

FICZ および XR774 の
収束的全合成

Convergent Total Syntheses of
FICZ and XR774

2018 年 2 月

関根 大介

Daisuke SEKINE

FICZ および XR774 の
収束的全合成

Convergent Total Syntheses of
FICZ and XR774

2018 年 2 月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
応用化学専攻 生理活性物質科学研究

関根 大介

Daisuke SEKINE

目次

本論

第1章	インドロカルバゾールとその構築法	
第1節	序論	5
第2節	ICZ 類の従来の構築法	9
第2章	芳香族炭素受容体 FICZ の効率的全合成	
第1節	合成計画	16
第2節	基質の反応性検討	17
第3節	位置選択的連結反応	21
第4節	インドロ[3,2- <i>b</i>]カルバゾール環の構築	26
第5節	FICZ の合成	27
第3章	チロシンキナーゼ阻害剤 XR774 の全合成	
第1節	序論	29
第2節	第一次合成計画	32
第3節	ビナフチル中間体の合成	33
第4節	第二次合成計画	42
第5節	ベンゾ[<i>g</i>]フルオランテン骨格の構築	45
第6節	XR774 の全合成	49
第7節	XR774 の絶対立体配置の決定	51
第4章	総括	53

実験の部	54
第2章 芳香族炭素受容体 FICZ の効率的全合成	55
第3章 チロシンキナーゼ阻害剤 XR774 の全合成	60
参考文献	86
謝辞	89
研究業績	90

本論

本論文で使用する略語は以下のとおりである。

AhR	aryl hydrocarbon receptor
ALBO	allyl oxabicyclo[3.3.0]-octene
aq.	aqueous
Ar	aryl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
cat.	catalytic
calcd	calculated
cod	1,5-cyclooctadiene
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DIBALH	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FICZ	formyl indolocarbazole
h	hour
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
ICZ	indolocarbazole
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
min	minute

MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MS	mass spectroscopy
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl
NHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
N.R.	no reaction
Nu	nucleophile
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phenyl
PPTs	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Proton Sponge	1,8-bis(dimethylamino)naphthalene
Py	pyridine
quant	quantitative yield
Red-Al [®]	sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum dihydride
rt	room temperature
sat.	saturated
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TCDD	tetrachlorodibenzodioxin
temp	temperature
<i>tert</i>	tertiary
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UV	ultraviolet

第1章 インドロカルバゾールとその構築法

第1節 序論

インドロカルバゾール（以下 ICZ）類はインドール環とカルバゾール環が連結した化合物群であり、カルバゾール環のベンゼン環を介して二つが連結した場合には、以下の5つに大別される(Figure 1.1)。

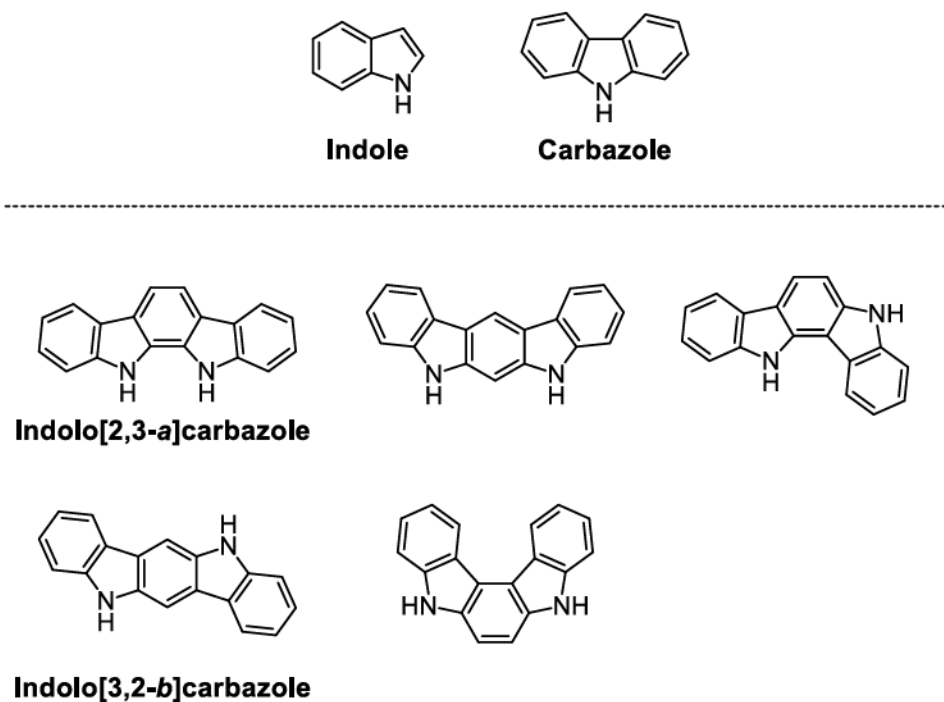


Figure 1.1 インドロカルバゾール類

ICZ 類は芳香族炭化水素であるペンタセンのヘテロ環アナログとみなすことができ、その高い対称構造と、含窒素構造に由来する電子豊富な性質に加えて、高い光・熱・電気化学的安定性から近年その電気化学的特性および利用が注目されている一群である¹⁾²⁾。実際にこれらの誘導体を合成・物性評価などを通じて有機エレクトロニクス材料や電気ルミネセンス素子などへの関心が持たれている³⁾。そのためこれらの化合物群の構築方法は古くより報告されている¹⁾。

生物においてはトリプトファンの代謝物として含インドロカルバゾール天然物を産出することが知られている⁴⁾。なかには顕著な生理活性機能をもつものも知られ、抗がん剤などへの応用の期待される化合物群でもある。

1.1.1 インドロ[2,3-*a*]カルバゾール群

インドロ[2,3-*a*]カルバゾールで最もよく知られている化合物はスタウロスポリンである(**Figure 1.2**)。スタウロスポリン(AM-2282)は1977年に大村らにより放線菌の一種である *Streptomyces staurosporeus* から単離された化合物⁵⁾で、アグリコン部(K252C)がインドロ[2,3-*a*]カルバゾール骨格を有する。スタウロスポリンは強力なプロテインキナーゼ阻害剤であることが知られており、その誘導体もまた顕著な活性を示すことからインドロ[2,3-*a*]カルバゾール構造を有する化合物は医薬品合成におけるシーズ化合物としての応用が期待される一群である。

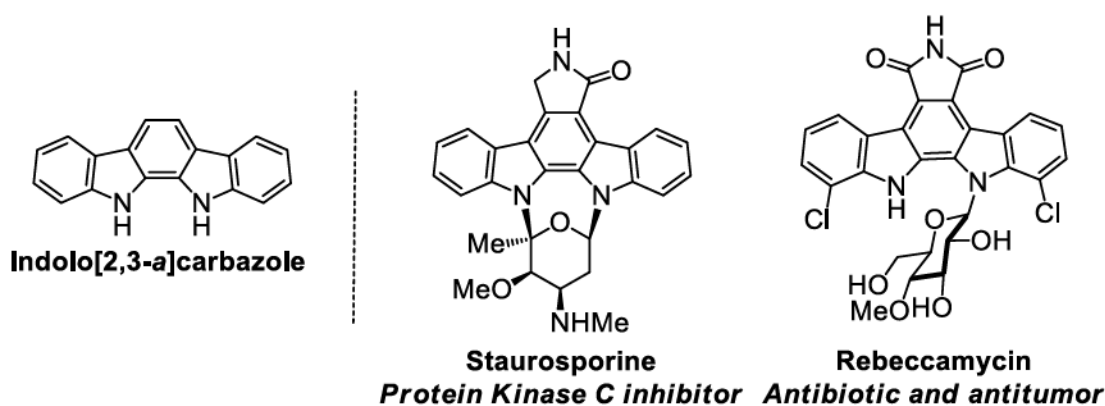


Figure 1.2 インドロ[2,3-*a*]カルバゾールの構造とその誘導体

本化合物やその類縁体の合成研究は盛んに行われ、これまでに多くの研究グループからその合成例が報告されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

1.1.2 インドロ[3,2-*b*]カルバゾール群

一方でインドロ[3,2-*b*]カルバゾール類もまた、トリプトファン代謝物として単離・同定されてきた化合物群である(**Figure 1.3**)。構造的特徴としてトリプトファン由来であることから6位および12位に置換基を有するものが多い。

マラセツジアゾール A-C は2005年 Steglich らにより真菌感染症であるでん風の病原因子の一つと考えられている *Malassezia furfur* の培地に L-トリプトファンを添加することによって得られた化合物である⁹⁾。本研究の標的化合物である6-ホルミルインドロ[3,2-*b*]カルバゾール (以下 FICZ) は生物の代謝物ではなく L-トリプトファン水溶液の光照射によって見出された化合物であり、生体内によっても紫外線によって生成されることが知られている¹⁰⁾。

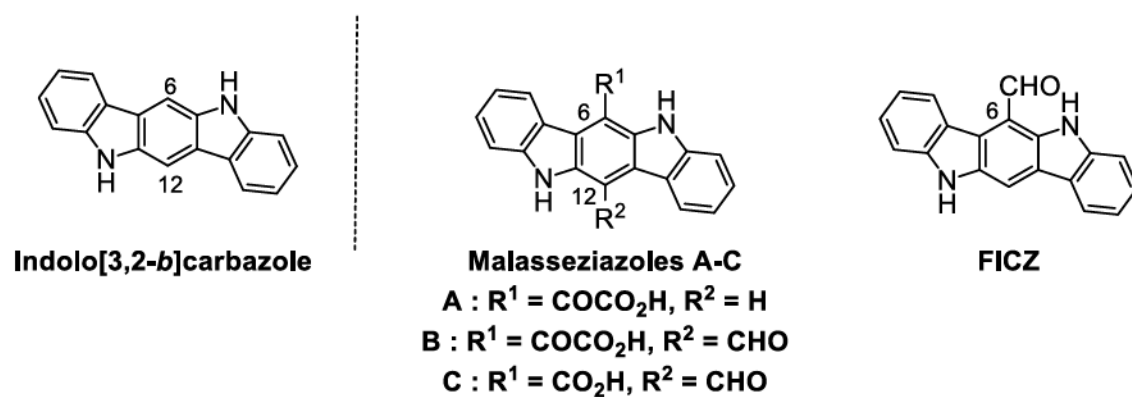


Figure 1.3 インドロ[3,2-*b*]カルバゾール構造とその誘導体

1.1.3 6-ホルミルインドロ[3,2-*b*]カルバゾール(FICZ)

FICZ および dFICZ は 1987 年に Rannug らにより L-トリプトファン水溶液に 200 nm の UV 光を照射した溶液中より同定された化合物である。この時芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon Receptor : AhR) に対してピコモルレベルでの高い親和性を有する二種の化合物として報告された(**Figure 1.4**)¹⁰⁾。その後 1995 年に Rannug と Bergman らによりその正確な構造決定がなされ¹¹⁾、AhR リガンドとして FICZ および 6,12-ホルミルインドロ[2,3-*b*]カルバゾール(dFICZ)が同定された。その活性の高さと人の必須アミノ酸である L-トリプトファンの光照射によって得られることから、人体においても極微量に存在し代謝調節に関わる内因性の AhR リガンドとして考えられている¹²⁾。外因性の AhR リガンドとしてはダイオキシン(TCDD)¹³⁾などが知られており、dFICZ は TCDD と同程度の親和性(解離定数 $K_d = 4.4 \times 10^{-10} \text{M}$)を示す。さらに非対称な構造をもつ FICZ の活性は最も強い ($K_d = 7 \times 10^{-11} \text{M}$) ことから、本化合物の効率的合成法を確立することはさらなる活性評価研究へと応用展開が可能となる。

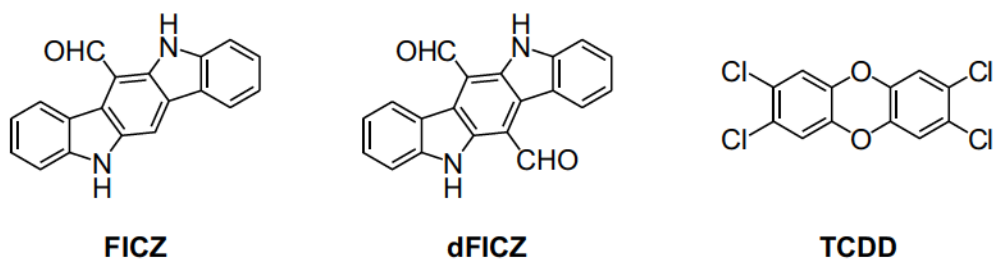
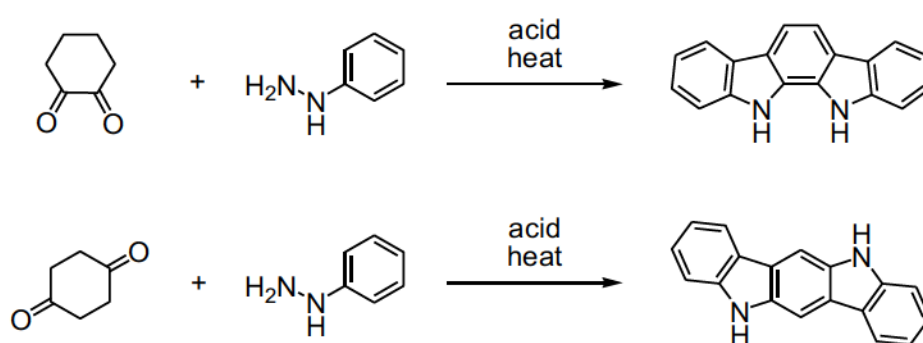


Figure 1.4 FICZs および TCDD.

第2節 ICZ 類の従来の構築法

1.2.1 古典的 ICZ 類の合成法

最も古典的な ICZ 類の合成法は Fischer インドール合成¹⁴⁾を適用したものである (Scheme 1.1)。すなわちシクロヘキサン-ジオンに対して2当量のフェニルヒドラジンを作用させることでヒドラゾン形成に続く熱的[3, 3]シグマトロピー、環化を経て ICZ を形成する。用いるシクロヘキサンジオンのカルボニルの位置によって異なる ICZ 誘導体が構築可能である。



Scheme 1.1 Double Fischer インドール合成による ICZ 環形成.

対称構造を有する ICZ 類の合成にあたってはこの Fischer インドール合成を用いた手法が主流であり本法は以下の特徴をもつ。

- ・アリアルヒドラジンの芳香環上の置換基をあらかじめハロゲン原子等でチューニングしておくことでインドロカルバゾール環形成後、両端の芳香環に種々の官能基の導入が可能である¹⁵⁾。
- ・インドロカルバゾール環の窒素原子への炭素置換基の導入法は確立されており、とくに *N*-アリアル結合は容易に構築できる¹⁶⁾。

本法を用いた場合、インドロカルバゾール環上の中央のベンゼン環の修飾が困難であるという制限がある。1999年に Bergman らはインドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の6,12位に極性官能基（ホルミルまたはエステル置換基）を有したシクロヘキサンジオンに対して Fischer インドール合成を適用することを試みている(**Figure 1.5**)。結果は対応するインドロカルバゾール化合物をあたえず、より安定なビスフェニルヒドラゾンやビスイミダゾロンを形成した¹⁷⁾。

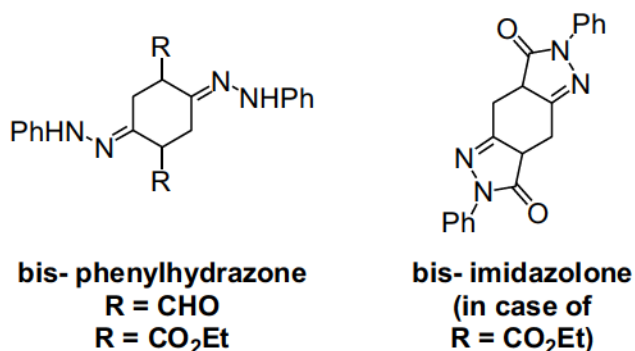


Figure 1.5 安定なヒドラゾンおよびビスイミダゾロンの形成.

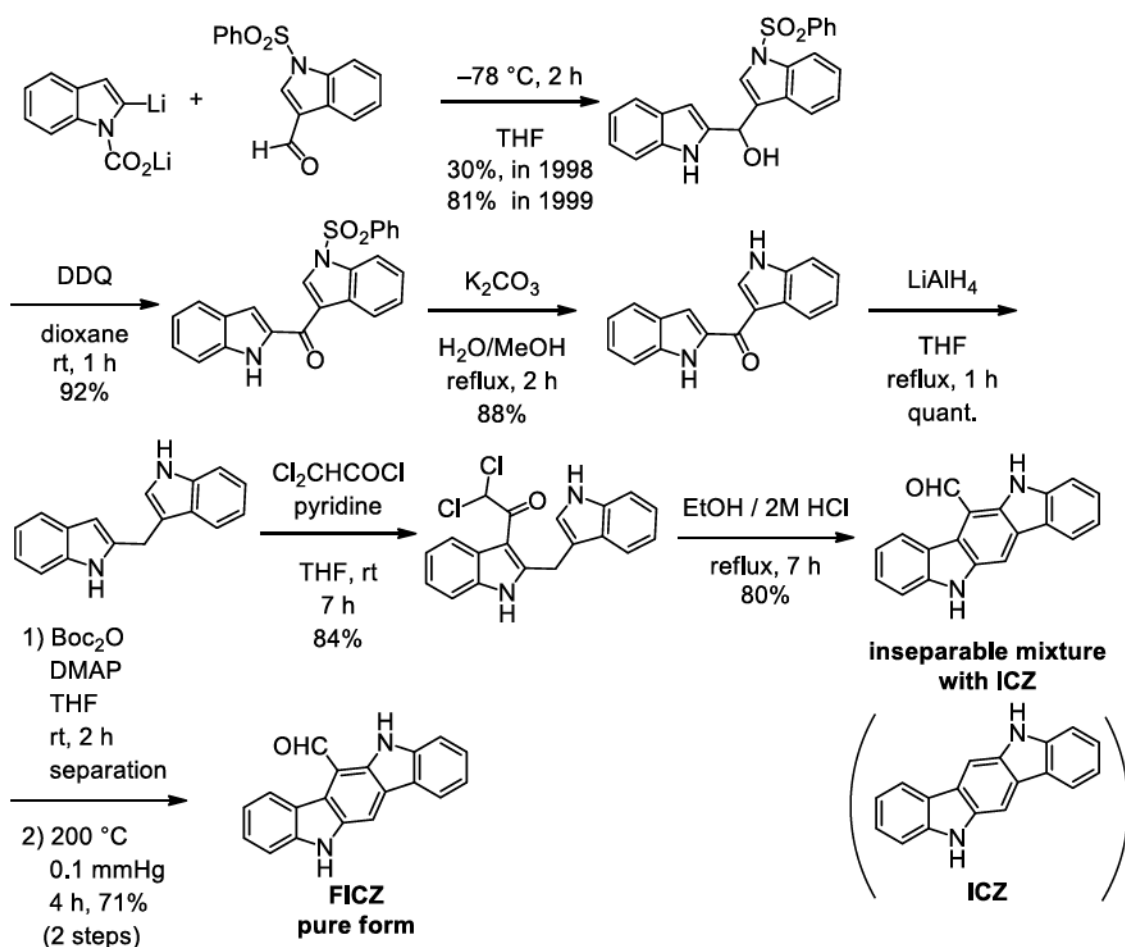
1.2.2 インドロ[3,2-*b*]カルバゾール誘導体および FICZ の構築例

インドロ[3,2-*b*]カルバゾール誘導体および FICZ の構築例はいくつかの研究グループによって報告されている。共通する合成法の特徴として、

- ①2,3-ジインドリルメタンを鍵中間体に設定し、
- ②増炭反応によってインドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の構築という方法を用いている。

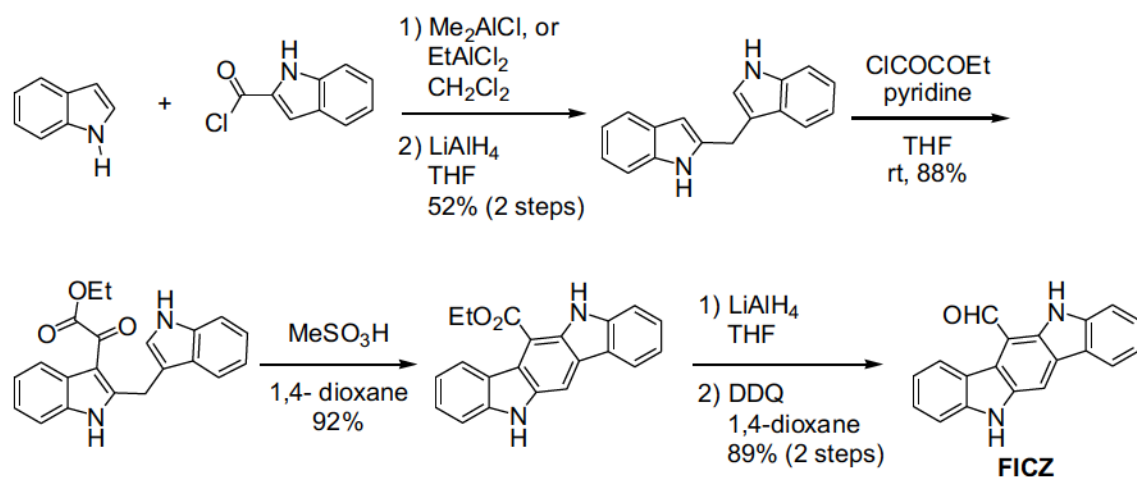
1.2.2.1 Bergman らによる合成例

1998年に Bergman らにより FICZ の化学合成が達成された(Scheme 1.2)¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。彼らは FICZ を得るための詳細な検討を行った末、2,3'-ジインドリルメタンを鍵中間体として設定し、2-リチオインドールと 3-ホルミルインドールとのカップリング反応に続く 3 工程を経て 2,3'-ジインドリルメタンを合成した。ジクロロアセチルクロリドとの縮合反応に続く酸性条件での閉環反応によって計 6 工程にて FICZ を合成した。しかし本手法では最終生成物の FICZ とともに ICZ が副生し、両者の分離が困難であるという問題点があった。この問題を克服するために最終生成物の混合物を一度 Boc 基で保護し FICZ と ICZ 誘導体の分離を行った。最後に熱分解することで Boc 基の除去を行い FICZ を 8 工程、総収率 12%にて FICZ の合成経路を完成させた。翌年、初工程のカップリング反応の収率改善を行い本合成経路の総収率を 31%に向上させた。



Scheme 1.2 FICZ の初の合成 (Bergman, 1998, 1999).

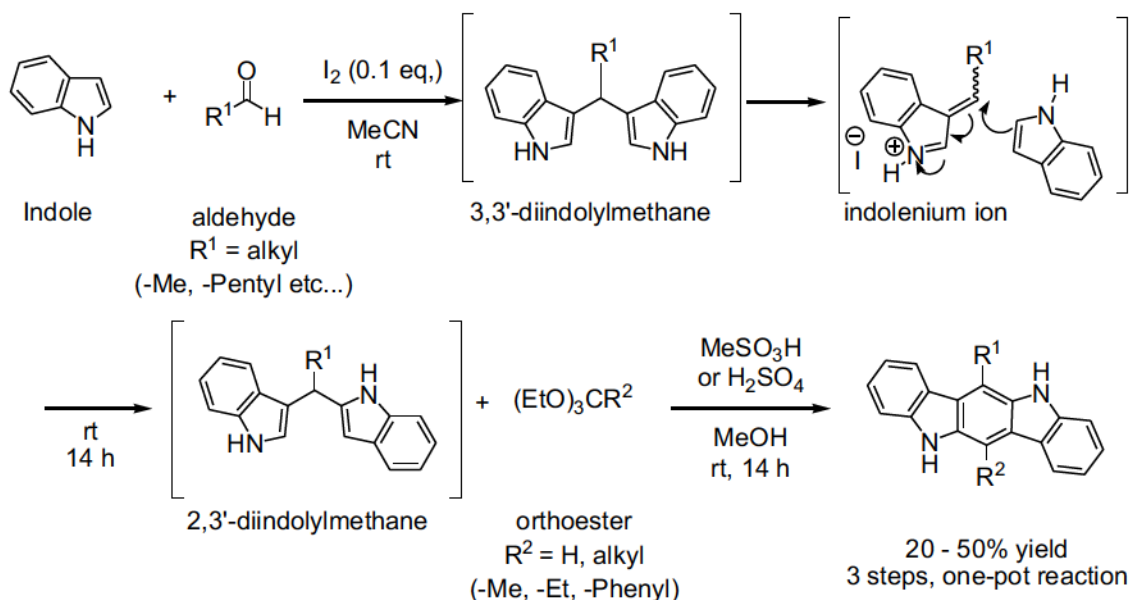
Bergman らは 2004 年に本合成経路の最適化を行い末端芳香環上に置換基を有する誘導体合成と合わせて報告した(Scheme 1.3)。インドールとインドール-2-カルボニルクロリドとの縮合反応に続くカルボニル基の還元によって 2,3'-ジインドリルメタンを合成した。以降の問題の増炭反応においては求電子剤をクロログリオシル酸エチルに変更し酸の当量等厳密に精査した結果、副生する ICZ を減らすことに成功し、工程数の削減に成功している。本合成経路は 6 工程総収率 37% である。



Scheme 1.3 FICZ の合成 (Bergman, 2004).

1.2.2.2 Dehaen らの合成例

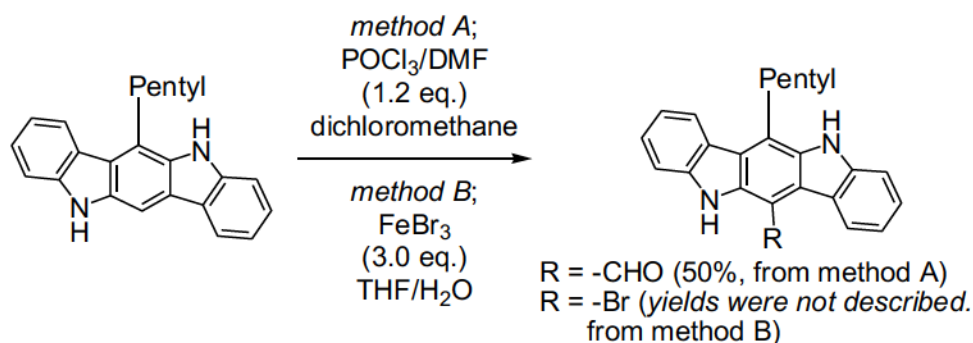
2007年 Dehaen らにより 6 位置換あるいは 6, 12 位二置換インドロ[3,2-*b*]カルバゾールの合成例が報告されている(Scheme 1.4)²⁰⁾。



Scheme 1.4 6, 12 位二置換インドロ[3,2-*b*]カルバゾールの合成例 (Dehaen, 2007)

彼らは2003年に Bandgar らにより報告されたヨウ素触媒下でのインドールとアルデヒドの縮合反応によって得られる 3,3'-ジインドリルメタンが反応系中において、2,3'-ジインドリルメタンへと異性化することを見出し、同一反応系中においてオルトギ酸トリエチルを作用させることでインドロ[3,2-*b*]カルバゾール環を構築している。3,3'-ジインドリルメタンからの 2,3'-インドリルメタンへの異性化の反応機構は 2004 年に Harigaya らによって報告されているインドールニウム中間体の形成に続く再組み換えが起こることによって 2,3'-インドリルメタンへと異性化が進行すると考えられている²¹⁾。Dehaen らはこの異性化条件の最適化を行い、種々のオルトエステルを作用させることで 6 位置換インドロ[3,2-*b*]カルバゾールおよび 6 位 12 位二置換アルキル-インドロ[3,2-*b*]カルバゾール誘導体の合成を達成している。本合成の特徴として 6 位および 12 位に異なる置換基を導入できる点が挙げられる。しかしながら直接導入可能な置換基がアルキル基など疎水性官能基に限定される。

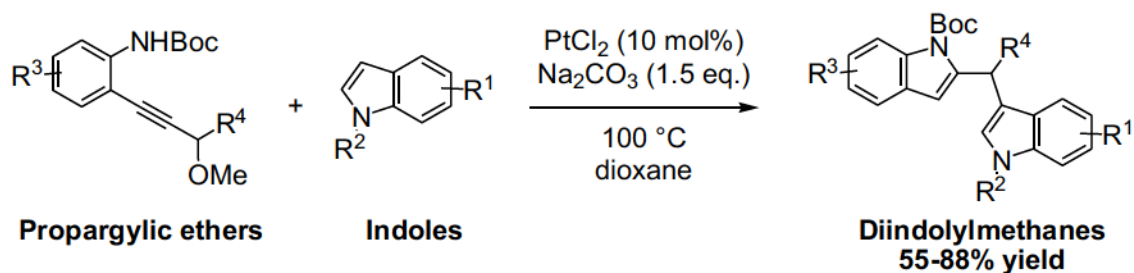
なお、Dehaen らは導入可能な置換基のバリエーションを増やす目的で、6 位置換インドロ[3,2-*b*]カルバゾールに対して官能基化を試み 12 位へのホルミル基および臭素原子の導入に成功している(Scheme 1.5)。



Scheme 1.5 6 位置換インドロ[3,2-*b*]カルバゾールの 12 位官能基化

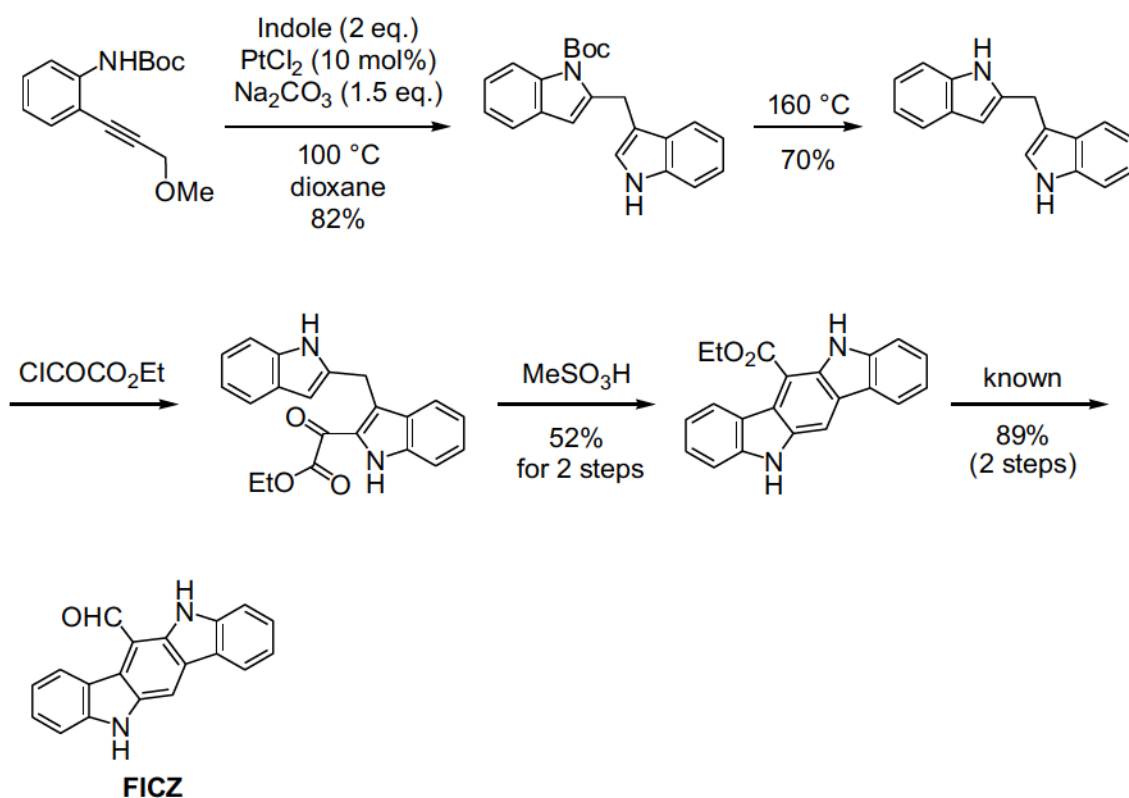
1.2.2.3 Tang らによる合成例

2013 年 Tang らによって触媒量の PtCl₂ 存在下、オルト位にプロパルギルエーテルを有するアニリン誘導体とインドールを作用させることで非対称ビスインドリルメタンの合成が報告されている(Scheme 1.6)²²⁾。



Scheme 1.6 白金触媒による非対称なインドリルメタンの合成(Tang, 2013)

また、Tang らは本手法を FICZ の合成へと展開している(Scheme 1.7)。すなわち本反応にて得られたビスインドールに対して熱分解による Boc 基の除去、クロログリオキシル酸エチルによる増炭反応に続く酸性条件での環化を経てインドロカルバゾールを 4 工程 30%にて合成した。その後先述の Bergman らの手法を用いて 6 工程 27%で FICZ の合成を達成している。



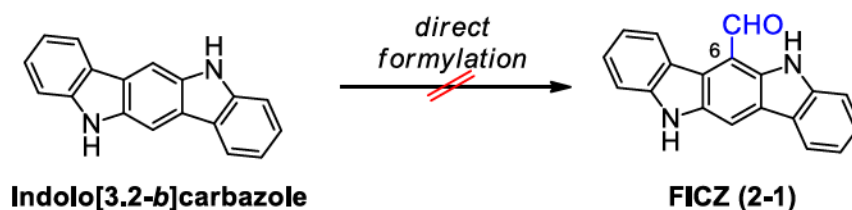
Scheme 1.7 増炭反応による FICZ の合成 (Tang, 2013).

