

学位論文 博士（理学）

マダンガミン類の網羅的不斉全合成

2018 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

須藤 貴弘



# 目次

はじめに .....	iii
略語表 .....	iv
緒論	
第一章 マダンガミン類について	
第一節 単離・構造・生物活性および生合成仮説 .....	2
第二節 これまでの合成研究 .....	6
第一項 マダンガミン類の合成研究 .....	6
第二項 マダンガミン D の全合成 .....	12
本論	
第一章 マダンガミン類共通中間体の不斉合成	
第一節 これまでのラセミ合成における問題点と新規不斉合成計画 .....	16
第二節 A 環部の合成 .....	18
第一項 Johnson-Claisen 転位による不斉四級炭素の構築 .....	18
第二項 S <sub>N</sub> 2' 反応による不斉四級炭素の構築 .....	21
第三節 B 環部の合成 .....	26
第一項 ルテニウム触媒を用いた B 環構築 .....	26
第二項 パラジウム触媒を用いた B 環構築 .....	31
第四節 C 環部の合成 .....	34
第五節 E 環部の立体選択的合成 .....	37
第一項 他のグループによるスキップジエン合成の先行例 .....	37
第二項 アレンのヒドロスタニル化反応を経由する E 環部の合成 .....	38
第三項 アレンのヒドロホウ素化-酸化反応を経由する E 環部の合成 .....	42
第六節 第一章のまとめ .....	50
第二章 マダンガミン類の網羅的全合成と生物活性試験	
第一節 マダンガミン C の全合成 .....	53
第二節 マダンガミン E の全合成 .....	55
第三節 マダンガミン D の全合成 .....	58

第四節 マダンガミン A の全合成.....	59
第五節 マダンガミン B の全合成.....	63
第一項 カップリング基質合成の検討.....	63
第二項 メタセシス反応を用いた D 環導入法の検討.....	65
第三項 減炭反応を経由するマダンガミン B の全合成.....	68
第六節 マダンガミン類の生物活性試験.....	74
第七節 第二章のまとめ.....	76
総括.....	79
実験編.....	83
参考文献.....	242
謝辞.....	247

## はじめに

近年、医薬品をはじめ、有機合成により供給が望まれる化合物は分子構造が急激に複雑化している。そのため、工程数の増加・収率低下が問題となっており、実用的な反応や方法論の開発が求められている。特に複雑な天然物を合成するには、これらに加え、効率的な合成ルート設計が重要となる。効率的合成ルートの開拓は、類縁体化合物や非天然型化合物への迅速なアクセスを可能にする。そのため、有機合成化学のみならず、生物化学や創薬化学への波及効果が期待できる。

マダンガミン類は ABCE 環を共通骨格とし、D 環のみが異なる類縁体としてマダンガミン A から E まだが知られている五環性アルカロイドである。マダンガミン A、D はそれぞれ異なるヒトがん細胞に対する細胞毒性を示すことから、マダンガミン類の活性の発現には D 環構造が重要であることが示唆されている。しかし、それら以外の類縁体の生物活性は明らかになっていない。本研究では、マダンガミン類の生物活性と D 環構造との相関の解明を目的とし、マダンガミン類の網羅的合成計画を立案した。実際にマダンガミン類の共通中間体を經由した、効率的なマダンガミン類の網羅的全合成を達成した。また、合成したマダンガミン類について、ヒトがん細胞に対する細胞毒性試験を行ったので、本論文ではその内容について詳述する。

## 略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azo bisisobutyronitrile
aq	aqueous
Ar	aryl (substituted aromatic ring)
AZADOL	2-hydroxy-2-azaadamantane
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
brsm	based on recovered starting material
BT	2-benzothiazolyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalytic
Cbz	benzyloxycarbonyl
CMPI	2-chloro-1-methylpyridinium iodide
cod	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
COMU	1-[(1-(cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminoxy)dimethylaminomorpholino)] uronium hexafluorophosphate
CSA	camphorsulfonic acid
Cy	cyclohexyl
dba	dibenzylideneacetone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
DPPA	diphenylphosphoryl azide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dr	diastereomeric ratio
EDA	ethylenediamine
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
eq.	equivalent

FDPP	pentafluorophenyl diphenylphosphinate
HATU	1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
HMPA	hexamethylphosphoramide
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high-pressure liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectroscopy
h $\nu$	irradiation with light
<i>i</i>	iso
IBX	2-iodoxybenzoic acid
Im	imidazole
IPC	diisopinocampheyl
IR	infrared (spectrum)
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i>	meta
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MPM	<i>p</i> -methoxybenzyl
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
Pin	pinacolato
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
PT	phenyltetrazole
Py	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature

sat.	saturated
SES	2-[(trimethylsilyl)ethyl]sulfonyl
Sia	siamyl: 1,2-dimethylpropyl
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical
Teoc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
Thx	thexyl: 1,1,2-trimethylpropyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
9-BBD	9-borabicyclo[3.3.2]decane

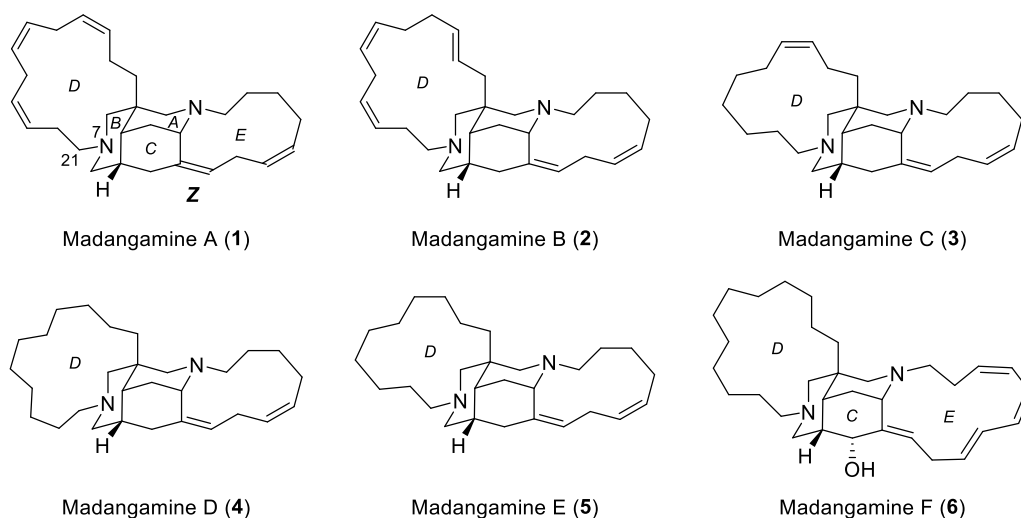
# 緒論

# 第一章 マダンガミン類について

## 第一節 単離・構造・生物活性および生合成仮説

マダンガミン A (1) は 1994 年、ブリティッシュコロンビア大学の Andersen とその共同研究者らによって、パプアニューギニア近海に生息する海綿 : *Xestospongia ingens* から単離・構造決定された五環性アルカロイドである<sup>1,2a</sup> (スキーム 1)。マダンガミン B-E (2-5) については 1998 年、同研究者らにより同生物から単離・構造決定が報告された<sup>2b</sup>。マダンガミン A-E (1-5) は ABCE 環を共通骨格とし、D 環構造のみが異なる類縁体である。構造上の特徴として、3つの六員環が全てイス型配座で縮環した ABC 環、二つの大環状アミン DE 環、また E 環部に三置換 Z オレフィンを含むスキップジエン構造を有している。類縁体どうしがそれぞれ類似構造を有するために純粋なサンプルの単離が難しく、マダンガミン D (4) と E (5) はそれぞれ混合物として報告されている。マダンガミン A-E (1-5) は他のマンザミン型アルカロイドと比較して極めて極性が低いという物性上の特徴があり、ヘキサンなどの低極性溶媒に良く溶解する。これは、C-21 位の水素原子と ABC 環上のアキシアル水素原子との立体反発により C-21 位炭素は B 環においてエクソトリアル配向となり、N-7 位窒素原子の非共有電子対が ABC 環の成す concave 面に入り込んでいるためである。このことは、マダンガミン類の ABC 環が高度に縮環していることを裏付けている。

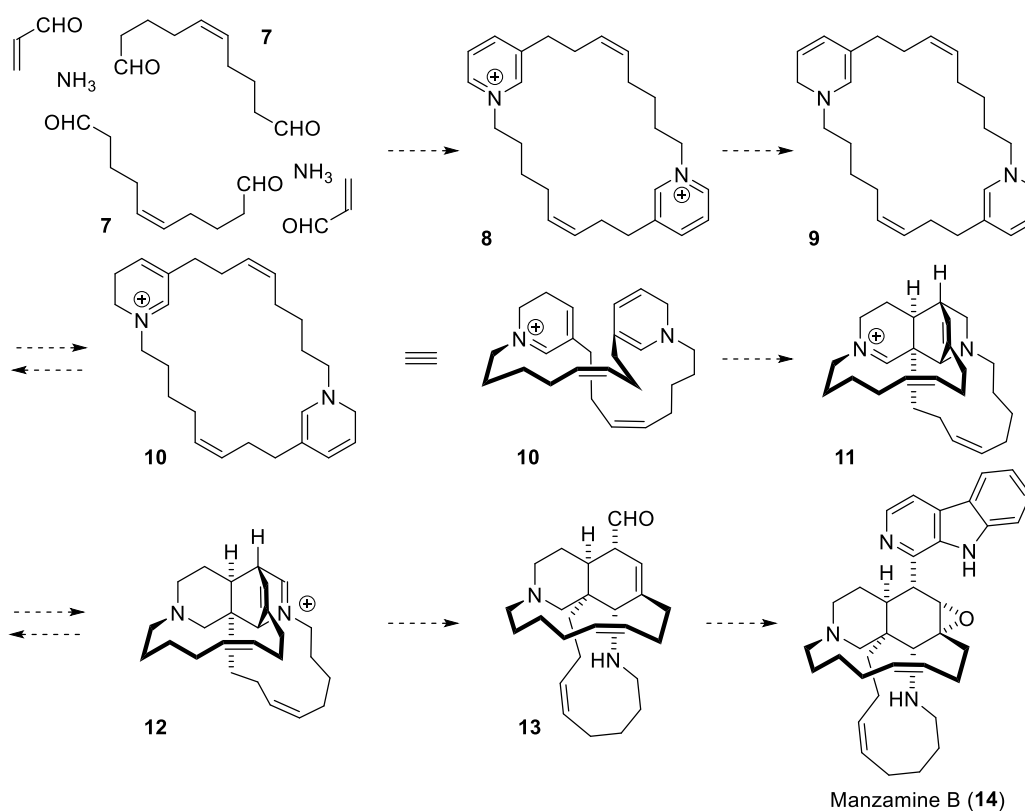
マダンガミン F (6) は 2007 年にサンパウロ大学の Berlinck らによって海綿 : *Pachychalina alcaloidifera* から単離・構造決定された<sup>2c</sup>。マダンガミン F (6) はマダンガミン A-E (1-5) と類似した構造を有するが、C 環部水酸基や E 環部のポリエン構造など、特異な構造を有している。



Scheme 1. マダンガミン類

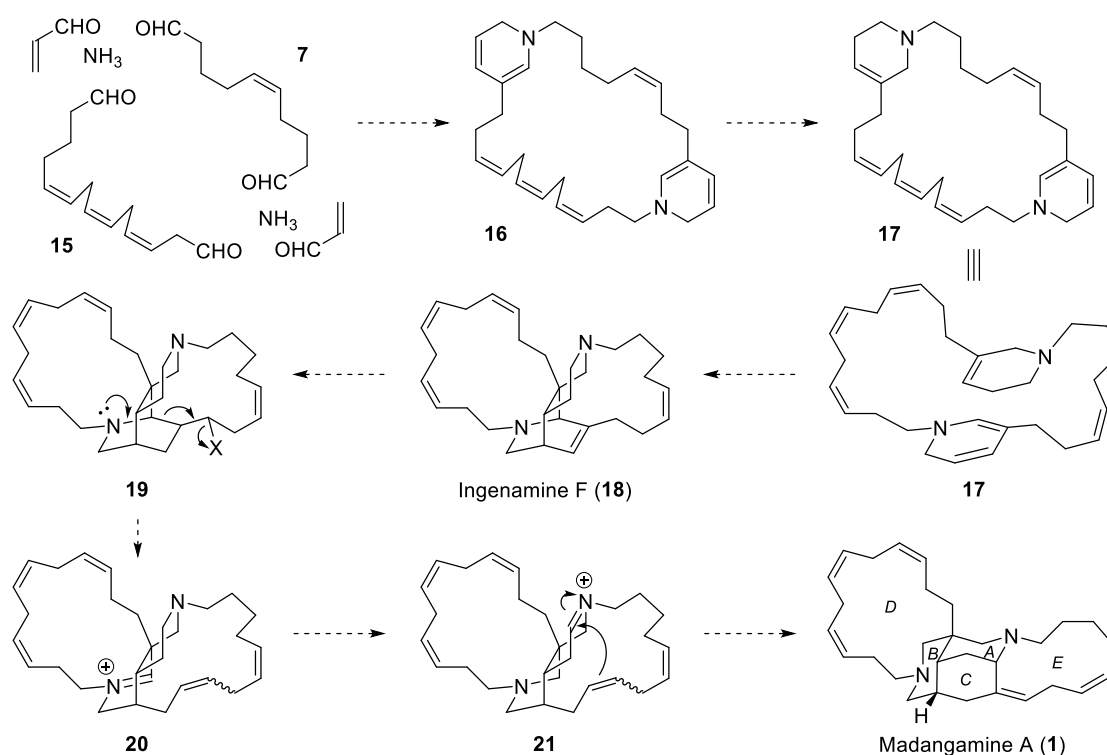
マダンガミン類のうち、マダンガミン A (1)、D (4)、F (6) の生物活性については、それぞれ別の研究者により報告されている。マダンガミン A (1) はマウス白血病細胞株 P388、ヒト肺基底上皮腺癌細胞 A549、ヒトアストロサイトーマ U373、ヒト乳癌細胞 MCF-7 に対する細胞毒性を有する<sup>2a</sup>。マダンガミン D (4) はヒト結腸腺癌細胞 HT29、ヒト膵臓線癌細胞 PSN1 に対する細胞毒性が報告されている<sup>3c</sup>。マダンガミン F (6) については、ヒト多型性神経膠芽腫 SF295、ヒト乳癌細胞 MDA-MB435、ヒト回盲腺癌細胞 HCT8、ヒト前骨髄性白血病細胞 HL60 に活性を示す<sup>2c</sup>。D 環部の構造が異なるだけでマダンガミン A (1)、D (4) の生物活性が異なることから、D 環構造と生物活性の間には相関があることが示唆されている。他のマダンガミン類についても様々な生物活性を有することが期待されるが、天然からの供給量が少ない上、純粋なサンプルの単離が困難なことから、生物活性は報告されていない。そのため、マダンガミン類同士の生物活性を同時に評価して直接的に比較した例は無く、マダンガミン類の生物活性における D 環部の重要性については未解明であった。

マダンガミン類の生合成経路はマンザミン型アルカロイドの生合成を基に推定されている。マンザミン類の生合成経路について、Baldwin らは 3-アルキルジヒドロピリジン誘導体 10 の環化反応を経由するルートを描いている<sup>4a</sup> (スキーム 2)。アンモニア、アクロレイン、脂肪鎖アルデヒド 7 の縮合、還元 (8→9) を経由して得られるイミニウムイオン 10 の分子内 [4+2] 環化付加反応にて 11 が生成する。次に 11 のヒドリド転位で生じるイミニウムイオン 12 の水和で得られるアルデヒド 13 にトリプトファンが縮合してマンザミン B (14) が得られるというものである。



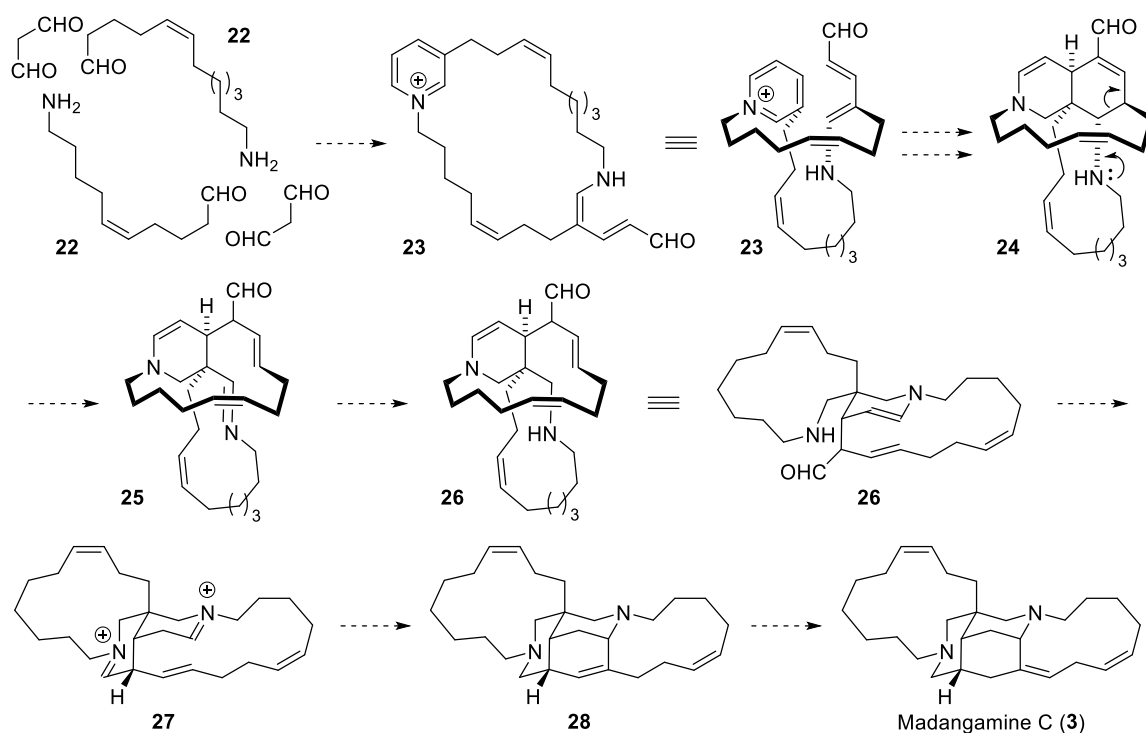
Scheme 2. Baldwin らによるマンザミン B (14) の生合成仮説

スキーム 2 で示したマンザミン類の生合成仮説を基に、Andersen らはマダンガミン類の生合成経路を提唱している<sup>2a</sup> (スキーム 3)。アンモニア、アクロレイン、脂肪鎖アルデヒド **7**、**15** の四成分から **16** を経て誘導される **17** の [4+2] 環化付加により環化体であるインゲナミン F (**18**) が合成される。**18** のアリル位官能基化による **19** の生成、続く環開裂にてイミニウムイオン **20** となる。次に、ヒドリド転位によりイミニウムイオンが移動して **21** となり、**21** の分子内環化を経てマダンガミン A (**1**) が合成されるというものである。なお、中間体であるインゲナミン F (**18**) はマダンガミン類が単離された海綿と同種の海綿: *Xestospongia ingens* から Andersen らによって単離されている<sup>4b</sup>。



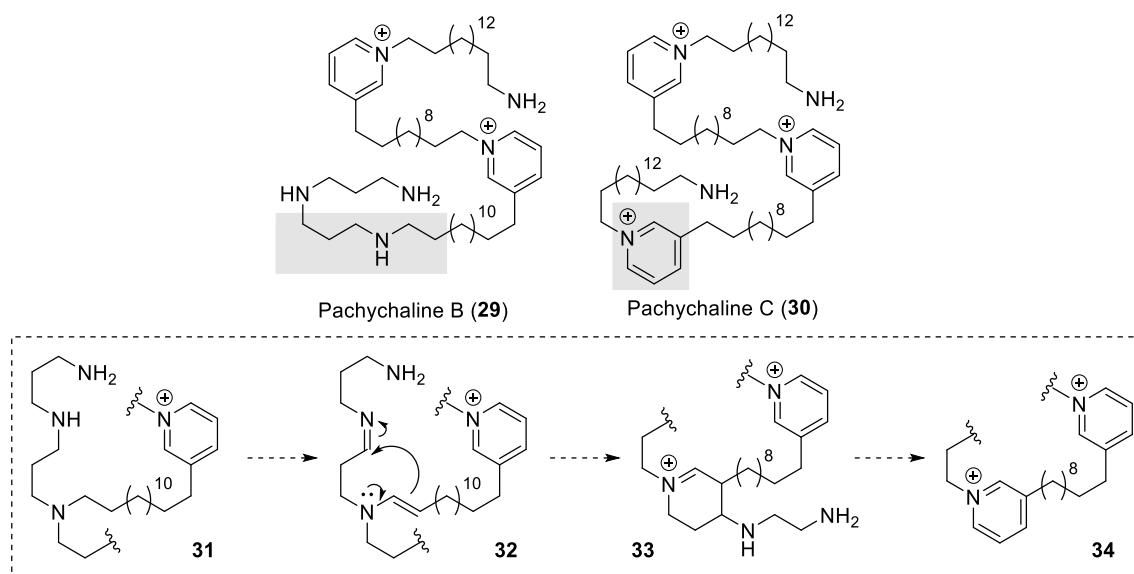
Scheme 3. Andersen らによるマダンガミン類の生合成仮説

一方、Marazano らは Zincke アルデヒド **23** の分子内 Diels-Alder 反応を経由した生合成経路を提唱している<sup>4c,d</sup> (スキーム 4)。Baldwin らは三炭素ユニットの出発原料としてアクロレインを用いているのに対し、Marazano らは脂肪酸から生体内で合成されるマロンジアルデヒドを三炭素ユニットにしている。マロンジアルデヒドと、脂肪鎖を有するアミノアルデヒド **22** の縮合により Zincke アルデヒド **23** が生じる。生じた **23** の分子内 Diels-Alder 反応、二重結合の異性化に続くイミニウムイオンの還元により **24** が生成する。次に **24** の開環反応、生じたイミン **25** の還元により **26** が生じる。**26** の二級アミンとアルデヒドの分子内縮合により生じた **27** の B 環部イミニウムイオンの還元、A 環部イミニウムイオンに対する分子内環化により **28** となる。ここから二重結合が異性化してマダンガミン類が合成されるというものである。



**Scheme 4.** Marazano によるマダンガミン類の生合成仮説

ピリジニウム塩の生合成については他の仮説も報告されている。2008年に Thomas、Amade らは、マルティニーク島近海に生息する海綿：*Pachychalina sp.*より Pachychaline B (29)、C (30) を単離した<sup>4e</sup> (スキーム 5)。Pachychaline B (29) のスペルミジン部位は Pachychaline C (30) のピリジニウム塩部位に相当している。これらが同一の海綿から単離されたことから、次のような新たなピリジニウム塩の生合成仮説が提唱された。*N*-アルキル化されたスペルミジン部位を有する 31 の酸化で生じたエナミンとイミンの分子内環化 (32→33) を経由してピリジニウム塩 34 が生じるという生合成経路である。



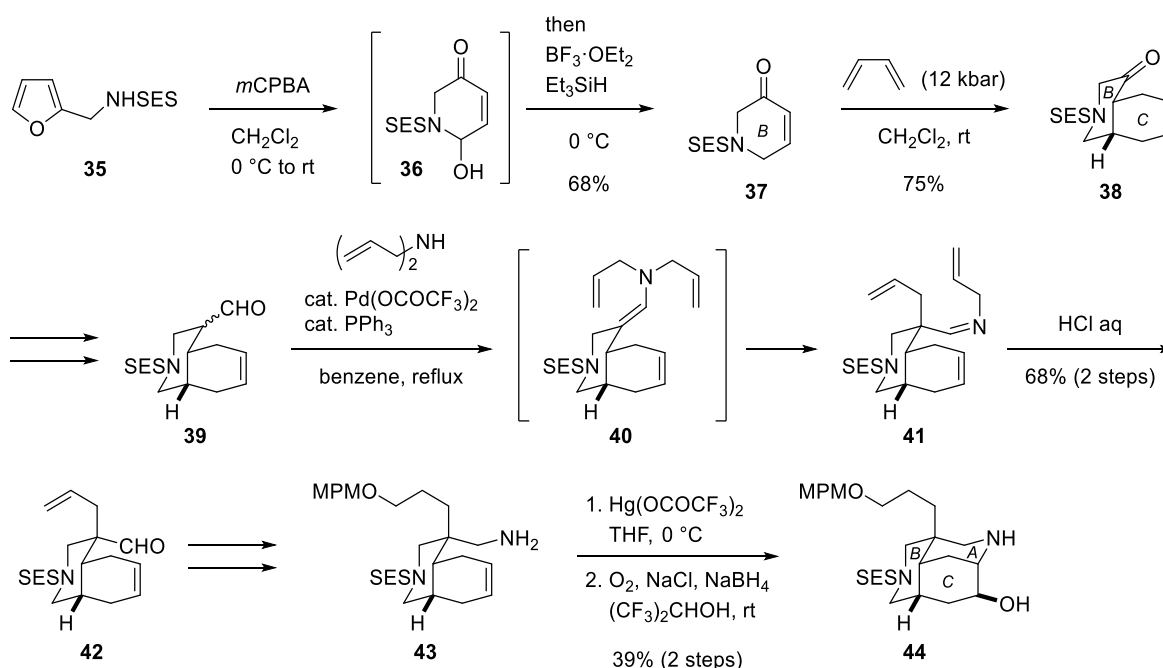
**Scheme 5.** Thomas、Amade によるピリジニウム塩の生合成仮説

## 第二節 これまでの合成研究

### 第一項 マダンガミン類の合成研究

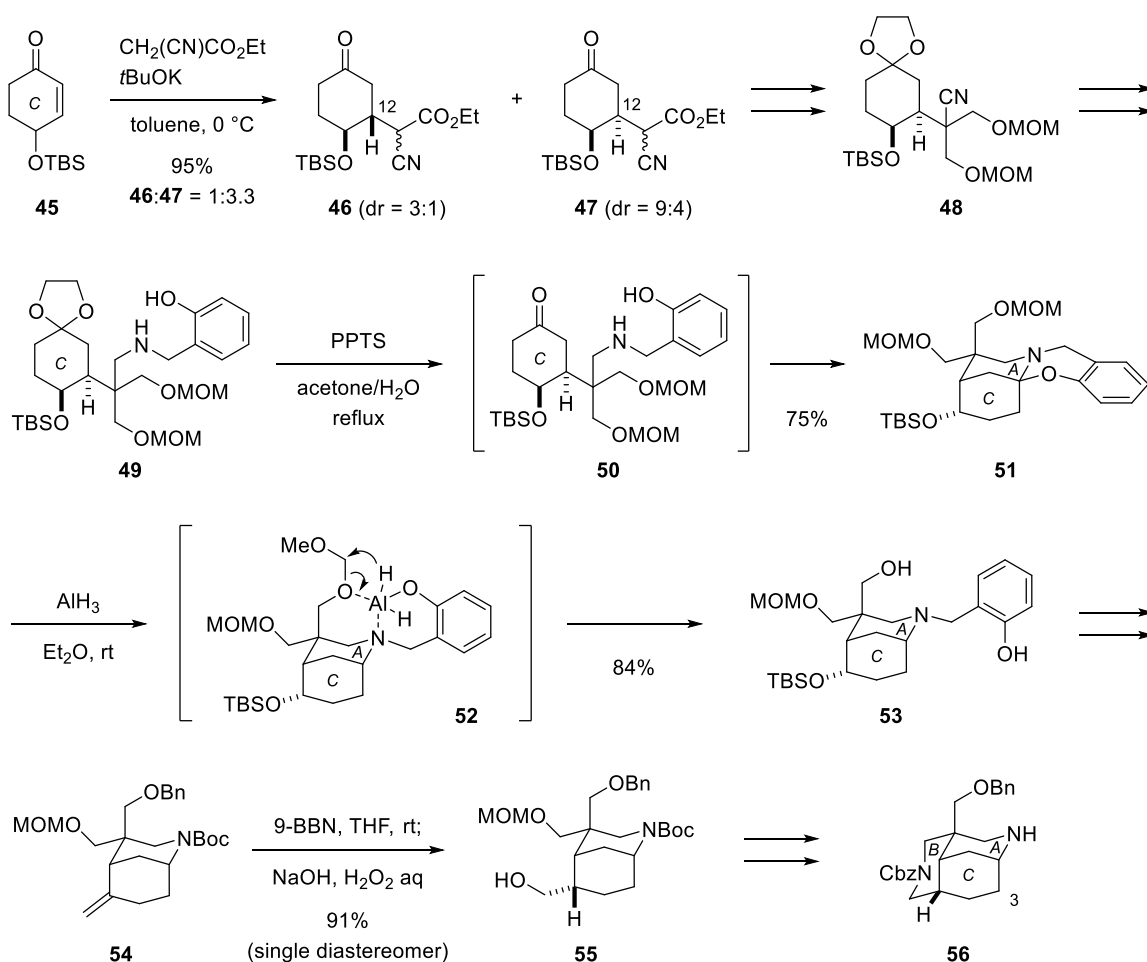
マダンガミン類の全合成には大きく分けて 3 つの課題がある。1 つ目は「1,3-ジアキシャル反発が多数存在する ABC 環の構築」である。2 つ目は「三置換 Z オレフィンを含む E 環部スキップジエンの立体選択的な合成」。3 つ目は「マダンガミン類の網羅的合成が可能な合成経路の開発」である。これまでに国内外 7 つ以上の研究グループがマダンガミン類の全合成に挑戦しており、ABC 環構築については様々なアプローチが報告されている。しかし、スキップジエンの立体選択的合成は未解決の課題であった。また、いずれの合成例においても合成の中盤で D 環部を構築しており、網羅的合成が可能な実践的な合成経路は未だ開発されていない。ここでは、これまでに報告されたマダンガミン類の合成研究を紹介する。

Weinreb らは 1997 年、Aza-Claisen 転位を鍵反応としたラセミ体での ABC 環合成を報告した<sup>5</sup> (スキーム 6)。フラン **35** の Aza-Achmatowicz 反応で得られる *N,O*-アセタール **36** をワンポットで還元し、エノン **37** を合成した。**37** の 1,3-ブタジエンとの Diels-Alder 反応にて BC 環 **38** を構築した後、数工程の変換でアルデヒド **39** とした。**39** をジアリルアミンとパラジウム触媒で処理し加熱すると、エナミン **40** を経由して Aza-Claisen 転位が進行し、第四級炭素を有するイミン **41** を与えた。これを加水分解し、アルデヒド **42** とした。最後に、**42** から誘導したアミン **43** のアミノ水銀化、続く酸化反応により高度に官能基化された ABC 環 **44** の合成に成功している。



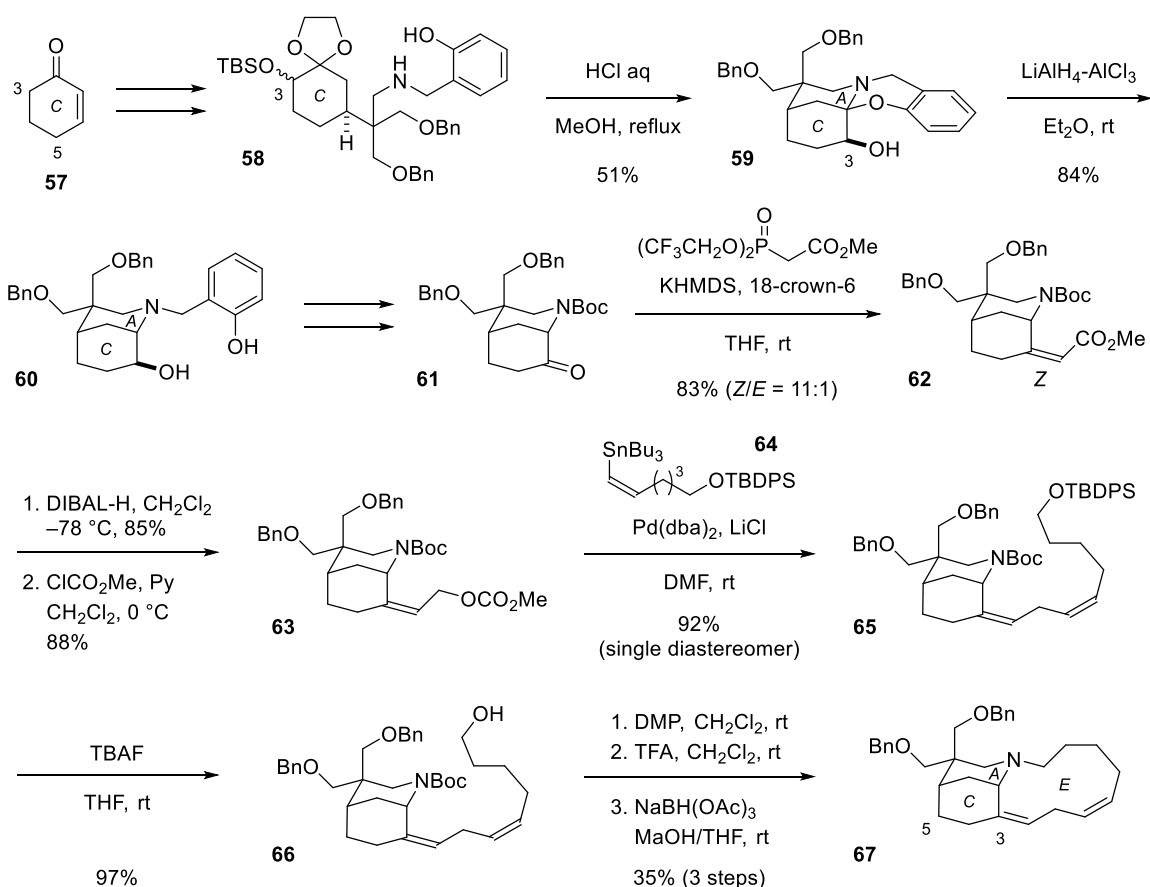
Scheme 6. Weinreb らによる ABC 環部の合成研究

樹林らは 2004 年と 2008 年に分子内 *N,O*-アセタール化とその還元反応を鍵とする ABC 環の合成を報告している<sup>6a,c</sup> (スキーム 7)。エノン **45** に対するシアノ酢酸エチルのマイケル付加は C-12 位異性体 **46**、**47** を 1:3.3 のジアステレオマー比で与えた。主生成物であるケトン **47** は数工程の変換で四置換炭素を有する **48** を経由し、アミノフェノール **49** とした。**49** を PPTS で処理すると、アセタールの除去によるケトン **50** の生成と、生じたケトンに対するアミノフェノールからの環化反応が進行し *N,O*-アセタール **51** を与えた。次に、水素化アルミニウムにより *N,O*-アセタール **51** を還元した。この際、**51** から生じる橋頭位イミニウムイオンの還元 (**51**→**52**) と四置換炭素における MOM 基の選択的な除去 (**52**→**53**) が一挙に進行し、四級炭素を有する AC 環部 **53** が合成できた。**53** をエキソオレフィン **54** とした後、**54** のヒドロホウ素化-酸化反応は単一立体異性体としてアルコール **55** を与えた。その後、分子内 *N*-アルキル化にて B 環を構築し、ABC 環部 **56** の合成に成功している。本合成は、*N,O*-アセタールから生じさせた橋頭位イミニウムイオンの還元反応を効率的に用い、高度に縮環した ABC 環の合成に成功している。しかし、C-3 位に E 環合成の足掛かりとなる官能基を有しておらず、これをいかに導入するかが大きな課題となっている。



Scheme 7. 樹林らによる ABC 環部の合成研究

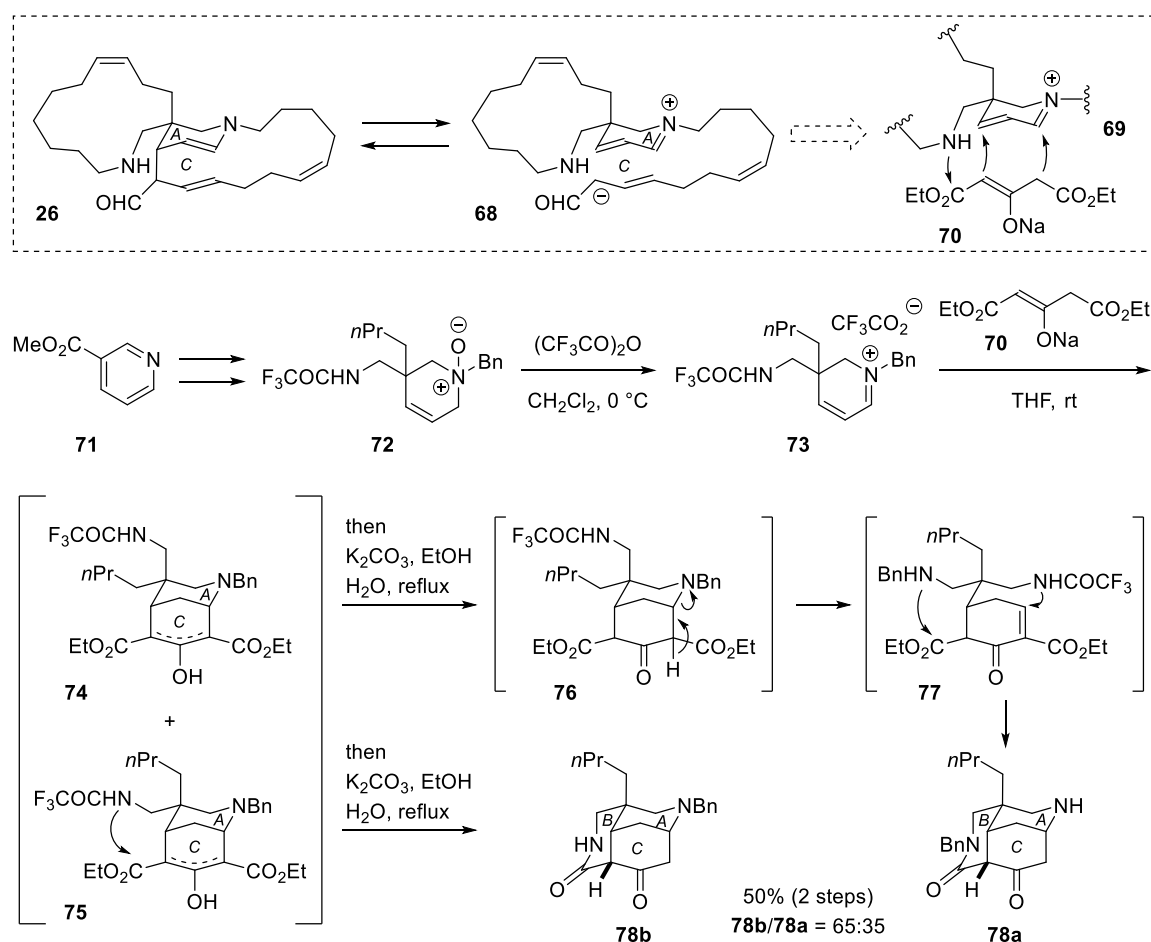
また、樹林、山崎らは 2006 年、マダンガミン類の E 環部に相当する大環状アミンの合成を報告している<sup>6b</sup> (スキーム 8)。シクロヘキセノン **57** から C-3 位を酸素官能基化したアミノフェノール **58** を合成した。**58** の脱アセタール化、分子内 *N,O*-アセタール化により **59** とした。**59** から生じる橋頭位イミニウムイオンの還元反応にて AC 環部 **60** を得た。次に **60** から数工程でケトン **61** とした。**61** に対する Stille-Gennari 法による *Z* 選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応にて **62** とし、三置換 *Z* オレフィンを高立体選択的に導入した。**62** のメチルエステルは 2 工程の変換でカーボナート **63** とした後、*Z* 体のビニルスズ **64** との右田-小杉-Stille カップリングは、単一立体異性体として E 環部スキップジエン **65** を与えた。**65** の TBDPS 基を除去して **66** とした後、生じた水酸基の酸化、Boc 基の除去、続く還元的アミノ化により大環状アミンを構築し、マダンガミン類の ACE 環部 **67** の合成に成功している。本合成は E 環部スキップジエンを高立体選択的かつ収束的に導入した優れた合成法である。しかし、C-5 位に B 環合成の足掛かりとなる官能基は導入できていない。また B 環存在下で E 環スキップジエンを立体選択的に導入できるかは不明であった。



**Scheme 8.** 樹林、山崎らによる ACE 環部の合成研究

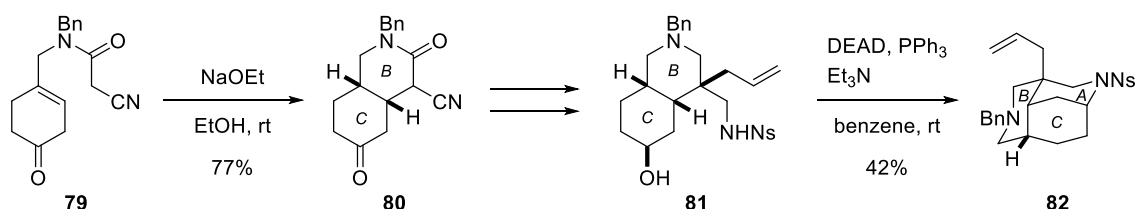
Marazano らは 2005 年、自身らが提唱したマダンガミン類の生合成経路 (スキーム 4) を模倣した合成研究を報告している<sup>4d</sup> (スキーム 9)。Marazano らは、彼らが提唱した生合成経路の中間体であるアミノアルデヒド **26** はイミニウムイオン **68** と平衡で存在すると考えた。この際、**68** の A 環イミニウムイオン部位のモデルとして **69** を、**68** のエノラート部位のモデルとして 1,3-アセトンジカルボン酸ジエチル **70** を用いて、生合成を模倣した ABC 環構築を実現している。

ニコチン酸メチルエステル **71** から数工程の変換で、*N*-オキサイド **72** をジアステレオマー混合物として合成した。**72** をトリフルオロ酢酸無水物で処理し、ジヒドロピリジニウム塩 **73** とした。**73** に対し、ナトリウムエノラート **70** を作用させると付加反応が進行し、四級炭素の立体が異なる **74** と **75** が生成した。これをワンポットにて炭酸カリウムで処理すると、**75** は直接 B 環環化が進行し三環性化合物 **78b** を、**74** は A 環部の開裂に続く再環化 (**74**→**76**→**77**→**78a**) が進行し、**78a** を与えた。本合成は、D 環側鎖を *n*Bu 基へと簡略化しているものの、わずか 1 工程の変換で BC 環を一挙に構築している点は特筆すべきである。



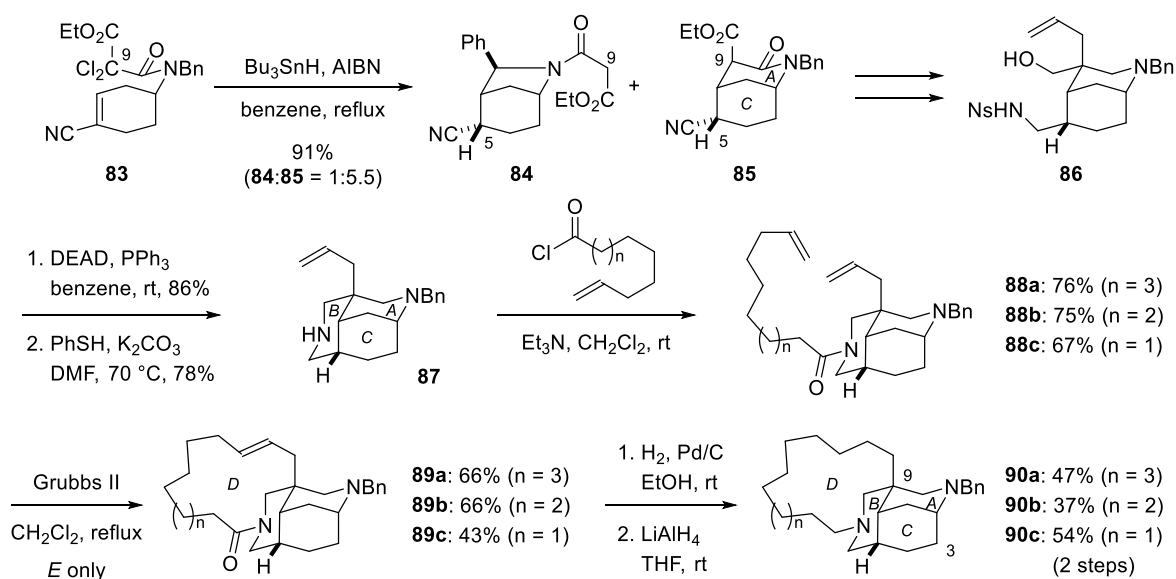
Scheme 9. Marazano らによる ABC 環部の合成研究

Bonjoch、Quirante らは 2008 年、分子内マイケル付加と分子内光延反応を利用した ABC 環合成を報告した<sup>7a</sup> (スキーム 10)。β,γ-不飽和ケトン **79** を NaOEt で処理すると α,β-不飽和ケトンへの異性化、続く分子内マイケル付加が進行し、BC 環部 **80** が得られた。**80** から誘導したノシルアミド **81** の分子内光延反応にて A 環を構築し、三環性骨格 **82** を合成した。



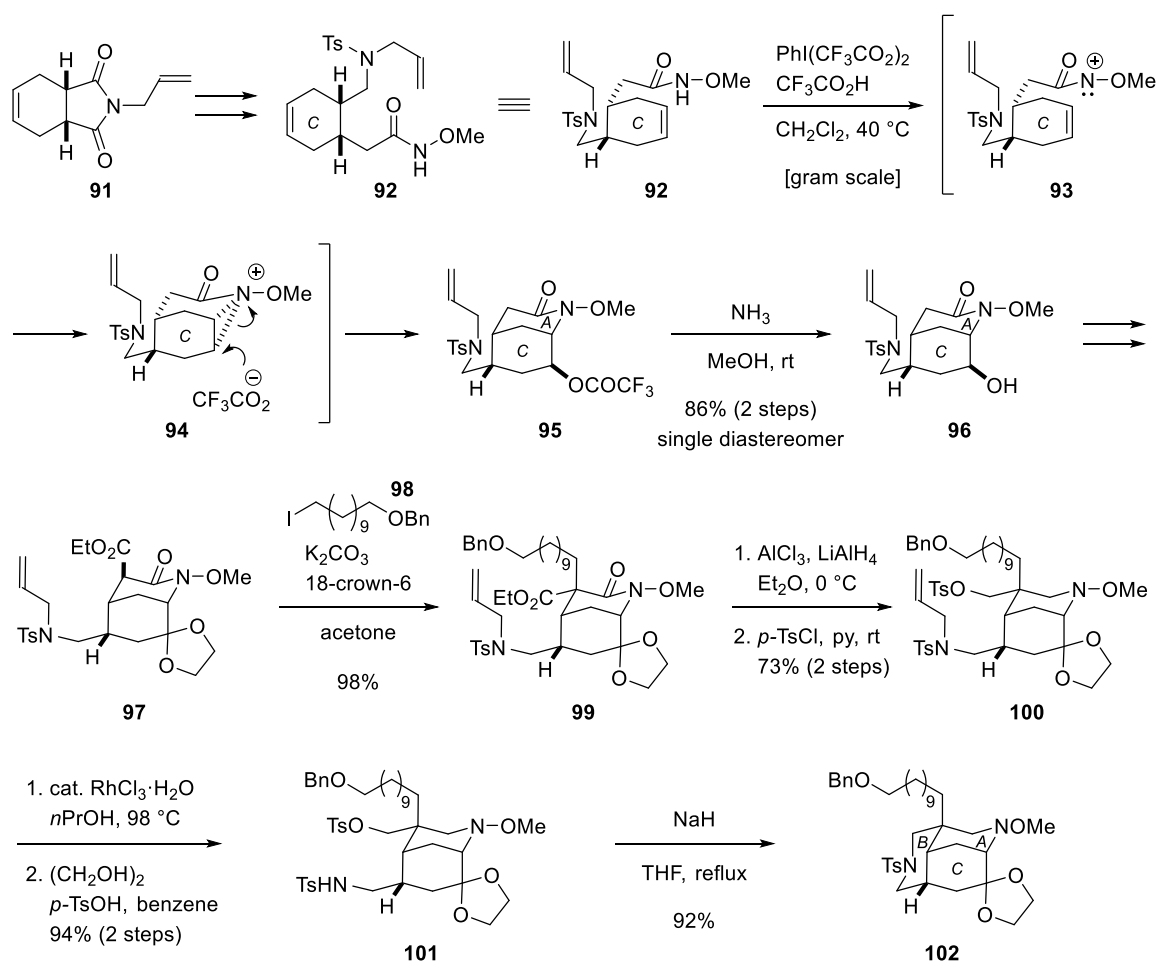
Scheme 10. Bonjoch、Quirante らによる ABC 環部の合成研究

また、Bonjoch、Diaba らは 2015 年、分子内ラジカル環化反応を経由したマダンガミン D-F (4-6) に対応する ABCD 環合成に成功した<sup>7b</sup> (スキーム 11)。ジクロロアミドエステル **83** を Bu<sub>3</sub>SnH、AIBN で処理するとラジカル環化反応が進行し、C-9 位から環化した **85** を主生成物として与えた。一方、C-9 位ラジカルが 1,5-水素移動を経由して生じるベンジルラジカルから環化した **84** が副生成物として生じた。この際、望む環化体である **85** は C-5 位について単一立体異性体であった。続いて、**85** をノシルアミド **86** とした後、分子内光延反応と脱保護を経由して ABC 環 **87** を合成した。最後に、N-アシル化 (**87**→**88**) と閉環メタセシス (**88**→**89**)、水素添加に続くマクロラクタムの還元 (**89**→**90**) にて、マダンガミン F (6)、D (4)、E (5) に対応する大環状アミン **90a**、**90b**、**90c** をそれぞれ合成した。本合成は完全な立体選択性で中心骨格 ABC 環の合成に成功しているが、C-3 位に E 環構築の足掛かりとなる官能基が導入できていないという大きな課題がある。



Scheme 11. Bonjoch、Diaba らによる ABCD 環部の合成研究

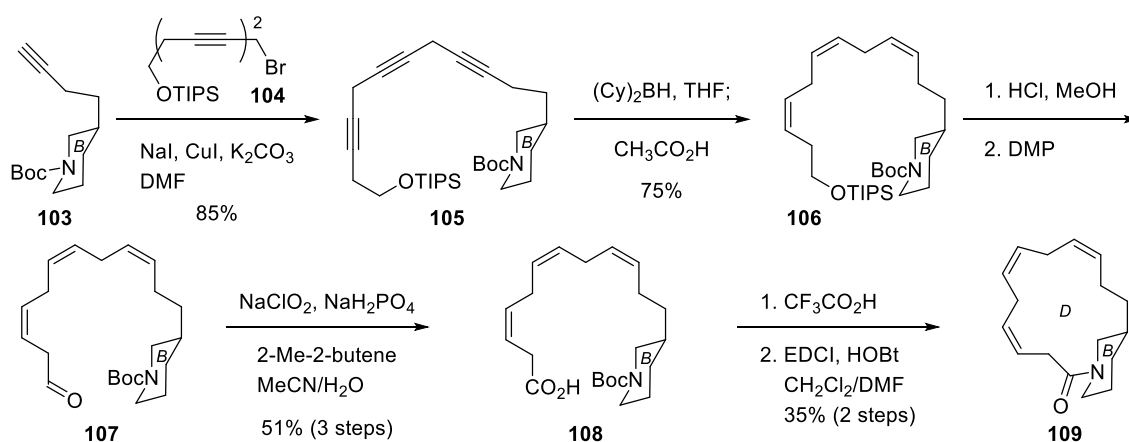
Wardrop らは2017年、独自のメトキシアミドの酸化的環化反応を用いたマダンガミン類のABC環部の合成研究を報告している<sup>8a</sup> (スキーム12)。イミド**91**から誘導したメトキシアミド**92**をヨードベンゼンジトリフルオロアセテートで処理すると、ナイトレニウムイオン**93**、アジリジニウムイオン**94**を経由して環化が進行し、A環環化体**95**を与えた<sup>8b</sup>。本反応は単一立体異性体として環化体**95**を与え、グラムスケールでの合成が可能であった。**95**のトリフルオロアセチル基を除去し、**96**とした。得られた**96**から数工程で誘導した**97**のヨウ素体**98**とのアルキル化によりマダンガミンD(**4**)のD環部に相当するアルキル鎖を導入し、四級炭素を有する**99**を得た。**99**のメトキシアミドとエチルエステルの還元、アリル基の除去を含む数工程で**100**を経由して**101**へと誘導した。最後に、トシラート**101**を塩基性条件下で加熱するとB環環化が進行し、ABC環**102**の合成に成功した。本合成は、Wardrop らが独自に開発した反応をグラムスケールにて用い、完全な立体選択性でABC環を合成しているという特徴がある。マダンガミンD(**4**)の全合成を指向した大量供給可能な合成経路であるが、D環側鎖の導入を合成の中盤に行っているため、マダンガミン類の網羅的な合成は困難である。



Scheme 12. Wardrop らによる ABC 環部の合成研究

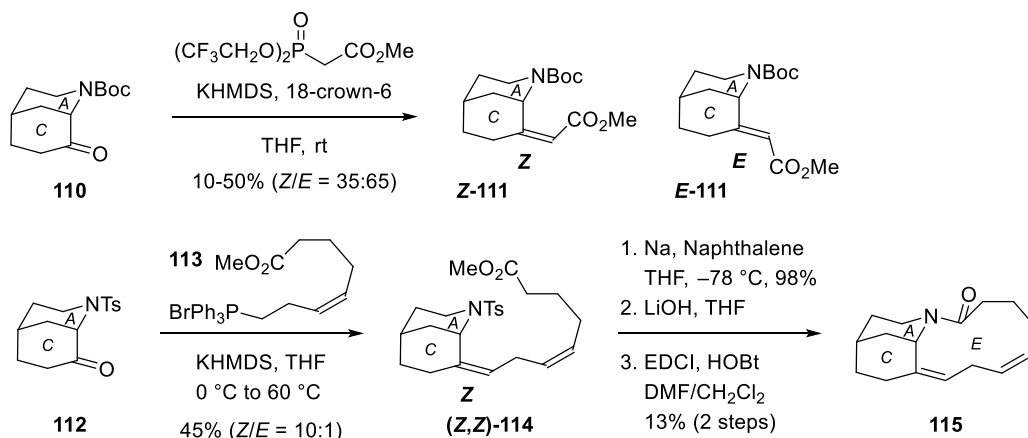
## 第二項 マダンガミン D の全合成

2014年に Amat、Bosch らがマダンガミン D (4) の最初の全合成を報告した。まずは Amat、Bosch らが 2012 年に報告したマダンガミン A (1) に対応する D・E 環部の合成研究から紹介する<sup>3c</sup> (スキーム 13)。単純な B 環部 **103** を **104** とカップリングし、トリイン **105** を得た。**105** はジシクロヘキシルボランを用いたヒドロホウ素化、続くプロトン化によりスキップトリエン **106** へと変換した。**106** の TIPS 基を除去した後、生じた水酸基を Dess-Martin 酸化にてアルデヒド **107** とした。**107** の Kraus-Pinnick 酸化でカルボン酸 **108** とした後、Boc 基の除去と続くマクロラクタム化にて D 環部 **109** を構築した。



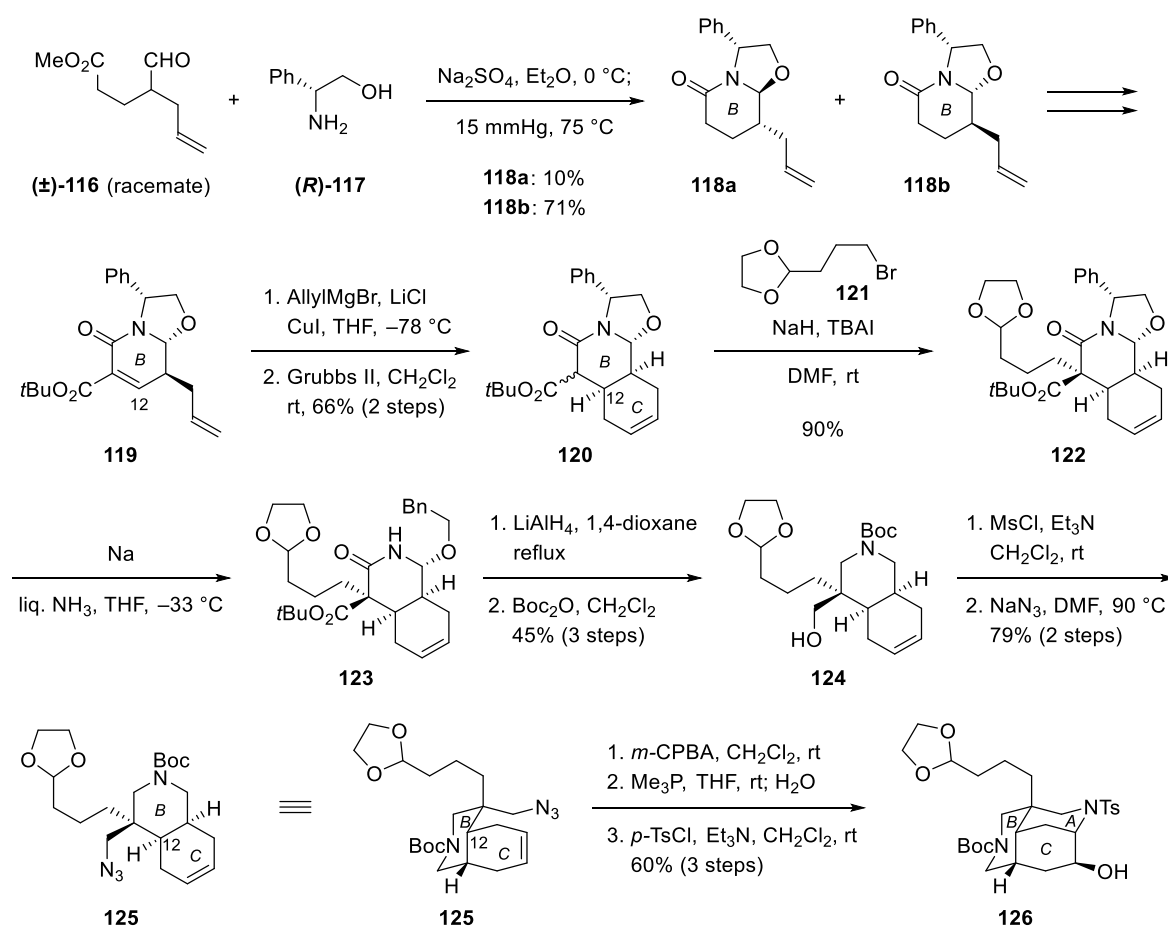
Scheme 13. Amat らによるマダンガミン A (1) の D 環部の合成研究

Amat らは ACE 環の立体選択的合成にも取り組んだ<sup>3c</sup> (スキーム 14)。単純化された AC 環部 **110** の Still-Gennari 法による Horner-Wadsworth-Emmons 反応は期待に反し、エノン **E-111** を主生成物とし、低収率で与えた。一方、AC 環部 **112** のホスホニウム塩 **113** との Wittig 反応は立体選択的に進行し、スキップジエン **Z,Z-114** を与えた。最後に、**Z,Z-114** のマクロラクタム化を含む変換により ACE 環部 **115** が得られたものの、極めて低収率であった。



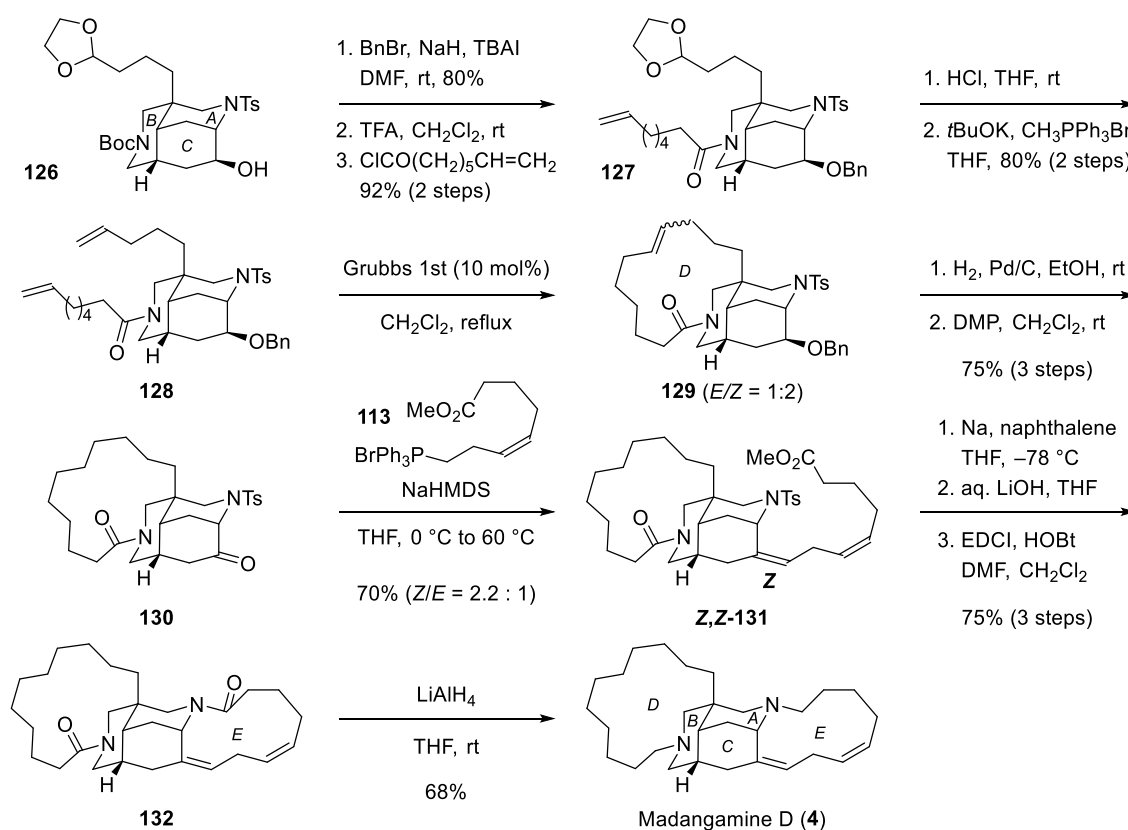
Scheme 14. Amat らによる ACE 環部の合成研究

Amat, Bosch らは 2014 年、自身らが開発した動的速度論的光学分割を用いたマダンガミン D (4) の初の不斉全合成を報告した<sup>3a,b,d,e</sup> (スキーム 15、16)。まずは ABC 環構築について説明する (スキーム 15)。ラセミ体のアルデヒド **116** とキラルなフェニルグリシノール(**R**)-**117** を反応させると、動的速度論的光学分割が進行し、**118a** と **118b** をそれぞれ 10%、71% で与えた<sup>7a</sup>。望む立体化学を有する **118b** を **119** へと変換した後、アリル基の立体選択的なマイケル付加と閉環メタセシス反応にて BC 環部 **120** を合成した。この際、**120** は C-12 位について単一立体異性体として得られた。次に **120** は **121** との立体選択的なアルキル化にて不斉四級炭素を有する **122** とした。**122** のフェニルグリシノール部位は Birch 還元 (**122**→**123**) と LiAlH<sub>4</sub> を用いた還元で除去し、**124** とした。得られた **124** から 2 工程でアジド基を導入し **125** を合成した。**125** の C 環部オレフィン は *m*CPBA を用いて立体選択的にエポキシ化した後、Staudinger 反応の条件で処理するとエポキシドの開環を伴う環化が進行し、三環性骨格 **126** を与えた。



Scheme 15. Amat, Bosch らによる ABC 環構築

二つの大環状アミン DE 環構築は閉環メタセシス反応、およびマクロラクタム化にて達成された (スキーム 16)。ABC 環部 **126** から **127** を経由した 5 工程の変換で D 環側鎖を導入し、末端オレフィン **128** を得た。**128** を第一世代 Grubbs 触媒で処理すると閉環メタセシス反応が進行し、D 環環化体 **129** を *E/Z* 混合物として与えた。次に、**129** から水素添加を経て誘導したケトン **130** とホスホニウム塩 **113** との Wittig 反応によりスキップジエン **Z,Z-131** を合成し、マダンガミン D (**4**) に対応する全ての炭素骨格を導入した。この際、スキップジエン構築の立体選択性は極めて低かった (*Z/E* = 2.2:1)。**Z,Z-131** のマクロラクタム化を含む 3 工程で E 環を構築し、五環性骨格 **132** を得た。最後に **132** の二つのマクロラクタムを一挙に還元し、マダンガミン D (**4**) の初の全合成を達成した。本合成は Amat、Bosch らが独自に見出した動的速度論的光学分割を用いており、効率的に ABC 環が構築されている。また、合成したマダンガミン D (**4**) の生物活性を明らかにし、マダンガミン類の活性と D 環構造との相関の存在を示唆する結果を得ている。しかし、D 環部を合成の中盤で構築しているため、マダンガミン類の網羅的全合成は困難である。また、E 環部三置換 Z オレフィンを含むスキップジエン構築の立体選択性は低く、総工程収率の大幅な低下を招いている。



Scheme 16. Amat、Bosch らによるマダンガミン D (**4**) の不斉全合成

以上のように様々な合成研究が報告されてきたが、依然として合成上の課題は残されている。ABC 環構築については多くのアプローチが確立されてきたが、特にスキップジエンの立体選択的合成は未解決である。マダンガミン類を網羅的に供給し、全ての類縁体の生物活性を明らかにできる効率的な全合成ルートの開拓が求められている。

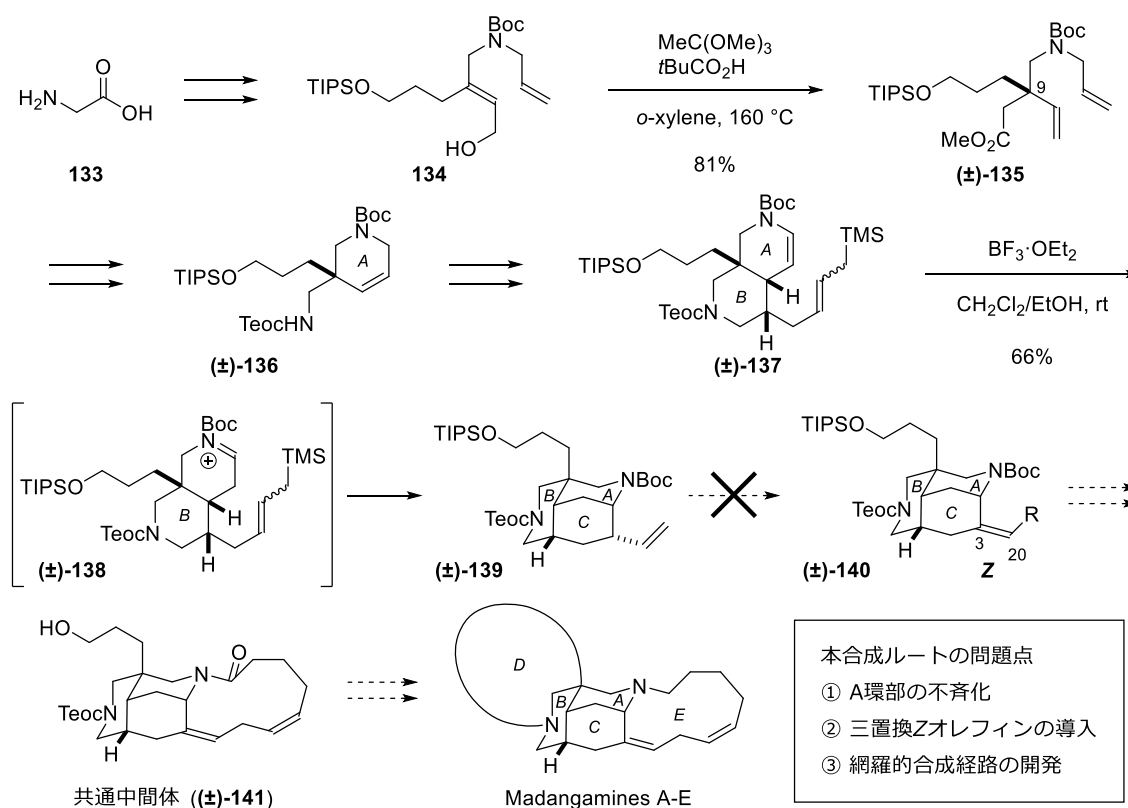
# 本論

# 第一章 マダンガミン類共通中間体の不斉合成

## 第一節 これまでのラセミ合成における問題点と新規不斉合成計画

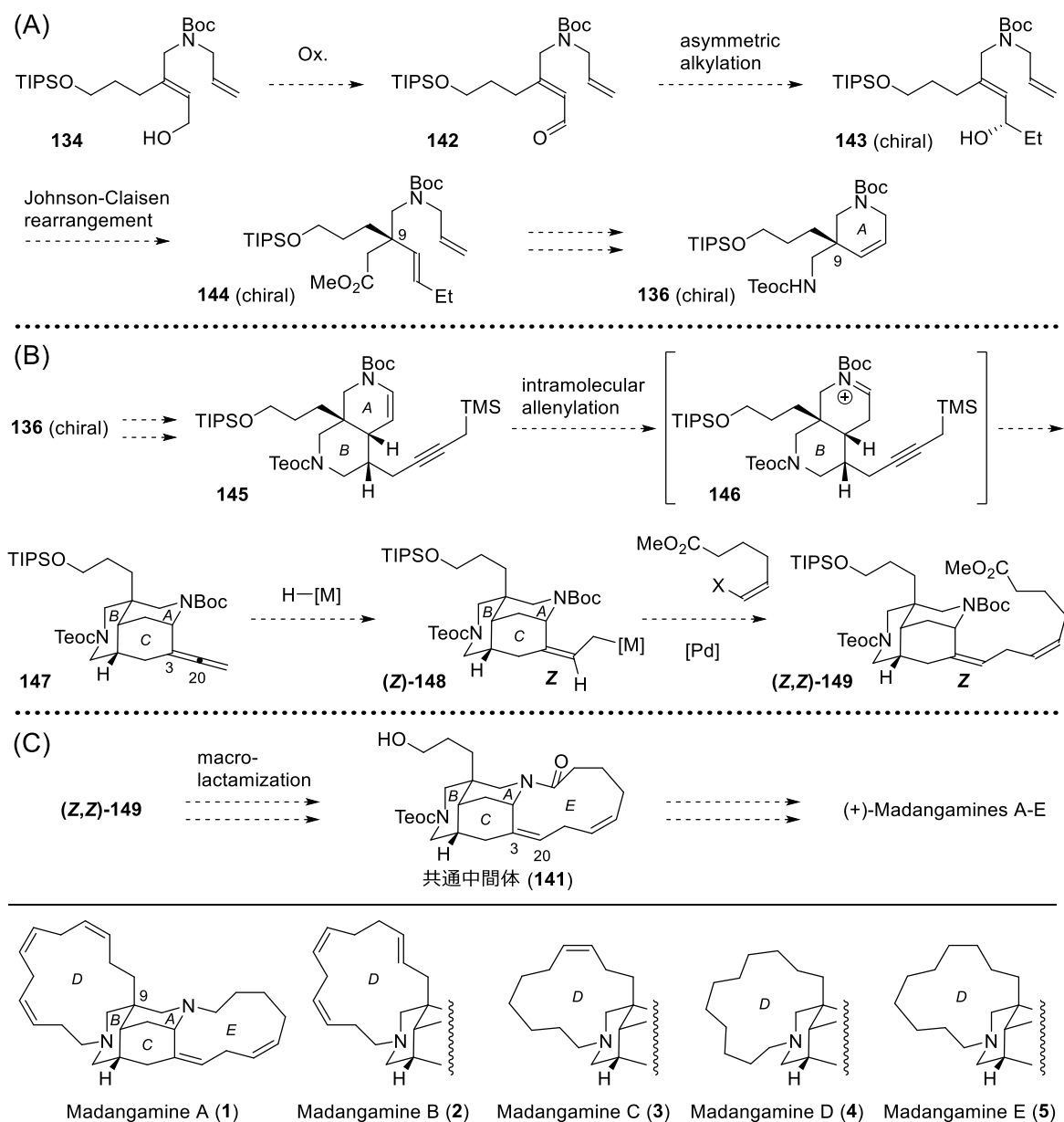
マダンガミン類の全合成には「1,3-ジアキシャル反発が多数存在する ABC 環の構築」と「三置換 Z オレフィンを含む E 環部スキップジエンの立体選択的な合成」、「網羅的合成が可能な合成経路の開発」という 3 つの課題の解決が必須である。

当研究室ではマダンガミン類の生物活性と D 環構造との相関の解明を目指し、マダンガミン類の合成研究が行われてきた。その中で 2015 年、アリルシランを用いた環化反応によるラセミ体での ABC 環構築を報告した<sup>9</sup> (スキーム 17、137→139)。しかし、本合成はラセミ合成であり、合成ルートの不斉化は未解決であった (問題点①)。また、アリルシラン環化で得られた 139 からは、スキップジエンの構築という課題を克服できなかった。ABC 環 139 のオレフィンに対して様々な官能基変換を試みたが、C-3,20 位間に三置換 Z オレフィンを導入できず (問題点②、139→140)、共通中間体 141 の合成はできなかった (問題点③)。マダンガミン類の網羅的な不斉全合成を達成するには、AB 環のキラル化合物としての供給、アリルシラン環化に代わる C 環環化反応の探索が必須であった。



Scheme 17. 当研究室で報告した ABC 環合成法とその問題点

以上の3つの問題点を踏まえて、プロパルギルシラン環化を用いたマダンガミン類の網羅的不斉合成計画を立案した (スキーム 18)。A 環の C-9 位不斉四級炭素は不斉アルキル化と Johnson-Claisen 転位で構築する (スキーム 18A)。アリルアルコール **134** を酸化して得られるアルデヒド **142** の不斉アルキル化により、キラルなアルコール **143** を得る。**143** の Johnson-Claisen 転位により不斉転写して不斉四級炭素 **144** とした後、A 環部 **136** を不斉合成する計画である。C 環の構築には分子内アレニル化を用いる (スキーム 18B)。**136** から誘導できるプロパルギルシラン **145** の分子内アレニル化 (**145**→**147**) が進行すれば、C 環環化と同時に C-3,20 位二重結合が一挙に導入できる。環化で生じるアレニル **147** の立体選択的ヒドロメタル化、続くカップリング反応 (**147**→**Z-148**→**Z,Z-149**) により E 環側鎖を導入してスキップジエン **Z,Z-149** が構築できると考えた。最後に、**Z,Z-149** からマクロラクタム化にて E 環を構築して共通中間体 **141** とした後、各 D 環部を作り分け、マダンガミン A-E (**1-5**) を網羅的に不斉全合成する計画である (スキーム 18C)。

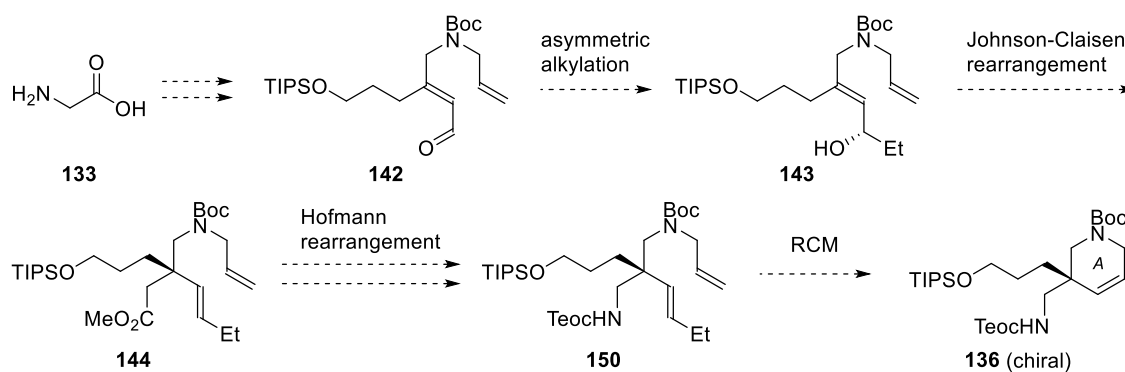


Scheme 18. マダンガミン類の新規不斉合成計画

## 第二節 A 環部の合成

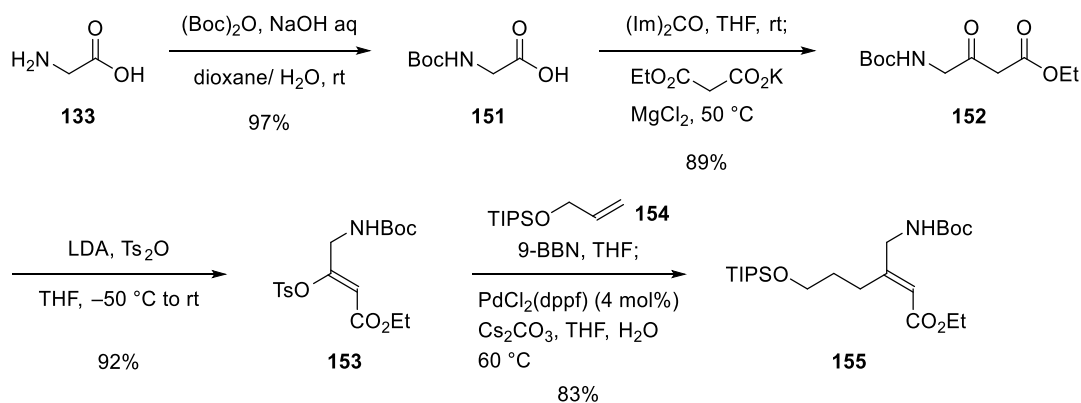
### 第一項 Johnson-Claisen 転位による不斉四級炭素の構築

マダンガミン類の A 環合成における課題は、不斉四級炭素の構築と二つの窒素原子をいかに導入するかである。そこで、窒素原子を一つ有するグリシン **133** を出発原料とした (スキーム 19)。不斉四級炭素はグリシン **133** から誘導できるアルデヒド **142** の不斉アルキル化 (**142**→**143**)、続く **143** の Johnson-Claisen 転位 (**143**→**144**) による不斉転写で構築できると考えた。二つ目の窒素原子は **144** の Hofmann 転位を含む数工程で導入して **150** とし、**150** の閉環メタセシス反応で A 環 **136** を構築する計画である。



Scheme 19. A 環部の合成計画

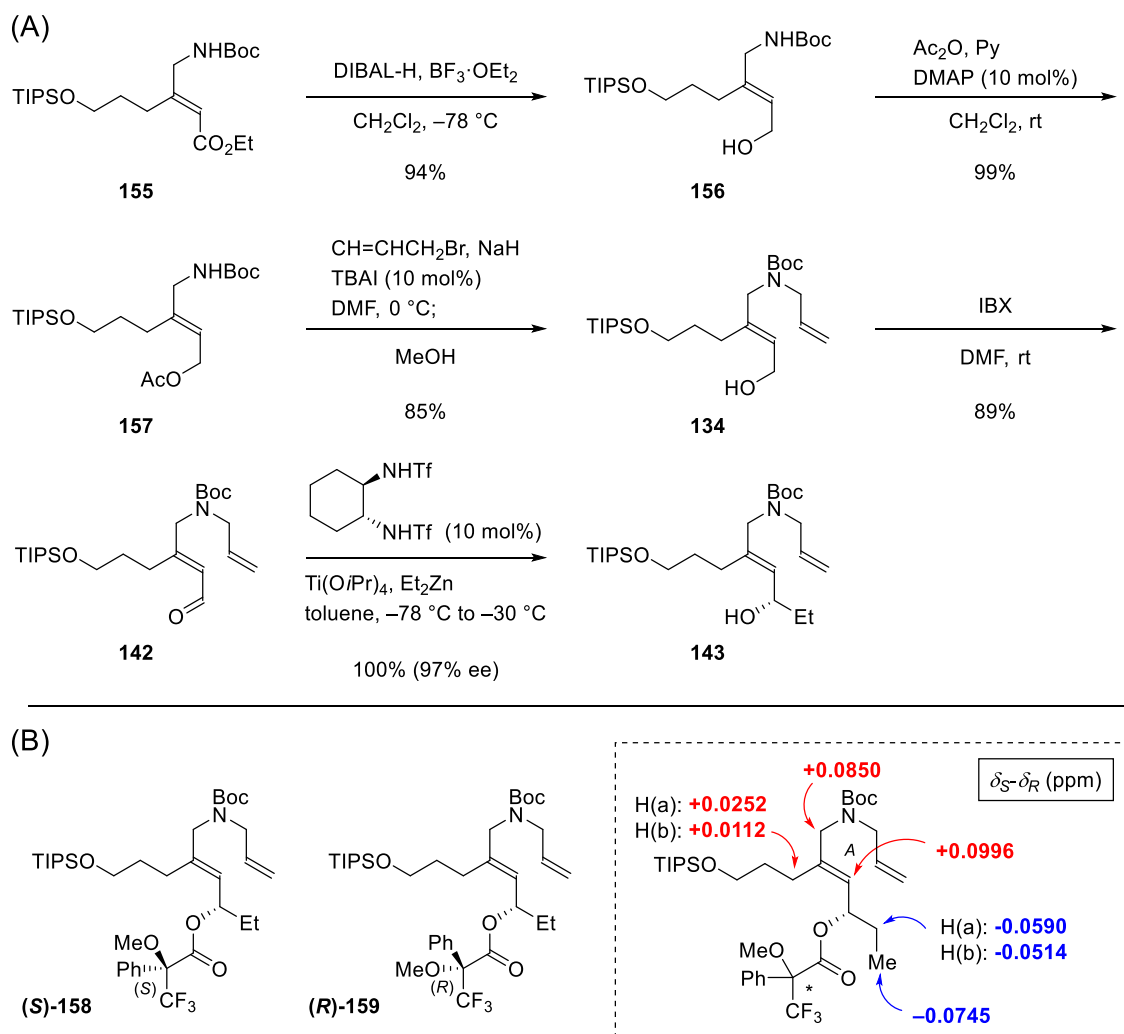
まず、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **155** を合成した (スキーム 20)。グリシン **133** から既知の 3 工程にて Boc-グリシン **151**、 $\beta$ -ケトエステル **152** を経由してトシラート **153** へと誘導した<sup>10</sup>。次にトシラート **153** と、**154** を 9-BBN でヒドロホウ素化させて得た有機ホウ素化合物との鈴木-宮浦カップリングは良好な収率で進行し、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **155** を与えた<sup>11</sup>。



Scheme 20. エノン **155** の合成

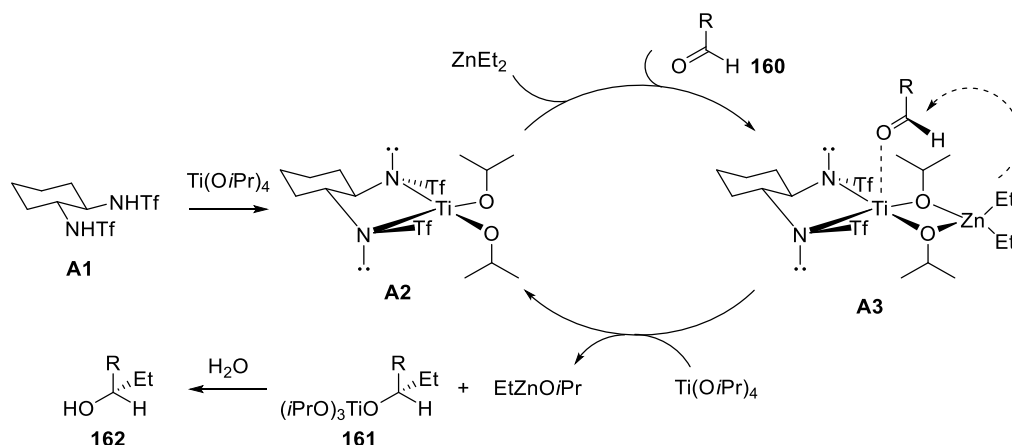
**155** は  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  存在下、DIBAL-H で還元すると、 $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの 1,2-還元が位置選択的に進行し、アリルアルコール **156** が高収率で得られた<sup>12</sup> (スキーム 21A)。**156** の水酸基をアセチル化して **157** とした後、*N*-アリル化により増炭した。その後、メタノールを添加してワンポット反応でアセチル基を除去し、アリルアルコール **134** を合成した。得られた **134** を IBX で酸化し、アルデヒド **142** を得た。次に、**142** に対して小林進らが報告した不斉エチル化反応を試みた<sup>13a</sup>。スルホンアミド触媒存在下、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  とジエチル亜鉛で処理すると不斉アルキル化が進行し、収率 100%、97% ee でキラルなアリルアルコール **143** が合成できた。

なお、得られたアルコール **143** の絶対立体配置は改良 Mosher 法を用いて決定した<sup>14</sup> (スキーム 21B)。**143** から誘導した Mosher エステル(*S*)-**158**、(*R*)-**159** の各炭素原子におけるプロトンのケミカルシフトの差 ( $\delta_S - \delta_R$  値) を算出した。 $\delta_S - \delta_R$  値が A 環と D 環側鎖に相当する炭素で正の値となり、Et 基において負の値となったことから、絶対立体配置は **143** に示した立体化学であると決定した。



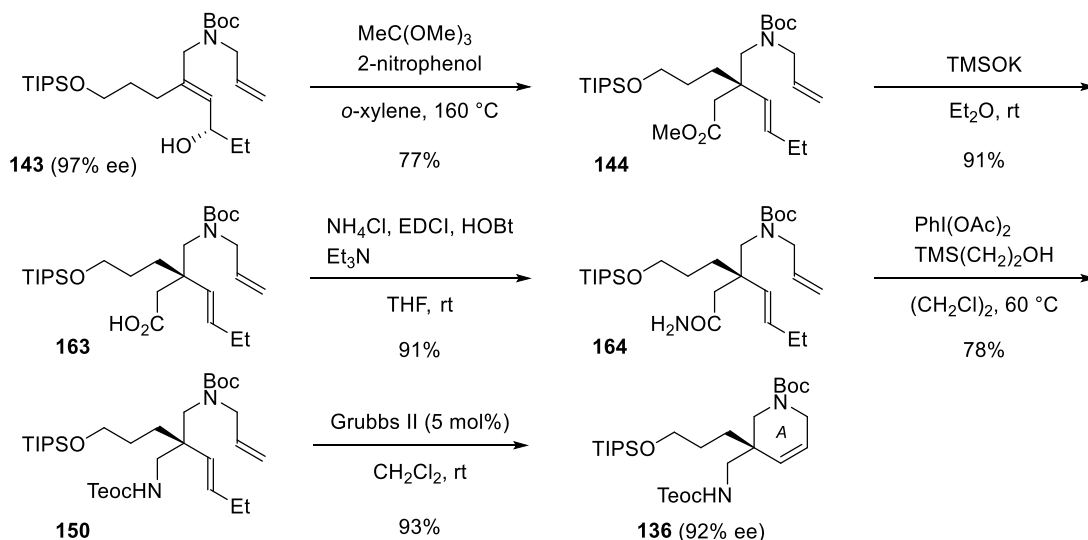
Scheme 21. (A)不斉アルキル化反応, (B)アルコール **143** の絶対立体配置の決定

不斉アルキル化について Knochel らは、次のような反応機構を提唱している<sup>13b</sup>(スキーム 22)。まず、スルホンアミド **A1** と  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  が反応し、**A2** を与える。この際、*i*Pr 基は Tf 基との立体反発を避けるように、シクロヘキサンに対して垂直となる。次に、**A2** が  $\text{ZnEt}_2$  に配位し **A3** となる。ここで、アルデヒド **160** のカルボニル基の非共有電子対は立体障害の小さい水素原子側から、*i*Pr 基との立体反発を避けるようにチタン原子へと配位する。その結果、**A3** に示す向きから Et 基が付加することで、高いエナンチオ選択性でアルコール **162** が合成できると考えられている。



Scheme 22. 不斉アルキル化反応の立体選択性

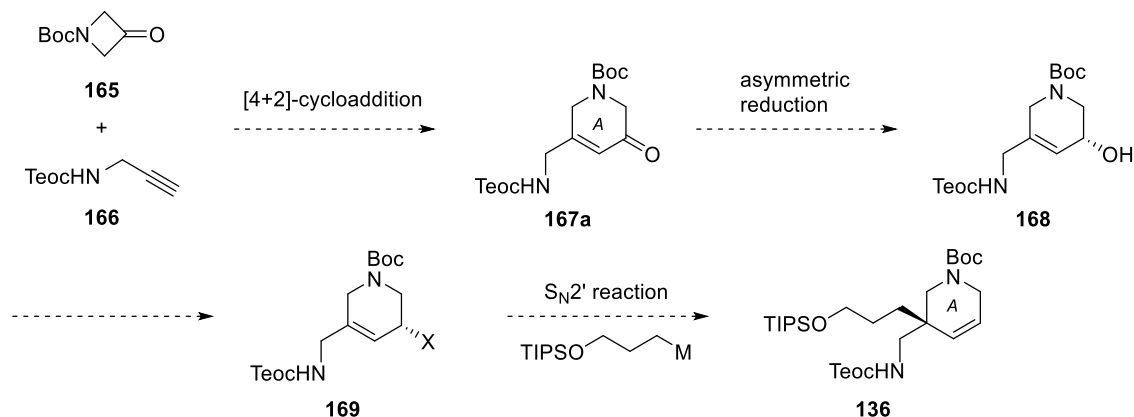
次に、**143** の不斉転写を試みた (スキーム 23)。**143** を酸とオルト酢酸トリメチルで処理して加熱すると Johnson-Claisen 転位が進行し、不斉四級炭素 **144** を構築できた。しかし、キラル HPLC において **144** のエナンチオマー同士のピークは分離できず、ee を測定できなかった。メチルエステル **144** の加水分解、縮合にてカルボン酸 **163** を経由して一級アミド **164** とした後、Hofmann 転位により **150** とした。次に **150** の閉環メタセシス反応にて A 環部 **136** を合成した。この際、**136** は 92% ee であったことから Johnson-Claisen 転位での ee の低下が示唆された。そのため、完全な不斉転写で不斉四級炭素を構築できる新たな合成ルートを開発することにした。



Scheme 23. Johnson-Claisen 転位を用いた A 環部 **136** の不斉合成

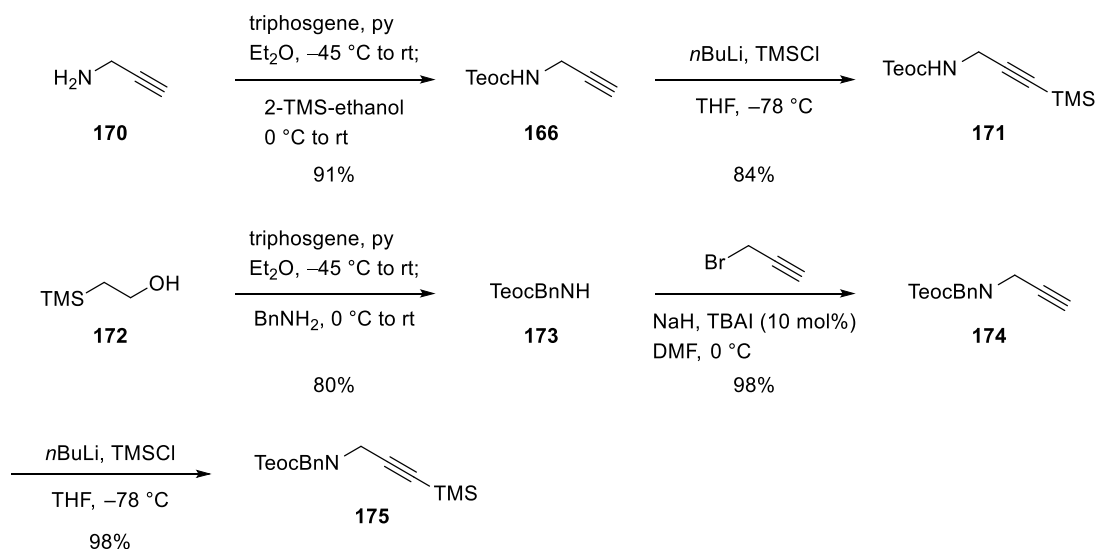
## 第二項 $S_N2'$ 反応による不斉四級炭素の構築

Johnson-Claisen 転位に代わる不斉四級炭素構築法として、 $S_N2'$ 反応を用いた合成計画を立案した (スキーム 24)。アゼチジノン **165** とアルキン **166** の[4+2]環化付加反応が進行すれば、多置換テトラヒドロピリジン環 **167a** が短工程で合成できる。**167a** のケトンを不斉還元してアルコール **168** とした後、**168** から誘導できる **169** に対する  $S_N2'$ 反応にて不斉四級炭素 **136** を構築する計画である。本合成計画では A 環部 **136** の不斉化と短工程化が同時に実現できると期待した。



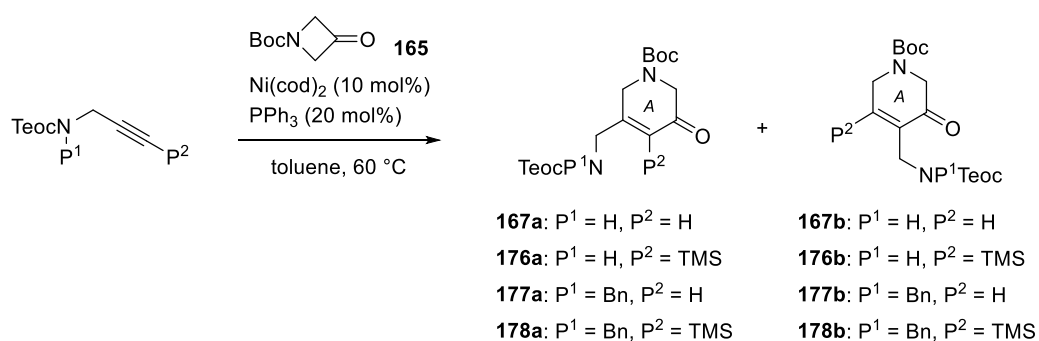
Scheme 24.  $S_N2'$ 反応を用いた A 環部 **136** の新規不斉合成計画

まず、[4+2]環化付加の検討に用いたアルキン **166**、**171**、**174**、**175** を合成した (スキーム 25)。プロパルギルアミン **170** の窒素原子を Teoc 基で保護し、**166** を合成した。**166** のアルキン末端に TMS 基を導入し、**171** を得た。また、アルキン **174** はベンジルアミンを Teoc 基で保護した後、*N*-プロパルギル化により合成した。また、**174** のアルキン末端に TMS 基を導入して **175** とした。

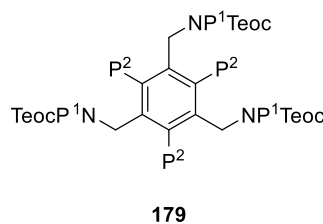


Scheme 25. アルキン **166**、**171**、**174**、**175** の合成

合成したアルキン (**166**, **171**, **174**, **175**) とアゼチジノン **165** との、Louie らが報告したニッケル触媒を用いた[4+2]環化付加反応を検討した<sup>15</sup> (スキーム 26)。P<sup>1</sup> と P<sup>2</sup> のいずれかに水素原子を有するアルキン **166**, **171**, **174** を用いた際には目的の環化付加体は得られず、アルキンが三量化した **179** が質量分析 (ESI-MS) にて検出された (エントリー 1、2、3)。一方、P<sup>1</sup> を Bn 基、P<sup>2</sup> を TMS 基で共に保護したアルキン **175** では環化付加反応が進行し、環化付加体 **178a** と **178b** を 93% と高収率にて、分離不可能な混合物として与えた (エントリー 4、次の工程で **178a**:**178b** = 11:1 と決定)。

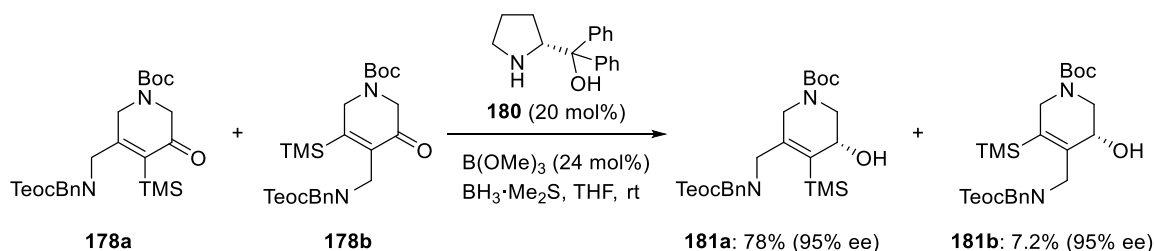


entry	alkyne	yield
1	<b>166</b> (P <sup>1</sup> = H, P <sup>2</sup> = H)	<b>167</b> : 0%
2	<b>171</b> (P <sup>1</sup> = H, P <sup>2</sup> = TMS)	<b>176</b> : 0%
3	<b>174</b> (P <sup>1</sup> = Bn, P <sup>2</sup> = H)	<b>177</b> : 0%
4	<b>175</b> (P <sup>1</sup> = Bn, P <sup>2</sup> = TMS)	<b>178</b> : 93% ( <b>178a</b> : <b>178b</b> = 11:1) (inseparable mixture)



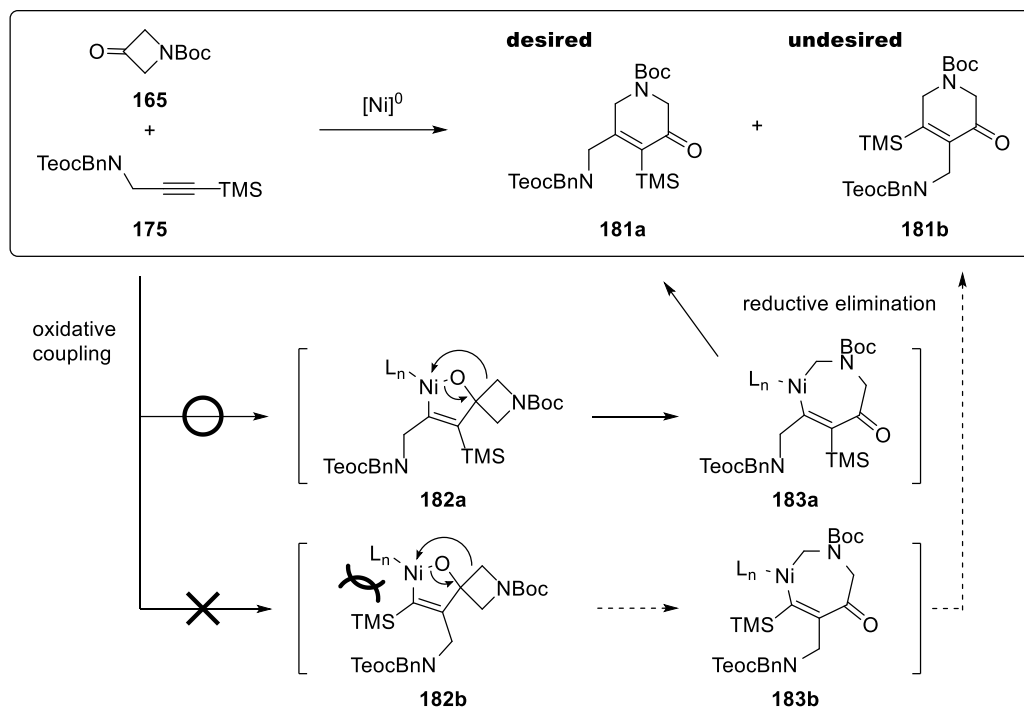
Scheme 26. [4+2]環化付加反応の検討

ニッケル触媒を用いた環化付加反応で得られた生成物 **178a**、**178b** は混合物のまま Corey-Bakshi-Shibata (CBS) 還元 conditions で処理した<sup>16</sup> (スキーム 27)。プロリノール触媒 **180** と B(OMe)<sub>3</sub> を用いた CBS 還元は立体選択的に進行し、望む環化体 **181a** を 78%、95% ee の主生成物として与えた。位置異性体 **181b** は 7.2%、95% ee の副生成物として得られた。CBS 還元後に両異性体は分離が可能であった。



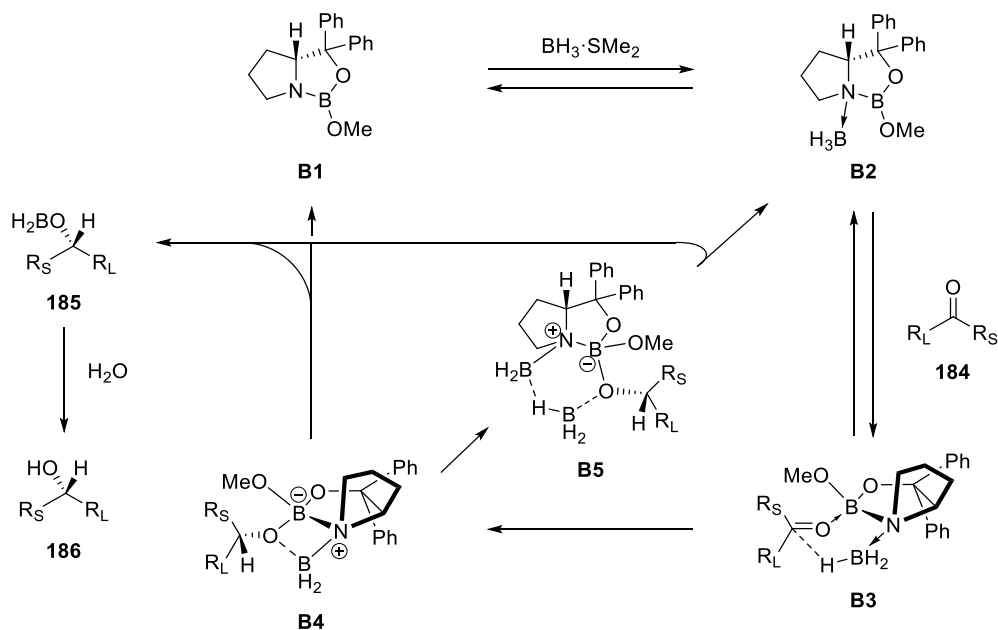
Scheme 27. CBS 還元による不斉化

ニッケル触媒を用いた環化付加反応の反応機構と位置選択性について、Louie らの報告に従うと次のように説明できる<sup>15</sup> (スキーム 28)。まず、アゼチジノン **165** とアルキン **175** が酸化的カップリングする。この際、中間体 **182a** と **182b** の生成が考えられる。これらのうち中間体 **182b** はニッケル上のリガンドと TMS 基との立体反発が生じて不利となり、中間体 **182a** が優先して生じる。その後、骨格転位を経由して七員環中間体 **183a** を生成し、還元的脱離にて望む環化体 **181a** が位置選択的に合成できた。同様にして、立体障害の点から不利な中間体 **182b** からも骨格転位に続く **183b** の還元的脱離が進行し、**181b** が副生成物として生じたと考えている。



**Scheme 28.** ニッケル触媒を用いた環化付加反応の立体選択性

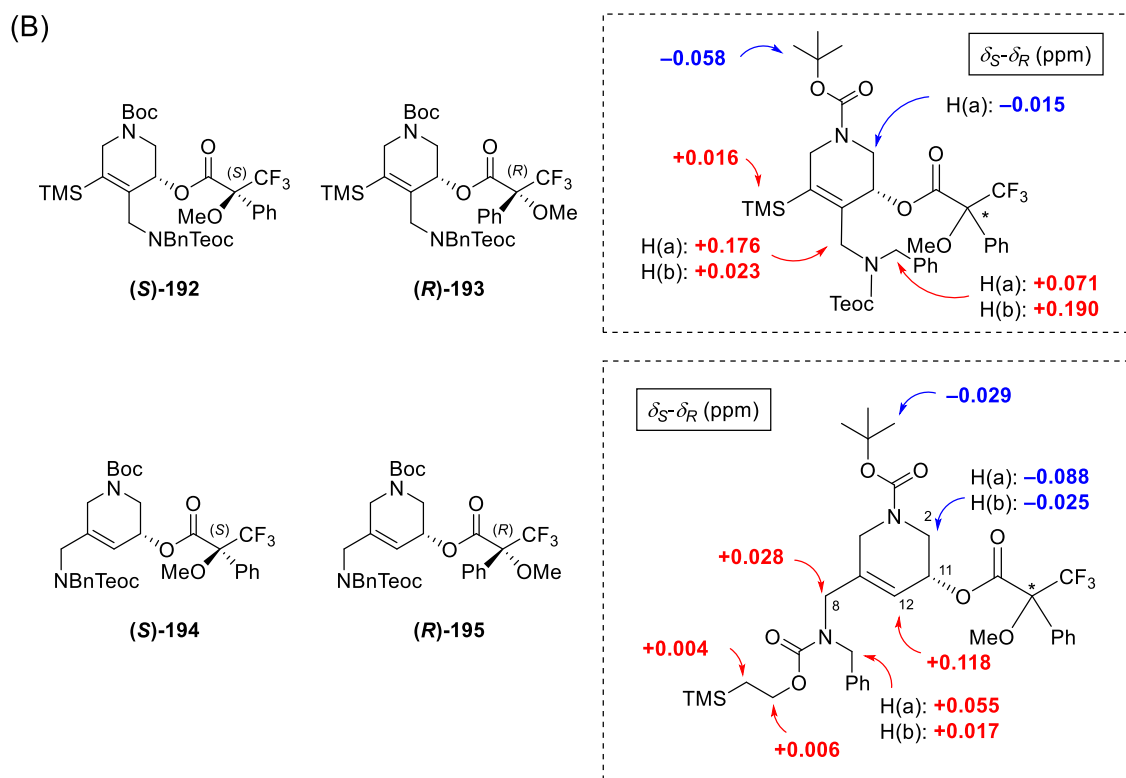
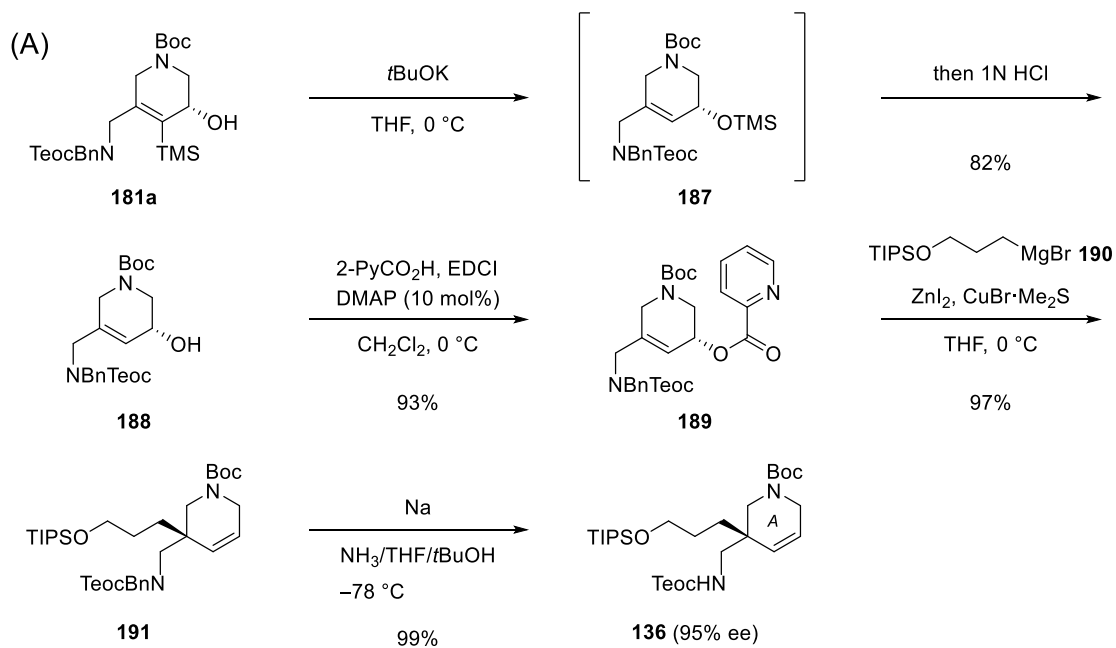
CBS 還元 の 立 体 選 択 性 は 次 の よう に し て 発 現 す る <sup>16b</sup> ( ス キー ム 29)。 ま ず、 CBS 触 媒 **B1** の 窒 素 原 子 が  $\text{BH}_3$  に 配 位 し **B2** を 生 成 す る。 次 に ケ ト ン **184** の カ ル ボ ニ ル 基 は、 触 媒 の メ ト キ シ 基 と の 反 発 を 避 け る よう に 小 さ い 置 換 基  $\text{R}_\text{S}$  側 の 非 共 有 電 子 対 か ら 触 媒 **B2** の ホ ウ 素 原 子 へ 配 位 し **B3** と な る。 こ の 際、 **B3** か ら 六 員 環 遷 移 状 態 を 経 由 し て 面 選 択 的 に 還 元 が 進 行 し **B4** を 与 え る。 次 に、 **B4** か ら **B1** が 再 生 し、 **185** が 生 じ る。 最 後 に **185** の 加 水 分 解 に よ り、 キ ラ ル な ア ル コー ル **186** が エ ナ ン チ オ 選 択 的 に 合 成 で き た と 考 え て い る。



Scheme 29. CBS 還元 の 立 体 選 択 性

次 に、  $\text{S}_\text{N}2'$  反 応 に よ り 不 斉 転 写 を 経 由 し た A 環 部 の 構 築 を 試 み た ( ス キー ム 30A)。 CBS 還 元 で 得 た **181a** を  $t\text{BuOK}$  で 処 理 す る と Brook 転 位 が 進 行 し、 **187** を 与 え た。 こ れ に ワ ン ポ ッ ト 反 応 で 塩 酸 を 添 加 し て TMS 基 を 除 去 し、 **188** と し た。 生 じ た ア ル コー ル **188** を ピ コ リ ン 酸 エ ス テ ル **189** へ と 誘 導 し た 後、 小 林 雄 一 ら が 報 告 し た 条 件 に て 不 斉 転 写 を 試 み た <sup>17</sup>。 Grignard 試 薬 **190** と  $\text{ZnI}_2$ 、  $\text{CuBr}_2 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  存 在 下 に ピ コ リ ン 酸 エ ス テ ル **189** を 添 加 す る と  $\text{S}_\text{N}2'$  反 応 が 進 行 し、 不 斉 四 級 炭 素 **191** が 構 築 で き た。 **191** の Bn 基 を Birch 還 元 の 条 件 で 除 去 し、 A 環 **136** を 収 率 99%、 95% ee で 合 成 で き た。 な お、 A 環 部 **136** の 絶 対 立 体 配 置 は 小 林 進 ら の 報 告 に 従 え ば、 **136** に 示 し た 通 り の 立 体 化 学 を 与 え る。 し かし、 こ の 段 階 で 絶 対 立 体 配 置 は 完 全 に は 決 定 で き ず、 最 終 生 成 物 で あ る マ ダ ン ガ ミ ン 類 の 合 成 品 と 天 然 物 の 比 旋 光 度 を 比 較 し て 決 定 し た。 ま た、 ア リ ル ア ル コー ル **181b**、 **188** の 絶 対 立 体 配 置 は **181b**、 **188** か ら そ れ ぞ れ 誘 導 し た Mosher エ ス テ ル (*S*)-**192**、 (*R*)-**193** と (*S*)-**194**、 (*R*)-**195** に 対 す る 改 良 Mosher 法 を 用 い て 決 定 し た <sup>14</sup> ( ス キー ム 30B)

以 上 の よう に、 ニ ッ ケ ル 触 媒 を 用 い た [4+2] 環 化 付 加 反 応 と CBS 還 元、  $\text{S}_\text{N}2'$  反 応 を 基 盤 と し て、 マ ダ ン ガ ミ ン 類 の A 環 部 の 触 媒 的 不 斉 合 成 に 成 功 し た。

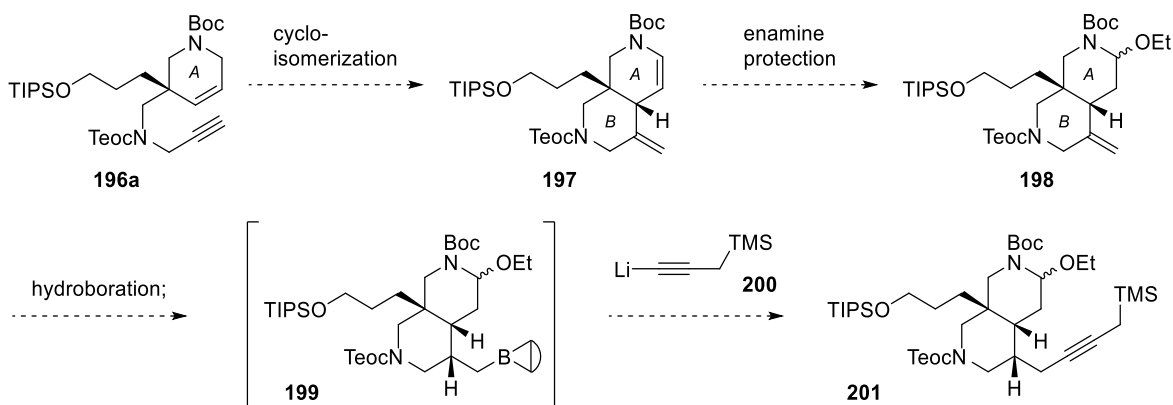


**Scheme 30.** (A)  $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応による A 環部 **136** の不斉合成 (B) **181b**、**188** の絶対立体配置の決定

### 第三節 B 環部の合成

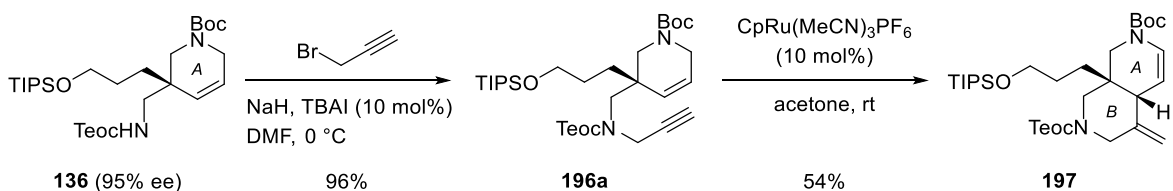
#### 第一項 ルテニウム触媒を用いた B 環構築

A 環が不斉合成できたので、マダンガミン類の合成における次の課題はシス縮環した AB 環の構築である (スキーム 31)。AB 環部 **197** はアルキン **196a** の環化異性化反応により得られるものとした。**197** のエナミンはエトキシ基で保護して **198** とする。次に **198** に対する立体選択的ヒドロホウ素化により **199** とした後、アセチリド **200** とカップリングさせてプロパルギルシラン **201** を合成する計画を立てた。



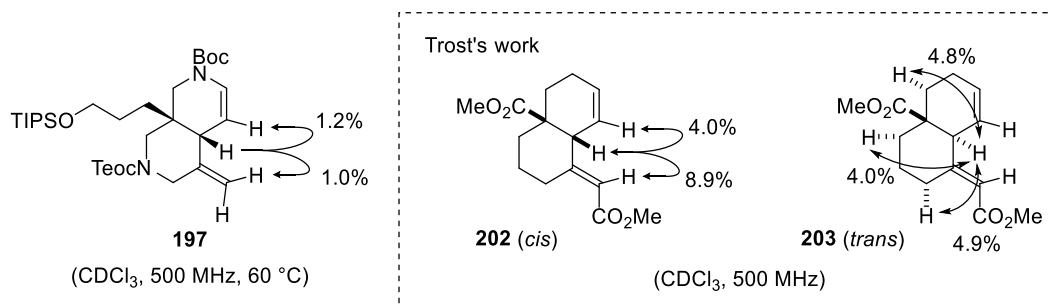
Scheme 31. ルテニウム触媒を用いた AB 環部の合成計画

B 環構築法として、Trost らが報告しているルテニウム触媒を用いた環化異性化反応に着目した<sup>18</sup> (スキーム 32)。B 環環化基質であるアルキン **196a** は A 環部 **136** の *N*-プロパルギル化で合成した。得られたアルキン **196a** に対しルテニウム触媒を作用させると環化異性化反応が進行し、AB 環部 **197** を収率 54% で与えた。この際、B 環を構築すると同時に、後の C 環構築の際の足掛かりとなるエナミンを一挙に導入できた。



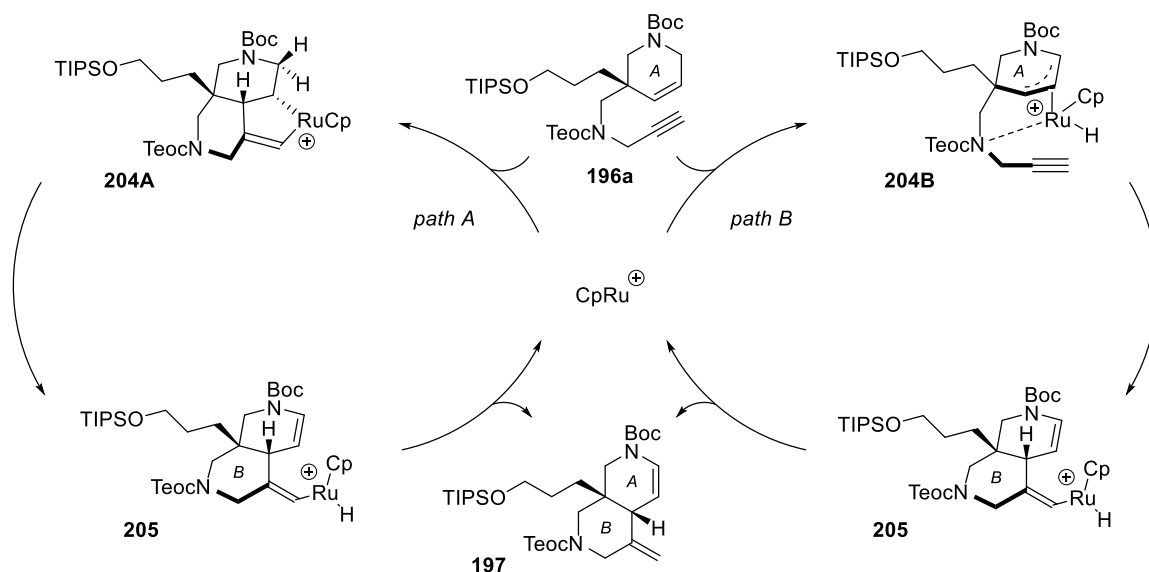
Scheme 32. ルテニウム触媒を用いた AB 環 **197** の構築

シスデカリン **197** の相対立体配置は次のようにして推定した (スキーム 33)。Trost らはシスデカリン **202**、トランスデカリン **203** の NOE 実験を行っている<sup>18d,e</sup>。その結果、シスデカリン **202** は縮環部のプロトンと二重結合のプロトンとの相関が観測された。一方、トランスデカリン **203** では縮環部プロトンと二重結合のプロトンとの相関は観測されなかった。この結果を踏まえ、AB 環 **197** に対して NOE 実験を行ったところ、縮環部プロトンとオレフィンプロトンとの相関が観測された。このことから、生成物はシス縮環していると推定した。



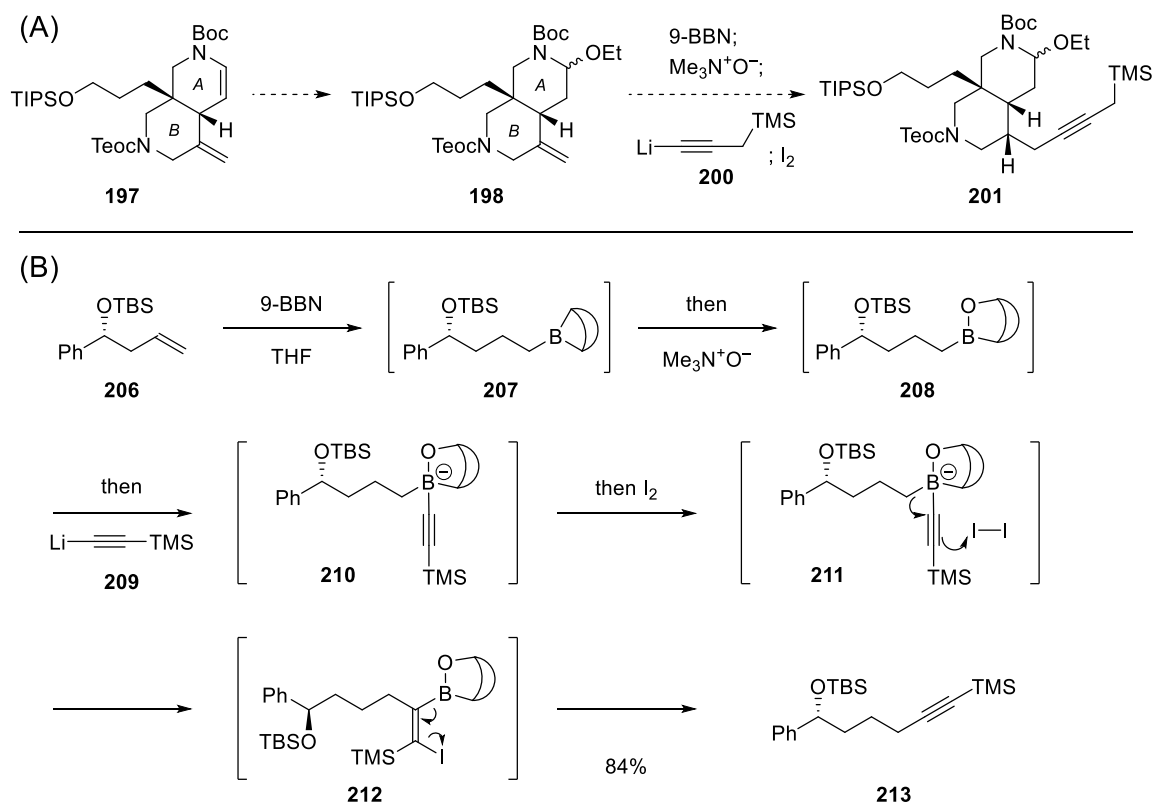
Scheme 33. シスデカリン **197** の推定される相対立体配置

Trost らが提唱した反応機構から、次のいずれかの機構にて反応が進行していると考えた<sup>18d,e</sup> (スキーム 34)。まず、ルテニウム触媒と **196a** がメタラサイクル中間体 **204A** を与える。**204A** から β-ヒドリド脱離を経由してアルケニルルテニウム種 **205** が生成する。**205** の還元的脱離にて **197** が得られるという機構が考えられる (Path A)。または、ルテニウム触媒が **196a** の A 環部アリル位の C-H 結合に対して酸化的付加し、π-アリルルテニウム錯体 **204B** を形成する。この際、ルテニウムは B 環部のカルバメートに配位するため、A 環に対してカルバメートと同じ面から付加が進行したと考えられる。次に **204B** からアルキンへの挿入により **205** が生成し、還元的脱離にてシス縮環した **197** が得られたと考えている (Path B)。



Scheme 34. ルテニウム触媒を用いた環化異性化反応の推定反応機構

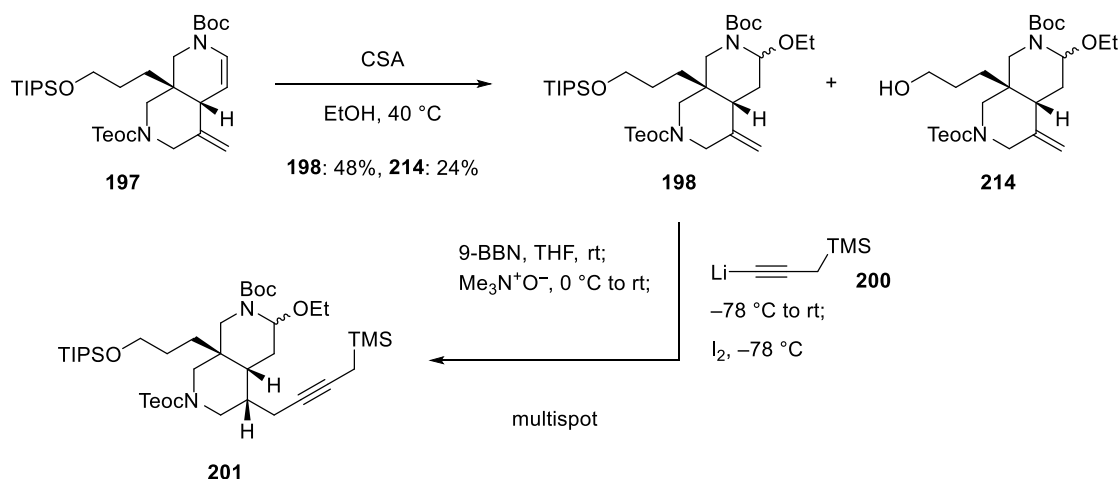
次に、得られたシスデカリン **197** からプロパルギルシラン **201** の合成計画を示した (スキーム 35A)。まず、シスデカリン **197** が有するエキソメチレンと反応性の高いエナミンは区別化が困難であるため、エナミンを *N,O*-アセタール **198** に変換する。得られた **198** のヒドロホウ素化に続くアセチリド **200** とのカップリング反応により、プロパルギルシラン **201** を合成できると考えた。この際、Micalizio らが報告したヒドロアルキル化反応に着目した <sup>19a</sup> (スキーム 35B)。Micalizio らは末端オレフィン **206** と TMS アセチリド **209** とを還元的にカップリングさせて **213** を得ている。本反応は次のようにして進行していると考えられている。まず末端オレフィン **206** に 9-BBN を作用させ、有機ホウ素化合物 **207** を得る。**207** に対しトリメチルアミン-*N*-オキシドを添加すると、環状ボリン酸エステル **208** を与える <sup>19b</sup>。次に **208** に対し、アセチリド **209** を作用させてボレート **210** とした後にヨウ素を添加すると、**211** に示したようにホウ素原子上のアルキル鎖が転位し、ビニルヨージド **212** となる。最後にビニルヨージド **212** から速やかに脱離が進行し <sup>19c</sup>、カップリング体 **213** がワンポット反応にて高収率で得られている。Micalizio らの反応がマダンガミン類の合成に適用できれば、シスデカリン **197** から僅か 2 工程の変換でプロパルギルシラン **201** が合成できる。しかし、Micalizio らは TMS アセチリド **209** とのカップリングしか報告しておらず、プロパルギルシラン **200** とカップリング反応が進行するかは不明であった。



Scheme 35. (A) プロパルギルシラン **201** の合成計画

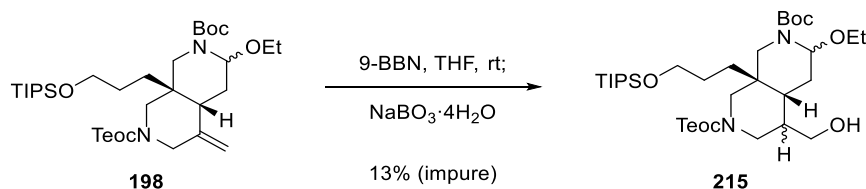
(B) Micalizio らによるヒドロアルキル化反応

実際に Micalizio らの還元的カップリング反応を試みるため、エナミン **197** を保護した (スキーム 36)。**197** に対してエタノール溶媒中 CSA を作用させて加熱すると *N,O*-アセタール **198** と TIPS 基が除去された **214** がそれぞれ中程度の収率で得られた。この際、*N,O*-アセタール **198** は酸に不安定であり、反応のスケールを上げると *N,O*-アセタール化の収率は極めて低くなった。次に、**198** のヒドロホウ素化に続くカップリングを試みた。**198** に対し、9-BBN、トリメチルアミン-*N*-オキシド、アセチリド **200**、ヨウ素を順次添加して反応させたが、目的のプロパルギルシラン **201** は得られなかった。



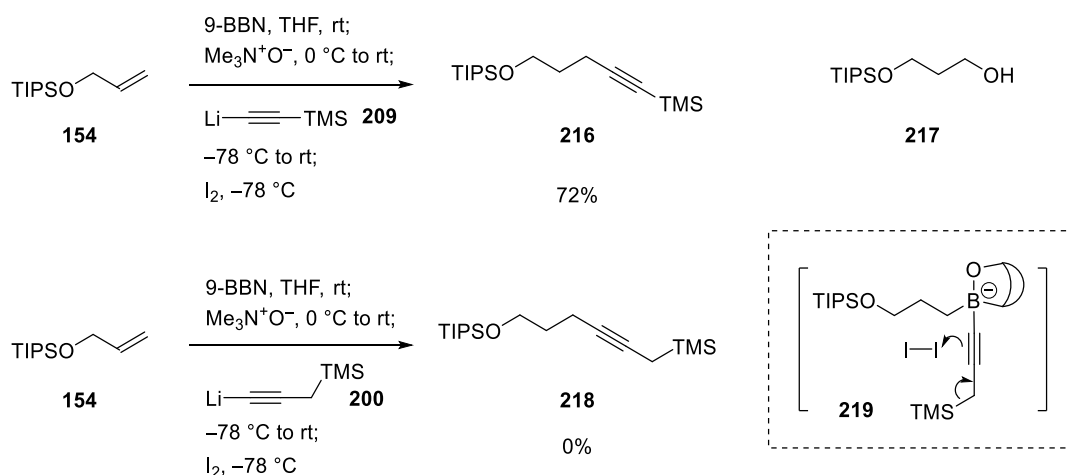
**Scheme 36.** ヒドロアルキル化反応の検討

還元的カップリング反応は多段階の反応を一挙に進行させているため、反応のいずれの段階に問題があったのか不明であった。そこで、まず一段階目のヒドロホウ素化-酸化を試みた (スキーム 37)。*N,O*-アセタール **198** に 9-BBN を作用させたのちに酸化的に処理すると、アルコール **215** が低収率ながら得られた。アルコール **215** は酸に不安定であり、カラムクロマトグラフィーによる精製が困難なために純粋なサンプルは単離できず、**215** の相対立体化学は決定できなかった。低収率ながらアルコール **215** が得られたため、還元的カップリング反応の問題はヒドロホウ素化ではなく、プロパルギルシラン **200** との反応の段階にあると考えた。



**Scheme 37.** *N,O*-アセタール **198** に対するヒドロホウ素化-酸化反応

そこで、モデル化合物 **154** を用いて還元的カップリング反応を検討した (スキーム 38)。オレフィン **154** と TMS アセチリド **209** とのカップリング反応は進行し、収率 72% でカップリング体 **216** を与えた。この際、ヒドロホウ素化-酸化生成物であるアルコール **217** は生じなかった。一方、オレフィン **154** とプロパルギルシラン **200** とのカップリングでは目的のカップリング体 **218** は得られず、アルコール **217** を含む副生成物が得られるのみであった。このことから、中間体 **219** においてホウ素上のアルキル基の転位よりプロパルギルシランが優先して反応したために目的の生成物が得られなかったと考えた。

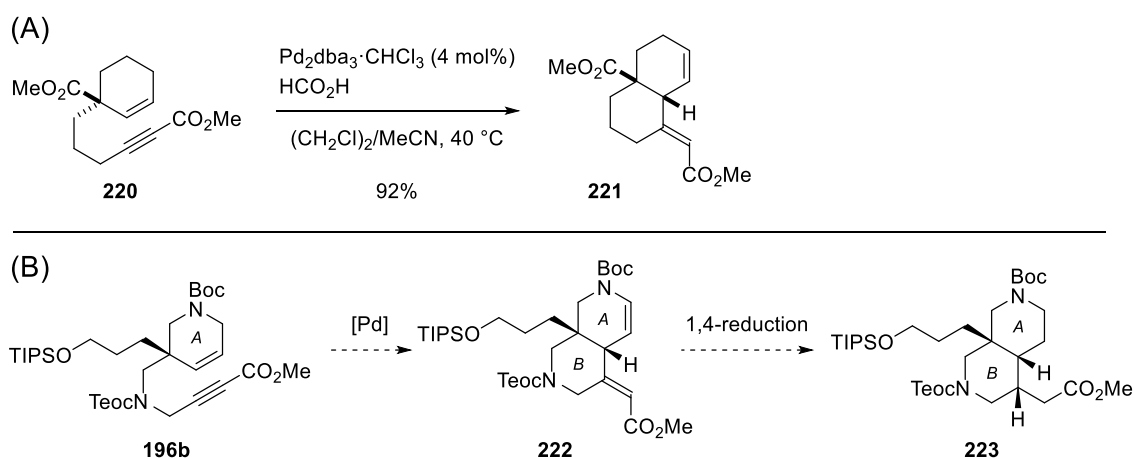


**Scheme 38.** モデル化合物 **154** を用いた還元的カップリング反応の検討

以上の結果から、還元的カップリング反応によるプロパルギルシラン側鎖の導入は困難であると考えた。また、ルテニウム触媒を用いた環化生成物 **197** のエナミンとオレフィンを区別化することはできたが、*N,O*-アセタール **198** は不安定であり、マダンガミン類の網羅的全合成を指向した基質の大量供給には不向きな合成中間体であった。そのため、新たな B 環構築法、増炭法を検討することにした。

## 第二項 パラジウム触媒を用いた B 環構築

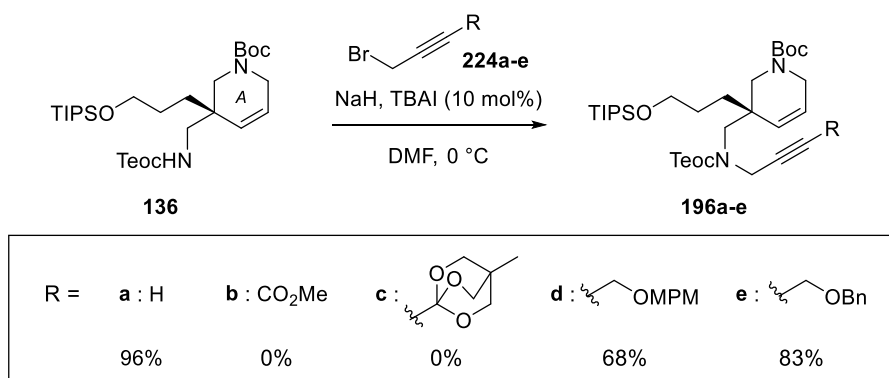
ルテニウム触媒を用いた環化に代わる反応として、Trost らが報告したパラジウム触媒を用いた環化異性化反応に着目した<sup>18</sup> (スキーム 39A)。Trost らは、アルキニルエステル **220** をパラジウム触媒とギ酸で処理してシスデカリン **221** を得ている。そこで、本反応を利用した新たな合成計画を立てた (スキーム 39B)。アルキニルエステル **196b** の環化異性化反応により AB 環部 **222** が得られると考えた。次に、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **222** の 1,4-還元にて B 環上の全ての立体化学を揃えた **223** を合成する計画である。



