

博士論文

触媒的不斉ダイレクトアルドール反応：  
応用展開と新反応の開発

松澤 彰信

略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
Ar	argon or aryl
BINOL	1,1'-binaphthyl-2,2'-diol
Bn	benzyl
Boc	<i>tertiary</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
CAN	cerium ammonium nitrate
Cp	cyclopentadienyl
CPME	cyclopentyl methyl ether
CSA	10-camphorsulfonic acid
Cys	cystein
d	doublet
DBB	4,4'-di- <i>tertiary</i> -butylbiphenyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
decomp.	decomposition
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
eq	equivalent(s)
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
h	hour(s)
hex	hexyl
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrared
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide

LDA	lithium diisopropylamide
LDBB	lithium 4,4'-di- <i>tertiary</i> -butylbiphenylide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
m	multiplet
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	metal or molar
<i>m</i> CPBA	3-chloroperbenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl
min	minute(s)
MNBA	2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride
MS	mass spectrometry or molecular sieves
MTBE	methyl <i>tertiary</i> -butyl ether
<i>n</i>	<i>normal</i>
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NMO	4-methylmorpholine-4-oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
OTf	trifluorometanesulfonate
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phenyl
pH	power of hydrogen
Ph-BPE	1,2-bis(2,5-diphenylphospholano)ethane
PMB	4-methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
quant.	quantitative
<i>R</i>	<i>rectus</i>
rac	racemic
recryst.	recrystallization
Red-Al	sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride
rt	room temperature
s	singlet
<i>S</i>	<i>sinister</i>
sat.	saturated
t	triplet

<i>t</i>	<i>tertiary</i>
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tertiary</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tertiary</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy
<i>tert</i>	<i>tertiary</i>
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Tr	trityl
Ts	tosyl
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane

## 目次

序論	5
本論	
第1章 thuggacin B の触媒的不斉全合成	
第1節 研究背景	7
第2節 逆合成解析	12
第3節 C1-C12 フラグメントの合成	14
第4節 C13-C25 フラグメントの合成	25
第5節 thuggacin B の合成	30
第2章 $\alpha$ -CF <sub>3</sub> 基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発	
第1節 研究背景	31
第2節 $\alpha$ -CF <sub>3</sub> 基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応	34
結論	40
実験項	41
引用文献	65
謝辞	68

## 序論

1872年に Wurtz 及び Borodin により発見された<sup>1</sup>アルドール反応は、天然物や医薬品によく見られる  $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物や 1,3-ポリオール化合物を合成することのできる強力な手法として注目を集め、今日までに膨大な数の研究がなされてきた<sup>2</sup>。古くはブレンステッド酸やブレンステッド塩基を触媒として用いる条件でアルドール反応は実施されていたものの、本反応条件では複数の縮合パターンが存在する基質を用いた場合に反応が複雑化するという問題点を有していた。さらにアルドール成績体は本反応条件で比較的不安定であり、多重付加反応、生成物の脱水による  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の生成とそれに続くエノラートの Michel 付加反応、レトロアルドール反応といった様々な副反応を起こすため、目的のアルドール成績体を収率良く得ることが困難であった。1970年代に入り、リチウムエノラート<sup>3</sup>やシリルエノールエーテル<sup>4</sup>のようなエノラートを事前調製して用いることによりこれらの問題点が解決できることが報告されると、アルドール反応の有用性は劇的に向上した。

事前調製したエノラートを用いるアルドール反応は信頼性の高い方法論として現在でも広く用いられているものの、不可避な問題点を有する。それはエノラートを事前調製する際に化学量論量の活性化試薬やブレンステッド塩基を用いなければならず、化学量論量の廃棄物の生成が伴う点である。特に近年環境問題に注目が集まり、環境負荷の少ない化学反応の開発が望まれる中で、エノラートの事前調製を必要としない「ダイレクト」アルドール反応<sup>5</sup>の開発は重要な研究課題である。

アルドール反応は本来プロトン移動のみで進行する反応であり、化学量論量の廃棄物を生成する必要はない。しかしながら最も古典的な反応条件であるブレンステッド酸触媒やブレンステッド塩基触媒を用いた反応条件では上述のように多くの副反応が伴い、収率及び立体選択性が低下する。このような副反応を抑制するためには、より温和な条件で反応を実施することを可能とする、高活性な触媒を設計し用いる必要がある。

柴崎研究室ではルイス酸とブレンステッド塩基から調製される触媒を用いることにより、エノラートを事前調製する必要のない触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に成功している<sup>6</sup>。本触媒系においてはルイス酸とブレンステッド塩基が協奏的に機能して基質を活性化することにより、温和な条件下反応を進行させることができると考えられる。

しかしながら、このように開発された触媒的不斉ダイレクトアルドール反応は世界中で広く用いられているとは言い難いのが現状である。その原因として、使用する触媒が高価であることや、適用できる基質に制限があり、触媒的不斉ダイレクトアルドール反応後の変換工程が効率的でないことが挙げられる。すなわち単に触媒的であり廃棄物を生成しないというだけでは多くの化学者には受け入れられず、コストやその後の変換効率などで既存の手法よりも優れていることが求められているのである。

これらの現状を踏まえ、私は触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用いた thuggacin B の全合成 (第 1 章) と、 $\alpha$ -CF<sub>3</sub> 基を有するアミドの触媒的不斉アルドール反応の開発 (第 2 章) を行った。第 1 章では Evans アルドール反応<sup>7</sup>の代わりにチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応<sup>8</sup>を用いることでその後のチアゾール環構築を迅速に行い、チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応が単に触媒的であるだけでなく、その後の変換においても Evans アルドール反応よりも優れていることの実証を目指した。第 2 章では通常極めて不安定なエノラートを生成する必要のある、 $\alpha$ -CF<sub>3</sub> 基を有するカルボニル化合物のアルドール反応の開発を行った結果、本反応は銅触媒下進行し、生成物を高い立体選択性で与えることを見出した。特にエノラートが不安定な本反応においては、エノラートを事前調製するよりもアルデヒド存在下で触媒的に発生させ、即時に消費する方が遥かに合理的な戦略であるため、本反応を触媒化したことは大いに意義深く、今後の含フッ素化合物の合成研究において重要な知見になると考えられる。

以上の研究は触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の優位点を一部示したのみであるが、本研究が多くの有機化学者の目に留まり、今後の有機化学研究の発展に寄与することを願う。

## 本論

### 第1章 thuggacin B の触媒的不斉全合成

#### 第1節 研究背景

##### 1-1 thuggacin 類の単離と構造決定

thuggacin 類は *Sorangium cellulosum* So ce895 より単離された天然物である。Jansen は生物活性を指標に天然物の探索を行った結果、thuggacin A (**1**)、thuggacin B (**2**)、13-Me-thuggacin A (**4**) を単離するに至った<sup>9</sup> (Figure 1-1-1)。thuggacin A はメタノール中で徐々にトランスアシル化を起こし、thuggacin B 及び thuggacin C (**3**) が生成する。このトランスアシル化速度は基質の純度により変化し、例えば酢酸を痕跡量加えるだけでもこのトランスアシル化は完全に阻害されることが報告されている。また Jansen はプロトン間のカップリング定数と NOE を測定し、thuggacin A 及び C の配座解析を行うことで C7、C8、C10、C16-18 位の不斉炭素の相対配置を決定している。しかしながら、残りの不斉炭素 (C19-20) の相対配置、及び絶対配置は未決定であった。

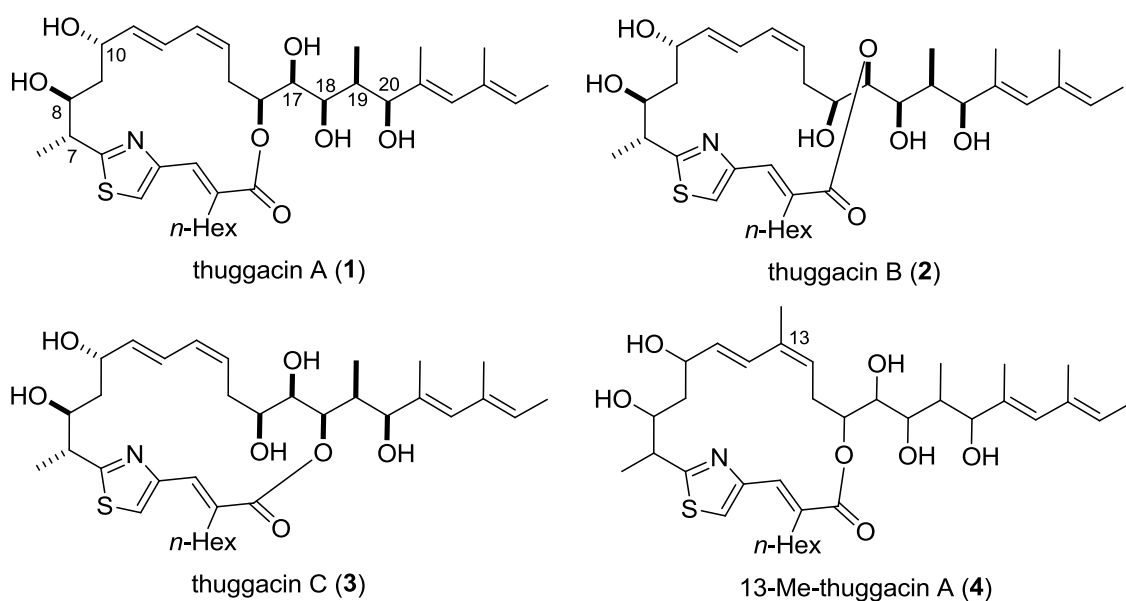
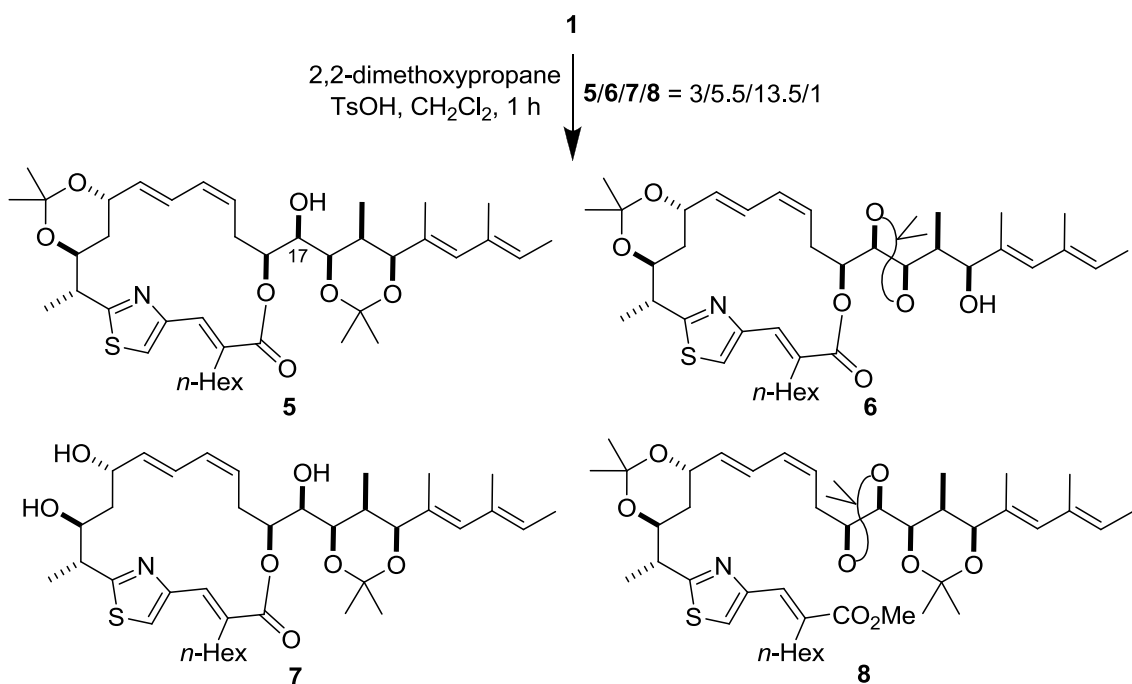


Figure 1-1-1. Structures of thuggacins.

これらの未決定な立体化学は 2008 年、Kirchning により決定された<sup>10</sup> (Scheme 1-1-1)。1 をトシル酸存在下、2,2-ジメトキシプロパンと反応させると、ビスアセトニド体 **5**、**6** に加え、モノアセトニド体 **7** とトリスアセトニド体 **8** が生成した。得られたアセトニド体のプロトン間のカップリング定数を測定することで側鎖部位の相対配置が決定された。さらに、**5** の 17 位水酸基を MTPA エステルに変換することにより、thuggacin A の絶対立体配置が決定された。





**Scheme 1-1-1.** Determination of stereochemistry of thuggacin A via acetonide formation.

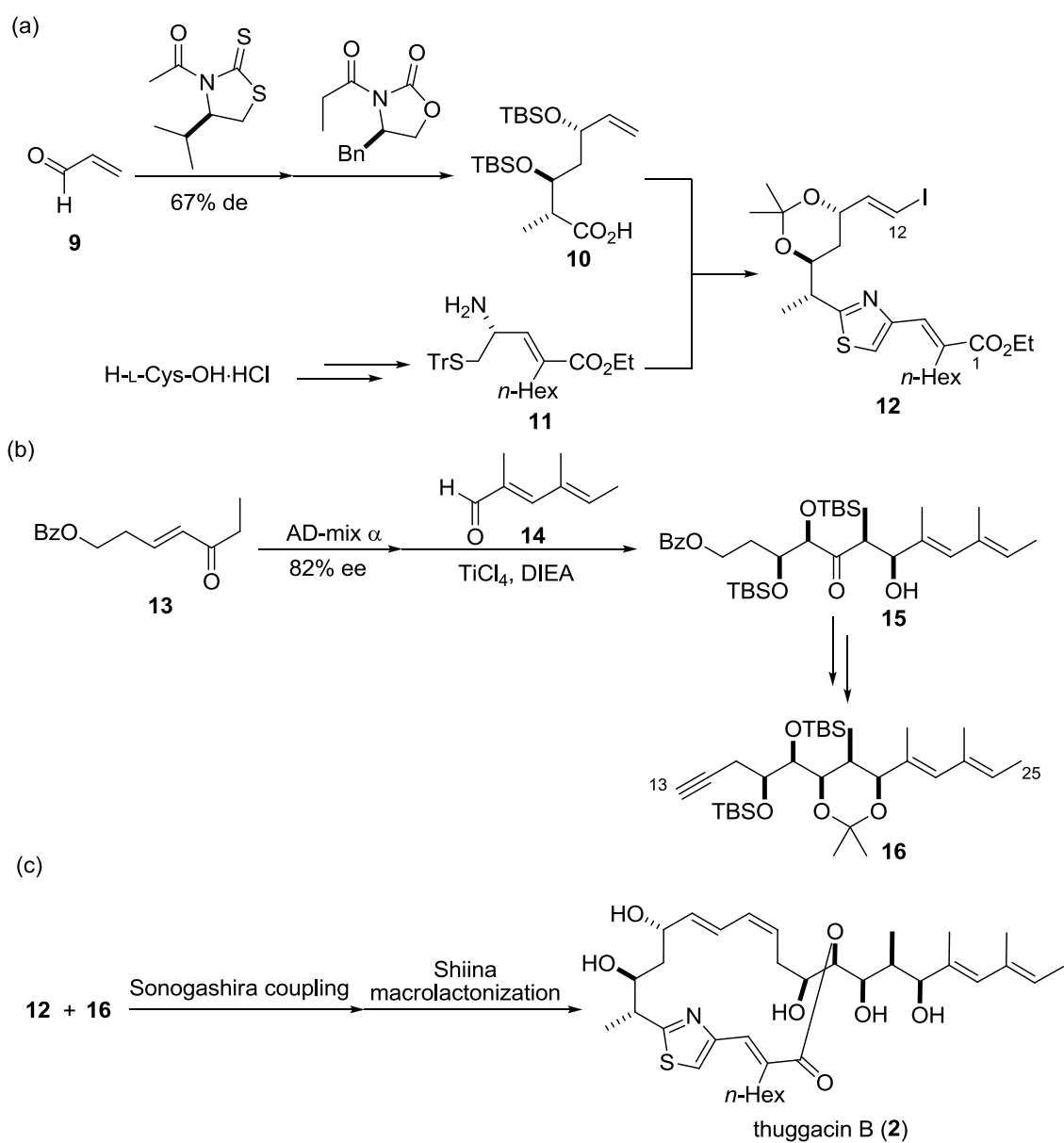
## 1-2 Kirschning による thuggacin B の全合成

Kirschning は 2008 年に thuggacin B の全合成を報告している<sup>11</sup> (Scheme 1-1-2)。最初に、アクロレイン **9** に対して不斉補助基を有する酢酸ユニット及びプロピオン酸ユニットを順次付加させることにより、所望の立体化学を有するカルボン酸 **10** を合成した。L-システイン塩酸塩より調製した中間体 **11** とカルボン酸 **10** の縮合によりアミド結合を形成し、さらに硫黄原子上の Tr 基の除去、分子内環化によるチアゾリン環の構築、チアゾリン環の酸化を順次行ってチアゾール環を構築し、C1-C12 フラグメント **12** へと導いた。

一方、Wittig 反応により得られるエノン **13** を AD-mix  $\alpha$  の不斉ジヒドロキシル化によりジオールとし、水酸基を保護した後にアルデヒド **14** とのアルドール反応を行うことで  $\beta$ -ヒドロキシケトン **15** を合成した。さらにケトンのジアステレオ選択的還元と末端アルキンの導入を経て C13-C25 フラグメント **16** を合成した。

以上のように得られた 2 つのフラグメントは菌頭カップリングと椎名マクロラクトン化により thuggacin B へ導かれているが、この詳細は第 5 節で述べるためここでは割愛する。

本合成は C1-C12 フラグメント **12** の立体化学制御に不斉補助基を用いなければならず、かつ立体選択性が 67% de と中程度である点、また C13-C25 フラグメント **16** の合成序盤で毒性の高いオスミウムを用いなければならぬため、大量合成が難しい点に改善の余地を残していると言える。



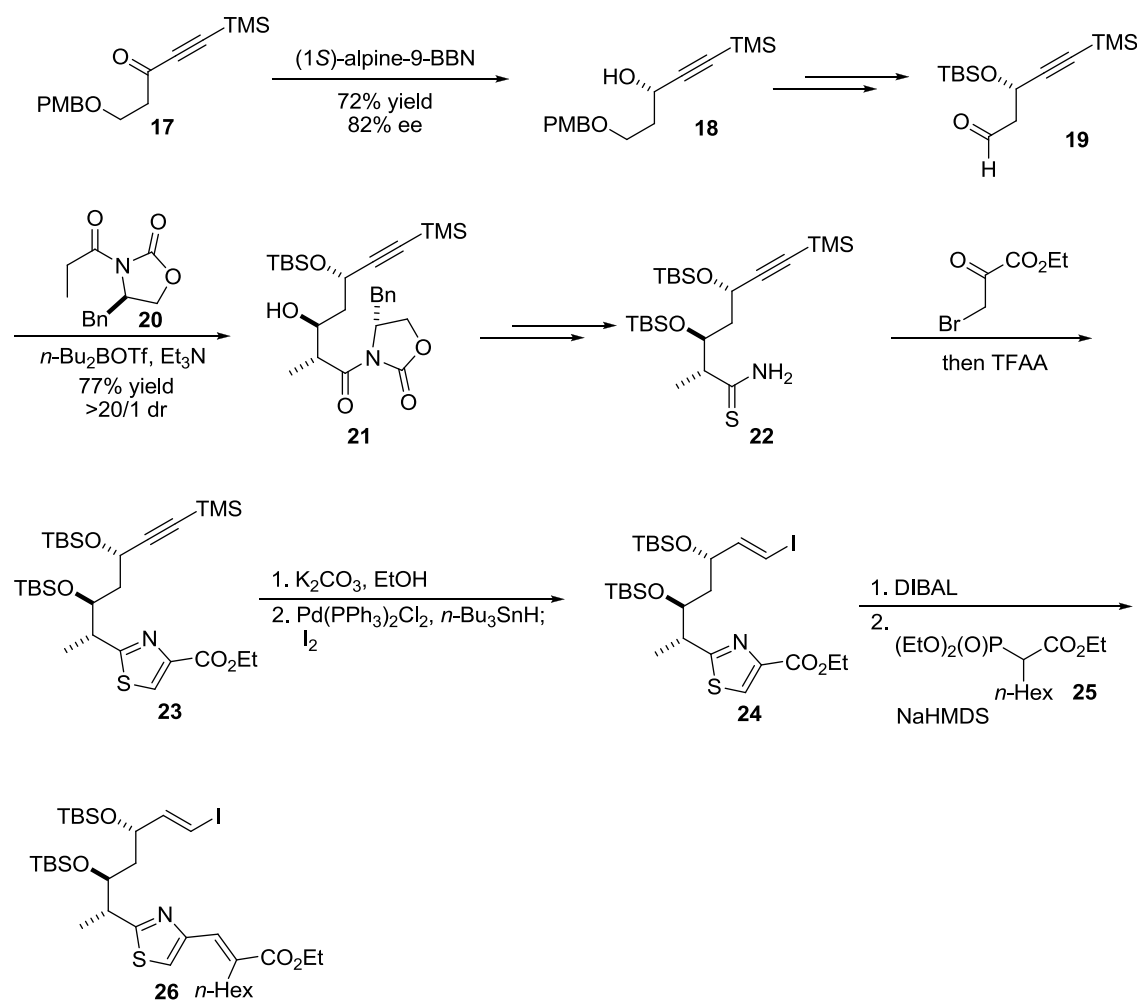
**Scheme 1-1-2.** Outline of Kirschning's total synthesis of thuggacin B. (a) Synthesis of C1-C12 fragment. (b) Synthesis of C13-C25 fragment. (c) Completion of the total synthesis.

### 1-3 Ye による C1-C12 フラグメントの合成研究

Ye はイノン **17** を出発原料とした C1-C12 フラグメント **26** の合成研究を報告した<sup>12</sup> (Scheme 1-1-3)。最初に **17** を (1*S*)-alpine-9-BBN を用いた Midland 還元<sup>13</sup> により 72% 収率、82% ee でアルコール **18** へ変換した。続く 3 工程の変換を経てアルデヒド **19** とした後、Kirschning らと同様に **20** を用いた Evans アルドール反応を行い、目的のアルドール体 **21** を良好なジアステレオ選択性 (>20/1) で得ている。次に **21** のイミド部位をチアゾール環に変換するため、

まず1級チオアミド **22** に変換し、さらにブロモピルビン酸エチルと反応させることでチアゾール **23** の合成に成功した。通常の Hantzsch チアゾール合成<sup>14</sup> の条件は  $\alpha$  位に不斉炭素がある場合エピメリ化が起こることが知られているが、TFAA を用いる変法<sup>15</sup> を適用することでこのエピメリ化の問題を回避している。**23** の TMS 基を除去した後、Pd 触媒条件下ヒドロスタニル化を行い、続いてヨウ素で処理することでビニルヨード **24** へ変換した。最後に DIBAL 還元と Honor-Wadsworth-Emmons 反応を行うことで C1-C12 フラグメント **26** の合成を完了した。

本合成では **17** の不斉還元により得られるアルコール **18** の光学純度が 82% ee と中程度であり、また Evans アルドール反応の後にイミド官能基をチアゾールに変換するためにカルボン酸、1級アミド、チオアミドを経由する必要があり多くの工程数が必要となっている。

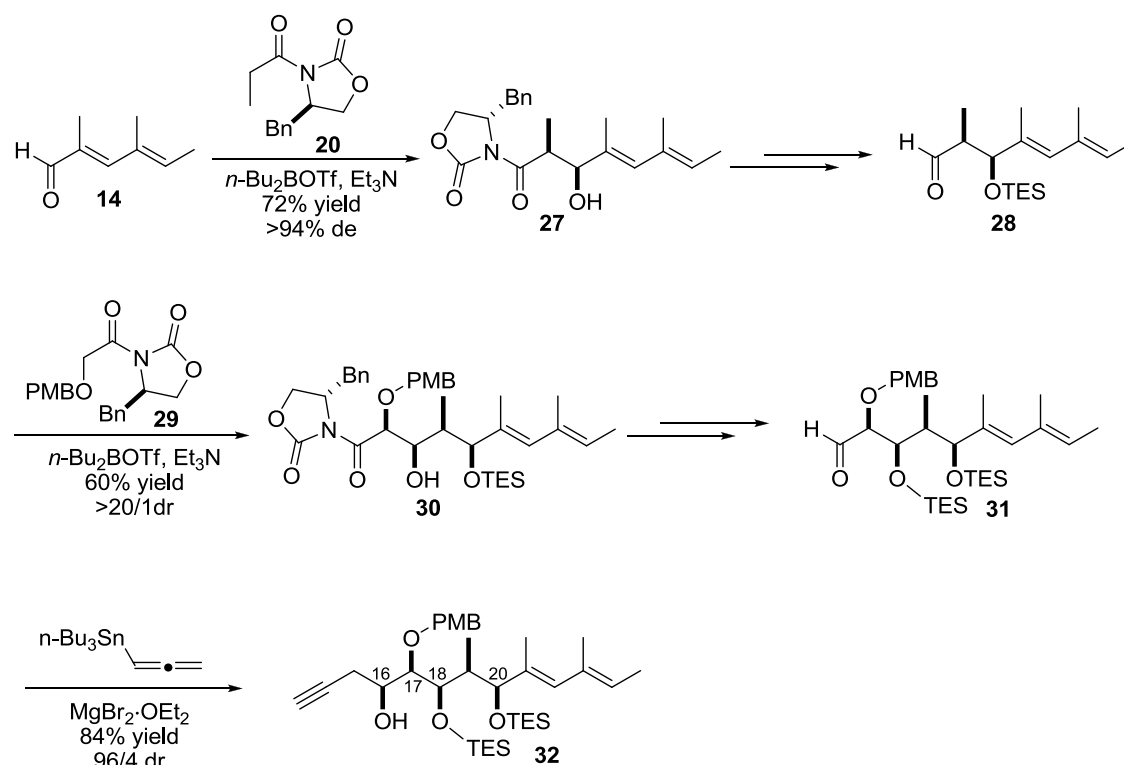


Scheme 1-1-3. Ye's synthesis of C1-C12 fragment.