Tang らの手法はプロパルギルエーテルおよびインドールにあらかじめ異なる置換基を導入しておくことで異なる置換基パターンを有するビスインドリルメタン類およびインドロカルバゾール類を合成可能である点が特徴である。

第2章 芳香族炭素受容体 FICZ の効率的全合成

第1節 合成計画

FICZ の理想的な最短工程は 3,3'-ジインドリルメタンより 1 工程で得られる対称な ICZ を 6 位選択的にホルミル化する 2 工程合成である(Scheme 2.1)。しかしながら本手法は先述の Bergman らに詳細に検討され、ホルミル化によって ICZ から FICZ を合成することは困難であることが報告されている²³⁾。

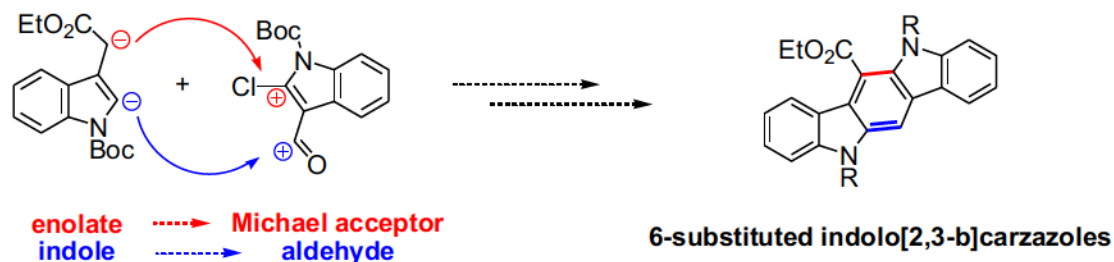


Scheme 2.1 ICZ の直接モノホルミル化による FICZ への変換

そこで、FICZ を効率的に合成するために適切なドナーとアクセプターの設計を考案した。短工程かつ効率的に FICZ を合成する手法として当研究室で展開してきたエノラートの化学を適用することとした(Scheme 2.2)²⁴⁾²⁵⁾。

すなわち、ジエノラート等価体であるインドリル酢酸エチル²⁶⁾をドナーに、そのアクセプターとして 2-クロロ-3-ホルミルインドール²⁷⁾を設定し、位置選択的な炭素—炭素結合生成反応によりインドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の中央のベンゼン環形成を行う合成経路の確立を目標とした。

同程度のサイズのドナー + アクセプター → FICZ の全炭素骨格を一挙に構築

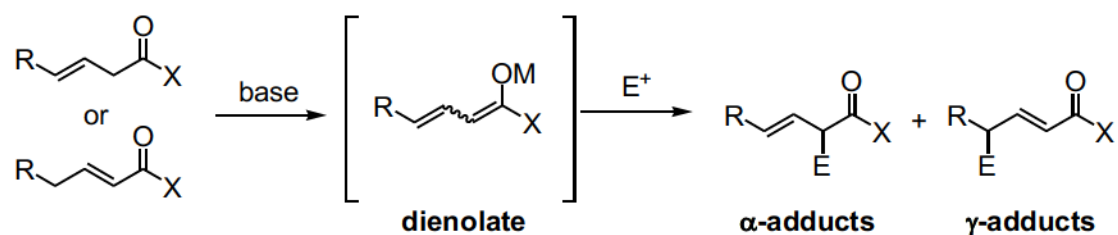


Scheme 2.2 合成計画

本合成経路の特徴として二つのセグメントが同程度の大きさからなるユニットであり、あとから炭素ユニットの導入の必要がなく FICZ の全炭素骨格を一度に構築可能である。このような収束的かつ効率的な FICZ の合成およびその骨格形成反応の実現を目指した。

第2節 基質の反応性検討

一般にジエノラートの反応において、反応点の制御がしばしば問題として挙げられる(Scheme 2.3)²⁸⁾。アリル酢酸エステル(またはクロトン酸エステル)は塩基による脱プロトン化をうけた際にジエノラートを形成する。その際エノラートの α 位と γ 位の二つの反応点が存在し、これらは反応条件におけるエノラートの性質の変化、すなわち反応が電荷支配か軌道支配かによってその反応点の制御が可能である。金属エノラートを用いた際には α 選択的な付加体を与えることが知られている²⁹⁾³⁰⁾。



Scheme 2.3 エノラートの反応性

インドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の構築にあたり、位置選択的に反応を行うものとする、インドリル酢酸エチルより導かれるジエノラートの

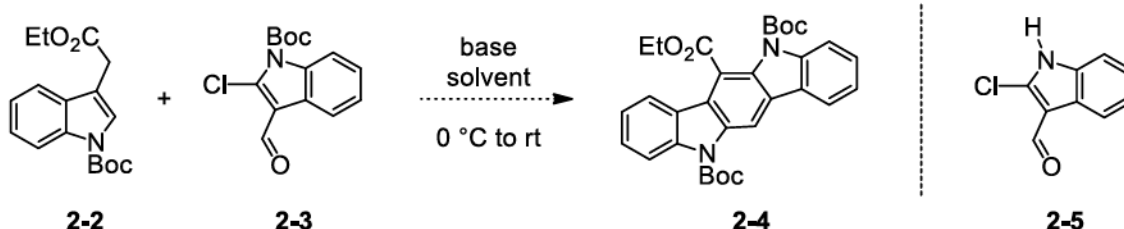
- ① α 選択的な 1,4-付加反応、
- ② γ 選択的な 1,2-付加反応

のいずれかを実現する必要がある。

インドリル酢酸エステルはアリル酢酸エステルの含窒素アナログとみなすことが出来る。そのため、金属エノラートを用いた① α 選択的な 1,4-付加反応の実現を目指した。

2.2.1 初期検討 (ワンポット反応)

初期検討として、ワンポットでの2カ所同時炭素—炭素結合生成の検討を試みた (Scheme 2.4)。



Scheme 2.4 インドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の直截的合成

反応温度 0 °C から室温条件下にて各種塩基性条件を検討した (Table 2.1)。いずれの条件も多点化し生成物が収束しないこと、また塩基性条件においてアルデヒド 2-3 の Boc 基が除去される副反応が進行することが判明した。

Table 2.1 インドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の直截的合成.

Entry	base	solvent	yield	note
1	NaOEt	EtOH	–	multispots, RSM
2	NaH	THF	–	multispots, 2-5
3	DBU	CH ₂ Cl ₂	–	multispots, 2-5
4	DBU, LiCl	CH ₂ Cl ₂	–	multispots
5	Et ₃ N	THF	–	multispots

この結果を受け、ワンポット反応で一挙に合成する検討を断念し、順次結合形成反応を行うことで六員環を形成することとした。

2.2.2 インドリル酢酸エチルの反応性

そこでまず、インドリル酢酸エチル **2-2** をジェノラート前駆体としたときの反応性の調査を行った (Table 2.2)。反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて、塩基として LHMDS を用いて各種求電子剤を作用させたところ、カルボニル炭素の α 位で反応した α -付加体 **2-6** を良好な収率で得た。またこの際 γ 位で反応した生成物はいずれの条件においても観測されなかった。

Table 2.2 インドリル酢酸エチルの反応性.

Reaction scheme: **2-2** (ethyl indole-3-carboxylate, Boc-protected) reacts with LHMDS (1.2) and electrophile (1.1) in THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, then AcOH, to yield **2-6a-2-6d** (alpha-substituted products).

Entry	electrophile	major product	yield / %
1	Me-I		80 82 ^a
2	Allyl-I		70
3	isobutyraldehyde		81 (dr 5.2 :1)
4	acrolein		80 (dr 2.3 :1)

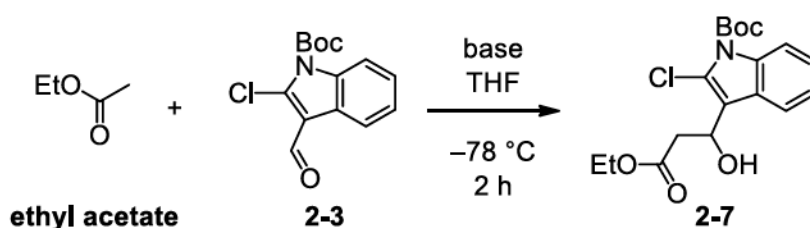
^a KHMDS was used instead of LHMDS and the reaction was performed at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.2.3 2-クロロ-3-ホルミルインドールの反応性

2-クロロ-3-ホルミルインドール **2-3** に対する 1,4-付加反応はこれまでにチオールやアミンを求核剤にしたものや、遷移金属であるパラジウムを用いたクロスカップリング反応による炭素—炭素結合生成反応が報告されているのみであった³¹⁾³²⁾。

そこで、続いて2-クロロ-3-ホルミルインドール **2-3** の反応性の知見を得るべく炭素求核剤として最も単純なエノラート等価体である酢酸エチルを用いて反応を行った (Table 2.3)。

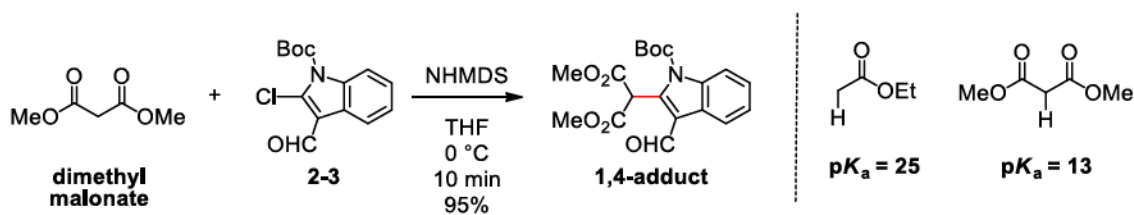
Table 2.3 エノラートとの反応



Entry	Base	Yield / %
1	LHMDS	71
2	KHMDS	68

塩基のカウンターイオンカチオンによらず、1,2-付加体 **2-7** を選択的にあたえることを確認した。

2-クロロ-3-ホルミルインドール **2-3** に対する炭素求核剤の選択的 1,4-付加反応は一例 Coldham らによって報告されている³³⁾。求核剤としてマロン酸エステル、塩基として NHMDS を用いることで 1,4-付加反応体を進行させている (Scheme 2.5)。



Scheme 2.5 位置選択的 1,4-付加反応

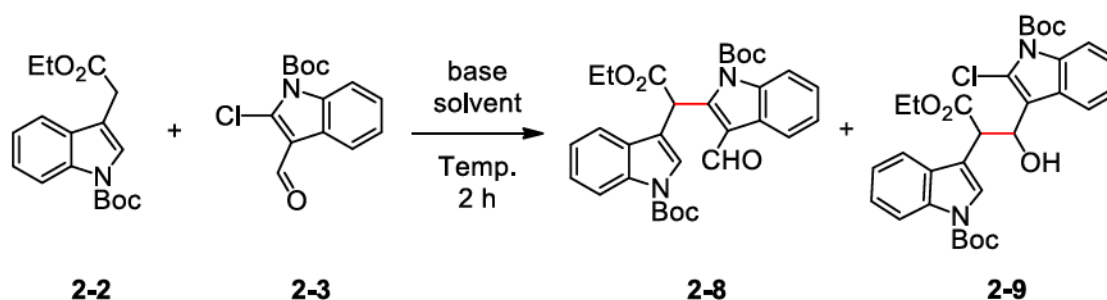
酢酸エチルとマロン酸ジメチルでは酸性度がそれぞれ pKa の値が 25 と 13 と大きく離れていることから、それぞれの求核剤としての性質は大きく異なることが考えられる。

第3節 位置選択的連結反応

2.3.1 スクリーニング

インドリル酢酸エチル **2-2** および 2-クロロ-3-ホルミルインドール **2-3** のそれぞれの反応性を検証したので、続いて両者の反応を検討した (Table 2.4)。各種塩基、反応温度等を変更し、目的物が得られるかを観察した。反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、LHMDS を作用させると目的の 1,4-付加体 **2-8** は痕跡量確認されたが 1,2-付加体 **2-9** を主生成物として与えた (entry 1)。続いて反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温させたところ 1,4-付加体 **2-8** が 20% 収率であるが主生成物として得られた (entry 2)。そこで同条件にてカウンターイオンを変更したところ Na、K の順に収率が向上した (entries 3, 4)。最も良い結果を与えた KHMDS を用いて反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に固定した場合 (entry 5)、反応溶媒を CH_2Cl_2 、PhMe に変更した場合 (entries 6, 7) を試した。以上の結果より entry 4 に示す条件を最適条件とした。なお、塩基として LDA を用いた場合には LHMDS と同様の収率を与えたほか、複雑な混合物を与えた (entry 8)。

Table 2.4 反応条件の検討

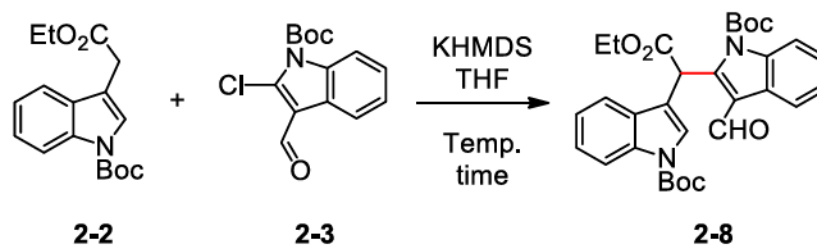


Entry	Base	Solvent	Temp. / $^{\circ}\text{C}$	Yield of 2-8 / %	Result
1	LHMDS	THF	-78	trace	2-9 major
2	LHMDS	THF	-78 to rt	20	2-8 major
3	NHMDS	THF	-78 to rt	42	2-8 major
4	KHMDS	THF	-78 to rt	59	2-8 major
5	KHMDS	THF	-78	49	2-8 major
6	KHMDS	CH_2Cl_2	-78 to rt	30	2-8 major
7	KHMDS	PhMe	-78 to rt	31	2-8 major
8	LDA	THF	-78 to rt	20	multi spots

2.3.2 温度検討

2.3.1 の entry 4 より本反応の最適温度を検討した。(Table 2.5)

Table 2.5 温度検討



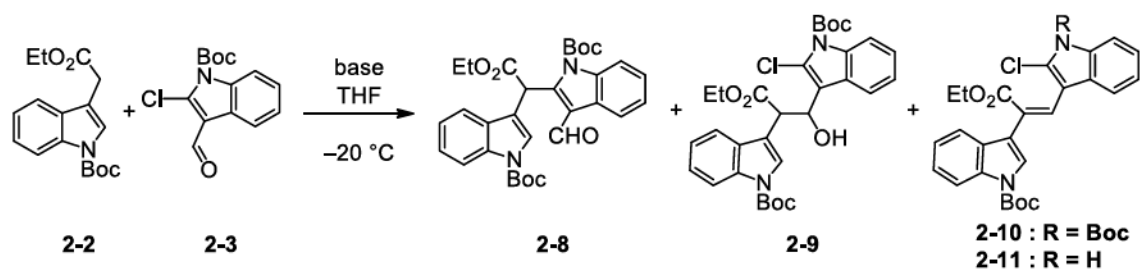
Entry	Temp. / °C	Time / h	Yield / %
1	-78	0.5	47
2	-78	2	49
3	-60	1	43
4	-40	2	54
5	-30	1	51
6	-20	1	60
7	-10	1	50
8	0	0.5	50

反応温度 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応時間を30分、2時間で比較した場合にほとんど収率に変化をあたえなかった(entries 1, 2)。その後徐々に温度を上げた条件を行ったところ、反応温度 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ の時に60%と最も収率よく1,4-付加体**2-8**を与えることを見出した(entry 6)。

2.3.3 カウンターカチオンの検討

反応温度 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、溶媒 THF の最適条件を用いて塩基のカウンターカチオンを変更した結果を示す(**Table 2.6**)。この際、副生成物である 1,2-付加体 **2-9** のほかにその脱水体である **2-10** および **2-11** を反応後の粗成生物の $^1\text{H NMR}$ を用いて確認した。

Table 2.6 カウンターカチオンの影響。

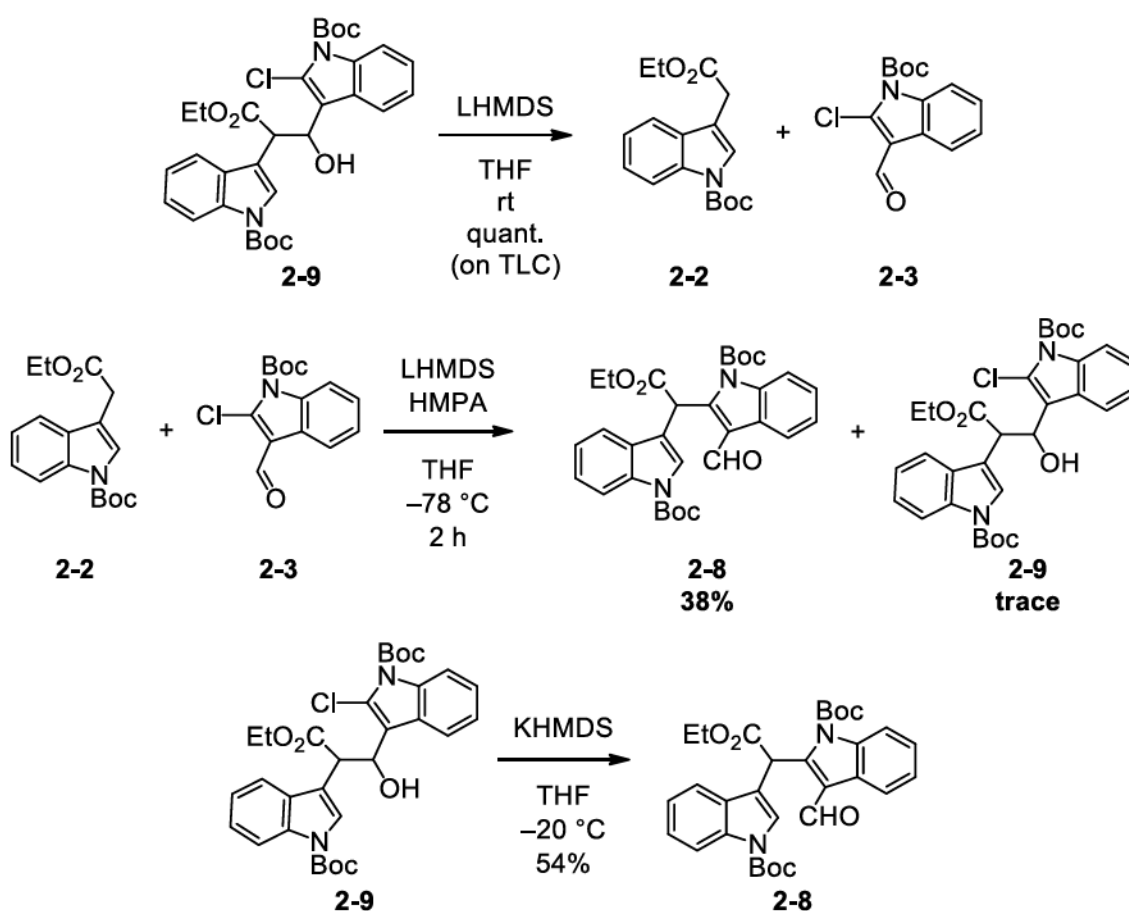


Entry	Base	Yield of 2-8 / %	Ratio of products ^a			
			2-8	2-9	2-10	2-11
1	LHMDS	6	17	83	<1	<1
2	NHMDS	37	58	<1	3	39
3	KHMDS	60	>95	<1	<5	<1

^aDetermined by $^1\text{H NMR}$ analysis.

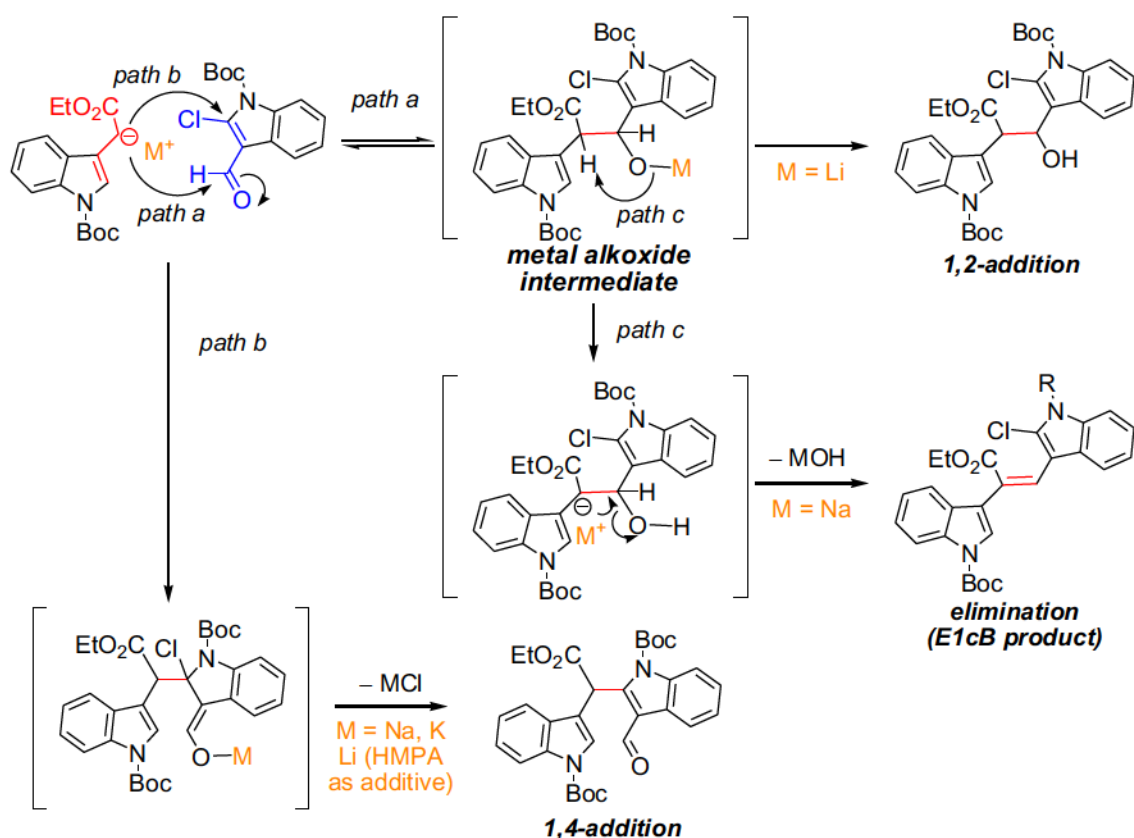
2.3.4 選択性の検証

カウンターカチオンの差による選択性の差の結果を受け、いくつかの検証実験を行った(Scheme 2.6)。まず、得られた 1,2-付加体 **2-9** に対して室温にて LHMDS を作用させると、速やかに出発原料であるインドリル酢酸エチル **2-2** と 2-クロロ-3-ホルミルインドール **2-3** に戻ることが判明した。この結果は、1,2-付加体 **2-9** からの逆反応が進行することを示すものである。続いて、 -78°C にて LHMDS と HMPA を加えた条件を行ったところ、今度は 1,4-付加体 **2-8** が選択的に得られた。さらに、1,2-付加体 **2-9** に対して -20°C にて KHMDS を作用させると、1,4-付加体 **2-8** へと変換されることが明らかとなった。



Scheme 2.6 検証実験

以上の結果より、本反応でカウンターカチオンによって選択性が変化する理由として、リチウムカチオンの場合には低温では 1,2-付加反応中間体で反応が止まり、より電気陰性度の低いカリウムカチオンでは 1,2-付加中間体から原料へのレトロ 1,2-付加反応が促進し 1,4-付加体 **2-8** へと転じることが考えられる(Scheme 2.7)。また HMPA のようなカチオンを強く補足あるいはクラスター形成を阻害するような添加剤を加えることでリチウムカチオンでもレトロ 1,2-付加反応を促進させ 1,4-付加体 **2-8** へと転化することを明らかとした。

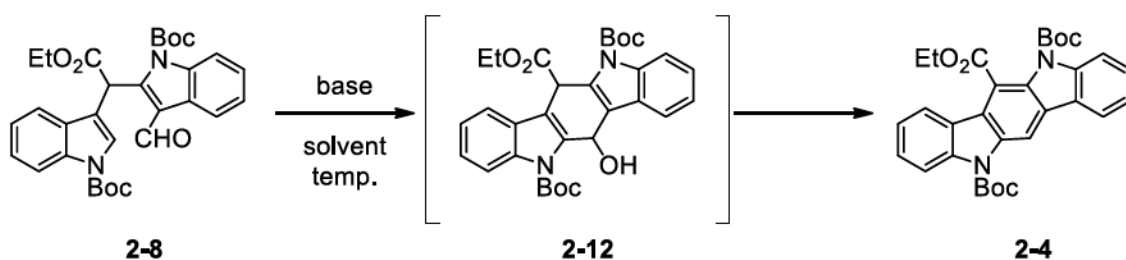


Scheme 2.7 推定反応経路

第4節 インドロ[3,2-*b*]カルバゾール環の構築

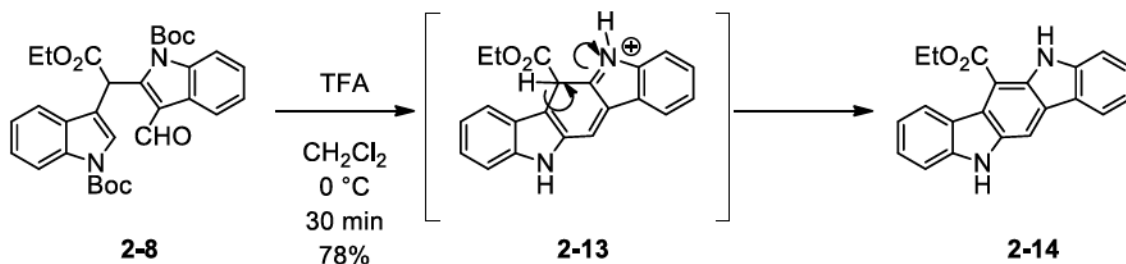
得られた 1,4-付加体 **2-8** に対して分子内閉環反応の検討を行った(**Table 2.7**)。Et₃N では反応が進行せず(entry 1)、その他各種塩基を作用させても痕跡量の環化体が確認されるのみで多点化する傾向となった (entries 2-5)。しかし塩基として DBU を用いた際に環化反応が進行し、最大 61% 収率にて環化体 **2-4** を得た(entries 6-8)。

Table 2.7 塩基の検討



Entry	Base	Solvent	Temp. / °C	Yield / %	Note
1	Et ₃ N	THF	0 to rt	–	no reaction
2	<i>t</i> -BuOK	THF	0 to rt	trace	muti spots
3	NaOEt	EtOH	0 to rt	trace	–
4	NaH	THF	0 to rt	trace	muti spots
5	LHMDS	THF	–78 to rt	trace	muti spots
6	DBU	THF	0 to rt	29	–
7	DBU	THF	50	46	–
8	DBU	THF–MeCN	rt	61	–

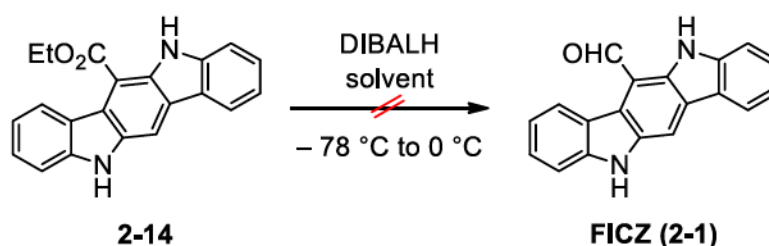
本反応は酸性条件下でも進行することが期待される。その際 Boc 基も同時に脱保護できれば、工程数削減の面からも望ましい。そこで TFA を作用させたところ、Boc 基の除去に続いて閉環反応が円滑に進行し、収率 78%にてインドロ[3,2-*b*]カルバゾール **2-14** の合成に成功した(**Scheme 2.8**)。



Scheme 2.8 Boc 基の除去と閉環反応

第5節 FICZ の合成

最後に FICZ の合成を以下の様に行った。Bergman らの報告ではエステル **2-14** に対して LAH 還元続く DDQ 酸化によって 2 工程、収率 92%にて FICZ を得ている。そこで、まずエステルを直截的にアルデヒドへと還元する手法を試みた。DIBALH によるアルデヒドへの直接還元を試みたがこれは上手く進行しなかった。(Scheme 2.9) その理由としては各種溶媒に対して化合物 **2-14** が溶解しにくく、アルデヒドで止めるための低温条件下にて速やかに析出してしまうためである (Table 2.8)。



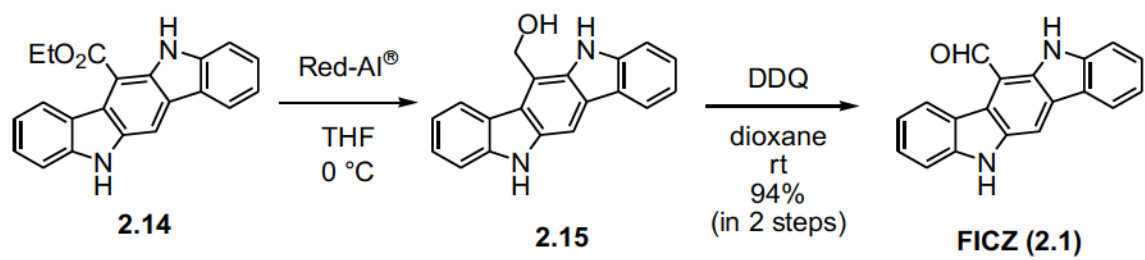
Scheme 2.9 DIBALH による還元.

