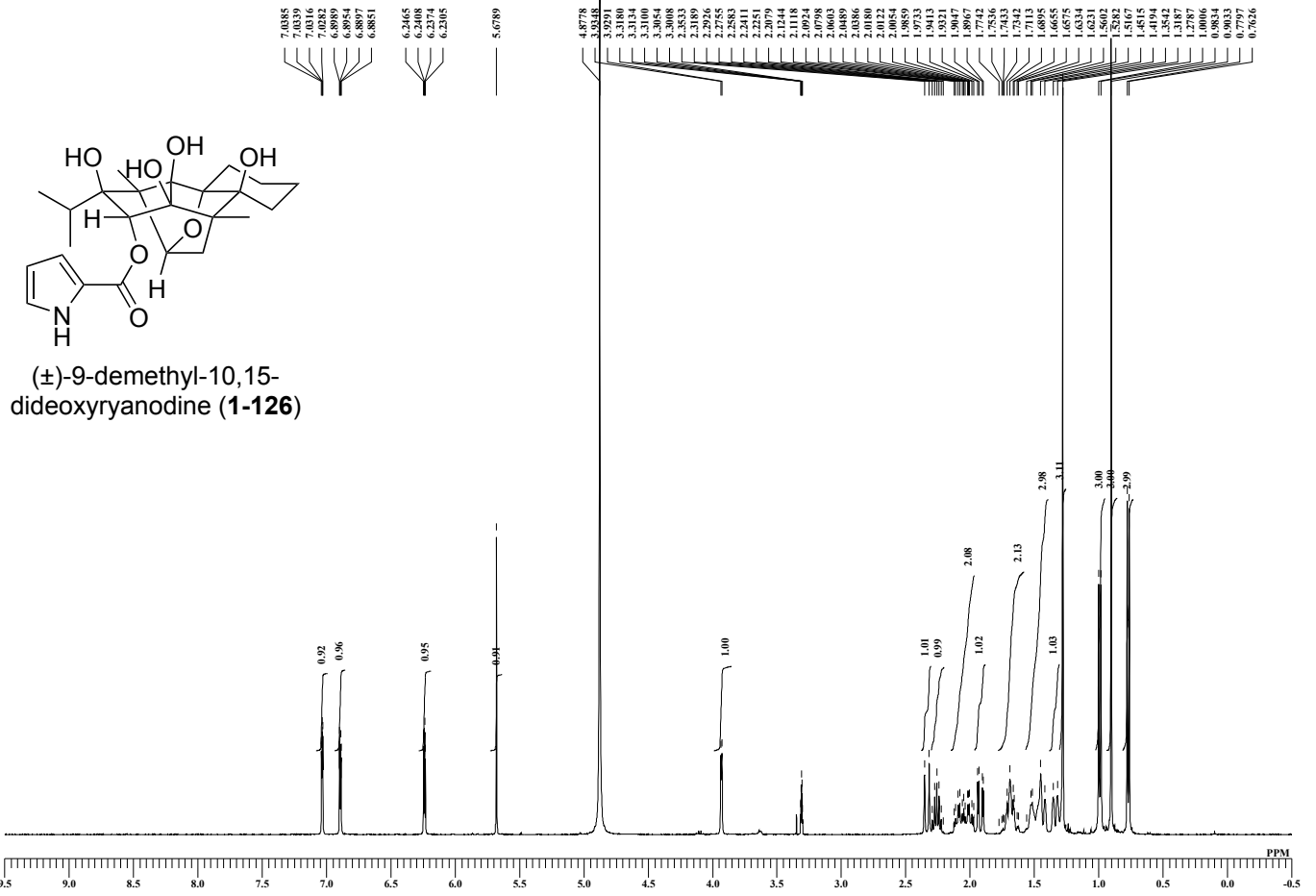


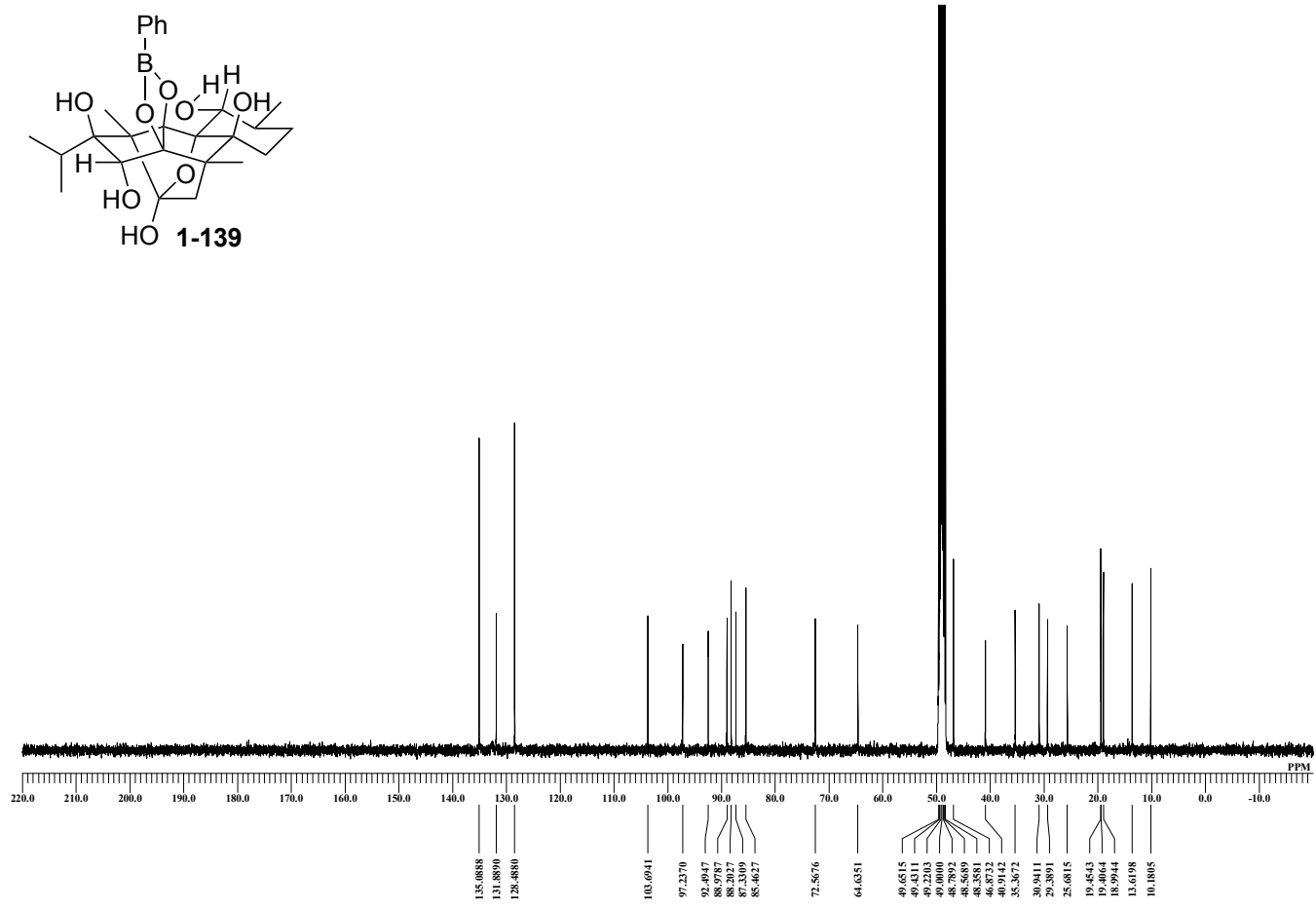
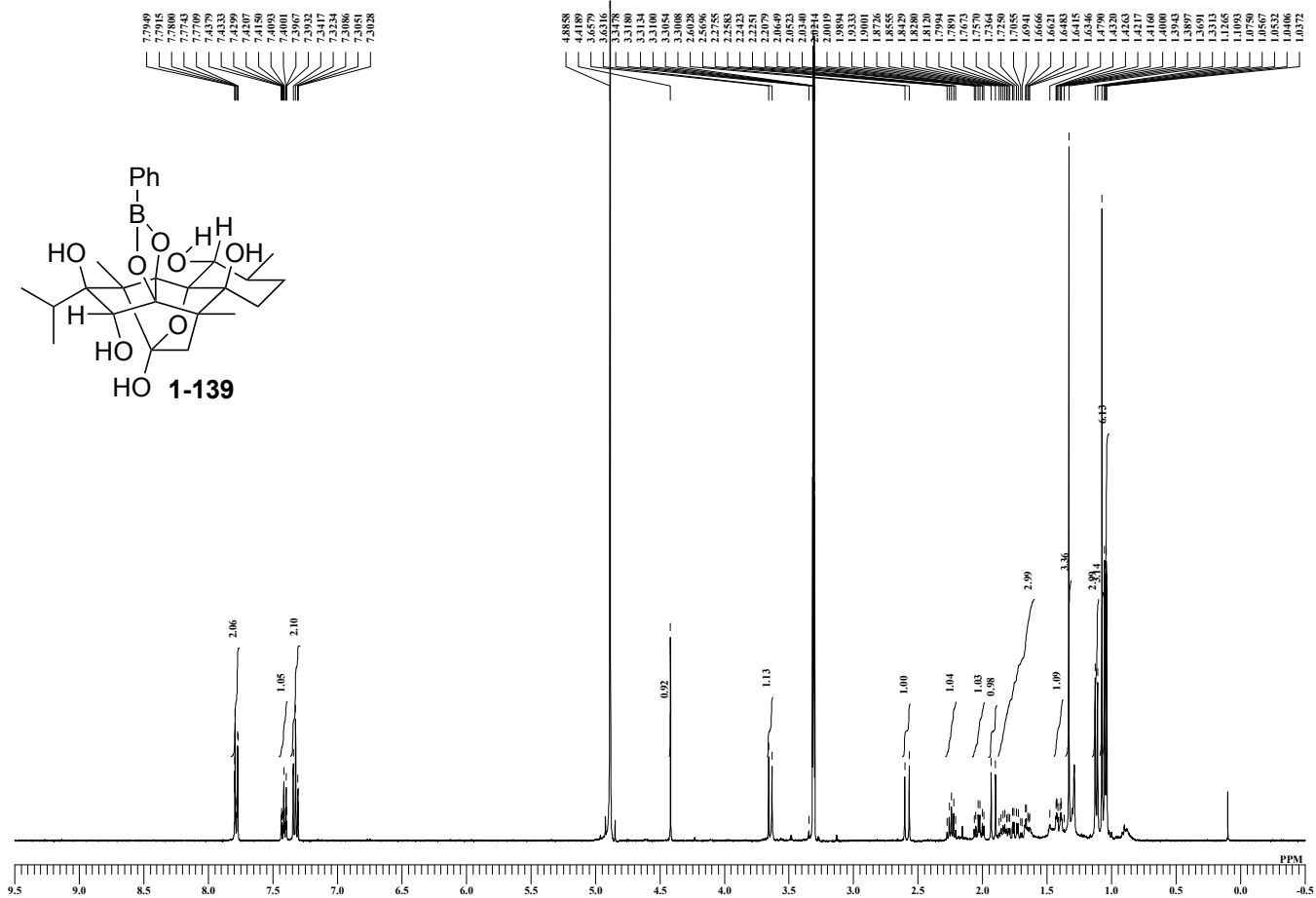


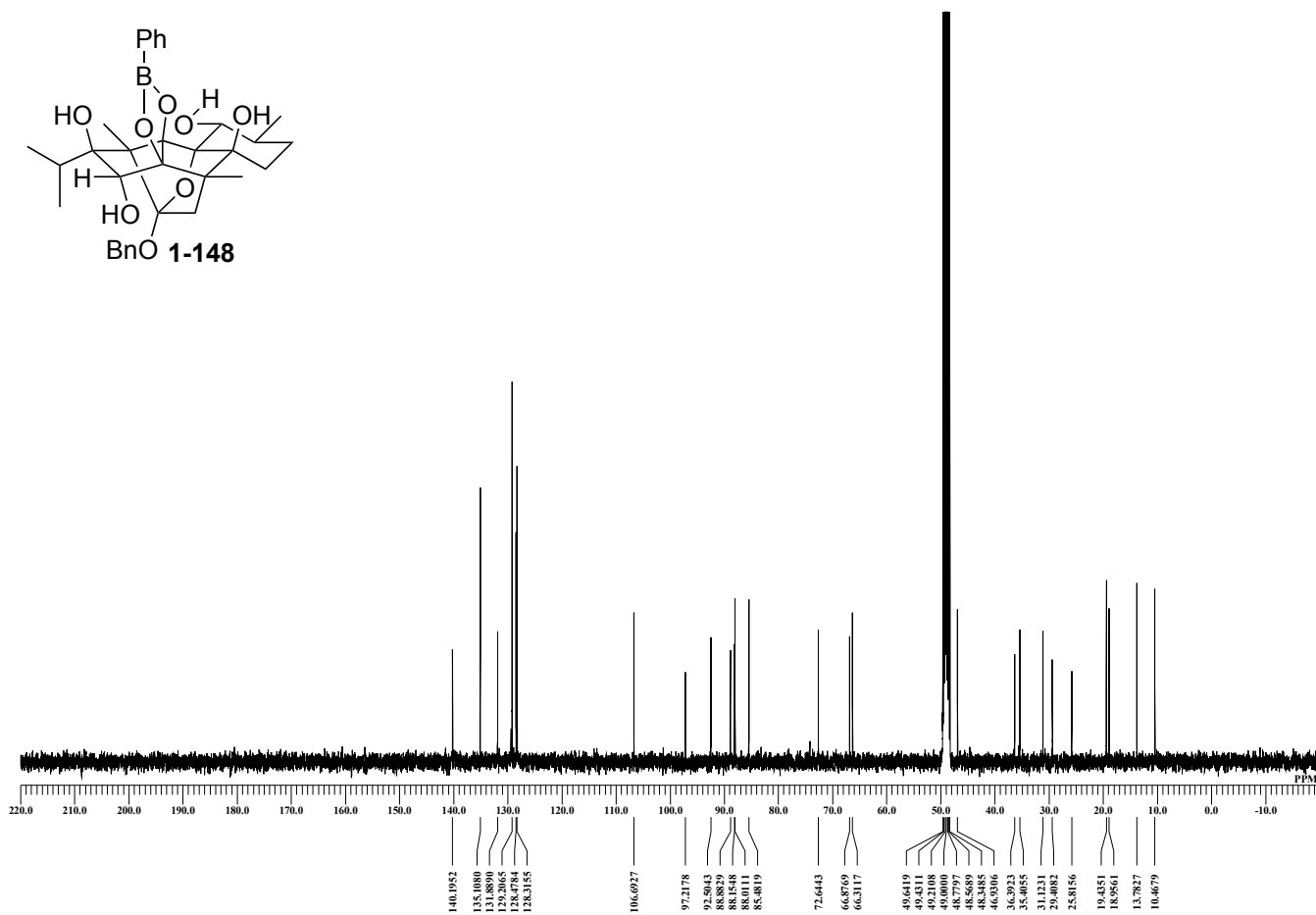
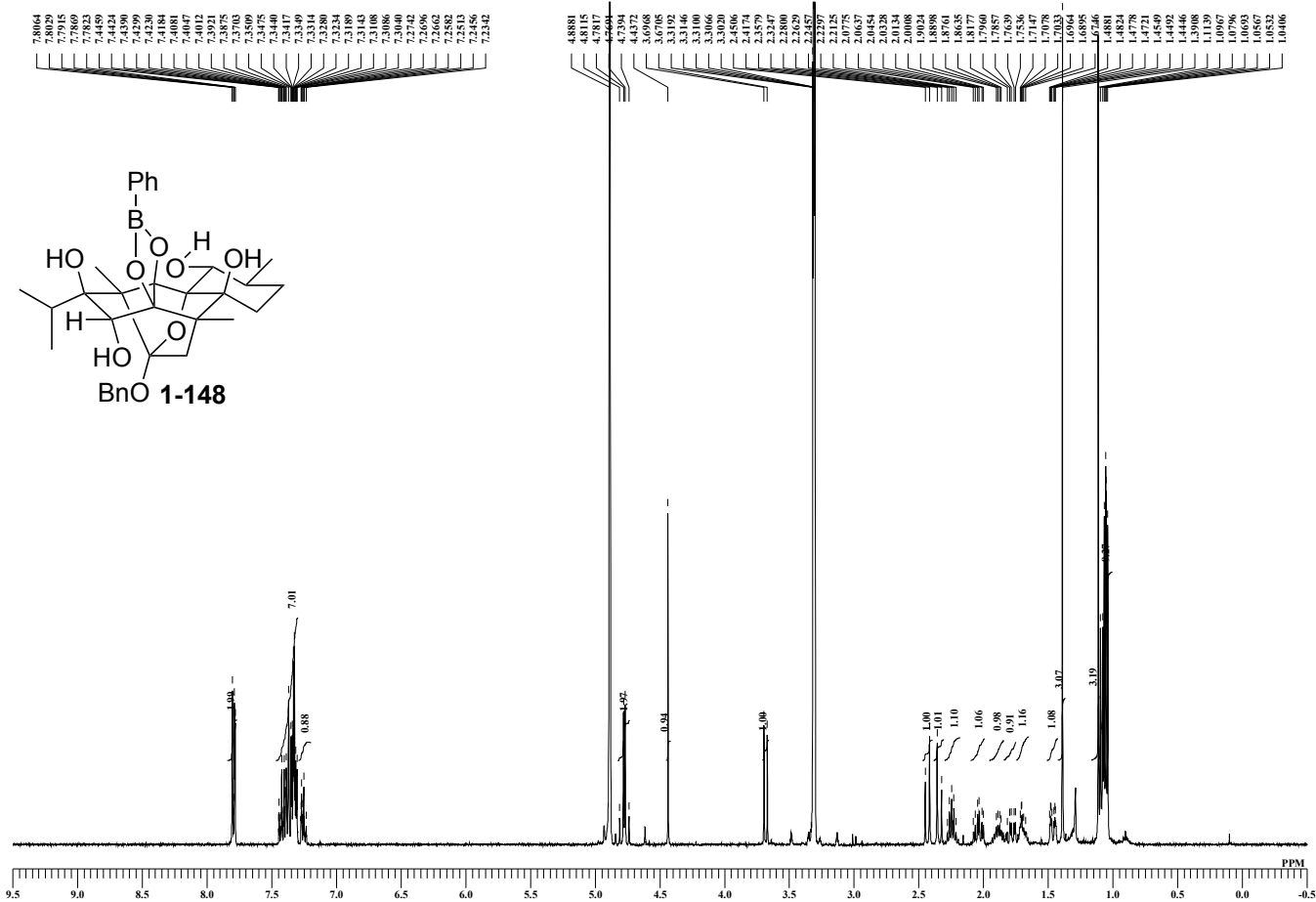


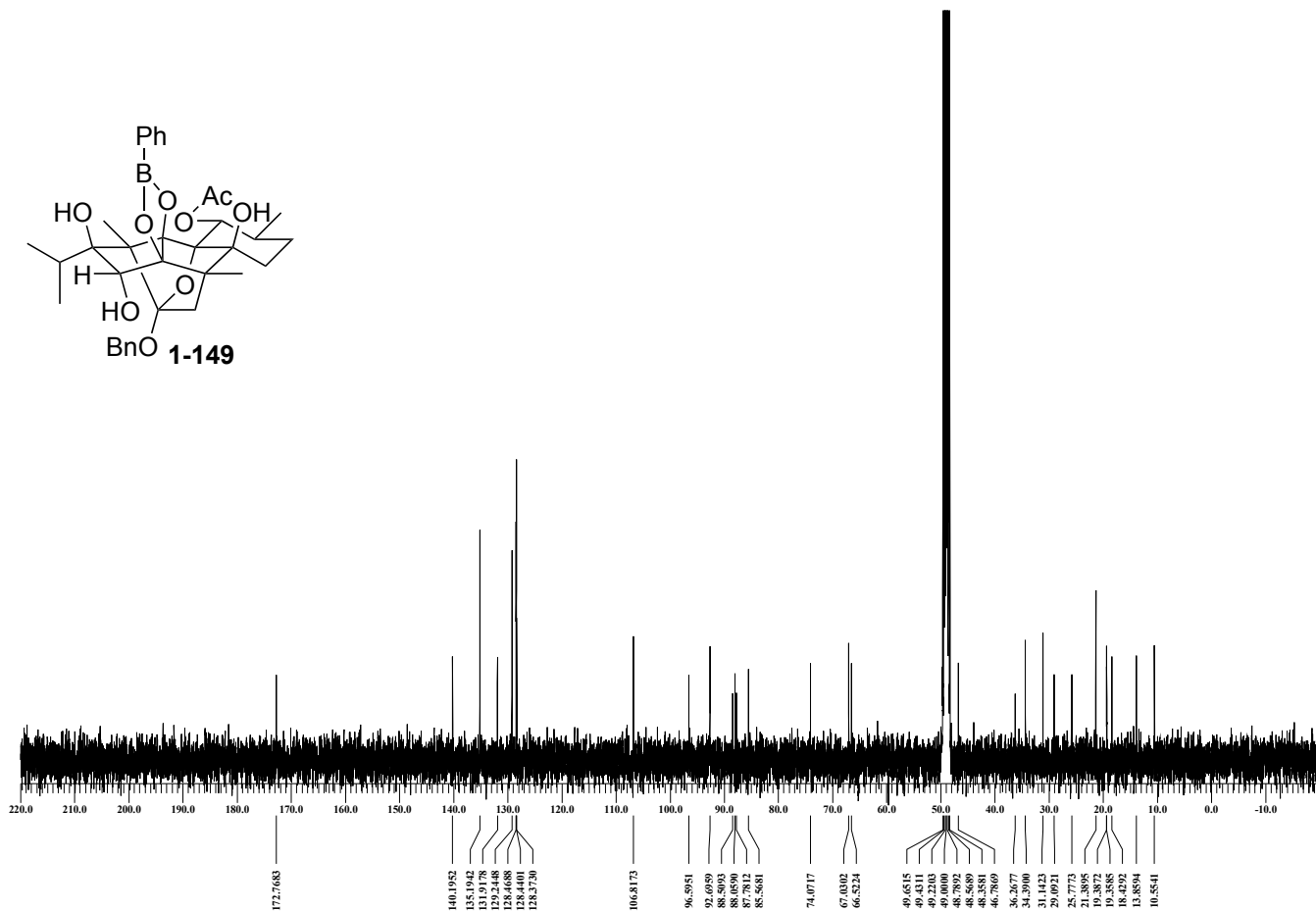
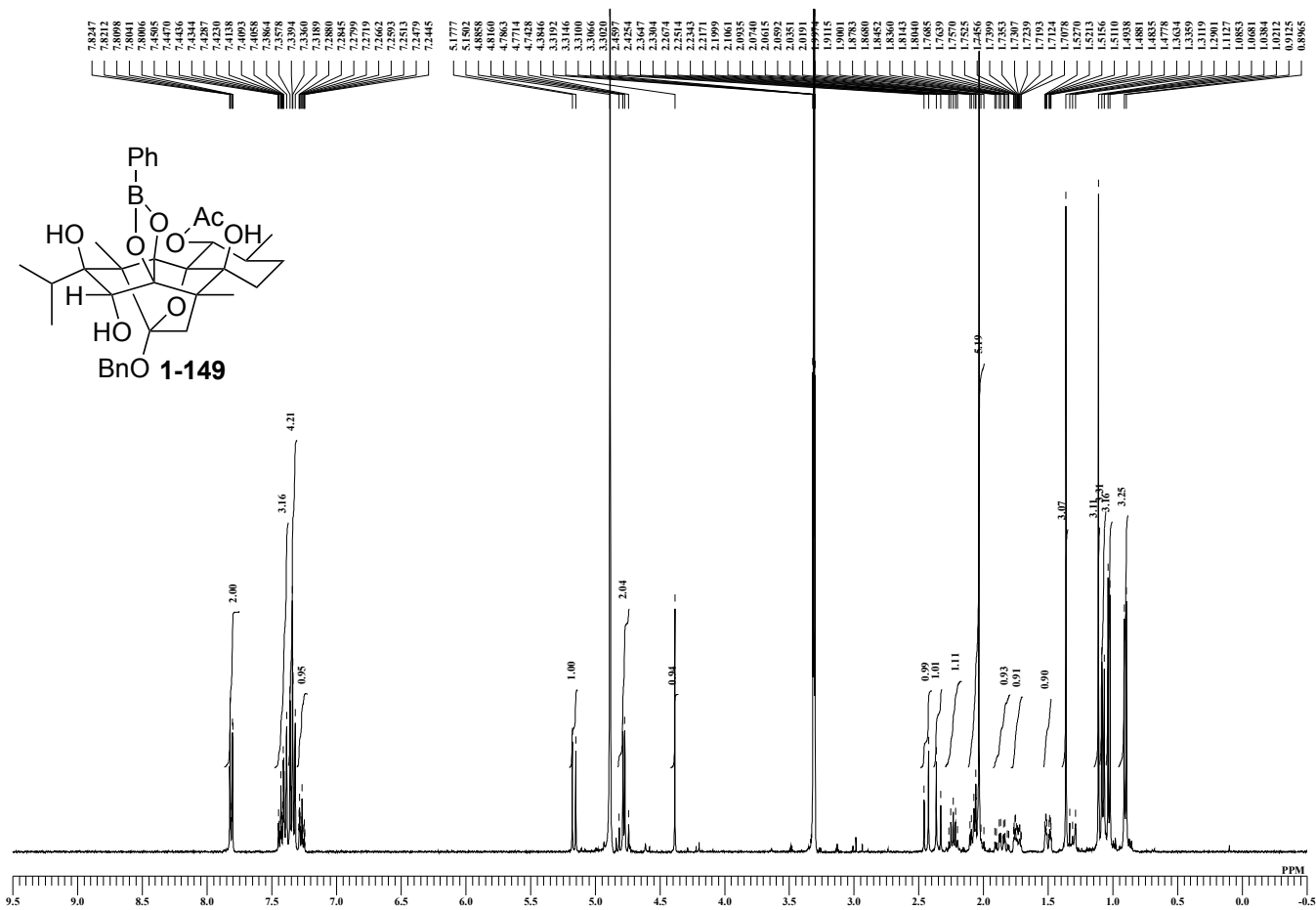


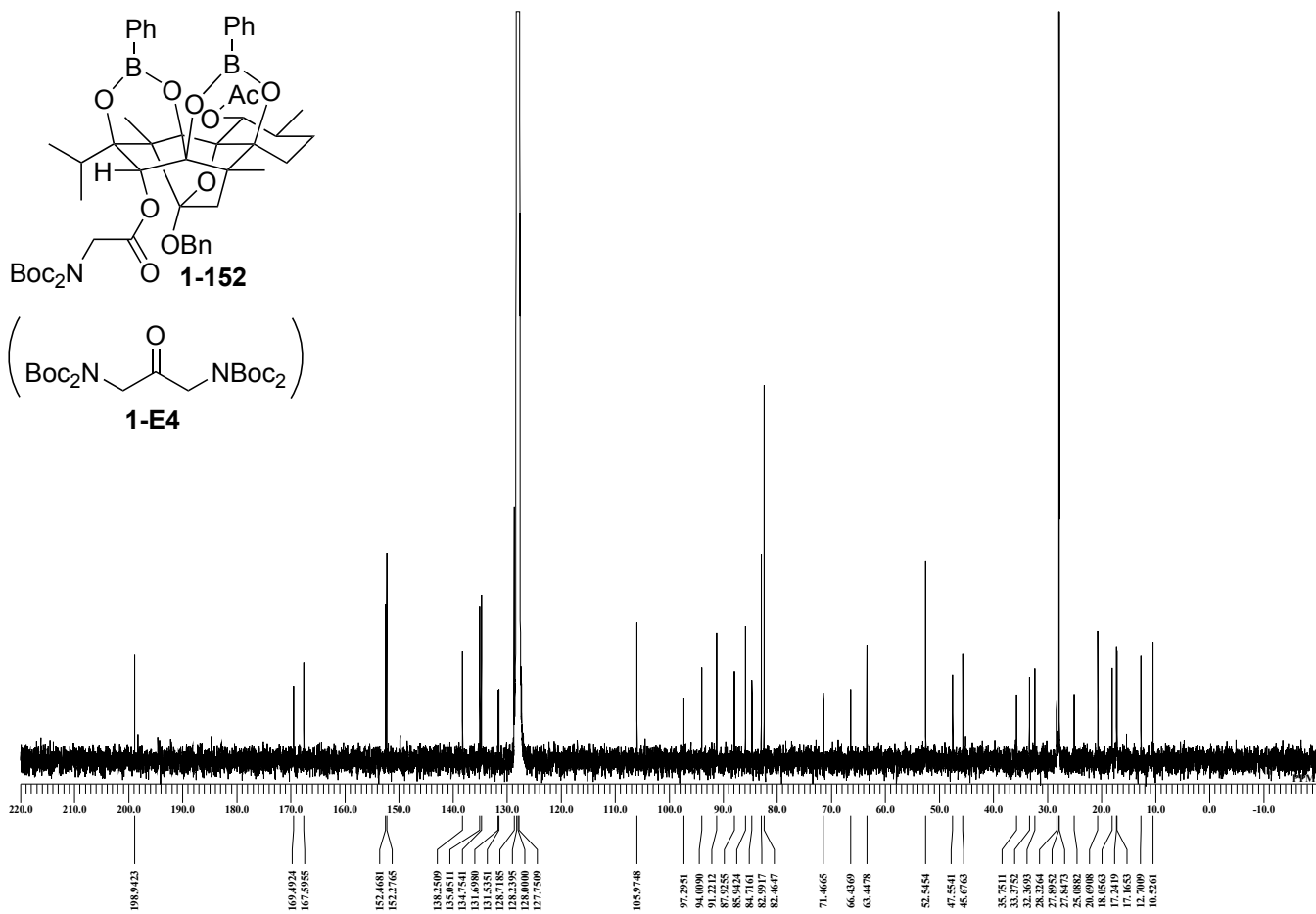
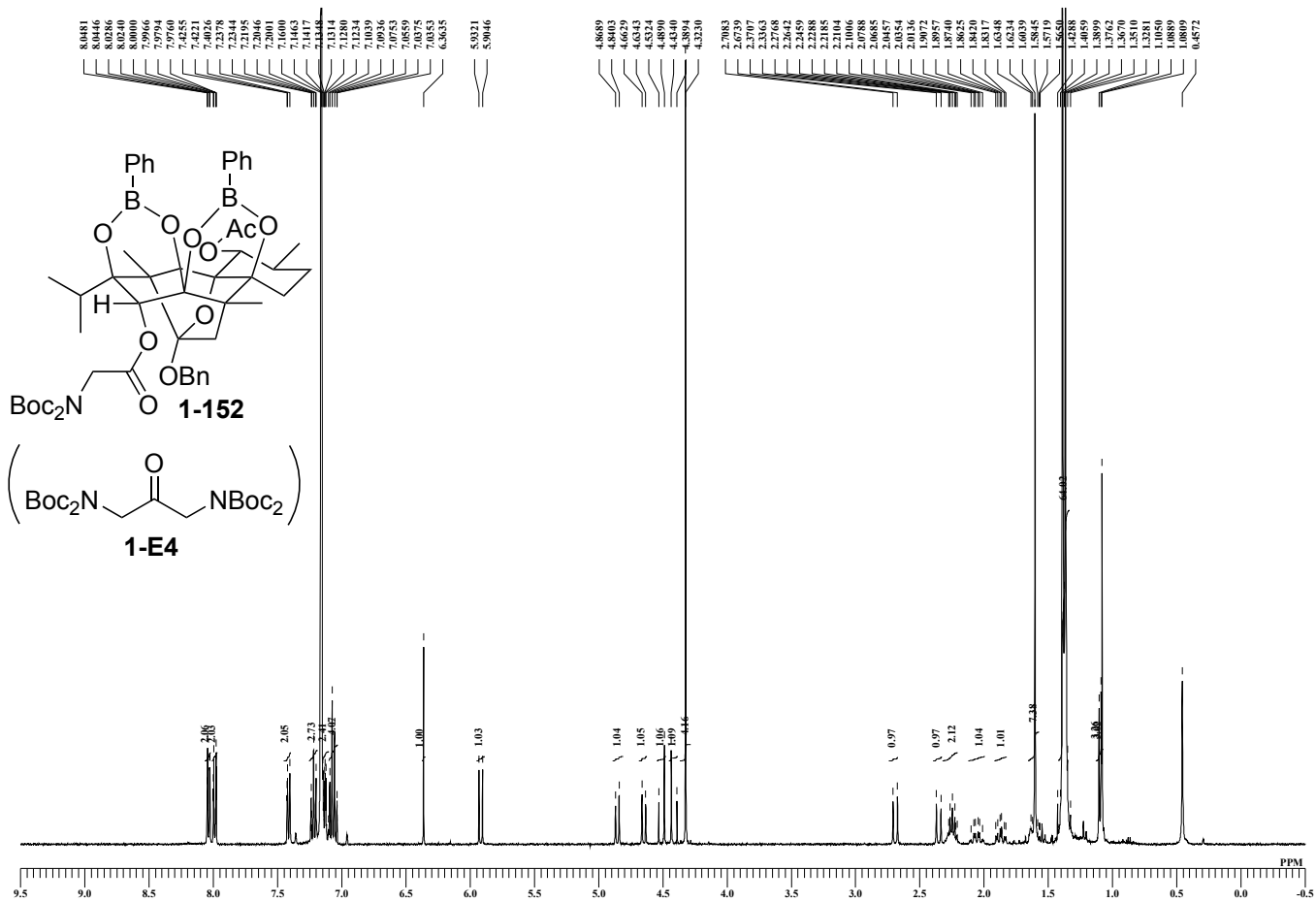


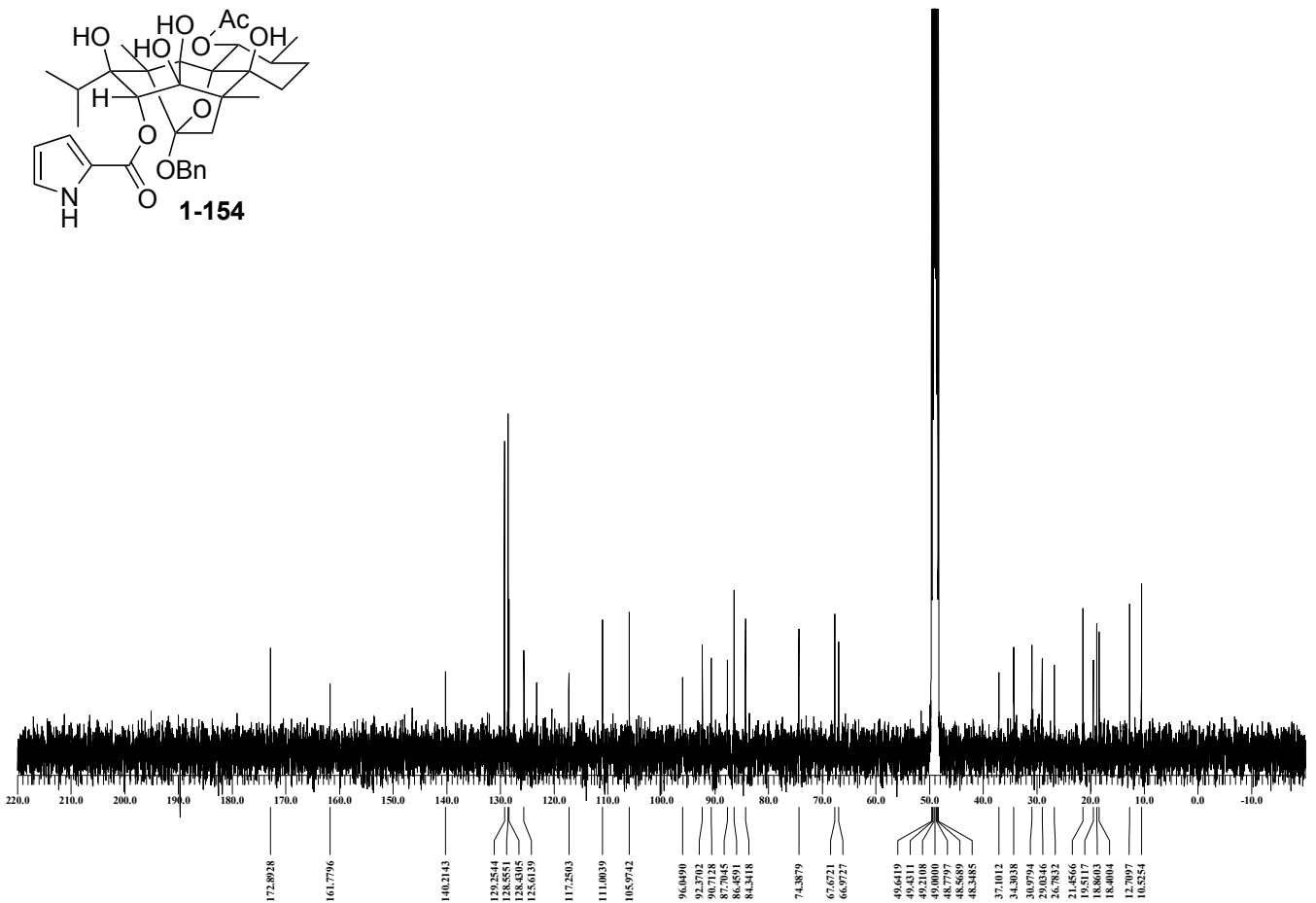
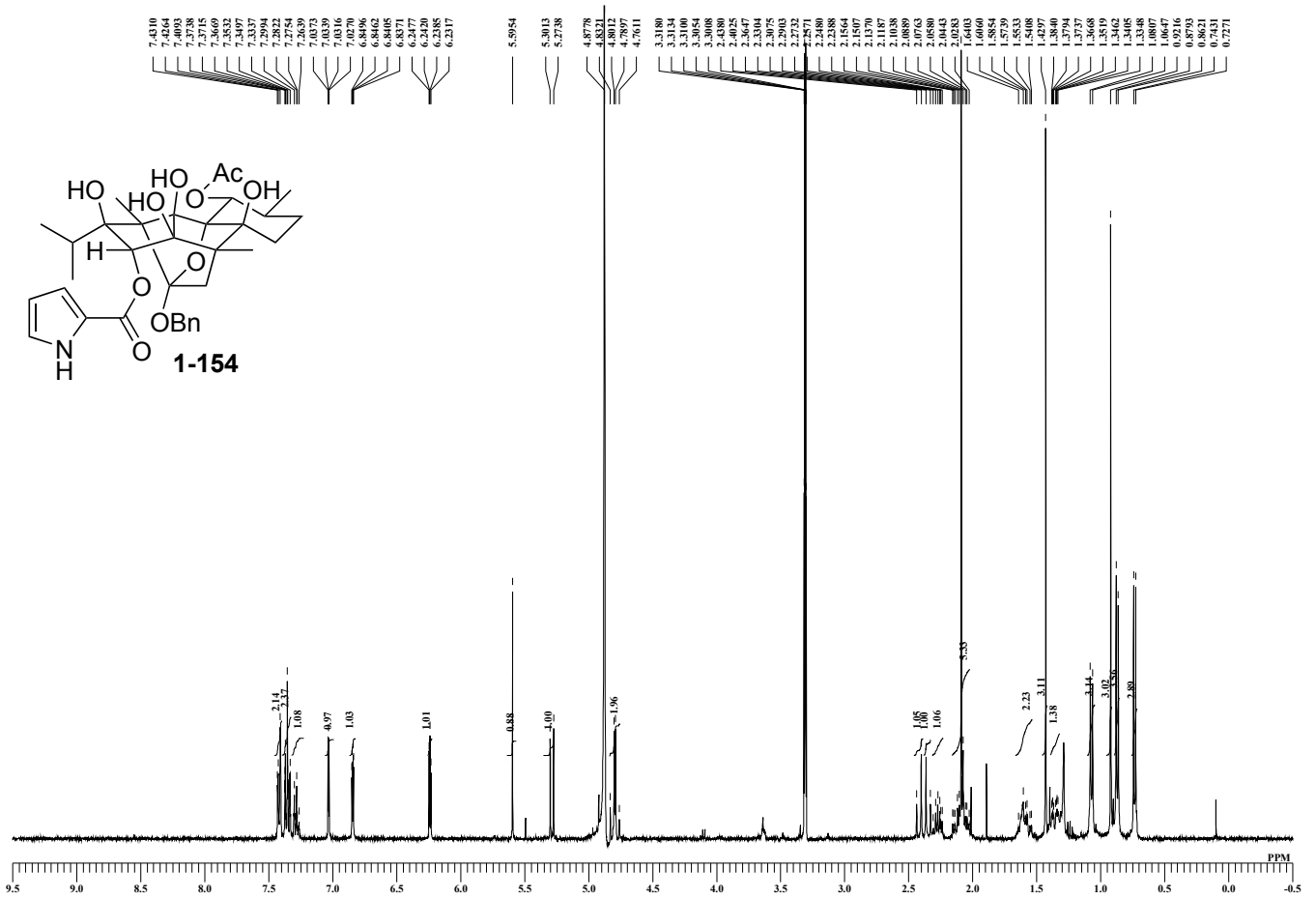


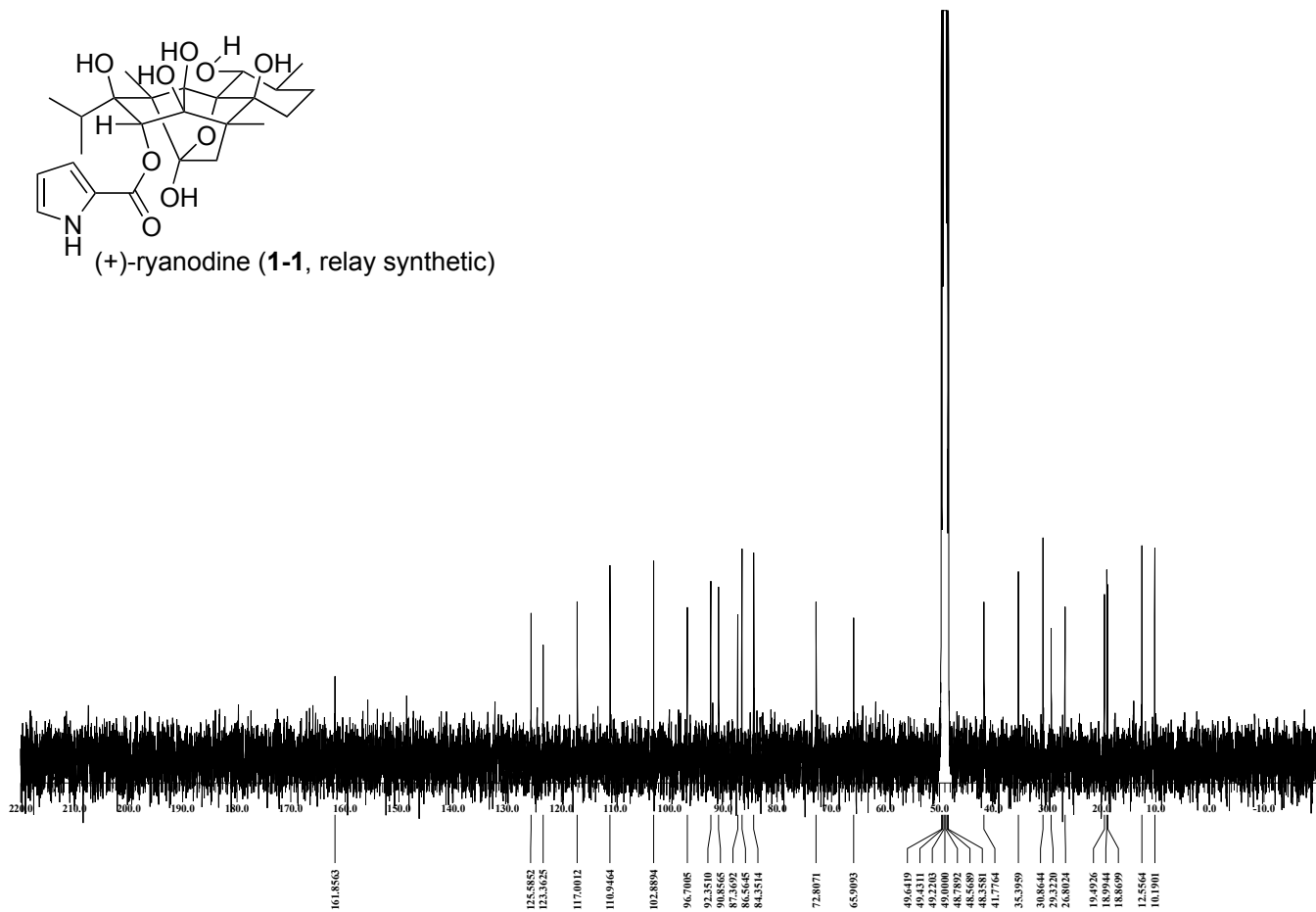
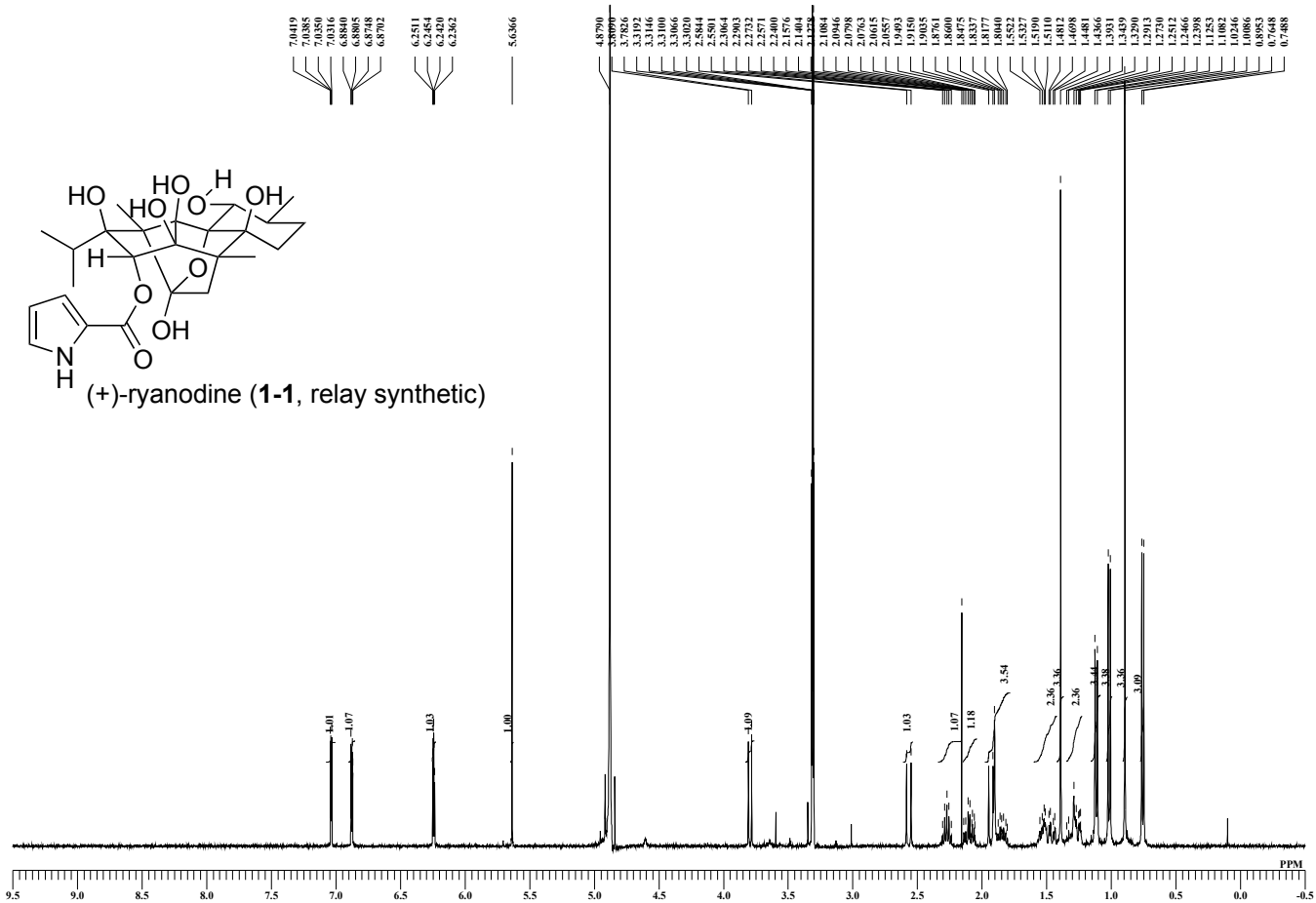


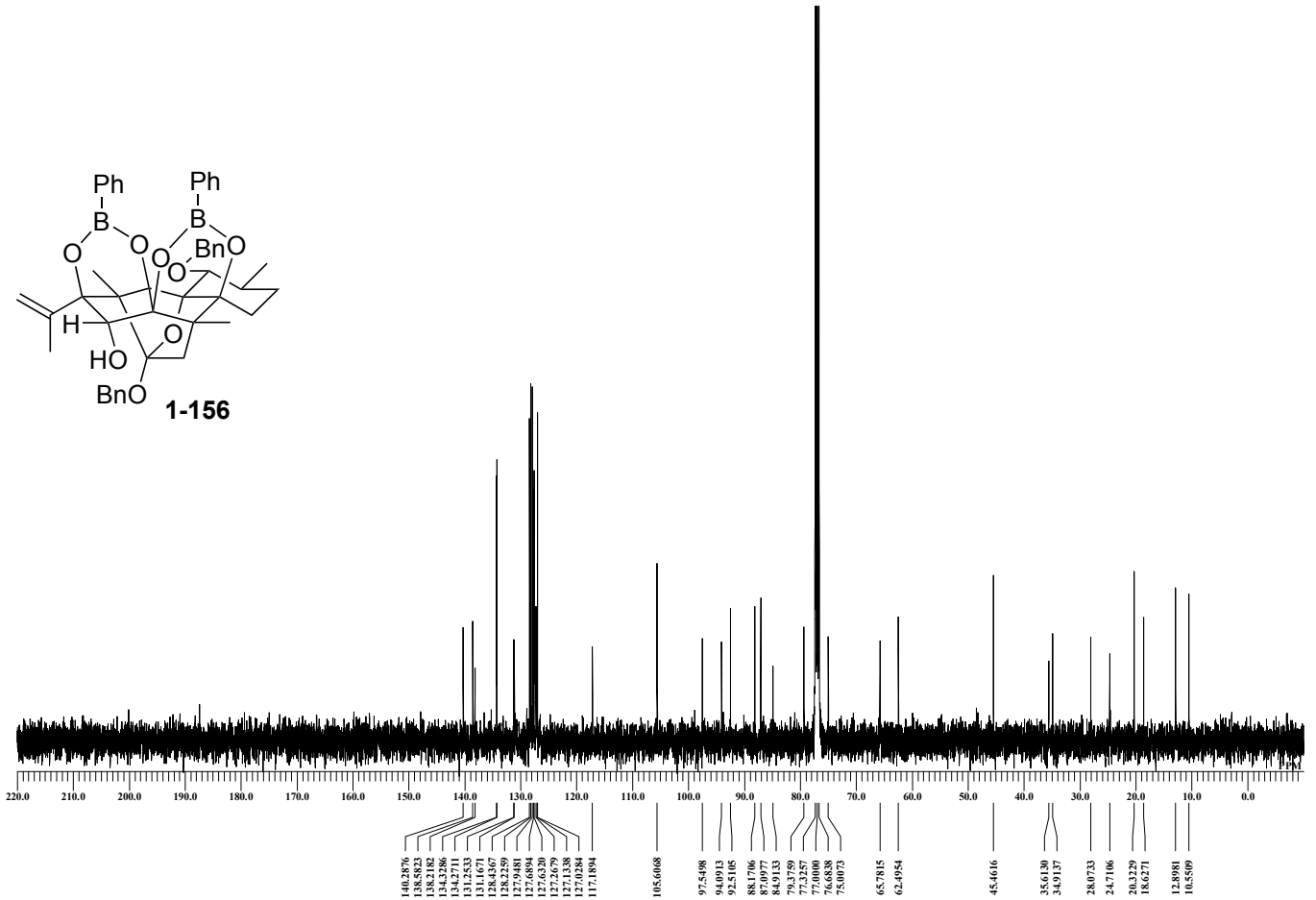
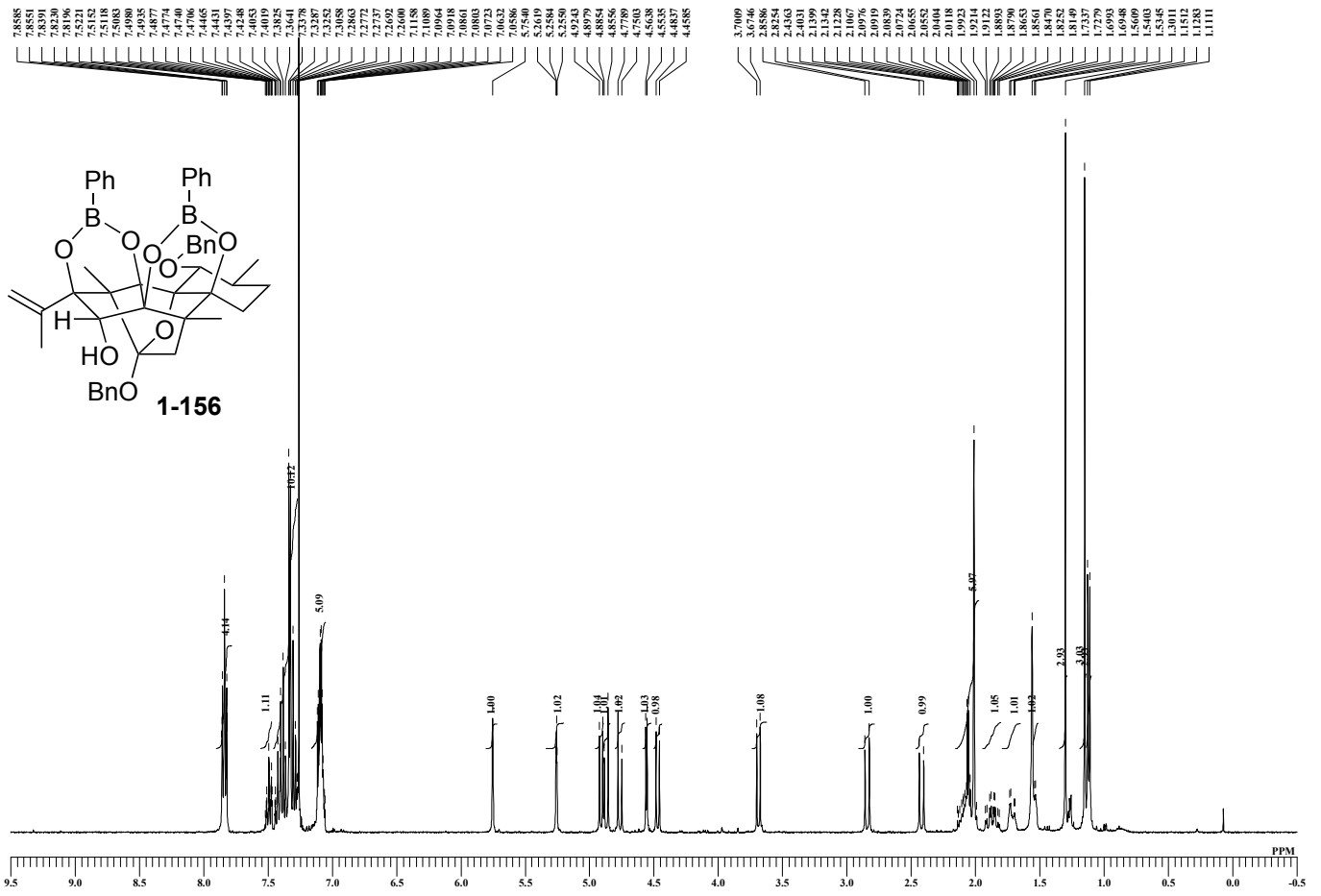


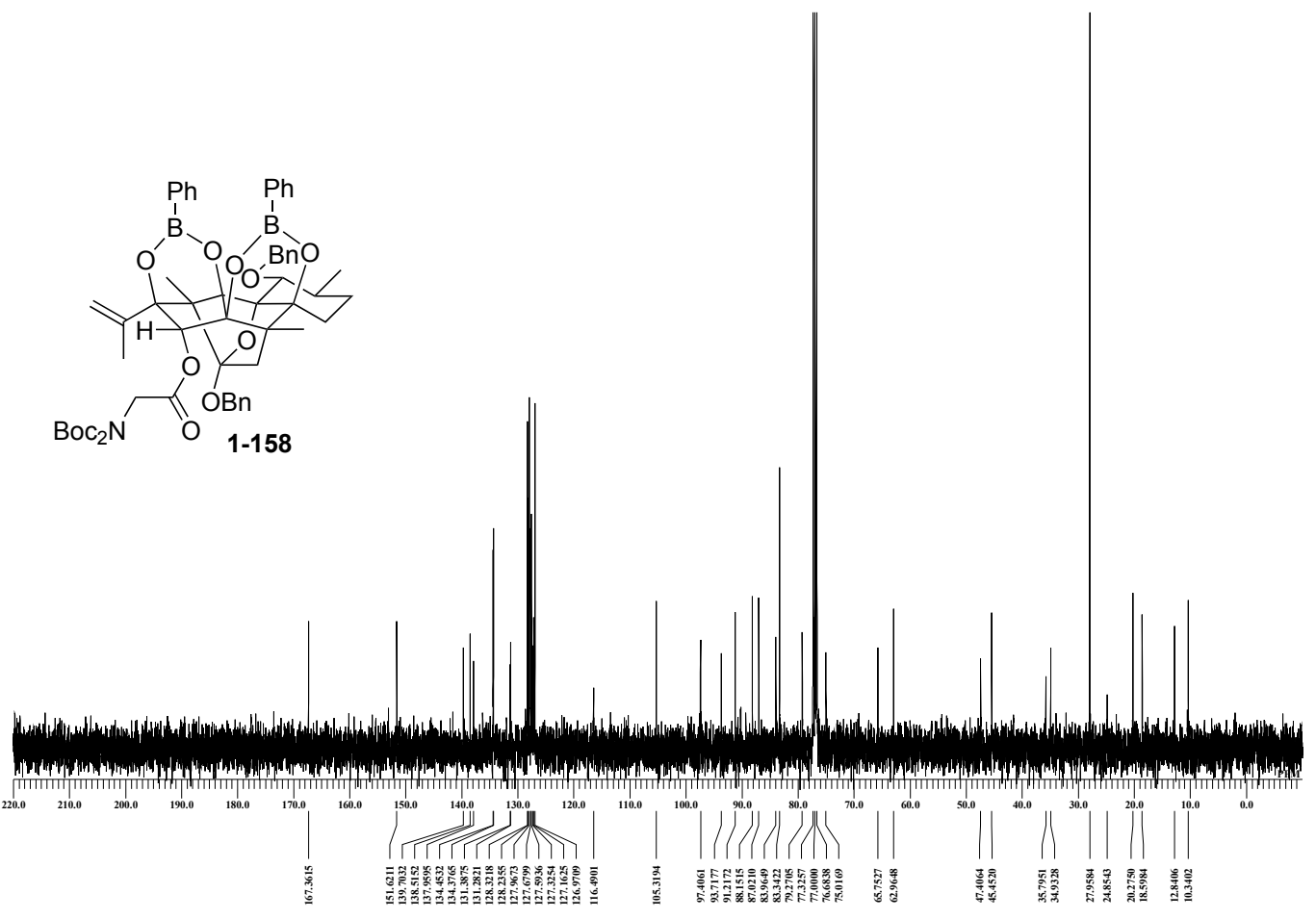
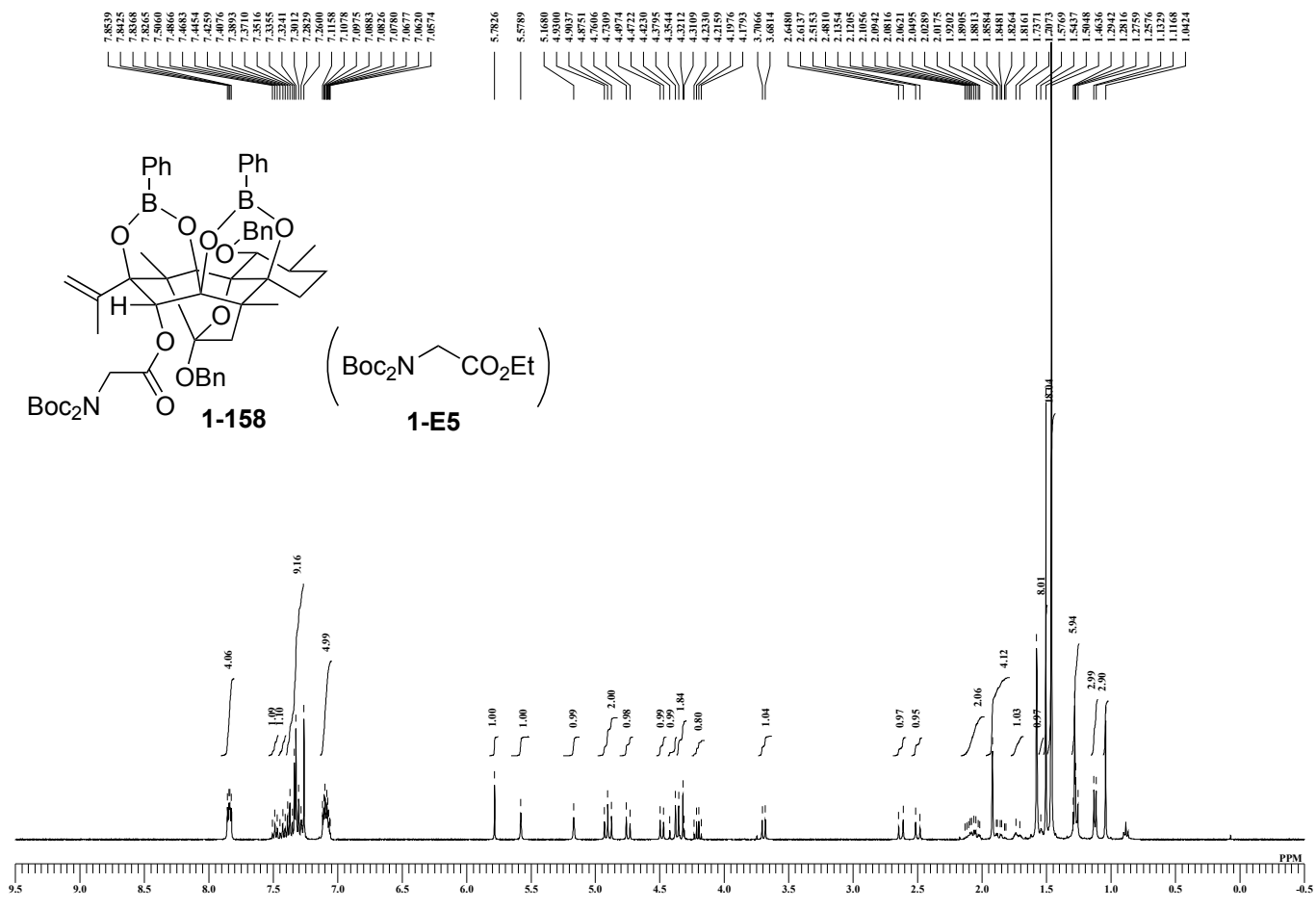


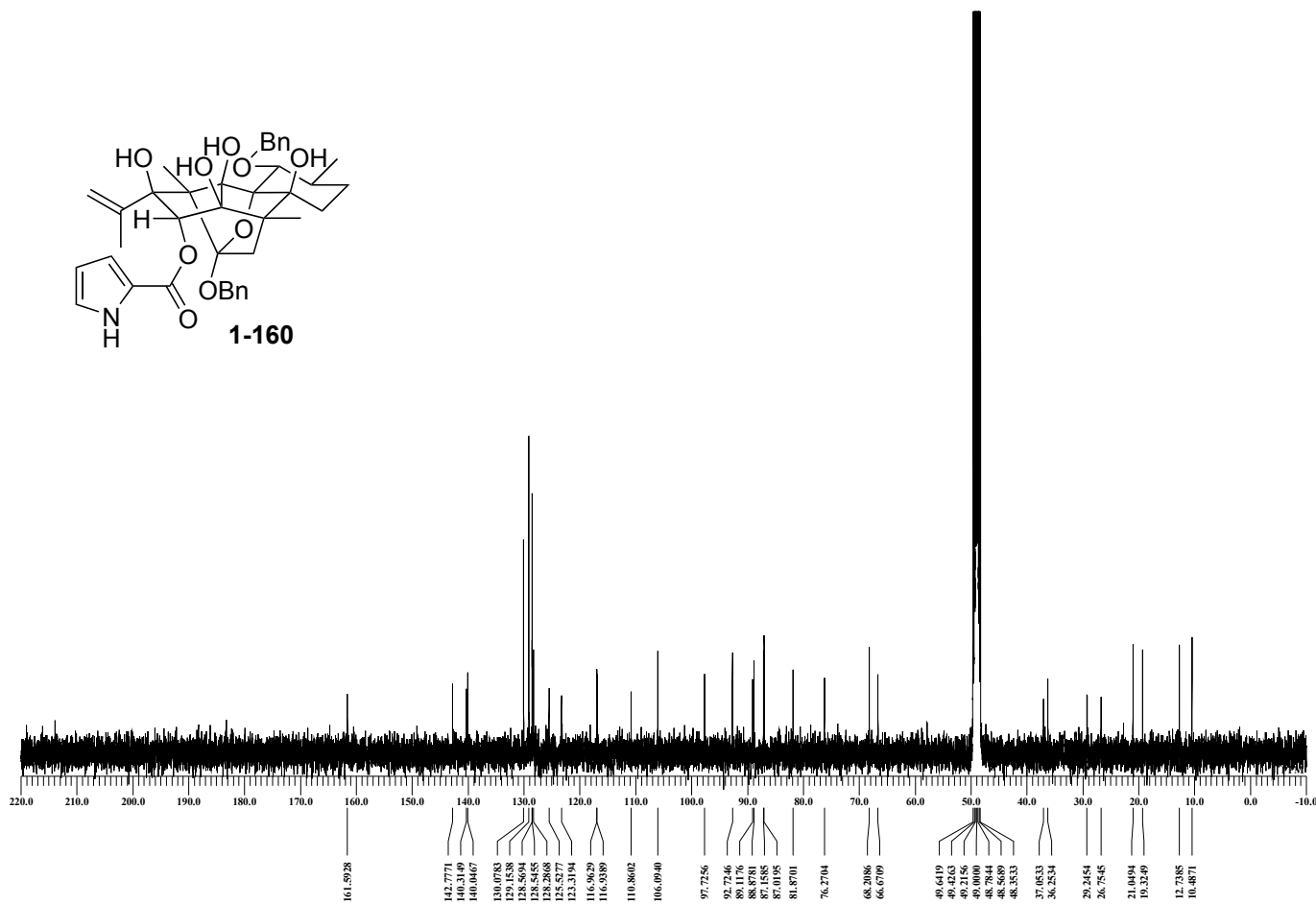
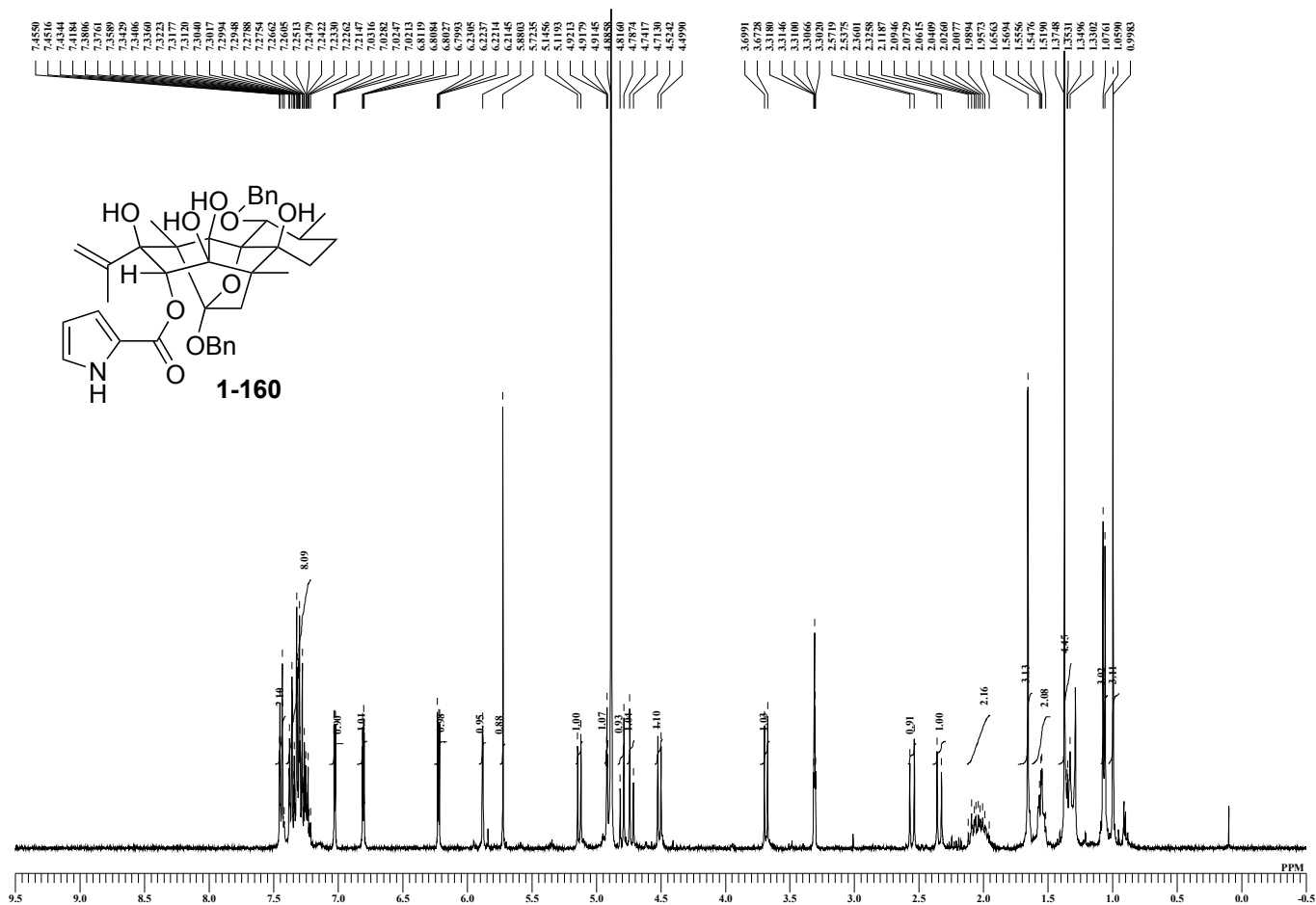


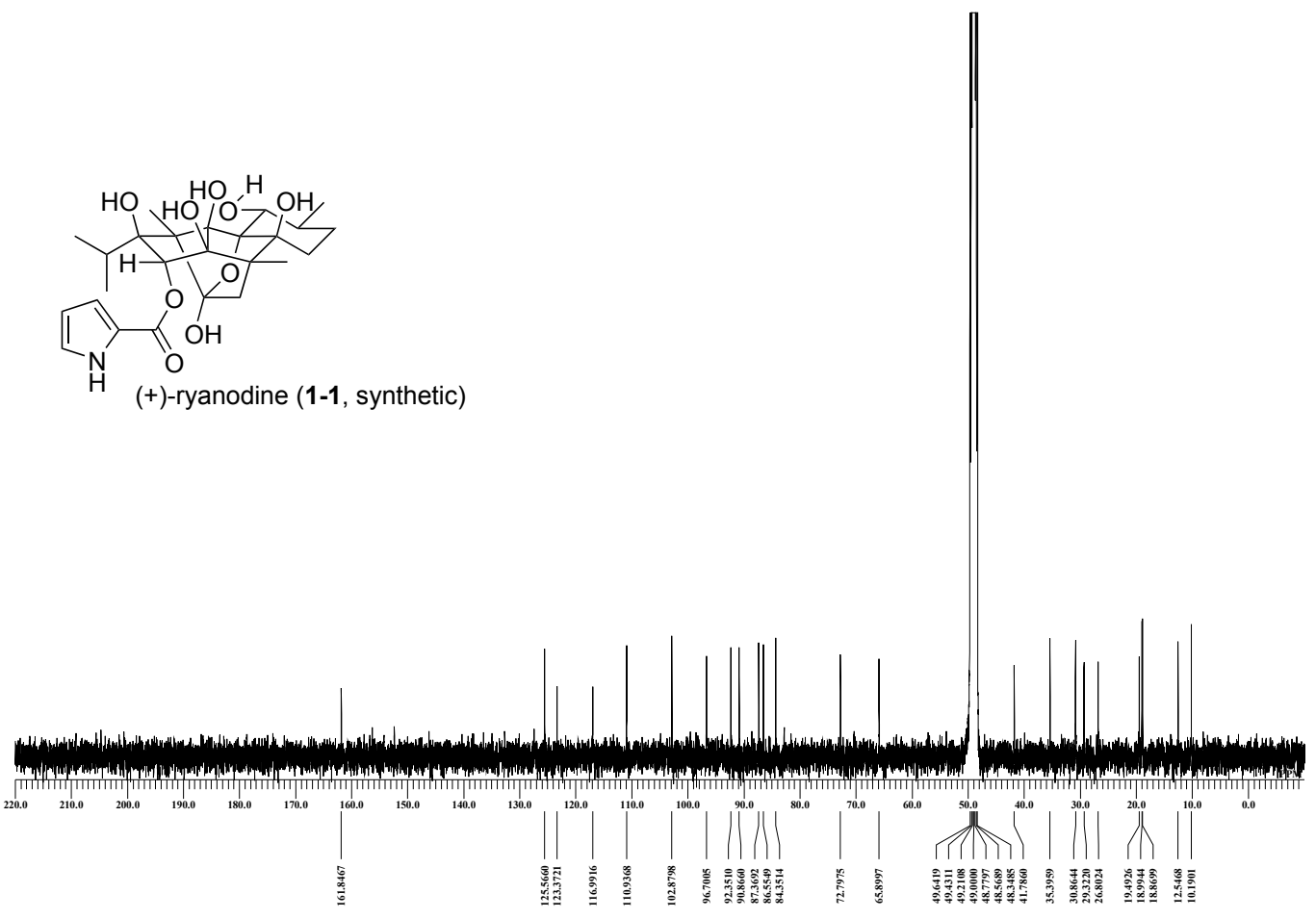
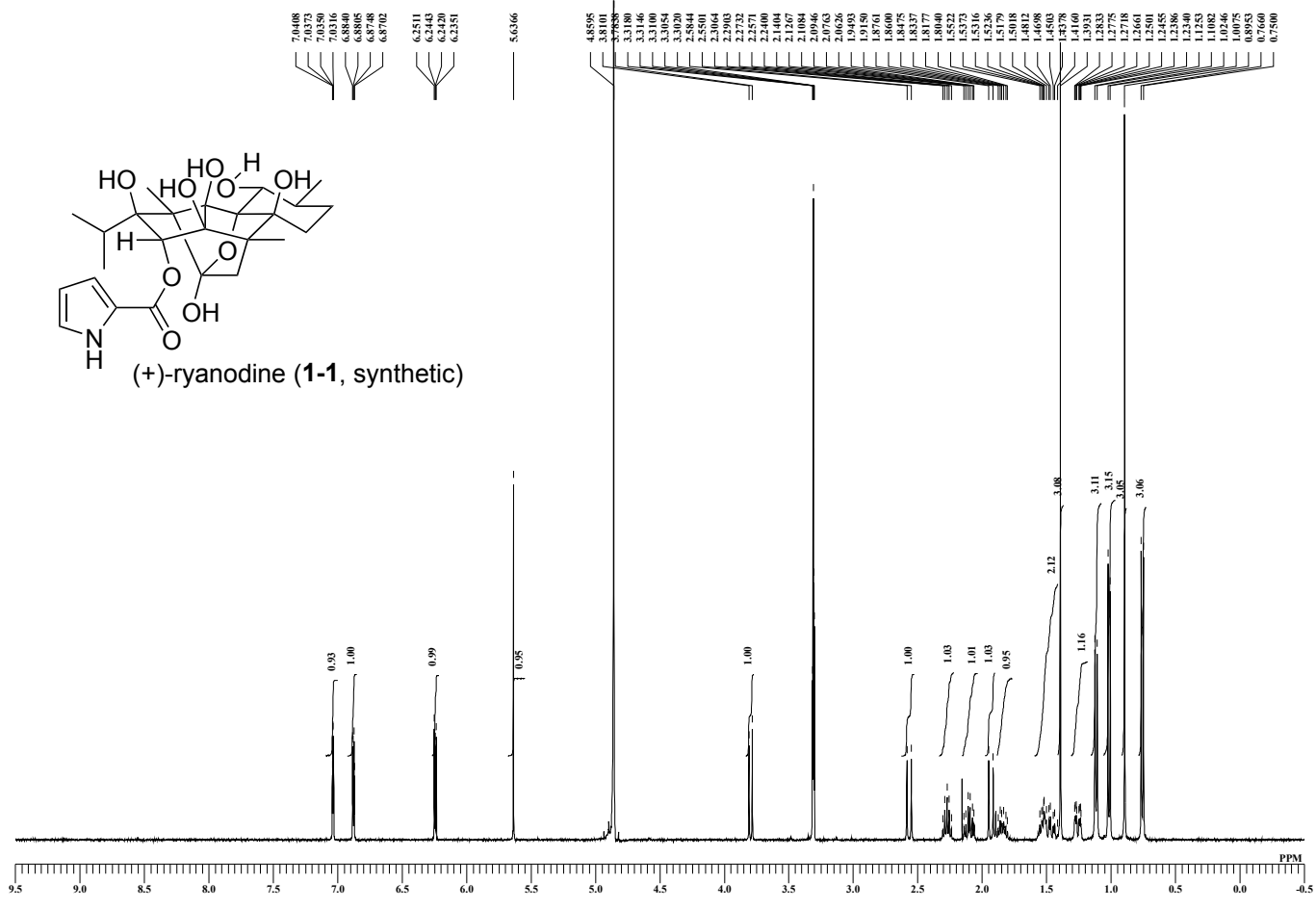