Scheme 39. (A) Trost らによるパラジウム触媒を用いた環化異性化反応

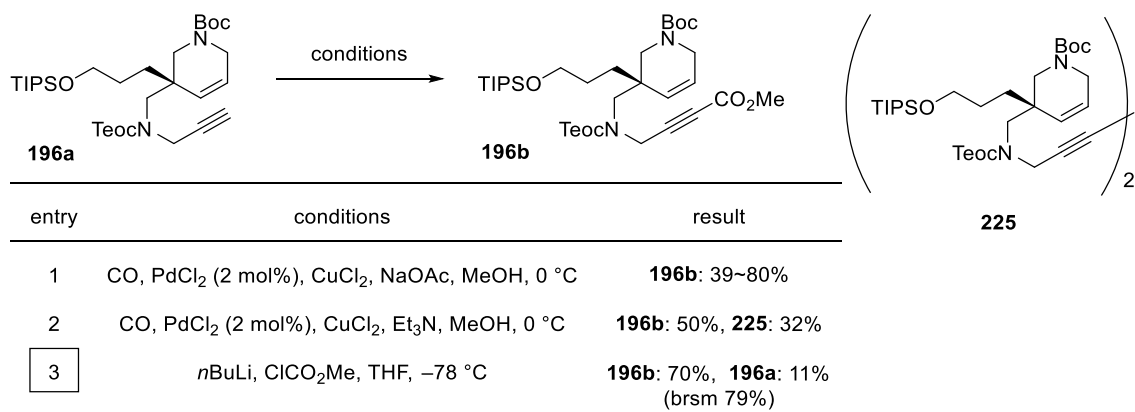
(B)パラジウム触媒を用いた AB 環部の合成計画

まず、**136** の *N*-プロパルギル化による増炭を検討した (スキーム 40)。求電子剤 **224a** との反応は収率 96% でアルキン **196a** を与えている。一方、官能基化された **224b,c** を用いた際には反応が進行しなかった。**224d,e** では中程度の収率でアルキン **196d,e** が得られたが、その後の脱保護の収率向上が困難であった。そのため、**196a** を用いてその後の変換を検討した。



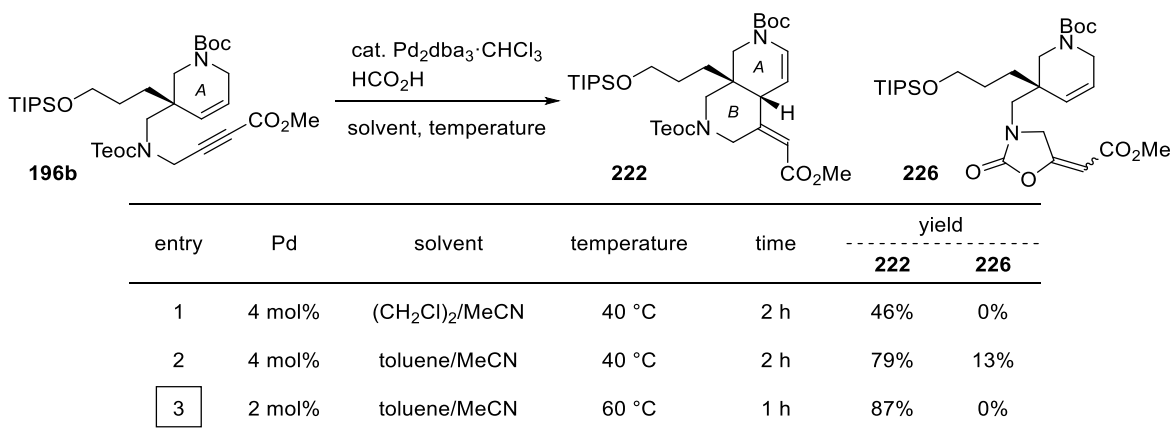
Scheme 40. A 環部 **136** に対する *N*-プロパルギル化の検討

続いて、アルキニルエステル **196b** の合成を試みた (スキーム 41)。辻らの条件に従い、アルキン **196a** に一酸化炭素雰囲気下パラジウム触媒を作用させると、目的のアルキニルエステル **196b** が合成できた<sup>20</sup> (エントリー1)。しかし、反応のスケールアップを図ると収率が低下し、収率の再現性が低かった。塩基として Et<sub>3</sub>N を用いると Glaser カップリング反応で生じる副生成物であるジイン **225** が収率 32% で生じた (エントリー2)。一方、*n*BuLi とクロロギ酸メチルを反応させた条件ではグラムスケールにおいて収率 70%、原料回収が 11% であった (エントリー3)。スケールアップの容易さと収率の再現性の高さから、エントリー3 を最適条件として合成を進めた。



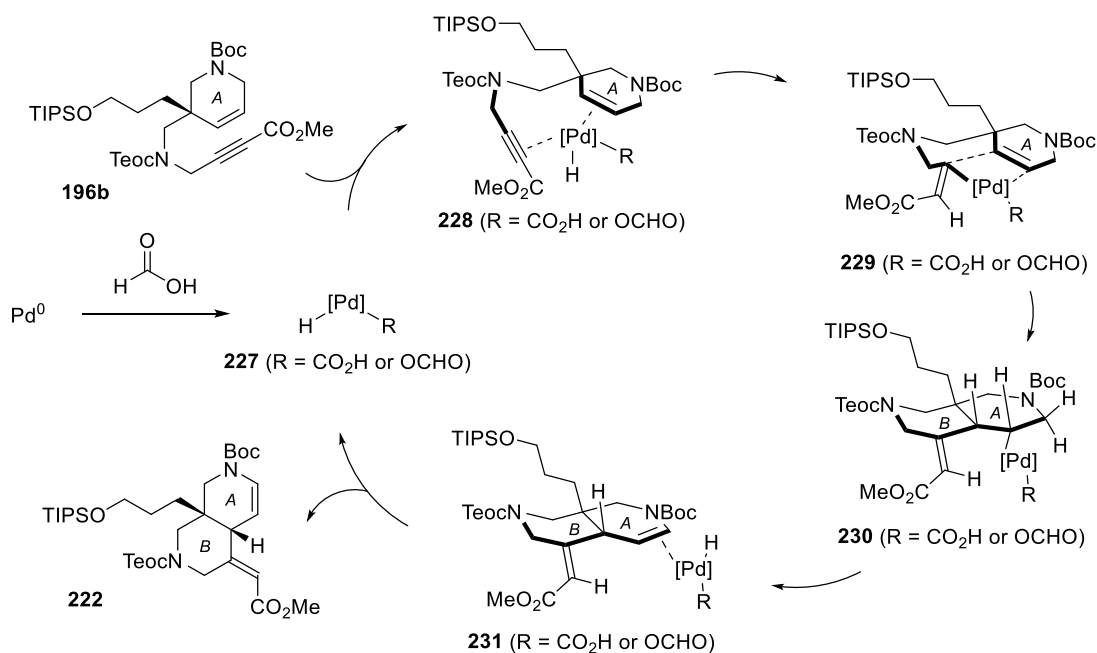
Scheme 41. アルキニルエステル **196b** の合成

次に、環化異性化反応による AB 環部 **222** の合成を試みた (スキーム 42)。Trost らと同様の条件で (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> と MeCN の混合溶媒中、**196b** にギ酸とパラジウム触媒を作用させると収率 46% で環化体 **222** が得られた<sup>18d,e</sup> (エントリー1)。本反応は酸性条件で進行するため、基質の分解が低収率の原因であると考えた。そこで、酸性度を抑えるため、より低極性な溶媒であるトルエンを用いると収率が向上し、AB 環部 **222** を収率 79%、Teoc 基からアルキンに対して分子内環化した副生成物 **226** を収率 13% で与えた (エントリー2)。一方、反応温度を 40 °C から 60 °C にすると環化異性化反応が優先して進行し、AB 環 **222** を 87% と高収率で合成できた (エントリー3)。また本条件ではグラムスケールにおいて、触媒量を 2 mol% まで低下させることができた。



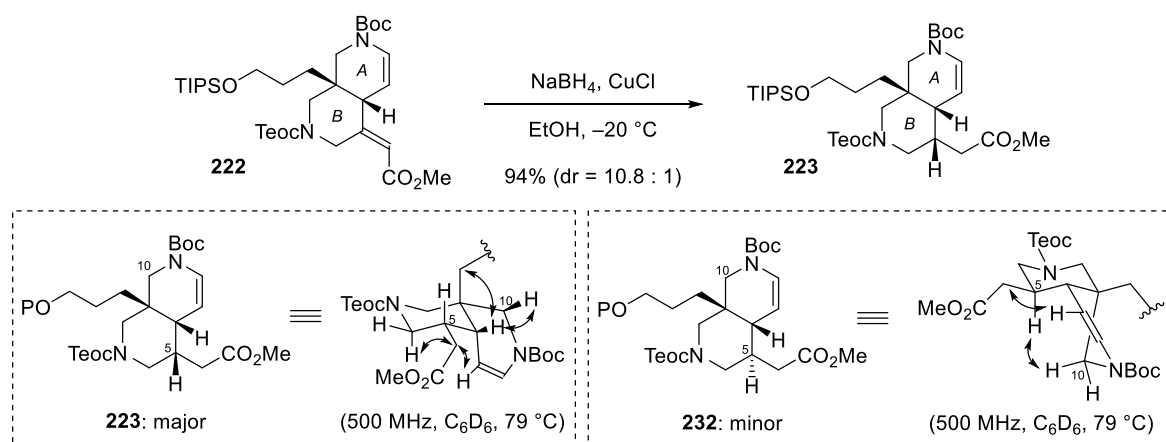
Scheme 42. 環化異性化反応による B 環構築の検討

Trost らの提唱する反応機構を踏まえ、本反応は次のようにして進行していると考えている<sup>18d,e</sup> (スキーム 43)。まず 0 価のパラジウムとギ酸からパラジウムヒドリド **227** が生じる。これが **196b** のアルキンとオレフィンに配位して **228** となる。ここからヒドロパラデーションが位置選択的に進行し、アルケニルパラジウム種 **229** が生成する。次に A 環のオレフィンへ挿入して二環性骨格 **230** ができる。最後に  $\beta$ -ヒドリド脱離が起こり、**231** を経由して AB 環 **222** を生成しながらパラジウムヒドリド **227** が再生していると考えている。



Scheme 43. パラジウム触媒を用いた環化異性化反応の推定反応機構

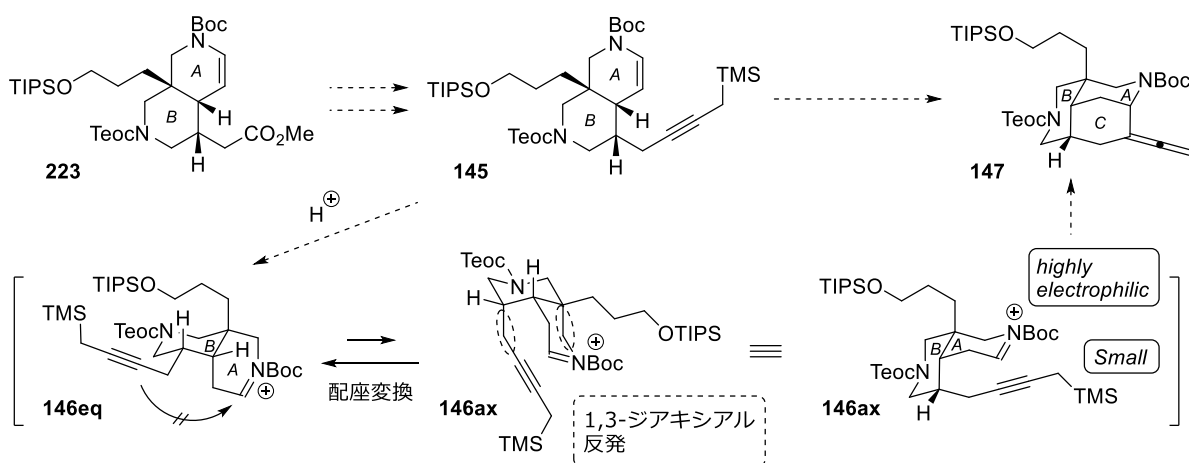
得られた AB 環 **222** の 1,4-還元を試みた (スキーム 44)。成定らの報告に従い、**222** を  $\text{NaBH}_4$  と一価の塩化銅で処理すると、立体選択的かつ高収率で望む還元体 **223** が合成できた<sup>21</sup>。これにより、マダンガミン類の B 環上の全ての不斉炭素を導入できた。なお、**223** とそのジアステレオマー **232** の相対立体配置は NOESY 実験により決定した。



Scheme 44.  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **222** に対する 1,4-還元と **223**、**232** の立体決定

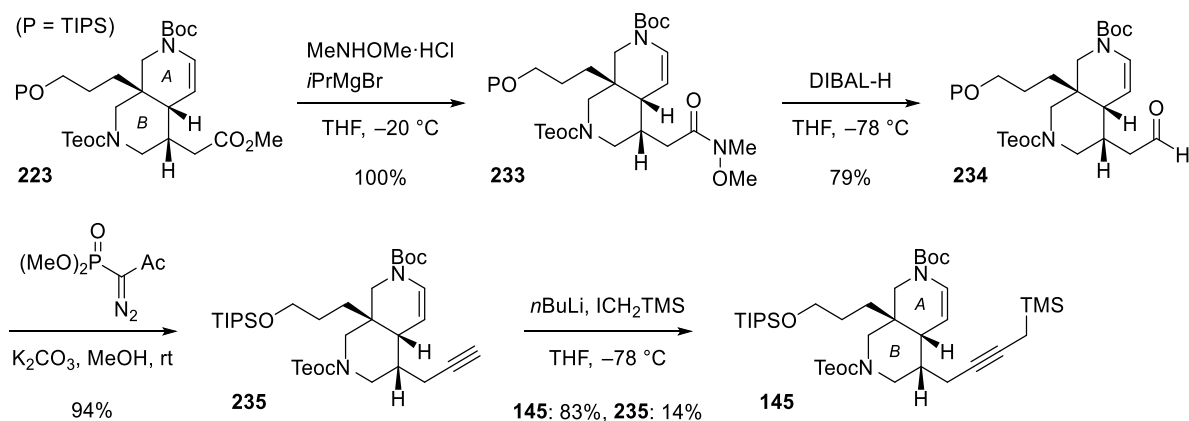
## 第四節 C 環部の合成

AB 環 **223** が合成できたので、C 環部の構築を試みた。C 環は分子内アレニル化で構築する計画である (スキーム 45)。メチルエステル **223** から誘導したプロパルギルシラン **145** を酸で処理するとイミニウムイオン中間体 **146eq** が生じる。**146eq** において、プロパルギルシランを有する側鎖は B 環上でエクソトリアル配向となる。そのため、反応点同士が遠く環化は進行しない。C 環を環化するにはプロパルギルシラン側鎖が B 環においてアキシアル配向 **146ax** となるような配座変換が必須である。しかし、**146ax** ではプロパルギルシラン側鎖と A 環との間に大きな 1,3-ジアキシアル反発が生じることが予想される。この際、求電子力の高い *N*-アシルイミニウムイオンと立体障害の小さなプロパルギルシランを組み合わせれば、1,3-ジアキシアル反発を乗り越えて分子内アレニル化が進行し、ABC 環 **147** が合成できると考えた。



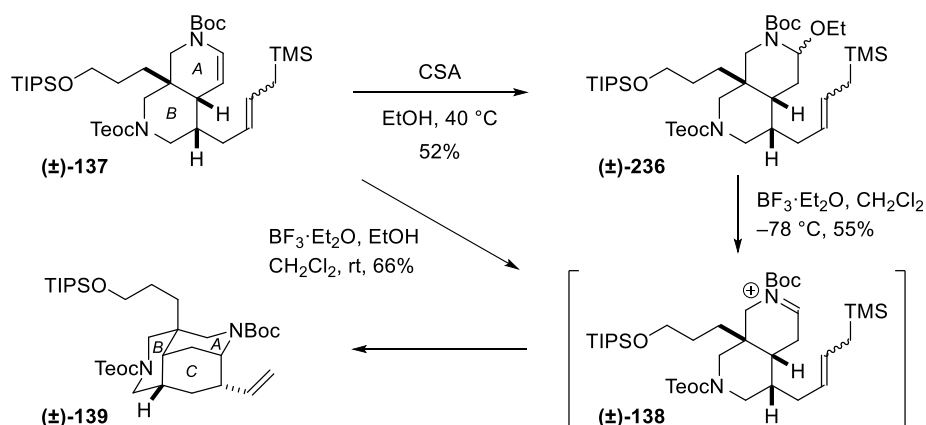
Scheme 45. C 環環化の合成計画

まず C 環環化基質であるプロパルギルシラン **145** を合成した (スキーム 46)。メチルエステル **223** は Weinreb アミド **233** を経由してアルデヒド **234** とした<sup>22</sup>。これに大平-Bestmann 試薬を作用させてアルキン **235** とした後に炭素鎖を伸長し、プロパルギルシラン **145** を合成した<sup>23</sup>。



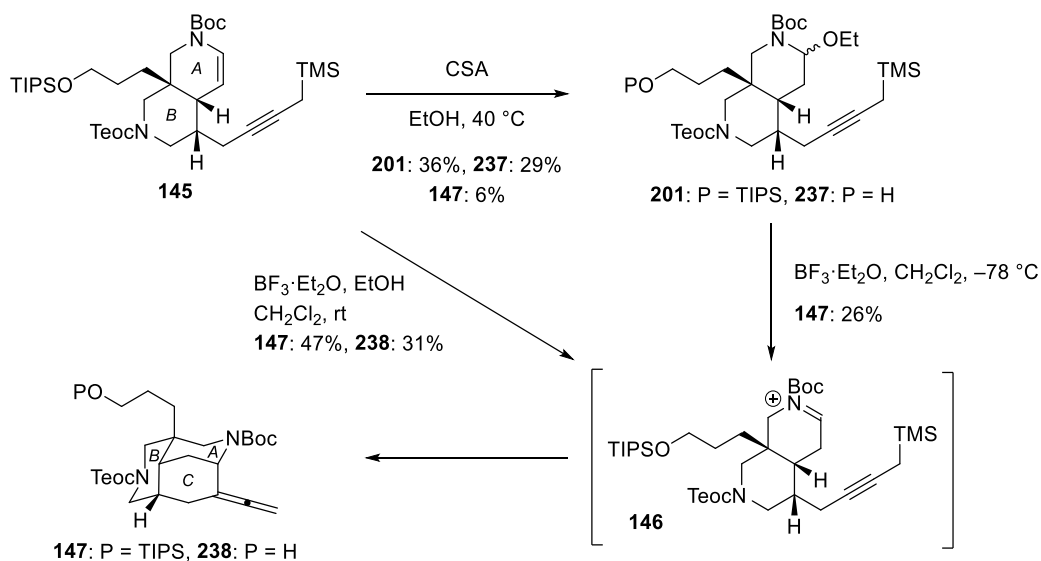
Scheme 46. プロパルギルシラン **145** の合成

分子内アレニル化にて C 環環化をするにあたり、2015 年に当研究室で報告したマダンガミン類の合成研究における分子内アリル化での最適条件を参考にした<sup>9</sup> (スキーム 47)。アリルシラン **137** をエタノール溶媒中 CSA で処理し、*N,O*-アセタール **236** へ変換した。**236** を  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  で処理するとイミニウムイオン中間体 **138** を経由して環化が進行し、ABC 環 **139** が収率 55% で構築できた。一方、アリルシラン **137** をエタノール存在下  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させると直接的に環化が進行し、66% で環化体 **139** が得られた。この際、不安定な *N,O*-アセタール **236** を単離することなく、エナミン **137** から 1 工程で ABC 環 **139** が得られた。



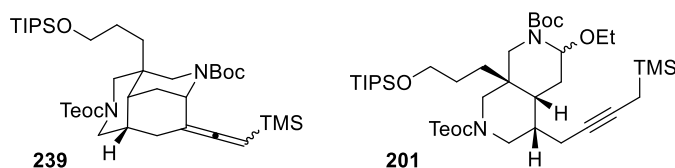
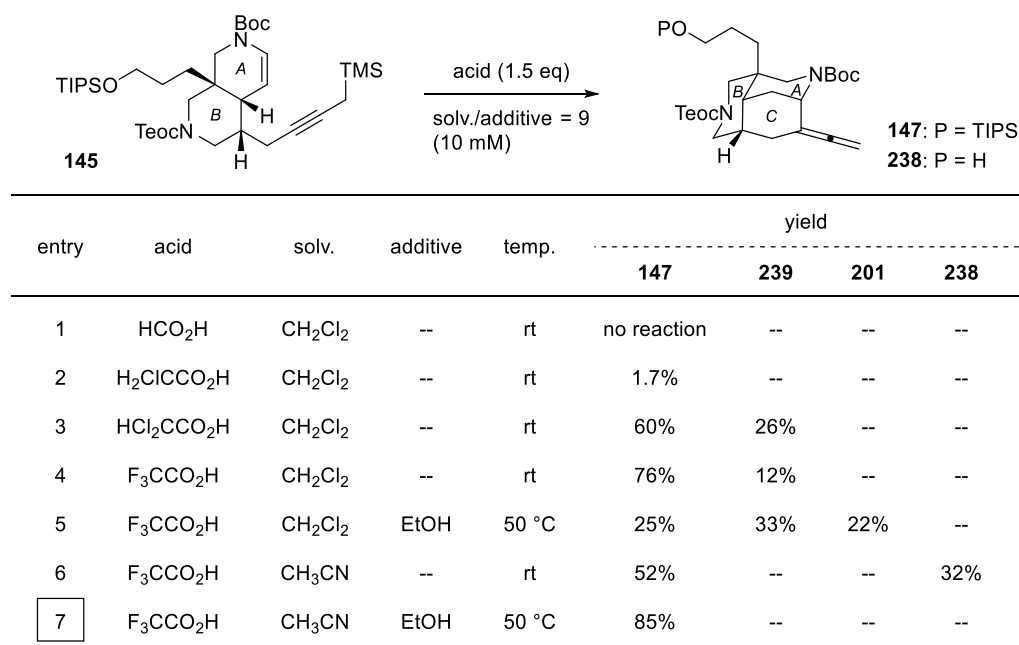
**Scheme 47.** ルイス酸を用いた分子内アリル化による C 環構築

これらの条件をプロパルギルシラン **145** に適用した (スキーム 48)。**145** の *N,O*-アセタール化は **201** を与えたが、TIPS 基が除去された **237** も得られた。またこの際、アリルシラン環化では得られなかった、一挙に環化まで進行した ABC 環 **147** が収率 6% で単離された。得られた *N,O*-アセタール **201** を  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  で処理すると環化は進行したが、26% と低収率であった。次に、エナミン **145** からの直接的な環化を試みた。エタノール存在下  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  で処理すると収率 47% で環化体 **147** が得られたが、TIPS 基が除去された **238** も収率 31% で得られた。



**Scheme 48.** ルイス酸を用いた分子内アレニル化による C 環構築

分子内アレニル化の収率改善にあたり、**145** の *N,O*-アセタール化の際に環化体 **147** が僅かながら収率 6% で得られたことに着目した (スキーム 48)。そこで、プロトン酸を用いた分子内アレニル化を検討した (スキーム 49)。まず、プロパルギルシラン **145** をギ酸で処理した際には環化は進行しなかった (エントリー1)。ギ酸より酸性度の高いクロロ酢酸を用いると、1.7% で環化体 **147** が得られた (エントリー2)。更に酸性度の高いジクロロ酢酸を作用させると **147** が中程度の収率で得られた。また副生成物として、環化は進行したが TMS 基が除去されなかったアレニルシラン **239** が得られた (エントリー3)。トリフルオロ酢酸を用いると収率が大幅に向上し、収率 76% で **147** が合成できたが、アレニルシラン **239** も得られた (エントリー4)。更なる収率の向上を目指し、添加剤を検討した。環化する際に TMS 基を求核攻撃する添加剤を加えれば、環化が促進されると同時に TMS 基が除去できると考えた。そこでエタノール存在下にトリフルオロ酢酸を添加して 50 °C に加熱すると、期待に反して収率は低下し、アレニルシラン **239** の生成も抑制できなかつた。また *N,O*-アセタール **201** も得られた (エントリー5)。次に溶媒をジクロロメタンからアセトニトリルへ変更すると、アレニルシラン **239** の生成が抑制され、収率 52% で環化体 **147** を与えた。この際、TIPS 基が除去された **238** も収率 32% で得られた (エントリー6)。そこで、反応系中の酸性度を抑えるためにエタノールを添加して 50 °C に加熱すると、85% と高収率で ABC 環 **147** が構築できた (エントリー7)。以上のように溶媒と添加剤を適切に組み合わせることで環化の促進と反応系中の酸性度を調節し、高収率での分子内アレニル化を実現できた。

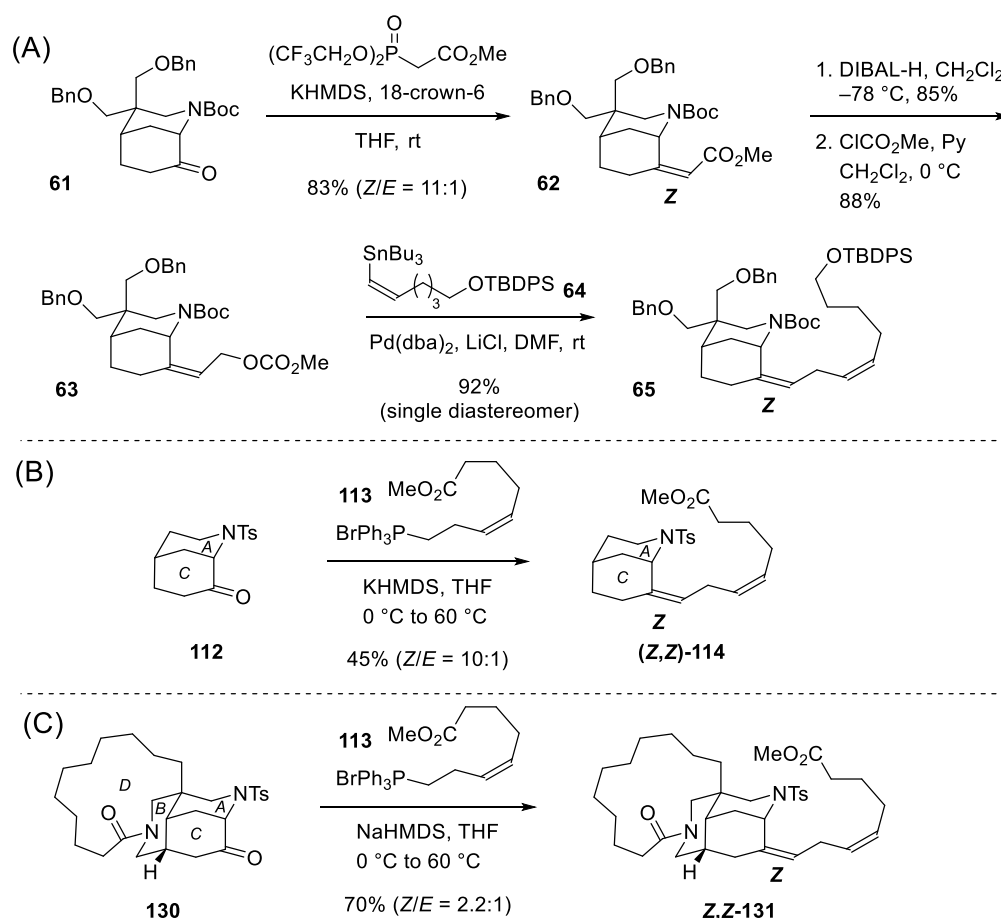


**Scheme 49.** プロトン酸を用いた分子内アレニル化の検討

## 第五節 E 環部の立体選択的合成

### 第一項 他のグループによるスキップジエン合成の先行例

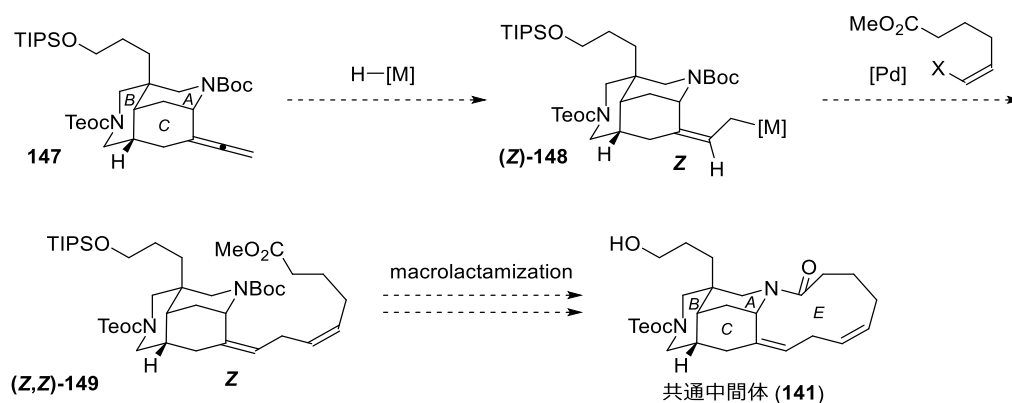
ABC 環部が合成できたので、マダンガミン類の合成における次の課題は「E 環部の三置換 Z オレフィンを含むスキップジエンの立体選択的合成」である。第一項では、他のグループがこれまでに報告してきたスキップジエン合成の先行例についてまとめた。樹林らはモデル AC 環部 **61** の Still-Gennari 法 (**61**→**62**) と右田-小杉-Stille カップリング (**63**+**64**→**65**) を組み合わせ、スキップジエンを立体選択的に構築した<sup>6b</sup> (スキーム 50A)。Amat らは単純な AC 環部 **112** の Wittig 反応でスキップジエン **Z,Z**-**114** を導入した<sup>3c</sup> (スキーム 50B)。しかし、Amat らによるマダンガミン D (**4**) の全合成における、より複雑な ABCD 環部 **130** に対する Wittig 反応では、立体選択性が極端に低下した<sup>3c</sup> (スキーム 50C)。このように、高度に官能基化された基質においてスキップジエンを立体選択的に導入した例は無く、立体選択的なスキップジエン構築法の開発は未解決な課題であった。



Scheme 50. 他のグループによるスキップジエン構築の先行例

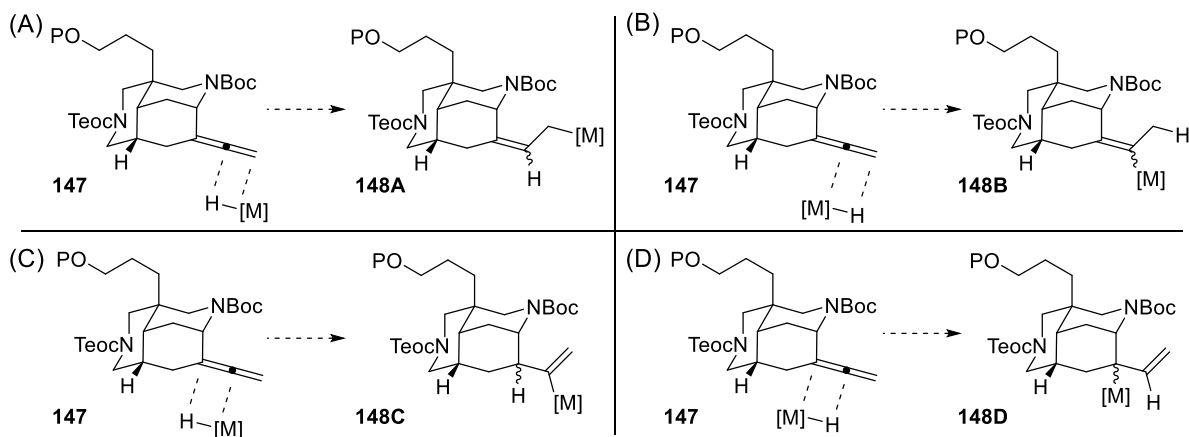
## 第二項 アレンのヒドロスタニル化反応を経由する E 環部の合成

立体選択的に三置換 Z オレフィンを含むスキップジエンを合成する手法として、アレン **147** のヒドロメタル化と続くカップリング反応を計画した (スキーム 51)。アレン **147** のヒドロメタル化により Z 選択的に三置換アリルメタル化合物 **Z-148** を得る。**Z-148** のパラジウム触媒を用いたカップリング反応によりスキップジエン構築 **Z,Z-149** とした後、マクロラクタム化による E 環合成を経て、マダンガミン類の共通中間体 **141** を合成する計画である。



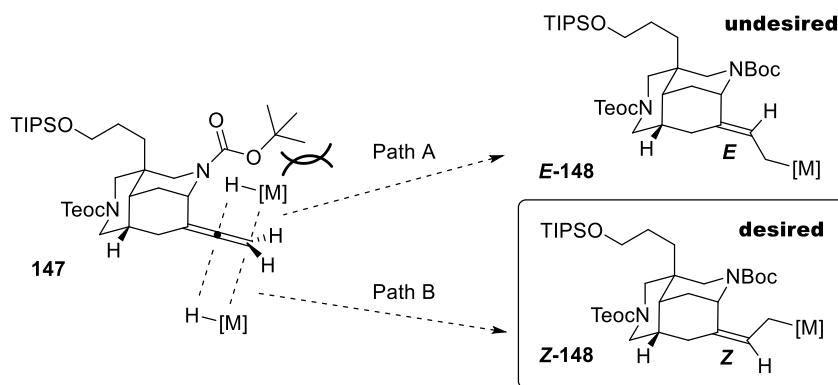
**Scheme 51.** ヒドロメタル化を経由した E 環部の合成計画

まず、アレンのヒドロメタル化反応による **Z-148** の合成に取り組んだ。アレンのヒドロメタル化では「位置選択性・面選択性」の制御が重要となる。まず位置選択性について説明する (スキーム 52)。アレン **147** においてヒドリドと金属種が付加する位置は A-D に示す 4 通り存在する。これらのうち、望む立体を与える位置選択性は A (**147**→**148A**) である。そのため、アレンの末端に金属種が位置選択的に付加する反応条件が必要となる。



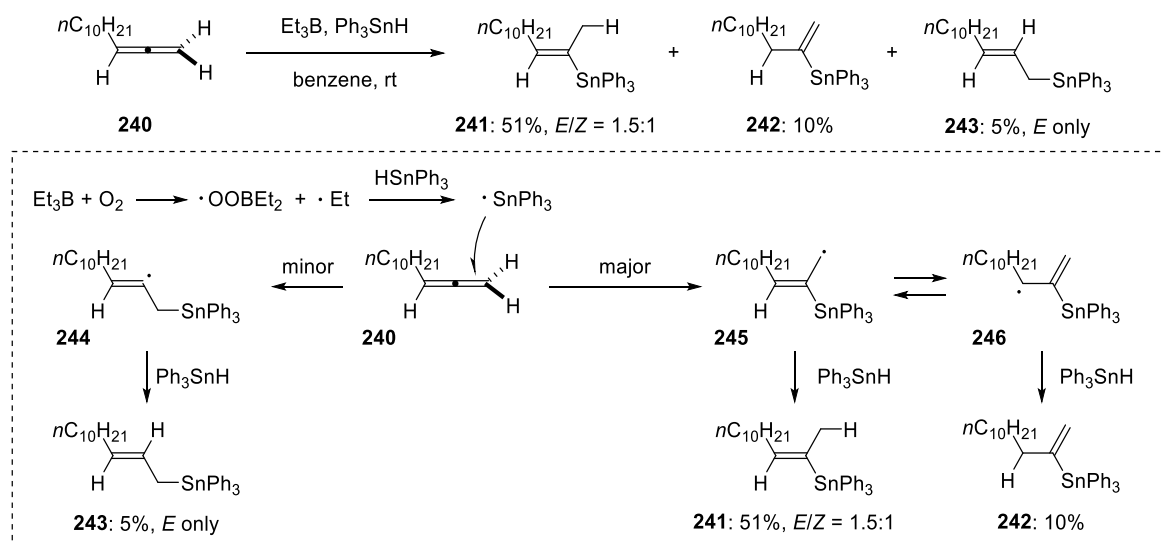
**Scheme 52.** アレンのヒドロメタル化における位置選択性

次に面選択性について説明する（スキーム 53）。ヒドロメタル化では、付加する面が 2 通り存在する。スキーム 52A の位置選択性でヒドロメタル化が進行する場合を考えたとき、アレンの *N*-Boc 基を有する置換基と同じ側の面から付加が進行すると、**E-148** を与える（Path A）。一方、*N*-Boc 基を有する置換基と反対側の面から付加すれば、望む立体化学を有する **Z-148** が得られる（Path B）。アレンのヒドロメタル化では、位置・面選択性を考慮すると 8 種類の異性体の生成が考えられ、これらの選択性をいかに制御するかが重要である。



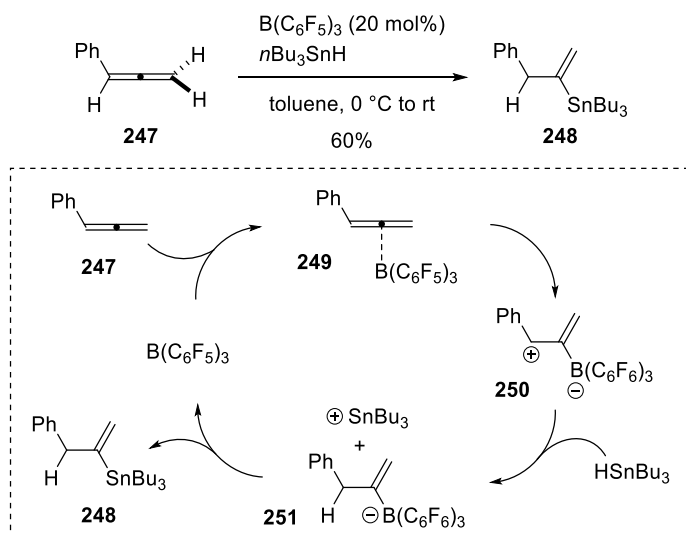
**Scheme 53.** アレンのヒドロメタル化における面選択性

以上の位置・面選択性を制御する反応として、アレンのヒドロスタニル化反応に着目した。アレンのヒドロスタニル化の報告例は少ないものの、ラジカル条件、ルイス酸条件、パラジウム触媒を用いた条件では、アレンに付加する位置選択性がそれぞれ異なることが知られていた<sup>24</sup>。大罵らはアレンのラジカル的ヒドロスタニル化を報告した<sup>24b</sup>（スキーム 54）。アレン **240** にトリエチルボラン存在下、トリフェニルヒドリドスズを添加すると三置換ビニルスズ **241** が選択的に得られることを見出している。この選択性は安定なアリルラジカル中間体 **245**、**246** を経由するパスが、ビニルラジカル **244** を経由するパスよりも優先して進行することに由来すると考えられている。



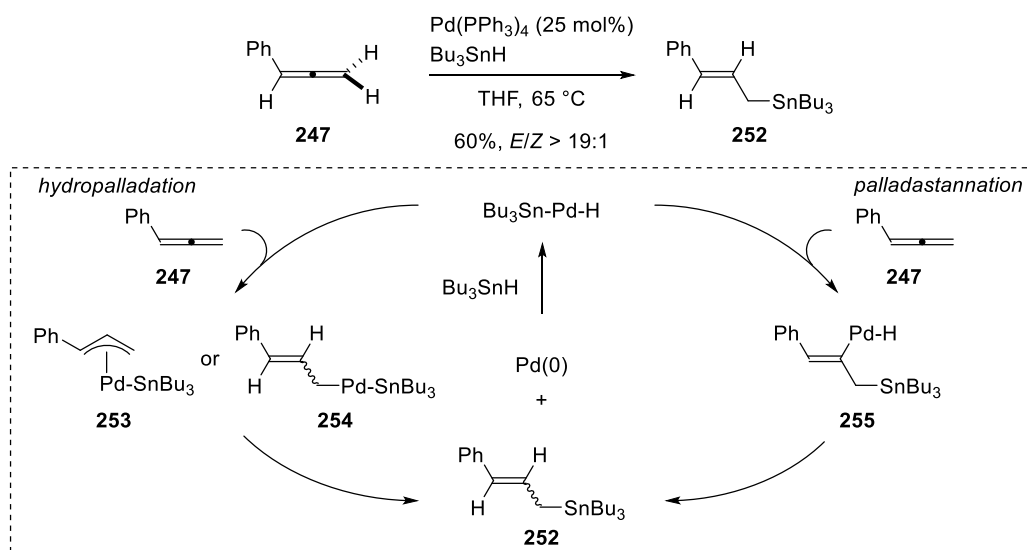
**Scheme 54.** 大罵らによるラジカル条件でのアレンのヒドロスタニル化

山本らはルイス酸触媒を用いたヒドロスタニル化を報告した<sup>24d,f</sup> (スキーム 55)。アレン **247** に対してルイス酸  $B(C_6F_5)_3$  存在下にトリブチルスズヒドリドを添加し、二置換ビニルスズ **248** を位置選択的に合成している。本反応はまず、アレン **247** の内部二重結合にルイス酸が配位して **249** となった後に双性イオン中間体 **250** が生成する。これに  $H\text{SnBu}_3$  からヒドリドが転位し、アート錯体 **251** となる。最後にホウ素原子からスズ原子へとトランスメタル化が進行し、二置換ビニルスズ **248** が得られると考えられている。



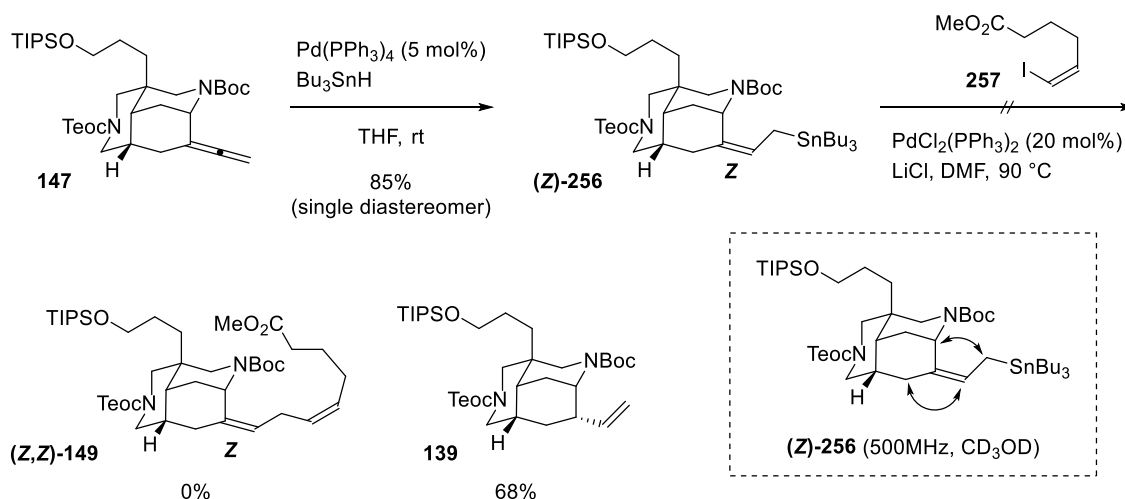
**Scheme 55.** 山本らによるルイス酸触媒を用いたアレンのヒドロスタニル化

また山本らは、パラジウム触媒を用いたアレン **247** のヒドロスタニル化ではアリルスズ **252** を位置選択的に与えることを報告している<sup>24d</sup> (スキーム 56)。この位置選択性は、かさ高いパラジウムヒドリド種が、立体的に空いているアレン末端の二重結合選択的に反応するために発現する。この際、反応機構としてはヒドロパラデーション ( $247 \rightarrow (253 \text{ or } 254) \rightarrow 252$ ) かパラダスタネーション経路 ( $247 \rightarrow 255 \rightarrow 252$ ) の2通りが考えられるが、詳細は明らかになっていない。



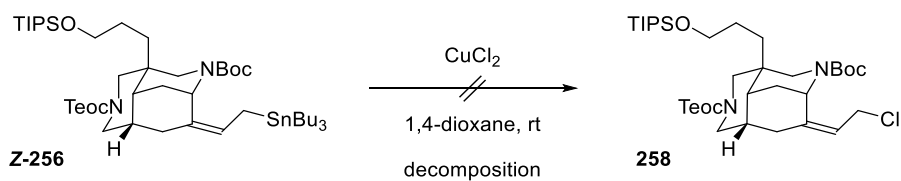
**Scheme 56.** 山本らによるパラジウム触媒を用いたアレンのヒドロスタニル化

以上の先行研究を踏まえ、山本らが報告したパラジウム触媒を用いたヒドロスタニル化を適用すれば、アリルスズを位置選択的に合成できると考えた (スキーム 57)。アレン **147** に対してパラジウム触媒存在下、スズ試薬を作用させると室温でヒドロスタニル化が進行し、単一立体異性体としてアリルスズ **Z-256** を与えた。これは、アレン **147** の *N*-Boc 基を避ける面からヒドロスタニル化が進行したためであると考えた。アリルスズ **Z-256** の立体化学は NOESY 実験により *Z* 体であると決定した。次に、**Z-256** とヨウ化ビニル **257** との右田-小杉-Stille カップリングを試みた<sup>25</sup>。しかし、カップリング体であるスキップジエン **Z,Z-149** は得られず、アリルスズ **Z-256** がプロトン化して生じる **139** が得られるのみであった。



**Scheme 57.** 立体選択的ヒドロスタニル化と **Z-256** の立体決定

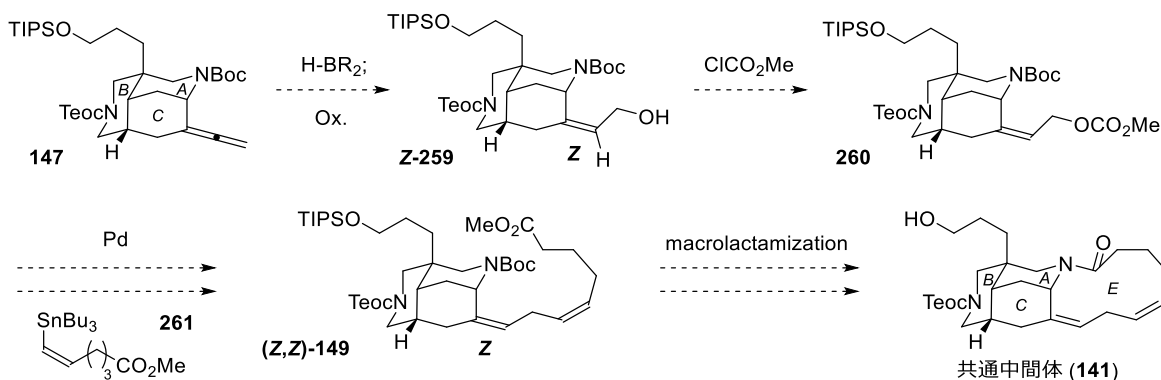
また、アリルスズ **Z-256** からの官能基変換も試みた (スキーム 58)。**Z-256** のハロゲン化反応を試みたものの、目的のアリルクロライド **258** は得られなかった。以上のように、アリルスズ **Z-256** の官能基化は困難であった。そのため、**Z-256** を経由する合成ルートを断念し、ヒドロスタニル化に代わるヒドロメタル化反応を検討することにした。



**Scheme 58.** アリルスズ **Z-256** のハロゲン化反応

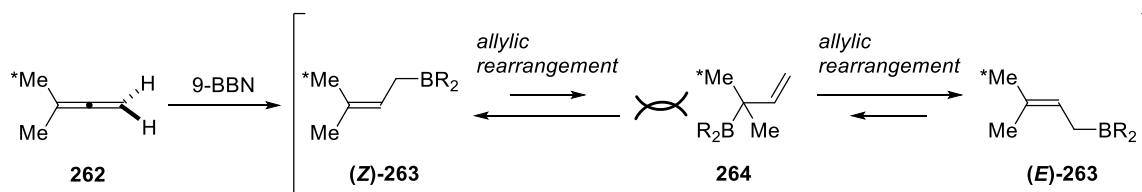
### 第三項 アレンのヒドロホウ素化-酸化反応を経由する E 環部の合成

ヒドロスタニル化に代わり、アレンのヒドロホウ素化-酸化反応を経由した合成計画を立案した (スキーム 59)。アレン **147** の Z 体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応が進行すれば **Z-259** が得られる。**Z-259** をカーボナート **260** とした後、ビニルスズ **261** との右田-小杉-Stille カップリングによりスキップジエン **Z,Z-149** が構築できると考えた。更にここからマクロラクタム化を経て、共通中間体 **141** を合成する計画である。



**Scheme 59.** 立体選択的ヒドロホウ素化を経由した E 環部の合成計画

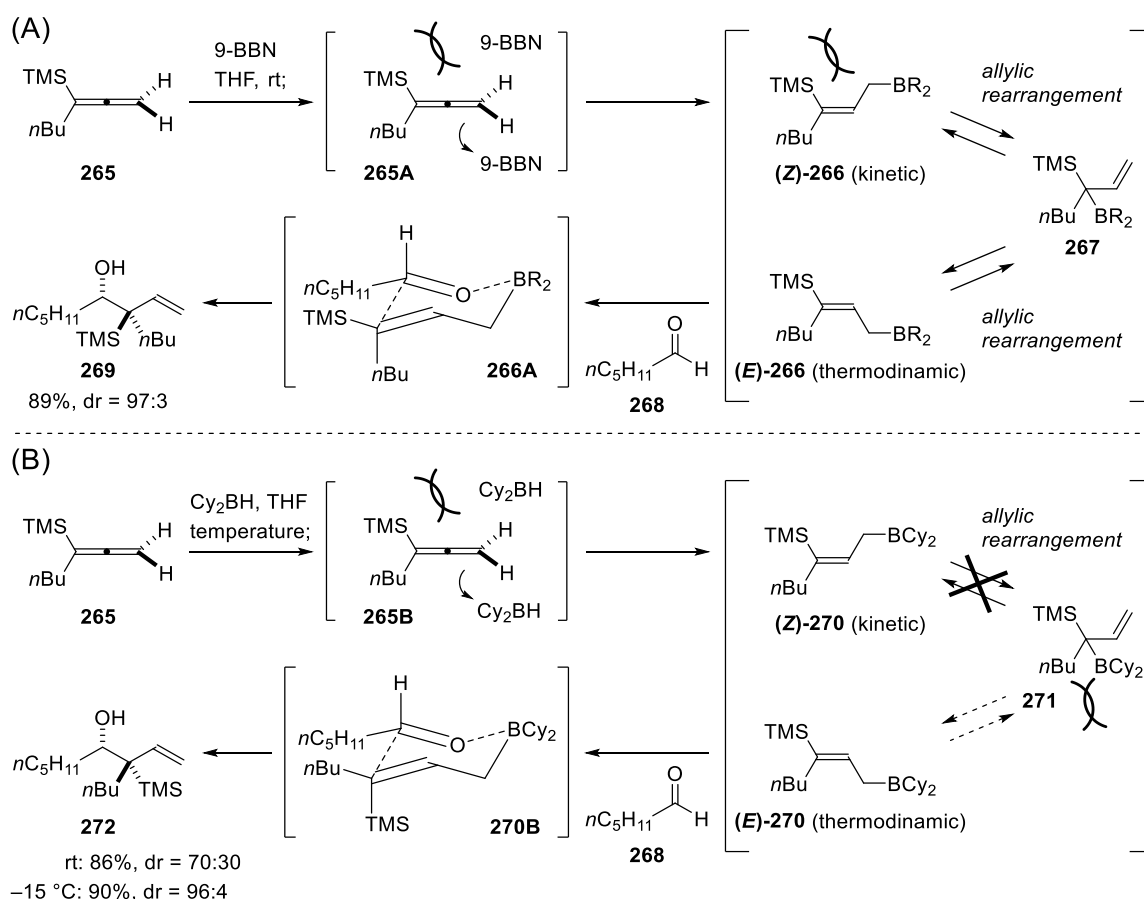
アレンの立体選択的ヒドロホウ素化反応を実現するには、位置選択性、面選択性の制御のみならず、「アリル転位」の制御が重要となる<sup>26</sup>。Brown らは、アレンに 9-BBN が付加したアリルホウ素化合物が速やかにアリル転位することを報告した<sup>26c</sup> (スキーム 60)。3-メチル-1,2-ブタジエン **262** に 9-BBN を作用させて生じるアリルホウ素化合物である B-3,3-ジメチルアリル-9-BBN (**Z-263**、**E-263**) がアリル転位を経由した **264** との平衡混合物として存在することを NMR 実験で明らかにした。



**Scheme 60.** アリルホウ素化合物のアリル転位

アレンの立体選択的ヒドロホウ素化反応では位置・面選択性に加え、この「アリル転位」の制御が必須となる。この 3 つの要素を同時に制御するのは困難なため、アレンのヒドロホウ素化反応は単純な基質でしか検討されていなかった<sup>27</sup>。特に、アレンのヒドロホウ素化-酸化反応によるアリルアルコールの合成は殆ど合成例が知られていなかった<sup>27j,w</sup>。

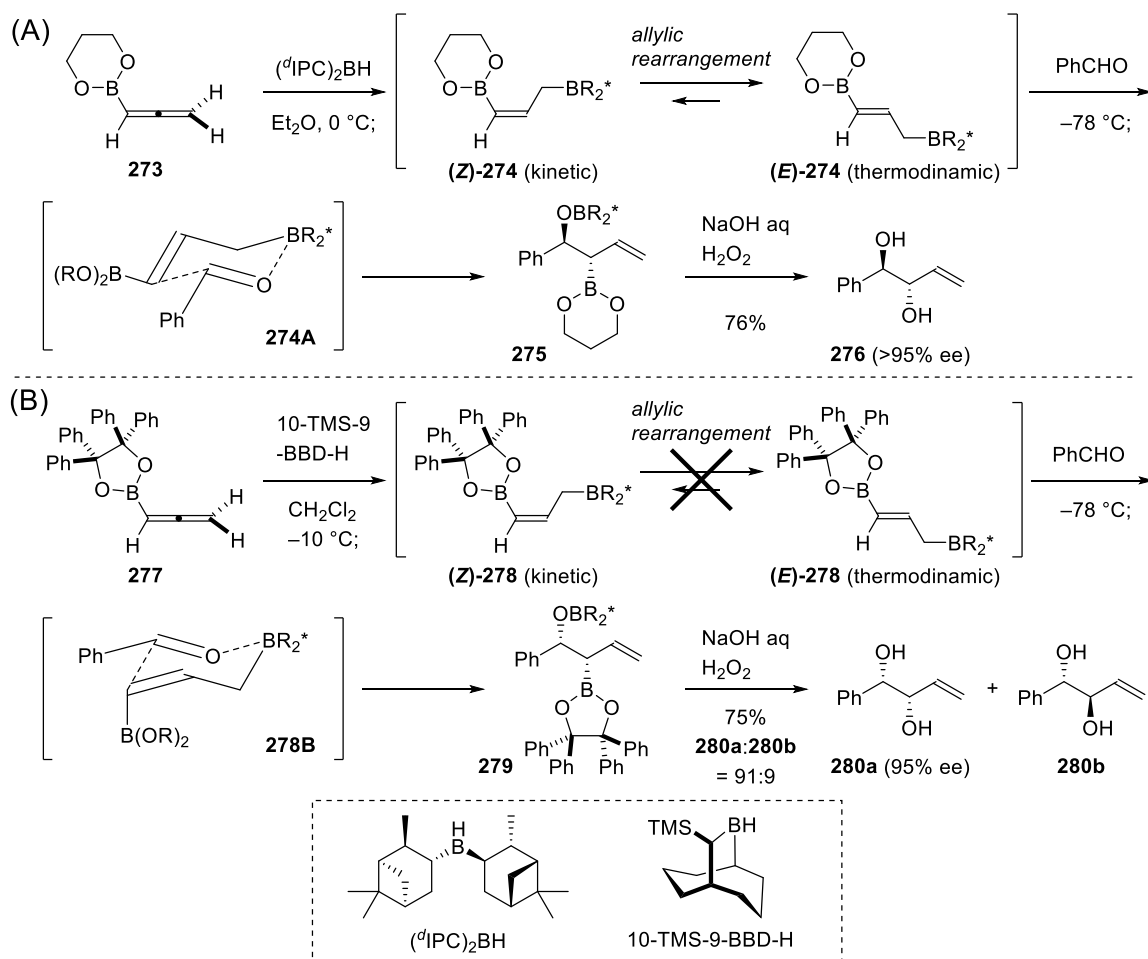
アレンのヒドロホウ素化-酸化に対して、アレンのヒドロホウ素化-アリル化反応は精力的に研究されており、立体選択的な反応にも展開されてきた<sup>27d-i,k-w</sup>。Wang らはホウ素試薬と反応温度を調節することでアレンのヒドロホウ素化-アリル化の立体選択性の制御に成功している<sup>27e,f</sup>。アレン **265** を室温で 9-BBN と反応させると、**265A** に示すように TMS 基との立体反発を避けて位置・面選択的に付加が進行し、速度論支配のアリルホウ素化合物 **Z-266** を生成する (スキーム 61A)。**Z-266** は速やかにアリル転位が進行し、**267** を経て熱力学支配である **E-266** へ異性化する。これにヘキサナール **268** を添加すると六員環遷移状態 **266A** を経由してアリル化が進行し、ホモアリルアルコール **269** が高立体選択的に得られた。一方、アレン **265** を立体的にかさ高いジシクロヘキシルボラン[Cy<sub>2</sub>BH]と室温で反応させると速度論支配のアリルホウ素化合物 **Z-270** から **271**、**E-270** へのアリル転位による異性化が抑制され、速度論支配 **Z-270** から六員環遷移状態 **270B** を経てアリル化が進行した **272** が中程度の選択性で得られた (スキーム 61B)。この際、反応温度を -15 °C とすると立体選択性が向上し、**272** を高立体選択的に得ている。Wang らの報告はホウ素試薬の立体的なかさ高さを調節するだけで選択性を逆転させている優れた例である。



Scheme 61. Wang らによるヒドロホウ素化-アリル化反応

Brown と Roush らは、アレンのヒドロホウ素化-エナンチオ選択的アリル化を報告している。Brown らはジイソピノカンフェイルボラン[(<sup>d</sup>IPC)<sub>2</sub>BH]を用いたヒドロホウ素化-不斉アリル化を達成している<sup>27g</sup> (スキーム 62A)。アレン **273** を <sup>d</sup>IPC<sub>2</sub>BH で処理すると、速度論支配の **Z-274** を経由して熱力学支配の **E-274** を生成する。これにベンズアルデヒドを添加すると六員環遷移状態 **274A** を経由して不斉アリル化が進行し、キラルなアンチジオール **276** を与える。一方で Roush らは Soderquist らが報告したキラルなホウ素試薬[10-TMS-9-BBD-H]<sup>27m,28</sup> を用いたアレンのヒドロホウ素化-不斉アリル化を報告した<sup>27n</sup> (スキーム 62B)。アレン **277** を 10-TMS-9-BBD-H で処理すると速度論支配の生成物 **Z-278** を生成する。この際、ホウ素上の置換基のかさ高さによりアリル転位による熱力学支配の **E-278** への異性化が抑制された。そのため、速度論支配である **Z-278** から六員環遷移状態 **278B** を経て不斉アリル化が進行し、キラルシンジオール **280a** を立体選択的に合成している。

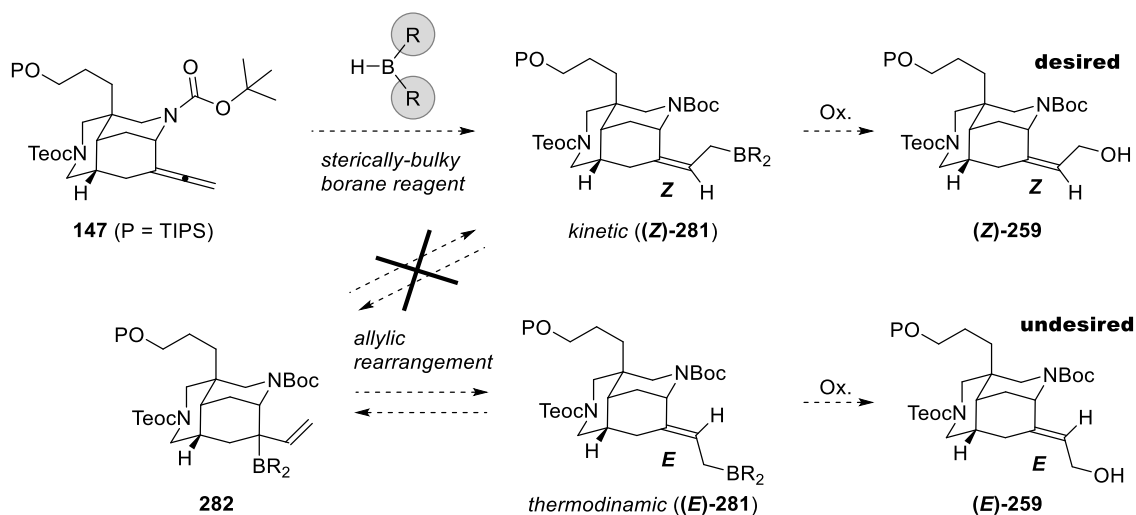
以上、Wang、Brown、Roush らの立体選択的ヒドロホウ素化-アリル化を紹介したが、いずれの報告においてもアリルホウ素化合物からアリルアルコールへと酸化的に誘導できるかは不明であった。また、アレン上の置換基については殆ど検討されておらず、反応の基質一般性は詳細に調べられていなかった。



Scheme 62. (A) Brown らによるアレンのヒドロホウ素化-不斉アリル化反応

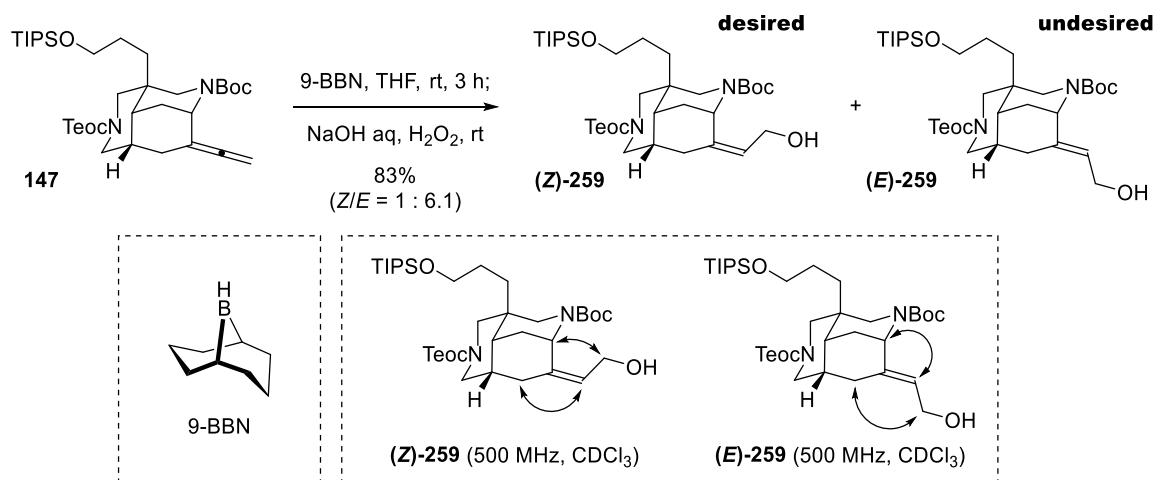
(B) Roush らによるアレンのヒドロホウ素化-不斉アリル化

以上の先行研究例を踏まえ、アレンのヒドロホウ素化-酸化反応について次のような作業仮説を立てた (スキーム 63)。アレン **147** にかさ高いホウ素試薬を作用させれば位置・面選択的に速度論支配のアリルホウ素化合物 **Z-281** を生じる。この際、Wang や Roush らの報告のように、ホウ素上の置換基がかさ高ければ、続くアリル転位による **282** を経由した熱力学支配 **E-281** への異性化が抑制できると考えた<sup>26</sup>。生じた **Z-281** を酸化的に処理し、望む立体である **Z-259** を選択的に合成する計画である。



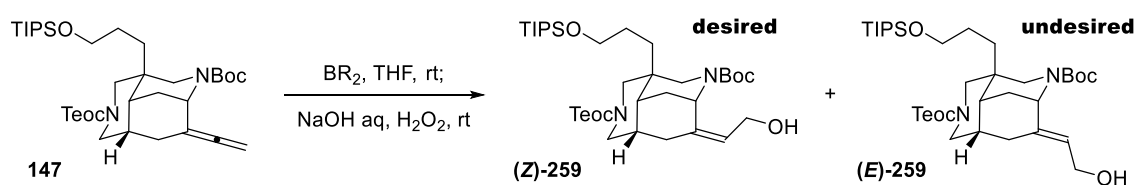
Scheme 63. アレン **147** のヒドロホウ素化-酸化反応の作業仮説

まず、アレン **147** に対して 9-BBN を用いたヒドロホウ素化を試みた (スキーム 64)。アレン **147** を 9-BBN で処理し、3 時間反応させた後に水酸化ナトリウム水溶液と過酸化水素を用いて酸化的に処理した。すると、望まない立体化学を有する熱力学支配生成物 **E-259** を主生成物として与えた (83%,  $Z/E = 1 : 6.1$ )。これは、アレン **147** に対する 9-BBN によるヒドロホウ素化で生成した速度論支配の **Z-281** からアリル転位が速やかに進行し、**282** を経て熱力学支配の **E-281** へ異性化し、これが酸化されて **E-259** が優先的に生じたためであると考えた (スキーム 63)。なお、**Z-259**、**E-259** の立体化学はそれぞれ NOESY 実験により決定した。

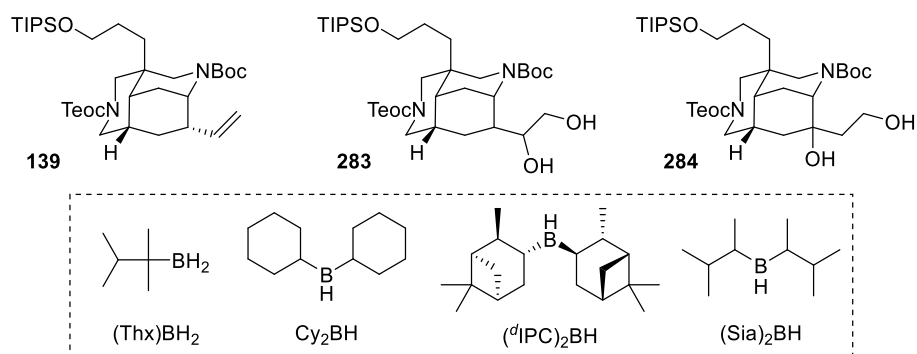


Scheme 64. 9-BBN を用いたアレン **147** のヒドロホウ素化-酸化反応と **259** の立体決定

そこで、アリル転位を抑制できるホウ素試薬を検討した (スキーム 65)。テキシルボラン [(Thx)BH<sub>2</sub>]を用いると *Z/E* 比が向上したものの、ホウ素試薬が過剰に付加して生成するジオール **283**、**284** が得られた (エントリー1、2)。かさ高いジシクロヘキシルボラン [Cy<sub>2</sub>BH]を用いるとアリル転位は抑制され、中程度の選択性で **Z-259** を主生成物として与えた (エントリー3、*Z/E* = 4.7 : 1)。反応時間を6時間へ延長すると *Z/E* 比の低下が見られ、アリルホウ素の  $\gamma$  位でプロトン化して得られる副生成物 **139** が収率 67% で生じた (エントリー4、*Z/E* = 2.3 : 1)。**147** を (<sup>d</sup>IPC)<sub>2</sub>BH で処理すると、高立体選択的に **Z-259** を与えた (エントリー5、*Z/E* = 9.7 : 1)。反応時間を6時間とすると *Z/E* 比が低下し、アリル転位による異性化の進行を示唆する結果となった (エントリー6、*Z/E* = 4.0 : 1)。ホウ素上にかさ高い鎖状の置換基を有するジシアンミルボラン [(Sia)<sub>2</sub>BH]を用いると、高収率・高立体選択的に **Z-259** を与えた (エントリー7、93%、*Z/E* = 20.4 : 1)。反応時間を延ばすと収率・立体選択性共に低下した (エントリー8、*Z/E* = 4.6 : 1)。以上のように用いるホウ素試薬の立体的なかさ高さを調節することでアリル転位を抑制し、高立体選択的に **Z-259** を合成することに成功した。



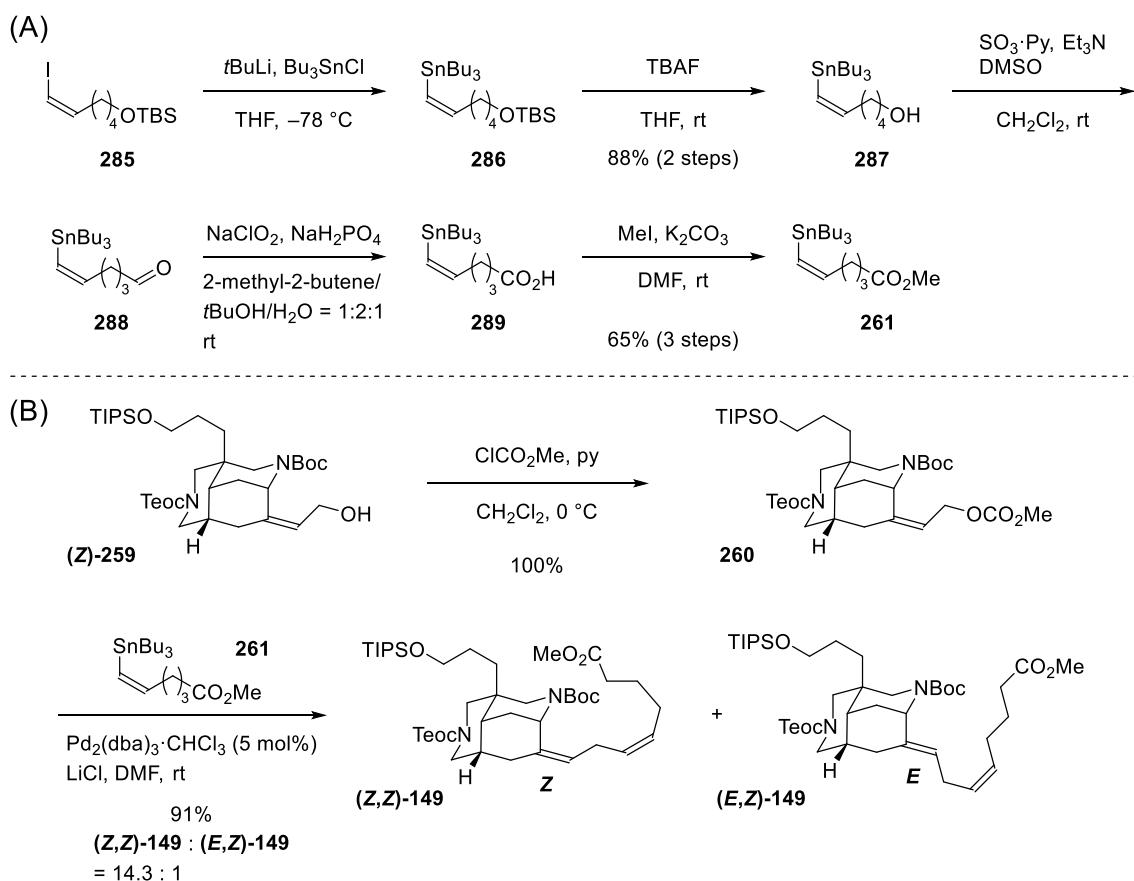
entry	BR <sub>2</sub>	reaction time	259	<i>Z/E</i>	139	283	284
1	(Thx)BH <sub>2</sub>	10 min	44%	1.5 : 1	15%	0%	3.8%
2	(Thx)BH <sub>2</sub>	6 h	38%	1 : 1.3	0%	10%	11%
3	Cy <sub>2</sub> BH	10 min	78%	4.7 : 1	0%	0%	0%
4	Cy <sub>2</sub> BH	6 h	21%	2.3 : 1	67%	0%	0%
5	( <sup>d</sup> IPC) <sub>2</sub> BH	10 min	66%	9.7 : 1	0%	0%	0%
6	( <sup>d</sup> IPC) <sub>2</sub> BH	6 h	52%	4.0 : 1	0%	0%	0%
7	(Sia) <sub>2</sub> BH	10 min	93%	20.4 : 1	0%	0%	0%
8	(Sia) <sub>2</sub> BH	6 h	54%	4.6 : 1	0%	0%	0%



Scheme 65. アレン **147** の立体選択的ヒドロホウ素化-酸化反応の検討

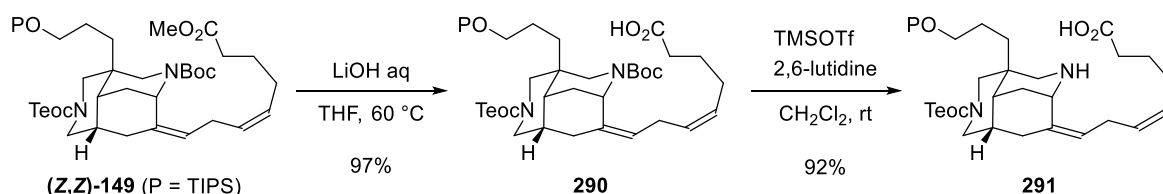
Z 体のアリルアルコール **Z-259** が選択的に合成できたので、スキップジエンの構築を試みた。まずはカップリングに用いたビニルスズ **261** を合成した (スキーム 66A)。既知の Z 体ビニルヨージド **285** は *t*BuLi を用いてリチオ化した後、スズを導入してビニルスズ **286** とした<sup>29</sup>。得られた **286** の TBS 基を除去してアルコール **287** とした後、Parikh-Doering 酸化に続く Kraus-Pinnick 酸化によりアルデヒド **288** を経由してカルボン酸 **289** とした。**289** をメチルエステル化してビニルスズ **261** を合成した。

次に、E 環側鎖を伸長した (スキーム 66B)。**Z-259** をカーボネート化しアリルカーボネート **260** を定量的に得た。次に、**260** とビニルスズ **261** との右田-小杉-Stille カップリングを試みた。樹林、山崎らが報告した条件を参考にし、パラジウム触媒存在下 **260** とビニルスズ **261** を反応させると速やかにカップリング反応が進行し、スキップジエン **Z,Z-149** を高収率で与えた<sup>6b,30</sup>。この際、 $\pi$ -アリルパラジウム種を経由した三置換 Z オレフィンの異性化が懸念された。しかし、異性化は最小限に抑えられ、高立体選択的かつ収束的に **Z,Z-149** が合成できた (**Z,Z-149** : **E,Z-149** = 14.3 : 1)。



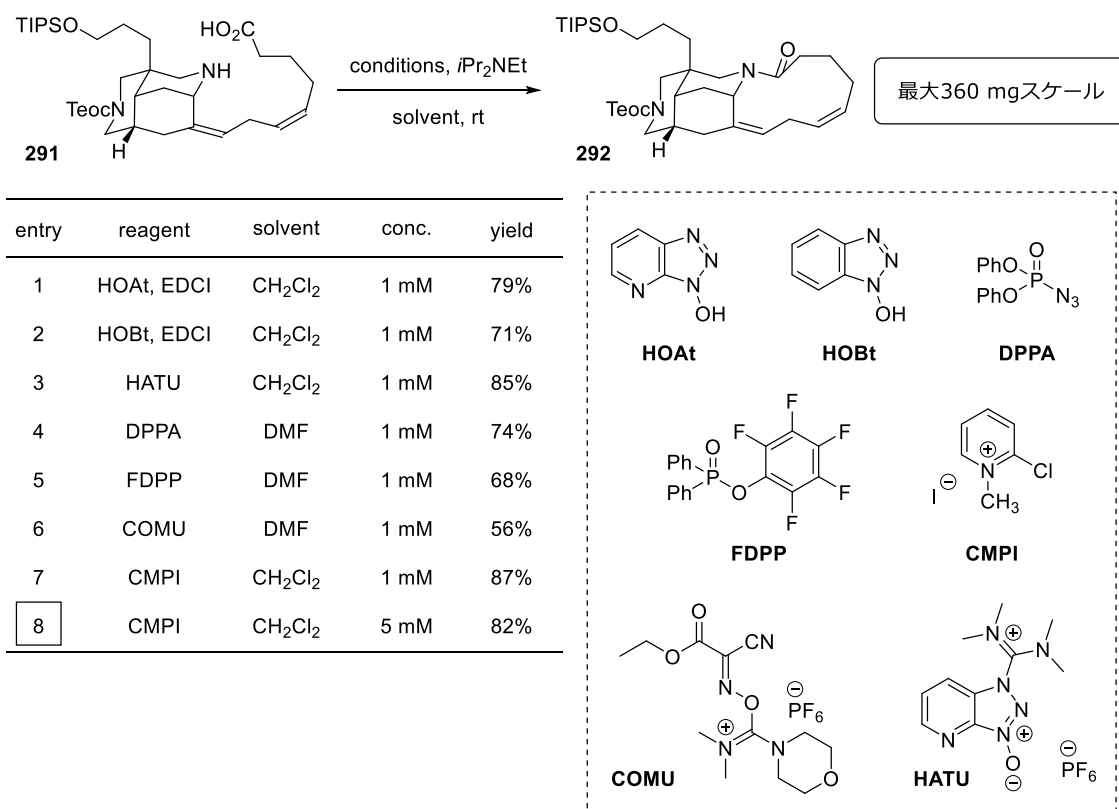
Scheme 66. (A) ビニルスズ **261** の合成, (B) スキップジエン **Z,Z-149** の立体選択的合成

カップリング反応により得られた **Z,Z**-**149** のメチルエステルを加水分解してカルボン酸 **290** とした (スキーム 67)。カルボン酸 **290** を 2,6-lutidine 存在下、TMSOTf で処理すると Boc 基の除去が優先して進行し、アミノ酸 **291** が合成できた。



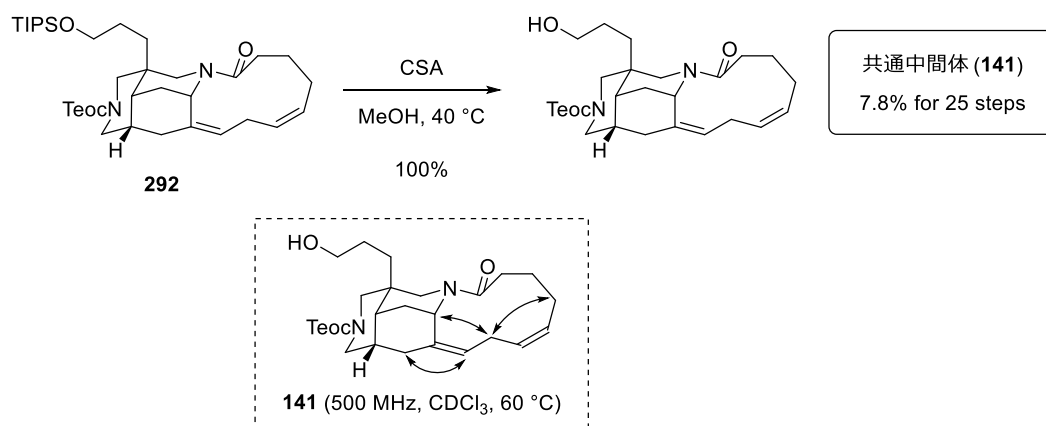
**Scheme 67.** アミノ酸 **291** の合成

得られたアミノ酸 **291** のマクロラクタム化反応を検討した (スキーム 68)。いずれの縮合剤を用いた条件でもマクロラクタム化は進行したが、特に向山試薬[**CMPI**]が最も良い結果を与え、目的の四環性骨格 **292** が合成できた<sup>31</sup> (エントリー7)。これは E 環側鎖に二つの Z オレフィンに有することで反応点同士が接近しやすくなり、二量化などの副反応が抑制できたためであると考えた。そこで、マダンガミン類の網羅的合成を志向した共通中間体 **141** の大量供給が必須であったため、使用する溶媒量削減を目指して溶媒の濃度を検討した。縮合剤として **CMPI** を用い 5 mM の条件下においてマクロラクタム化を試みると、より少ない溶媒量においても高収率で四環性骨格 **292** が得られた (エントリー8)。また、本条件では 1 回の反応で最大 360 mg の四環性骨格 **292** の合成が可能であった。



**Scheme 68.** アミノ酸 **291** のマクロラクタム化の検討

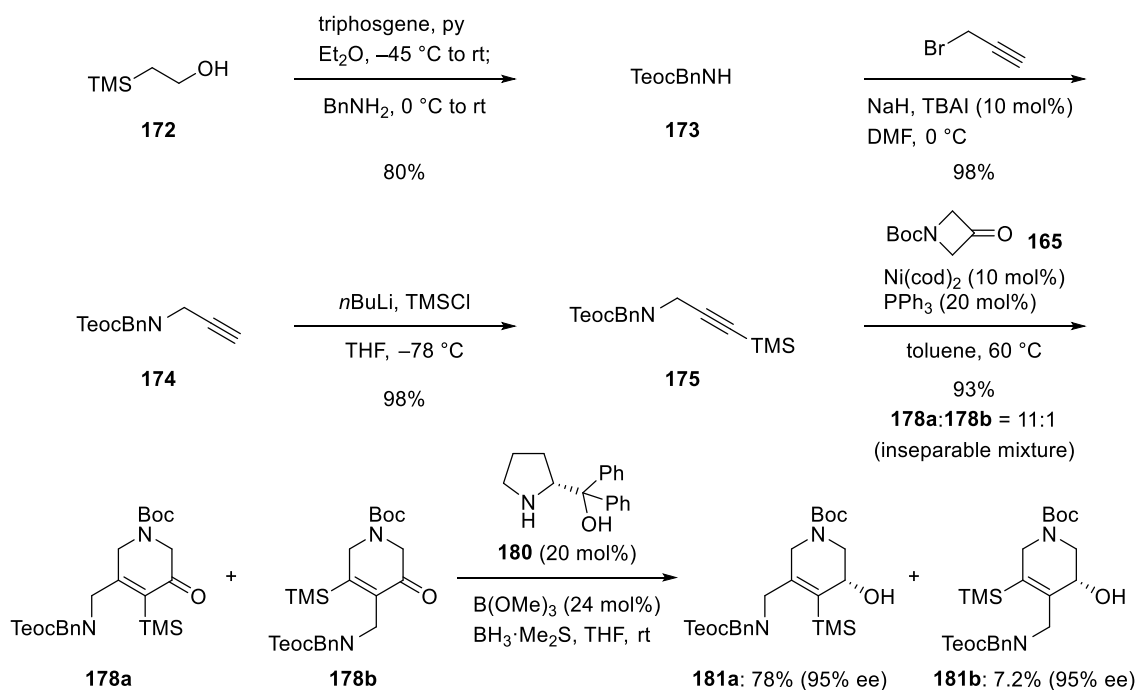
マクロラクタム化で得た四環性骨格 **292** の TIPS 基はメタノール溶媒中 CSA を作用させて除去し、共通中間体 **141** の合成に成功した (スキーム 69)。なお、スキップジエンの立体化学は共通中間体 **141** における NOESY 実験により決定した。



**Scheme 69.** 共通中間体 **141** の合成と立体決定

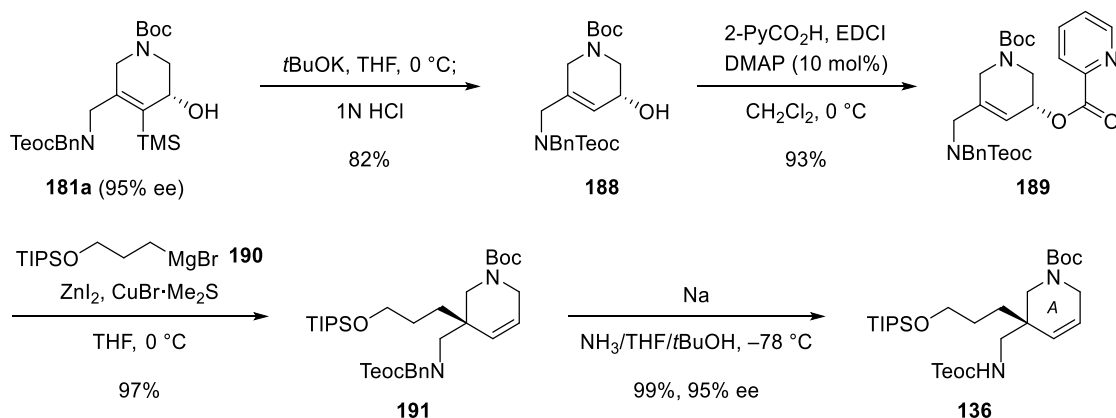
## 第六節 第一章のまとめ

以下に第一章をまとめた。まず A 環部を不斉合成した (スキーム 70)。2-TMS-エタノール **172** から誘導したアルキン **175** のニッケル触媒を用いた [4+2] 環化付加反応によりエノン **178a**、**178b** を混合物として得た。次に **178a**、**178b** の CBS 還元により望む位置異性体 **181a** を位置選択的、エナンチオ選択的に合成できた。



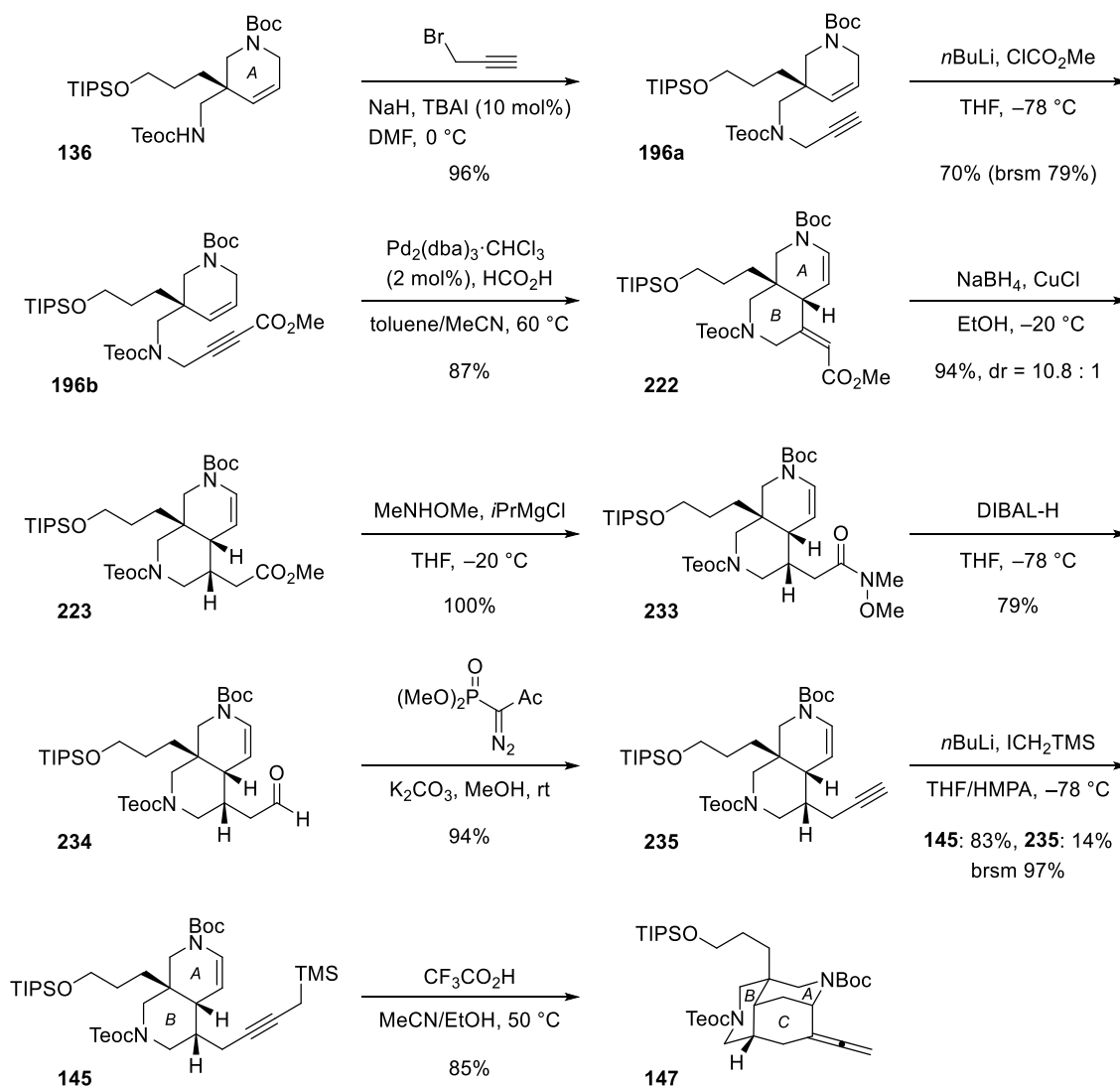
Scheme 70. マダンガミン類 A 環部の不斉化

次に A 環部不斉四級炭素を構築した (スキーム 71)。キラルなアリルアルコール **181a** から誘導したピコリン酸エステル **189** のアンチ  $S_N2'$  反応は完全な不斉転写で進行し、不斉四級炭素 **191** を高エナンチオ選択的に構築できた。**191** のベンジル基を除去し、マダンガミン類の A 環部 **136** の触媒的不斉合成に成功した。



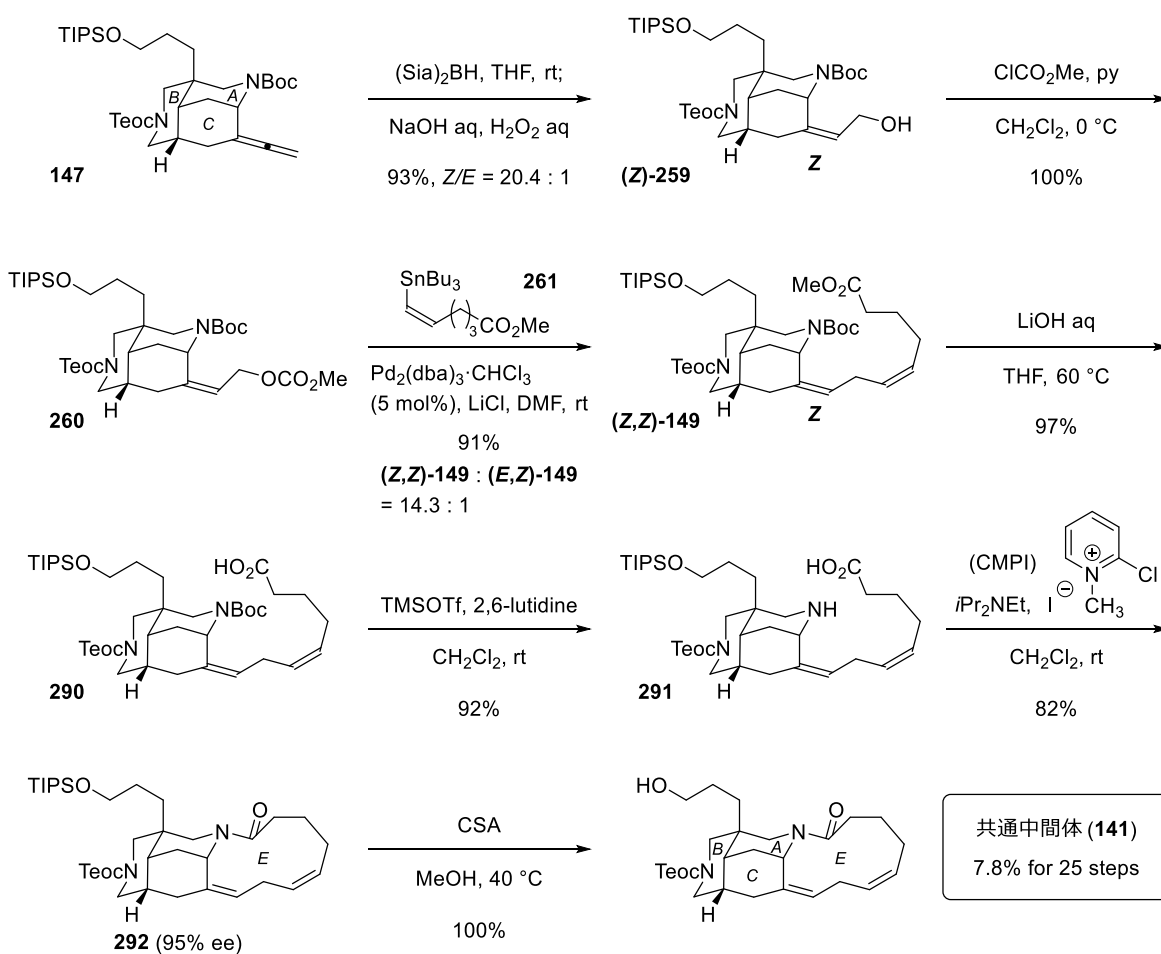
Scheme 71. マダンガミン類 A 環部の不斉四級炭素の構築

次に BC 環部を構築した (スキーム 72)。A 環部 **136** から 2 工程で増炭したアルキニルエステル **196b** の環化異性化反応は、シスデカリン AB 環部 **222** を高収率で与えた。また、B 環を環化すると同時に、後の C 環構築の足掛かりとなるエナミンを一挙に導入できた。得られた AB 環部 **222** の  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを 1,4-還元して **223** とし、AB 環上の全ての不斉炭素を高立体選択的に導入した。メチルエステル **223** から 4 工程の変換で誘導したプロパルギルシラン **145** に対し、エタノール存在下トリフルオロ酢酸を添加すると分子内アレニル化が進行し、高度に縮環した ABC 環部 **147** を高収率で構築できた。



Scheme 72. マダンガミン類 ABC 環部の合成

最後に、共通中間体の触媒的不斉合成に成功した (スキーム 73)。分子内アレニル化にて得られたアレン **147** を (Sia)<sub>2</sub>BH で処理すると位置・面選択的なヒドロホウ素化反応が進行し、**Z-259** を高収率かつ高立体選択的に与えた。得られたアリルアルコール **Z-259** をカーボネート **260** とした後、ビニルスズ **261** との右田-小杉-Stille カップリングにより、高度に官能基化された基質においてスキップジエン **Z,Z-149** を立体選択的かつ収束的に導入できた。**Z,Z-149** からメチルエステルの加水分解、Boc 基の選択的な除去に続く向山試薬[CMPI]を用いたマクロラクタム化により E 環部 **292** を高収率で合成した。最後に四環性化合物 **292** の TIPS 基を除去し、マダンガミン類の共通中間体 **141** の触媒的不斉合成を達成した。

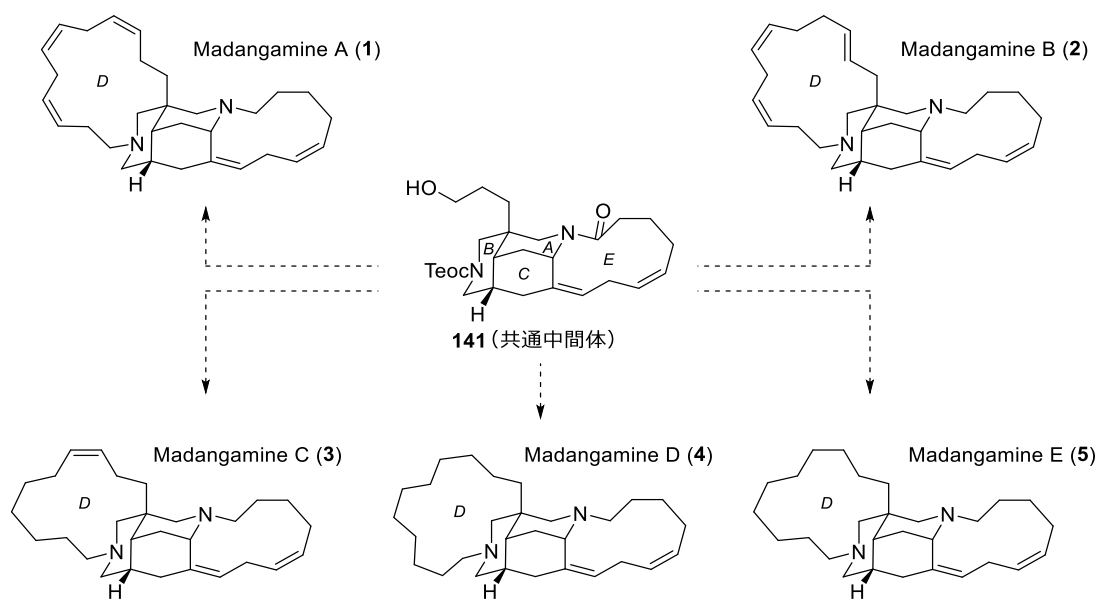


Scheme 73. 共通中間体 **141** の不斉合成

## 第二章 マダンガミン類の網羅的全合成と生物活性試験

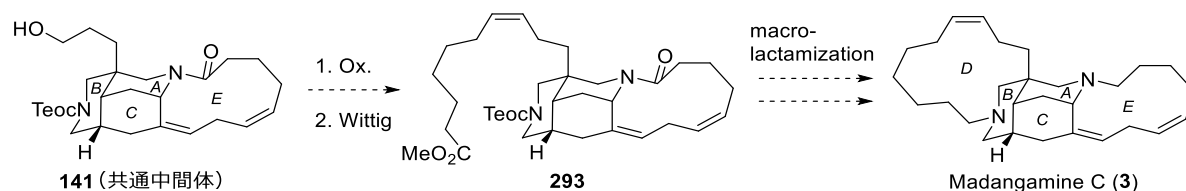
### 第一節 マダンガミン C の全合成

第一章で、マダンガミン類の共通中間体 **141** の触媒的不斉合成に成功した。第二章では共通中間体 **141** から各々の D 環部を作り分け、マダンガミン A-E (**1-5**) の網羅的全合成を目指した (スキーム 74)。



Scheme 74. マダンガミン類の網羅的合成計画

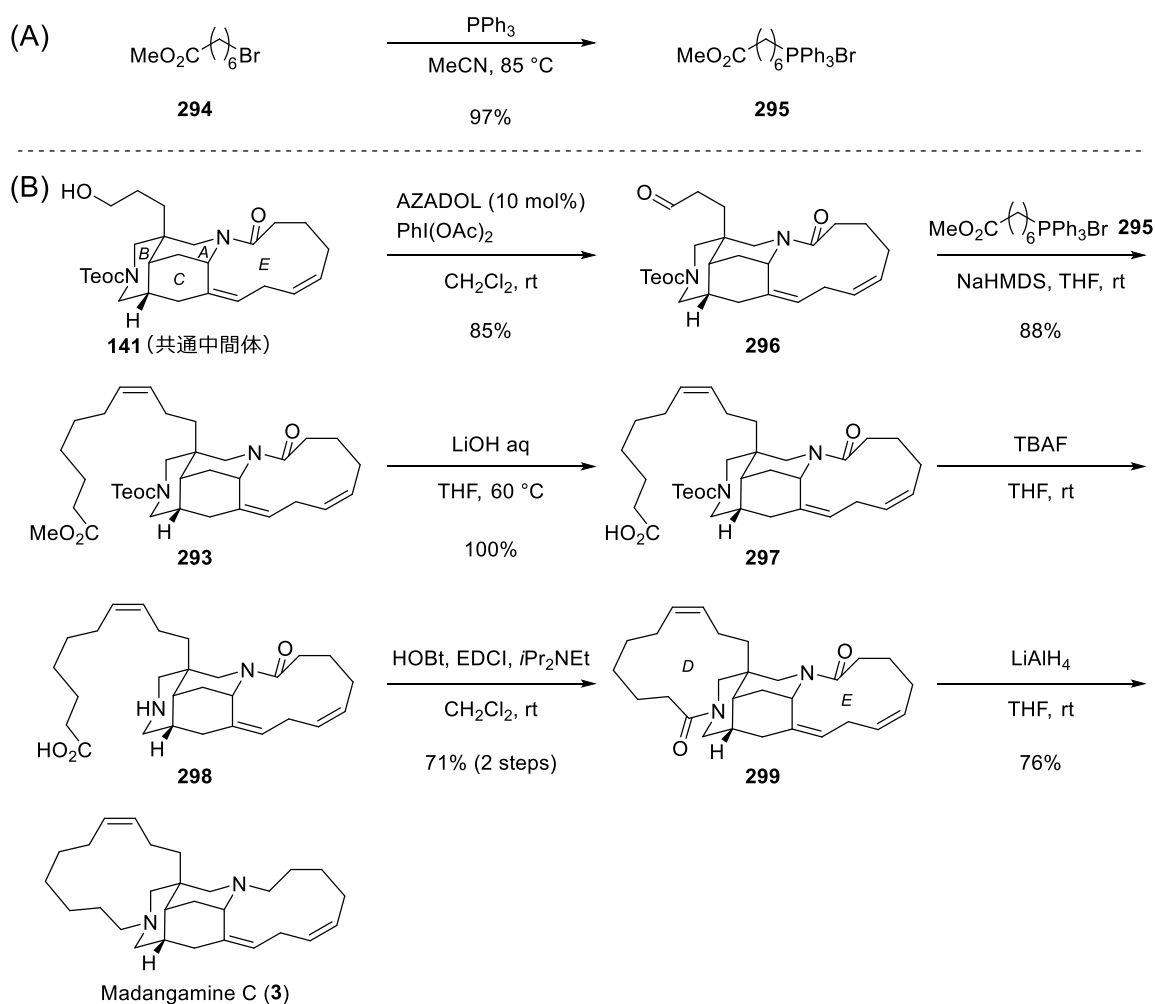
第一節ではマダンガミン C (**3**) の全合成を検討した。マダンガミン C (**3**) の合成計画は次の通りである (スキーム 75)。共通中間体 **141** の水酸基を酸化してアルデヒドとした後、Wittig 反応により側鎖を導入してメチルエステル **293** を合成する。**293** からマクロラクタム化、還元を経由してマダンガミン C (**3**) を合成する計画である。



Scheme 75. マダンガミン C (**3**) の合成計画

まずは Wittig 反応に用いる側鎖 **295** を合成した (スキーム 76A)。既知の臭素体 **294** に  $\text{PPh}_3$  を作用させ、ホスホニウム塩 **295** を高収率で得た<sup>32</sup>。

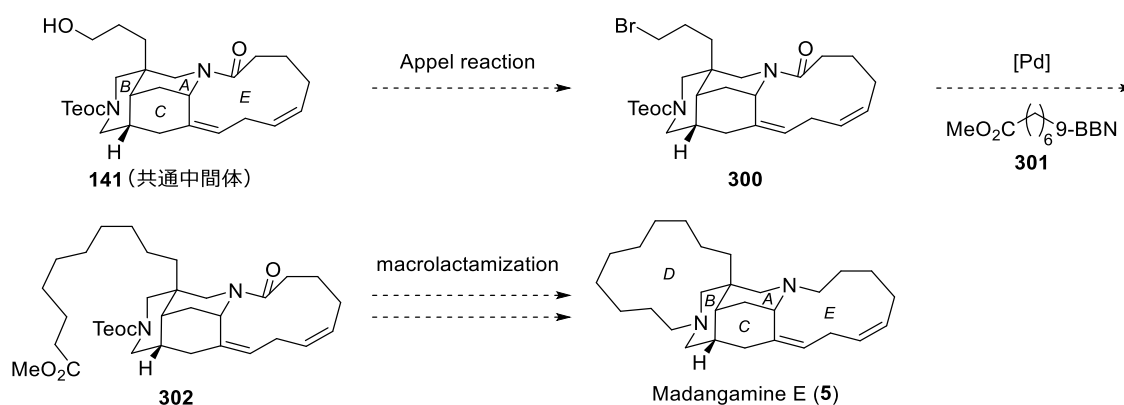
次に、マダンガミン C (**3**) の全合成を検討した (スキーム 76B)。共通中間体 **141** の水酸基の酸化反応は種々検討した結果、岩渕らが報告した AZADO を用いた場合のみ、アルデヒド **296** を与えた<sup>33</sup>。**296** とホスホニウム塩 **295** との Wittig 反応は単一立体異性体としてエステル **293** を与えた。**293** のメチルエステルを加水分解してカルボン酸 **297** とした後、Teoc 基を除去してアミノ酸 **298** とした。次に、**298** の EDCI と HOBt を用いたマクロラクタム化はビスラクタム **299** を 2 工程収率 71% で与えた。最後に、ビスラクタム **299** を  $\text{LiAlH}_4$  で還元し、マダンガミン C (**3**) の初の全合成を達成した。合成したマダンガミン C (**3**) の  $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、比旋光度は天然物と完全に一致した<sup>2b</sup>。



**Scheme 76.** (A) ホスホニウム塩 **295** の合成, (B) マダンガミン C (**3**) の全合成

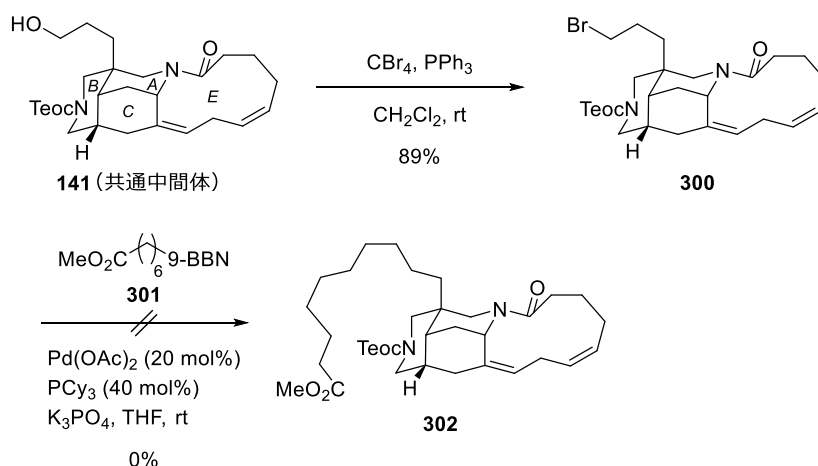
## 第二節 マダンガミン E の全合成

次にマダンガミン E (5) の全合成を目指した。マダンガミン E (5) もマダンガミン C (3) と同様に、マクロラクタム化で D 環が構築できると考えた (スキーム 77)。まず、共通中間体 141 の水酸基を臭素化して 300 とした後、パラジウム触媒を用いた 301 とのカップリング反応により D 環側鎖を導入し 302 とする。ここからマクロラクタム化、還元を経由してマダンガミン E (5) を合成する計画である。



Scheme 77. マクロラクタム化を経由したマダンガミン E (5) の合成計画

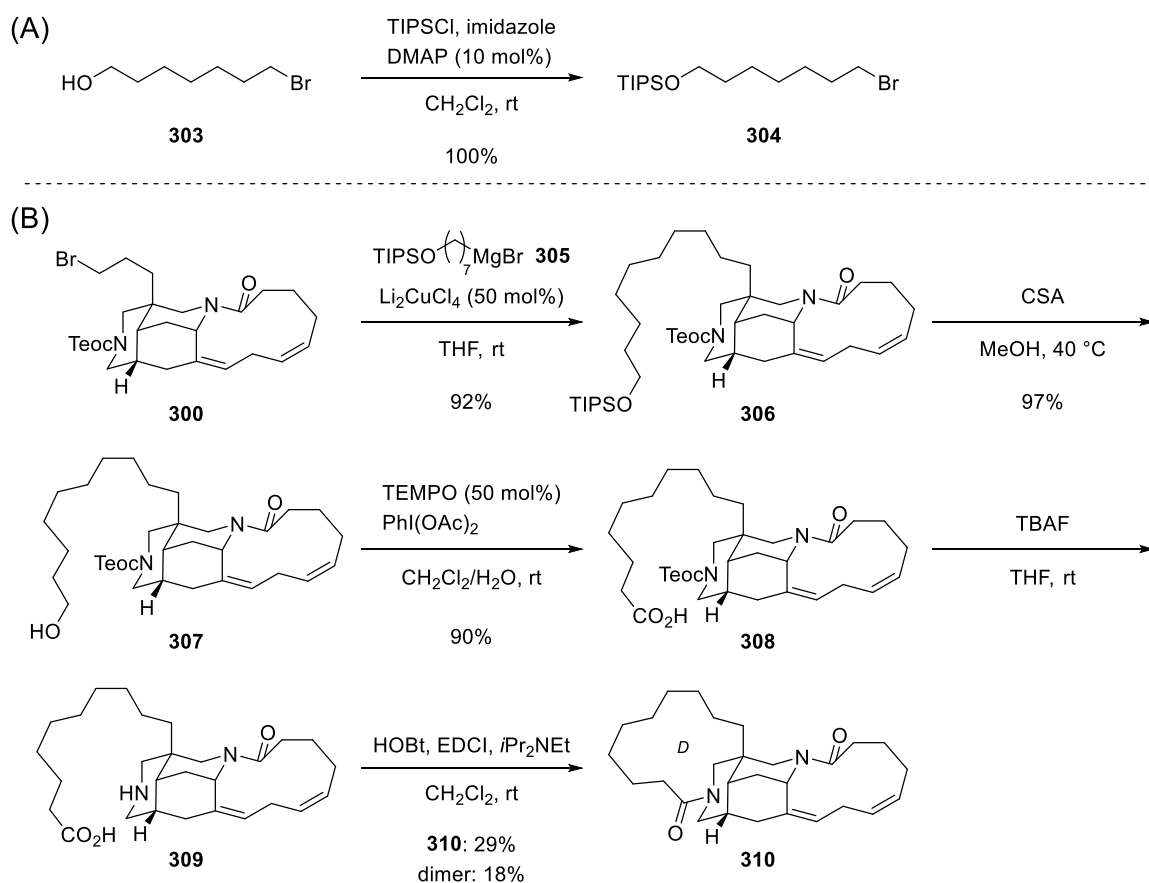
まず共通中間体 141 を Appel 反応により臭素化して 300 とした (スキーム 78)。得られた 300 に対し、Fu らが報告した  $sp^3$ - $sp^3$  鈴木-宮浦クロスカップリングを試みた<sup>34</sup>。パラジウム触媒存在下、臭素体 300 とアルキルホウ素化合物 301 とを反応させたものの、目的のカップリング体 302 は得られなかった<sup>35</sup>。



Scheme 78. パラジウム触媒を用いた  $sp^3$ - $sp^3$  カップリング

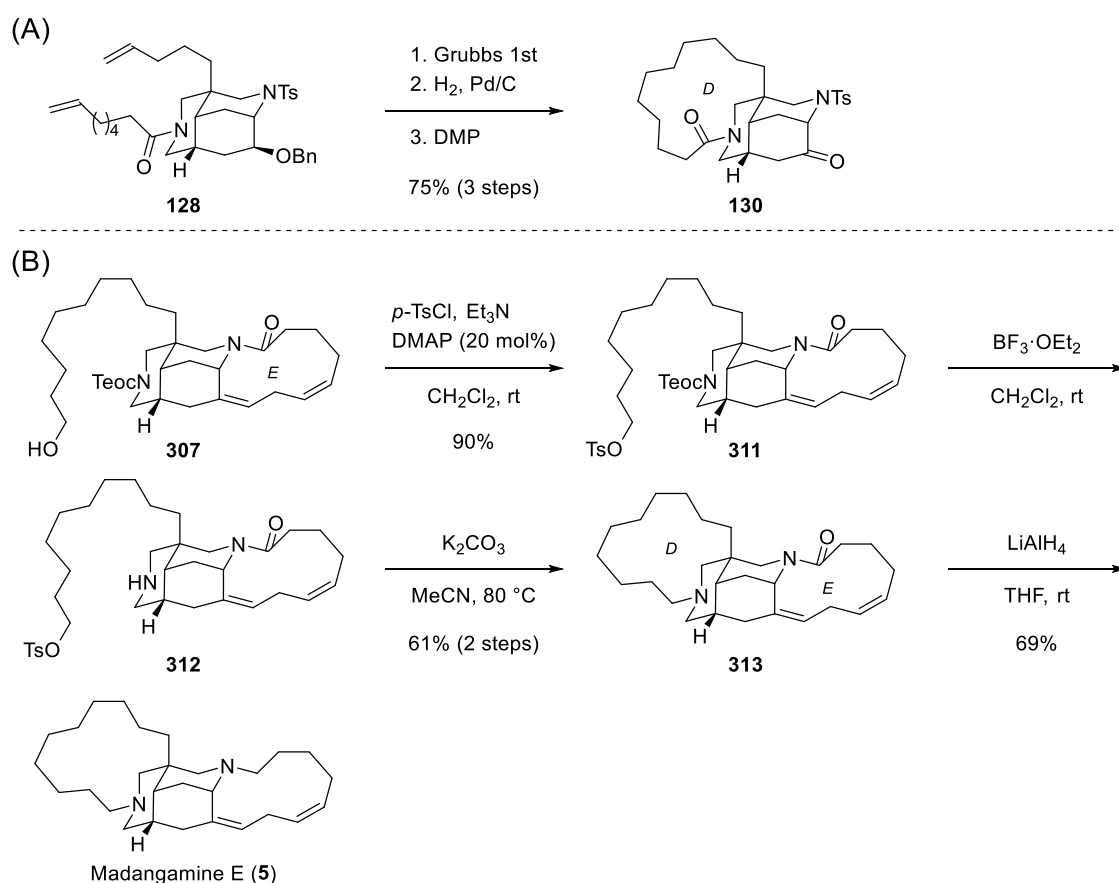
そこで、Cahiez らが報告した条件を参考にし、臭素体 **300** と Grignard 試薬 **305** とのカップリング反応を試みた<sup>36</sup>。まずは反応に用いた側鎖 **304** を合成した (スキーム 79A)。市販のアルコール **303** を TIPS 基で保護し、臭素体 **304** を合成した。

次に Cahiez らの報告したカップリング反応を用いて側鎖を伸長した (スキーム 79B)。触媒量の  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  存在下、側鎖 **304** から調製した Grignard 試薬 **305** と臭素体 **300** を反応させるとアルキル化が進行し、カップリング体 **306** を 92% と高収率で与えた。得られた **306** の TIPS 基を除去してアルコール **307** とした後、生じた水酸基を酸化しカルボン酸 **308** を高収率で得た。カルボン酸 **308** の Teoc 基を除去してアミノ酸 **309** とした後にマクロラクタム化を試みた。アミノ酸 **309** に対し、縮合剤として HOBt、EDCI を作用させるとマクロラクタム化が進行し、ビスラクタム **310** が低収率ながら得られた。この際、二量化した副生成物が収率 18% で得られた。また、高希釈条件下においてマクロラクタム化の条件で処理しても、二量体の生成は抑制できなかった。これは、マダンガミン E (**5**) の D 環部飽和側鎖が直線構造をしており、反応点同士が接近しにくいいため、分子内反応が進行しづらくなっていたためであると考えられる。この結果から、反応点同士を接近させられるような反応条件や基質設計が求められた。



**Scheme 79.** (A) 側鎖 **304** の合成, (B) マクロラクタム化を経由した D 環構築

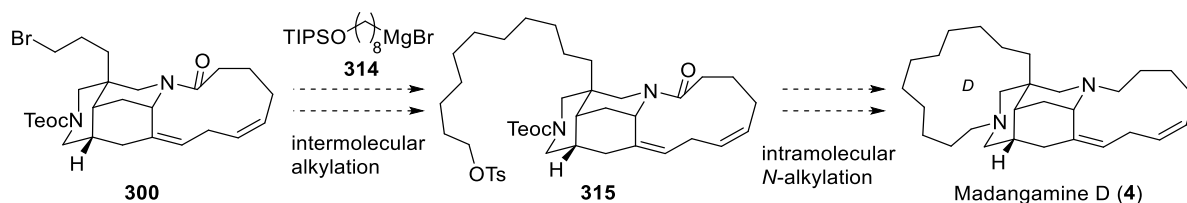
大環状アミンの構築を実現するにあたり、大環状閉環メタセシス反応での成功例が数多く報告されてきた<sup>3,7b</sup>。Amat によるマダンガミン D (4) の合成研究では、大環状閉環メタセシスに続く水素添加で D 環部を構築している (スキーム 80A、128→130)。マダンガミン類を網羅的に全合成するためには、D 環部よりも先に E 環スキップジエンを構築することが必須である。この場合、E 環スキップジエンが存在するため、大環状閉環メタセシス-水素添加の一連の反応は用いることができない。そこで、E 環スキップジエンを損なうことなく D 環を構築する手法として、分子内 *N*-アルキル化に着目した (スキーム 80B)。比較的高温条件を要する *N*-アルキル化を用いれば、D 環側鎖の柔軟性が向上し、D 環アルキル鎖末端と B 環窒素原子を近づけられると考えた。そこでまず、アルコール 307 をトシラート 311 と変換した後、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を用いて Teoc 基を除去して二級アミン 312 を合成した。得られた二級アミン 312 はアセトニトリル溶媒中、塩基性条件下で加熱すると分子内 *N*-アルキル化が進行し、五環性化合物 313 を 2 工程収率 61% で与えた。この際、二量体の生成は見られなかった。最後に、五環性化合物 313 の E 環部のマクロラクタムを LiAlH<sub>4</sub> で還元し、マダンガミン E (5) の初の全合成を達成した。合成したマダンガミン E (5) の <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR は天然から単離されたサンプルの報告値と良い一致を示した<sup>2b</sup>。



**Scheme 80.** (A) Amat らによる閉環メタセシス反応-水素添加による飽和 D 環部の合成例  
(B) 分子内 *N*-アルキル化を用いたマダンガミン E (5) の全合成

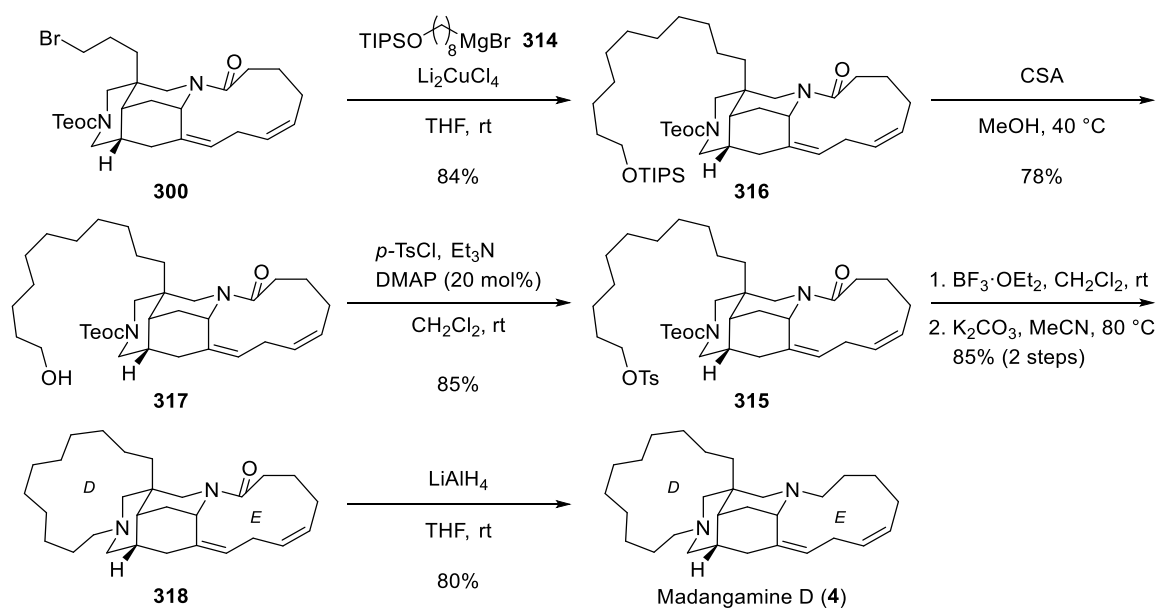
### 第三節 マダンガミン D の全合成

次にマダンガミン D (4) の全合成を目指した。マダンガミン D (4) は、前節で合成したマダンガミン E (5) よりも一炭素増炭された D 環部を有している。そのため、マダンガミン E (5) と同様の手法で合成できると考えた (スキーム 81)。臭素体 300 と Grignard 試薬 314 との分子間アルキル化を経てトシラート 315 を得る。最後に分子内 N-アルキル化、還元にてマダンガミン D (4) を合成する計画である。



**Scheme 81.** 分子内 N-アルキル化を経由したマダンガミン D (4) の合成計画

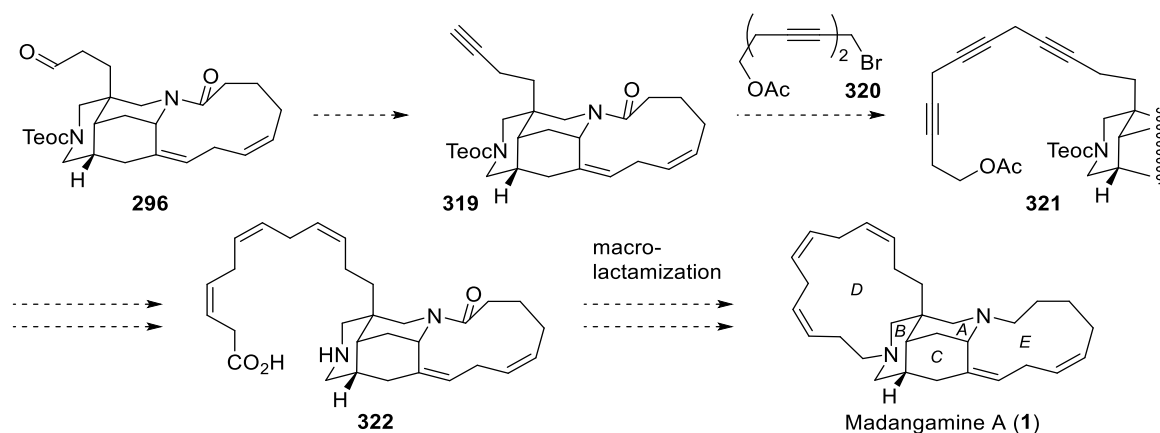
まず、臭素体 300 と既知化合物から調製した Grignard 試薬 314 とをカップリングさせ、316 を 84% と高収率で得た<sup>36,37</sup> (スキーム 82)。得られたカップリング体 316 の TIPS 基を除去して 317 とした後、生じた水酸基をトシラート 315 へと変換した。315 の Teoc 基は BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を用いて除去した後、生じた二級アミンの分子内 N-アルキル化は高収率で進行し、五環性骨格 318 を 2 工程収率 85% で与えた。この際、二量体は生成しなかった。最後に、318 の E 環部マクロラクタムを還元し、マダンガミン D (4) の全合成に成功した。合成したマダンガミン D (4) の <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、比旋光度は、Andersen らが単離したサンプル、並びに Amat らの合成したサンプルと一致した<sup>2b,3c</sup>。



**Scheme 82.** マダンガミン D (4) の全合成

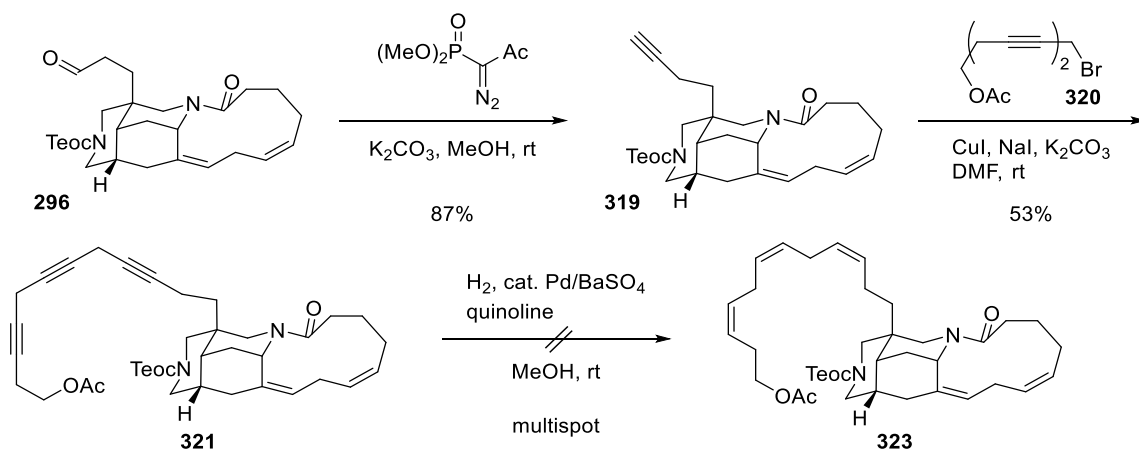
## 第四節 マダンガミン A の全合成

次はマダンガミン A (1) の全合成に取り組んだ。マダンガミン A (1) は D 環部に異性化が懸念されるスキップトリエン構造を有している。スキップトリエンの異性化をいかに制御しつつ、立体選択的に導入できるかが鍵となる。まずは Amat らが報告した合成研究<sup>3c</sup> (p.12、スキーム 13) を参考にし、スキップトリイン 321 を経由する合成計画を立てた (スキーム 83)。アルデヒド 296 から誘導できるアルキン 319 とプロパルギルブロミド 320 をカップリングし、スキップトリイン 321 を得る。321 の三重結合の還元を経てアミノ酸 322 を合成する。最後に 322 のマクロラクタム化、還元にてマダンガミン A (1) を合成する。



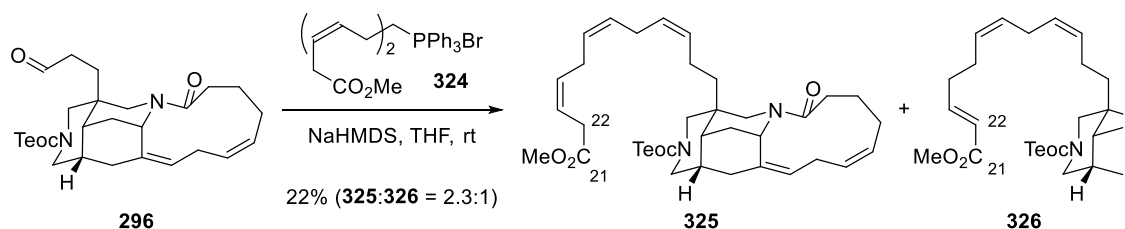
Scheme 83. マダンガミン A (1) の合成計画

アルデヒド 296 を大平-Bestmann 試薬で処理してアルキン 319 を合成した<sup>23</sup> (スキーム 84)。319 と 320 とのカップリングは中程度の収率で進行し、トリイン 321 を与えた<sup>38</sup>。続く 321 の水素添加ではトリエン 323 は単離できず、一部のアルキンのみ還元された副生成物やアルカンまで過剰還元された副生成物が質量分析 (ESI-MS) で検出された。分子内に存在する様々な多重結合同士の区別化が困難であったため、トリイン 321 を経由する合成ルートを断念した。



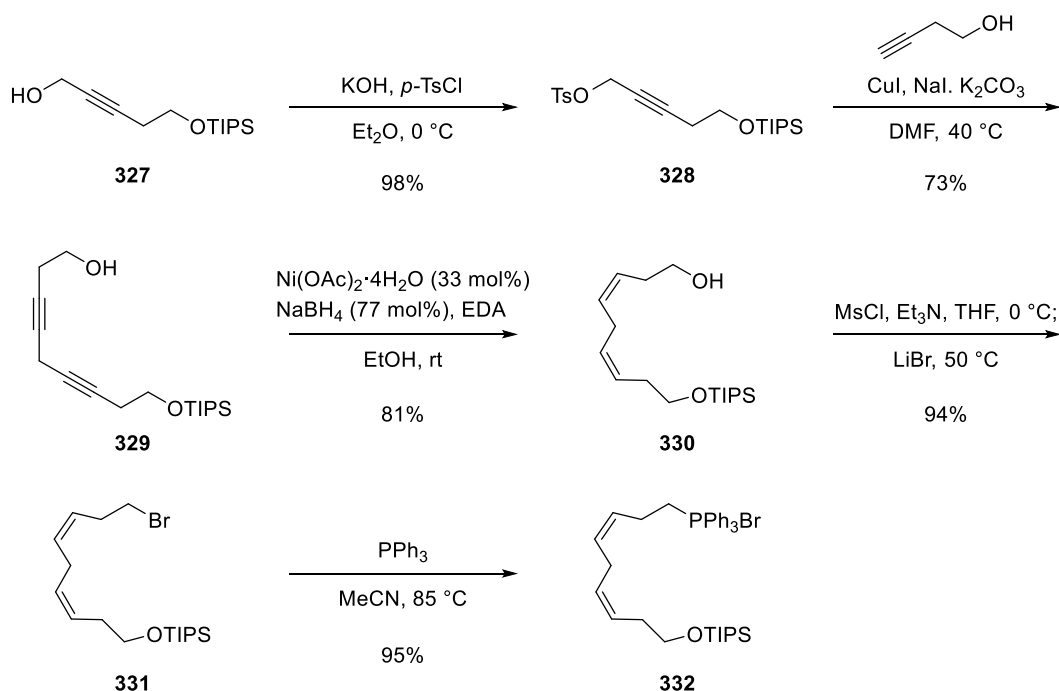
Scheme 84. スキップトリイン 321 を経由したスキップトリエン 323 の合成

次に Wittig 反応にてメチルエステルを有する側鎖 **324** の導入を試みた (スキーム 85)。アルデヒド **296** とホスホニウム塩 **324** との Wittig 反応は進行したが、目的のスキップトリエン **325** と二重結合が C-22 位に異性化して得られる  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **326** とが分離困難な混合物として得られた。



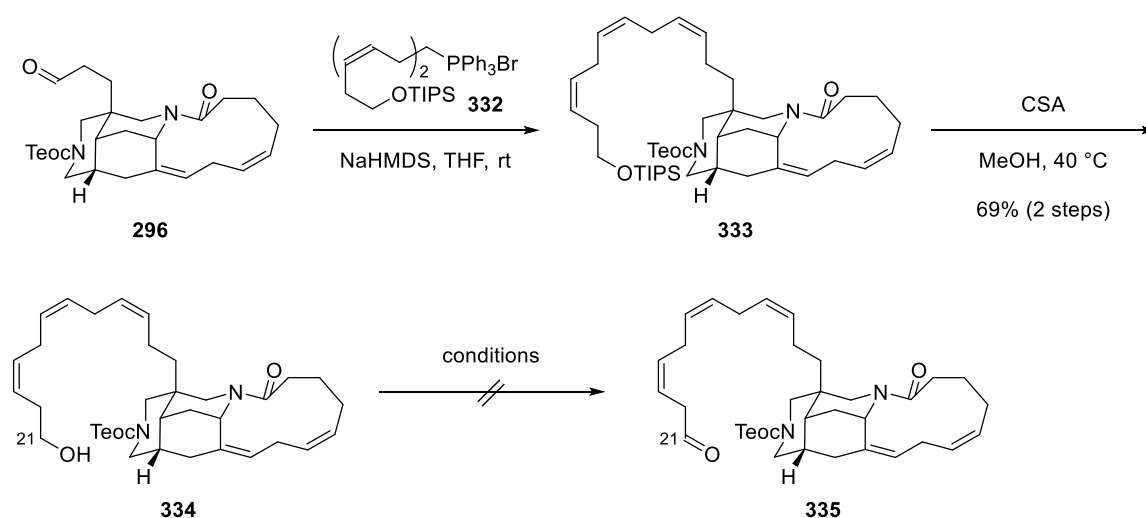
Scheme 85. Wittig 反応によるエステル側鎖の導入

C-21 位のカルボニル基は側鎖を構築した後に導入することにした。まず、Wittig 反応に用いたホスホニウム塩 **332** を合成した (スキーム 86)。既知のプロパルギルアルコール **327** をトシラート **328** へと変換した<sup>39</sup>。得られたトシラート **328** と 3-ブチン-1-オールをカップリングさせ、スキップジエン **329** を得た。**329** の三重結合を触媒量のニッケルボライド存在下、水素添加してスキップジエン **330** へと還元した。**330** の遊離の水酸基はメシラートを経由して臭素体 **331** とした後、 $\text{PPh}_3$  を反応させてホスホニウム塩 **332** を高収率で合成した。



Scheme 86. ホスホニウム塩 **332** の合成

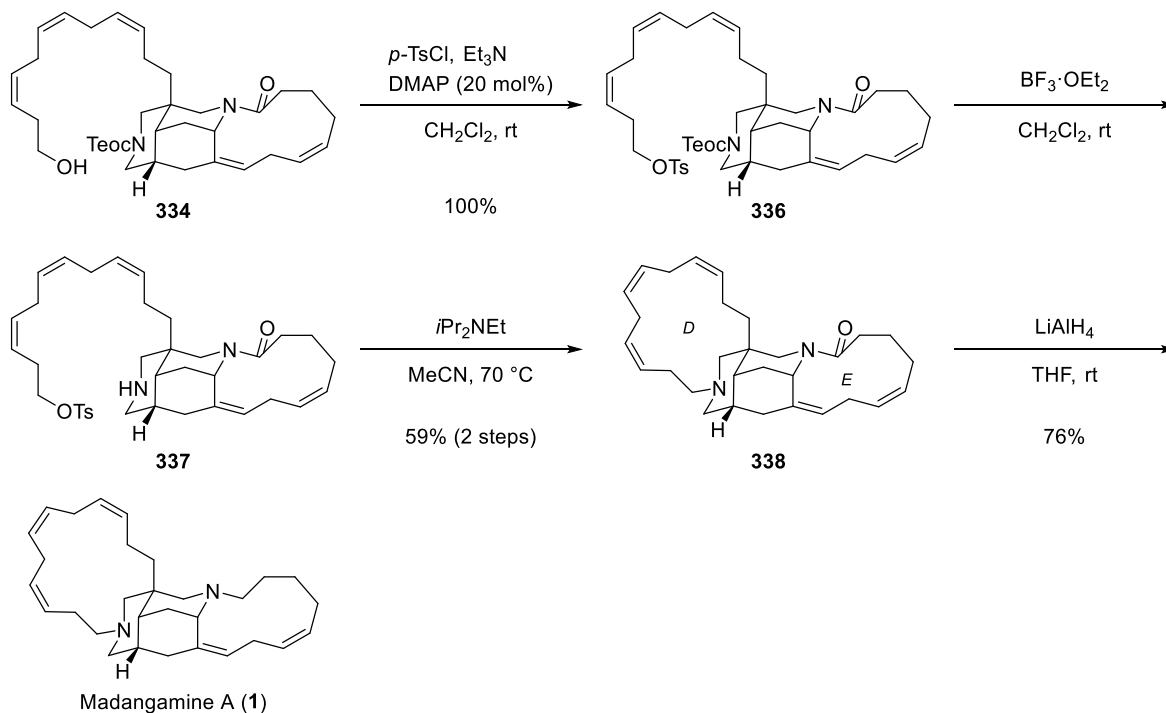
合成したホスホニウム塩 **332** とアルデヒド **296** との Wittig 反応を試みた (スキーム 87)。アルデヒド **296** とホスホニウム塩 **332** を NaHMDS で処理すると Wittig 反応が進行し、スキップトリエン **333** を単一立体異性体として合成できた。**333** の TIPS 基を除去し、アルコール **334** を 2 工程収率 69% で得た。次に、生じたアルコール **334** の酸化を検討した。様々な酸化条件を試みたものの、目的のアルデヒド **335** は得られず、化合物の分解が見られるのみであった。このように、スキップトリエンを有する基質の C-21 位にカルボニル基を導入すると不安定になることが明らかとなり、本合成ルートを断念した。



entry	conditions	result
1	DMP, NaHCO <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	multispot
2	AZADOL, PhI(OAc) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	multispot
3	SO <sub>3</sub> ·py, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /DMSO, rt	multispot

**Scheme 87.** Wittig 反応と酸化反応の検討

そこで、マダンガミン D (4)、E (5) の全合成における D 環構築の際に用いた大環状 *N*-アルキル化を試みた (スキーム 88)。アルコール 334 の水酸基をトシラート 336 とした後、336 の Teoc 基は  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いて除去した。得られた二級アミン 337 はアセトニトリル溶媒中、塩基性条件下で加熱すると分子内 *N*-アルキル化が進行し、マダンガミン A (1) に対応する大環状アミン 338 が 2 工程収率 59% で合成できた。この際、脱離による共役ジエンの生成は見られなかった。最後に 338 の E 環マクロラクタムを還元し、マダンガミン A (1) の初の全合成を達成した。合成したマダンガミン A (1) の  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR は Andersen らの報告と完全に一致した<sup>2a</sup>。