Table 2.8 化合物 **2-14** の溶解性

Solvent	Solubility at rt	Solubility at -40 °C
<i>n</i> hexane	×	-
EtOAc	△	-
PhMe	△	-
CHCl ₃	○	-
CH ₂ Cl ₂	○	×
THF	◎	×
dioxane	◎	- (mp.: 12 °C)
DMSO	◎	- (mp.: 20 °C)

× : 不溶 △ : 難溶 ○ : 微溶 ◎ : 易溶

化合物 **2-14** に対して種々の還元剤を作用させてアルコールへと導くことが出来た。精製過程において本化合物はシリカゲルカラムへの吸着が強いことが判明したため、次の酸化反応の工程に影響を与えない還元剤を用いることとした。各種検討の結果、Red-Al[®]が再現良くアルコールへと還元することを見出したのでこれを用いた。続く酸化反応において、ここでも溶媒の制限をうけた。各種溶媒のうちアルコール **2-15** がよく溶解するものが dioxane および DMSO のみであった。種々検討の結果、Bergman らと同様の条件である DDQ 酸化が最も良い結果を与え、2 工程収率 94%で FICZ (**2-1**)を得た(Scheme 2.10)。



Scheme 2.10 FICZ (**2-1**)の合成.

得られた化合物 **2-1** の ^1H , ^{13}C NMR, MS を含む全てのスペクトルデータは報告値¹¹⁾と一致し、FICZ の合成を既知化合物であるインドリル酢酸エチル **2-2** より 4 工程、総収率 44% と効率的に達成した。

第3章 チロシンキナーゼ阻害剤 XR774 の全合成研究

第1節 序論

XR774 は 2001 年に *Cladosporium* 属の一菌株 CBUK20700 菌種の培養液中より単離・構造決定された化合物である¹⁾ (Figure 3.1)。本化合物は抗 CD26 産生を引き起こすインターロイキン 2 (IL-2) 阻害活性を指標とした免疫抑制剤の探索スクリーニングの結果見出された化合物で、活性評価の段階において *abl*-チロシンキナーゼを強く阻害することが報告された。更にその後の活性評価によって、本化合物は各種チロシンキナーゼに対して幅広く活性を示すことが報告され、医薬品応用へのシーズ化合物となる可能性を示唆した²⁾³⁾。

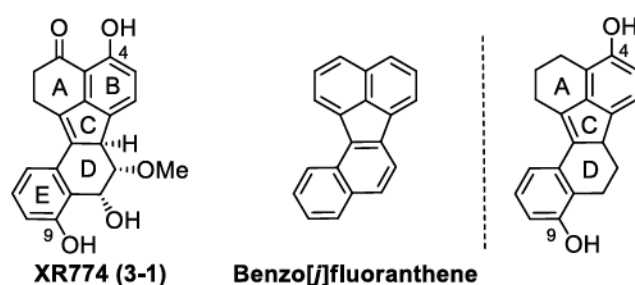
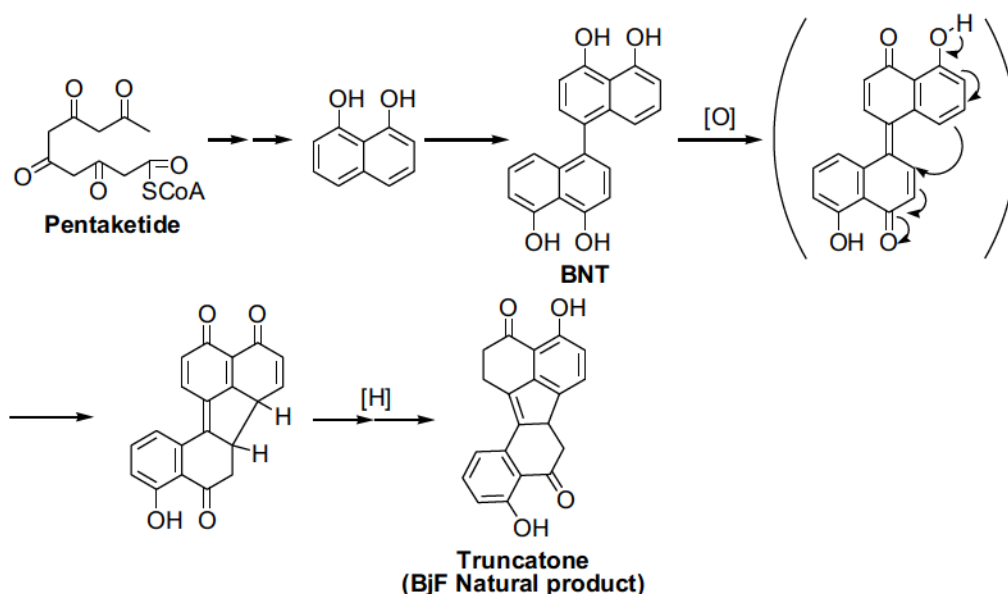


Figure 3.1 XR774 とベンゾ[j]フルオランテン骨格

本化合物の構造的特徴として、ベンゾ[j]フルオランテン (以下 BjF) 骨格を有し、D 環上に連続する 3 つの不斉炭素原子を有することが挙げられるが、その合成例はなく、絶対立体配置は決定されていない。BjF 化合物 Truncatone の推定生合成ではペンタケチドが酵素による修飾を受けナフタレンジオールを形成したのち二量化によるビナフタレンテトラオール (BNT) へと変換され、続く酸化・環化により五環式骨格が形成されていると考えられている (Scheme 3.1)⁴⁾。



Scheme 3.1 BjF 化合物の推定生合成経路

生物活性を有する BjF 化合物は本化合物の単離報告後にも数種類の報告がされているが⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾、大部分において共通する特徴として

- ・4, 9 位がフェノール性水酸基
 - ・A、D 環が脱芳香化し(還元型 BjF)異なる酸化段階の酸素官能基やエーテルを有する、
 - ・C 環上に二重結合を有する
- ことが挙げられる (Figure 3.2)。

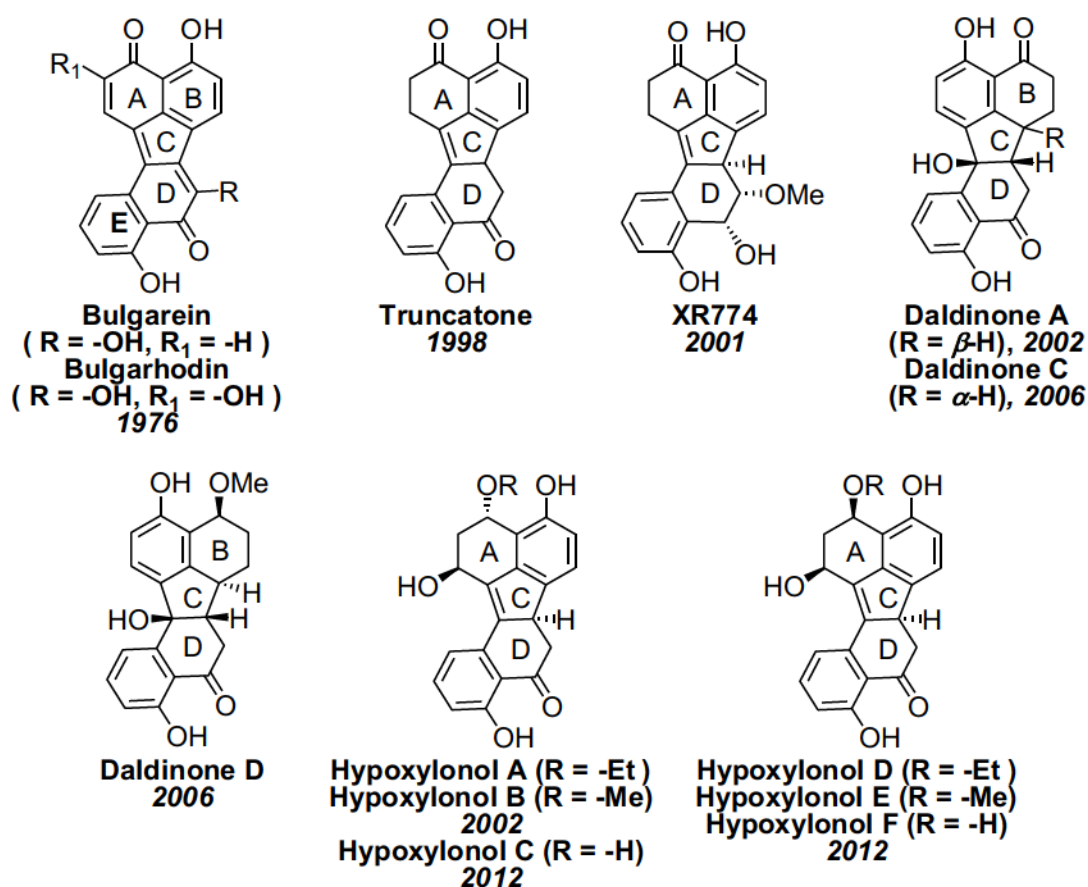


Figure 3.2 還元型 BjF 天然物

特にこの C 環上の二重結合の存在により、A 環あるいは D 環が容易に芳香族化することが予見される。すなわち、C 環上の二重結合の異性化が起こったのち一度でも芳香族化してしまうと非常に安定な構造となる。したがって本化合物の合成においては C 環上の二重結合をいかにして構築するかが鍵となる。

XR774 と同時に単離報告された CD 環上の立体化学および酸化段階の異なる類縁体 **3-2**–**3-4** の生物活性が大きく異なる¹⁾ことから本化合物群の合成は、より強い活性をもつ BjF 化合物を見出す可能性が生まれる (**Figure 3.3**)。そこで、このベンゾ [j]フルオランテン骨格の構築法の確立と、XR774 の絶対立体配置の解明を目的として本化合物の合成に着手した。

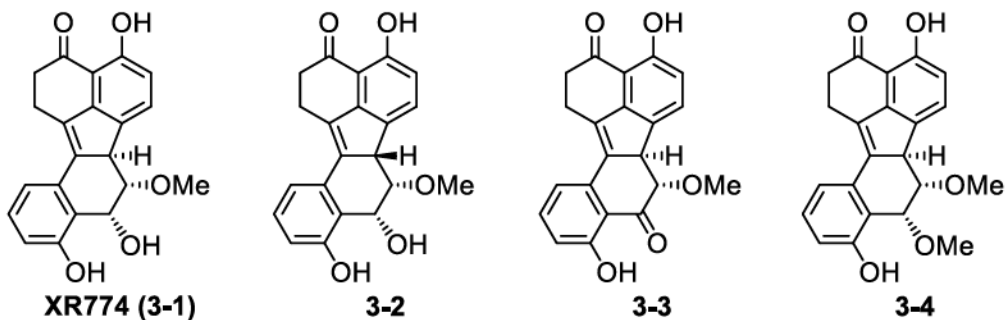
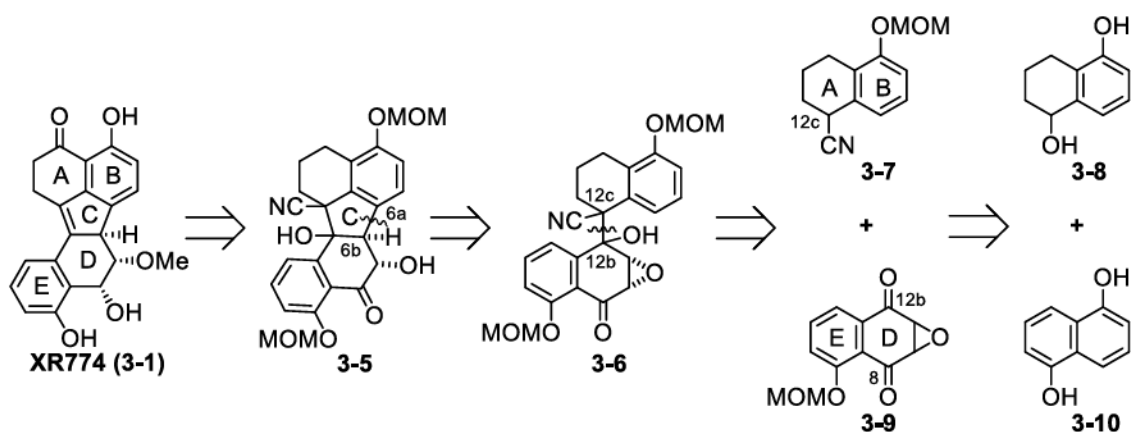


Figure 3.3 XR774 とその類縁体

第2節 第一次合成計画

標的化合物の逆合成解析を示す(Scheme 3.2)。XR774 を収束的かつ効率的に合成するべく、二つのナフタレン骨格を有する化合物を用いたカップリング反応によって合成初期に B_jF の全炭素骨格を構築することとし、C 環上の二重結合を合成終盤で構築することとした。分子設計としてビナフチル化合物 **3-6** を重要中間体として設定し求核剤としてニトリル **3-7** を、求電子剤としてエポキシドを有するケトン **3-9** を設計した。ニトリル **3-7** は市販化合物であるナフタリンジオール **3-8** より、ケトン **3-9** はナフタレンジオール **3-10** よりそれぞれ導けるとした。



Scheme 3.2 逆合成解析.

本合成経路を実現する上での課題は、

- ・ニトリル **3-7** とケトン **3-9** の結合生成反応における位置選択性 (8 位および 12b 位のケトン)
- ・四環式化合物 **3-6** の閉環反応における位置選択性 (5-*exo* 環化および 6-*endo* 環化) が挙げられる (Figure 3.4)。

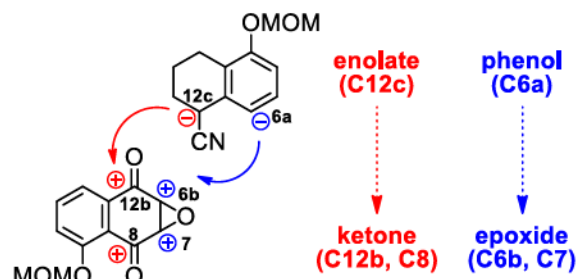


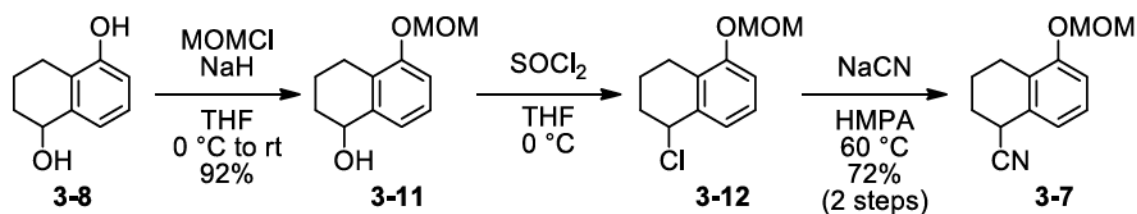
Figure 3.4 位置選択性の制御

第3節 ビナフチル中間体の合成

3.3.1 ニトリル **3-7** の合成

ニトリル **3-7** の合成経路を示す(Scheme 3.3)。

市販化合物である 1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ナフタレンジオール(**3-8**)のフェノール性水酸基を MOM 基で保護したのち、ベンジル位のクロロ化に続くシアノ基の導入によりニトリル **3-7** を得た。

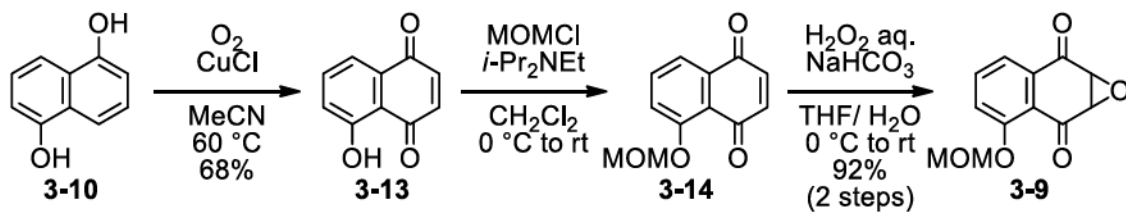


Scheme 3.3 ニトリル **3-7** の合成

3.3.2 ケトン **3-9** の合成

ケトン **3-9** の合成経路を示す(Scheme 3.4)。

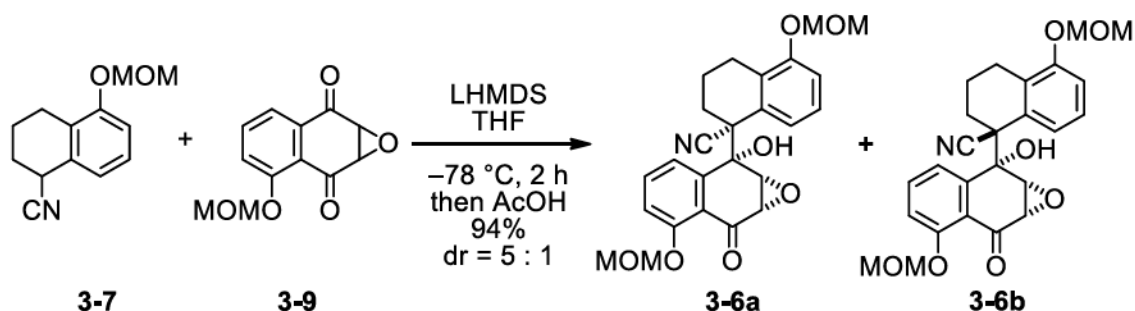
市販化合物である 1,5-ナフタレンジオール(**3-10**)の酸素酸化¹⁰⁾によりキノン **3-13** を得た。フェノール性水酸基を MOM 基で保護したのち、塩基性条件でのエポキシ化によりケトン **3-9** を得た。



Scheme 3.4 ケトン **3-9** の合成

3.3.3 位置選択的カップリング反応

合成したニトリル **3-7** およびケトン **3-9** のカップリング反応の検討を試みた (Scheme 3.5)。検討の結果、反応温度 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、塩基として LHMDS を用いたところ、カップリング成績体 **3-6** を 2 成分のジアステレオマー混合物として良好な収率であたえた。



Scheme 3.5 カップリング体 **3-6** の合成

・カップリング成績体 **3-6** の構造決定

生じた成績体のジアステレオマー混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで殆ど分離しなかったが、ヘキサン-酢酸エチルにて主生成物 **3-6a** が結晶化することを見出した。これを用いて主生成物 **3-6a** を単離していき、残った母液中のジアステオマー比が 1:1 程度になったのちにカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより分離することが可能となった。

このうち、主生成物 **3-6a** は再結晶によって単結晶が得られたため X 線結晶構造解析によってその相対立体配置を決定した (Figure 3.5)。

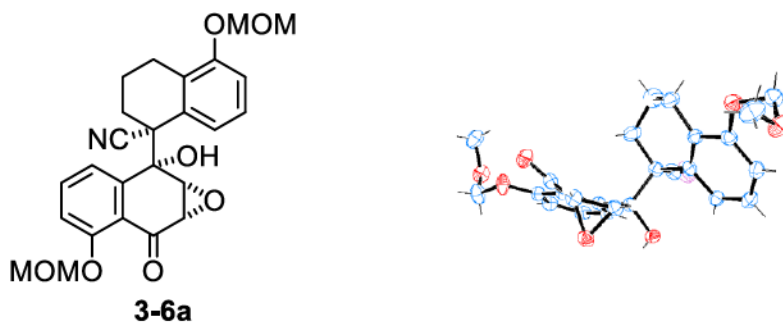


Figure 3.5 主生成物 **3-6a** の X 線結晶構造解析 (

本カップリング反応における選択性は次のように推定される(**Figure 3.6, Scheme 3.6**)。

- 位置選択性に関して、ケトン **3-9** の9位に存在する電子供与性であるエーテル置換基のメソメリー効果によって、カルボニル基の求電子性は8位よりも12b位の方が高く求核剤との反応は12b側で選択的に起こる

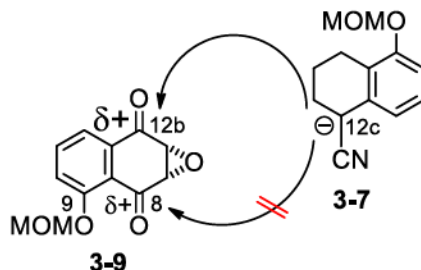
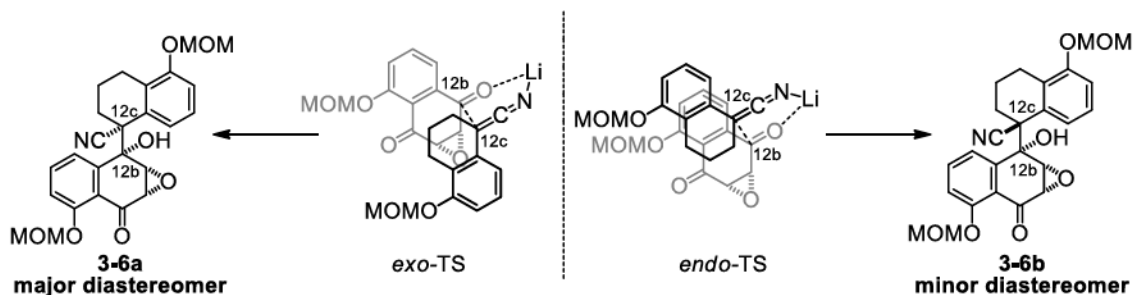


Figure 3.6 カップリング反応の位置選択性

- 立体選択性に関してエポキシドの立体障害を避けるように紙面奥側から求核剤であるニトリルカルバニオンの付加反応が進行する
- 付加反応の際、リチウムを介した6員環遷移状態を形成¹¹⁾することを想定すると、芳香環同士が遠ざかる *exo* 遷移状態と重なり合う *endo* 遷移状態の2つの遷移状態が考えられる。このうち、立体障害のより少ない *exo* 遷移状態を経由して化合物 **3-6a** を主生成物としてあたえ、もう一方の *endo* 遷移状態を経由して化合物 **3-6b** をともにあたえると考えられる。

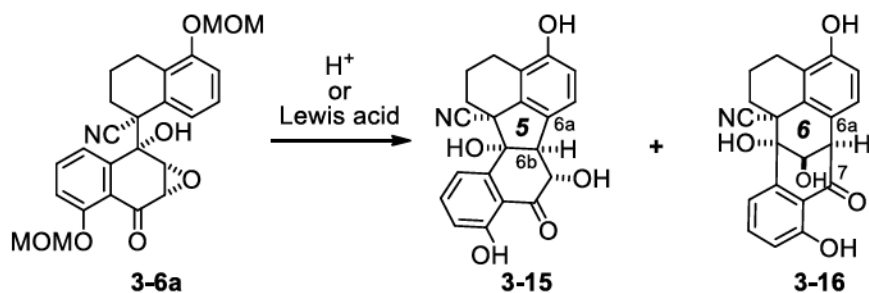


Scheme 3.6 推定遷移状態

3.3.4 閉環反応

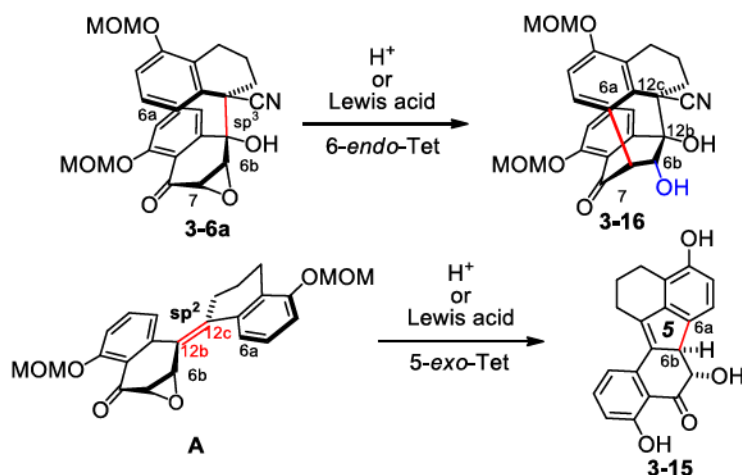
生成物 **3-6** は分子内に求核性部位のフェノール、求電子部位のエポキシド構造を有する。そこで **3-6a** を用いて酸性条件下において閉環反応を行った(**Table 3.1**)。

Table 3.1 閉環反応



Entry	Conditions	3-15	3-16
1	HCl-MeOH	×	○
2	FeCl ₃	×	○
3	Yb(OTf) ₃	×	○

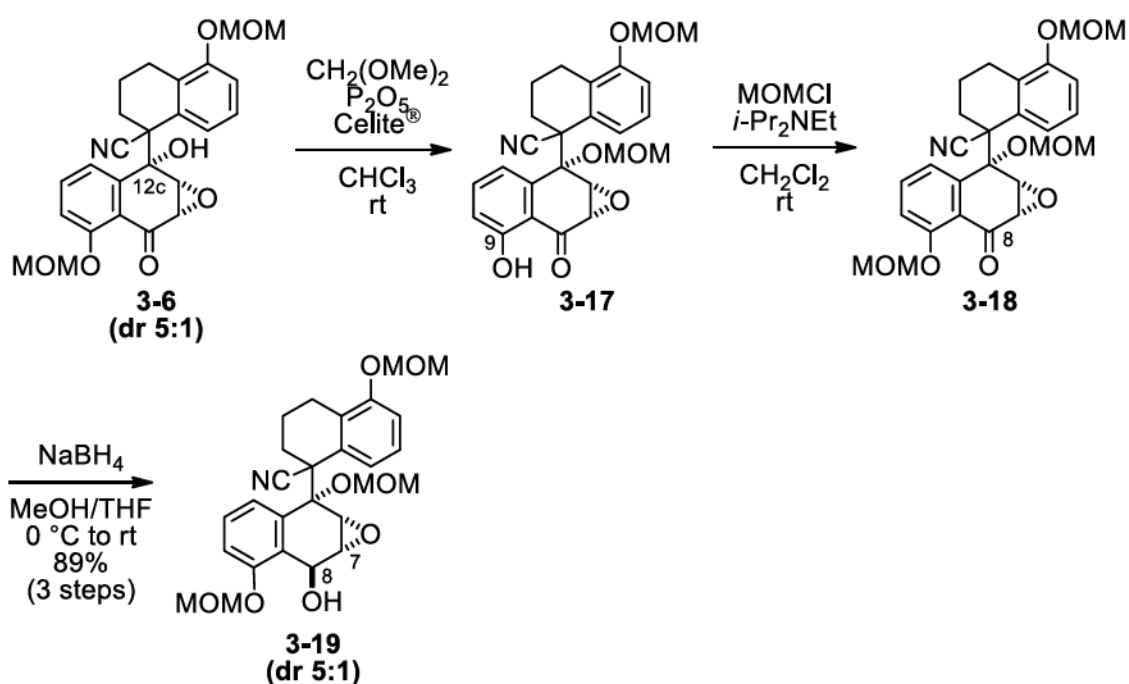
種々の酸性条件において6員環が形成した**3-16**を主生成物としてあたえた。一般に分子内環化反応の系では5-*exo*環化の方が6-*endo*環化よりも速度論的に有利であることがBaldwin則として知られている¹²⁾。本反応系で6員環形成が有利に進行する理由として、**Figure 3.4**のX線結晶構造解析の結果から、目的とする反応点である6a-6b位間の距離よりも、6a-7位間の距離の方が近く、立体的な制限によって反応点同士が接近しにくいことが挙げられる。そこで12b-12c間をより剛直なsp²構造に変換した中間体**A**に導くことができれば、反応点である6a-6b間の距離を近づけると同時に6b位のカチオンが安定化させる構造となることにより、位置選択的な閉環反応が実現できると考えた(**Scheme 3.7**)。



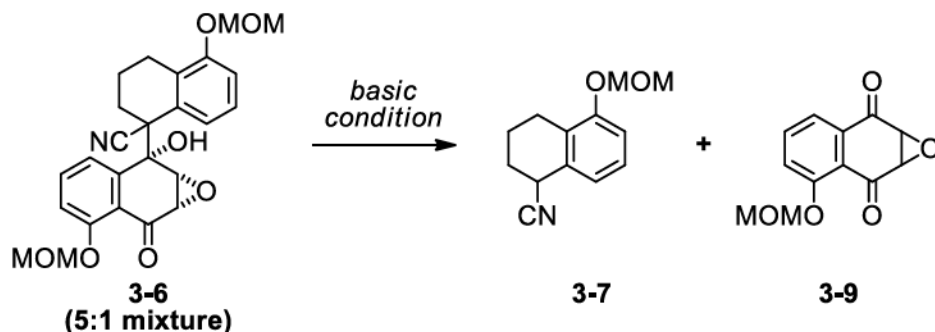
Scheme 3.7 6員環形成機構および新規中間体**A**の設計

3.3.5 前駆体合成

ベンジル位エーテルおよびニトリル基は Birch 還元などの一電子還元によって容易に除去できることが知られている¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで 12b および 12c 位だけを選択的に除去するために 12b 位の水酸基をエーテル基に、8 位カルボニル基を水酸基へと変換した (Scheme 3.8)。化合物 **3.6** は塩基性条件においてニトリル **3.7** とエポキシド **3.9** に戻ることが判明した (Scheme 3.9) ため、はじめに 3 級水酸基を酸性条件下において MOM 基で保護した¹⁶⁾。この反応の際 9 位の MOM 基が除去されたため、これを再度かけ直し、水素化ホウ素ナトリウムによって立体選択的に 8 位カルボニル基の還元を行った。



Scheme 3.8 還元体 **3-19** の合成



Scheme 3.9 レトロ 1,2-付加反応

・還元体 **3-19** の構造決定

生じた還元体 **3-19** の立体配置は X 線結晶構造解析によって決定した(**Figure 3.7**)。6員環に存在するエポキシアルコールの立体配置は NOE 実験では確証が得られなかったため、主生成物 **3-19a** については再結晶を行い X 線結晶構造解析によって立体配置を決定した。

もう一方のジアステレオマー **3-19b** については 8 位の水酸基を *p*-ブロモベンゾイル化したエステル体 **3-20b** を合成し、エステル体 **3-20b** の X 線結晶構造解析によってその立体配置を決定した。