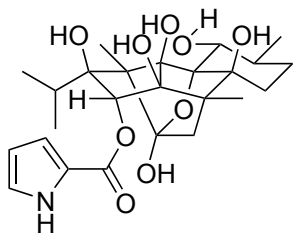




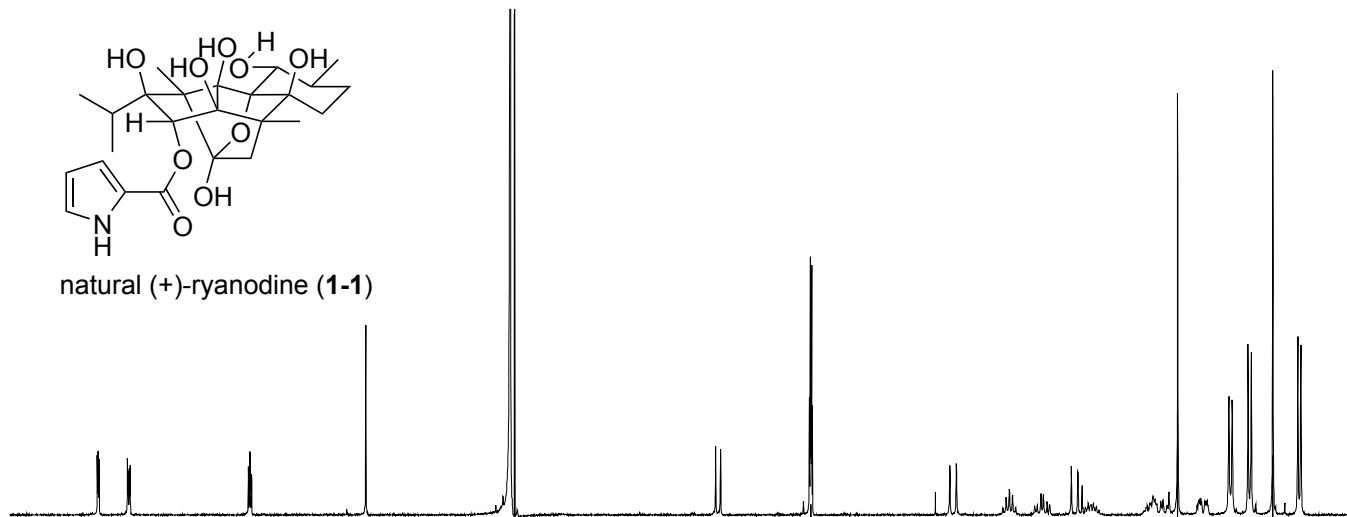




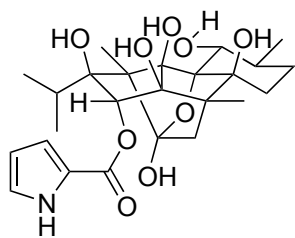
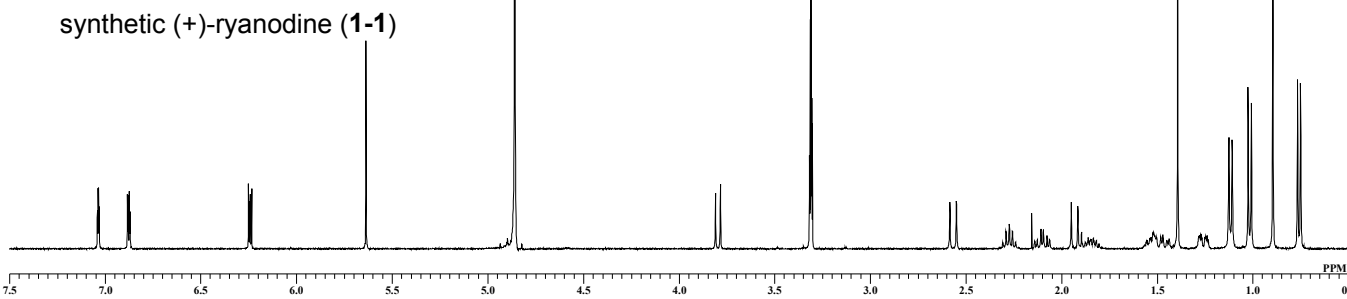




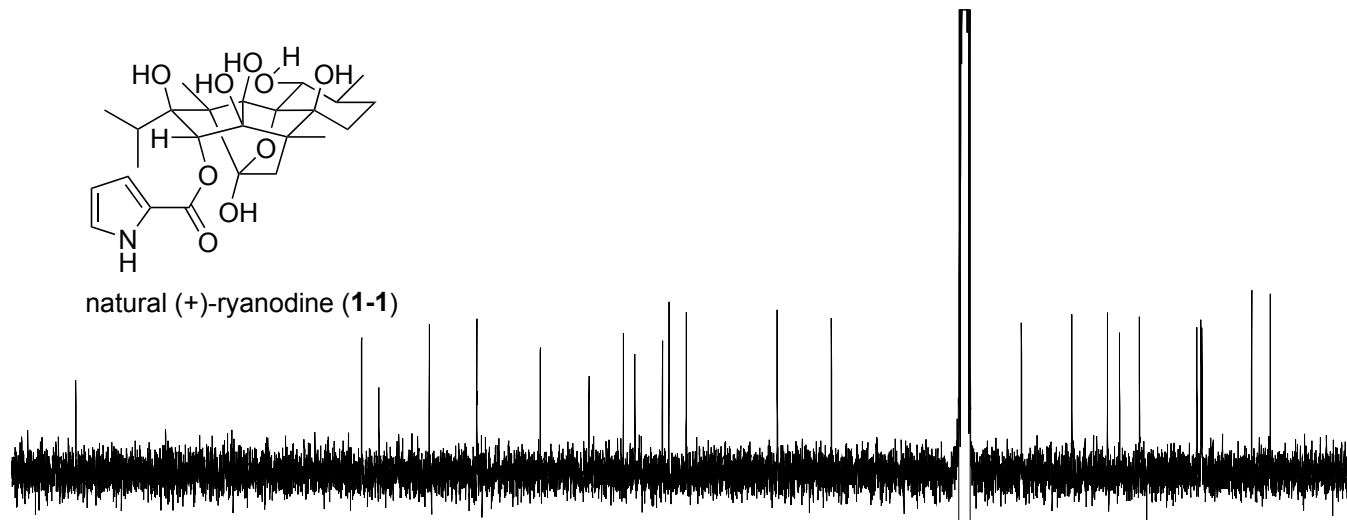
natural (+)-ryanodine (1-1)



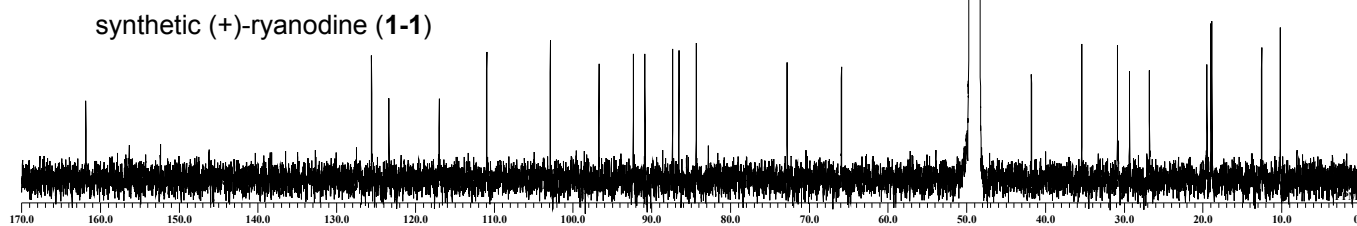
synthetic (+)-ryanodine (1-1)

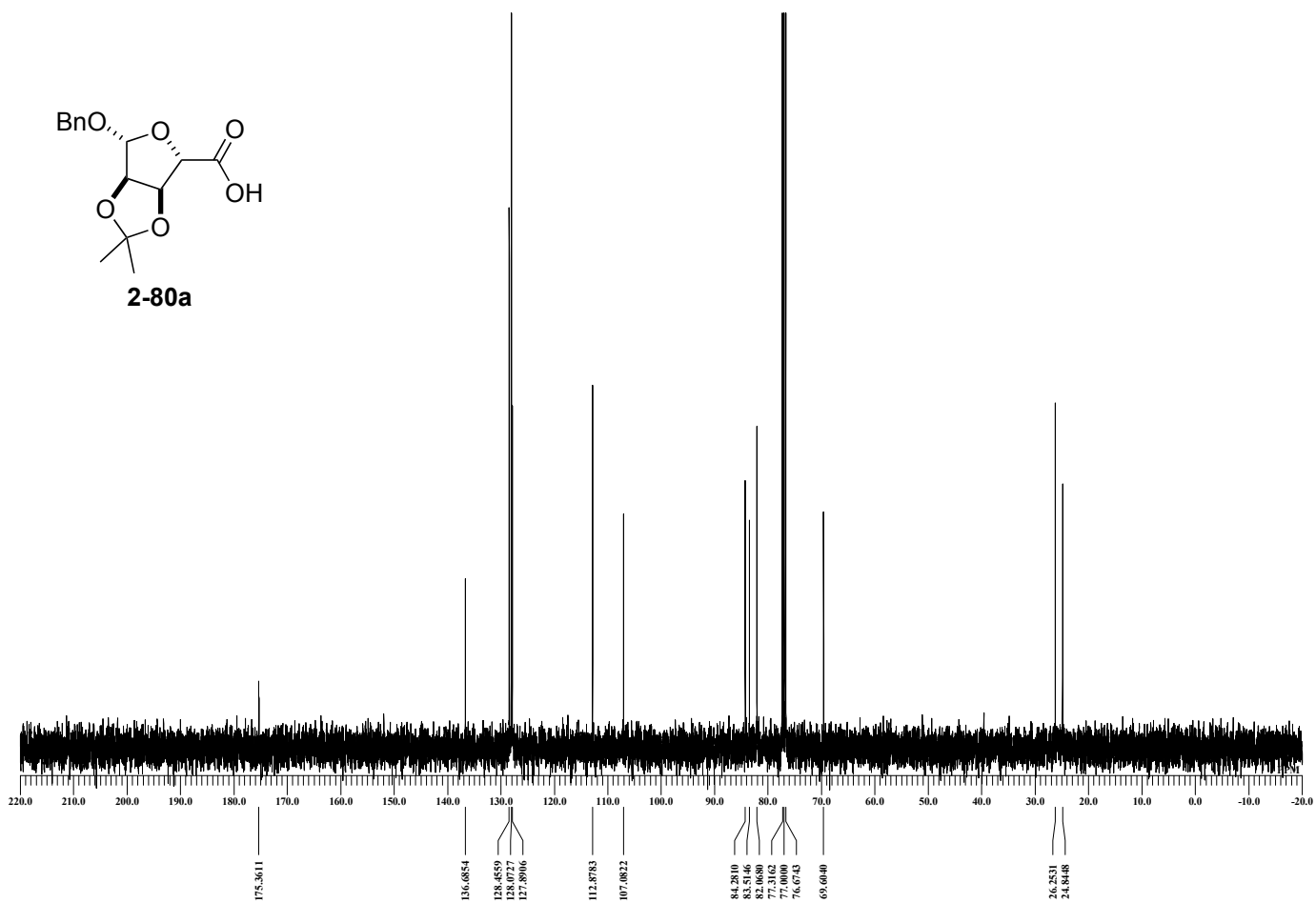
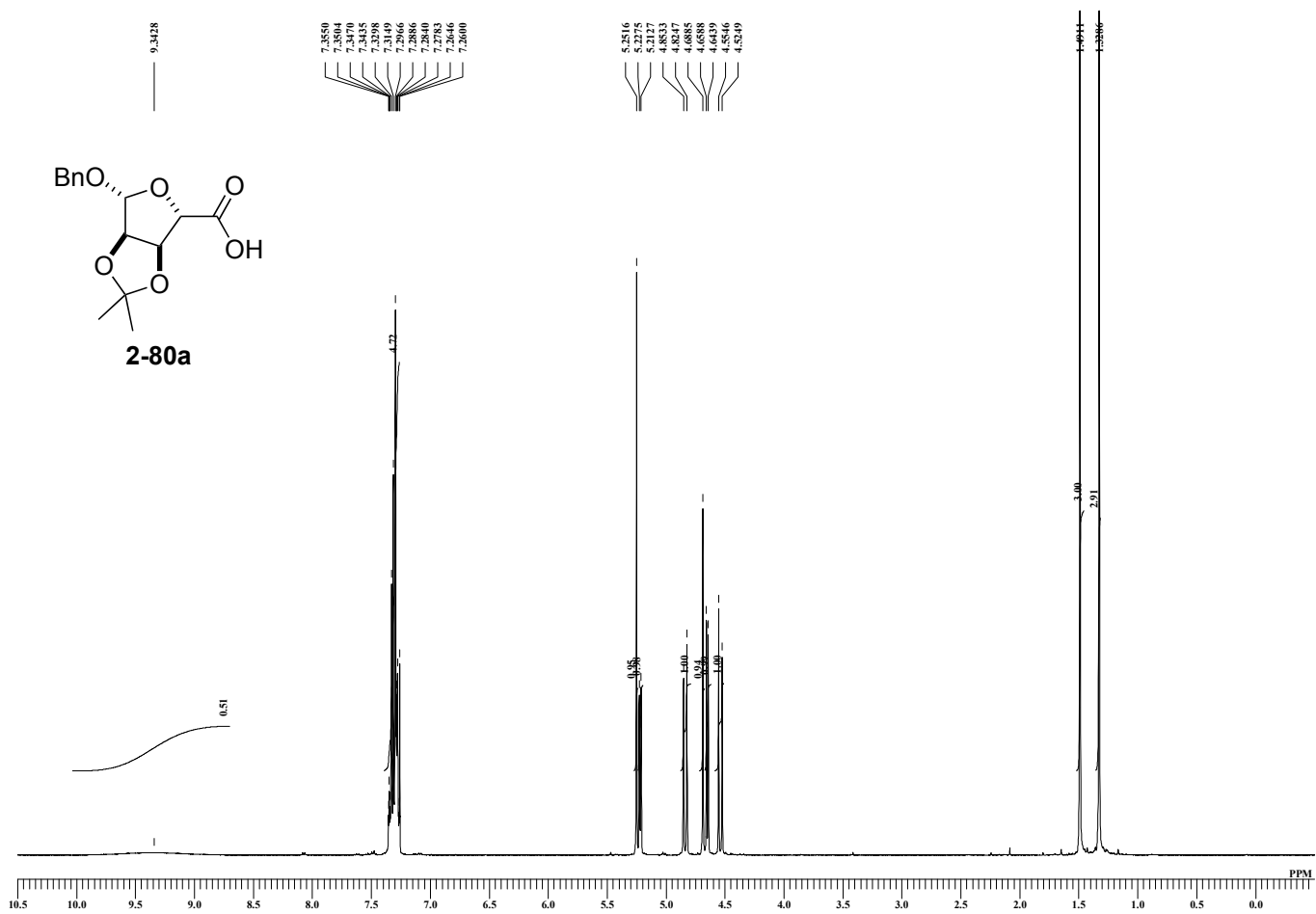


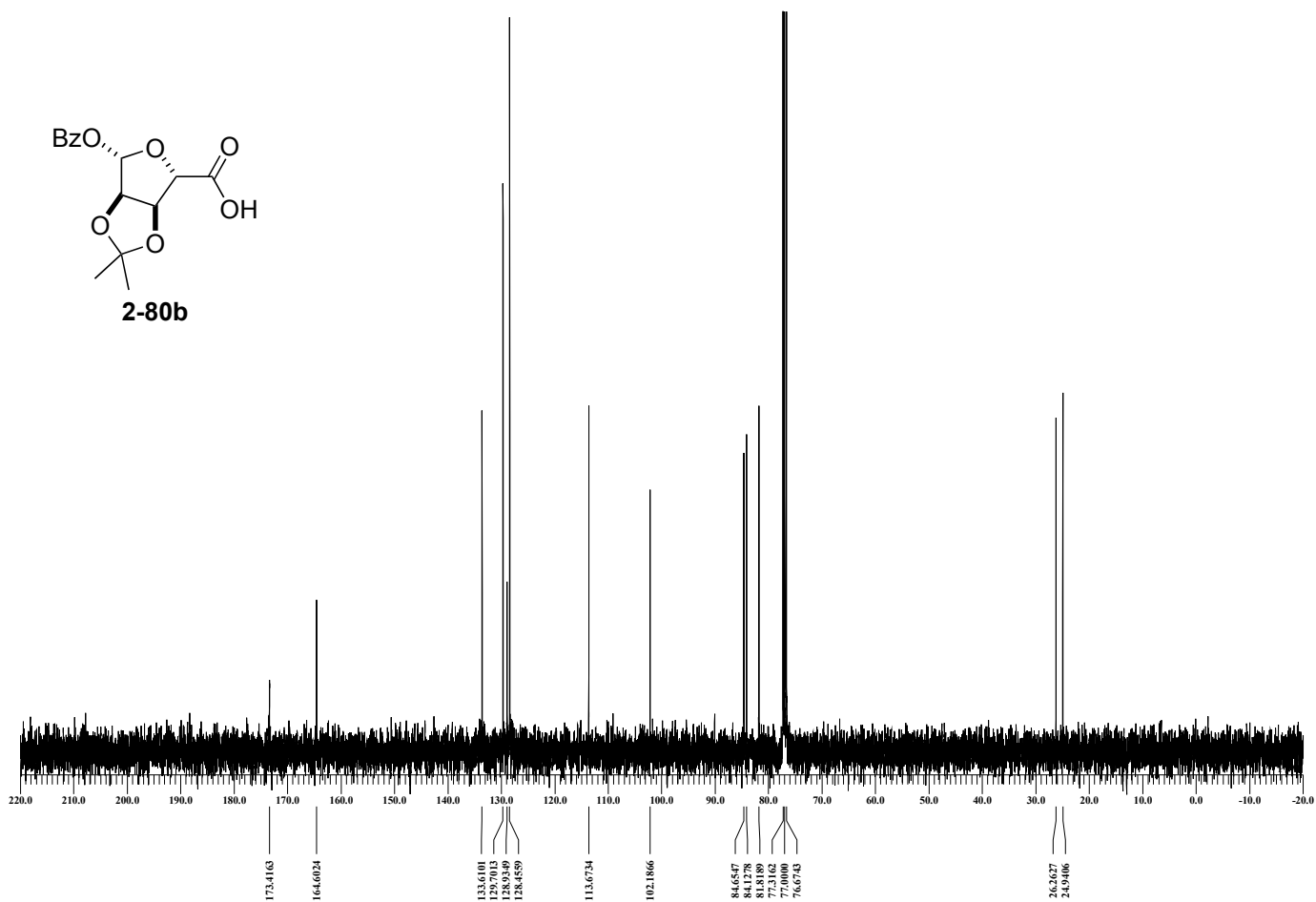
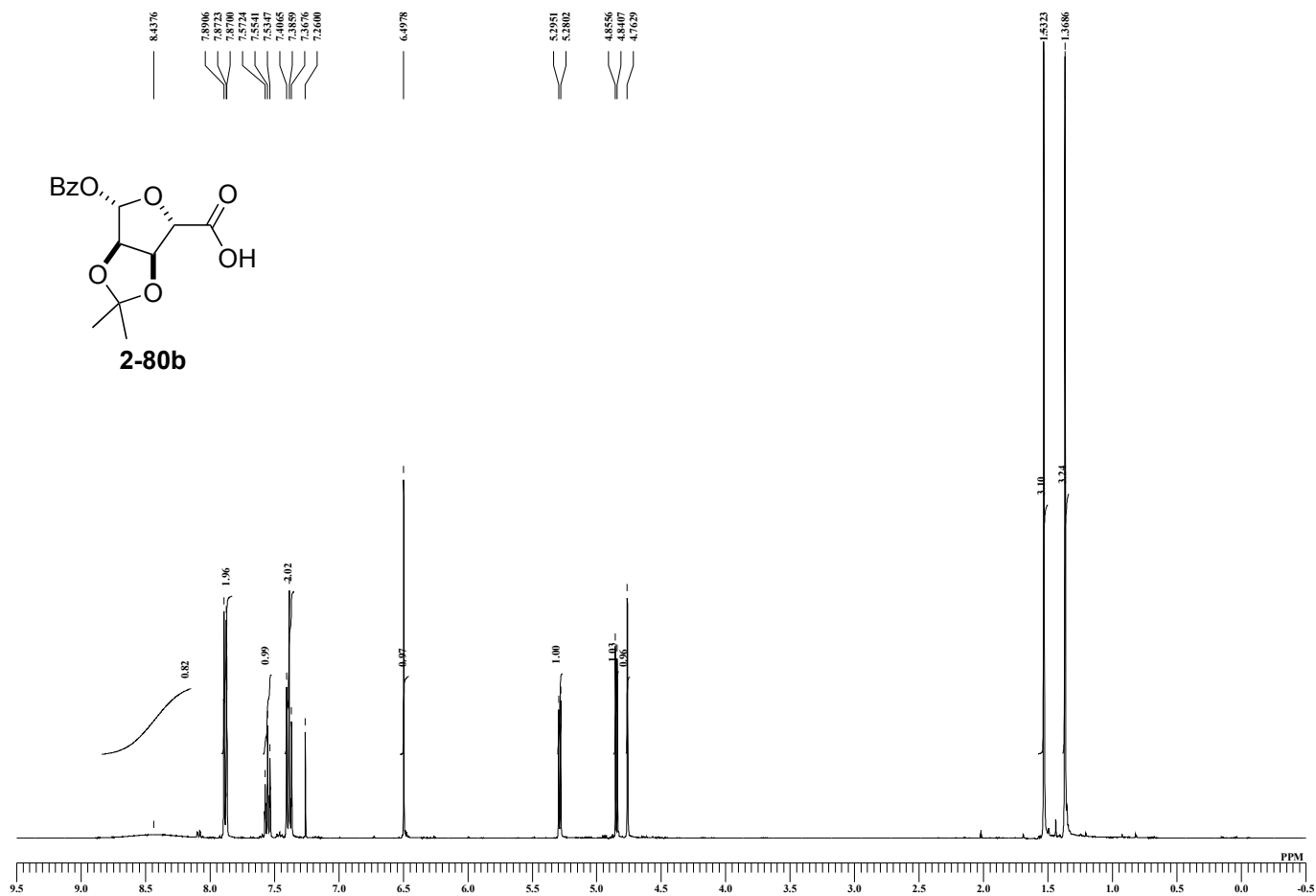
natural (+)-ryanodine (1-1)

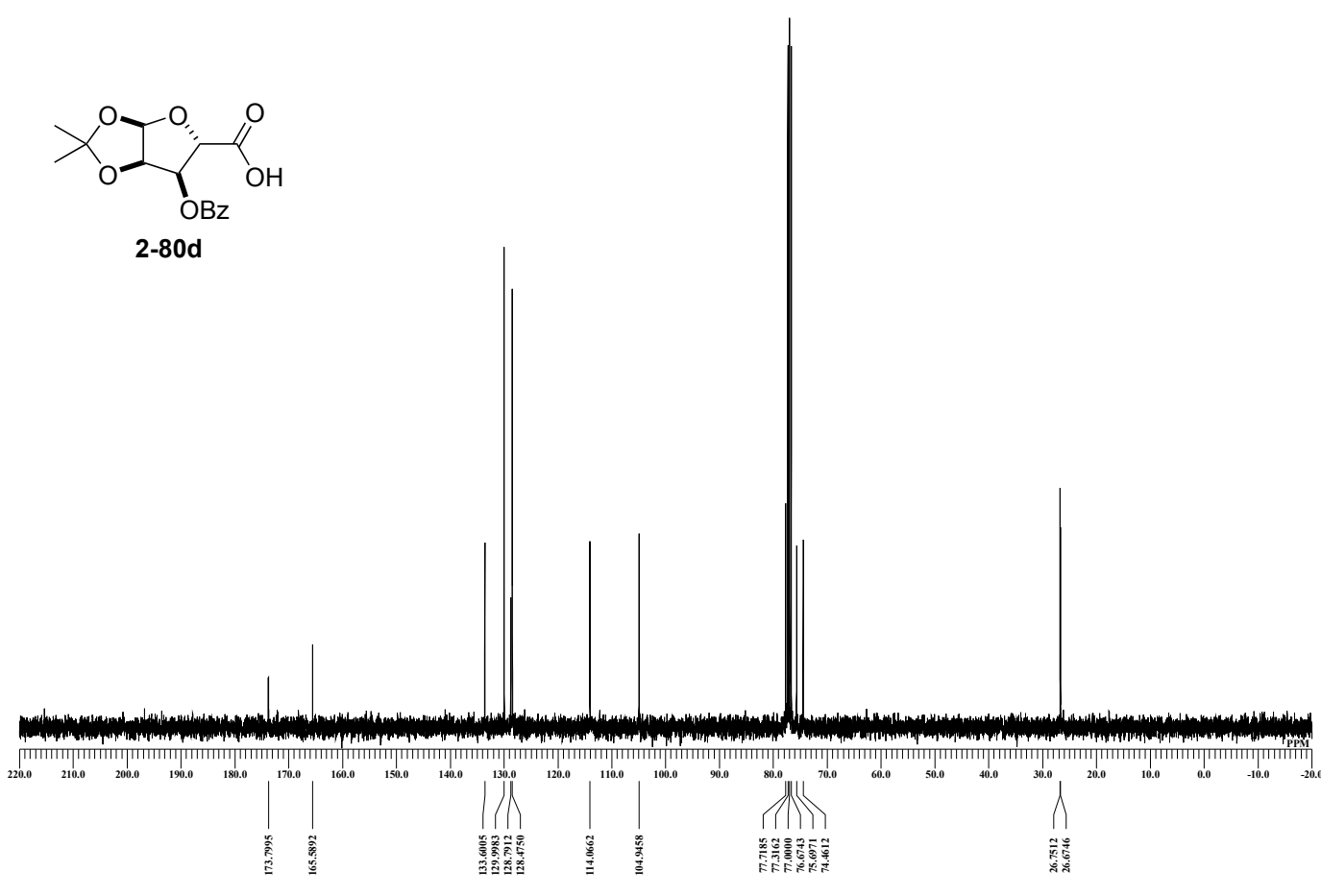
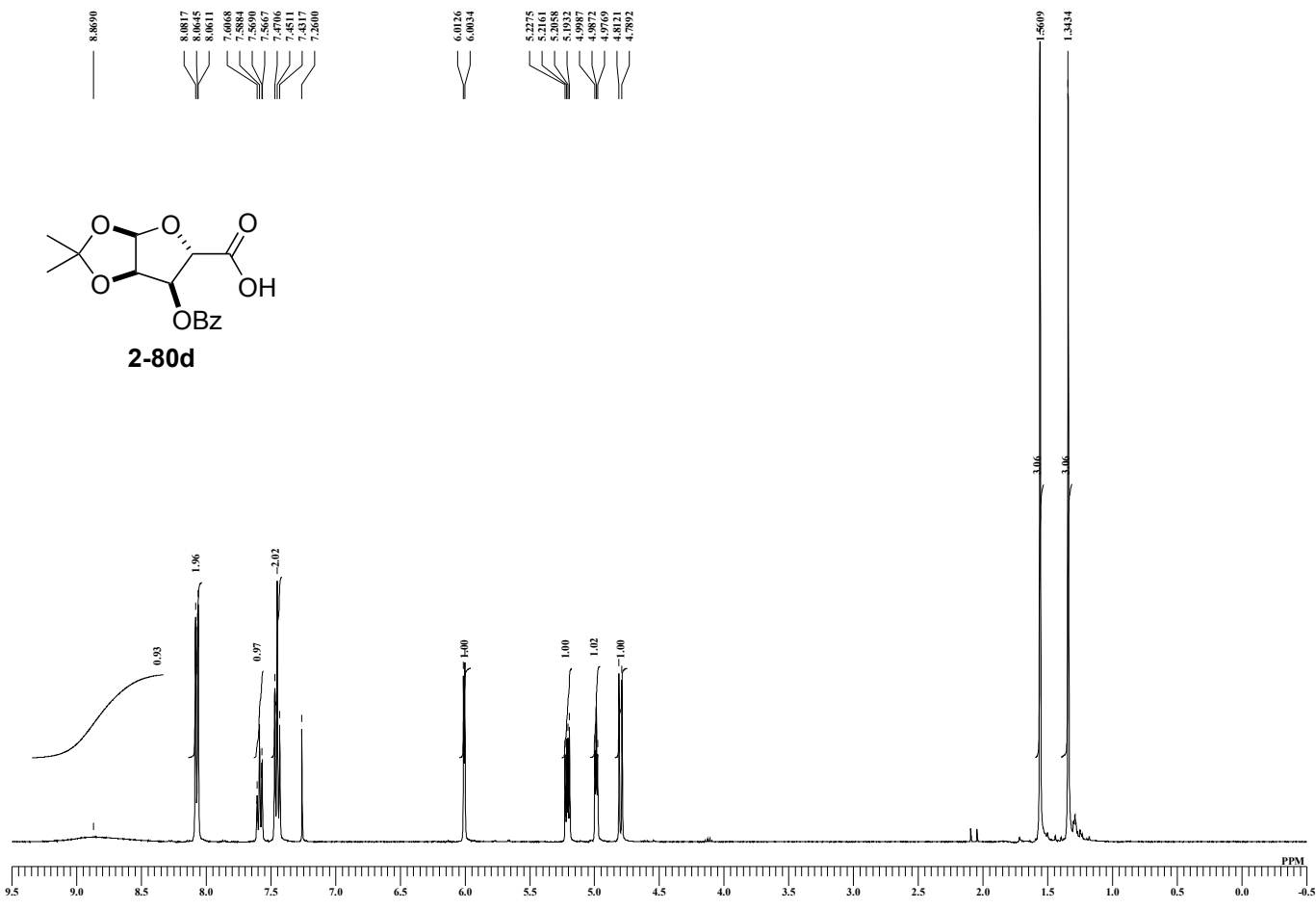


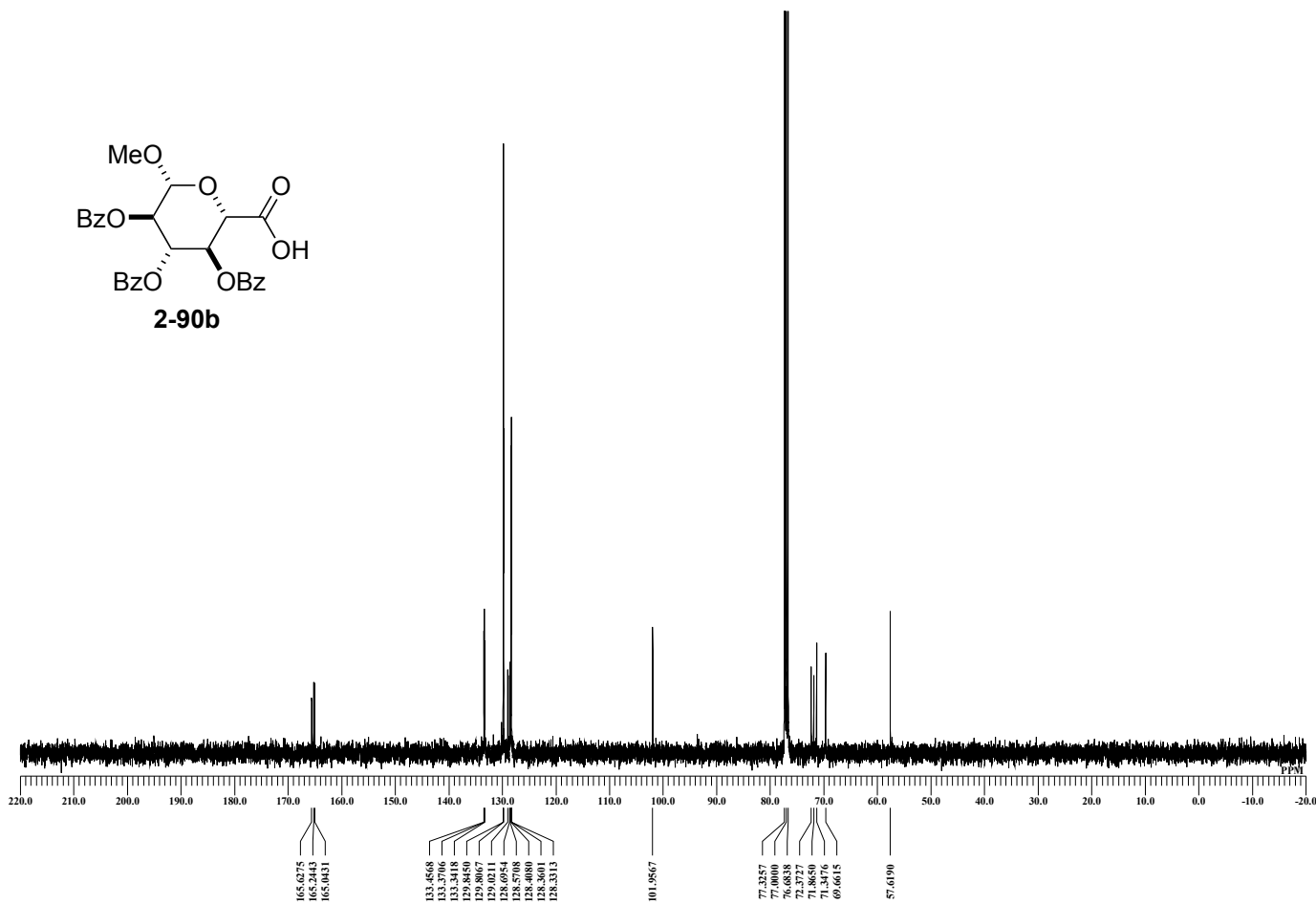
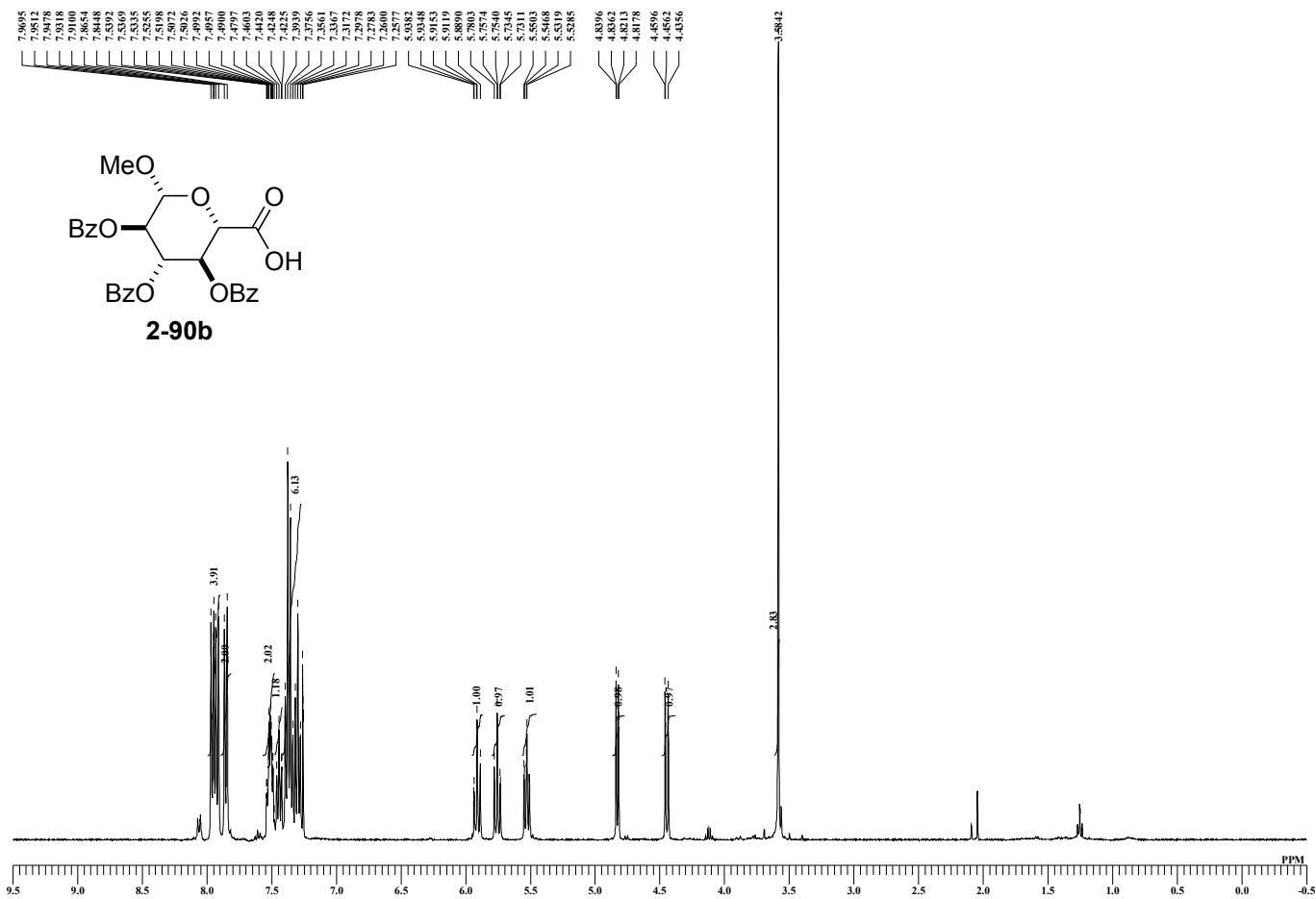
synthetic (+)-ryanodine (1-1)

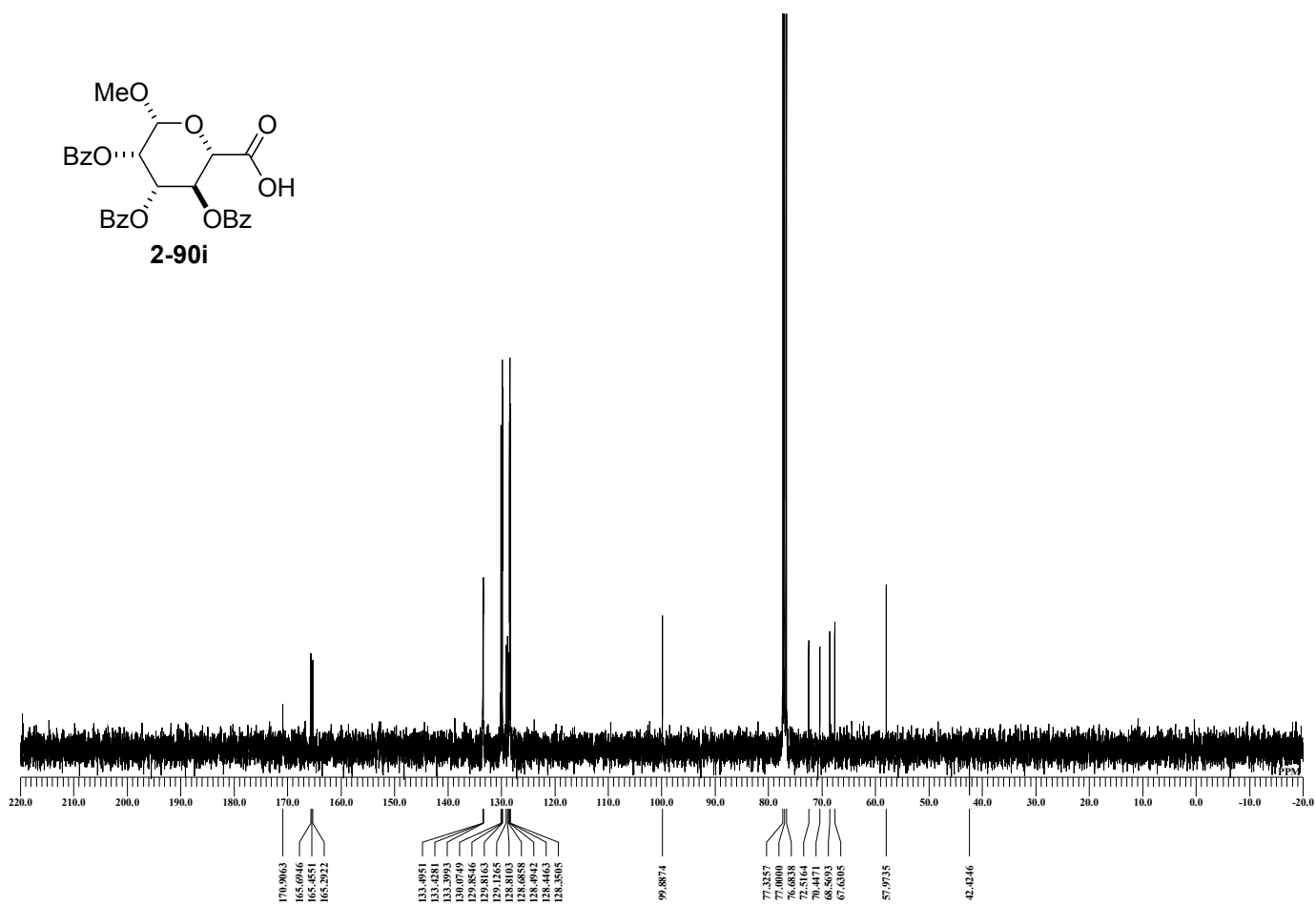
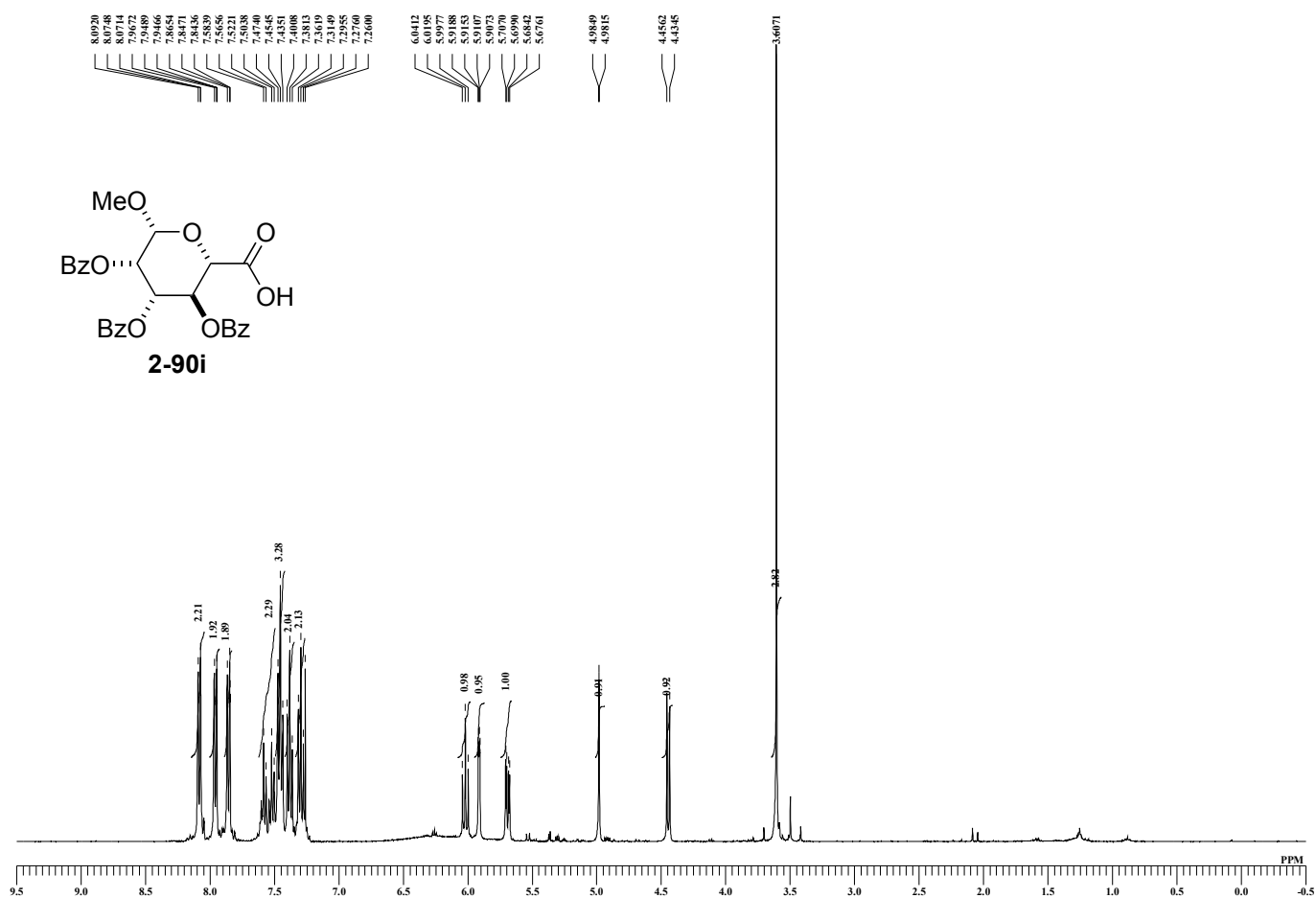


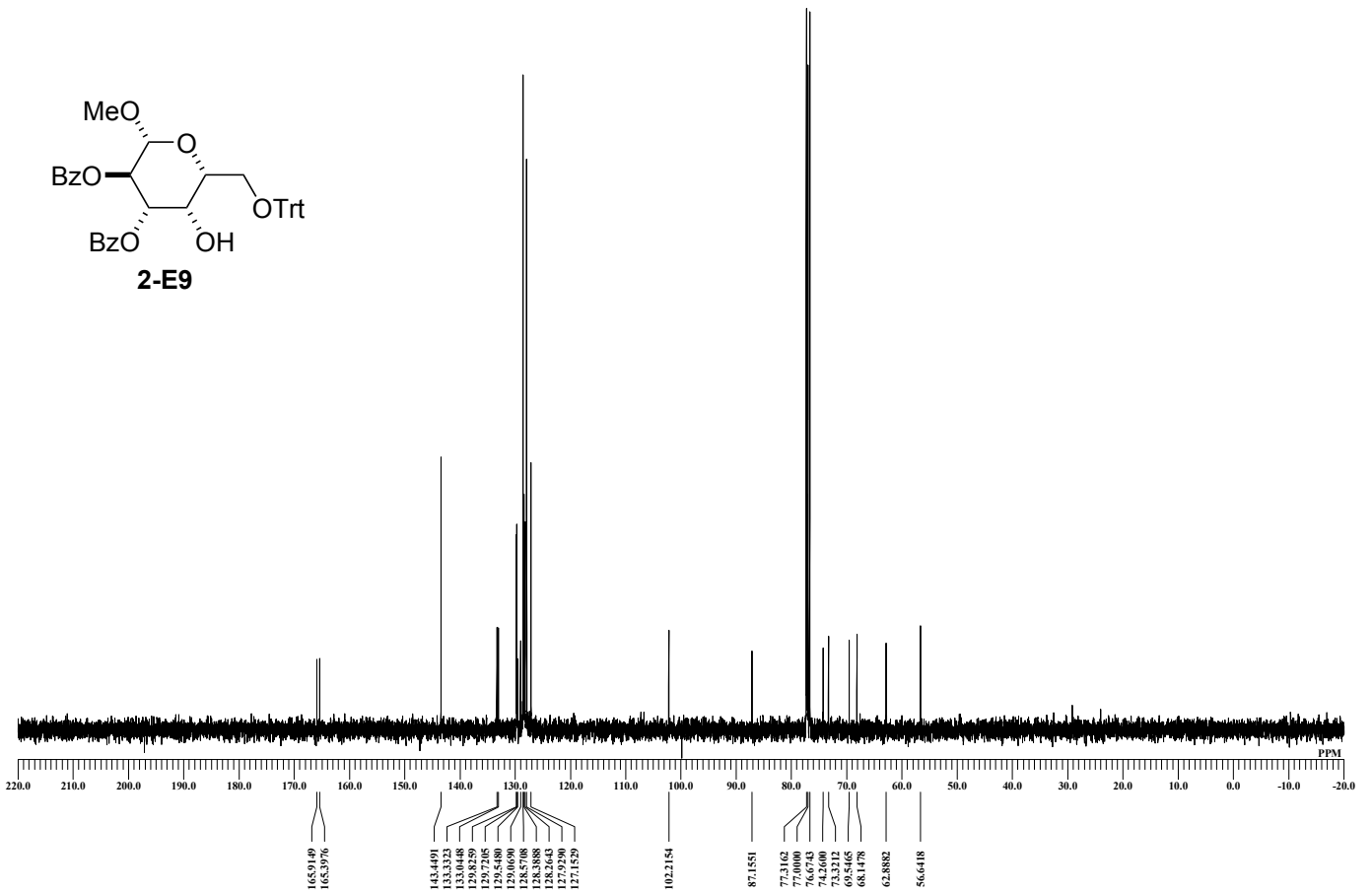
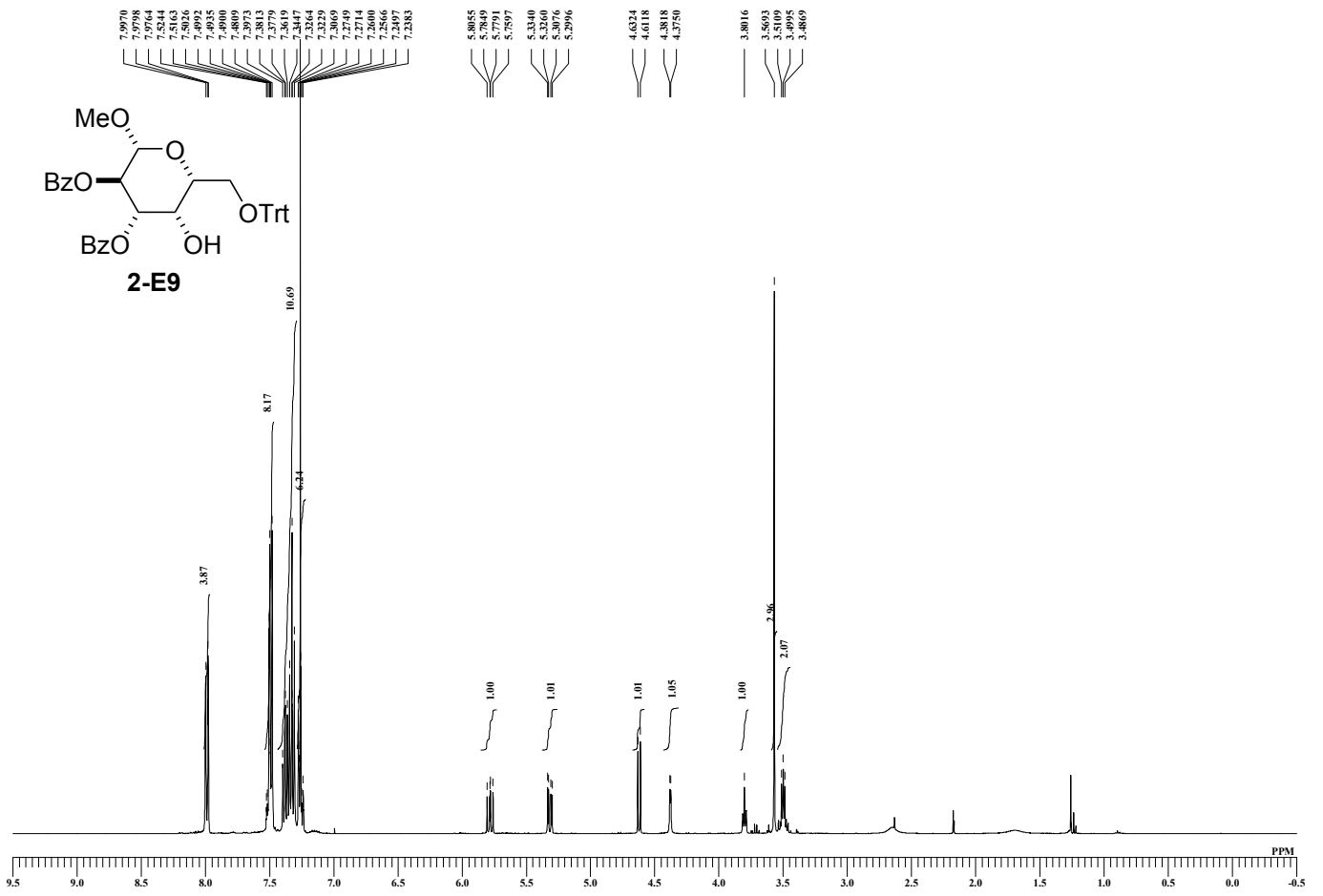


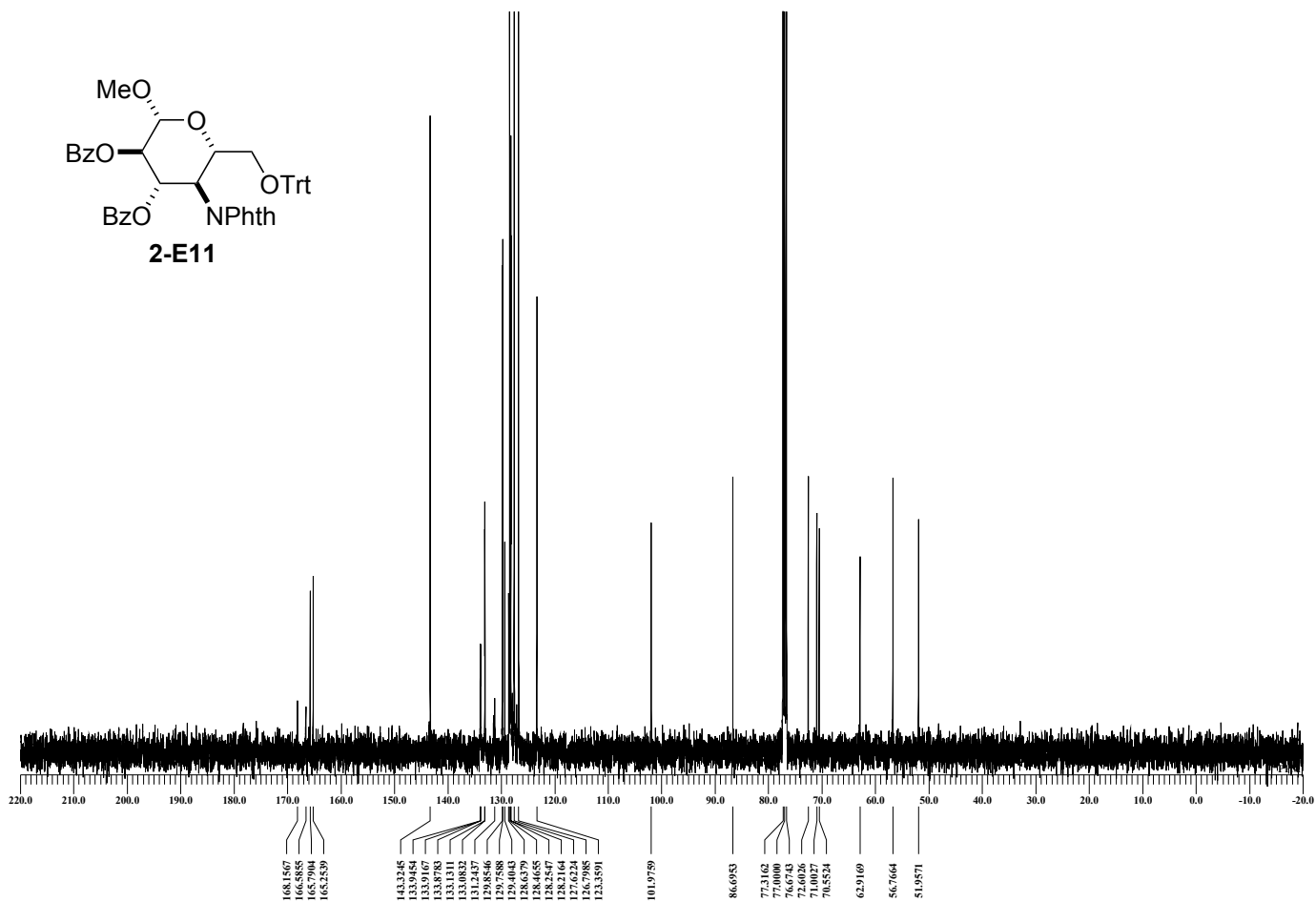
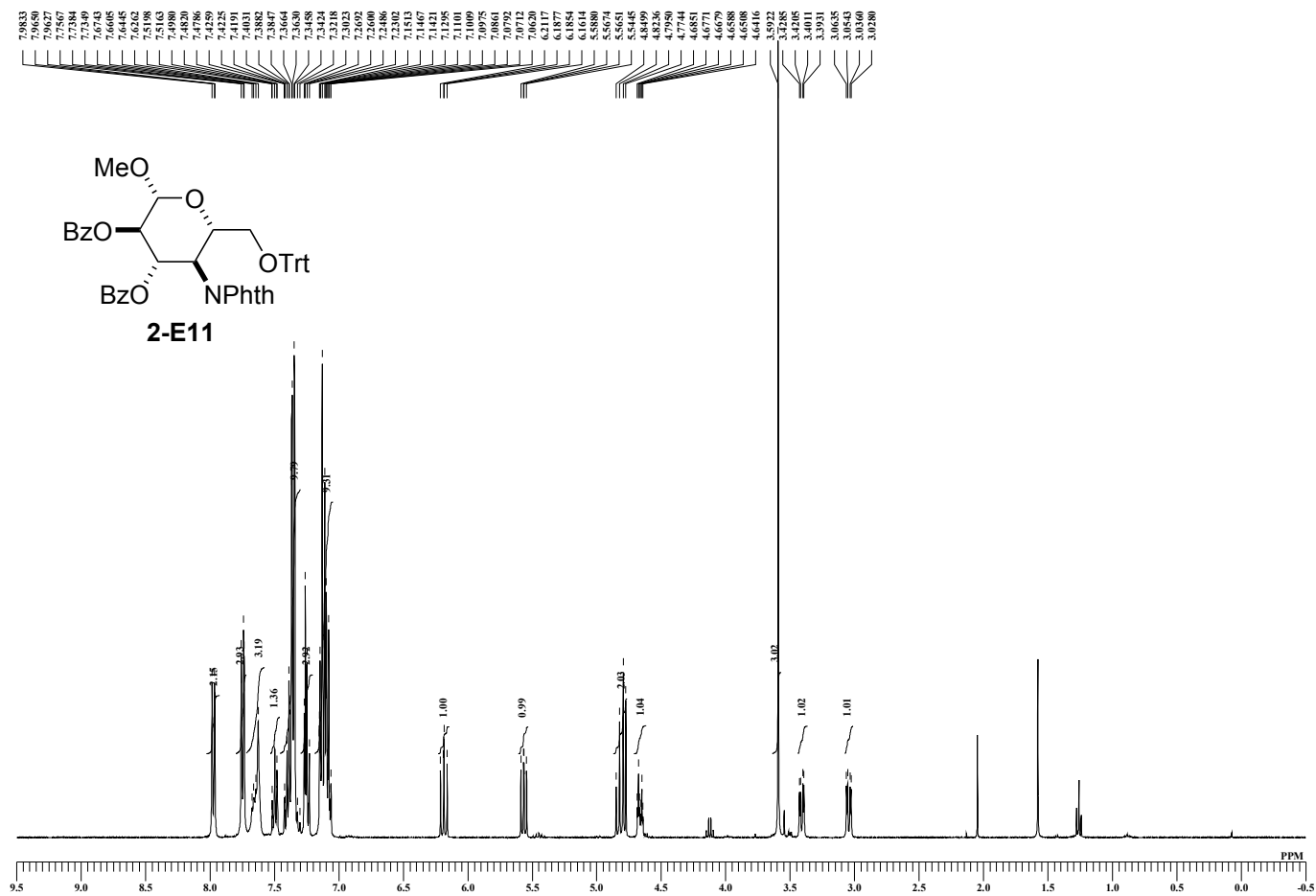




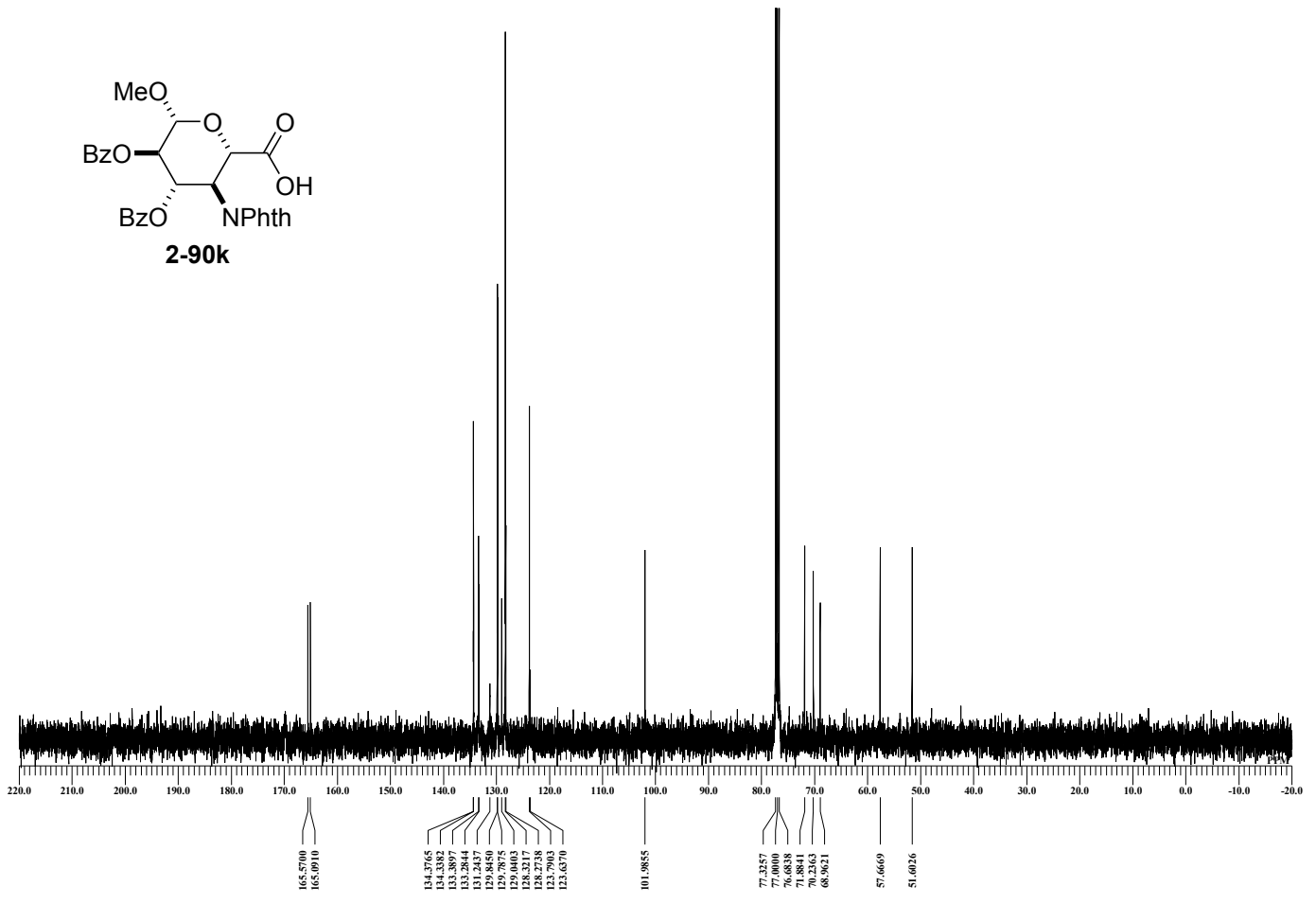
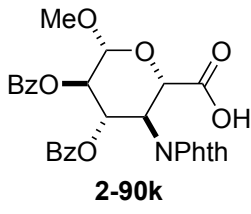
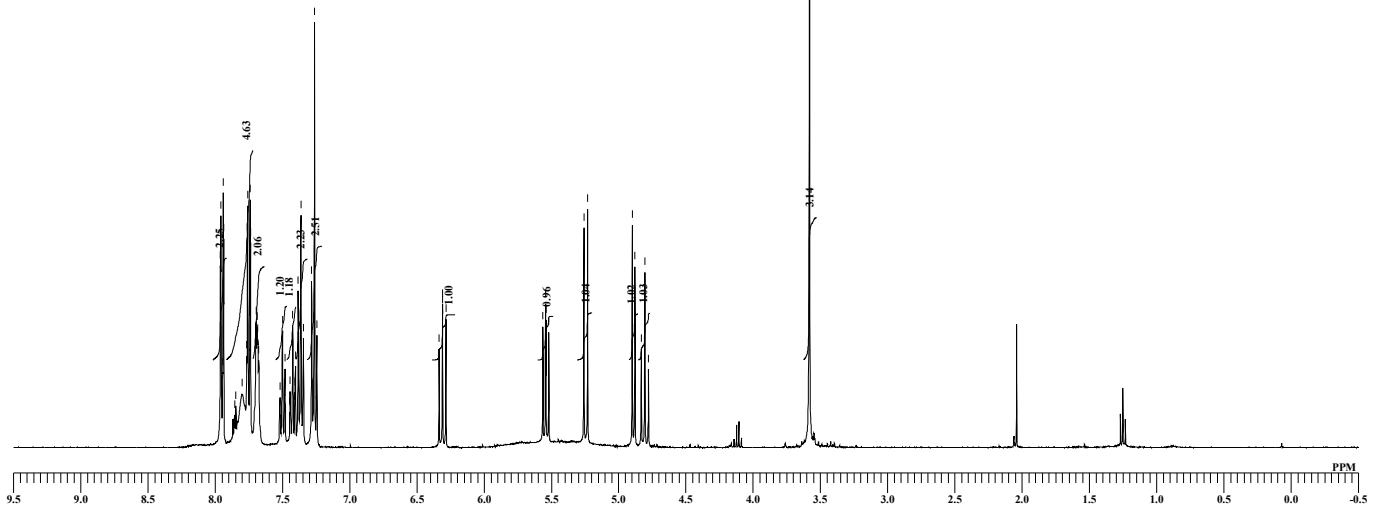
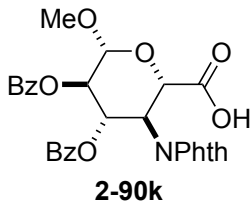


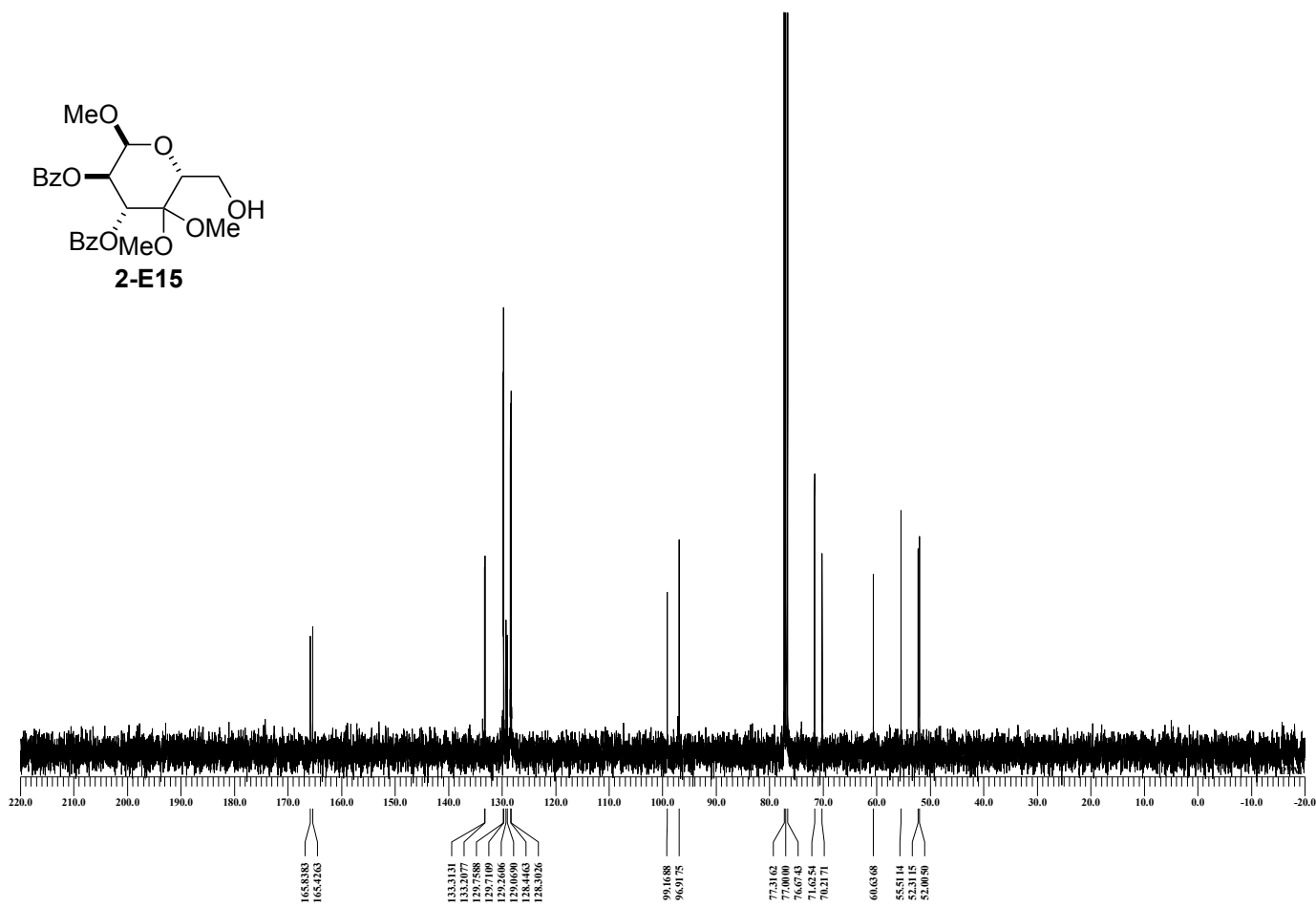
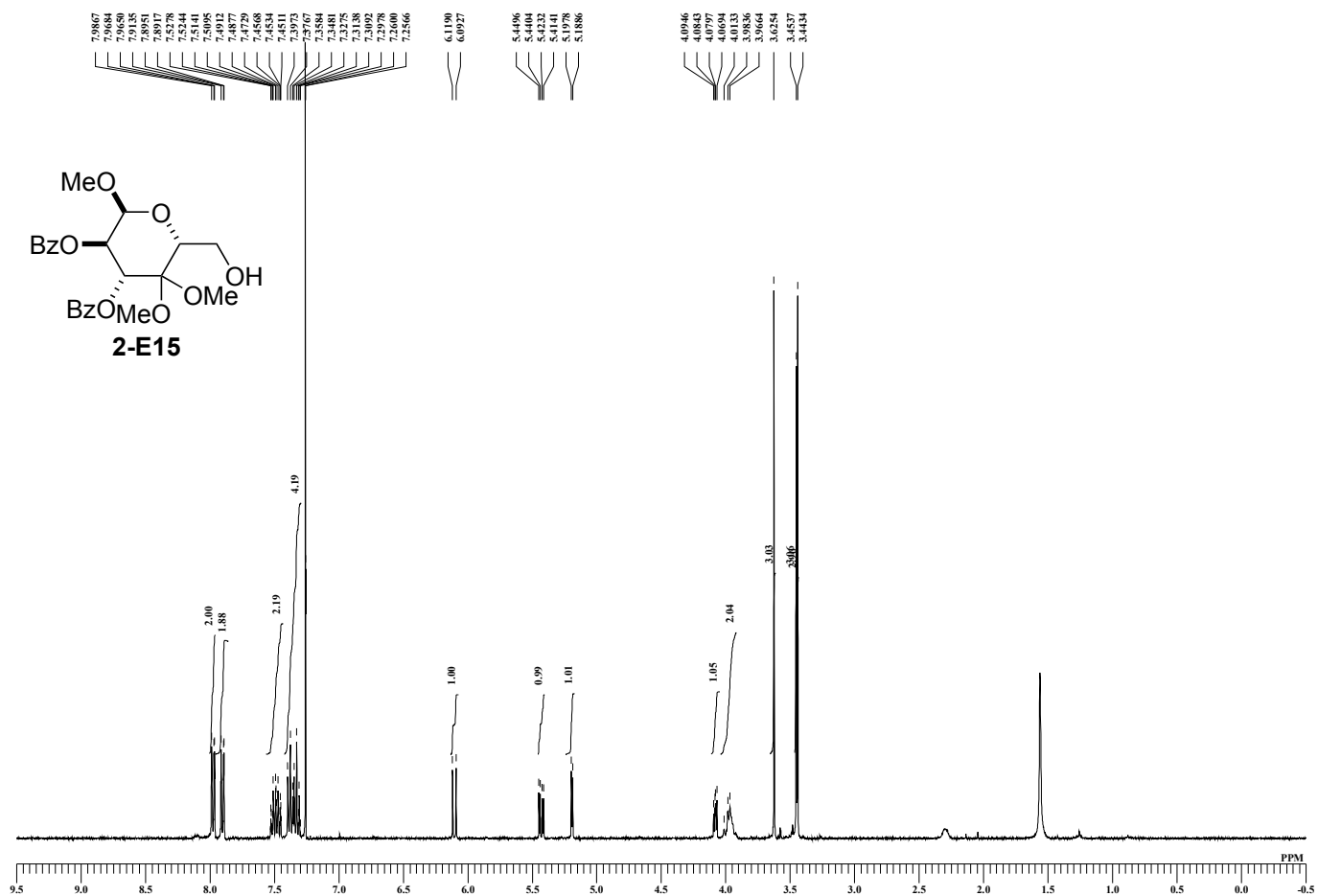


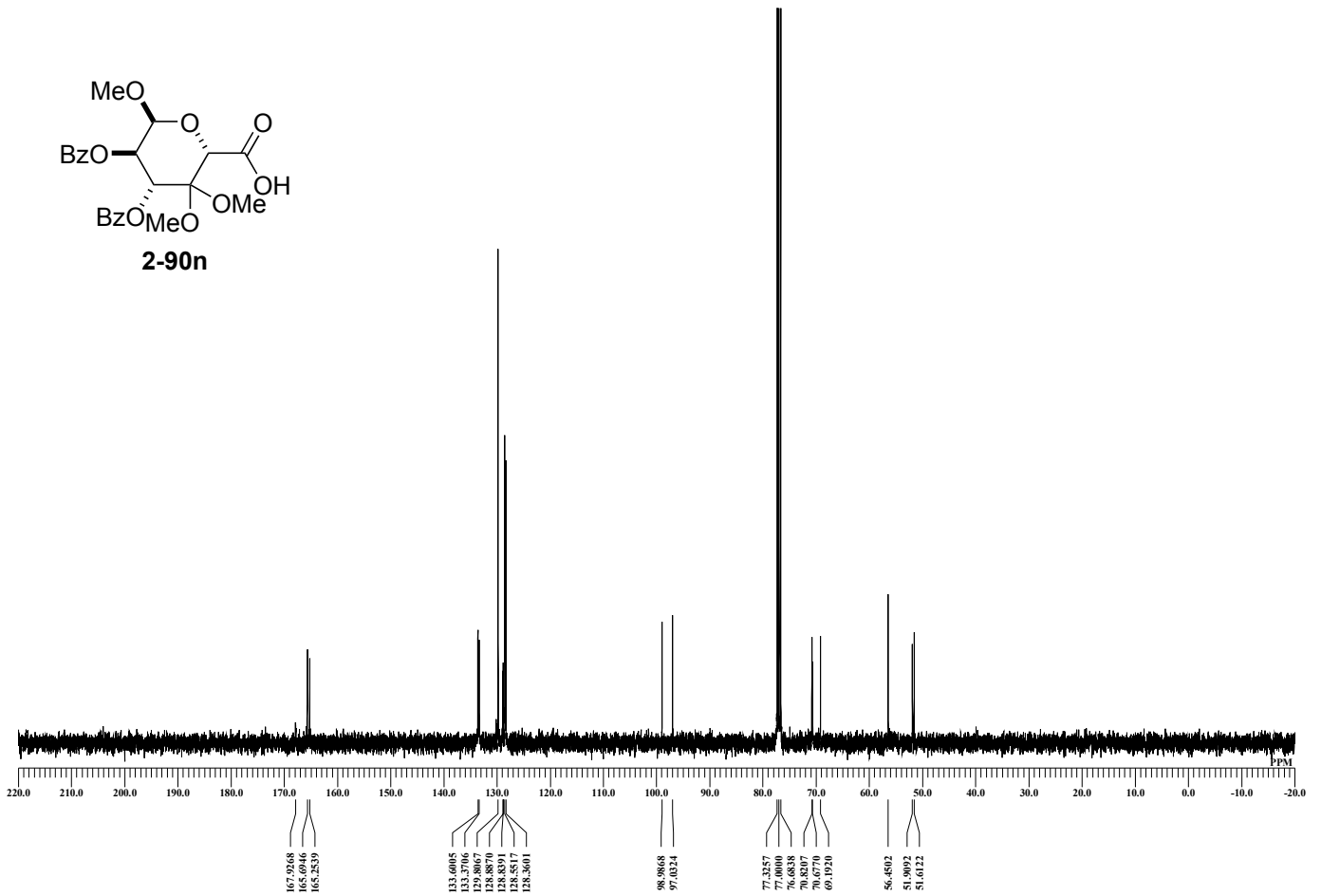
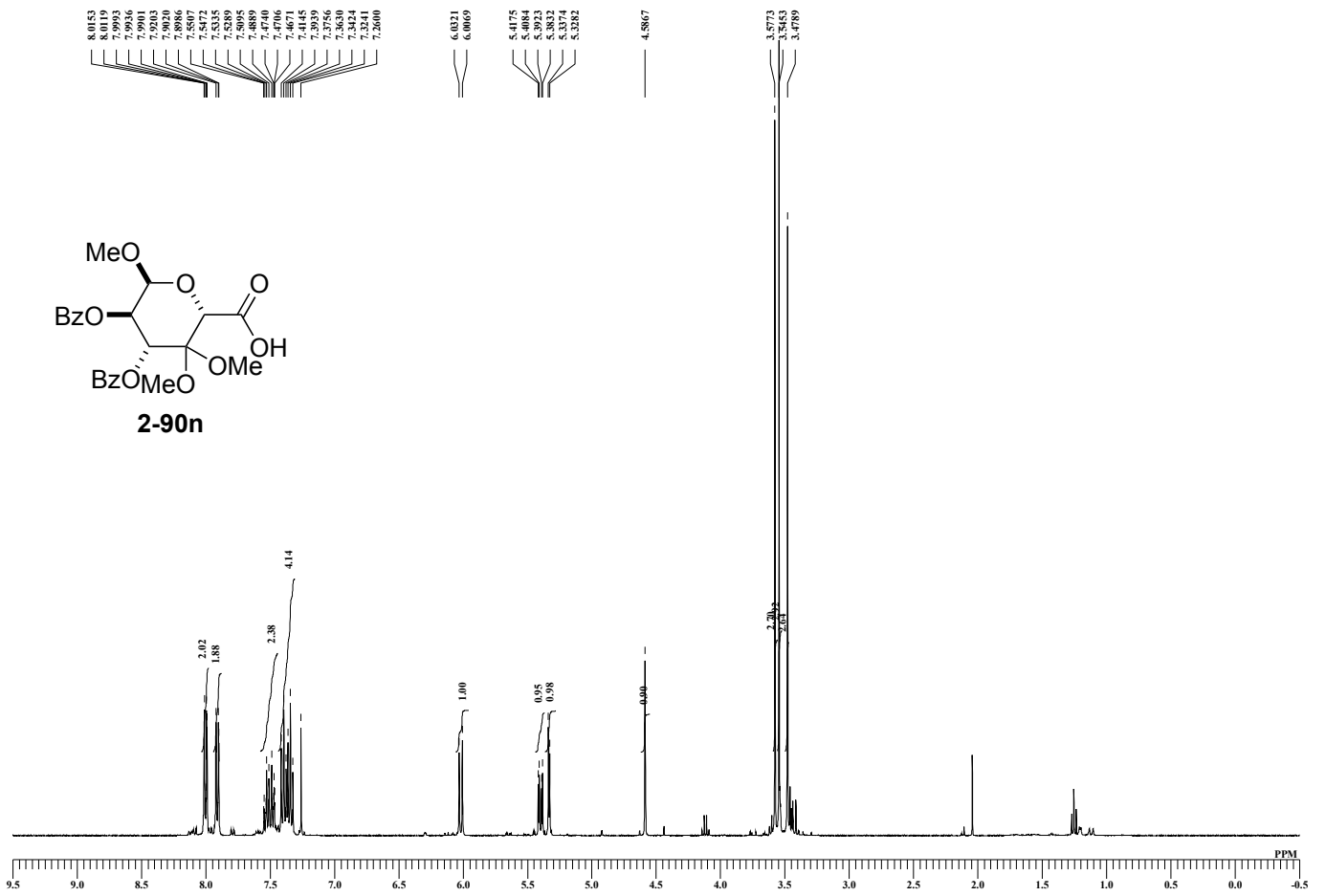