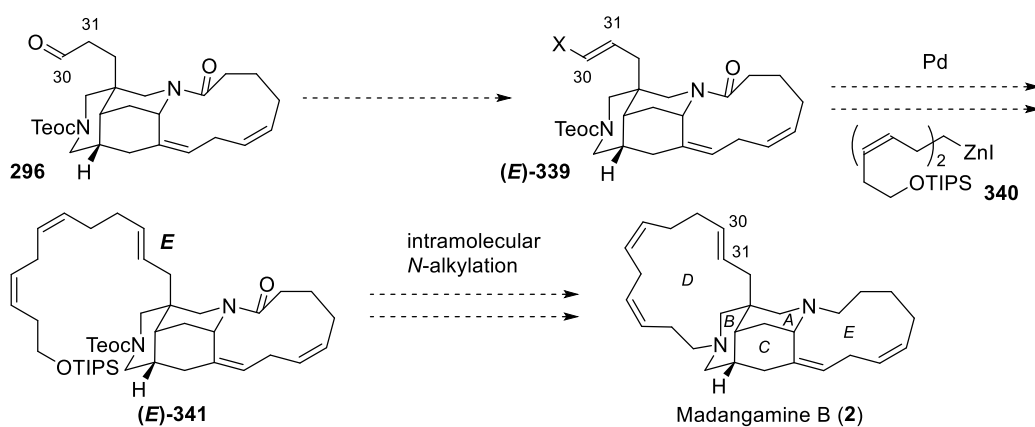


**Scheme 88.** 分子内 *N*-アルキル化を経由したマダンガミン A (1) の全合成

## 第五節 マダンガミン B の全合成

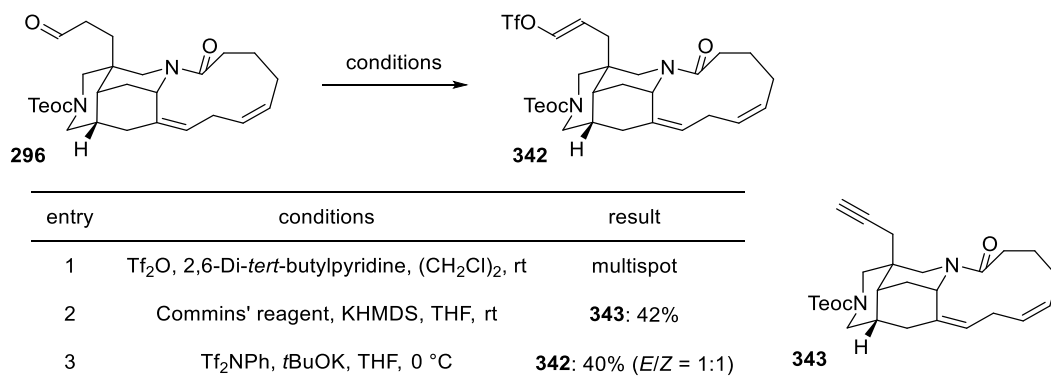
### 第一項 カップリング基質合成の検討

最後にマダンガミン B (2) の合成に取り組んだ。マダンガミン B (2) を全合成する際の最大の課題は C-30,31 位の *E* オレフィンをいかに立体選択的に導入するかであった。これは、アルデヒド **296** から導入できると考えた (スキーム 89)。**296** から誘導する *E*-**339** を有機亜鉛試薬 **340** と反応させ、カップリング体 *E*-**341** を得る。*E*-**341** から分子内 *N*-アルキル化による D 環構築を経てマダンガミン B (2) を全合成する計画である。



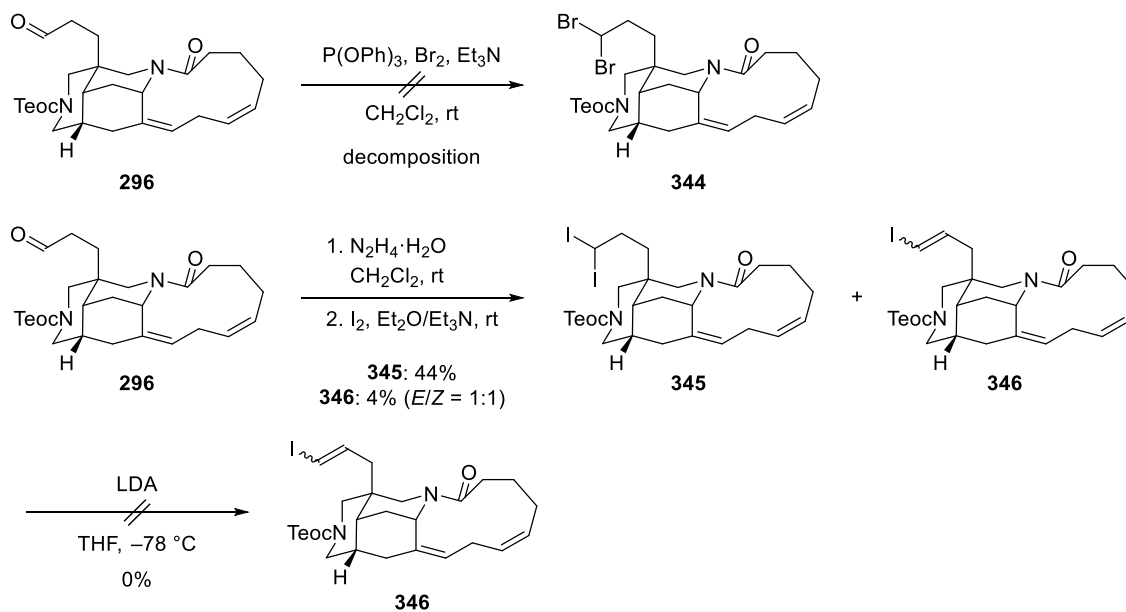
Scheme 89. マダンガミン B (2) の合成計画

まずはカップリング基質としてビニルトリフラート **342** の合成を目指した (スキーム 90)。アルデヒド **296** を塩基と  $\text{Tf}_2\text{O}$  で処理したが、**342** は得られなかった (エントリー1)。Commins 試薬と反応させると、**342** の脱離を経由して得られるアルキン **343** を与えるのみであった<sup>40</sup> (エントリー2)。一方、*t*BuOK 存在下  $\text{Tf}_2\text{NPh}$  で処理すると目的のビニルトリフラート **342** が合成できた。しかし、収率、立体選択性共に低い結果となった (エントリー3)。



Scheme 90. ビニルトリフラート **342** の合成の検討

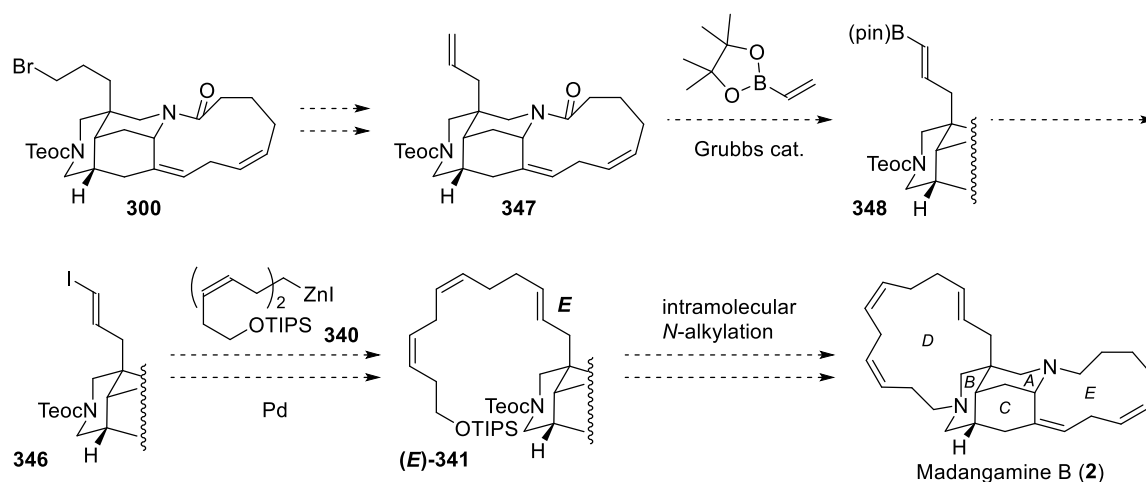
次に *gem*-ジハロゲン化アルカンの  $\beta$  脱離によるハロゲン化アルケンの合成を検討した (スキーム 91)。アルデヒド **296** を Prati らが報告した条件で処理したが、目的の *gem*-ジブromoアルカン **344** は得られなかった<sup>41</sup>。一方、アルデヒド **296** の Barton 反応を試みたところ、*gem*-ジヨードアルカン **345** と  $\beta$  脱離まで進行した **346** を分離不可能な混合物として低い立体選択性と収率で与えた<sup>42</sup> (**345** : **346** : 44%、**346** : 4%, *E/Z* = 1:1)。また、この **345** と **346** の混合物を塩基で処理したが、目的の **346** は得られなかった。以上の検討結果から、**296** からハロゲン化アルケン **346** へ直接的、かつ立体選択的に誘導することは困難であり、新たな D 環側鎖導入法を検討することにした。



Scheme 91. *E* 体ハロゲン化ビニル **346** 合成の検討

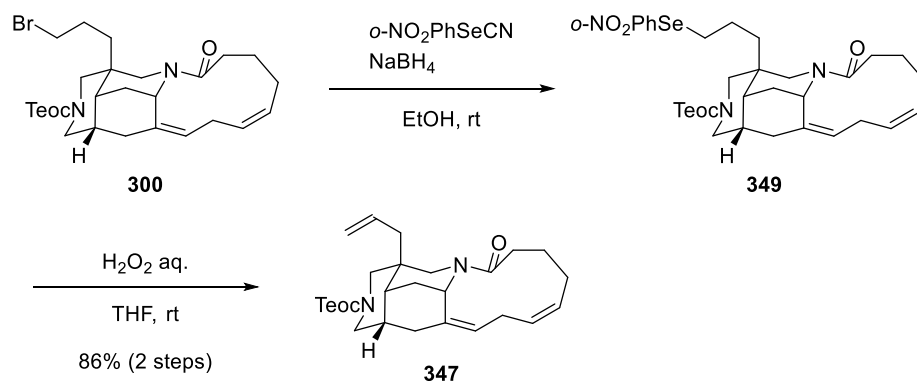
## 第二項 メタセシス反応を用いた D 環導入法の検討

新たな D 環側鎖導入法として、クロスメタセシス反応を用いた合成計画を立案した (スキーム 92)。臭素体 **300** から誘導できる末端オレフィン **347** とビニルピナコールボランとのクロスメタセシス反応にて *E* 体ビニルボラン **348** を合成する。次に **348** の官能基変換を経て **346** とする。**346** と有機亜鉛試薬 **340** との根岸カップリングにてカップリング体 *E*-**341** とした後、分子内 *N*-アルキル化を経由してマダンガミン B (**2**) を合成する計画である。



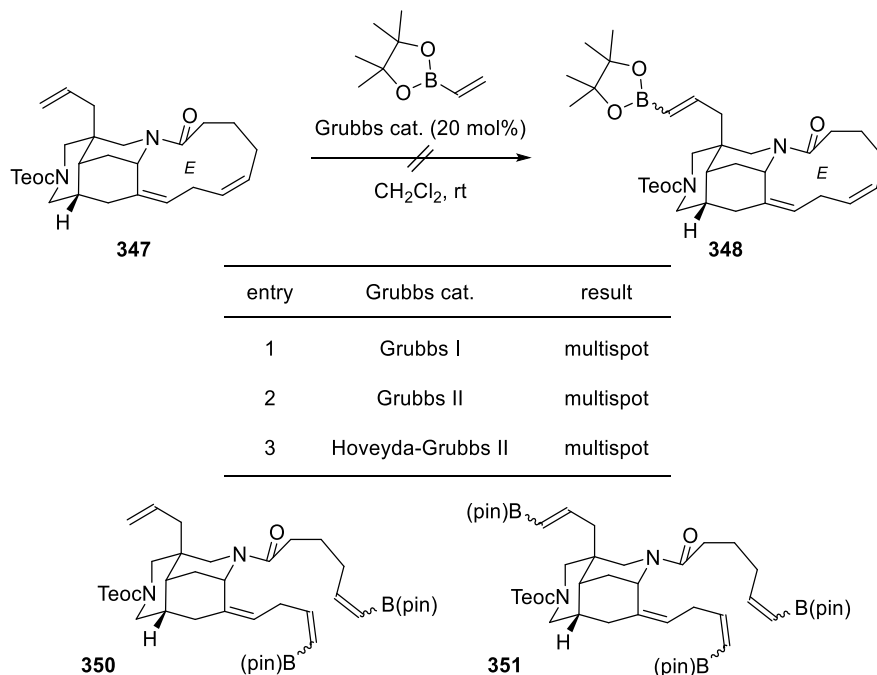
**Scheme 92.** クロスメタセシス反応を用いたマダンガミン B (**2**) の合成計画

まず、Sharpless らの手法を参考にして末端オレフィン **347** の合成を試みた<sup>43</sup> (スキーム 93)。臭素体 **300** に対してセレニドアニオンを反応させ、有機セレン化合物 **349** へ変換した。次に **349** を過酸化水素水で処理すると、末端オレフィン **347** を 2 工程収率 86% で合成できた。



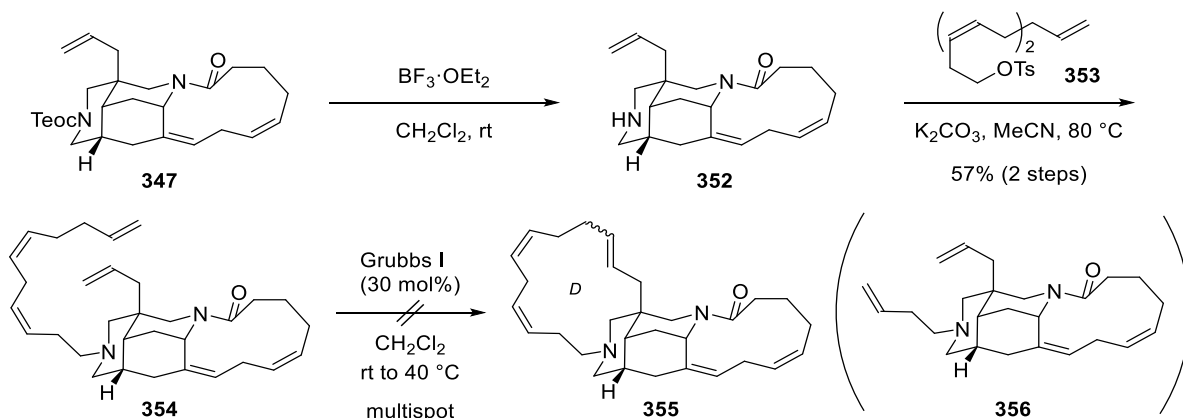
**Scheme 93.** セレノキシドの脱離を経由した末端オレフィン **347** の合成

得られた末端オレフィン **347** とビニルピナコールボランとのクロスメタセシス反応を検討した (スキーム 94)。種々の Grubbs 触媒を用いて検討したが、いずれの条件下でも目的の **348** は単離できなかった (エントリー1、2、3)。この際、反応系中からは目的のピナコールボラン **348** の他に、分子内に複数のピナコールボランを有する **350**、**351** と考えられる副生成物が質量分析 (ESI-MS) にて検出された。このことから分子間のメタセシス反応では **347** の末端オレフィンと E 環オレフィンの区別化が困難であることが分かった。



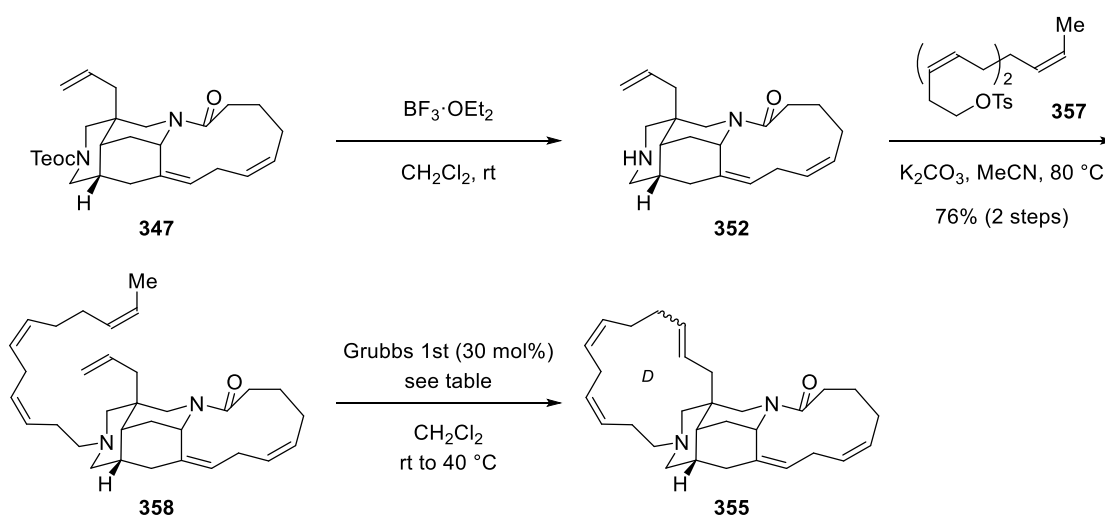
**Scheme 94.** クロスメタセシス反応によるビニルピナコールボラン **348** の合成

次に、分子内の閉環メタセシス反応による D 環構築を目指した (スキーム 95)。**347** の Teoc 基を  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いて除去して **352** とした後、N-アルキル化にて三級アミン **354** を合成した。得られた **354** の閉環メタセシスを試みたが、反応系は多点化した。しかし、反応系中からは目的の五環性骨格 **355** と側鎖が減炭された **356** の生成が質量分析 (ESI-MS) で明らかになった。



**Scheme 95.** 閉環メタセシス反応による D 環構築の検討

そこで、側鎖の減炭反応による副生成物 **356** の生成を抑制するため、側鎖の末端オレフィンにメチル基を導入した基質 **358** での閉環メタセシスを試みた (スキーム 96)。 **347** の Teoc 基を除去して得た二級アミン **352** の **357** に対する *N*-アルキル化で末端メチル基を有する **358** を合成した。得られた **358** の閉環メタセシス反応による D 環構築を検討した。 **358** を第一世代 Grubbs 触媒で処理すると、目的の五環性化合物 **355** は低収率ながら得られた。しかし、収率の再現性は低かった (エントリー1)。四環性化合物 **358** の有する三級アミンが Grubbs 触媒を失活させていると考えた。そこで、三級アミン **358** を塩に変換するためにトリフルオロ酢酸を添加して反応を試みたが、収率、再現性ともに改善はなかった (エントリー2)。以上の結果から、メタセシス反応を用いた D 環構築を断念し、新たな合成ルートを探ることにした。

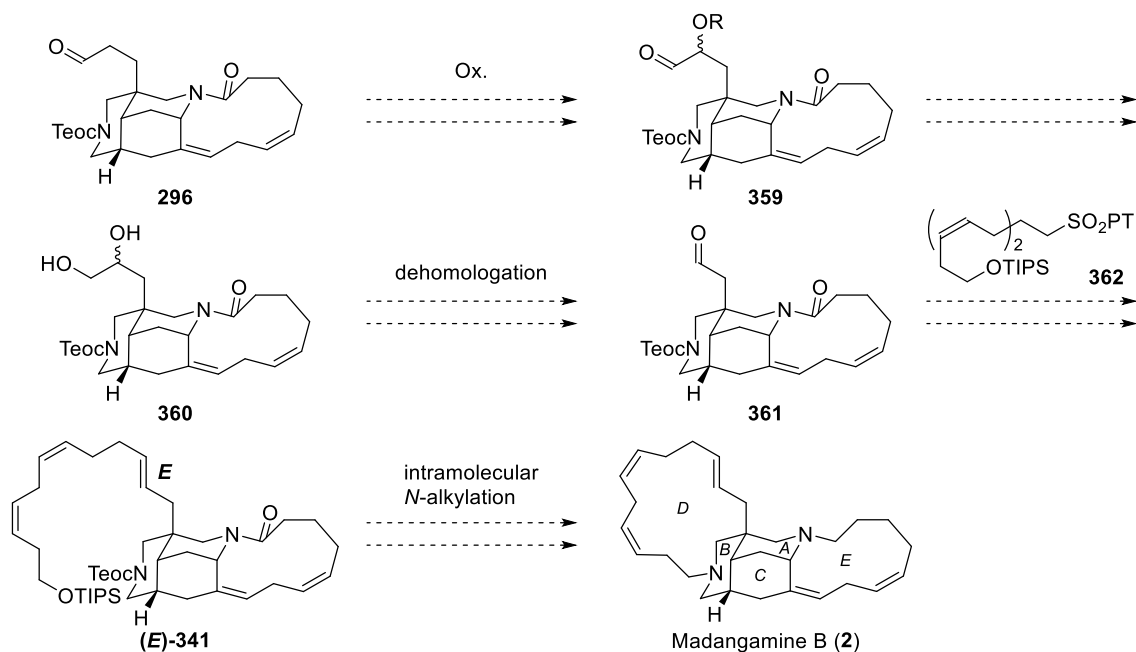


entry	additive	result
1	none	<b>355</b> : 0~36% ( <i>E/Z</i> mixture), <b>358</b> : 12%
2	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	<b>355</b> : 19% ( <i>E/Z</i> mixture), <b>358</b> : 75%

**Scheme 96.** 閉環メタセシス反応による D 環構築

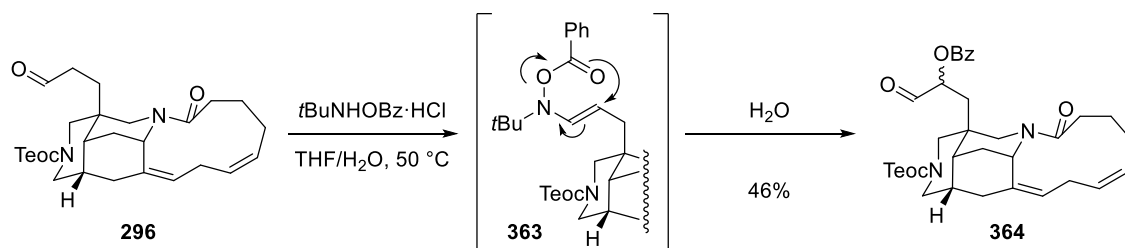
### 第三項 減炭反応を経由するマダンガミン B の全合成

これまでの検討では、共通中間体 **141** から直接的な D 環部 E オレフィンの導入を試みてきた。しかし、高度に官能基化された ABCE 四環性骨格に対する官能基選択的な変換は困難であり、効率的な D 環構築は実現できなかった。そこで、直接的な E オレフィン構築を断念し、一旦、アルデヒド **296** を減炭することにした (スキーム 97)。**296** のアルデヒドの  $\alpha$  位を酸化し **359** を得る。**359** の官能基変換によりジオール **360** とした後、減炭してアルデヒド **361** とする。**361** の Julia-Kocienski オレフィン化により、D 環部 E オレフィン **(E)-341** が立体選択的に導入できると考えた。最後に分子内 N-アルキル化、還元を経てマダンガミン B (**2**) を全合成する計画である。



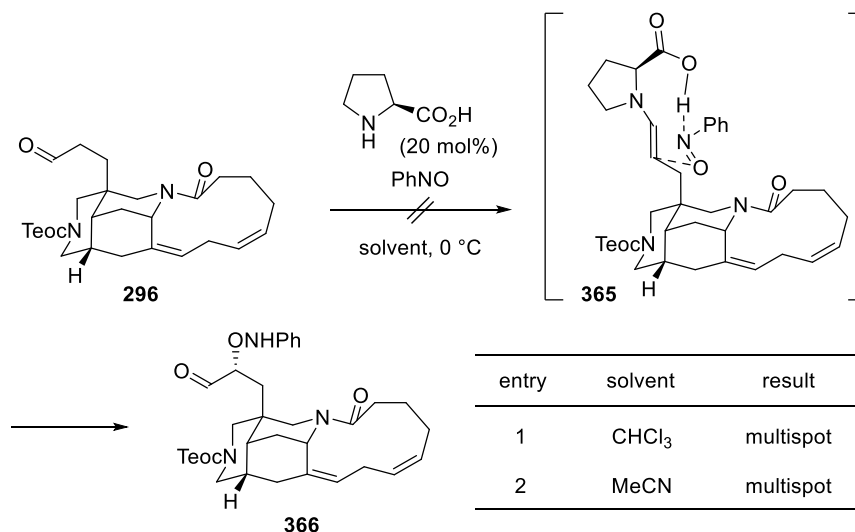
Scheme 97. 減炭反応を経るマダンガミン B (**2**) の合成計画

まず、アルデヒド **296** の  $\alpha$  位酸化反応を検討した (スキーム 98)。Tomkinson らの報告に従い、**296** をヒドロキシルアミン塩酸塩で処理すると、エナミン **363** の形成に続く分子内転位が進行し、 $\alpha$ -ベンゾイルオキシアルデヒド **364** が中程度の収率で得られた<sup>44</sup>。更なる収率の向上を目指し、他の酸化反応を検討することにした。



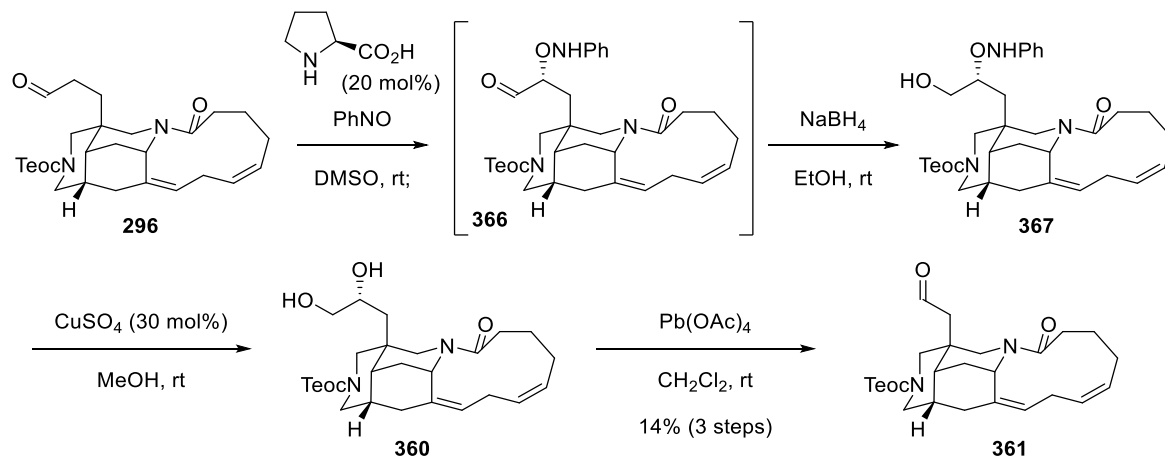
Scheme 98. Tomkinson らの条件を用いたアルデヒド  $\alpha$  位酸化反応

プロリン触媒を用いたアルデヒド **296** の  $\alpha$  位酸化を検討した (スキーム 99)。本反応ではまず、アルデヒド **296** とプロリンが縮合しエナミン **365** となる。この際、ニトロソベンゼンの窒素原子がエナミン **365** のカルボキシル基の酸性プロトンに配位するため、**365** に示した遷移状態を経由して C-O 結合が形成される。まず、MacMillan らの条件を参考にし、クロロホルム溶媒中でアルデヒド **296** に L-プロリンとニトロソベンゼンを作用させたが、目的の酸化体 **366** は得られなかった<sup>45a</sup> (エントリー1)。また、林らが報告したアセトニトリル溶媒を用いた条件も試みたが、反応系は多点化した<sup>45b</sup> (エントリー2)。



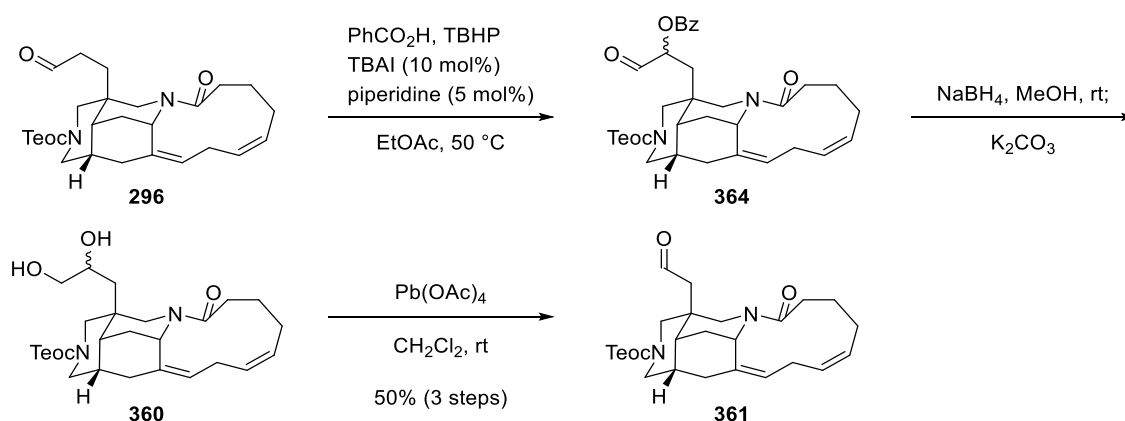
**Scheme 99.** プロリン触媒を用いたアルデヒド  $\alpha$  位酸化の検討

一方、Zhong らの報告を参考にし、DMSO を溶媒として **296** の酸化を試みると反応は進行し、アルデヒド **366** の生成が確認できた<sup>45c</sup> (スキーム 100)。**366** をワンポット反応で還元して **367** とした後、還元的にアニリンを除去してジオール **360** を得た。生じたジオール **360** を四酢酸鉛で処理すると、共通中間体 **141** から一炭素減炭したアルデヒド **361** が3工程収率14%で得られたが、極めて低収率であった。



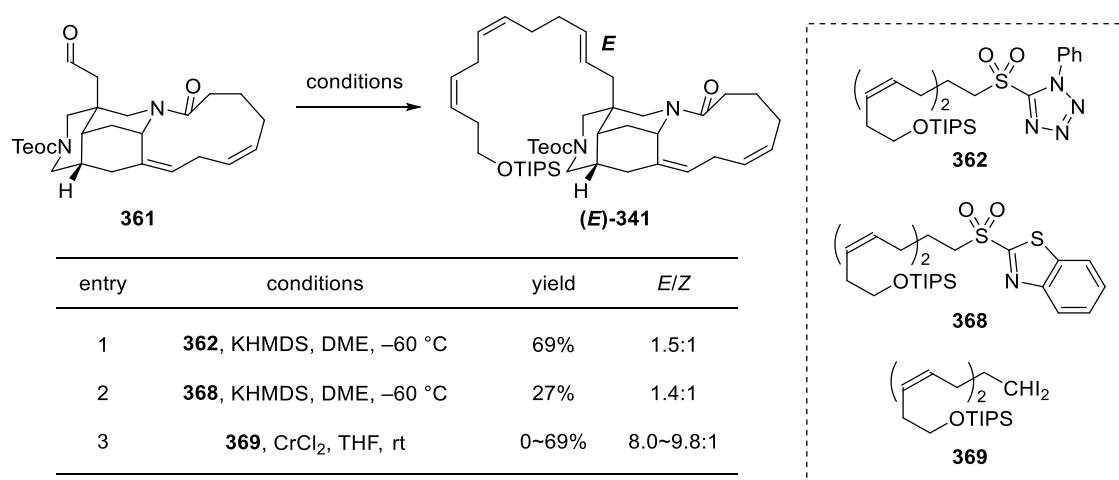
**Scheme 100.** Zhong らの条件を用いたアルデヒド **296** の  $\alpha$  位酸化反応

次に、石原らが報告した超原子価ヨウ素を活性種としたアルデヒド  $\alpha$  位の酸化反応に着目した (スキーム 101) <sup>46</sup>。アルデヒド **296** を触媒量の TBAI とピペリジン存在下、安息香酸と TBHP で処理すると  $\alpha$  位酸化が進行し、 $\alpha$ -ベンゾイルオキシアルデヒド **364** が得られた。**364** のアルデヒドを還元した後、ワンポット反応にて炭酸カリウムを添加し、ジオール **360** とした。**360** を四酢酸鉛で処理すると、減炭されたアルデヒド **361** が 3 工程収率 50% と高収率で合成できた。石原らが報告した酸化反応について、詳細な反応機構は明らかになっていないものの、反応系中で生じる次亜ヨウ素酸塩  $[\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{IO}]^-$  と三価の超原子価ヨウ素  $[\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{IO}_2]^-$  が活性種として反応に関与していることが示唆されている。



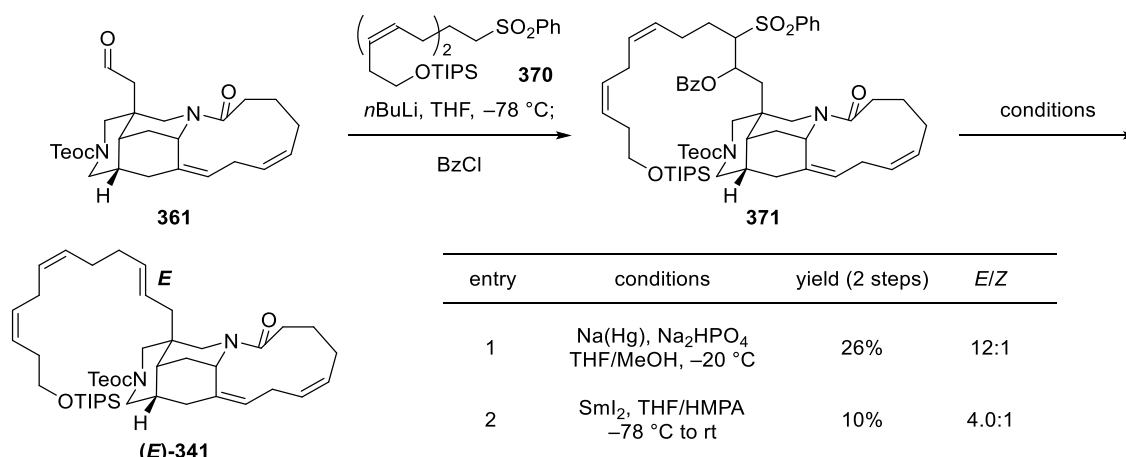
**Scheme 101.** 石原らの条件を用いたアルデヒド  $\alpha$  位のベンゾイルオキシ化反応

減炭したアルデヒド **361** が合成できたので、D 環側鎖の導入を検討した (スキーム 102)。PT スルホン **362** を用いた Julia-Kocienski オレフィン化は立体選択性、収率の再現性が低かった <sup>47b</sup> (エントリー1)。BT スルホン **368** を用いると収率は低下した <sup>47a</sup> (エントリー2)。一方、アルデヒド **361** と *gem*-ジヨードアルカン **369** との高井-内本オレフィン化は高い立体選択性でカップリング体 **E-341** を与えたが、収率の再現性は極めて低かった <sup>48b</sup> (エントリー3)。



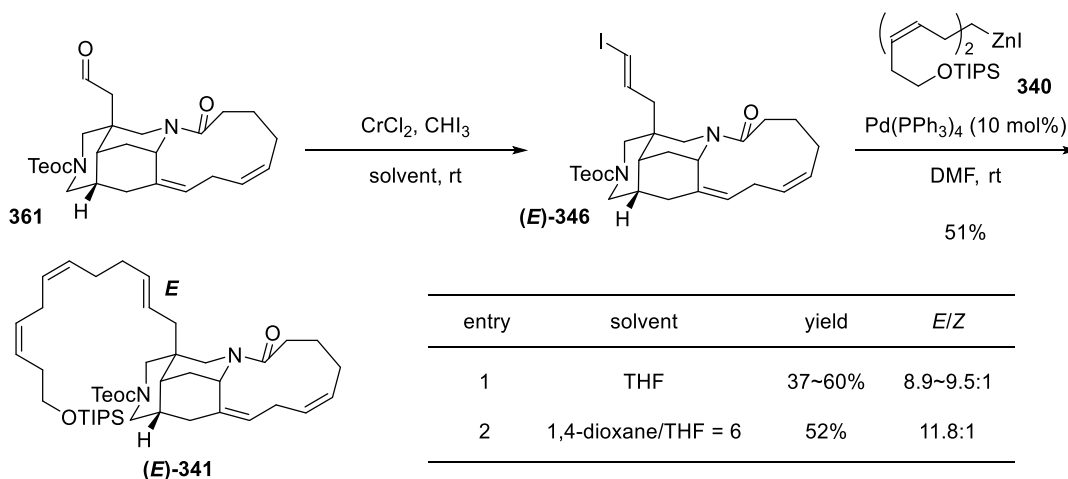
**Scheme 102.** Julia-Kocienski オレフィン化、高井-内本オレフィン化反応の検討

次に、Julia-Lythgoe オレフィン化反応を検討した<sup>49a-c</sup> (スキーム 103)。スルホン **370** を *n*BuLi で処理したところにアルデヒド **361** を添加すると付加反応が進行した。そこにワンポット反応で塩化ベンゾイルを添加するとベンゾイルオキシスルホン **371** が得られた。次にスルホンの脱離を試みた。**371** にナトリウム水銀アマルガムを作用させると **E-341** が高い立体選択性で得られたが、2 工程で 26% と低収率だった (エントリー1)。**371** をヨウ化サマリウムで処理すると低収率、中程度の立体選択性で **E-341** を与えた<sup>49d</sup> (エントリー2)。以上の結果から、アルデヒド **361** から直接的に側鎖を導入することを断念し、段階的に D 環部を伸長することにした。



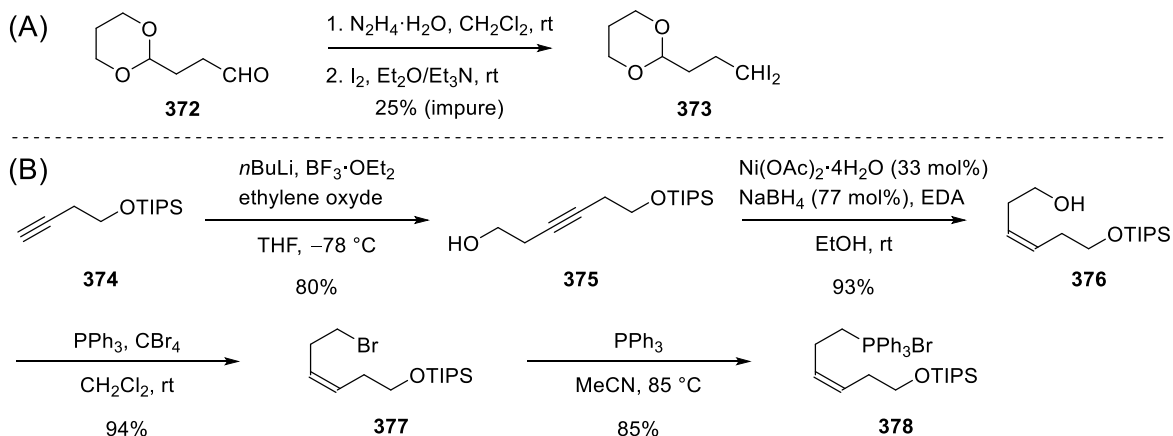
Scheme 103. Julia-Lythgoe オレフィン化の検討

段階的に側鎖を伸長するにあたり、まず高井-内本オレフィン化によるアルケニルヨージド **E-346** の合成を試みた (スキーム 104)。溶媒を THF として反応を試みると、高い立体選択性で **E-346** を与えたが、収率の再現性が低かった<sup>48a</sup> (エントリー1)。溶媒を 1,4-ジオキサンと THF の混合溶媒にすると立体選択性は向上した<sup>48c</sup> (エントリー2)。得られた **E-346** の有機亜鉛試薬 **340** との根岸カップリングは目的の **E-341** を与えたが、中程度の収率だった。高井-内本オレフィン化は高い立体選択性で **E-346** を与えたが、オレフィン化も続くカップリング反応もスケールアップを試みると収率が低下した。そのため、別の合成ルートを探した。



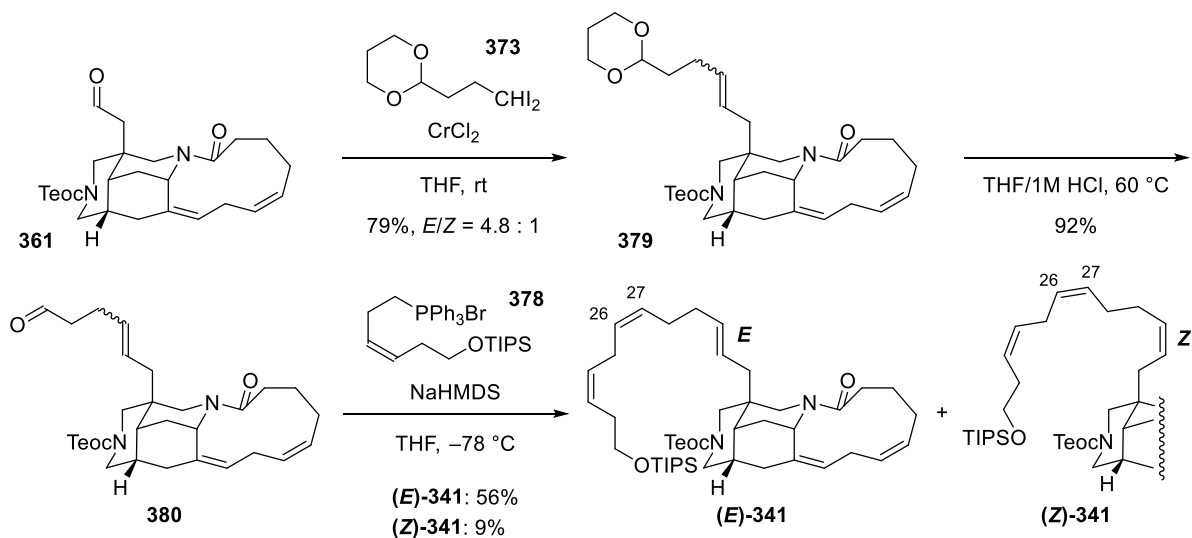
Scheme 104. 高井-内本オレフィン化に続く根岸カップリングによる **E-341** の合成

そこで、高井-内本オレフィン化と Wittig 反応を組み合わせた側鎖の伸長を試みた。まずは側鎖を合成した。アルデヒド **372** を Barton 反応の条件で処理し、*gem*-ジヨードアルカン **373** を得た<sup>42,50</sup> (スキーム 105A)。**373** は不安定であったため、合成後速やかにカップリング反応に用いた。次にホスホニウム塩 **378** を合成した (スキーム 105B)。アルキン **374** のアルキン末端から増炭してアルコール **375** を得た<sup>51</sup>。**375** の三重結合を還元して **376** とした後、Appel 反応にて **377** とした。得られた臭素体 **377** に PPh<sub>3</sub> を作用させ、ホスホニウム塩 **378** を高収率で合成した。



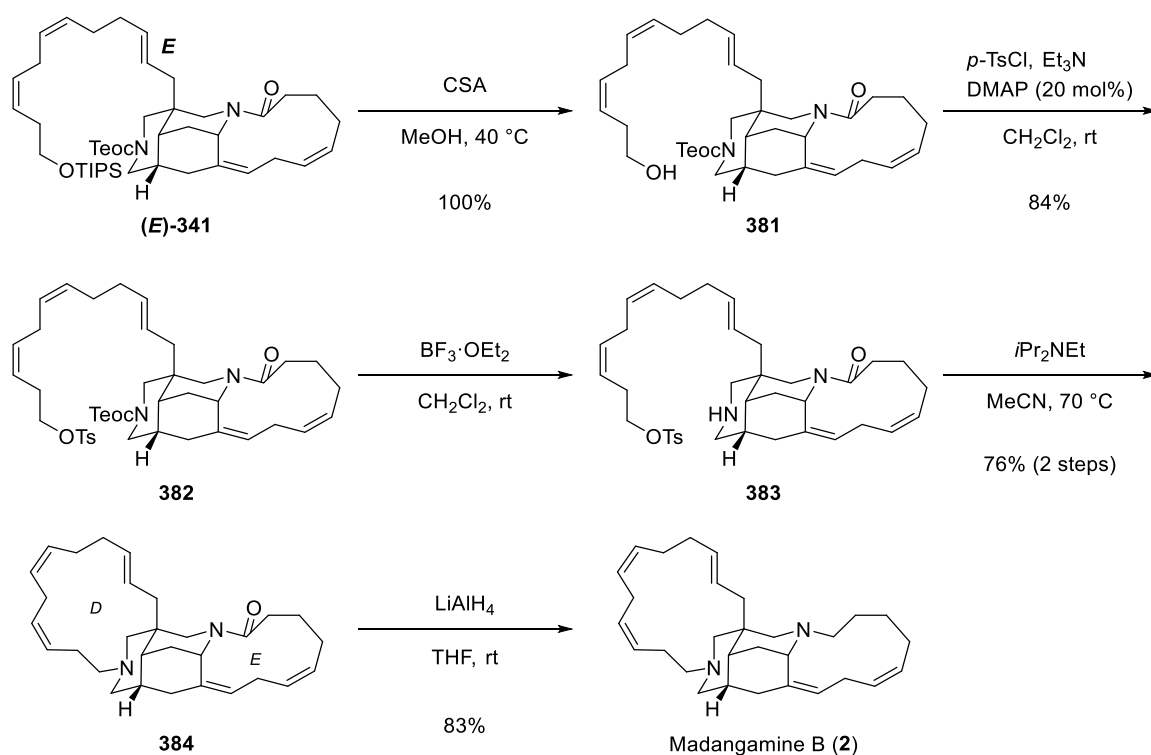
**Schem 105.** (A) *gem*-ジヨードアルカン **373** の合成, (B) ホスホニウム塩 **378** の合成

実際に、段階的な側鎖の導入を試みた (スキーム 106)。アルデヒド **361** と **373** との高井-内本オレフィン化は立体選択的にアセタール **379** を与えた<sup>48b</sup>。この際、*E/Z* 体は分離困難であったため、混合物のまま続く反応を試みた。なお、このカップリング反応の収率、立体選択性の再現性は高く、これまでの合成ルートでは困難であったスケールアップにも対応できた。**379** のアセタールを塩酸で除去してアルデヒド **380** とした。得られたアルデヒド **380** とホスホニウム塩 **378** との Wittig 反応は、C-26,27 位に関して単一立体異性体として *E*-**341**、*Z*-**341** を与えた。この段階で、高井-内本オレフィン化反応由来の幾何異性体 *E*-**341** と *Z*-**341** を分離できた。



**Scheme 106.** 高井-内本オレフィン化に続く Wittig 反応による側鎖の伸長

得られた **E-341** からマダンガミン B (**2**) を全合成した (スキーム 107)。**E-341** の TIPS 基は CSA を用いて除去してアルコール **381** とした後、生じた水酸基をトシラート **382** へと変換した。トシラート **382** の Teoc 基を  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いて除去した。得られた二級アミン **383** はアセトニトリル溶媒中、塩基性条件下で加熱すると分子内 *N*-アルキル化が進行し、マダンガミン B (**2**) の D 環に相当する大環状アミン **384** を 2 工程収率 76% で与えた。この際、脱離による共役ジエンの生成は見られなかった。最後に、**384** の E 環部のマクロラクタムを還元し、マダンガミン B (**2**) の初の全合成に成功した。合成したマダンガミン B (**2**) の  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、比旋光度は Andersen らの報告と完全に一致した<sup>2a</sup>。



Scheme 107. マダンガミン B (**2**) の全合成

## 第六節 マダンガミン類の生物活性試験

これまでに Andersen らは、天然から単離したマダンガミン A (1) がマウス白血病細胞株 P388 (ED<sub>50</sub> 0.93 µg/mL)、ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞 A549 (ED<sub>50</sub> 14 µg/mL)、ヒトアストロサイトーマ U373 (ED<sub>50</sub> 5.1 µg/mL)、ヒト乳腺癌細胞 MCF-7 (ED<sub>50</sub> 5.7 µg/mL) に対する細胞毒性を有することを報告していた<sup>2a</sup>。また、Amat らは合成したマダンガミン D (4) がヒト結腸腺癌細胞 HT29 (GI<sub>50</sub> 4.4 µg/mL)、ヒト膵臓線癌細胞 PSN1 (GI<sub>50</sub> 7.4 µg/mL) に対して細胞毒性を有することを明らかにした<sup>3c</sup>。D 環構造が異なるだけで、マダンガミン A (1) と D (4) がそれぞれ異なるヒトがん細胞に対する細胞毒性を示すというこれらの報告から、マダンガミン類の活性と D 環の構造の間には相関があることが示唆されていた。しかし、他の類縁体については天然からの供給量が少ない上、純粋なサンプルを単離することが困難であり、活性は知られていない。そのため、マダンガミン類同士の生物活性を同時に評価して直接的に比較した例は無く、マダンガミン類の生物活性における D 環部の重要性については未解明であった。直接的にこれら類縁体の生物活性を比較するには、統一的に類縁体を全合成し、それぞれのサンプルについて同時並行で生物活性試験を行うことが不可欠であった。

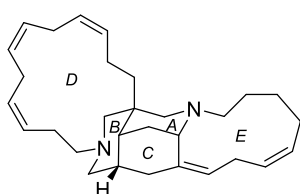
そこで、全合成したマダンガミン A-E (1-5) と共通中間体 141 について、ヒトがん細胞に対する細胞毒性試験を行った (p.75、表 1)。マダンガミン A (1、(+)-MA) は今回活性試験を行った 13 種類のヒトがん細胞について、いずれの細胞に対しても IC<sub>50</sub> 値 20 µM 以下で細胞毒性を示した。マダンガミン B (2、(+)-MB) についても、いずれの細胞に対しても細胞毒性を有し、マダンガミン A (1) と同等程度の IC<sub>50</sub> 値を示した。マダンガミン C (3、(+)-MC) は、マダンガミン A (1) と B (2) と比較して、ほぼ全てのヒトがん細胞について細胞毒性が低下した。また、マダンガミン D (4、(+)-MD) とマダンガミン E (5、(+)-ME) の細胞毒性はマダンガミン A (1)、B (2)、C (3) と比較して大幅に低下し、IC<sub>50</sub> 値が 20 µM 以下となったヒトがん細胞の種類が極端に減少した。共通中間体 (141、(+)-CI) の活性は更に低下し、IC<sub>50</sub> 値が 20 µM 以下を示すヒトがん細胞は四種類しか見られなかった。

以上のことから、マダンガミン類の活性の発現には D 環構造が重要であることが分かった。すなわち、マダンガミン類が細胞毒性を示すヒトがん細胞の種類についてはマダンガミン A-E (1-5) は似た傾向を有しており、その細胞毒性の強弱に D 環構造が関与していることが明らかになった。

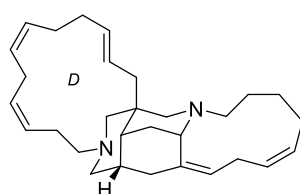
**Table 1.** マダングアミン A-E (1-5) と共通中間体 141 のヒトがん細胞に対する細胞毒性試験

Cell line		IC <sub>50</sub> (μM)					
		(+)-MA	(+)-MB	(+)-MC	(+)-MD	(+)-ME	(+)-CI
A549	肺がん	12	11	16	*	*	*
CHL-1	メラノーマ	7.5	7.5	14	*	*	*
HCT116	結腸腺がん	7.4	7.4	13	16	20	*
HeLa	子宮頸がん	5.1	4.3	6.6	6.9	6.7	18
HT1080	線維肉腫	6.2	6.7	8.7	*	14	20
MCF-7	乳腺がん	9.8	11	*	*	*	*
MDA-MB-231	乳腺がん	7.6	6.1	10	*	15	15
Panc-1	膵臓がん	12	11	18	*	*	*
PC-3	前立腺がん	8.4	9.8	15	*	15	15
PK-1	膵臓がん	7.7	6.8	8.3	13	9.2	*
SK-MEL-28	メラノーマ	8.8	10	19	*	17	*
T24	膀胱がん	12	11	16	*	*	*
THP1	白血病	6.1	3.3	3.4	7.4	5.0	*

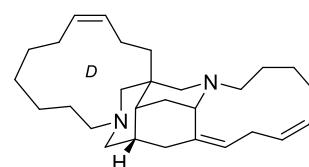
\*:>20



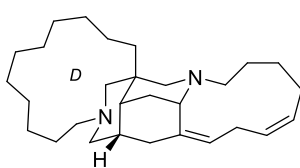
**(+)-MA:** (+)-Madangamine A (1)



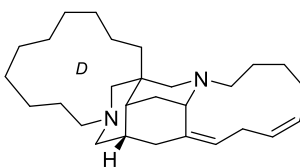
**(+)-MB:** (+)-Madangamine B (2)



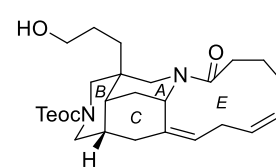
**(+)-MC:** (+)-Madangamine C (3)



**(+)-MD:** (+)-Madangamine D (4)



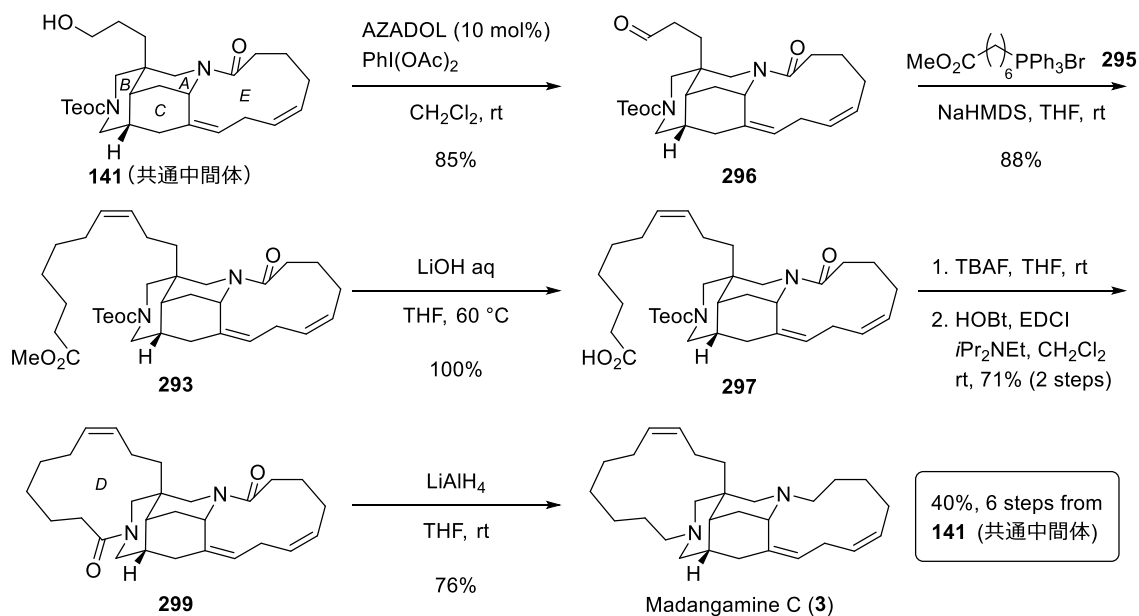
**(+)-ME:** (+)-Madangamine E (5)



**(+)-CI:** (+)-Common Intermediate (141)

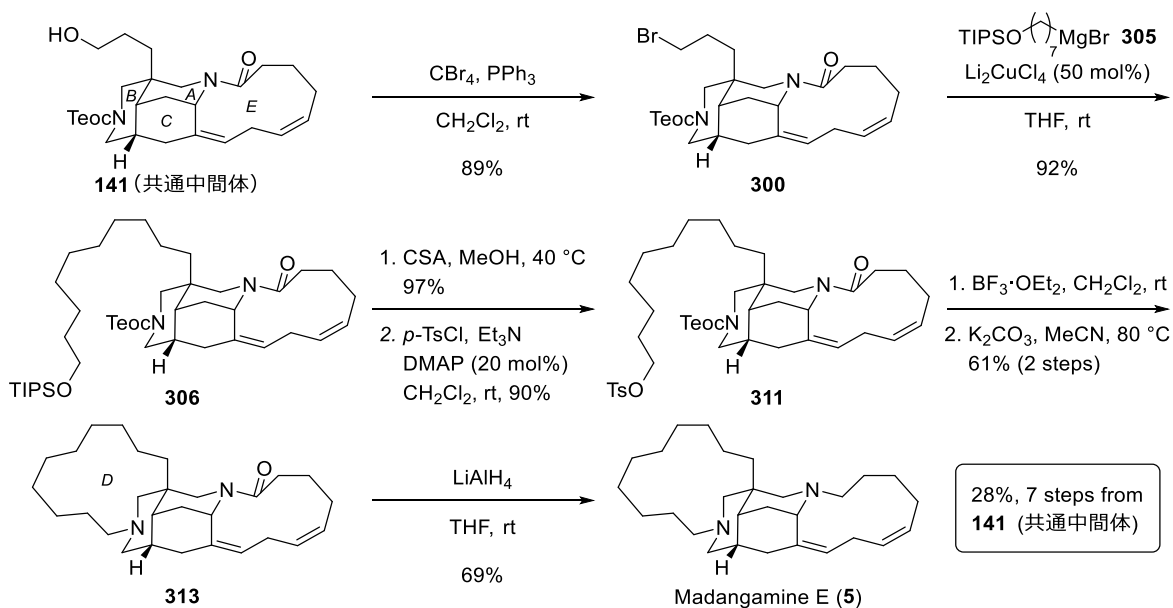
## 第七節 第二章のまとめ

第二章では、共通中間体 **141** からマダンガミン A-E (**1-5**) の網羅的全合成を達成した。マダンガミン C (**3**) は共通中間体 **141** から Wittig 反応 (**296+295**→**293**)、マクロラクタム化 (**297**→**299**) を経由して合成した (スキーム 108)。



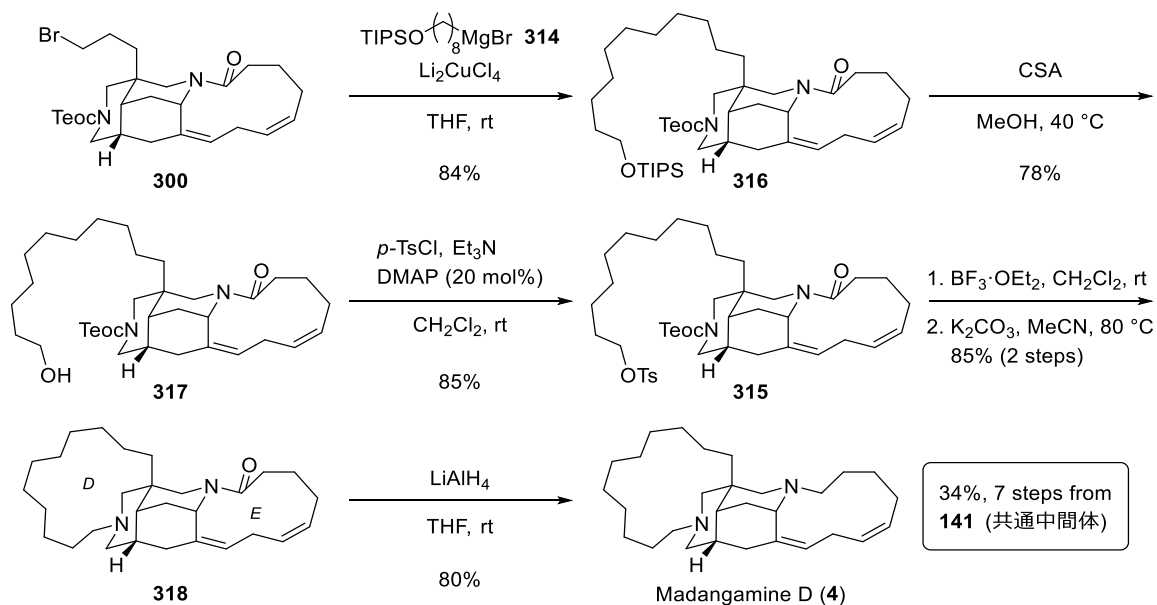
Scheme 108. マダンガミン C (**3**) の全合成

マダンガミン E (**5**) は分子間アルキル化 (**300+305**→**306**)、分子内大環状 *N*-アルキル化 (**311**→**313**) を用いて全合成した。(スキーム 109)。



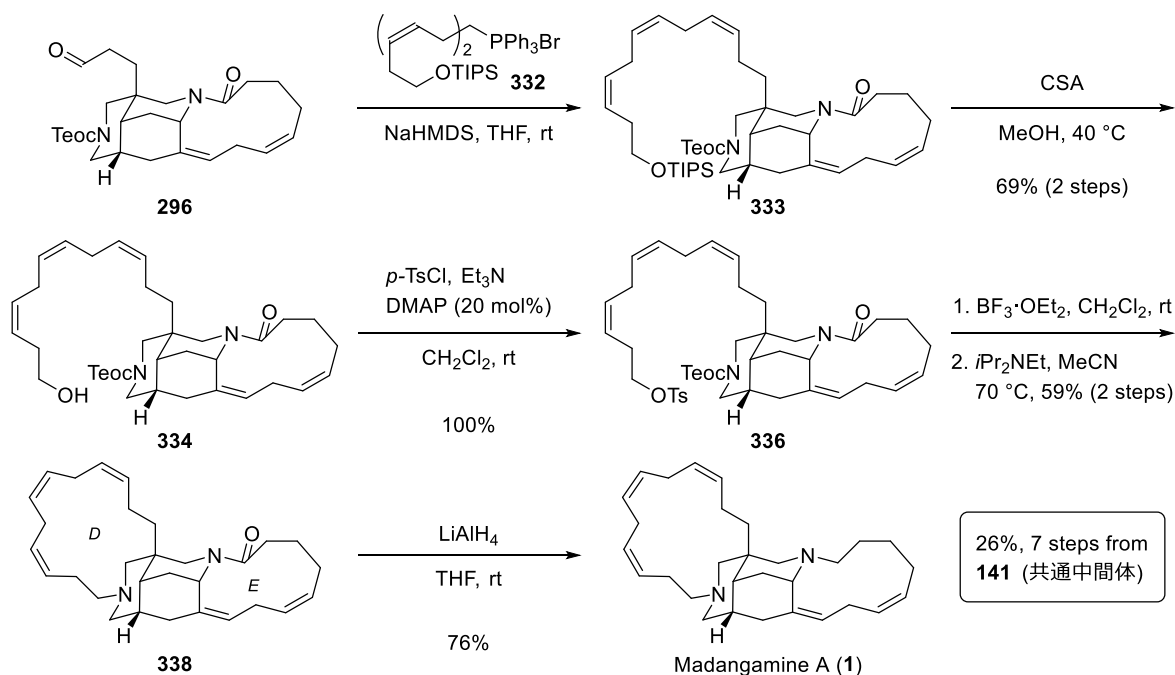
Scheme 109. マダンガミン E (**5**) の全合成

マダンガミン D (4) はマダンガミン E (5) と同様に、300 と Grignard 試薬 314 とのカップリング反応、分子内 *N*-アルキル化による D 環構築 (315→318) を経て合成した (スキーム 110)。



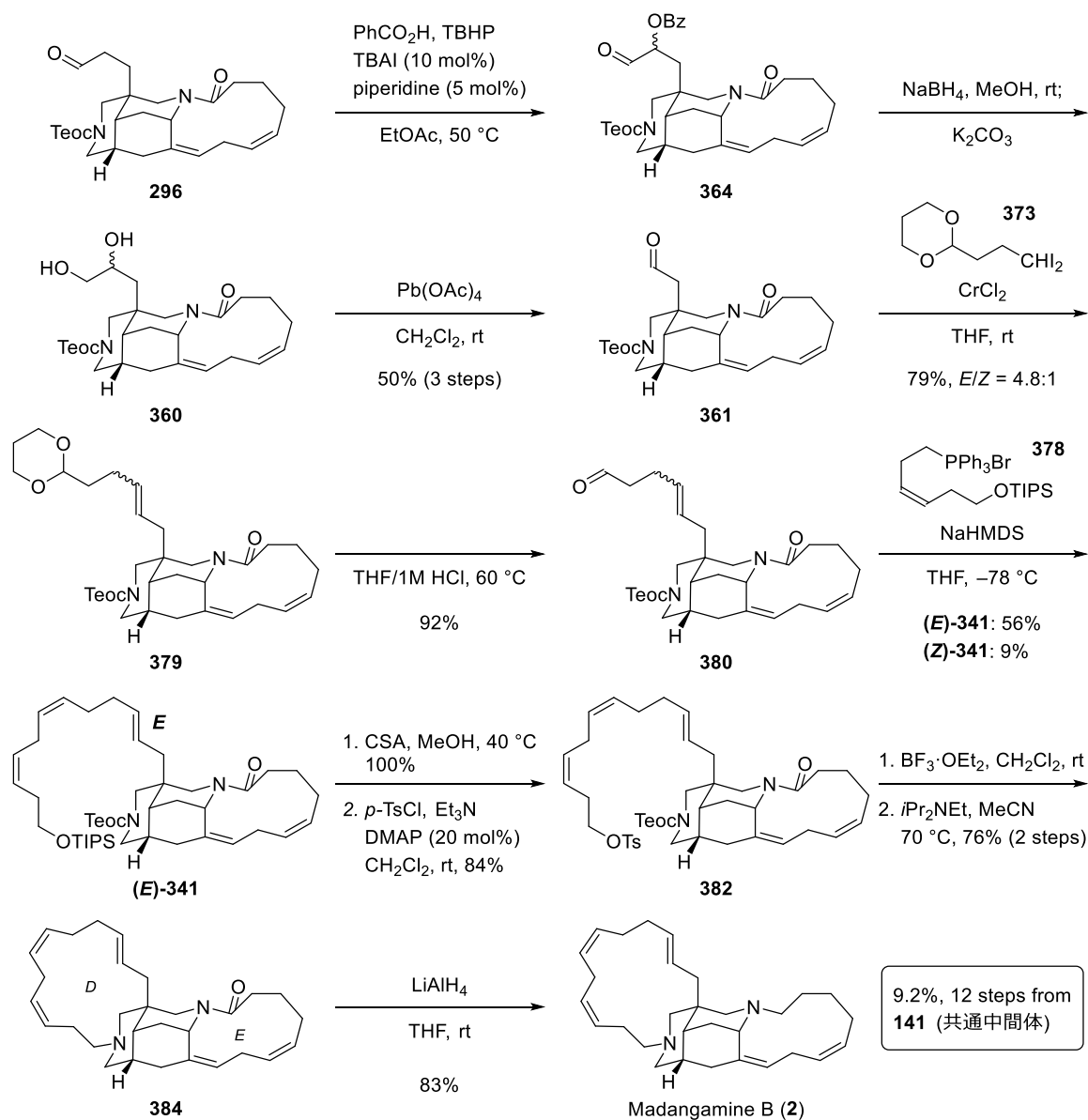
**Scheme 110.** マダンガミン D (4) の全合成

マダンガミン A (1) は、Wittig 反応による D 環側鎖の伸長 (296+332→333)、大環状分子内 *N*-アルキル化 (336→338) にて D 環を構築し、初の全合成を達成した (スキーム 111)。



**Scheme 111.** マダンガミン A (1) の全合成

マダンガミン B (2) の全合成を以下にまとめた (スキーム 112)。アルデヒド **296** を一炭素還元し、アルデヒド **361** を得た。**361** に対する高井-内本オレフィン化 (**361**+**373**→**379**)、続く Wittig 反応 (**380**+**378**→**E-341**) により、マダンガミン B (2) の D 環部のオレフィンを立体選択的に合成した。最後に、大環状分子内 *N*-アルキル化 (**382**→**384**) により D 環部を構築し、マダンガミン B (2) の初の全合成を達成した。



Scheme 112. マダンガミン B (2) の全合成

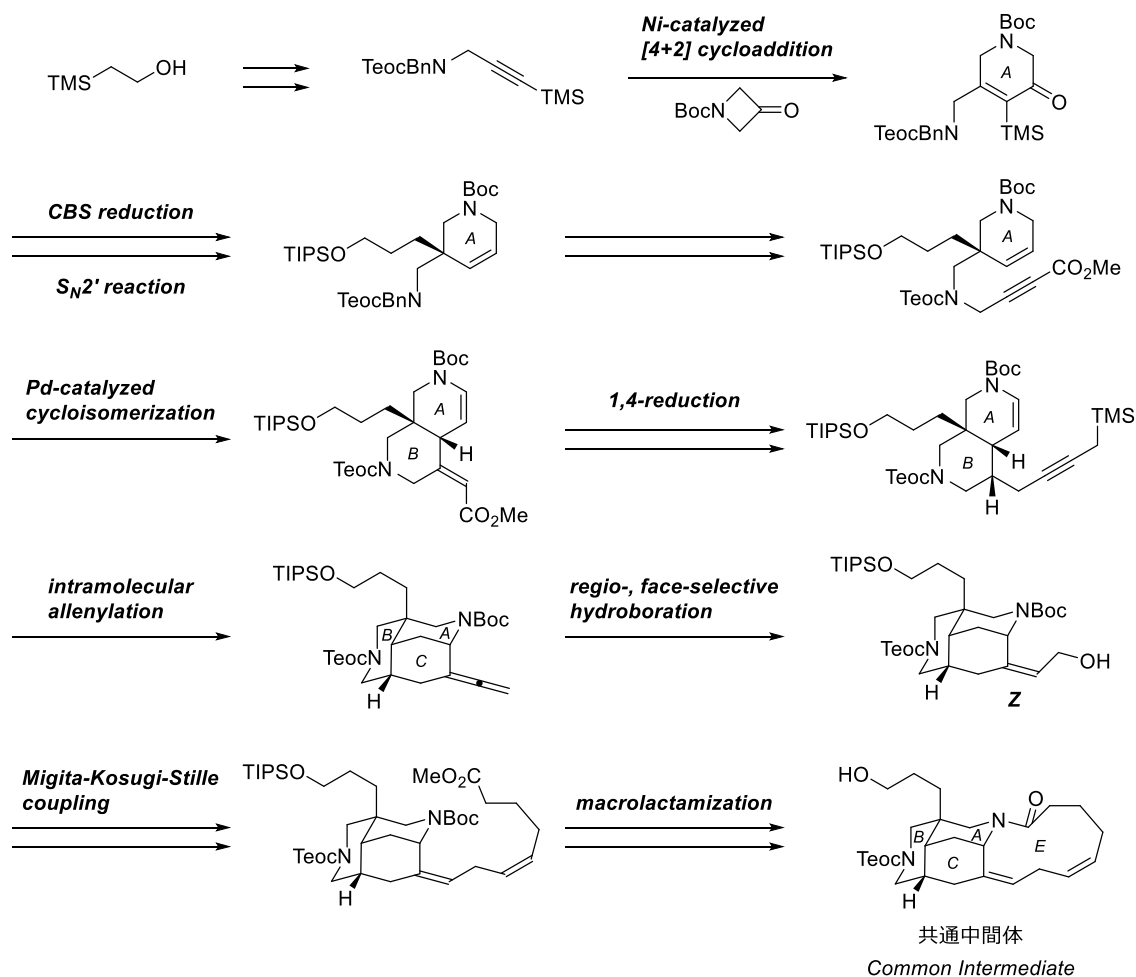
最後に、合成したマダンガミン類について生物活性試験を行った。その結果、マダンガミン類が細胞毒性を示すヒトがん細胞の種類についてはマダンガミン A-E (1-5) は似た傾向を有しており、その細胞毒性の強さに D 環構造が関与していることが明らかになった。

# 総括

本研究では、海洋性五環性アルカロイドであるマダンガミン類の網羅的全合成を達成し、それらのヒトがん細胞に対する細胞毒性を明らかにした。

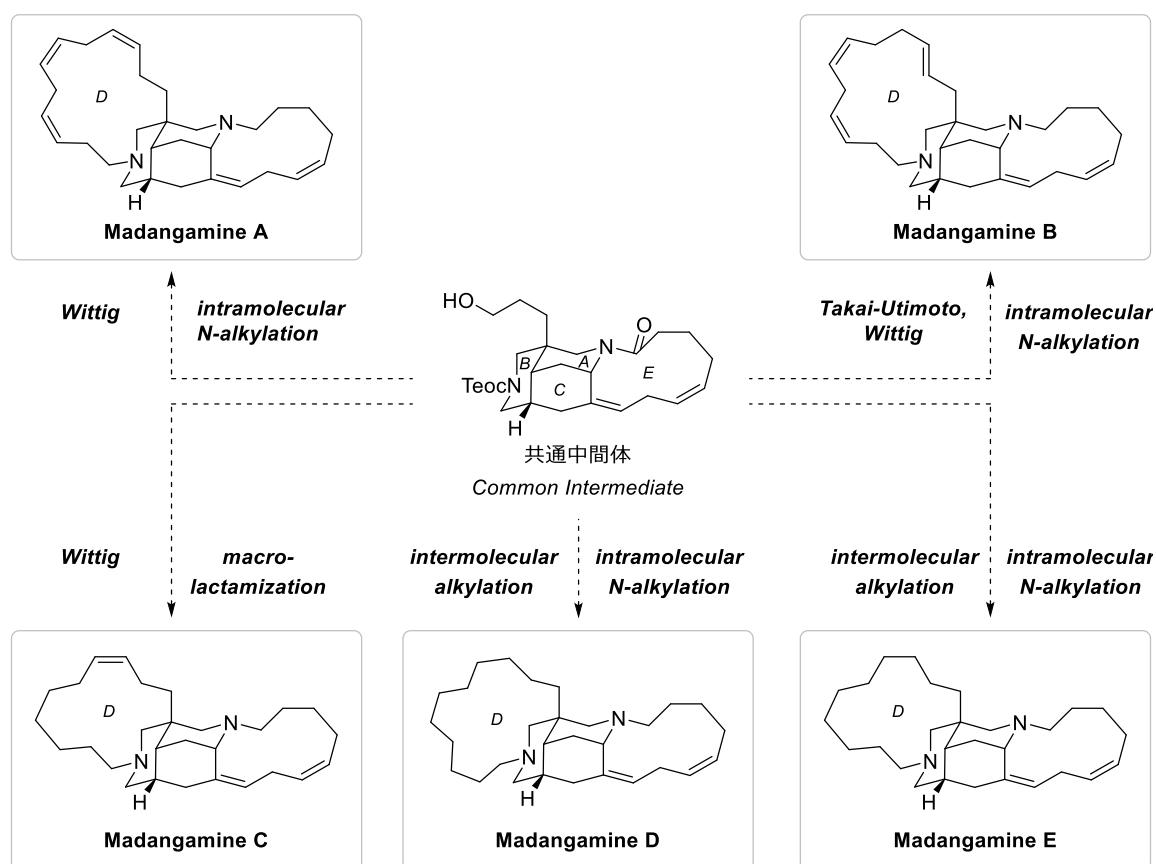
## マダンガミン類共通中間体の不斉合成

マダンガミン類の効率的な網羅的全合成を志向した、共通中間体の不斉合成に成功した。2-TMS-エタノールを出発原料として合成したアルキンのニッケル触媒を用いた[4+2]環化付加反応により多置換エノンを経過して得た。ここから CBS 還元による不斉還元、 $S_N2'$ 反応による不斉転写により A 環部を不斉合成した。A 環部から誘導したエンインのパラジウム触媒を用いた環化異性化反応はンスデカリン AB 環を与えた。AB 環の 1,4-還元を含む数工程で合成したプロパルギルシランの分子内アレン化により、高度に縮環した ABC 環の合成に成功した。生じたアレンの位置・面選択的ヒドロホウ素化にて Z 体アリルアルコールを立体選択的に得た後、右田-小杉-Stille カップリングによりスキップジエンを高立体選択的、かつ収束的に導入した。最後にマクロラクタム化によりマダンガミン類の共通中間体の不斉合成に成功した。



## マダンガミン類の網羅的全合成

共通中間体からマダンガミン A-E の網羅的全合成を達成した。マダンガミン A は共通中間体から Wittig 反応によるスキップトリエン側鎖の立体選択的な導入、分子内 *N*-アルキル化による D 環構築にて全合成した。マダンガミン B の側鎖は高井-内本オレフィン化と Wittig 反応で立体選択的に構築した。側鎖の導入に続く大環状 *N*-アルキル化にて五環性骨格を合成し、全合成を達成した。マダンガミン C は Wittig 反応、マクロラクタム化を経由して全合成した。マダンガミン D、E は分子間アルキル化にて側鎖を導入した後、分子内 *N*-アルキル化にて D 環部を合成し、全合成に成功した。



## マダンガミン類の生物活性試験

全合成したマダンガミン類と共通中間体について生物活性試験を行った。その結果、マダンガミン A-E が細胞毒性を有するヒトがん細胞の種類について似た傾向を示すこと、またその細胞毒性の強弱には D 環構造が影響していることを明らかにした。



# 実験編

## Table of Contents

**A. Experimental Procedures: 84–142**

**B. Evaluation of antiproliferative activity of Madangamine Alkaloids: 143**

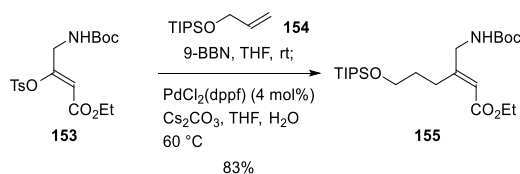
**C. Comparison of Spectral Data of Madangamine Alkaloids: 144–155**

**D. Copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of new compounds: 156–241**

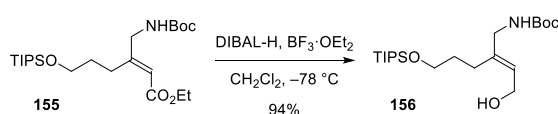
### A. Experimental Procedures

**General Details.** Reactions were performed in oven-dried glassware fitted with rubber septa under an argon atmosphere. Toluene and DMSO were distilled from  $\text{CaH}_2$ . DMF and MeOH were distilled from  $\text{CaSO}_4$ . Pyridine was distilled from sodium hydroxide. Hexamethylphosphoric triamide was distilled from  $\text{CaO}$ . Toluene, DMSO, DMF, MeOH, pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeCN and EtOH were dried over activated 3Å molecular sieves. THF (dehydrated, stabilizer free) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (dehydrated, stabilizer free) was purchased from KANTO CHEMICAL CO., INC. Commercial reagents were used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Merck 60 F<sub>254</sub> precoated silica gel plates, which were visualized by exposure to UV (254 nm) or stained by submersion in p-anisaldehyde solution or ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating on a hot plate. Flash column chromatography was performed on silica gel (Silica Gel 60 N; 63–210 or 40–50 mesh, KANTO CHEMICAL CO., INC.) and basic alumina (Alumina, Activated, about 200 mesh, WAKO PURE CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd.). Preparative layer chromatography was performed on Merck PLC silica gel 60 F<sub>254</sub>.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at 500 MHz with JEOL ECA-500 spectrometer or 400 MHz with JEOL ECS-400 spectrometer.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 125 MHz with JEOL ECA-500 spectrometers.  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were recorded at 470 MHz with JEOL ECA-500 spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm with reference to solvent signals [ $^1\text{H}$  NMR:  $\text{CDCl}_3$  (7.26),  $\text{C}_6\text{D}_6$  (7.16),  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (2.05);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\text{CDCl}_3$  (77.16),  $\text{C}_6\text{D}_6$  (128.06),  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  (206.26);  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\text{C}_6\text{F}_6$  (–164.9)]. Signal patterns are indicated as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. MPLC was performed on Yamazen, YFLC AI-580. Infrared spectra were recorded using a BRUKER ALPHA FT-IR spectrometer. Mass spectra were measured with Waters, LCT Premier XE (ESI-TOF). Optical rotations were measured with a JASCO P-2100 polarimeter. Melting points were measured with a Yanaco MODEL MP-S3.

### A-1. Synthesis of Chiral A-ring via Johnson-Claisen rearrangement

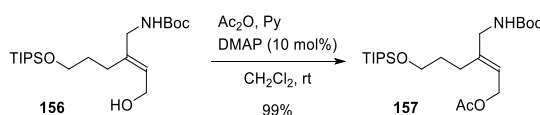


**Unsaturated ester (155):** 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M solution in THF, 23 mL, 12 mmol) was added to a solution of (allyloxy)triisopropylsilane **154**<sup>11</sup> (1.62 g, 7.56 mmol) and THF (3.8 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 1 h at room temperature, and quenched with H<sub>2</sub>O (1.6 mL, 91 mmol). This solution was added to a mixture of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.93 g, 15.1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (247 mg, 302 μmol). A solution of tosylate **153**<sup>10</sup> (3.02 g, 7.56 mmol), H<sub>2</sub>O (1.9 mL) and THF (19 mL) was then added to the resulting mixture. The mixture was allowed to warm to 60 °C, and stirred for 1 h. After cooling to 0 °C, the mixture was quenched with NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O (3.49 g, 22.7 mmol) and H<sub>2</sub>O (19 mL) at 0 °C, stirred for 1 h at room temperature, and extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:4) to give unsaturated ethyl ester **155** (2.77 g, 83%): a colorless oil; IR (film) 3368, 2943, 2867, 1719, 1517, 1463, 1367, 1247, 1178, 1105, 882, 681 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 5.77 (s, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.75 (tt, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14–1.05 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3 (C), 159.8 (C), 155.8 (C), 114.7 (CH), 79.9 (C), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for C<sub>23</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 466.2965, found 466.2962.

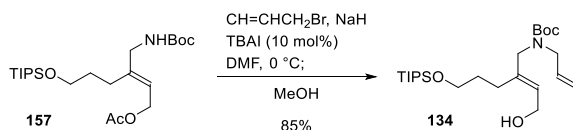


**Allylic alcohol (156):** Boron trifluoride diethylether complex (3.0 mL, 25 mmol) was added to a solution of unsaturated ethyl ester **155** (9.99 g, 22.5 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) at -78 °C. After maintaining for 30 min at -78 °C, diisobutylaluminium hydride (1.0 M in hexane, 68 mL, 68 mmol) was added dropwise to the solution. This solution was quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (50 mL), allowed to warm to room temperature, stirred for 3 h at room temperature, and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give allylic alcohol **156** (8.50 g, 94%): a colorless oil; IR (film) 3350, 2942, 2866, 1696, 1514, 1463, 1271, 1172, 1106, 882, 681 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.17 (d,

$J = 6.9$  Hz, 2H), 3.71 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.65 (tt,  $J = 7.5$ , 5.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.14–1.02 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.0 (C), 140.0 (C), 125.2 (CH), 79.5 (C), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 58.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{SiNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  424.2859, found 424.2861.

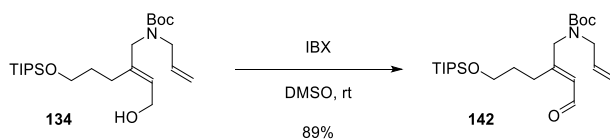


**Allylic acetate (157):** Acetic anhydride (5.8 mL, 61 mmol) was added to a solution of allylic alcohol **156** (12.3 g, 30.6 mmol), pyridine (5.0 mL, 61 mmol), *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (374 mg, 3.06 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (102 mL) at 0 °C. This solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 1 h at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/6) to give allylic acetate **157** (13.5 g, 99%): a colorless oil; IR (film) 3367, 2943, 2867, 1742, 1719, 1510, 1463, 1367, 1235, 1171, 1106, 882, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.49 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.53 (brs, 1H), 3.73 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.65 (tt,  $J = 7.8$ , 6.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.14–1.05 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0 (C), 155.9 (C), 142.8 (C), 119.6 (CH), 79.5 (C), 62.8 ( $\text{CH}_2$ ), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{SiNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  466.2965, found 466.2965.

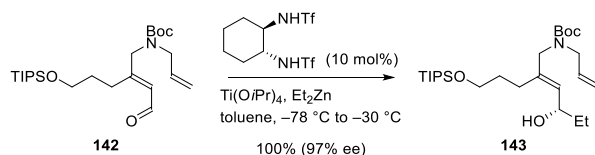


**Allylic alcohol (134):** Sodium hydride (2.3 g, 61 mmol) was added to a solution of allylic acetate **157** (9.00 g, 20.3 mmol), allyl bromide (2.1 mL, 24 mmol), tetrabutylammonium iodide (750 mg, 2.03 mmol) and DMF (100 mL) at 0 °C. After maintaining for 2 h at this temperature, methanol (51 mL) was added to the solution. This solution was maintained at 0 °C for 30 min, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 mL), and extracted with EtOAc/hexane = 1:3 (3x 80 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give allylic alcohol **134** (7.62 g, 85%): a colorless oil; IR (film) 3435, 2943, 2866, 1698, 1460, 1411, 1247, 1171, 1106, 882, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.77 (ddt,  $J = 16.9$ , 10.3, 5.8 Hz, 1H), 5.50 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.12 (ddt,  $J = 10.3$ , 1.2, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (ddt,  $J = 16.9$ , 1.2, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.81 (brs, 2H), 3.77 (brs, 2H), 3.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.70–1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15–1.05 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  155.7 (C), 138.6 (C), 134.0 (CH), 126.3 (CH), 116.5 ( $\text{CH}_2$ ), 79.8 (C), 62.9

(CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH); HRMS (ESI), calcd for C<sub>24</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 464.3172, found 464.3167.



**Aldehyde (142):** 2-Iodoxybenzoic acid (174 mg, 622  $\mu$ mol) was added to a solution of allylic alcohol **134** (128 mg, 311  $\mu$ mol) and DMSO (3.1 mL) at room temperature. This solution was maintained at this temperature for 1 h, quenched with H<sub>2</sub>O (1 mL), and filtrated through a pad of Celite<sup>®</sup>. The resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel colomun chromatography (EtOAc/hexane 1:15 to 1:9) to give aldehyde **142** (122 mg, 89%): a colorless oil; IR (film) 2943, 2867, 1701, 1679, 1457, 1397, 1366, 1248, 1170, 1109, 882 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  10.07 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 5.85 (ddd,  $J$  = 7.7, 1.5, 1.4 Hz, 1H), 5.77 (dddd,  $J$  = 16.9, 10.3, 6.1, 5.7 Hz, 1H), 5.15 (dddd,  $J$  = 10.3, 1.5, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J$  = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 4.04–3.90 (m, 2H), 3.85–3.72 (m, 2H), 3.75 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.66–2.61 (m, 2H), 1.82–1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15–1.04 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  190.8 (CH), 162.4 (C), 155.5 (C), 133.6 (CH), 126.2 (CH), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 80.6 (C), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH); HRMS (ESI), calcd for C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 440.3196, found 440.3199.

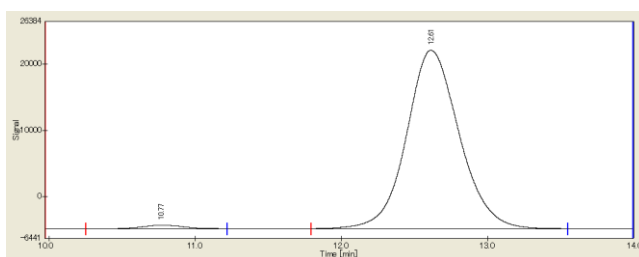


**Allylic alcohol (143):** Isopropyl titanate (160  $\mu$ L, 831  $\mu$ mol) was added to a mixture of (1*R*)-*trans*-*N,N'*-1,2-cyclohexanediylbis(1,1,1-trifluoromethanesulfonamide) (10.5 mg, 27.7  $\mu$ mol) and toluene (1.4 mL) at room temperature. The resulting mixture was heated to 40 °C, stirred for 20 min at this temperature, and cooled to –78 °C. Diethylzinc (1.12 M, 740  $\mu$ L, 831  $\mu$ mol) was added to the resulting solution at –78 °C and maintained for 10 min at this temperature. A solution of aldehyde **142** (122 mg, 277  $\mu$ mol) and toluene (1.4 mL) was added dropwise to the solution at –78 °C and warmed to –30 °C. The solution was maintained for 2 h, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:12 to 1:5) to give allylic alcohol **143** (132 mg, 100%, 97% ee by HPLC(CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:100 (v/v), 1.0 mL/min, **143**: T<sub>R</sub>= 12.6 min, *ent*-**143**:

$T_R = 10.8$  min)): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -7.3$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3448, 2961, 2942, 2867, 1697, 1460, 1411, 1366, 1247, 1170, 1105, 882, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.76 (dddd,  $J = 16.9$ , 10.3, 5.8, 4.6 Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.13–5.06 (m, 2H), 4.36 (ddd,  $J = 8.9$ , 6.6, 6.3 Hz, 1H), 3.95–3.65 (m, 6H), 2.22 (ddd,  $J = 13.5$ , 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.11 (ddd,  $J = 13.5$ , 9.2, 5.7 Hz, 1H), 1.73–1.57 (m, 3H), 1.55–1.43 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.15–1.05 (m, 21H), 0.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  155.7 (C), 138.0 (C), 134.1 (CH), 130.5 (CH), 116.5 ( $\text{CH}_2$ ), 79.8 (C), 69.4 (CH), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.1 ( $\text{CH}_2$ ), 48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.4 (CH), 9.9 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{NO}_4\text{SiK}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ ) $^+$  508.3224, found 508.3219.

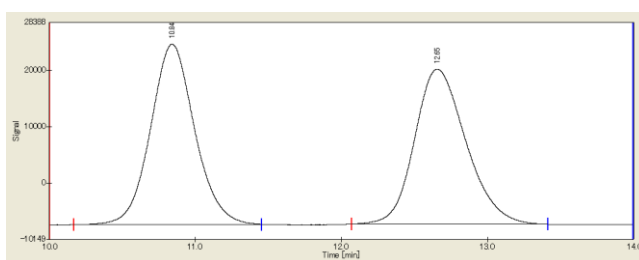
### Chiral HPLC chart of **143** (97% ee)

CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:100 (v/v), 1.0 mL/min

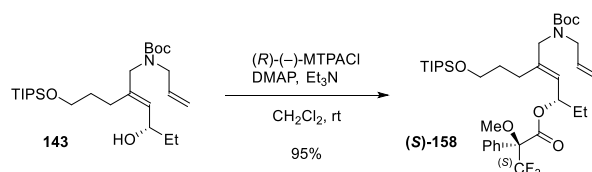


No.	$T_R$	Area	Height	Area (%)
1	10.77	10554.250	549	1.5283
2	12.61	680035.600	27015	98.4717

### Chiral HPLC chart of *racemic*-**143**

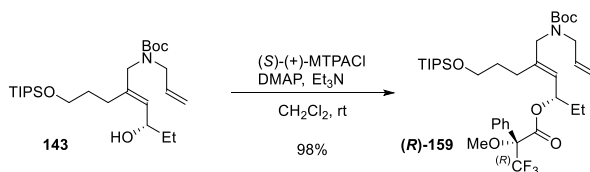


No.	$T_R$	Area	Height	Area (%)
1	10.84	671979.000	32016	49.9832
2	12.65	672430.350	27503	50.0168



**(S)-MTPA ester ((S)-158)**:  $(R)$ -(-)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (13  $\mu\text{L}$ , 60.0  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of allylic alcohol **143** (27.0 mg, 57.5  $\mu\text{mol}$ ), DMAP (7.0 mg, 57.5  $\mu\text{mol}$ ),

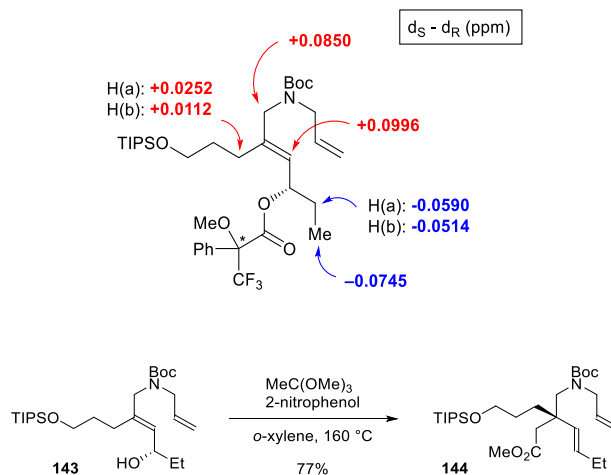
Et<sub>3</sub>N (18 μL, 130 μmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 15 min, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 2 mL), washed with brine (2 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give (*S*)-MTPA ester (**(S)-158**) (37.5 mg, 95%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> −3.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2943, 2867, 1748, 1699, 1456, 1247, 1170, 1121, 1108, 1017, 883, 719 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  7.56–7.50 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 3H), 5.73 (dddd, *J* = 16.9, 10.3, 5.8, 5.2 Hz, 1H), 5.69 (ddd, *J* = 9.5, 6.9, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 16.9, 1.2 Hz, 1H), 4.00–3.76 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.76–3.60 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (ddd, *J* = 13.8, 11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 13.8, 10.9, 5.2 Hz, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.74 (dq, *J* = 14.6, 7.5, 6.9 Hz, 1H), 1.66–1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.16–1.05 (m, 21H), 0.86 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  165.9 (C), 155.7 (C), 141.7 (C), 133.9 (CH), 133.0 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 123.7 (q, *J* = 287 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.6 (CH), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 84.8 (q, *J* = 27.4 Hz, C-CF<sub>3</sub>), 79.9 (C), 75.2 (CH), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH), 9.4 (CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  −74.3 (CF<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>NO<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NaSi<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 708.3883, found 708.3889.



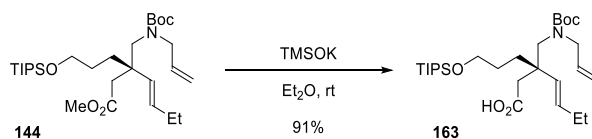
**(R)-MTPA ester ((R)-159)**: (*S*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetyl chloride (14 μL, 75 μmol) was added to a solution of allylic alcohol **143** (29.4 mg, 62.6 μmol), DMAP (7.6 mg, 63 μmol), Et<sub>3</sub>N (19 μL, 140 μmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 15 min, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 2 mL), washed with brine (2 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give (*R*)-MTPA ester **(R)-159** (42.2 mg, 98%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +46.6 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2944, 2867, 1747, 1698, 1455, 1247, 1170, 1121, 1107, 1017, 993, 883, 719 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  7.55–7.49 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 3H), 5.72 (dddd, *J* = 16.9, 10.3, 5.8, 4.9 Hz, 1H), 5.67 (dt, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.09 (dddd, *J* = 10.3, 1.8, 1.5, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dddd, *J* = 16.9, 1.8, 1.5, 1.4 Hz, 1H), 3.84–3.75 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70–3.62 (m, 2H), 3.54–3.53 (m, 3H), 2.38 (ddd, *J* = 13.8, 11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 13.8, 10.9, 5.2 Hz, 1H), 1.80 (dq, *J* = 14.6, 7.5, 6.6 Hz, 1H), 1.79–1.70 (m, 1H), 1.65 (dq, *J* = 14.6, 7.5, 6.6 Hz, 1H), 1.64–1.54 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.15–1.05 (m, 21H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  165.9 (C), 155.6 (C), 141.6 (C), 133.9

(CH), 132.9 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 123.7 (q,  $J = 287$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.5 (CH), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 84.9 (q,  $J = 26.8$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ ), 79.9 (C), 75.3 (CH), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH), 9.6 (CH<sub>3</sub>);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  -74.4 ( $\text{CF}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{NO}_6\text{F}_3\text{SiK}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ )<sup>+</sup> 724.3623, found 724.3636.

### The resulting $\Delta\delta^{\text{SR}}$ ( $= \delta_S - \delta_R$ ) values

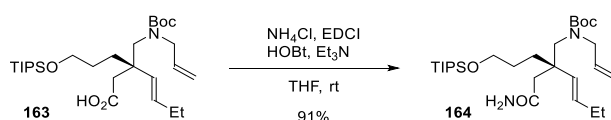


**Methyl ester (144):** A sealed tube was charged with allylic alcohol **143** (36.6 mg, 77.9  $\mu\text{mol}$ ), 2-nitrophenol (10.8 mg, 77.9  $\mu\text{mol}$ ), trimethyl orthoacetate (200  $\mu\text{L}$ , 1.60 mmol) and *o*-xylene (1.6 mL). The solution was heated to 160 °C, and maintained for 2 h at this temperature. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:29 to 1:7) to give methyl ester **144** (31.6 mg, 77%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{28} +10.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2960, 2944, 2866, 1739, 1699, 1462, 1405, 1366, 1247, 1172, 1103, 882, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.74 (ddt,  $J = 17.2, 10.6, 5.5$  Hz, 1H), 5.45–5.34 (m, 2H), 5.09 (ddt,  $J = 10.6, 1.5, 1.4$  Hz, 1H), 5.05 (dtd,  $J = 17.2, 1.8, 1.4$  Hz, 1H), 3.90–3.80 (m, 2H), 3.70–3.64 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.46 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.04 (qd,  $J = 7.5, 5.2$  Hz, 2H), 1.66–1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.13–1.03 (m, 21H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  172.3 (C), 156.6 (C), 134.6 (CH), 134.5 (CH), 130.7 (CH), 115.8 (CH<sub>2</sub>), 79.7 (C), 64.2 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH<sub>3</sub>), 43.5 (C), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{NO}_5\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 526.3928, found 526.3930.

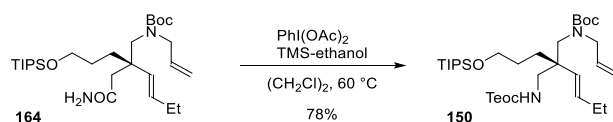


**Carboxylic acid (163):** Potassium trimethylsilylanolate (161 mg, 1.26 mmol) was added to a solution of methyl ester **144** (66.0 mg, 126  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.5 mL) at room temperature. The solution was

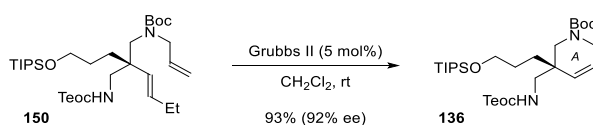
maintained for 18 h at room temperature, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:5) to give carboxylic acid **163** (58.9 mg, 91%): a colorless oil;  $[\alpha]^{28}_{\text{D}} +53.4$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3082, 2961, 2867, 1703, 1463, 1408, 1249, 1162, 1104, 920, 882, 682  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.71 (dddd, *J* = 17.2, 10.3, 5.7, 4.9 Hz, 1H), 5.40 (dt, *J* = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.12 (dddd, *J* = 10.3, 1.7, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (dddd, *J* = 17.2, 1.7, 1.5, 1.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 16.3, 5.7 Hz, 1H), 3.75–3.58 (m, 3H), 3.55 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.15–2.85 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.06 (qdd, *J* = 7.5, 6.3, 0.9 Hz, 2H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.55–1.44 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.12–1.03 (m, 21H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  173.1 (C), 158.3 (C), 134.0 (CH), 133.5 (CH), 131.8 (CH), 116.5 (CH<sub>2</sub>), 81.6 (C), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (C), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{NO}_5\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 512.3771, found 512.3764.



**Primary amide (164):** 1-Hydroxybenzotriazole monohydrate (HOBt, 23.3 mg, 173  $\mu\text{mol}$ ) was added to a mixture of carboxylic acid **163** (58.9 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (35.3 mg, 230  $\mu\text{mol}$ ), EDCI (33.1 mg, 173  $\mu\text{mol}$ ), triethylamine (40  $\mu\text{L}$ , 290  $\mu\text{mol}$ ), and THF (2.3 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 15 h at room temperature, and quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 3 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:3) to give primary amide **164** (53.6 mg, 91%): a colorless oil;  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} +48.5$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3345, 3191, 2960, 2943, 2866, 1681, 1621, 1464, 1407, 1249, 1162, 1102, 921, 883, 733, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  8.30–7.00 (m, 1H), 5.71 (dddd, *J* = 17.2, 10.3, 5.5, 5.2 Hz, 1H), 5.45–5.35 (m, 2H), 5.35–5.20 (m, 1H), 5.09 (ddt, *J* = 10.3, 1.7, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (ddt, *J* = 16.9, 1.7, 1.5 Hz, 1H), 3.93–3.86 (m, 1H), 3.78–3.52 (m, 4H), 3.20–2.90 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.06 (qd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 2H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.58–1.40 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.12–1.03 (m, 21H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  173.7 (C), 157.6 (C), 134.9 (CH), 134.1 (CH), 131.3 (CH), 116.1 (CH<sub>2</sub>), 80.4 (C), 64.0 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (C), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiK}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ )<sup>+</sup> 549.3490, found 549.3496.



**2-(Trimethylsilyl)ethyl carbamate (150):** (Diacetoxyiodo)benzene (50.7 mg, 158  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of primary amide **164** (53.6 mg, 105  $\mu\text{mol}$ ), 2-trimethylsilyl ethanol (150  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol) and  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$  (2.1 mL) at room temperature. The solution was heated to 60  $^\circ\text{C}$ , and maintained for 15 h at this temperature. After cooling to room temperature, the solution was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL), and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexane 1:44 to 1:34) to give 2-(trimethylsilyl)ethyl carbamate **150** (51.3 mg, 78%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +29.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3367, 2945, 2866, 1723, 1684, 1518, 1463, 1410, 1367, 1250, 1160, 1104, 883, 860, 838, 686  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  6.50–5.90 (m, 1H), 5.71 (dddd,  $J = 17.2, 10.3, 5.5, 5.2$  Hz, 1H), 5.43 (dt,  $J = 16.3, 6.3$  Hz, 1H), 5.27 (dt,  $J = 16.3, 1.5$  Hz, 1H), 5.10 (dddd,  $J = 10.3, 1.5, 1.4, 1.2$  Hz, 1H), 5.03 (dddd,  $J = 17.2, 1.7, 1.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.19–4.08 (m, 2H), 3.92–3.78 (m, 1H), 3.73 (dd,  $J = 16.1, 5.5$  Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $J = 9.8, 6.0, 5.7$  Hz, 1H), 3.61 (ddd,  $J = 9.8, 6.6, 6.3$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 13.5, 7.8$  Hz, 1H), 3.13–2.90 (m, 1H), 2.99 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.04 (qdd,  $J = 7.5, 6.3, 1.5$  Hz, 2H), 1.66–1.54 (m, 1H), 1.52–1.26 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13–1.03 (m, 21H), 1.00–0.95 (m, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.43 (C), 157.41 (C), 133.9 (CH), 133.3 (CH), 131.6 (CH), 116.0 ( $\text{CH}_2$ ), 80.2 (C), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 (C), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 (CH),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2\text{K}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ )<sup>+</sup> 665.4147, found 665.4157.

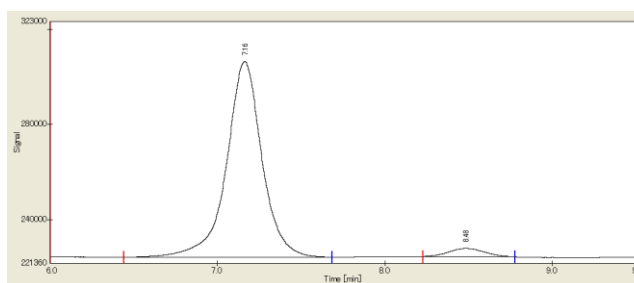


**A-ring (136):** A solution of 2-(trimethylsilyl)ethyl carbamate **150** (48.9 mg, 78.0  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) was heated to reflux, and maintained for 2 h at this temperature. The Grubbs 2<sup>nd</sup> generation catalyst (3.3 mg, 3.9  $\mu\text{mol}$ ) was then added to the solution at room temperature, and maintained for 3 h at this temperature. This solution was quenched with a solution of potassium 2-isocyanoacetate<sup>52</sup> (4.8 mg, 39  $\mu\text{mol}$ ) and MeOH (500  $\mu\text{L}$ ) at room temperature, maintained for 1 h, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:5) to give A-ring **136** (41.6 mg, 93%, 92% ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250x4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:85 (v/v), 1.0 mL/min, **136**:  $T_R = 7.2$  min, *ent*-**136**:  $T_R = 8.5$  min)): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -9.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3350, 2945, 2866, 1724, 1701, 1518, 1425, 1249, 1104, 860, 837, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

60 °C)  $\delta$  5.72 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 5.58 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.15 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.00 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H), 3.74 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H), 3.67 (dt,  $J$  = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 3.64 (dt,  $J$  = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 3.55 (brs, 1H), 3.27 (dd,  $J$  = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.09 (brs, 1H), 3.02–2.90 (m, 1H), 1.64–1.45 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45–1.39 (m, 2H), 1.14–1.01 (m, 21H), 0.98 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  157.1 (C), 157.1 (C), 155.4 (C), 154.7 (C), 131.7 (CH), 131.0 (CH), 126.0 (CH), 125.3 (CH), 80.2 (C), 80.0 (C), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (C), 40.1 (C), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 12.1 (CH), 12.1 (CH), -1.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2^+$  (M+H)<sup>+</sup> 571.3963, found 571.3991.

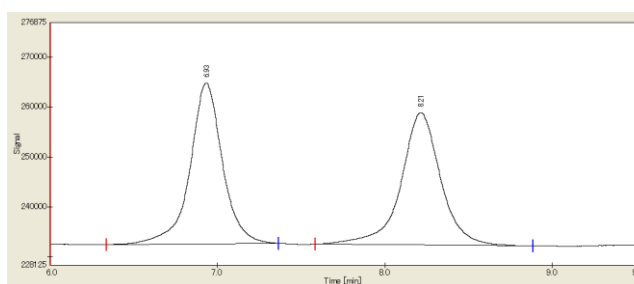
### Chiral HPLC chart of 136 (92% ee)

CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:85 (v/v), 1.0 mL/min



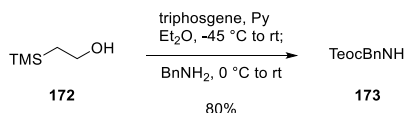
No.	T <sub>R</sub>	Area	Height	Area (%)
1	7.16	1213054.600	82267	95.9755
2	8.48	50866.400	3448	4.0245

### Chiral HPLC chart of racemic-136

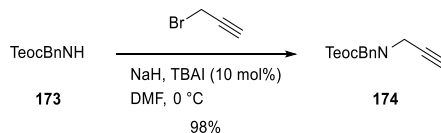


No.	T <sub>R</sub>	Area	Height	Area (%)
1	6.93	436511.000	32316	49.9273
2	8.21	437782.600	26552	50.0727

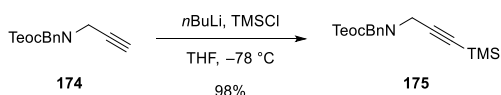
## A-2. Synthesis of Chiral A-ring via S<sub>N</sub>2' Reaction



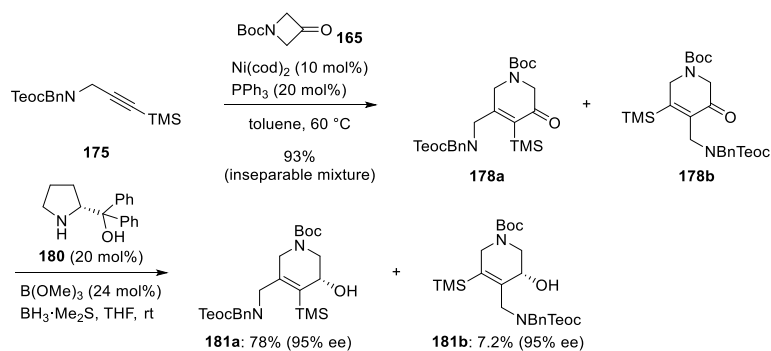
**Carbamate (173):** 2-Trimethylsilylethanol **172** (7.3 mL, 51 mmol) and pyridine (3.3 mL, 41 mmol) were added to a solution of triphosgene (5.02 g, 16.9 mmol) and Et<sub>2</sub>O (250 mL) at -45 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h, then allowed to warm to room temperature, stirred for 3 h, and recooled to 0 °C. Benzylamine (11 mL, 100 mmol) was then added dropwise to the mixture at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min, allowed to warm to room temperature, and stirred for 16 h. The resulting mixture was quenched with water (100 mL), and extracted with EtOAc (2x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give carbamate **173** (10.1 g, 80%): a colorless oil; IR (film) 3332, 2953, 1698, 1527, 1250, 1179, 1135, 1060, 1043, 969, 945, 860, 837, 752, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35–7.26 (m, 5H), 5.05–4.65 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.9 (C), 138.8 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 63.3 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>SiK<sup>+</sup> (M+K)<sup>+</sup> 290.0979, found 290.0987.



**Alkyne (174):** Sodium hydride (63% in oil, 874 mg, 23.0 mmol) was added to a solution of carbamate **173** (3.84 g, 15.3 mmol), propargyl bromide (1.4 mL, 1.8 mmol), tetrabutylammonium iodide (565 mg, 1.53 mmol) and DMF (77 mL) at 0 °C. The solution was maintained at this temperature for 1 h, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), and extracted with hexane (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:12) to give alkyne **174** (4.35 g, 98%): a colorless oil; IR (film) 2954, 1701, 1496, 1455, 1236, 1177, 1114, 945, 839, 699 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture of rotamers) δ 7.35–7.26 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.29–4.23 (m, 2H), 4.05 (brs, 1H), 3.96 (brs, 1H), 2.22 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.05 (brs, 2H), 0.04 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture of rotamers) δ 156.3 (C), 156.3 (C), 137.1 (C), 137.1 (C), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 79.1 (CH), 79.1 (CH), 72.1 (C), 72.0 (C), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 290.1576, found 290.1571.



**TMS alkyne (175):** *n*-Butyllithium (1.63 M in hexane, 2.6 mL, 4.2 mmol) was added to a solution of alkyne **174** (1.17 g, 4.04 mmol) and THF (20 mL) at  $-78$  °C. After maintaining for 10 min, chlorotrimethylsilane (620  $\mu$ L, 4.9 mmol) was added to the solution at the same temperature. The mixture was maintained at  $-78$  °C for 30 min, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). The resulting mixture was extracted with hexane (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to give TMS alkyne **175** (1.43 g, 98%): a colorless oil; IR (film) 2956, 2178, 1704, 1455, 1415, 1250, 1235, 1178, 1114, 1012, 843, 762, 699  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  7.34–7.25 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.10 (brs, 1H), 3.97 (brs, 1H), 1.08–1.00 (m, 2H), 0.16 (s, 9H), 0.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  156.3 (C), 156.3 (C), 137.3 (C), 137.3 (C), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 100.9 (C), 100.9 (C), 89.2 (C), 89.0 (C), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 0.0 ( $\text{CH}_3$ ), 0.0 ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  362.1972, found 362.1979.



**Allylic alcohol (181a):** In a glove box,  $\text{Ni(cod)}_2$  (567 mg, 2.05 mmol) was added to a solution of alkyne **175** (7.41 g, 20.5 mmol), 1-Boc-3-azetidinone **165** (3.51 g, 20.5 mmol), triphenylphosphine (1.07 g, 4.10 mmol) and toluene (210 mL) at room temperature. The reaction vessel was removed from the glove box. The reaction was stirred at 60 °C for 6 h, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:6) to give an inseparable mixture of enone **178a** and **178b** (10.1 g, 93%): a colorless oil; IR (film) 2954, 1703, 1670, 1453, 1418, 1366, 1247, 1169, 1115, 843, 767, 699  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C, a mixture of two regioisomers, signals of the major isomer are reported)  $\delta$  7.36–7.13 (m, 5H), 4.48 (brs, 2H), 4.35–4.26 (m, 4H), 4.07 (brs, 2H), 3.93 (brs, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.06 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H) 0.11 (s, 9H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C, a mixture of two regioisomers, signals of the major isomer are reported)  $\delta$  197.2 (C), 165.5 (C), 157.1 (C), 154.2 (C), 137.5 (C), 137.0 (C), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 80.8 (C), 64.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{CH}_2$ ),

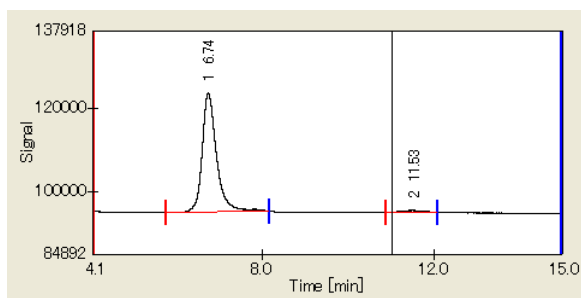
50.8 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 1.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 555.2686, found 555.2683.

Trimethylborate (310 μL, 2.80 mmol) was added to a solution of (*R*)-diphenyl(pyrrolidin-2-yl)-methanol **180** (595 mg, 2.35 mmol) in THF (39 mL) at room temperature. The resulting solution was maintained at room temperature for 1 h. Borane-methyl sulfide complex (1.1 mL, 12 mmol) was added to the solution. The solution was maintained for another 1 h. A solution of enone **178a** and **178b** (6.26 g, 11.7 mmol) and THF (78 mL) was added over 2 h using a syringe pump to the solution of the CBS reagent at room temperature. The resulting solution was maintained for an additional 3 h, and quenched with aqueous HCl (1 N, 50 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/toluene 1:19 to 1:4) to afford a mixture of allylic alcohols **181a** and **181b**. The mixture of **181a** and **181b** were then separated by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column D, 50×300 mm, EtOAc/hexane 11:89 to 32:68, 20 mL/min, **181a**: T<sub>R</sub> = 62.0 min, **181b**: T<sub>R</sub> = 58.0 min) to afford allylic alcohol **181a** (4.89 g, 78%, 95% ee determined by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:9 (v/v), 1.0 mL/min, **181a**: T<sub>R</sub> = 6.7 min, *ent*-**181a**: T<sub>R</sub> = 11.5 min)) and **181b** (452 mg, 7.2%, 95% ee determined by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:99 (v/v), 1.0 mL/min, **181b**: T<sub>R</sub> = 26.9 min, *ent*-**181b**: T<sub>R</sub> = 36.1 min)). Allylic alcohol **181a**: a white amorphous solid; mp 34.0–35.5 °C; [α]<sup>21</sup><sub>D</sub> -60.8 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3444, 2954, 1699, 1453, 1422, 1366, 1250, 1172, 1135, 1062, 838, 766, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 7.32–7.19 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.28–4.10 (m, 6H), 3.93 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.5, 2.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.10 (s, 9H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture of rotamers) δ 157.3 (C), 157.0 (C), 155.4 (C), 155.4 (C), 145.3 (C), 144.2 (C), 137.4 (C), 137.4 (C), 135.6 (C), 135.6 (C), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 80.1 (C), 80.1 (C), 66.0 (CH), 66.0 (CH), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 0.4 (CH<sub>3</sub>), 0.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 557.2843, found 557.2843. Allylic alcohol **181b**: a colorless oil; [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> -82.6 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3428, 2954, 1698, 1453, 1422, 1366, 1250, 1172, 1130, 1062, 950, 856, 838, 760, 698 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 7.35–7.13 (m, 5H), 4.66 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.30–4.17 (m, 3H), 4.04 (brs, 1H), 3.91 (brs, 2H), 3.79 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.65 (brs, 1H), 3.39 (brs, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H), 0.03 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 158.4 (C), 155.1 (C), 143.6 (C), 137.4 (C), 136.1 (C), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 80.0 (C), 64.8 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), 0.1 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>

(M+Na)<sup>+</sup> 557.2843, found 557.2839.

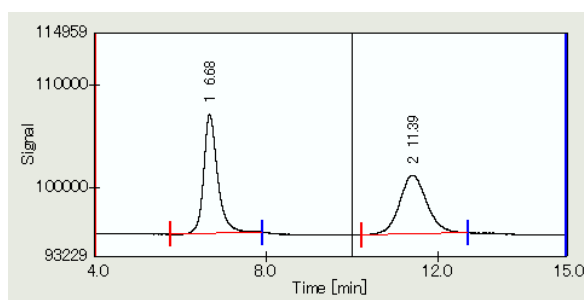
### Chiral HPLC chart of 181a (95% ee)

CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:9 (v/v), 1.0 mL/min



No.	T <sub>R</sub>	Area	Height	Area (%)
1	6.74	661336.550	28292	97.5179
2	11.53	16832.500	478	2.4821

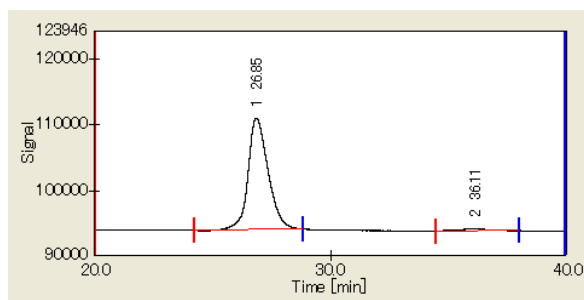
### Chiral HPLC chart of racemic-181a



No.	T <sub>R</sub>	Area	Height	Area (%)
1	6.68	259498.400	11586	50.8047
2	11.39	251278.000	5701	49.1953

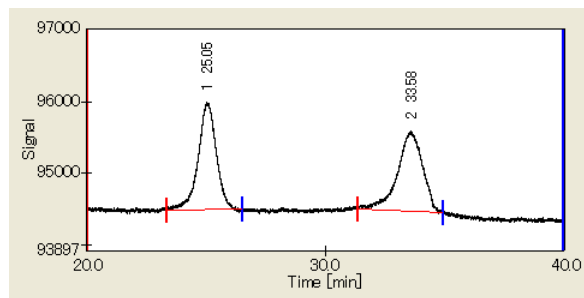
### Chiral HPLC chart of 181b (95% ee)

CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:9 (v/v), 1.0 mL/min

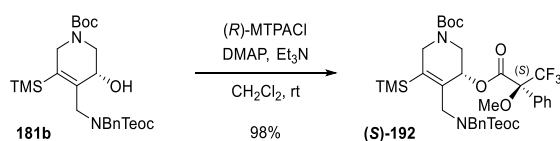


No.	T <sub>R</sub>	Area	Height	Area (%)
1	26.85	994061.850	16918	97.6320
2	36.11	24110.150	326	2.3680

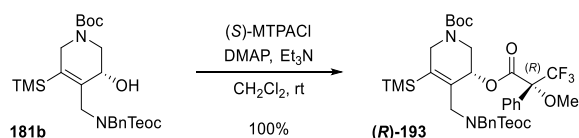
### Chiral HPLC chart of *racemic-181b*



No.	T <sub>R</sub>	Area	Height	Area (%)
1	25.05	78236.050	1494	49.3351
2	33.58	80488.300	1118	50.7554

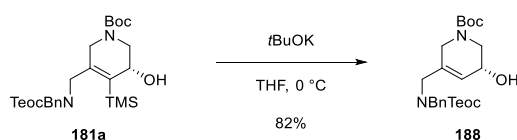
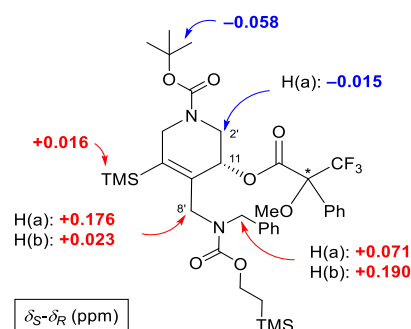


**(S)-MTPA ester ((S)-192):** *(R)*-(-)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (28  $\mu$ L, 150  $\mu$ mol) was added to a solution of alcohol **181b** (36.4 mg, 68.1  $\mu$ mol), DMAP (12.5 mg, 102  $\mu$ mol), Et<sub>3</sub>N (33  $\mu$ L, 220  $\mu$ mol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 15 min, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 2 mL), washed with brine (2 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give *(S)*-MTPA ester **(S)-192** (45.3 mg, 98%): a colorless oil; IR (film) 2955, 1745, 1699, 1452, 1416, 1366, 1251, 1171, 1133, 1027, 858, 838, 763, 698 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -59.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  7.66–7.56 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.34–7.12 (m, 3H), 7.17–7.10 (m, 2H), 5.46–5.41 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 (dt, *J* = 10.9, 8.6 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.24–4.18 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 4.16 (dt, *J* = 10.9, 8.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.90–2.60 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.08 (s, 9H), 0.02 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  166.2 (C), 157.5 (C), 154.8 (C), 141.3 (C), 138.0 (C), 137.4 (C), 132.3 (C), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 123.5 (q, *J* = 286 Hz, CF<sub>3</sub>), 85.2 (q, *J* = 28.0 Hz, C-CF<sub>3</sub>), 80.2 (C), 67.3 (CH), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), -0.2 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  -74.8 (CF<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>F<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 773.3241, found 773.3236.



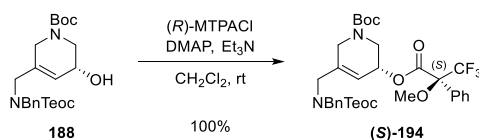
**(R)-MTPA ester ((R)-193)**:  $(S)$ -(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetyl chloride (31  $\mu\text{L}$ , 170  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **181b** (40.2 mg, 75  $\mu\text{mol}$ ), DMAP (9.7 mg, 113  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  (36  $\mu\text{L}$ , 240  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 15 min, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 2 mL), washed with brine (2 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:4) to give  $(R)$ -MTPA ester **(R)-193** (52.0 mg, 100%): a colorless oil; IR (film) 2955, 1746, 1699, 1416, 1366, 1251, 1170, 1133, 1027, 858, 838, 763, 712, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{25}$   $-48.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.67–7.58 (m, 2H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.32–7.19 (m, 3H), 7.12–7.04 (m, 2H), 5.45–5.35 (m, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 4.39–4.31 (m, 1H), 4.28 (dt,  $J$  = 10.4, 8.6 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 19.2 Hz, 1H), 4.17 (dt,  $J$  = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 4.14 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 4.07 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 4.02 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 3.66 (d,  $J$  = 19.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.88–2.64 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (dd,  $J$  = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  166.3 (C), 157.4 (C), 155.0 (C), 140.9 (C), 138.0 (C), 137.4 (C), 132.5 (C), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 123.6 (q,  $J$  = 287 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 85.0 (q,  $J$  = 27.4 Hz, C- $\text{CF}_3$ ), 80.3 (C), 67.4 (CH), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ),  $-0.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.4$  ( $\text{CH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$   $-74.8$  ( $\text{CF}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_7\text{F}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  773.3241, found 773.3255.

#### The resulting $\Delta\delta^{SR}$ ( $= \delta_S - \delta_R$ ) values

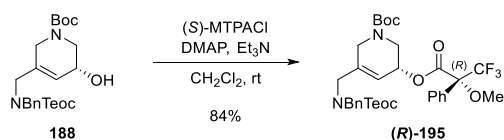


**Allylic alcohol (188)**: Potassium *tert*-butoxide (1.36 g, 12.1 mmol) was added to the solution of **181a** (4.30 g, 8.04 mmol) and THF (80 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was maintained at 0  $^\circ\text{C}$  for 15 min, 1 M HCl was added to the solution until TLC analysis indicated the complete consumption of the TMS ether (total:

30 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give allylic alcohol **188** (3.04 g, 82%): a colorless oil; IR (film) 3436, 2954, 1699, 1455, 1419, 1366, 1247, 1166, 1106, 1056, 936, 859, 838, 768, 700 cm<sup>-1</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> –26.2 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  7.34–7.20 (m, 5H), 5.67–5.63 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.30–4.23 (m, 2H), 4.17–4.08 (m, 1H), 3.93–3.84 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.08–1.02 (m, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  156.9 (C), 155.2 (C), 137.8 (C), 135.5 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 125.7 (CH), 80.3 (C), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), –1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 485.2448, found 485.2454.

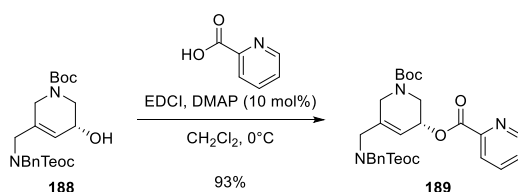
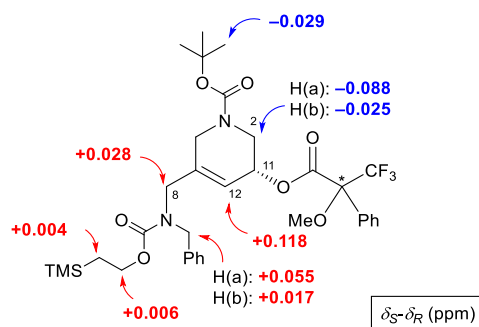


**(S)-MTPA ester ((S)-194):** (*R*)-(–)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (34  $\mu$ L, 180  $\mu$ mol) was added to a solution of alcohol **188** (69.2 mg, 150  $\mu$ mol), DMAP (18.3 mg, 150  $\mu$ mol), Et<sub>3</sub>N (46  $\mu$ L, 330  $\mu$ mol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 15 min, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 mL). The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 2 mL), washed with brine (2 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give (*S*)-MTPA ester **(S)-194** (102 mg, 100%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> –25.8 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2953, 1746, 1700, 1453, 1420, 1367, 1238, 1169, 1125, 1016, 938, 859, 839, 716, 699 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  7.58–7.51 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 3H), 7.34–7.22 (m, 3H), 7.22–7.15 (m, 2H), 5.80–5.74 (m, 1H), 5.44–5.32 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.30–4.22 (m, 2H), 4.10–3.96 (m, 1H), 3.96–3.78 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47–3.35 (m, 1H), 1.48–1.39 (m, 9H), 1.07–1.01 (m, 2H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  166.3 (C), 156.9 (C), 154.5 (C), 140.1 (C), 137.4 (C), 132.5 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 123.5 (q, *J* = 287 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.4 (CH), 84.9 (q, *J* = 28.0 Hz, C-CF<sub>3</sub>), 80.5 (C), 68.4 (CH), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), –1.4 (CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  –74.6 (CF<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>F<sub>3</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 701.2846, found 701.2848.



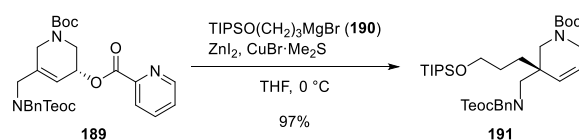
**(R)-MTPA ester ((R)-195):** (*S*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetyl chloride (25  $\mu\text{L}$ , 140  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **188** (52.1 mg, 113  $\mu\text{mol}$ ), DMAP (14.0 mg, 113  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  (35  $\mu\text{L}$ , 250  $\mu\text{mol}$ ), and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.3 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 15 min, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 2 mL), washed with brine (2 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give (*R*)-MTPA ester **(R)-195** (64.3 mg, 84%): a colorless oil; IR (film) 2954, 1746, 1699, 1453, 1420, 1367, 1239, 1169, 1125, 1081, 1016, 938, 860, 839, 766, 717, 699  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{26}$   $-44.9$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.57–7.51 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.20–7.12 (m, 2H), 5.70–5.60 (m, 1H), 5.45–5.32 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.28–4.21 (m, 2H), 4.02–3.88 (m, 2H), 3.88–3.78 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 13.7, 3.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.06–1.00 (m, 2H), 0.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  166.3 (C), 156.9 (C), 154.6 (C), 139.9 (C), 137.4 (C), 132.5 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 123.5 (q, *J* = 287 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.5 (CH), 85.0 (q, *J* = 27.4 Hz,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ ), 80.6 (C), 68.2 (CH), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 45.0–43.4 (CH<sub>2</sub> x2), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>),  $-1.4$  (CH<sub>3</sub>);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$   $-74.6$  ( $\text{CF}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7\text{F}_3\text{SiNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 701.2846, found 701.2856.

#### The resulting $\Delta\delta^{SR}$ ( $= \delta_S - \delta_R$ ) values



**Picolinate (189):** 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI, 1.89 g, 9.86 mmol) was added to a solution of alcohol **188** (3.04 g, 6.57 mmol), DMAP (80.3 mg, 657  $\mu\text{mol}$ ), 2-picolinic acid (1.13 g, 9.20 mmol), and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (66 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was maintained at this

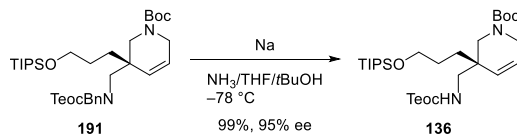
temperature for 3 h, and quenched with H<sub>2</sub>O (30 mL). The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 30 mL). The combined extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3 to 1:1) to give picolinate **189** (3.48 g, 93%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sup>21</sup><sub>D</sub> -63.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2954, 1740, 1698, 1454, 1421, 1366, 1245, 1169, 1129, 1044, 939, 858, 839, 750, 702 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  8.77 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 7.32–7.21 (m, 5H), 5.81 (brs, 1H), 5.49 (brs, 1H), 4.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.29–4.23 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.08–1.02 (m, 2H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  164.5 (C), 156.8 (C), 154.6 (C), 150.1 (CH), 148.4 (C), 139.0 (C), 137.5 (C), 136.8 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 125.3 (CH), 120.9 (CH), 80.2 (C), 67.3 (CH), 64.2 (CH<sub>2</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), -1.5 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 590.2662, found 590.2673.



**S<sub>N</sub>2' product (191):** A 100 mL flask equipped with a rubber septa connected to a bubbler was charged with magnesium (turnings, 700 mg, 28.8 mmol) and THF (40 mL). (3-Bromopropoxy)triisopropylsilane <sup>53</sup> (4.5 mL, 16 mmol) was added to the mixture at room temperature over a period of 5 min. The resulting mixture was stirred vigorously for 1 h. The concentration of the Grignard reagent **190** was determined as 0.26 M by titration with 1,10-phenanthroline method <sup>54</sup>.

The above Grignard reagent **190** (0.26 M in THF, 31 mL, 7.5 mmol) was slowly added to a mixture of CuBr·Me<sub>2</sub>S (918 mg, 4.46 mmol), ZnI<sub>2</sub> (1.42 g, 4.46 mmol), and THF (25 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at this temperature for 30 min. A solution of picolinate **189** (1.41 g, 2.48 mmol) and THF (25 mL) was added dropwise to the mixture dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). The resulting mixture was extracted with hexane (2x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) and MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26×300 mm, EtOAc/hexane 18:82, 20 mL/min, **191**: T<sub>R</sub> = 28.5 min) to afford S<sub>N</sub>2' product **191** (1.58 g, 97%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sup>21</sup><sub>D</sub> +18.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2945, 2866, 1699, 1464, 1419, 1365, 1249, 1175, 1144, 1103, 882, 858, 838, 770 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  7.31–7.14 (m, 5H), 5.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.19 (dt, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 2H), 3.85 (brs, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.54–3.25 (m, 4H), 1.60–1.41 (m, 13H), 1.12–1.04 (m, 21H), 1.05–0.96 (m, 2H), 0.04 (s, 9H);

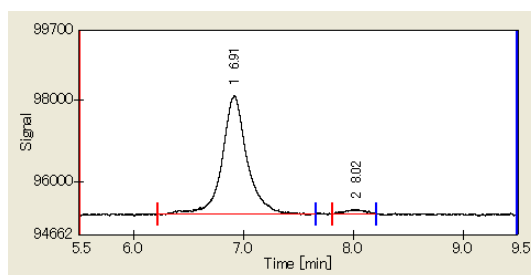
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  157.9 (C), 155.4 (C), 138.4 (C), 132.8 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 124.4 (CH), 79.8 (C), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.0 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 (C), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_2$ ), 12.3 (CH), -1.4 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  683.4252, found 683.4232.



**A-ring (136):** Sodium (1.10 g, 47.8 mmol) was added to a solution of **191** (1.58 g, 2.39 mmol), *t*BuOH (0.7 mL), and  $\text{NH}_3/\text{THF}$  (25:24, 34 mL) at  $-78$  °C. The resulting mixture was stirred for 15 min at  $-78$  °C, quenched with solid  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3.84 g, 71.7 mmol), allowed to warm to room temperature, and diluted with water (20 mL). The resulting mixture was extracted with hexane (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:9) to give A-ring **136** (1.34 g, 99%, 95% ee by HPLC (CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:85 (v/v), 1.0 mL/min, **136**:  $T_R$ = 6.9 min, *ent*-**136**:  $T_R$ = 8.0 min)):  $[\alpha]_D^{21} -11.5$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

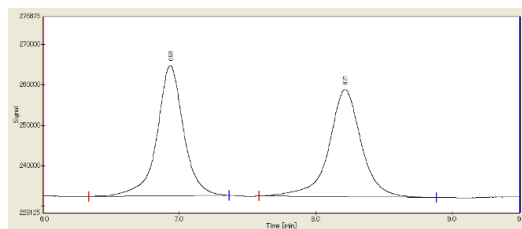
#### Chiral HPLC chart of **136** (95% ee)

CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:85 (v/v), 1.0 mL/min



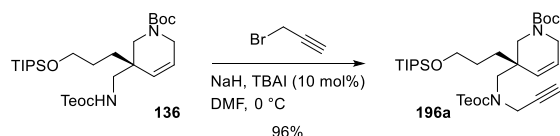
No.	$T_R$	Area	Height	Area (%)
1	6.91	44966.050	2915	97.4348
2	8.02	1183.850	108	2.5652

#### Chiral HPLC chart of *racemic*-136

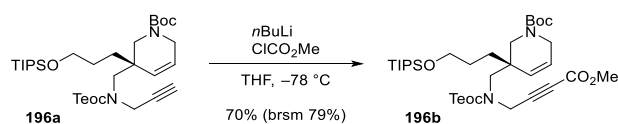


No.	$T_R$	Area	Height	Area (%)
1	6.93	436511.000	32316	49.9273
2	8.21	437782.600	26552	50.0727

### A-3. Synthesis of Common Intermediate 141

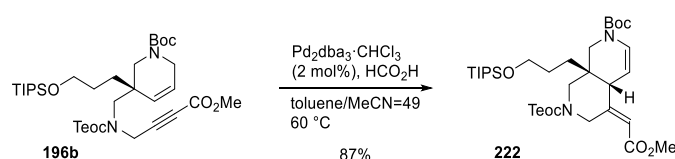


**Eneyne (196a):** Sodium hydride (257 mg, 6.75 mmol) was added to a solution of A-ring **136** (2.57 g, 4.50 mmol), propargyl bromide (510  $\mu$ L, 6.8 mmol), tetrabutylammonium iodide (166 mg, 450  $\mu$ mol) and DMF (45 mL) at 0 °C. This solution was maintained at this temperature for 4 h, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (25 mL), and extracted with EtOAc/hexane = 1/3 (3x 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:29 to 1:12) to give eneyne **196a** (2.63 g, 96%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +10.5$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3313, 2945, 2866, 1702, 1418, 1249, 1175, 1147, 1105, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  5.74–5.66 (m, 1H), 5.63 (ddd, *J* = 10.3, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 4.25–4.17 (m, 2H), 4.10 (brs, 2H), 3.88 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.48–3.36 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.33–3.24 (m, 1H), 2.17 (brs, 1H), 1.64–1.44 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.14–1.00 (m, 23H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  157.1 (C), 157.1 (C), 155.3 (C), 155.2 (C), 132.3 (CH), 131.9 (CH), 125.1 (CH), 124.6 (CH), 80.2–79.2 (C x4), 72.2–71.3 (CH x2), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 41.2–40.4 (C x2), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.6, (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 12.1 (CH), 12.1 (CH), -1.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>32</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 609.4119, found 609.4130.