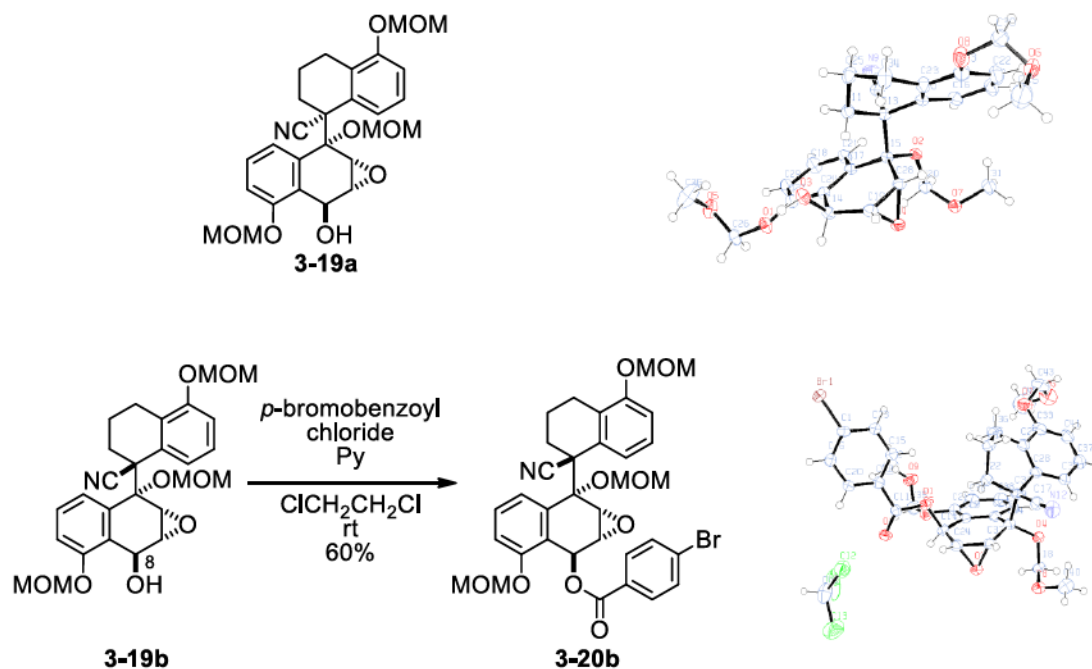
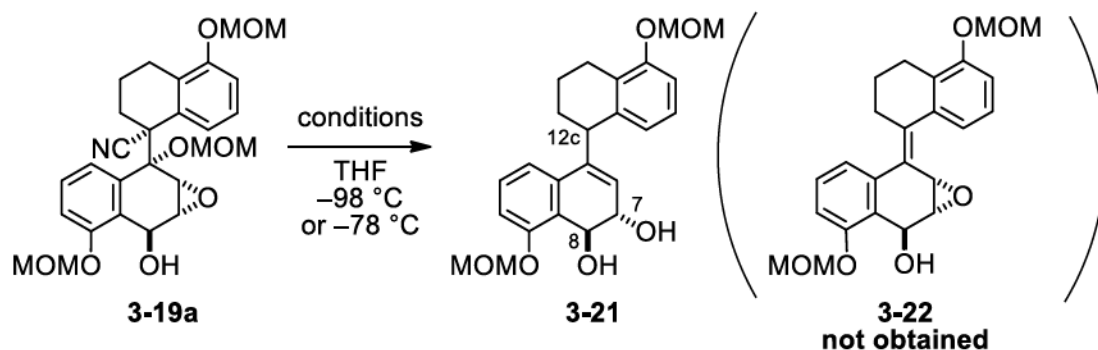


Figure 3.7 還元体 **3-19a** および **3-20b** の X 線結晶構造解析

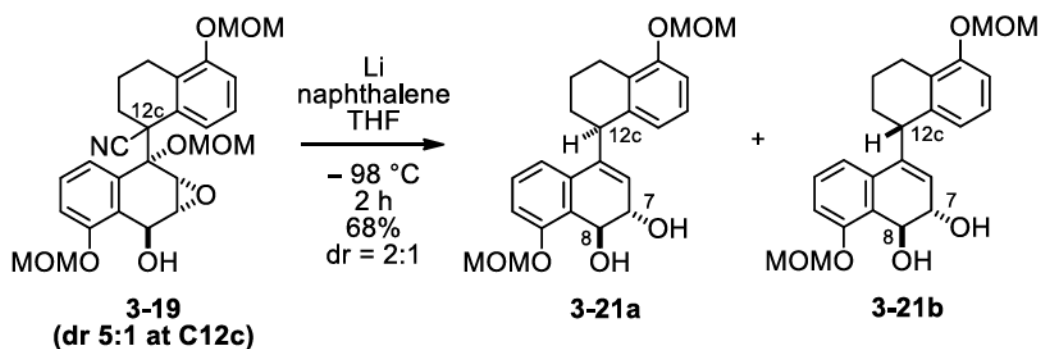
3.3.6 一電子還元反応

続いて主生成物として得られた還元体 **3-19a** を用いて一電子還元反応の検討を行った(**Table 3.2**)。液体アンモニア中リチウムやナトリウムを用いた Birch 還元では基質が分解する結果となった(entries 1, 2)。またヨウ化サマリウムを還元剤とした場合には反応が進行しなかった(entries 3, 4)。唯一リチウム-ナフタレニド (LN) を還元剤としたときにニトリルおよびエーテルの還元的除去が進行した7,8-ジオール **3-21** が 12c 位の立体化学の異なる 2 : 1 のジアステレオマーとして得られた。本反応は **3-19a** および **3-19b** の混合物を原料とした場合にも問題なく進行し同一のジアステレオ比で生成物を与えた(**Scheme 3.10**)。

Table 3.2 **3-19a** の一電子還元

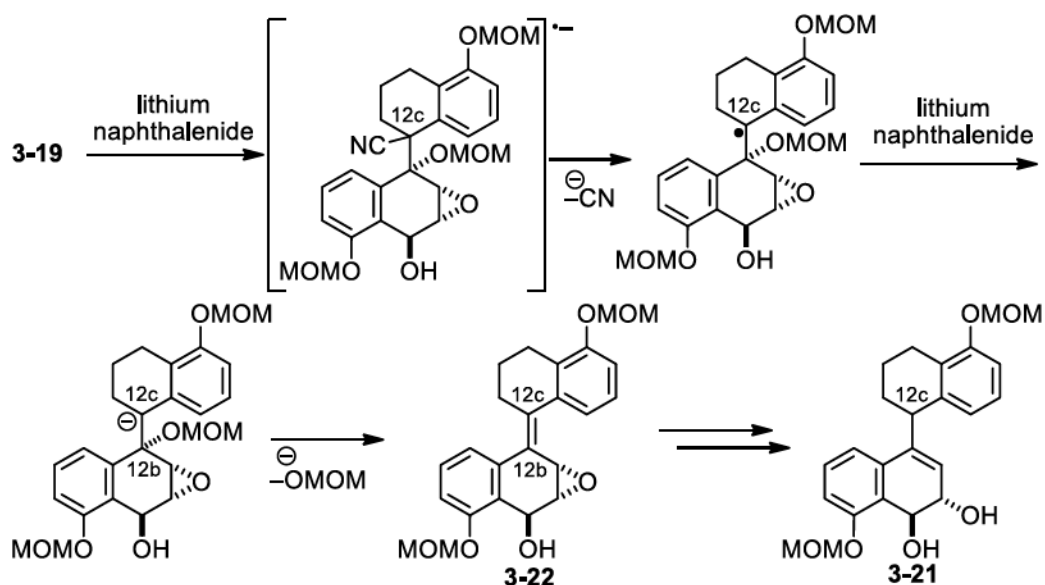


Entry	Conditions	Yield / %	Note
1	Li, NH ₃	trace	multi spots
2	Na, NH ₃	trace	multi spots
3	SmI ₂	–	N.R.
4	SmI ₂ , HMPA	–	N.R.
5	Li, naphthalene	72	–



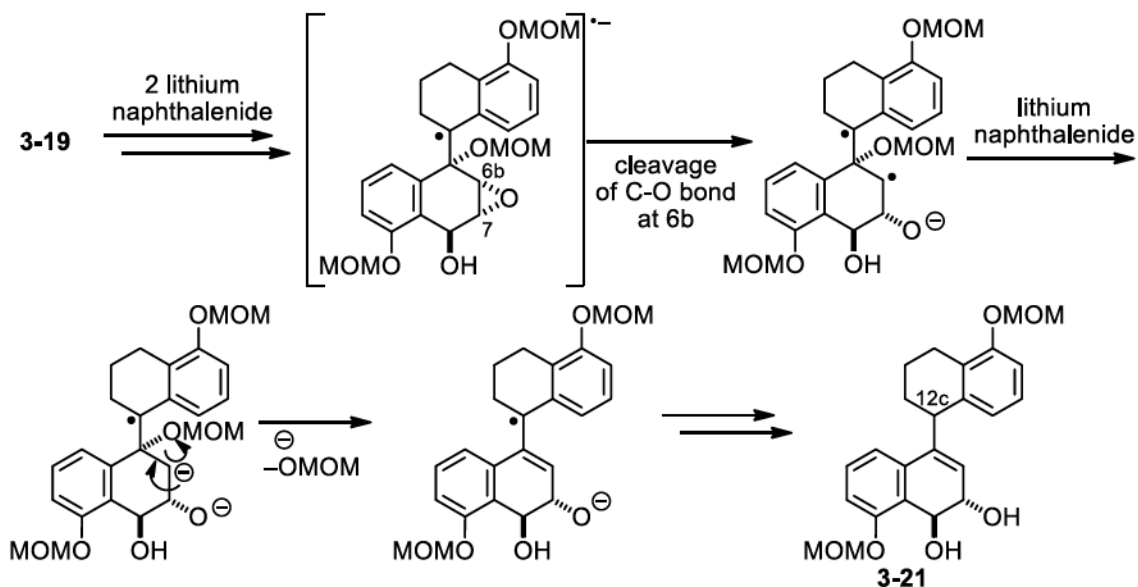
Scheme 3.10 **3-19** の一電子還元

本反応の詳細な反応機構は不明であるが、当初の狙いとして一電子還元剤による基質上のシアノ基およびエーテル置換基の還元的除去による二重結合形成を想定していた(Scheme 3.11)。



Scheme 3.11 想定していた一電子還元反応の機構

実際に起こった反応は、エポキシドの還元的開裂も同時に進行したものである(Scheme 3.12)。これは、上述の反応経路によって生じた **3-22** が更に過剰還元される経路のほかに、エポキシド側が還元的に開裂し、炭素上のラジカルがさらに一電子還元を受けカルボアニオンを生じたのちにエーテルの脱離が起こる機構でも説明できるが、その詳細は不明である¹⁷⁾。

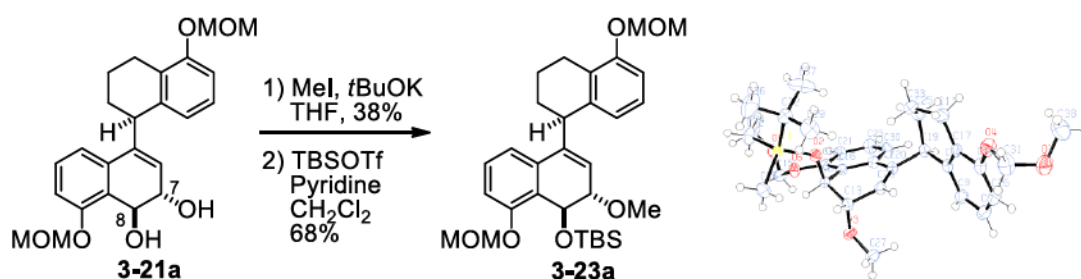


Scheme 3.12 一電子還元の推定機構

種々検討の結果、目的としていた **3-22** は反応中間体としても同定することはできなかったため、本反応によって得られる **3-21** を用いて新たな分子変換を行うこととした。

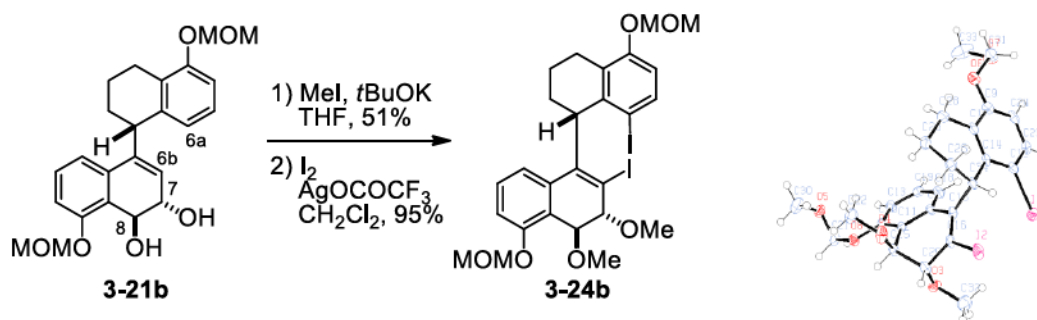
3.3.7 一電子還元体 **3-21** の構造決定

一電子還元体 **3-21** の構造決定はそれぞれ誘導体の X 線結晶構造解析によって行った。主生成物 **3-21a** の 7 位の水酸基をメチル化、8 位の水酸基をシリル基で保護し化合物 **3-23a** を合成した。得られた化合物 **3-23a** の X 線結晶構造解析によりその相対立体配置を決定した。(Scheme 3.13)



Scheme 3.13 **3-23a** の合成と X 線結晶構造解析

もう一方の生成物 **3-21b** の立体配置は 7、8 位の水酸基をメチル化したのち、6a および 6b 位をヨウ素化した化合物 **3-24b** を合成した。得られた化合物 **3-24b** の X 線結晶構造解析によりその相対立体配置を決定した。(Scheme 3.14)

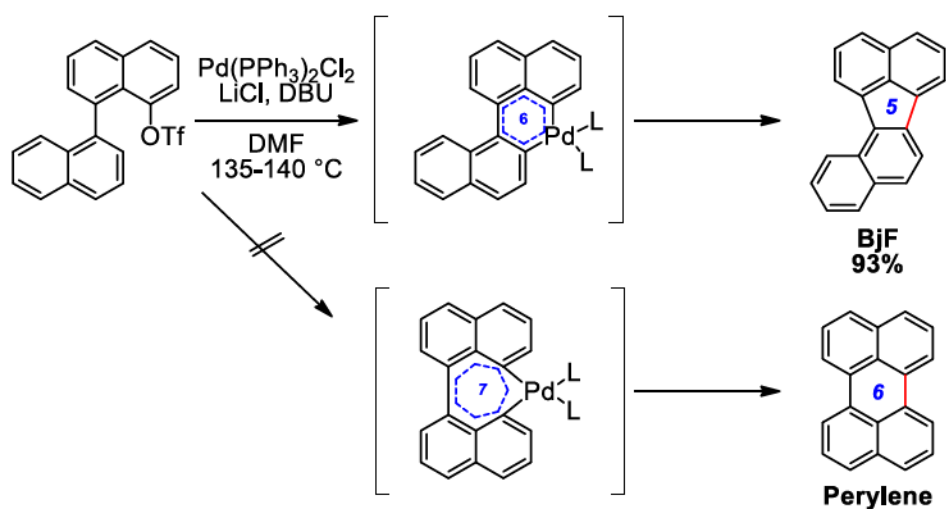


Scheme 3.14 **3-24b** の合成と X 線結晶構造解析

第4節 第二次合成計画

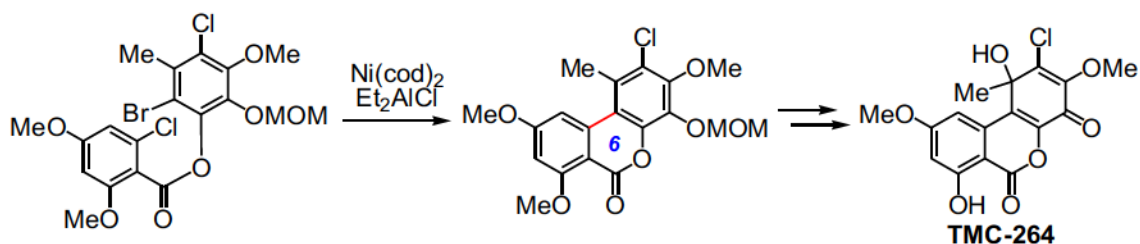
3.4.1 新規環化前駆体の設計

Rice らは分子内のアレーン-トリフラートのカップリング反応によって BjF 骨格の合成を報告している(Scheme 3.15)¹⁸⁾。この際、パラジウムへの酸化的付加に続く C-H 挿入反応時に挿入位置の違いにより 6 員環および 7 員環の遷移状態を経てそれぞれ BjF およびペリレンをあたえる経路が考えられる。本反応においては 7 員環遷移状態を経るペリレンは生成せず、6 員環遷移状態を経る BjF を収率 93% と選択的に得ていることから、金属を含む 6 員環遷移状態を経る閉環反応が有利にかつ円滑に進行することを示す例である。その一方、強塩基である DBU 存在下高温条件を必要とすることからより温和な条件が本手法を適用するための課題となる。



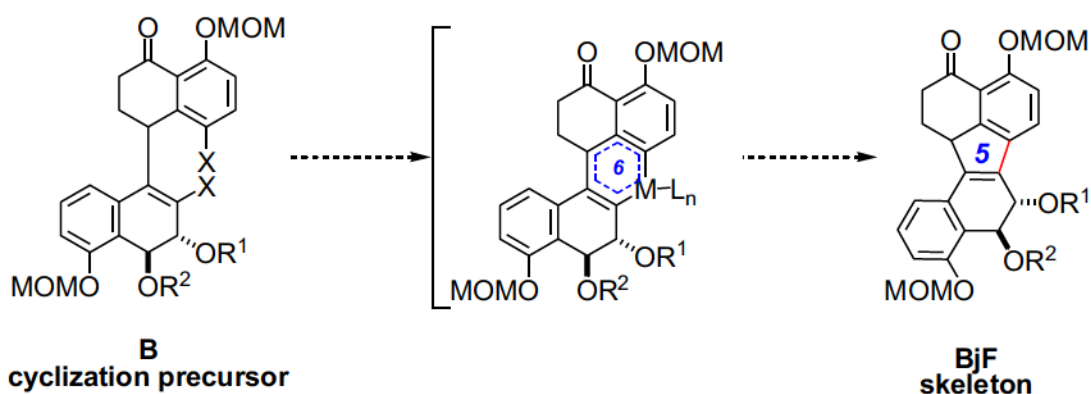
Scheme 3.15 閉環反応による BjF 環の形成

一方、当研究室において、ニッケルを用いた閉環反応を天然物合成において報告している(Scheme 3.16)¹⁹⁾。抗アレルギー物質 TMC-264 の合成研究において、アリールベンゾエートに対し、ニッケルビスシクロオクタジエンを用いた閉環反応によって多置換ジベンゾ[b,d]ピラン骨格の構築を行い、その全合成を達成した。本反応では芳香環上の電子密度が高く酸化的付加反応が律速段階であることが示唆されたためルイス酸の添加による活性化を行っている。



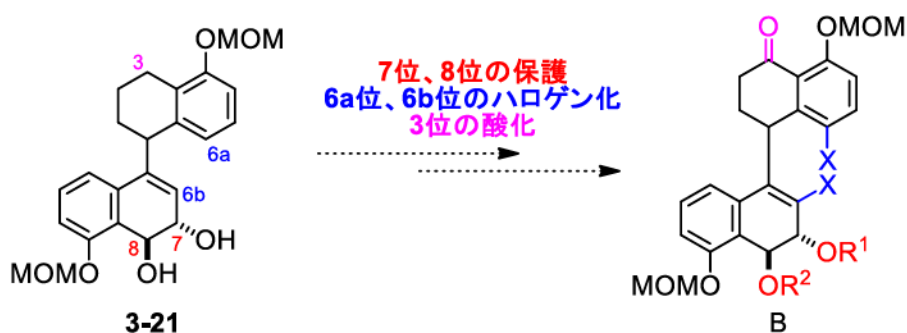
Scheme 3.16 Ni(cod)₂ を用いた閉環反応

そこでこの閉環反応の手法を本合成経路に適用することとした(Scheme 3.17)。新規中間体 **B** に対して、金属を介する 6 員環遷移状態を経る閉環反応によって目的の 5 環式骨格が形成されるものと考案した。



Scheme 3.17 合成計画

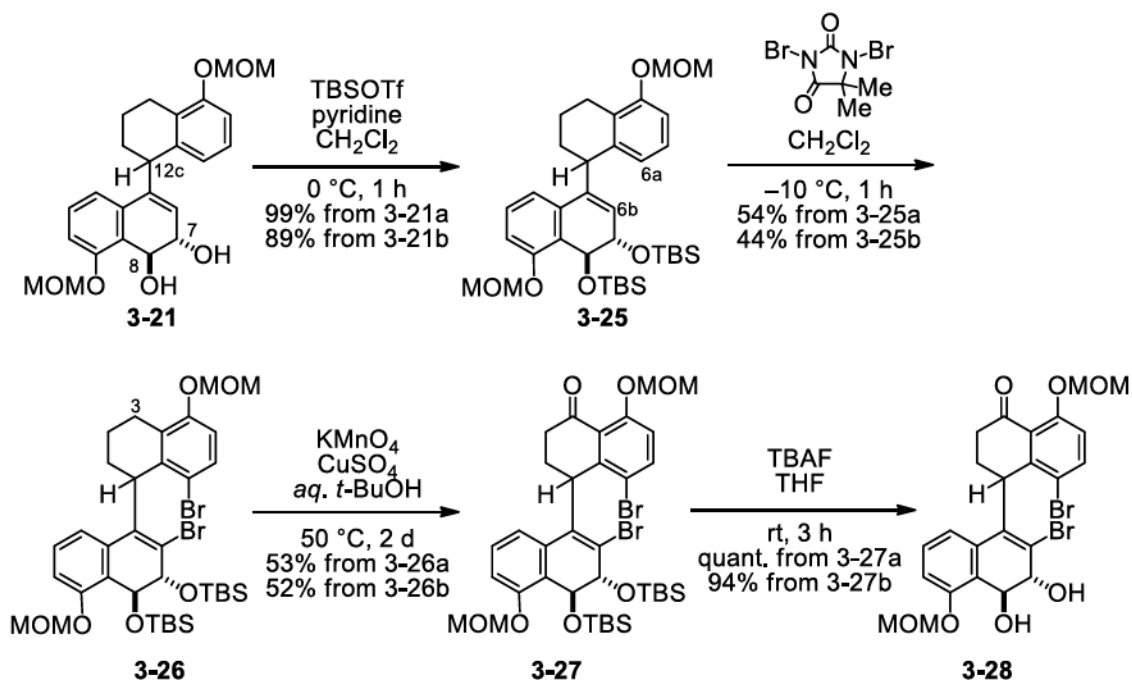
得られた **3-21** を基に新たな環化前駆体 **B** の合成計画を示す(Scheme 3.18)。6a 位および 6b 位への選択的ハロゲン導入に加え、閉環反応における反応性向上と 5 環式骨格形成後の分子変換を容易にするために 3 位ベンジル位の酸化を環化前に行うこととし、さらにこれらの酸化的条件下において D 環が酸化することによって芳香族化せぬよう 7 位および 8 位の水酸基を保護する計画を立てた。



Scheme 3.18 環化前駆体 **3-23** の合成計画

3.4.2 環化前駆体 **3-28** の合成

環化前駆体 **3-28** (**3-28a** および **3-28b**) の合成は以下の様に行った(Scheme 3.19)。ジオール **3-21** の水酸基をシリル基で保護しシリル体 **3-25** を得た。得られたシリル体 **3-25** の 6a, 6b 位にてジブロモヒダントインを作用させることでジブロモ体 **3-26** とした。得られたジブロモ体 **3-26** に対し過マンガン酸カリウムを用いたベンジル位の酸化²⁰⁾を行いケトン **3-27** を得た。最後にケトン **3-27** に対し TBAF を作用させることでシリル基の除去を行い環化前駆体 **3-28** とした。

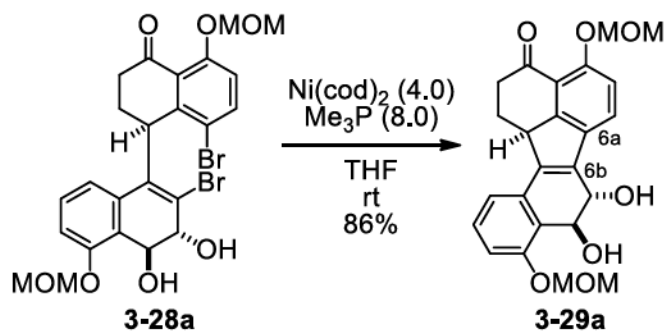


Scheme 3.19 環化前駆体 **3-28** の合成

第5節 ベンゾ[*l*]フルオランテン骨格の構築

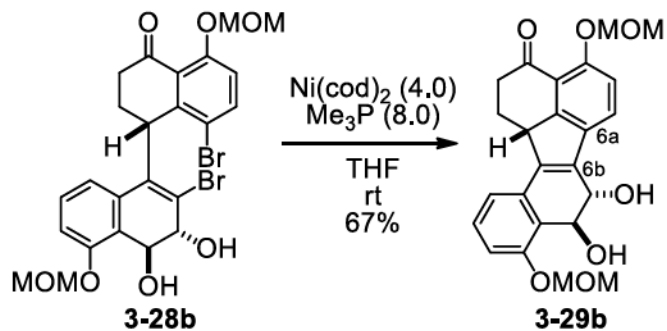
3.5.1 閉環反応

まず、環化前駆体 **3-28a** に対する閉環反応を行った(Scheme 3.20)。ニッケルビスシクロオクタジエンを用いることで閉環反応が進行し目的とする環化体 **3-29a** を与えた。本反応はルイス酸などの添加剤を必要とせず室温にて円滑に進行した。



Scheme 3.20 **3-28a** の閉環反応

同様に C12c 位の立体化学の異なる環化前駆体 **3-28b** に対する閉環反応を行ったところ同一条件にて円滑に環化体 **3-29b** を与えた。(Scheme 3.21)。

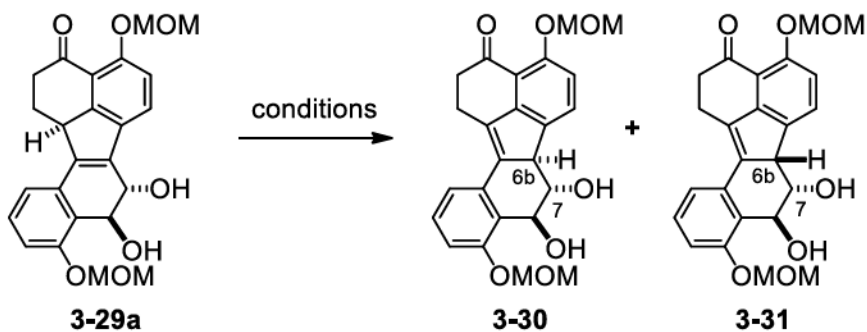


Scheme 3.21 **3-28b** の閉環反応

3.5.2 異性化反応

続いて環化体 **3-29a** に対して二重結合の異性化反応の検討を行った(**Table 3.3**)。酢酸や塩化リチウムなどの弱酸性条件では異性化が進行しなかった。弱塩基であるトリエチルアミン²¹⁾を作用させたところ異性化反応が進行し **3-30** および **3-31** を 1 : 1 の混合物として得た。

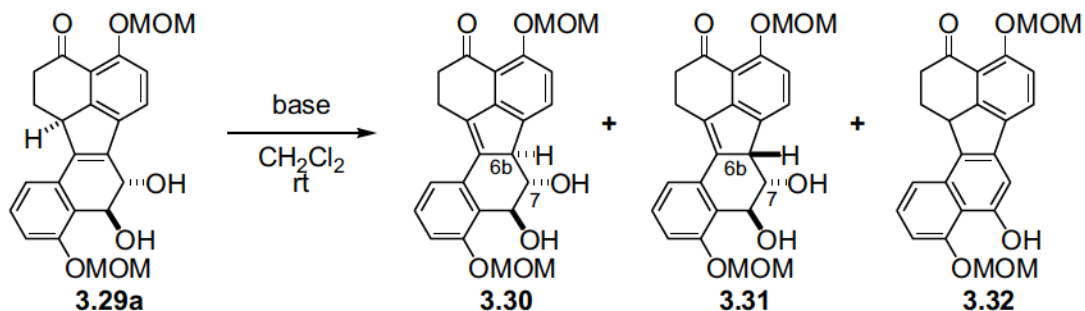
Table 3.3 異性化の条件検討



Entry	Conditions	Isomerization
1	LiCl	×
2	AcOH	×
3	Et ₃ N	○ (1:1)

そこで各種塩基の検討を行い立体選択性を調査した(**Table 3.4**)。検討の結果ピリジンを作用させることで最も高い立体選択性にて目的の立体配置を有する化合物 **3-30** を得た。

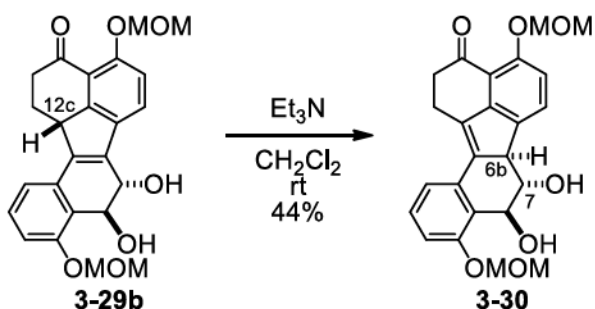
Table 3.4 塩基の検討



Entry	Base	3-29a	3-30	3-31	3-32	Note
1	Et ₃ N	–	32	65	3	–30 °C
2	Et ₃ N	–	42	57	5	40 °C
3	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	–	32	45	23	
4	DBU	–	–	–	–	Decomposed
5	Imidazole	–	9	91	–	
6	DABCO	–	8	84	8	
7	Pyridine	–	81	5	14	
8	Pyridine	15	75	5	5	THF solvent
9	DTBMP	100	–	–	–	N.R.
10	Proton Sponge [®]	–	42	58	–	
11	DMAP	–	10	66	24	
12	1,10-Phenanthroline	100	–	–	–	N.R.