#### 1-4 Niel による C13-C25 フラグメントの合成研究

Niel らは Evans アルドール反応を用いたシンプルな C13-C25 フラグメント **32** の合成を報告している<sup>16</sup> (Scheme 1-1-4)。文献既知のアルデヒド **14** を出発原料とし、**20** との Evans アルドール反応を行ってヒドロキシイミド **27** を良好なジアステレオ選択性で得ている。続く 3 工程の変換でアルデヒド **28** とした後、 $\alpha$  位に酸素官能基を有するイミド **29** を求核剤として 2 度目の Evans アルドール反応を行い、アルドール体 **30** を中程度の収率、及び良好なジアステレオ選択性で合成した。先程と同様にイミドのアルデヒドへの変換と 2 級水酸基の保護を行って **30** を **31** へ誘導し、最後に Mg 触媒条件下アレントリブチルすずを反応させると 96:4 のジアステレオ選択性でプロパルギル化が進行し、C13-C25 フラグメント **32** が得られた。

本合成ルートはヒドロキシ基の保護を 1 つずつ行っているため、C16-18 位のヒドロキシ基をそれぞれ異なる保護基で保護することができ、thuggacin A-C を容易に作り分けることができる点で優れている。しかしながら 2 度使用している Evans アルドール反応では化学量論量の不斉補助基 (キラル源)、ホウ素試薬及びアミン塩基が必要であるため、多くの廃棄物が生成され、環境調和性の観点から改善の余地を残している。



Scheme 1-1-4. Outline of Niel's synthesis of C13-C15 fragment.

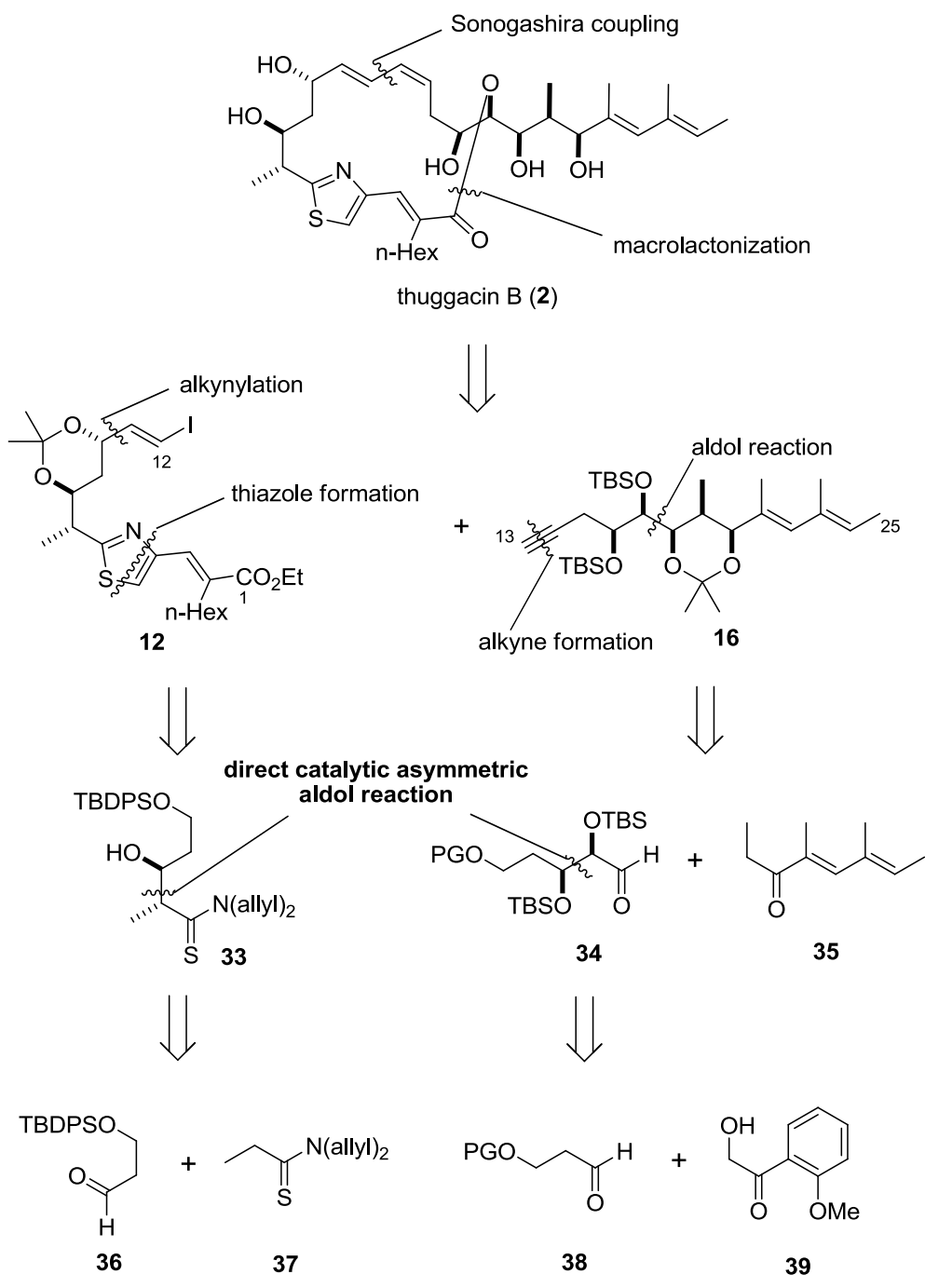
## 第2節 逆合成解析

第1節で述べたように、これまでの合成研究では不斉炭素の立体選択的な構築に Evans アルドール反応を用いている。本反応は信頼性の高い方法ではあるものの、化学量論量の不斉補助基及び活性化試薬を用いる必要があり、多くの廃棄物を出すという問題点を有する。一方、柴崎研究室では化学量論量の廃棄物を一切出さない、環境調和型の反応開発に取り組む中で、プロトン移動のみで進行する触媒的不斉ダイレクトアルドール反応をいくつか報告している<sup>6</sup>。そこで私は柴崎研究室で開発された触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用いて不斉炭素を立体選択的に構築し、廃棄物の少ない thuggacin B の合成を目指すこととした。

以上の考察を基に、逆合成解析を Scheme 1-2-1 に示す。マクロラクトン環は Kirschning らと同様<sup>11</sup>、C1-C12 フラグメント **12** と C13-C25 フラグメント **16** から菌頭カップリングとマクロラクトン化を用いて構築する計画を立てた。C1-C12 フラグメント **12** の末端 C2 ユニットはジアステレオ選択的なアルキニル化により導入することとし、チアゾール環はチオアミド基より変換できると考えると、**12** は  $\beta$ -ヒドロキシチオアミド **33** に逆合成される。**33** は柴崎研究室で開発された触媒的不斉ダイレクトアルドール反応<sup>8</sup>により合成可能と考えた。C13-C25 フラグメント **16** はアルデヒド **34** とケトン **35** のジアステレオ選択的アルドール反応と、それに続く官能基変換によるアルキンの導入により合成することとした。**34** のジオール部位は柴崎研究室により開発された  $\alpha$ -ヒドロキシケトン **39** の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応<sup>17</sup>により合成する計画を立てた。

本合成ルートの狙いと特徴は以下の通りである。

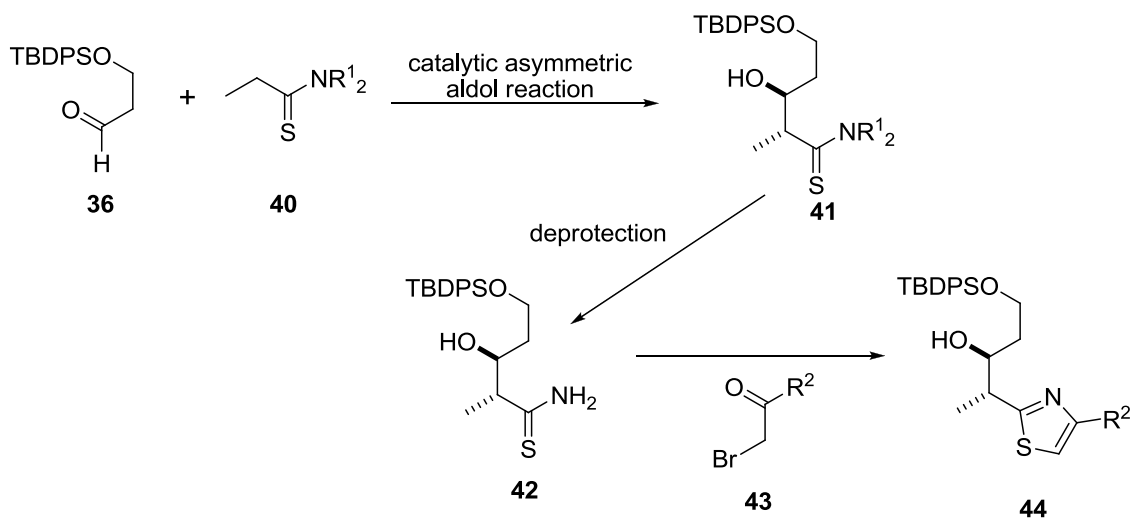
- ・不斉補助基を用いない、触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を使用することにより、廃棄物を極力減らすことを目標とする。
- ・チオアミド官能基に存在する窒素原子と硫黄原子を利用してチアゾール環を構築することで、高効率・高原子効率な C1-C12 フラグメントの合成を行う。全合成を報告した Kirschning、また C1-C12 フラグメントの合成研究を報告した Ye 共に Evans アルドール反応を行った後にチアゾール環構築を行っているが、この変換で5工程以上を要している。チオアミド基からチアゾール環への変換を効率良く行うことで、チオアミドのアルドール反応は単に触媒的であるだけでなく、その後の変換においても Evans アルドール反応よりも優れていることを示す。
- ・毒性の高いオスmiumではなく亜鉛触媒を用いたアルドール反応により *syn*-1,2-ジオール部位を構築し、低環境負荷な C13-C25 フラグメントの合成を行う。



**Scheme 1-2-1.** Retrosynthetic analysis.

### 第3節 C1-C12 フラグメントの合成

#### 3-1 チオアミド窒素原子上の保護基除去の検討



**Scheme 1-3-1.** Initially planned retrosynthesis of thiazole **44**.

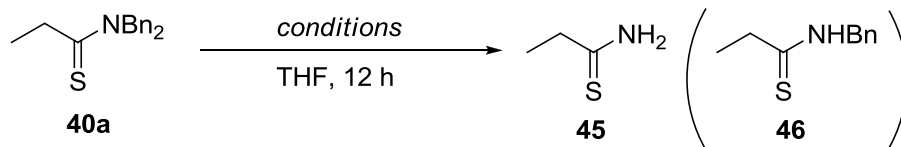
C1-C12 フラグメントのチアゾール環構築の初期計画を Scheme 1-3-1 に示す。最初にチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応により合成した 3 級チオアミド **41** を 1 級チオアミド **42** に変換し、さらにプロモケトン **43** と縮合してチアゾール環を構築することを計画した。アルドール反応においてチオアミド窒素原子上の保護基はアリル基が最適であることが報告されているが<sup>8</sup>、生成物のアリル基は除去が困難であることが柴崎研究室の先行研究で明らかとなっていたため、アリル基は本合成計画には適さない。そこで容易に除去が可能な保護基の探索を、モデル反応を用いて行うこととした。用いた保護基の選択基準を以下に示す。

- ・アルドール反応の際にチオアミドの反応性に影響を及ぼさないよう、アルキル基を保護基として用いる。
- ・脱保護条件に遷移金属触媒は用いない (チオアミドにより触媒が被毒化される)。
- ・脱保護条件に酸化的条件は用いない (チオアミドの硫黄原子が酸化される)。

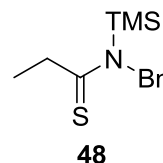
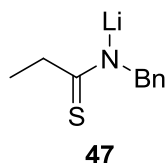
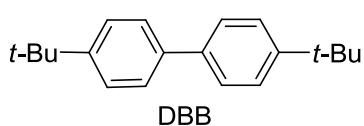
最初にベンジル基で保護されたチオアミド **40a** を合成し、還元的条件での脱ベンジル化反応を検討した (Table 1-3-1)。金属 Li と DBB より生成する LDBB<sup>18</sup> を用いて反応を行ったところ、望みの 1 級チオアミド **45** は得られず、ベンジル基が 1 つだけ除去された 2 級チオアミド **46** が生成した (entries 1-2)。この **46** は反応時間を延長すると消失することから、本反応条件において徐々に分解していることが示唆された。本反応が 1 段階目で停止する原因は中間体 **47** が電子豊富であり更なる還元を受けにくいことであると考え、次に TMSCl を添加して反応を行った (entry 3)。すなわち、中間体 **47** が TMSCl と反応すれば **48** となり、2 回目の脱ベンジル化が進行すると期待した。検討の結果、反応温度は  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  が最適であり、目的とする 1 級チオアミド **45** が 16% 収率で得られたが、これ以上反応条件を改善することができなかった。またリチウムナフタレニドを用いた条件<sup>18a,19</sup> では 2 級チオアミド **46**

のみが得られ、Birch 還元やヨウ化サマリウム (II) を用いた条件<sup>20</sup>では脱ベンジル化が進行しなかった(entries 4-7)。

**Table 1-3-1.** Removal of Bn group under reductive conditions.



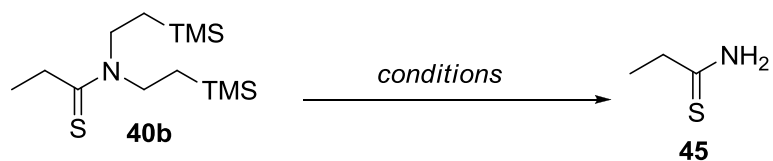
entry	conditions	yield (%)	
		45	46
1	Li (10 eq), DBB (10 eq), 0 °C	0	trace
2	Li (10 eq), DBB (0.5 eq), 0 °C	0	trace
3	Li (10 eq), DBB (0.5 eq), TMSCl, -20 °C	16	30
4	Li (10 eq), Naphthalene (0.5 eq), -20 °C	0	45
5	Li (10 eq), Naphthalene (0.5 eq), TMSCl, -20 °C	0	32
6	Na (excess), NH <sub>3</sub> , -78 °C	0	0
7	Sml <sub>2</sub> (5 eq), Et <sub>3</sub> N (20 eq), H <sub>2</sub> O (40 eq)	0	0



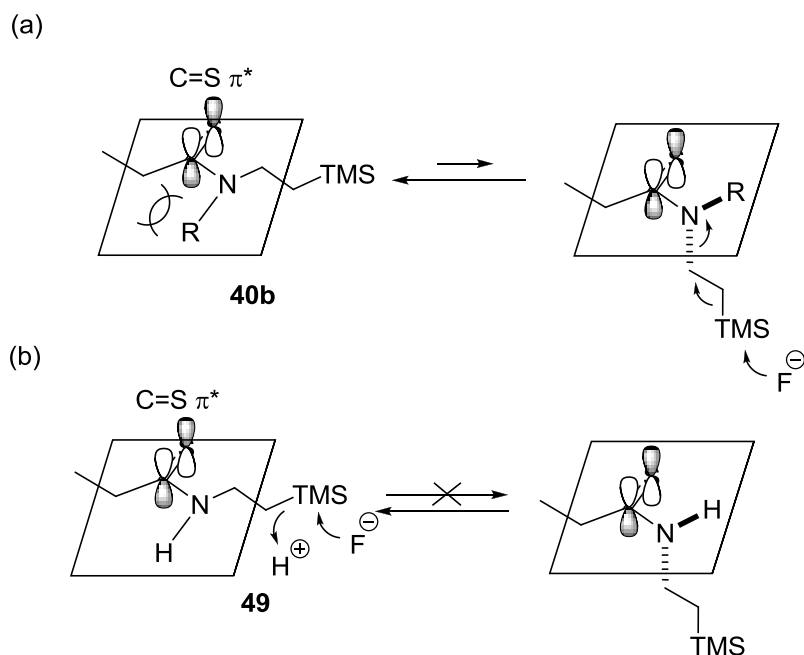
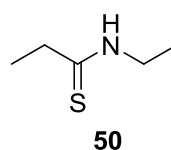
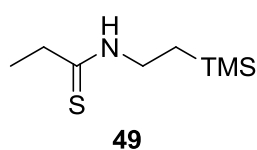
ベンジル基を収率良く除去することが困難であったため、次に2-(トリメチルシリル)エチル基で保護されたチオアミド **40b** をフッ化物イオンにより脱保護することを検討した (Table 1-3-2)。4 等量の TBAF を用い、THF 中 60 °C で加熱したところ、2-(トリメチルシリル)エチル基が 1 つだけ除去された化合物 **49** が生成した (entry 1)。溶媒を DMF に変更し反応温度を 100 °C まで上昇させると、**40b** は消失したが望みの 1 級チオアミド **45** は全く生成せず、代わりに **49** の脱トリメチルシリル化が進行し、**50** が得られた (entry 2)。さらにチオアミド基の脱離能の向上を目的にヨウ化銅を添加剤として加えて反応を行ったが、改善は見られなかった (entry 3)。**45** ではなく **50** が得られた理由は以下のように推定した。C-N 結合が切断されるためにはチオアミドの C=S π\* 軌道と C-N σ\* 軌道が平行になることが重要であり、**40b** ではその立体障害によりチオアミド C-N 単結合まわりの回転が比較的容易に起こるため、切断される C-N σ\* 軌道と C=S π\* 軌道が平行になることができる (Scheme 1-3-2a)。しかし、2 級チオアミド **49** は立体障害が少なくチオアミド C-N 単結合まわりの回転が起こりにくいため、脱トリメチルシリル化のみが進行する (Scheme 1-3-2b)。



**Table 1-3-2.** Removal of 2-(trimethylsilyl)ethyl group by the action of fluoride.



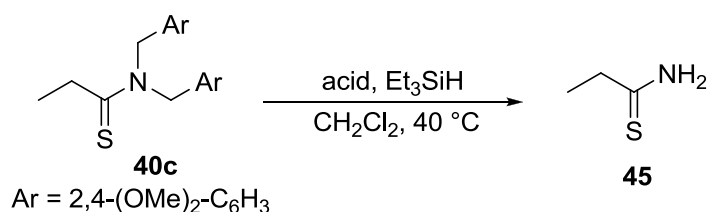
entry	conditions	outcome
1	TBAF (4 eq.), THF, 60 °C, 12 h	<b>40b</b> + <b>49</b> (~1:1)
2	TBAF (4 eq.), DMF, 100 °C, 36 h	<b>49</b> + <b>50</b> (~1:1)
3	TBAF (4 eq.), CuI, DMF, 100 °C, 36 h	<b>49</b> + <b>50</b> (~1:1)



**Scheme 1-3-2.** Possible reason for the formation of **50**. (a) Steric repulsion allows **40b** to form a conformer suitable for the removal of 2-(trimethylsilyl)ethyl group. (b) **49** favors the planar conformer, from which only desilylation takes place.

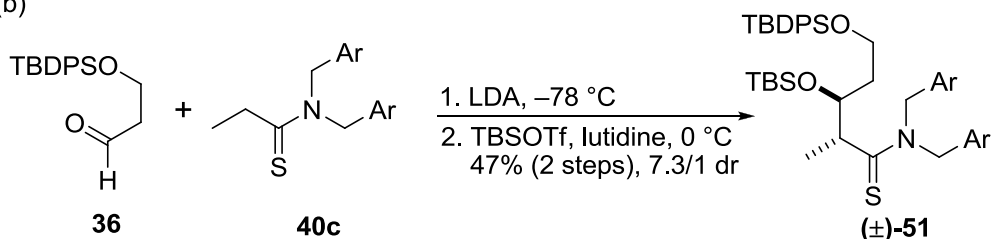
以上の考察から 2-(トリメチルシリル)エチル基を除去することは困難であると考え、次に 2,4-ジメトキシベンジル基を有するチオアミド **40c** を酸性条件下 1 級チオアミド **45** へ変換する検討を行った (Scheme 1-3-3a)。先行研究を踏まえ<sup>21</sup>、トリエチルシラン存在下、酸の検討を行ったところ、entry 2 に示すように TFA を用いた場合に脱保護が進行し、**45** が 43% 収率で得られた。収率は中程度ではあるものの望みのチオアミド **45** が得られたので、次に本基質に本反応条件を適用することとした。**36** と **40c** のアルドール反応を LDA を用いて行い、生じた水酸基を TBS で保護するとラセミ体の **51** が 47% 収率で得られた (Scheme 1-3-3b)。この **51** を TFA/トリエチルシランで処理したところ、望みの 1 級チオアミド **52** は全く得られず、基質の分解を招くのみであった (Scheme 1-3-3c)。この結果より酸性条件による脱保護は断念することとした。

(a)

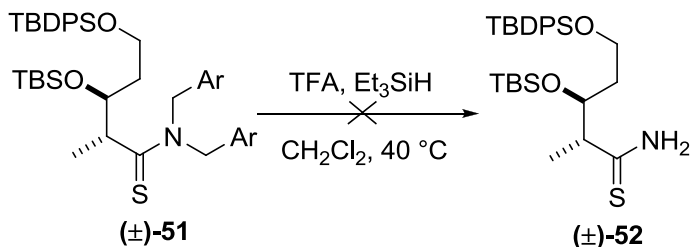


entry	acid	yield (%)
1	TfOH	0
2	TFA	43

(b)



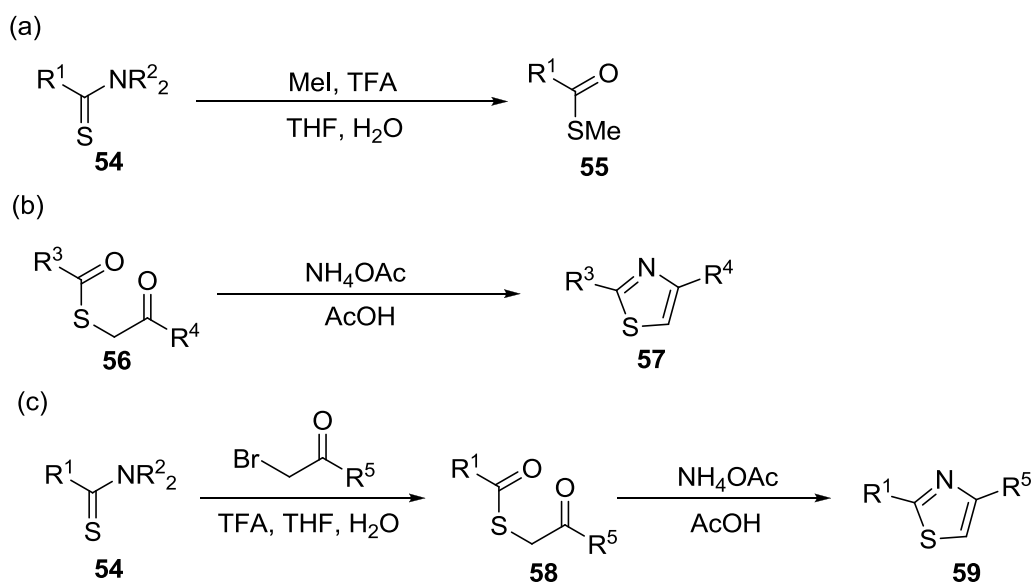
(c)



**Scheme 1-3-3.** Removal of 2,4-dimethoxybenzyl group under acidic conditions. (a) Investigation of a model reaction. (b) Synthesis of functionalized thioamide **51**. (c) Failed attempt at converting **51** to **52**.

### 3-2 チオエステルを経由するチアゾール合成

3級チオアミドを1級チオアミドに変換することは困難であったため、次にチオエステルを経由する合成法を検討した。その合成戦略を Scheme 1-3-4 に示す。3級チオアミド **54** は水存在下 MeI/TFA で処理をするとメチルチオエステル **55** へ変換できることが報告されており<sup>22</sup>、柴崎研究室でもチオアミドの変換法としてしばしば用いてきた<sup>23</sup>。またチオエステル **56** を酢酸中で酢酸アンモニウムと反応させるとチアゾール **57** が得られることが報告されている<sup>24</sup>。これらの知見より、**54** をブロモメチルケトンと反応させてチオエステル **58** を得ることができれば、続く酢酸アンモニウムとの反応によりチアゾール **59** が得られると考えた。



**Scheme 1-3-4.** Strategy to form a thiazole ring. Precedents for the formation of (a) methyl thioesters and (b) thiazoles. (c) Strategy to convert thioamides to thiazoles via thioester intermediates.

