

# ビセリングビアサイド類の合成と生物活性

2017 年度

佐藤 英祐

学位論文 博士（理学）

ビセリングビアサイド類の合成と生物活性

2017 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

佐藤 英祐

## 目次

略語表 .....	2
第1章 序論 .....	4
第2章 ビセリングビオライド B の全合成 .....	13
第3章 ビセリングビアサイドの全合成 .....	27
第4章 ビセリングビアサイド人工類縁体の合成と生物活性 .....	37
第5章 総括 .....	48
第6章 実験の部 .....	50
参考文献 .....	215

謝辞

## 略語表

Ac	...	acetyl
BAIB	...	bis(acetoxy)iodobenzen
Bn	...	benzyl
Bu	...	butyl
CA	...	chloroacetyl
CBS	...	Corey-Bakshi-Shibata
Cp	...	cyclopentadienyl
dba	...	dibenzylideneacetone
DBB	...	di- <i>tert</i> -butylbiphenyl
DBU	...	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	...	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	...	diethyl azodicarboxylate
DIBAL	...	diisobutylaluminium hydride
DMAP	...	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMP	...	Dess-Martin periodinane
EDCI	...	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
en	...	ethylene diamine
Et	...	ethyl
EWG	...	electron withdrawing group
HATU	...	(1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate)
LAH	...	lithium aluminium hydride
LG	...	leaving group
Me	...	methyl
MNBA	...	2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride
Ms	...	mesyl
NBS	...	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	...	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	...	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
Ph	...	phenyl
PMB	...	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	...	<i>p</i> -methoxyphenyl

Pr	...	propyl
PTSA	...	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
TBAF	...	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	...	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	...	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	...	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	...	triethylsilyl
Tf	...	trifluoromethylsulfonyl
THF	...	tetrahydrofuran
TLC	...	thin-layer chromatography
Tr	...	trityl

## 第1章 序論

### 第1節 海洋生物由来天然有機化合物と有機合成化学

地球の約70%を占める海は、生命の発生源ともいわれている。海洋生物は、陸上の生物とは異なる生活環境におかれていることから、それらの代謝産物のなかには陸上生物のものと全く異なる分子構造を持つものが多く含まれる。特に、海洋生物の作り出す二次代謝産物としては、分子構造が独特なだけでなく、非常に強力な生物活性をもっているものが多く発見されてきた。このような、構造の面からも生物活性の面からも特徴的な海洋天然物は有機化学や生物学に大きな影響を与え続けている。

その一方で、海洋天然物の特徴的な生物活性の活用には、ある程度の試料量が必要となる。陸上生物とは異なり、海洋生物を大量に採集することは一般的に困難であることから、海洋天然物の天然からの供給量は限られている。それに加えて、海洋生物を自然界と同じ条件で人工的に生育させることも難しく、そもそもそれら海洋天然物の真の生産者が食餌や共生細菌由来であることもある。したがって、実験室内で生物を飼育あるいは培養し海洋天然物を生産させることは一般に困難である。

以上のことから、安定的な試料供給は海洋天然物研究における問題の一つであり、それを解決するために有機合成化学的な手法が用いられてきた。さらに有機合成化学は天然物の全合成による量的供給にとどまらず、人工類縁体の創製など天然物を利用したケミカルバイオロジー研究の発展にも寄与している。

たとえば、海洋軟体動物アメフラシ *Aplysia kurodai* から単離されたアプリロニン A<sup>1</sup> は、既存の抗がん剤を大きく上回る強力な抗腫瘍活性を示したことで、非常に興味深い化合物である。アプリロニン A は天然からの供給量は非常に少ないことから、その生物化学的な研究には限りがあった。しかしながら、アプリロニン A の全合成が達成された<sup>2</sup>ことによって、量的供給や人工類縁体の合成が可能になった。アプリロニン A が単離された当初は、アクチンの重合を強力に阻害することが明らかとなっていた<sup>3</sup>。その後、アプリロニン A の合成中間体やそれらの誘導体を用いた生物活性試験によって、アプリロニン A の側鎖部分のみでもアクチンの重合阻害活性は保持することが証明された<sup>4</sup>。さらにアプリロニン A のマクロラクトン部分は、細胞内の別のタンパク質であるチューブリンと作用し、アプリロニン A-アクチン-チューブリンが結合して三元複合体を形成するといった非常に興味深い生物活性を示すということが報告されている<sup>5</sup>。

海洋生物由来の有機化合物が医薬品として承認され、注目を集めたものに製薬会社エーザイ社が開発したエリブリンが挙げられる。エリブリンは、カイメン *Halichondria okadai* より単離されたポリエーテル化合物ハリコンドリン B<sup>6</sup> の骨格をもとにチューブ

リンを標的とする抗がん剤として開発された合成誘導体である。ハリコンドリン B の構造は非常に複雑であるが、1992年に岸らによって全合成が達成された<sup>7</sup>。その後、合成中間体などを用いた詳細な構造活性相関研究がなされた結果、ハリコンドリン B の右側半分の構造を有するエリブリンが創製された<sup>8</sup>。その後の合成ルートの最適化の結果、エリブリンを工業スケールで合成し安定供給することが可能となり、エリブリンメシル酸塩がハラヴェンとして商品化された。構造が簡略化されたとはいえ、エリブリン自身も非常に複雑な分子骨格を有しており、このような海洋生物由来の有機化合物が医薬品として日本で初めて上市されるようになったという事例は、有機合成化学の重要性を示す代表例であるといえる。

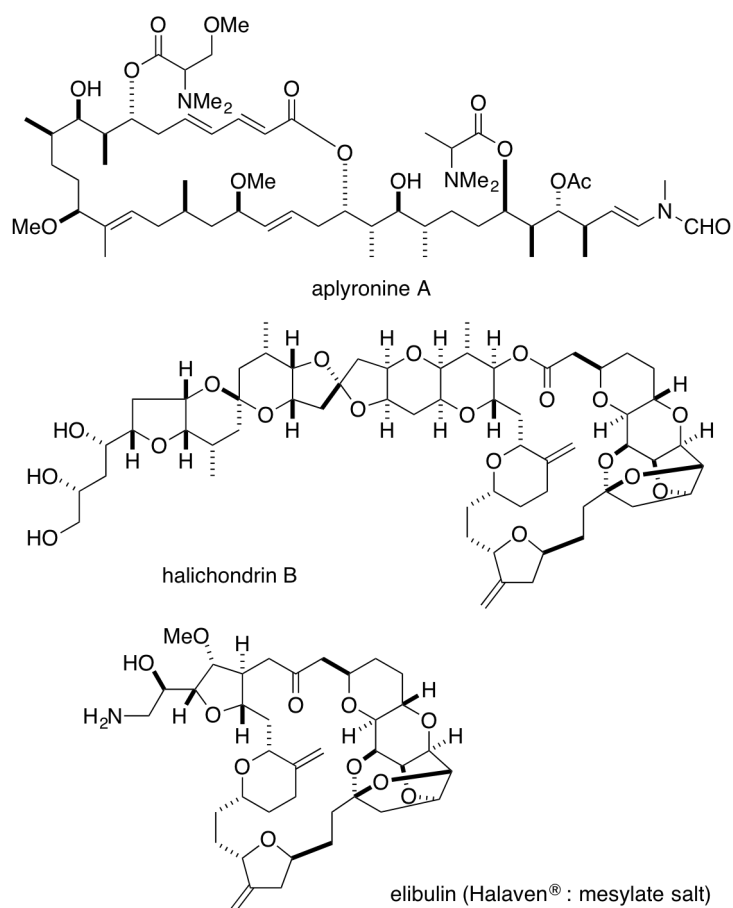


Figure 1. 海洋由来天然有機化合物および関連物質

## 第2節 ビセリングビアサイド類

このような背景のもと、筆者は沖縄県産シアノバクテリア *Lyngbya* sp.より当研究室にて単離された 18 員環マクロリド配糖体ビセリングビアサイドに着目した(Figure 2)<sup>9</sup>。ビセリングビアサイドはヒト子宮頸がん細胞 HeLa に増殖阻害活性を示す化合物として 2009 年に単離された化合物であり、その後の研究によって(筋)小胞体膜上  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ SERCA を阻害すること、SERCA 阻害に起因する小胞体ストレスが核に伝わりアポトーシスを誘導することがわかった。また、2015 年にはビセリングビアサイドと SERCA の共結晶 X 線構造解析がおこなわれ<sup>10</sup>、上記の結果を支持する結果を得ることができ、さらにビセリングビアサイドの SERCA に対する結合様式も明らかにすること

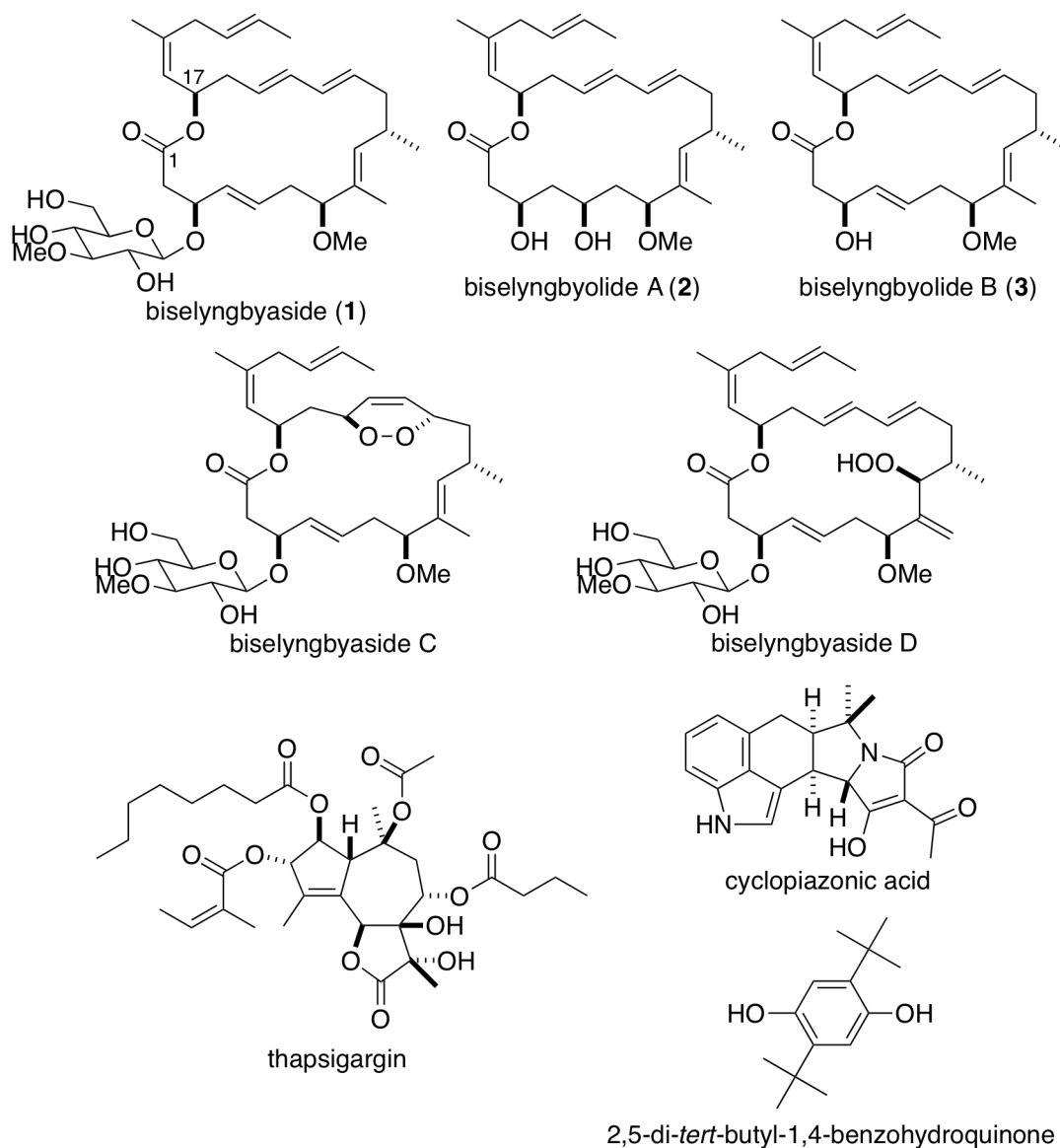


Figure 2. ビセリングビアサイド類および他の SERCA 阻害剤の構造



ができた(Figure 3)。

また、沖縄、奄美諸島で採集した海洋シアノバクテリアから、配糖体 6 種とアグリコン 3 種のビセリングビアサイド類縁体が単離された。そのなかでもアグリコンに相当する類縁体ビセリングビオライド A および B は配糖体よりも強い細胞増殖阻害活性を示し、その作用機序はビセリングビアサイドのものと同様に SERCA の阻害であることが判明している。また、18 員環が酸化された構造を持つビセリングビアサイド C や D が細胞増殖阻害活性を示さなかったことから、生物活性の発現には 18 員環構造が必要であることもわかった。

SERCA をはじめとする  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプタンパク質は、自然界に広く分布しており、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度は神経伝達などに重要であるとされている。例えば、セリ科植物 *Thapsia garganica* から単離されたタプシガルギン<sup>11</sup>は現存する SERCA 阻害剤の中でも最も強力なものとして知られており<sup>12</sup>、SERCA 阻害剤として研究ツールに使われているほか、医薬品としての応用も期待されている<sup>13</sup>。

SERCA に対する結合能をあらわす  $K_i$  値を比較すると、ビセリングビアサイド( $K_i$ : 17 nM)はタプシガルギン( $K_i$ : 0.1 nM)には劣るものの、他の SERCA 阻害剤であるシクロ

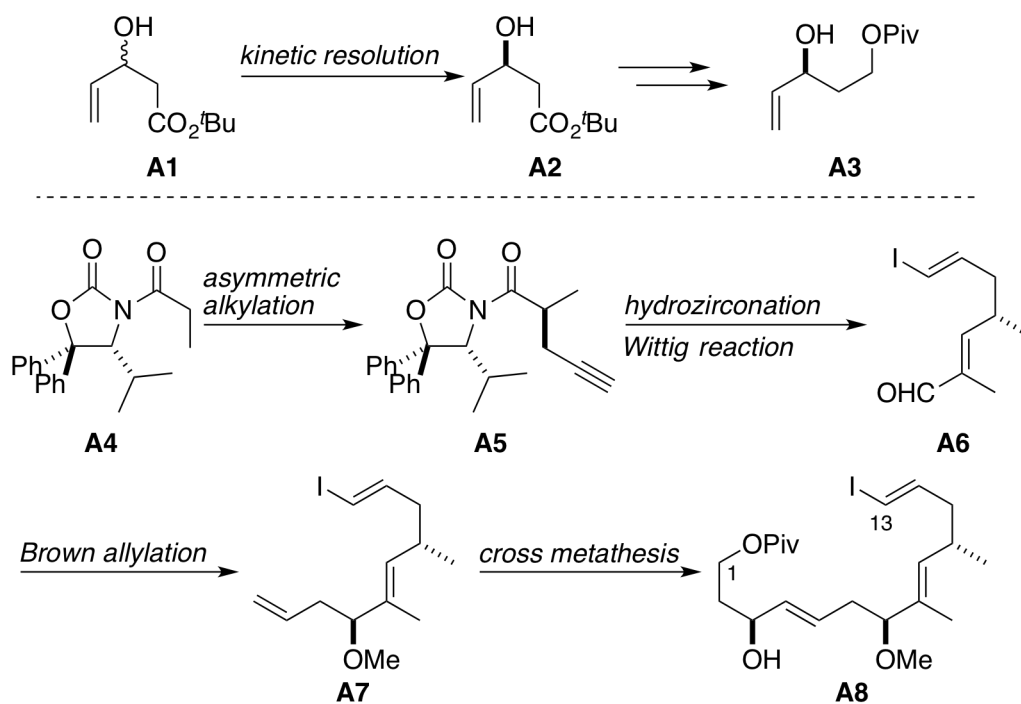


Figure 3. ビセリングビアサイドと SERCA の共結晶 X 線構造

ピアゾン酸( $K_i$ : 1800 nM)<sup>14</sup>や 2,5-*tert*-ブチル-1,4-ベンゾヒドロキノン( $K_i$ : 400 nM)と比較すると非常に高い阻害活性を有していることがわかる。その上、タブシガルギンとは全く異なる位置で SERCA と結合することから、ビセリングビアサイド類は新規の SERCA 阻害剤として有用であることが見込まれる。しかしながら、ビセリングビアサイド類は多くの他の海洋生物由来天然物と同様に自然界からの供給量が限られている。筆者の研究開始当初においては、我々は実際に沖縄県へと足を運び、シアノバクテリアを採集することからでしかビセリングビアサイド類を得ることができていなかった。また、現在では配糖体 6 種類とアグリコン 3 種類の合計 9 種類の類縁体が発見されている<sup>15</sup>もののいずれも極微量成分であり、天然物はシアノバクテリアからは微量しか獲得することができない。さらに、単離された化合物は酸や塩基、酸化条件に不安定であるがゆえ、用いることができる反応剤・反応条件が限られているため、天然品を利用した化学変換による人工類縁体の創出は困難であった。これらの問題を解決するために、筆者はビセリングビアサイド類の全合成研究と合成ルートを利用することによる新規人工類縁体の創出に着手することとした。

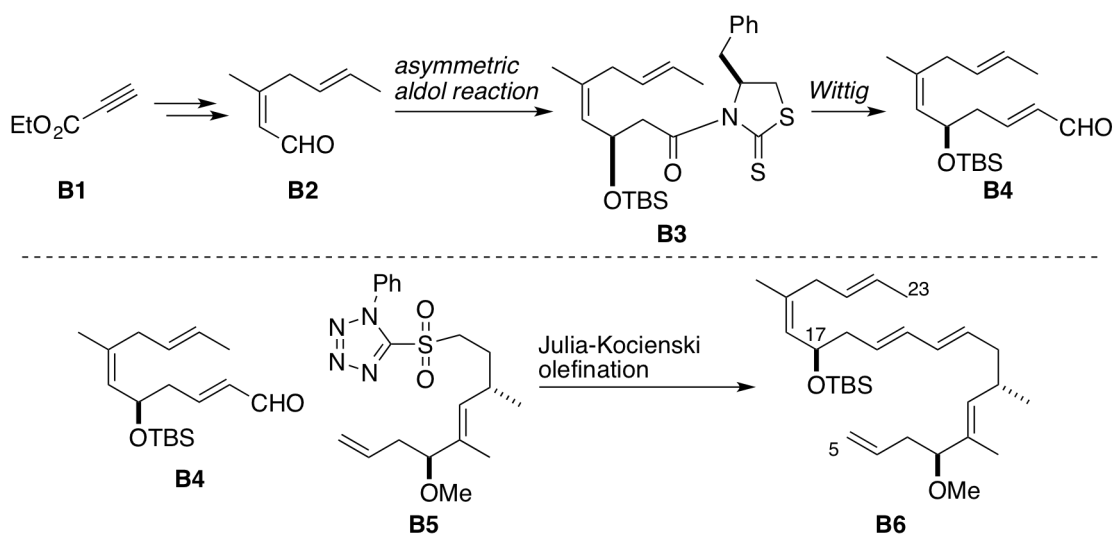
### 第3節 ビセリングビアサイド類の合成研究

ビセリングビアサイド類の合成研究は他の研究グループによっても報告されており、2011年に Maier らはビセリングビアサイドの C1-C13 セグメントの合成を報告した (Scheme 1)<sup>16</sup>。まず Maier らは、光学分割によって得られたヒドロキシルエステル **A2** を主発原料として、酸化段階の調製と保護基の変換を行い、光学活性アルコール **A3** を合成した。また、光学活性なオキサゾリジノン **A4** に対する不斉アルキル化反応によってアルキン **A5** とした。その後、アルキン **A5** をヨウ化ビニルに変換したのちに Brown の立体選択的なアリル化反応によって不斉点を構築し、ヨウ化ビニル **A7** を合成した。最後に、アルコール **A3** とヨウ化ビニル **A7** をクロスメタセシス反応によって連結することで C1-C13 セグメント **A8** の合成を達成した。



Scheme 1. Maier らの合成研究

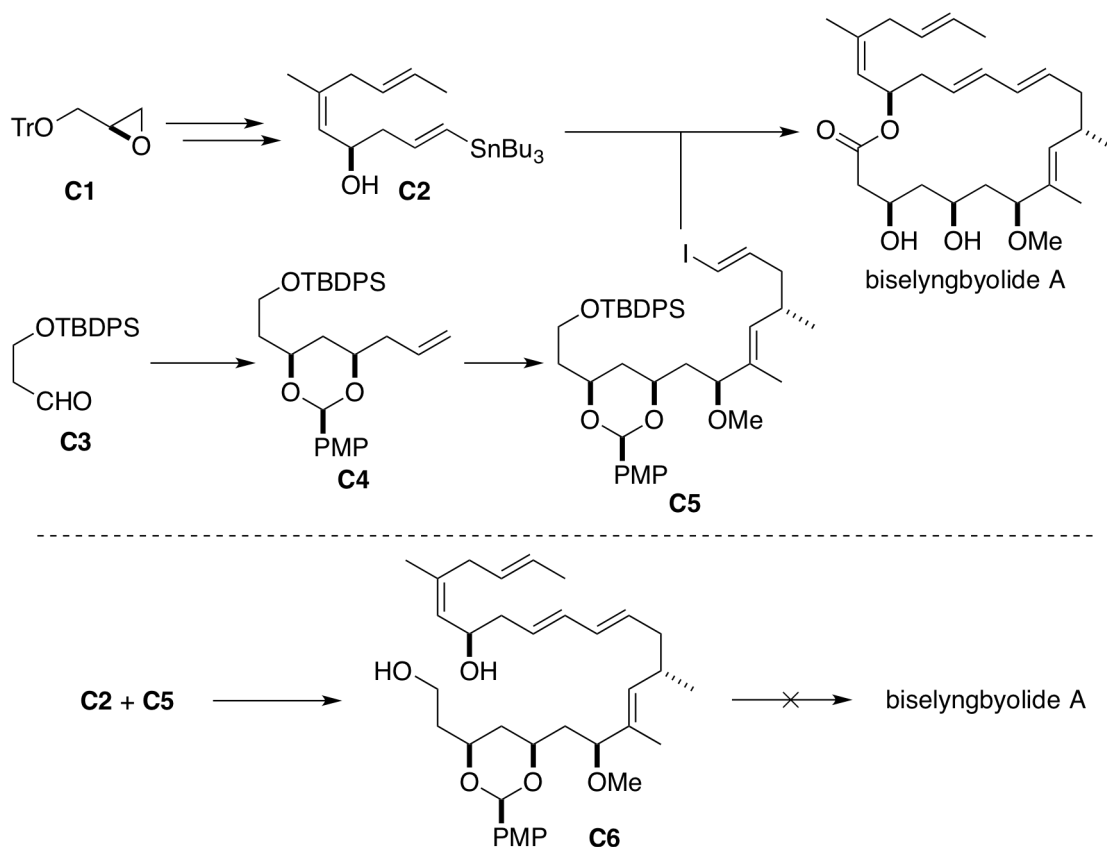
また Chandrasekhar らは 2013 年に C5-C23 セグメントの合成を報告した(Scheme 2)<sup>17</sup>。Chandrasekhar らはプロピオール酸エチル(**B1**)を出発原料として、ビセリングビアサイドの側鎖部分にあたるアルデヒド **B2** を合成した。得られたアルデヒド **B2** に対して、Crimmins らの不斉補助基を用いた立体選択的アルドール反応によって不斉点を構築し、不斉補助基の除去と Wittig 反応による増炭を経てアルデヒド **B4** へと導いた。その後、得られたアルデヒド **B4** を別途調製した PT スルホン **B5** と Julia-Kocienski 反応によって連結することで、C5-C23 セグメント **B6** の合成を達成している。



Scheme 2. Chandrasekhar らの合成研究

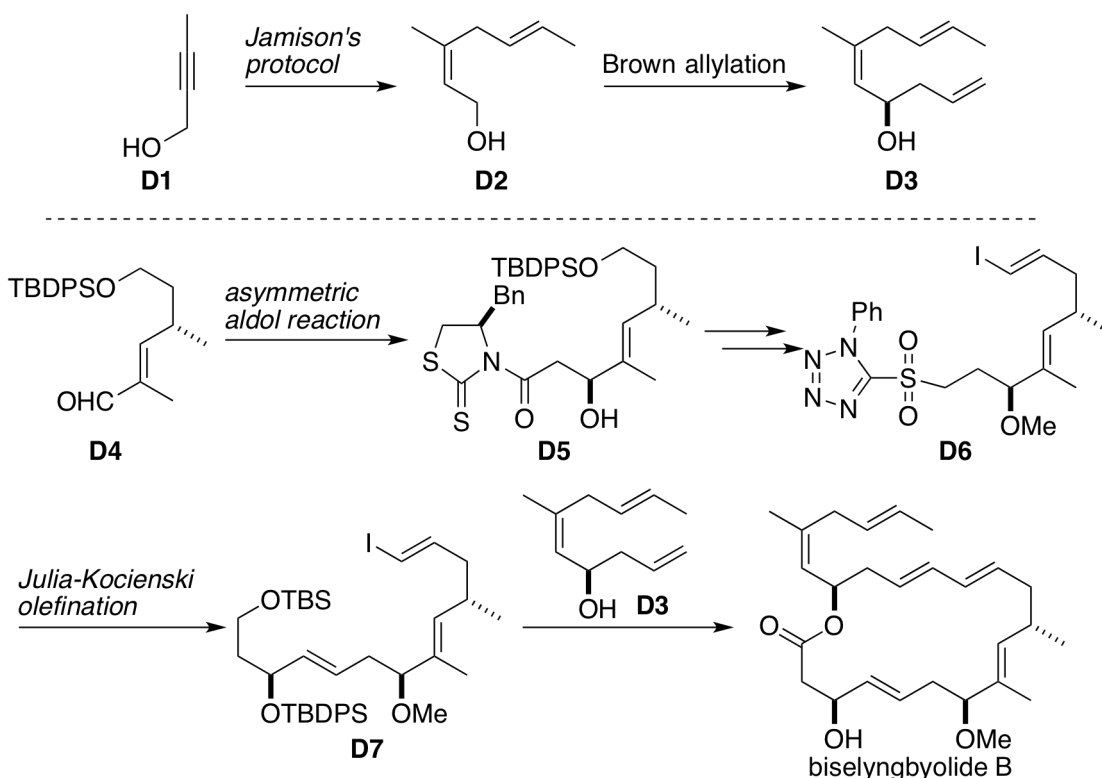
筆者の合成研究の開始当初、ビセリングビアサイド類の合成研究としては上記の 2 例が報告されていた。いずれの研究も、全合成の報告されていなかったビセリングビアサイド類の骨格形成として非常に興味深いものであるが、18 員環骨格の形成は達成できていなかった。ビセリングビアサイド類の合成においては、まず全合成の簡単なアグリコンを合成のターゲットに設定し、その後配糖体への変換を目指すこととした。

まず、筆者は共同研究者と共に 2014 年にビセリングビオライド A の初の全合成を達成した(Scheme 3)<sup>18</sup>。全合成においては、市販のグリシドール誘導体 **C1** を出発原料としてスタンナン **C2** を合成した。また、二度の Brown の立体選択的なアリル化反応と野崎-檜山-岸反応を鍵反応としてヨウ化ビニル **C5** を合成した。最後に、得られたスタンナン **C2** とヨウ化ビニル **C5** を、エステル化と分子内 Stille カップリング反応によって連結することでビセリングビオライド A へと誘導することができた。本合成において、スタンナン **C2** とヨウ化ビニル **C5** を分子間 Stille カップリングによって連結してしまうと、良好な収率で第 1 級アルコールの酸化を行うことができなかった。その原因としては、共役ジエン部分の不安定性が考えられた。そのため、先にスタンナン **C2** とヨウ化ビニル **C4** をエステル化反応によって連結したのちに、分子内 Stille カップリングによって 18 員環を構築するという合成経路によって全合成を達成した。



Scheme 3. ビセリングビオライド A の全合成

インドの研究グループの Goswami らは、筆者のビスセリングビオライド B の全合成の報告<sup>19</sup> とほぼ同時にビスセリングビオライド B の全合成を達成し、報告している (Scheme 4)<sup>20</sup>。Goswami らは Jamison らの手法を用いて市販のプロパルギルアルコール **D1** のトランスヒドロアルミネーション/アリル化を連続して行い、アルコール **D2** を得た。その後、Brown の立体選択的なアリル化反応を行うことで、光学活性なアルコール **D3** を合成した。また、不斉補助基を用いた立体選択的なアルドール反応と Julia-Kocienski 反応を鍵反応とすることで、ヨウ化ビニル **D7** を得た。アルドール反応においては、立体選択性をあげにくい酢酸型のアルドール反応を採用しており、その立体選択性は 5:1 にとどまっている。また、Julia-Kocienski 反応においても E 体と Z 体の生成比が 6.2:1 であった。アルコール **D3** とヨウ化ビニル **D7** を椎名試薬によって連結したのちに、18 員環形成を分子内 Heck 反応によって行なっている。本合成は、収束的で効率の良い全合成であるといえるが、立体選択性の点において課題が残されている。また、アルコール **D3** の合成には Jamison らの手法を用いていることにより、側鎖部分の構造活性相関研究を志向とした合成には適していないともいえる。

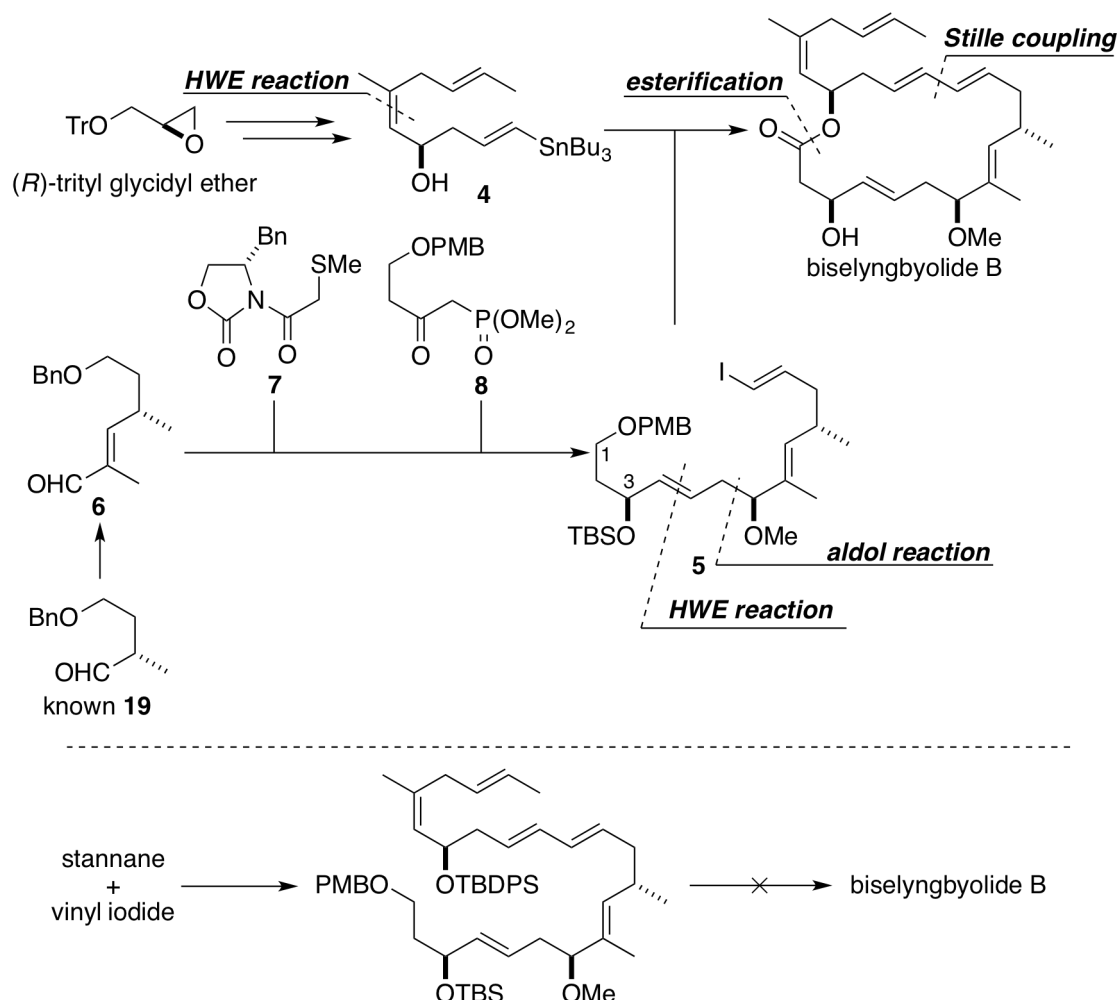


Scheme 4. Goswami らによるビスセリングビオライド B の全合成

## 第2章 ビセリングビオライド B の全合成

### 第1節 合成戦略

筆者は、ビセリングビオライド類の合成研究にあたり、まずビセリングビオライド B の全合成研究に着手した。その合成戦略を以下に示す(Scheme 5)。



Scheme 5. ビセリングビオライド B の合成戦略

先行研究にあたるビセリングビオライド A の全合成の際には、スタナンとヨウ化ビニルを連結する際に、先に共役ジエン部分を構築してしまうと、後の変換が困難であった。また、ビセリングビオライド C のような共役ジエンが酸化された天然類縁体の存在などから、共役ジエン部分が不安定であると考えられた。後述するように、ビセリングビオライド B の全合成においても、スタナンとヨウ化ビニルを分子間 Stille カップリング反応によって連結してしまうと、後の変換の際に化合物が分解してしまうことがわかった。そこで、ビセリングビオライド B の全合成においては、スタナン 4 とヨウ化ビニル 5 を縮合したのちに、分子内 Stille カップリング反応によって 18 員環を

構築することとした。

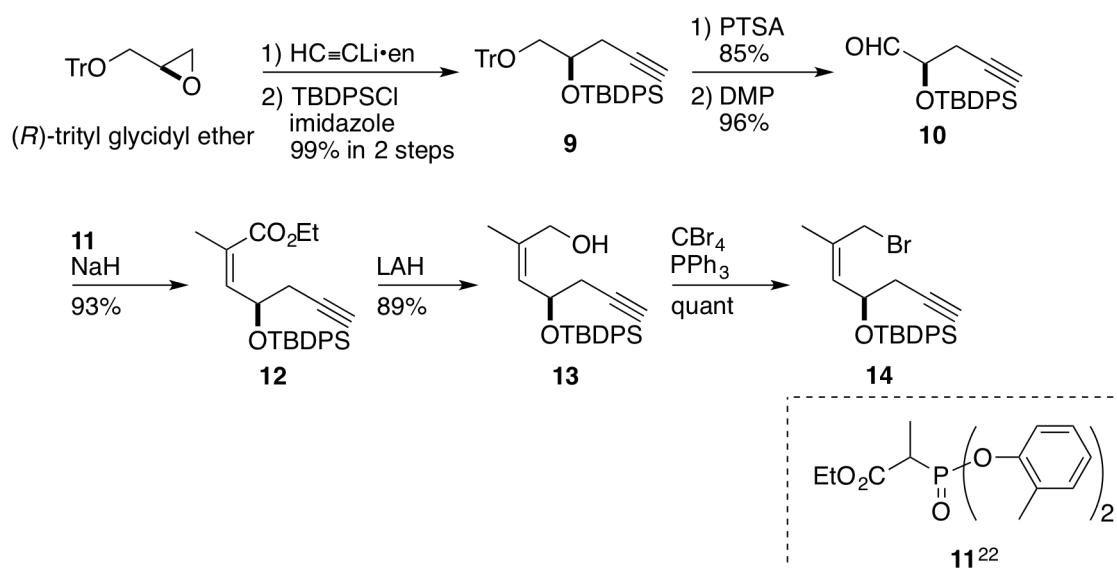
また、スタンナン **4** は末端アルキンのヒドロスタニル化反応によって導入することとし、立体選択的な構築が困難であると予想される三置換 *Z* 体オレフィン<sup>18</sup> は、Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用いることで構築可能であると考えた。スタンナン **4** に存在する不斉点は市販の光学活性なグリシドール誘導体を用いることで導入することとした。

また、ヨウ化ビニル **5** はアルデヒド **6** とオキサゾリジノン **7** の立体選択的なアルドール反応によって不斉点を構築したのちに、ホスホネート **8** を用いた Horner-Wadsworth-Emmons 反応による増炭、高井-内本オレフィン化反応によるヨウ化ビニルの導入によって合成することとした。C3 位の不斉炭素は Corey-Bakshi-柴田還元によって構築することとした。また、アルデヒド **6** は既知の光学活性アルデヒド **19**<sup>29</sup> より合成できるものとした。

## 第 2 節 スタンナン **4** の合成

市販の光学活性グリシドール誘導体を用いて、スタンナン **4** の合成を行なった (Scheme 6)。

まず、(*R*)-トリチルグリシジルエーテルにリチウムアセチリドを作用させてエポキシドを開環し、生じた第 2 級水酸基を TBDPS 基で保護した (99% in 2 steps)。その後、トリチル基を酸によって除去することで第 1 級アルコールを得た (85%) のちに、Dess-Martin 試薬<sup>21</sup> によって酸化してアルデヒド **10** とした (96%)。得られたアルデヒド **10**



Scheme 6. 臭化物 **14** の合成

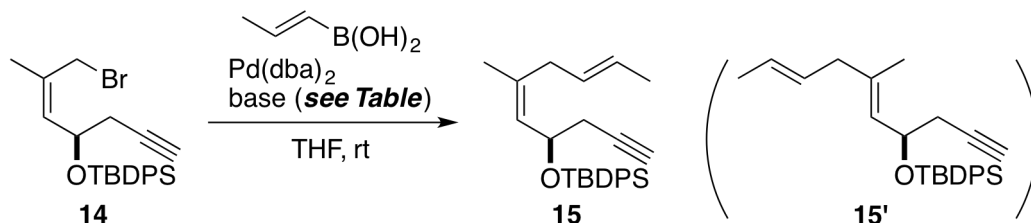


に対して、安藤試薬 **11**<sup>22</sup>を用いた *Z*体選択的な Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行うことで3置換オレフィンを構築し、エステル **12**とした(93%)。エステル **12**を LAH で還元する(89%)ことで得られたアリルアルコール **13**に対して、Appel 反応<sup>23</sup>を適用することで臭化物 **14**へと変換した(quant)。

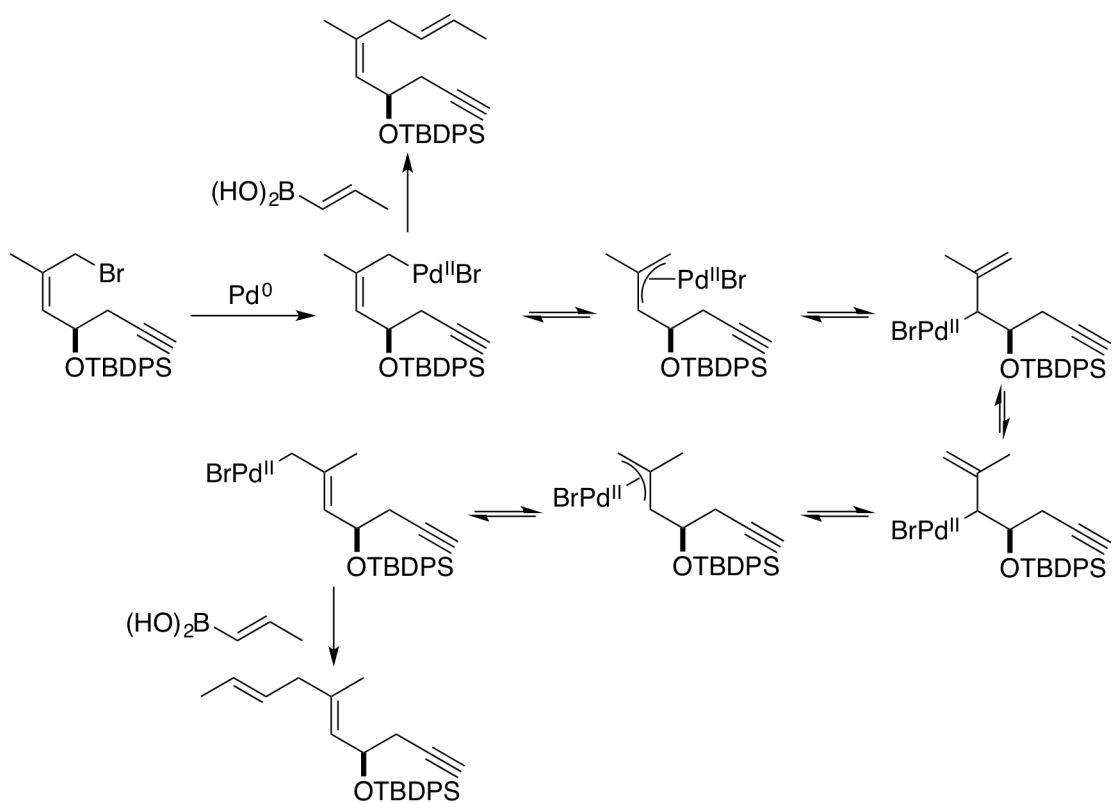
続いて、ビセリングビオライド B の側鎖部分を伸長すべく、臭化物 **14**とボロン酸の鈴木-宮浦クロスカップリング反応<sup>24</sup>の条件検討を行った(Table 1)。触媒としてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムを用い、塩基として炭酸カリウムを用いたとき、目的のジエン **15**が *Z*体と *E*体の比が約 2:1 の分離困難な混合物として収率 34%で得られた。その後、種々塩基を変更して反応を行なったところ、リン酸カリウムを用いたときに最も収率よくジエン **15**を与えることがわかった。

しかしながら、いずれの条件においても鈴木-宮浦カップリング反応においては収率の再現性が低いことと3置換オレフィンが一部異性化してしまい、*Z*体 **15**と *E*体 **15'**の比が約 2:1 の分離困難な混合物としてのみしか目的物が得られないことが問題点としてあげられた。本反応において、パラジウム触媒が酸化的付加して生成したσパラジウム中間体が、πパラジウム中間体を経て異性化しているものと考えた(Scheme 7)<sup>25</sup>。そこで、臭化物を用いた鈴木-宮浦クロスカップリング反応による立体選択的な側鎖部分の伸長は困難であると判断し、別の経路を用いることとした。

Table 1. 鈴木-宮浦クロスカップリング反応の条件検討



entry	base	yield ( <b>15+15'</b> )
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	34%
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	27%
3	<sup>t</sup> BuOK	43%
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	52%



Scheme 7. 鈴木-宮浦クロスカップリング反応における異性化の推定反応機構

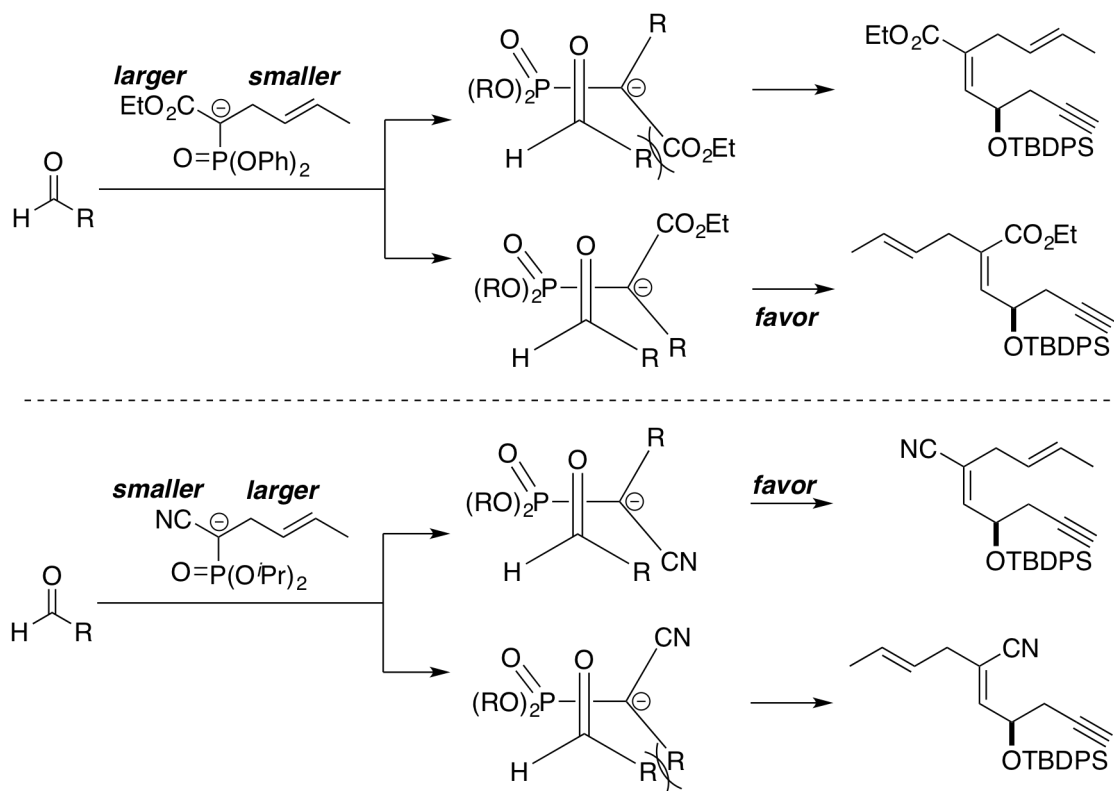
すなわち、アルデヒド **10** に対して側鎖部分を備えたホスホネートを用いることによる Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行なった (Table 2)。まず、通常ホスホン酸ジエチルを使用し、塩基として NaH を用いた (entry 1)。その結果、目的の生成物は一切得られず、Z 体のエステルが低収率で得られるのみであった。アルデヒドのプロパルギル位のプロトンが引き抜かれる副反応が観測されたため、塩基性を低下させる目的で LiCl を添加剤として用いて DBU を塩基とする Roush-正宗法<sup>26</sup> も試みたが収率が低下したのみであった (entry 2)。立体選択性の逆転を狙って、ホスホン酸ジフェニルを使用する安藤法<sup>22</sup> を試みたところ、収率は大幅に向上したものの、目的とは異なる Z 体のエステルのみが選択的に生成した (entry 3)。その後、リン酸上の置換基や電子求引基に関する条件検討を行なったところ、電子求引基としてニトリル基をもつホスホネート<sup>27</sup> を用いることによるのみ、目的の E 体エステルが優先して得られた。また、この際リン酸上の置換基にはイソプロピル基が最適であった。得られたニトリルは E 体と Z 体の分離困難な 4:1 混合物であったが、のちの段階で分離可能であったので混合物のまま次の反応に利用することとした。

Table 2. Horner-Wadsworth-Emmons 反応による側鎖の伸長

entry	phosphonate	base	temp.	results
1		NaH	rt	27% (only Z isomer)
2		DBU, LiCl		13% (only Z isomer)
3		NaH	-78°C	69% (only Z isomer)
4		NaH	-78°C	87% (E/Z = 4:1)

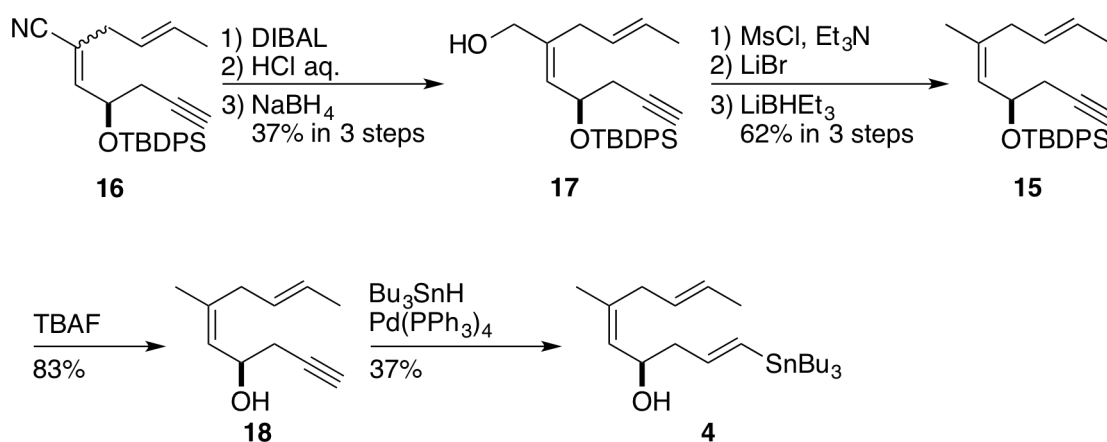
本反応における立体選択性は以下のように考察をした (Scheme 8)。まず、安藤法を適用した場合 (entry 3) には、速度論的に優先する Z 体が生成した。これは、電子求引基であるエステル部分が側鎖部分よりも大きく、アルデヒドとホスホネートが接近する際の立体障害を最小にすることで得られる選択性である。これに対して、ニトリル基は非

常に小さな置換基であるために、2つの分子が接近する際には側鎖部分が立体障害の大きな置換基として働く。また、ニトリル基の電子求引性の強さゆえに、反応は速度論的に進行し、目的とする *E* 体が優先して得られた(entry 4)。さらに、最も一般的なホスホネートを用いた場合(entries 1,2)には、反応性が非常に低かったために収率自体も低下してしまい、速度論的に生成しやすい *Z* 体のみが得られたと考えられる。



Scheme 8. Horner-Wadsworth-Emmons 反応の立体選択性

ニトリルを DIBAL 用いて還元し、酸処理することで得られたアルデヒドに対して  $\text{NaBH}_4$  を作用させることで、アルコール **17** へと誘導した。この際、3 置換オレフィンの一部異性化が見られたが、アルコールの段階にて異性体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することが可能であり、アリルアルコール **17** を単一の異性体として得ることができた(37% in 3 steps)。その後、水酸基を 2 段階で臭化物へと変換し、得られた臭化物をヒドリド還元することでジエン **15** とした(62% in 3 steps)。最後に、TBAF を用いて TBDPS 基を除去した(83%)のちに、パラジウム触媒を用いたヒドロスタニル化反応<sup>28</sup>を行うことでスタンナン **4** を合成した(37%) (Scheme 9)。

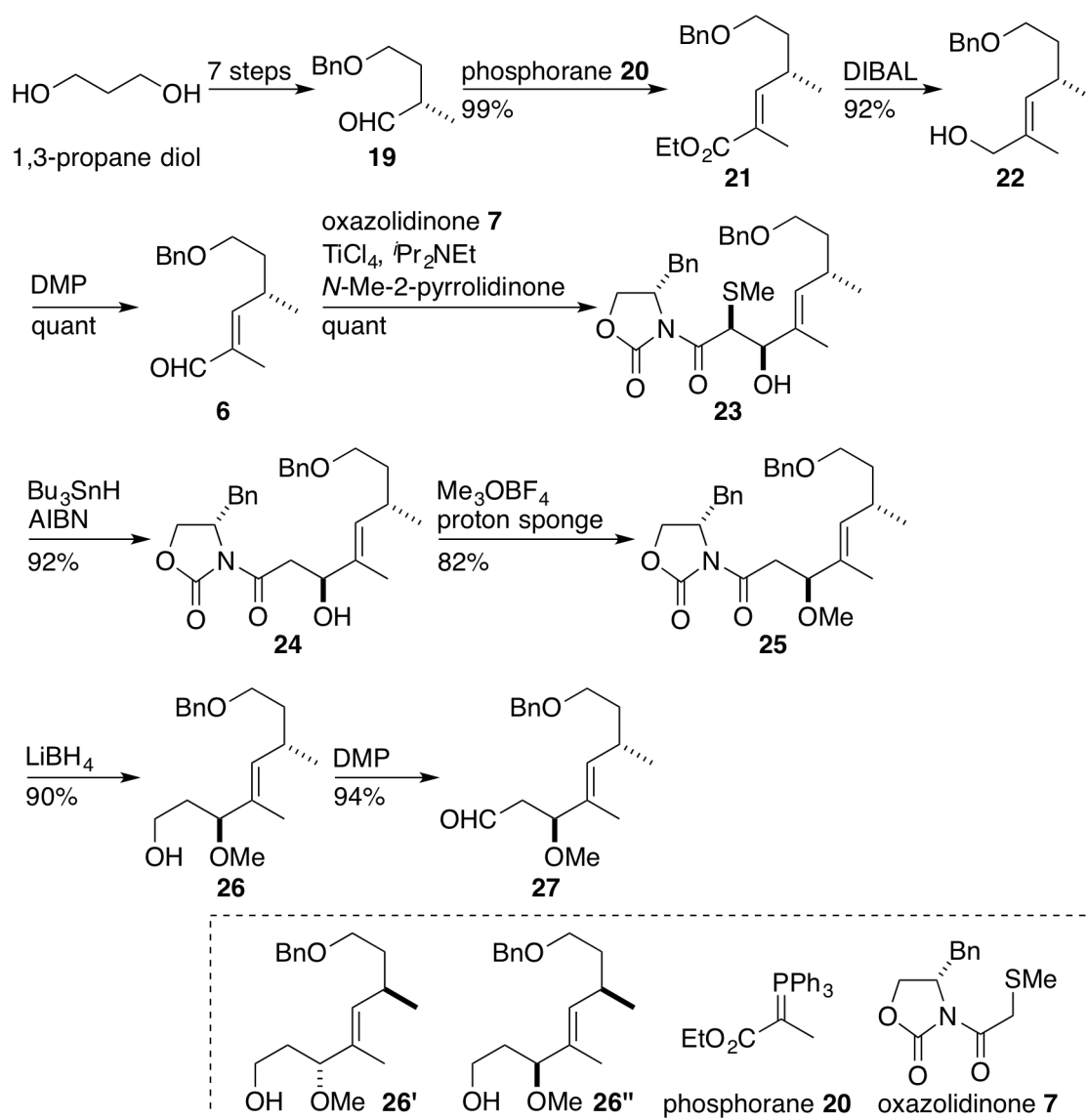


Scheme 9. スタンナン **4** の合成

### 第 3 節 ヨウ化ビニル **5** の合成

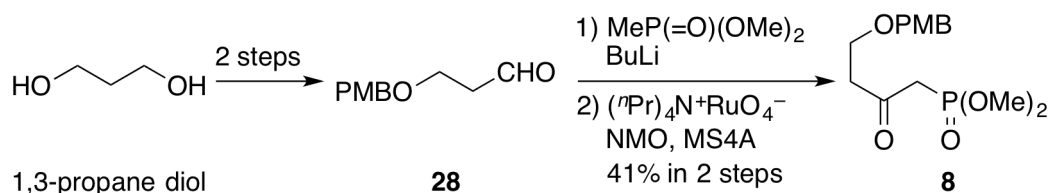
ヨウ化ビニル **5** の合成にあたり、市販の 1,3-プロパンジオールを出発原料として Sharpless 酸化を鍵段階とする既知の 7 段階の化学変換にて合成できる光学活性なアルデヒド **19**<sup>29</sup> を用いた (Scheme 10)。アルデヒド **19** に対してホスホラン **20** を作用させ、Wittig 反応を行うことによりエステル **21** とした(99%)。この際、目的の *E* オレフィンが単一の異性体として得られた。その後、DIBAL によるアルコール **22** への還元(92%)と Dess-Martin 酸化<sup>21</sup>(quant)を経てアルデヒド **6** へと誘導した。アルデヒド **6** に対するオキサゾリジノン **7**<sup>30</sup> を用いたアルドール反応は、目的のアルドール付加体 **23** を単一の異性体として収率よく与えた(quant)。スズラジカルを用いたチオメチル基の除去(92%)と 2 級水酸基のメチル化(82%)によってメチルエーテル **25** としたのち、不斉補助基を還元的に除去することでアルコール **26** へと誘導した(90%)。なお、この段階で、天然物の立体化学の決定の際に用いた既報<sup>9</sup>のアルコール **26'** および **26''** と <sup>1</sup>H NMR を比較することで、アルコール **26** が望みの相対立体配置を有していることを確認した。また、アルコール **26** は Dess-Martin 試薬<sup>21</sup>による酸化によってアルデヒド **27** へと誘導

できた(94%)。



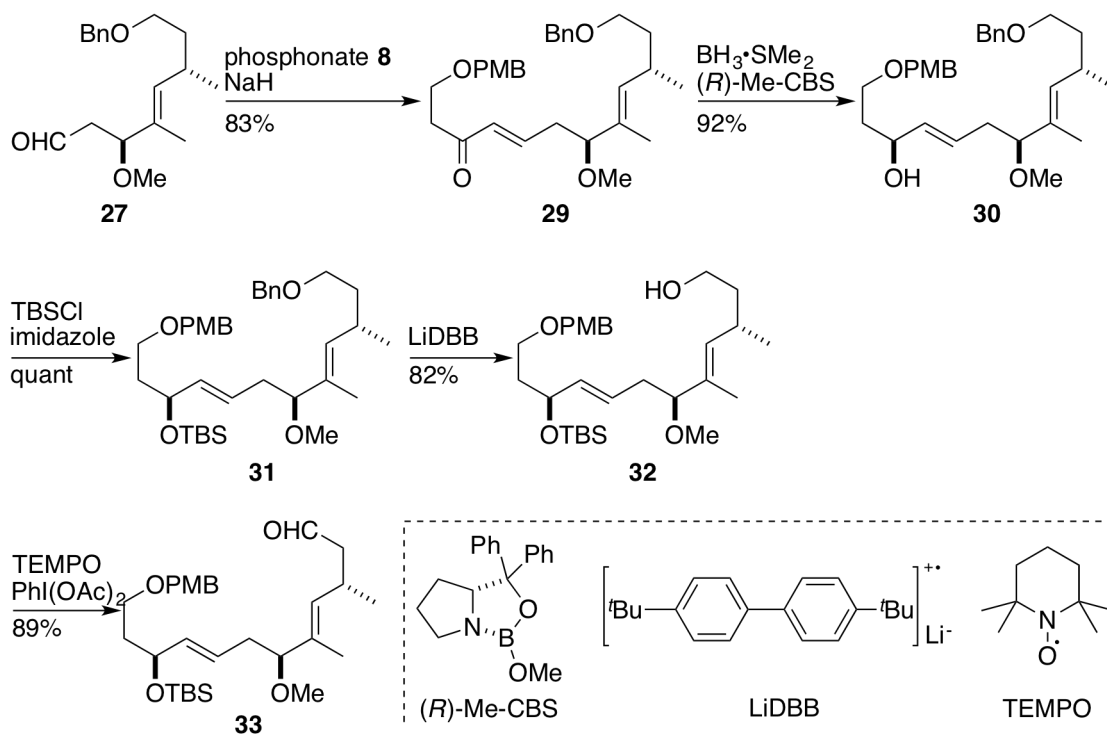
Scheme 10. アルデヒド **27** の合成

続いて、アルデヒド **27** との Horner-Wadsworth-Emmons 反応に用いる、ホスホネート **8** を合成した(Scheme 11)。市販の 1,3-プロパンジオールより 2 段階で調製できる、既知のアルデヒド **28**<sup>31</sup> に対して、メチルホスホン酸ジメチルを付加させることでアルコールとした。その後、生じた 2 級水酸基を Ley-Griffith 酸化<sup>32</sup> によってケトンへと変換し、ホスホネート **8** を得た(41% in 2 steps)。



Scheme 11. ホスホネート **8** の合成

アルデヒド **27** とホスホネート **8** の Horner-Wadsworth-Emmons 反応は、収率よく目的のエノン **29** を与えた(83%) (Scheme 12)。生じたエノン **29** を Corey-Bakshi-Shibata 還元<sup>33</sup> の条件を用いて立体選択的に 1,2-還元し、アルコール **30** を単一の立体異性体として得た。なお、新たに生じた水酸基の立体化学については、改良 Mosher 法<sup>34</sup> を適用することで確認した。二級水酸基を TBS 基によって保護した(quant)のちに、PMB 基の存在下でもベンジル基を選択的に除去できる一電子還元剤 LiDBB<sup>35</sup> を用いる

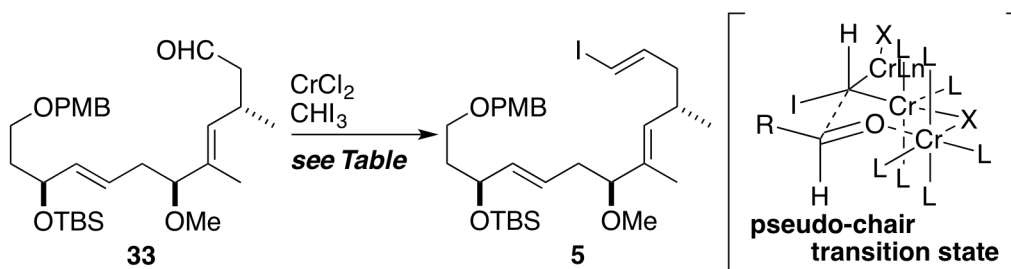


Scheme 12. アルデヒド **33** の合成

ことで、アルコール **32** とした(82%)。生じた一級水酸基は TEMPO 酸化によってアルデヒド **33** へと変換できた(89%)。

次に、アルデヒド **33** を用いた高井-内本オレフィン化反応<sup>36</sup>の反応条件を検討した (Table 3)。まず、最も一般的な条件である溶媒として THF を使用し、反応温度を 0°C としたところ、目的のヨウ化ビニル **5** を収率 77%で得ることができたものの、生成物は目的の *E* 体と望まない *Z* 体の 6:1 の混合物であり、これらを分離することはできなかった(entry 1)。そこで、Evans らの報告<sup>37</sup>を参考に、*E* 体選択性が向上するとされている 1,4-ジオキサンを溶媒として用いることとした。その結果、*E* 体のみが得られたが、反応速度が極度に低下し原料が回収された(entry 2)。反応速度の上昇を狙って反応温度を 40°C まであげたところ、目的とする *E* 体のみが得られるという結果は変わらなかったものの、収率の向上はみられず 42%にとどまり、さらに原料は回収されなかった(entry 3)。反応速度、選択性の双方を改善するために THF と 1,4-ジオキサンの 1:4 混合溶媒を用いた結果(entry 4)、78%という良好な収率で目的の *E* 体を単一の生成物として得ることができた。高井-内本オレフィン化反応の立体化学は、アルデヒドとジェミナルジクロムが反応する際に立体障害の大きな二つの置換基がエカトリアル位に配置する遷移状態を経ることで説明される。溶媒として THF よりも大きな 1,4-ジオキサンを用いることで、クロムに配位する溶媒の立体障害が増大したことで、その反応速度が低下した反面、選択性が向上したと考えられる。

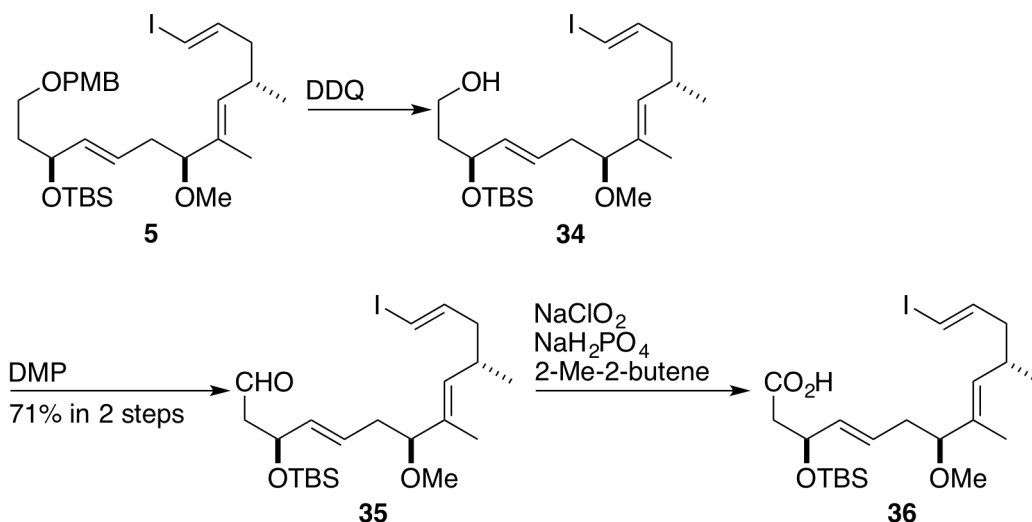
Table 3. 高井-内本オレフィン化反応



entry	solvents	temp.	yield	selectivity	note
1	THF	0°C	77%	<i>E/Z</i> = 6:1	
2	dioxane	r.t.	34%	only <i>E</i>	SM recovery 41%
3	dioxane	40°C	42%	only <i>E</i>	
4	THF/dioxane = 1:4	r.t.	78%	<i>E/Z</i> > 20:1	



得られたヨウ化ビニル **5** は 3 段階の変換を経て、カルボン酸 **36** へと誘導できた (Scheme 13)。すなわち、DDQ を用いて PMB 基を除去しアルコール **34** としたのちに、Dess-Martin 試薬<sup>21</sup> を用いて一級アルコールを酸化することでアルデヒド **35** とした (71% in 2 steps)。アルデヒド **35** は Pinnick 酸化<sup>38</sup> の条件に付すことでカルボン酸 **36** へと変換できた。

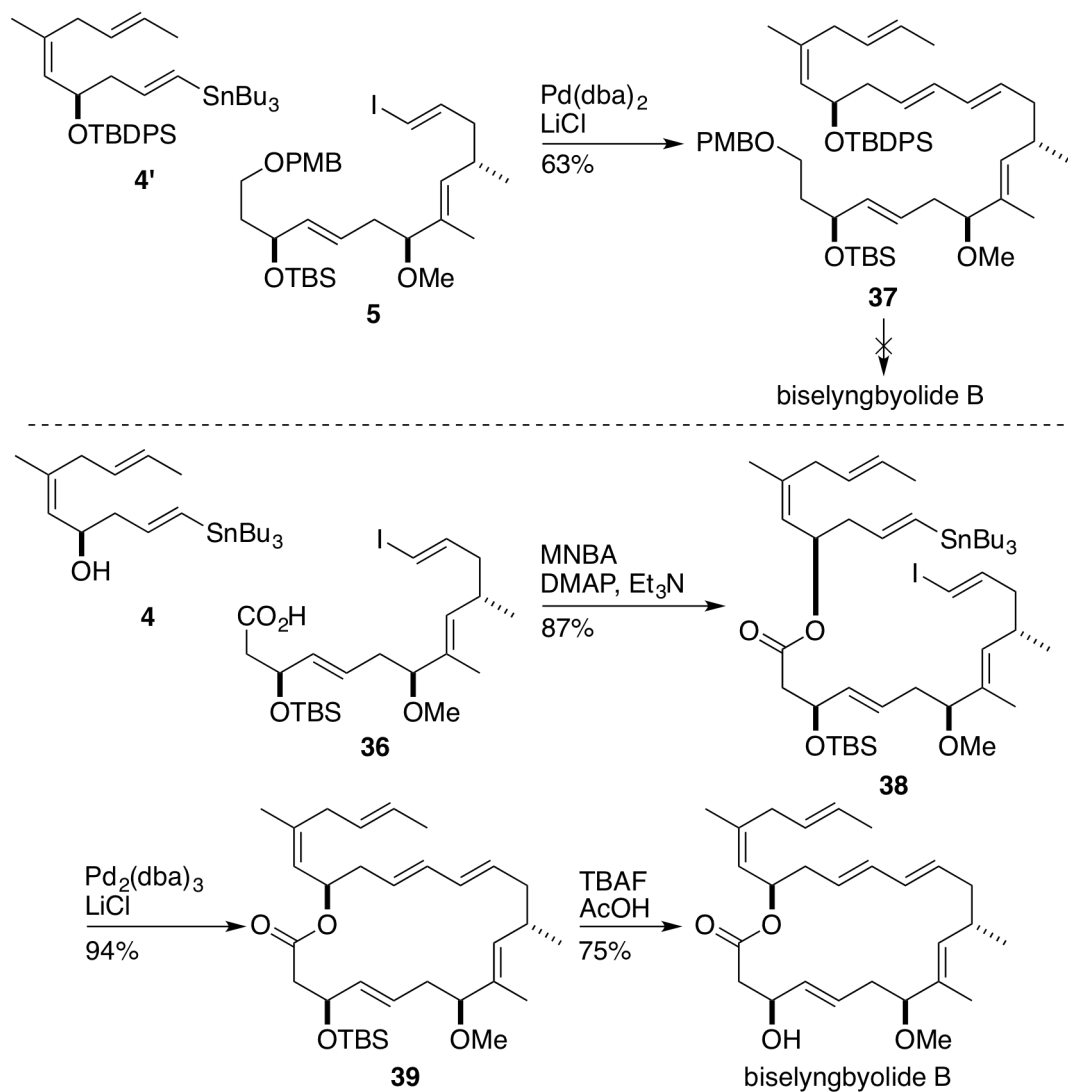


Scheme 13. カルボン酸 **36** の合成

#### 第 4 節 スタンナンとヨウ化ビニルの連結、ビセリングビオライド B の全合成

最後に、スタンナンセグメントとヨウ化ビニルセグメントを連結することによるビセリングビオライド B への誘導を行った (Scheme 14)。まず、スタンナン **4'** とヨウ化ビニル **5** を用いた Stille クロスカップリング反応<sup>39</sup> によって、両セグメントを連結した。Stille カップリングは収率よく進行し目的の共役ジエン **37** を与えた (63% in 2 steps) が、その後の変換において PMB 基を除去することができなかった。これは、当初の想定通り共役ジエン部分の不安定性に起因するものだと考え、共役ジエン部分は最後に構築する合成ルートを用いることとした。すなわち、スタンナン **4** とカルボン酸 **36** を椎名試薬<sup>40</sup> で縮合することによってエステル **38** を得た (87% in 2 steps)。その後、分子内 Stille カップリング反応<sup>39,41</sup> によって 18 員環ラク톤を構築した (94%)。最後に、TBS 基を除去することでビセリングビオライド B の全合成を達成した (75%)。また、既知のアルデヒド **19** からの最長直線工程数は 20 段階であり、総収率は 11% であった。

得られたビセリングビオライド B の <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、マスペクトル、比旋光度は天然物と良い一致を示した<sup>19</sup>。



Scheme 14. ビセリングビオライド B の全合成

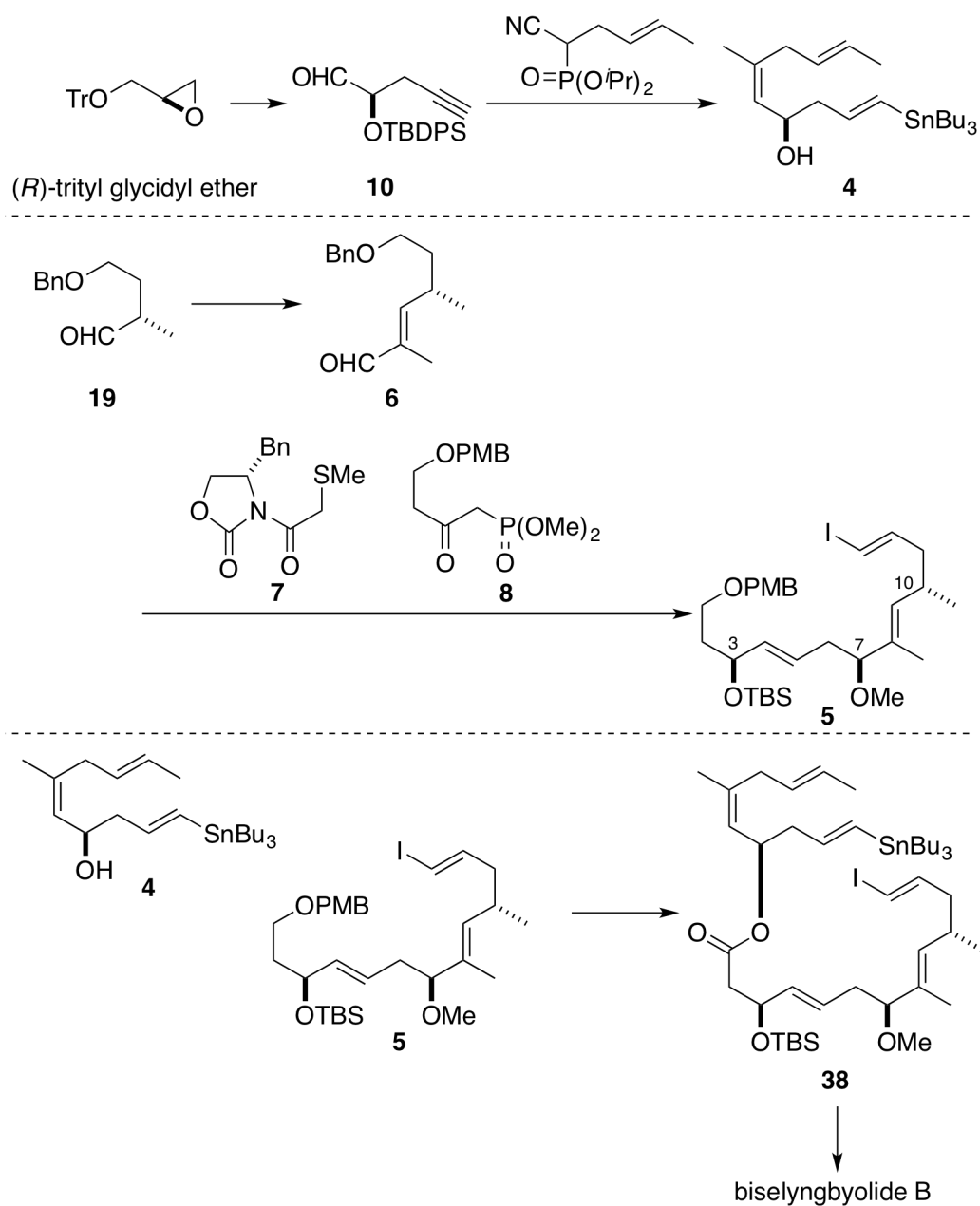
## 第5節 第2章のまとめ

第2章においては、ピセリングビオライド B の全合成について述べた(Scheme 15)。

まず、市販のグリシドール誘導体よりスタンナン **4** を合成した。スタンナンの3置換オレフィンと側鎖部分は、電子求引基にニトリルをもつホスホネートを用いることで一挙に構築することができた。

また、アルデヒド **6** に対してオキサゾリジノン **7** とホスホネート **8** を順次作用させていくことによってヨウ化ビニル **5** を合成した。C10 位の不斉点に関しては既知のアルデヒド由来のものを利用し、C7 位の不斉点は立体選択的なアルドール反応を行うことで構築した。また、C7 位と C10 位の相対配置については天然物の構造決定の際に利用した2種の合成品と  $^1\text{H}$  NMR を比較することによって確認した。C3 位の不斉点は、立体選択的な CBS 還元によって導入し、改良 Mosher 法を適用することによって確認した。

得られたスタンナン **4** とヨウ化ビニル **5** の連結の際には、当初の想定通り共役ジエン部分が不安定であった。そこで、先にエステル化反応によって2つのセグメントを連結した後に、分子内 Stille カップリング反応によって最後にジエン部分を構築することでピセリングビオライド B の全合成を達成した。



Scheme 15. 第2章のまとめ

### 第3章 ビセリングビオライドの全合成

#### 第1節 ビセリングビオライド B に対するグリコシル化反応

前章で、ビセリングビオライド B の全合成を達成したので、ビセリングビオライド B を直接グリコシル化することによるビセリングビアサイドの合成を試みた (Table 4)。グリコシル化において、糖の保護基には不安定な共役ジエンの存在下でも脱保護が可能な保護基を選択する必要があった。グリコシル化反応を $\beta$ 選択的に行うため、糖 2 位の水酸基の保護にはアシル系保護基を用いることとし、温和な条件で脱保護可能なクロロアセチル基を選択した。さらに糖 4 位と 6 位の保護には、ビセリングビオライド A の全合成の際には *p*-メトキシベンジリデンアセタールが適用可能であったことを参考に、ベンジリデンアセタールを選択した。

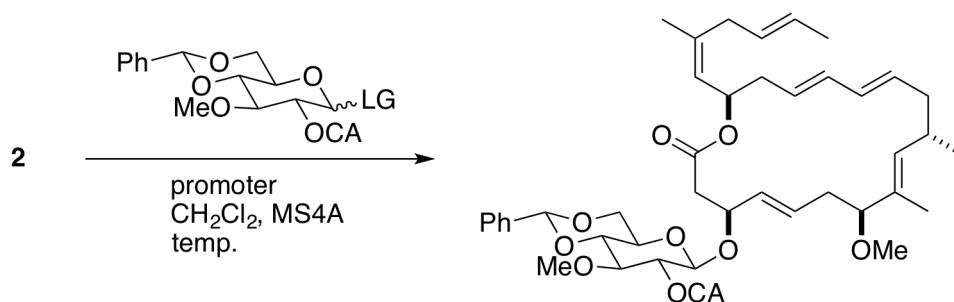
このように 2 位、4 位と 6 位が保護された糖に対して、アノマー位の活性化に関して様々な脱離基を導入し、グリコシル化反応を行った。まず、イミデートを脱離基にもつグリコシルドナーを用いた<sup>42</sup>。ルイス酸として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用い、 $-78^\circ\text{C}$  にてグリコシル化反応を行ったところ、目的の反応は進行せず原料が回収される結果となった (entry 1)。そこで、反応性向上のため反応温度を  $-40^\circ\text{C}$  まで上昇させたところ、グリコシル化反応が進行する前に、TLC にて反応系が多点化してしまった (entry 2)。

ビセリングビアサイド類の共役ジエンを含む 18 員環骨格が  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  のようなルイス酸に不安定であることが想定されたため、より温和な条件でグリコシル化を行うこととした。すなわち、脱離基にアルキンを導入し、金触媒を用いて中性の温和な条件でグリコシルドナーを活性化した<sup>43</sup>。しかし、 $-15^\circ\text{C}$  では目的の反応は一切進行せず原料が回収された (entry 3)。その一方で、反応温度を室温まで上昇させると、原料の分解が見られた (entry 4)。

活性化剤として酸化剤を用いることのできるチオ糖を用い、活性化剤として *N*-ヨードスクシンイミドとトリフルオロメタンスルホン酸銀<sup>44</sup>を使用したところ、基質の分解がみられた (entry 5)。そこで、より温和な条件である *N*-ブロモスクシンイミド<sup>45</sup> を活性化剤としたところ結果は同様であった (entry 6)。

ビセリングビアサイド類の骨格において、共役ジエン部分が特に不安定であると考え、同様に共役ジエンをもつマクロリド化合物に対するグリコシル化反応の際にフッ化糖を用いていた報告<sup>46</sup>を参考にして、フッ化糖を用いて様々な活性化剤<sup>47</sup>を検討したところ、他のグリコシルドナーを用いたときと同様に結果は基質の分解か原料回収するのみであった (entries 7-9)。

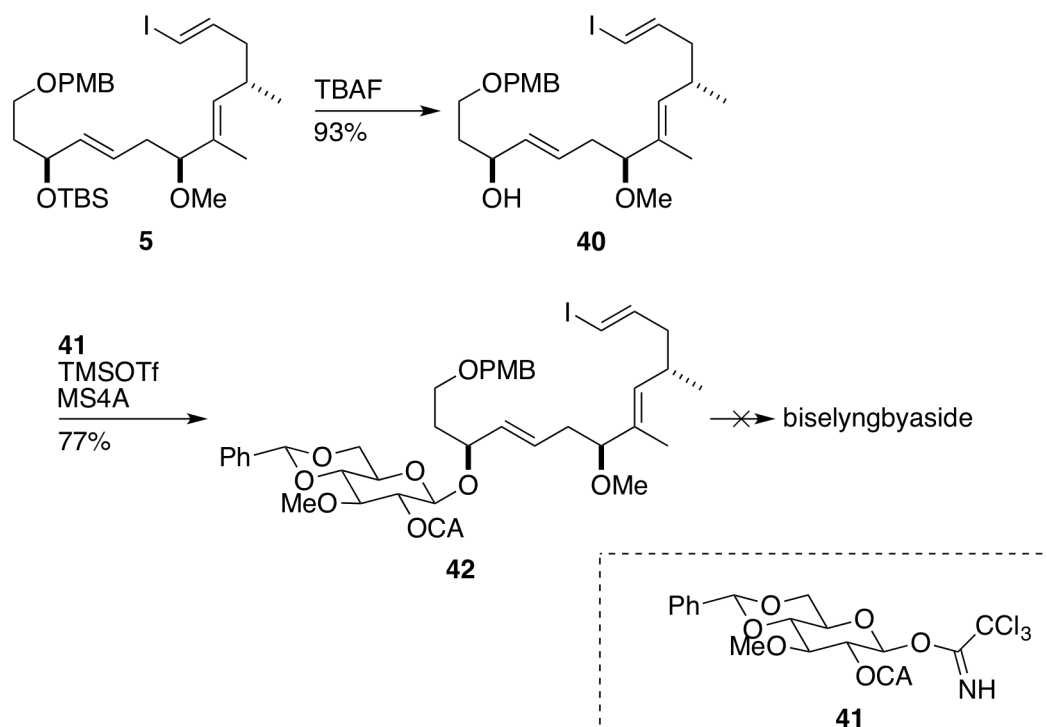
Table 4. ビセリングビオライド B のグリコシル化



entry	leaving group	promoter	temp	results
1	 O-CF <sub>3</sub> NPh	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	-78°C	no reaction
2	 O-CF <sub>3</sub> NPh β only	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	-40°C	decomposed
3		Ph <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	-15°C	no reaction
4	 O α/β = 1:2.7	Ph <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub>	rt	decomposed
5	SPh	NIS/AgOTf	-15°C	decomposed
6	β only	NBS	rt	decomposed
7		AgClO <sub>4</sub> /SnCl <sub>2</sub>	0°C	decomposed
8	F	AgClO <sub>4</sub> /Cp <sub>2</sub> HfCl <sub>2</sub>	-15°C	no reaction
9	α/β = 4:3	AgOTf/Cp <sub>2</sub> HfCl <sub>2</sub>	-15°C	no reaction