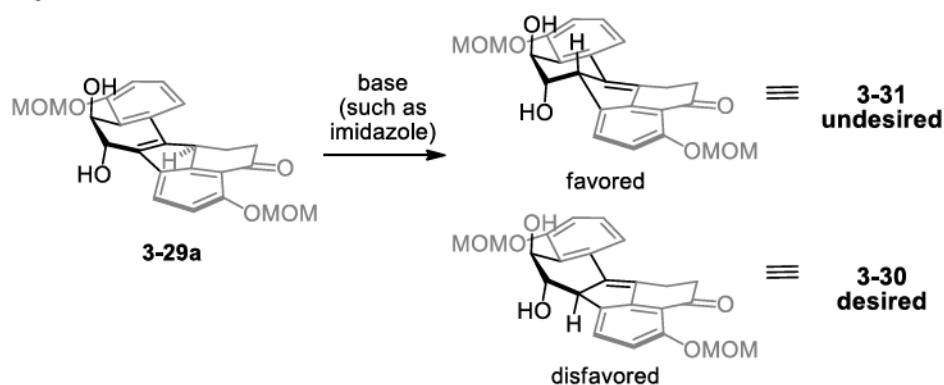
^a ratio was determined by ¹H NMR analysis

一方で、C12c 位の立体化学の異なる **3-29b** を用いた場合にピリジンを作用させたところ立体選択性は発現しなかった。**3-29b** に対してはトリエチルアミンを塩基として用いることで目的の立体配置を有する **3-30** を主生成物として得た(Scheme 3.22)。以上の結果から、異性化反応においては原料のもつ立体配置が反応の立体選択性に影響することが明らかとなった。



Scheme 3.22 **3-29b** の異性化反応

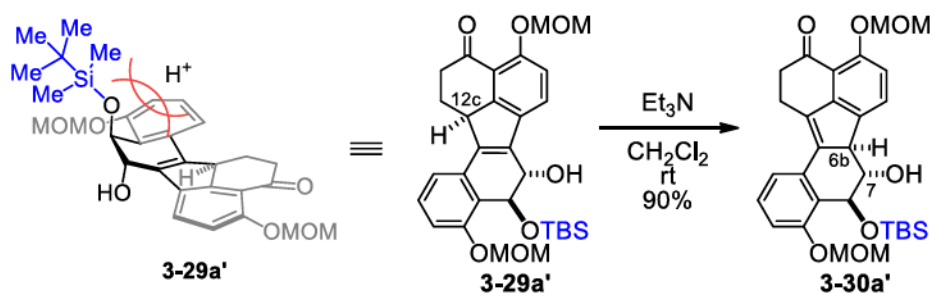
異性化反応において、原料の立体配置および塩基によって選択性が変わる理由を次のように考察した(Scheme 3.23)。まず、 $^1\text{H NMR}$ の結果から **3-29** の D 環上の 7,8 位の水酸基は *pseudo-axial* 方向に位置していることが、目的物 **3-30** の 7,8 位の水酸基は *pseudo-equatorial* 方向に位置していることが示唆された。二つの水酸基が *pseudo-axial* 方向に位置しているコンフォメーションの場合、プロトン化が紙面手前側から起こった場合 (副生成物 **3-31** を与える) にはイス型のままであるのに対して、目的物 **3-30** を与えるためにはエネルギー的に不利な舟型に近いコンフォメーションをとる必要がある。よってほとんどの塩基において副生成物 **3-31** の比率が多いのは、**3-29** の二つの水酸基が *pseudo-axial* 方向に位置しているコンフォメーションの時に 12c 位のプロトン引き抜きと 6b 位のプロトン化が起こるためであると考えられる。



Scheme 3.23 異性化反応における立体配座と選択性

一方、ピリジンのような弱塩基ではプロトン引き抜きの段階が遅く、反応系中において **3-29** のコンフォメーションが変化したのちに 12c 位のプロトン引き抜きと 6b 位のプロトン化が進行することで目的物 **3-30** の選択性が向上したと考えられる。

なお異性化における立体選択性の制御の知見として、**3-27a** の 7 位のシリル基を除去した前駆体 **3-27a'** より導いた環化体 **3-29a'** を用いて異性化を行った場合には、高立体選択的に異性化 **3-29a'** が得られることがわかっている(Scheme 3.24)。この基質を用いた場合の後の変換が効率よく進行しなかったため **3-30** を用いて続く変換を行うこととした。

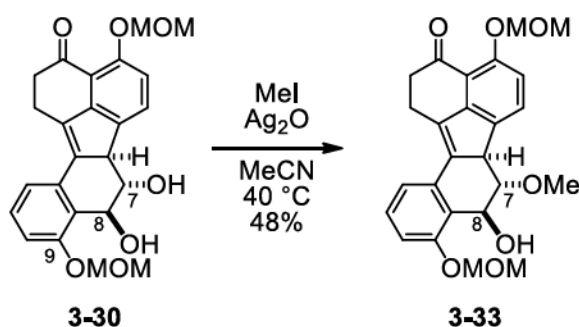


Scheme 3.24 保護基による立体選択性の制御

第6節 XR774の合成

3.6.1 7位のメチル化

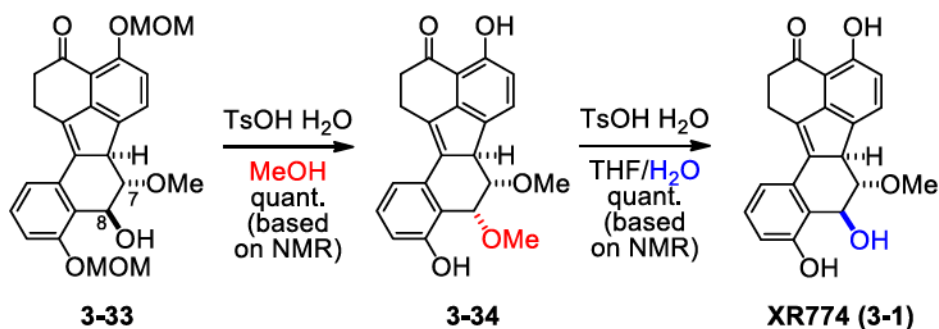
前節で得られた異性化体 **3-30** の7位の水酸基の選択的メチル化を行った(Scheme 3.25)。¹H NMRの結果から、8位水酸基は9位メトキシメチル基と分子内で水素結合していることが示唆された(O-H: δ 4.14 ppm)ため、二つの水酸基の反応性には差があるものと期待した。水素化ナトリウムやカリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基を用いたメチル化条件では速やかに基質が分解する結果となった。検討の結果、酸化銀を用いた条件にてヨウ化メチルを作用させることで7位の水酸基が優先的に反応しメチル化体 **3-33** が得られることを見出した。



Scheme 3.25 7位水酸基のメチル化.

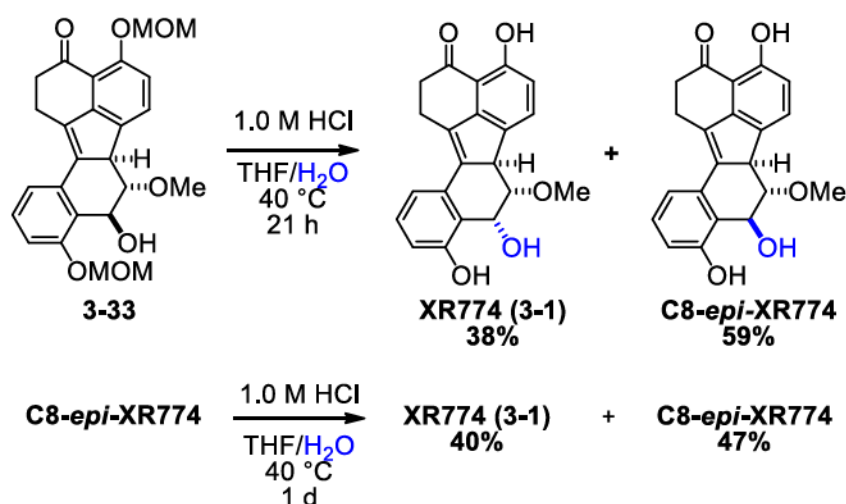
3.6.2 保護基の除去および8位のエピ化によるXR774の合成

続いて保護基の除去を行った(Scheme 3.26)。初期検討として、パラトルエンスルホン酸触媒存在下、メタノールを作用させることで、メトキシメチル基の除去および8位にメタノールが導入された化合物 **3-34** を定量的に得た。化合物 **3-34** もまた天然から単離されている化合物¹⁾であり、NMR データによりその構造の確証を得た。この化合物 **3-34** に対して溶媒を水に変更して同様の反応条件に付すことで XR774 (**3-1**)を得た。合成した **3-1** のスペクトルデータは報告値¹⁾と一致し、ラセミ体の全合成を達成した。



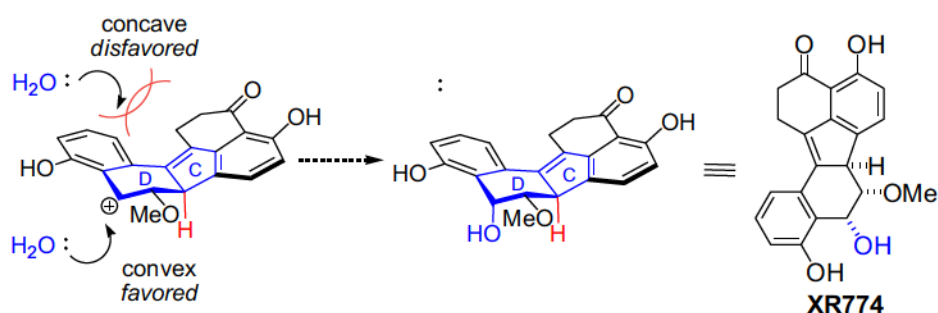
Scheme 3.26 XR774 (**3-1**)の合成

前述の方法は、スケールを上げた場合の再現性に問題があり、また XR774 を合成するうえでは化合物 **3-33** から直接合成できるのが工程数の面でも望ましい。そこで続いて、化合物 **3-33** から直接 XR774 を得るべく検討を行った(Scheme 3.27)。検討の結果、1.0 M 塩酸を用いる条件において、XR774 (**3-1**)と C8-*epi*-XR774 がそれぞれ得られた。本条件は再現性もよく、回収した C8-*epi*-XR774 を再度同じ条件に付すことで同様に XR774 (**3-1**)を得ることができた。



Scheme 3.27 XR774 および C8-*epi*-XR774 の合成

当初 8 位の立体配置の制御は、CD 環の橋頭位の 7b 位の立体配置に基づき、CD 環の convex 面から水分子が付加することで立体選択的に XR774 だけを構築することが可能であると考えていた(Scheme 3.28)。

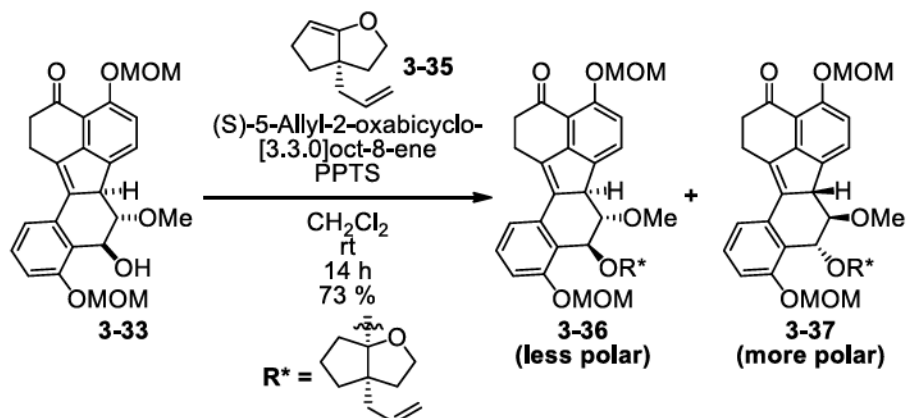


Scheme 3.28 XR774 合成における立体配置の制御

しかしながらこの反応において平衡が存在すること、また ^1H NMR や X 線結晶構造解析の結果から C8-*epi*-XR774 は XR774 にはない 8,9 位の二か所での分子内水素結合の存在が示唆された。これにより 7, 8, 9 位の置換基間においてゴーシュ反発の起こる立体配置にも関わらずエネルギー的には XR774 とほとんど変わらないことが DFT 計算において支持される結果 (最安定エネルギーの計算(B3LYP/6-31G(d,p))により C8-*epi*-XR774 は XR774 より 0.70 kcal/mol 安定) となった。

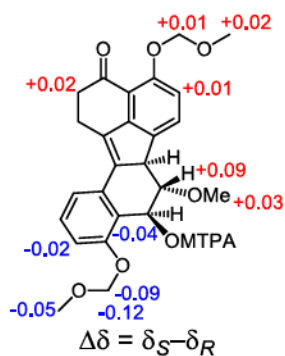
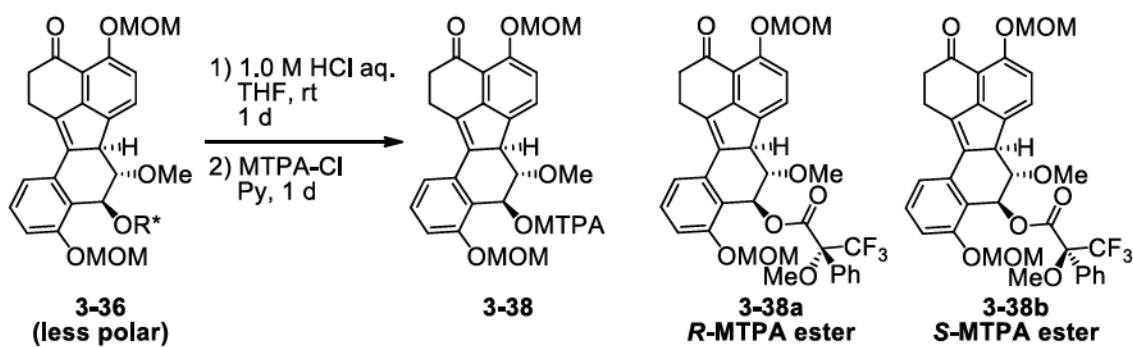
第7節 XR774 の絶対立体配置の決定

XR774 の絶対立体配置の決定は以下の様に行った(Scheme 3.29)。種々検討した結果、化合物 **3-33** に対して根本らによって報告されている光学活性なオキサビシクロオクテン **3-35** ²²⁾を酸性条件下作用させることで、分離容易なアセタール **3-36** および **3-37** への誘導および分割が可能となった。



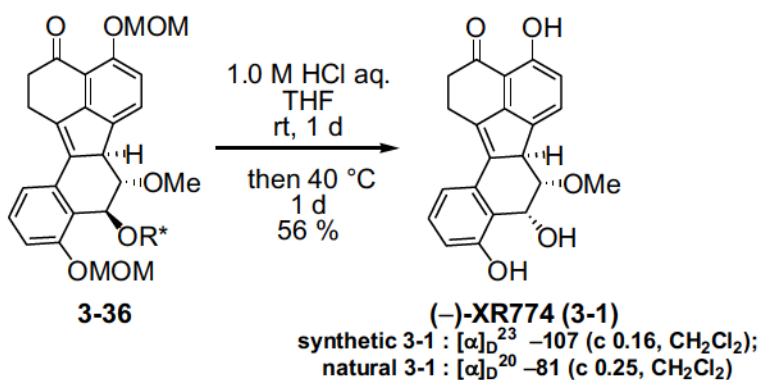
Scheme 3.29 **3-33** の光学分割

得られた **3-36** に対して酸性条件下アセタールの除去を行い MTPA エステル **3-38** へと誘導することで改良 Mosher 法を適用した ²³⁾。これによりまず **3-36** の2級水酸基の立体配置を *S* 配置とし、相対立体配置がわかっていることから **3-36** の絶対立体配置が(6*b**R*, 7*S*, 8*S*)であることを決定した(Scheme 3.30)。



Scheme 3.30 MTPA エステルの合成と $\Delta\delta$ 値

最後にアセタール **3-36** から XR774 (**3-1**)へと導いた(Scheme 3.31)。酸加水分解によってアセタールおよび保護基の除去と 8 位の水酸基のエピ化の進行により XR774 (**3-1**)を合成した。合成した XR774 (**3-1**)と天然物の旋光度¹⁾との比較により同符号を示したことから (合成品 **3-1**: $[\alpha]_D^{23} -107$ (c 0.16, CH₂Cl₂); 天然物 **3-1**: $[\alpha]_D^{20} -81$ (c 0.25, CH₂Cl₂))、天然型の絶対立体配置が(6*b*R, 7*S*, 8*R*)であることを明らかにした。



Scheme 3.31 (-)-XR774 の全合成

第4章 総括

本論文を以下のように総括する。

第1章では芳香族炭化水素受容体 FICZ の合成研究を行い、標的化合物の主骨格である 6 位置換インドロ[3,2-*b*]カルバゾール骨格の効率的な構築法の開発に取り組んだ。

1. 鍵となる位置選択的炭素-炭素結合反応での検討結果は、「反応条件の違いで反応点のスイッチングが可能」であることを示唆するものである。
2. インドリル酢酸エステルおよびクロロホルミルインドールの位置選択的炭素-炭素結合形成反応によって、6 位モノ置換インドロ[3,2-*b*]カルバゾールを 2 工程 47%収率と効率的に合成する新たな方法を開発した。さらに 2 工程を経て FICZ を 4 工程 44%収率にて合成した。

第2章ではチロシンキナーゼ阻害剤 XR774 の全合成研究を行い、C 環上に二重結合を有する特異なベンゾ[*j*]フルオランテン骨格の構築法の開発に取り組んだ。

1. 還元型 B_jF という一群の合成において重要中間体となり得るビナフチル誘導体の設計を行い、二つのナフタレン誘導体より効率的に 4 環式化合物の合成を達成した。
2. リチウムナフタレニドを用いたエポキシドの開裂を伴うベンジル位のシアノ基およびエーテル官能基が一举に進行する一電子還元反応を新たに見出した。
3. Ni(cod)₂ を用いた閉環反応により還元型ベンゾ[*j*]フルオランテン骨格を構築する新たな手法を開発した。
4. 酸性条件において 8 位のベンジル位水酸基がエピ化することを見出し、XR774 の初の全合成を達成した。さらに、光学活性なオキサビシクロオクテンを用いた光学分割により天然型 XR774 へと導いた。改良 Moscher 法によって未解明であった天然物の絶対立体配置を (6*b*R, 7*S*, 8*R*) と決定した。

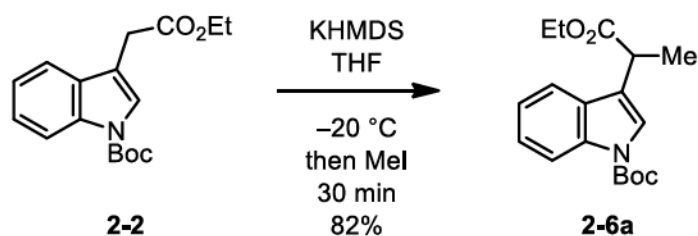
実験の部

General Methods.

¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz with JEOL ECS-400 and 600 MHz with Bruker AVANCE 600 instruments. Coupling constants (*J*) are reported in Hz. ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz with JEOL ECS-400 instruments and 150 MHz with Bruker AVANCE 600 instruments. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) and referenced to the residual solvent peak (CDCl₃ 7.26 ppm for ¹H, 77.00 ppm for ¹³C; acetone-*d*₆ 2.05 ppm for ¹H, 29.80 ppm for ¹³C; CD₃CN-*d*₃ 1.94 ppm for ¹H, 1.30 ppm for ¹³C; CD₃OD-*d*₄ 3.31 ppm for ¹H, 49.00 ppm for ¹³C; DMSO-*d*₆ 2.49 ppm for ¹H, 39.70 ppm for ¹³C). The following abbreviations were used for multiplicities (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad).. Melting point (mp) determinations were performed by using a Yanako MP-S3 instrument and melting points were uncorrected. FT-IR spectra were recorded with ThermoFisher SCIENTIFIC NICOLET 6700 FT-IR. HR-MS and MS were obtained with ThermoFisher EXACTIVE PLUS, JEOL JMS-SX102A and JEOL JMS-GCMATEII, respectively. HRMS spectra of ESI and FAB were recorded on orbitrap and sector mass spectrometer, respectively. Optical rotations were measured with a JASCO P-2200. THF was distilled from Na before use. CH₂Cl₂ was distilled from P₂O₅ immediately before use. All moisture sensitive reactions were performed under a static argon atmosphere in glassware with magnetic stirring.

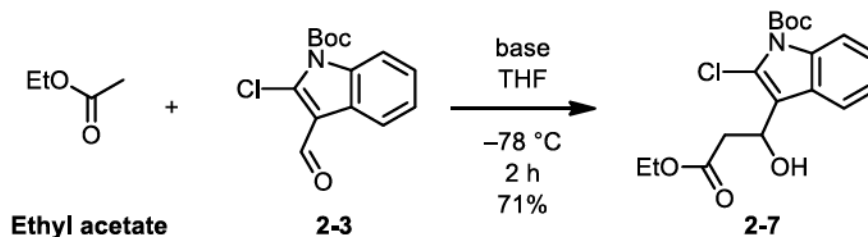
第2章 芳香族炭化水素受容体FICZの効率的合成研究

Compound 2-6a



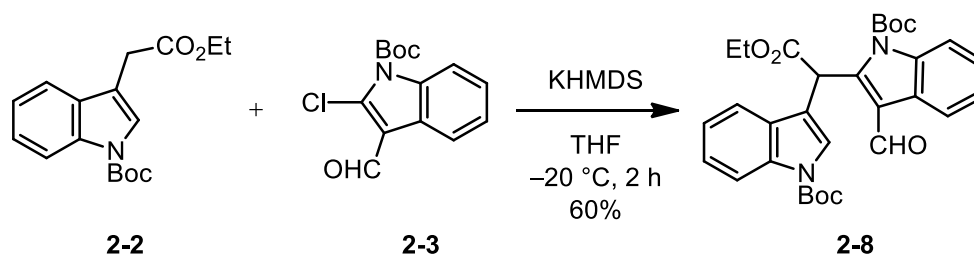
To a solution of ester **2-2** (19.3 mg, 63.6 μmol) in THF (0.193 mL) was added 0.5 M solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.140 mL, 70.0 μmol) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 minutes, iodomethane (4.4 μL , 70.0 μmol) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes, and then AcOH (12.0 μL , 0.210 mmol) was added to the reaction mixture. The resulting mixture was warmed to room temperature and evaporated in vacuo. EtOAc (0.5 mL) and H_2O (0.3 mL) were added to the residue and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (0.3 mL \times 3). The combined organic layer was evaporated in vacuo, and the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 15:1) to yield compound **2-6a** as a colorless oil (16.5 mg, 52.2 μmol , 82%). R_f value : 0.27 (*n*-hexane : EtOAc = 15:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) 8.15 (1H, bd, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (1H, ddd, $J = 8.0, 1.5, 0.5$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.32 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.5$ Hz), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 4.16 (1H, dq, $J = 11.0, 7.0$ Hz), 4.14 (1H, dq, $J = 11.0, 7.0$ Hz), 3.94 (1H, qd, $J = 7.0, 1.0$ Hz), 1.67 (9H, s), 1.61 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) : δ (ppm) 174.2, 149.7, 135.5, 129.4, 124.5, 122.9, 122.5, 120.0, 119.4, 115.3, 83.6, 60.9, 36.9, 28.2, 17.2, 14.2; HRMS(ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NNa}$ 340.1519, $[\text{M}+\text{Na}]^+$; found 340.1519; IR (thin film, KBr) : 2980, 2937, 1732, 1454, 1371, 1254, 1158, 1099, 1060, 858, 766, 748.

Compound 2-7



To a solution of dry THF (0.258 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide in 1.0 M THF (0.154 mL, 0.154 mmol) and ethyl acetate (10.0 μ L, 0.103 mmol) at -78 °C. After 30 minutes, a solution of aldehyde **2-3** (25.8 mg, 92.2 μ mol) in THF (0.258 mL) was added to the reaction mixture via cannula. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 hours, and then AcOH (26.3 μ L, 0.461 mmol) was added to the reaction mixture. The resulting mixture was warmed to room temperature and evaporated *in vacuo*. EtOAc (0.5 mL) and H₂O (0.3 mL) were added to the residue and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (0.3 mL \times 3). The combined organic layer was evaporated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 5:1) to yield compound **2-7** as a white solid (24.2 mg, 72.8 μ mol, 71%). *R*_f value : 0.31 (*n*-hexane:EtOAc = 5:1); mp : 128 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) 8.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.33-7.21 (2H, m), 5.55 (1H, ddd, *J* = 10.2, 3.5, 2.8 Hz), 4.22 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.18 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 3.12 (1H, dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz), 2.69 (1H, dd, *J* = 17.0, 3.5 Hz), 1.69 (9H, s), 1.29 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) : δ (ppm) 172.2, 148.9, 135.6, 126.1, 124.6, 123.1, 121.4, 120.0, 119.2, 115.1, 85.1, 64.5, 61.0, 40.7, 28.2, 14.1; HRMS(ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₂O₅NCINa [M+Na]⁺, 390.1079; found 390.1074; IR (thin film, KBr) : 3508, 2981, 2934, 1738, 1564, 1449, 1371, 1345, 1313, 1156, 1106, 855, 836, 762, 748.

Compound 2-8



To a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide in 0.5 M THF (2.35 mL, 1.17 mmol) was added a solution of ester **2-2** (197.7 mg, 0.658 mmol) in dry THF (2.0 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ over 5 min. After stirring for 20 min, a solution of aldehyde **2-3** (273.5 mg, 0.978 mmol) in dry THF (2.8 mL) was added to the reaction mixture over 5 min. After stirring for 2 hours at that temperature, the reaction was quenched with AcOH (0.201 mL, 3.52 mmol). The mixture was warmed to room temperature and was evaporated *in vacuo*. EtOAc (20 mL) and H_2O (4 mL) were added to the residue and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 mL \times 3). The combined organic layer was evaporated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 5:1) to yield **2-8** as a yellow syrup (214.5 mg, 0.390 mmol, 60 %). R_f value : 0.35 (*n*-hexane:EtOAc = 5:1); ^1H NMR (acetone- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) 10.60 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz), 7.37 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.15 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 6.80 (1H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.68 (9H, s), 1.65 (9H, s), 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR ((CD_3) $_2\text{CO}$, 400 MHz) δ (ppm) 205.9, 187.4, 169.4, 150.4, 150.1, 146.2, 136.3, 135.7, 130.7, 126.9, 126.8, 126.5, 125.2, 123.5, 121.7, 120.0, 119.9, 116.2, 115.9, 115.8, 87.5, 84.6, 62.1, 41.2, 28.2, 28.1, 14.4; HRMS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 569.2258; found 569.2247; IR (thin film, KBr) : 2980, 1740, 1669, 1454, 1371, 1258, 1155, 1140, 1082, 1033, 840, 750.

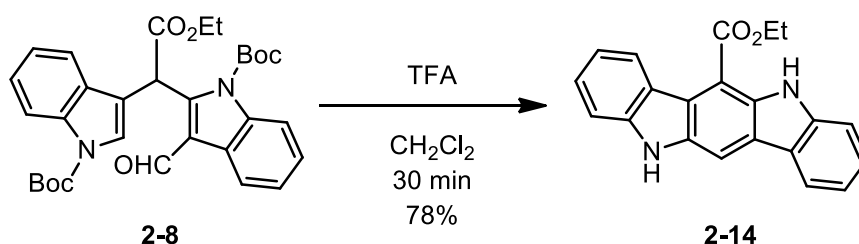
Compound 2-9: R_f value : 0.29 (*n*-hexane:EtOAc = 6:1); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ (ppm) 8.11 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.30 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 5.66 (1H, dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.95 (1H, dq, $J = 10.0, 7.0$ Hz), 3.83 (1H, dq, $J = 10.0, 7.0$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.66 (9H, s), 1.65 (9H, s), 0.90 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ (ppm) 171.7, 150.5, 149.7, 136.4, 136.3, 131.1, 127.3, 126.2, 125.39, 125.36, 123.7, 123.4, 123.0, 121.3, 120.9, 120.2, 116.6, 115.9, 115.8, 86.2, 84.8, 69.1, 61.7, 50.1, 28.31, 28.27, 14.1; HRMS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{N}_2\text{ClNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$,

605.2025 ; found 605.2007 ; IR (thin film, KBr) : 3514, 2980, 2934, 1736, 1450, 1371, 1310, 1257, 1156, 1106, 748.

Compound 2-10: R_f value : 0.33 (*n*-hexane:EtOAc = 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8.04 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.11 (2H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 6.80 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.68 (9H, s), 1.57 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 167.3, 149.5, 148.6, 135.3, 135.0, 131.6, 129.6, 126.74, 126.71, 126.2, 125.4, 124.4, 124.2, 122.9, 122.6, 120.3, 120.0, 116.2, 116.1, 115.0, 114.7, 85.4, 83.8, 61.4, 28.11, 28.06, 14.3; HRMS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}_2\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 587.1919; found 587.1920; IR (thin film, KBr) : 2980, 2932, 1738, 1716, 1449, 1370, 1310, 1242, 1224, 1155, 1107, 746.

Compound 2-11: R_f value : 0.31 (*n*-hexane:EtOAc = 4:1); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) 8.13 (1H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.08 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 6.96 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 6.55 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.53 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) 169.7, 150.9, 136.7, 136.5, 134.8, 131.5, 129.5, 127.7, 125.7, 125.3, 123.6, 123.5, 121.6, 121.5, 121.3, 118.2, 116.0, 111.8, 109.8, 84.9, 62.3, 49.8, 28.2, 14.6; HRMS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 487.1395; found 487.1387; IR (thin film, KBr) : 3281, 2980, 2933, 1736, 1707, 1682, 1451, 1370, 1239, 1156, 1096, 745.

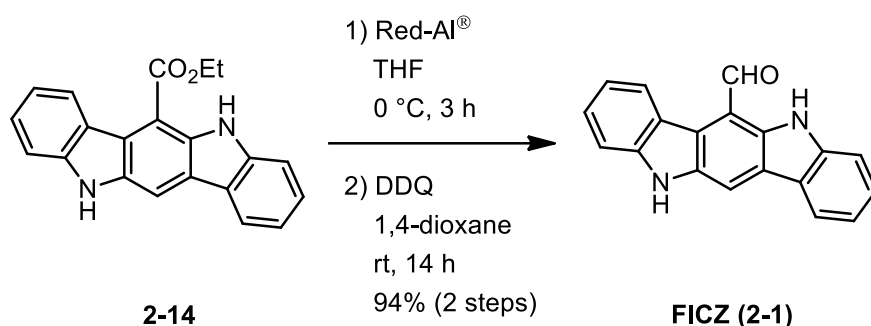
Compound 2-14



To a solution of compound **2.8** (14.0 mg, 25.6 μmol) in CH_2Cl_2 (0.42 mL) was added trifluoroacetic acid (0.14 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, and the reaction mixture was warmed to room temperature. After 30 minutes, the resulting mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 5:1) to yield compound **2.14** as a yellow solid (6.7 mg, 20.4 μmol , 78%). R_f value : 0.34 (*n*-hexane:EtOAc = 5:1); mp :

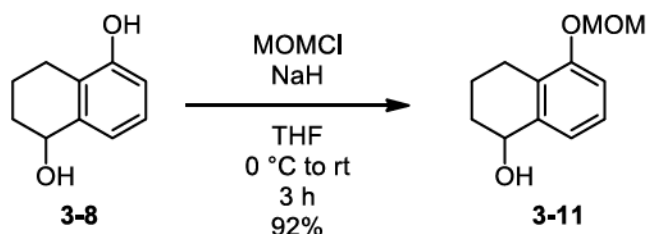
227 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) : δ (ppm) 11.48 (1H, s), 10.92 (1H, s), 8.70 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.46-7.39 (2H, m), 7.22-7.10 (2H, m), 4.67 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 1.51 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100MHz) : δ (ppm) 167.5, 141.9, 141.4, 135.9, 135.4, 126.5, 126.4, 125.1, 123.5, 121.9, 121.5, 120.5, 120.3, 118.8, 118.0, 111.7, 111.0, 106.9, 105.4, 61.1, 14.7; HRMS(ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₁₆O₂N₂Na [M+Na]⁺, 351.1104; found 351.1103; IR (thin film, KBr) : 3420, 3392, 3373, 2975, 1674, 1615, 1515, 1458, 1322, 1300, 1230, 1210, 743.