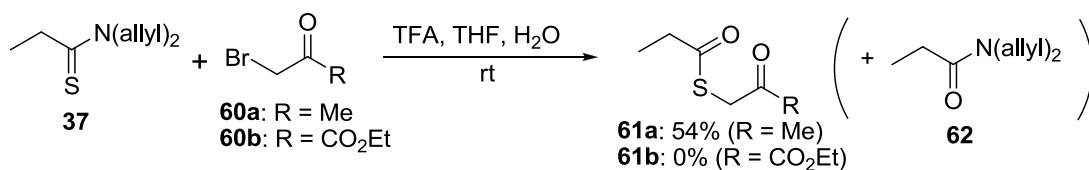
モデル基質としてアリル基で保護されたチオアミド **37** を用い、ブロモアセトン **60a** 及びブロモピルビン酸エチル **60b** をアルキル化剤としてそれぞれ反応を行ったところ、**60a** を用いた場合には望みのチオエステル **61a** が 54% 収率で得られたものの、**60b** を用いた場合にはチオエステル **61b** は全く得られなかった (Scheme 1-3-5a)。どちらの場合もアミド **62** が多く副生しており、この副反応が収率を落とす原因になっていると考えられる。Scheme 1-3-5b に示すように、本反応ではブロモケトンによるチオアミドの S-アルキル化と水の付加により中間体 **63** が生じるが、この中間体からアミンが脱離する経路とチオールが脱離する経路が存在する。特に **60b** のように R の電子求引性が高い場合、チオールが脱離する経路が優先されアミド **62** が多く生成すると考えられる。

以上の考察よりチオエステルを収率良くえることは困難であると考え、次に水非存在下、S-アルキル化とチアゾール環構築を一挙に行うワンポット合成を試みた。すなわち、チオアミド **37** のアルキル化を酢酸中・酢酸アンモニウム存在下行うことで、アルキル化とイミン形成を経て中間体 **64** が生成し、さらに環化反応が進行してチアゾール **65** が得られると期

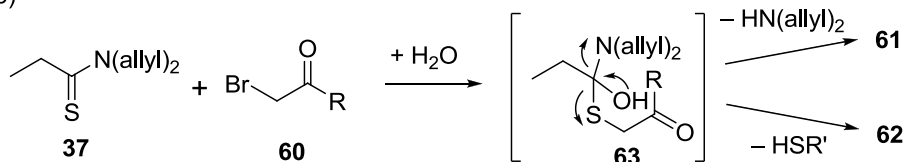
待した (scheme 1-3-5c)。本条件で実際に反応を行うと副生成物はほとんど生成せず、**65** が 51%収率で単離された (生成物の揮発性が高く収率が中程度にとどまっている)。

モデル基質で一定の成功が得られたので、次に本基質を用いてこの反応条件を検討することとした。**51** と同様にアルドール反応及び TBS 保護を行って **66** を合成し、**60a**、酢酸アンモニウム、酢酸を用いて反応を行ったところ、予想に反し反応は全く進行しなかった (Scheme 1-3-5d)。**66** は **37** よりも立体的にかさ高く *S*-アルキル化が起こりにくいことが原因であると考え、本手法によるチアゾール環構築は断念した。

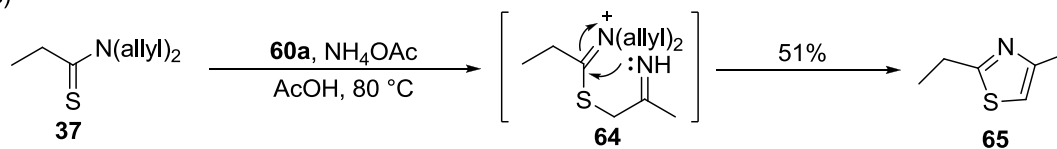
(a)



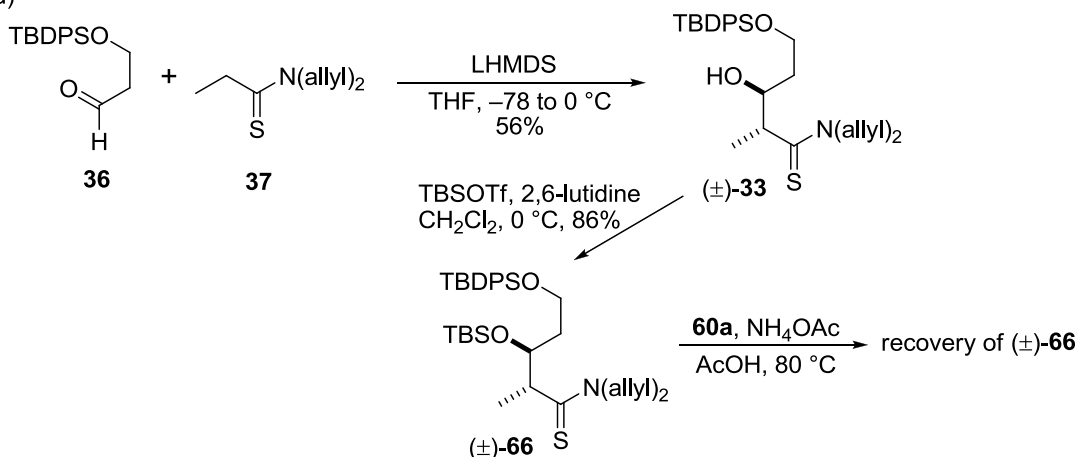
(b)



(c)



(d)

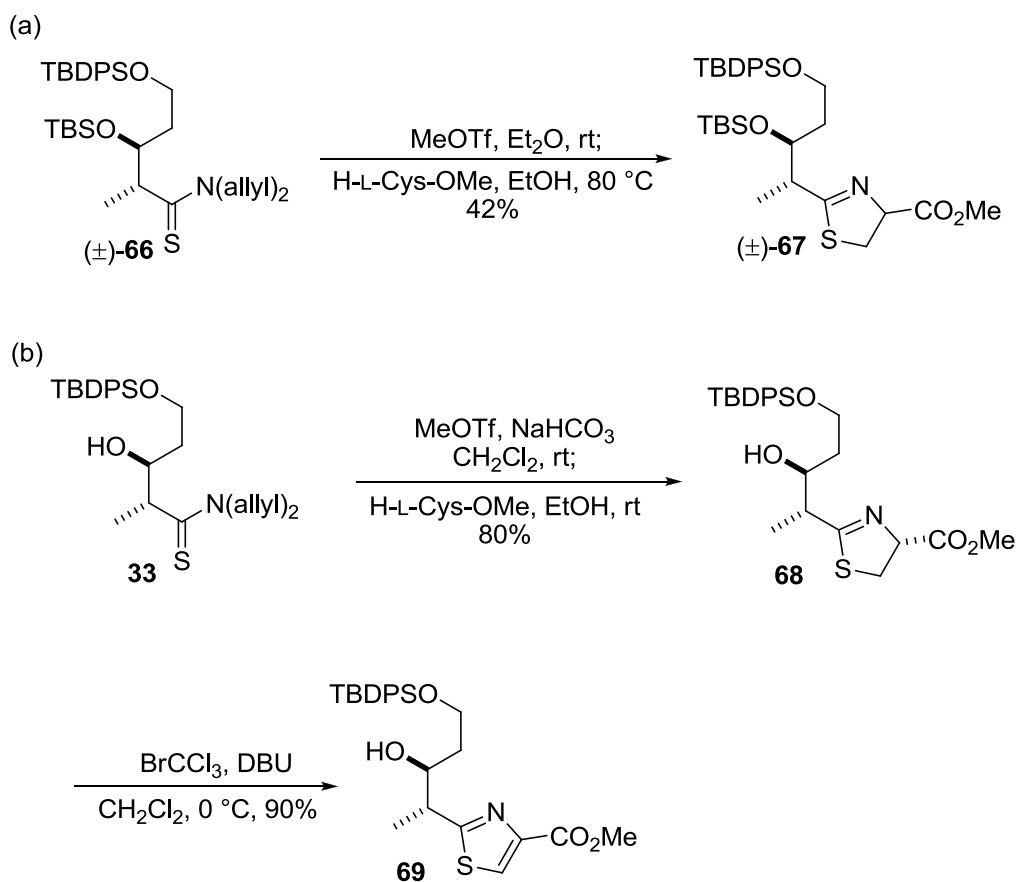


**Scheme 1-3-5.** (a) Model reaction to form ketothioesters **61**. (b) Mechanism of amide formation. (c) One-pot strategy to form thiazole **65**. (d) Failed attempt at converting **66** to a thiazole.

### 3-3 S-メチル化を経由するチアゾール環構築

チオアミドは S-メチル化を行うことで求電子的に活性化され、続けてアミノチオールと反応させるとチアゾリン環が形成されることが報告されている<sup>25,26</sup>。本手法はチオアミド由来の窒素原子及び硫黄原子が共に生成物のチアゾリン環に組み込まれないことから原子効率の観点からは望ましいものではないが、先述のチアゾール合成がいずれも良い結果を与えなかったため、本手法を検討することとした。

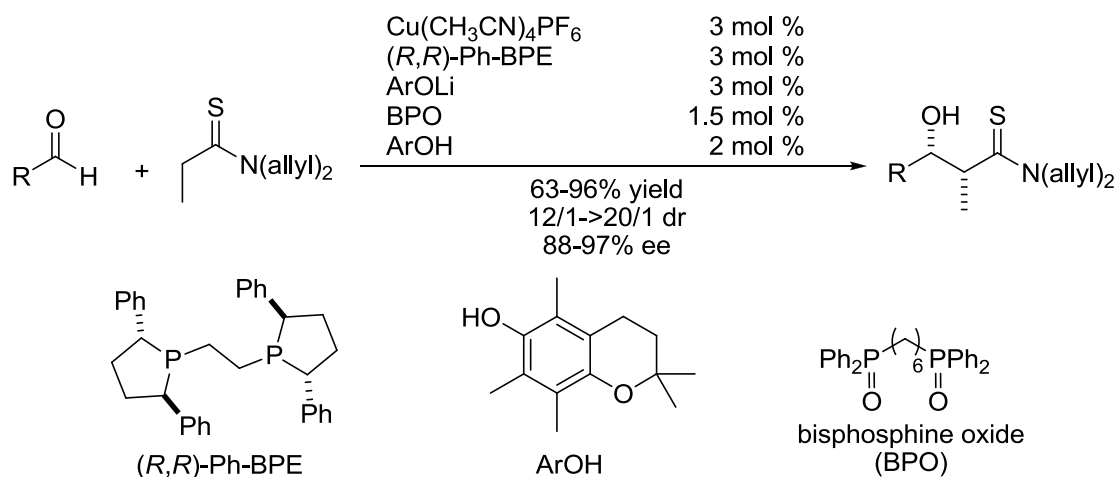
最初に 2 級水酸基が TBS 保護された **66** を MeOTf で処理し、続いてシステインメチルエステルを加えるとチアゾリン **67** が 42% 収率で得られた (Scheme 1-3-6a)。本反応では MeOTf で S-メチル化を行う際に TBS 基の除去を含むいくつかの副反応が起こり、収率が低下した。種々反応条件を検討した結果、無保護の水酸基を有するチオアミド **33** (光学活性体、合成は次項で述べる) を炭酸水素ナトリウム存在下塩化メチレン中で反応させた場合に副反応を最も抑制でき、続く L-システインメチルエステルとの反応を室温で行うとチアゾリン **68** が 80% 収率で得られた (Scheme 1-3-6b)。さらにこのチアゾリン **68** は既知の手法<sup>27</sup>により酸化し、チアゾール **69** へ変換することができた。



**Scheme 1-3-6.** Investigation of thiazole formation using (a) *O*-TBS-protected thioamide **66** and (b) *O*-nonprotected thioamide **33**.

### 3-4 チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応

チオアミドをチアゾール環へ高収率で変換することに成功したので、次に光学活性な **66** を合成するためチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の検討を行った。柴崎研究室では、銅触媒によるチオアミドの触媒的不斉アルドール反応を報告している<sup>8</sup>。本反応では銅触媒がチオアミドを選択的に活性化することで、アルデヒドよりも酸性度の低いチオアミド  $\alpha$  位が脱プロトン化を受けると考えられている。

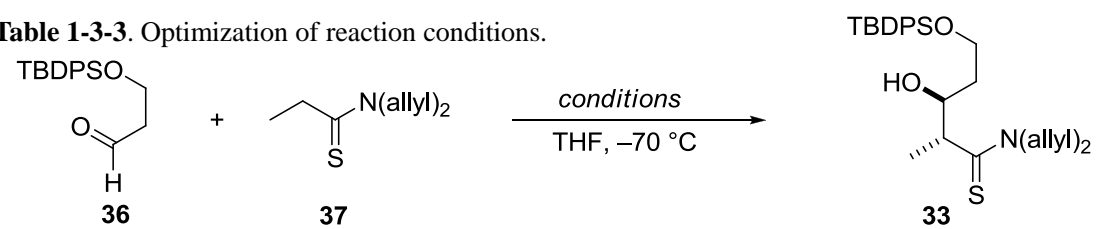


**Scheme 1-3-7.** Shibasaki's direct catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides.

本研究を踏まえ、アルデヒド **36** とチオアミド **37** を用いてアルドール反応の条件検討を行った (Table 1-3-3)。スタンダードな条件で反応を行ったところ、立体選択性は良いものの収率は 44% と中程度にとどまった (entry 1)。そこで Brønsted 塩基性を有する銅塩であるメシチル銅を用いて触媒を調製し反応を行うと収率が向上し (entry 2)、さらに 2,2,5,7,8-ペンタメチル-6-クロマノール (ArOH) を加えると収率は 85% に達した (entry 3)。しかしながら本反応条件ではエナンチオ選択性が 91% ee と若干低下しており、これは触媒の活性が高すぎることによるレトロ反応が原因であると推察した。そこで触媒量を 2 mol % に減じたところ、収率を損なうことなくエナンチオ選択性を向上させることに成功した (entry 4)。

メシチル銅を用いた触媒が従来の触媒よりも高い活性を示した一方でほぼ同一の立体選択性が得られた理由は以下のように考えられる (Scheme 1-3-8)。従来型触媒では LiOAr (II) は銅塩とのカチオン交換により CuOAr (I) との平衡状態にあり、実際に脱プロトン化を行う真の活性種は (I) であると考えられる。(I) はチオアミドとの配位により (III) を経由して銅エノラート (IV) を生成し、アルデヒドに付加して銅アルドラート中間体 (V) を与える。この中間体 (V) はリチウムアルドラート (VI) との平衡にあり、また (VI) はレトロ反応を起こしにくいことが分かっている<sup>8b</sup> ため、低反応性の中間体であると考えられる。すなわち、リチウムが存在する従来型触媒では低反応性の中間体 (II) や (VI) が平衡で生じるた

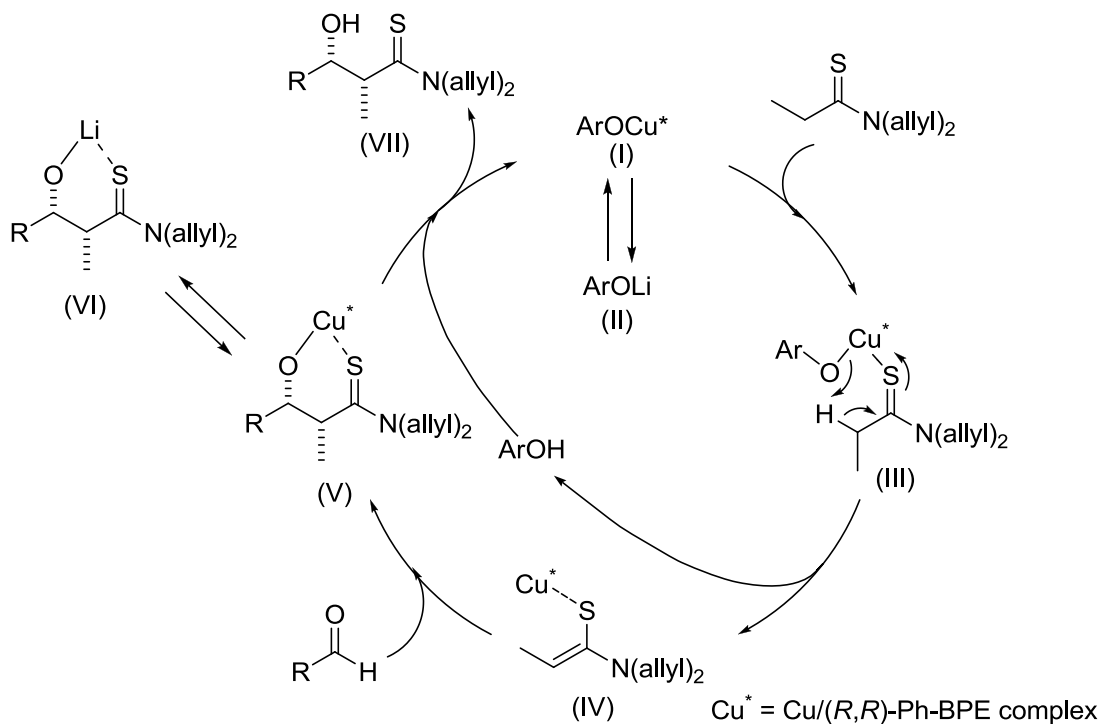
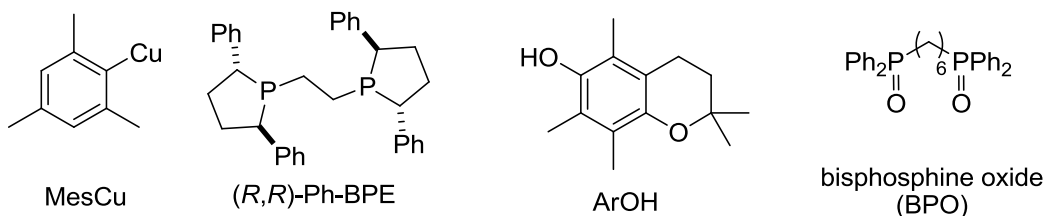
**Table 1-3-3.** Optimization of reaction conditions.



entry	conditions (mol %)	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	dr <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> (3), ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE (3) ArOLi (3), BPO (1.5), ArOH (2)	40	44	>20/1	93
2	MesCu (3), ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE (3)	24	56	>20/1	93
3	MesCu (3), ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE (3), ArOH (3)	24	85	>20/1	91
4	MesCu (2), ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE (2), ArOH (2)	24	84	>20/1	93

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of crude mixture.

<sup>b</sup>Isolated yield.

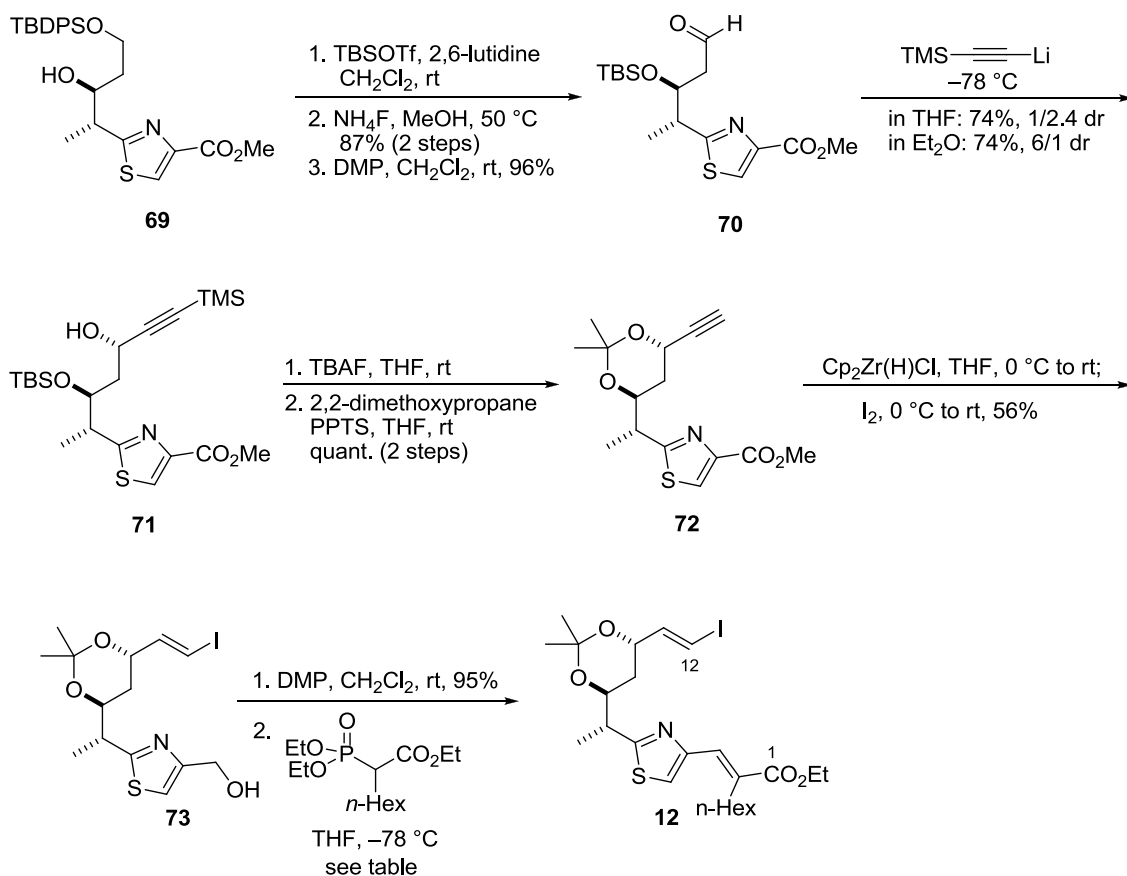


**Scheme 1-3-8.** Possible reaction mechanism of catalytic asymmetric aldol reaction of thioamides.

めに反応活性種の濃度が低くなり、反応速度が低下する。その一方で C-C 結合形成のステップは同じ中間体 (IV) から進行しているため、どちらの触媒を用いても同様の立体選択性が得られる。

### 3-5 C1-C12 フラグメント **12** の合成

触媒的不斉ダイレクトアルドール反応とそれに続くチアゾール環構築により得られた **69** を用いて C1-C12 フラグメント **12** の合成を行った (Scheme 1-3-9)。最初に 2 級水酸基を TBS エーテルとして保護し、続いて TBDPS 基の除去、さらに生じたアルコールの酸化を行ったアルデヒド **70** へ導いた。このアルデヒドに対するアルキニル化をリチウムトリメチルシリルアセチドを求核剤として用いて検討したところ、THF 中では望みでないジアステレオ



entry	reaction scale (mmol)	base	yield (%) <sup>a</sup>	<i>E/Z</i> <sup>a</sup>
1	0.010	LHMDS	91	10.5/1
2	0.010	NaHMDS	quant.	4.7/1
3	0.010	KHMDS	93	4.0/1
4	1.0	LHMDS	93 <sup>b</sup>	6.0/1

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of crude mixture.

<sup>b</sup>Isolated yield.

