

アレンに対する立体選択的な
ヒドロホウ素化-酸化反応の開発と応用

2019 年度

長島 義之

学位論文 博士（理学）

アレンに対する立体選択的な
ヒドロホウ素化-酸化反応の開発と応用

2019年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

長島 義之

目次

はじめに	iii
略語表	iv
緒論	1
第一章 アレンに対するヒドロホウ素化.....	2
第一節 概略	2
第二節 アレンに対するヒドロホウ素化-酸化反応	4
第三節 アレンに対するヒドロホウ素化(アリル化剤としての利用).....	7
第二章 スキップジエン構造.....	14
第一節 概要	14
第二節 立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法.....	15
第三章 アリルアリール構造.....	22
第一節 概要	22
第二節 カップリング反応を用いたアリルアリール構築法.....	23
本論	25
第一章 アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の開発.....	26
第一節 研究背景および概略.....	26
第二節 アレンの合成.....	28
第三節 ホウ素試薬の検討と反応時間の影響.....	31
第一項 一置換アレンに対するヒドロホウ素化.....	31
第二項 1,1-二置換アレンに対するヒドロホウ素化	32
第三項 三置換アレンに対するヒドロホウ素化.....	33
第四節 ホウ素試薬と反応時間の立体選択性への影響.....	34
第五節 NMR 実験	36
第六節 基質一般性.....	38
第一項 一置換アレンに対するヒドロホウ素化.....	38
第二項 1,1-二置換アレンに対するヒドロホウ素化	39
第三項 基質の立体障害の効果.....	40
第七節 第一章のまとめ.....	42
第二章 立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法.....	43
第一節 アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の応用.....	43
第二節 コラロピロニン A の合成研究.....	50
第一項 研究背景.....	50

第二項 単離・構造および生物活性	51
第三項 過去の合成例	53
第四項 合成計画	56
第五項 コラロピロニン A のポリエン部位の立体選択的な構築	57
第三節 第二章のまとめ	68
第三章 立体選択的かつ収束的なアリルアリール構築法	69
第一節 アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の応用	69
第二節 ロバタミド類の網羅的な合成研究	71
第一項 単離・構造および生物活性	71
第二項 過去の合成例	73
第三項 合成戦略	75
第四項 1,1-二置換アレンの合成	76
第五項 Z体選択的なヒドロホウ素化	77
第六項 アリルアリール構造の構築	78
6.1 カップリング基質の合成	78
6.2 アリールスズの合成	80
6.3 アリルアリール構造の構築	81
第三節 第三章のまとめ	86
総括	87
実験編	90
付録 右田-小杉-Stille カップリングの最適化	183
参考文献	184
謝辞	188

はじめに

近年、医薬品などの有機合成化学における合成ターゲットの構造は急激に複雑化している。そのため、これら合成ターゲットを効率的に合成するための立体選択的かつ収束的な反応の開発が求められている。また、その中でも同一の化合物から様々な立体化学を作り分けられる、立体発散的な反応の開発は、合成ターゲットだけではなく、合成ターゲットの構造類縁体の効率的な合成も可能にする。そのため、構造活性相関研究への応用が期待でき、有機合成化学のみならず創薬化学などへの波及効果が期待できる。

このような背景のもと、本研究ではアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応によるアリルアルコールの立体発散的な合成法を開発した。本反応は現在の有機合成化学においても立体制御が容易でない三置換オレフィンを高い立体選択性で作りわけることができた。また、信頼性の高い右田-小杉-Stille カップリングとの組み合わせにより、天然物に広くみられるスキップジエン構造やアリルアリアル構造の立体選択的(発散的)かつ収束的な構築法を開発した。さらに開発した反応の実用性を明らかにするため、天然物合成への応用に取り組んだ。スキップジエン構築法を用いたコロロピロニンAのポリエン部位の高効率な合成や、アリルアリアル構築法を用いたロバタミド類の部分構造の立体選択的な合成に成功したので、以下にこれらの内容について詳述する。

略語表

Ac	acetyl
aq	aqueous
Ar	aryl (substituted aromatic ring)
ATP	adenosine triphosphate
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
bpy	bipyridine
Bu	butyl
cat.	catalytic
CoA	coenzyme A
COD	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylideneacetone
DEIPS	diethylisopropylsilyl
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPCl	diisopinocampheyl chloride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propane
dr	diastereomeric ratio
dtbbpy	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
eq.	equivalent
HE	hantzsch ester
HMPA	hexamethylphosphoramide
HPLC	high-pressure liquid chromatography
IBX	2-iodoxybenzoic acid
Ipc	isopinocampheyl
<i>i</i> -PP	iso-propylprenyl

<i>i</i> -Pr	iso-propyl
IR	infrared (spectrum)
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> - bromosuccinimide
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
pin	pinacolato
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
ppy	2-phenylpyridine
Pr	propyl
PTSA	para-toluenesulfonic acid
quant.	quantitative
rt	room temperature
sat.	saturated
sep	septet
Sia	siamyl: 1,2-dimethylpropyl
<i>t</i>	tertiary
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFP	Tri(2-furyl)phosphine
THF	tetrahydrofuran
Thx	2-tetrahydropyranyl
THP	thexyl: 1,1,2-trimethylpropyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMDB	4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxabotinine

TMP	tetramethylpiperidide
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
9-BBD	9-borabicyclo[3.3.2]decane

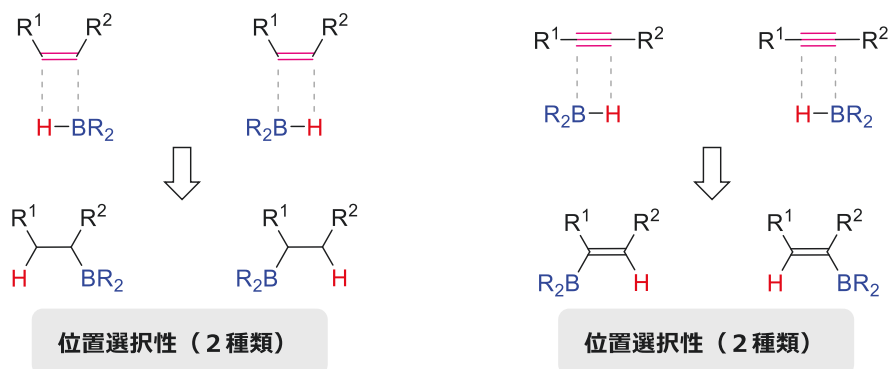
緒論

第一章 アレンに対するヒドロホウ素化

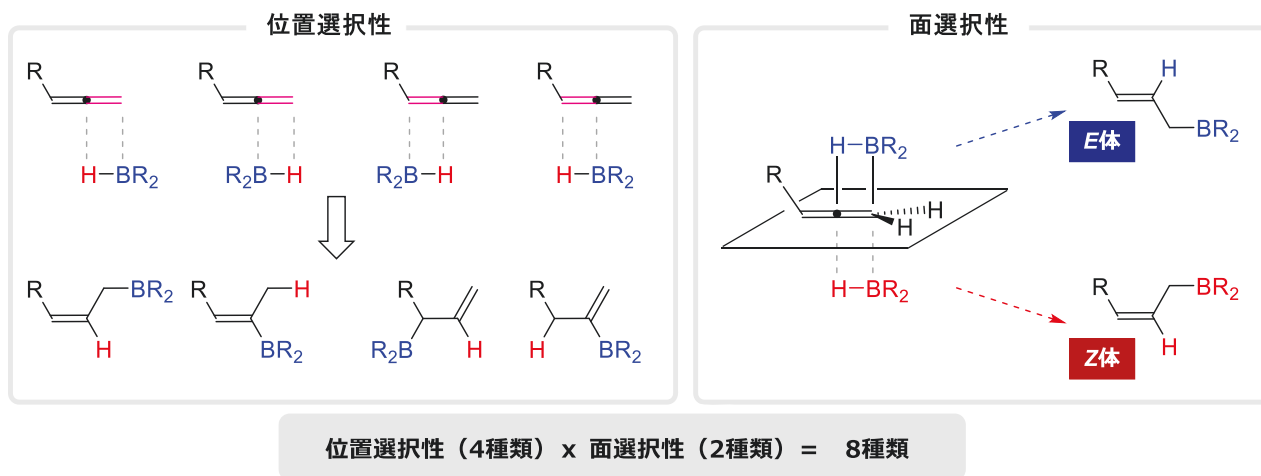
第一節 概略

アレンは二つの二重結合が直交した特異な官能基である。近年、様々な合成法の開発により供給が容易になった点と、直交した2つの π 結合由来の特異な反応性から、複雑な構造の分子の合成中間体として注目を集めている官能基である¹。しかし、アレンに対する反応の位置・立体選択性の制御は直交する二つの二重結合により複雑化するため、対応するアルケンやアルキンに比べ難しく、未だ挑戦的な課題である。例としてヒドロホウ素化反応がある。アルケンやアルキンに対するヒドロホウ素化は、現在の有機合成化学で広く用いられる有用な反応である。この反応では位置選択性による2種類の異性体が生成する(スキーム 1A)。一方、アレンに対するヒドロホウ素化では4通りの位置選択性と2通りの面選択性によって8種類の異性体が生成する可能性がある(スキーム 1B)。

(A) アルケンやアルキンに対するヒドロホウ素化

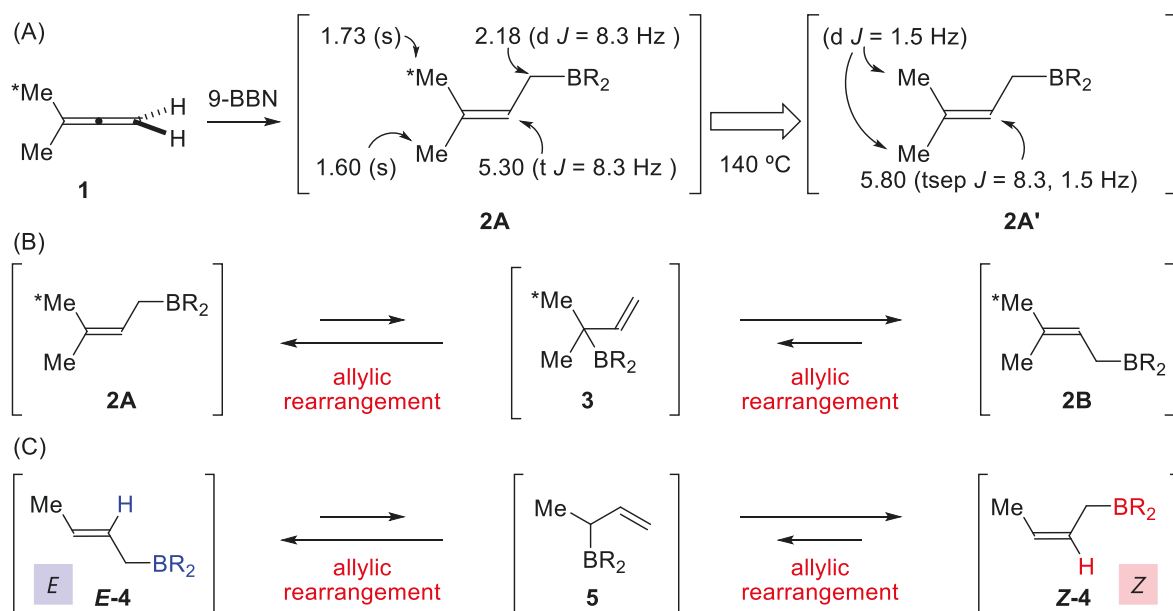


(B) アレンに対するヒドロホウ素化



Scheme 1. アルケンやアルキンに対するヒドロホウ素化とアレンに対するヒドロホウ素化

また、Brownらはアレンに対するヒドロホウ素化によって生じたアリルホウ素化合物が、アリル転位を起こすことを報告している(スキーム 2)²。Brownらは3-メチル-1,2-ブタジエン **1** に対する 9-BBN を用いたヒドロホウ素化反応について ¹H NMR 実験を行っている (スキーム 2A)。アレン **1** に 9-BBN を作用させるとアリルホウ素化合物 **2A** が生じ、2つメチル基のシングレットピーク(*Me と Me)が観測された。**2A** を 140°C に加熱したところ、**2A'** のように2つのシングレットピークが1つのダブルレットピークに変化した。2つのメチル基が等価に観測されたことからスキーム 2B に示したように、アリルホウ素化合物 **2A** と **2B** の間には平衡反応があり、シス-トランスの異性化が起こることを報告している。同様に、クロチル 9-BBN (*E*-**4** と *Z*-**4**) について ¹H NMR 実験を行っている (スキーム 2C)。0°C では *E*-**4** と *Z*-**4** に対応する2つのメチレン基のプロトンピークが観測されるが、40°C に加熱すると1つに変化することから、*E*-**4** と *Z*-**4** は平衡混合物として存在し、アリル転位によって立体化学の異性化が起こることを報告している。

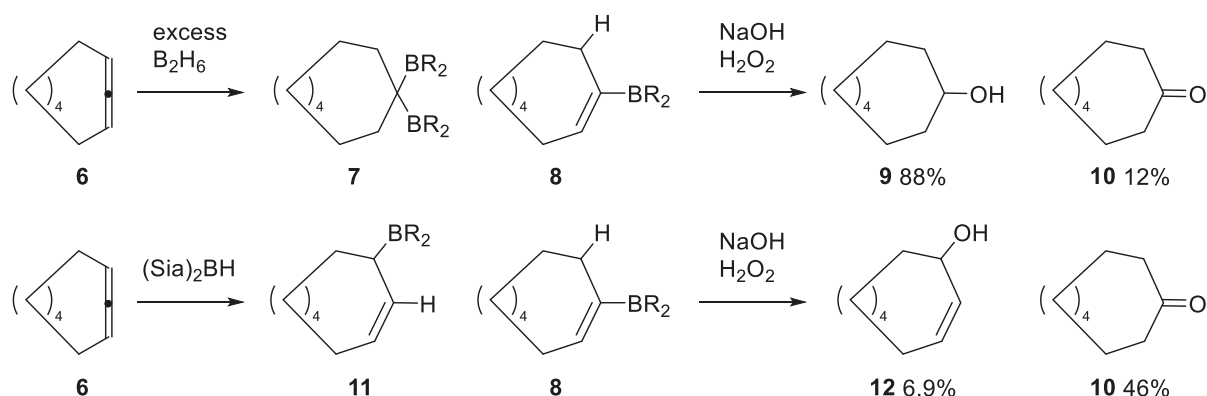


Scheme 2. アリルホウ素化合物のアリル転位

以上のように、アレンに対するヒドロホウ素化では位置選択性、面選択性、アリル転位の三つの選択性の制御が問題となる。この複雑さから、アレンに対するヒドロホウ素化の報告例はアルケンやアルキンに比べて少なく、三つの選択性を制御した反応の開発は未だ挑戦的な課題である。第一章ではアレンに対するヒドロホウ素化の先行研究の内³、ヒドロホウ素化-酸化反応 (第二節)、ヒドロホウ素化反応 (アリル化剤としての利用) (第三節) について述べる。

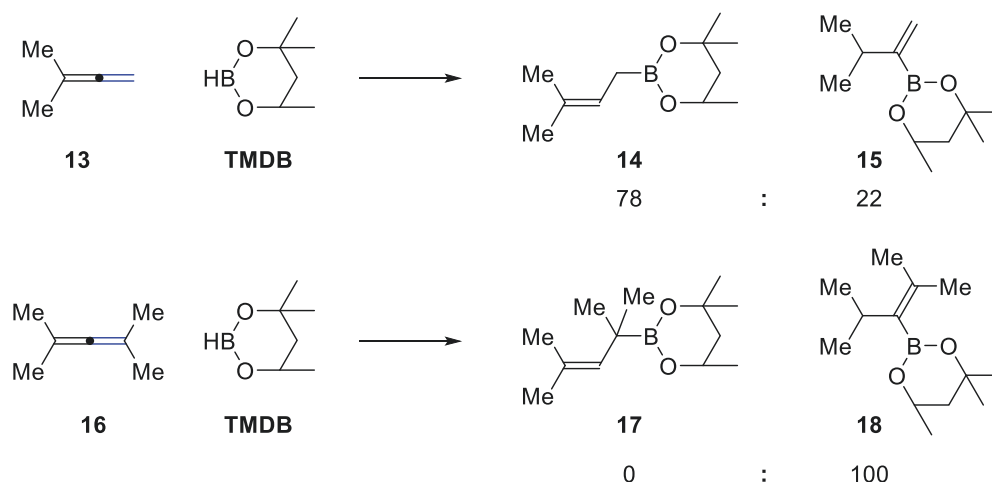
第二節アレンに対するヒドロホウ素化-酸化反応

Devaprabhakara らは 1,2-シクロノナジエン **6** に対するヒドロホウ素化-酸化反応を報告している^{3a}。系中で発生させたジボランを過剰量作用させ、酸化処理すると中心炭素にホウ素が 2 回付加した **7** を経由して生成した **9** と、ホウ素が中心炭素に 1 回付加した **8** を経由して生じる **10** が得られることを見出した。また、その後 (Sia)₂BH を用いたヒドロホウ素化-酸化反応を報告している^{3b}。この際もホウ素はアレンの中心炭素に付加した **10** が主生成物として得られた。



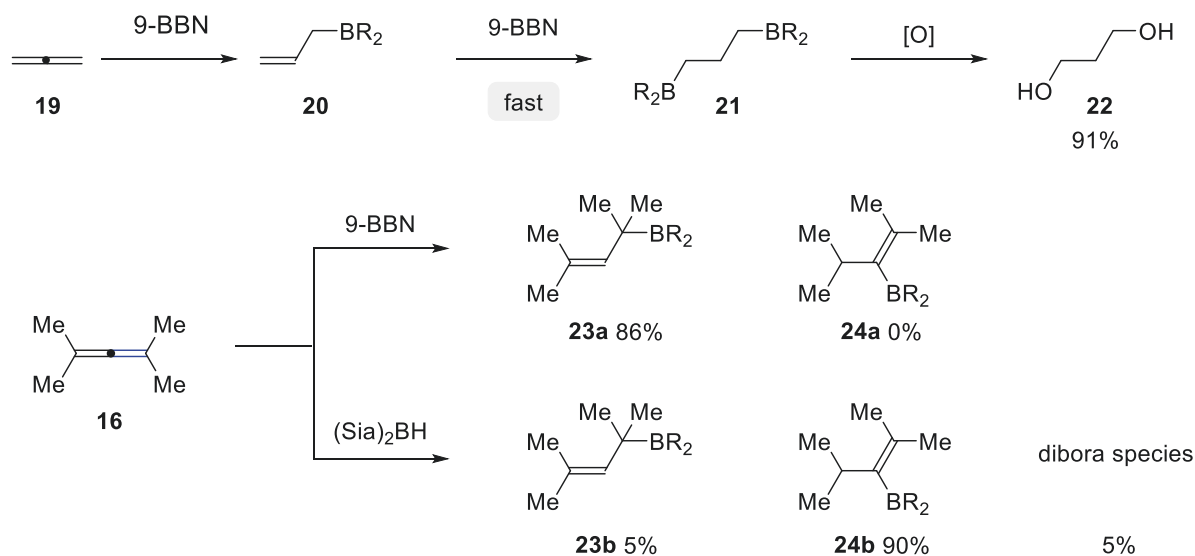
Scheme 3. Devaprabhakara らによる環状内部アレンに対するヒドロホウ素化-酸化反応

Fish らは TMDB が付加したホウ素化合物の安定性を利用して、酸化処理を経ることなく生成物を単離し、アレンに対するヒドロホウ素化における位置選択性を明らかにした。Fish らは立体障害が大きく影響することを報告している。1,1-二置換アレン **13** に対するヒドロホウ素化では末端のオレフィンに対するヒドロホウ素化体 **14** が優先し、**16** のような多置換アレンではアレンの中心炭素にホウ素が付加した **18** が主生成物として得られることを報告している^{3c}。



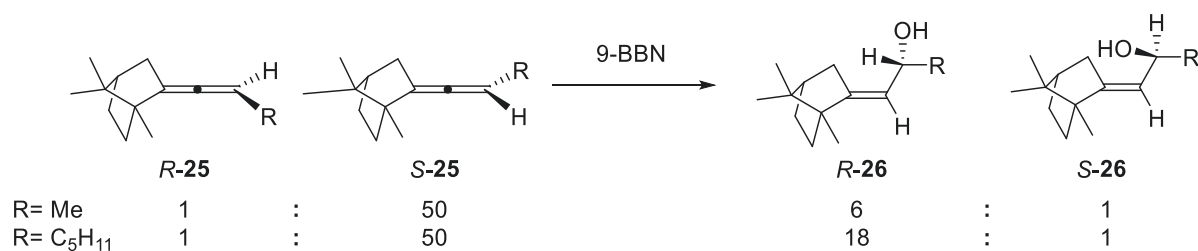
Scheme 4. Fish らによる TMDB を用いたアレンに対するヒドロホウ素化

Brown らはアレン **19** に対し 9-BBN を用いたヒドロホウ素化を報告している^{3d}。この際、Devaprabhakara の報告のようにホウ素が中心炭素に付加した生成物は確認されず、2 回のヒドロホウ素化が進行した 1,3-プロパンジオール **22** を高収率で与えた。また、四置換アレン **16** に対するヒドロホウ素化では、用いるホウ素試薬を変えることで位置選択性が変わることが報告している。



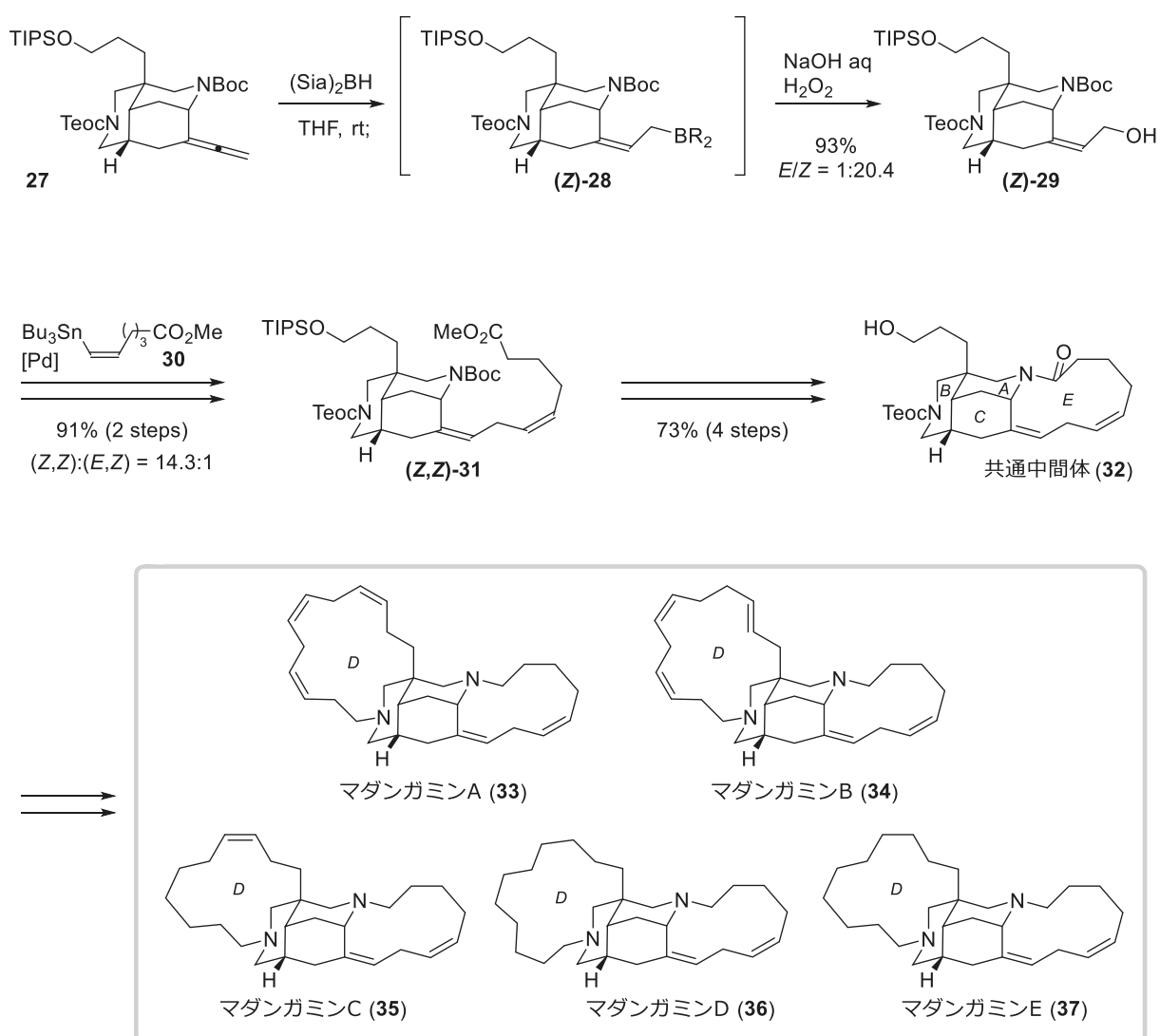
Scheme 5. Brown らによるアレンに対するヒドロホウ素化の位置選択性

Uang らはカンファー基を有するキラルなアレン **25** に対し、9-BBN を作用させると *E* 体のアリルアルコール **26** が良好な収率で得られることを報告している。しかし、そのアレン由来の立体は保持されず、エピメリ化が進行した^{3e}。Uang らは反応系中を ¹H NMR で -60°C から室温まで変化させて観測したが、NMR チャートに変化は見られずアリル転位の観測はできなかつたと報告している。



Scheme 6. Uang らによる 9-BBN を用いたアレンに対するヒドロホウ素化-酸化反応

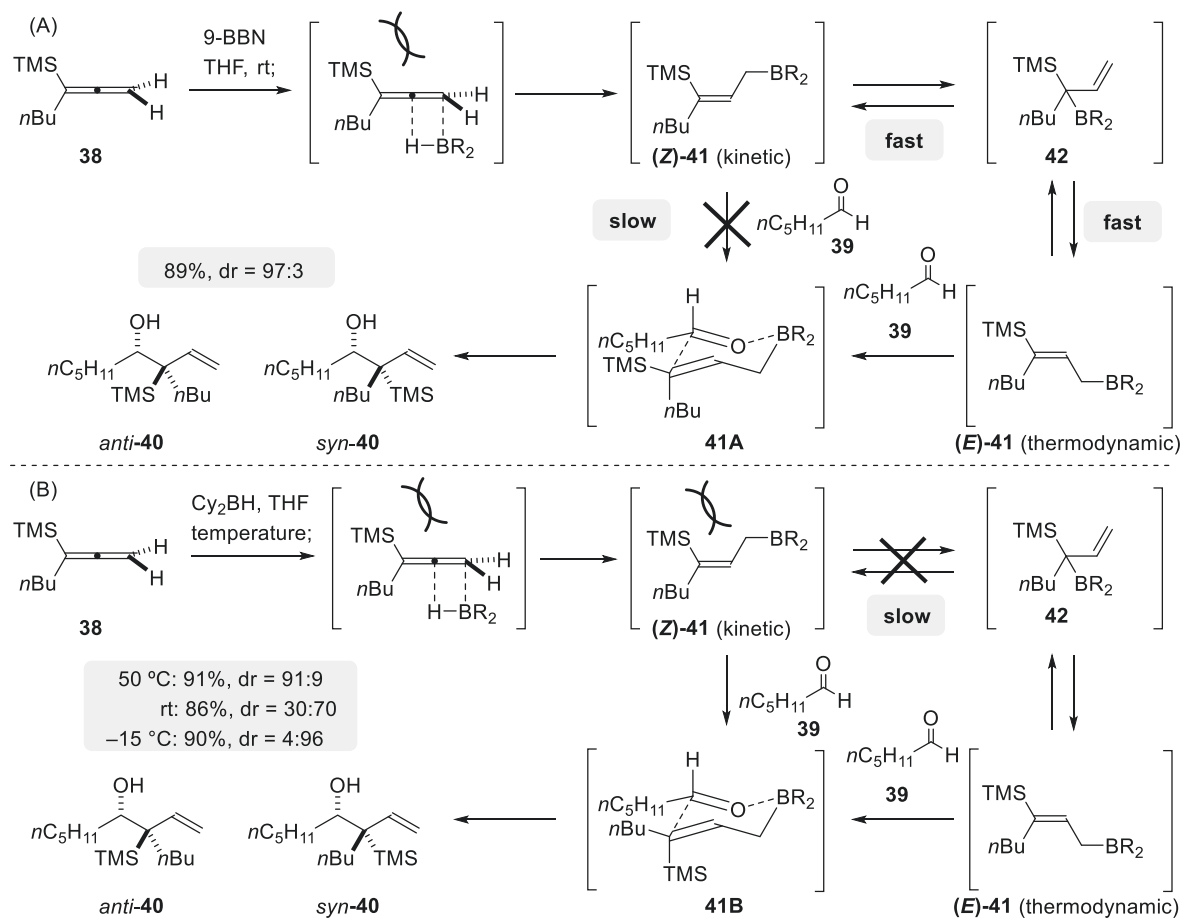
当研究室では、アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応を用いて、マダンガミン類の網羅的な全合成が達成されている^{3fg}。三環性アレン **27** に対して (Sia)₂BH を作用させると、Z体選択的にヒドロホウ素化が進行し、(Z)-**28** が生じる。続く(Z)-**28** の酸化処理によって、マダンガミン類の有する三置換オレフィン (Z)-**29** の高立体選択的な構築に成功している。その後、ビニルスズ **30** との右田-小杉-Stille カップリングを含む2工程でスキップジエン構造(Z,Z)-**31** を立体選択的に構築し、マクロラクトム化を含む諸工程によってマダンガミン類の有する共通中間体 **32** を合成した。最後に、それぞれの類縁体に対応する D 環部を合成し、マダンガミン類(**33-37**)の網羅的な全合成を達成している。



Scheme 7. マダンガミン類の網羅的な合成研究への応用

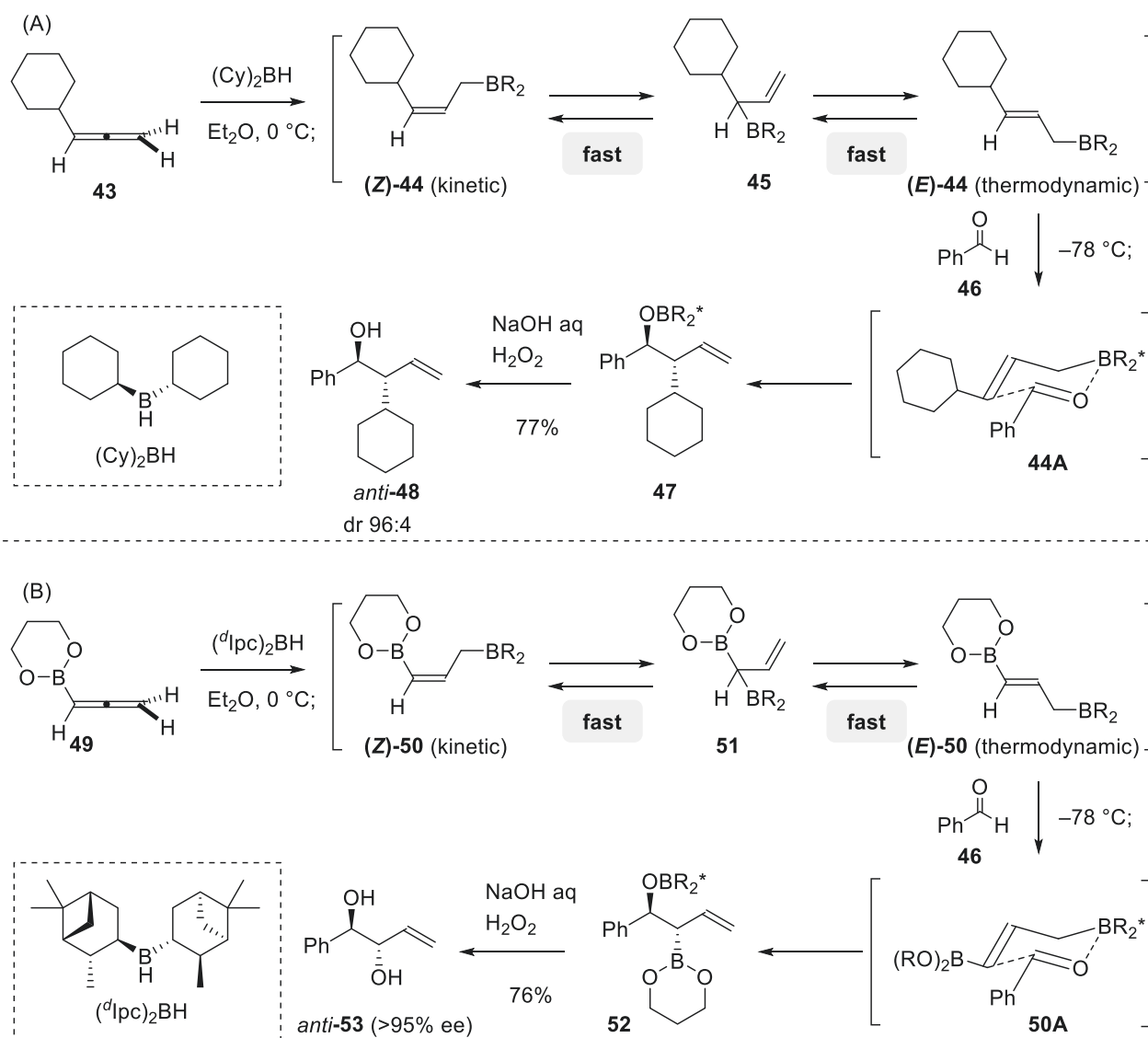
第三節 アレンに対するヒドロホウ素化(アリル化剤としての利用)

Wang らは 1,1-二置換アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化、続くアルデヒドに対するアリル化反応を報告している^{3h,i}。アレン **38** に対し、9-BBN を作用させた後、ヘキサナール **39** を添加するとホモアリルアルコール **40** がジアステレオマー比 97:3 で得られた。本反応の立体選択性は次のように説明されている。まずアレン **38** の立体障害の小さい位置、面から 9-BBN が付加し、速度論的に *Z* 体のアリルホウ素化合物(**Z**-**41**)が生じる。**(Z)**-**41** はアリル転位により、**42** を経由して熱力学的に安定な(**E**-**41**)へ速やかに異性化する。その後、**39** に対し **41A** のような六員環遷移状態を経てアリル化が進行し、*anti*-**40** が高い立体選択性で得られた(スキーム 8A)。一方、嵩高い(Cy)₂BH を室温で作用させると、生じた(**Z**-**41**)から(**E**-**41**)への異性化がホウ素試薬の嵩高さによって抑制され、そのまま (**Z**-**41**) と **39** が六員環遷移状態 **41B** を取りながら反応し、立体選択性が逆転した *syn*-**40** が中程度の立体選択性で得られた(スキーム 8B)。この際、反応温度を-15°Cへと下げると立体選択性が向上した。一方で、50°Cへと昇温すると異性化が進行した *anti*-**40** が高立体選択的に得られた。Wang らはこのようにホウ素試薬の嵩高さや反応温度によるアリル転位の制御を報告している。



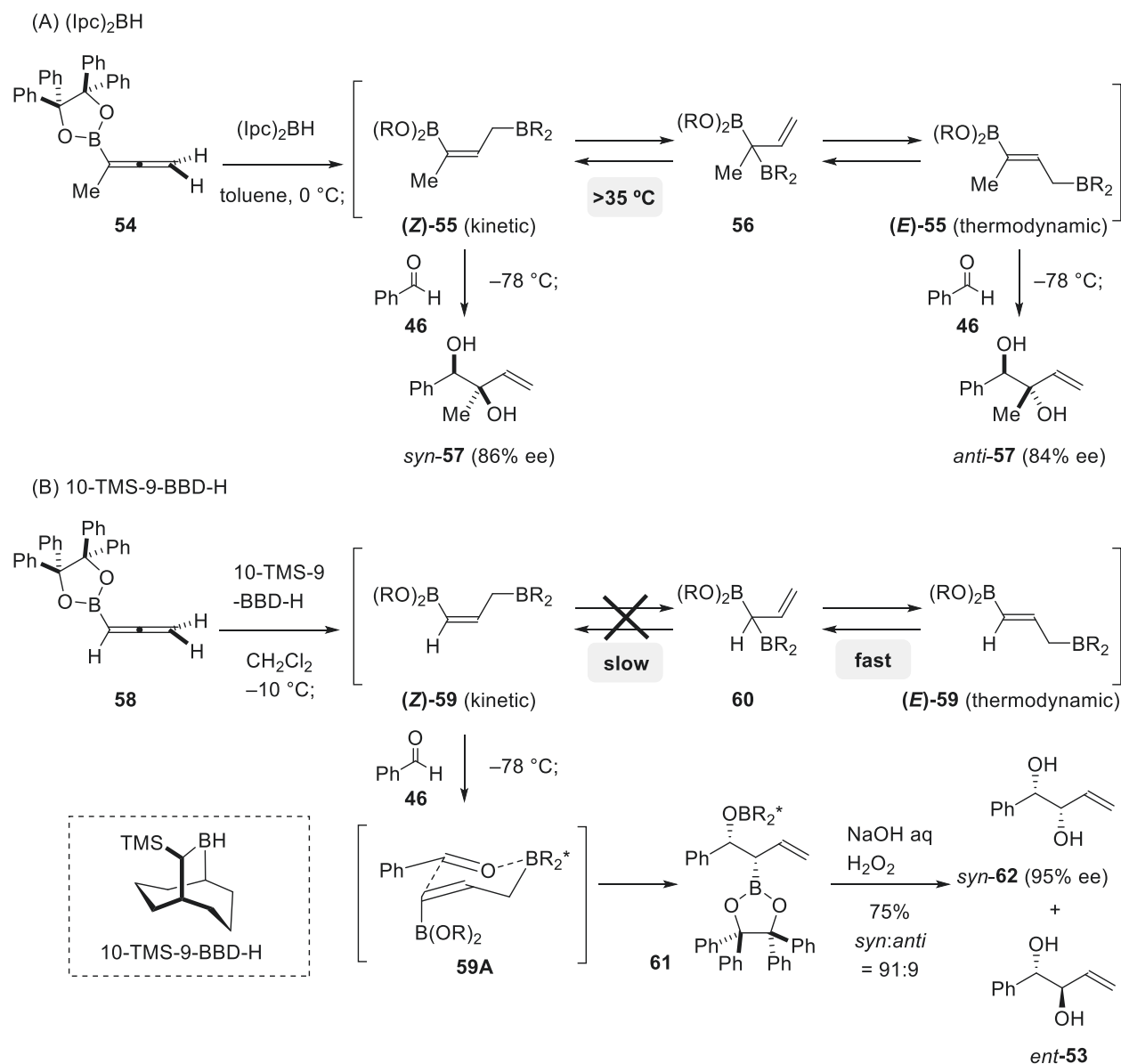
Scheme 8. Wang らによるアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化反応

Brown らは、一置換アレン **43** に対する Cy_2BH を用いたヒドロホウ素化、続くアルデヒドに対するアリル化反応を報告している (スキーム 9A) ^{3j}。この場合では Wang らの報告と異なり、アリル転位が進行した (*E*)-**44** からアリル化が進行した *anti*-**48** が高立体選択的に得られることを報告している。このことから同じホウ素試薬を用いた場合でも、アレンの置換基の高さによってアリル転位の速度が変わることが示唆された。また、キラルなホウ素試薬である $(^d\text{Ipc})_2\text{BH}$ を用いるとアリル転位が進行した (*E*)-**50** から不斉アリル化がエナンチオ選択的に進行し、*anti*-**53** が優先的に得られることを報告している (スキーム 9B) ^{3k}。



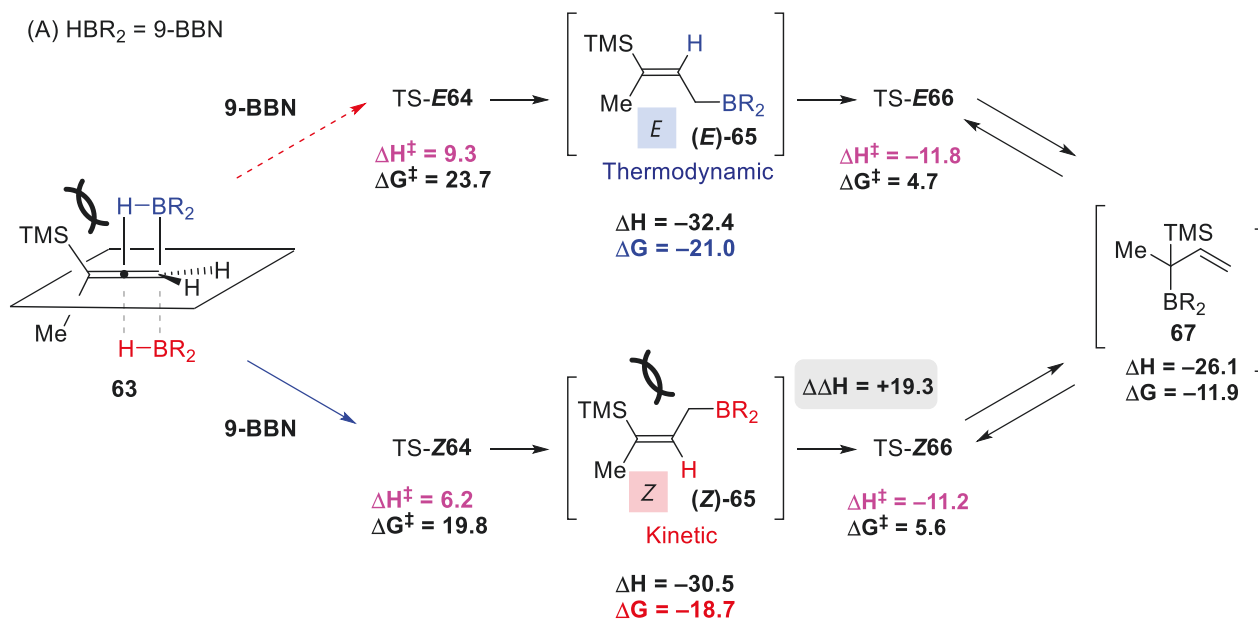
Roush らは 1,1-二置換アレン **54** に対する $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ を用いたヒドロホウ素化、続くアルデヒドに対するアリル化反応を報告している(スキーム 10A)。この際、*Z* 体のアリルホウ素化合物 (**Z**-**55**) は 0 °C ではアリル転位が進行せず、35°C 以上でアリル転位が進行することを見出した^{3l}。この結果は、Brown らの報告と合わせるとアレンの置換基の立体障害によってアリル転位の速度が変わることを示唆している。

また、嵩高い 10-TMS-9-BBD-H を用いたアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化、続くアルデヒドに対するアリル化反応を報告している(スキーム 10B)^{3m}。一置換アレン **58** に対し、10-TMS-9-BBD-H を作用させると、これまでと同様に *Z* 体のアリルホウ素化合物 (**Z**-**59**) が生じる。この (**Z**-**59**) はホウ素試薬の嵩高さによってアリル転位が抑制され、*Z* 体のままアルデヒド **46** に対するアリル化が進行し、ジオール *syn*-**62** が高立体選択的に得られた。

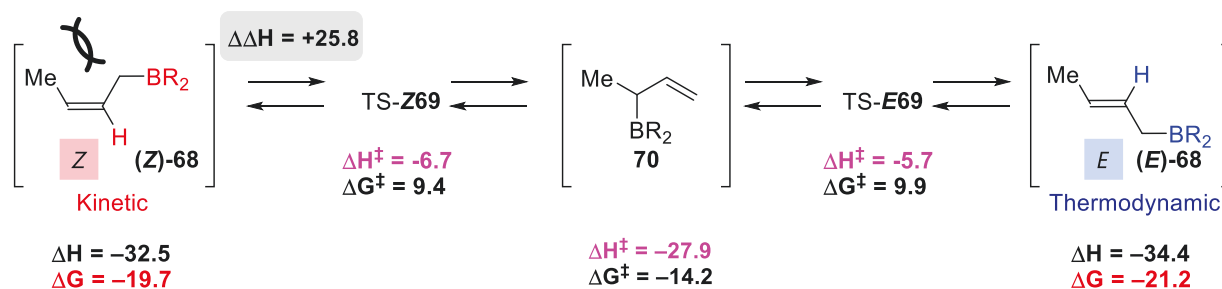


Scheme 10. Roush らのアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化反応

Roush と Ess らは計算化学を用いてホウ素試薬の付加の段階と、アリル転位における遷移状態の配座探索とそのエネルギーを報告している(スキーム 11)³ⁿ。アレン **63** に対し 9-BBN を作用させた際に、*Z* 体を生成する面からホウ素試薬が付加する遷移状態 TS-Z64 と *E* 体を生成する面から付加する遷移状態 TS-E64 を比較すると、TS-Z64 のエネルギーの方が 3.1kcal/mol 低いことがわかった(スキーム 11A)。これにより *E* 体を主生成物としている 9-BBN でも速度論的には *Z* 体を生成することが示唆された。また、10-TMS-9-BBD-H を用いた系でアリル転位の遷移状態を探索し、そのエネルギーを計算している(スキーム 11B)。*Z* 体のアリルホウ素化合物(**Z**-68) からアリル転位を起こす遷移状態 TS-Z69 へのエネルギーと、9-BBN を用いた際の(**Z**-65) から TS-Z66 へのエネルギーを比較すると、10-TMS-9-BBD では+25.8kcal/mol であるのに対し、9-BBN では+19.3kcal/mol であり、10-TMS-9-BBD を用いたほうがアリル転位に高いエネルギーが必要であった。以上の結果から嵩高いホウ素試薬を用いることによってアリル転位を抑制できることが示唆された。

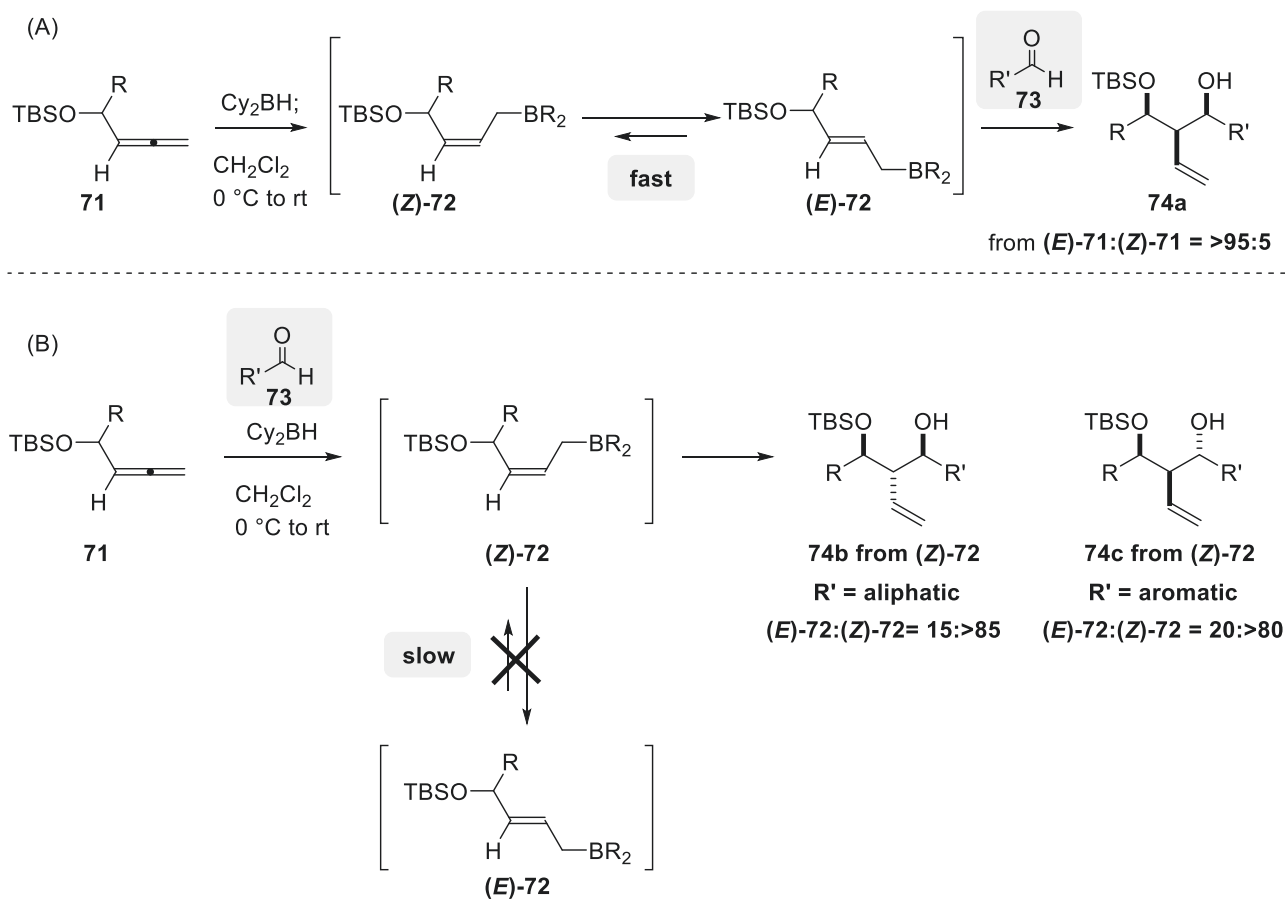


(B) $\text{HBR}_2 = 10\text{-TMS-9-BBD-H}$



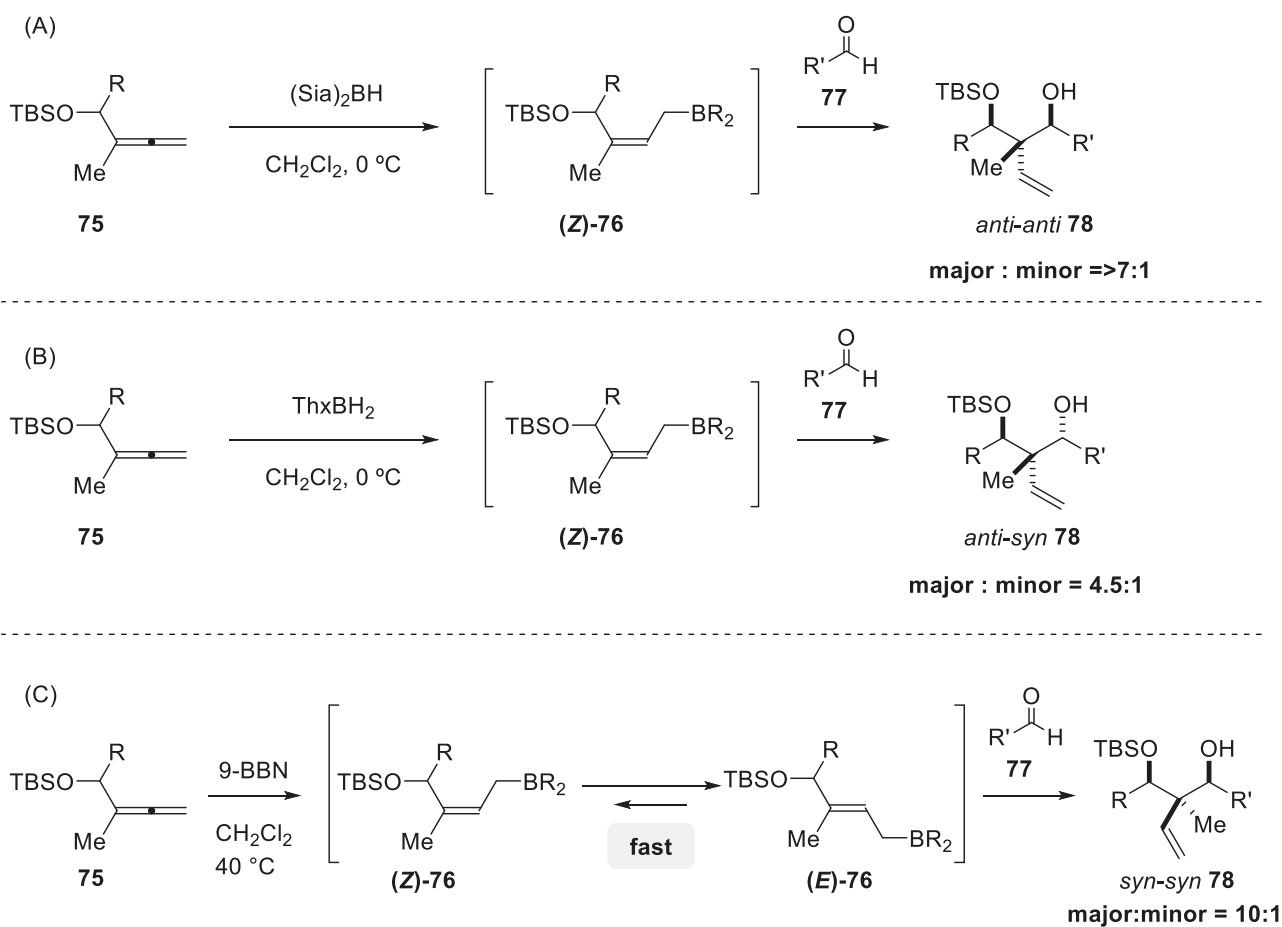
Scheme 11. アレンに対するヒドロホウ素化の立体選択性 B3LYP/6-31(d,p) (kcal/mol)

Ariza、Garcia らは α -シロキシ-1,2-アレンに対するヒドロホウ素化、続くアルデヒドに対するアリル化反応を報告している³⁰。アレン **71** に対し、 Cy_2BH を作用させた後、アルデヒド **73** を添加するとアリル化が進行し、*syn-syn* 体の **74a** を主生成物として与えた(スキーム 12A)。一方で、アルデヒド **73** 存在下 Cy_2BH を作用させると、系中で発生した *Z* 体のアリルホウ素化合物(**Z**)-**72** が、アリル転位を起こす前に速やかにアルデヒド **73** と反応し、高い立体選択性で **74** が得られた(スキーム 12B)。この際、アレンの置換基 R によってアリル化の選択性が変わり、脂肪鎖の場合 *anti-anti* 体 **74b** が主生成物として得られ、芳香族置換基の場合 *syn-anti* 体 **74c** を主生成物として与えた。本反応は反応性の高いアルデヒド共存下、アレン選択的にヒドロホウ素化が進行するように、アレンに対するヒドロホウ素化反応の高い官能基許容性が伺える興味深い例である。



Scheme 12. Ariza、Garcia らによるアレンに対するヒドロホウ素化反応

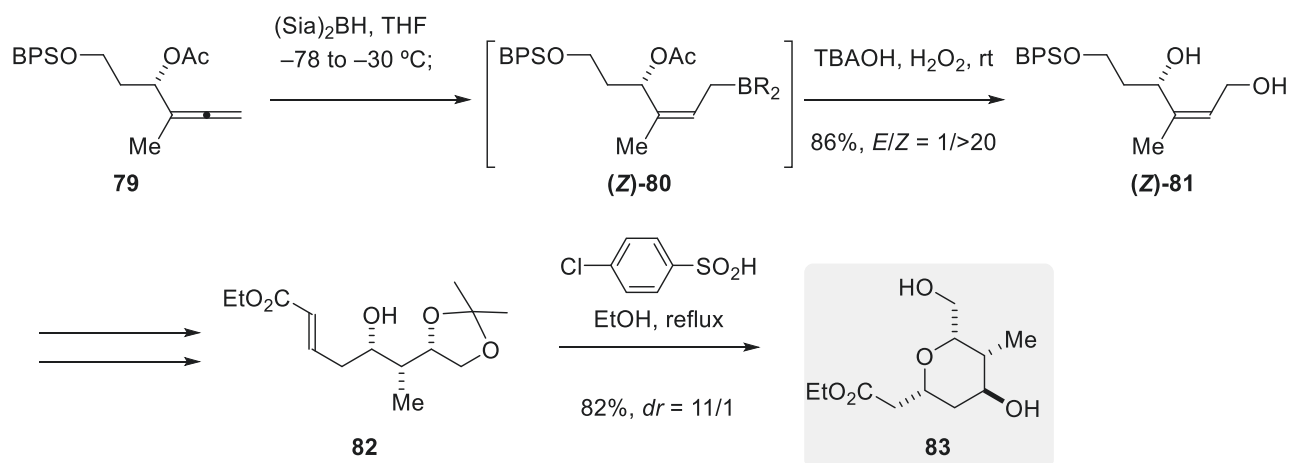
Hong らは当研究室と同時期に、(Sia)₂BH を用いたアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化、続くアルデヒドに対するアリル化反応を報告している^{3p}。アレン **75** に対し、(Sia)₂BH を作用させると、アリル転位が抑制され、**(Z)-76** からアルデヒド **77** へのアリル化が進行し、*anti-anti* **78** を高い立体選択性で与えた(スキーム 13A)。同様に、ThxBH₂ を用いると**(Z)-76** からアルデヒド **77** へのアリル化が進行し、*anti-syn* **78** が主生成物として得られた(スキーム 13B)。一方で、9-BBN を用いるとアリル転位が進行した**(E)-76** からのアリル化が進行し、*syn-syn* **78** を主生成物として与えた(スキーム 13C)。本反応はホウ素試薬の嵩高さの調節により、三種類の立体異性体を巧妙に作り分けている優れた例である。



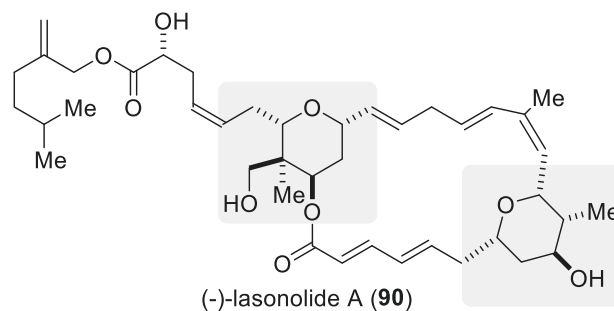
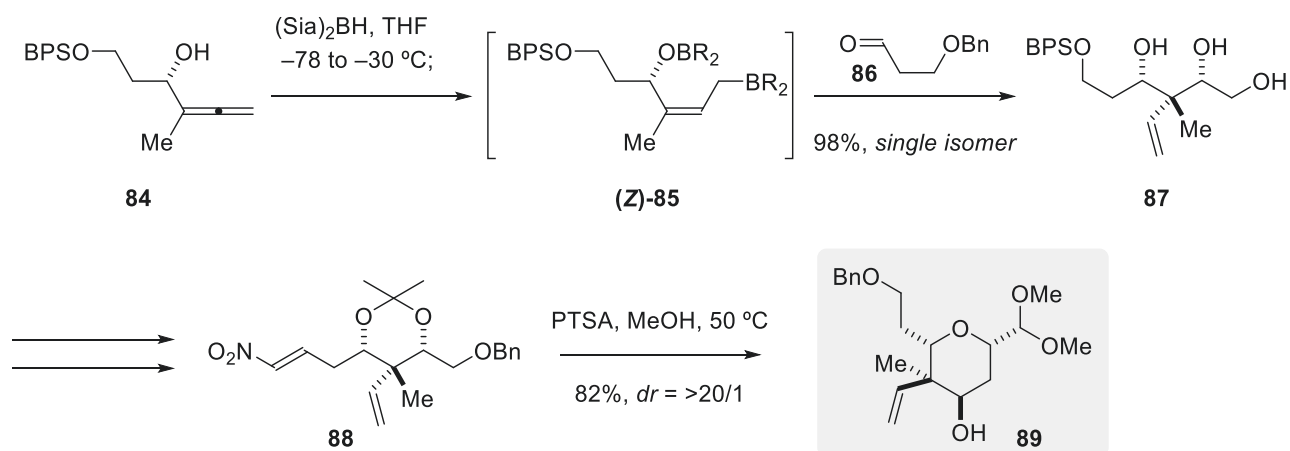
Scheme 13. Hong らによるアレンに対するヒドロホウ素化反応

また、Hong らはアレンに対する(Sia)₂BH を用いた立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応 (スキーム 14A)と、立体選択的なヒドロホウ素化、続くアルデヒドに対するアリル化 (スキーム 14B)を巧みに用いて、(-)-lasonolide A の有するピロン環 **83** および **89** の立体選択的な構築に成功している。また、得られたピロン環フラグメント **83** と **89** より(-)-lasonolide A (**90**) の全合成を達成している³⁹。

(A) アレンに対するZ体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応



(B) アレンに対するZ体選択的なヒドロホウ素化 (アリル化剤としての利用)



Scheme 14. Hong らによるアレンに対するヒドロホウ素化反応の応用

第二章 スキップジエン構造

第一節 概要

スキップジエン構造 (1,4-ジエン構造) は、リポスタチン類 (91)⁴ コラロピロニン類 (92)⁵ マダンガミン類 (33, 93)⁶ などの生物活性天然物に広くみられる重要な部分構造である (図 1)。オレフィンの幾何異性の組み合わせにより様々な立体化学で天然物に含まれるため、これら天然物の効率的な合成を実現するためには、スキップジエン構造の立体選択的かつ収束的な合成が必須である。これまでに様々な立体選択的合成法が報告されているものの、同一の基質からスキップジエン構造の 4 種類全ての立体異性体を作り分けることは現在の有機合成化学でも容易でなく、新たな構築法の開発が望まれている。第二章では立体選択的かつ収束的な構築法の例について述べる⁷。

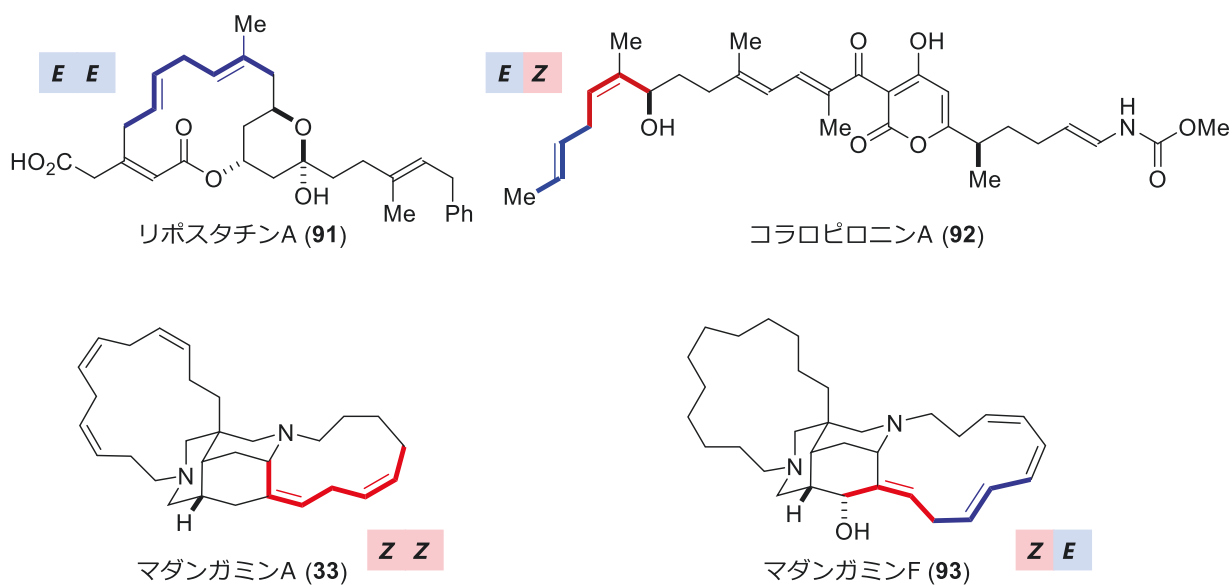
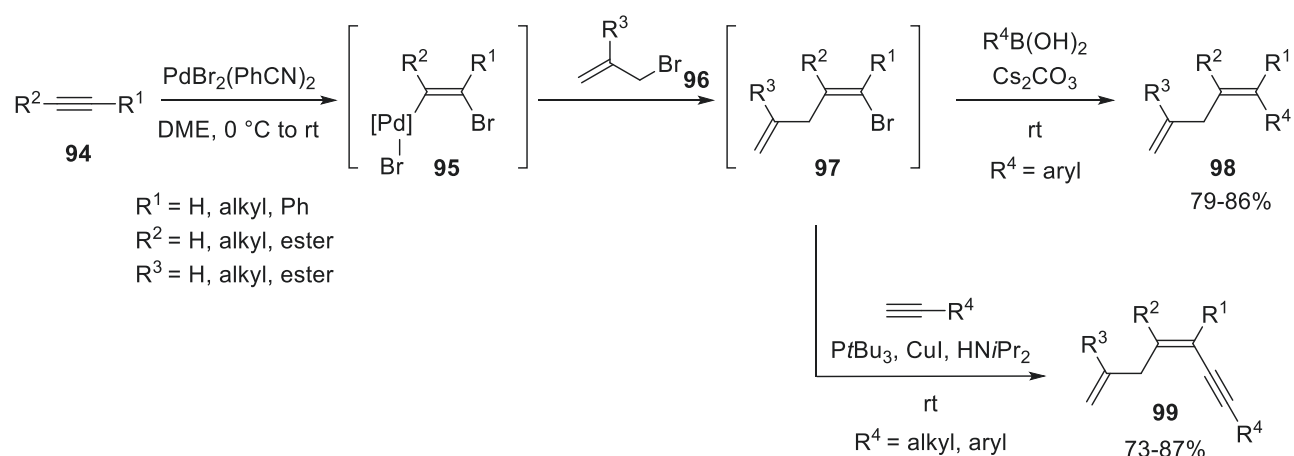


Figure 1. スキップジエン構造を含む生物活性天然物

第二節 立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法

Rawal らはアルキン **94** に対しパラジウム触媒存在下、アリルハライド **96** を作用させ、ブromoアルケンを含むスキップジエン **97** を構築している(スキーム 15)^{7a}。得られたビニルブロミド **97** は、ワンポット反応によって鈴木-宮浦カップリングにより四置換オレフィン^{7b}を有するスキップジエン **98** へと変換できることが報告されている。本反応ではブromoパラデーションがシス付加で進行するため、立体選択的に四置換オレフィン **97** が得られる。また、続く菌頭カップリングの適用により、アリール基のみならずアルキンを有する四置換オレフィン **99** が合成できる^{7b}。

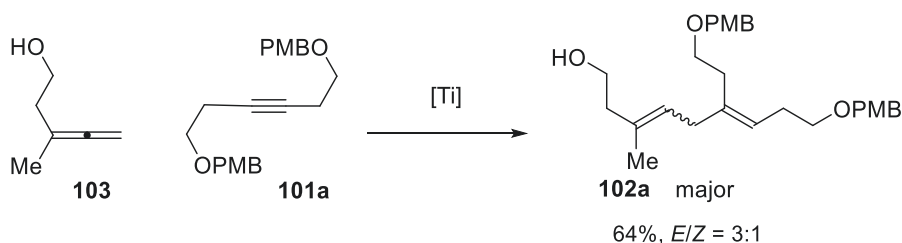
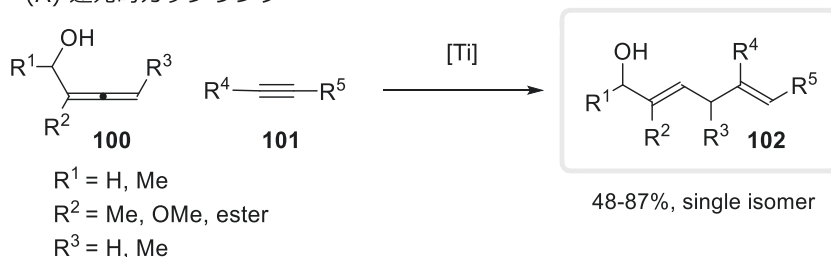