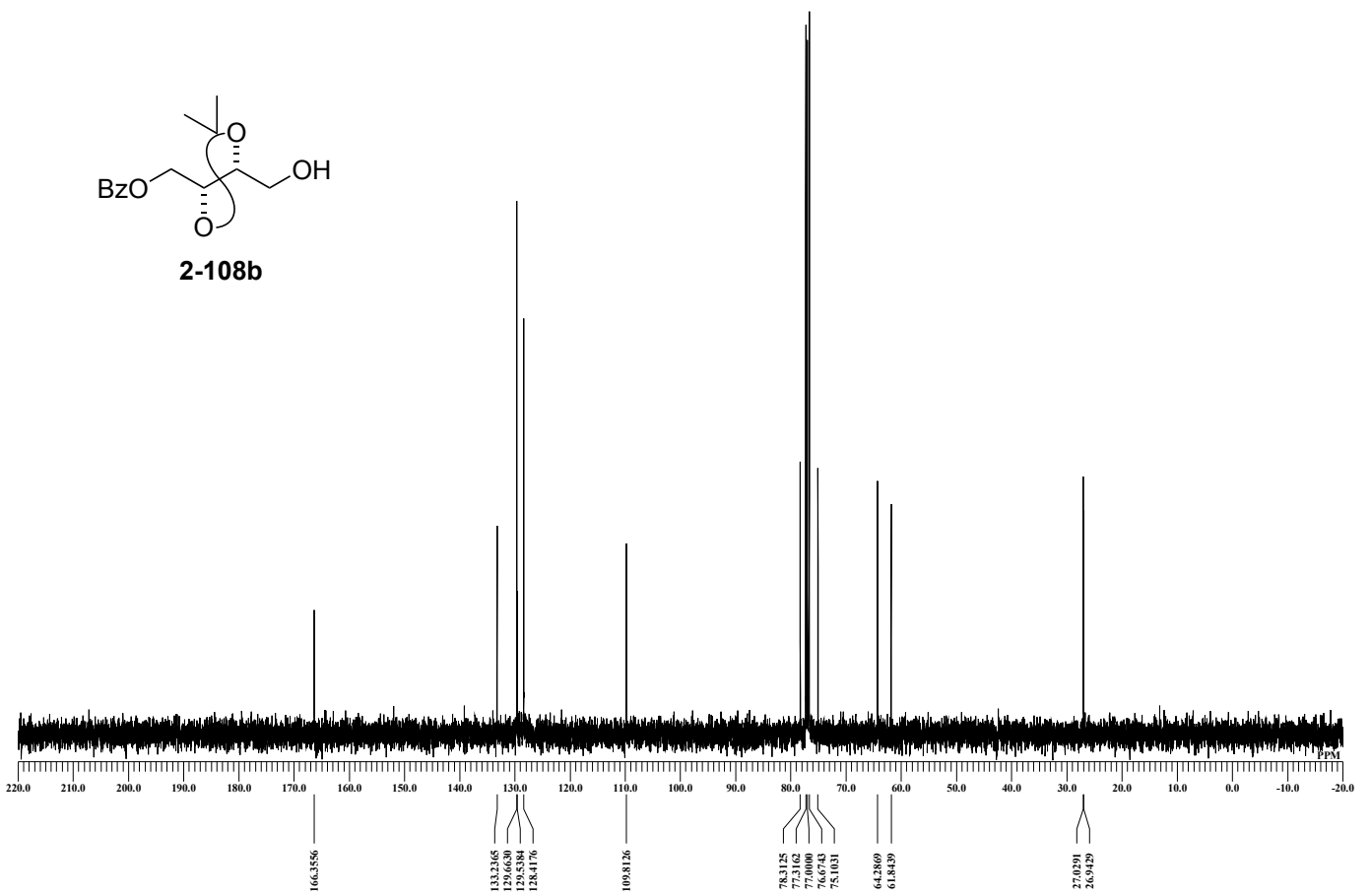
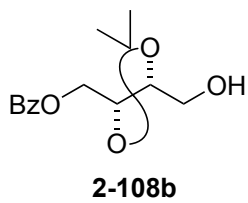
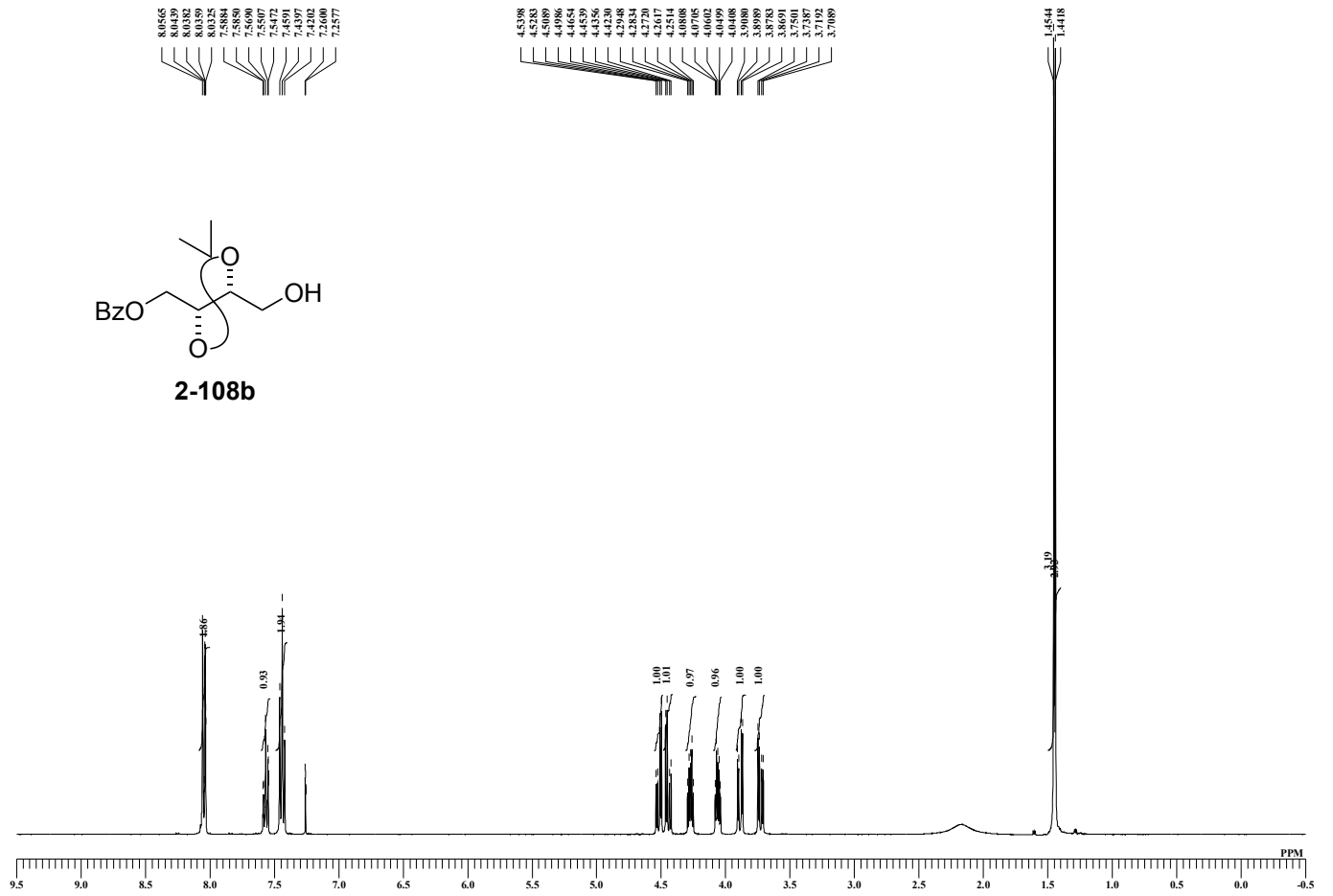
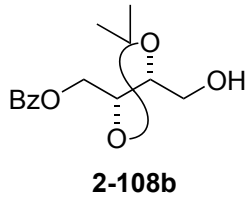


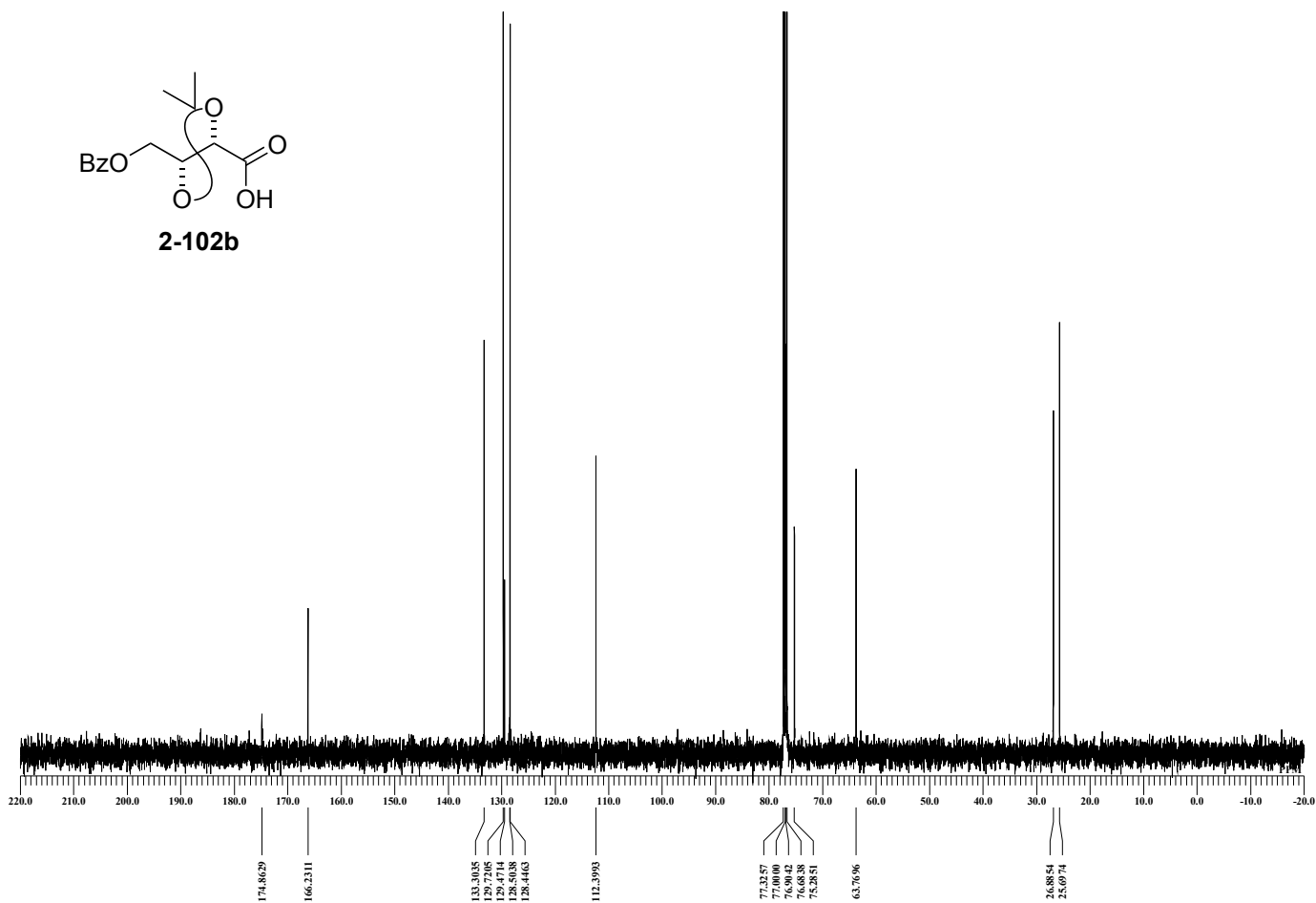
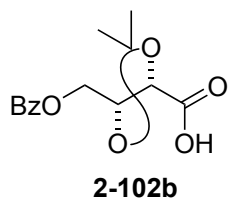
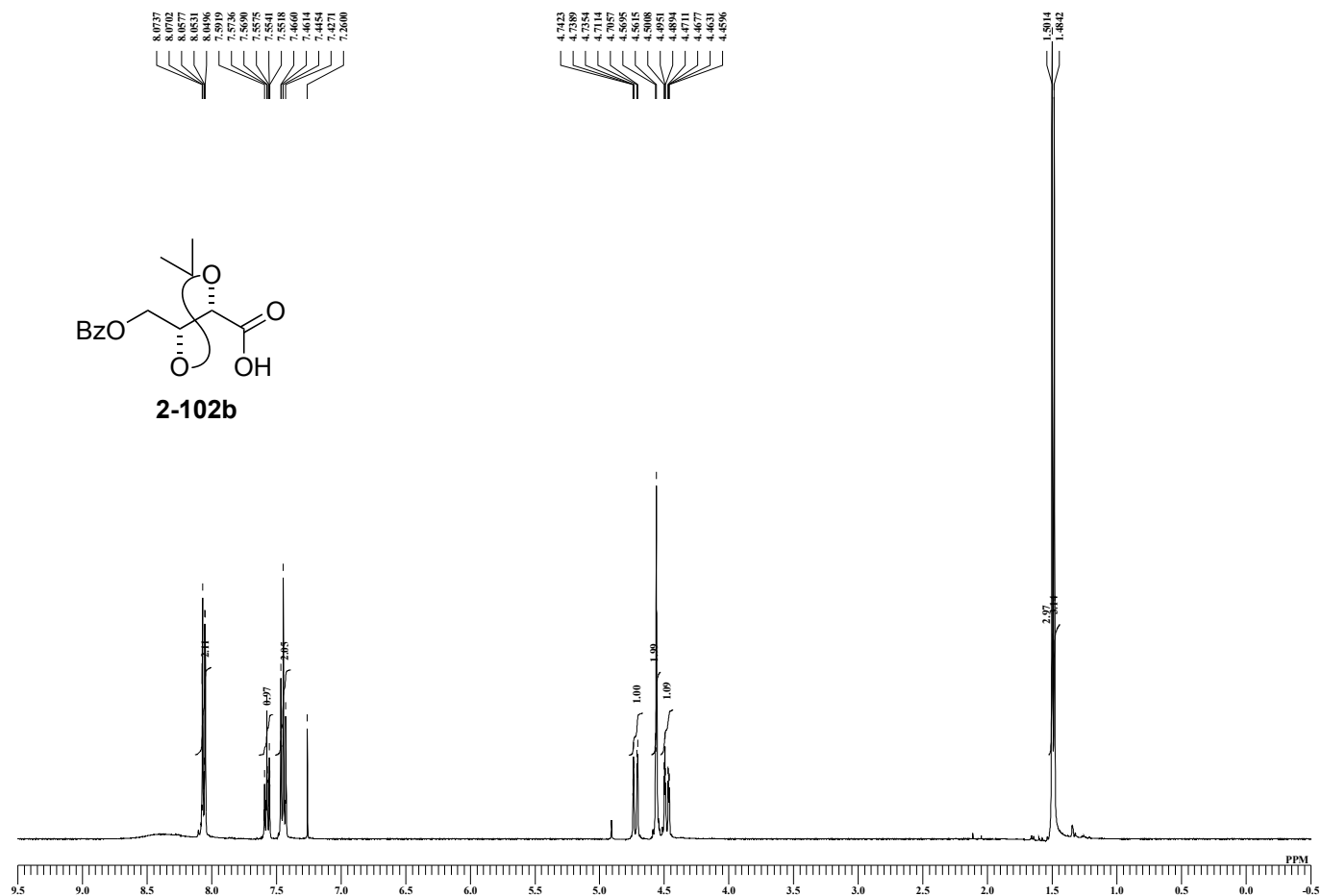
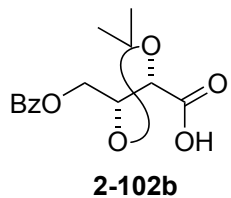
7.9604
7.9581
7.9444
7.9398
7.9326
7.8839
7.8489
7.7990
7.7658
7.7576
7.7407
7.7372
7.6960
7.6832
7.6832
7.6754
7.5221
7.5186
7.5003
7.4969
7.4809
7.4454
7.4420
7.4237
7.4016
7.3946
7.3825
7.3630
7.3435
7.2829
7.2774
7.2428
6.3353
6.3113
6.2890
6.2850
5.5640
5.5434
5.5000
5.4964
5.2584
5.2310
4.8991
4.8795
4.8516
4.8053
4.7778

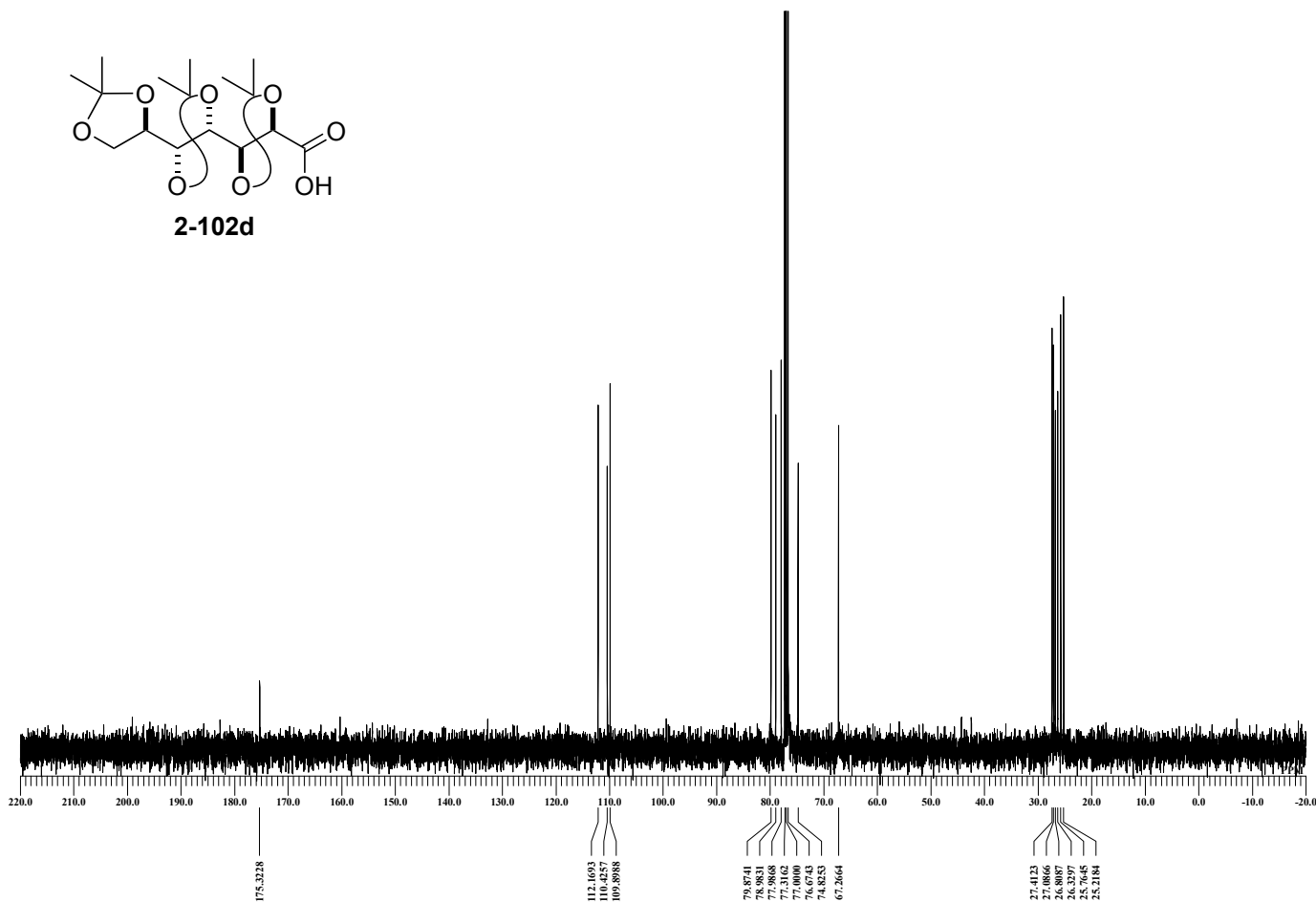
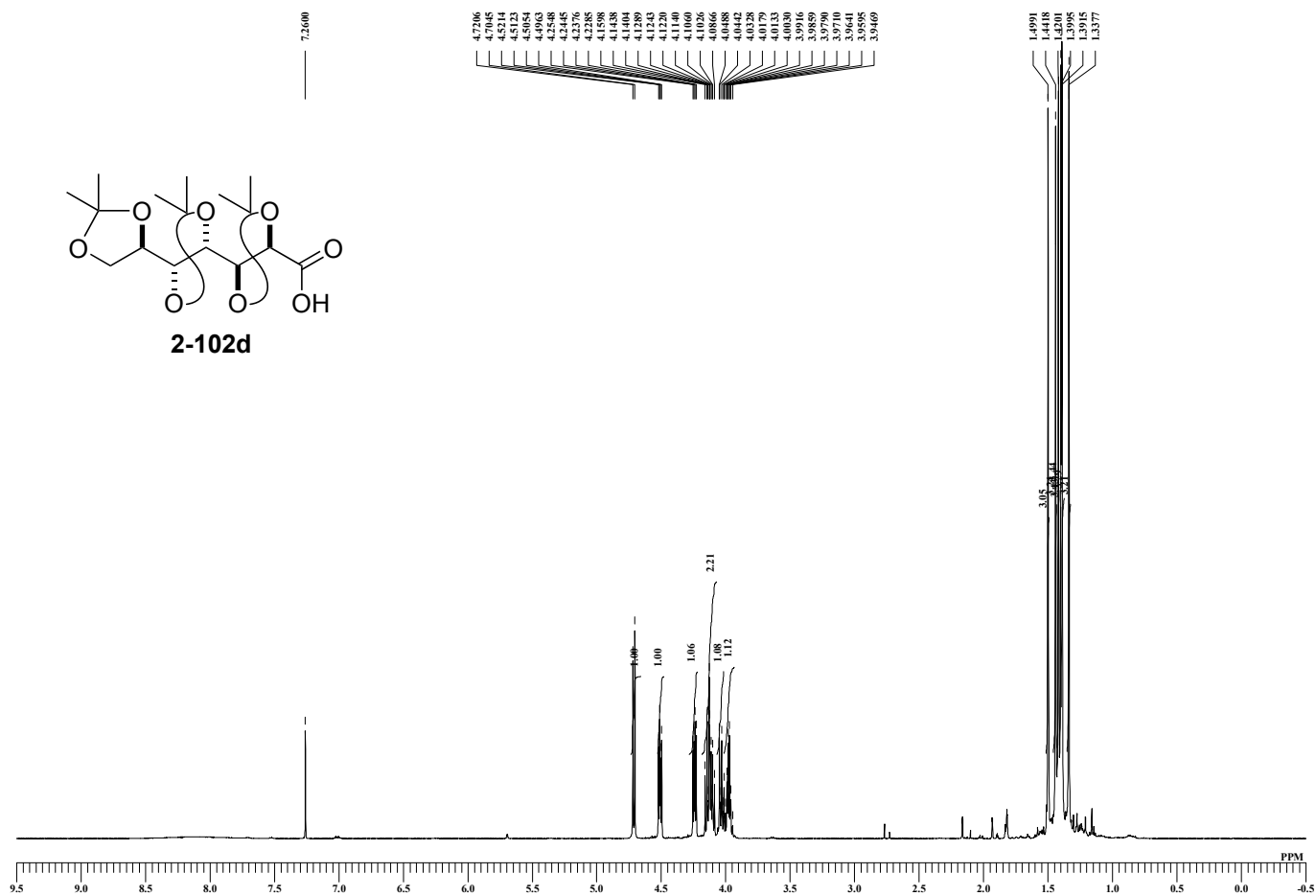


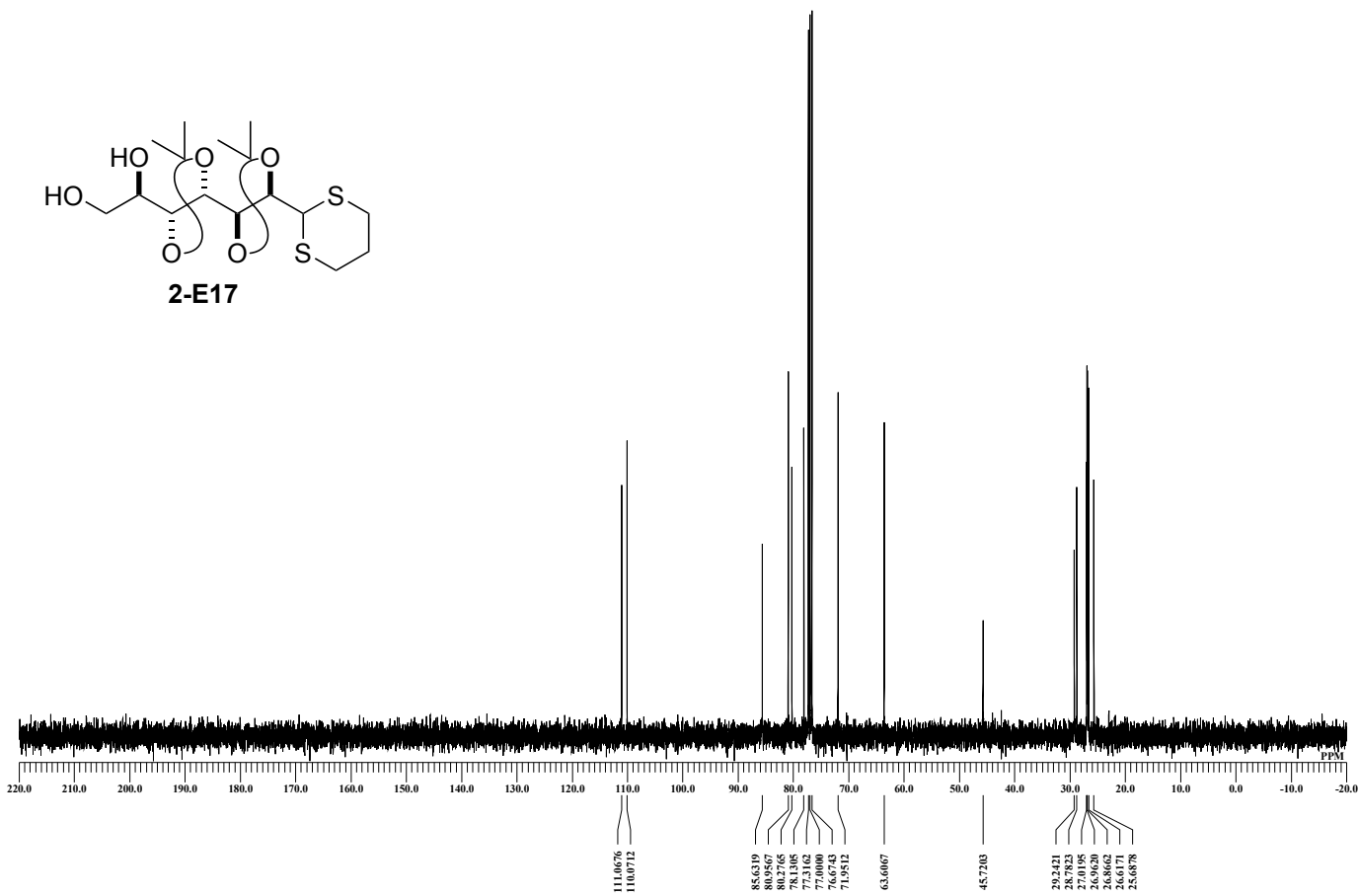
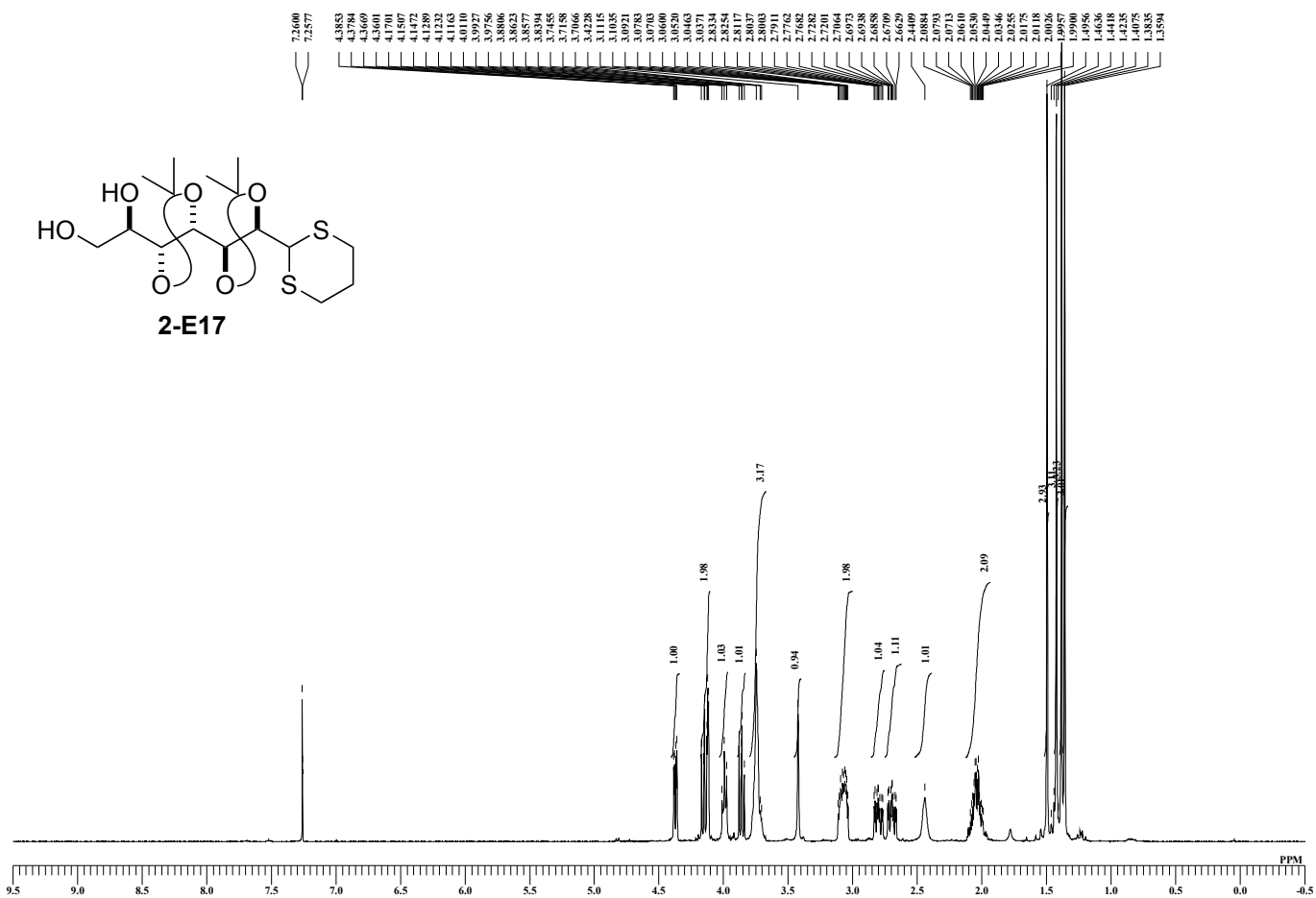




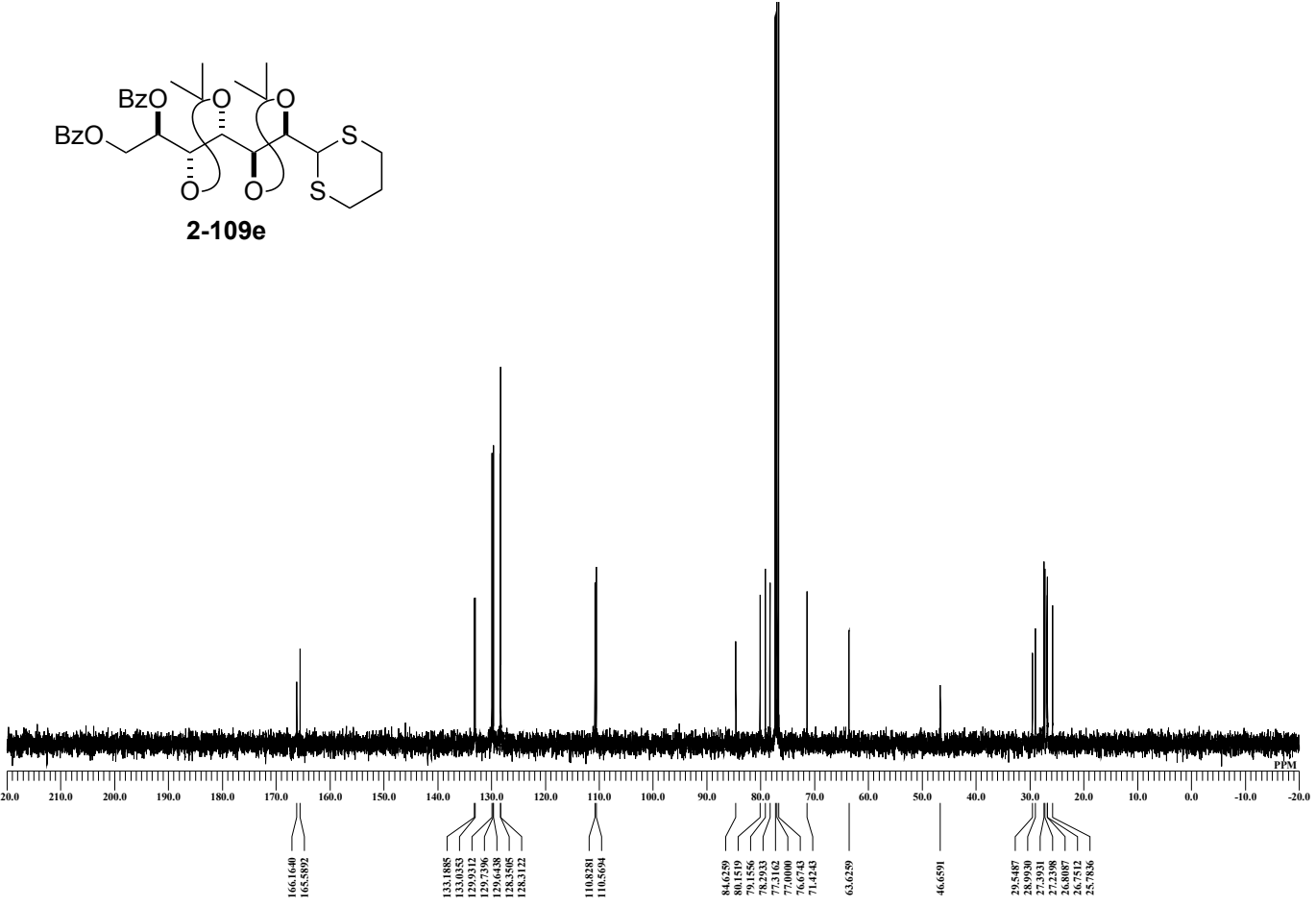
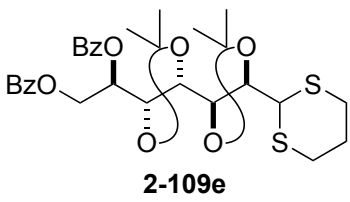
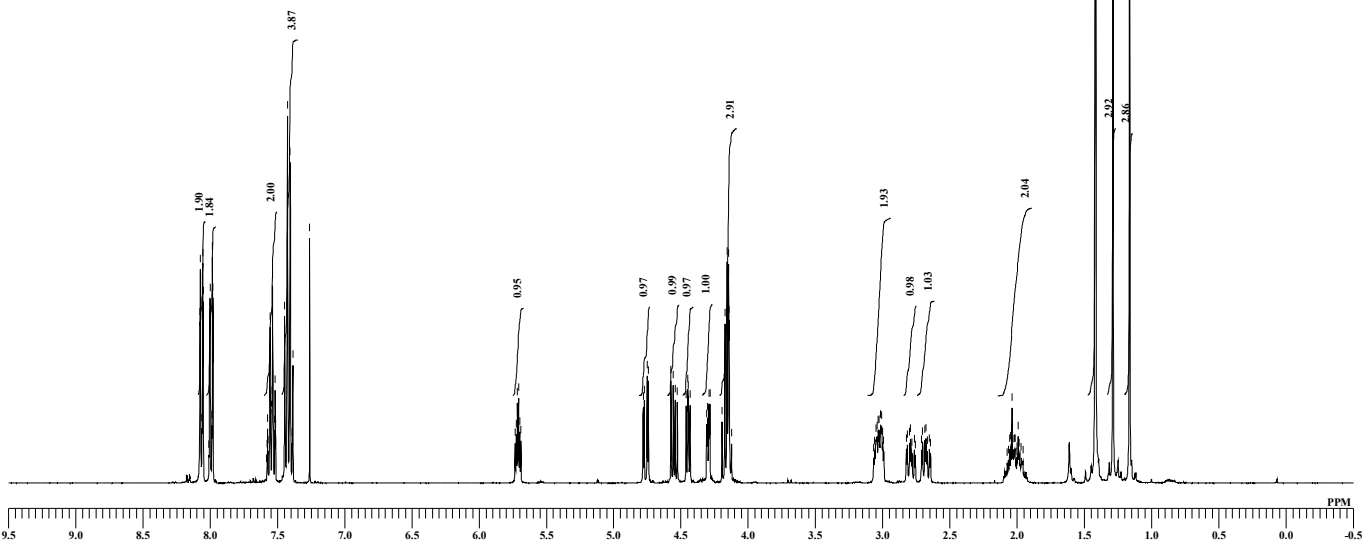
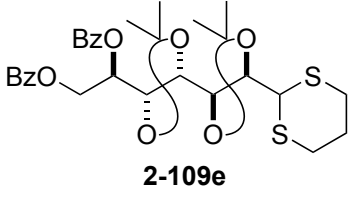


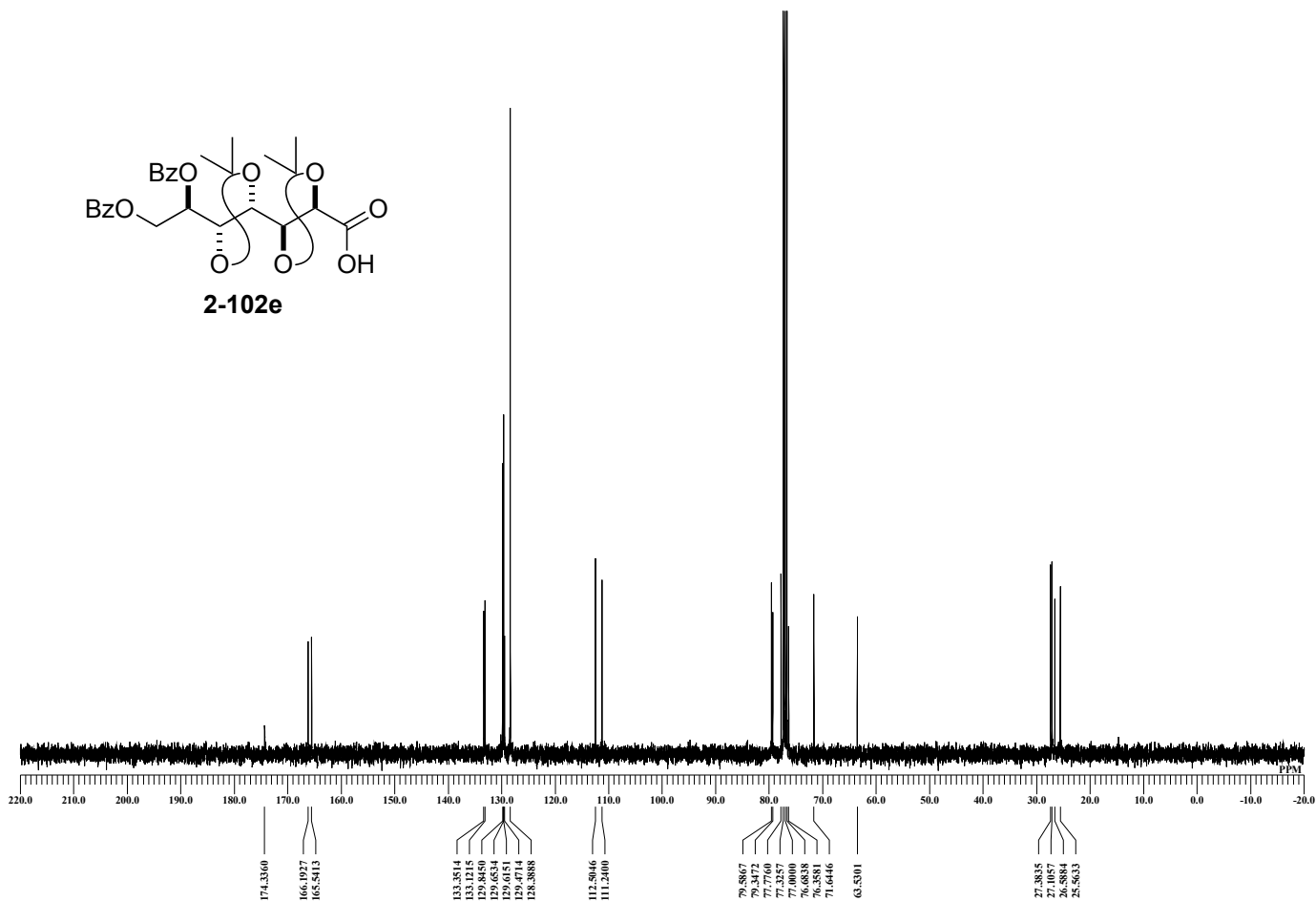
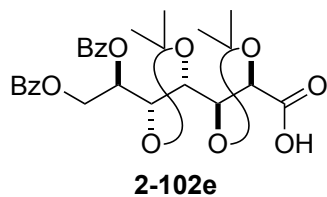
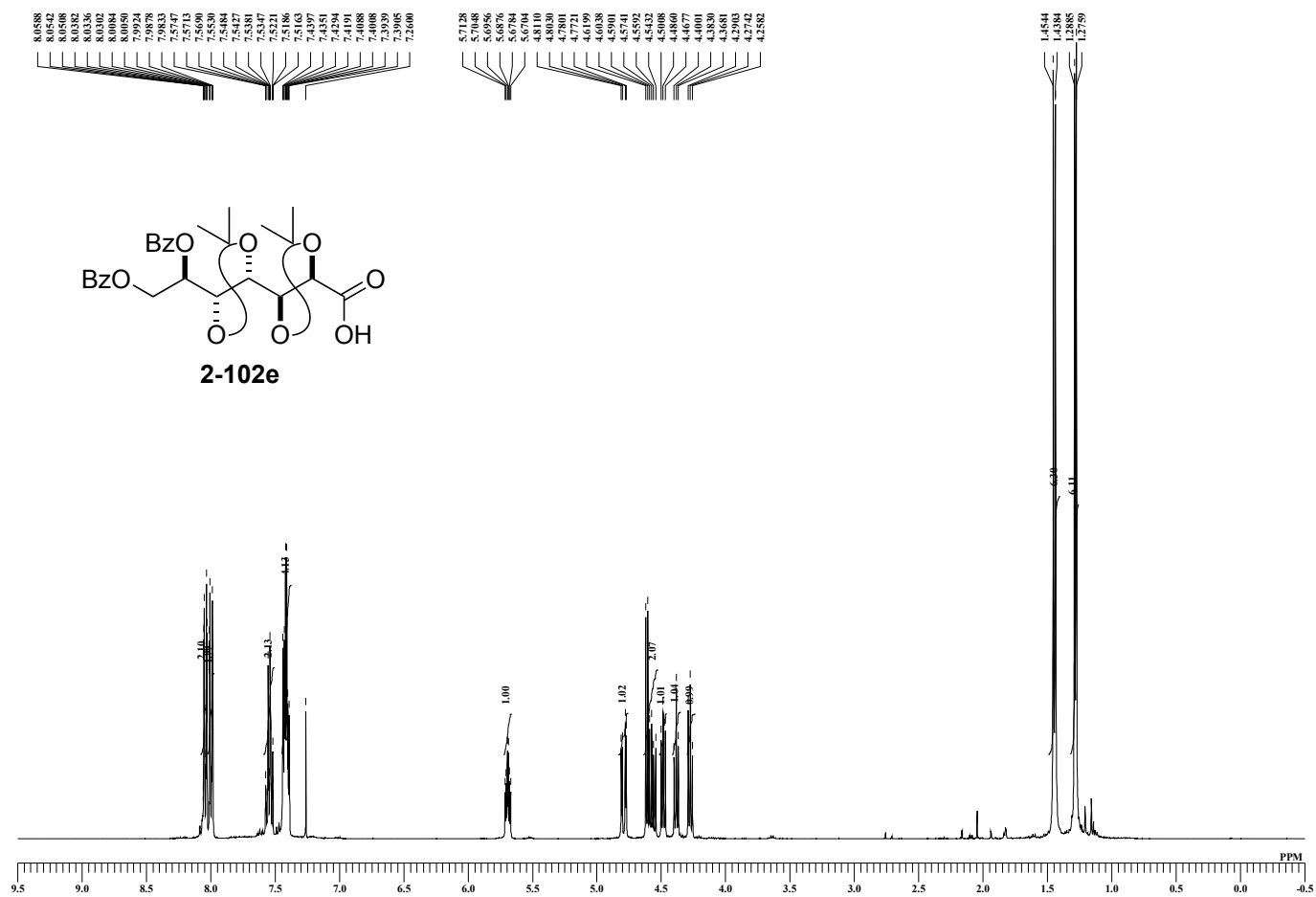


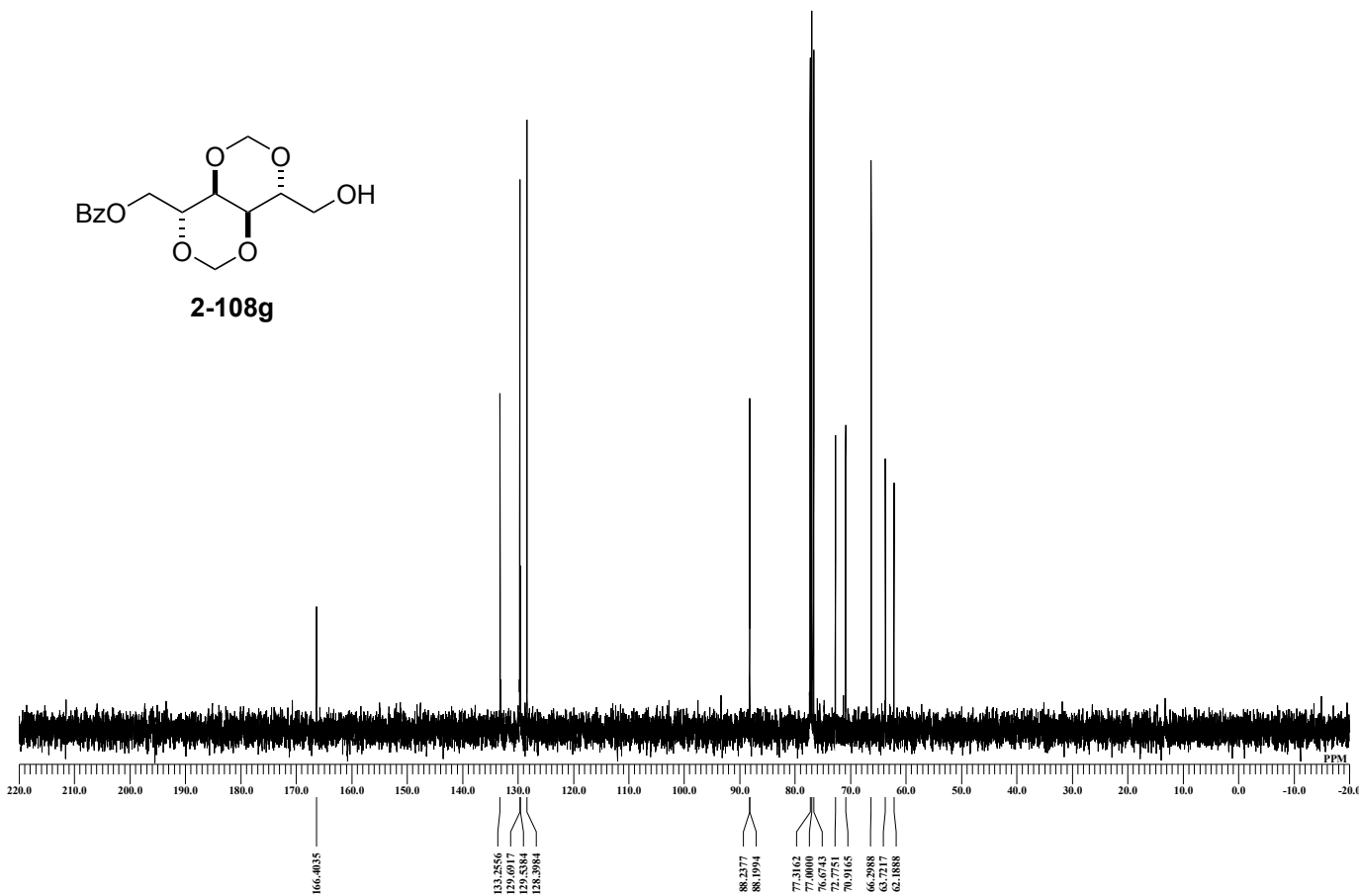
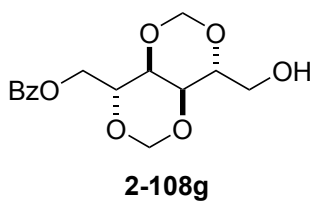
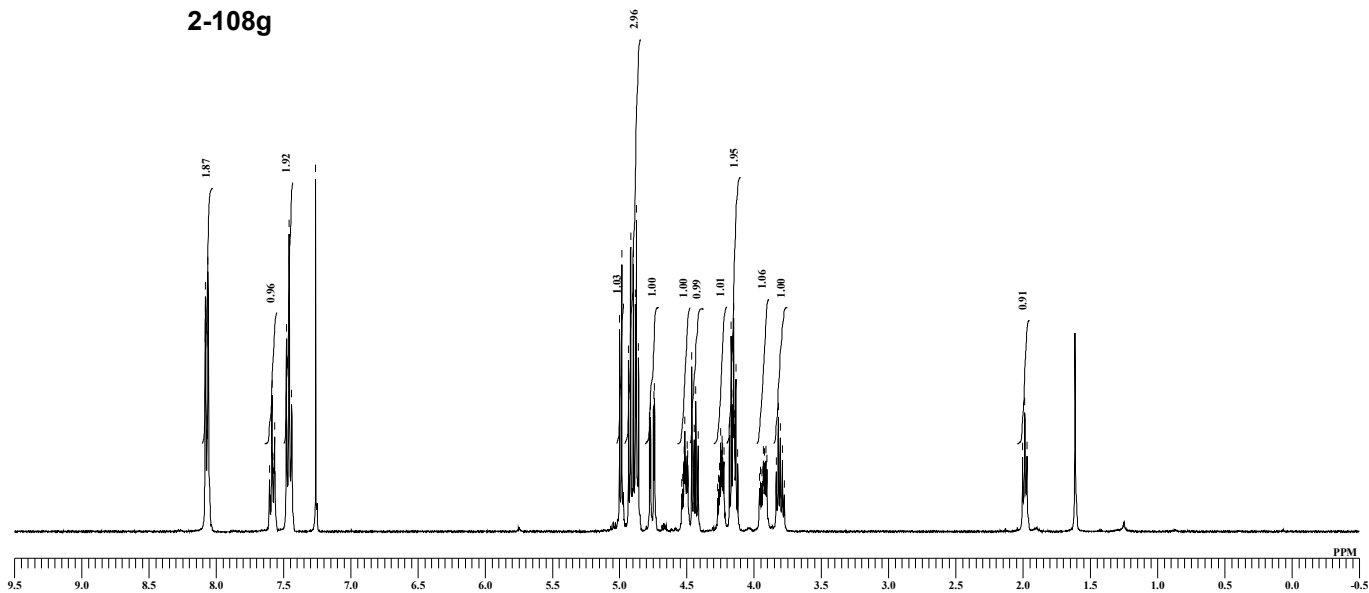
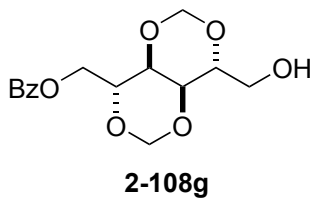
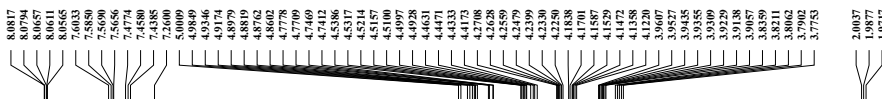


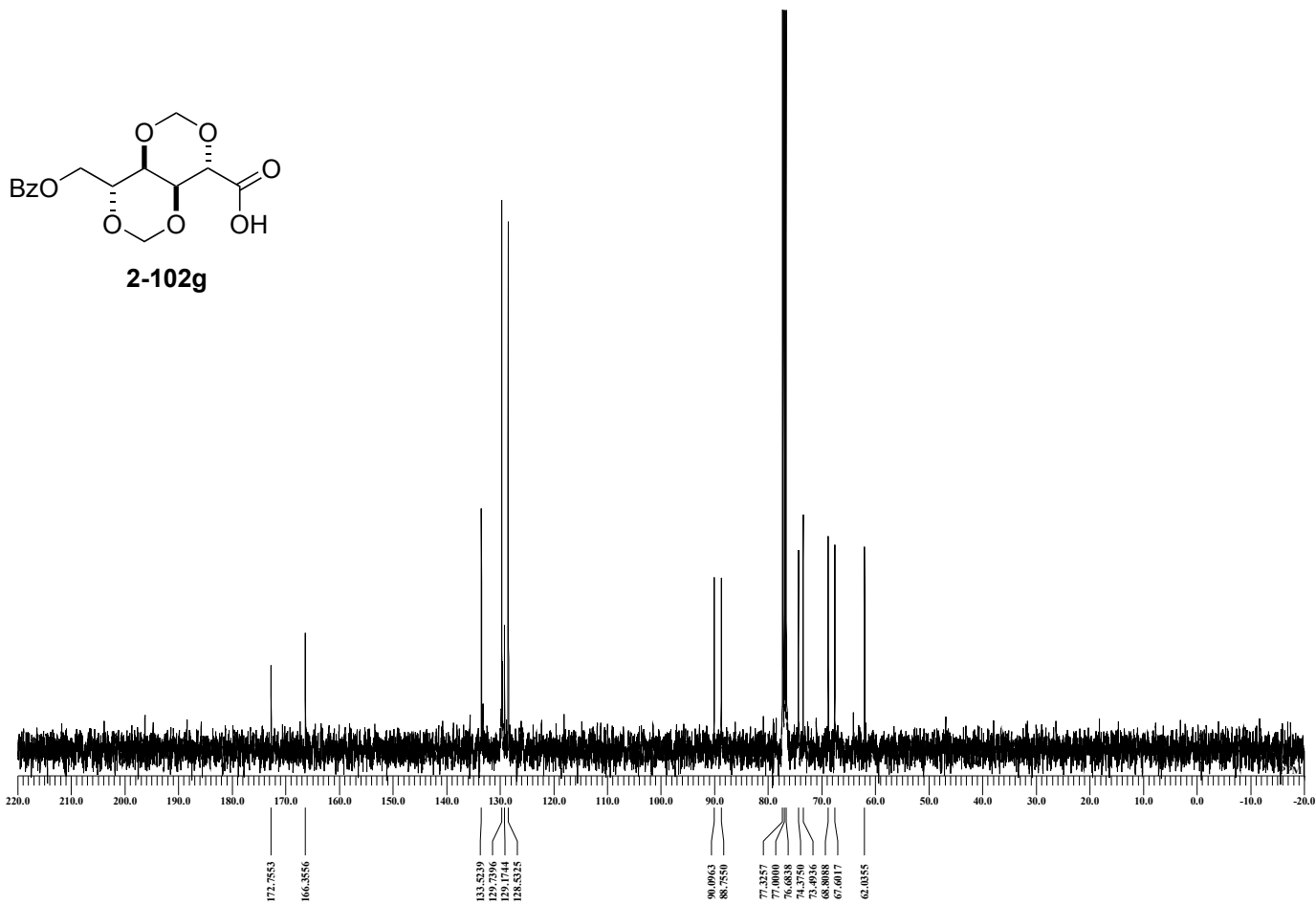
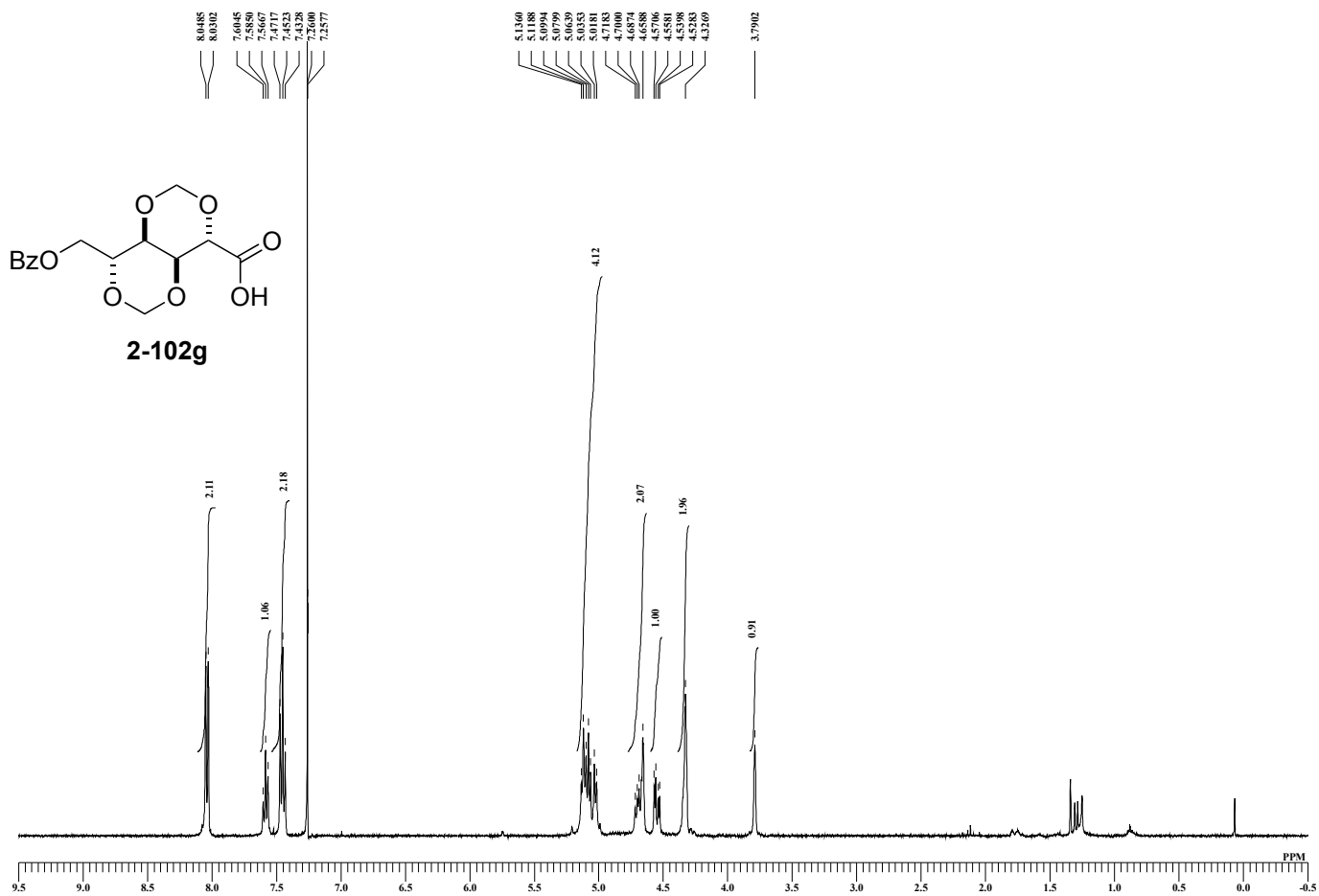


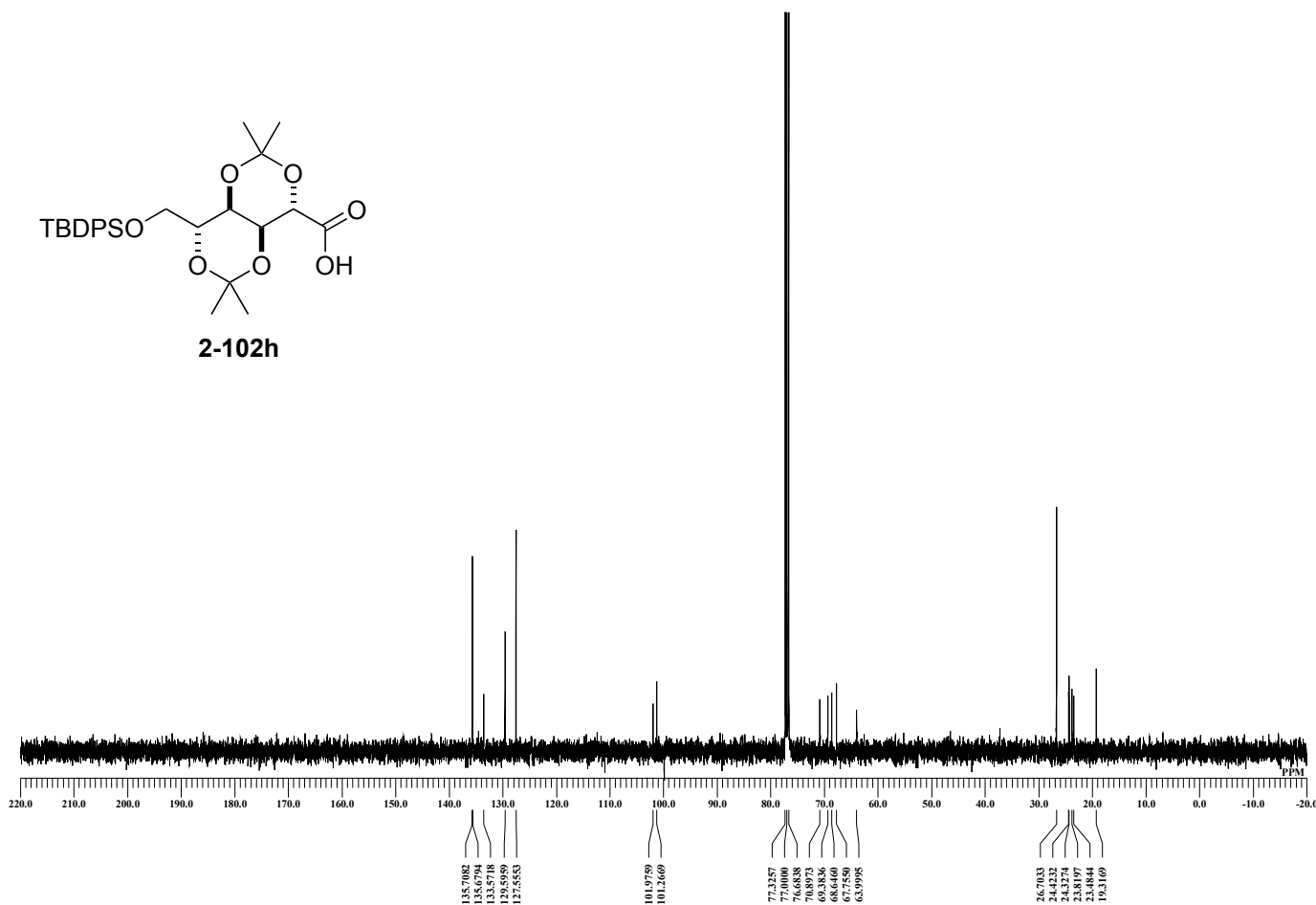
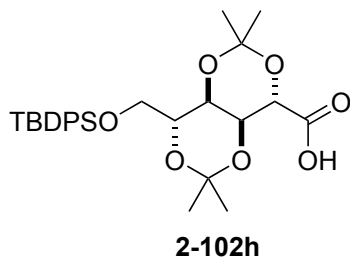
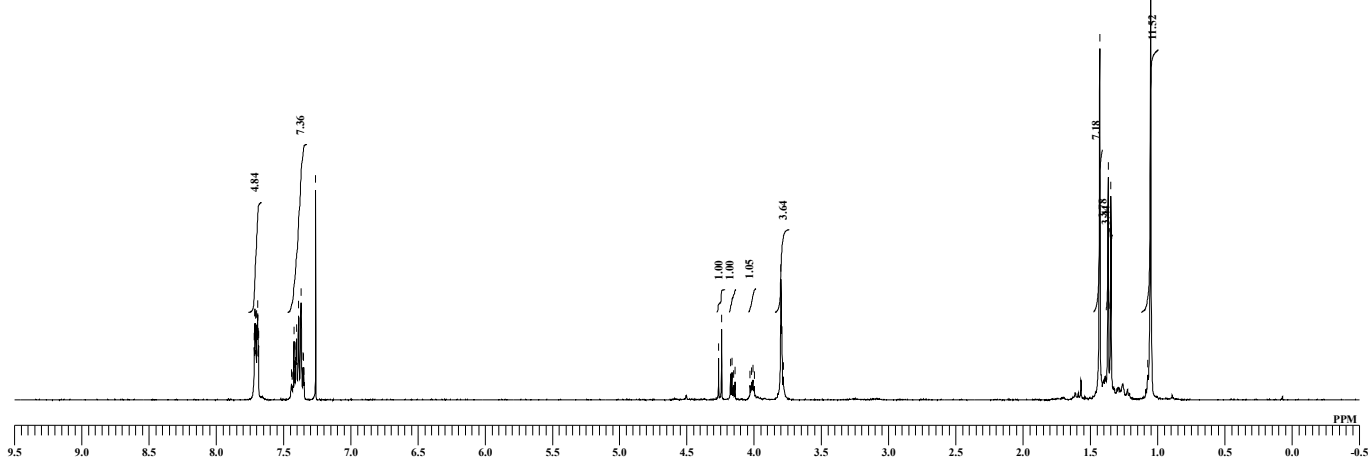
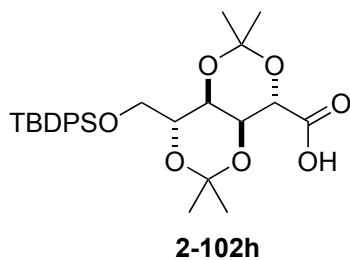
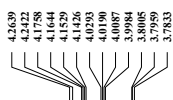
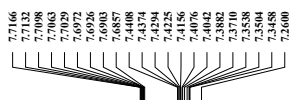
8.0771
8.0737
8.0611
8.0554
8.0519
8.0084
8.0039
8.0004
7.9878
7.9798
7.5770
7.5736
7.5701
7.5701
7.5697
7.5392
7.5388
7.5198
7.5163
7.4451
7.4451
7.4451
7.4451
7.4053
7.3908
7.3859
7.3600
5.7322
5.7242
5.7151
5.7090
5.6999
5.6899
4.7812
4.7732
4.7515
4.7471
4.5741
4.5569
4.5432
4.5260
4.4908
4.4848
4.4448
4.4310
4.3308
4.3017
4.2845
4.2845
4.1941
4.1724
4.1564
4.1411
4.1411
4.1245
4.1245
3.0669
3.0689
3.0497
3.0326
3.0326
3.0257
3.0154
3.0088
3.0088
2.9925
2.9925
2.8231
2.8163
2.8003
2.7922
2.7922
2.7648
2.7568
2.7110
2.7030
2.6780
2.6780
2.6686
2.6686
2.6446
2.6446
2.0747
2.0747
2.0564
2.0564
2.0472
2.0381
2.0312
2.0312
2.0165
2.0165
2.0083
2.0083
2.0015
1.9934
1.9854
1.9774
1.9694
1.9580
1.4201
1.4167
1.4167
1.4167
1.1638

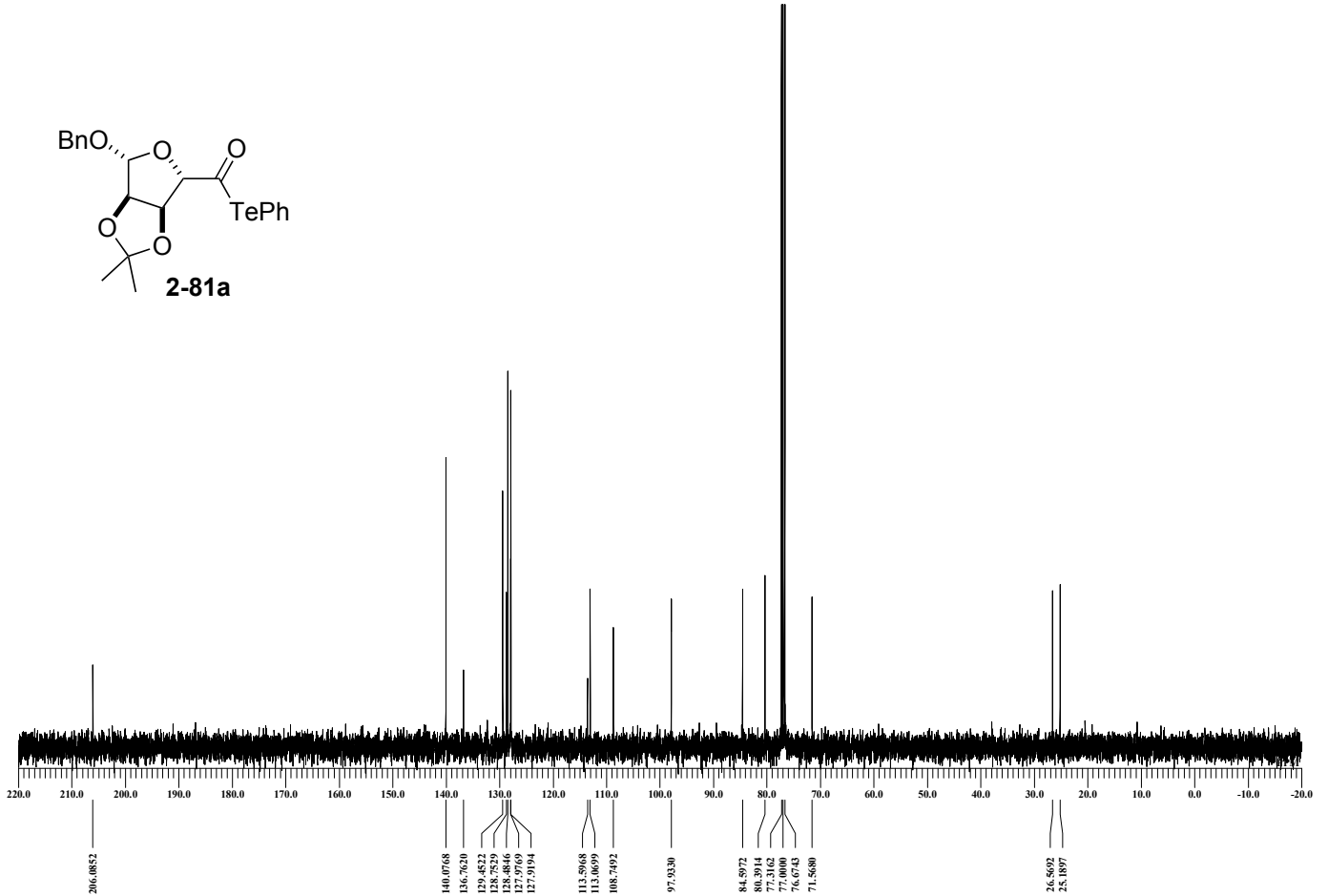
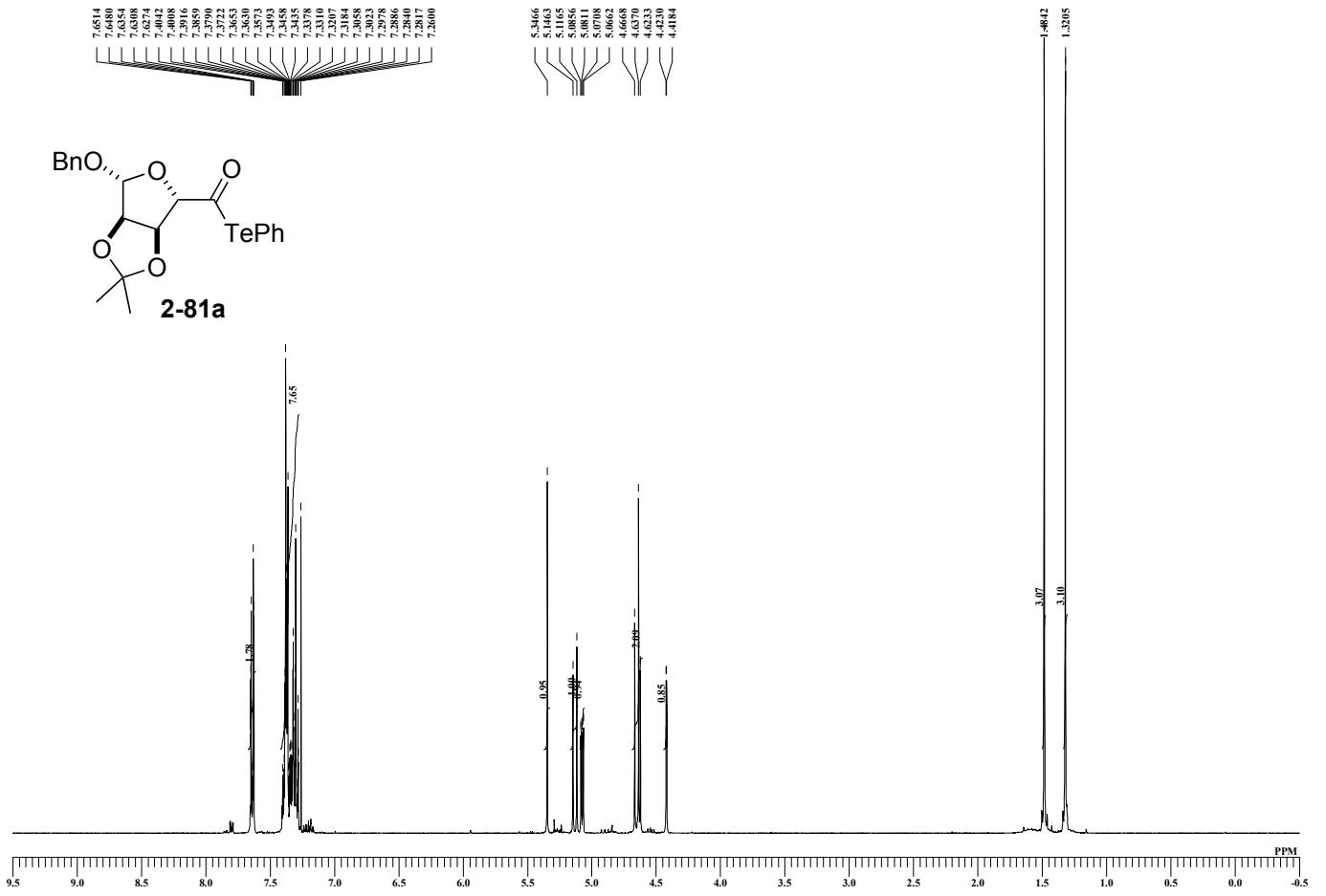


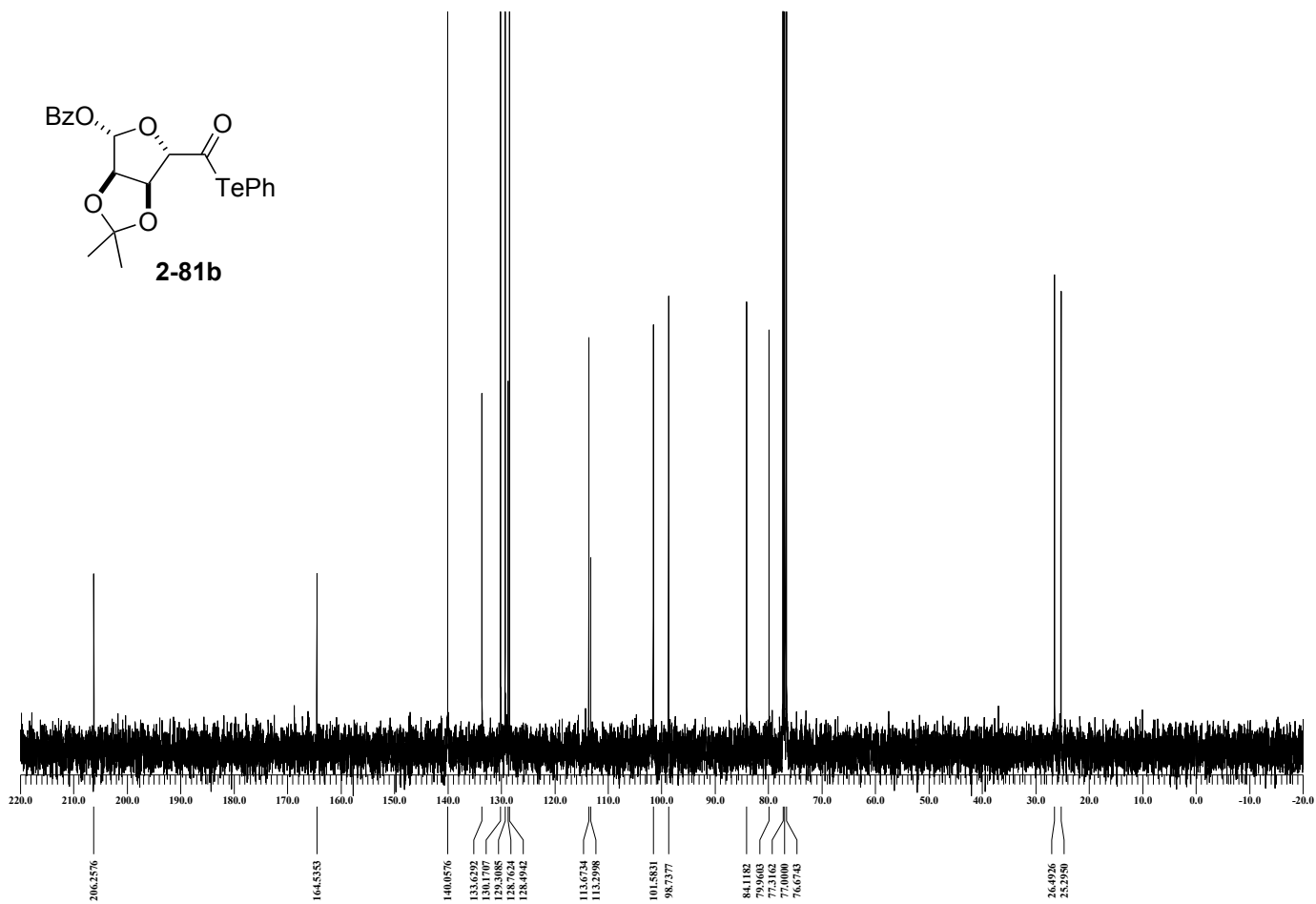
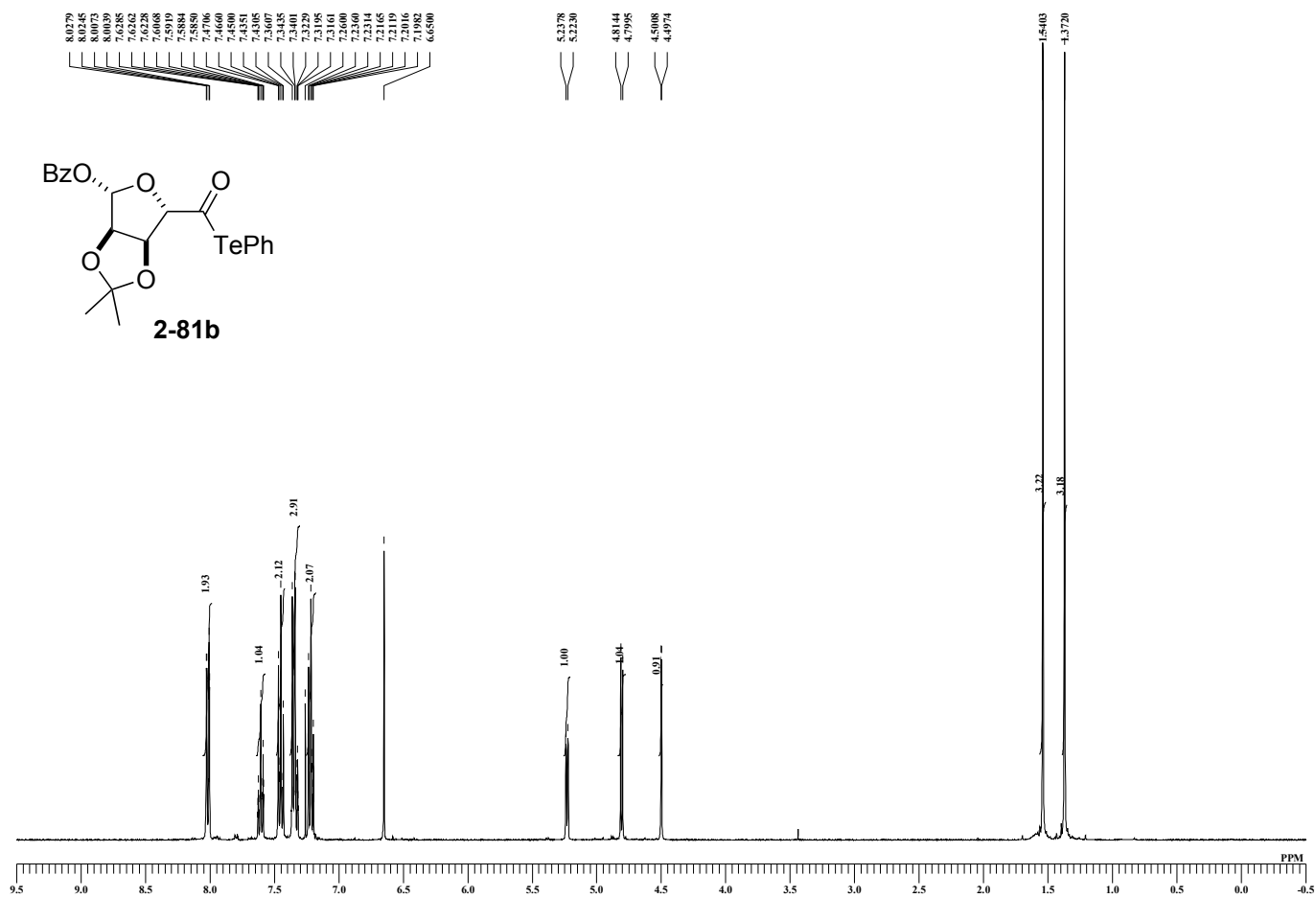