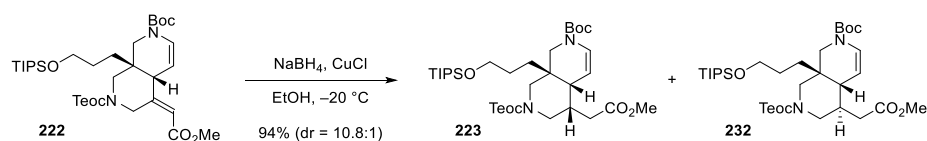


**Methyl ynoate (196b):** *n*-Butyllithium (1.6 M in hexane, 1.3 mL, 2.2 mmol) was added to a solution of alkyne **196a** (1.27 g, 2.09 mmol) and THF (21 mL) at -78 °C. After the solution was maintained for 15 min, methyl chloroformate (240  $\mu$ L, 3.1 mmol) was added at the same temperature. The solution was maintained for 30 min, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) at -78 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:5) to give a mixture of methyl ynoate **196b** and alkyne **196a**. The mixture was then separated by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26x300 mm, EtOAc/hexane 24:76, 20 mL/min, **196b**: T<sub>R</sub> = 30.0 min, **196a**: T<sub>R</sub> = 28.0 min) to afford methyl ynoate **196b** (969 mg, 70%, brsm 79%) and alkyne **196a** (140 mg, 11%). **196b**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +12.3$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2945, 2866, 2239, 1702, 1462, 1423, 1250, 1175, 1104, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  5.76–

5.69 (m, 1H), 5.60 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.28–4.17 (m, 4H), 3.94–3.86 (m, 1H), 3.84–3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.56–3.32 (m, 1H), 3.42 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 3.25 (brs, 1H), 1.62–1.45 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.13–1.00 (m, 23H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  156.9 (C), 156.9 (C), 155.4 (C), 155.2 (C), 153.8 (C), 153.8 (C), 132.1 (CH), 131.7 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 84.3 (C), 84.3 (C), 83.8 (C), 83.8 (C), 80.1 (C), 80.1 (C), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 64.7 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (C), 40.6 (C), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 12.1 (CH), 12.1 (CH), -1.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 667.4174, found 667.4173.



**Unsaturated methyl ester (222):** Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform adduct (39.4 mg, 38.1  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of methyl ynoate **196b** (1.27 g, 1.90 mmol),  $\text{HCO}_2\text{H}$  (350  $\mu\text{L}$ , 9.5 mmol) and PhMe/MeCN = 49 (190 mL). The solution was heated to  $60^\circ\text{C}$ , maintained for 1 h, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) at room temperature, and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to give unsaturated methyl ester **222** (1.10 g, 87%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +62.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2947, 2866, 1708, 1649, 1369, 1249, 1167, 1107, 858, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $60^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.07–6.77 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.40–4.12 (m, 1H), 4.19 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.84–3.56 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.66 (brs, 1H), 1.68–1.36 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.12–0.99 (m, 23H), 0.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  166.1 (C), 166.1 (C), 156.6 (C), 156.4 (C), 155.9 (C), 155.9 (C), 152.7 (C), 152.2 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 118.4 (CH), 118.0 (CH), 103.3 (CH), 103.3 (CH), 81.5 (C), 81.5 (C), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 45.6 (CH), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (C), 37.2 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 12.0 (CH), 12.0 (CH), -1.4 (CH<sub>3</sub>), -1.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 689.3993, found 689.3984.



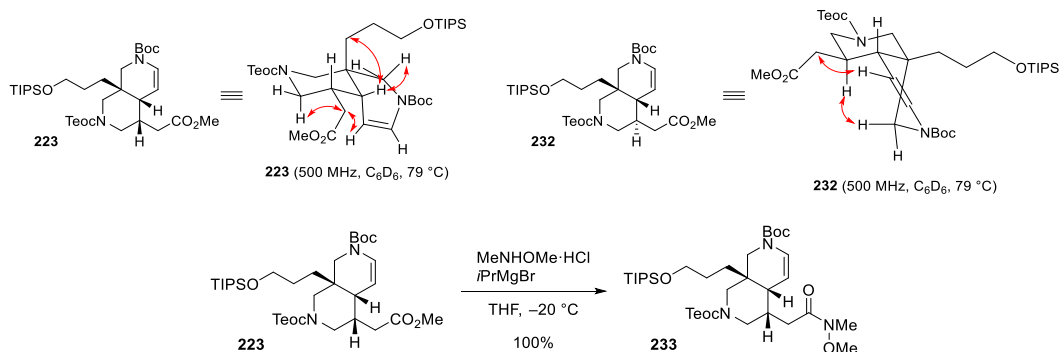
**Methyl ester (223):** Copper (I) chloride (264 mg, 2.67 mmol) and  $\text{NaBH}_4$  (101 mg, 2.67 mmol) were

added to a solution of unsaturated methyl ester **222** (1.78 g, 2.67 mmol) and EtOH (27 mL) at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Copper (I) chloride (264 mg, 2.67 mmol) and  $\text{NaBH}_4$  (101 mg, 2.67 mmol) were added to the mixture every 15 min until TLC analysis indicated the complete consumption of unsaturated methyl ester **222** (total:  $\text{CuCl}$  3.0 equiv.,  $\text{NaBH}_4$  3.0 equiv.). The mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), and extracted with EtOAc (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:19). Two diastereomers were then separated by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column D, 50x300 mm, EtOAc/hexane 9:91 to 30:70, 45 mL/min, **223**:  $T_R = 38.0$  min, **232**:  $T_R = 42.0$  min) to afford methyl esters **223** (1.54 g, 86%) and **232** (142 mg, 7.9%).

methyl ester **223**: a colorless oil;  $[\alpha]^{25}_D -10.3$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2946, 2865, 1742, 1703, 1652, 1436, 1367, 1250, 1168, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $79\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  7.20–6.90 (m, 1H), 4.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.12–3.96 (m, 1H), 3.94–3.72 (m, 2H), 3.64–3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.92 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.52–2.40 (m, 2H), 2.23 (brs, 1H), 2.07 (dd,  $J = 16.0, 7.2$  Hz, 1H), 2.02 (dd,  $J = 15.8, 6.6$  Hz, 1H), 1.65–1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.17–1.05 (m, 21H), 1.02–0.95 (m, 2H),  $-0.02$  (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  172.4 (C), 172.2 (C), 156.0 (C), 156.0 (C), 152.9 (C), 152.4 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 101.8 (CH), 101.4 (CH), 81.3 (C), 81.3 (C), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 (CH), 37.5 (CH), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 (C), 34.0 (C), 31.7 (CH), 31.4 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 12.1 (CH), 12.1 (CH),  $-1.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.4$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  691.4150, found 691.4172.

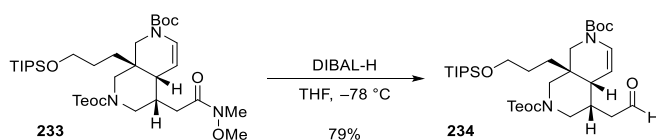
methyl ester **232**: a colorless oil;  $[\alpha]^{27}_D +30.6$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2947, 2866, 1741, 1705, 1649, 1369, 1249, 1173, 1136, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $79\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  7.10–6.80 (m, 1H), 4.67 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 4.41–4.20 (m, 3H), 4.13 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.00–3.75 (m, 1H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 12.9, 12.9$  Hz, 1H), 2.30 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 2.02–1.88 (m, 2H), 1.62–1.46 (m, 2H), 1.44–1.38 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.36–1.17 (m, 2H), 1.15–1.03 (m, 21H), 1.01–0.95 (m, 2H),  $-0.03$  (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  172.6 (C), 172.6 (C), 155.6 (C), 155.6 (C), 153.0 (C), 152.4 (C), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 104.2 (CH), 103.7 (CH), 81.1 (C), 81.1 (C), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 50.5 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 ( $\text{CH}_2$ ), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.0 (CH), 41.8 (CH), 38.5 (CH), 38.5 (CH), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 (C), 34.3 (C), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 12.0 (CH), 12.0 (CH),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  669.4330, found 669.4363.

### NOESY experiments for **223** and **232**



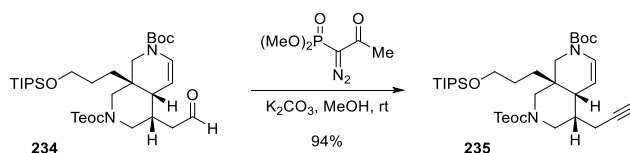
**Weinreb amide (233):** A 200 mL flask equipped with a rubber septa connected to a bubbler was charged with magnesium (turnings, 751 mg, 30.9 mmol) and THF (47 mL). 1,2-Dibromoethane (12  $\mu\text{L}$ , 140  $\mu\text{mol}$ ) and 2-bromopropane (2.64 mL, 28.2 mmol) were added to the mixture at room temperature over a period of 5 min. The resulting mixture was stirred vigorously for 1 h. The concentration of the resulting isopropylmagnesium bromide was determined as 0.38 M by titration with 1,10-phenanthroline method <sup>54</sup>.

Isopropylmagnesium bromide (0.38 M in THF, 24 mL, 9.2 mmol) was added to a mixture of methyl ester **223** (1.53 g, 2.29 mmol), MeNHOMe·HCl (447 mg, 4.58 mmol), and THF (12 mL) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 15 min, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3) to give Weinreb amide **233** (1.60 g, 100%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{27} -3.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2944, 2866, 1703, 1670, 1367, 1250, 1170, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.02–6.72 (m, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.17 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.94–3.84 (m, 1H), 3.84–3.50 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.09–2.91 (m, 1H), 2.80 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.60–2.42 (m, 3H), 2.41–2.30 (m, 2H), 1.63–1.46 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.13–1.03 (m, 21H), 1.00 (m, 2H), 0.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  172.5 (C), 172.2 (C), 156.1 (C), 156.1 (C), 153.0 (C), 152.5 (C), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 102.4 (CH), 102.1 (CH), 81.2 (C), 81.2 (C), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 61.4 ( $\text{CH}_3$ ), 61.4 ( $\text{CH}_3$ ), 49.0 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8–37.0 (CH x4), 34.1 (C), 34.0 (C), 32.8–32.0 ( $\text{CH}_3$  x2,  $\text{CH}_2$  x2), 31.0 (CH), 30.9 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 12.0 (CH), 12.0 (CH),  $-1.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.4$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 698.4596, found 698.4590.

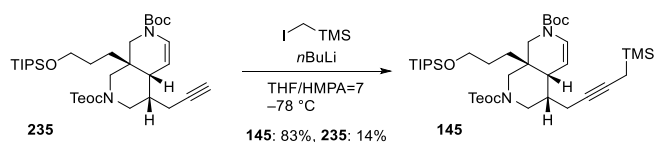


**Aldehyde (234):** Diisobutylaluminium hydride (1.0 M in hexane, 3.4 mL, 3.4 mmol) was added to a solution of Weinreb amide **233** (1.60 g, 2.29 mmol) and THF (23 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . This solution was

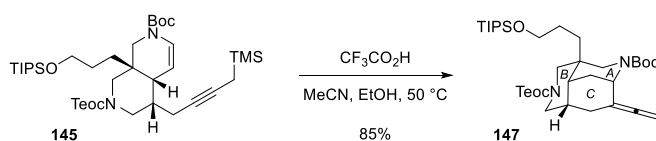
maintained at this temperature for 1 h, and quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (50 mL). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 1 h, and extracted with EtOAc (2x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give aldehyde **234** (1.46 g, 79%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{27} -7.6$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2945, 2866, 2723, 1703, 1367, 1250, 1169, 1111, 838 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 9.79 (s, 1H), 7.02–6.72 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 4.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.91–3.77 (m, 1H), 3.75–3.55 (m, 4H), 3.09–2.94 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* = 17.8, 5.2 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 17.8, 6.9 Hz, 1H), 2.32 (brs, 1H), 1.63–1.52 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.14–1.03 (m, 21H), 1.00 (m, 2H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 200.0 (CH), 156.1 (C), 152.7 (C), 127.4 (CH), 101.4 (CH), 81.4 (C), 63.82 (CH<sub>2</sub>), 63.78 (CH<sub>2</sub>), 49.3–47.5 (CH<sub>2</sub>, broad), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH), 34.3 (C), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), 12.3 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>33</sub>H<sub>63</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 639.4225, found 639.4222.



**Alkyne (235):** Ohira-Bestmann reagent (410 μL, 2.7 mmol) was added to a mixture of aldehyde **234** (1.15 g, 1.80 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (498 mg, 3.60 mmol), and MeOH (18 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 3 h, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was extracted with hexane (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give alkyne **235** (1.07 g, 94%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{27} -16.4$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3313, 2945, 2866, 1704, 1652, 1465, 1435, 1412, 1366, 1250, 1169, 1146, 1111, 883, 859, 839, 766, 722, 683 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 6.84 (brs, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.17 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.99 (brs, 1H), 3.81 (brs, 1H), 3.74–3.52 (m, 3H), 3.08–2.92 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.52–2.42 (m, 2H), 2.28–2.08 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.60–1.48 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.09–1.04 (m, 21H), 1.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 156.1 (C), 152.7 (C), 127.1 (CH), 101.5 (CH), 81.4 (C), 81.2 (C), 70.2 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 49.6–47.8 (br, CH<sub>2</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH), 34.3 (C), 34.2 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), 12.3 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>34</sub>H<sub>63</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 635.4276, found 635.4271.

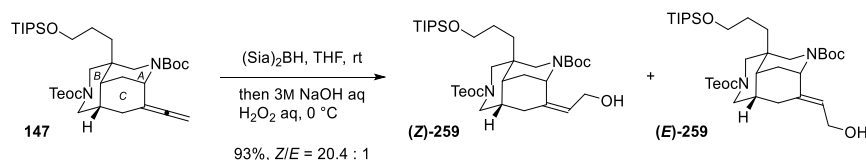


**Propargylsilane (145):** *n*-Butyllithium (1.6 M in hexane, 1.1 mL, 1.8 mmol) was added to a solution of alkyne **235** (1.07 g, 1.68 mmol) and THF (15 mL) at  $-78$  °C. After maintaining for 15 min, (iodomethyl)trimethylsilane (300  $\mu$ L, 2.0 mmol) and HMPA (2 mL) were added to the solution at  $-78$  °C. The mixture was stirred for 30 min at  $-78$  °C, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) at the same temperature, and extracted with hexane (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give a mixture of propargylsilane **145** and alkyne **235**. The mixture was then separated by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26 $\times$ 300 mm, EtOAc/hexane 7:93 to 30:70, 20 mL/min, **145**:  $T_R = 25.5$  min, **235**:  $T_R = 28.5$  min) to afford propargylsilane **145** (1.01 g, 83%) and alkyne **235** (149 mg, 14%). Propargylsilane **145**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} -21.1$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2953, 2866, 1705, 1465, 1435, 1366, 1250, 1170, 1110, 946, 854, 765, 722, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  7.00–8.68 (m, 1H), 4.80–4.60 (m, 1H), 4.16 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.00–3.90 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.74–3.56 (m, 3H), 2.98 (brs, 1H), 2.74 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.48 (brs, 1H), 2.42 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H), 2.16–2.00 (m, 2H), 1.60–1.48 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (m, 2H), 1.10–1.04 (m, 21H), 1.00 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 0.10 (s, 9H), 0.05 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  156.2 (C), 152.8 (C), 126.8 (CH), 102.3 (CH), 81.2 (C), 79.6 (C), 75.5 (C), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 49.8–47.6 (br,  $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 (CH), 34.6 (CH), 34.3 (C), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_2$ ), 18.22 ( $\text{CH}_3$ ), 18.19 ( $\text{CH}_2$ ), 12.3 (CH), 7.3 ( $\text{CH}_2$ ),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $-1.8$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_3^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  721.4827, found 721.4825.



**Tricyclic core (147):** Trifluoroacetic acid (33  $\mu$ L, 430  $\mu$ mol) was added to a solution of propargylsilane **145** (208 mg, 288  $\mu$ mol) and MeCN/EtOH = 9 (29 mL). The solution was heated to 50 °C, maintained for 5 h, quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (80  $\mu$ L, 580  $\mu$ mol) at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:14) and MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26 $\times$ 300 mm, EtOAc/hexane 7:93 to 30:70, 20 mL/min, **147**:  $T_R = 23.0$  min) to afford tricyclic core **147** (158 mg, 85%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +40.8$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3449, 2945, 2865, 1958, 1696, 1463, 1437, 1365, 1250, 1174, 1105, 839, 765, 682  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.00–4.55 (m, 3H), 4.19 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.09–3.95 (m, 1H), 3.92–3.75 (m, 1H), 3.73–3.58 (m, 3H), 3.13 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.62–2.50 (m, 1H), 2.35

(dd,  $J = 15.8, 6.6$  Hz, 1H), 2.15 (ddd,  $J = 13.2, 3.2, 3.2$  Hz, 1H), 2.00 (brs, 1H), 1.70–1.66 (m, 1H), 1.55–1.40 (m, 14H), 1.11–1.05 (m, 21H), 1.01 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  205.5 (C), 156.8 (C), 155.8 (C), 99.6 (C), 79.7 (C), 74.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.93 ( $\text{CH}_2$ ), 63.88 ( $\text{CH}_2$ ), 51.1 ( $\text{CH}_2$ ), 49.3 (CH), 49.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0–34.9 (br, C x1, CH x1), 34.8 (CH), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_2$ ), 12.3 (CH), –1.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  649.4432, found 649.4434.

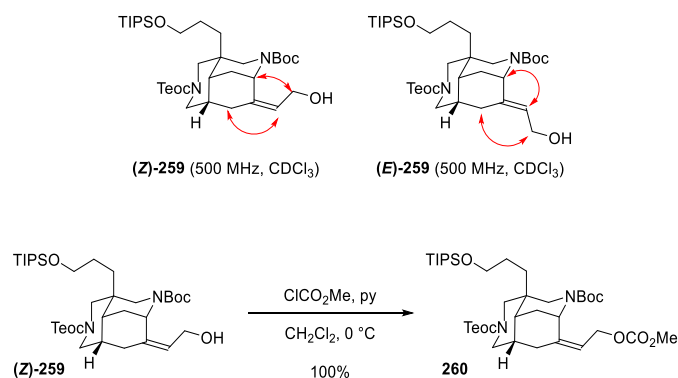


**Z-Allylic alcohol ((Z)-259)**: 2-Methyl-2-butene (1.7 mL, 16 mmol) was added to borane THF complex (0.92 M in THF, 8.0 mL, 7.4 mmol) at 0 °C. The solution was maintained at this temperature for 1 h to give disiamylborane (calculated as 0.76 M in THF).

Disiamylborane (0.76 M, 6.0 mL, 4.6 mmol) was added to a solution of allene **147** (1.48 g, 2.28 mmol) and THF (23 mL) at room temperature. The solution was maintained for 10 min at room temperature, and quenched with NaOH aq (3 M, 10 mL) and 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aq (10 mL) at 0 °C. The resulting mixture was maintained for 1 h at 0 °C, and extracted with EtOAc (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give *Z*-allylic alcohol (**Z**)-**259** (1.34 g, 88%) and *E*-allylic alcohol (**E**)-**259** (65.7 mg, 4.3%). (**Z**)-**259**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{27} +4.3$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3450, 2945, 2866, 1688, 1463, 1437, 1415, 1250, 1175, 1132, 1105, 838, 765, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.68–5.38 (m, 1H), 5.18–4.90 (m, 1H), 4.46–4.33 (m, 1H), 4.30–4.12 (m, 2H), 4.01 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.92–3.76 (m, 2H), 3.74–3.63 (m, 2H), 3.58 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.38 (brs, 1H), 3.10 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 2.86 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 13.2, 13.2$  Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J = 16.3, 6.9$  Hz, 1H), 2.15 (ddd,  $J = 13.5, 3.5, 3.5$  Hz, 1H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.58–1.35 (m, 14H), 1.12–1.04 (m, 21H), 1.01 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  156.8 (C), 156.7 (C), 140.4 (C), 125.2 (CH), 80.7 (C), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 57.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.1 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 44.3 (CH), 35.9 (CH), 35.6 (CH), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 (C), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_2$ ), 12.3 (CH), –1.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  689.4357, found 689.4359. (**E**)-**259**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{27} +11.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3461, 2944, 2866, 1693, 1463, 1437, 1414, 1366, 1250, 1175, 1132, 1104, 838, 765, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.80–5.40 (m, 1H), 4.80–4.35 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 3H), 4.09 (dd,  $J = 12.9, 5.7$  Hz, 1H), 4.08–3.96 (m, 1H), 3.84 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.74–3.57 (m, 3H), 3.13–2.95 (m, 1H), 2.87 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.24 (dd,  $J = 15.5, 12.9$  Hz, 1H),

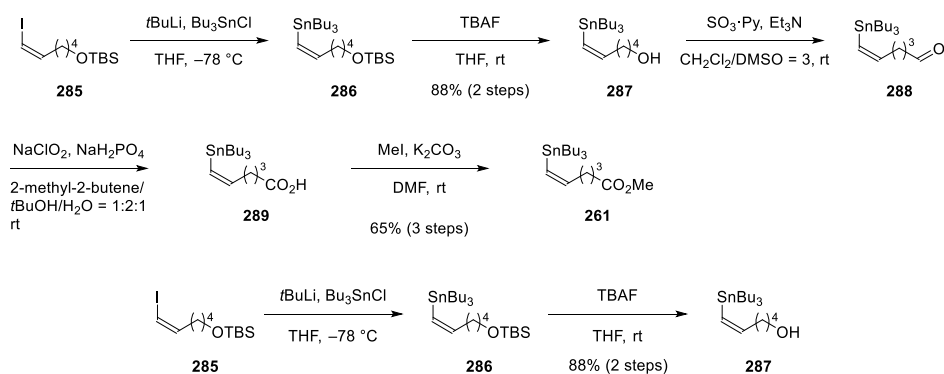
2.13 (ddd,  $J = 13.5, 3.8, 3.8$  Hz, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.60–1.38 (m, 14H), 1.12–1.04 (m, 21H), 1.01 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  156.8 (C), 156.8 (C), 155.7 (C), 155.4 (C), 139.1 (C), 138.5 (C), 126.6 (CH), 125.5 (CH), 79.7 (C), 79.7 (C), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 58.4 (CH<sub>2</sub>), 58.4 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (CH), 51.8 (CH), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH), 35.8 (CH), 35.1 (C), 35.0 (CH), 34.8 (CH), 34.7 (C), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 12.0 (CH), 12.0 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 689.4357, found 689.4354.

#### NOESY experiments for (*Z*)-**259** and (*E*)-**259**



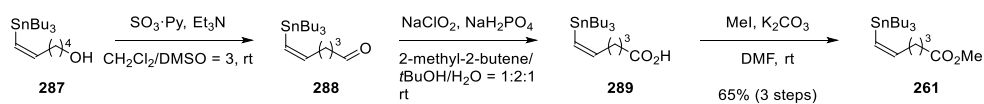
**Allylic carbonate (260):** Methyl chloroformate (140  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) was added to a solution of allylic alcohol (*Z*)-**259** (614 mg, 920  $\mu\text{mol}$ ), pyridine (150  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.0 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . This solution was maintained for 2 h at 0  $^\circ\text{C}$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give allylic carbonate **260** (670 mg, 100%): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +49.6$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2926, 2865, 1750, 1695, 1463, 1440, 1366, 1266, 1252, 1175, 1131, 945, 838, 682  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  5.40 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.22–4.90 (m, 2H), 4.78–4.46 (m, 1H), 4.25–4.12 (m, 2H), 4.09–3.94 (m, 1H), 3.90–3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74–3.56 (m, 3H), 3.07 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.85 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 2.63–2.50 (m, 1H), 2.32 (dd,  $J = 16.3, 6.3$  Hz, 1H), 2.16 (ddd,  $J = 13.5, 3.4, 3.4$  Hz, 1H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.60–1.35 (m, 14H), 1.12–1.04 (m, 21H), 1.01 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  156.8 (C), 156.8 (C), 155.8 (C), 155.8 (C), 155.3 (C), 155.2 (C), 143.6 (C), 142.9 (C), 119.7 (CH), 118.6 (CH), 80.4 (C), 79.8 (C), 64.2 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 54.8 (CH<sub>3</sub>), 54.7 (CH<sub>3</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH), 43.9 (CH), 35.6 (CH), 35.5 (CH), 35.4 (CH), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (C), 34.8 (CH), 34.7 (C), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 12.0 (CH), 12.0 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 747.4412, found 747.4404.

## Synthesis of Z-vinylstannane 261



**Alcohol (287):** *t*-Butyllithium (1.6 M in pentane, 970  $\mu\text{L}$ , 1.6 mmol) was added dropwise over 5 min to a solution of vinyl iodide **285**<sup>29</sup> (265 mg, 779  $\mu\text{mol}$ ), tributyltin chloride (320  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol) and THF (7.8 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The resulting solution was maintained for 30 min at  $-78^\circ\text{C}$ , quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , and extracted with hexane (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solution was concentrated to give vinylstannane **286**, which was unstable on silica-gel and immediately used in the next reaction without further purification.

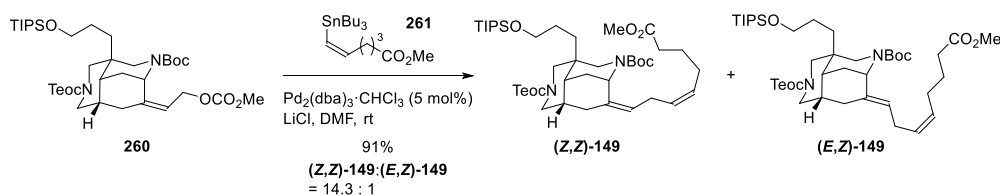
Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 1.6 mL, 1.6 mmol) was added to a solution of above vinylstannane **286** and THF (7.8 mL) at room temperature. This solution was maintained for 14 h and concentrated. The residue was filtrated through a pad of basic alumina to afford alcohol **287** (266 mg, 88% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3330, 2957, 2926, 2871, 2855, 1598, 1460, 1376, 1340, 1070, 874, 865, 692, 668, 596, 504  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.51 (dt,  $J = 12.3, 7.2$  Hz, 1H), 5.80 (dt,  $J = 12.3, 1.2$  Hz, 1H), 3.66 (td,  $J = 6.6, 5.5$  Hz, 2H), 2.06 (tdd,  $J = 7.2, 7.2, 1.2$  Hz, 2H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.54–1.41 (m, 8H), 1.31 (qt,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 0.96–0.83 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8 (CH), 128.4 (CH), 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 10.3 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{OSnK}^+$  ( $\text{M}+\text{K}$ )<sup>+</sup> 429.1582, found 429.1569.



**Vinylstannane (261):** Sulfur trioxide pyridine complex (2.51 g, 15.8 mmol) was added to a solution of alcohol **287** (2.23 g, 5.73 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.4 mL, 32 mmol), DMSO (7.5 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (23 mL) at room temperature. The resulting solution was maintained for 1 h, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL), and extracted with hexane (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give the corresponding aldehyde **288**, which was unstable and immediately used in the next reaction without further purification.

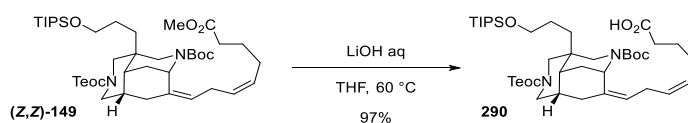
A solution of sodium chlorite (4.15 g, 45.8 mmol), sodium phosphate monobasic (2.75 g, 22.9 mmol) and H<sub>2</sub>O (14 mL) was added to a solution of the crude aldehyde **288**, 2-methyl-2-butene (14 mL) and *t*BuOH (28 mL) at room temperature. The reaction mixture was vigorously stirred for 2 h, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), and extracted with EtOAc (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution was concentrated to give the corresponding carboxylic acid **289** which was immediately used in the next reaction without further purification.

Methyl iodide (1.4 mL, 23 mmol) was added to a mixture of the crude carboxylic acid **289**, potassium carbonate (2.38 g, 17.2 mmol) and DMF (28 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) at 0 °C, and extracted with hexane (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was filtrated through a pad of basic alumina to afford *Z*-vinylstannane **261** (1.55 g, 65 % for 3 steps): a colorless oil; IR (film) 2957, 2926, 2872, 2853, 1744, 1598, 1459, 1436, 1376, 1246, 1197, 1173, 1142, 1071, 1001, 873, 864, 692, 596, 504 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.47 (dt, *J* = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 5.83 (dt, *J* = 12.3, 1.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (tdd, *J* = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 2H), 1.72 (tt, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 1.56–1.40 (m, 6H), 1.30 (qt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 6H), 0.97–0.81 (m, 15H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1 (C), 147.8 (CH), 129.4 (CH), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 10.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>SnK<sup>+</sup> (M+K)<sup>+</sup> 457.1531, found 457.1534.



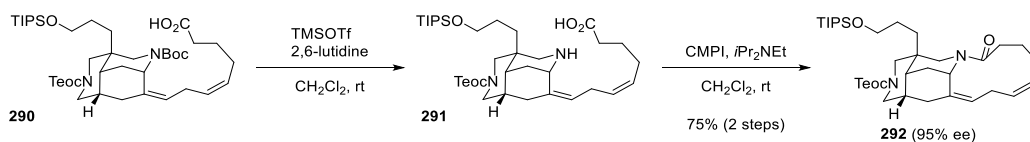
**Skipped diene ((Z,Z)-149):** A solution of allylic carbonate **260** (667 mg, 920 μmol), vinylstannane **261** (960 mg, 2.30 mmol) and DMF (9.2 mL) was added to a mixture of LiCl (195 mg, 4.60 mmol) and Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (47.6 mg, 46.0 μmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 1 h, the mixture was quenched with KF aq (1 M, 5 mL) at 0 °C, stirred for 1 h at room temperature, and extracted with hexane (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:14) to afford a mixture of skipped dienes **(Z,Z)-149** and **(E,Z)-149**. Two skipped dienes were then separated by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26×300 mm, Et<sub>2</sub>O/hexane 1:4 to 2:3, 20 mL/min, **(Z,Z)-149**: T<sub>R</sub> = 32.0 min, **(E,Z)-149**: T<sub>R</sub> = 36.0 min) to afford skipped diene **(Z,Z)-149** (611 mg, 85%) and skipped diene **(E,Z)-149** (42.6 mg, 6%). Skipped diene **(Z,Z)-149**: a colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +26.5 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2946, 2866, 1741, 1692, 1463, 1436, 1414, 1250, 1175, 1131, 859, 839, 765,

682 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 5.40–5.27 (m, 2H), 5.23–4.90 (m, 2H), 4.25–4.10 (m, 2H), 4.10–3.91 (m, 1H), 3.91–3.78 (m, 1H), 3.77–3.55 (m, 6H), 3.12 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.05–2.90 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.7, 13.7 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.16–2.07 (m, 3H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.70 (tt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.78–1.63 (m, 1H), 1.60–1.40 (m, 13H), 1.35–1.26 (m, 1H), 1.13–1.04 (m, 21H), 1.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture of rotamers) δ 174.3 (C), 174.1 (C), 156.8 (C), 156.8 (C), 155.4 (C), 155.2 (C), 136.8 (C), 136.1 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 124.9 (CH), 123.9 (CH), 79.8 (C), 79.4 (C), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH), 44.0 (CH), 35.9 (CH), 35.7 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 35.22 (C), 35.18 (CH), 34.9 (C), 33.60 (CH<sub>2</sub>), 33.56 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.63 (CH<sub>3</sub>), 28.57 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 12.1 (CH), 12.1 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>42</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 799.5089, found 799.5090. Skipped diene (***E,Z***)-**149**: a colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +2.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2946, 2866, 1741, 1694, 1463, 1436, 1414, 1366, 1318, 1250, 1175, 1131, 882, 860, 839, 765, 687 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 5.54–5.06 (m, 3H), 4.78–4.36 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 2H), 4.12–3.94 (m, 1H), 3.92–3.76 (m, 1H), 3.74–3.56 (m, 5H), 3.61 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.16–2.94 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 16.1, 6.3, 6.3 Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 3H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.26–2.16 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 3H), 1.98–1.85 (m, 1H), 1.70 (tt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.74–1.64 (m, 1H), 1.60–1.37 (m, 14H), 1.13–1.04 (m, 21H), 1.01 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H), <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture of rotamers) δ 174.1 (C), 174.1 (C), 156.8 (C), 156.8 (C), 155.9 (C), 155.3 (C), 136.6 (C), 135.9 (C), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.91 (CH), 128.87 (CH), 126.1 (CH), 124.8 (CH), 79.5 (C), 79.5 (C), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 53.3 (CH), 52.0 (CH), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 47.0 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH), 35.5 (CH), 35.2 (C), 35.1 (CH), 34.74 (CH), 34.69 (C), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 12.0 (CH), 12.0 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>42</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 799.5089, found 799.5094.



**Carboxylic acid (290)**: Aqueous LiOH (1 M, 2.6 mL) was added to a solution of (***Z,Z***)-**149** (611 mg, 786 μmol) and THF (5.3 mL). The mixture was heated to 60 °C, maintained for 10 h at 60 °C, quenched with

saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) at room temperature, and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give carboxylic acid **290** (583 mg, 97%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{29} +26.1$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3158, 2944, 2866, 1736, 1691, 1463, 1438, 1415, 1366, 1321, 1250, 1175, 1132, 882, 858, 839, 765, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  5.42–5.25 (m, 2H), 5.25–4.90 (m, 2H), 4.30–4.10 (m, 2H), 4.10–3.90 (m, 1H), 3.90–3.77 (m, 1H), 3.77–3.58 (m, 3H), 3.13 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.05–2.74 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.70–2.46 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.20–2.06 (m, 3H), 1.98–1.86 (m, 1H), 1.72 (tt, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 1.70–1.63 (m, 1H), 1.60–1.36 (m, 13H), 1.36–1.25 (m, 1H), 1.13–1.03 (m, 21H), 1.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 mixture of rotamers)  $\delta$  179.0 (C), 178.7 (C), 156.9 (C), 156.9 (C), 155.3 (C), 155.3 (C), 136.8 (C), 136.0 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 125.1 (CH), 123.9 (CH), 79.9 (C), 79.7 (C), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH), 44.1 (CH), 35.9 (CH), 35.7 (CH), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.3 (C), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH), 34.9 (C), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.61 (CH<sub>3</sub>), 28.58 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.73 (CH<sub>2</sub>), 24.67 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 12.0 (CH), 12.0 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 785.4932, found 785.4937.



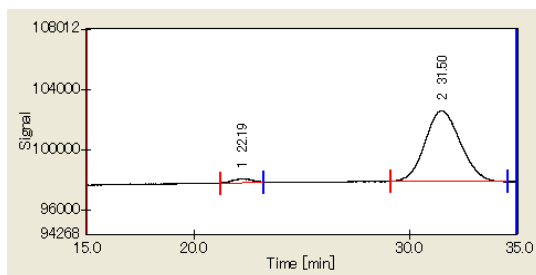
**Tetracyclic core (292):** 2,6-Lutidine (74  $\mu\text{L}$ , 640  $\mu\text{mol}$ ) and TMSOTf (58  $\mu\text{L}$ , 320  $\mu\text{mol}$ ) were added to a solution of carboxylic acid **290** (122 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) at room temperature. 2,6-Lutidine (7.4  $\mu\text{L}$ , 64  $\mu\text{mol}$ ) and TMSOTf (5.8  $\mu\text{L}$ , 32  $\mu\text{mol}$ ) were added to the solution every 15 min until TLC analysis indicated the complete consumption of carboxylic acid **290** (total: 2,6-lutidine 5.6 equiv., TMSOTf 2.8 equiv.). The resulting solution was quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (76  $\mu\text{L}$ , 550  $\mu\text{mol}$ ) and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  29:1) to give amino acid **291**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

2-Chloro-1-methylpyridinium iodide (CMPI, 204 mg, 800  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of the above amino acid **291**, DIPEA (140  $\mu\text{L}$ , 800  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 mL) at room temperature. The solution was maintained for 16 h at room temperature, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL), and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give tetracyclic core **292** (77.0 mg, 75% for 2 steps, 95% ee by HPLC).

(CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:20 (v/v), 1.0 mL/min, **292**:  $T_R$  = 31.5 min, *ent*-**292**:  $T_R$  = 22.2 min): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{28} +87.0$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2944, 2865, 1697, 1633, 1438, 1249, 1103, 923, 882, 859, 764, 731, 681 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  5.62–5.48 (m, 1H), 5.48–5.34 (m, 1H), 5.34–5.10 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.38–4.08 (m, 3H), 4.08–3.92 (m, 1H), 3.94–3.75 (m, 1H), 3.74–3.52 (m, 2H), 3.22–3.02 (m, 1H), 3.00–2.77 (m, 2H), 2.76–2.35 (m, 4H), 2.35–1.88 (m, 6H), 1.88–1.66 (m, 2H), 1.64–1.23 (m, 6H), 1.12–0.98 (m, 23H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  173.5 (C), 156.8 (C), 137.2 (C), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 125.5 (CH), 63.91 (CH<sub>2</sub>), 63.86 (CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (C), 35.8 (CH), 35.1 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 12.3 (CH), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>36</sub>H<sub>65</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 645.4483, found 645.4487.

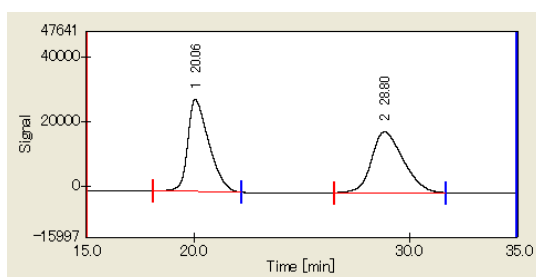
#### Chiral HPLC chart of **292** (95% ee)

CHIRALPAK AD-H, 250×4.6 mm, UV 210 nm, *i*PrOH/hexane 1:20 (v/v), 1.0 mL/min

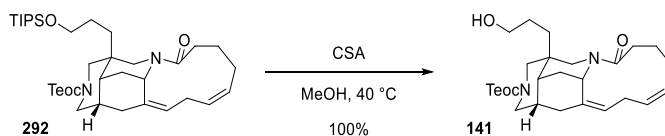


No.	$T_R$	Area	Height	Area (%)
1	22.19	14216.700	254	2.5995
2	31.50	532685.700	4726	97.4005

#### Chiral HPLC chart of *racemic*-**292**



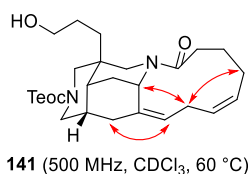
No.	$T_R$	Area	Height	Area (%)
1	20.06	1927767.200	28426	50.2559
2	28.80	1908134.050	18767	49.7441



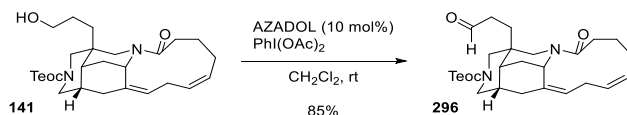
**Common intermediate (141)**: 10-Camphorsulfonic acid (CSA, 55.3 mg, 238  $\mu$ mol) was added to a solution of tetracyclic core **292** (77.0 mg, 119  $\mu$ mol) and MeOH (2.4 mL) at room temperature. The

solution was heated to 40 °C, maintained for 1 h at 40 °C, quenched with Et<sub>3</sub>N (66 μL, 480 μmol) at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/MeOH 19:1) to give common intermediate **141** (58.2 mg, 100%): a white amorphous solid; mp 45.0–47.0 °C;  $[\alpha]_D^{26} +43.1$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3413, 2950, 2921, 1693, 1613, 1438, 1249, 1059, 936, 859, 839, 754, 698 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 5.70–5.50 (m, 1H), 5.46–5.32 (m, 1H), 5.32–5.15 (m, 1H), 5.12–4.94 (m, 1H), 4.39–4.26 (m, 1H), 4.25–4.15 (m, 2H), 4.10–3.80 (m, 2H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 14.9, 9.5, 9.5 Hz, 1H), 2.94–2.76 (m, 2H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.64–2.40 (m, 3H), 2.35–1.90 (m, 6H), 1.90–1.74 (m, 1H), 1.74–1.53 (m, 4H), 1.53–1.36 (m, 2H), 1.22–1.09 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 173.8 (C), 156.8 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH), 36.8 (C), 34.9 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 489.3149, found 489.3153.

#### NOESY experiment for **141**



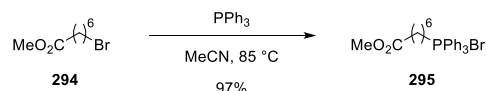
#### A-4. Total Synthesis of Madangamine C



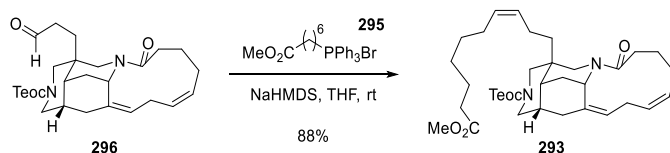
**Aldehyde (296):** AZADOL<sup>®</sup> (1.8 mg, 11.9 μmol) and PhI(OAc)<sub>2</sub> (57.5 mg, 179 μmol) were added to a solution of alcohol **141** (58.2 mg, 119 μmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 mL) at room temperature. The solution was maintained for 17 h, quenched with saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 mL), and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 2 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to EtOAc) to give aldehyde **296** (49.2 mg, 85%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +122$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2951, 2919, 1724, 1693, 1626, 1439, 1248, 1087, 1044, 936, 859, 839, 761, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 9.73 (s, 1H), 5.70–5.48 (m, 1H), 5.46–5.31 (m, 1H), 5.30–5.14 (m, 1H), 5.12–4.92 (m, 1H), 4.34–4.10 (m, 3H), 4.08–3.75 (m, 2H), 3.09 (ddd, *J* = 14.9, 9.5, 9.2 Hz, 1H), 2.96–2.75 (m, 2H), 2.75–2.41 (m, 5H), 2.33 (ddd, *J* = 17.2, 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.28–1.93 (m, 6H), 1.91–1.72 (m, 2H), 1.71–1.57 (m, 1H), 1.50–1.32 (m, 3H), 1.00 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 201.1 (CH), 173.4 (C), 156.6 (C), 136.6 (C), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 64.0 (CH<sub>2</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH), 36.3 (C), 34.8 (CH), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>),

27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 487.2992, found 487.2991.

### Synthesis of phosphonium salt **295**

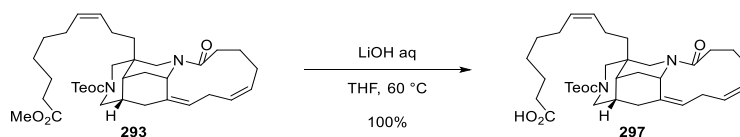


**Phosphonium salt (295):** Triphenylphosphine (451 mg, 1.72 mmol) was added to a solution of bromide **294**<sup>32</sup> (192 mg, 861 μmol) and MeCN (1.1 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to 85 °C, maintained for 35 h at 85 °C, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CHCl<sub>3</sub> 1:39 to 1:19) to give phosphonium salt **295** (407 mg, 97%): a colorless oil; IR (film) 2937, 2865, 1729, 1626, 1439, 1201, 1113, 997, 751, 724, 692, 535, 510 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91–7.82 (m, 6H), 7.83–7.75 (m, 3H), 7.73–7.66 (m, 6H), 3.93–3.81 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.75–1.49 (m, 6H), 1.32 (tt, *J* = 7.6, 7.3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0 (C), 135.0 (d, *J* = 2.4 Hz, CH), 133.5 (d, *J* = 10.1 Hz, CH), 130.5 (d, *J* = 12.5 Hz, CH), 118.1 (d, *J* = 85.3 Hz, C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (d, *J* = 16.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (d, *J* = 49.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 22.3 (d, *J* = 4.2 Hz, CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>P<sup>+</sup> (M–Br)<sup>+</sup> 405.1983, found 405.1980.

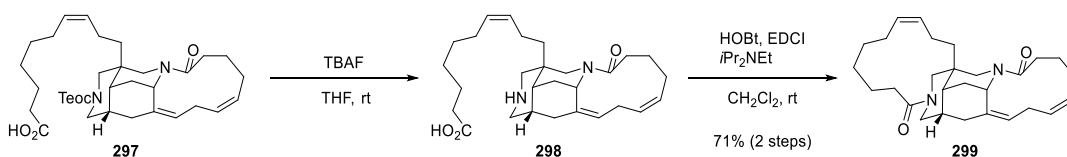


**Methyl ester (293):** In a glove box, sodium hexamethyldisilazide (25.1 mg, 137 μmol) was added to a mixture of phosphonium salt **295** (67.9 mg, 140 μmol) and THF (1.0 mL) at room temperature. After stirring for 5 min, a solution of aldehyde **296** (19.6 mg, 40.3 μmol) and THF (1.0 mL) was added to the mixture of the ylide. The reaction vessel was removed from the glove box, and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 mL), and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:3) to give methyl ester **293** (21.8 mg, 88%): a colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +92.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2926, 2856, 1738, 1695, 1631, 1437, 1249, 859, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 5.62–5.47 (m, 1H), 5.47–5.10 (m, 4H), 5.10–4.88 (m, 1H), 4.30–4.10 (m, 3H), 4.10–3.76 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (dt, *J* = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 3.00–2.76 (m, 2H), 2.76–2.38 (m, 3H), 2.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.34–1.86 (m, 10H), 1.85–1.52 (m, 5H), 1.50–1.18 (m, 7H), 1.01 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 174.2 (C), 173.4 (C), 156.8 (C), 137.1 (C), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH),

128.0 (CH), 125.7 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (C), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 35.1 (CH), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>35</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 613.4037, found 613.4037.



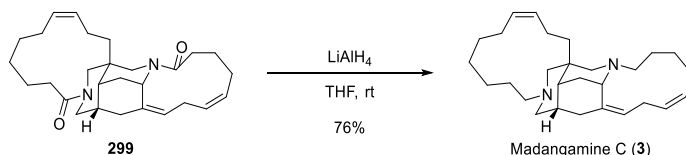
**Carboxylic acid (297):** Aqueous LiOH (1 M, 0.6 mL) was added to a solution of ester **293** (21.8 mg, 35.6 μmol) and THF (1.2 mL). The mixture was heated to 60 °C, maintained for 5 h at that temperature, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) at room temperature, and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1) to give carboxylic acid **297** (21.3 mg, 100%): a colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +104 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3141, 2925, 2855, 1696, 1631, 1590, 1439, 1249, 932, 859, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 5.66–5.48 (m, 1H), 5.48–5.10 (m, 4H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.34–4.10 (m, 3H), 4.10–3.74 (m, 2H), 3.11 (dt, *J* = 14.0, 9.2 Hz, 1H), 3.00–2.77 (m, 2H), 2.77–2.40 (m, 3H), 2.63 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.38–2.25 (m, 3H), 2.24–1.86 (m, 9H), 1.86–1.56 (m, 5H), 1.54–1.15 (m, 7H), 1.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 176.7 (C), 173.9 (C), 156.9 (C), 136.8 (C), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 126.0 (CH), 64.0 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (C), 36.3 (CH), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 599.3880, found 599.3878.



**Bislactam (299):** Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 160 μL, 160 μmol) was added to a solution of carboxylic acid **297** (23.4 mg, 39.1 μmol) and THF (3.9 mL) at room temperature. This solution was maintained for 5 h, and concentrated to give amino acid **298**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

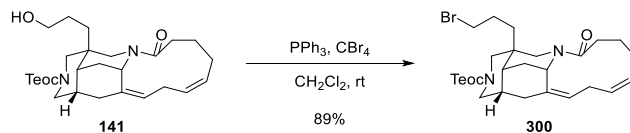
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI, 37.5 mg, 196 μmol) was added to a solution of the above amino acid **298**, *i*Pr<sub>2</sub>EtN (67 μL, 390 μmol), HOBt (26.6 mg, 196 μmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (39 mL) at room temperature. The solution was maintained for 24 h, quenched with saturated

aqueous NH<sub>4</sub>Cl (20 mL), and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:1 to 3:1) to pentacyclic bislactam **299** (12.1 mg, 71% for 2 steps): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +144 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2925, 2856, 1628, 1446, 1270, 1247, 923, 730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (td, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 5.45–5.30 (m, 2H), 5.20 (td, *J* = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.17 (dt, *J* = 14.6, 10.1 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.76–2.66 (m, 2H), 2.59–2.21 (m, 7H), 2.20–1.48 (m, 13H), 1.48–1.10 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.0 (C), 173.8 (C), 136.2 (C), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH), 36.6 (C), 34.43 (CH), 34.36 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 437.3168, found 437.3167.



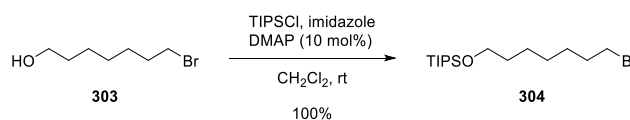
**Madangamine C (3):** In a glove box, LiAlH<sub>4</sub> (1.0 M in THF, 140  $\mu$ L, 140  $\mu$ mol) was added to a solution of pentacyclic bislactam **299** (6.3 mg, 14  $\mu$ mol) and THF (1.4 mL) at room temperature. The reaction vessel was removed from the glove box, stirred at room temperature for 6 h, cooled to 0 °C, and quenched with a few drops of distilled water. The resulting suspension was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtrated. The solid was washed with Et<sub>2</sub>O (3 mL). The resulting filtrate was then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Et<sub>2</sub>O/hexane 1:19 to 1:5) to give madangamine C (**3**) (4.5 mg, 76%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> +133 (*c* 0.09, EtOAc); IR (film) 2928, 2857, 1458, 1438, 1126, 722, 685, 497 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 65 °C)  $\delta$  5.49–5.35 (m, 3H), 5.20 (dt, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 5.23–5.13 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 12.1, 1.2 Hz, 1H), 3.35 (dt, *J* = 13.5, 11.5 Hz, 1H), 3.13 (ddt, *J* = 16.3, 12.1, 3.2 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 13.8, 11.8, 5.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 12.0, 3.7, 2.0 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 13.8, 4.3 Hz, 1H), 2.36 (dt, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.36–2.01 (m, 9H), 2.16 (dd, *J* = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 1.89–1.78 (m, 2H), 1.76–1.57 (m, 3H), 1.57–1.07 (m, 10H), 1.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.27 (dt, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 0.90 (ddt, *J* = 12.0, 9.5, 1.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 65 °C)  $\delta$  139.2 (C), 133.8 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 122.0 (CH), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 53.7 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH), 40.0 (CH), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (C), 37.4 (CH), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 409.3583, found 409.3585.

## A-5. Total Synthesis of Madangamine E

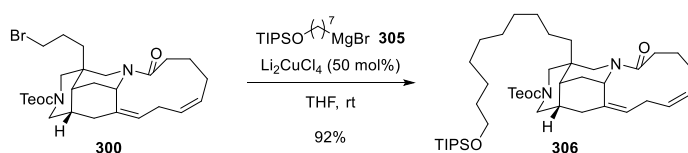


**Bromide (300):** Carbon tetrabromide (17.6 mg, 531  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **141** (17.3 mg, 35.4  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{PPh}_3$  (13.9 mg, 53.1  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 h, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:3) to give bromide **300** (17.4 mg, 89%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{22} +86.7$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2950, 2916, 1693, 1627, 1438, 1248, 858, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  5.65–5.50 (m, 1H), 5.48–5.33 (m, 1H), 5.33–5.15 (m, 1H), 5.14–4.94 (m, 1H), 4.30–4.10 (m, 3H), 4.08–3.95 (m, 1H), 3.94–3.80 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.33–3.25 (m, 1H), 3.12 (ddd,  $J = 14.6, 9.8, 9.2$  Hz, 1H), 2.96–2.78 (m, 2H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.64–2.40 (m, 3H), 2.36–1.64 (m, 10H), 1.59–1.34 (m, 4H), 1.02 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  173.4 (C), 156.7 (C), 136.8 (C), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 126.1 (CH), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 (C), 36.5 (CH), 34.9 (CH), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.23 ( $\text{CH}_2$ ), 34.17 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3\text{SiBr}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  551.2305, found 551.2304.

## Synthesis of Bromide 304

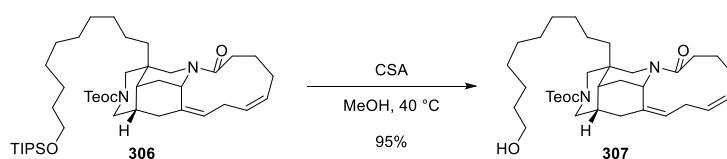


**((7-Bromoheptyl)oxy)triisopropylsilane (304):** *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridine (DMAP, 213 mg, 1.74 mmol) was added to a solution of alcohol **303** (3.40 g, 17.4 mmol), imidazole (3.55 g, 52.2 mmol), TIPSCl (4.1 mL, 19 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (87 mL) at room temperature. The solution was maintained at room temperature for 2 h, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 50 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane 1:19) to give bromide **304** (6.12 g, 100%): a colorless oil; IR (film) 2939, 2865, 1462, 1108, 883, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.67 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.86 (tt,  $J = 7.2, 6.9$  Hz, 2H), 1.54 (tt,  $J = 6.9, 6.9$  Hz, 2H), 1.44 (tt,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 2H), 1.40–1.30 (m, 4H), 1.15–1.00 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  63.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 12.2 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{OSiBr}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  351.1719, found 351.1705.



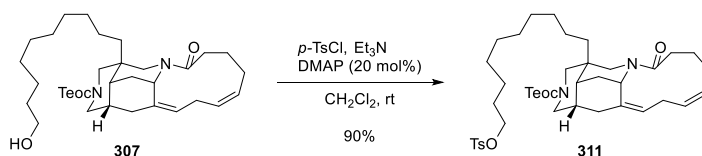
**TIPS ether (306)**: A 30 mL flask equipped with a rubber septa connected to a bubbler was charged with magnesium (turnings, 41.5 mg, 1.71 mmol) and THF. ((7-Bromoheptyl)oxy)triisopropylsilane **304** (333 mg, 948  $\mu\text{mol}$ ) was added to the mixture at room temperature over a period of 5 min. The resulting mixture was stirred vigorously for 1 h. The concentration of the resulting Grignard reagent **305** was determined as 0.26 M by titration with 1,10-phenanthroline method<sup>54</sup>.

A 20 mL flask was charged with copper (II) chloride (2.1 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) and LiCl (1.3 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ). The reagent was heated under reduced pressure until blue copper (II) chloride became orange. A solution of bromide **300** (17.4 mg, 31.5  $\mu\text{mol}$ ) and THF (3.2 mL) was added to the solids via cannula at room temperature. The solution of Grignard reagent **305** (0.26 M in THF, 910  $\mu\text{L}$ , 240  $\mu\text{mol}$ ) was then added to the resulting solution at room temperature. The solution was maintained for 30 min at room temperature, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:12) to give TIPS ether **306** (20.5 mg, 88%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{23} +85.8$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2927, 2863, 1698, 1633, 1462, 1438, 1249, 1105, 859, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  5.60–5.48 (m, 1H), 5.48–5.35 (m, 1H), 5.35–5.12 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 4.06–3.92 (m, 1H), 3.92–3.75 (m, 1H), 3.69 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (ddd,  $J$  = 13.6, 10.5, 9.2 Hz, 1H), 2.96–2.77 (m, 2H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.61 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 2.64–2.37 (m, 2H), 2.36–2.23 (m, 1H), 2.23–1.90 (m, 5H), 1.87–1.75 (m, 1H), 1.75–1.66 (m, 1H), 1.54 (tt,  $J$  = 6.9, 6.6 Hz, 2H), 1.50–1.14 (m, 18H), 1.12–1.05 (m, 21H), 1.02 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  173.5 (C), 156.8 (C), 137.2 (C), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 (C), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.0 (CH), 35.2 (CH), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.71 ( $\text{CH}_2$ ), 29.66 ( $\text{CH}_2$ ), 29.62 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 12.4 (CH), -1.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{79}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 743.5578, found 743.5580.



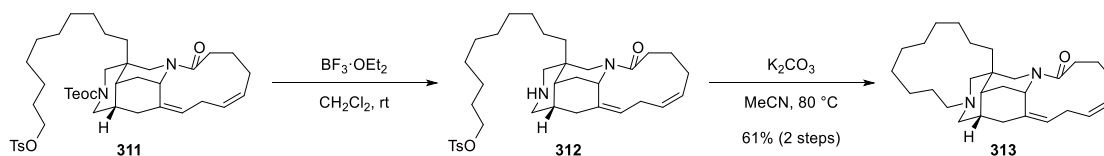
**Alcohol (307)**: 10-Camphorsulfonic acid (CSA, 17.6 mg, 75.9  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of TIPS ether **306** (28.2 mg, 37.9  $\mu\text{mol}$ ) and MeOH (1.3 mL) at room temperature. The solution was heated to

40 °C, maintained for 1 h at 40 °C, quenched with Et<sub>3</sub>N (21 μL, 150 μmol) at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:1) to give alcohol **307** (21.1 mg, 95%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +90.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3421, 2927, 2854, 1695, 1616, 1437, 1248, 859, 838, 760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  5.64–5.46 (m, 1H), 5.46–5.34 (m, 1H), 5.34–5.12 (m, 1H), 5.08–4.84 (m, 1H), 4.26–4.10 (m, 3H), 4.08–3.92 (m, 1H), 3.92–3.74 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (ddd, *J* = 13.5, 10.1, 9.7 Hz, 1H), 2.98–2.76 (m, 2H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.64–2.36 (m, 2H), 2.35–2.22 (m, 1H), 2.22–1.90 (m, 5H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 1H), 1.57 (tt, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 2H), 1.45–1.10 (m, 18H), 1.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  173.5 (C), 156.8 (C), 137.1 (C), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (C), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 35.1 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.52 (CH<sub>2</sub>), 29.52 (CH<sub>2</sub>), 29.46 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), -1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 587.4244, found 587.4244.



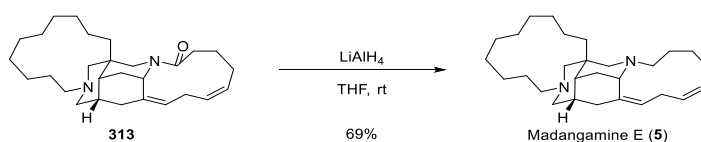
**Tosylate (311):** *p*-Toluenesulfonyl chloride (13.7 mg, 71.8 μmol) was added to a solution of alcohol **307** (21.1 mg, 35.9 μmol), Et<sub>3</sub>N (20 μL, 140 μmol), DMAP (0.9 mg, 7.2 μmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) at room temperature. The solution was maintained at room temperature for 15 h, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (3 mL). The resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 5 mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:12 to 1:1) to give tosylate **311** (23.9 mg, 90%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +84.9 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2927, 2856, 1693, 1612, 1441, 1358, 1249, 1176, 925, 838, 664 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.62–5.46 (m, 1H), 5.46–5.33 (m, 1H), 5.33–5.10 (m, 1H), 5.10–4.84 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 4.03 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.06–3.91 (m, 1H), 3.90–3.72 (m, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 13.8, 9.8, 9.2 Hz, 1H), 3.00–2.76 (m, 2H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.64–2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34–2.21 (m, 1H), 2.21–1.90 (m, 5H), 1.86–1.73 (m, 1H), 1.72–1.67 (m, 1H), 1.63 (tt, *J* = 6.9, 6.6 Hz, 2H), 1.45–1.10 (m, 18H), 1.01 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  173.5 (C), 156.8 (C), 144.6 (C), 137.2 (C), 134.0 (C), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 70.8 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (C), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 35.1 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 29.55 (CH<sub>2</sub>), 29.45 (CH<sub>2</sub>), 29.09 (CH<sub>2</sub>), 29.05 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), -1.3

(CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiS<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 741.4333, found 741.4329.



**Macrocyclic amine (313):** Boron trifluoride ethyl ether complex (10  $\mu\text{L}$ , 76  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of tosylate **311** (11.2 mg, 15.1  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) at room temperature. The solution was maintained for 30 min, quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (21  $\mu\text{L}$ , 150  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature. The solution was concentrated to give the corresponding amine **312**, which was immediately used in the next step without further purification.

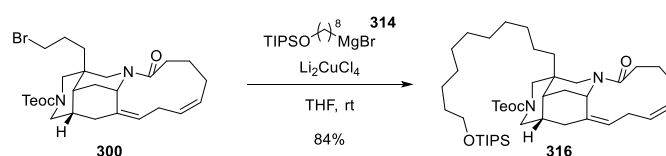
Potassium carbonate (10.4 mg, 75.5  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of the above amine **312** and MeCN (15 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to  $80^\circ\text{C}$ , maintained for 80 h at  $80^\circ\text{C}$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane 1:9 to 1:2) to give macrocyclic amine **313** (3.9 mg, 61% for 2 steps): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{27} -9.1$  (*c* 0.50,  $\text{EtOAc}$ ); IR (film) 2925, 2856, 1629, 1447, 678  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 1.4:1 mixture of rotamers)  $\delta$  5.87–5.79 (m, 5/12H), 5.44–5.17 (m, 3H), 4.74–4.67 (m, 7/12H), 4.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 7/12H), 3.40 (ddd,  $J = 14.9, 10.6, 10.0$  Hz, 5/12H), 3.23 (d,  $J = 14.0$  Hz, 7/12H), 3.16 (d,  $J = 13.5$  Hz, 5/12H), 3.13–3.02 (m, 5/12H), 2.81 (ddd,  $J = 14.6, 9.5, 8.9$  Hz, 7/12H), 2.69 (d,  $J = 13.5$  Hz, 5/12H), 2.72–2.61 (m, 7/12H), 2.50–1.10 (m, 36H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , mixture of two rotamers)  $\delta$  172.1 (C), 169.7 (C), 138.9 (C), 137.4 (C), 129.3 (CH), 129.0–127.0 (CH x3), 126.4 (CH), 124.8 (CH), 60.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.3 ( $\text{CH}_2$ ), 58.8 ( $\text{CH}_2$ ), 57.5 ( $\text{CH}_2$ ), 57.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.6 (CH), 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 (CH), 36.9 (C), 36.7 (C), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (CH), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 (CH), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 (CH), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (CH), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.14 ( $\text{CH}_2$ ), 27.08 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.04 ( $\text{CH}_2$ ), 24.97 ( $\text{CH}_2$ ), 24.87 ( $\text{CH}_2$ ), 24.65 ( $\text{CH}_2$ ), 24.56 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}^+$  (M+H)<sup>+</sup> 425.3532, found 425.3532.



**Madangamine E (5):** In a glove box,  $\text{LiAlH}_4$  (1.0 M in THF, 74  $\mu\text{L}$ , 74  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of macrocyclic amine **313** (6.3 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) and THF (1.5 mL) at room temperature. The reaction vessel was removed from the glove box, stirred at room temperature for 8 h, cooled to  $0^\circ\text{C}$ , and quenched with a few drops of distilled water. The resulting suspension was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and filtrated. The solid was

washed with Et<sub>2</sub>O (3 mL). The resulting filtrate was then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Et<sub>2</sub>O/hexane 1:19 to 1:5) to give madangamine E (**5**) (4.2 mg, 69%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> +90.9 (*c* 0.40, EtOAc); IR (film) 2925, 2853, 1458, 1445, 1350, 1129, 1116, 923, 862, 722 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.46 (td, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 5.41 (tdd, *J* = 10.9, 6.3, 1.4 Hz, 1H), 5.20 (dt, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J* = 13.5, 11.5 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.02 (ddt, *J* = 15.8, 12.6, 2.6 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 13.7, 11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.70–2.56 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.36 (dt, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.39–2.20 (m, 4H), 2.12 (ddd, *J* = 12.9, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 1.95–1.74 (m, 4H), 1.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.72–1.61 (m, 1H), 1.61–1.09 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  139.1 (C), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 122.1 (CH), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (C), 36.6 (CH), 36.5 (CH), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.11 (CH<sub>2</sub>), 25.09 (CH<sub>2</sub>), 24.81 (CH<sub>2</sub>), 24.76 (CH<sub>2</sub>), 24.2–23.4 (CH<sub>2</sub>, br), 22.8 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 411.3739, found 411.3743.

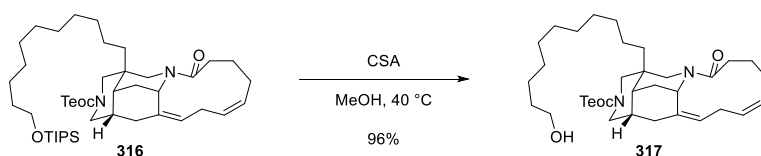
#### A-6. Total Synthesis of Madangamine D



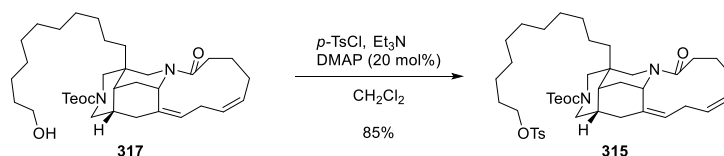
**TIPS ether (316):** A 30 mL flask equipped with a rubber septa connected to a bubbler was charged with magnesium (turnings, 60.0 mg, 2.47 mmol) and THF. ((8-bromooctyl)oxy)triisopropylsilane <sup>37</sup> (500 mg, 1.37 mmol) was added to the mixture at room temperature over a period of 5 min. The resulting mixture was stirred vigorously for 1 h. The concentration of the resulting Grignard reagent **314** was determined as 0.26 M by titration with 1,10-phenanthroline method <sup>54</sup>.

A 30 mL flask was charged with copper (II) chloride (49.2 mg, 364  $\mu$ mol) and LiCl (30.8 mg, 727  $\mu$ mol). The reagent was heated under reduced pressure until blue copper (II) chloride became orange. A solution of bromide **300** (40.1 mg, 72.7  $\mu$ mol) and THF (3.6 mL) was added to copper (II) chloride via cannula at room temperature. The solution of Grignard reagent **314** (0.26 M in THF, 840  $\mu$ L, 220  $\mu$ mol) was then added to the resulting solution at room temperature. The solution of the Grignard reagent was added until TLC analysis indicated the complete consumption of bromide **300** (total: 2.5 mL). The resulting solution was maintained for 30 min at room temperature, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (3 mL), and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:12) to give TIPS ether **316** (46.3 mg, 84%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sup>22</sup><sub>D</sub> +80.2 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2927, 2863, 1698, 1633, 1463, 1437, 1249, 1105, 859, 838, 680 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500

MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  5.60–5.48 (m, 1H), 5.46–5.34 (m, 1H), 5.32–5.12 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 4.08–3.91 (m, 1H), 3.90–3.75 (m, 1H), 3.68 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (ddd,  $J$  = 14.9, 10.0, 8.3 Hz, 1H), 2.93–2.76 (m, 2H), 2.75–2.37 (m, 3H), 2.60 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 2.36–1.90 (m, 6H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.74–1.65 (m, 1H), 1.57–1.50 (m, 2H), 1.45–1.15 (m, 20H), 1.12–1.04 (m, 21H), 1.02 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  173.5 (C), 156.9 (C), 137.2 (C), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (C), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH), 35.2 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 29.82 (CH<sub>2</sub>), 29.78 (CH<sub>2</sub>), 29.76 (CH<sub>2</sub>), 29.71 (CH<sub>2</sub>), 29.66 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 18.2–18.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH), –1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>44</sub>H<sub>81</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 757.5735, found 757.5732.

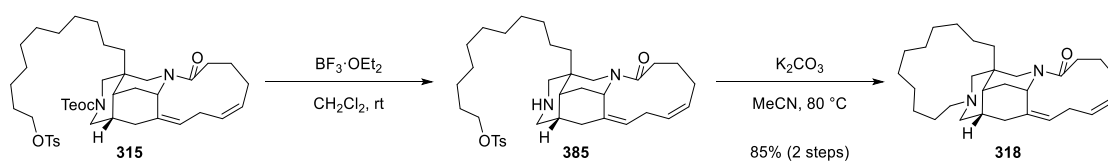


**Alcohol (317):** 10-Camphorsulfonic acid (CSA, 28.5 mg, 123  $\mu$ mol) was added to a solution of TIPS ether **316** (46.4 mg, 61.3  $\mu$ mol) and MeOH (2.0 mL) at room temperature. The solution was heated to 40 °C, maintained for 3 h at 40 °C, quenched with Et<sub>3</sub>N (40  $\mu$ L, 310  $\mu$ mol) at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:1) to give alcohol **317** (28.7 mg, 78%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +110 ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3423, 2926, 2854, 1695, 1613, 1438, 1248, 859, 838 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  5.60–5.48 (m, 1H), 5.46–5.34 (m, 1H), 5.34–5.12 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.26–4.10 (m, 3H), 4.07–3.91 (m, 1H), 3.90–3.75 (m, 1H), 3.63 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (ddd,  $J$  = 14.4, 10.0, 9.2 Hz, 1H), 2.93–2.76 (m, 2H), 2.75–2.37 (m, 3H), 2.60 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H), 2.34–1.90 (m, 6H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.74–1.66 (m, 1H), 1.57 (tt,  $J$  = 7.2, 6.9 Hz, 2H), 1.45–1.10 (m, 20H), 1.01 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C)  $\delta$  173.5 (C), 156.9 (C), 137.2 (C), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (C), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 35.2 (CH), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub> x2), 29.62 (CH<sub>2</sub>), 29.60 (CH<sub>2</sub>), 29.54 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), –1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 601.4401, found 601.4405.



**Tosylate (315):** *p*-Toluenesulfonyl chloride (19.1 mg, 100  $\mu$ mol) was added to a solution of alcohol **317** (30.1 mg, 50.1  $\mu$ mol), Et<sub>3</sub>N (28  $\mu$ L, 200  $\mu$ mol), DMAP (1.2 mg, 10.0  $\mu$ mol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at room

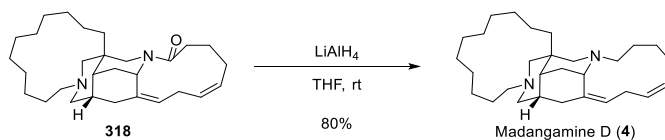
temperature. The solution was maintained at room temperature for 15 h, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:12 to 1:1) to give tosylate **315** (32.3 mg, 85%): a colorless oil;  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +84.4$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2926, 2854, 1694, 1629, 1437, 1361, 1248, 1176, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.60–5.48 (m, 1H), 5.48–5.34 (m, 1H), 5.34–5.14 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.27–4.10 (m, 3H), 4.04 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.08–3.91 (m, 1H), 3.91–3.75 (m, 1H), 3.12 (ddd,  $J = 13.5, 10.1, 9.5$  Hz, 1H), 2.94–2.76 (m, 2H), 2.76–2.38 (m, 3H), 2.60 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34–1.90 (m, 6H), 1.88–1.74 (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.64 (tt,  $J = 6.9, 6.6$  Hz, 2H), 1.45–1.10 (m, 20H), 1.02 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  173.5 (C), 156.8 (C), 144.6 (C), 137.1 (C), 134.0 (C), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.0 (CH x2), 125.6 (CH), 70.8 ( $\text{CH}_2$ ), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 (C), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.1 (CH), 35.2 (CH), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.63 ( $\text{CH}_2$ ), 29.59 ( $\text{CH}_2$ ), 29.50 ( $\text{CH}_2$ ), 29.11 ( $\text{CH}_2$ ), 29.10 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiS}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  755.4489, found 755.4461.



**Macrocyclic amine (318):** Boron trifluoride ethyl ether complex (22  $\mu\text{L}$ , 170  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of tosylate **315** (32.3 mg, 42.8  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.3 mL) at room temperature. The solution was maintained for 30 min, quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (24  $\mu\text{L}$ , 170  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature. The solution was concentrated to give the corresponding secondary amine **385**, which was immediately used in the next step without further purification.

Potassium carbonate (59.2 mg, 428  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of the above secondary amine **385** and  $\text{MeCN}$  (43 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , maintained for 72 h at  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane 1:9 to 1:2) to give macrocyclic amine **318** (15.9 mg, 85% for 2 steps): a colorless oil;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +55.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2926, 2856, 1630, 1446, 678  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 3.4:1 mixture of rotamers, signals of the major rotamer are reported)  $\delta$  5.45–5.16 (m, 3H), 4.77–4.68 (m, 1H), 4.57 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.02–2.80 (m, 2H), 2.61 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 2.64–2.52 (m, 1H), 2.45–2.33 (m, 2H), 2.32–2.14 (m, 4H), 2.12–1.81 (m, 4H), 1.77 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.66–1.56 (m, 2H), 1.52–0.95 (m, 20H), 0.87–0.78 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , mixture of two

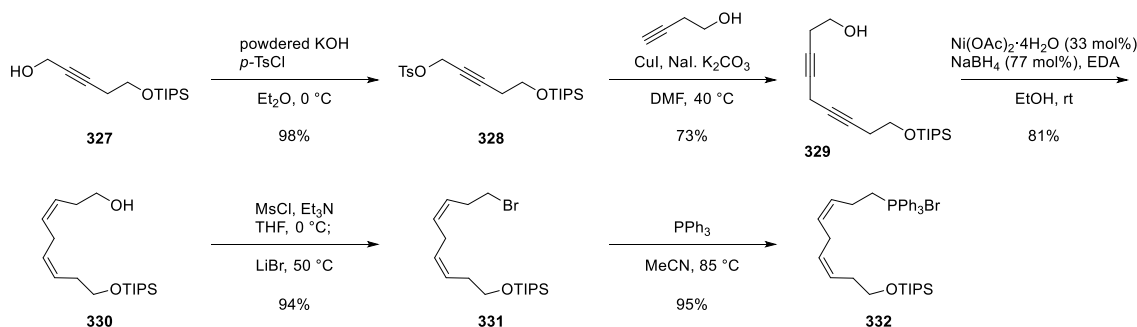
rotamers, signals of the major rotamer are reported)  $\delta$  172.4 (C), 139.0 (C), 129.2 (CH), 129.0–127.0 (CH), 124.4 (CH), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (C), 37.1 (CH), 35.9–35.7 (CH, CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 439.3688, found 439.3672.

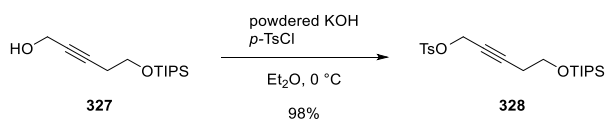


**Madangamine D (4):** In a glove box, LiAlH<sub>4</sub> (1.0 M in THF, 160  $\mu$ L, 160  $\mu$ mol) was added to a solution of macrocyclic amine **318** (14.3 mg, 32.6  $\mu$ mol) and THF (1.6 mL) at room temperature. The reaction vessel was removed from the glove box, stirred at room temperature for 8 h, cooled to 0  $^{\circ}$ C, and quenched with a few drops of distilled water. The resulting suspension was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtrated. The solid was washed with Et<sub>2</sub>O (3 mL). The resulting filtrate was then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Et<sub>2</sub>O/hexane 1:19 to 1:5) to give madangamine D (**4**) (11.1 mg, 80%): a colorless oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +96.3 (*c* 0.29, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 2925, 2855, 1460, 1443 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.47 (td, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.41 (tdd, *J* = 10.9, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 5.20 (dt, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J* = 13.5, 11.5 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.10 (ddt, *J* = 16.1, 12.6, 2.6 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 13.8, 12.1, 5.8 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 12.6, 8.6, 3.5 Hz, 1H), 2.72–2.59 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J* = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 2.37–2.21 (m, 6H), 2.20 (dd, *J* = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.50–1.10 (m, 22H), 1.01 (dt, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  139.2 (C), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 122.0 (CH), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 54.0 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 37.7 (CH), 37.5 (C), 36.8 (CH), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.14 (CH<sub>2</sub>), 26.05 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 425.3896, found 425.3883.

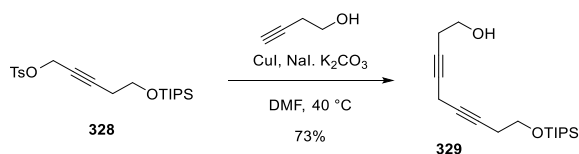
## A-7. Total Synthesis of Madangamine A

### Synthesis of phosphonium salt **332**

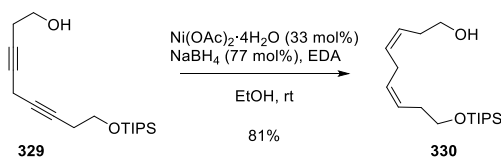




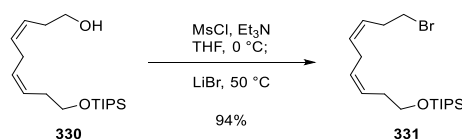
**Tosylate (328):** Powdered KOH (85wt%, 1.38 g, 20.9 mmol) was added to a solution of propargyl alcohol **327**<sup>39</sup> (1.07 g, 4.18 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (956 mg, 5.02 mmol) and Et<sub>2</sub>O (21 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane 1:19) to give tosylate **328** (1.68 g, 98%): a colorless oil; IR (film) 2943, 2866, 2241, 1371, 1189, 1178, 1110, 1098, 942, 664 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.68 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (tt, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 1.11–0.97 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.0 (C), 133.4 (C), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 87.6 (C), 73.0 (C), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 12.0 (CH); HRMS (ESI), calcd for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>SiS<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 411.2025, found 411.2022.



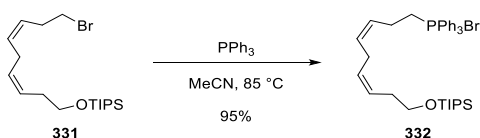
**1,4-Diyne (329):** Potassium carbonate (259 mg, 1.88 mmol) was added to a mixture of tosylate **328** (515 mg, 1.25 mmol), 3-butyn-1-ol (95 μL, 1.3 mmol), CuI (238 mg, 1.25 mmol), NaI (187 mg, 1.25 mmol) and DMF (6.3 mL) at room temperature. The mixture was heated to 40 °C, stirred for 12 h at this temperature, and quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The resulting mixture was filtrated through a pad of Celite®. After the organic layer was separated, the resulting aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:4) to give 1,4-diyne **329** (281 mg, 73%): a colorless oil; IR (film) 3372, 2942, 2866, 2216, 1462, 1106, 1056, 882, 681 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (tt, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 2H), 2.45 (tt, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 2H), 2.41 (tt, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 2H), 1.14–0.97 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 77.7 (C), 77.0 (C), 76.6 (C), 75.3 (C), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 23.24 (CH<sub>2</sub>), 23.15 (CH<sub>2</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH), 9.8 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 309.2250, found 309.2249.



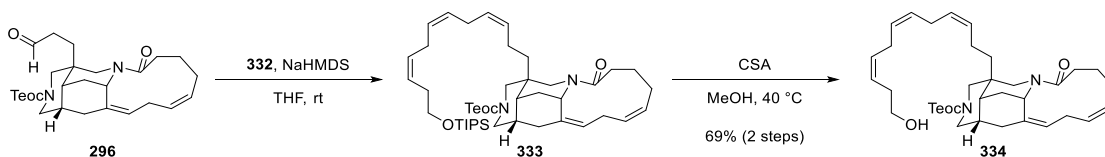
**1,4-Diene (330):** The flask was purged with hydrogen. Sodium borohydride (48.9 mg, 1.29 mmol) was added to a mixture of nickel (II) acetate tetrahydrate (134 mg, 538  $\mu\text{mol}$ ) and EtOH (8.5 mL) at room temperature. After stirring for 30 min at room temperature, ethylene diamine (420  $\mu\text{L}$ , 6.20 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred for additional 30 min. A solution of 1,4-diyne **329** (518 mg, 1.68 mmol) and EtOH (8.5 mL) was then added to the mixture. The resulting mixture was stirred under hydrogen for 1 h, and filtrated through a pad of Celite<sup>®</sup>. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:7) to give 1,4-diene **330** (423 mg, 81%): a colorless oil; IR (film) 3328, 2941, 2865, 1461, 1100, 1049, 881, 679, 657  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54 (dtt,  $J = 10.6, 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.49–5.36 (m, 3H), 3.69 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.66 (td,  $J = 6.3, 5.5$  Hz, 2H), 2.85 (dd,  $J = 6.6, 6.6$  Hz, 2H), 2.36 (td,  $J = 7.2, 6.3$  Hz, 2H), 2.33 (td,  $J = 6.9, 6.0$  Hz, 2H), 1.38 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 1.14–0.97 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.3 (CH), 129.4 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (CH), 63.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 313.2563, found 313.2563.



**Bromide (331):** Methanesulfonyl chloride (210  $\mu\text{L}$ , 2.7 mmol) was added to a solution of 1,4-diene **330** (423 mg, 1.35 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (380  $\mu\text{L}$ , 2.7 mmol) and THF (14 mL) at 0 °C. After the solution was maintained for 1 h at 0 °C, lithium bromide (1.17 g, 13.5 mmol) was added to the solution. The resulting mixture was then heated to 50 °C, maintained for 3 h at this temperature. The mixture was cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and extracted with hexane (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane 1:19) to give bromide **331** (475 mg, 94%): a colorless oil; IR (film) 2943, 2866, 1463, 1107, 882, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.52 (dtt,  $J = 10.6, 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.49–5.36 (m, 3H), 3.69 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.82 (ddd,  $J = 7.5, 6.6, 0.6$  Hz, 2H), 2.65 (tddt,  $J = 7.2, 7.2, 1.5, 0.6$  Hz, 2H), 2.33 (td,  $J = 7.2, 6.9$  Hz, 2H), 1.14–1.00 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  131.2 (CH), 129.0 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{OBrSi}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 375.1719, found 375.1723.



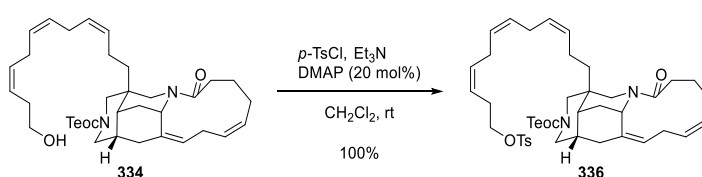
**Phosphonium salt (332):** Triphenylphosphine (3.32 g, 12.7 mmol) was added to a solution of bromide **331** (475 mg, 1.27 mmol) and MeCN (4.2 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to 85 °C, maintained for 15 h at 85 °C, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CHCl<sub>3</sub> 1:39 to 1:19) to give phosphonium salt **332** (770 mg, 95%): a colorless oil; IR (film) 3403, 2942, 2865, 1438, 1112, 883, 746, 723, 689 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93–7.84 (m, 6H), 7.82–7.76 (m, 3H), 7.74–7.67 (m, 6H), 5.64 (dtt, *J* = 10.6, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 5.40–5.33 (m, 2H), 5.24 (dtt, *J* = 10.9, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 4.04–3.95 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.52–2.43 (m, 2H), 2.15 (tdd, *J* = 6.9, 6.9, 1.5 Hz, 2H), 1.11–0.97 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.0 (d, *J* = 2.4 Hz, CH), 133.5 (d, *J* = 10.1 Hz, CH), 130.5 (d, *J* = 12.5 Hz, CH), 130.3 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (d, *J* = 14.3 Hz, CH), 117.9 (d, *J* = 85.3 Hz, C), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (d, *J* = 48.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 20.3 (d, *J* = 3.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 11.8 (CH); HRMS (ESI), calcd for C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>OSiP<sup>+</sup> (M–Br)<sup>+</sup> 557.3367, found 557.3369.



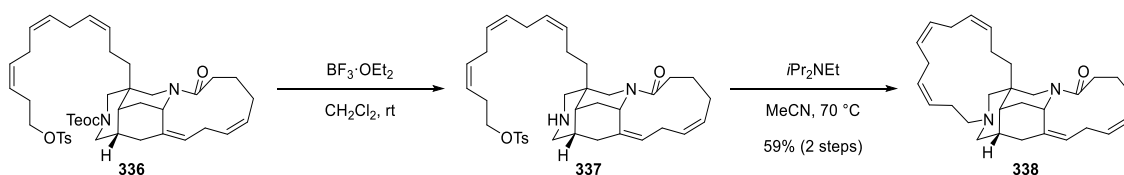
**Alcohol (334):** In a glove box, sodium hexamethyldisilazide (21.1 mg, 115 μmol) was added to a mixture of phosphonium salt **332** (75.4 mg, 118 μmol) and THF (1.0 mL) at room temperature. After stirring for 5 min, a solution of aldehyde **296** (12.7 mg, 26.1 μmol) and THF (2.0 mL) was added to the mixture of the ylide. The reaction vessel was then removed from the glove box, and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 mL), and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:5) to give pentaene **333**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

10-Camphorsulfonic acid (CSA, 10.6 mg, 45.8 μmol) was added to a solution of the above pentaene **333** and MeOH (1.1 mL) at room temperature. The solution was heated to 40 °C, maintained for 1 h at 40 °C, quenched with Et<sub>3</sub>N (13 μL, 92 μmol) at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:2) to give alcohol **334** (10.9 mg, 69% for 2 steps): a colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +109 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR (film) 3426, 2949, 2921, 1694, 1611, 1440, 1248, 1049, 858, 839 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60 °C) δ 5.60–5.48 (m, 2H), 5.46–5.20 (m, 7H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.36–4.12 (m, 3H), 4.10–3.80 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (ddd, *J* =

13.8, 10.3, 9.8 Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J = 6.3, 6.0$  Hz, 2H), 2.95–2.75 (m, 4H), 2.73–2.60 (m, 1H), 2.63 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.60–2.42 (m, 2H), 2.38 (dt,  $J = 6.9, 6.9$  Hz, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.22–1.90 (m, 7H), 1.86–1.74 (m, 1H), 1.74–1.65 (m, 1H), 1.62–1.47 (m, 2H), 1.45–1.36 (m, 1H), 1.30–1.16 (m, 1H), 1.02 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  173.6 (C), 156.8 (C), 137.0 (C), 130.9 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.38 (CH), 128.0 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 51.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 (C), 36.6 (CH), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (CH), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ), -1.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  609.4088, found 609.4081.

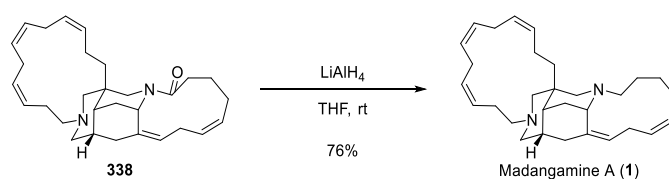


**Tosylate (336):** *p*-Toluenesulfonyl chloride (27.9 mg, 146  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **334** (44.5 mg, 73.1  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  (41  $\mu\text{L}$ , 290  $\mu\text{mol}$ ), DMAP (1.8 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) at room temperature. The solution was maintained at room temperature for 15 h, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 5 mL). The combined extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{EtOAc}$ /hexane 1:9 to 1:2) to give tosylate **336** (55.7 mg, 100%): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +86.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2951, 2921, 1693, 1627, 1439, 1361, 1248, 1176, 959, 913, 859, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.62–5.18 (m, 9H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.30–4.11 (m, 3H), 4.04 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.07–3.94 (m, 1H), 3.94–3.76 (m, 1H), 3.12 (ddd,  $J = 14.6, 9.8, 9.2$  Hz, 1H), 2.96–2.80 (m, 2H), 2.80–2.72 (m, 4H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.64 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.60–2.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.50–2.37 (m, 1H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.20–1.86 (m, 7H), 1.85–1.75 (m, 1H), 1.74–1.62 (m, 1H), 1.51–1.37 (m, 2H), 1.36–1.20 (m, 2H), 1.01 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$  173.4 (C), 156.8 (C), 144.8 (C), 137.0 (C), 134.0 (C), 131.9 (CH), 130.02 (CH), 129.95 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 125.8 (CH), 123.6 (CH), 69.7 ( $\text{CH}_2$ ), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 44.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 (C), 36.1 (CH), 36.1 (CH), 35.1 (CH), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.94 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ), -1.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  763.4176, found 763.4177.



**Macrocyclic amine (338):** Boron trifluoride ethyl ether complex (18  $\mu\text{L}$ , 140  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of tosylate **336** (21.4 mg, 28.0  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.8 mL) at room temperature. The solution was maintained for 30 min, and quenched with *N,N*-diisopropylethylamine (48  $\mu\text{L}$ , 280  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature. The solution was concentrated to give the corresponding amine **337**, which was immediately used in the next step without further purification.

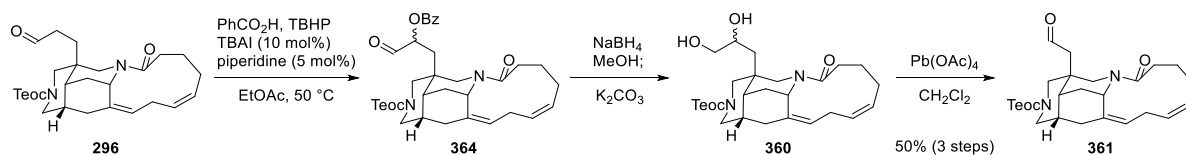
*N,N*-Diisopropylethylamine (24  $\mu\text{L}$ , 140  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of the above amine **337** and MeCN (28 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to 70  $^\circ\text{C}$ , maintained for 20 h at this temperature, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane 1:9 to 1:2) to give macrocyclic amine **338** (7.4 mg, 59% for 2 steps): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +80.3$  (*c* 1.00,  $\text{EtOAc}$ ); IR (film) 2918, 1627, 1446, 1417, 701  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.70–5.59 (m, 1H), 5.53–5.12 (m, 8H), 4.73 (brs, 1H), 4.70 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.20–2.78 (m, 6H), 2.74 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.70–2.54 (m, 1H), 2.54–1.84 (m, 13H), 1.91 (ddd,  $J = 13.2$ , 3.5, 3.5 Hz, 1H), 1.82–1.50 (m, 3H), 1.58 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 1.50–1.20 (m, 1H), 1.20–1.14 (m, 1H), 1.10 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 0.94–0.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  172.2 (C), 138.8 (C), 131.9 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.5–127.6 (CH x3), 127.2 (CH), 124.7 (CH), 60.8 ( $\text{CH}_2$ ), 58.7 ( $\text{CH}_2$ ), 58.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.0 (CH), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 (CH), 36.8 (C), 36.1 (CH), 35.8 (CH), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  447.3375, found 447.3375.



**Madangamine A (1):** In a glove box,  $\text{LiAlH}_4$  (1.0 M in THF, 160  $\mu\text{L}$ , 160  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of macrocyclic amine **338** (14.0 mg, 31.3  $\mu\text{mol}$ ) and THF (1.6 mL) at room temperature. The reaction vessel was removed from the glove box, stirred at room temperature for 6 h, cooled to 0  $^\circ\text{C}$ , and quenched with a few drops of distilled water. The resulting suspension was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and filtrated. The solid was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 mL). The resulting filtrate was then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane 1:19 to 1:5) to give madangamine A (**1**) (10.3 mg, 76%): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +142$  (*c* 0.500,  $\text{EtOAc}$ ); IR (film) 3005, 2912, 2873, 2853, 2792, 2758, 1459, 1440, 1128, 1091, 923, 917, 723, 675  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.58 (m, 1H), 5.45 (td,  $J = 10.9$ ,

4.3 Hz, 1H), 5.42–5.30 (m, 6H), 5.18 (dt,  $J = 11.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.72 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.36 (dt,  $J = 13.2, 11.2$  Hz, 1H), 3.19–3.05 (m, 2H), 3.13 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.08 (t,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 2.84 (ddd,  $J = 13.8, 11.8, 5.8$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 10.9, 0.9$  Hz, 1H), 2.70–2.20 (m, 5H), 2.66 (brt,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.54 (ddd,  $J = 10.3, 3.2, 3.2$  Hz, 1H), 2.48 (dt,  $J = 11.8, 5.2$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 12.4, 4.6, 3.2$  Hz, 1H), 2.32 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 2.24 (dd,  $J = 16.3, 7.7$  Hz, 1H), 2.15 (ddd,  $J = 11.8, 5.5, 3.7$  Hz, 1H), 2.11 (dd,  $J = 10.6, 3.2$  Hz, 1H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.89–1.77 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.38 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 1.29 (ddd,  $J = 12.4, 3.2, 2.6$  Hz, 1H), 1.26–1.13 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 1.01 (dddd,  $J = 10.3, 7.5, 2.0, 1.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  139.4 (C), 132.9 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.7–127.6 (CH x2), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 121.9 (CH), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2$ ), 57.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (CH), 39.1 (CH), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 (CH), 37.0 (C), 36.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9–22.9 ( $\text{CH}_2$ , br), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  433.3583, found 433.3582.

### A-8. Total Synthesis of Madanagmine B

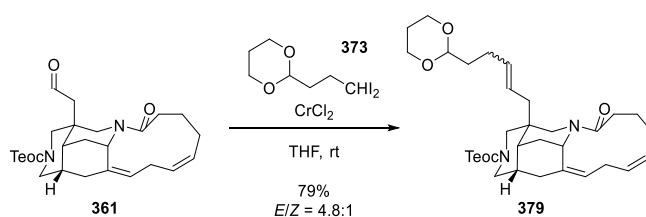


**Aldehyde (361):** *tert*-Butyl hydroperoxide (5.5 M in decane, 120  $\mu\text{L}$ , 640  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of aldehyde **296** (61.9 mg, 127  $\mu\text{mol}$ ), benzoic acid (17.1 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ), TBAI (4.7 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ), piperidine (1.0 M in EtOAc, 6  $\mu\text{L}$ , 6  $\mu\text{mol}$ ) and EtOAc (13 mL). The solution was heated to 50 °C, and maintained for 16 h at this temperature. This solution was cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL), and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give the corresponding benzoyloxy aldehyde **364**, which was immediately used in the next step without further purification.

Sodium tetrahydroborate (24.0 mg, 635  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of the above benzoyloxy aldehyde **364** and MeOH (2.5 mL) at room temperature. After maintaining for 1 h, potassium carbonate (87.8 mg, 635  $\mu\text{mol}$ ) was added to the solution. The resulting mixture was stirred for 2 h, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL), and extracted with EtOAc (2x 2 mL). The combined organic extracts were washed with brine (2 mL), and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to give the corresponding diol **360**, which was immediately used in the next step without further purification.

Lead tetraacetate (84.5 mg, 191  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of the above diol **360** and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) at room temperature. The resulting solution was maintained for 20 min, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to EtOAc) to give aldehyde **361** (30.2 mg, 50% for 3 steps): a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +122$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2952, 2923, 1693,

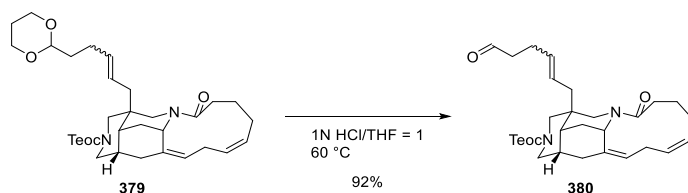
1627, 1440, 1249, 859, 839  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9.82–9.79 (m, 1H), 5.70–5.50 (m, 1H), 5.50–5.34 (m, 1H), 5.34–5.18 (m, 1H), 5.16–4.96 (m, 1H), 4.40–4.27 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 2H), 4.06 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.10–3.95 (m, 1H), 3.11 (ddd,  $J = 14.9, 10.1, 9.8$  Hz, 1H), 3.06–2.95 (m, 1H), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.87 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.64–2.40 (m, 2H), 2.45 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 2.35 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 2.38–2.25 (m, 1H), 2.25–1.95 (m, 6H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.52–1.45 (m, 1H), 1.02 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.5 (CH), 173.7 (C), 156.6 (C), 135.8 (C), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 (CH), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 (C), 35.7 (CH), 34.5 (CH), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{CH}_2$ ), -1.3 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  473.2836, found 473.2842.



**Acetal (369):** Preparation of *gem*-diiodoalkane **373**: Hydrazine monohydrate (1.0 mL, 21 mmol) was added to a solution of 3-(1,3-dioxan-2-yl)propanal **372**<sup>50</sup> (596 mg, 4.13 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (21 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature, and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solution was concentrated to give (3-(1,3-dioxan-2-yl)propylidene)hydrazine, which was immediately used in the next step without further purification. Iodine (3.67 g, 14.5 mmol) was divided into three portions, and added to a solution of (3-(1,3-dioxan-2-yl)propylidene)hydrazine,  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.2 mL, 8.3 mmol), and  $\text{Et}_2\text{O}$  (21 mL) every 15 min at room temperature. The resulting mixture was stirred for 30 min, quenched with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (5 mL), and extracted with  $\text{EtOAc}$  (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel ( $\text{EtOAc}$ /hexane 1:19 to 1:14) to give crude *gem*-diiodoalkane **373** (427 mg), which was immediately used in the next reaction without further purification.

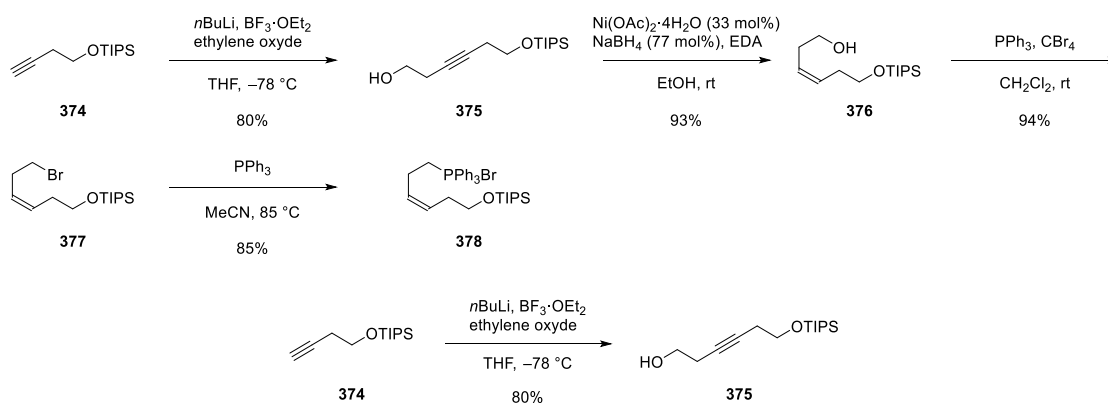
In a glove box, chromium(II) chloride (75.2 mg, 612  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of aldehyde **361** (19.3 mg, 40.8  $\mu\text{mol}$ ), the above *gem*-diiodoalkane **373** (245 mg) and THF (4.1 mL) at room temperature. The reaction vessel was then removed from the glove box, and stirred at room temperature for 17 h. The mixture was quenched with brine (3 mL), and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x 3 mL). The combined organic extracts were washed with brine (3 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{EtOAc}$ /hexane 1:9 to 1:1) to give acetal **379** (18.9 mg, 79%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +102$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2952, 2923, 2853, 1694, 1630, 1436, 1247, 1143, 1085, 859, 839  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 50  $^\circ\text{C}$ , a 4.8:1 inseparable mixture of two

diastereomers)  $\delta$  5.65–5.39 (m, 3H), 5.38–5.28 (m, 1H), 5.27–5.19 (m, 1H), 5.18–4.95 (m, 1H), 4.55 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 2H/29H), 4.50 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 5/29H), 4.25–4.07 (m, 1H), 4.17 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.01 (dd,  $J$  = 11.5, 4.6 Hz, 2H), 3.96 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.90–3.69 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 12.1, 11.5 Hz, 2H), 3.40–3.05 (m, 1H), 3.01–2.83 (m, 2H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.72–2.58 (m, 1H), 2.56–2.36 (m, 2H), 2.34–2.00 (m, 7H), 2.00–1.68 (m, 7H), 1.64–1.52 (m, 2H), 1.50–1.37 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , an inseparable mixture of two diastereomers, signals of the major diastereomer are reported)  $\delta$  173.4 (C), 156.9 (C), 138.4 (C), 135.0 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 126.0 (CH), 125.8 (CH), 102.2 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 37.7 (C), 36.6 (CH), 35.9 (CH), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), –1.2 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 585.3724, found 585.3722.

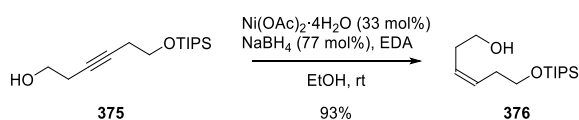


**Aldehyde (380):** Hydrochloric acid (1 M, 3.3 mL) was added to a solution of acetal **379** (18.9 mg, 32.3  $\mu\text{mol}$ ) and THF (3.3 mL). The mixture was heated to 60 °C, maintained for 2 h at 60 °C, quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) at 0 °C, and extracted with EtOAc (2x 3 mL). The combined organic extracts were washed with brine (3 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:6 to 1:1) to give aldehyde **380** (15.7 mg, 92%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{28} +125$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2950, 2910, 1692, 1627, 1438, 1247, 859, 839  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60 °C, an inseparable mixture of two diastereomers, signals of the major diastereomer are reported)  $\delta$  9.75 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 5.62–5.52 (m, 1H), 5.52–5.34 (m, 3H), 5.32–5.16 (m, 1H), 5.10–4.90 (m, 1H), 4.25–4.12 (m, 3H), 4.05–3.90 (m, 1H), 3.90–3.70 (m, 1H), 3.12 (ddd,  $J$  = 13.5, 10.3, 9.5 Hz, 1H), 3.00–2.76 (m, 2H), 2.76–2.65 (m, 1H), 2.58 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 2.63–2.40 (m, 4H), 2.39–2.30 (m, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.21–1.94 (m, 7H), 1.91 (dd,  $J$  = 14.3, 5.7 Hz, 1H), 1.86–1.73 (m, 1H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.40 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 1.01 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , an inseparable mixture of two diastereomers, signals of the major diastereomer are reported)  $\delta$  202.1 (CH), 173.5 (C), 156.9 (C), 136.5 (C), 132.9 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 64.0 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (C), 35.8 (CH), 34.7 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), –1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 549.3125, found 549.3126.

## Synthesis of phosphonium salt **378**

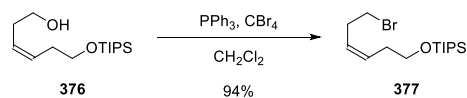


**Homopropargylic alcohol (375):** *n*-Butyllithium (1.55 M in hexane, 2.4 mL, 3.70 mmol) was added to a solution of alkyne **374**<sup>51</sup> (754 mg, 3.32 mmol) and THF (11 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After maintaining for 10 min, boron trifluoride diethylether complex (500  $\mu\text{L}$ , 3.98 mmol) was added to the solution at the same temperature. After maintaining for 10 min, ethylene oxide (1.2 M, 3.3 mL, 4.0 mmol) was added to the solution at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was maintained at this temperature for 30 min, quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:14 to 1:9) to give homopropargylic alcohol **375** (720 mg, 80%): a colorless oil; IR (film) 3354, 2943, 2867, 1464, 1385, 1111, 1055, 883, 683  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.67 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.45–2.39 (m, 4H), 1.80 (brs, 1H), 1.14–1.01 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79.5 (C), 77.8 (C), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 12.0 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NaSi}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 293.1913, found 293.1902.

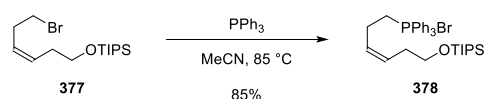


**Homoallylic alcohol (376):** The flask was purged with hydrogen. Sodium borohydride (77.2 mg, 2.04 mmol) was added to a mixture of nickel (II) acetate tetrahydrate (211 mg, 848  $\mu\text{mol}$ ) and EtOH (6.5 mL) at room temperature. After stirring for 30 min at room temperature, ethylene diamine (660  $\mu\text{L}$ , 9.80 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred for additional 30 min. A solution of homopropargylic alcohol **375** (717 mg, 2.65 mmol) and EtOH (6.5 mL) was then added to the mixture. The resulting mixture was stirred under hydrogen for 1.5 h, and filtrated through a pad of Celite<sup>®</sup>. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:9) to give homoallylic alcohol **376** (672 mg, 93%): a colorless oil; IR (film) 3346, 2944, 2867, 1464, 1103, 1068, 1057, 883, 682  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.60 (dtt,  $J = 11.2, 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.49 (dtt,  $J = 11.2, 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.72 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.64 (td,  $J = 6.0, 5.7$  Hz, 2H), 2.38–2.23 (m, 4H), 1.74 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 1.14–1.01

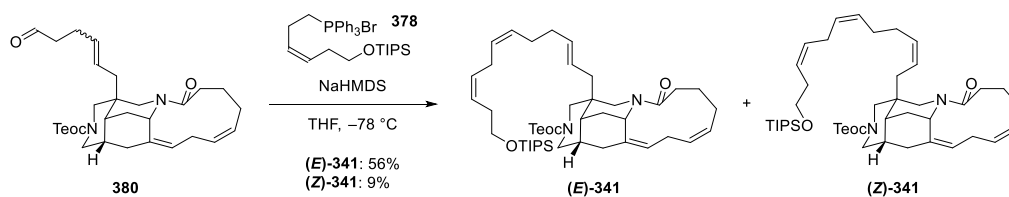
(m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.6 (CH), 127.3 (CH), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NaSi}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  295.2069, found 295.2055.



**Bromide (377):** Carbon tetrabromide (1.21 g, 3.66 mmol) was added to a solution of alcohol **376** (665 mg, 2.44 mmol),  $\text{PPh}_3$  (960 mg, 3.66 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1.5 h, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane 1:19) to give bromide **377** (766 mg, 94%): a colorless oil; IR (film) 2943, 2866, 1463, 1106, 883, 681  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.59 (dtt,  $J = 10.9, 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.46 (dtt,  $J = 10.9, 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 3.70 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.64 (tdtd,  $J = 7.5, 7.2, 1.5, 0.6$  Hz, 2H), 2.31 (dtdt,  $J = 7.5, 6.9, 1.5, 0.6$  Hz, 2H), 1.13–1.01 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.4 (CH), 127.7 (CH), 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{ONaSiBr}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  357.1225, found 357.1232.

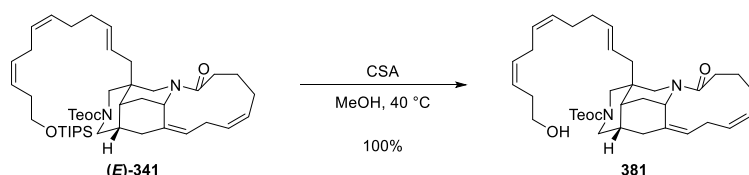


**Phosphonium salt (378):** Triphenylphosphine (5.99 g, 22.8 mmol) was added to a solution of bromide **377** (766 mg, 2.28 mmol) and MeCN (7.6 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to 85  $^{\circ}\text{C}$ , maintained for 19 h at this temperature, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3$  to MeOH/ $\text{CHCl}_3$  1:19) to give phosphonium salt **378** (1.16 g, 85%): a colorless oil; IR (film) 3406, 2942, 2865, 1438, 1112, 747, 689  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88–7.76 (m, 9H), 7.73–7.66 (m, 6H), 5.68 (dtt,  $J = 10.6, 7.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.47–5.39 (m, 1H), 3.91–3.82 (m, 2H), 3.57 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.50–2.40 (m, 2H), 2.04 (dtd,  $J = 7.2, 6.9, 1.5$  Hz, 2H), 1.04–0.93 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.2 (d,  $J = 2.4$  Hz, CH), 133.7 (d,  $J = 9.5$  Hz, CH), 130.6 (d,  $J = 12.5$  Hz, CH), 128.9 (CH), 127.7 (d,  $J = 14.9$  Hz, CH), 118.1 (d,  $J = 85.3$  Hz, C), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 (d,  $J = 48.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 20.5 (d,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 11.9 (CH); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{OSiP}^+$  ( $\text{M}-\text{Br}$ ) $^+$  517.3056, found 517.3055.

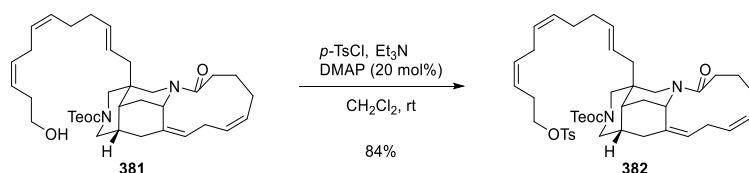


**Skipped diene ((E)-341):** In a glove box, sodium hexamethyldisilazide (73.3 mg, 400  $\mu\text{mol}$ ) was added to a mixture of phosphonium salt **378** (242 mg, 405  $\mu\text{mol}$ ) and THF (3.0 mL) at room temperature. The

reaction vessel was then removed from the glove box, and cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The solution of aldehyde **380** (15.6 mg, 29.6  $\mu\text{mol}$ ) and THF (3.0 mL) was added to the mixture of the ylide at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 15 min, then allowed to warm to room temperature, and stirred for 30 min. The mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL), and extracted with hexane (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19 to 1:12) to give a mixture of **E-341** and **Z-341** (18.1 mg). Two diastereomers were then separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250x20 mm, UV 210 nm, hexane/Et<sub>2</sub>O 1:1, 10 mL/min, **E-341**:  $T_R = 18.6$  min, **Z-341**:  $T_R = 16.9$  min) to afford skipped dienes **E-341** (12.7 mg, 56%) and **Z-341** (2.0 mg, 8.8%). **E-341**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +105$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2922, 2863, 1698, 1637, 1464, 1437, 1249, 1108, 1091, 860, 838, 677  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  5.60–5.49 (m, 1H), 5.48–5.32 (m, 7H), 5.32–5.20 (m, 1H), 5.10–4.95 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 4.06–3.90 (m, 1H), 3.85–3.73 (m, 1H), 3.71 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.12 (ddd,  $J = 14.6, 9.2, 8.3$  Hz, 1H), 2.95–2.76 (m, 2H), 2.79 (dd,  $J = 5.5, 5.4$  Hz, 2H), 2.75–2.66 (m, 1H), 2.62 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 2.59–2.38 (m, 2H), 2.33 (dt,  $J = 6.6, 6.6$  Hz, 2H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.22–1.90 (m, 12H), 1.88–1.76 (m, 1H), 1.75–1.69 (m, 1H), 1.43–1.33 (m, 1H), 1.15–1.04 (m, 21H), 1.01 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6 (C), 156.9 (C), 136.6 (C), 134.6 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 124.7 (CH), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 (CH), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (C), 35.3 (CH), 34.8 (CH), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 12.1 (CH),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 765.5422, found 765.5427. **Z-341**: a colorless oil;  $[\alpha]_D^{29} +89.4$  ( $c$  0.200,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2924, 2864, 1698, 1635, 1463, 1437, 1249, 1107, 860, 838, 686  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  5.60–5.33 (m, 8H), 5.32–5.20 (m, 1H), 5.10–4.96 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.88–3.75 (m, 1H), 3.71 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.13 (ddd,  $J = 15.5, 9.8, 8.6$  Hz, 1H), 2.98–2.78 (m, 2H), 2.80 (dd,  $J = 5.4, 5.2$  Hz, 2H), 2.77–2.66 (m, 1H), 2.63 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.60–2.40 (m, 2H), 2.33 (td,  $J = 6.9, 6.3$  Hz, 2H), 2.35–2.22 (m, 1H), 2.22–1.95 (m, 12H), 1.88–1.72 (m, 2H), 1.45–1.40 (m, 1H), 1.14–1.05 (m, 21H), 1.02 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 0.06 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7 (C), 156.9 (C), 136.7 (C), 132.8 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 124.0 (CH), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 (CH), 45.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (C), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2–34.6 (CH x2), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_2$ ), 12.2 (CH),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 765.5422, found 765.5426.

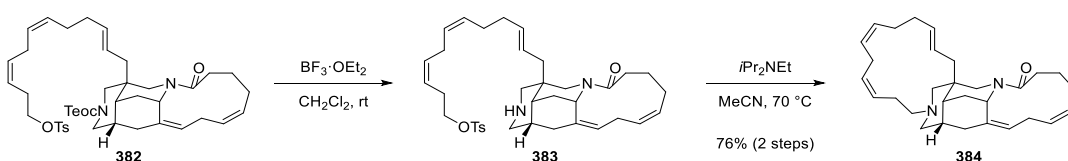


**Alcohol (381):** 10-Camphorsulfonic acid (CSA, 11.0 mg, 47.6  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of skipped dienes **E-341** (18.2 mg, 23.8  $\mu\text{mol}$ ) and MeOH (1.2 mL) at room temperature. The solution was heated to 40  $^{\circ}\text{C}$ , maintained for 2 h at 40  $^{\circ}\text{C}$ , quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$  (17  $\mu\text{L}$ , 120  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:1) to give alcohol **381** (14.5 mg, 100%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +124$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 3423, 2949, 2921, 1695, 1612, 1437, 1248, 1052, 860, 839  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  5.60–5.32 (m, 8H), 5.32–5.20 (m, 1H), 5.10–4.92 (m, 1H), 4.26–4.10 (m, 3H), 4.04–3.90 (m, 1H), 3.88–3.70 (m, 1H), 3.64 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.12 (ddd,  $J = 13.8, 9.8, 8.3$  Hz, 1H), 2.95–2.77 (m, 2H), 2.82 (dd,  $J = 6.3, 5.7$  Hz, 2H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.59 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.63–2.40 (m, 2H), 2.36 (td,  $J = 6.9, 6.6$  Hz, 2H), 2.32–2.23 (m, 1H), 2.22–1.94 (m, 11H), 1.90 (dd,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.74–1.66 (m, 1H), 1.45–1.30 (m, 1H), 1.01 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 0.05 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7 (C), 156.9 (C), 136.6 (C), 134.7 (CH), 131.0 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (CH), 125.6 (CH), 124.6 (CH), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 50.8 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.0 (CH), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (C), 35.9 (CH), 34.8 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ),  $-1.3$  ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  609.4088, found 609.4086.



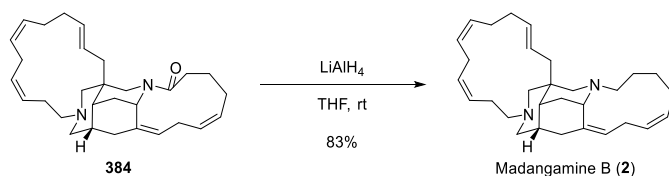
**Tosylate (382):** *p*-Toluenesulfonyl chloride (9.1 mg, 48  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of alcohol **381** (14.5 mg, 23.8  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  (13  $\mu\text{L}$ , 95.0  $\mu\text{mol}$ ), DMAP (0.6 mg, 5  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) at room temperature. The solution was maintained at room temperature for 19 h, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.0 mL). The resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 3 mL). The combined extracts were washed with brine (3 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:12 to 1:1) to give tosylate **382** (15.3 mg, 84%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +96.7$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film) 2950, 2919, 1693, 1629, 1437, 1361, 1248, 1176, 967, 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 60  $^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.60–5.50 (m, 1H), 5.50–5.20 (m, 8H), 5.10–4.95 (m, 1H), 4.25–4.10 (m, 3H), 4.04 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.02–3.90 (m, 1H), 3.85–3.70 (m, 1H), 3.13 (ddd,  $J = 14.0, 9.8, 9.2$  Hz, 1H), 2.95–2.77 (m, 2H), 2.72 (dd,  $J =$

7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.61 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.65–2.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (dt,  $J = 7.5, 6.9$  Hz, 2H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.22–1.90 (m, 11H), 1.95 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1H), 1.88–1.75 (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.44–1.36 (m, 1H), 1.01 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 0.05 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6 (C), 156.9 (C), 144.8 (C), 136.6 (C), 134.4 (CH), 133.3 (C), 132.0 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 128.2–127.9 (CH x2), 127.5 (CH), 126.2 (CH), 124.8 (CH), 123.2 (CH), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (C), 35.4 (CH), 34.8 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.2–25.9 (CH<sub>2</sub> x2), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), –1.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiS}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 763.4176, found 763.4184.



**Macrocyclic amine (384):** Boron trifluoride ethyl ether complex (13  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of tosylate **382** (15.3 mg, 20.0  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at room temperature. The solution was maintained for 30 min, and quenched with *N,N*-diisopropylethylamine (34  $\mu\text{L}$ , 200  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature. The solution was concentrated to give the corresponding secondary amine **383**, which was immediately used in the next step without further purification.

*N,N*-Diisopropylethylamine (17  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) was added to a solution of the above secondary amine **383** and MeCN (20 mL) at room temperature. The resulting solution was heated to 70  $^\circ\text{C}$ , maintained for 18 h at this temperature, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane 1:9 to 1:1) to give macrocyclic amine **384** (6.8 mg, 76% for 2 steps): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{25} +115$  ( $c$  0.680, EtOAc); IR (film) 2917, 1628, 1446  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 2.3:1 mixture of rotamers, signals of the major rotamer are reported)  $\delta$  5.72–5.60 (m, 1H), 5.56–5.04 (m, 8H), 4.75–4.68 (m, 1H), 4.62 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.18 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 17.2, 12.3$  Hz, 1H), 2.96–2.84 (m, 2H), 2.60 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 2.63–2.47 (m, 2H), 2.42 (dd,  $J = 12.1, 6.1$  Hz, 1H), 2.45–1.74 (m, 17H), 1.72–1.63 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 1H), 1.41 (dd,  $J = 12.1, 9.2$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.20–1.14 (m, 1H), 1.14–1.07 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  172.0 (C), 138.7 (C), 134.0 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.8–127.4 (CH x4), 124.9 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH), 36.9 (C), 36.1 (CH), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 447.3375, found 447.3372.



**Madangamine B (2):** In a glove box, LiAlH<sub>4</sub> (1.0 M in THF, 76  $\mu$ L, 76.0  $\mu$ mol) was added to a solution of macrocyclic amine **384** (6.8 mg, 15.2  $\mu$ mol) and THF (1.5 mL) at room temperature. The reaction vessel was removed from the glove box, stirred at room temperature for 6 h, cooled to 0  $^{\circ}$ C, and quenched with a few drops of distilled water. The resulting suspension was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtrated. The solid was washed with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The resulting filtrate was then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Et<sub>2</sub>O/hexane 1:19 to 1:5) to give madangamine B (**2**) (5.5 mg, 83%): a colorless oil;  $[\alpha]_D^{26} +146$  (*c* 0.0670, EtOAc); IR (film) 2927, 2875, 2853, 1459, 1439, 1127, 973, 723, 498  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.53–5.36 (m, 7H), 5.25–5.17 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.35 (dt, *J* = 13.2, 11.2 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.12 (dddd, *J* = 16.3, 12.0, 3.2, 2.9 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 12.4, 7.5 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 16.4, 8.9, 8.6 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 13.8, 12.1, 5.8 Hz, 1H), 2.71 (td, *J* = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 2.59–2.51 (m, 2H), 2.51–2.46 (m, 2H), 2.43–2.30 (m, 2H), 2.39 (dt, *J* = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 2.34 (brd, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.26 (dd, *J* = 16.3, 8.3 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 12.0, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 2.20–2.09 (m, 2H), 2.11 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 2.01–1.91 (m, 3H), 1.91–1.79 (m, 2H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.63 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.30 (dt, *J* = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 1.26–1.15 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  139.2 (C), 133.1 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4–127.7 (CH), 122.1 (CH), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 57.7 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 38.42 (CH), 38.39 (CH<sub>2</sub>), 37.14 (C), 37.11 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1–23.5 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI), calcd for C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 433.3583, found 433.3588.

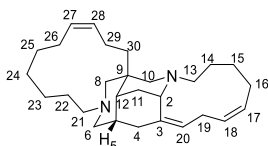
## **B. Evaluation of antiproliferative activity of Madangamine Alkaloids**

**Cell culture:** Human cell lines, lung adenocarcinoma A549, melanoma CHL-1 and SK-MEL-28, colon carcinoma HCT116, cervix adenocarcinoma HeLa, fibrosarcoma HT1080, breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB-23, bladder carcinoma T24, and pancreatic carcinoma Panc-1, were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) including with 10% (v/v) fetal bovine serum, 100 units/mL penicillin G, 100 mg/L kanamycin, 315 mg/L L-glutamine, and 2.5 g/L NaHCO<sub>3</sub> at 37°C in 5% CO<sub>2</sub>. Another human cell lines, pancreatic carcinoma, prostate adenocarcinoma PC-3, and acute monocytic leukemia THP1, were cultured in Roswell park memorial institute 1640 medium (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) including with 10% (v/v) fetal bovine serum, 105 units/mL penicillin G, 105 mg/L kanamycin, 600 mg/L L-glutamine, and 2.5 g/L NaHCO<sub>3</sub> at 37°C in 5% CO<sub>2</sub>.

**Evaluation of antiproliferative activity against human cancer cells by MTT assay:** The human cancer cells were seeded in a 96-well plate (Corning Inc.) at  $1.0 \times 10^4$  cells/well and incubated for 24 h at 37°C in 5% CO<sub>2</sub>. The medium was replaced with 200 µL of fresh medium, and 1 µL of various concentrations of each compound in MeOH solution was added, respectively. After 48 h, 20 µL of 5 mg/mL thiazolyl blue tetrazolium bromide (Merck) was added and incubated for 4 h at 37°C in 5% CO<sub>2</sub>. Next, the medium was removed, and the precipitation was dissolved by 150 µL of DMSO. The amounts of these products were determined by measuring absorbance at 570 nm using a microplate reader (infinite M200 PRO, Tecan Group Ltd.)<sup>55,56</sup>.