## 第2節 糖部分の導入

ビセリングビアサイドの全合成において、先に述べたようにビセリングビオライド B の直接のグリコシル化は 18 員環骨格の不安定さゆえに困難であると判断し、糖部分の導入を合成の中盤でおこない、最後に 18 員環を構築するルートを立案した。まず、ビセリングビオライド B の合成中間体であるヨウ化ビニル **5** の TBS 基を TBAF にて除去した(93%) (Scheme 16)。得られた第二級アルコール **40** に対して、最終段階での脱保護が可能であると考えられたクロロアセチル基とベンジリデンアセタールを 2 位、4 位と 6 位の保護基にもつイミデート糖 **41** を用い、TMSOTf を活性化剤としてグリコシル化反応を行った。その結果、目的の配糖体 **42** を良好な収率で、 $\beta$ 体選択的に得ることができた(77%)。しかしながら、18 員環の形成後にクロロアセチル基の除去が困難であることがわかったため、保護基を変更することとした。

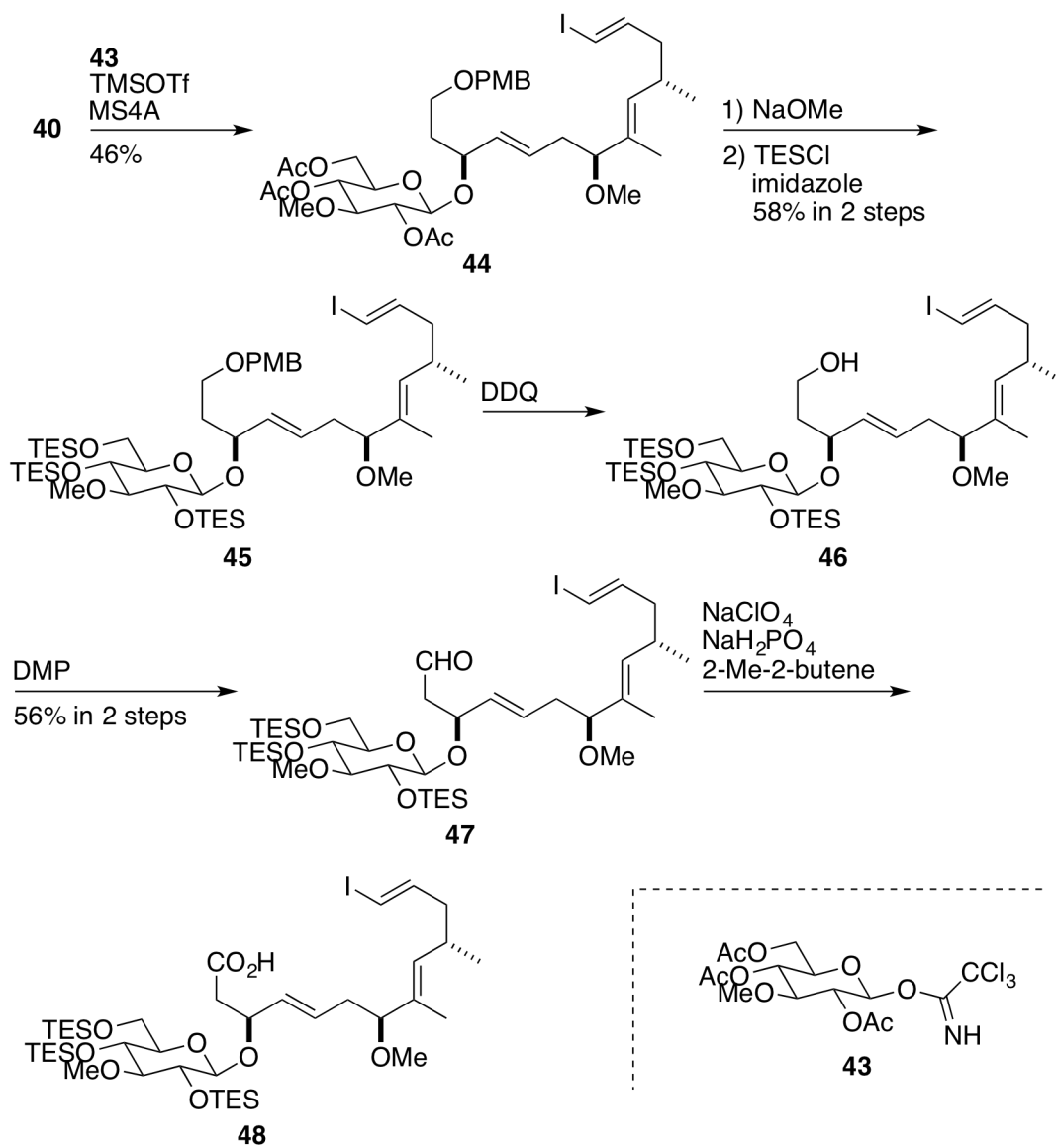


Scheme 16. グリコシル化反応

すなわち、3位がメトキシ基で2位と4位、6位の水酸基がアセチル基で保護されたグリコシルドナー**43**<sup>48</sup>を用いて、先程と同様の条件にてグリコシル化反応を行った(Scheme 17)。その結果、グリコシルドナー**41**を用いた場合と比較すると、収率が若干低下したものの、目的のβ体が単一の生成物として得られた(46%)。なお、本反応においては、グリコシルドナー**41**を用いた場合と比較して、電子求引性の置換基が増加したことによってオキソニウム中間体の安定性、反応性が低下したために収率が低下したと考えている。

得られた糖供与体**44**の全てのアセチル基はこの段階でTES基にかけかえることで最終段階での脱保護にそなえた(58% in 2 steps)。その後、ビセリングビオライドBのときと同様に、DDQによるPMB基の除去とDess-Martin酸化<sup>21</sup>(56% in 2 steps)、Pinnick酸化<sup>38</sup>を行うことでカルボン酸**48**へ誘導した。



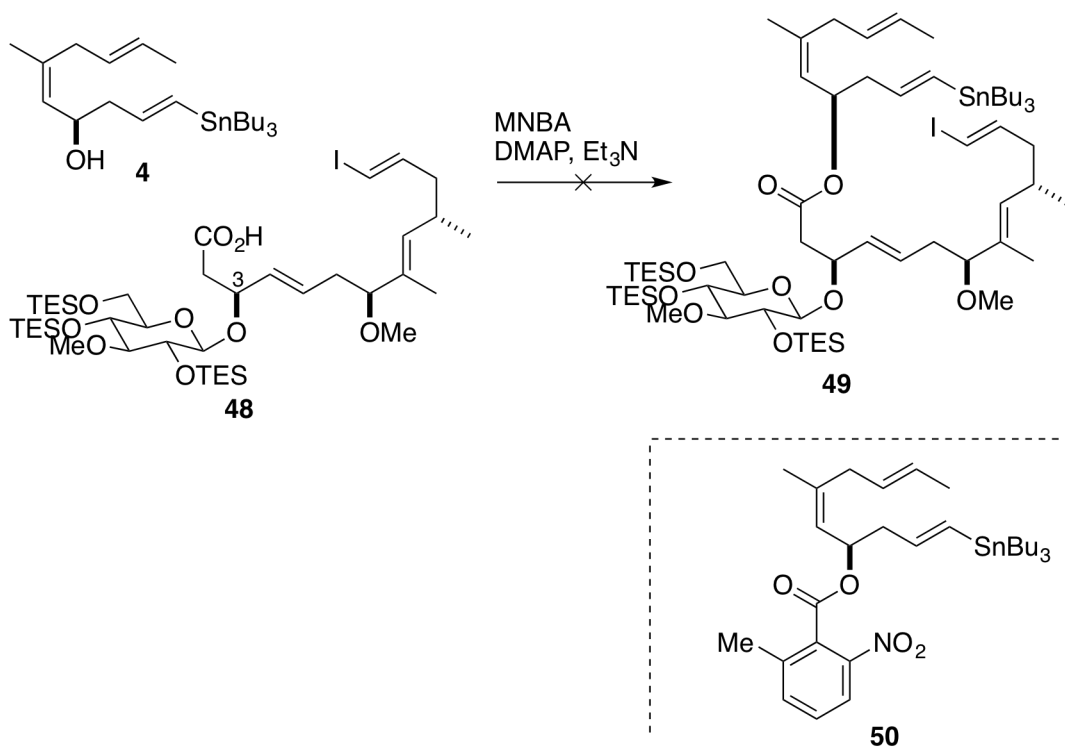


Scheme 17. カルボン酸 **48** の合成

### 第3節 スタンナンとヨウ化ビニルの連結

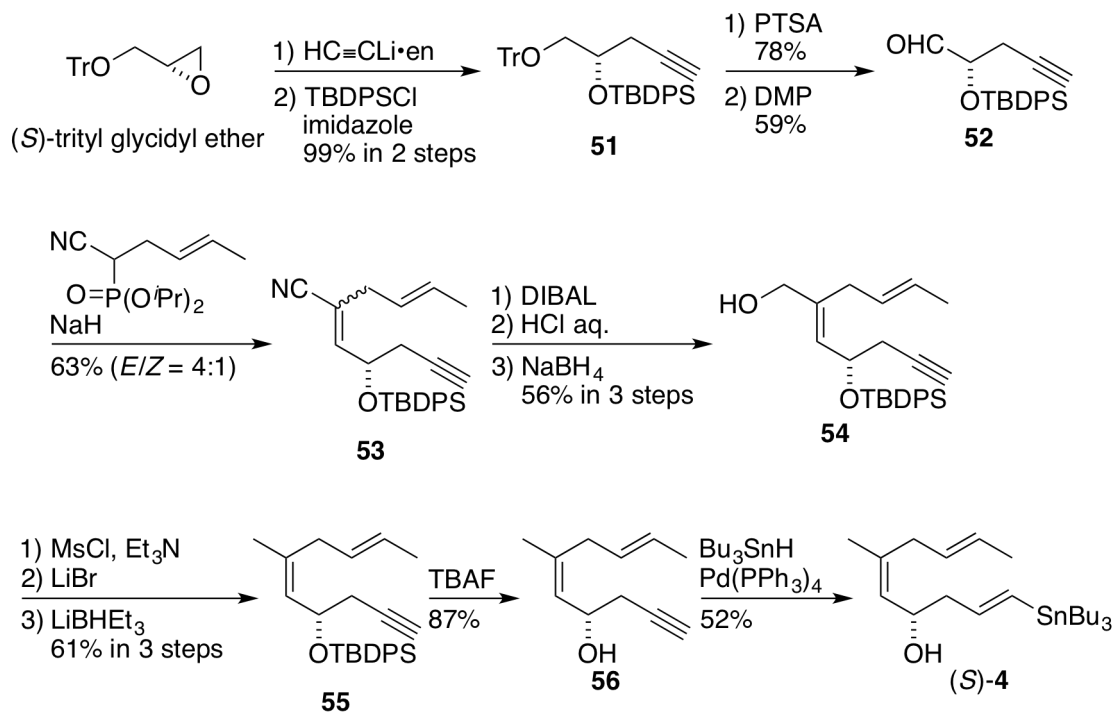
糖部分を導入したカルボン酸 **48** を合成できたので、スタンナン **4** との連結を行うこととした(Scheme 18)。まず、ビセリングビオライド B の全合成の際と同様に椎名試薬<sup>40</sup>を用いた縮合反応を試みた。しかしながら、目的のエステル **49** を得ることはできず、副生成物として、縮合剤とスタンナンが連結した化合物 **50** のみを得られた。そこで、添加剤として DMAP の代わりに DMAPO<sup>49</sup> や DMAP・HCl<sup>50</sup> などを使用した結果は変わらなかった。また、MNBA とは異なる反応機構をもつ縮合剤である EDCI を用いたところ、反応は一切進行しなかった。

第2章のビセリングビオライド B の全合成においては、3位水酸基が TBS 基によって保護された基質においては縮合反応が取率よく進行したのに対して、今回の基質で目的の反応がおきなかった。その原因として、糖部分が導入されたことにより3位の酸素原子の脱離能の上昇が挙げられる。すなわち、カルボン酸を活性化した際にシロキシ基よりも脱離能の高い糖部分が脱離し、共役鎖が伸びることによって基質が分解するというものである。したがって、カルボン酸側を活性化することによるエステル **49** の形成は困難であると考え、カルボン酸を活性化せずにエステル結合を形成できる光延反応<sup>50</sup>を用いることとした。



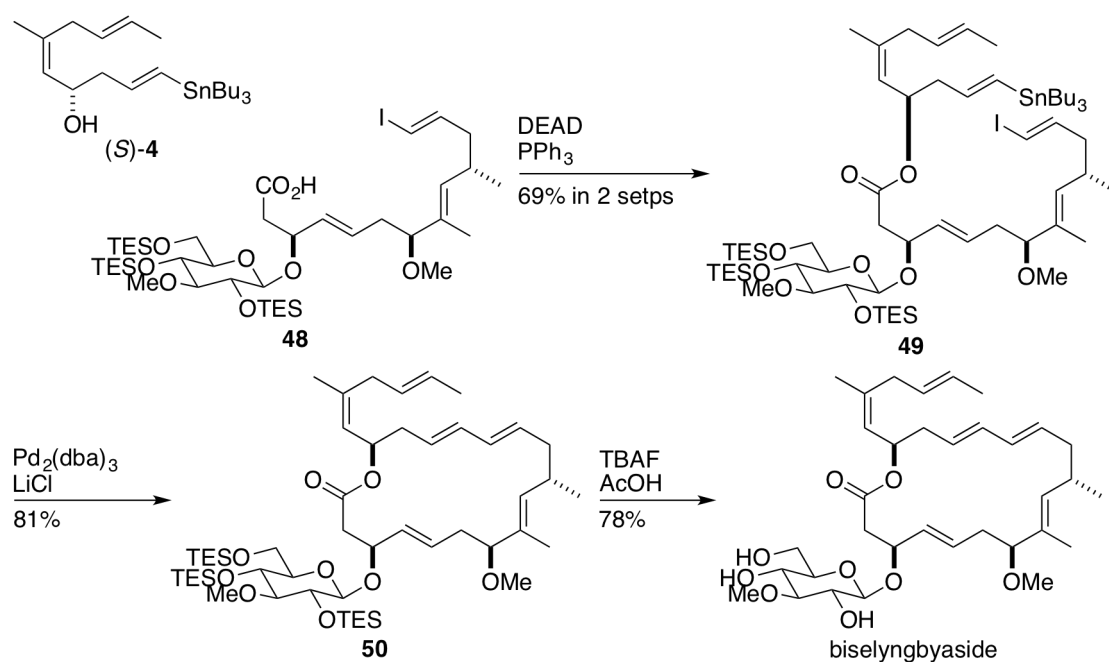
Scheme 18. スタンナン **4** とカルボン酸 **48** のエステル化による連結

光延反応においてはアルコールの立体化学が反転するため、スタンナン **4** とは逆の立体化学をもつスタンナン(*S*)-**4** を調製した(Scheme 19)。すなわち、出発原料として *S* 体のグリシドール誘導体を用い、アセチリドの付加と生じた 2 級水酸基の保護(99% in 2 steps)、トリチル基の除去(78%)と Dess-Martins 酸化<sup>21</sup>(59%)を経てアルデヒド **52** とした。その後、ニトリル基を電子求引基としてもつホスホネートを用いた Horner-Wadsworth-Emmons 反応<sup>27</sup>によって 3 置換オレフィンを構築した(63%)。得られた 3 置換オレフィンの *E* 体と *Z* 体の混合比は 4:1 であった。ニトリル基を DIBAL と水素化ホウ素ナトリウムによって還元し、アルコールとした(56% in 3 steps)。この段階でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行い、*E* 体の 3 置換オレフィンを単一の生成物として得た。最後に、水酸基の還元的な除去(61% in 3 steps)と TBDPS 基の除去(87%)、ヒドロスタニル化反応<sup>28</sup>(52%)を行うことでスタンナン(*S*)-**4** とした。



Scheme 19. スタンナン(*S*)-**4** の合成

合成したスタンナン(S)-4 とカルボン酸 **48** の光延反応は、DEAD と PPh<sub>3</sub> を用いる条件下<sup>51</sup> で円滑に進行し、目的とするエステルを与えた(69% in 2 steps) (Scheme 20)。最後に、分子内 Stille カップリング反応<sup>41</sup> によって 18 員環を構築した(81%)のちに、3 つの TES 基を酢酸存在下で TBAF を作用させることで除去し、ビスリングビアサイドの全合成を達成した(78%)。合成したビスリングビアサイドの <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、マススペクトル、比旋光度の値は天然物と良い一致を示した<sup>52</sup>。またアルデヒド **19** からの最長直線工程数は 24 段階で、総収率が 1.5%であった。



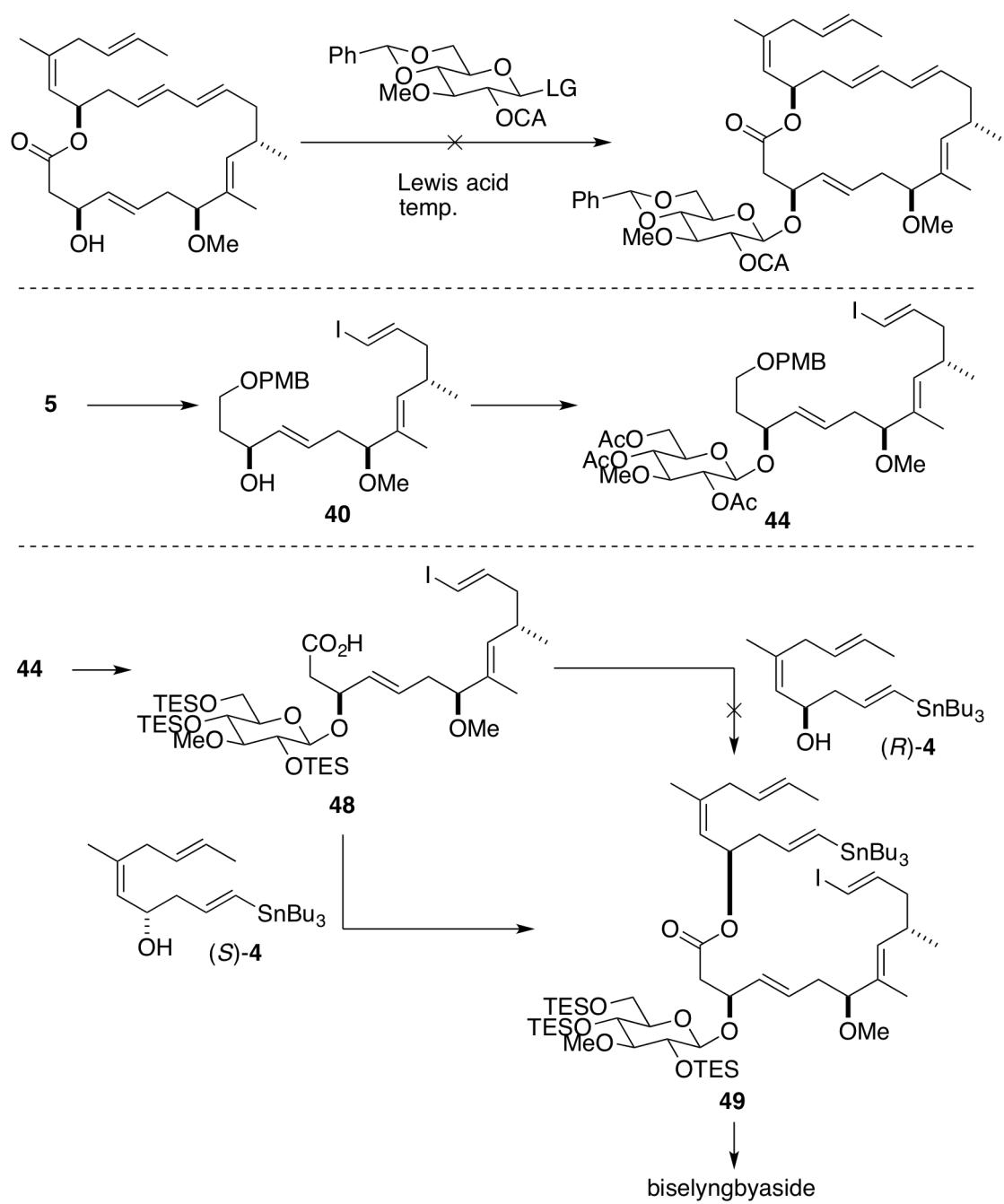
Scheme 20. ビセリングビアサイドの全合成

#### 第4節 第3章のまとめ

第3章では、ビセリングビアサイドの全合成について述べた(Scheme 21)。

まず、ビセリングビオライド B のグリコシル化による直接のビセリングビアサイドへの誘導を試みたが、18 員環骨格が不安定なことより糖部分を導入することはできなかった。

そこで、糖部分の導入を合成の中盤に行うこととした。すなわち、ビセリングビオライド B の合成中間体 **5** のシリル基を除去したアルコール **40** に対してグリコシル化反応を行った。得られた配糖体に対して、最終段階での脱保護を見越した保護基のかけかえとスタンナンとの連結を行うことでビセリングビアサイドの全合成を達成した。スタンナンとの連結の際には、アグリコンの合成の際には縮合反応を用いることができたが、本基質においては縮合反応が進行しなかった。そのため、逆の立体化学を有するスタンナン(S)-**4** を用いた光延反応によって目的のエステルを得ることができた。



Scheme 21. 第3章のまとめ

## 第4章 ビセリングビアサイド人工類縁体の合成と生物活性

### 第1節 熱帯熱マラリアと治療薬

マラリアは、マラリア原虫 *Plasmodium* がハマダラカによって媒介されることによって広がる感染症であり、熱帯から亜熱帯地域まで多くの地域での流行が報告されている。世界保健機関(WHO)の報告<sup>53</sup>によると、2016年のマラリアの罹患者数は2億人以上であり、そのうち40万人以上の死者を出している。マラリアの治療薬として、キニーネやクロロキン、アルテミシニンといったものが知られており(Figure 4)、特に漢方薬より発見されたアルテミシニンは、2015年に屠呦呦氏がノーベル生理学・医学賞を受賞するなど注目されている<sup>54</sup>。その一方で、マラリアの治療薬には副作用があることや、マラリア原虫の薬剤耐性の獲得といった問題点も存在することから、副作用の少ない新規マラリア治療薬の開発が必要とされている。

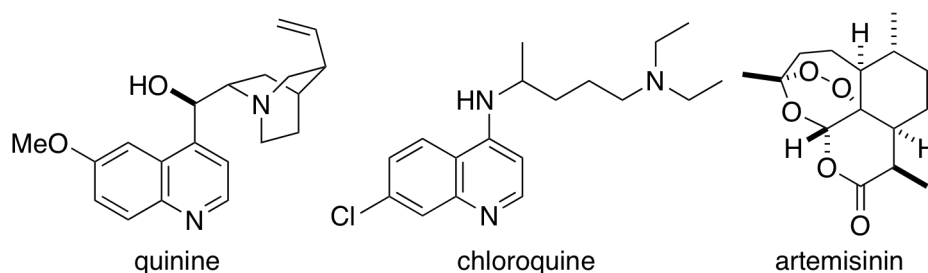


Figure 4. 既存の抗マラリア剤

筆者は、数種類あるマラリアの中でも、主にアフリカ地域での流行が報告され原虫 *Plasmodium falciparum* によって引き起こされる熱帯熱マラリアに着目した。*Plasmodium falciparum* は PfATP6 という  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプを持っており、強力な抗マラリア薬であるアルテミシニンの薬剤ターゲットとして考えられている<sup>55</sup>。新たな抗マラリア薬を開発する上で、PfATP6 は薬剤ターゲットとして有用である<sup>56</sup>。

ビセリングビアサイド類が阻害する SERCA とマラリア原虫がもつ PfATP6 は、非常に類似した構造であり、それらのアミノ酸配列の相同性は 43.5% である<sup>57</sup>。また、ビセリングビアサイド類の SERCA への結合部位にあたる M2、M3、M4 ヘリックスと P1 ドメインにおいては特に相同性が高い(Figure 5)。それに加えて、他の SERCA 阻害剤として知られるタブシガルギンとシクロピアゾン酸においては、タブシガルギンは PfATP6 を阻害しないのに対して、シクロピアゾン酸は PfATP6 を阻害し、抗マラリア活性も有していることが報告されている。これらのことから、シクロピアゾン酸と SERCA 結合部位の類似しているビセリングビアサイド類は PfATP6 を阻害し、抗マラリア活性を示す可能性があると考えた。また、このような作用機序をもつ新規抗マラリア

ア剤リードとして利用できると考え、研究に着手した。

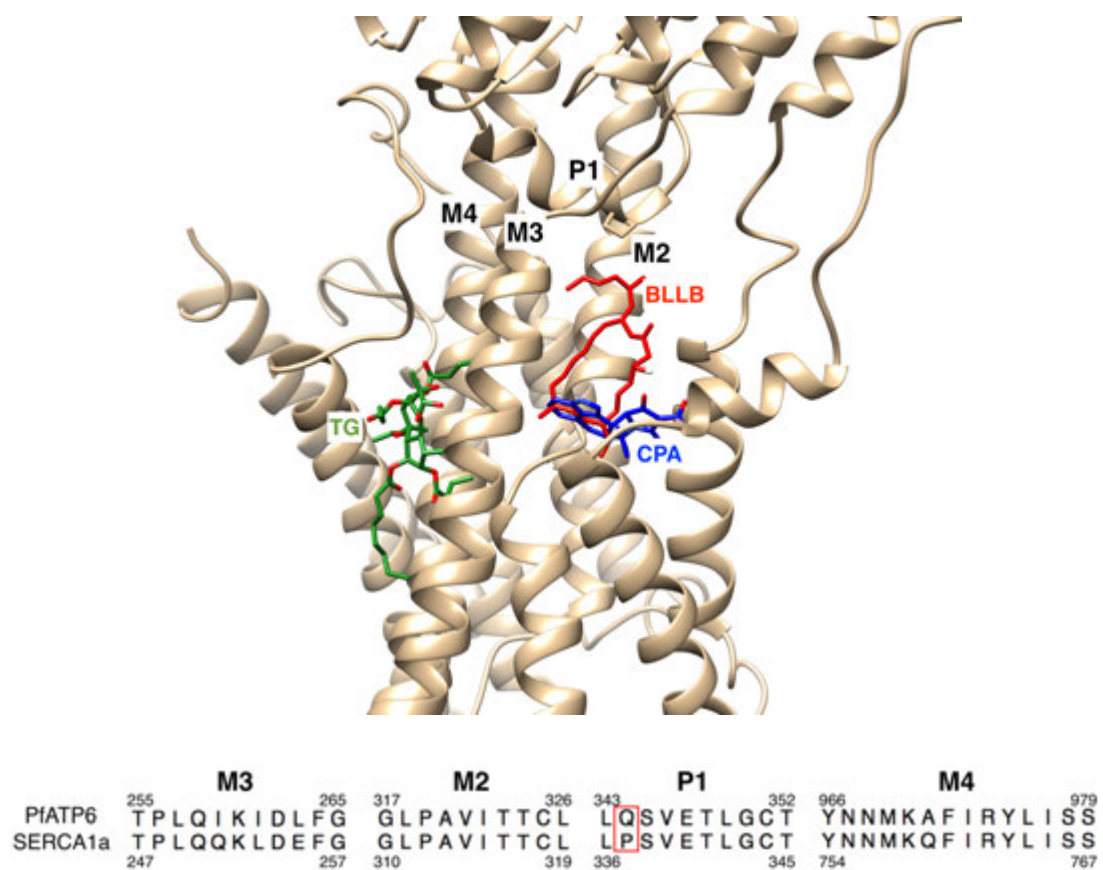


Figure 5. SERCA1a とビセリングビオライド B(BLLB)、タプシガルギン(TG) とシクロピアゾン酸(CPA)の結合部位ならびに SERCA1a と PfATP6 の配列の比較



## 第2節 ビセリングビアサイド類の抗マラリア活性と人工類縁体の設計

まず、ビセリングビアサイドとビセリングビオライド B の抗マラリア活性を北里大学 岩月正人准教授の協力のもと評価した<sup>58</sup>。その結果、ビセリングビアサイドはクロロキン耐性株 K-1(IC<sub>50</sub> 3.5 μM)とクロロキン感受性株 FCR-3(IC<sub>50</sub> 4.4 μM)のいずれのマラリア原虫に対しても、抗マラリア活性を示した。その一方で、ビセリングビオライド B の抗マラリア活性は K-1(IC<sub>50</sub> 24.0 μM)にも FCR-3(IC<sub>50</sub> 23.5 μM)に対しても弱かった。この結果は、抗マラリア活性の評価にはヒトの赤血球を用いており、細胞毒性が強い化合物については抗マラリア活性を正しく評価できないことに由来すると考えられる。実際にビセリングビオライド B はヒト子宮頸がん細胞 HeLa(IC<sub>50</sub> 0.0028 μM)とヒト線維芽細胞 MRC-5(IC<sub>50</sub> 0.23 μM)に対して、強い細胞毒性を示した。またビセリングビアサイドについても、抗マラリア活性を示した濃度においてはヒト子宮頸がん細胞 HeLa(IC<sub>50</sub> 2.5 μM)やヒト線維芽細胞 MRC-5(IC<sub>50</sub> 0.40 μM)に対して細胞毒性を示してしまうこともわかった。抗マラリア薬の開発においては、マラリア原虫に対する毒性があることに加えて、ヒトの細胞に対して毒性を示さないことも重要である。そのため、ビセリングビアサイドのマラリア原虫に対する毒性を選択的にあげるために、ビセリングビアサイド類の SERCA との結合様式をもとに新規類縁体を設計することにした。

PfATP6 の結晶構造は解明されていないため、SERCA の結晶構造を基盤としてホモロジーモデリングを行なった。SERCA の構造にはビセリングビオライド B と SERCA の共結晶<sup>10</sup>(PDB ID: 4ycn)を用い、PfATP6 のアミノ酸配列は PlasmoDB<sup>59</sup> より入手したものを用いた。これらのテンプレートとアミノ酸配列を利用し、シュレディンガー社の Prime というプログラムにて PfATP6 のホモロジーモデルを以下のようにして作成した<sup>60</sup>。まず、プログラムに PfATP6 の配列と SERCA の構造を読み込んだ。その後、二つのタンパク質のアミノ酸配列について BLAST によって配列解析を行なった。また、SERCA の配列と 2 次構造をもとにして、PfATP6 の 2 次構造を推測した。タンパク質のモデリングにおいては、アミノ酸配列が SERCA と同じ部分については、SERCA の構造をそのまま利用し、その他の部分については別途計算を行なった。アミノ酸配列の異なる部分については、SERCA との類似性が高く 2 次構造の予測可能な部分はアミノ酸の側鎖部分のみの最小化計算を行い、テンプレートに由来せず構造に揺らぎのある loop 部分については、それぞれの loop ごとにエネルギーの最小化計算を行なって最安定配座を求めた。また、すべての計算において OPLS3 という力場を用いた。得られた PfATP6 の構造を Figure 6 に示す。

ビセリングビオライド B の結合部位周辺におけるタンパク質の構造は、類似性が高

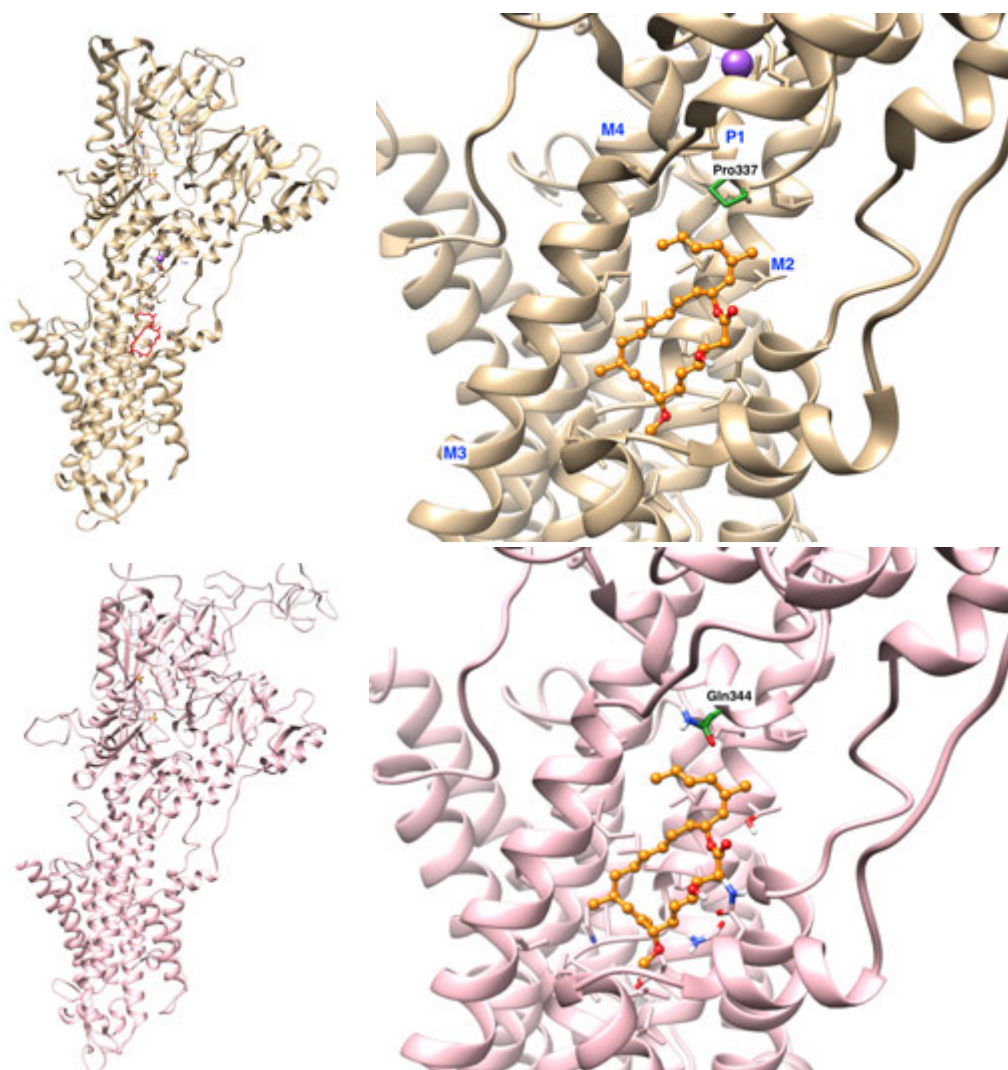


Figure 6. SERCA(上、黄土色)と PfATP6(下、ピンク色)の構造の比較

かった一方で、SERCA の疎水性な Pro337 残基が PfATP6 においては親水性アミノ酸である Gln344 に置換していることがわかった。また、これまでの知見において Pro337 はビセリングビオライド B の側鎖部分に近接していること、ビセリングビアサイド類の SERCA に対する強力な阻害能は側鎖部分と共役ジエン部分の疎水性相互作用における寄与が大きいことが明らかであった。したがって、ビセリングビオライド B の側鎖部分に親水性置換基を導入することによって側鎖部分の疎水性相互作用を減少させ SERCA に対する結合能を落とすことができ、さらに Gln344 との相互作用によって PfATP6 を選択的に阻害できると考えた。

以上の考察に基づき、筆者はビセリングビアサイド類の 3 つの人工類縁体を設計した(Figure 7)。配糖体とアグリコンの間で、SERCA 阻害活性にほとんど差がなかったことから、ビセリングビアサイド類の糖部分は SERCA の阻害にあまり寄与しないと考え

られるため、合成の容易なビスセリングビオライド B を基盤とした。また、導入する側鎖部分の構造についてはビスセリングビオライド B の合成の際に利用したアルコール **13** より誘導が容易な水酸基とアミド基を用いることとした。側鎖に導入する親水性置換基は、ビスセリングビアサイド類の C20 と C21 位が Pro337 と接近していることより、C20 と C21 位に導入することとした。さらに、アミド基を導入するアナログ **52** と **53** においては、その側鎖長をビスセリングビアサイド類のものと等しくすることとした。

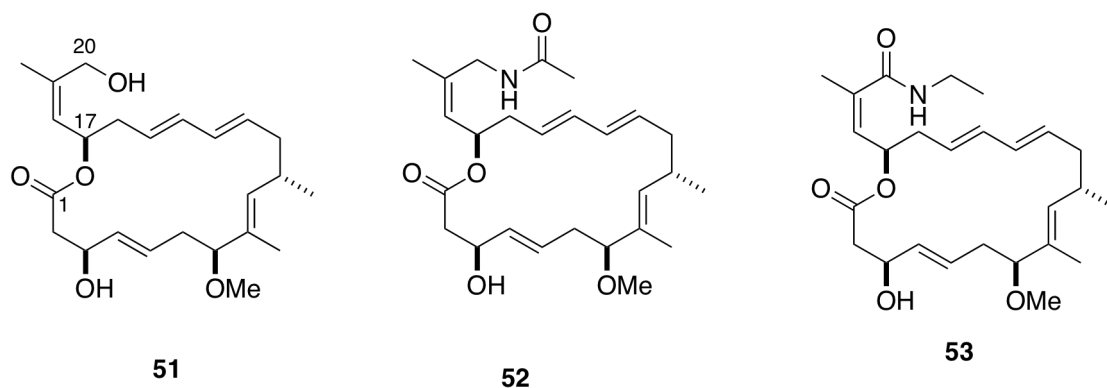


Figure 7. 側鎖に親水性置換基をもつ人工類縁体の構造

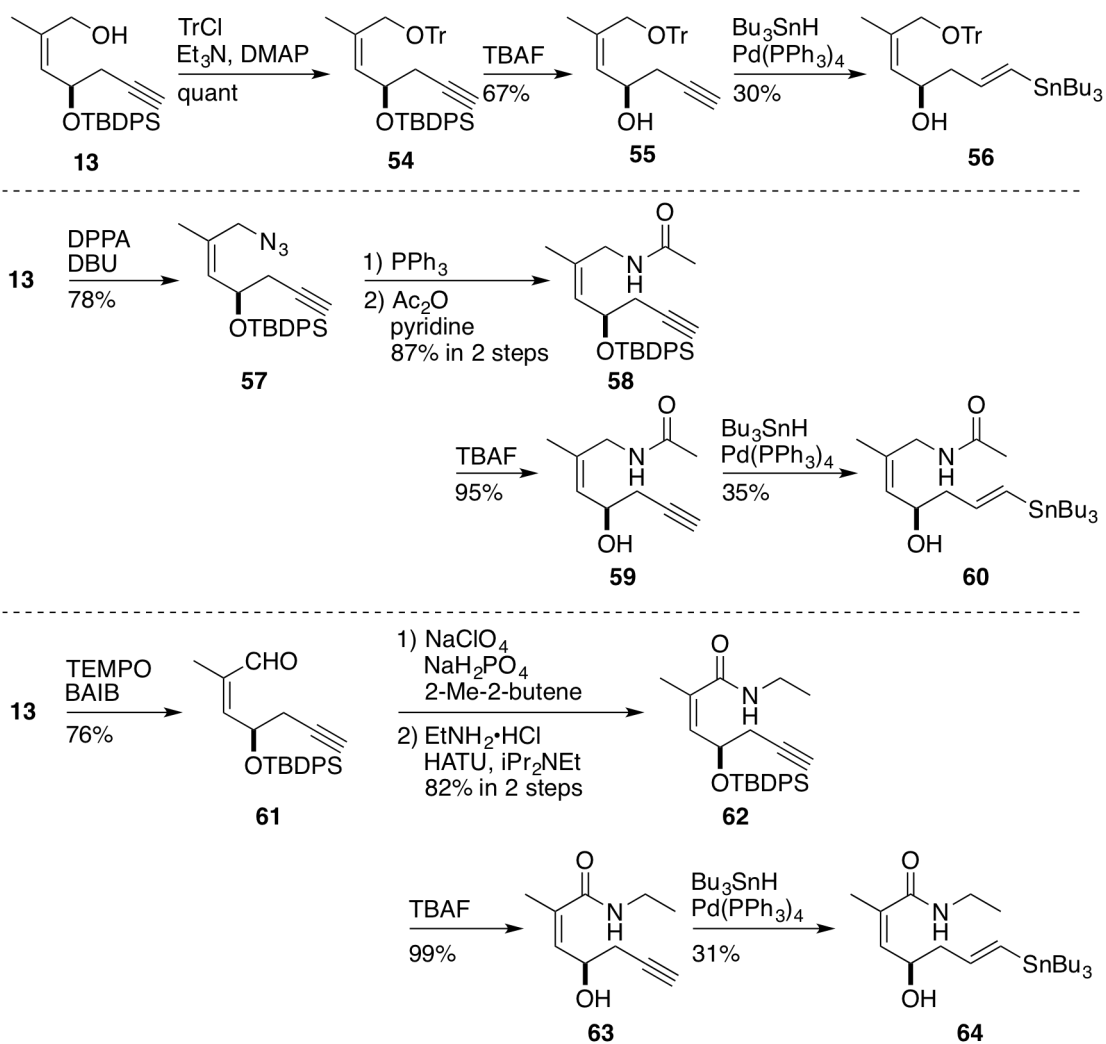
### 第3節 ビセリングビオライド人工類縁体の合成

設計した人工類縁体の合成には、これまで確立したビセリングビオライド B の合成手法を用いた。すなわち、スタンナンセグメントとヨウ化ビニルセグメントをそれぞれ合成し、それらをエステル化と分子内 Stille カップリング反応によって連結した。今回設計した分子においては、ヨウ化ビニルセグメントはビセリングビオライド B の全合成に使用したものをを用いることができた。

スタンナンセグメントの合成については、共通の中間体であるアルコール **13** を出発原料として、以下に示すように合成した(Scheme 22)。まず、アルコール **13** の第1級水酸基をトリチル基で保護した(quant)のち、TBDPS 基を TBAF によって除去しアルコール **55** とした(67%)。その後、末端アルキンに対するヒドロスタニル化反応<sup>28</sup>によってスタンナン **56** を得た(30%)。

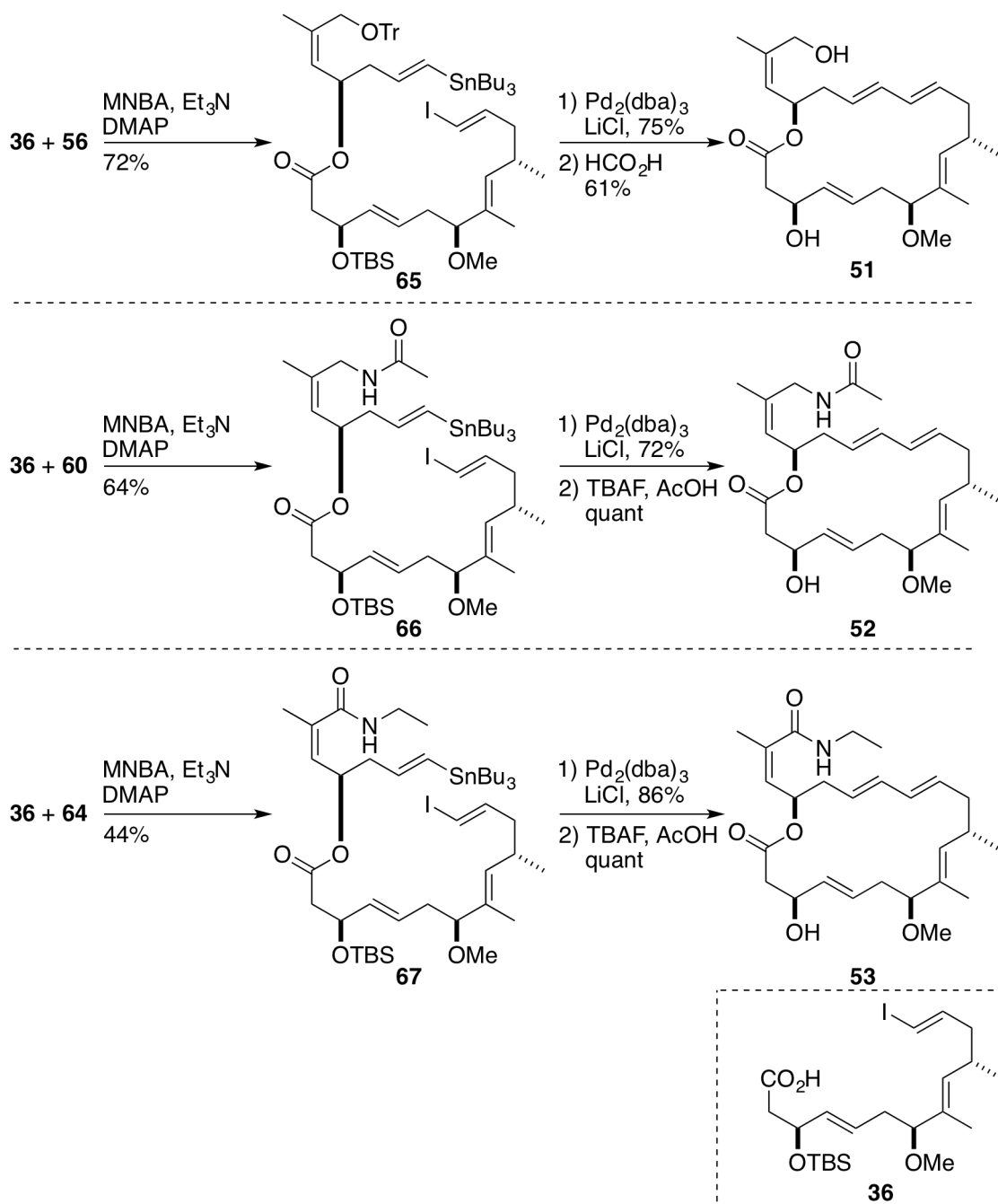
また、アルコール **13** に対して塩基性条件下、ジフェニルリン酸アジドを作用させることでアジド **57** を得た(78%)。アジド **57** をトリフェニルホスフィンで還元して得られた第1級アミンをアセチル化することで、側鎖にアミドを導入した(87% in 2 steps)。その後、得られたアミド **58** の TBDPS 基を除去した(95%)のちに、ヒドロスタニル化反応<sup>28</sup>を行うことでスタンナン **60** へと変換した(35%)。

アルコール **13** の第1級水酸基は TEMPO 酸化(78%)と Pinnick 酸化<sup>38</sup>によってカルボン酸まで酸化することができた。得られたカルボン酸をエチルアミンと縮合することでアミド **62** へと誘導した(82% in 2 steps)。この際、立体障害の影響でカルボン酸の反応性が低下しており、HATU を用いることによるのみ目的のアミド **62** を得ることができた。アミド **62** の TBDPS 基を除去した(99%)のちに、ヒドロスタニル化反応<sup>28</sup>を行なってスタンナン **64** を得た(31%)。



Scheme 22. スタンナン 56, 60, 64 の合成

得られた全てのスタンナンは、ヨウ化ビニルセグメント **36** と椎名試薬<sup>40</sup>を用いて縮合しすることでエステルへと誘導することができた(Scheme 23)。また、分子内 Stille カップリング反応も収率よく環化体を与えた。側鎖に水酸基をもつ類縁体の合成の際には、最後の脱保護においてギ酸を用いることでトリチル基と TBS 基を同時に除去することができ、類縁体 **51** を得ることができた。また、側鎖にアミド基をもつ類縁体についてはビセリングビオライド B の全合成の時と同様に、酢酸存在下 TBAF を作用させることで目的の類縁体 **52**、**53** を合成できた。



Scheme 23. 人工類縁体の合成

#### 第4節 人工類縁体の生物活性

最後に、合成した人工類縁体の生物活性試験を行なった(Table 5)<sup>61</sup>。

側鎖に親水性置換基を導入した人工類縁体のヒト子宮頸がん細胞 HeLa やヒト線維芽細胞 MRC-5 に対する細胞毒性は、当初の狙い通りに弱くなった。このことは、ビセリングビアサイド類の側鎖部分の疎水性相互作用がSERCA阻害に重要であることを裏付ける結果となった。その一方で、人工類縁体の抗マラリア活性<sup>58</sup>は、天然物よりも弱くなる結果となった。これは、人工類縁体の設計時の狙いとは反する結果となった。今回の分子設計において、側鎖に水酸基を導入した人工類縁体 **51** の生物活性がほとんど消失してしまったことから、ビセリングビアサイド類の生物活性には側鎖部分がある程度の長さを持っていることが重要であるとわかった。また、アミドを導入した類縁体 **52** と **53** については、親水性な窒素原子と疎水性な 18 員環部分の反発が生じてしまったことによる、立体配座の歪みによって生物活性が低下してしまったと考えている。

以上の結果は、ビセリングビアサイド類の側鎖部分は生物活性の発現に重要であることを示唆するものであった。また、抗マラリア活性の上昇という面においては、側鎖部分だけでなく、糖部分やマクロラクトン環全体の分子構造を考慮する必要があると考えられる。

Table 5. 人工類縁体の生物活性

compounds	Growth-inhibitory activities IC <sub>50</sub> (μM)			
	HeLa	MRC-5	K-1	FCR-3
<b>51</b>	> 30	19	> 30	23
<b>52</b>	4.9	3.0	18	14
<b>53</b>	9.2	1.3	7.3	7.3
ビセリングビアサイド	2.5	0.40	3.5	4.4
ビセリングビオライド B	0.0028	0.23	24.0	23.5

HeLa:ヒト子宮頸がん細胞、MRC-5:ヒト線維芽細胞、K-1:クロロキン耐性マラリア原虫、FCR-3:クロロキン感受性マラリア原虫



## 第5節 第4章のまとめ

第4章では、ビセリングビアサイド類の人工類縁体を設計し合成、さらに抗マラリア活性の評価を行なった。

まず、ビセリングビアサイドが抗マラリア活性を有しており、ビセリングビアサイド類が PfATP6 を標的とする抗マラリア薬のリードとして期待できることを示すことができた。

また、ビセリングビアサイド類の  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ阻害活性に着目して、マラリア原虫のもつ PfATP6 を選択的に阻害することによる抗マラリア活性の上昇とヒト由来細胞への毒性の低減を狙い、側鎖部分を改変した人工類縁体を設計した。それらの人工類縁体を実際に合成し、生物活性試験を行なったところ、ヒト細胞に対する毒性の低減を達成することができた反面、抗マラリア活性の上昇を達成することはできなかった。本研究によって、ビセリングビアサイド類の側鎖部分の構造が生物活性に重要であることを明らかにできた。さらなる側鎖類縁体の設計と合成に加えて、糖部分を含めた他の部分も変換することによって、抗マラリア活性の向上を期待したい。

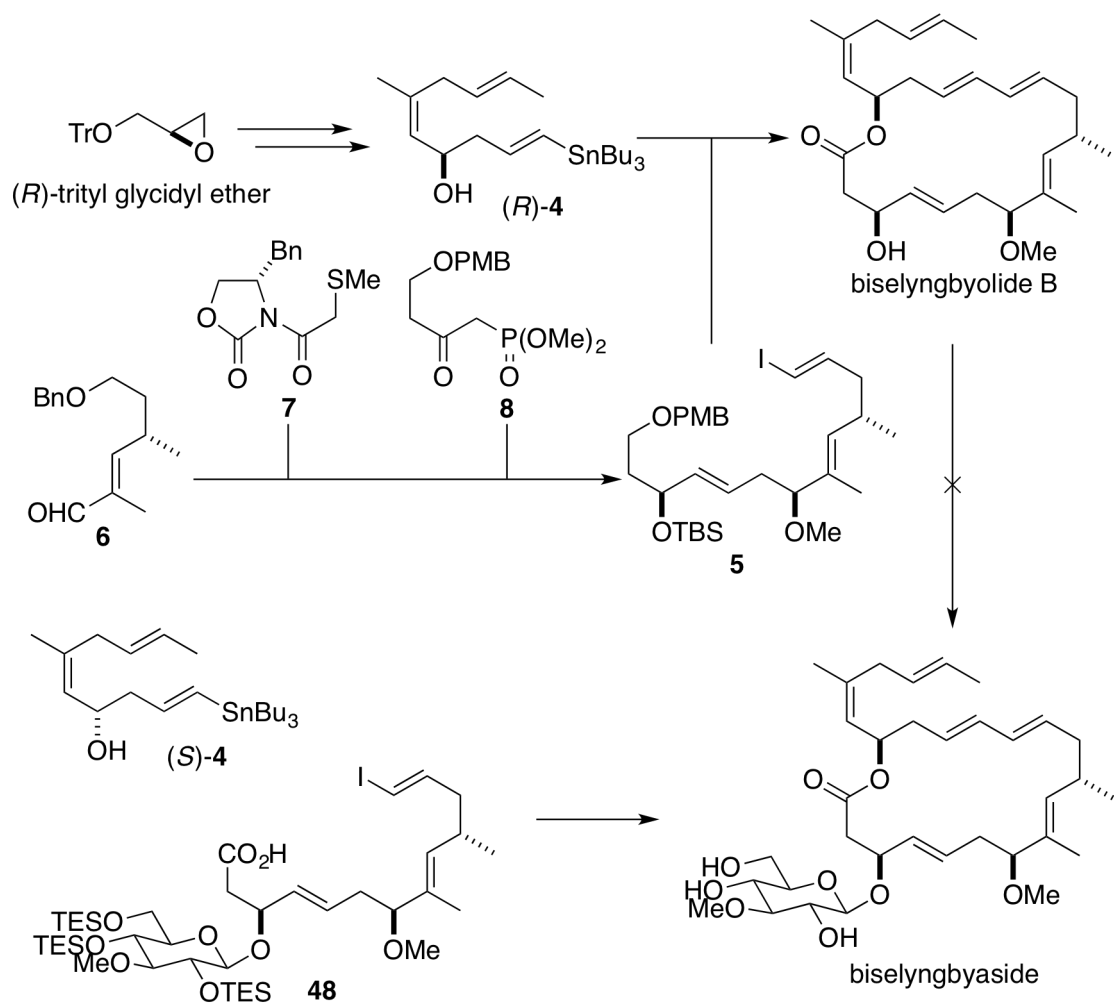
## 第5章 総括

本研究では、海洋産シアノバクテリア由来マクロリド配糖体ビセリングビアサイドとその類縁体についての全合成とそれらの人工類縁体を用いた生物活性評価を行なった。

はじめに、糖を持たないビセリングビオライド B の全合成を行なった。まず、市販のグリシドール誘導体よりスタンナン(R)-4 を合成した。次に、アルデヒド 6 にオキサゾリジノン 7 とホスホネート 8 を順次連結することによってヨウ化ビニル 5 を合成した。合成したスタンナン(R)-4 とヨウ化ビニル 5 を椎名試薬によるエステル化と分子内 Stille カップリング反応によって連結することでビセリングビオライド B へと誘導することができた。

ビセリングビアサイドの合成にあたって、ビセリングビオライド B に対する直接のグリコシル化反応を試みた。しかしながらグリコシル化反応によって目的の生成物を得ることはできなかった。そこで、糖部分を合成の中盤で導入することとした。スタンナン 4 と糖を導入したヨウ化ビニル 48 の連結においては、ビセリングビオライド B の全合成のときと同様にして縮合反応を試みたが、目的のエステルを得ることはできなかった。そこで両セグメントを光延反応によって連結した。最後に分子内 Stille カップリング反応によってビセリングビアサイドの全合成を達成した。

最後に、ビセリングビアサイドと SERCA の共結晶 X 線構造に基づいて、ビセリングビアサイドの人工類縁体を設計した。その後、ビセリングビアサイド類の全合成の知見を利用して、人工類縁体を実際に合成し生物活性評価を行なった。当初の狙いとは異なり、ビセリングビアサイド類の抗マラリア活性を向上させることはできなかった。その一方でビセリングビアサイド類の疎水性側鎖が生物活性に重要であることを示すことができた。今後は、より多くの人工類縁体の設計とそれらの生物活性評価を繰り返すことによる、新規抗マラリア剤の創製に期待したい。また、抗マラリア活性にとどまらず、破骨細胞の分化阻害活性をはじめとした様々な生物活性評価もおこない、ビセリングビアサイド類の他分野での活躍へとつなげていきたい。



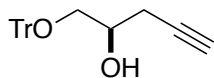
Scheme 24. 総括

## 第6章 実験の部

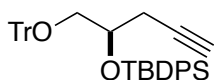
### General

Chemicals and solvents were the best grade available and were used as received from commercial sources. Optical rotations were measured with a JASCO DIP-1000 polarimeter.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-AL400 (400 MHz), a JEOL JNM-A400 (400 MHz) or a JEOL JNM-ECX400 (400 MHz) instrument. Chemical shifts are reported  $\delta$  values in parts per million relative to the residual solvent signal ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta = 7.26$  ppm;  $\text{C}_6\text{HD}_5$ : 7.16 ppm) and coupling constants are in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet and br = broad.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-AL400 (100 MHz), a JEOL-A400 (100 MHz) or a JEOL JNM-ECX400 (100 MHz) instrument using  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{C}_6\text{D}_6$  as a solvent. Chemical shifts are reported in parts per million from the solvent signal ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 77.16$  ppm;  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 128.06 ppm). IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4200 instrument and are reported in wavenumbers ( $\text{cm}^{-1}$ ). ESI mass spectra were recorded on a LCT premier EX spectrometer (Waters). Both TLC analysis and preparative TLC were conducted on E. Merck precoated silica gel 60 F<sub>254</sub>. Fuji Silysia silica gel BW-820 MH, FL-60D and Wako gel 60N were used for column chromatography unless otherwise noted. Organic solvents for moisture-sensitive reactions were distilled from the following drying agents: THF (Na-benzophenone ketyl), diethyl ether (Na-benzophenone ketyl), benzene (Na), toluene (Na),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ), DMSO (calcium hydride). Anhydrous DMF and dioxane were used as obtained from commercial supplies. All moisture-sensitive reactions were performed under an atmosphere of nitrogen, and the starting materials were azeotropically dried with benzene before use.

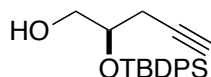
## Synthetic Methods



**(R)-1-(trityloxy)pent-4-yn-2-ol:** To a stirred suspension of lithium acetylide ethylenediamine complex (2.78 g, 30.2 mmol) in DMSO (7.6 mL) was added a solution of (*R*)-(+)-trityl glycidyl ether (3.79 g, 12.0 mmol) in THF (9.0 mL) at room temperature. After stirring for 1 h, the mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl at 0 °C, and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined extracts were washed with brine (70 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. Crude alcohol (4.60 g) was used for the next reaction without further purification.

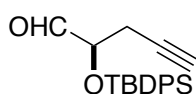


**(R)-tert-butyl diphenyl((1-(trityloxy)pent-4-yn-2-yl)oxy)silane (9):** To a stirred solution of crude alcohol (4.60 g) in DMF (15 mL) were added imidazole (3.68 g, 54.0 mmol) and TBDPSCI (6.0 mL, 23.3 mmol) at room temperature. After stirring for 40 min, the mixture was diluted with cooled H<sub>2</sub>O (30 mL), and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined extracts were washed with brine (70 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel (150 g, hexane-EtOAc 25:1) to give silyl ether **9** (4.54 g, 99% in 2 steps) as a yellow oil:  $[\alpha]_D^{23.0} +2.7$  (*c* 1.26, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3308, 3069, 2931, 2858, 1590, 1490, 1448, 1428, 1362, 1218, 1112, 998, 936, 822, 760, 700, 633; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.48-7.22 (m, 21H), 4.01 (dtd, *J* = 6.4, 5.1, 4.9 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 16.7, 6.4, 2.6 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 16.7, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J* = 2.8, 2.6 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.1, 136.1, 135.9, 133.9, 129.8, 129.7, 128.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.0, 86.7, 81.1, 71.1, 70.1, 66.1, 27.1, 24.4, 19.4; HRMS (ESI) *m/z* 581.2889, calcd for C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 581.2876.

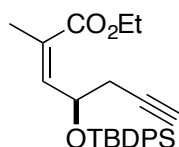


**(R)-2-((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)pent-4-yn-1-ol (S1):** To a stirred solution of silyl ether **9** (5.59 g, 9.67 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) and MeOH (6 mL) was added TsOH·H<sub>2</sub>O (183 mg, 0.963 mmol) at room temperature. After stirring for 2.5 h, the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The residual oil was

purified by column chromatography on silica gel (140 g, hexane-EtOAc 30:1 to 10:1) to give alcohol **S1** (2.78 g, 85%) as a colorless oil:  $[\alpha]_{\text{D}}^{30.0} -25.7$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3429, 3307, 3072, 2932, 2858, 1473, 1428, 1363, 1240, 1104, 1045, 977, 937, 822, 739, 612;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-7.65 (m, 4H), 7.49-7.26 (m, 6H), 3.94 (ddt,  $J = 8.4, 4.6, 4.5$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 2.45 (ddd,  $J = 16.7, 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 2.29 (ddd,  $J = 16.7, 4.5, 2.6$  Hz, 1H), 1.93 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.09 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.9, 135.7, 133.5, 133.4, 130.0, 127.9, 127.8, 80.5, 72.0, 70.5, 65.3, 27.0, 23.5, 19.4; HRMS (ESI)  $m/z$  339.1764, calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  339.1780.

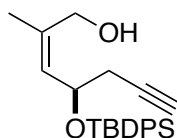


**(R)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-ynal (10)**: To a stirred solution of alcohol **S1** (2.78 g, 8.23 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) was added Dess-Martin periodinane (3.86 g, 9.14 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 25 min, diluted with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (30 mL), and extracted with EtOAc ( $3 \times 50$  mL). The combined extracts were washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) and brine (50 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and concentrated. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel (75 g, hexane-EtOAc 20:1) to give aldehyde **10** (2.67 g, 96%) as a colorless oil:  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.0} -5.1$  ( $c$  1.48,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3302, 3073, 3049, 2956, 2931, 2859, 1738, 1470, 1427, 1112, 822, 740, 701, 612;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.64 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 4.11 (ddd,  $J = 6.3, 5.9, 1.0$  Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 17.1, 6.3, 2.9$  Hz, 1H), 2.48 (ddd,  $J = 17.1, 5.9, 2.9$  Hz, 1H), 1.99 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 1.13 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.1, 135.9, 135.9, 132.8, 132.7, 130.3, 130.0, 128.1, 128.0, 78.9, 75.8, 71.2, 27.0, 23.2, 19.5; HRMS (ESI)  $m/z$  337.1613, calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.1624.

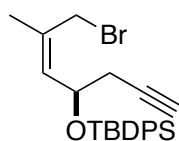


**ethyl (R,Z)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylhept-2-en-6-ynoate (12)**: To a stirred solution of Ando's reagent **11** (2.43 g, 6.71 mmol) in THF (4 mL) was added NaH (60% in oil, 300 mg, 7.50 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, a solution of aldehyde **10** (2.05 g, 6.09 mmol) in THF (6 mL) was added to the reaction mixture at -78 °C. The mixture was warmed to 0 °C and stirred for 2.5 h. The mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) and

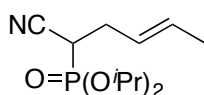
extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined extracts were washed with H<sub>2</sub>O (10 mL) and brine (10 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel (70 g, hexane-EtOAc 20:1) to give conjugated ester **12** (2.38 g, 93%) as a colorless oil:  $[\alpha]_D^{27.0}$  -4.9 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3308, 3072, 2961, 2932, 2858, 1713, 1427, 1206, 1112, 1075, 739, 701, 611; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69-7.61 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 6H), 5.97 (dq, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.20(dt, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (dd, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 2H), 1.95 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 144.2, 136.0, 134.1, 133.9, 129.8, 129.7, 127.6, 127.6, 127.1, 81.1, 70.0, 68.8, 60.4, 27.7, 27.1, 20.3, 19.5, 14.1; HRMS (ESI) *m/z* 421.2191, calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 421.2199.



**(*R,Z*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylhept-2-en-6-yn-1-ol (**13**):** To a stirred solution of conjugated ester **12** (2.38 g, 5.66 mmol) in THF (10 mL) was added lithium aluminium hydride (1.0 M solution in THF, 13.5 mL, 13.5 mmol) at -25 °C. After stirring for 15 min at -25 °C, the mixture was diluted with saturated aqueous Na/K tartrate (20 mL) and stirred for additional 4 h at room temperature. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel (75 g, hexane-EtOAc 20:1) to give allylic alcohol **13** (1.91 g, 89%) as a colorless oil:  $[\alpha]_D^{27.0}$  +22.8 (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3417, 3307, 3071, 3050, 2932, 2858, 1473, 1427, 1112, 1072, 1005, 937, 823, 740, 702, 614; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69-7.64 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 5.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 8.9, 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.52 (ddd, *J* = 16.6, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 16.6, 8.3, 2.9 Hz, 1H), 1.94 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.8, 136.1, 136.0, 134.0, 133.8, 130.0, 129.9, 129.6, 127.8, 127.6, 81.7, 70.1, 68.3, 61.5, 28.5, 27.0, 21.1, 19.4; HRMS (ESI) *m/z* 379.2104, calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 379.2093.



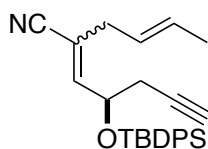
**(R,Z)-((7-bromo-6-methylhept-5-en-1-yn-4-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (14):** To a stirred solution of allylic alcohol **13** (385 mg, 1.02 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.8 mL) were added triphenyl phosphine (401 mg, 1.53 mmol) and carbon tetrabromide (507 mg, 1.53 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min, and concentrated. The residual mixture was purified by column chromatography on silica gel (15 g, hexane-EtOAc 20:1) to give allylic bromide **14** (449 mg, quant.) as a colorless oil:  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.0}$  -37.9 (*c* 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 3071, 2932, 2858, 1473, 1427, 1207, 1112, 1072, 740, 701, 668, 644, 613;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.63 (m, 4H), 7.44-7.34 (m, 6H), 5.42 (dq,  $J = 9.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.53 (ddd,  $J = 9.3, 6.3, 4.9$  Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 2.43 (ddd,  $J = 16.0, 4.9, 2.4$  Hz, 1H), 2.39 (ddd,  $J = 16.0, 6.3, 2.4$  Hz, 1H), 1.95 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.71 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.05 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.1, 136.0, 133.8, 133.7, 133.0, 132.2, 130.0, 129.8, 127.8, 127.7, 80.8, 70.5, 68.3, 31.5, 28.1, 27.0, 22.0, 19.4; HRMS (ESI)  $m/z$  441.1223, calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrOSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  441.1249.



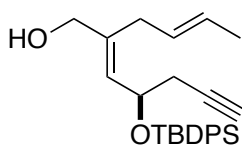
**diisopropyl (E)-(1-cyanopent-3-en-1-yl)phosphonate (S2):** The mixture of bromo acetonitrile (0.9 mL, 13.5 mmol) and triisopropyl phosphite (30 mL, 13.1 mL) was heated at 60 °C for 3.5 h to give diisopropyl cyanomethylphosphonate as a colorless oil and this compound was used without purification. To a solution of diisopropyl cyanomethylphosphonate in DME (10 mL) was added NaH (60% in oil, 565 mg, 14.1 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature. After stirring for 1 h, crotyl bromide (1.7 mL, 16.9 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 12 h, then diluted with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 2:1 to 1:1) to give phosphonate **S2** (1.96 g, 7.56 mmol, 58%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.68 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.80 (sep,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 2H), 1.70 (brd,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.38 (d,  $J = 7.4$  Hz, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.0, 128.8, 125.3, 73.0 (d,  $J = 7.1$  Hz), 72.8 (d,  $J = 6.6$  Hz), 31.6 (d,  $J = 142.2$  Hz), 30.5 (d,  $J = 4.4$  Hz), 24.1, 24.0 (d,  $J = 4.4$  Hz), 18.0; IR (neat) 2982,



2938, 2242, 1456, 1387, 1376, 1260, 1178, 1142, 1105, 991, 772  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 260.1416; found 260.1391.

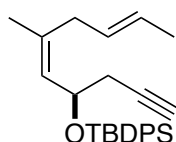


**(R)-2-((E)-but-2-en-1-yl)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hept-2-en-6-ynenitrile (16)**: To a solution of phosphonate **S2** (590.2 mg, 2.28 mmol) in THF (12 mL) was added NaH (60% in oil, 91.9 mg, 2.30 mmol) at 0 °C and warmed to room temperature. After stirring for 10 min at room temperature, the mixture was cooled to -78 °C and added the solution of aldehyde **10** (663.9 mg, 1.97 mmol) in THF (2 x 3 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL), and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 30:1) to give nitrile **16** (711 mg, 1.72 mmol, 87%, *E/Z* = ca. 4:1) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.62 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 6H), 6.06 (brd,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.73 (dt,  $J$  = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 2.66 (brd,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.00 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 1.66 (brd,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.9, 135.9, 133.4, 133.1, 130.2, 130.1, 130.0, 127.9, 127.9, 124.8, 116.5, 114.5, 79.4, 71.2, 70.7, 37.1, 27.9, 27.0, 19.4, 18.0; IR (neat) 3296, 3070, 3048, 3027, 2999, 2961, 2932, 2893, 2858, 2219, 1471, 1427, 1112, 1105, 1076, 822, 740, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NOSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 414.2253; found 414.2228;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.3}$  -12.4 (*c* 1.09,  $\text{CHCl}_3$ ).



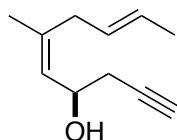
**(R,E)-2-((E)-but-2-en-1-yl)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hept-2-en-6-yn-1-ol (17)**: To a solution of nitrile **16** (181.0 mg, 0.44 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  cooled at -78 °C was added DIBAL (1.0 M solution in hexane, 1 mL, 1 mmol). After stirring for 10 min, the mixture was diluted with MeOH (10 mL) and warmed to room temperature. The precipitate was filtered by Celite pad and the filtrate was concentrated to give imine as a colorless oil. The solution of the imine in THF (3 mL) cooled at 0 °C was added HClaq (1.0 M, 1 mL, 1 mmol). After stirring for 10 min, the mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL).

Combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give aldehyde. To the solution of the aldehyde in MeOH (2 mL) cooled at 0 °C was added NaBH<sub>4</sub> (39.5 mg, 1.04 mmol). The reaction mixture was stirred for 35 min, diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) then extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 10:1 to 8:1) to give alcohol **17** (72.9 mg, 0.17 mmol, 37% in 3 steps) and its 18Z-isomer (46.4 mg, 0.11 mmol, 25%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73-7.66 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 6H), 5.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.65 (dt, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.79 (brd, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.72 (brd, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.50 (dd, *J* = 1.2, 6.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8, 136.2, 136.1, 134.5, 133.9, 129.9, 129.7, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 126.7, 81.3, 70.1, 68.2, 66.2, 31.7, 28.6, 27.0, 19.4, 17.8; IR (neat) 3307, 3071, 3047, 3015, 2960, 2932, 2892, 2857, 1473, 1427, 1111, 1069, 999, 970, 937, 822, 719, 701 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 419.2406; found 419.2423; [α]<sub>D</sub><sup>26.3</sup> -24.4 (*c* 1.08, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (18Z-isomer, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.63 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 6H), 5.40 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.40 (brd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.94 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.64 (brd, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H).

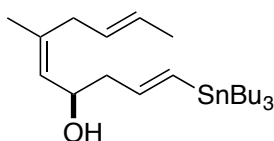


**tert-butyl(((R,5Z,8E)-6-methyldeca-5,8-dien-1-yn-4-yl)oxy)diphenylsilane (15):** To a solution of alcohol **17** (164.4 mg, 0.39 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) cooled at 0 °C was added Et<sub>3</sub>N (0.25 mL, 1.80 mmol) and MsCl (0.1 mL, 1.29 mmol). After stirring for 2 h, the mixture was diluted with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give mesylate. The mesylate was dissolved to THF (2 mL) and added LiBr (111 mg, 1.28 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 1.5 h, diluted with water (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to give bromide. To a solution of the bromide in THF (3 mL) cooled at 0 °C was added lithium triethylborohydride solution (1.0 M in THF, 3 mL, 3.0 mmol).

The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 40 min then diluted with saturated aqueous Na/K tartrate (10 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 50:1) to give diene **15** (96.9 mg, 0.24 mmol, 62% in 2 steps) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.65 (m, 4H), 7.42-7.32 (m, 6H), 5.26 (brd, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.54-1.50 (m, 6H), 1.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.1, 136.1, 134.2, 134.2, 129.7, 129.6, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 126.2, 124.7, 81.7, 69.8, 68.5, 35.6, 28.7, 27.1, 23.2, 19.4, 17.9; IR (neat) 3310, 3071, 3048, 3015, 2959, 2931, 2857, 2340, 1473, 1428, 1112, 1070, 1028, 1006, 998, 967, 934, 822, 737 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 403.2457; found 403.2448; [α]<sub>D</sub><sup>24.3</sup> -1.8 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

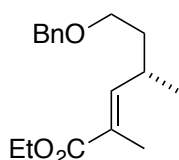


**(R,5Z,8E)-6-methyldeca-5,8-dien-1-yn-4-ol (18)**: To a solution of diene **15** (118.9 mg, 0.30 mmol) in THF (2 mL) cooled at 0 °C was added TBAF solution (1.0 M in THF, 0.6 mL, 0.6 mL). After stirring for 1 h at room temperature, the mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 10:1 to 5:1) to give alcohol **18** (41.6 mg, 0.25 mmol, 83%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.48 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.30 (brd, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.89 (brs, 1H, OH), 1.72 (brs, 3H), 1.65 (dd, *J* = 1.2, 6.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.6, 128.2, 126.6, 126.6, 81.0, 70.7, 66.6, 35.8, 27.9, 23.6, 18.0; IR (neat) 3305, 3018, 2968, 2915, 2855, 1975, 1436, 1377, 1269, 1029, 968 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 165.1279; found 165.1288; [α]<sub>D</sub><sup>26.0</sup> +7.7 (*c* 1.18, CHCl<sub>3</sub>).

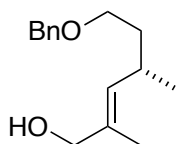


**(R,1E,5Z,8E)-6-methyl-1-(tributylstannyl)deca-1,5,8-trien-4-ol (4)**: To a degassed solution

of alcohol **18** (7.3 mg, 44.4  $\mu\text{mol}$ ) in benzene (0.4 mL) were added  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2.4 mg, 2.1  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.03 mL, 111  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 15 min, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  [200 x 100 x 0.5, hexane/ EtOAc = 5:1] to give stannane **4** (7.4 mg, 16.3  $\mu\text{mol}$ , 37%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H), 5.93 (dt,  $J = 19.0, 6.9$  Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.23 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 1.70 (brs, 3H), 1.65 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 6H), 0.41-0.85 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.8, 137.9, 132.8, 128.6, 128.0, 128.5, 63.3, 46.6, 35.8, 29.3, 27.4, 23.6, 18.0, 13.9, 9.6; IR (neat) 3342, 3019, 2957, 2725, 2871, 2853, 1464, 1456, 1436, 1419, 1376, 988, 964  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{OSn}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 457.2492; found 457.2522;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.9} +4.7$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ )

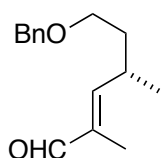


**ethyl (S,E)-6-(benzyloxy)-2,4-dimethylhex-2-enoate (21)**: To a solution of aldehyde **19** (671 mg, 3.49 mmol) in benzene (16 mL) was added ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propionate (1.64 g, 4.53 mmol). The solution was refluxed overnight, then poured into a mixture of hexane. The white suspension was filtered through Celite. The cake was washed with hexane, then the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 15:1) to give ester **21** (951 mg 3.45 mmol, 99%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.25 (m, 5H), 6.52 (brd,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 1.84 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 147.2, 138.6, 128.5, 127.8, 127.7, 127.1, 73.2, 68.4, 60.6, 36.8, 30.2, 20.2, 14.4, 12.6; IR (neat) 3032, 2959, 2929, 2869, 1708, 1648, 1496, 1454, 1389, 1366, 1316, 1270, 1211, 1136, 1096, 1028, 750, 698, 614  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.1804; found 277.1824;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23.0} +31.3$  (c 1.13,  $\text{CHCl}_3$ ).

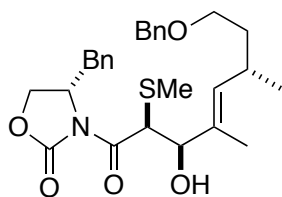


**(S,E)-6-(benzyloxy)-2,4-dimethylhex-2-en-1-ol (22)**: To a cooled ( $-25$   $^{\circ}\text{C}$ ) solution of ester **21**

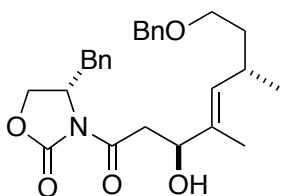
(1.12 g, 4.05 mmol) in DCM (20 mL) was added DIBAL (1 M solution in hexane) (11.0 mL, 11.0 mmol). The reaction was stirred at -25 °C for 30 min, then quenched by addition of saturated potassium sodium tartrate aqueous solution and stirred for 1 hour. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 5:1) to give alcohol **22** (874 mg, 3.73 mmol, 92%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.27 (m, 5H), 5.16 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.7, 134.1, 132.0, 128.5, 127.8, 127.7, 73.1, 69.1, 68.7, 37.4, 29.1, 21.2, 14.0; IR (neat) 3385, 3063, 3030, 2954, 2924, 2865, 1496, 1454, 1364, 1310, 1206, 1101, 1074, 1012, 866, 736, 698, 607 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 235.1698; found 235.1718; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +31.3 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>).



**(S,E)-6-(benzyloxy)-2,4-dimethylhex-2-enal (6)**: To a solution of alcohol **22** (496 mg, 2.12 mmol) in DCM (7 mL) was added Dess-Martin periodinane (1.02 g, 2.40 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 20 min, then quenched by addition of saturated sodium thiosulfate aqueous solution and stirred 1 hour. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 5:1) to give aldehyde **6** (519 mg, 2.24 mmol, quant) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 6.26 (dd, *J* = 1.4, 10.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.7, 160.0, 138.5, 138.4, 128.5, 127.8, 73.3, 68.1, 36.7, 30.6, 20.0, 9.5; IR (neat) 3031, 2961, 2928, 2859, 2709, 1685, 1641, 1496, 1454, 1406, 1363, 1320, 1240, 1205, 1103, 1028, 831, 738, 698, 674, 613 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 233.1542; found 233.1565; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +39.2 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>).