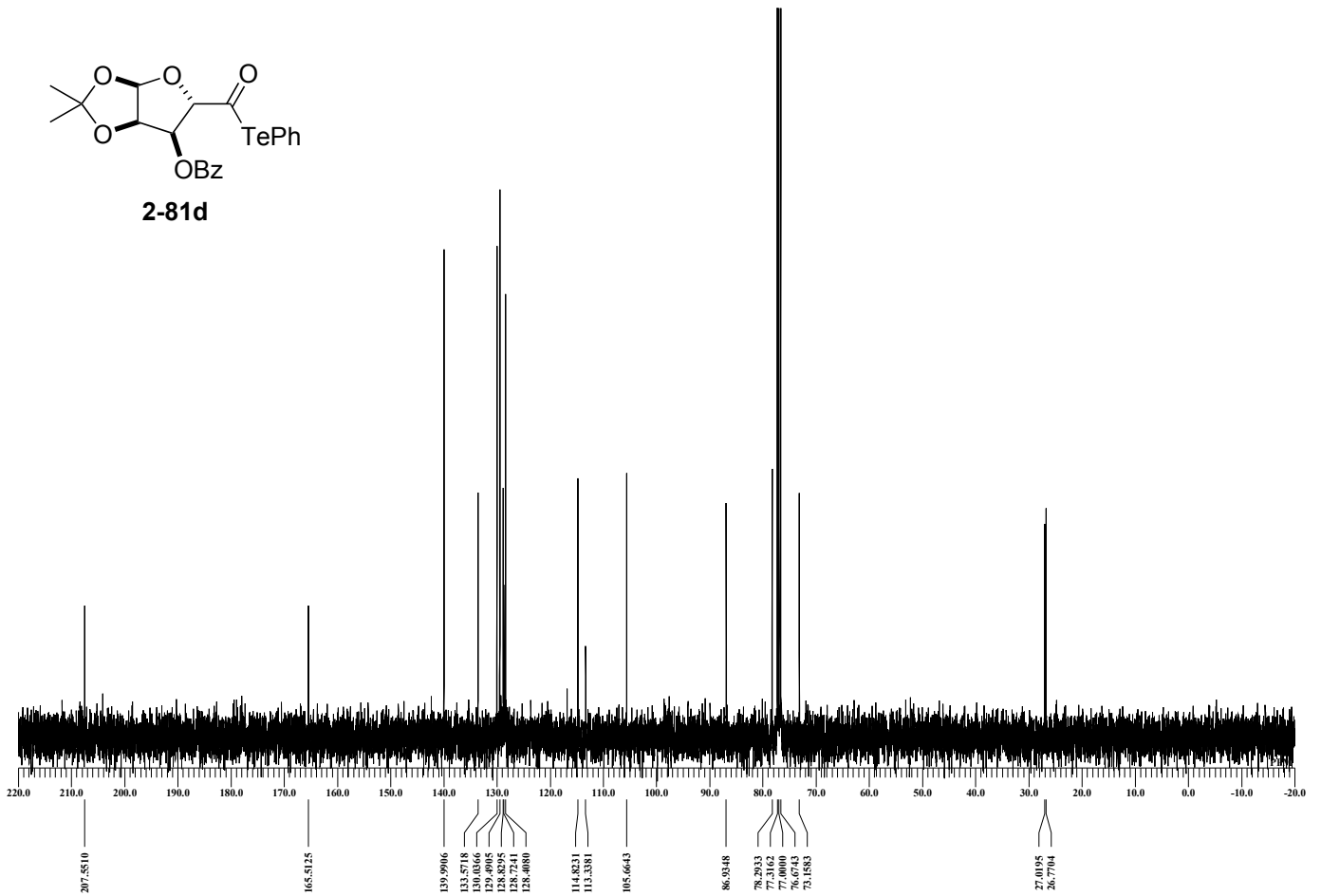
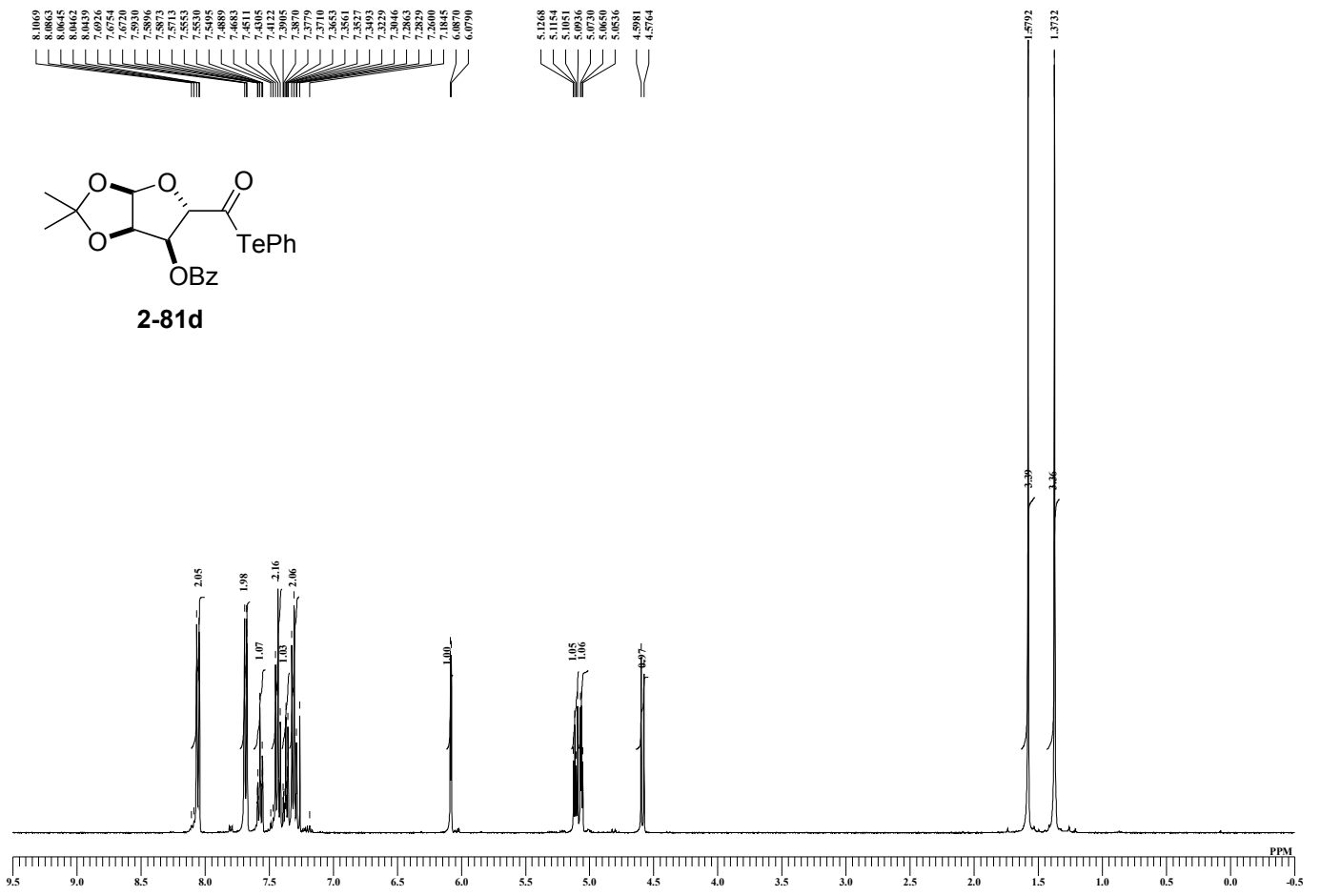


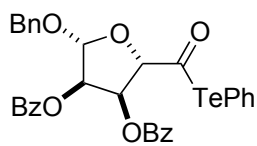
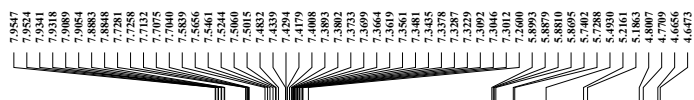




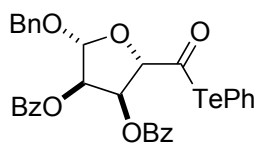
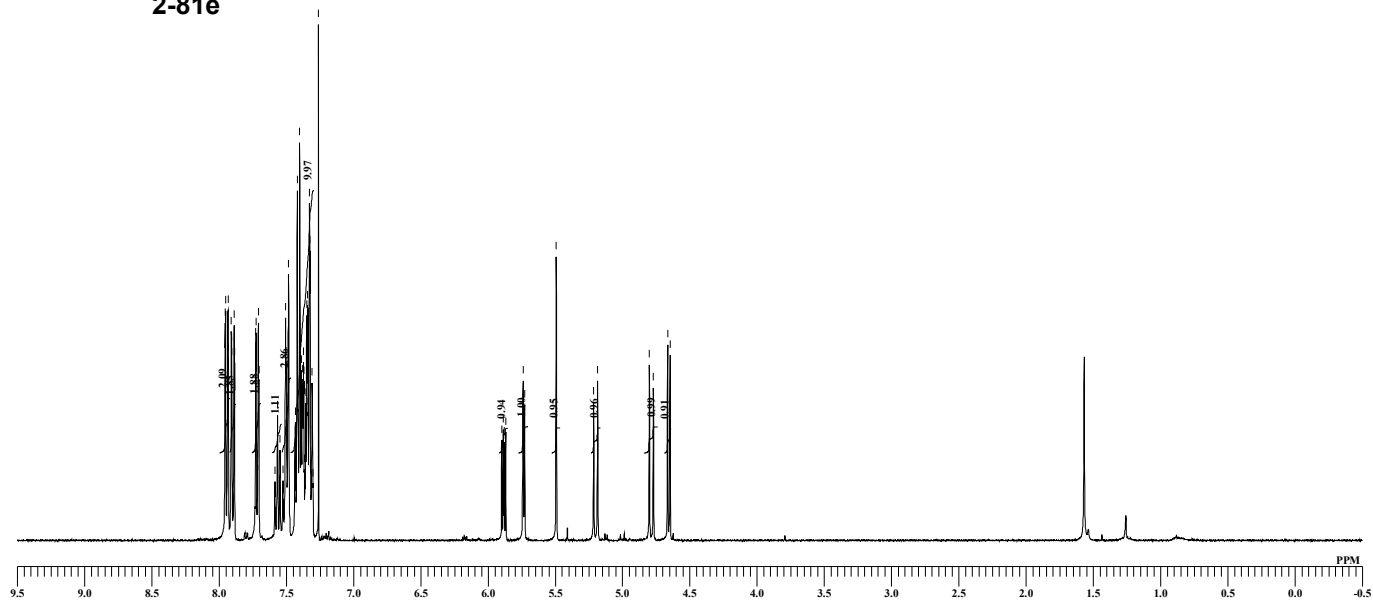




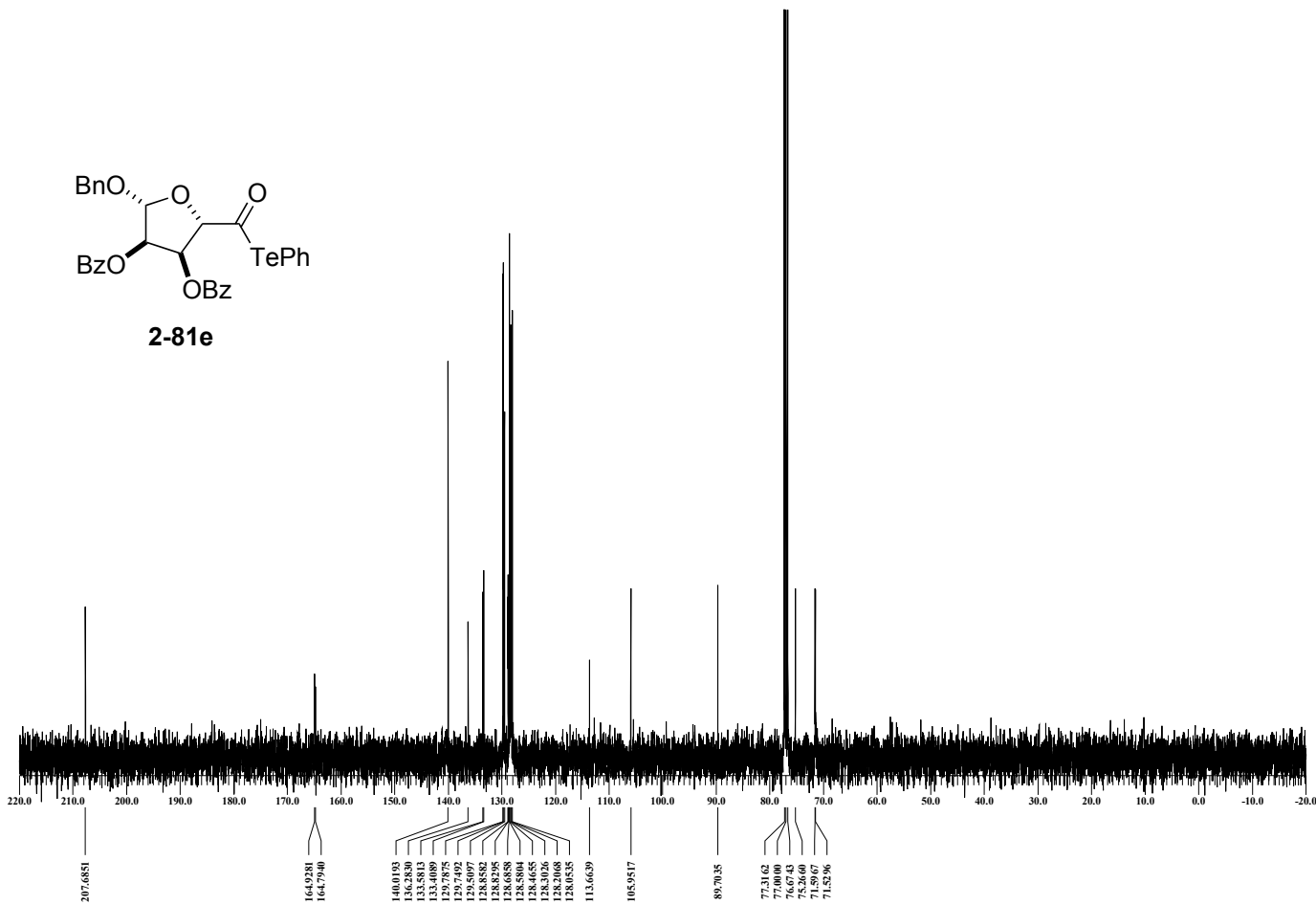


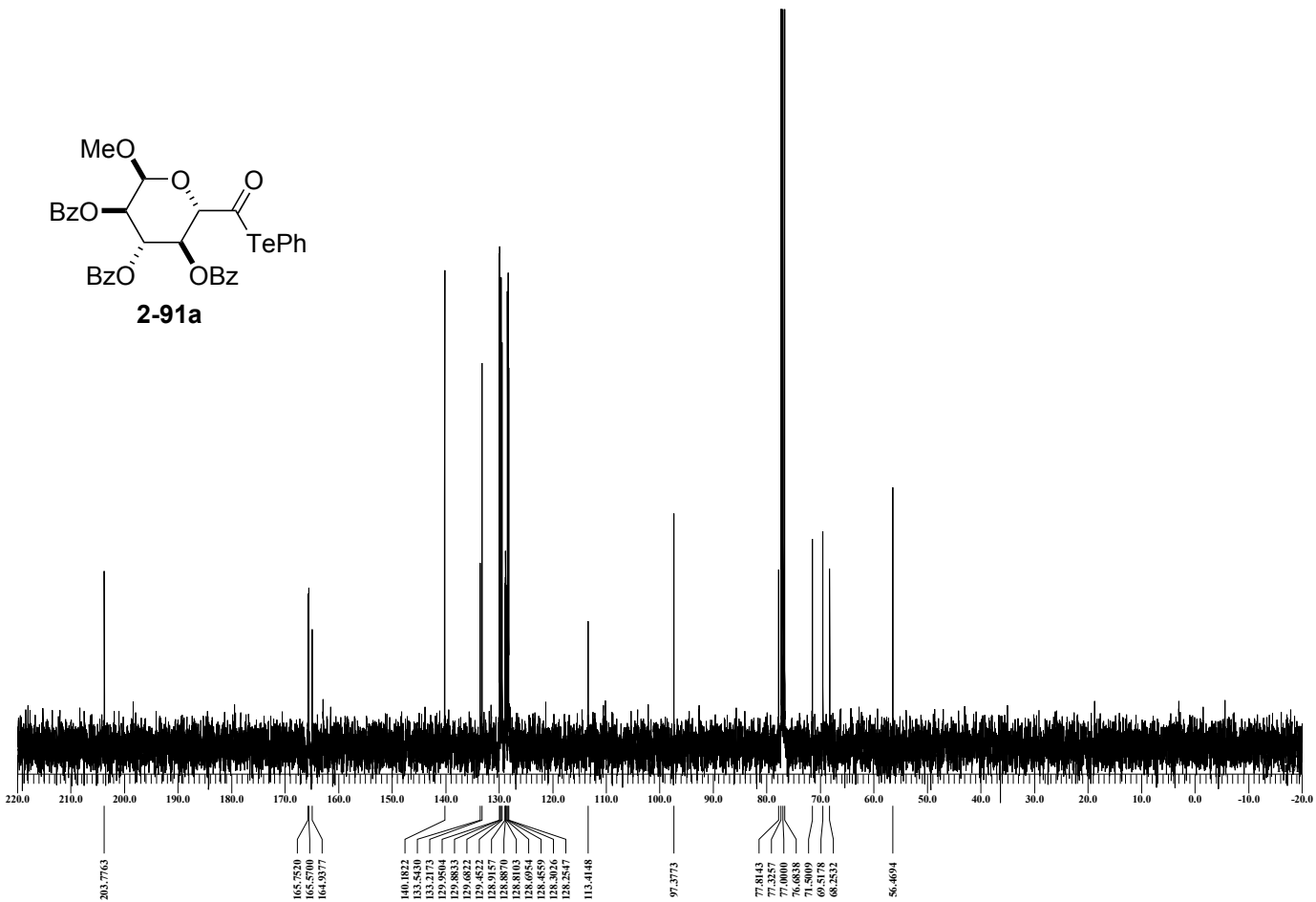
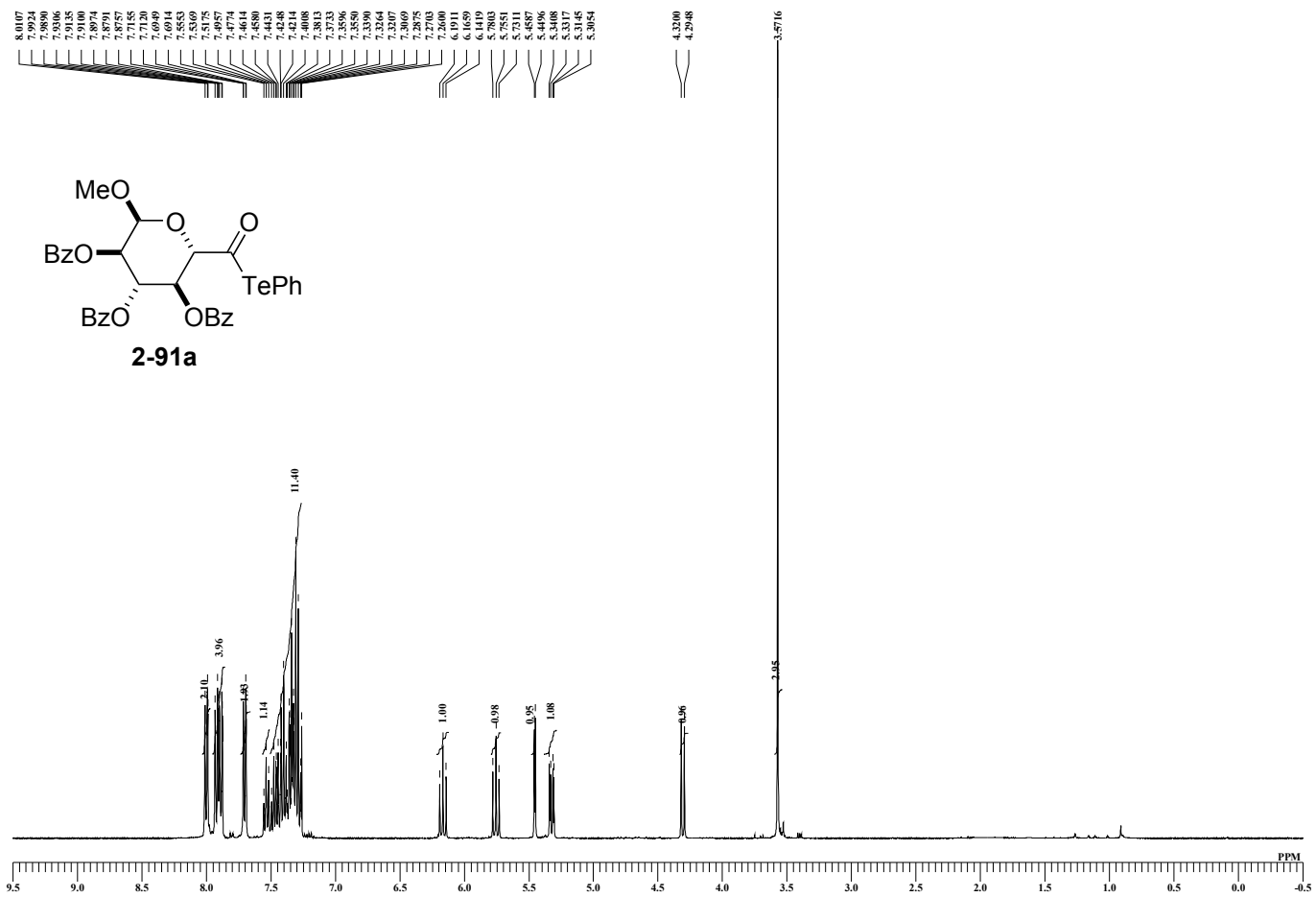


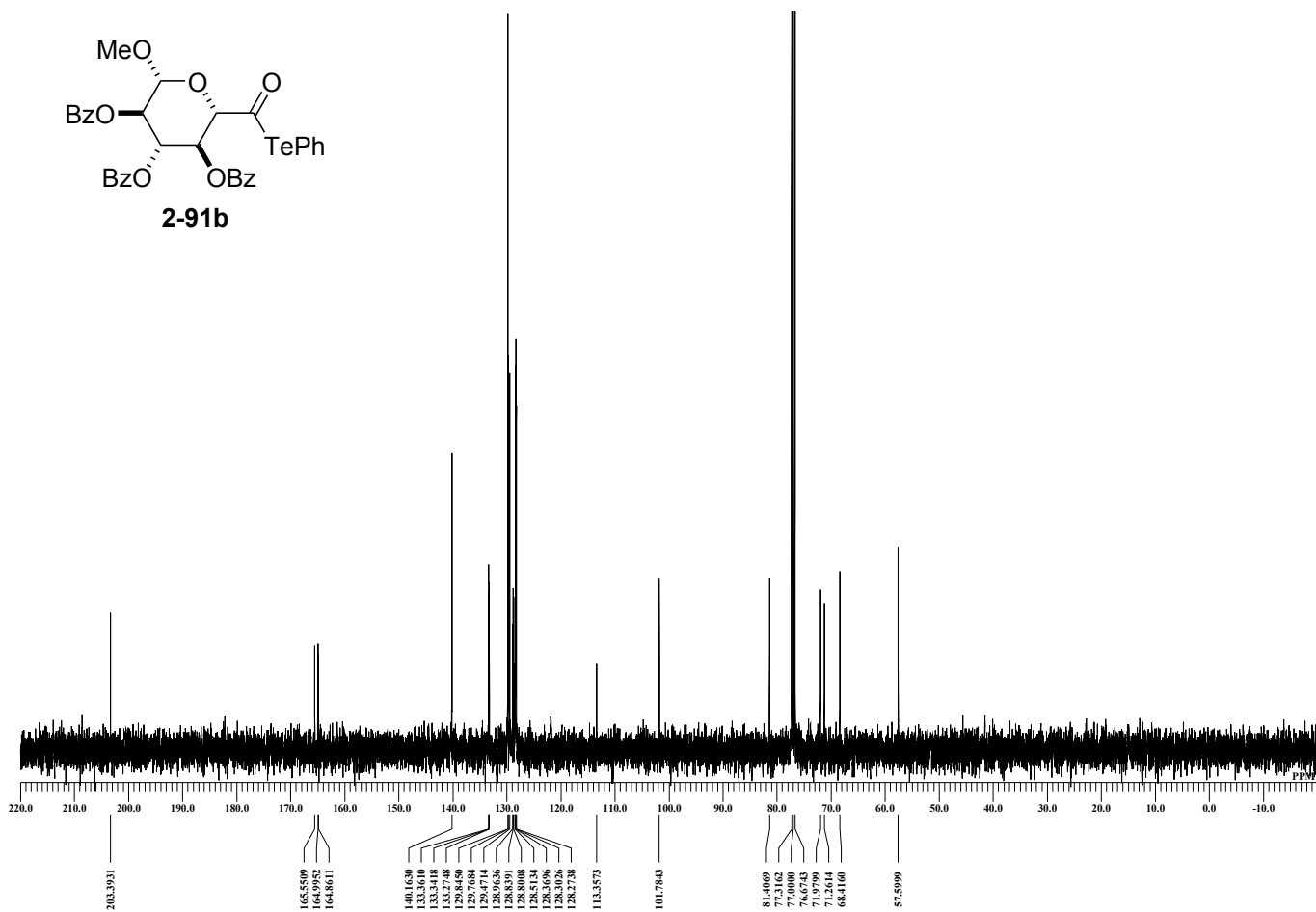
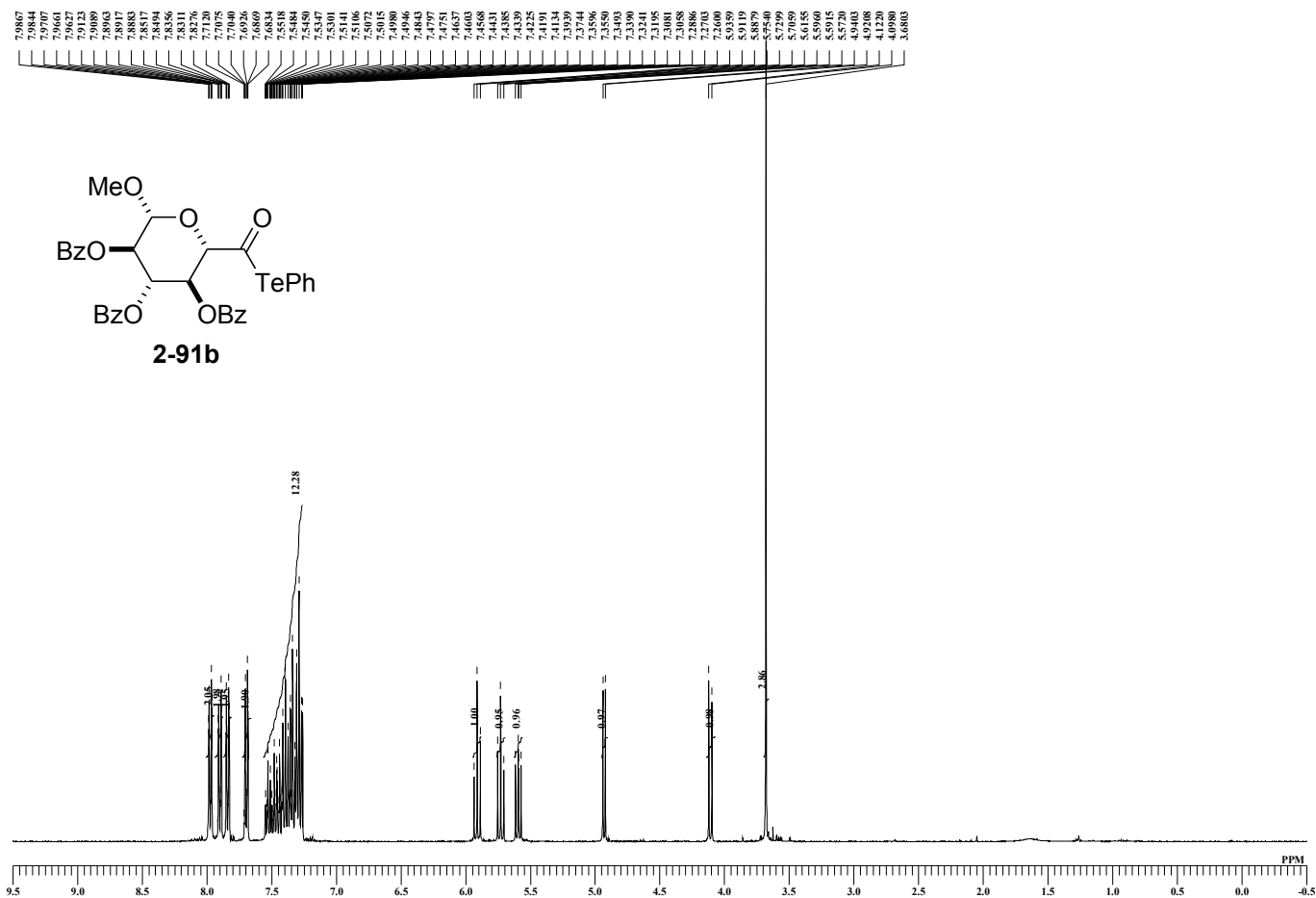
2-81e

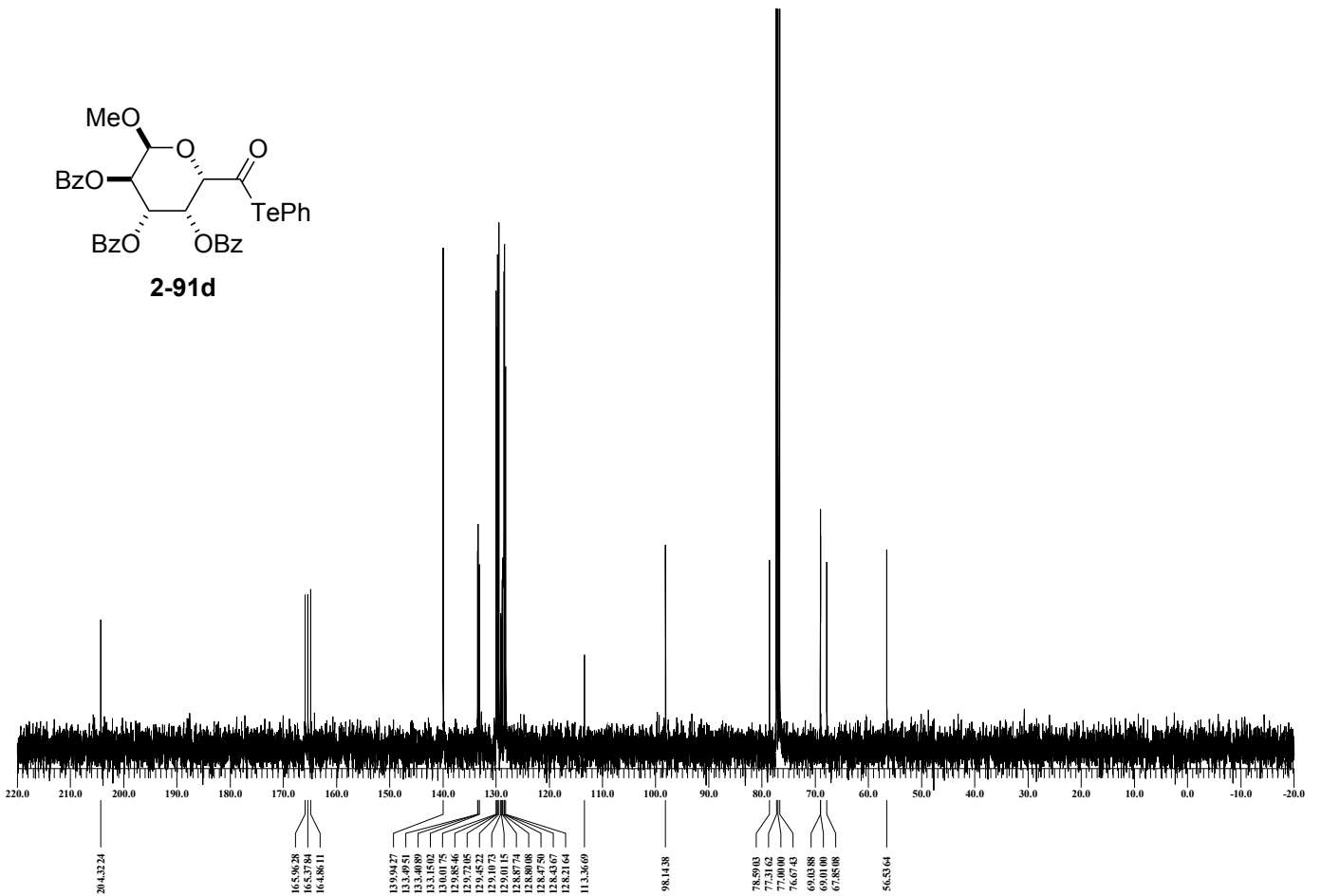
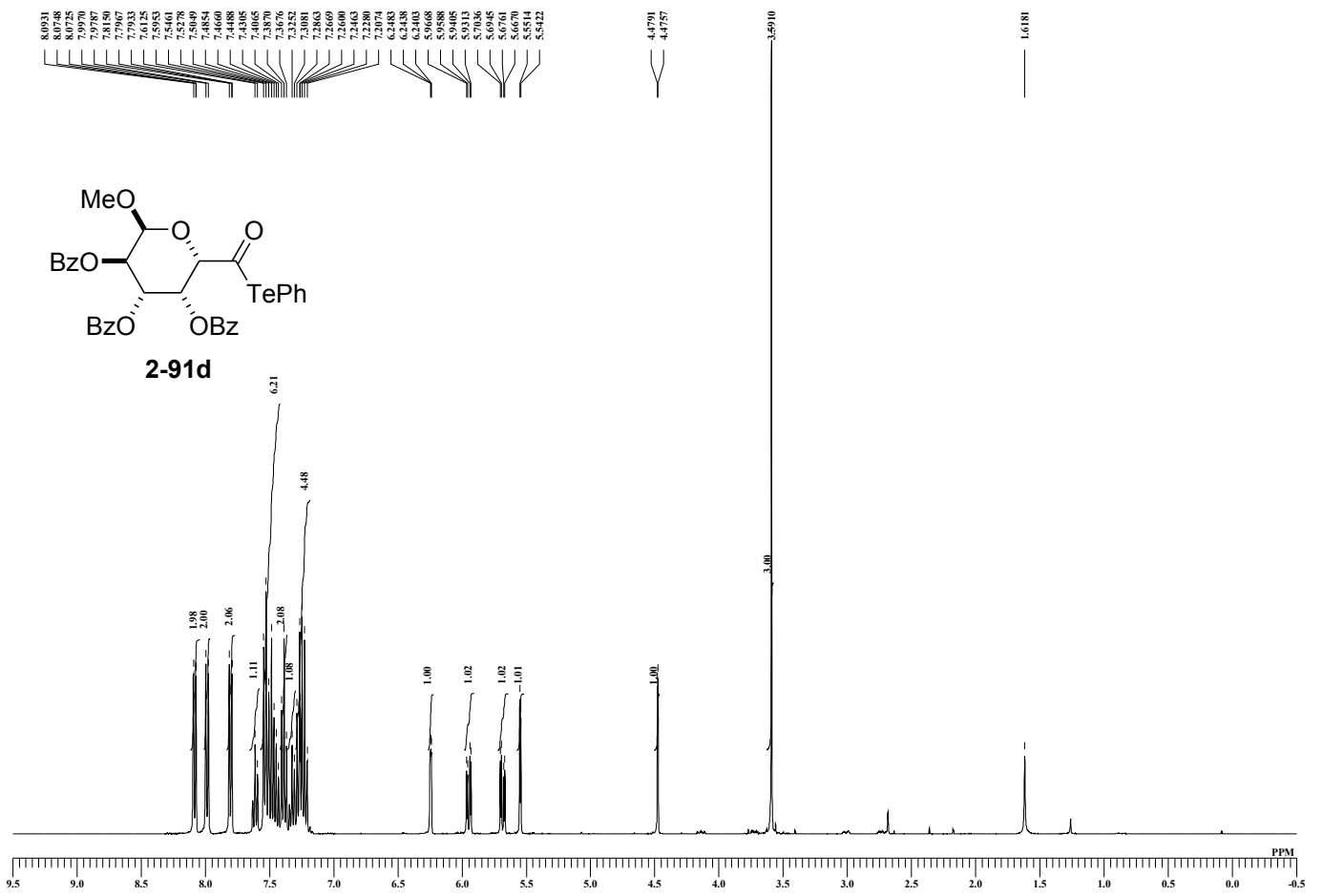


2-81e

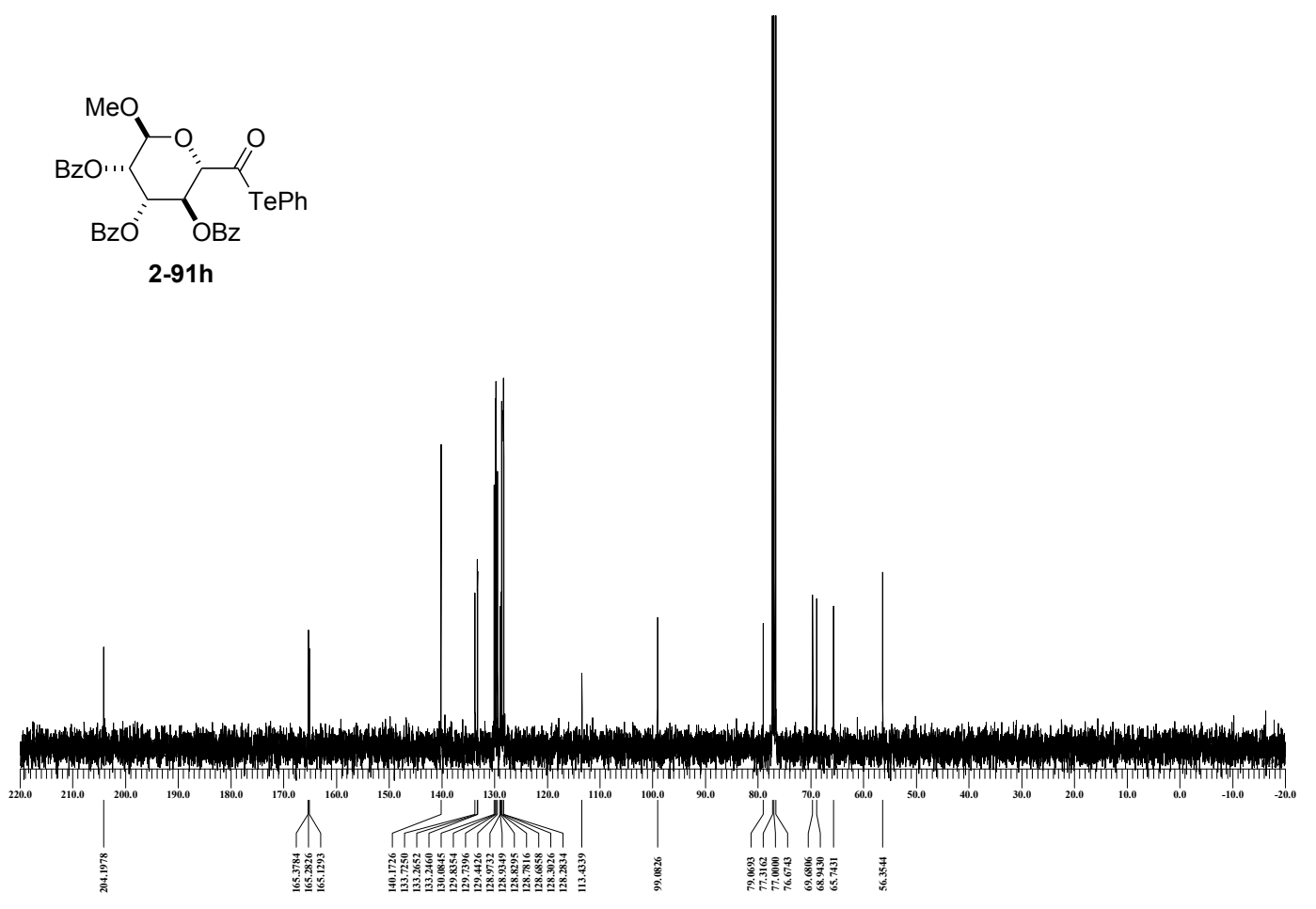
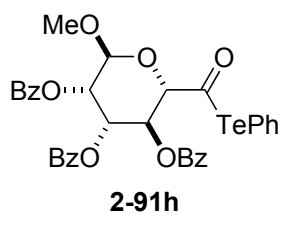
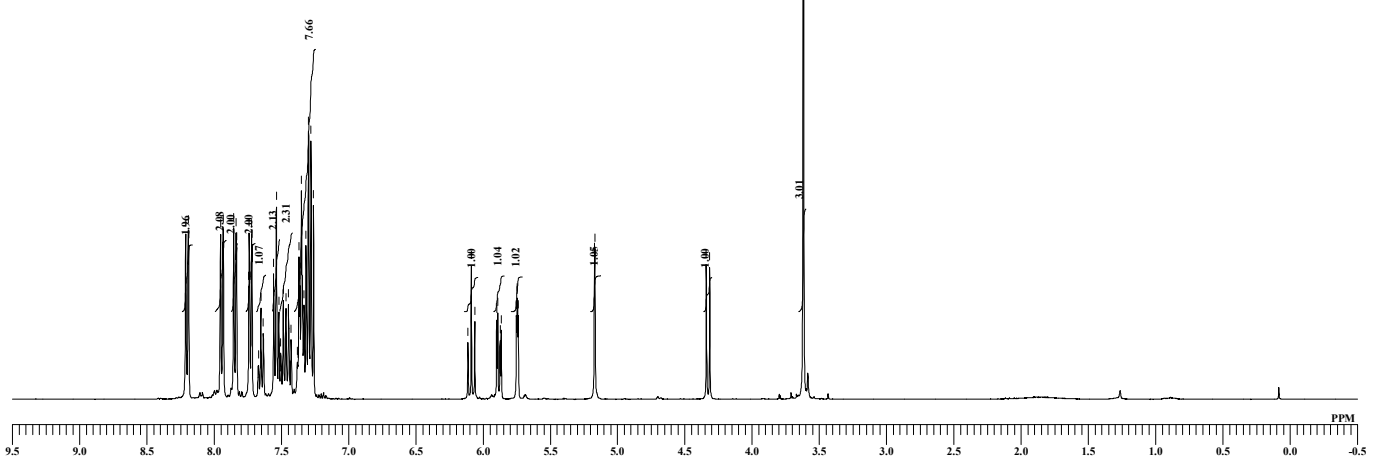
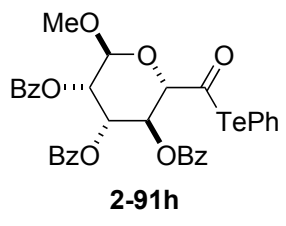




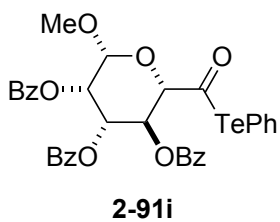




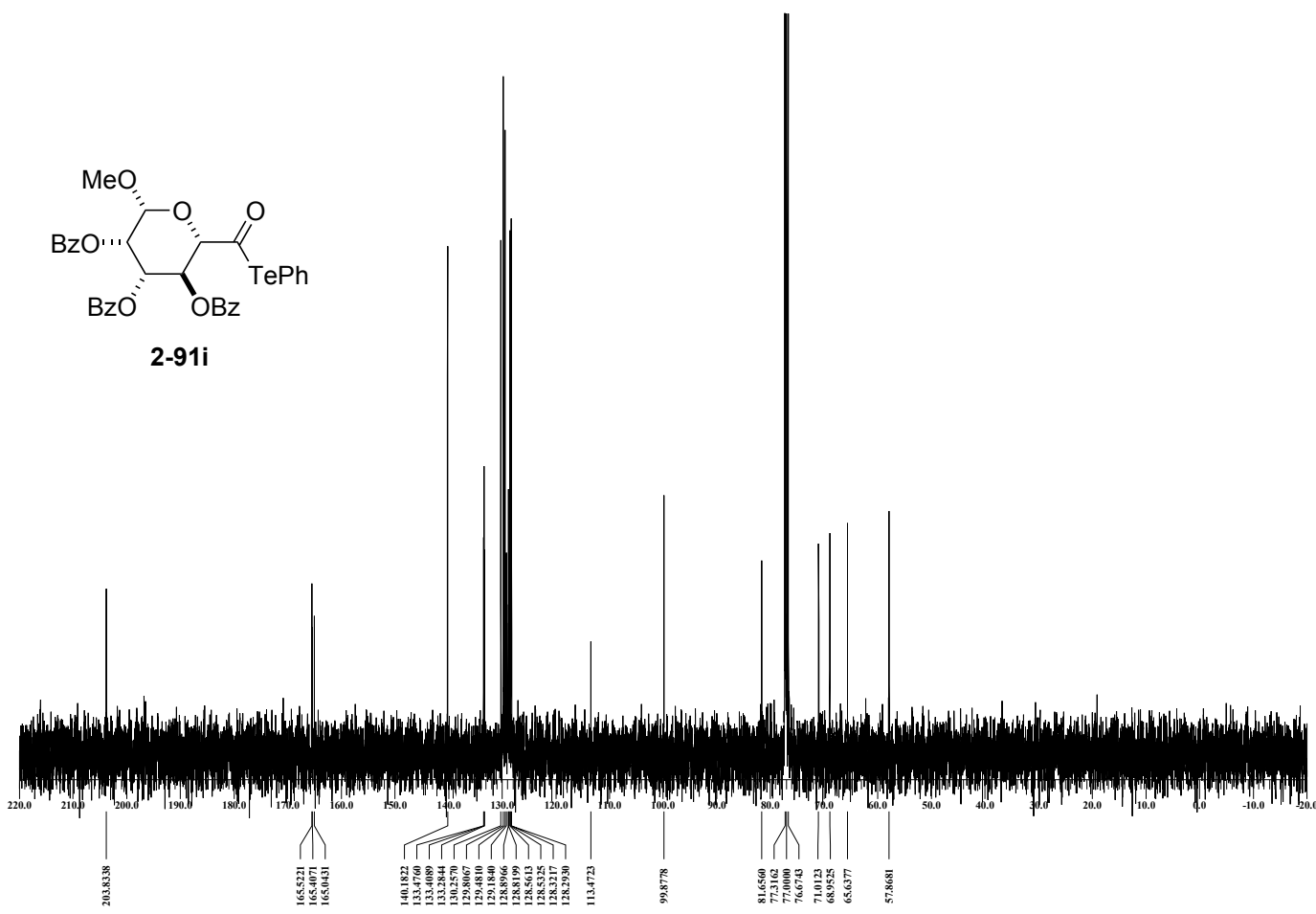
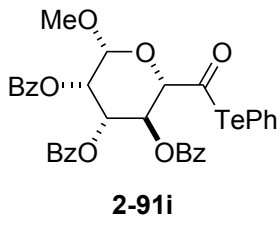
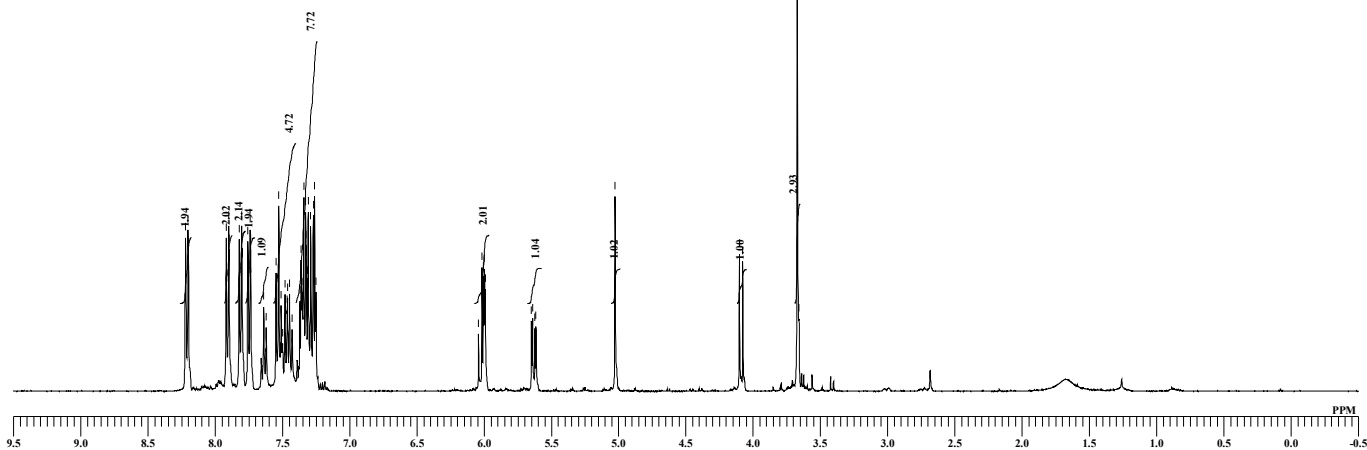
8.2110
8.1927
8.1893
8.1859
7.9341
7.9306
7.8839
7.8586
7.8212
7.7884
7.7212
7.7178
7.6708
7.6342
7.5975
7.5569
7.5186
7.4854
7.4660
7.4465
7.4271
7.3813
7.3699
7.3619
7.3504
7.3385
7.3140
7.3100
7.2978
7.2795
7.2600
6.1133
6.0830
5.8993
5.8913
5.8741
5.8601
5.8258
5.7471
5.7448
5.7391
5.7266
5.6800

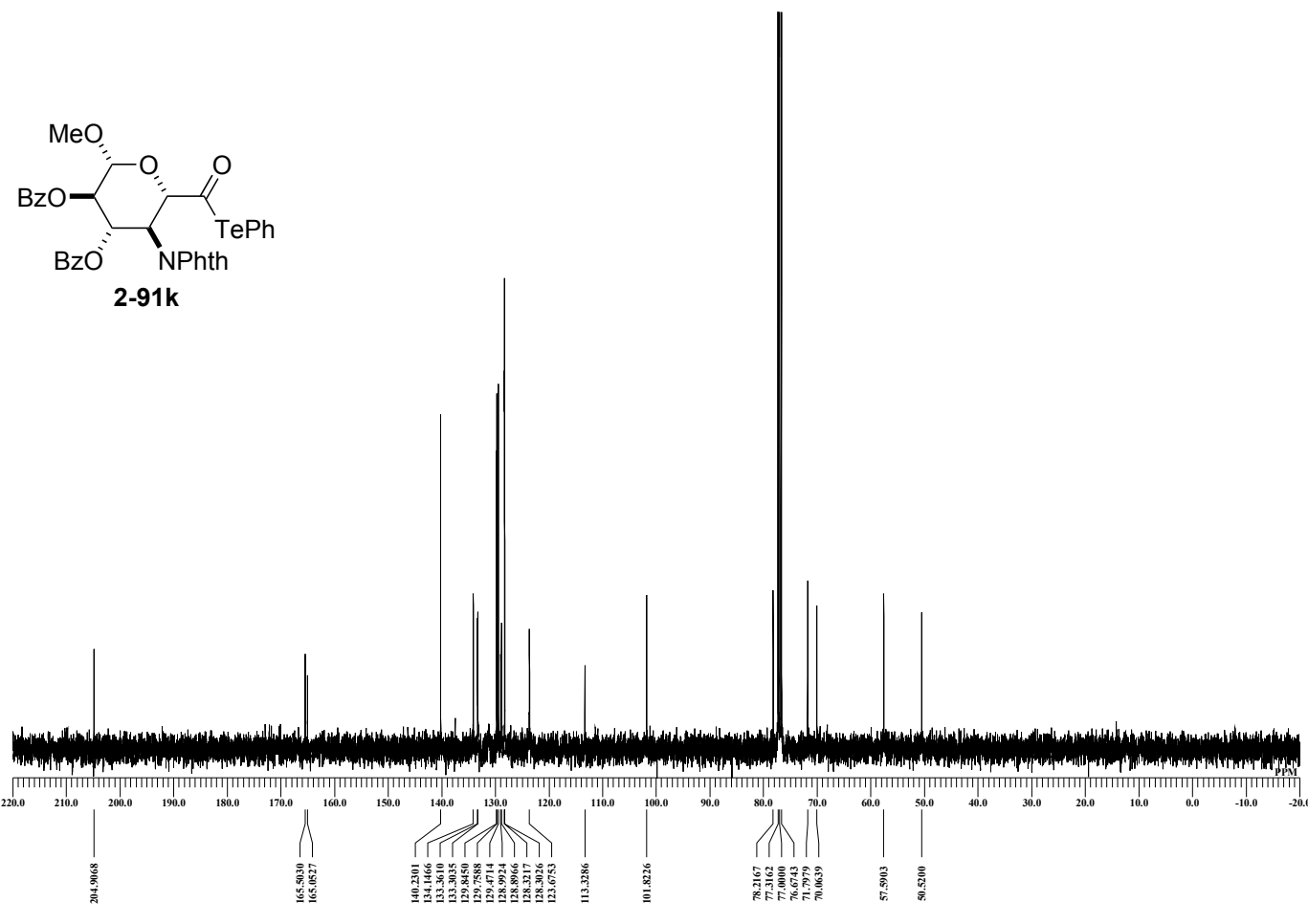
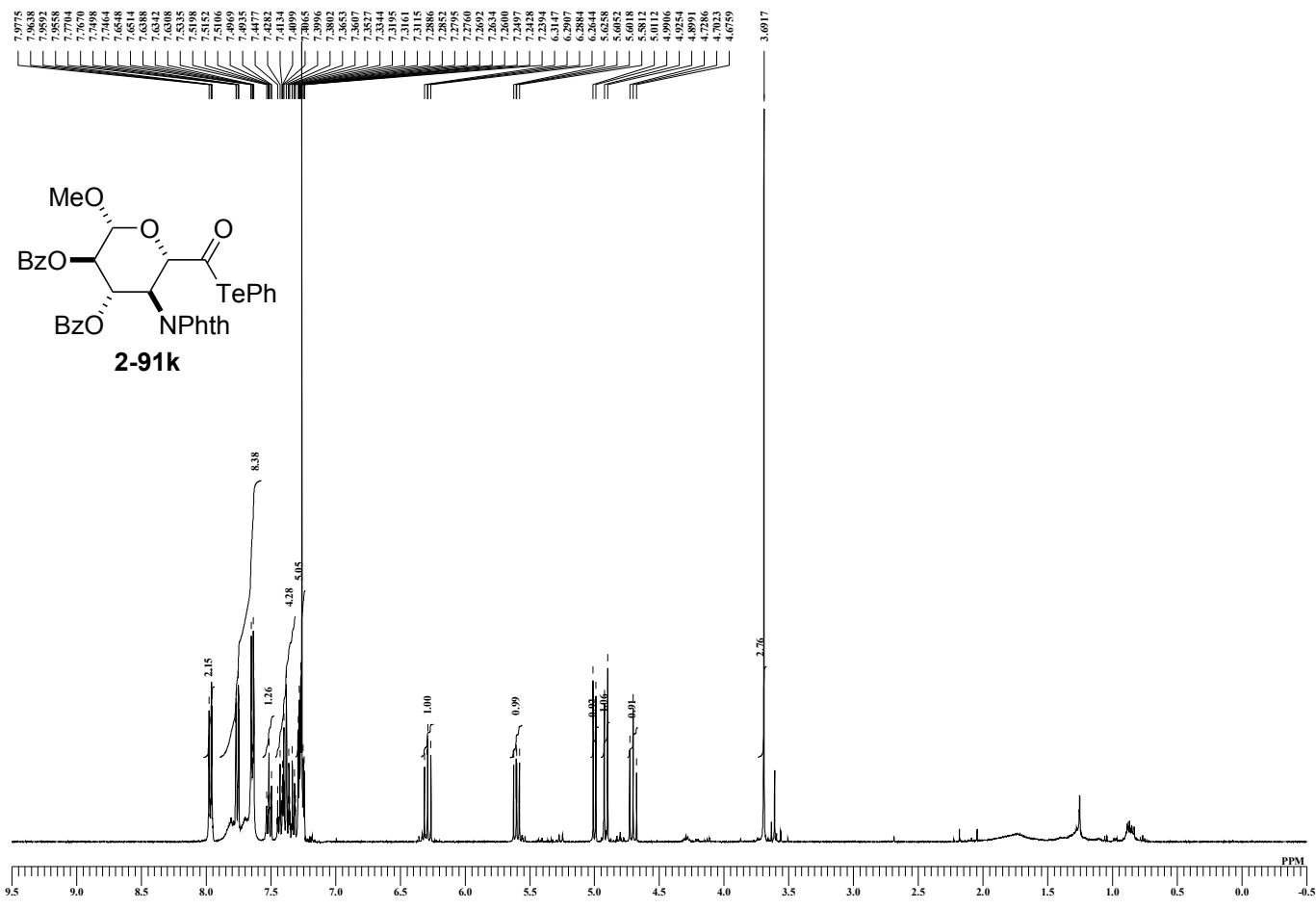


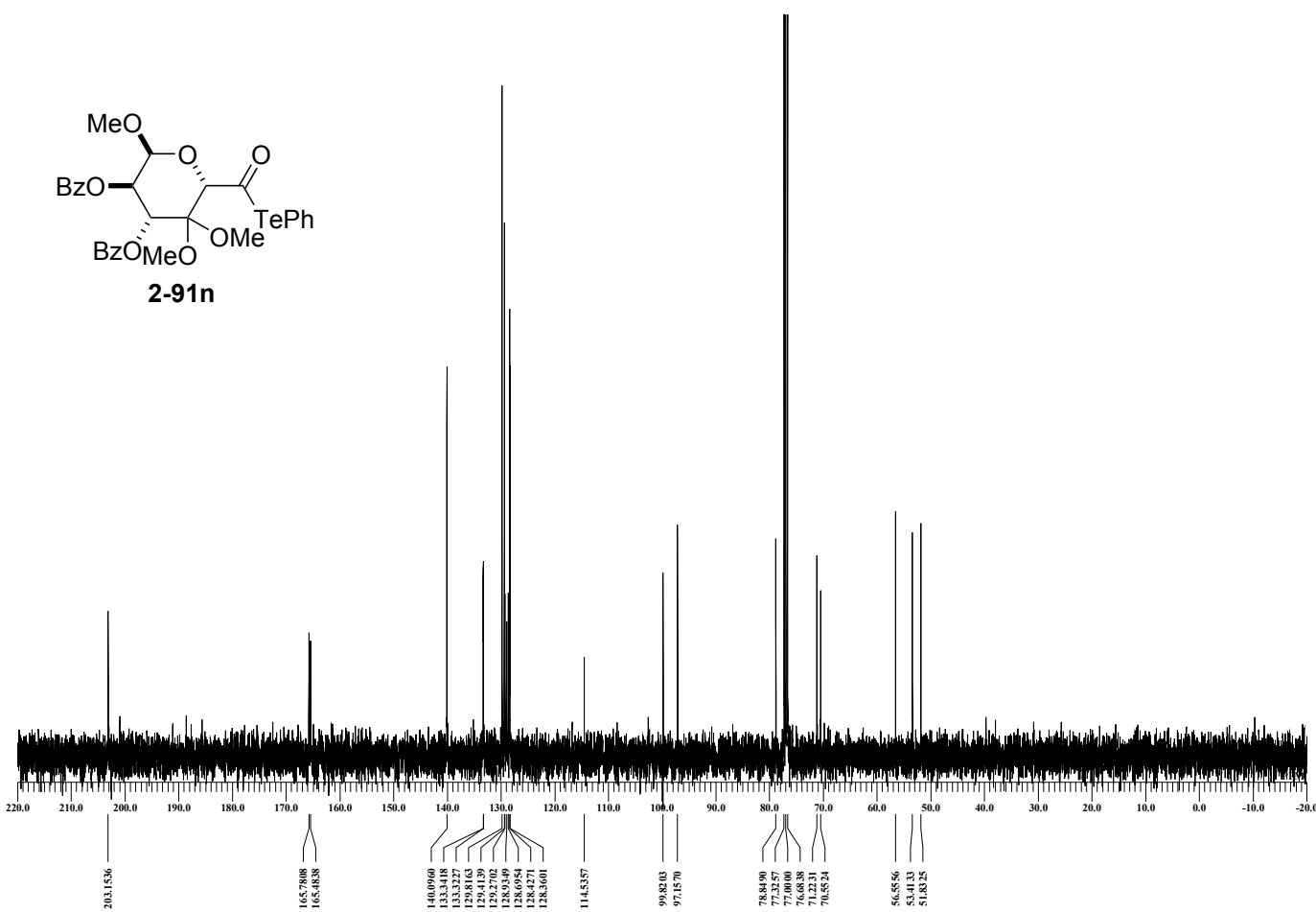
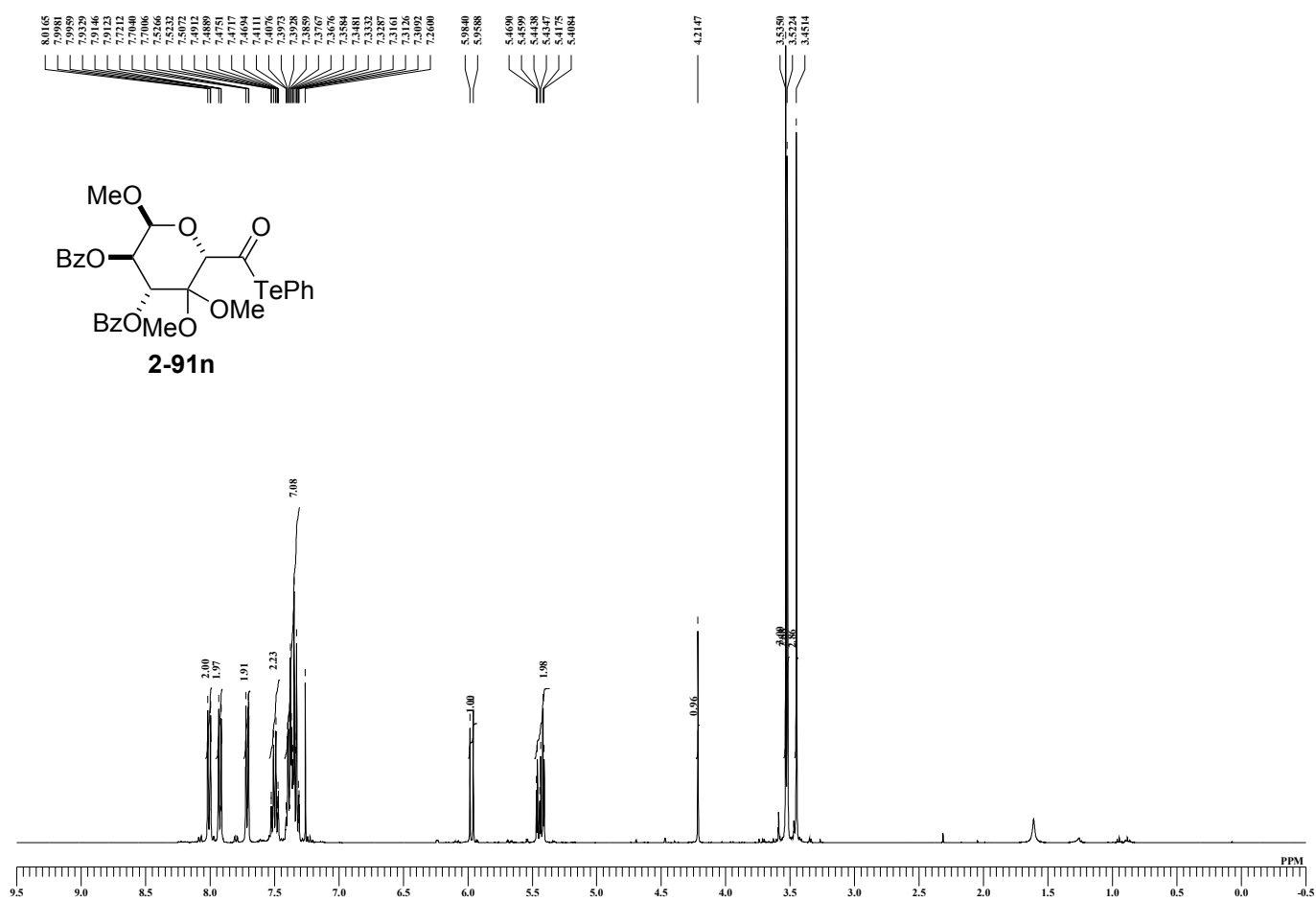
8.2202
8.2018
8.1984
7.9190
7.9180
7.8963
7.8219
7.8036
7.8002
7.7922
7.7395
7.7361
7.6388
7.6205
7.6172
7.5278
7.5095
7.5003
7.4809
7.4600
7.4572
7.4477
7.4282
7.3710
7.3619
7.3527
7.3493
7.3413
7.3375
7.3229
7.3186
7.3081
7.2898
7.2692
7.2600
7.2568
7.2508
6.0424
6.0172
6.0046
5.9966
5.9906
5.6487
5.6407
5.6235
5.6185
5.6161

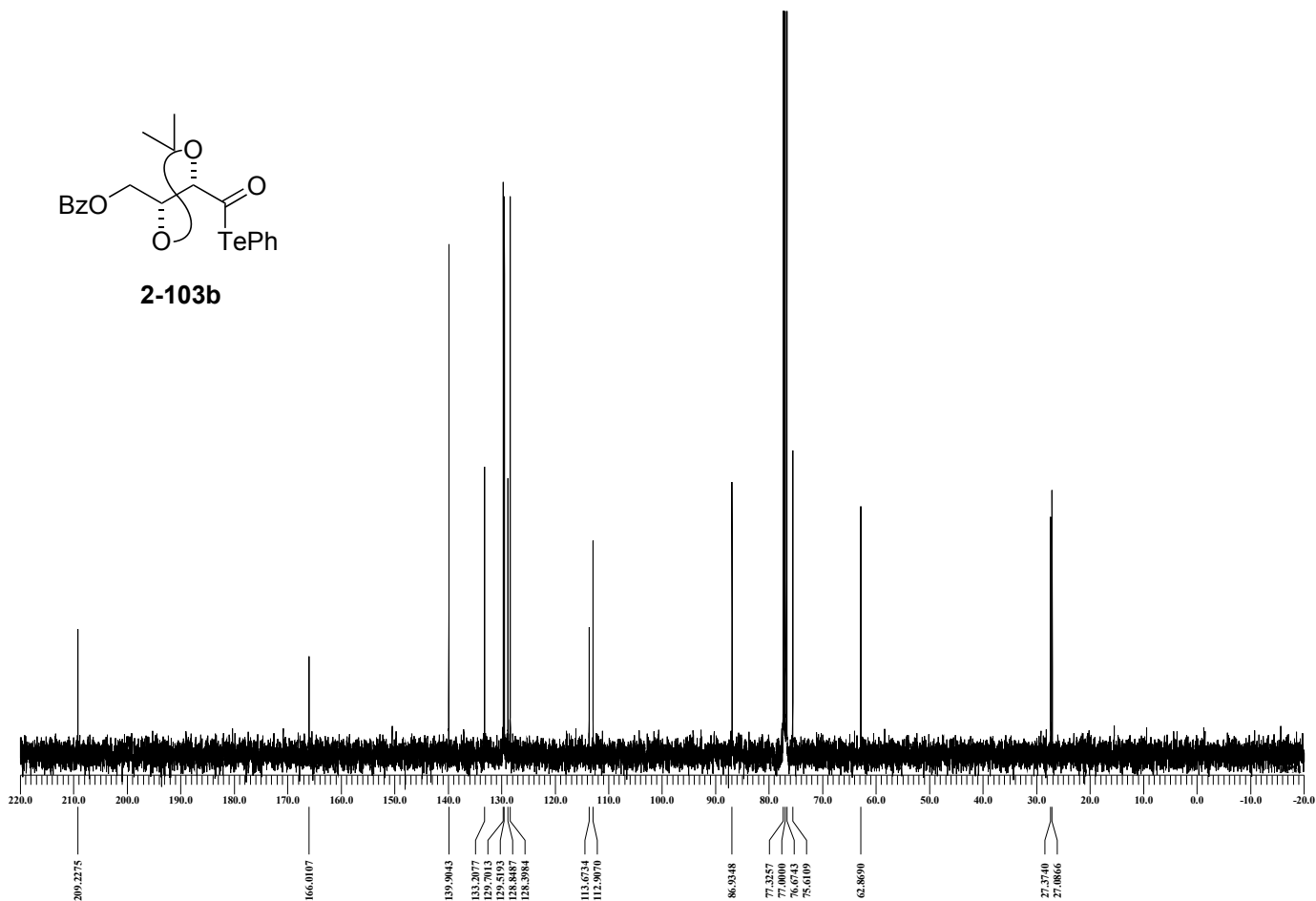
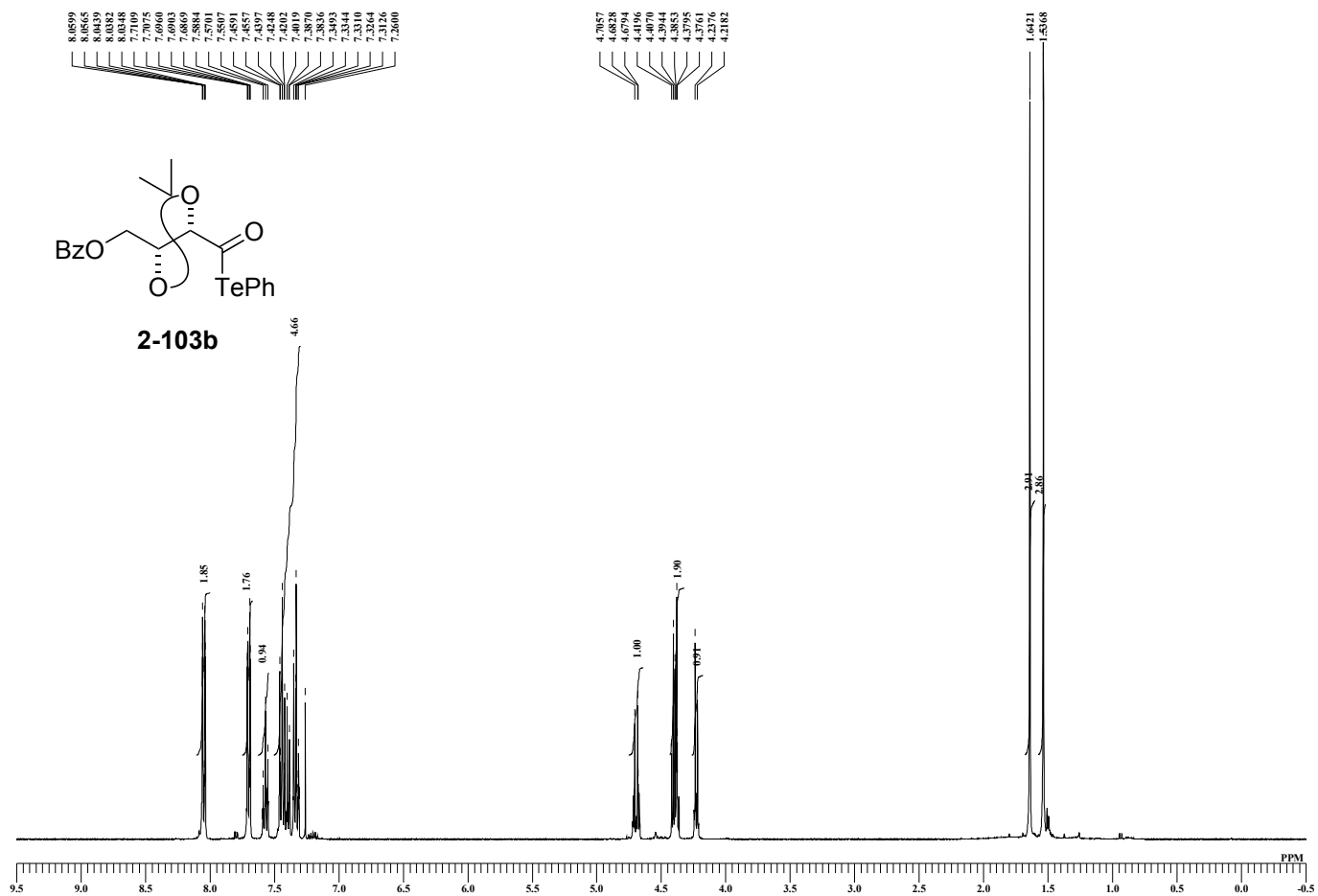


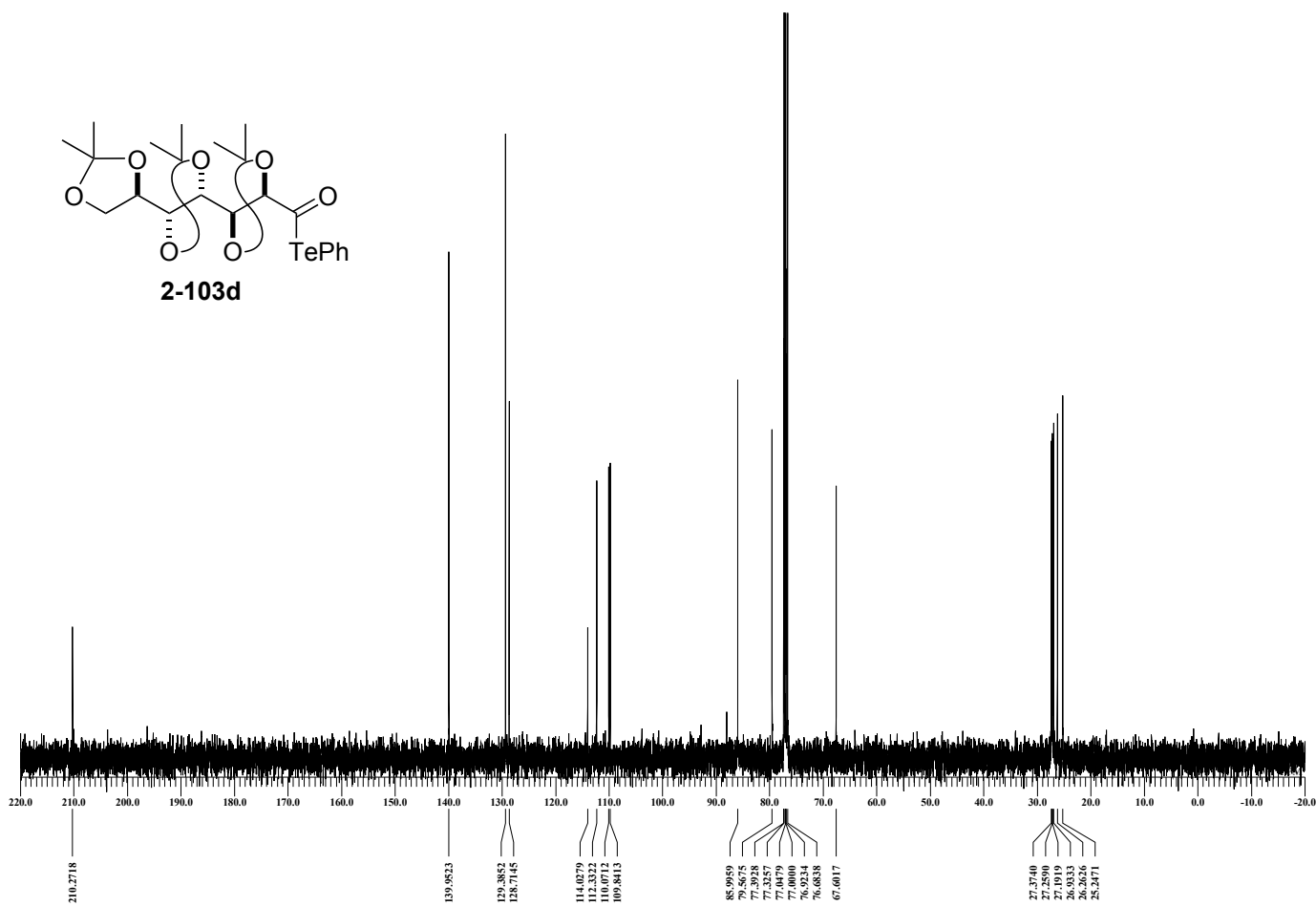
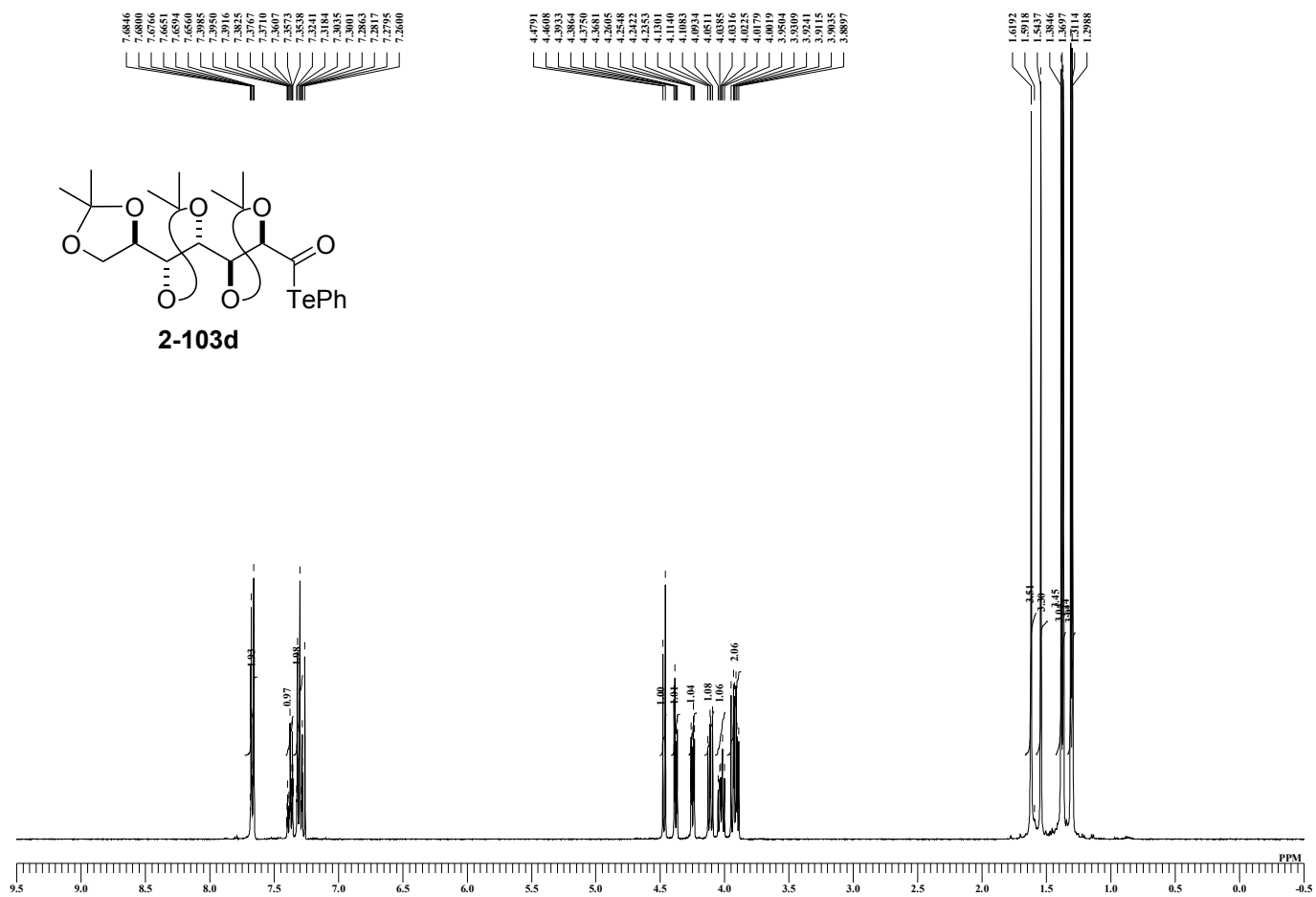
4.1026
4.0774
3.6723
3.6608