Compound 2-1 (FICZ)



To a solution of compound **2-14** (10.8 mg, 32.9 μmol) in dry THF (0.54 mL) was added Red-Al[®] in PhMe (3.5 M, 56.4 μL, 0.197 mmol) at 0 °C. After 3 hours, sodium sulfate decahydrate was added to the reaction mixture. The resulting mixture was filtered and the filtrate was washed with EtOAc. The combined organic layer was evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in 1,4-dioxane (1.08 mL) and DDQ (8.4 mg, 37.0 μmol) was added to the solution, and the resulting stirred for 14 h. The reaction mixture was poured into a solution of EtOAc and saturated aqueous solution of NaHCO₃ and stirred for 1 h. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was evaporated *in vacuo*, and the residue was purified by filtration and decantation to yield compound **2-1** as a yellow solid (8.8 mg, 31.0 μmol, 94% over 2 steps). *R_f* value : 0.34 (*n*-hexane:CHCl₃ = 2:5); mp : >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) : δ (ppm) 11.71 (1H, s), 11.6 (1H, s), 11.35 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.55 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.28 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.51-7.40 (2H, m), 7.26-7.16 (2H, m); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100MHz) : δ (ppm) 190.3, 141.82, 141.80, 135.5, 138.0, 126.7, 126.5, 124.8, 123.5, 121.8, 121.5, 121.2, 120.6, 119.4, 119.0, 112.5, 112.3, 111.7, 110.1; HRMS(ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₃ON₂ [M+H]⁺, 285.1022; found 285.1025; IR (thin film, KBr) : 3382, 1658, 1620, 1461, 739, 698.

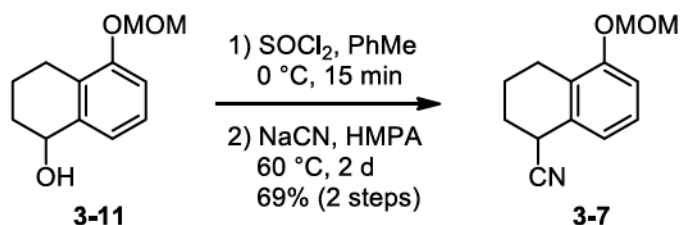
Compound 3-11



To a solution of 1,5-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (**3-8**) (25.2 g, 153 mmol) in THF (504 mL) was added NaH (7.03 g, 161 mmol; 55% in oil) slowly at 0 °C. After stirring for 30 min, MOMCl (12.7 mL, 168 mmol) was added and the reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 3 hours, the reaction mixture was quenched with MeOH. The resulting mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was diluted in EtOAc and H₂O. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 3:1) to yield the compound **3-11** as a pale brown solid (29.2 g, 141 mmol, 92%).

R_f value : 0.28 (*n*-hexane:EtOAc = 3:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.17 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.20 (2H, s), 4.81-4.72 (1H, m), 3.48 (3H, s), 2.86-2.75 (1H, m), 2.66-2.53 (1H, m), 2.03-1.72 (4H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 154.6, 140.2, 126.7, 126.5, 121.7, 112.4, 94.2, 68.1, 56.0, 31.6, 23.1, 18.0; HRMS(ESI) (*m/z*): calcd for C₁₂H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺, 231.0992; found 231.0992; IR (cm⁻¹, thin film KBr): 3365, 2935, 1584, 1465, 1243, 1151, 1036, 1004, 980, 923.

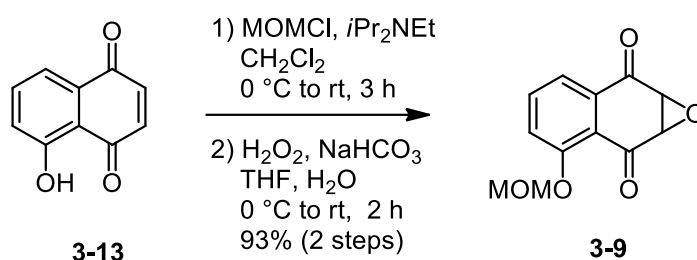
Compound 3-7



To a solution of the compound **3-11** (25.6 g, 123 mmol) in THF (77 mL) was added SOCl₂ (9.60 mL, 135 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in HMPA (77 mL) and added to a solution of NaCN (12.1 g, 246 mmol) in HMPA (51 mL) at 60 °C. After stirring for 2 days, to a solution of toluene (500

mL) and H₂O (200 mL) was added the reaction mixture and the organic layer was separated and washed with H₂O (100 mL×3). The organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) to yield the compound **3-7** as a yellow oil (18.5 g, 85.1 mmol, 69% over 2 steps). *R_f* value : 0.29 (*n*-hexane:EtOAc = 4:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.17 (1H, dd, *J* = 8.2 & 7.7 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.97 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.48 (3H, s), 2.77 (1H, dt, *J* = 17.8 & 6.3 Hz), 2.70 (1H, dt, *J* = 17.8 & 6.8 Hz), 2.14-2.09 (2H, m), 2.07-2.00 (1H, m), 1.89-1.82 (1H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 155.1, 131.1, 126.9, 126.2, 121.9, 121.7, 112.7, 94.2, 56.1, 30.9, 26.8, 22.5, 20.3; HRMS(FAB) (*m/z*): calcd for C₁₃H₁₆NO₂ [M+H]⁺, 218.1181; found 218.1175; IR (cm⁻¹, thin film KBr): 2944, 2237, 1587, 1464, 1246, 1152, 1040, 998.

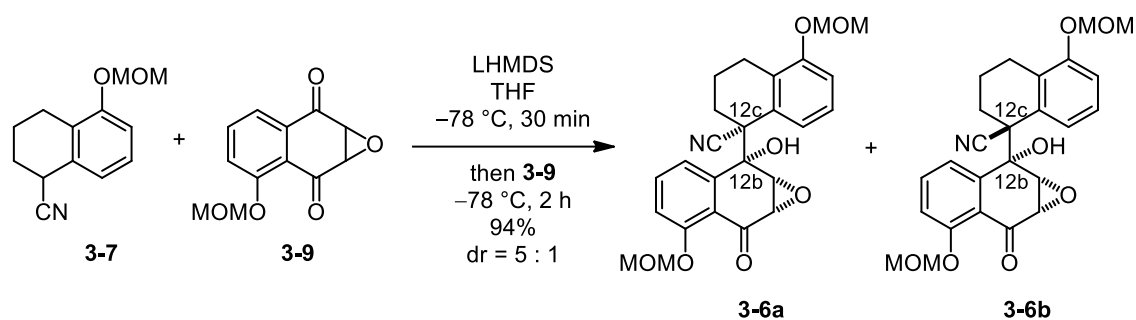
Compound 3-9



To a solution of juglone (**3-13**) (14.3 g, 81.8 mmol) in CH₂Cl₂ (428 mL) was added *i*-PrNEt₂ (55.7 mL, 327 mmol) and MOMCl (21.5 mL, 286 mmol) quickly at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 3 hours, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aqueous solution (150 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (150 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in THF (215 mL) and H₂O (215 mL). NaHCO₃ (20.6 g, 246 mmol) and 30 % H₂O₂ (13.9 mL, 123 mmol) was added to the solution at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 2 hours, the resulting mixture was filtered through a pad of Celite[®] and evaporated *in vacuo*. CHCl₃ and saturated NaCl aqueous solution was added to the resulting mixture and the organic layer was separated and extracted with CHCl₃ (150 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:CH₂Cl₂:EtOAc = 2:2:1) to yield the compound **3-9** as a brown solid (17.8 g, 76.1 mmol, 93% over 2 steps). For analytical data, compound **3-9** was recrystallized from *n*-hexane/ethyl acetate to afford a colorless crystalline solid. *R_f* value : 0.32 (*n*-hexane:EtOAc = 3:2); mp : 115-116 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.64 (1H, dd, *J* = 7.9 & 7.0 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.0 & 1.2 Hz), 7.53 (1H,

dd, $J = 7.9$ & 1.2 Hz), 5.31 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 3.52 (3H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 191.5, 190.1, 156.7, 135.0, 133.7, 122.0, 121.1, 120.5, 95.0, 56.6, 55.4, 55.2; HRMS(FAB) (m/z): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 235.0606; found 235.0603; IR (cm^{-1} , thin film KBr): 2943, 1697, 1588, 1488, 1471, 1257, 1088, 1015, 975.

Compound 3-6



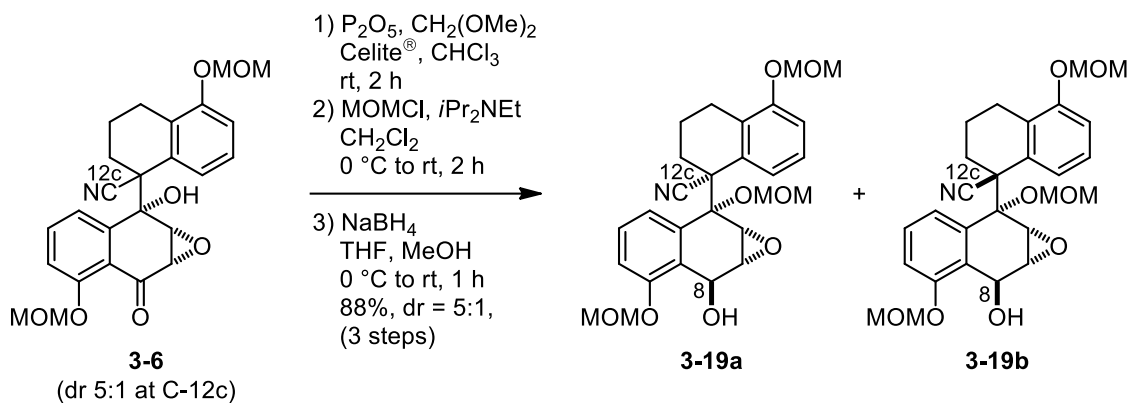
To a solution of the compound **3-7** (5.00 g, 23.0 mmol) in THF (75 mL) was added LHMDS (34.5 mL, 34.5 mmol; 1.0 M in THF) slowly at -78°C . After stirring for 30 min, the compound **3-9** (5.90 g, 25.3 mmol) in THF (100 mL) was added to the reaction mixture with dropping funnel. After stirring for 2 hours, the reaction mixture was quenched with AcOH (6.02 mL, 104 mmol) in THF (31 mL). The resulting mixture was warmed to room temperature and evaporated *in vacuo*. The residue was diluted in EtOAc and H_2O . The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield the compound **3-6** as a pale yellow syrup (9.33 g, 21.6 mmol, 94 %, dr = 5:1 at C12c position). For analytical data, compound **3-6a** and **3-6b** were separated by silica gel column chromatography (toluene:EtOAc = 4:1) to give the compound **3-6a** as a white solid and **3-6b** as a colorless syrup respectively. Compound **3-6a** was recrystallized from *n*-hexane/ethyl acetate to afford a colorless crystalline solid.

Major diastereomer **3-6a**: R_f value : 0.34 (toluene:EtOAc = 4:1); mp : 148-149 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ & 8.0 Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.46 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.06 (1H, s), 2.85 (1H, dt, $J = 17.5$ & 4.5 Hz), 2.32 (1H, ddd, $J = 17.5$, 10.4 , & 5.7 Hz), 1.78-1.72 (1H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.62-1.57 (1H, m), 1.44 (1H, ddd, $J = 13.4$, 11.2 , & 2.6 Hz); ^{13}C NMR

(CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 192.4, 156.2, 155.0, 141.7, 135.0, 131.8, 128.4, 127.1, 124.2, 121.4, 121.4, 119.6, 117.2, 113.5, 95.3, 94.5, 57.1, 56.6, 56.2, 55.5, 48.5, 32.3, 23.1, 19.3, One peak at C12b position overlapped with the solvent peak.; HRMS(FAB) (m/z): calcd for C₂₅H₂₆NO₇ [M+H]⁺, 452.1709; found 452.1696; IR (cm⁻¹, thin film KBr): 3391, 2953, 2235, 1692, 1592, 1463, 1255, 1152, 1078, 1051, 1015, 973, 785, 763.

Minor diastereomer **3-6b**: *R_f* value : 0.29 (toluene:EtOAc = 4:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.69 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 8.3 Hz), 7.17 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.16 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.11 (2H, s), 4.30 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 3.83 (1H, d, *J* = 4.3 Hz), 3.47 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.18 (1H, s), 2.66 (1H, dt, *J* = 17.1 & 5.1 Hz), 2.36-2.29 (1H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 1.63-1.48 (2H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 192.3, 155.8, 154.2, 139.4, 133.6, 130.4, 129.2, 126.1, 125.1, 122.5, 122.3, 120.4, 117.1, 113.8, 95.2, 94.5, 76.9, 57.5, 57.2, 56.5, 56.0, 48.0, 31.2, 22.2, 19.0; HRMS(ESI) (m/z): calcd for C₂₅H₂₅NaNO₇ [M+Na]⁺, 474.1523; found 474.1522; IR (cm⁻¹, thin film KBr): 3386, 2953, 2235, 1693, 1593, 1464, 1255, 1153, 1079, 976, 748.

Compound 3-19



To a solution of the compound **3-6** (3.01 g, 6.64 mmol, dr = 5:1 mixture of diastereomers at C12c position) in CH₂(OMe)₂ (30 mL) and CHCl₃ (60 mL) was added Celite[®] (9.0 g) and P₂O₅ (12.0 g, 12.8 mmol). After stirring for 2 hours, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (60 mL) and cooled to 0 °C. *i*-Pr₂NEt (13.6 mL, 79.7 mmol) and MOMCl (5.81 mL, 77.2 mmol) was added to the solution and the reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 2 hours, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (20 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. To a solution of the resulting mixture in

THF (45.1 mL) and MeOH (15.0 mL) was added NaBH₄ (940 mg, 26.7 mmol) at 0 °C. After stirring for an hour, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aqueous solution (5 mL) and concentrated *in vacuo*. The resulting mixture was diluted in EtOAc and H₂O. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield the compound **3-19** as a pale yellow amorphous (2.90 g, 5.84 mmol, 88% as a 5:1 mixture of diastereomers at C12c position). For analytical data, compound **3-19a** and **3-19b** were separated by silica gel column chromatography (CHCl₃:2-butanone = 5:1) to give the compound **3-19a** as a white solid and **3-19b** as a colorless syrup respectively.

Major diastereomer **3-19a**: *R_f* value : 0.40 (CHCl₃:2-butanone = 5:1); mp : 128-129 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 8.19 (1H, dd, *J* = 8.1 & 0.9 Hz), 7.81 (1H, dd, *J* = 8.1 & 1.0 Hz), 7.44 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.24 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.17 (1H, dd, *J* = 8.1 & 1.0 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* = 8.1 & 0.9 Hz), 5.40 (1H, brs), 5.33 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.78 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.59 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.38 (1H, dd, *J* = 3.8 & 1.8 Hz), 3.02 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 2.97-2.91 (1H, m), 2.38 (H, ddd, *J* = 17.0, 12.8, & 5.0 Hz), 2.11 (H, ddd, *J* = 14.0, 12.5, & 3.0 Hz), 1.90-1.83 (1H, m), 1.63-1.55 (1H, m), 1.35-1.30 (1H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 155.5, 154.7, 133.3, 132.9, 129.9, 129.2, 126.7, 126.6, 124.6, 122.6, 121.5, 114.6, 113.3, 95.2, 94.6, 93.9, 81.1, 61.8, 57.4, 56.7, 56.1, 53.9, 53.4, 49.7, 32.5, 23.5, 19.9; HRMS(ESI) (*m/z*): calcd for C₂₇H₃₁NaNO₈ [M+Na]⁺, 520.1942; found 520.1948; IR (cm⁻¹, thin film KBr): 3463, 2951, 2236, 1584, 1460, 1249, 1154, 1025, 985, 763. The relative configuration of compound **3-19a** was determined by X-ray crystallography as shown below (Figure S2).

Minor diastereomer **3-19b**: *R_f* value : 0.33 (CHCl₃:2-butanone = 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.83 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.21 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 8.0 & 0.8 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.0 & 0.8 Hz), 6.85 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 6.04 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.43 (1H, brs), 5.28 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.78 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.13 (1H, dd, *J* = 3.7 & 0.8 Hz), 3.69 (1H, dd, *J* = 3.7 & 1.8 Hz), 3.62 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.61-2.56 (1H, m), 2.40 (2H, ddd, *J* = 14.5, 10.2, & 3.7 Hz), 2.35-2.29 (1H, m), 1.52-1.46 (1H, m), 1.44-1.38 (1H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 155.1, 153.8, 131.4, 130.6, 130.4, 128.3, 127.1, 126.1, 125.5, 123.9, 122.5, 114.4, 113.7, 95.0, 94.6, 92.9, 80.9, 62.0, 56.9, 56.6, 56.4, 55.9, 53.7, 48.9, 31.3, 22.2, 19.5; HRMS(FAB) (*m/z*): Calcd for C₂₇H₃₂NO₈ [M+H]⁺, 498.2128; found 498.2126; IR (cm⁻¹, thin film, KBr): 3468, 2952, 2233, 1585, 1461, 1250, 1154, 1025, 988, 924, 784, 765. The relative configuration of the compound **3-19b** was determined by derivatization to the compound **3-20b** as shown below.

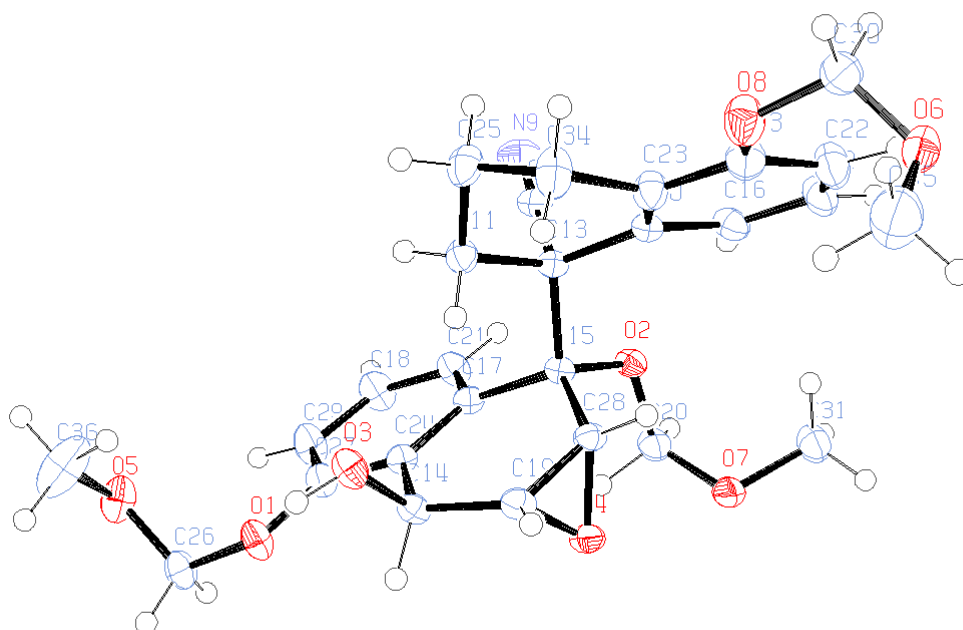
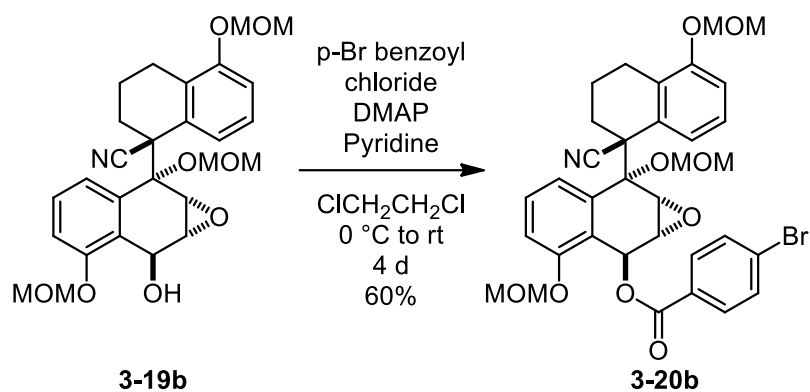


Figure S2. ORTEP drawing of **3-19a** with 50% probability ellipsoids

Compound 3-20b



To a solution of the compound **3-19b** (36.5 mg, 73.4 μ mol) in 1,2-dichloroethane (1.1 mL) was added 4-dimethylaminopyridine (4.5 mg, 36.7 μ mol), pyridine (30.0 μ L, 0.367 mmol) and *p*-bromo benzoyl chloride (32.2 mg, 0.147 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 4 days, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ aqueous solution (2 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (2 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The

resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 2:1) to yield the compound **3-20b** as a colorless solid (30.1 mg, 44.2 μ mol, 60%). Recrystallization of the solid from *n*-hexane/CHCl₃/EtOAc afforded a colorless crystalline solid. *R_f* value : 0.33 (*n*-hexane:EtOAc = 2:1); mp : 175-176 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 8.00 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.2 & 7.8 Hz), 6.85 (1H, brs), 5.97 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.06 (2H, s), 4.80 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.50 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.18 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 3.81-3.77 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.69 (1H, dt, *J* = 16.5 & 4.6 Hz), 2.43-2.30 (2H, m), 1.71-1.60 (1H, m), 1.56-1.44 (2H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 164.8, 155.5, 153.8, 132.0(2C), 131.6, 131.2, 130.9(2C), 130.0, 129.3, 128.6(2C), 126.3, 125.7, 123.4, 122.1(2C), 113.9, 113.7, 94.6, 94.3, 93.0, 80.6, 64.2, 57.0, 56.2, 56.04, 55.99, 51.6, 48.8, 31.4, 22.5, 19.6; HRMS(ESI) (*m/z*): Calcd for C₃₄H₃₄BrNNaO₉ [M+Na]⁺, 702.1309; found 702.1307; IR (cm⁻¹, thin film, KBr): 2952, 2233, 1724, 1589, 1464, 1261, 1154, 1097, 1029, 993, 923, 788, 755. The relative configuration of compound **3-20b** was determined by X-ray crystallography (Figure S3).

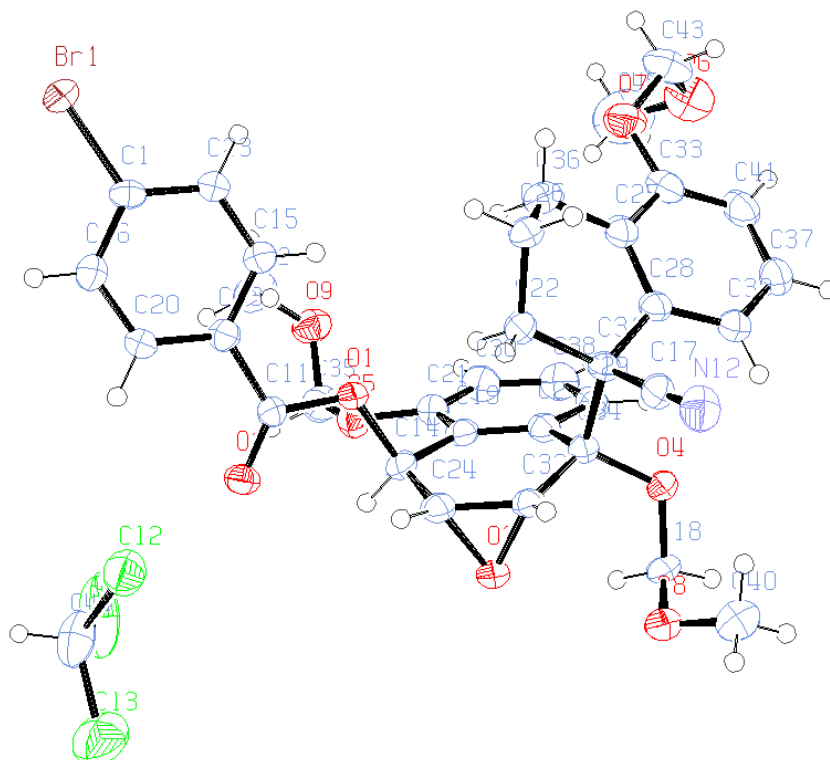
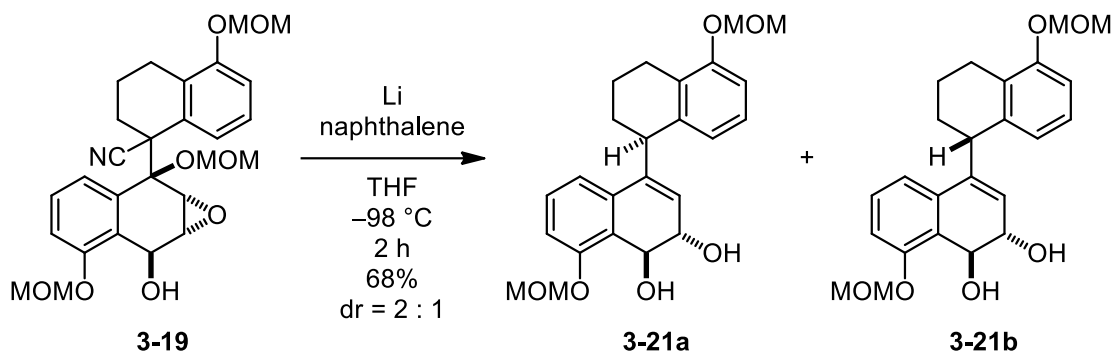


Figure S3. ORTEP drawing of **3-20b** with 50% probability ellipsoids

Compound 3-21



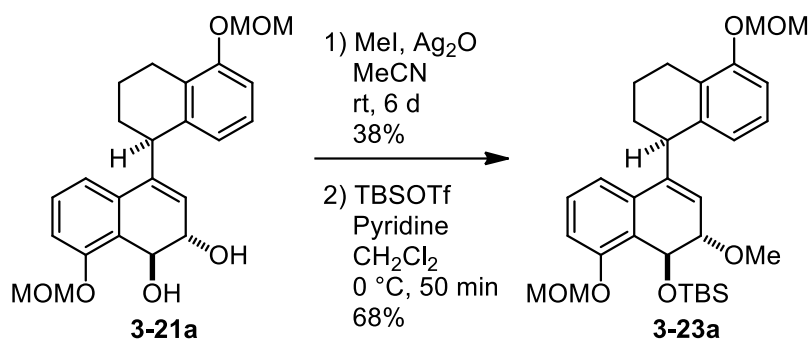
To a solution of the compound **3-19** (1.04 g, 2.09 mmol, as a 5:1 mixture of diastereomers at C12c position) in THF (52 mL) was dropped a solution of Li-naphthalenide (20.9 mL, 20.9 mmol; 1.0 M in THF) via syringe at $-98\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 2 hours, the reaction was quenched with MeOH. The resulting mixture was warmed to room temperature and evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (40 mL) and H₂O (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:2) to yield the compound **3-21** as a pale yellow oil (589 mg, 1.43 mmol, 68%, dr = 2:1). Compound **3-21a** and **3-21b** were further separated by repeating silica gel column chromatography (*n*-hexane:*t*-BuOMe = 1:4) to give the compound **3-21a** and **3-21b** as a colorless oil respectively.

Major diastereomer **3-21a**: R_f value : 0.24 (*n*-hexane:*t*-BuOMe = 1:4); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.29 (1H, dd, $J = 8.0$ & 7.8 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.0$ & 7.8 Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 4.0$ & 3.8 Hz), 4.25 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.51 (3H, s), 2.82 (1H, dt, $J = 18.0$ & 5.2 Hz), 2.63 (1H, ddd, $J = 18.0, 8.0,$ & 7.8 Hz), 1.96-1.87 (2H, m), 1.81-1.69 (2H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 156.1, 154.8, 142.2, 139.2, 133.2, 129.4, 127.7, 127.6, 126.1, 125.0, 123.5, 118.4, 114.9, 110.9, 95.2, 94.4, 68.7, 67.4, 56.5, 56.1, 40.9, 27.4, 23.2, 18.7; HRMS(ESI) (m/z): calcd for C₂₄H₂₈NaO₆ [M+Na]⁺, 435.1778; found 435.1779; IR (cm⁻¹, thin film, KBr): 3435, 2934, 1581, 1461, 1244, 1151, 1041, 1001, 959, 751. The relative configuration of the compound **3-21a** was determined by derivatization to the compound **3-23a** as shown below.

Minor diastereomer **3-21b**: R_f value : 0.19 (*n*-hexane:*t*-BuOMe = 1:4); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.24 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.56 (1H, brs), 5.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 5.08

(1H, dd, $J = 5.5$ & 3.8 Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 3.8$ & 1.0 Hz), 4.19 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.38 (1H, brs), 2.81 (1H, dt, $J = 17.6$ & 5.5 Hz), 2.68 (1H, dt, $J = 17.6$ & 7.0 Hz), 1.98-1.81 (3H, m), 1.78-1.70 (1H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 156.0, 154.8, 141.3, 139.4, 133.6, 129.1, 128.5, 127.4, 126.1, 124.8, 123.2, 118.6, 114.8, 110.9, 95.2, 94.4, 70.1, 69.6, 56.5, 56.1, 41.7, 27.8, 23.3, 19.2; HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 435.1778; found 435.1778; IR (cm^{-1} , thin film, KBr): 3429, 2934, 1575, 1460, 1244, 1152, 1074, 1042, 1003, 958, 793. The relative configuration of the compound **3-21b** was determined by derivatization to the compound **3-24b** as shown below.

Compound 3-23a



To a solution of the compound **3-21a** (52.5 mg, 0.127 mmol) in MeCN (1.84 mL) was added Ag_2O (17.7 mg, 76.7 μmol) and MeI (79.2 μL , 1.27 mmol) at room temperature. After stirring for 6 days, the reaction was filtered through a pad of Celite[®] and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 3:1) to yield the monomethyl ether as a colorless oil (20.5 mg, 48.3 μmol , 38%) and **3-21a** (22.7 mg, 54.7 μmol , 43%). To a solution of the monomethyl ether (11.4 mg, 26.7 μmol) in CH_2Cl_2 (399 μL) was added pyridine (5.4 μL , 66.8 μmol) and TBSOTf (7.4 μL , 32.1 μmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 50 minutes, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 aqueous solution (0.5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (0.5 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 10:1) to yield the compound **3-23a** as a colorless solid (9.9 mg, 18.3 μmol , 68%). Recrystallization of the solid from methanol afforded a colorless crystalline solid. R_f value : 0.47 (*n*-hexane:EtOAc = 5:1); mp : 109-110 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.2$ & 7.8 Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.32-5.27 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J =$

6.9 Hz), 5.25 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.17-5.15 (1H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 3.70 (1H, dd, $J = 6.0$ & 2.3 Hz), 3.52 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.22 (3H, s), 2.85-2.75 (1H, m), 2.64-2.51 (1H, m), 1.97-1.74 (3H, m), 1.70-1.58 (1H, m), 0.78 (9H, s), 0.14 (3H, s), -0.06 (3H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 155.5, 154.8, 144.2, 139.7, 133.9, 128.8, 128.0, 125.7, 125.5, 124.8, 124.1, 117.6, 113.9, 110.7, 94.9, 94.4, 76.0, 62.2, 56.4, 56.2, 56.1, 40.2, 26.9, 25.6(3C), 23.2, 18.0(2C), -4.6 , -5.0 ; HRMS(ESI) (m/z): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 563.2799; found 563.2807; IR (cm^{-1} , thin film, KBr): 2931, 2894, 2857, 1577, 1461, 1247, 1152, 1081, 1043, 1003, 836, 775. The relative configuration of compound **3-23a** was determined by X-ray crystallography (Figure S4).