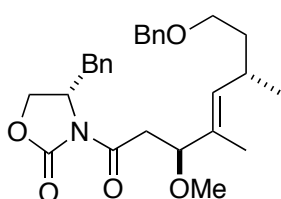


**(S)-4-benzyl-3-((2S,3R,6S,E)-8-(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethyl-2-(methylthio)oct-4-enyl)oxazolidin-2-one (23)**: To a cooled (-78°C) solution of oxazolizinone **7** (606 mg, 2.28 mmol) in DCM (5 mL) was added TiCl<sub>4</sub> (0.25 mL, 2.30 mmol). After 10 min, <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (1 mL, 5.81 mmol) was added and stirred at -78°C for 50 min. To the reaction mixture was added *N*-methylpyrrolidone (0.24 mL, 2.50 mmol) and after 10 min stirring a solution of aldehyde **6** (520 mg, 2.24 mmol) in DCM (4 mL) was added via canular. The reaction was stirred at -78°C for 2 h and at -40°C for 2 h, then quenched by saturated NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL), washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 8:1 to 3:1) to give aldol adduct **23** (1.14 g, 2.29 mmol, quant) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.22 (m, 10H), 5.31 (brd, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (dd, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 7.9, 9.0 Hz, 1H), 3.42-3.29 (m, 2H), 3.19 (dd, *J* = 3.4, 13.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 9.2, 13.5 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 153.0, 138.6, 136.7, 135.0, 132.0, 130.0, 129.1, 128.5, 127.7, 127.5, 73.3, 72.8, 68.6, 66.0, 55.1, 48.2, 37.7, 37.1, 29.1, 20.8, 12.2, 11.4; IR (neat) 3489, 3063, 3029, 2956, 2924, 2865, 1773, 1685, 1604, 1497, 1480, 1454, 1363, 1204, 1107, 1076, 1053, 1027, 881, 804, 750, 700, 668, 617 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 498.2314; found 498.2317; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +72.6 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

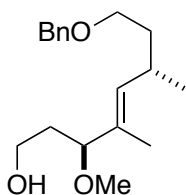


**(S)-4-benzyl-3-((3S,6S,E)-8-(benzyloxy)-3-hydroxy-4,6-dimethyloct-4-enyl)oxazolidin-2-one (24)**: To a solution of aldol adduct **23** (1.27 g, 2.55 mmol) in benzene (5 mL) were added Bu<sub>3</sub>SnH (1.2 mL, 4.62 mmol) and AIBN (55.3 mg, 0.34 mmol). The solution was refluxed for 2 h, then concentrated. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 5:1, 3:1 to 2:1) to give alcohol **24** (1.06 g, 2.35 mmol, 92%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H

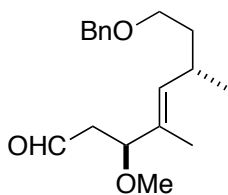
NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30-7.14 (m, 10H), 5.21 (brd,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.46 (dd,  $J = 2.7, 9.9$  Hz 1H), 4.40 (s, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.23 (dd,  $J = 3.6, 13.5$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 9.7, 16.6$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 2.9, 16.6$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 9.4, 13.5$  Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.63 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.6, 153.6, 138.7, 135.2, 134.7, 132.6, 129.6, 129.1, 128.5, 127.8, 127.6, 127.6, 73.4, 73.1, 68.7, 66.4, 55.3, 41.6, 37.9, 37.3, 29.0, 21.1, 12.3; IR (neat) 3491, 3063, 3029, 2955, 2924, 2866, 1782, 1700, 1604, 1497, 1480, 1454, 1389, 1362, 1292, 1109, 1074, 1028, 877, 747, 701, 610 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 452.2437; found 452.2469; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +36.0 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>)



**(S)-4-benzyl-3-((3S,6S,E)-8-(benzyloxy)-3-methoxy-4,6-dimethyloct-4-enoyl)oxazolidin-2-one (25)**: To a solution of alcohol **24** (1.06 g, 2.35 mmol) in DCM (10 mL) in the dark were added proton sponge (2.24 g, 10.5 mmol) and Me<sub>3</sub>O•BF<sub>4</sub> (1.16 g, 7.84 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 h, then quenched by addition of saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and filtered through Celite. The cake was washed with EtOAc, then the filtrate was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with 10% citric acid aqueous solution and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 3:1) to give methyl ether **25** (893 mg, 1.92 mmol, 82%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.22 (m, 10H), 5.25 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 4.07 (dd,  $J = 3.9, 8.8$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 8.8, 16.1$  Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.31 (dd,  $J = 2.9, 15.2$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (dd,  $J = 3.9, 16.1$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 9.8, 15.2$  Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.0, 153.5, 138.7, 135.5, 135.4, 135.4, 132.4, 129.6, 129.1, 128.5, 128.5, 127.8, 127.6, 127.4, 94.4, 83.0, 77.5, 77.2, 77.2, 76.8, 73.1, 68.6, 66.1, 56.0, 56.0, 56.0, 55.3, 40.4, 37.9, 37.3, 29.1, 21.3, 11.2, 11.2, 11.1; IR (neat) 3029, 2926, 2866, 1782, 1701, 1497, 1454, 1383, 1302, 1212, 1097, 1028, 761, 746, 700, 616 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 466.2593; found 466.2637; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +51.5 (*c* 1.07, CHCl<sub>3</sub>).



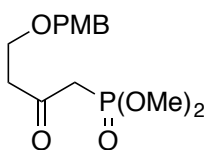
**(3*S*,6*S*,*E*)-8-(benzyloxy)-3-methoxy-4,6-dimethyloct-4-en-1-ol (26)**: To a cooled (0 °C) solution of methyl ether **25** (328 mg, 0.70 mmol) in Et<sub>2</sub>O (3 mL) and H<sub>2</sub>O (0.1 mL) was added LiBH<sub>4</sub> (90%, 106 mg, 4.38 mmol). The reaction was stirred at 0 °C for 10 min then quenched by addition of saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and extracted EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 2:1) to give alcohol **26** (185 mg, 0.63 mmol, 90%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.20 (m, 5H), 5.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 4.5, 9.0 Hz, 1H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.21 (brs, 1H, OH), 1.83 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.6, 134.9, 133.1, 128.5, 127.9, 127.7, 87.4, 73.2, 68.6, 61.6, 55.7, 37.3, 37.2, 36.4, 29.2, 21.4, 11.0; IR (neat) 3426, 3088, 3063, 3030, 2926, 2867, 1951, 1874, 1756, 1668, 1664, 1587, 1496, 1454, 1363, 1314, 1235, 1206, 1178, 1155, 1101, 945, 903, 869, 794, 737, 698, 612 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 293.2117; found 293.2104; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +68.0 (c 1.07, CHCl<sub>3</sub>).



**(3*S*,6*S*,*E*)-8-(benzyloxy)-3-methoxy-4,6-dimethyloct-4-enal (27)**: To a solution of alcohol **26** (163 mg, 0.56 mmol) in DCM (1 mL) was added Dess-Martin periodinane (280 mg, 0.66 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 min, then quenched by addition of saturated sodium thiosulfate aqueous solution and stirred for 1 h. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL), combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 5:1) to give aldehyde **27** (154 mg, 0.53 mmol, 94%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.64 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30-7.29 (m, 5H), 5.16 (brd, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.91 (dd, *J* = 4.7, 9.0 Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.62 (ddd, *J* =

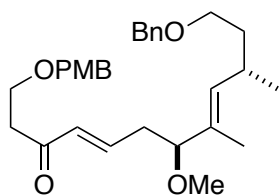


2.7, 8.8, 15.9 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 2.2, 4.7, 15.9$  Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.49 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.3, 138.6, 135.7, 132.0, 128.5, 127.9, 127.7, 82.0, 73.2, 68.5, 55.8, 48.1, 37.2, 29.1, 21.3, 11.0; IR (neat) 3030, 2955, 2927, 2866, 1726, 1679, 1625, 1496, 1454, 1364, 1205, 1100, 1028, 872, 737, 698, 598  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.1960; found 291.1961;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23.0} +21.4$  ( $c$  1.08,  $\text{CHCl}_3$ )



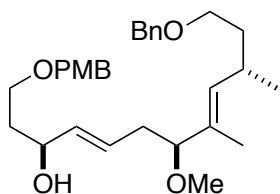
**dimethyl (4-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-oxobutyl)phosphonate (8)**: To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of dimethyl methyl phosphonate (238.2 mg, 1.23 mmol) in THF (5 mL) was added butyllithium (2.6 M solution in hexane, 1.4 mL, 3.6 mmol). After stirring for 1 h at  $-78^\circ\text{C}$ , 3-((4-methoxybenzyl)oxy)propanal (**28**) (238.2 mg, 1.23 mmol) in THF (4 mL) was added via canular. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 h, then quenched by addition of saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 2:1 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 30:1$ ) to give alcohol (272.1 mg) as inseparable mixture with dimethyl methyl phosphonate. This mixture was used without further purification.

To a solution of MS4A (1.8 g) and *N*-methylmorpholine *N*-oxide (156.4 mg, 1.34 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added obtained alcohol (272.1 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). After stirring for 20 min at room temperature, the mixture was added tetrapropylammonium perruthenate (23.4 mg, 0.067 mmol) and stirred for 14 h at room temperature, then the reaction was filtered through a Celite pad and the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 2:1 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 50:1$ ) to give phosphonate **8** (159.2 mg, 0.50 mmol, 41% in 2 steps) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.13 (d,  $J = 22.7$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.6, 159.3, 129.5, 113.9, 130.1, 73.0, 64.7, 55.4, 53.2 (d,  $J_{\text{CP}} = 5.9$  Hz), 44.2, 42.5, 41.2; IR (neat) 2952, 2916, 2850, 1734, 1700, 1652, 1112, 1082, 1072, 1060  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 317.1154; found 317.1124.



**(4E,7S,8E,10S)-12-(benzyloxy)-7-methoxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-8,10-**

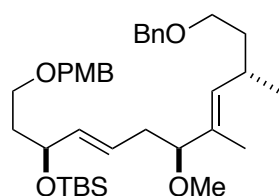
**dimethyldodeca-4,8-dien-3-one (29):** To a cooled (0°C) solution of phosphonate **8** (307.8 mg, 0.97 mmol) in THF (1 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 22.9 mg, 0.57 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 h and cooled for 0°C again, then a solution of aldehyde **27** in THF (2 mL) was added via canular. The reaction was stirred at room temperature for 1 h, then quenched by addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give enone **29** (198 mg, 0.41 mmol, 83%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.20 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (dt, *J* = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 6.06 (dt, *J* = 15.9, 1.3 Hz, 1H), 5.07 (brd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (brs, 1H), 4.39 (brs, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J* = 6.1, 7.6 Hz, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.4, 159.3, 144.5, 138.6, 135.6, 132.5, 132.0, 130.4, 129.4, 128.4, 127.8, 127.6, 113.9, 85.9, 73.1, 73.0, 68.6, 65.3, 55.8, 55.4, 40.2, 37.3, 37.3, 29.1, 21.4, 10.9; IR (neat) 3031, 2928, 2865, 1695, 1670, 1630, 1613, 1586, 1513, 1454, 1365, 1302, 1248, 1173, 1100, 1035, 975, 821, 738, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 481.2954; found 481.2927; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +23.8 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>).



**(3S,4E,7S,8E,10S)-12-(benzyloxy)-7-methoxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-8,10-**

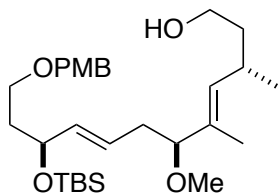
**dimethyldodeca-4,8-dien-3-ol (30):** To a solution of enone **29** (256 mg, 0.53 mmol) in toluene (1.5 mL) was added (*R*)-Me-CBS catalyst (50.6 mg, 0.18 mmol). To the solution cooled at 0°C was added dimethyl sulfide borane (90%, 0.08 mL, 0.84 mmol), and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. The reaction was quenched by addition of methanol, stirred at room temperature

for 30 min, and then the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 4:1 to 2:1) to give alcohol **30** (234 mg 0.49 mmol, 92%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.17 (m, 7H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.54-5.42 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.20 (dt, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (dt, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4, 138.7, 135.3, 134.4, 132.9, 130.2, 129.4, 128.5, 127.8, 127.6, 127.5, 113.9, 113.9, 87.2, 73.6, 71.6, 68.7, 68.2, 55.7, 55.4, 37.3, 37.2, 36.9, 36.8, 29.1, 21.5, 10.8; IR (neat) 3444, 2929, 2863, 1613, 1586, 1513, 1453, 1364, 1302, 1248, 1173, 1096, 1035, 968, 821, 738, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 483.3110; found 483.3138; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +21.1 (*c* 1.09, CHCl<sub>3</sub>)



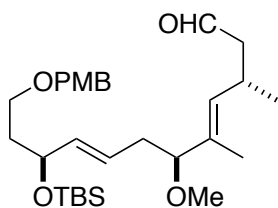
**((3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*)-12-(benzyloxy)-7-methoxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-8,10-dimethyldodeca-4,8-dien-3-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (**31**):** To a solution of alcohol **30** (120 mg, 0.25 mmol) in DMF (1 mL) were added imidazole (86.0 mg, 1.26 mmol) and TBSCl (85.1 mg, 0.56 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 h, then quenched by addition of water and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 5:1) to give TBS ether **31** (156 mg, < 0.26 mmol, quant) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.18 (m, 7H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.44-5.34 (m, 2H), 5.03 (brd, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (dt, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46-3.27 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.68 (dt, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.47 (brs, 3H), 1.43 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 138.7, 135.5, 135.2, 133.1, 130.8, 129.4, 128.5, 127.8, 127.7, 126.9, 113.9, 87.5, 73.2, 72.8, 70.7, 68.8, 66.8, 55.7, 55.4, 38.5, 37.4, 37.1, 29.1, 26.1, 25.8, 25.8, 21.4, 18.3, 10.9, -2.8, -3.4, -3.9, -4.7; IR (neat) 3031, 2954, 2925, 2856, 1613, 1587, 1513, 1472, 1463, 1454, 1388, 1362, 1302, 1249, 1207, 1173, 1096, 1038, 1005, 969, 836, 776, 736, 698, 667 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>36</sub>H<sub>57</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 597.3975; found 597.3953;

$[\alpha]_D^{23.0} +15.5$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ).



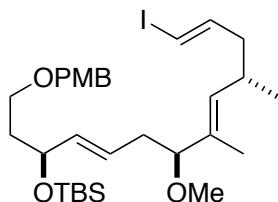
**(3*S*,4*E*,6*S*,8*E*,10*S*)-10-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-12-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,5-dimethyldodeca-4,8-dien-1-ol (32)**: To a cooled ( $0^\circ\text{C}$ ) solution of di-*tert*-butyl biphenyl (487 mg, 1.83 mmol) in THF (1 mL) was added Li wire (ca. 50 mg, washed with hexane, MeOH, and  $\text{Et}_2\text{O}$ ). The solution was sonicated at  $0^\circ\text{C}$  for 2 h, then the solution became blue. The solution of LiDBB was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ .

To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of TBS ether **31** (146 mg, 0.24 mmol) in THF (1 mL) was added the solution of LiDBB (1 mL), cooled at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1.5 h, then quenched by addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution and brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 10:1 to 4:1) to give alcohol **32** (102 mg, 0.20 mmol, 82%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 5.10 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.21 (dt,  $J = 6.4, 6.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.72 (dt,  $J = 5.9, 5.9$  Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.05 (brs, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 135.9, 135.4, 132.8, 130.0, 129.6, 129.6, 126.7, 113.9, 87.4, 72.9, 70.7, 66.6, 61.2, 55.6, 55.4, 40.1, 38.5, 36.5, 31.5, 29.1, 26.0, 21.5, 18.3, 10.5, -3.9, -4.7; IR (neat) 3436, 2954, 2928, 2856, 1613, 1513, 1463, 1361, 1302, 1249, 1173, 1092, 1038, 968, 835, 776  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 507.3506; found 507.3493;  $[\alpha]_D^{23.0} +1.81$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ ).



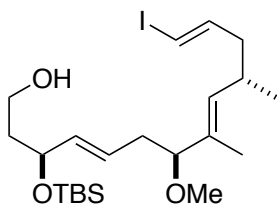
**(3*S*,4*E*,6*S*,8*E*,10*S*)-10-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-12-((4-**

**methoxybenzyl)oxy)-3,5-dimethyldodeca-4,8-dienal (33)**: To a solution of alcohol **32** (109 mg, 0.22 mmol) in DCM (2 mL) were added TEMPO (4.3 mg, 0.028 mmol) and iodobenzene diacetate (160 mg, 0.50 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 45 min, then quenched by addition of saturated aqueous sodium thiosulfate and stirred for 1 hour. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL), and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give aldehyde **33** (98.7 mg, 0.20 mmol, 89%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.49-5.39 (m, 2H), 5.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.57 (brs, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.2, 159.3, 135.7, 134.1, 133.2, 131.0, 129.5, 126.6, 114.0, 87.2, 72.8, 70.7, 66.8, 55.9, 55.5, 51.1, 38.6, 37.0, 27.5, 26.1, 21.3, 18.4, 11.2, -3.9, -4.6; IR (neat) 2955, 2929, 2856, 2713, 1726, 1613, 1586, 1514, 1463, 1361, 1302, 1173, 1094, 1037, 969, 836, 776, 668 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 505.3349; found 505.3396; [α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +13.4 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>).



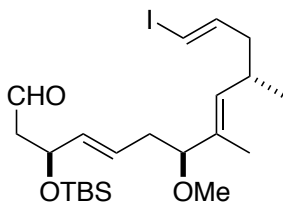
**tert-butyl(((3S,4E,7S,8E,10S,12E)-13-iodo-7-methoxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trien-3-yl)oxy)dimethylsilane (5)**: To a solution of CrCl<sub>2</sub> (210 mg, 1.71 mmol) in THF (0.3 mL) were added a solution of aldehyde **33** (57.1 mg, 0.11 mmol) and CHI<sub>3</sub> (54.0 mg, 0.14 mmol) in dioxane (1.8 mL). The reaction was stirred at room temperature for 4 h, then quenched by addition of water and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 15:1) to give vinyl iodide **5** (55.3 mg, 87.9 μmol, 78%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.43 (dt, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.50-5.42 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.31 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (m,

1H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 145.1, 135.6, 134.0, 133.5, 130.8, 129.4, 126.6, 113.9, 87.3, 75.6, 72.8, 70.7, 66.8, 55.7, 43.6, 38.5, 37.0, 31.9, 26.1, 21.0, 18.3, 11.0, -3.9, -4.6; IR (neat) 2927, 2855, 1614, 1513, 1463, 1248, 1094, 837, 776  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{IO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 617.2523; found 617.2506;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21.2} +14.8$  ( $c$  1.18,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(3S,4E,7S,8E,10S,12E)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-13-iodo-7-methoxy-8,10-**

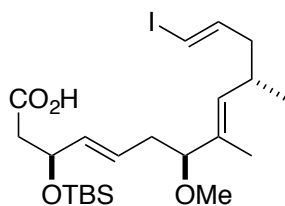
**dimethyltrideca-4,8,12-trien-1-ol (34):** To a solution of vinyl iodide **5** (55.3 mg, 87.9  $\mu\text{mol}$ ) in DCM (1 mL) and pH 7 phosphate buffer solution (1 mL) was added DDQ (31.8 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ). After stirring for 20 min at room temperature, DDQ (26.7 mg, 118  $\mu\text{mol}$ ) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred for 25 min at room temperature, diluted with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) and extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 5:1) to give the inseparable mixture alcohol **34** with anisaldehyde (49.7 mg, product/anisaldehyde = 1:1) as a colorless oil. This mixture was used to the next reaction without further purification:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.43 (dt,  $J = 14.6$ , 7.3 Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 5.55-5.53 (m, 2H), 5.12 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.40 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.08-1.68 (m, 4H), 1.54 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).



**(3S,4E,7S,8E,10S,12E)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-13-iodo-7-methoxy-8,10-**

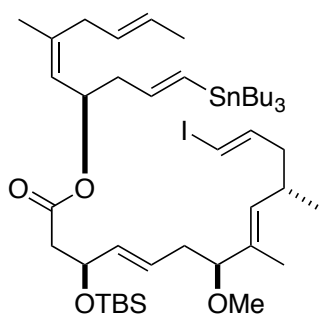
**dimethyltrideca-4,8,12-trienal (35):** To a solution of alcohol **34** (49.7 mg, mixture with anisaldehyde) in DCM (1 mL) was added Dess-Martin periodinane (62.4 mg, 147  $\mu\text{mol}$ ). After the reaction was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched by addition

of saturated sodium thiosulfate aqueous solution and stirred for 1 hour. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 10:1) to give aldehyde **35** (31.8 mg, 62.8 μmol, 71% in 2 steps) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 6.43 (dt, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.63-5.50 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.61-2.46 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.2, 145.1, 134.1, 134.0, 133.5, 128.0, 87.0, 75.6, 69.5, 55.8, 51.7, 43.6, 37.0, 31.9, 25.9, 20.8, 18.2, 11.0, -4.0, -4.7; IR (neat) 2955, 2927, 2856, 1726, 1685, 1463, 1252, 1096, 949, 837, 777, 665 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>IO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 507.1791; found 507.1755; [α]<sub>D</sub><sup>23.5</sup> +11.4 (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>).

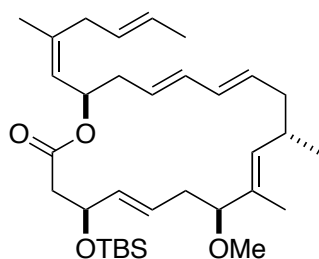


**(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-iodo-7-methoxy-8,10-**

**dimethyltrideca-4,8,12-trienoic acid (36):** To a solution of aldehyde **35** (31.8 mg, 62.8 μmol) in <sup>t</sup>BuOH (0.5 mL) were added 2-methyl-2-butene (0.5 mL) and 1 M aqueous NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.5 mL), then added dropwise 1 M aqueous NaClO<sub>2</sub> (0.2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 45 min, then quenched by addition of water, and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue (41.8 mg, quant) was used to the next reaction without further purification: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.43 (dt, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 14.7, 1H), 5.65-5.50 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 3H), 2.33 (dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 2.19-1.97 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); IR (neat) 2955, 2927, 2856, 1713, 1463, 1251, 1096, 950, 836, 778, 669 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>IO<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 523.1741; found 523.1718; [α]<sub>D</sub><sup>23.8</sup> +20.9 (*c* 0.51, CHCl<sub>3</sub>).



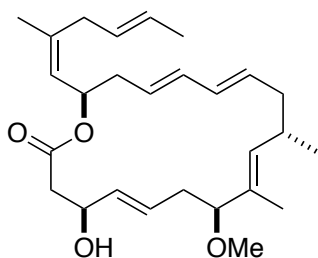
**(*R,1E,5Z,8E*)-6-methyl-1-(tributylstannyl)deca-1,5,8-trien-4-yl (*3S,4E,7S,8E,10S,12E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-iodo-7-methoxy-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trienoate (38):** To a solution of stannane **4** (30.1 mg, 66.1  $\mu\text{mol}$ ) and carboxylic acid **36** (41.8 mg, crude) in DCM (0.4 mL) were added DMAP (4.6 mg, 37.7  $\mu\text{mol}$ ), MNBA (40.4 mg, 117  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.03 mL, 216  $\mu\text{mol}$ ). The reaction was stirred at room temperature for 3 h, then quenched by addition of saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/ $\text{EtOAc}$  30:1) to give the ester **38** (52.5 mg, 54.7  $\mu\text{mol}$ , 87% in 2 steps) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.44 (dt,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 1H), 6.05-5.79 (m, 2H), 5.57-5.40 (m, 5H), 5.34 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.37 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.88 (dd,  $J = 5.9, 13.7$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 6.8, 13.7$  Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H) 2.48 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (brs, 3H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 2H), 0.90-0.71 (m, 31H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 145.0, 143.6, 139.4, 134.3, 133.9, 133.5, 132.0, 128.4, 127.6, 126.6, 124.0, 87.1, 70.7, 70.5, 55.8, 44.1, 43.7, 43.6, 37.1, 36.1, 31.9, 29.2, 27.4, 26.0, 23.4, 20.7, 18.2, 18.0, 13.9, 11.1, 9.5, -4.0, -4.8; IR (neat) 2956, 2927, 2855, 1734, 1601, 1463, 1375, 1250, 1157, 1097, 965, 836, 778, 664  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{45}\text{H}_{82}\text{IO}_4\text{SiSn}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 961.4049; found 961.4045;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.0} +7.9$  ( $c$  0.51,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(*4S,5E,8S,9E,11S,13E,15E,18R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-methoxy-9,11-dimethyl-18-((*1Z,4E*)-2-methylhexa-1,4-dien-1-yl)oxacyclooctadeca-5,9,13,15-tetraen-2-one (39):** To a degassed solution of ester **38** (8.1 mg, 8.4  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (5 mL) were added  $\text{LiCl}$  (11.4 mg, 268

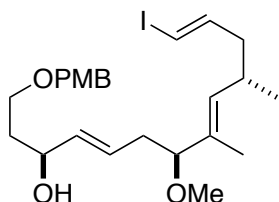


$\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3.3 mg, 3.6  $\mu\text{mol}$ ). The reaction was stirred at room temperature for 12 h, then quenched by addition of water, and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  [200 x 100 x 0.5, hexane/ $\text{EtOAc}$  5:1] to give the macrolactone **39** (4.3 mg, 7.9  $\mu\text{mol}$ , 94%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (dd,  $J = 10.3, 14.2$  Hz, 1H), 5.98 (dd,  $J = 10.3, 16.6$  Hz, 1H), 5.53-5.27 (m, 8H), 5.09 (dd,  $J = 8.3, 17.1$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J = 9.8, 17.1$  Hz, 1H), 4.37 (dt,  $J = 8.3, 3.9$  Hz, 1H), 3.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 8H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 138.9, 136.9, 134.7, 134.1, 132.5, 132.0, 130.9, 128.3, 127.5, 126.9, 126.5, 124.2, 87.8, 72.4, 70.2, 53.4, 45.1, 40.4, 38.9, 35.9, 35.9, 35.8, 32.8, 26.0, 23.6, 22.3, 18.3, 18.0, 10.0, -3.8, -4.3; IR (neat) 2956, 2928, 2855, 1738, 1449, 1375, 1249, 1154, 1098, 1030, 986, 967, 836, 777, 746, 702, 674, 661, 630, 612, 594, 586  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 543.3870; found 543.3894;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22.7}$  -52.4 ( $c$  0.53,  $\text{CHCl}_3$ ).



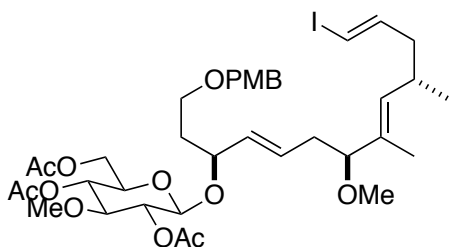
**biselyngbyolide B**: To a solution of macrolactone **39** (6.6 mg, 12.2  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.5 mL) were added AcOH (0.01 mL) and 1 M solution of TBAF in THF (0.1 mL, 0.1 mmol). The reaction was stirred at 50 °C for 11 h, then quenched by addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  [200 x 100 x 0.5, hexane/ $\text{EtOAc}$  = 3:1] to give biselyngbyolide B (3.9 mg, 9.1  $\mu\text{mol}$ , 75%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.04 (dd,  $J = 10.7, 14.7$  Hz, 1H) 6.01 (dd,  $J = 10.2, 14.7$  Hz, 1H), 5.55-5.46 (m, 5H), 5.42- 5.35 (m, 2H), 5.16 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.42 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (dd,  $J = 5.9, 15.1$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 5.9, 15.1$  Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 8H), 1.68 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.65 (dd,  $J = 1.0, 6.4$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 2.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.4, 140.1, 138.5, 135.6, 134.8, 133.7, 132.9, 132.0, 129.5, 127.6, 127.4, 127.4, 125.1, 89.3, 71.9, 71.6, 55.6, 44.6, 41.8, 40.0, 36.6, 36.4, 34.2, 23.5, 22.5, 18.0, 10.1; IR (neat) 3452, 3014, 2958, 2918, 2816,

1734, 1436, 1375, 1336, 1309, 1272, 1250, 1177, 1152, 1096, 1008, 986, 967, 858  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact Mass calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 429.3005; found 429.3043;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.0}$  -85.4 (*c* 0.19,  $\text{CHCl}_3$ ).



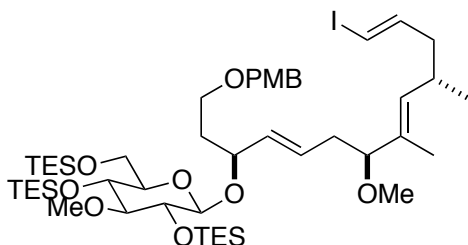
**(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-13-iodo-7-methoxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-8,10-**

**dimethyltrideca-4,8,12-trien-3-ol (40)**: To a solution of TBS ether **5** (27.4 mg, 43.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.3 mL) was added 1 M solution of TBAF (0.1 mL, 0.1 mmol). The reaction was stirred at 50°C for 14 h, then quenched by addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 3:1 to 2:1) to give alcohol **40** (20.8 mg, 40.4  $\mu\text{mol}$ , 93%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.42 (dt, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.61–5.50 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.79 (brs, 1H, OH), 2.51 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 145.1, 134.5, 134.1, 133.4, 130.2, 129.5, 127.4, 114.0, 87.1, 75.6, 73.1, 71.8, 68.4, 55.8, 55.4, 43.6, 36.9, 36.8, 31.9, 20.9, 11.0; IR (neat) 3447, 2922, 2858, 2357, 2341, 1611, 1510, 1457, 1363, 1300, 1246, 1173, 1092, 1035, 950, 820  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{INaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 537.1478; found 537.1440;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.5}$  +14.5 (*c* 0.88,  $\text{CHCl}_3$ ).



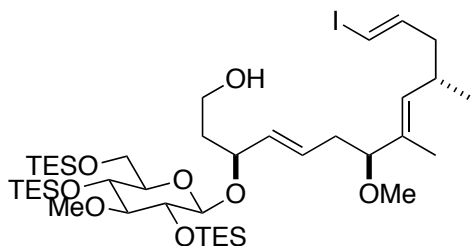
**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxymethyl)-6-(((3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-13-iodo-7-methoxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trien-3-yl)oxy)-4-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,5-diyl diacetate (44)**: To a mixture of alcohol **40** (45.5 mg, 88.4  $\mu\text{mol}$ ), imidate **43** (48.6

mg, 105  $\mu\text{mol}$ ), and MS4A (339.3 mg) was added  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and was stirred at room temperature for 30 min, then cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . To the solution was added 55 mM solution of TMSOTf (0.15 mL, 8.3  $\mu\text{mol}$ ). The reaction was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 h and at  $-40^\circ\text{C}$  for 1.5 h, then quenched by addition of  $\text{Et}_3\text{N}$  and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/ $\text{EtOAc}$  3:1 to 2:1) to give glycoside **44** (33.3 mg, 40.8  $\mu\text{mol}$ , 46%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.42 (dt,  $J = 14.2, 7.1$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.27 (dd,  $J = 8.3, 15.6$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J = 9.8, 9.8$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J = 7.8, 9.3$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.20 (dd,  $J = 4.9, 12.2$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 2.4, 12.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55–3.43 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03–1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 170.0, 169.3, 159.2, 144.9, 133.8, 133.7, 131.6, 131.0, 130.9, 129.3, 113.9, 113.8, 97.7, 86.9, 81.5, 76.1, 75.7, 72.8, 72.0, 71.9, 69.1, 66.4, 62.6, 58.4, 55.9, 55.4, 43.6, 37.6, 35.8, 31.8, 21.1, 21.0, 20.9, 20.8; IR (neat) 2953, 2932, 2868, 1750, 1612, 1513, 1456, 1437, 1373, 1302, 1226, 1173, 1155, 1092, 1038, 970, 904, 823, 599  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{INaO}_{12}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 839.2479; found 839.2462;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.6} +0.1$  ( $c$  1.37,  $\text{CHCl}_3$ ).



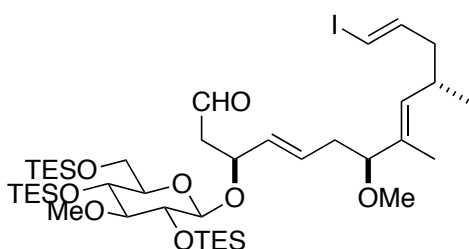
**(((2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((3S,4E,7S,8E,10S,12E)-13-iodo-7-methoxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trien-3-yl)oxy)-4-methoxy-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diyloxy))bis(oxy))bis(triethylsilane) (45):** To a solution of glycoside **44** (33.3 mg, 40.8  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (0.5 mL) was added 2 M solution of NaOMe in MeOH (0.5 mL, 1 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 12 h, then quenched by addition of DOWEX 50W, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give triol (26.8 mg) as a colorless oil. To the solution of triol in DMF (0.3 mL) was added imidazole (48.3 mg, 0.71 mmol) and TESC1 (0.05 mL, 0.30 mmol). After stirring at room temperature for 3.5 h, the reaction was quenched by addition of  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and

concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 15:1 to 10:1) to give TES ether **45** (24.3 mg, 23.5 μmol, 58% in 2 steps) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (dt, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.58 (dt, *J* = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 8.8, 14.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (dd, *J* = 7.8, 14.1 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (dd, *J* = 4.9, 11.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.52–3.44 (m, 3H), 3.39 (dd, *J* = 5.9, 7.3 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.99–0.93 (m, 27H), 0.67–0.54 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 145.0, 133.8, 133.7, 132.3, 131.1, 130.9, 129.4, 129.3, 113.8, 98.2, 88.5, 86.9, 77.1, 75.8, 74.4, 72.7, 70.9, 67.3, 62.4, 61.8, 55.8, 55.4, 43.6, 37.3, 35.8, 31.9, 20.7, 11.2, 7.1, 7.0, 5.3, 5.2, 4.7; IR (neat) 2952, 2911, 2875, 2359, 1614, 1540, 1513, 1457, 1417, 1375, 1302, 1246, 1095, 1041, 1006, 971, 852, 815, 741 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>49</sub>H<sub>89</sub>INaO<sub>9</sub>Si<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1055.4757; found 1055.4751; [α]<sub>D</sub><sup>26.8</sup> -2.4 (*c* 1.22, CHCl<sub>3</sub>)



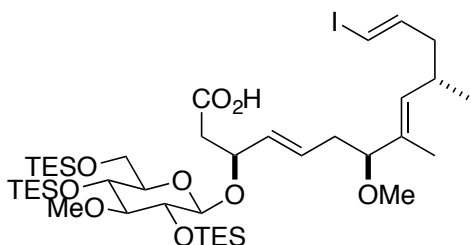
**(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-13-iodo-7-methoxy-3-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-methoxy-3,5-bis((triethylsilyl)oxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trien-1-ol (**46**):** To a solution of TES ether **45** (26.6 mg, 25.7 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added 1 M solution of pH 7 phosphate buffer (1 mL) and DDQ (13.6 mg, 59.9 μmol), the mixture was stirred at room temperature for 20 min. To the reaction mixture was added DDQ (13.7 mg, 60.4 μmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h and then DDQ (28.9 mg, 127 μmol) was added. After stirring at room temperature for 1 h, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give alcohol **46** (17.4 mg) as a mixture with anisaldehyde: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.43 (dt, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 5.58 (dt, *J* = 15.6, 7.3 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 8.3, 15.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 13.7, 7.8 Hz,

1H), 4.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 2.0, 11.2$  Hz, 1H), 3.65–3.61 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 8.8, 9.0$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 7.8, 8.8$  Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.95 (dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.72 (brs, 1H, OH), 2.51 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.73–1.71 (m, 2H), 1.53 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 0.99–0.94 (m, 27H), 0.69–0.58 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.0, 133.8, 133.5, 132.8, 131.1, 130.3, 99.6, 88.2, 86.8, 77.4, 76.1, 75.6, 62.9, 61.9, 59.4, 55.9, 55.7, 43.7, 38.3, 37.1, 31.9, 20.7, 11.2, 7.1, 6.9, 5.3, 5.3, 4.5; HRM-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{81}\text{INaO}_8\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 935.4182; found 935.4214.

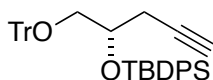


**(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-13-iodo-7-methoxy-3-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-methoxy-3,5-bis((triethylsilyl)oxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trienal (47)**: To a solution of alcohol **46** (17.4 mg, mixture with anisaldehyde) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) was added Dess-Martin periodinane (23.1 mg, 54.5  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 30 min, to the mixture was added Dess-Martin periodinane (21.4 mg, 50.5  $\mu\text{mol}$ ) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and extracted with EtOAc (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 10:1 to 5:1) to give aldehyde **47** (13.2 mg, 14.5  $\mu\text{mol}$ , 56% in 2 steps) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.71 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.42 (dt,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 5.71 (dt,  $J = 15.1, 7.3$  Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J = 8.8, 15.1$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.77 (ddd,  $J = 5.4, 8.8, 13.7$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 1.5, 10.7$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 5.4, 10.7$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.48–3.39 (m, 2H), 3.34 (dd,  $J = 7.8, 8.8$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.94 (dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.53–2.48 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.53 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 0.99–0.90 (m, 27H), 0.69–0.55 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.4, 145.0, 133.9, 133.6, 133.2, 129.4, 98.6, 88.3, 77.4, 77.2, 75.7, 75.6, 72.5, 70.9, 62.4, 61.9, 55.9, 49.2, 43.7, 37.3, 31.9, 20.8, 11.2, 7.1, 6.9, 5.3, 5.2, 4.7; IR (neat) 2954, 2911, 2876, 2356,

2338, 1732, 1716, 1698, 1558, 1540, 1520, 1507, 1472, 1456, 1081, 1008, 969, 808, 738  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{79}\text{INaO}_8\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 933.4025; found 933.4037;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.0}$   
 $-5.5$  ( $c$  0.66,  $\text{CHCl}_3$ ).

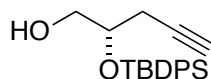


**(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-13-iodo-7-methoxy-3-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-methoxy-3,5-bis((triethylsilyl)oxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trienoic acid (48)**: To a solution of aldehyde **47** (13.2 mg, 14.5  $\mu\text{mol}$ ) in  $t$ BuOH (1 mL) was added 2-Me-2-butene (0.5 mL), 1 M aqueous solution of  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1 mL), and 1 M aqueous solution of  $\text{NaClO}_4$  (0.5 mL). After stirring at room temperature for 40 min, the mixture was diluted with EtOAc and  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with EtOAc ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue (15.5 mg) was used for the next reaction without further purification.

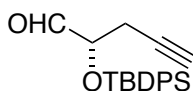


**(*S*)-tert-butylidiphenyl((1-(trityloxy)pent-4-yn-2-yl)oxy)silane (51)**: To a stirred suspension of lithium acetylide ethylenediamine complex (1.5 g, 16.3 mmol) in DMSO (10 mL) was added a solution of (*S*)-(-)-trityl glycidyl ether (2.4 g, 7.6 mmol) in THF (10 mL) at room temperature. After stirring for 2 h, the mixture was diluted with saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $0^\circ\text{C}$ , and extracted with EtOAc ( $3 \times 50$  mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo* to give crude alcohol (2.82 g) and the crude alcohol was used for the next reaction without further purification. To a solution of the crude alcohol in DMF (5 mL) was added imidazole (1.01 g, 14.8 mmol) and TBDPSCl (2.2 mL, 8.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 h, then quenched by addition of water and extracted with EtOAc ( $3 \times 100$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 30:1 to 25:1) to give TBDPS ether **51** (4.0 g, 6.9 mmol, 91% in 2 steps) as a colorless oil: The analytical data are identical with that of enantiomer, except

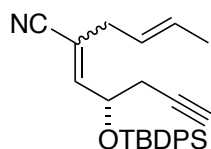
for the specific rotation.



**(S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-yn-1-ol (S3)**: To a solution of TBDPS ether **51** (4.0 g, 6.9 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) and MeOH (10 mL) was added  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (247.9 mg, 1.30 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 h, then quenched by addition of saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with EtOAc ( $3 \times 100$  mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$ , water, and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 20:1 to 10:1 to 5:1) to give alcohol **S3** (1.83 g, 5.41 mmol, 78%) as a colorless oil: The analytical data are identical with that of enantiomer, except for the specific rotation.

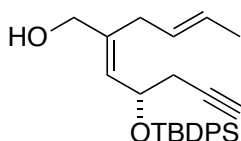


**(S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-4-ynal (52)**: To a solution of alcohol **S3** (777.7 mg, 2.30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) was added Dess-Martin periodinane (1.95 g, 4.60 mmol). After stirring at room temperature for 30 min, the mixture was added Dess-Martin periodinane (1.88 mg, 4.43 mmol) and stirred at room temperature for 10 min. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and extracted with EtOAc ( $3 \times 100$  mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 30:1 to 20:1) to give aldehyde **52** (455.7 mg, 1.35 mmol, 59%) as a colorless oil: The analytical data are identical with that of enantiomer, except for the specific rotation.

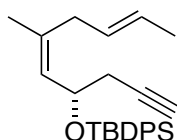


**(S)-2-((E)-but-2-en-1-yl)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)hept-2-en-6-ynenitrile (53)**: To a solution of phosphonate **S2** (404.6 mg, 1.56 mmol) in THF (12 mL) was added NaH (60% in oil, 64.2 mg, 1.61 mmol) at  $0^\circ\text{C}$  and warmed to room temperature. After stirring for 15 min at room temperature, the mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and added to the solution of aldehyde **52** (455.7

mg, 1.35 mmol) in THF (3 mL, 1 mL). The reaction mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 3 h, diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and extracted with EtOAc ( $3 \times 20$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 30:1) to give nitrile **53** (349.9 mg, 0.85 mmol, 63%, *E/Z* = ca. 4:1) as a colorless oil: The analytical data are identical with that of enantiomer, except for the specific rotation.



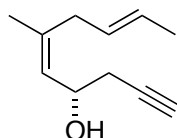
**(*S,E*)-2-((*E*)-but-2-en-1-yl)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)hept-2-en-6-yn-1-ol (**54**):** To a solution of nitrile **53** (349.9 mg, 0.85 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) cooled at  $-78^{\circ}\text{C}$  was added DIBAL (1.0 M solution in hexane, 2.5 mL, 2.5 mmol). After stirring for 10 min, the mixture was diluted with MeOH (2 mL) and warmed to room temperature. The precipitate was filtered by Celite pad and the filtrate was concentrated to give imine as a colorless oil. To the solution of the imine in THF (10 mL) cooled at  $0^{\circ}\text{C}$  was added HCl<sub>aq</sub> (1.0 M, 1 mL, 1 mmol). After stirring for 15 min, the mixture was diluted with saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with EtOAc ( $3 \times 20$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo* to give aldehyde. To the solution of the aldehyde in MeOH (5 mL) cooled at  $0^{\circ}\text{C}$  was added  $\text{NaBH}_4$  (43.9 mg, 1.16 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h, diluted with saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$ , and then extracted with EtOAc ( $3 \times 20$  mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/ EtOAc = 10:1 to 8:1) to give alcohol **54** (181.3 mg, 0.48 mmol, 56% in 3 steps) as a colorless oil: The analytical data are identical with that of enantiomer, except for the specific rotation.



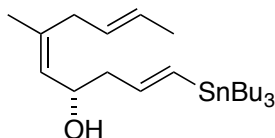
***tert*-butyl(((*S,5Z,8E*)-6-methyldeca-5,8-dien-1-yn-4-yl)oxy)diphenylsilane (**55**):** To a solution of alcohol **54** (181.3 mg, 0.48 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) cooled at  $0^{\circ}\text{C}$  was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.3 mL, 2.16 mmol) and MsCl (0.1 mL, 1.29 mmol). After stirring for 2.5 h, the mixture was diluted with water and extracted with EtOAc ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were



washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give mesylate. The mesylate was dissolved to THF (2 mL) and added LiBr (143.3 mg, 1.65 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h, diluted with water and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give bromide. To a solution of the bromide in THF (3 mL) cooled at 0°C was added lithium triethylborohydride solution (1.0 M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 50 min then diluted with water. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 50:1) to give diene **55** (117.6 mg, 0.29 mmol, 61% in 3 steps) as a colorless oil: The analytical data are identical with that of enantiomer, except for the specific rotation.

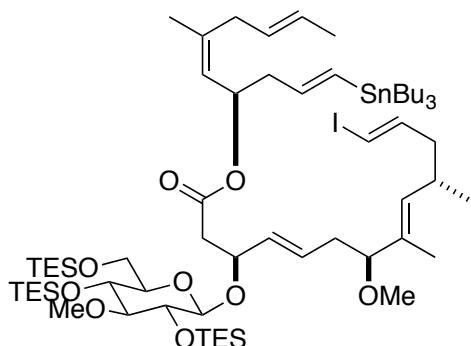


**(S,5Z,8E)-6-methyldeca-5,8-dien-1-yn-4-ol (56)**: To a solution of diene **55** (117.6 mg, 0.29 mmol) in THF (1.5 mL) was added TBAF solution (1.0 M in THF, 0.6 mL, 0.6 mL). After stirring for 18 h at room temperature, the mixture was diluted with saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 10:1 to 5:1) to give alcohol **56** (41.5 mg, 0.25 mmol, 87%) as a colorless oil: The analytical data are identical with that of enantiomer, except for the specific rotation.

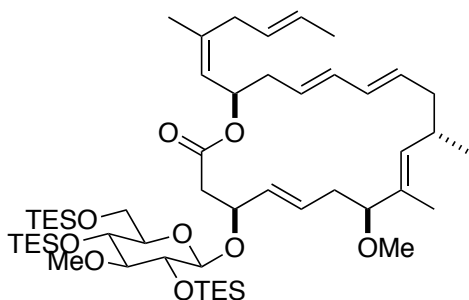


**(S,1E,5Z,8E)-6-methyl-1-(tributylstannyl)deca-1,5,8-trien-4-ol ((S)-4)**: To a degassed solution of alcohol **56** (41.5 mg, 0.25 mmol) in THF (1 mL) was added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18.1 mg, 15.7 μmol) and Bu<sub>3</sub>SnH (0.1 mL, 0.37 mmol). After stirring at 0°C for 30 min, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc 20:1 to 10:1) to give stannane (*S*)-**4** (59.3 mg, 0.13 mmol, 52%) as a colorless oil: The analytical data are

identical with that of enantiomer, except for the specific rotation.

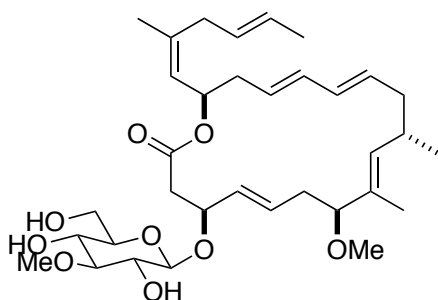


**(*R*,1*E*,5*Z*,8*E*)-6-methyl-1-(tributylstannyl)deca-1,5,8-trien-4-yl (3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-13-iodo-7-methoxy-3-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-methoxy-3,5-bis((triethylsilyl)oxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trienoate (**49**):** To a solution of stannane (*S*)-**4** (7.7 mg, 16.9  $\mu\text{mol}$ ), carboxylic acid **48** (15.5 mg, crude), and  $\text{PPh}_3$  (7.8 mg, 29.7  $\mu\text{mol}$ ) in toluene (0.3 mL) was added 2.2 M solution of DEAD in toluene (0.02 mL, 44  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 16 h, the mixture was diluted with EtOAc and  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with EtOAc ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc 15:1 to 10:1) to give ester **49** (13.6 mg, 10.0  $\mu\text{mol}$ , 69% in 2 steps) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.43 (dt,  $J = 14.6, 7.8$  Hz, 1H) 5.98 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H), 5.78 (dt,  $J = 19.0, 6.3$  Hz, 1H), 5.68 (dt,  $J = 14.6, 6.8$  Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.31–5.25 (m, 2H), 5.11 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.25 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 1.0, 11.2$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 5.4, 11.2$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44–3.32 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.93 (dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.71–2.66 (m, 2H), 2.53–2.41 (m, 3H), 2.37–2.29 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03–1.97 (m, 2H), 1.67–1.41 (m, 15H), 1.35–1.21 (m, 9H), 1.00–0.80 (m, 27H), 0.71–0.59 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.6, 145.0, 143.6, 139.6, 133.8, 133.8, 133.5, 132.0, 129.5, 128.3, 126.6, 124.0, 98.3, 88.5, 86.7, 77.4, 75.9, 75.7, 73.7, 71.0, 70.4, 62.4, 61.8, 55.9, 43.7, 41.4, 37.6, 36.1, 31.9, 29.9, 29.3, 29.2, 27.4, 23.4, 20.7, 18.0, 13.9, 11.3, 9.5, 7.1, 7.0, 5.3, 5.2, 4.7; IR (neat) 2954, 2925, 2875, 2854, 2359, 2340, 1733, 1457, 1417, 1376, 1338, 1239, 1178, 1151, 1082, 1006, 965, 852, 813, 741, 689, 669  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI  $\text{C}_{64}\text{H}_{121}\text{INaO}_9\text{Si}_3\text{Sn}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1387.6283; found 1387.6252;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22.2} -0.68$  ( $c$  0.68,  $\text{CHCl}_3$ ).



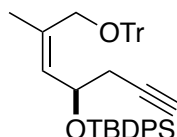
**(4*S*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,13*E*,15*E*,18*R*)-8-methoxy-4-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-methoxy-3,5-bis((triethylsilyl)oxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-9,11-dimethyl-18-((1*Z*,4*E*)-2-methylhexa-1,4-dien-1-yl)oxacyclooctadeca-5,9,13,15-tetraen-2-one (**50**):**

To a degassed solution of ester **49** (13.6 mg, 10.0  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (6 mL) were added LiCl (3.8 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.6 mg, 0.7  $\mu\text{mol}$ ). After being stirred at room temperature for 4 h, the mixture was diluted by  $\text{Et}_2\text{O}$  and  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/ $\text{EtOAc}$  15:1 to 10:1) to give macrolactone **50** (7.7 mg, 8.1  $\mu\text{mol}$ , 81%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03–5.89 (m, 2H), 5.59–5.25 (m, 6H), 5.07–5.00 (m, 2H), 4.54 (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.81–3.74 (m, 2H), 3.66–3.55 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38–3.31 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96–2.09 (m, 2H), 2.75–2.63 (m, 3H), 2.43–2.14 (m, 6H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.70–1.42 (m, 9H), 1.34–1.17 (m, 1H), 1.08–0.83 (m, 27H), 0.73–0.57 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 138.7, 136.6, 135.1, 133.7, 132.3, 131.8, 131.3, 130.4, 128.2, 126.9, 126.6, 123.6, 99.1, 88.2, 87.7, 77.4, 75.6, 74.2, 70.8, 70.4, 62.0, 61.8, 55.4, 41.6, 40.3, 38.0, 36.7, 35.9, 32.6, 29.9, 23.6, 22.1, 18.0, 10.2, 9.5, 7.1, 7.0, 5.3, 5.2, 4.7; IR (neat) 2953, 2932, 2915, 2878, 2360, 2342, 1733, 1558, 1540, 1507, 1456, 1088, 1007, 969, 815, 741  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{94}\text{NaO}_9\text{Si}_3$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 969.6103; found 969.6115;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.8} -20.3$  ( $c$  0.39,  $\text{CHCl}_3$ ).



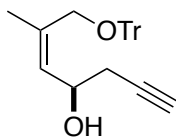
**biselyngbyaside**: To a solution of macrolactone **50** (7.2 mg, 7.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.3 mL) was

added 1.8 M solution of AcOH in THF (0.04 mL, 72  $\mu$ mol) and 1 M solution of TBAF in THF (0.06 mL, 60  $\mu$ mol). The reaction was stirred at room temperature for 11.5 h and added 1 M solution of TBAF in THF (0.05 mL, 50  $\mu$ mol). After stirring at room temperature for 4 h, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on SiO<sub>2</sub> [200  $\times$  100  $\times$  0.5, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1] to give biselyngbyaside (3.6 mg, 6.0  $\mu$ mol, 78%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6.08–5.98 (m, 2H), 5.59–5.38 (m, 7H), 5.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 2.4, 11.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 4.6, 11.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 9.3, 9.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 6.8, 9.3 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 8.0, 14.9 Hz, 1H), 2.34–2.23 (m, 6H), 1.97 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  172.1, 140.1, 138.5, 135.3, 133.3, 133.0, 132.8, 132.1, 131.9, 129.3, 127.9, 127.5, 124.9, 100.9, 89.1, 87.7, 77.7, 77.4, 74.6, 72.6, 70.7, 62.3, 61.0, 55.6, 43.0, 41.5, 39.6, 36.8, 36.6, 34.0, 23.6, 22.4, 18.0, 10.1; IR (neat) 2365, 2342, 1559, 1508, 1073 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>9</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 627.3509; found 627.3510; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26.3</sup> -42.9 (*c* 0.11, CHCl<sub>3</sub>).

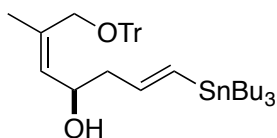


**(*R,Z*)-tert-butyl((6-methyl-7-(trityloxy)hept-5-en-1-yn-4-yl)oxy)diphenylsilane (54):** To a solution of alcohol **13** (42.0 mg, 0.11 mmol) in DMF (0.3 mL) were added Et<sub>3</sub>N (0.1 mL, 0.72 mmol), DMAP (3.9 mg, 0.03 mmol) and trityl chloride (113.9 mg, 0.41 mmol). After stirring at room temperature for overnight, the reaction mixture was diluted with EtOAc and water and extracted with EtOAc (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 10:1) to give trityl ether **54** (75.7 mg, 0.12 mmol, quant) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55–7.51 (m, 4H), 7.34–7.18 (m, 21H), 5.34 (brd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (dt, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 3.17 (brd, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (brd, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 2H), 1.82 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.99 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.2, 135.9, 134.8, 134.1, 134.0, 129.8, 129.6, 129.5, 128.8, 127.8, 127.6, 127.4, 126.9, 86.5, 81.2, 69.9, 68.0, 62.6, 28.7, 27.0, 21.9, 19.4; IR (neat) 3306, 3055, 2930, 2857, 1221, 1112,

1056, 1028, 997, 987, 936, 898, 741, 706, 702, 700, 689  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 621.3189 found 621.3984;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.3} -4.79$  ( $c$  1.07,  $\text{CHCl}_3$ ).

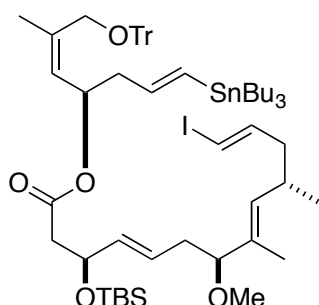


**(R,Z)-6-methyl-7-(trityloxy)hept-5-en-1-yn-4-ol (55)**: To a solution of trityl ether **54** (75.7 mg, 0.12 mmol) in THF (1 mL) was added tetrabutylammonium fluoride solution (1 M in THF, 0.3 mL, 0.3 mmol). After stirring at room temperature for 2.5 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 10:1 to 4:1) to give alcohol **55** (30.0 mg, 81.0  $\mu\text{mol}$ , 67%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.40 (m, 6H), 7.28-7.17 (m, 9H), 5.36 (brd,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.62 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J = 2.5, 6.1$  Hz, 2H), 1.97 (brd,  $J = 3.6$  Hz, OH), 1.94 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.83 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.1, 137.7, 129.3, 128.8, 128.0, 127.2, 87.2, 80.7, 70.6, 66.1, 63.1, 27.6, 22.4; IR (neat) 3295, 3057, 3031, 2961, 1489, 1448, 1219, 1184, 1152, 1050, 1028, 985, 899, 849, 775, 764, 746, 708  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 383.2011 found 383.1991;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23.7} +27.2$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(R,1E,5Z)-6-methyl-1-(tributylstannyl)-7-(trityloxy)hepta-1,5-dien-4-ol (56)**: To a solution of alcohol **55** (30.0 mg, 81.0  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.5 mL) were added  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (6.0 mg, 5.2  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.04 mL, 149  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 35 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 15:1) to give stannane **56** (16.2 mg, 24.5  $\mu\text{mol}$ , 30%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.39 (m, 6H), 7.23-7.15 (m, 9H), 5.94 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H), 5.77 (dt,  $J = 19.0, 6.8$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.66 (d,  $J = 2.9$  Hz, OH), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 6H), 0.89-0.75 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.6, 144.2, 136.0, 132.8, 130.8, 128.8, 128.0, 127.1, 87.0, 66.8, 63.0, 46.2, 29.2, 27.4, 22.4, 13.9, 9.6; IR (neat) 3391, 3085, 3058, 3023, 2955, 2925, 2870, 2851,

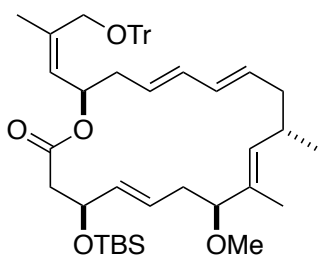
1597, 1489, 1448, 1375, 1051, 1028, 987, 762, 745, 705, 674, 648, 631  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_2\text{SnNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 697.3043 found 697.3076;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23.4} +27.0$  ( $c$  0.81,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(*R,1E,5Z*)-6-methyl-1-(tributylstannyl)-7-(trityloxy)hepta-1,5-dien-4-yl**

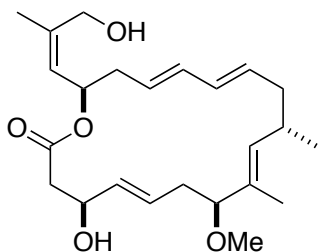
**(*3S,4E,7S,8E,10S,12E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-iodo-7-methoxy-8,10-**

**dimethyltrideca-4,8,12-trienoate (65):** To a solution of stannane **56** (6.4 mg, 9.7  $\mu\text{mol}$ ) and carboxylic acid **36** (5.3 mg, 10.1  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.15 mL) were added MNBA (7.5 mg, 21.8  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.01 mL, 72.0  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (1.4 mg, 11.5  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 4 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc and saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  (200 x 100 x 0.5, hexane/EtOAc = 10:1) to give ester **65** (8.2 mg, 7.0  $\mu\text{mol}$ , 72%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.45 (m, 6H), 7.31-7.20 (m, 9H), 6.43 (dt,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 5.72 (dt,  $J = 18.6, 6.4$  Hz, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.21 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.72 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.35 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.43-2.25 (m, 5H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.52 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.32-1.19 (m, 6H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89-0.71 (m, 24H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 145.0, 144.3, 143.4, 137.0, 134.3, 133.9, 133.5, 132.0, 129.0, 128.9, 127.9, 127.5, 127.0, 126.4, 87.1, 86.8, 75.7, 70.6, 70.2, 62.7, 55.8, 44.1, 43.6, 37.1, 31.9, 29.2, 27.4, 25.9, 22.5, 20.7, 18.2, 13.9, 11.1, 9.5, -4.1, -4.8; IR (neat) 2954, 2926, 2854, 1735, 1598, 1489, 1449, 1375, 1249, 1181, 1156, 1096, 1067, 1029, 956, 835, 810, 744, 706, 667, 631  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{61}\text{H}_{91}\text{IO}_5\text{SiSnNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1201.4600 found 1201.4626;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23.6} +3.7$  ( $c$  0.41,  $\text{CHCl}_3$ ).



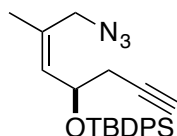
**(4*S*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,13*E*,15*E*,18*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-methoxy-9,11-dimethyl-18-((*Z*)-2-methyl-3-(trityloxy)prop-1-en-1-yl)oxacyclooctadeca-5,9,13,15-tetraen-2-one (S4):**

To a degassed solution of ester **65** (8.2 mg, 7.0  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (2.5 mL) were added lithium chloride (8.8 mg, 0.21 mmol) and tris(dibenzilideneacetone)dipalladium (0.6 mg, 0.7  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 9 h, the reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and water and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on SiO<sub>2</sub> (200 x 100 x 0.5, hexane/EtOAc = 10:1) to give macrolactone **S4** (4.0 mg, 5.3  $\mu\text{mol}$ , 75%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47-7.45 (m, 6H), 7.31-7.20 (m, 9H), 6.04-5.93 (m, 2H), 5.47-5.33 (m, 3H), 5.26 (ddd, *J* = 6.4, 8.8, 15.1 Hz, 1H), 5.14 (d, 9.3 Hz, 1H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.28 (ddd, *J* = 4.3, 8.3, 12.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 5.9, 9.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.35-2.14 (m, 8H), 1.82 (brs, 3H), 1.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1, 144.3, 137.0, 136.8, 134.7, 134.1, 132.6, 131.9, 130.9, 128.9, 127.9, 127.6, 127.1, 126.9, 126.7, 87.9, 86.9, 77.4, 72.8, 70.1, 63.0, 55.4, 45.1, 40.4, 38.9, 35.7, 32.8, 26.0, 22.2, 18.2, 10.0, -3.8, -4.3; IR (neat) 2951, 2926, 2855, 2362, 2343, 1741, 1489, 1448, 1374, 1251, 1094, 1060, 1024, 985, 835, 775, 745, 706, 668 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>49</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 783.4421 found 783.4464; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22.8</sup> -14.4 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>).



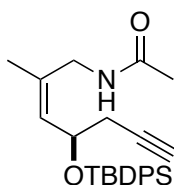
**(4*S*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,13*E*,15*E*,18*R*)-4-hydroxy-18-((*Z*)-3-hydroxy-2-methylprop-1-en-1-yl)-8-methoxy-9,11-dimethyloxacyclooctadeca-5,9,13,15-tetraen-2-one (51):** To a solution of macrolactone **S4** (4.0 mg, 5.3  $\mu\text{mol}$ ) in Et<sub>2</sub>O (0.3 mL) was added the mixture of water/formic acid (1:1 mixture, 0.3 mL). After stirring at room temperature for 7 h, the reaction mixture was diluted

with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on SiO<sub>2</sub> (200 x 100 x 0.5, hexane/EtOAc = 1:1) to give biselyngbyolide derivative **51** (1.3 mg, 3.2 μmol, 61%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.09 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.59-5.43 (m, 4H), 5.36 (ddd, *J* = 5.8, 9.2, 14.8 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.03 (brd, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 3.1, 13.2 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 8.5, 12.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 5.6, 12.3 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.62 (m, OH), 2.43-2.22 (m, 6H), 1.94 (m, OH), 1.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.4, 140.8, 137.1, 134.5, 133.9, 132.8, 131.8, 130.2, 126.5, 125.3, 121.9, 87.9, 71.7, 70.5, 62.1, 55.5, 43.6, 40.2, 39.1, 34.9, 33.1, 22.5, 22.2, 9.9; IR (neat) 2921, 2852, 2359, 2340, 963 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 427.2460 found 427.2503; [α]<sub>D</sub><sup>26.9</sup> – 44.9 (*c* 0.07, CHCl<sub>3</sub>).

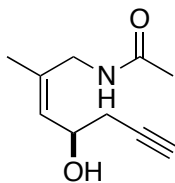


**(R,Z)-((7-azido-6-methylhept-5-en-1-yn-4-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (57)**: To a solution of alcohol **13** (43.3 mg, 0.11 mmol) in DMF (0.3 mL) were added DPPA (0.03 mL, 0.14 mmol) and DBU (0.03 mL, 0.20 mmol). After stirring at room temperature for 11 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 2:1) to give azide **57** (34.7 mg, 86.0 μmol, 78%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69-7.62 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 5.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 2.4, 4.9, 16.1 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 2.4, 6.8, 16.1 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.0, 136.0, 133.8, 133.7, 131.8, 131.8, 130.0, 129.9, 127.8, 127.6, 80.7, 70.5, 68.1, 51.3, 28.7, 27.0, 21.8, 19.4; IR (neat) 3307, 3071, 3049, 2997, 2958, 2932, 2894, 2857, 2096, 1427, 1267, 1110, 1071, 822, 740. 702 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 404.2158 found 404.2198; [α]<sub>D</sub><sup>23.8</sup> – 20.7 (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>).



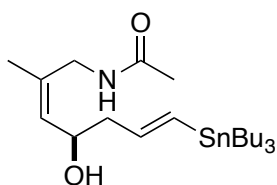


**(R,Z)-N-(4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylhept-2-en-6-yn-1-yl)acetamide (58)**: To a solution of azide **57** (36.7 mg, 90.0  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.05 mL) was added  $\text{PPh}_3$  (29.8 mg, 114  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at  $50^\circ\text{C}$  for 4 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in pyridine (0.3 mL) and added acetic anhydride (0.02 mL, 212  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 13 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with 1 M aqueous HCl, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 2:1 to 1:1) to give amide **58** (33.0 mg, 78.6  $\mu\text{mol}$ , 87%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.63 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 5.32 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.57 (brs, NH), 4.52 (m, 1H), 3.43 (dd,  $J = 6.3, 14.1$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 4.9, 14.1$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 2.9, 4.9, 16.6$  Hz, 1H), 2.40 (ddd,  $J = 2.9, 8.3, 16.6$  Hz, 1H), 1.95 (dd,  $J = 2.9, 2.9$  Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.03 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 136.2, 136.0, 134.1, 134.0, 133.6, 130.7, 130.1, 129.9, 127.9, 127.6, 81.5, 70.2, 68.3, 39.5, 28.5, 26.9, 23.3, 21.5, 19.4; IR (neat) 3409, 3292, 3071, 3047, 2960, 2931, 2892, 2857, 1650, 1556, 1538, 1472, 1427, 1372, 1284, 1111, 1070, 1027, 822, 739, 702, 647, 611  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 442.2178 found 442.2187;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.2} +26.8$  ( $c$  0.57,  $\text{CHCl}_3$ ).



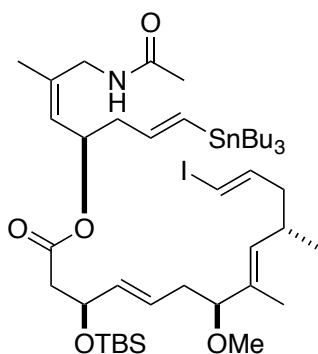
**(R,Z)-N-(4-hydroxy-2-methylhept-2-en-6-yn-1-yl)acetamide (59)**: To a solution of amide **58** (27.5 mg, 78.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.2 mL) was added 1 M solution of TBAF in THF (0.1 mL, 0.1 mmol). After stirring at room temperature for 13 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 1:1 to chloroform/MeOH = 10:1) to give alcohol **59** (11.3 mg, 62.3  $\mu\text{mol}$ , 95%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.07 (brs, NH), 5.47

(brd,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.66 (dt,  $J = 7.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 5.9, 14.1$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 6.4, 14.1$  Hz, 1H), 2.49 (ddd,  $J = 2.4, 6.4, 16.6$  Hz, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 2.4, 6.4, 16.6$  Hz, 1H), 2.02 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 135.9, 130.5, 81.1, 70.4, 65.6, 40.9, 27.1, 23.4, 22.0; IR (neat) 3290, 3095, 2972, 2919, 1647, 1557, 1435, 1375, 1289, 1040, 646  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 204.1000 found 204.1000;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25.4} +36.3$  ( $c$  0.57,  $\text{CHCl}_3$ ).



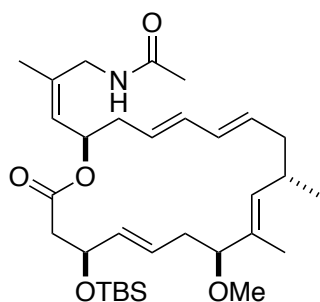
***N-((R,2Z,6E)-4-hydroxy-2-methyl-7-(tributylstannyl)hepta-2,6-dien-1-yl)acetamide (60):***

To a solution of amide **59** (11.3 mg, 62.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.4 mL) were added  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5.4 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.03 mL, 112  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 1:1 to 1:2) to give stannane **60** (10.4 mg, 22.0  $\mu\text{mol}$ , 35%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.04 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H), 5.93 (dt,  $J = 19.0, 6.4$  Hz, 1H), 5.81 (brs, NH), 5.40 (brd,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.52 (ddd,  $J = 6.4, 6.8, 7.3$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 5.4, 14.1$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 6.4, 14.1$  Hz, 1H), 3.13 (brs, OH), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.34-1.25 (m, 6H), 0.95-0.79 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 144.7, 134.8, 132.6, 131.7, 66.4, 46.1, 40.1, 29.2, 27.4, 23.4, 22.1, 13.9, 9.6; IR (neat) 3287, 2955, 2924, 2871, 2852, 2359, 2339, 1651, 1557, 1540, 1507, 1455, 1375, 1289  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{Sn}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 474.2394 found 474.2438;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.9} +17.0$  ( $c$  0.42,  $\text{CHCl}_3$ ).



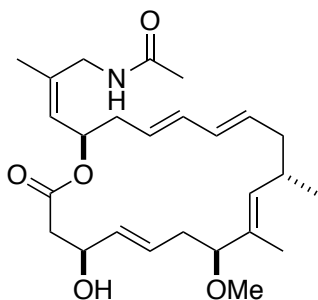
***(R,1E,5Z)-7-acetamido-6-methyl-1-(tributylstannyl)hepta-1,5-dien-4-yl (3S,4E,7S,8E,10S,12E)-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-13-iodo-7-methoxy-8,10-***

**dimethyltrideca-4,8,12-trienoate (66)**: To a solution of stannane **60** (6.8 mg, 14.4  $\mu\text{mol}$ ) and carboxylic acid **36** (8.5 mg, 16.3  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.15 mL) were added MNBA (11.4 mg, 33.1  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.01 mL, 72.1  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (0.4 mg, 3.3  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  (200 x 100 x 0.5, hexane/ $\text{EtOAc}$  = 1:1) to give ester **66** (9.0 mg, 9.2  $\mu\text{mol}$ , 64%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.64 (m, NH), 6.43 (dt,  $J$  = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 6.02 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 1H), 5.98 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 5.80 (dt,  $J$  = 18.6, 6.4 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J$  = 9.3, 14.1 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 2.0, 14.1 Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J$  = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.54- 2.46 (m, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.72 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 1.53 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), 1.49-1.43 (m, 6H), 1.34-1.25 (m, 7H), 0.98 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.90-0.77 (m, 24H), 0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 170.3, 145.1, 142.7, 137.2, 134.2, 134.0, 133.5, 133.1, 127.9, 126.8, 87.1, 75.6, 71.8, 70.7, 55.8, 44.3, 43.6, 43.0, 39.7, 37.1, 31.9, 29.2, 27.4, 25.9, 23.5, 22.8, 20.8, 18.2, 13.9, 11.1, 9.6, -3.9, -4.8; IR (neat) 3307, 2955, 2926, 2854, 2350, 2339, 1730, 1681, 1659, 1650, 1538, 1455, 1373, 1251, 1097, 957, 836, 777, 666  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{INO}_5\text{SiSnNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1000.3770 found 1000.3807;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23.7}$  +34.2 ( $c$  0.45,  $\text{CHCl}_3$ ).

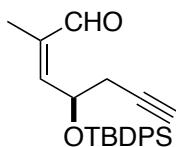


***N*-((*Z*)-3-((2*R*,4*E*,6*E*,9*S*,10*E*,12*S*,14*E*,16*S*)-16-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-12-methoxy-9,11-dimethyl-18-oxooxacyclooctadeca-4,6,10,14-tetraen-2-yl)-2-methylallyl)acetamide (S5)**: To a degassed solution of ester **66** (9.0 mg, 9.2  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (4 mL) was added  $\text{LiCl}$  (3.7 mg, 87.3  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.6 mg, 0.7  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 4.5 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  (200 x 100 x 0.5, hexane/ $\text{EtOAc}$  = 1:1) to give macrolactone **S5** (3.7 mg, 6.6  $\mu\text{mol}$ , 72%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.78 (m, NH), 6.11 (m,

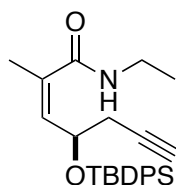
1H), 6.00 (m, 1H), 5.51-5.42 (m, 3H), 5.29 (ddd,  $J = 4.9, 8.8, 14.7$  Hz, 1H), 5.12-5.11 (m, 2H), 5.01 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.33 (ddd,  $J = 3.9, 3.9, 8.8$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 8.3, 13.7$  Hz, 1H), 3.76 (brd,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 4.9, 9.8$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.40-1.19 (m, 2H), 1.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 170.6, 137.2, 136.9, 134.6, 134.4, 133.1, 131.8, 130.8, 128.2, 126.8, 126.2, 87.8, 73.6, 70.9, 55.4, 45.7, 40.4, 39.8, 38.6, 35.5, 32.8, 25.9, 23.4, 23.0, 22.2, 17.7, 13.8, 9.9, -3.6, -4.2; IR (neat) 3306, 2957, 2926, 2855, 2350, 2319, 1731, 1650, 1538, 1454, 1372, 1276, 1251, 1020, 969, 834, 779  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{NO}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 582.3636 found 582.3578;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23.8} +9.3$  ( $c$  0.19,  $\text{CHCl}_3$ ).



***N*-((*Z*)-3-((*2R,4E,6E,9S,10E,12S,14E,16S*)-16-hydroxy-12-methoxy-9,11-dimethyl-18-oxooxacyclooctadeca-4,6,10,14-tetraen-2-yl)-2-methylallyl)acetamide (**52**):** To a solution of macrolactone **S5** (3.7 mg, 6.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.1 mL) was added AcOH (0.01 mL) and 1 M solution of TBAF in THF (0.1 mL, 0.1 mmol). After stirring for at 50°C for 5.5 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  (200 x 100 x 0.5, chloroform/MeOH = 10:1) to give biselyngbyolide derivative **52** (3.1 mg, 7.0  $\mu\text{mol}$ , quant) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.46 (m, NH), 6.10 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.52-5.44 (m, 3H), 5.40-5.33 (m, 2H), 5.18 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.12 (dd,  $J = 8.8, 13.7$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 2.9, 13.7$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 5.4, 10.2$  Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.44-2.22 (m, 8H), 1.98 (s, 3H), 1.75 (brs, 3H), 1.54 (brs, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 170.4, 138.1, 137.2, 134.5, 134.0, 132.8, 131.7, 130.3, 130.1, 126.4, 126.3, 87.9, 71.8, 70.9, 55.5, 43.5, 40.8, 39.6, 39.0, 34.9, 33.1, 23.5, 22.7, 22.5, 9.9; IR (neat) 3289, 2928, 2865, 2358, 2326, 1731, 1712, 1651, 1557, 1540, 1455, 1373, 1274, 967  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 468.2726 found 468.2740;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} -7.1$  ( $c$  0.16,  $\text{CHCl}_3$ ).

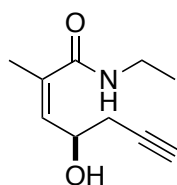


**(R,Z)-4-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-2-methylhept-2-en-6-ynal (61):** To a solution of alcohol **13** (40.4 mg, 0.11 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added TEMPO (2.1 mg, 13.4 μmol) and BAIB (46.6 mg, 0.14 mmol). After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was added another portion of TEMPO (1.6 mg, 10.2 μmol) and BAIB (47.4 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, diluted with saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 20:1) to give aldehyde **61** (31.5 mg, 83.6 μmol, 76%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.47-7.33 (m, 6H), 6.31 (dd, *J* = 1.5, 9.8 Hz, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 4.9, 8.3, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 2.4, 4.9, 16.6 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 2.9, 8.3, 16.6 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 2.4, 2.9 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.8, 147.2, 147.2, 136.3, 135.9, 135.9, 133.1, 130.3, 130.3, 128.0, 127.9, 79.7, 71.7, 66.3, 28.3, 27.0, 19.3, 16.2; IR (neat) 3288, 3070, 3051, 2955, 2931, 2892, 2857, 1683, 1472, 1427, 1391, 1362, 1328, 1110, 1073, 1027, 934, 822, 792, 739, 701, 648, 613 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 377.1937 found 377.1962; [α]<sub>D</sub><sup>25.3</sup> +6.5 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

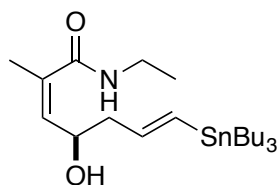


**(R,Z)-4-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-N-ethyl-2-methylhept-2-en-6-ynamide (62):** To a solution of aldehyde **61** (31.5 mg, 83.6 μmol) in <sup>t</sup>BuOH (0.5 mL) and 2-Me-2-butene (0.5 mL) were added 1 M aqueous NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.6 mL) and 1 M aqueous NaClO<sub>4</sub> (0.3 mL). After stirring at room temperature for 16 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DMF (0.3 mL) and added EtNH<sub>2</sub>•HCl (10.5 mg, 129 μmol), HATU (46.6 mg, 123 μmol) and <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.06 mL, 344 μmol). After stirring at room temperature for 6 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc

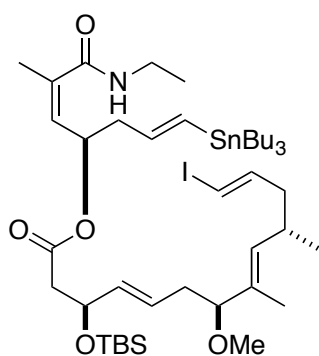
(3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with 1 M aqueous HCl, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 3:1 to 2:1) to give amide **62** (28.6 mg, 68.2 μmol, 82% in 2 steps) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69-7.63 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.56 (dd, *J* = 1.5, 9.3 Hz, 1H), 5.28 (brs, NH), 4.70 (dt, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 2.4, 6.4 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 136.1, 136.0, 134.0, 133.9, 133.7, 133.3, 130.0, 129.9, 127.8, 127.8, 81.5, 70.8, 69.0, 34.0, 28.3, 27.0, 20.8, 19.4, 14.6; IR (neat) 3390, 3307, 3071, 3047, 2955, 2930, 2892, 2857, 2357, 1667, 1633, 1520, 1471, 1455, 1427, 1360, 1252, 1109, 1071, 822, 740, 702, 623, 613 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 420.2359 found 420.2357; [α]<sub>D</sub><sup>26.4</sup> +23.6 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>).



**(R,Z)-N-ethyl-4-hydroxy-2-methylhept-2-en-6-ynamide (63)**: To a solution of amide **62** (28.6 mg, 68.2 μmol) in THF (0.3 mL) was added 1 M solution of TBAF in THF (0.1 mL, 0.1 mmol). After stirring at room temperature for 11 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO<sub>2</sub> (hexane/EtOAc = 1:1 to chloroform/MeOH = 10:1) to give alcohol **63** (12.2 mg, 67.3 μmol, 99%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.23 (brs, NH), 5.78 (dd, *J* = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 6.6, 7.3 Hz, 1H), 3.94 (brs, OH), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 136.2, 135.1, 80.8, 71.0, 66.6, 34.6, 26.7, 20.9, 14.8; IR (neat) 3290, 2975, 2921, 2853, 2362, 2344, 1653, 1617, 1558, 1541, 1508, 1489, 1473, 1456, 1437, 1375, 1339, 1257, 1219, 1147, 1037, 1004, 772, 689, 668, 649, 629 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 182.1181 found 182.1174; [α]<sub>D</sub><sup>25.4</sup> -21.0 (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>).

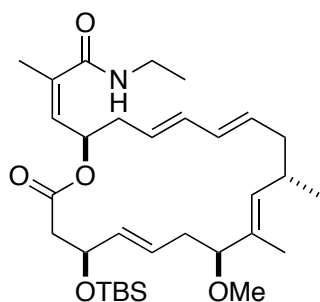


**(*R,2Z,6E*)-*N*-ethyl-4-hydroxy-2-methyl-7-(tributylstannyl)hepta-2,6-dienamide (64)**: To a solution of alcohol **13** (12.2 mg, 67.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.4 mL) were added  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.03 mL, 112  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (7.3 mg, 6.3  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 45 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on  $\text{SiO}_2$  (hexane/EtOAc = 3:1 to 2:1) to give stannane **64** (9.8 mg, 20.7  $\mu\text{mol}$ , 31%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.19 (brs, NH), 6.07 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H), 5.94 (dt,  $J = 19.0$ , 6.4 Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J = 1.5$ , 7.3 Hz, 1H), 4.44 (dt,  $J = 6.4$ , 7.3 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.25 (brs, OH), 2.50- 2.37 (m, 2H), 1.93 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.56-1.38 (m, 6H), 1.34-1.25 (m, 6H), 1.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.96-0.79 (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 144.2, 137.1, 134.7, 133.5, 67.1, 45.7, 34.6, 29.2, 27.4, 26.9, 14.9, 13.9, 9.6; IR (neat) 3306, 2956, 2824, 2871, 2852, 2359, 2339, 1614, 1538, 1455, 1375, 1292, 1252, 1038, 994, 866  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{Sn}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 474.2394 found 474.2365;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.9} -11.7$  ( $c$  0.49,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(*R,1E,5Z*)-7-(ethylamino)-6-methyl-7-oxo-1-(tributylstannyl)hepta-1,5-dien-4-yl (3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-13-iodo-7-methoxy-8,10-dimethyltrideca-4,8,12-trienoate (67)**: To a solution of stannane **64** (5.4 mg, 11.4  $\mu\text{mol}$ ) and carboxylic acid **36** (5.5 mg, 10.5  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.15 mL) were added MNBA (7.4 mg, 21.5  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.01 mL, 72.0  $\mu\text{mol}$ ) and DMAP (0.6 mg, 4.9  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  (200 x 100 x 0.5, hexane/EtOAc = 2:1) to give ester **67** (4.9 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 44%) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR

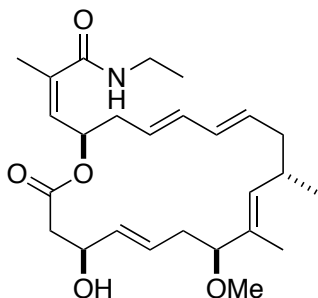
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.45 (dt, *J* = 14.7, 7.8, 1H), 6.14-5.80 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.28 (dd, *J* = 1.5, 9.8 Hz, 1H), 5.12 (brd, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.56-2.29 (m, 7H), 1.93 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.35-1.27 (m, 6H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94-0.81 (m, 24H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.4, 168.6, 148.5, 145.1, 142.5, 136.9, 134.1, 133.6, 133.0, 128.0, 127.4, 87.1, 80.5, 75.6, 73.2, 70.6, 55.8, 44.0, 43.6, 43.0, 37.1, 34.2, 31.9, 29.2, 27.4, 25.9, 21.4, 20.8, 18.2, 14.6, 13.9, 9.6, -3.9, -4.9; IR (neat) 3343, 2955, 2926, 2854, 2366, 2344, 1763, 1718, 1671, 1647, 1541, 1508, 1457, 1375, 1249, 1183, 1094, 961, 835 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>44</sub>H<sub>81</sub>INO<sub>5</sub>SiSn [M+H]<sup>+</sup>: 978.3951 found 978.3991; [α]<sub>D</sub><sup>23.6</sup> -24.8 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>).