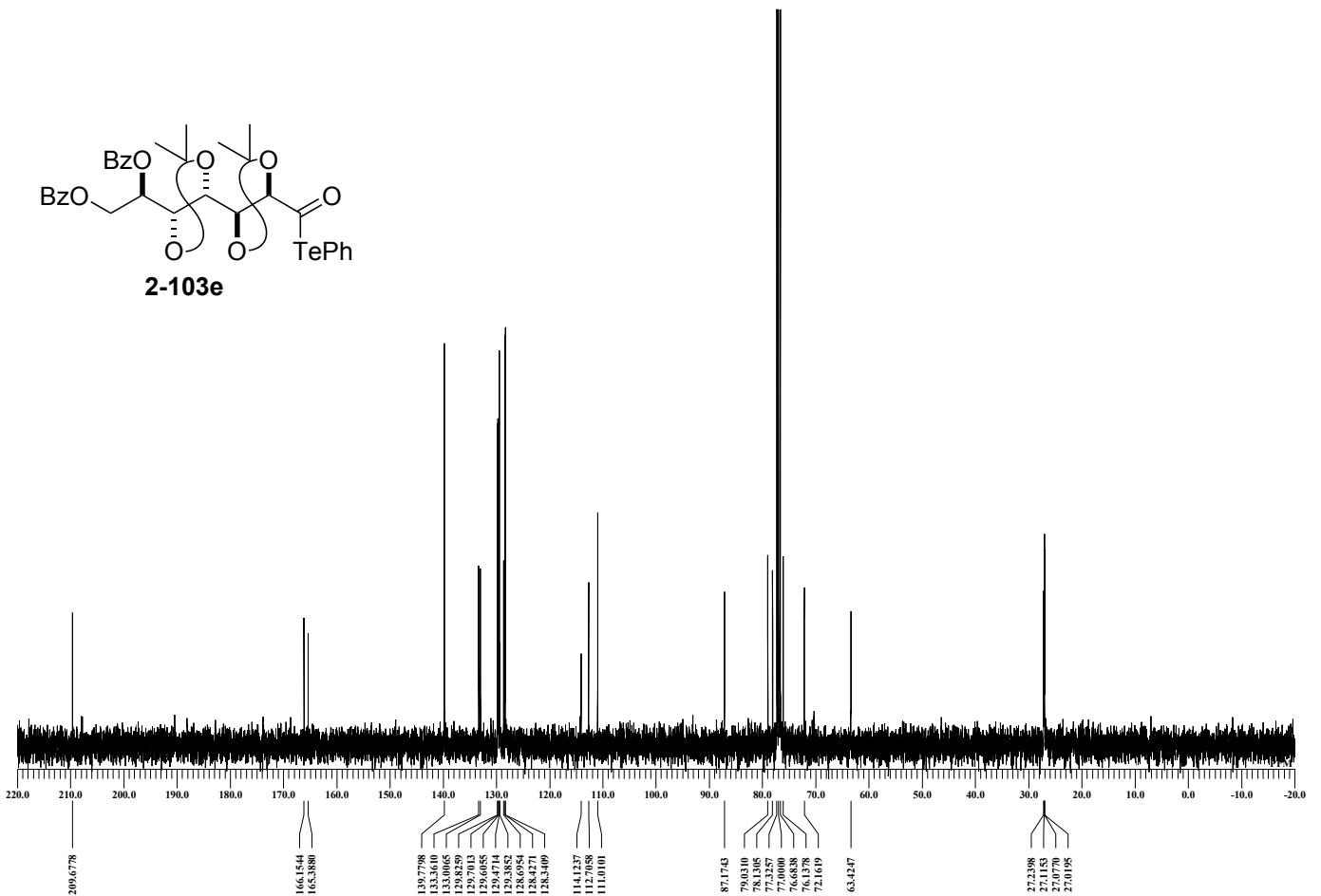
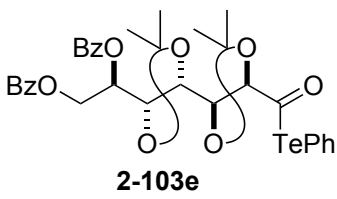
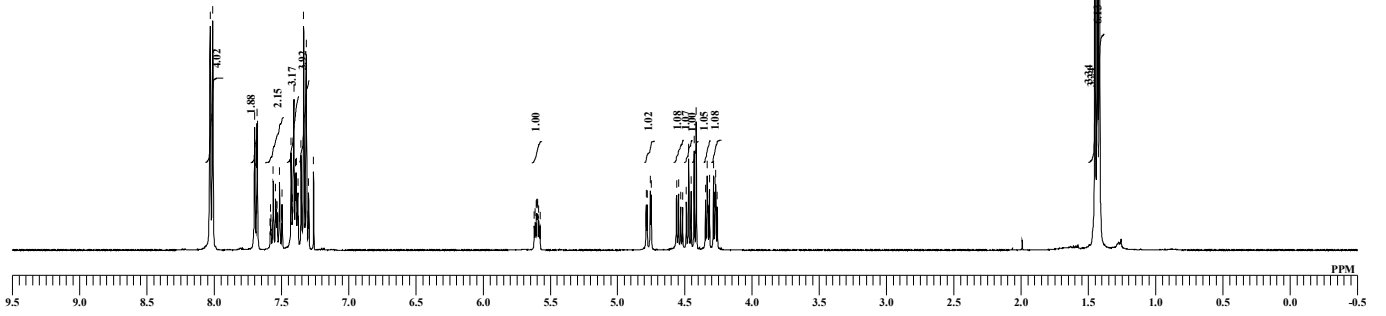
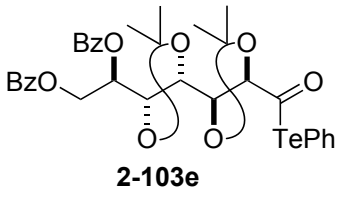


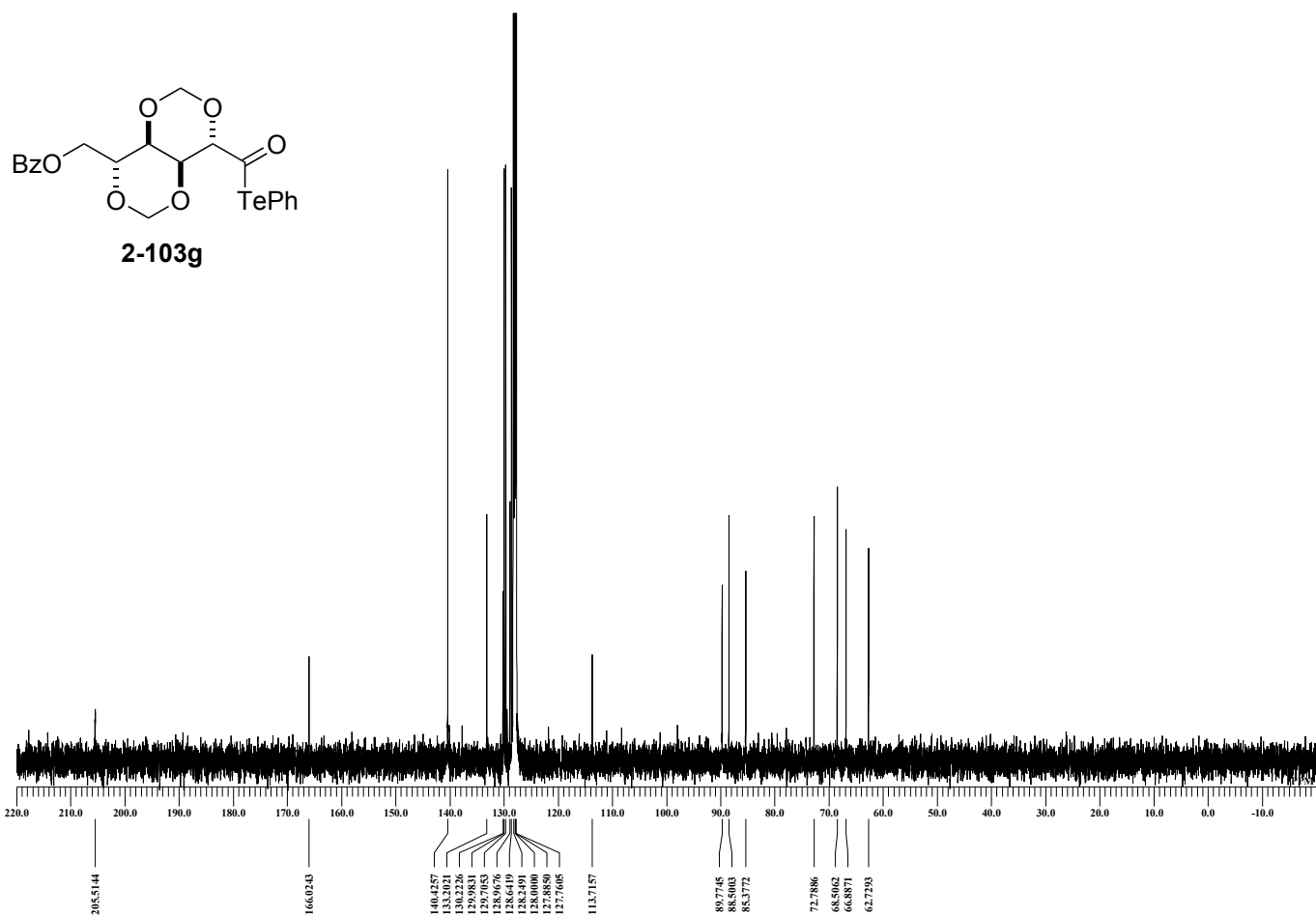
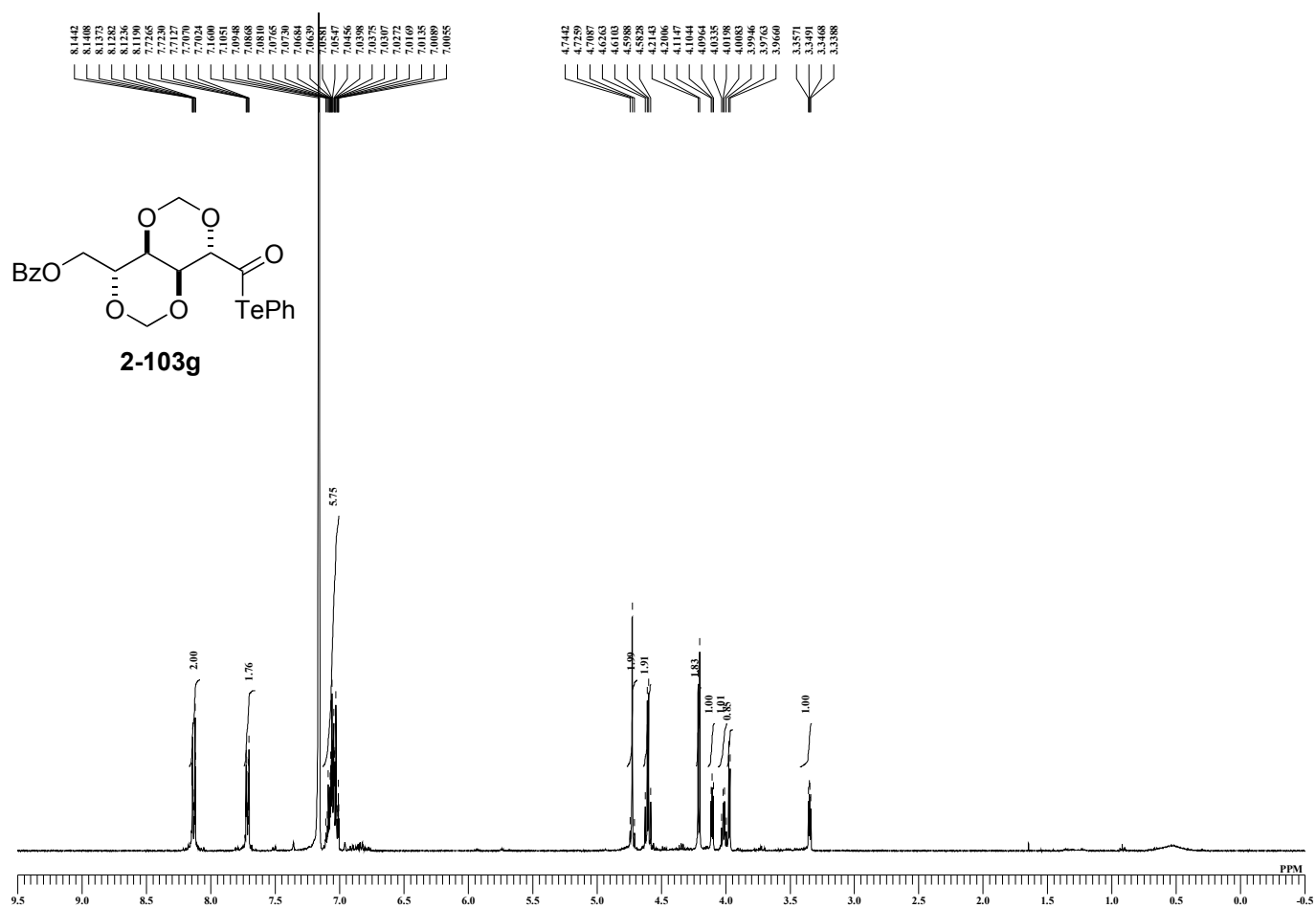


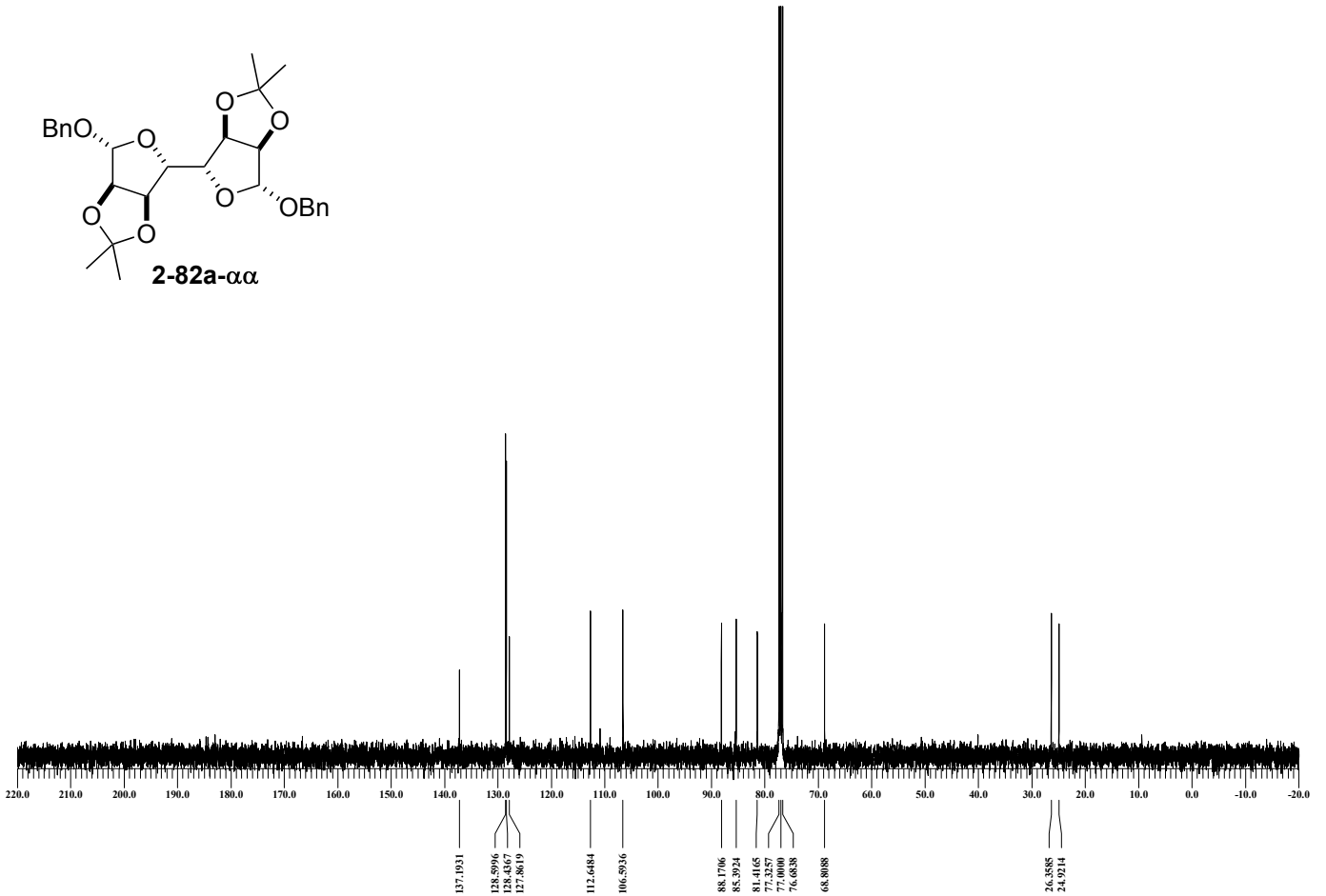
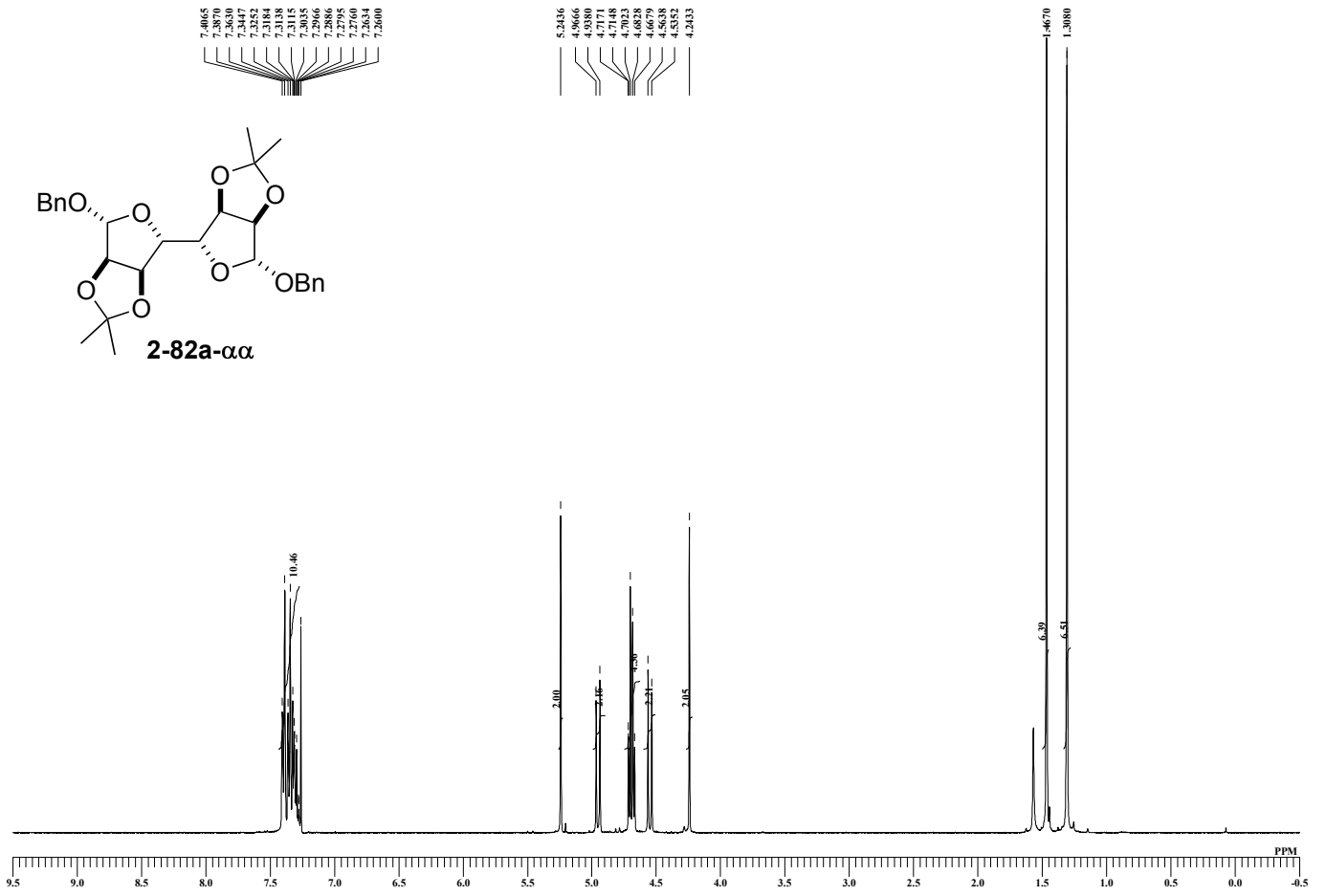


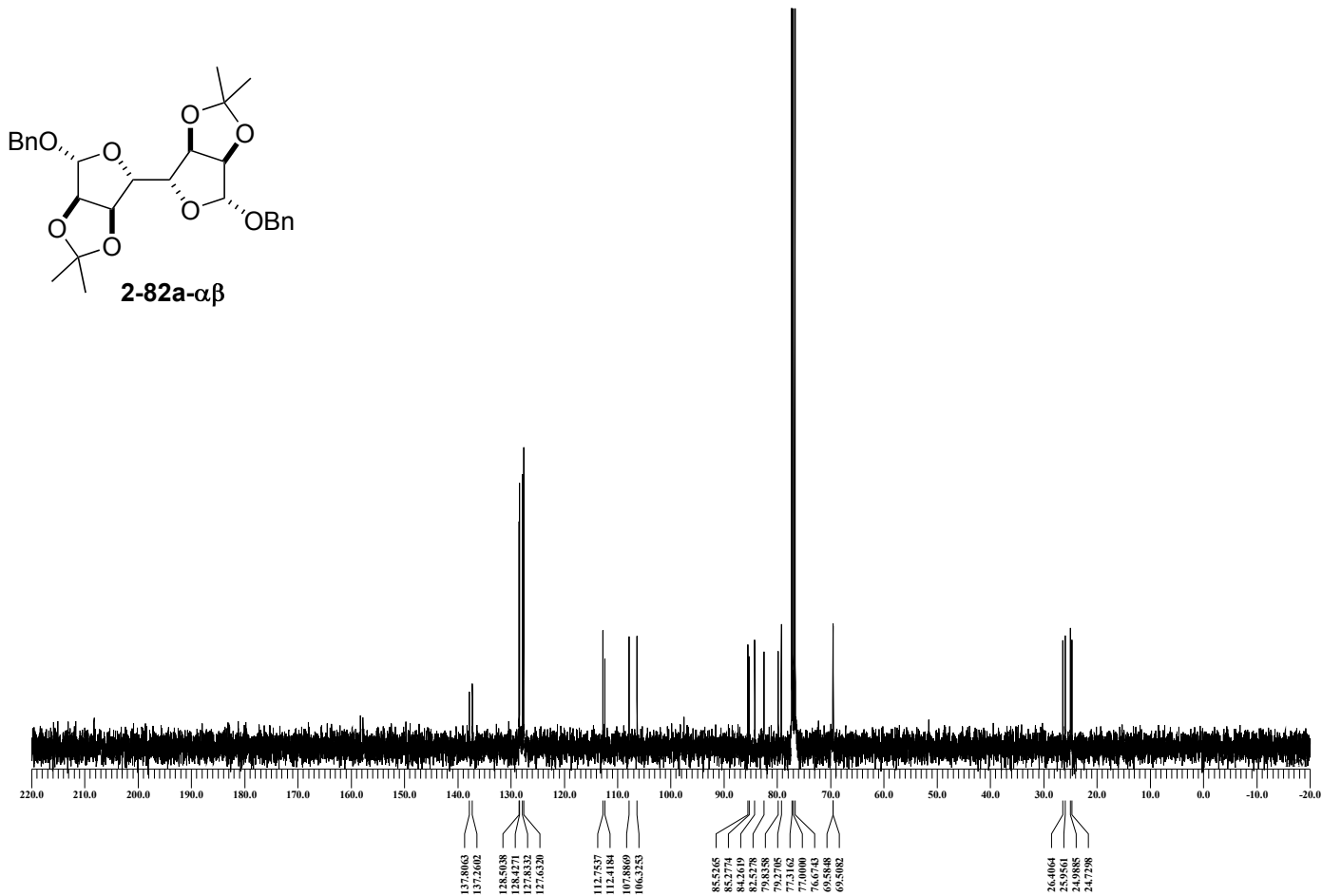
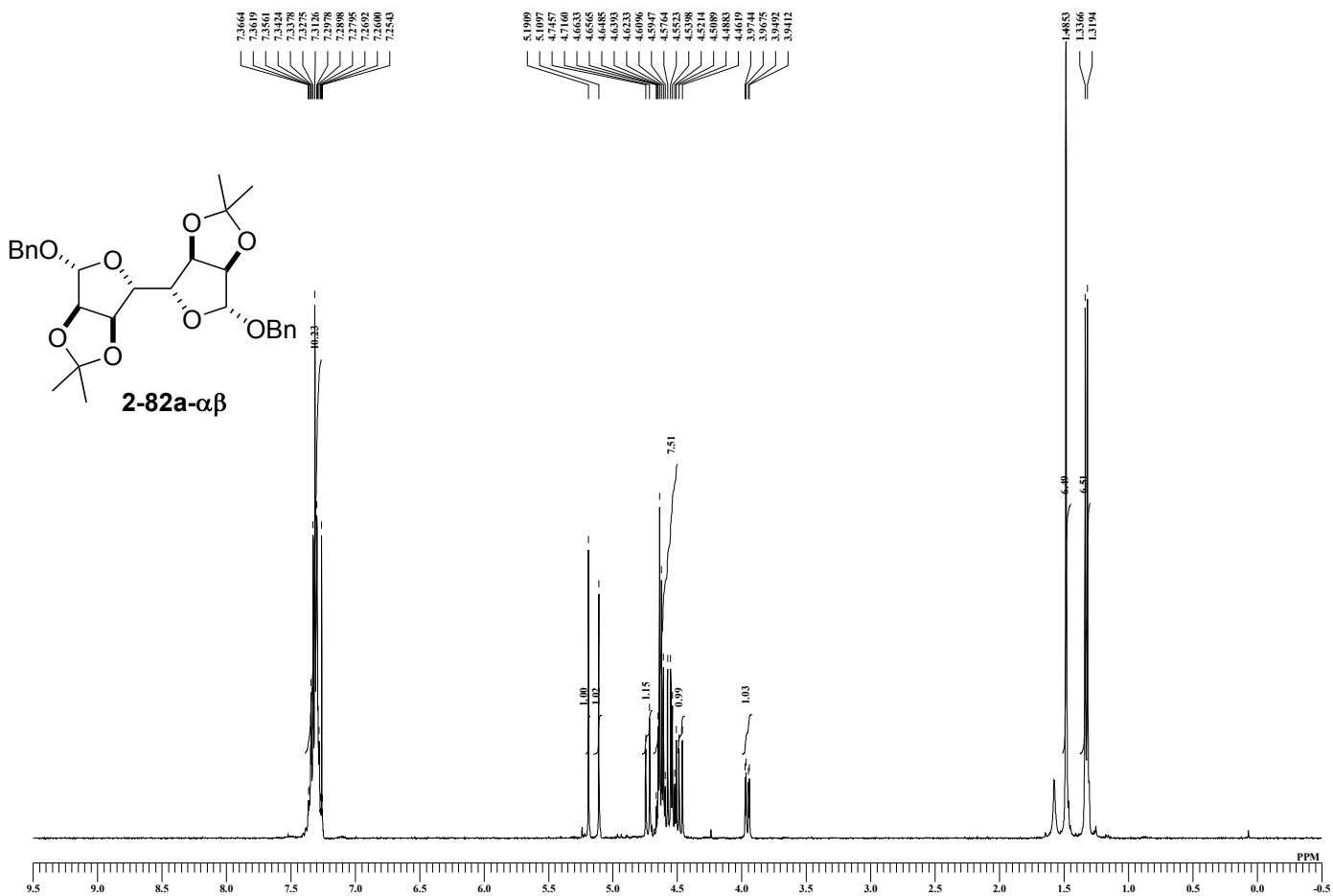


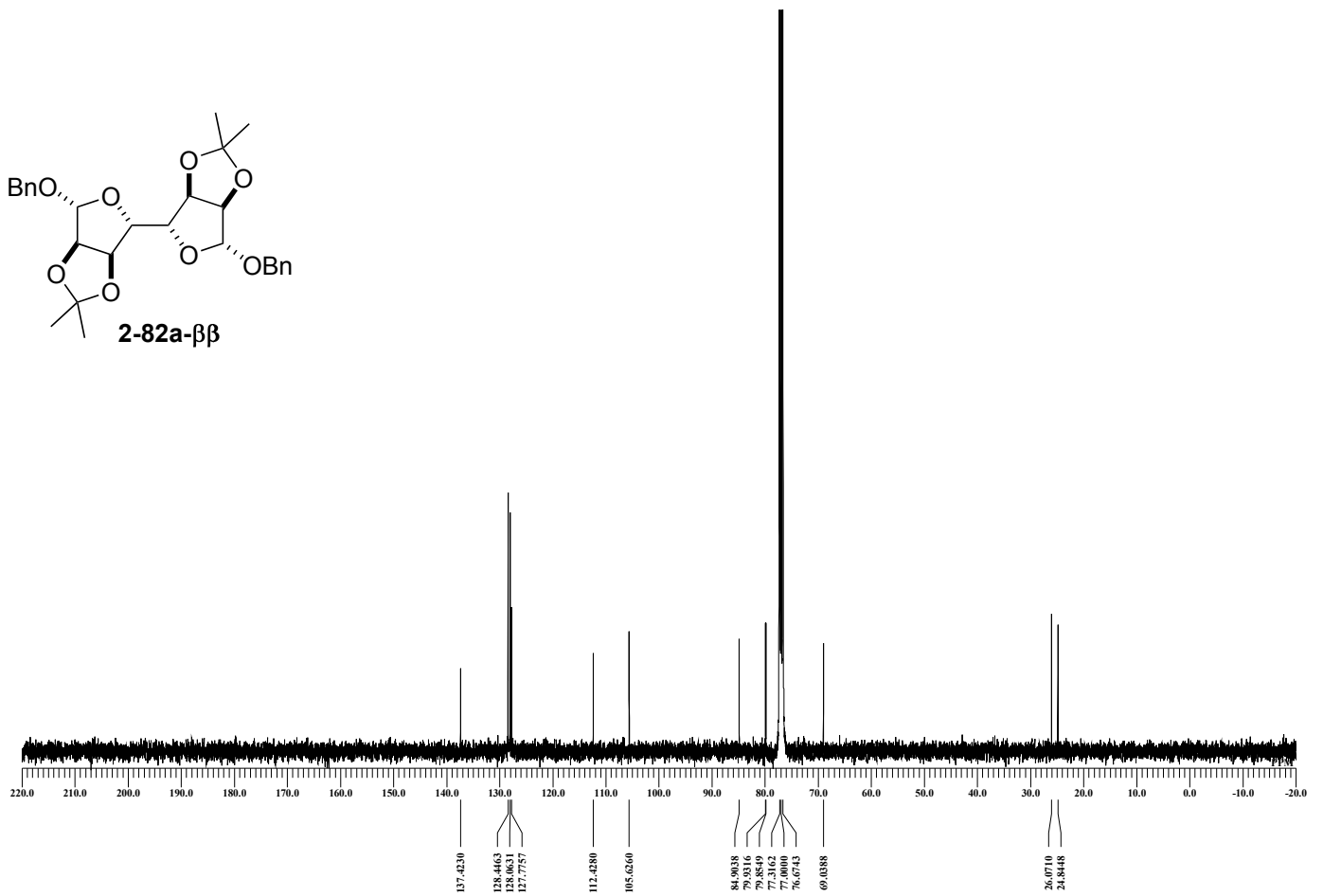
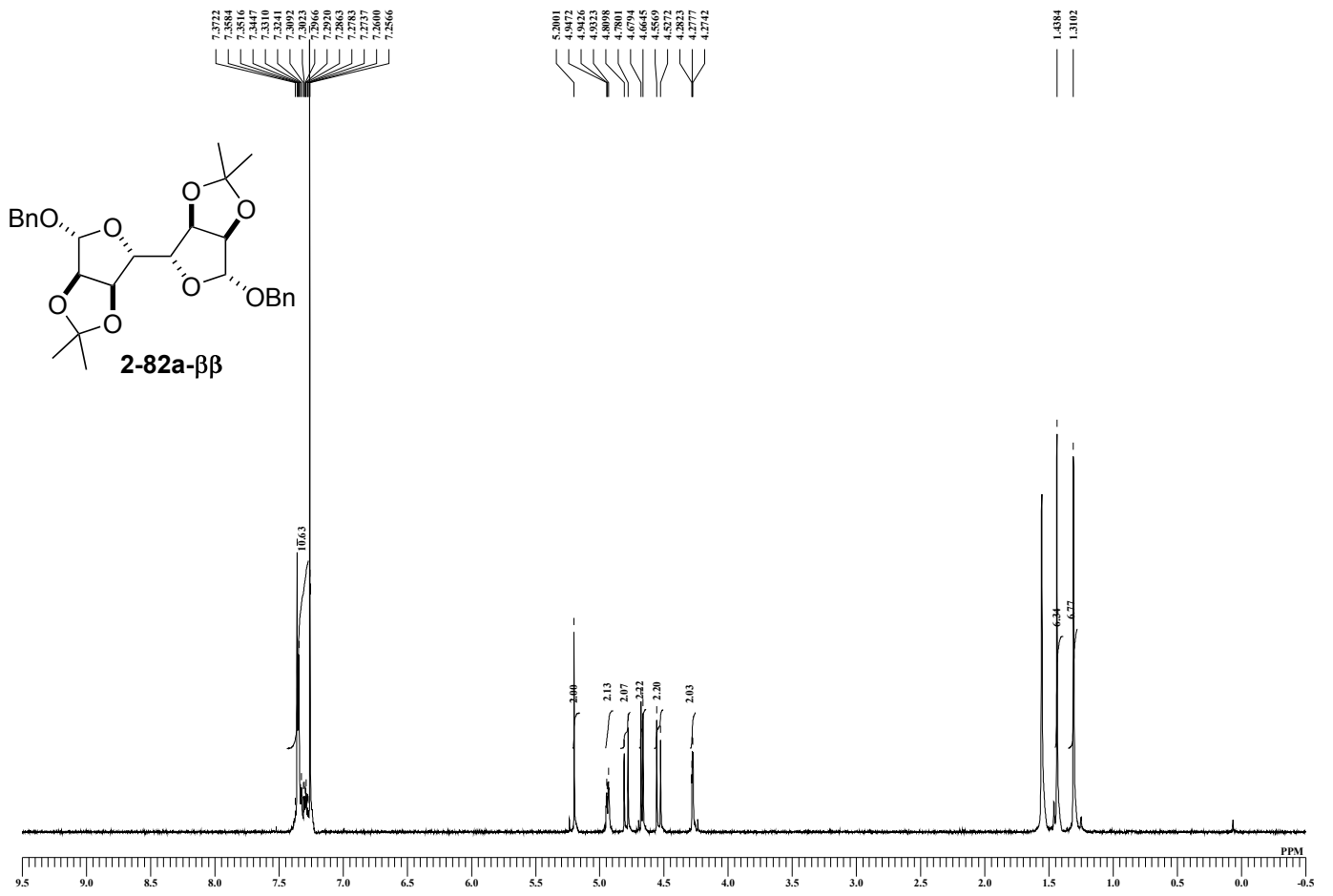
80.290
80.107
77.066
76.885
76.687
76.681
76.777
75.827
75.820
75.799
75.660
75.450
75.415
75.381
75.354
75.324
75.289
75.129
74.989
74.966
74.912
74.382
74.191
74.156
74.076
73.844
73.842
73.882
73.813
73.779
73.527
73.444
73.349
73.302
72.978
72.600
72.189
72.187
72.185
72.183
72.181
72.179
72.177
56.040
56.006
55.972
55.937
55.903
55.869
55.777
4.781
4.7812
4.752
4.750
4.748
4.746
4.648
4.5317
4.5169
4.4894
4.487
4.4539
4.4330
4.4150
4.3463
4.3379
4.3365
4.3177
4.2880
4.2754
4.2708
4.2594

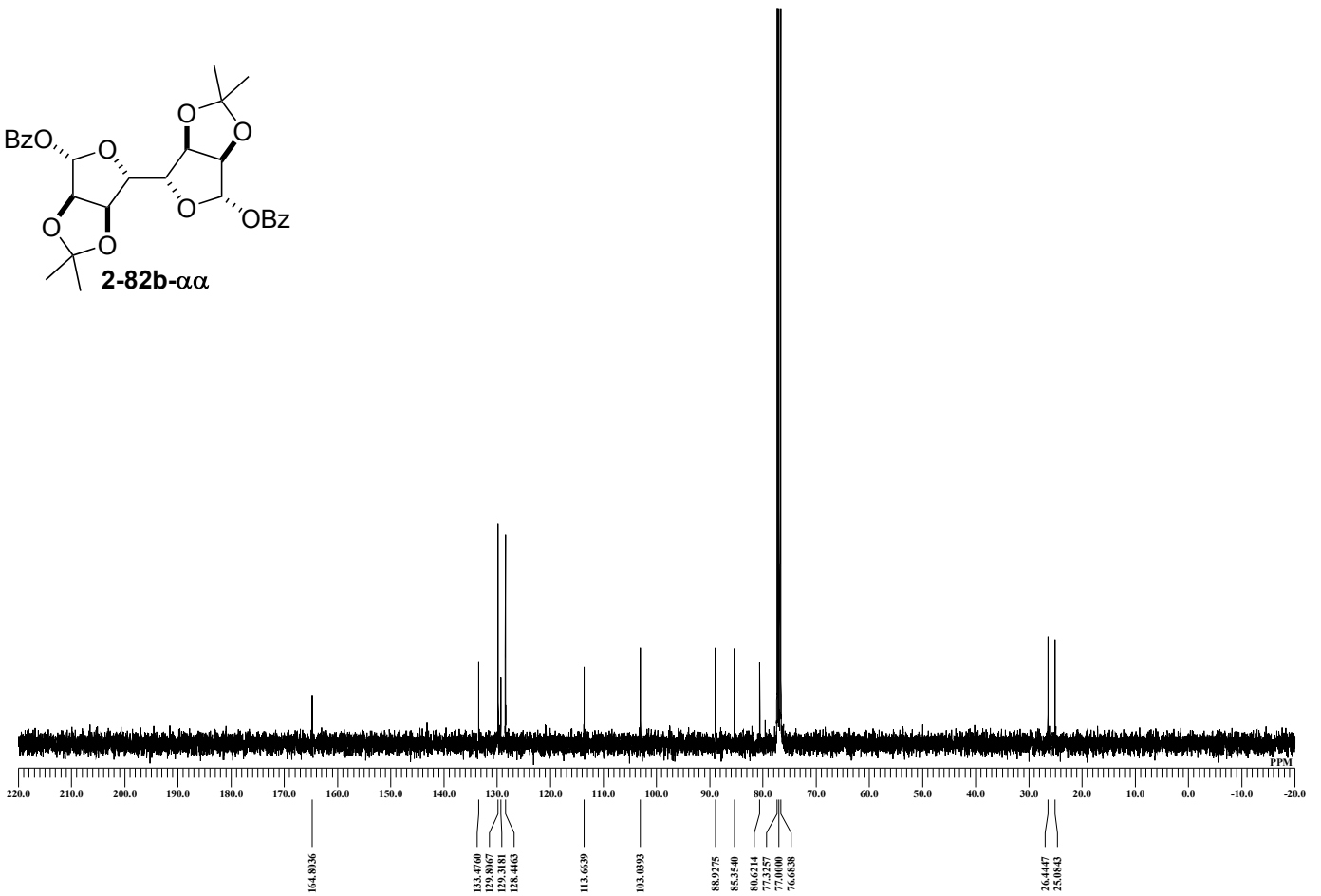
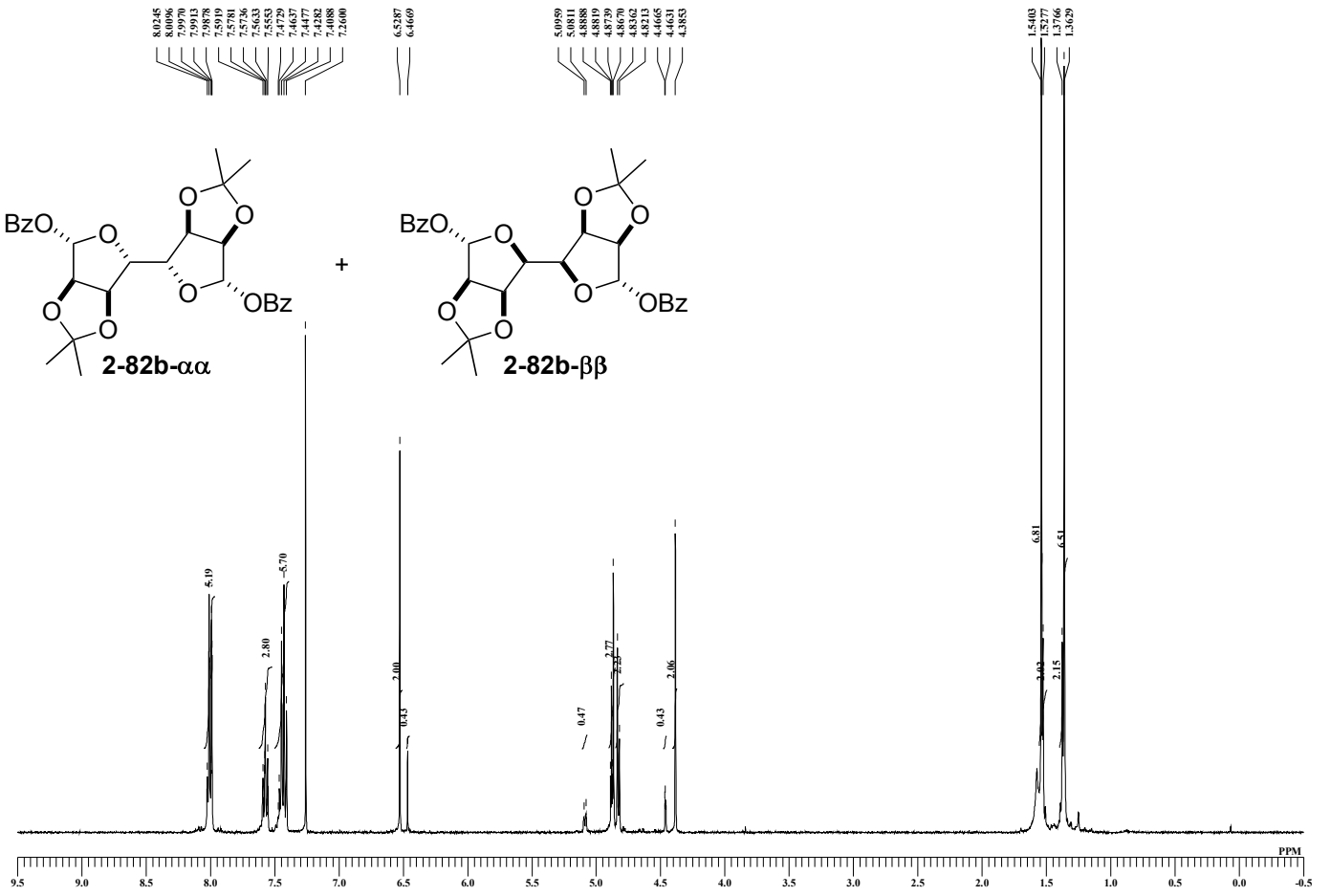


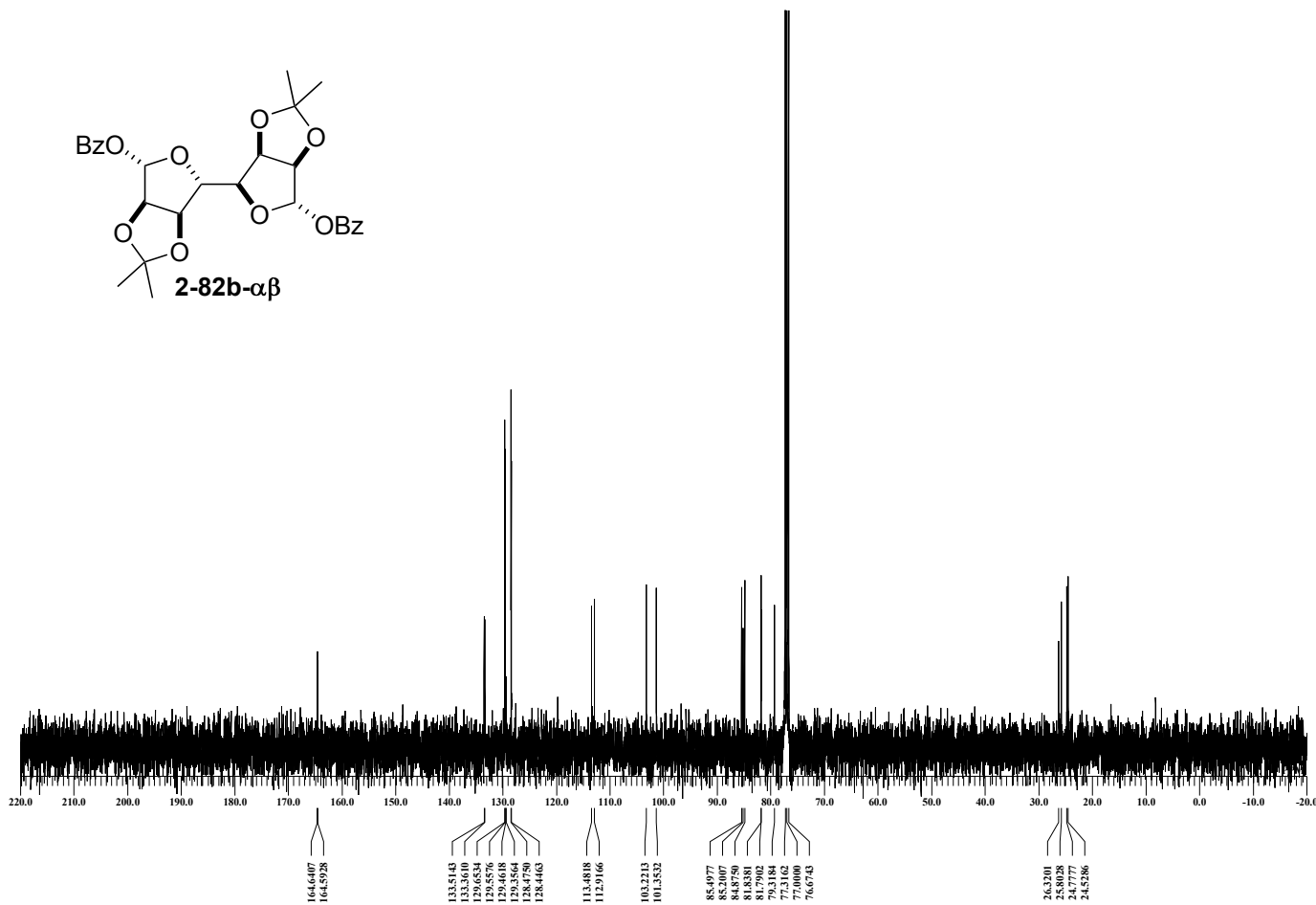
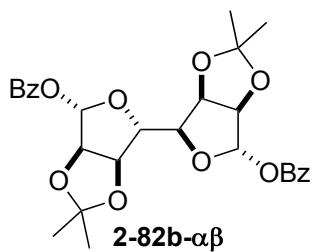
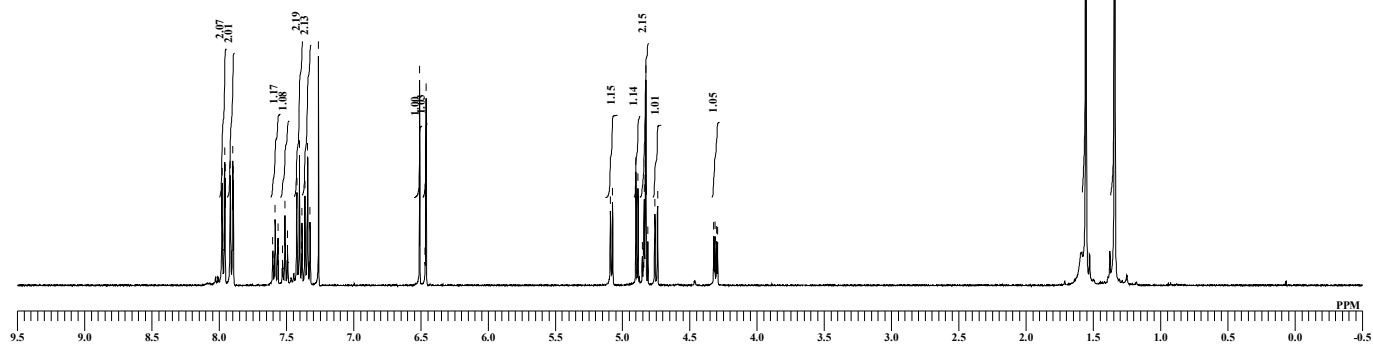
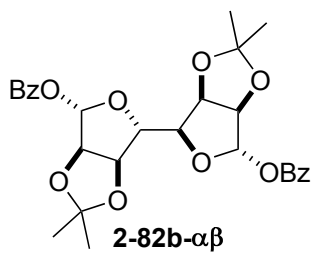
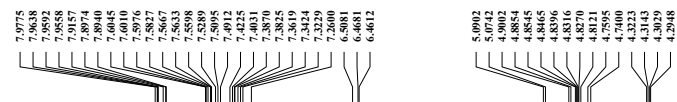


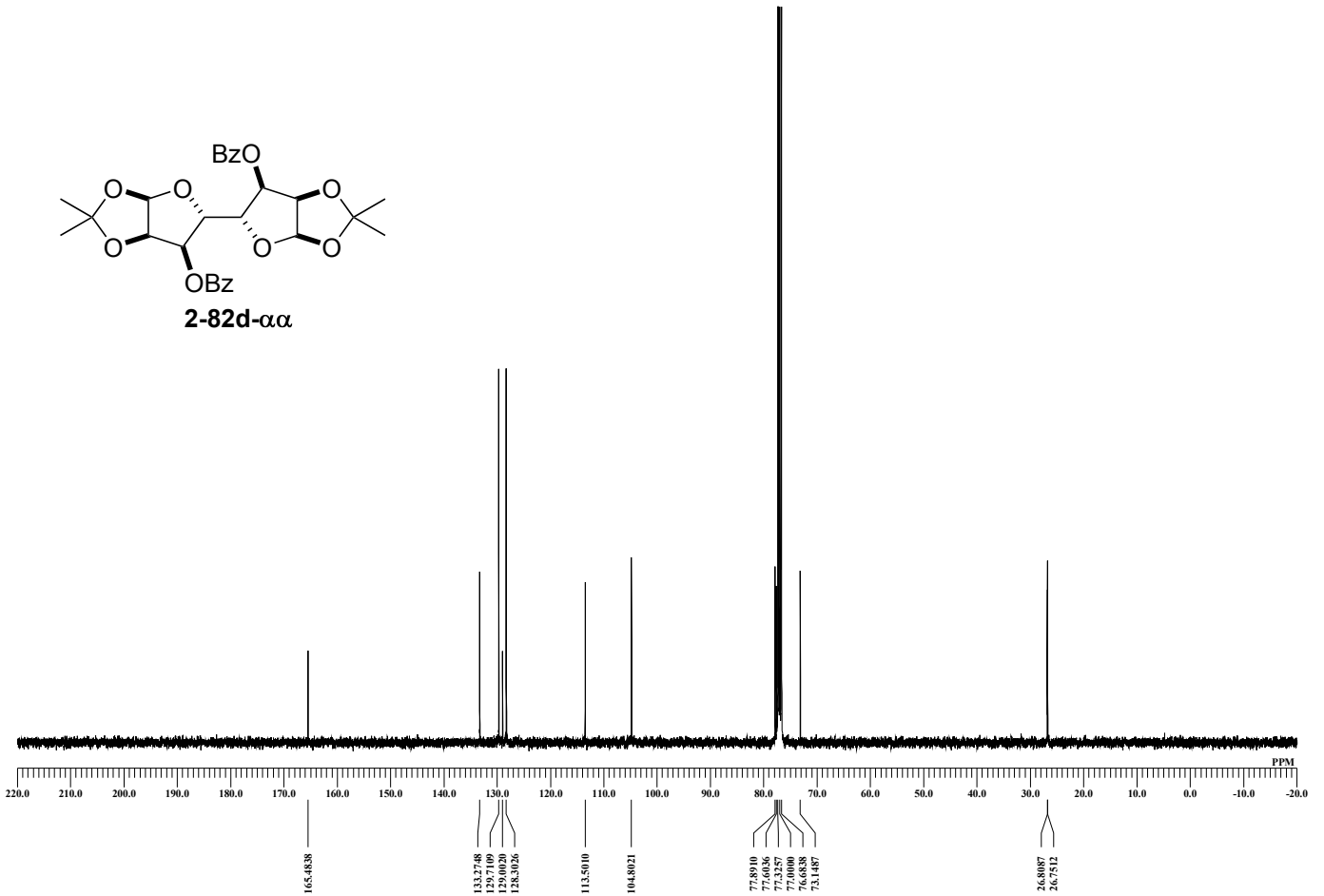
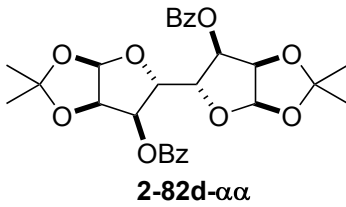
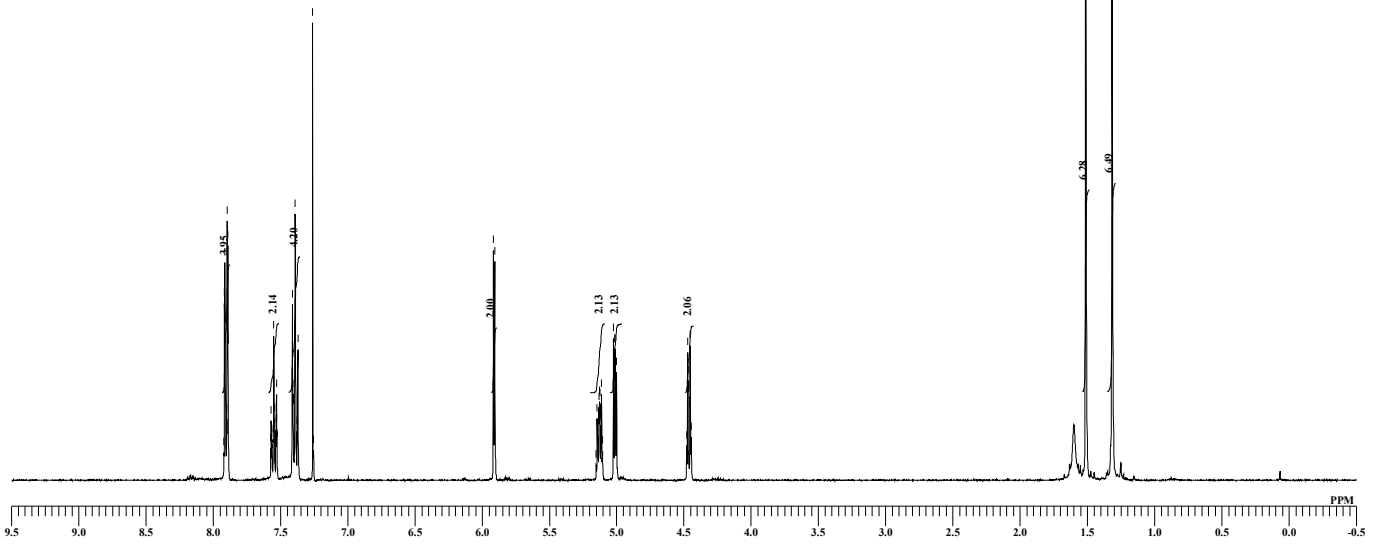
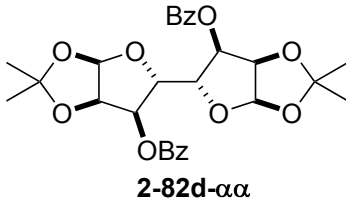
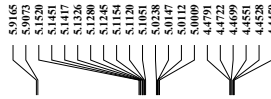
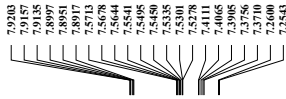


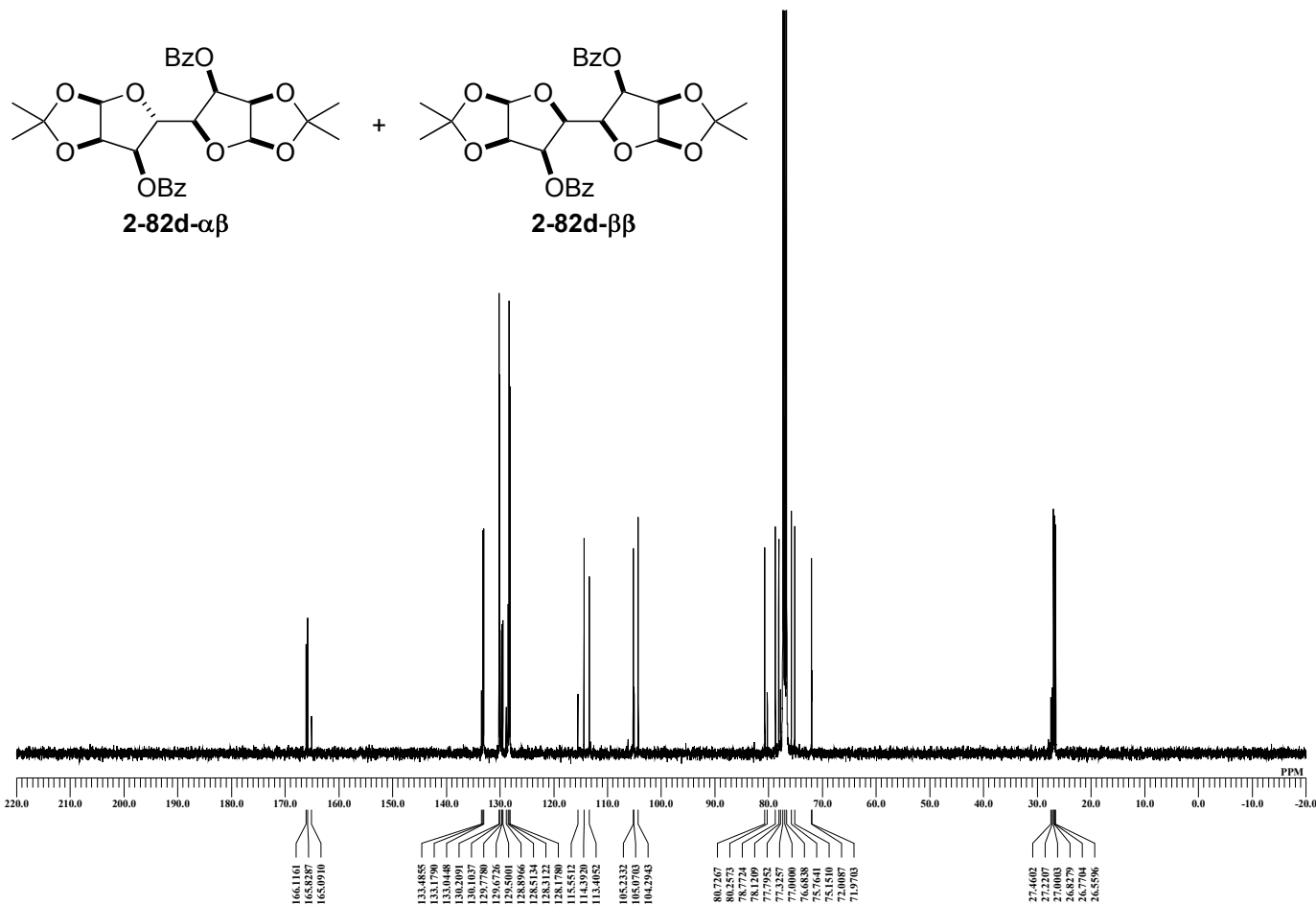
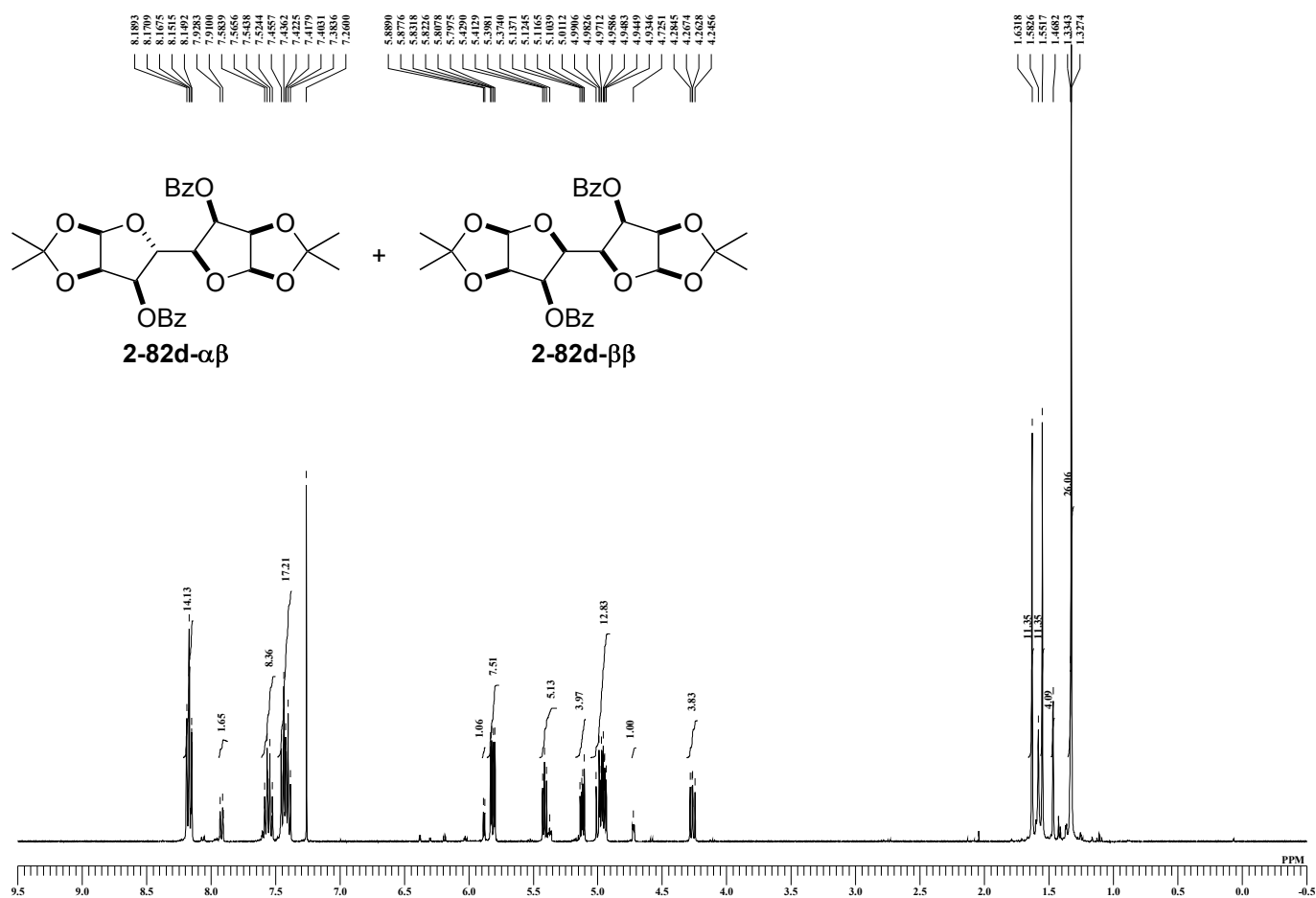




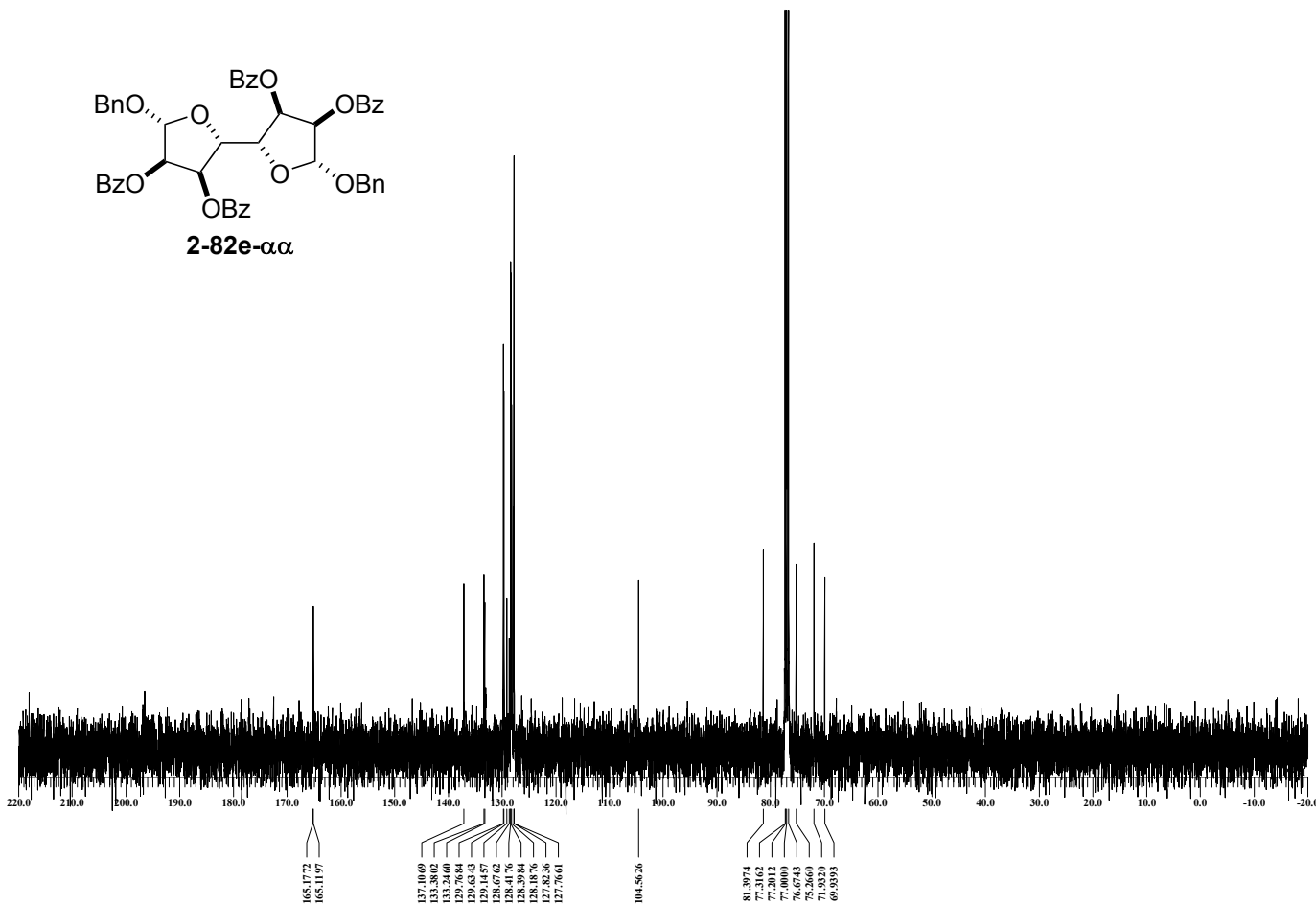
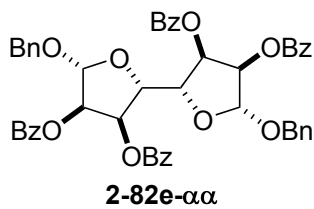
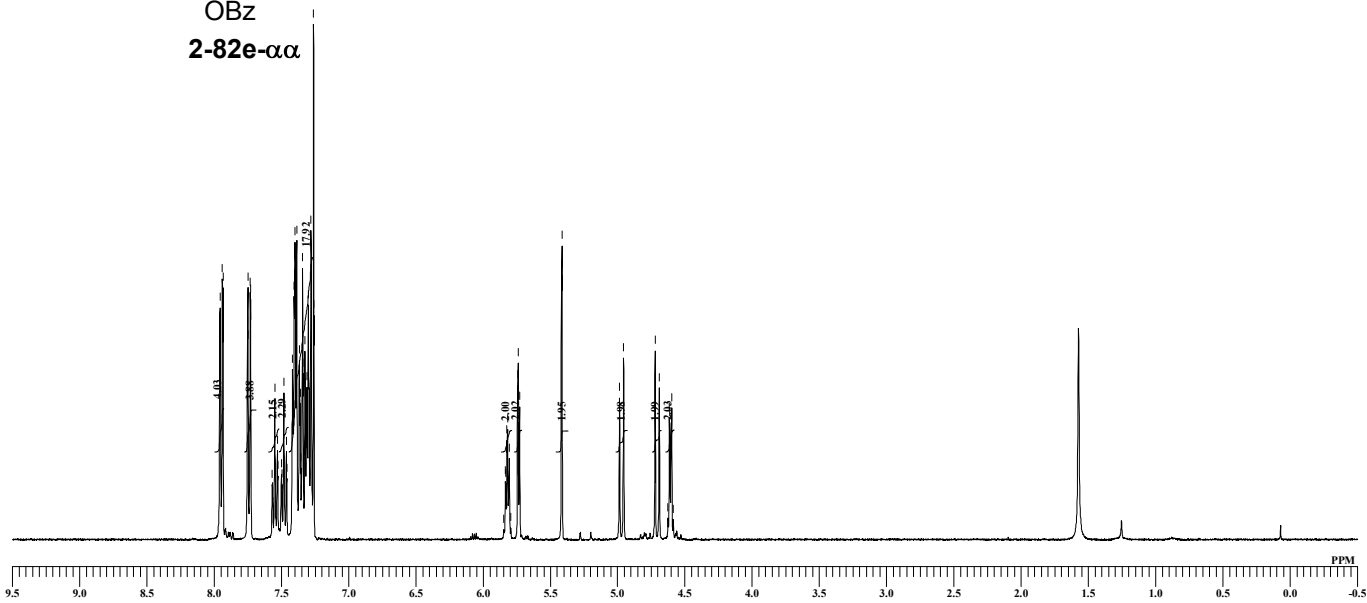
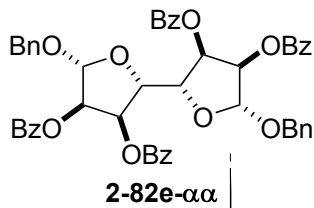


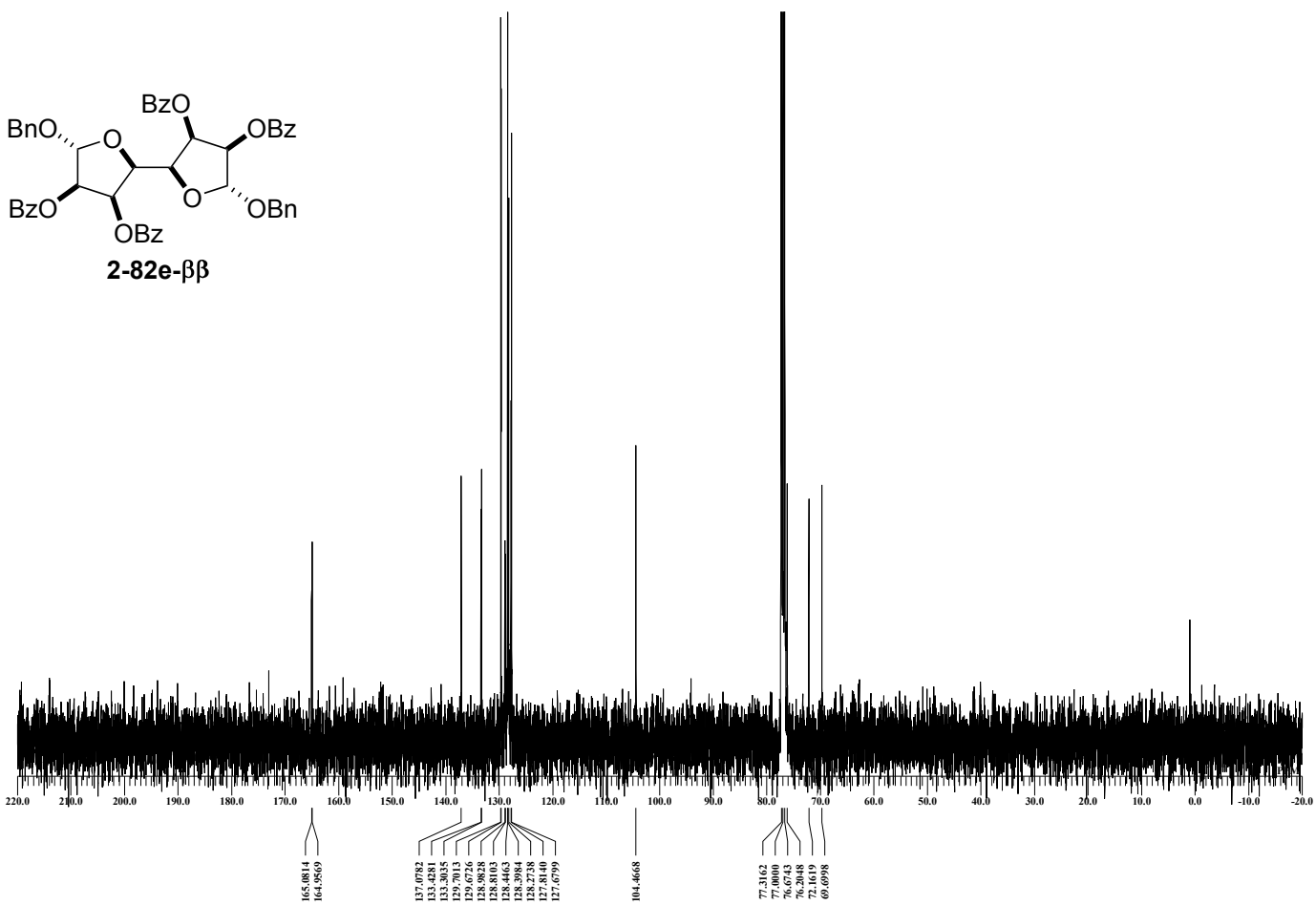
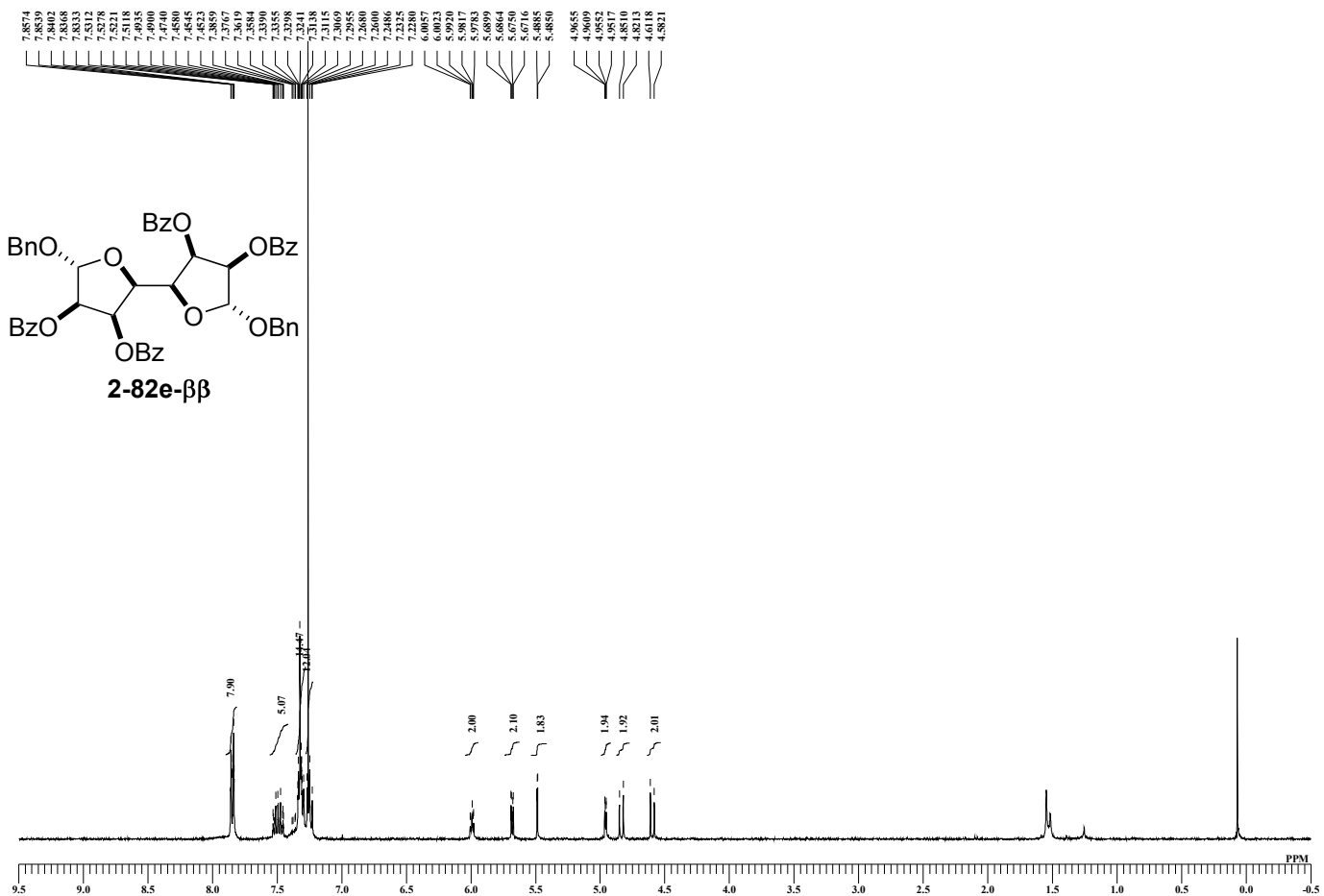