Scheme 15. Rawal らによる立体選択的なスキップジエン構築法

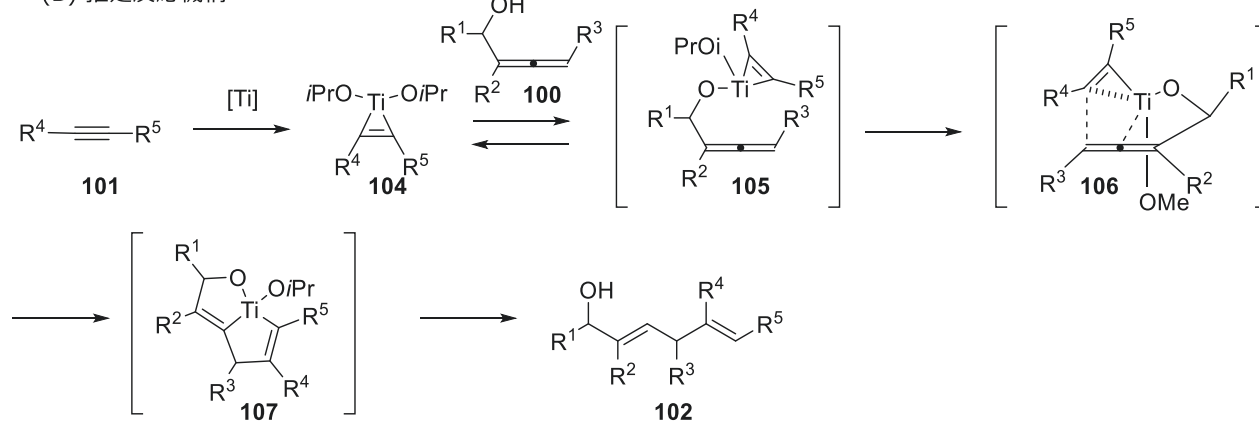
Micalizio らはアレニルアルコール **100** とアルキン **101** のチタンを用いた還元的カップリングによりスキップジエン **102** を単一の立体選択性で構築している (スキーム 16A) ^{7c,d}。しかし、**103** のようにアレニル位に水酸基のない基質では立体選択性が低下することを報告している。この立体選択性について次のような推定反応機構より説明されている (スキーム 16B)。まず、アルキン **101** より Ti 試薬 **104** が生じる。続いて **104** の *i*PrO 基とアレニルアルコール **100** の水酸基で配位子交換が進行し、**105** となる。その後、**106** のようにアレンの水酸基と同じ面から Ti が付加し、アレン由来のオレフィンが *E* 体選択的に生じる。アレニル位に水酸基がない **103** のような基質では **106** のような遷移状態がとれないため、立体選択性が低下した。

近年 Micalizio らはアリルアルコールやビニルシクロプロパンに対するチタンを用いた還元的カップリングによるスキップジエン構築法も報告している ^{7e,f}。

(A) 還元的カップリング



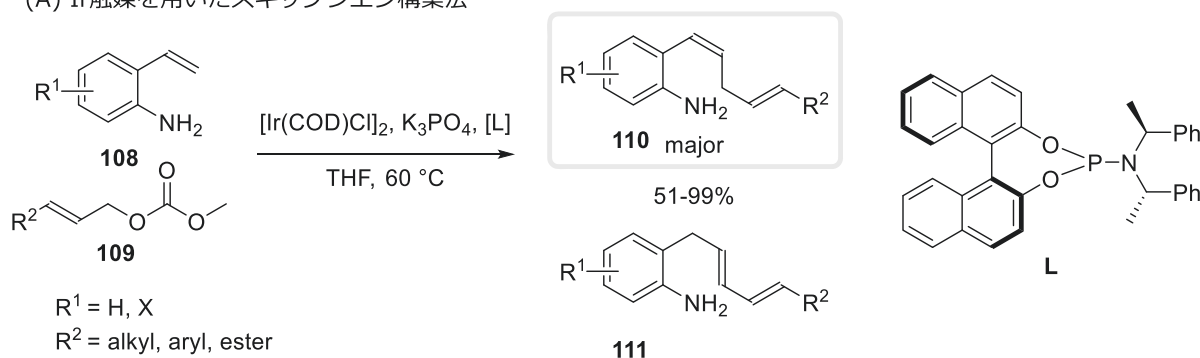
(B) 推定反応機構



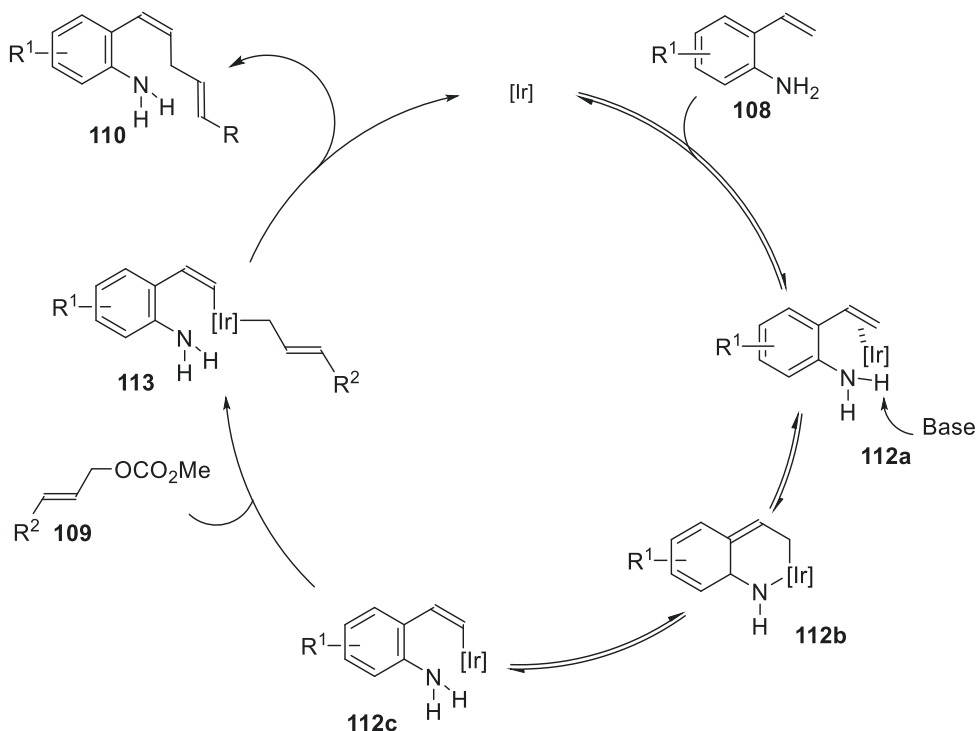
Scheme 16. Micalizio らによる立体選択的なスキップジエン構築法

YouらはIr触媒を用いたビニルアニリン **108** のビニル位の C-H とアリルカーボネート **109** とのクロスカップリング反応を報告している(スキーム 17A)^{7h}。本反応では *Z,E* 体のスキップジエン **110** が高い立体選択性で得られる。推定反応機構を次に示す(スキーム 17B)。まず、ビニルアニリン **108** に Ir 触媒が配位して **112a** となり、挿入、異性化によってビニルイリジウム種 **112c** が生成する。その後、**109** の酸化的付加によって **113** となり、最後に還元的脱離によってスキップジエン **110** が得られる。**112b** のようにアニリンの窒素側に Ir 触媒が挿入するため、(*Z,E*)のスキップジエン **110** が立体選択的に得られる。

(A) Ir触媒を用いたスキップジエン構築法

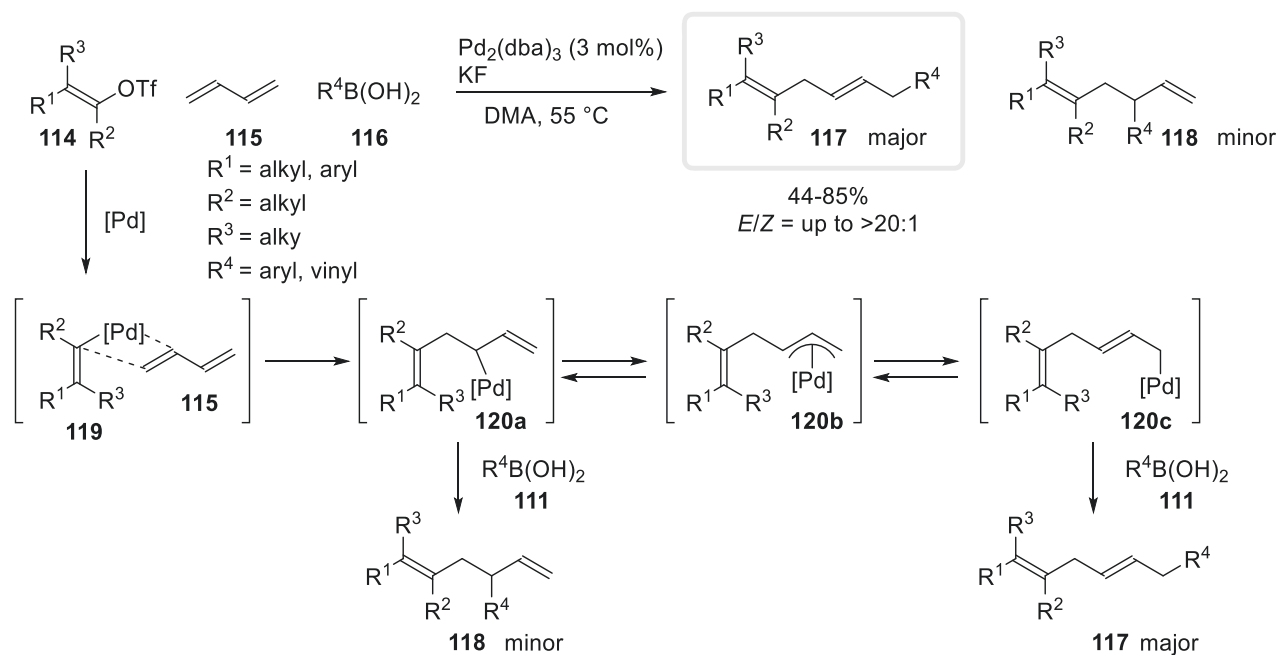


(B) 推定反応機構



Scheme 17. Youらによる立体選択的なスキップジエン構築法

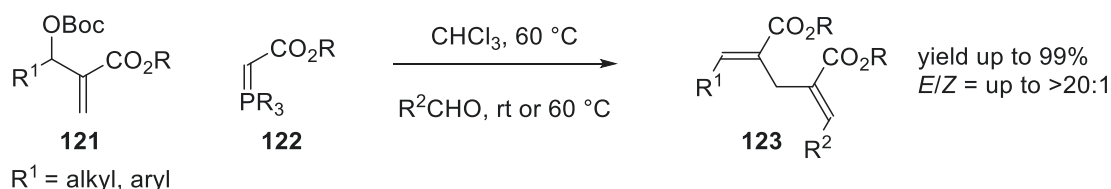
Sigman らはビニルトリフラート **114** とブタジエン **115**、アリールボロン酸 **116** との連続的なカップリング反応によってスキップジエン **117** を構築している⁷ⁱ。σパラジウム種 **120a** と **120c** のどちらの位置選択性で鈴木-宮浦カップリングが進行するかによって、スキップジエン **117** が得られるか、1,5-ジエン **118** が得られるかが決まる。この際、Pd 触媒が立体障害を避けるように **120c** への異性化が進行するため、スキップジエン **117** が主生成物として得られる。ビニルトリフラート **114** 側のオレフィンの立体化学は保持される。一方、πアリルパラジウム種 **120b** を経由した異性化によって生じるオレフィンは、熱力学的に安定な *E* 体を生成するため、(*E,E*)、(*Z,E*)のスキップジエン **117** が高い立体選択性で得られている。



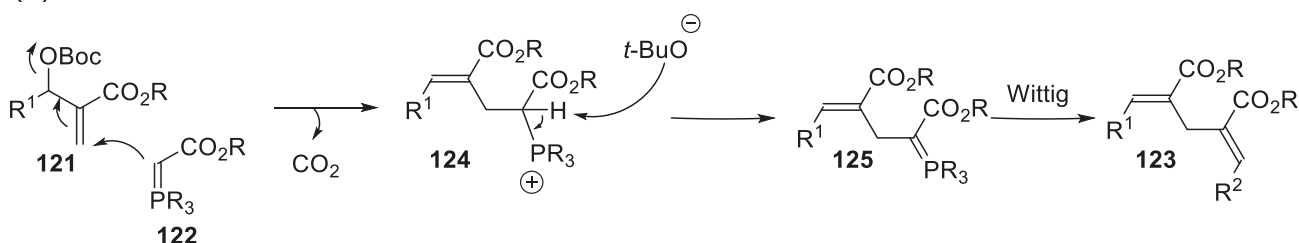
Scheme 18. Sigman らによる立体選択的なスキップジエン構築法

Xu らはイリド **122** を求核剤として用いた S_N2' 反応に続く、Wittig 反応により、スキップジエン **123** を高い *EE* 選択性で構築している(スキーム 19A)^{7j}。推定反応機構を次に示す(スキーム 19B)。イリド **122** の **121** への S_N2' 反応により、**124** が生じる。系中で生じた塩基によってイリドが再生し、**125** となる。続く、イリド **125** とアルデヒドとの Wittig 反応によってスキップジエン **123** が得られている。

(A) *E*体選択的なスキップジエン構築法

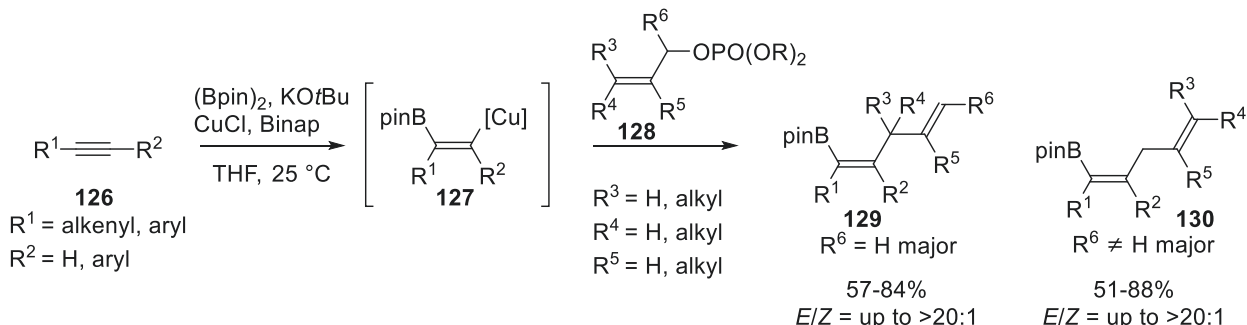


(B) 推定反応機構



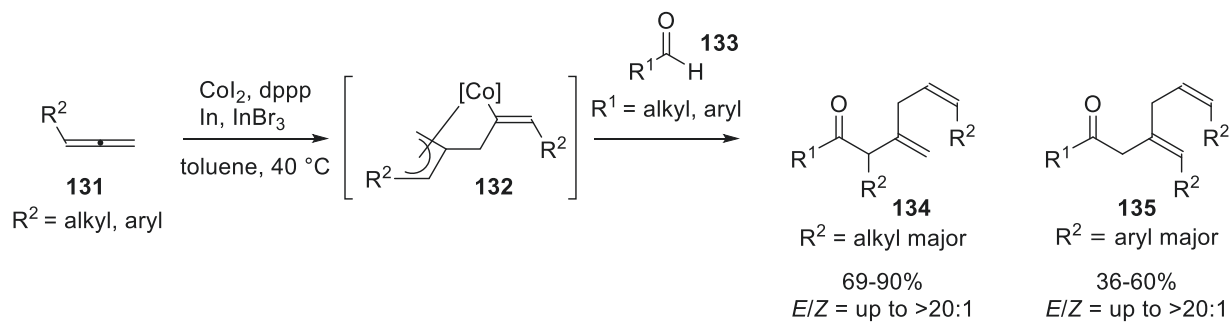
Scheme 19. Xu らによる立体選択的なスキップジエン構築法

Zhong らはアルキン **126** とアリルホスフェート **128** に対する銅触媒を用いたスキップジエン構築法を報告している(スキーム 20)^{7k}。本反応では、ボリル銅化と続くアリル化によって立体選択性が決まる。ボリル銅化はシス付加で進行し、立体選択的にビニル銅種 **127** を生成する。また、アリル化では R^6 の置換基が大きく影響し、 $R=H$ の場合は γ 選択的に付加が進行し **129** が選択的に得られ、 $R \neq H$ の場合は α 選択的に付加が進行した **130** を高い選択性で与える。生成物(**129**, **130**)がビニルホウ素種であるため、続く鈴木-宮浦カップリングによる四置換オレフィンの構築など幅広い官能基の導入が期待できる手法である。



Scheme 20. Zhong らによる立体選択的なスキップジエン構築法

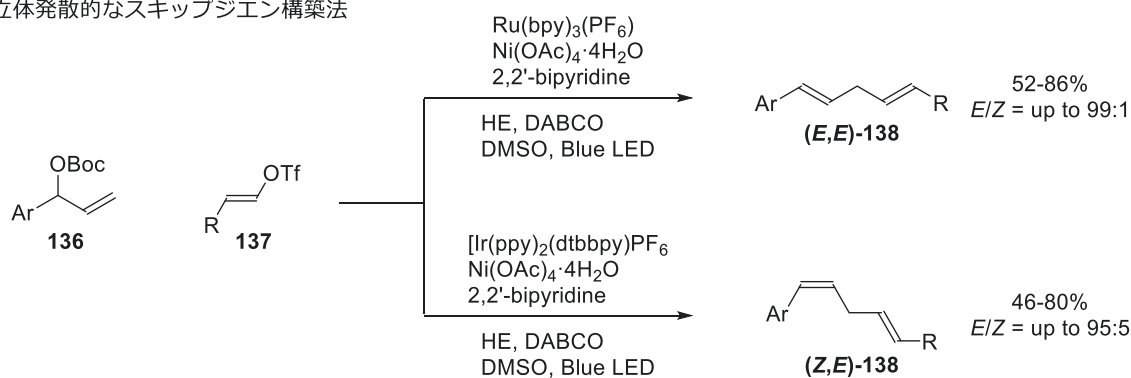
Yoshikai らはアレン **131** とアルデヒド **133** に対するコバルトとインジウム触媒を用いたスキップジエン構築法を報告している(スキーム 21)⁷¹。本反応では、アレンに対する酸化的二量化によって *Z* 体のオレフィン **132** が高い立体選択性で生じる。続いてアルデヒド **133** に対する **132** のアリル化が進行する。この際、アレンの置換基がアルキル基かアリール基によって付加の位置選択性が変わることを報告している。



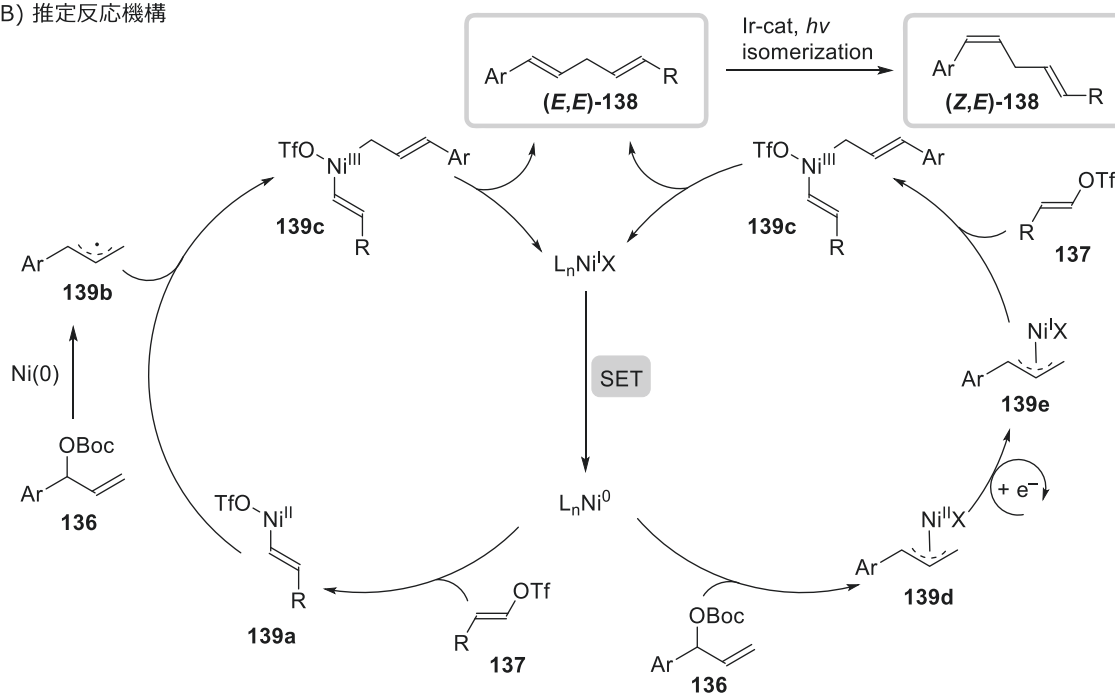
Scheme 21. Yoshikai らによる立体選択的なスキップジエン構築法

近年、Chu らは Ni 触媒とフォトレドックス触媒を用いたスキップジエンの立体発散的な合成法を報告している⁷ⁿ。Chu らは Ru 触媒と Ir 触媒を使い分けることで、同一のアリルカーボネート **136** とビニルトリフラート **137** より、スキップジエン(*E,E*)-**138** と(*Z,E*)-**138** を作り分けることに成功している (スキーム 22A)。本反応の推定反応機構を次に示す (スキーム 22B)。**137** が 0 価の Ni 触媒に酸化的付加し **139a** となる。**136** の Ni 触媒による一電子還元によって生じた **139b** と **139a** のカップリングによって三価の Ni 種 **139c** が生じる。最後に、還元的脱離によって(*E,E*)-**138** が立体選択的に生成した。また、もう一つの触媒サイクルとして、次の機構が提唱されている。**136** の 0 価の Ni 触媒への酸化的付加によって生じた二価の Ni 種 **139d** が、一電子還元され **139e** となる。その後、**137** の酸化的付加、続く還元的脱離によって(*E,E*)-**138** が生成した。この際、Ir 触媒を用いると、オレフィンの異性化が進行し、(*Z,E*)-**138** が立体選択的に生成する。

(A) 立体発散的なスキップジエン構築法



(B) 推定反応機構



Scheme 22. Chu らの立体選択的かつ立体発散的なスキップジエン構築法

第三章 アリルアリール構造

第一節 概要

三置換オレフィンを含むアリルアリール構造はロバタミド類(140)⁸、シリンドロール類(141)⁹、リポスタチン類(91)⁴、アスコクロリン類(142)¹⁰などの生物活性天然物に広くみられる重要な部分構造である。これら天然物の効率的な合成を実現するためには、アリルアリール構造の立体選択的かつ収束的な合成が必須である。しかし、この部分構造に含まれる三置換オレフィンの立体制御は現在の有機合成化学においても容易でなく、アリルアリール構造の立体選択的な構築法の開発は挑戦的な課題である。

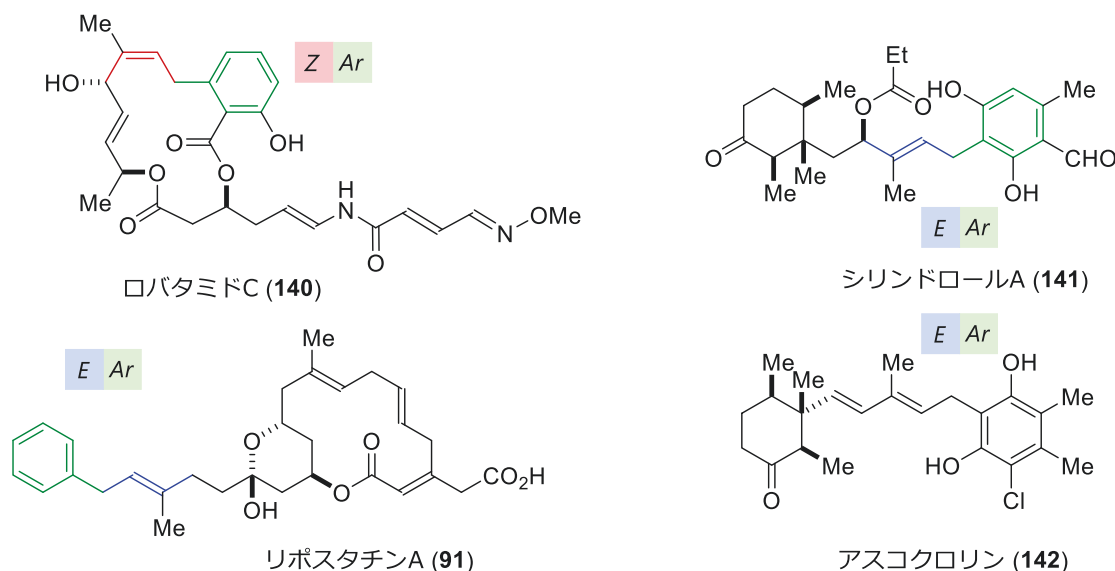
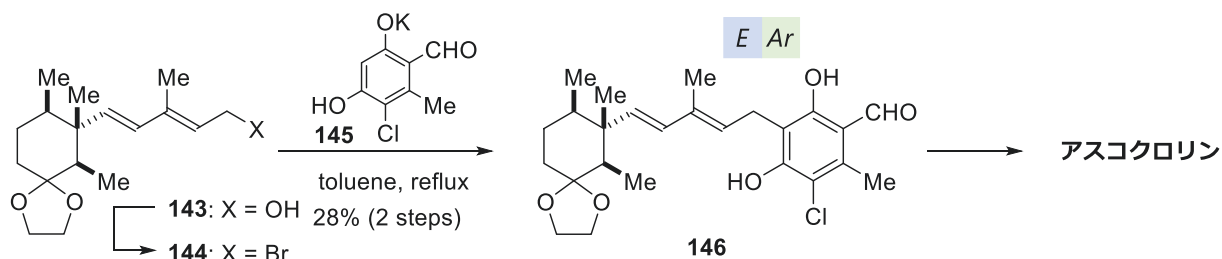


Figure 2. アリルアリール構造を有する生物活性天然物

収束的な構築法として、アリルハライドに対する求核付加反応が挙げられる。本手法は天然物合成でも用いられており、Joullieらはアリルアルコール 143 より調節したアリルブロミド 144 に対し、カリウム塩 145 を付加させてアリルアリール構造 146 の構築に成功している。また、その後脱保護によってアスコクロリンの全合成を達成している^{10c}。多官能基化されたアリルアリール構造の収束的な合成に成功しているが、その収率は中程度であった。

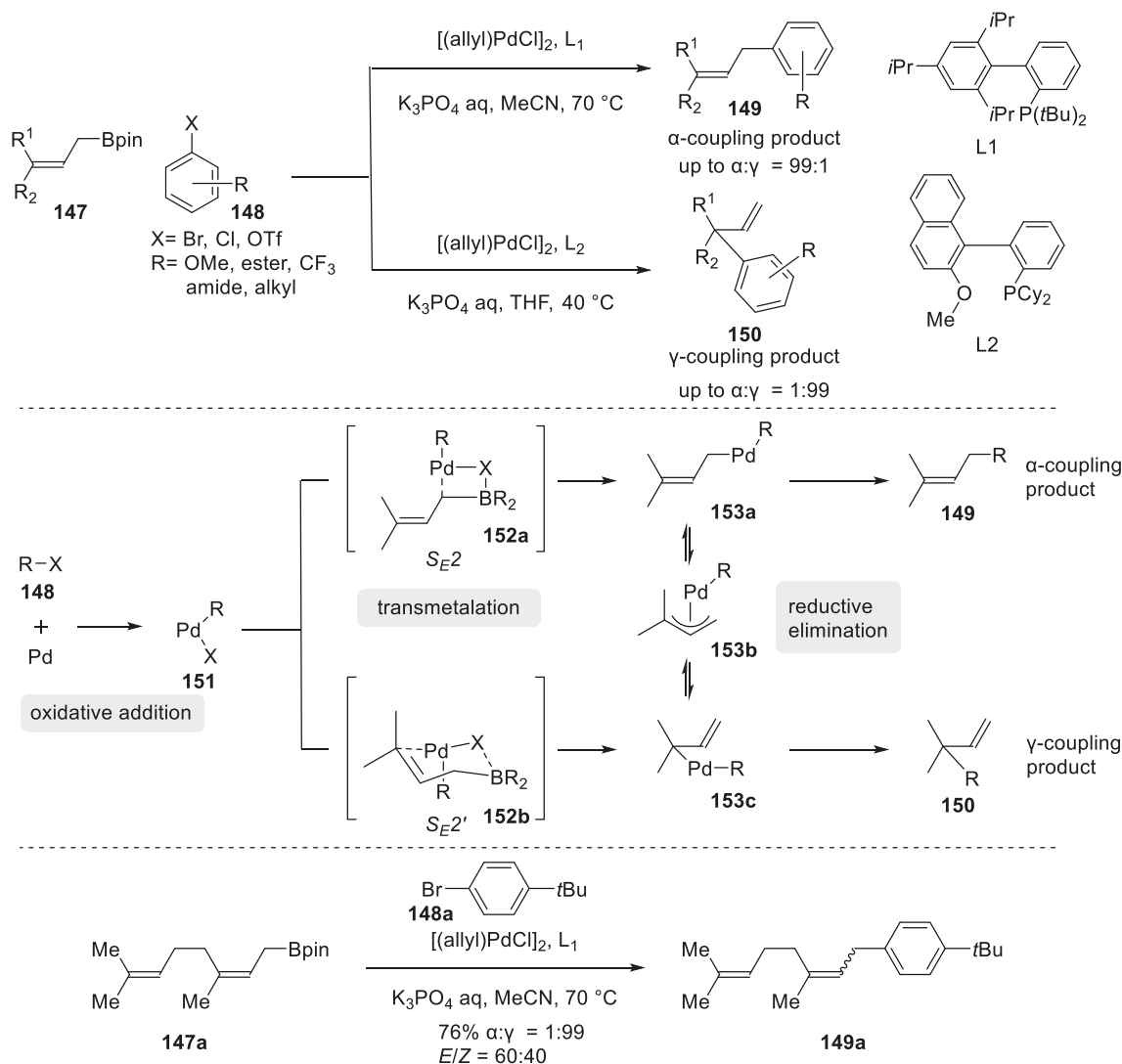


Scheme 23. Joullie らによるアスコクロリンの全合成

第二節 カップリング反応を用いたアリルアリアル構築法

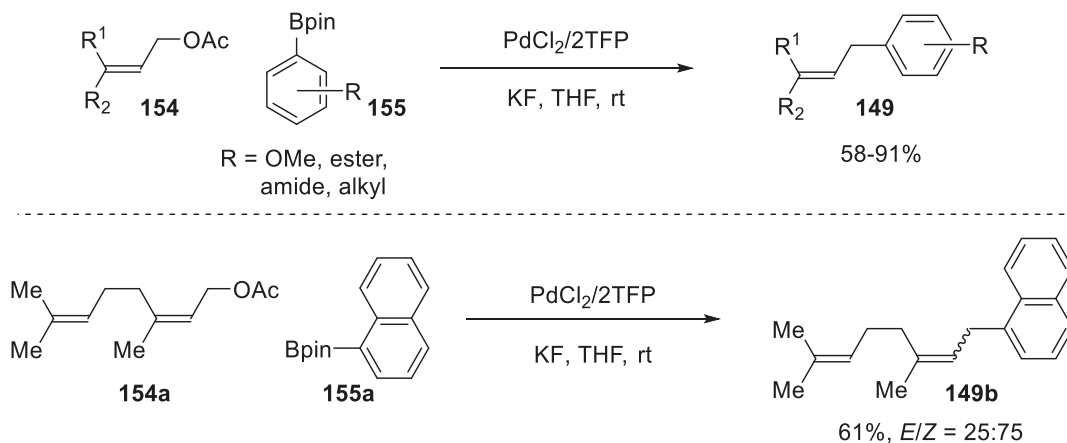
求核付加反応によるアリルアリアル構造の合成では、官能基許容性がしばしば問題となる。一方で、官能基許容性の高い手法として遷移金属触媒を用いたカップリング反応が挙げられる。第二節ではカップリング反応を用いたアリルアリアル構築法について述べる¹¹。

Buchwaldらはアリルポロネート **147** と臭化アリアル **148** との鈴木-宮浦カップリングによるアリルアリアル構造 **149** の構築法を報告している(スキーム 24)。アリルホウ素に対する鈴木-宮浦カップリングでは、トランスメタル化の際の2種類の機構(**152a**, **152b**)と、 π -アリルパラジウム種 **153b** を経由する **153a** と **153c** の平衡反応により複雑化し α -カップリング体 **149** と γ -カップリング体 **150** が生成する可能性がある。Buchwaldらは配位子を調節し、カップリングの位置選択性を制御した。一方、Z体のアリルポロネート **147a** に対し、反応を適用するとオレフィンが異性化した **149a** が得られることを報告している^{11a}。



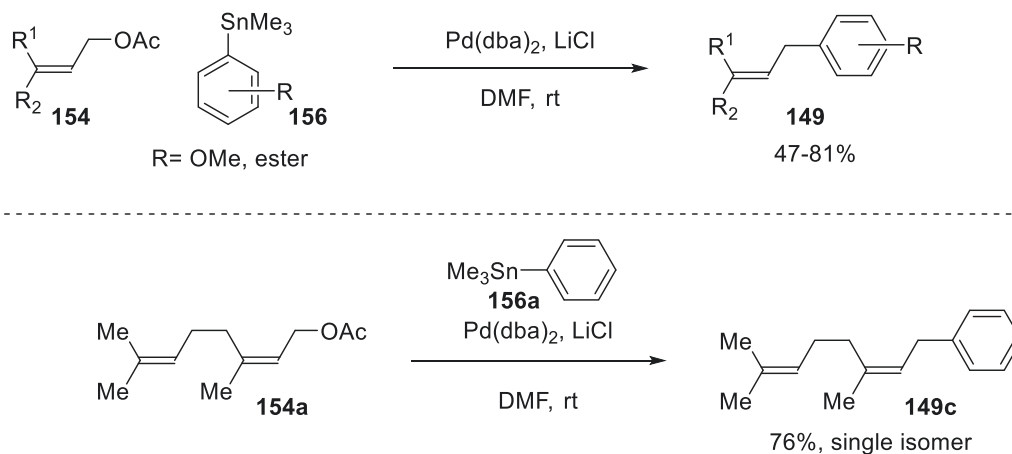
Scheme 24. Buchwaldらによるアリルアリアル構造の構築例

Ortar らはアリルアセテート **154** と、アリールピナコールボロン酸エステル **155** とのカップリングを報告している^{11b}。エステルやアミド基存在下でもカップリングは中程度から高収率で進行し、アリルアリール構造 **149** の構築に成功している。しかし、*Z*体のアリルアセテート **154a** とナフチルピナコールボロン酸 **155a** とのカップリングではオレフィンが異性化した生成物 **149b** を与える結果となった。



Scheme 25. Ortar らによるアリルアリール構造の構築例

Hegedus らはアリルアセテート **154** とアリールスズ **156** とのカップリングを報告している (スキーム 25)^{11c}。本手法も高い官能基許容性を有し、カップリングが進行している。さらに、*Z*体のアリルアセテート **154a** とアリールスズ **156a** とのカップリングは異性化せずに行き、*Z*体のアリルアリール構造 **149c** の立体選択的な構築に成功している。



Scheme 26. Hegedus らによるアリルアリール構造の構築例

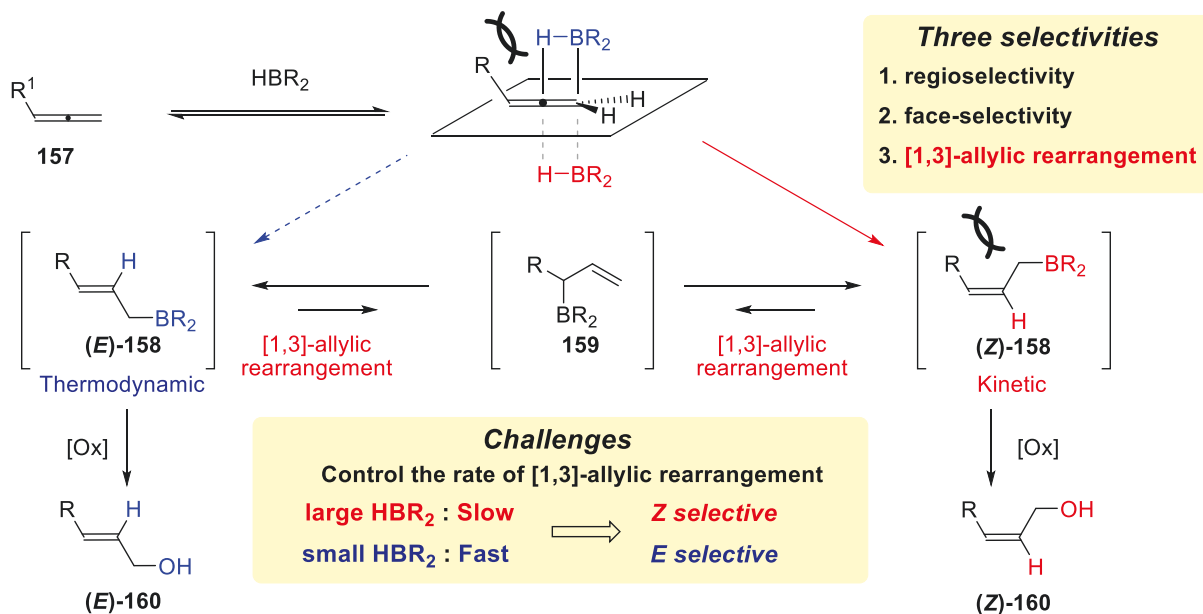
本論

第一章 アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の開発

第一節 研究背景および概略

緒論第一章で述べたように、アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化によって、生じたアリルホウ素化合物をアリル化剤として用いる手法^{3f-p}は広く研究されてきた。これに対し、アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応^{3a-e}は単純な基質での報告が多く、系統的な研究は報告されてこなかった。特にヒドロホウ素化-酸化反応によるアリルアルコールの立体選択的な合成例は少ない。また、Roushらは立体選択的なヒドロホウ素化反応において、10-TMS-9-BBD-Hを用いて巧みにアリル転位を制御しているが、10-TMS-9-BBD-Hの調製は容易でない^{3k}。そのため、より簡便に調製できるホウ素試薬でアリル転位を制御し、立体選択的にアリルアルコールを作り分けられれば、複雑分子の合成において、より実用的な手法となり得ると考えた。このような背景の元、アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の開発に取り組んだ。

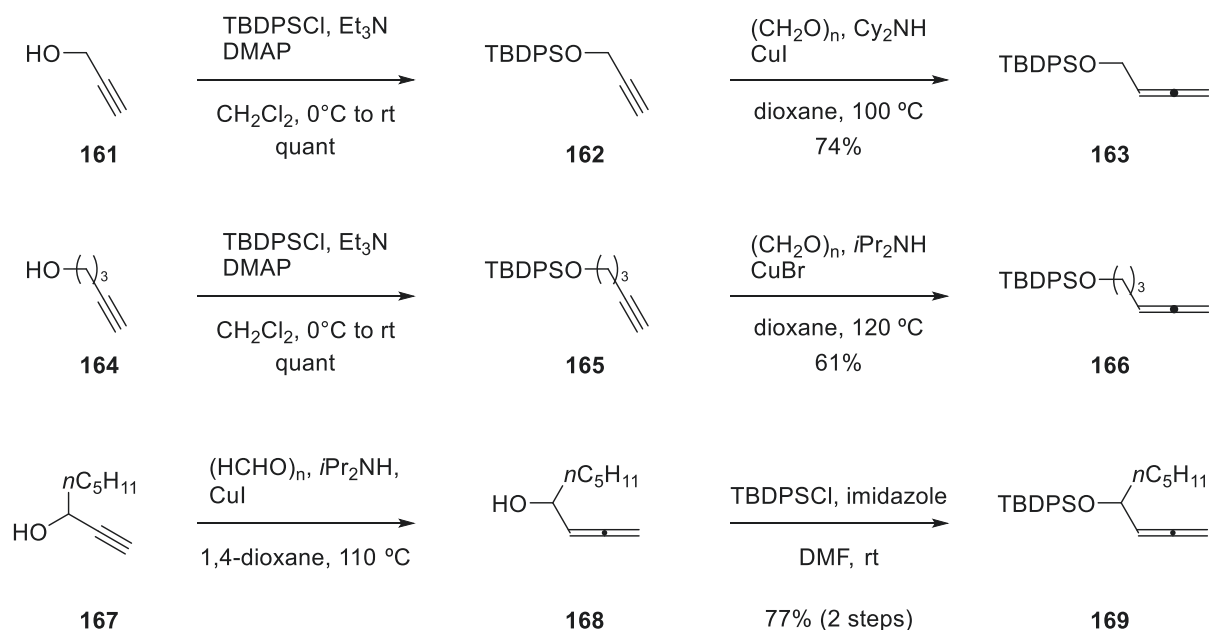
次に作業仮説を示す(スキーム 27)。アレン **157** に対するヒドロホウ素化反応ではまずアレンの立体障害の小さい位置、面からホウ素試薬が付加し、速度論的に *Z* 体のホウ素化合物(**Z**-**158**)が生成する。このホウ素化合物はアリル転位による平衡反応が存在し、二回のアリル転位を経て熱力学的に安定な(*E*-**158**)へと異性化する。そのため、このアリル転位を制御し、(*E*-**158**)か(*Z*-**158**)の望みのアリルホウ素化合物を選択的に酸化処理できれば、同一のアレンから *E* 体と *Z* 体のオレフィンを作り分けられる反応となる。緒論第一章で述べた Brown らの報告のように、ホウ素周辺部位の立体障害が小さければ速やかにアリル転位が進行し、熱力学的に安定なアリルアルコール(*E*-**160**)が得られると考えた。一方、Wang や Roush らの報告のようにホウ素試薬の嵩高さが増せば、速度論的に生じた *Z* 体のホウ素化合物(**Z**-**158**)のホウ素周辺部位の立体障害により、アリル転位が抑制され、続く酸化処理によりアリルアルコール(**Z**-**160**)が立体選択的に得られると考えた。すなわち、ホウ素試薬の嵩高さを調節することでアリル転位の速度を制御し、同一のアレンからアリルアルコールの立体(*E*-**160**, (**Z**-**160**)を自在に作り分けられると考え、研究に着手した。



Scheme 27. アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の作業仮説

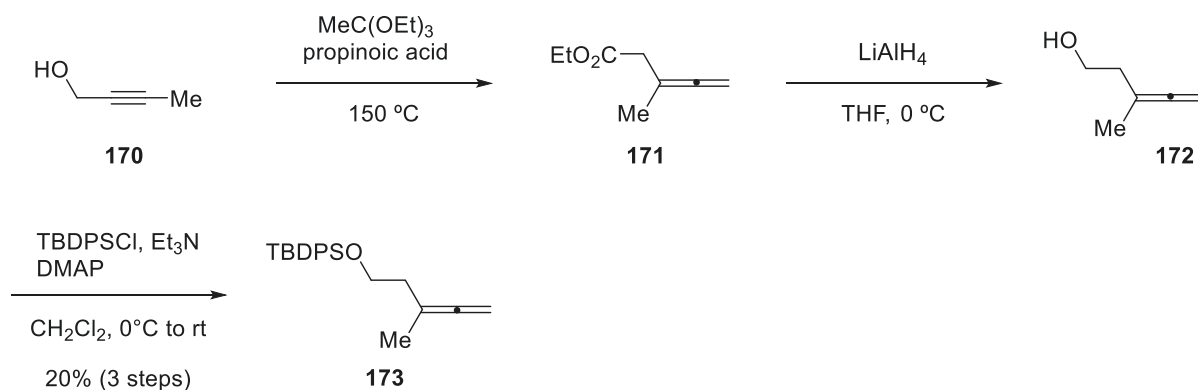
第二節 アレンの合成

アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化を開発するにあたり、まず基質となるアレンを各種合成した。はじめに一置換アレンの合成に着手した。**161**の水酸基を TBDPS 基で保護し **162** とした。**162** に対する Crabbe アレン合成により、一置換アレン **163** を得た¹²。同様の合成方法で **166** を合成した¹³。また、**167** に対する Crabbe アレン合成によって **168** を得た¹⁴。その後、遊離の水酸基を TBDPS 基で保護して **169** を合成した。



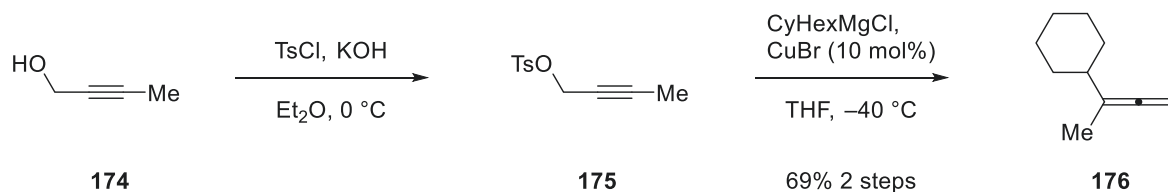
Scheme 28. Crabbe アレン合成による一置換アレンの合成

続いて 1,1-二置換アレンの合成に着手した。2-ブチン-1-オール **170** に対する Johnson-Claisen 転位によって 1,1-二置換アレン **171** を合成した。得られたアレン **171** のエステルを還元して、**172** とした¹⁵。生じた **172** の遊離の水酸基を TBDPS 基で保護して **173** を合成した。



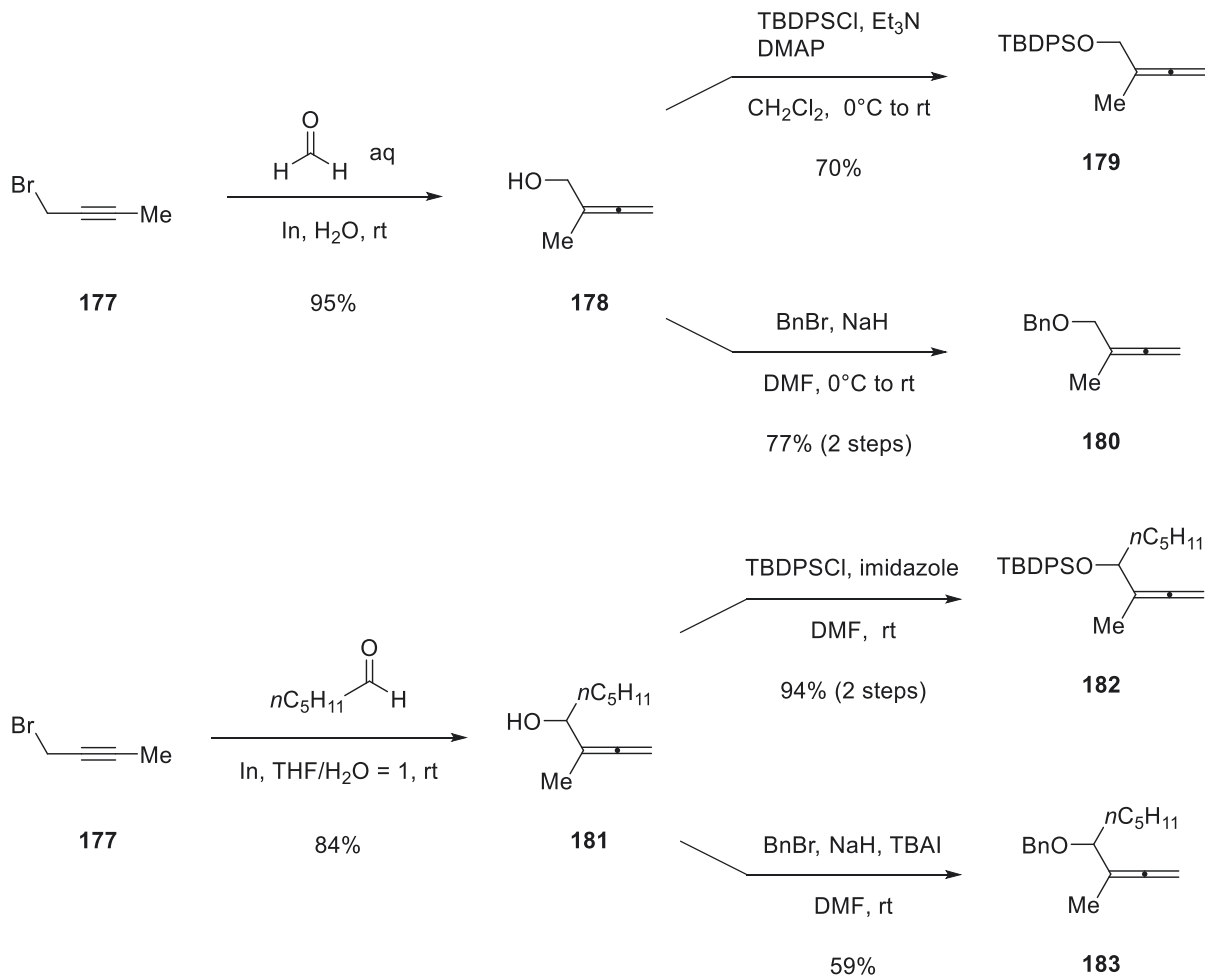
Scheme 29. Johnson-Claisen 転位による 1,1-二置換アレンの合成

2-ブチン-1-オール **174** の水酸基を Ts 化して **175** を合成した。得られた **175** に対する S_N2' 反応によって 1,1-二置換アレン **176** を合成した¹⁶。



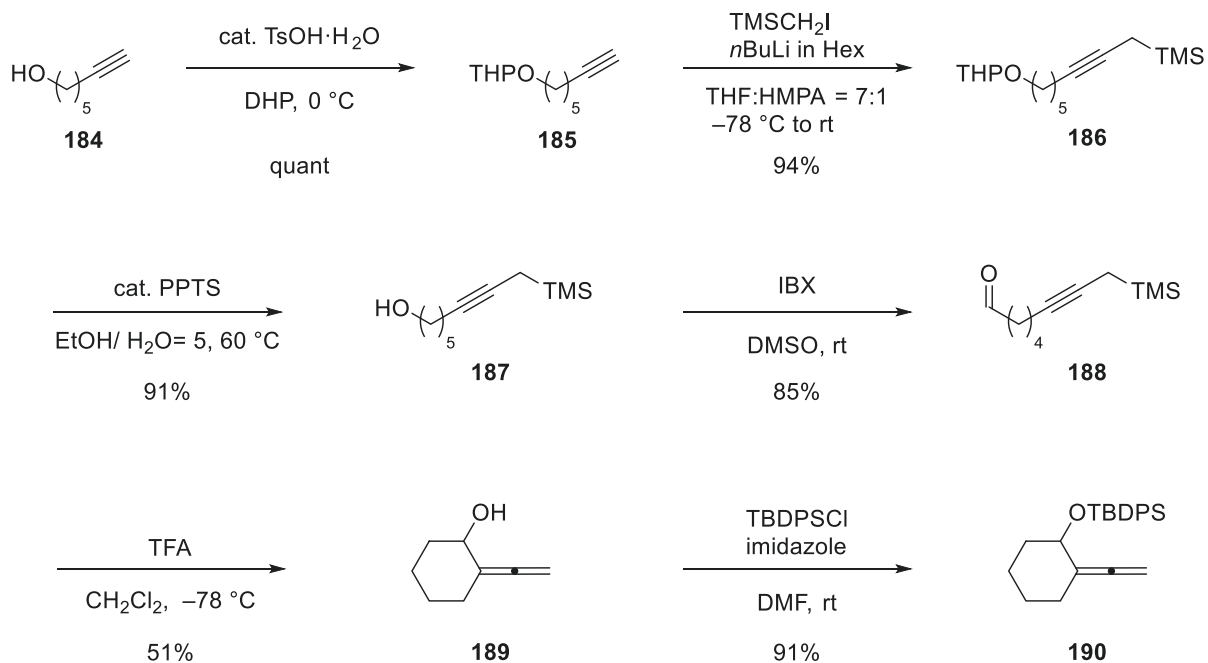
Scheme 30. S_N2' 反応を用いた 1,1-二置換アレンの合成

1-ブロモ-2-ブチン **177** とホルムアルデヒドに対し、インジウムを添加するとアレニル化が進行し、1,1-二置換アレン **178** を与えた¹⁷。遊離の水酸基を TBDPS 基で保護し **179** を高収率で合成した。また、Bn 基で保護した **180** を得た。同様に、1-ブロモ-2-ブチン **177** とヘキサナールに対するインジウムを用いた Barbier 反応により、1,1-二置換アレン **181** を得た。遊離の水酸基を TBDPS 基で保護した **182** と、Bn 基で保護した **183** をそれぞれ合成した。



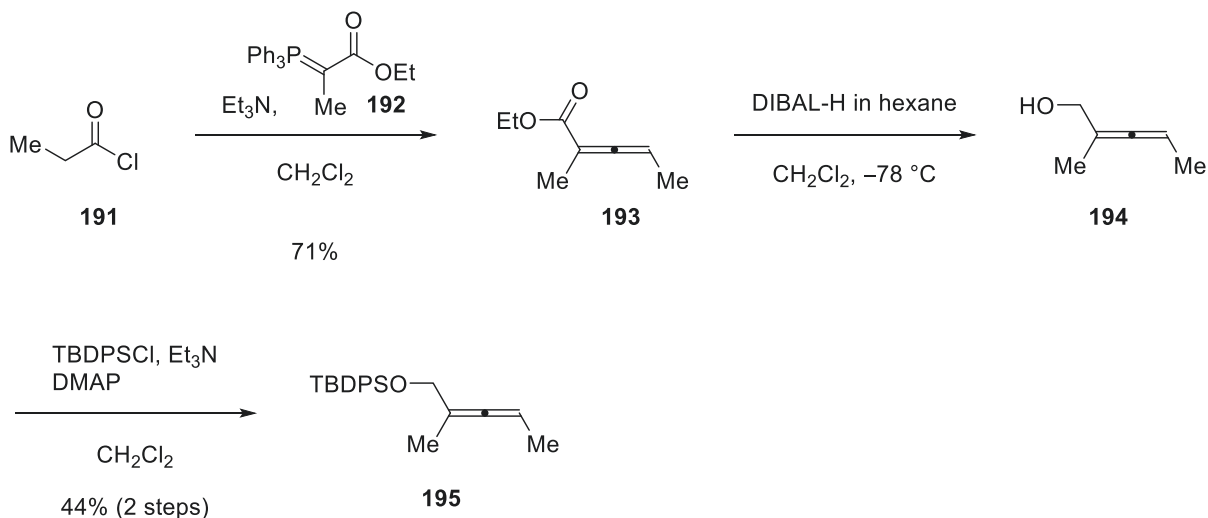
Scheme 31. Barbier 反応を用いた 1,1-二置換アレンの合成

また、環状アレン **190** を合成した。ペンチン-1-オール **184** から四工程で誘導したプロパルギルシラン **188** に対し、TFA を作用させると分子内アレン化が進行し、環状アレン **189** が得られた¹⁸。得られたアレン **189** の水酸基を TBDPS 基で保護して **190** を合成した。



Scheme 32. 環状アレンの合成

続いて、三置換アレンを合成した。**191** より系中で発生させたケテンに対する Wittig 反応により三置換アレン **193** を合成した¹⁹。得られたアレン **193** のエステルを DIBAL-H にて還元し、**194** とした。続いて **194** の水酸基を TBDPS 基で保護し、アレン **195** を合成した。



Scheme 33. 三置換アレンの合成

第三節 ホウ素試薬の検討と反応時間の影響

第一項 一置換アレンに対するヒドロホウ素化

種々のホウ素試薬を用いて購入可能なシクロヘキシルアレン **43** に対するヒドロホウ素化を検討した (表 1)。また、各ホウ素試薬について、原料の消失した時間と 24 時間後で反応時間を検討した。9-BBN は 0 °C で反応が完結しなかったため、室温で反応させた (エントリー 1, 2)。原料の消失した時間を比較すると、9-BBN を用いた際に最も高い立体選択性で、*E* 体のアリルアルコール (***E*-196**) が得られた (エントリー 1)。(Cy)₂BH や、(Thx)BH₂ (エントリー 3, 5) では立体選択性が低下した。一方、(Sia)₂BH を用いると立体選択性が逆転し、*Z* 体のアリルアルコール (***Z*-196**) が主生成物として得られた (エントリー 7)。このように、同一のアレン **43** から *E* 体と *Z* 体のアリルアルコールが作り分けられた。9-BBN では反応時間を 24 時間まで伸ばしても立体選択性に変化はなかった (エントリー 2)。ThxBH₂ の場合は生成物が分解した (エントリー 6) が、それ以外のホウ素試薬では反応時間を延ばすと *E* 体の立体選択性が向上していく結果となった (エントリー 4, 8)。(Sia)₂BH を室温で作用させ、24 時間反応させると 0 °C, 24 時間の結果と比べ、*E* 体選択性がさらに向上した (エントリー 9)。

Table 1. ホウ素試薬と反応時間の検討

entry	Borane reagent	temp.	reaction time	yield	<i>E/Z</i>
1	9-BBN	rt	30 min	86%	13.3:1
2	9-BBN	rt	24 h	53%	12.9:1
3	(Cy) ₂ BH	0 °C	5 min	59%	5.4:1
4	(Cy) ₂ BH	0 °C	24 h	72%	8.5:1
5	(Thx)BH ₂	0 °C	5 min	70%	3.8:1
6	(Thx)BH ₂	0 °C	24 h	0%	---
7	(Sia) ₂ BH	0 °C	5 min	89%	1:4.3
8	(Sia) ₂ BH	0 °C	24 h	62%	1:1.9
9	(Sia) ₂ BH	rt	24 h	65%	4.5:1

43 (150 μmol), HBR₂ (1.5 equiv), THF (0.1M), temp. reaction time; then H₂O₂ (30% aq., 1 mL), NaOH aq. (3 M 1 mL), 0 °C, 1 h.

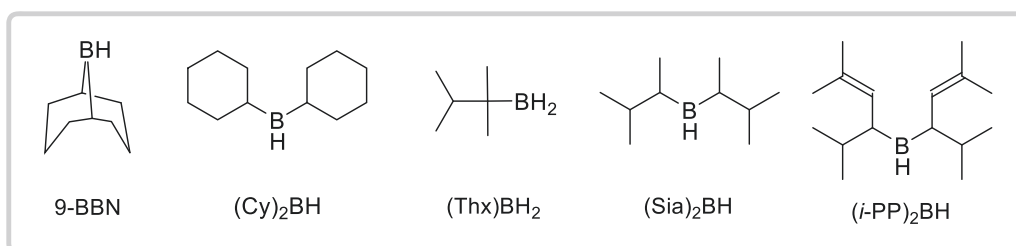
第二項 1,1-二置換アレンに対するヒドロホウ素化

同様に、1,1-二置換アレン **179** に対するヒドロホウ素化を試みた。一置換アレンの際と同様に 9-BBN では高い立体選択性で *E* 体のアリルアルコール(**(E)**-**197**)を与えた(エントリー1)。また、(Cy)₂BH、(Thx)BH₂では立体選択性が低下した(エントリー2,3)。一方で、(*i*-PP)₂BH)では立体選択性が逆転し、*Z* 体の生成物(**(Z)**-**197**)が主生成物として得られた(エントリー5)。さらに、(Sia)₂BH を用いると収率、立体選択性ともに向上し、(**(Z)**-**197**)が高立体選択的に得られた(エントリー4)。このように本手法は 1,1-二置換アレン **179** に対しても適用可能であり、立体制御が困難な三置換オレフィンを高い立体選択性で作り分けることに成功した。

Table 2. 1,1-二置換アレンに対するヒドロホウ素化(ホウ素試薬の検討)

entry	borane	temp.	reaction time	yield	<i>E/Z</i>
1	9-BBN	rt	40 min	89%	10.9:1
2	(Cy) ₂ BH	0 °C	5 min	83%	1:2.1
3	(Thx)BH ₂	0 °C	5 min	64%	2.0:1
4	(Sia) ₂ BH	0 °C	5 min	97%	1:8.3
5	(<i>i</i> -PP) ₂ BH	0 °C	10 min	80%	1:6.7

Reaction conditions: **179** (150 μmol), HBR₂ (1.5 equiv), THF (0.1M), temp. reaction time; then H₂O₂ (30% aq., 1 mL), NaOH aq. (3 M 1 mL), 0 °C, 1 h.



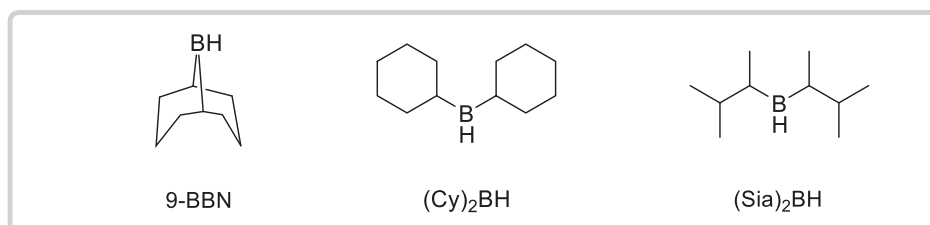
第三項 三置換アレンに対するヒドロホウ素化

一置換アレンや 1,1-二置換アレンに対して高い立体選択性が発現した 9-BBN と (Sia)₂BH を用いて、三置換アレン **195** に対するヒドロホウ素化を試みた。しかし、9-BBN では反応が完結せず原料を回収する結果となった (エントリー1)。一方、(Cy)₂BH を用いると中程度で反応が進行し、*E* 体選択的に生成物(**E**)-**198** が得られた (エントリー2)。(Sia)₂BH ではこれまでと同様に高立体選択的に *Z* 体のアリルアルコール(**Z**)-**198** を与えた (エントリー3)。

Table 3. 三置換アレンに対するヒドロホウ素化反応

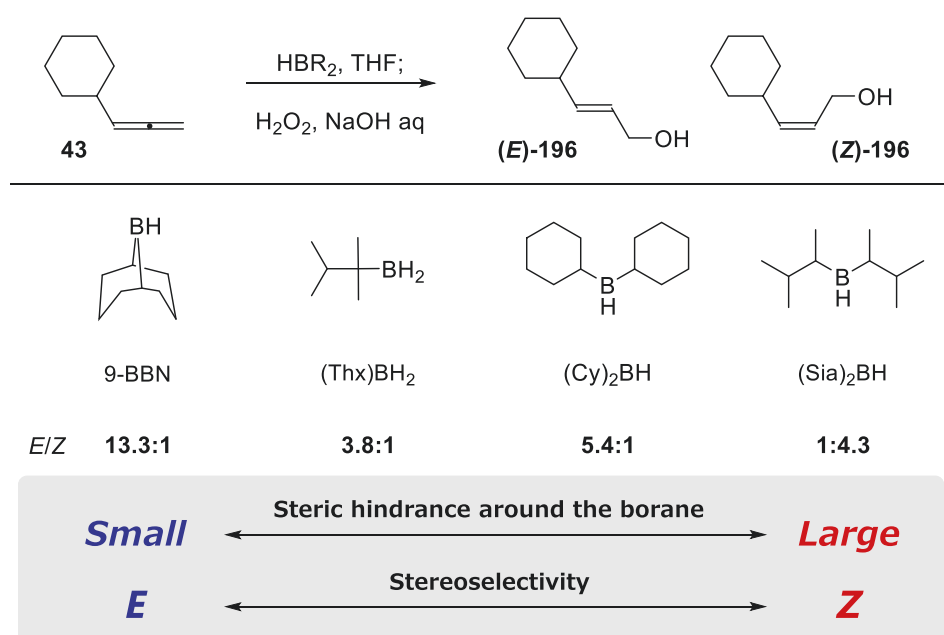
entry	borane	temp.	yield	<i>E/Z</i>
1	9-BBN	rt	4% (SM 68%)	13:1
2	(Cy) ₂ BH	rt	51%	8.6:1
3	(Sia) ₂ BH	0 °C	69%	1:8.4

Reaction conditions: **195** (150 μmol), HBR₂ (1.5 equiv), THF (0.1M), temp.; then H₂O₂ (30% aq., 1 mL), NaOH aq. (3 M 1 mL), 0 °C, 1 h.



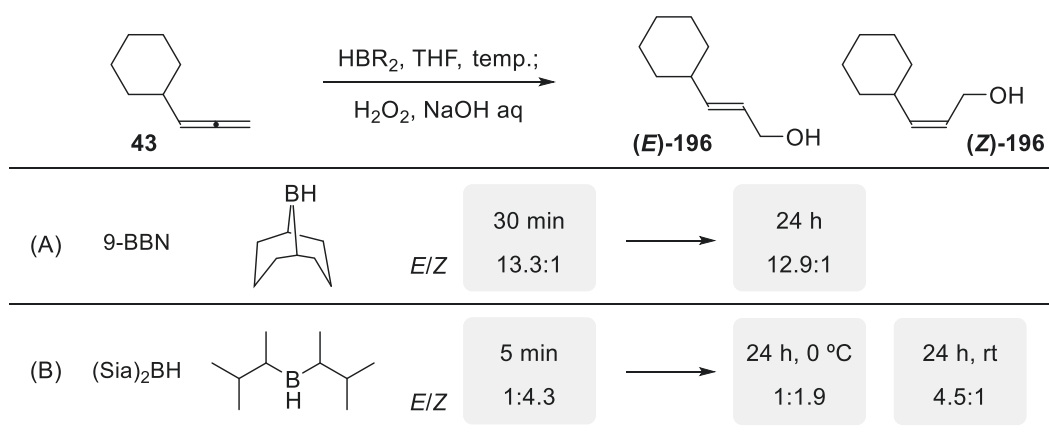
第四節 ホウ素試薬と反応時間の立体選択性への影響

ホウ素試薬に対し、ホウ素周辺部位の立体障害が小さい順に並べ、ヒドロホウ素化-酸化反応における立体選択性について比較した(スキーム 34)。(Thx)BH₂のみ相関から外れているものの、ホウ素周辺部位の立体障害が小さい9-BBNでは高い*E*選択性が発現し、嵩高さが増すほど*Z*体選択性が発現する傾向が確認できた。以上の結果はスキーム 27 に示した作業仮説通り、ホウ素周辺部位の立体障害によりアリル転位が抑制されたためであると考えられる。



Scheme 34. ホウ素試薬のホウ素周辺部位の立体障害と立体選択性の関係

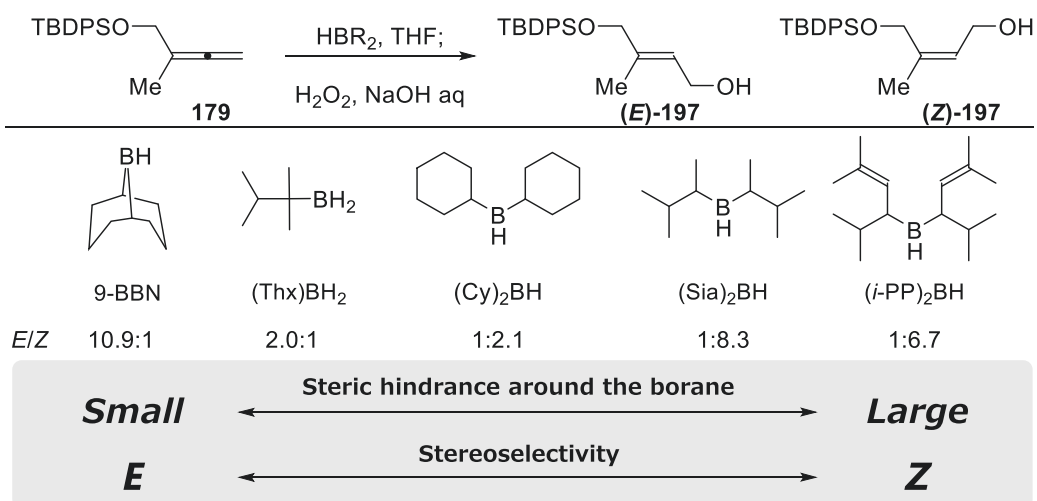
また、9-BBN では反応時間を延ばしても立体選択性に変化がなかったことから、原料が消失した 30 分の時点で既に平衡に達していることが示唆された (スキーム 35A)。一方、(Sia)₂BH では 5 分と 24 時間を比較すると立体選択性が低下していることから、反応時間 5 分ではまだ平衡に達していなかったと考えられる (スキーム 35B)。また、0 °C と室温で立体選択性が逆転したことから、温度によってもアリル転位が抑制されることが確認できた。以上の結果より、ホウ素試薬の嵩高さの調節によってアリル転位の速度が大きく変化することがわかった。



Reaction conditions: **43** (150 μmol), HBR₂ (1.5 equiv), THF (0.1M), temp. reaction time; then H₂O₂ (30% aq., 1 mL), NaOH aq. (3 M 1 mL), 0 °C, 1 h.