**(Z)-3-((2R,4E,6E,9S,10E,12S,14E,16S)-16-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-12-methoxy-9,11-dimethyl-18-oxooxacyclooctadeca-4,6,10,14-tetraen-2-yl)-N-ethyl-2-methylacrylamide (S6):**

To a degassed solution of ester **67** (4.9 mg, 5.0 μmol) in DMF (2 mL) were added LiCl (3.7 mg, 87.3 μmol) and Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.5 mg, 0.5 μmol). After stirring at room temperature for 8 h, the reaction mixture was diluted with water and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic layers were purified by PTLC on SiO<sub>2</sub> (200 x 100 x 0.5, hexane/EtOAc = 1:1) to give macrolactone **S6** (2.4 mg, 4.3 μmol, 86%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.11 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 3H), 5.31-5.20 (m, 2H), 5.08 (ddd, *J* = 2.9, 9.8, 9.8 Hz, 1H), 5.01 (brd, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 3.9, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 8H), 1.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.57 (brs, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.2, 169.0, 137.3, 137.2, 134.8, 134.3, 133.3, 131.7, 130.8, 128.5, 127.1, 125.8, 87.7, 74.0, 72.3, 55.3, 45.7, 40.4, 39.0, 35.3, 34.2, 32.9, 25.9, 22.3, 21.4, 18.2, 14.5, 9.9, -3.5, -4.2; IR (neat) 2951, 2927, 2853, 2358, 2338, 1731, 1651, 1540, 1455, 1253, 969, 835 cm<sup>-1</sup>; HRMS-ESI: Exact mass calcd for C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 560.3771 found 560.3785; [α]<sub>D</sub><sup>24.3</sup> -3.3 (*c* 0.12, CHCl<sub>3</sub>).





**(Z)-N-ethyl-3-((2R,4E,6E,9S,10E,12S,14E,16S)-16-hydroxy-12-methoxy-9,11-dimethyl-18-oxooxacyclooctadeca-4,6,10,14-tetraen-2-yl)-2-methylacrylamide (53)**: To a solution of macrolactone **S6** (2.4 mg, 4.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.2 mL) were added AcOH (0.01 mL) and 1 M solution of TBAF in THF (0.1 mL, 0.1 mmol). After stirring at 50°C for 8 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC on  $\text{SiO}_2$  (200 x 100 x 0.5, hexane/EtOAc = 1:2) to give biselyngbyolide derivative **53** (1.9 mg, 4.3  $\mu\text{mol}$ , quant) as a colorless oil:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.08 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.52-5.29 (m, 6H), 5.02 (brd,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.47-2.22 (m, 8H), 1.93 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.4, 168.7, 137.3, 137.2, 134.8, 134.1, 132.8, 131.8, 130.2, 127.6, 126.2, 88.0, 72.5, 71.6, 55.5, 43.5, 40.8, 39.2, 35.0, 34.5, 33.1, 22.5, 21.5, 14.7, 10.0; IR (neat) 2950, 2897, 2875, 2817, 2369, 2350, 2324, 1723, 1671, 1635, 1539, 969  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS-ESI: Exact mass calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 446.2906 found 446.2919;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} -33.4$  ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ ).

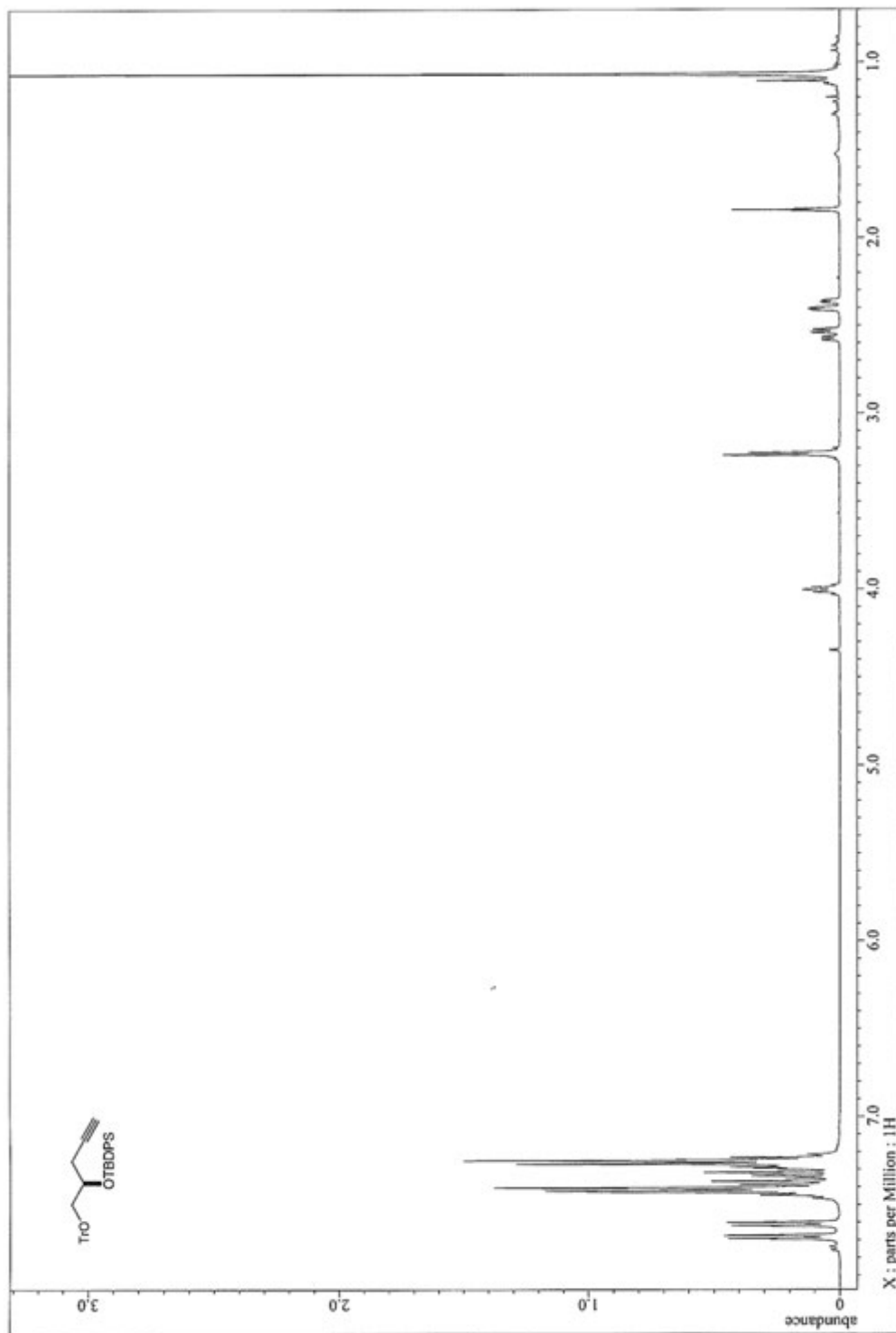
### **Biological Methods**

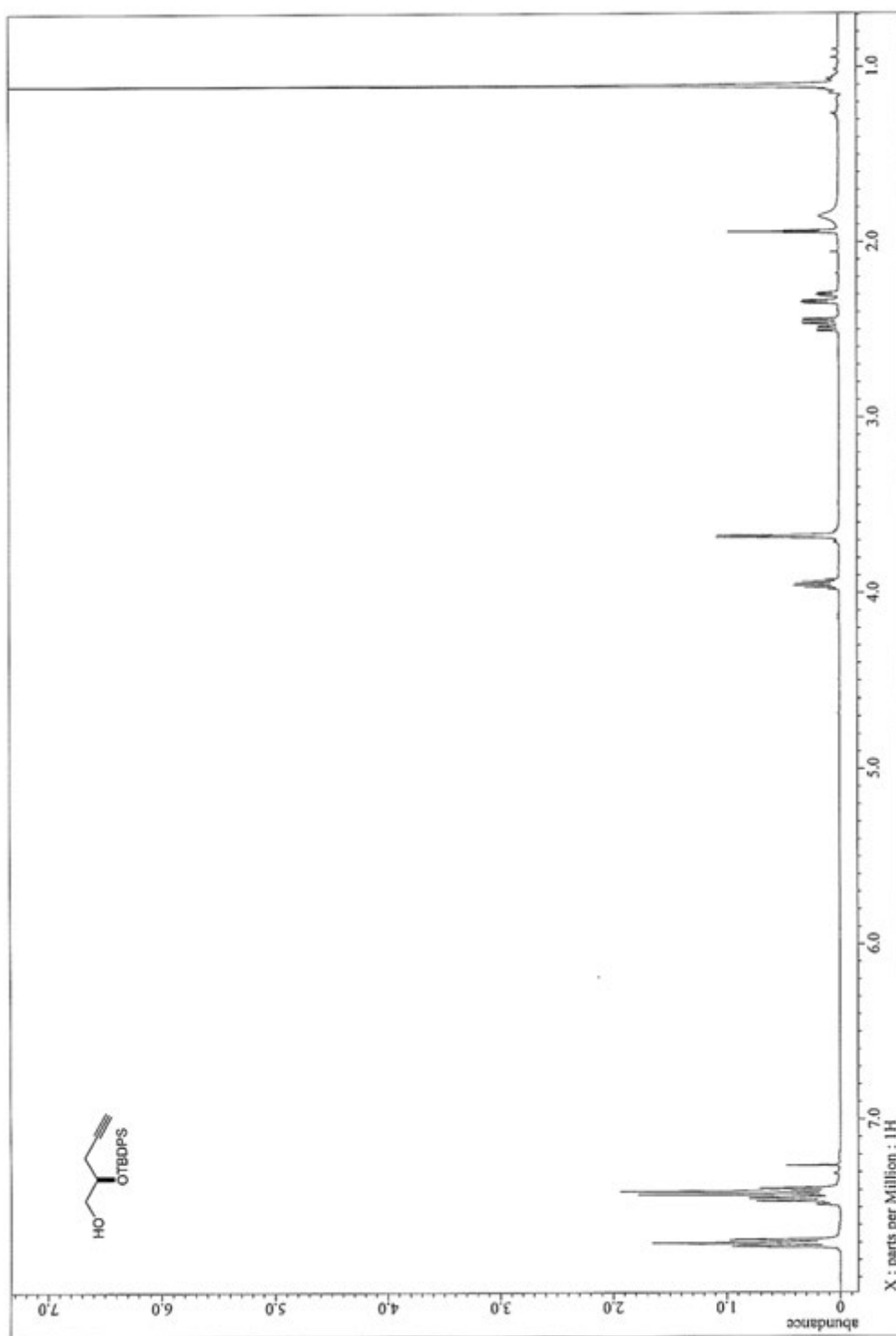
HeLa cells were cultured at 37°C with 5% CO<sub>2</sub> in DMEM (Nissui) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS), 100 units/mL penicillin, 100 µg/mL streptomycin, 0.25 µg/mL amphotericin, 300 µg/mL L-glutamine, and 2.25 mg/mL NaHCO<sub>3</sub>. HeLa cells were seeded at 2 x 10<sup>4</sup> cells/well in 96-well plates (Iwaki) and cultured overnight. Various concentrations of compounds were then added, and cells were incubated for 72 h. Cell proliferation was measured by the MTT assay. Adriamycin was used as positive control (IC<sub>50</sub> value 0.5 µM(HeLa cells)).

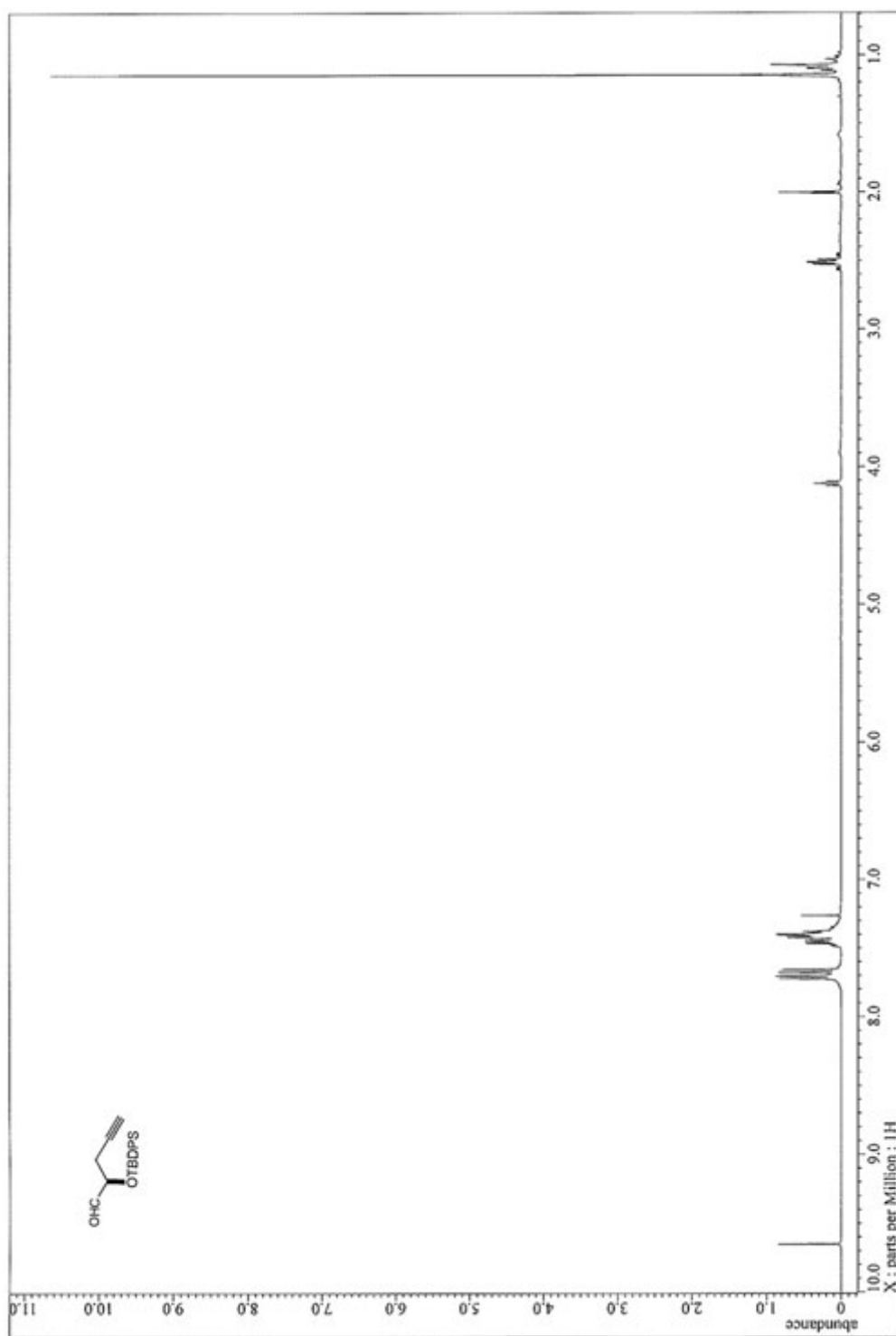
100 µL of MRC-5 cell suspension was added in 96-well plate at 1 x 10<sup>3</sup> cells/well, and cultivated for 24 h. Then 90 µL of standard culture medium (MEM+ 10% FCS) with or without 10 µL of test compound solutions, which were dissolved in 25% or 5% DMSO were added to each well. The cultures were further incubated at 37°C under 5% CO<sub>2</sub> - 95% air for 7 days, and 20 µL of MTT-PBS solution (5 mg/mL) was added to each well. The plate was then incubated at 37°C for 4 h under 5% CO<sub>2</sub> - 95% air. Then the incubation medium was aspirated and 100 µL of DMSO was added to solubilize the MTT formazan product. After mixing, absorbance at 540 nm was measured with iEMS microplate reader MF.

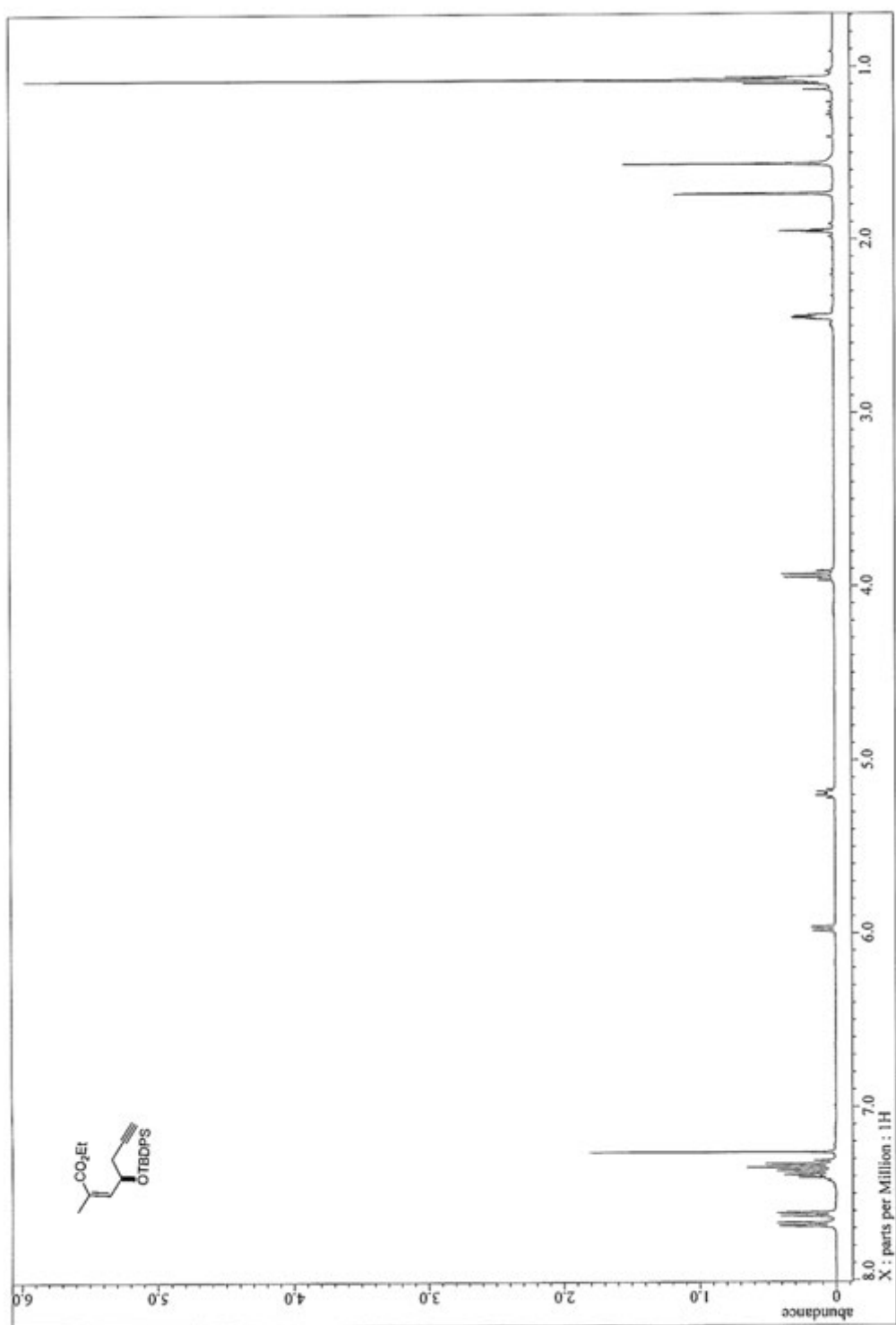
Cultured *P. Falciparum* (chloroquine sensitive FCR3 strain and chloroquine resistant K1 strain) in Type A+ blood was seeded in 96-well culture plates (parasitaemia 0.5-1%, Hematocrit 2.0%) and incubated with test drug for 72 h. After incubation, parasite lactate dehydrogenase activity was assayed to determine parasite growth and calculate the anti-malarial activity in comparison with the controls that had received no drugs.

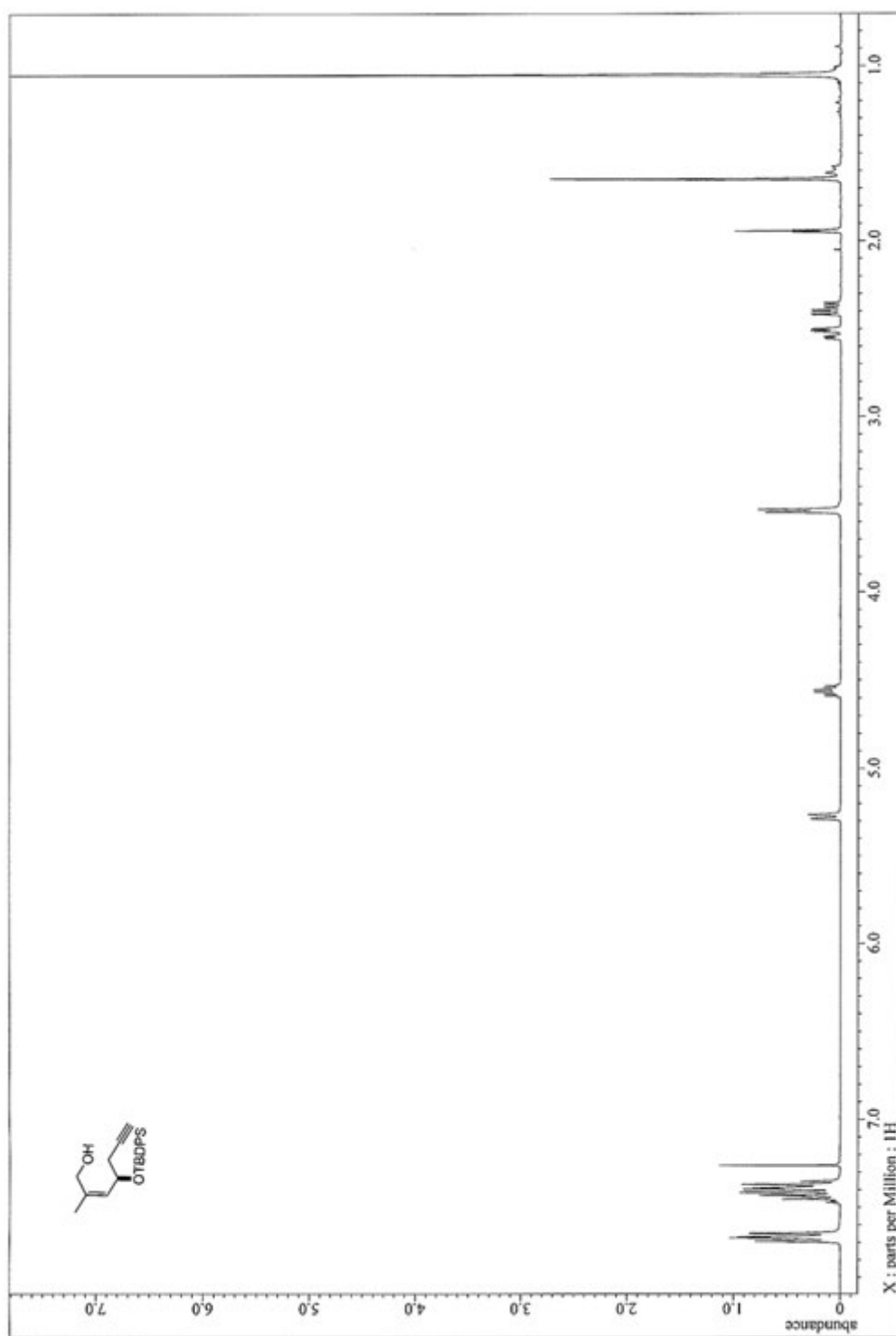
Copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Charts