**Scheme 1-3-9.** Synthesis of C1-C12 fragment **12**.



マーが優先的に生成したが、ジエチルエーテル中では望みのジアステレオマーが主生成物として 6:1 のジアステレオ選択性で得られた。71 のシリル基を TBAF にて除去し、生じた 1,3-ジオールをアセトニドとして保護して 72 へ誘導した。<sup>1</sup>H NMR 解析の結果、72 ではエチニル基がアキシアルに位置した配座を取っている一方で、アルキニル化工程で副生したジアステレオマーより誘導した *epi*-72 ではエチニル基がエクアトリアルに位置した配座を取っていることが分かり、プロパルギル位の立体化学を決定することができた (Figure 1-3-1)。72 に Schwartz 試薬を作用させてヒドロジルコニウム化し、ヨウ素で後処理してアルケニルヨードへ変換すると、予想に反してメチルエステルが還元され、1 級アルコール 73 が生成した。通常 Schwartz 試薬はエステルを還元しない<sup>28</sup>ことが知られているため、チアゾールの窒素原子がジルコニウムに配位することによりエステルの還元が促進されていると考えられる。1 級アルコールを Dess-Martin 酸化してアルデヒドとした後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応の検討を行った。0.010 mmol のアルデヒドを用いて種々塩基のスクリーニングをした結果、LHMDS が最も良い選択性で 所望の (*E*)-オレフィン 12 を与えた (entries 1-3)。そこで反応スケールを 1 mmol にスケールアップして同じ条件で反応を実施したところ、恐らく試薬添加時に反応液内温が上昇したために *E/Z* 選択性が若干低下してしまったが、thuggacin B の合成を続けるのに十分な量の C1-C12 フラグメント 12 を得ることができた (entry 4)。

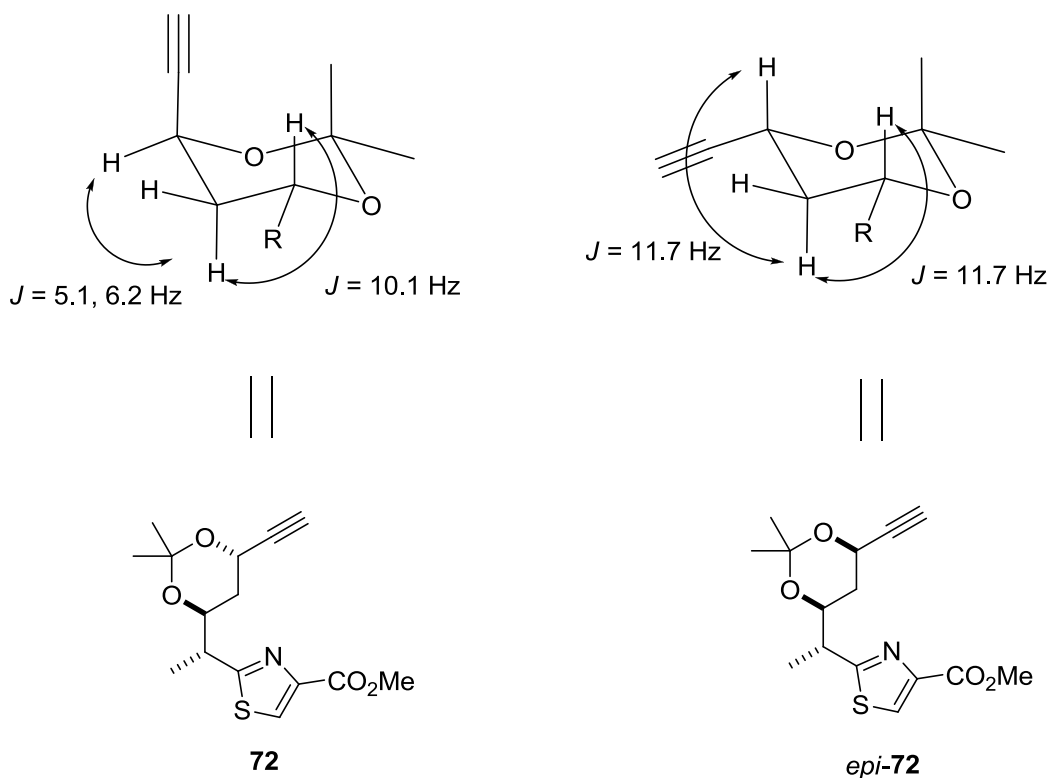


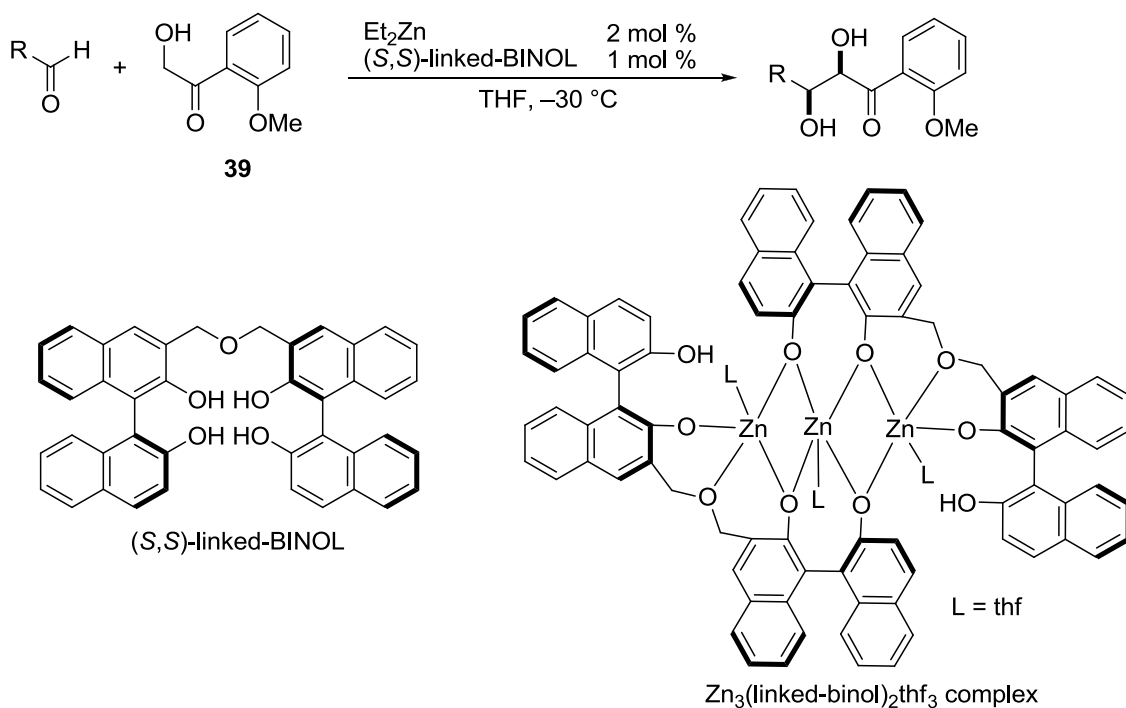
Figure 1-3-1. Determination of stereochemistry

## 第4節 C13-C25 フラグメントの合成

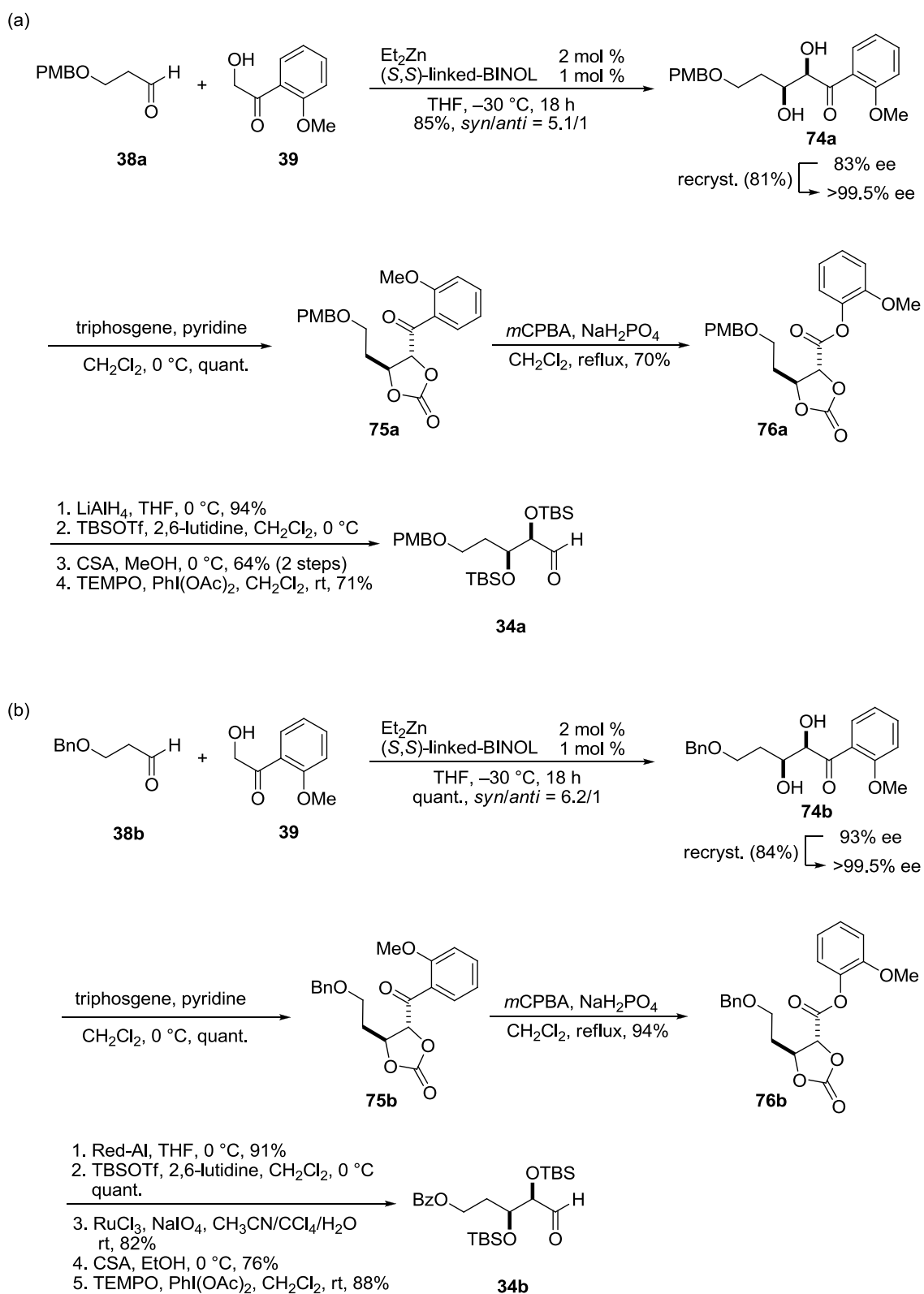
### 4-1 アルデヒド **34** の合成

柴崎研究室ではヒドロキシケトン **39** を求核剤とする触媒的不斉アルドール反応を報告している<sup>17</sup> (Scheme 1-4-1)。本反応の触媒はジエチル亜鉛と linked-BINOL を用いて調製され、THF 溶液中では亜鉛と配位子が 3:2 の錯体構造を取っていることが X 線結晶構造解析及び NMR 解析により判明している。この触媒を用いて PMB 保護されたアルデヒド **38a** とヒドロキシケトン **39** のアルドール反応を行ったところ、中程度の立体選択性でジヒドロキシケトン **74a** が得られた (Scheme 1-4-2a)。再結晶により光学的に純粋な **74a** とした後、トリホスゲンを用いてジオールを環状カーボネート **75a** へ変換した。次に *m*CPBA を用いた Baeyer-Villiger 酸化を検討したところ、再現性が悪く副生成物も多く生成することが判明した。種々検討の結果、市販の *m*CPBA を分液と再結晶により精製した後に反応に用いると再現性と収率が向上し、エステル **76a** が 70% 収率で得られた。LiAlH<sub>4</sub> によりカルボニル基を還元してトリオールとした後、水酸基の TBS 保護、1 級シリルエーテルの選択的脱保護、さらに生じた 1 級アルコールの酸化を行ってアルデヒド **34a** を合成した。

次に同様の手法によりベンゾイル基で保護されたアルデヒド **34b** の合成を行った (Scheme 1-4-2b)。ベンジル基で保護されたアルデヒド **38b** を出発原料とし、上記と同様の変換を行ってエステル **76b** を合成した。**76b** のカルボニル基の還元は Red-Al を用いて行い、生成したトリオールを TBS 保護した後、四酸化ルテニウムによりベンジル基を酸化してベンゾイル基へ変換した。最後にシリル基の除去とアルコールの酸化によりアルデヒド **34b** を合成した。



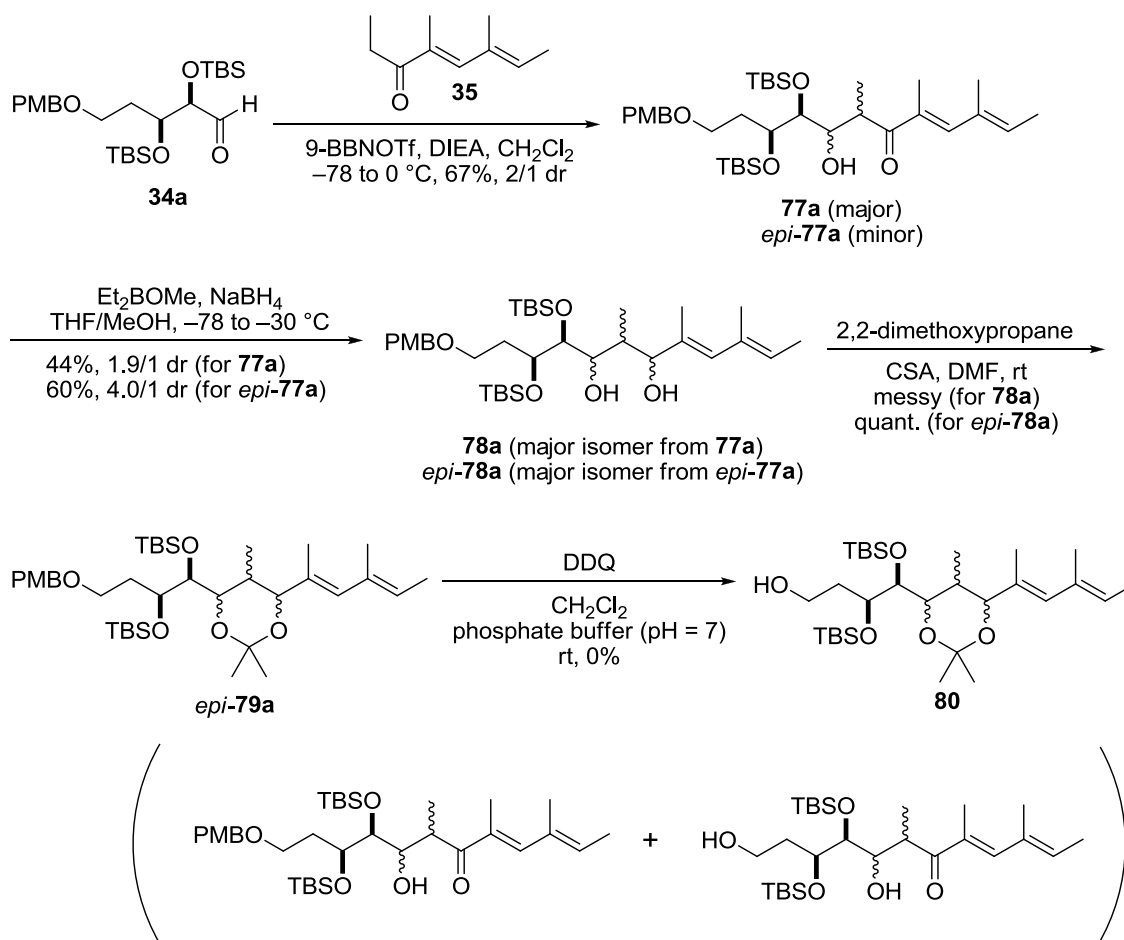
Scheme 1-4-1. Direct catalytic asymmetric aldol reaction of hydroxyketone **39**.



**Scheme 1-4-2.** Synthesis of aldehydes **34**.

#### 4-2 PMB 保護体 **34a** を用いた C13-C25 フラグメントの合成

PMB で保護されたアルデヒド **34a** とケトン **35** のアルドール反応を 9-BBN トリフラートを用いて行くと、2 種類のジアステレオマー (**77a** と *epi-77a*) が 2:1 の割合で生成した (Scheme 1-4-3)。生成物の立体化学は未決定であるが、次項で述べるベンゾイル保護体 **34b** を用いた変換反応の結果から類推すると、*epi-77a* が所望のジアステレオマーである。これらの 2 つのジアステレオマーを分離後、ジエチルエトキシボランをキレート剤とした還元条件<sup>29</sup>によりケトンを還元すると、ジアステレオ選択性は良くないものの **77a** から **78a** が、また *epi-77a* から *epi-78a* がそれぞれ主生成物として得られた。次にジオールの保護を酸性条件下 2,2-ジメトキシプロパンを用いて行くと、**78a** からは複雑な混合物が得られるのみであったが、*epi-78a* からは収率良くアセトニド体 *epi-79* が得られた。このようにして得られた *epi-79a* に対し、DDQ を用いた PMB 基の除去を検討しところ、目的のアルコール **80** は全く生成せず、ジエンのアリル位が酸化された副生成物を与えるのみであった<sup>30</sup>。アリル位が酸化された副生成物は PMB 基が残存している物と除去された物との混合物であったことからアリル位酸化は PMB 基の除去よりも反応速度が大きいことが示唆された。そこで DDQ



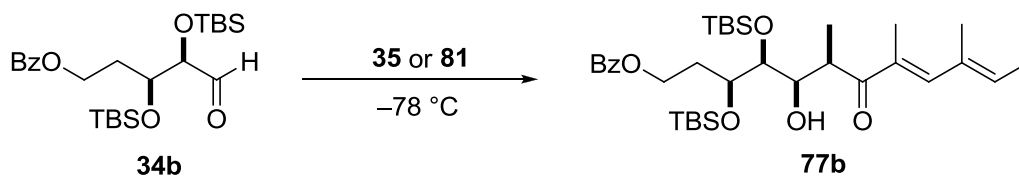
Scheme 1-4-3. Attempted synthesis of C13-C25 fragment starting from **34a**.

による PMB 基の除去は断念し、その他の脱保護条件を検討した。しかしながら CAN を用いた酸化条件では複雑な混合物となり、Birch 還元条件では反応は全く進行しなかった。そこで未だ検討の余地は残るものの、PMB 保護体 **34a** からの合成を断念し、ベンゾイル保護体 **34b** からの合成を検討することとした。

#### 4-3 ベンゾイル保護体 **34b** を用いた C13-C25 フラグメントの合成

最初にベンゾイル基で保護されたアルデヒド **34b** を求電子剤、**35** を求核剤として用いてアルドール反応の検討を行った (Table 1-4-1)。なお生成物の立体化学は後の変換反応により決定している。LHMDS を塩基として用いた場合には望みでないジアステレオマーが優先して生成した (entry 1)。NaHMDS や KHMDS を用いた場合は所望のジアステレオマーが優先的に生成したものの、副生成物も多く生成し、低収率にとどまった (entries 2-3)。9-BBN トリフラートをを用いる条件では entry 1 の場合と同様に望みでないジアステレオマーが優先し

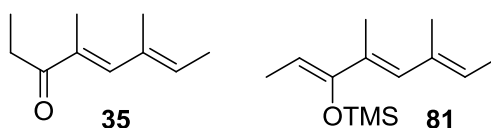
**Table 1-4-1.** Optimization of reaction conditions.



entry	conditions	yield (%) <sup>a</sup>	
		desired isomer	other diastereomers
1	<b>35</b> , LHMDS, THF	trace	78
2	<b>35</b> , NaHMDS, THF	24	ND
3	<b>35</b> , KHMDS, THF	26	ND
4	<b>35</b> , 9-BBNOTf, DIEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	11	22
5	<b>35</b> , TiCl <sub>4</sub> , DIEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ND	ND
6	<b>35</b> , LHMDS, TMEDA, THF	6	88
7	<b>35</b> , KHMDS, toluene	trace	50
8	<b>35</b> , KHMDS, Et <sub>2</sub> O	trace	29
9	<b>35</b> , KHMDS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ND	ND
10	<b>81</b> , TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ND	90
11	<b>81</b> , SnCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ND	20
12	<b>81</b> , BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -40 °C	49 <sup>b</sup>	16 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of crude mixture.

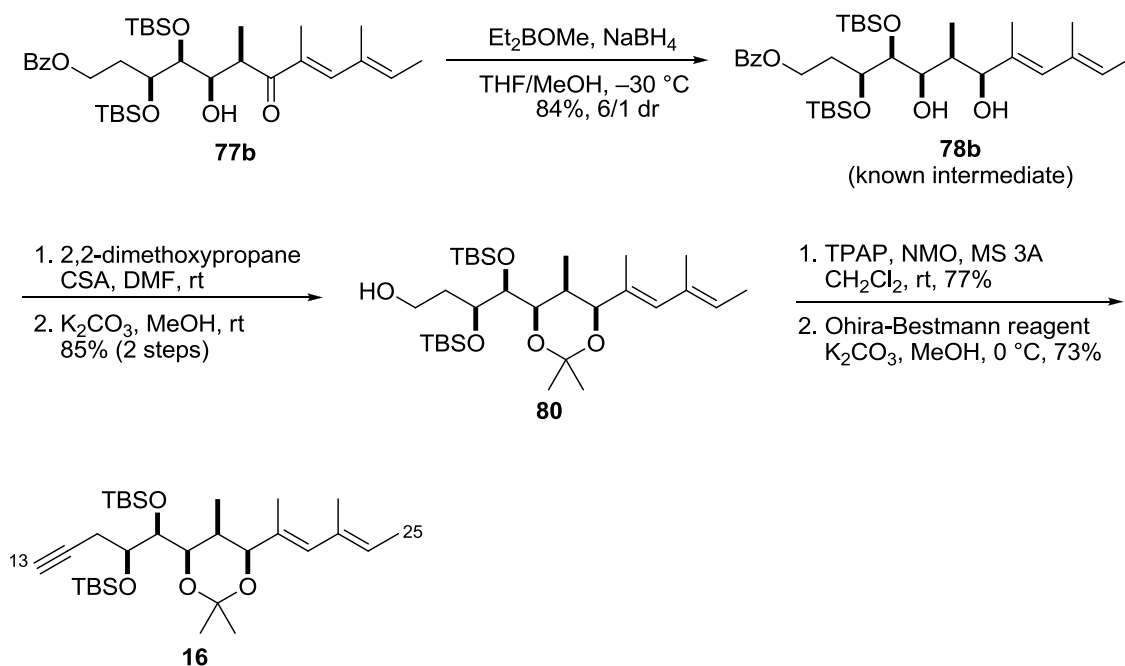
<sup>b</sup>Isolated yield.



て生成した (entry 4)。四塩化チタンを用いた場合にはケトン **35** は消失するもののアルドール体の生成は観測されなかった (entry 5)。リチウムの配位子として TMEDA を加え、反応性の変化を期待したが、望みのジアステレオマーは 6% 収率にとどまった (entry 6)。これまでで最も良い結果を与えた KHMDS を塩基として用い、溶媒の検討を行ったが、THF 以外の溶媒を用いた場合には所望のジアステレオマーはほとんど生成しなかった (entries 7-9)。

以上の検討から通常のアldール反応の条件では良好なジアステレオ選択性で **77b** を得ることが困難であると考え、次に向山アldール反応の検討を行った。ケトン **35** をシリルエノールエーテル **81** へ変換し、種々のルイス酸を検討したところ、四塩化チタンや四塩化すずを用いた場合には所望のジアステレオマーは全く生成しなかったものの (entries 10-11)、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いた場合に所望のジアステレオマーが優先的に生成し、49% 収率で単離することができた (entry 12)。

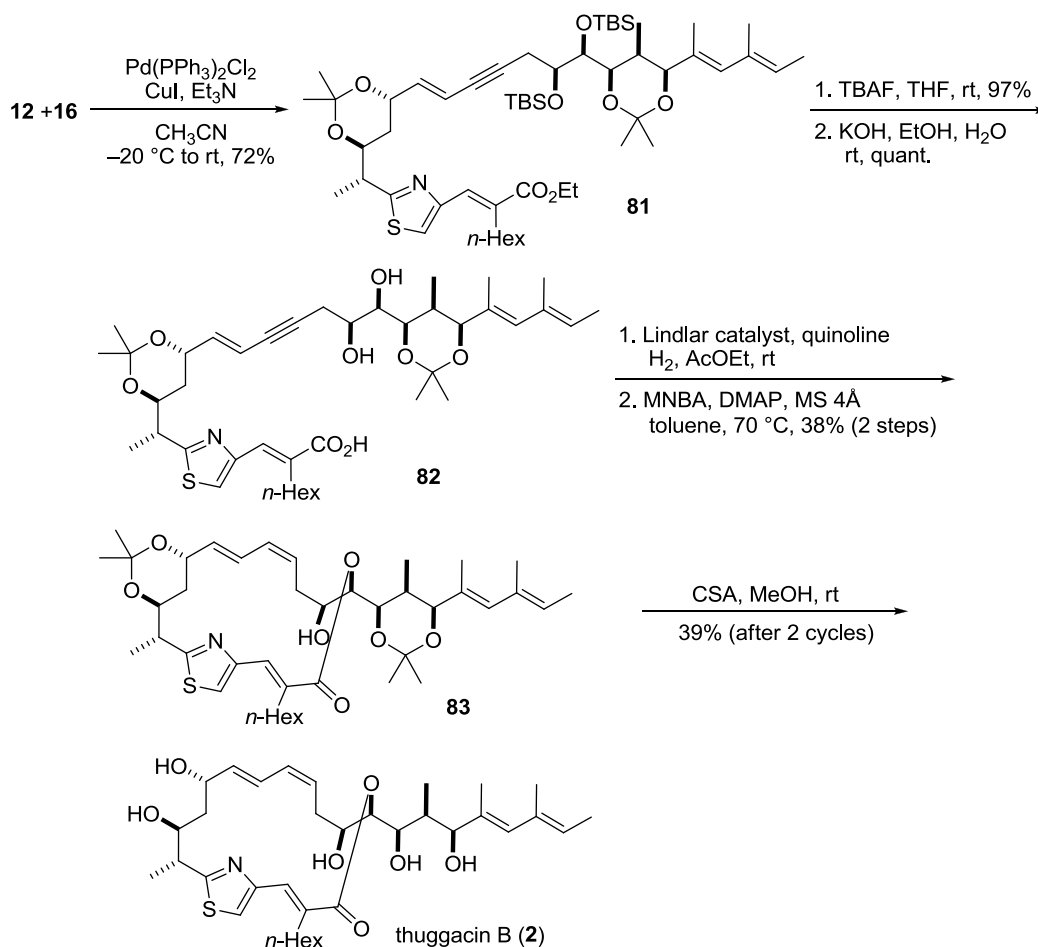
得られたアldール体 **77b** を用いて C13-C25 フラグメント **16** の合成を行った (Scheme 1-4-4)。77b にジエチルメトキシボラン存在下  $\text{NaBH}_4$  を作用させると 6:1 のジアステレオ選択性でジオール **78b** が得られた。このジオールは Kirschning らにより報告されている合成中間体<sup>11</sup> であり、合成品のスペクトルデータが報告されているものと一致していることから生成物が所望の立体化学を有していることが確認された。最後に Kirschning らの報告に従ってジオールの保護と末端アルキンの導入を行い、C13-C25 フラグメントの合成を完了した。



Scheme 1-4-4. Synthesis of C13-C25 fragment **16**.