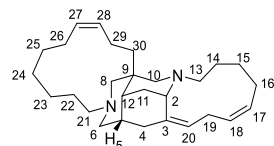
### C. Comparison of Spectral Data of Madangamine Alkaloids

#### Comparison of $^1\text{H}$ NMR of madangamine C



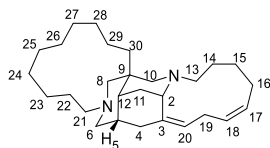
	<b>our synthetic sample</b>	<b>natural sample</b>
Proton	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , 65 °C)	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , 65 °C)
28, 18, 17	5.49–5.35 (m, 3H)	5.44 (1H), 5.43 (1H), 5.39 (1H)
20	5.20 (dt, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 1H)	5.19 (dt, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1H)
27	5.23–5.13 (m, 1H)	5.16 (m, 1H)
2	3.72 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H)	3.70 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H)
10ax	3.42 (dd, $J = 12.1, 1.2$ Hz, 1H)	3.40 (dd, $J = 11.9, 1.6$ Hz, 1H)
19a	3.35 (dt, $J = 13.5, 11.5$ Hz, 1H)	3.33 (dt, $J = 13.4, 11.1$ Hz, 1H)
4ax	3.13 (ddt, $J = 16.3, 12.1, 3.2$ Hz, 1H)	3.11 (ddt, $J = 16.4, 11.7, 3.2$ Hz, 1H)
13a	2.83 (ddd, $J = 13.8, 11.8, 5.2$ Hz, 1H)	2.82 (ddd, $J = 13.8, 11.7, 5.4$ Hz, 1H)
8eq	2.74 (dd, $J = 12.1, 1.7$ Hz, 1H)	2.73 (dd, $J = 11.8, 1.8$ Hz, 1H)
30a	2.73 (ddd, $J = 12.0, 3.7, 2.0$ Hz, 1H)	2.70 (ddd, $J = 12.0, 3.7, 2.0$ Hz, 1H)
10eq	2.68 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H)	2.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H)
13b	2.60 (td, $J = 13.8, 4.3$ Hz, 1H)	2.59 (td, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 1H)
11a	2.36 (dt, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H)	2.34 (dt, $J = 12.5, 3.4$ Hz, 1H)
6eq	2.33 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H)	2.32 (brd, $J = 10.7$ Hz, 1H)
19b, 21a, 29a 16a, 4eq, 26a 21b, 29b, 26b	2.36–2.01 (m, 9H)	2.31 (1H), 2.31 (1H), 2.25 (1H) 2.24 (1H), 2.23 (1H), 2.20 (m, 1H) 2.18 (1H), 2.09 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)
6ax	2.16 (dd, $J = 10.9, 3.5$ Hz, 1H)	2.15 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1H)
16b, 14a	1.89–1.78 (m, 2H)	1.84 (1H), 1.82 (1H)
5, 22a, 24a	1.76–1.57 (m, 3H)	1.71 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)
8ax	1.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H)	1.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H)
25a, 14b, 22b 25b, 24b, 15a 23a, 12, 23b 15b	1.57–1.07 (m, 10H)	1.49 (m, 1H), 1.43 (1H), 1.43 (m, 1H) 1.39 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.22 (1H) 1.22 (1H), 1.20 (m, 1H), 1.15 (m, 1H) 1.12 (m, 1H)
11b	1.27 (dt, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H)	1.26 (dt, $J = 12.5, 2.9$ Hz, 1H)
30b	0.90 (ddt, $J = 12.0, 9.5, 1.7$ Hz, 1H)	0.89 (ddt, $J = 12.0, 9.2, 1.9$ Hz, 1H)

### Comparison of $^{13}\text{C}$ NMR of madangamine C



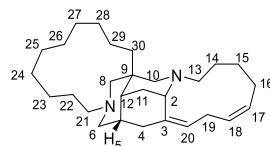
	our synthetic sample	natural sample
	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , 65 °C)	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , 65°C)
C-3	139.2 (C)	139.2 (C)
C-28	133.8 (CH)	133.7 (CH)
C-17	129.2 (CH)	129.1 (CH)
C-27	129.2 (CH)	129.1 (CH)
C-18	129.1 (CH)	129.0 (CH)
C-20	122.0 (CH)	122.0 (CH)
C-8	63.4 ( $\text{CH}_2$ )	63.3 ( $\text{CH}_2$ )
C-6	62.7 ( $\text{CH}_2$ )	62.6 ( $\text{CH}_2$ )
C-13	56.2 ( $\text{CH}_2$ )	56.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-21	55.6 ( $\text{CH}_2$ )	55.6 ( $\text{CH}_2$ )
C-10	53.7 ( $\text{CH}_2$ )	53.8 ( $\text{CH}_2$ )
C-2	51.6 (CH)	51.6 (CH)
C-12	40.0 (CH)	39.9 (CH)
C-4	38.6 ( $\text{CH}_2$ )	38.6 ( $\text{CH}_2$ )
C-9	38.2 (C)	38.2 (C)
C-5	37.4 (CH)	37.4 (CH)
C-30	36.3 ( $\text{CH}_2$ )	36.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-11	32.1 ( $\text{CH}_2$ )	32.1 ( $\text{CH}_2$ )
C-22	30.2 ( $\text{CH}_2$ )	30.1 ( $\text{CH}_2$ )
C-25	28.0 ( $\text{CH}_2$ )	28.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-19	26.9 ( $\text{CH}_2$ )	26.8 ( $\text{CH}_2$ )
C-16	26.4 ( $\text{CH}_2$ )	26.4 ( $\text{CH}_2$ )
C-24	26.0 ( $\text{CH}_2$ )	26.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-15	25.5 ( $\text{CH}_2$ )	25.5 ( $\text{CH}_2$ )
C-26	25.0 ( $\text{CH}_2$ )	25.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-23	24.9 ( $\text{CH}_2$ )	24.9 ( $\text{CH}_2$ )
C-14	24.6 ( $\text{CH}_2$ )	24.5 ( $\text{CH}_2$ )
C-29	23.4 ( $\text{CH}_2$ )	23.3 ( $\text{CH}_2$ )

### Comparison of <sup>1</sup>H NMR of madangamine E



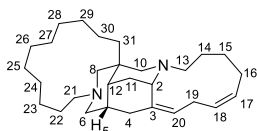
	our synthetic sample	natural sample * <sup>1</sup> H NMR was reported as an inseparable mixture of madangamines D and E
Proton	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )
18	5.46 (td, <i>J</i> = 10.9, 4.3 Hz, 1H)	5.48 (1H)
17	5.41 (tdd, <i>J</i> = 10.9, 6.3, 1.4 Hz, 1H)	5.38 (1H)
20	5.20 (dt, <i>J</i> = 11.5, 2.6 Hz, 1H)	5.20 (brt, 1H)
2	3.71 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H)	3.69 (brs, 1H)
19a	3.34 (dt, <i>J</i> = 13.5, 11.5 Hz, 1H)	3.34 (1H)
10ax	3.30 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H)	3.25 (1H)
4ax	3.02 (ddt, <i>J</i> = 15.8, 12.6, 2.6 Hz, 1H)	3.00 (1H)
13a	2.85 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 11.7, 5.4 Hz, 1H)	2.81 (1H)
13b	2.63 (m, 1H)	2.61 (1H)
8eq	2.58 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H)	2.55 (1H)
21a	2.70–2.56 (m, 1H)	2.30 (1H)
10eq	2.46 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H)	2.45 (1H)
11ax	2.36 (dt, <i>J</i> = 12.0, 2.9 Hz, 1H)	2.30 (1H)
4eq	2.25 (m, 1H)	2.21 (1H)
19b, 6eq, 6ax, 16a	2.39–2.20 (m, 4H)	2.34 (1H), 2.29 (1H), 2.24 (1H), 2.19 (1H)
21b	2.12 (ddd, <i>J</i> = 12.9, 4.6, 3.7 Hz, 1H)	2.15 (1H)
14a, 5, 16b, 30a	1.95–1.74 (m, 4H)	1.85 (1H), 1.8 (1H), 1.80 (m, 1H) 30a was not reported
8ax	1.83 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H)	1.77 (1H)
22a	1.72–1.61 (m, 1H)	not reported
11b, 14b, 15a, 15b, 12, 22b, 23–29, 30b	1.61–1.09 (m, 21H)	1.42 (1H), 1.30 (1H), 1.19 (1H) 1.19 (1H), 1.18 (1H) 22b, 23–29, 30b were not reported

### Comparison of $^{13}\text{C}$ NMR of madangamine E



	our synthetic sample	natural sample * $^{13}\text{C}$ NMR was reported as an inseparable mixture of madangamines D and E
	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )
C-3	139.1 (C)	139.5 (C)
C-18, C-17	129.1 (CH), 129.0 (CH)	129.2 (CH), 129.0 (CH)
C-20	122.1 (CH)	122.0 (CH)
C-8	62.3 ( $\text{CH}_2$ )	62.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-6	60.1 ( $\text{CH}_2$ )	60.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-21	57.4 ( $\text{CH}_2$ )	57.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-13	56.3 ( $\text{CH}_2$ )	56.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-10	55.3 ( $\text{CH}_2$ )	58.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-2	51.8 (CH)	51.8 (CH)
C-4	39.0 ( $\text{CH}_2$ )	39.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-9	37.0 (C)	37.0 (C)
C-5	36.6 (CH)	36.5 (CH)
C-12	36.5 (CH)	40.1 (CH)
C-30	35.4 ( $\text{CH}_2$ )	not reported
C-11	32.2 ( $\text{CH}_2$ )	32.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-19	26.8 ( $\text{CH}_2$ )	27.1 ( $\text{CH}_2$ )
C-16	26.1 ( $\text{CH}_2$ )	25.8 ( $\text{CH}_2$ )
C-15	27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ),	25.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-14	25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.11 ( $\text{CH}_2$ ), 25.09 ( $\text{CH}_2$ ),	23.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-22–C-29	24.81 ( $\text{CH}_2$ ), 24.76 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2–23.4 ( $\text{CH}_2$ , br), 22.8 ( $\text{CH}_2$ )	not reported

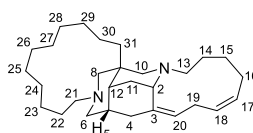
Comparison of <sup>1</sup>H NMR of madangamine D



	our synthetic sample	Amat	natural sample * <sup>1</sup> H NMR was reported as an inseparable mixture of madangamines D and E
Proton	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )
18	5.47 (td, <i>J</i> = 10.9, 4.0 Hz, 1H)	5.46 (td, <i>J</i> = 11.4, 4.2 Hz, 1H)	5.48 (1H)
17	5.41 (tdd, <i>J</i> = 10.9, 6.3, 1.5 Hz, 1H)	5.40 (tdd, <i>J</i> = 11.4, 6.0, 1.2 Hz, 1H)	5.38 (1H)
20	5.20 (dt, <i>J</i> = 11.5, 2.9 Hz, 1H)	5.20 (dm, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H)	5.20 (brt, 1H)
2	3.71 (t, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H)	3.71 (brs, 1H)	3.69 (brs, 1H)
19a	3.34 (dt, <i>J</i> = 13.5, 11.5 Hz, 1H)	3.35 (t, <i>J</i> = 13.2, 1H)	3.34 (1H)
10ax	3.31 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H)	3.30 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H)	3.25 (1H)
4ax	3.10 (ddt, <i>J</i> = 16.1, 12.6, 2.6 Hz, 1H)	3.09 (tm, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H)	3.00 (1H)
13a	2.84 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 12.1, 5.8 Hz, 1H)	2.82 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 11.2, 6.0 Hz, 1H)	2.81 (1H)
8eq	2.70 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H)	2.69 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H)	2.55 (1H)
21a	2.68 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 8.6, 3.5 Hz, 1H)	2.66 (m, 1H)	2.30 (1H)
13b	2.72–2.59 (m, 1H)	2.61 (m, 1H)	2.61 (1H)
10eq	2.45 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H)	2.45 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H)	2.45 (1H)
11a	2.39 (dt, <i>J</i> = 12.3, 3.7 Hz, 1H)	2.38 (dt, <i>J</i> = 12.6, 3.6 Hz, 1H)	2.30 (1H)
4eq, 6eq, 16a, 19b, 21b, 31a	2.37–2.21 (m, 6H)	2.33 (m, 2H, H-19, 6) 2.20–2.30 (m, 4H, H-31, 16, 4, 21)	2.34 (1H, H-19b), 2.29 (1H, H-6eq), 2.24 (1H, H-16), 2.21 (1H, H-4eq), 2.15 (1H, H-21b), (H-31: not reported)
6ax	2.20 (dd, <i>J</i> = 10.9, 3.5 Hz, 1H)	2.19 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.6 Hz, 1H)	2.19 (1H)

14a, 16b	1.88–1.78 (m, 2H)	1.69 (m, 1H, H-14a) 1.80 (m, 1H, H-16b)	1.85 (1H, H-14a) 1.80 (1H, H-16b)
8ax	1.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H)	1.79 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H)	1.77 (1H)
5	1.78–1.72 (m, 1H)	1.75 (m, 1H)	1.80 (m, 1H)
22a	1.72–1.65 (m, 1H)	1.20–1.45 (m, 1H)	not reported
11b, 12, 14b, 15, 22b, 23-30	1.50–1.10 (m, 22H)	1.20–1.45 (m, 22H)	not reported
31b	1.01 (dt, $J = 13.5, 4.6$ Hz, 1H)	1.01 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H)	not reported

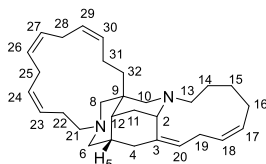
### Comparison of $^{13}\text{C}$ NMR of madangamine D



	our synthetic sample	Amat	natural sample * $^{13}\text{C}$ NMR was reported as an inseparable mixture of madangamines D and E
	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )
C-3	139.2 (C)	139.3 (C)	139.5 (C)
C-18	129.1 (CH)	129.1 (CH)	129.2 (CH)
C-17	129.0 (CH)	129.0 (CH)	129.0 (CH)
C-20	122.0 (CH)	121.9 (CH)	122.0 (CH)
C-8	61.0 ( $\text{CH}_2$ )	61.0 ( $\text{CH}_2$ )	62.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-6	59.6 ( $\text{CH}_2$ )	59.6 ( $\text{CH}_2$ )	60.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-21	57.4 ( $\text{CH}_2$ )	57.4 ( $\text{CH}_2$ )	57.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-13	56.3 ( $\text{CH}_2$ )	56.3 ( $\text{CH}_2$ )	56.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-10	54.0 ( $\text{CH}_2$ )	54.1 ( $\text{CH}_2$ )	58.2 ( $\text{CH}_2$ )
C-2	51.8 (CH)	51.8 (CH)	51.8 (CH)
C-4	38.5 ( $\text{CH}_2$ )	38.6 ( $\text{CH}_2$ )	39.0 ( $\text{CH}_2$ )
C-12	37.7 (CH)	37.7 (CH)	40.1 (CH)
C-9	37.5 (C)	37.5 (C)	37.0 (C)
C-5	36.8 (CH)	36.8 (CH)	36.5 (CH)

C-31	35.7 (CH <sub>2</sub> )	35.8 (CH <sub>2</sub> )	not reported
C-11	32.2 (CH <sub>2</sub> )	32.2 (CH <sub>2</sub> )	32.2 (CH <sub>2</sub> )
C-19	27.0 (CH <sub>2</sub> )	27.0 (CH <sub>2</sub> )	27.1 (CH <sub>2</sub> )
C-16	25.4 (CH <sub>2</sub> )	25.4 (CH <sub>2</sub> )	25.8 (CH <sub>2</sub> )
C-15	25.1 (CH <sub>2</sub> )	25.2 (CH <sub>2</sub> )	25.2 (CH <sub>2</sub> )
C-14	24.6 (CH <sub>2</sub> )	24.6 (CH <sub>2</sub> )	23.2 (CH <sub>2</sub> )
C-22-C-30	30.2 (CH <sub>2</sub> ), 28.4 (CH <sub>2</sub> ) 27.3 (CH <sub>2</sub> ), 26.8 (CH <sub>2</sub> ) 26.5 (CH <sub>2</sub> ), 26.2 (CH <sub>2</sub> ) 26.13 (CH <sub>2</sub> ), 26.05 (CH <sub>2</sub> ) 21.6 (CH <sub>2</sub> )	30.2 (CH <sub>2</sub> ), 28.5 (CH <sub>2</sub> ) 27.3 (CH <sub>2</sub> ), 26.8 (CH <sub>2</sub> ) 26.5 (CH <sub>2</sub> ), 26.3 (CH <sub>2</sub> ) 26.2 (CH <sub>2</sub> ), 26.0 (CH <sub>2</sub> ) 21.6 (CH <sub>2</sub> )	not reported

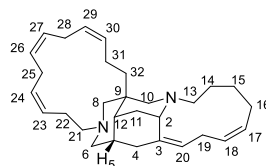
### Comparison of <sup>1</sup>H NMR of madangamine A



	<b>our synthetic sample</b>	<b>natural sample</b>
Proton	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ,)	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )
30	5.58 (m, 1H)	5.55 (m, 1H)
18	5.45 (td, <i>J</i> = 10.9, 4.3 Hz, 1H)	5.43 (td, <i>J</i> = 10.7, 4.1 Hz, 1H)
17, 23, 24, 26, 27, 29	5.42–5.30 (m, 6H)	5.38 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.31 (m, 1H)
20	5.18 (dt, <i>J</i> = 11.8, 2.9 Hz, 1H)	5.16 (dt, <i>J</i> = 11.5, 2.8 Hz, 1H)
2	3.72 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H)	3.69 (brs, 1H)
19a	3.36 (dt, <i>J</i> = 13.2, 11.2 Hz, 1H)	3.34 (dt, <i>J</i> = 13.3, 11.3 Hz, 1H)
28a, 25a	3.19–3.05 (m, 2H)	3.12 (1H), 3.07 (1H)
10ax	3.13 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H)	3.10 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H)
4a	3.08 (t, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H)	3.07 (t, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H)
13a	2.84 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 11.8, 5.8 Hz, 1H)	2.81 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 11.9, 5.8 Hz, 1H)
8eq	2.73 (dd, <i>J</i> = 10.9, 0.9 Hz, 1H)	2.72 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H)
28b, 22a, 19b, 31a, 16b	2.70–2.20 (m, 5H)	2.56 (brd, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H) 2.32 (dd, <i>J</i> = 13.3, 3.0 Hz, 1H) 2.25 (1H), 2.24 (1H)
13b	2.66 (brt, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H)	2.63 (brt, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H)
25b	2.60 (m, 1H)	2.60 (brd, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H)
32a	2.54 (ddd, <i>J</i> = 10.3, 3.2, 3.2 Hz, 1H)	2.50 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 10.5, 3.0 Hz, 1H)

21a	2.48 (dt, $J = 11.8, 5.2$ Hz, 1H)	2.47 (td, $J = 11.0, 5.9$ Hz, 1H)
10eq	2.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H)	2.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)
11ax	2.42 (ddd, $J = 12.4, 4.6, 3.2$ Hz, 1H)	2.40 (dt, $J = 12.4, 3.4$ Hz, 1H)
6eq	2.32 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H)	2.31 (bd, $J = 10.8$ Hz, 1H)
4eq	2.24 (dd, $J = 16.3, 7.7$ Hz, 1H)	2.21 (dd, $J = 16.5, 7.7$ Hz, 1H)
21b	2.15 (ddd, $J = 11.8, 5.5, 3.7$ Hz, 1H)	2.14 (ddd, $J = 11.0, 5.5, 3.3$ Hz, 1H)
6ax	2.11 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H)	2.11 (dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 1H)
22b, 31b	1.98–1.89 (m, 2H)	1.94 (1H), 1.93 (1H)
14a, 16b	1.89–1.77 (m, 2H)	1.81 (1H), 1.80 (1H)
5	1.71 (m, 1H)	1.70 (m, 1H)
14b	1.45 (m, 1H)	1.42 (m, 1H)
8ax	1.38 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H)	1.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H)
11eq	1.29 (ddd, $J = 12.4, 3.2, 2.6$ Hz, 1H)	1.27 (dt, $J = 12.4, 2.6$ Hz, 1H)
15a, 15b	1.26–1.13 (m, 2H)	1.19 (1H), 1.19 (1H)
12	1.15 (m, 1H)	1.14 (m, 1H)
32b	1.01 (dddd, $J = 10.3, 7.5, 2.0, 1.7$ Hz, 1H)	1.00 (bdd, $J = 13.0, 7.2$ Hz, 1H)

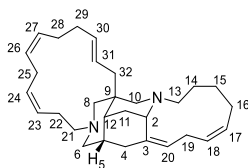
### Comparison of $^{13}\text{C}$ NMR of madangamine A



	our synthetic sample	natural sample
	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )
C-3	139.4 (C)	139.3 (C)
C-30	132.9 (CH)	132.8 (C)
C-23	129.2 (CH)	129.2 (C)
C-17	129.1 (CH)	129.0 (CH)
C-18	129.0 (CH)	129.0 (CH)
C-27	128.7–127.6 (CH x2)	128.3 (CH)
C-24	(These peaks were overlapped with $\text{C}_6\text{D}_6$ )	128.0 (CH)
C-26	127.5 (CH)	127.5 (CH)
C-29	125.9 (CH)	125.9 (CH)
C-20	121.9 (CH)	121.8 (CH)
C-6	61.6 ( $\text{CH}_2$ )	61.6 ( $\text{CH}_2$ )
C-8	59.4 ( $\text{CH}_2$ )	59.4 ( $\text{CH}_2$ )
C-21	57.7 ( $\text{CH}_2$ )	57.7 ( $\text{CH}_2$ )
C-13	55.7 ( $\text{CH}_2$ )	55.6 ( $\text{CH}_2$ )

C-10	52.4 (CH <sub>2</sub> )	52.4 (CH <sub>2</sub> )
C-2	51.8 (CH)	51.8 (CH)
C-12	39.1 (CH)	39.1 (CH)
C-4	38.4 (CH <sub>2</sub> )	38.3 (CH <sub>2</sub> )
C-5	37.1 (CH)	37.1 (CH)
C-9	37.0 (C)	37.0 (C)
C-32	36.1 (CH <sub>2</sub> )	36.1 (CH <sub>2</sub> )
C-11	32.4 (CH <sub>2</sub> )	32.4 (CH <sub>2</sub> )
C-19	26.9 (CH <sub>2</sub> )	26.8 (CH <sub>2</sub> )
C-28	26.7 (CH <sub>2</sub> )	26.7 (CH <sub>2</sub> )
C-25	26.6 (CH <sub>2</sub> )	26.6 (CH <sub>2</sub> )
C-16	25.9 (CH <sub>2</sub> )	25.8 (CH <sub>2</sub> )
C-22	25.5 (CH <sub>2</sub> )	25.5 (CH <sub>2</sub> )
C-15	25.4 (CH <sub>2</sub> )	25.4 (CH <sub>2</sub> )
C-14	23.9–22.9 (CH <sub>2</sub> , br)	23.2 (CH <sub>2</sub> )
C-31	22.7 (CH <sub>2</sub> )	22.7 (CH <sub>2</sub> )

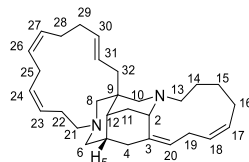
### Comparison of <sup>1</sup>H NMR of madangamine B



	our synthetic sample	natural sample
Proton	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )
31	5.53–5.36 (m, 7H)	5.48 (m, 1H)
18		5.45 (m, 1H)
24		5.44 (m, 1H)
30		5.43 (m, 1H)
23		5.41 (m, 1H)
17		5.40 (m, 1H)
26		5.38 (m, 1H)
20	5.25–5.17 (m, 2H)	5.20 (m, 1H)
27		5.20 (m, 1H)
2	3.72 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H)	3.71 (t, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H)
19a	3.35 (dt, <i>J</i> = 13.2, 11.2 Hz, 1H)	3.34 (dt, <i>J</i> = 13.3, 11.3 Hz, 1H)
10ax	3.15 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H)	3.14 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H)
4ax	3.12 (dddd, <i>J</i> = 16.3, 12.0, 3.2, 2.9 Hz, 1H)	3.11 (m, 1H)
32a	3.02 (dd, <i>J</i> = 12.4, 7.5 Hz, 1H)	3.01 (dd, <i>J</i> = 12.3, 6.8 Hz, 1H)

25a	3.01 (ddd, $J = 16.4, 8.9, 8.6$ Hz, 1H)	3.00 (m, 1H)
13a	2.90 (ddd, $J = 13.8, 12.1, 5.8$ Hz, 1H)	2.89 (ddd, $J = 13.8, 11.8, 5.6$ Hz, 1H)
13b	2.71 (td, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H)	2.69 (td, $J = 12.5, 2.1$ Hz, 1H)
25b	2.59–2.51 (m, 2H)	2.54 (brd, $J = 17.0$ Hz, 1H)
21a		2.53 (ddd, $J = 12.0, 10.4, 6.8$ Hz, 1H)
8eq	2.51–2.46 (m, 2H)	2.48 (dd, $J = 11.4, 1.6$ Hz, 1H)
10eq		2.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H)
22a	2.43–2.30 (m, 2H)	2.37 (m, 1H)
19b		2.33 (m, 1H)
11ax	2.39 (dt, $J = 12.6, 2.9$ Hz, 1H)	2.37 (dt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H)
6eq	2.34 (brd, $J = 10.9$ Hz, 1H)	2.32 (brd, $J = 10.8$ Hz, 1H)
16a	2.30–2.22 (m, 1H)	2.27 (m, 1H)
4b	2.26 (dd, $J = 16.3, 8.3$ Hz, 1H)	2.24 (dd, $J = 16.9, 8.4$ Hz, 1H)
21b	2.18 (ddd, $J = 12.0, 6.6, 3.4$ Hz, 1H)	2.17 (ddd, $J = 9.7, 6.4, 3.2$ Hz, 1H)
28a	2.20–2.09 (m, 1H)	2.14 (m, 1H)
29a	2.20–2.09 (m, 1H)	2.11 (m, 1H)
6ax	2.11 (dd, $J = 10.9, 3.2$ Hz, 1H)	2.11 (dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 1H)
22b	2.01–1.91 (m, 3H)	1.96 (m, 1H)
28b		1.96 (m, 1H)
29b		1.95 (m, 1H)
14a	1.91–1.79 (m, 2H)	1.88 (m, 1H)
16b		1.82 (m, 1H)
5	1.77–1.70 (m, 1H)	1.72 (m, 1H)
32b	1.63 (dd, $J = 12.4, 6.9$ Hz, 1H)	1.62 (brdd, $J = 12.3, 7.4$ Hz, 1H)
14b	1.57–1.43 (m, 1H)	1.46 (m, 1H)
8ax	1.39 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H)	1.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H)
11eq	1.30 (dt, $J = 12.6, 2.9$ Hz, 1H)	1.28 (dt, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H)
12	1.26–1.15 (m, 3H)	1.22 (m, 1H)
15		1.20 (m, 2H)

### Comparison of $^{13}\text{C}$ NMR of madangamine B



	our synthetic sample	natural sample
	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )	$^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ )
C-3	139.2 (C)	139.2 (C)

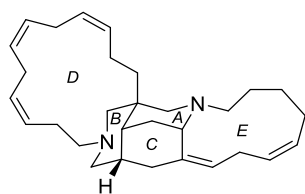
C-30	133.1 (CH)	133.1 (CH)
C-26	129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4–127.7 (CH) (This peak was overlapped with C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> )	129.6 (CH)
C-23		129.5 (CH)
C-27		129.2 (CH)
C-18		129.1 (CH)
C-17		128.9 (CH)
C-31		128.5 (CH)
C-24		128.0 (CH)
C-20		122.1 (CH)
C-6	61.2 (CH <sub>2</sub> )	61.1 (CH <sub>2</sub> )
C-8	59.3 (CH <sub>2</sub> )	59.3 (CH <sub>2</sub> )
C-21	57.7 (CH <sub>2</sub> )	57.7 (CH <sub>2</sub> )
C-13	56.2 (CH <sub>2</sub> )	56.2 (CH <sub>2</sub> )
C-10	53.0 (CH <sub>2</sub> )	53.0 (CH <sub>2</sub> )
C-2	51.8 (CH)	51.8 (CH)
C-32	40.1 (CH <sub>2</sub> )	40.0 (CH <sub>2</sub> )
C-12	38.42 (CH)	38.4 (CH)
C-4	38.39 (CH <sub>2</sub> )	38.3 (CH <sub>2</sub> )
C-9	37.14 (C)	37.1 (C)
C-5	37.11 (CH)	37.1 (CH)
C-11	32.4 (CH <sub>2</sub> )	32.4 (CH <sub>2</sub> )
C-29	31.8 (CH <sub>2</sub> )	31.7 (CH <sub>2</sub> )
C-28	28.9 (CH <sub>2</sub> )	28.9 (CH <sub>2</sub> )
C-19	26.9 (CH <sub>2</sub> )	26.8 (CH <sub>2</sub> )
C-25	26.4 (CH <sub>2</sub> )	26.3 (CH <sub>2</sub> )
C-16	26.0 (CH <sub>2</sub> )	26.0 (CH <sub>2</sub> )
C-15	25.4 (CH <sub>2</sub> )	25.4 (CH <sub>2</sub> )
C-22	24.7 (CH <sub>2</sub> )	24.7 (CH <sub>2</sub> )
C-14	24.1–23.5 (CH <sub>2</sub> )	23.8 (CH <sub>2</sub> )

## Comparison of the optical rotation

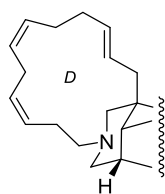
合成したマダンガミン A-E (1-5) について、Andersen らが報告した比旋光度と Amat らが合成したサンプルの比旋光度を比較した (表 2)。マダンガミン B (2)、C (3) の合成品の比旋光度は Andersen らが単離したサンプルの比旋光度と一致した。また、我々が合成したマダンガミン D (4) の比旋光度と Amat らが合成したサンプルの比旋光度も良い一致を示した。一方、マダンガミン A (1) の合成品と天然物の比旋光度が一致しなかった (合成品:  $[\alpha]_D^{23} +146$  (c 0.10, EtOAc, 95% ee)、天然物:  $[\alpha]_D +319$  (c 1.00, EtOAc))。合成品のマダンガミン A (1) の比旋光度は、溶媒の pH、温度、濃度を検討したが、天然物の比旋光度と一致しなかった。また、Andersen らの研究室に天然から単離されたマダンガミン A (1) のサンプルが残っていなかったため、天然物の比旋光度を再度測定して比較することはできなかった。

**Table 2.** マダンガミン A-E の比旋光度の比較

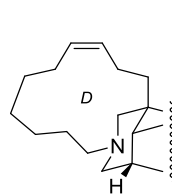
	Natural product	Amat's sample	Our synthetic sample
Madangamine A	$[\alpha]_D +319$ (c 1.00, EtOAc) <sup>2a</sup>	-	$[\alpha]^{24}_D +142$ (c 0.50, EtOAc, 95% ee)
			$[\alpha]^{23}_D +146$ (c 0.10, EtOAc, 95% ee)
Madangamine B	$[\alpha]_D +150.7$ (c 0.067, EtOAc) <sup>2b</sup>	-	$[\alpha]^{26}_D +146$ (c 0.067, EtOAc, 95% ee)
Madangamine C	$[\alpha]_D +140.8$ (c 0.09, EtOAc) <sup>2b</sup>	-	$[\alpha]^{26}_D +133$ (c 0.09, EtOAc, 95% ee)
Madangamine D	not reported	$[\alpha]_D +101.3$ (c 0.29, CHCl <sub>3</sub> ) <sup>3e</sup>	$[\alpha]^{25}_D +96.3$ (c 0.29, CHCl <sub>3</sub> , 95% ee)
Madangamine E	not reported	-	$[\alpha]^{22}_D +90.9$ (c 0.40, EtOAc, 95% ee)



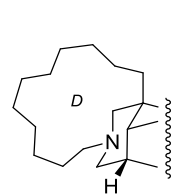
Madangamine A (1)



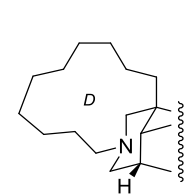
Madangamine B (2)



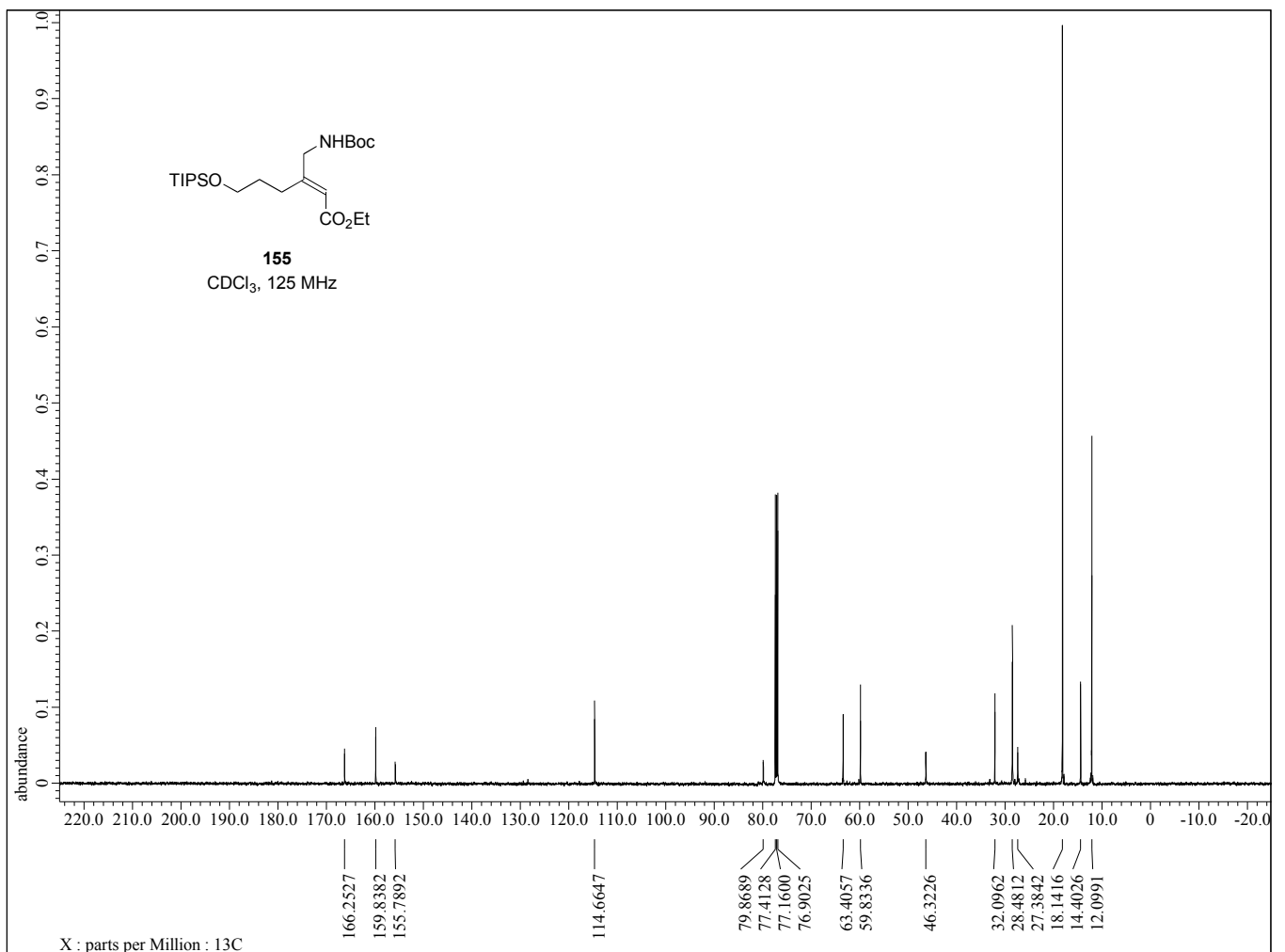
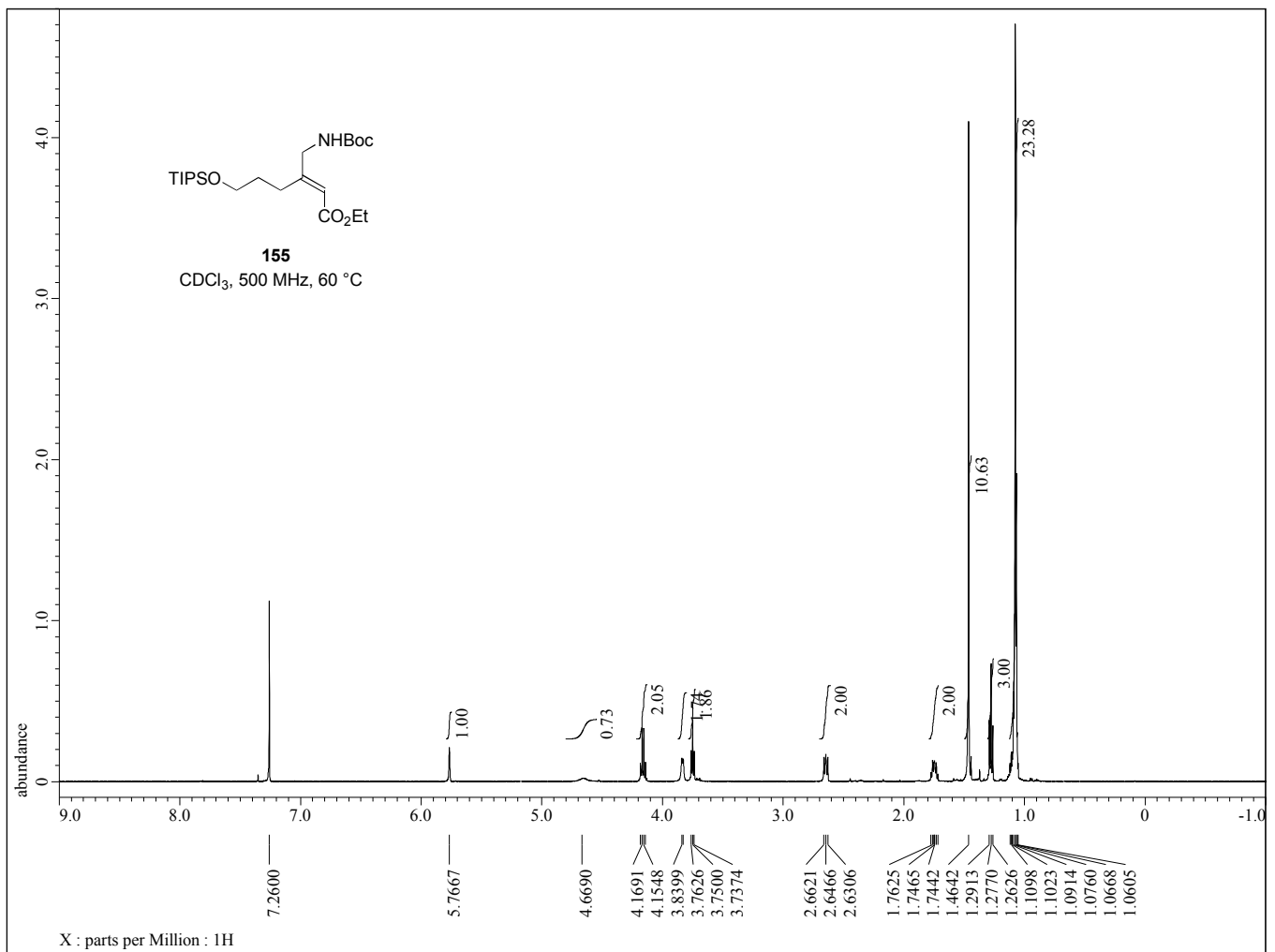
Madangamine C (3)

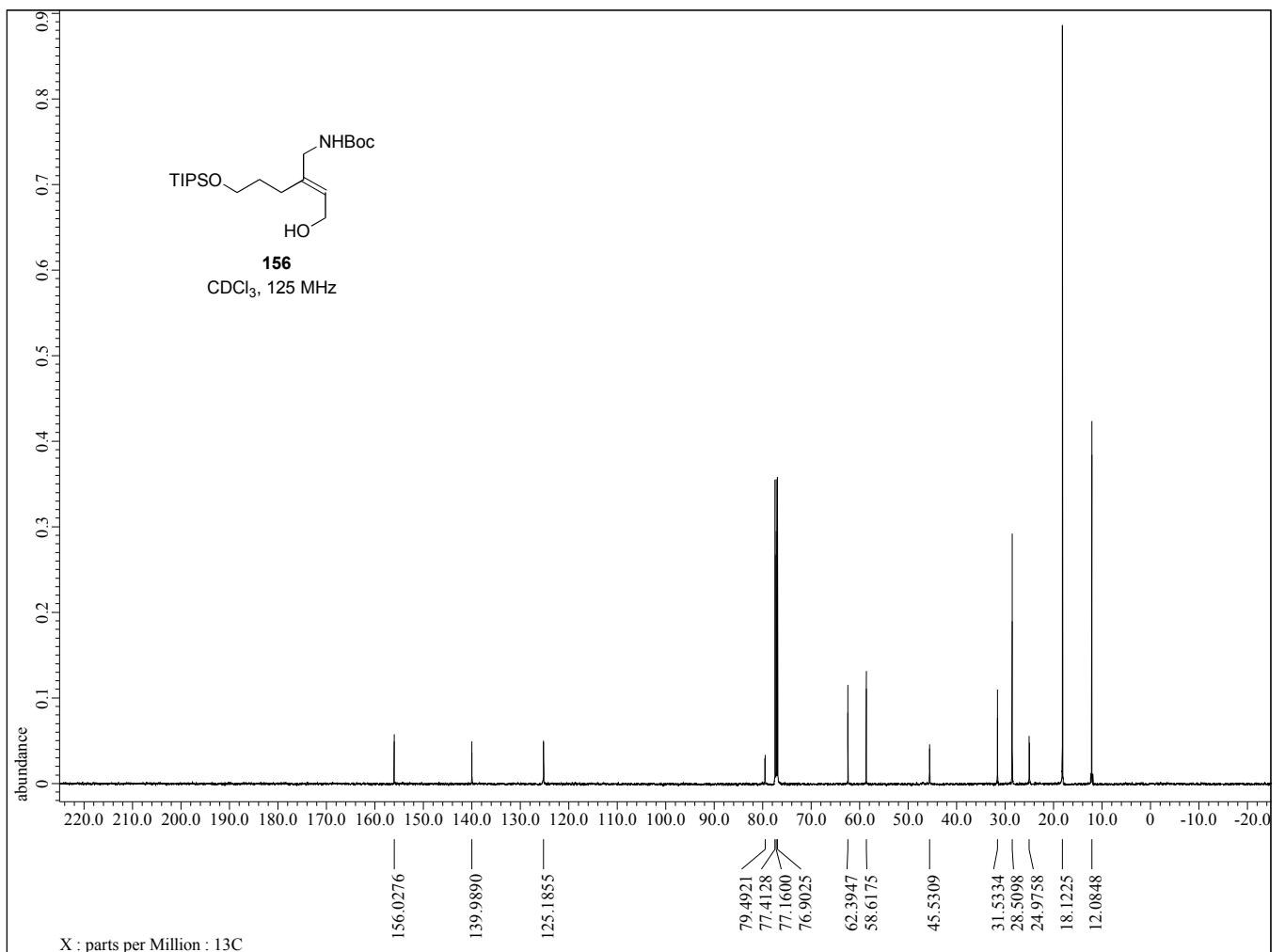
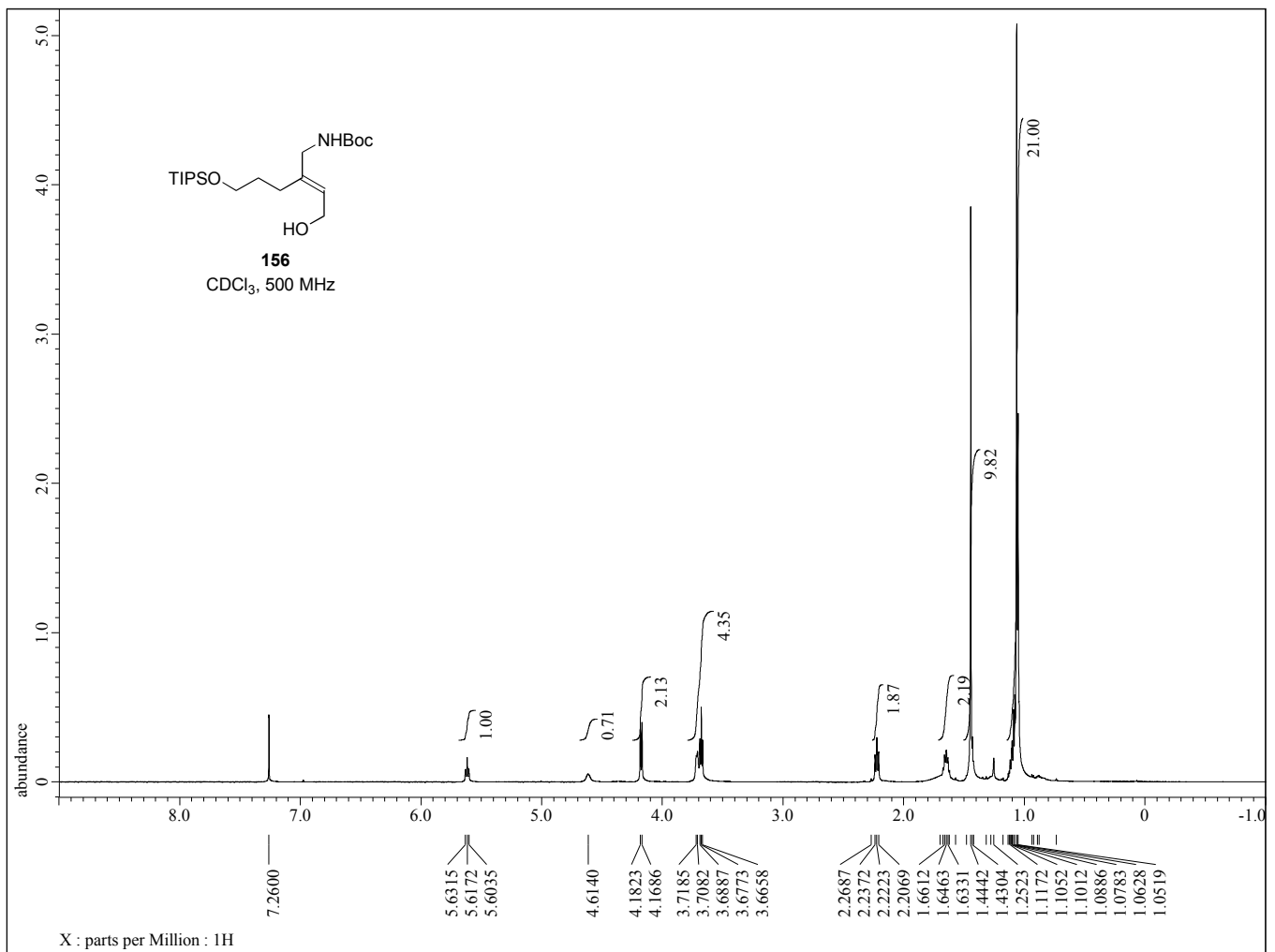


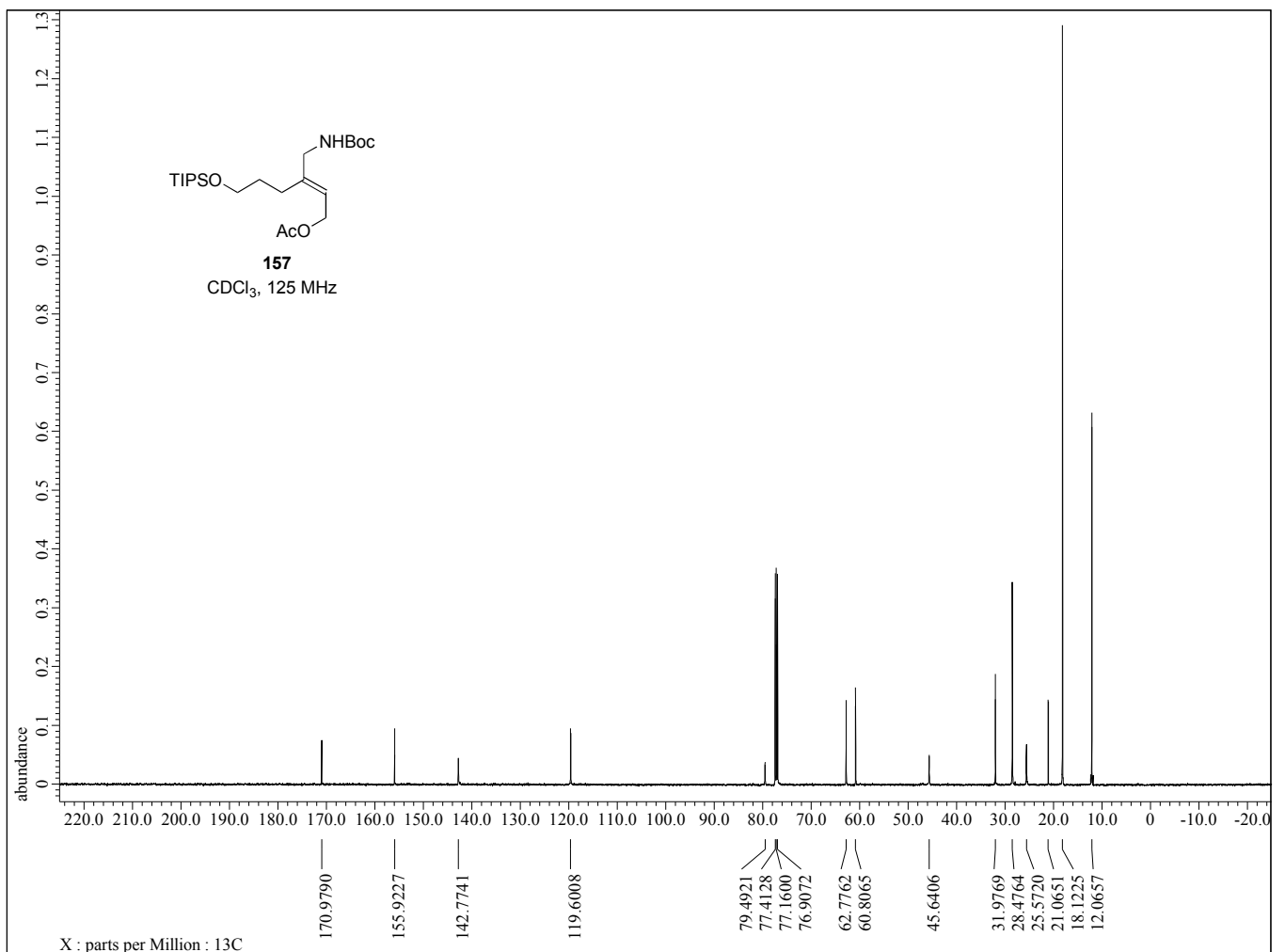
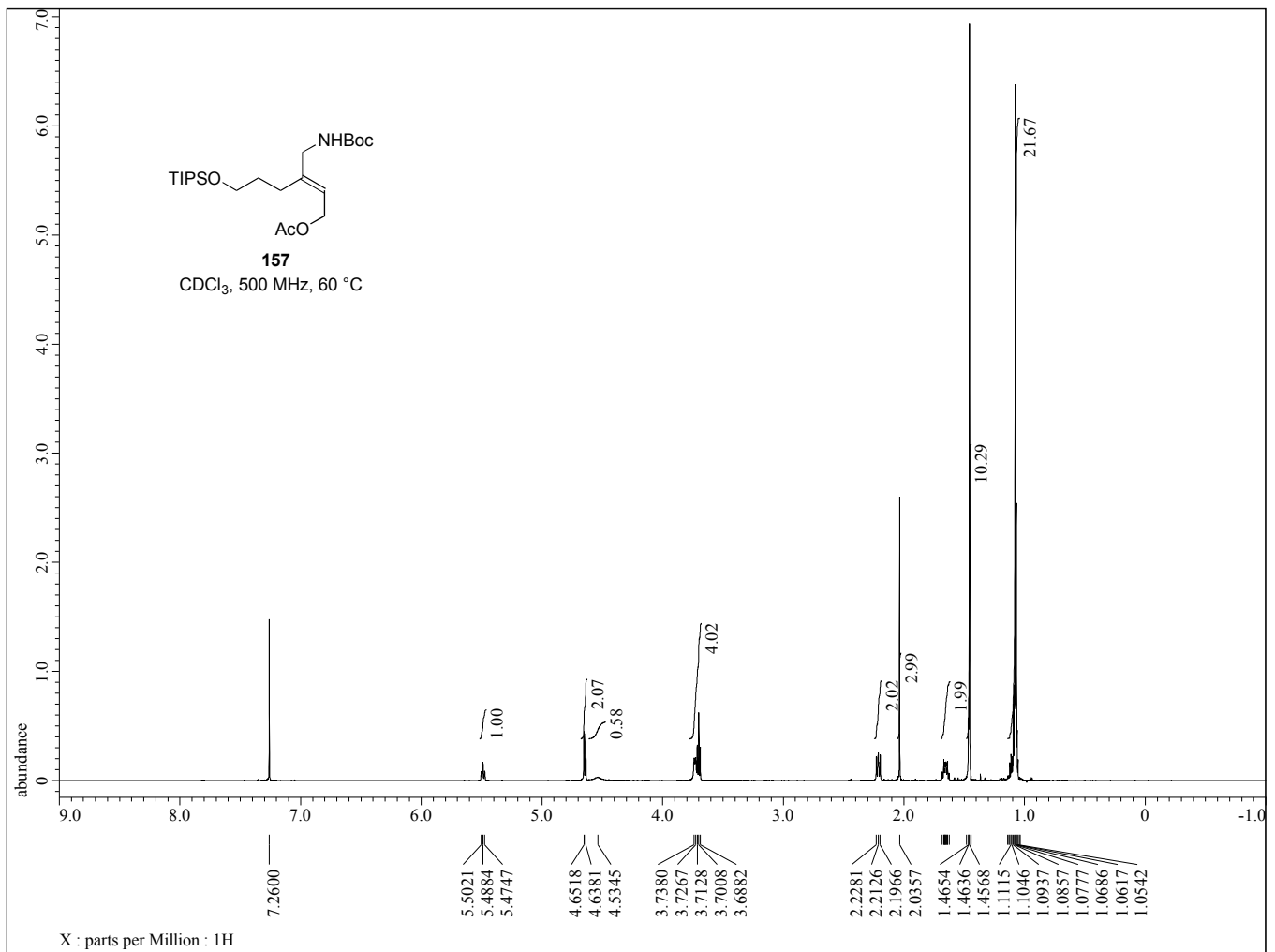
Madangamine D (4)

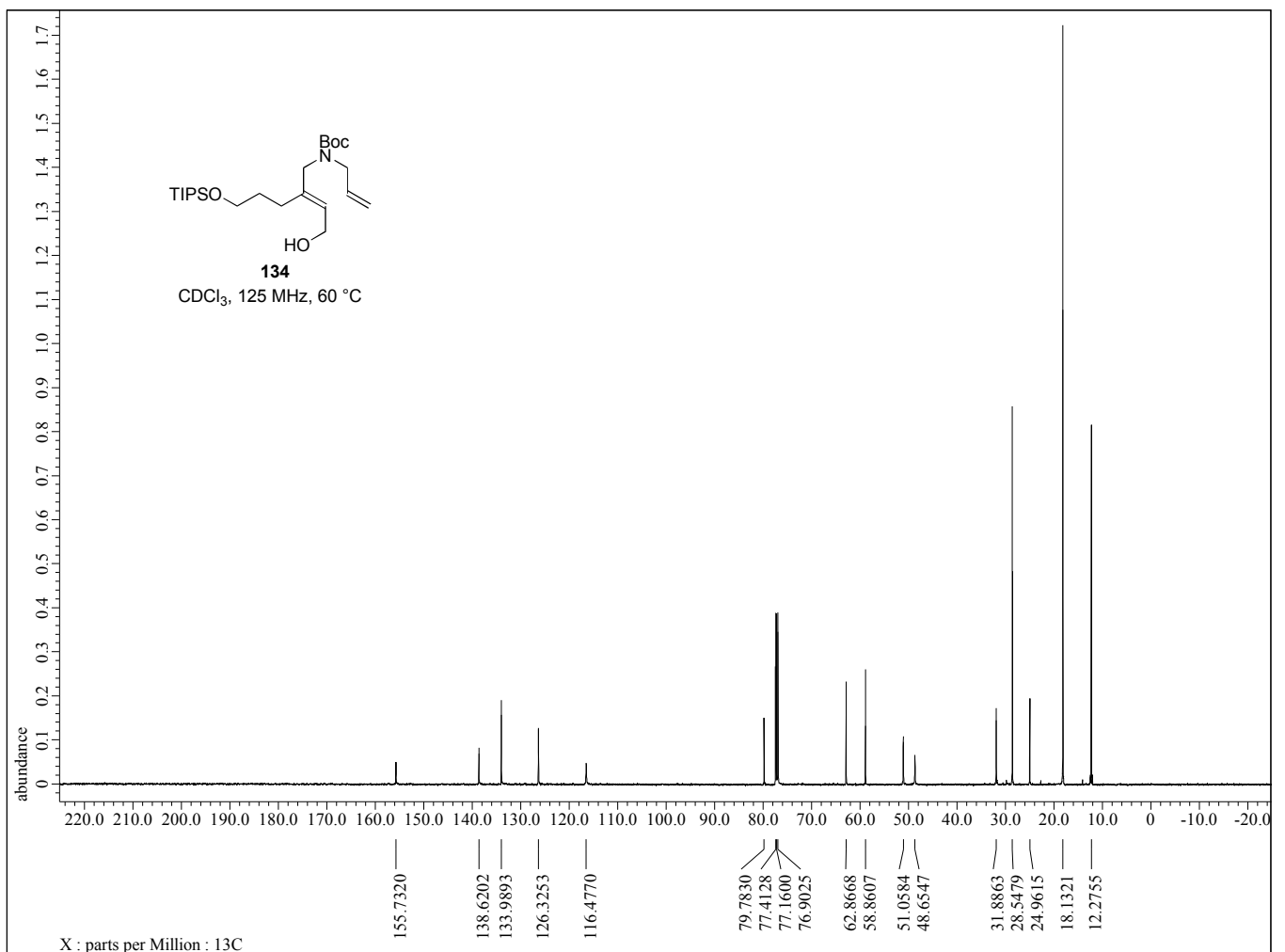
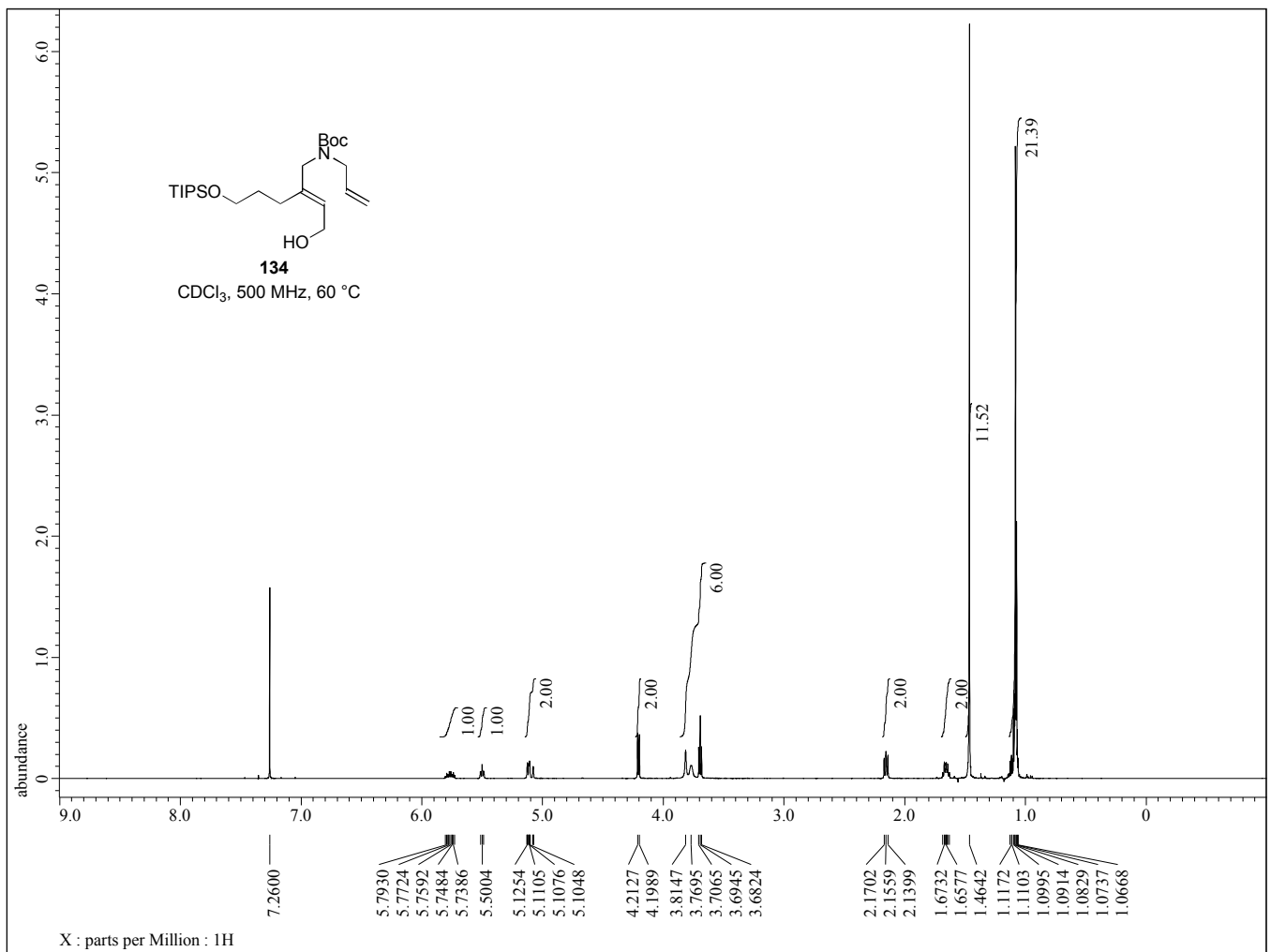


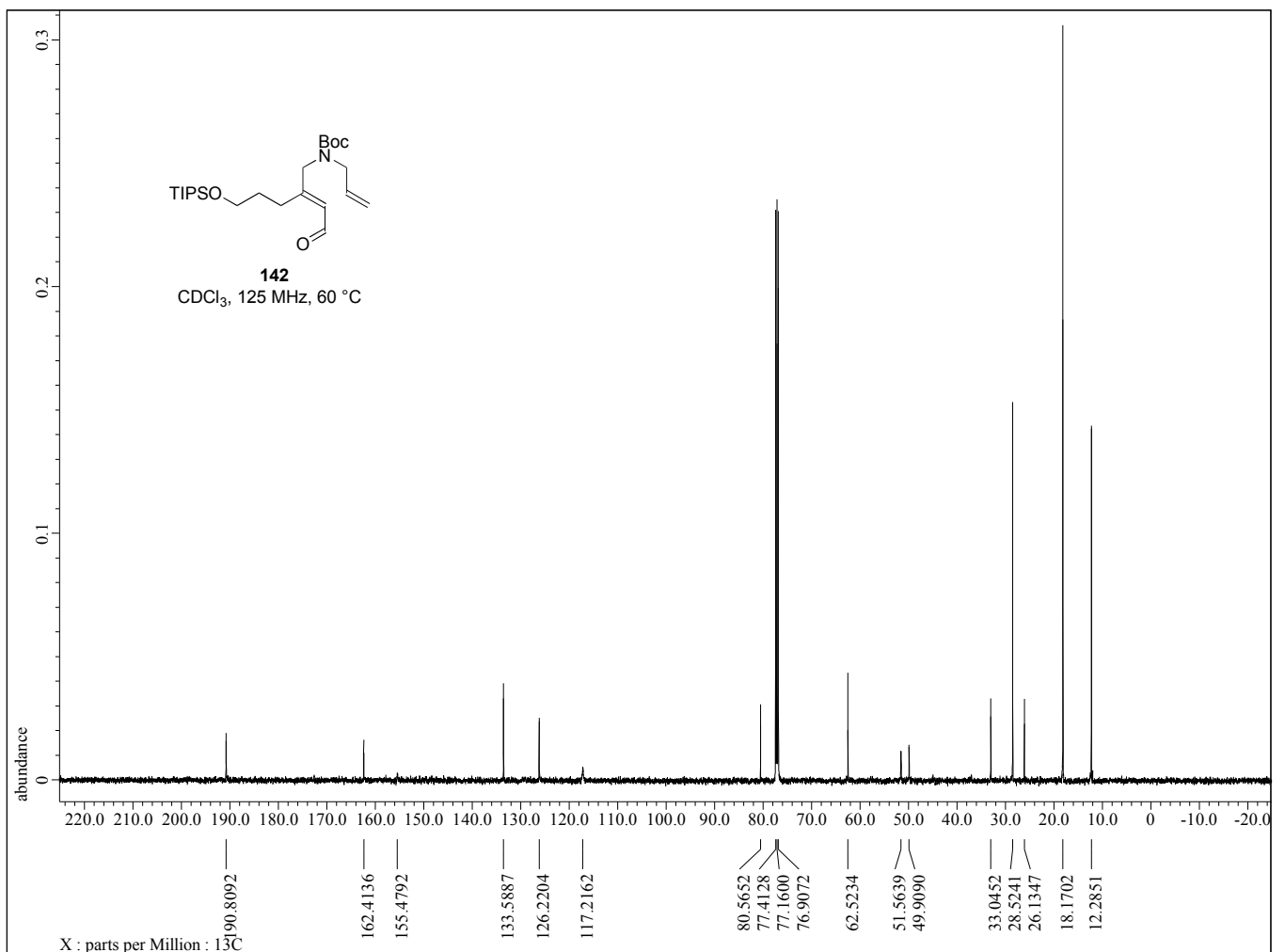
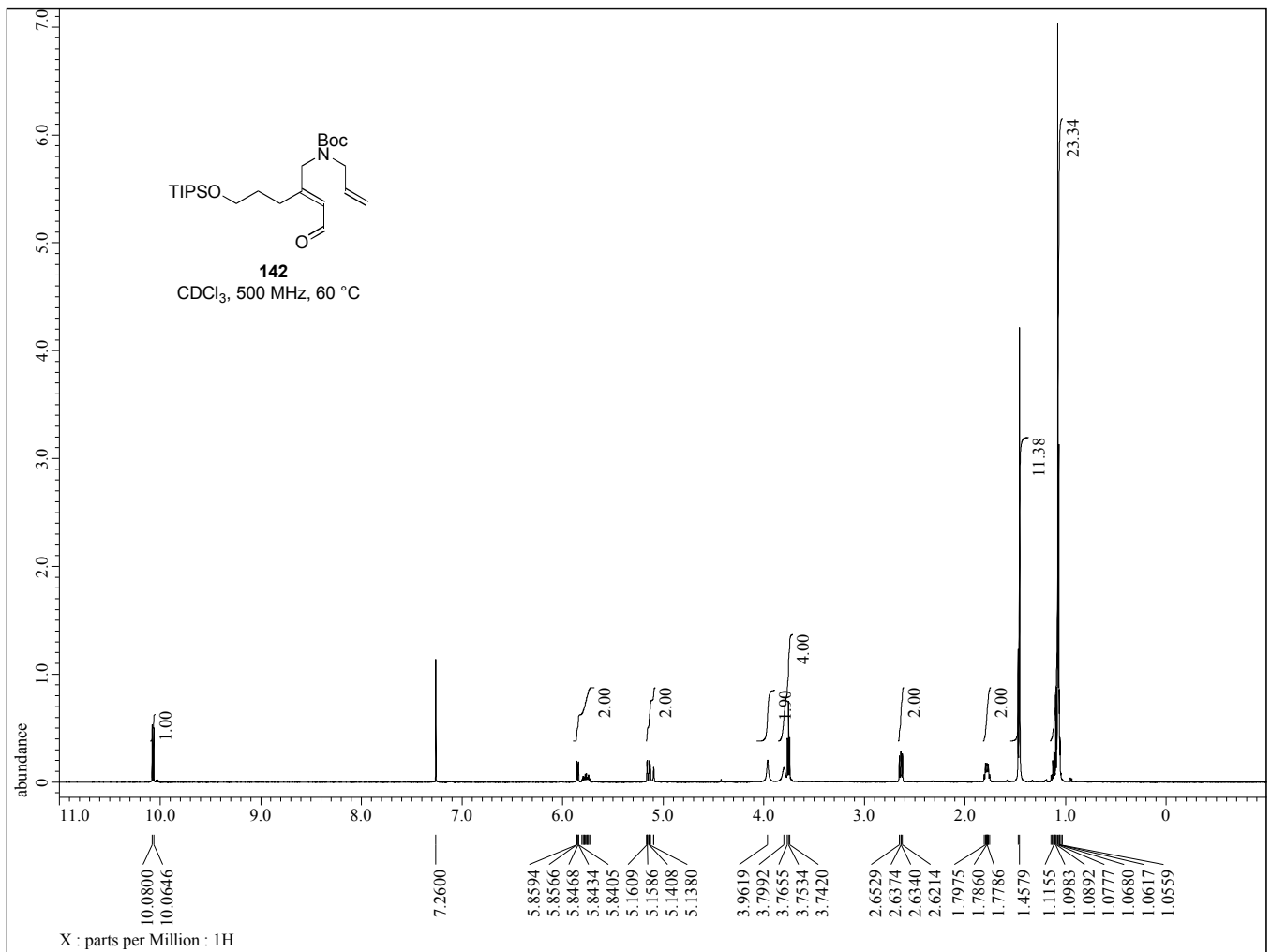
Madangamine E (5)

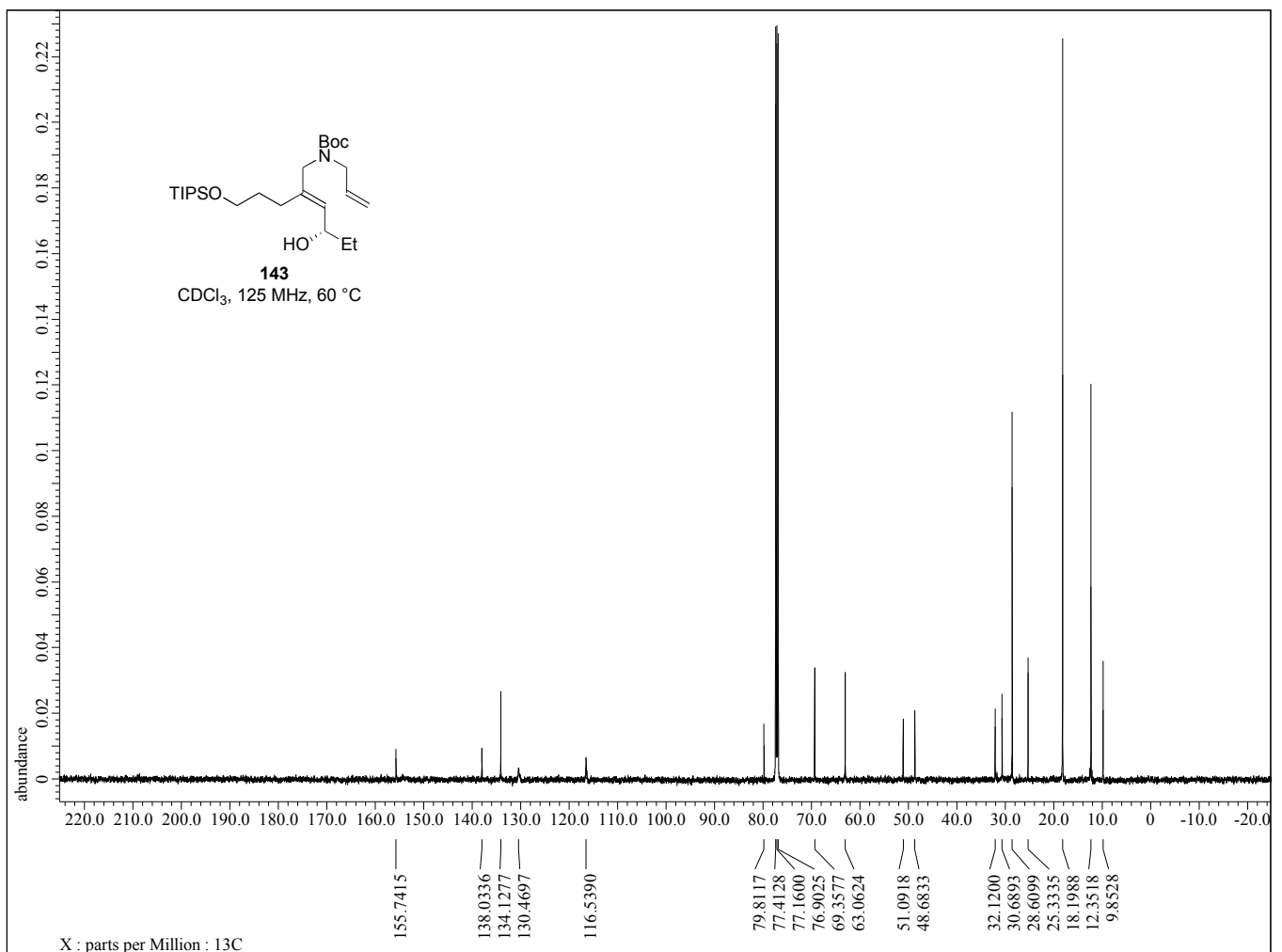
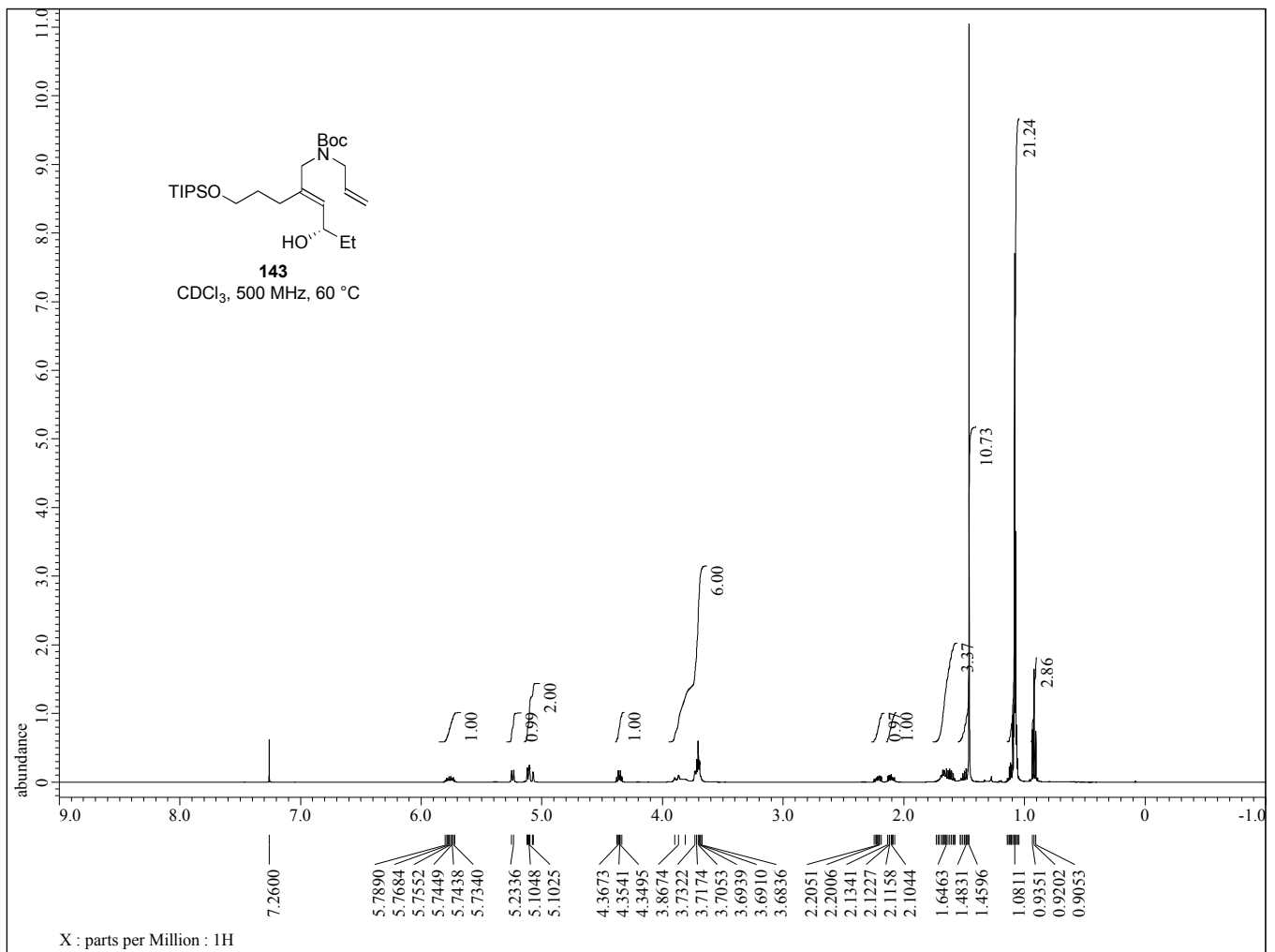










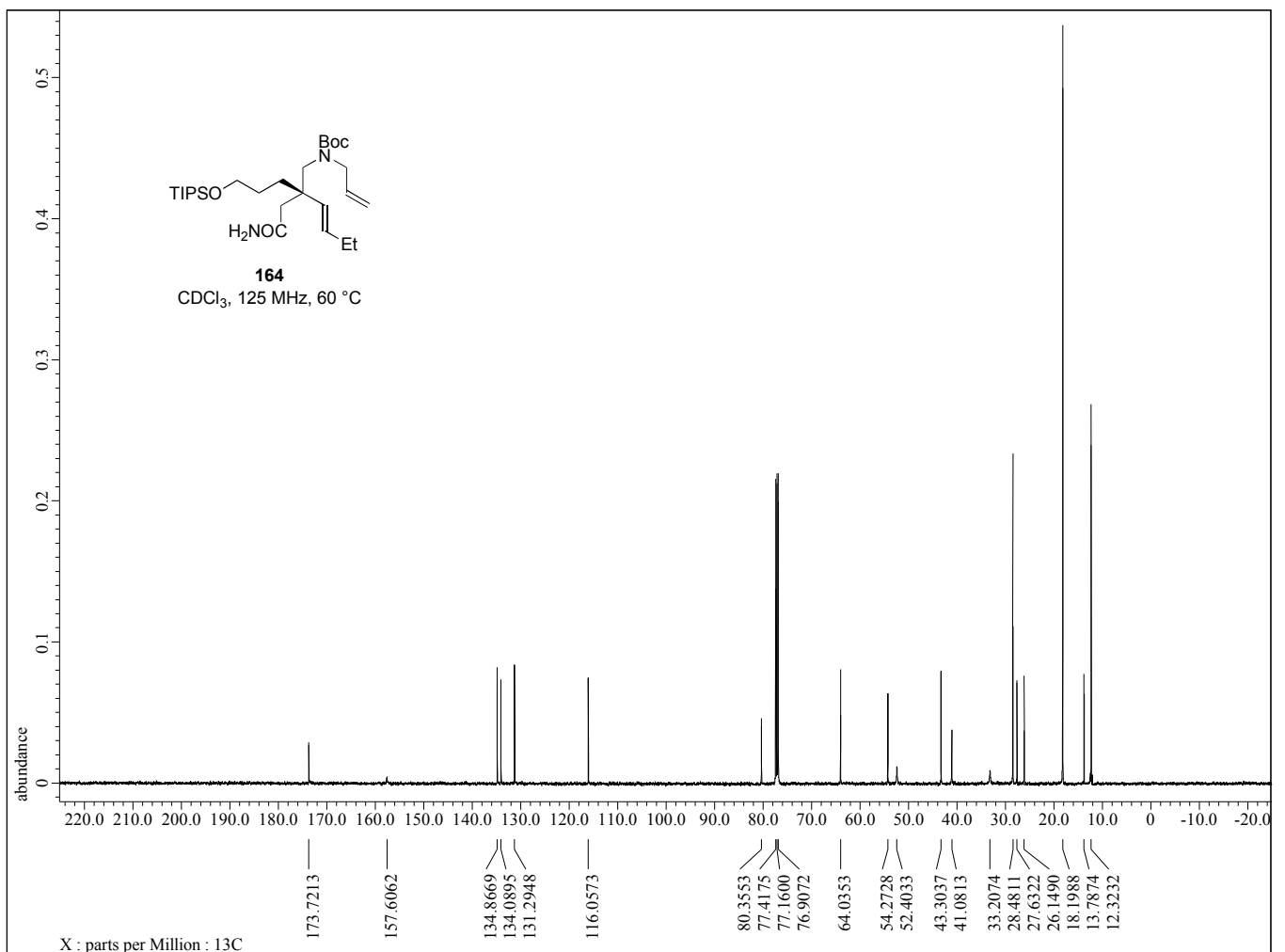
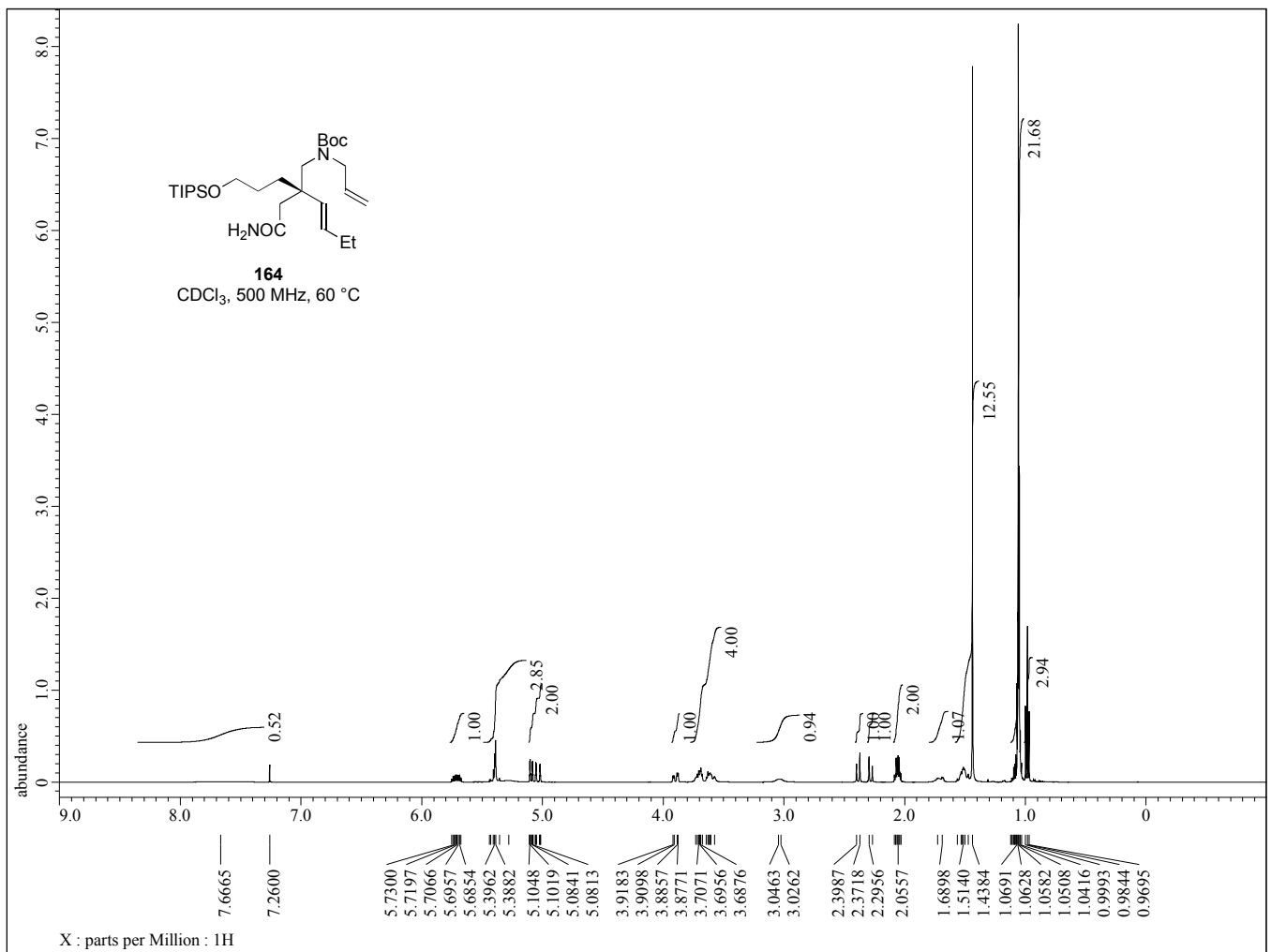


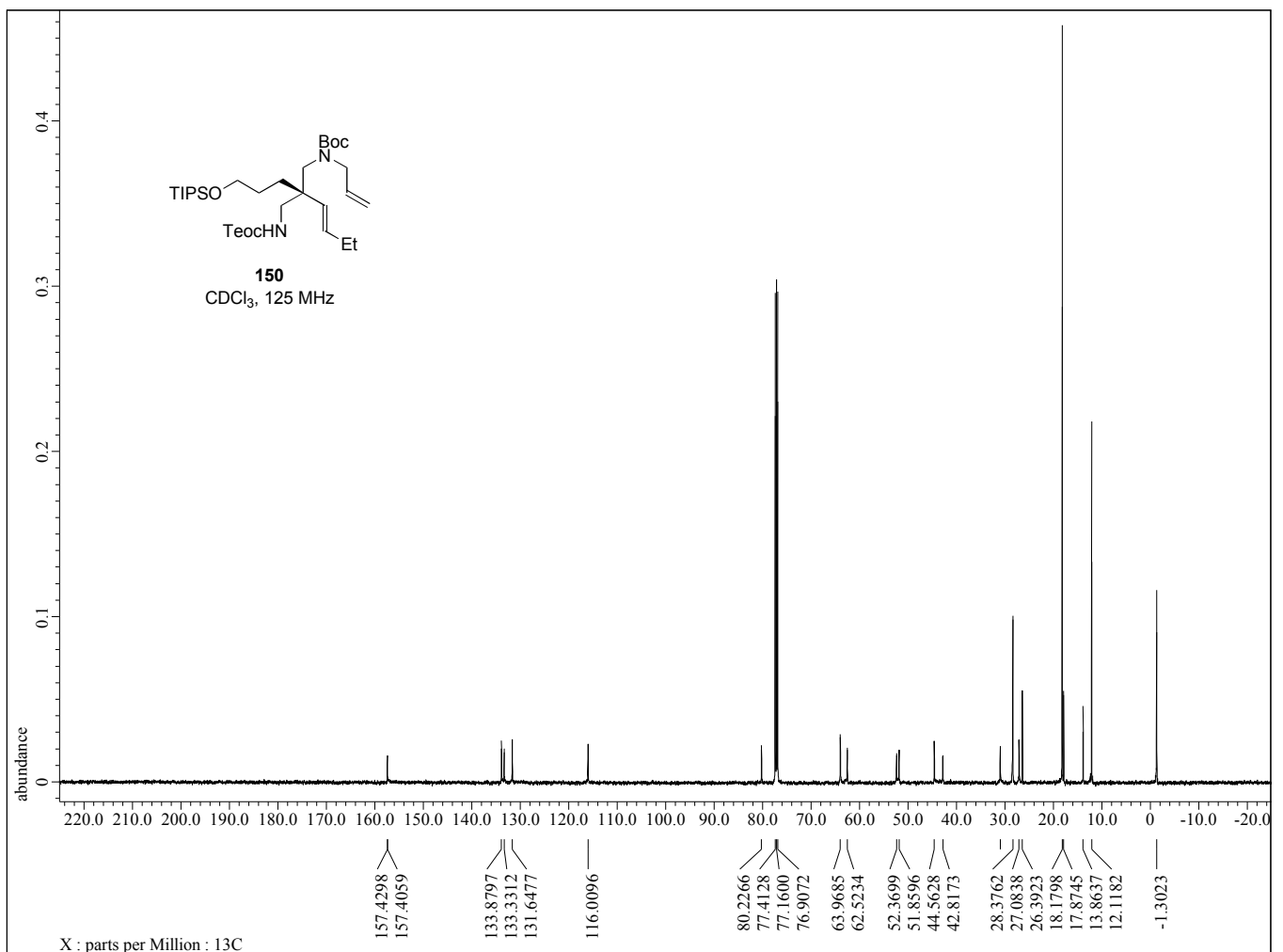
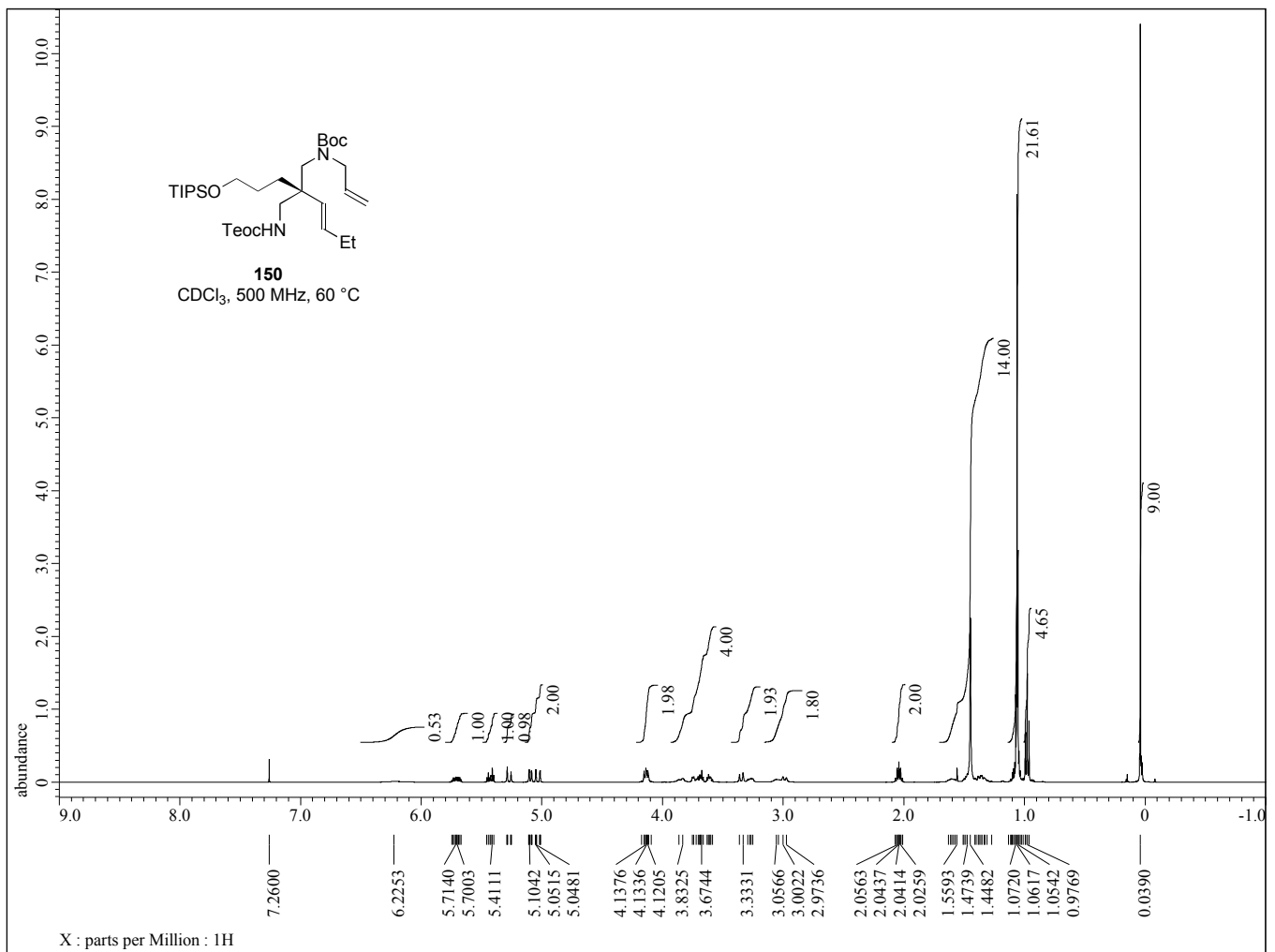


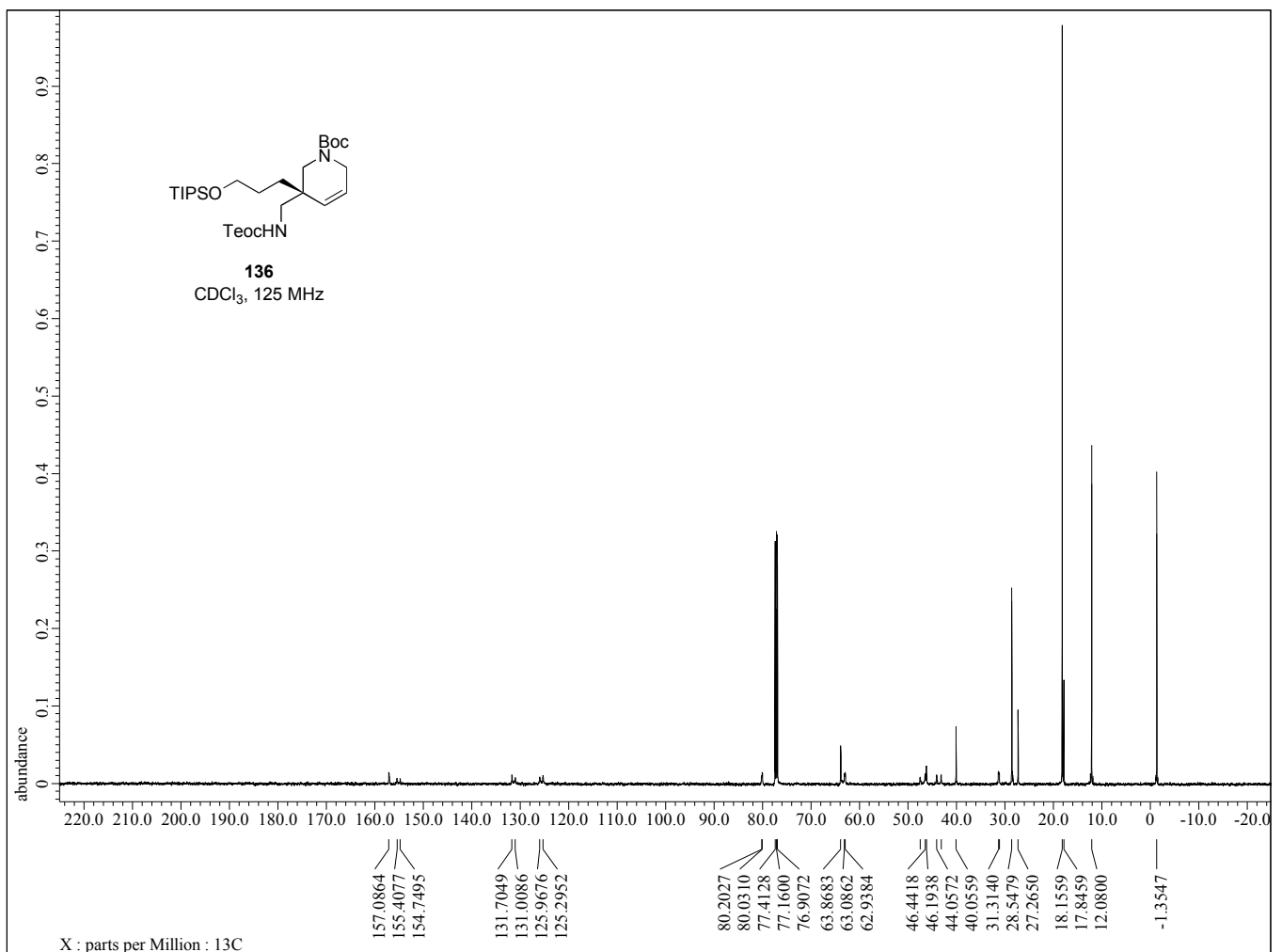
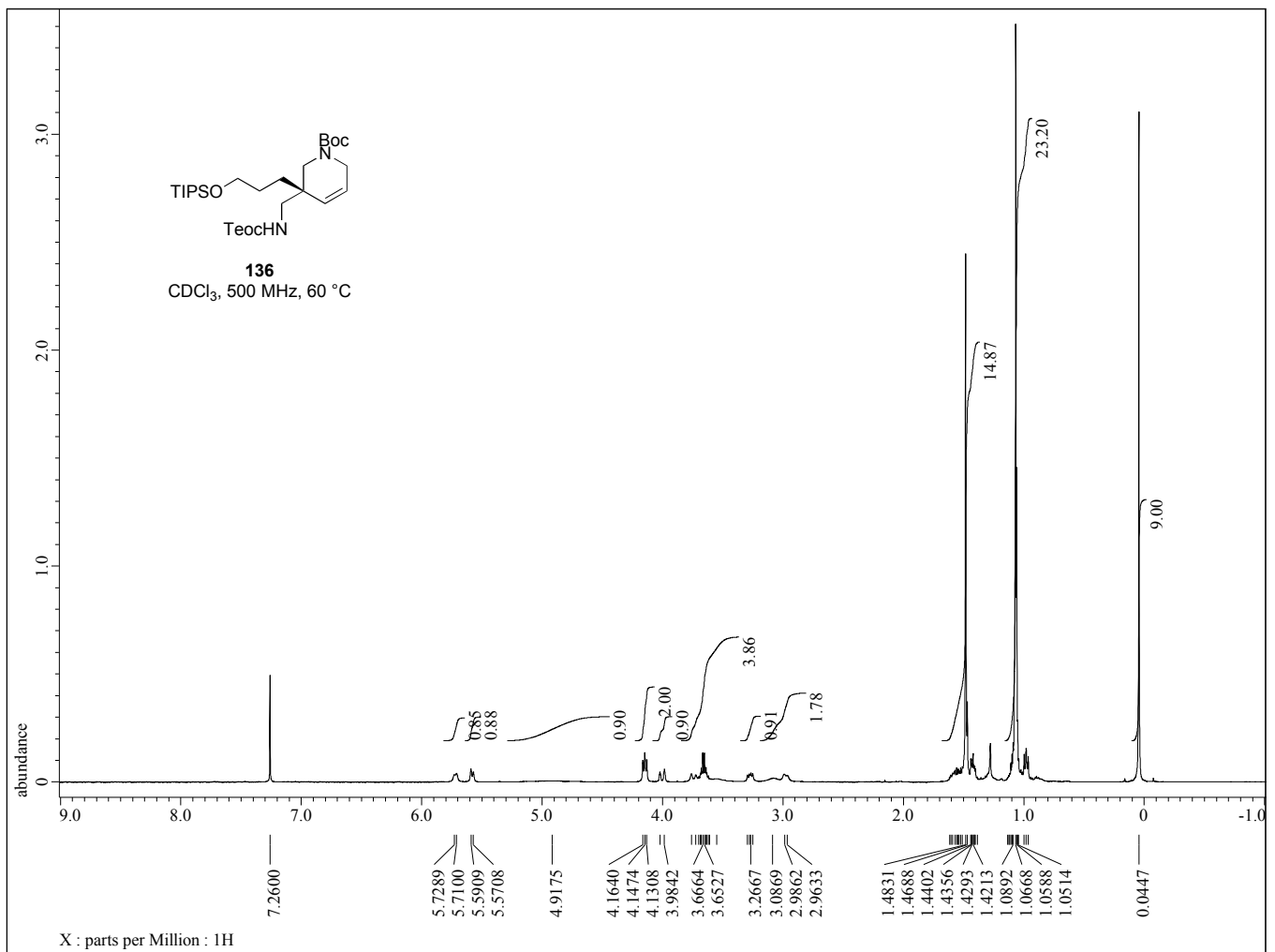


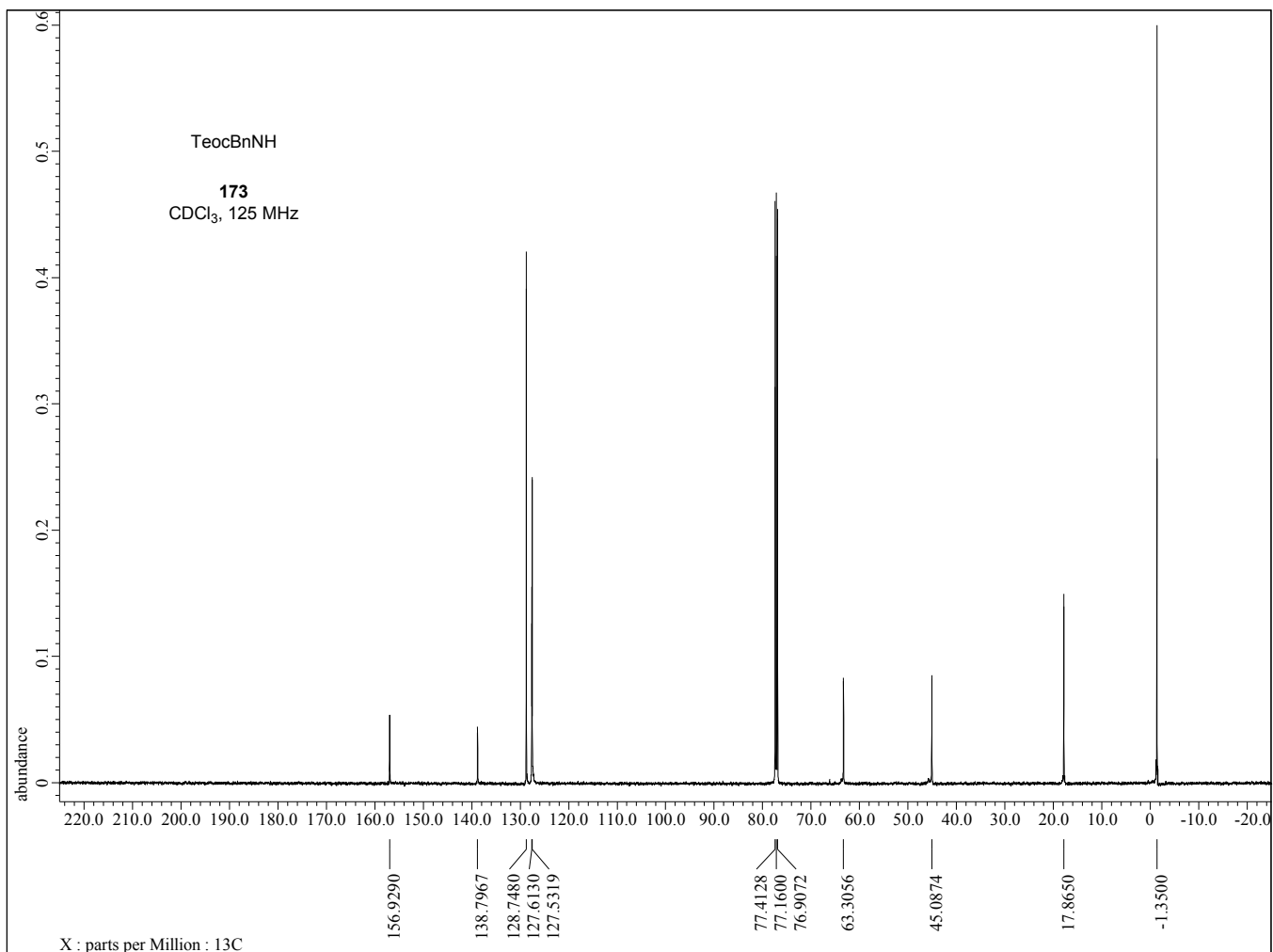
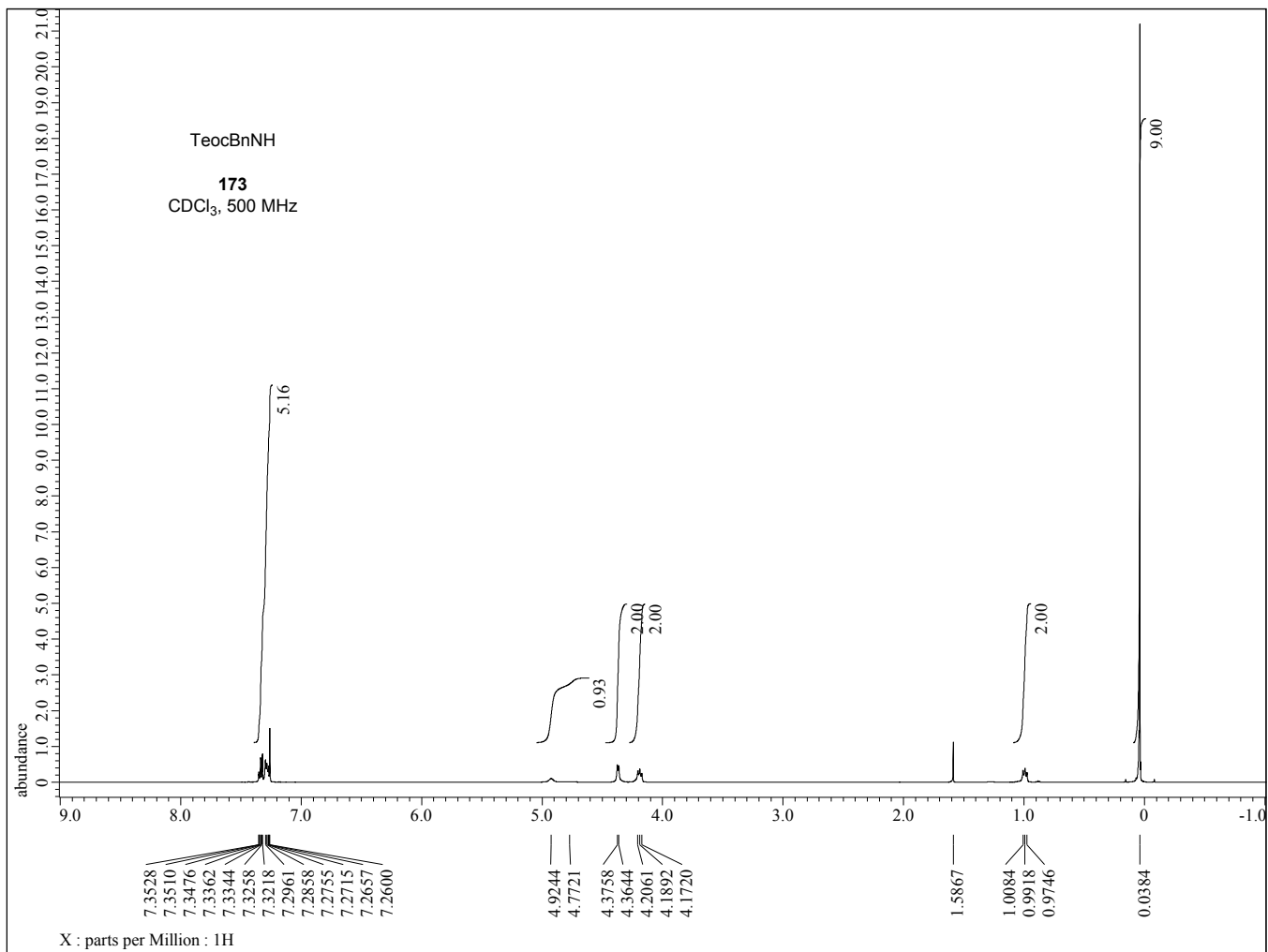


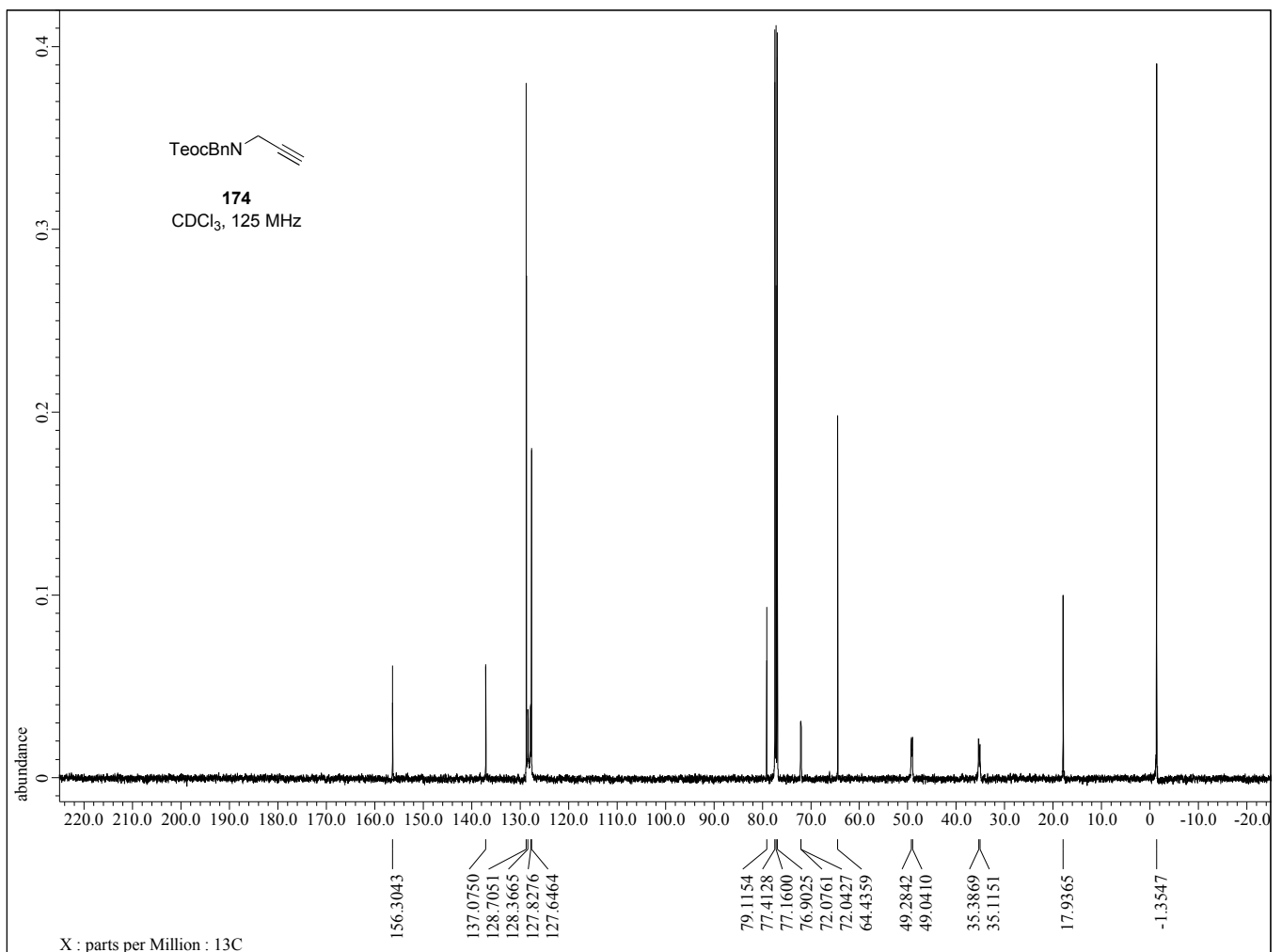
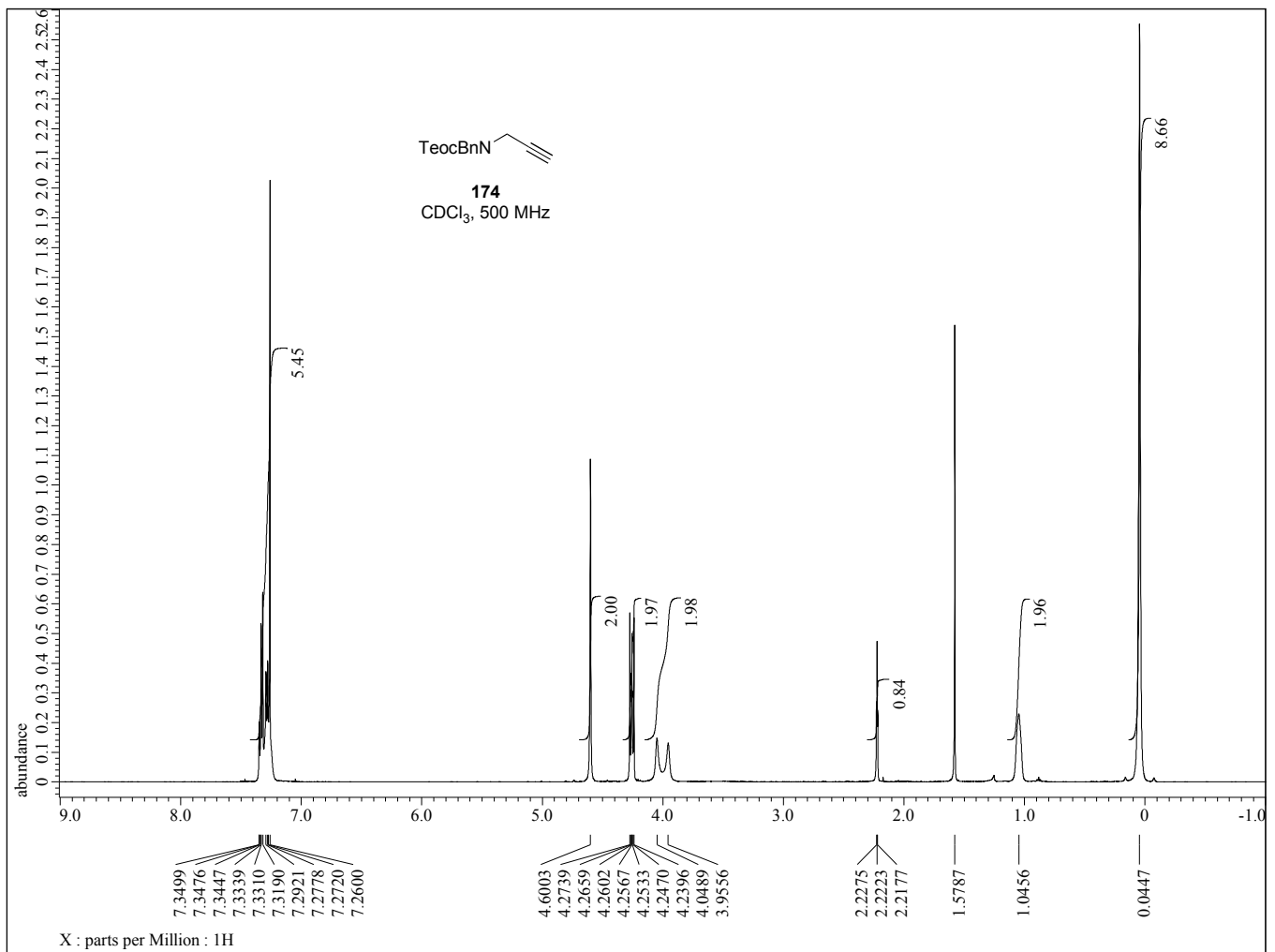


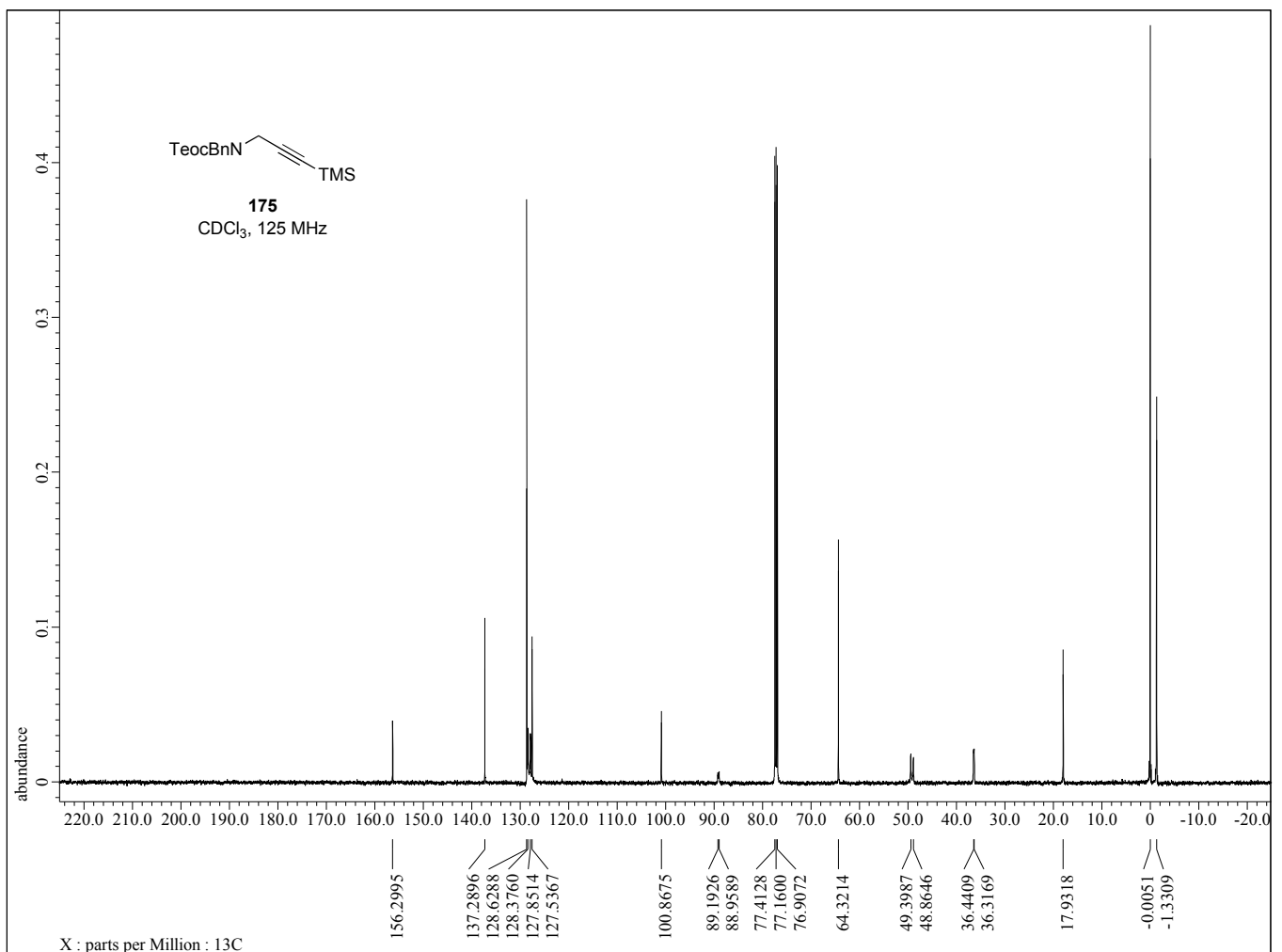
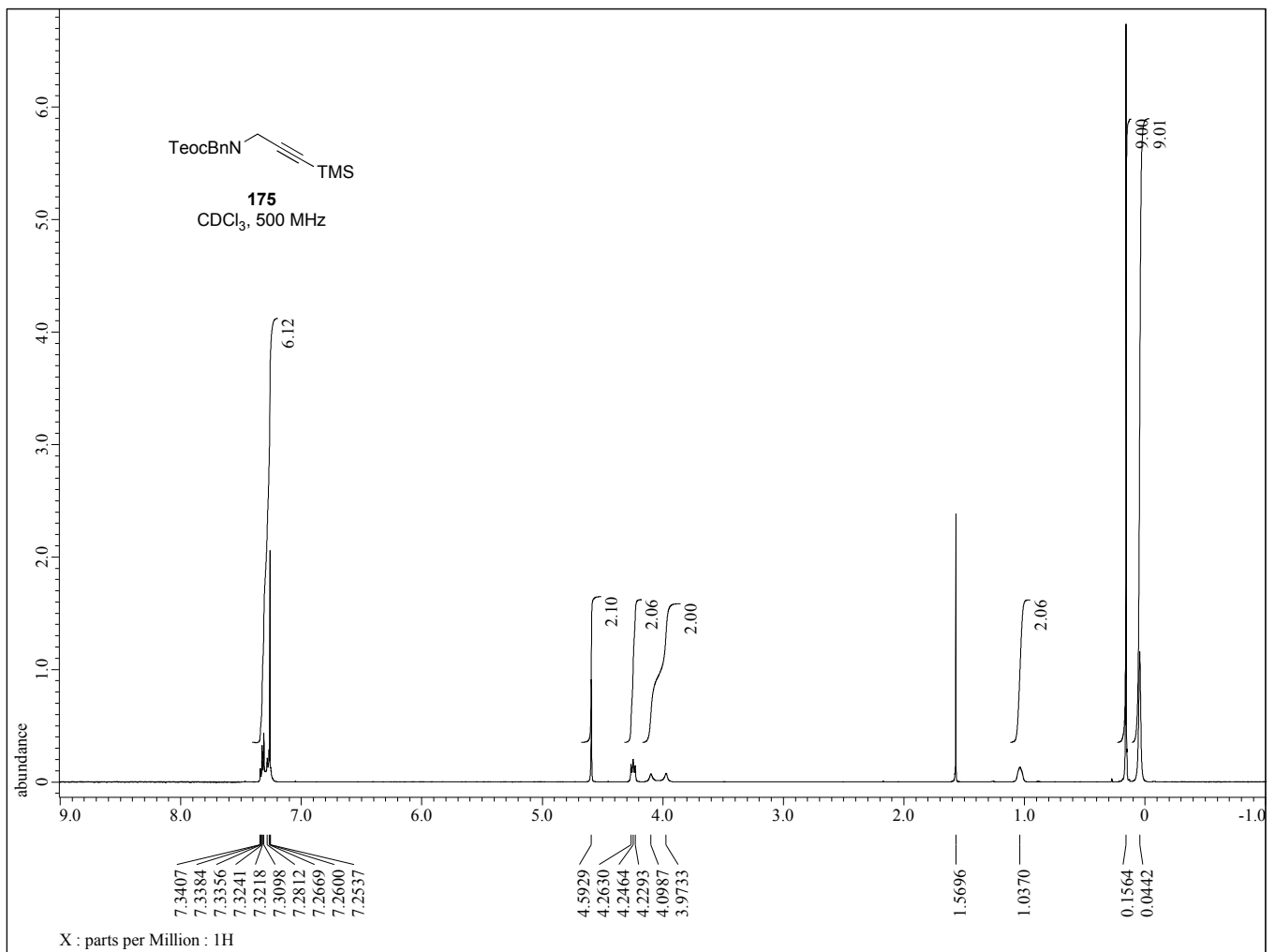


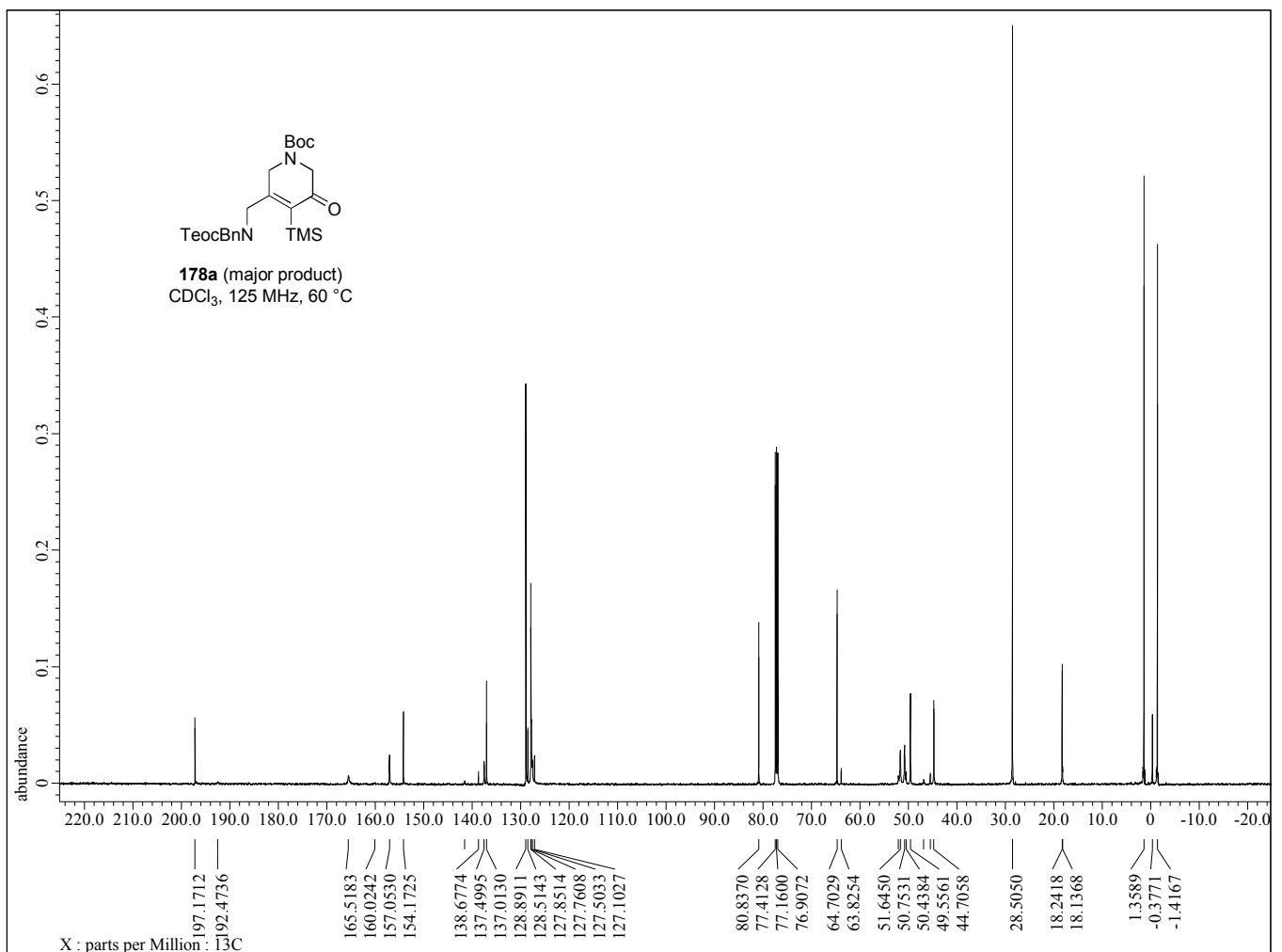
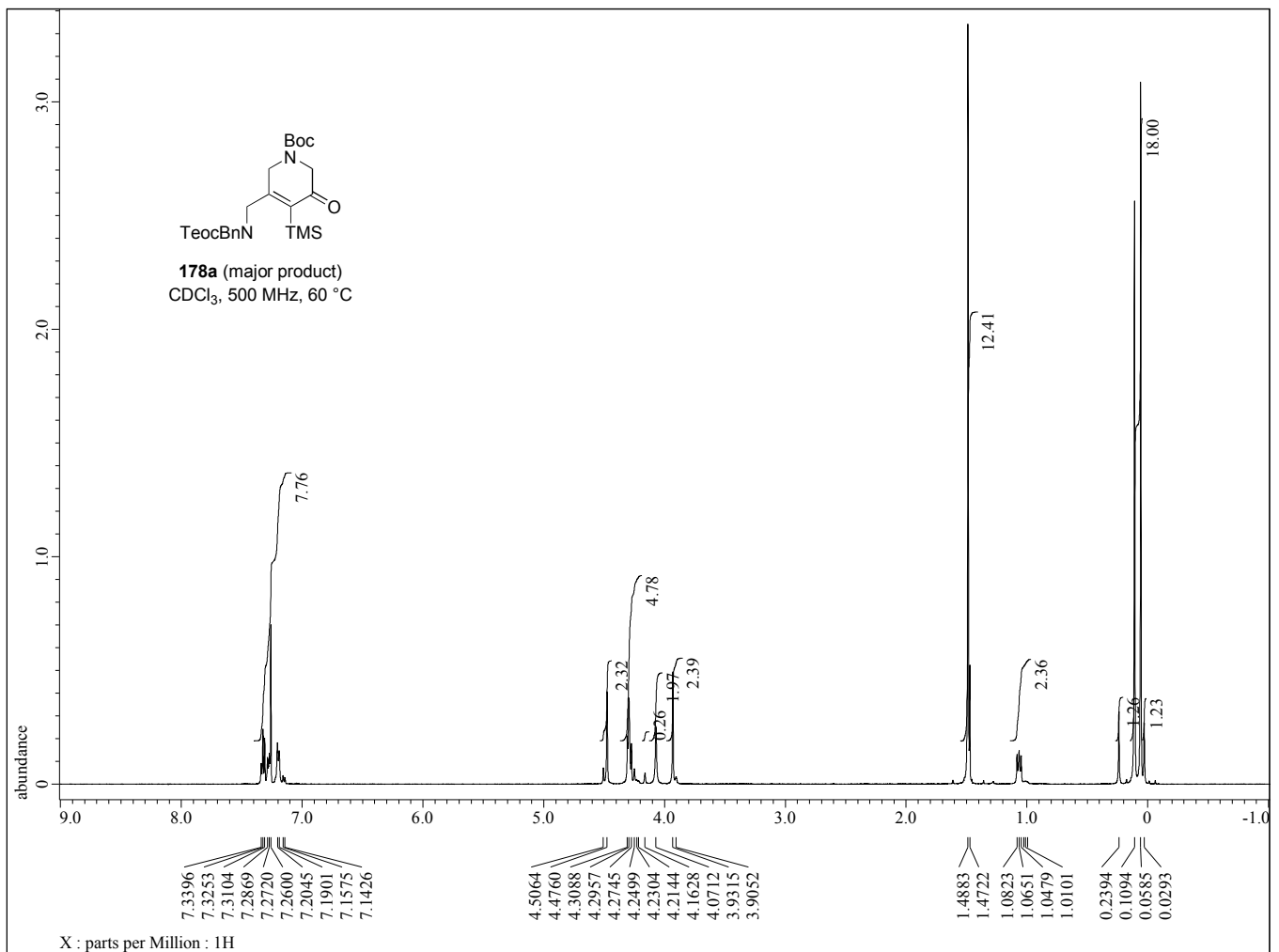


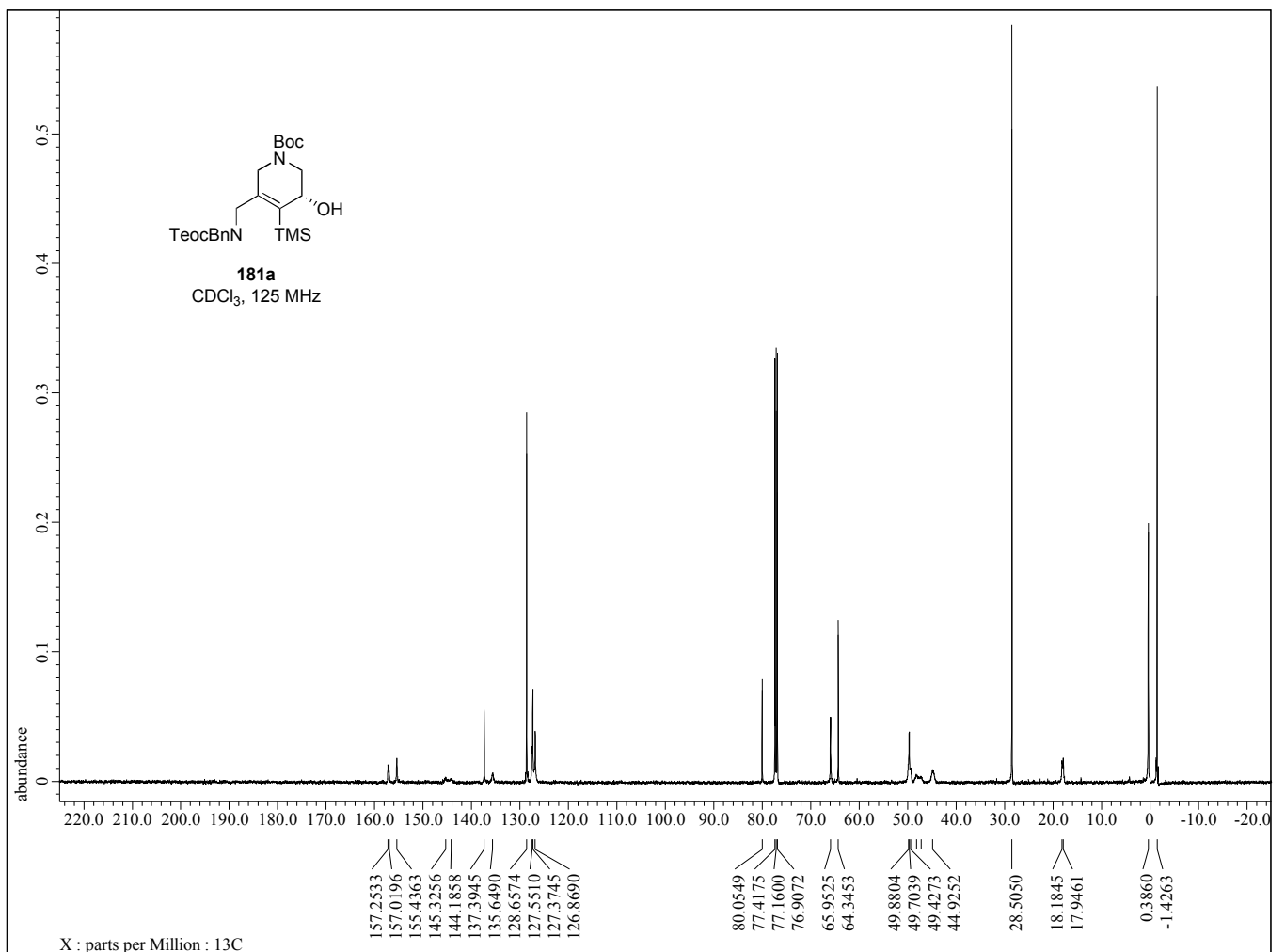
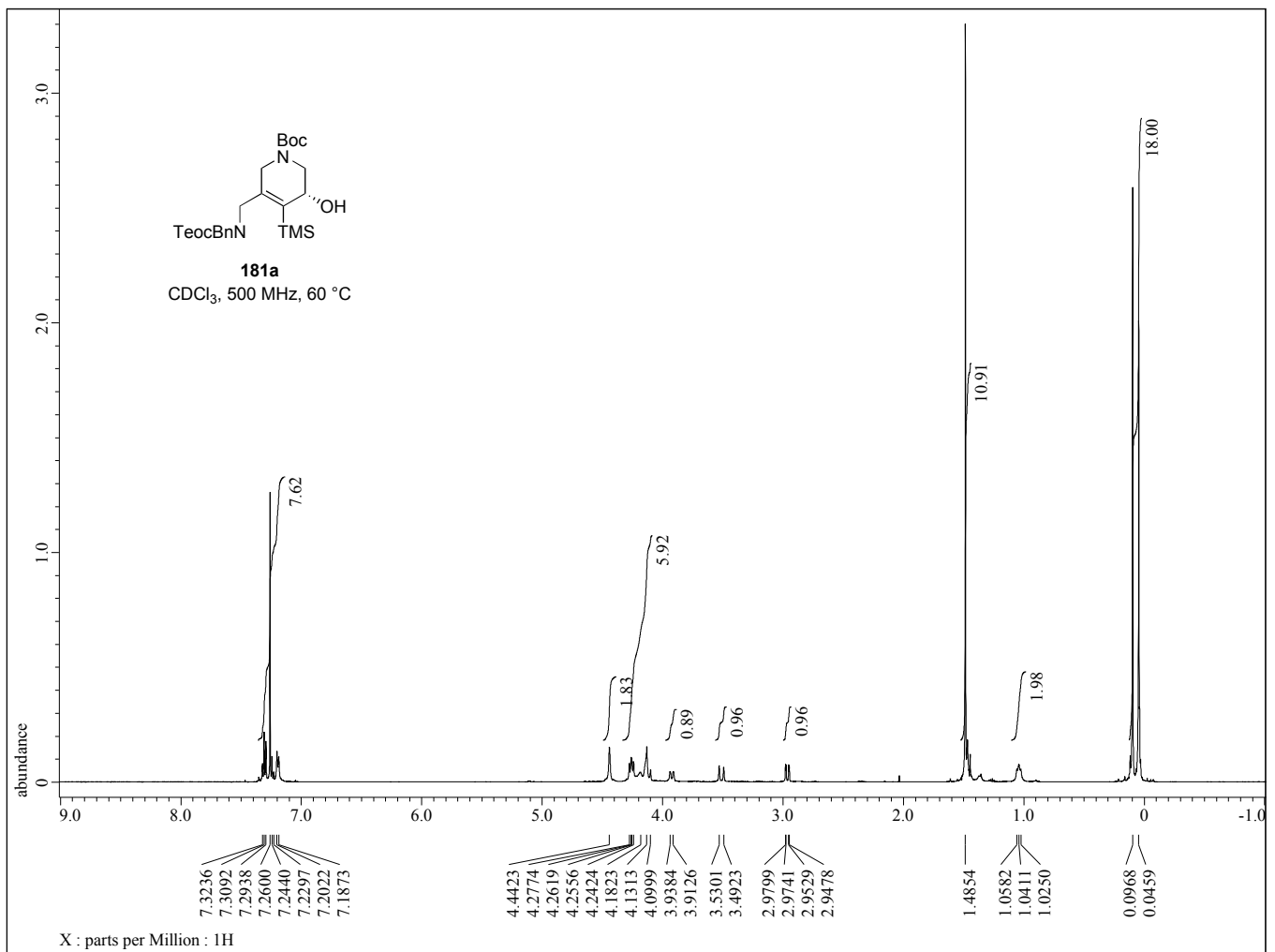


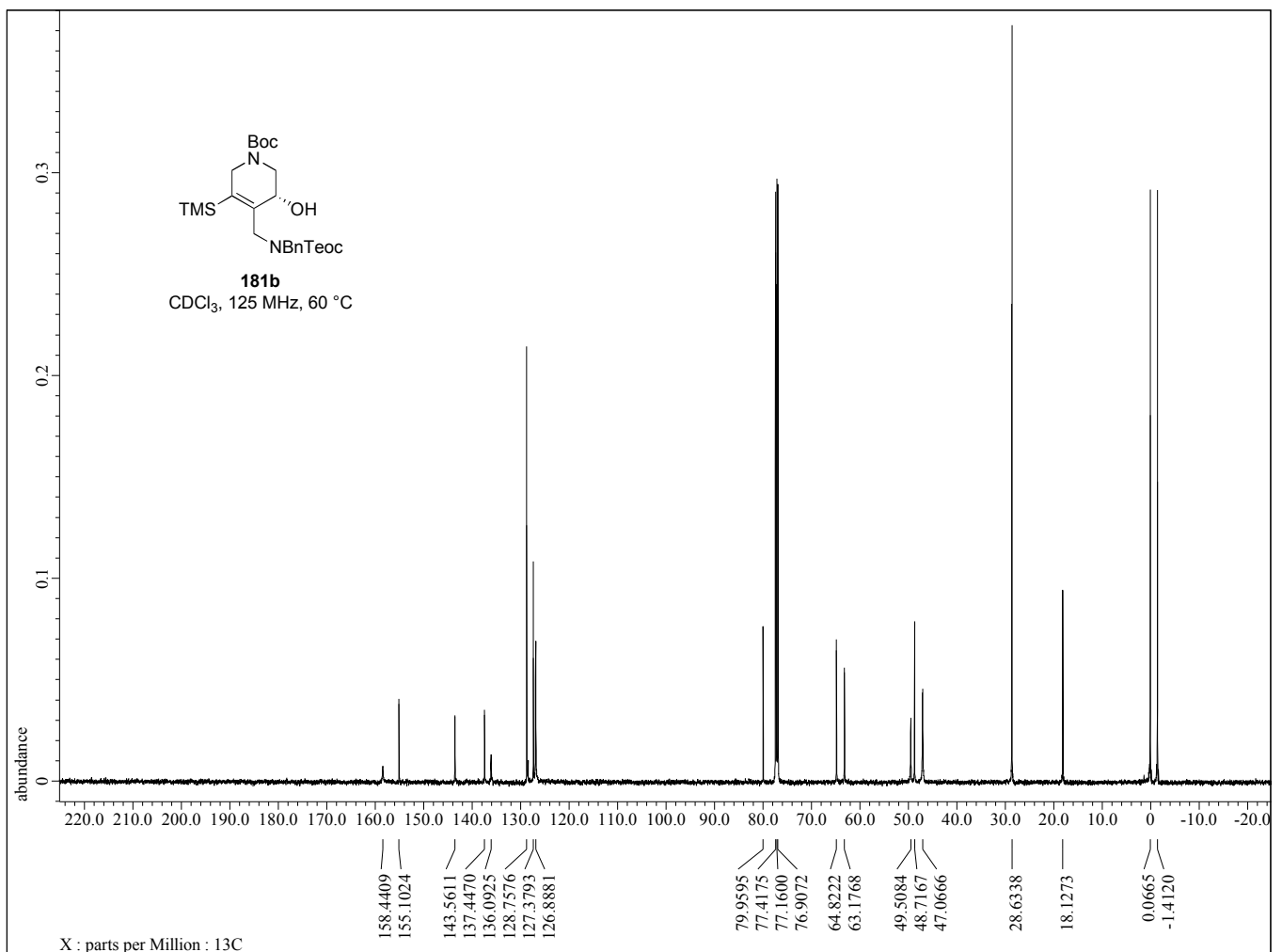
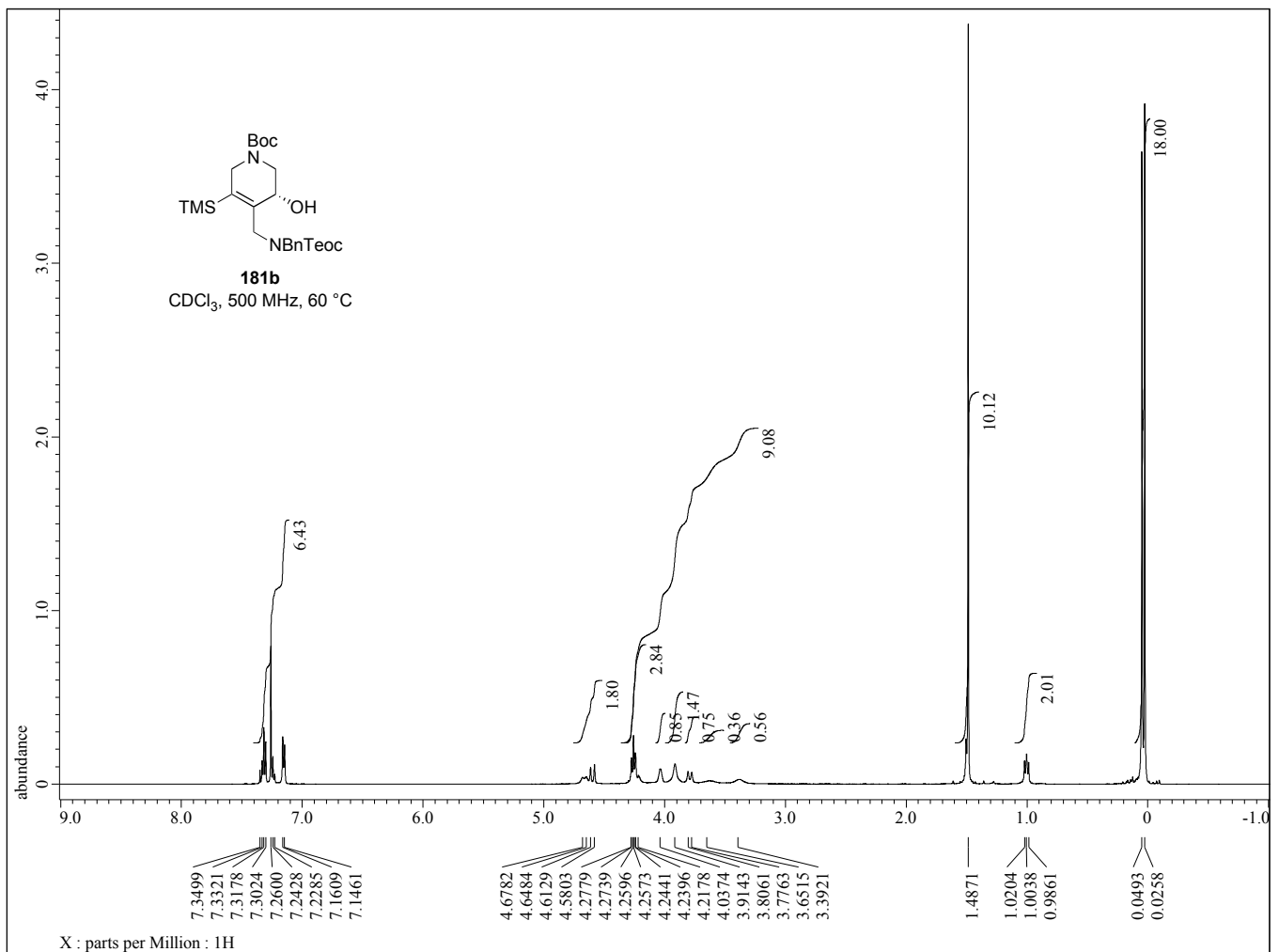




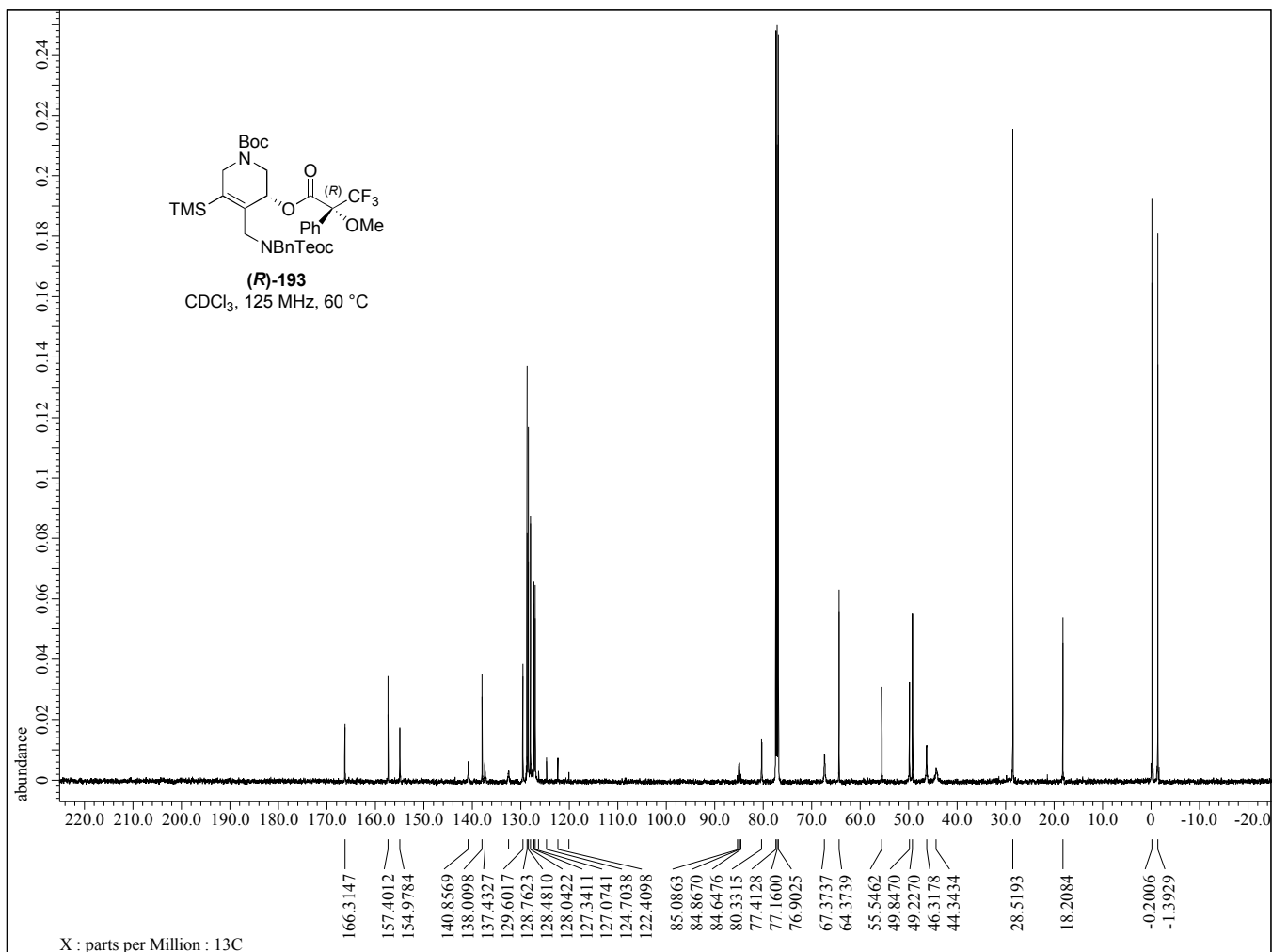
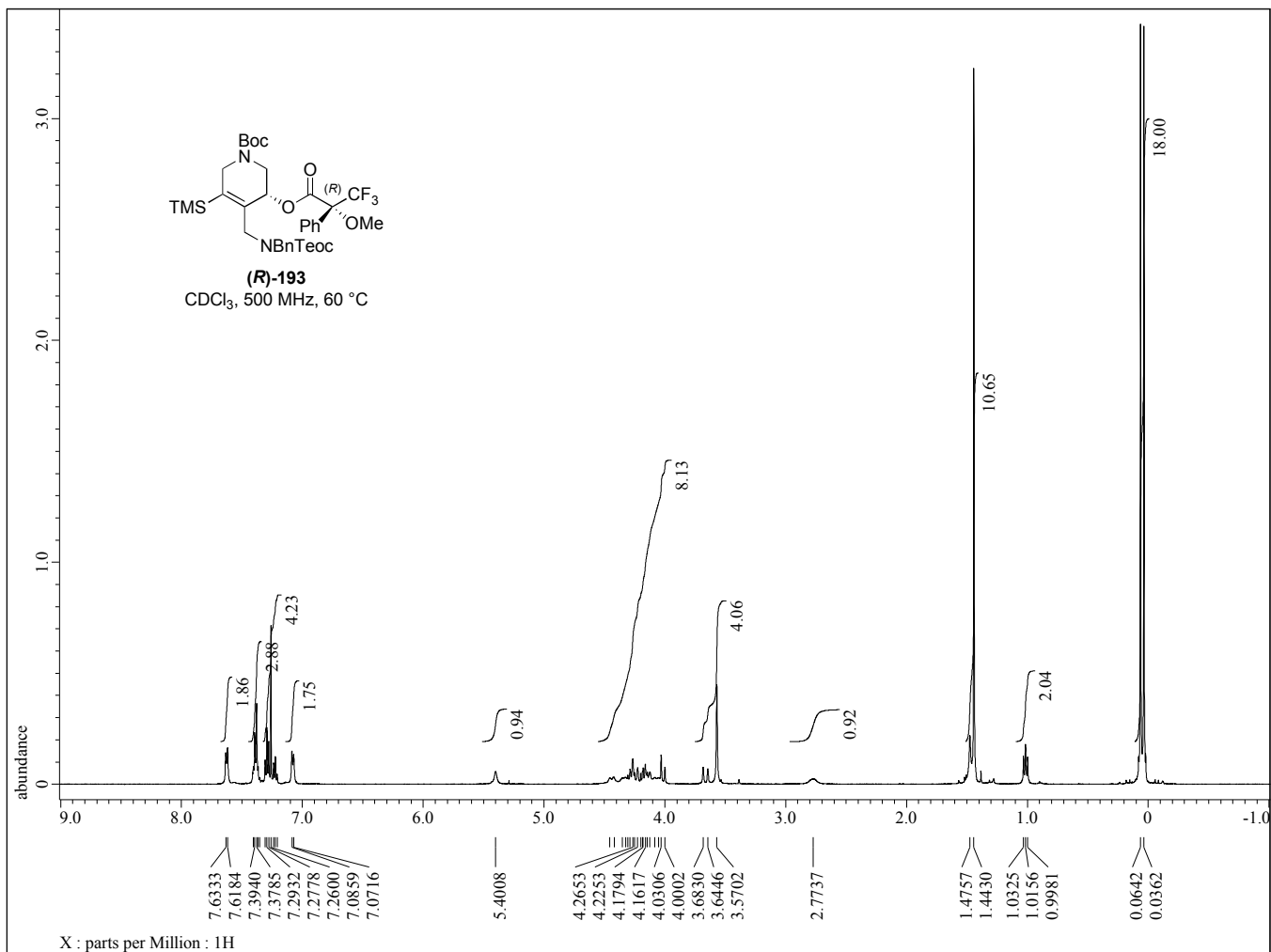