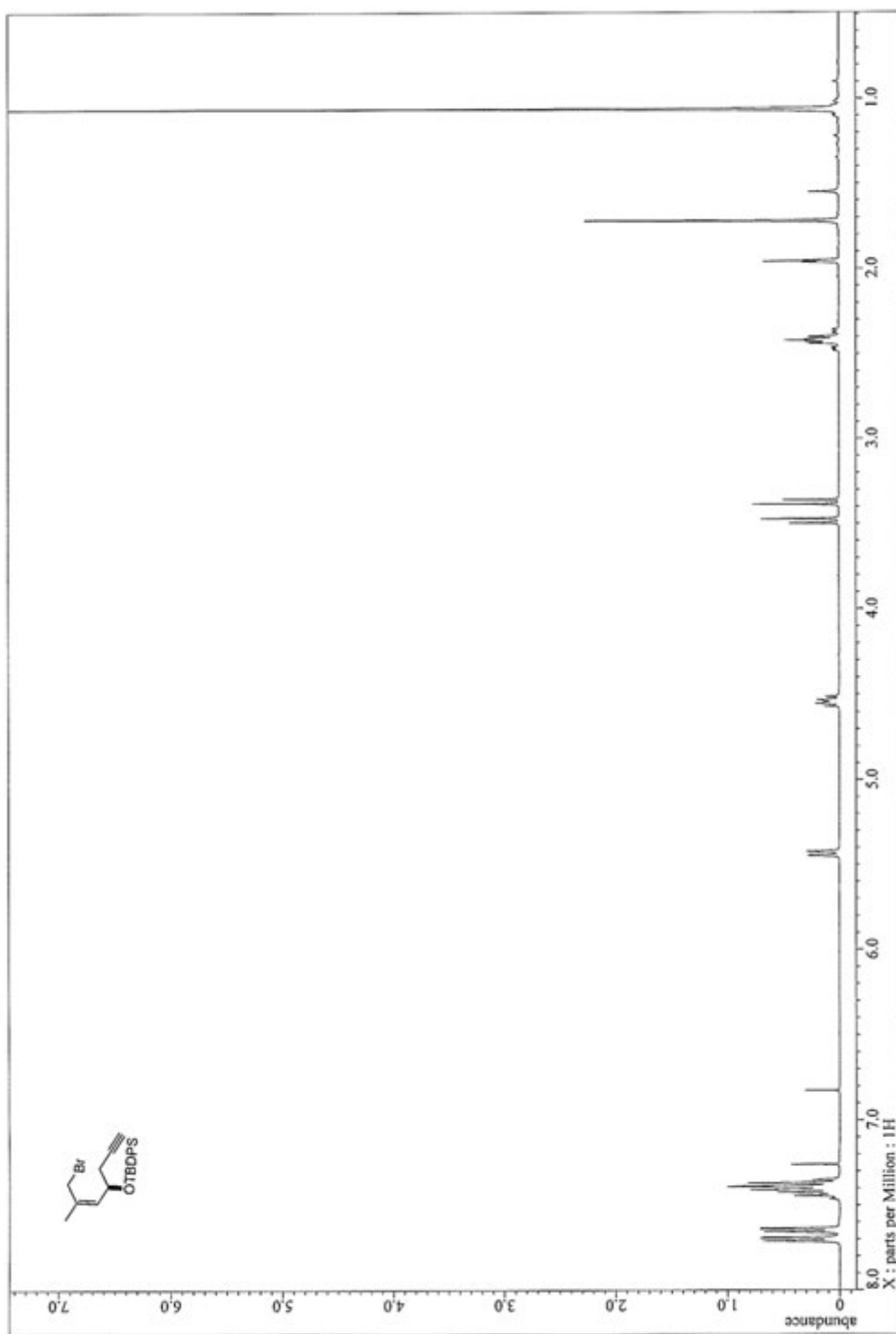




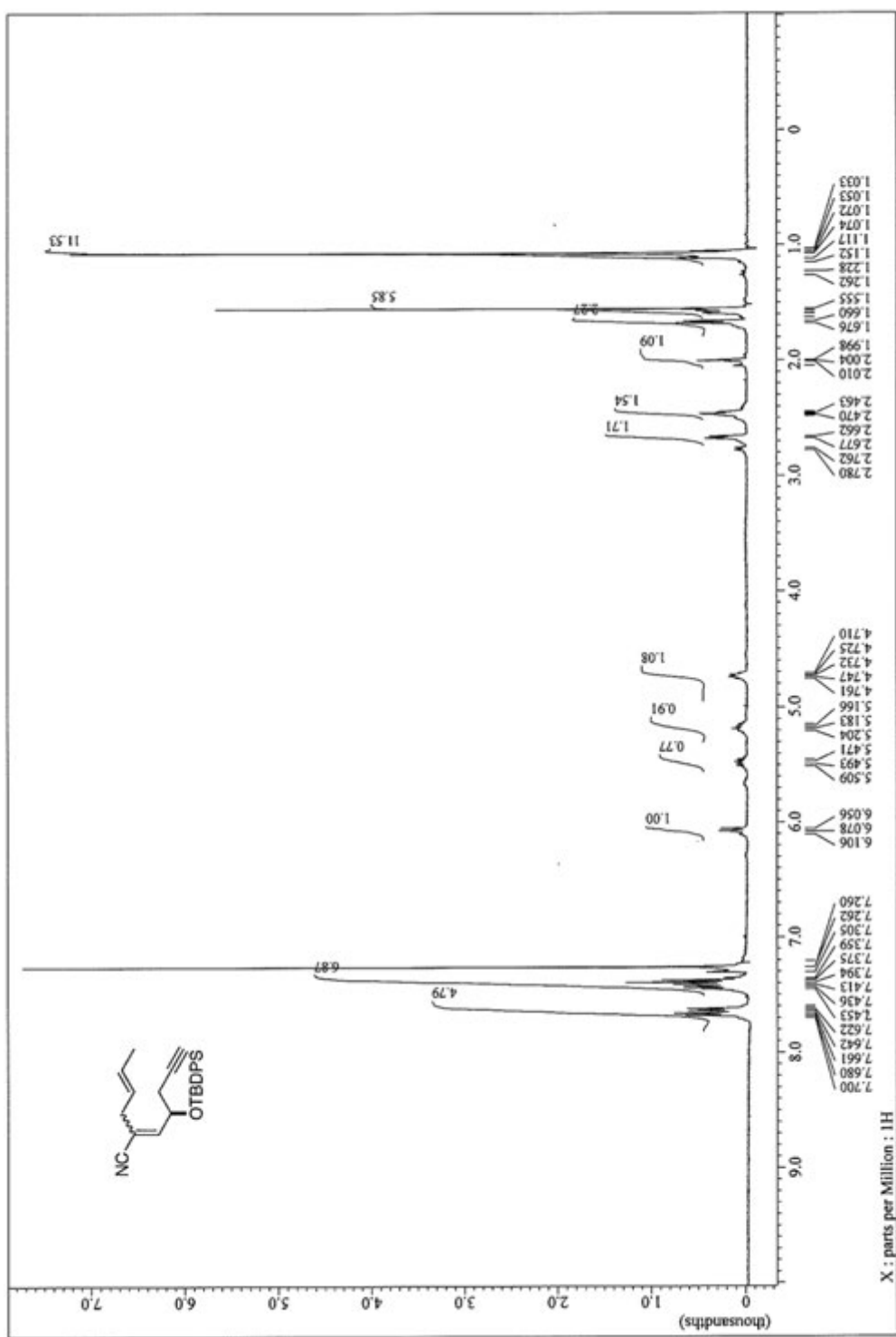




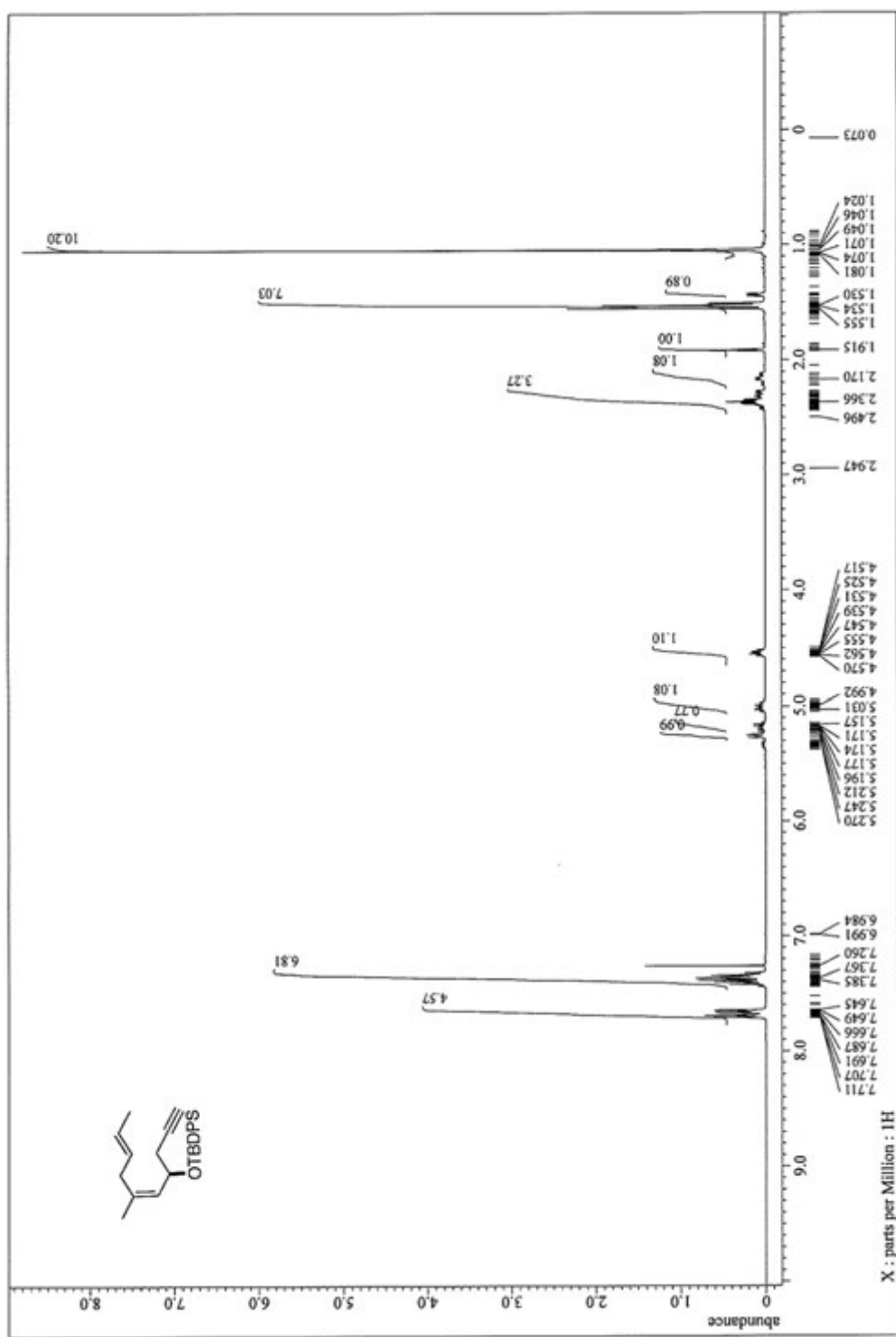


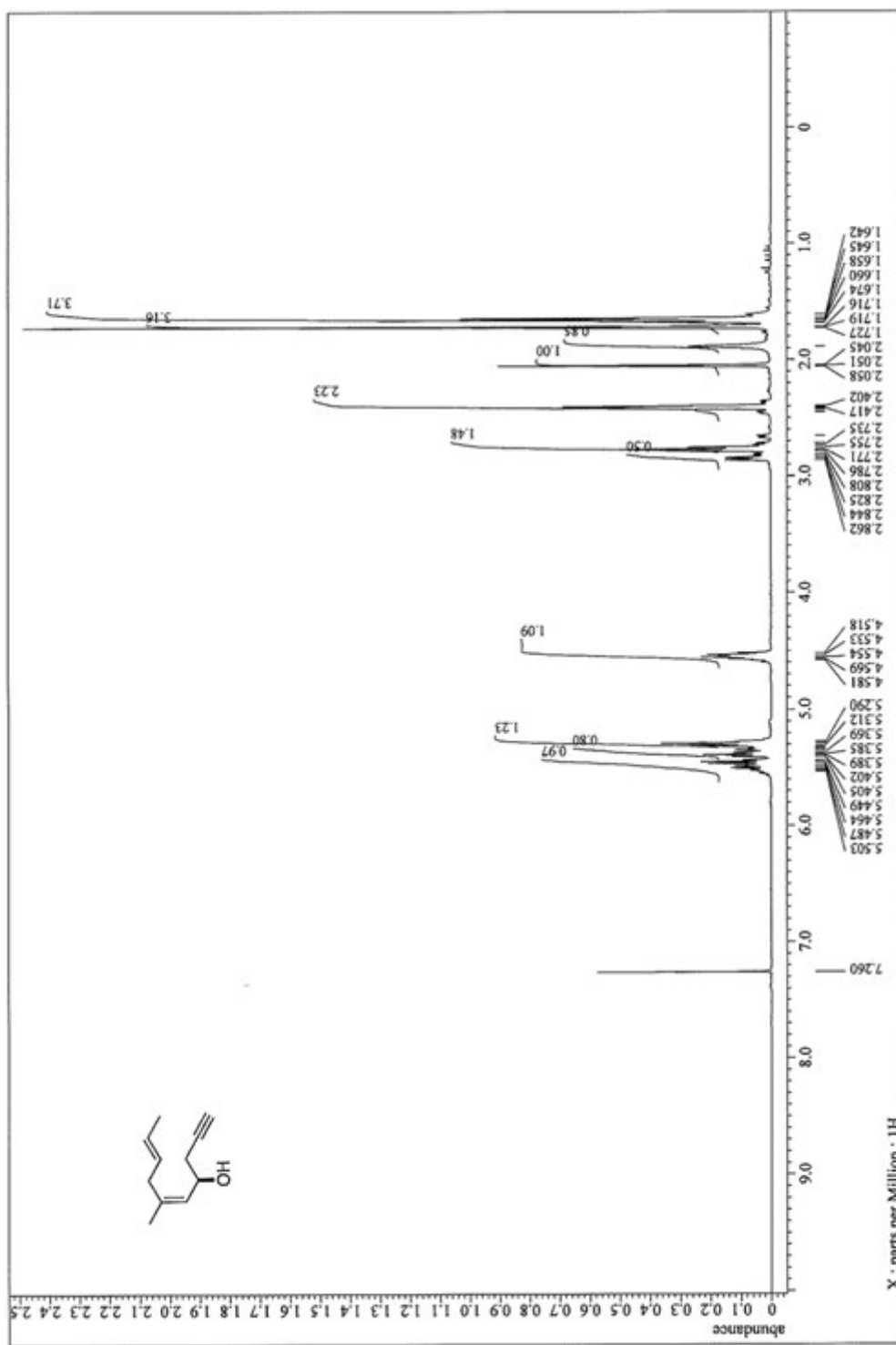


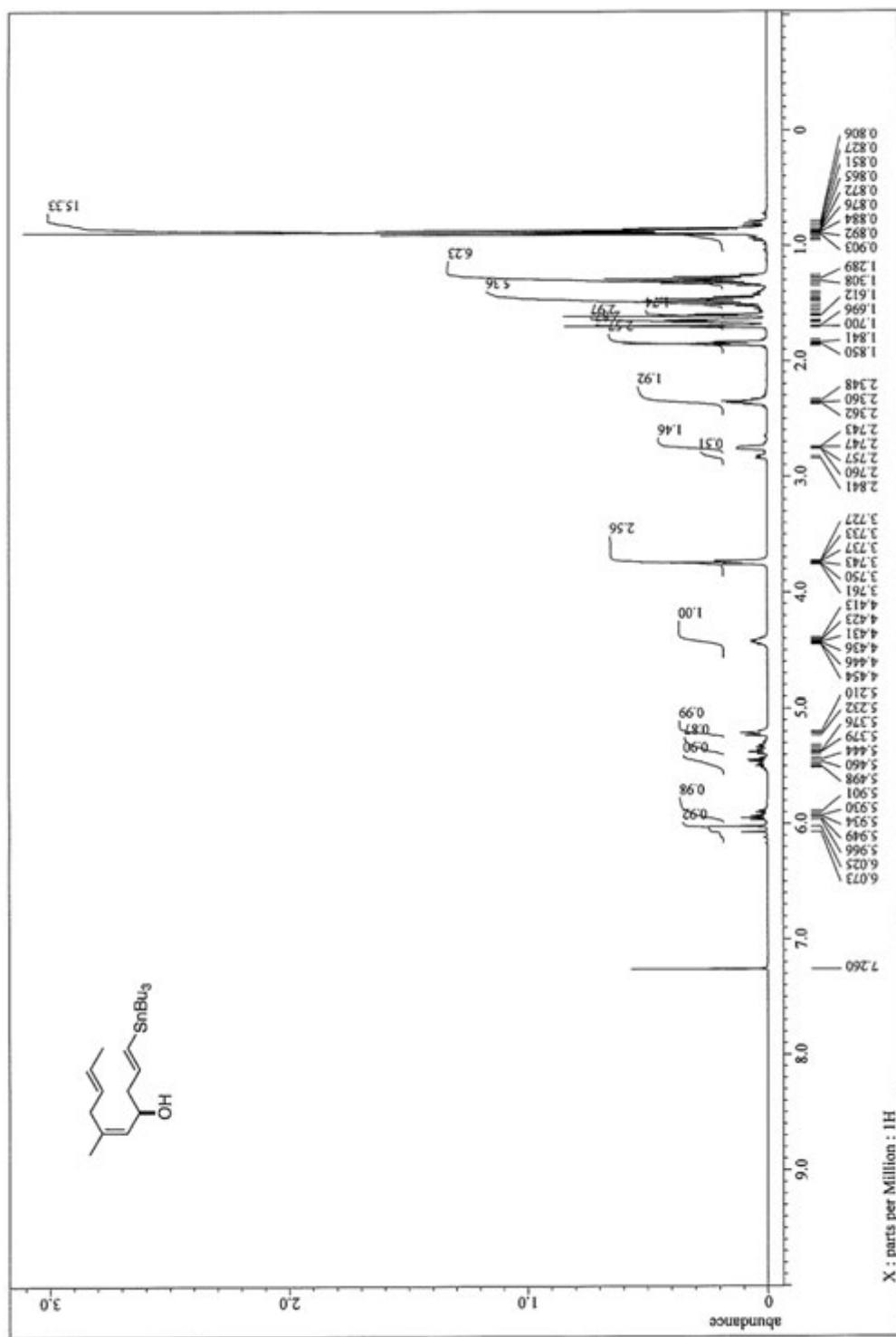


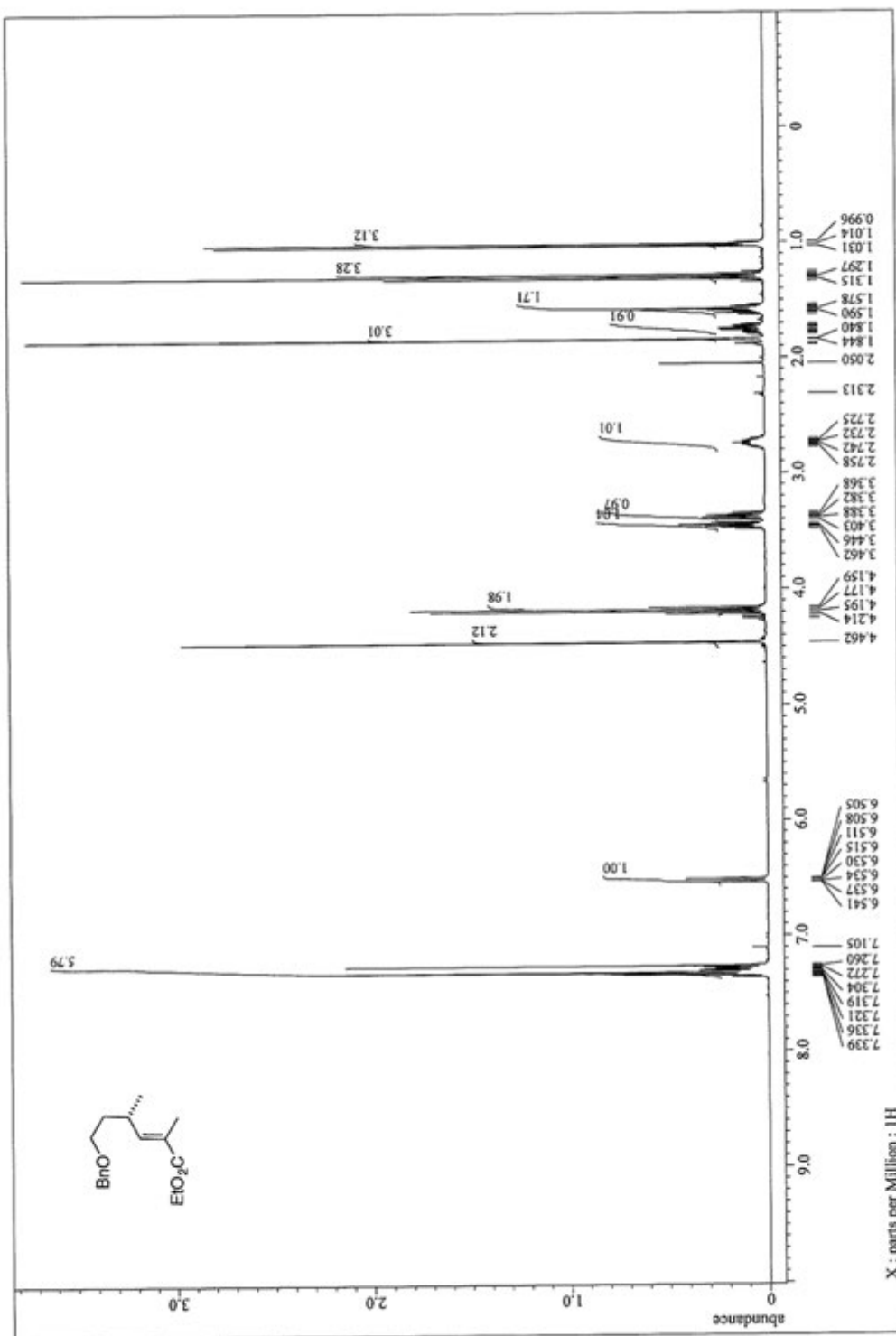


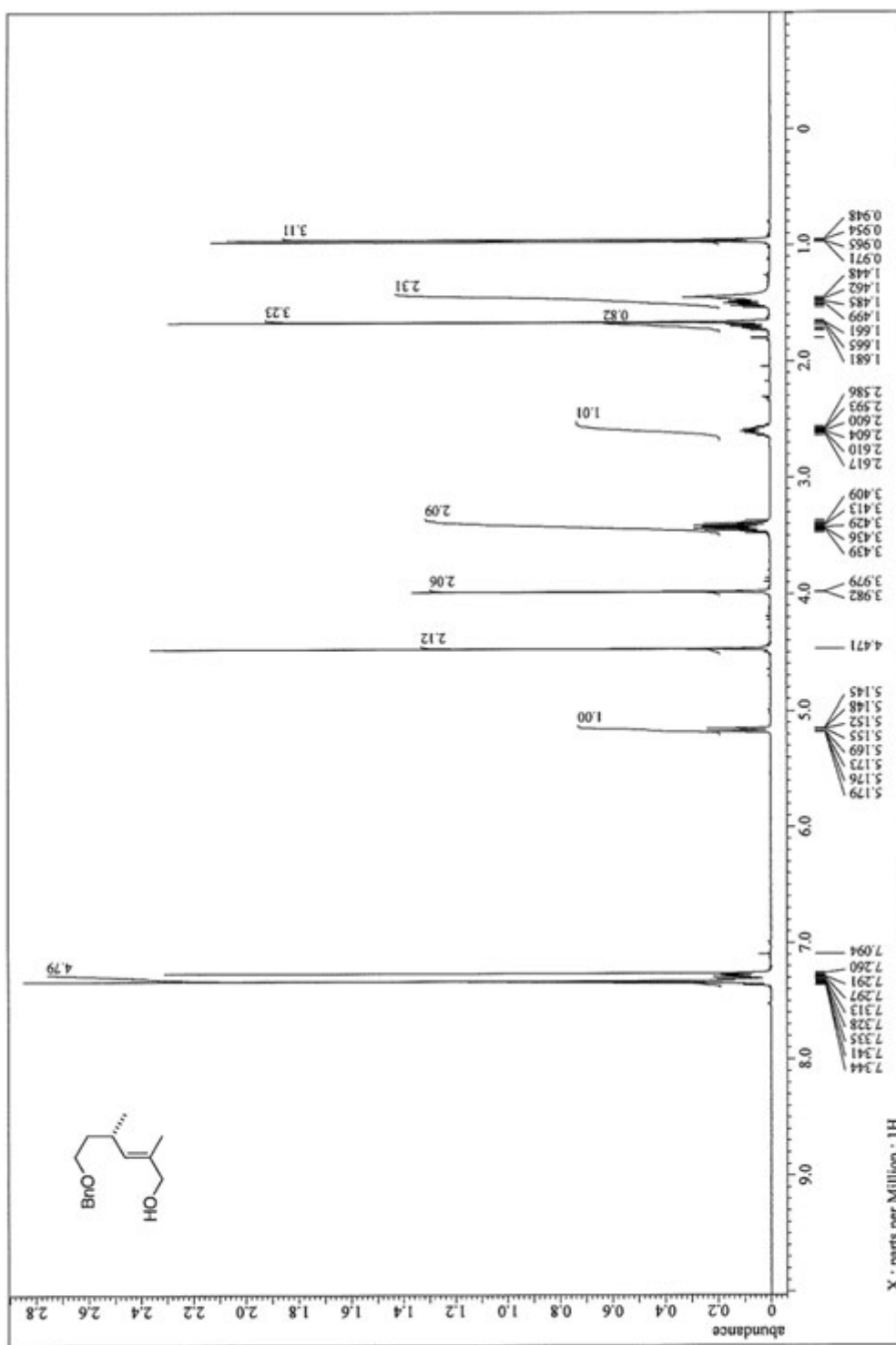


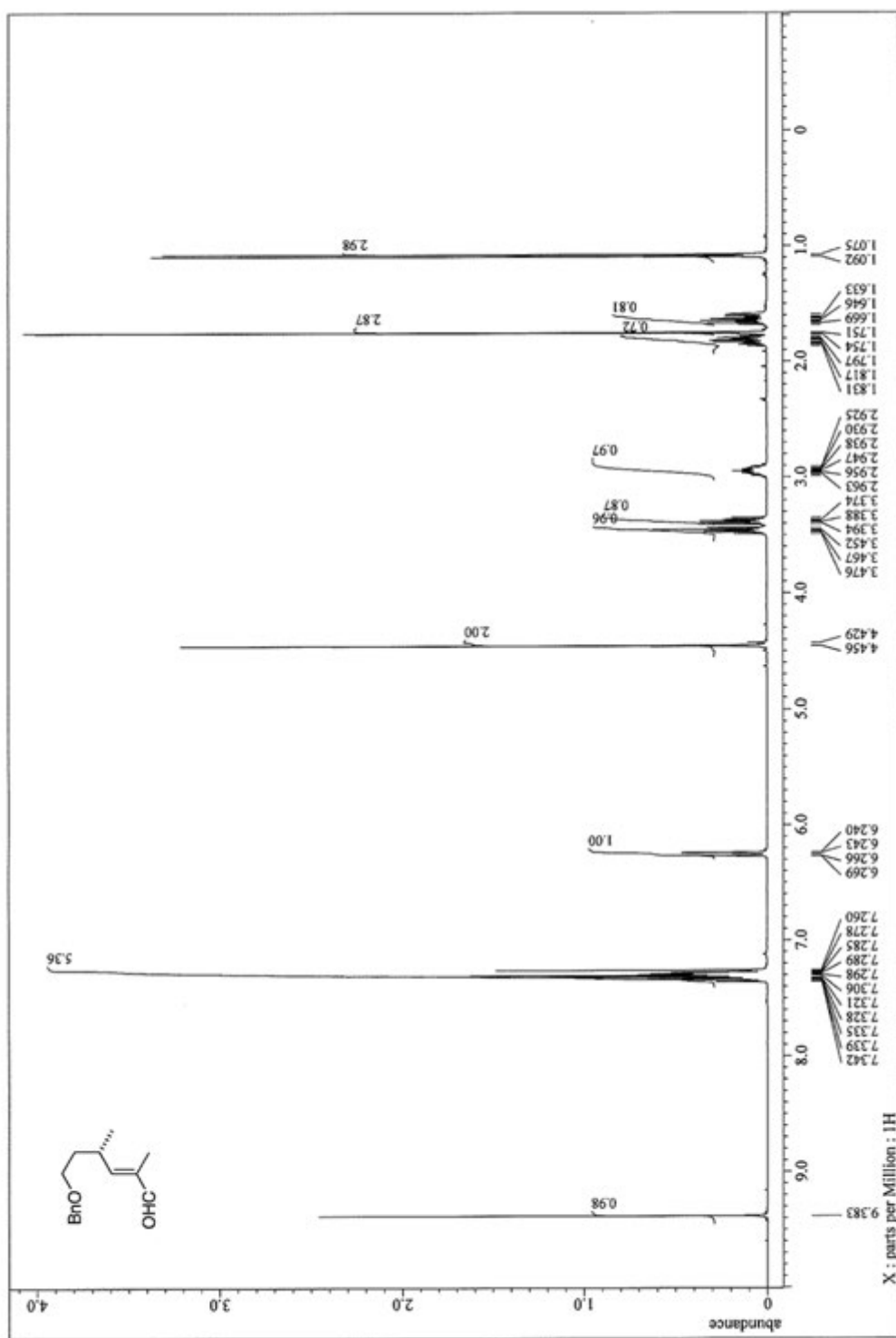




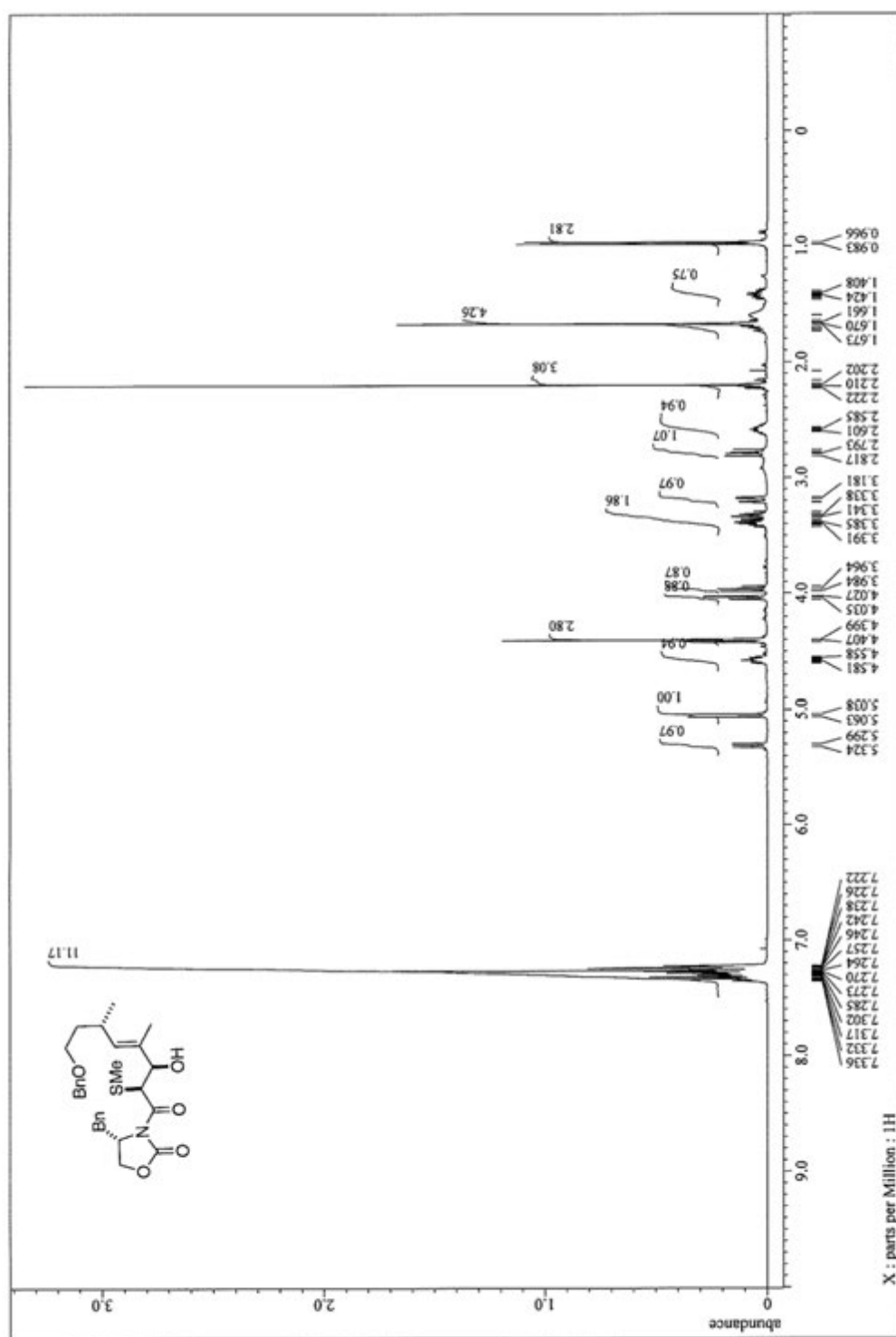


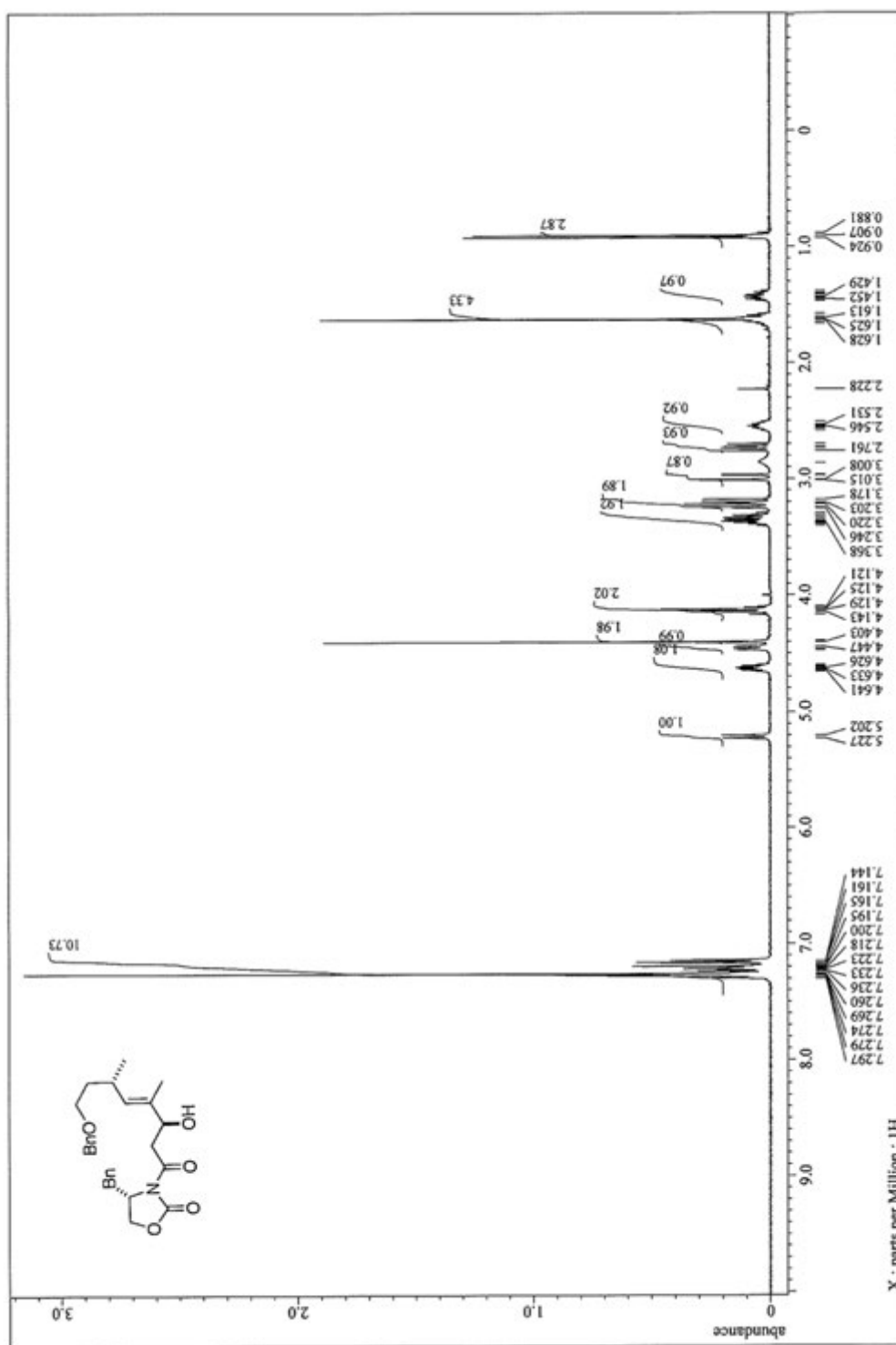


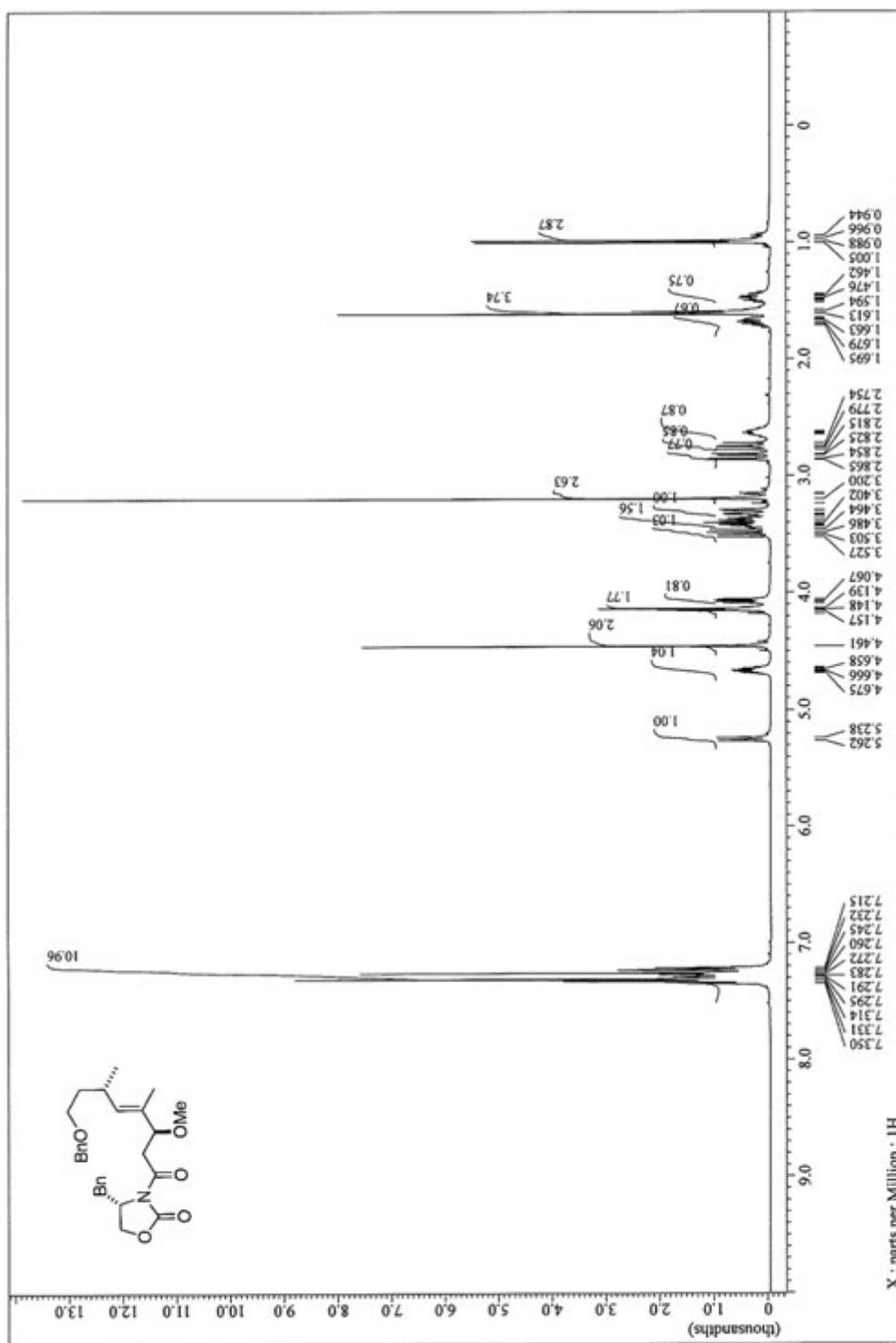


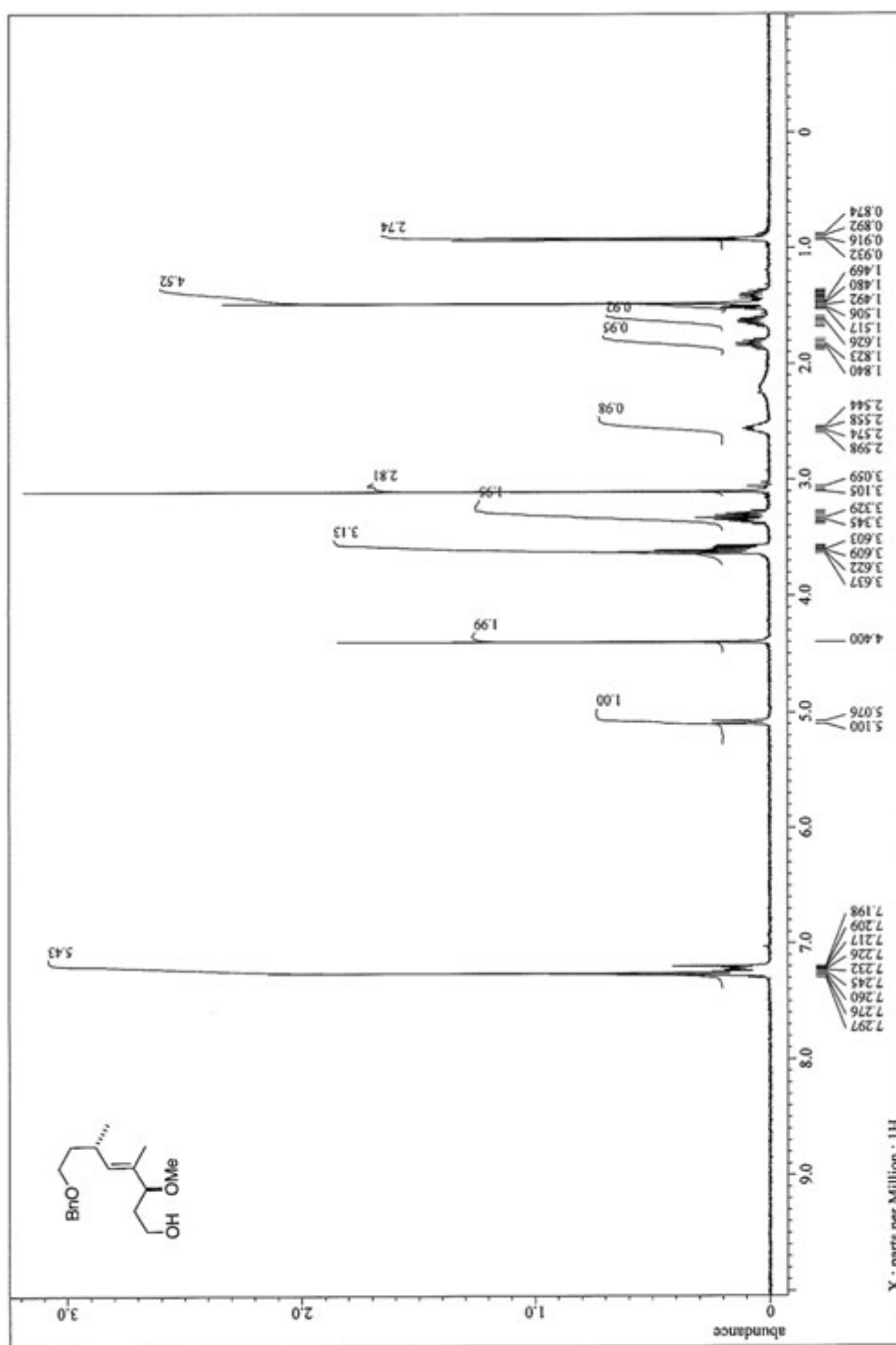


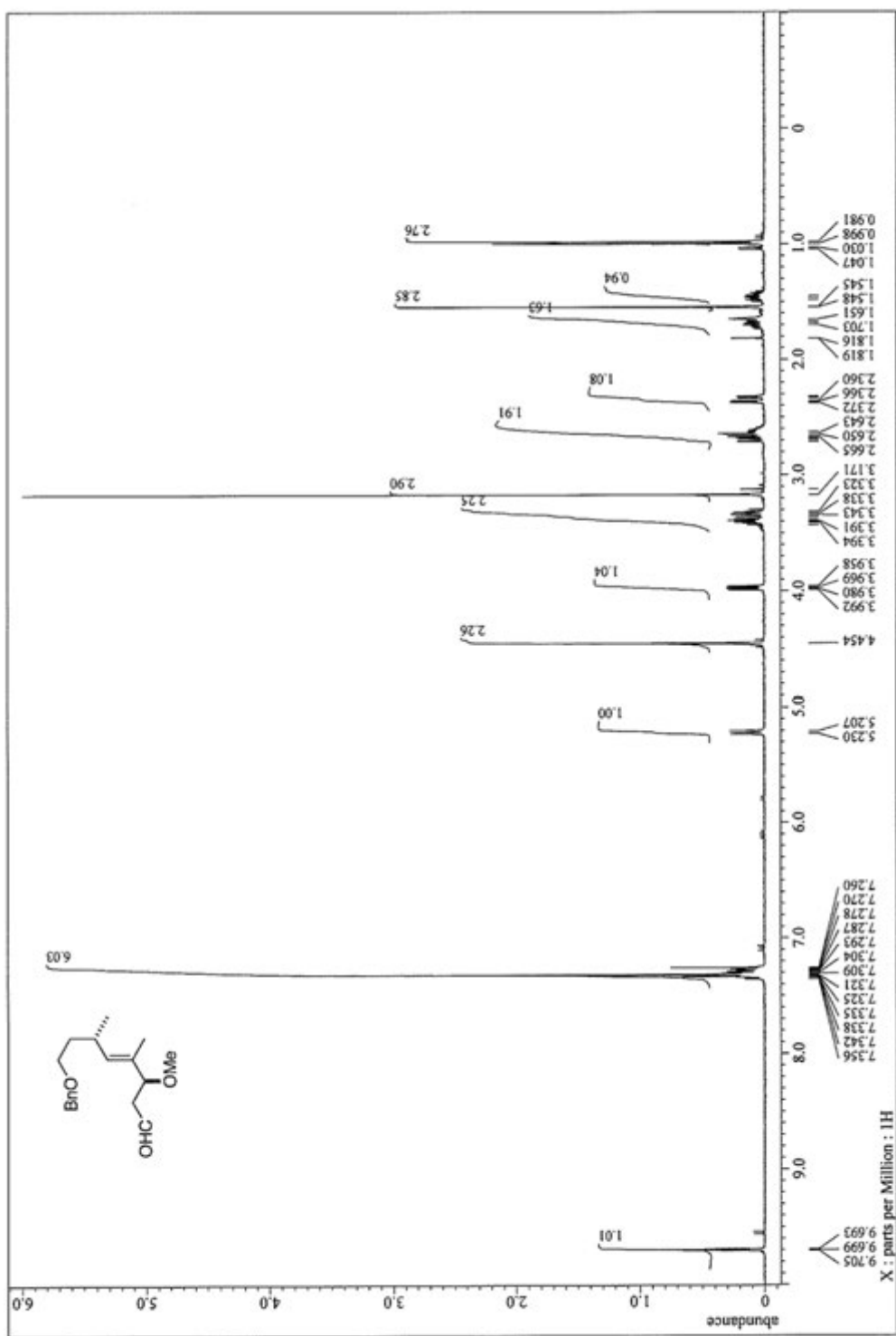


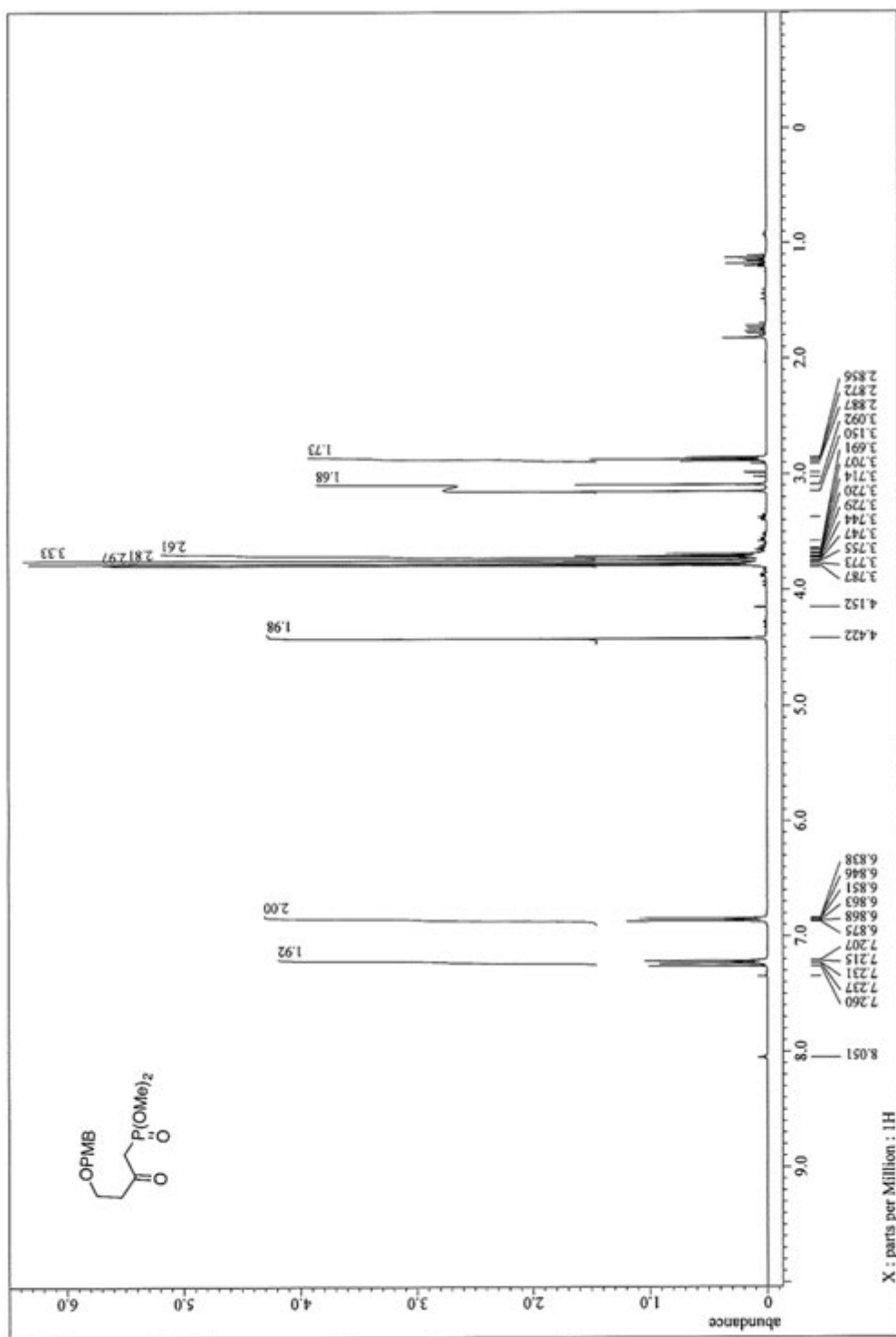


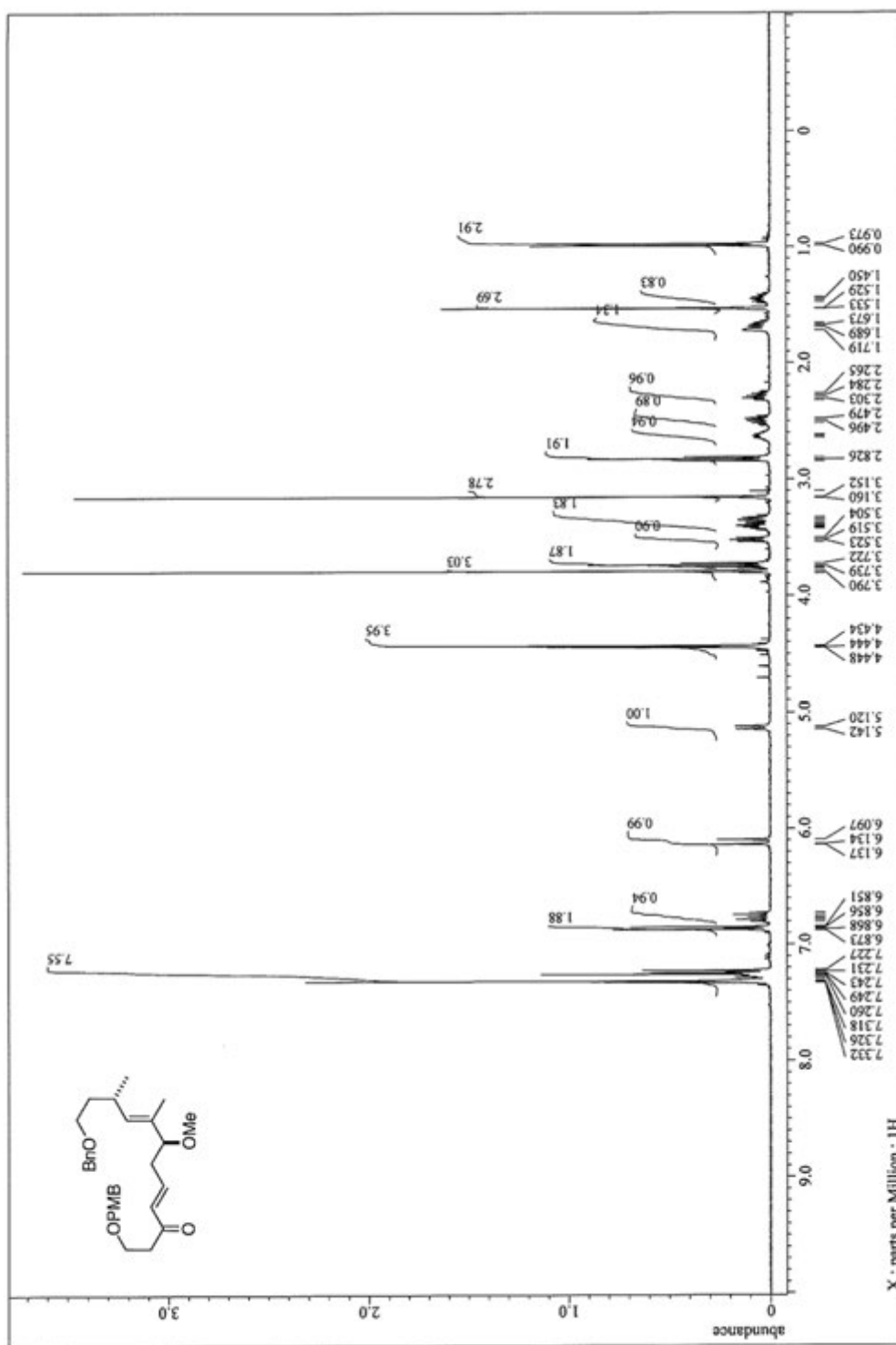






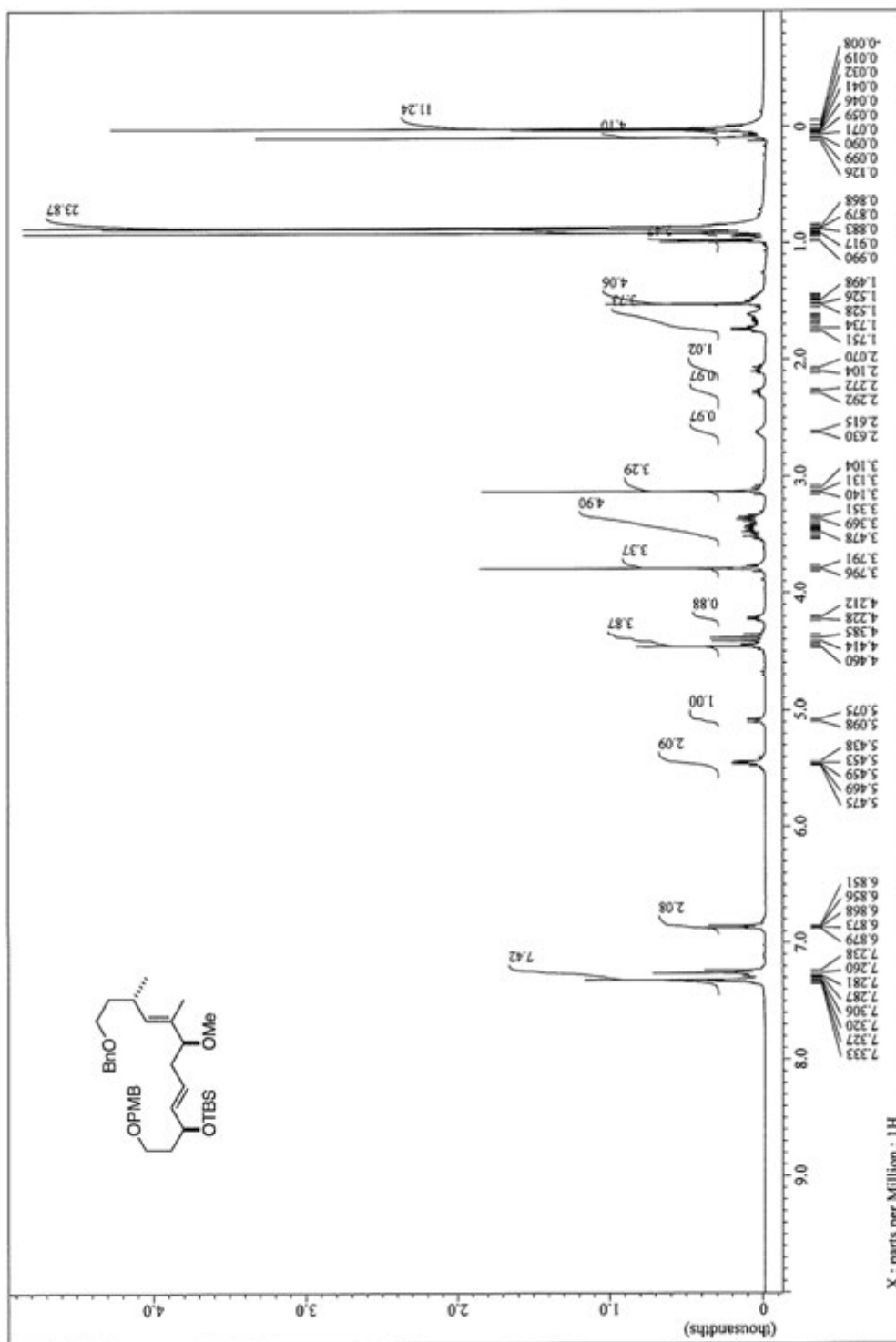


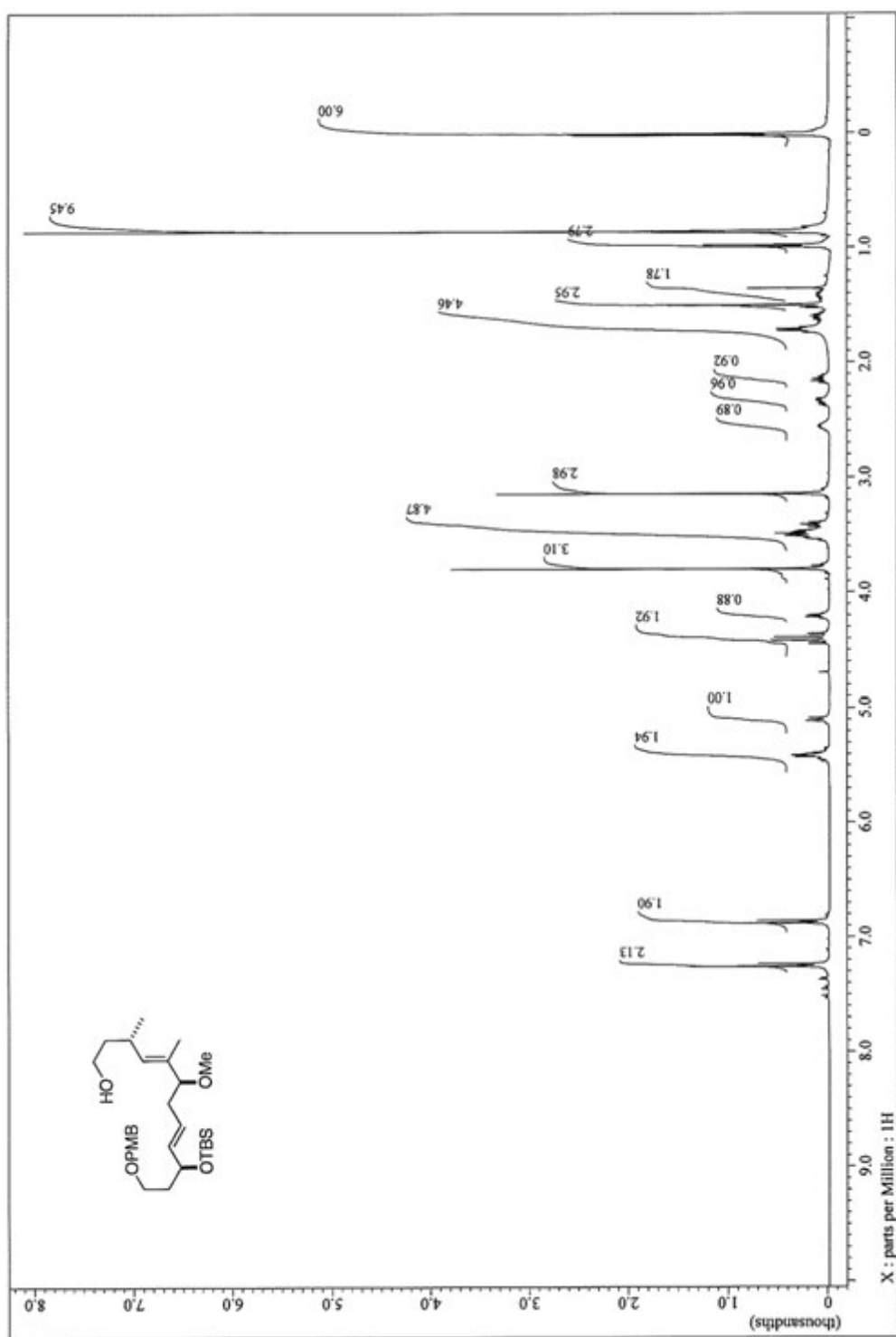


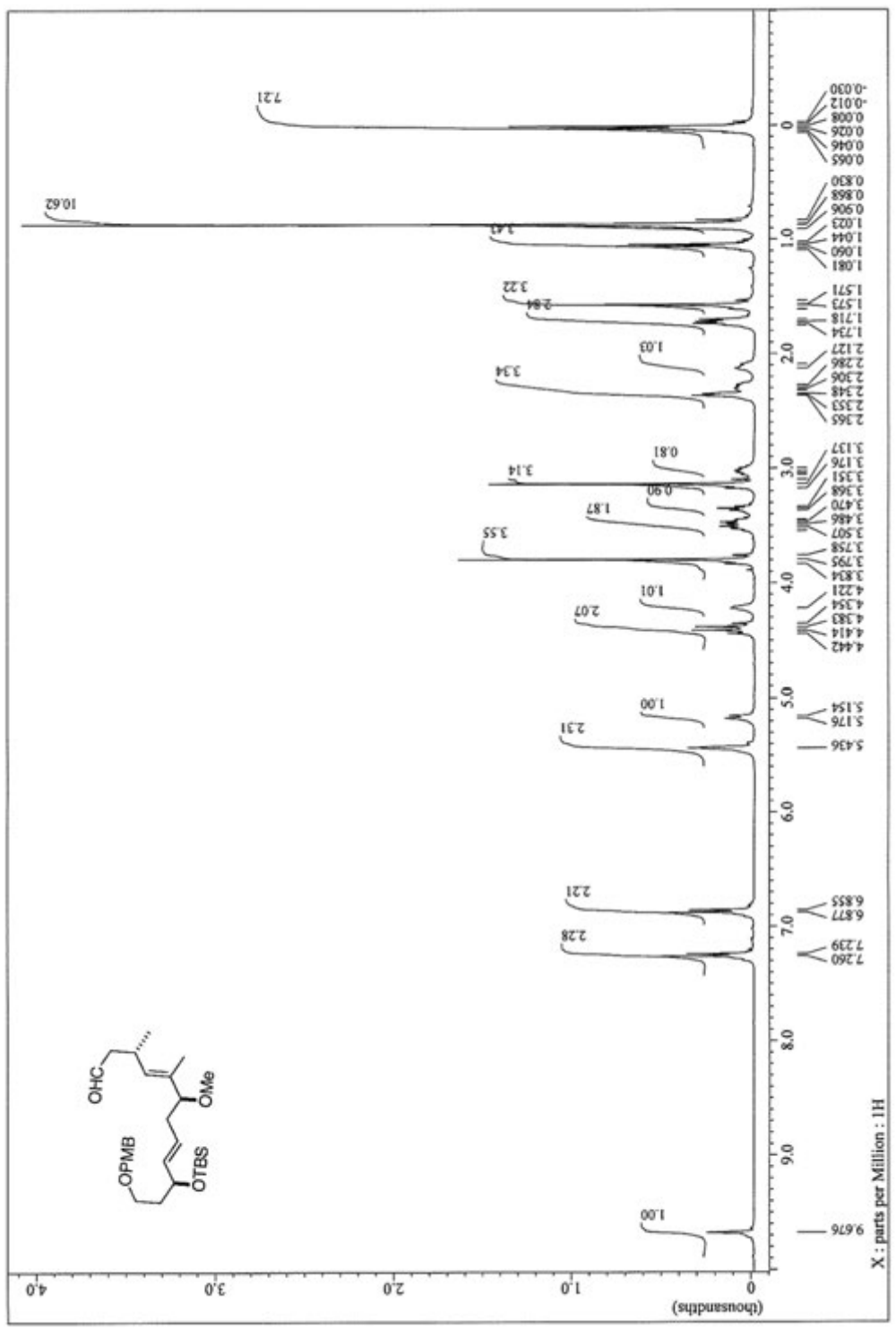


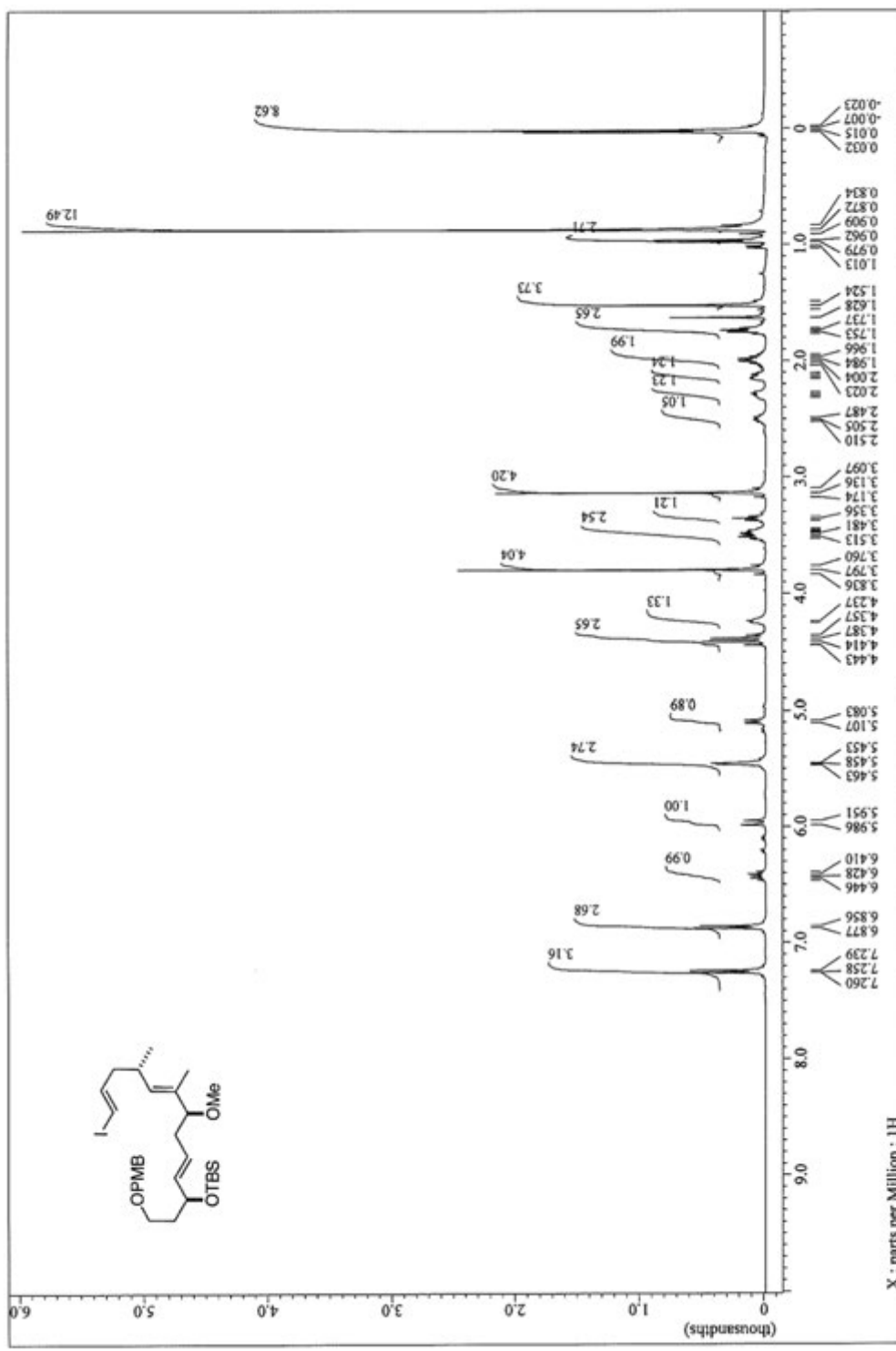














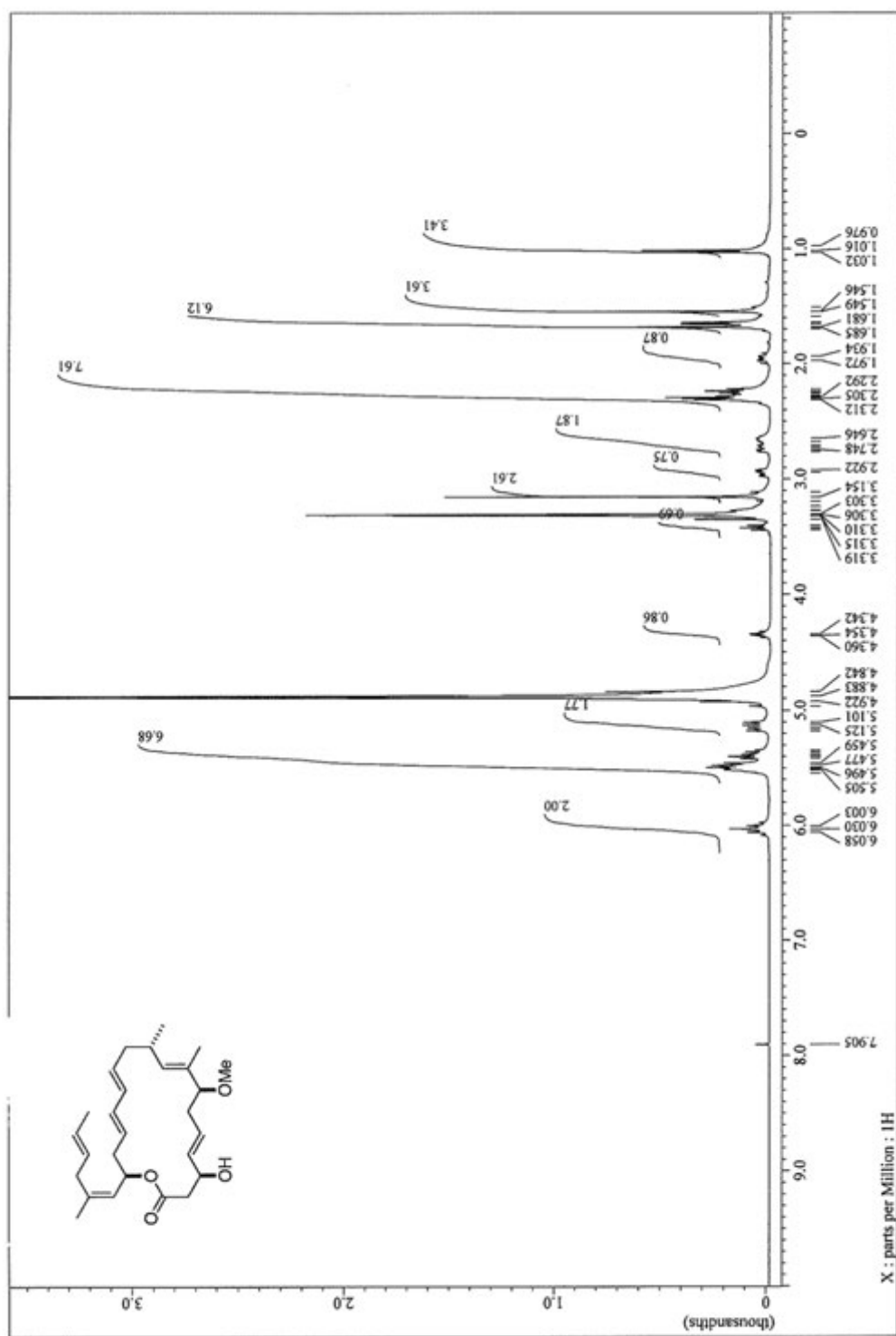


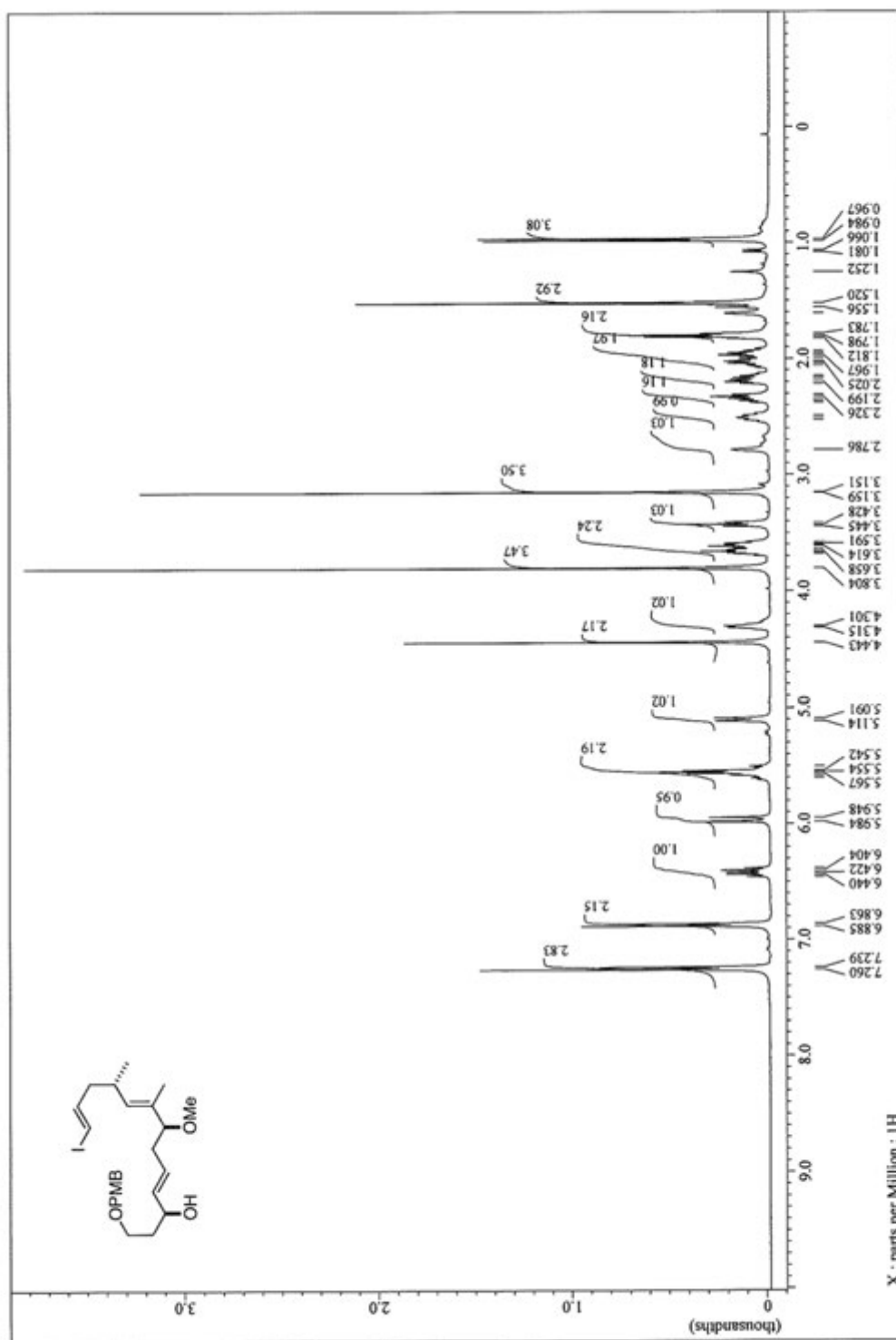


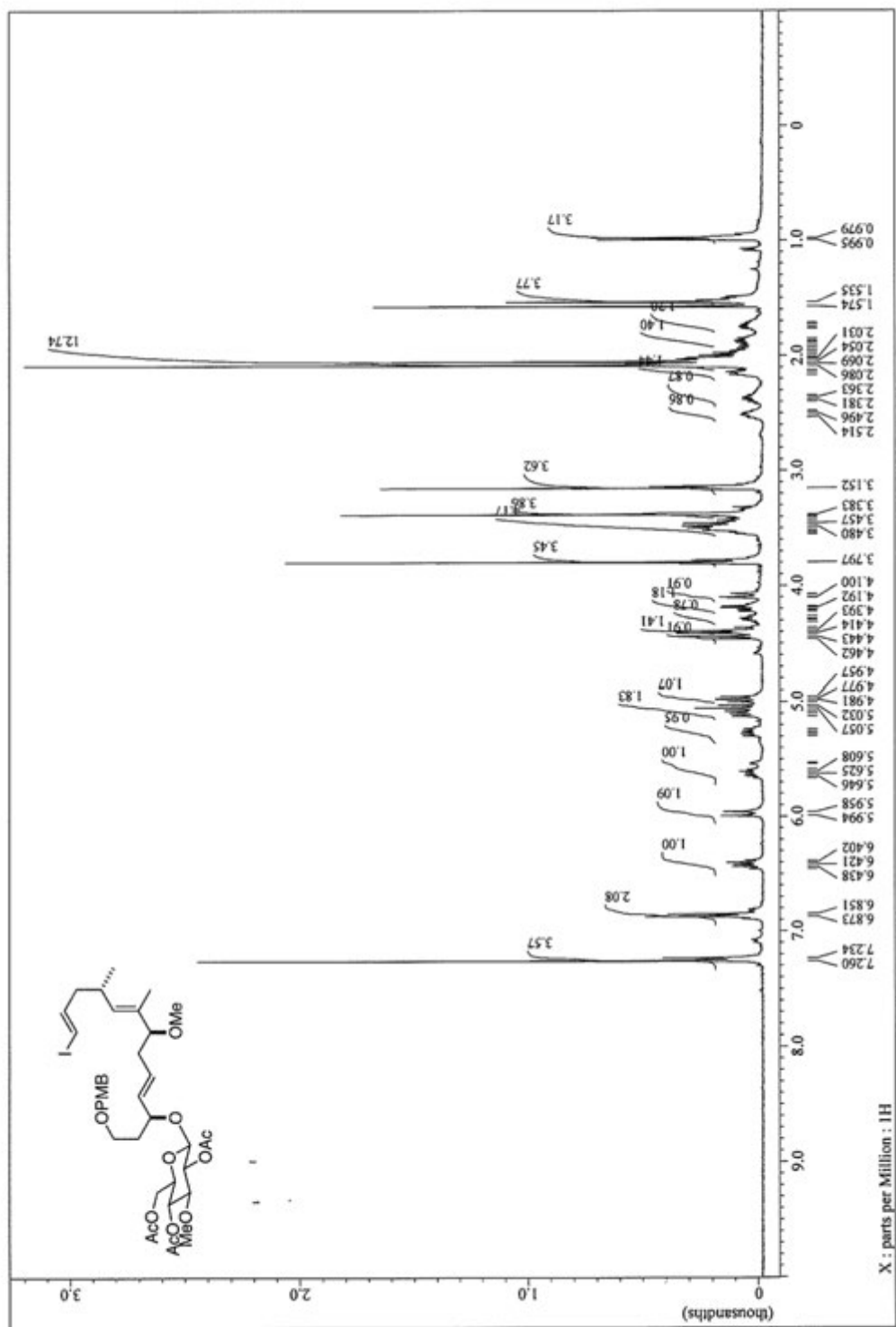


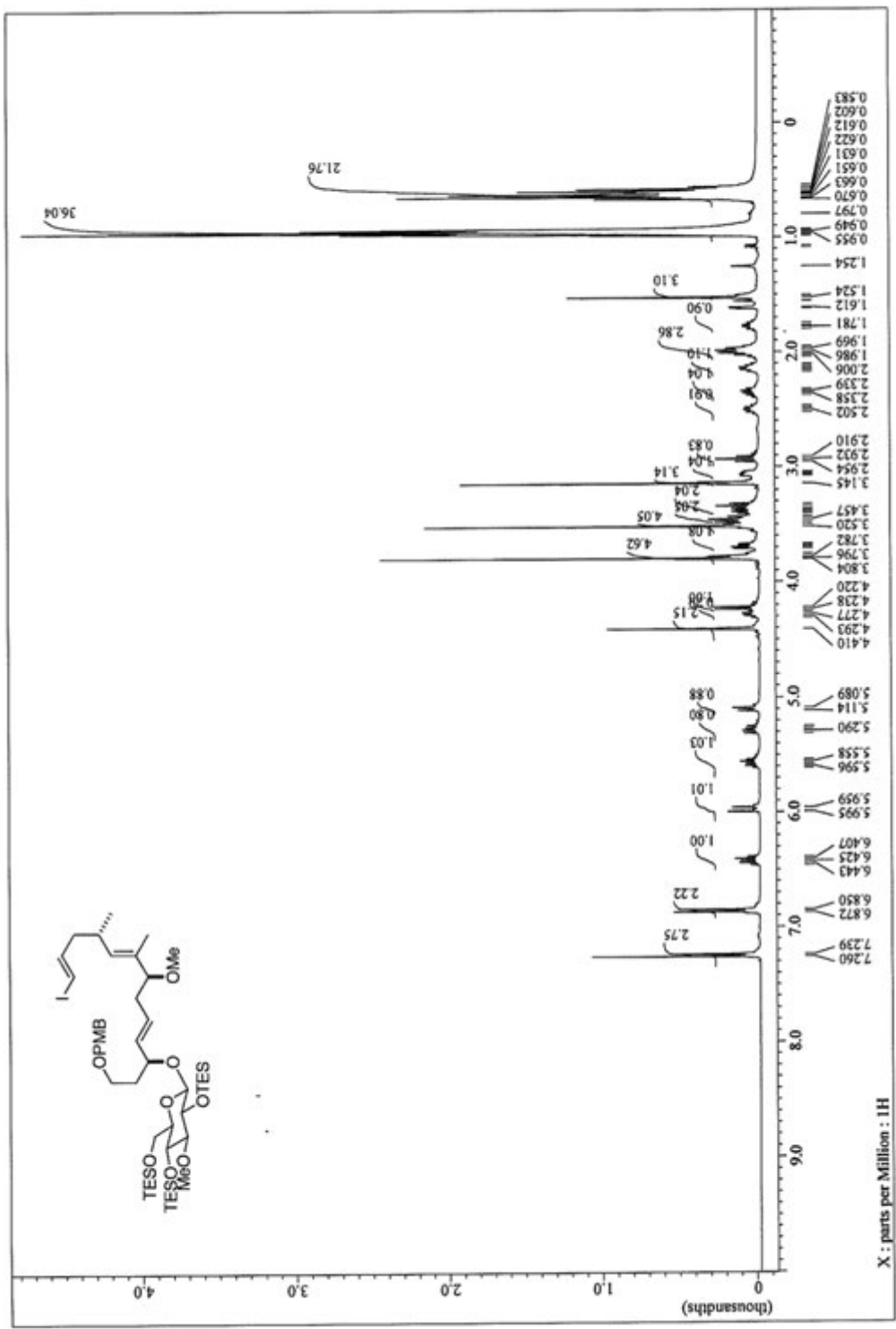


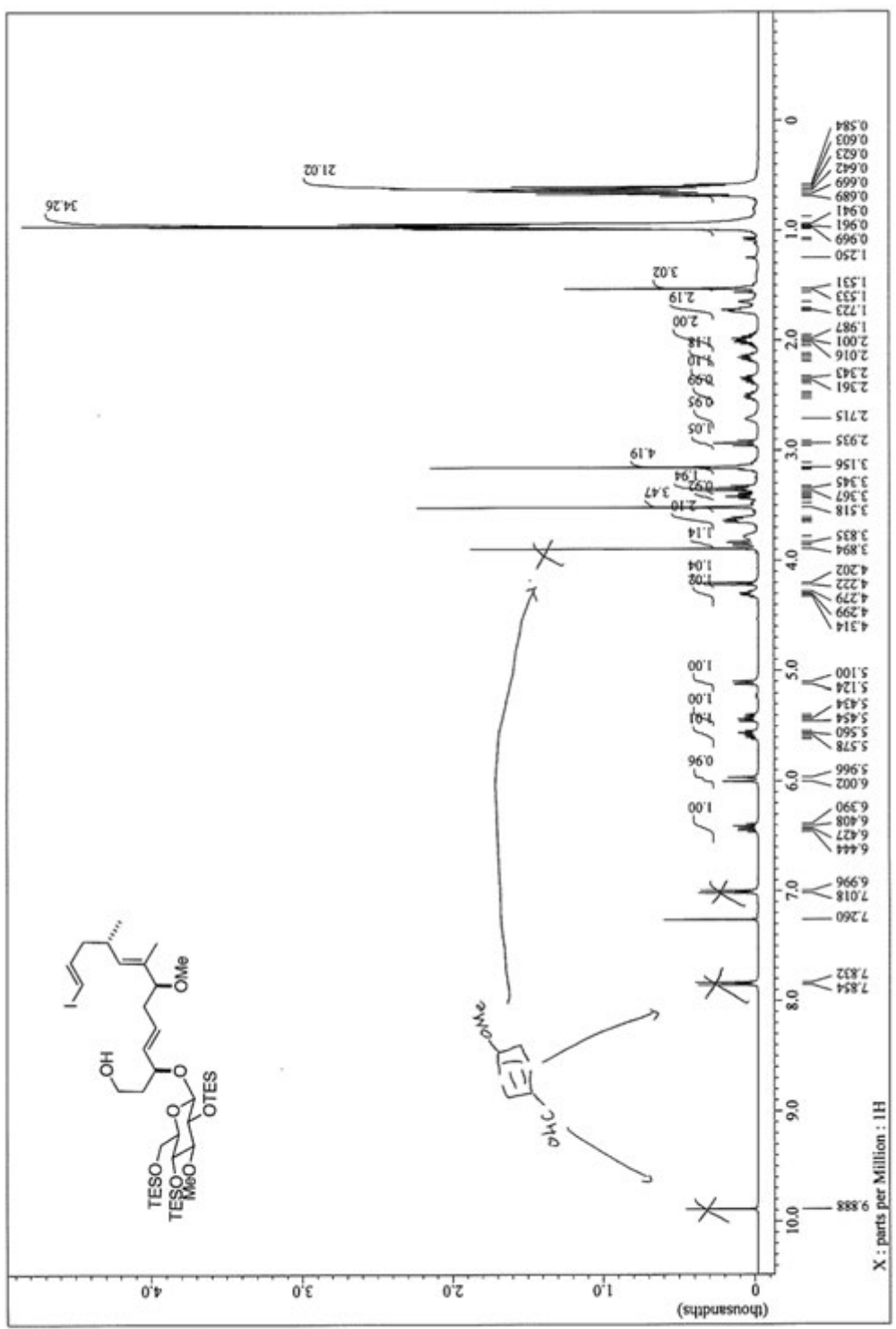


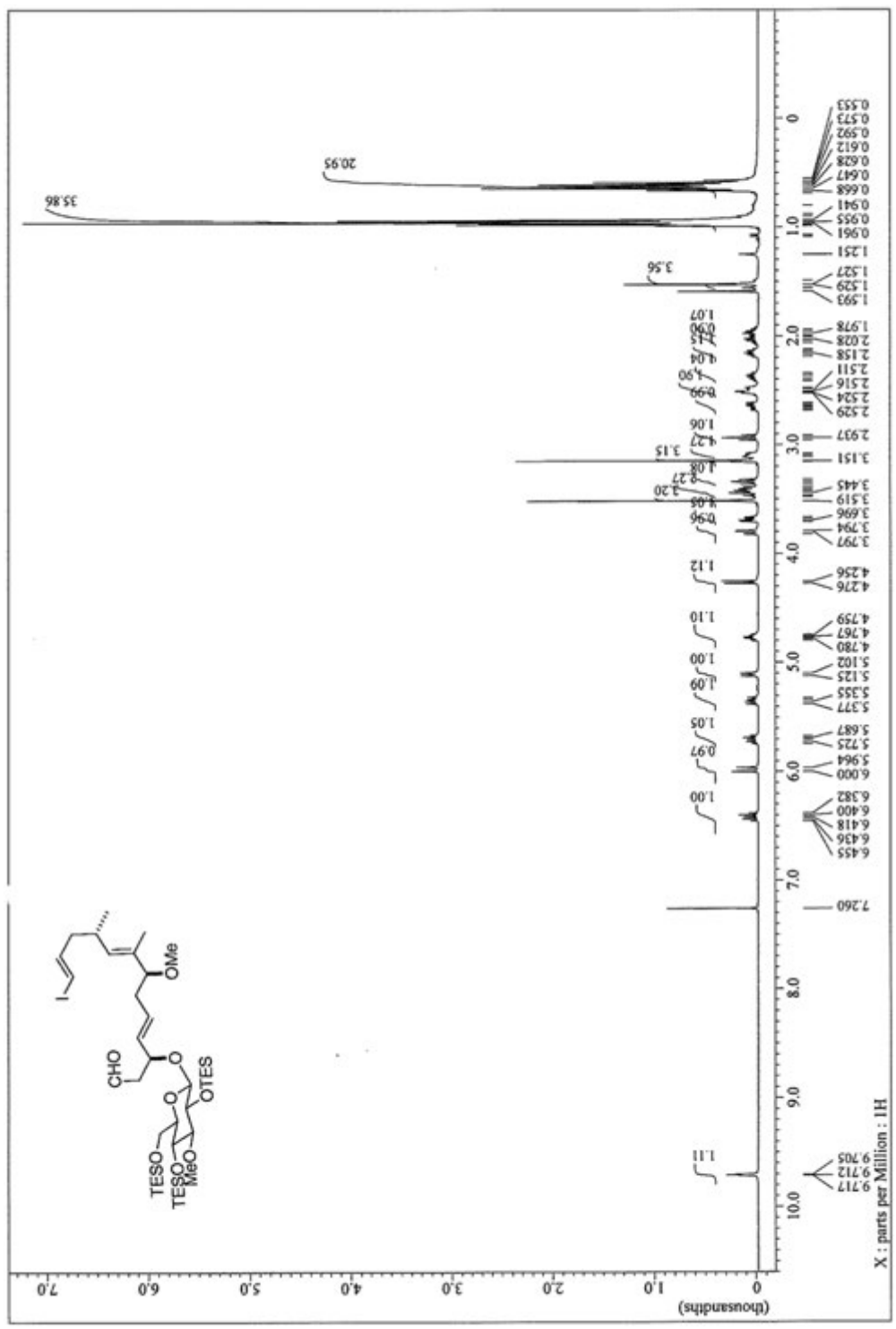






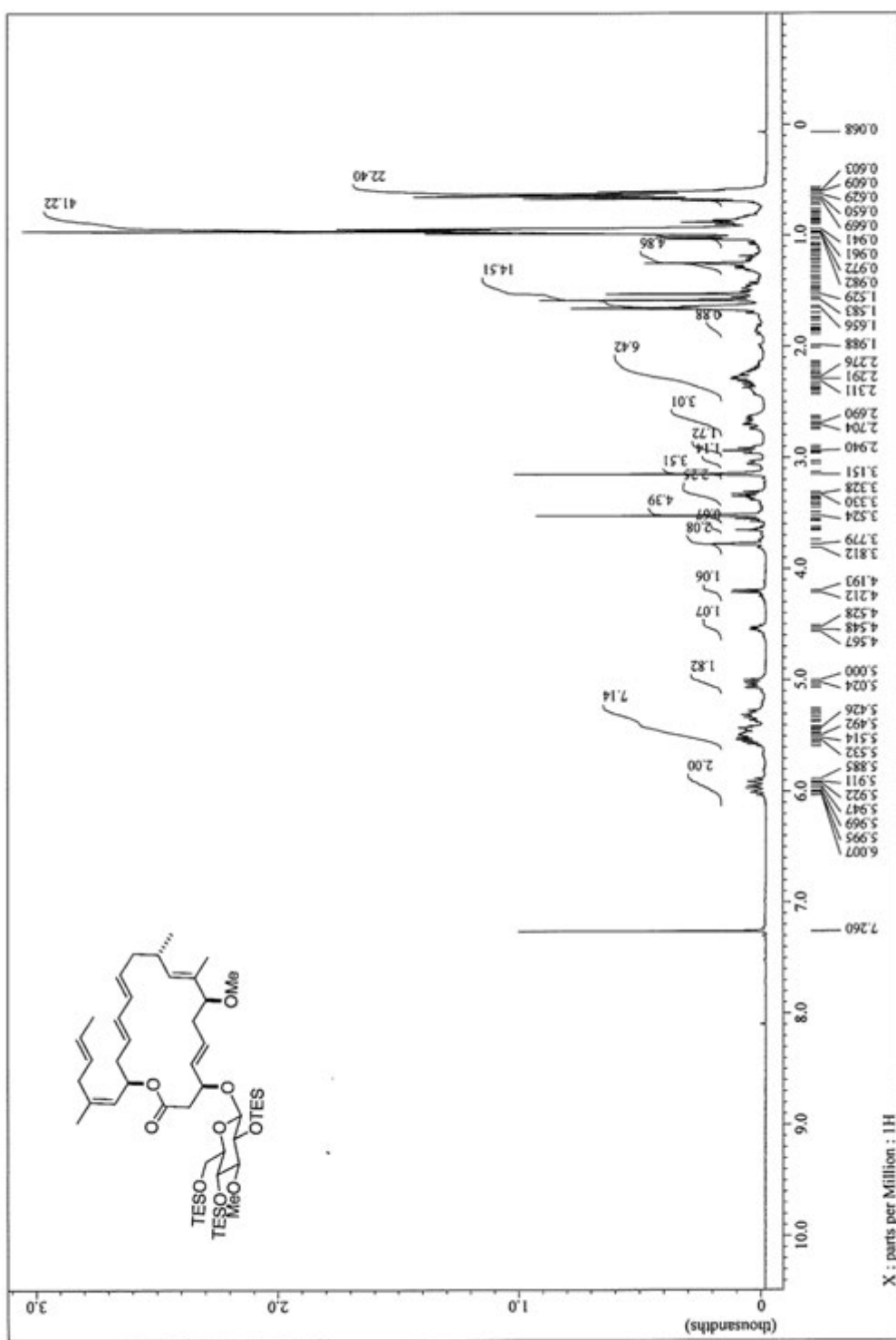


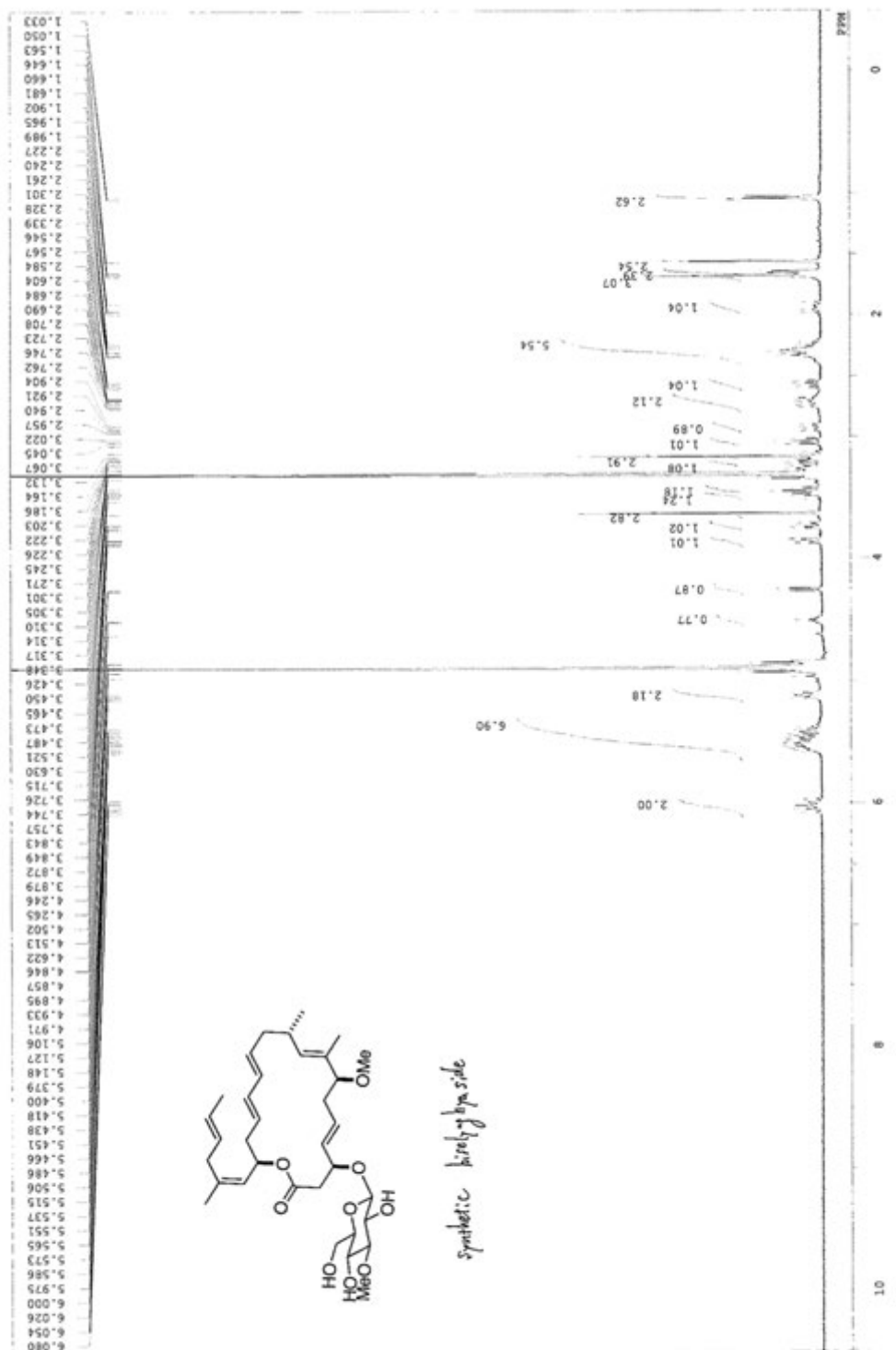


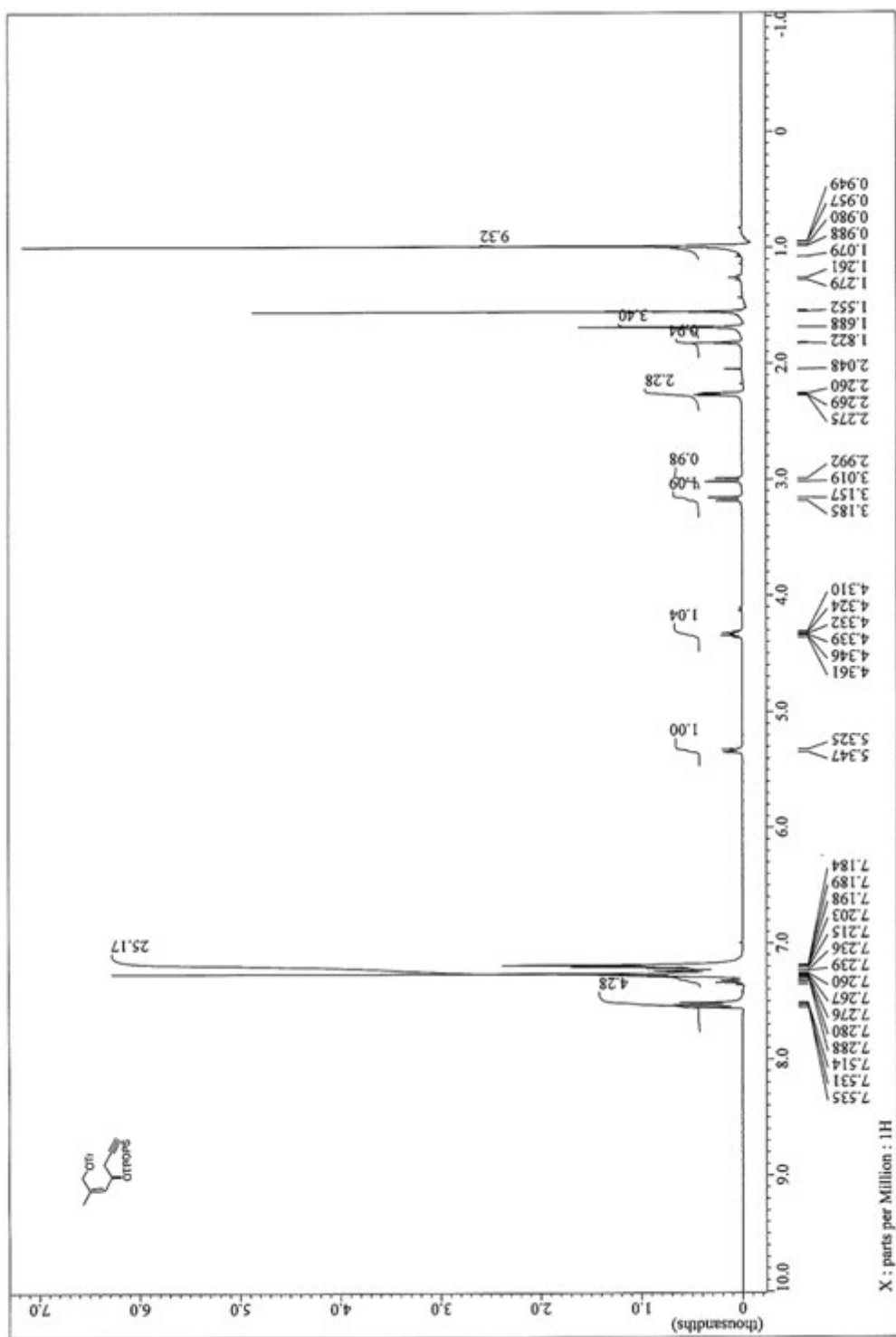


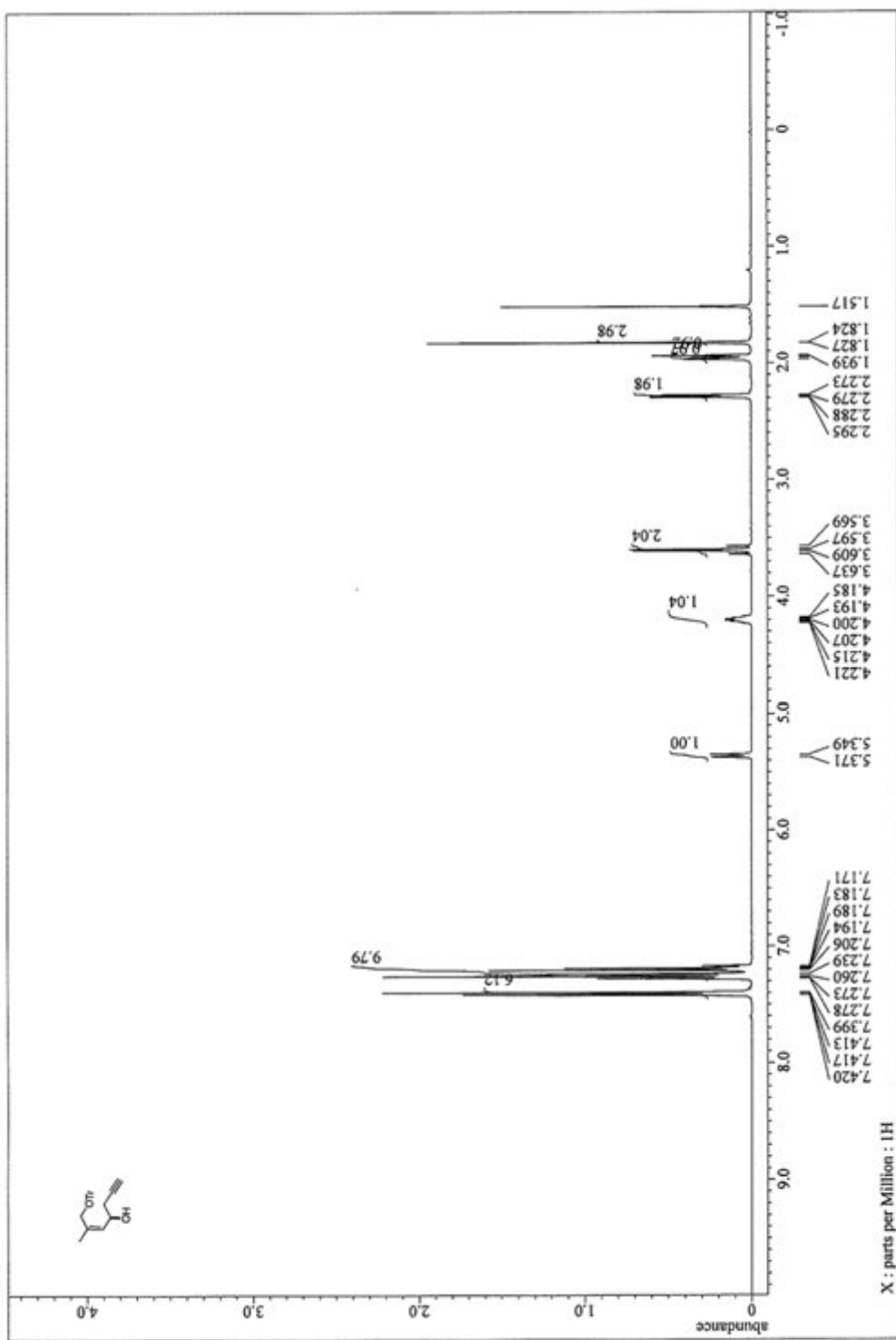


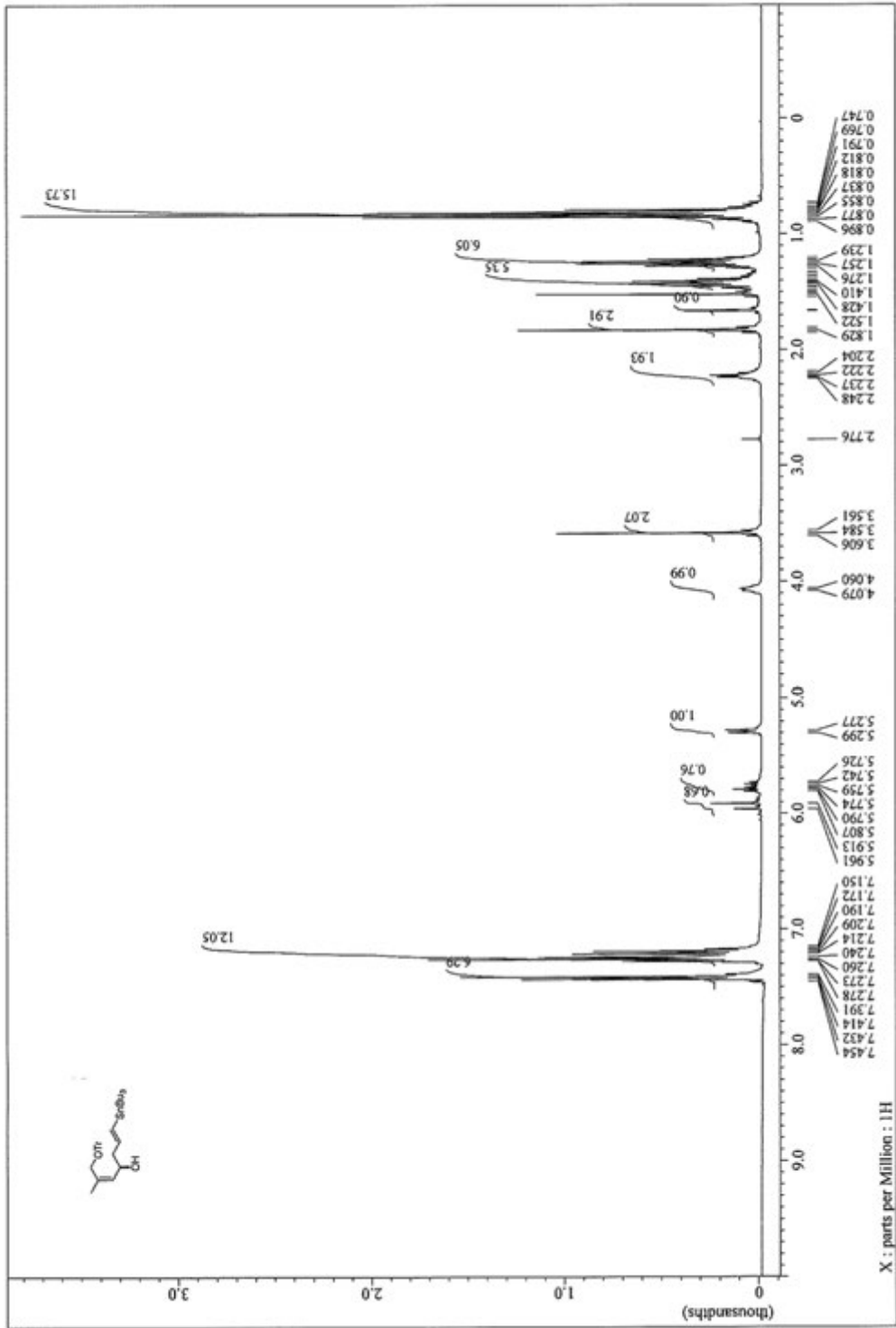






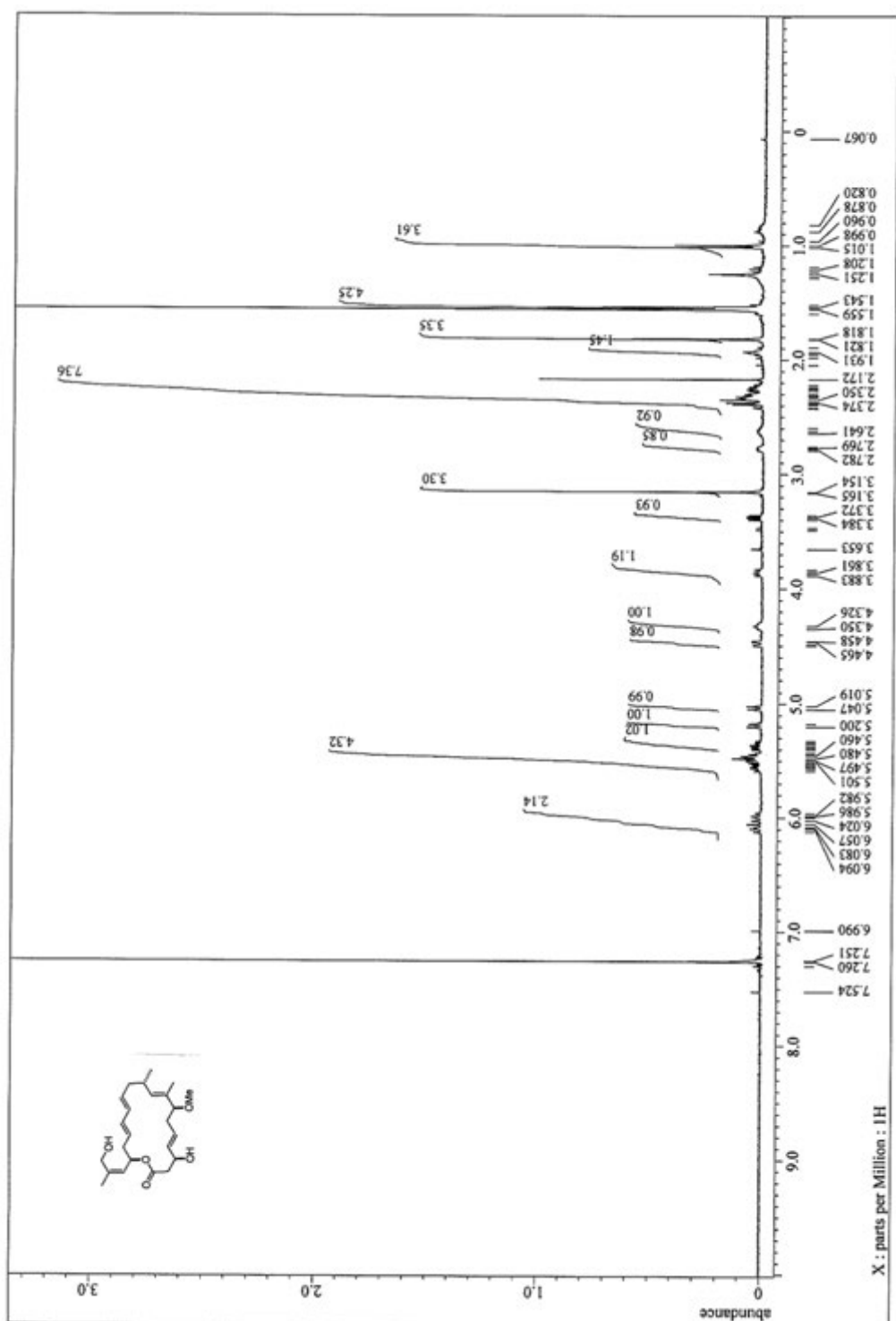




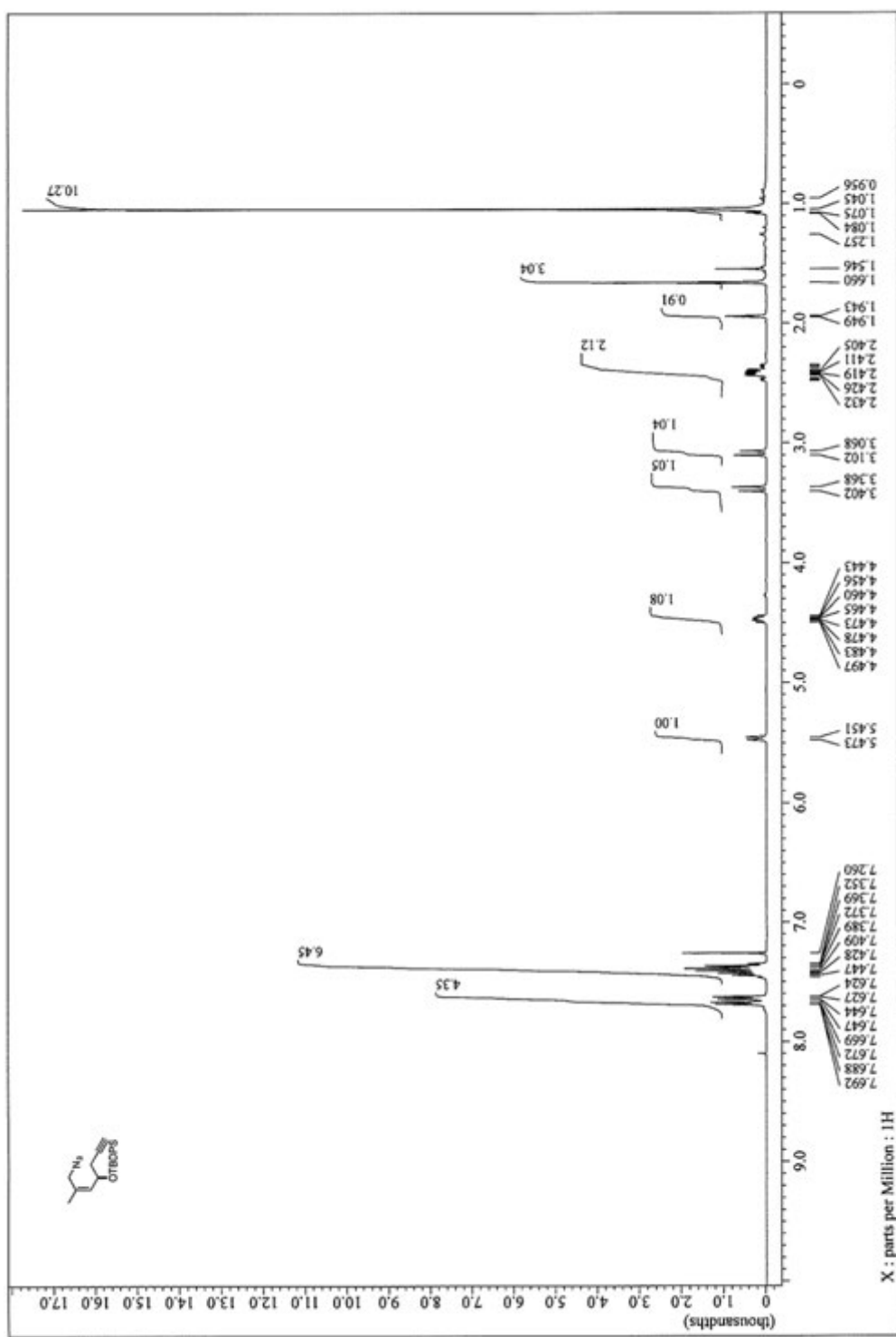


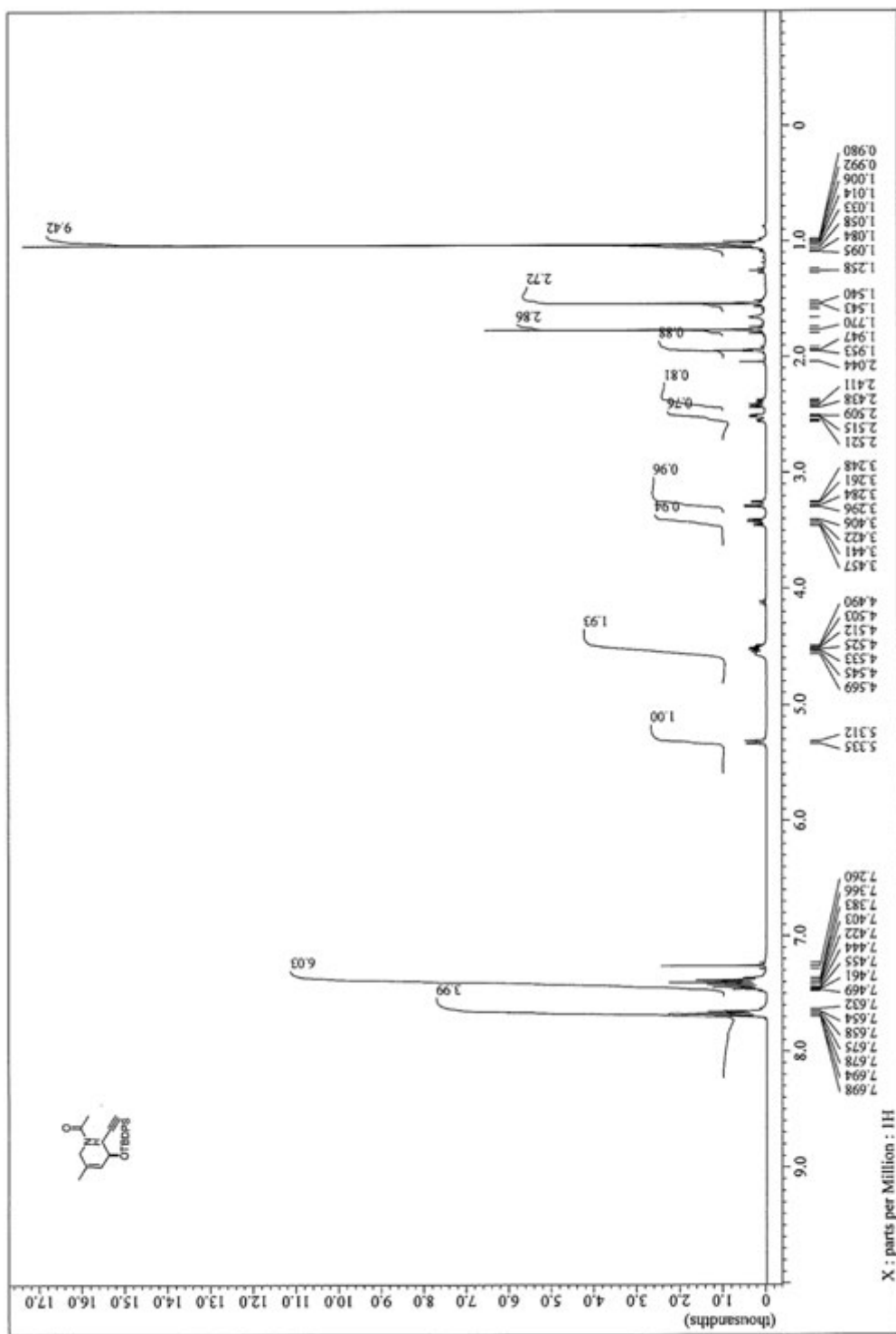


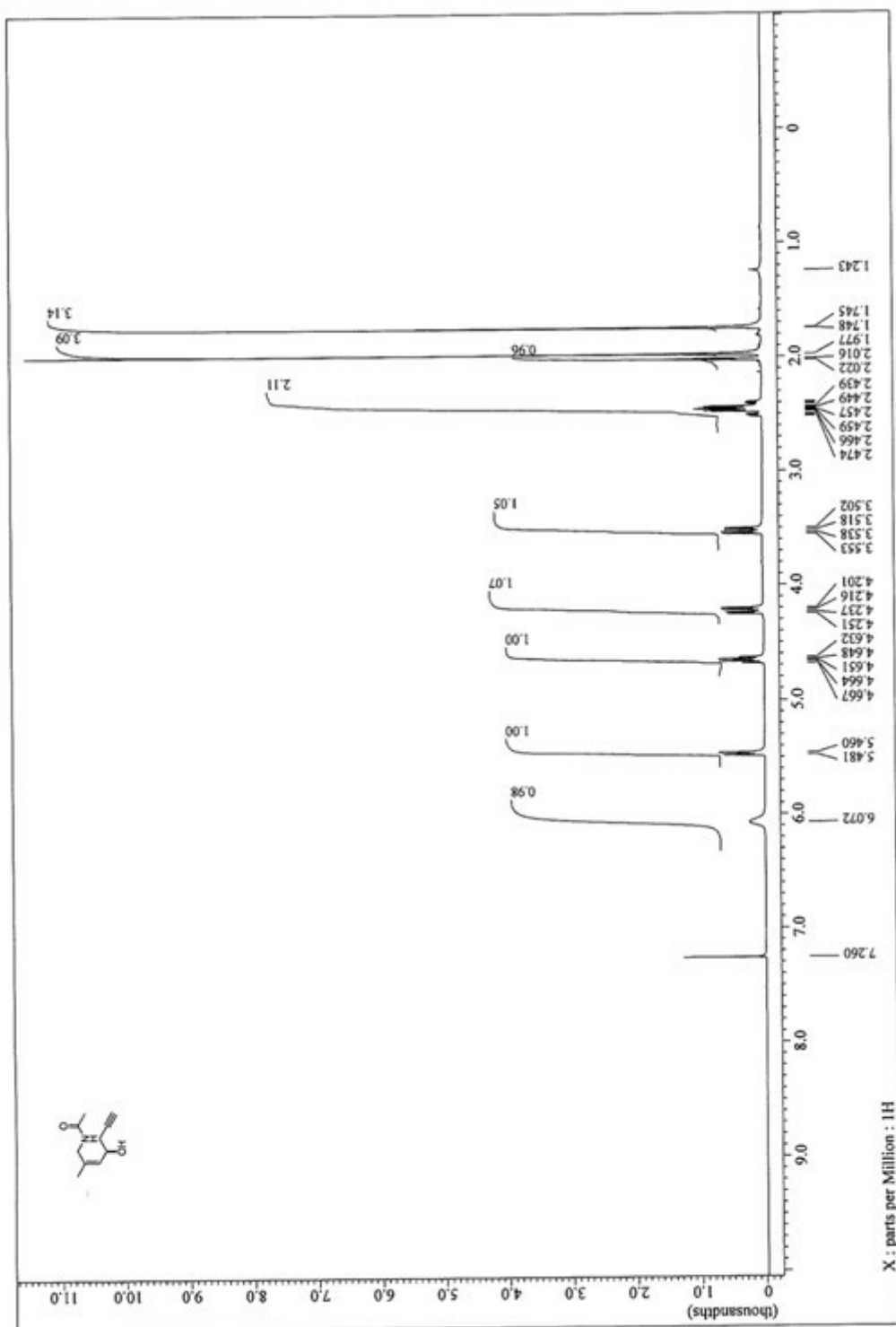


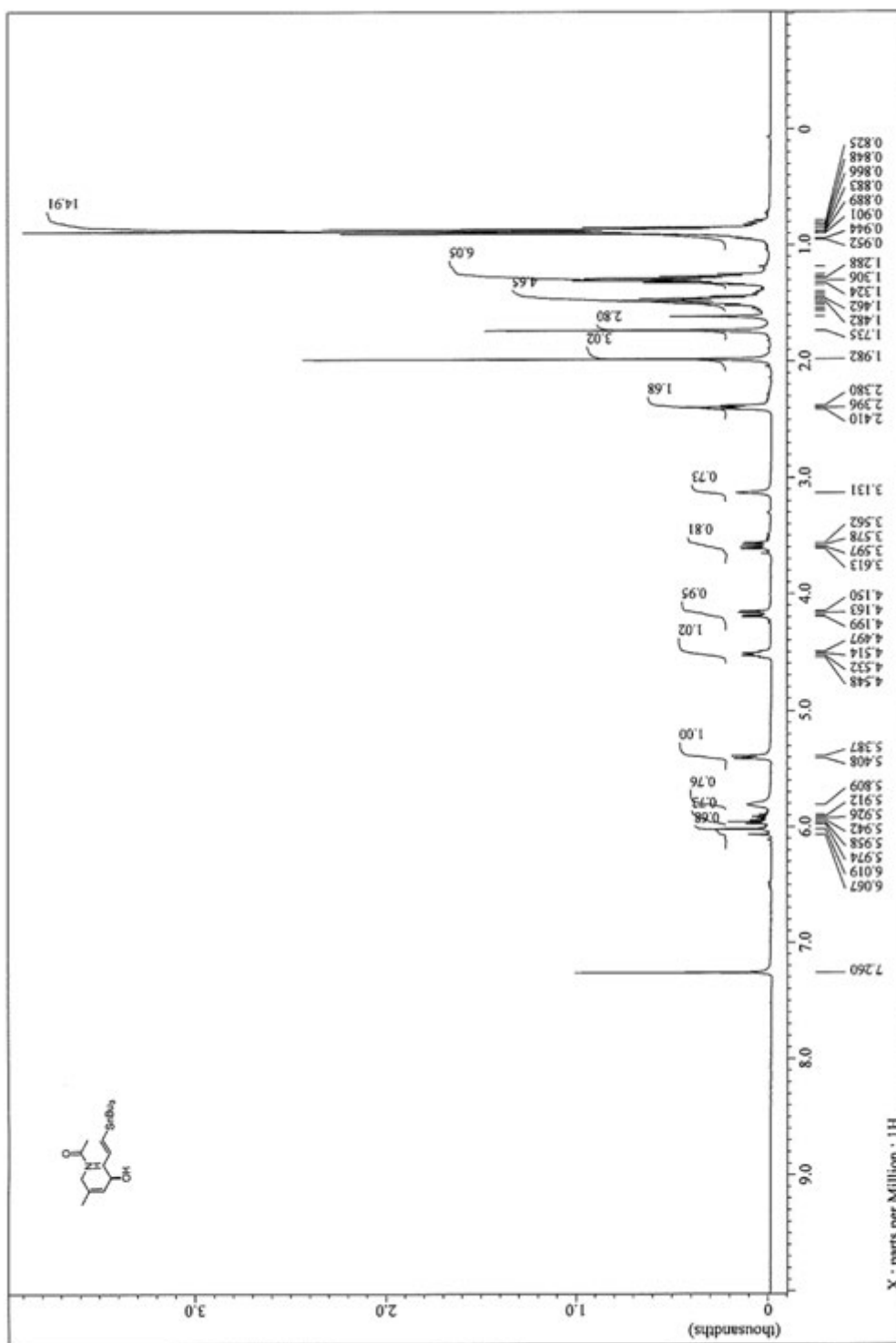


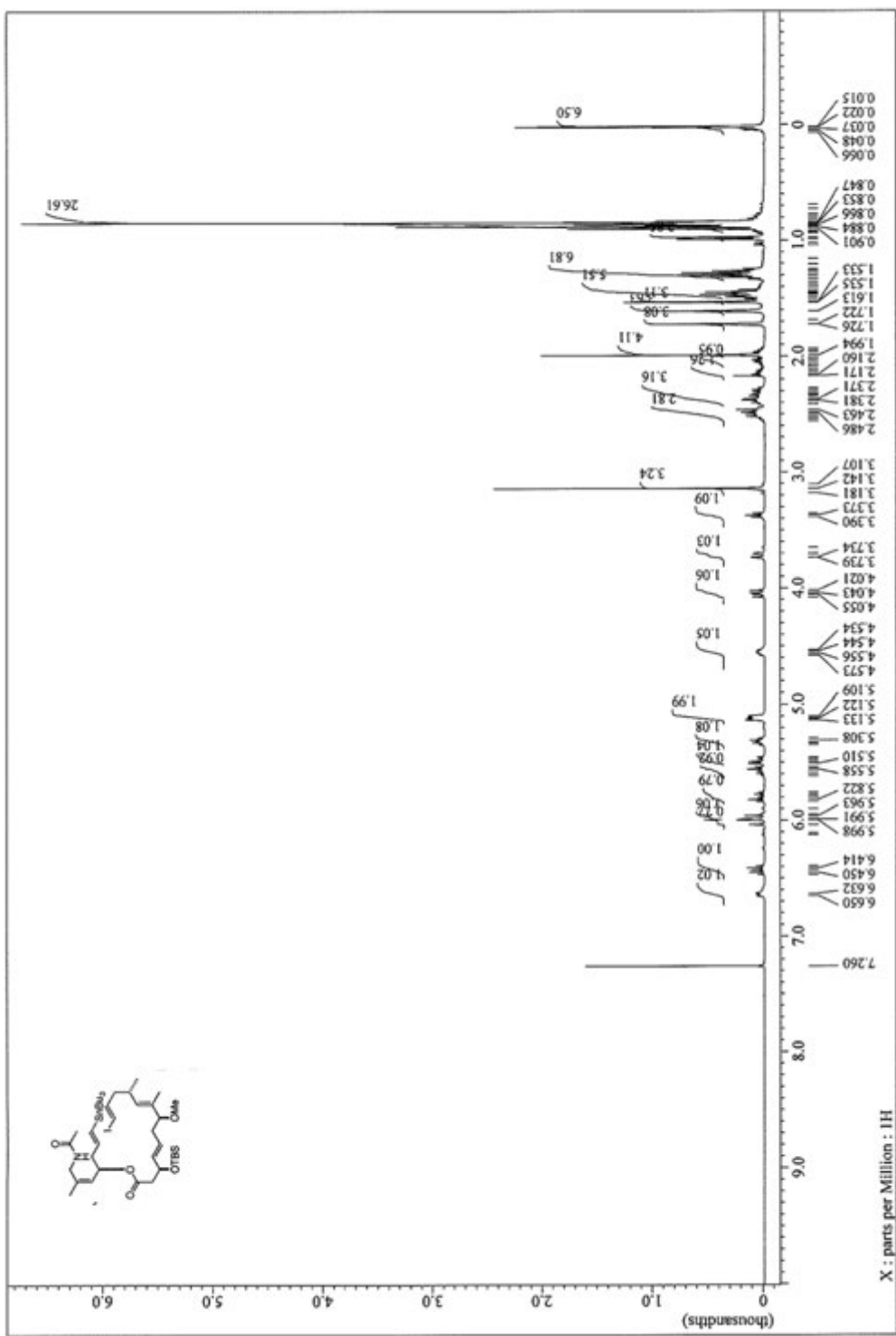


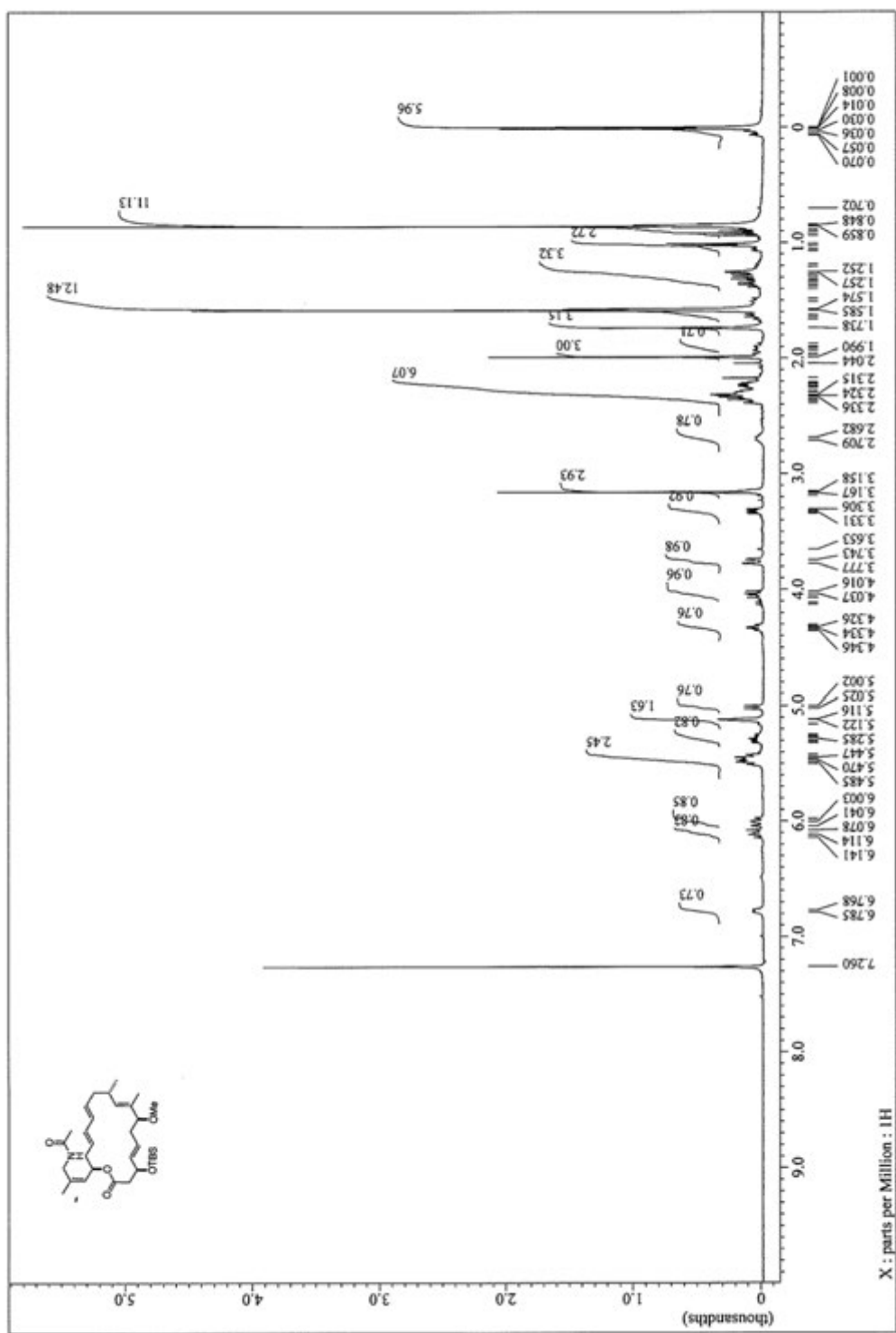


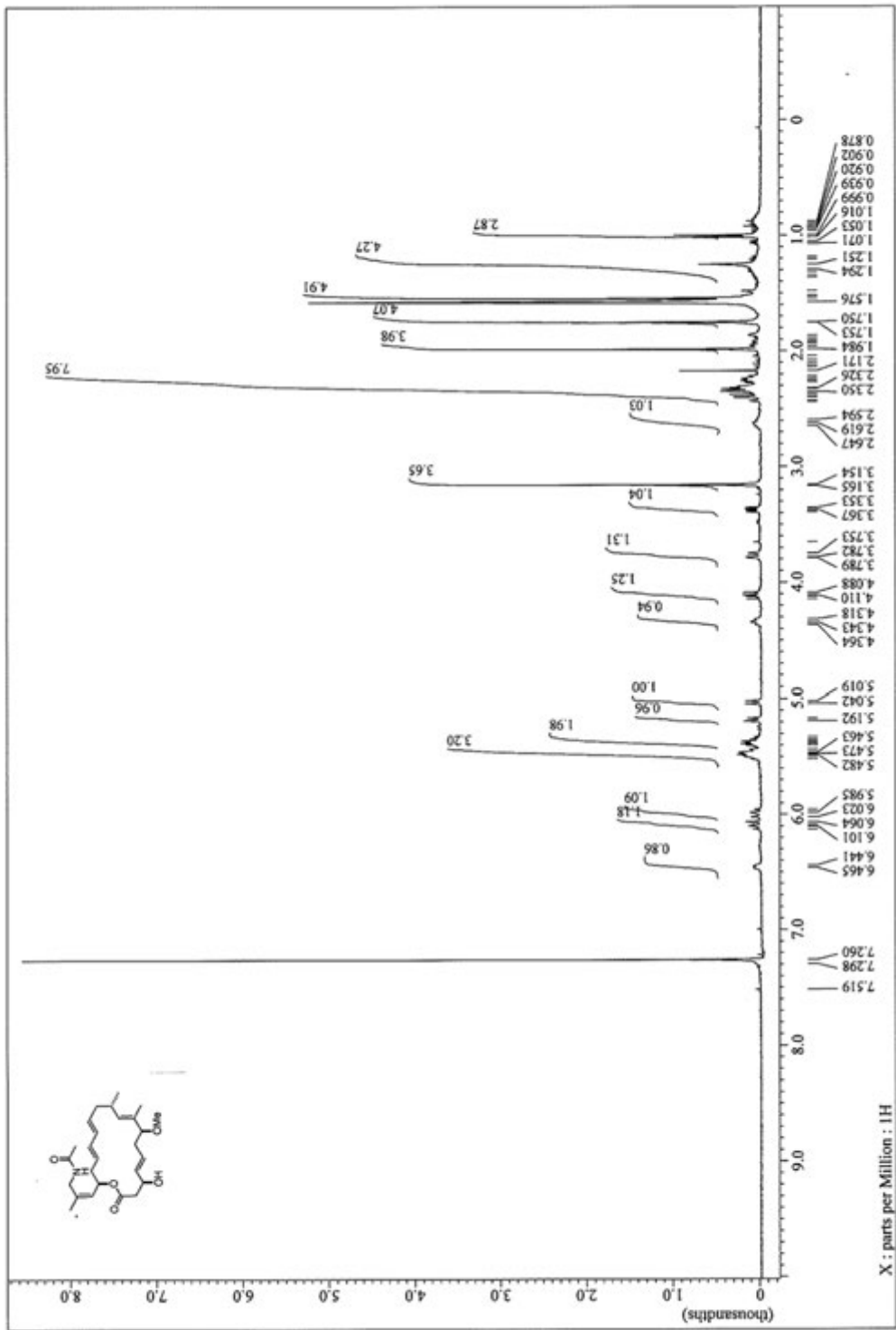


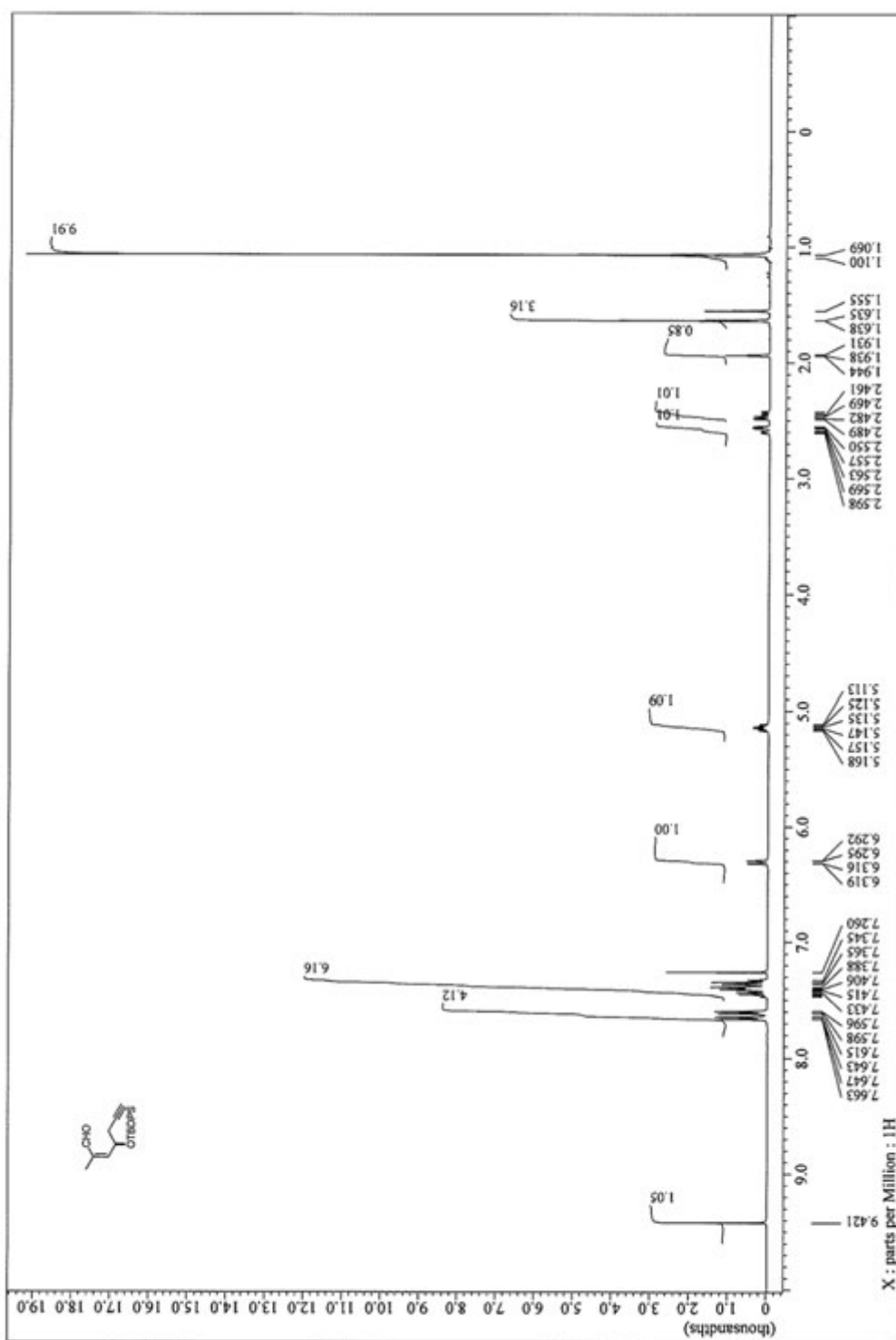




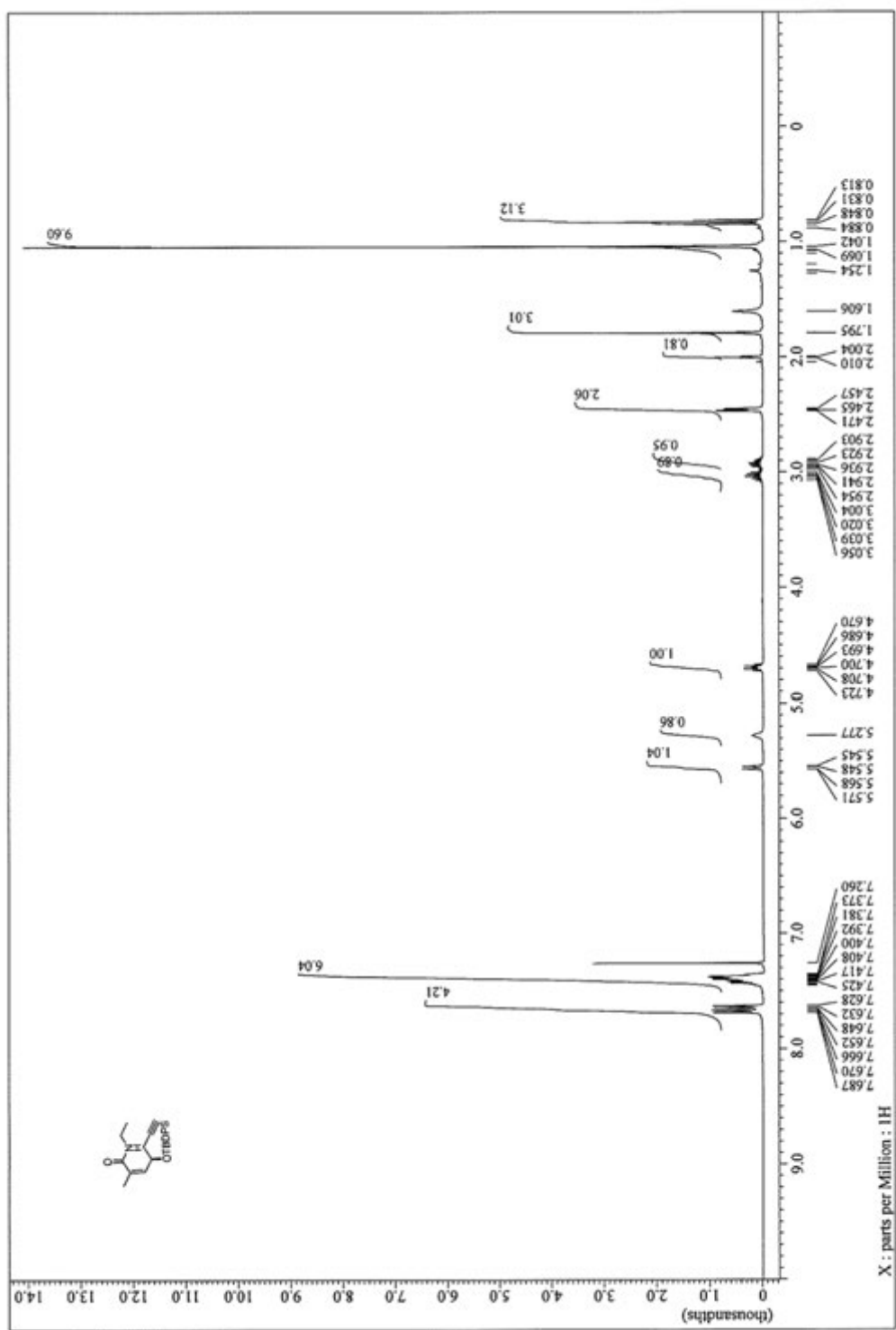


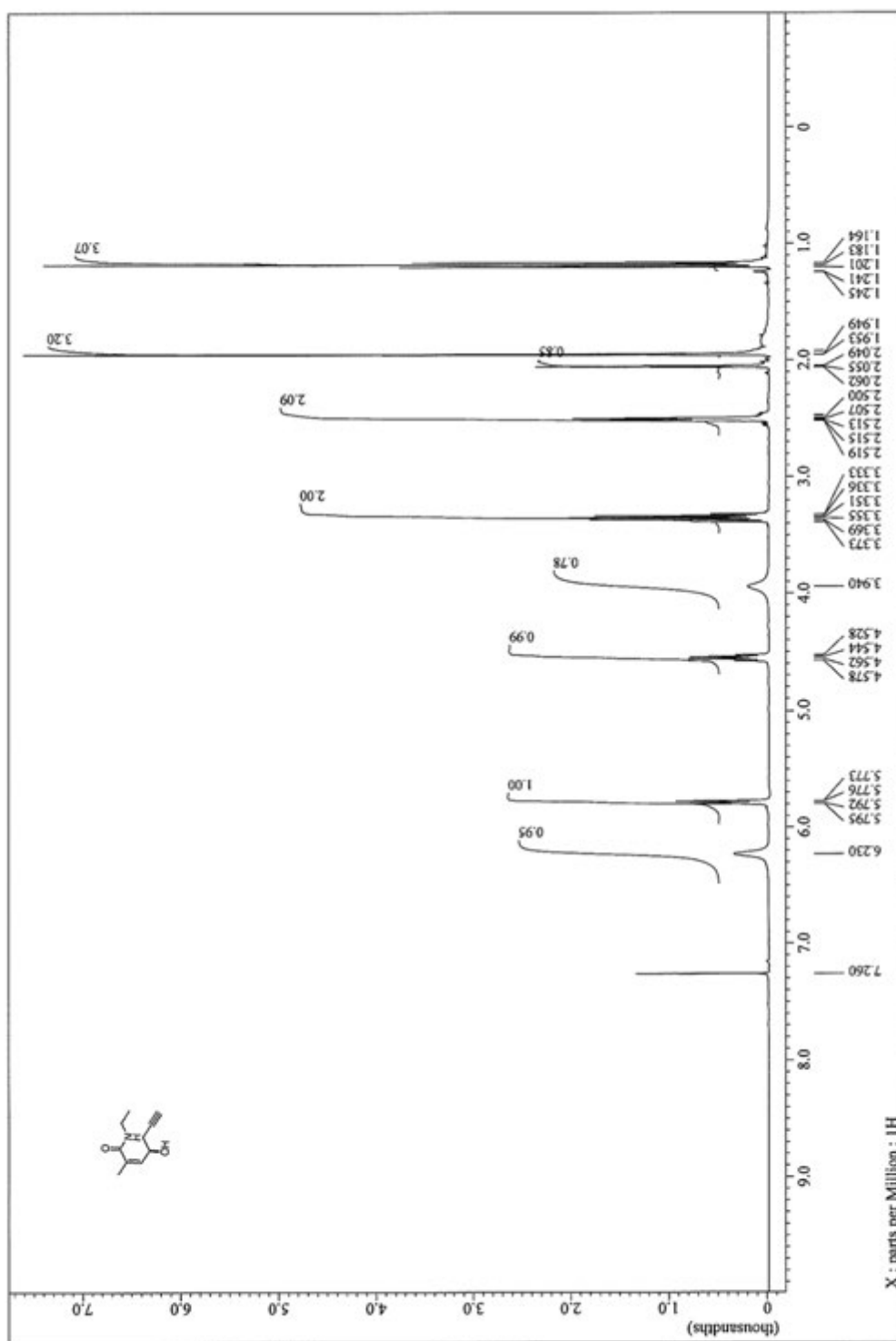


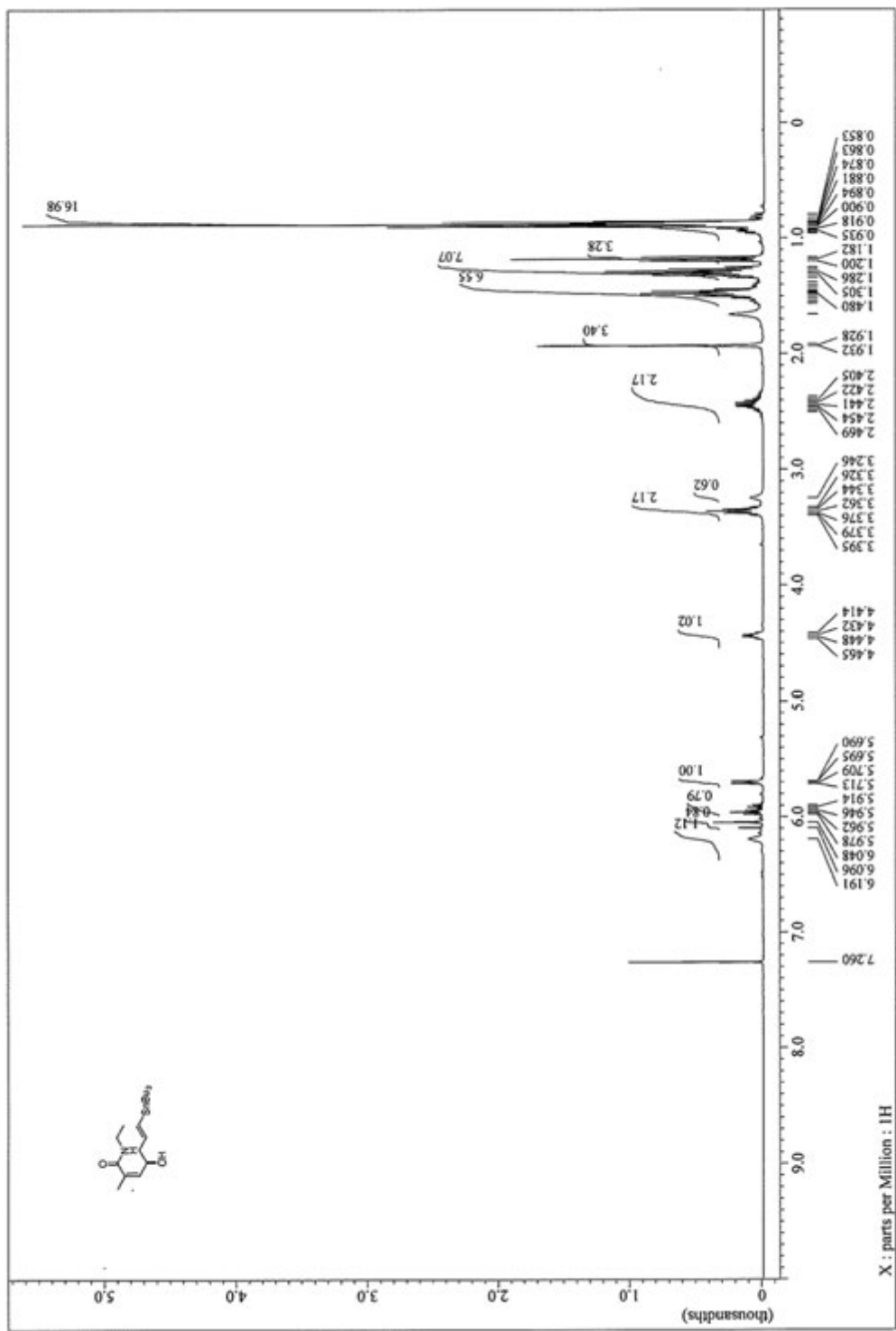


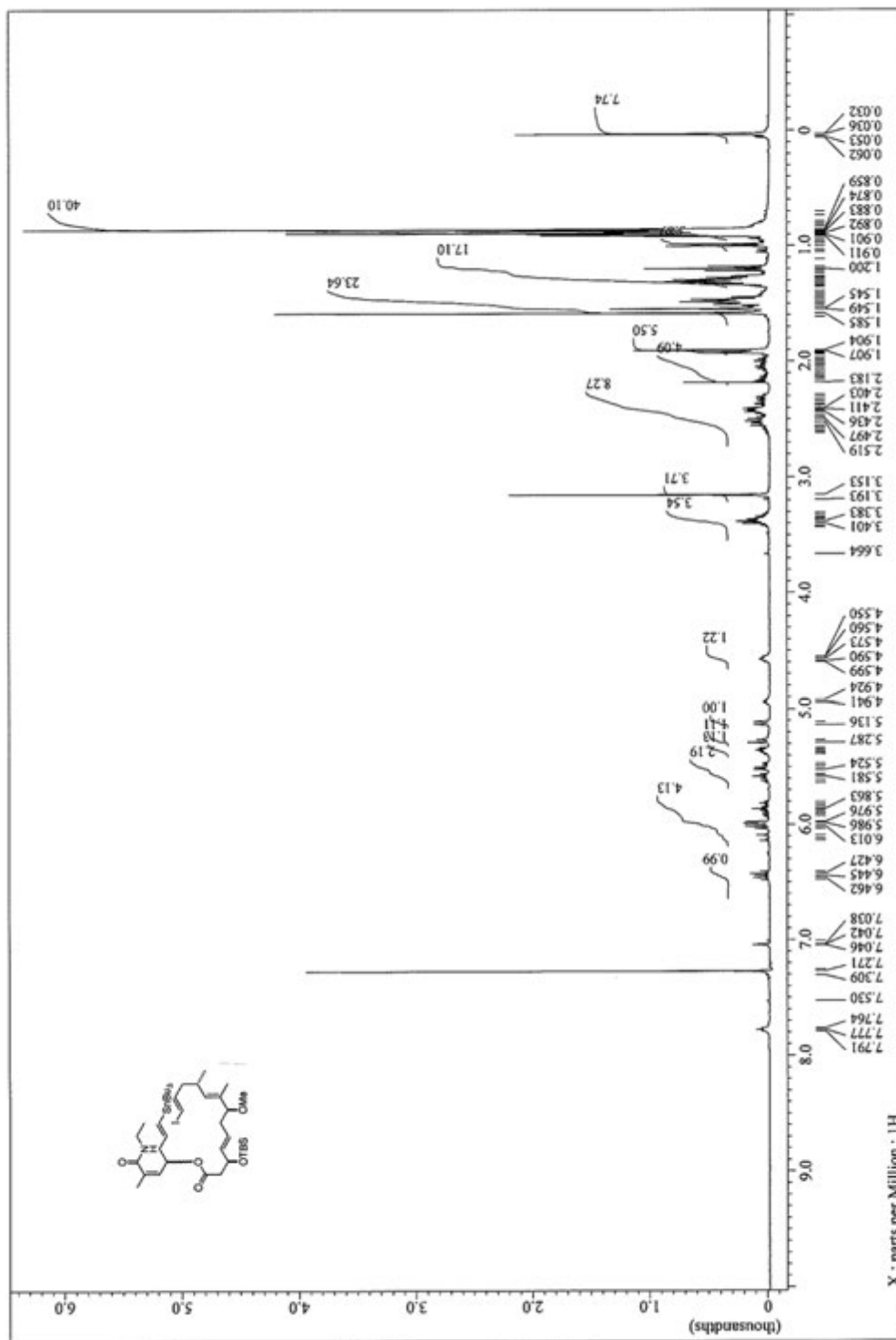


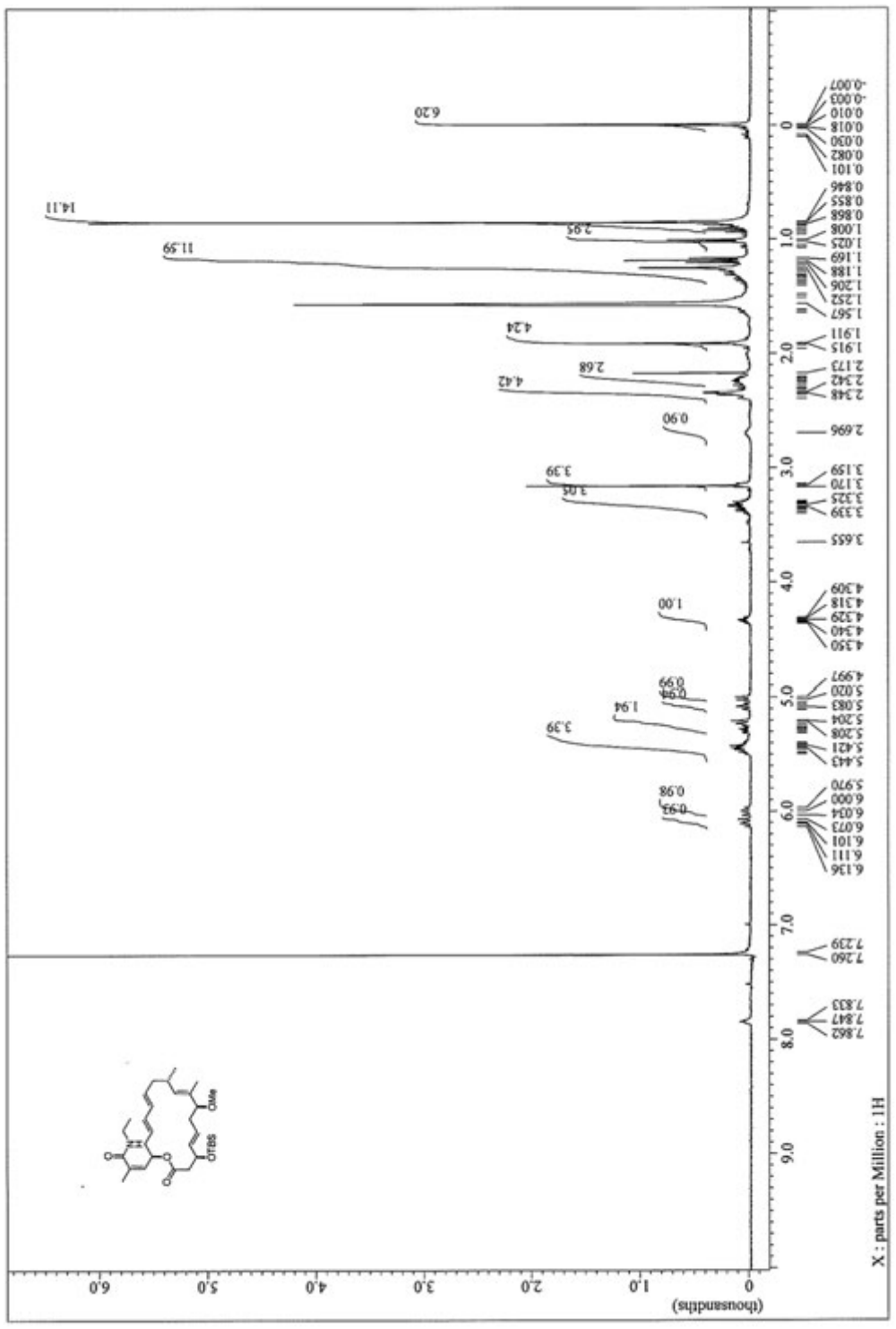


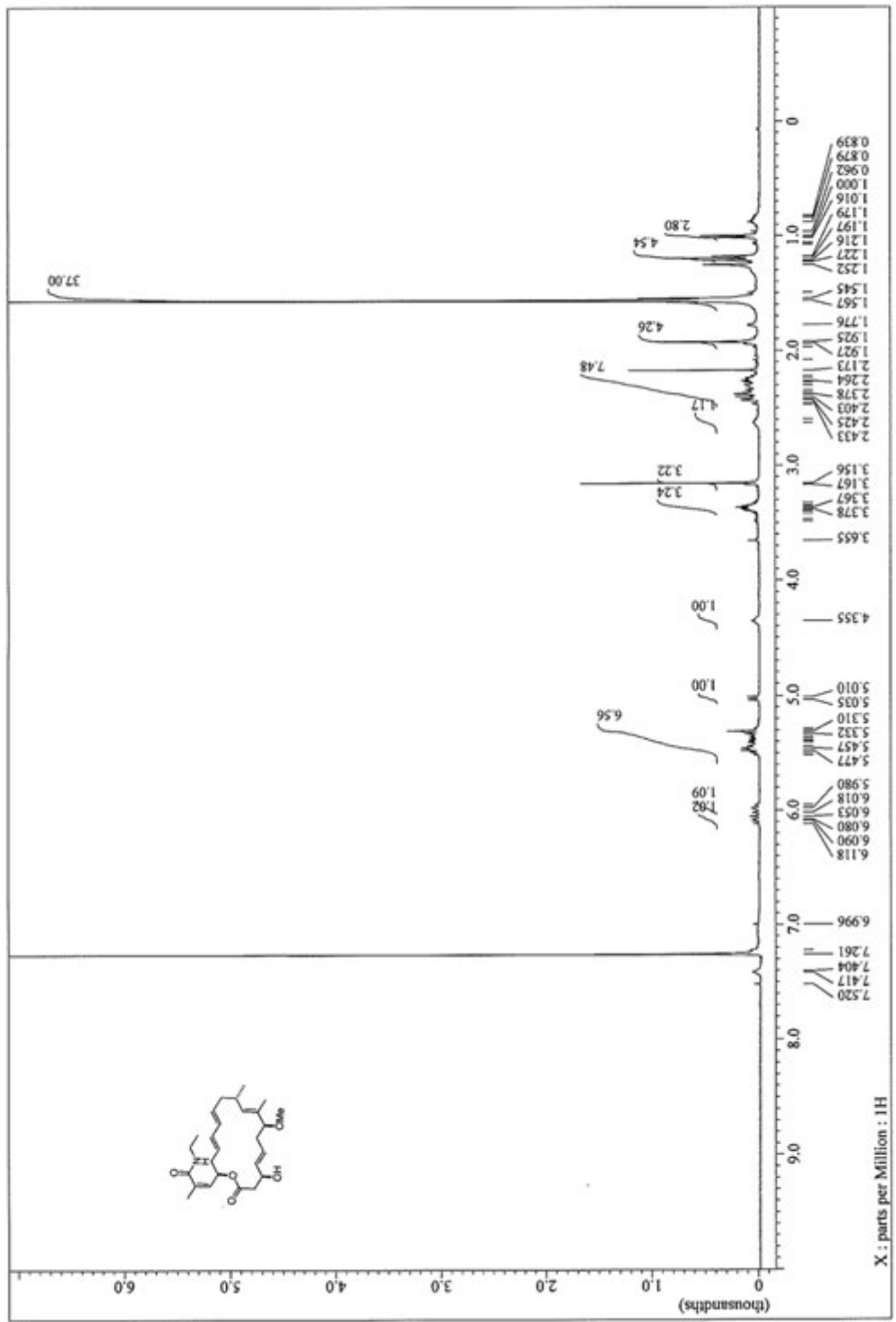


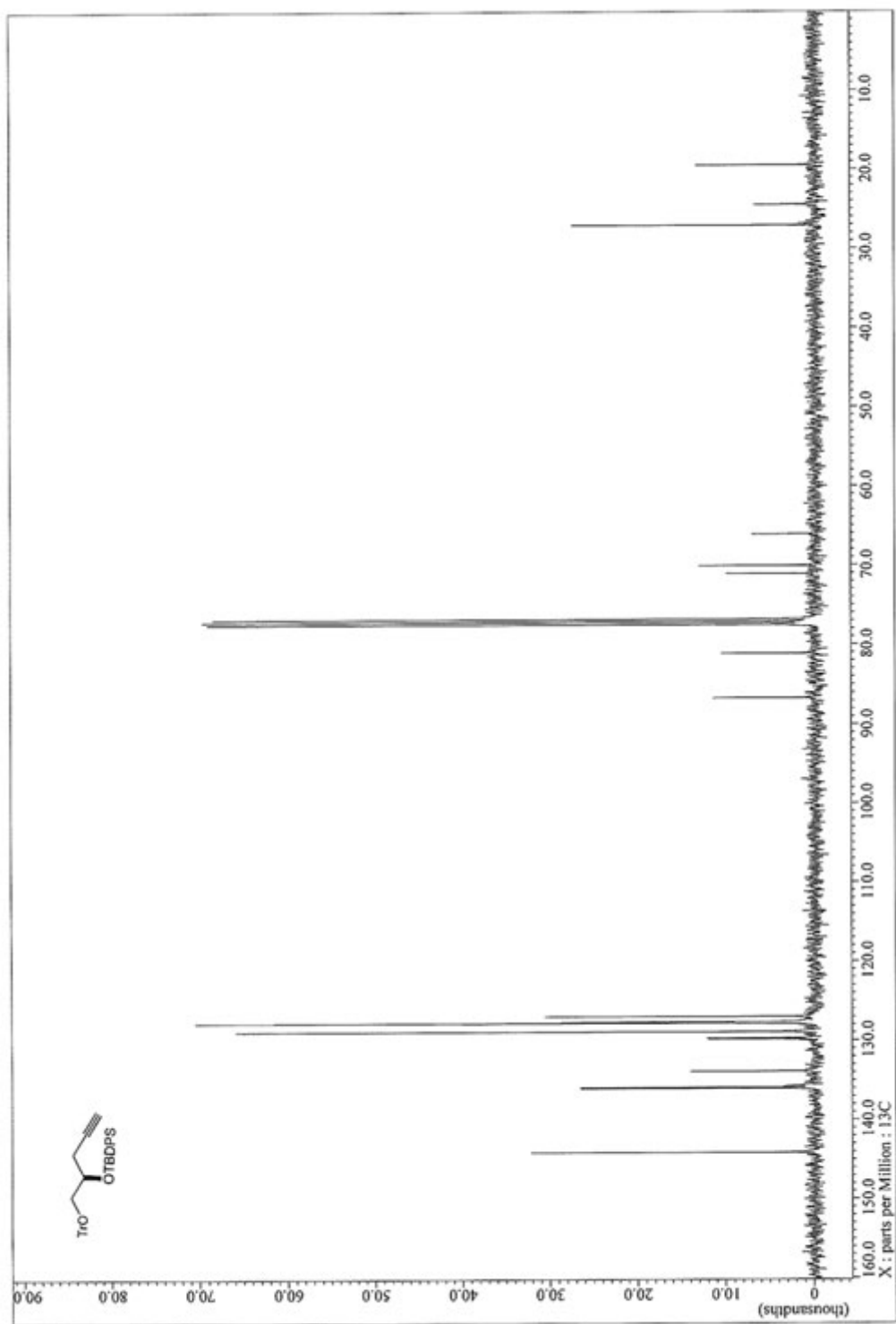


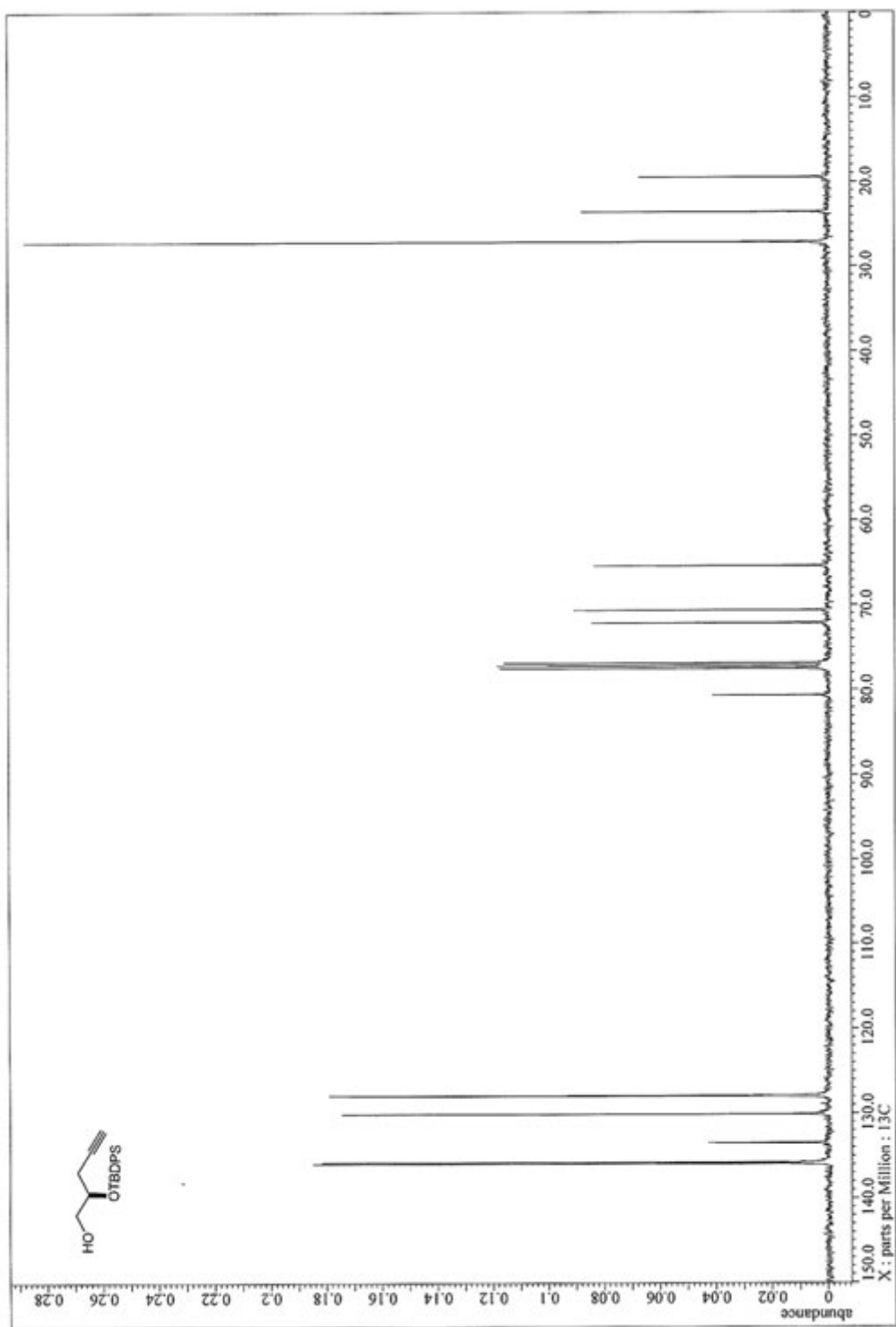




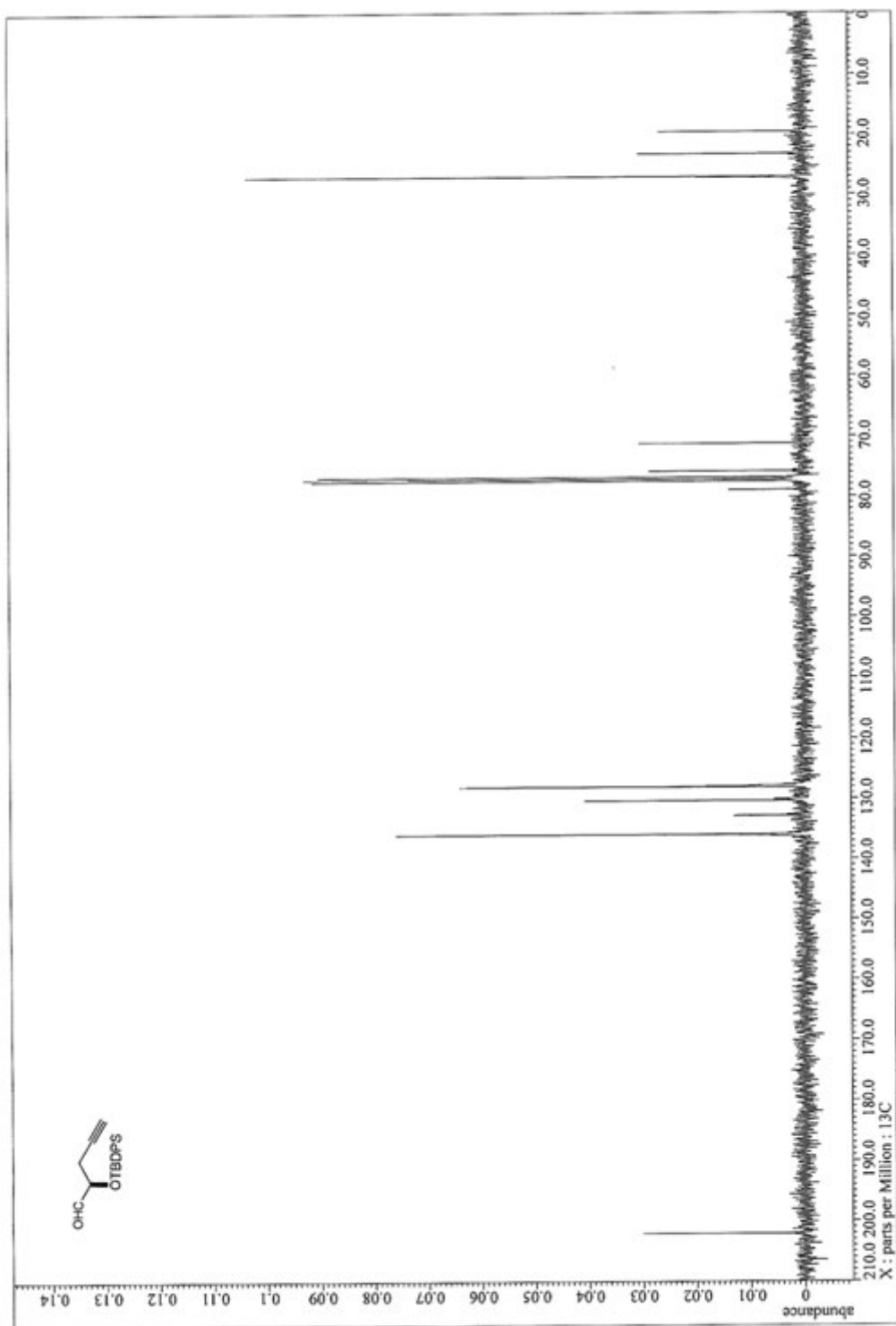


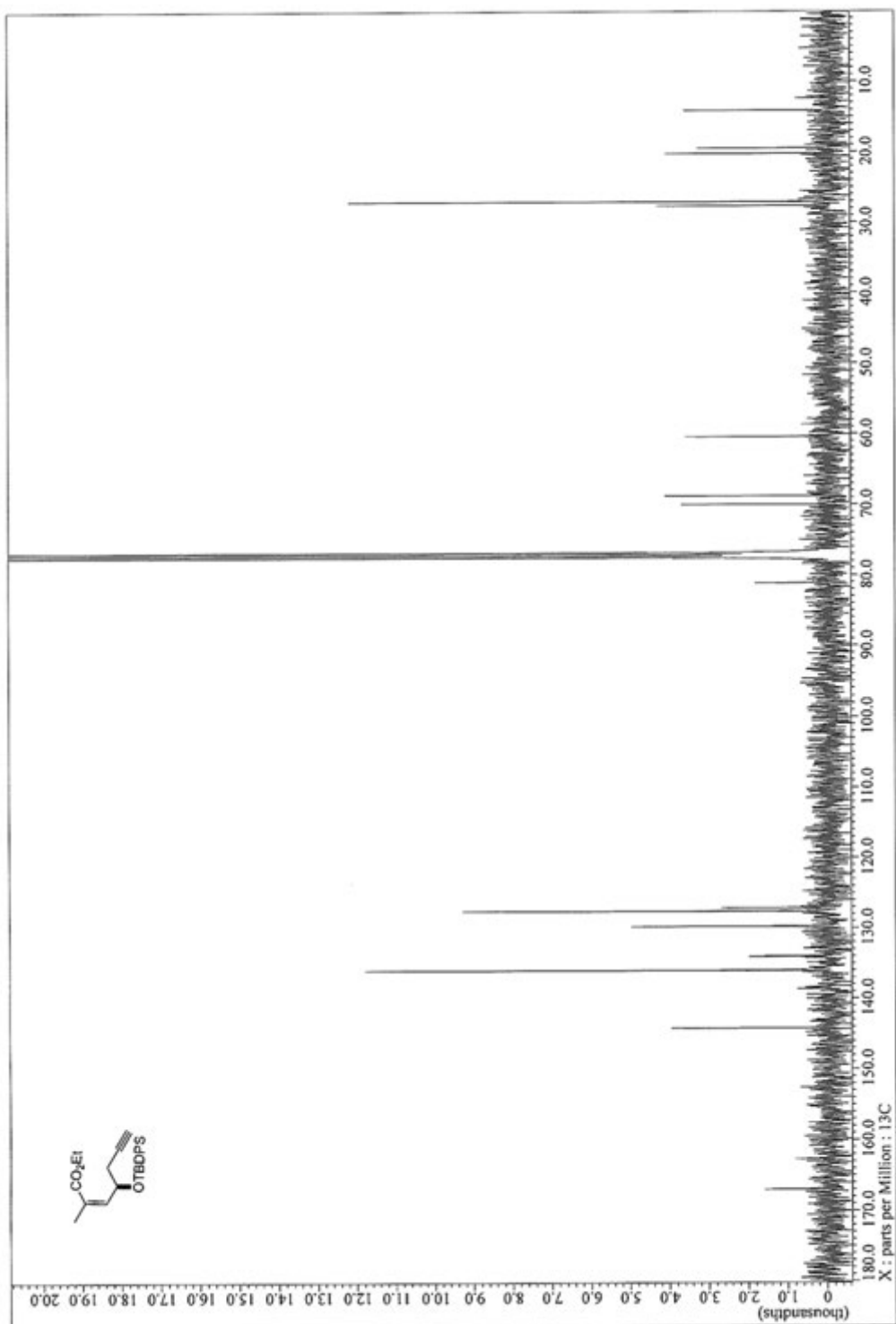


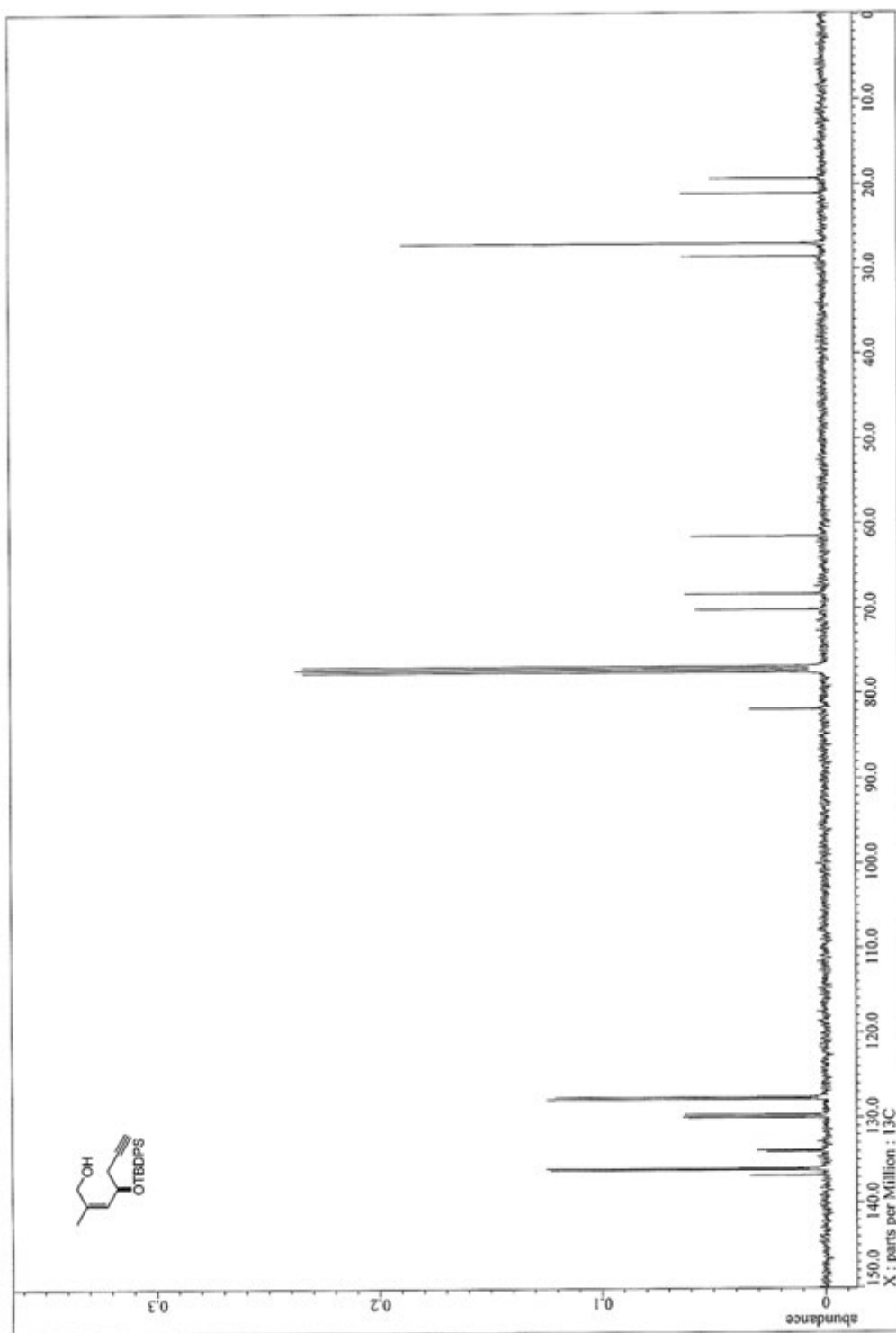


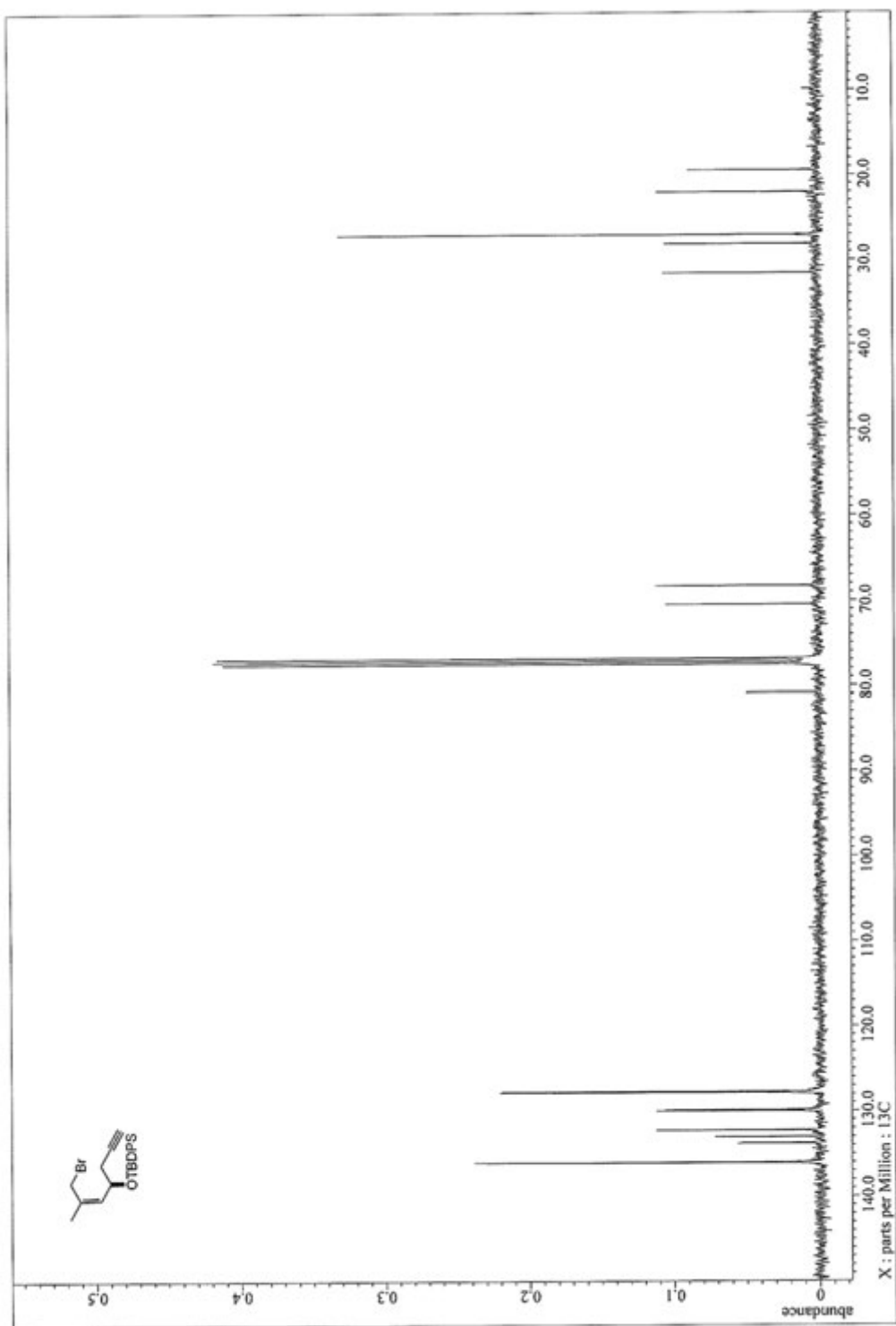


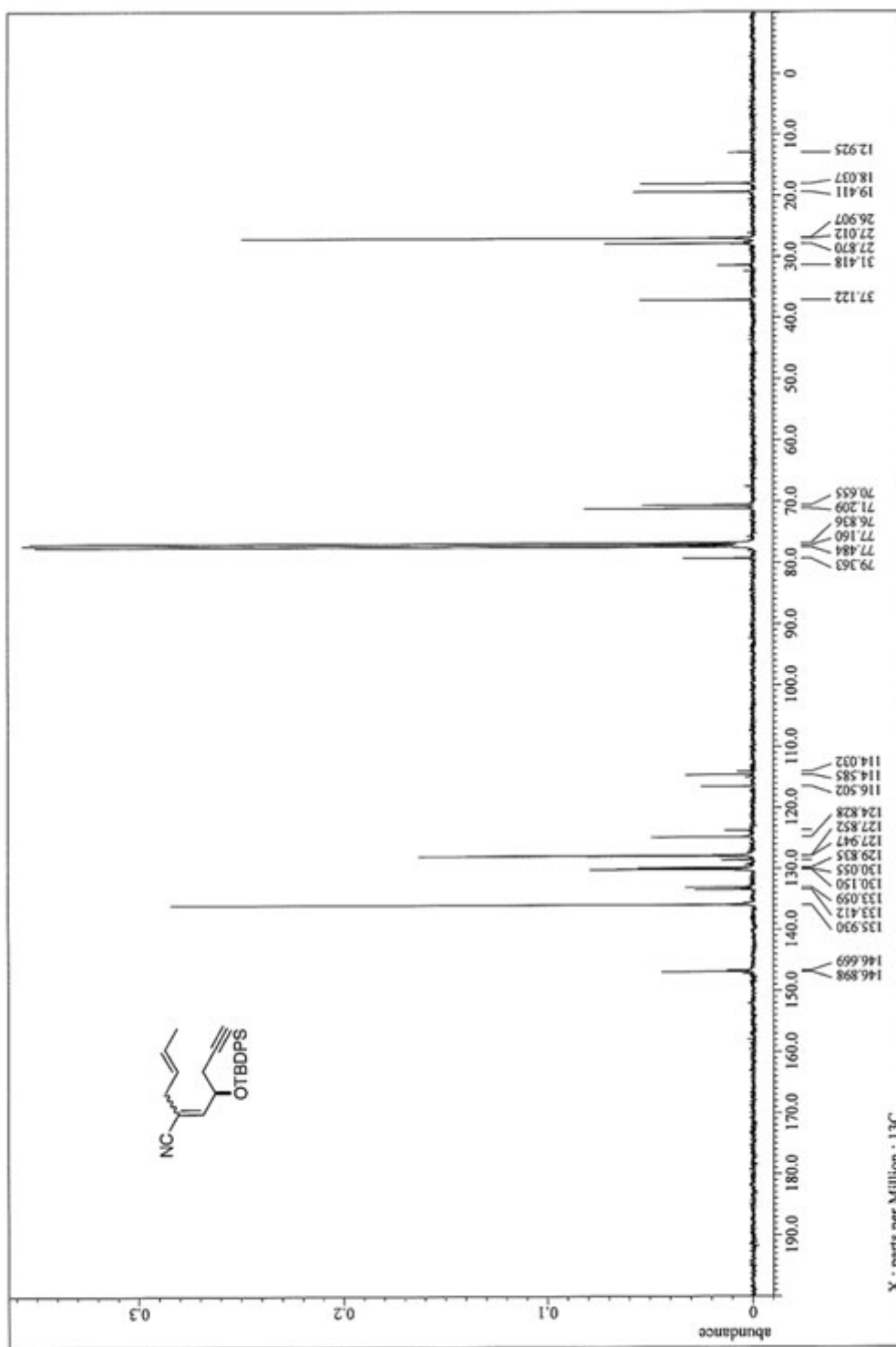


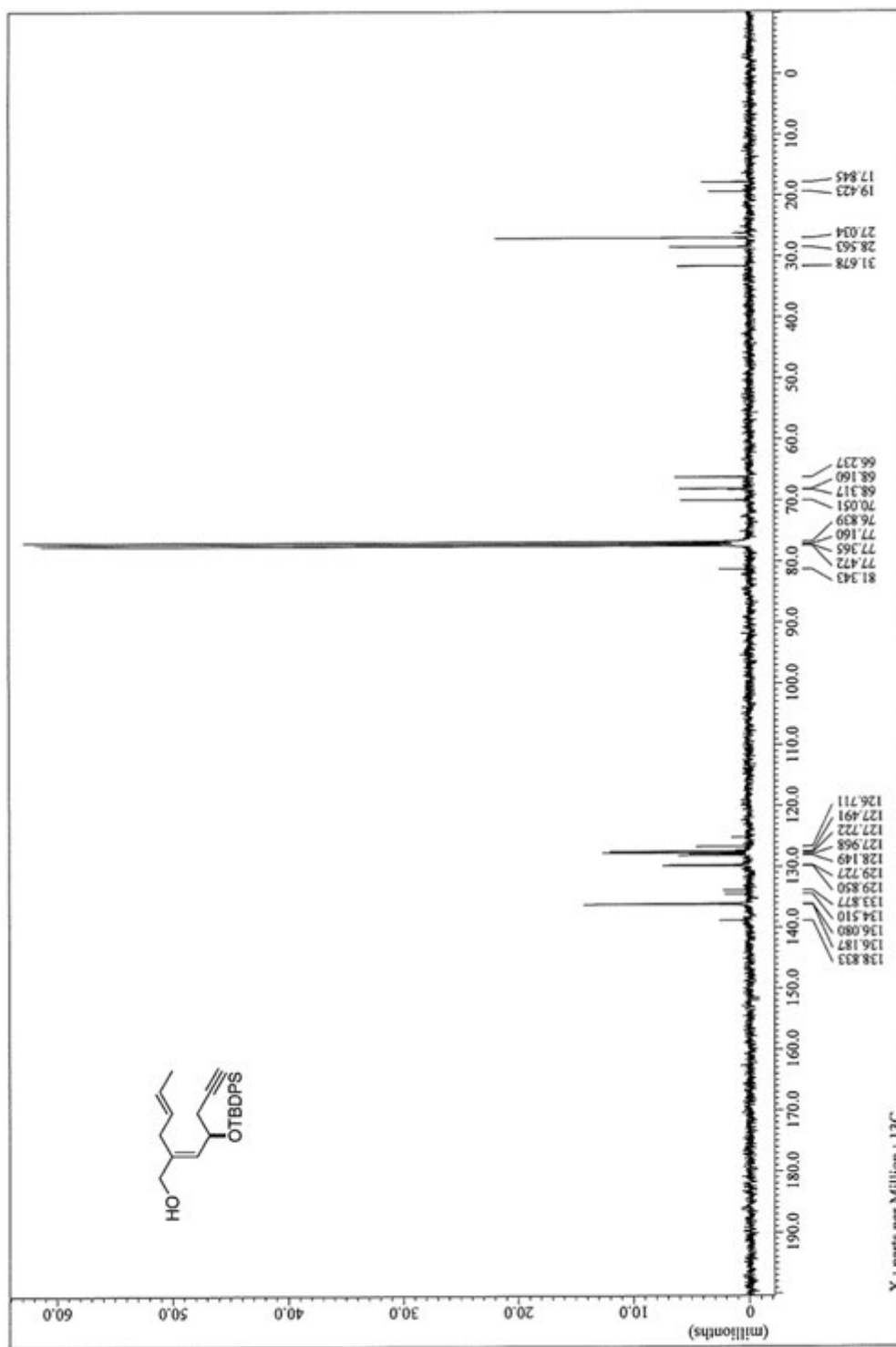


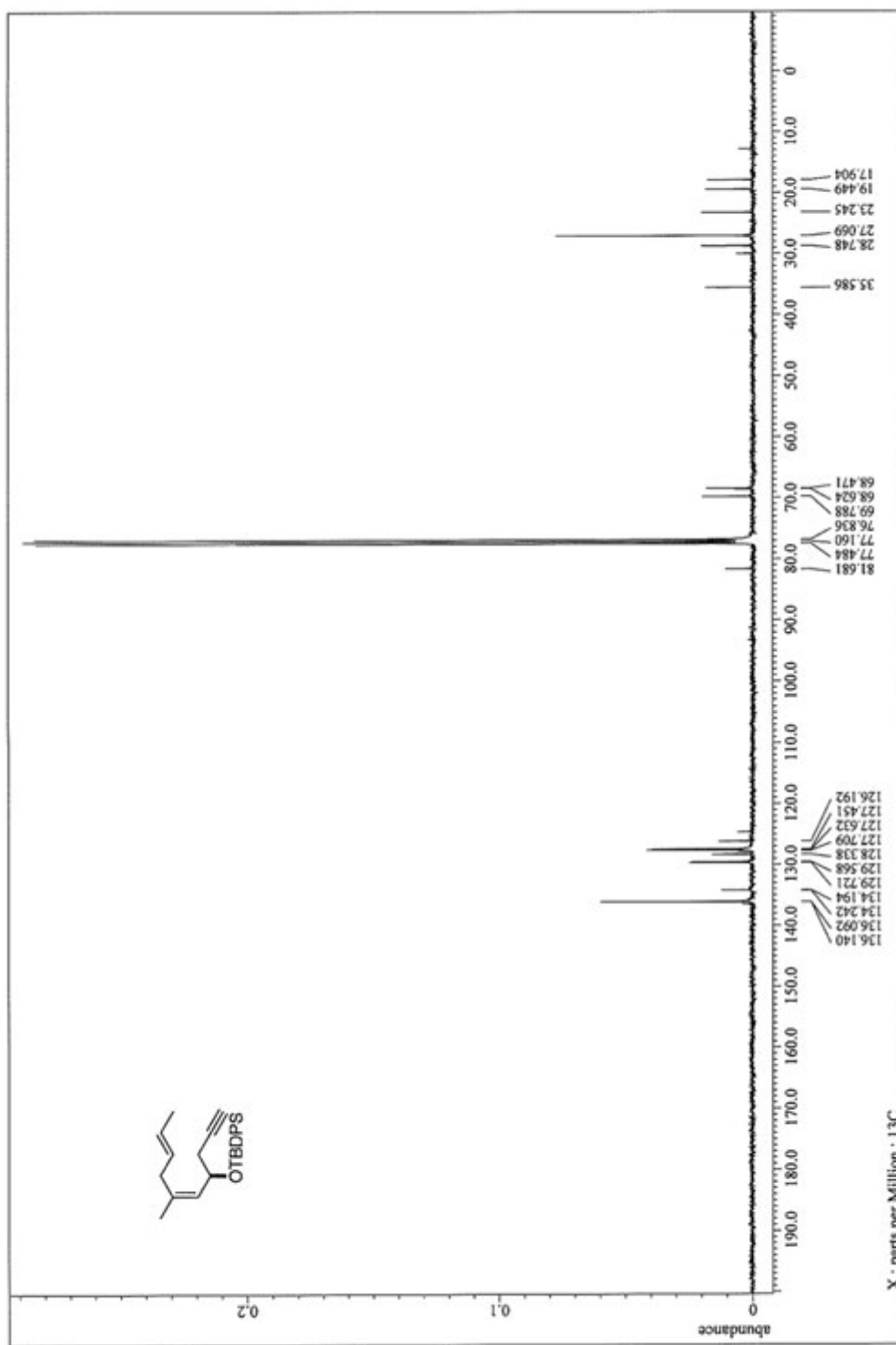


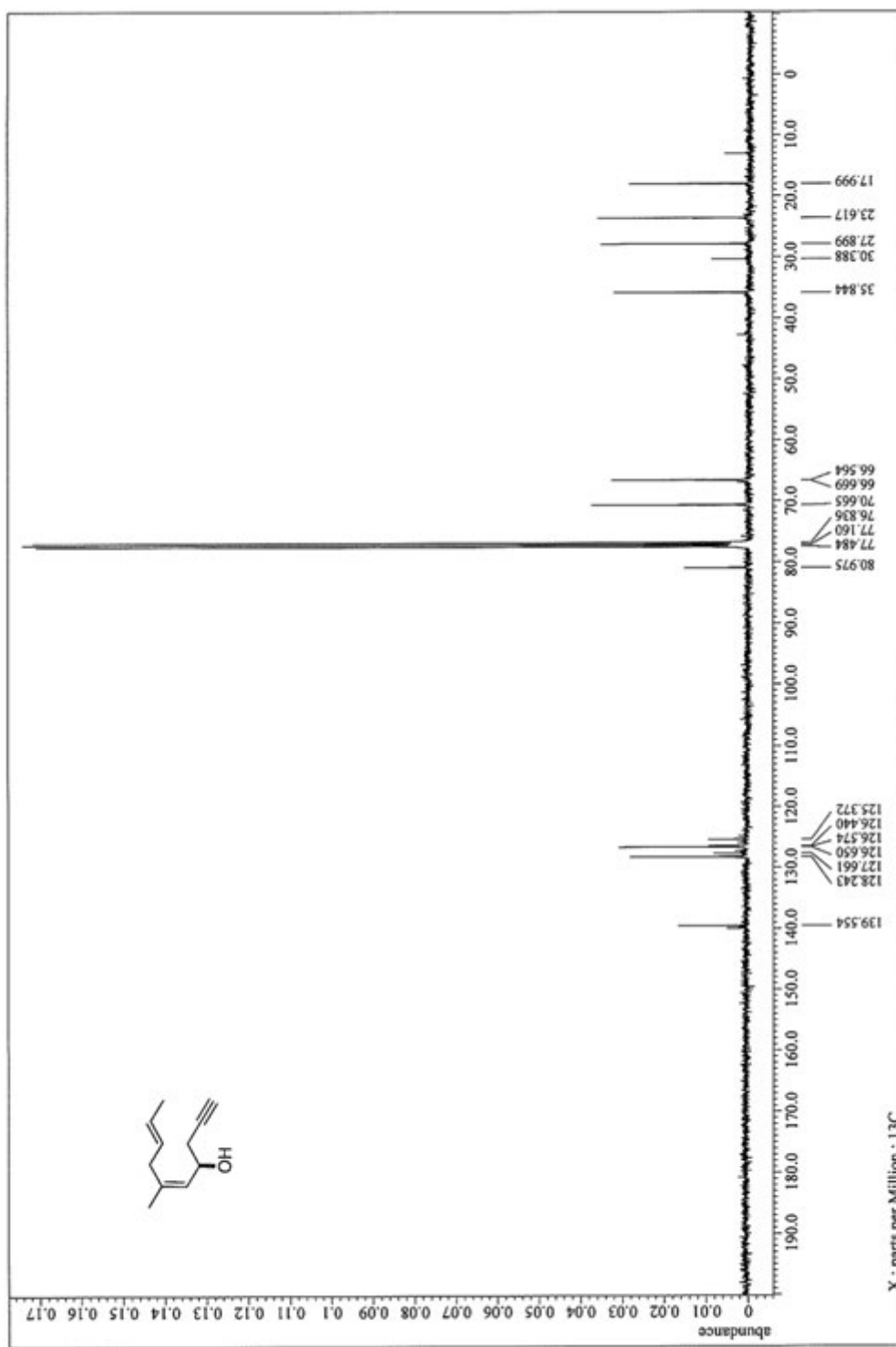




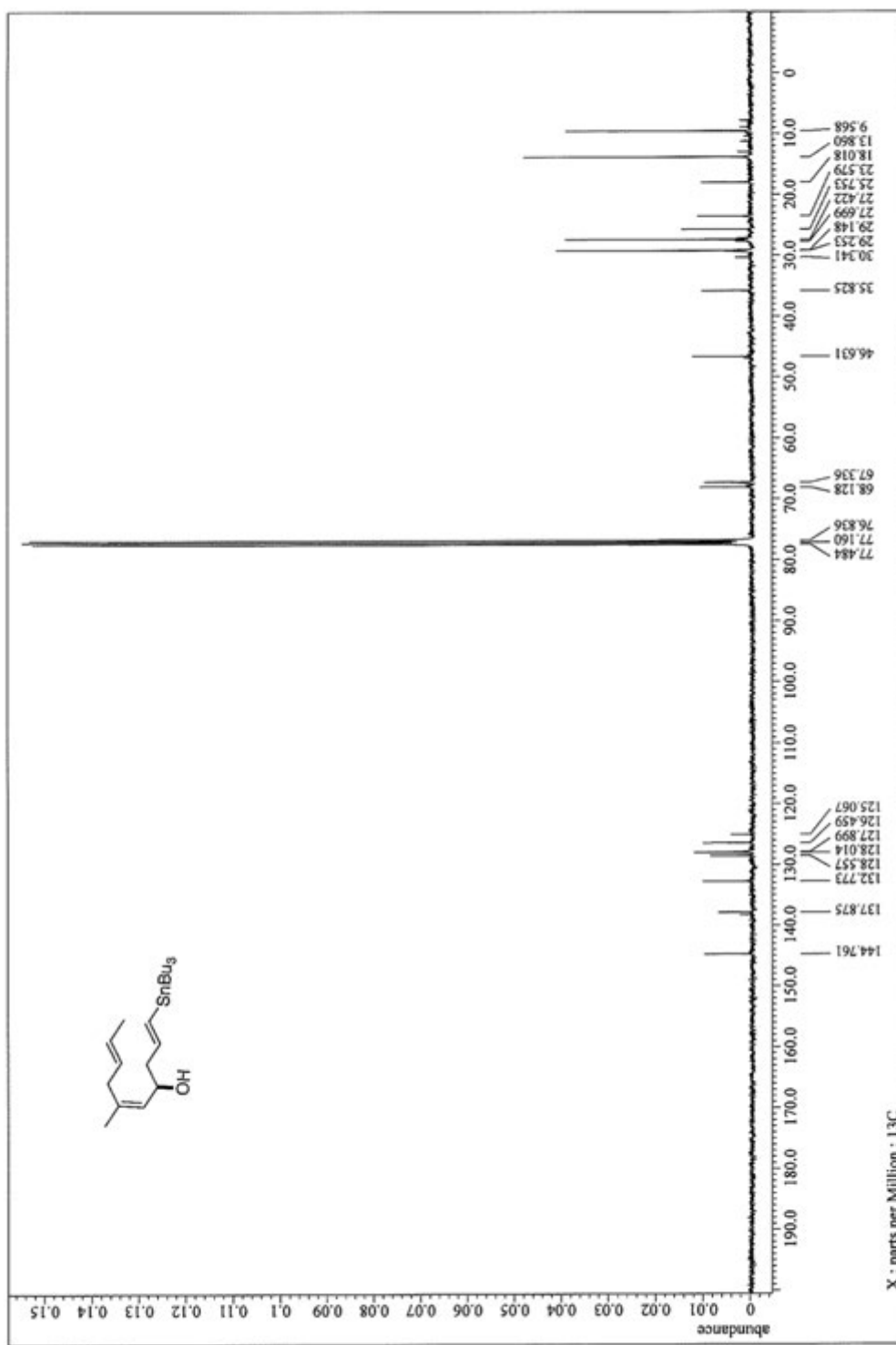


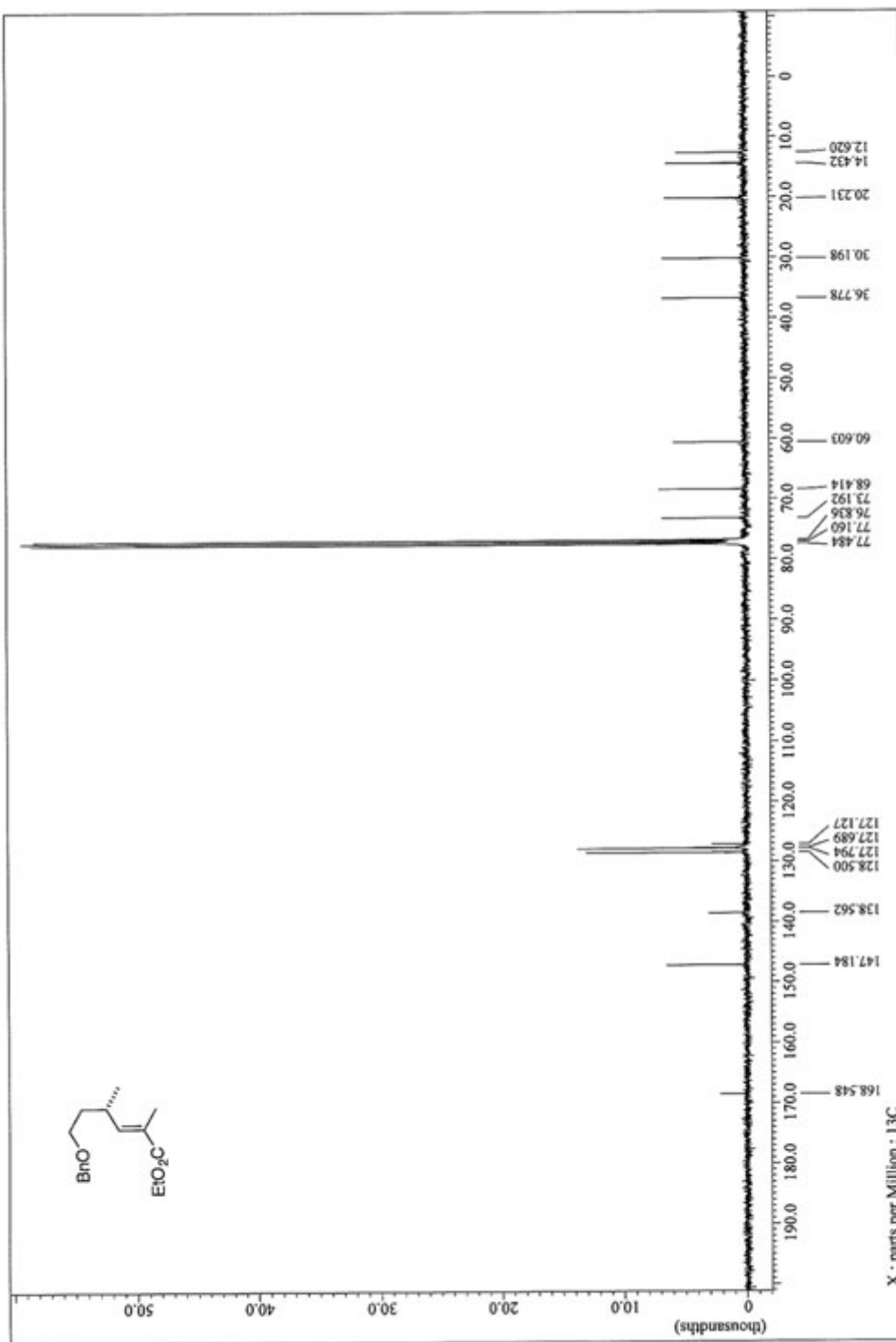


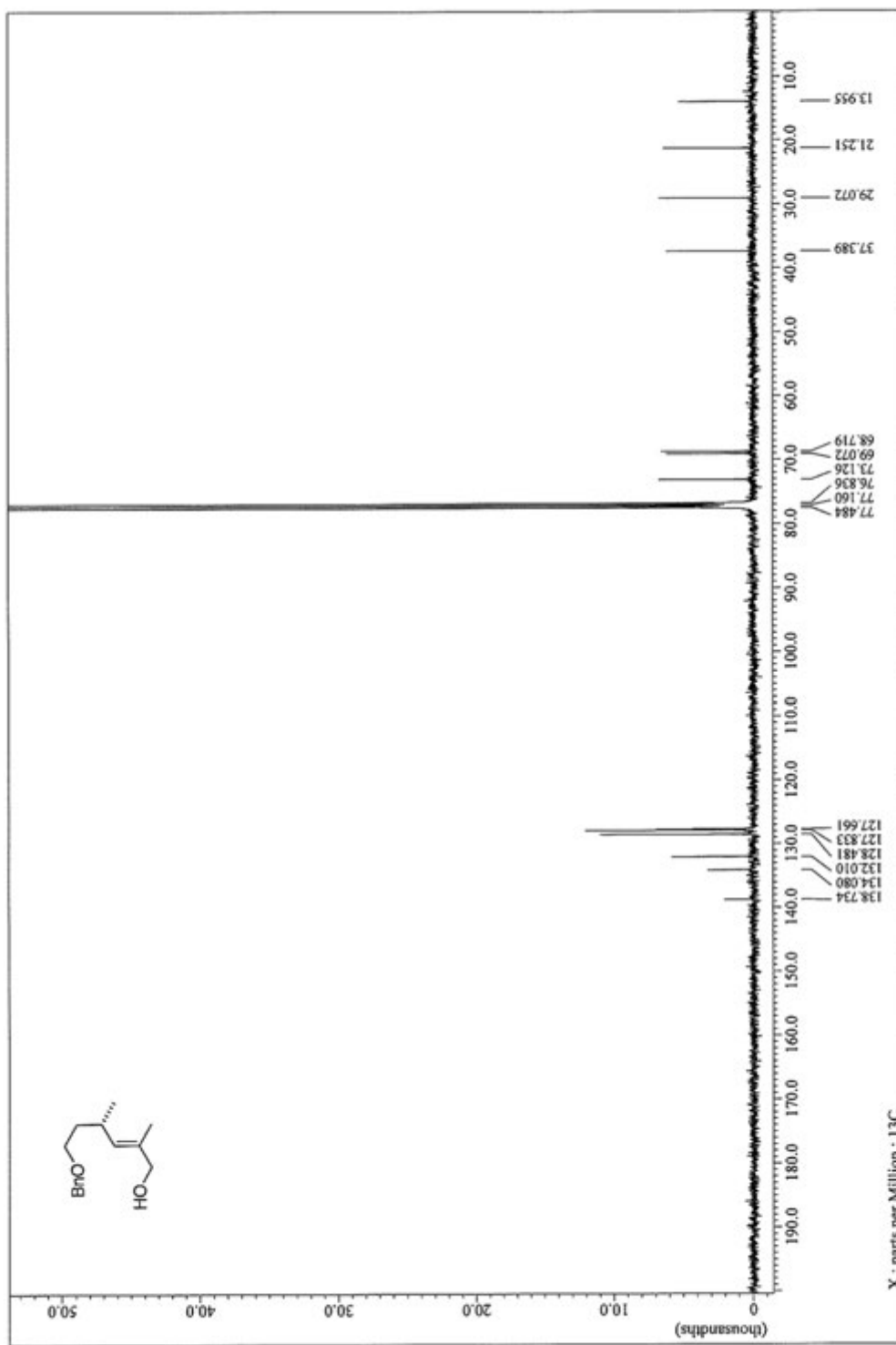


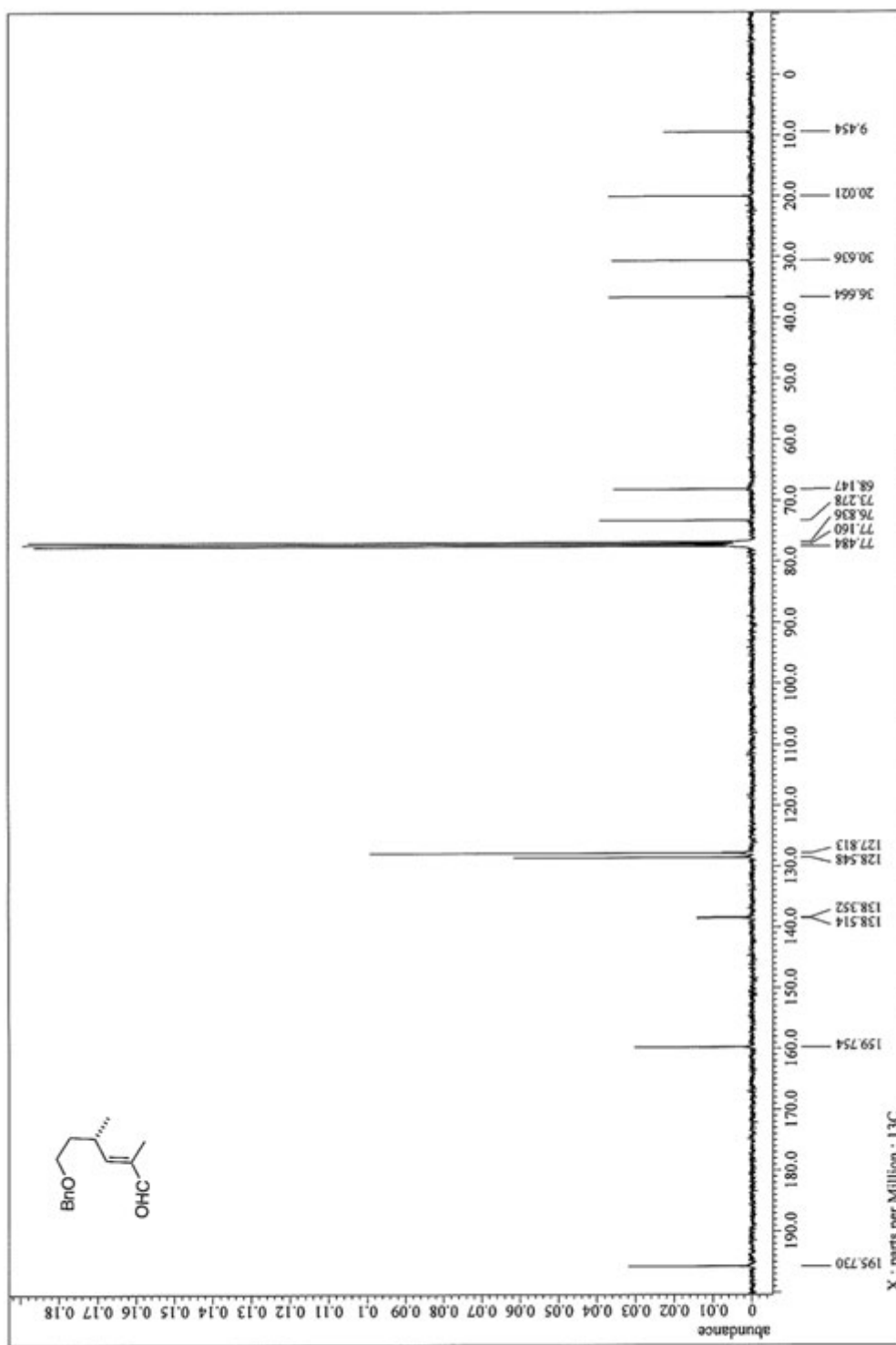


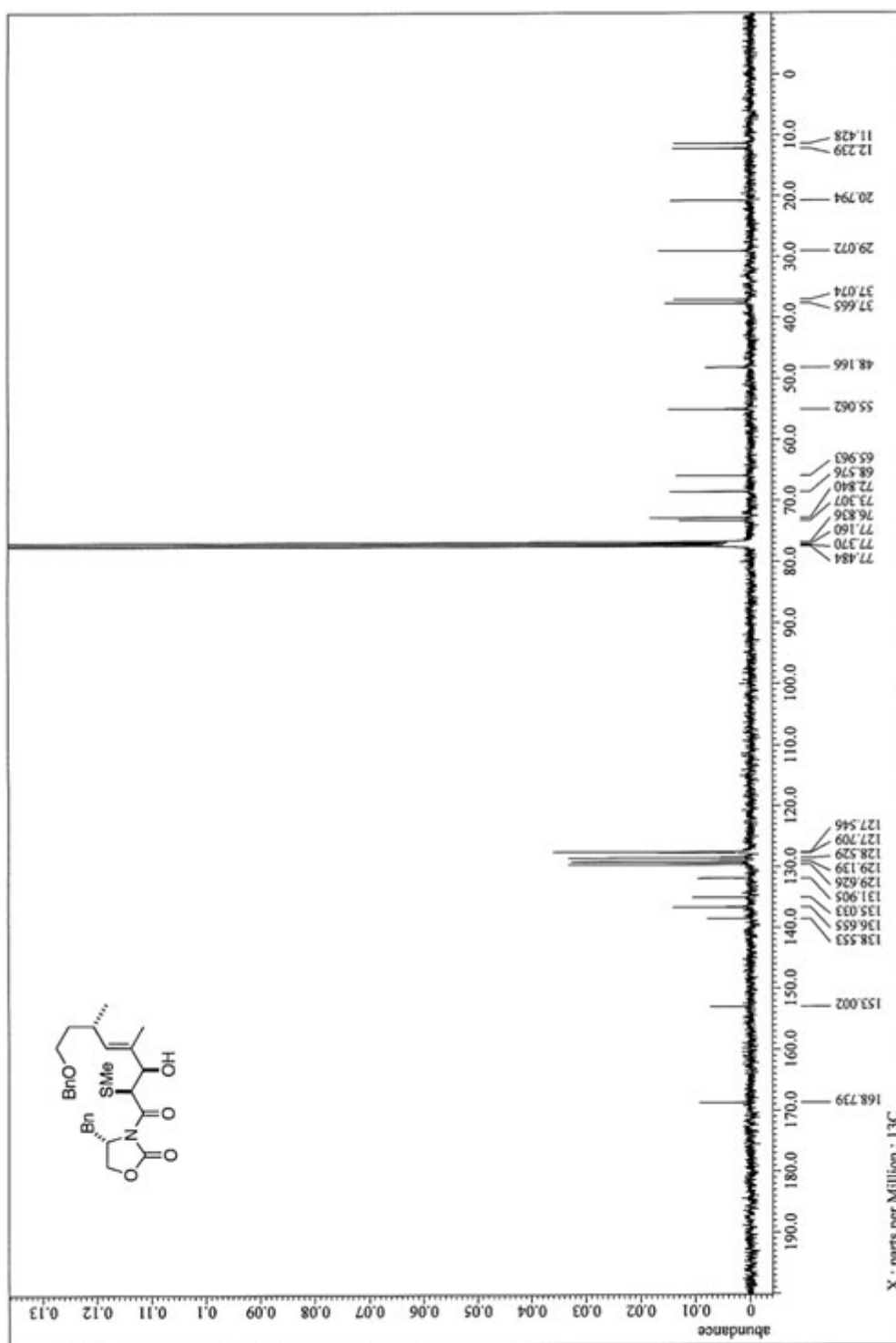


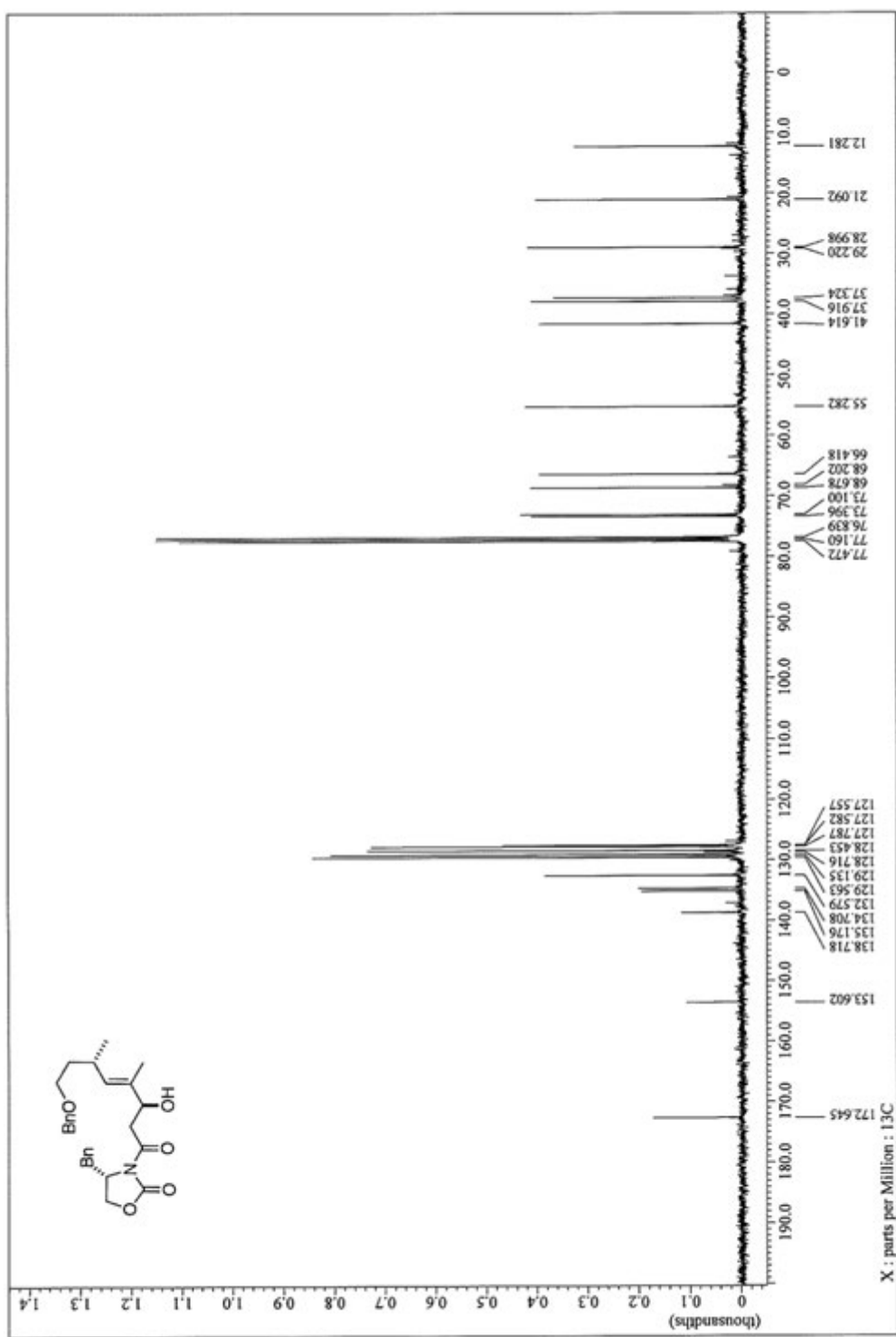


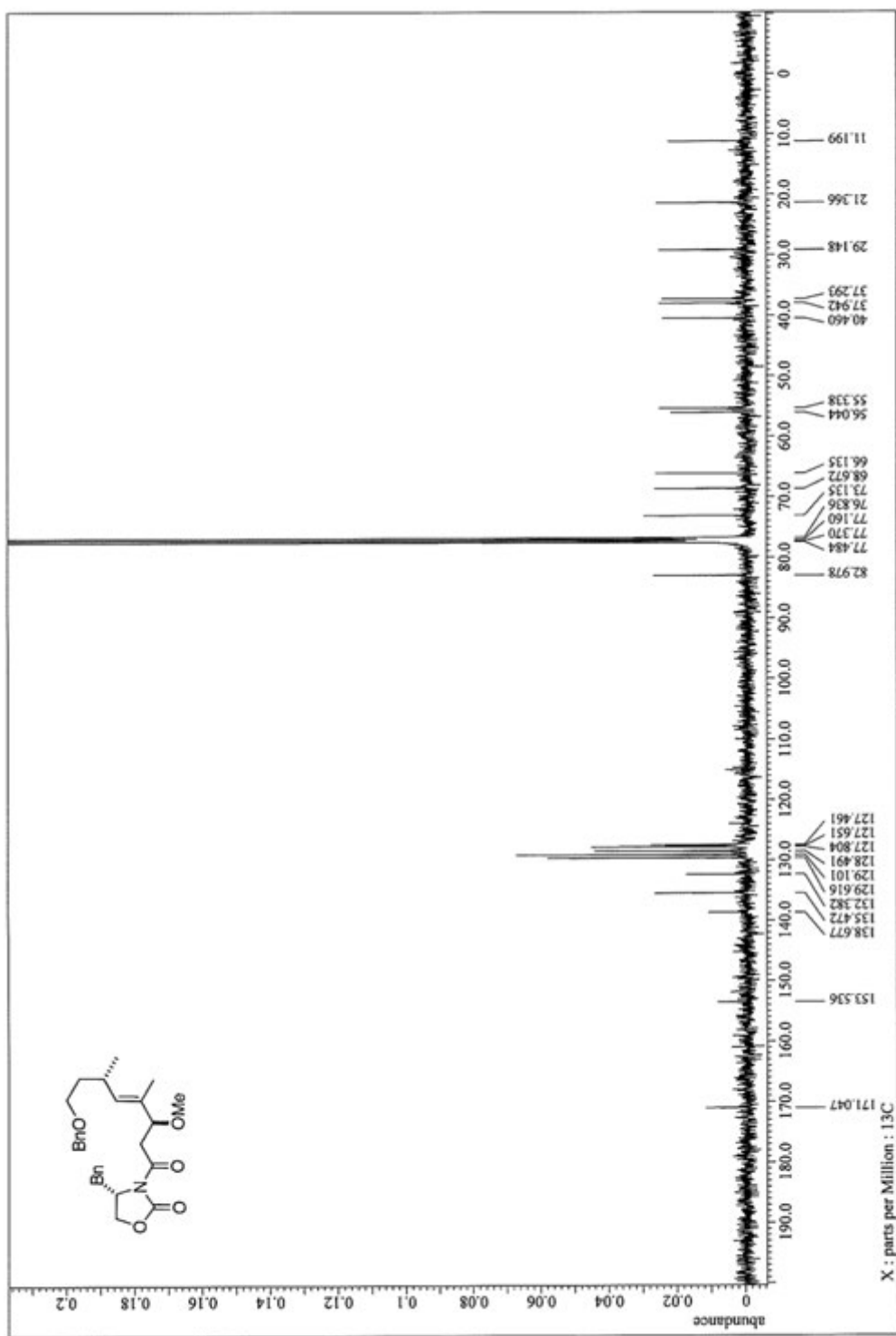


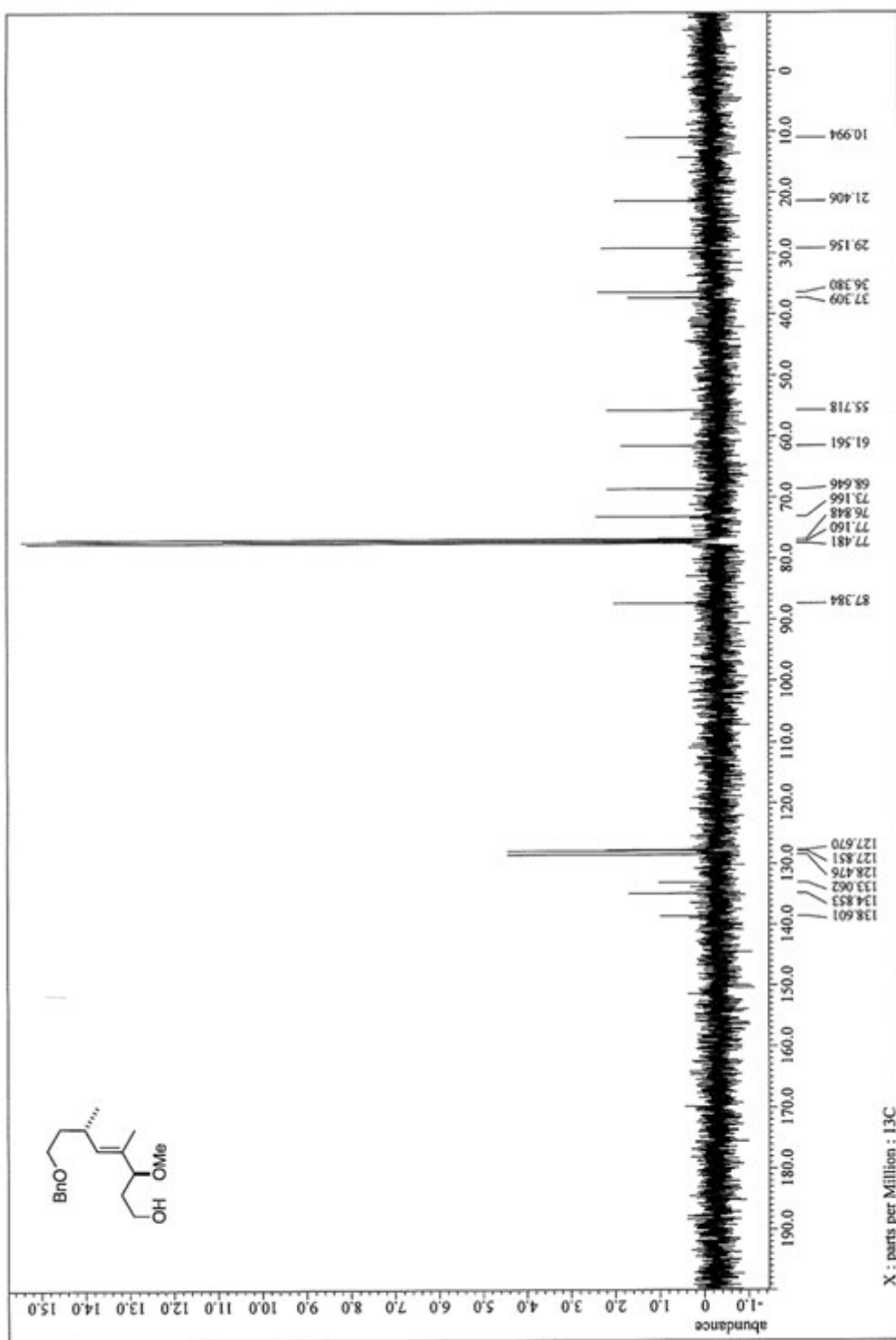




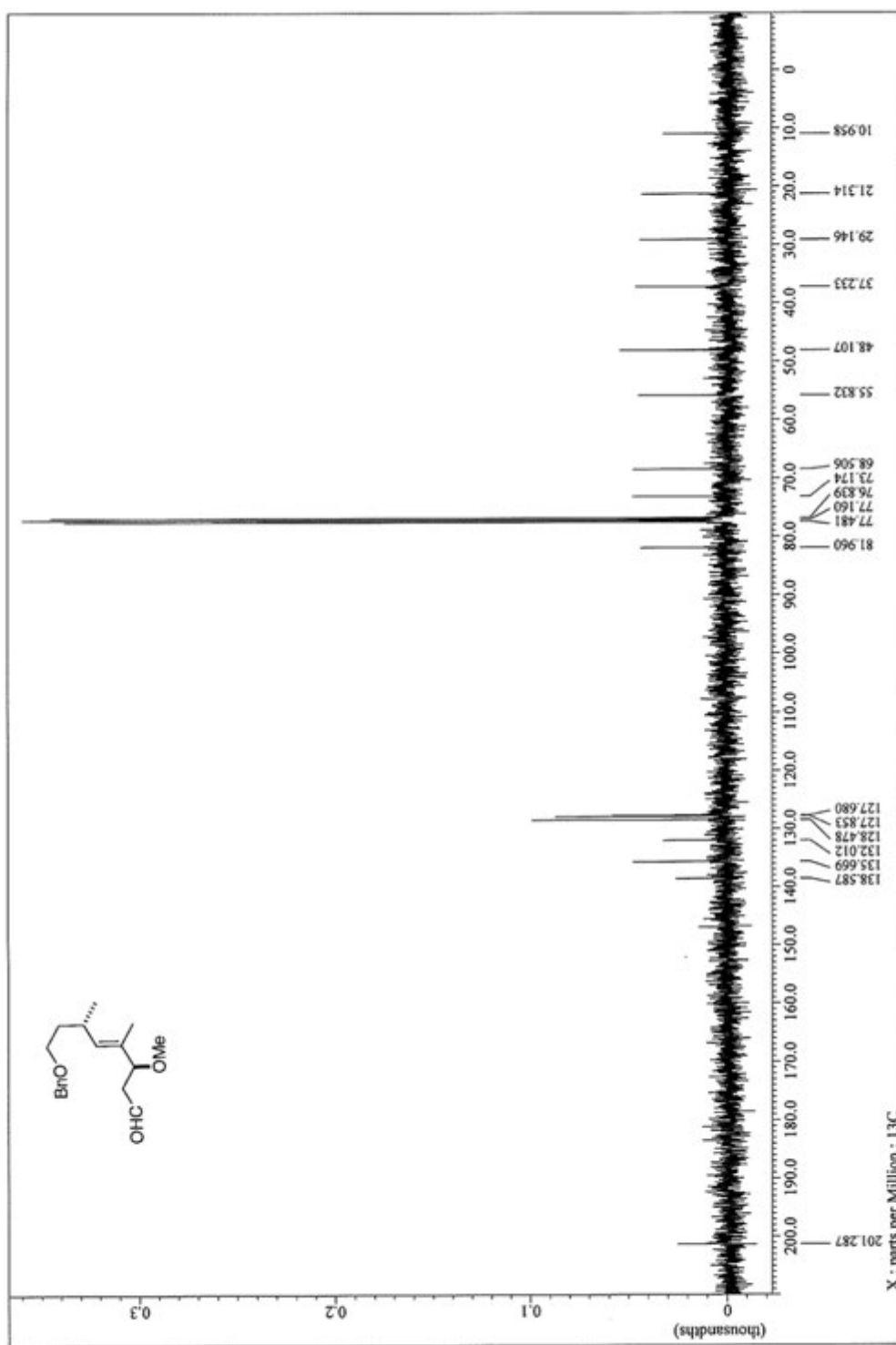


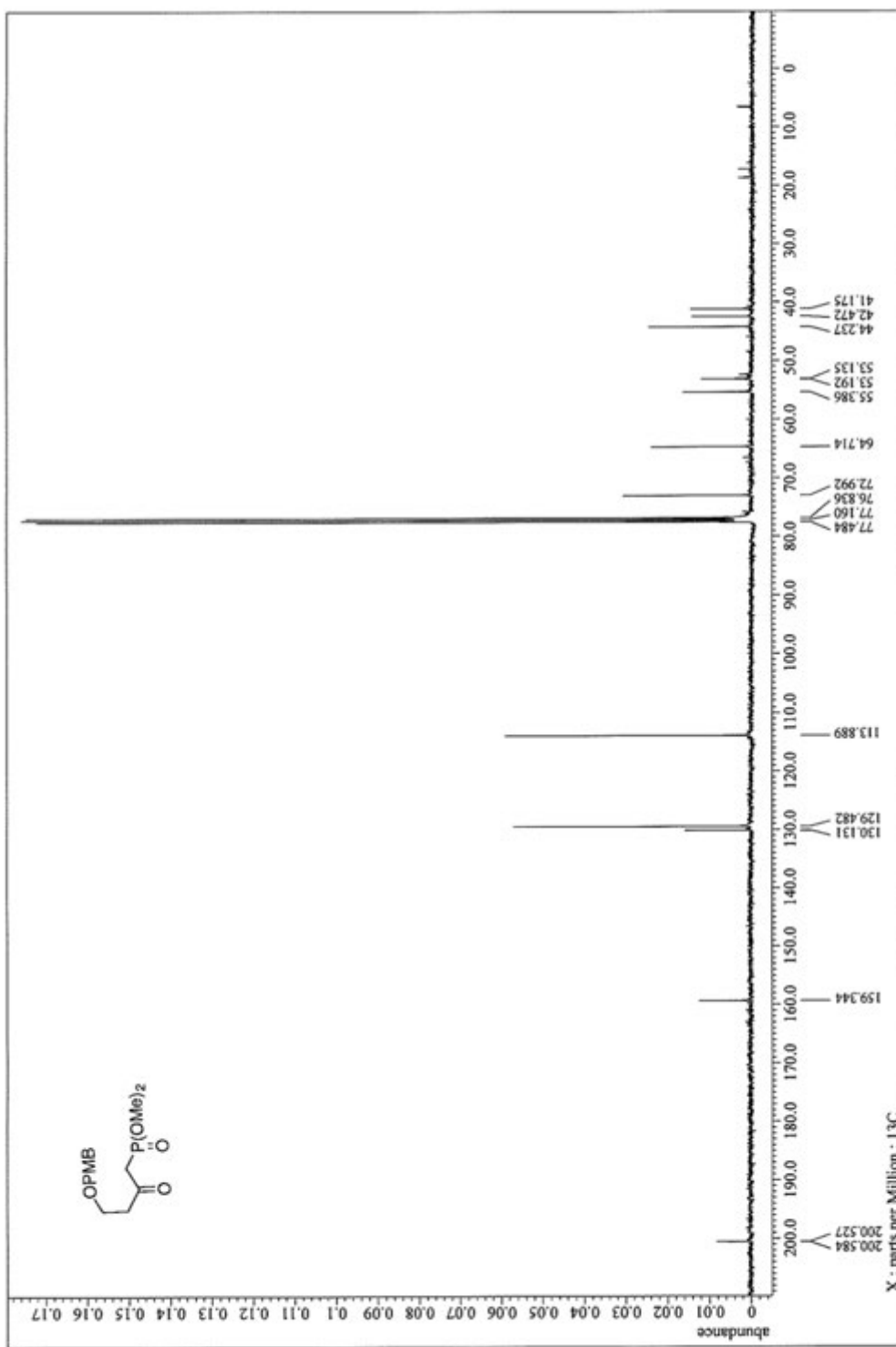


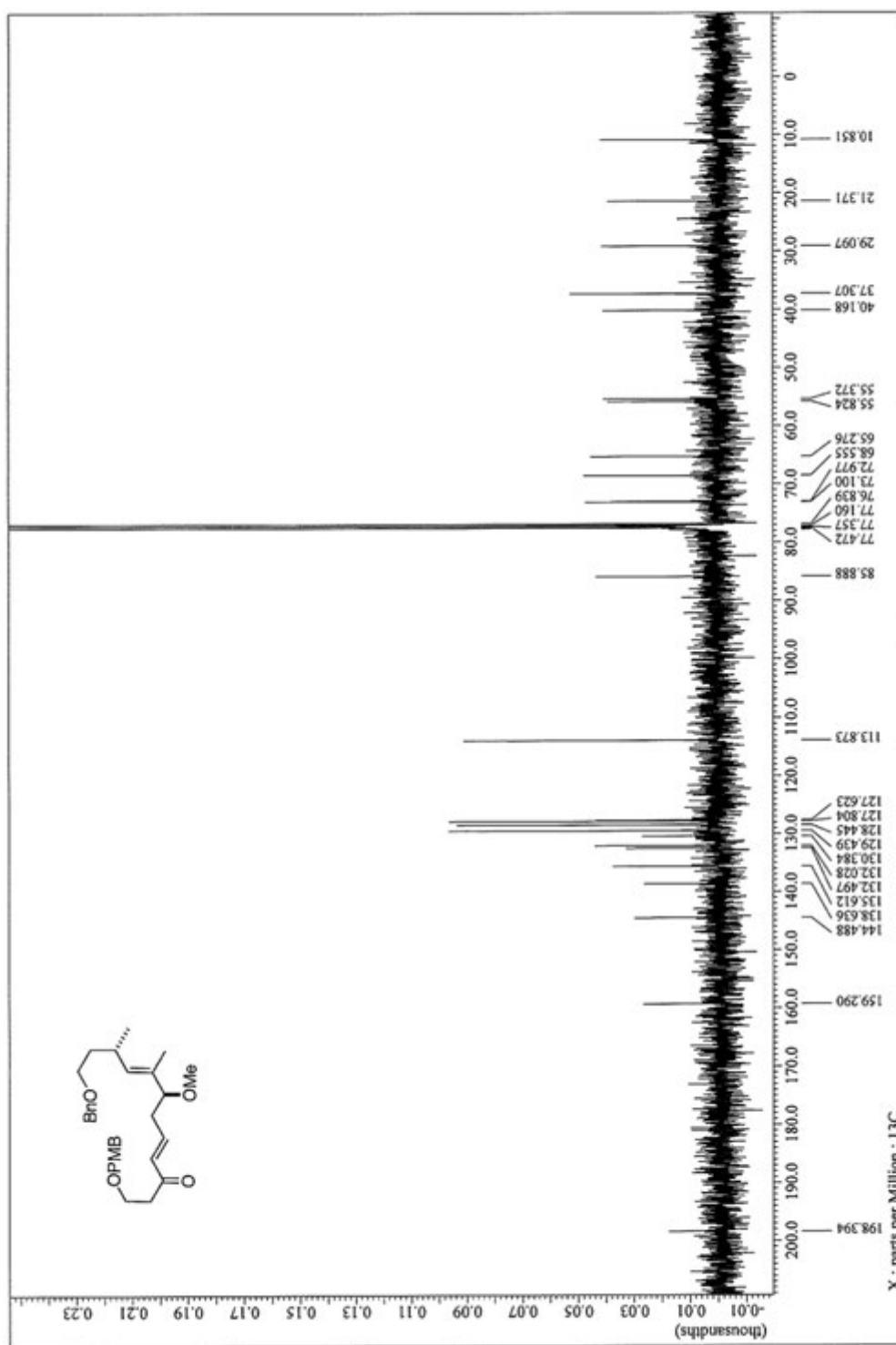


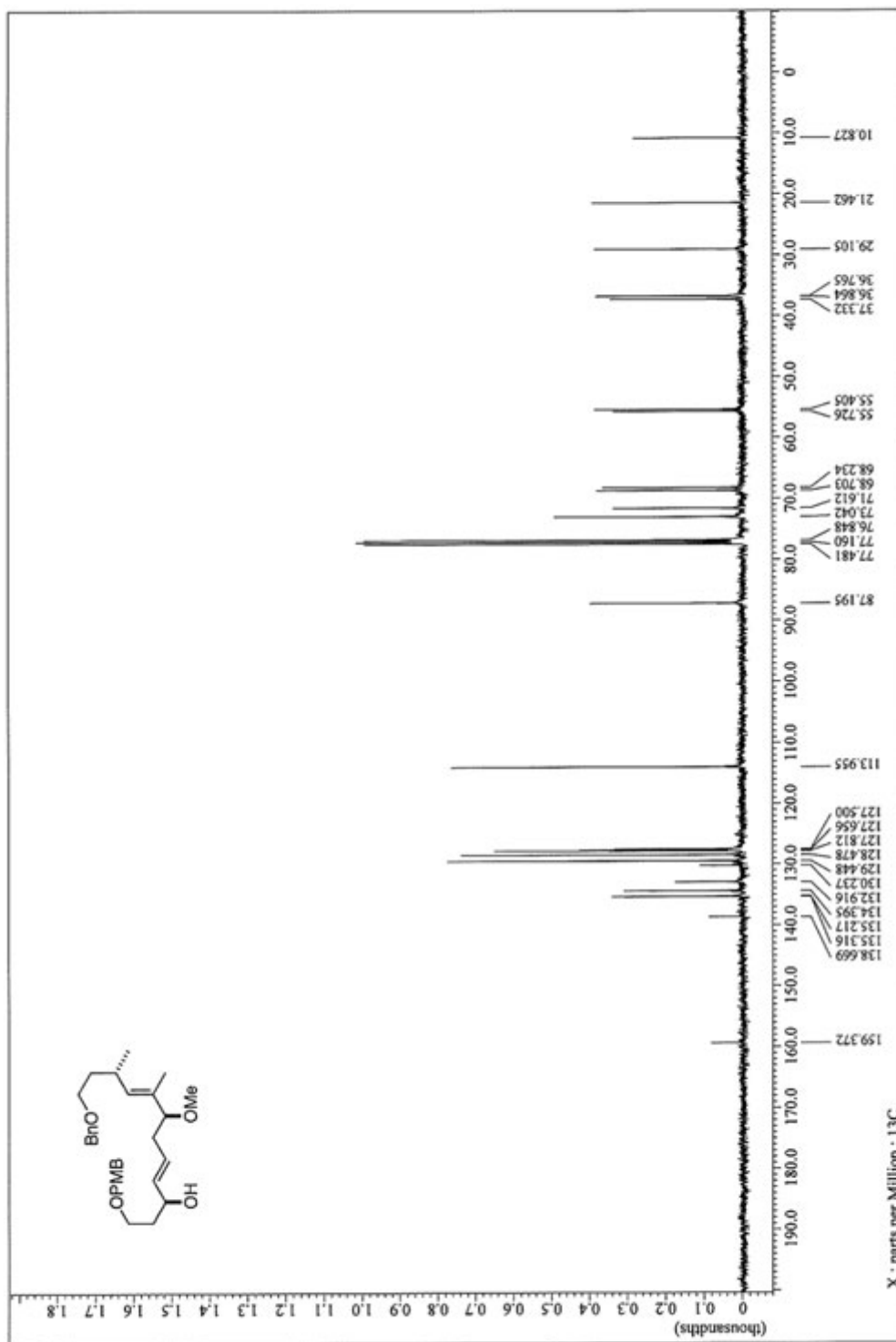


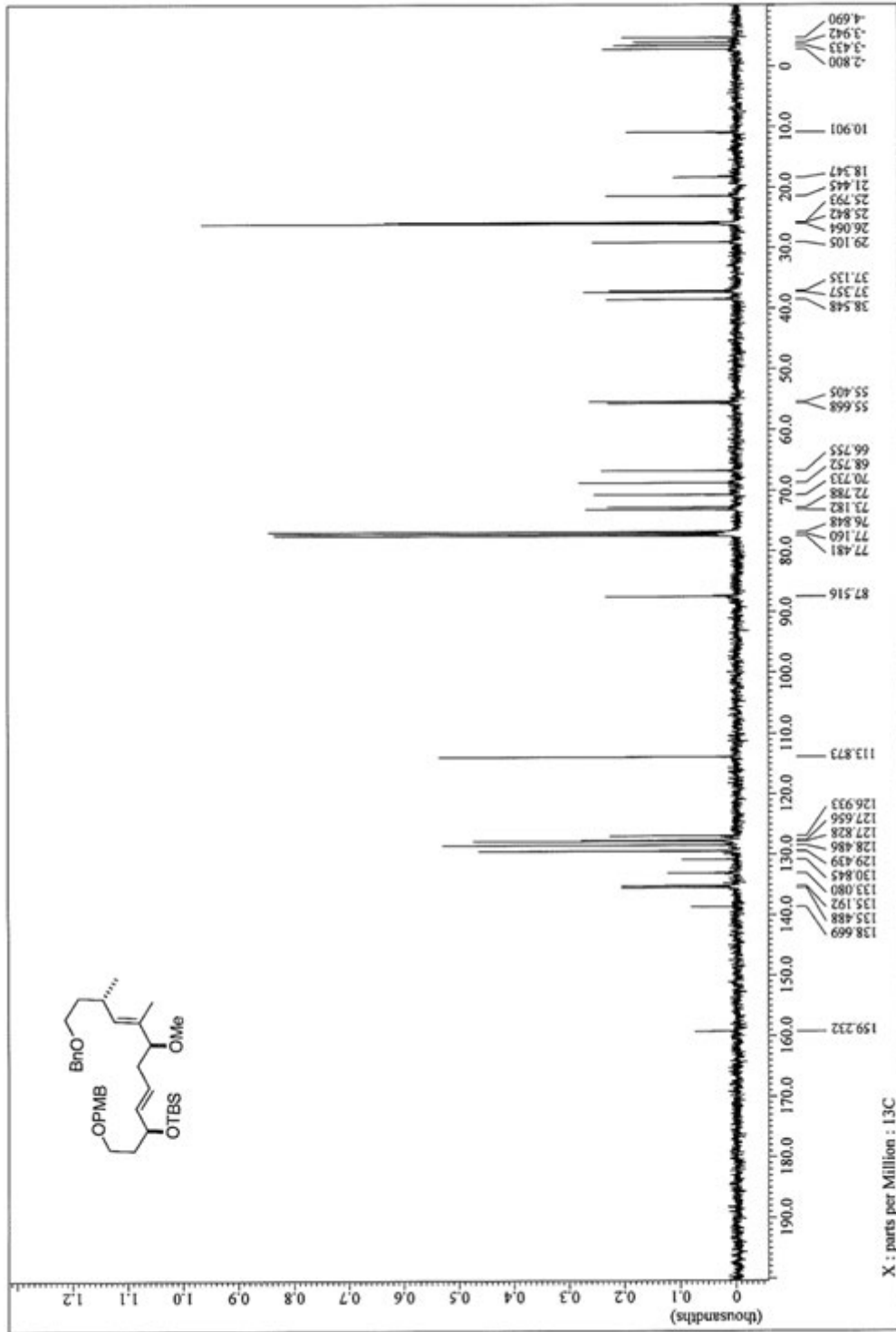


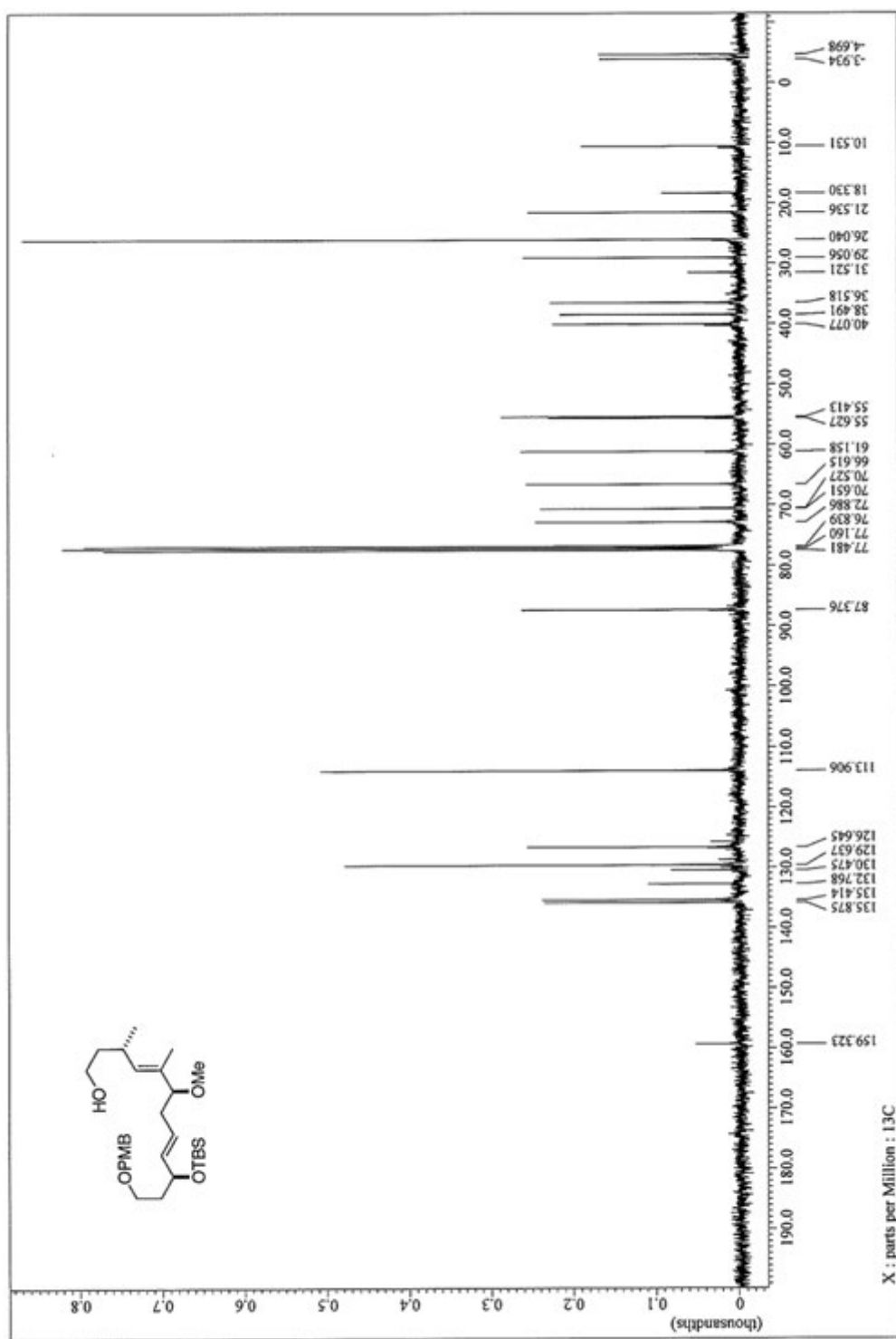


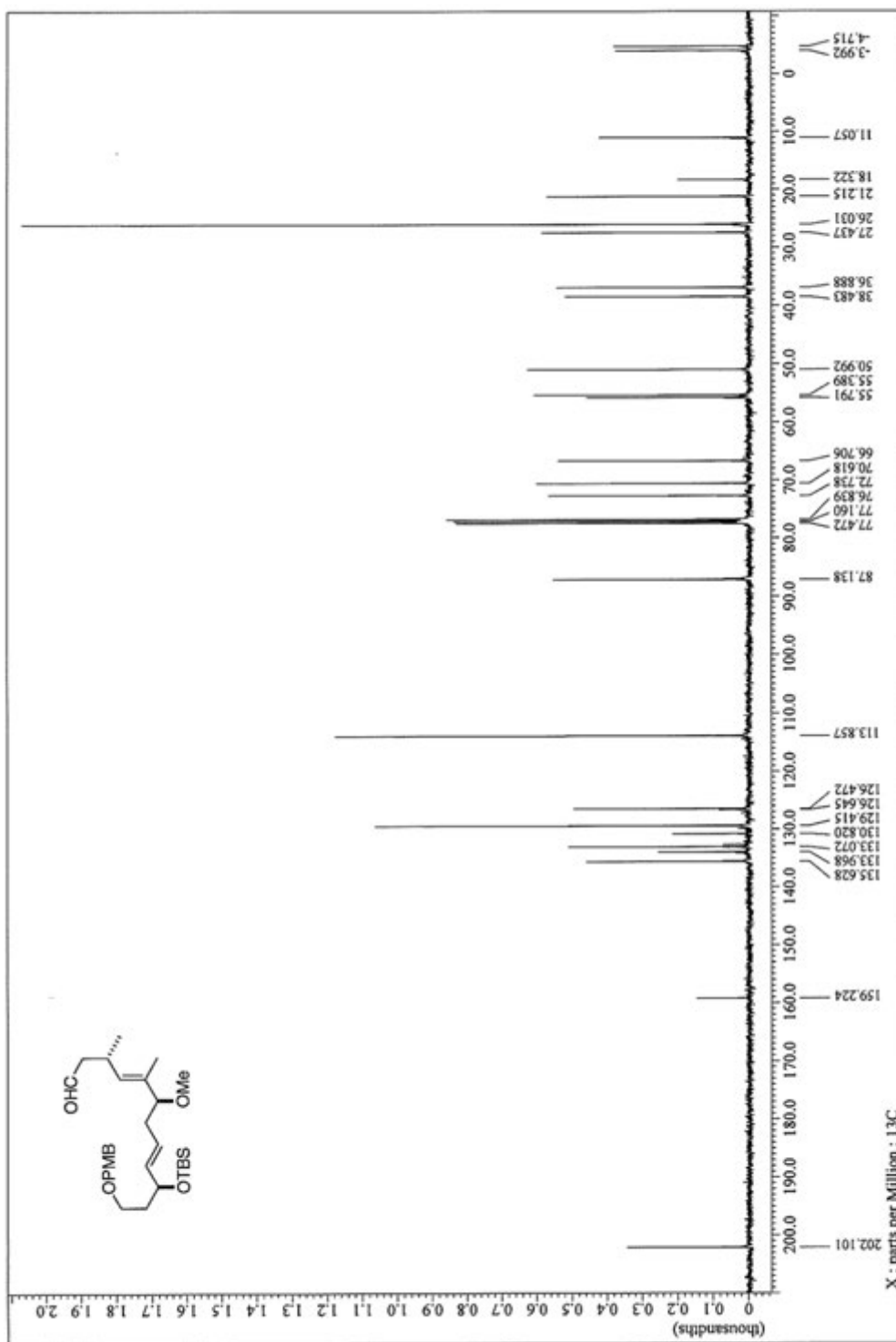


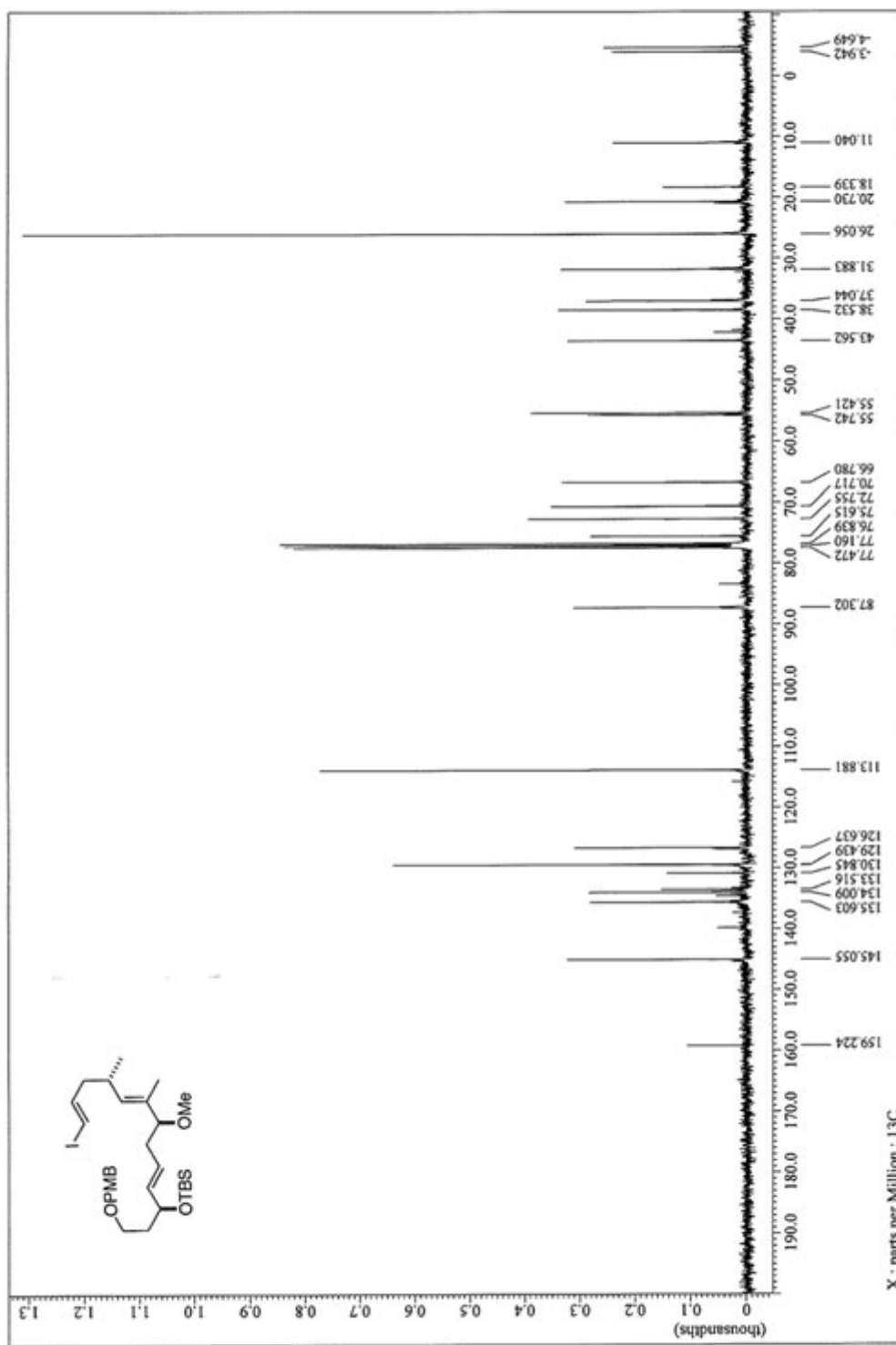




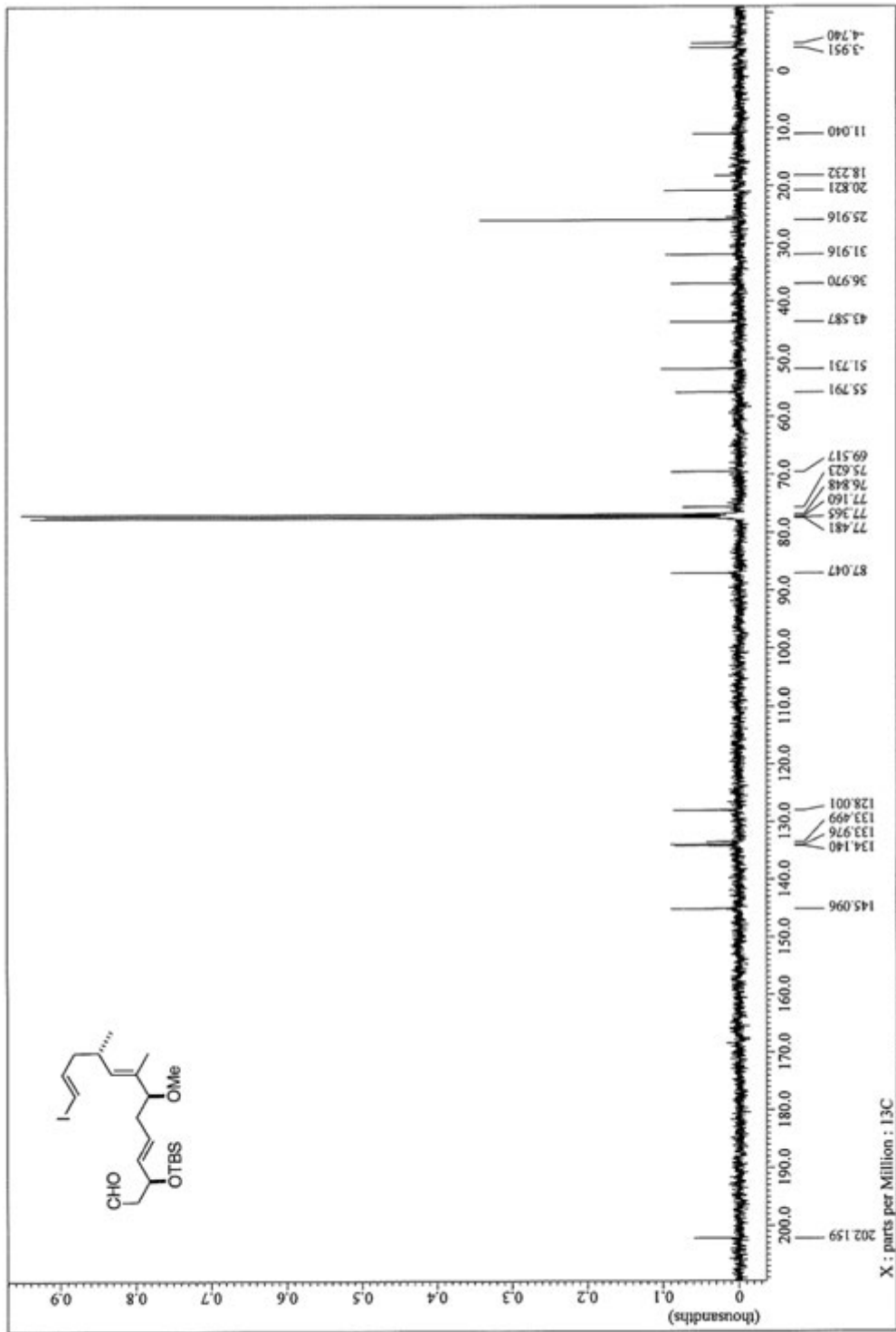




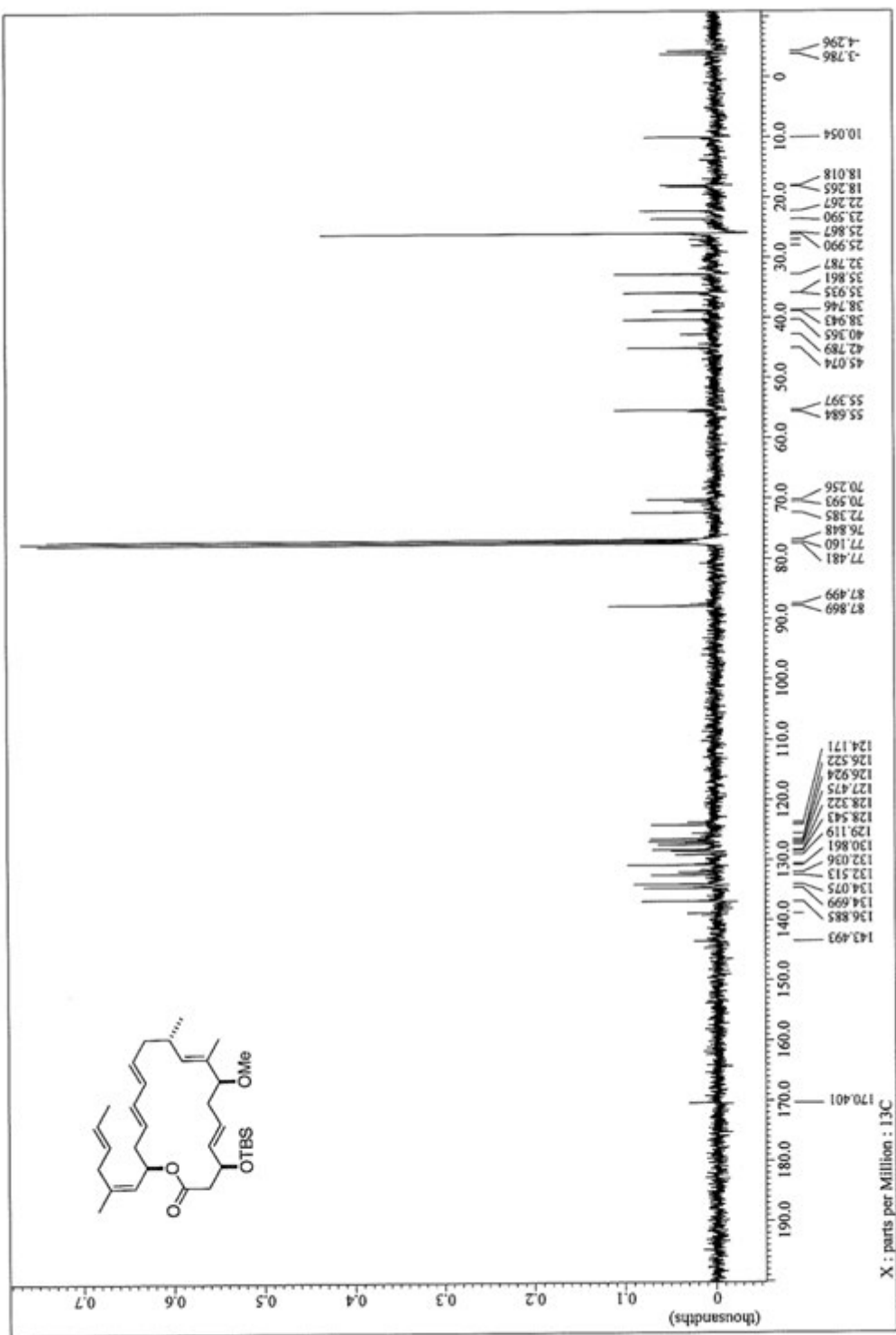


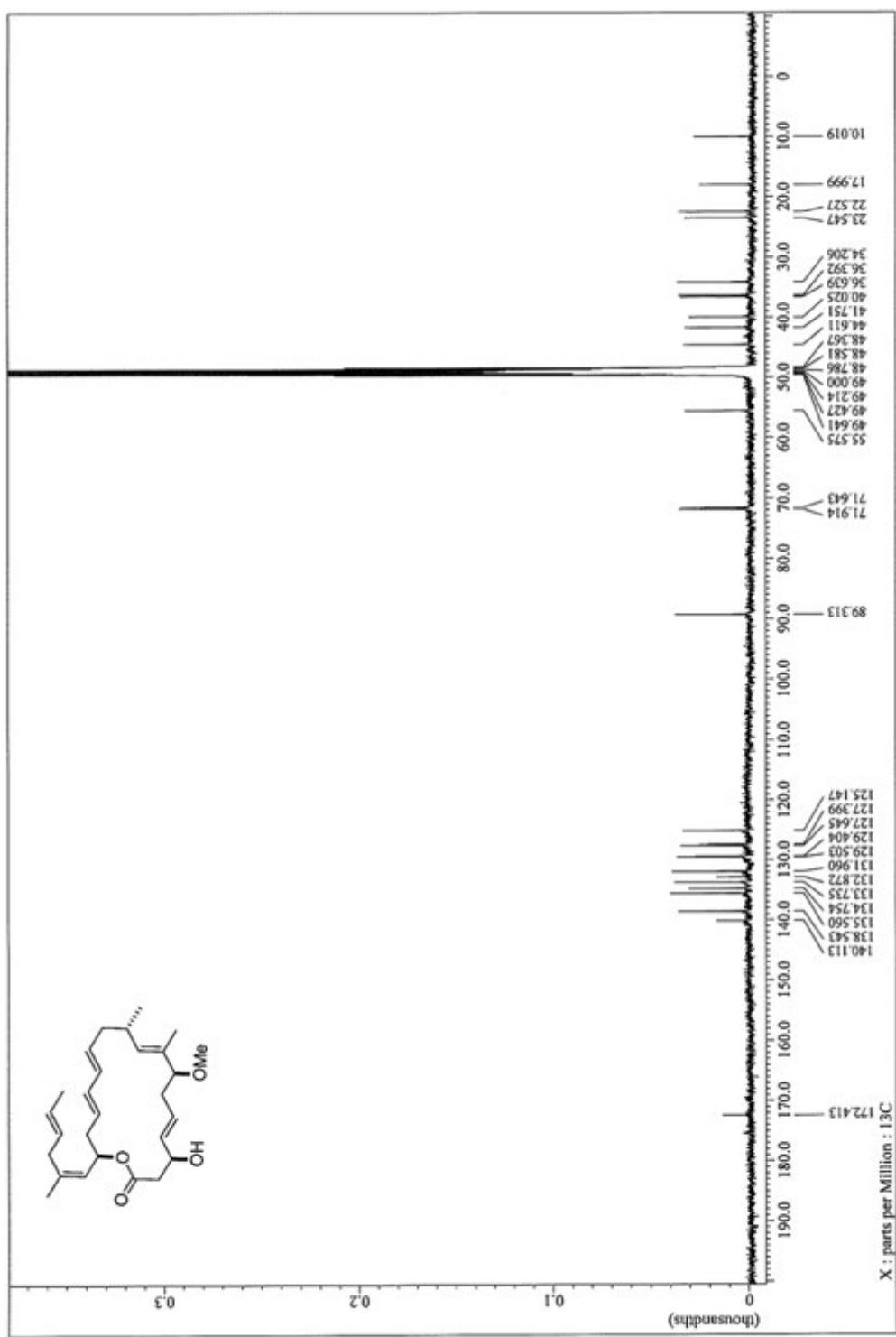


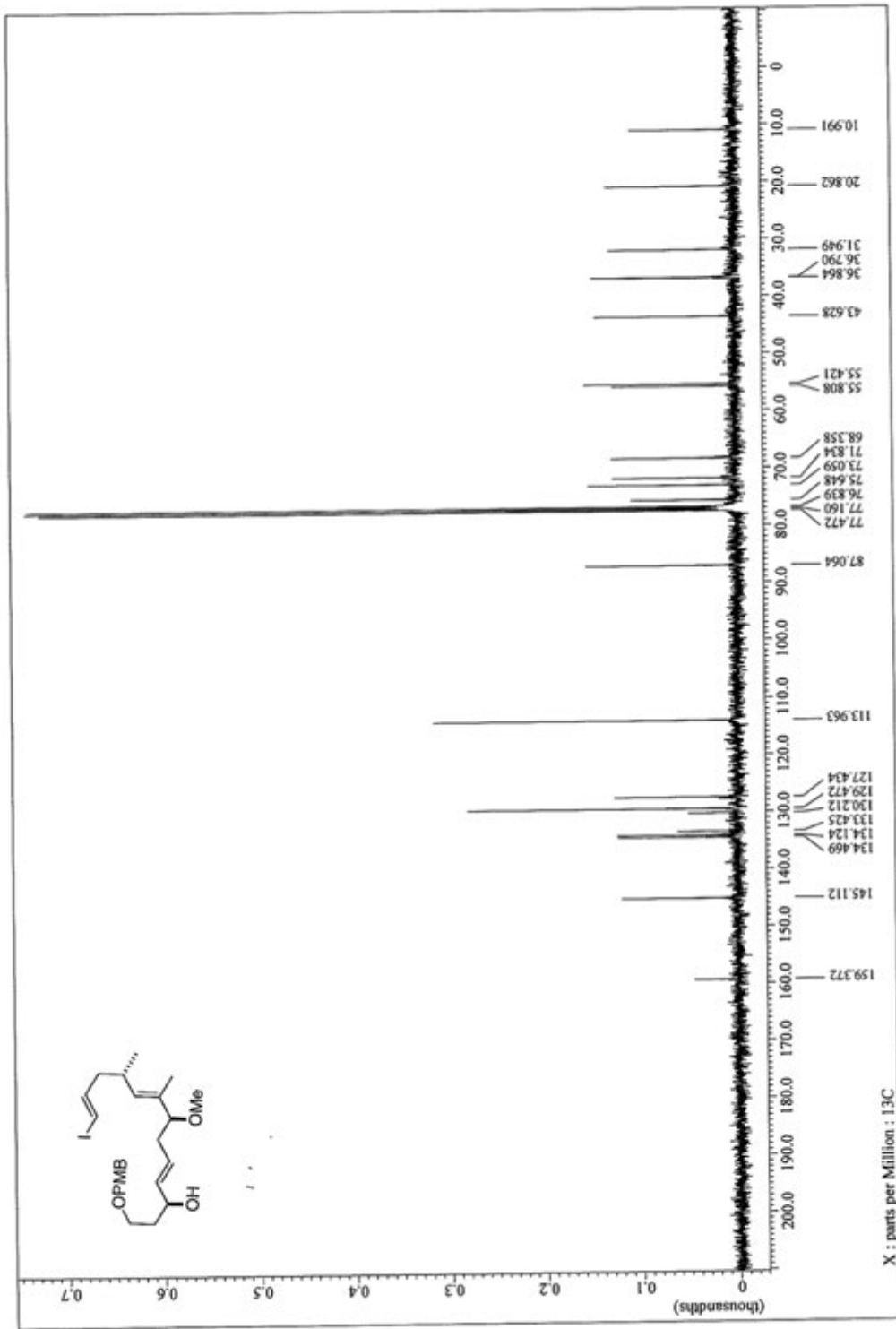


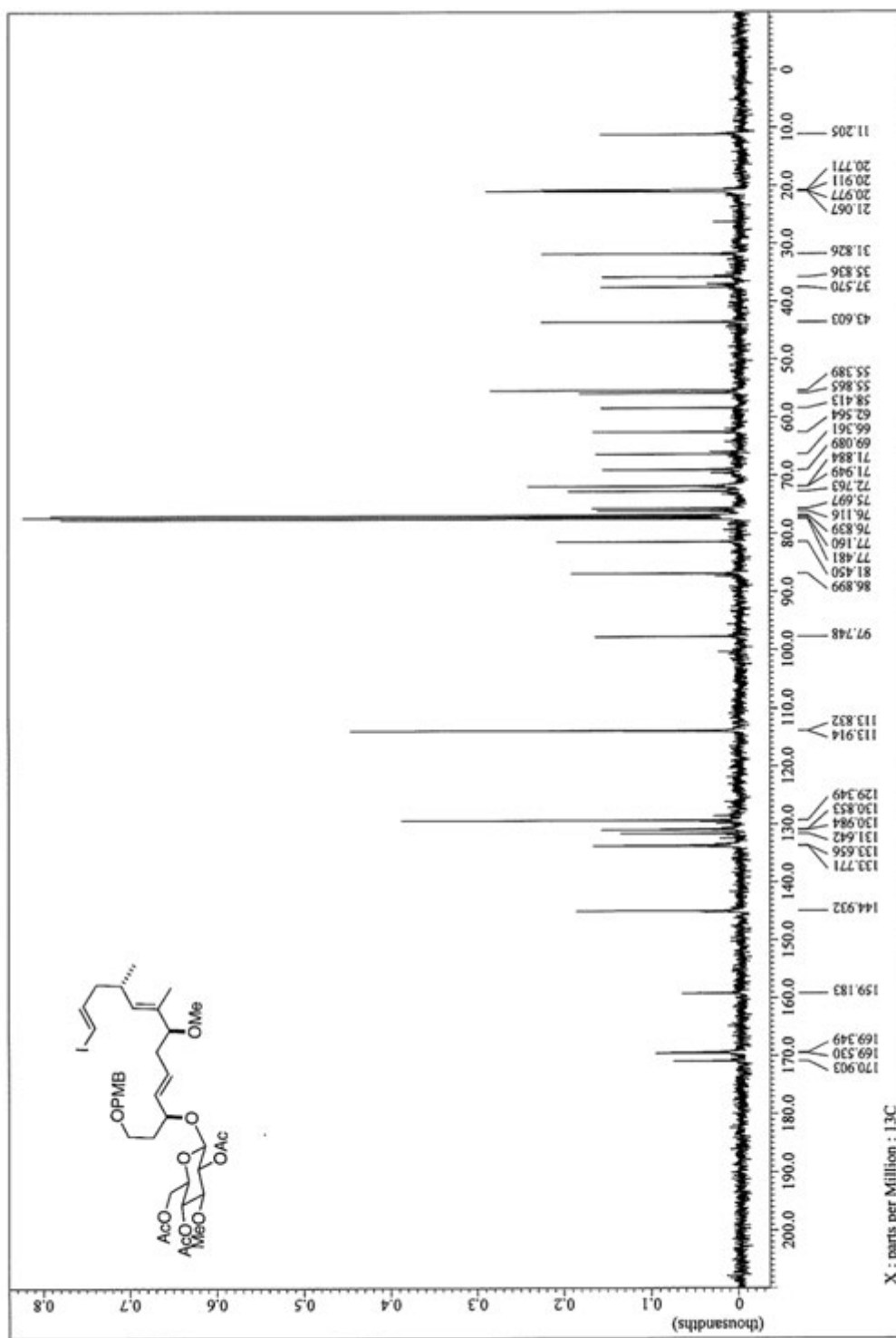


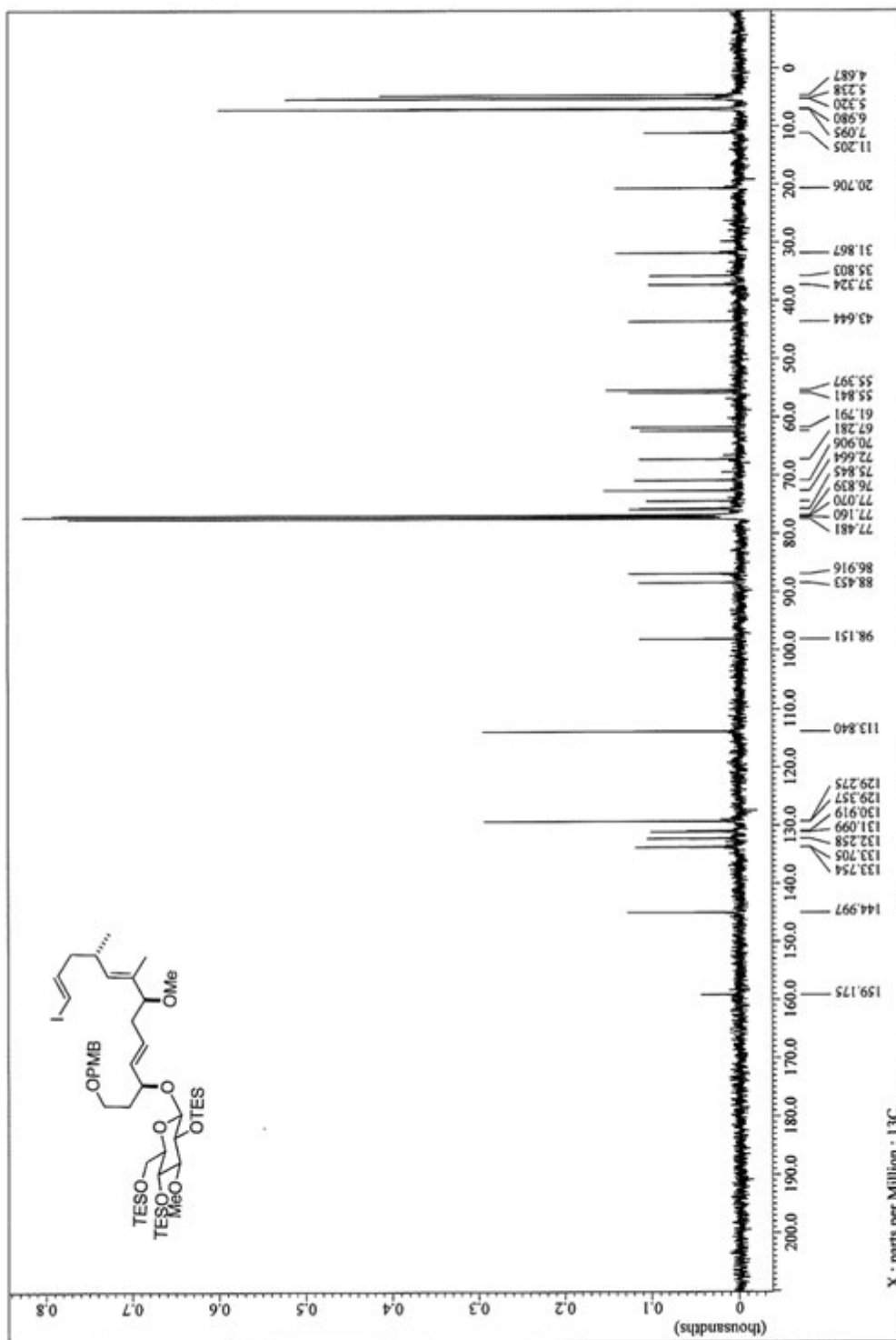


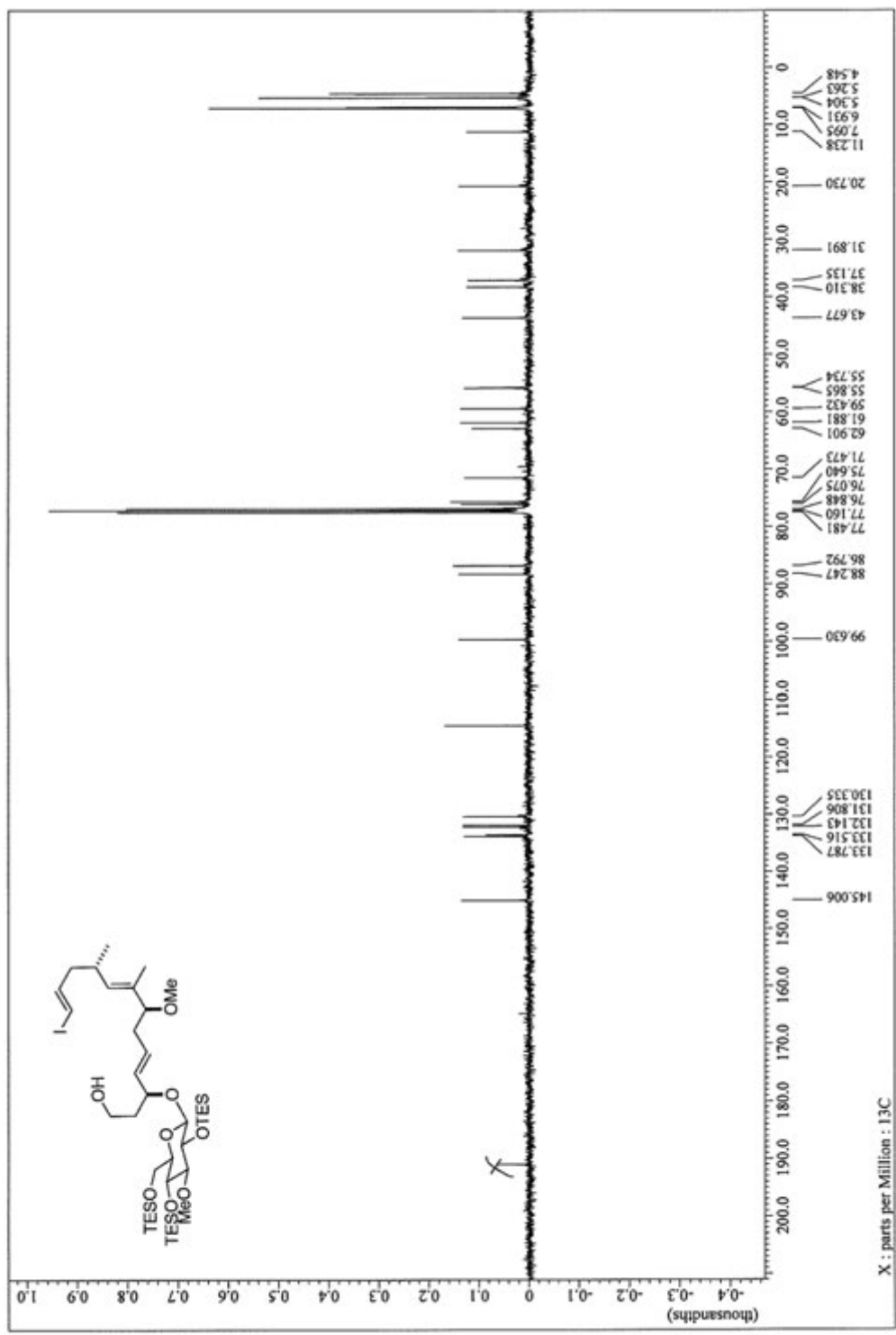




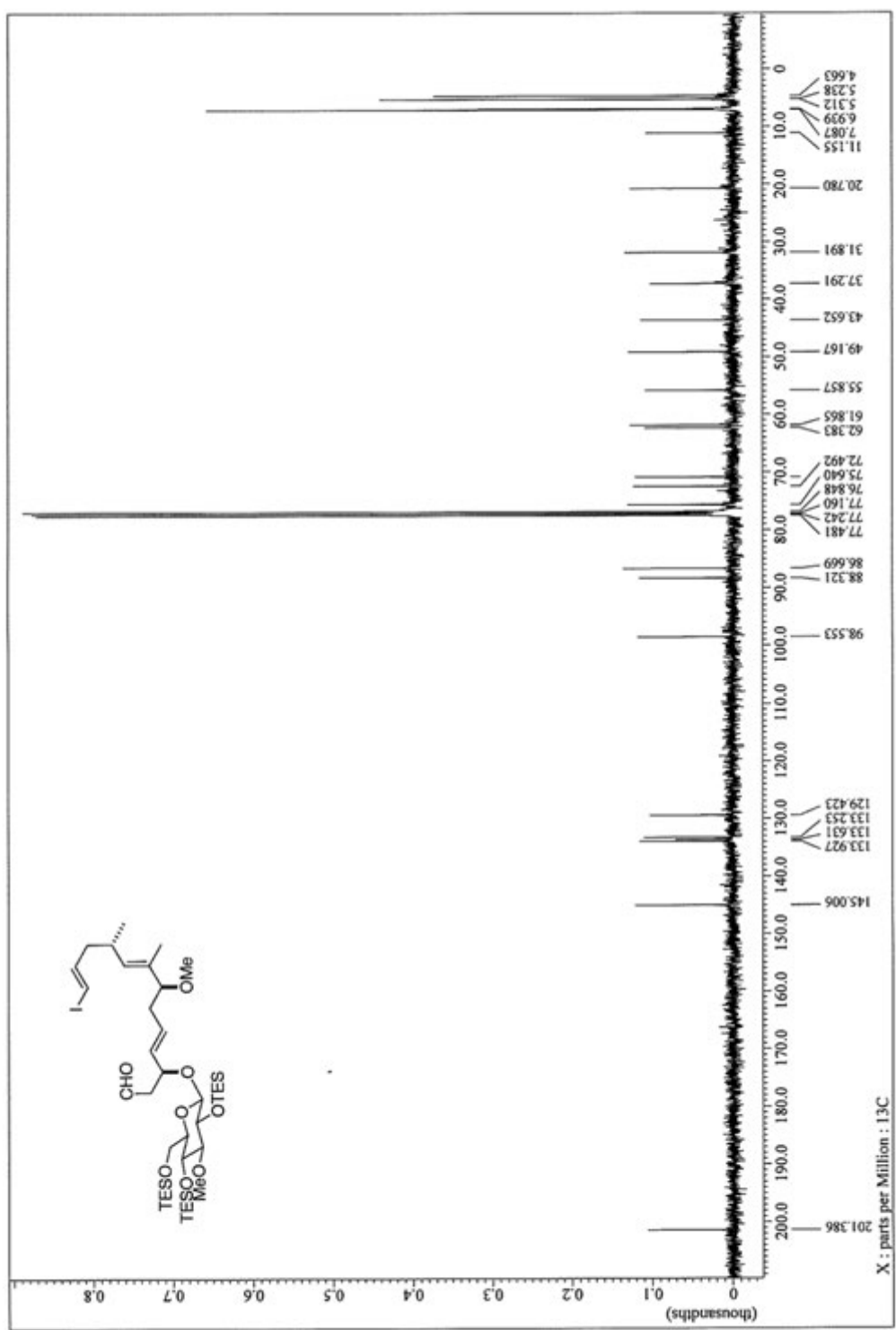


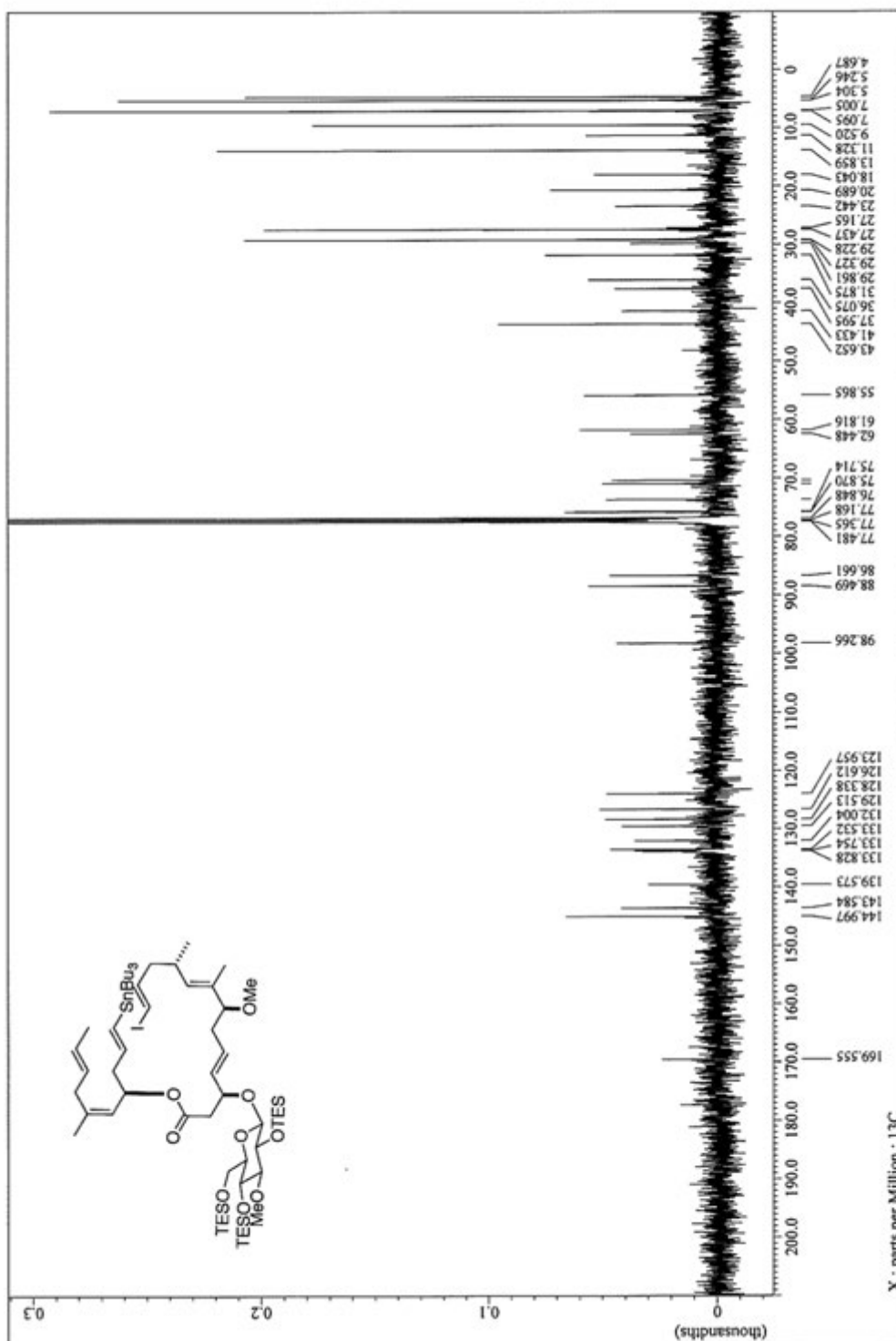


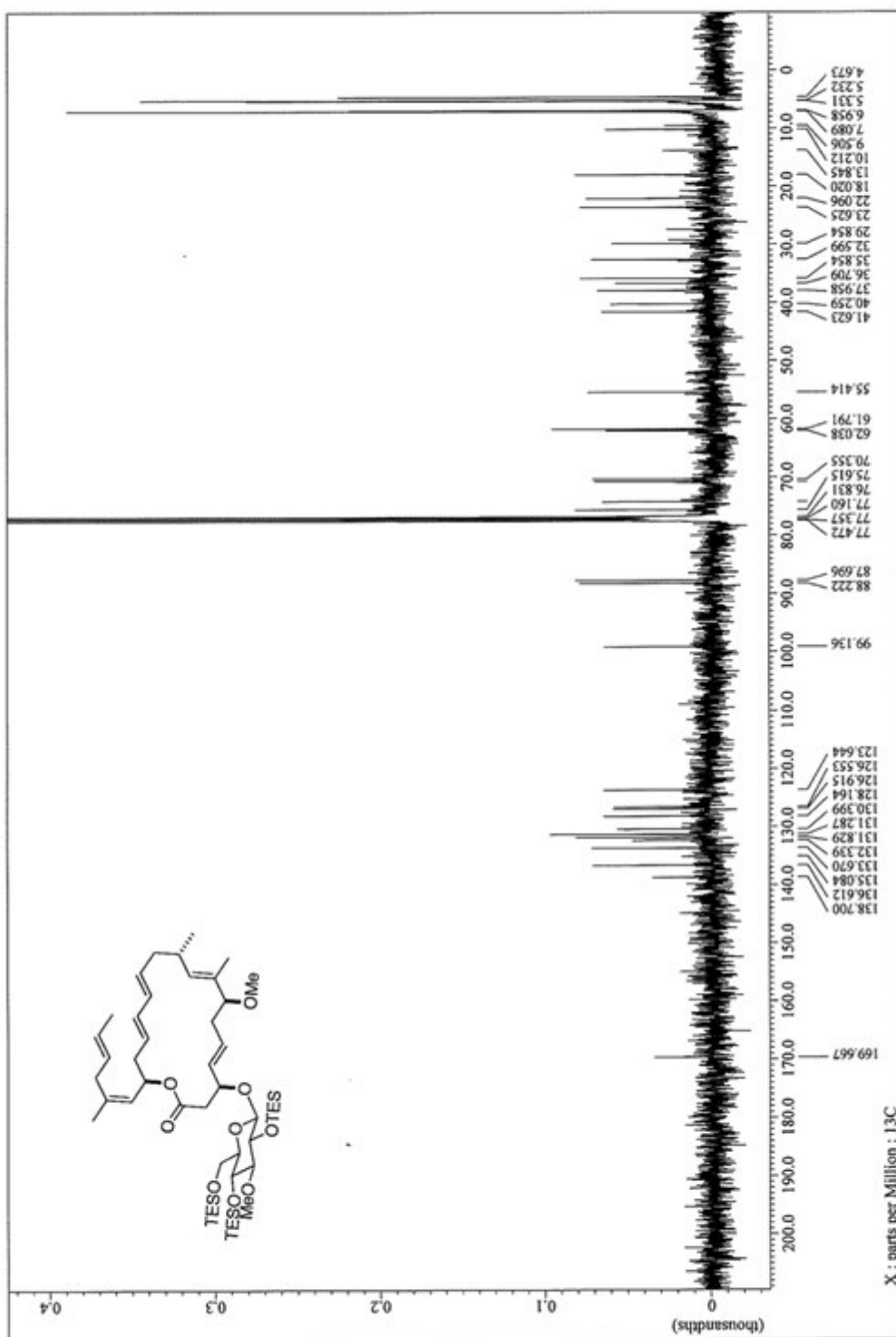


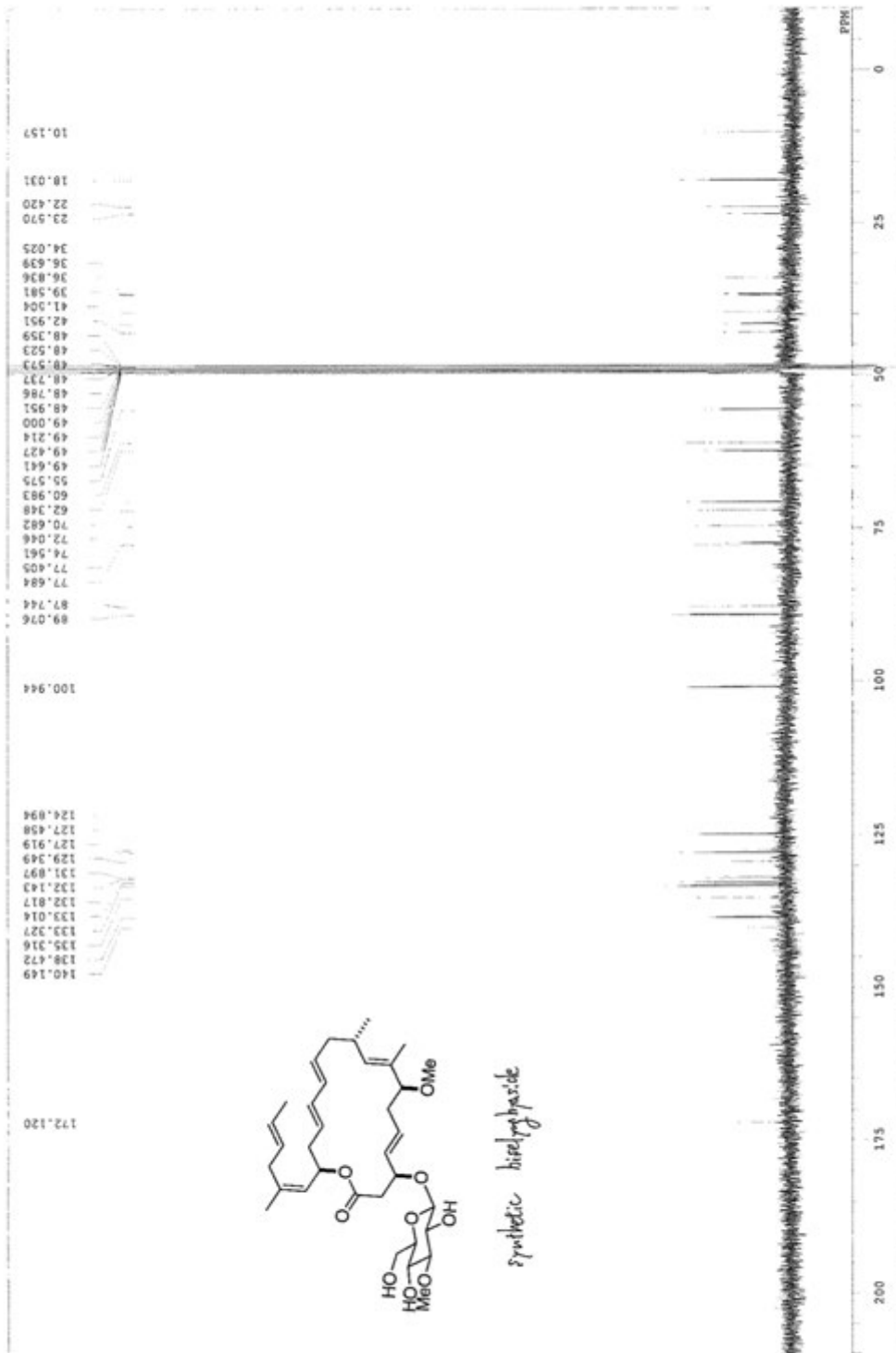


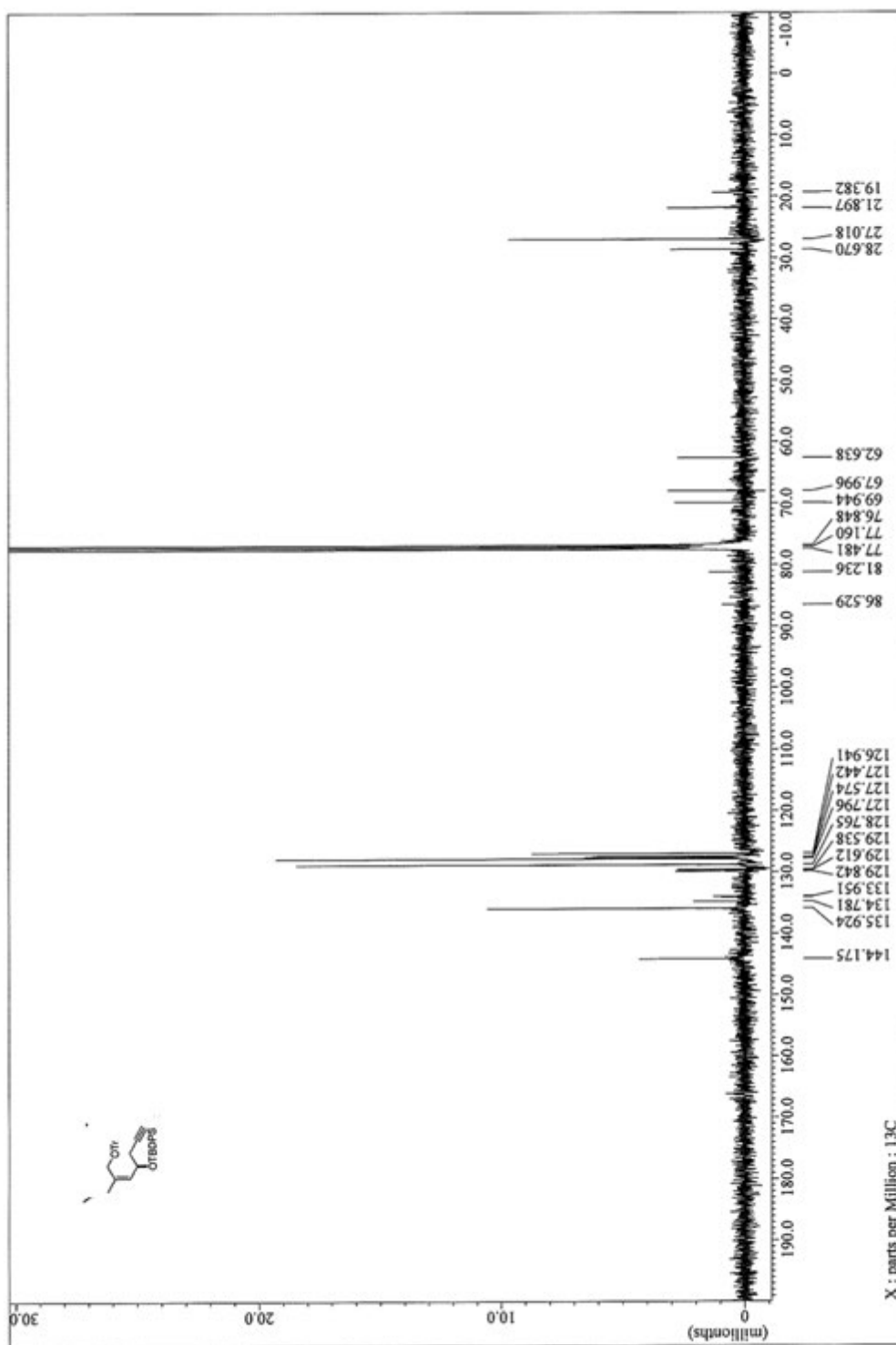


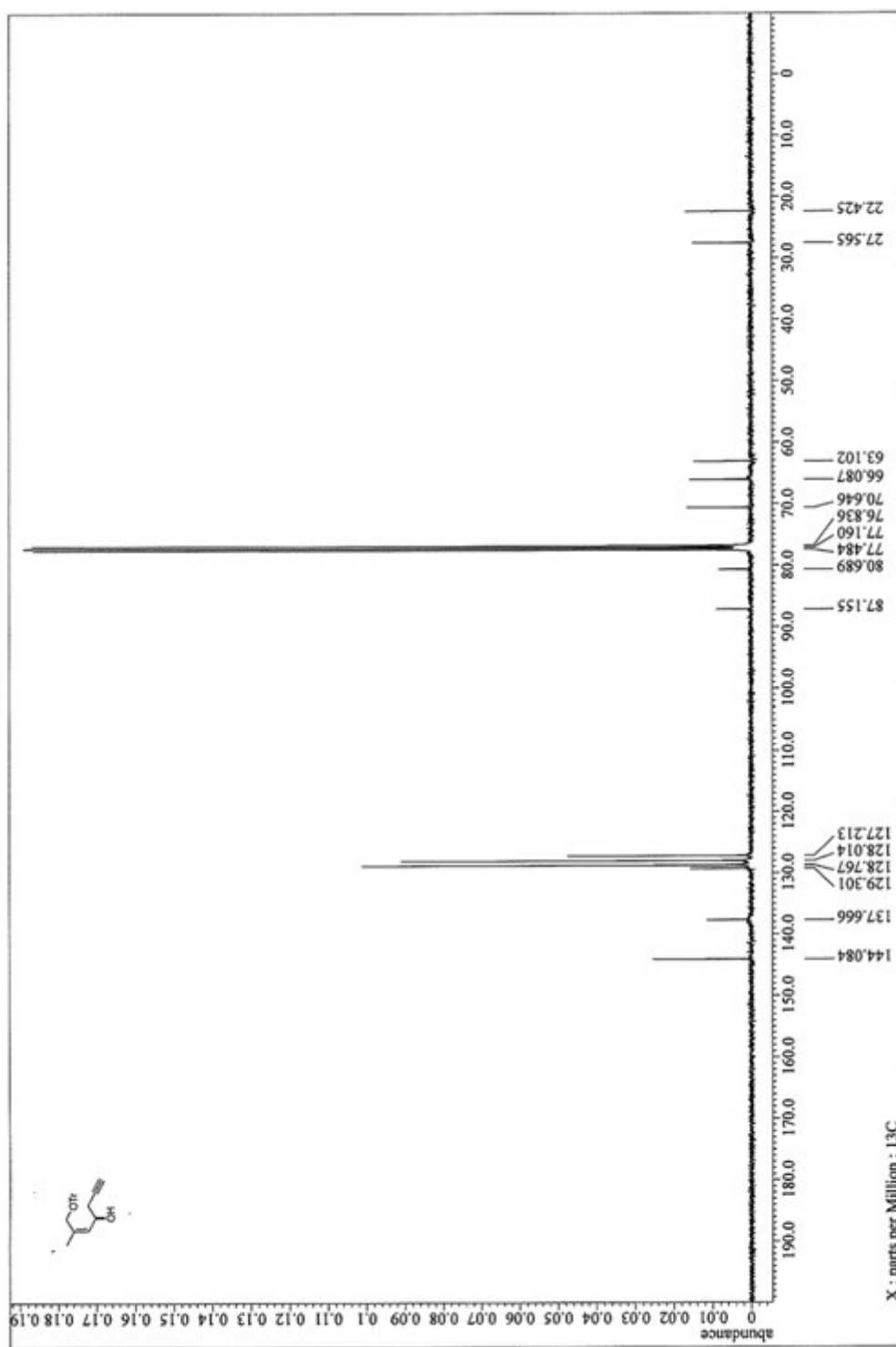


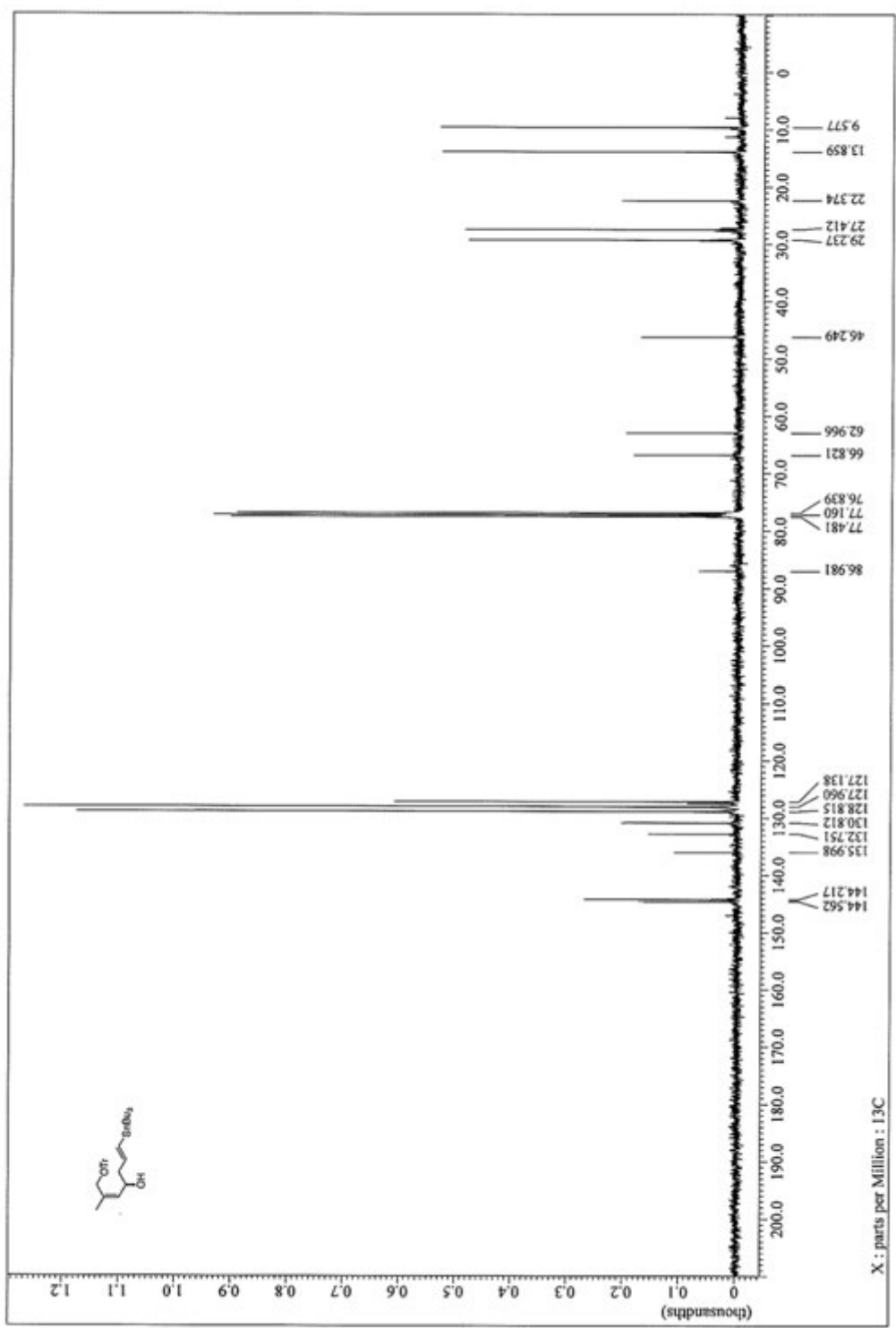