Scheme 35. ホウ素試薬の嵩高さとアリル転位の速度

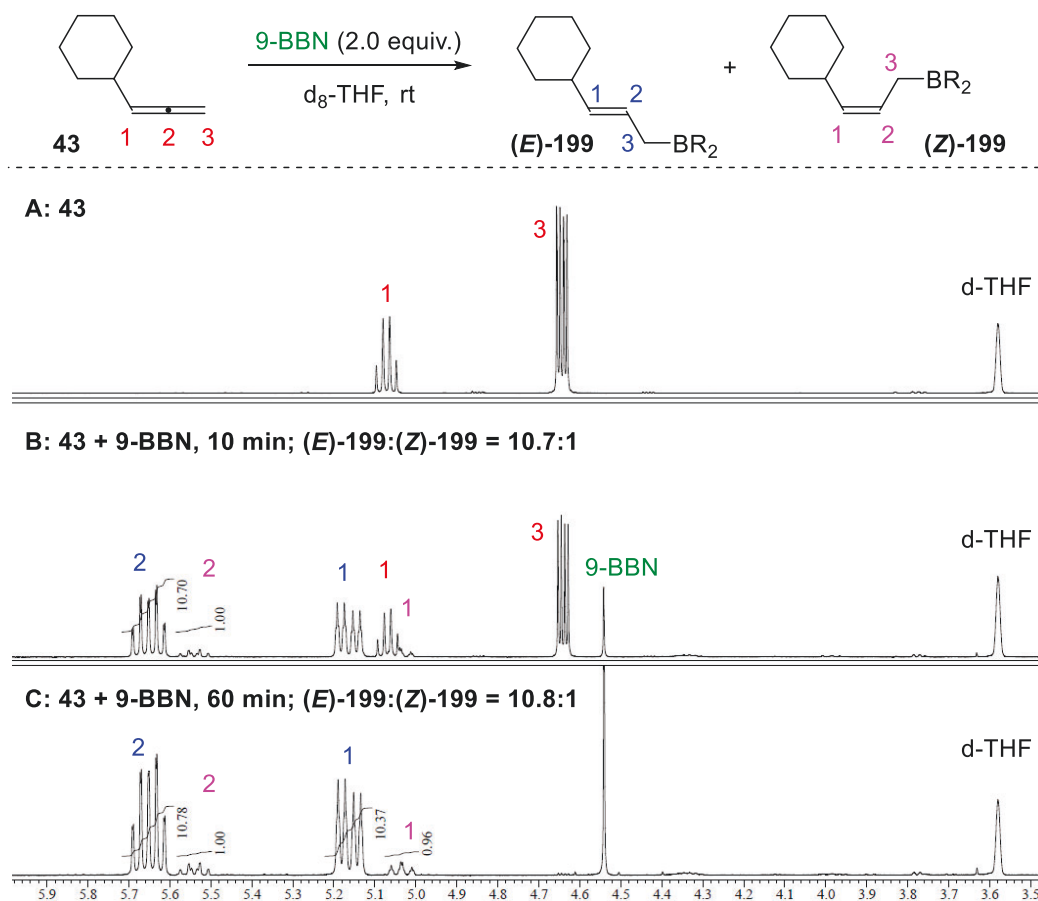
1,1-二置換アレンに対するヒドロホウ素化について、同様にホウ素試薬の嵩高さで立体選択性の相関を調査した。ホウ素試薬をホウ素周辺部位の立体障害が小さい順に並べ、ホウ素試薬の嵩高さで立体選択性を比較した (スキーム 36)。(i-PP)₂BH のみ相関から外れるものの、一置換アレンの際と同様に、ホウ素周辺部位が小さい 9-BBN では高い E 選択性が発現し、ホウ素試薬の嵩高さが増すほど Z 体選択性が発現する傾向が確認できた。一方、一置換アレンの際と異なり (Thx)BH₂ と (Cy)₂BH の立体選択性が逆転した。



Scheme 36. ホウ素試薬と立体選択性の関係(1,1-二置換アレン)

第五節 NMR 実験

反応系のアリル転位の様子を確認するため、 ^1H NMR 実験を試みた (図 3)。シクロヘキシルアレン **43** の重 THF 溶媒に対し 1.0 等量の 9-BBN ダイマーを作用させ、 ^1H NMR にて反応系を追跡した。図 3 に 3 つのチャートを示した。A が原料であるシクロヘキシルアレン **43**、B が反応 10 分後、C が反応 60 分後の NMR チャートである。B を見ると、原料が一部消失し、炭素番号 1 番と 2 番に相当する新たなオレフィンピークが生成した。2 つのホウ素化合物はカップリング定数により立体化学を決定できた。この時、すでに 2 回のアリル転位が進行した *E* 体のアリルホウ素化合物も生じており、(*E*)-**199** と (*Z*)-**199** の生成比は 10.7:1 であった。60 分後の C のチャートでは原料が完全に消失した。また、アリルホウ素化合物の *EZ* 比をみると、B のチャートとほぼ同様に 10.8:1 であることがわかった。以上より、B と C のチャートで *EZ* 比が変化していないことから、9-BBN を用いたアレンに対するヒドロホウ素化では、速いアリル転位が起こり、反応後すぐに平衡に達することが確認できた。



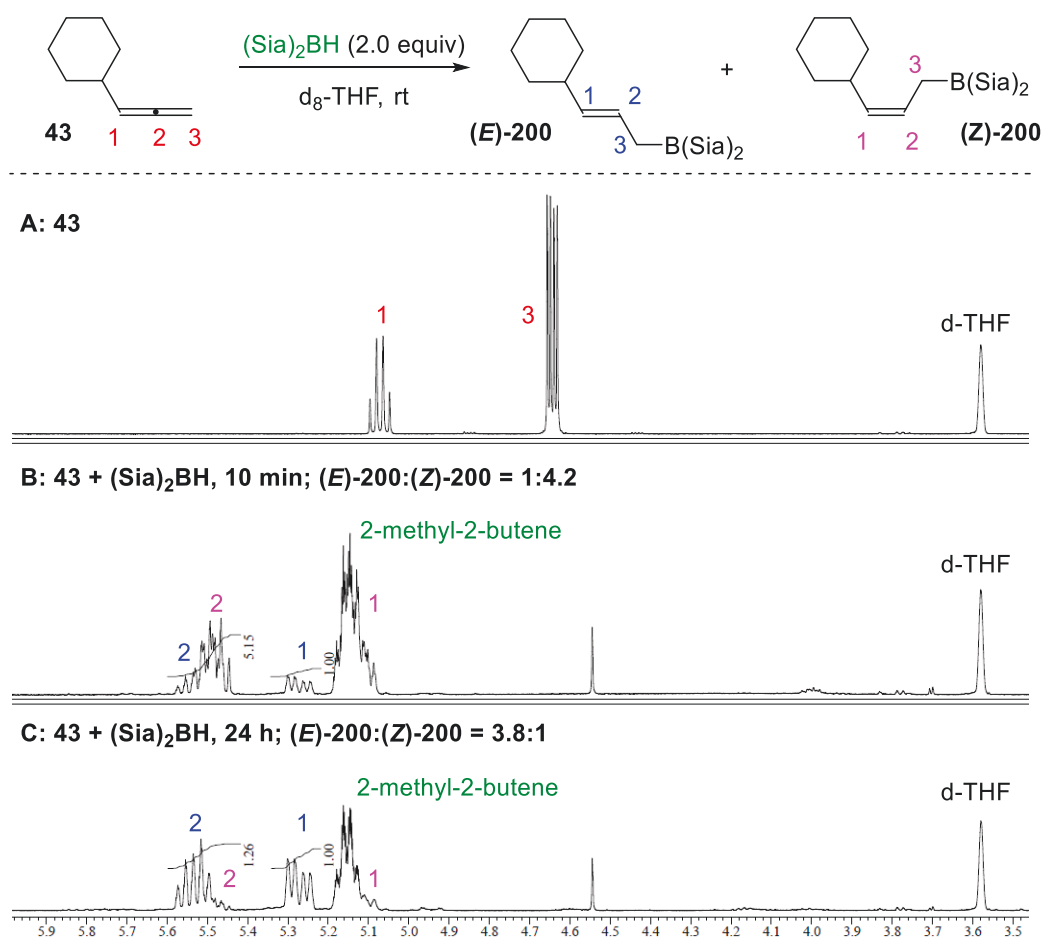
^1H NMR spectra (400 MHz) in the hydroboration of allene **43** with 9-BBN in d_8 -THF.

(A) allene **43** in d_8 -THF; (B) allene **43**, 9-BBN (2.0 equiv.) in d_8 -THF, rt, 10 min;

(C) allene **43**, 9-BBN (2.0 equiv.), rt, 60 min in d_8 -THF.

Figure 3. NMR 実験(9-BBN)

続いて、 $(\text{Sia})_2\text{BH}$ を用いた Z 体選択的なヒドロホウ素化反応の $^1\text{H NMR}$ について NMR 実験を試みた (図 4)。シクロヘキシルアレン **43** の重 THF 溶媒に対し 2.0 等量の $(\text{Sia})_2\text{BH}$ を作用させ、 $^1\text{H NMR}$ にて反応系を追跡した。図 4 に三つのチャートを示した。A が原料であるシクロヘキシルアレン、B が反応 10 分後の NMR チャート、C が 24 時間後の NMR チャートである。反応開始後 10 分で原料が完全に消失し、炭素番号 1 番と 2 番に相当するオレフィンピークが生成した。2つのホウ素化合物は生成したオレフィンのカップリング定数より立体化学を決定できた。この際、**(E)-200** と **(Z)-200** の生成比は 1 : 4.2 であった。反応開始から 24 時間後の C のチャートではアリルホウ素化合物の EZ 比が逆転し、その生成比は 3.8 : 1 であった。以上より、 $(\text{Sia})_2\text{BH}$ を用いたアレンに対するヒドロホウ素化反応においてもアリル転位が進行することを確認できた。しかし、そのアリル転位は 9-BBN と比べて非常に遅くなっており、ホウ素試薬の嵩高さを調節することによってアリル転位を抑制できることがわかった。



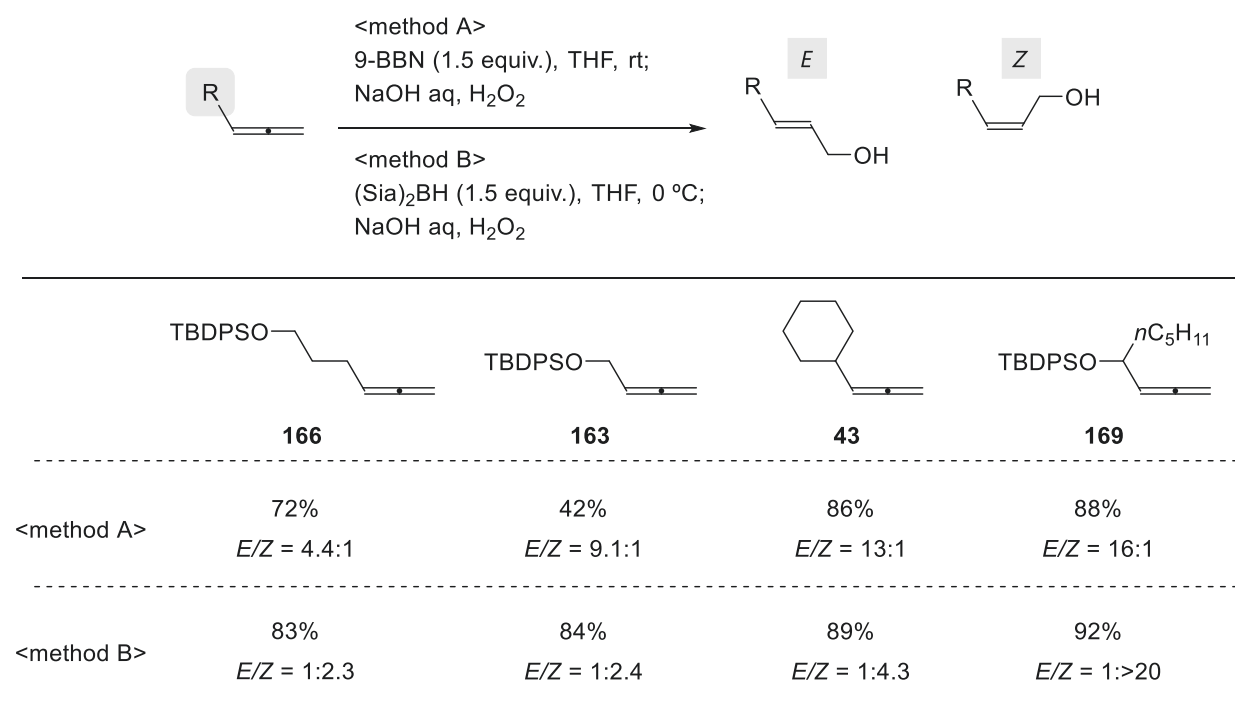
$^1\text{H NMR}$ spectra (400 MHz) in the hydroboration of allene **43** with $(\text{Sia})_2\text{BH}$ in $d_8\text{-THF}$. (A) allene **43** in $d_8\text{-THF}$; (B) allene **43**, $(\text{Sia})_2\text{BH}$ (2.0 equiv.) in $d_8\text{-THF}$, rt, 10 min; (C) allene **43**, $(\text{Sia})_2\text{BH}$ (2.0 equiv.), rt, 60 min in $d_8\text{-THF}$.

Figure 4. NMR 実験($(\text{Sia})_2\text{BH}$)

第六節 基質一般性

第一項 一置換アレンに対するヒドロホウ素化

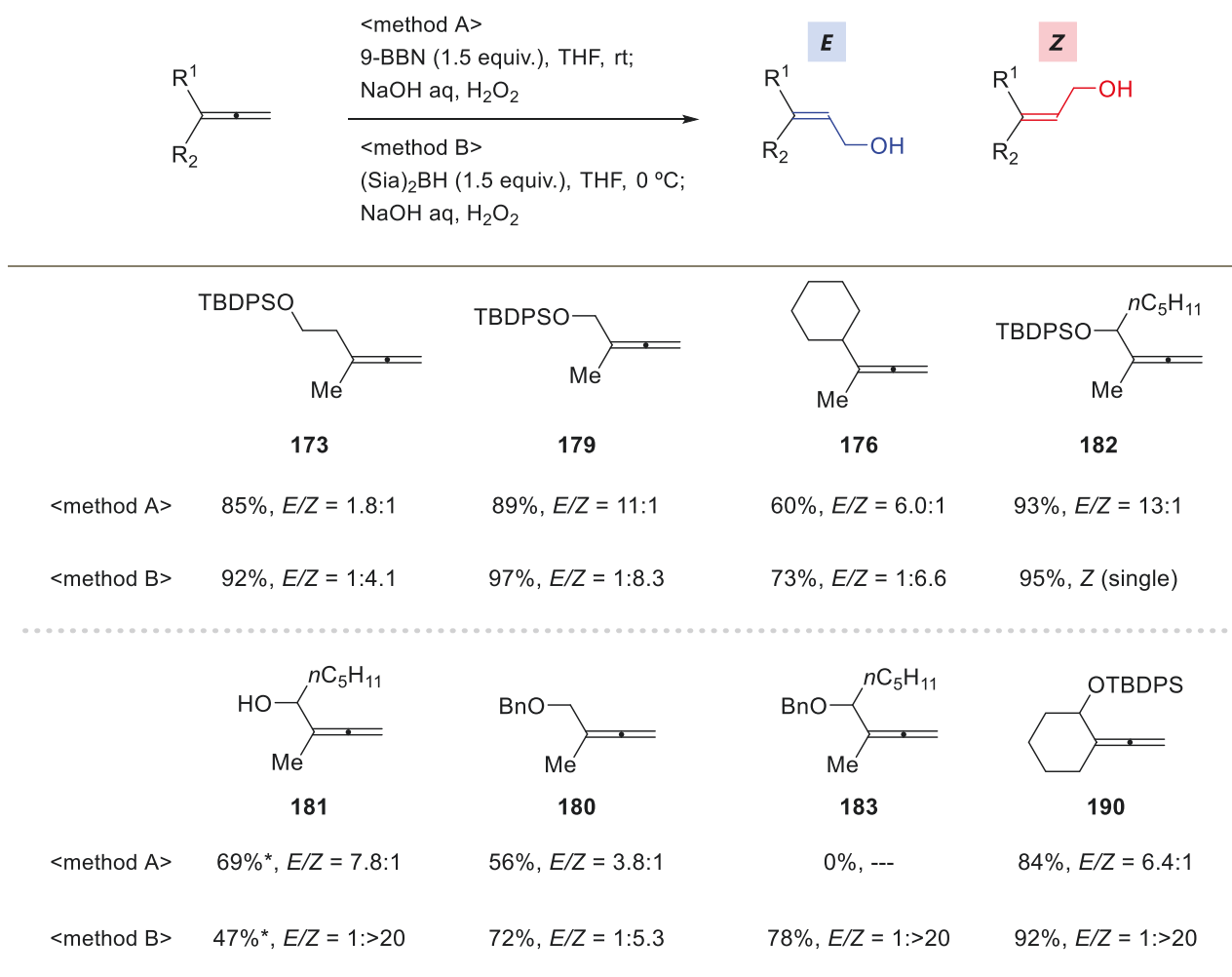
第三節で最も良好な立体選択性を示した 9-BBN と (Sia)₂BH を用いて、一置換アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の基質一般性を検討した (スキーム 37)。どの基質でも 9-BBN では *E* 体が主生成物で得られ、(Sia)₂BH では *Z* 体が主生成物として得られた。



Scheme 37. 一置換アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応

第二項 1,1-二置換アレンに対するヒドロホウ素化

続いて、1,1-二置換アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の基質一般性を検討した (スキーム 38)。一置換アレンの際と同様に、いずれの基質においても 9-BBN では *E* 体が主生成物で得られ、(Sia)₂BH では *Z* 体が主生成物として得られた。本反応は環状アレン **190** に対しても適用可能であった。また、遊離の水酸基が存在するアレン **181** でも 2.5 等量のホウ素試薬を用いると高い立体選択性でアリルアルコールを作り分けられた。本反応は、現在の有機合成化学でも立体制御が容易でない三置換オレフィンを、高い立体選択的に作り分けられる反応となった。一方、Bn 基で保護されたアレン **183** の場合、9-BBN では生成物が得られなかった。

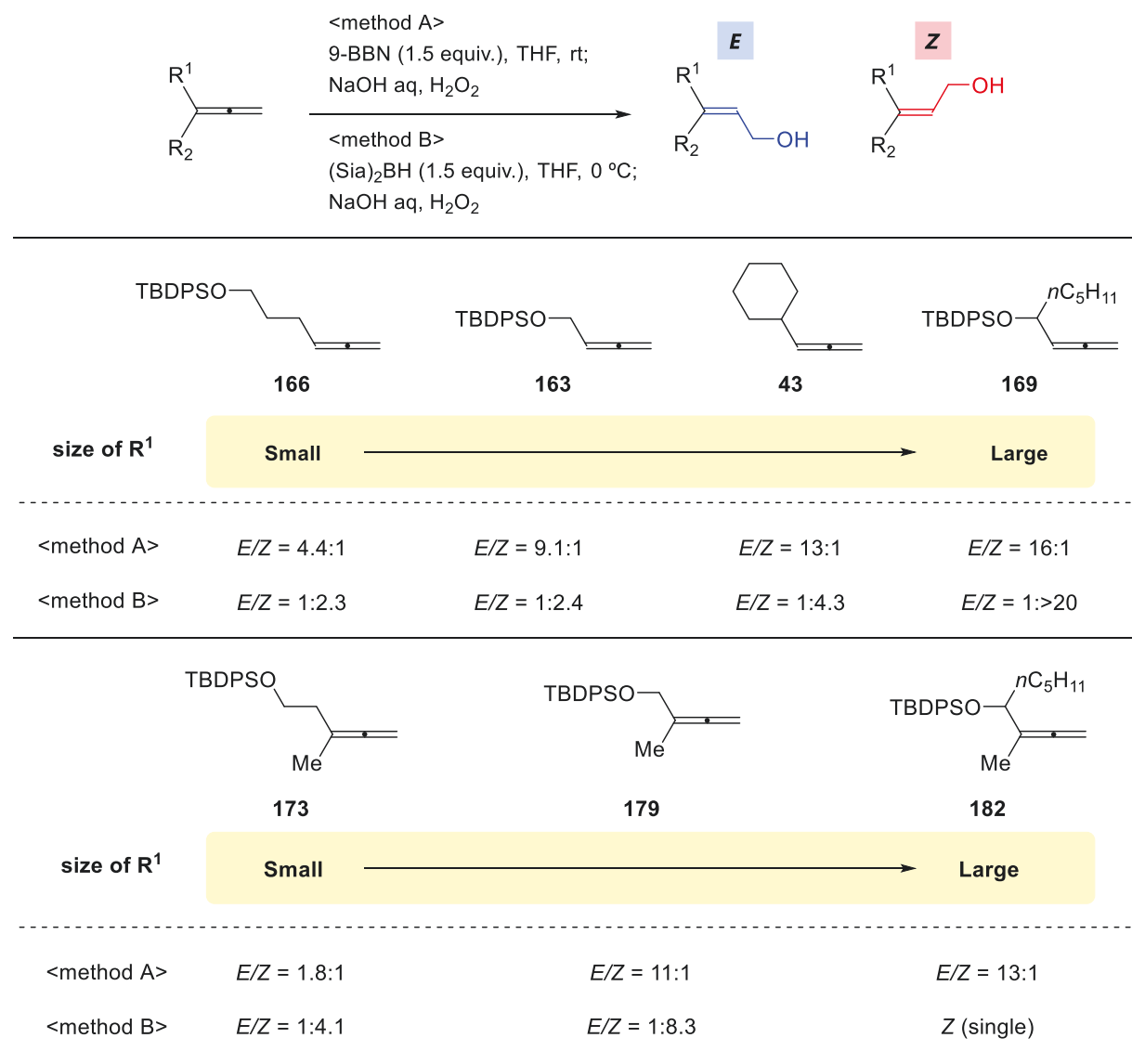


*2.5 equivalents of the borane reagent was used.

Scheme 38. 1,1-二置換アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応

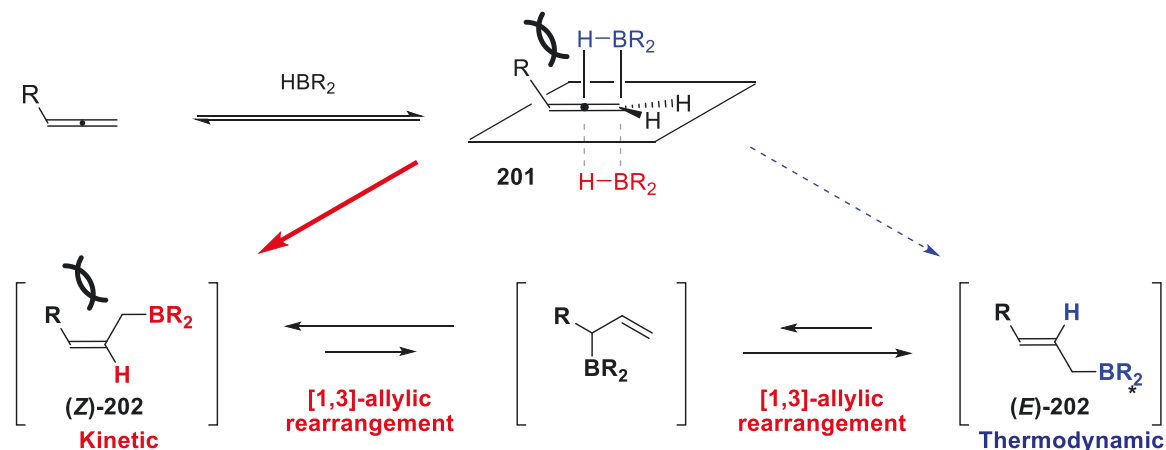
第三項 基質の立体障害の効果

基質であるアレンの置換基の立体障害と、ヒドロホウ素化-酸化反応における立体選択性との関係について考察した (スキーム 39)。第一項、第二項の結果より、置換基 R^1, R^2 の立体障害が増すほど 9-BBN と、 $(\text{Sia})_2\text{BH}$ とともに高い立体選択性が発現した。また、一置換アレンよりも 1,1-二置換アレンの方が高い立体選択性が発現する傾向が見られた。

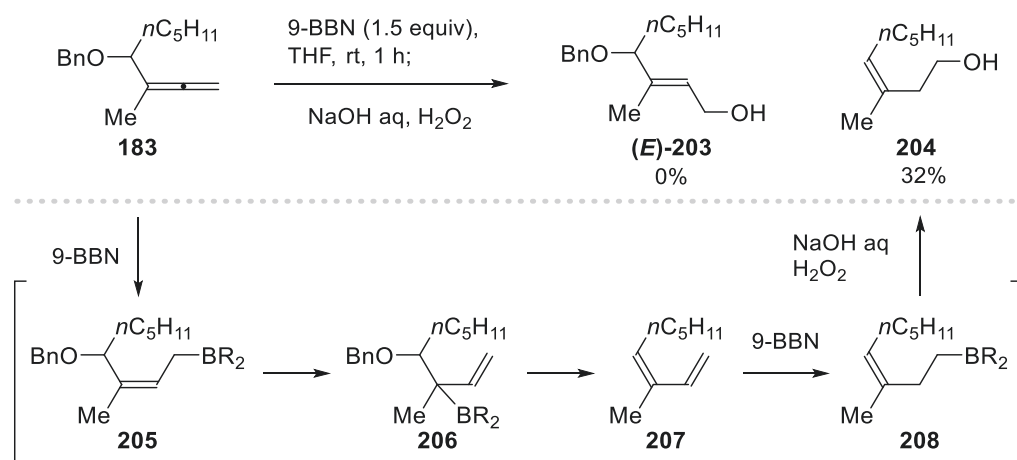


Scheme 39. アレンの置換基の立体障害と立体選択性の関係

この原因について次のように考えた (スキーム 40)。置換基 R の嵩高さが大きくなると、速度論的に生じた Z 体のアリルホウ素化合物 (**Z**)-**202** の置換基 R と、ホウ素試薬との立体障害が増加し、より (**Z**)-**202** が不安定になる。そのため、アリル転位が進行する 9-BBN では (**E**)-**202** に平衡が傾き、高い立体選択性が発現したと考えた。また、(Sia)₂BH の場合は、ホウ素試薬が付加する遷移状態 **201** において、置換基 R とホウ素試薬の立体障害が大きくなり、面選択性が向上する。さらに、続くアリル転位も立体障害の影響でより遅くなるため、立体選択性が向上したと考えた。

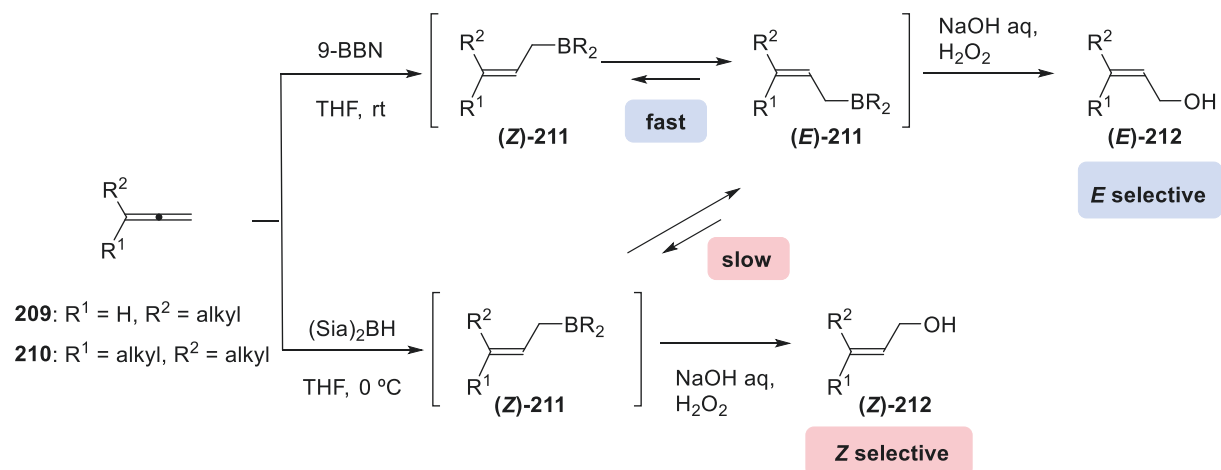


ベンジル基で保護された基質 **183** に対する 9-BBN を用いた E 体選択的なヒドロホウ素化では目的のアリルアルコール (**E**)-**203** が得られなかった。副生成物を精査した結果、**204** のような生成物が 32% で得られたことがわかった (スキーム 41)。この副生成物 **204** の推定生成機構を次のように考えた。速度論的に生じた **205** からアリル転位により **206** となり、続いてベンジルオキシ基とホウ素試薬の脱離を経てジエン **207** が生じる。続いてジエン **207** に対するヒドロホウ素化、最後に酸化処理によってホモアリルアルコール **208** が得られたと考えた。



第七節 第一章のまとめ

以下に第一章をまとめた (スキーム 42)。第一章ではアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の開発に取り組んだ。9-BBN を用いると、速度論的に生じた (**Z**)-**211** からアリル転位が速やかに進行して (**E**)-**211** へと異性化し、続く酸化処理によって、*E* 体のアリルアルコール (**E**)-**212** が高い立体選択性で構築できた。NMR 実験により、アリル転位は反応開始直後に平衡に達していることが明らかとなった。一方で、(Sia)₂BH を用いるとアリル転位が抑制され、続く酸化処理によって *Z* 体のアリルアルコール (**Z**)-**212** を高立体選択的に合成できた。以上により、同一のアレンからアリルアルコールの立体化学を作り分けられる手法の開発に成功した。本反応では、アレンの置換基の嵩高さも立体選択性に影響していることが明らかとなり、嵩高くなるほど高い立体選択性が発現した。また、本反応は一置換アレン **209** のみならず、1,1-二置換アレン **210** にも適用可能であり、立体制御が困難な三置換オレフィンを高い立体選択性で構築できる実用的な反応となった。

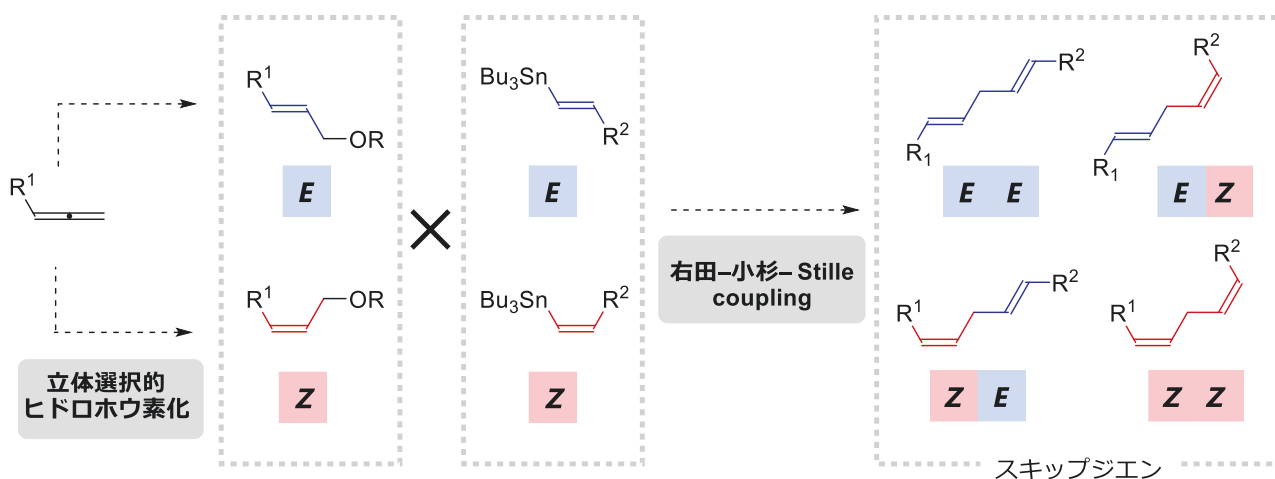


Scheme 42. 第一章のまとめ

第二章 立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法

第一節 アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の応用

緒論第二章で述べたようにスキップジエン構造は生物活性天然物に広くみられる重要な部分構造である。これまでに様々な立体選択的な合成法が報告されてきたが、四種類全ての立体異性体を自在に作り分ける手法の開発は未だ挑戦的な課題である。このような背景のもと立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法の確立に取り組んだ。次に合成戦略を次に示す(スキーム 43)。第一章で得たアリルアルコールに対し、ビニルスズとの右田-小杉-Stille カップリングを適用すればスキップジエンを収束的に合成できると考えた。また、ヒドロホウ素化-酸化反応によって作り分けたアリルアルコールの立体化学とビニルスズの立体化学を組み合わせれば、同一のアレンからスキップジエンの四種類全ての立体異性体が自在に作り分けられる反応となると考え、研究に着手した。

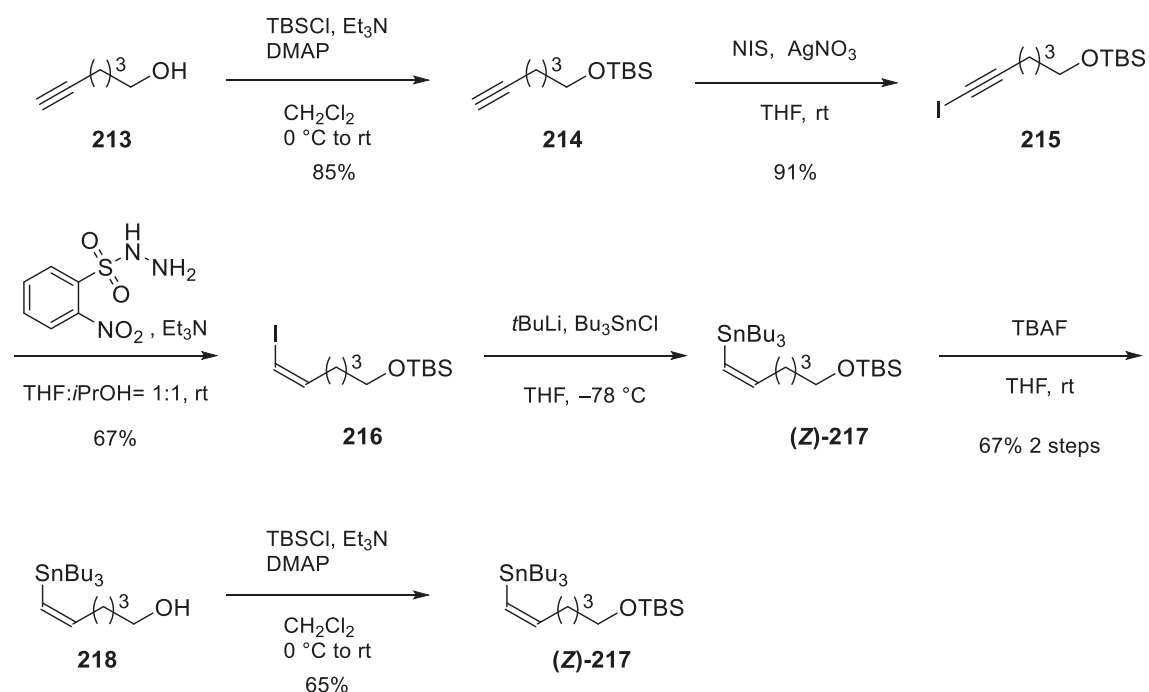


Scheme 43. 合成戦略 (立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法)

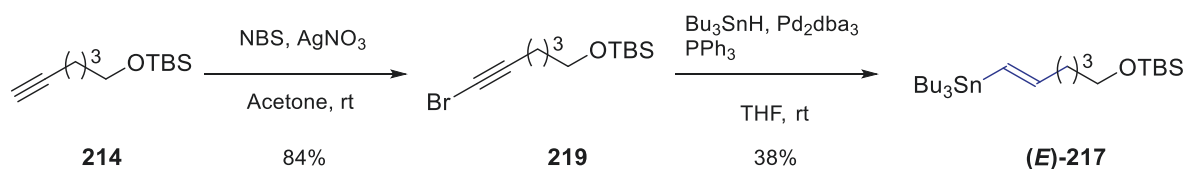
まず、*Z*体のビニルスズ(**Z**)-**217**の合成に取り組んだ(スキーム 44A)。5-ヘキシン-1-オール **213** の水酸基を TBS 基で保護し、アルキン末端をヨウ素化し **215** とした。得られたアルキニルヨード **215** に対するジイミド還元により、立体選択的に *Z* 体のアルケニルヨード **216** を合成した²⁰。*t*BuLi によってリチオ化し、Bu₃SnCl を作用させ(**Z**)-**217** とした。この際、(**Z**)-**217** が不安定であり、Bu₃SnCl 由来の副生成物が分離困難であった。そこで、一度 TBS 基を除去してスズ由来の副生成物と分離し、再度 TBS 基で保護しなおして、(**Z**)-**217** を得た。

続いて、*E*体のビニルスズ(**E**)-**217**の合成に取り組んだ(スキーム 44B)。アルキン **214** のアルキン末端をブロモ化し **219** とした。続いてパラジウム触媒を用いたヒドロスタニル化により *E* 体のビニルスズ(**E**)-**217** を立体選択的に合成した²¹。

(A) *Z*体のビニルスズの合成

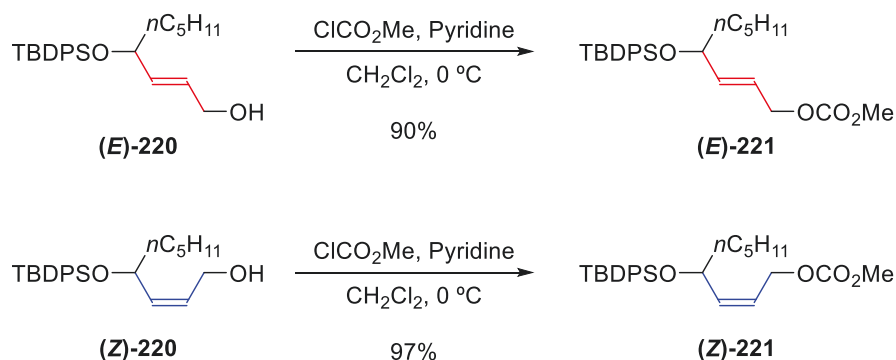


(B) *E*体のビニルスズの合成



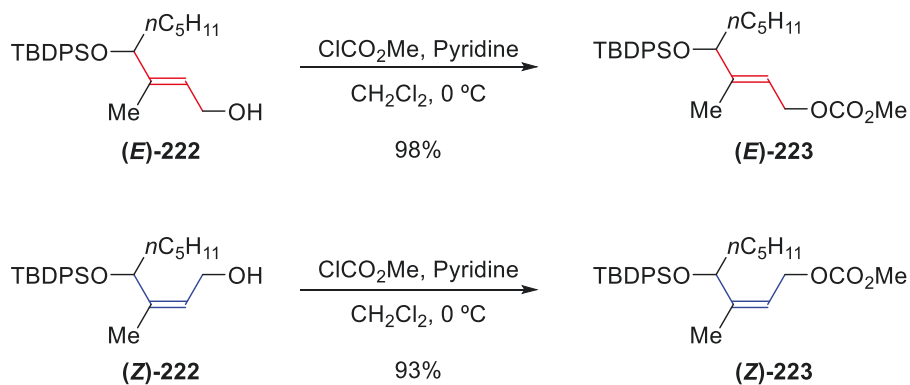
Scheme 44. ビニルスズ **217** の合成

カップリングに向け、一置換アレン **169** に対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応によって作り分けたアリルアルコール **220** を、それぞれカーボネート **221** へと変換した。



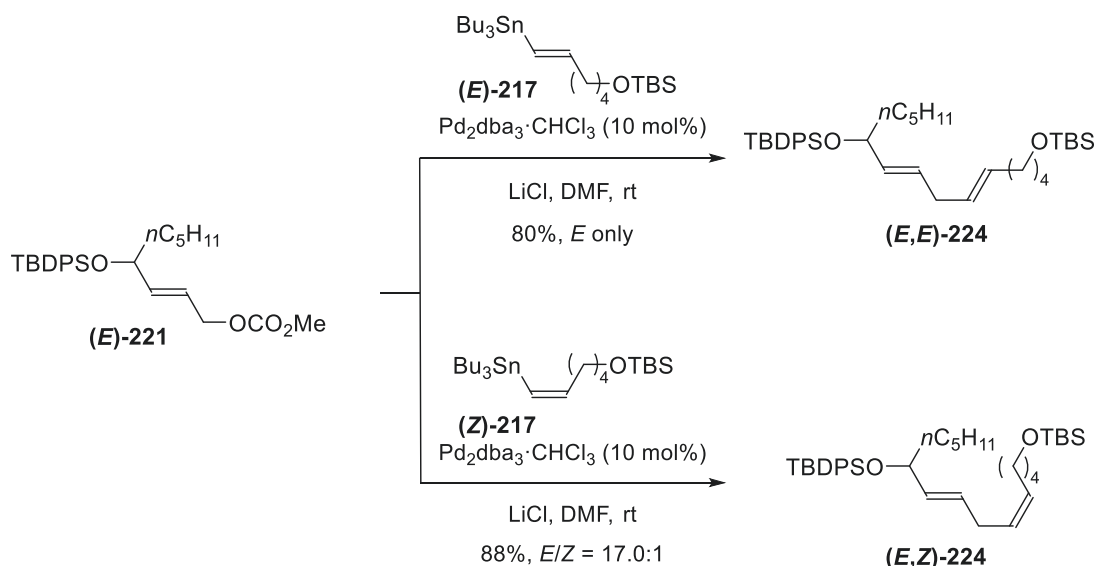
Scheme 45. アリルカーボネート **221** の合成

また、1,1-二置換アレン **182** より立体選択的に作り分けたアリルアルコール **222** をカーボネート化し、**223** を合成した。



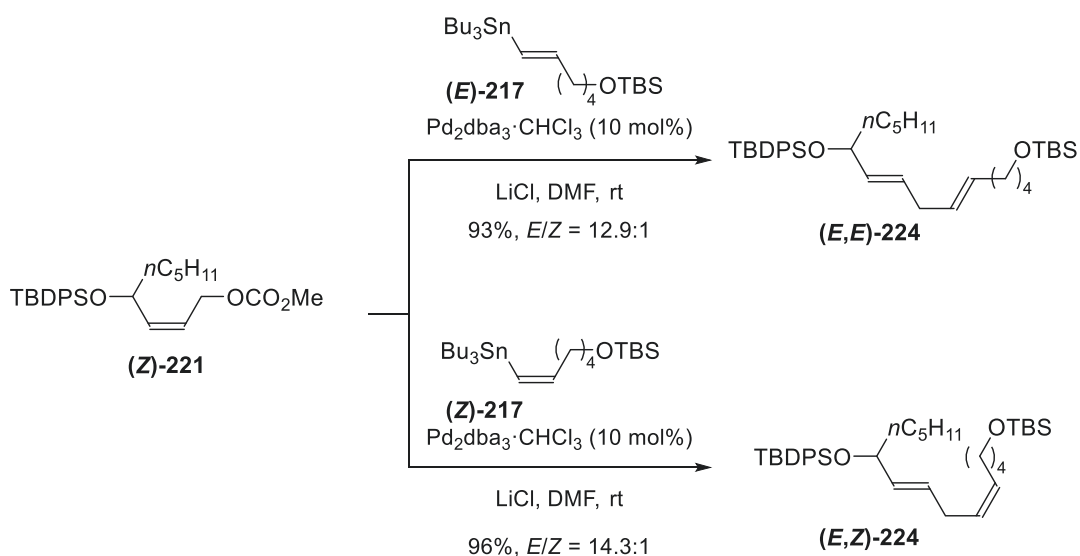
Scheme 46. アリルカーボネート **223** の合成

得られたアリルカーボネート (**(E)**-221 と、合成したビニルスズ (**(E)**-217 との右田-小杉-Stille カップリングを試みた。DMF 溶媒中、LiCl 存在下 Pd 触媒を 10 mol% 添加するとカップリングが進行し、スキップジエン (**(E,E)**-224 を高収率で合成できた。ビニルスズ (**(Z)**-217 を用いても、カップリングは同様に高収率で進行し、スキップジエン (**(E,Z)**-224 を立体選択的に合成できた。



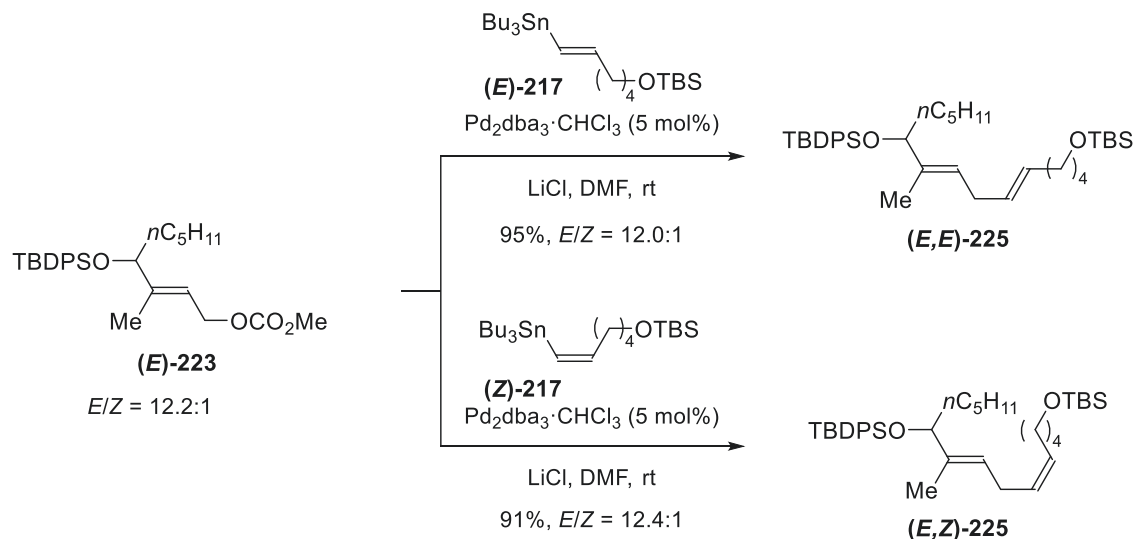
Scheme 47. アリルカーボネート (**(E)**-221 との右田-小杉-Stille カップリング

続いて、アリルカーボネート (**(Z)**-221 に対し、ビニルスズ (**(E)**-217 との右田-小杉-Stille カップリングを適用した。先ほどと同様の条件で処理すると高収率でカップリングが進行した。しかし、オレフィンの異性化が起こり、スキップジエン (**(E,E)**-224 が主生成物として得られた。*Z* 体のビニルスズ (**(Z)**-217 を用いても、カップリングは同様に高収率で進行したものの、異性化によりスキップジエン (**(E,Z)**-224 が主生成物として得られた。



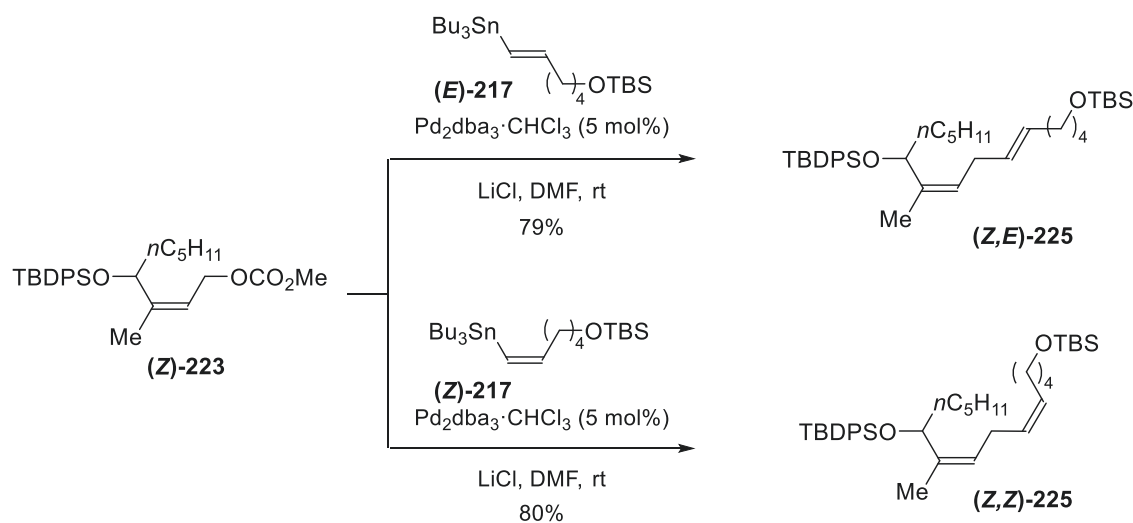
Scheme 48. アリルカーボネート (**(Z)**-221 との右田-小杉-Stille カップリング

アリルカーボネート(**E**)-223 とビニルスズ(**E**)-217 との右田-小杉-Stille カップリングを試みた。DMF 溶媒中、LiCl 存在下 Pd 触媒を 5 mol% 添加すると、カップリングは高収率で進行しスキップジエン(**E,E**)-225 を与えた。ビニルスズ(**Z**)-217 を用いても同様に高収率かつ立体選択的にスキップジエン(**E,Z**)-225 が得られた。



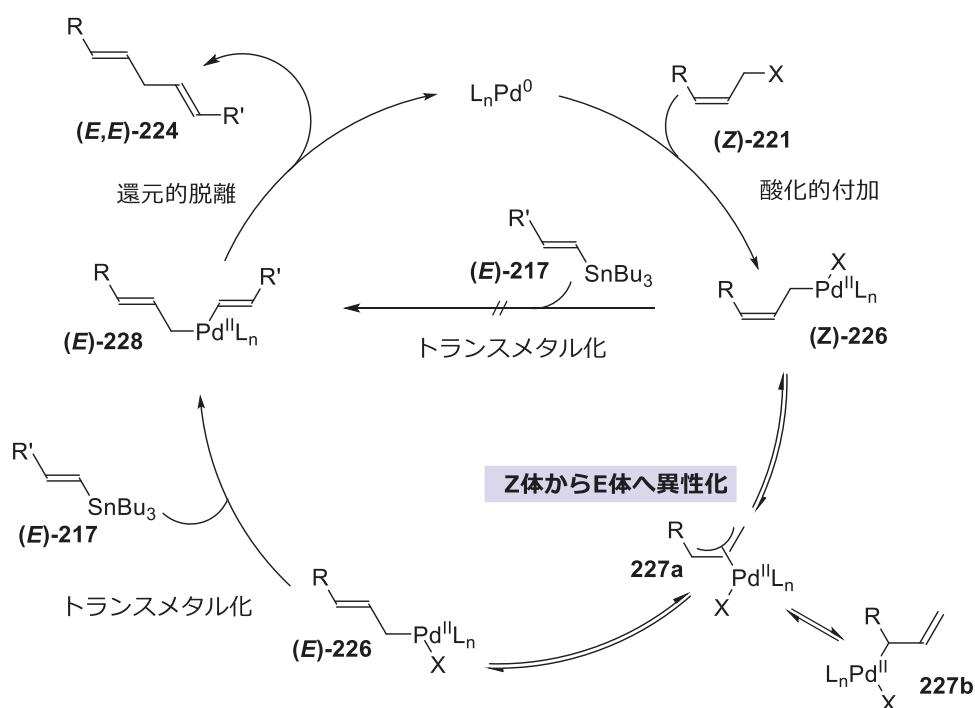
Scheme 49. アリルカーボネート(**E**)-223 との右田-小杉-Stille カップリング

続いて、アリルカーボネート(**Z**)-223 とビニルスズ(**E**)-217 との右田-小杉-Stille カップリングを試みた。**(Z)**-221 を用いた際と異なり、異性化が進行することなくカップリングが進行し、スキップジエン(**Z,E**)-225 を高収率かつ立体選択的に合成できた。ビニルスズ(**Z**)-217 を用いても問題なくカップリングが進行し、スキップジエン(**Z,Z**)-225 が同様に高収率かつ立体選択的に得られた。以上により、同一のアレンからスキップジエンの四種類すべての立体異性体を作り分けられた。



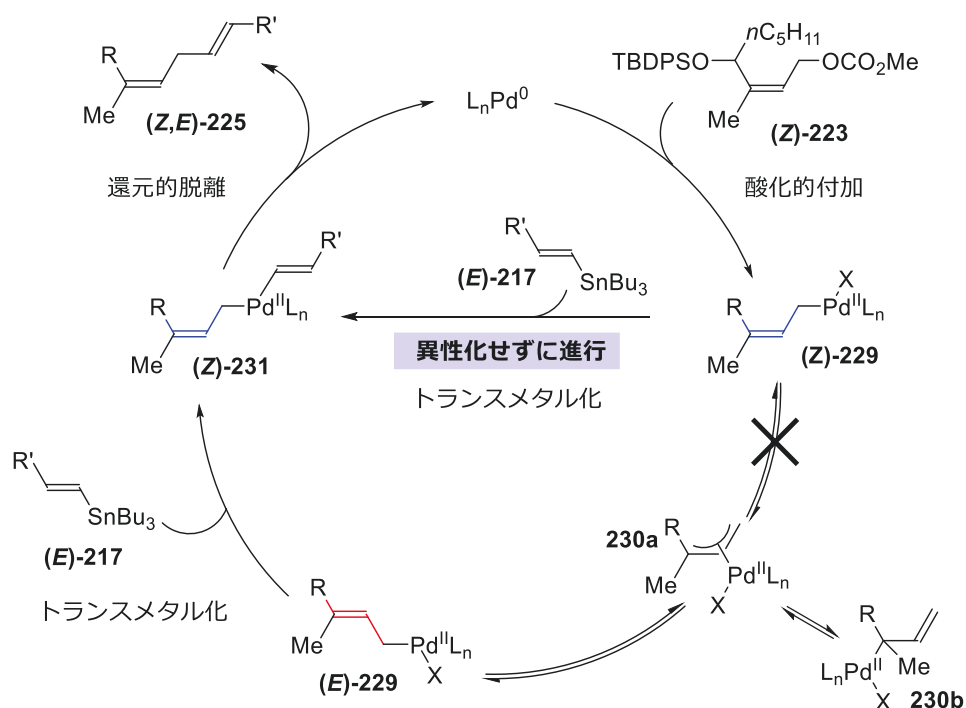
Scheme 50. アリルカーボネート(**Z**)-223 との右田-小杉-Stille カップリング

アリルカーボネート **221** と **223** を用いた際の立体選択性的変化について、反応機構から次のように考察した。まず、アリルカーボネート **221** について考える (スキーム 51)。 **221** が 0 価の Pd に酸化的付加し、Z 体の σ -アリルパラジウム種 (**Z**)-**226** が生じる。この (**Z**)-**226** がビニルスズ (**E**)-**217** とトランスメタル化、続く還元的脱離が進行すれば、異性化せずにスキップジエン (**Z,E**)-**224** が得られる。しかし、トランスメタル化する前に、 σ -アリルパラジウム種 (**Z**)-**226** が、 π アリルパラジウム種 **227a** を経由して、E 体の σ アリルパラジウム種 (**E**)-**226** へと異性化した。その後、ビニルスズ (**E**)-**217** とのトランスメタル化、還元的脱離によりスキップジエン (**E,E**)-**224** が得られたのだと考えた。



Scheme 51. アリルカーボネート **221** に対する右田-小杉-Stille カップリング

一方で、アリルカーボネート **223** を用いた場合には異性化が進行しなかった(スキーム 52)。これは生成した *Z* 体の σ -アリルパラジウム種(**Z**)-**229** において、立体障害が大きくなったことにより、(**Z**)-**229** からの異性化が遅く、先に(**E**)-**217** とのトランスメタル化が進行した。そのため、スキップジエン(**Z,E**)-**225** および (**Z,Z**)-**225** が立体選択的に合成できたと考えた。



Scheme 52. アリルカーボネート **223** に対する右田-小杉-Stille カップリング

第二節 コラロピロニン A の合成研究

第一項 研究背景

スキップジエン構造を有する生物活性天然物の中には、コラロピロニン A (92)⁵ や、ハテルマリド NA (232)²² ジェランゴリド A (233)²³ などのように、スキップジエンの α 位に水酸基などの酸素官能基を有する化合物が多く存在する (図 5)。そのため、これら天然物の効率的な合成を実現するには、スキップジエンの四種類の立体異性体の制御のみならず、 α 位の酸素官能基の立体制御が必須である。

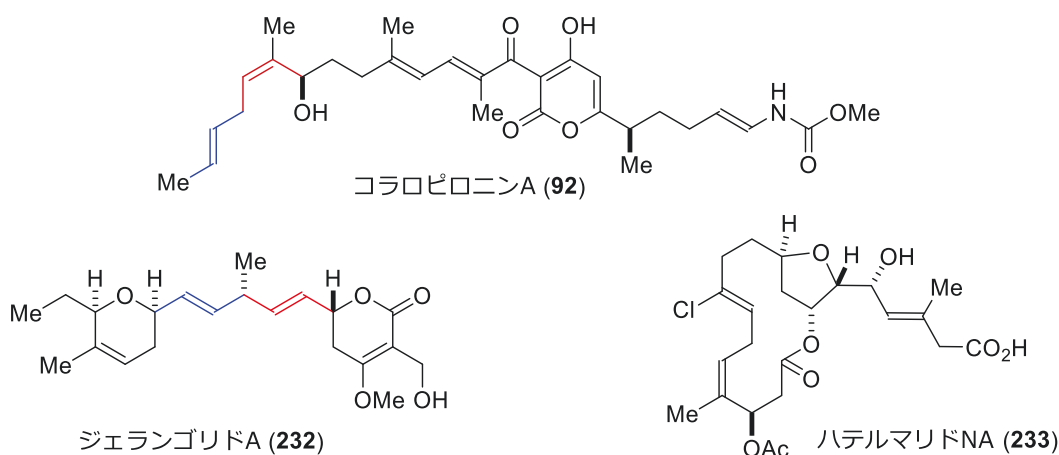
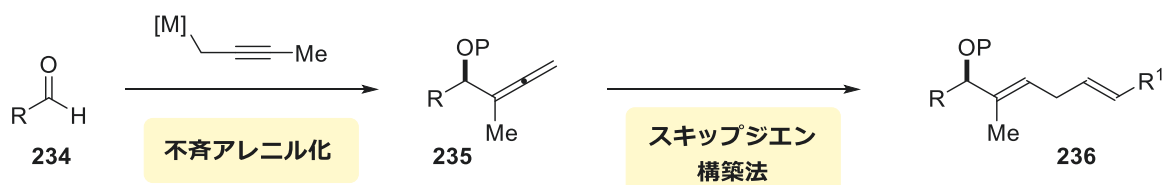


Figure 5. α -ヒドロキシスキップジエン構造を有する生物活性天然物

同一のアルデヒド **234** からアレニルアルコール **235** をエナンチオ選択的に合成する不斉アレニル化がこれまでに報告されている²⁴。第一節で確立したスキップジエン構築法は、同一のアレン **235** からスキップジエン **236** の 4 種類全ての立体異性体を作り分けられる反応である。そのため、不斉アレニル化と確立したスキップジエン構築法を組み合わせれば、天然物に含まれる α -ヒドロキシスキップジエン構造の 8 種類全ての立体異性体を自在に作り分けられる立体発散的な合成法となる (スキーム 53)。本合成戦略を用いれば、コラロピロニン A の α -ヒドロキシスキップジエン構造を効率的に合成できると考え、合成研究に着手した。



不斉アレニル化 (2種類) x スキップジエン構築法 (4種類) = α -ヒドロキシスキップジエン (8種類)

Scheme 53. α -ヒドロキシスキップジエン構造の立体発散的な合成戦略

第二項 単離・構造および生物活性

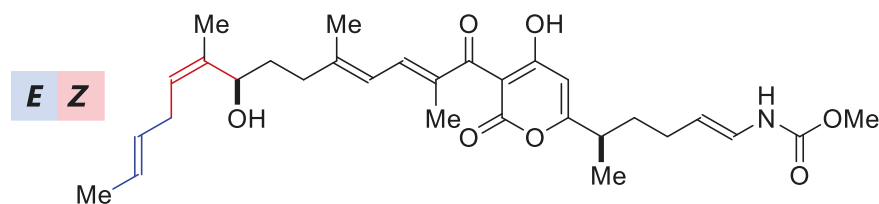
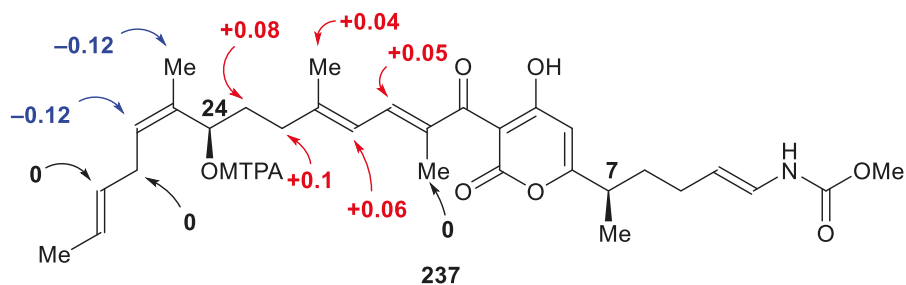


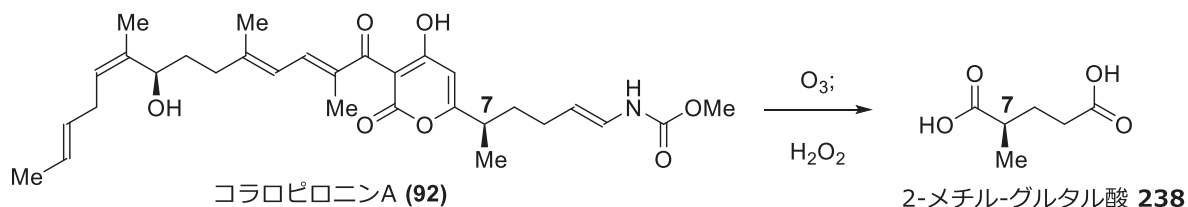
Figure 6. コラロピロニン A (92) の構造

コラロピロニン A (92) は 1985 年に Jansen らによって滑走細菌 *coralococcus coralloides* の培養液より単離されたポリケチドである^{5a,b}。平面構造は Jansen らによって決定され、その絶対立体配置は König らが次のように決定している (スキーム 54)^{5c}。Mosher エステル 237 に対する改良 Mosher 法²⁵ によって 24 位水酸基の立体化学が決定された (スキーム 54A)。また、コラロピロニン A のオゾン分解によって生じた 2-メチル-グルタル酸 238 に対するキラル GC 解析により、7 位の立体化学を決定している (スキーム 54B)。構造上の特徴として、左側の α -ヒドロキシスキップジエン構造を含むポリエン部位と、右側のカルバメート側鎖を含むピロン環部位があげられる。生物活性としては、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼとの相互作用により、リファンピン耐性変異体を含むグラム陽性菌に対する抗菌活性が報告されている^{5b,d}。

(A) Modified Mosher method $\delta_S - \delta_R$ (ppm)