## 第5節 thuggacin B の合成

これまでに合成したフラグメント **12** と **16** を用い、Kirschning が報告した反応条件<sup>11</sup> に若干の改良を加えて thuggacin B の合成を行った (Scheme 1-4-5)。最初に **12** と **16** の菌頭カップリングにより 1,3-エンイン **81** を得た後、シリル基の除去とエステルの加水分解を行ってジヒドロキシ酸 **82** へ誘導した。次にアルキンの部分還元を Lindlar 触媒を用いて行ったが、Kirschning が報告したピリジン添加剤として用いる条件では目的の *cis*-オレフィン は 30% 程度しか生成していないことが粗製生物の <sup>1</sup>H NMR 解析により判明した。そこで種々条件を検討した結果、添加剤としてはキノリンが最適であった。得られた *cis*-オレフィン は未反応の **82** 及び過剰還元が進行した副生成物との混合物であったが、これを精製することなく椎名試薬によるマクロラクトン化の条件で反応させたところ、所望のマクロラクトン **83** が 2 工程 38% 収率で得られた。最後に CSA を用いてアセトニドの脱保護を行った。thuggacin B は本反応条件で徐々に脱水反応を起こして分解することが Kirschning により報告されており、実際に私が反応を行った際にも質量分析によりこの分解反応を確認した。そこで Kirschning と同様、反応を一度停止して thuggacin B を分離した後に未反応分を同じ条件で反応させた。2 サイクル後の thuggacin B の合計収率は 39% となり、thuggacin B の全合成を達成した<sup>31</sup>。



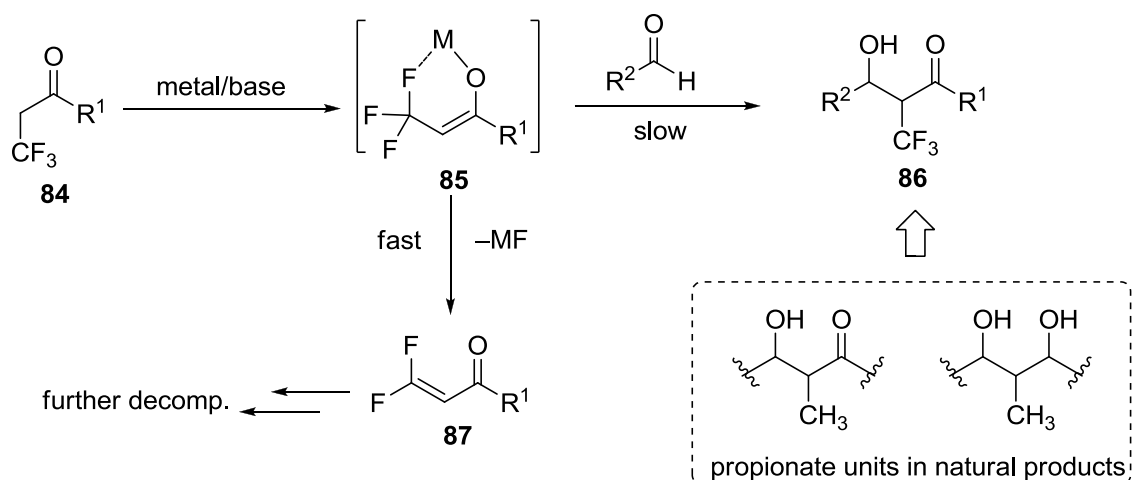
Scheme 1-4-5. Completion of the total synthesis of thuggacin B (**2**).

## 第2章 $\alpha$ -CF<sub>3</sub>基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

### 第1節 研究背景

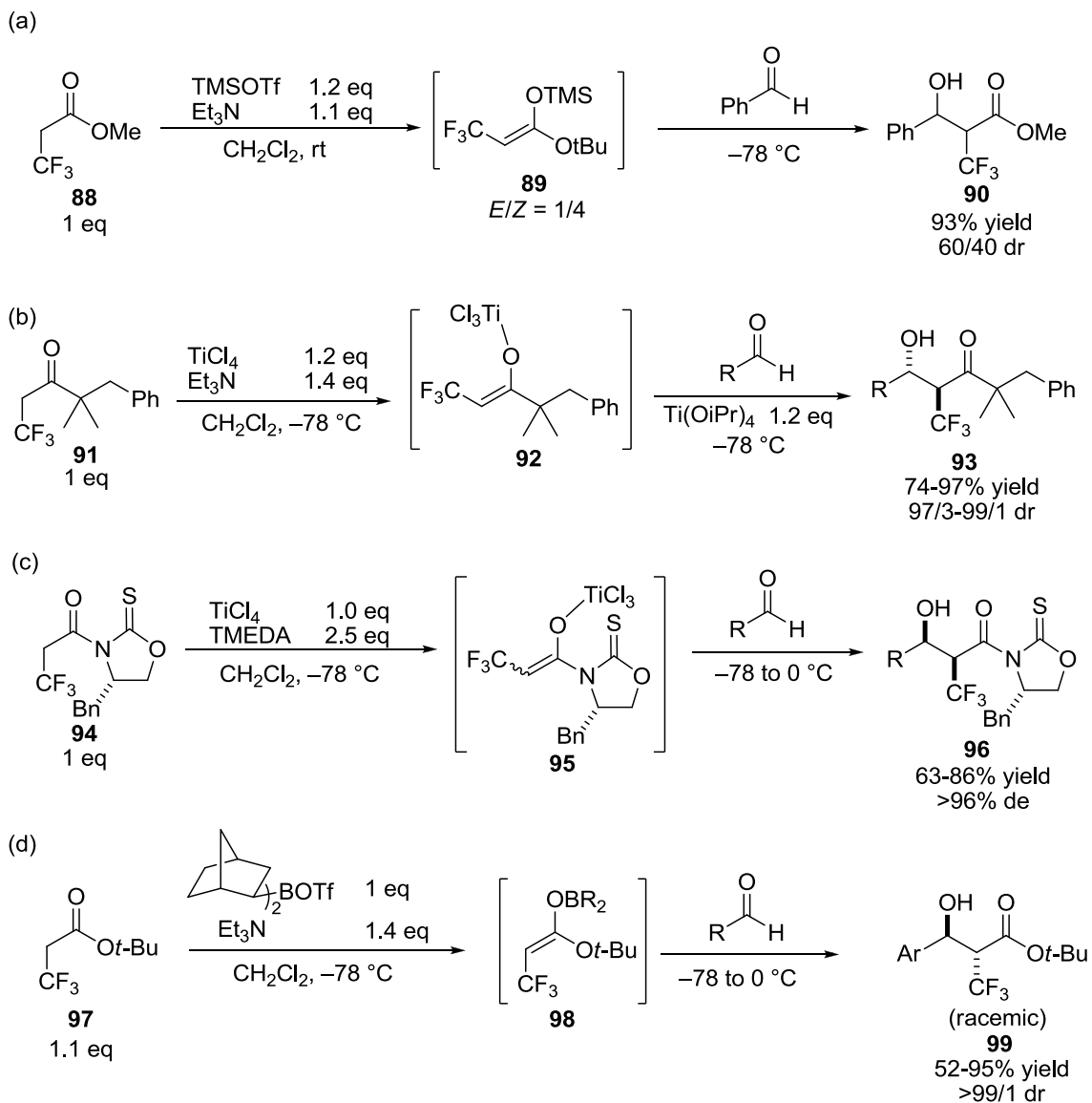
含フッ素化合物は特異な物理化学的性質（溶解性、疎水性、水素結合能等）と優れた体内動態を示すことから医薬化学分野で近年注目を集めている<sup>32</sup>。しかしながら含フッ素化合物の合成手法は未だ発展途上であり、特に不斉中心を有する含フッ素化合物を立体選択的に合成する手法の開発は重要な研究課題である<sup>33</sup>。 $\alpha$ 位にCF<sub>3</sub>基を有するカルボニル化合物**84**のアルドール反応 (Scheme 2-1-1) は天然物に多く見られるプロピオン酸ユニットのCF<sub>3</sub>類縁体を提供するため、天然物の生理活性や代謝安定性を向上させる医薬化学研究に繋がる重要な反応である。しかし本反応ではエノラート中間体**85**の求核性が低く、さらに6員環遷移状態を経由して容易に $\beta$ 脱離を起こすため収率良くアルドール反応を進行させることが困難であることが知られている<sup>34,35</sup>。

上述のようなエノラートの安定性の問題が存在するため、本アルドール反応の報告例は限定的である。中井は1984年、 $\alpha$ 位にCF<sub>3</sub>基を有するエステル**88**に対しTMSOTfとトリエチルアミンを作用させると室温で安定なケテンシリルアセタール**89**が得られることを報告している<sup>34</sup> (Scheme 2-1-2a)。続くベンズアルデヒドとの反応は円滑に進行し、アルドール体**90**が93%収率で生成した。2004年、三上はチタンエノラート**92**を用いることでアルドール体を高いジアステレオ選択性で得ることに成功している<sup>36</sup> (Scheme 2-1-2b)。B3LYP/631LANレベルでの計算の結果、チタンエノラート**92**は最安定構造でC-O-Tiの結合角が約170度とほぼ直線形となっていることが判明し、**85**のような6員環遷移状態を取りにくいために $\beta$ 脱離が抑制されていると考えられる。このチタンエノラートの安定性を利用し、不斉補助基を用いて生成物の絶対配置を制御する手法が別の研究グループより報告され、生成物が高い立体選択性で得られている<sup>37</sup> (Scheme 2-1-2c)。また2011年にはRamachandranにより、ホウ素エノラート**98**が $\beta$ 脱離を起こさない安定なエノラートであり、アルドール反応に有効な求核剤であることが報告されている<sup>38</sup> (Scheme 2-1-2d)。



Scheme 2-1-1. Importance and difficulty of developing aldol reactions of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> carbonyl compounds.





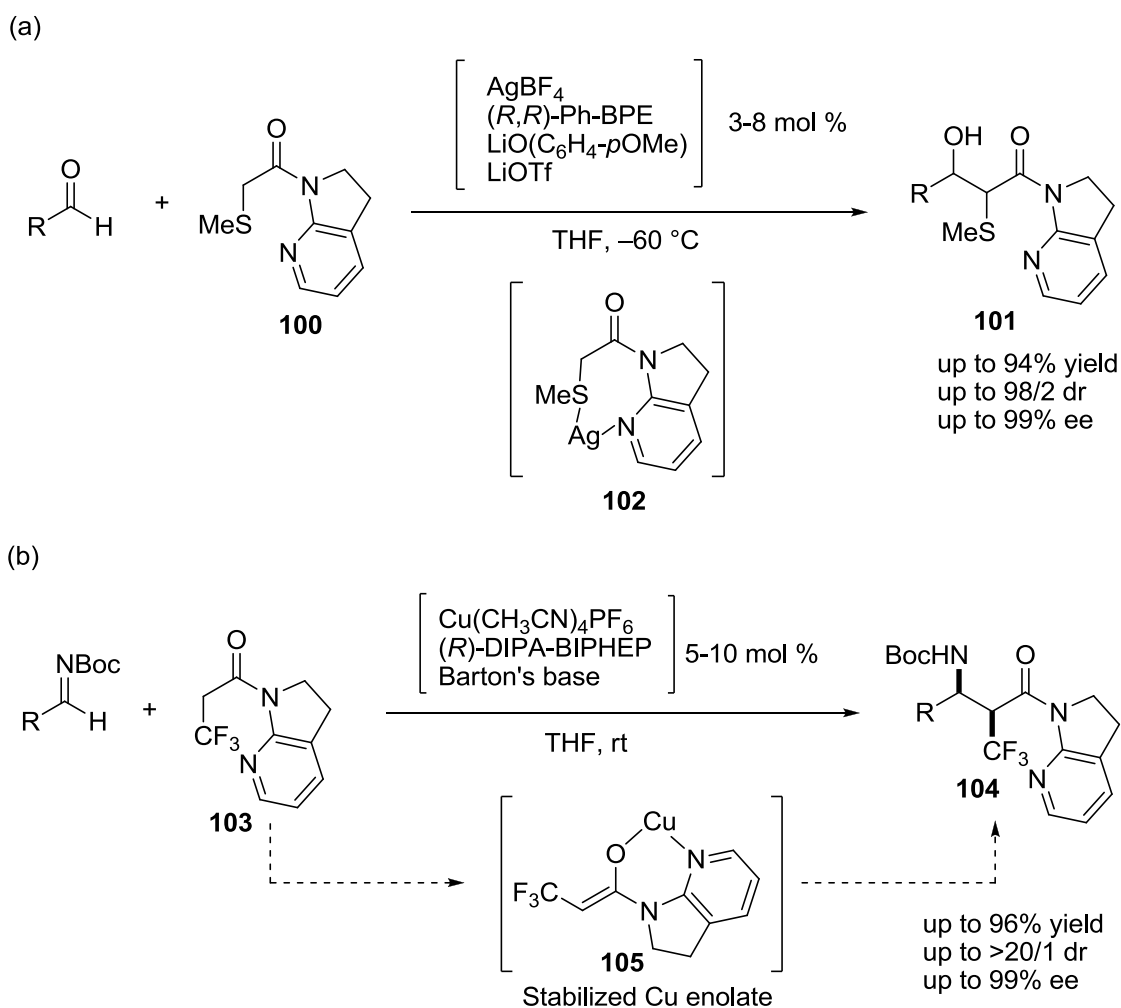
**Scheme 2-1-2.** Selected precedents of aldol reactions of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> carbonyl compounds.

以上の報告例ではいずれも化学量論量の活性化試薬と塩基を用いており、また生成物の絶対立体配置を制御するためには不斉補助基を用いる必要があるため、多くの廃棄物を生成するという問題点を有する。また不安定なエノラートを事前調製すること自体、本来非合理的であり、アルデヒド存在下エノラートを発生させ即時に消費する触媒的不斉ダイレクトアルドール反応は、廃棄物の生成を抑制するのみならず、不安定な中間体を迅速に消費するという意味でも合理的かつ魅力的な戦略であると言える。

柴崎研究室では触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に取り組む中で、1-アシル

-7-アザインドリリンが優れたアルドールドナーであることを報告している<sup>6c</sup>。α位にSMe基を有するアミド**100**のアルドール反応は銀触媒存在下円滑に進行し、高い立体選択性でアルドール体**101**を与える。本反応では脱プロトン化によるエノラートの生成が鍵だが、**100**は銀触媒に配位して**102**のようなキレート構造を取り、脱プロトン化が促進されると想定されている。また柴崎研究室ではα位にCF<sub>3</sub>基を有するアミド**103**を用いたMannich型反応の研究も報告しており<sup>39</sup>、生成物**104**は銅触媒存在下高収率・高立体選択的に得られている。本反応においてエノラート**105**はキレート効果により安定化され、**85** (Scheme 2-1-1)のようなフッ素原子を含む6員環構造を回避することによりβ脱離を抑制していると考えられる。

以上の研究背景を踏まえ、私はアミド**103**を求核剤、アルデヒドを求電子剤とした触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に取り組むこととした。



**Scheme 2-1-3.** 1-Acyl-7-azaindoline in catalytic asymmetric (a) aldol and (b) Mannich-type reactions.

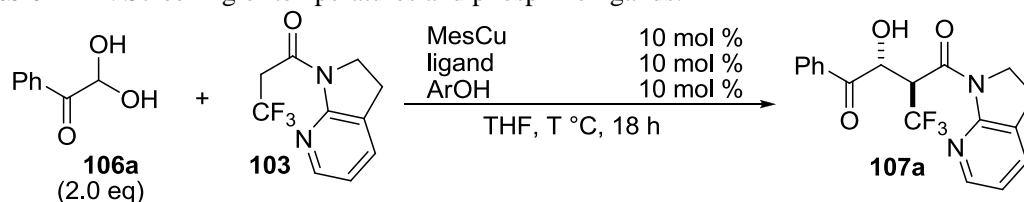
## 第2節 $\alpha$ -CF<sub>3</sub>基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応

### 2-1 反応条件の最適化

2 等量のフェニルグリオキサール水和物 **106a** を求電子剤として用いて反応条件の最適化を行った (Table 2-2-1)。なおフェニルグリオキサール水和物は室温で安定であり市販もされている点で無水物より優れている。最初にメシチル銅、(*R*)-Segphos、2,2,5,7,8-ペンタメチル-6-クロマンオールより調製される触媒を 10 mol % 用い、反応温度の検討を行ったところ、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  が最適であり、アルドール体 **107a** が 97% 収率、1.4:1 のジアステレオ選択性、57% ee (*anti*) で得られた (entries 1-4)。そこで反応温度を  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  に固定し、次にリン配位子のスクリーニングを行った。その結果、(*R,R\_p*)-Taniaphos を用いた場合に収率の低下を招くものの最も高いエナンチオ選択性 (70% ee) で *anti* 体が得られることが分かった (entries 5-10)。

次に溶媒のスクリーニングを行った (Table 2-2-2)。種々検討の結果、芳香族炭化水素系の溶媒及びエーテル系の溶媒が良い立体選択性で生成物を与えることが判明した (entries 1-13)。特に MTBE を用いた場合に最も高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性が得られたが、MTBE 中では基質の溶解性が悪いため、収率や再現性を考慮してより溶解性の良いトルエンを最適溶媒とした。しかしながらトルエン中でも基質は完全には溶解せず、溶解性の問題は完全には解決されていない。一方で DMF を溶媒に用いた場合には基質が完全に溶解するため、DMF は魅力的な溶媒であった。entry 13 に示すように、本溶媒中では非常に高い収率が得られる代わりに立体選択性が極めて低くなった。DMF 中では反応が速いためレトロアルドール反応が起こり、立体選択性が低下したとの仮説を立て、entry 14 では反応を 30 分で停止してエナンチオ選択性を確認した。すると生成物の光学純度は 60% ee であり、entry 13 の 8% ee に比べて顕著に高いことから上述の仮説が正しいことが示唆された。さらにエナンチオ選択性向上を期待して反応温度を  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  に下げて反応を行ったが、収率・立体選択性共に良い結果は得られなかった (entry 15)。

**Table 2-2-1.** Screening of temperatures and phosphine ligands.



entry	ligand	T [°C]	yield [%] <sup>a</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	( <i>R</i> )-Segphos	0	94	1.2/1	-23
2	( <i>R</i> )-Segphos	-20	98	1/1	-30
3	( <i>R</i> )-Segphos	-40	97	1.6/1	-57
4	( <i>R</i> )-Segphos	-60	<10	ND	ND
5	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	-40	0	ND	ND
6	( <i>R</i> )-DMM-Garphos	-40	47	1/1.1	-45
7	( <i>S</i> )-Xyl-P-Phos	-40	51	1.0/1	59
8	( <i>R,R_p</i> )-Walphos	-40	69	1.3/1	-26
9	( <i>R,S_p</i> )-Josiphos	-40	quant.	1.6/1	1
10	( <i>R,R_p</i> )-Taniaphos	-40	65	4.4/1	70

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of crude mixture.

<sup>b</sup>Ee of the *anti* isomer. Determined by chiral HPLC analysis.

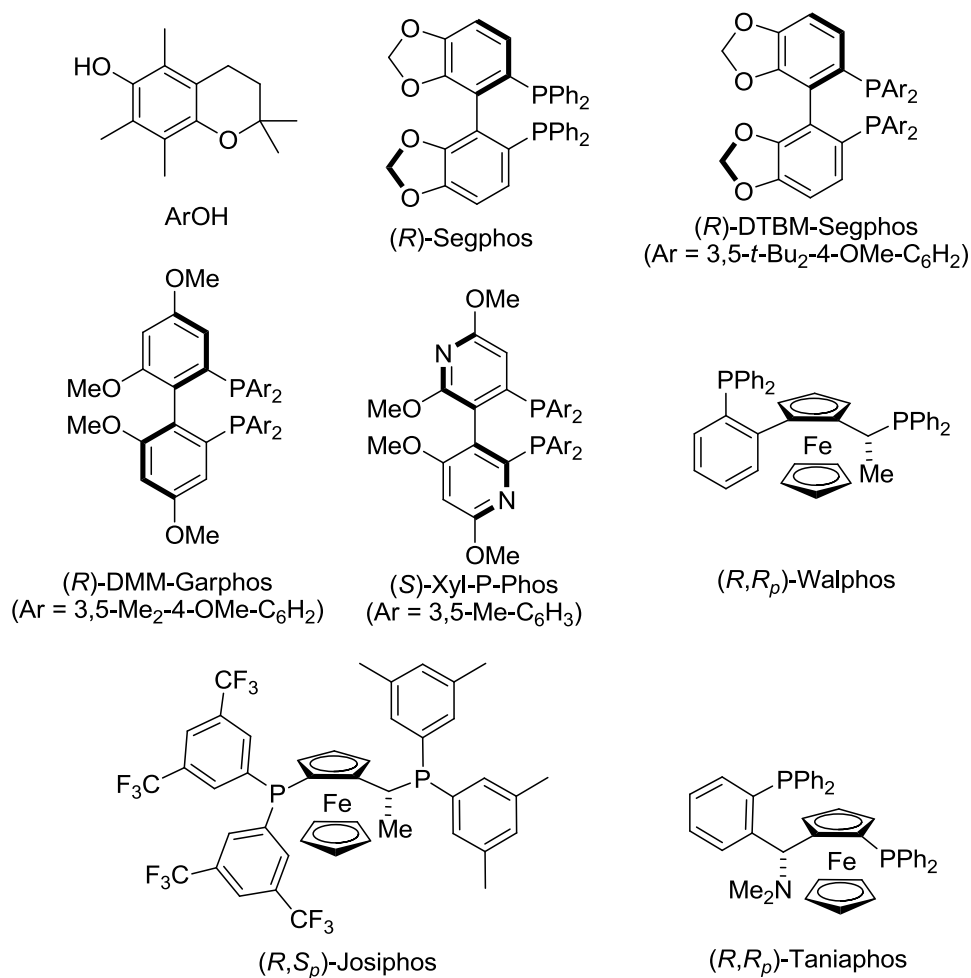
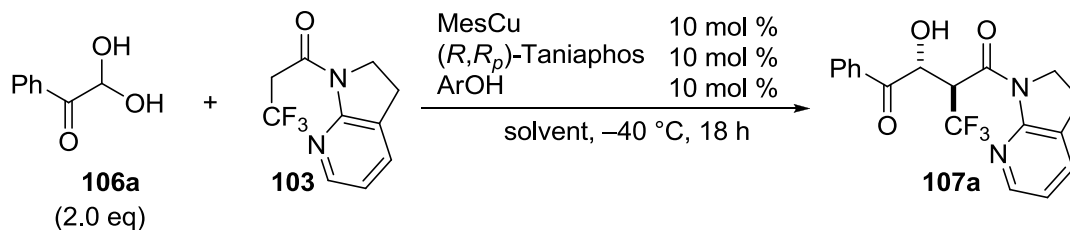


Table 2-2-2. Screening of solvents.



entry	solvent	yield [%] <sup>a</sup>	anti/syn <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	THF	65	4.4/1	70
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	21	1.3/1	58
3	toluene	55	4.5/1	84
4	AcOEt	61	2.6/1	64
5 <sup>c</sup>	PhCF <sub>3</sub>	76	2.3/1	76
6	PhCl	49	3.9/1	83
7	<i>m</i> -xylene	64	5.4/1	76
8	pyridine	0	ND	ND
9	CPME	46	3.6/1	76
10	Et <sub>2</sub> O	45	3.0/1	84
11	MTBE	49	6.0/1	85
12	<i>n</i> -hexane	trace	ND	65
13	DMF	98	1.9/1	8
14 <sup>e</sup>	DMF	4	ND	60
15 <sup>d,f</sup>	DMF	40	5.7/1	41

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of crude mixture.

<sup>b</sup>Ee of the *anti* isomer. Determined by chiral HPLC analysis.

<sup>c</sup>At -20 °C.

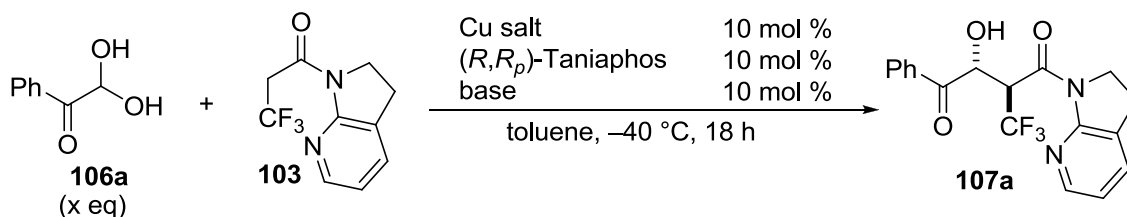
<sup>d</sup>At -60 °C.