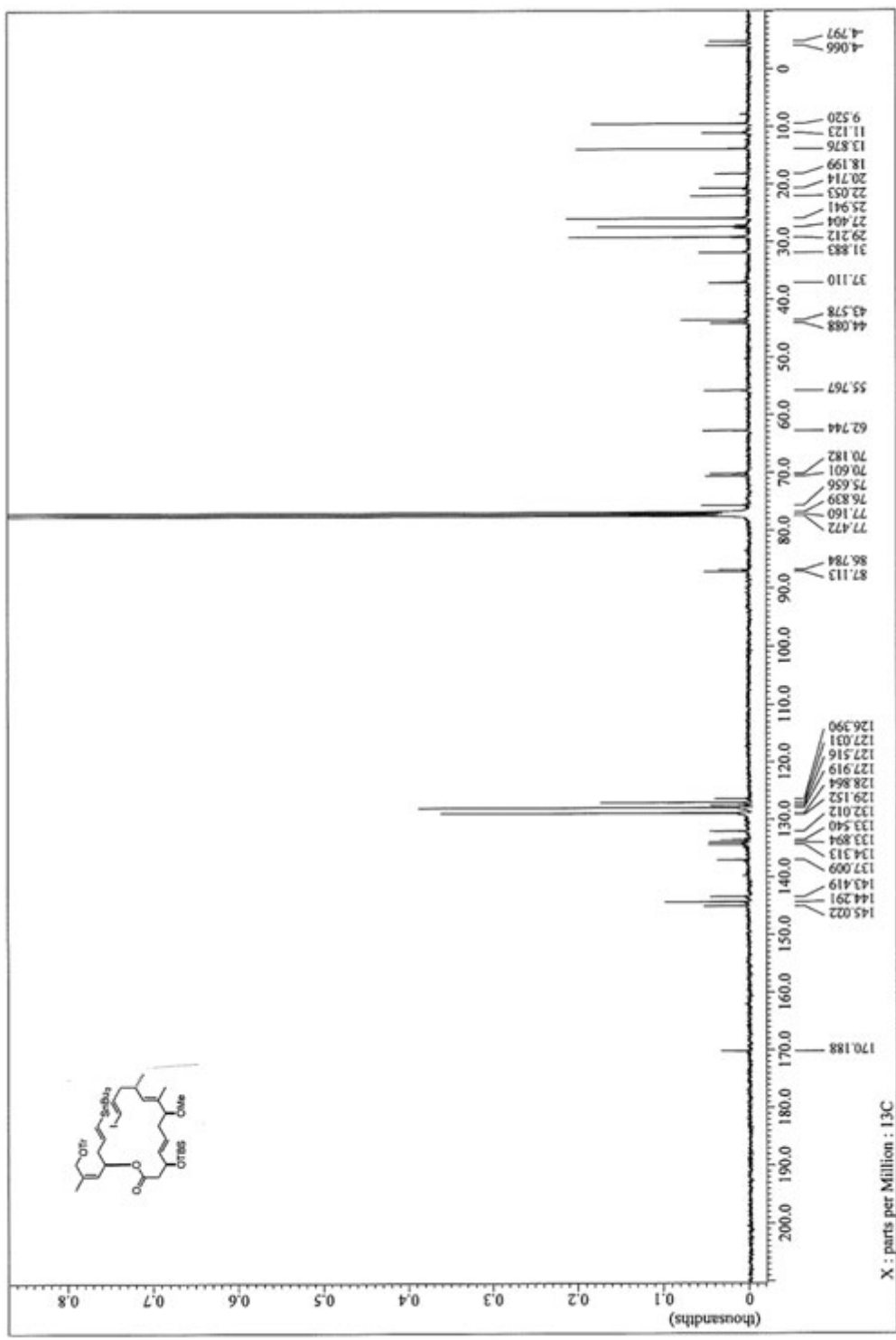




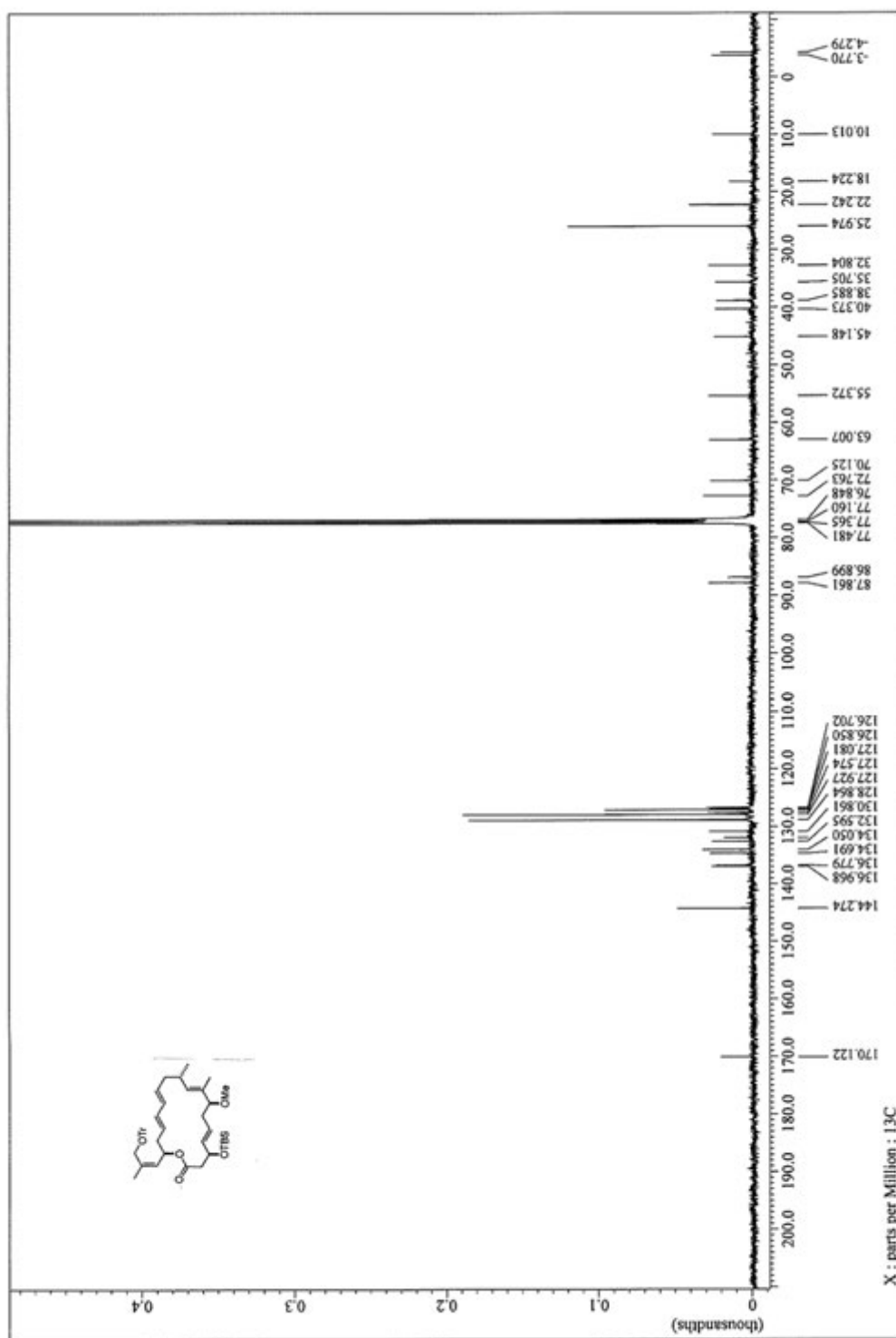


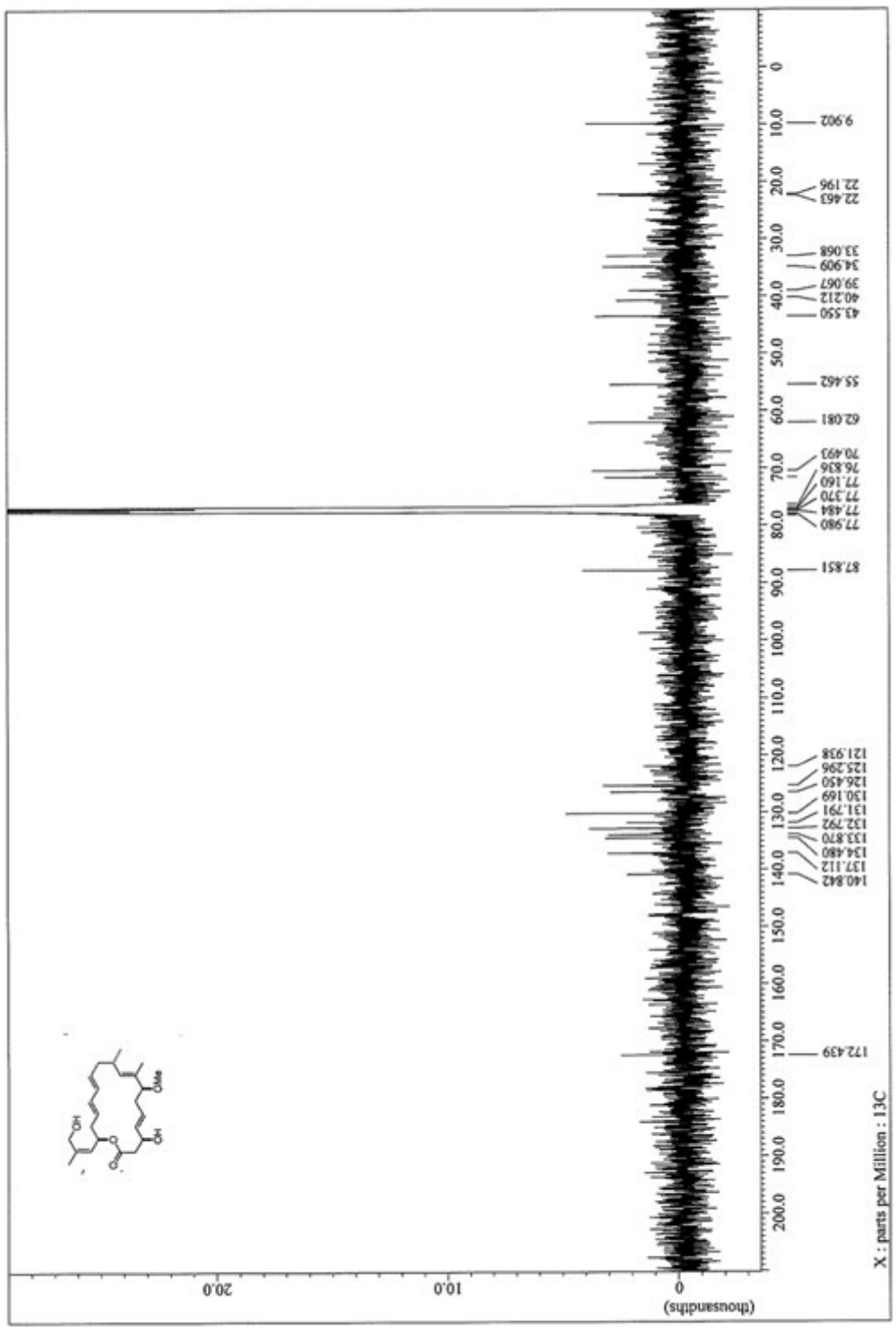


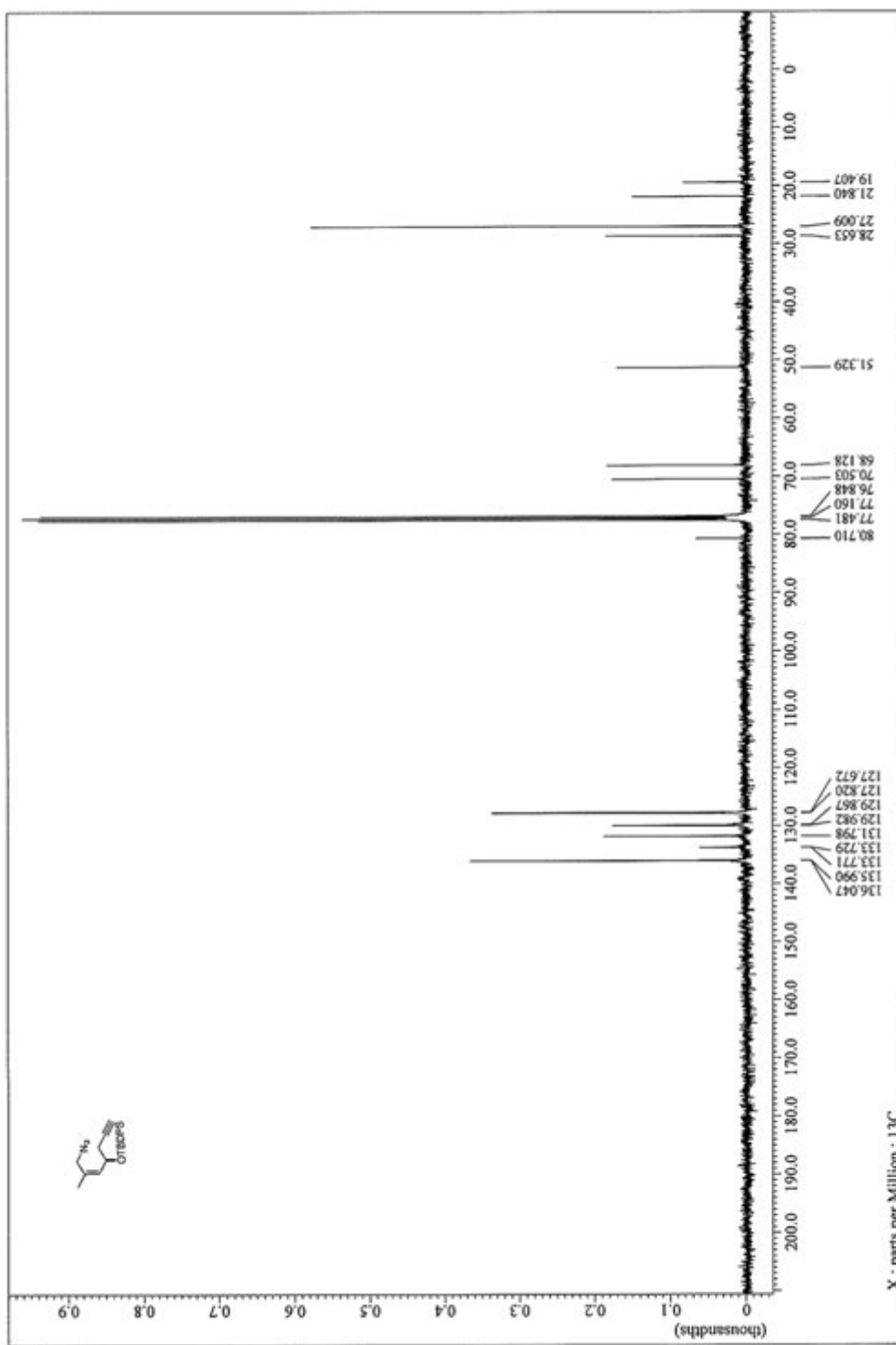


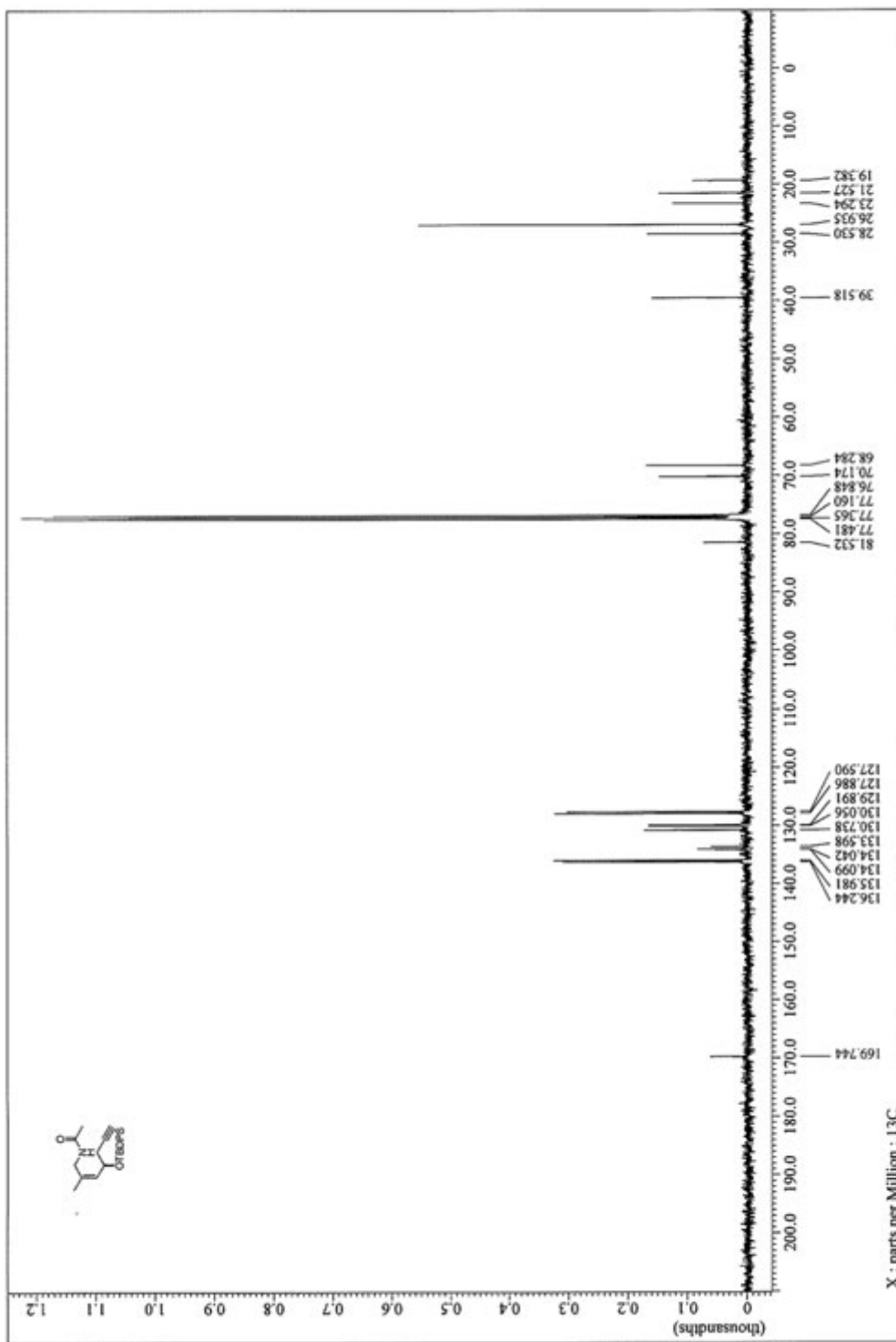


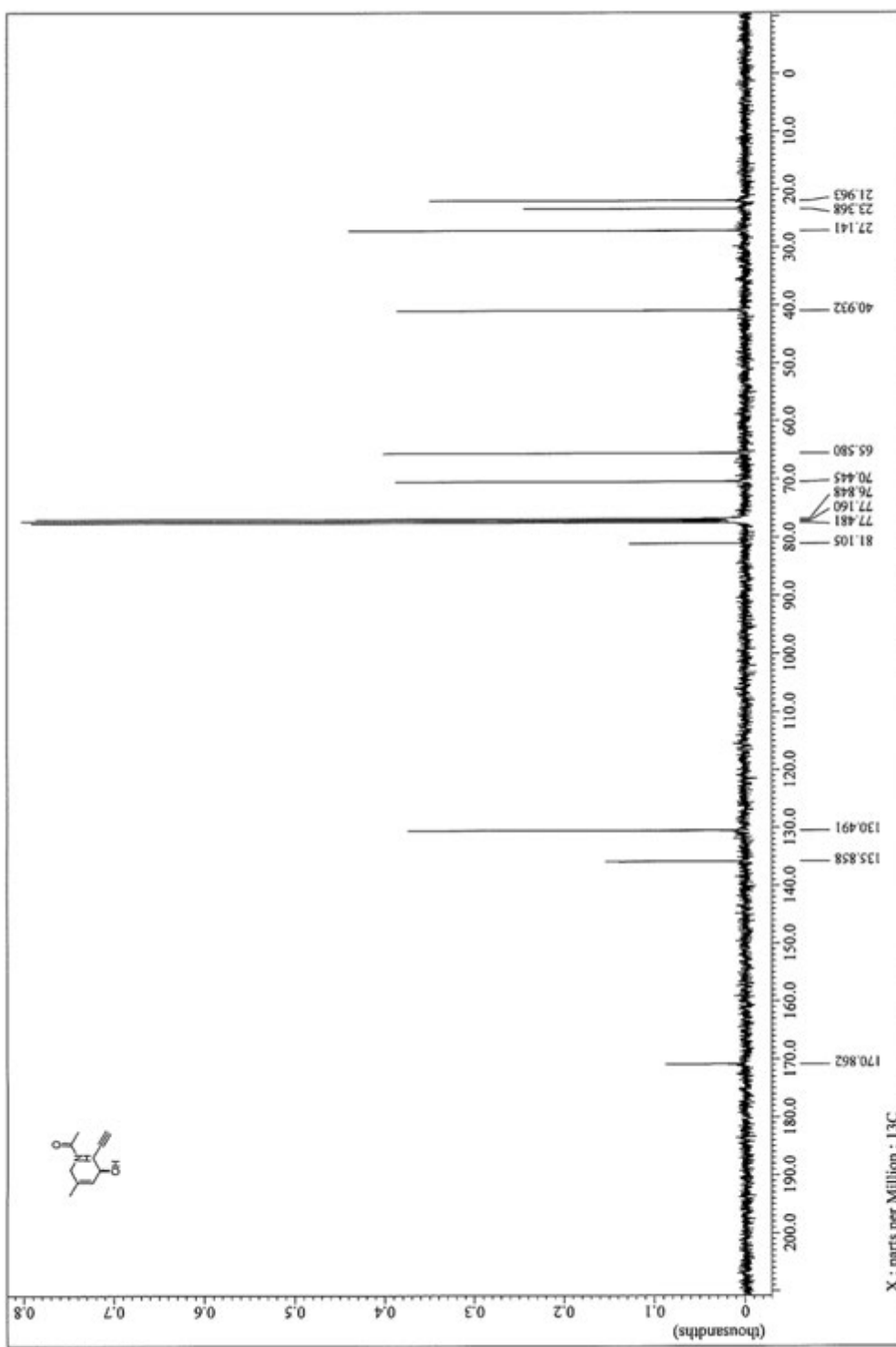


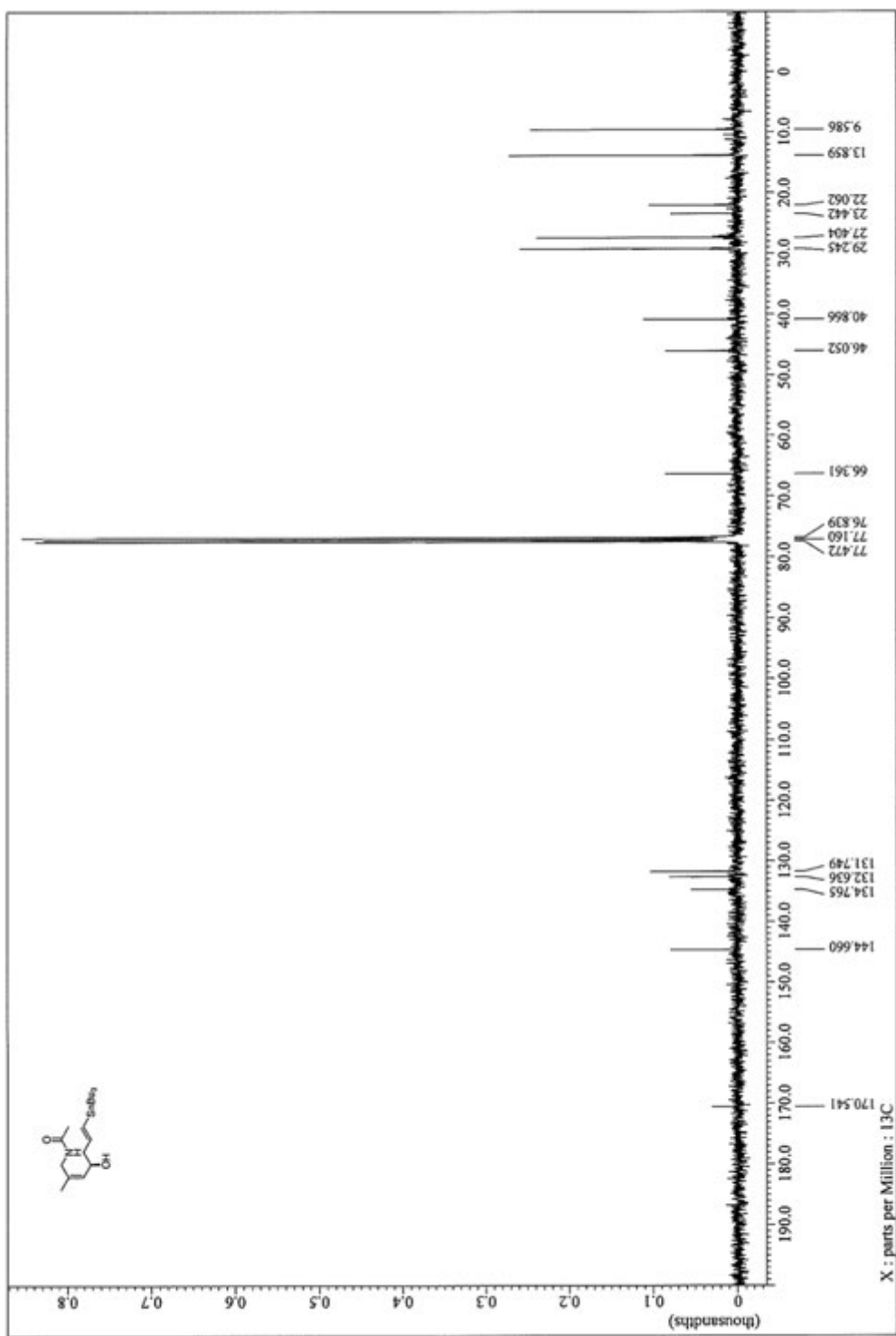




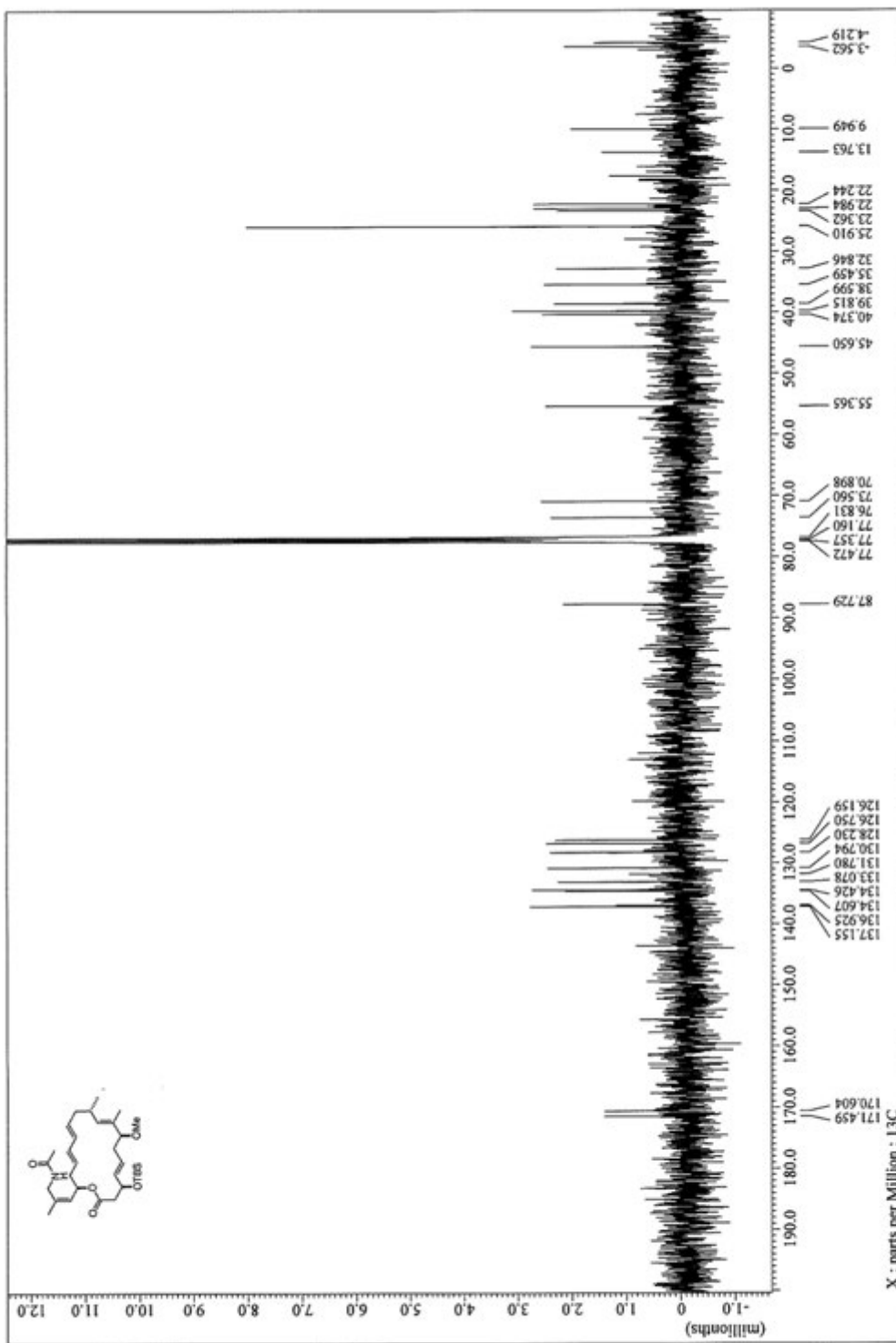




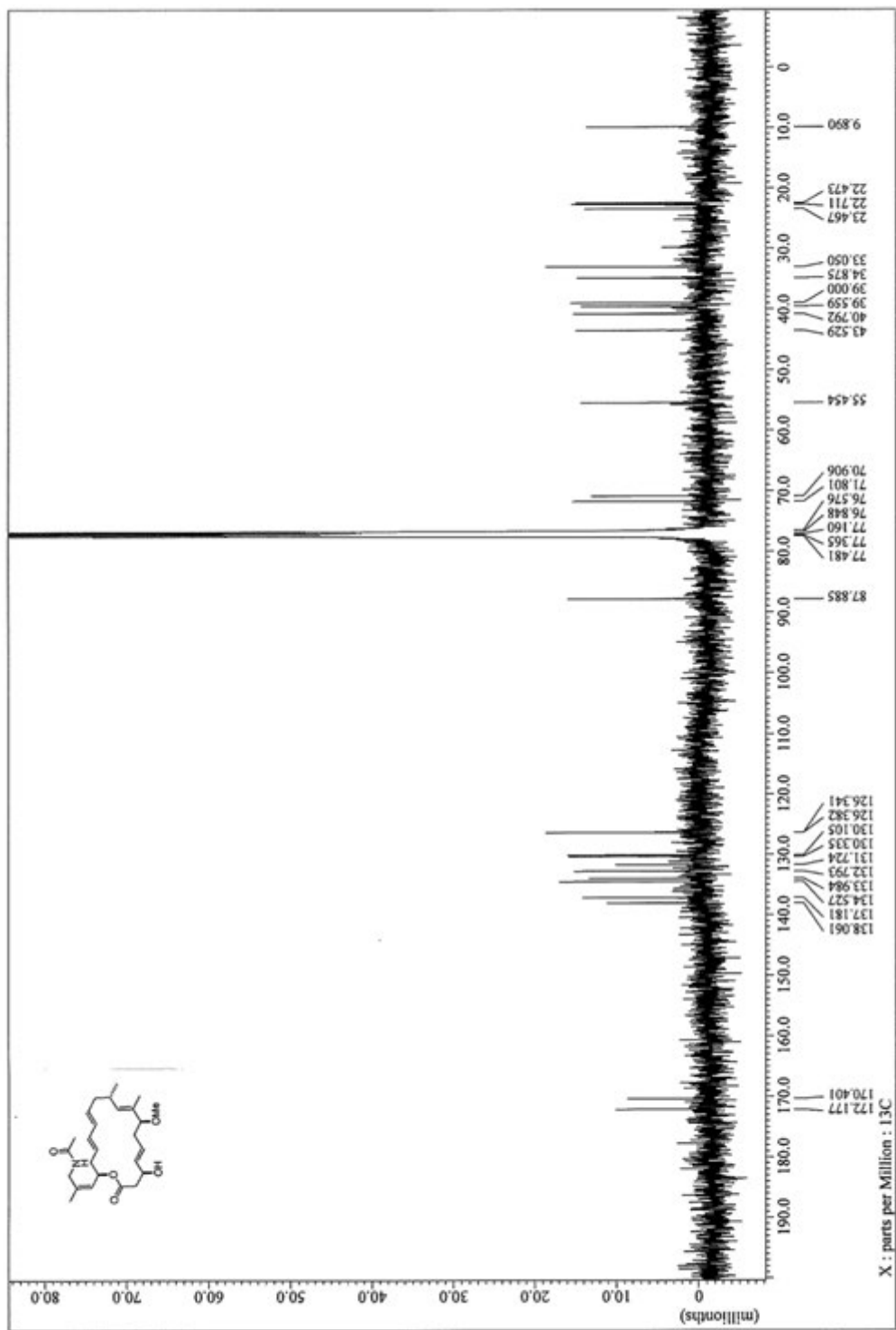


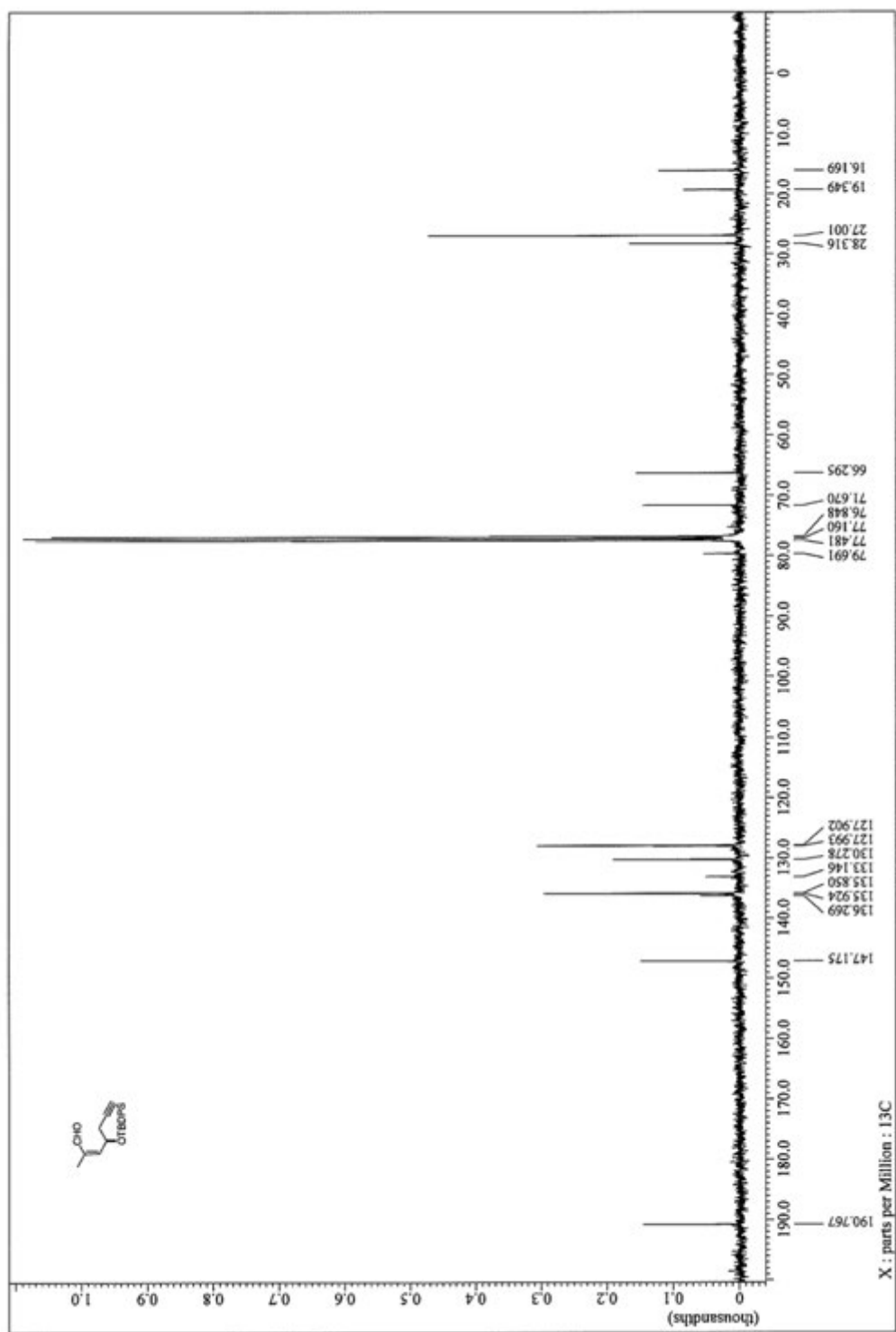


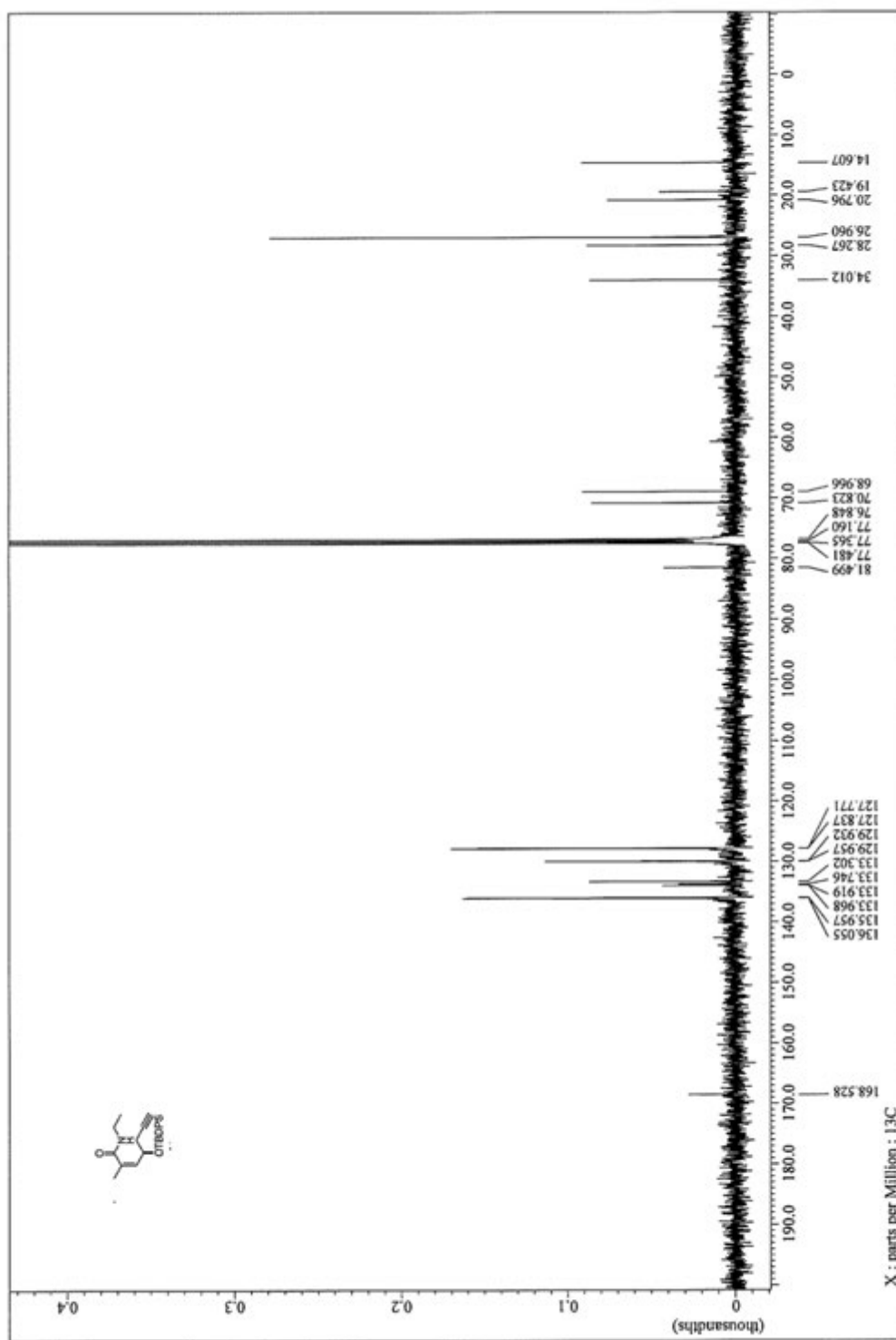


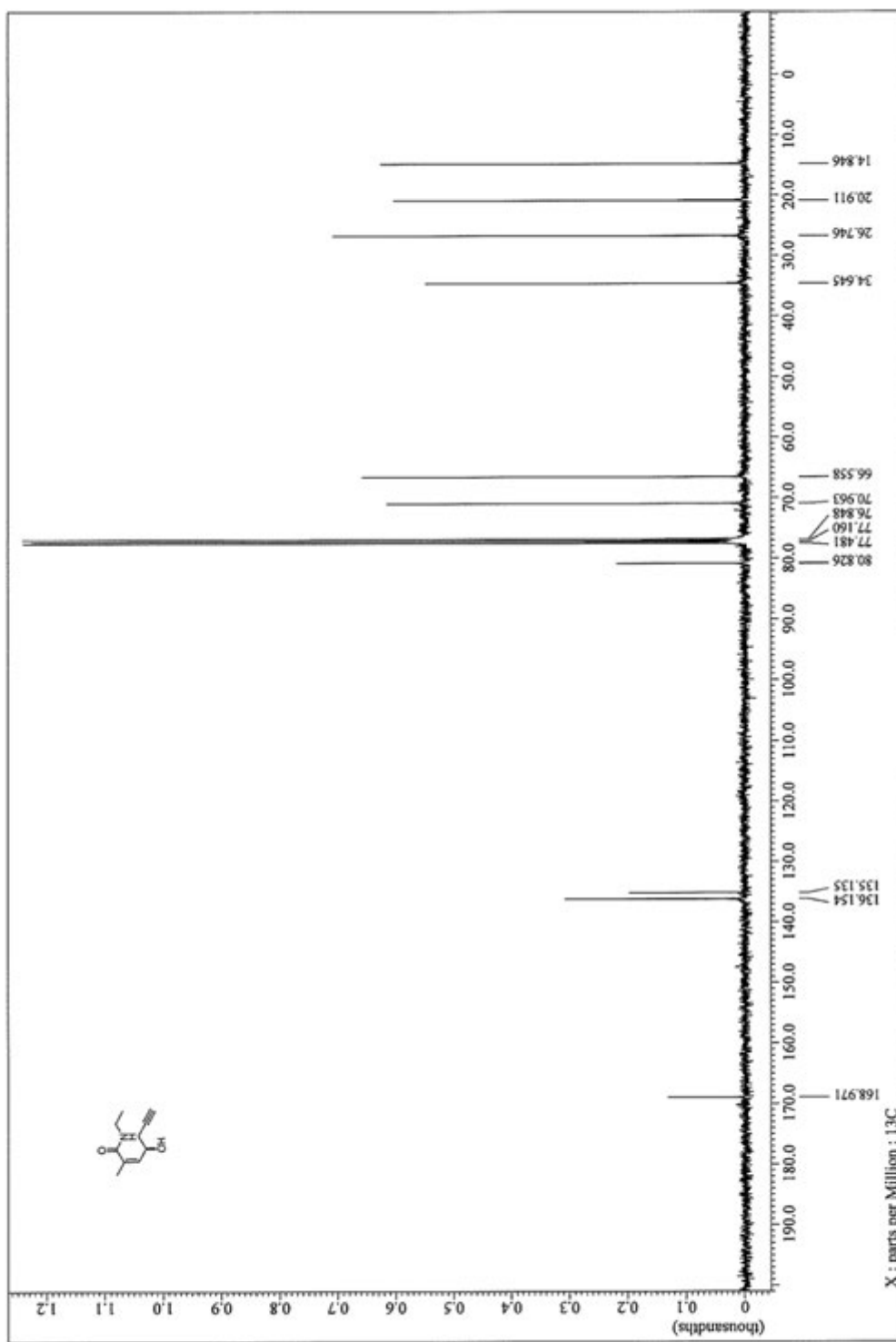


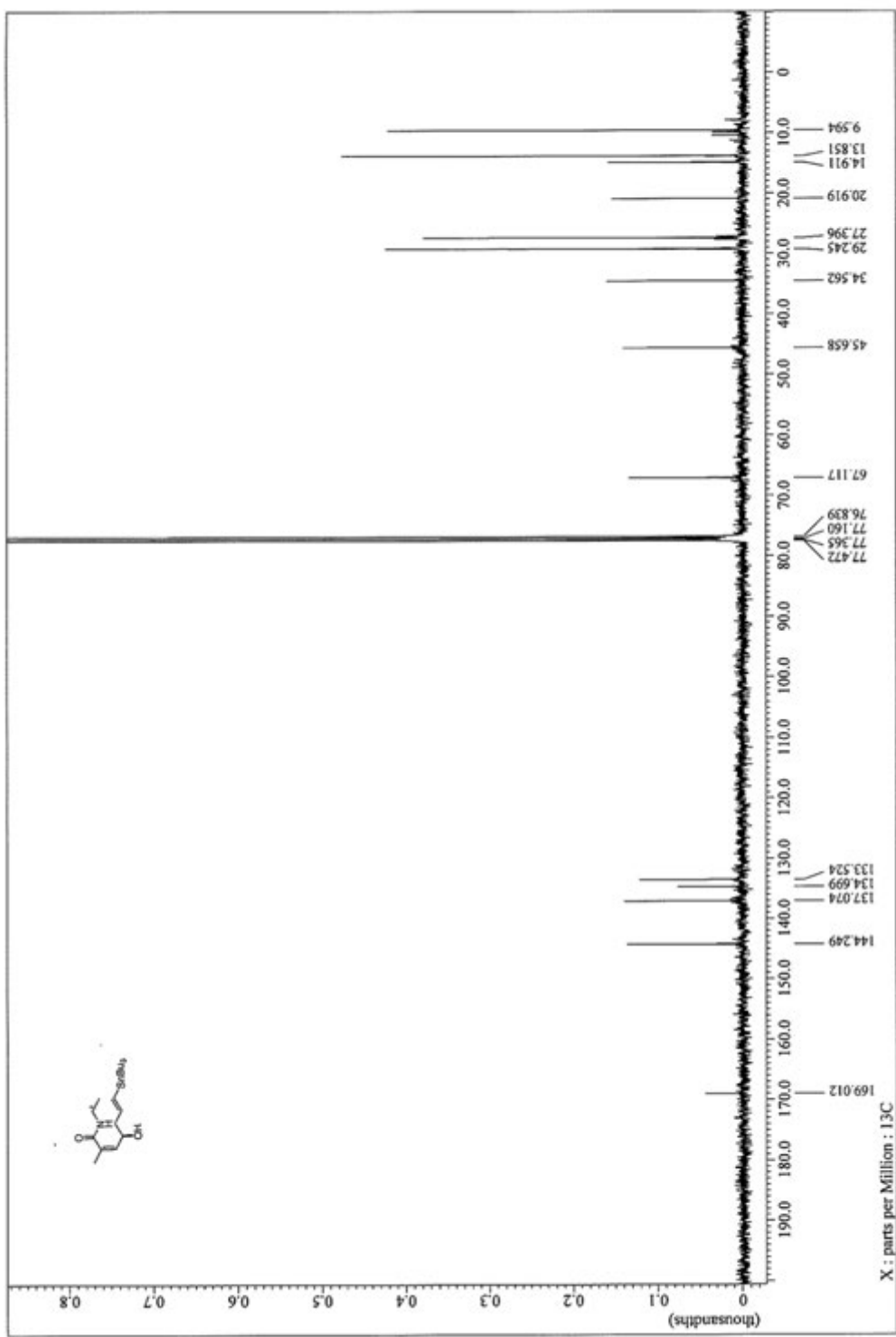


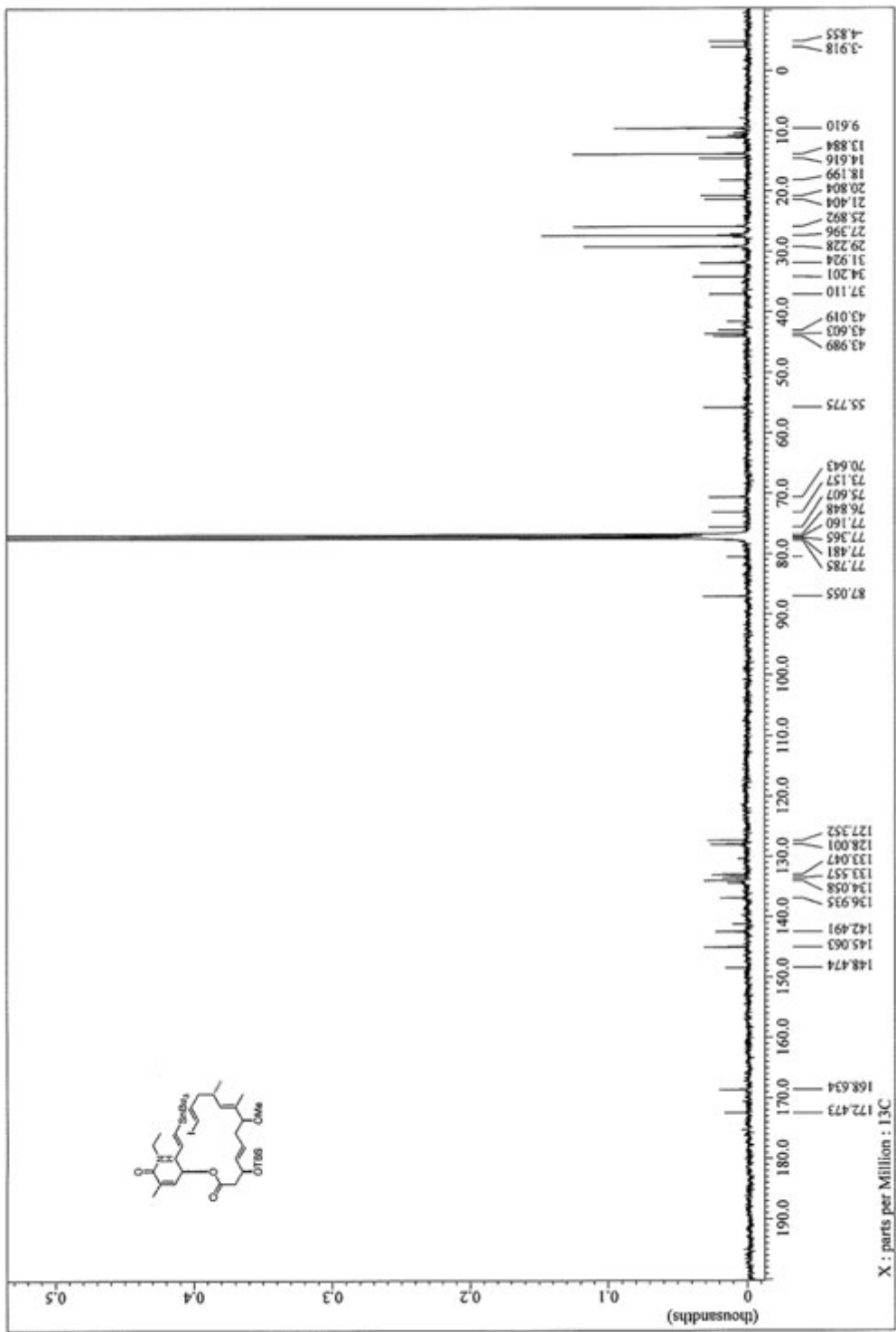




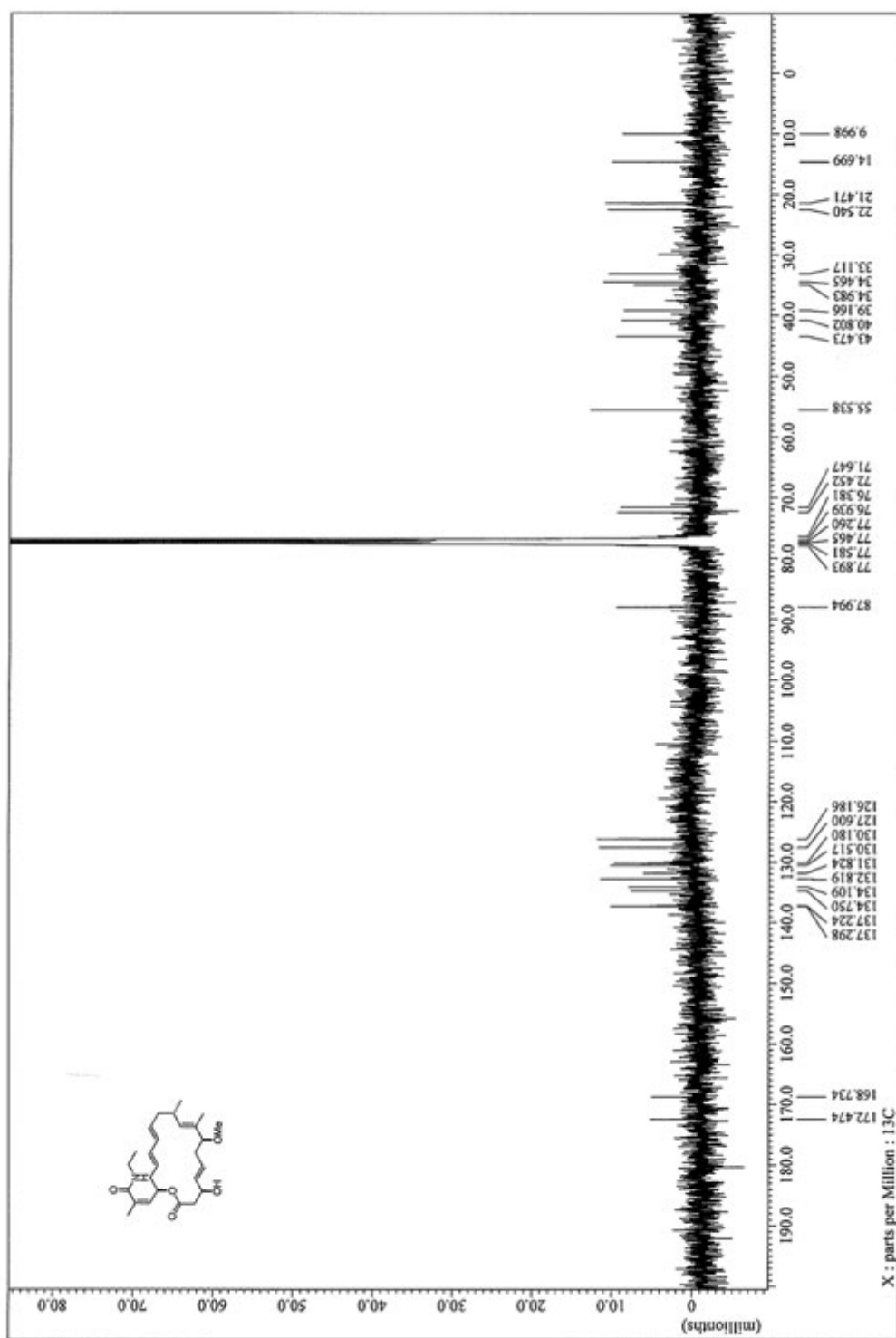














## 参考文献

- 1) (a) Yamada, K.; Ojika, M.; Ishigaki, T.; Yoshida, Y.; Ekimoto, H.; Arakawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11020-11021. (b) Ojika, M.; Kigoshi, H.; Ishigaki, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8501-8504. (c) Ojika, M.; Kigoshi, H.; Ishigaki, T.; Nisiwaki, M.; Tsukada, I.; Mizuta, K.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8505-8508. (d) Ojika, M.; Kigoshi, H.; Ishigaki, T.; Tsukada, I.; Tuboi, T.; Ogawa, T.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7441-7442.
- 2) Kigoshi, H.; Ojika, M.; Ishigaki, T.; Suenaga, K.; Mutou, T.; Sakakura, A.; Ogawa, T.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7443-7444.
- 3) Saito, S.; Watabe, S.; Ozaki, H.; Kigoshi, H.; Yamada, K.; Fusetani, N.; Karaki, H. *J. Biochem.* **1996**, *120*, 552-555.
- 4) (a) Kigoshi, H.; Suenaga, K.; Mutou, T.; Ishigaki, T.; Atsumi, T.; Ishiwata, H.; Sakakura, A.; Ogawa, T.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5326-5351. (b) Kigoshi, H.; Suenaga, K.; Takagi, M.; Akao, A.; Kanematsu, K.; Kamei, N.; Okugawa, Y.; Yamada, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1075-1102. (c) Ohno, O.; Morita, M.; Kitamura, K.; Teruya, T.; Yoneda, K.; Kita, M.; Kigoshi, H.; Suenaga, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1467-1471.
- 5) Hirayama, Y.; Yamagishi, K.; Suzuki, T.; Kawagishi, H.; Kita, M.; Kigoshi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2809-2814.
- 6) Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701-710.
- 7) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164.
- 8) Towle, M. J.; Salvato, K. A.; Budrow, J.; Wels, B. F.; Kuznetsov, G.; Aalfs, K. K.; Welsh, S.; Zheng, W.; Seletsky, B. M.; Palme, M. H.; Habgood, G. J.; Singer, L. A.; Dipietro, L. V.; Wang, Y.; Chen, J. J.; Quincy, D. A.; Davis, A.; Yoshimatsu, K.; Kishi, Y.; Yu, M. J.; Littlefield, B. A. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1013-1021.
- 9) Teruya, T.; Sasaki, H.; Kitamura, K.; Nakayama, T.; Suenaga, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2421-2424.
- 10) Morita, M.; Ogawa, H.; Ohno, O.; Yamori, T.; Suenaga, K.; Toyoshima, C. *FEBS Lett.* **2015**, *589*, 1406-1411.
- 11) Christensen, S. B.; Larsen, I. K.; Rasmussen, U. Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649-652.
- 12) Sagara, Y.; Inesi, G. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 13503-13506.
- 13) Denmeade, S. R.; Mhaka, A. M.; Rosen, D. M.; Brennen, W. N.; Dalrymple, S.; Dach, I.;

- Olesen, C.; Gurel, B.; DeMarzo, A. M.; Wilding, G.; Carducci, M. A.; Dionne, C. A.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 140ra86.
- 14) Moncoq, K.; Trieber, C. A.; Young, H. S. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 9748-9757.
- 15) (a) Morita, M.; Ohno, O.; Teruya, T.; Yamori, T.; Inuzuka, T.; Suenaga, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5984-5990. (b) Morita, M.; Ohno, O.; Suenaga, K. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 165-167. (c) Ohno, O.; Watanabe, A.; Morita, M.; Suenaga, K. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 287-289. (d) Watanabe, A.; Ohno, O.; Morita, M.; Inuzuka, T.; Suenaga, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1256-1264.