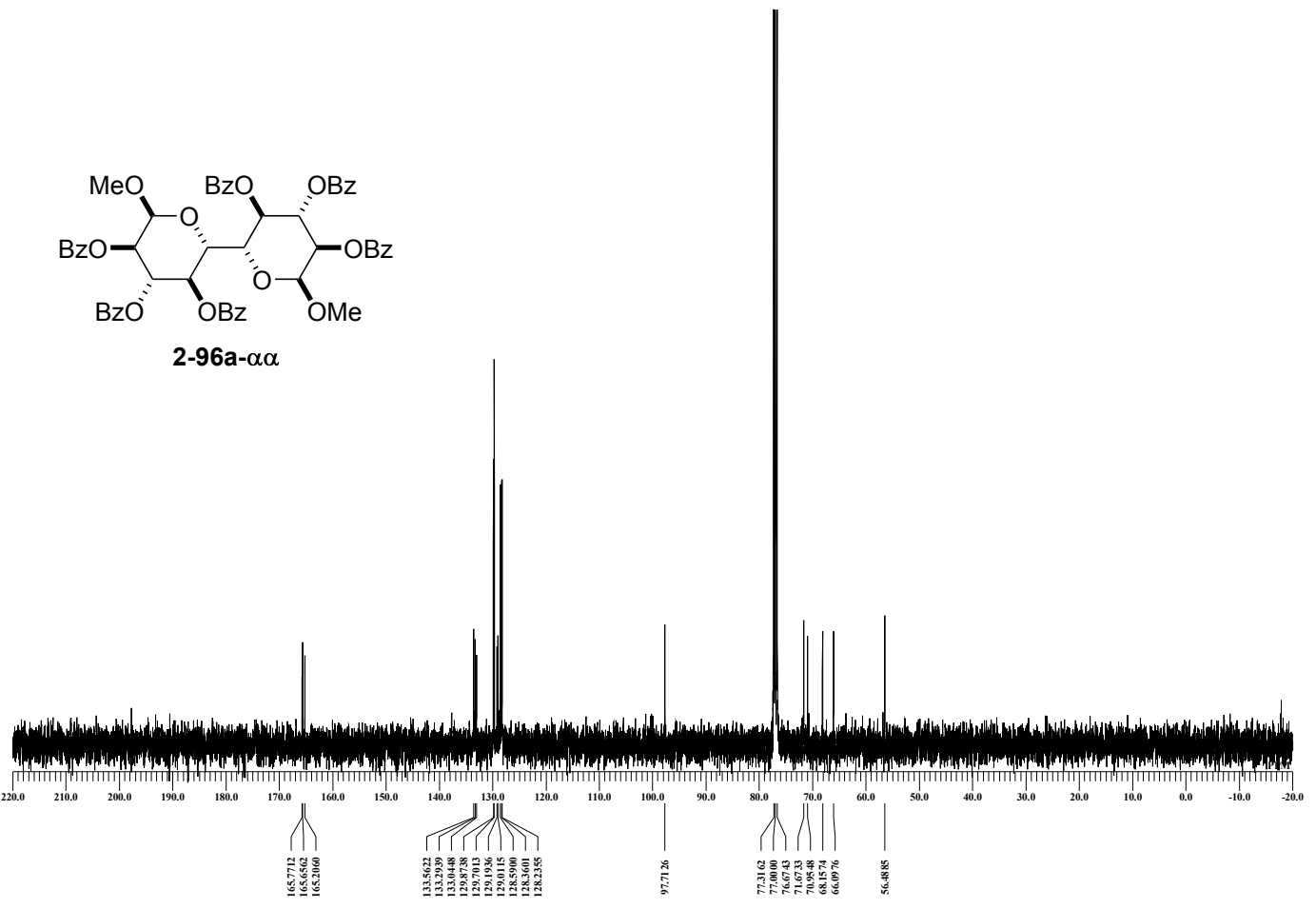
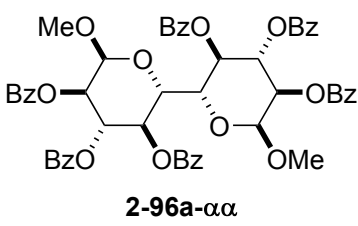
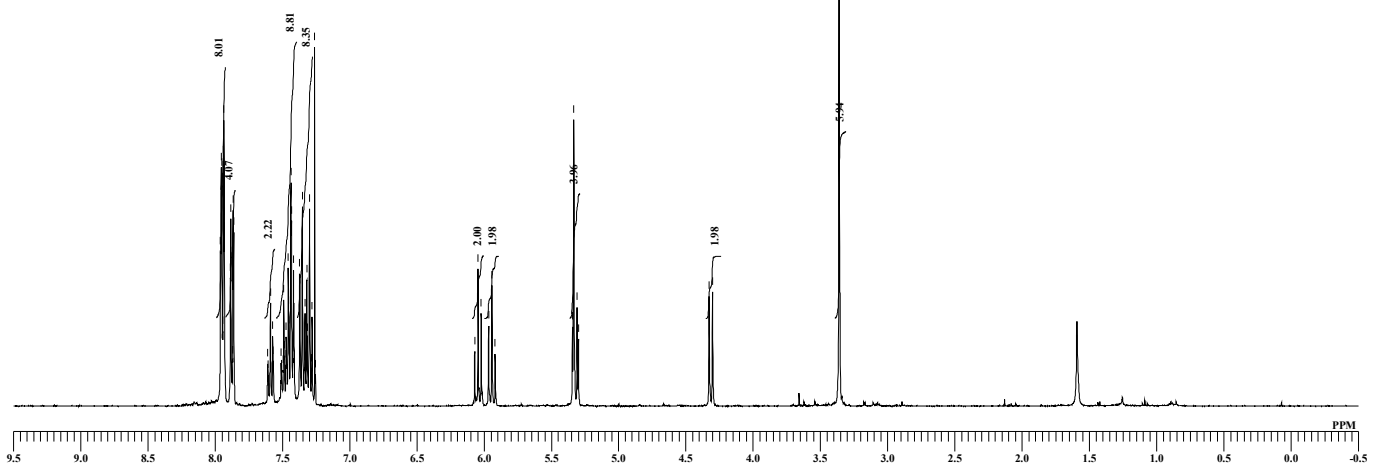
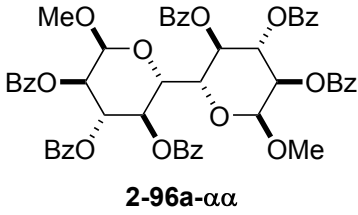


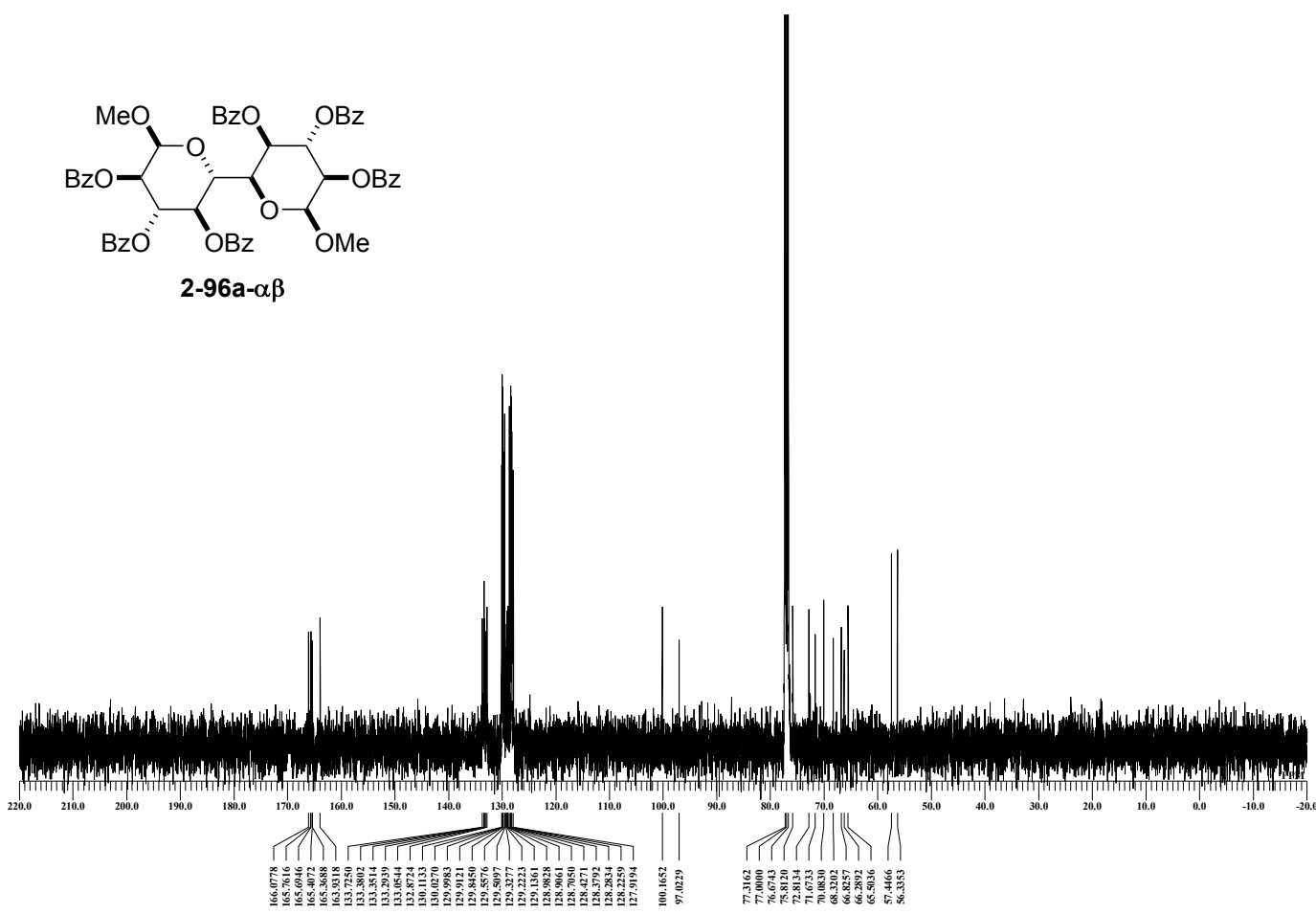
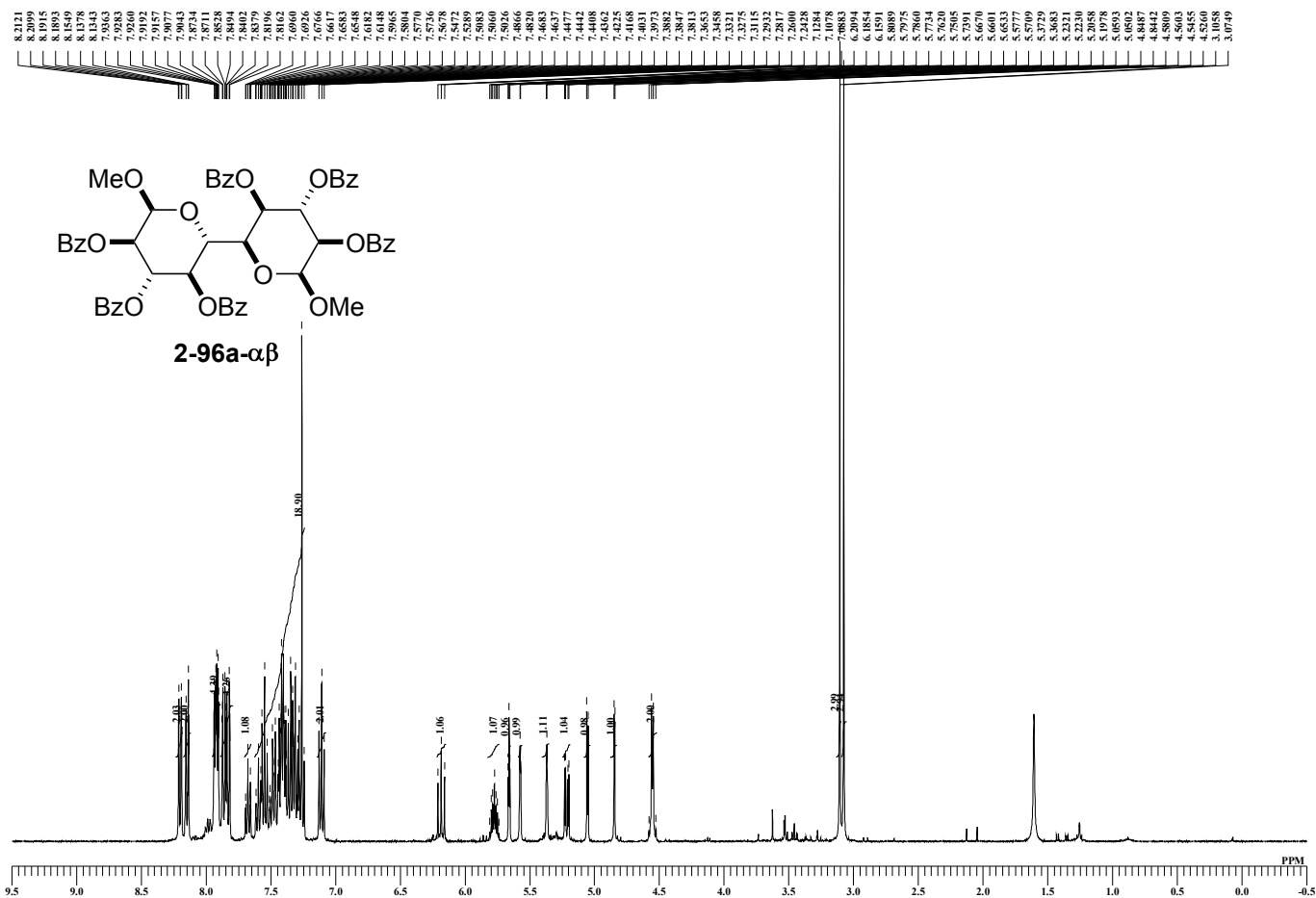
7.9558
7.9386
7.9341
7.9286
7.7367
7.7315
7.7281
7.5678
7.5444
7.5404
7.5301
7.5266
7.5003
7.4909
7.4836
7.4591
7.4156
7.4053
7.3876
7.3850
7.3664
7.3596
7.3561
7.3454
7.3401
7.3241
7.3138
7.3104
7.3069
7.2961
7.2785
7.2600
7.2566
5.8455
5.8441
5.8341
5.8286
5.8256
5.8181
5.8085
5.7940
5.7876
5.7402
5.7311
5.7276
5.4775
5.4441
5.4411
4.9563
4.7217
4.6908
4.6207
4.6176
4.6118
4.6027
4.5981
4.5867

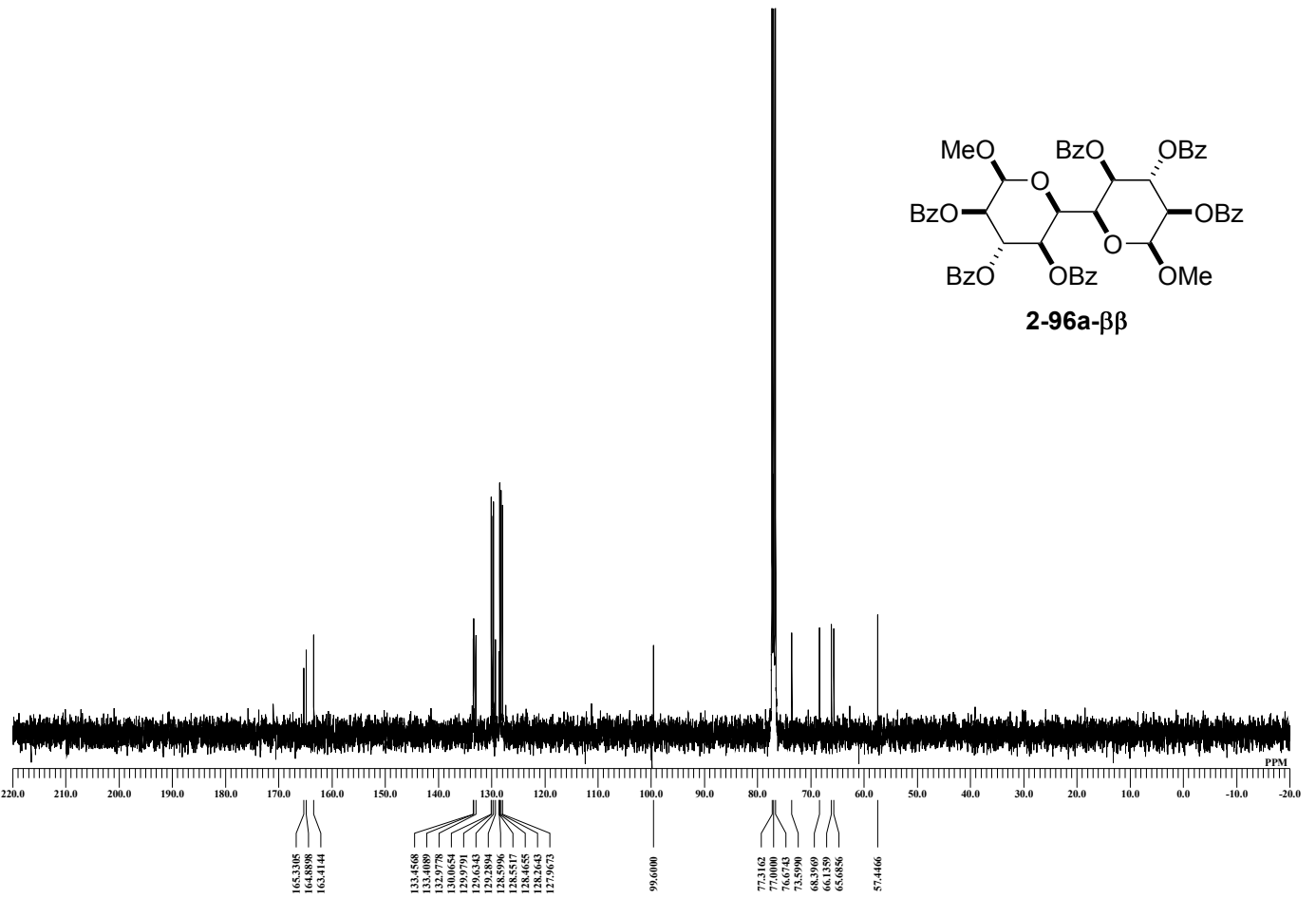
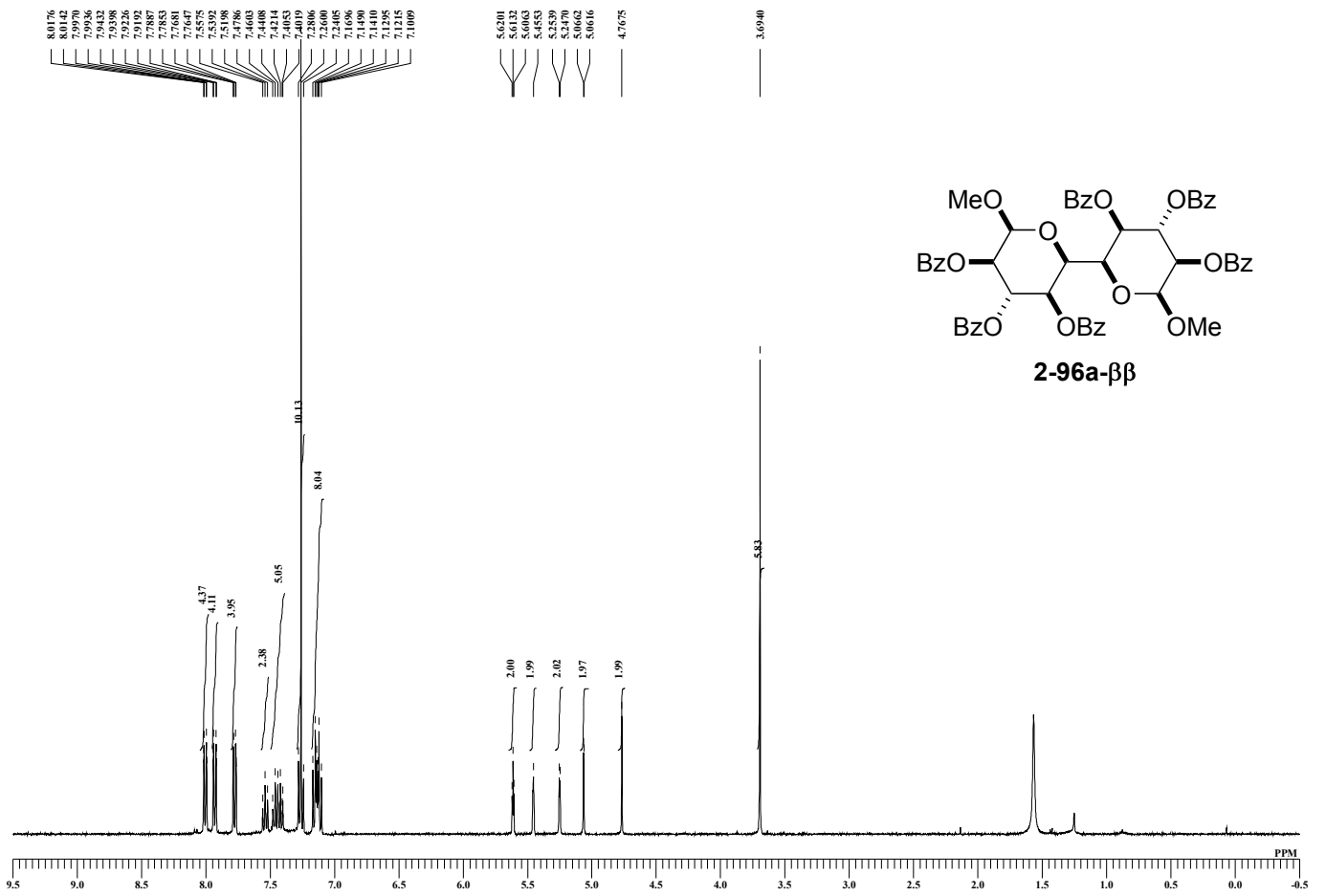


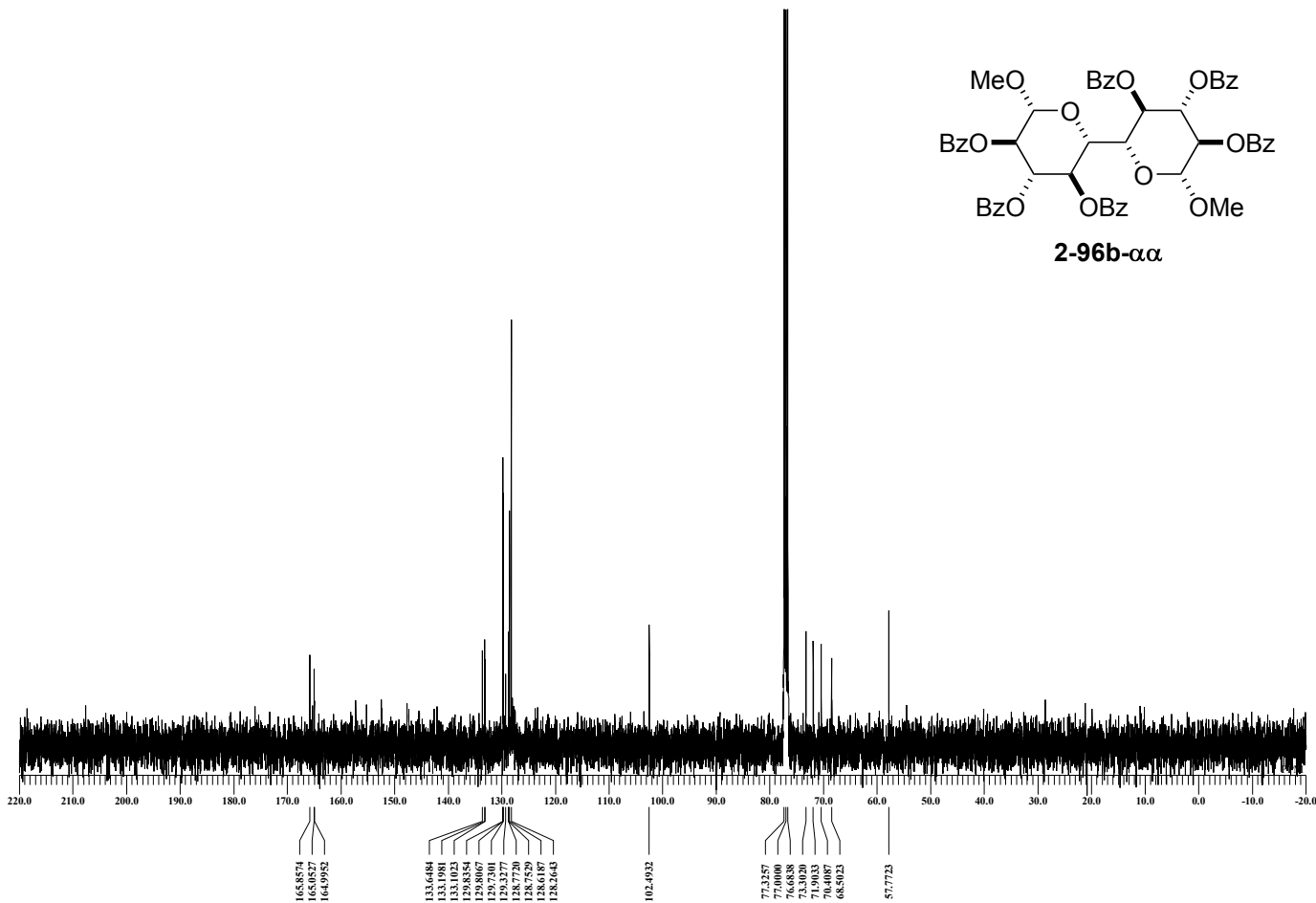
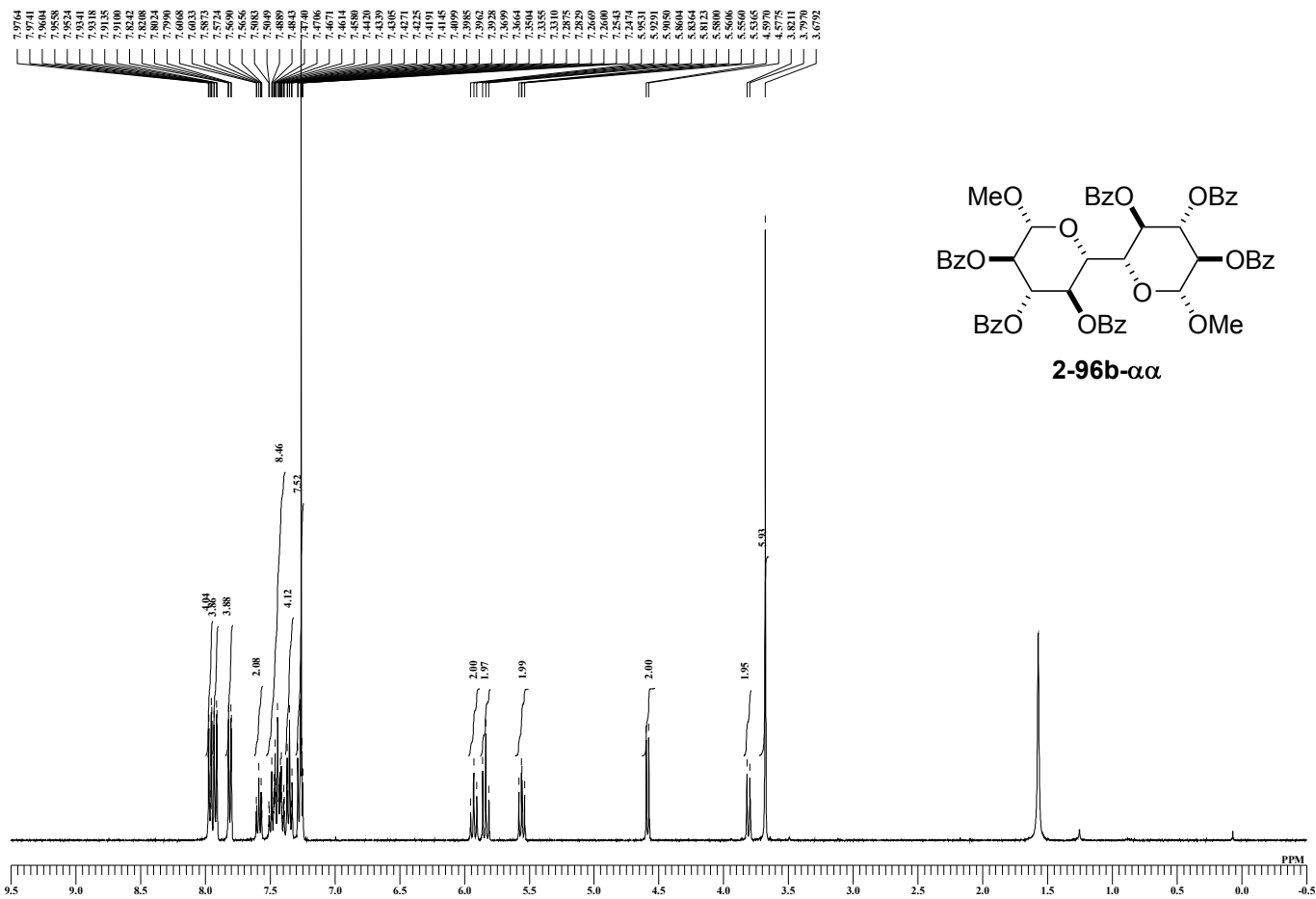


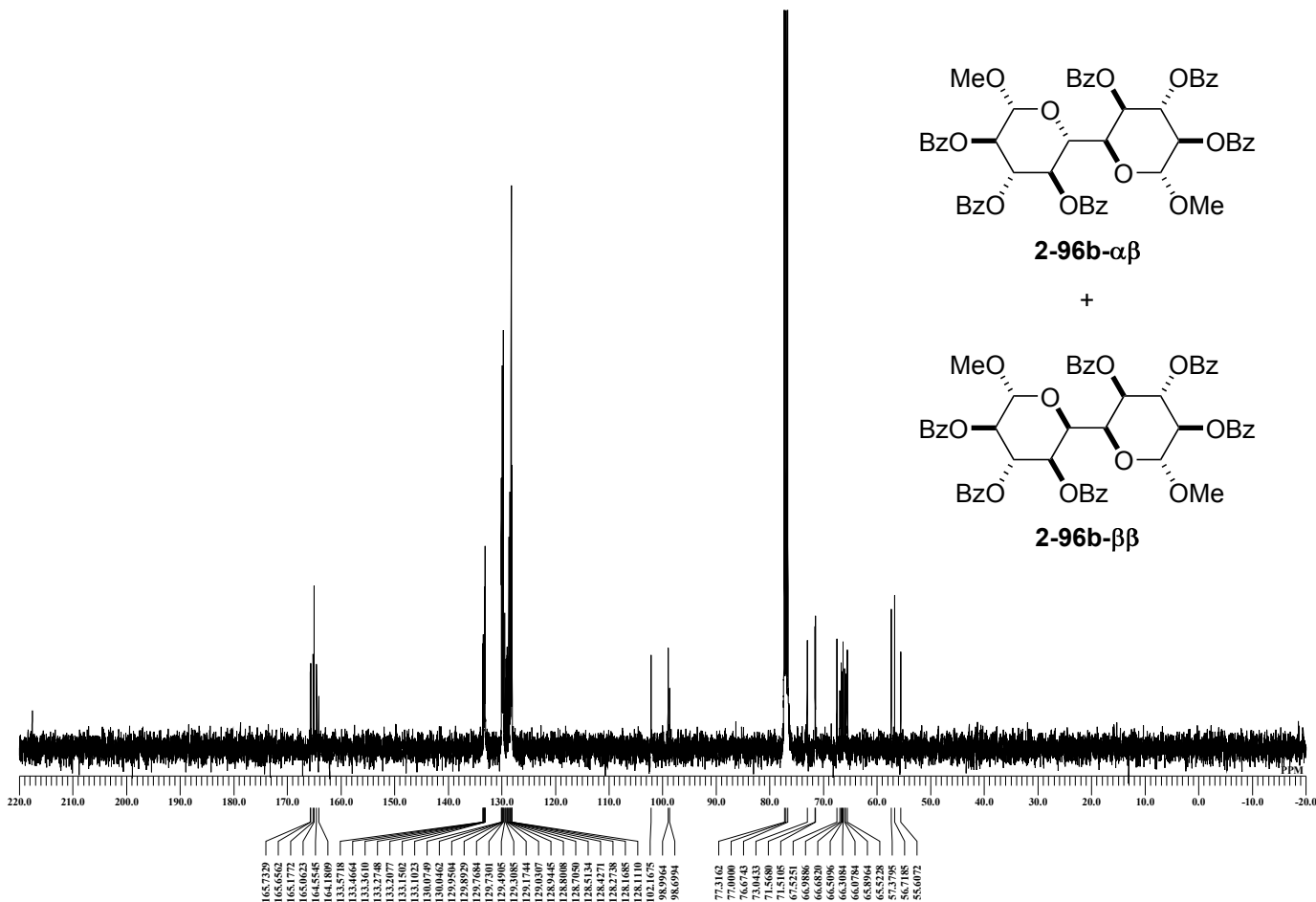
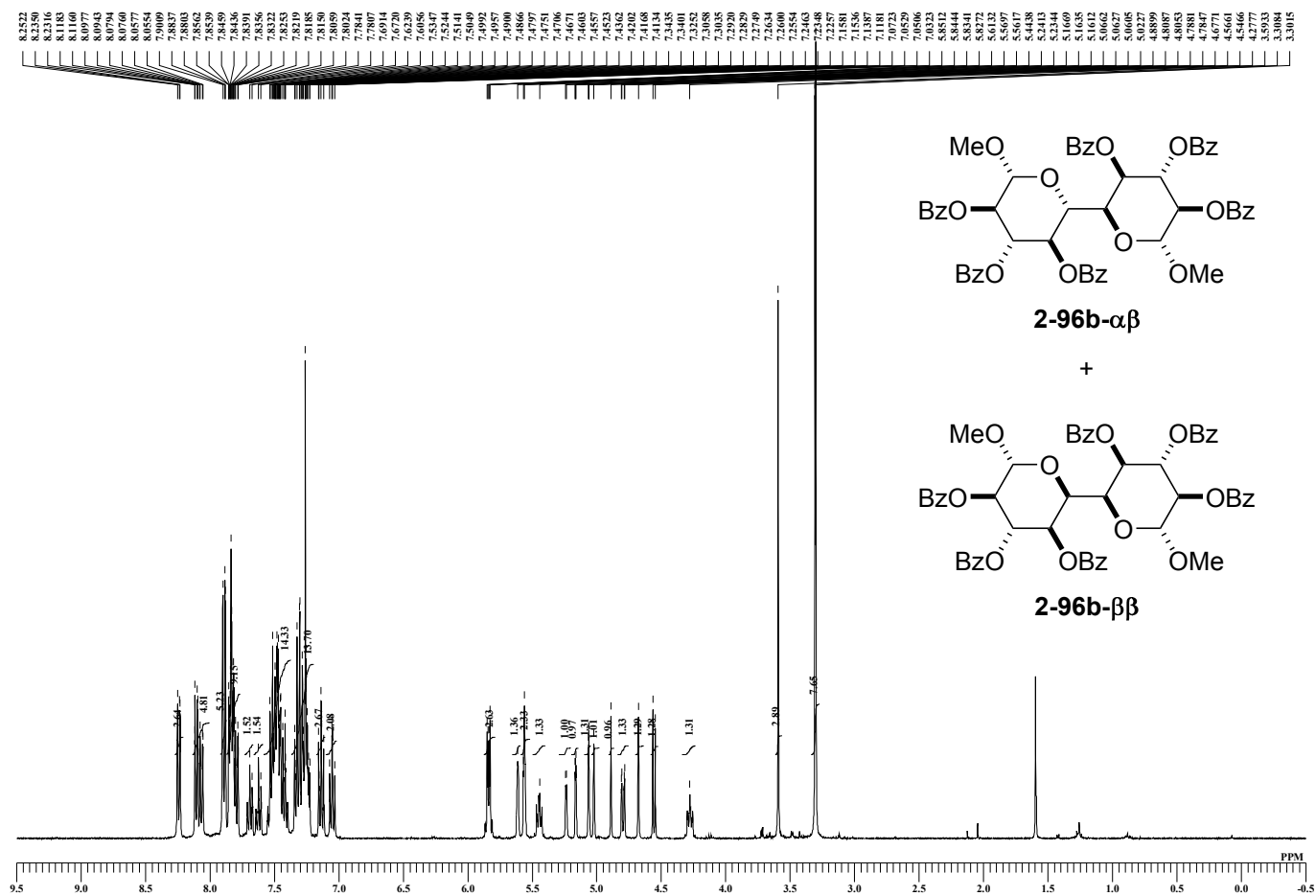
79.604
79.558
79.534
79.484
79.448
79.403
79.318
78.871
78.848
78.811
78.665
78.631
76.690
76.056
75.875
75.827
75.713
75.678
75.503
75.500
75.466
74.900
74.854
74.740
74.717
74.688
74.658
74.534
74.4374
74.4339
74.425
74.322
73.722
73.316
73.367
73.332
73.274
73.149
72.989
72.840
72.795
72.600
72.400
60.698
60.458
60.229
59.668
59.588
59.188
53.443
53.340
53.088
43.376
43.329
43.309

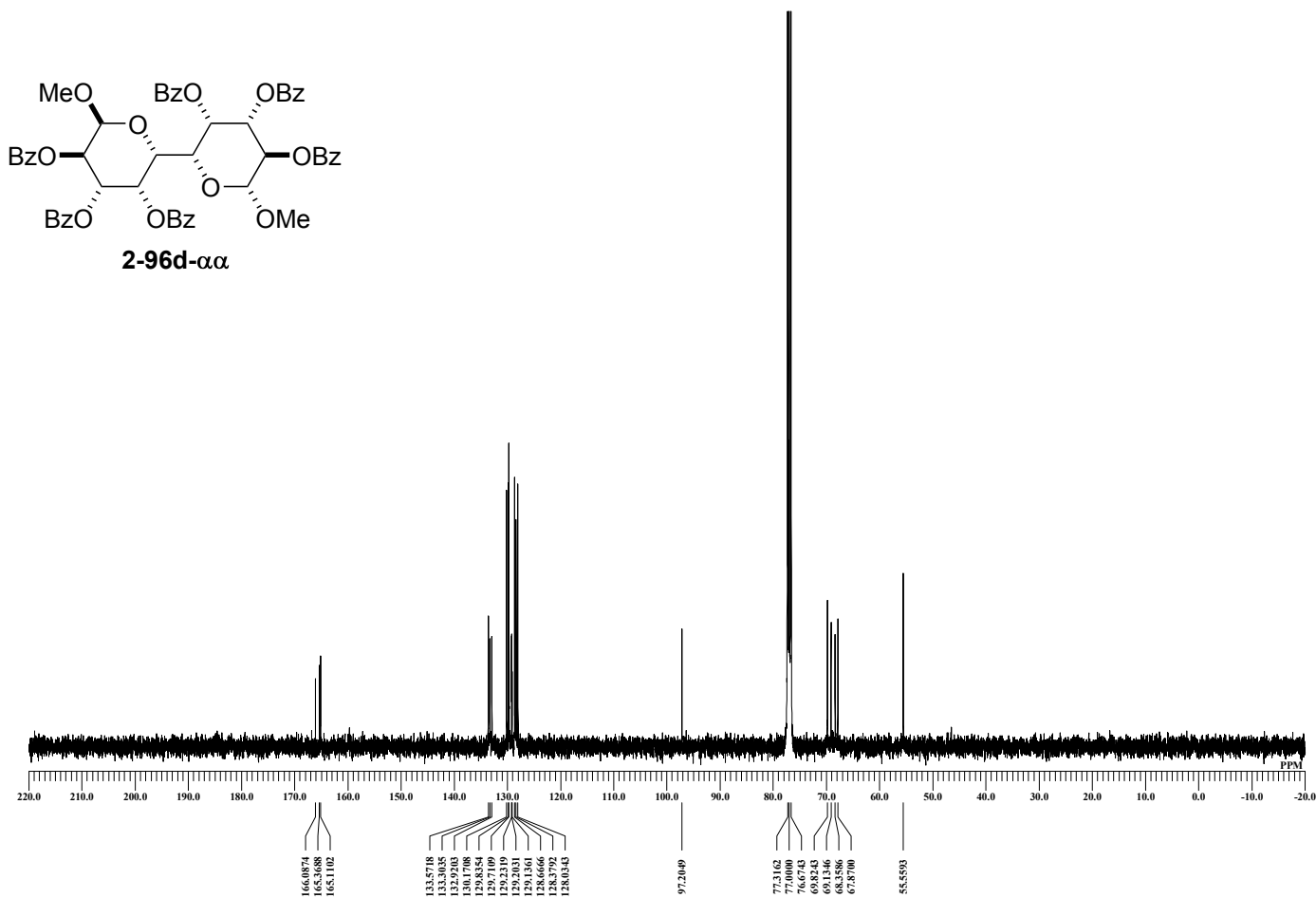
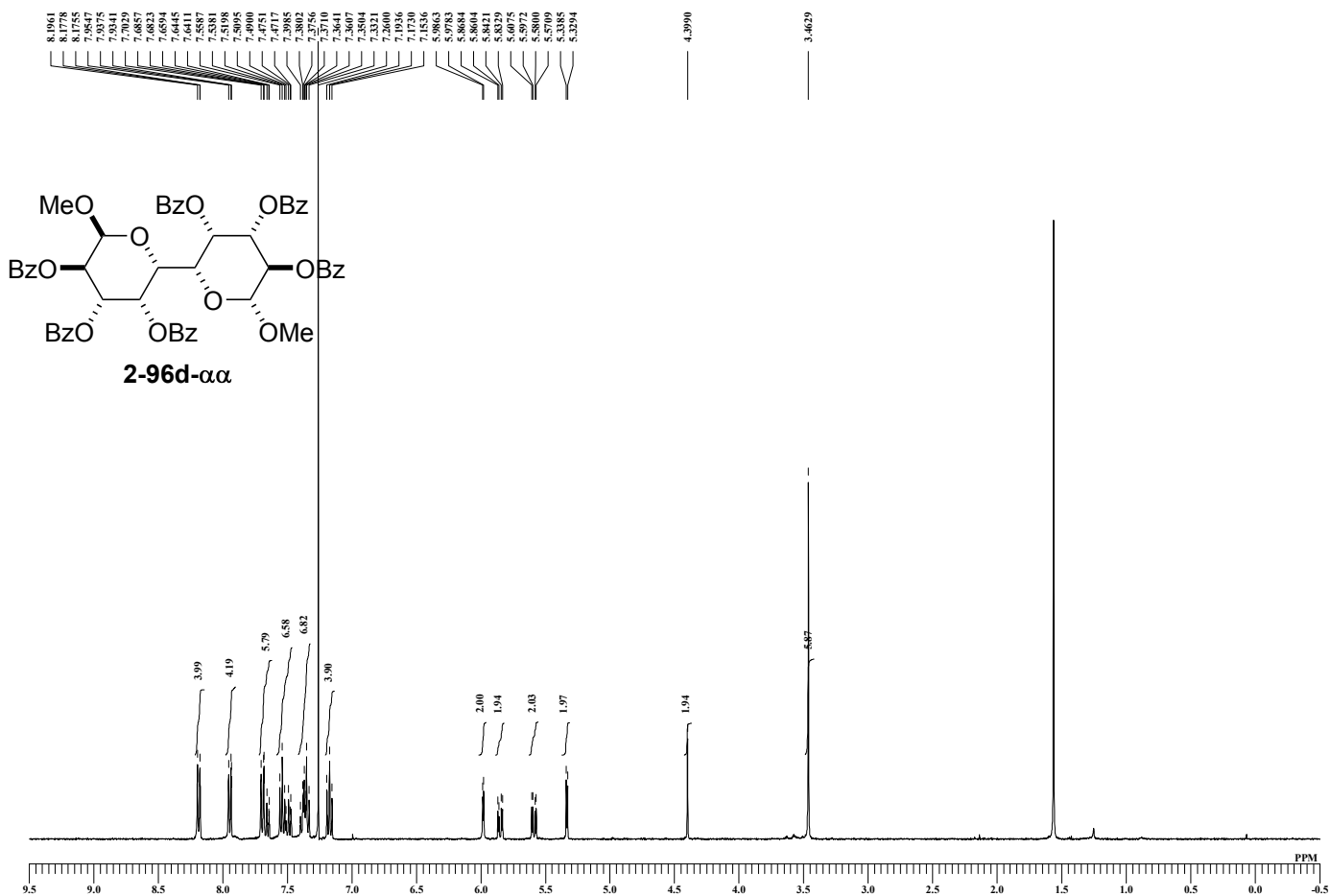




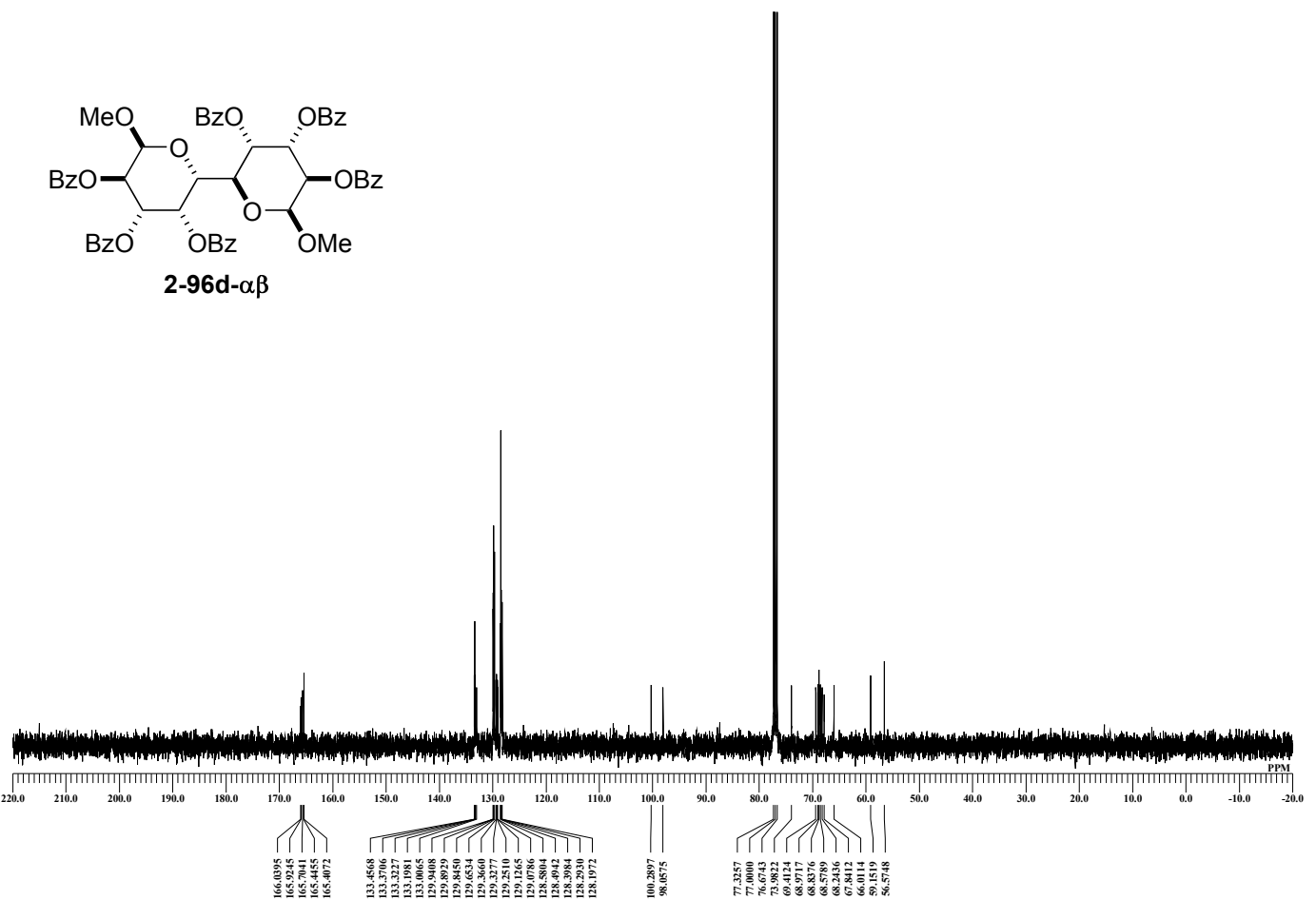
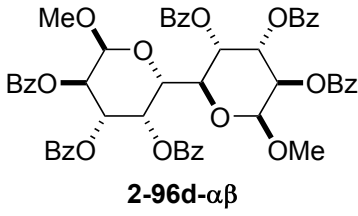
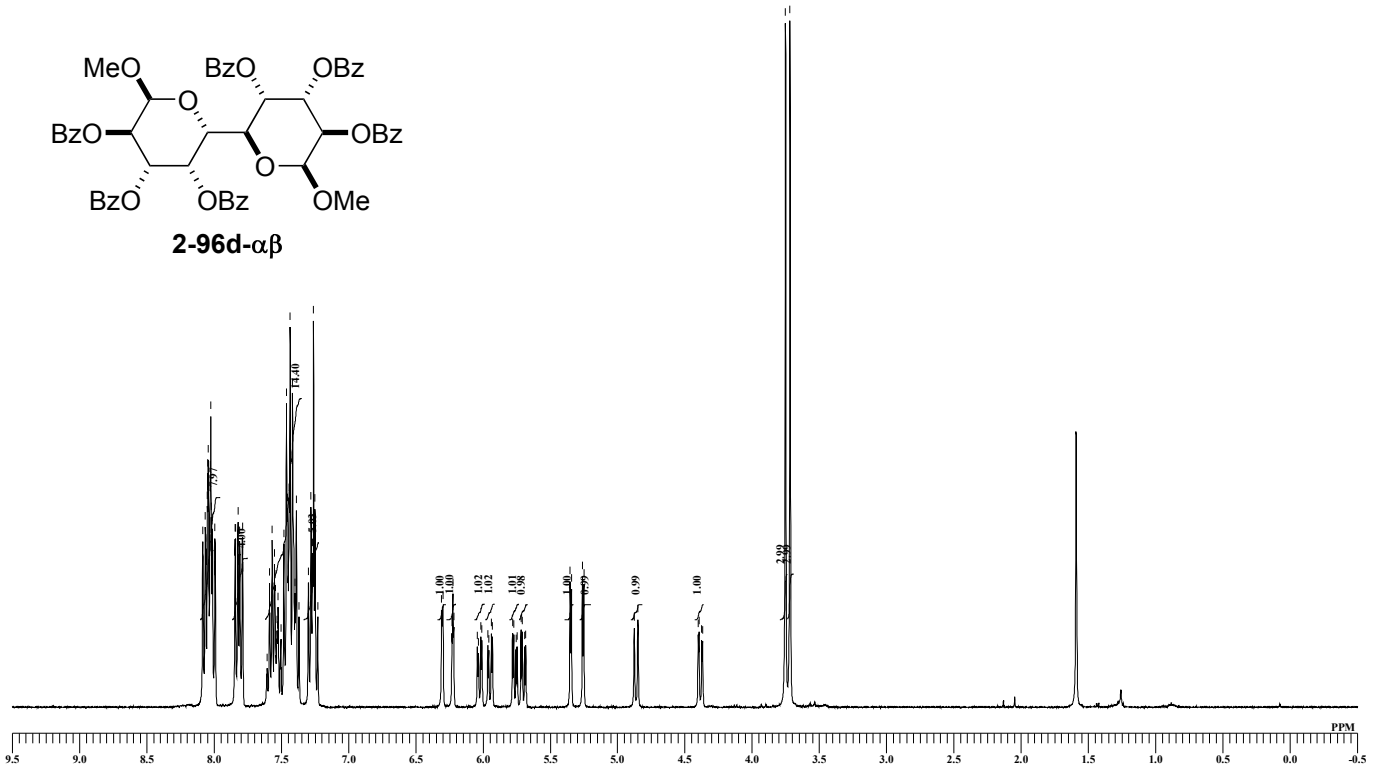
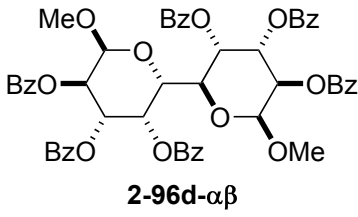


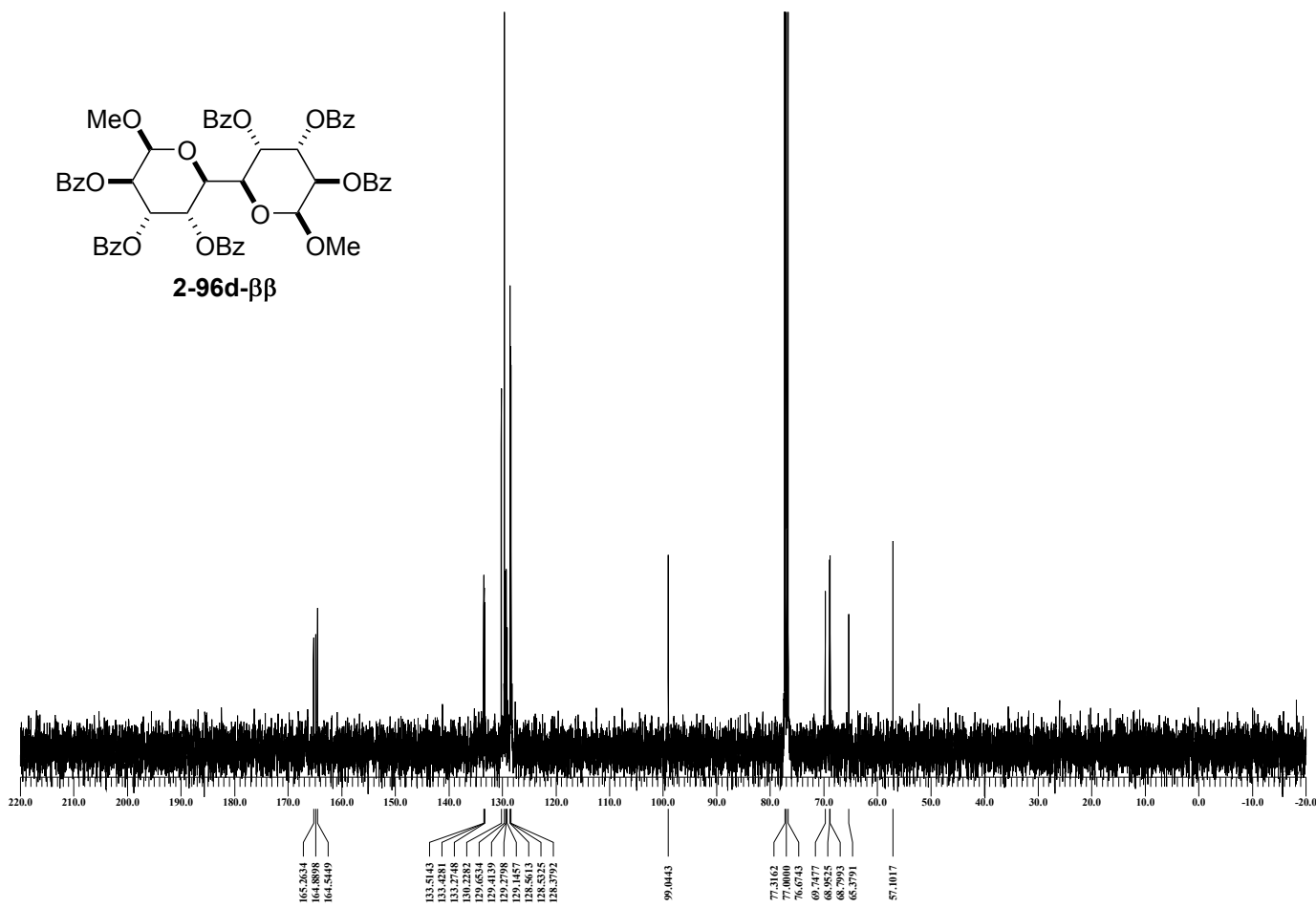
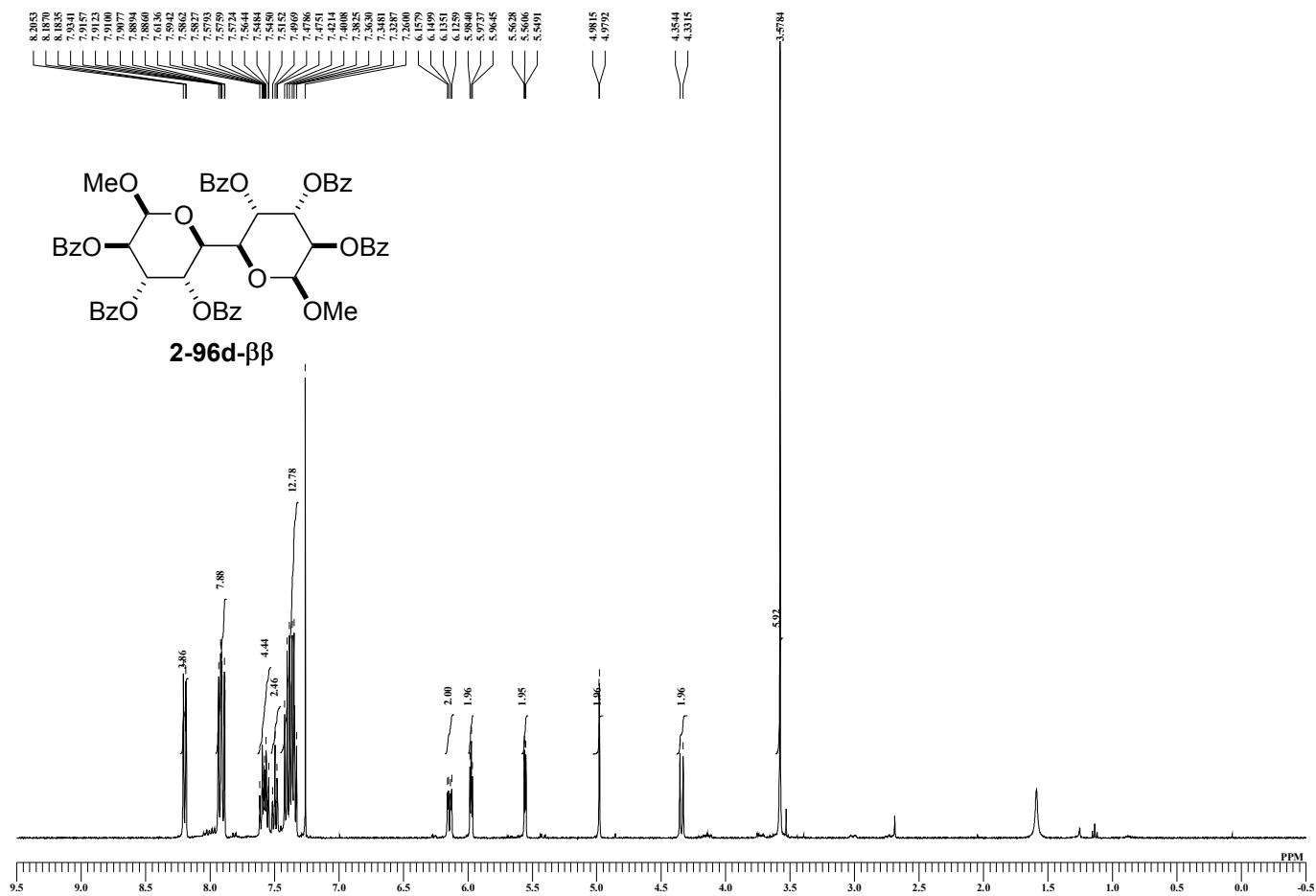


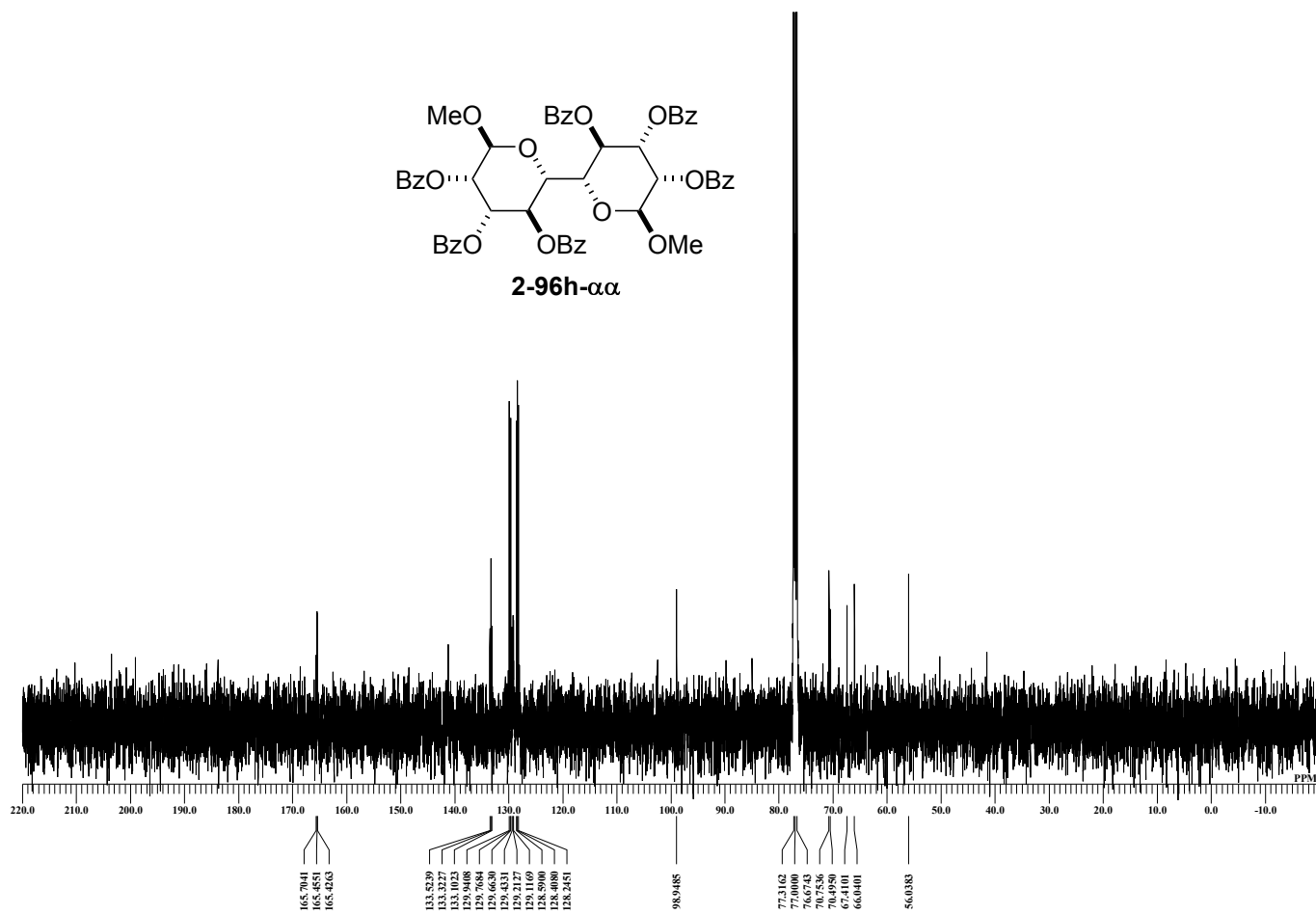
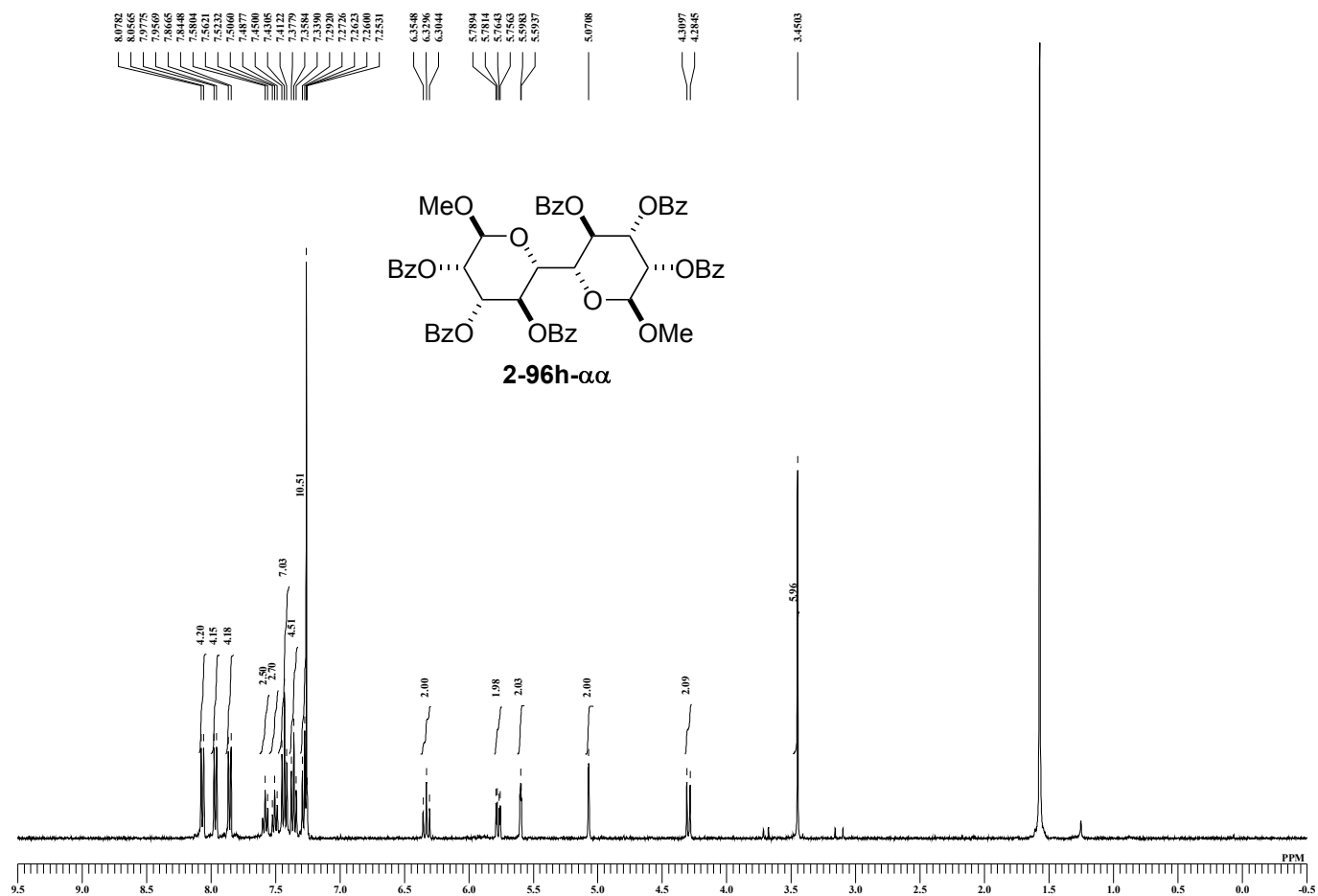


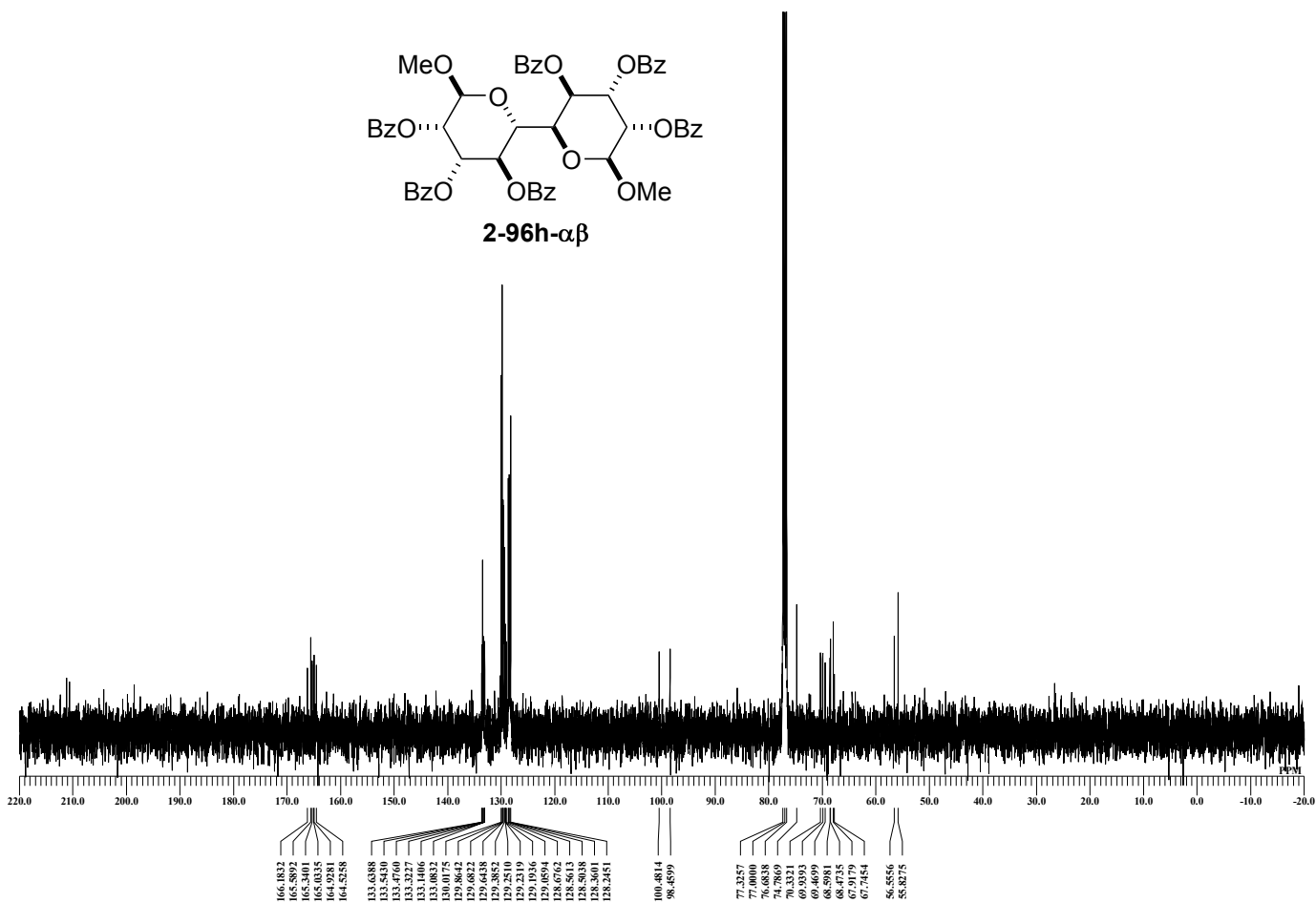
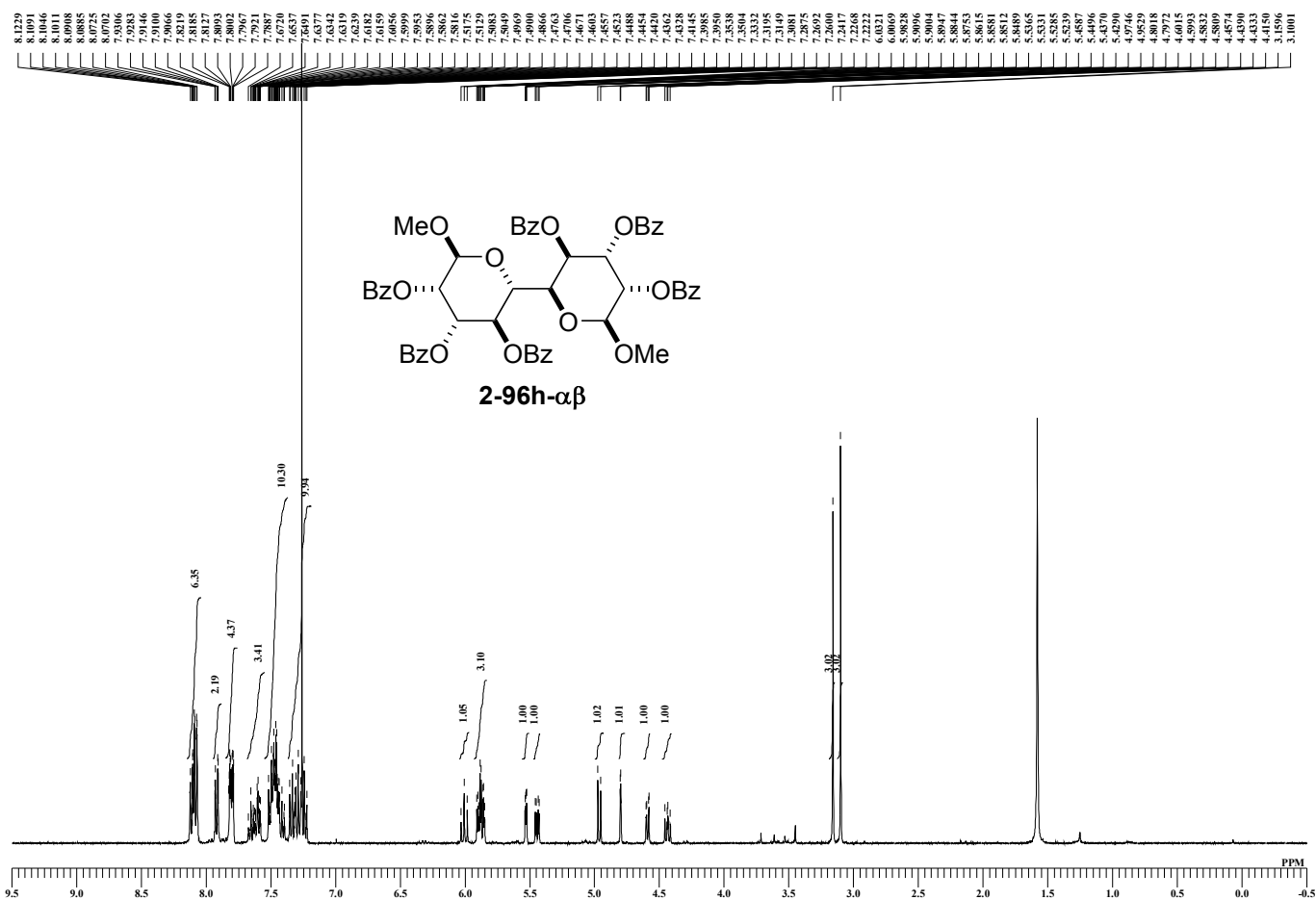