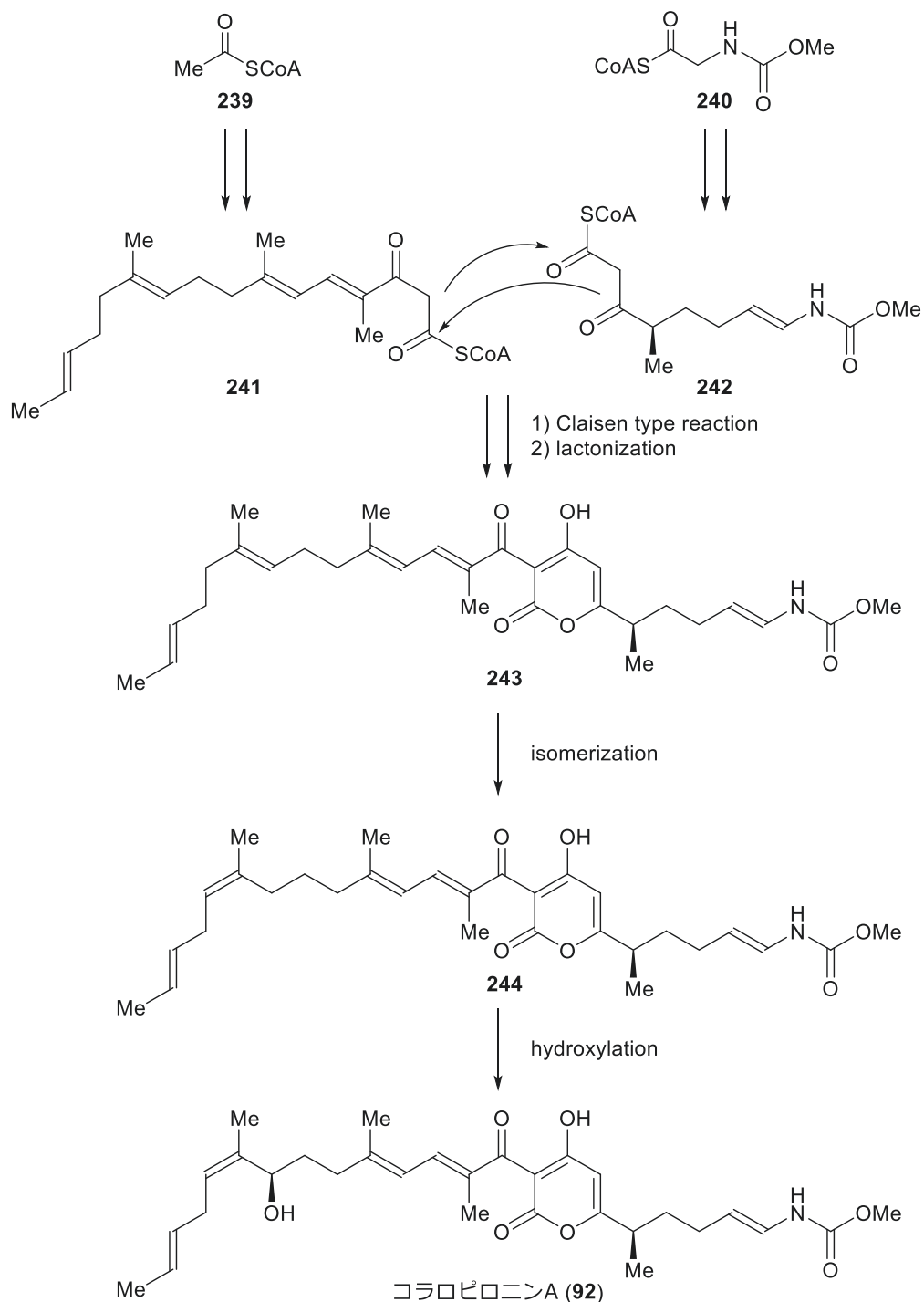


(B) Ozonolysis of Corallopyronin A



Scheme 54. コラロピロニン A の絶対立体配置の決定

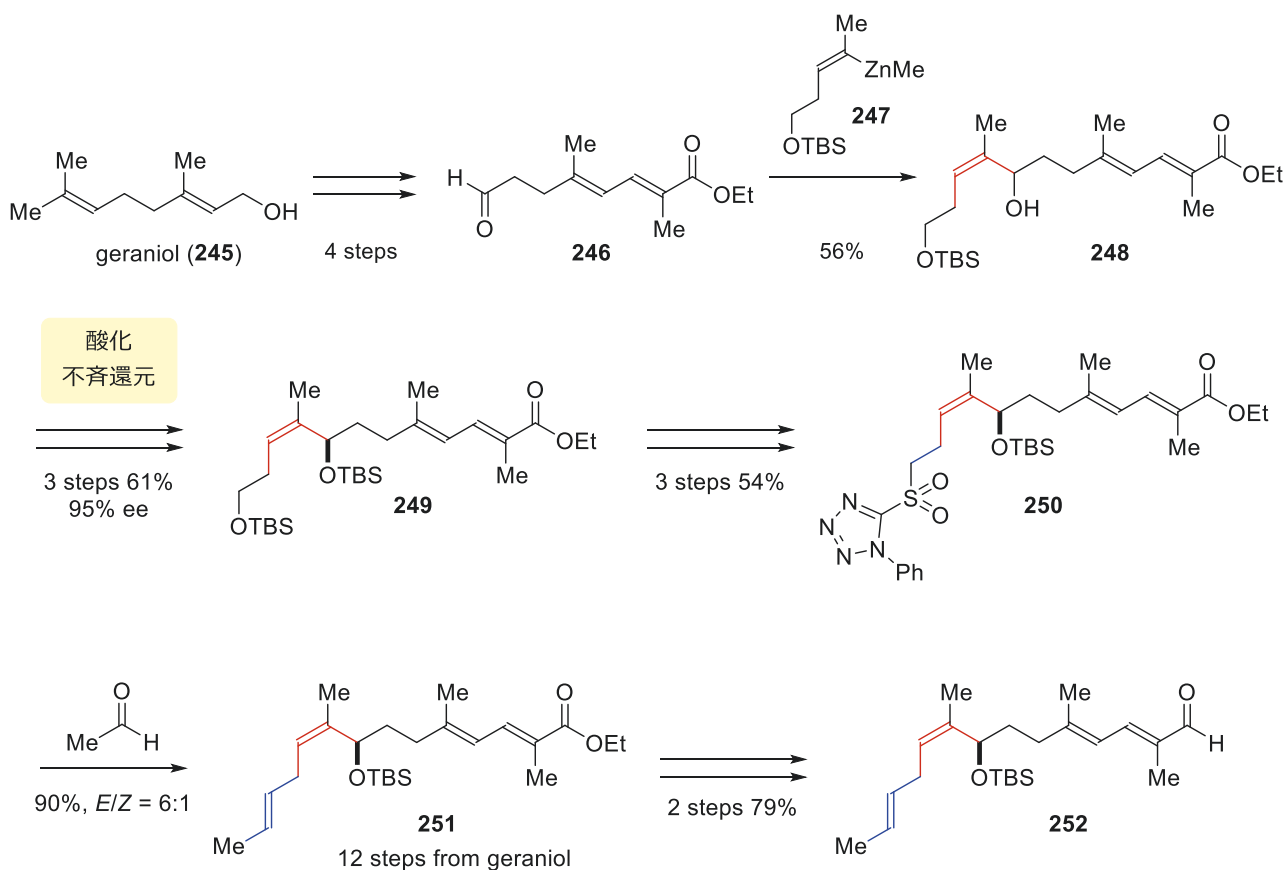
コラロピロニン A (92)の生合成仮説は König らによって次のように提唱されている(スキーム 55)^{5c}。アセチルユニット 239 の増炭により左側フラグメント 241 が生成し、カルバメート化されたグリシンユニット 240 の増炭によって右側フラグメント 242 が生じる。その後、左側フラグメント 241 と右側フラグメント 242 の Claisen タイプの縮合、続くラクトン化によってピロン環 243 が形成される。その後、オレフィンの異性化によってスキップジエン 244 となり、最後にアリル位の酸化によってコラロピロニン A (92)となる。



Scheme 55. コラロピロニン A の生合成仮説

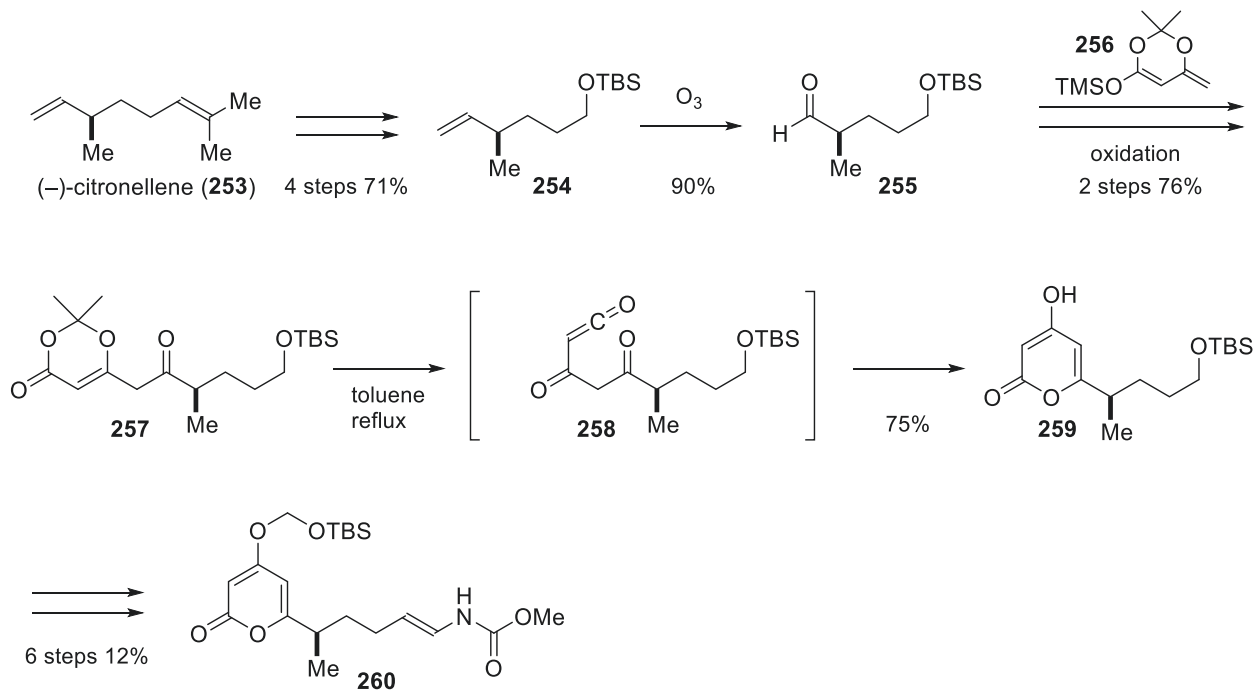
第三項 過去の合成例

コラロピロニン A はこれまでに Kalesse らによる全合成が一報報告されている^{5c}。Kalesse らはゲラニオール(**245**)より 4 工程で誘導したアルデヒド **246** に対し、別途調製したビニル亜鉛試薬 **247** の付加によって *Z*-オレフィンを導入した。生じた水酸基の酸化、続く DIPC1 による不斉還元によって、二級水酸基を高エナンチオ選択的に構築し、遊離の水酸基を TBS 基で保護して **249** とした。**249** より 3 工程で誘導したスルホン **250** に対する Julia-Kocienski オレフィン化によってスキップジエン(*Z,E*)-**251** を *EZ* 比 6:1 で得た。その後、エステル部位の還元、生じたアルコールの酸化によりアルデヒド **252** へと誘導した。これによりコラロピロニン A のポリエン部位の合成に成功した。



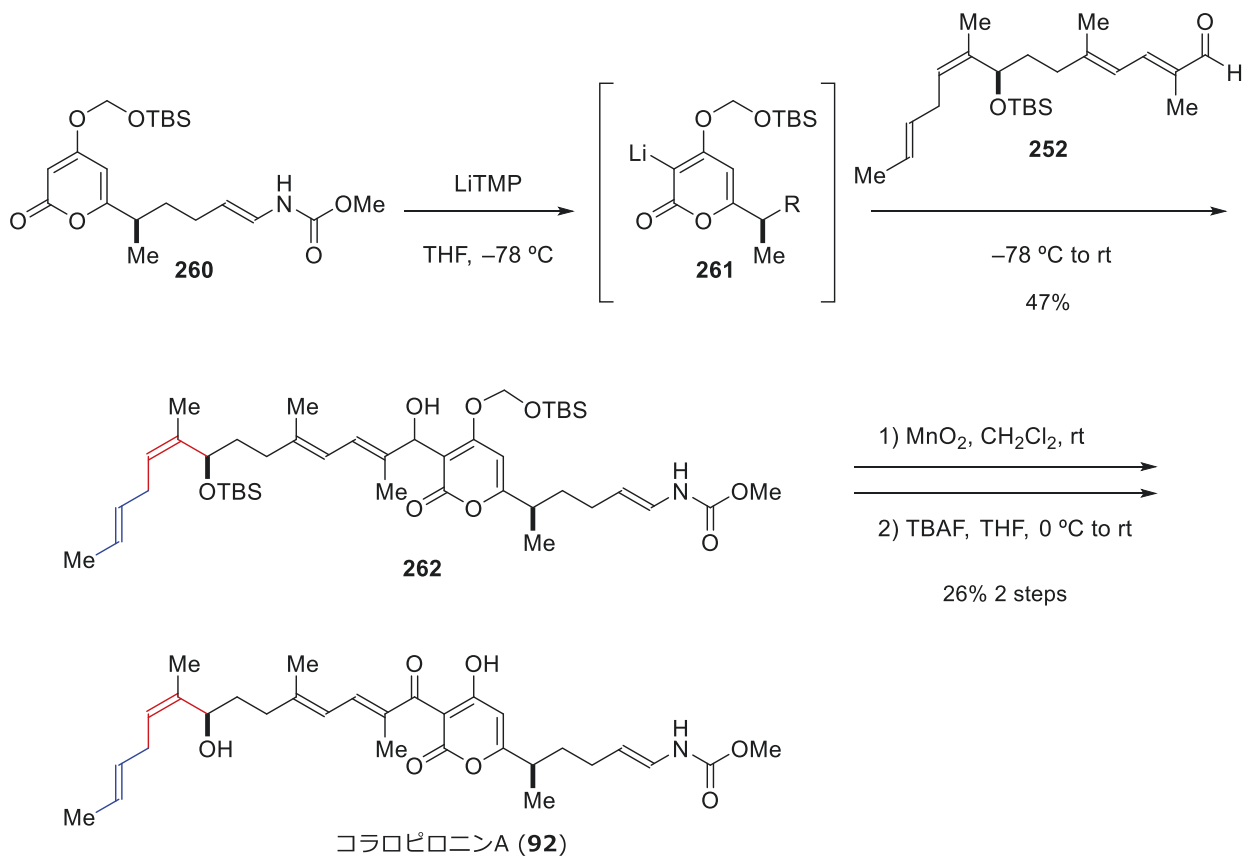
Scheme 56. Kalesse らによるコラロピロニン A のポリエン部位の合成

また、(-)-シトロネレン(**253**)から4工程で誘導したアルケン **254** のオゾン分解によってアルデヒド **255** を合成した。得られたアルデヒド **255** に対する **256** を用いたビニログス向山アールドール反応、続く酸化によって **257** を得た。**257** をトルエン中加熱するとケテン **258** を経由してピロン環部位 **259** の構築に成功した。その後、6工程で右側フラグメント **260** を合成している。



Scheme 57. Kalesse らによるコラロピロニン A のピロン間部位の合成

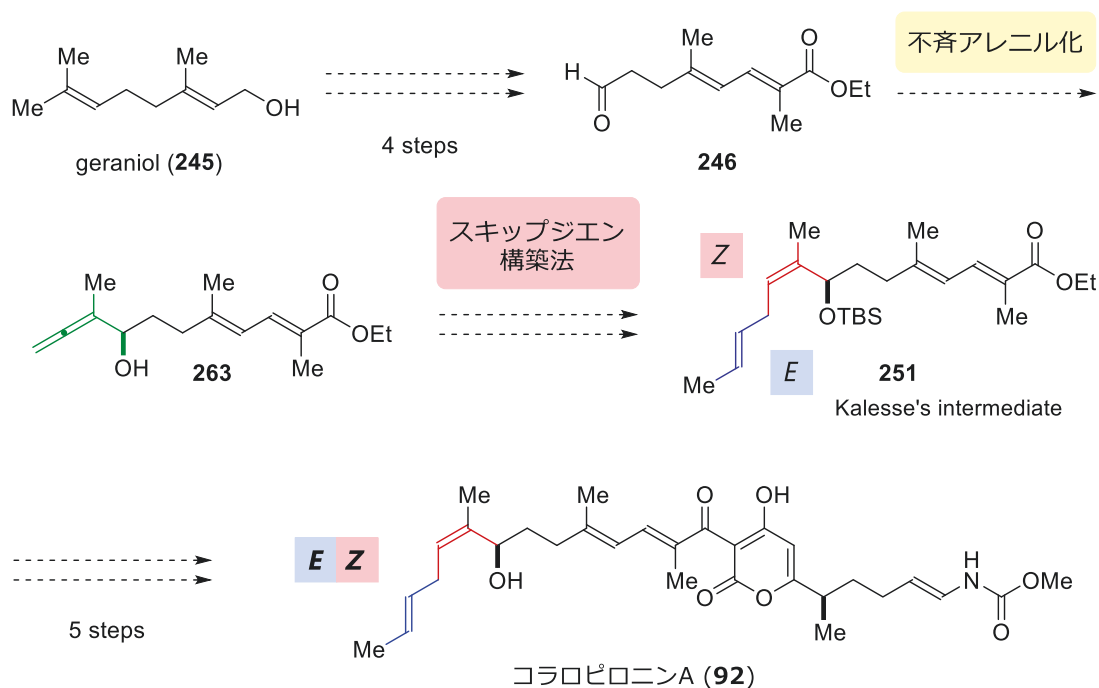
得られた右側ピロン環フラグメント **260** に対し、LiTMP を作用させてピロン環部位を直接リチオ化し **261** とした。生じた **261** と、別途合成した左側フラグメント **252** をカップリングさせ **262** を合成した。得られた **262** の水酸基の酸化、続く脱保護を経て、コラロピロニン A (**92**) の全合成を達成した。



Scheme 58. Kalesse らによるコラロピロニン A の全合成

第四項 合成計画

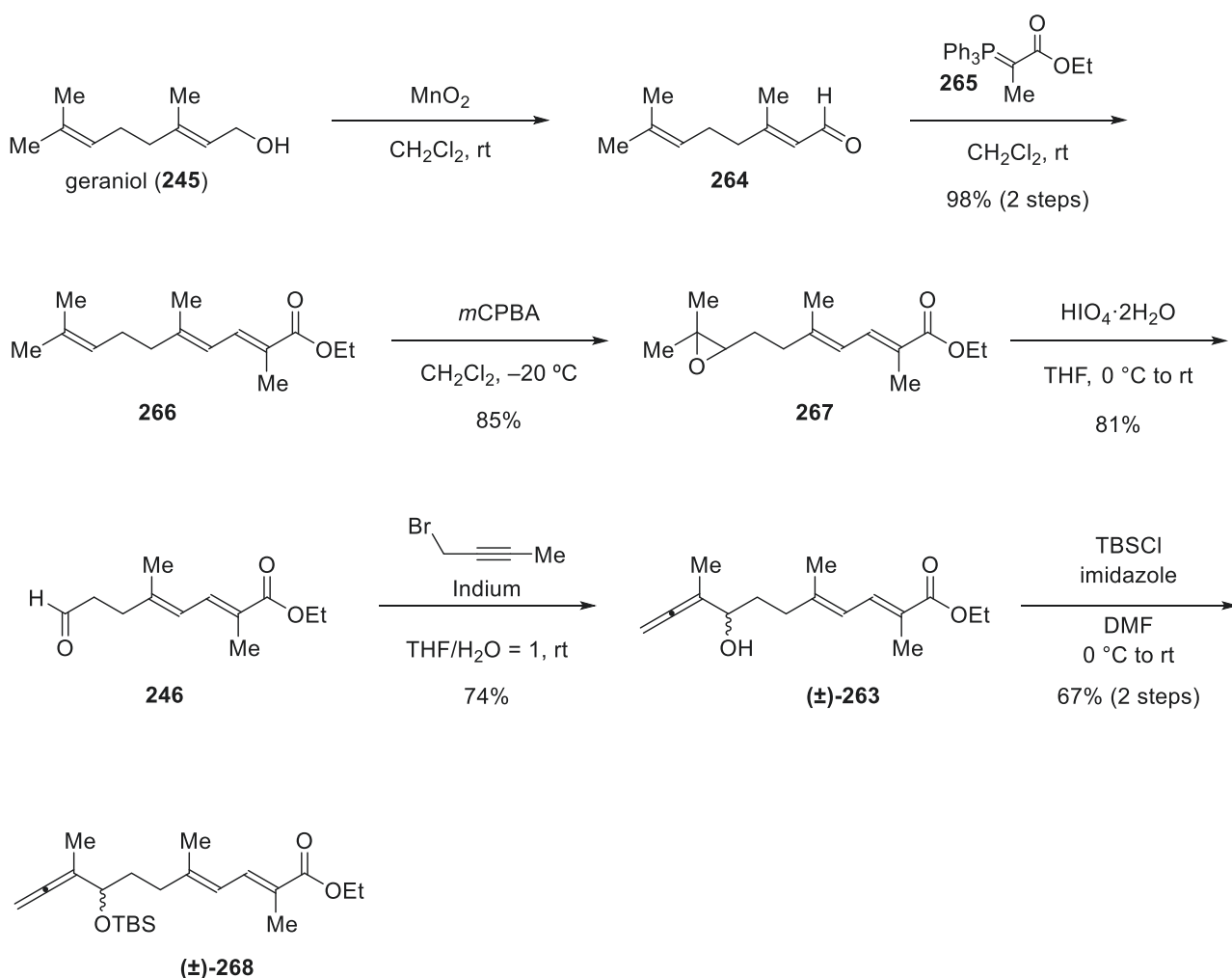
次にスキーム 53 に示した α -ヒドロキシスキップジエン構築法を用いた合成計画を示す(スキーム 59)。ゲラニオール(245)より既知の 4 工程で誘導したアルデヒド **246** に対する、不斉アレニル化により、不斉水酸基と鍵反応に必要なアレン構造を一挙に導入し **263** とする。続いて、導入した 1,1-二置換アレン **263** に対して、確立したスキップジエン構築法を適用すれば、Kalesse らの合成中間体 **251** を効率的に合成できると考えた。



Scheme 59. コラロピロニン A の合成計画

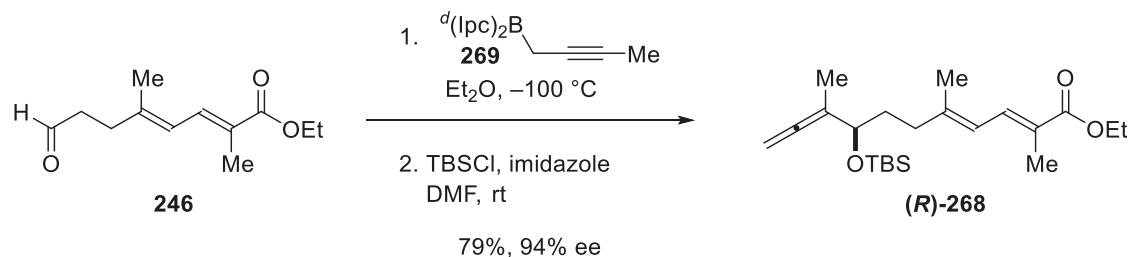
第五項 コラロピロニン A のポリエン部位の立体選択的な構築

まず、ラセミ体のアレン(\pm)-**268** の合成に着手した(スキーム 60)。Kalesse らの方法に従って、ゲラニオール(**245**)の Mn 酸化によってアルデヒド **264** とし、続くイリド **265** との Wittig 反応により不飽和エステル **266** とした。続いて、*m*CPBA を用いてエポキシ化し、得られたエポキシド **267** の過ヨウ素酸を用いた酸化開裂によってアルデヒド **246** とした^{5c}。得られたアルデヒドと 1-ブロモ-2-ブチンの THF・水混合溶媒に対し、インジウムを添加するとアレン化が進行し、ラセミ体のアレン(\pm)-**263** が得られた。このアレン(\pm)-**263** は不安定であったため、直ちに水酸基を TBS で保護し、2 工程収率 67% でラセミ体のアレン(\pm)-**268** を合成した。



Scheme 60. ラセミ体のアレン(\pm)-**268** の合成

続いてアルデヒドに対し、Brown らの報告している不斉アレニル化を試みた^{24b,c}。不斉配位子としてイソピノカンフェイル基を有するプロパルギルボラン **269** を用いると不斉アレニル化が進行した。続く水酸基の TBS 保護により二工程収率 79%、エナンチオ過剰率 94% ee で目的のアレン(*R*)-**268** が得られた。

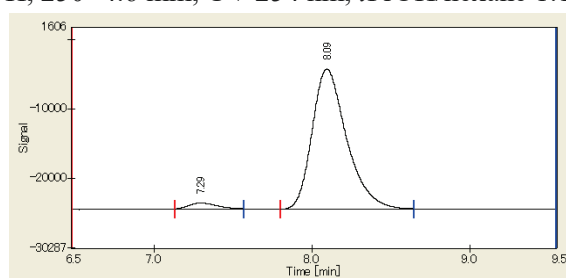


Scheme 61. 不斉アレニル化

生成物 **268** のエナンチオ過剰率はキラルカラム OD-H によって決定した(図 7)。

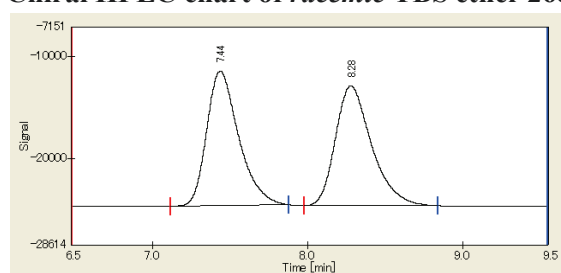
Chiral HPLC chart of TBS ether **268** (94% ee)

CHIRALPACK OD-H, 250×4.6 mm, UV 254 nm, *i*PrOH/hexane 1:1500(v/v), 1.0 mL/min



No.	T _R	Area	Height	Area (%)
1	7.29	10025.9	849	3.1755
2	8.09	305702.2	20175	96.8245

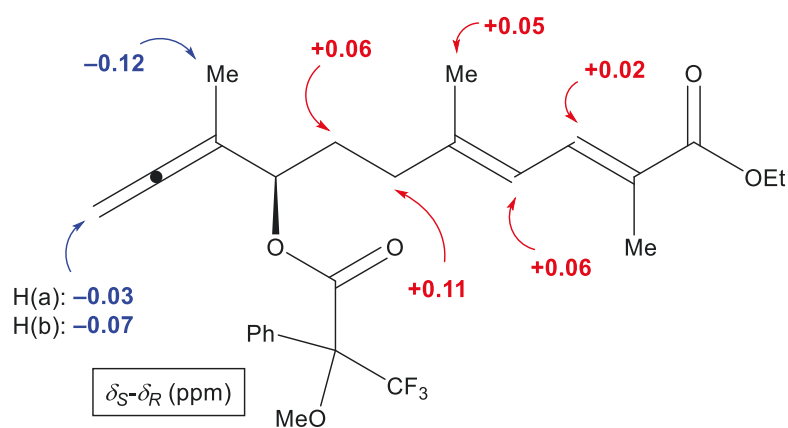
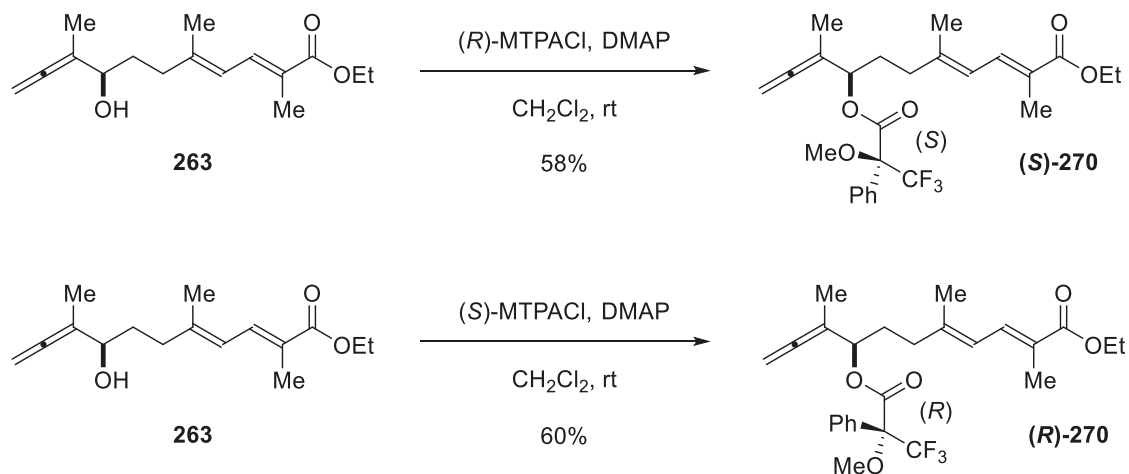
Chiral HPLC chart of racemic TBS ether **268**



No.	T _R	Area	Height	Area (%)
1	7.44	189334	13250	49.9099
2	8.28	190017.8	11778	50.0901

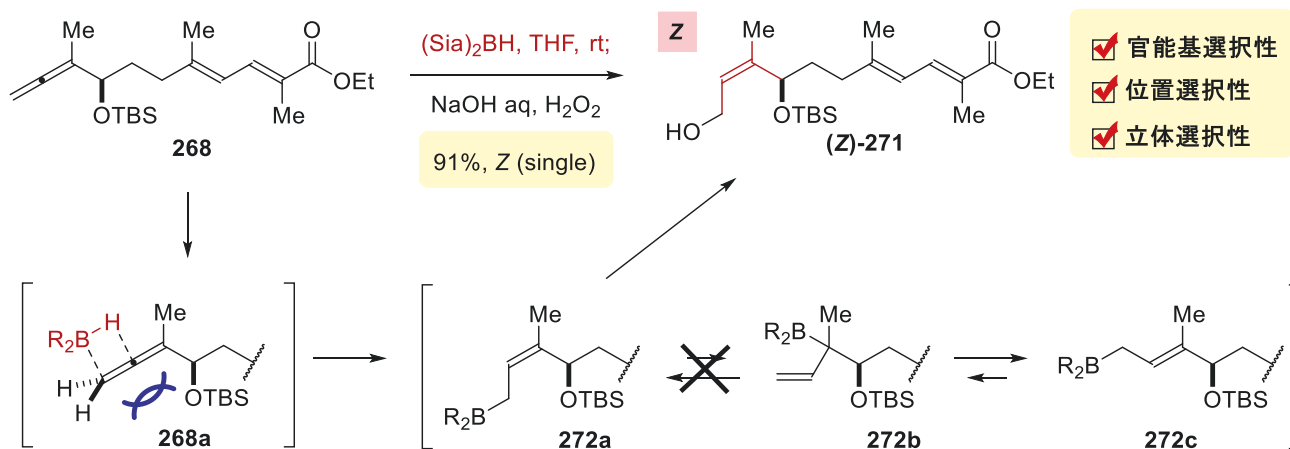
Figure 7. キラル OD-H カラムチャート

また生成物の立体化学を確認するため、アレニルアルコール **263** より Mosher エステル(**S**)-**270** と(**R**)-**270** へと誘導した。(**S**)-**270** と(**R**)-**270** に対する改良 Mosher 法により、水酸基の立体化学を決定した(スキーム 62)²⁵。



Scheme 62. 改良 Mosher 法による立体決定

得られた 1,1-二置換アレン **268** に対し、Z 体選択的なヒドロホウ素化反応を適用した。室温で (Sia)₂BH を作用させたところ、91% と高収率かつ立体選択的にアリルアルコール (**Z**)-**271** が得られた。本反応は 3 つの選択性を同時に制御している。1 つ目は官能基選択性である。エステルやジエンが共存する中、アレン選択的に反応が進行した。2 つ目は位置選択性である。基質の嵩高い TBS 基を避けるように反応が進行するため、**268a** のようにアレンの二つの二重結合のうち、外側の二重結合のみが位置選択的に反応した。3 つ目は立体選択性である。**268a** のように、アレンの立体障害の小さな面選択的に (Sia)₂BH が付加した。また、嵩高い (Sia)₂BH を用いているため、**272a** から **272b** へのアリル転位が抑制され、続く酸化処理により Z 体選択的に生成物が得られた。



Scheme 63. Z 体選択的なヒドロホウ素化反応

生成物 (**Z**)-**271** の立体化学は NOESY により決定した。

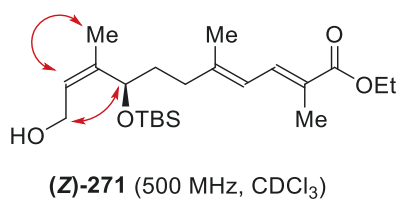
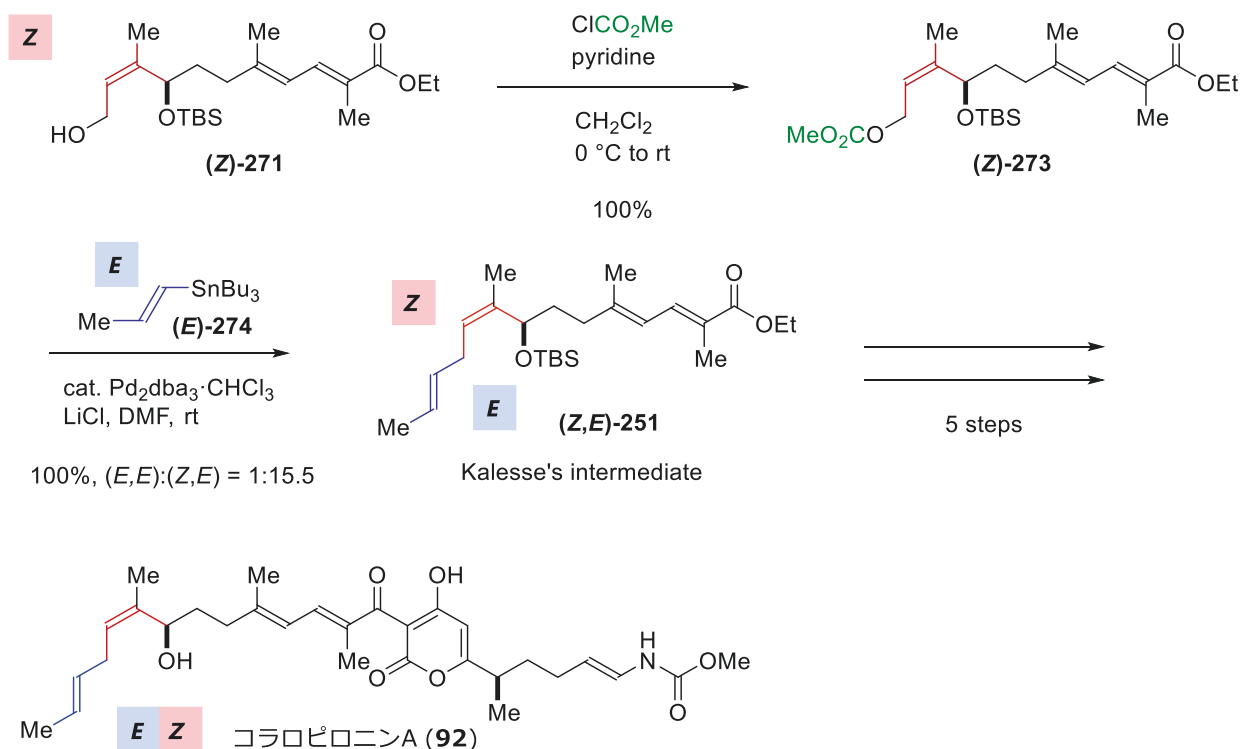


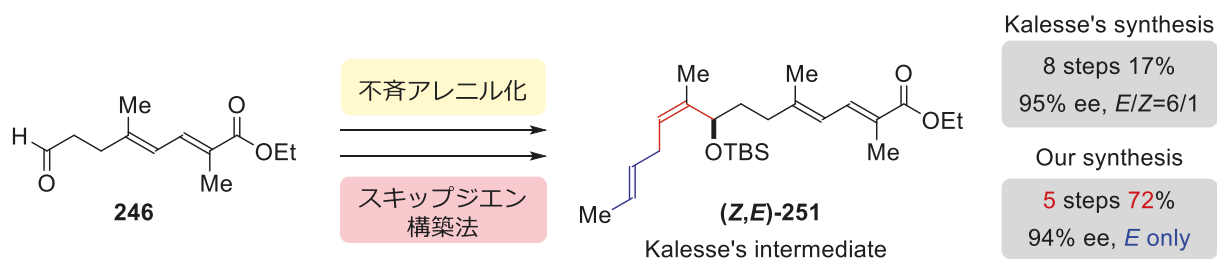
Figure 8. NOESY 実験 (**Z**)-**271** の立体決定

カップリングのため、得られたアリルアルコール(**Z**)-271 をアリルカーボネート(**Z**)-273 へと変換した。続く、別途調製したビニルスズ(**E**)-274²⁶ との右田-小杉-Stille カップリングは収率良く進行し、Kalesse らの合成中間体(**Z,E**)-251 を与えた。この時、 π -アリルパラジウム種を經由して異性化が進行した立体異性体(**E,E**)-251 が少量確認されたものの、高い立体選択性でコロピロニン A のポリエン部位の合成に成功した。



Scheme 64. コラロピロニン A のポリエン部位の立体選択的な合成

共通のアルデヒド **246** から Kalesse らは 8 工程 17% でスキップジエン(**Z,E**)-251 を合成しているのに対し、スキーム 53 に示した不斉アレニル化と確立したスキップジエン構築法を組み合わせた合成戦略により、5 工程 72% と効率的な合成を達成した。



Scheme 65. α -ヒドロキシスキップジエン構築法を用いたポリエン部位の合成

スキップジエン(**Z,E**)-**251** のオレフィンの立体化学は NOESY 実験により決定した。¹H NMR、¹³C NMR は Kalesse らの報告と完全に一致したものの、比旋光度は逆の符号を示した。濃度を変更して比旋光度を測定しても、いずれも逆の符号を示した。

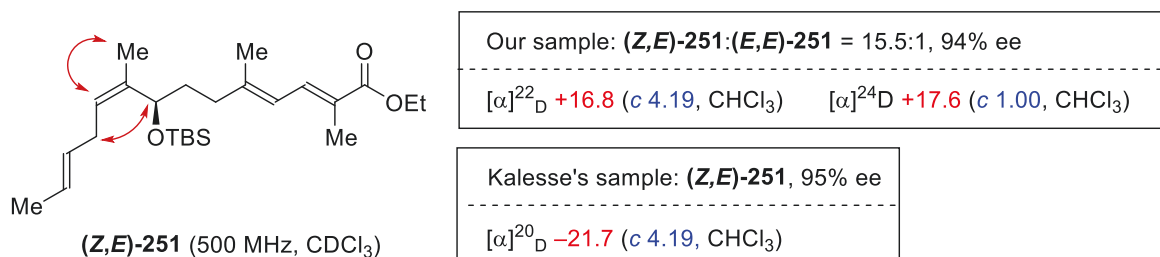
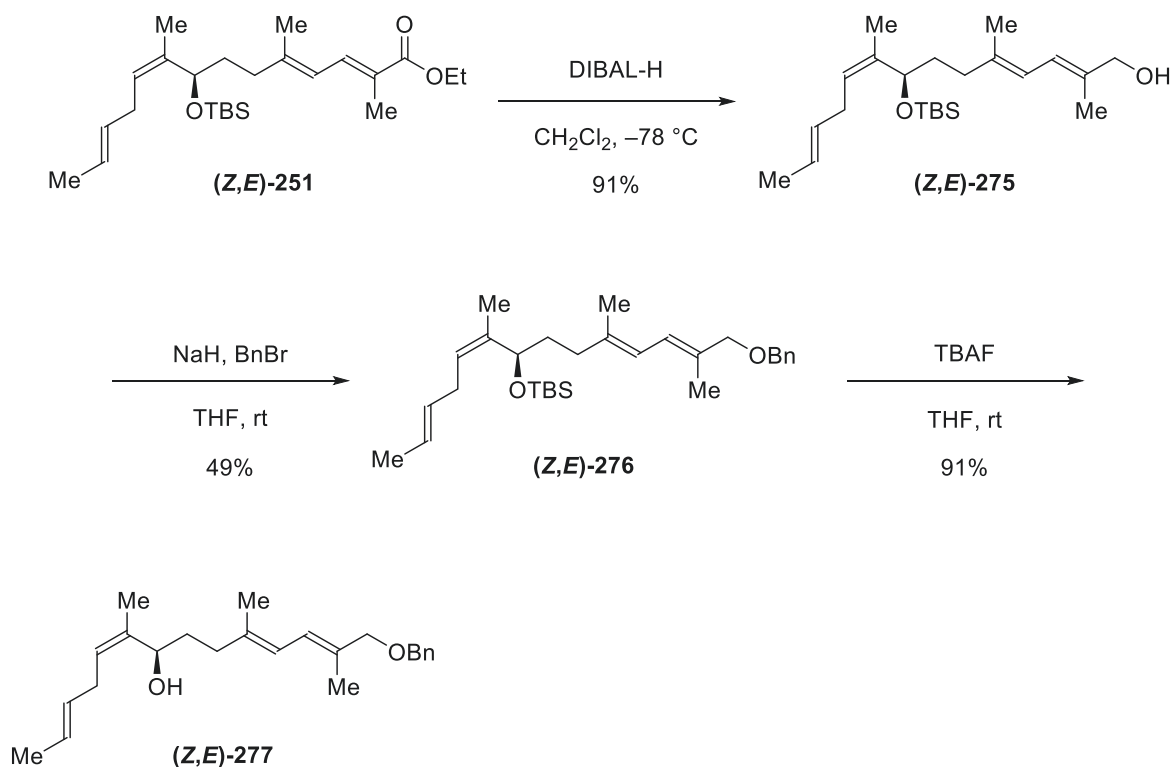


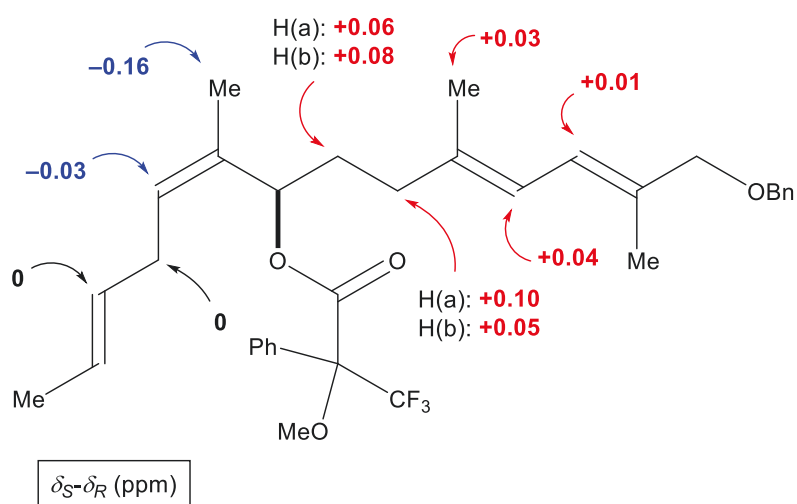
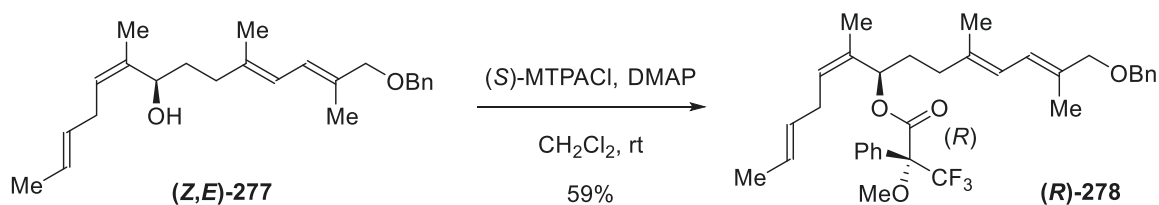
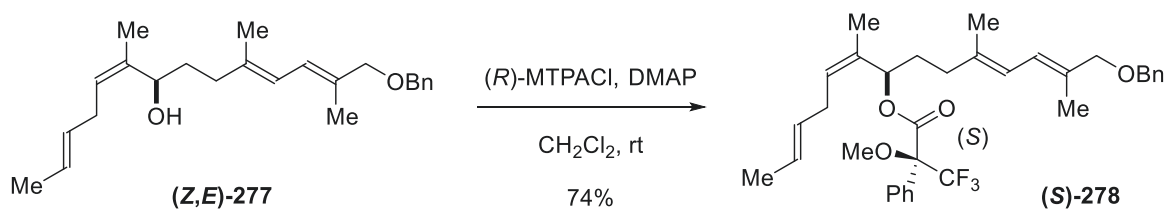
Figure 9. 立体決定：NOESY 実験と比旋光度

そこで、(**Z,E**)-**251** の不斉水酸基の立体化学を明らかにするため、Mosher エステル化を試みた。**(Z,E)**-**251** のエステルを DIBAL-H により還元して、アルコール(**Z,E**)-**275** とした。得られたアルコール(**Z,E**)-**275** の水酸基を Bn 基で保護し(**Z,E**)-**276** とした。続いて、(**Z,E**)-**276** の TBS 基を除去し、アルコール(**Z,E**)-**277** を合成した。



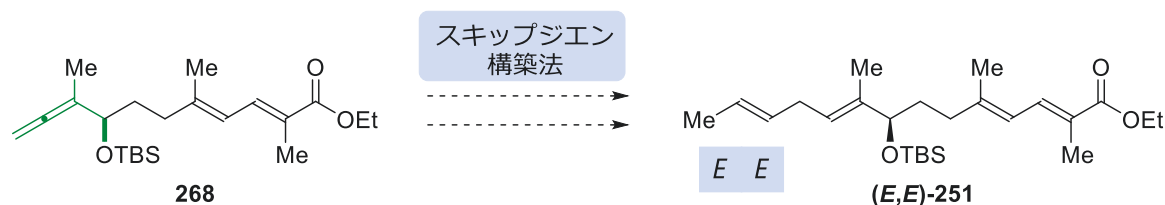
Scheme 66. アリルアルコール(**Z,E**)-**277** の合成

得られたアルコール(**Z,E**)-**277**を *S*体と *R*体それぞれの Mosher エステル **278**へと誘導した。
 Mosher エステル(*S*)-**278**と(*R*)-**278**に対する改良 Mosher 法²⁵により立体化学を決定した。



Scheme 67. 改良 Mosher 法による Mosher エステル **278** の立体決定

改良 Mosher 法によってスキップジエン(**Z,E**)-**251** の不斉水酸基は望みの立体化学であることが示唆された。そこで、スキップジエン(**Z,E**)-**251** に混ざっているスキップジエン(**E,E**)-**251** の旋光度への影響を明らかにするため、確立したスキップジエン構築法を用いてスキップジエン(**E,E**)-**251** の合成を試みた。



Scheme 68. *EE*体のスキップジエンの合成計画

アレン **268** に対する、*E* 選択的なヒドロホウ素化-酸化反応を適用した (表 4)。アレン **268** にはジエンやエステルが存在するため、過剰なホウ素試薬の使用による副反応の進行が懸念された。そのため等量制御が容易な 9-BBN ダイマーを用いて、等量検討をした。0.5 等量(エントリー 1)や 0.75 等量(エントリー 2)では原料が余る結果となった。1.0 等量を用いると原料が完全に消失し、高収率かつ高い立体選択性で(**E**)-**271** を与えた(エントリー 3)。2.0 等量(エントリー 4)の試薬を用いると収率が低下し、¹H NMR にてジエン部分が反応した副生成物が確認された。生成物の立体化学は NOESY 実験により決定した (図 10)。

Table 4. *E*体選択的なヒドロホウ素化反応

entry	X equiv.	yields	
		268 (SM)	(E)-271 (TM)
1	0.5	27%	70%, <i>E/Z</i> = 1:14.3
2	0.75	10%	73%, <i>E/Z</i> = 1:13.5
3	1.0	0%	74%, <i>E/Z</i> = 1:13.9
4	2.0	0%	38% (impure)

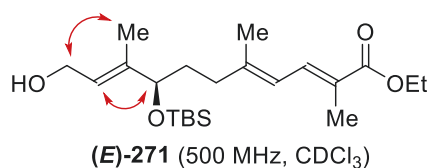
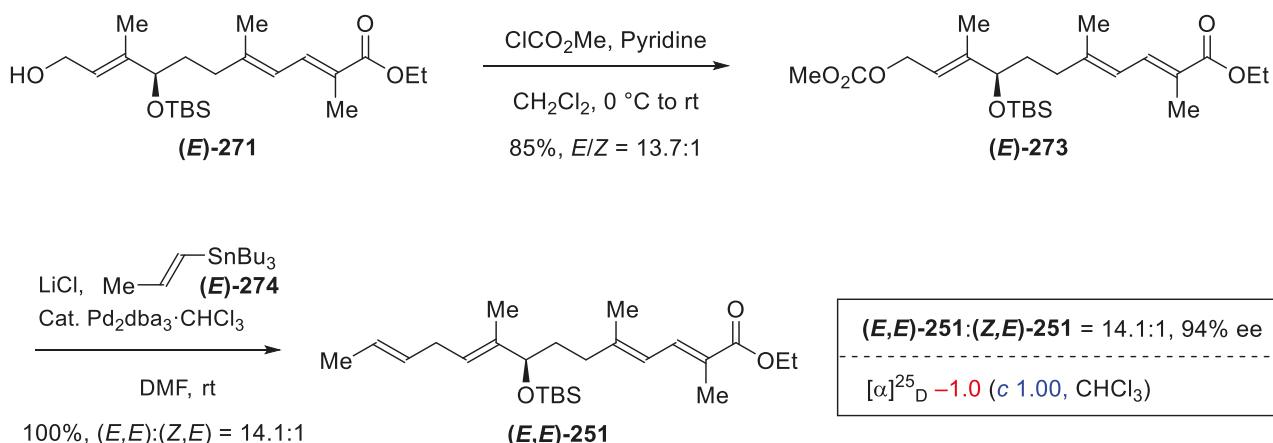


Figure 10. NOESY 実験(**E**)-**271** の立体決定

得られたアリルアルコール(**E**)-**271** をカーボネート(**E**)-**273** へと変換した。続く、ビニルスズ(**E**)-**274** との右田-小杉-Stille カップリングは定量的に進行し、スキップジエン(**E,E**)-**251** を高立体選択的に与えた。**(E,E)**-**243** の立体化学は NOESY 実験により決定した(図 11)。**(E,E)**-**251** の比旋光度を測定したところ、 $[\alpha]^{25}_D -1.0$ (c 1.00, CHCl_3)であった(スキーム 69)。そのため、スキップジエン(**E,E**)-**251** は、**(Z,E)**-**251** の比旋光度の符号を逆転し得る要因ではないことが明らかになった。



Scheme 69. スキップジエン(**E,E**)-**251** の合成

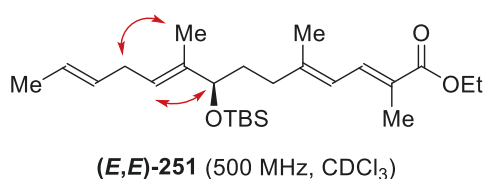
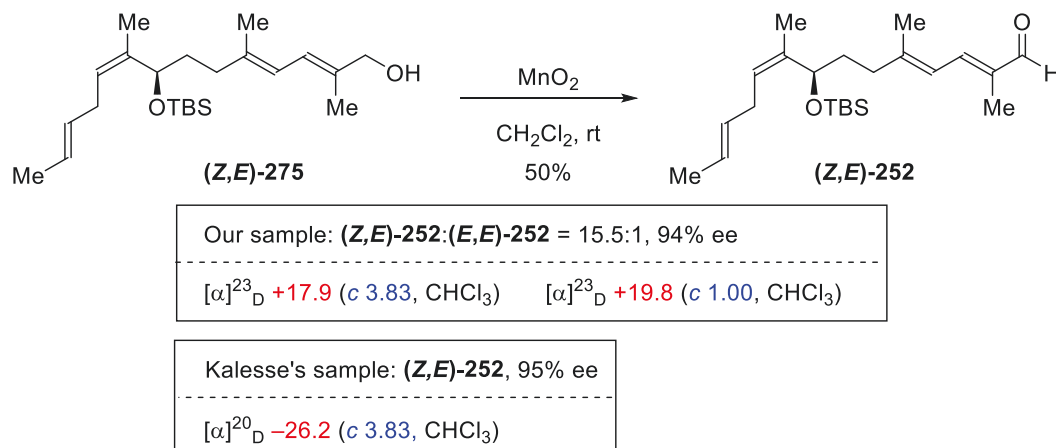


Figure 11. NOESY 実験 (**E,E**)-**251** 立体決定

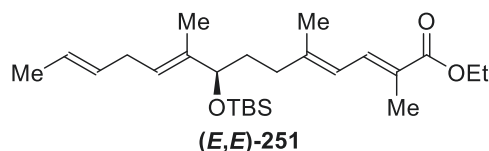
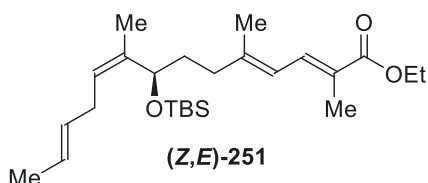
また、アルコール(**Z,E**)-**275** をマンガニ酸化によってアルデヒド(**Z,E**)-**252** へと誘導し、Kalesse ら報告と比較した^{5c}。濃度を変化させて比旋光度を測定したが、いずれも逆の符号を示した。



Scheme 70. Kalesse らの合成中間体(**Z,E**)-**252** の合成と旋光度の比較

以上の結果を次にまとめる (図 12)。スキップジエン(**(Z,E)**-251) に対し、種々の濃度で比旋光度を測定したが、その値は Kalesse らの報告と逆の符号を示した (図 12A)。また、合成した (**(Z,E)**-251) に含まれている立体異性体(**(E,E)**-251) は符号を逆転する要因ではなかった。同様に (**(Z,E)**-252) に対し、種々の濃度で比旋光度を測定したが、Kalesse らの報告と逆の符号を示した (図 12B)。

(A) (**(Z,E)**-251)の比旋光度の比較と(**(E,E)**-251)の影響



Our sample: (**(Z,E)**-251):(E,E)-251 = 15.5:1, 94% ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +16.8$ (c 4.19, CHCl₃) $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +17.6$ (c 1.00, CHCl₃)

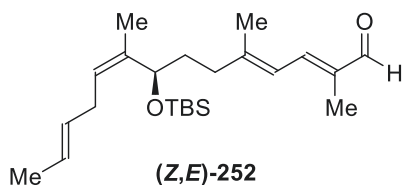
(E,E)-251:(**(Z,E)**-251 = 14.4:1, 94% ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1.0$ (c 1.00, CHCl₃)

Kalesse's sample: (**(Z,E)**-251, 95% ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21.7$ (c 4.19, CHCl₃)

(B) (**(Z,E)**-252)の比旋光度の比較



Our sample: (**(Z,E)**-252):(E,E)-252 = 15.5:1, 94% ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +17.9$ (c 3.83, CHCl₃) $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +19.8$ (c 1.00, CHCl₃)

Kalesse's sample: (**(Z,E)**-252, 95% ee

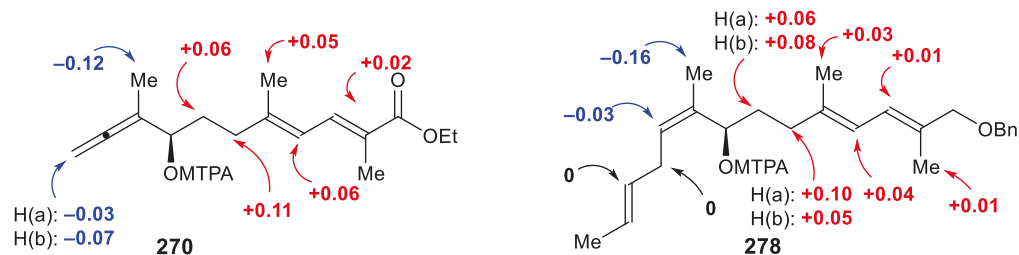
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26.2$ (c 3.83, CHCl₃)

Figure 12. 水酸基の立体決定 (旋光度の比較まとめ)

比旋光度が逆の符号を示した原因は明らかにならなかった。しかし、二つの Mosher エステル **270**、**278** に対する改良 Mosher 法により、合成したスキップジエン(*Z,E*)-**251** の水酸基の立体化学は望みの *R* 体であると考えられる。これら Mosher エステル **270**、**278** のケミカルシフトの差の傾向 (図 13A) は、Kalesse らや König らの Mosher エステル **279**、**237** のケミカルシフトの差の傾向 (図 13B) と一致している。

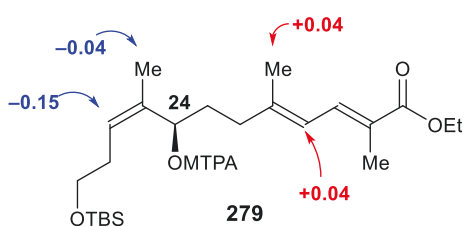
(A) 本研究で合成した Mosher エステルの $\delta_S - \delta_R$ (ppm)

$\delta_S - \delta_R$ (ppm) of our sample



(B) 他研究室の報告

$\delta_S - \delta_R$ (ppm) of Kalesse's sample



$\delta_S - \delta_R$ (ppm) of König's sample

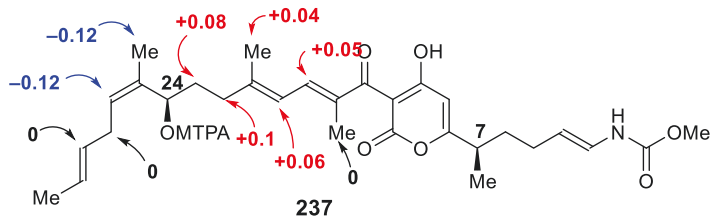
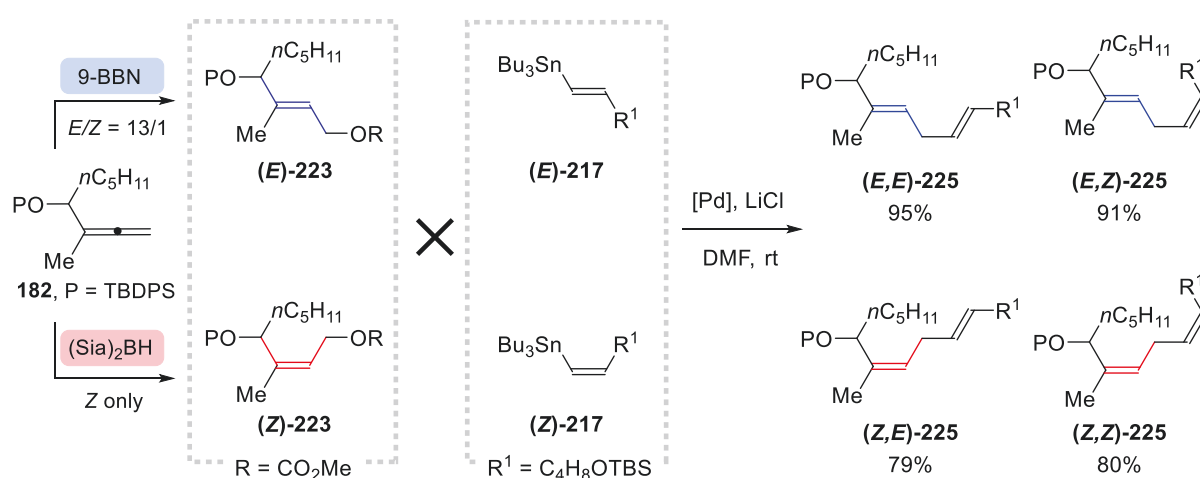


Figure 13. Mosher エステルのケミカルシフト差の比較

第三節 第二章のまとめ

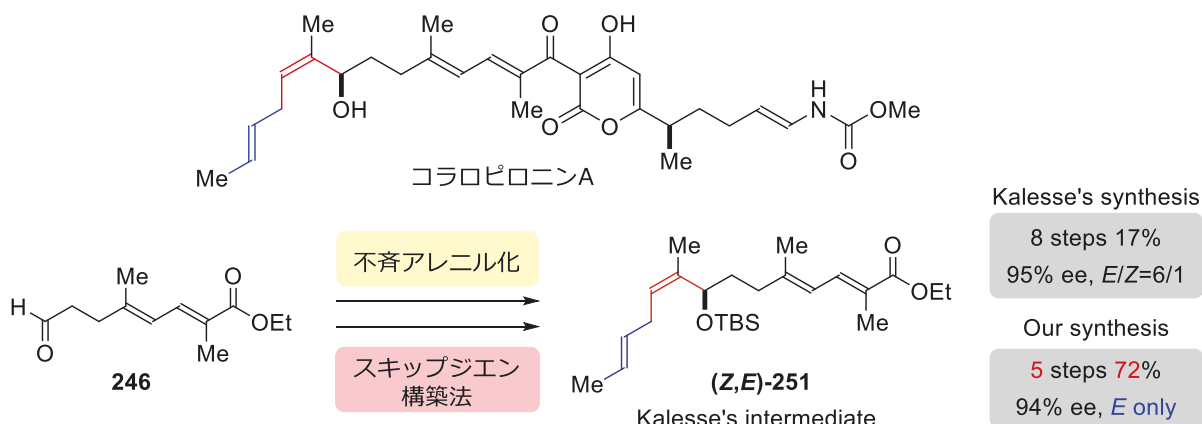
以下に第二章をまとめた。アレンより立体選択的に作り分けたアリルカーボネートと、ビニルスズとの右田-小杉-Stille カップリングを用いた、スキップジエン構造の立体選択的かつ収束的な構築法の開発に取り組んだ。

1,1-二置換アレン **182** より作り分けたアリルカーボネート **223** と、ビニルスズ **217** とのカップリングは異性化することなく進行し、スキップジエン **225** の四種類全ての立体異性体を自在に作り分けることに成功した。これにより、立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法を確立した。



Scheme 71. 立体選択的かつ収束的なスキップジエン構築法

また、不斉アレニル化と確立したスキップジエン構築法を組み合わせ、コロロピロニン A のポリエン部位の合成研究に取り組んだ。共通のアルデヒド **246** から Kalesse らは 8 工程 17% でスキップジエン **(Z,E)-251** を合成しているのに対し、不斉アレニル化と確立したスキップジエン構築法の組み合わせにより、5 工程 72% と効率的な合成を達成した。

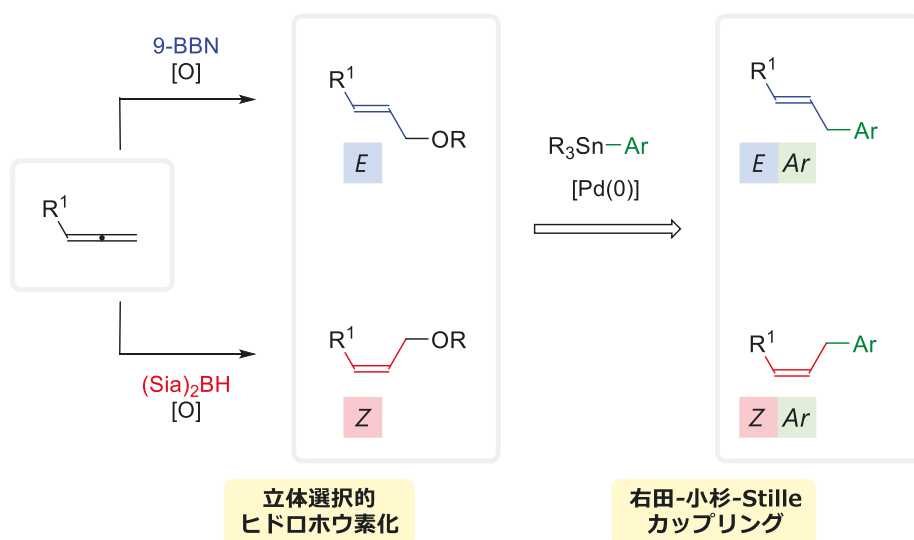


Scheme 72. コロロピロニン A の合成研究

第三章 立体選択的かつ収束的なアリルアリール構築法

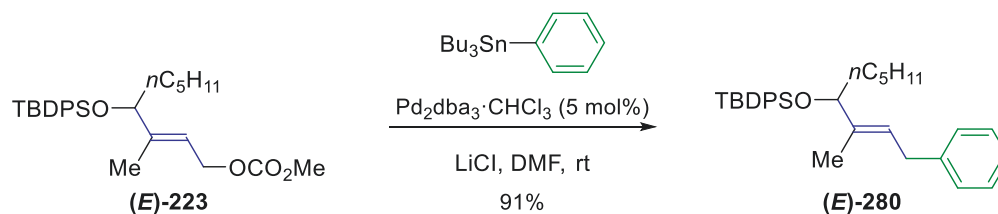
第一節 アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の応用

緒論第三章で述べたように、アリルアリール構造は生物活性天然物に広く見られる重要な部分構造である。次に合成戦略を示す (スキーム 73)。スキップジエン構造の際と同様に、アレンより立体選択的に作り分けたアリルアルコール誘導体に対し、アリールスズとの右田-小杉-Stille カップリングが適用できれば、アリルアリール構造の立体選択的かつ収束的な構築法になると考え、研究に着手した。



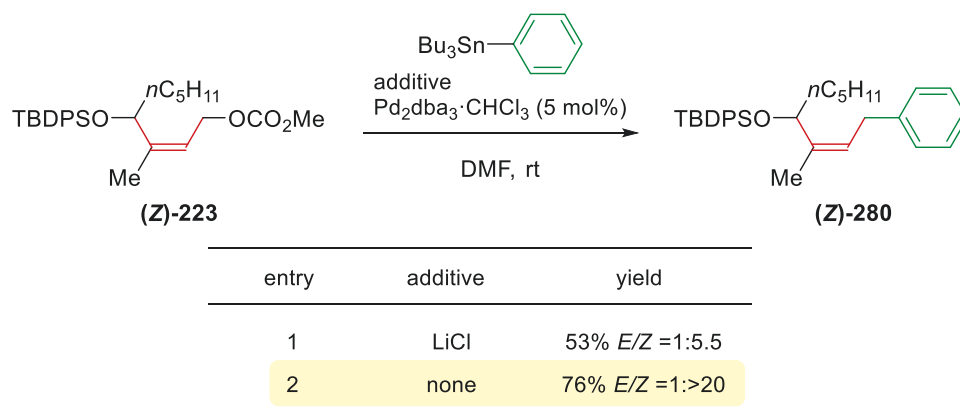
Scheme 73. 合成戦略：アリルアリール構造の立体選択的かつ収束的な構築法

アレン **182** より、*E* 体選択的なヒドロホウ素化を経由して得られたアリルカーボネート (*E*)-**223** に対し、スキップジエンの際と同様に DMF 中 LiCl 存在下、Pd₂dba₃·CHCl₃ を 5 mol% 添加するとカップリングが進行し、アリルアリール構造 (*E*)-**280** を立体選択的に構築できた。



Scheme 74. *E* 体のアリルアリール構造の構築

続いて、アリルカーボネート (**Z**-223) に対し、同様の条件で処理すると、カップリングは良好な収率で進行したものの、オレフィンの異性化が見られた(エントリー 1)。この際、LiCl を添加せずにカップリングを試みると、異性化せずに反応が進行し、アリルアリール構造 (**Z**-280) が立体選択的に得られた。以上により、立体選択的かつ収束的なアリルアリール構造の構築法を確立した。



Scheme 75. *Z*体のアリルアリール構造の構築

第二節 ロバタミド類の網羅的な合成研究

第一項 単離・構造および生物活性

Lobatamide 類は Boyd らと鈴村らによってそれぞれホヤの一種である *Applidium lobatum*^{8a,c} とグラム陰性好気性桿菌 *Pseudomonas* sp.Q38009^{8b,d} より単離されたマクロライドである。ロバタミド類はアリルアリアル構造を含む 15 員環マクロビスラクトン構造を共通骨格とし、エナミド側鎖の立体化学のみが異なる A~C が報告されている。ロバタミド類の平面構造は Boyd らと鈴村らによって決定され、その絶対立体配置は Porco らの全合成によって明らかにされた^{8e}。

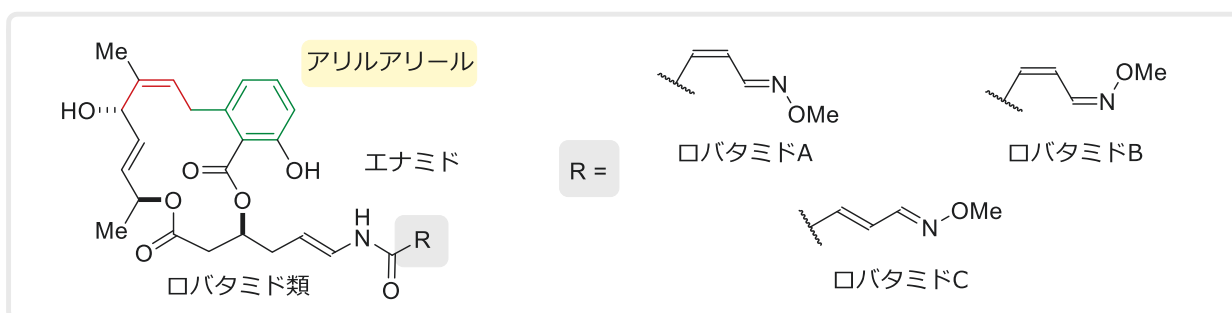


Figure 14. ロバタミド類の構造

ロバタミド C は NCI-60 ヒト腫瘍細胞株スクリーンによって、広範な細胞に対し増殖阻害活性を示すことが明らかになっている^{8a,c}。また、哺乳類の液胞型プロトン ATP アーゼ (V-ATPase) 阻害作用を示すことが報告されている。興味深いことに、これまでに V-ATPase 阻害作用を示すことが知られているコンカナマイシン A (281) とは異なり、酵母の V-ATPase は阻害せず、哺乳類の V-ATPase を選択的に阻害する^{8e,g,i,j,l}。そのためロバタミド類は、新たな作用機序の腫瘍細胞増殖阻害活性を有することが示唆された、興味深い生物活性天然物である。