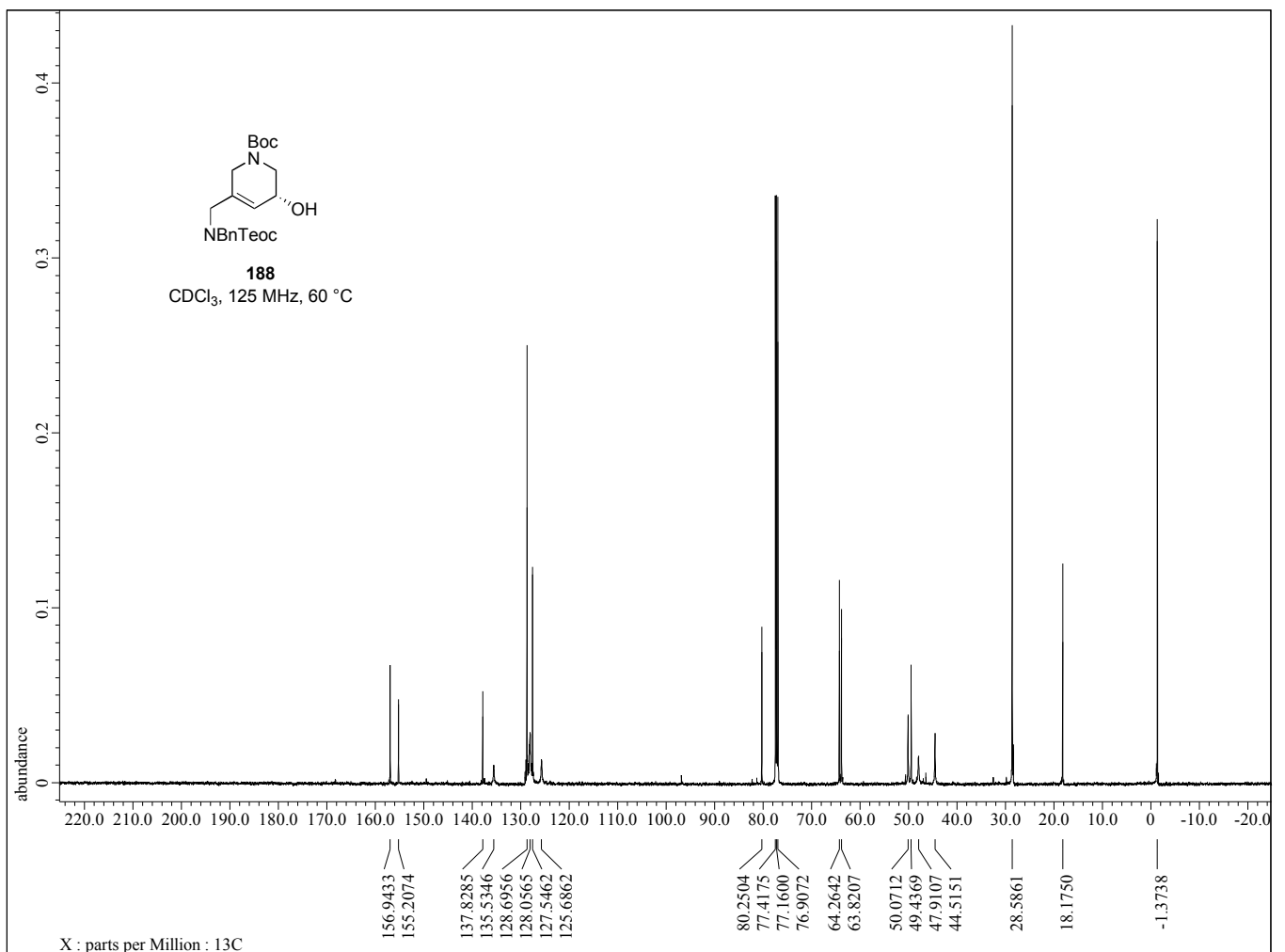
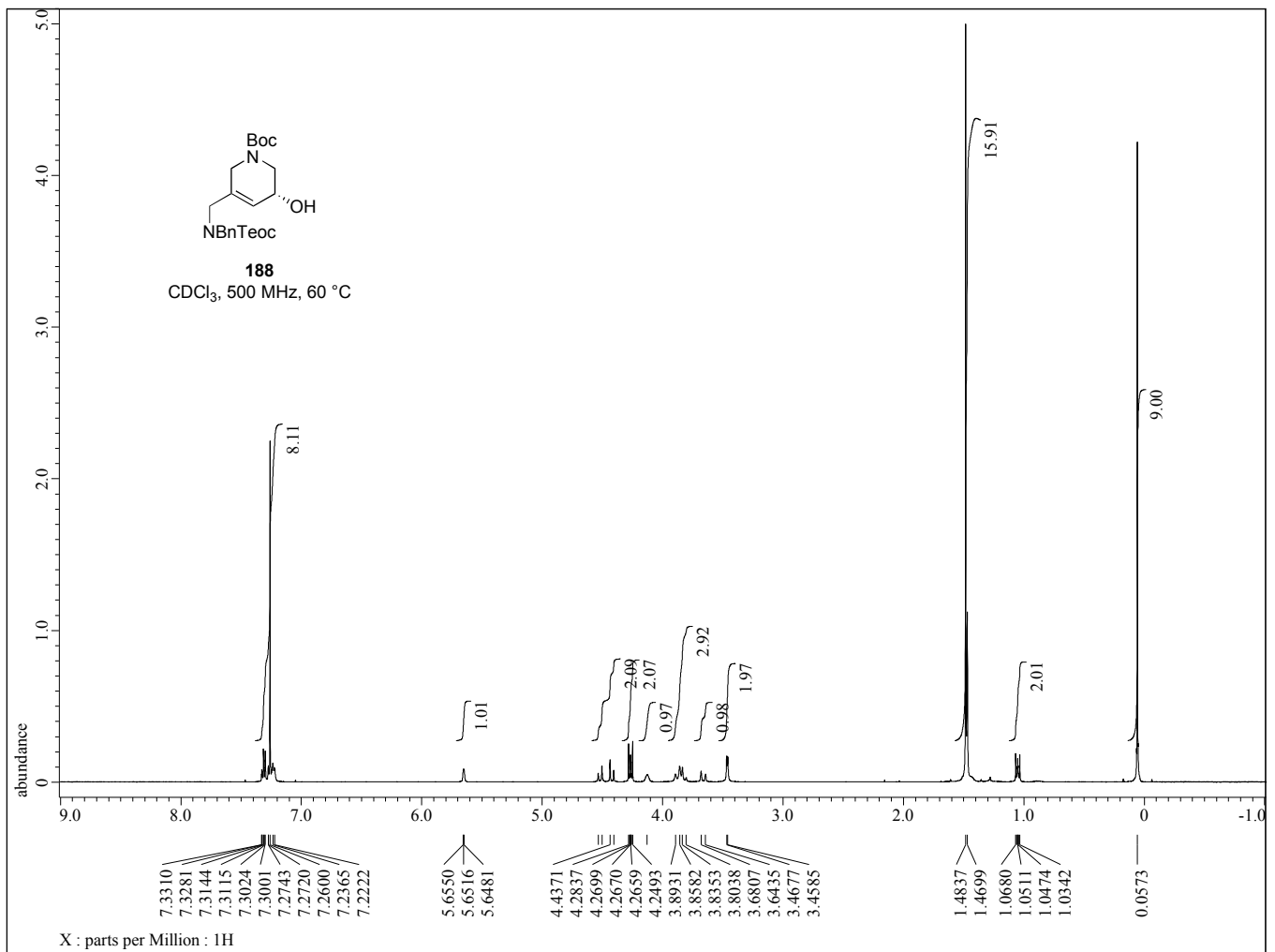


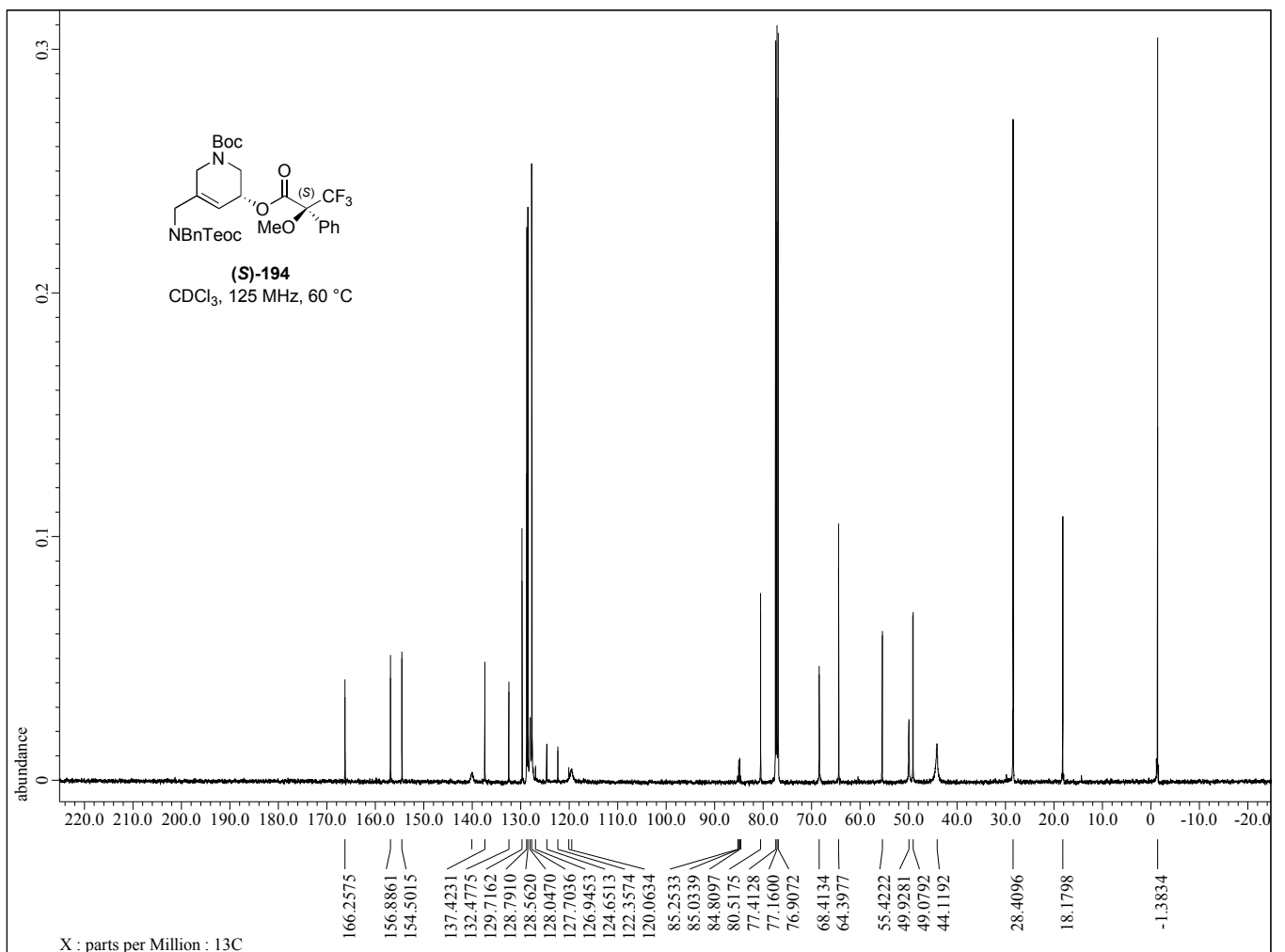
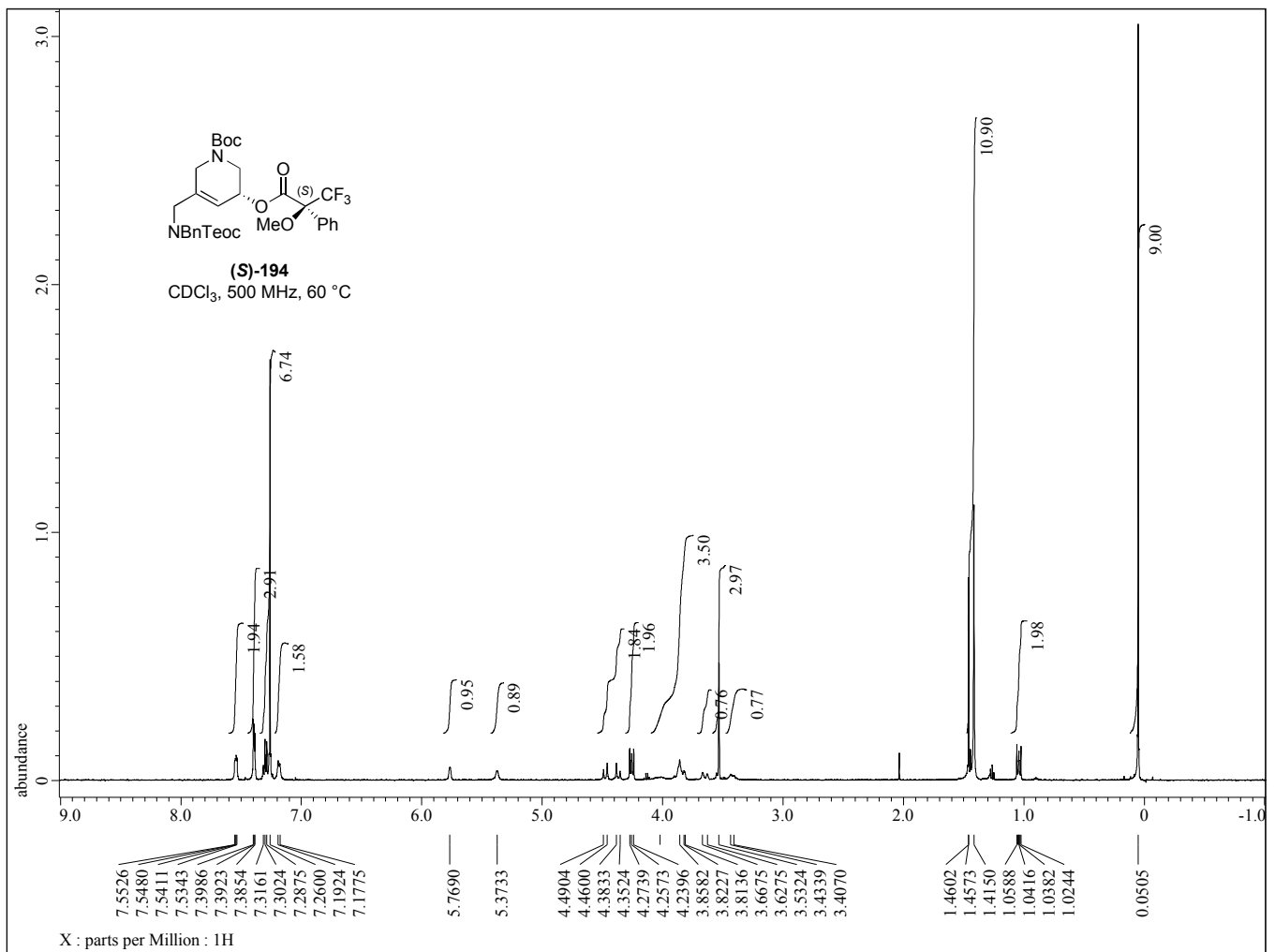


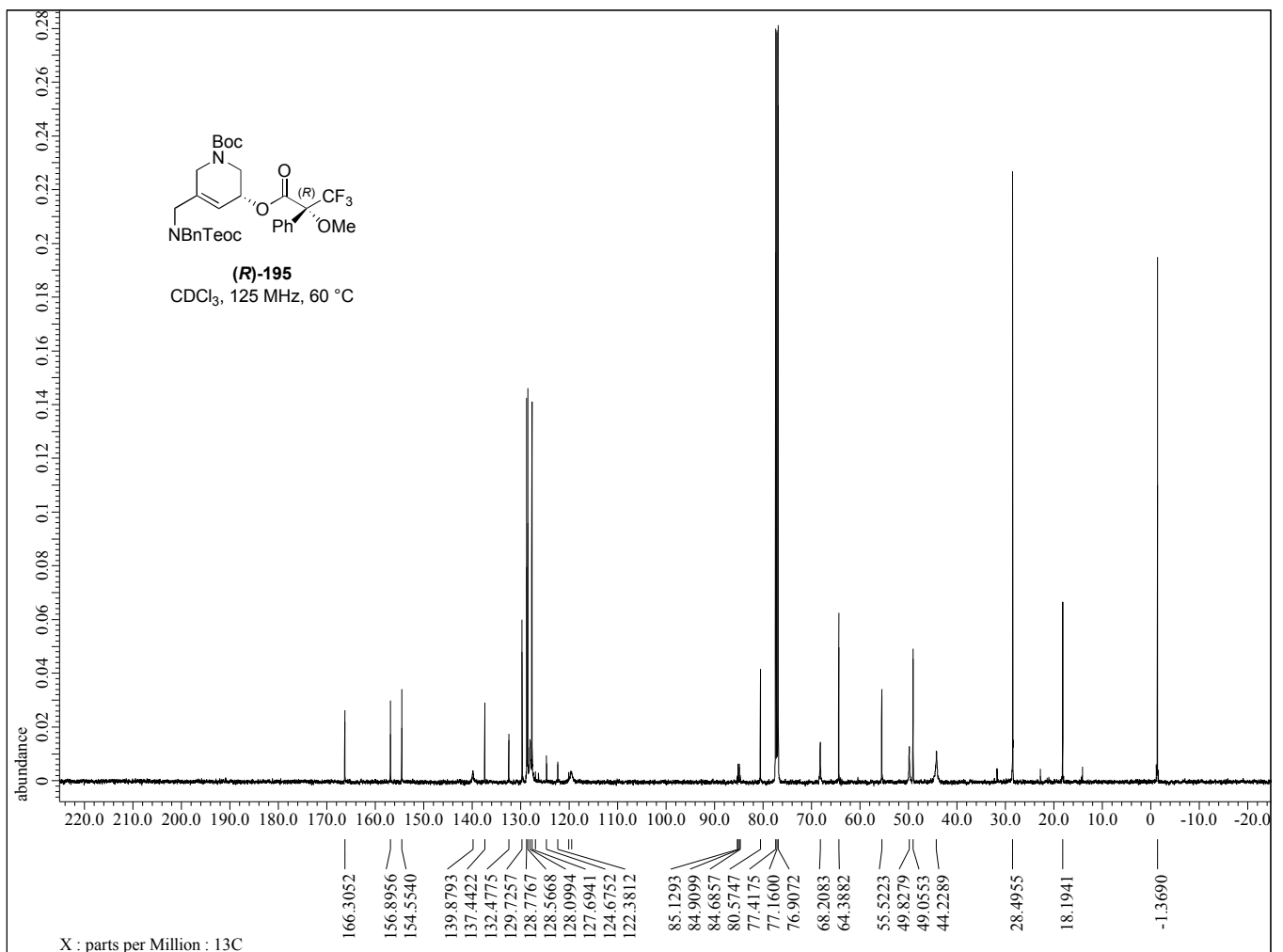
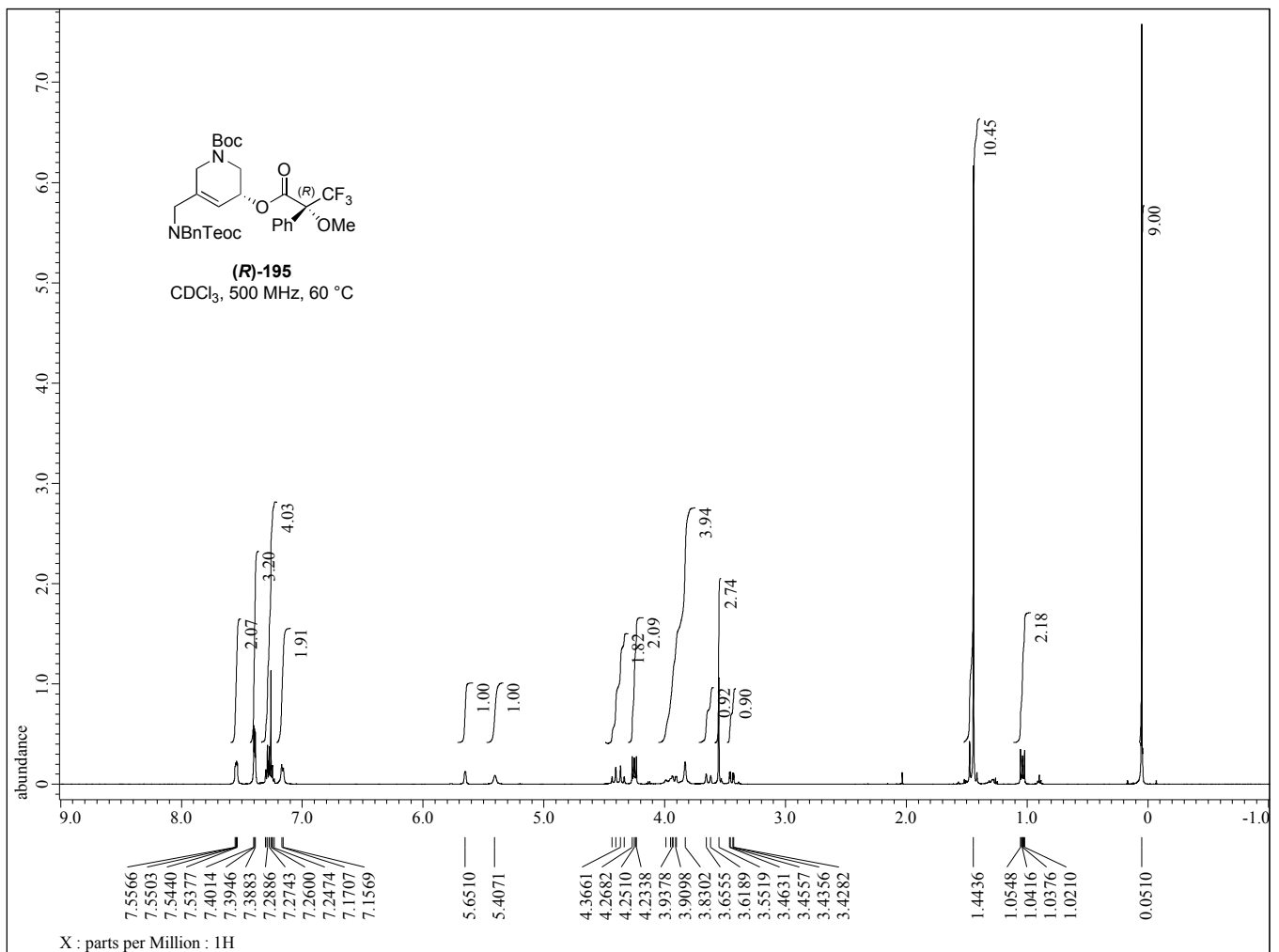


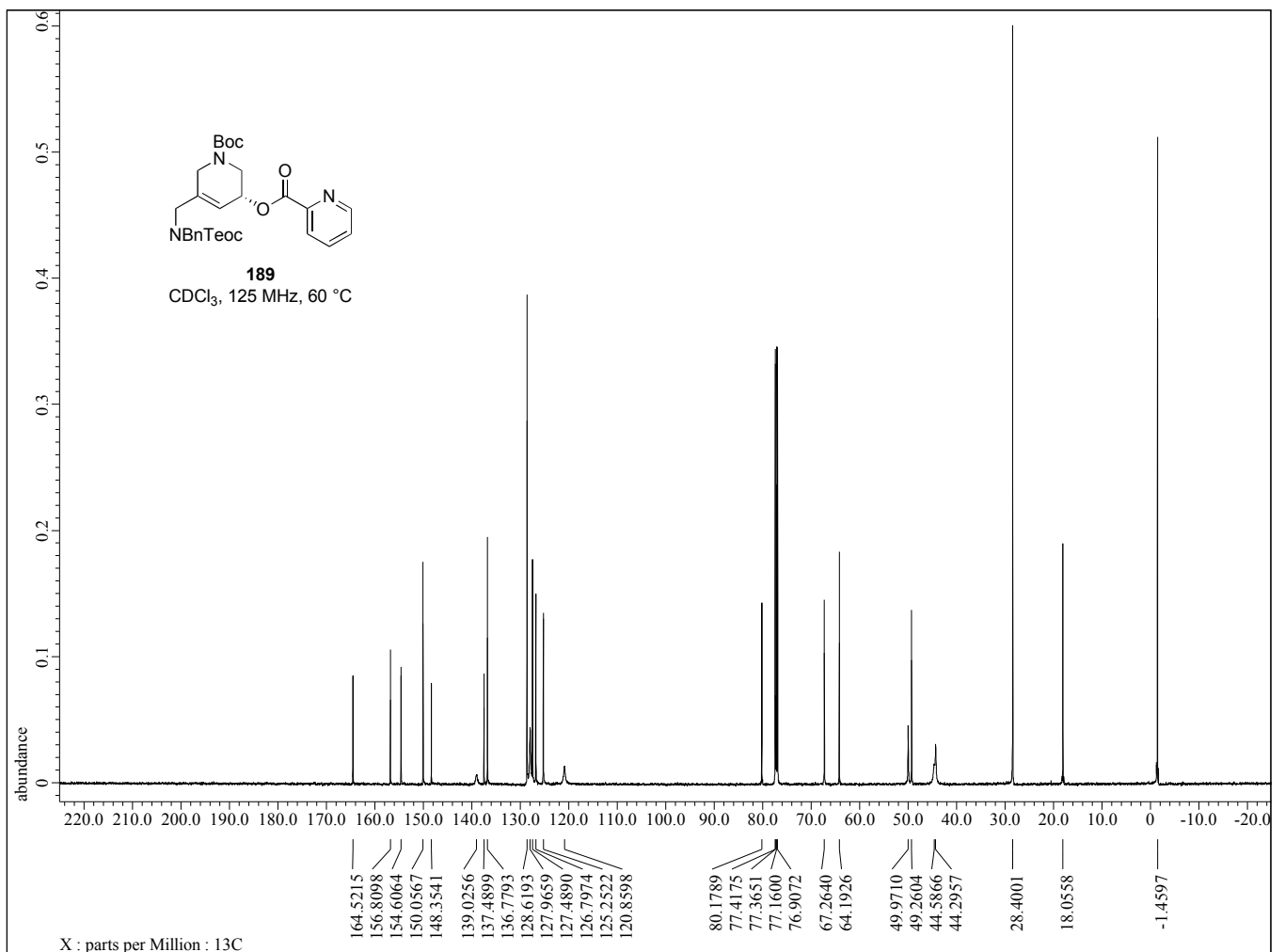
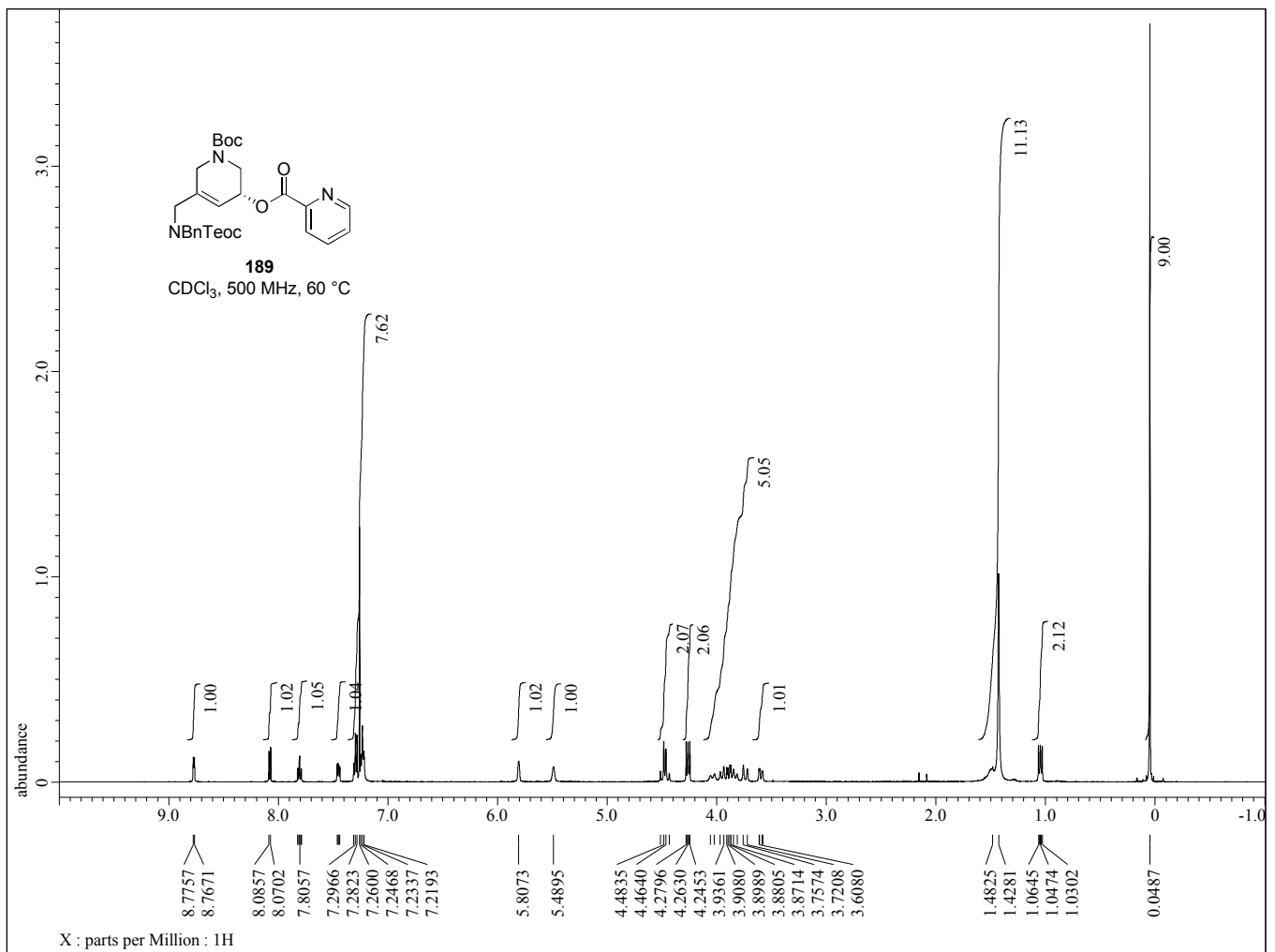










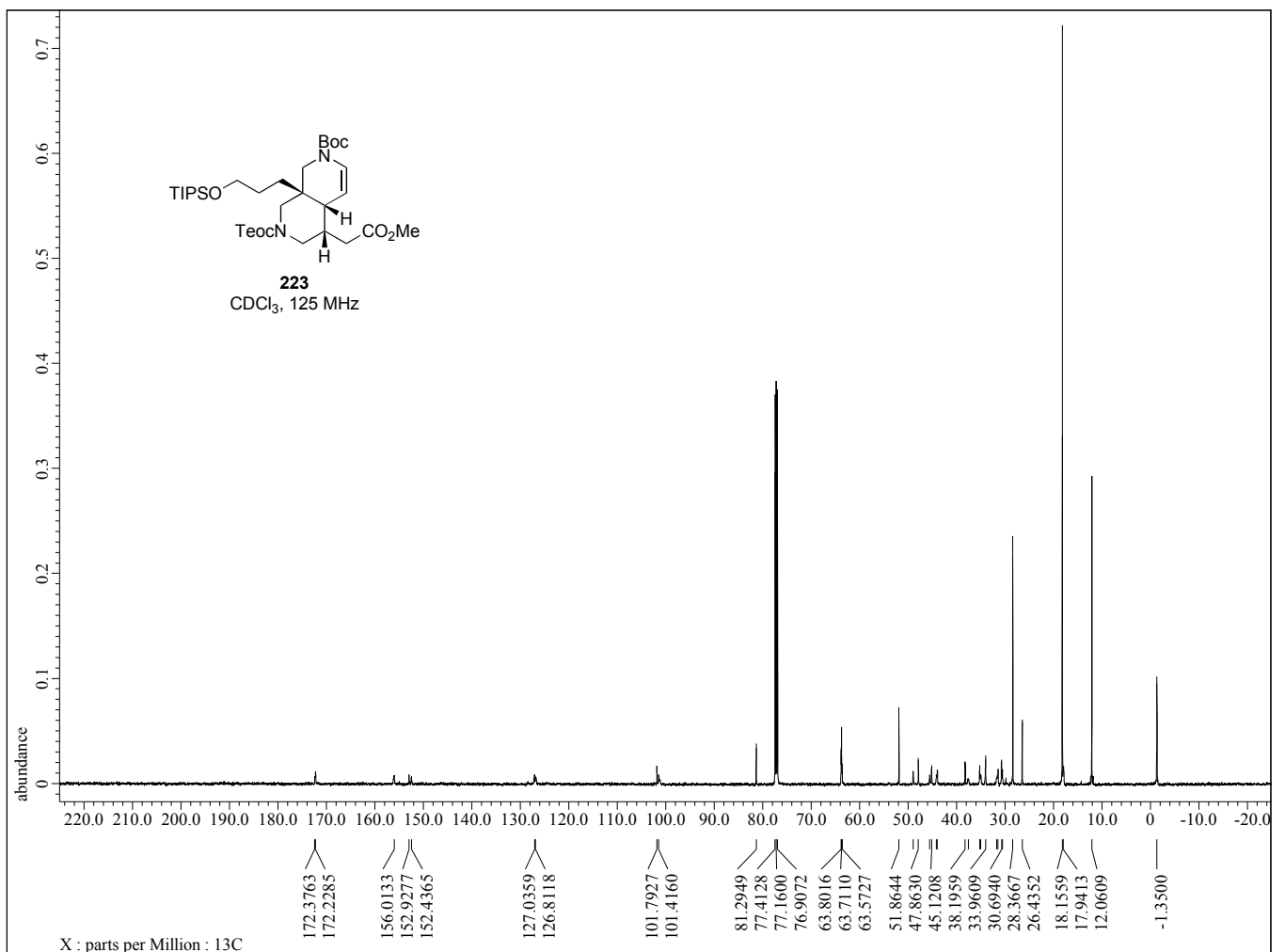
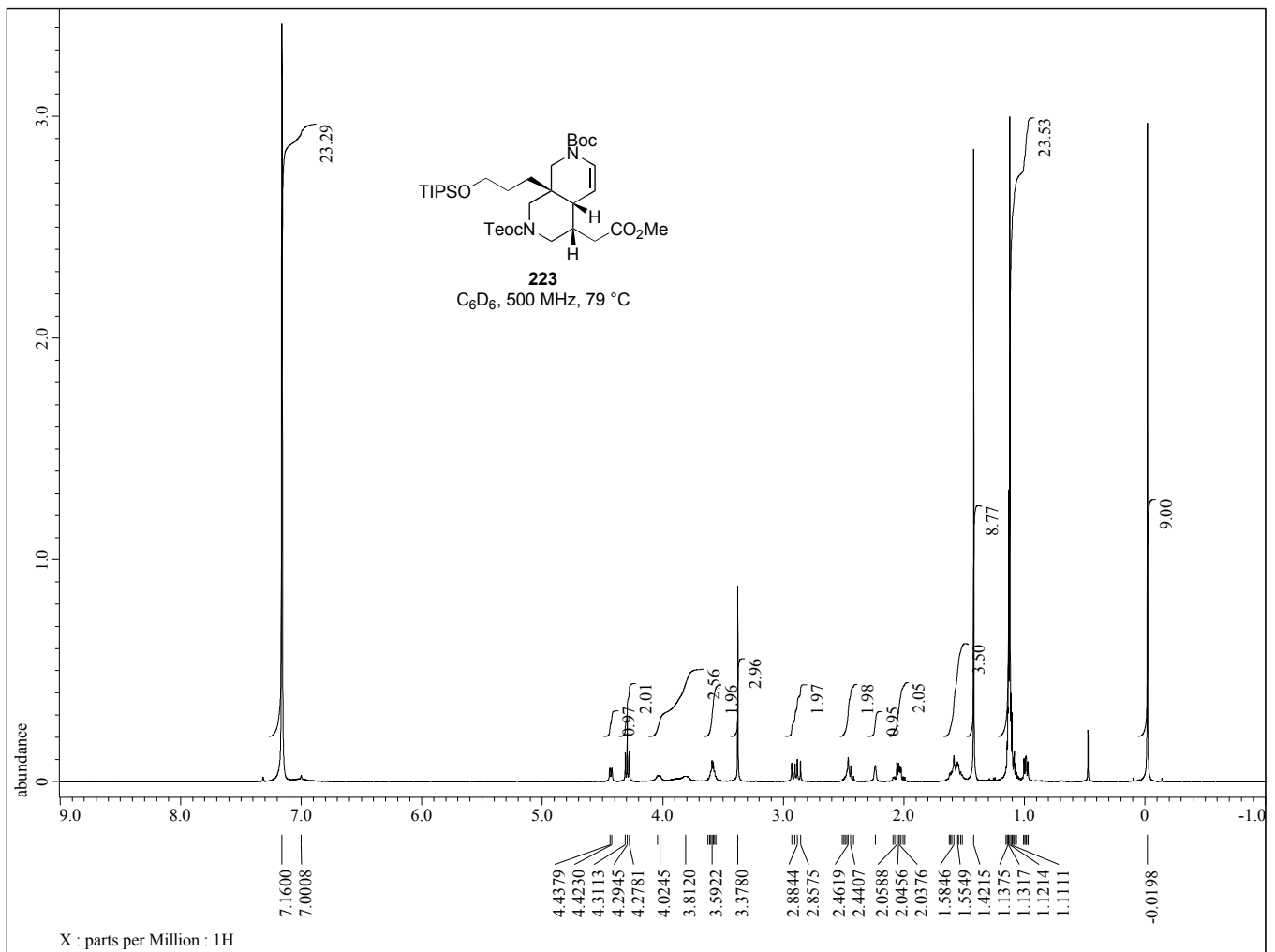


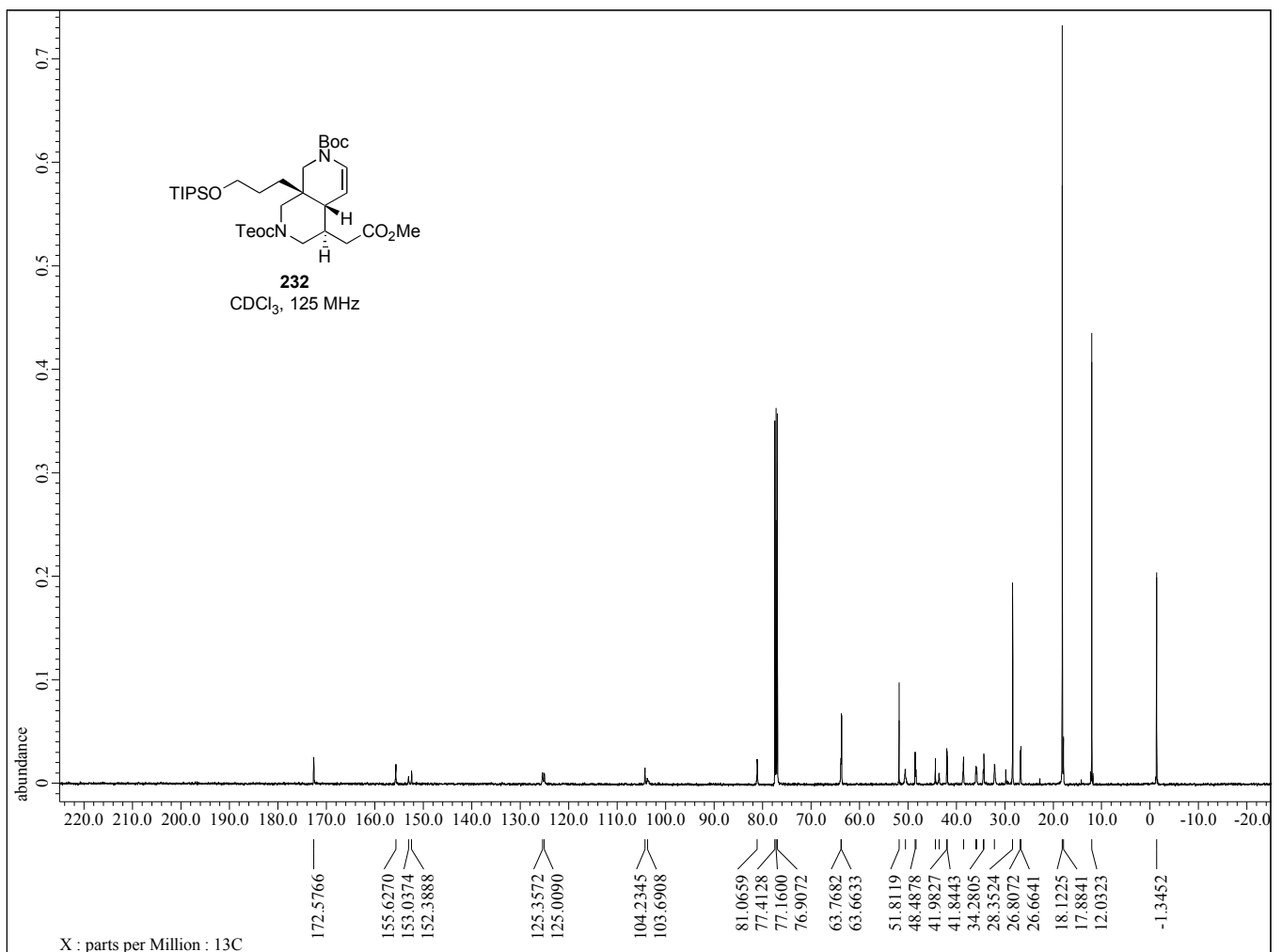
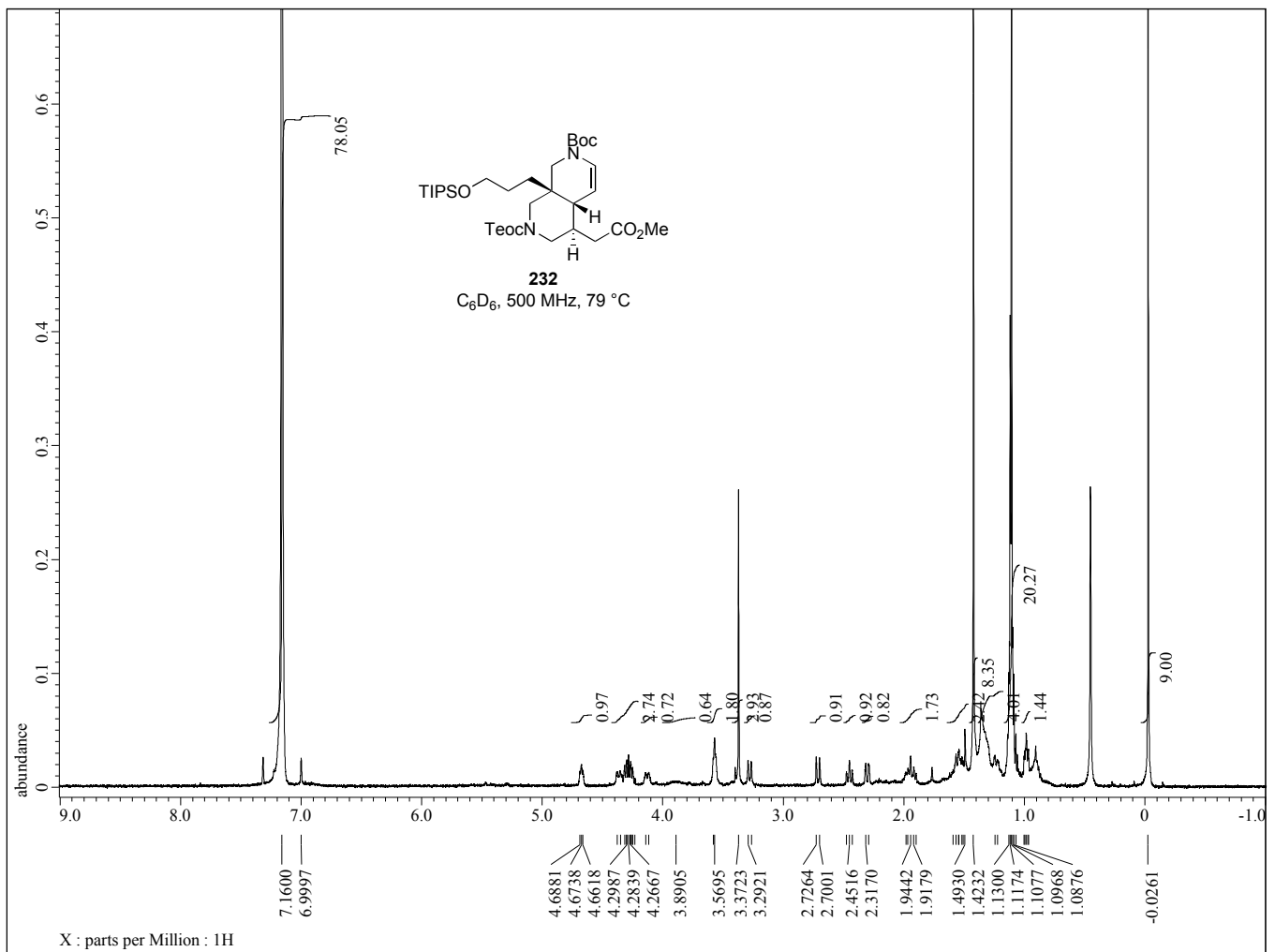






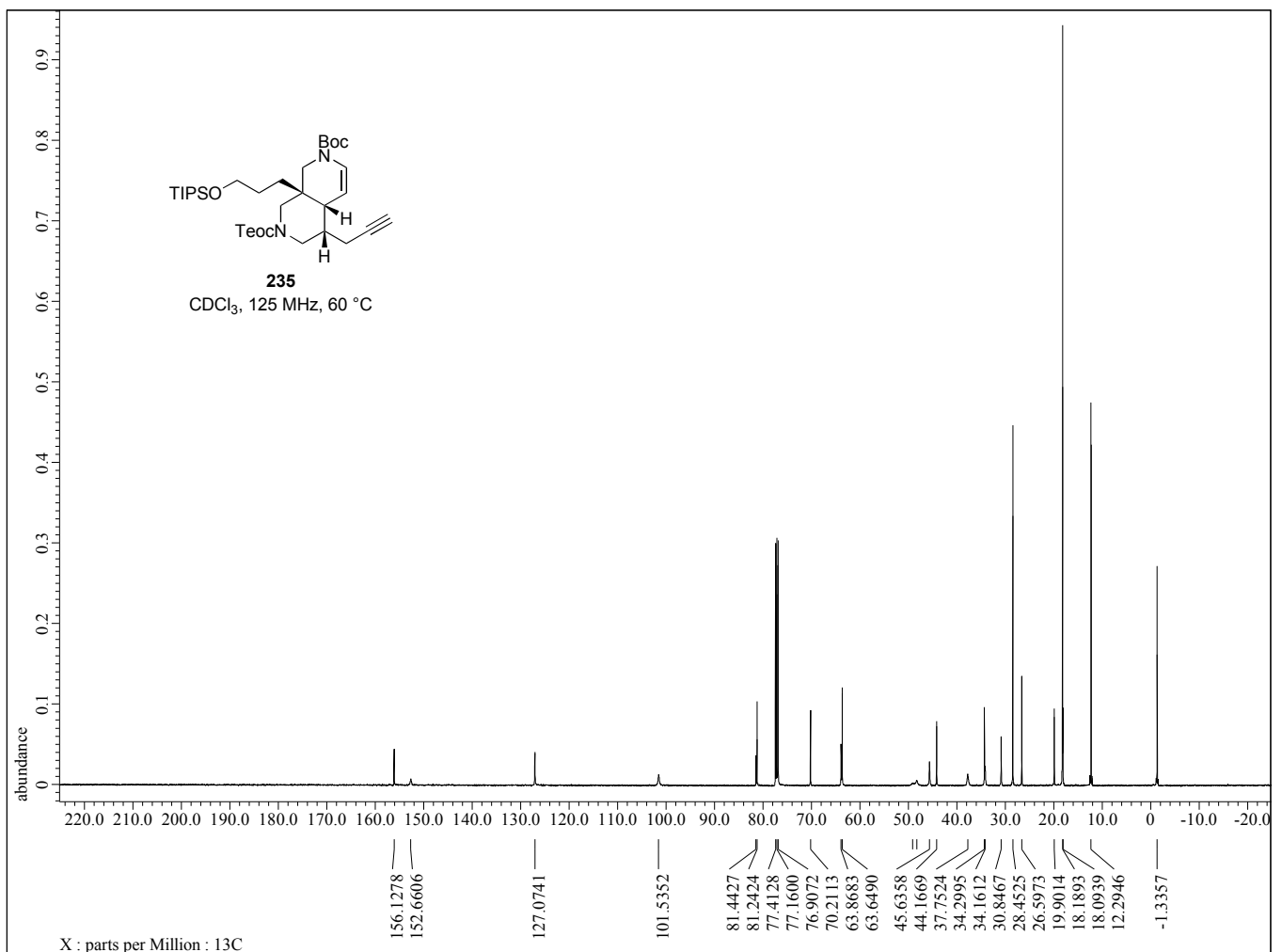
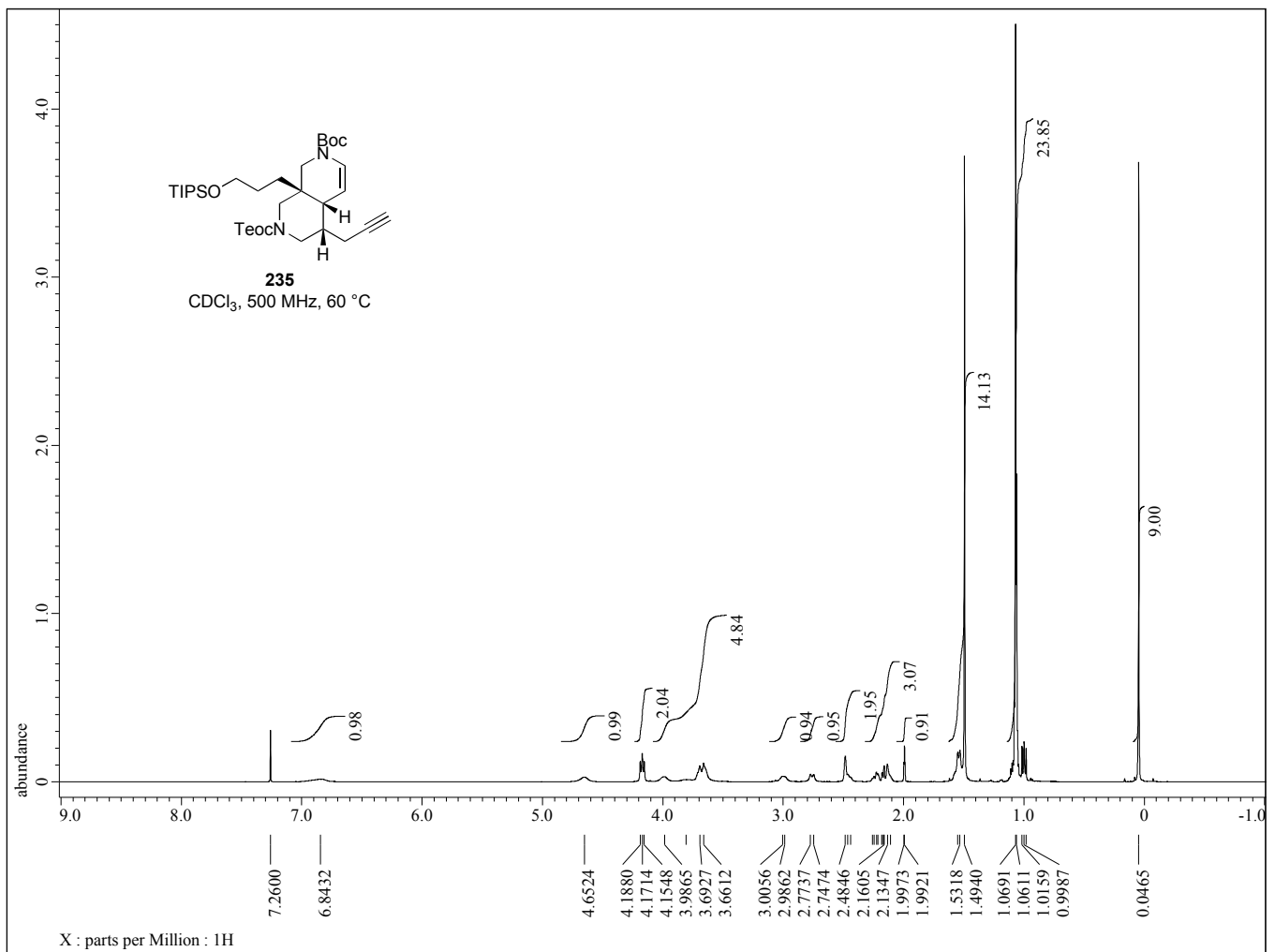


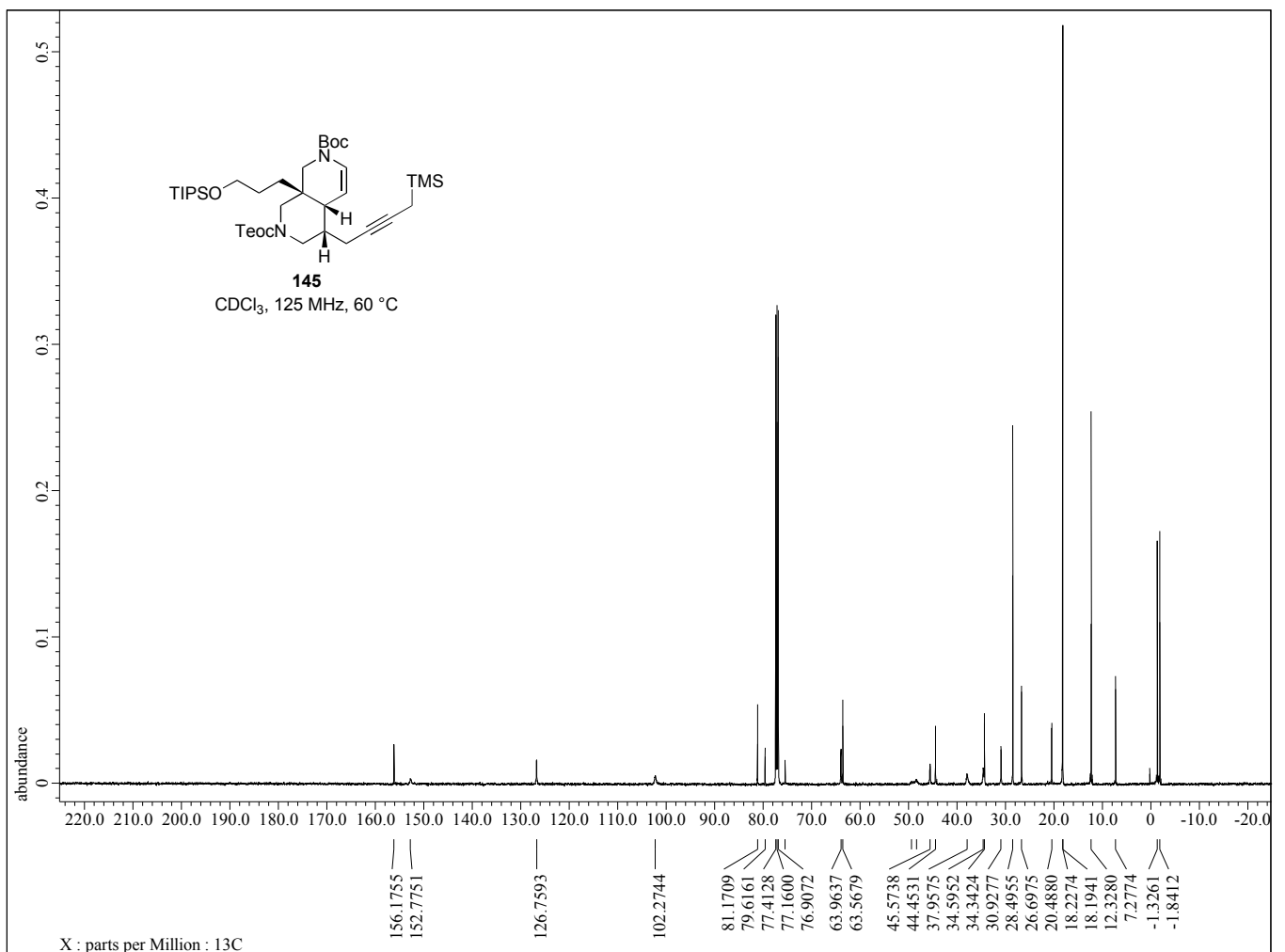
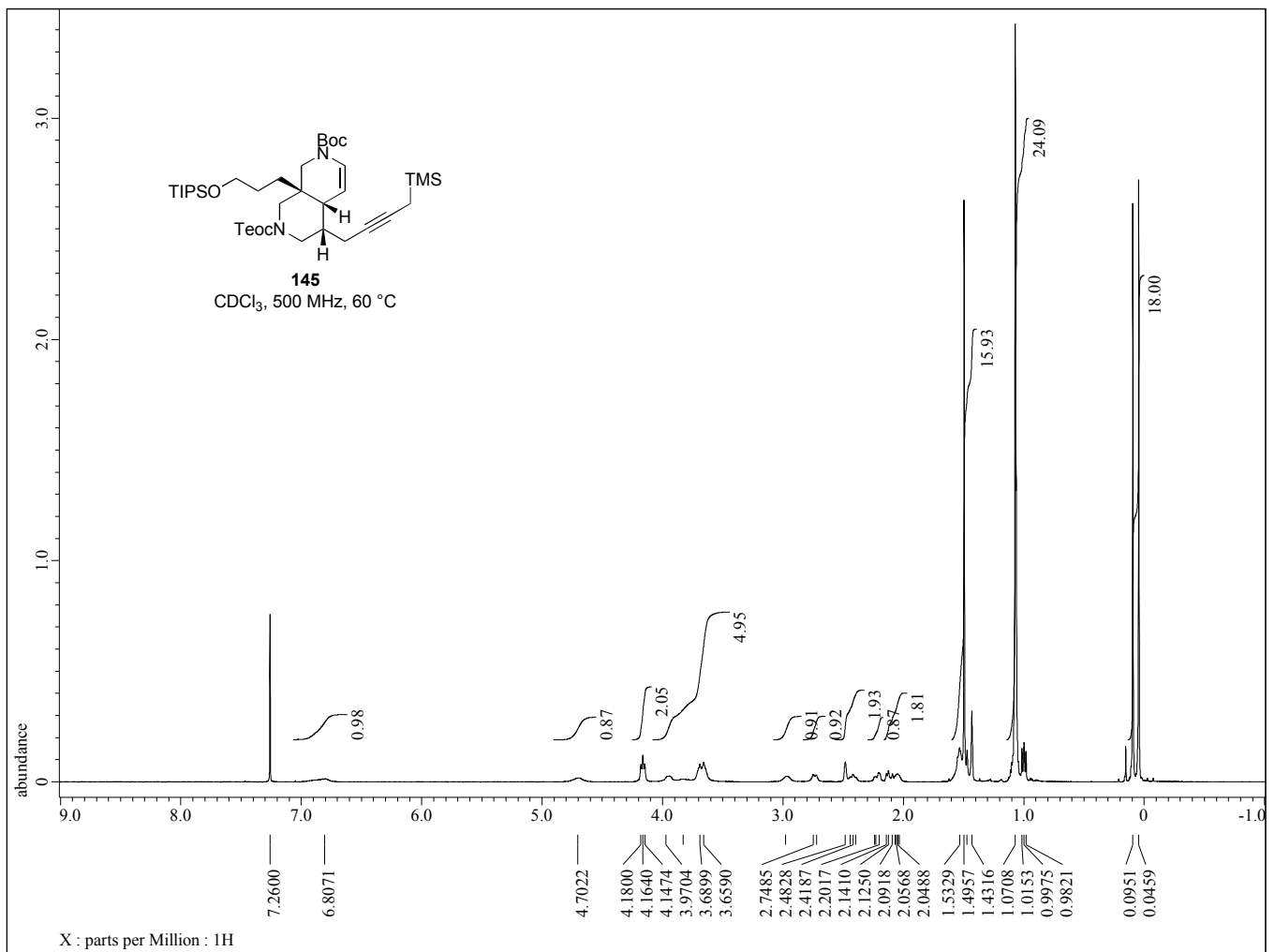


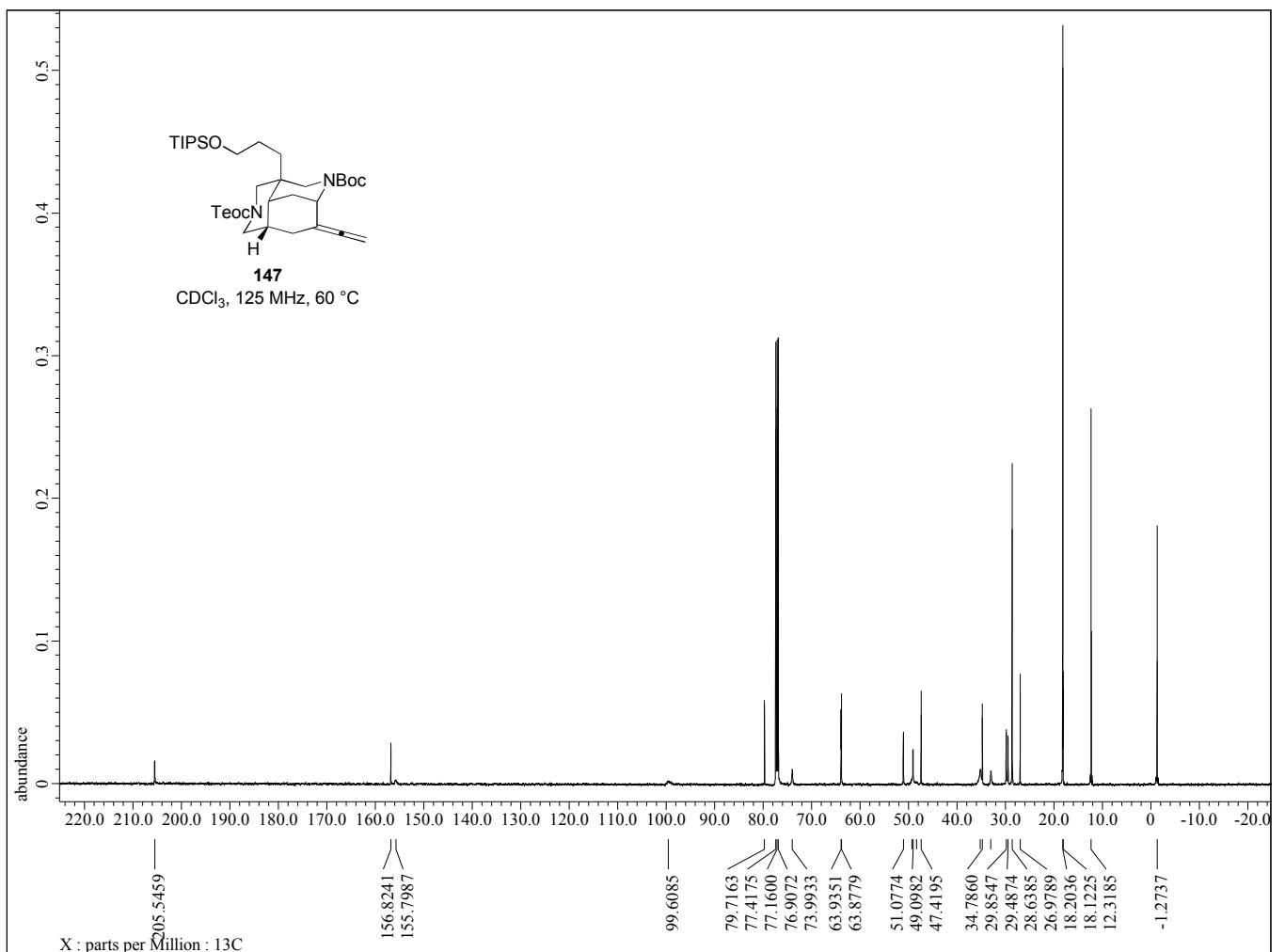
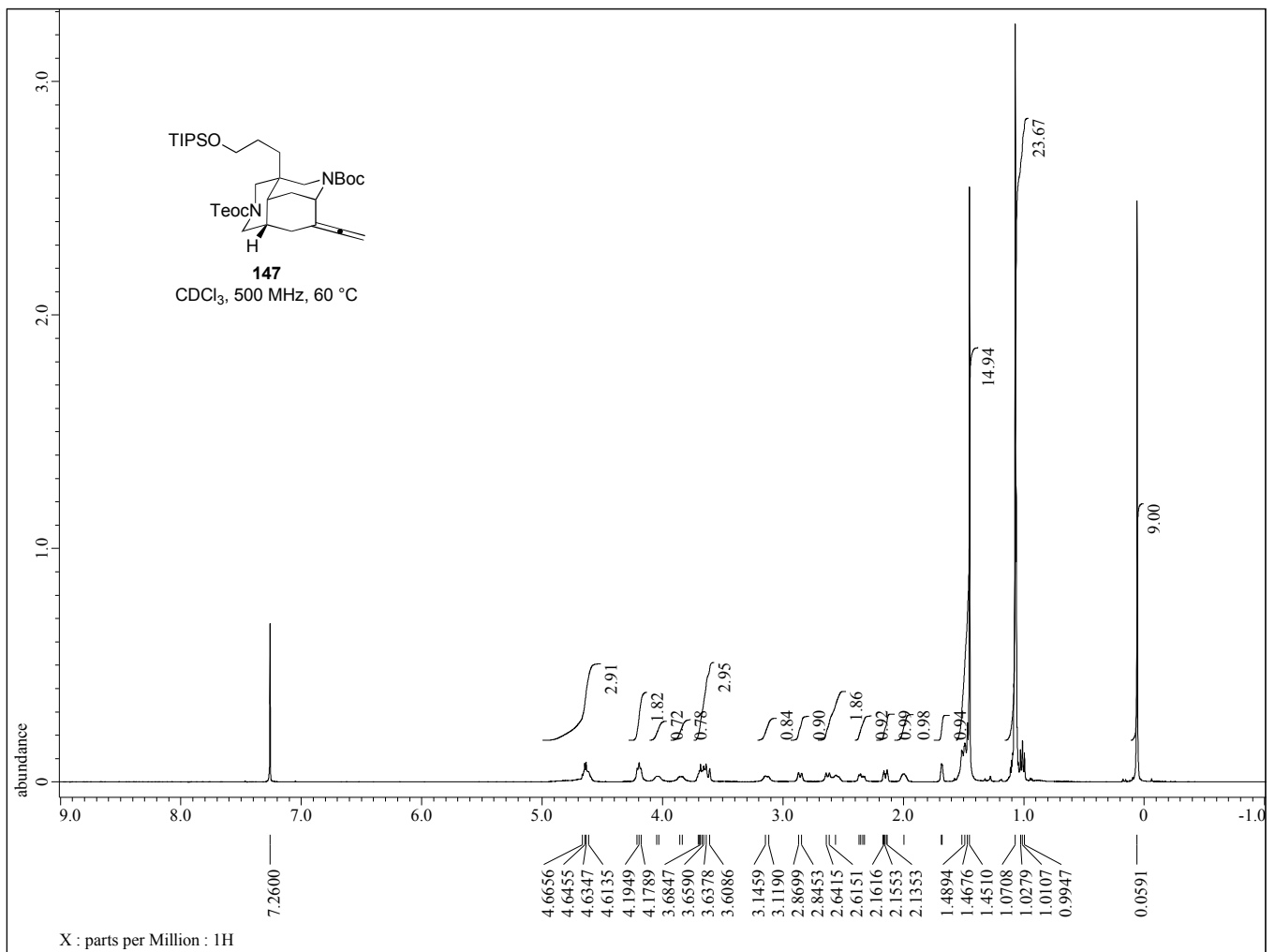


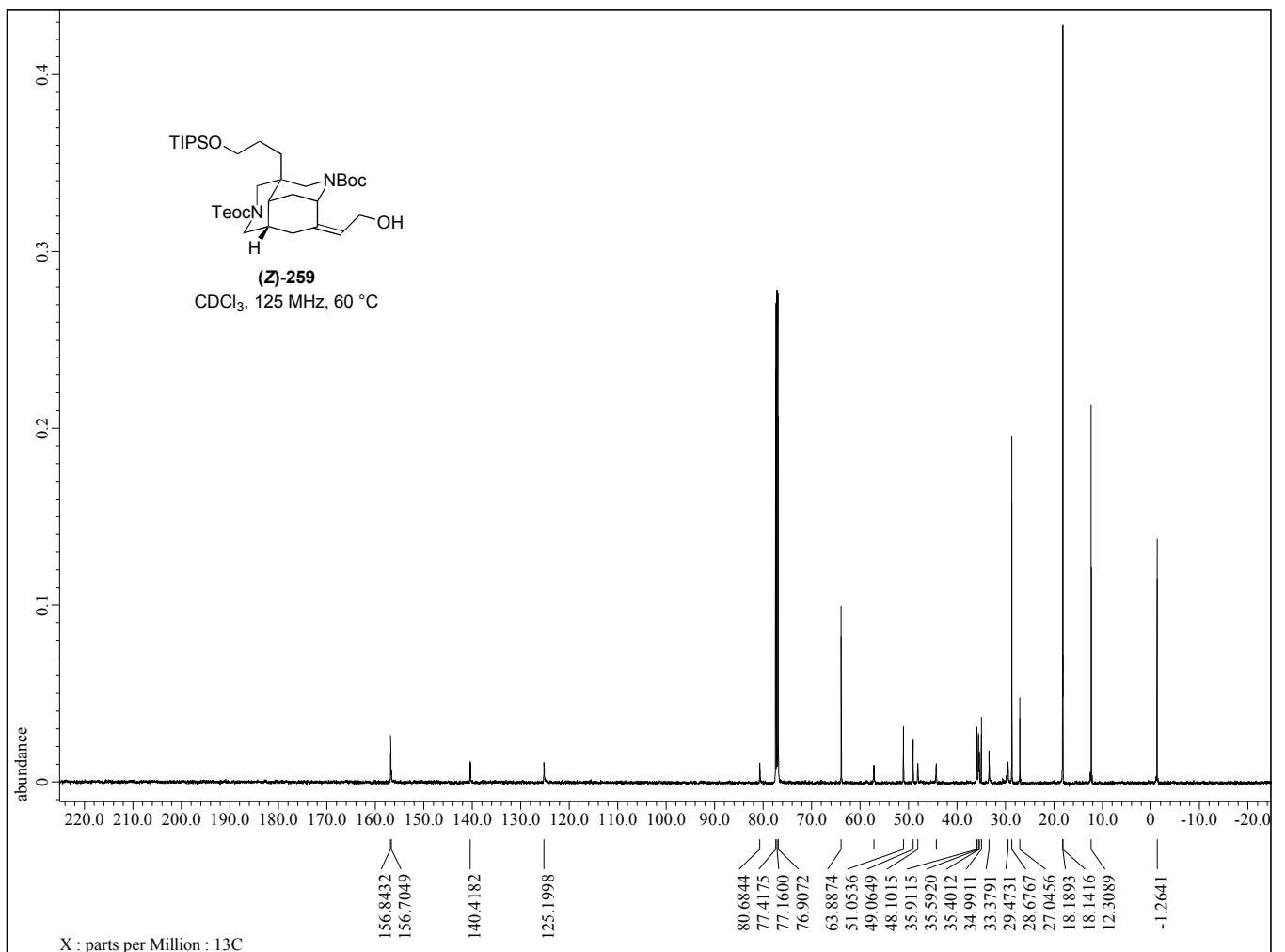
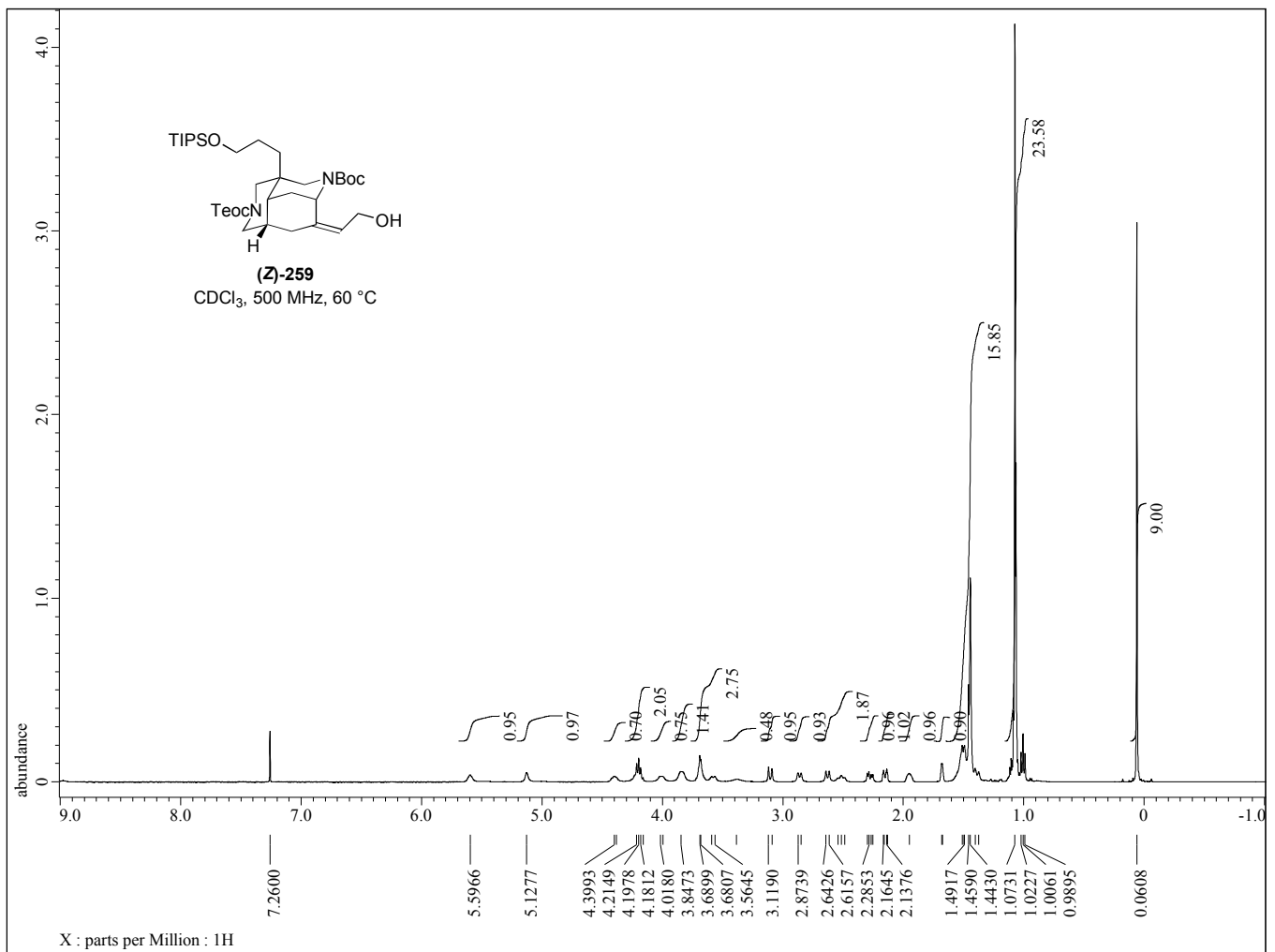






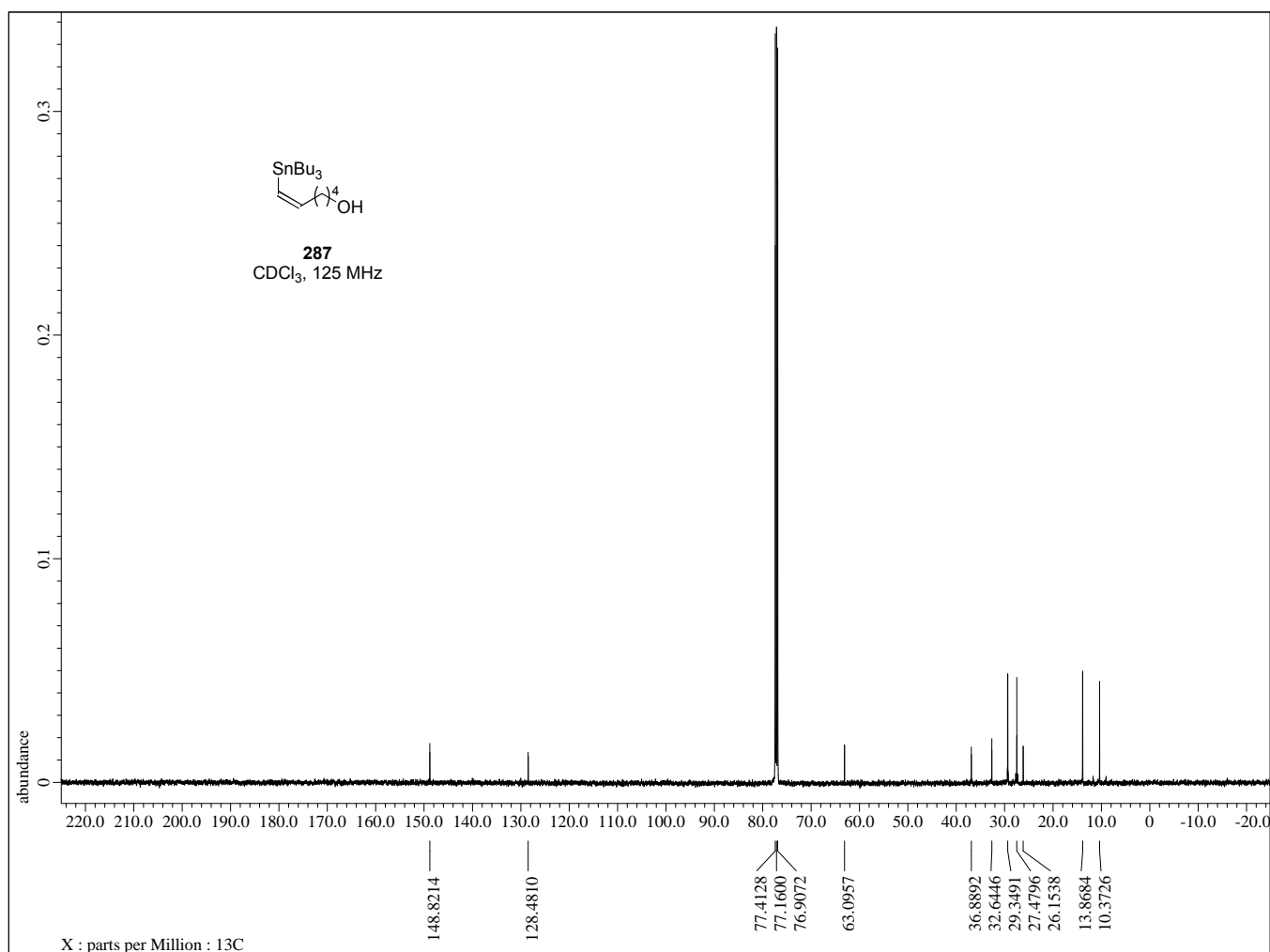
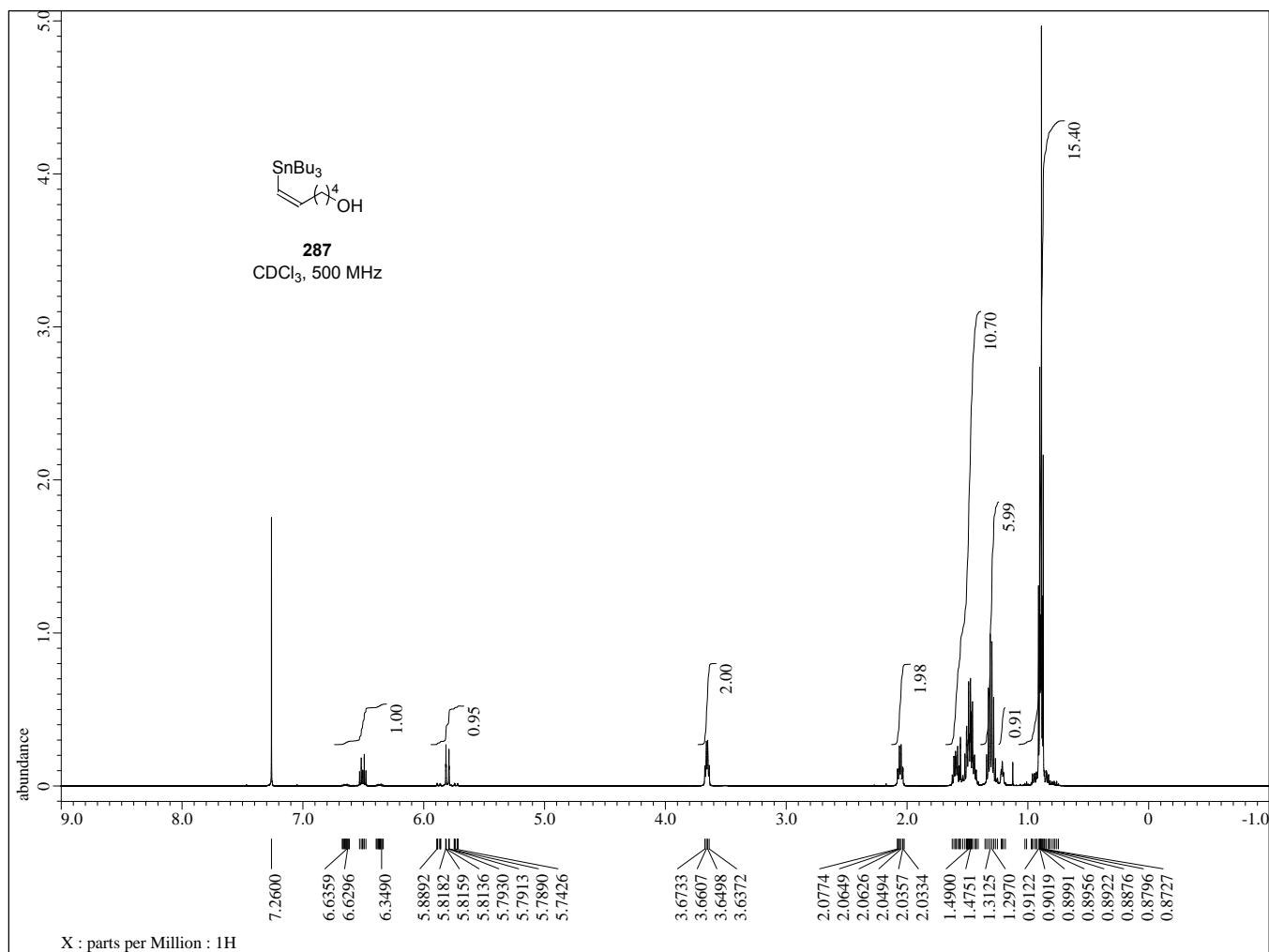


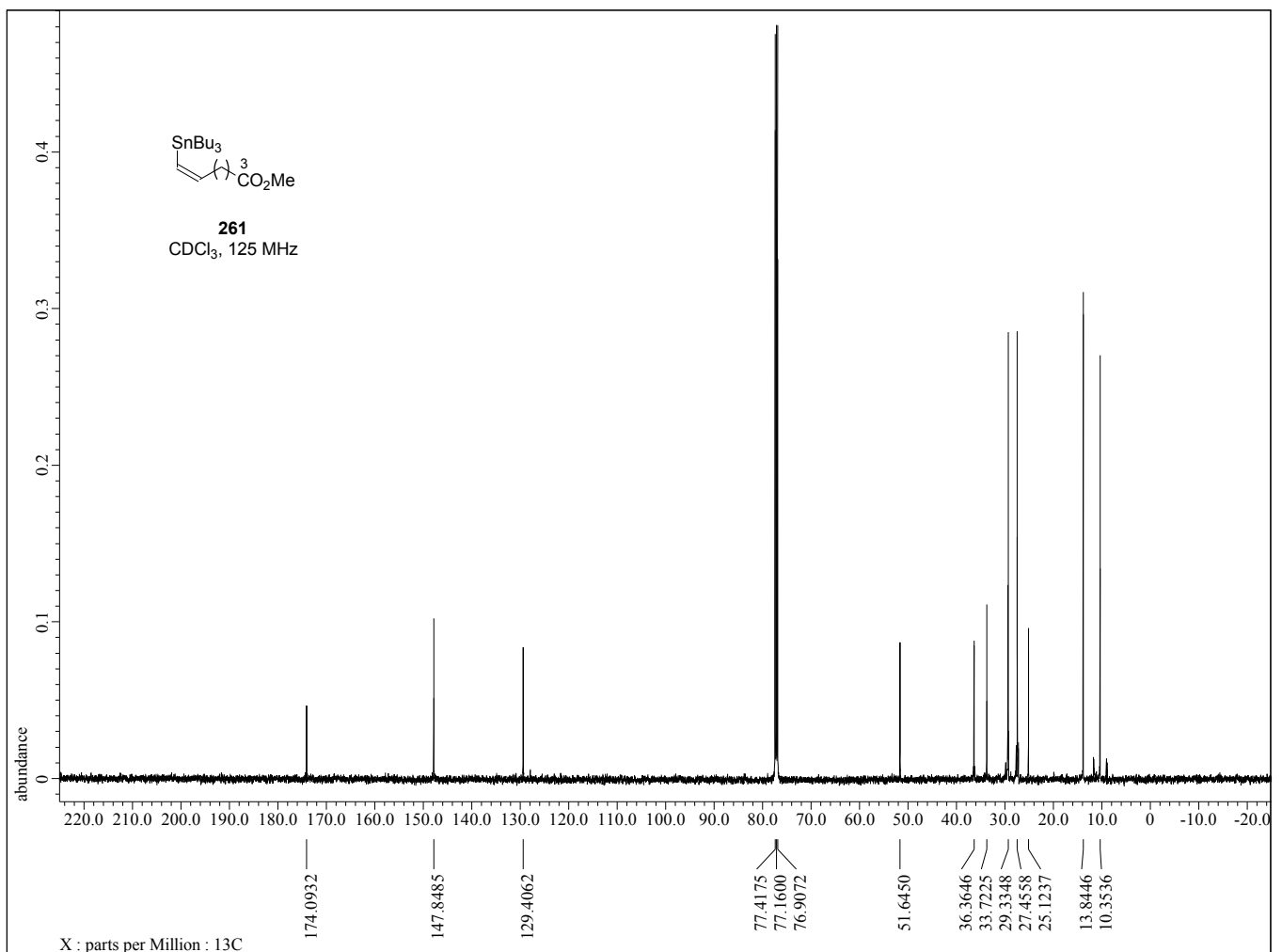
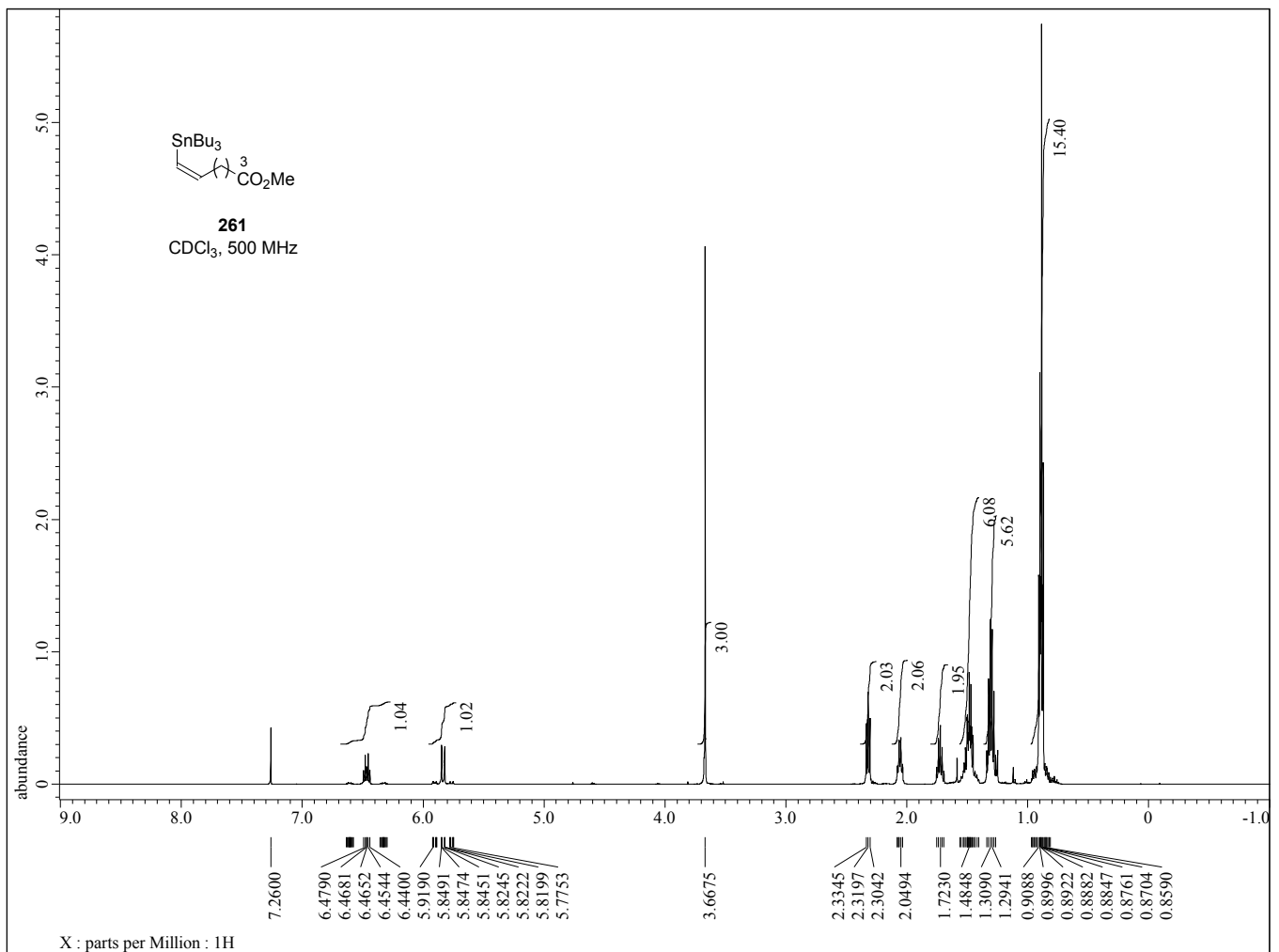






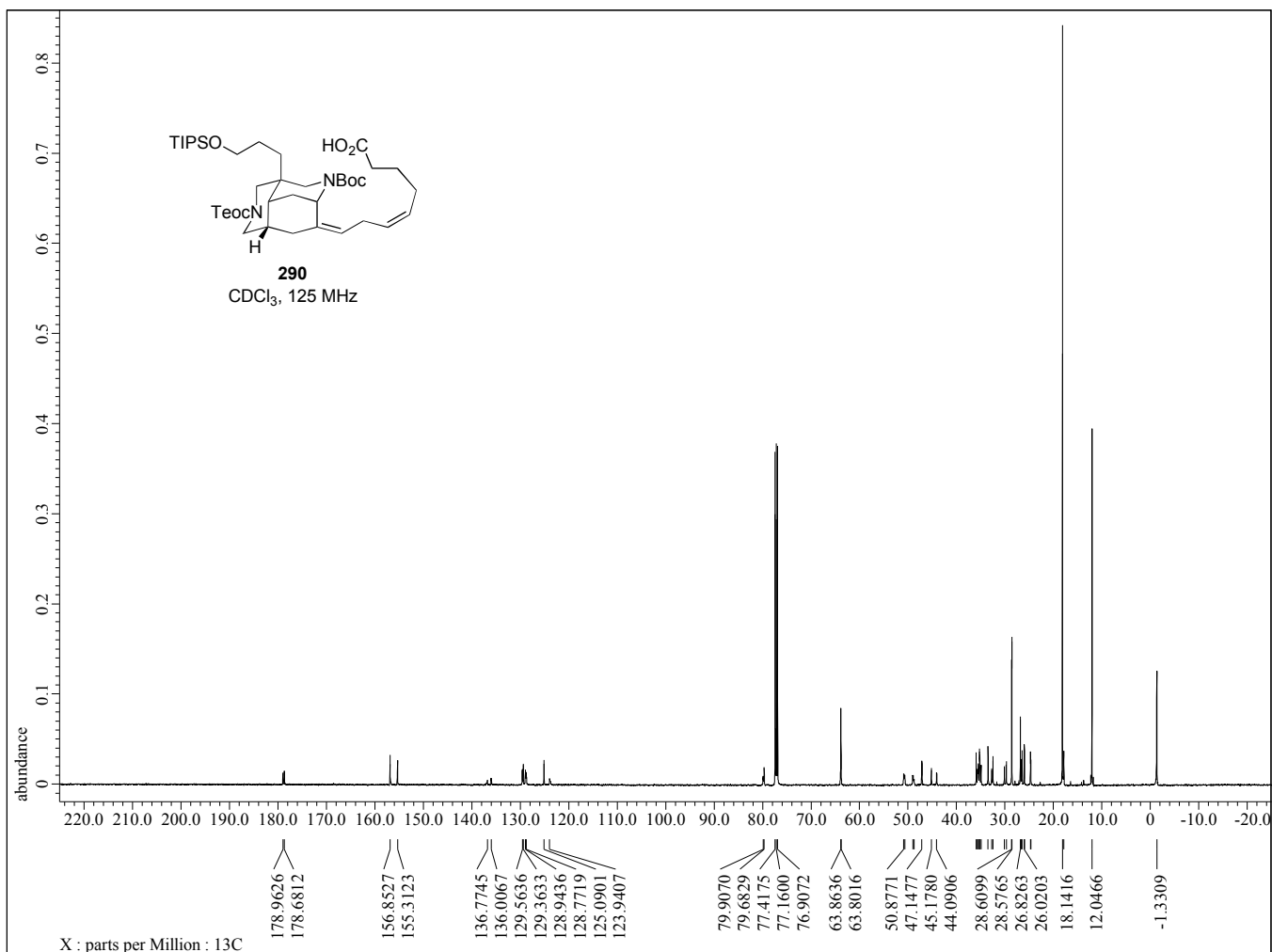
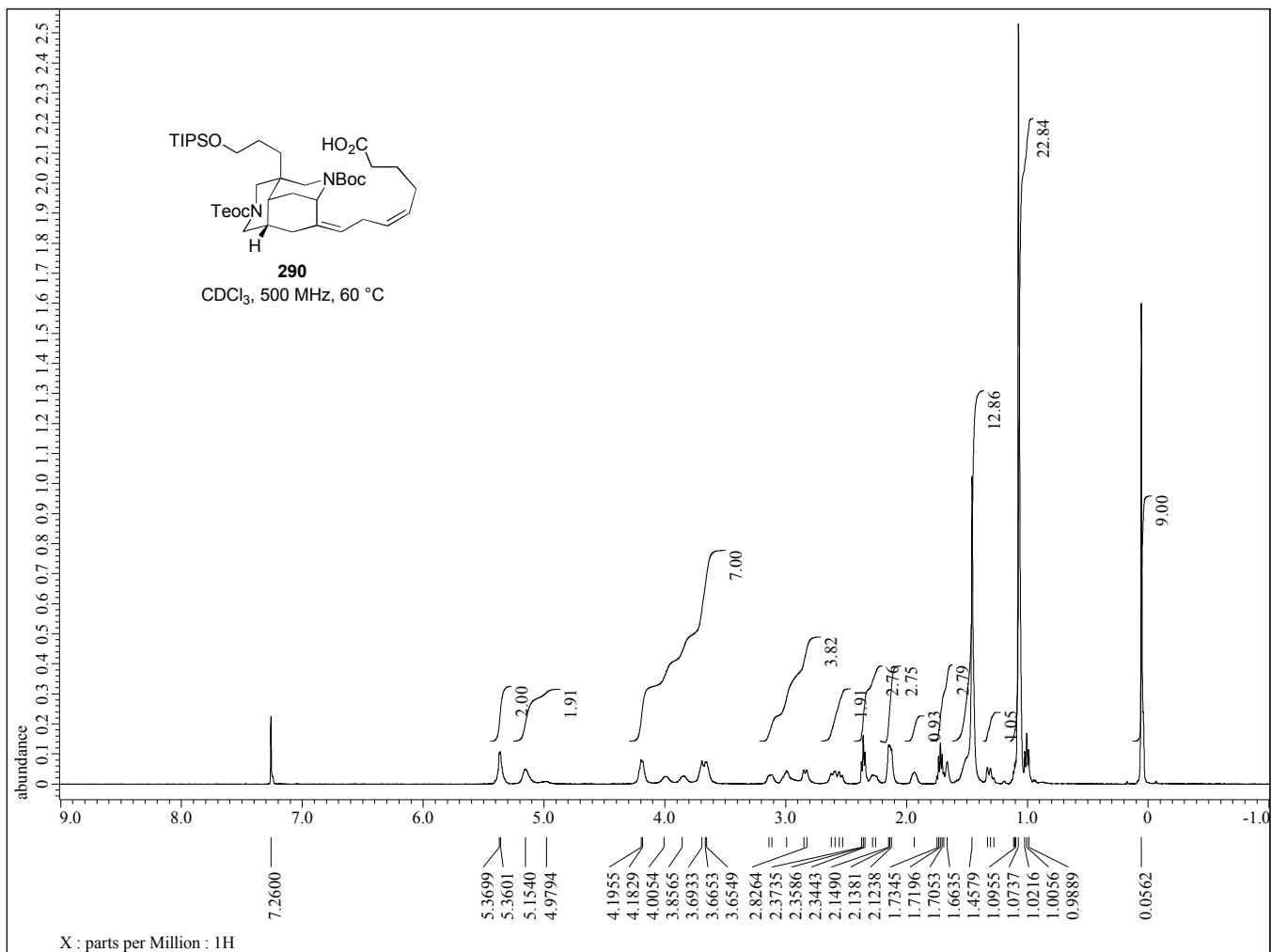




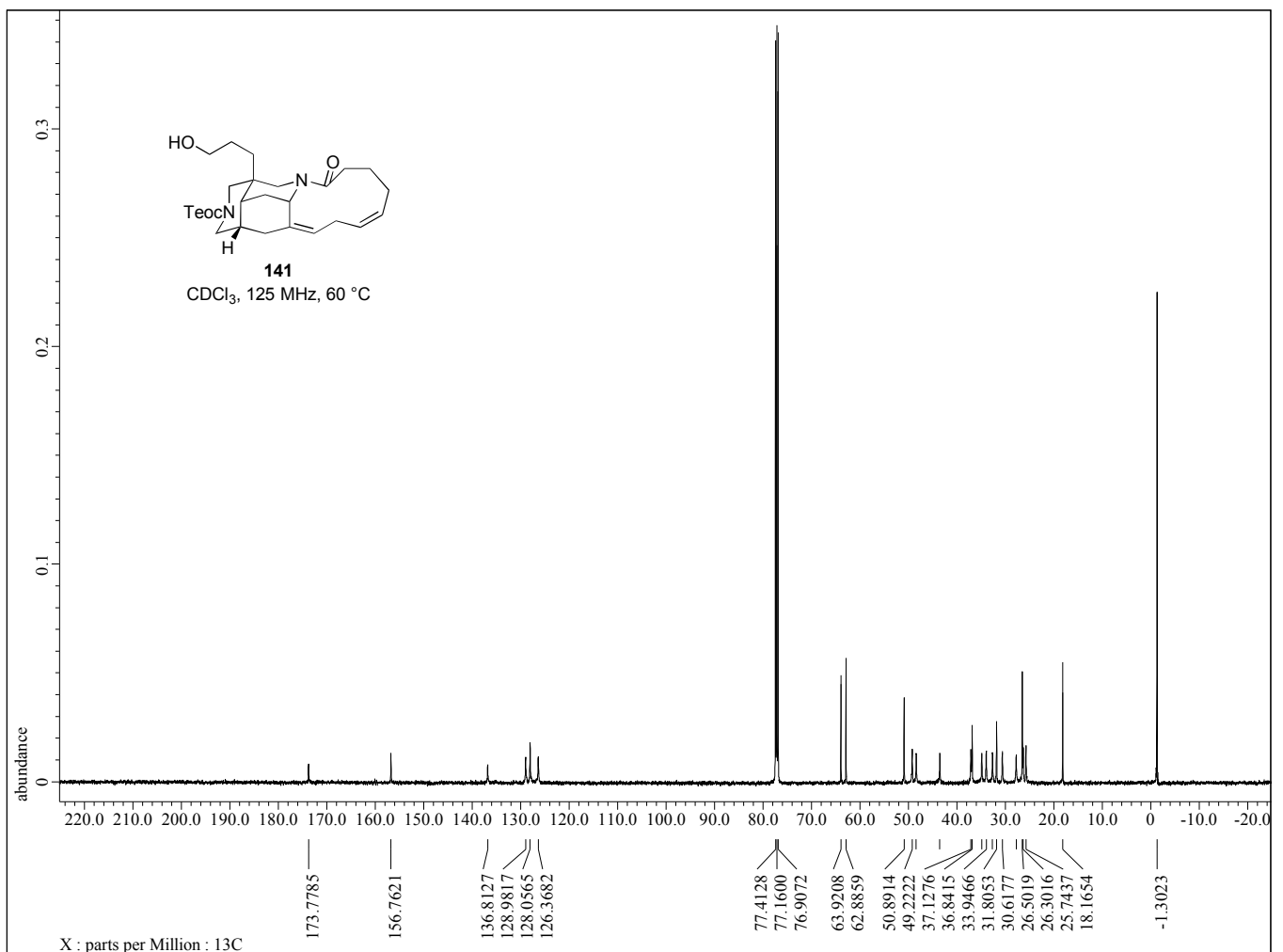
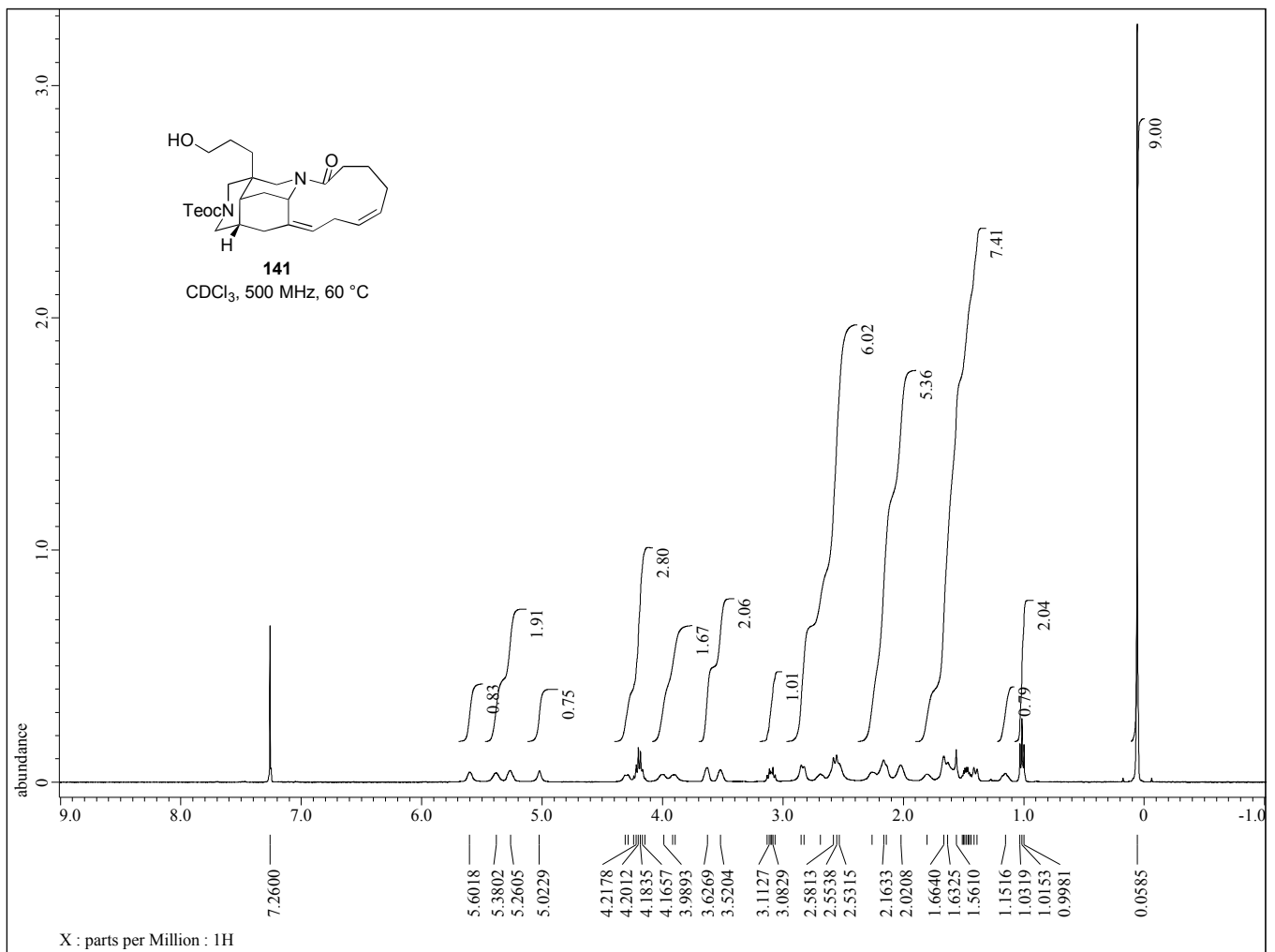


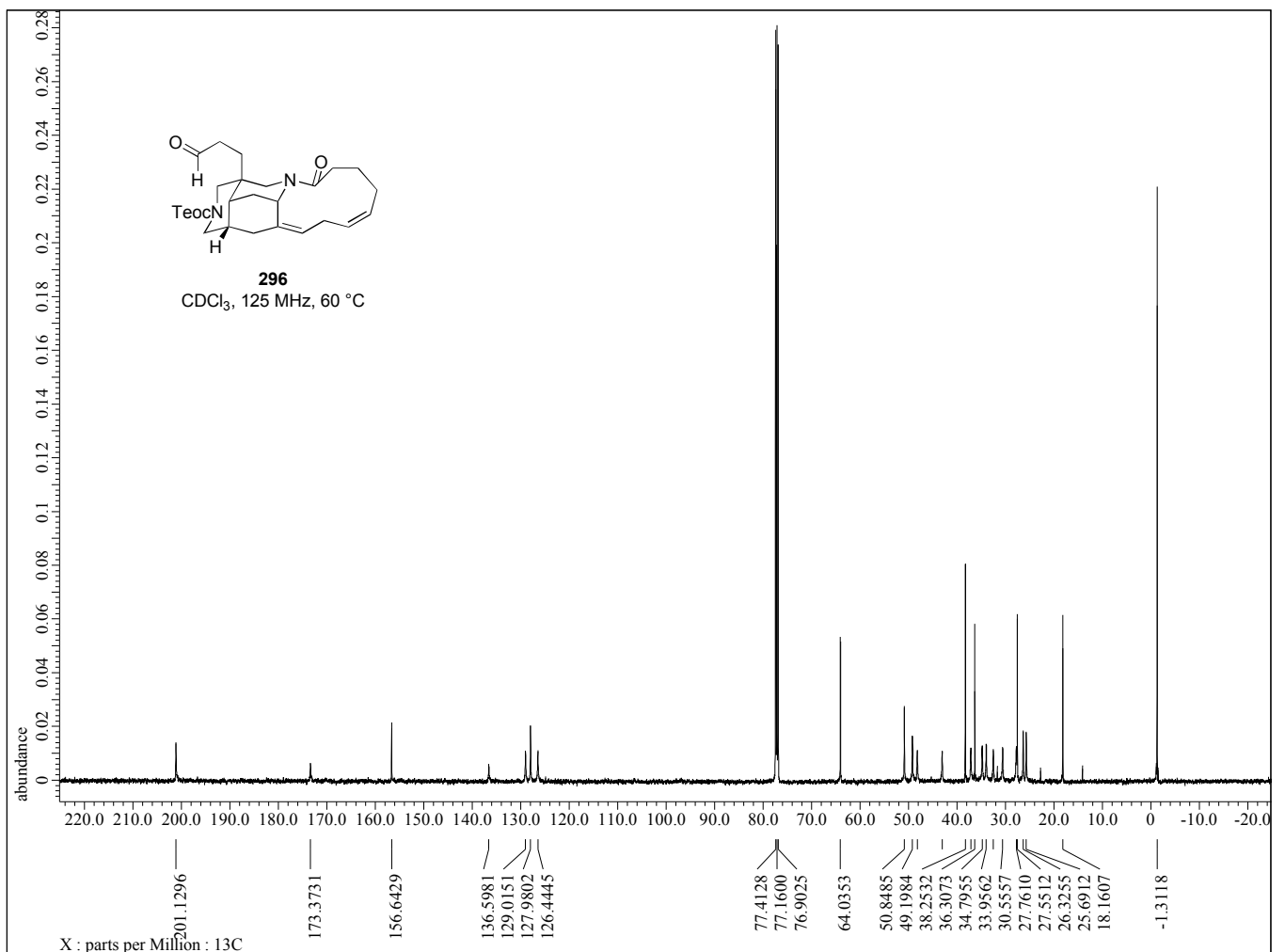
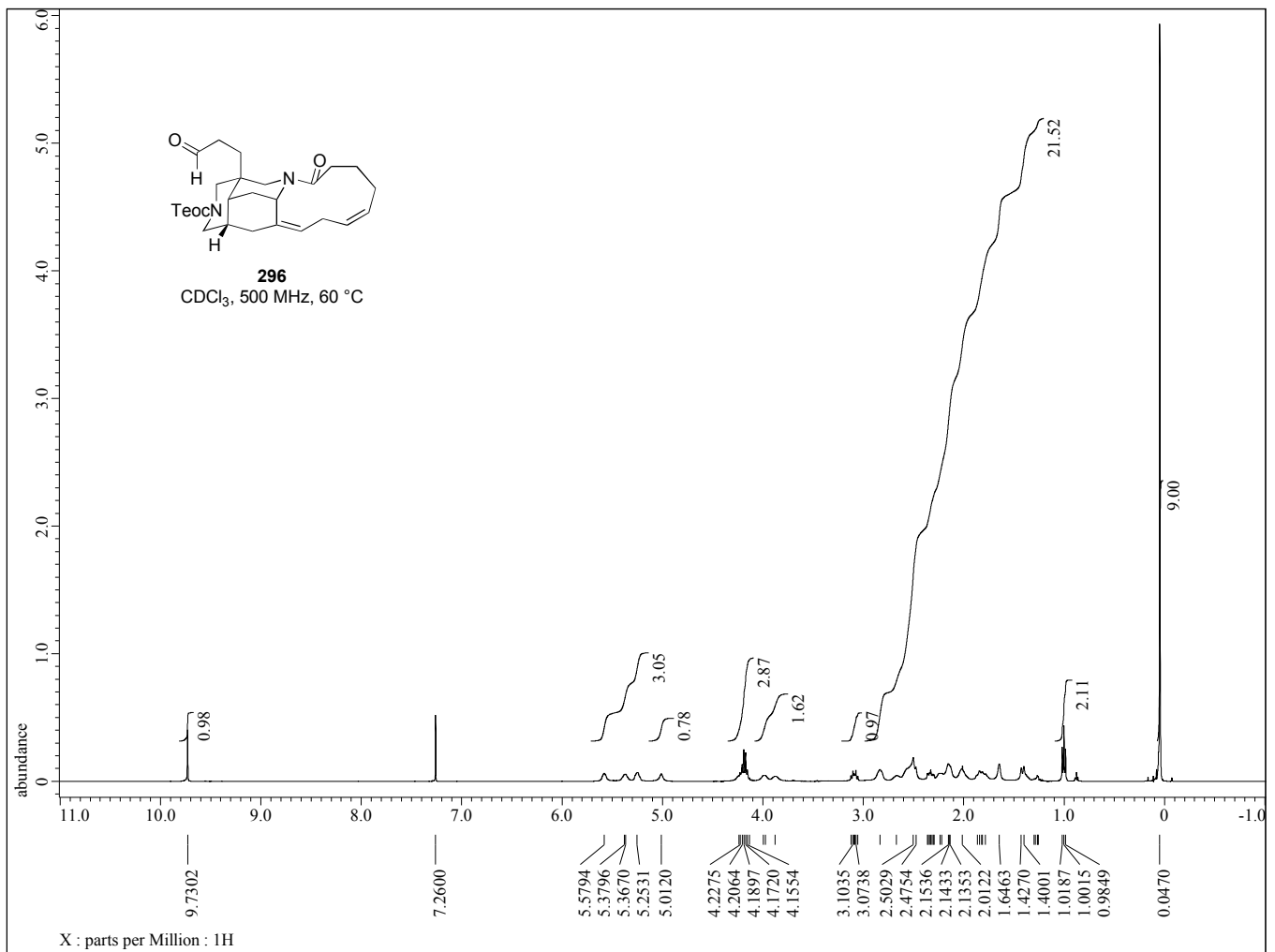


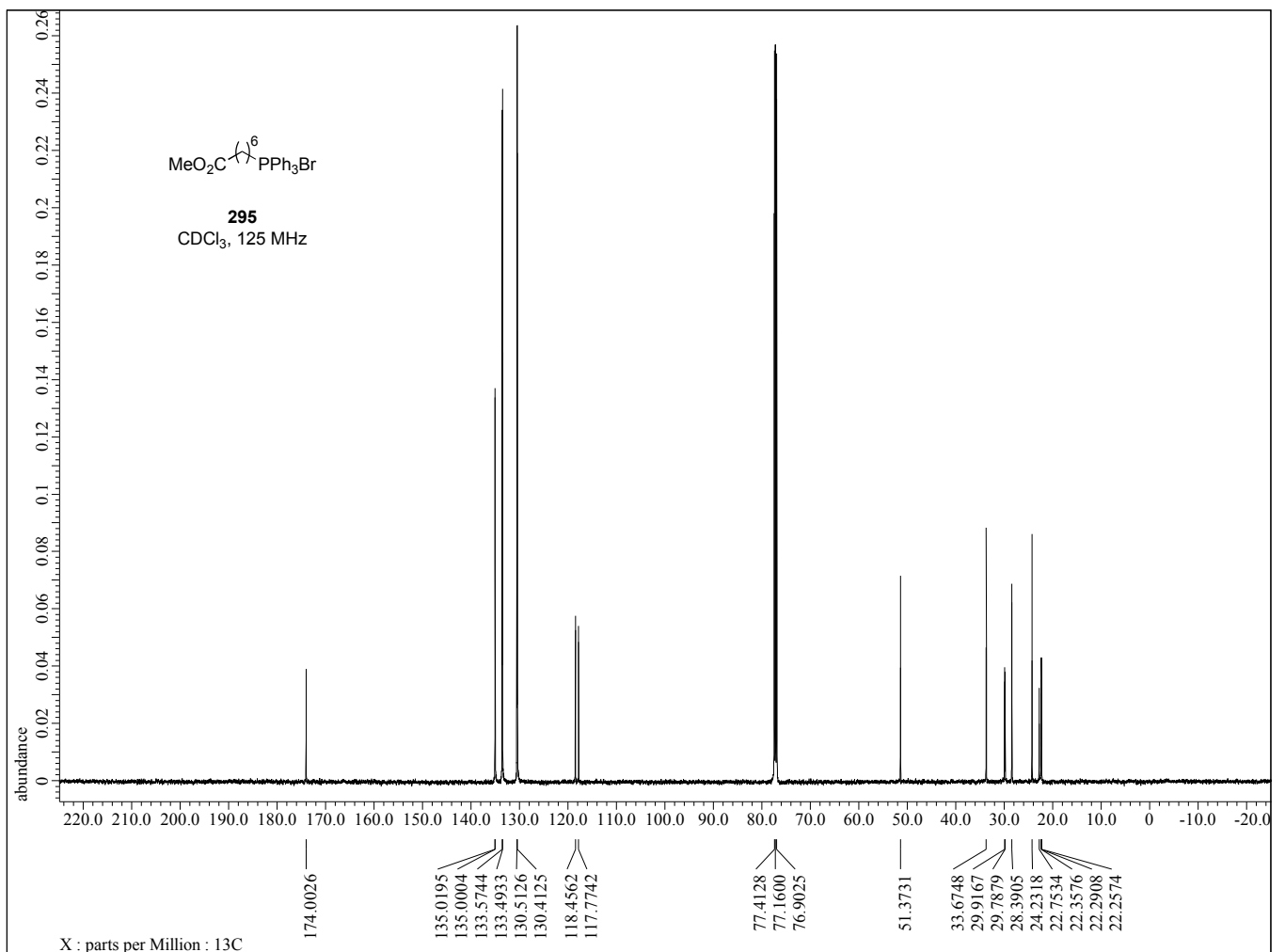
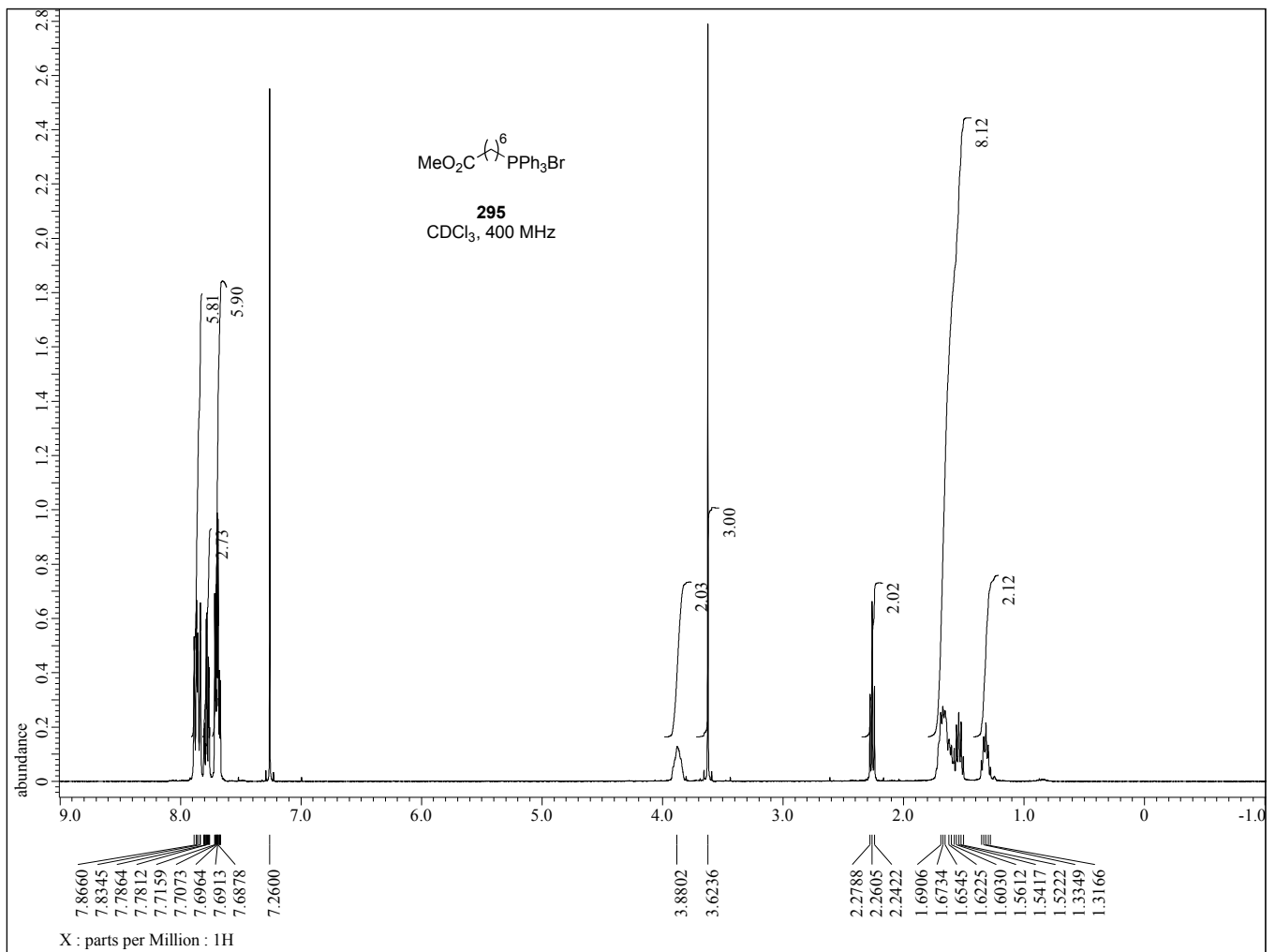


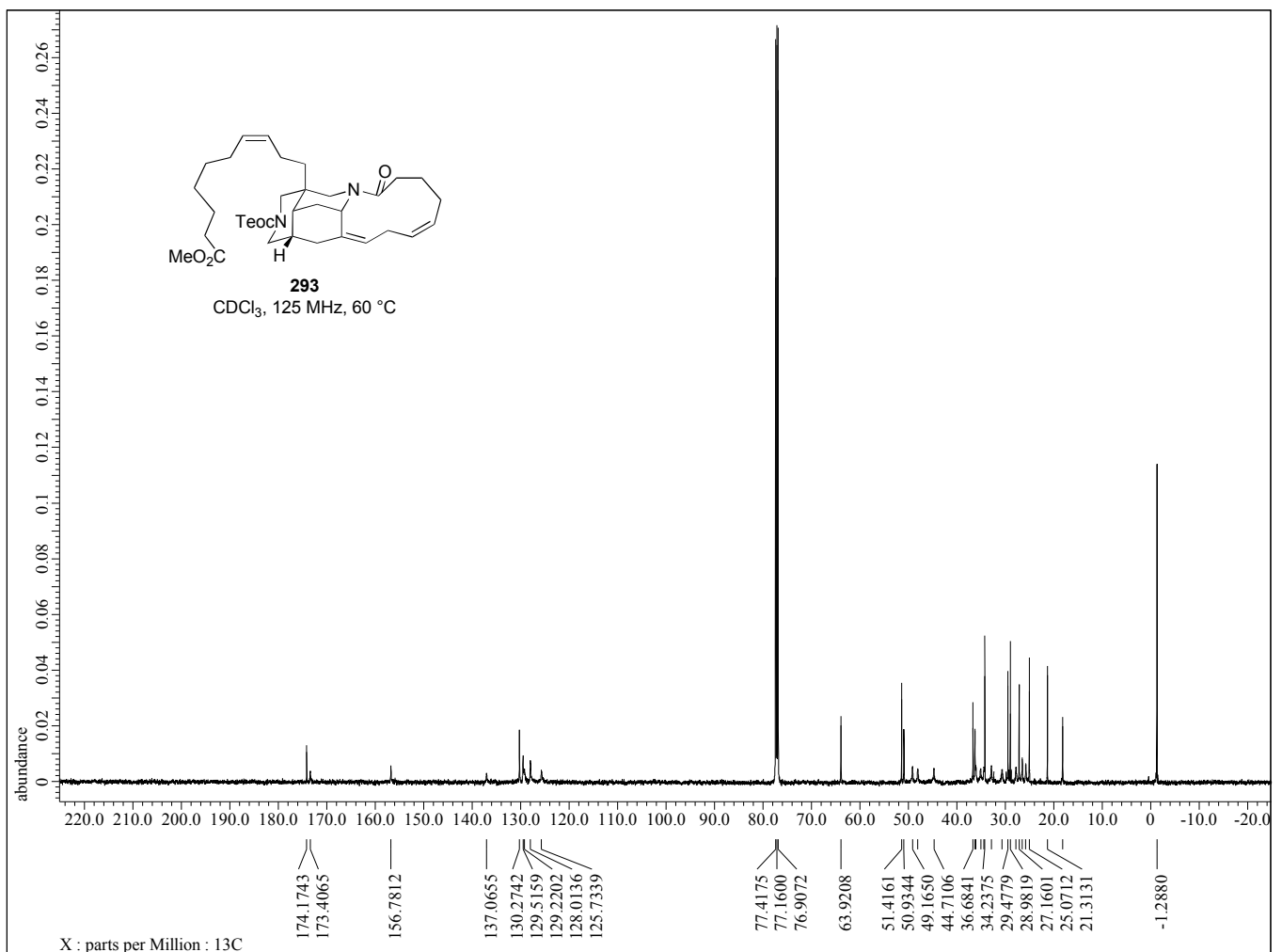
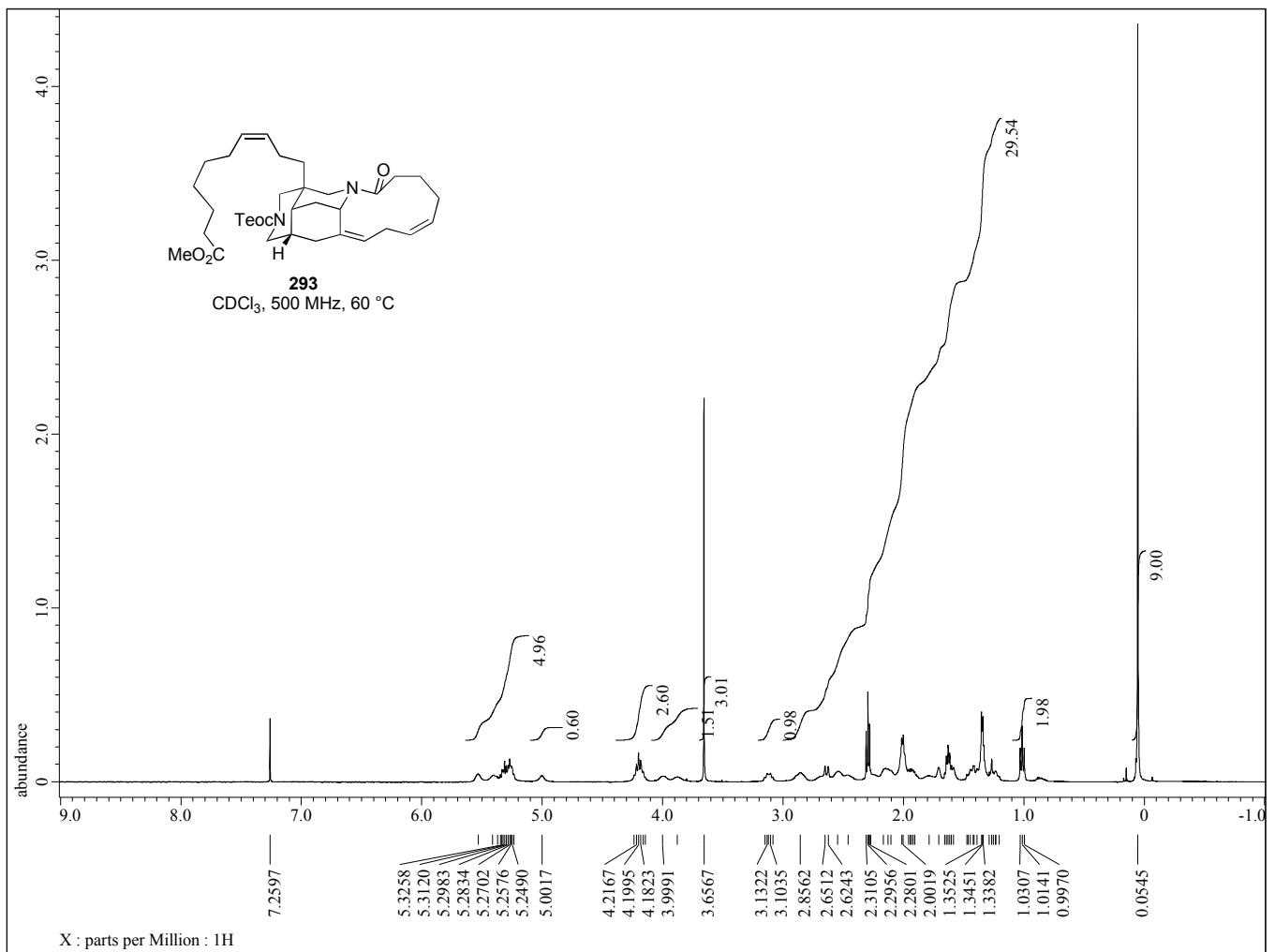


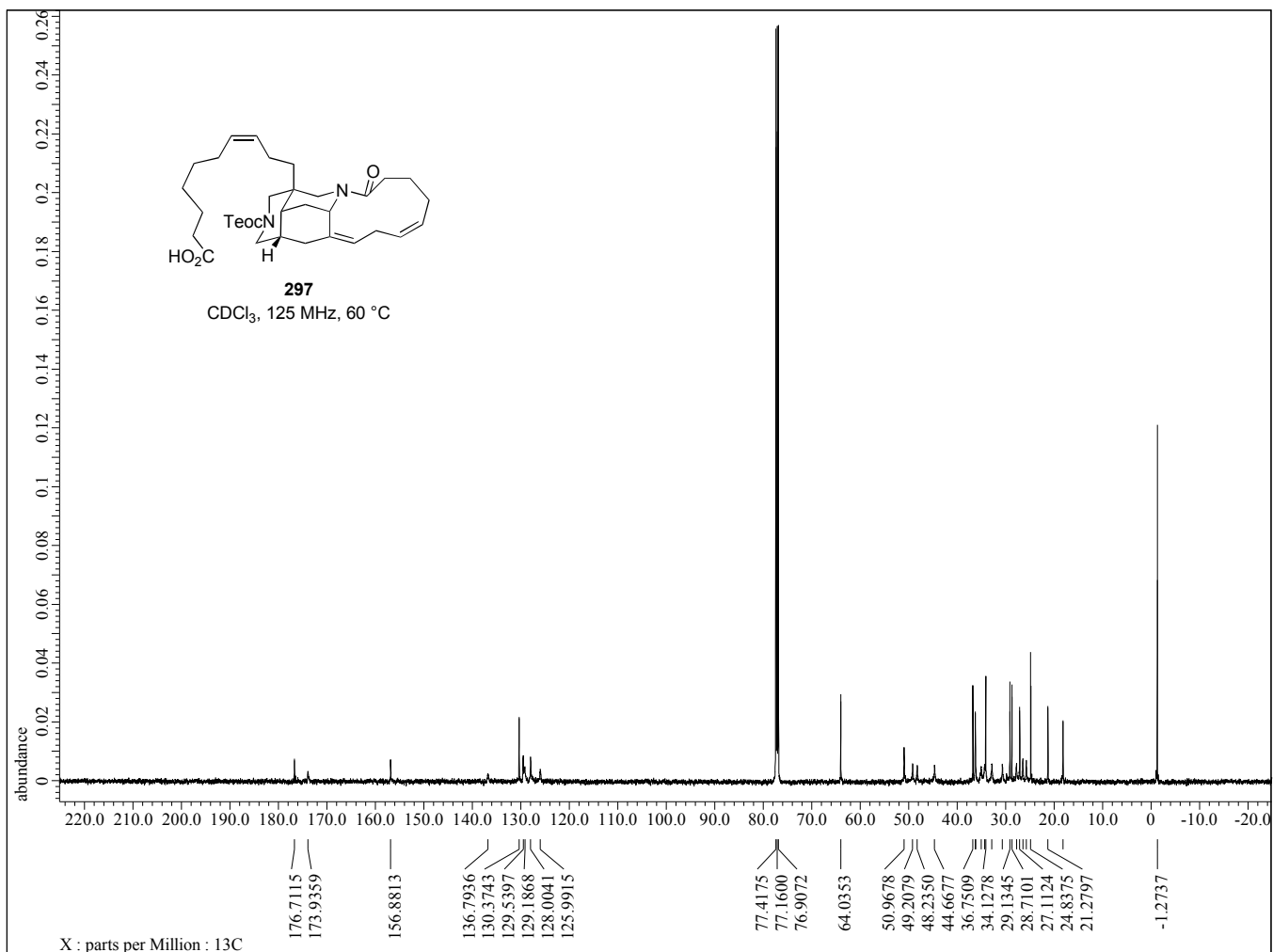
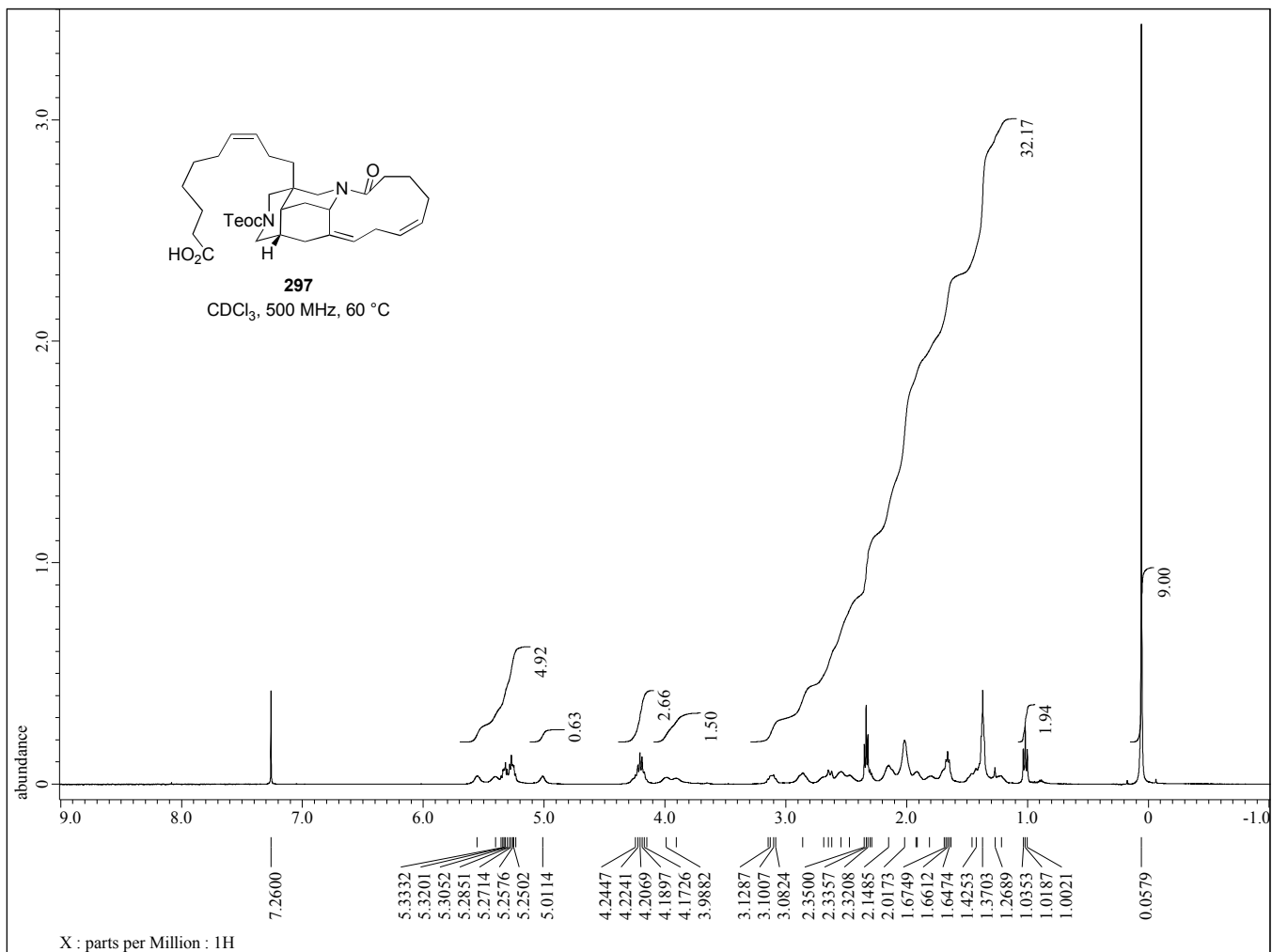