<sup>e</sup>Reaction time was 30 min.

<sup>f</sup>Reaction time was 36 h.

ブレンステッド塩基の検討結果を Table 2-2-3 に示す。これまではメシチル銅と 2,2,5,7,8-ペンタメチル-6-クロマノールより調製される銅フェノキシド種をブレンステッド塩基として用いてきたが、銅塩を塩基性のない CuPF<sub>6</sub> に固定して種々塩基のスクリーニングを行った。トリエチルアミンを用いた場合には塩基性が不足しており反応が全く進行しなかったが、DBU あるいは Barton's base を用いた場合には反応が円滑に進行し、特に DBU が最良の立体選択性で生成物を与えた。LiOt-Bu や KOt-Bu を用いた場合には系中で CuOt-Bu が生成し反応が進行することを期待したが、予想に反して反応は全く進行しなかった。このことからリチウムやカリウムなどのアルカリ金属塩は本反応を阻害することが示唆された。最後に 106a の量を 1.1 等量まで減じたところ、2 等量の場合と遜色ない立体選択性で 107a が得られたので、本条件を最適条件として設定した。

**Table 2-2-3.** Optimization of reaction conditions.

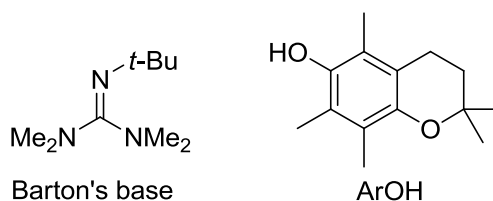


entry	Cu salt	base	x	yield [%] <sup>a</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	MesCu/ArOH	-	2.0	55	4.5/1	84
2	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	2.0	0	ND	ND
3	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	DBU	2.0	60	11.0/1	95
4	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	Barton's base	2.0	79	3.2/1	78
5	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	LiOt-Bu	2.0	0	ND	ND
6	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	KOt-Bu	2.0	0	ND	ND
7	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	DBU	1.1	72 <sup>c</sup>	11.2/1	93

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of crude mixture.

<sup>b</sup>Ee of the *anti* isomer. Determined by chiral HPLC analysis.

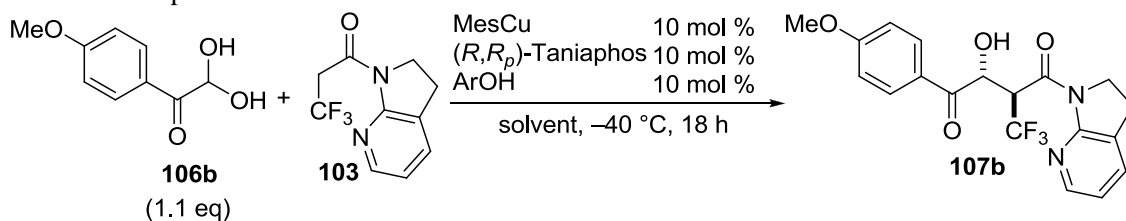
<sup>c</sup>Isolated yield.



## 2-2 基質一般性の検討

得られた最適条件にて基質一般性の検討を行ったところ、収率の低下が見られた。例えばパラ位にメトキシ基が導入されたアルデヒド水合物 **106b** を用いて反応を実施したところ、**107b** の収率は42%にとどまった (Table 2-2-4, entry 1)。この収率の低下は **106b** の溶解度が低いことにあると考え、用いる溶媒の量を2倍にすると収率が向上した (entry 2)。しかしながら依然として **106b** はあまり溶解しておらず、やや再現性の悪い反応条件であったことから、DMFを添加して溶解性を向上させることとした。Table 2-2-2で議論したように、DMFはレトロ反応を促進し、生成物の立体選択性を低下させることが分かっていたため、DMFの添加量は最小限に抑えることとした。トルエン/DMF = 9/1の混合溶媒を用いると **106b** が完全に溶解し、収率が86%と大きく向上したものの、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性共に低下が見られた。そこでより詳細な検討を行った結果、entry 6に示すようにトルエン/DMF = 40/1の混合溶媒を用い、**106b** の濃度を0.05 Mとすると高い立体選択を保ったまま **107b** が64%収率で得られた。なお本条件では **106b** は完全に溶解しており再現性の良い結果を与える。さらに本反応条件をフェニルグリオキサール水合物 **106a** に適用したところ、予想に反して中程度の収率及び低いジアステレオ選択性が得られた (entry 7)。したがって **106a** に関してはトルエンのみを溶媒として用いる条件が最適条件である。

**Table 2-2-4.** Optimization of reaction conditions for **106b**.



entry	solvent	concentration [M]	yield [%] <sup>a</sup>	<i>anti/syn</i> <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	toluene	0.1	42	>15/1	92
2	toluene	0.05	77	10.0/1	95
3	toluene/DMF = 9/1	0.1	86	6.2/1	87
4	toluene/DMF = 20/1	0.1	68	5.9/1	85
5	toluene/DMF = 40/1	0.1	68	6.6/1	89
6	toluene/DMF = 40/1	0.05	64 <sup>c</sup>	>15/1	93
7 <sup>d</sup>	toluene/DMF = 40/1	0.05	58	3.6/1	ND

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of crude mixture.

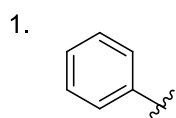
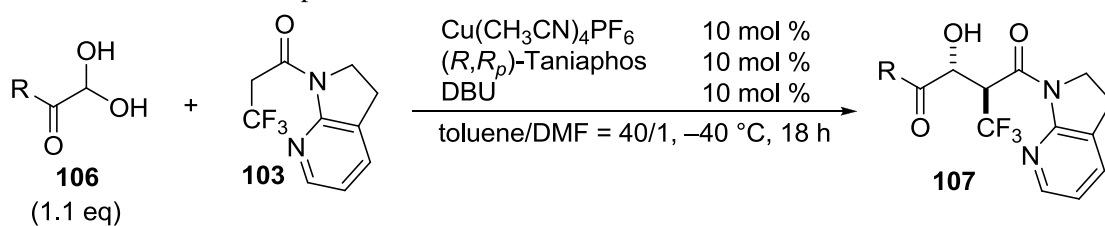
<sup>b</sup>Ee of the major diastereomer. Determined by chiral HPLC analysis.

<sup>c</sup>Isolated yield.

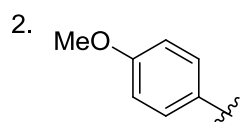
<sup>d</sup>**106a** was used as an electrophile.

トルエン/DMF 混合溶媒を用いて検討した基質一般性を Table 2-2-5 に示す。本反応はベンゼン環上に電子求引基や電子供与基がある基質においても問題なく進行した (entries 2-6)。また、立体障害の影響が考えられるオルト位置換基を有する基質を用いた場合も反応は円滑に進行した (entry 4)。ベンゼン環上にメチレンジオキシ基を有するアルデヒド水和物 **106g** はトルエン/DMF 混合溶媒に対する溶解度が低く、収率が大幅に低下した (entry 7)。チオフェン環を有するアルデヒドは水和物に変換することができなかったが、アルデヒドのまま反応に用いることができ、良好な収率及び立体選択性で生成物が得られた (entry 8)。アルキル基で置換されたアルデヒド **106i** を用いた場合、反応はほとんど進行せず、生成物は痕跡量しか得られなかった (entry 9)。以上より本反応が円滑に進行するためにはアルデヒドの置換基 (R) がアリーール基であり、またそのトルエン/DMF 溶媒に対する溶解度が高いことが必要である。

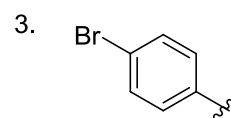
**Table 2-2-5.** Substrate scope.



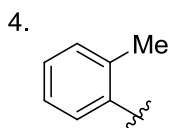
**107a<sup>a</sup>**  
 72% yield  
*anti/syn* = 11.2/1  
 93% ee



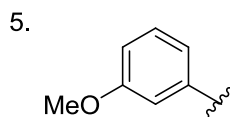
**107b**  
 61% yield  
*anti/syn* = 6.9/1  
 90% ee



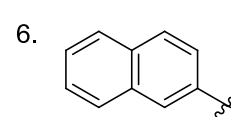
**107c**  
 62% yield  
*anti/syn* = >15/1  
 91% ee



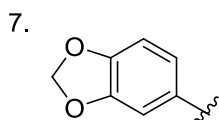
**107d**  
 66% yield  
*anti/syn* = >15/1  
 93% ee



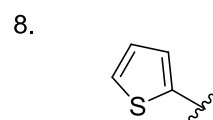
**107e**  
 55% yield  
*anti/syn* = >15/1  
 95% ee



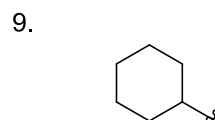
**107f**  
 72% yield  
*anti/syn* = >15/1  
 95% ee



**107g**  
 14% yield  
*anti/syn* = >15/1  
 93% ee



**107h<sup>b</sup>**  
 83% yield  
*anti/syn* = >15/1  
 88% ee



**107i<sup>b</sup>**  
 trace

<sup>a</sup>Toluene was used as a solvent.

<sup>b</sup>Aldehyde was used instead of aldehyde hydrate as an electrophile.



## 結論

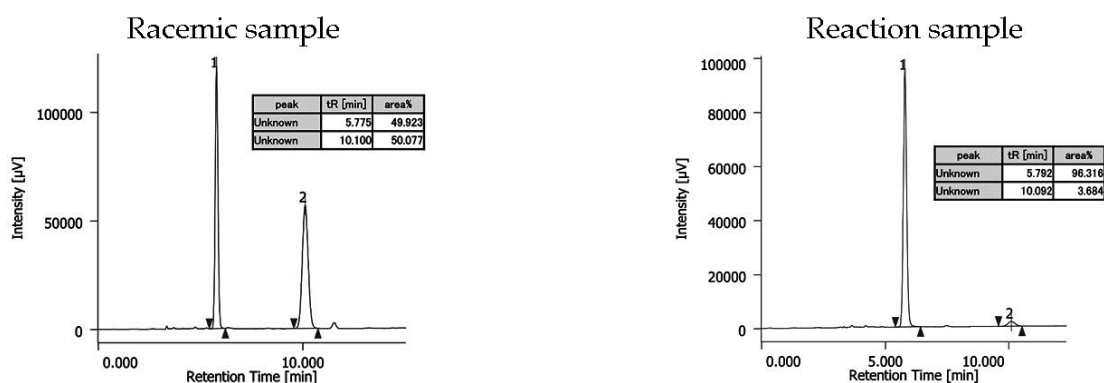
第1章では thuggacin B の全合成を行った。thuggacin B はこれまで不斉補助基を用いたアルドール反応により立体化学を制御する合成アプローチがなされていたが、本論文ではより廃棄物の少ない合成を目指し、触媒的不斉アルドール反応を用いて立体化学の制御を行った。チオアミドのアルドール反応により開始した C1-C12 フラグメントの合成では、アルドール反応後わずか 2 工程でチオアミド基をチアゾール環に変換することができた。全合成を報告した Kirschning、また C1-C12 フラグメントの合成研究を報告した Ye 共に Evans アルドール反応からチアゾール環構築までに 5 工程以上の変換を要していることから、チオアミド基は単にアルドール反応に必要な官能基ではなく、その後の変換に有用な官能基であることが実証された。C13-C25 フラグメントは亜鉛触媒による触媒的不斉アルドール反応、及び  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  をルイス酸として用いた向山アルドール反応を鍵反応として合成を行った。官能基変換に多くの工程数が必要になる点に改善の余地が残るが、不斉補助基及び毒性の高いオスミウムの使用を回避しており環境負荷の少ない合成であると考えられる。

続いて第2章では新規不斉アルドール反応の開発を行った。 $\alpha$  位に  $\text{CF}_3$  基を有するカルボニル化合物のアルドール反応は対応するエノラートが不安定であることから開発が困難であることが知られていたが、7-アザインドリン由来のアミドに銅触媒を作用させると銅エノラートが生成し、 $\beta$ -脱離を起こすことなく  $\alpha$ -ケトアルデヒドへの付加反応が進行して中程度の収率及び高い立体選択性で生成物が得られた。本研究は  $\alpha$  位に  $\text{CF}_3$  基を有するカルボニル化合物のアルドール反応では初めて反応を触媒化することに成功している。不安定なエノラートを系中で発生させ、即時に消費する本戦略は合理的なものであり、本研究は今後の含フッ素化合物の合成研究において重要な知見になると考えられる。

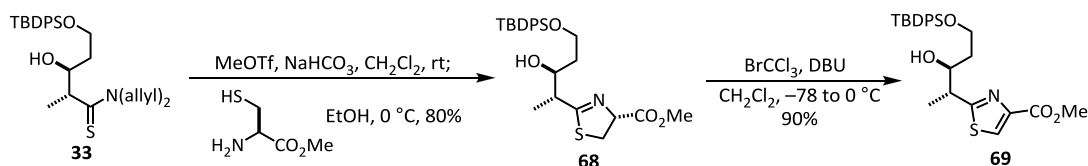


A flame-dried 500 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and 3-way glass stopcock were charged with (*R,R*)-Ph-BPE (246 mg, 0.484 mmol), 2,2,5,7,8-pentamethyl-6-chromanol (ArOH, 107 mg, 0.484 mmol), and mesitylcopper (88.4 mg, 0.484 mmol) under Ar atmosphere. To this mixture was added dry THF (120 mL) at rt. The resulting solution was cooled in a dry ice/acetone bath. Aldehyde **36** (8.32 g, 26.6 mmol) and thioamide **37** (4.4 mL, 24.2 mmol) were added and the mixture was stirred at -70 °C. After 18 h, AcOH solution in THF (10 mL, 0.1 M, 1.0 mmol) was added, followed by sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. The mixture was warmed to rt, and bipyridine (156 mg, 1.0 mmol, essential to make sure the dissociation of the product from Cu complex) was added. The resulting mixture was extracted with AcOEt and combined organic layers were washed with brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was submitted to <sup>1</sup>H NMR analysis to determine diastereomeric ratio (>20/1). The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 0% to 15%) to afford **33** (9.84 g, 20.4 mmol, 84%) as a yellow oil. Enantiomeric excess was determined to be 93% ee by chiral HPLC analysis.

Yellow oil; IR (neat)  $\nu$  2930, 1427, 1111 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.04 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 2.98 (dq, *J* = 3.4, 6.6 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10-4.18 (m, 3H), 4.44 (dd, *J* = 6.0, 14.9 Hz, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.77 (dd, *J* = 5.5, 14.9 Hz, 1H), 5.08-5.26 (m, 4H), 5.69-5.79 (m, 1H), 5.81-5.92 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.64-7.68 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.3, 19.1, 26.5, 26.8, 37.1, 46.8, 52.6, 55.4, 62.2, 72.0, 117.6, 118.4, 127.7, 129.7, 130.6, 131.1, 133.4, 133.5, 135.50, 135.54, 210.0; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -41.4 (*c* 1.35, CHCl<sub>3</sub>, for 93% ee sample); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>SSi *m/z* 482.2544 [M+H]<sup>+</sup>, found 482.2538; HPLC conditions: Daicel CHIRALCEL OZ-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 20/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 5.8 min (major), 10.1 min (minor).



**Methyl 2-((2R,3S)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxypentan-2-yl)thiazole-4-carboxylate (69)**

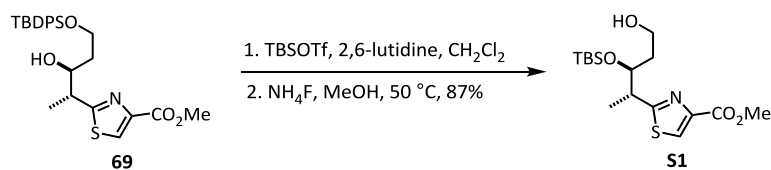


To a stirred solution of **33** (4.82 g, 10.0 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) were added NaHCO<sub>3</sub> (840 mg, 10.0 mmol) and MeOTf (1.7 mL, 15.0 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. After removal of volatiles under reduced pressure, EtOH (40 mL) and H-L-Cys-OMe (1.96 g, 14.5 mmol) were added at 0 °C. After 30 min of stirring, volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was directly purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) to give the thiazoline **68** (3.89 g, 8.0 mmol, 80%) as a colorless oil. This compound was unstable and immediately used in the next reaction.

The thus-obtained thiazoline was dissolved in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) and cooled to -78 °C. To this solution were added DBU (3.0 mL, 20 mmol) and BrCCl<sub>3</sub> (1.18 mL, 12.0 mmol) at -78 °C, and stirred at 0 °C for 30 min. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was directly purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 15% to 30%) to afford thiazole **69** (3.46 g, 7.2 mmol, 90%) as a yellow oil.

Yellow oil; IR (neat)  $\nu$  2952, 1722, 1110 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.04 (s, 9H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 3.38 (dq, *J* = 4.6, 7.1 Hz, 1H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.21 (ddd, *J* = 2.3, 4.6, 9.6 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.62-7.67 (m, 4H), 8.11 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.4, 19.0, 26.8, 35.6, 44.3, 44.7, 52.3, 63.2, 74.0, 127.4, 127.8, 129.81, 129.83, 132.76, 132.83, 135.47, 135.49, 145.9, 161.9, 175.1; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> 5.0 (*c* 1.08, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>SSi *m/z* 484.1972 [M+H]<sup>+</sup>, found 484.1963.

**Methyl 2-((2R,3S)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxypentan-2-yl)thiazole-4-carboxylate (S1)**

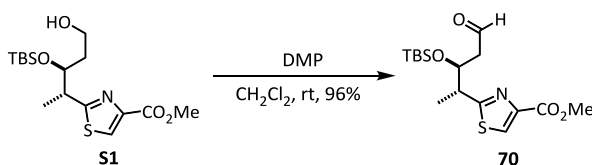


To a stirred solution of **69** (3.44 g, 7.12 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) were added 2,6-lutidine (2.58 mL, 14.2 mmol) and TBSOTf (2.45 mL, 10.7 mmol) at 0 °C. After 15 min of stirring, sat.

NH<sub>4</sub>Cl aq. was added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O and the combined organic layers were washed with brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was dissolved in methanol (40 mL). To this solution was added NH<sub>4</sub>F (2.64 g, 71.2 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 4 h. Sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. was added and the resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. Combined organic layers were washed with brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 10/1 to 1/1) to furnish primary alcohol **S1** (2.23 g, 6.20 mmol, 87% in 2 steps) as a yellow oil.

Yellow oil; IR (neat)  $\nu$  3333, 1731, 1243, 1216, 1096 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -0.23 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 1H), 3.04 (brs, 1H), 3.38 (dq, *J* = 4.1, 6.9 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.16-4.21 (m, 1H), 8.04 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.1, -4.7, 14.5, 17.9, 25.75, 25.77, 36.6, 43.3, 52.2, 59.0, 73.0, 127.1, 145.7, 161.8, 175.1; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -0.57 (*c* 1.32, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>SSi *m/z* 360.1659 [M+H]<sup>+</sup>, found 360.1663.

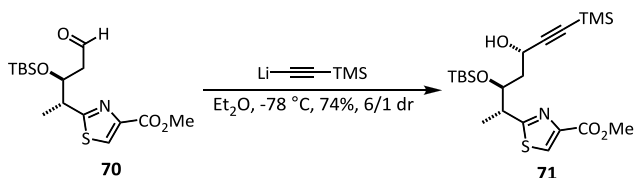
#### Methyl 2-((2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-oxopentan-2-yl)thiazole-4-carboxylate (**70**)



To a stirred solution of alcohol **S1** (2.23 g, 6.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) was added Dess-Martin periodinane (3.42 g, 8.06 mmol) at rt. After 30 min of stirring at the same temperature, the reaction mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) to afford aldehyde **70** (2.13 g, 5.96 mmol, 96%) as a yellow solid.

Yellow solid; IR (neat)  $\nu$  1731, 1718, 1243, 1213, 1095 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -0.10 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.52 (ddd, *J* = 2.5, 6.4, 16.2 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 2.1, 6.4, 16.2 Hz, 1H), 3.39 (dq, *J* = 4.6, 7.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.62-4.67 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.75 (dd, *J* = 2.1, 2.5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -4.9, -4.6, 15.1, 18.0, 25.75, 25.80, 44.6, 48.6, 52.4, 70.7, 127.5, 146.3, 161.9, 173.3, 200.6; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -7.0 (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>SSi *m/z* 358.1503 [M+H]<sup>+</sup>, found 358.1501; mp 51-53 °C.

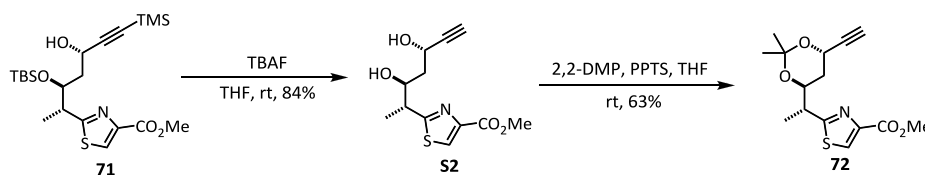
**Methyl 2-((2R,3S,5S)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-5-hydroxy-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-yl)thiazole-4-carboxylate (71)**



To a stirred solution of trimethylsilylacetylene (2.51 mL, 18.1 mmol) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  was added *n*-BuLi (6.86 mL, 18.1 mmol, 2.64 M) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After 30 min of stirring, the solution was cooled at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and a solution of **70** (2.16 g, 6.04 mmol) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) was slowly added via a syringe. After 4 h, sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. was added and the biphasic mixture was extracted with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 0% to 20%) to furnish **71** (2.13 g, 4.45 mmol, 74%, dr 6/1) as a yellow oil. The diastereomers were inseparable and used in the next reaction without further purification.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06 (s, 3H), 0.10-0.17 (m, 12H), 0.89 (s, 9H), 1.46 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.26 (brs, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.33 (ddd,  $J = 3.9, 3.9, 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 8.10 (s, 1H).

**Methyl 2-((R)-1-((4S,6S)-6-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazole-4-carboxylate (72)**

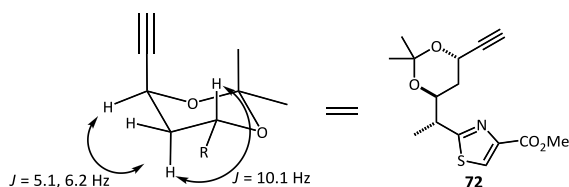


To a solution of **71** (2.10 g, 4.39 mmol) in THF (30 mL) was added TBAF (17.5 mL, 17.5 mmol, 1.0 M in THF) at rt. After 20 min of stirring at rt, water was added and the resulting biphasic mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 2/1 to 2/3) to give **S2** (999 mg, 3.71 mmol, 84%) as an inseparable mixture of diastereomers. This mixture was dissolved in THF (30 mL). To this solution were added 2,2-dimethoxypropane (4.55 mL, 37.1 mmol) and PPTS (185 mg, 0.74 mmol) at rt. After 48 h of stirring at rt, sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. was added and the resulting biphasic mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried

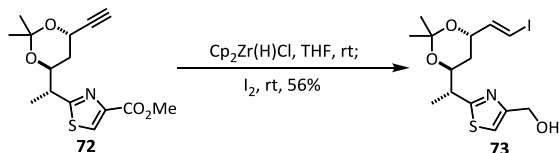
over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ AcOEt = 4/1, 4 times) to give **72** (727 mg, 2.35 mmol, 63%, dr >20/1) as a yellow oil.

Yellow oil; IR (neat)  $\nu$  3265, 1735, 1243, 1212, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.39 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.39 (dq, 4.1, 7.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.29 (ddd, *J* = 4.1, 5.1, 10.1 Hz, 1H), 4.69 (ddd, *J* = 2.3, 5.1, 6.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.7, 23.4, 28.2, 33.9, 43.3, 52.4, 59.1, 68.2, 74.2, 83.5, 100.8, 127.9, 145.7, 162.0, 173.5; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> 17.6 (c 0.81, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na *m/z* 332.0927 [M+Na]<sup>+</sup>, found 332.0925.

Stereochemistry of the propargylic position was determined from coupling constants in <sup>1</sup>H NMR. (see below).



**(2-((*R*)-1-((4*S*,6*S*)-6-((*E*)-2-Iodovinyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazol-4-yl)methanol**  
(**73**)

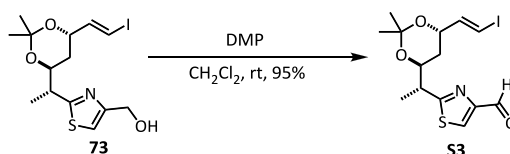


To a stirred mixture of Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl (2.02 g, 7.83 mmol) in dry THF (20 mL) was added a solution of alkyne **72** (673 mg, 2.18 mmol) in dry THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 1 h. The heterogeneous reaction mixture became homogeneous as the reaction proceeded. The resulting homogeneous mixture was cooled to 0 °C and I<sub>2</sub> (1.11 g, 4.36 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was again allowed to warm to rt and stirred for 1 h. The reaction was quenched by the addition of sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. and the resulting mixture was diluted with AcOEt, giving a suspension. After filtration, the filtrate was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ AcOEt = 2/1 to 1/1) to afford **73** (500 mg, 1.22 mmol, 56%) as a yellow oil.