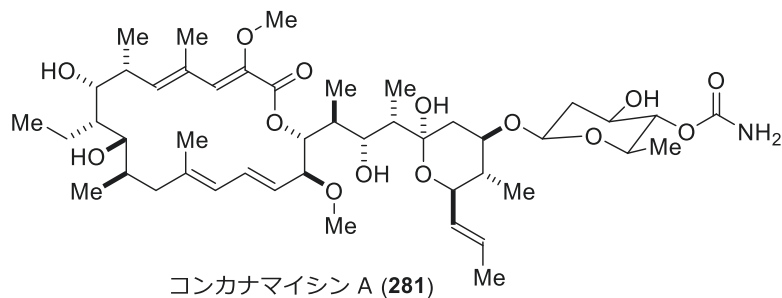


Figure 15. V-ATPase 阻害作用を示すコンカナマイシン A の構造

Porco らは構造活性相関研究によって、サリチル酸部位のフェノール水酸基、エナミド部位のNH、サリチル酸部位のオルト位の置換基の有無が、V-ATPase 阻害作用を示すために重要な構造であることを報告している^{8h,k}。

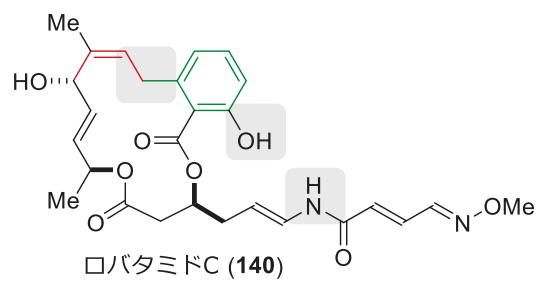
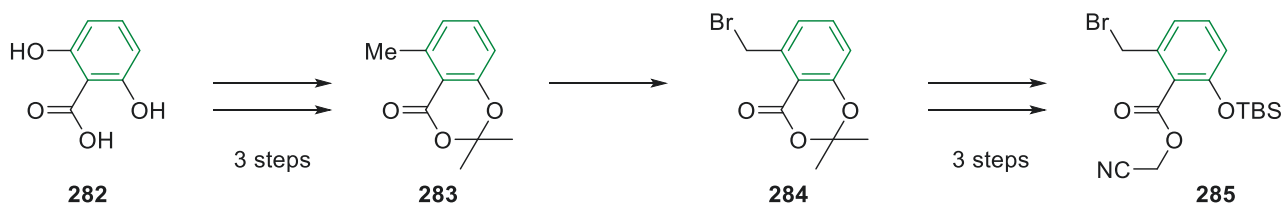


Figure 16. V-ATPase 阻害作用に重要な部位

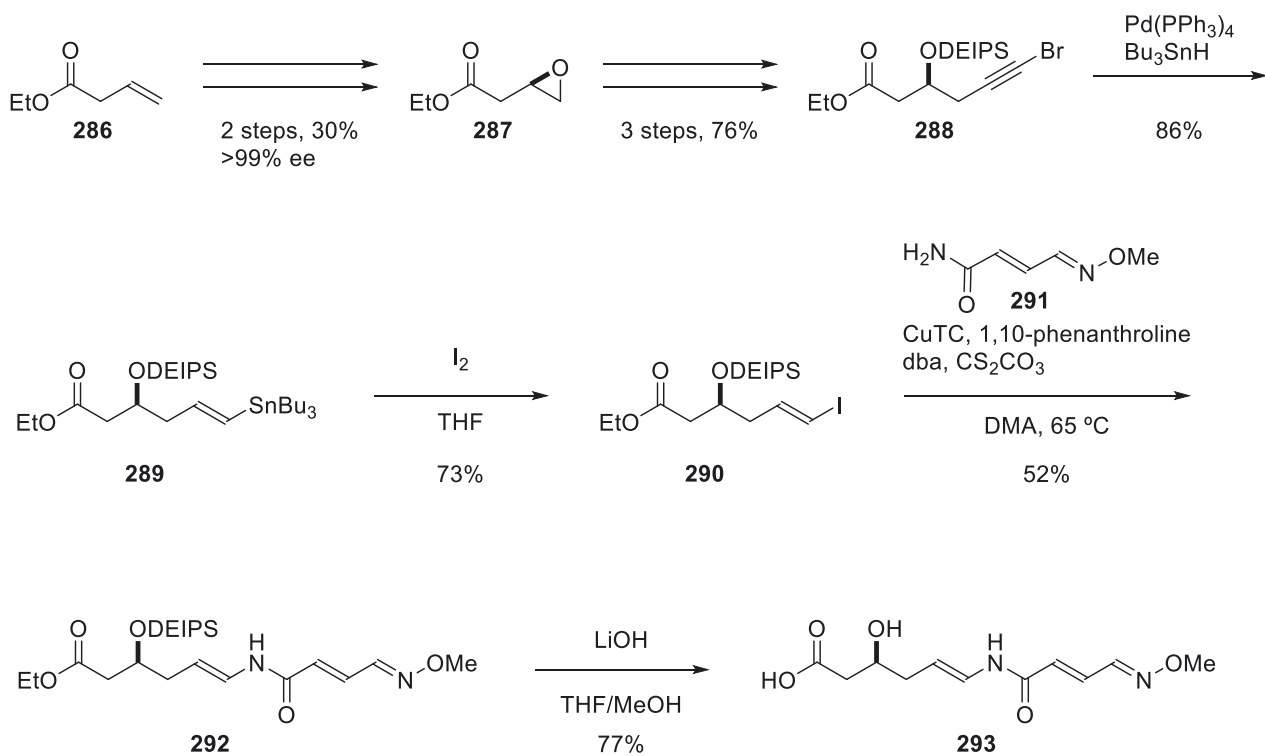
第二項 過去の合成例

これまでに Porco らによるロバタミド C の全合成が報告されている。2,6-ヒドロキシ安息香酸 **282** より 3 工程で **283** へと誘導した。得られた **283** のベンジル位を臭素化して **284** とし、その後三工程で芳香環フラグメント **285** を合成した。



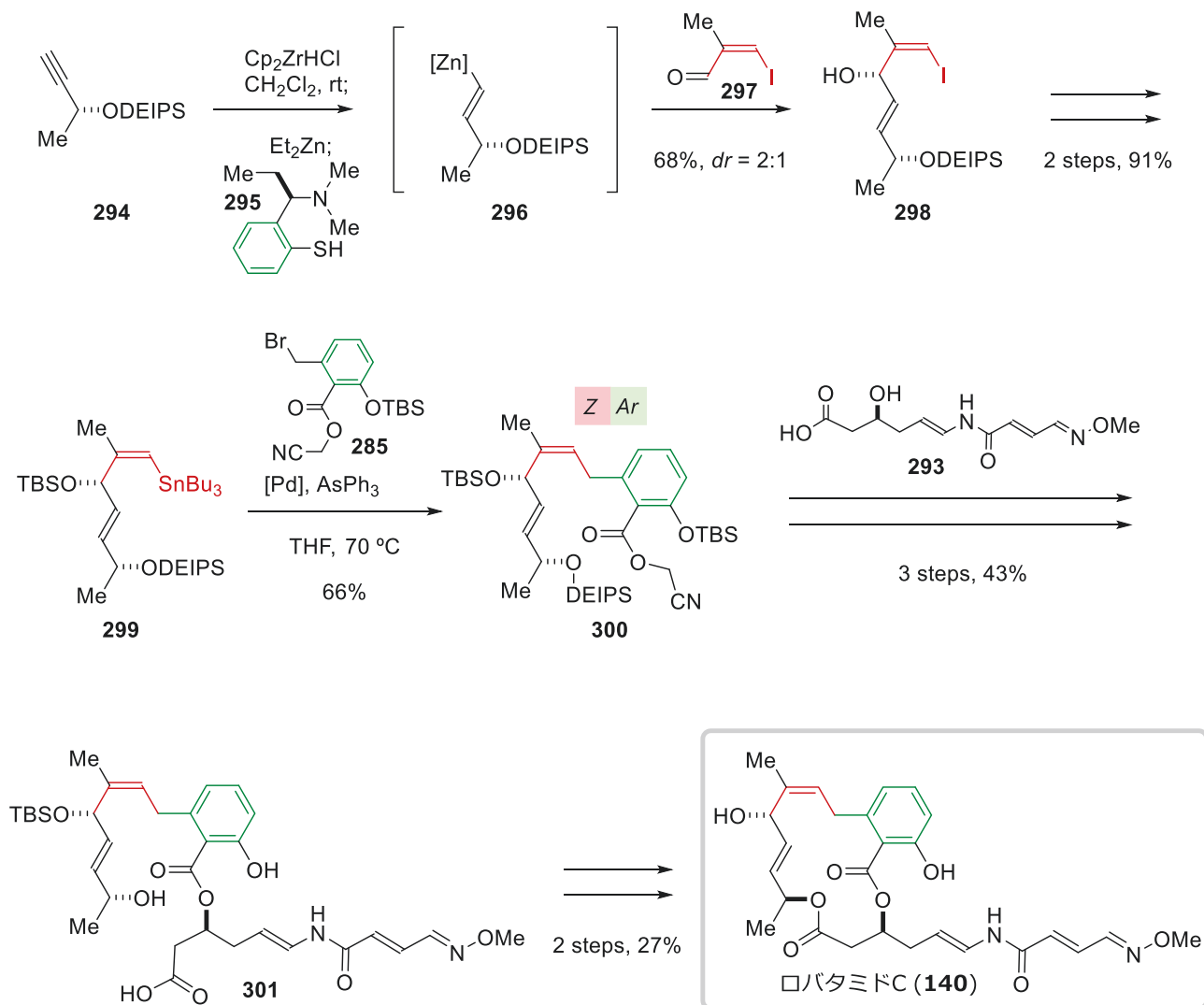
Scheme 76. Porco らの芳香環フラグメント **285** の合成

286 のオレフィンのエポキシ化、続く速度論的加水分解を用いて光学分割し、キラルなエポキシド **287** とした。**287** に対して炭素鎖を伸長し、三工程で **288** へと誘導した。得られたアルキニルブロミド **288** を *E* 体選択的にビニルスズ **289** へと変換し、続くヨウ素化によってビニルヨウジド **290** を構築した。**290** に対し、Porco らが開発したアミド **291** とのエナミド化によってエナミド **292** を合成した²⁷。最後に、脱保護によってエナミドフラグメント **293** を得た。



Scheme 77. Porco らのエナミドフラグメント **293** の合成

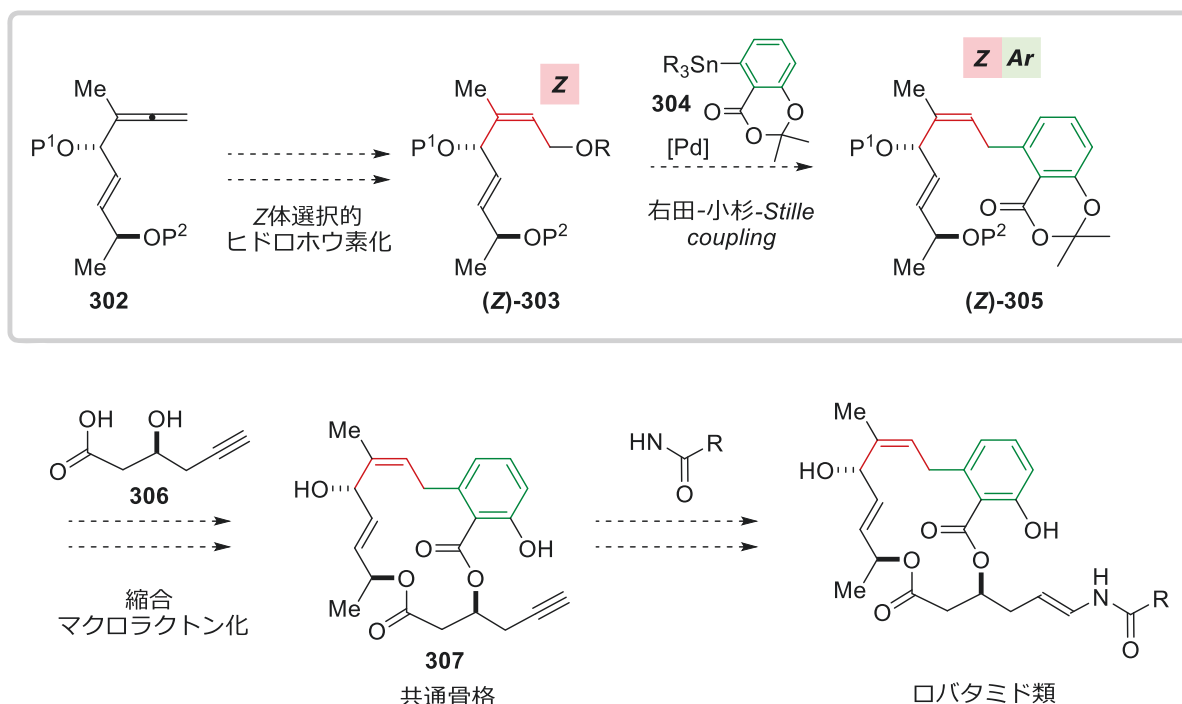
キラルなプロパルギルアルコール **294** に対するヒドロジルコニウム化を経て、キラルな *E* 体のビニル亜鉛試薬 **296** を調製し、別途調製したアルデヒド **297** に付加し、**298** をジアステレオマー比 2:1 で合成した。得られたヨウ化ビニルをビニルスズ **299** へと変換し、合成した芳香環フラグメント **285** との右田-小杉-Stille カップリングによって、アリルアリアル構造 **300** の立体選択的な合成に成功している。続いて、エナミドフラグメント **293** と縮合し、**301** とした。その後、光延条件によるマクロラクトン化、続く脱保護によりロバタミド C (**140**) の全合成を達成している。



Scheme 78. Porco らのロバタミド C の全合成

第三項 合成戦略

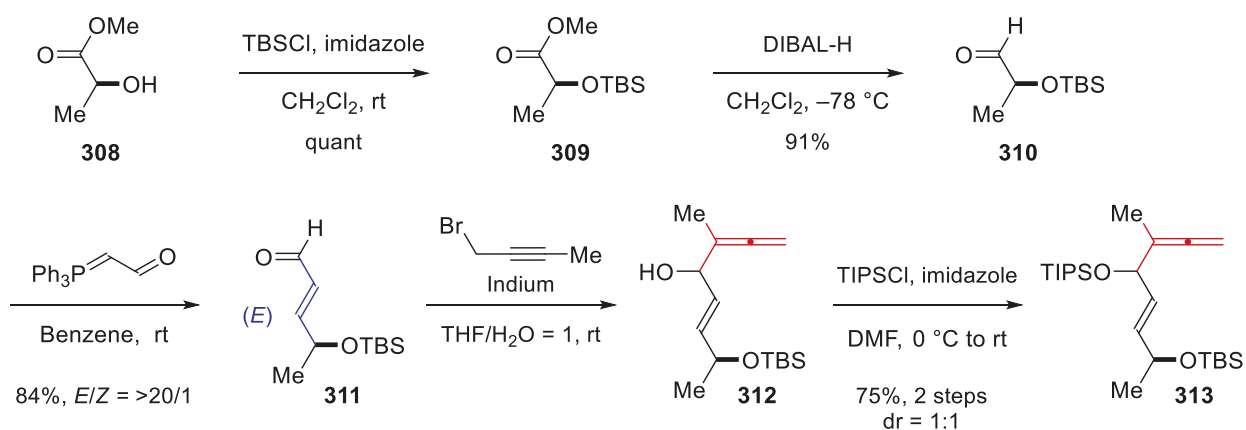
確立したアリルアリール構築法を用いればロバタミド類の効率的な合成が実現できると考え、ロバタミド類の合成研究に着手した。次に合成戦略を示す(スキーム 79)。1,1-二置換アレン **302** に対する Z 体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応により、アリルアルコール誘導体(Z)-**303** が得られると考えた。得られた(Z)-**303** とアリールスズ **304** との右田-小杉-Stille カップリングを適用すれば、ロバタミド類の有するアリルアリール構造(Z)-**305** が立体選択的かつ収束的に合成できると考えた。続いてフラグメント **306** との縮合、マクロラクトン化を含む諸工程によってロバタミド類の有する共通骨格 **307** が構築できるものとした。得られた共通骨格 **307** に対し、最後にそれぞれの類縁体に対応するエナミド側鎖を導入できれば、ロバタミド類の網羅的な全合成となる。本研究では、確立したアリルアリール構築法を用いた(Z)-**305** の立体選択的な構築について取り組んだ。



Scheme 79. ロバタミド類の網羅的な合成計画

第四項 1,1-二置換アレンの合成

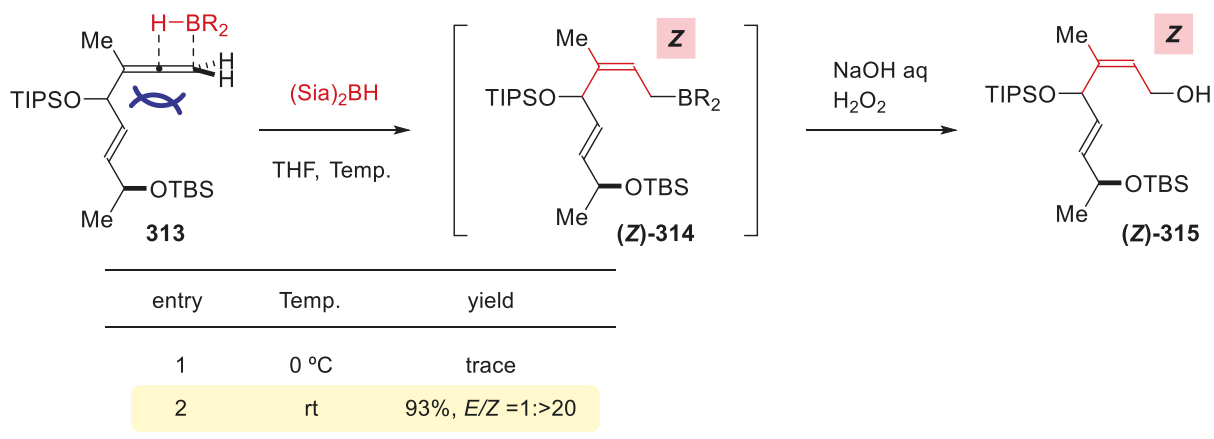
合成戦略に則り、1,1-置換アレンを含むフラグメント **313** の合成に取り組んだ(スキーム 80)。既知の手法によって、L-乳酸メチル **308** の水酸基を TBS 基で保護して **309** とし、DIBAL-H にて還元して **310** を合成した。続いて、Wittig 反応によって炭素鎖を伸長してエナール **311** を *E* 体選択的に得た²⁸。得られたエナール **311** に対し、1-ブロモ-2-ブチン存在下、インジウムを添加するとアレニル化が進行し、1,1-二置換アレン **312** をジアステレオマー比 1:1 で与えた。水酸基を TIPS 基で保護して目的のアレン **313** が合成できた。**313** のジアステレオマーは分離困難であったため、まずはジアステレオマー混合物のまま検討に用いることとした。



Scheme 80. 1,1-二置換アレンフラグメントの合成

第五項 Z体選択的なヒドロホウ素化

目的の1,1-二置換アレン **313** が得られたので、Z体選択的なヒドロホウ素化を試みた。0 °C で(Sia)₂BH を作用させると、目的のアリルアルコール(**Z**)-**315** は僅かにしか得られず原料を回収する結果となった(エントリー1)。そこで、反応条件を室温とするとヒドロホウ素化が進行し、Z体のアリルアルコール(**Z**)-**315** を高収率かつ立体選択的に与えた(エントリー2)。本反応の立体選択性はこれまでと同様に、次のように発現していると考えた。すなわち、基質の高いTIPS基を避けるように位置、面選択的にヒドロホウ素化が進行し、Z体のアリルホウ素化合物(**Z**)-**314** が生じる。嵩高い(Sia)₂BH により(**Z**)-**314** からのアリル転位が抑制され、続く酸化処理によりZ体のアリルアルコール(**Z**)-**315** が高い立体選択性で得られたと考えた。

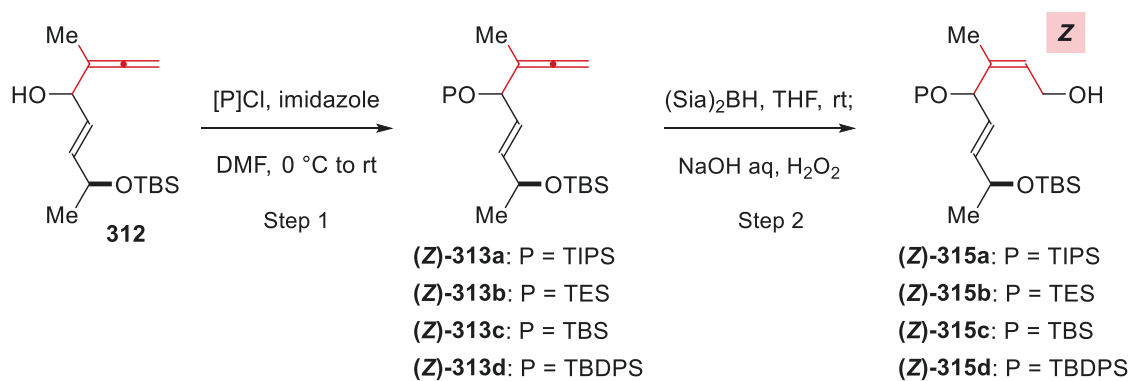


Scheme 81. Z体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応

第六項 アリルアリール構造の構築

6.1 カップリング基質の合成

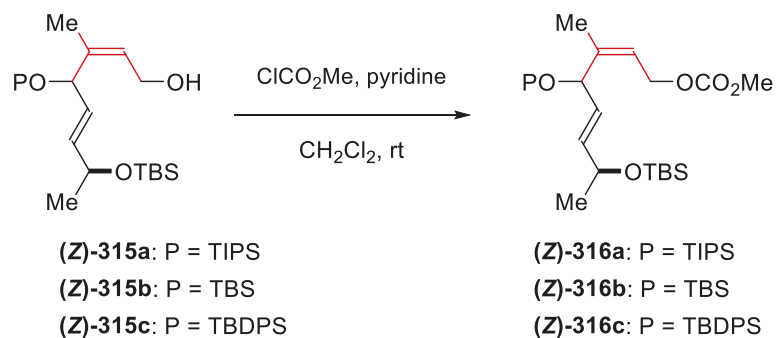
右田-小杉-Stille カップリングにおける基質の立体障害の影響を明らかにするため、保護基であるシリル基を種々検討した(スキーム 82)。TES 基では目的の保護体 **313b** が得られなかった(エントリー 1)。TBS 基、TBDPS 基では中程度から高収率で生成物 **313c**, **313d** が得られた(エントリー 2、3)。続く *Z* 体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応は TBS 基、TBDPS 基どちらも高収率で進行し、*Z* 体のアリルアルコール(**Z**)-**315c**, (**Z**)-**315d** を立体選択的に合成できた。



entry	P	yields	
		Step 1	Step 2
0	TIPS	81%	93%, <i>E/Z</i> = >1:19
1	TES	0%	---
2	TBS	quant	80%, <i>E/Z</i> = >1:19
3	TBDPS	51%	80%, <i>E/Z</i> = >1:19

Scheme 82. 保護基の検討と *Z* 体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応

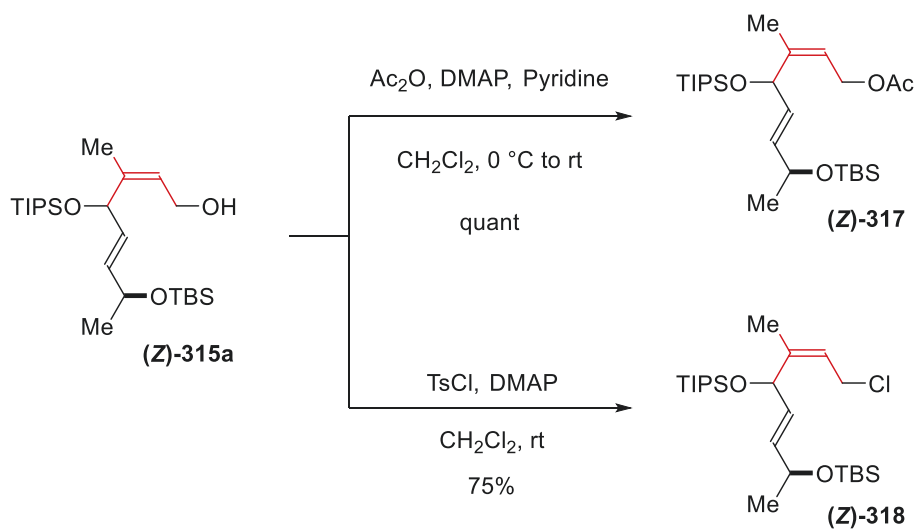
右田-小杉-Stille カップリング反応のため、得られたアリルアルコール(**Z**)-**315**の水酸基をメチルカーボネート(**Z**)-**316**へと変換した。どのシリル保護基でも良好な収率で進行し、目的のカップリング基質(**Z**)-**316**が得られた。



entry	P	result
1	TIPS	quant
2	TBS	96%
3	TBDPS	95%

Scheme 83. アリルカーボネートの合成

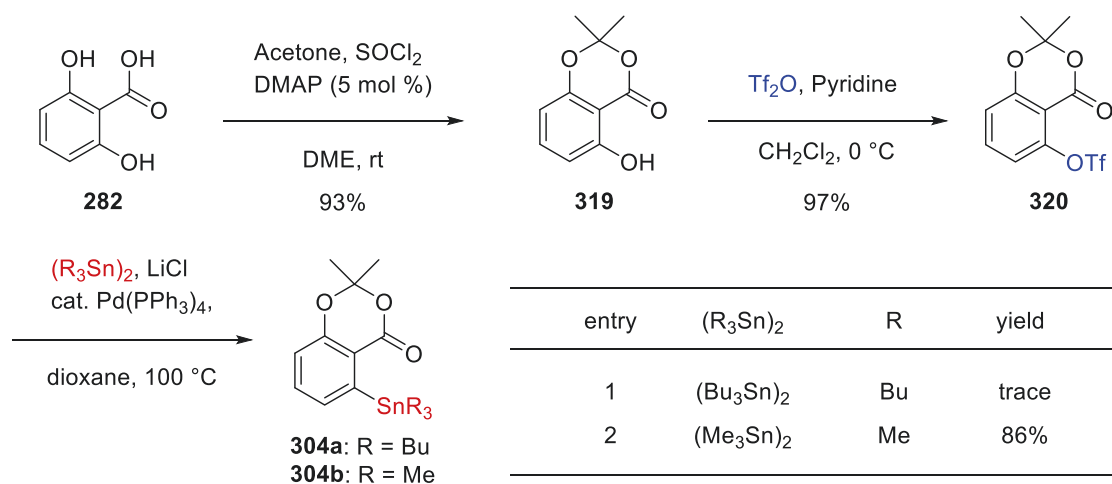
右田-小杉-Stille カップリングにおける基質の脱離基の効果を明らかにするため、保護基がTIPS基のアリルアルコール(**Z**)-**315a**に対し、種々の脱離基の導入を試みた。アセチル体(**Z**)-**317**、クロライド体(**Z**)-**318**をそれぞれ高収率で合成した。



Scheme 84. 脱離基の異なる基質の合成

6.2 アリールスズの合成

右田-小杉-Stille カップリングに向けて、アリールスズを合成した(スキーム 85)。既知の手法によって、2,6-ジヒドロキシ安息香酸 **282** をアセトニドで保護し、Tf₂O を用いて遊離の水酸基をトリフラート化して **320** とした²⁹。得られた **320** に対し、ジチンと LiCl 存在下、Pd 触媒を作用させた。ヘキサブチルジチンを用いるとアリールスズ **304a** は痕跡量しか得られなかった(エントリー1)。一方、ヘキサメチルジチンへと変更すると目的のアリールスズ **304b** が高収率で得られた(エントリー2)。

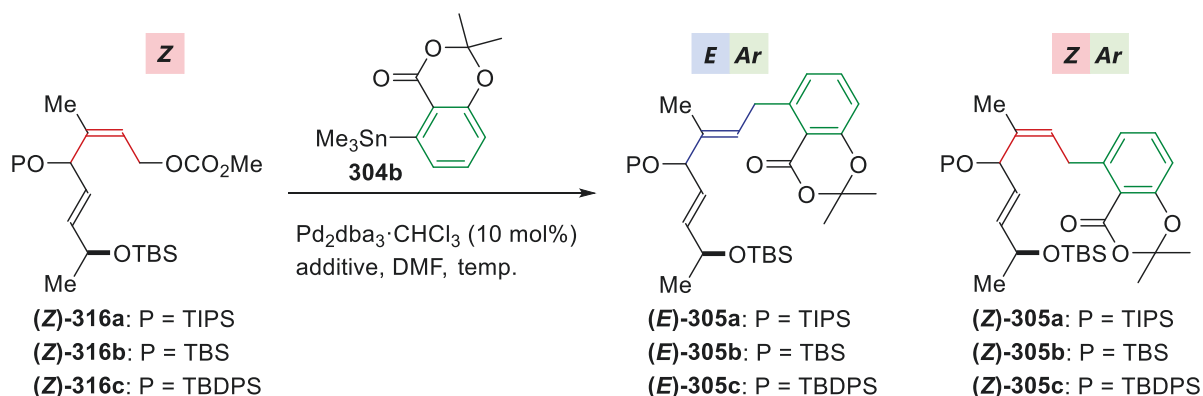


Scheme 85. アリールスズフラグメント **304** の合成

6.3 アリルアリール構造の構築

立体選択的な *Z* オレフィンの構築とアリールスズ **304b** の合成ができたので、右田-小杉-Stille カップリングによるアリルアリール構造(**Z**)-**305** の構築を検討した(表5)。アリルカーボネート(**Z**)-**316** とアリールスズ **304b** に対し、三章第一節の最適条件を適用したところ、目的のカップリング体(**Z**)-**305** は得られず原料を回収するのみであった(エントリー1)。80°Cへ昇温しても目的物は得られなかった(エントリー2)。LiCl を添加すると痕跡量の生成物が得られた(エントリー3)。80°Cへ昇温するとカップリングは進行し、低収率ながら生成物が得られたが、オレフィンが異性化した(*E*)-**305** が主生成物として得られ、目的のアリルアリール構造(**Z**)-**305** はわずかしき得られなかった(エントリー4)。カップリングにおける保護基の効果を比較した。TIPS 基よりも立体障害の小さい TBS 基では収率がわずかながら向上したが、立体選択性の改善は見られなかった(エントリー5)。一方、TIPS 基よりも嵩高い TBDPS 基を用いると、カップリングはほとんど進行せず原料を回収する結果となった(エントリー6)。

Table 5. カップリングにおける添加剤と保護基の検討

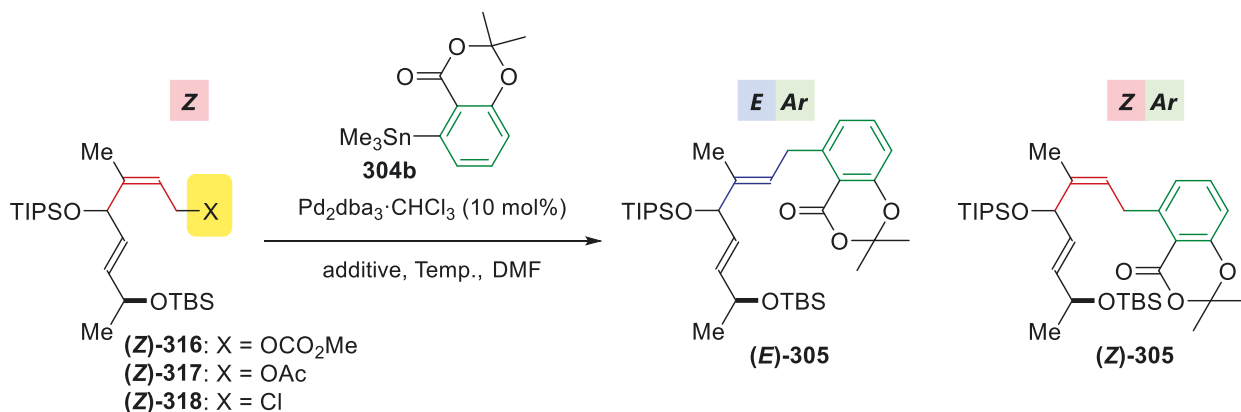


entry	allyl carbonate 316	temp.	additive	yield
1	316a	rt	---	0%
2	316a	80 °C	---	0%
3	316a	rt	LiCl	trace
4	316a	80 °C	LiCl	37%, <i>E/Z</i> = 6.9:1
5	316b	80 °C	LiCl	43%, <i>E/Z</i> = 6.4:1
6	316c	80 °C	LiCl	trace

allyl carbonate **316** (10 μmol), **304b** (2.0 equiv.), LiCl (5.0 equiv.), DMF (10 mM), 24h

続いて、脱離基を検討した (表 6)。アセチル体(**Z**)-**317**では生成物は得られなかった(エントリー1)。脱離基を Cl にした(**Z**)-**318**では *E* 体の生成物しか得られず、収率も低い結果となった (エントリー2)。一方で(**Z**)-**318**では、室温条件下、LiCl の添加なしにカップリングが進行することがわかった (エントリー3)。

Table 6. 脱離基の検討

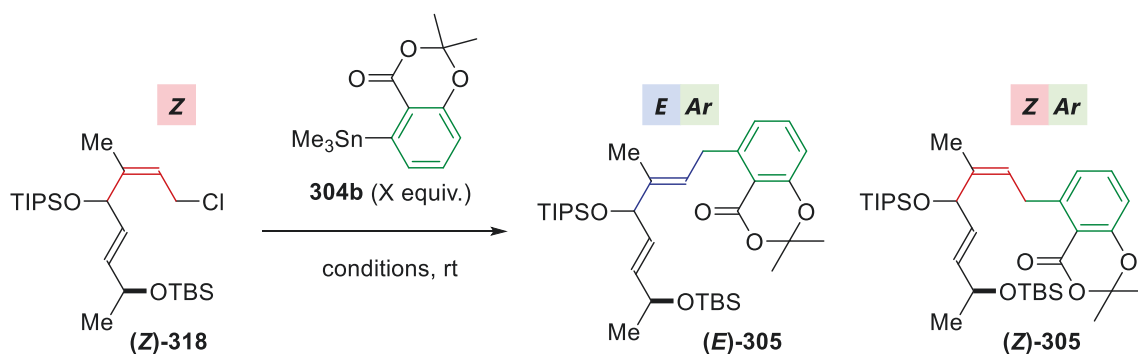


entry	X	additive	Temp.	yields*	
				SM	305 (TM)
0	OCO ₂ Me	LiCl	80 °C	0%	37%, <i>E/Z</i> = 6.9:1
1	OAc	LiCl	80 °C	92%	0%
2	Cl	LiCl	80 °C	0%	13%, <i>E</i> only
3	Cl	none	rt	78%	10%, <i>E</i> only

316, **317**, **318** (10 μmol), **304b** (1.5 equiv.), LiCl (5.0 equiv.), DMF (10 mM), 24h, *The yields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard.

室温でカップリング体が得られたアリルクロライド (**Z**)-**318** に対し、井上らが Crotophorbolone の全合成に用いた条件を参考に、Pd 触媒を Pd(PPh₃)₄ へと変更し、CuTC と炭酸カリウムを添加した条件でカップリングを試みた³⁰。その結果、67%と収率が向上し、*E/Z* 比も 3.7:1 と大幅な立体選択性の改善が見られた(エントリー 1)。また、アリースズの等量が立体選択性に大きく影響し、2.5 等量へと増やすと *E/Z* 比も 1:1.1 と *Z* 体が主生成物として得られた (エントリー2)。アリースズの等量を 10 等量へと増やすと、さらに立体選択性が向上し、*E/Z* 比 1:4.9 でカップリング体(**Z**)-**305** が得られた (エントリー3)。

Table 7. 添加剤とアリースズの等量の効果



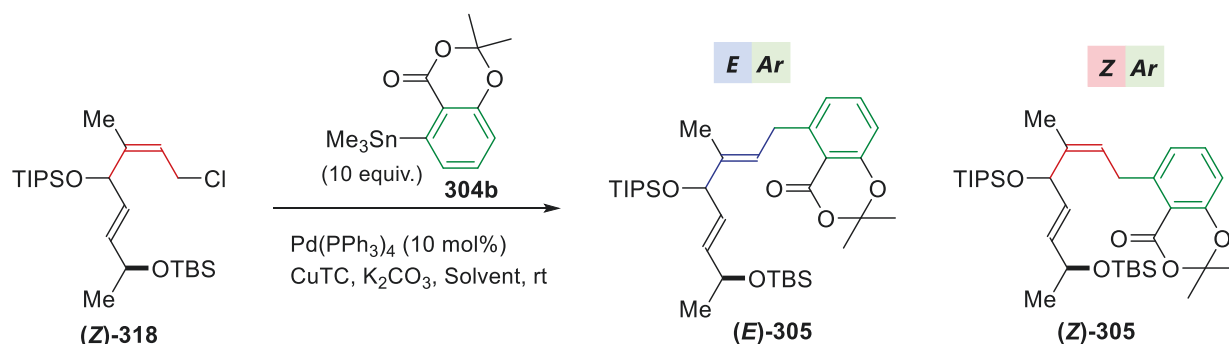
entry	[Pd]	304b	additive	yield*
0	Pd ₂ dba ₃ ·CHCl ₃ (10 mol%)	1.5 equiv.	none	11% <i>E</i> only
1	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	1.5 equiv.	CuTC (3.0 equiv.), K ₂ CO ₃ (1.0 equiv.)	67%, <i>E/Z</i> = 3.7:1
2	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	2.5 equiv.	CuTC (3.0 equiv.), K ₂ CO ₃ (1.0 equiv.)	84%, <i>E/Z</i> = 1:1.1
3	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	10 equiv.	CuTC (3.0 equiv.), K ₂ CO ₃ (1.0 equiv.)	87%, <i>E/Z</i> = 1:4.9

(**Z**)-**318** (10 μmol), **304b**, CuTC (3.0 equiv.), K₂CO₃ (1.0 equiv.), DMF (10 mM), rt, 24h

*The yields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard.

続いて、溶媒を種々検討した(表 8)。トルエンや塩化メチレンでは原料が消費しきらず、収率が低下した (エントリー1,2)。THF、ジオキサン、アセトニトリルでは高収率でカップリング体(**Z**)-**305** が得られたものの、立体選択性が低下した (エントリー3-5)。一方で、DMF よりも極性の高い NMP や DMSO 溶媒では、より高い立体選択性が発現した(エントリー6,7)。収率と立体選択性ともに良好であった NMP を最適溶媒とした(エントリー6)。

Table 8. 溶媒の検討



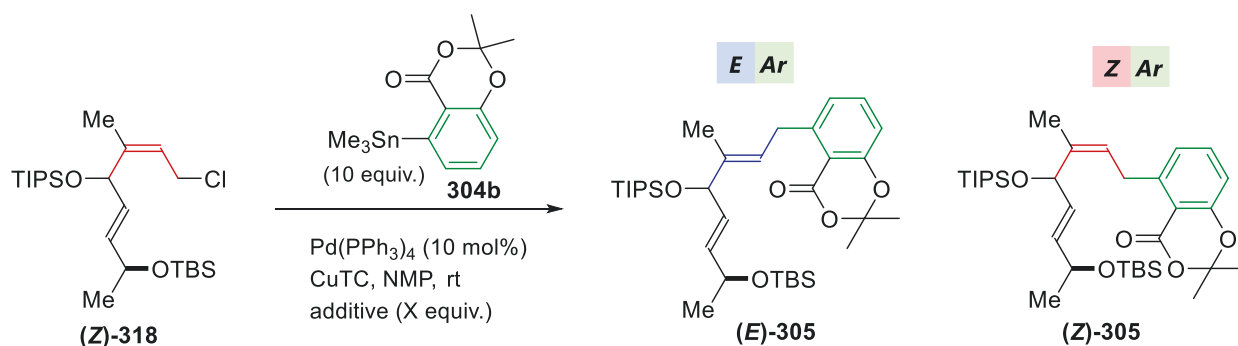
entry	solvent	yields*	
		(Z)- 318	305
0	DMF	-	87%, <i>E/Z</i> = 1:4.9
1	toluene	35%	59%, <i>E/Z</i> = 1:0.3
2	CH ₂ Cl ₂	27%	28%, <i>E/Z</i> = 1:4.9
3	THF	-	87%, <i>E/Z</i> = 1:0.3
4	dioxane	-	89%, <i>E/Z</i> = 1:0.3
5	MeCN	-	88%, <i>E/Z</i> = 1:0.8
6**	NMP	-	84%, <i>E/Z</i> = 1:5.4
7	DMSO	-	46%, <i>E/Z</i> = 1:5.7

(**Z**)-**318** (10 μmol), **304b** (10 equiv.), CuTC (3.0 equiv.), K₂CO₃ (1.0 equiv.), Solvent (10 mM), rt, 24h

*The yields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard. ** isolated yield

さらに種々の添加剤を検討した(表 9)。添加剤を用いなくても収率に変化はなかったが、立体選択性が低下した(エントリー1)。LiI を添加剤として用いると立体選択性が向上した (エントリー2)。そこで、種々のヨウ素系の添加剤を検討した。その結果、NaI を添加する条件で最も高い立体選択性が発現した (エントリー3)。また、添加剤の等量を 3.0 等量に増やすと、収率、立体選択性がともに向上した(エントリー4)。

Table 9. 添加剤の検討



entry	additive	(X equiv.)	yield*
0	K ₂ CO ₃	(1.0 equiv.)	84% <i>E/Z</i> = 1:5.4

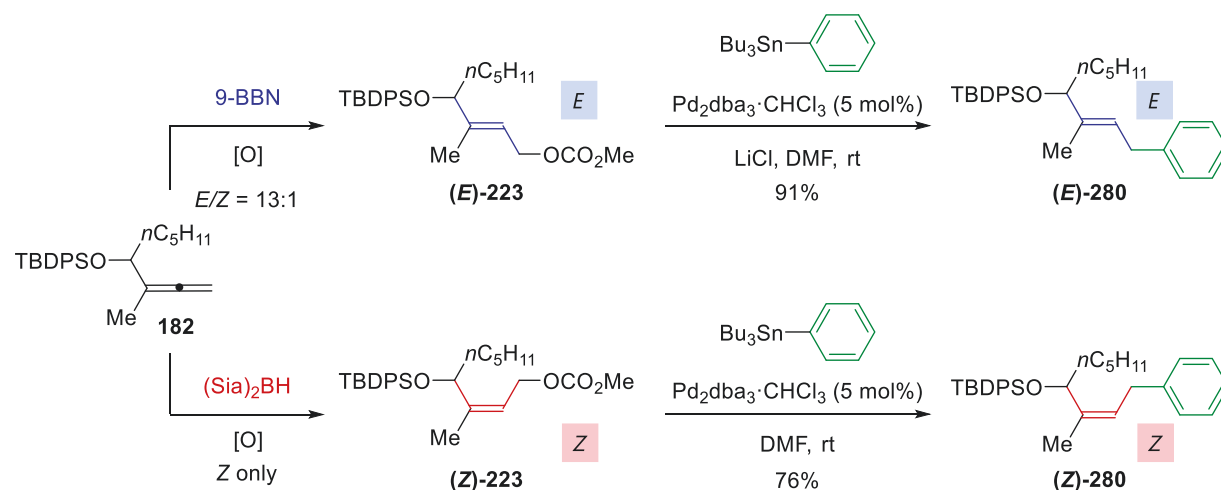
1	none	(1.0 equiv.)	84% <i>E/Z</i> = 1:3.7
2	LiI	(1.0 equiv.)	86% <i>E/Z</i> = 1:7.1
3	NaI	(1.0 equiv.)	84% <i>E/Z</i> = 1:9.1
4	NaI	(3.0 equiv.)	95% <i>E/Z</i> = 1:12.6
5	KI	(1.0 equiv.)	75% <i>E/Z</i> = 1:4.2
6	TBAI	(1.0 equiv.)	88% <i>E/Z</i> = 1:6.0

(**Z**)-**318** (10 μmol), **304b** (10 equiv.), CuTC (3.0 equiv.), additive (X equiv.), NMP (10 mM), rt, 24h

*The yields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard.

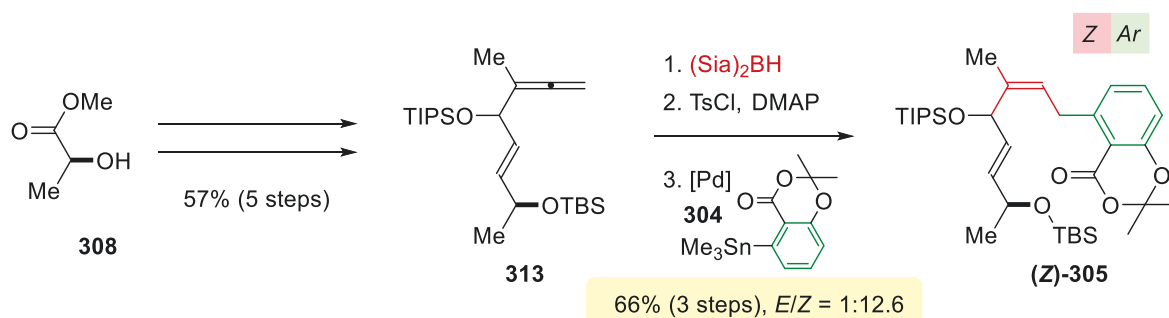
第三節 第三章のまとめ

以下に第三章をまとめた。開発したアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応と、右田-小杉-Stille カップリングの組み合わせによって、アリルアリール構造の立体選択的かつ収束的な構築法を確立した。



Scheme 86. 立体選択的かつ収束的なアリルアリール構造の構築法の開発

L-乳酸メチルより誘導した 1.1-二置換アレン **313** に対し、確立した手法を用いた合成戦略によってロバタミド類の有するアリルアリール構造 **(Z)-305** を高立体選択的かつ高収率で合成できた。



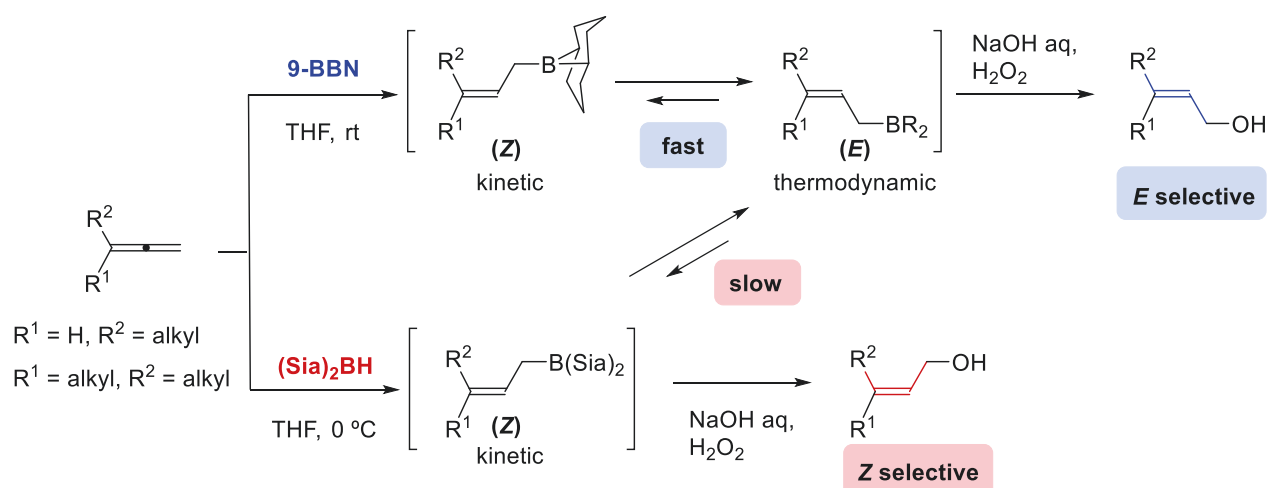
Scheme 87. ロバタミド類の有するアリルアリール構造の構築

総括

本研究ではアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応を開発した。また、開発した手法と右田-小杉-Stille カップリングの組み合わせによって、生物活性天然物に広くみられるスキップジエン構造とアリルアリアル構造の立体選択的かつ収束的な構築法を確立した。さらに、確立した手法を用いたコラロピロニン A とロバタミド類の合成研究に取り組んだ。

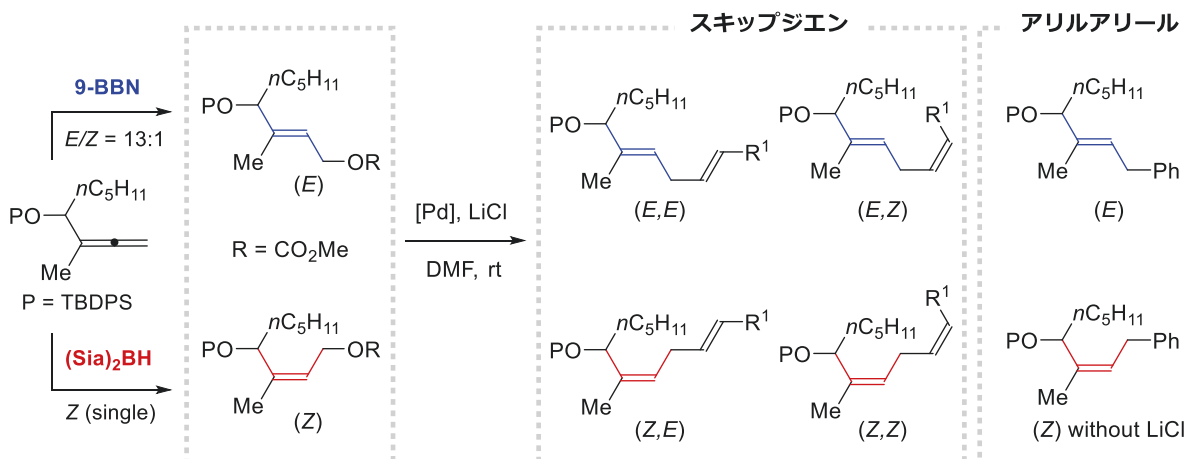
アレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応の開発

同一のアレンからホウ素試薬の嵩高さを調節することでアリル転位の速度を制御し、アリルアルコールの立体化学を自在に作り分けることに成功した。9-BBN を用いるとアリル転位が速やかに進行し、熱力学的生成物である *E* 体のアリルアルコールが主生成物として得られた。(Sia)₂BH を用いるとアリル転位が抑制され、速度論的生成物である *Z* 体のアリルアルコールを与えた。本反応は一置換アレンだけでなく 1,1-二置換アレンや三置換アレンに対しても適用可能であり、立体制御が困難な三置換オレフィンを高い立体選択性で作り分けることができた。



スキップジエンとアリルアリアル構造の立体選択的かつ収束的な構築法

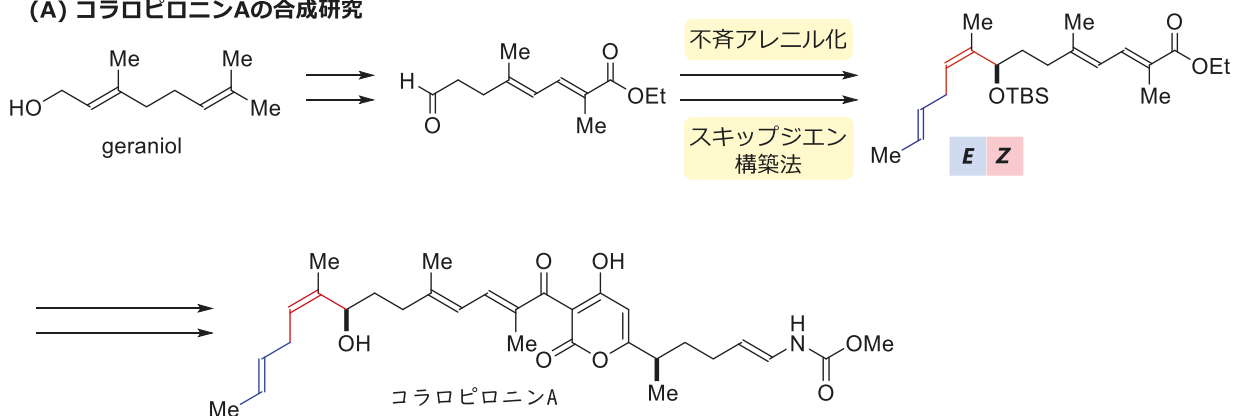
開発したアレンに対する立体選択的なヒドロホウ素化-酸化反応と、右田-小杉-Stille カップリングとの組み合わせにより、スキップジエンおよびアリルアリアル構造の立体選択的かつ収束的な構築法を確立した。嵩高い 1,1-二置換アレンにより作り分けたアリルアルコールをカーボネートへと変換し、続く右田-小杉-Stille カップリングを適用した。これにより、同一のアレンからスキップジエンの四種類全ての立体異性体と、アリルアリアル構造の立体化学を自在に作り分けることに成功した。



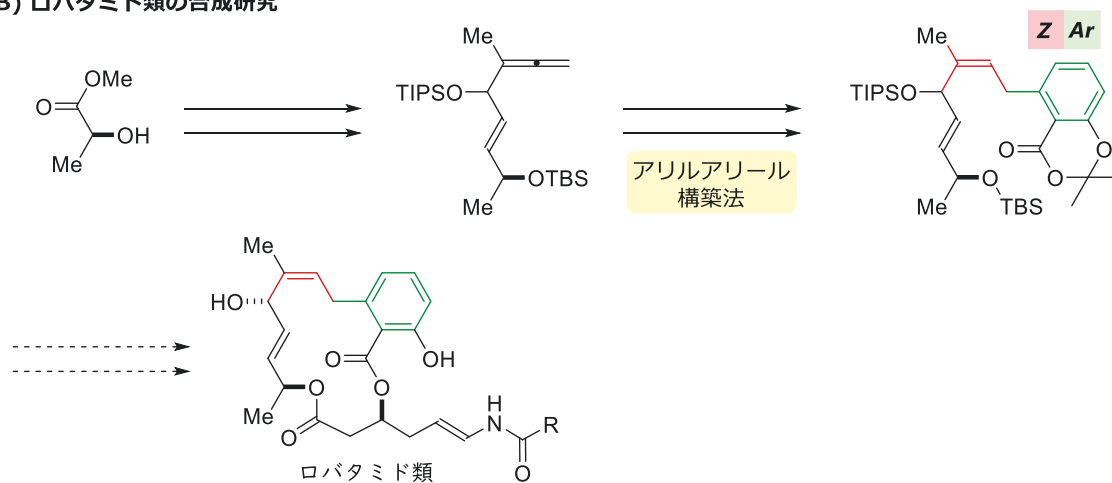
天然物合成への応用

確立した手法を用いてコロロピロニン A とロバタミド類の合成研究に取り組んだ。確立したスキップジエン構築法と不斉アレニル化との組み合わせにより、コロロピロニン A のポリエン部位の高効率的な合成に成功した。また、アリルアリール構築法によりロバタミド類の有するアリルアリール構造の立体選択的な構築に成功した。

(A) コロロピロニンAの合成研究



(B) ロバタミド類の合成研究



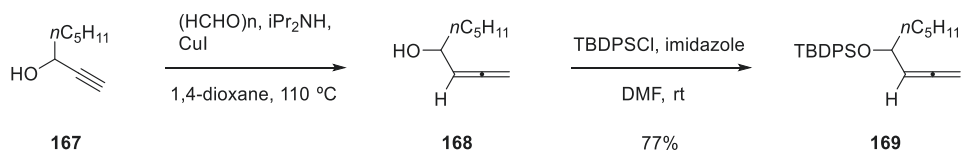
実験編

Table of Contents

- A. Experimental Procedures: 91-127**
 - A-1. Synthesis of allenes**
 - A-2. Stereodivergent hydroboration of allenes**
 - A-3. Mechanistic details of hydroboration (¹H NMR experiments)**
 - A-4. Stereodivergent Synthesis of Skipped dienes and allylic benzene**
 - A-5. Synthesis of the Western Fragment of Collaropyronin A**
 - A-6. Synthesis of the (*E,E*)-Isomer of the Western Fragment**
 - A-7. Stereochemical Determination of the Western Fragment**
 - A-8. Synthesis of the allylic benzene moiety of Lobatamide C**
- B. Comparison of Spectral Data of the Western Fragment: 128-131**
 - B-1. Comparison of ¹H NMR of the Western Fragment**
 - B-2. Comparison of ¹³C NMR of the Western Fragment**
 - B-3. Comparison of the optical rotation of the Western Fragment**
- C. Copies of ¹H and ¹³C NMR Spectra of New Compounds: 132-182**

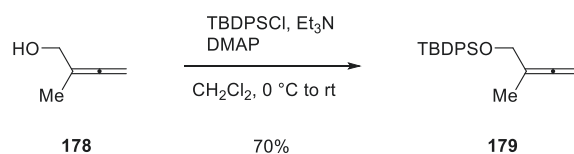
General Details. Reactions were performed in oven-dried glassware fitted with rubber septa under an argon atmosphere. DMF was distilled from CaSO₄. Pyridine was distilled from sodium hydroxide. DMF, pyridine, CH₂Cl₂ and 1,4-dioxane were dried over activated 3Å molecular sieves. THF (dehydrated, stabilizer free) and Et₂O (dehydrated, stabilizer free) was purchased from KANTO CHEMICAL CO., INC. Commercial reagents were used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Merck 60 F₂₅₄ precoated silica gel plates, which were visualized by exposure to UV (254 nm) or stained by submersion in *p*-anisaldehyde solution or ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating on a hot plate. Flash column chromatography was performed on silica gel (Silica Gel 60 N; 63–210 or 40–50 mesh, KANTO CHEMICAL CO., INC.) and basic alumina (Alumina, Activated, about 200 mesh, WAKO PURE CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd.). Preparative layer chromatography was performed on Merck PLC silica gel 60 F254. ¹H NMR spectra were recorded at 500 MHz with JEOL ECA-500 spectrometer or 400 MHz with JEOL ECS-400 spectrometer. ¹³C NMR spectra at 125 MHz with JEOL ECA-500 spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm with reference to solvent signals [¹H NMR: CDCl₃ (7.26), d₈-THF (3.58); ¹³C NMR: CDCl₃ (77.16); ¹⁹F NMR: C₆F₆ (–164.9)]. Signal patterns are indicated as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. MPLC was performed on Yamazen, YFLC AI-580. Infrared spectra were recorded using a BRUKER ALPHA FT-IR spectrometer. Mass spectra were measured with Waters, LCT Premier XE (ESI-TOF).

A-1. Synthesis of allenes



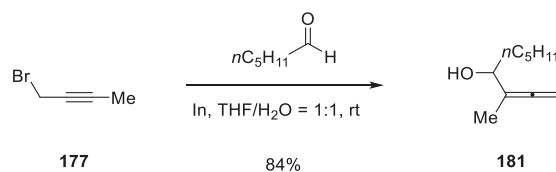
Allene 169: diisopropylamine (3.3 mL, 24 mmol) was added to a mixture of alcohol **167** (2.12 g, 16.8 mmol), CuI (241 mg, 1.26 mmol), paraformaldehyde (808 mg, 26.9 mmol) and 1,4-dioxane (25 mL) at room temperature. The resulting white suspension was warmed to $110\text{ }^\circ\text{C}$, stirred for 12 h. The mixture was filtered through a pad of silica gel ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentane}$ 1:9), and concentrated to give allenyl alcohol **168**, which was used in the next step without further purification.

tert-Butyldiphenylchlorosilane (4.4 mL, 16.9 mmol) was added to a solution of allene **168** (2.16 g, 15.4 mmol), imidazole (1.15 g, 16.9 mmol) and DMF (31 mL) at room temperature. The resulting white mixture was stirred at the same temperature for 16 h, quenched with H_2O (15 mL), and extracted with hexane (2x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford allene **169** (4.92 g, 77%): a colorless oil; IR (film) 3071, 2957, 2931, 2858, 1957, 1465, 1428, 1111, 1069, 701, 506 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.66 (m, 4H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 4H), 5.08 (ddd, $J = 7.5, 6.6, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (ddd, $J = 10.6, 6.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (ddd, $J = 10.6, 6.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.21 (dddd, $J = 7.5, 6.9, 5.7, 1.4, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 1.63–1.47 (m, 2H), 1.31–1.12 (m, 6H), 1.06 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 207.8 (C), 136.2 (CH), 136.1 (CH), 134.6 (C), 134.5 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 94.4 (CH), 75.7 (CH_2), 72.5 (CH), 38.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 27.2 (CH_3), 24.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.5 (C), 14.1 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{OSi}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379.2457, found 379.2449.

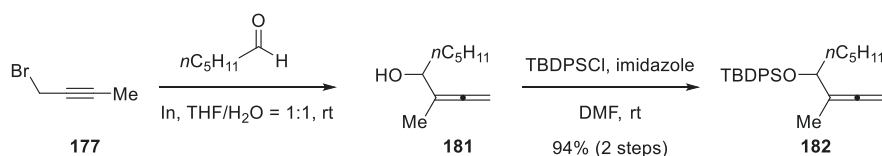


Allene 179: *N,N*-Dimethylaminopyridine (DMAP, 5.7 mg, 47 μmol) was added to a solution of allene **178** (78.2 mg, 930 μmol), TBDPSCl (290 μL , 1.1 mmol), triethylamine (310 μL , 2.2 mmol) and CH_2Cl_2 (9.3 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting white mixture was allowed to warm to room temperature, stirred at room temperature for 18 h, quenched with H_2O (10 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford allene **179** (209 mg, 70%): a colorless oil; IR (film) 3071, 2931, 2857, 1963, 1472, 1428, 1112, 1068, 824, 701, 504 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73–7.67 (m, 4H), 7.46–7.35 (m, 6H), 4.64 (qt, $J = 2.9, 2.6\text{ Hz}$, 2H), 4.15 (t, $J = 2.6\text{ Hz}$, 2H), 1.73 (t, $J = 2.9\text{ Hz}$, 3H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.1 (C), 135.8 (CH), 133.9 (C),

129.7 (CH), 127.8 (CH), 98.7 (C), 75.2 (CH₂), 65.6 (CH₂), 27.0 (CH₃), 19.5 (C), 15.5 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₁H₂₇OSi⁺ (M+H)⁺ 323.1831, found 323.1829.



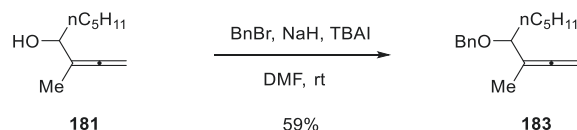
Allene 181: 1-Bromo-2-butyne **177** (1.5 mL, 17 mmol) was added to a mixture of indium (3.94g, 34.3 mmol), hexanal (2.9 mL, 24 mmol) and THF/H₂O (1:1, 34 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 22 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), filtrated with celitte, and extracted with EtOAc/hexane (1:4, 2x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to afford allene **181** (2.21 g, 84%): a colorless oil; IR (film) 3335, 2955, 2929, 2859, 1959, 1376, 1340, 1013, 842 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (qd, *J* = 3.2, 2.3 Hz, 2H), 4.04 (ddt, *J* = 7.2, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 1.70 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.66–1.47 (m, 3H), 1.46–1.24 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 205.1 (C), 102.2 (C), 76.7 (CH₂), 72.7 (CH), 35.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₀H₁₉O⁺ (M+H)⁺ 155.1436, found 155.1430.



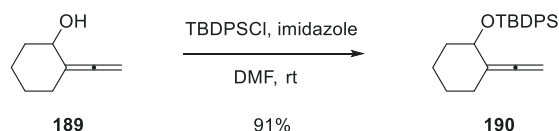
Allene 182: 1-Bromobut-2-yne (1.5 mL, 17 mmol) was added to a mixture of indium (3.94 g, 34.3 mmol), hexanal (2.9 mL, 24 mmol) and THF/H₂O (1:1, 40 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 12 h at room temperature, and extracted with EtOAc/hexane (1:4, 2x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated to give allenyl alcohol **181**, which was used in the next step without further purification.

t-Butyldiphenylsilyl chloride (4.9 mL, 19 mmol) was added to a solution of the above allenyl alcohol **181**, imidazole (1.28 g, 18.8 mmol) and DMF (17 mL) at room temperature. The resulting white suspension was stirred at the same temperature for 18 h, quenched with H₂O (10 mL), and extracted with hexane (2x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford allene **182** (6.30 g, 94% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3071, 2956, 2932, 2858, 1960, 1463, 1428, 1111, 1060, 701, 505 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74–7.64 (m, 4H), 7.46–7.32 (m, 6H), 4.42 (dq, *J* = 9.5, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 4.38 (dq, *J* = 9.5, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 4.19 (tdd, *J* = 6.9, 0.9, 0.9 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz, 3H), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.23–1.03 (m, 4H), 1.07 (s, 9H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.6 (C), 136.1 (CH), 136.0 (CH), 134.7 (C), 134.3 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 127.5 (CH),

127.4 (CH), 100.0 (C), 75.3 (CH), 73.9 (CH₂), 35.7 (CH₂), 31.6 (CH₂), 27.2 (CH₃), 25.0 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.6 (C), 14.1 (CH₃), 12.6 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₆H₃₇OSi⁺ (M+H)⁺ 393.2614, found 393.2601.



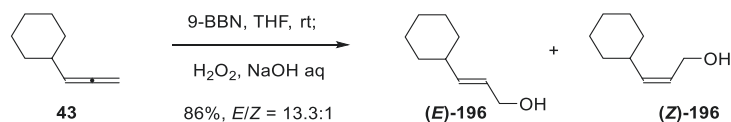
Allene 183: Sodium hydride (63% in oil, 120 mg, 3.16 mmol) was added to a solution of allene **181** (325 mg, 2.11 mmol), BnBr (280 μ L, 2.3 mmol), TBAI (77.9 mg, 211 μ mol) and DMF (4.0 mL) at 0 °C. The resulting gray mixture was stirred for 18 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (2 mL), and extracted with hexane (2x 4 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (hexane). The mixture was then purified by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26x300 mm, EtOAc/hexane 0:100 to 8:92, 20 mL/min, **183**: T_R = 16.0 min) to afford allene **183** (306 mg, 59%): a colorless oil; IR (film) 3031, 2954, 2929, 2859, 1958, 1456, 1371, 1089, 1069, 844, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.31 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 2H), 4.70 (dq, *J* = 10.0, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 4.64 (dq, *J* = 10.0, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 1.73–1.63 (m, 1H), 1.65 (dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz, 3H), 1.58–1.49 (m, 1H), 1.43–1.20 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 207.3 (C), 138.9 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 97.8 (C), 80.7 (CH), 74.0 (CH₂), 70.1 (CH₂), 33.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃), 12.6 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₇H₂₅O⁺ (M+H)⁺ 245.1905, found 245.1916.