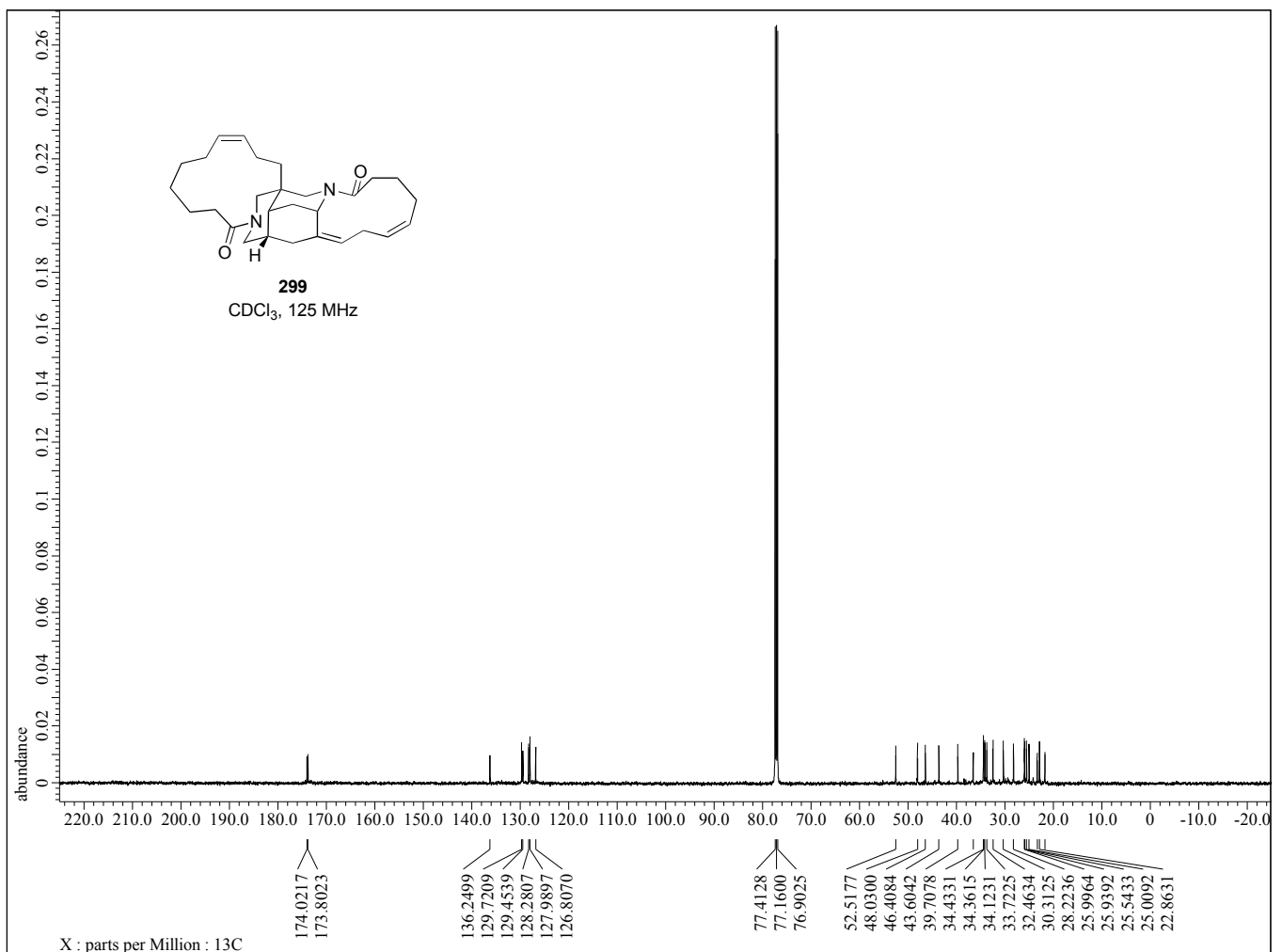
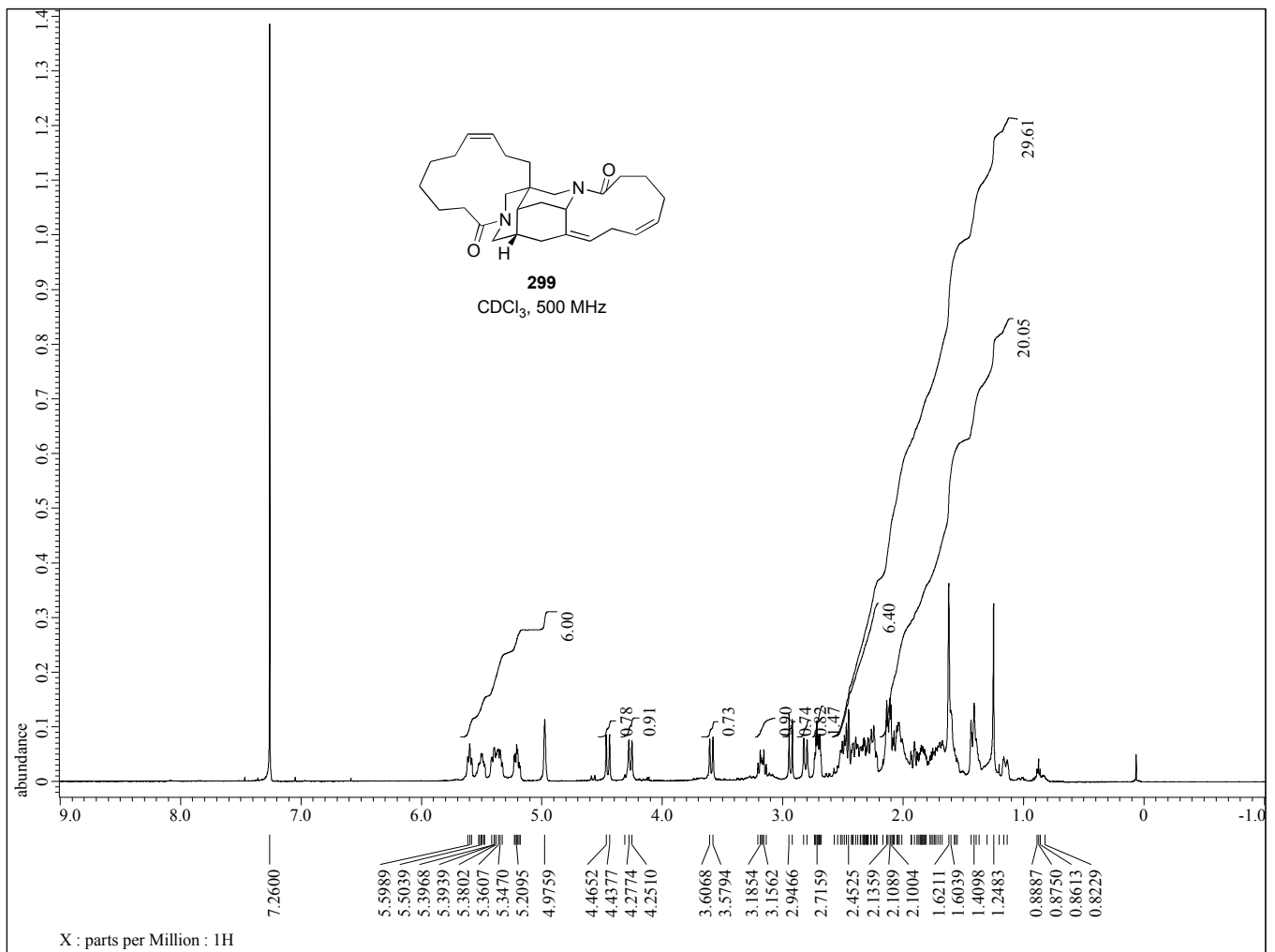


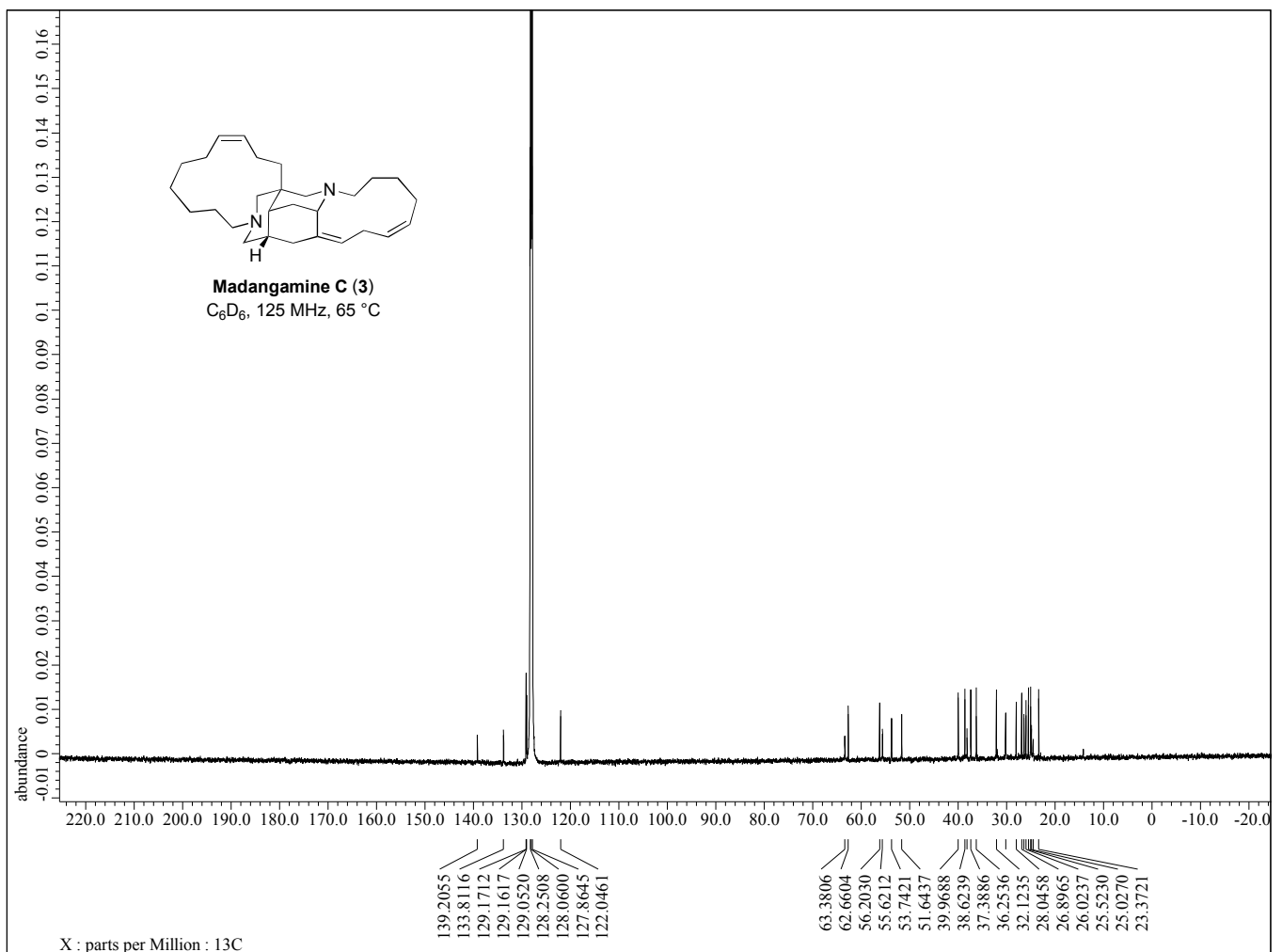
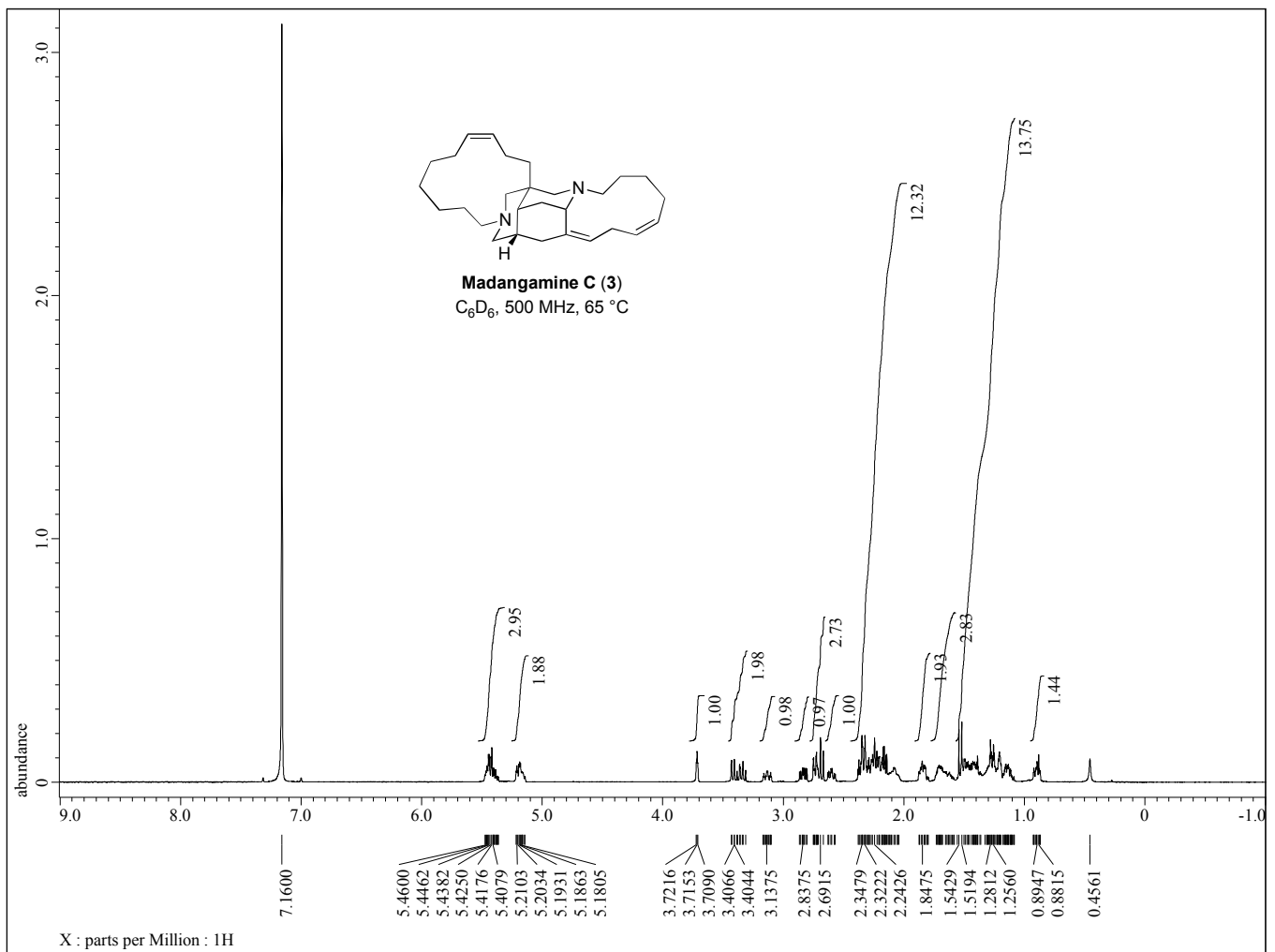


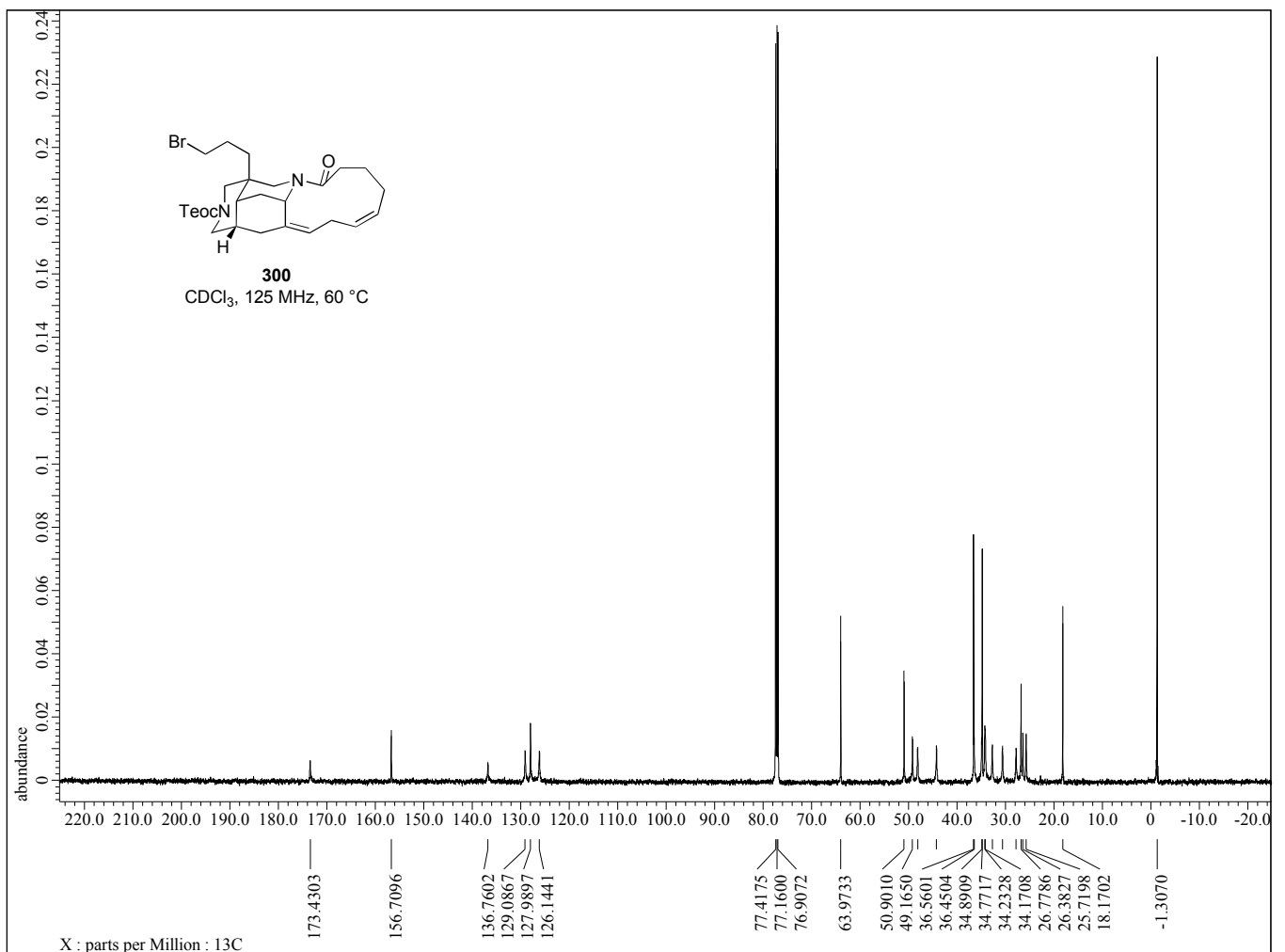
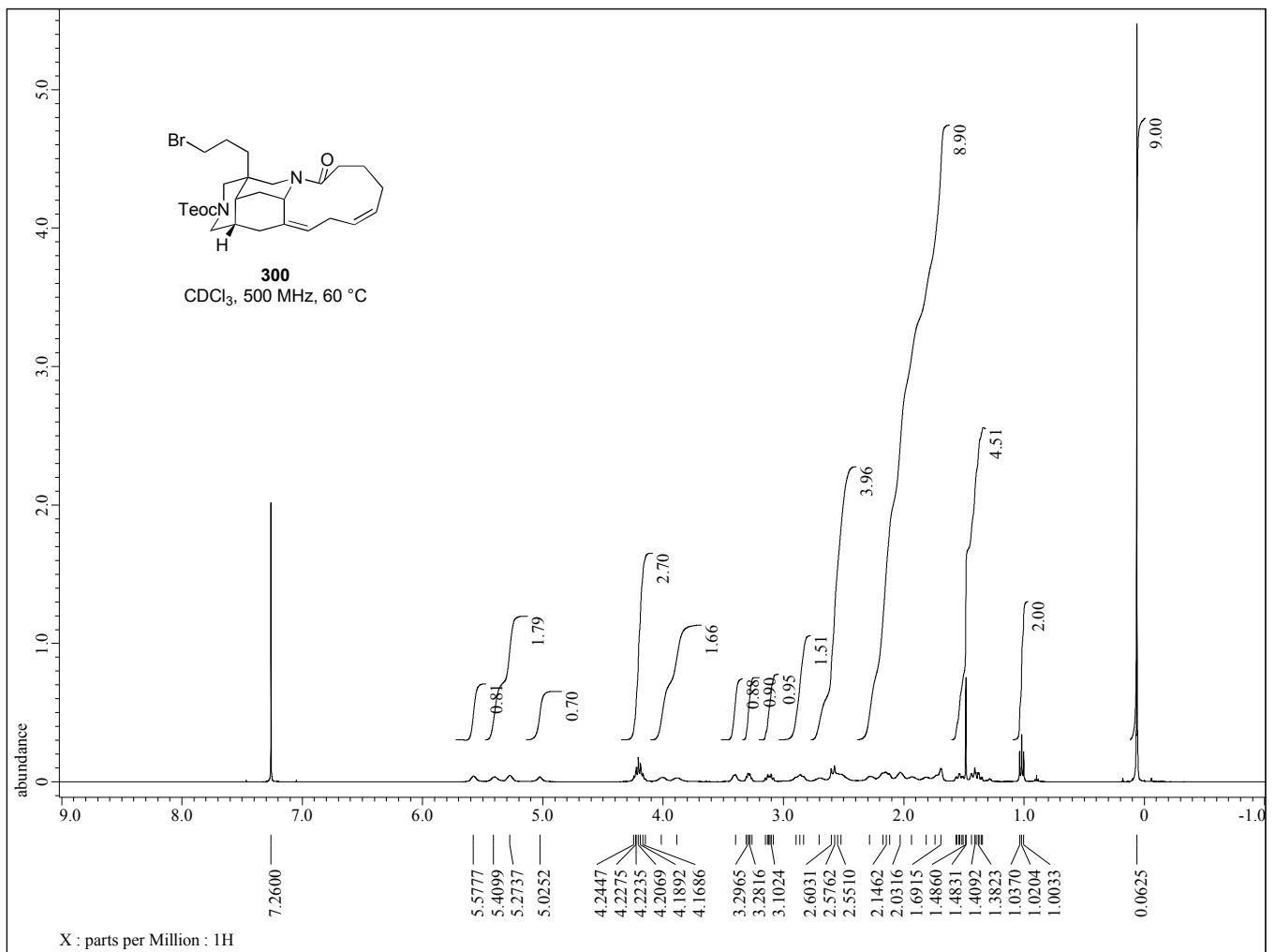


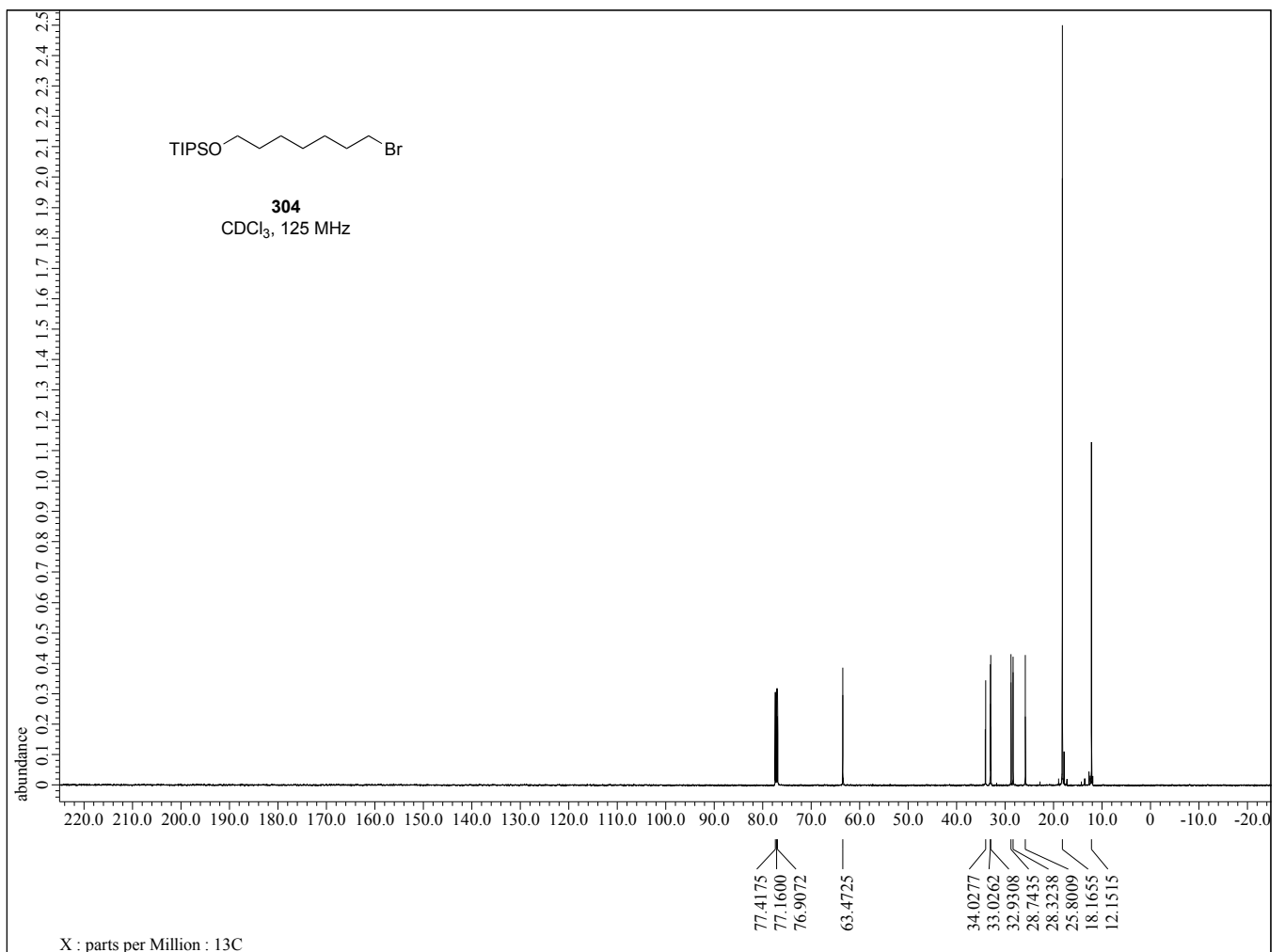
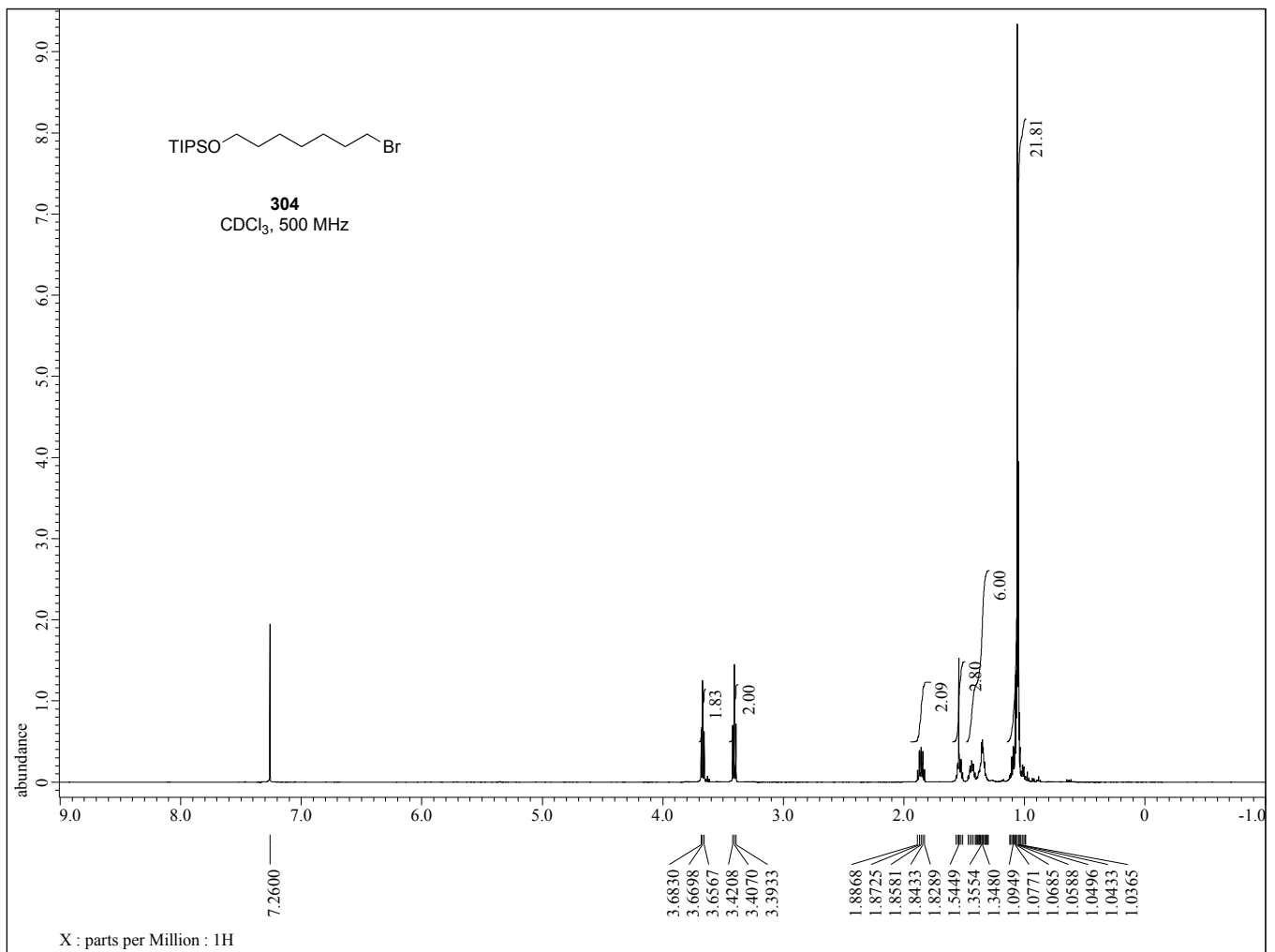


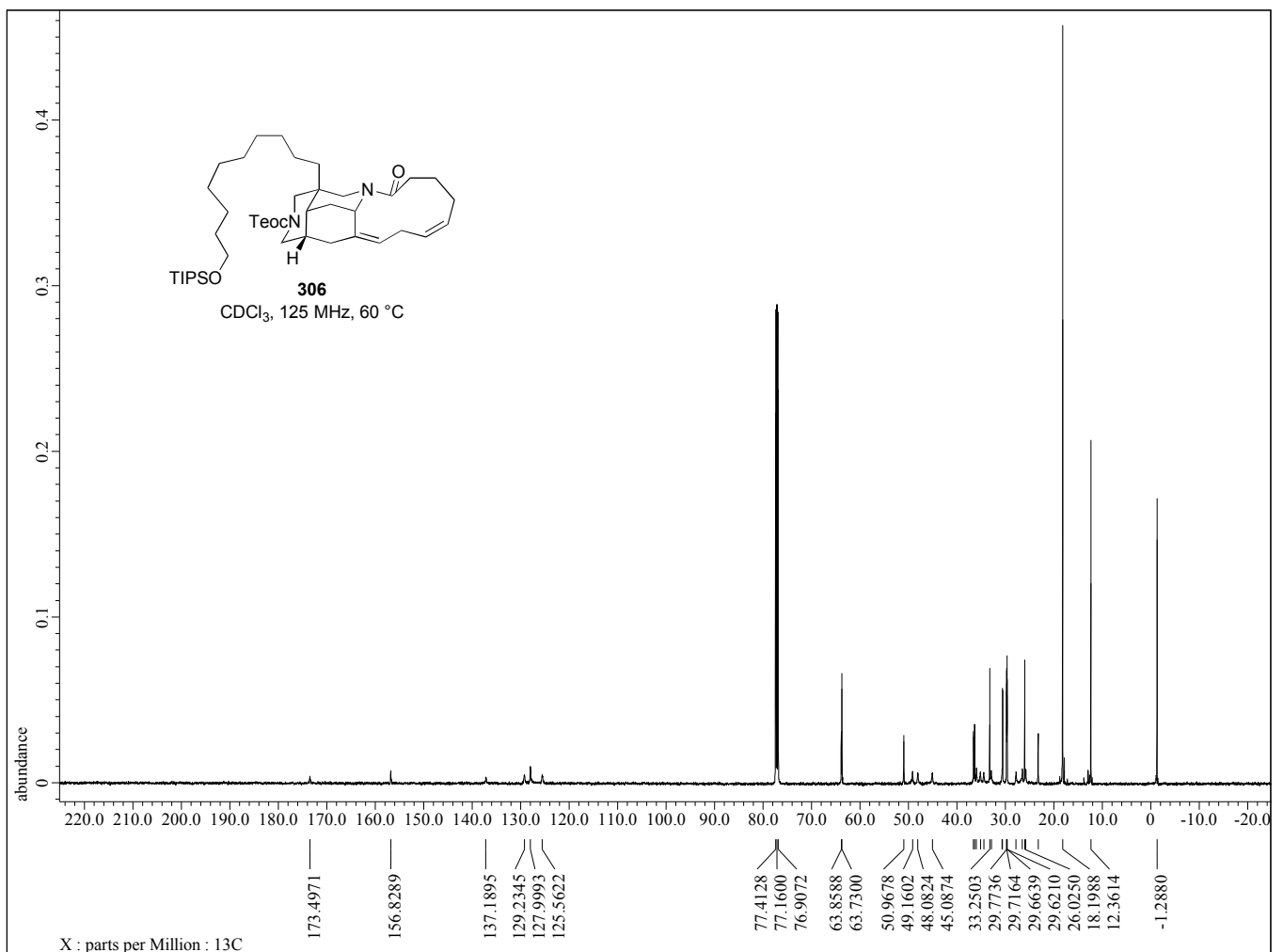
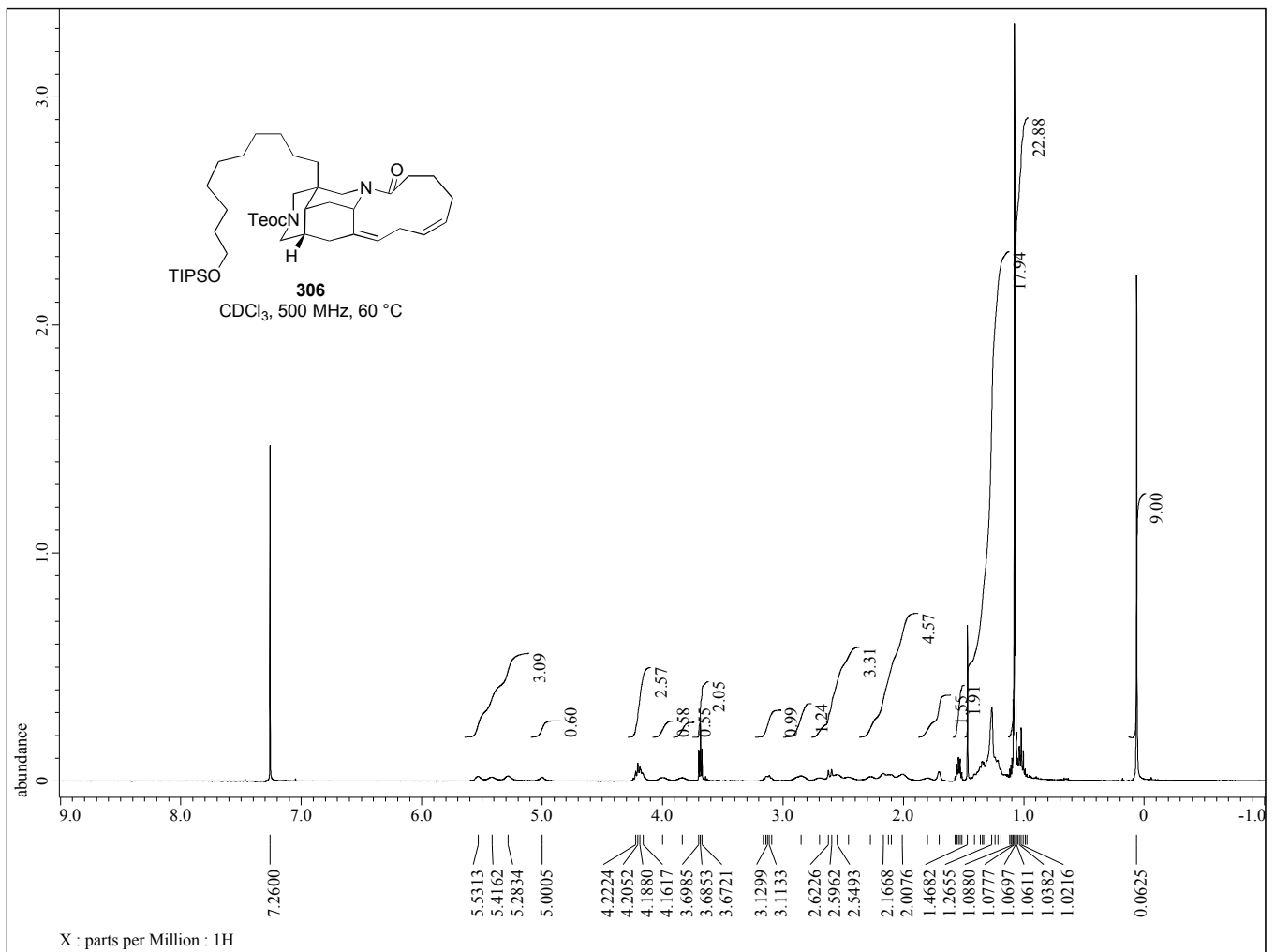


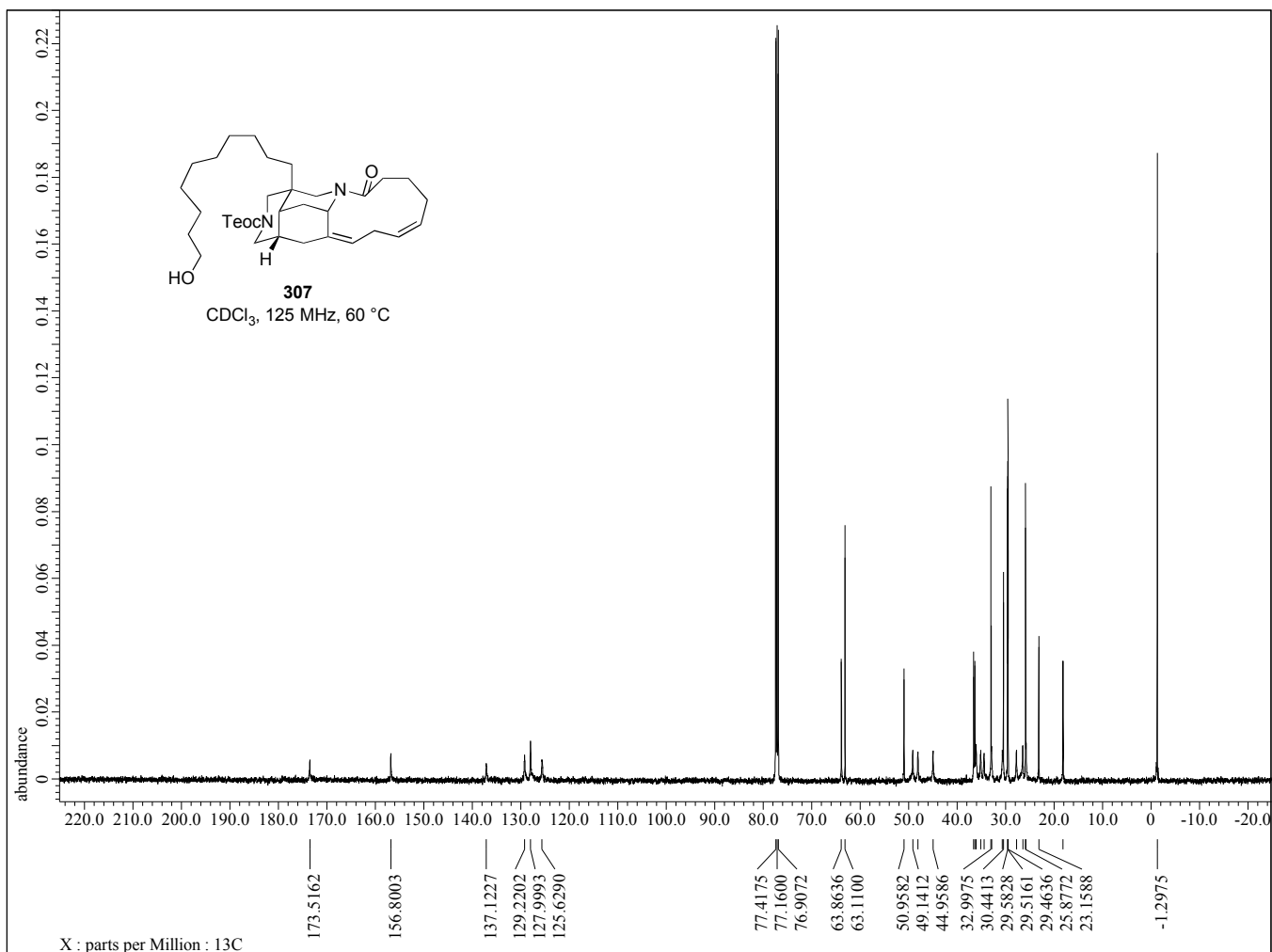
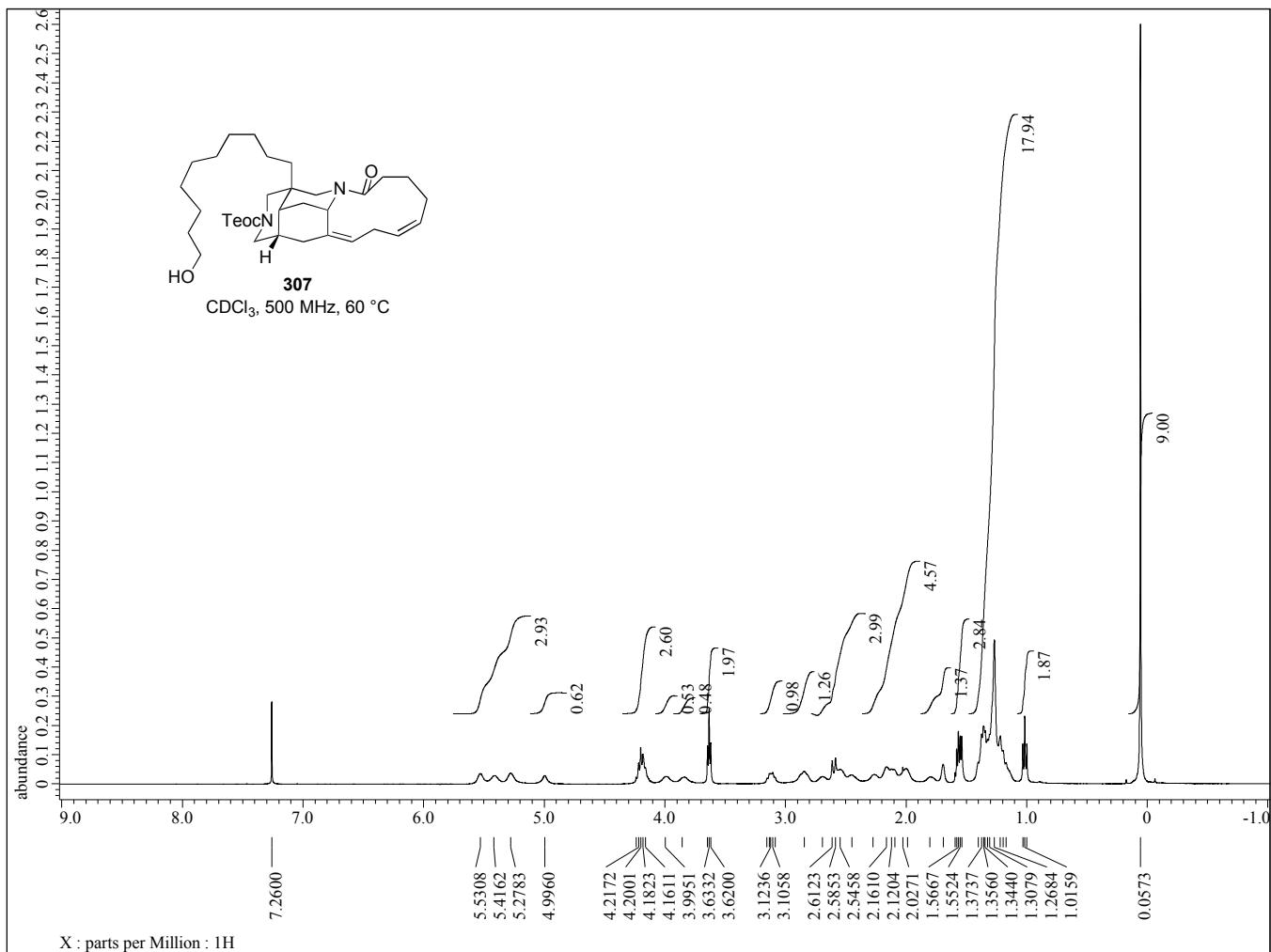


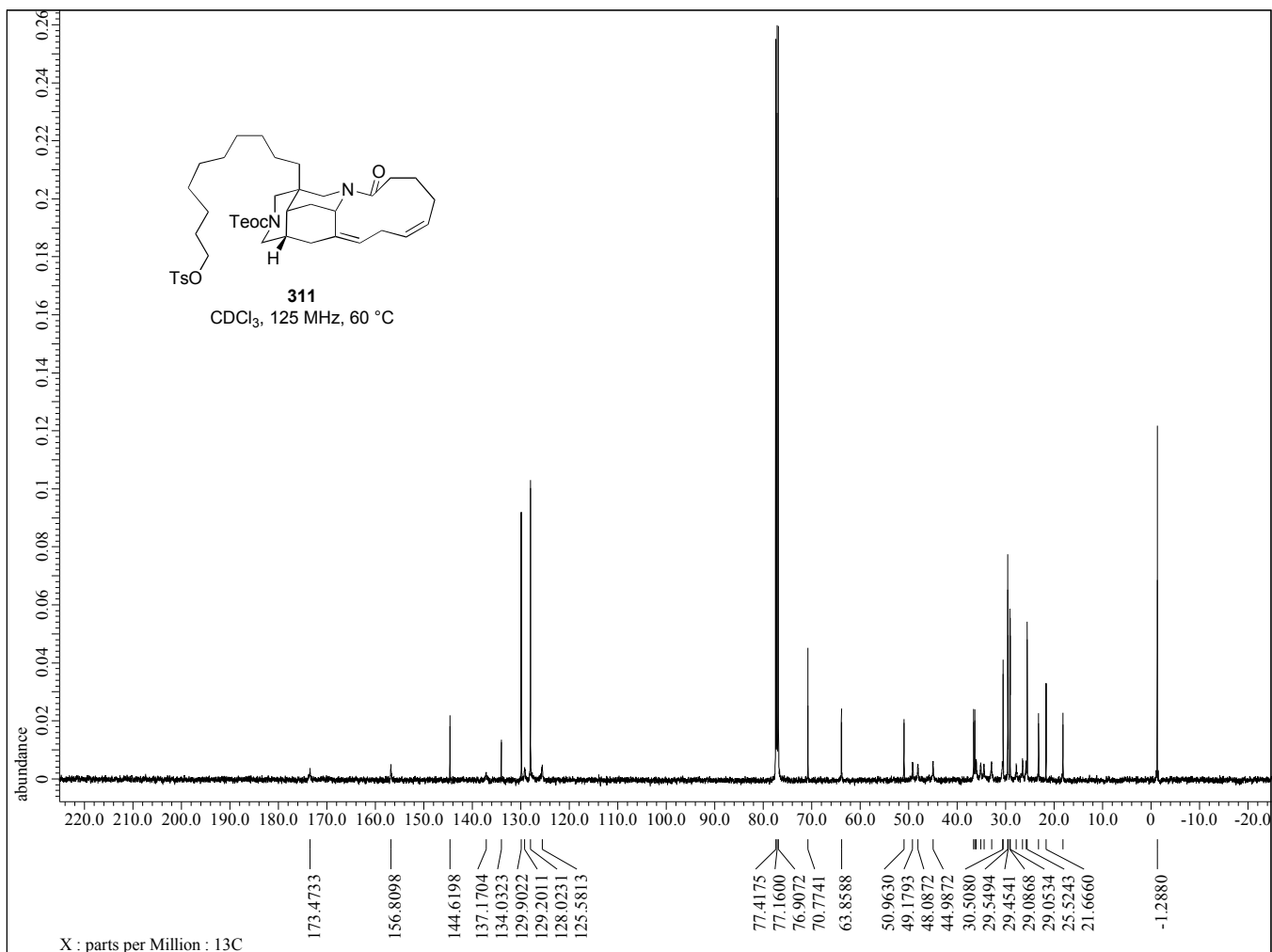
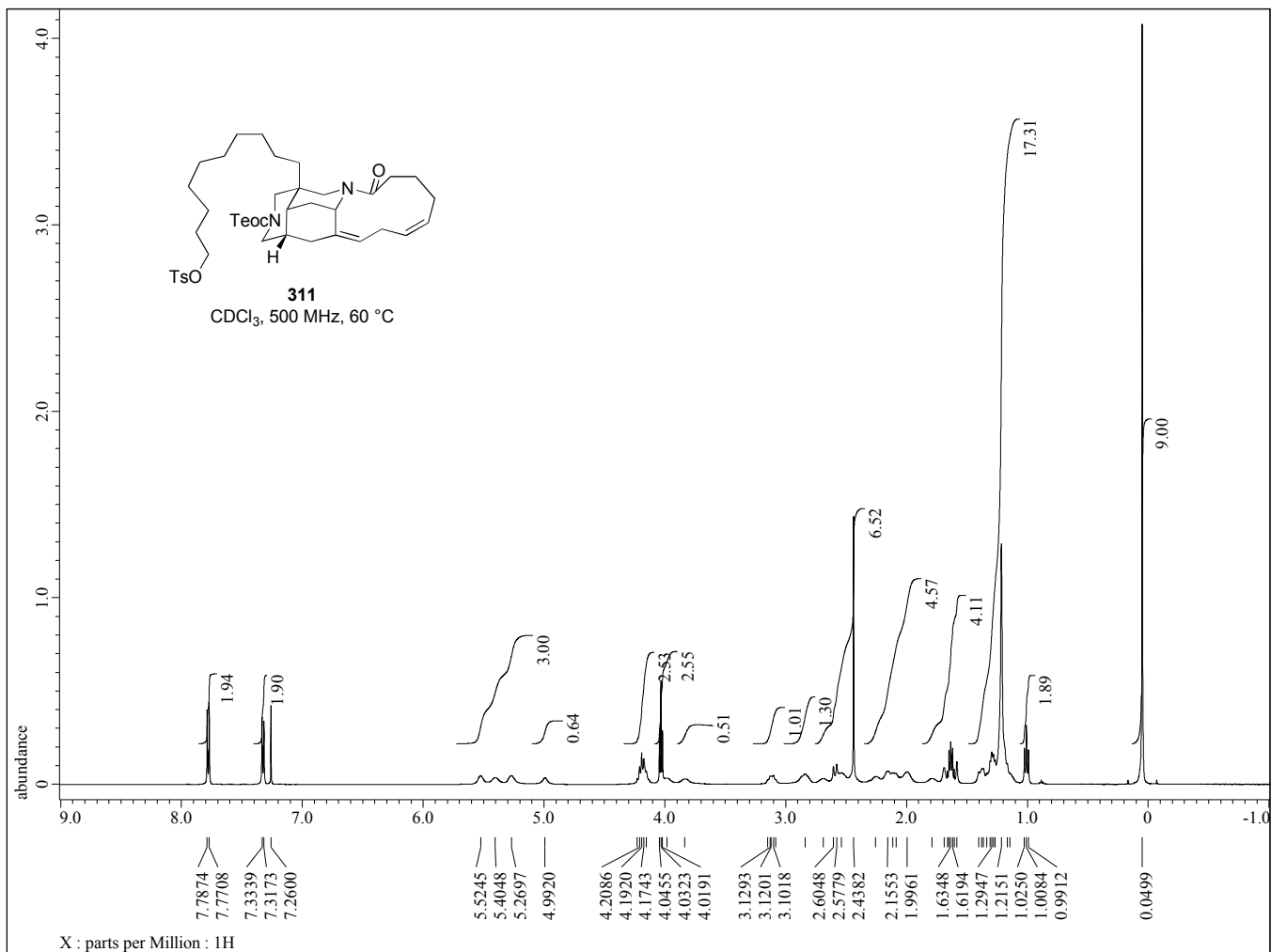


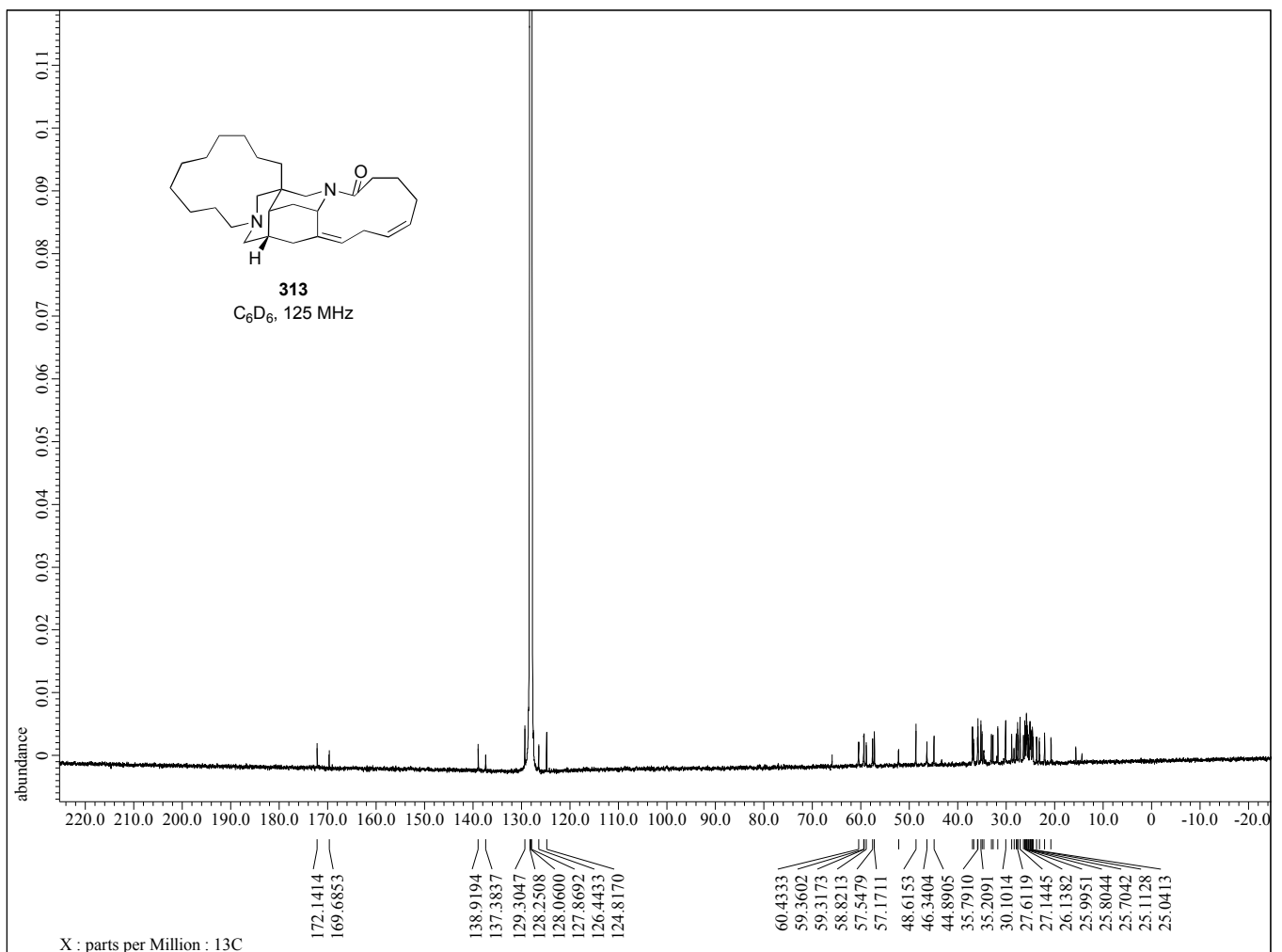
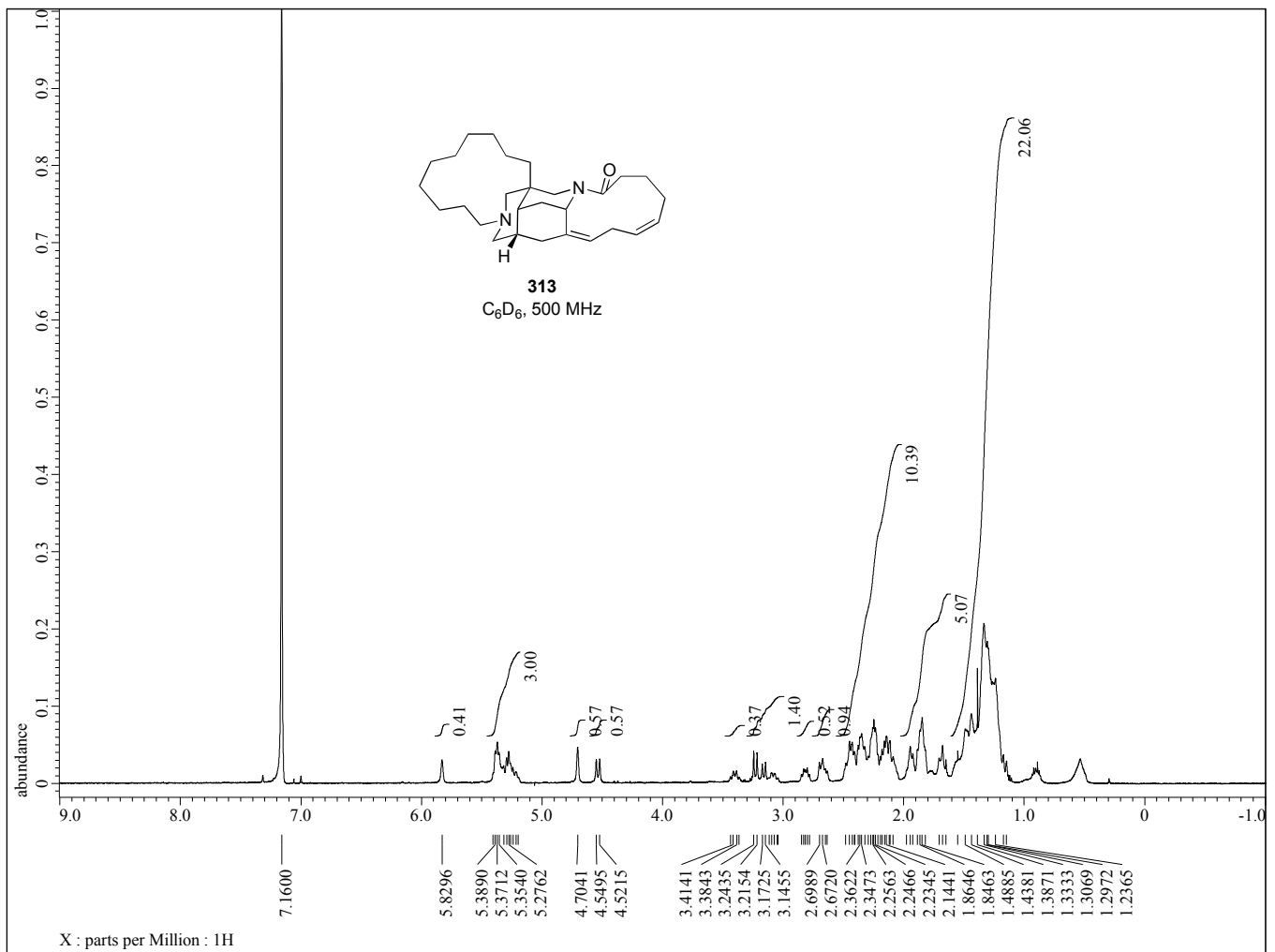


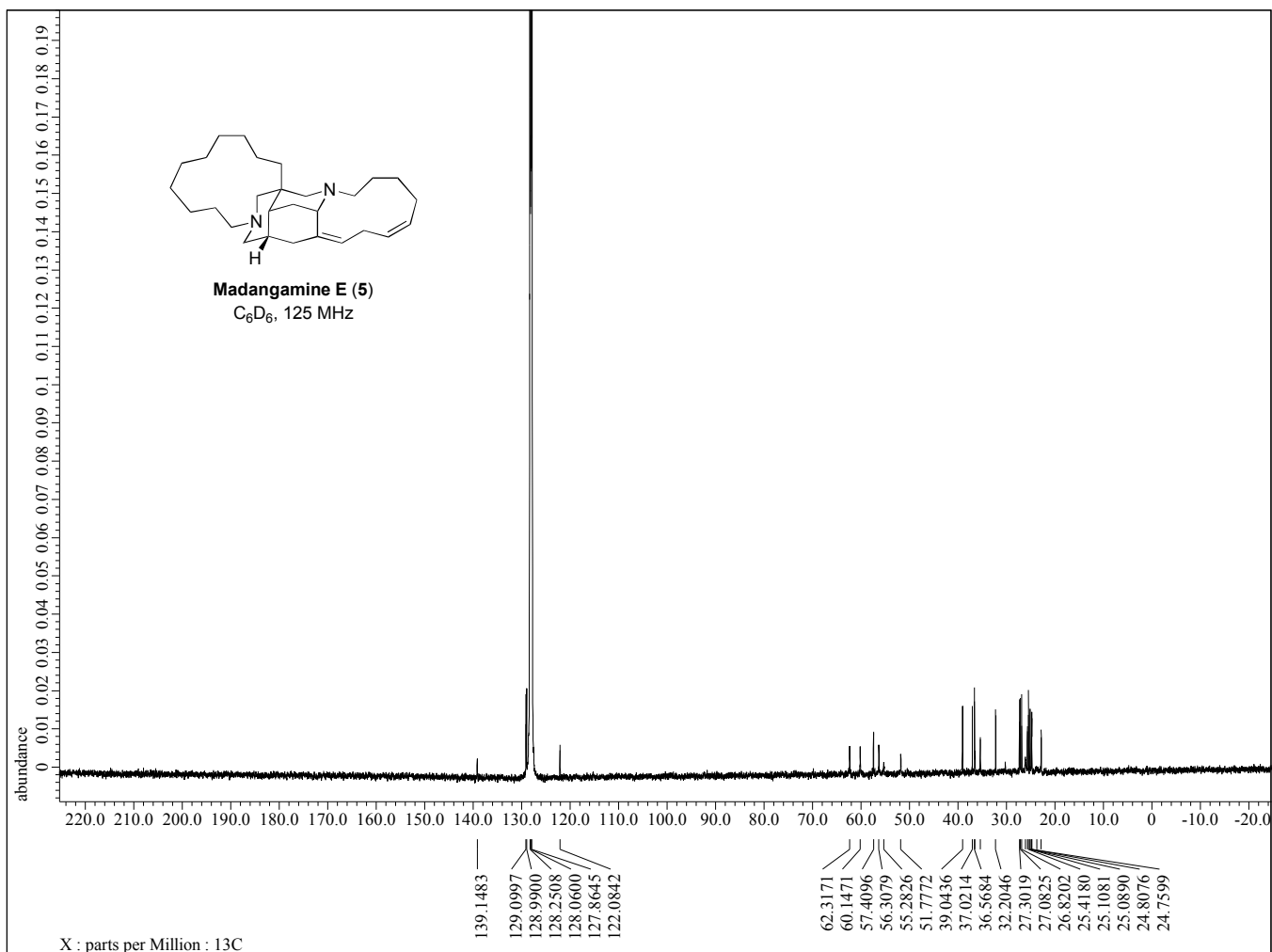
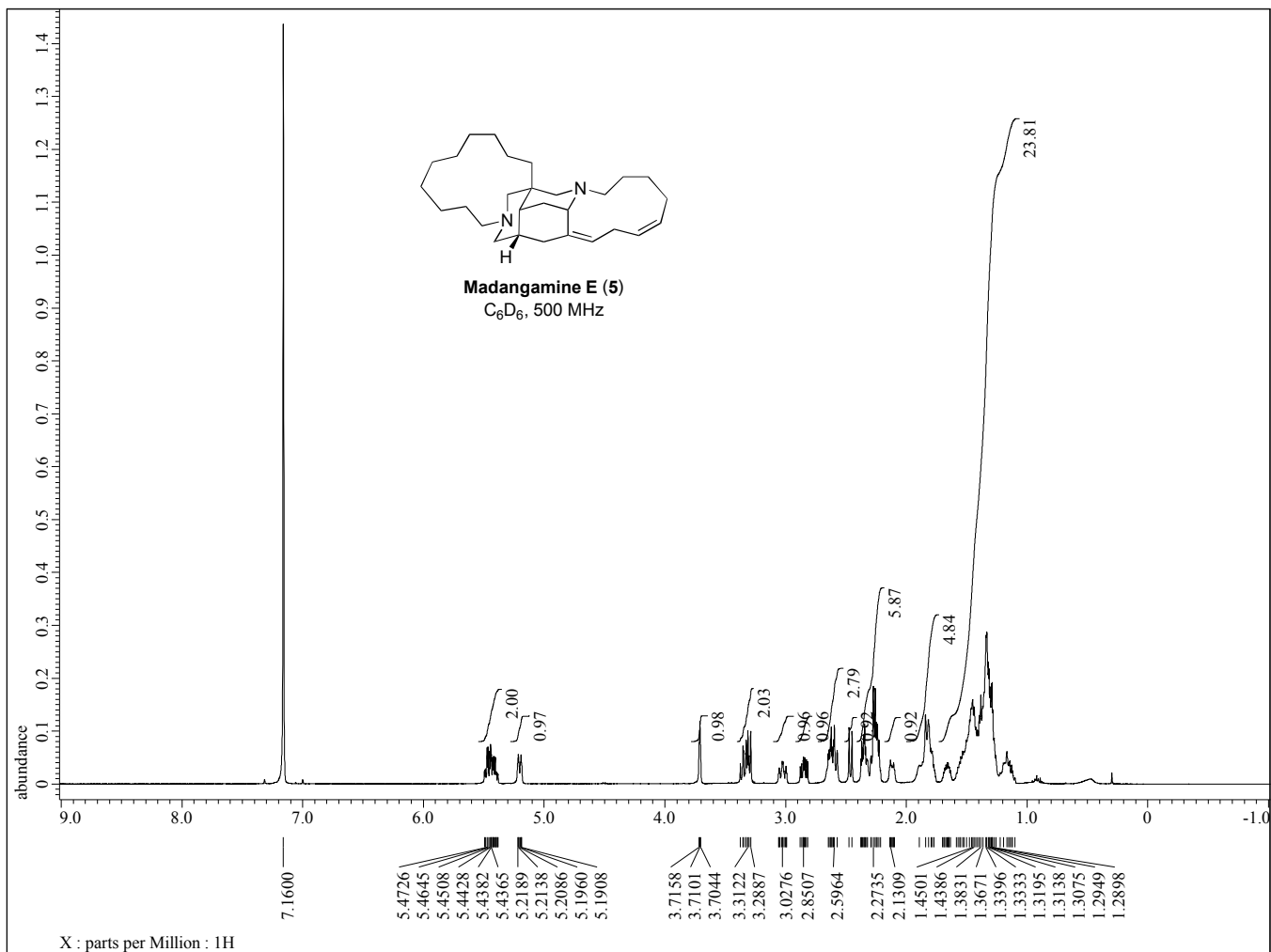


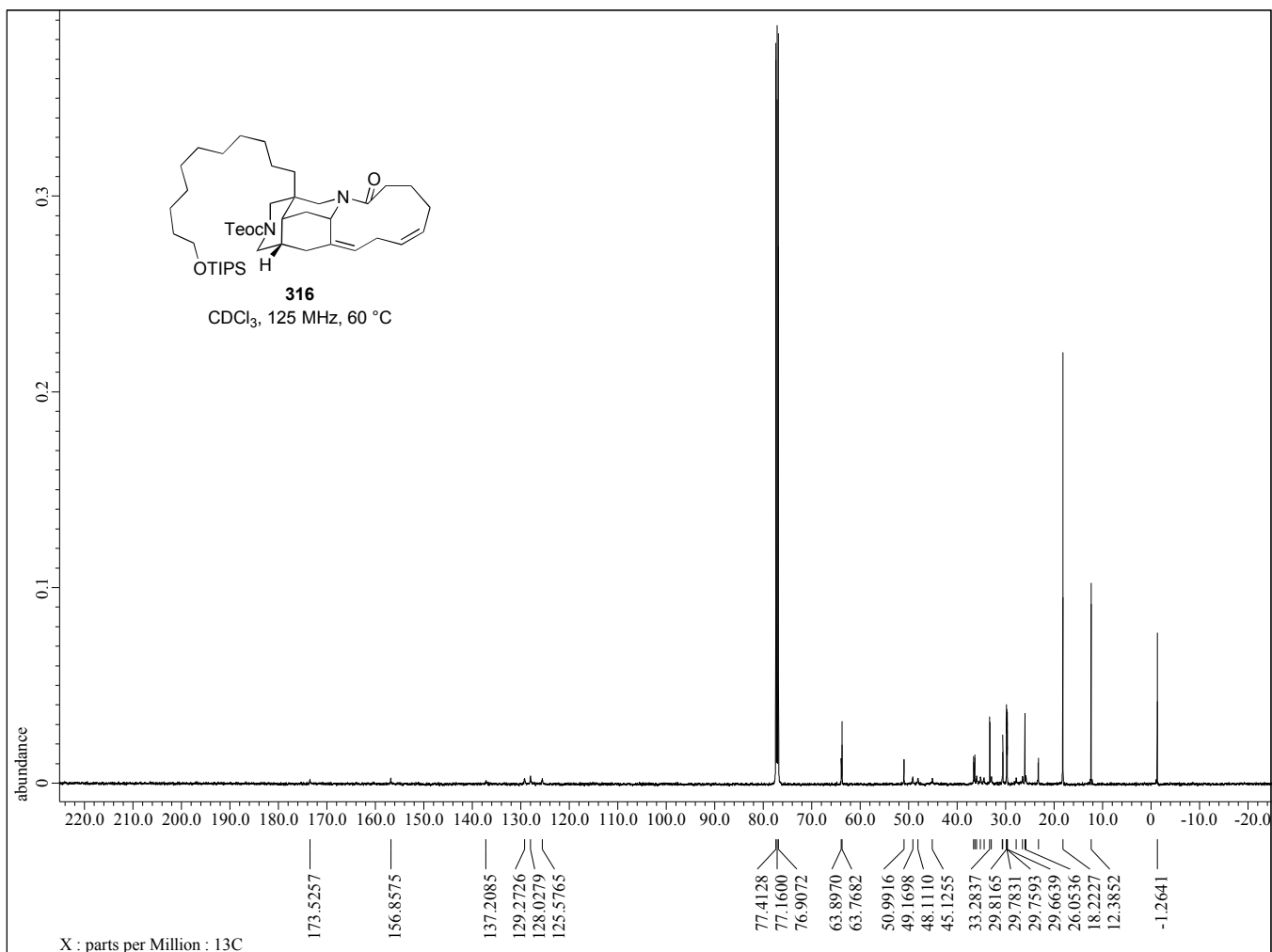
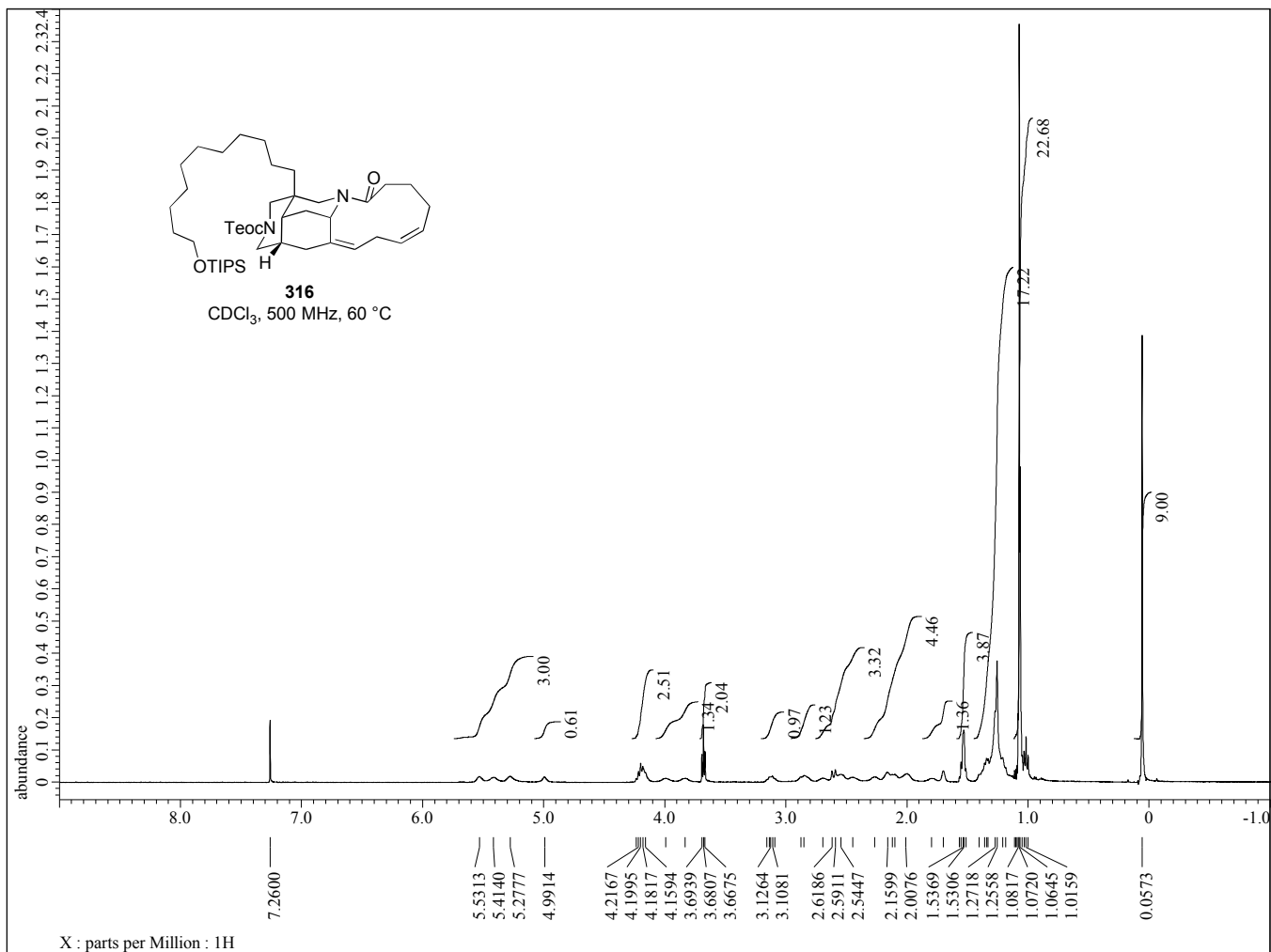


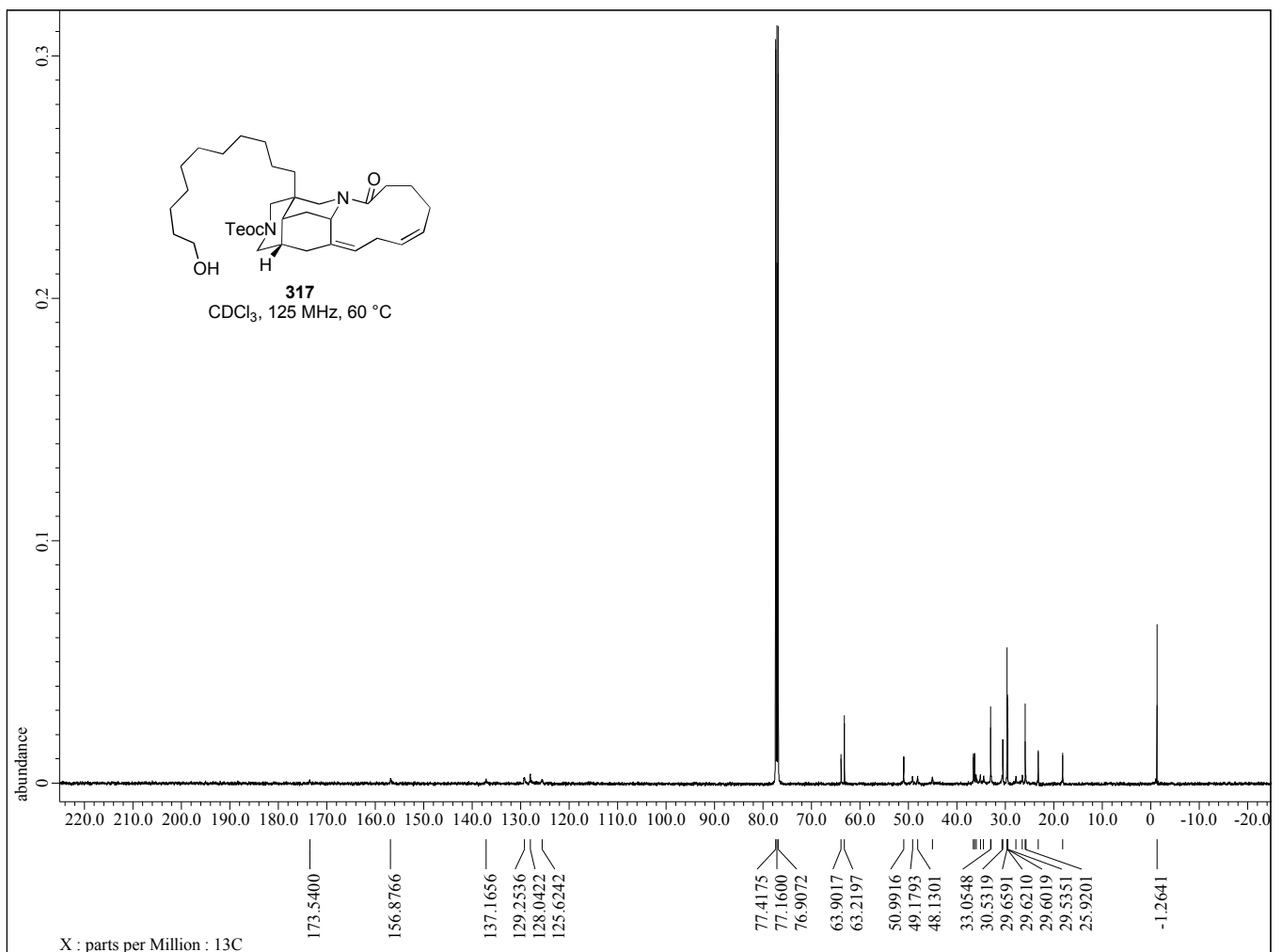
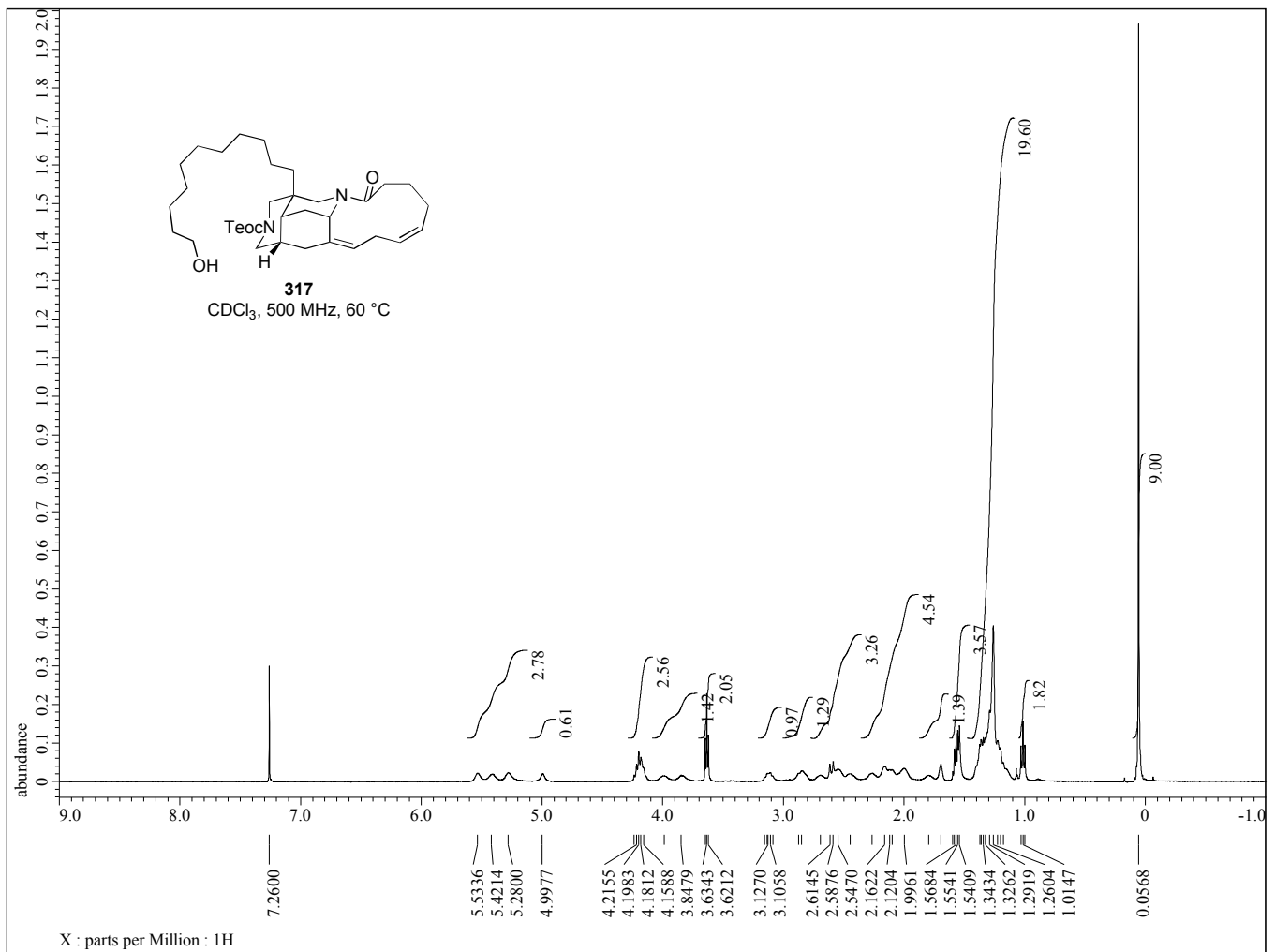


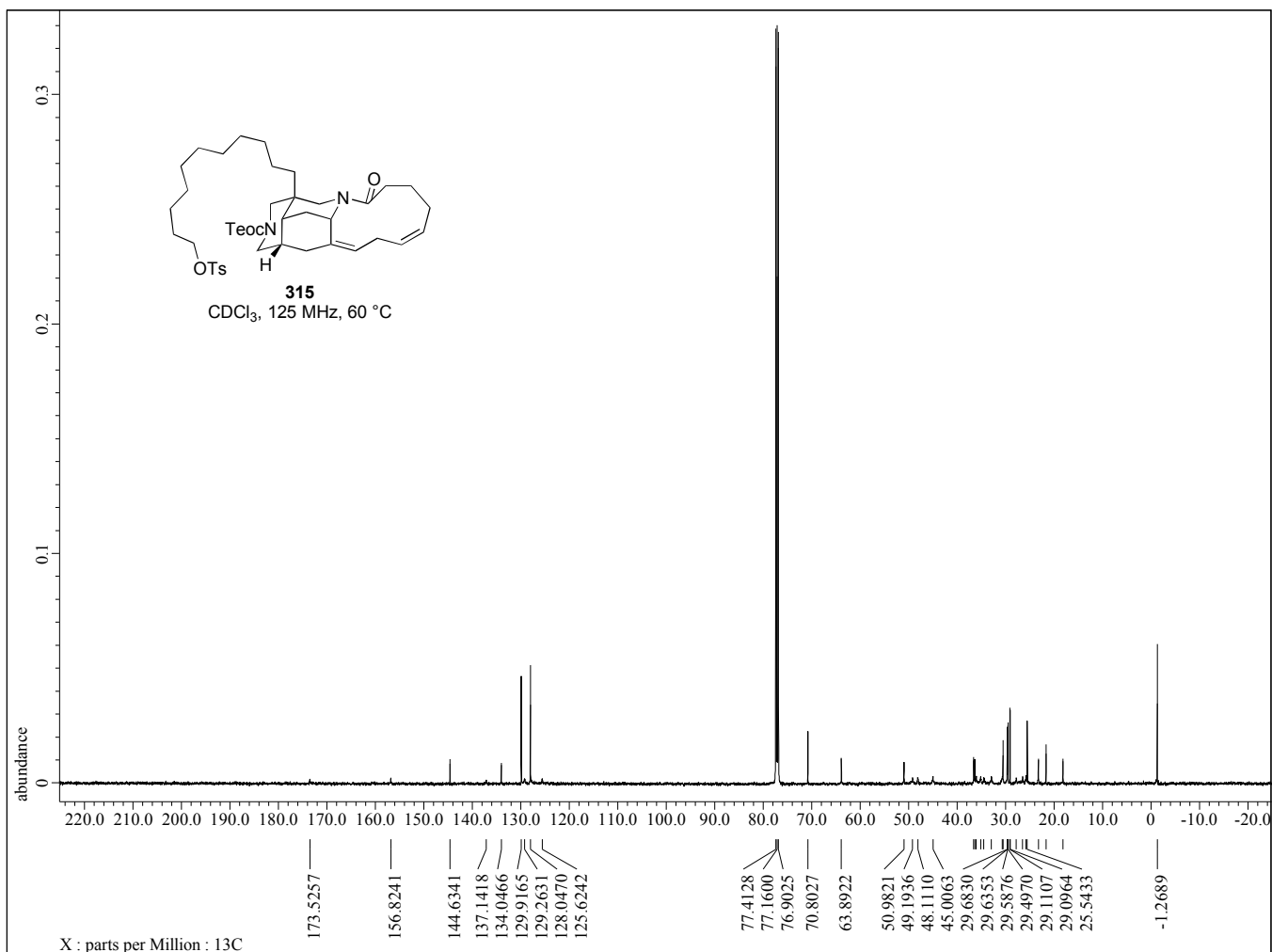
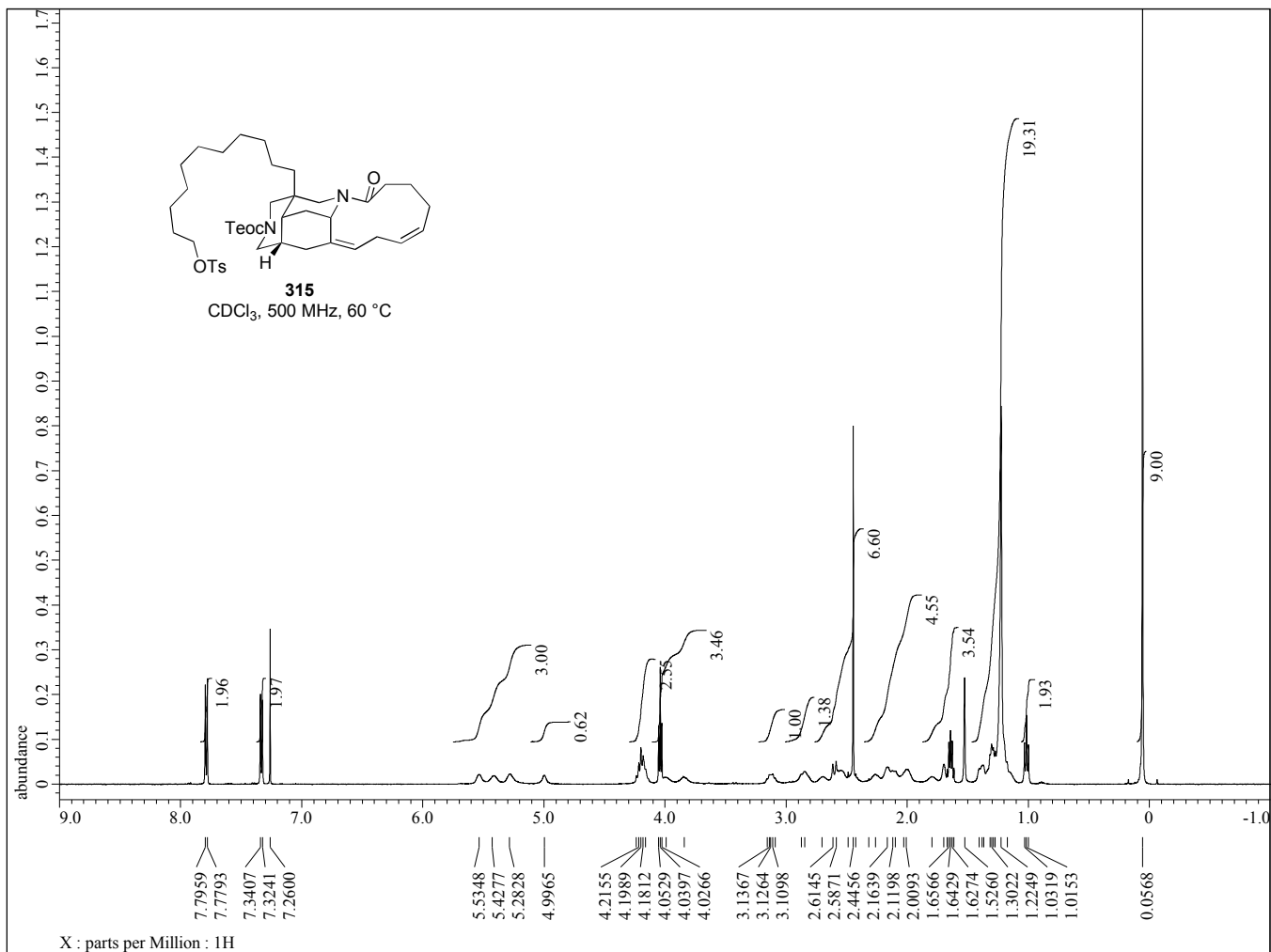


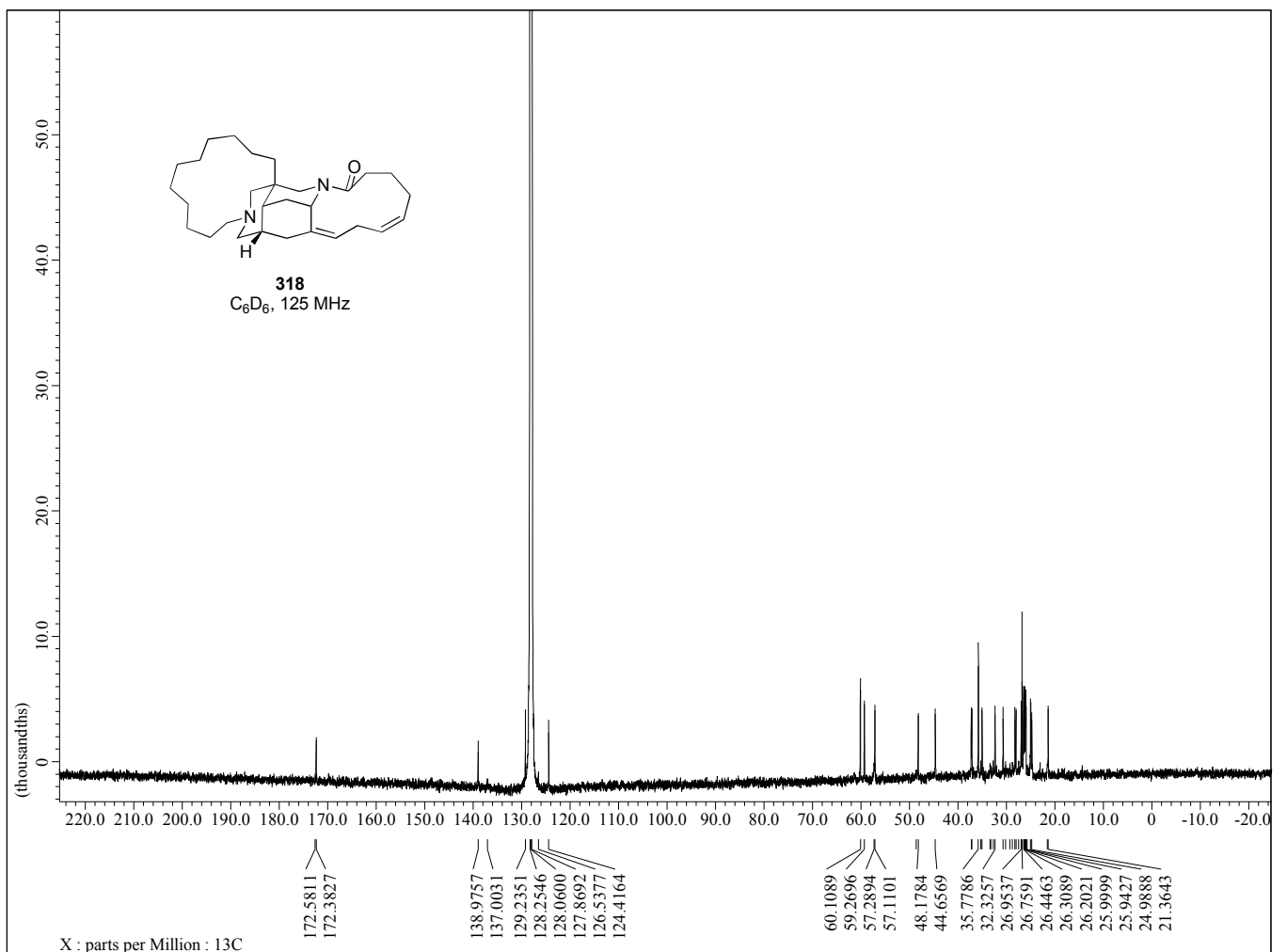
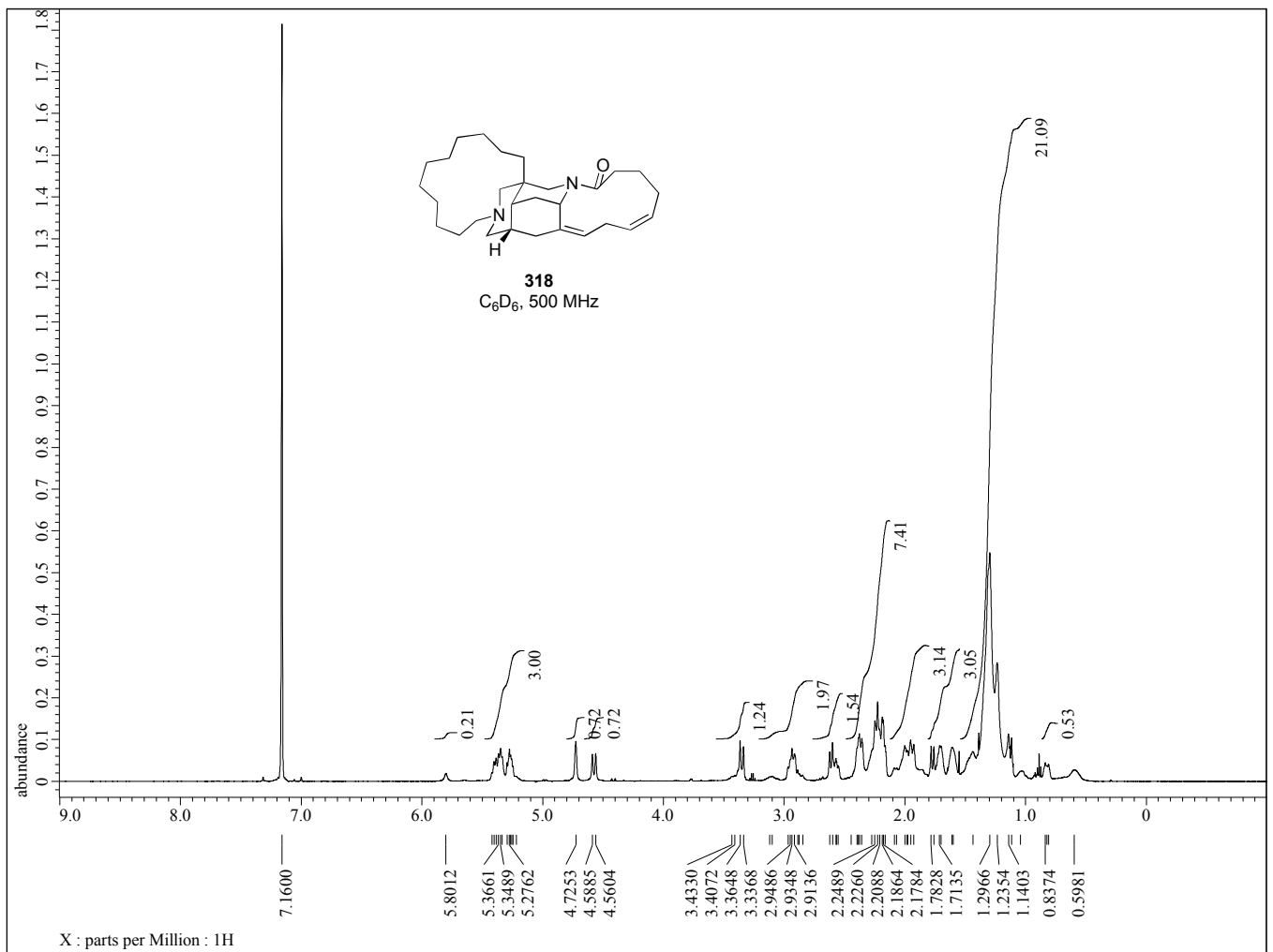


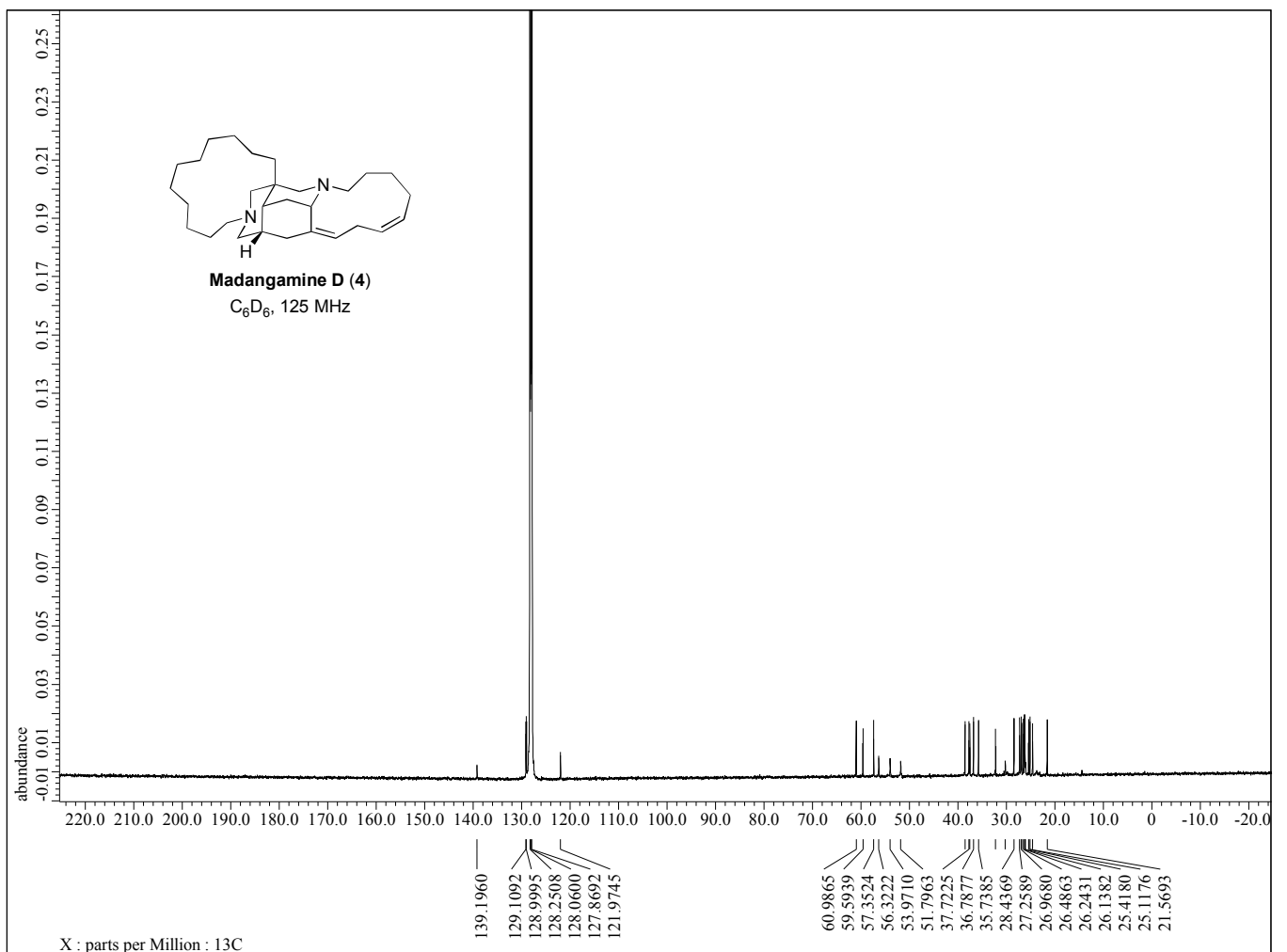
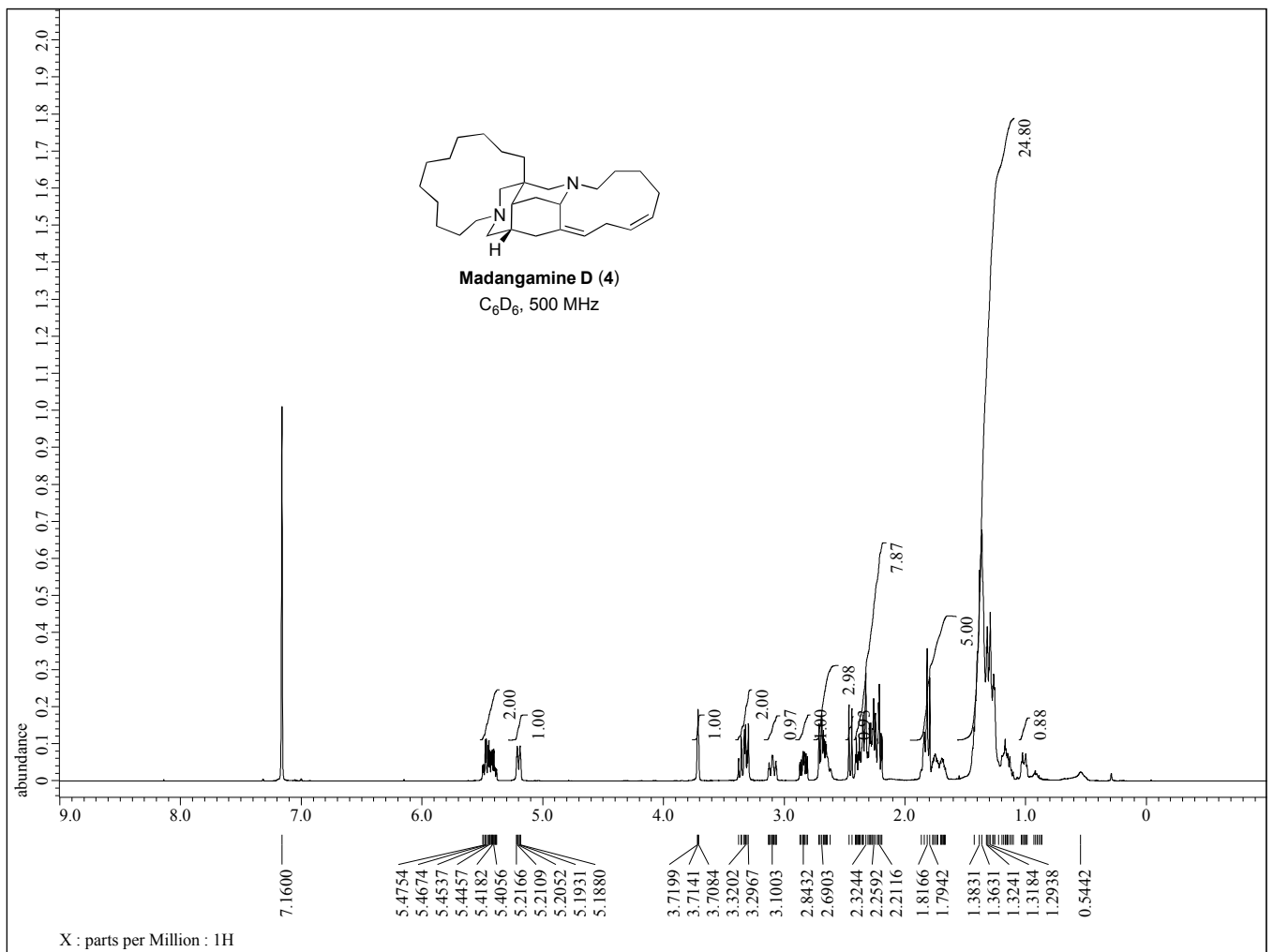


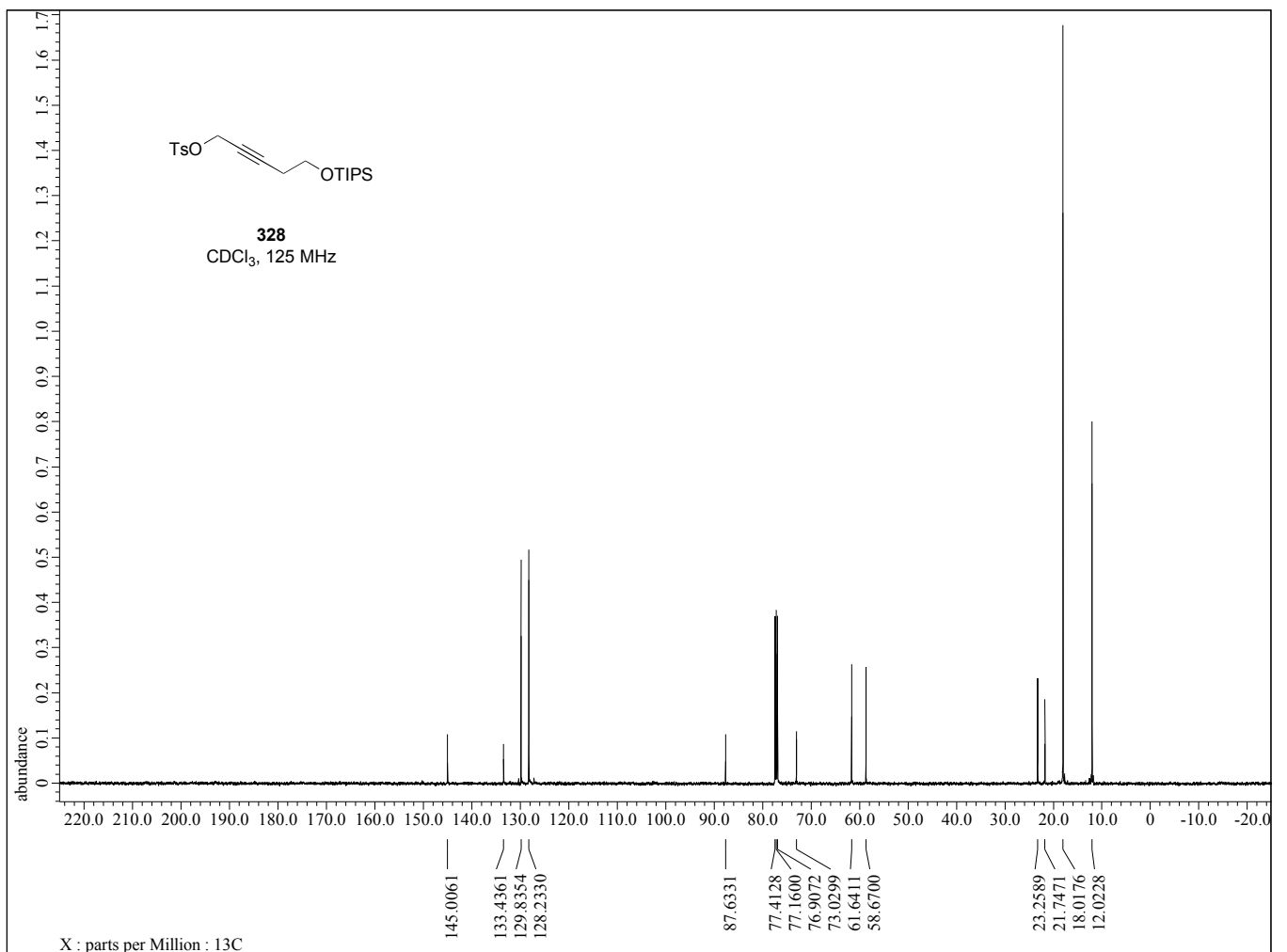
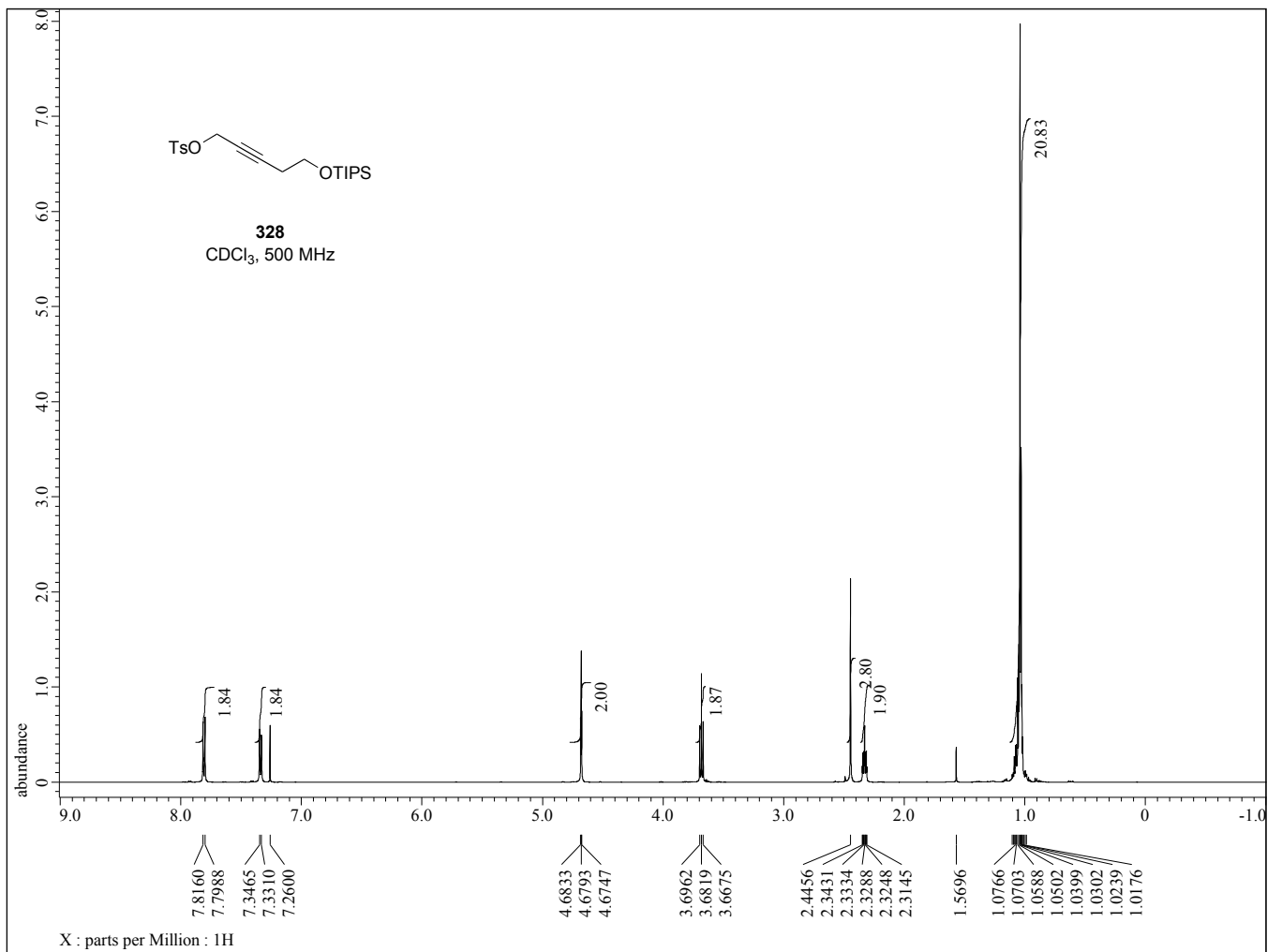


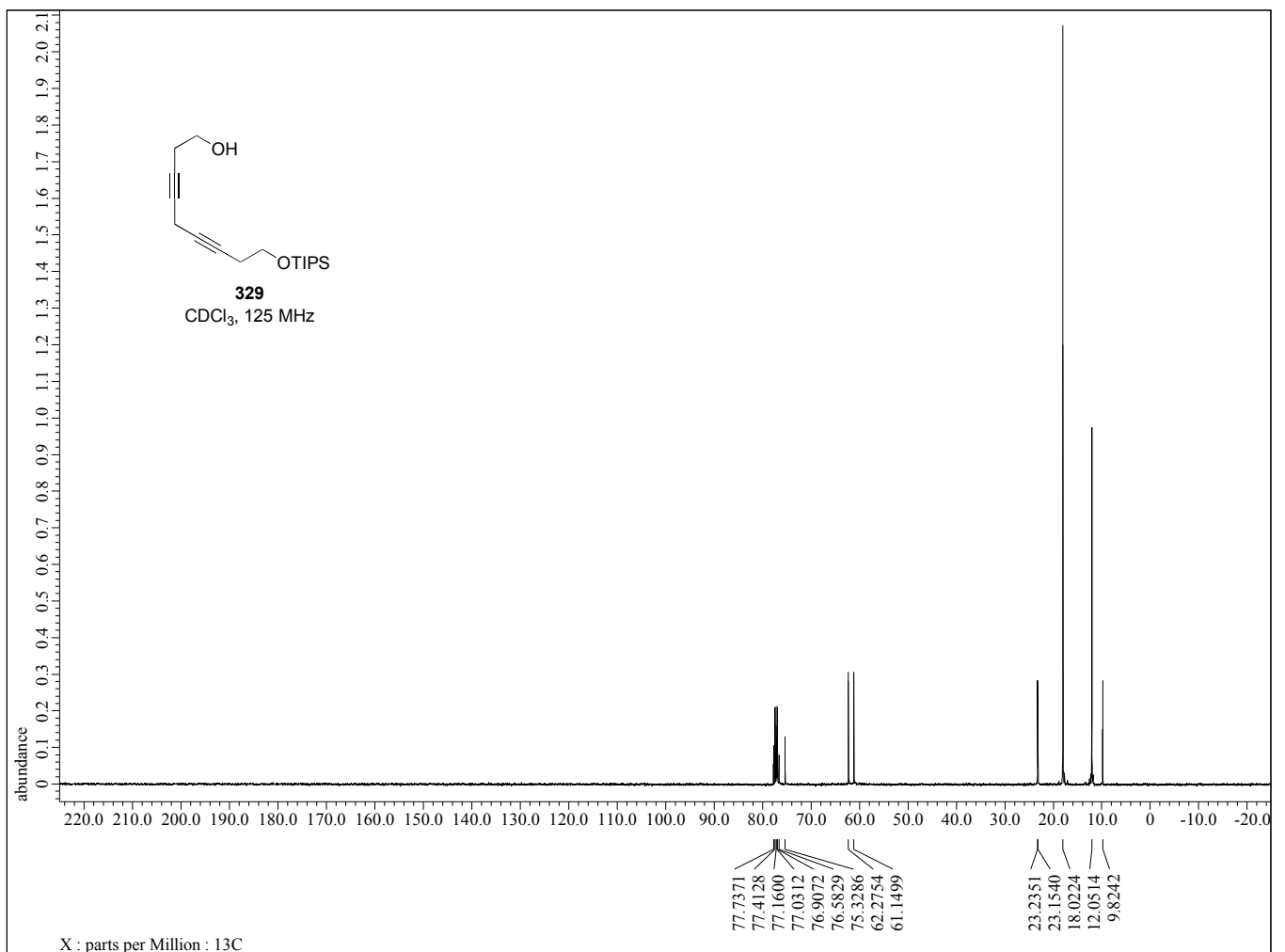
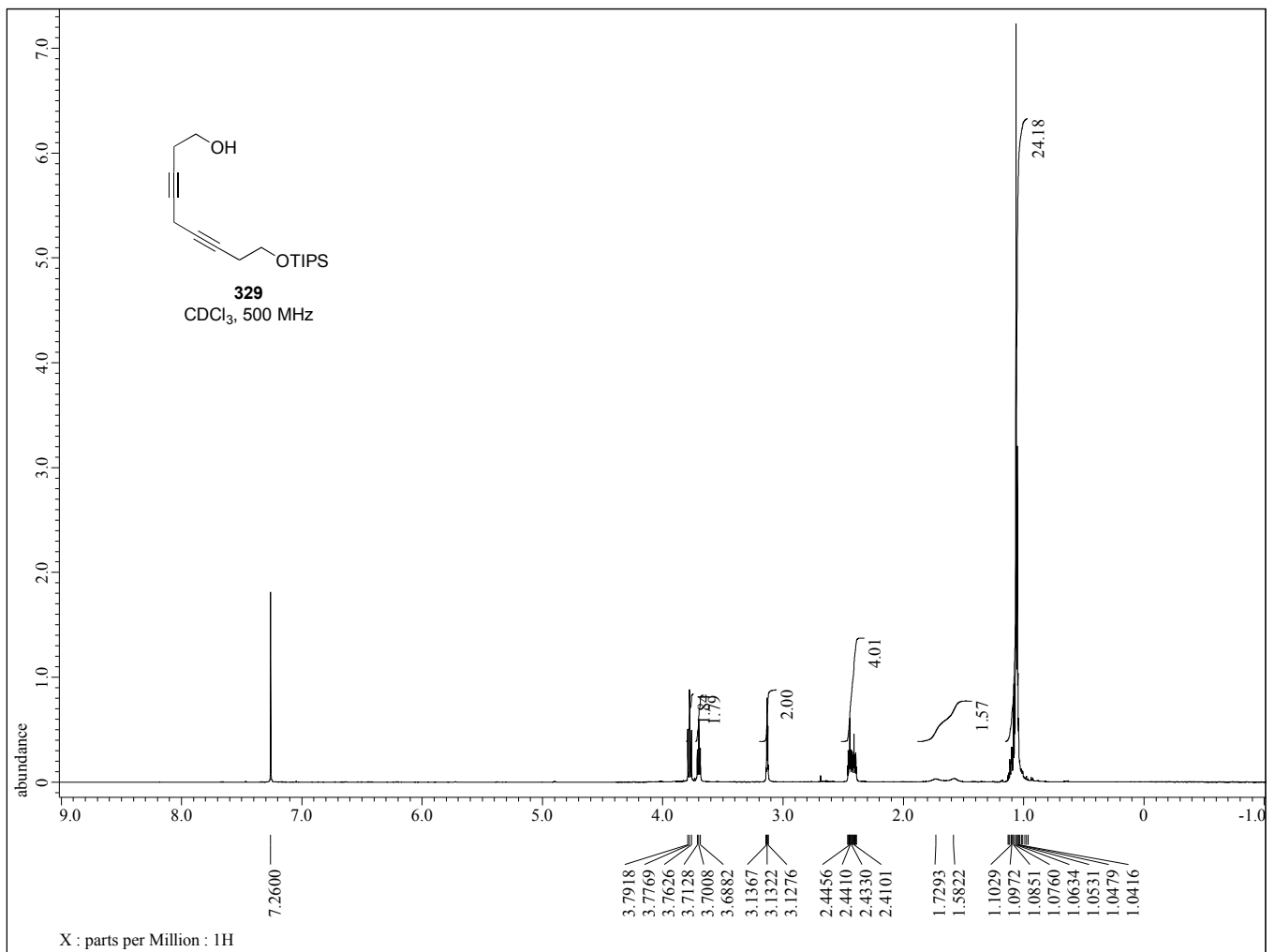


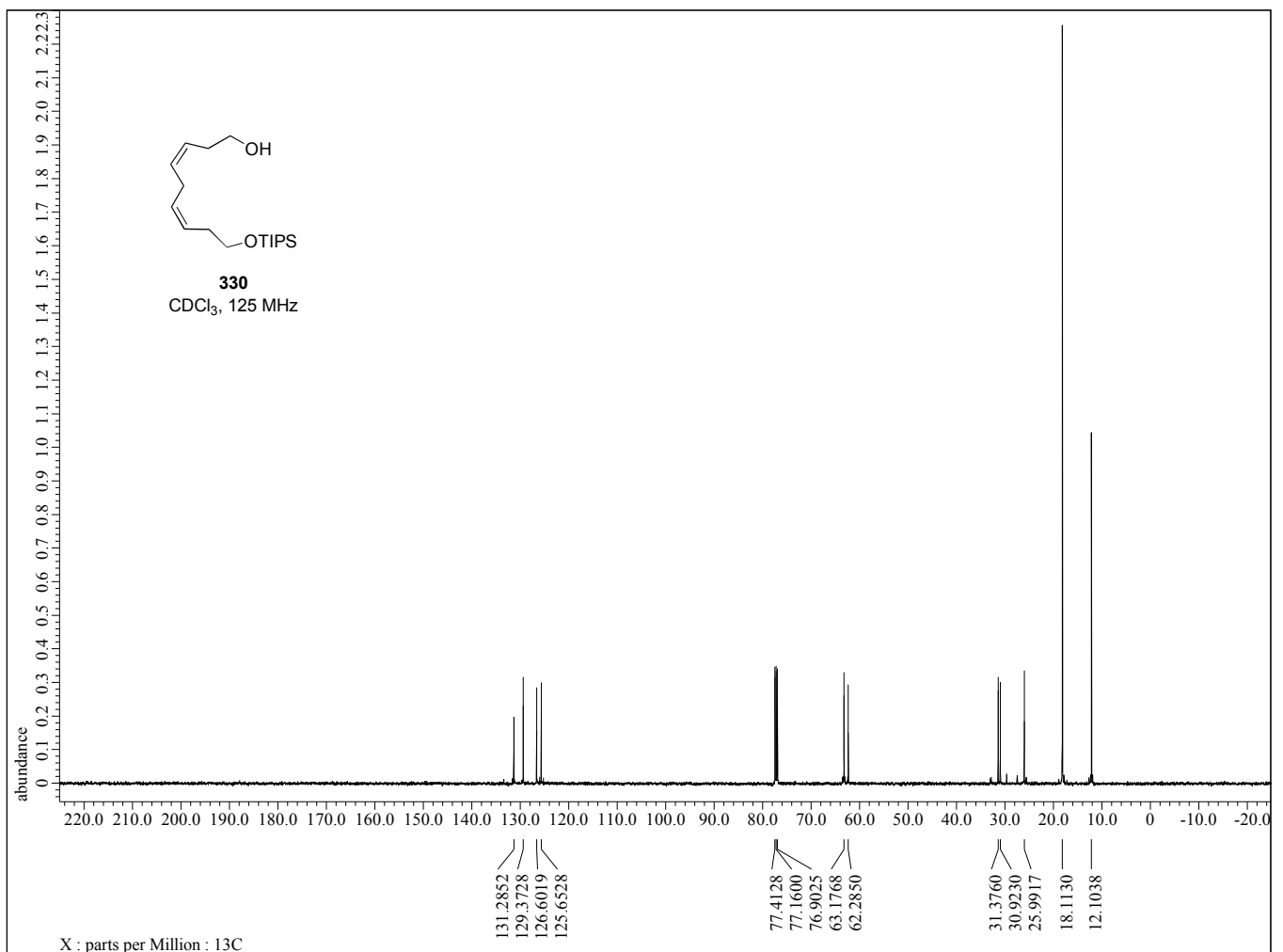
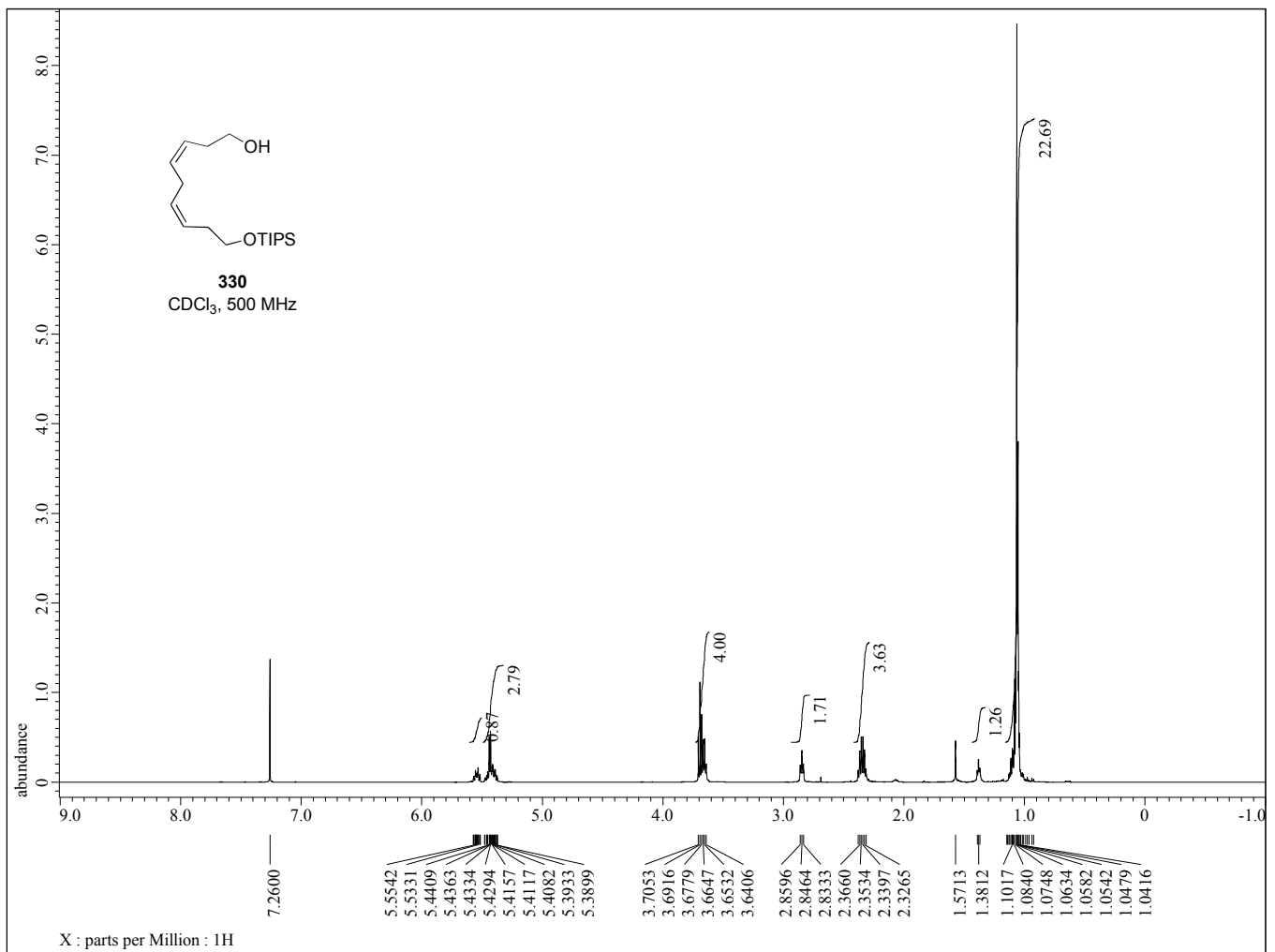


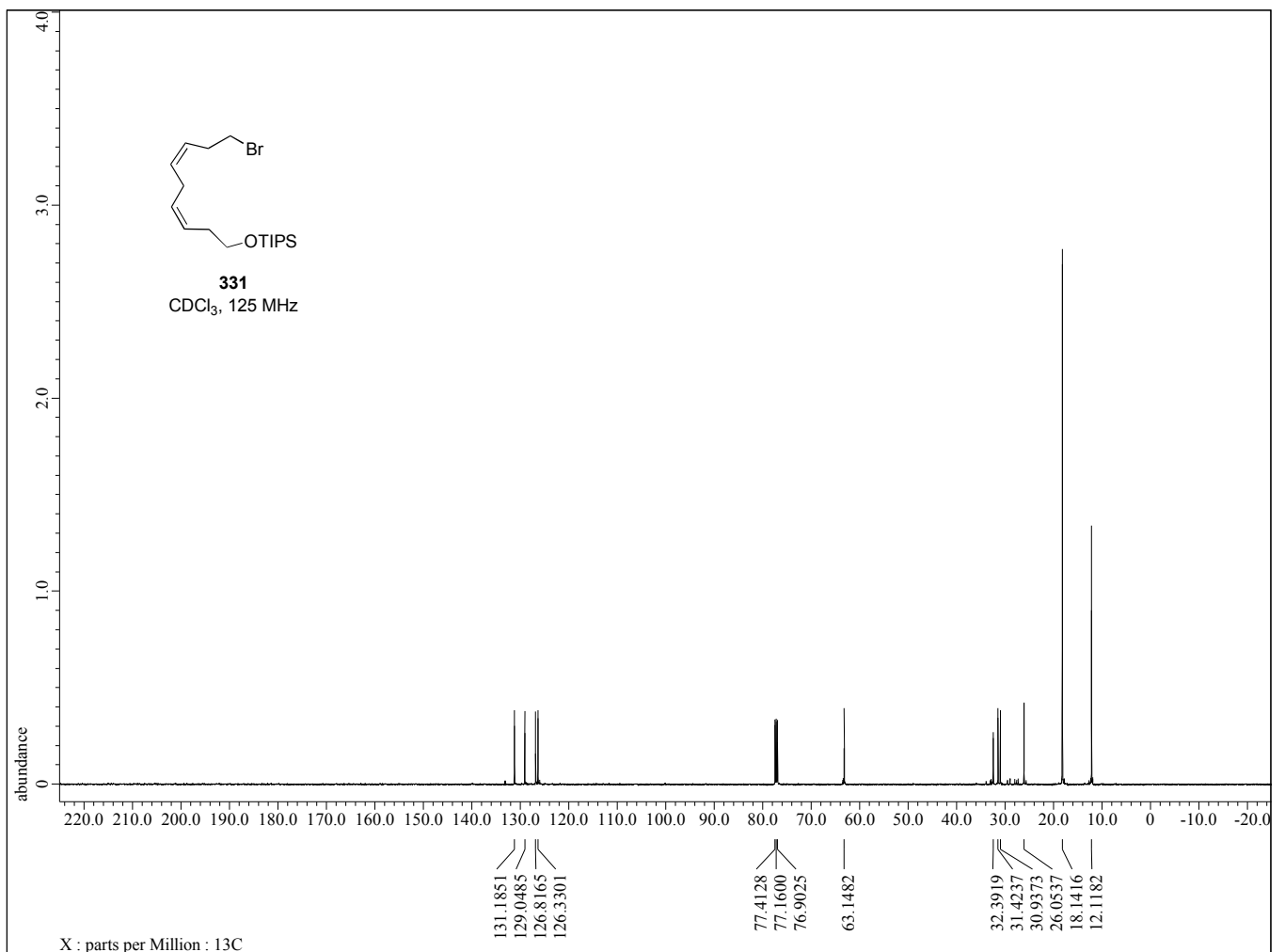
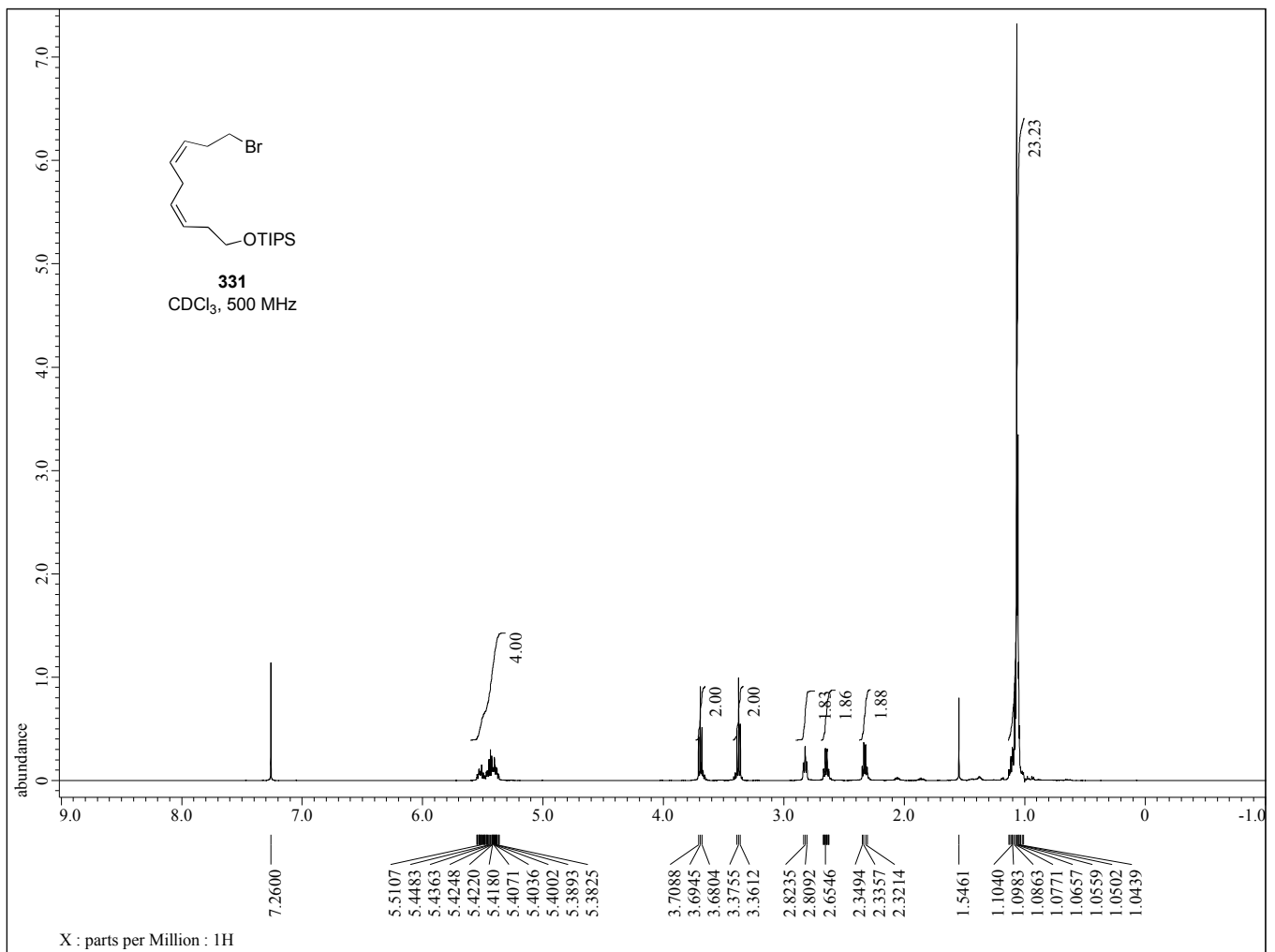