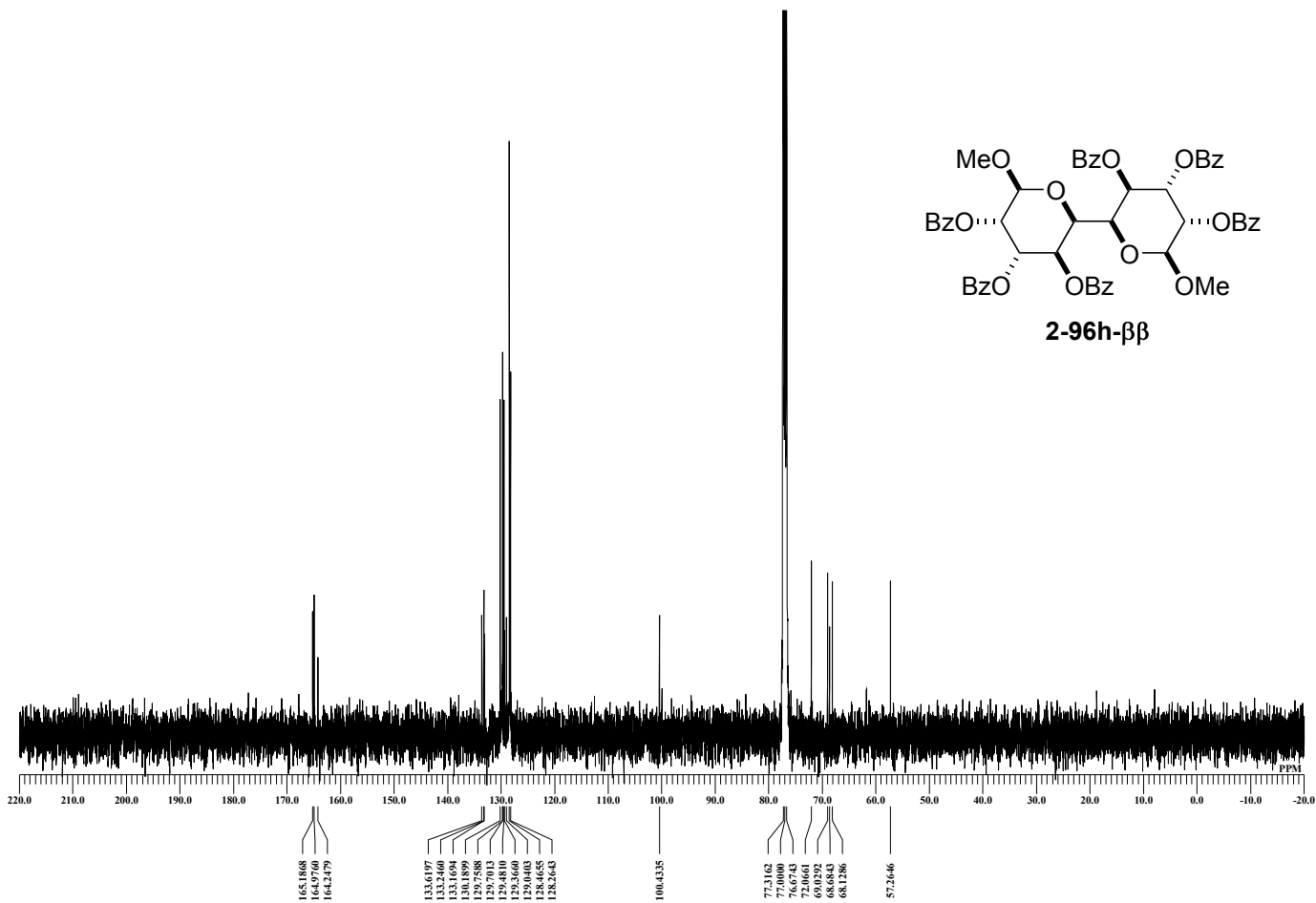
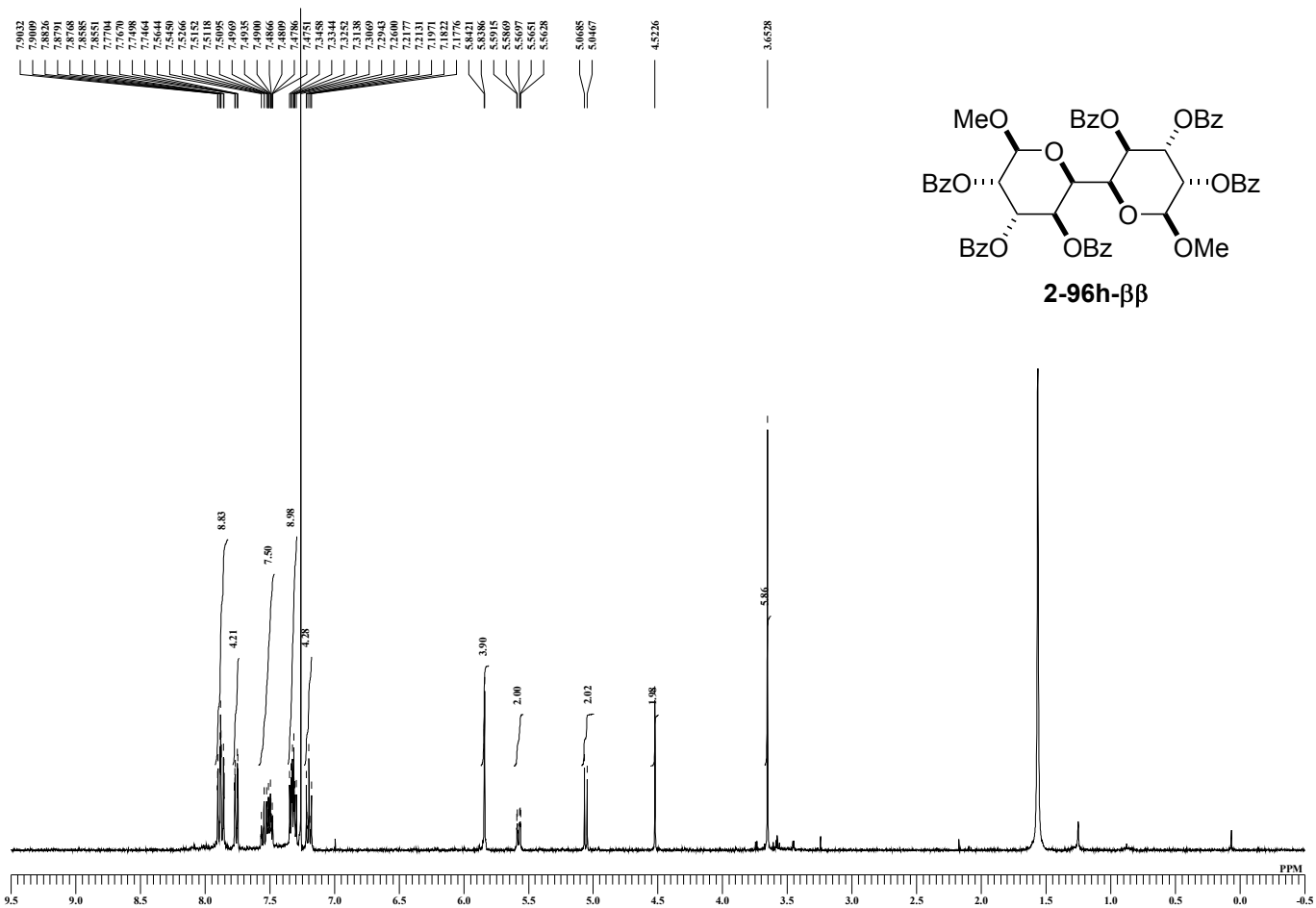
8.0840
8.0645
8.0611
8.0546
8.0472
8.0439
8.0290
8.0256
8.0179
8.0112
7.9935
7.9901
7.8436
7.8414
7.8386
7.8198
7.8105
7.7887
7.7864
7.6855
7.5873
7.5878
7.5807
7.5472
7.5312
7.5212
7.5205
7.5233
7.5038
7.4809
7.4614
7.4445
7.4420
7.4420
7.4351
7.4168
7.3923
7.3823
7.3687
7.3687
7.2989
7.2795
7.2680
7.2440
7.2440
7.2455
7.2302
7.2202
6.3079
6.2912
6.2812
6.2245
6.2186
6.0424
6.0343
6.0343
6.0172
6.0092
5.9657
5.9577
5.9382
5.9382
5.9202
5.9122
5.7723
5.7723
5.7460
5.7460
5.7188
5.7188
5.6910
5.6910
5.6819
5.3354
5.3354
5.3143
5.3143
5.2767
5.2577
4.8762
4.8762
4.8499
4.8499
4.4001
4.3986
4.3986
4.3699
4.3699
3.7524
3.7181

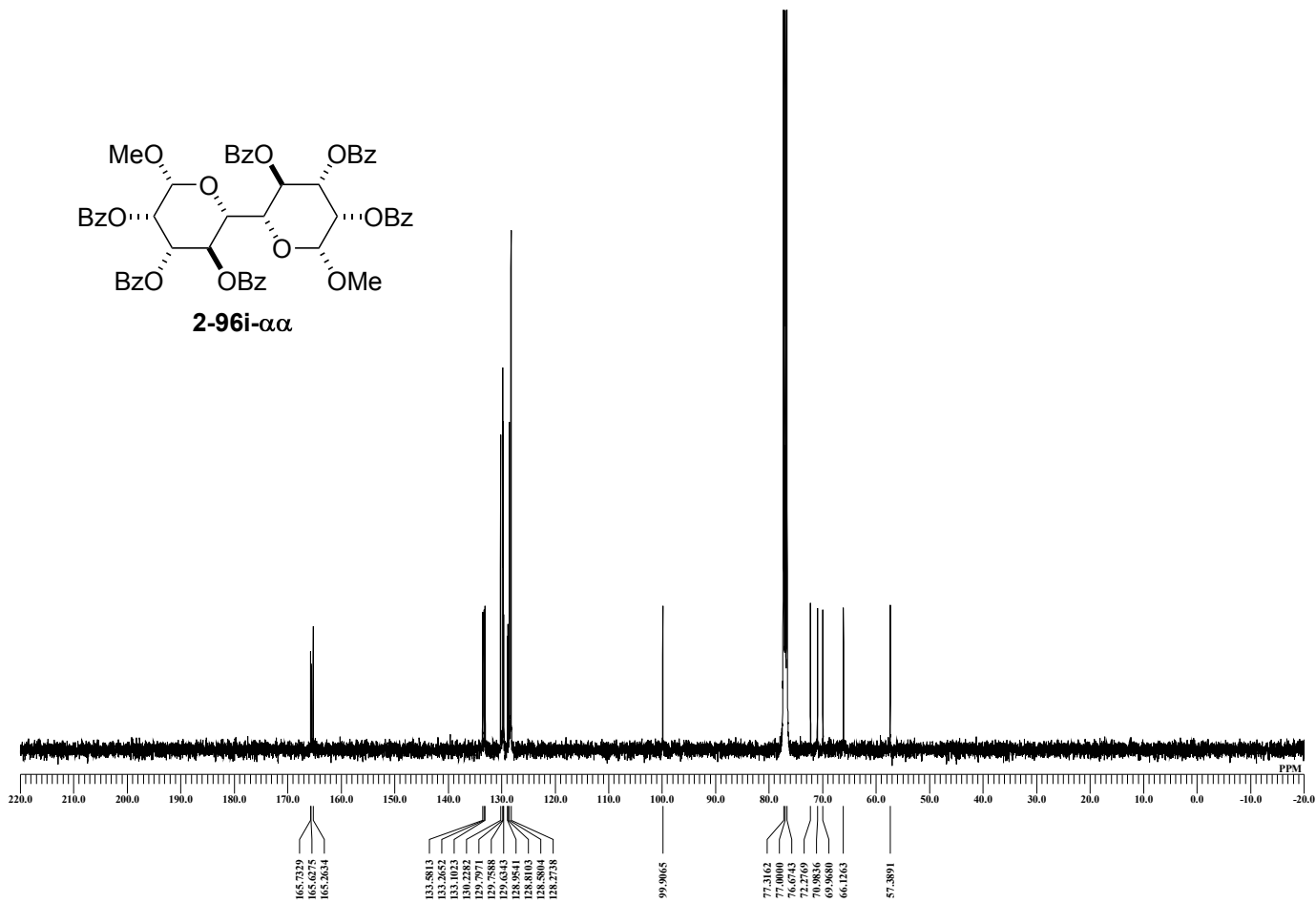
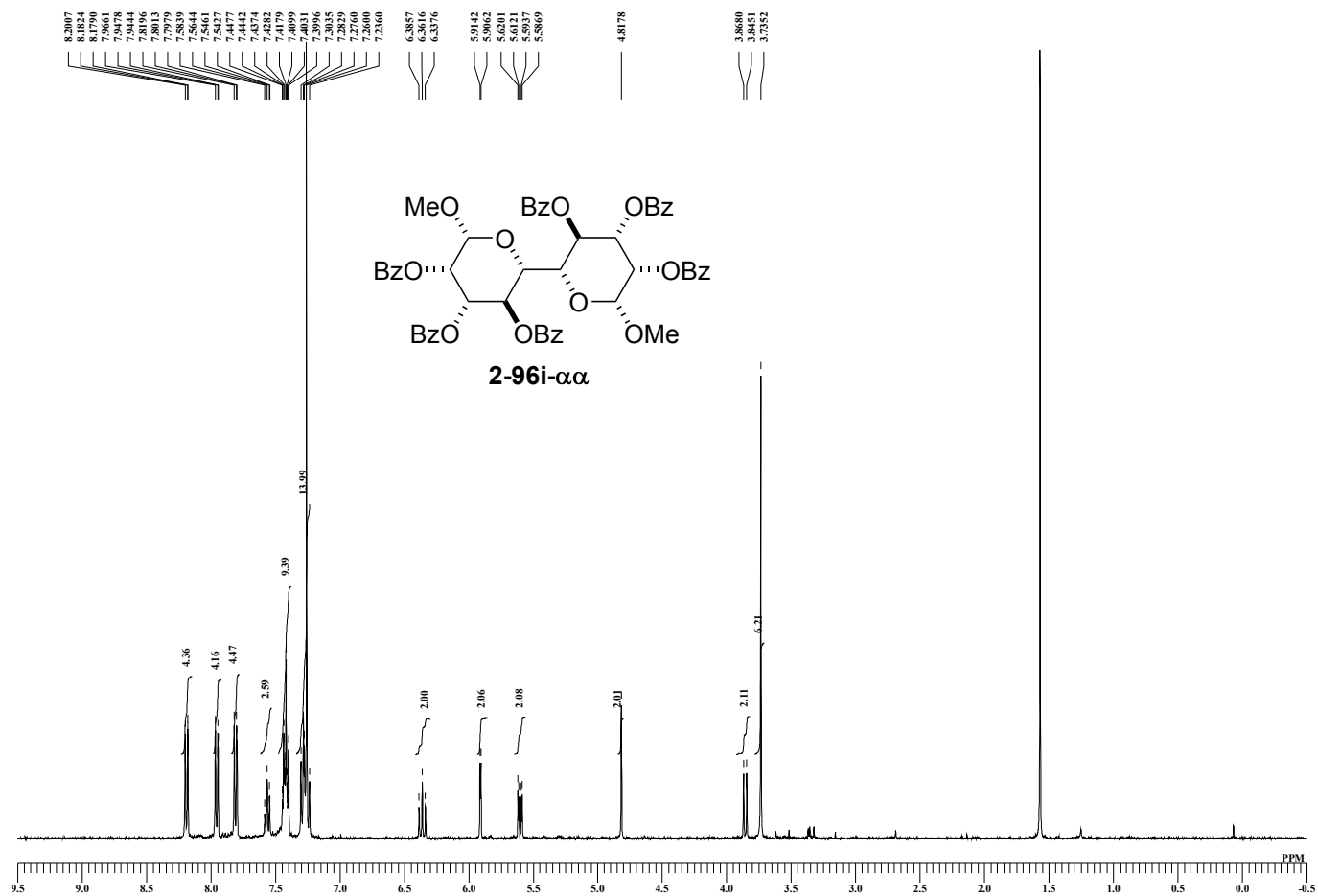


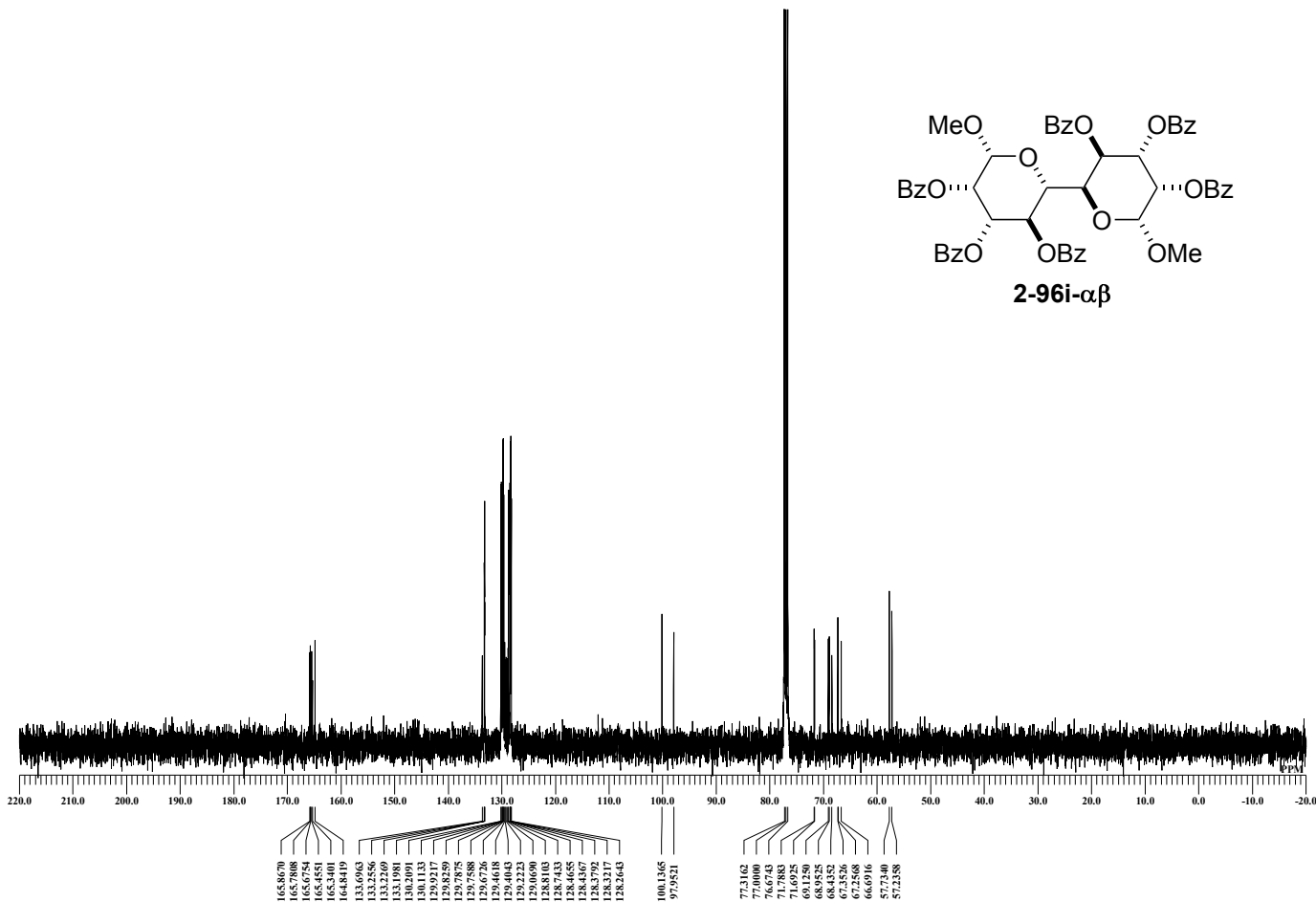
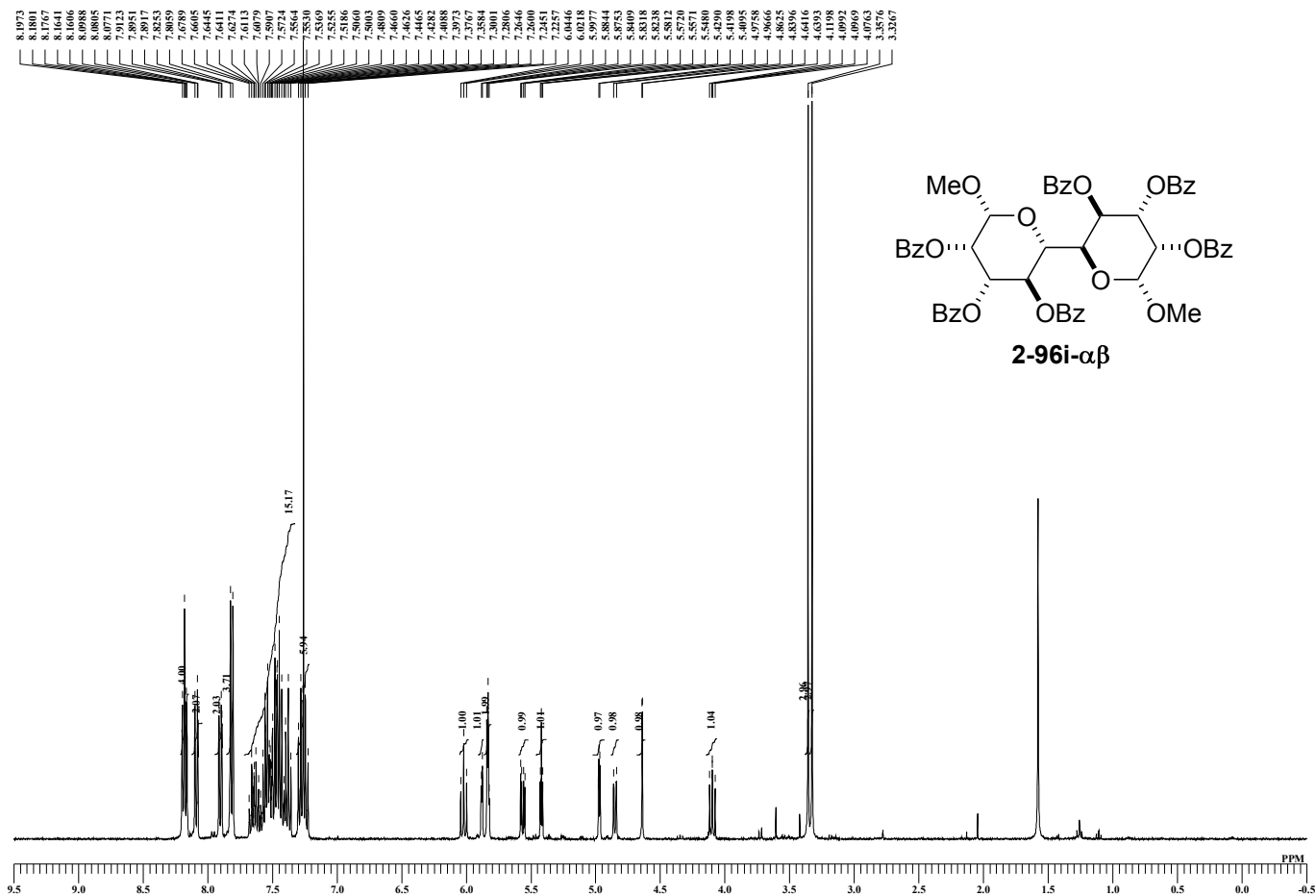


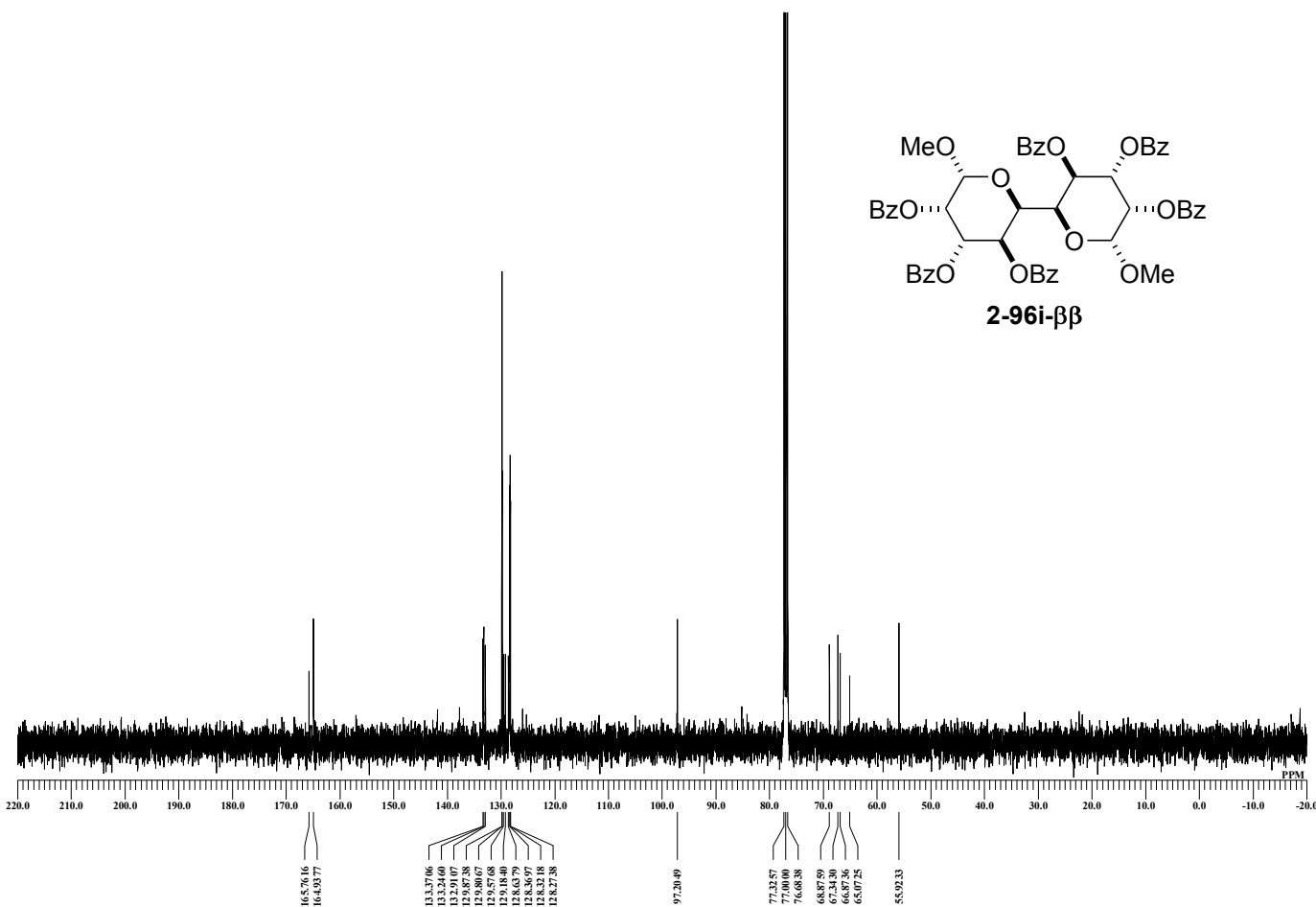
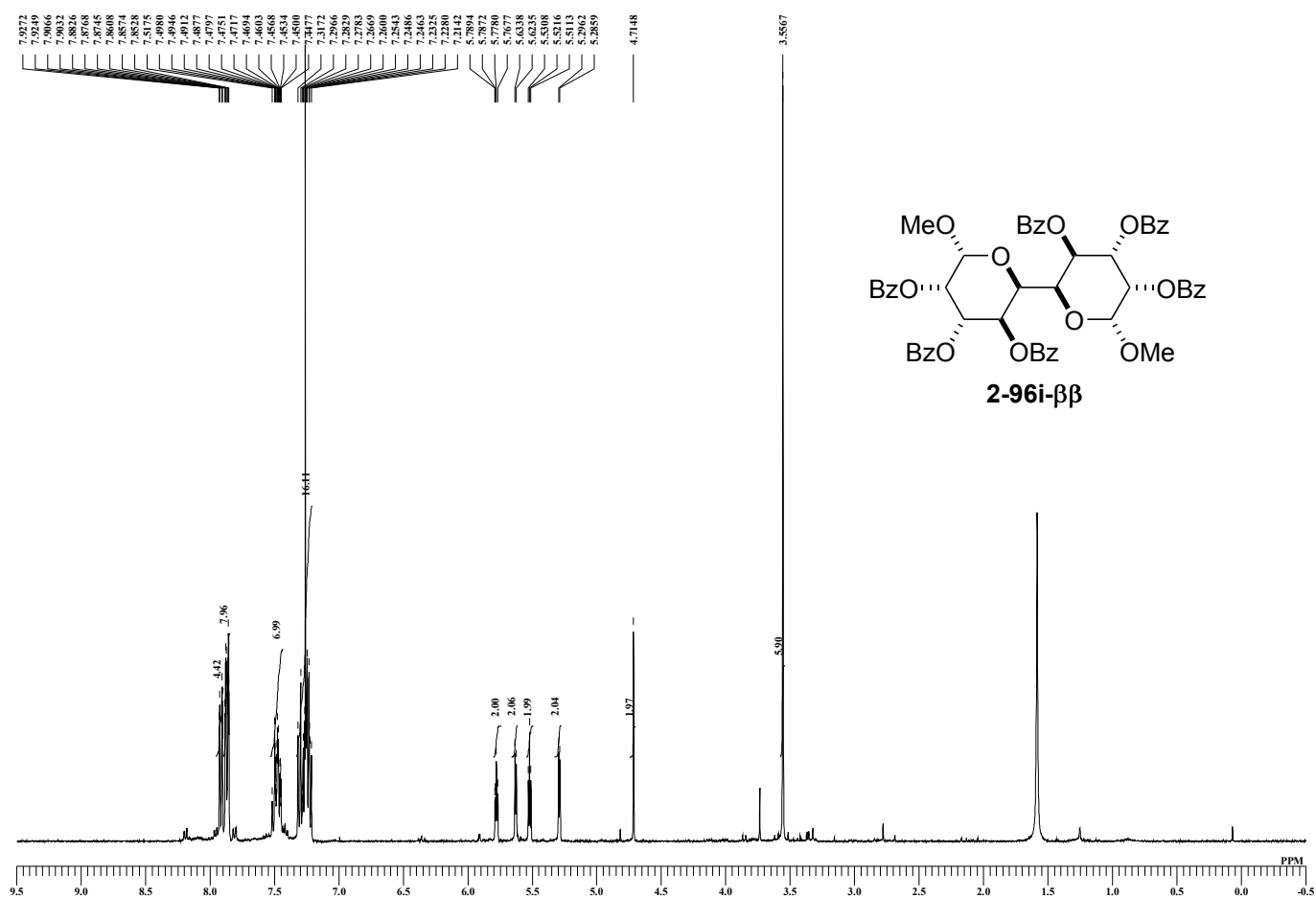


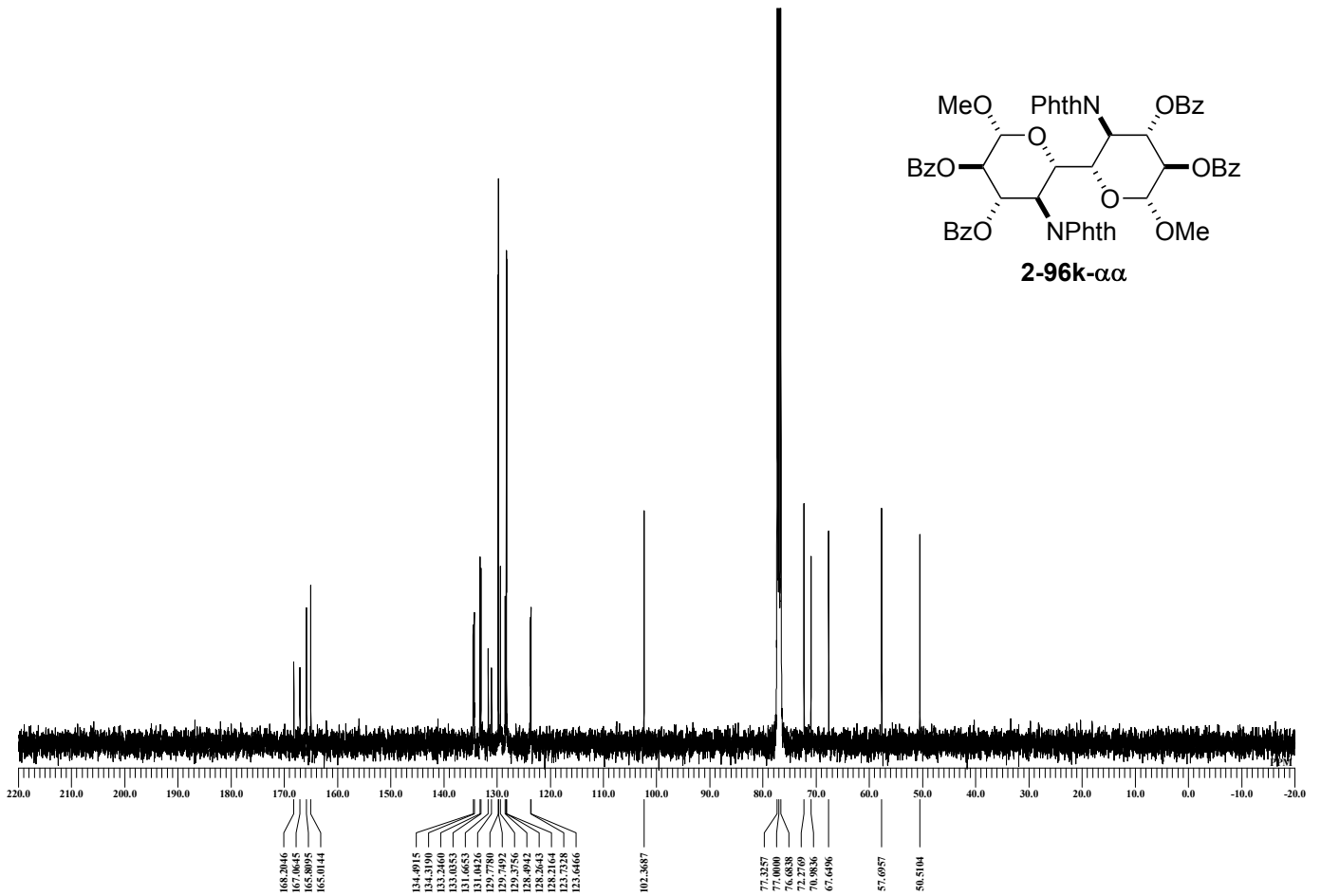
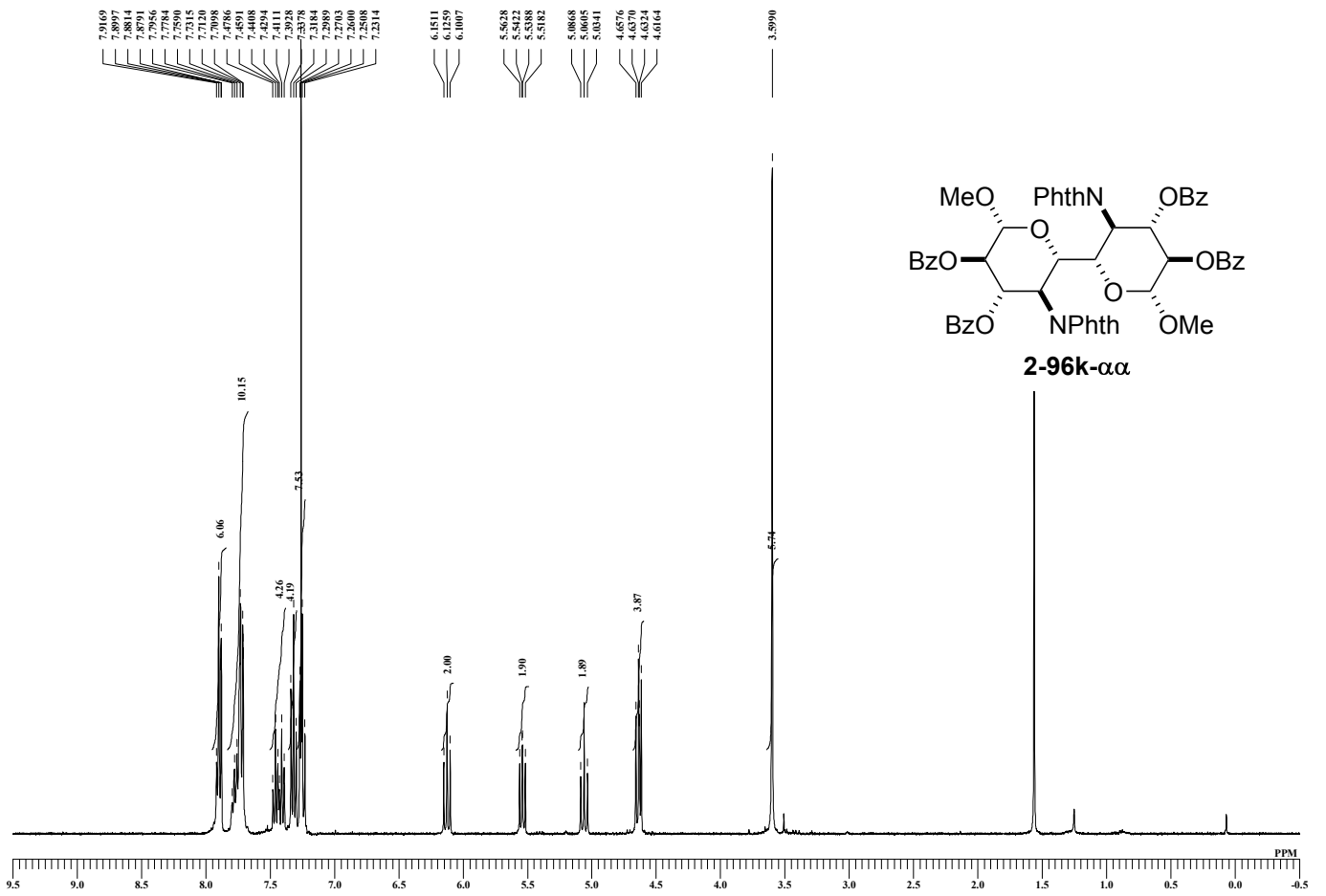


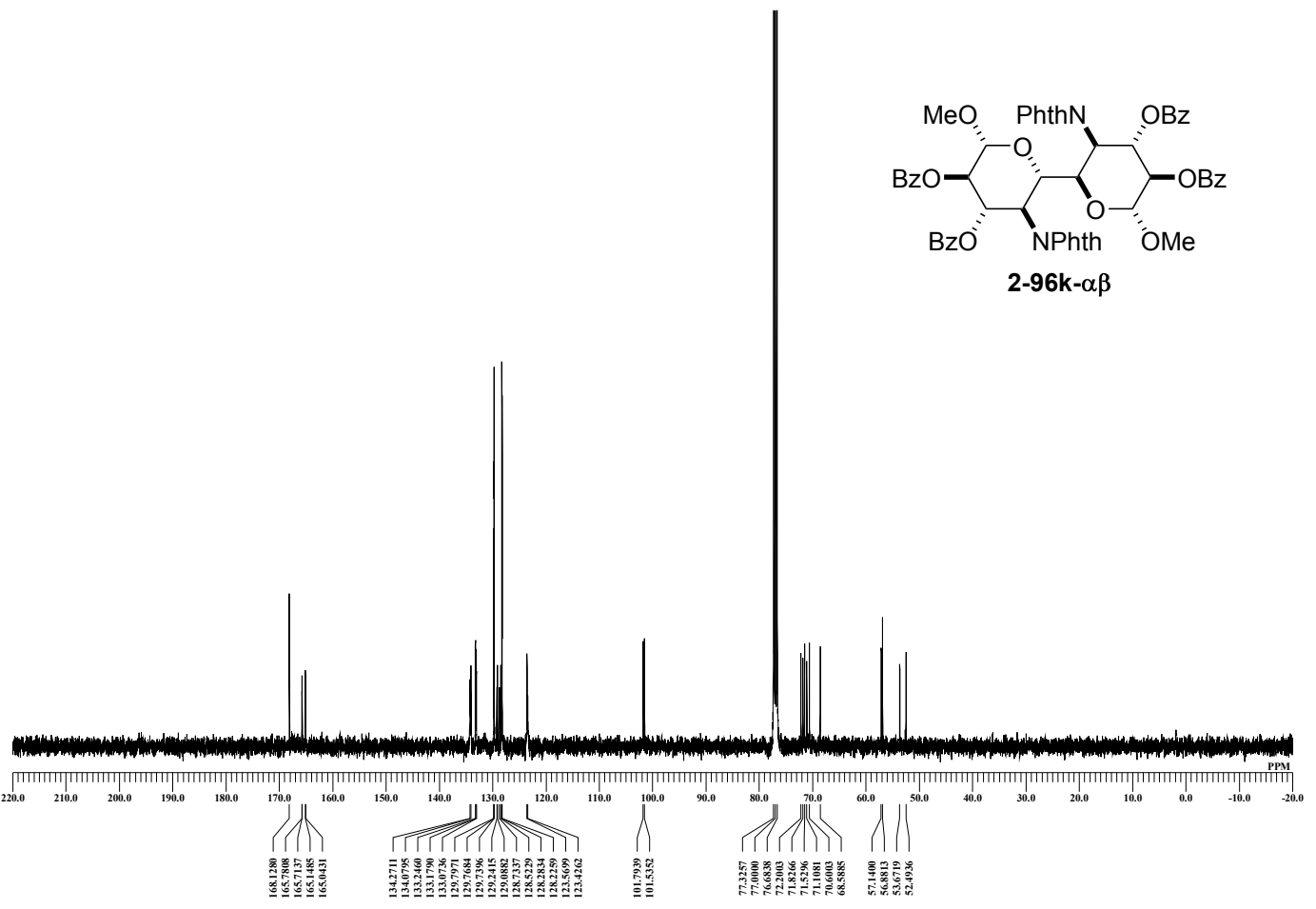
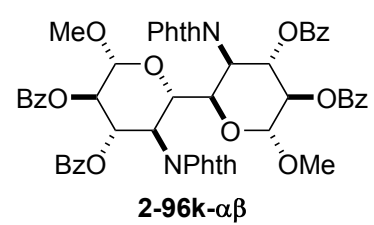
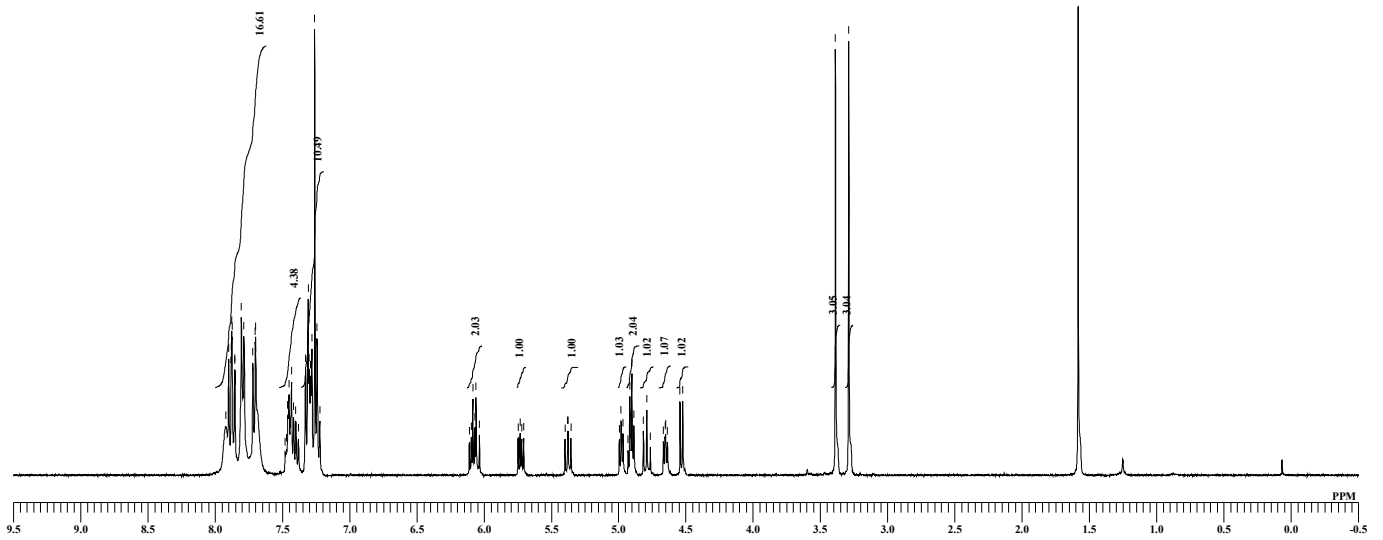
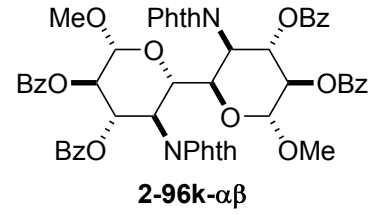
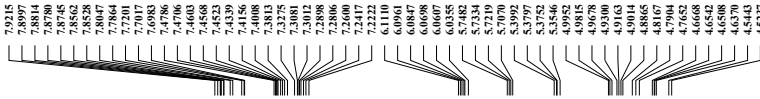


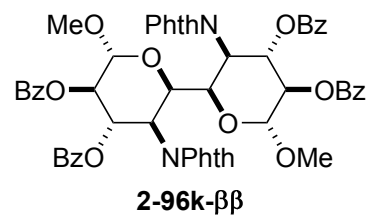
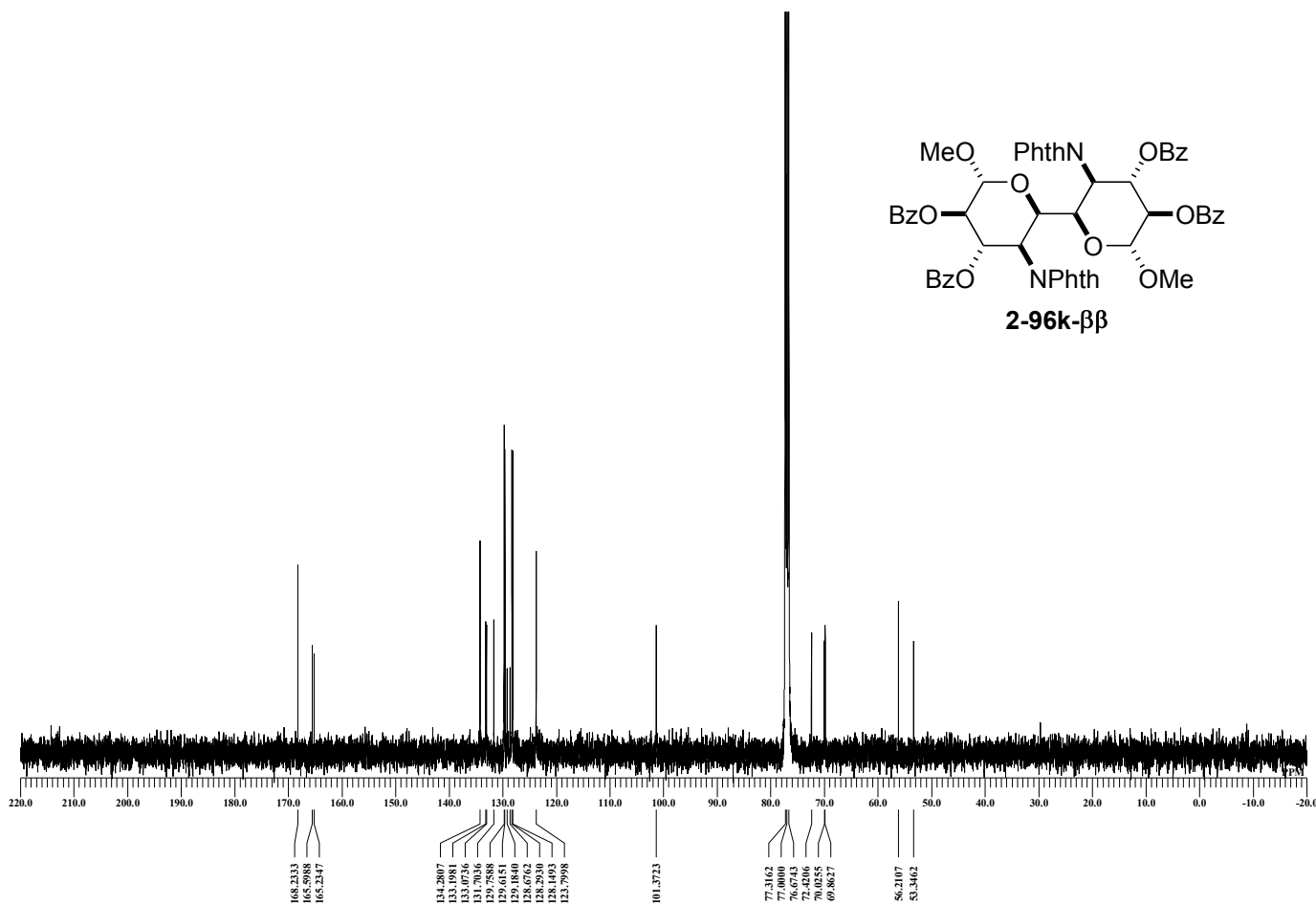
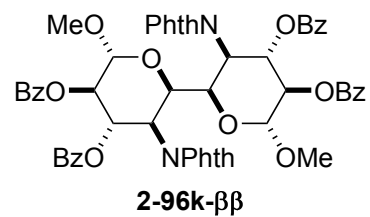
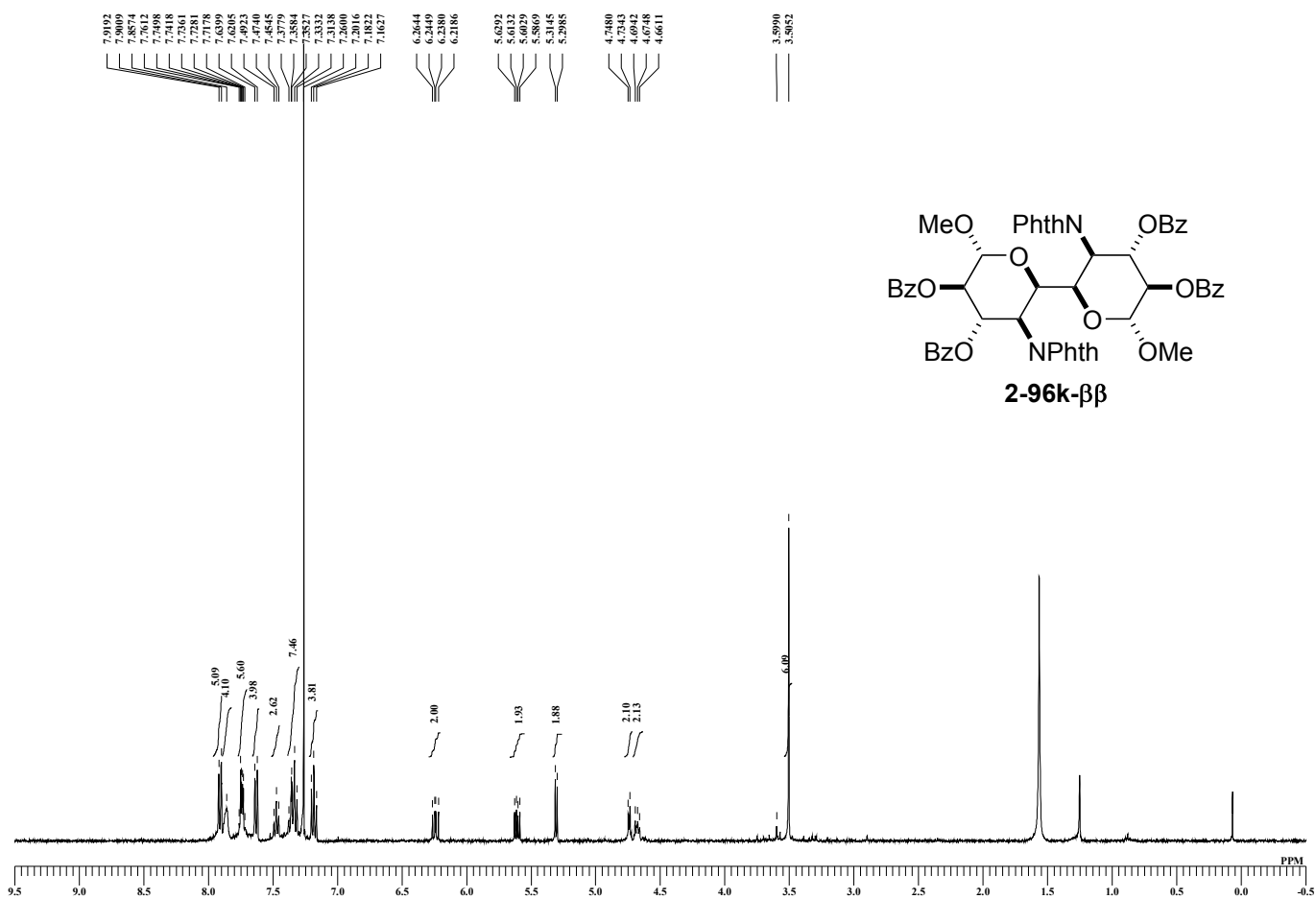


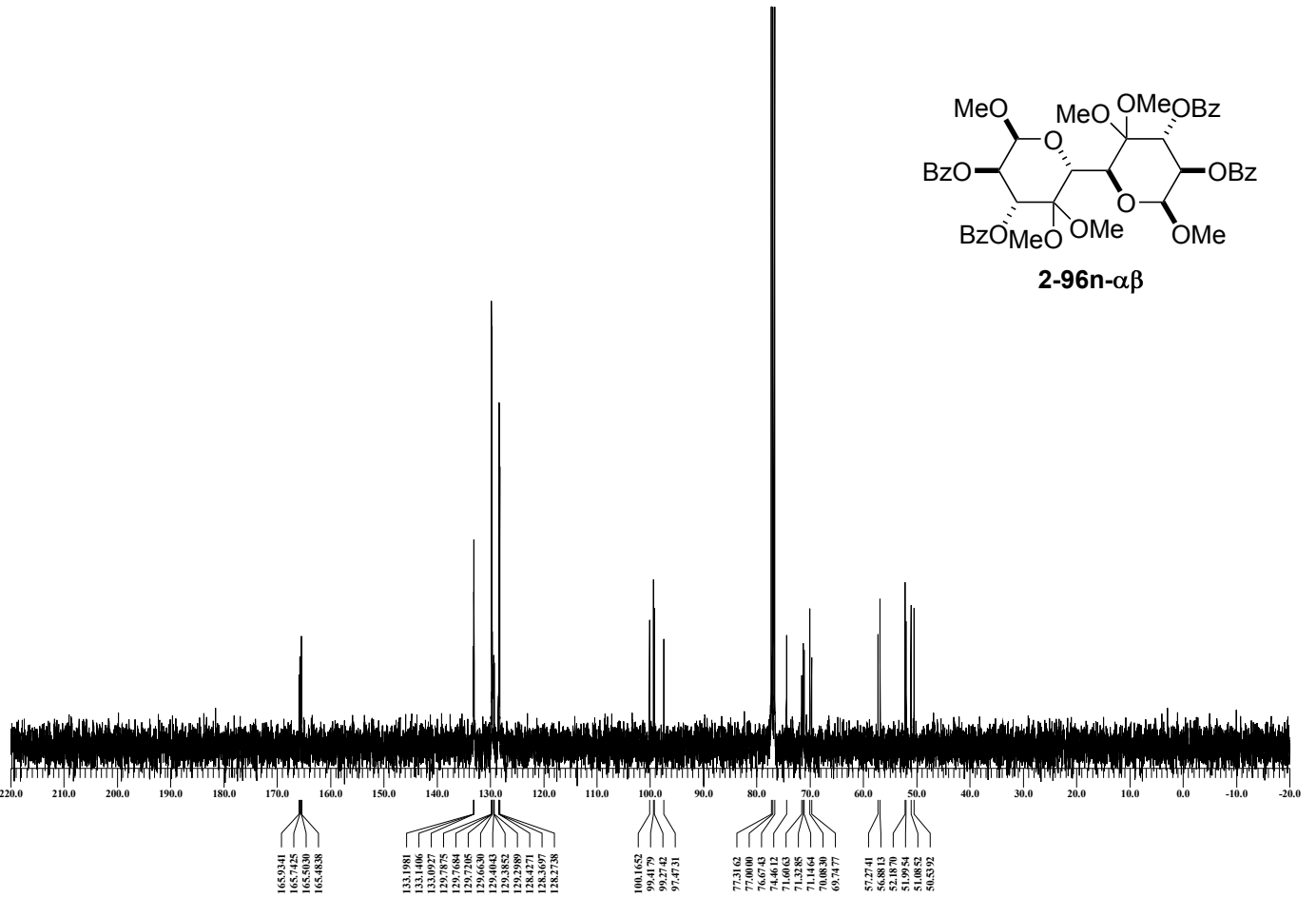
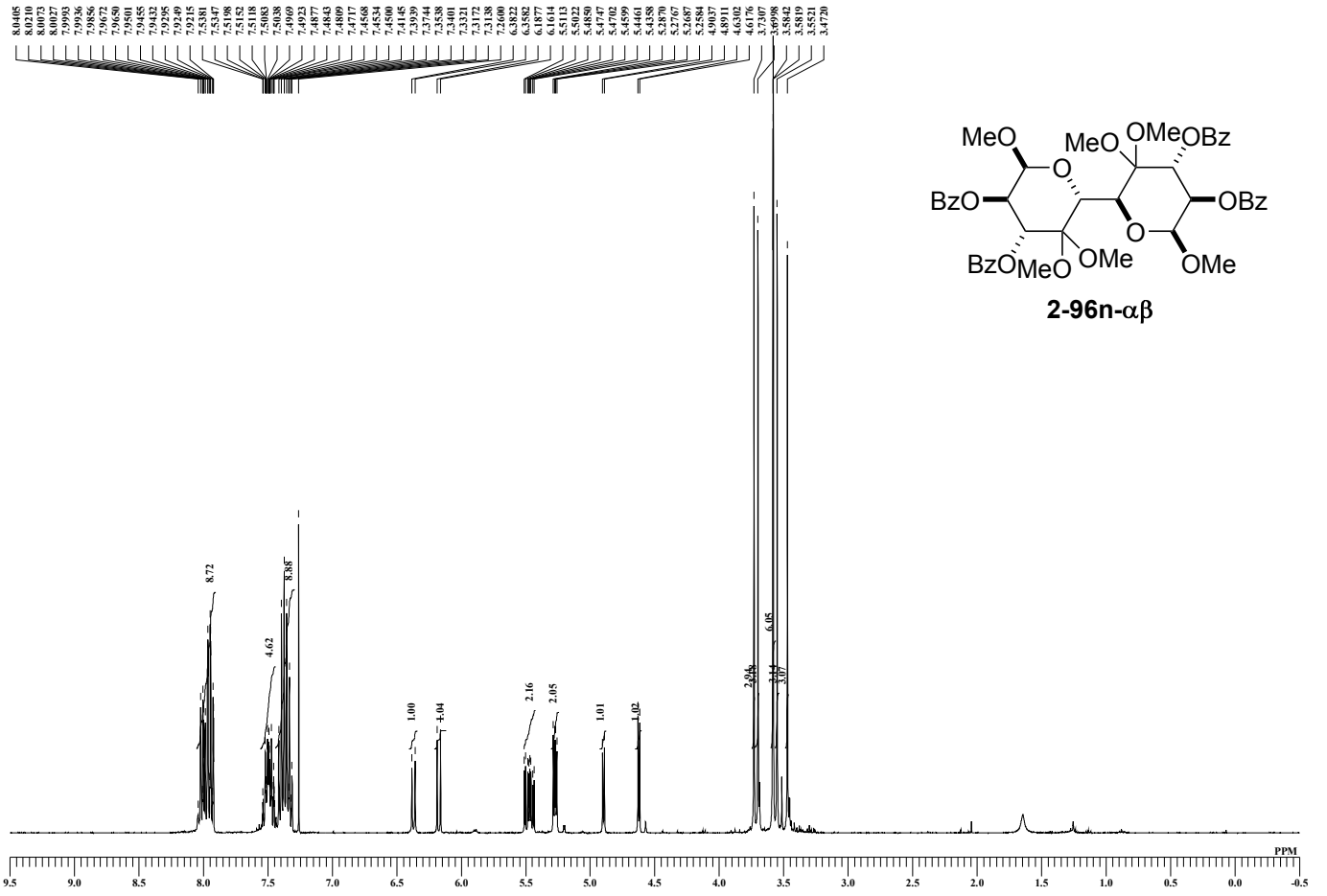


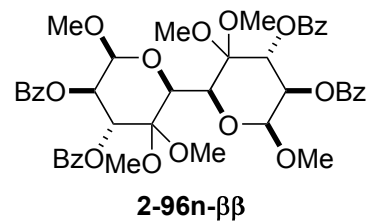
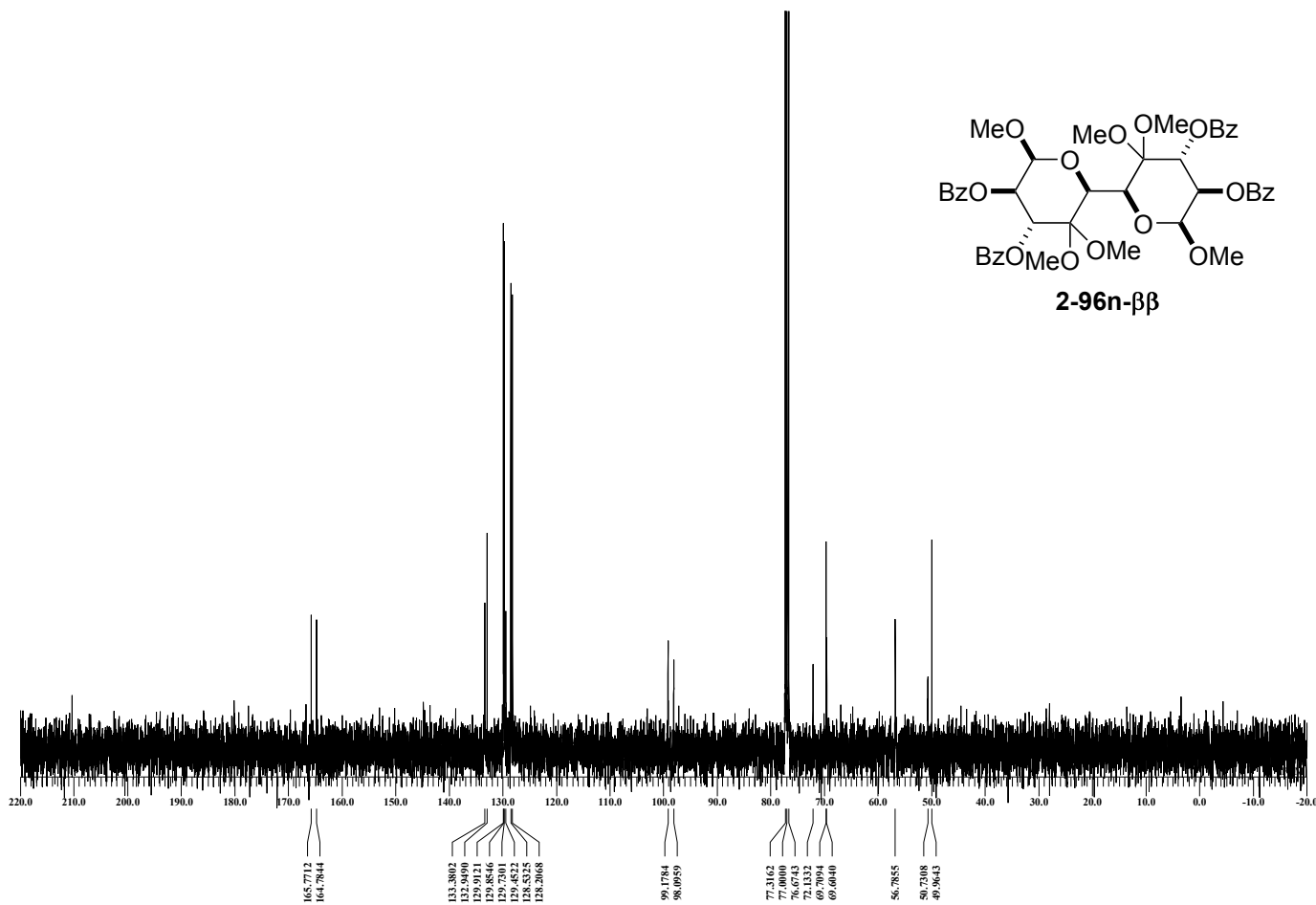
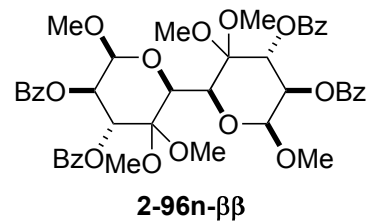
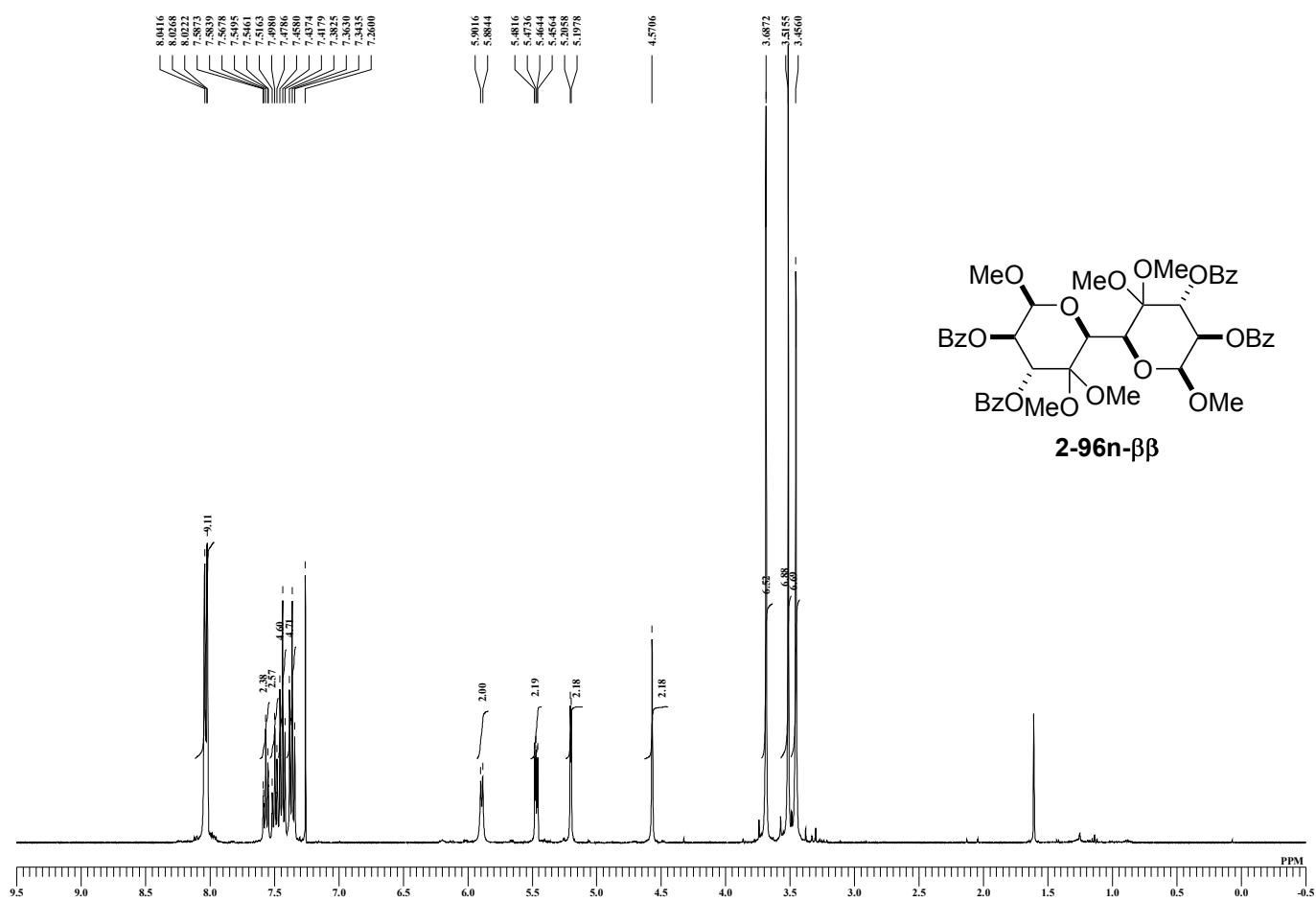


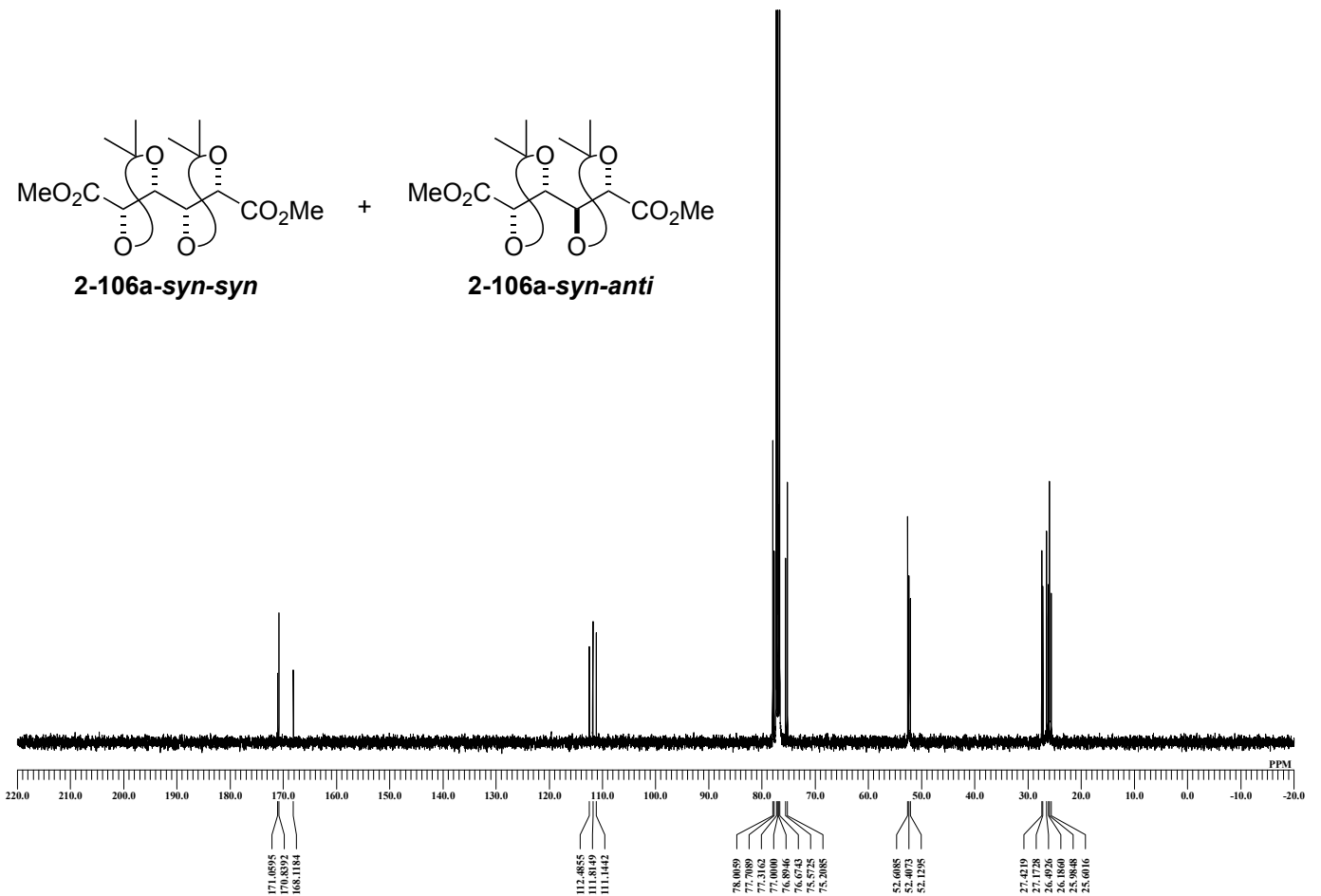
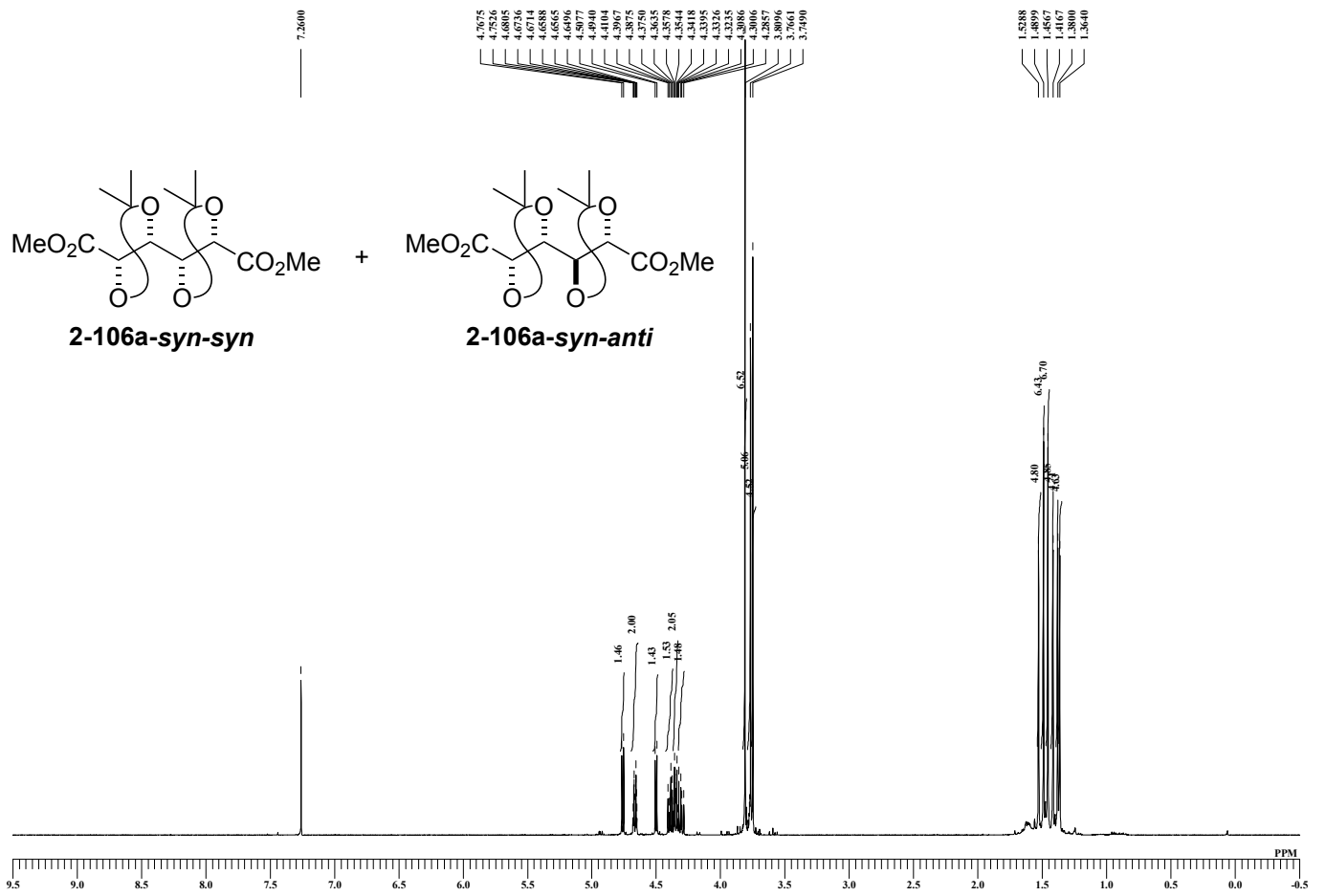


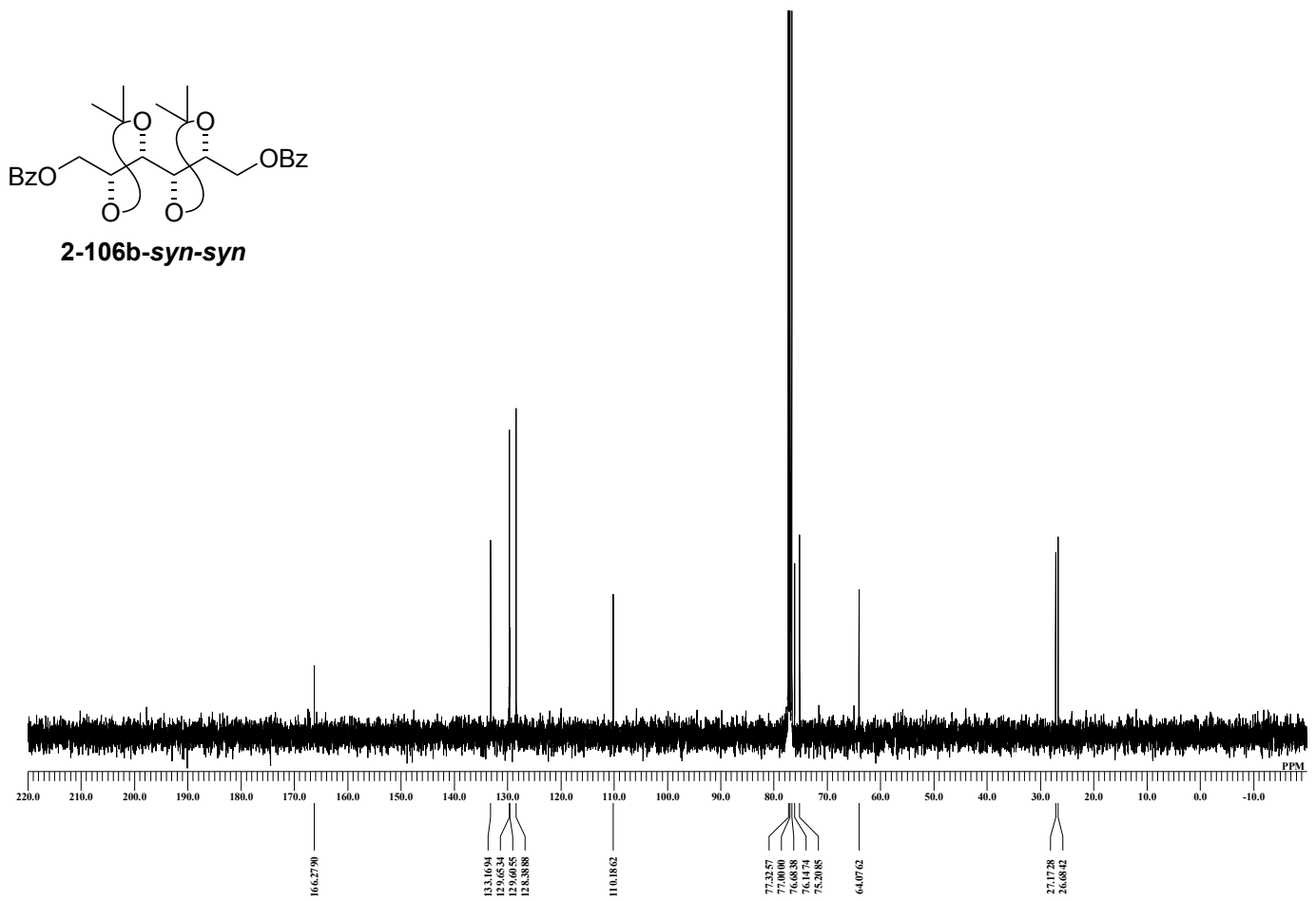
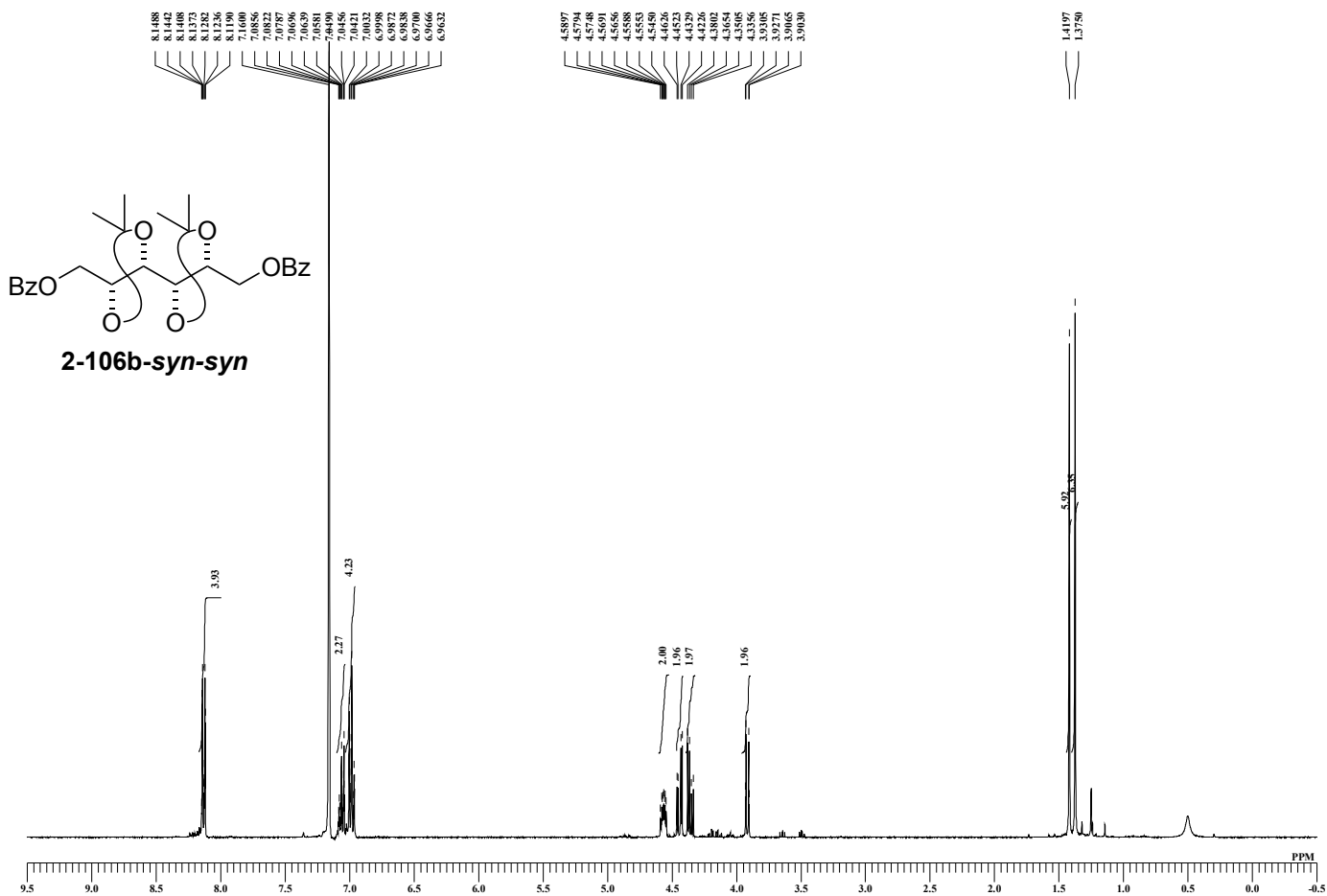