Allene 190: *tert*-Butyldiphenylchlorosilane (460 μ L, 1.8 mmol) was added to a solution of allene **189** (109 mg, 876 μ mol), imidazole (239 mg, 3.50 mmol) and DMF (9.0 mL) at room temperature. The resulting white mixture was stirred at the same temperature for 16 h, quenched with H₂O (5 mL) at 0 °C, and extracted with hexane (2x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (hexane). The mixture was then purified by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26x300 mm, EtOAc/hexane 0:100 to 13:87, 20 mL/min, **190**: T_R = 21.0 min) to afford allene **190** (290 mg, 91%): a colorless oil; IR (film) 3071, 2930, 2856, 1962, 1427, 1107, 1076, 1014, 842, 700, 504 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.66 (m, 4H), 7.43–7.32 (m, 6H), 4.53–4.47 (m, 2H), 4.28 (dddd, *J* = 5.8, 3.5, 1.7, 1.4 Hz, 1H), 2.45 (dddd, *J* = 11.5, 11.4, 4.0, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.85 (dddd, *J* = 13.2, 9.7, 9.7, 3.7, 3.7 Hz, 1H), 1.71–1.60 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 2H), 1.37 (dddd, *J* = 13.2, 6.6, 6.6, 3.8, 3.8 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.3 (C), 136.1 (CH), 136.0 (CH), 134.8 (C), 134.3 (C), 129.60 (CH), 129.55 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 104.4 (C), 74.9 (CH₂), 71.1 (CH), 35.7 (CH₂), 28.1 (CH₂), 27.1

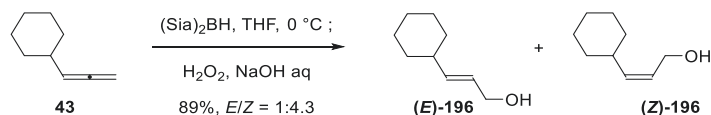
(CH₃), 26.8 (CH₂), 21.7 (CH₂), 19.6 (C); HRMS (ESI), calcd for C₂₄H₃₁O⁺ (M+H)⁺ 363.2144, found 363.2150.

A-2. Stereodivergent hydroboration of allenes



[General procedure A: hydroboration with 9-BBN]

Allylic alcohol (E)-196: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN, 0.5 M in THF, 460 μ L, 230 μ mol, 1.5 equiv.) was added to a solution of allene **43** (23 μ L, 160 μ mol) and THF (1.5 mL, 0.1 M) at room temperature. The solution was maintained at room temperature for 30 min. The reaction was then quenched with 3 M NaOH aq (1 mL) and 30% H₂O₂ aq (1 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and extracted with EtOAc (2x 1 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford a mixture of allylic alcohol **(E)-196** and **(Z)-196** (19.0 mg, 86%, *E/Z* = 13.3:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, EtOAc/hexane 1:4, 10 mL/min, **(E)-196**: T_R = 17.3 min, **(Z)-196**: T_R = 17.0 min): **(E)-196**: a colorless oil; IR (film) 3319, 2924, 2851, 1448, 1009, 969 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.64 (dd, *J* = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 5.58 (dtd, *J* = 15.5, 5.4, 0.6 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.78–1.56 (m, 6H), 1.36–1.21 (m, 2H), 1.16 (tt, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 1.12–1.02 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.4 (CH), 126.4 (CH), 64.2 (CH₂), 40.4 (CH), 32.9 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₉H₁₇O⁺ (M+H)⁺ 141.1279, found 141.1286.

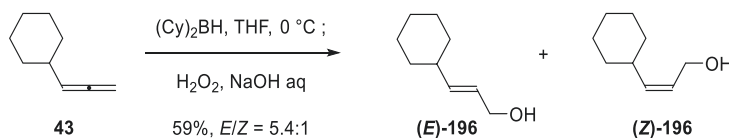


[General procedure B: hydroboration with disiamylborane (Sia)₂BH]

Allylic alcohol (Z)-196: 2-Methyl-2-butene (600 μ L, 5.6 mmol, 2.1 equiv. to borane THF complex) was added to borane THF complex (0.92 M in THF, 3.0 mL, 2.8 mmol) at 0 °C. The solution was maintained for 1 h at the same temperature to give disiamylborane (calculated as 0.77 M in THF).

Disiamylborane (0.77 M, 330 μ L, 250 μ mol, 1.5 equiv.) was added to a solution of allene **43** (25 μ L, 170 μ mol) and THF (1.5 mL, 0.1 M) at 0 °C. The solution was maintained for 5 min at 0 °C, and quenched with 3 M NaOH aq (1 mL) and 30% H₂O₂ aq (1 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and extracted with EtOAc (2x 1 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford a mixture of allylic alcohol **(E)-196** and **(Z)-196** (21.5 mg, 89%, *E/Z* = 1:4.3): **(Z)-196**: a colorless oil; IR (film) 3328, 2924, 2851, 1448, 1004 cm⁻¹; ¹H NMR

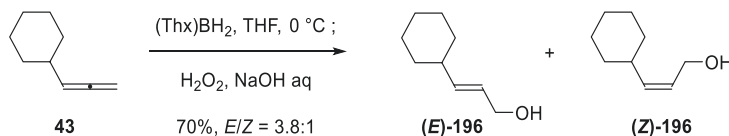
(500 MHz, CDCl₃) δ 5.49 (dtd, $J = 10.9, 6.9, 0.9$ Hz, 1H), 5.39 (ddt, $J = 10.9, 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 2H), 2.35–2.23 (m, 1H), 1.75–1.56 (m, 5H), 1.35–1.03 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.4 (CH), 126.6 (CH), 59.0 (CH₂), 36.7 (CH), 33.5 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.9 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₉H₁₇O⁺ (M+H)⁺ 141.1279, found 141.1280.



[hydroboration with dicyclohexylborane (Cy)₂BH]

Allylic alcohol (E)-196: Cyclohexene (560 μL, 5.5 mmol) was added to borane THF complex (0.33 M in THF, 8.4 mL, 2.8 mmol) at 0 °C. The solution was maintained for 1 h at the same temperature to give dicyclohexylborane (calculated as 0.31 M in THF).

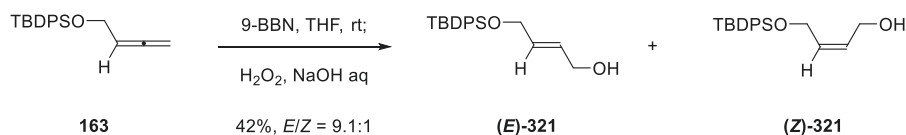
Dicyclohexylborane (0.31 M, 740 μL, 230 μmol) was added to a solution of allene **43** (23 μL, 160 μmol) and THF (1.5 mL) at 0 °C. The solution was maintained for 5 min at 0 °C, and quenched with 3 M NaOH aq (1 mL) and 30% H₂O₂ aq (1 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and extracted with EtOAc (2x 1 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford a mixture of allylic alcohol **(E)-196** and **(Z)-196** (13.0 mg, 59%, $E/Z = 5.4:1$).



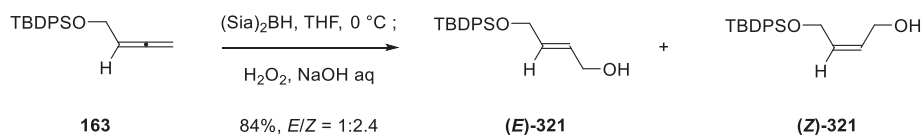
[hydroboration with thexylborane (Thx)BH₂]

Allylic alcohol (E)-196: 2,3-Dimethyl-2-butene (330 μL, 2.8 mmol) was added to borane THF complex (0.92 M in THF, 3.0 mL, 2.8 mmol) at 0 °C. The solution was maintained for 1 h at the same temperature to give thexylborane (calculated as 0.83 M in THF).

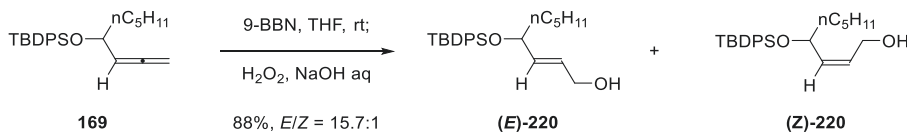
Thexylborane (0.83 M, 280 μL, 230 μmol) was added to a solution of allene **43** (23 μL, 160 μmol) and THF (1.5 mL) at 0 °C. The solution was maintained for 5 min at 0 °C, and quenched with 3 M NaOH aq (1 mL) and 30% H₂O₂ aq (1 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and extracted with EtOAc (2x 1 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford a mixture of allylic alcohol **(E)-196** and **(Z)-196** (15.6 mg, 70%, $E/Z = 3.8:1$).



Allylic alcohol (E)-321: Following the general procedure A, allene **163** (46.7 mg, 151 μmol) was converted to a mixture of **(E)-321** and **(Z)-321** (20.7 mg, 42%, *E/Z* = 9.1:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:5, 10 mL/min, **(E)-321**: T_R = 19.2 min, **(Z)-321**: T_R = 16.1 min): **(E)-321**: a colorless oil; IR (film) 3338, 3071, 3049, 3014, 2957, 2929, 2856, 1428, 1379, 1112, 702, 505 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.65 (m, 4H), 7.47–7.36 (m, 6H), 5.92 (dtt, J = 15.5, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 5.79 (dtt, J = 15.5, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 4.22 (dtt, J = 4.6, 1.7, 1.5 Hz, 2H), 4.17–4.12 (m, 2H), 1.29–1.23 (m, 1H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (CH), 133.8 (C), 130.8 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 63.9 (CH_2), 63.4 (CH_2), 27.0 (CH_3), 19.4 (C); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiK}^+$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 365.1339, found 365.1329.

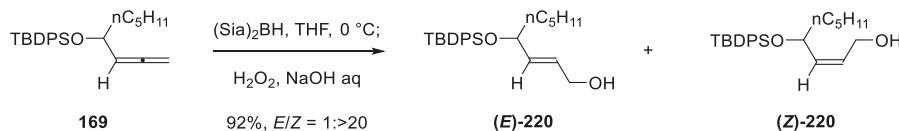


Allylic alcohol (Z)-321: Following the general procedure B, allene **163** (46.4 mg, 150 μmol) was converted to a mixture of **(E)-321** and **(Z)-321** (41.0 mg, 84%, *E/Z* = 1:2.4): **(Z)-321**: a colorless oil; IR (film) 3347, 3071, 3024, 2928, 2856, 1427, 1108, 1073, 1027, 700, 504 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73–7.66 (m, 4H), 7.48–7.37 (m, 6H), 5.72 (dtt, J = 11.5, 5.7, 1.2 Hz, 1H), 5.64 (dtt, J = 11.5, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 4.27 (dtt, J = 5.7, 1.5, 0.9 Hz, 2H), 4.02 (dtt, J = 6.3, 1.2, 0.9 Hz, 2H), 1.55 (brs, 1H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (CH), 133.5 (C), 131.1 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 127.9 (CH), 60.4 (CH_2), 58.9 (CH_2), 26.9 (CH_3), 19.2 (C); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 327.1780, found 327.1777.



Allylic alcohol (E)-220: Following the general procedure A, allene **169** (58.7 mg, 155 μmol) was converted to a mixture of **(E)-220** and **(Z)-220** (53.9 mg, 88%, *E/Z* = 15.7:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:4, 10 mL/min, **(E)-220**: T_R = 12.5 min, **(Z)-220**: T_R = 11.9 min). **(E)-220**: a colorless oil; IR (film) 3311, 3071, 2956, 2931, 2857, 1471, 1427, 1111, 1080, 701, 505 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.64 (m, 4H), 7.46–7.32 (m, 6H), 5.55 (dddd, J = 15.5, 7.2, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 5.39 (dddd, J = 15.5, 5.7, 5.7, 0.9 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J = 7.2, 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 2H), 1.54 (dtt, J = 13.5, 6.3, 5.7 Hz, 1H), 1.44 (dtd, J = 13.5, 8.9, 6.3 Hz, 1H), 1.30–1.20 (m, 4H), 1.20–1.11 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.2 (CH), 136.1 (CH),

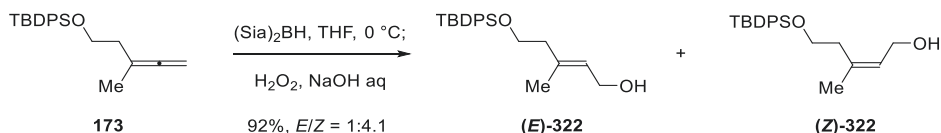
134.89 (CH), 134.85 (C), 134.5 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 74.1 (CH), 63.3 (CH₂), 37.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 27.2 (CH₃), 24.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 19.5 (C), 14.2 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₅H₃₇O₂Si⁺ (M+H)⁺ 397.2563, found 397.2556.



Allylic alcohol (Z)-220: Following the general procedure B, allene **169** (57.7 mg, 152 μmol) was converted to a mixture of **(E)-220** and **(Z)-220** (55.4 mg, 92%, *E/Z* = 1:>20): **(Z)-220**: a colorless oil; IR (film) 3336, 3071, 2957, 2931, 2858, 1471, 1428, 1111, 1044, 702, 506 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.65 (m, 4H), 7.47–7.35 (m, 6H), 5.49 (dddd, *J* = 11.2, 8.9, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (dddd, *J* = 11.2, 7.7, 5.7, 0.9 Hz, 1H), 4.40–4.33 (m, 1H), 3.69–3.57 (m, 2H), 1.66–1.54 (m, 1H), 1.50–1.40 (m, 1H), 1.29–1.14 (m, 6H), 1.05 (s, 9H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.61 (dd, *J* = 6.6, 4.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (CH), 136.1 (CH), 135.0 (CH), 134.5 (C), 134.3 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 69.5 (CH), 58.7 (CH₂), 38.3 (CH₂), 31.8 (CH₂), 27.1 (CH₃), 24.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 19.4 (C), 14.1 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₅H₃₇O₂Si⁺ (M+H)⁺ 397.2563, found 397.2566.



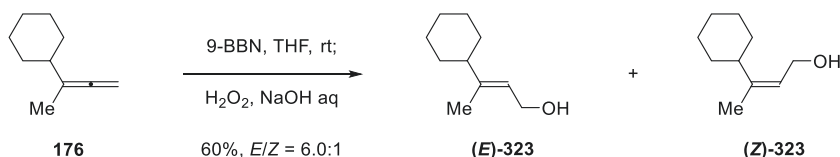
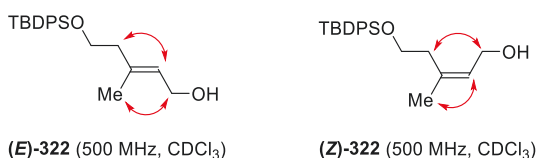
Allylic alcohol (E)-322: Following the general procedure A, allene **173** (50.7 mg, 151 μmol) was converted to a mixture of **(E)-322** and **(Z)-322** (45.4 mg, 85%, *E/Z* = 1.8:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:4, 10 mL/min, **(E)-322**: T_R = 25.6 min, **(Z)-322**: T_R = 20.1 min): **(E)-322**: a colorless oil; IR (film) 3319, 3070, 2930, 2857, 1667, 1471, 1427, 1110, 1089, 701, 504 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68–7.63 (m, 4H), 7.45–7.35 (m, 6H), 5.41 (ttq, *J* = 6.9, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 6.9, 6.0 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.62–1.60 (m, 3H), 1.08–1.05 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C), 135.7 (CH), 134.1 (C), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 125.5 (CH), 62.8 (CH₂), 59.5 (CH₂), 42.7 (CH₂), 27.0 (CH₃), 19.4 (C), 16.6 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₂H₃₀O₂SiNa⁺ (M+Na)⁺ 377.1913, found 377.1912.



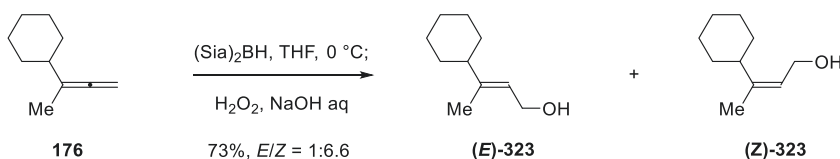
Allylic alcohol (Z)-322: Following the general procedure B, allene **173** (50.7 mg, 151 μmol) was converted to a mixture of **(E)-322** and **(Z)-322** (49.0 mg, 92%, *E/Z* = 1:4.1): **(Z)-322**: a colorless oil; IR (film) 3333, 3071, 2958, 2931, 2858, 1668, 1472, 1388, 1110, 1086, 998, 702, 504 cm⁻¹; ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.64 (m, 4H), 7.69–7.64 (m, 6H), 5.66–5.61 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 6.3, 5.5 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.70–1.67 (m, 3H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.5 (C), 135.8 (CH), 133.5 (C), 129.9 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 62.0 (CH₂), 58.8 (CH₂), 35.1 (CH₂), 27.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 19.2 (C); HRMS (ESI), calcd for C₂₂H₃₁O₂Si⁺ (M+H)⁺ 355.2093, found 355.2081.

NOESY experiments for (*E*)-**322** and (*Z*)-**322**



Allylic alcohol (*E*)-323: Following the general procedure A, allene **176** (20.5 mg, 150 μ mol) was converted to a mixture of (*E*)-**323** and (*Z*)-**323** (13.8 mg, 60%, *E/Z* = 6.0:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, Et₂O/hexane 1:4, 10 mL/min, (*E*)-**323**: T_R = 34.0 min, (*Z*)-**323**: T_R = 27.5 min). (*E*)-**323**: a colorless oil; IR (film) 3320, 2925, 2852, 1662, 1448, 1078, 1080, 999 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (tqd, J = 6.9, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.72–1.63 (m, 6H), 1.33–1.08 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (C), 121.6 (CH), 59.7 (CH₂), 47.3 (CH), 31.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 14.8 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₀H₁₉O⁺ (M+H)⁺ 155.1436, found 155.1443.



Allylic alcohol (*Z*)-323: Following the general procedure B, allene **176** (20.6 mg, 151 μ mol) was converted to a mixture of (*E*)-**323** and (*Z*)-**323** (17.1 mg, 73%, *E/Z* = 1:6.6): (*Z*)-**323**: a colorless oil; IR (film) 3337, 2925, 2852, 1657, 1448, 1377, 1089, 1018, 990, 890 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (tqd, J = 7.2, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J = 7.2, 2.0, 1.2 Hz, 2H), 2.48–2.40 (m, 1H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.72–1.65 (m, 4H), 1.52–1.24 (m, 7H), 1.20–1.10 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 145.5 (C), 123.3 (CH), 58.7 (CH₂), 40.1 (CH), 31.5 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 19.8 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₀H₁₉O⁺ (M+H)⁺ 155.1436, found 155.1433.

NOESY experiments for (*E*)-323 and (*Z*)-323



(*E*)-323 (500 MHz, CDCl₃)

(*Z*)-323 (500 MHz, CDCl₃)



Allylic alcohol (*E*)-197: Following the general procedure A, allene **179** (48.6 mg, 151 μmol) was converted to a mixture of (*E*)-**197** and (*Z*)-**197** (46.0 mg, 89%, *E/Z* = 10.9:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:4, 10 mL/min, (*E*)-**197**: T_R = 22.3 min, (*Z*)-**197**: T_R = 17.9 min): (*E*)-**197**: a colorless oil; IR (film) 3333, 2931, 2857, 1428, 1112, 1007, 824, 702, 504 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.58 (m, 4H), 7.47–7.35 (m, 6H), 5.75 (tq, J = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.63 (brs, 3H), 1.17–1.10 (brs, 1H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C), 135.7 (CH), 133.7 (C), 129.8 (CH), 127.8 (CH), 122.6 (CH), 68.2 (CH₂), 59.2 (CH₂), 27.0 (CH₃), 19.4 (C), 13.7 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₁H₂₉O₂Si⁺ ($M+H$)⁺ 341.1937, found 341.1952.



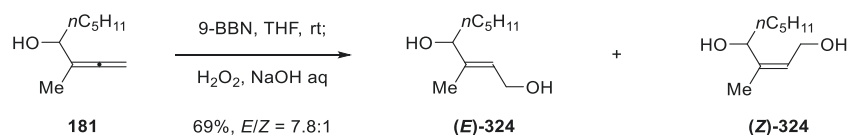
Allylic alcohol (*Z*)-197: Following the general procedure B, allene **179** (48.3 mg, 150 μmol) was converted to a mixture of (*E*)-**197** and (*Z*)-**197** (49.4 mg, 97%, *E/Z* = 1:8.3): (*Z*)-**197**: a colorless oil; IR (film) 3339, 3071, 2932, 2857, 1472, 1428, 1111, 1076, 1023, 823, 740, 702, 614, 504 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.66 (m, 4H), 7.47–7.37 (m, 6H), 5.46 (tq, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.29 (brs, 1H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C), 135.8 (CH), 133.5 (C), 129.9 (CH), 127.9 (CH), 125.8 (CH), 62.9 (CH₂), 58.7 (CH₂), 26.9 (CH₃), 21.5 (CH₃), 19.3 (C); HRMS (ESI), calcd for C₂₁H₂₈O₂SiNa⁺ ($M+Na$)⁺ 363.1756, found 363.1767.

NOESY experiments for (*E*)-197 and (*Z*)-197

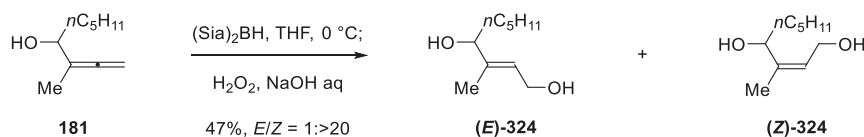


(*E*)-197 (500 MHz, CDCl₃)

(*Z*)-197 (500 MHz, CDCl₃)



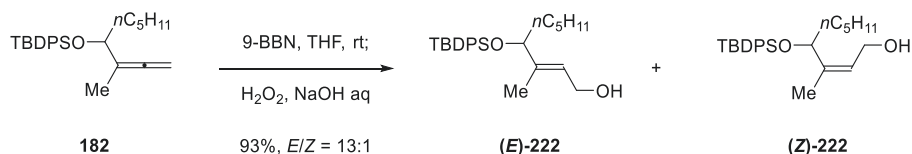
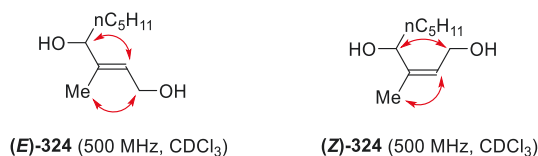
Allylic alcohol (E)-324: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN, 0.5 M in THF, 780 μL , 390 μmol) was added to a solution of allene **181** (24.0 mg, 156 μmol) and THF (1.5 mL, 0.1 M) at room temperature. The solution was maintained at room temperature for 1 h. The reaction was then quenched with 3 M NaOH aq (1 mL) and 30% H_2O_2 aq (1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and extracted with EtOAc (2x 1 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford a mixture of allylic alcohol **(E)-324** and **(Z)-324** (18.5 mg, 69%, *E/Z* = 7.8:1). For analytical samples, two isomers were separated by preparative layer chromatography (EtOAc/hexane 1:1): **(E)-324**: a colorless oil; IR (film) 3328, 2954, 2930, 2859, 1670, 1461, 1378, 1055, 1003 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.63 (ddqd, $J = 6.5, 6.5, 1.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63–1.48 (m, 2H), 1.53 (dt, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.41–1.18 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.2 (C), 124.8 (CH), 77.4–76.9 (CH) $\times 1$, 59.3 (CH_2), 35.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (CH_3), 11.9 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 173.1542, found 173.1537.



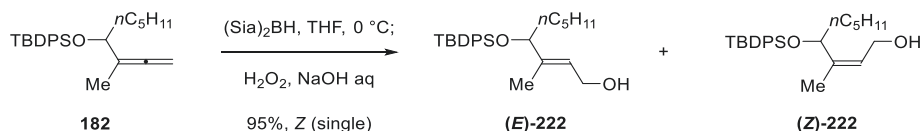
Allylic alcohol (Z)-324: 2-Methyl-2-butene (600 μL , 5.6 mmol) was added to borane THF complex (0.92 M in THF, 3.0 mL, 2.8 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 1 h at the same temperature to give disiamylborane (calculated as 0.77 M in THF).

Disiamylborane (0.77 M, 620 μL , 480 μmol) was added to a solution of allene **181** (29.6 mg, 192 μmol) and THF (1.9 mL, 0.1 M) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 5 min at 0 $^\circ\text{C}$, and quenched with 3 M NaOH aq (1 mL) and 30% H_2O_2 aq (1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and extracted with EtOAc (2x 1 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford a mixture of allylic alcohol **(E)-324** and **(Z)-324** (29.6 mg, 47%, *E/Z* = 1:>20): **(Z)-324**: a colorless oil; IR (film) IR (film) 3321, 2929, 2861, 1662, 1453, 1378, 1117, 1001 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.55–5.50 (m, 1H), 4.50 (dd, $J = 7.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.25 (ddq, $J = 12.6, 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.07 (ddq, $J = 12.6, 6.3, 1.2$ Hz, 1H), 1.90 (brs, 2H), 1.74 (ddd, $J = 1.2, 1.2, 0.9$ Hz, 3H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.39–1.17 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.8 (C), 126.2 (CH), 70.1 (CH), 58.2 (CH_2), 35.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 25.6 (CH_2), 22.7 (CH_2), 18.1 (CH_3), 14.2 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 195.1361, found 195.1359.

NOESY experiments for (*E*)-**324** and (*Z*)-**324**

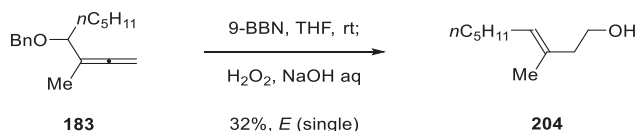
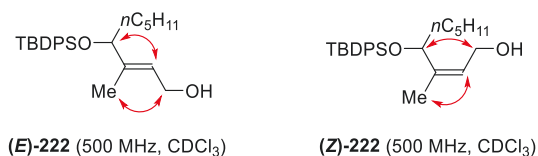


Allylic alcohol (*E*)-222: Following the general procedure A, allene **182** (60.1 mg, 153 μmol) was converted to a mixture of (*E*)-**222** and (*Z*)-**222** (58.3 mg, 93%, *E/Z* = 12.9:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:4, 10 mL/min, (*E*)-**222**: *T_R* = 13.3 min, (*Z*)-**222**: *T_R* = 11.5 min). (*E*)-**222**: a colorless oil; IR (film) 3343, 2956, 2931, 2858, 1465, 1428, 1111, 1063, 999, 702, 504 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68–7.64 (m, 4H), 7.46–7.31 (m, 6H), 5.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.02–3.89 (m, 2H), 1.62–1.44 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.24–1.05 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.2 (C), 136.2 (CH), 136.1 (CH), 134.7 (C), 134.5 (C), 129.65 (CH), 129.60 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 125.2 (CH), 78.9 (CH), 59.0 (CH₂), 35.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 27.2 (CH₃), 25.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 19.5 (C), 14.1 (CH₃), 11.4 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₆H₃₉O₂Si⁺ (M+H)⁺ 411.2719, found 411.2705.

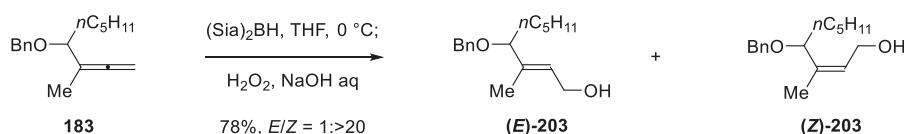


Allylic alcohol (*Z*)-222: Following the general procedure B, allene **182** (59.3 mg, 151 μmol) was converted to (*Z*)-**222** (59.0 mg, 95%, single isomer): (*Z*)-**222**: a colorless oil; IR (film) 3343, 2956, 2931, 2858, 1463, 1427, 1111, 1061, 1007, 702, 506 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.67 (m, 2H), 7.67–7.64 (m, 2H), 7.48–7.33 (m, 6H), 5.27–5.20 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 12.6, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 12.6, 7.5, 6.1 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.63–1.48 (m, 2H), 1.21–1.04 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.01–0.92 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.55 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (C), 136.15 (CH), 136.08 (CH), 134.33 (C), 134.25 (C), 129.83 (CH), 129.79 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 125.7 (CH), 71.1 (CH), 58.4 (CH₂), 35.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 27.1 (CH₃), 25.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.5 (C), 17.9 (CH₃), 14.1 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₆H₃₈O₂SiNa⁺ (M+Na)⁺ 433.2539, found 433.2538.

NOESY experiments for (*E*)-**222** and (*Z*)-**222**

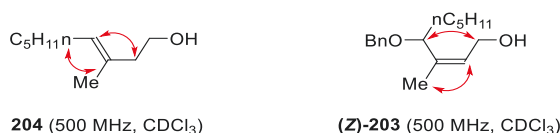


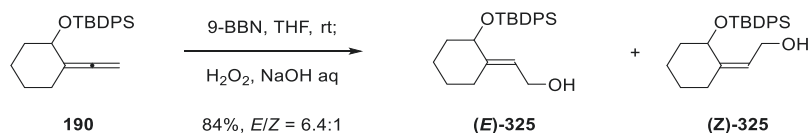
Homoallylic alcohol 204: Following the general procedure A, allene **183** (37.9 mg, 155 μmol) was converted to homoallylic alcohol **204** (7.8 mg, 32%, single isomer): **204**: a colorless oil; IR (film) 3347, 2956, 2924, 2872, 2856, 1666, 1458, 1379, 1045 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.25 (tqt, *J* = 7.2, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.25 (tq, *J* = 6.3, 0.9 Hz, 2H), 2.01 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.64–1.62 (m, 3H), 1.56 (brs, 1H), 1.39–1.23 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 131.1 (C), 128.7 (CH), 60.2 (CH₂), 42.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 15.8 (CH₃), 14.2 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₀H₂₀OK⁺ (M+K)⁺ 195.1151, found 195.1151.



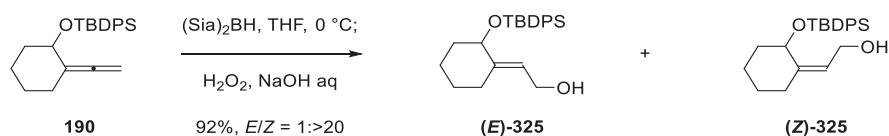
Allylic alcohol (*Z*)-203: Following the general procedure B, allene **183** (37.3 mg, 153 μmol) was converted to a mixture of (*E*)-**203** and (*Z*)-**203** (31.3 mg, 78%, *E/Z* = 1:>20): (*Z*)-**203**: a colorless oil; IR (film) 3373, 3031, 2930, 2858, 1665, 1454, 1376, 1068, 1003, 734, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.24 (m, 5H), 5.66–5.61 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.16 (ddq, *J* = 12.6, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 4.04 (ddq, *J* = 12.6, 6.3, 1.2 Hz, 1H), 1.77–1.68 (m, 4H), 1.50–1.16 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (C), 138.8 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 76.4 (CH), 70.2 (CH₂), 58.4 (CH₂), 33.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.0 (CH₃), 14.2 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₇H₂₆O₂Na⁺ (M+Na)⁺ 285.1831, found 285.1830.

NOESY experiments for **204** and (*Z*)-**203**





Allylic alcohol (E)-325: Following the general procedure A, allene **190** (55.3 mg, 153 μmol) was converted to a mixture of **(E)-325** and **(Z)-325** (49.1 mg, 84%, *E/Z* = 6.4:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:4, 10 mL/min, **(E)-325**: T_R = 16.1 min, **(Z)-325**: T_R = 14.6 min). **(E)-325**: a colorless oil; IR (film) 3320, 3071, 2931, 2857, 1672, 1472, 1427, 1109, 1080, 1007, 701, 503 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.63 (m, 4H), 7.46–7.31 (m, 6H), 5.41 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (ddd, J = 13.5, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 1.96 (ddd, J = 13.5, 7.5, 4.3 Hz, 1H), 1.83 (dddd, J = 12.9, 8.0, 8.0, 4.0, 3.7 Hz, 1H), 1.67–1.54 (m, 2H), 1.50 (dddd, J = 16.6, 8.3, 8.0, 4.3, 4.0 Hz, 1H), 1.43 (dddd, J = 16.6, 8.0, 7.5, 4.3, 3.7 Hz, 1H), 1.35 (dddd, J = 12.9, 8.0, 7.8, 4.0, 3.7 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.88–0.77 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 145.0 (C), 136.1 (CH), 136.0 (CH), 134.6 (C), 134.4 (C), 129.70 (CH), 129.67 (CH), 127.62 (CH), 127.55 (CH), 120.1 (CH), 74.9 (CH), 58.5 (CH_2), 37.0 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.2 (CH_3), 26.3 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.5 (C); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 381.2250, found 381.2244.



Allylic alcohol (Z)-325: Following the general procedure B, allene **190** (56.0 mg, 154 μmol) was converted to a mixture of **(E)-325** and **(Z)-325** (54.2 mg, 92%, *E/Z* = 1:>20): **(Z)-325**: a colorless oil; IR (film) 3331, 3070, 2931, 2856, 1471, 1427, 1111, 1094, 1066, 1040, 1017, 701, 505 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.67 (m, 2H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.48–7.33 (m, 6H), 5.17 (ddd, J = 8.0, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 2.9, 2.9 Hz, 1H), 3.62–3.51 (m, 2H), 2.69 (dddd, J = 12.9, 12.9, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 2.04 (dddd, J = 13.2, 13.2, 12.9, 4.0, 3.7 Hz, 1H), 2.02–1.96 (m, 1H), 1.92–1.81 (m, 2H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.32 (dddd, J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.6, 4.0 Hz, 1H), 1.28 (dddd, J = 13.2, 13.2, 3.7, 2.9 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.52 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (C), 136.1 (CH), 135.9 (CH), 134.2 (C), 134.1 (C), 129.9–129.8 (CH \times 2), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 121.8 (CH), 66.8 (CH), 58.1 (CH_2), 35.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.1 (CH_3), 20.7 (CH_2), 19.5 (C); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 403.2069, found 403.2057.

NOESY experiments for **(E)-325** and **(Z)-325**



A-3. Mechanistic details of hydroboration (¹H NMR experiments)

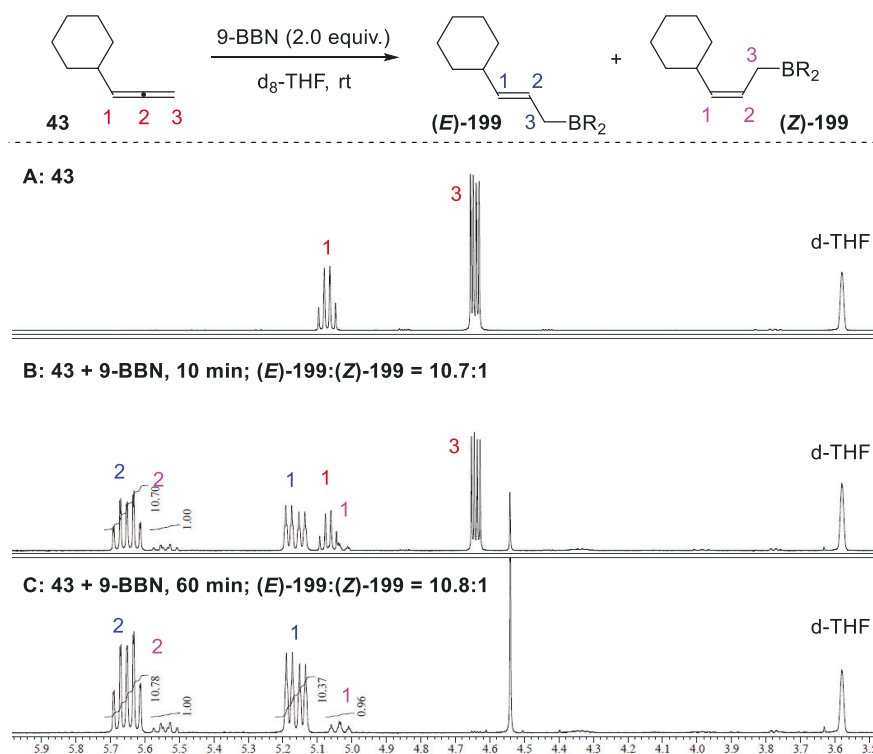


Figure S1. ¹H NMR spectra (400 MHz) in the hydroboration of allene **43** with 9-BBN. (A) allene **43** in d₈-THF; (B) allene **43**, 9-BBN (2.0 equiv) in d₈-THF, rt, 10 min; (C) allene **43**, 9-BBN (2.0 equiv) in d₈-THF, rt, 60 min.

Figure S1A: allene **43**: ¹H NMR (400 MHz, d₈-THF) δ 5.07 (td, *J* = 6.9, 6.4 Hz, 1H), 4.64 (ddd, *J* = 6.9, 3.2, 0.5 Hz, 2H).

Figure S1B: In a glove box, NMR tube was charged with allene **43** (11 μL, 73.0 μmol) and d₈-THF (750 μL). 9-BBN dimer (18.4 mg, 75.5 μmol, 1.0 equiv) was added to the solution at room temperature. The ¹H NMR was recorded after 10 min (total reaction time: 10 min). ¹H NMR indicated the presence of allylic boranes **199** (*(E)*-**199**:*(Z)*-**199** = 10.7:1): (*(E)*-**199**: ¹H NMR (400 MHz, d₈-THF) δ 5.65 (dtd, *J* = 15.1, 7.8, 1.1 Hz, 1H), 5.16 (ddt, *J* = 15.1, 6.9, 1.4 Hz, 1H). (*(Z)*-**199**: ¹H NMR (400 MHz, d₈-THF) δ 5.54 (dtd, *J* = 11.0, 8.0, 0.9 Hz, 1H), 5.03 (ddt, *J* = 11.0, 9.2, 1.8 Hz, 1H).

Figure S1C: The ¹H NMR was recorded after 50 min from **Figure S1B** (total reaction time: 60 min). Starting material **43** was perfectly converted. However, the *E/Z* ratio of the generated allylic boranes **199** was the identical to the ratio after 10 min: (*(E)*-**199**:*(Z)*-**199** = 10.8:1)

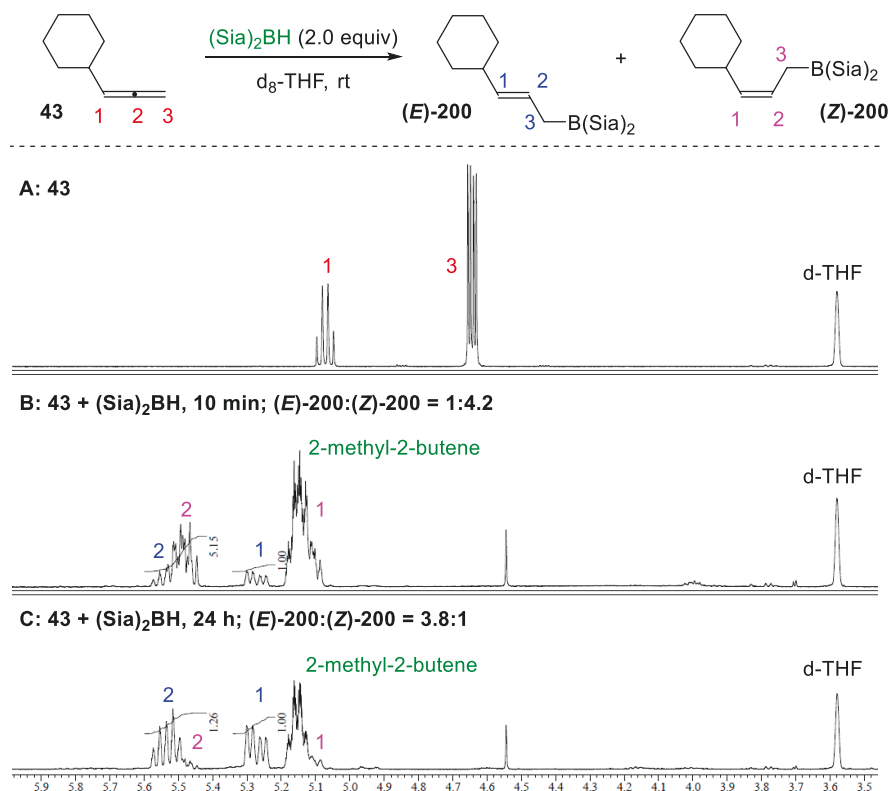


Figure S2. ^1H NMR spectra (400 MHz) in the hydroboration of allene **43** with $(\text{Sia})_2\text{BH}$. (A) allene **43** in $d_8\text{-THF}$; (B) allene **43** $(\text{Sia})_2\text{BH}$ (2.0 equiv) in $d_8\text{-THF}$, rt, 10 min; (C) allene **43**, $(\text{Sia})_2\text{BH}$ (2.0 equiv) in $d_8\text{-THF}$, rt, 24 h.

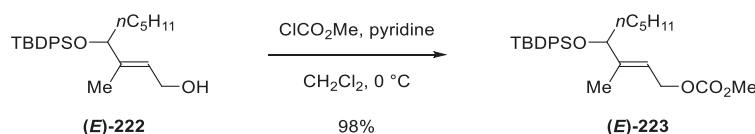
Figure S2A: allene **43**: ^1H NMR (400 MHz, $d_8\text{-THF}$) δ 5.07 (td, $J = 6.9, 6.4$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 6.9, 3.2, 0.5$ Hz, 2H).

Figure S2B: 2-Methyl-2-butene (50 μL , 450 μmol) was added to a solution of borane dimethylsulfide complex (15 μL , 150 μmol) and $d_8\text{-THF}$ (700 μL) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 1 h at the same temperature to give disiamylborane (calculated as 0.20 M in $d_8\text{-THF}$)

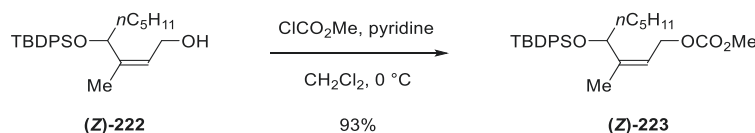
In a glove box, NMR tube was charged with allene **43** (11 μL , 76.0 μmol). disiamylborane (0.20 M, 770 μL , 150 μmol , 2.0 equiv) was added to a NMR tube with a rubber septa using a double ended needle at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was allowed to room temperature, and the rubber septa was replaced with a plastic cap. The ^1H NMR was recorded after 10 min (total reaction time: 10 min). ^1H NMR indicated the presence of allylic boranes **200** ($(E)\text{-200}:(Z)\text{-200} = 1:4.2$): $(E)\text{-200}$: ^1H NMR (400 MHz, $d_8\text{-THF}$) δ 5.54 (dt, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 5.16 (ddt, $J = 15.3, 7.1$ Hz, 1H). $(Z)\text{-200}$: ^1H NMR (400 MHz, $d_8\text{-THF}$) δ 5.48 (dt, $J = 10.8, 8.0$ Hz, 1H).

Figure S2C: The ^1H NMR was recorded after 23 h and 50 min from **Figure S2B** (total reaction time: 24 h). ^1H NMR indicated that allylic borane $(E)\text{-200}$ became the major isomer: ($(E)\text{-200}:(Z)\text{-200} = 3.8:1$)

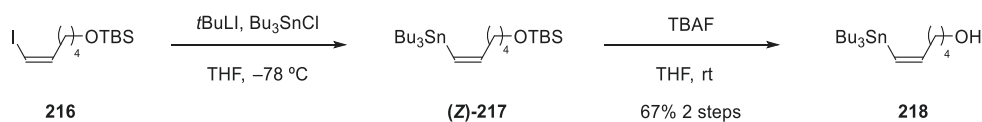
A-4. Stereodivergent Synthesis of Skipped dienes and allylic benzene



Allylic carbonate (E)-223: Methyl chloroformate (260 μ L, 3.4 mmol) was added to a solution of a mixture of allylic alcohols **(E)-222** and **(Z)-222** (933 mg, *E/Z* = 12.9:1, 2.27 mmol), pyridine (280 μ L, 3.4 mmol) and CH₂Cl₂ (22 mL) at 0 °C. The resulting solution was maintained for 1 h at 0 °C, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to give a mixture of allylic carbonates **(E)-223** and **(Z)-223** (1.04 g, 98%, *E/Z* = 12.2:1). For analytical samples, two isomers were separated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:19, 10 mL/min, **(E)-223**: T_R = 13.3 min, **(Z)-223**: T_R = 12.8 min). **(E)-223**: a colorless oil; IR (film) 3071, 2931, 2858, 1749, 1589, 1262, 1111, 1064, 702 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68–7.63 (m, 2H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.44–7.31 (m, 6H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 12.3, 6.9 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.65–1.63 (m, 3H), 1.51–1.40 (m, 2H), 1.21–1.12 (m, 2H), 1.12–0.98 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (C), 143.5 (C), 136.1 (CH), 136.0 (CH), 134.6 (C), 134.1 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 119.4 (CH), 78.4 (CH), 64.4 (CH₂), 54.8 (CH₃), 35.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 27.2 (CH₃), 24.7 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.5 (C), 14.1 (CH₃), 11.8 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₈H₄₀O₄SiK⁺ (M+K)⁺ 507.2333, found 507.2320.

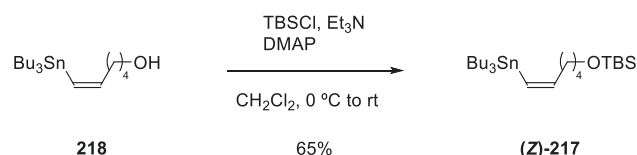


Allylic carbonate (Z)-223: Methyl chloroformate (420 μ L, 5.3 mmol) was added to a solution of allylic alcohol **(Z)-222** (1.46 g, 3.55 mmol), pyridine (430 μ L, 5.3 mmol) and CH₂Cl₂ (35 mL) at 0 °C. This solution was maintained for 1 h at 0 °C, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to give allylic carbonate **(Z)-223** (1.54 g, 93%): a colorless oil; IR (film) 3071, 2956, 2932, 2858, 1750, 1589, 1265, 1111, 702 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.64 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.45–7.32 (m, 6H), 5.29–5.24 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 4.24 (ddq, *J* = 12.1, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.1, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.57–1.44 (m, 2H), 1.20–1.11 (m, 2H), 1.11–0.90 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C), 143.5 (C), 136.0 (CH), 134.4 (C), 133.9 (C), 129.78 (CH), 129.75 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 119.8 (CH), 71.4 (CH), 63.7 (CH₂), 54.7 (CH₃), 36.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 27.1 (CH₃), 24.9 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.5 (C), 18.2 (CH₃), 14.1 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₈H₄₀O₄SiNa⁺ (M+Na)⁺ 491.2594, found 491.2611.



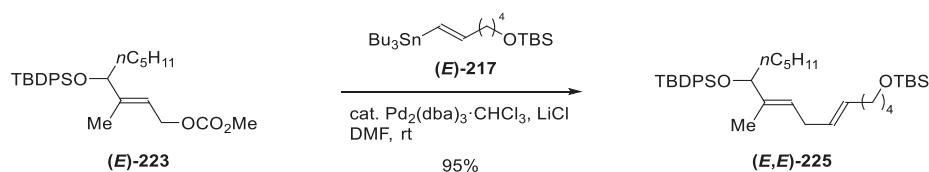
Alcohol 218: *t*-Butyllithium (1.6 M in pentane, 2.8 mL, 4.6 mmol) was added dropwise over 5 min to a solution of vinyl iodide **216** (1.43 g, 4.19 mmol) and THF (21 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After maintaining for 15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, tributyltin chloride (1.3 mL, 4.6 mmol) was added to the solution. The resulting solution was maintained for 10 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and extracted with hexane (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated to give vinylstannane **(Z)-217**, which was unstable on silica-gel and immediately used in the next reaction without further purification.

Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 8.4 mL, 8.4 mmol) was added to a solution of above vinylstannane **(Z)-217** and THF (21 mL) at room temperature. This solution was maintained for 14 h and concentrated. The residue was filtrated through a pad of basic alumina to afford alcohol **218** (1.10 g, 67% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3330, 2957, 2926, 2871, 2855, 1598, 1460, 1376, 1340, 1070, 874, 865, 692, 668, 596, 504 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.51 (dt, $J = 12.3, 7.2\text{ Hz}$, $J(^{117}\text{Sn- and }^{119}\text{Sn-H}) = 143.7, 137.2\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (dt, $J = 12.3, 1.2\text{ Hz}$, $J(^{117}\text{Sn- and }^{119}\text{Sn-H}) = 84.2, 59.6\text{ Hz}$, 1H), 3.66 (td, $J = 6.6, 5.5\text{ Hz}$, 2H), 2.06 (tdd, $J = 7.2, 7.2, 1.2\text{ Hz}$, 2H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.54–1.41 (m, 8H), 1.31 (qt, $J = 7.4\text{ Hz}$, 6H), 0.96–0.83 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 148.8 (CH), 128.4 (CH), 63.0 (CH_2), 36.9 (CH_2), 32.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 13.8 (CH_3), 10.3 (CH_2); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{OSnK}^+$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 429.1582, found 429.1569.

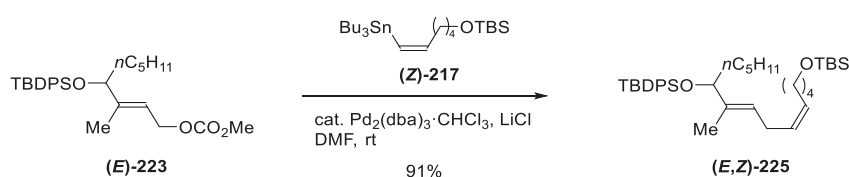


Vinylstannane (Z)-217: *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (253 mg, 1.68 mmol) and DMAP (10.8 mg, 88.5 μmol) were added to a solution of alcohol **218** (689 mg, 1.77 mmol), Et_3N (540 μL , 3.9 mmol) and CH_2Cl_2 (8.9 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 12 h and quenched with H_2O (4 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2CH_2 (2x 2mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was filtrated through a pad of basic alumina to afford vinylstannane **(Z)-217** (575 mg, 65%): a colorless oil; IR (film) 2957, 2928, 2857, 1598, 1254, 1104, 836, 775 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (dt, $J = 12.3, 7.2\text{ Hz}$, $J(^{117}\text{Sn- and }^{119}\text{Sn-H}) = 144.3, 138.0\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (dt, $J = 12.3, 0.9\text{ Hz}$, $J(^{117}\text{Sn- and }^{119}\text{Sn-H}) = 85.1, 59.9\text{ Hz}$, 1H), 3.61 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.03 (dtd, $J = 7.2, 7.2, 0.9\text{ Hz}$, 2H), 1.58–1.37 (m, 10H), 1.30 (qt, $J = 7.2, 7.2\text{ Hz}$, 6H), 0.92–0.85 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.2 (CH), 128.1 (CH), 63.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 32.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.1 (CH_3), 18.5 (C), 13.9 (CH_3), 10.4 (CH_2), -5.1 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{53}\text{OSiSn}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 505.2888, found 505.2882.

[Synthesis of Skipped Dienes]

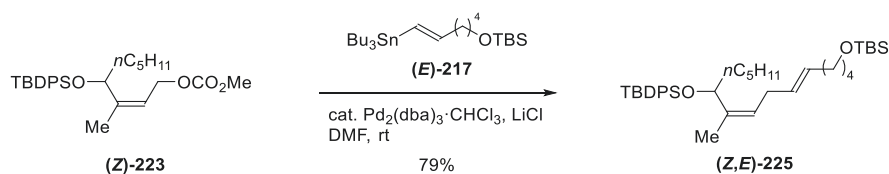


Skipped diene (E,E)-225: In a glove box, a solution of allylic carbonate **(E)-223** (19.9 mg, $E/Z = 12.2:1$, 42.5 μmol), vinylstannane **(E)-217** (31.8 mg, 63.1 mmol) and DMF (5.3 mL) was added to a mixture of LiCl (18.0 mg, 425 μmol) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (2.2 mg, 2.1 μmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 12 h, the mixture was quenched with H_2O (4 mL) at 0 °C, and extracted with hexane (3x 2 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:35) to afford an inseparable mixture of skipped dienes **(E,E)-225** (24.5 mg, 95%, $(E,E):(Z,E) = 12.0:1$). For an analytical sample, **(E,E)-225** was isolated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250x20 mm, toluene/hexane 1:9, 10 mL/min, $T_R = 20$ min). **(E,E)-225:** a colorless oil; IR (film) 3071, 2956, 2931, 2858, 1255, 1110, 836, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.64 (m, 2H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.43–7.29 (m, 6H), 5.33 (dt, $J = 15.2, 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J = 15.2, 5.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.57 (ddd, $J = 7.2, 5.4, 1.2$ Hz, 2H), 1.97 (tdd, $J = 7.5, 6.6, 1.4$ Hz, 2H), 1.57–1.55 (m, 3H), 1.54–1.42 (m, 4H), 1.40–1.32 (m, 2H), 1.20–1.12 (m, 2H), 1.12–0.97 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.9 (C), 136.2 (CH), 136.1 (CH), 135.0 (C), 134.6 (C), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 124.7 (CH), 79.5 (CH), 63.3 (CH_2), 35.7 (CH_2), 32.51 (CH_2), 32.48 (CH_2), 31.8 (CH_2), 30.7 (CH_2), 27.2 (CH_3), 26.1 (CH_3), 25.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.5 (C), 18.5 (C), 14.1 (CH_3), 11.0 (CH_3), -5.1 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{O}_2\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 607.4367, found 607.4376.

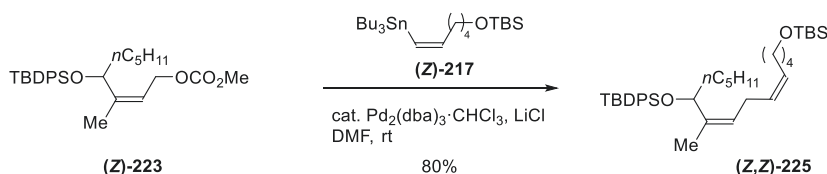


Skipped diene (E,Z)-225: In a glove box, a solution of allylic carbonate **(E)-223** (19.6 mg, $E/Z = 12.2:1$, 41.8 μmol), vinylstannane **(Z)-217** (33.8 mg, 62.7 mmol) and DMF (5.2 mL) was added to a mixture of LiCl (17.7 mg, 418 μmol) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (2.2 mg, 2.1 μmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 12 h, the mixture was quenched with H_2O (4 mL) at 0 °C, and extracted with hexane (3x 2 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:35) to afford an inseparable mixture of skipped dienes **(E,Z)-225** (23.0 mg, 91%, $(E,Z):(Z,Z) = 12.4:1$). For an analytical sample, **(E,Z)-225** was isolated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250x20 mm, toluene/hexane 1:9, 10 mL/min, $T_R = 20$ min). **(E,Z)-225:** a colorless oil; IR (film) 3072, 2931, 2858, 1255, 1110, 836, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.63 (m, 2H), 7.63–7.59 (m, 2H), 7.43–7.29 (m, 6H), 5.33 (dtt, J = 10.6, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.21 (dtt, J = 10.6, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 4.98 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68–2.56 (m, 2H), 2.03 (tdd, J = 7.5, 7.5, 1.4 Hz, 2H), 1.59–1.57 (m, 3H), 1.54–1.49 (m, 2H), 1.49–1.43 (m, 2H), 1.42–1.34 (m, 2H), 1.21–1.12 (m, 2H), 1.12–0.94 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.05 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (C), 136.2 (CH), 136.1 (CH), 135.0 (C), 134.6 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.0 (CH), 79.4 (CH), 63.3 (CH₂), 35.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.8 (CH₂), 27.2 (CH₃), 27.1 (CH₂), 26.13 (CH₃), 26.07 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.5 (C), 18.5 (C), 14.1 (CH₃), 11.1 (CH₃), –5.1 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₈H₆₃O₂Si₂⁺ (M+H)⁺ 607.4367, found 607.4337.



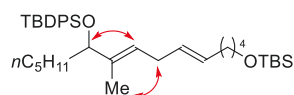
Skipped diene (Z,E)-225: In a glove box, a solution of allylic carbonate **(Z)-223** (22.6 mg, 48.2 μ mol), vinylstannane **(E)-217** (32.6 mg, 64.8 μ mol) and DMF (6.0 mL) was added to a mixture of LiCl (20.4 mg, 482 μ mol) and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.5 mg, 2.4 μ mol) at room temperature. After stirring at room temperature for 12 h, the mixture was quenched with H₂O (4 mL) at 0 °C, and extracted with hexane (3x 2 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:35) to give skipped dienes **(Z,E)-225** (23.1 mg, 79%). **(Z,E)-225:** a colorless oil; IR (film) 3071, 2930, 2857, 1255, 1109, 836, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.66 (m, 2H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.44–7.30 (m, 6H), 5.21 (dt, J = 15.2, 6.6 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 15.2, 6.3 Hz, 1H), 5.05 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38–2.26 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.52–1.43 (m, 4H), 1.37–1.28 (m, 2H), 1.18–1.09 (m, 2H), 1.08–1.01 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.01–0.93 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.04 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C), 136.1 (CH), 136.0 (CH), 135.0 (C), 134.4 (C), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 124.9 (CH), 71.1 (CH), 63.3 (CH₂), 36.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 27.2 (CH₃), 26.1 (CH₃), 25.8 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.5 (C), 18.5 (C), 17.9 (CH₃), 14.1 (CH₃), –5.1 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₈H₆₃O₂Si₂⁺ (M+H)⁺ 607.4367, found 607.4343.



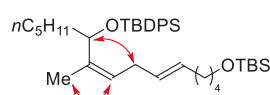
Skipped diene (Z,Z)-225: In a glove box, a solution of allylic carbonate **(Z)-223** (19.7 mg, 42.0 μ mol), vinylstannane **(Z)-217** (35.0 mg, 69.5 μ mol) and DMF (5.3 mL) was added to a mixture of LiCl (17.8 mg, 420 μ mol) and Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.2 mg, 2.1 μ mol) at room temperature. After stirring at room

temperature for 12 h, the mixture was quenched with H₂O (4 mL) at 0 °C, and extracted with hexane (3x 2 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 1:35) to give skipped dienes (**Z,Z**)-**225** (20.4 mg, 80%). (**Z,Z**)-**225**: a colorless oil; IR (film) 3072, 2931, 2858, 1255, 1109, 836, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.67 (m, 2H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.44–7.29 (m, 6H), 5.26 (dt, *J* = 10.6, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J* = 10.6, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.01 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (dddd, *J* = 16.1, 7.5, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 2.31 (dddd, *J* = 16.1, 7.5, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 1.87 (tdd, *J* = 7.5, 7.5, 1.4 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.53–1.43 (m, 4H), 1.35–1.28 (m, 2H), 1.20–1.11 (m, 2H), 1.11–1.03 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.03–0.95 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.05 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (C), 136.1 (CH), 136.0 (CH), 134.9 (C), 134.4 (C), 129.7 (CH), 129.57 (CH), 129.56 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 125.0 (CH), 71.2 (CH), 63.3 (CH₂), 36.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 27.2 (CH₃), 27.0 (CH₂), 26.1 (CH₃), 26.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 19.5 (C), 18.5 (C), 17.9 (CH₃), 14.1 (CH₃), -5.1 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₈H₆₃O₂Si₂⁺ (M+H)⁺ 607.4367, found 607.4366.

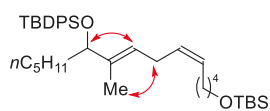
NOESY experiments for skipped dienes (**E,E**)-**225**, (**Z,E**)-**225**, (**E,Z**)-**225** and (**Z,Z**)-**225**



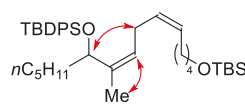
(**E,E**)-**225** (500 MHz, CDCl₃)



(**Z,E**)-**225** (500 MHz, CDCl₃)



(**E,Z**)-**225** (500 MHz, CDCl₃)



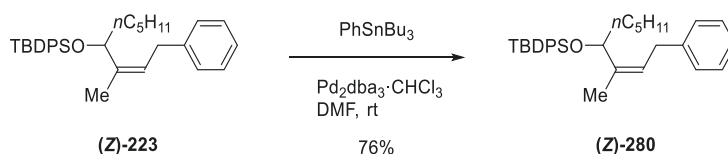
(**Z,Z**)-**225** (500 MHz, CDCl₃)

[Synthesis of Allylic benzene]



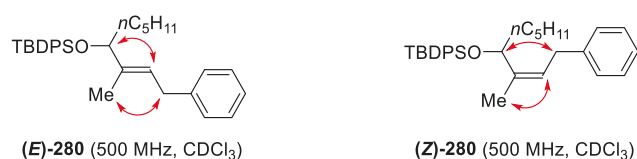
Allylic benzene (E)-280: In a glove box, phenyltributylstannane (25 μL, 78 μmol) was added to a mixture of allylic carbonate (**E**)-**223** (24.3 mg, *E/Z* = 12.2:1, 51.8 μmol), LiCl (22.0 mg, 518 μmol) Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2.7 mg, 2.6 μmol) and DMF (1.0 mL) at room temperature. After stirring at room temperature for 24 h, the mixture was quenched with H₂O (1 mL) at 0 °C, and extracted with hexane (3x 2 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford an inseparable mixture of allylic

benzene (**(E)**-280 (22.1 mg, 91%, **(E)**-280:**(Z)**-280 = 10.6:1). For an analytical sample, (**(E)**-280 was isolated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250×20 mm, hexane, 10 mL/min, $T_R = 14.6$ min). (**(E)**-280: a colorless oil; IR (film) 3070, 3028, 2956, 2930, 2896, 2857, 1603, 1471, 1427, 1111, 1058, 700, 505 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.63 (m, 2H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 4H), 7.29–7.21 (m, 4H), 7.18–7.14 (m, 1H), 7.09–7.05 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.50 (dt, $J = 7.8, 6.9$ Hz, 2H), 1.20–1.00 (m, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.4 (C), 137.6 (C), 136.14 (CH), 136.08 (CH), 134.8 (C), 134.5 (C), 129.53 (CH), 129.47 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (CH), 79.4 (CH), 35.8 (CH_2), 33.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 27.2 (CH_3), 25.1 (CH_2), 22.7 (CH_2), 19.5 (C), 14.1 (CH_3), 11.3 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{OSi}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 471.3083, found 471.3105.

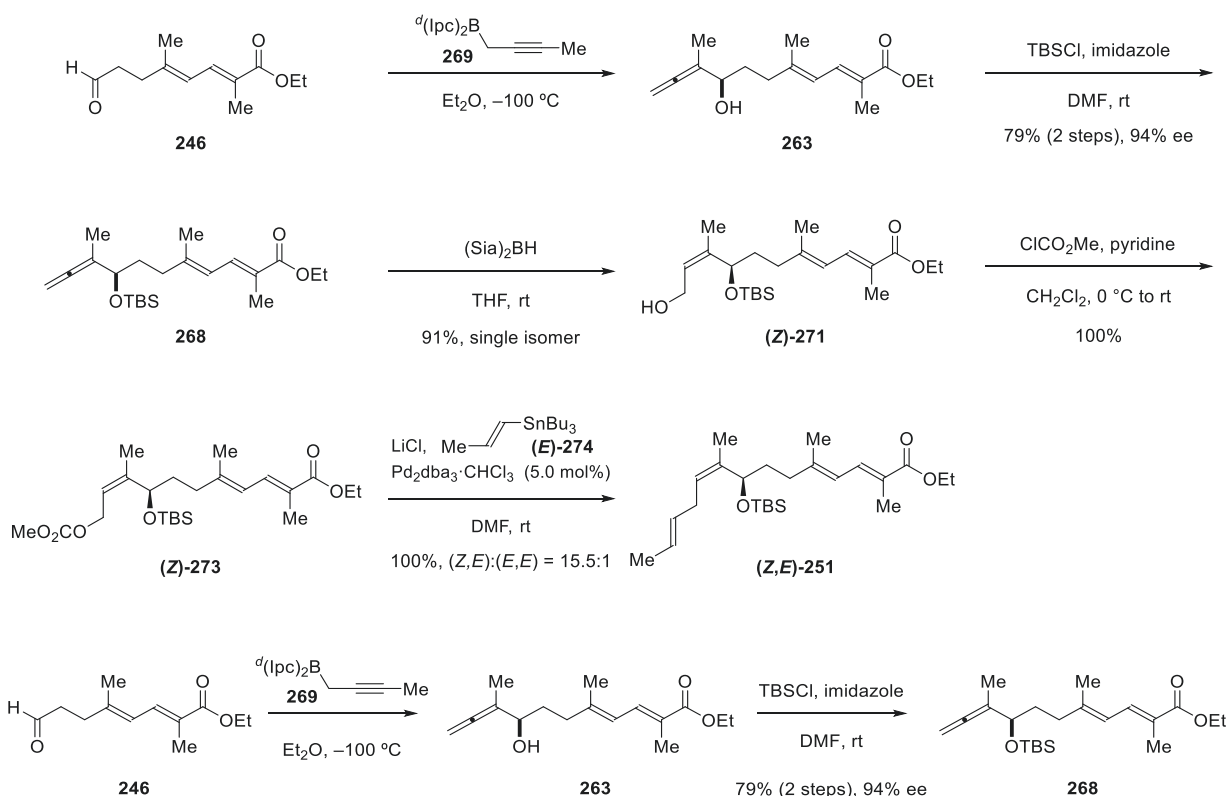


Allylic benzene (Z)-280: In a glove box, phenyltributylstannane (25 μL , 75 μmol) was added to a mixture of allylic carbonate (**(Z)**-223 (23.5 mg, 50.1 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (2.6 mg, 2.5 μmol) and DMF (1.0 mL) at room temperature. After stirring at room temperature for 24 h, the mixture was quenched with H_2O (1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, and extracted with hexane (3x 2 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to give allylic benzene (**(Z)**-280 (17.9 mg, 76%, single isomer): a colorless oil; IR (film) 3069, 3053, 2957, 2929, 2856, 1493, 1453, 1427, 1111, 1058, 700, 506 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.67 (m, 2H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.44–7.29 (m, 6H), 7.21–7.16 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 1H), 6.97–6.92 (m, 2H), 5.28–5.23 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80 (td, $J = 1.4, 1.2$ Hz, 3H), 1.59–1.47 (m, 2H), 1.18–0.97 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.6 (C), 137.9 (C), 136.11 (CH), 136.09 (CH), 134.8 (C), 134.4 (C), 129.64 (CH), 129.61 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.61 (CH), 127.55 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (CH), 71.2 (CH), 36.2 (CH_2), 33.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 27.2 (CH_3), 25.2 (CH_2), 22.6 (CH_2), 19.5 (C), 18.0 (CH_3), 14.1 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{OSi}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 471.3083, found 471.3106.