- 16) Sawant, P.; Maier, M. E. *Synlett* **2011**, *20*, 3002-3004.
- 17) Chandrasekhar, S.; Rajesh, G.; Naresh, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 252-255.
- 18) Tanabe, Y.; Sato, E.; Nakajima, N.; Ohkubo, A.; Ohno, O.; Suenaga, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2858-2861.
- 19) Sato, E.; Tanabe, Y.; Nakajima, N.; Ohkubo, A.; Suenaga, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2047-2049.
- 20) Das, S.; Paul, D.; Goswami, R. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1908-1911.
- 21) (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- 22) (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416. (b) Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 838-846.
- 23) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.
- 24) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- 25) Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17516-17529.
- 26) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- 27) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253.
- 28) Betzer, J. F.; Delalogue, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.
- 29) (a) Coppi, A.; Ricci, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 911-913. (b) Heapy, A. M.; Wagner, T. W.; Brimble, M. M. *Synlett* **2007**, *2007*, 2359-2362. (c) Schomaker, J. M.; Pulgam, V. R.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13600-13601. (d) Roberts, S. W.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2227-2230.
- 30) Liang, Q.; Zhang, J.; Quan, W.; Sun, Y.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2694-2697.
- 31) Oka, T.; Murai, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1-20.
- 32) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*

- 1987**, 1625-1627.
- 33) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- 34) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- 35) (a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930. (b) Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899-10905. (c) Owen, R. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3941-3944.
- 36) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- 37) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497-4513.
- 38) (a) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Chem. Soc.* **1980**, *45*, 4825-4830. (b) Kraus, G. A.; Taschner, M. T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175-1176. (c) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- 39) (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524. (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489. (c) Pattenden, G.; Sinclair, D. J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 261-268.
- 40) (a) Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535-7539. (b) Shiina, I.; Hashizume, M.; Yamai, Y.; Oshiumi, H.; Shimazaki, T.; Takasuna, Y.; Ibuka, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6601-6608.
- 41) Brodmann, T.; Janssen, D.; Kalesse, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13610-13611.
- 42) (a) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731-732. (b) Grundler, G.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1985**, *135*, 203-218. (c) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 212-235. (d) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1990-1934. (e) Yu, B.; Tao, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2405-2407. (f) Yu, B.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4668-4679.