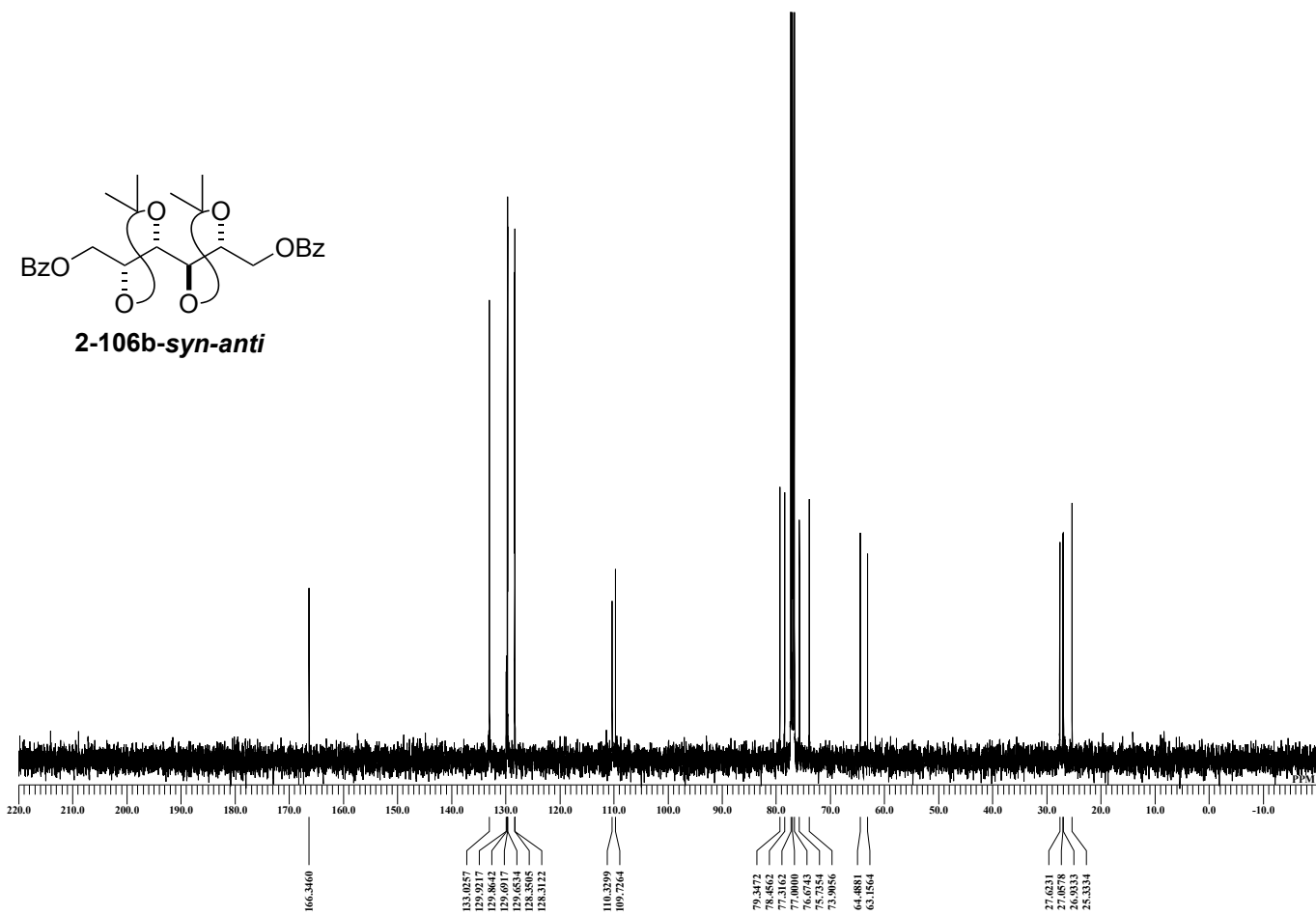
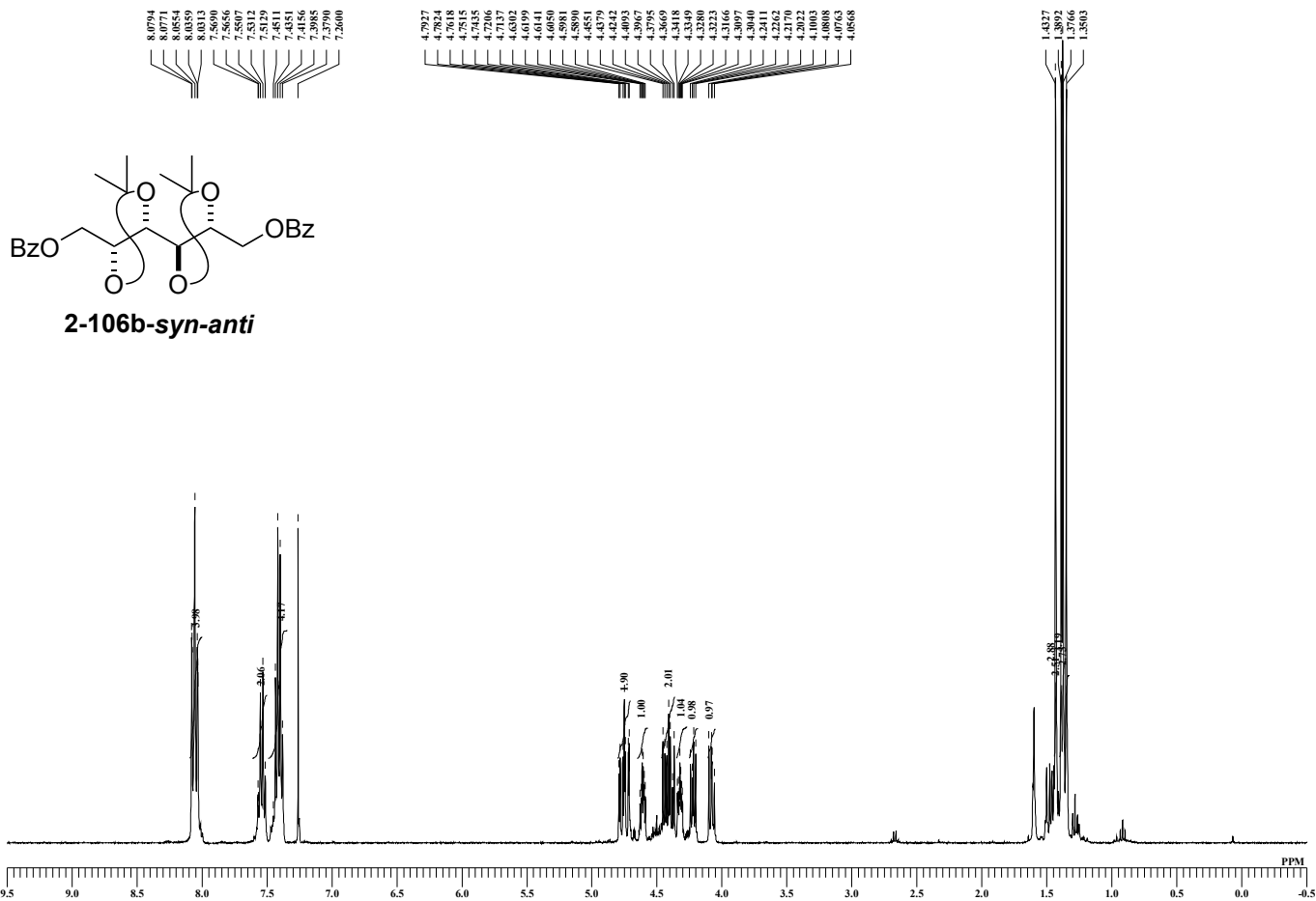


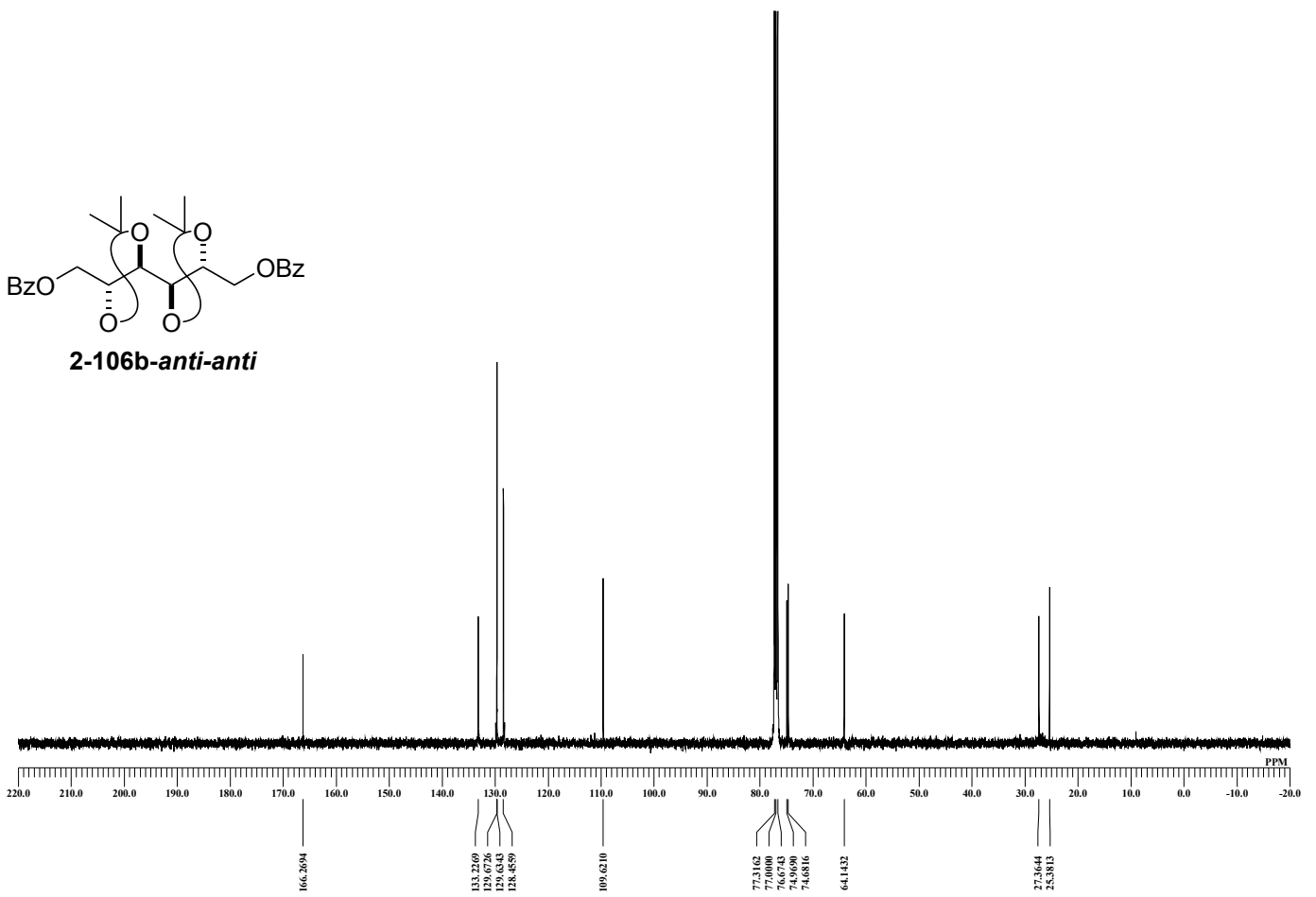
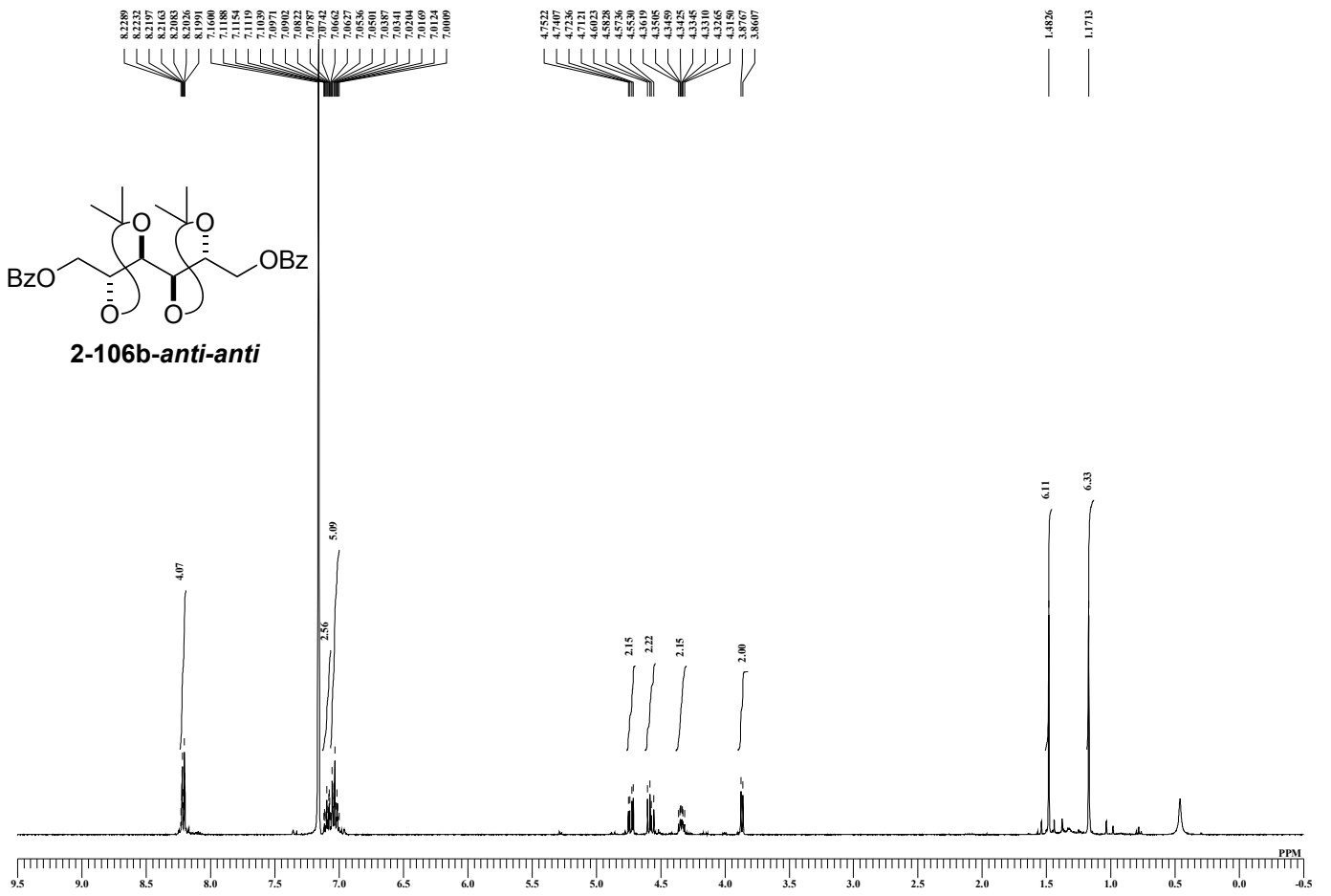


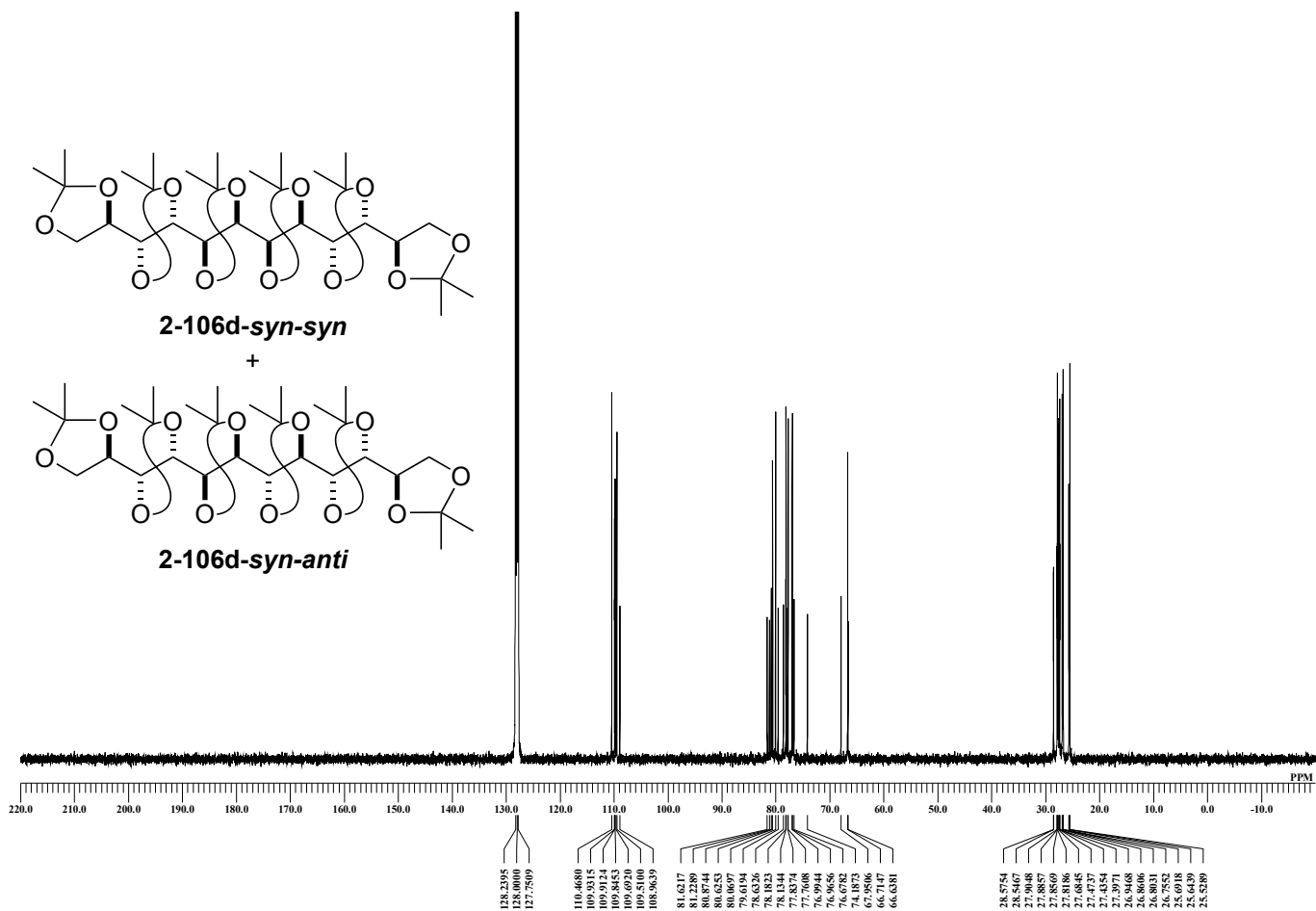
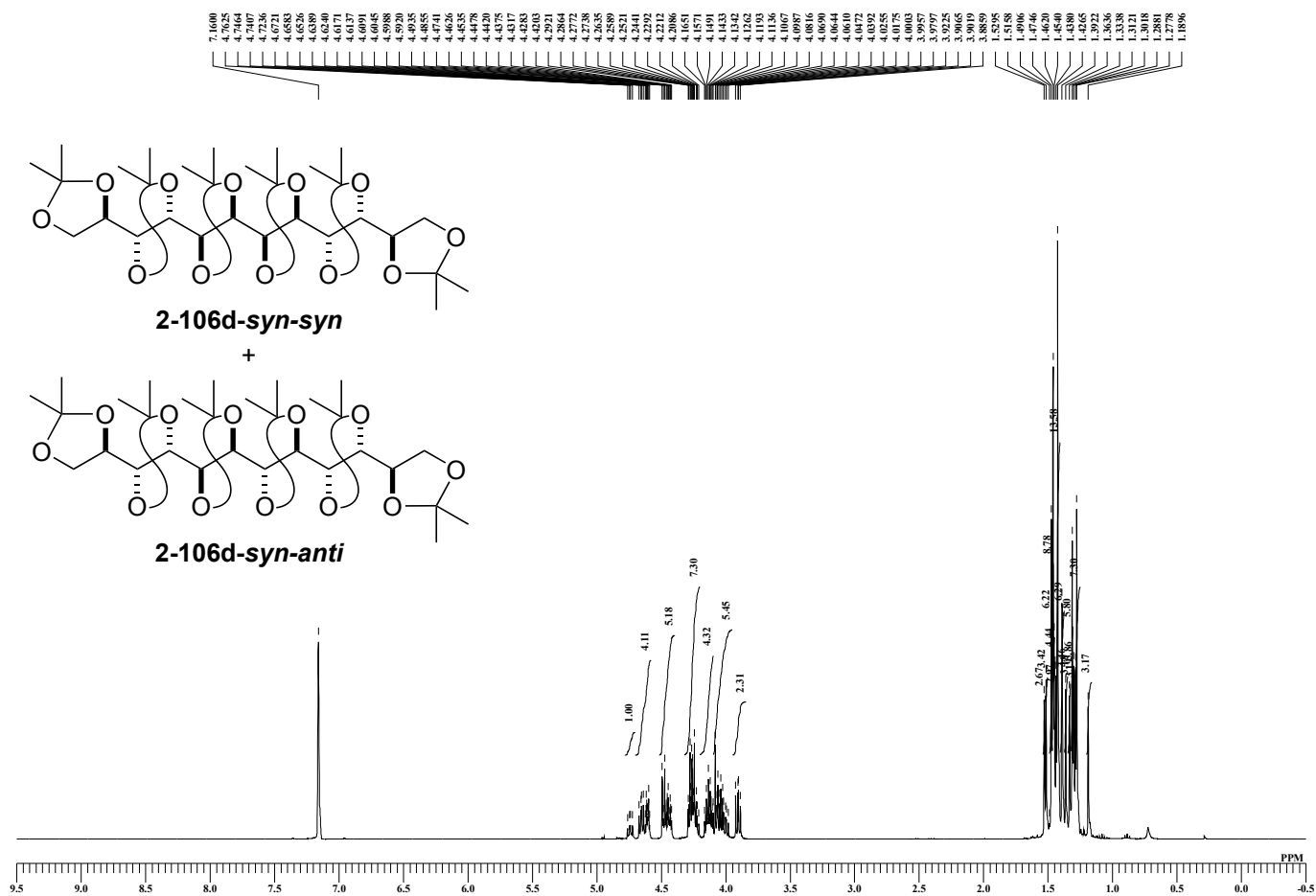


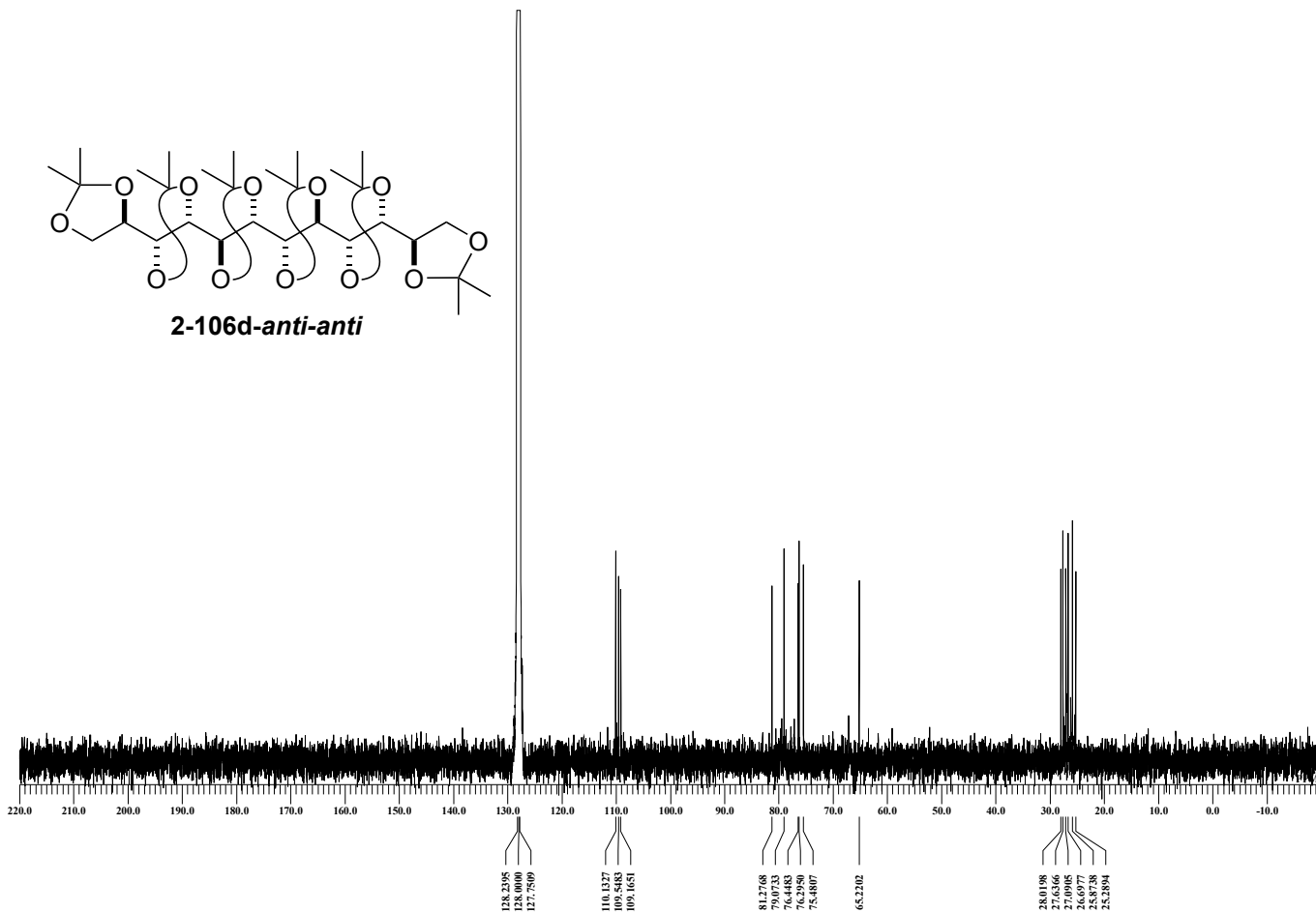
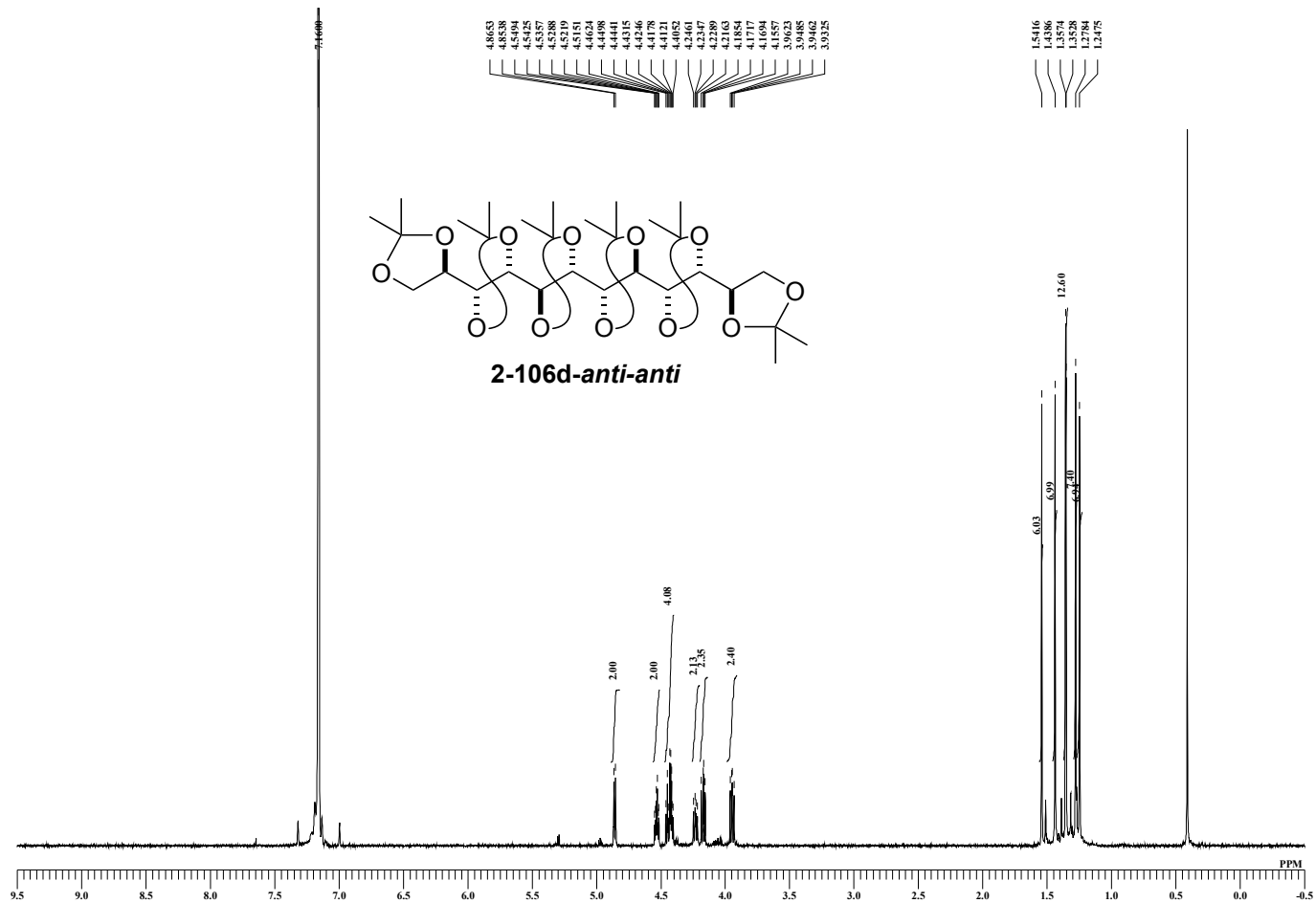


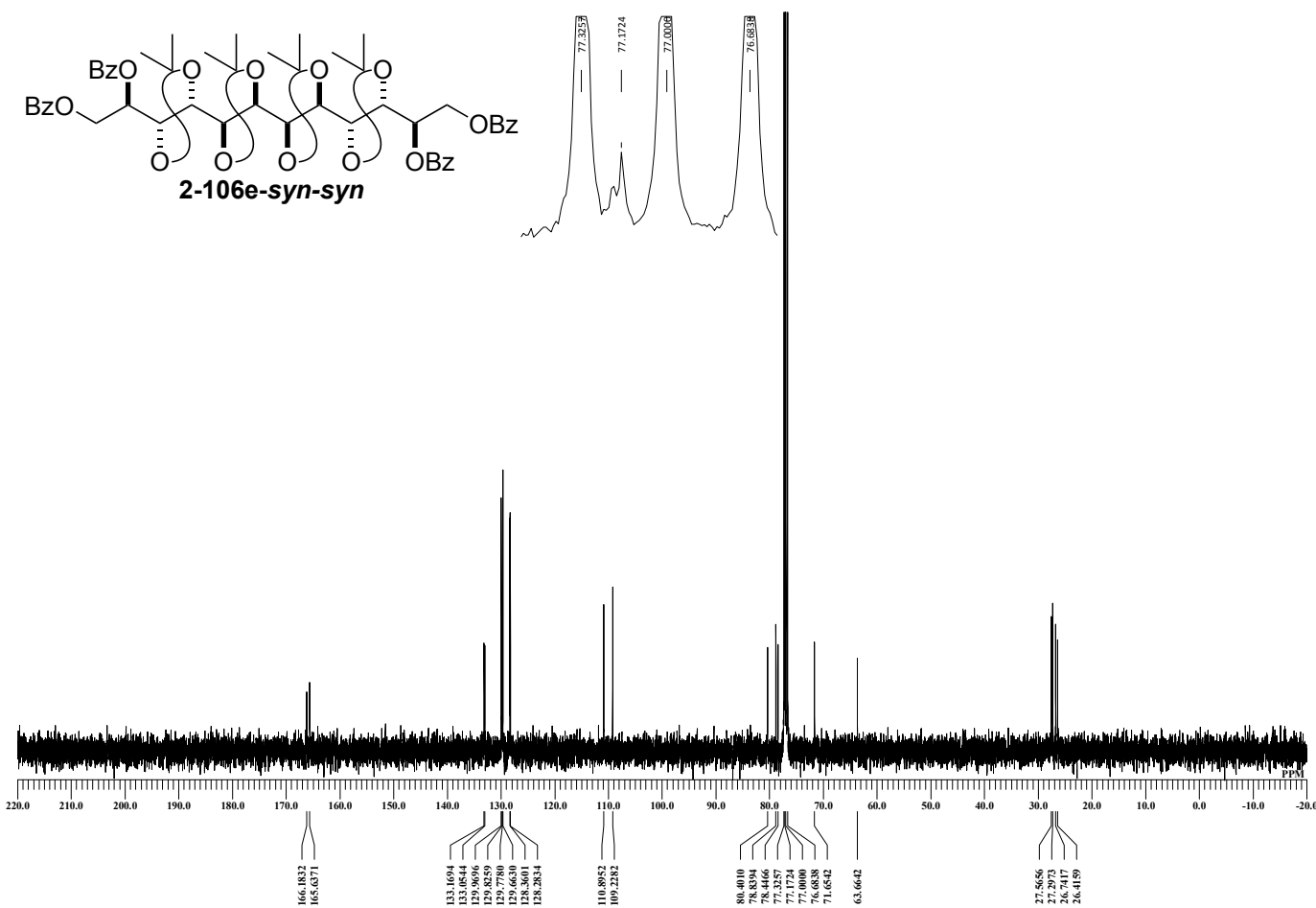
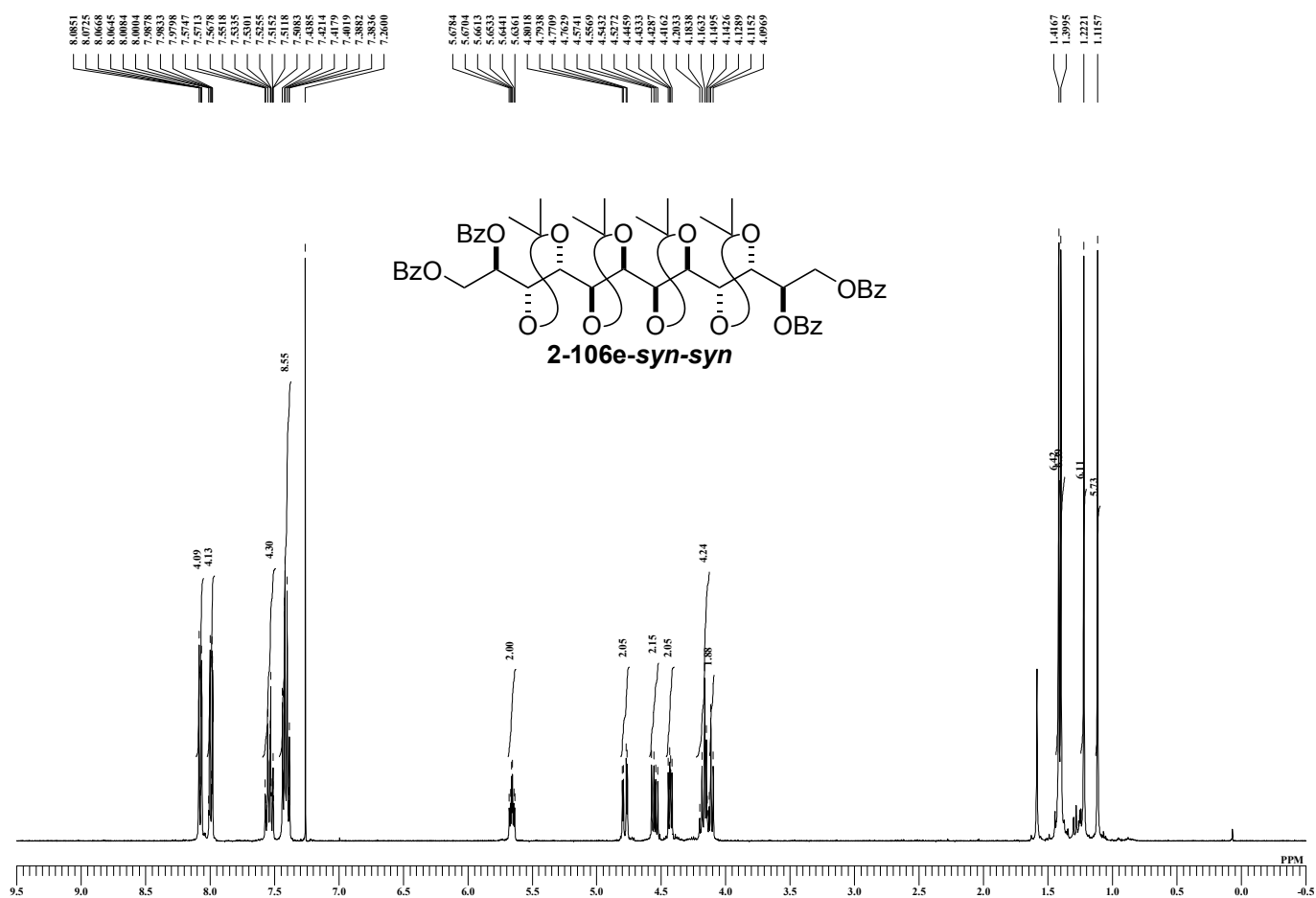


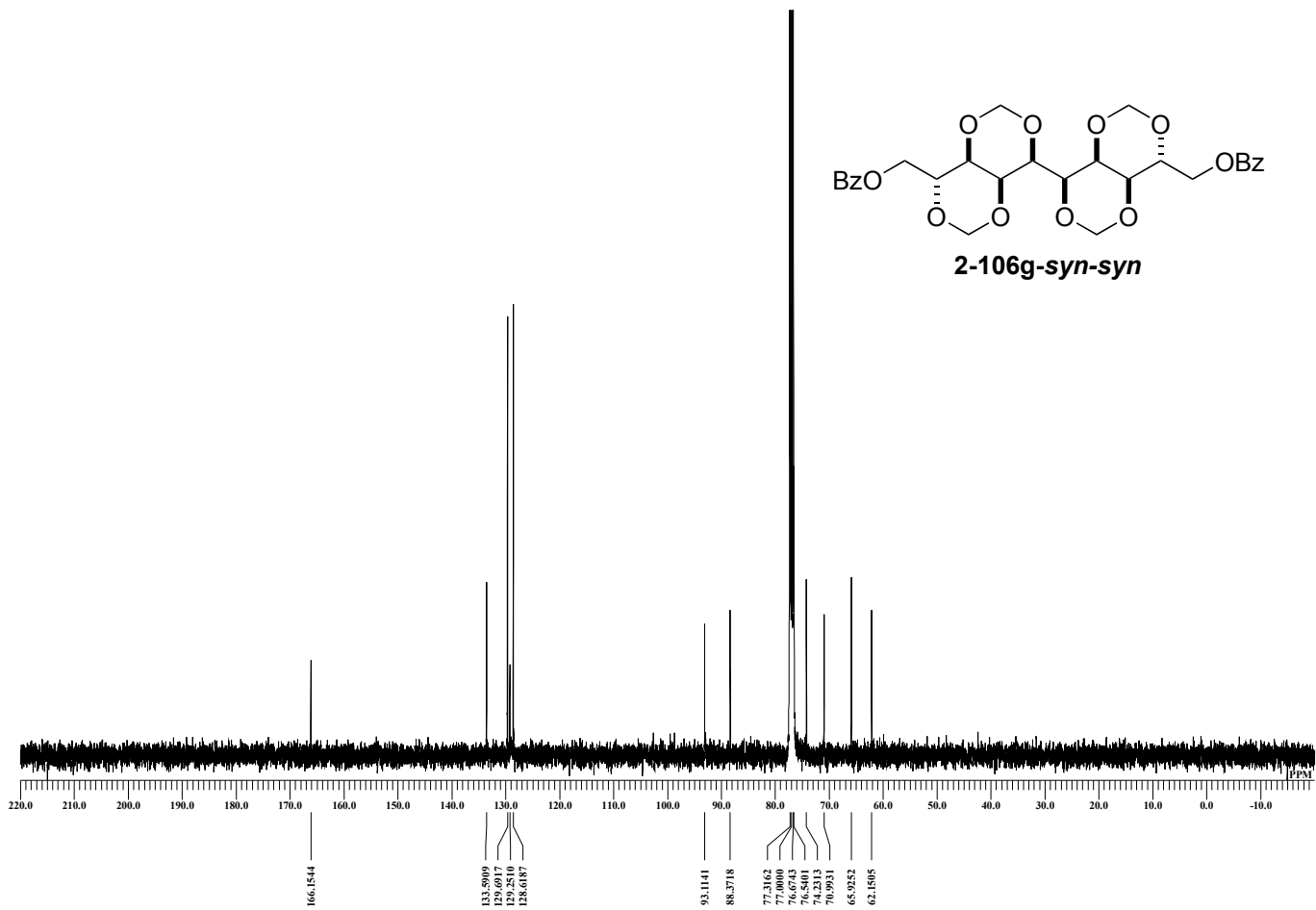
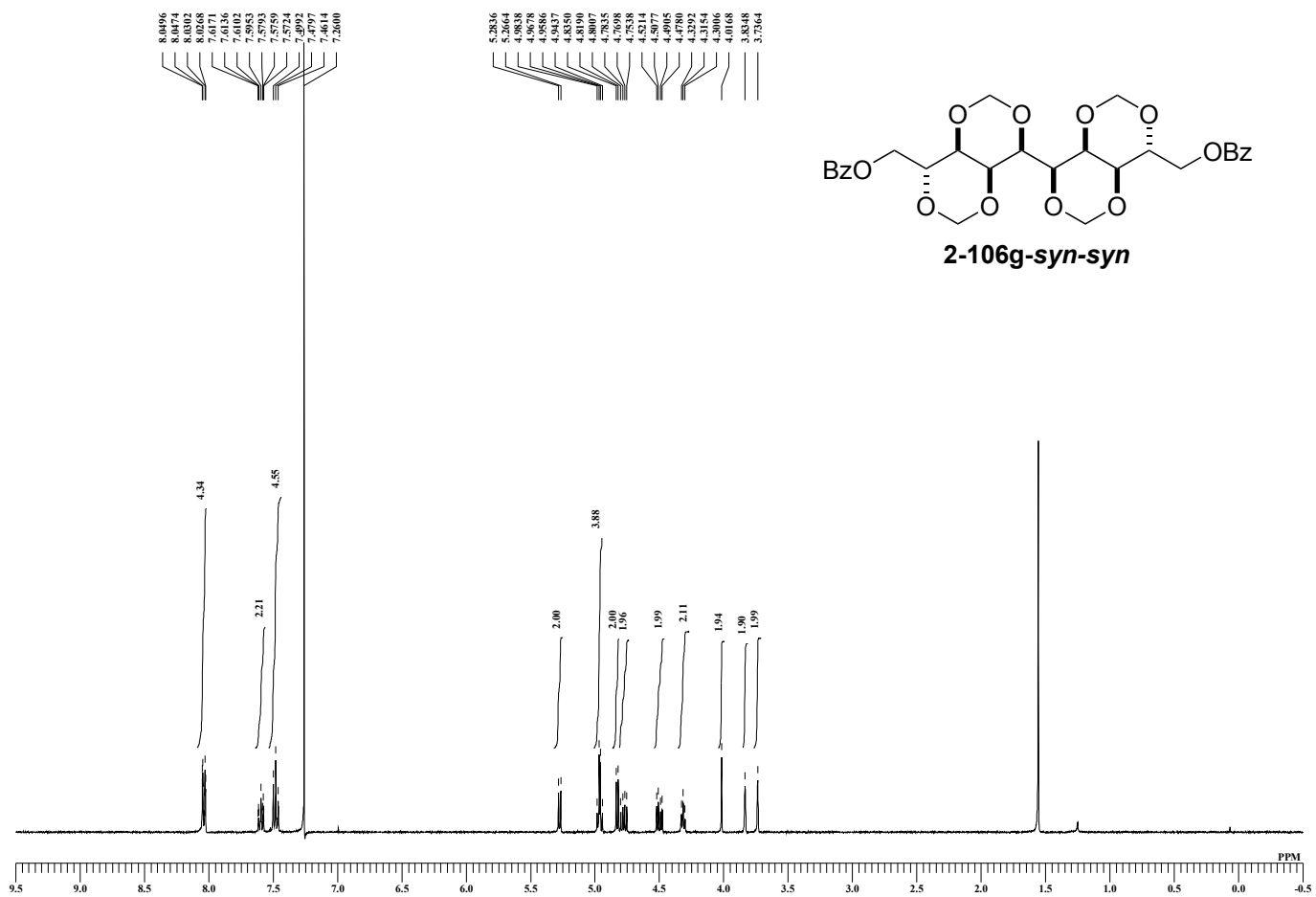




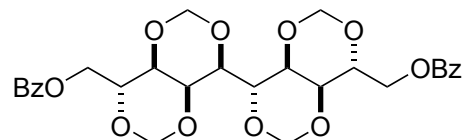




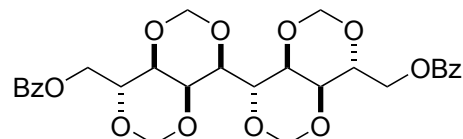
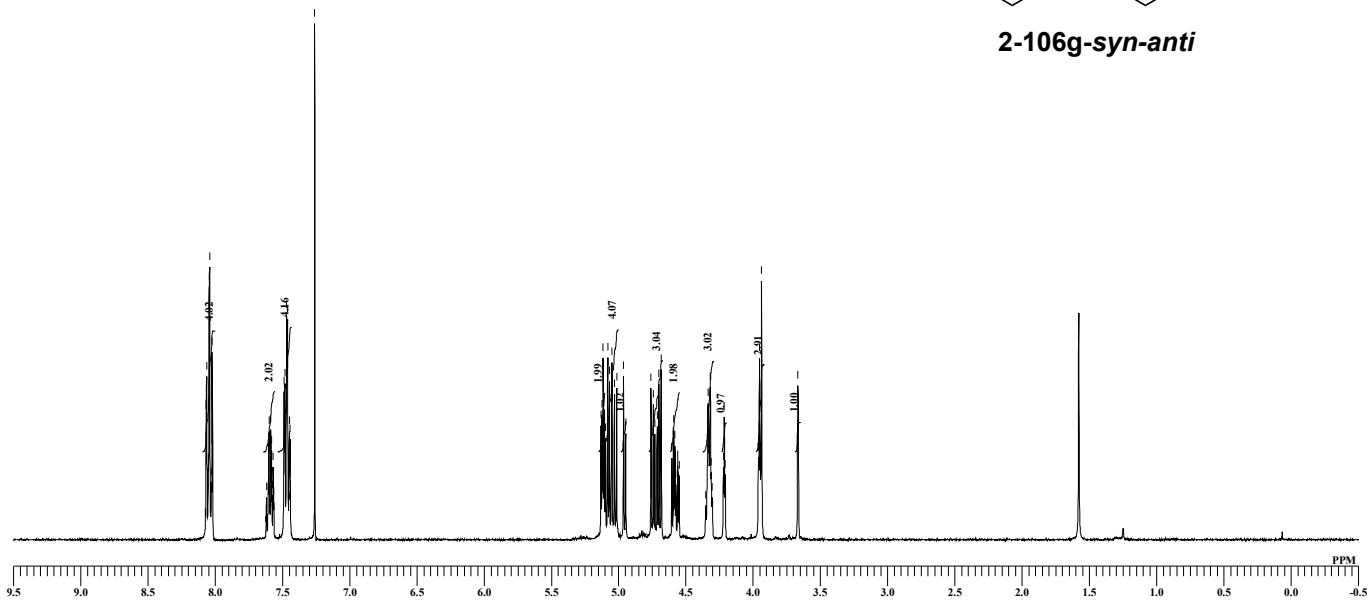




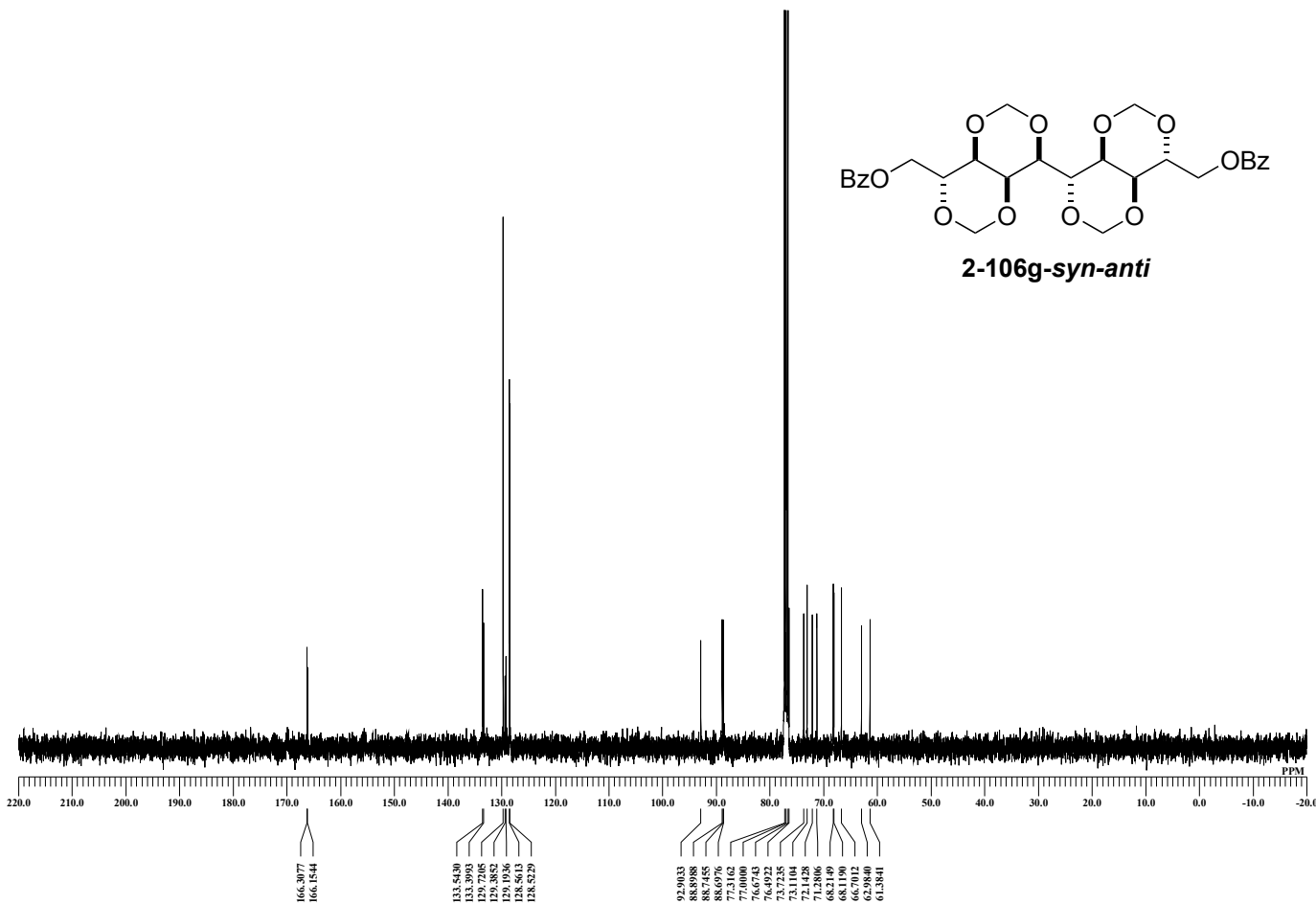
8.0668
8.0667
8.0598
8.0451
8.0416
8.0279
8.0150
8.0150
7.6182
7.6045
7.5999
7.5953
7.5917
7.5816
7.5713
7.5678
7.5644
7.4870
7.4683
7.4626
7.4534
7.4488
7.4441
7.2600
5.1314
5.1234
5.1154
5.1074
5.0971
5.0811
5.0696
5.0502
5.0118
5.0018
4.9632
4.9472
4.7595
4.7423
4.7317
4.7137
4.7000
4.6839
4.6080
4.5974
4.5896
4.5821
4.5752
4.5615
4.5502
4.5422
4.5352
4.3360
4.3292
4.3189
4.3120
4.3050
4.2980
4.2216
4.2147
4.2079
3.9607
3.9499
3.9469
3.9366
3.6666

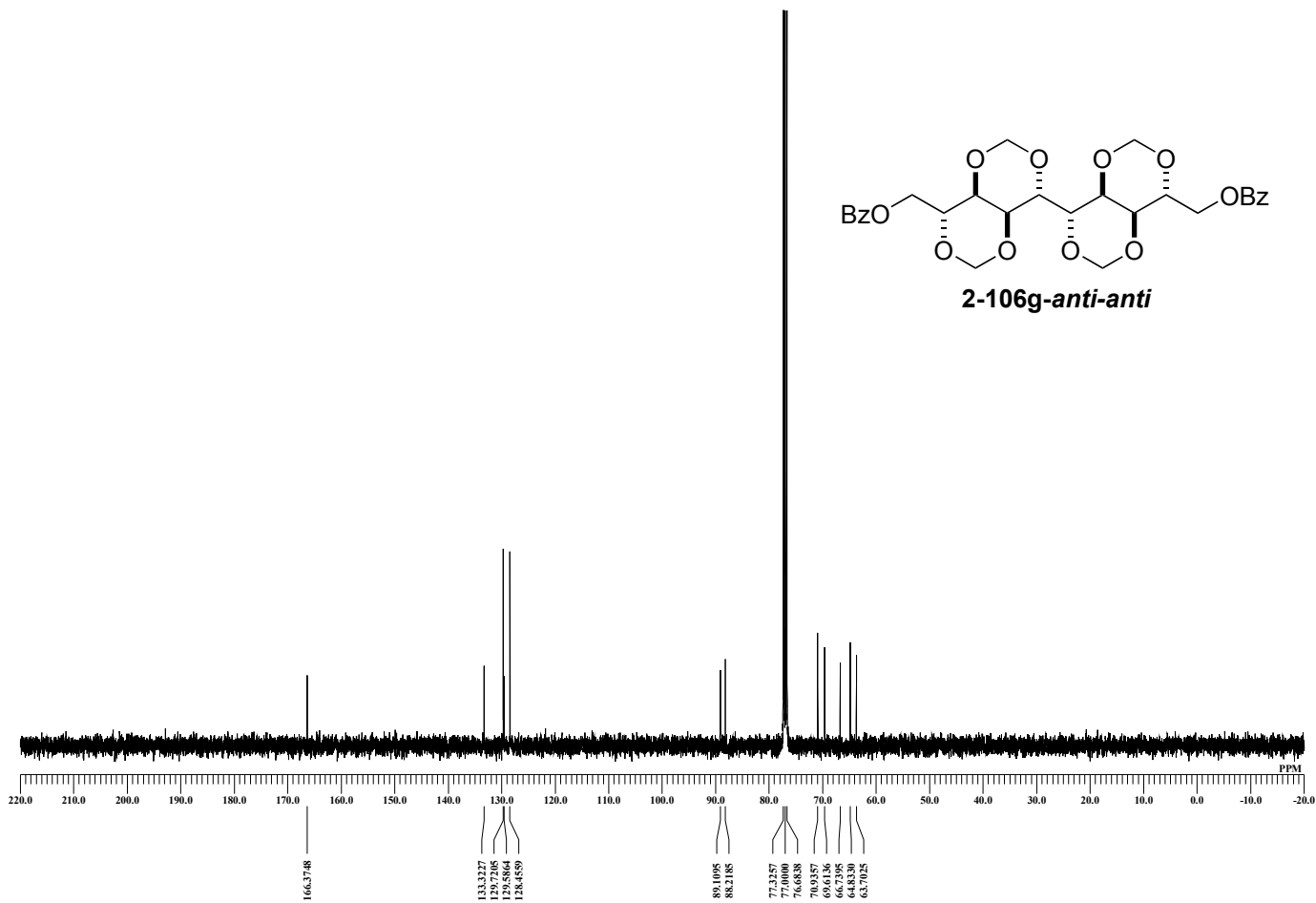
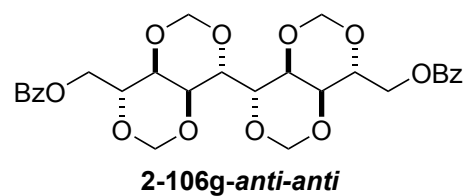
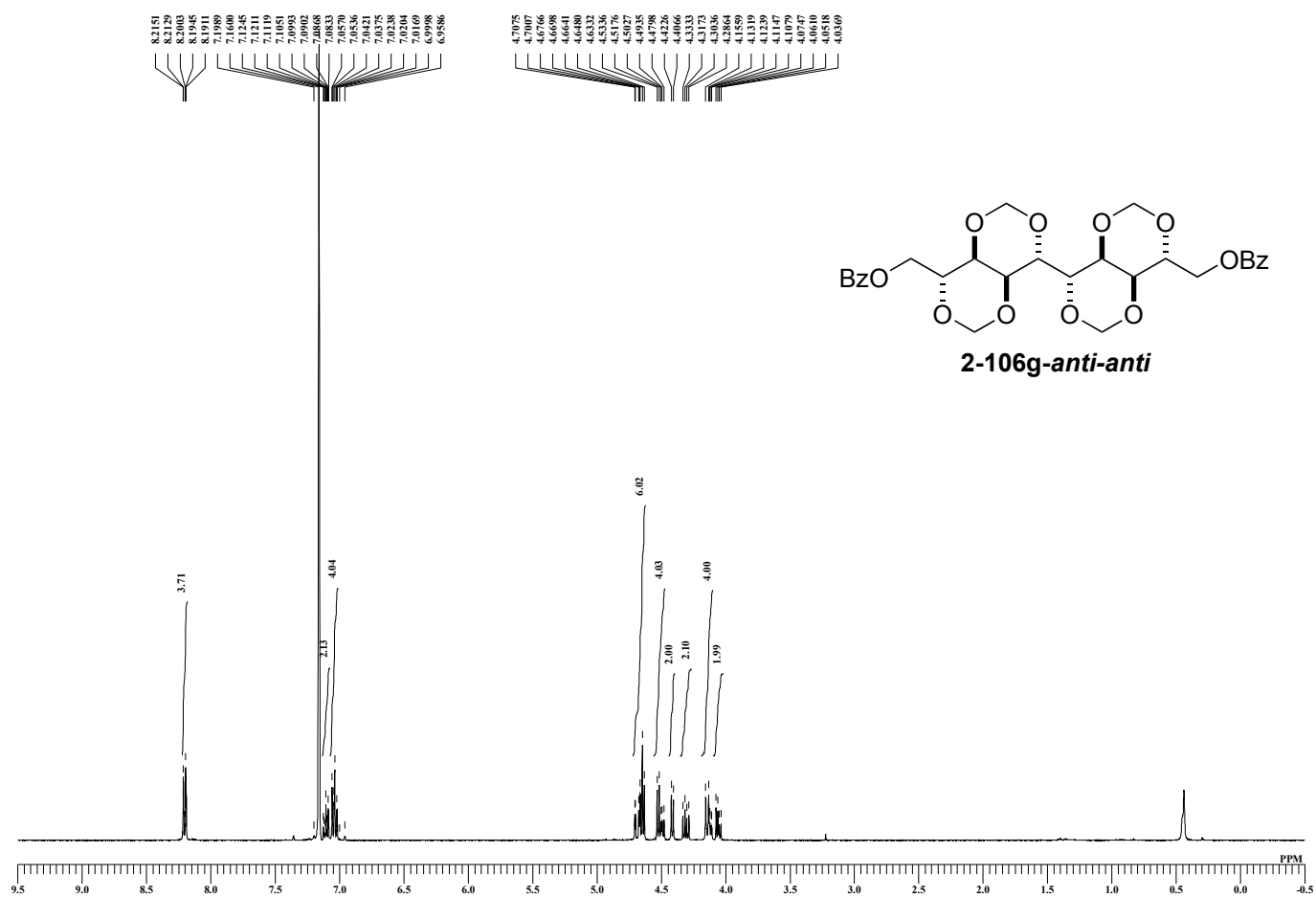
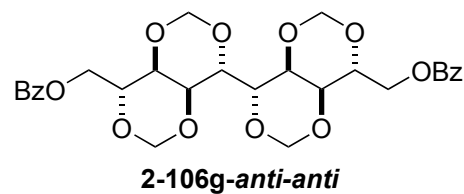


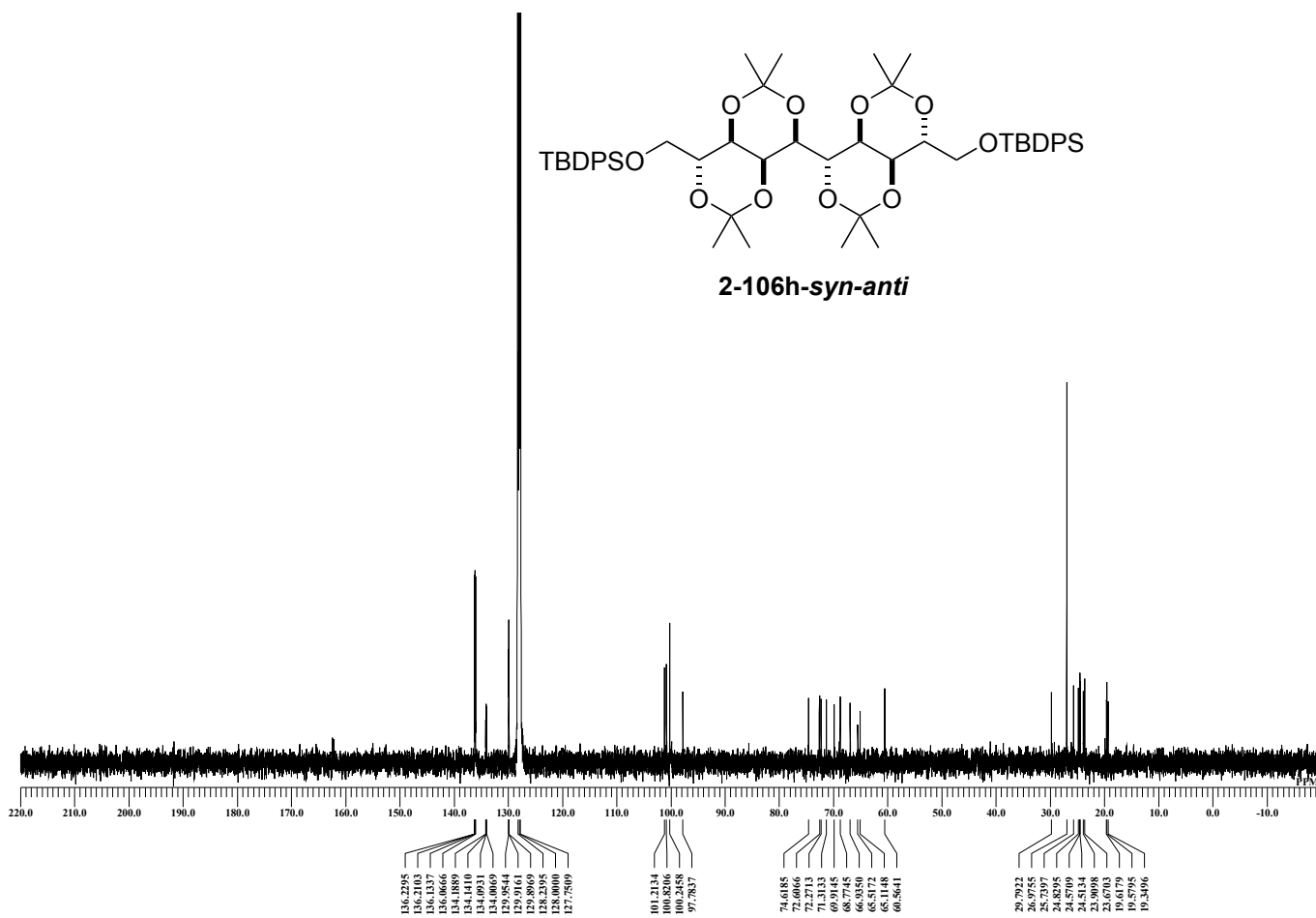
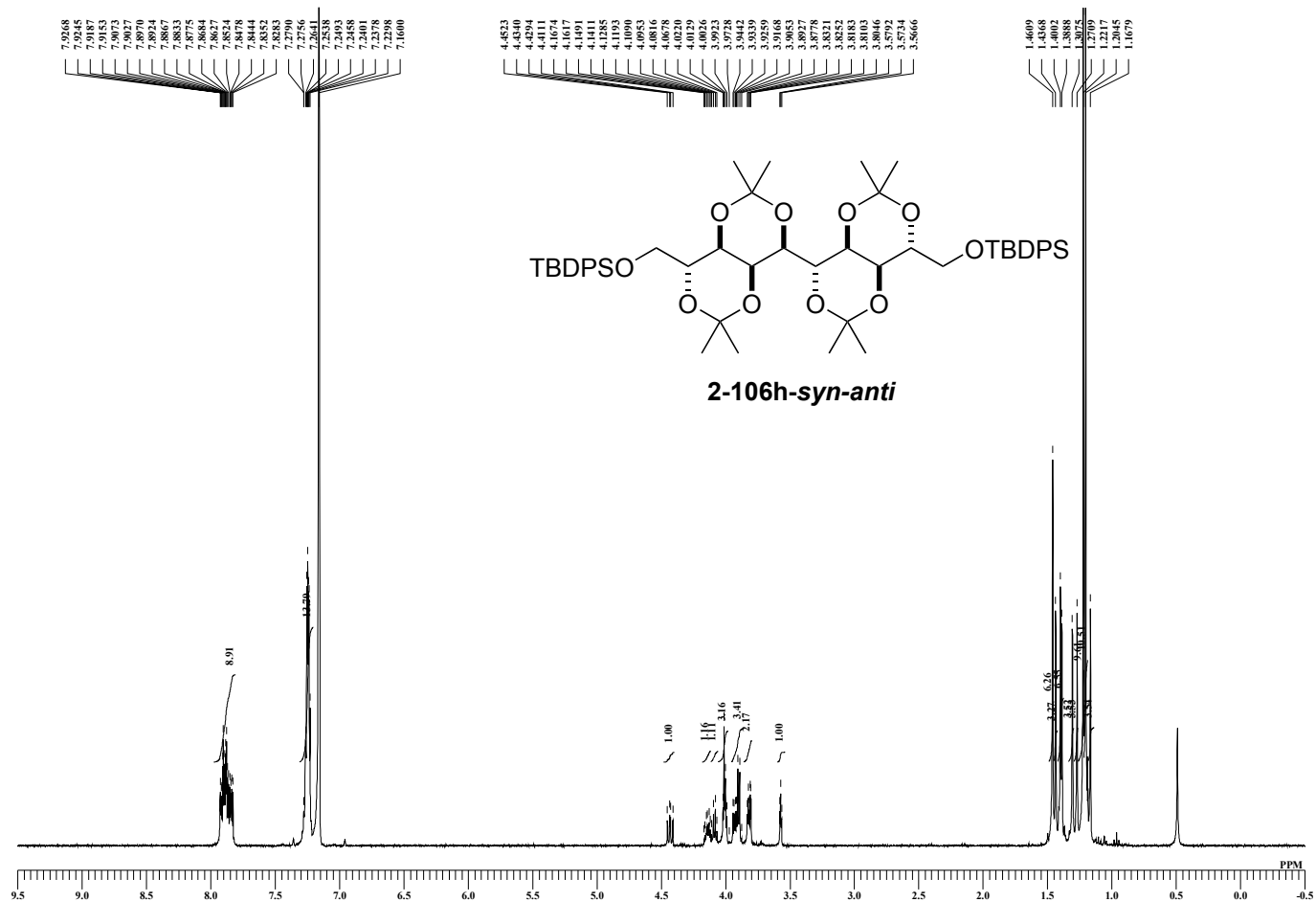
2-106g-syn-anti

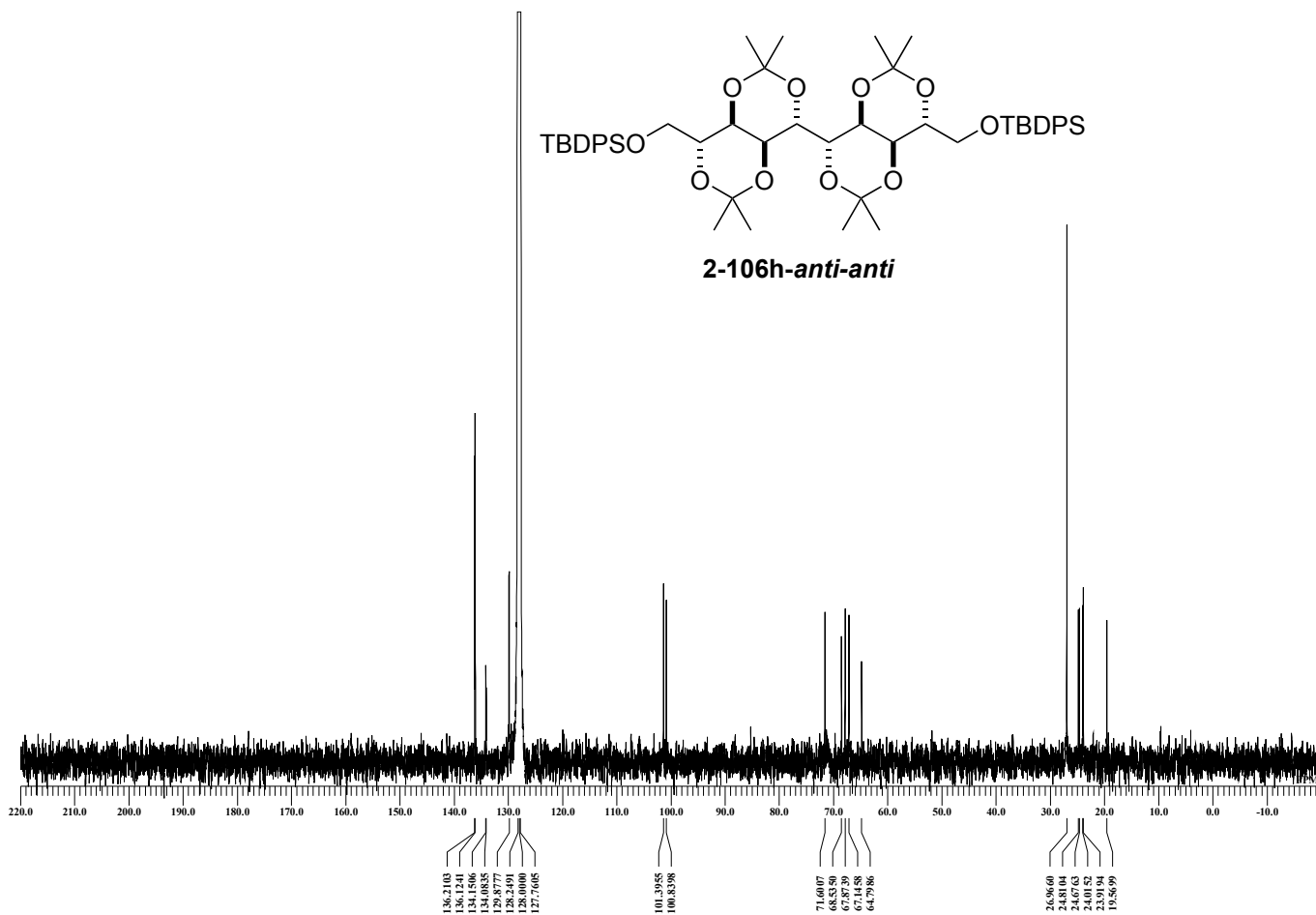
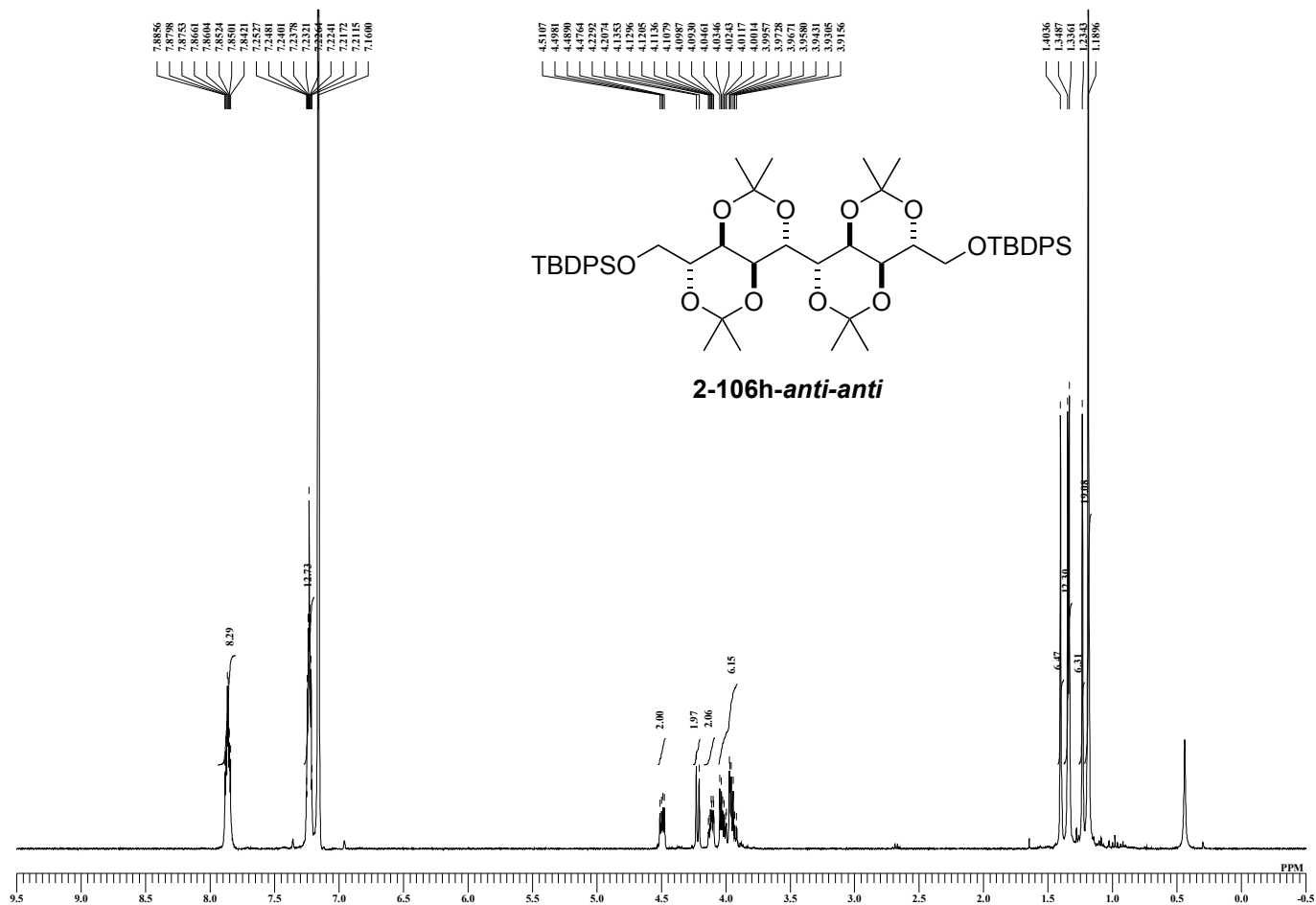


2-106g-syn-anti









謝 辞

5年間の研究活動に当たり、終始懇切丁寧なご指導とご鞭撻を賜りました、井上将行教授に深く感謝申し上げます。本博士論文の主査、指導教員として、論理的な研究の進め方や深い科学的考察の方法など、多岐に渡るご指導をいただきました。博士課程の学生として主体的に研究を進められるよう、私の意見を尊重した上で、数多くの的確なご助言を頂戴しました。そのみならず、一人の「科学者」としての在り方や責務など、研究の枠を超えた多くのことを勉強させていただきました。時折かけていただきました、「あなたならできる」の信頼の一言には、大きく勇気づけられ、奮い立たされました。井上研究室で研究できた5年間は、研究者としての不動の礎となりました。あらためてここに御礼申し上げます。井上研究室の卒業生であることを誇りに思うとともに、驕らずに弛まぬ努力を重ね、研究者として邁進し続ける所存です。

非常にお忙しい中、本博士論文の副査を引き受けてくださいました、大和田智彦教授、内山真伸教授、石川稔准教授、宮本和範講師に深く御礼申し上げます。先生方との議論を通じて、研究に対する理解を一層深めるだけでなく、異なる視点で本質を捉える重要性を再認識することができました。

研究に関して直接ご指導いただきました、長友優典助教に深く感謝申し上げます。長友博士からの信頼があったからこそ、主体性を持ってプロジェクトと日々の実験に臨むことができました。けして忠実な学生ではなかったと思いますが、絶えず厳しくも温かいご指導と、数々の有意義なご助言と多大なるご尽力をいただきました。また、長友博士の有機化学に対する熱意は、常に良い刺激になりました。ありがとうございました。

チームの移行後もなお、冷静かつ客観的なご助言や、度重なる叱咤激励をいただきました、占部大介講師に深く御礼申し上げます。

また本研究の遂行に当たり、多くのご指導とご助力をいただきました、伊藤寛晃助教、北海道大学大学院薬学研究院 倉永健史講師、大阪大学大学院理学研究科 松岡茂特任准教授、山口大学大学院理工学研究科 上條真准教授に深く感謝申し上げます。

博士課程の3年間、経済的援助を行っていただきました、日本学術振興会に厚く御礼申し上げます。

リアノジンプロジェクトの共同研究者である、萩原幸司博士、岩津理史博士、長友優典博士、田淵俊樹博士、小清水正樹氏に深い敬意と感謝の意を表します。諸氏の献身によって築かれた偉大な礎があったからこそ、標的分子へと辿り着くことができました。

中でも、大量合成に粉骨砕身し、ゴールを目指して共に奮闘した小清水氏には、感謝してもきれません。本当にありがとう！

ラジカル二量化プロジェクトの共同研究者である、上村大護氏、山口晃巨氏に深く感謝申し上げます。両氏の貢献なくして、本プロジェクトをここまで発展させることはできませんでした。ありがとうございました。

研究室編入当初より、手厚いご助力とご指導をいただきました、石山備凡博士、田淵俊樹博士、轟木秀憲博士に厚く御礼申し上げます。

同期の浅羽太郎博士、海原浩辰博士、山下智也博士に感謝いたします。知性と個性溢れる同期に恵まれ、刺激に絶えない充実した研究生活を過ごすことができました。

そして、5年間に渡り、多大なるご助力をいただきました有機反応化学教室の皆様にも心より感謝申し上げます。卓越した研究遂行能力と熱意に満ちた皆様と議論を交わし、共に研究に打ち込んだ日々は、何事にも代え難い貴重な経験でした。ありがとうございました。

東京工業大学大学院理工学研究科 田中健教授に厚く御礼申し上げます。田中先生との出会いなくして、有機合成化学者を志すことはなかったと信じて疑いません。有機化学の魅力と基礎を教えていただいただけでなく、進路に関しても、多くのご助言とご助力をいただきました。また進学後も数々の温かい励ましのお言葉をいただきました。まことにありがとうございました。

最後に、祖母 門間怜子、母 千佳子、兄 邦裕に心より感謝いたします。終始絶やすことなく、深い愛情と信頼を持って、研究に没頭する僕を陰ながらに支え、応援してくれました。本当にありがとう。

柘田 健吾

2016年3月