NOESY experiments for (**(E)**-280 and (**(Z)**-280



A-5. Synthesis of the Western Fragment of Collaropyronin A



Ethyl-(*R,2E,4E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,5,9-trimethylundeca-2,4,9,10-tetraenoate (**268**)

A 100 mL 2-neck flask equipped with a three-way stopcock and a rubber septa was charged with a solution of *n*-BuLi (1.54 M in hexane, 890 μL , 1.3 mmol) and THF (1 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. 2-Butyne (110 μL , 1.4 mmol) was added to the solution of *n*-BuLi at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting solution was stirred for 10 min at $-10\text{ }^\circ\text{C}$, and stirred for 30 min at room temperature. A solution of $d^4(\text{Ipc})_2\text{BCl}$ (498 mg, 1.55 mmol) and Et_2O (5.0 mL) was added to the above solution at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ via cannula. The resulting solution was stirred for 10 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and stirred for 30 min at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure (5 mmHg) by connecting a vacuum manifold to the three-way stopcock to give crude propargylborane **269**.

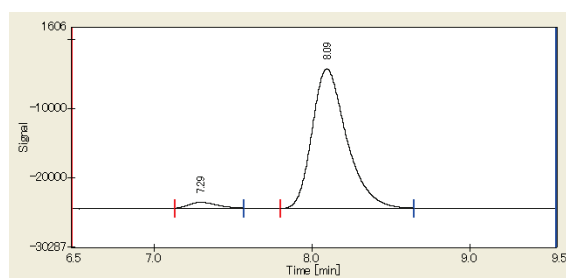
A solution of aldehyde **246** (140 mg, 665 μmol) and Et_2O (17 mL) was added to a white suspension of propargylborane **269** and Et_2O (15 mL) at $-100\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 2 h at $-100\text{ }^\circ\text{C}$, and quenched with 30% H_2O_2 aq (1.5 mL) and 1 M NaOH aq (1.5 mL) at $-100\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 15 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:9) to afford the crude allene **263**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Imidazole (226 mg, 3.33 mmol) was added to a solution of the crude allene **263**, *tert*-butyldimethylchlorosilane (501 mg, 3.33 mmol) and DMF (6.5 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting pale yellow solution was maintained at room temperature for 12 h, and quenched with H_2O (3.0 mL). The mixture

was extracted with hexane (3x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/hexane 1:49) to afford TBS ether **268** (199 mg, 79%): a colorless oil; [α]_D²³ +11.8 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 2954, 2930, 2857, 1960, 1706, 1635, 1252, 1108, 837, 776 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dq, *J* = 11.7, 1.4 Hz, 1H), 6.13 (dq, *J* = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (dq, *J* = 10.0, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (dq, *J* = 10.0, 3.2, 0.9 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11 (dddd, *J* = 7.2, 6.3, 0.9, 0.9 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 15.5, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 15.5, 10.3, 6.0 Hz, 1H), 1.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.75 (dddd, *J* = 13.2, 10.3, 7.2, 6.0 Hz, 1H), 1.71–1.62 (m, 1H), 1.64 (dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.2 (C), 169.1 (C), 147.8 (C), 134.4 (CH), 124.9 (C), 120.9 (CH), 100.8 (C), 74.4 (CH₂), 74.1 (CH), 60.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 34.4 (CH₂), 26.0 (CH₃), 18.3 (C), 17.5 (CH₃), 14.5 (CH₃), 12.63 (CH₃), 12.56 (CH₃), -4.5 (CH₃), -5.0 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₂H₃₉O₃Si (M+H)⁺ 379.2668, found 379.2669.

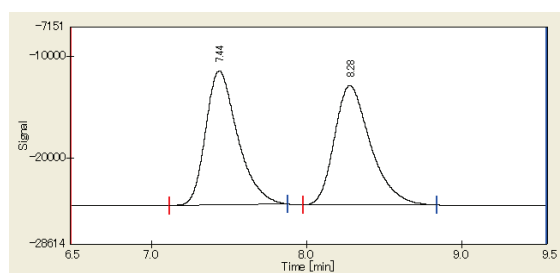
Chiral HPLC chart of TBS ether **268** (94% ee)

CHIRALPACK OD-H, 250×4.6 mm, UV 254 nm, *i*PrOH/hexane 1:1500(v/v), 1.0 mL/min

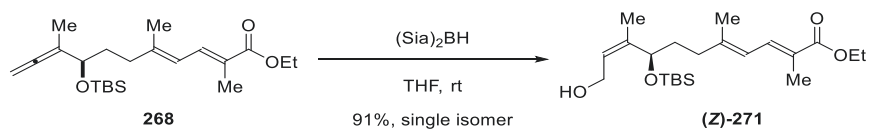


No.	T _R	Area	Height	Area (%)
1	7.29	10025.9	849	3.1755
2	8.09	305702.2	20175	96.8245

Chiral HPLC chart of *racemic* TBS ether **268**



No.	T _R	Area	Height	Area (%)
1	7.44	189334	13250	49.9099
2	8.28	190017.8	11778	50.0901

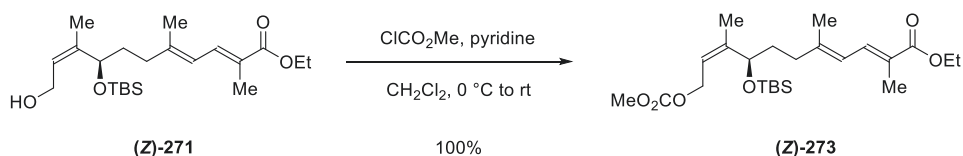
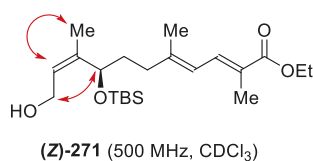


Ethyl-(*R,2E,4E,9Z*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-11-hydroxy-2,5,9-trimethylundeca-2,4,9-trienoate ((*Z*)-271)

2-Methyl-2-butene (310 μL , 2.9 mmol) was added to borane THF complex (0.94 M in THF, 1.5 mL, 1.4 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 1 h at the same temperature to give disiamylborane (calculated as 0.78 M in THF).

Disiamylborane (0.78 M in THF, 460 μL , 360 μmol) was added to a solution of allene **268** (90.8 mg, 240 μmol) and THF (1.5 mL) at room temperature. The solution was maintained for 10 min at room temperature, and quenched with 1 M NaOH aq (1 mL) and 30% H_2O_2 aq (1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 $^\circ\text{C}$, and extracted with EtOAc (2x 2 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford allylic alcohol (**Z**)-**271** (87.0 mg, 91%, single isomer): a colorless oil; $[\alpha]_D^{24} +9.5$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3460, 2953, 2930, 2857, 1704, 1633, 1258, 1110, 1077, 836, 775 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dq, $J = 11.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.13 (dq, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.44–5.38 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.27–4.21 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.13–4.07 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J = 14.9, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 14.9, 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.77 (dddd, $J = 13.5, 10.6, 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.74–1.72 (m, 3H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (C), 147.6 (C), 141.6 (C), 134.3 (CH), 125.00 (C), 124.96 (CH), 120.8 (CH), 70.4 (CH), 60.6 (CH_2), 58.6 (CH_2), 37.1 (CH_2), 34.7 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.4 (CH_3), 18.3 (C), 17.5 (CH_3), 14.5 (CH_3), 12.6 (CH_3), -4.6 (CH_3), -4.8 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SiNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 419.2594, found 419.2597.

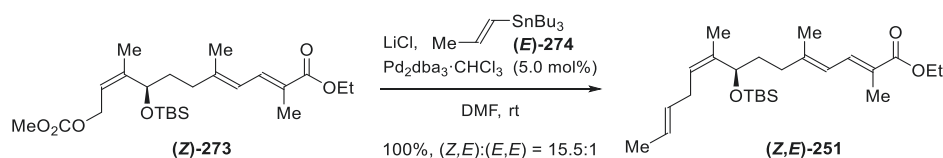
NOESY experiments of (**Z**)-**271**



Ethyl-(*R,2E,4E,9Z*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-11-((methoxycarbonyl)oxy)-2,5,9-trimethylundeca-2,4,9-trienoate ((*Z*)-273)

Methyl chloroformate (20 μL , 260 μmol) was added to a solution of allylic alcohol (**Z**)-**271** (74.3 mg, 187 μmol), pyridine (25 μL , 310 mmol) and CH_2Cl_2 (2.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. This solution was maintained for

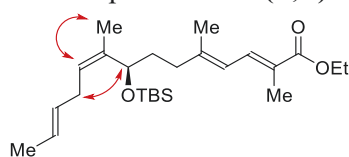
40 min at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to give allylic carbonate (**Z**)-**273** (84.7 mg, 100%): a colorless oil; $[\alpha]^{23}_D +11.2$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 2955, 2930, 2857, 1750, 1704, 1634, 1262, 1109, 1084, 837 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dq, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.13 (dq, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.38 (ddq, $J = 8.0, 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J = 12.6, 8.0, 0.6$ Hz, 1H), 4.63 (ddd, $J = 12.6, 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.23 (ddd, $J = 14.9, 11.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 14.9, 11.2, 5.4$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.89–1.87 (m, 3H), 1.80–1.71 (m, 4H), 1.61–1.52 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (C), 155.9 (C), 147.5 (C), 145.2 (C), 134.3 (CH), 125.1 (C), 120.9 (CH), 119.1 (CH), 70.5 (CH), 63.6 (CH_2), 60.6 (CH_2), 54.9 (CH_3), 37.1 (CH_2), 34.8 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.4 (CH_3), 18.3 (C), 17.5 (CH_3), 14.5 (CH_3), 12.6 (CH_3), -4.7 (CH_3), -4.9 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{SiNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 477.2648, found 477.2651.



Ethyl-(*R*,2*E*,4*E*,9*Z*,12*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,5,9-trimethyltetradeca-2,4,9,12-tetraenoate ((*Z*,*E*)-**251**)

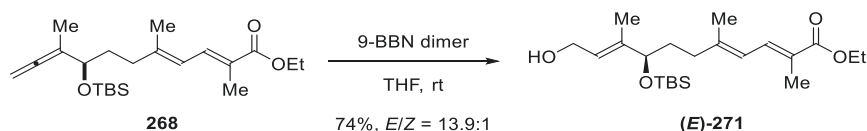
In a glove box, a solution of allylic carbonate (**Z**)-**273** (67.5 mg, 148 μmol), vinylstannane (**E**)-**274** (74.3 mg, 224 μmol) and DMF (2.0 mL) was added to a mixture of LiCl (62.7 mg, 1.48 mmol) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (7.7 mg, 7.40 μmol , 5 mol%) at room temperature. After stirring at room temperature for 15 h, the mixture was quenched with H_2O (4 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, and extracted with EtOAc (2x 3 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by KF silica gel column chromatography (5% w/w KF-silica; EtOAc/hexane 1:49) to afford an inseparable mixture of skipped dienes **251** (62.1 mg, 100%, (Z,E):(E,E) = 15.5:1). Skipped diene (**Z,E**)-**251**, which was corresponding to the reported data by Kalesse: a colorless oil; $[\alpha]^{24}_D +17.6$ (c 1.00, CHCl_3), $[\alpha]^{22}_D +16.8$ (c 4.19, CHCl_3); IR (film) 2954, 2930, 2892, 1706, 1635, 1254, 1109, 1078, 836 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 15.5:1 mixture of stereoisomers, signals of the major isomer are reported) δ 7.46 (dq, $J = 11.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.13 (dq, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.43 (dqdd, $J = 15.2, 6.0, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.38 (dddq, $J = 15.2, 6.0, 6.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.17–5.12 (m, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.78–2.61 (m, 2H), 2.21 (ddd, $J = 15.2, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 15.2, 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.87 (bs, 3H), 1.74 (dddd, $J = 13.2, 10.3, 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.68–1.66 (m, 3H), 1.66–1.63 (m, 3H), 1.61–1.49 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.2 (C), 148.1 (C), 138.3 (C), 134.4 (CH), 129.6 (CH), 125.5 (CH), 124.8 (C), 123.9 (CH), 120.7 (CH), 70.0 (CH), 60.6 (CH_2), 37.3 (CH_2), 34.6 (CH_2), 30.8 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.3 (C), 18.0 (CH_3), 17.9 (CH_3), 17.5 (CH_3), 14.5 (CH_3), 12.6 (CH_3), -4.6 (CH_3), -4.8 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 421.3138, found 421.3138.

NOESY experiments of (*Z,E*)-**251**



(*Z,E*)-**251** (500 MHz, CDCl₃)

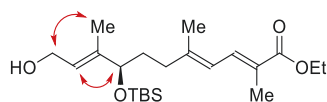
A-6. Synthesis of the (*E,E*)-Isomer of the Western Fragment



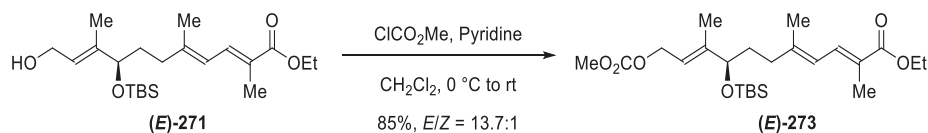
Ethyl-(*R,2E,4E,9E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-hydroxy-2,5,9-trimethylundeca-2,4,9-trienoate (*E*)-**271**)

In a glovebox, 9-BBN dimer (14.7 mg, 60.2 μmol) was added to a solution of allene **268** (19.1 mg, 50.4 μmol) and THF (1.0 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 h at room temperature, and quenched with 1 M NaOH aq (500 μL) and 30% H₂O₂ aq (500 μL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 15 min at 0 °C, and extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to afford an inseparable mixture of allylic alcohols **271** (14.7 mg, 74%, *E/Z* = 13.9:1): a colorless oil; $[\alpha]_D^{24} -1.7$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3431, 2954, 2930, 2857, 1704, 1633, 1258, 1110, 1079, 836, 776 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 13.9:1 mixture of stereoisomers, signals of the major isomer are reported) δ 7.45 (dq, *J* = 11.7, 1.4 Hz, 1H), 6.12 (dq, *J* = 11.7, 1.2 Hz, 1H), 5.86–5.53 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (dd, *J* = 7.2, 3.4, Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 7.2, 5.2, Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 14.6, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 14.6, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.68 (dddd, *J* = 13.2, 10.3, 7.5, 5.7 Hz, 1H), 1.64–1.62 (m, 3H), 1.62–1.55 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (C), 148.0 (C), 141.1 (C), 134.5 (CH), 124.9 (C), 124.5 (CH), 120.8 (CH), 77.4 (CH), 60.6 (CH₂), 59.3 (CH₂), 36.9 (CH₂), 34.5 (CH₂), 26.0 (CH₃), 18.3 (C), 17.5 (CH₃), 14.5 (CH₃), 12.6 (CH₃), 11.7 (CH₃), -4.4 (CH₃), -4.8 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₂H₄₀O₄SiNa⁺ (*M*+Na)⁺ 419.2594, found 419.2584.

NOESY experiments of (*E*)-**271**

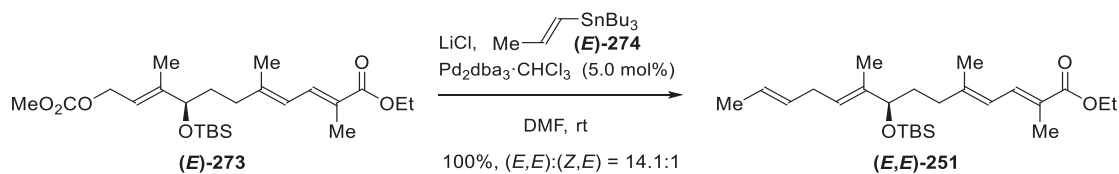


(*E*)-**271** (500 MHz, CDCl₃)



Ethyl-(*R*,2*E*,4*E*,9*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-11-((methoxycarbonyl)oxy)-2,5,9-trimethylundeca-2,4,9-trienoate ((*E*)-273)

Methyl chloroformate (10 μL , 140 μmol) was added to a solution of allylic alcohols (**(E)-271** ($E/Z = 13.9:1$, 10.8 mg, 27.2 μmol), pyridine (10 μL , 140 μmol) and CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 °C. This solution was maintained for 40 min at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to give an inseparable mixture of allylic carbonates (**(E)-273** (10.6 mg, 85%, (**(E)-273**/**(Z)-273** = 13.7:1): a colorless oil; $[\alpha]_D^{23} -4.5$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 2955, 2930, 2857, 1751, 1704, 1635, 1444, 1261, 1109, 1082, 836, 776 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 13.7:1 mixture of stereoisomers, signals of the major isomer are reported) δ 7.45 (dq, $J = 11.7$, 1.4 Hz, 1H), 6.11 (dq, $J = 11.7$, 1.2 Hz, 1H), 5.57–5.51 (m, 1H), 4.74–4.59 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98 (dd, $J = 7.2$, 5.4, Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.17 (ddd, $J = 15.5$, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 15.5$, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.87–1.86 (m, 3H), 1.71–1.56 (m, 2H), 1.69–1.67 (m, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.1 (C), 156.0 (C), 147.8 (C), 144.5 (C), 134.4 (CH), 124.9 (C), 120.9 (CH), 118.9 (CH), 77.1 (CH), 64.4 (CH_2), 60.6 (CH_2), 54.9 (CH_3), 36.8 (CH_2), 34.4 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.3 (C), 17.5 (CH_3), 14.5 (CH_3), 12.6 (CH_3), 12.0 (CH_3), -4.5 (CH_3), -4.9 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{SiNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 477.2648, found 477.2643.

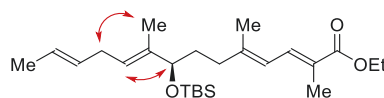


Ethyl-(*R*,2*E*,4*E*,9*E*,12*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,5,9-trimethyltetradeca-2,4,9,12-tetraenoate ((*E,E*)-251)

In a glove box, a solution of allylic carbonates (**(E)-273** ($E/Z = 13.7:1$, 10.0 mg, 22.0 μmol), vinylstannane (**(E)-274** (24.0 mg, 59.4 μmol) and DMF (2.0 mL) was added to a mixture of LiCl (9.3 mg, 220 μmol) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (1.1 mg, 1.1 μmol , 5 mol%) at room temperature. After stirring at room temperature for 16 h, the mixture was quenched with H_2O (1.0 mL) at room temperature, and extracted with hexane (5x 3 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:99) to afford an inseparable mixture of skipped dienes **251** (9.3 mg, 100%, (**(E,E)-251**:**(Z,E)-251** = 14.1:1): a colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -1.0$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3020, 2955, 2930, 2857, 1705, 1633, 1254, 1109, 1077, 966, 836, 775 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 14.1:1 mixture of stereoisomers, signals of the major isomer are reported) δ 7.46 (dq, $J = 11.7$, 1.4 Hz, 1H), 6.12 (dq, $J = 11.7$, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (dqdd, $J = 15.2$, 6.0, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (dddq, $J = 15.2$, 6.0, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 5.31–5.26 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95–3.92 (m, 1H), 2.77–2.61 (m, 2H), 2.17 (ddd, $J = 15.2$, 10.3, 5.4 Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 15.2$, 10.0,

5.7 Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.72–1.63 (m, 1H), 1.66–1.62 (m, 3H), 1.61–1.53 (m, 1H), 1.57–1.55 (m, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), –0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.2 (C), 148.3 (C), 137.9 (C), 134.5 (CH), 129.4 (CH), 125.2 (CH), 124.7 (C), 124.2 (CH), 120.8 (CH), 78.2 (CH), 60.6 (CH_2), 37.2 (CH_2), 34.6 (CH_2), 30.8 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.4 (C), 18.0 (CH_3), 17.5 (CH_3), 14.5 (CH_3), 12.5 (CH_3), 11.1 (CH_3), –4.4 (CH_3), –4.9 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 421.3138, found 421.3142.

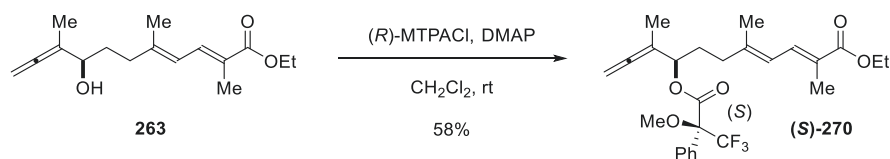
NOESY experiments of (*E,E*)-**251**



(*E,E*)-**251** (500 MHz, CDCl_3)

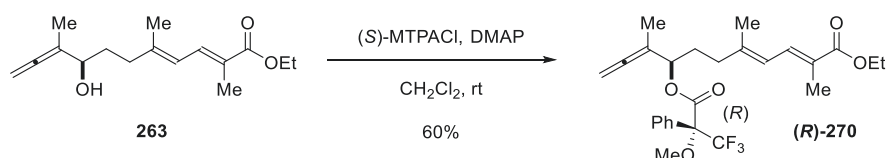
A-7. Stereochemical Determination of the Western Fragment

Determination of the absolute stereochemistry of **263**



(*S*)-MTPA ester (*S*)-**270**

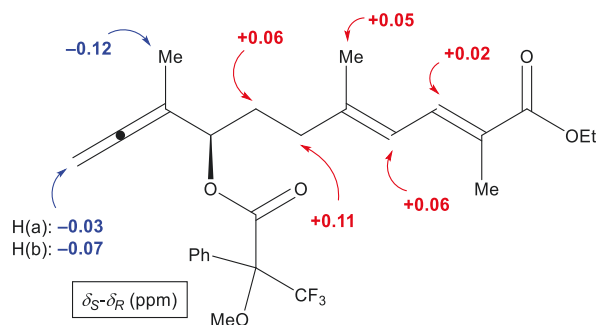
(*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (21 μL , 110 μmol) was added to a solution of alcohol **263** (14.8 mg, 56.0 μmol), DMAP (14.0 mg, 112 μmol), and CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 15 min at room temperature, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica, and purified by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:20, 10 mL/min, TR = 21.9 min) to give (*S*)-MTPA ester (*S*)-**270** (15.5 mg, 58%): a colorless oil; $[\alpha]_D^{24} +1.8$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3063, 2983, 2951, 2852, 1960, 1747, 1702, 1634, 1451, 1252, 1169, 1109, 1017, 990 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.52 (m, 2H), 7.43 (dq, $J = 12.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.42–7.37 (m, 3H), 6.10 (dq, $J = 12.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.80 (dq, $J = 10.9, 3.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.70 (dq, $J = 10.9, 3.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.57–3.55 (m, 3H), 2.24–2.12 (m, 2H), 1.99–1.85 (m, 2H), 1.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.89–1.86 (m, 3H), 1.58 (dd, $J = 3.2, 3.2$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 207.3 (C), 169.0 (C), 166.1 (C), 145.8 (C), 134.0 (CH), 132.3 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 125.7 (C), 123.4 (q, $J = 288.5$ Hz, CF_3), 121.6 (CH), 96.9 (C), 84.7 (q, $J = 27.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$), 77.4 (CH), 76.7 (CH_2), 60.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 36.4 (CH_2), 30.7 (CH_2), 17.3 (CH_3), 14.5 (CH_3), 14.4 (CH_3), 12.6 (CH_3); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ –74.6 (CF_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 503.2021, found 503.2023.



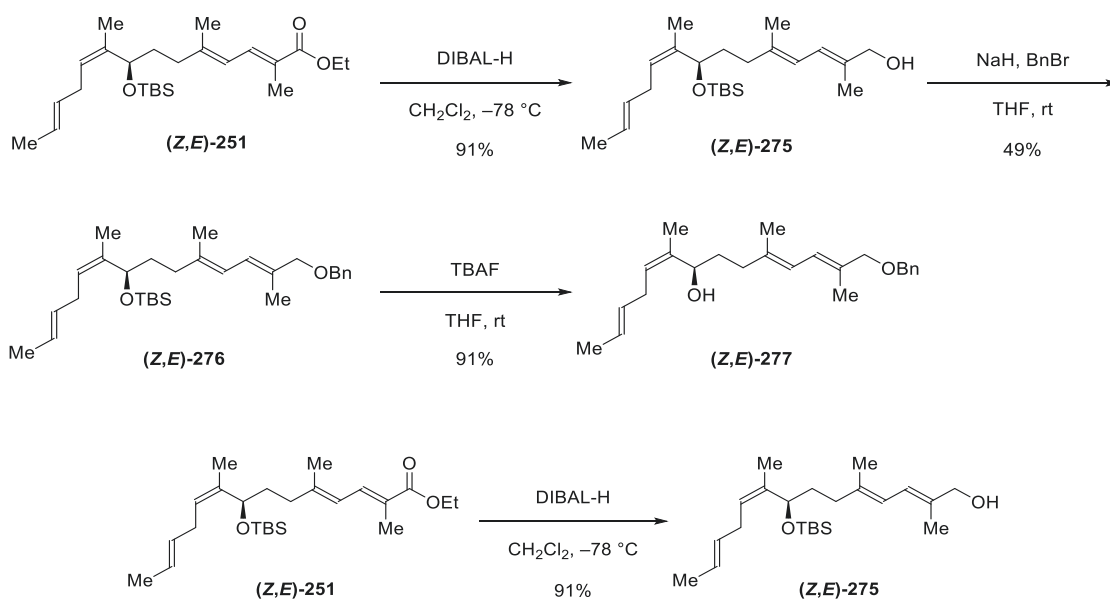
(R)-MTPA ester **(R)-270**

(S)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (14 μL , 76 μmol) was added to a solution of alcohol **263** (10.2 mg, 37.8 μmol), DMAP (9.2 mg, 75.6 μmol), and CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 20 min at room temperature, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica, and purified by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:20, 10 mL/min, TR = 21.5 min) to give *(R)*-MTPA ester **(R)-270** (11.0 mg, 60%): a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +49.4$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3063, 2983, 2951, 2852, 1960, 1747, 1702, 1634, 1450, 1252, 1170, 1110, 1017, 990, 718 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58–7.52 (m, 2H), 7.44–7.37 (m, 4H), 6.04 (dq, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 7.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.83 (dq, $J = 10.9, 3.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.76 (dq, $J = 10.9, 3.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.57–3.55 (m, 3H), 2.13–2.02 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.84–1.81 (m, 3H), 1.70 (dd, $J = 3.2, 3.2$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 207.4 (C), 169.0 (C), 166.2 (C), 146.0 (C), 134.0 (CH), 132.4 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 125.6 (C), 123.5 (q, $J = 287.9$ Hz, CF_3), 121.5 (CH), 97.1 (C), 84.6 (q, $J = 27.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$), 77.4 (CH), 76.8 (CH_2), 60.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 36.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 17.2 (CH_3), 14.7 (CH_3), 14.5 (CH_3), 12.6 (CH_3); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -74.4 (CF_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 503.2021, found 503.2020.

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

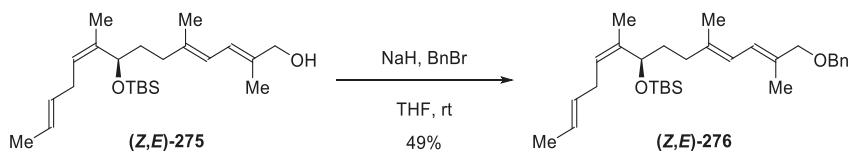


Determination of the absolute stereochemistry of (*Z,E*)-**251**



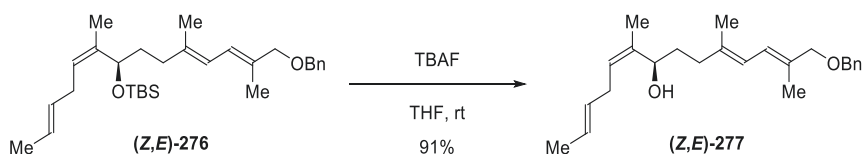
(*R,2E,4E,9Z,12E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,5,9-trimethyltetradeca-2,4,9,12-tetraen-1-ol ((*Z,E*)-**275**)

Diisobutylaluminum hydride (1.0 M in hexane, 300 μ L, 300 μ mol) was added to a solution of skipped dienes **251** (*Z,E*):(*E,E*) = 15.5:1, 41.5 mg, 98.6 μ mol,) and CH₂Cl₂ (2.0 mL) at -78 °C. This solution was maintained at -78 °C for 1 h, and quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (5 mL). The resulting mixture was stirred for 2h at room temperature, and extracted with CH₂Cl₂ (2x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to give an inseparable mixture of allylic alcohols (*Z,E*)-**275** (34.1 mg, 91%, (*Z,E*):(*E,E*) = 15.4:1): a colorless oil; [α]_D²⁴ +9.1 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3328, 3022, 2953, 2929, 2856, 1449, 1251, 1071, 1005, 965, 836, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 15.4:1 mixture of stereoisomers, signals of the major isomer are reported) δ 6.24 (dq, *J* = 11.2, 1.4 Hz, 1H), 6.03 (dq, *J* = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (dqdd, *J* = 15.2, 6.0, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dddq, *J* = 15.2, 6.3, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (ddq, *J* = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 4.09 (brs, 2H), 2.78–2.62 (m, 2H), 2.14 (ddd, *J* = 15.2, 11.2, 5.4 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 15.2, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 1.80–1.78 (m, 3H), 1.77–1.75 (m, 3H), 1.71 (dddd, *J* = 13.5, 10.6, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 1.68–1.66 (m, 3H), 1.65 (dddd, *J* = 6.0, 1.4, 1.4, 1.2 Hz, 3H), 1.51 (dddd, *J* = 13.5, 11.2, 5.7, 5.7 Hz, 1H), 1.42–1.22 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.4 (C), 138.4 (C), 134.7 (C), 129.7 (CH), 125.4 (CH), 123.7 (CH), 121.7 (CH), 120.1 (CH), 70.1 (CH), 69.3 (CH₂), 36.8 (CH₂), 34.8 (CH₂), 30.8 (CH₂), 26.0 (CH₃), 18.3 (C), 18.0 (CH₃), 17.9 (CH₃), 16.8 (CH₃), 14.2 (CH₃), -4.6 (CH₃), -4.8 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₃H₄₃O₂Si⁺ (M+H)⁺ 379.3032, found 379.3031.



(((*R*,2*E*,5*Z*,10*E*,12*E*)-14-(benzyloxy)-6,10,13-trimethyltetradeca-2,5,10,12-tetraen-7-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane ((*Z*,*E*)-276)

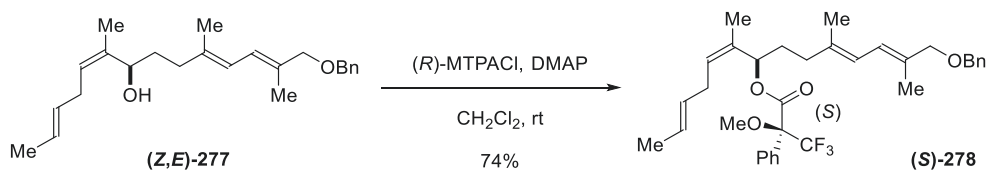
Benzyl bromide (5 μ L, 40 μ mol) was added to a solution of allylic alcohols **275** ((*Z*,*E*):(*E*,*E*) = 15.4:1, 13.6 mg, 35.9 μ mol), NaH (63% in oil, 2.1 mg, 53.9 μ mol), and THF (1.0 mL) at 0 $^{\circ}$ C. The resulting gray mixture was stirred for 23 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (2 mL), and extracted with Hexane (2x 4 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:19), and purified by preparative layer chromatography (EtOAc/hexane 1:9) to afford an inseparable mixture of benzyl ethers **276** (8.2 mg, 49%, (*Z*,*E*):(*E*,*E*) = 15.4:1): a colorless oil; $[\alpha]_D^{24} +6.8$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3026, 2953, 2929, 2886, 2856, 1453, 1378, 1251, 1072, 966, 836, 775 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 15.4:1 mixture of stereoisomers, signals of the major isomer are reported) δ 7.39–7.32 (m, 4H), 7.32–7.24 (m, 1H), 6.25 (dq, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 6.05 (dq, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (dqdd, J = 15.2, 6.0, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (dddq, J = 15.2, 6.3, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 5.17–5.09 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.99 (brs, 2H), 2.78–2.63 (m, 2H), 2.14 (ddd, J = 14.9, 11.2, 5.2 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 14.9, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 1.81–1.79 (m, 3H), 1.77–1.75 (m, 3H), 1.72 (dddd, J = 13.2, 10.6, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.68–1.66 (m, 3H), 1.65 (dddd, J = 6.0, 1.4, 1.2, 1.2 Hz, 3H), 1.51 (dddd, J = 13.2, 11.2, 5.7, 5.7 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.3 (C), 138.7 (C), 138.5 (C), 132.2 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 125.4 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 120.2 (CH), 76.5 (CH_2), 71.5 (CH_2), 70.1 (CH), 36.8 (CH_2), 34.8 (CH_2), 30.9 (CH_2), 26.0 (CH_3), 18.4 (C), 18.0 (CH_3), 17.9 (CH_3), 16.9 (CH_3), 14.4 (CH_3), –4.6 (CH_3), –4.8 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{SiK}^+$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 507.3061, found 507.3073.



(*R*,2*E*,5*Z*,10*E*,12*E*)-14-(benzyloxy)-6,10,13-trimethyltetradeca-2,5,10,12-tetraen-7-ol ((*Z*,*E*)-277)

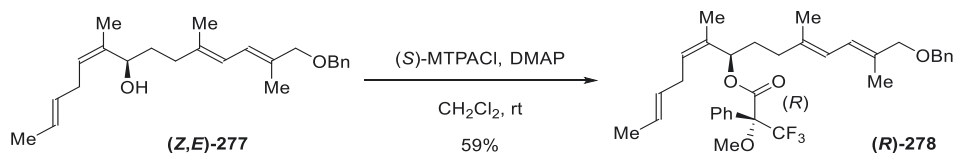
Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 70 μ L, 70 μ mol) was added to a solution of benzyl ether **276** ((*Z*,*E*):(*E*,*E*) = 15.4:1, 21.6 mg, 46.1 μ mol) and THF (1.5 mL) at 0 $^{\circ}$ C. This solution was maintained for 24 h at room temperature and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to give alcohol (*Z*,*E*)-**277** (14.9 mg, 91%): a colorless oil; $[\alpha]_D^{23} +20.5$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3413, 3026, 2937, 2917, 2885, 1452, 1381, 1352, 1086, 1069, 1028, 967, 737, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.32 (m, 4H), 7.31–7.24 (m, 1H), 6.25 (dq, J = 11.2, 1.4 Hz, 1H), 6.07 (dq, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 5.44 (dqdd, J = 15.2, 6.0, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 5.39 (dddq,

$J = 15.2, 6.0, 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.31–5.26 (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 6.9, 6.6$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.99 (brs, 2H), 2.81–2.65 (m, 2H), 2.16 (ddd, $J = 15.2, 10.3, 5.2$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 15.2, 9.5, 6.0$ Hz, 1H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.73–1.71 (m, 3H), 1.67–1.55 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.75 (C), 138.67 (C), 137.2 (C), 132.5 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.1 (CH), 125.5 (CH), 123.6 (CH), 120.6 (CH), 76.5 (CH_2), 71.6 (CH_2), 69.5 (CH), 36.6 (CH_2), 33.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 18.0 (CH_3), 17.6 (CH_3), 16.7 (CH_3), 14.4 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{K}^+$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 393.2196, found 393.2200.



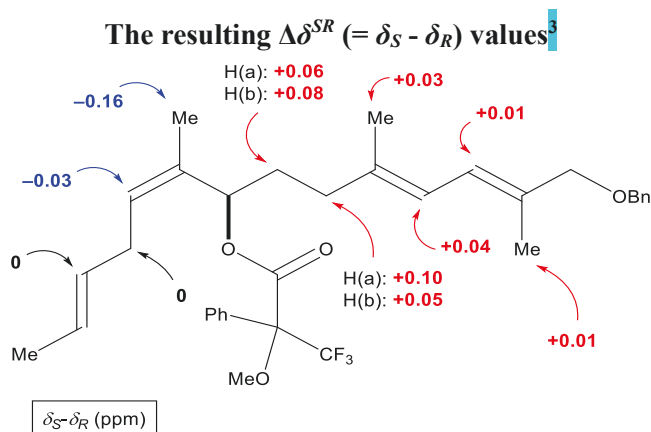
(S)-MTPA ester ((S)-278)

(*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (15 μL , 77 μmol) was added to a solution of alcohol (*Z,E*)-277 (13.6 mg, 38.4 μmol), DMAP (9.4 mg, 76.7 μmol), and CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 2 h at room temperature, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:19), and purified by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:49, 10 mL/min, TR = 23.9 min) to give (*S*)-MTPA ester (*S*)-278 (16.3 mg, 74%): a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -31.0$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3063, 3028, 2944, 2919, 2886, 2853, 1744, 1496, 1451, 1382, 1351, 1259, 1184, 1168, 1122, 1017, 991, 966, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.48 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 3H), 7.36–7.32 (m, 4H), 7.31–7.26 (m, 1H), 6.23 (dq, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.02 (dq, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.45 (dqdd, $J = 15.2, 6.0, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.38 (dddq, $J = 15.2, 6.0, 6.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 7.7, 6.3$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (brs, 2H), 3.56 (q, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.93–2.78 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J = 14.0, 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J = 14.0, 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 1.95 (dddd, $J = 13.2, 9.2, 7.2, 5.7$ Hz, 1H), 1.80–1.78 (m, 3H), 1.77–1.71 (m, 1H), 1.76–1.74 (m, 3H), 1.66–1.62 (m, 3H), 1.53–1.51 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.8 (C), 138.7 (C), 137.4 (C), 133.1 (C), 132.5 (C), 131.6 (C), 129.73 (CH), 129.65 (CH), 129.3 (CH), 128.50 (CH), 128.46 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 123.5 (q, $J = 289.1$ Hz, CF_3), 123.2 (CH), 121.2 (CH), 84.7 (q, $J = 27.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$), 76.4 (CH_2), 74.8 (CH), 71.7 (CH_2), 55.6 (CH_3), 36.1 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.7 (CH_2), 18.0 (CH_3), 17.7 (CH_3), 16.7 (CH_3), 14.4 (CH_3); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -74.7 (CF_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{F}_3\text{K}^+$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 609.2594, found 609.2582.

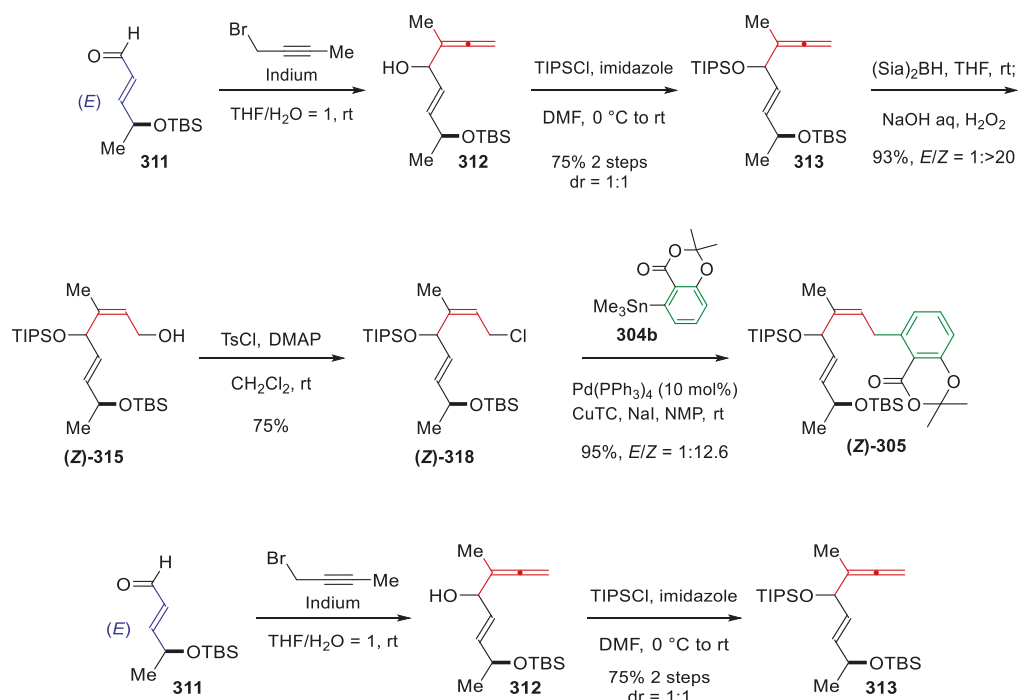


(*R*)-MTPA ester (*R*)-278

(*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (10 μL , 59 μmol) was added to a solution of alcohol (*Z,E*)-277 (10.4 mg, 29.3 μmol), DMAP (7.2 mg, 58.6 μmol), and CH_2Cl_2 (1.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 30 min at room temperature, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica, and purified by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 \times 20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:49, 10 mL/min, TR = 21.5 min) to give (*R*)-MTPA ester (*R*)-278 (9.8 mg, 59%): a colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +17.4$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 3064, 3028, 2946, 2920, 2852, 1744, 1496, 1452, 1381, 1270, 1252, 1183, 1169, 1121, 1017, 991, 967, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.48 (m, 2H), 7.41–7.37 (m, 3H), 7.37–7.32 (m, 4H), 7.31–7.25 (m, 1H), 6.22 (dq, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.98 (dq, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 7.7, 6.3$ Hz, 1H), 5.44 (dqdd, $J = 15.2, 6.0, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 7.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.38 (dddq, $J = 15.2, 6.3, 6.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (brs, 2H), 3.53 (q, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.93–2.79 (m, 2H), 1.98 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 1.89 (dtd, $J = 13.2, 7.7, 6.0$ Hz, 1H), 1.79–1.77 (m, 3H), 1.73–1.71 (m, 3H), 1.70–1.61 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 3H), 1.64–1.61 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.0 (C), 138.7 (C), 137.5 (C), 133.0 (C), 132.7 (C), 131.8 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 123.6 (q, $J = 288.5$ Hz, CF_3), 123.3 (CH), 121.1 (CH), 84.6 (q, $J = 27.6$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$), 76.4 (CH₂), 74.5 (CH), 71.6 (CH₂), 55.5 (CH₃), 35.9 (CH₂), 30.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 18.0 (CH₃), 18.0 (CH₃), 16.6 (CH₃), 14.4 (CH₃); ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -74.4 (CF_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{F}_3\text{K}^+$ ($\text{M}+\text{K}$)⁺ 609.2594, found 609.2593.

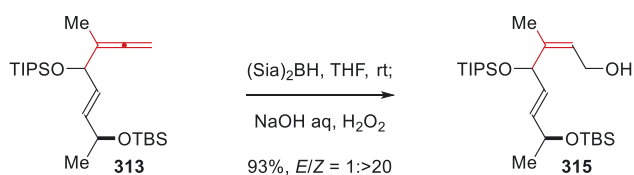


A-8. Synthesis of the allylic aryl moiety of Lobatamides



Allene 313: 1-Bromobut-2-yne (110 μ L, 1.3 mmol) was added to a mixture of indium (241 mg, 2.10 mmol), aldehyde **311** (225 mg, 1.05 mmol) and THF/H₂O (1:1, 4.2 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 5 h at room temperature, and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The mixture was filtrated with celite, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel to give allenylic alcohol **312**, which was used in the next step without further purification.

triisopropylsilyl chloride (1.5 mL, 7.3 mmol) was added to a solution of the above allenylic alcohol **312**, imidazole (494 mg, 7.26 mmol) and DMF (5.0 mL) at 0 °C. The resulting white suspension was stirred at room temperature for 16 h, quenched with H₂O (10 mL), and extracted with hexane (2x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford allene **313** (334 g, 75% for 2 steps): a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (ddd, J = 15.7, 6.3, 0.9 Hz, 2/2H), 5.60–5.53 (m, 2/2H), 4.76–4.72 (m, 2/2H), 4.69–4.59 (m, 4/2H), 4.32 (qd, J = 6.3, 5.7 Hz, 2/2H), 1.63–1.59 (m, 6/2H), 1.20 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 6/2H), 1.12–0.98 (m, 42/2H), 1.12–0.98 (m, 18/2H), 0.05 (s, 3/2H), 0.049 (s, 3/2H), 0.047 (s, 3/2H), 0.036 (s, 3/2H); HRMS (ESI), calcd for C₂₄H₄₉O₂Si₂⁺ (M+H)⁺ 425.3271, found 425.3281.

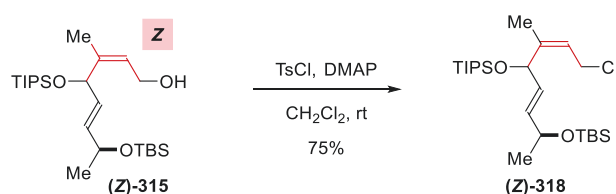
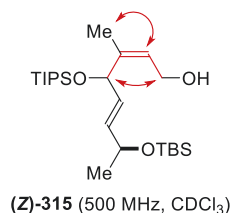


Allylic alcohol (Z)-315: 2-Methyl-2-butene (810 μ L, 7.6 mmol) was added to borane THF complex (0.91 M in THF, 4.0 mL, 3.6 mmol) at 0 °C. The solution was maintained for 1 h at the same temperature

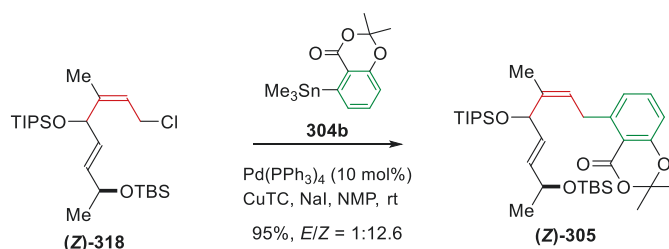
to give disiamylborane (calculated as 0.76 M in THF).

Disiamylborane (0.76 M in THF, 2.5 mL, 1.9 mmol) was added to a solution of allene **313** (400 mg, 942 μmol) and THF (9.4 mL) at room temperature. The solution was maintained for 10 min at room temperature, and quenched with 1 M NaOH aq (1.5 mL) and 30% H_2O_2 aq (1.5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C, and extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:19) to afford two diastereomers of allylic alcohol (**Z**)-**315** (389mg, 93%, dr = 1:1): a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.73–5.65 (m, 2/2H), 5.58–5.52 (m, 2/2H), 5.43–5.37 (m, 2/2H), 5.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 2/2H), 4.33–4.27 (m, 2/2H), 4.27–4.20 (m, 2/2H), 4.16–4.10 (m, 2/2H), 1.71–1.69 (m, 6/2H), 1.09 (dd, $J = 6.3, 1.7$ Hz, 6/2H), 1.11–1.02 (m, 42/2H), 0.88 (s, 18/2H), 0.87 (s, 18/2H), 0.04 (s, 3/2H), 0.033 (s, 3/2H), 0.031 (s, 3/2H), 0.02 (s, 3/2H); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2\text{K}^+$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 481.2936, found 481.2928.

NOESY experiments of (**Z**)-**315**

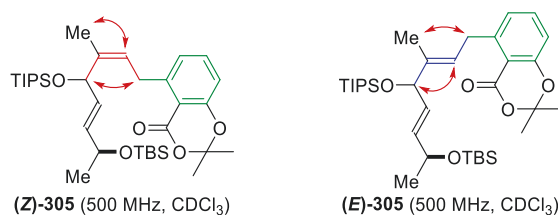


Allylic Chloride (Z)-318: p-toluenesulfonyl chloride (62.0 mg, 325 μmol) was added to a solution of allylic alcohol (**Z**)-**315** (110 mg, 271 μmol), DMAP (46.3 mg, 379 μmol) and CH_2Cl_2 (2.7 mL) at room temperature. The solution was maintained for 27 h at the same temperature and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane) to give two diastereomers of allylic chloraide (**Z**)-**318** (85.2 mg, 75%, dr = 1:1): a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.77–5.71 (m, 2/2H), 5.59–5.52 (m, 2/2H), 5.42–5.37 (m, 2/2H), 5.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 2/2H), 4.32 (dq, $J = 6.3, 5.4$ Hz, 2/2H), 4.19–4.09 (m, 4/2H), 1.74–1.70 (m, 6/2H), 1.20 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 6/2H), 1.14–0.95 (m, 42/2H), 0.882 (s, 18/2H) 0.876 (s, 18/2H), 0.05–0.02 (m, 12/2H); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{O}_2\text{ClK}^+$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$ 499.2597, found 499.2580.



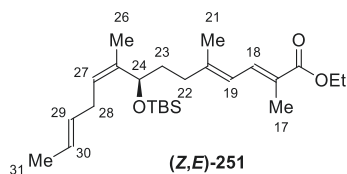
Allylic Benzene (Z)-305: In a glove box, a solution of allylic chloride **(Z)-318** (25.0 mg, 43.4 μmol), arylstannane **304b** (185 mg, 434 μmol) and NMP (4.3 mL) was added to a mixture of CuTC (31.0 mg, 130 μmol), NaI (23.0 mg, 130 μmol) and Pd(PPh₃)₄ (6.3 mg, 4.3 μmol , 10 mol%) at room temperature. After stirring at room temperature for 21 h, the mixture was quenched with H₂O (2.0 mL) at room temperature, and extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica (EtOAc/hexane 1:49) and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:4) to afford an inseparable mixture of allylic benzene **305** (31.1 mg, 95%, *(E)*-**305**:*(Z)*-**305** = 1:12.6, dr = 1:1): For an analytical sample, **(Z)-305** was isolated by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250x20 mm, Et₂O/hexane 1:49, 10 mL/min, T_R = 16 min). **(Z)-305**: a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of diastereomers) δ 7.39 (dd, *J* = 8.0, 7.7 Hz, 2/2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 2/2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2/2H), 5.75–5.67 (m, 2/2H), 5.56–5.50 (m, 2/2H), 5.38–5.31 (m, 2/2H), 5.26–5.51 (m, 2/2H), 4.34–4.24 (m, 2/2H), 3.97–3.86 (m, 4/2H), 1.70 (s, 12/2H), 1.71–1.68 (m, 6/2H), 1.18 (dd, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 6/2H), 1.12–0.95 (m, 42/2H), 0.89–0.86 (m, 18/2H), 0.06–0.01 (m, 12/2H); HRMS (ESI), calcd for C₃₄H₅₈O₅Si₂K⁺ (M+K)⁺ 641.3460, found 641.3453.

NOESY experiments of **(Z)-305** and **(E)-305**



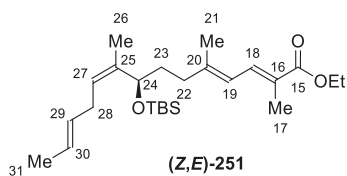
B. Comparison of Spectral Data of the Western Fragment

B-1. Comparison of ¹H NMR of the Western Fragment



	Kalesse's synthetic sample	our synthetic sample
Proton	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)
18	7.49–7.43 (m, 1H)	7.46 (dq, <i>J</i> = 11.7, 1.4 Hz, 1H)
19	6.13 (dq, <i>J</i> = 11.9, 1.4 Hz, 1H)	6.13 (dq, <i>J</i> = 11.7, 1.2 Hz, 1H)
30, 29	5.49–5.32 (m, 2H)	5.43 (dqdd, <i>J</i> = 15.2, 6.0, 1.2, 1.2 Hz, 1H) 5.38 (dddq, <i>J</i> = 15.2, 12.0, 6.0, 1.4 Hz, 1H)
27	5.18–5.12 (m, 1H)	5.17–5.12 (m, 1H)
24	4.48 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.4 Hz, 1H)	4.48 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.4 Hz, 1H)
Et	4.21 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H)	4.21 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H)
28a, 28b	2.83–2.60 (m, 2H)	2.78–2.61 (m, 2H)
22a	2.28–2.16 (m, 1H)	2.21 (ddd, <i>J</i> = 15.2, 10.6, 5.2 Hz, 1H)
22b	2.07 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 10.2, 5.8 Hz, 1H)	2.06 (ddd, <i>J</i> = 15.2, 10.3, 5.4 Hz, 1H)
17	1.93 (s, 3H)	1.93 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H)
21	1.88 (s, 3H)	1.89–1.86 (m, 3H)
23a	1.79–1.70 (m, 1H)	1.74 (dddq, <i>J</i> = 13.2, 10.3, 8.0, 5.2 Hz, 1H)
26	1.68–1.67 (m, 3H)	1.68–1.66 (m, 3H)
31	1.66–1.63 (m, 3H)	1.66–1.63 (m, 3H)
23b	1.59–1.48 (m, 1H)	1.61–1.49 (m, 1H)
Et	1.31 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
TBS	0.89 (s, 9H)	0.89 (s, 9H)
TBS	0.04 (s, 3H)	0.04 (s, 3H)
TBS	–0.00 (s, 3H)	–0.00 (s, 3H)

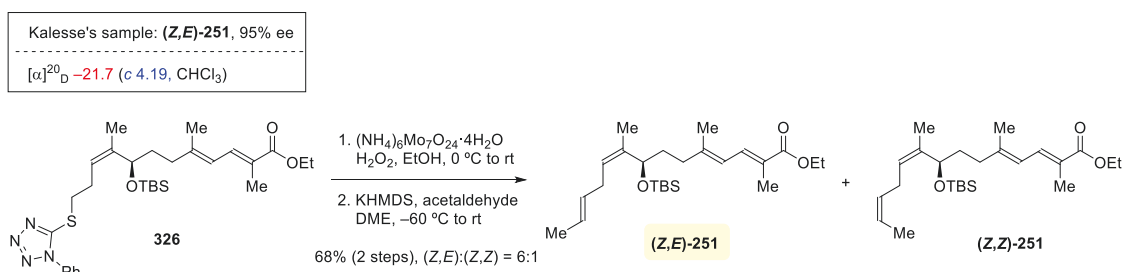
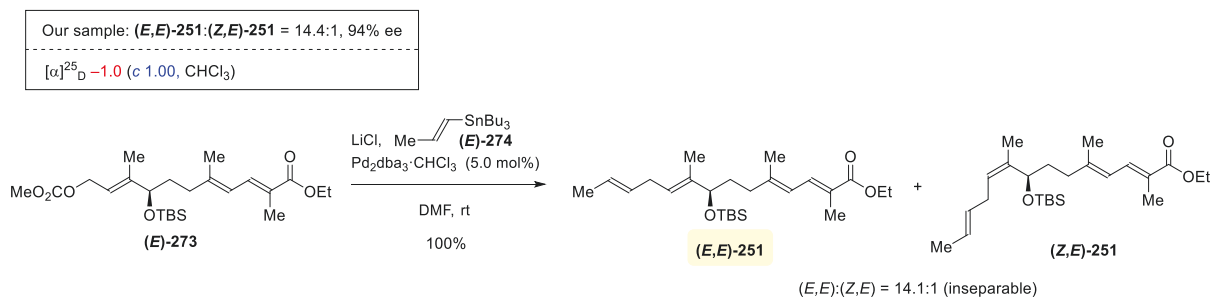
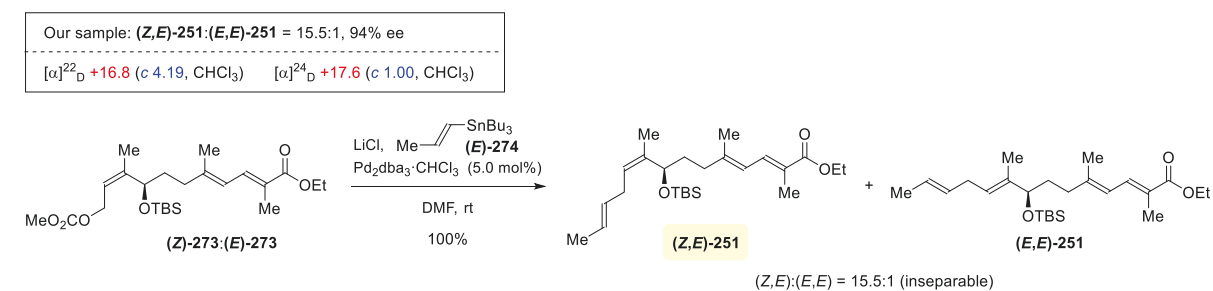
B-2. Comparison of ^{13}C NMR of the Western Fragment



	Kalesse's synthetic sample	our synthetic sample
	^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)	^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)
C-15	169.2	169.2 (C)
C-20	148.0	148.1 (C)
C-25	138.3	138.3 (C)
C-18	134.4	134.4 (CH)
C-30	129.7	129.6 (CH)
C-29	125.5	125.5 (CH)
C-16	124.9	124.8 (C)
C-27	123.9	123.9 (CH)
C-19	120.7	120.7 (CH)
C-24	70.0	70.0 (CH)
Et	60.6	60.6 (CH_2)
C-22	37.3	37.3 (CH_2)
C-23	34.6	34.6 (CH_2)
C-28	30.9	30.8 (CH_2)
TBS	26.0	26.0 (CH_3)
TBS	18.4	18.3 (C)
C-31	18.0	18.0 (CH_3)
C-26	17.9	17.9 (CH_3)
C-21	17.5	17.5 (CH_3)
Et	14.5	14.5 (CH_3)
C-17	12.6	12.6 (CH_3)
TBS	-4.6	-4.6 (CH_3)
TBS	-4.8	-4.8 (CH_3)

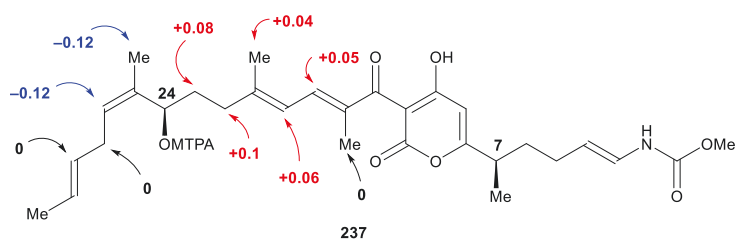
B-3. Comparison of the Optical Rotation of the Western Fragment

Our synthetic western fragment (**(Z,E)**-251) was found to be indistinguishable from a Kalesse's synthetic sample based on ^1H NMR, ^{13}C NMR, and HRMS except for its optical rotation (Our sample: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +16.8$ (c 4.19, CHCl_3 , 94% ee), Kalesse's sample: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21.7$ (c 4.19, CHCl_3 , 95% ee)). Although our synthetic sample (**(Z,E)**-251) contained an inseparable isomer (**(E,E)**-251) in 15.5:1 ratio, it did not reverse the optical rotation (**(E,E)**-251:**(Z,E)**-251 = 14.4:1, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1.0$ (c 1.00, CHCl_3 , 94% ee).

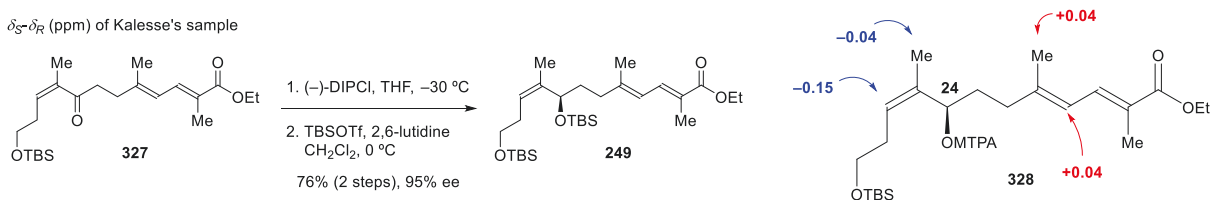


König's group determined the stereochemistry of the secondary alcohol by using the modified Mosher's method of corallopyronin A (**92**). Kalesse's group constructed the secondary alcohol by the enantioselective reduction of **327** with (-)-DIPCl, and determined the stereochemistry by using the modified Mosher's method. We also unambiguously determined the stereochemistry of the secondary alcohol by using the modified Mosher's method. These results supported that the stereochemistry of both Kalesse's and our synthetic samples was corresponding to that of the natural product, although the reason of the disagreement involving the optical rotations was not clear.