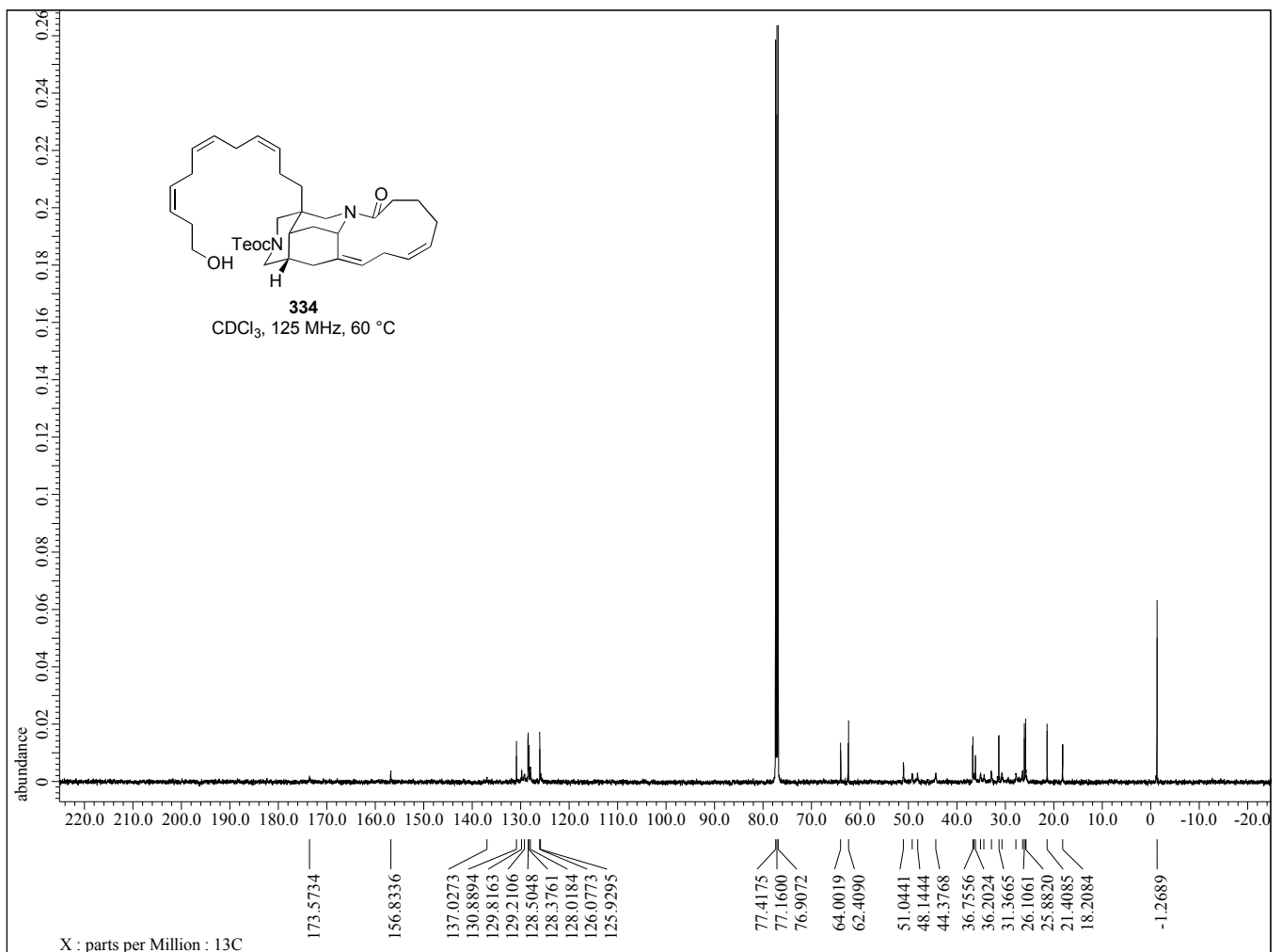
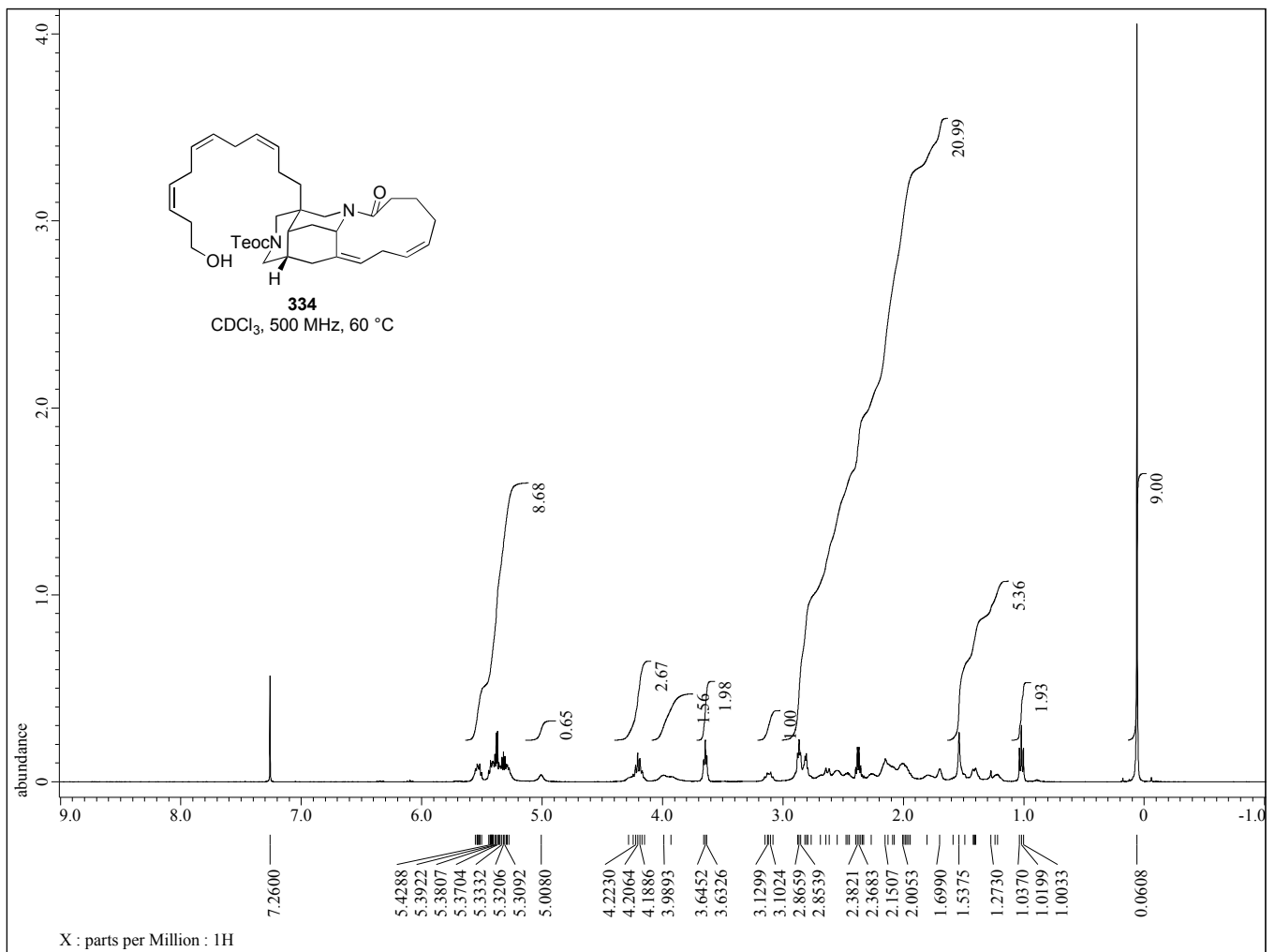


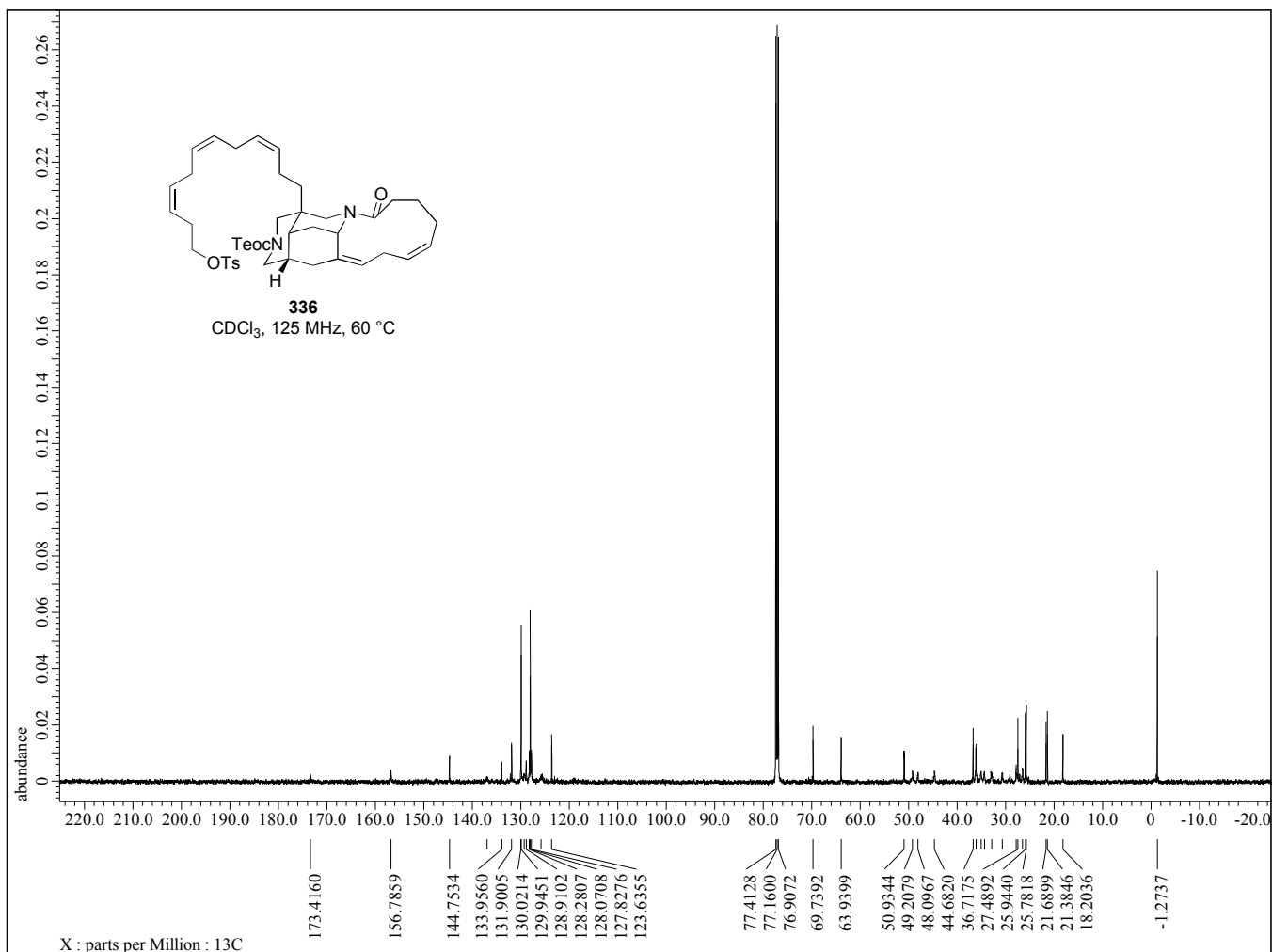
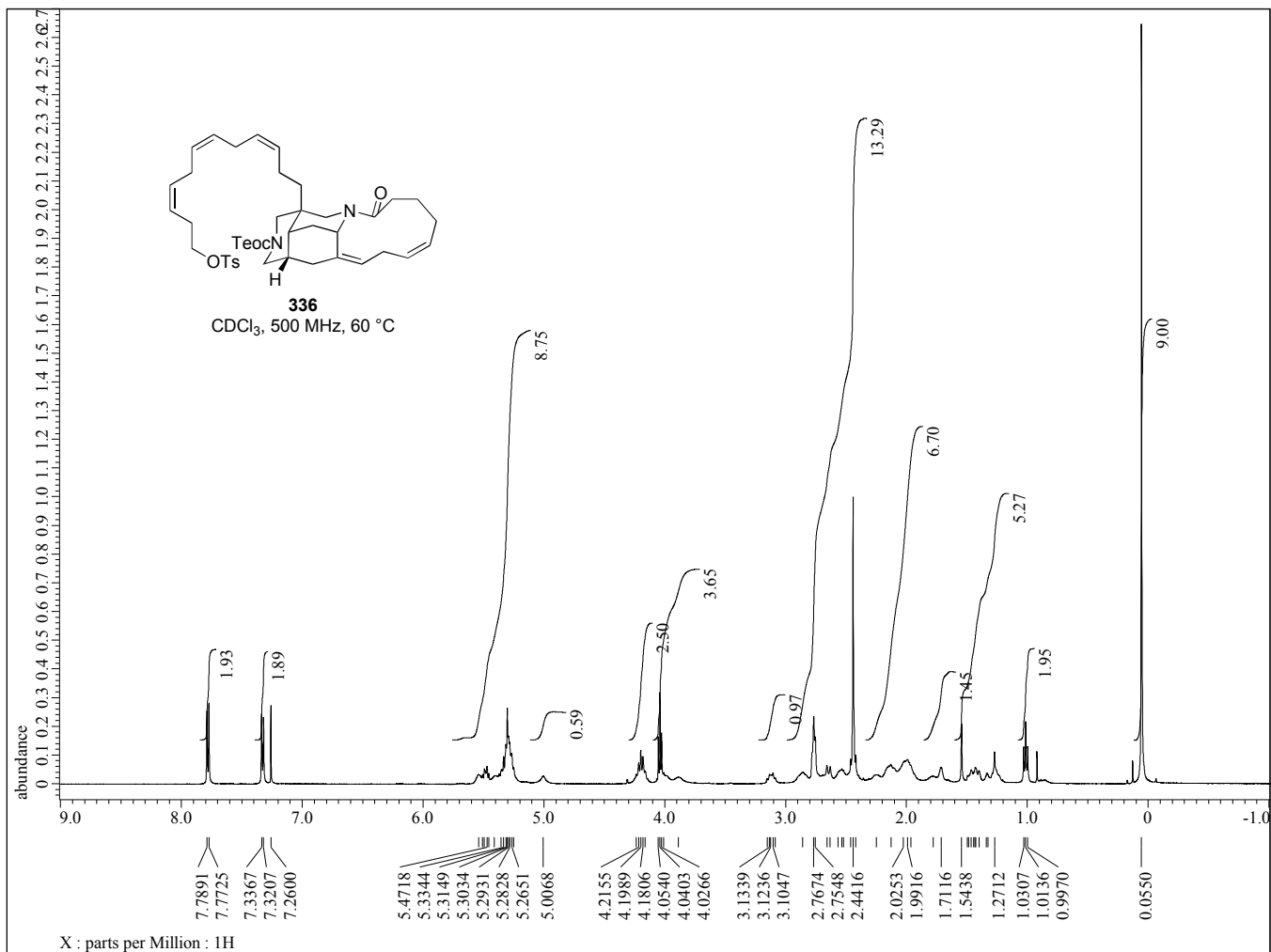


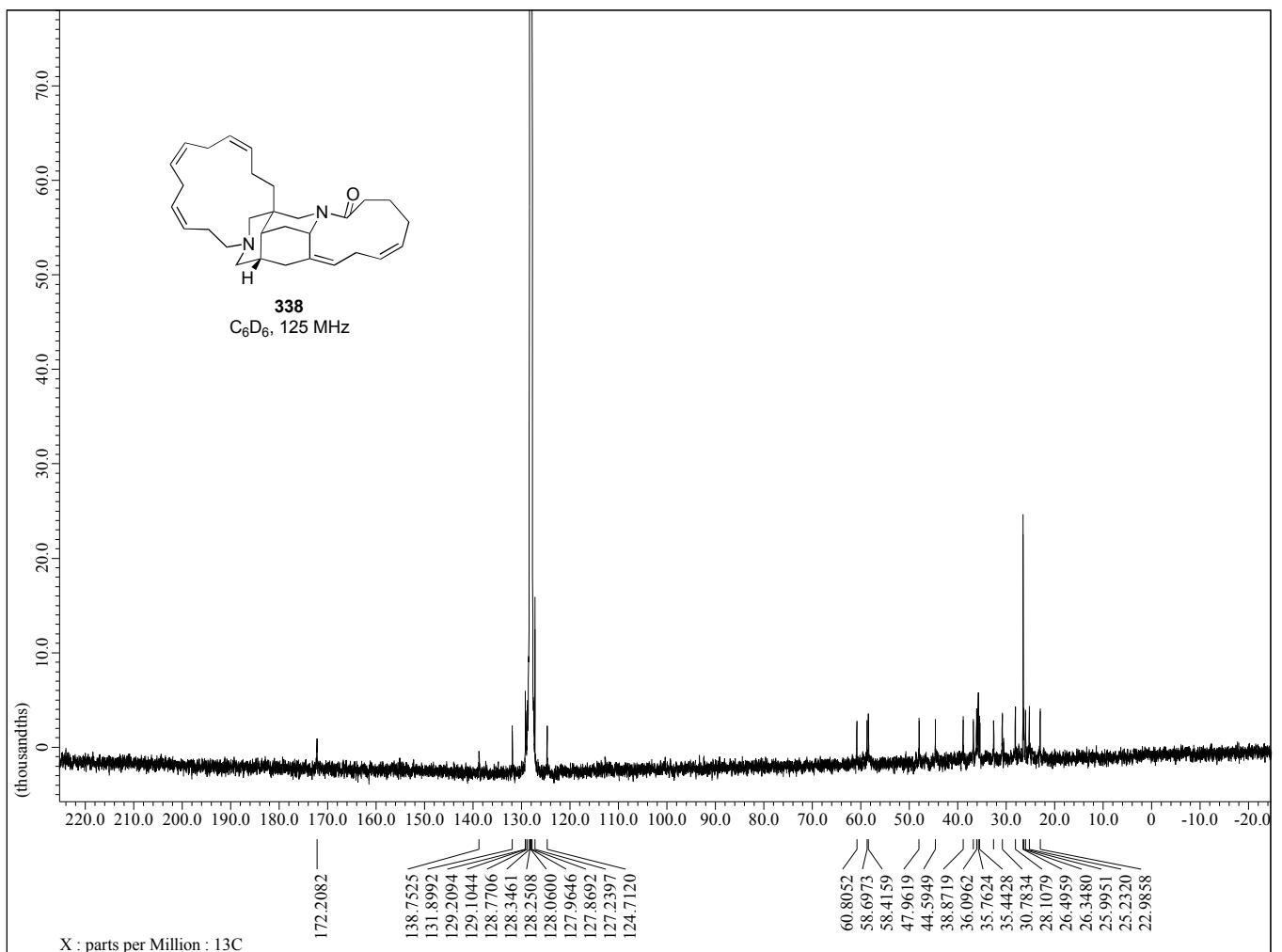
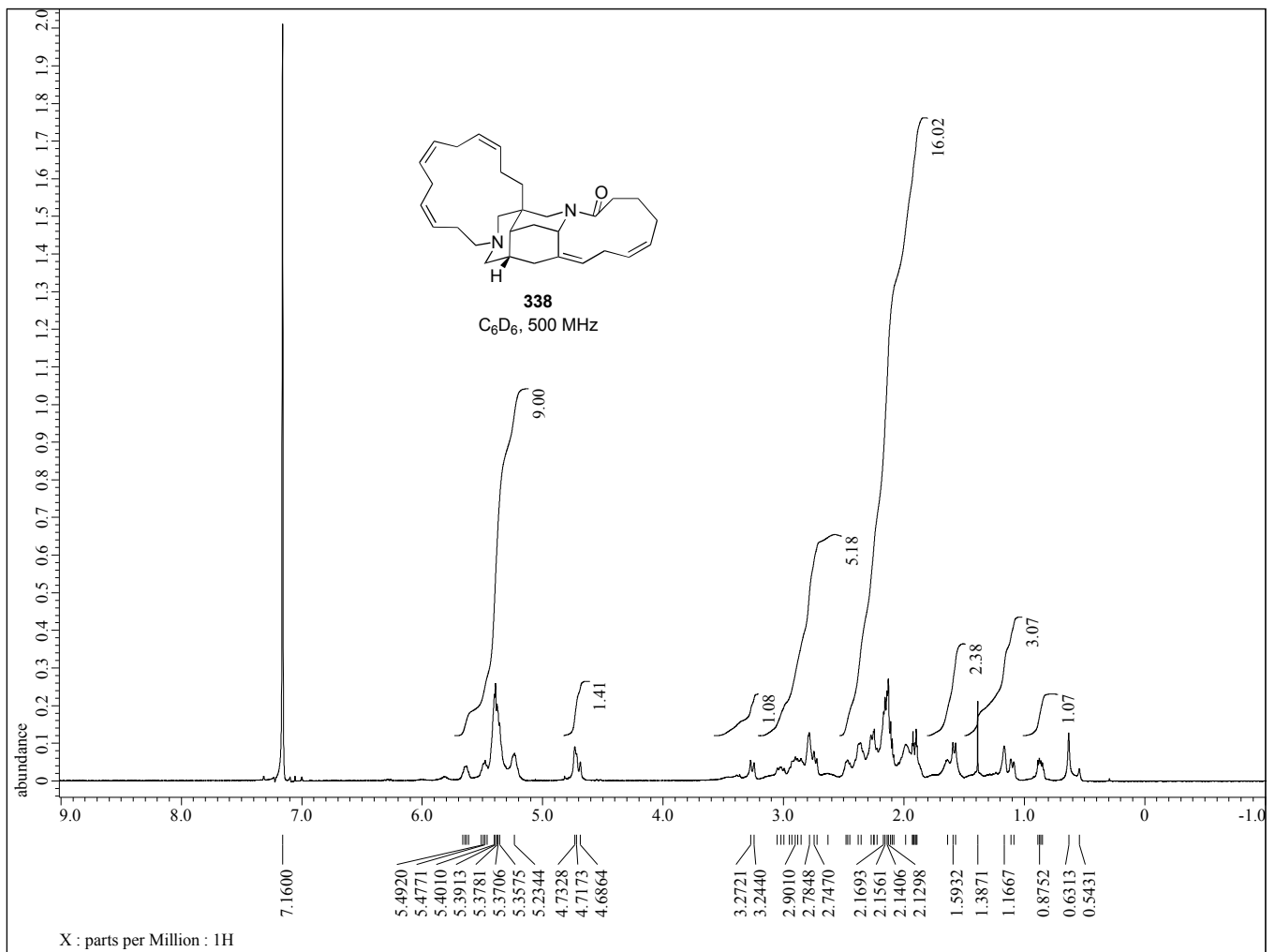


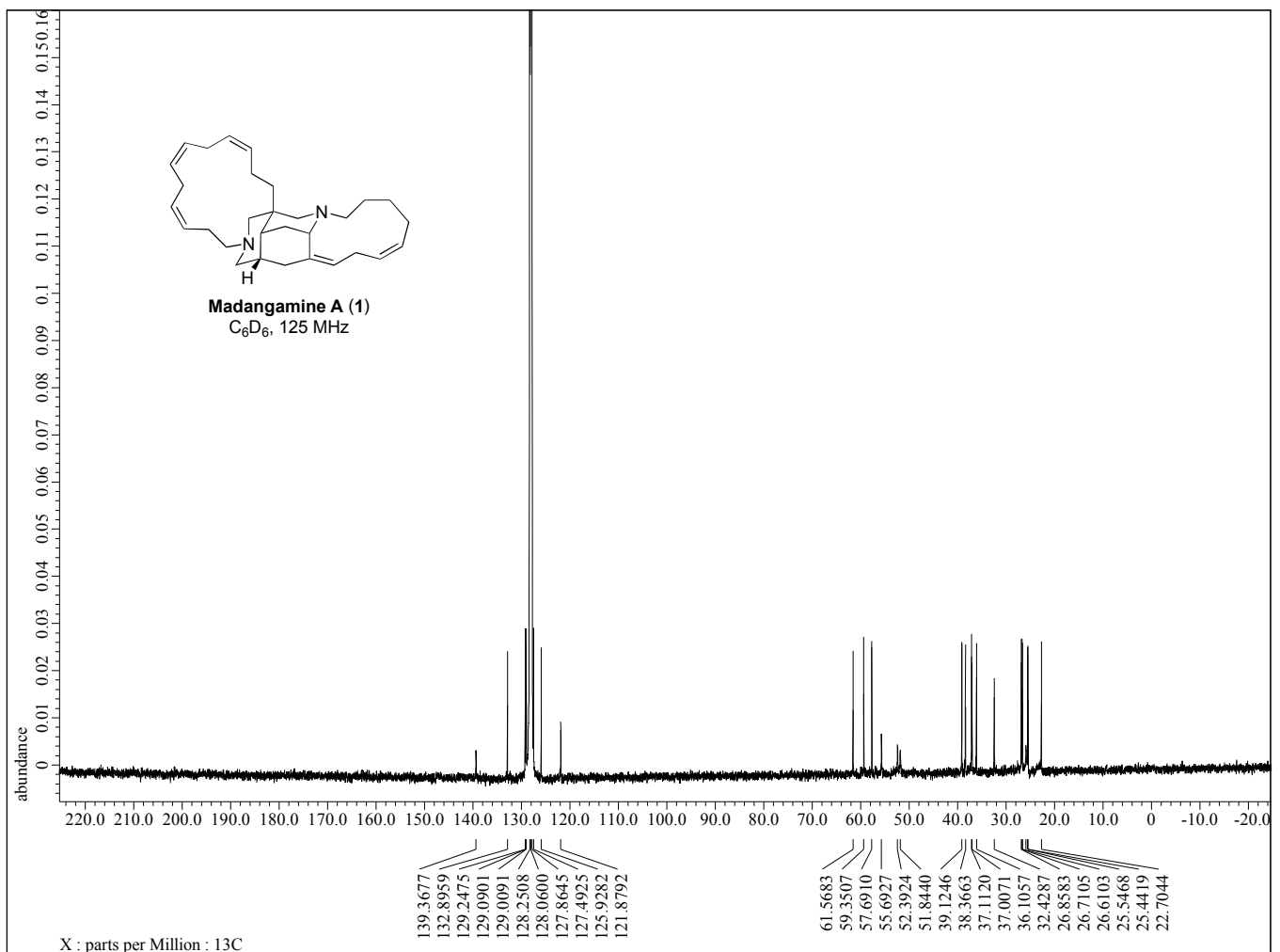
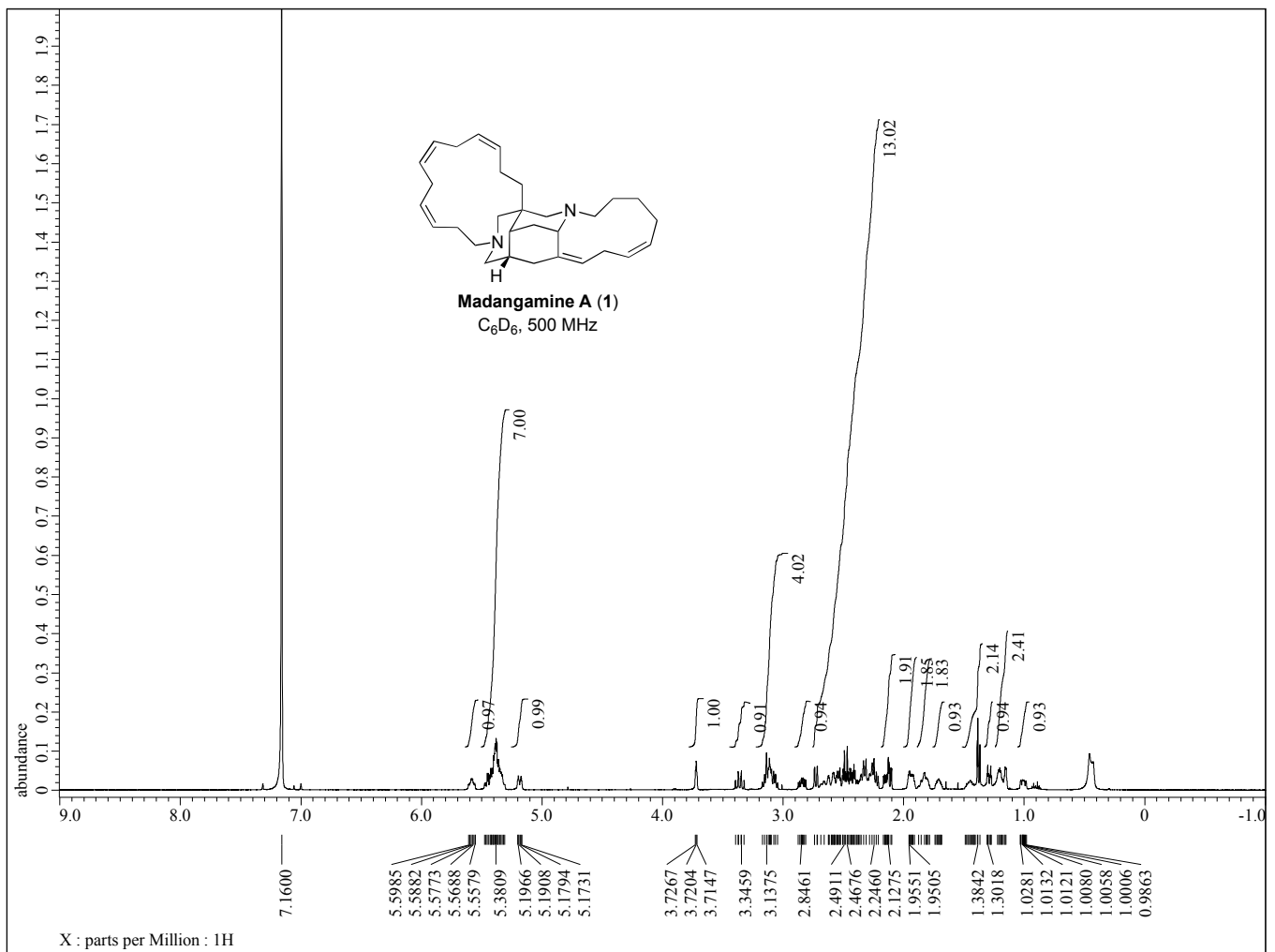


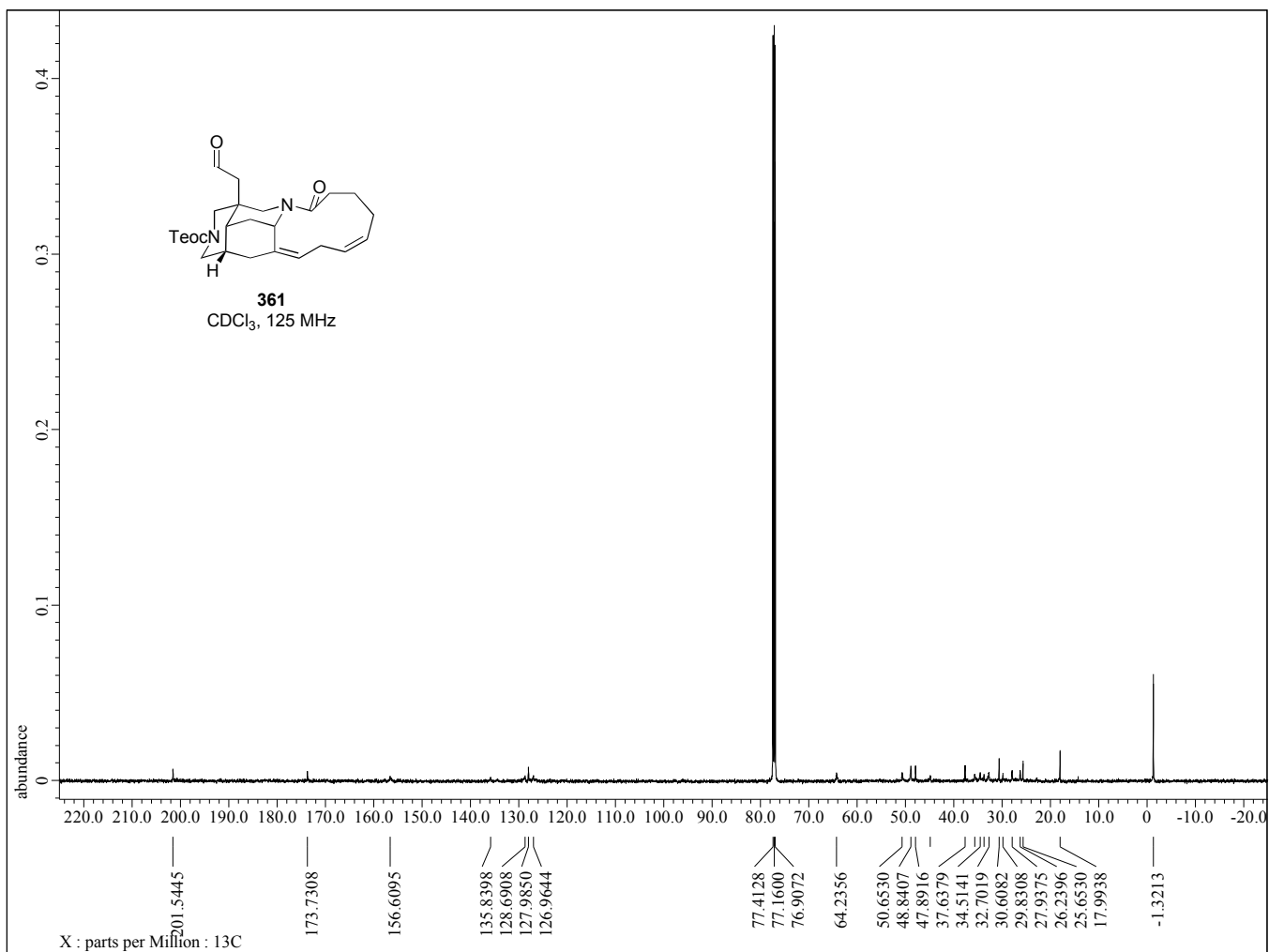
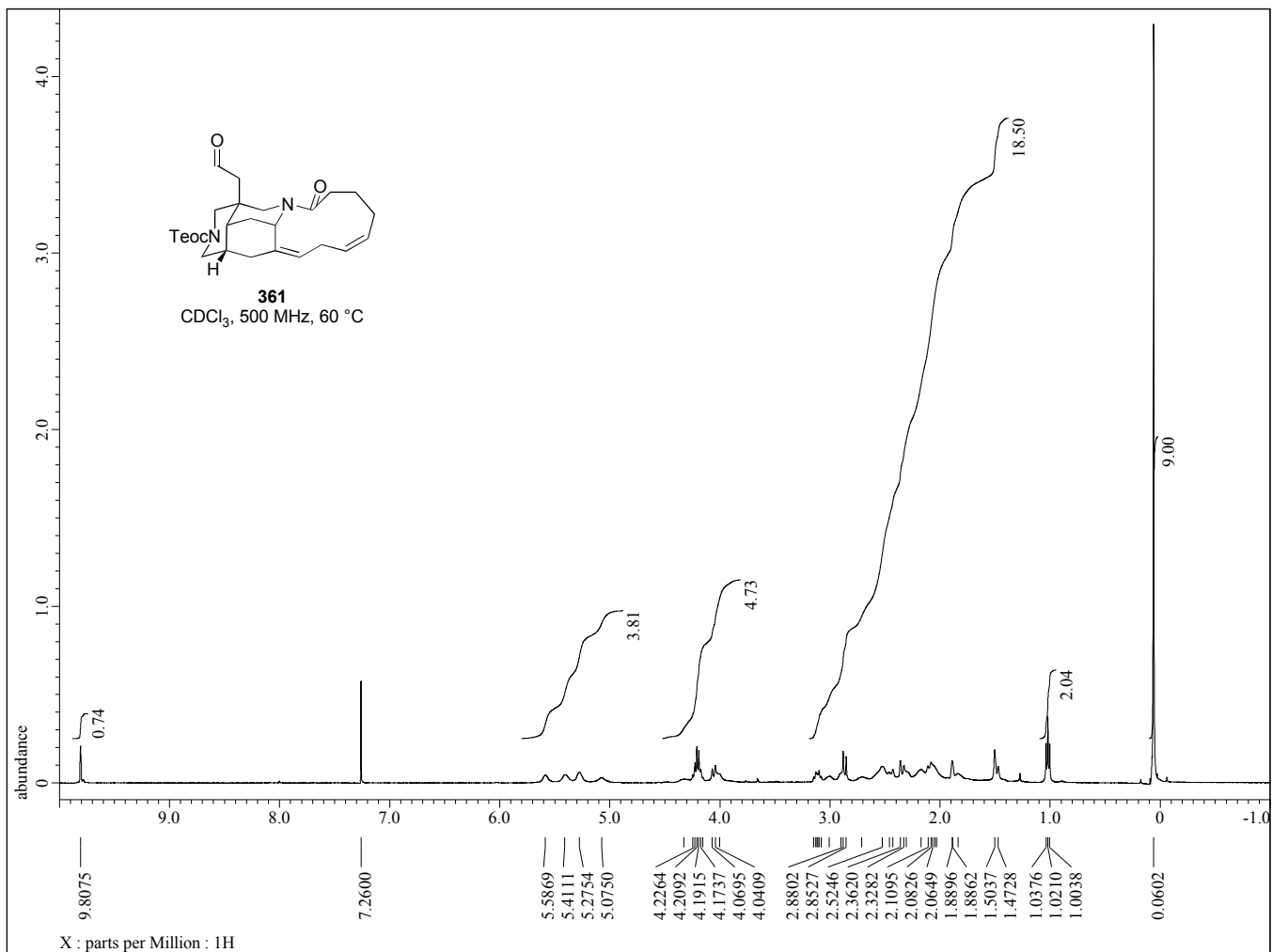


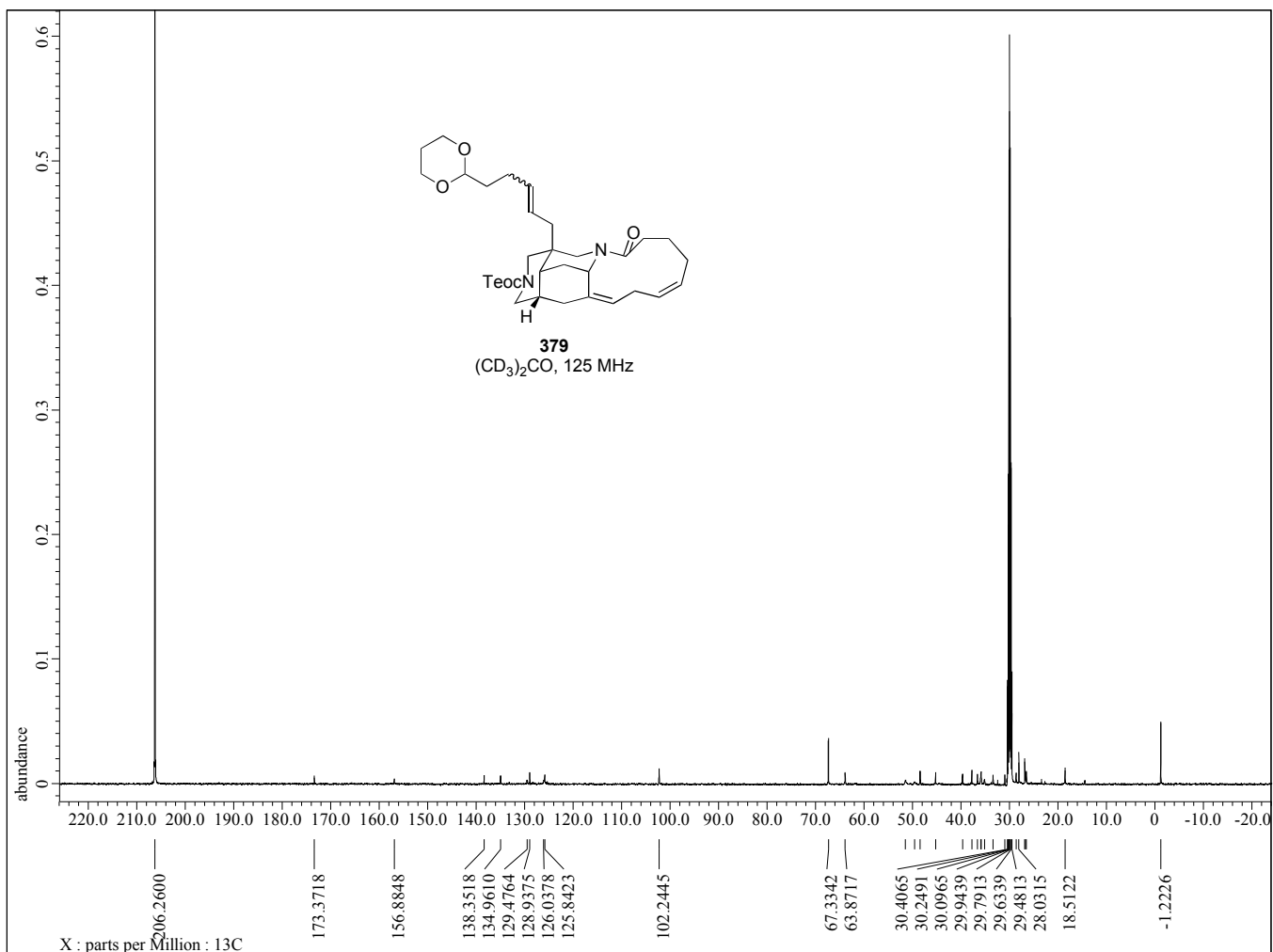
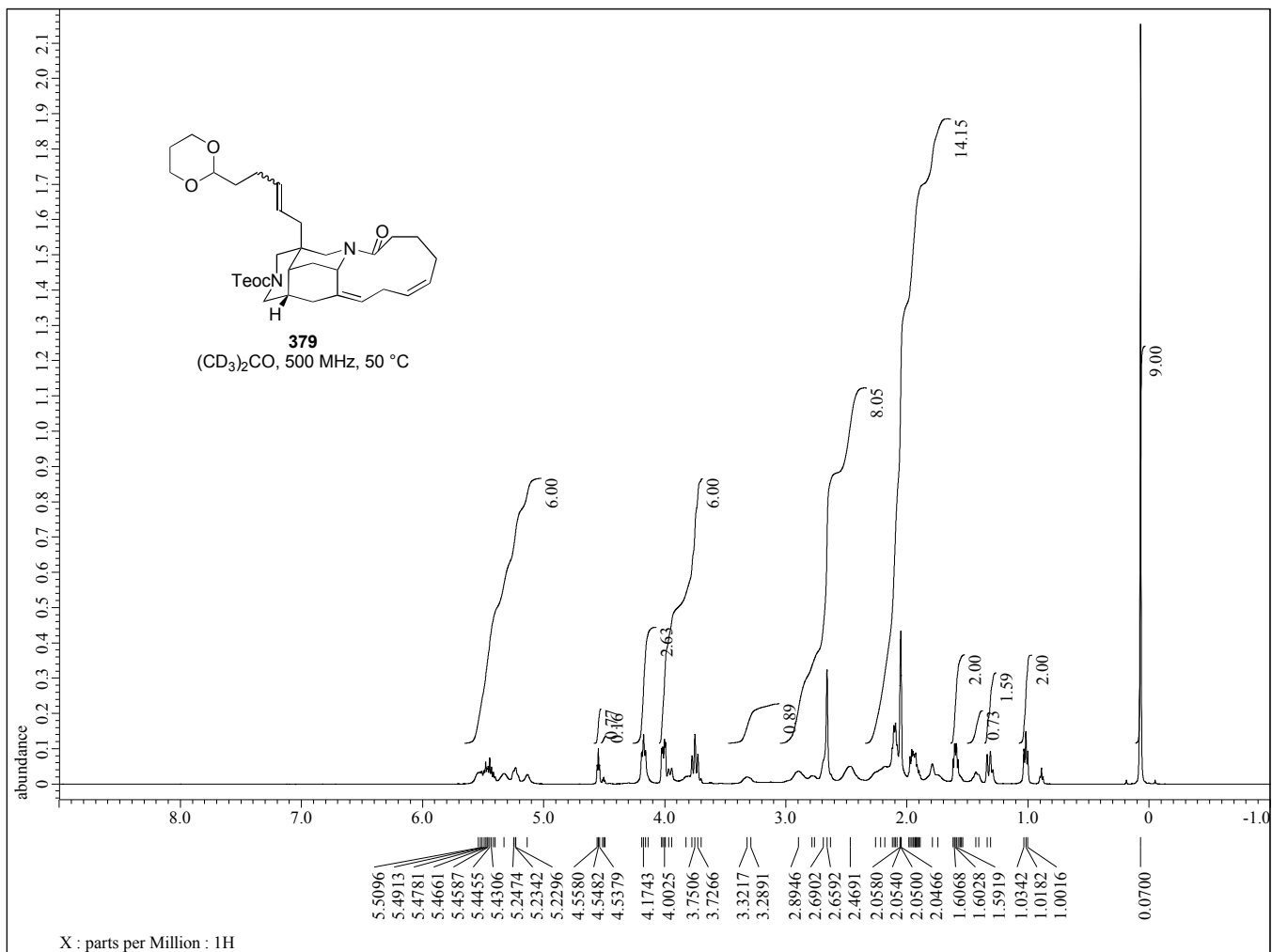


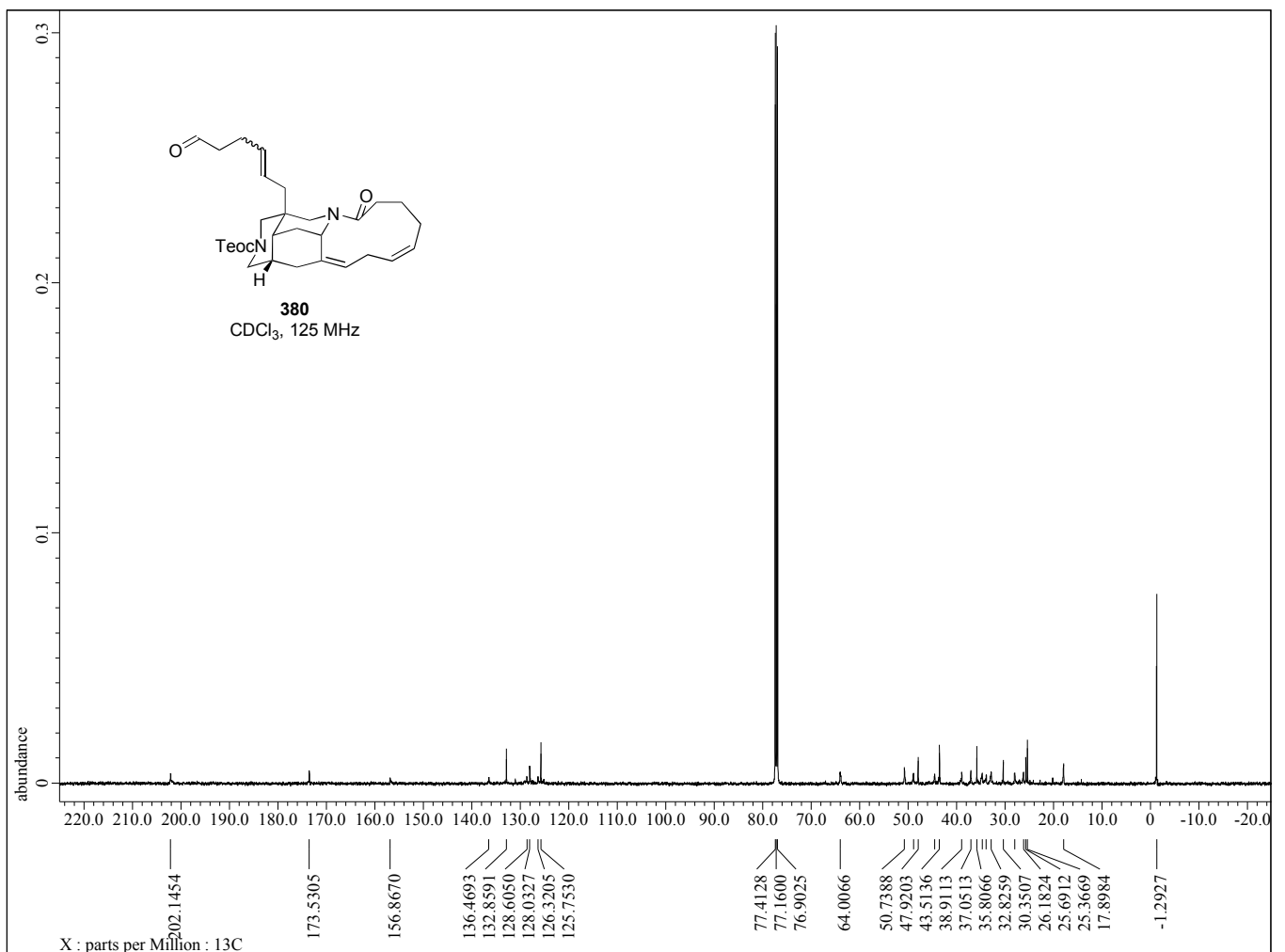
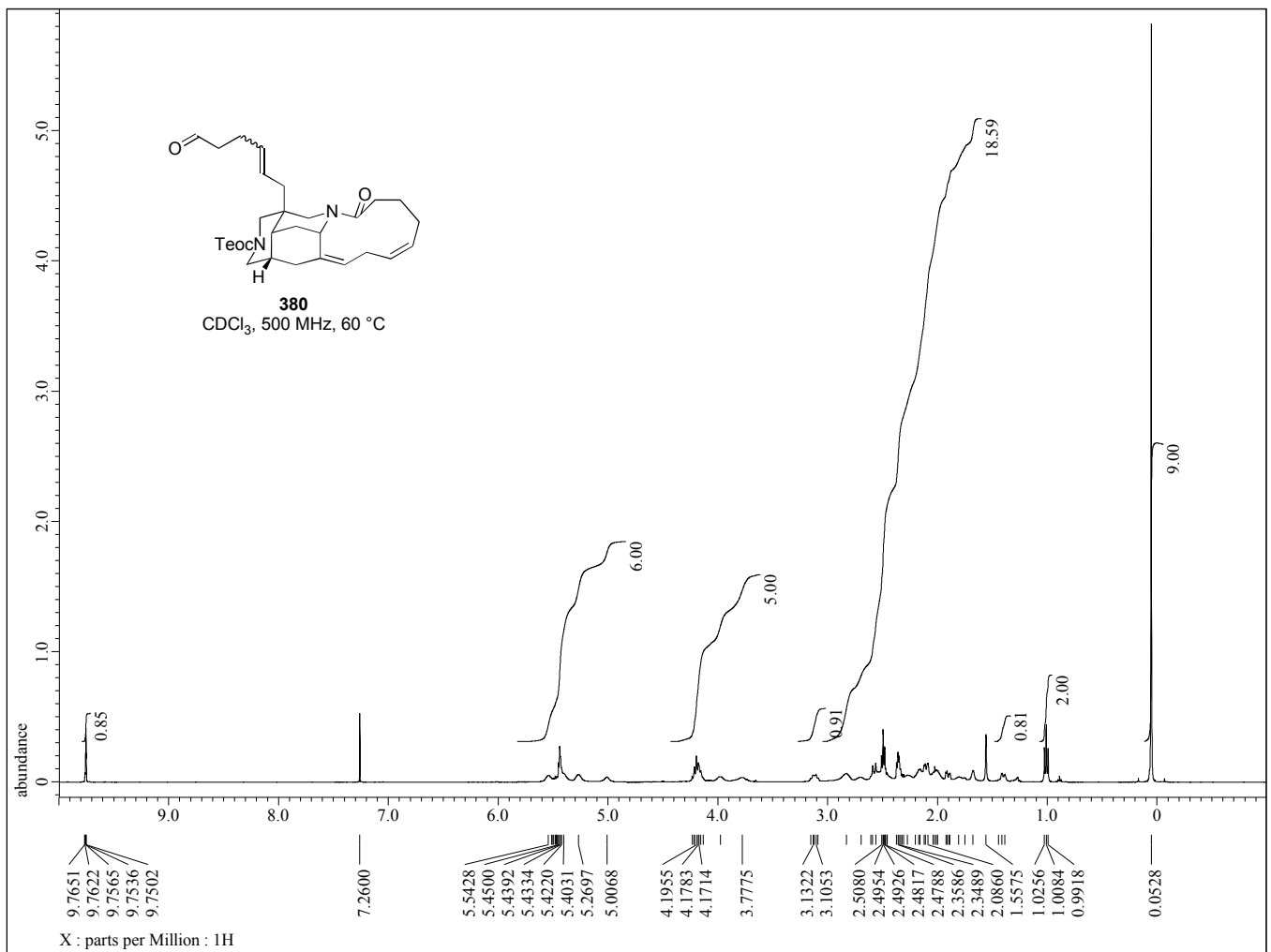


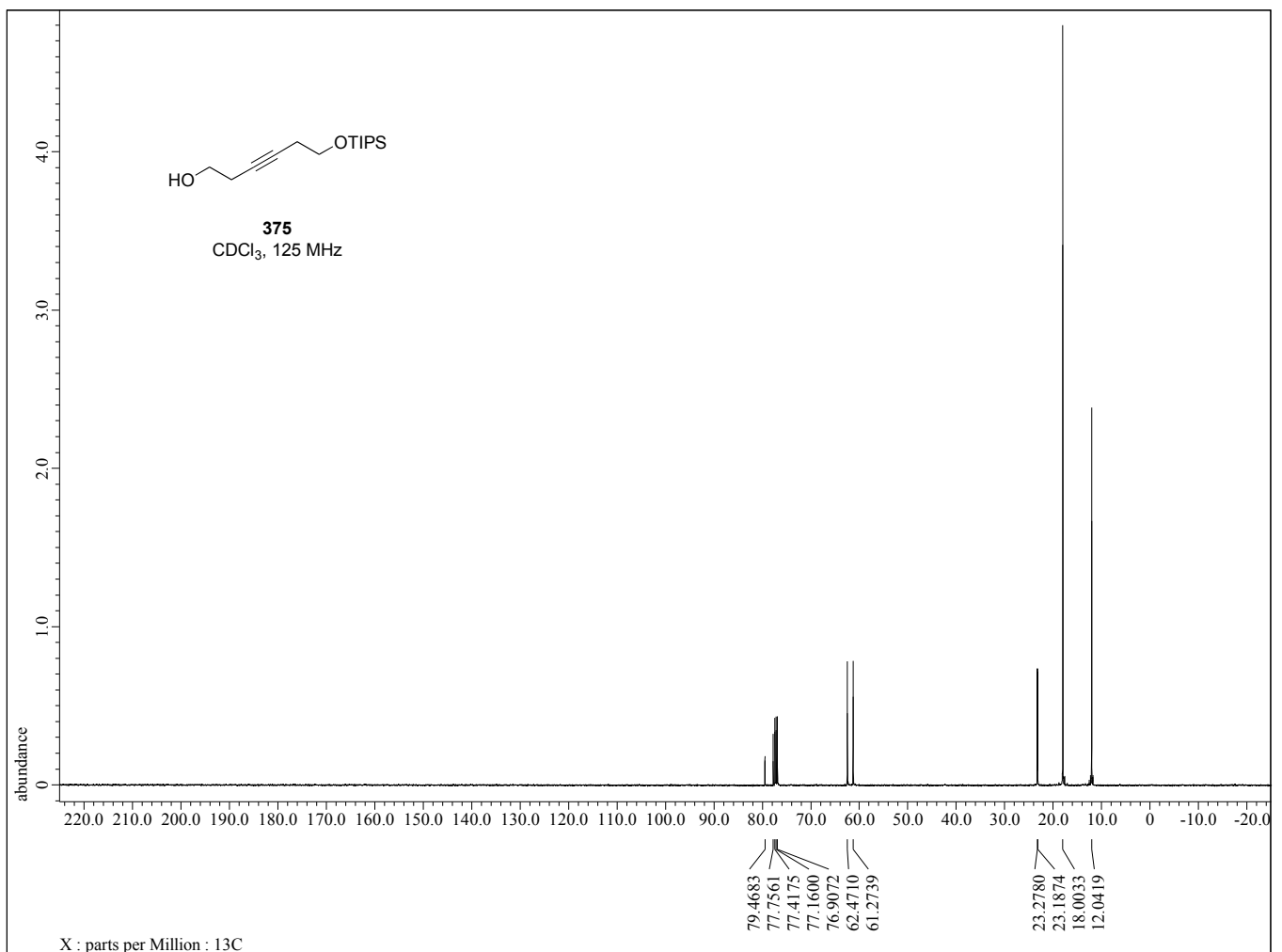
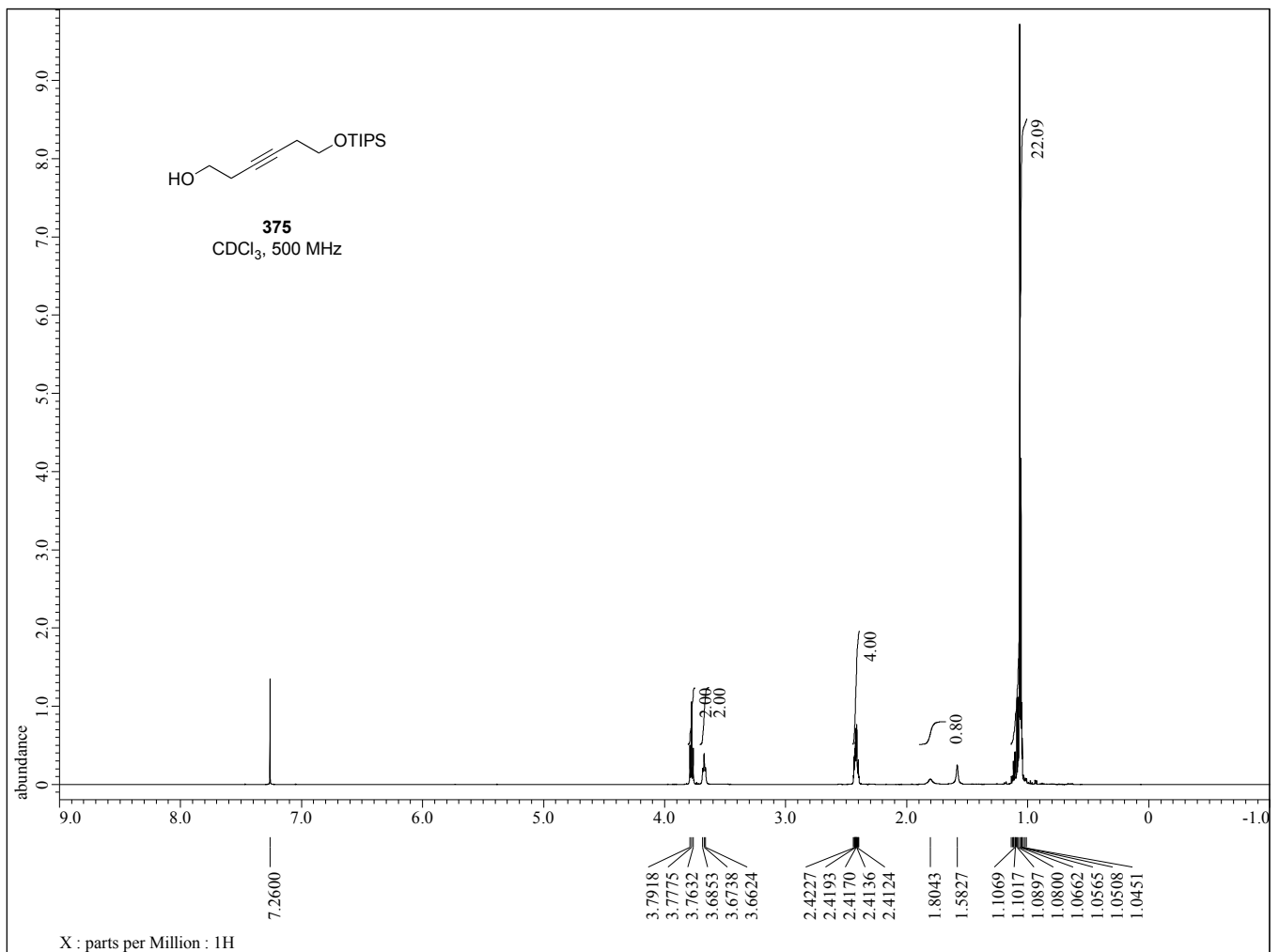


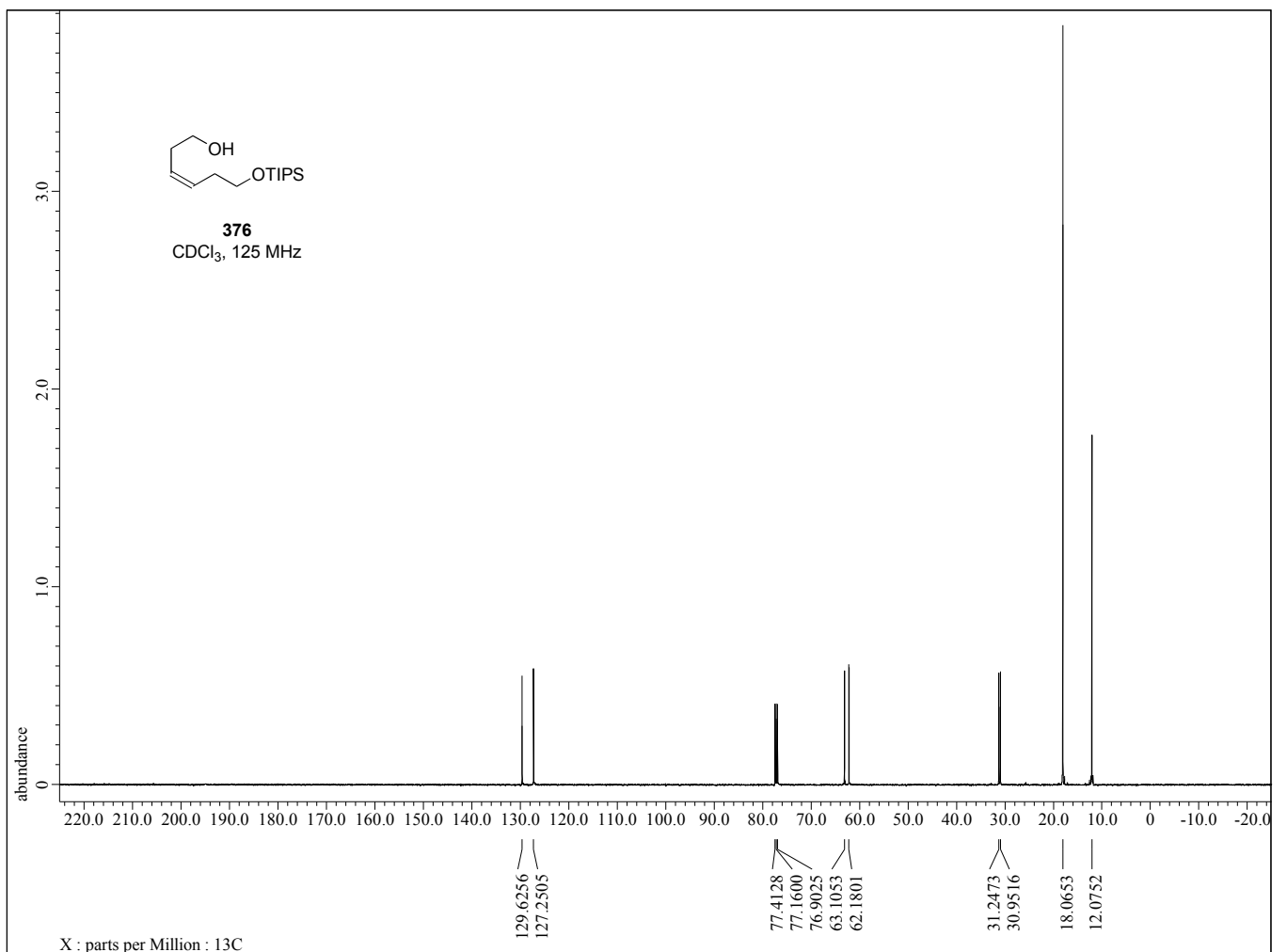
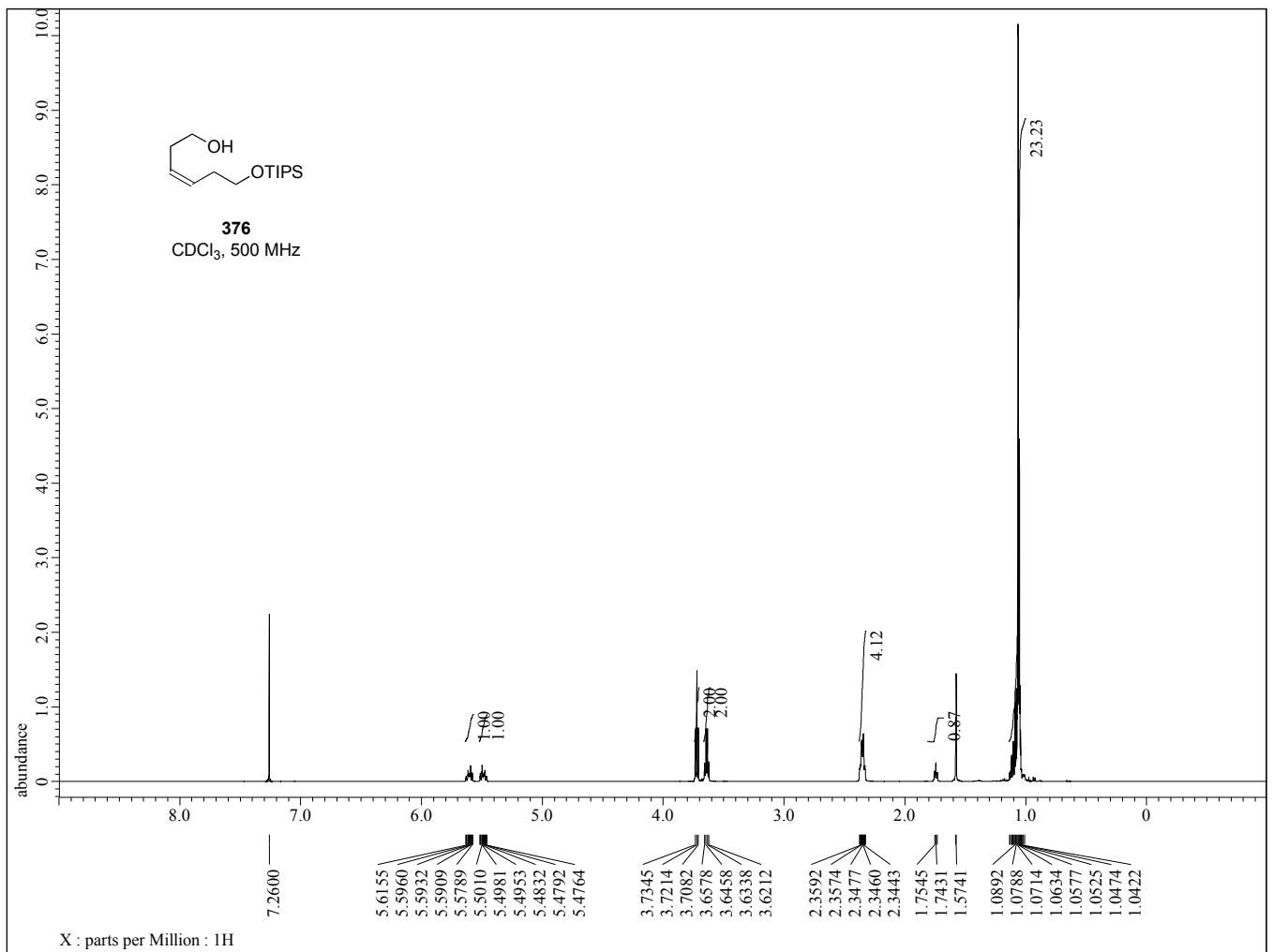


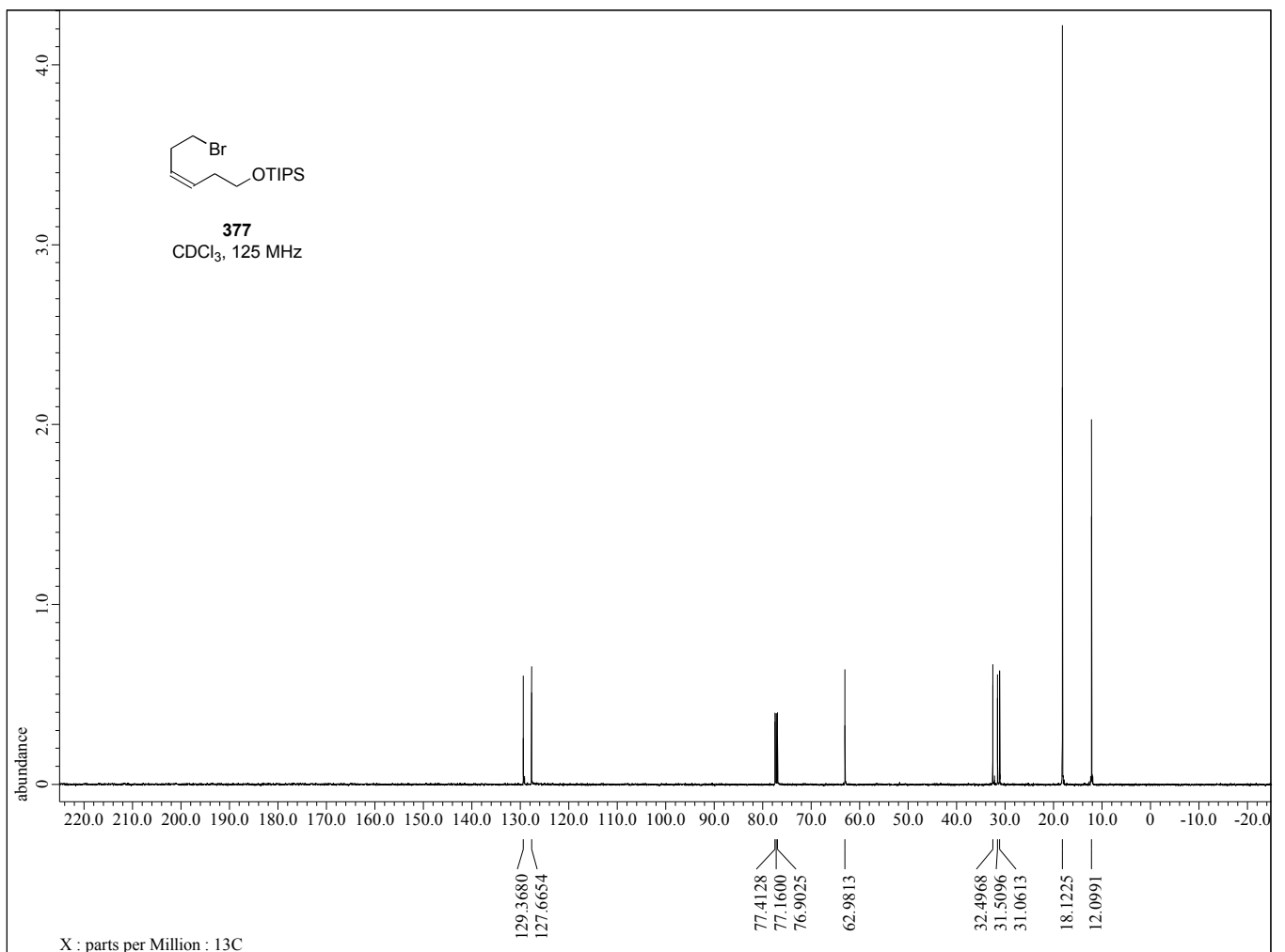
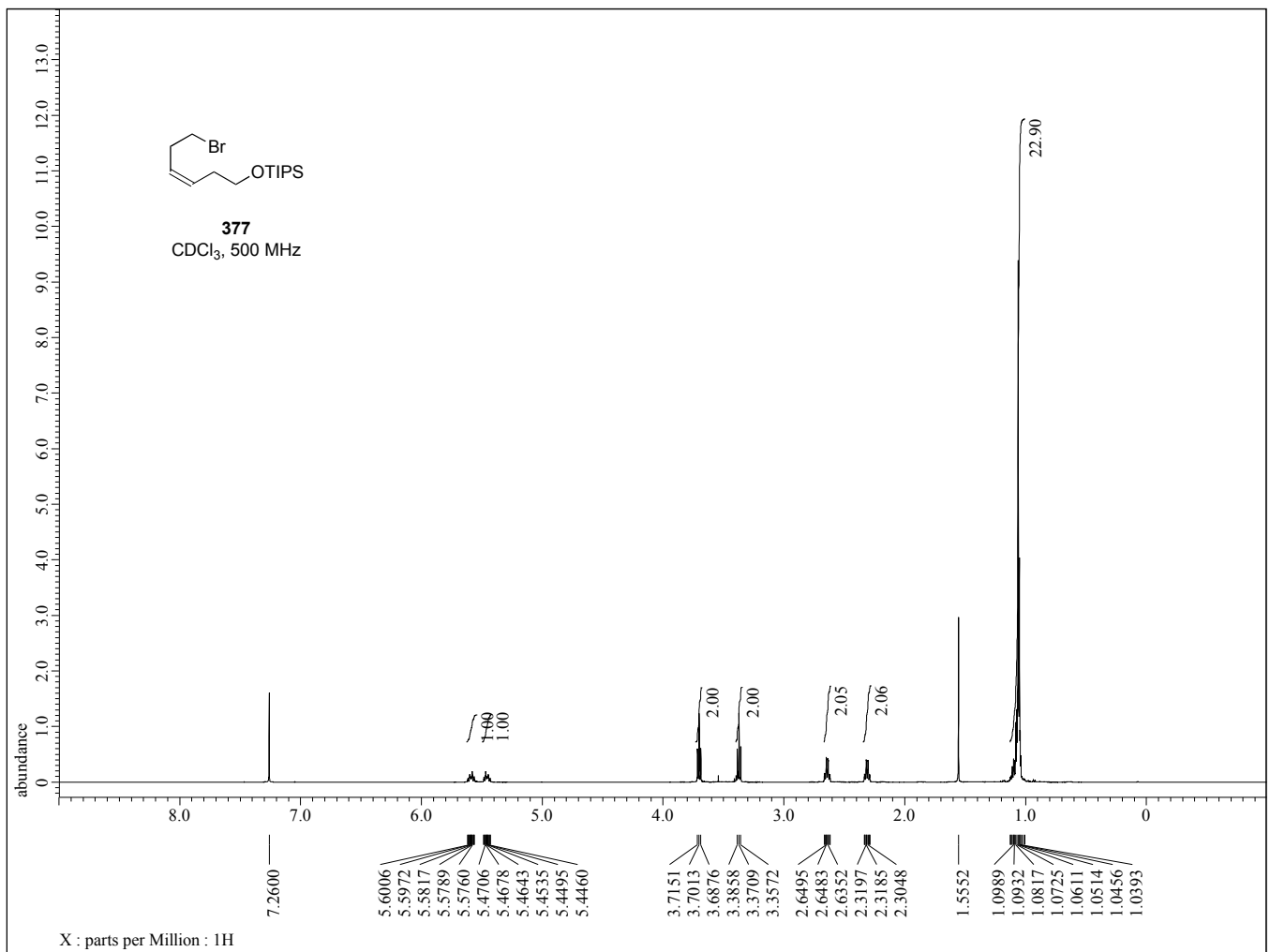


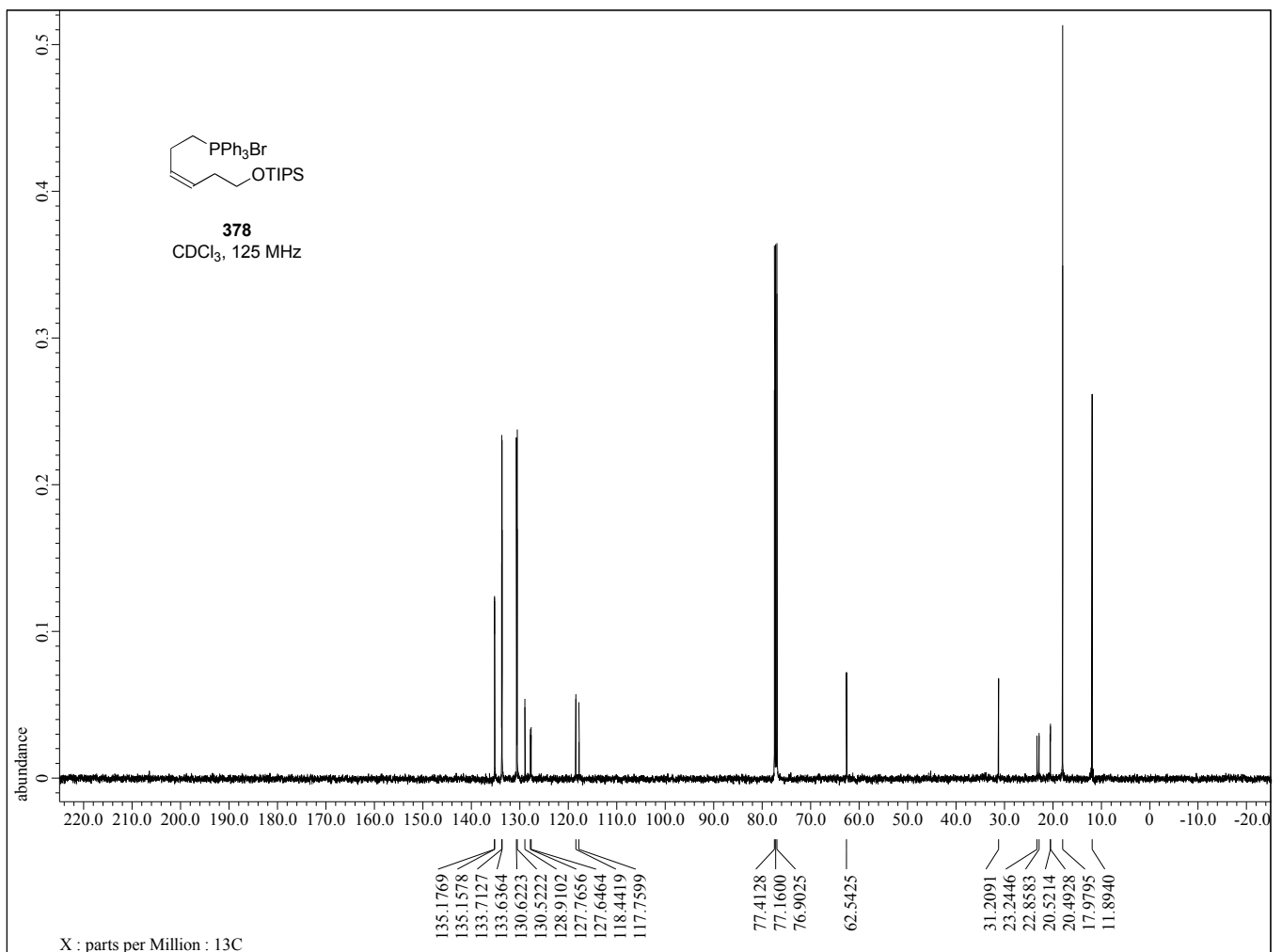
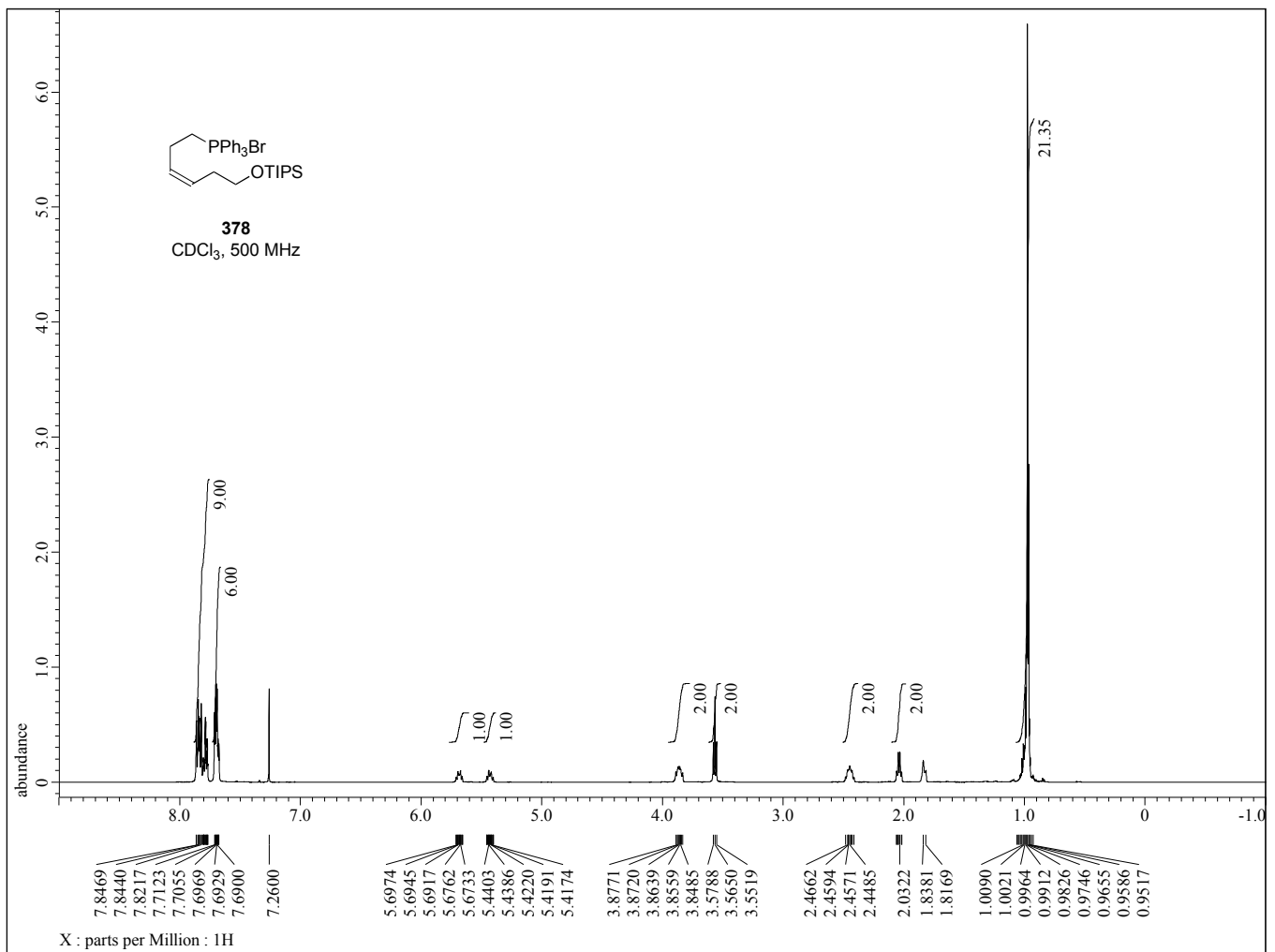


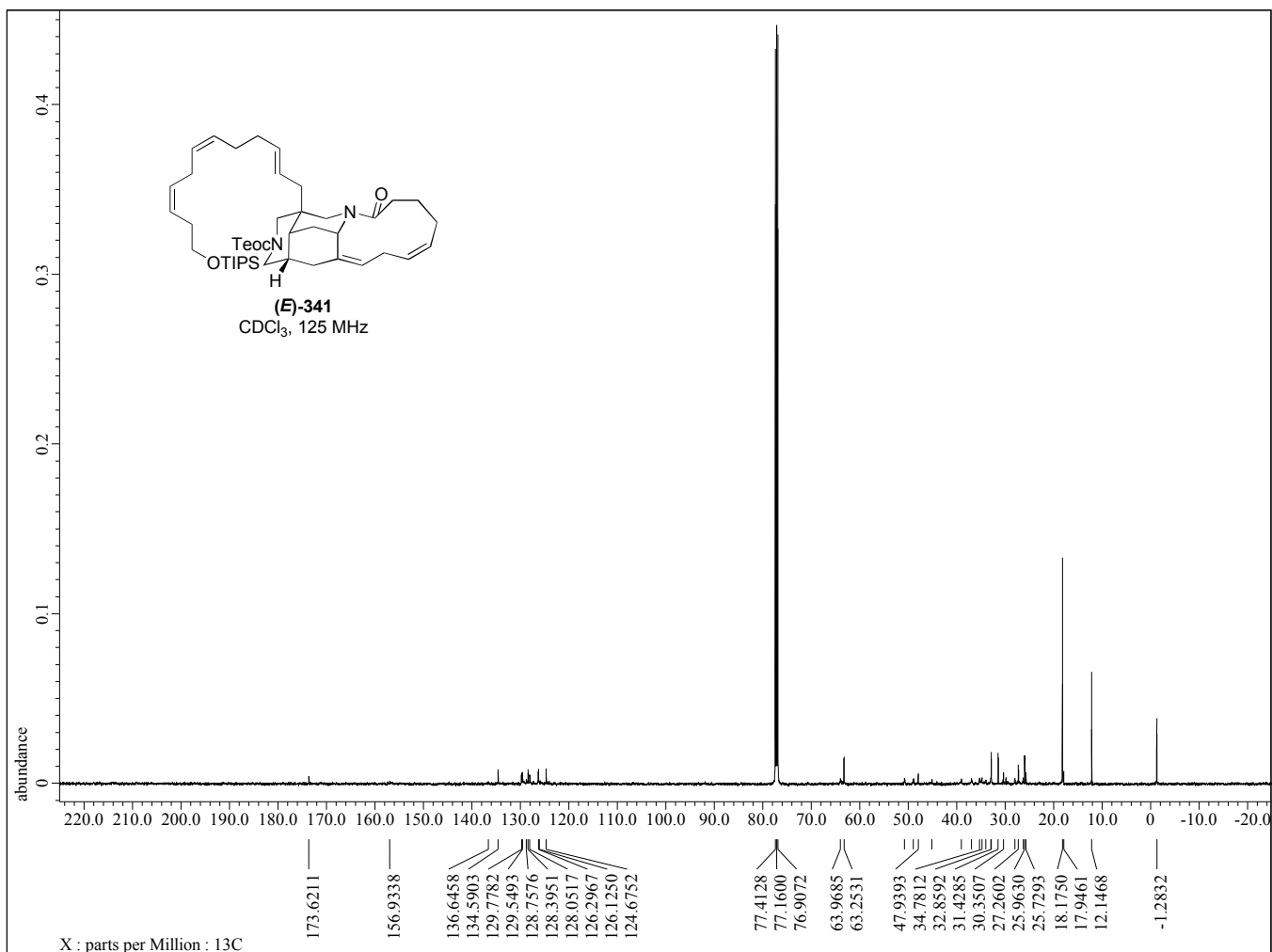
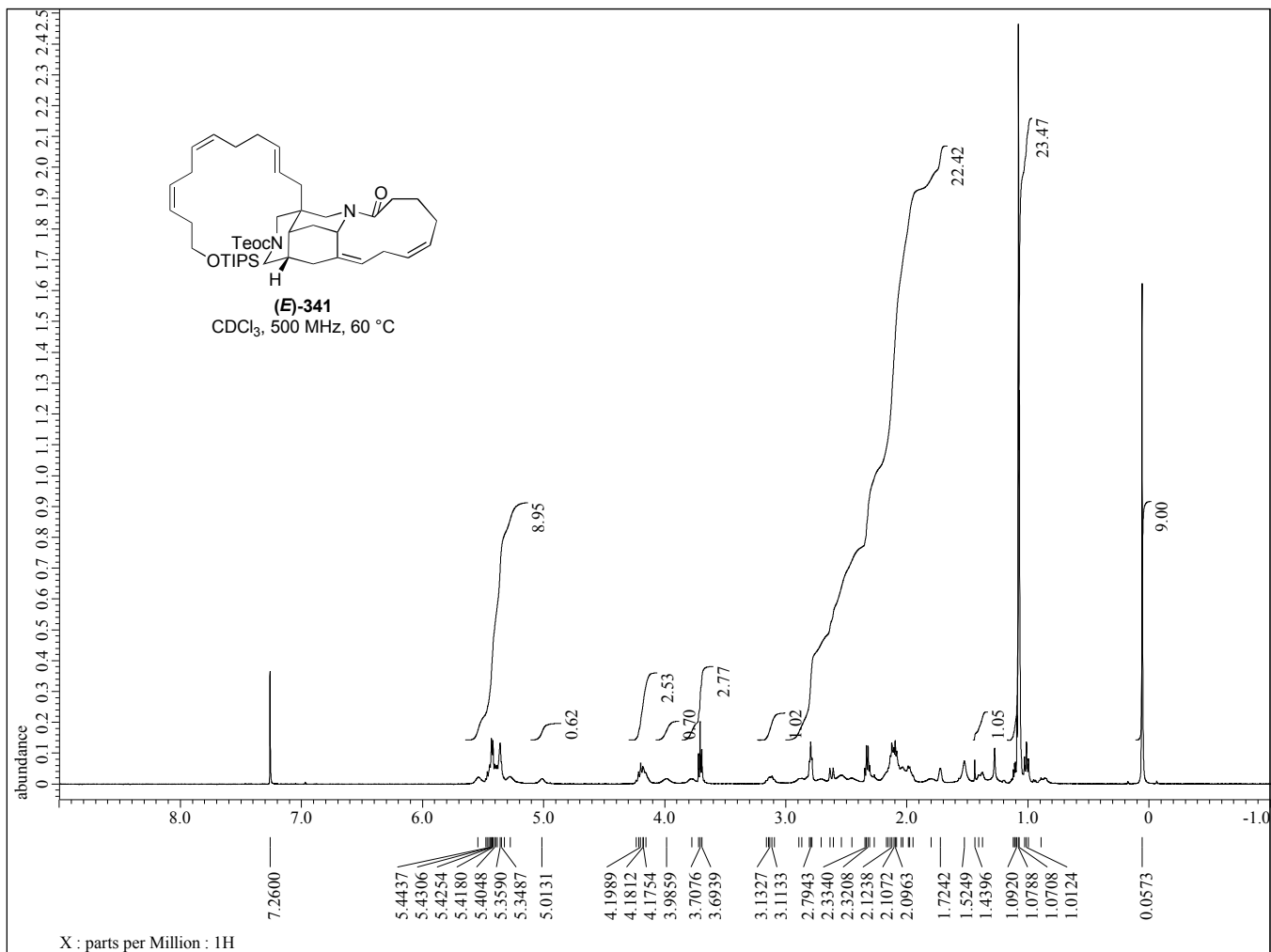




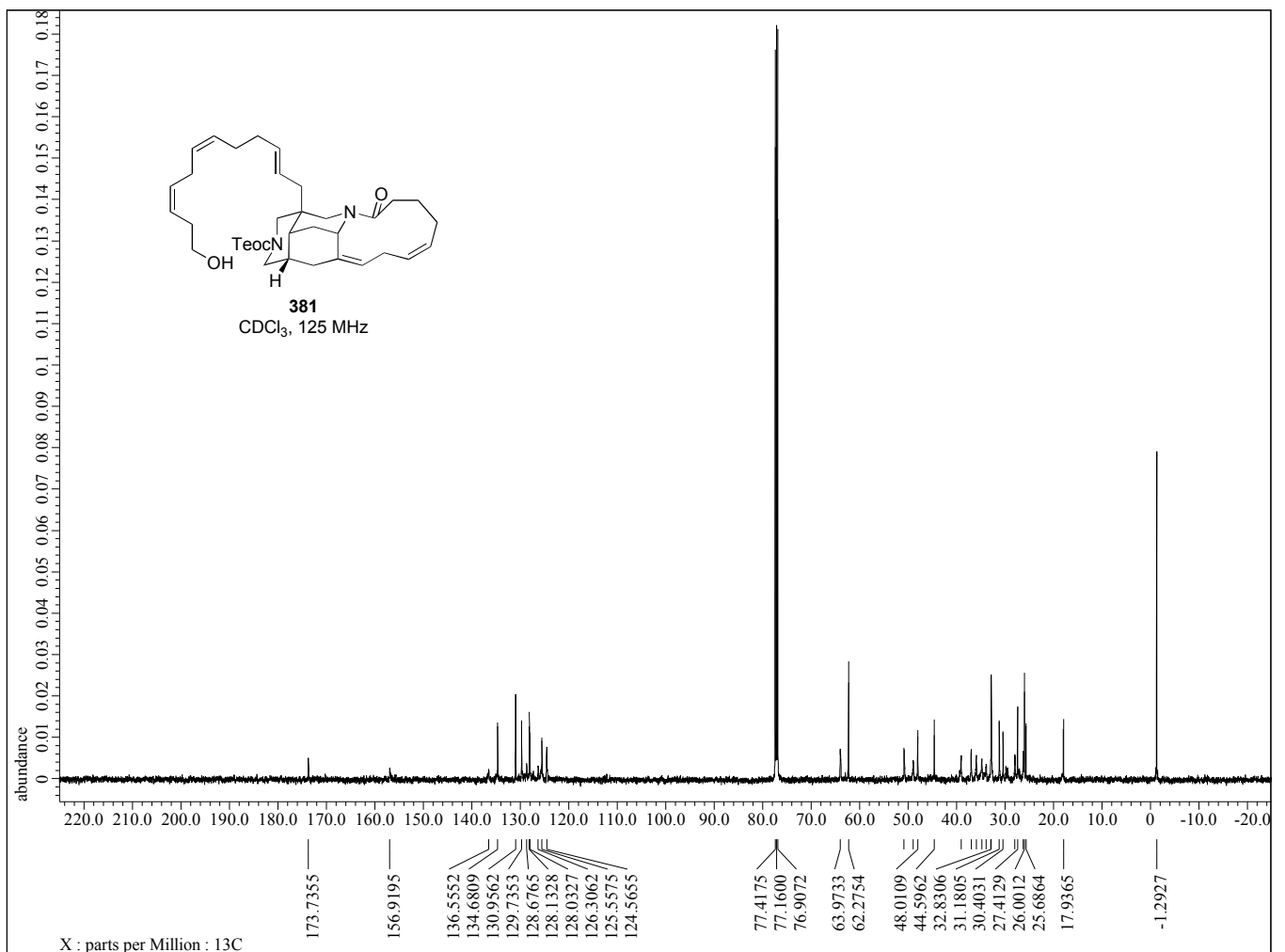
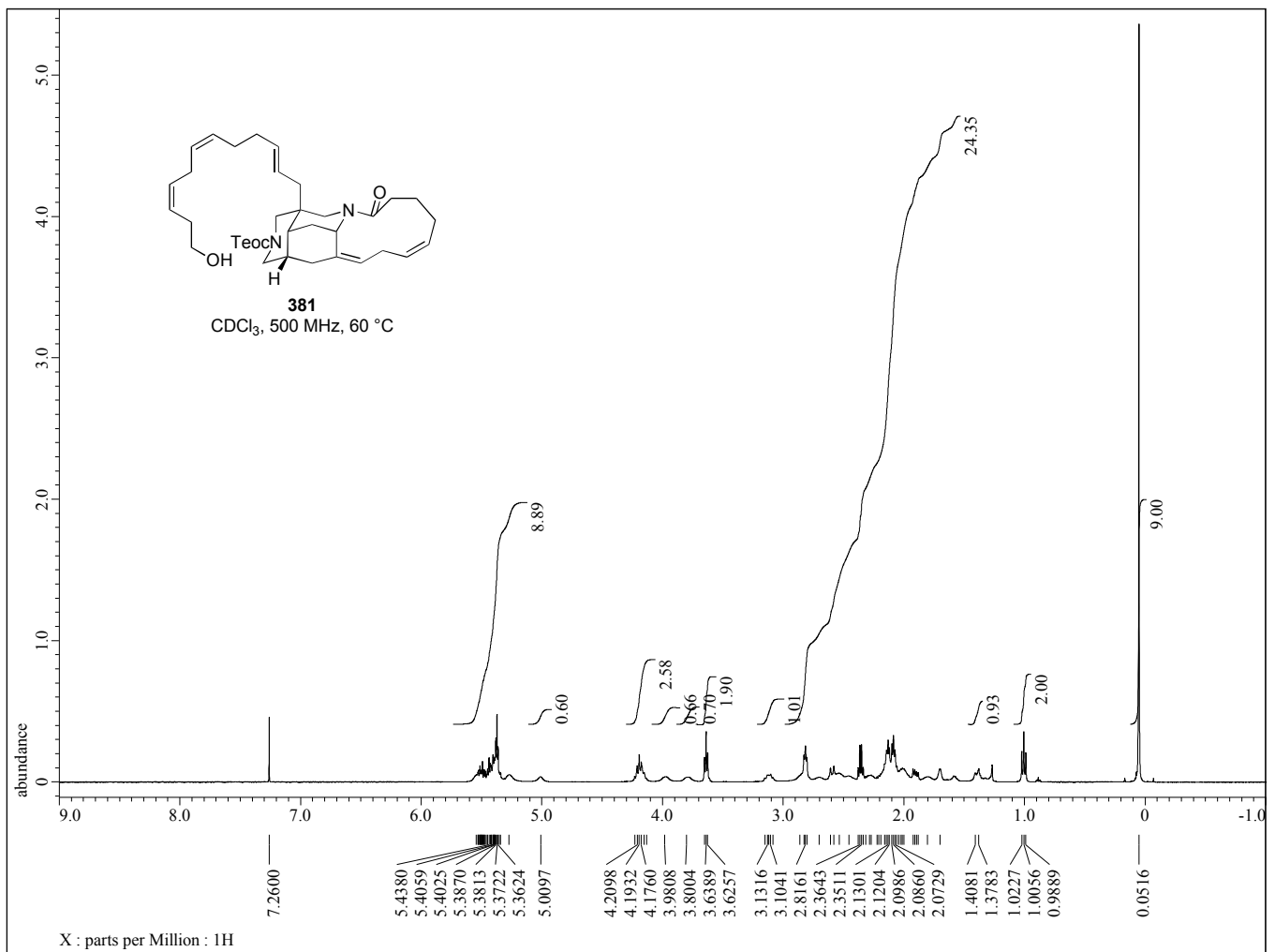


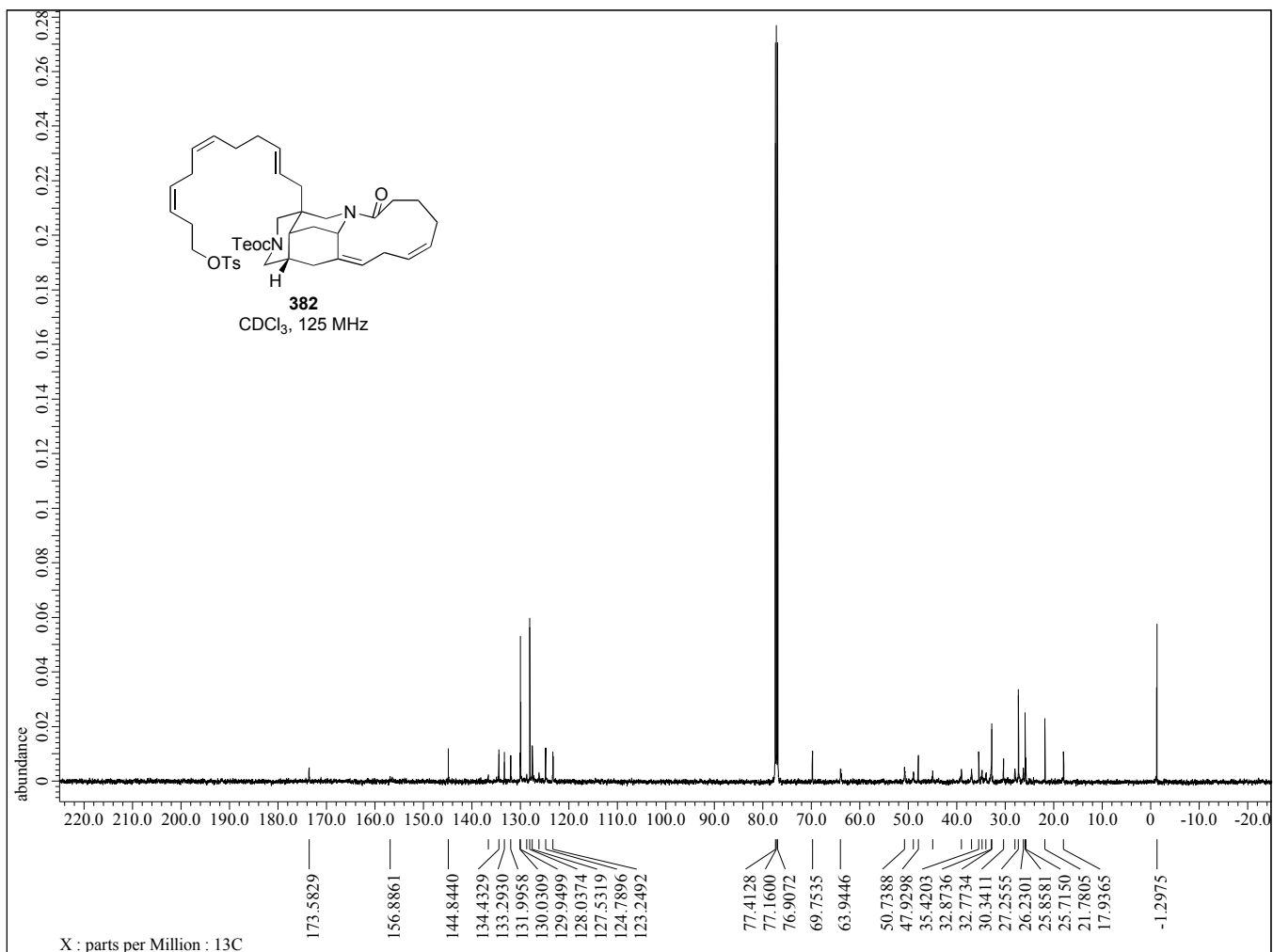
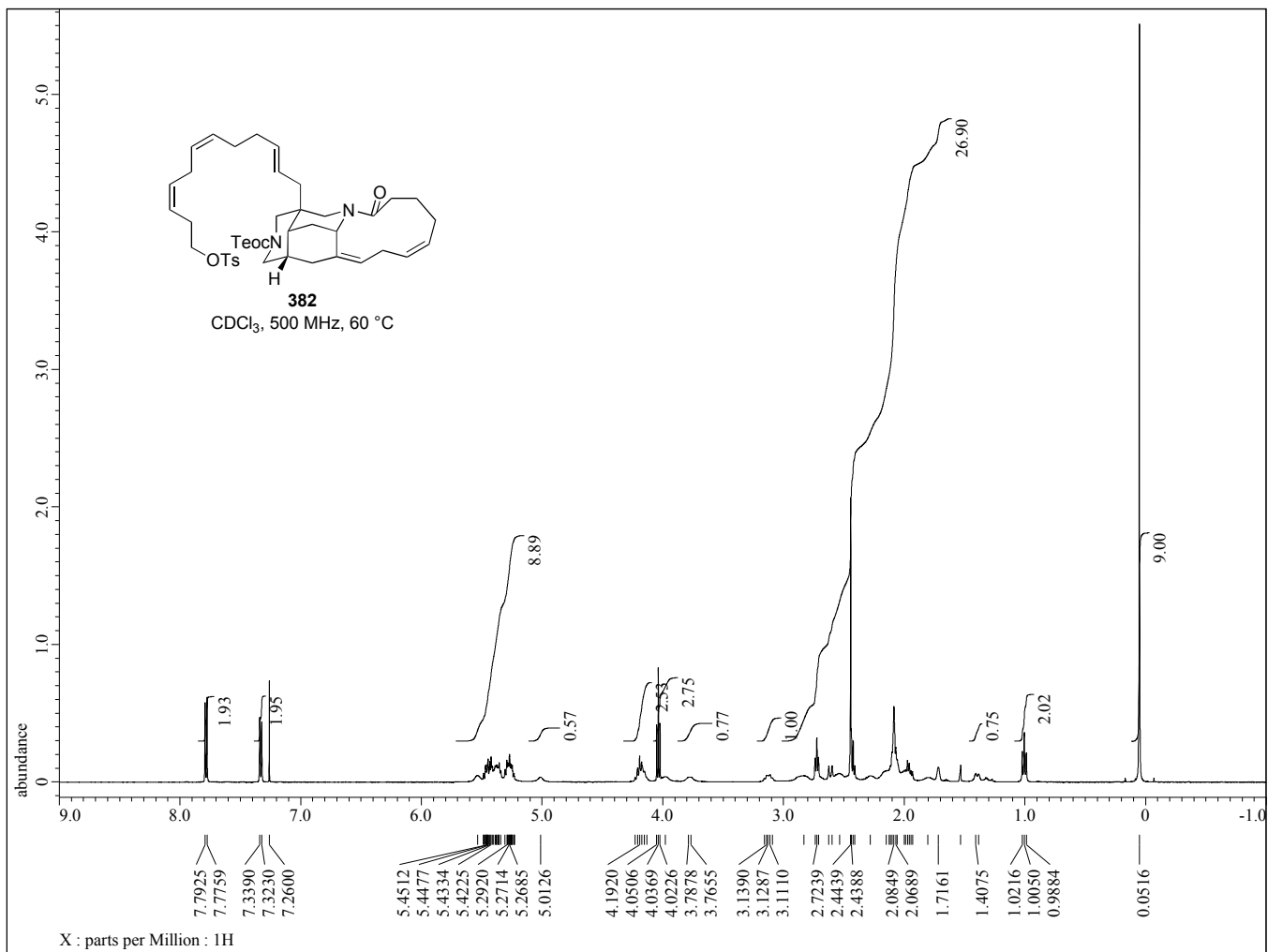


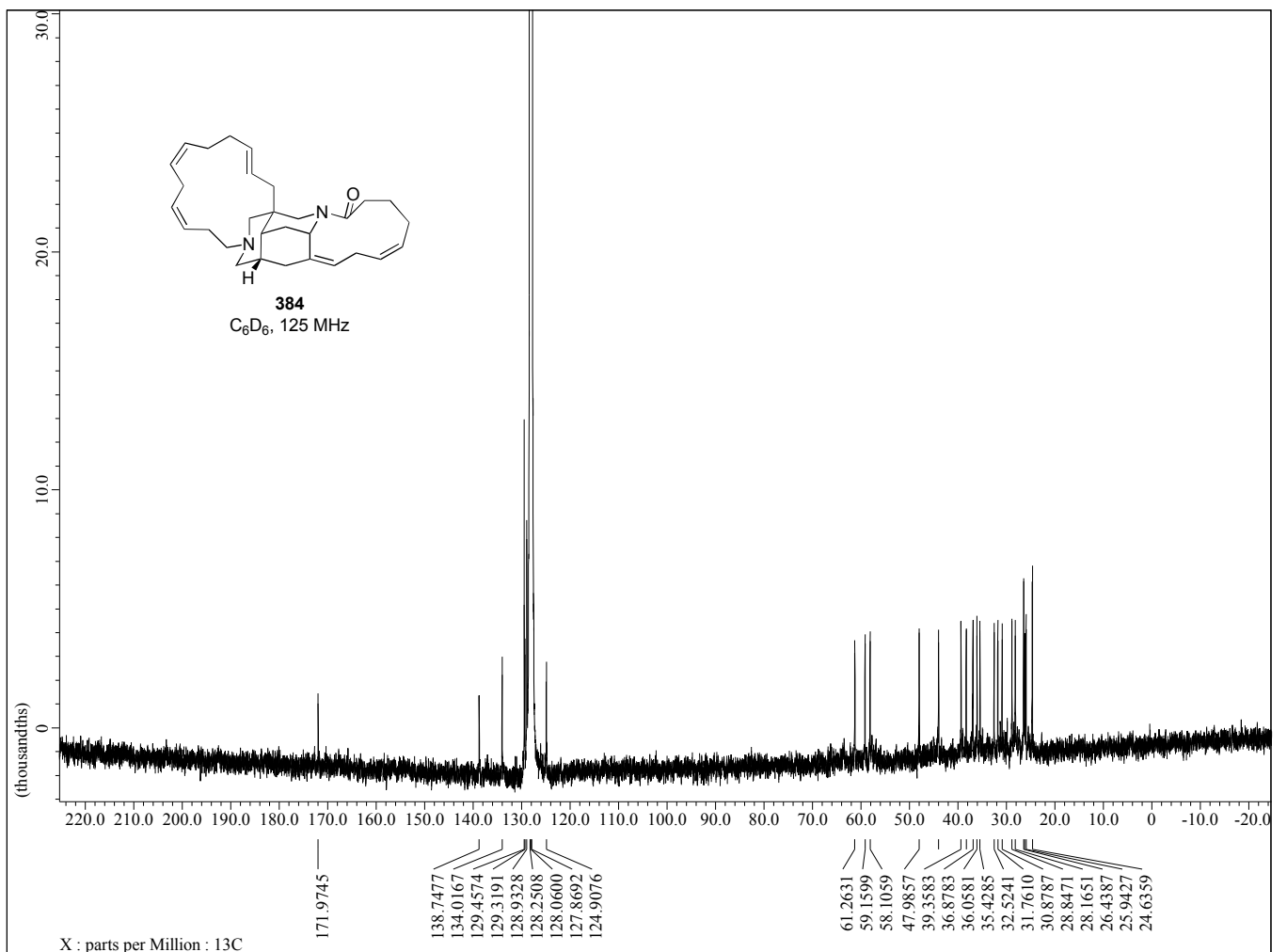
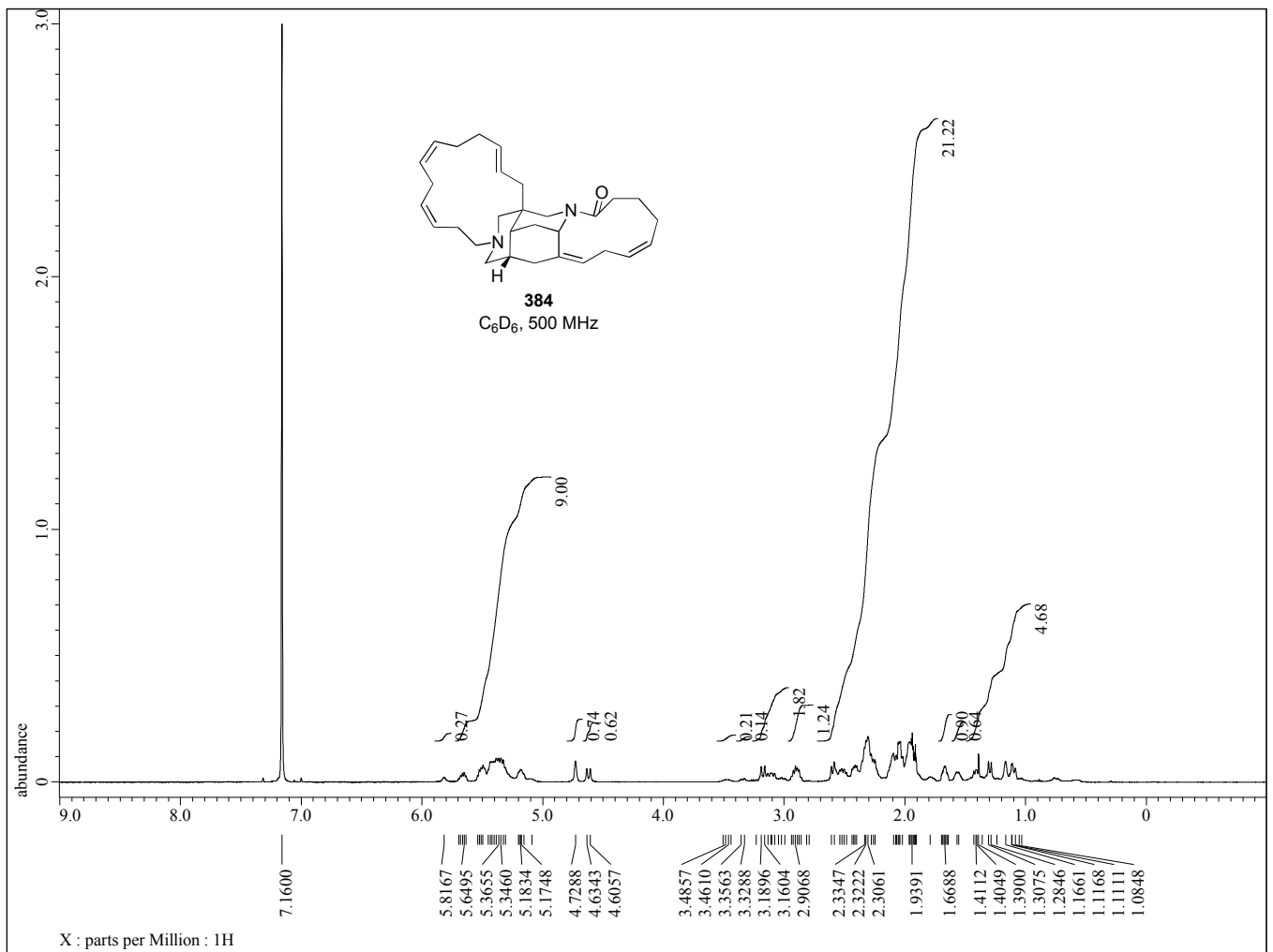


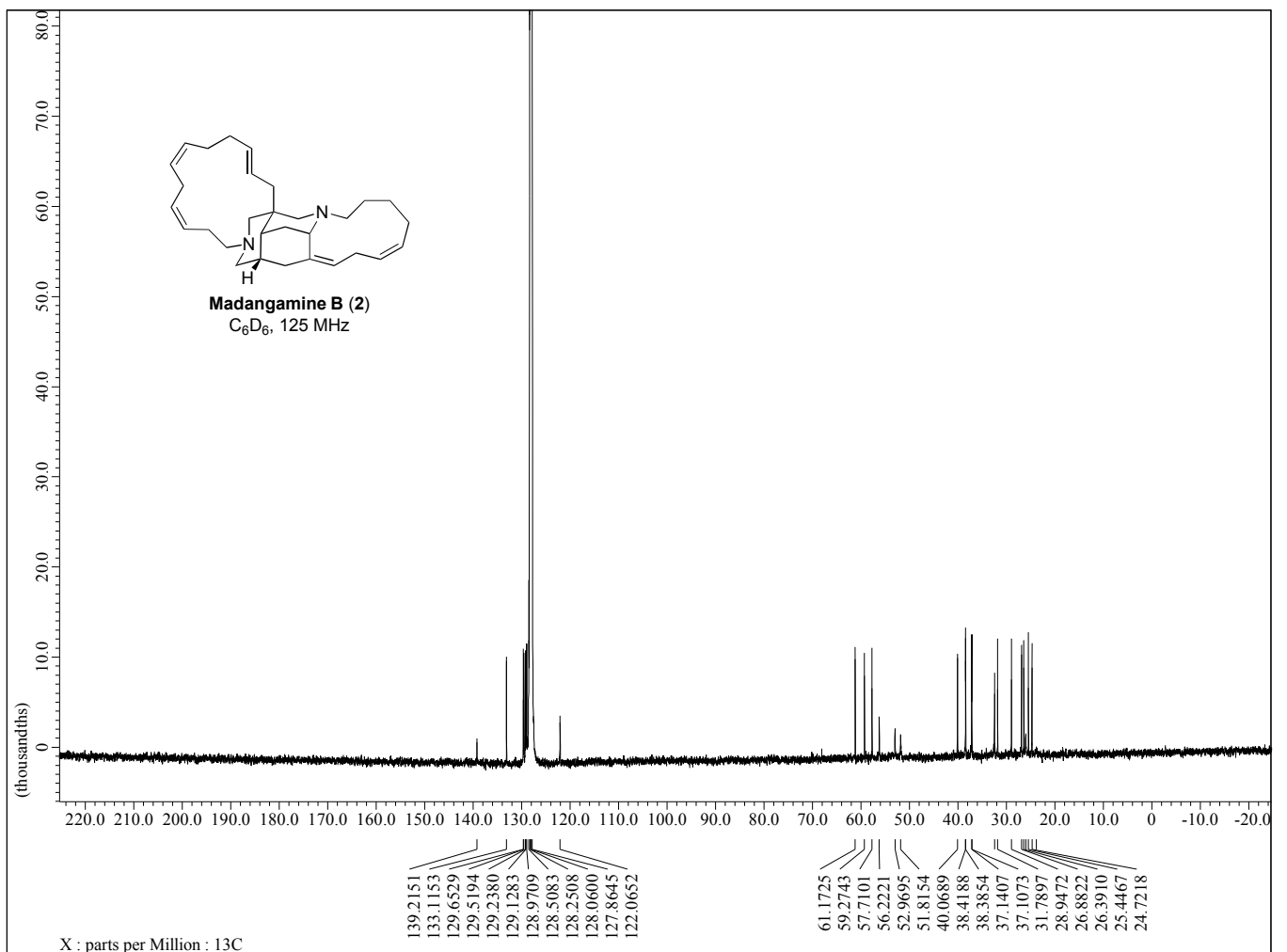
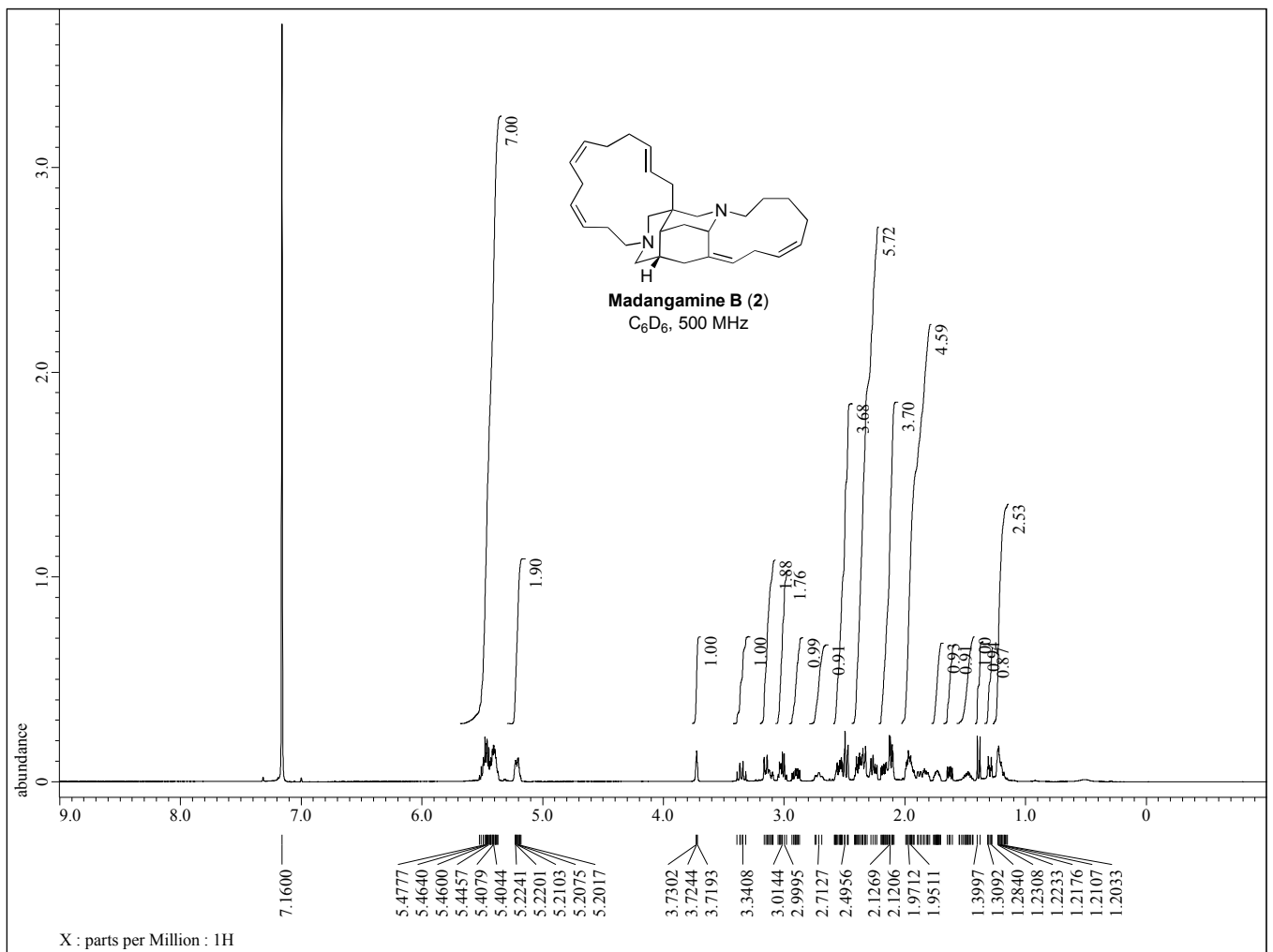












## 参考文献

1. For a review, see; Amat, M.; Pérez, M.; Ballette, R.; Proto, S.; Bosch, J. *The Alkaloids: Chem. Bio.* **2015**, *74*, 159.
2. (a) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6007. (b) Kong, F.; Graziani, E. I.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267. (c) de Oliveira, J. H. H. L.; Nascimento, A. M.; Kossuga, M. H.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E.; Pinheiro, U. S.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 538.
3. (a) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. T.; Casamitjana, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3653. (b) Amat, M.; Pérez, M.; Proto, S.; Gatti, T.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9438. (c) Proto, S.; Amat, M.; Pérez, M.; Ballette, R.; Romagnoli, F.; Mancinelli, A.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3916. (d) Amat, M.; Ballette, R.; Proto, S.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3149. (e) Ballette, R.; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202.
4. (a) Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059. (b) Kong, F.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895. (c) Kaiser, A.; Billot, X.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026. (d) Tong, H. M.; Martin, M.-T.; Chiaroni, A.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2437. (e) Lacille, R.; Thomas, O. P.; Berrue, F.; Reyes, F.; Amade, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 121.
5. Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1920.
6. (a) Yamazaki, N.; Kusanagi, T.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6509. (b) Yoshimura, Y.; Inoue, J.; Yamazaki, N.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3489. (c) Yoshimura, Y.; Kusanagi, T.; Kibayashi, C.; Yamazaki, N.; Aoyagi, S. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1329.
7. (a) Quirante, J.; Paloma, L.; Diaba, F.; Vila, X.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 768. (b) Diaba, F.; Pujol-Grau, C.; Martínez-Laporta, A.; Fernández, I.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 568.
8. (a) Bhattacharjee, A.; Gerasimov, M. V.; DeJong, S.; Wardrop, D. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6570. (b) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G.; Forslund, R. E.; Sussman, A. D.; Weerasekera, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1188.
9. Yanagita, Y.; Suto, T.; Matsuo, N.; Kurosu, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1946.
10. Baxter, J. M.; Steinhuebel, D.; Palucki, M.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 215.
11. Iwasaki, M.; Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4463.
12. Moriwake, T.; Hamano, S.; Miki, D.; Saito, S.; Torii, S. *Chem. Lett.*, **1986**, 815.
13. (a) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691. (b) Ostwald, R.; Chavant, P.-Y.; Stadtmüller, H.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4143.

14. (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. (b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
15. (a) Kumar, P.; Louie, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2026. (b) Thakur, A.; Evangelista, J. L.; Kumar, P.; Louie, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9951.
16. (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. (b) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
17. Kaneko, Y.; Kiyotsuka, Y.; Acharya, H. P.; Kobayashi, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5482.
18. (a) Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255. (b) Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268. (c) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625. (d) Trost, B. M.; Ferreira, E. M.; Gutierrez, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16176. (e) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9206.
19. (a) Canterbury, D. P.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7602. (b) Soderquist, J. A.; Najafi, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1330. (c) Suzuki, A.; Miyaura, N.; Abiko, S.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Sinclair, J. A.; Midland, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3080.
20. (a) Tsuji, J.; Takahashi, M.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 849. (b) Izawa, Y.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2033.
21. Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5308.
22. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
23. (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521. (c) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.
24. (a) Kuivila, H. G.; Rahman, W.; Fish, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2835. (b) Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2693. (c) Mitchell, T. N.; Schneider, U. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *405*, 195. (d) Gevorgyan, V.; Liu, J.-X.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2963. (e) Lautens, M.; Ostrovsky, D.; Tao, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6343. (f) Asao, N.; Yamamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1071. (g) Kazmaier, U.; Klein, M. *Chem. Commun.* **2005**, 501. (h) Kazmaier, U.; Lucas, S.; Klein, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2429.
25. Corey, E. J.; Cashman, J. R.; Eckrich, T. M.; Corey, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 713.
26. (a) Hancock, K. G.; Kramer, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6463. (b) Hancock, K. G.; Kramer, J. D. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *64*, C29. (c) Kramer, G. W.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, 9. (d) Bubnov, Y. N.; Gurskii, M. E.; Gridnev, I. D.; Ignatenko, A. V. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *424*, 127. (e) Gridnev, I. D.; Gursky, M. E.; Bubnov, Y. N. *Organometallics* **1996**, *15*, 3696. (f) Fang, G. Y.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 359. (g) Gurskii, M. E.; Belyakov, P. A.; Lyssenko, K. A.; Semenova, A. L.; Bubnov, Y. N. *Russian Chem. Bull. Int. Ed.* **2014**, *63*, 480. (h) van der Mei, F.

- W.; Miyamoto, H.; Silverio, D. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4701.
27. (a) Fish, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4435. (b) Sethi, D. S.; Joshi, G. C.; Devaprabhakara, D. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2632. (c) Sethi, D. S.; Joshi, G. C.; Devaprabhakara, D. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1083. (d) Brown, H. C.; Liotta, R.; Kramer, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2966. (e) Wang, K. K.; Gu, Y. G.; Liu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4424. (f) Gu, Y. G.; Wang, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3029. (g) Brown, H. C.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4686. (h) Narla, G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 219. (i) Flamme, E. M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644. (j) Hung, S.-C.; Wen, Y.-F.; Chang, J.-W.; Liao, C.-C.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1308. (k) Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762. (l) Pragani, R.; Roush, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4613. (m) González, A. Z.; Román, J. G.; Alicea, E.; Canales, E.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1269. (n) Kister, J.; DeBaillie, A. C.; Lira, R.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14174. (o) Chen, M.; Handa, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14602. (p) Ess, D. H.; Kister, J.; Chen, M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5538. (q) Chen, M.; Ess, D. H.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7881. (r) Sánchez, C.; Ariza, X.; Cornella, J.; Farràs, J.; Garcia, J.; Ortiz, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11535. (s) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5744. (t) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9512. (u) Chen, M.; Roush, W. R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5468. (v) Yang, L.; Lin, Z.; Huang, S.-H.; Hong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6280. 本研究において(Sia)<sub>2</sub>BHを用いたアレンの立体選択的ヒドロホウ素化-酸化反応を検討し終えた後、Huang, Hongらによって(Sia)<sub>2</sub>BHを用いたアレンのヒドロホウ素化-アリル化が報告された。(w) Yang, L.; Lin, Z.; Shao, S.; Zhao, Q.; Hong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16200. Metal-catalyzed hydroboration of allenes was also reported, see; (x) Yamamoto, Y.; Fujikawa, R.; Yamada, A.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **1999**, 1069. (y) Campbell, M. J.; Pohlhaus, P. D.; Min, G.; Ohmatsu, K.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9180. (z) Thorpe, S. B.; Guo, X.; Santos, W. L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 424. (aa) Jung, B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1490. (ab) Yuan, W.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1867. (ac) Meng, F.; Jung, B.; Haefner, F.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1414. (ad) Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12400. (ae) Semba, K.; Shinomiya, M.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7125. (af) Yuan, W.; Zhang, X.; Yu, Y.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7193. (ag) Semba, K.; Bessho, N.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9007. (ah) Jang, H.; Jung, B.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4658. (ai) Zhu, C.; Yang, B.; Qiu, Y.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2939.
28. (a) Burgos, C. H.; Canales, E.; Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044. (b) Gonzalez, A. Z.; Román, J. G.; Gonzalez, E.; Martinez, J.; Medina, J. R.; Matos, K.; Soderquist, J. A. *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9218.
29. Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251.
30. (a) Sheffy, F. K.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7173. (b) Valle, L. D.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019. (c) Castaño, A. M.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6587. For a selected review, see; Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1.
31. (a) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, 49. (b) Narasaka, K.; Masui, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 763.
32. Lucet, D.; Heyse, P.; Gissot, A.; Gall, T. L.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3575.
33. Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412.
34. Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
35. Johnson, C. R.; Braun, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014.
36. Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jézéquel, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2733.
37. Duron, S. G.; Gin, D. Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1551.
38. Lapitskaya, M. A.; Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K. *Synthesis* **1993**, 65.
39. Razon, P.; N'Zoutani, M.-A.; Dhulut, S.; Bezzenine-Lafollée, S.; Ardisson, J. *Synthesis* **2005**, 109.
40. Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
41. Spaggiari, A.; Vaccari, D.; Davoli, P.; Torre, G.; Prati, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2216.
42. (a) Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhell, S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470. (b) Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 989.
43. Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.
44. Beshara, C. S.; Hall, A.; Jenkins, R. L.; Jones, T. C.; Parry, R. T.; Thomas, S. P.; Tomkinson, N. C. O. *Chem. Commun.* **2005**, 1478.
45. (a) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808. (b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Hibino, K.; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966. (c) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247.
46. Uyanik, M.; Suzuki, D.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331.
47. (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175. (b) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kociński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.
48. (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408. (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951. (c) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.
49. (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833. (b) Kociński, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 829. (c) Kociński, P. J.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I. *J. Chem.*

- Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 1045. (d) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194.
50. Fuchs, K.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 528.
51. Sun, J.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13512.
52. Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, S.; Keister, J. B.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203.
53. Clayden, J.; Knowles, F. E.; Baldwin, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2412.
54. Bergbreiter, D. E.; Pendergrass, E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 219.
55. Simizu, S.; Tanabe, K.; Tashiro, E.; Takada, M.; Umezawa, K.; Imoto, M. *Jpn. J. Cancer Res.* **1998**, *89*, 970.
56. Katsuyama, S.; Sugino, K.; Sasazawa, Y.; Nakano, Y.; Aono, H.; Morishita, K.; Kawatani, M.; Umezawa, K.; Osada, H.; Simizu, S. *FEBS Lett.* **2016**, *590*, 1152.

## 謝辞

本研究は、著者が慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程在学中に、同大学理工学部 千田憲孝教授、および佐藤隆章准教授の指導の下に行ったものであります。多くの御指導と御高配に心より感謝するとともに、厚く御礼申し上げます。千田先生がいらっしゃったからこそ、後期博士課程への進学と本テーマの完成を決意し、6年間の充実した研究室生活を過ごすことができました。日々の激励や的確なアドバイスには何度も救われ、大きな励みになりました。心より感謝申し上げます。また、本研究の遂行、学会発表並びに論文の執筆において、数多くの御指導と御助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 佐藤隆章准教授に深く感謝致します。佐藤先生が著者を有機合成化学の道へと導いて下さったこと、6年もの間熱中できる研究テーマを与えて下さったことに心より感謝致します。

本論文の執筆に際し、多くの御助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 垣内史敏教授、末永聖武教授、高尾賢一教授に深謝申し上げます。

合成した数多くのマダンガミン類の生物活性試験や有益な御助言をして下さいました、慶應義塾大学理工学部 清水史郎教授、三浦一輝助教に厚く御礼申し上げます。

共同研究者である柳田悠太博士、松尾直哉先輩、黒須靖弘先輩、長島義之君、瀧川晋作君に心より感謝致します。本研究は彼らの熱意と努力があったからこそ完結させることができました。また、博士課程の先輩として日々御助言を賜りました白兼研史博士、柳田悠太博士、中山泰彰博士、深谷圭介博士、須貝智也博士、寄立麻琴博士に深く感謝申し上げます。そして、実験に協力して下さいました松本孟君、小宮幸典君、平岡翔舞君、東篤志君をはじめ、お世話になった先輩方、そして後輩の皆様に感謝致します。

研究開発費の一部は、JSPS 科研費 18J11234 の助成を受けています。

最後になりましたが、精神的、経済的に支えて下さいました、両親、祖父、叔父、姉、姪、甥に心より感謝致します。