- 43) (a) Kashyap, S.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2021-2023. (b) Li, Y.; Yang, X.; Liu, Y.; Zhu, C.; Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1871-1882. (c) Tang, Y.; Li, J.; Zhu, Y.; Li, Y.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18396-18405.
- 44) Ferrier, R.; Hay, R.; Vethaviasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55-61.
- 45) (a) Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Papahatjis, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2424. (b) Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- 46) Matsumoto, T.; Maeta, H.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3575-3578.
- 47) (a) Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 431-432. (b) Suzuki, K.; Maeta,

- H.; Matsumoto, T.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3571-3574. (c) Suzuki, K.; Maeta, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4853-4856.
- 48) (a) Helferich, V. B.; Lang, O. *J. Prakt. Chem.* **1931**, *132*, 321-334. (b) Aspinall, G. O.; Crame, A. M.; Gammon, D. W.; Ibrahim, I. H.; Khare, N. K.; Chatterjee, D.; Rivoire, B.; Brennan, P. *J. Carbohydr. Res.* **1992**, *216*, 337-355.
- 49) Shiina, I.; Ushiyama, H.; Yamada, Y.; Kawakita, Y.; Nakata, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 454-461.
- 50) Liu, Z.; Ma, Q.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 236-239.
- 51) (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1981*, 1-28. (b) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.
- 52) Sato, E.; Sato, M.; Tanabe, Y.; Nakajima, N.; Ohkubo, A.; Suenaga, K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6770-6777.
- 53) "The World Malaria Report" World Health Organization, Geneva, December, 2016.
- 54) "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015" Nobel Foundation, October, 2015.
- 55) Eckstein-Ludwig, U.; Webb, R. J.; Goethem, I. D. A.; East, J. M.; Lee, A. G.; Kimura, M.; O'Neill, P. M.; Bray, P. G.; Ward, S. A.; Krishna, S. *Nature*, **2003**, *424*, 957-961.
- 56) Arnou, B.; Montigny, C.; Morth, J. P.; Nissen, P.; Jaxel, C.; Møller, J. V.; Maire, M. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, *39*, 823-831.
- 57) Jung, M.; Kim, H.; Nam, K. Y.; No, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2994-2997.
- 58) Otaguro, K.; Kohana, A.; Manabe, C.; Ishiyama, A.; Ui, H.; Shiomi, K.; Yamada, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 658-663.
- 59) (a) Kimura, M.; Yamaguchi, Y.; Takada, S.; Tanabe, K. *J. Cell Sci.* **1993**, *104*, 1129-1136. (b) PlasmoDB, URL: <http://plasmodb.org>
- 60) Prime, version 2.1, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2009**.
- 61) Sato, E.; Morita, M.; Ogawa, H.; Iwatsuki, M.; Hokari, R.; Ishiyama, A.; Omura, S.; Iwasaki, A.; Suenaga, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *in press*.

## 謝辞

本研究は、慶應義塾大学理工学研究科基礎理工学専攻 後期博士課程に在籍中に、筆者が行なった研究結果をまとめたものです。

研究を進めるにあたり、研究室の主宰者として丁寧でかつ熱心に指導をしてくださった、慶應義塾大学 末永聖武教授に厚く御礼を申し上げます。日々の研究活動や論文執筆などにおいて貴重なお時間を割いてくださり、ありがとうございました。

本論文の作成にあたり、副査としての的確な助言をしてくださった慶應義塾大学 千田憲孝教授、藤本ゆかり教授、高橋大介准教授に心から感謝いたします。

筆者の研究室配属当時の助教であり、優しく研究活動を支えてくださった工学院大学 大野修准教授に感謝いたします。また、筆者の配属している研究室の先輩であり、現在の助教でもある慶應義塾大学 岩崎有紘助教に感謝いたします。

ビセリングビアサイド類の生物活性試験を行うにあたり、抗マラリア活性の評価をしていただき、マラリアをはじめとして様々な熱帯病について教えていただいた、北里大学 岩月正人准教授に、深く感謝いたします。

ビセリングビアサイド類の生物活性の基盤となる SERCA に関して、御指導と御助言をいただいた、東京大学分子細胞生物学研究所 豊島近教授、小川治夫准教授に深く御礼申し上げます。

本研究は、当研究室で単離された化合物ビセリングビアサイドとその類縁体の関するものです。これらの化合物群を単離・構造決定してくださった佐々木宏明氏、森田真布博士、渡邊絢音氏のおかげで、実りある研究を行うことができました。深く御礼申し上げます。

合成研究における研究の礎を築いてくださった大久保哲史氏、中島修弥氏、田辺由利香氏に感謝すると共に、研究室の後輩として同じテーマに取り組んでくださった佐藤美帆氏に御礼申し上げます。

また、先輩や同期、後輩を問わず、研究室において切磋琢磨しながら研究活動を共にした方々に感謝いたします。皆様のおかげで、楽しく6年間の研究生活を送ることができました。

本研究の一部は、JSPS 科研費 17J03602(特別研究員奨励費)の助成を受けたものです。ここに感謝いたします。

最後に、研究生活を経済的にも精神的にも支えてくださった、家族の皆様にも、心より感謝いたします。ありがとうございました。

佐藤 英祐