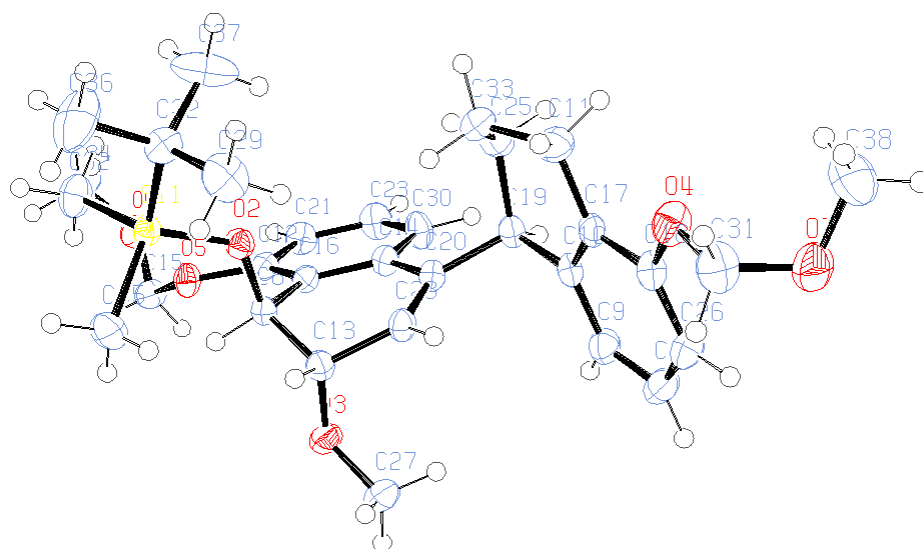
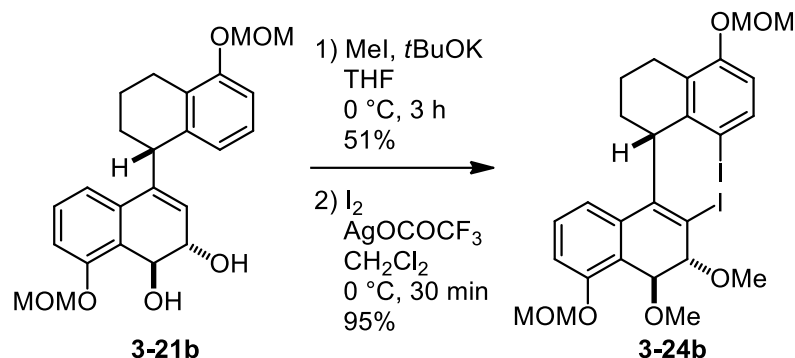


Figure S4. ORTEP drawing of **3-23a** with 50% probability ellipsoids

Compound 3-24b



To a solution of the compound **3-21b** (99.0 mg, 0.240 mmol) in THF (2 mL) was added *t*BuOK (125 mg, 1.80 mmol) and MeI (224 μ L, 3.60 mmol) at 0 °C. After stirring for 3 hours, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aqueous solution (2 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) to yield the dimethyl ether as a colorless oil (53.8 mg, 0.122 mmol, 51%). To a solution of the dimethyl ether (3.7 mg, 8.40 μ mol) in CH₂Cl₂ (370 μ L) was added iodine (4.5 mg, 17.6 μ mol) and AgOCOCF₃ (4.1 mg, 18.5 μ mol) at 0 °C. After stirring for 30 minutes, the reaction was quenched with saturated Na₂S₂O₃ and NaHCO₃ aqueous solution (0.5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (2 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 5:1) to yield the compound **3-24b** as a colorless solid (5.5 mg, 7.94 μ mol, 95%). Compound **3-24b** exists as 1:1 mixture of atropisomers between C12b and C12c. These isomers could not be distinguished with NMR spectra. Recrystallization of the solid from *n*-hexane/ethyl acetate afforded a colorless crystalline solid. *R*_f value : 0.29 (*n*-hexane:EtOAc = 5:1); mp : 136-137 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.70 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.37-7.30 (2H, m), 7.14 (1H, dd, *J* = 7.2 & 1.8 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.79 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.98 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 5.17 (2H, s), 5.16 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.86 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.72 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 4.51 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.35 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 4.25 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 3.58 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.01-2.90 (1H, m), 2.81-2.69 (2H, m), 2.59-2.48 (1H, m), 2.39-2.29 (1H, m), 2.16-2.04 (2H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.89-1.79 (1H, m), 1.76-1.48 (3H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 156.3, 155.8, 155.0, 154.2, 144.5, 144.3, 142.3, 141.3, 138.1, 137.8, 136.8, 134.8, 133.9, 131.1, 129.6, 129.1, 122.8, 120.8, 118.6, 116.5, 113.84,

113.81(2C), 113.6, 106.1, 95.9, 94.64, 94.59, 94.5, 94.3, 92.1, 91.9, 88.7, 86.7, 72.2, 71.0, 57.9, 57.5, 56.5, 56.23(2C), 56.16, 56.04(2C), 56.01, 47.3, 30.5(2C), 24.5, 24.4, 21.3, 20.0; HRMS(ESI) (m/z): Calcd for $C_{26}H_{30}I_2NaO_6$ $[M+Na]^+$, 715.0024; found 715.0002; IR (cm^{-1} , thin film, KBr): 2933, 1566, 1449, 1245, 1153, 1080, 1005. The relative configuration of compound **3-24b** was determined by X-ray crystallography (Figure S5).

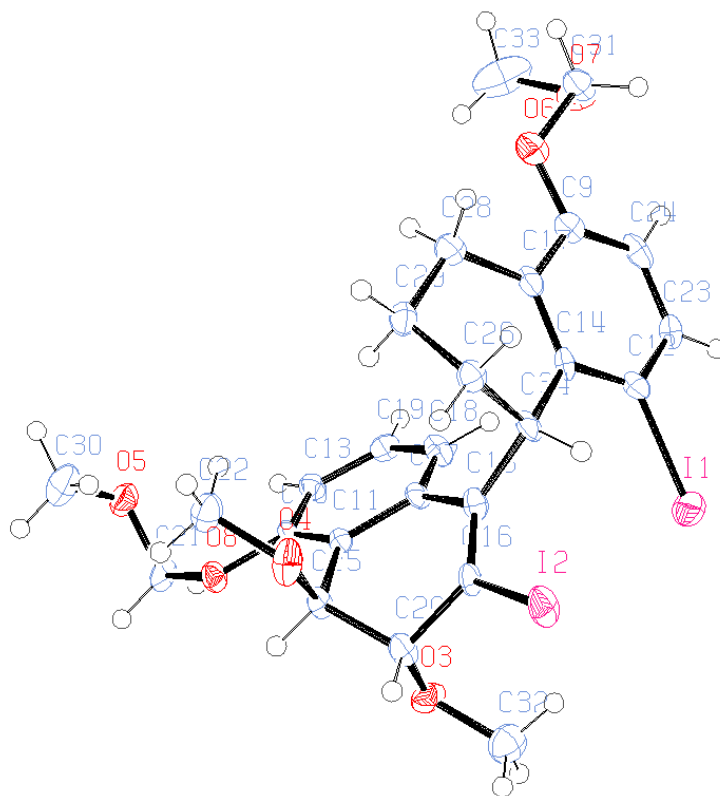
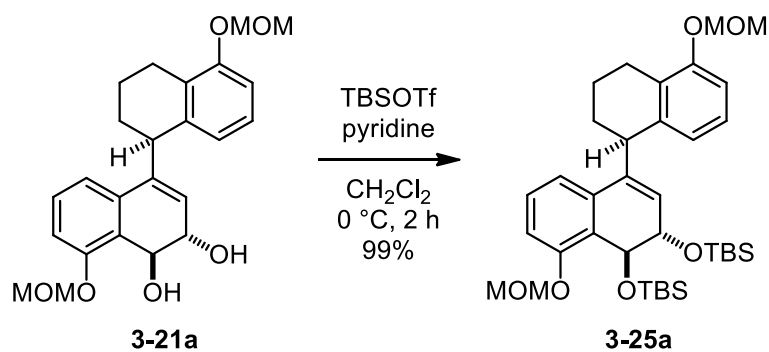


Figure S5. ORTEP drawing of **3-24b** with 50% probability ellipsoids

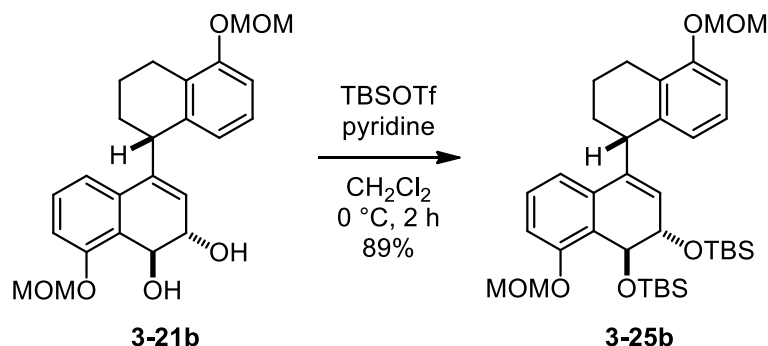
Compound **3-25a**



To a solution of the compound **3-21a** (1.56 g, 3.79 mmol) in CH_2Cl_2 (47 mL) was added

pyridine (1.53 mL, 18.9 mmol) and TBSOTf (1.91 mL, 8.33 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 hours, the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ aqueous solution (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (10 mL×3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 10:1) to yield the compound **3-25a** as a colorless oil (2.41 g, 3.76 mmol, 99%). *R_f* value : 0.46 (*n*-hexane:EtOAc = 10:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.23 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.04 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.27 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.19-5.11 (1H, m), 5.13 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.98 (1H, dd, *J* = 2.4 & 1.3 Hz), 4.31-4.24 (1H, m), 4.04 (1H, dd, *J* = 6.0 & 2.4 Hz), 3.52 (3H, s), 3.48 (3H, s), 2.86-2.75 (1H, m), 2.64-2.51 (1H, m), 1.98-1.74 (3H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 0.78 (9H, s), 0.73 (9H, s), 0.12 (3H, s), -0.07 (3H, s), -0.10 (3H, s), -0.15 (3H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm); 155.3, 154.7, 142.0, 139.7, 134.4, 128.3, 127.9, 127.3, 126.1, 125.6, 124.4, 117.4, 113.6, 110.8, 94.6, 94.5, 68.6, 65.3, 56.1, 56.0, 40.1, 27.0, 25.72(3C), 25.68(3C), 23.3, 18.13, 18.06, 18.0, -4.2, -4.6, -4.7, -5.0; HRMS(ESI) (*m/z*): calcd for C₃₆H₅₆NaO₆Si₂ [M+Na]⁺, 663.3508; found 663.3505; IR (cm⁻¹, thin film, KBr): 2952, 2930, 2894, 2856, 1578, 1461, 1249, 1153, 1073, 1044, 1004, 835, 777.

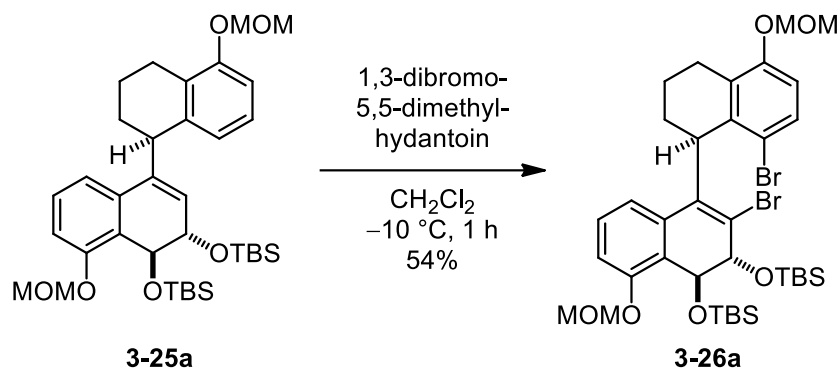
Compound 3-25b



According to the same procedure above, the corresponding compound **3-25b** (1.44 g, 2.25 mmol, 89%, as a colorless oil) was obtained from the compound **3-21b** (1.10 g, 2.52 mmol). *R_f* value : 0.42 (*n*-hexane:EtOAc = 10:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.14 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.95 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.93 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.62 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.25 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 5.01 (1H, dd, *J* = 2.3 & 1.2 Hz), 4.12-4.05 (1H, m), 4.09 (1H, dd, *J* = 6.0 & 2.3 Hz), 3.52 (3H, s), 3.48 (3H, s), 2.89-2.70 (2H, m), 2.12-1.93 (3H, m), 1.86-1.72 (1H, m), 0.80 (9H, s), 0.79 (9H, s), 0.11 (3H, s),

0.04 (3H, s), 0.00 (3H, s), -0.10 (3H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm); 155.3, 154.5, 141.8, 141.2, 134.5, 128.2, 127.7, 126.9, 125.8, 125.6, 123.1, 118.0, 113.5, 110.5, 94.6, 94.4, 68.5, 65.5, 56.1, 56.0, 42.9, 29.1, 25.7(3C), 25.7(3C), 23.4, 20.6, 18.1, 18.0, -4.3, -4.57, -4.61, -5.0; HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{NaO}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 663.3508; found 663.3505; IR (cm^{-1} , thin film, KBr): 2952, 2930, 2856, 1576, 1461, 1248, 1153, 1074, 1041, 1006, 833, 756.

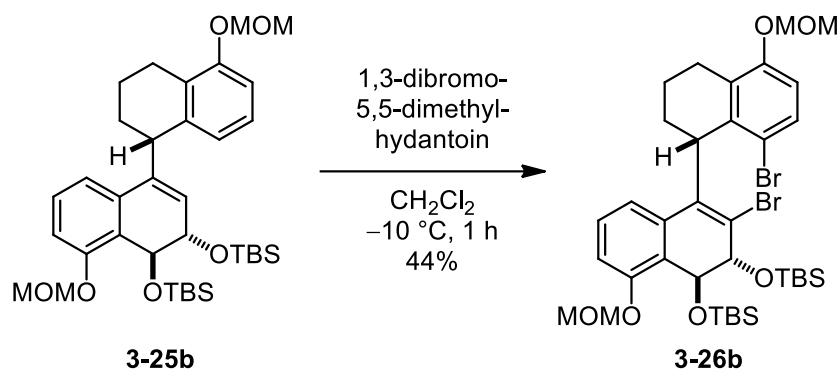
Compound 3-26a



To a solution of the compound **3-25a** (1.65 g, 2.57 mmol) in CH_2Cl_2 (49.5 mL) was added 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (2.21 g, 7.72 mmol) at -10 °C. After stirring for an hour, the reaction was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and NaHCO_3 aqueous solution (9 mL, 9 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 (20 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 20:1) to yield the compound **3-26a** as a yellow oil (1.12 g, 1.40 mmol, 54%). Compound **3-26a** exists as 1:1 mixture of atropisomers between C12b and C12c. These isomers could not be distinguished with NMR spectra. R_f value : 0.21 (*n*-hexane:EtOAc = 20:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 7.51 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.2$ & 7.9 Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 10.5$ & 7.7 Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 5.9$ & 5.6 Hz), 4.39 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.20-3.13 (1H, m), 2.82-2.71 (2H, m), 2.67-2.59 (1H, m), 2.41-2.33 (1H, m), 2.11-2.04 (1H, m), 2.00-1.92 (1H, m), 1.91-1.80 (3H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 0.87 (9H, s), 0.83 (9H, s), 0.76 (9H, s), 0.72 (9H, s), 0.21 (3H, s), 0.15 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (3H, s), -0.03 (3H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 155.4, 155.3, 153.9, 153.5, 139.0, 139.0,

139.0, 138.9, 137.2, 135.6, 132.3, 131.9, 131.2, 130.3, 129.7, 128.7, 127.6, 126.9, 125.1, 124.4, 121.6, 118.5, 118.2, 117.7, 113.4, 112.9, 112.9, 112.9, 94.7, 94.7, 94.5, 94.3, 80.7, 79.1, 67.3, 66.4, 56.1, 56.0, 56.0, 55.9, 45.9, 41.8, 28.6, 28.5, 26.0(3C), 25.7(3C), 25.6(3C), 25.6(3C), 24.6, 24.4, 22.2, 19.6, 18.1, 18.0, 18.0, 17.9, -4.1, -4.1, -4.4, -4.7, -4.7, -4.9, -5.0, -5.0; HRMS(ESI) (m/z): calcd for C₃₆H₅₄NaO₆Si₂Br₂ [M+Na]⁺, 819.1718; found 819.1715; IR (cm⁻¹, thin film, KBr): 2929, 1571, 1453, 1246, 1155, 1081, 1006.

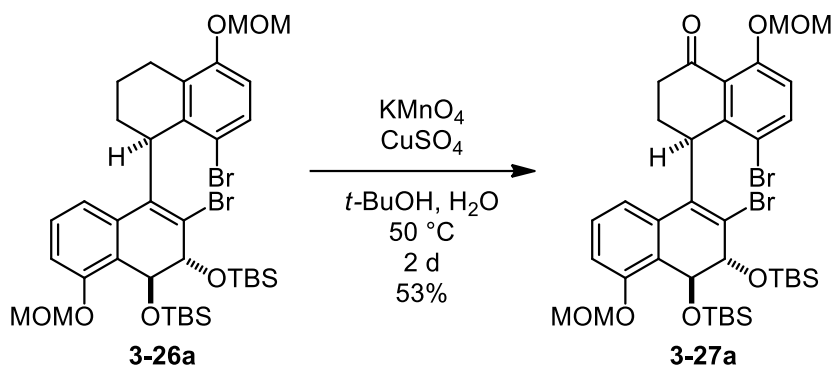
Compound 3-26b



According to the same procedure above, the corresponding compound **3-26b** (42.2 mg, 53.0 μmol, 44 %, as a colorless oil) was obtained from the compound **3-25b** (77.3 mg, 0.121 mmol). Compound **3-26b** exists as 1:1 mixture of atropisomers between C12b and C12c. These isomers could not be distinguished with NMR spectra. *R_f* value : 0.21 (*n*-hexane:EtOAc = 20:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.33 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.26-7.21 (2H, m), 7.10 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.07 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.21-5.18 (3H, m), 5.16 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 4.92 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.76 (1H, dd, *J* = 7.2 & 6.9 Hz), 4.41 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 4.34 (1H, dd, *J* = 8.5 & 7.4 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 3.49 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.01-2.94 (1H, m), 2.90-2.83 (1H, m), 2.74-2.66 (1H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 2.02-1.95 (1H, m), 1.86-1.78 (1H, m), 1.76-1.56 (3H, m), 0.84 (9H, s), 0.84 (9H, s), 0.75 (9H, s), 0.75 (9H, s), 0.17 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.01 (3H, s), -0.07 (3H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 155.5, 155.1, 153.9, 153.1, 139.4, 139.1, 139.1, 138.0, 136.6, 135.0, 132.4, 131.1, 130.7, 130.0, 128.8, 128.5, 127.2, 125.2, 123.6, 122.7, 118.4, 177.7, 117.7, 116.2, 113.2, 113.1, 113.1, 112.8, 94.6, 94.6, 94.5, 94.5, 80.1, 78.8, 67.2, 66.5, 56.1, 56.0, 56.0, 55.9, 46.4, 42.6, 29.8, 29.4, 25.9(3C), 25.6(3C), 25.6(3C), 25.6(3C), 24.3, 24.0, 21.3, 20.7, 18.1, 18.0, 18.0, 17.9, -4.1, -4.1, -4.4, -4.7, -4.8, -4.9, -4.9, -5.0; HRMS(ESI) (m/z): calcd

for $C_{36}H_{54}NaBr_2Si_2O_6$ $[M+Na]^+$, 819.1718; found 819.1716; IR (cm^{-1} , thin film, KBr): 2929, 2856, 1571, 1454, 1247, 1155, 1081, 1043, 1006, 836, 776.

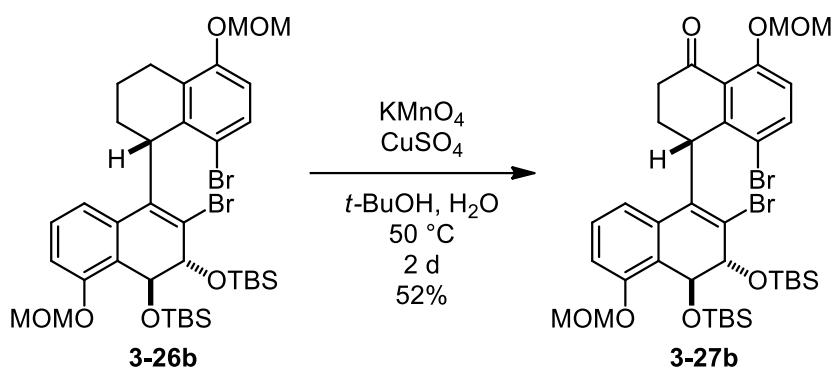
Compound 3-27a



To a solution of the compound **3-26a** (1.90 g, 2.38 mmol) in *tert*-BuOH (95 mL) and H_2O (19 mL) was added $CuSO_4$ (759 mg, 4.78 mmol) and $KMnO_4$ (5.64 g, 35.7 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated to 50 °C. After stirring for 2 days, the reaction was quenched with saturated $Na_2S_2O_3$ aqueous solution (30 mL). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite[®] and evaporated *in vacuo*. EtOAc was added to the resulting mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL \times 3). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 5:1) to yield the compound **3-27a** as a colorless oil (1.03 g, 1.27 mmol, 53%). Compound **3-27a** exists as 1:1 mixture of atropisomers between C12b and C12c. These isomers could not be distinguished with NMR spectra. R_f value : 0.29 (*n*-hexane:EtOAc = 6:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ (ppm) 7.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.44-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 8.2$ & 7.9 Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.32 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.86 (1H, dd, $J = 10.8$ & 6.7 Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 5.4$ & 3.8 Hz), 4.40 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.52 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.44 (3H, s), 2.90 (1H, ddd, $J = 15.9$, 13.1, & 4.1 Hz), 2.81 (1H, ddd, $J = 14.6$, 13.3, & 4.9 Hz), 2.72 (1H, dt, $J = 13.1$ & 3.7 Hz), 2.70-2.63 (1H, m), 2.47 (1H, ddd, $J = 15.9$, 5.4, & 3.8 Hz), 2.36-2.25 (2H, m), 2.14-2.08 (1H, m), 0.87 (9H, s), 0.82 (9H, s), 0.75 (9H, s), 0.71 (9H, s), 0.21 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (3H, s), -0.02 (3H, s); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ (ppm) 197.3, 197.3, 157.2, 155.6, 155.6, 155.5, 145.6, 144.6, 138.6, 137.6, 137.4,

137.4, 134.9, 133.5, 131.7, 129.0, 128.1, 127.8, 127.5, 126.8, 125.2, 124.1, 122.6, 118.2, 117.9, 117.7, 117.2, 116.6, 113.8, 113.3, 95.7, 95.6, 94.7, 94.4, 80.6, 79.0, 67.3, 66.2, 56.5, 56.5, 56.0, 56.0, 46.5, 42.5, 40.5, 37.2, 27.5, 26.9, 25.9(3C), 25.6(3C), 25.6(3C), 25.5(3C), 18.1, 18.0, 17.9, 17.9, -4.1, -4.2, -4.4, -4.7, -4.7, -4.9, -5.0, -5.0; HRMS(FAB) (m/z): calcd for C₃₆H₅₂NaBr₂Si₂O₇ [M+Na]⁺, 833.1511; found 833.1526; IR (cm⁻¹, thin film, KBr): 2954, 2929, 2856, 1697, 1573, 1256, 1154, 1082, 836, 777.

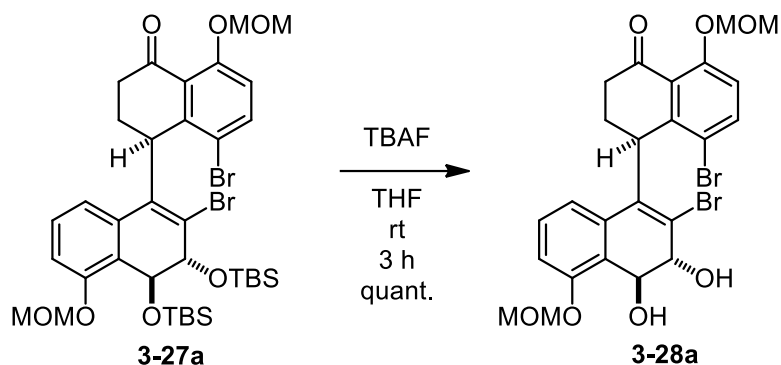
Compound 3-27b



According to the same procedure above, the corresponding compound **3-27b** (180 mg, 0.222 mmol, 52 %, as a colorless oil) was obtained from the compound **3-26b** (343 mg, 0.429 mmol). Compound **3-27b** exists as 1:1 mixture of atropisomers between C12b and C12c. These isomers could not be distinguished with NMR spectra. *R_f* value : 0.29 (*n*-hexane:EtOAc = 6:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.66 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.74 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 5.88 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.32-5.21 (5H, m), 5.19 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.01 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 4.96 (1H, br), 4.92 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 4.58 (1H, t, *J* = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 4.16 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 3.52 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.44 (3H, s), 2.94-2.85 (1H, m), 2.74-2.58 (2H, m), 2.56-2.42 (3H, m), 2.38-2.30 (1H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 0.84 (9H, s), 0.84 (9H, s), 0.73 (9H, s), 0.73 (9H, s), 0.17 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.01 (3H, s), -0.05 (3H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 197.1, 196.9, 156.8, 155.8, 155.6, 155.2, 145.8, 145.4, 138.3, 137.5, 136.5, 136.2, 135.8, 134.6, 128.9, 128.8, 128.4, 128.0, 126.8, 124.7, 124.0, 123.8, 117.9, 117.6, 117.5, 117.3, 117.2, 116.0, 113.7, 113.6, 95.8, 95.5, 94.6, 94.5, 80.1, 78.7, 67.0, 66.4, 56.5, 56.5, 56.0, 56.0, 46.8, 43.1, 38.7, 38.2, 28.9, 27.7, 25.9(3C), 25.6(3C), 25.6(3C), 25.5(3C), 18.1, 17.9, 17.9, 17.8, -4.1, -4.2, -4.4, -4.7, -4.8, -4.9, -4.9, -5.1; HRMS(ESI) (m/z): calcd for C₃₆H₅₂NaBr₂Si₂O₇ [M+Na]⁺, 833.1511; found 833.1502; IR (cm⁻¹, thin film, KBr): 2955, 2929,

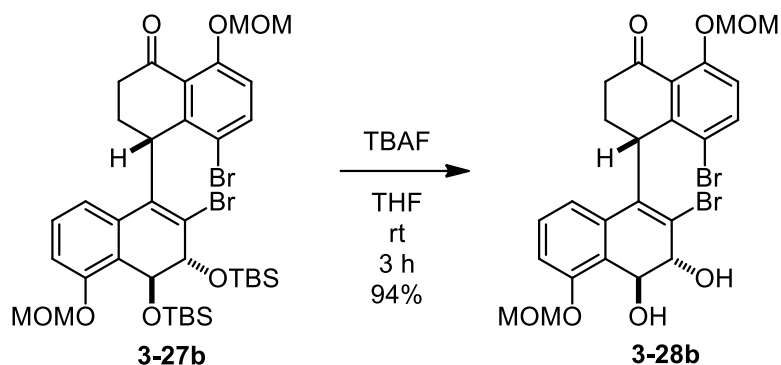
2856, 1645, 1573, 1448, 1257, 1154, 1074, 1083, 857, 878, 778.

Compound 3-28a



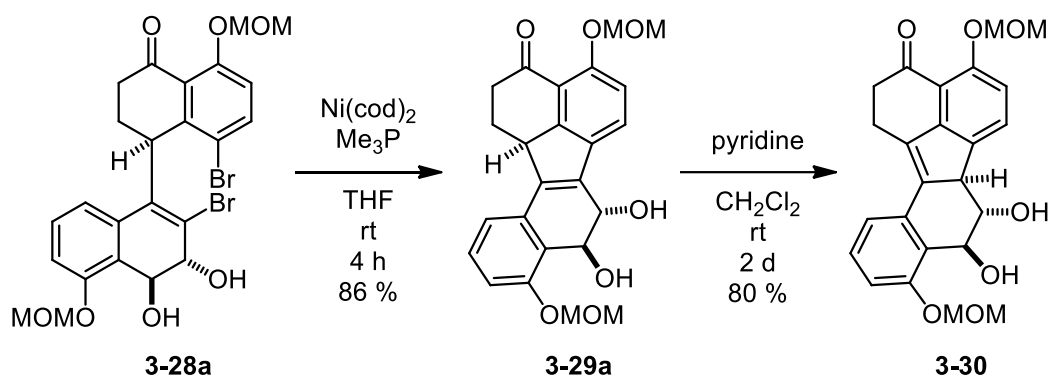
To a solution of the compound **3-27a** (2.6 mg, 3.20 μmol) in THF (260 μL) was added TBAF (16 μL , 16.0 μmol ; 1.0 M in THF) at room temperature. After stirring for 3 hours, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:3) to yield the compound **3-28a** as a white powder (1.9 mg, 3.20 μmol , quant.). Compound **3-28a** exists as 5:1 mixture of atropisomers between C12b and C12c. R_f value : 0.31 (*n*-hexane:EtOAc = 1:2); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): (major isomer) δ (ppm) 7.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 8.2$ & 7.9 Hz), 6.42 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.15 (1H, dd, $J = 8.5$ & 2.4 Hz), 4.91 (1H, dd, $J = 10.9$ & 6.5 Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 7.2$ & 2.4 Hz), 3.52 (3H, s), 3.48 (3H, s), 2.88-2.72 (3H, m), 2.37-2.28 (1H, m), 2.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 1.90 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): (major isomer) δ (ppm) 196.8, 156.1, 155.9, 144.0, 138.7, 137.8, 130.1, 129.4, 128.0, 127.0, 123.5, 119.0, 116.9, 116.2, 114.9, 95.5, 94.8, 77.3, 66.2, 56.6, 56.4, 46.2, 40.2, 26.5; HRMS(FAB) (m/z): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 582.9962; found 582.9965; IR (cm^{-1} , thin film, KBr): 3446, 2934, 1688, 1571, 1450, 1257, 1152, 1019, 948.

Compound 3-28b



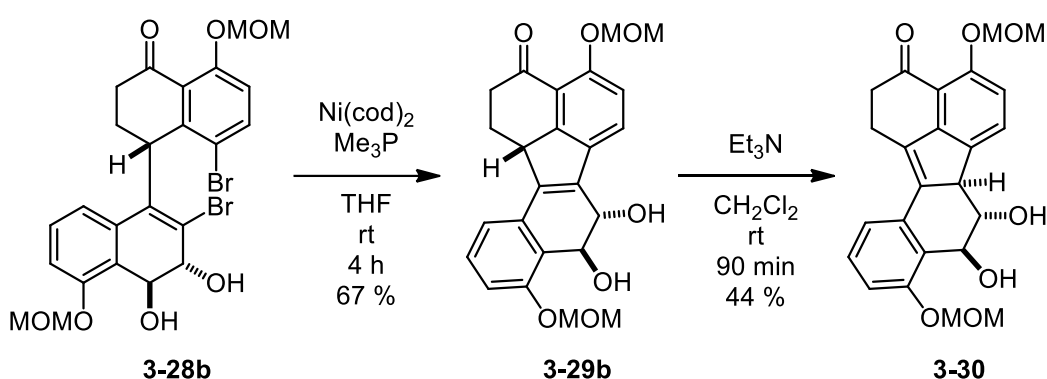
According to the same procedure above, the compound **3-28b** (63.2 mg, 0.108 mmol, 94 %, as a white powder) was obtained from the compound **3-27b** (93.2 mg, 0.115 mmol). Compound **3-28b** exists as 5:1 mixture of atropisomers between C12b and C12c. R_f value : 0.31 (*n*-hexane:EtOAc = 1:2); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): (major isomer) δ (ppm) 7.58 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J = 9.3$ & 1.8 Hz), 4.61 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.39 (1H, brs), 3.52 (3H, s), 3.52 (3H, s), 2.91-2.83 (1H, m), 2.79-2.63 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.29 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 2.01 (1H, d, $J = 4.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): (major isomer) δ (ppm) 196.3, 156.2, 155.9, 144.7, 138.2, 137.9, 134.7, 130.3, 128.7, 123.2, 122.6, 117.2, 116.3, 116.1, 115.3, 95.7, 94.9, 78.4, 66.1, 56.6, 56.4, 42.9, 39.1, 27.2; HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaO}_7\text{Br}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 604.9781; found 604.9780; IR (cm^{-1} , thin film, KBr): 3435, 2936, 1686, 1573, 1451, 1255, 1151, 1062, 1034, 950, 751.