Yellow oil; IR (neat)  $\nu$  1349, 1222 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.30-1.42 (m, 9H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H), 2.68 (brs, 1H), 3.24 (dq, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H),

4.74 (s, 2H), 6.31 (dd,  $J = 1.3, 14.6$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 5.7, 14.6$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.0, 24.4, 25.3, 34.6, 43.4, 60.9, 69.28, 69.30, 77.7, 101.0, 114.3, 145.4, 155.3, 173.0;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$   $-28.1$  ( $c$  0.60,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{INO}_3\text{S}$   $m/z$  410.0281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found 410.0278.

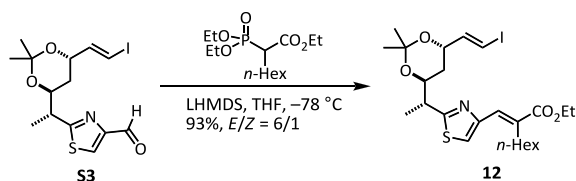
**2-((R)-1-((4S,6S)-6-((E)-2-Iodovinyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazole-4-carbaldehyde (S3)**



To a stirred solution of **73** (58 mg, 0.14 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) was added Dess-Martin periodinane (110 mg, 0.26 mmol) at rt. After 30 min of stirring, sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. was added and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 0% to 15%) to give **S3** (54 mg, 0.13 mmol, 95%) as a colorless oil.

IR (neat)  $\nu$  1698, 1379, 1223  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 3.36 (dq,  $J = 7.1, 7.1$  Hz, 1H), 4.10 (ddd,  $J = 6.0, 6.0, 9.2$  Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 6.33 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 5.5, 14.4$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.00 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1, 24.4, 25.2, 34.0, 43.2, 68.7, 69.3, 77.8, 101.1, 128.2, 145.2, 154.1, 173.8, 184.6;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$   $-33.8$  ( $c$  0.56,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_3\text{SNa}$   $m/z$  429.9944  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 429.9942.

**(E)-Ethyl 2-((2-((R)-1-((4S,6S)-6-((E)-2-iodovinyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazol-4-yl)methylene)octanoate (12)**



To a stirred solution of the phosphonate (0.68 mL, 2.0 mmol) in dry THF (10 mL) was added LHMDS (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M in THF) at 0 °C. After 30 min of stirring at the same temperature, the reaction mixture was cooled to  $-78$  °C. A solution of aldehyde **S3** (408 mg, 1.0 mmol) in dry THF (10 mL) was added via a syringe over 10 min and stirred for 8 h. Sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$

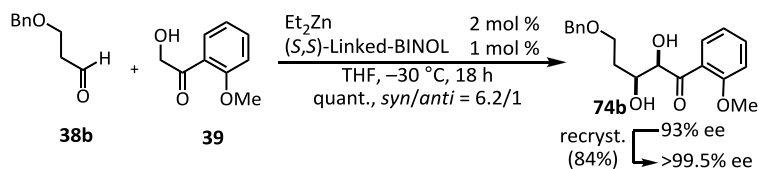


aq. was added and the resulting biphasic mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 0% to 10%) to give C1-C12 fragment **12** (520 mg, 0.93 mmol, 93%, *E/Z* = 6/1) as a yellow oil. This *E/Z* mixture was further purified by chiral stationary phase HPLC (Daicel CHIRALPAK IC (2.0 cm  $\phi$  x 25 cm), eluent: *n*-hexane/IPA = 100/1, flow rate: 20 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 8.5 min) to give fragment **1** as a single geometical isomer (423 mg, 0.75 mmol, 75%, *E/Z* = >20/1).

Yellow oil; IR (neat)  $\nu$  1705, 1378, 1224 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.86-0.90 (m, 3H), 1.22-1.66 (m, 21H), 1.75-1.82 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.28 (dq, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 6.4, 6.4, 8.9 Hz, 1H), 4.18-4.29 (m, 3H), 6.30 (dd, *J* = 1.4, 14.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 5.5, 14.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.53 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 14.3, 13.8, 22.7, 24.4, 25.3, 27.9, 29.2, 29.7, 31.8, 34.4, 43.5, 60.7, 69.28, 69.32, 77.7, 101.0, 121.3, 129.8, 134.0, 145.4, 151.5, 168.7, 171.3; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -46.3 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>INO<sub>4</sub>S *m/z* 562.1482 [M+H]<sup>+</sup>, found 562.1480.

These spectroscopic data are in good agreement with those reported by Kirschning<sup>11</sup>.

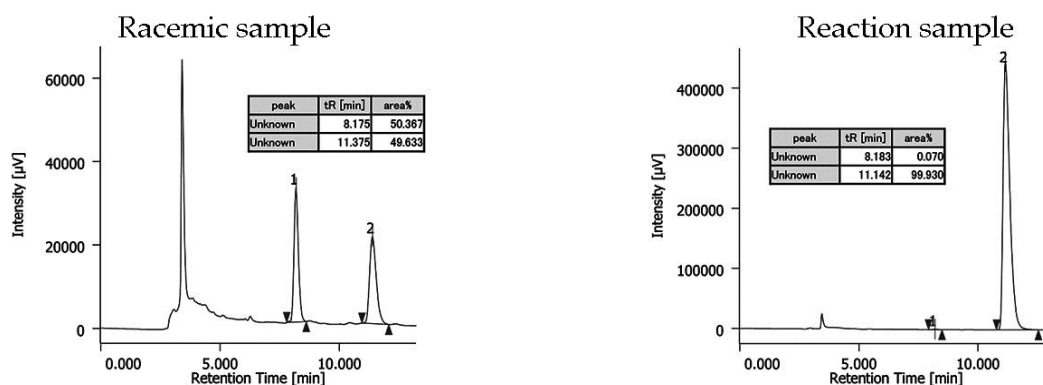
#### (2*R*,3*S*)-5-(Benzyloxy)-2,3-dihydroxy-1-(2-methoxyphenyl)pentan-1-one (**74b**)



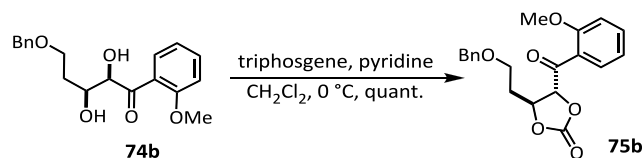
A flame-dried 500 mL round-bottle flask equipped with a magnetic stirring bar and 3-way glass stopcock was charged with (*S,S*)-linked BINOL (117 mg, 0.175 mmol, contains residual Et<sub>2</sub>O and *n*-hexane) and dry THF (90 mL). The resulting solution was stirred at -78 °C and Et<sub>2</sub>Zn solution (0.35 mL, 0.35 mmol, 1.0 M in *n*-hexane) was added. After stirring at -20 °C for 30 min, the mixture was cooled to -30 °C. Hydroxyketone **39** (5.80 g, 34.9 mmol) and aldehyde **38b** (2.81 mL, 17.5 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 18 h. The reaction was terminated by the addition of 1 N HCl aq. and the resulting biphasic mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. and brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 15% to 70%) to afford *syn*-diol **74b** (5.03 g, 15.2 mmol, 87%, 93% ee) and *anti*-diol (799 g, 2.42 mmol, 14%). The *syn*-diol was recrystallized from AcOEt/*n*-hexane to give 4.24 g (84%) of enantiopure (>99.5% ee) *syn*-diol **74b**. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis.

White solid; IR (neat)  $\nu$  3440, 1662, 1598 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.90-2.08 (m, 2H), 3.61-3.71 (m,

2H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (ddd,  $J = 4.1, 4.1, 0.92$  Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.04 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.03 (td,  $J = 5.5, 2.9$  Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 5H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.2, 55.6, 67.8, 69.9, 73.2, 79.4, 111.7, 121.4, 124.1, 127.7 (2 x C), 128.4, 131.6, 134.9, 138.3, 158.8, 201.2;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  52.7 ( $c$  0.44,  $\text{CHCl}_3$ ); m.p. 90.5-93.4 °C; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$   $m/z$  353.1359  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 353.1359; HPLC conditions: Daicel CHIRALCEL OD-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm),  $n$ -hexane/IPA = 3/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min,  $t_{\text{R}} = 8.2$  min (minor), 11.1 min (major).



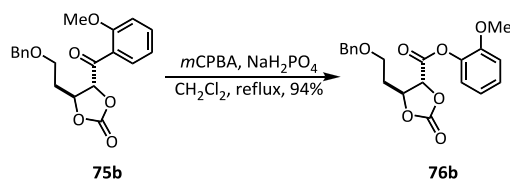
**(4*S*,5*R*)-4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-(2-methoxybenzoyl)-1,3-dioxolan-2-one (75b)**



To a solution of **74b** (6.0 g, 18.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added pyridine (7.33 mL, 91.0 mmol). The mixture was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , and triphosgene (7.01 g, 23.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) was slowly added. After 1 h of stirring,  $\text{NaHCO}_3$  aq. was added and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in  $n$ -hexane, 20% to 40%) to give cyclic carbonate **75b** (6.47 g, 18.2 mmol, quant.)

Colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1808, 1678, 1598  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.08-2.22 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.50 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.77 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.9, 55.9, 65.2, 73.5, 76.6, 82.7, 111.7, 121.6, 124.2, 127.8, 127.9, 128.5, 131.5, 135.7, 137.9, 154.5, 159.0, 194.6;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  -42.6 ( $c$  1.08,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$   $m/z$  379.1152  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 379.1152.

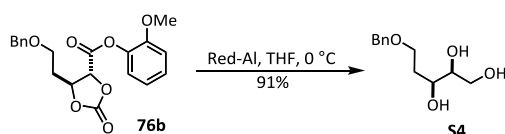
**(4*R*,5*S*)-2-Methoxyphenyl 5-(2-(benzyloxy)ethyl)-2-oxo-1,3-dioxolane-4-carboxylate (76b)**



To a stirred solution of **75b** (4.21 g, 11.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4.18 g, 34.8 mmol) and *m*CPBA (4.00 g, 23.2 mmol, purified *m*CPBA was used) at rt. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 5 h. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. was added to terminate the reaction and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was removed under reduced pressure. The resulting mixture was extracted with diethyl ether. Combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> and brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 3.5/1) to afford ester **76b** (4.06 g, 10.9 mmol, 94%).

White solid; IR (neat)  $\nu$  1808, 1778, 1498 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.15-2.30 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.80 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.13-5.17 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  34.2, 55.9, 65.1, 73.6, 77.0, 77.6, 112.5, 121.0, 122.3, 127.86, 127.92, 128.0, 128.6, 137.7, 138.8, 150.6, 153.5, 165.5; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -58.8 (c 0.47, CHCl<sub>3</sub>); m.p 74.0-74.9 °C; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>N *m/z* 390.1547 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, found 390.1543.

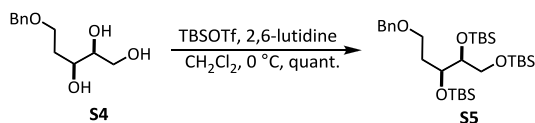
**(2*S*,3*S*)-5-(Benzyloxy)pentane-1,2,3-triol (S4)**



To a solution of **76b** (5.0 g, 13.4 mmol) in THF (100 mL) was added Red-Al (11.5 mL, 40.3 mmol, ca. 3.5 M in toluene) at 0 °C. After 30 min of stirring, 30% Rochelle salt aq. (200 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min before extracted with AcOEt, washed with brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (100% AcOEt) to afford triol **S4** (2.76 g, 2.2 mmol, 91%).

Colorless oil; IR (neat)  $\nu$  3389, 1650 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.68-1.75 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 4H), 3.77-3.82 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.21-7.31 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  33.3, 64.6, 68.2, 71.5, 73.5, 74.0, 127.9, 128.0, 128.6, 137.8; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> 6.7 (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na *m/z* 249.1097 [M+Na]<sup>+</sup>, found 249.1097.

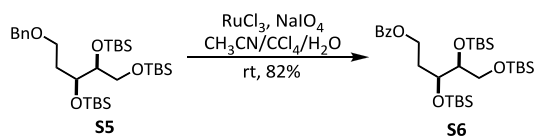
**(5*S*,6*S*)-5-(2-(Benzyloxy)ethyl)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane (S5)**



To a stirred solution of **S4** (1.50 g, 6.63 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) were added 2,6-lutidine (3.86 mL, 33.2 mmol) and TBSOTf (6.1 mL, 26.5 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min at the same temperature, 1 N HCl aq. was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 0% to 5%) to give **S5** (3.76 g, 6.61 mmol, quant.) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1472 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -0.014 (s, 3H), -0.0062 (s, 3H), -0.0027 (s, 3H), 0.020 (s, 6H), 0.040 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 1.38-1.46 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 3H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.30 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.3, -5.1, -4.7 (C × 2), -4.2, -4.0, 18.1, 18.3, 18.5, 25.97, 26.00, 26.2, 31.4, 64.1, 67.7, 70.9, 72.7, 76.9, 127.5, 127.6, 128.4, 138.9; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -35.5 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>60</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>Na *m/z* 591.3692 [M+Na]<sup>+</sup>; found 591.3692.

**(3*S*,4*S*)-3,4,5-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentyl benzoate (S6)**

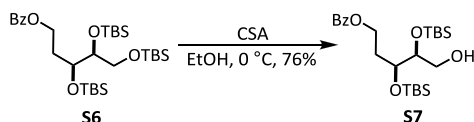


To a solution of **S5** (3.76 g, 6.61 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (20 mL), CCl<sub>4</sub> (20 mL) and water (20 mL) were added NaIO<sub>4</sub> (2.83 g, 13.2 mmol) and RuCl<sub>3</sub> · nH<sub>2</sub>O (68 mg) at rt. After 4 h of stirring, RuCl<sub>3</sub> · nH<sub>2</sub>O (68 mg) was added again and stirred for 1 h. Sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. was added to terminate the reaction. The mixture was filtrated through a pad of Celite and the filtrate was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 100/0 to 40/1) to give **S6** (3.15 g, 5.40 mmol, 82%).

Colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1725, 1472 cm<sup>-1</sup>;  $\delta$  <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.045 (m, 6H), 0.053 (s, 3H), 0.069 (m, 6H), 0.087 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 18H), 1.63-1.66 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.28 (td, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.3, -5.1, -4.9, -4.8, -4.2, -4.0, 18.1, 18.2, 18.5, 25.9 (2 × C), 26.2, 30.4, 62.2, 63.9, 70.6, 76.7, 128.4, 129.7,

130.5, 132.9, 166.6;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-37.7$  ( $c$  0.87,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_3\text{Na}$   $m/z$  605.3484  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 605.3484.

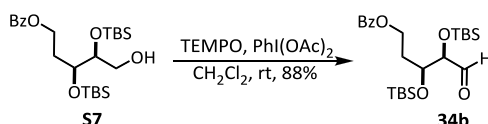
**(3*S*,4*S*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxypentyl benzoate (**S7**)**



To a solution of **S6** (7.4 g, 12.7 mmol) in EtOH (200 mL) was added (+)-CSA (2.95 g, 12.7 mmol) at 0 °C. After 27 h of stirring at the same temperature, sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. was added and the mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 0% to 10%) to give alcohol **S7** (4.53 g, 9.66 mmol, 76%).

Colorless oil; IR (neat)  $\nu$  3534, 1723, 1472  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J$  = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 4.30 (td,  $J$  = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 4.47-4.52 (m, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 8.2, 1.1 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -4.9, -4.6 ( $\text{C} \times 2$ ), -4.2, 18.0, 18.1, 25.8, 25.9, 30.1, 62.0, 62.9, 71.4, 73.6, 128.5, 129.6, 130.4, 133.0, 166.6;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-37.5$  ( $c$  0.88,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$   $m/z$  491.2619 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 491.2617.

**(3*S*,4*R*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-oxopentyl benzoate (**34b**)**

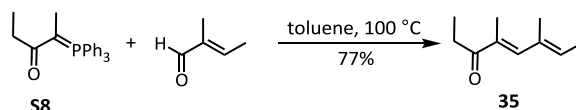


To a solution of **S7** (4.53 g, 9.66 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) were added  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (6.22 g, 19.3 mmol) and TEMPO (75.5 mg, 0.48 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 12 h. Sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. and sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. were added and the resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 100/0 then 10/1) to give **34b** (3.97 g, 8.51 mmol, 88%) as a white solid.

White solid; IR (KBr)  $\nu$  1740, 1722, 1472  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.69-1.79 (m, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H), 9.82 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.3, -4.9, -4.6, -4.5, 17.9, 18.1, 25.6, 25.7, 31.8, 61.4, 71.0, 79.6, 128.3, 129.5, 130.2, 132.9, 166.4, 202.8; mp 37-39 °C;  $[\alpha]_D^{26}$  -62.9 (*c* 0.29, CHCl<sub>3</sub>); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>IO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> *m/z* 467.2644 [M+H]<sup>+</sup>, found 467.2641.

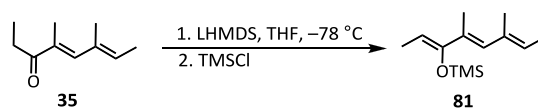
**(4E,6E)-4,6-Dimethylocta-4,6-dien-3-one (35)**



To a suspension of ylide **8**<sup>40</sup> (5.0 g, 14.4 mmol) in dry toluene (50 mL) was added tiglic aldehyde (2.8 mL, 28.0 mmol) and the resulting mixture was stirred at 100 °C. After 12 h, tiglic aldehyde (1.5 mL, 15.5 mmol) was added again. The reaction mixture was stirred for 12 h before it was cooled to rt. Volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/Et<sub>2</sub>O = 100/0 to 20/1) to afford dienone **35** (1.68 g, 11.0 mmol, 77%) as a yellow oil.

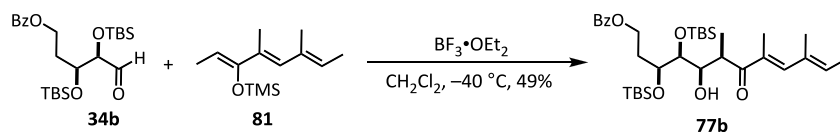
Yellow oil; IR (neat)  $\nu$  1667, 1621 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.70 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.0, 13.1, 14.1, 16.2, 30.6, 131.2, 133.3, 133.9, 142.8, 203.4; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>IO *m/z* 153.1274 [M+H]<sup>+</sup>, found 153.1271.

**((2Z,4E,6E)-4,6-Dimethylocta-2,4,6-trien-3-yloxy)trimethylsilane (81)**



To a solution of dienone **35** (850 mg, 5.0 mmol) in THF (30 mL) was added LHMDS (6.0 mL, 6.0 mmol, 1.0 M in THF) at -78 °C. After 10 min of stirring at the same temperature, TMSCl (0.95 mL, 7.5 mmol, distilled before use) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min. Sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. was added and the resulting mixture was extracted with *n*-hexane. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, a crude mixture of **81** (1.25 g) was obtained and used in the next reaction without further purification.

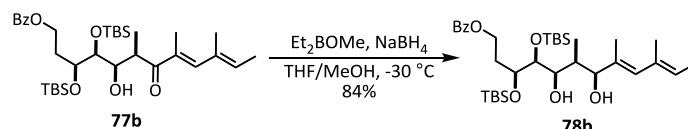
**(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,8*E*,10*E*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-6,8,10-trimethyl-7-oxododeca-8,10-dienyl benzoate (77b)**



To a solution of aldehyde **34b** (934 mg, 2.0, mmol) and silyl enol ether **81** (0.61 mL, ca. 2.4 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was added  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.34 mL, 2.4 mmol) at  $-40^\circ\text{C}$ . After 2.5 h of stirring at the same temperature, sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. was added to quench the reaction. The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 10/1 to 3/1) to give a mixture of diastereomers, which was further purified by preparative HPLC (CHIRALPAK IC (2.0 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 9/1, flow rate 20 mL/min,  $t_{\text{R}}$  = 4.3 min) to afford 610 mg (0.98 mmol, 49%) of the desired isomer as well as 197 mg (0.318 mmol, 16%) of undesired isomers. The ratio of undesired isomers was about 5:4, based on  $^1\text{H}$  NMR analysis.

Colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1721, 1655, 1273, 1105  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 1.21 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.77 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.44 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.13 (ddd,  $J$  = 2.7, 8.2, 9.8 Hz, 1H), 4.27 (ddd,  $J$  = 4.8, 10.5, 10.5 Hz, 1H), 4.49 (ddd,  $J$  = 3.9, 6.0, 10.5 Hz, 1H), 5.74 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.4, -4.8, -4.0, -3.9, 13.0, 14.1, 15.0, 16.1, 17.9, 18.0, 25.8, 25.9, 30.7, 42.9, 61.9, 70.3, 70.5, 74.3, 128.2, 129.4, 130.4, 131.7, 132.7, 133.2, 133.7, 143.4, 166.5, 205.2;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  -39.1 (c 0.45,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $m/z$  641.3664  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 641.3652.

**(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*,8*E*,10*E*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,7-dihydroxy-6,8,10-trimethyldodeca-8,10-dienyl benzoate (78b)**

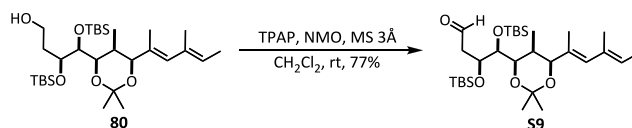


To a solution of ketone **77b** (610 mg, 0.98 mmol) in  $\text{THF}/\text{MeOH}$  (4:1, 10 mL) was added a solution of  $\text{Et}_2\text{BOME}$  (1.96 mL, 1.96 mmol, 1.0 M) in  $\text{THF}$  at rt. The reaction mixture was cooled to  $-30^\circ\text{C}$  and  $\text{NaBH}_4$  (370 mg, 9.8 mmol) was added. After 3 h of stirring at the same temperature, sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. was added. The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and combined organic layers were washed with brine, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and



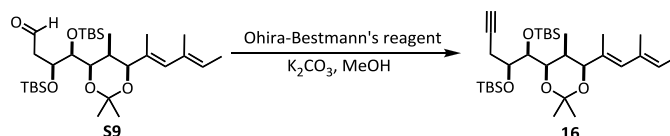


**(3*S*,4*S*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-((4*R*,5*S*,6*S*)-2,2,5-trimethyl-6-((2*E*,4*E*)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)butanal (**S9**)**



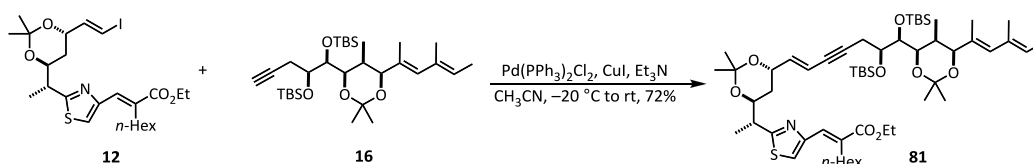
To a solution of **80** (388 mg, 0.70 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) were added activated MS 3Å (350 mg) and NMO (123 mg, 1.05 mmol) at rt. After stirring for 10 min, TPAP (24.6 mg, 0.07 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1.5 h. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 30/1) to give **S9** (299 mg, 0.54 mmol, 77%). Spectroscopic data for this compound have already been reported<sup>11</sup>.

**(5*S*,6*S*)-2,2,3,3,8,8,9,9-Octamethyl-5-(prop-2-ynyl)-6-((4*R*,5*S*,6*S*)-2,2,5-trimethyl-6-((2*E*,4*E*)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)-4,7-dioxa-3,8-disiladecane (**16**)**



To a solution of **S9** (299 mg, 0.54 mmol) in MeOH (5 mL) were added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 mg, 1.35 mmol) and Ohira-Bestmann's reagent (120 μL, 0.81 mmol) at 0 °C. After stirring for 24 h, water was added and the resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 50/1) to afford C13-C25 fragment **16** (217 mg, 0.39 mmol, 73%). Spectroscopic data for this compound have already been reported<sup>11</sup>.

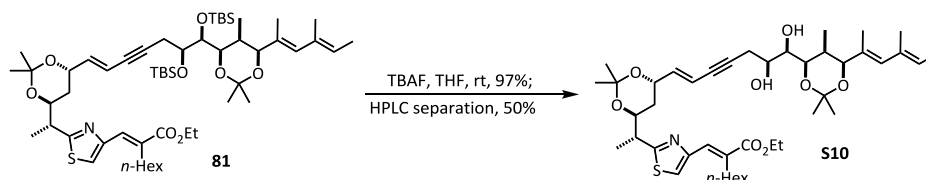
**(*E*)-Ethyl 2-((2-((*R*)-1-((4*S*,6*S*)-6-((6*S*,7*S*,*E*)-6,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-((4*R*,5*S*,6*S*)-2,2,5-trimethyl-6-((2*E*,4*E*)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)hept-1-en-3-ynyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazol-4-yl)methylene)octanoate (**81**)**



To a solution of fragment **16** (212 mg, 0.385 mmol) and fragment **12** (216 mg, 0.385 mmol) in dry

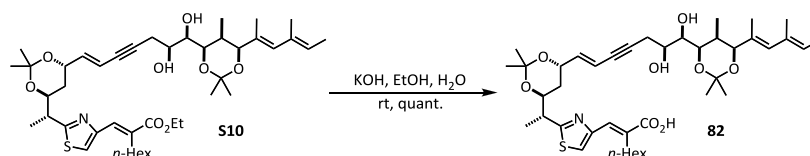
CH<sub>3</sub>CN (15 mL) were added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27.0 mg, 0.0385 mmol), CuI (36.7 mg, 0.193 mmol) and Et<sub>3</sub>N (322 μL, 2.31 mmol) at -20 °C. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 45 min. Phosphate buffer (pH = 7) was added and the resulting mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 0% to 5%) to give **81** (272 mg, 0.276 mmol, 72%). Spectroscopic data for this compound have already been reported<sup>11</sup>.

**(E)-Ethyl 2-((2-((R)-1-((4S,6S)-6-((6S,7R,E)-6,7-dihydroxy-7-((4R,5S,6S)-2,2,5-trimethyl-6-((2E,4E)-4-ethylhexa-2,4-dien-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)hept-1-en-3-ynyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazol-4-yl)methylene)octanoate (S10)**



To a solution of **81** (270 mg, 0.274 mmol) in THF (10 mL) was added TBAF (1.1 mL, 1.1 mmol, 1.0M in THF) at rt. After 5 h of stirring at the same temperature, phosphate buffer (pH = 7) was added and the resulting mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 10% to 30%) to give **30** (200 mg, 0.265 mmol, 97%) as a mixture with a diastereomer. This was further purified by preparative HPLC (CHIRALPAK IC (2.0 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 9/1, flow rate 20 mL/min,  $t_R$  = 10.0 min, 2 cycles of purification was necessary to obtain pure samples) to afford pure **S10** (100 mg, 0.132 mmol, 50%) as a colorless oil. Spectroscopic data for this compound have already been reported<sup>11</sup>.

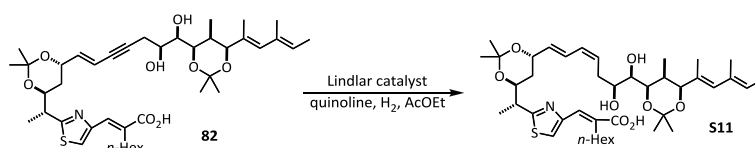
**(E)-2-((2-((R)-1-((4S,6S)-6-((6S,7R,E)-6,7-Dihydroxy-7-((4R,5S,6S)-2,2,5-trimethyl-6-((2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)hept-1-en-3-ynyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazol-4-yl)methylene)octanoic acid (82)**



To a solution of **S10** (80 mg, 0.11 mmol) in EtOH (10 mL) was added 3 M KOH aq. (5.0 mL) at

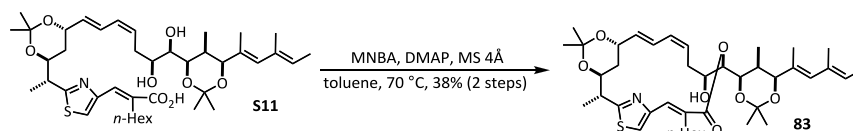
0 °C. After stirring at rt overnight, the reaction mixture was cooled to 0 °C and 1N HCl (ca. 10 mL) was added (pH = 2). The resulting mixture was extracted with AcOEt. Combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, dihydroxyacid **82** (77.2 mg, 0.11 mmol, quant.) was obtained as a colorless foam. This compound was used in the next step without further purification.

**(E)-2-((2-((R)-1-((4S,6S)-6-((1E,3Z,6S,7R)-6,7-Dihydroxy-7-((4R,5S,6S)-2,2,5-trimethyl-6-((2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dien-2-yl)-1,3-dioxan-4-yl)hepta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethyl)thiazol-4-yl)methylene)octanoic acid (S11)**



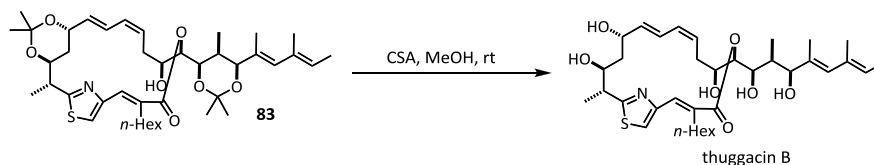
To a solution of acid **82** (11.5 mg, 15.7 μmol) and quinoline (200 μL) in AcOEt (1.0 mL) was added Lindlar catalyst (23 mg) at rt. The resulting mixture was stirred under H<sub>2</sub> atmosphere (balloon) for 1 h. The catalyst was removed by filtration through a pad of Celite, and the filtrate was washed with 0.5 M HCl and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and concentration, desired (Z)-olefin **S11** was obtained as a mixture with over-reduced products.

**Thuggacin B bisacetoneide (83)**



The mixture obtained above was dissolved in toluene (80 mL), and activated MS 4Å (100 mg) and DMAP (11.5 mg, 94.2 μmol) were added. The mixture was heated to 70 °C, and MNBA (16.2 mg, 47.2 μmol) was added. After 16 h of stirring at the same temperature, MS 4Å was removed by filtration and the filtrate was concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by pTLC (*n*-hexane/AcOEt = 4/1, 2 cycles) to give thuggacin B bisacetoneide **83** (4.3 mg, 6.0 μmol, 38%) as a colorless foam. Spectroscopic data for this compound have already been reported<sup>11</sup>.

## Thuggacin B

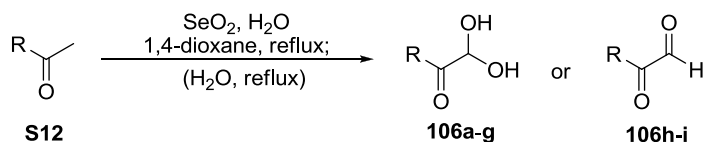


To a solution of **83** (14.9 mg, 20.9  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (6 mL) was added (+)-CSA (2 mg) at rt. After 4 h of stirring at the same temperature, phosphate buffer (pH = 7) was added. The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration and concentration, the resulting residue was purified by pTLC (*n*-hexane/AcOEt = 1/2) to give thuggacin B and thuggacin B monoacetonide. The monoacetonide (6.6 mg) was dissolved in MeOH (2 mL) and treated with (+)-CSA (1 mg). After 2 h of stirring at rt and purification as shown above, thuggacin B (5.2 mg, 8.2  $\mu\text{mol}$ , 39%) was isolated in total as a white solid.

White solid;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.83-0.90 (m, 6H), 1.23-1.51 (m, 11H), 1.61-1.71 (m, 11H), 1.80-1.82 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H, under residual  $\text{DMSO-}d_5$ ), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 1H, under water), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.48 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.62-4.66 (m, 2H), 4.89 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J = 2.3, 6.9$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.30-5.46 (m, 2H), 5.65 (dd,  $J = 4.3, 15.4$  Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.97 (dd,  $J = 11.1, 11.1$  Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J = 11.1, 15.4$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.99 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.57, 13.5, 13.6, 13.9, 16.7, 17.9, 22.0, 27.5, 27.6 (C  $\times$  2), 28.7, 31.1, 31.8, 37.1, 39.5, 44.3, 66.3, 70.0, 70.1, 70.7, 77.8, 77.9, 119.3, 123.3, 123.5, 128.9 (C  $\times$  2), 129.6, 132.2, 133.1, 136.2, 138.9, 149.7, 167.7, 170.2;  $[\alpha]_D^{26} +80.1$  ( $c$  0.25, MeOH); HRMS (ESI $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{NO}_7\text{S}$   $m/z$  632.3616  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found 632.3607.

## 5. Preparation of glyoxal derivatives

Glyoxal derivatives and their hydrates **106** were either purchased (**106a**, **106e**, **106g**) or synthesized (**106b-d**, **106f**, **106h-i**) as described below<sup>41</sup>.



A 200-mL round-bottom flask was charged with 1,4-dioxane (30 mL), water (5 mL) and  $\text{SeO}_2$  (2.22 g, 20 mmol). The mixture was heated to 50  $^\circ\text{C}$  and stirred until  $\text{SeO}_2$  was completely dissolved. To this solution was added methyl ketone derivative **S12** (20 mmol), and the mixture was stirred under reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture was filtrated

through filter paper, and volatiles were removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by either method A or method B.

#### *Method A*

To the residue was added water (20 mL), and the mixture was refluxed overnight. After filtration through filter paper, the filtrate was allowed to cool to rt, and then 0 °C. Precipitates formed during this cooling process were collected by filtration to give the desired aldehyde hydrates. If necessary, the products were further purified by recrystallization from acetone/*n*-hexane.

#### *Method B*

The residue was purified by distillation under reduced pressure to give the desired aldehydes.

### **6. General procedure for a catalytic asymmetric aldol reaction of $\alpha$ -CF<sub>3</sub> amide **103****

#### *Table 2-2-4, entry 1*

To a flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way stopcock were charged with Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (3.7 mg, 0.01 mmol) and (*R,R*)-Taniaphos (6.7 mg, 0.01 mmol) in a dry box. To this mixture were added aldehyde hydrate **106a** (16.7 mg, 0.11 mmol), amide **103** (23.0 mg, 0.1 mmol), and toluene (0.95 mL). Then the mixture was cooled to -40 °C, and DBU solution in toluene (0.2 M, 0.05 mL, 0.01 mmol) was added via a syringe. After stirring at the same temperature for 18 h, NH<sub>4</sub>Cl aq. was added, and the mixture was extracted with AcOEt, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The resulting residue was submitted to <sup>1</sup>H NMR analysis to determine the diastereoselectivity (*anti/syn* = 11.2/1). Purification by preparative TLC using *n*-hexane/acetone = 3/1, and then toluene/acetone = 6/1 as eluents afforded desired aldol product **107a** (26.4 mg, 0.072 mmol, 72%). Enantiomeric excess was determined to be 93% ee by chiral HPLC analysis.

#### **(2*S*,3*R*)-1-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)-3-hydroxy-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)butane-1,4-dione (**107a**)**

colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1687, 1638, 1595, 1422 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.13 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 2H), 4.13-4.26 (m, 2H), 5.45-5.54 (m, 2H), 6.43-6.56 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  24.0, 46.2, 46.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 26 Hz), 72.3, 119.4, 124.9 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 279 Hz), 126.6, 128.7, 129.6, 134.0, 134.26, 134.31, 146.1, 154.7, 166.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 197.6; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -63.76 (d, *J*<sub>F-H</sub> = 8.7 Hz); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -148.1 (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>); HPLC conditions: Daicel CHIRALPAK IC-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 4/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 19.9 min (major), 26.0 min

(minor).

**(2S,3R)-1-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)butane-1,4-dione (107b)**

colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1661, 1592, 1414  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.12 (dd,  $J = 8.7, 8.7$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.25 (m, 2H), 5.40-5.50 (m, 2H), 6.45 (qd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.52 (dd,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 1H), 7.92-8.09 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.0, 46.2, 46.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 26$  Hz), 55.7, 72.2, 113.9, 119.3, 124.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 280$  Hz), 126.6, 127.3, 132.0, 134.2, 146.1, 154.7, 164.2, 166.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 196.0;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.74 (d,  $J_{\text{F-H}} = 8.9$  Hz);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -131.2 (c 0.68,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: Daicel CHIRALPAK IA-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 4/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min,  $t_{\text{R}} = 40.8$  min (major), 49.7 min (minor).

**(2S,3R)-1-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-hydroxy-4-(4-bromophenyl)-2-(trifluoromethyl)butane-1,4-dione (107c)**

colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1685, 1636, 1587, 1419  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.13 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 2H), 4.09-4.27 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 5.57 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 6.45 (qd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 7.4, 5.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H) 7.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.0, 46.0, 46.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 26$  Hz), 72.7, 119.6, 124.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 280$  Hz), 126.6, 129.3, 131.2, 132.1, 133.1, 134.3, 146.1, 154.6, 166.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 196.7;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.75 (d,  $J_{\text{F-H}} = 8.7$  Hz);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -149.4 (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: Daicel CHIRALPAK IA-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 4/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min,  $t_{\text{R}} = 11.4$  min (major), 13.5 min (minor).

**(2S,3R)-1-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-hydroxy-4-(2-methylphenyl)-2-(trifluoromethyl)butane-1,4-dione (107d)**

colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1637, 1594, 1422  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 2H), 5.06 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 5.45 (dd,  $J = 10.6, 3.4$  Hz, 1H), 6.44 (qd,  $J = 8.7, 3.4$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 7.4, 5.0$  Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H) 7.36 (ddd,  $J = 7.4, 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.77 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 24.0, 46.2, 47.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 26$  Hz), 73.1, 119.3, 124.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 280$  Hz), 125.8, 126.4, 129.6, 132.0, 132.2, 134.2, 134.7, 139.6, 146.0, 154.6, 165.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 201.6;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.62 (d,  $J_{\text{F-H}} = 8.7$  Hz);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -125.8 (c 0.55,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: Daicel CHIRALPAK IA-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 4/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min,  $t_{\text{R}} = 9.6$  min (minor), 11.1 min (major).

**(2S,3R)-1-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)butane-1,4-dione (107e)**

colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1684, 1638, 1594, 1422  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.13 (dd,  $J = 8.5, 8.5$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.10-4.25 (m, 2H), 5.43-5.52 (m, 2H), 6.46 (qd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 7.6, 5.0$  Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J = 8.2, 2.8, 0.5$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.0, 46.2, 46.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 27$  Hz), 55.6, 72.4, 113.2, 119.4, 120.9, 122.4, 124.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 282$  Hz), 126.6, 129.8, 134.3, 135.6, 146.1, 154.7, 159.9, 166.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 197.4;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.78 (d,  $J_{\text{F-H}} = 8.7$  Hz);  $[\alpha]_{\text{D}^{23}} -248.3$  (c 0.72,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: Daicel CHIRALPAK IA-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 4/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min,  $t_{\text{R}} = 10.6$  min (minor), 11.2 min (major).

**(2S,3R)-1-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-hydroxy-4-(naphthalen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)butane-1,4-dione (107f)**

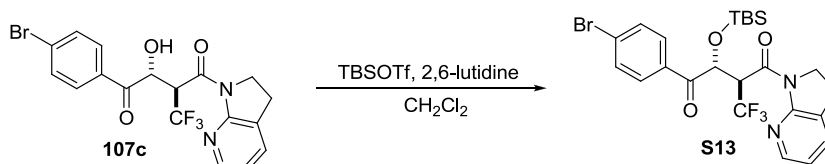
colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1679, 1637, 1593, 1420  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 2H), 4.17-4.24 (m, 2H), 5.56 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J = 10.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.54 (qd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 6.9, 5.2$  Hz, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.93-8.03 (m, 3H), 8.68 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.0, 46.2, 46.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 26$  Hz), 72.6, 113.2, 119.4, 124.6, 124.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 280$  Hz), 126.3, 126.6, 127.0, 127.9, 128.5, 129.1, 130.0, 131.6, 132.1, 132.5, 134.2, 136.0, 146.0, 154.7, 166.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.9$  Hz), 197.5;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.67 (d,  $J_{\text{F-H}} = 8.7$  Hz);  $[\alpha]_{\text{D}^{20}} -135.8$  (c 0.86,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: Daicel CHIRALPAK IA-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 4/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min,  $t_{\text{R}} = 12.8$  min (major), 14.0 min (minor).

**(2S,3R)-1-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-3-hydroxy-4-(thiophen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)butane-1,4-dione (107h)**

colorless oil; IR (neat)  $\nu$  1675, 1639, 1598, 1422  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14 (dd,  $J = 8.5, 8.5$  Hz, 2H), 4.09-4.23 (m, 2H), 5.29 (dd,  $J = 10.8, 3.0$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 6.54 (qd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 7.6, 5.0$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 5.0, 3.9$  Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.69 (dd,  $J = 5.0, 1.1$  Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.9, 46.1, 46.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 26$  Hz), 73.9, 119.5, 124.6, 124.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 280$  Hz), 126.5, 128.3, 134.2, 135.0, 135.2, 140.7, 146.1, 154.5, 166.5, 191.2;  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.74 (d,  $J_{\text{F-H}} = 8.7$  Hz);  $[\alpha]_{\text{D}^{20}} -170.1$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: Daicel CHIRALPAK IC-3 (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm), *n*-hexane/IPA = 4/1, detection at 254 nm, flow rate 1.0 mL/min,  $t_{\text{R}} = 26.2$  min (major), 28.4 min (minor).

## 7. Determination of absolute configuration of the aldol products by X-ray analysis

Aldol product **107c** was converted to silyl ether **S13** by the following procedure.



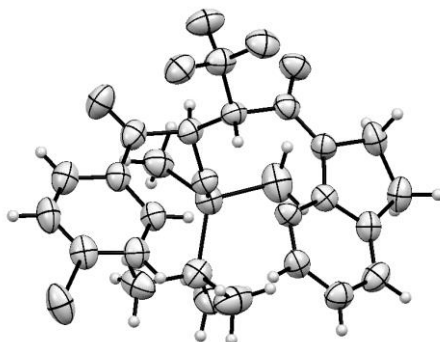
To a solution of **107c** (26.9 mg, 60.7  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added 2,6-lutidine (21.2  $\mu\text{L}$ , 182  $\mu\text{mol}$ ) and TBSOTf (27.8  $\mu\text{L}$ , 121  $\mu\text{mol}$ ) at rt. After stirring at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (AcOEt in *n*-hexane, 5% to 20%) to afford **S13** (27.7 mg, 49.7  $\mu\text{mol}$ , 82%) as a colorless solid.

Crystallization by diffusing *n*-pentane into a concentrated solution of **S13** in AcOEt afforded colorless platelet crystals which are suitable for X-ray analysis. The crystal having approximate dimensions of 0.060  $\times$  0.060  $\times$  0.010 mm was mounted on a glass fiber. All measurements were made on a Rigaku R-AXIS RAPID diffractometer using graphite monochromated Cu-K $\alpha$  radiation. The data were collected at a temperature of  $-180 \pm 1$   $^{\circ}\text{C}$  to a maximum  $2\theta$  value of  $136.5^{\circ}$ . The structure was solved by direct methods (SIR2008) and expanded using Fourier techniques. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined using the riding model. Refined crystallographic parameters are summarized in Table S1. ORTEP representation of **S13** is depicted in Figure S1.



**Table S1.** Summary of crystallographic data of **S13**.

molecular formula	C <sub>24</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> SiBr
crystal color, habit	colorless, platelet
crystal system	orthorhombic
space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
cell constants	
<i>a</i> (Å)	9.7854(3)
<i>b</i> (Å)	13.9543(4)
<i>c</i> (Å)	18.4900(6)
$\alpha$ (deg)	90
$\beta$ (deg)	90
$\gamma$ (deg)	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2524.78
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calcd}}$ (g/cm <sup>3</sup> )	1.467
<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0435
<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0777
<i>F</i> (000)	1144.00
Flack parameter	0.005(17)



**Figure S1.** ORTEP diagram of **S13** at 50% probability.

## 引用文献 (References)

1. a) C. A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, *17*, 436; b) C. A. Wurtz, *Journal für Praktische Chemie* **1872**, *5*, 457.
2. a) *Modern Aldol Reactions*; R. Mahrwald, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; b) L. M. Geary, P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131.
3. H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310.
4. T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Bunno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
5. For reviews, see: a) M. Shibasaki,; N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187; b) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595; c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580; d) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
6. For recent examples, see: a) S. Takechi, S. Yasuda, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4218; b) D. Sureshkumar, Y. Kawato, M. Iwata, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3018; c) K. Weidner, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6150.
7. D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.
8. a) M. Iwata, R. Yazaki, Y. Suzuki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244; b) M. Iwata, R. Yazaki, I.-H. Chen, D. Sureshkumar, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554; c) Y. Kawato, M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6539.
9. a) H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822; b) H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 733.
10. M. Bock, K. Buntin, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2308.
11. M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134.
12. S. Tang, Z. Xu, T. Ye, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2027.
13. a) M. M. Midland, A. J. Tramontano, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1470; b) M. M. Midland, D. C. Macdowell, R. L. Hatch, A. J. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867.
14. A. Hantzsch, J. H. Weber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118.
15. M. W. Breidenkamp, W. J. Van Zyl, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2235.
16. G. A. Zarate-Ruiz, R. M. de Figueiredo, G. Niel, J.-M. Campagne, *Synlett*, **2012**, 219.
17. a) N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466; b) N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.
18. (a) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924; (b) R. E. Ireland, M. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 854.

19. E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355.
20. T. Ankner, G. Hilmersson, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10856.
21. S. Milan, PCT Int. Appl., WO2011042827.
22. D. C. Harrowven, M. C. Lucas, P. D. Howes, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1187.
23. a) Y. Suzuki, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5026; b) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10275; c) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 952; d) R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1778; e) Y. Suzuki, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur J.* **2011**, *17*, 11998; f) T. Ogawa, S. Mouri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 110; g) T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8551; L. Yin, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5327.
24. a) P. Dubs, R. Stuessi, *Synthesis* **1976**, 696; b) A. G. J. Commeureuc, J. A. Murphy, M. L. Dewis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2785.
25. R. L. N. Harris, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 2635.
26. For a review, see: S. T. Jagodzinski, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197.
27. D. R. Williams, P. D. Lowder, Y.-G. Gu, D. A. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331.
28. J. M. White, A. R. Tunoori, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995.
29. a) K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233; b) K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155.
30. For selected examples of allylic oxidations of olefins and 1,3-dienes by the action of DDQ, see: a) B. M. Trost, J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586; b) S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355; c) I. R. Correa, Jr., R. A. Pilli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3017.
31. A. Matsuzawa, C. R. Opie, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 68.
32. W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359 and references therein.
33. For recent development of asymmetric syntheses of fluorine-containing molecules, see: (a) D. Cahard, X. Xu, S. C.-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 558; (b) X.-L. Qiu, F.-L. Qing, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3261; (c) J. L. Acena, A. E. Sorochinsky, H. Moriwaki, T. Sato, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 21; (d) J. R. Wolstenhulme, V. Gouverneur, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3560.
34. T. Yokozawa, T. Nakai, N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3987.
35. For a review, see: K. Uneyama, T. Katagiri, H. Amii, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *41*, 817.
36. a) Y. Itoh, M. Yamanaka, K. Mikami, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4807; b) . Itoh, M. Yamanaka, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13174.
37. X., Frank, B. S.-Meniel, B. Figadere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5174; b) T. Shimada, M. Yoshioka, T. Kunno, T. Ishihara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1129.

38. a) P. V. Ramachandran, G. Parthasarathy, P. D. Gagare, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4474; b) P. V. Ramachandran, G. Parthasarathy, P. D. Gagare, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5359; c) P. V. Ramachandran, P. D. Gagare, G. Parthasarathy, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6055
39. L. Yin, L. Brewitz, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 17958.
40. a) I. Shimizu, K. Hayashi, N. Ide, M. Oshima, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2991; b) H. J. Bestmann, A. B. Attygalle, J. Glasbrenner, R. Riemer, O Vostrowsky, M. G. Constantino, G. Melikian, E. D. Morgan, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 55.
41. a) H. A. Riley, A. R. Gray, *Org. Synth.* **1935**, *15*, 67; b) C. M. Reid, C. Ebikeme, M. P. Barrett, E.-M. Patzewitz, S. Muller, D. J. Robins, A. Sutherland, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2455.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始熱意あふれる御指導御鞭撻を賜りました柴崎正勝 微生物化学研究所所長に謹んで感謝の意を表します。また指導教員として御指導御鞭撻を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授に心より感謝申し上げます。

研究室配属当初は有機化学について何も知らなかった私を直接指導し、本論文を書き上げるまでに成長させて頂いた微生物化学研究所 熊谷直哉主席研究員に深謝いたします。

本研究に関し様々な御指導と御助言を頂きました、東京大学大学院薬学系研究科 松永茂樹准教授、生長幸之助助教、清水洋平助教に感謝申し上げます。

研究場所は異なったものの、研究生生活を通じて常に切磋琢磨し合った、有機合成化学教室の同期である駒井宏友氏、斎藤健太氏、園部敏亮氏、橋詰祥伍氏、三ツ沼治信氏に感謝いたします。

研究活動を行わせて頂いた微生物化学研究所の有機合成研究部の皆様、特に実験の直接指導をして頂いた益子智之博士、柳田祐佳様、共同で研究を行った野尻明宏博士、Christopher R. Opie 博士、研究に際し様々な御助言や御協力を頂いた渡辺匠博士、殷亮博士、包友美博士に感謝いたします。

研究に際し機器分析、特に NMR 解析、質量分析及びガスクロマトグラフィーで多大な御協力を頂いた、微生物化学研究所・分子構造解析部の澤竜一博士、久保田由美子様、倉田育子様感謝いたします。

研究室を影から支えてくださった、柴崎研究室秘書の寿谷裕子様、鈴木麻理子様に感謝いたします。

最後に、私の研究生生活を理解し日々支えてくださいました、父・秀樹、母・智子、兄・泰道に心から感謝いたします。

平成 27 年 3 月 松澤 彰信