Compound 3-30



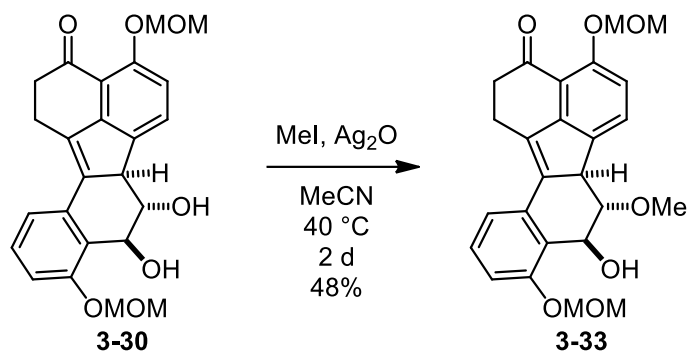
From **3-28a**: To a solution of the compound **3-28a** (9.8 mg, 16.8 μmol) in THF (490 μL) was added Me_3P (134 μL , 134.2 μmol ; 1.0 M in THF) and $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (18.5 mg, 67.1 μmol) at room temperature. After stirring for 4 hours, the reaction mixture was quenched with H_2O (0.7 mL).

EtOAc (1.5 mL) was added to the resulting mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted EtOAc (0.7 mL×7). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (CHCl₃:EtOAc = 1:1) to yield the compound **3-29a** as a colorless solid (6.1 mg, 14.4 μmol, 86%). This product was immediately used for the next step. To a solution of the cyclization product (4.1 mg, 9.66 μmol) in CH₂Cl₂ (410 μL) was added pyridine (20.5 μL) at room temperature. After stirring for 2 days, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:4) to yield the compound **3-30** as a white powder (3.3 mg, 7.77 μmol, 80%).



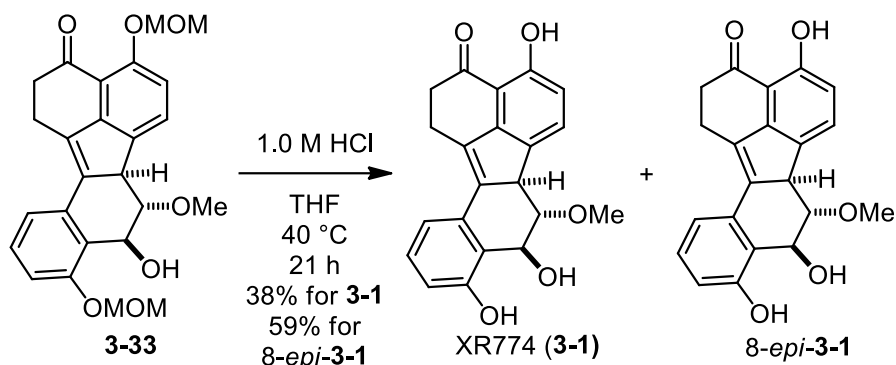
From **3-28b**: According to the same procedure above, the compound **3-29b** (15.6 mg, 36.8 μmol, 67 %, as a pale yellow solid) was obtained from the compound **3-28b** (32.0 mg, 54.8 μmol). This product was immediately used for the next step. To a solution of the cyclization product (9.0 mg, 21.2 μmol) in CH₂Cl₂ (2.00 mL) was added Et₃N (100 μL, 0.716 mmol) at room temperature. After stirring for 90 minutes, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:4) to yield the compound **3-30** as a white powder (4.0 mg, 9.42 μmol, 44%). *R_f* value : 0.20 (*n*-hexane:EtOAc = 1:4); mp : 177-178 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 7.72 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.32 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.81 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 5.28 (2H, s), 5.24 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 5.00 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.86 (1H, dd, *J* = 7.1 & 5.0 Hz), 3.51 (1H, dt, *J* = 12.0 & 2.5 Hz), 3.42 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.25-3.09 (2H, m), 3.18 (1H, ddd, *J* = 12.0, 7.1, & 6.5 Hz), 2.79 (1H, ddd, *J* = 15.5, 10.5, & 7.1 Hz), 2.65 (1H, ddd, *J* = 15.5, 6.6, & 5.2 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ (ppm) 195.1, 156.4, 154.4, 151.7, 139.4, 137.2, 132.8, 131.1, 130.6, 129.4, 128.7, 119.0, 117.6, 114.1, 113.4, 95.3, 94.0, 77.5, 73.0, 56.03, 56.01, 54.6, 23.0. One peak at C2 position overlapped with the solvent peak; HRMS(FAB) (*m/z*): calcd for C₂₄H₂₄NaO₇ [M+Na]⁺, 447.1420; found 447. 1392; IR (cm⁻¹, thin film KBr): 3346, 2905, 1680, 1580, 1469, 1338, 1153, 1058.

Compound 3-33



To a solution of the compound **3-30** (20.2 mg, 47.6 μmol) in MeCN (10.1 mL) was added MeI (505 μL) and Ag_2O (152 mg) at room temperature. The reaction mixture was heated to 40 $^\circ\text{C}$. After stirring for 2 days, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®] and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield the compound **3-33** as a yellow syrup (10.1 mg, 23.8 μmol , 48%). R_f value: 0.28 (*n*-hexane:EtOAc = 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 7.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J = 7.1$ Hz & 2.0 Hz), 4.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.59 (1H, dt, $J = 12.3$ & 2.3 Hz), 3.56 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.36-3.24 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J = 12.3$ & 7.1 Hz), 2.90-2.79 (2H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 195.9, 155.9, 155.2, 151.9, 138.4, 136.7, 132.8, 132.0, 130.6, 128.9, 128.1, 119.7, 118.0, 113.5, 113.4, 95.5, 94.6, 86.7, 74.4, 60.7, 56.6, 56.5, 53.3, 39.5, 23.5; HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 461.1571; found 461.1568; IR (cm^{-1} , thin film KBr): 3455, 2904, 2828, 1680, 1585, 1468, 1341, 1245, 1154, 1054, 1027, 980, 923.

XR774 (3-1) and 8-*epi*-3-1



To a solution of the compound **3-33** (6.2 mg, 14.1 μmol) in THF (310 μL) was added 1.0 M HCl (155 μL) at room temperature. The reaction mixture was heated to 40 °C. After stirring for 21 hours, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 aqueous solution (0.7 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted EtOAc (1.0 mL \times 4). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield XR774 (**3-1**) as a yellow powder (1.9 mg, 5.36 μmol , 38%) and 8-*epi*-**3-1** as a yellow solid (2.9 mg, 8.32 μmol , 59%).

From 8-*epi*-**3-1**. To a solution of 8-*epi*-**3-1** (1.5 mg, 4.28 μmol) in THF (150 μL) was added 1.0 M HCl (75 μL) at room temperature. The reaction mixture was heated to 40 °C. After stirring for a day, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 aqueous solution (0.5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted EtOAc (1.0 mL \times 4). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield XR774 (**3-1**) as a yellow powder (0.6 mg, 1.7 μmol , 40%) and 8-*epi*-**3-1** as a yellow solid (0.7 mg, 2.0 μmol , 47%). Recrystallization of 8-*epi*-**3-1** from *n*-hexane/EtOAc afforded a yellow crystalline solid. 8-*epi*-**3-1**: R_f value : 0.27 (*n*-hexane:EtOAc = 2:1); mp. 194 °C (dec.); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 10.70 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.0$ & 0.9 Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.0$ & 0.9 Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 8.3$ & 4.0 Hz), 3.67 (1H, dt, $J = 12.0$ & 2.3 Hz), 3.62 (3H, s), 3.44-3.25 (2H, m), 3.31 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 12.0$ & 8.3 Hz), 2.93-2.86 (2H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ (ppm) 201.7, 159.4, 157.2, 150.8, 139.6, 132.7, 132.29, 132.27, 130.7, 129.8, 120.4, 118.0, 116.8, 113.3, 112.4, 88.1, 75.5, 60.9, 54.1, 36.4, 22.8; HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 373.1046; found 373.1047; IR (cm^{-1} , thin film KBr): 3286, 2925, 1636, 1456, 1348, 1230, 1018. The relative configuration of 8-*epi*-**3-1** was determined by X-ray crystallography (Figure S6).

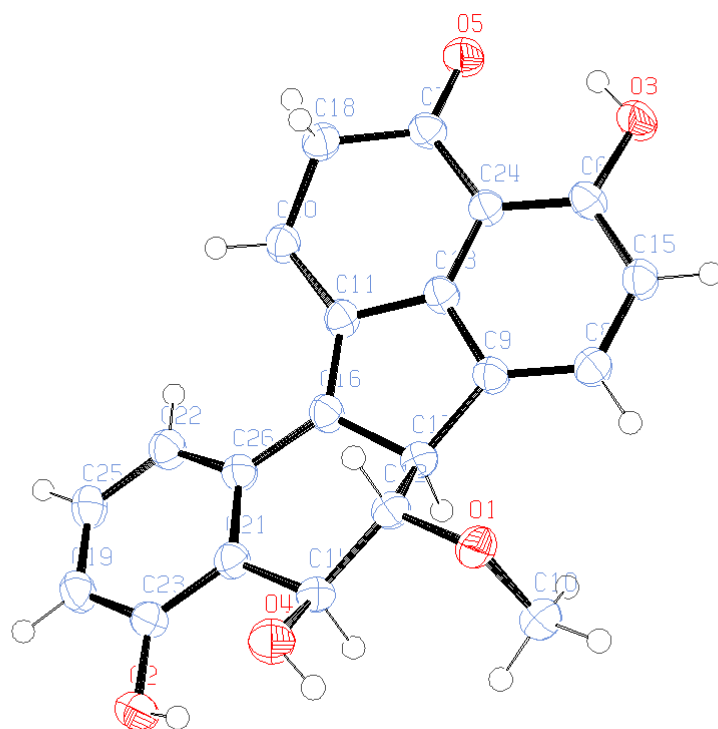
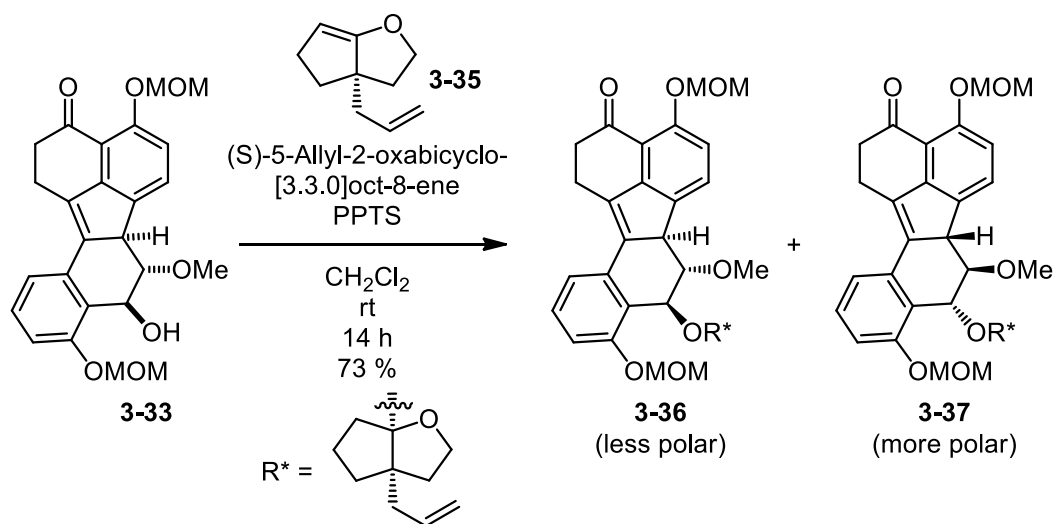


Figure S6. ORTEP drawing of 8-*epi*-3-1 with 50% probability ellipsoids

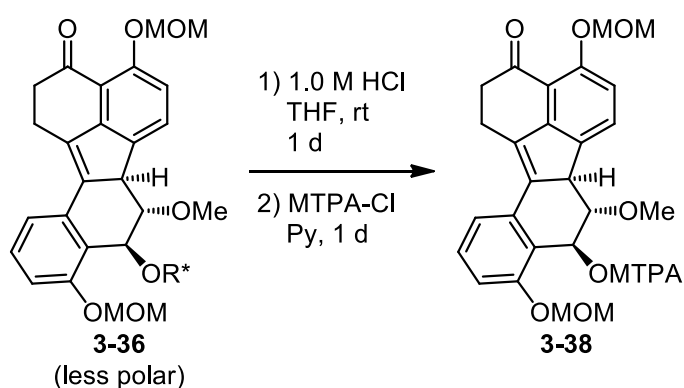
Compound 3-36



To a solution of compound **3-33** (19.9 mg, 45.4 μmol) in CH_2Cl_2 (995 μL) was added (S)-5-allyl-2-oxabicyclo-[3.3.0]oct-8-ene (69.6 μL , 454 μmol) and PPTS (5.7 mg, 22.7 μmol) at

room temperature. After stirring for 14 hours, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aqueous solution (500 μL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted CHCl₃ (300 μL×4). The combined organic layer was dried with Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 2:1) to yield the compound **3-36** and **3-37** as a pale yellow syrup (19.6 mg, 33.1 μmol, 73%, dr = 1:1). Compound **3-36** and **3-37** were further separated by repeating silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 2:1) to afford the compound **3-36** as a colorless oil (9.7 mg, 16.3 μmol, 36%). *R_f* value : 0.22 (*n*-hexane:EtOAc = 2:1); [α]_D²³ -81.6 (*c* 0.22, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) 7.53 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz & 7.5 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.52 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 5.31 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.30-5.22 (1H, m), 5.27 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.26 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.69-4.66 (1H, m), 4.60-4.55 (1H, m), 4.13 (1H, dd, *J* = 3.0 & 2.1 Hz), 3.63-3.61 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.43 (1H, td, *J* = 8.0 & 3.8 Hz), 3.29-3.22 (1H, m), 3.03-2.97 (1H, m), 2.91 (1H, ddd, *J* = 8.5, 8.0, & 7.2 Hz), 2.81-2.70 (2H, m), 2.23-2.17 (1H, m), 1.53-1.24 (9H, m); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ (ppm) 196.2, 155.7, 154.7, 151.8, 142.1, 137.5, 136.3, 135.6, 129.3, 128.9, 128.3, 127.5, 119.0, 117.8, 117.6, 116.4, 114.4, 112.8, 95.5, 95.3, 79.6, 65.6, 65.3, 56.9, 56.4, 56.1, 55.3, 54.5, 39.9, 39.5, 38.6, 36.3, 34.7, 22.1, 21.5; HRMS(ESI) (*m/z*): calcd for C₃₅H₄₀NaO₈ [M+Na]⁺, 611.2615; found 611.2614; IR (cm⁻¹, thin film KBr): 2956, 1683, 1468, 1338, 1248, 1153, 1099, 1042, 983, 918.

MTPA ester **3-38**

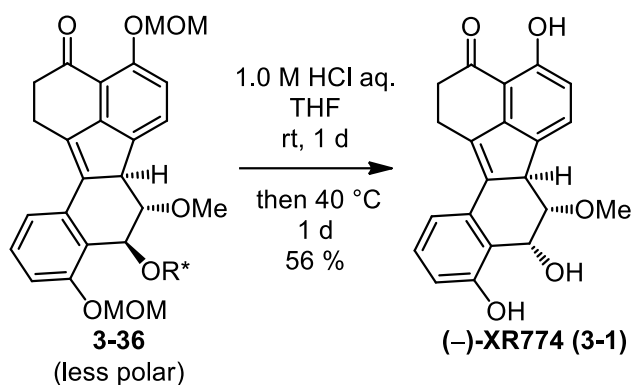


R-MTPA ester 3-38a. To a solution of compound **3-36** (1.5 mg, 2.55 μmol) in THF (150 μL) was added 1.0 M HCl (75 μL) at room temperature. After stirring for a day, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aqueous solution (0.3 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted EtOAc (0.1 mL×4). The combined organic

layer was concentrated *in vacuo*. Then the resulting residue was filtered through a short column of silica gel to afford the compound **3-33** as a yellow syrup (0.2 mg). To a solution of the compound **3-33** (0.2 mg, 0.46 μmol) in pyridine (100 μL) was added (+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenyl acetyl chloride (2.1 μL , 11.4 μmol) at room temperature. After stirring for a day, the reaction mixture was quenched with MeOH (0.1 mL). The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield the corresponding *R*-MTPA ester **3-38a** as a pale yellow syrup (0.2 mg, 0.31 μmol , 67%). R_f value : 0.23 (*n*-hexane:EtOAc = 2:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 7.69-7.63 (2H, m), 7.42-7.37 (4H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 8.1$ & 0.9 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.31 (2H, s), 5.30 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.16 (1H, t, $J = 3.0$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.56-3.54 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.35-3.26 (2H, m), 2.87 (1H, ddd, $J = 15.4, 10.1,$ & 7.4 Hz), 2.79 (1H, ddd, $J = 15.4, 6.4,$ & 5.3 Hz); HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NaO}_9\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 677.1969; found 677.1967.

S-MTPA ester 3-38b. To a solution of compound **3-36** (1.4 mg, 2.38 μmol) in THF (140 μL) was added 1.0 M HCl (70 μL) at room temperature. After stirring for a day, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 aqueous solution (0.3 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted EtOAc (0.1 mL \times 4). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. Then the resulting residue was filtered through a short column of silica gel to afford the compound **3-33** as a yellow syrup (0.3 mg). To a solution of the compound **3-33** (0.3 mg, 0.68 μmol) in pyridine (150 μL) was added (-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenyl acetyl chloride (3.2 μL , 17.1 μmol) at room temperature. After stirring for a day, the reaction mixture was quenched with MeOH (0.1 mL). The resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield the corresponding *S*-MTPA ester **3-38b** as a pale yellow syrup (0.2 mg, 0.31 μmol , 45%). R_f value : 0.23 (*n*-hexane:EtOAc = 2:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) 7.66-7.63 (2H, m), 7.46-7.42 (4H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 7.0$ & 2.3 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.32 (2H, s), 5.18 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 2.8$ & 2.6 Hz), 3.80 (1H, dt, $J = 2.8$ & 2.6 Hz), 3.56 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.50-3.47 (1H, m), 3.37-3.32 (1H, m), 2.89 (1H, ddd, $J = 15.5, 9.7,$ & 7.7 Hz), 2.81 (1H, ddd, $J = 15.5, 6.4,$ & 5.3 Hz); HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NaO}_9\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 677.1969; found 677.1967.

(-)-XR774 (3-1)



To a solution of compound **3-36** (6.0 mg, 10.2 μmol) in THF (120 μL) was added 1.0 M HCl (60 μL) at room temperature. After stirring for a day, the reaction mixture was heated to 40 °C. After stirring for a day, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 aqueous solution (0.5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted EtOAc (1.0 mL \times 4). The combined organic layer was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:1) to yield the (-)-XR774 (**3-1**) as a yellow powder (2.0 mg, 5.70 μmol , 56%). R_f value : 0.38 (*n*-hexane:EtOAc = 1:4); $[\alpha]_D^{23}$ -107 (*c* 0.16, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 10.6 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.0 & 1.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.0 & 1.0 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.12 (1H, s), 5.40 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.99 (1H, dt, J = 11.9 & 2.4 Hz), 3.56 (3H, s), 3.43-3.24 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J = 11.9 & 4.2 Hz), 3.22 (1H, d, J = 1.5 Hz) 2.96-2.80 (2H, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 201.7, 159.1, 156.5, 150.8, 139.8, 133.1, 132.9, 132.8, 131.3, 130.1, 122.8, 118.5, 116.1, 113.4, 112.3, 81.9, 63.8, 58.0, 49.5, 36.4, 22.8; HRMS(ESI) (m/z): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 373.1046; found 373.1046; IR (cm^{-1} , thin film KBr): 2924, 1641, 1575, 1466, 1347, 1227, 1093.

参考文献

第1章、第2章 芳香族炭化水素受容体リガンドFICZの効率的合成

- 1) Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2008**, 38, 4525.
- 2) Janosik, T.; Wahlstroem, N.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9159.
- 3) Vlasselaer, M.; Dehaen, W. *Molecules* **2016**, 21, 785.
- 4) Sanchez, C.; Mendez, C.; Salas, J. A. *J. Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 1007.
- 5) Ōmura, S.; Iwai, Y.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 273.
- 6) 独立行政法人科学技術振興機構、福山透、インドロカルバゾールの製造方法、特開2007-56031、2007-03-08.
- 7) Link, J. T.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 552.
- 8) Moody, C. J.; Rahimtoola, K. F.; Porter, B.; Ross, B. C. *J. Org. Lett.* **1992**, 57, 2105.
- 9) Irlinger, B.; Bartsch, A.; Kraemer, H. -J.; Mayser, P.; Steglich, W. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, 88(6), 1472.
- 10) Rannung, A.; Rannung, U.; Rosenkranz, H.S.; Wingvist, L.; Agurell, E.; Grafstrom, A.-K. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 15422.
- 11) Rannung, A.; Rannung, U.; Sjöberg, U.; Li, H.; Westerholm, R.; Bergman, J. *J. Biol. Chem.* **1995**, 2, 841.
- 12) Okudaira N.; Iijima, K.; Koyama, T.; Minemoto, Y.; Kano, S.; Mimori, A.; Ishizaka, Y.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, 107, 18487.
- 13) (a) Esser, C.; Rannug, A.; Stockinger, B. *Trends Immunol.* **2009**, 30, 447.
(b) Minh, S. D.; Below, S.; Muller, C.; Hildebrandt, J. -P. *Toxicology in vitro* **2008**, 22, 1935.
- 14) Shi, H.; Yuan, J.; Wu, X.; Dong, X.; Fang, L.; Miao, Y.; Wang, H.; Cheng, F.; *New J. Chem.* **2014**, 38, 2368.
- 15) Stanislovaityte, E.; Simokaitiene, J.; Jankauskas, V.; Grazulevicius, J.V. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6303.
- 16) Kutschy, P.; Suchy, M.; Andreani, A.; Dzurilla, M.; Kováčik, V.; Alföldi, J.; Rossi, M.; Gramatová, M. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 9029.
- 17) Tholander, J.; Bergman, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1619.
- 18) Tholander, J.; Bergman, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6243.
- 19) Wahlström, N.; Romero, I.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2593.
- 20) (a) Gu, R.; Hameurlaine, A.; Dehaen, W. *Synlett* **2006**, 1535.
(b) Gu, R.; Hameurlaine, A.; Dehaen, W. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7207.
(c) Deb, M. L.; Bhuyan, P. J. *Synlett* **2008**, 3, 325.

- 21) Chakrabarty, M.; Basak, R.; Ghosh, N.; Harigaya, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1941.
- 22) Shu, D.; Winston-McPherason, G.N.; Song, W.; Tang, W. *Org.Lett.* **2013**, *15*, 4162.
- 23) Tholander, J.; Bergman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6243.
- 24) Hosokawa, S.; Sekiguchi, K.; Enemoto, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6429.
- 25) Suzuki, T.; Inui, M.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3713.
- 26) Bartels, B.; Staver, R.; Weinbrenner, S.; Dnkern, T.; Menge, W. M. P. B.; Christiaans, J. A. M. *PCT Int.Appl.* **2011**, *15*, 523.
- 27) Kutschy, P.; Suchy, M.; Andreani, A.; Dzurilla, M.; Kováčik, V.; Alföldi, J.; Rossi, M.; Gramatová, M. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 9029.
- 28) Inui, M.; Hosokawa, S.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3245.
- 29) Abe, T.; Suzuki, T.; Sekiguchi, K.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9303.
- 30) Shirokawa, S.; Kamiyama, M.; Nakamura, T.; Okada, M.; Nakazaki, A.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604.
- 31) (a) Engqvist, R.; Javaid, A.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2589.
 (b) Pedras, M. S. C.; Montaut, S.; Suchy, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4471.
 (c) Pedras, M. S. C.; Suchy, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2002.
 (d) Majumder, S.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 137.
 (e) Majumder, S.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 762.
- 32) Zaimooku, H.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1656.
- 33) Mortimer, D.; Whiting, M.; Harrity, J. P. A.; Jones, S.; Coldham, I. *Tetrahedron, Letters.* **2014**, *55*, 1255.

第3章 チロシンキナーゼ阻害剤 XR774 の全合成研究

- 1) Wrigley, S. K.; Ainsworth, A. M.; Kau, D. A.; Martin, S. M.; Bahl, S.; Tang, J. S.; Hadrock, D. J.; Rawlins, P.; Sadheghi, R.; Moore, M. *J. Antibiotics* **2001**, *54*, 479.
- 2) Sadeghi, R.; Depledge, P.; Rawlins, P.; Dhanjal, N.; Manic, A.; Wrigley S.; Foxwell B.; Moore, M. *International Immunopharm.* **2001**, *1*, 33.
- 3) Assante, G.; Bava, A.; Nasini, G. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *69*, 718.
- 4) Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Heterocycles* **1998**, *47*, 1067.
- 5) Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Nomura, U.; Wollweber, H.; Hellwig, V.; Fournier, J.; Stadler, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 797.
- 6) Edwards, R. L.; Lockett, H. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1976**, *20*, 2149.
- 7) Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Tanaka, M.; Baumgartner, M.; Stadler, M.; Asakawa, Y. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1869.
- 8) Koyama, K.; Kuramochi, D.; Kinoshita, K.; Takahashi, K. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1489

- 9) Fukai, M.; Tsukada, M.; Suzuki, T.; Sugita, T.; Kinoshita, K.; Takahashi, K.; Shiro, M.; Koyama, K. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 22.
- 10) Tietze, L. F.; Singidi, R. R.; Gericke, K. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939.
- 11) Carlier, P. R.; Lo, K. M.; Lo, M. M. -C.; Lo, P. C. -K.; Lo, C. W. -S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6316.
- 12) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *18*, 734.
- 13) Sugimoto, K.; Tamura, K.; Thda, C.; Toyooka N.; Nemoto, H.; Matsuya, Yuji. *Bioorg. Medicinal Chem.* **2013**, *21*, 4459.
- 14) Fukazawa, Y.; Fujihara, T.; Usui, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *37*, 5621.
- 15) Vervisch, K.; Hooghe, M. D.; Törnroos, K. W.; Kimpe, N. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3308.
- 16) (a) Shono, T.; Terauchi, J.; Kitayama, K.; Takeshima, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8253.
(b) Itoh, K.; Oka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2862.
(c) Gregory, G. B.; Johnson, A. L.; Ripka, W. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1479.
(d) Fuji, K.; Nakano, S.; Fujiwara, E. *Synthesis* **1975**, *4*, 276.
- 17) Wu, Y. -K.; Liu, H. -J.; Zhu, J. -L. *Synlett* **2008**, *4*, 621
- 18) (a) Rice, J. E.; Weyand, E. H.; Geddie, N. G, et al. *Cancer Res.* **1987**, *47*, 6166.
(b) Rice, J. E.; Cai, Z. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*(6), 1415.
- 19) Tatsuta, K.; Furuyama, A.; Yano, T.; Suzuki, Y.; Ogura, T.; Hosokawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4036.
- 20) Shukla, M. R. *Patent WO 2014/033604A1*, **2014**.
- 21) (a) Brown, A. R.; Irving, S. L.; Ramage, R.; Raphy, G. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 11815.
(b) Brown, A. R.; Irving, S. L.; Ramage, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7129.
- 22) (a) Nemoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7785.
(b) Nemoto, H.; Tsutsumi, H.; Yuzawa, S.; Peng, X.; Zhong, W.; Xie, J.; Miyoshi, N.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1667.
- 23) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.

謝辞

本研究の遂行ならびに本論文の執筆にあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました早稲田大学 細川誠二郎准教授に深く感謝いたします。数多くの天然生理活性物質の合成研究に携わる機会を与えて下さり、天然物合成の難しさと同時に奥深さを学ぶことが出来ました。

学部 4 年生の時より有意義な研究テーマを与えて下さり、また多大なる御指導、御鞭撻を賜りました早稲田大学 竜田邦明荣誉フェローに深く感謝申し上げます。

本論文を査読頂き、数々の適切な御指導、御助言を賜りました早稲田大学 中田雅久教授、小柳津研一教授に深く感謝申し上げます。

本論文の作成ならびに審査にあたって有益な御指導、御助言を賜りました早稲田大学 応用化学科の教員の皆様に深く感謝いたします。

化合物の同定にあたり、数々の御協力を頂きました早稲田大学 物性計測センターの皆様に感謝いたします。特に、NMR、MS 測定および計算化学においては杉村夏彦氏、X 線結晶構造解析においては後藤隆弘氏より数々の有益な御助言を賜りました。重ねて御礼申し上げます。

研究を行うにあたり、直接御指導頂きました福田知広博士に深く感謝いたします。FICZ の合成研究ではともに研究に励んだ桶田翔太氏に深く感謝いたします。XR774 の合成研究では先行して有益な成果を残されました林慎也氏、片岡泰裕氏に深く感謝いたします。また、予期せぬテーマ変更にも関わらず研究に打ち込んでくれた米島楓花氏、本化合物の完成までともに研究に励んだ羽山慎一氏に深く感謝いたします。

本論文では述べることはできませんでしたが、cinanthrenol A の合成研究では FICZ 同様精力的に研究を進めてくれた桶田翔太氏、そして全合成を完成してくれた荒牧光紀氏に深く感謝いたします。A-74528 の合成研究では不屈の精神で研究を推進してくれた原地美緒氏、吉野友梨氏の両氏に深く感謝いたします。また、研究室生活を過ごす上で多くの時間を共にした早稲田大学 竜田・細川研究室の先輩、同期、後輩の皆様に心より感謝いたします。

最後に、研究生活を送る上で常に私のことを気遣い支えてくれた父 政美、母 久美子、姉 奈緒美、祖母 敏子、倍子に感謝いたします。

2018 年 2 月 関根 大介

研究業績

論文

- 1) Daisuke Sekine, Shota Okeda, Seiji Hosokawa
“Concise Synthesis of 6-Formylindolo[3,2-*b*]carbazole (FICZ)”
Chem. Lett. **2014**, *43*(12), 1932-1934. doi:10.1246/cl.140843.
- 2) Kuniaki Tatsuta, Daisuke Sekine, Shinichi Hayama, Yasuhiro Kataoka, Shinya Hayashi, Seiji Hosokawa,
“Total Synthesis and Structural Determination of XR774, a Tyrosine Kinase Inhibitor”
J. Org. Chem. **2018**, *accepted*. doi: 10.1021/acs.joc.7b02997