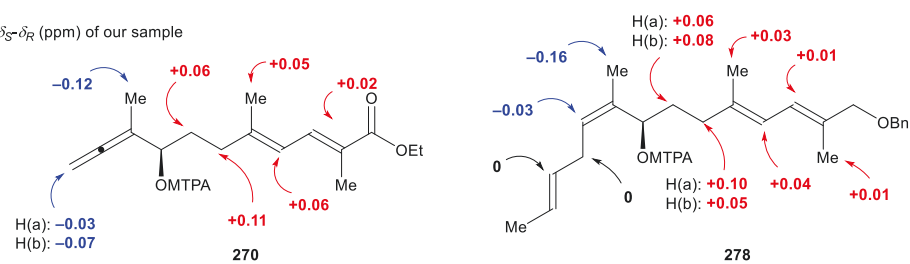
$\delta_S - \delta_R$ (ppm) of König's sample

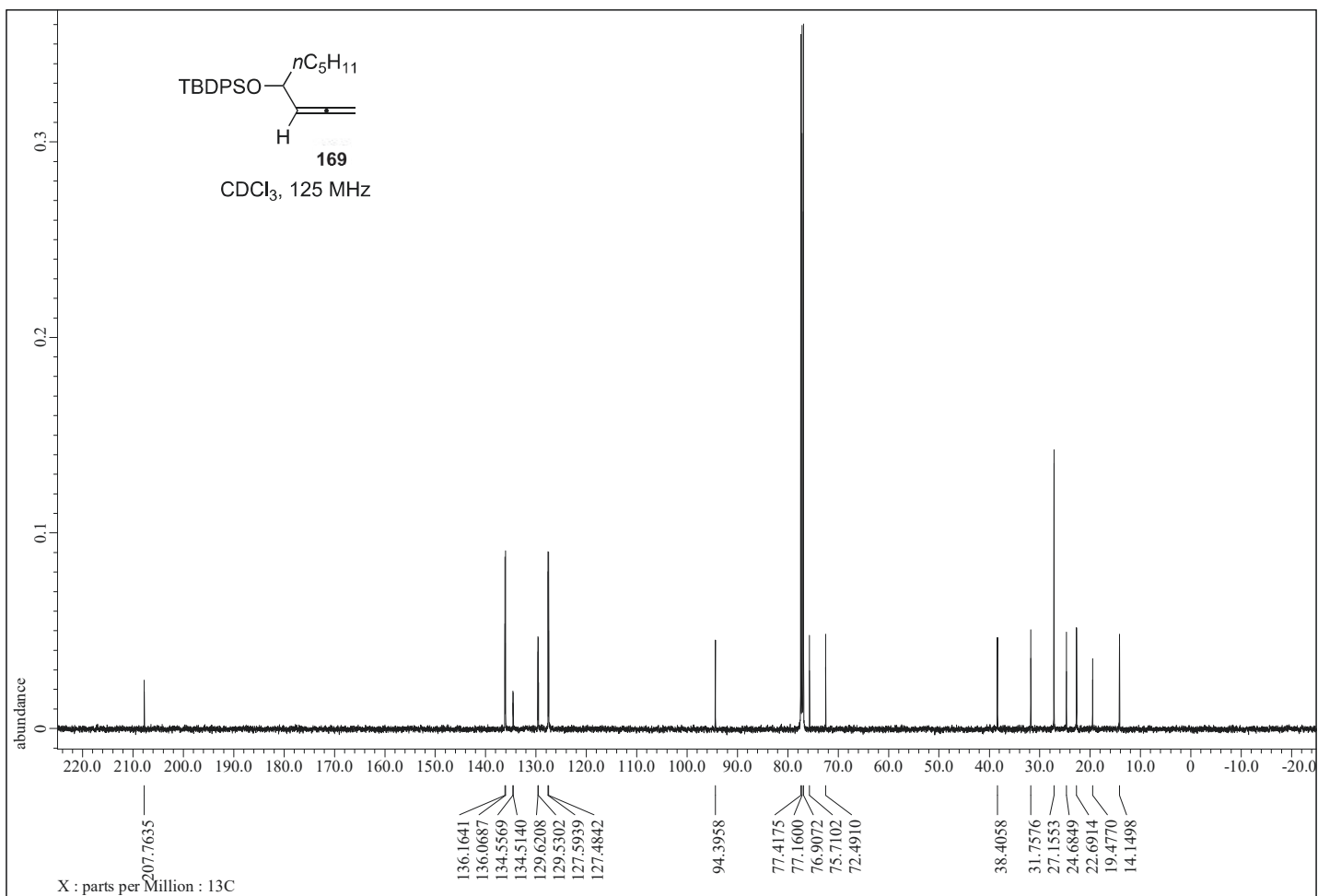
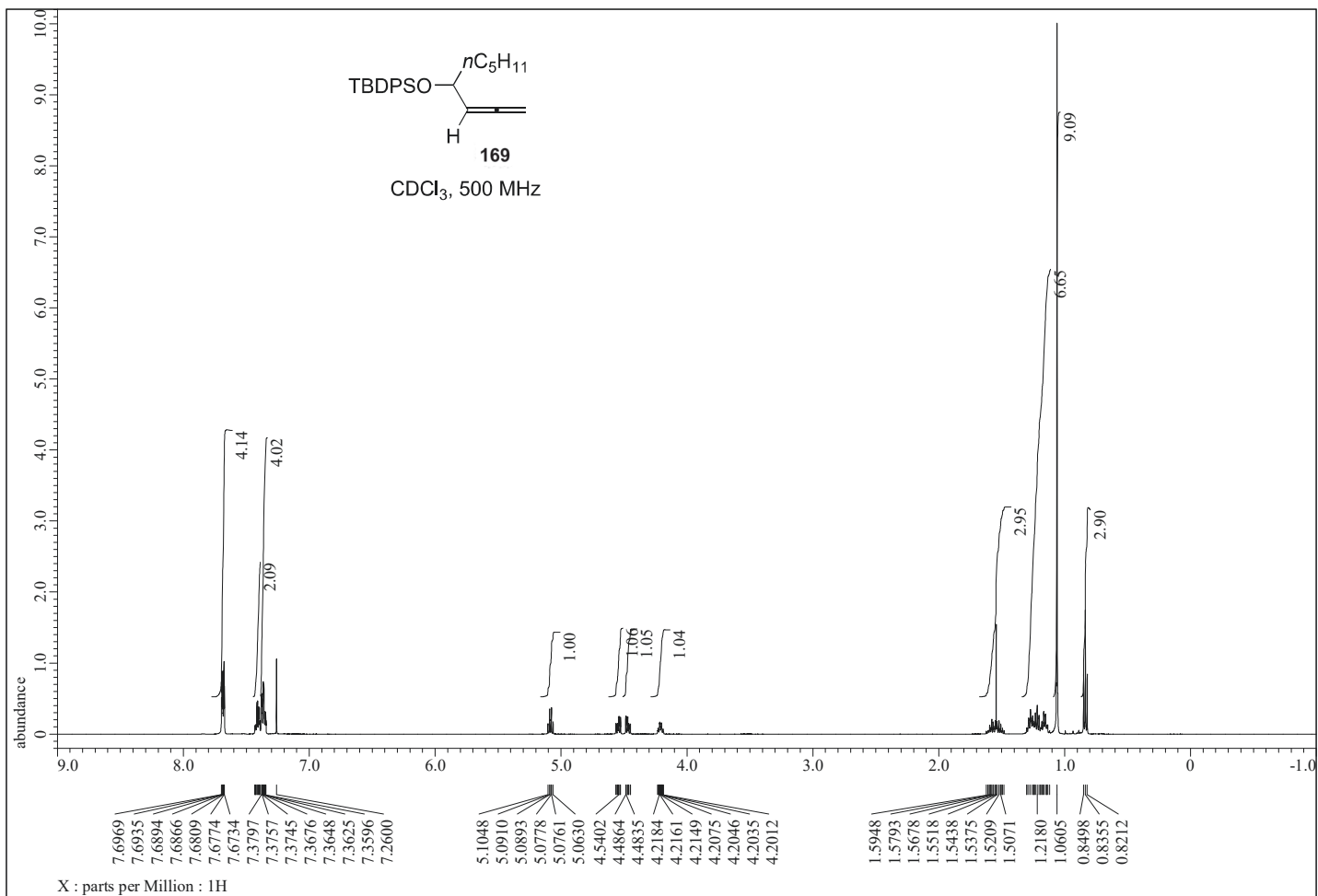


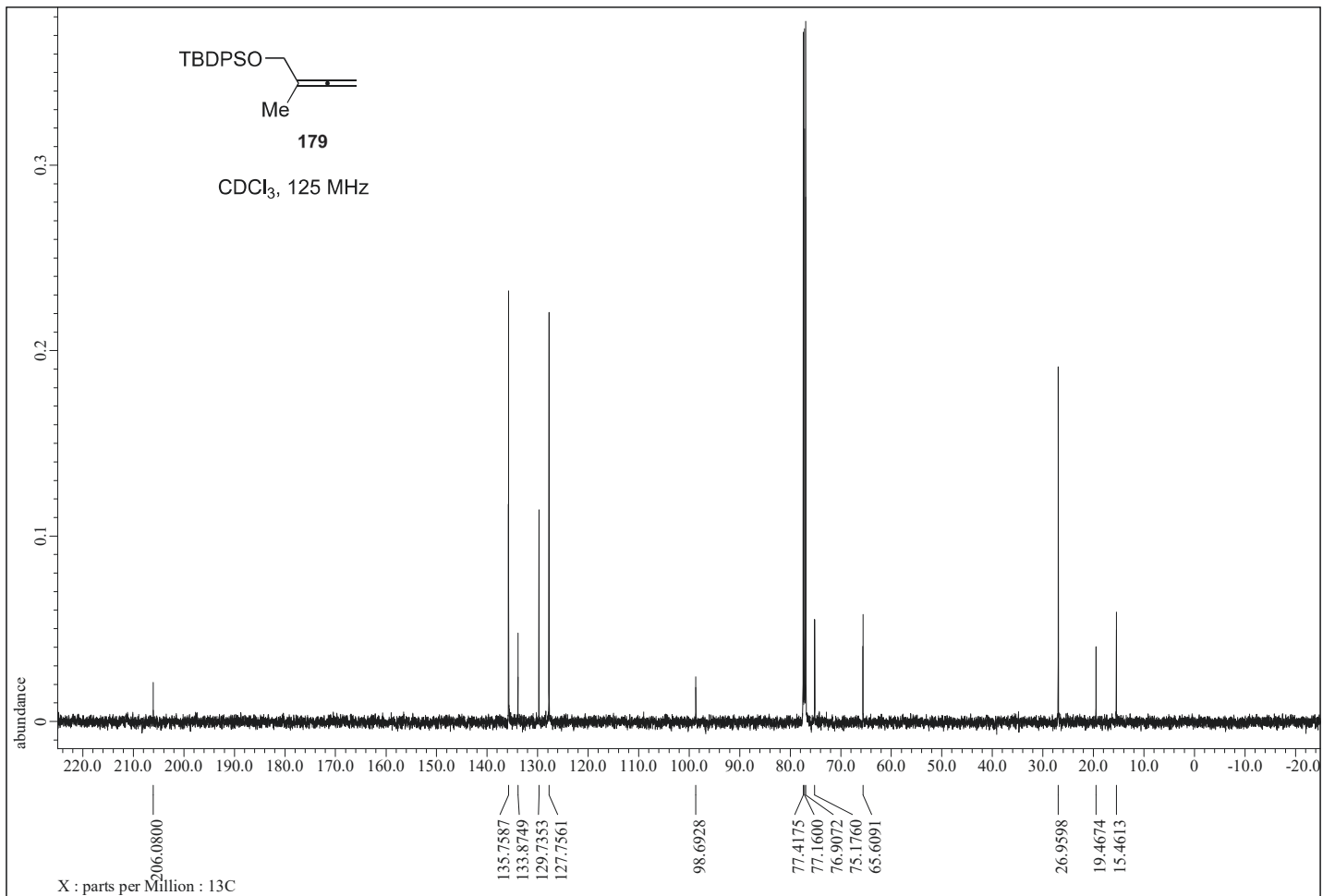
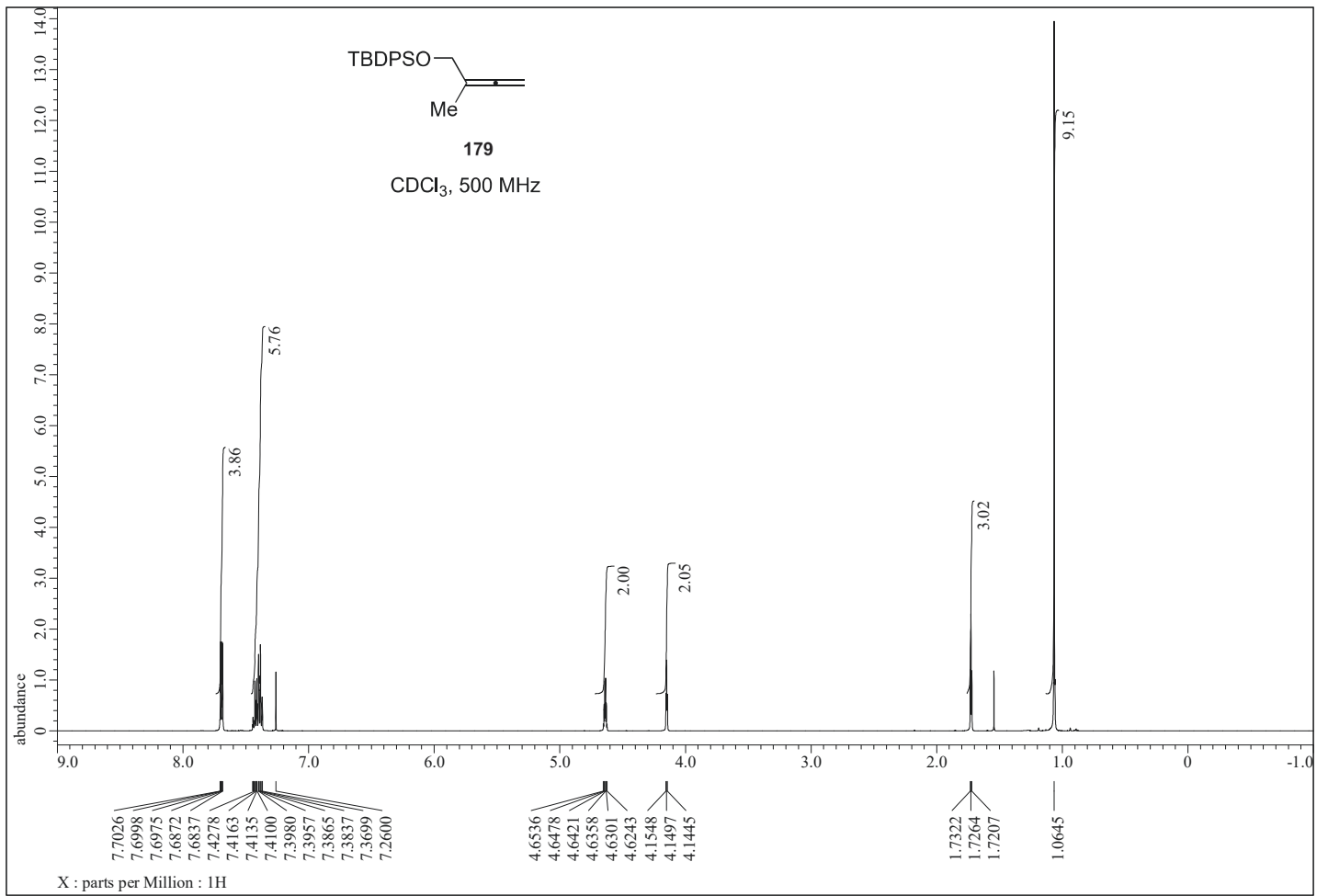
$\delta_S - \delta_R$ (ppm) of Kalesse's sample

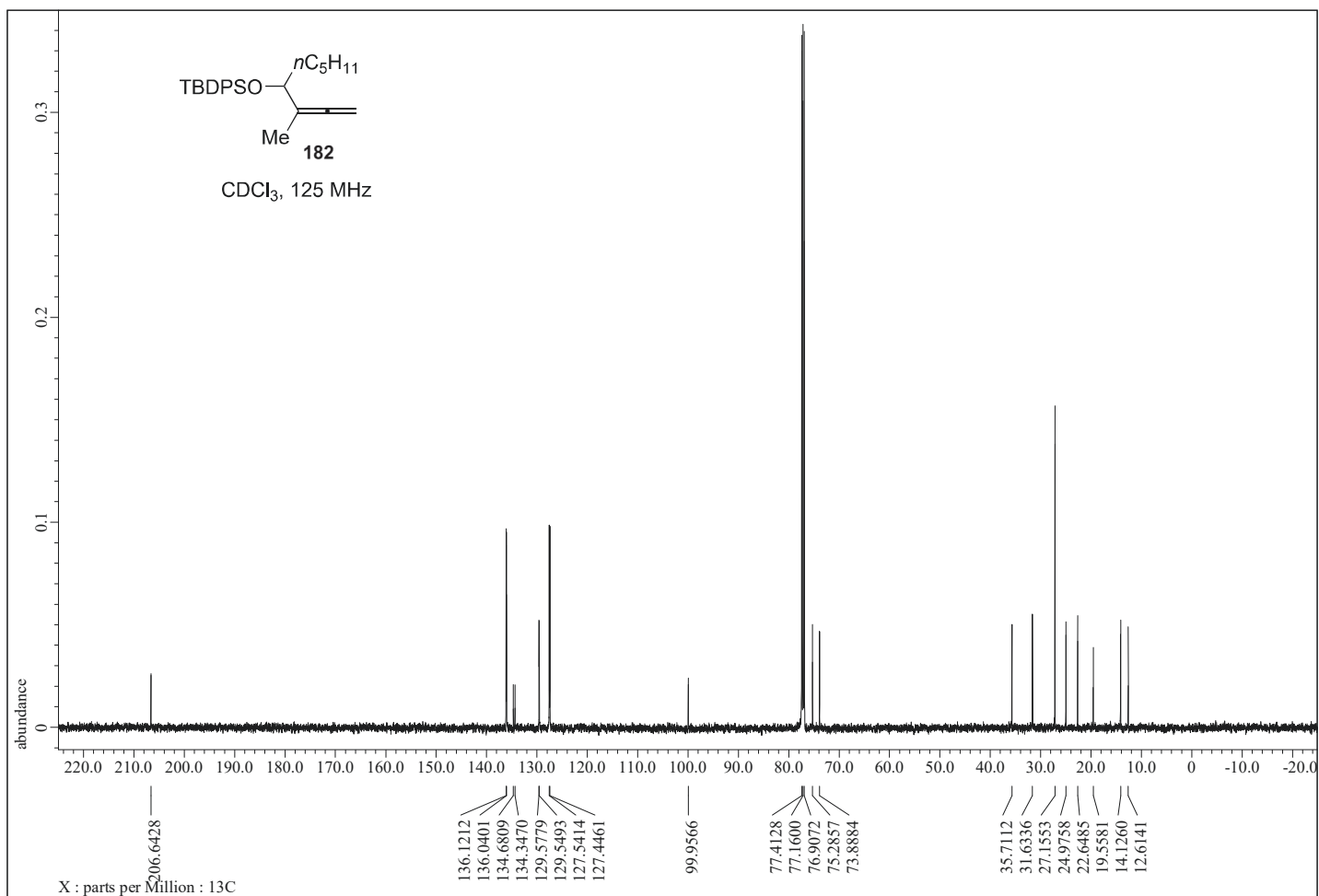
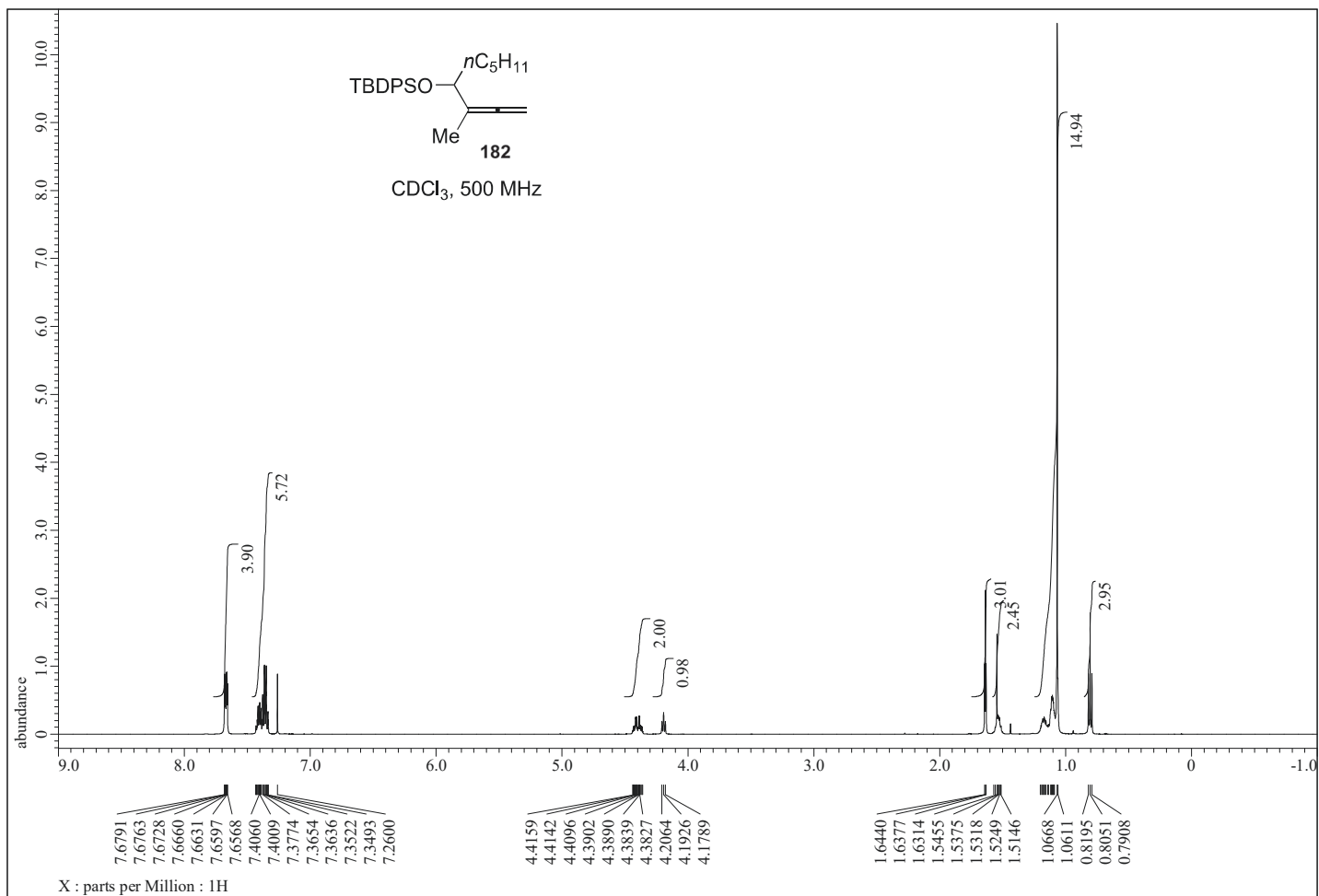


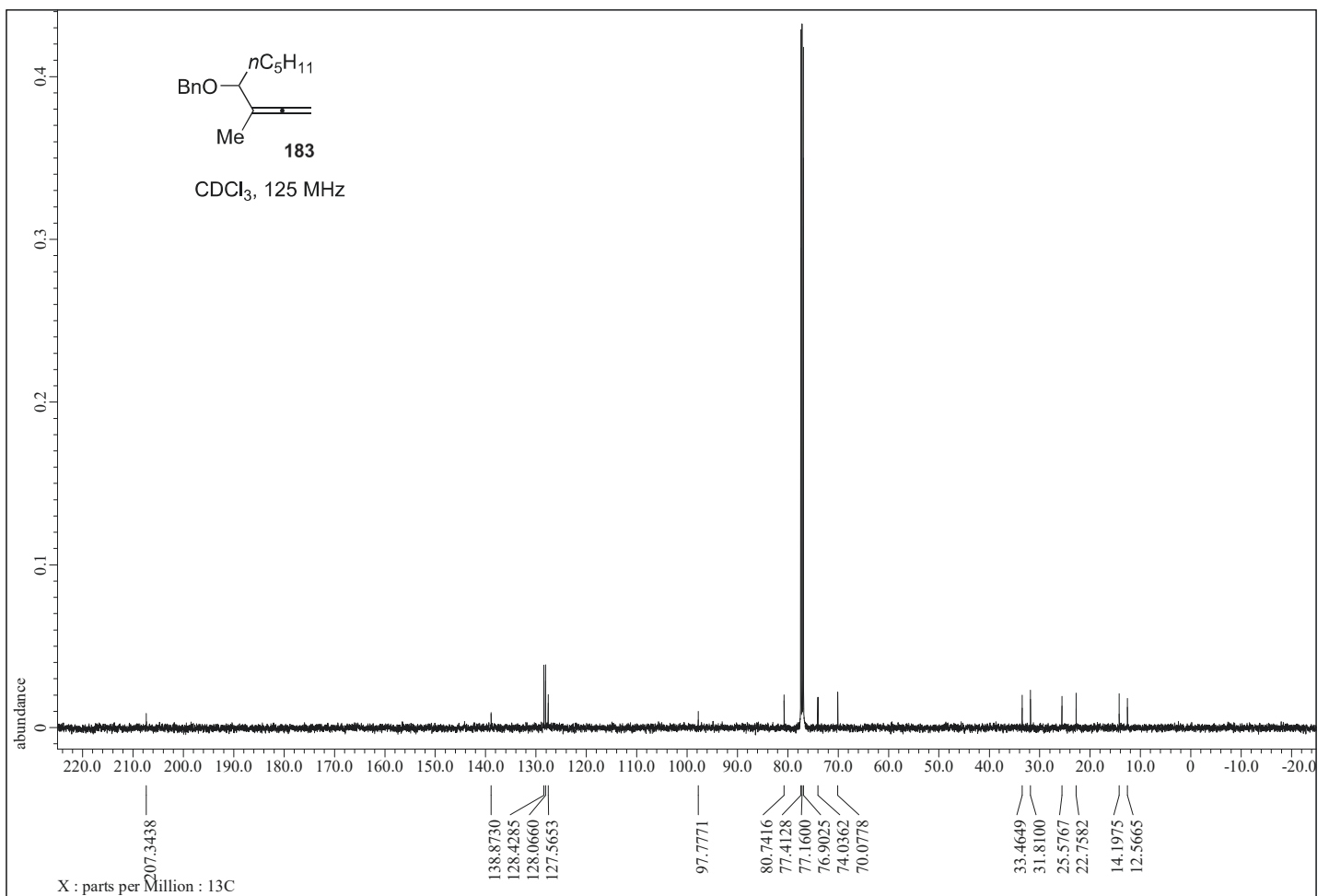
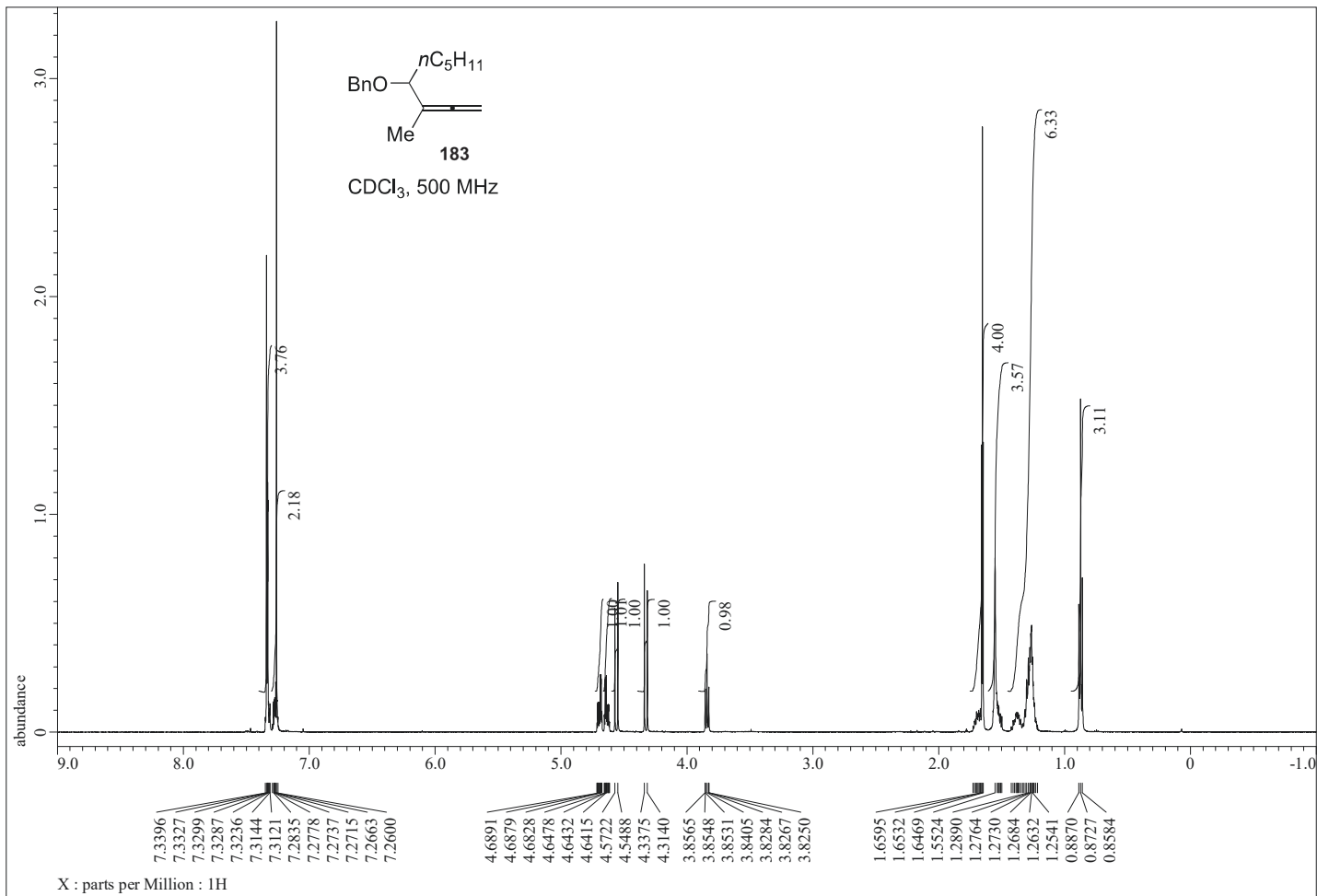
$\delta_S - \delta_R$ (ppm) of our sample

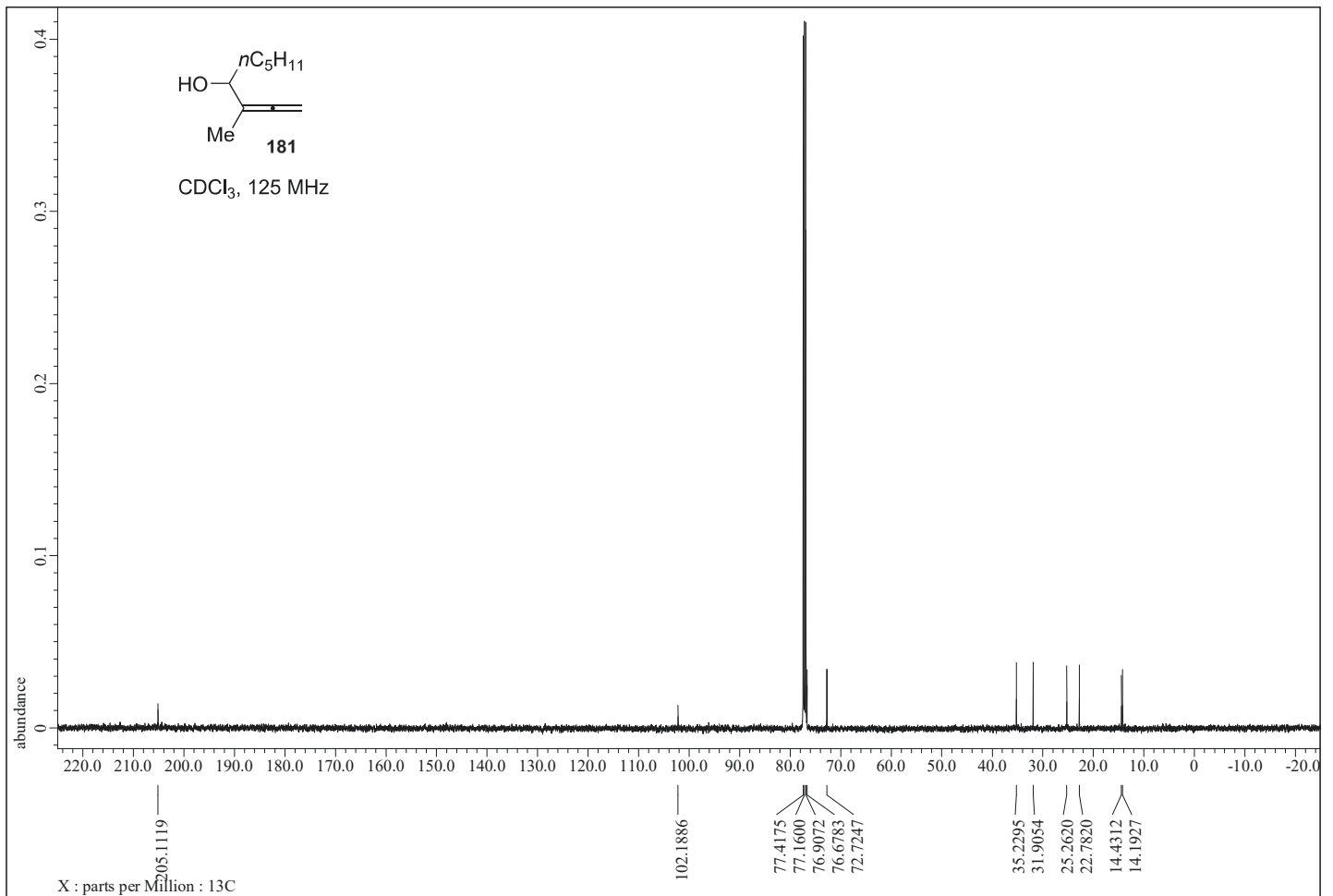
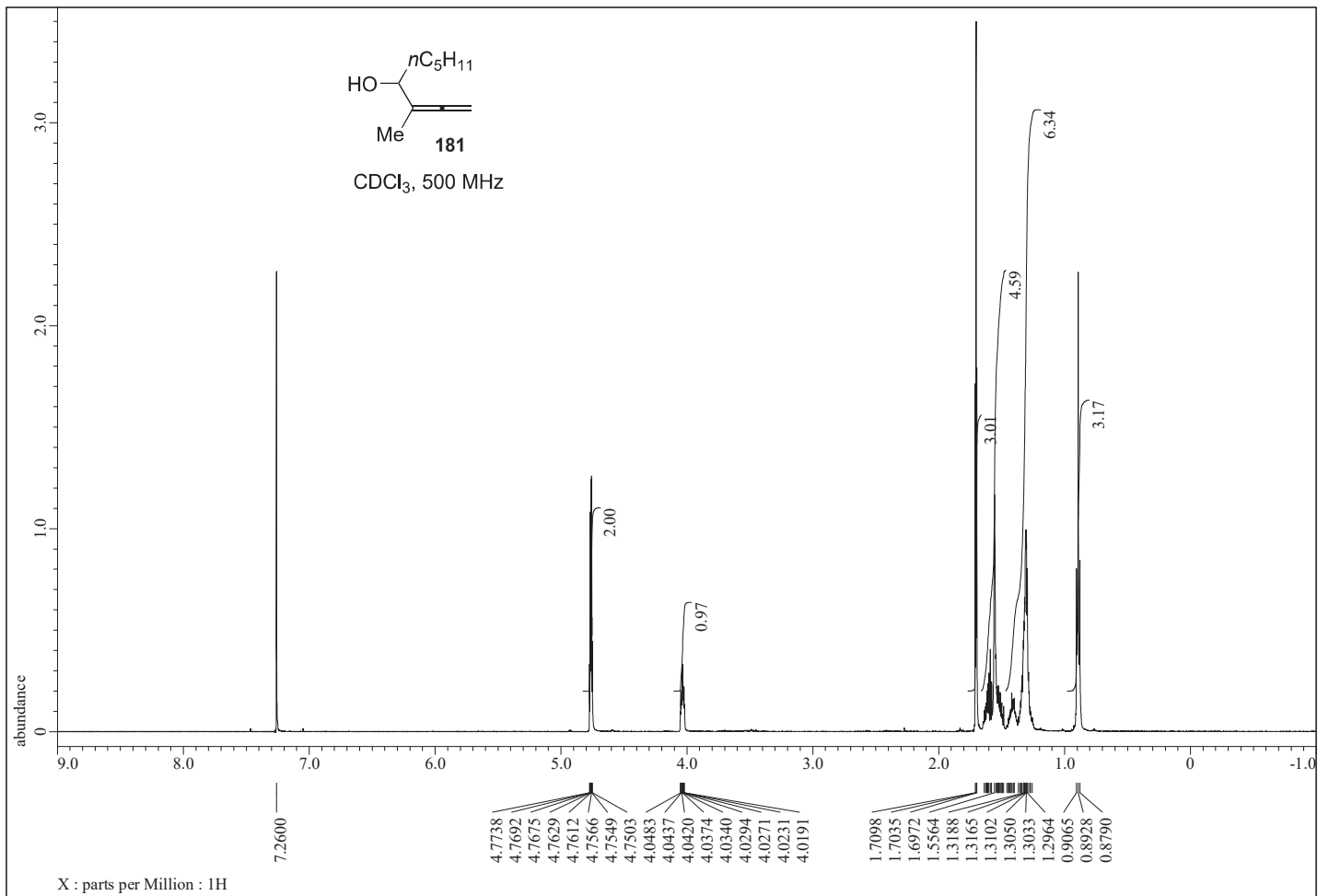


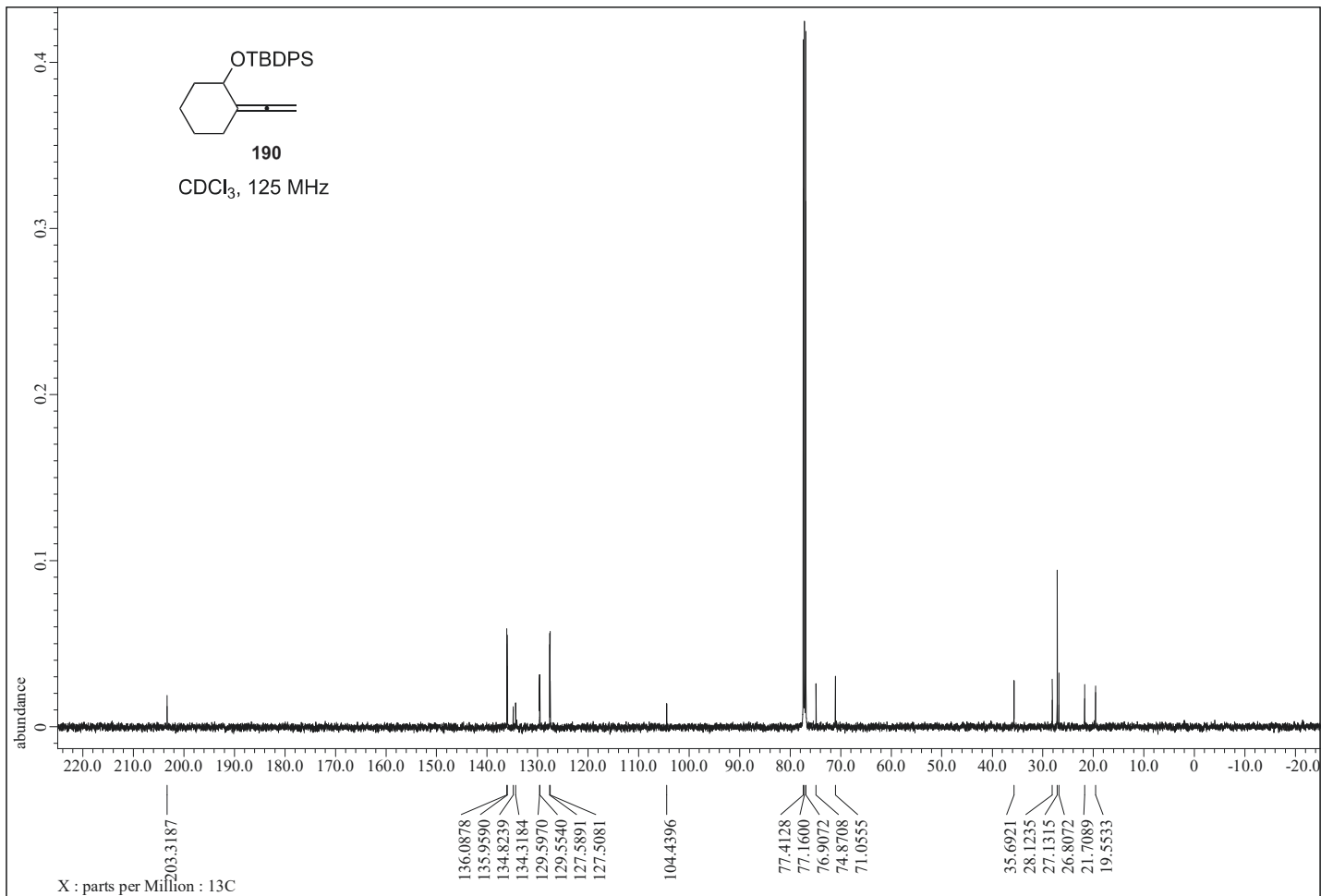
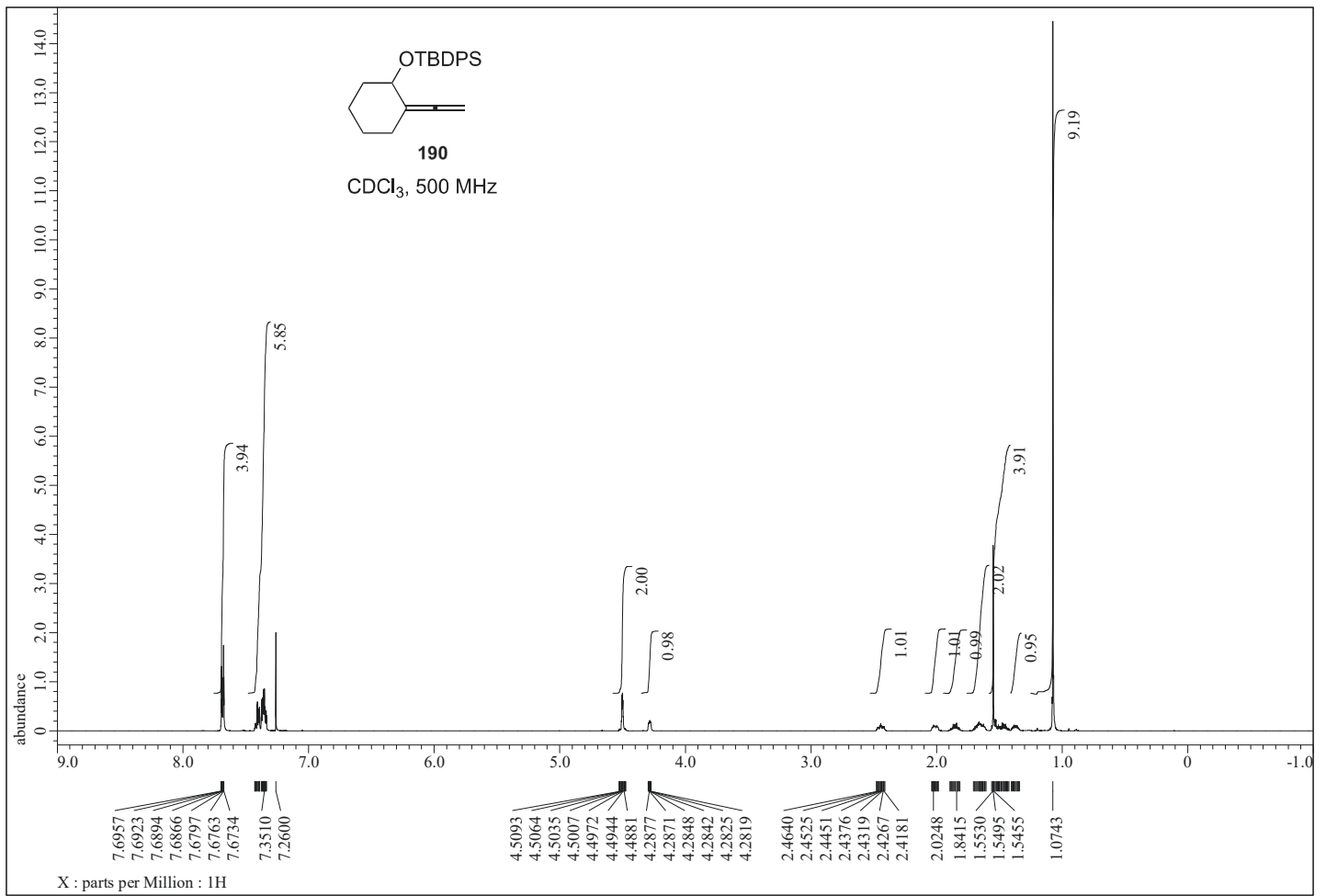


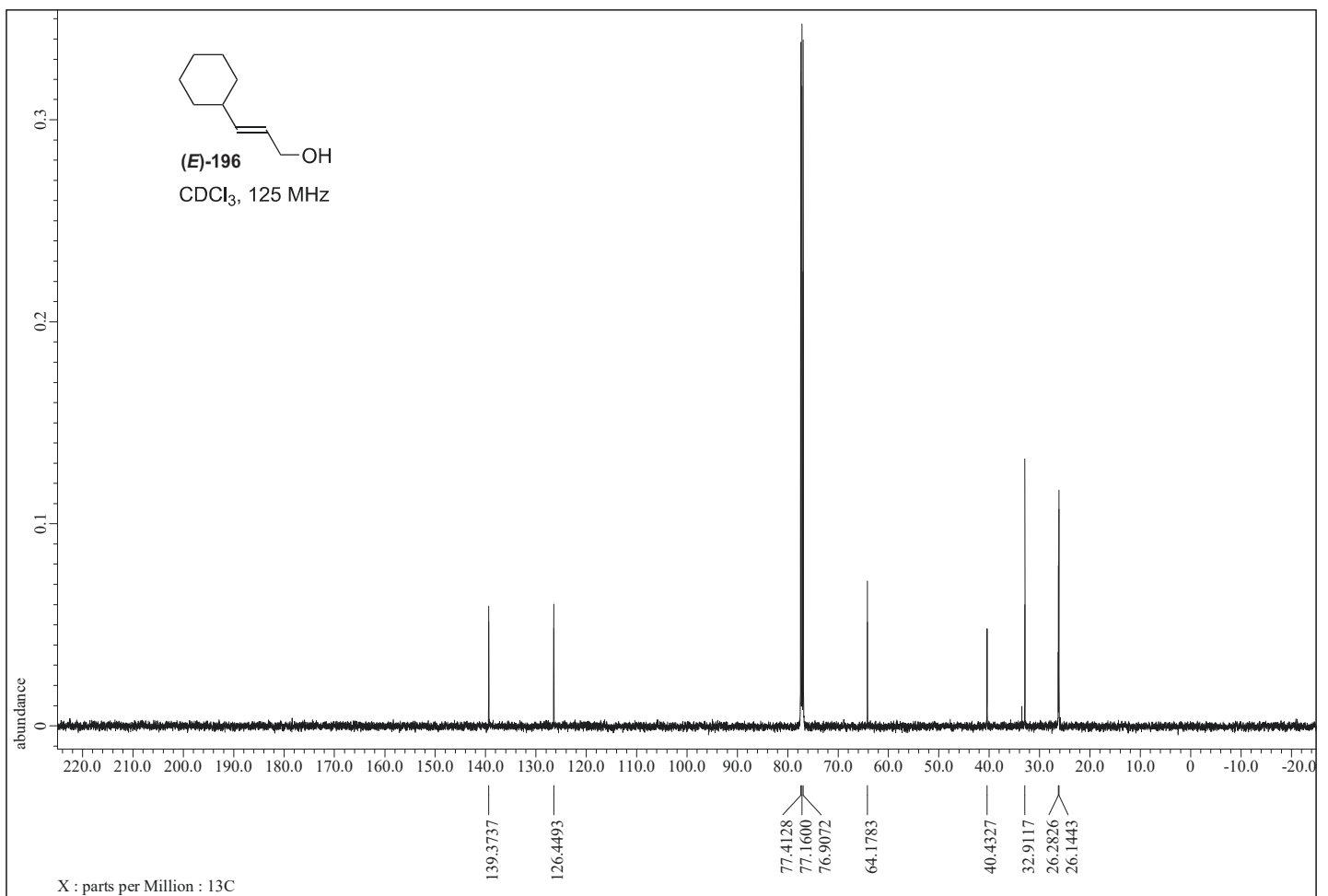
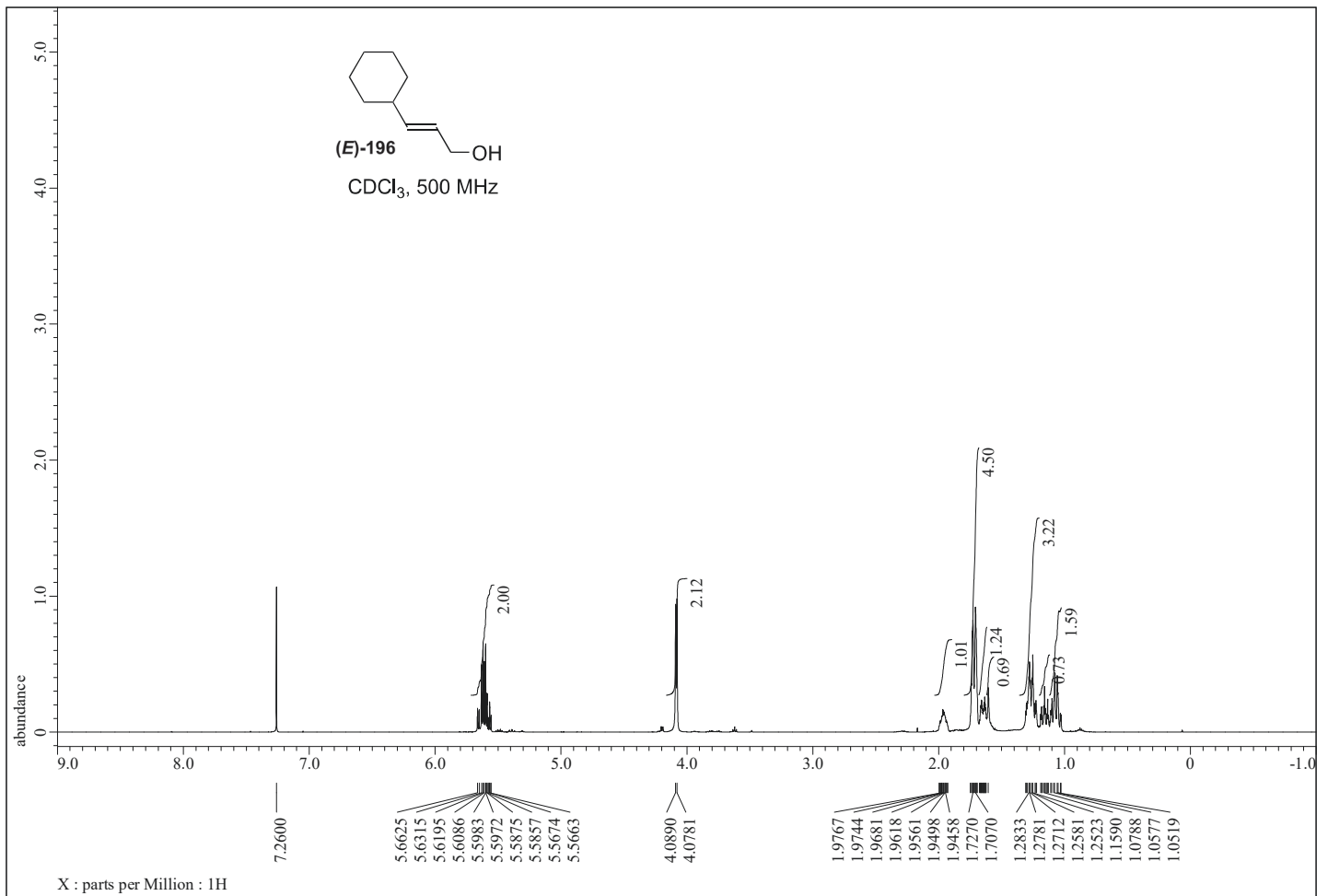


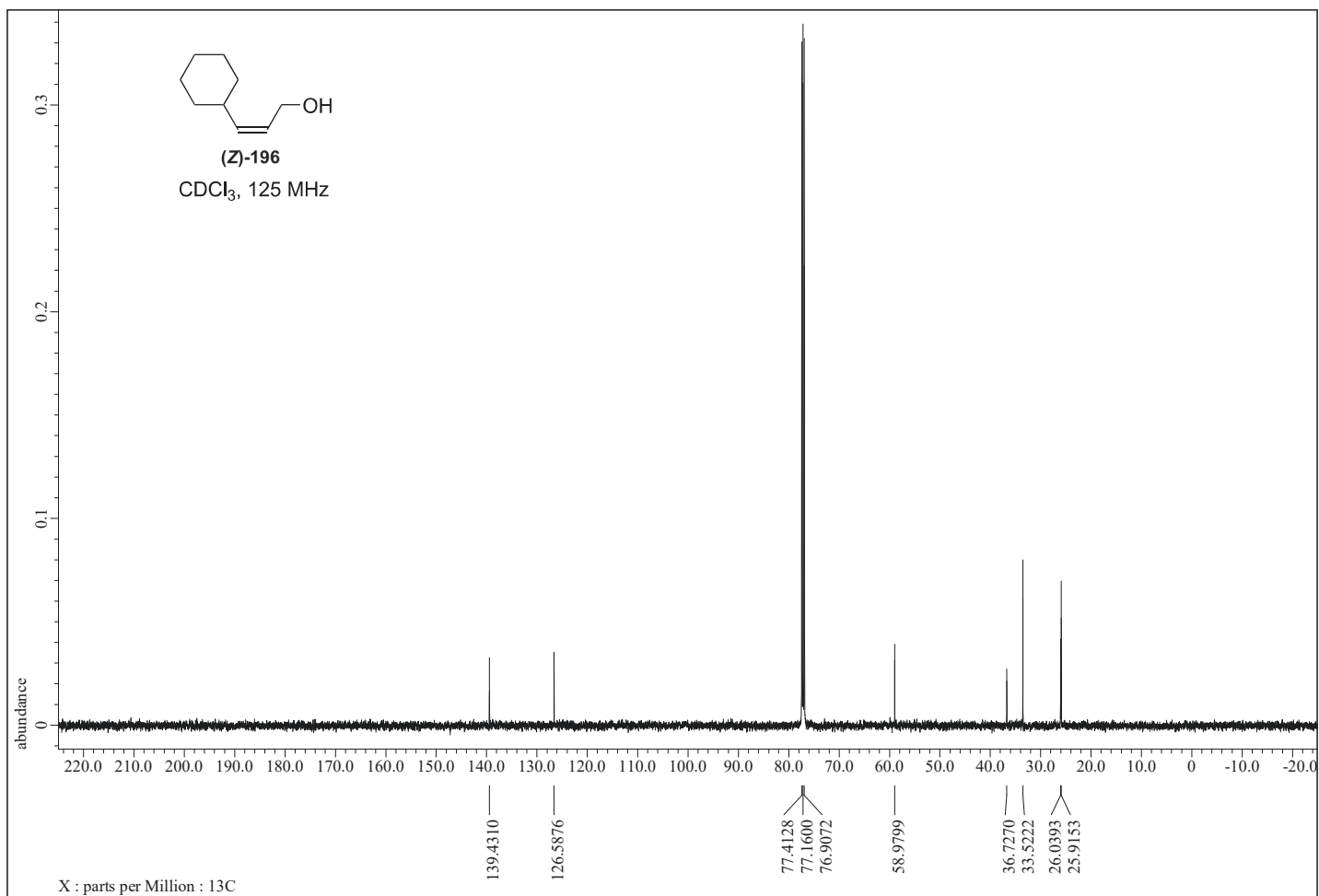
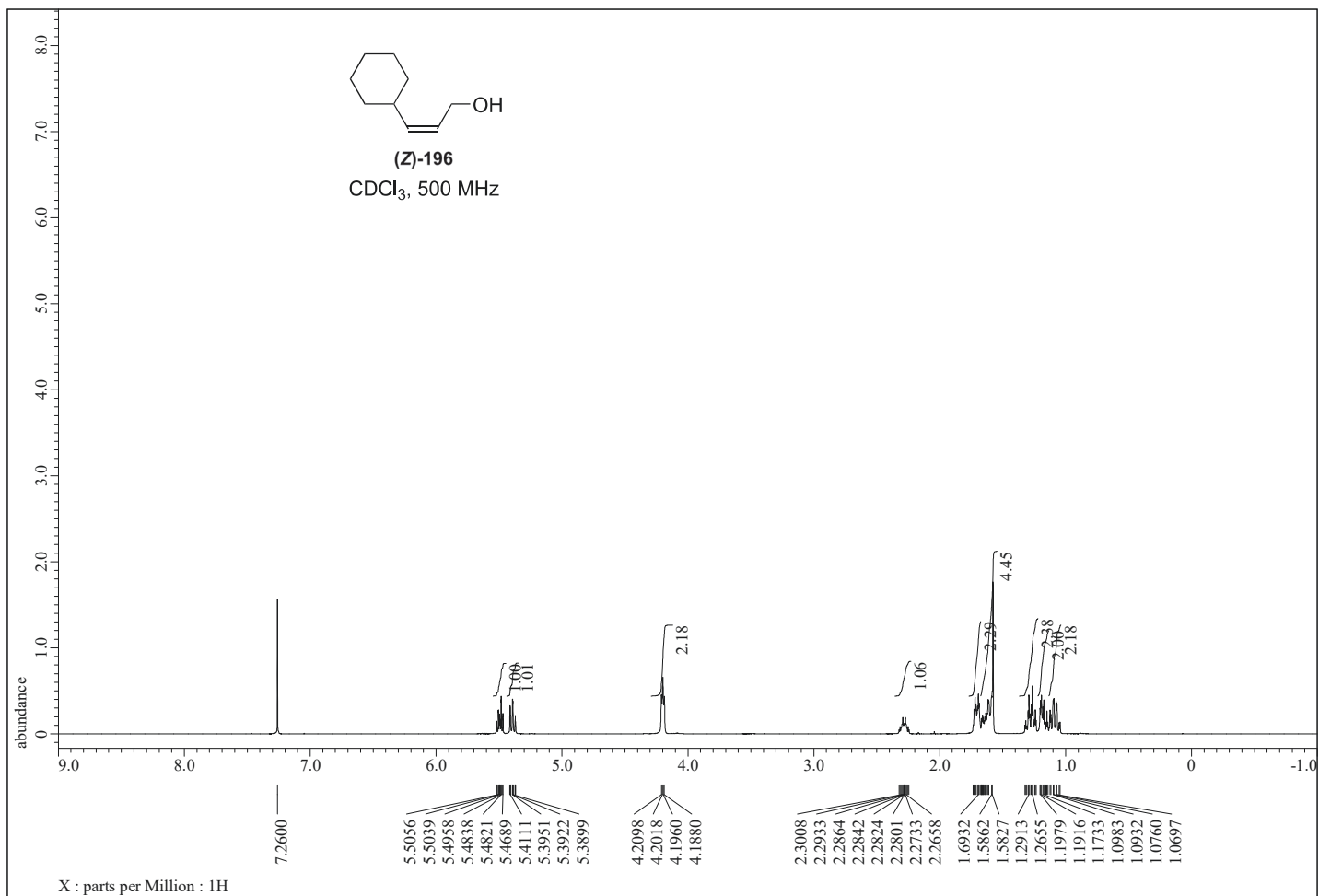


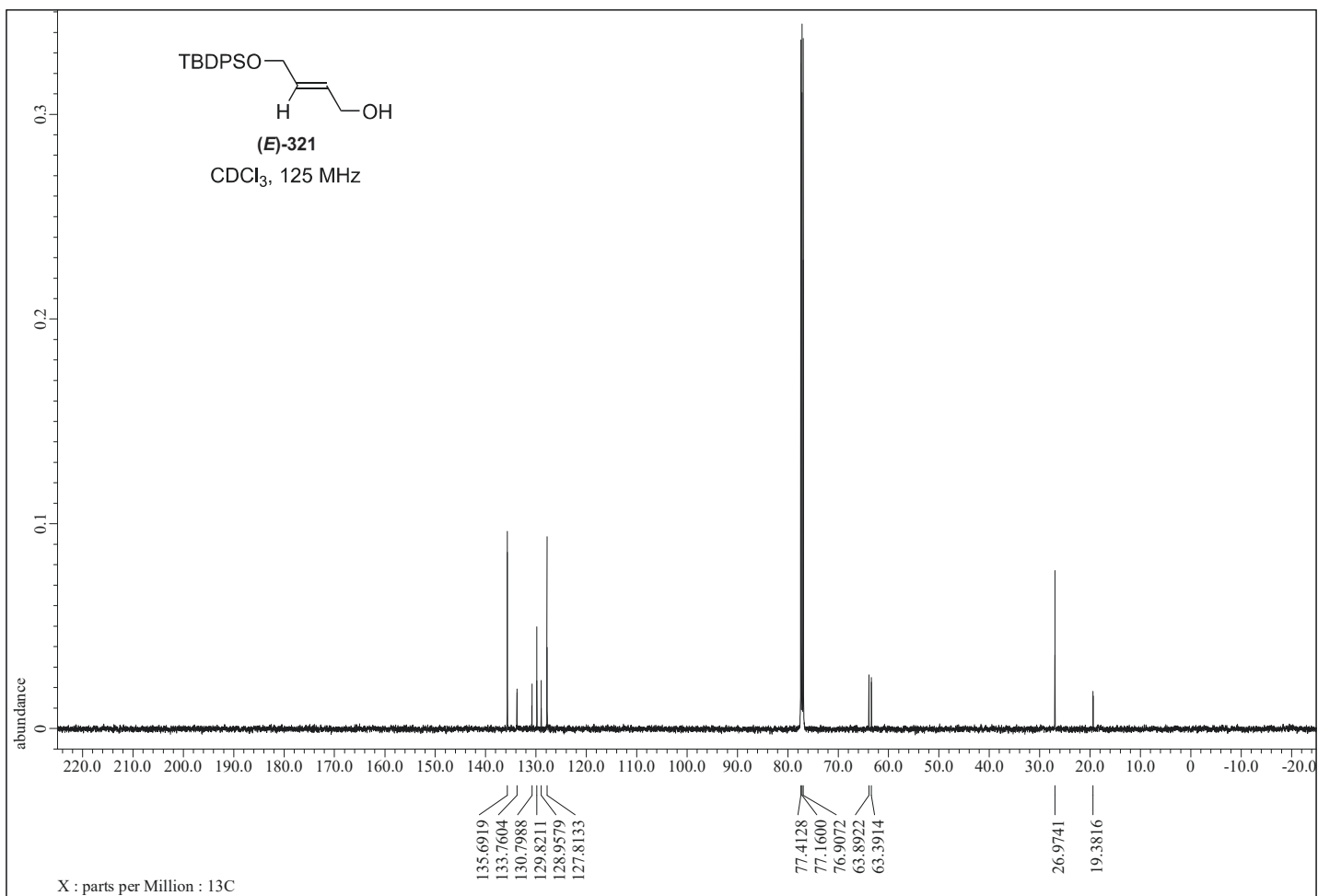
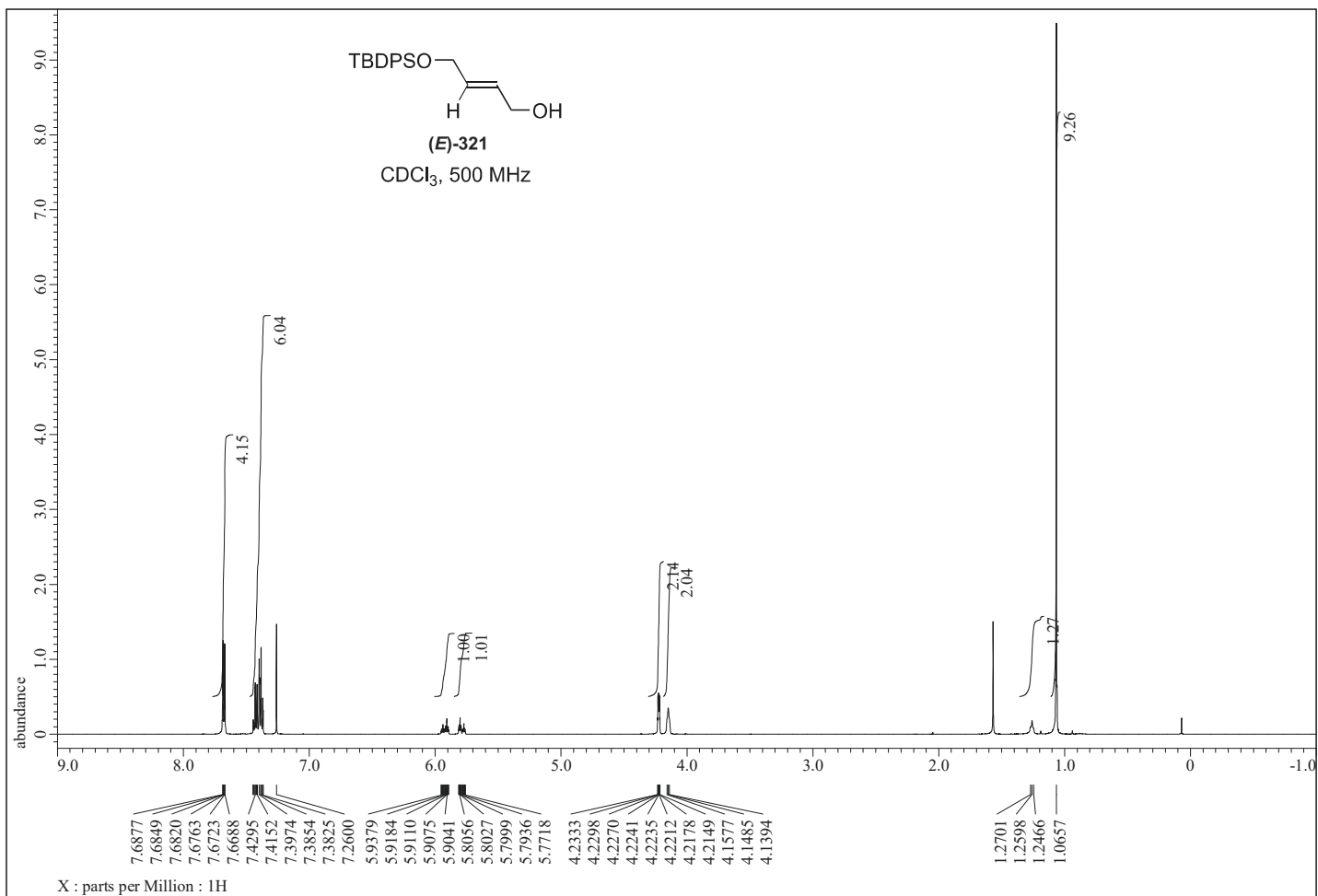


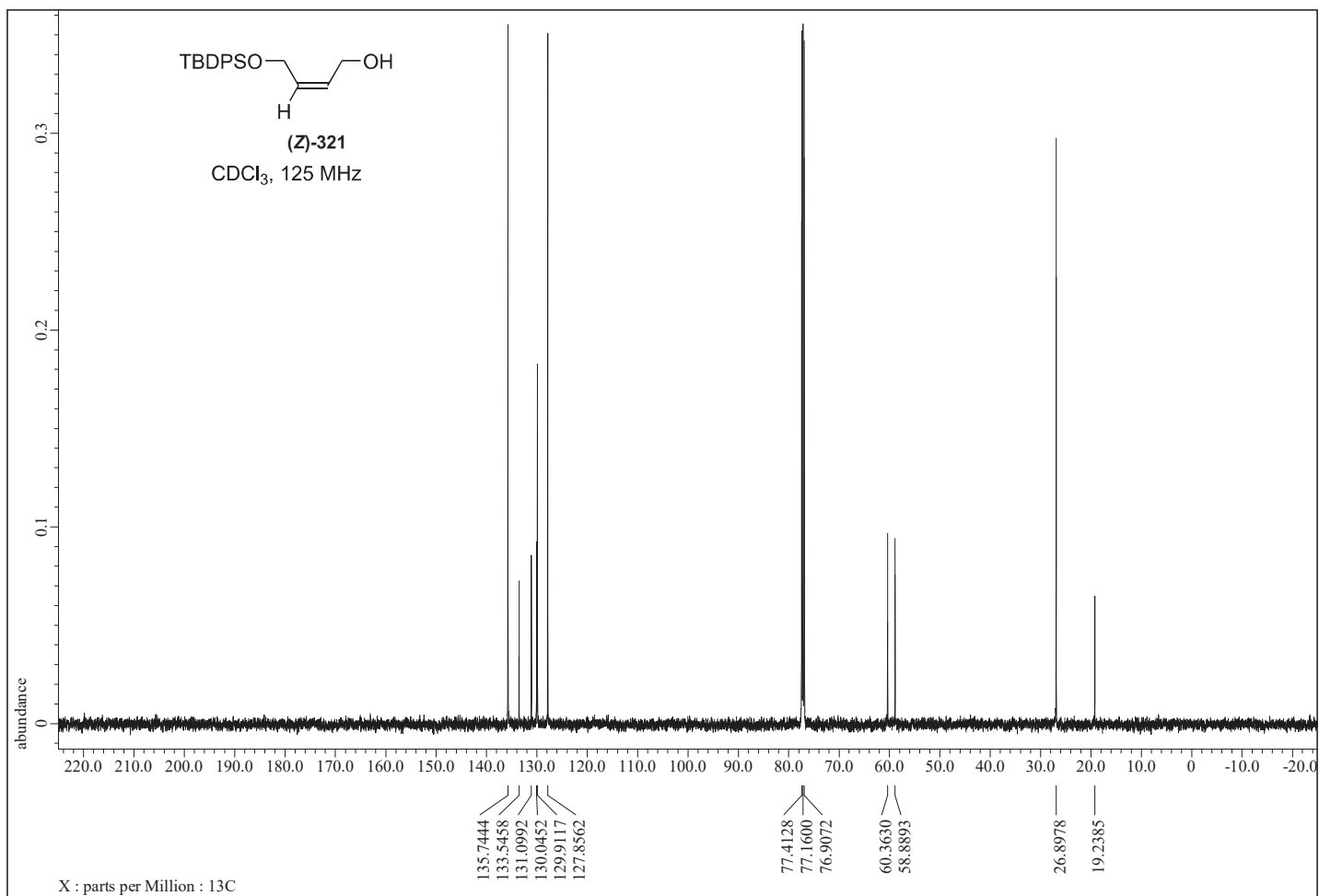
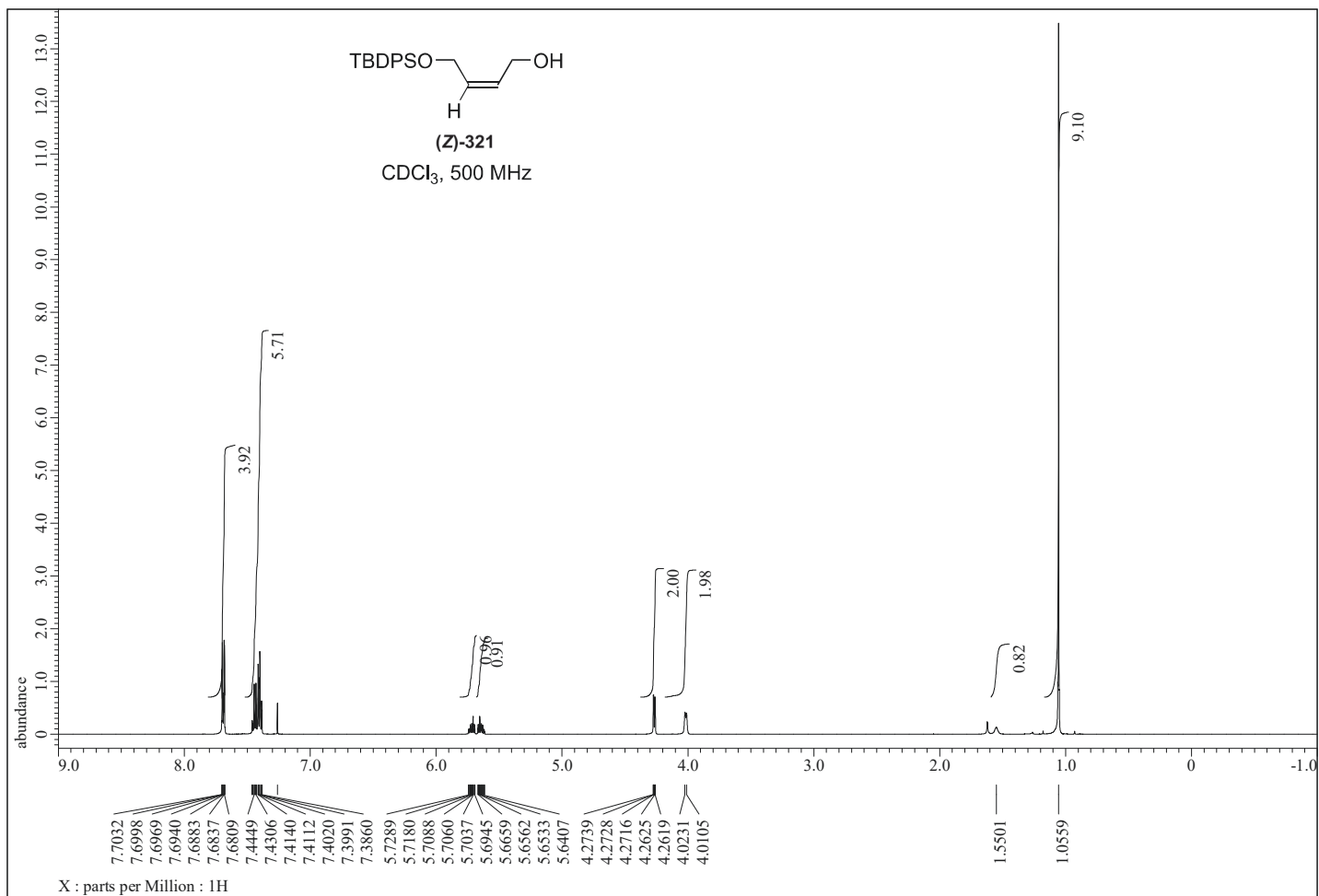


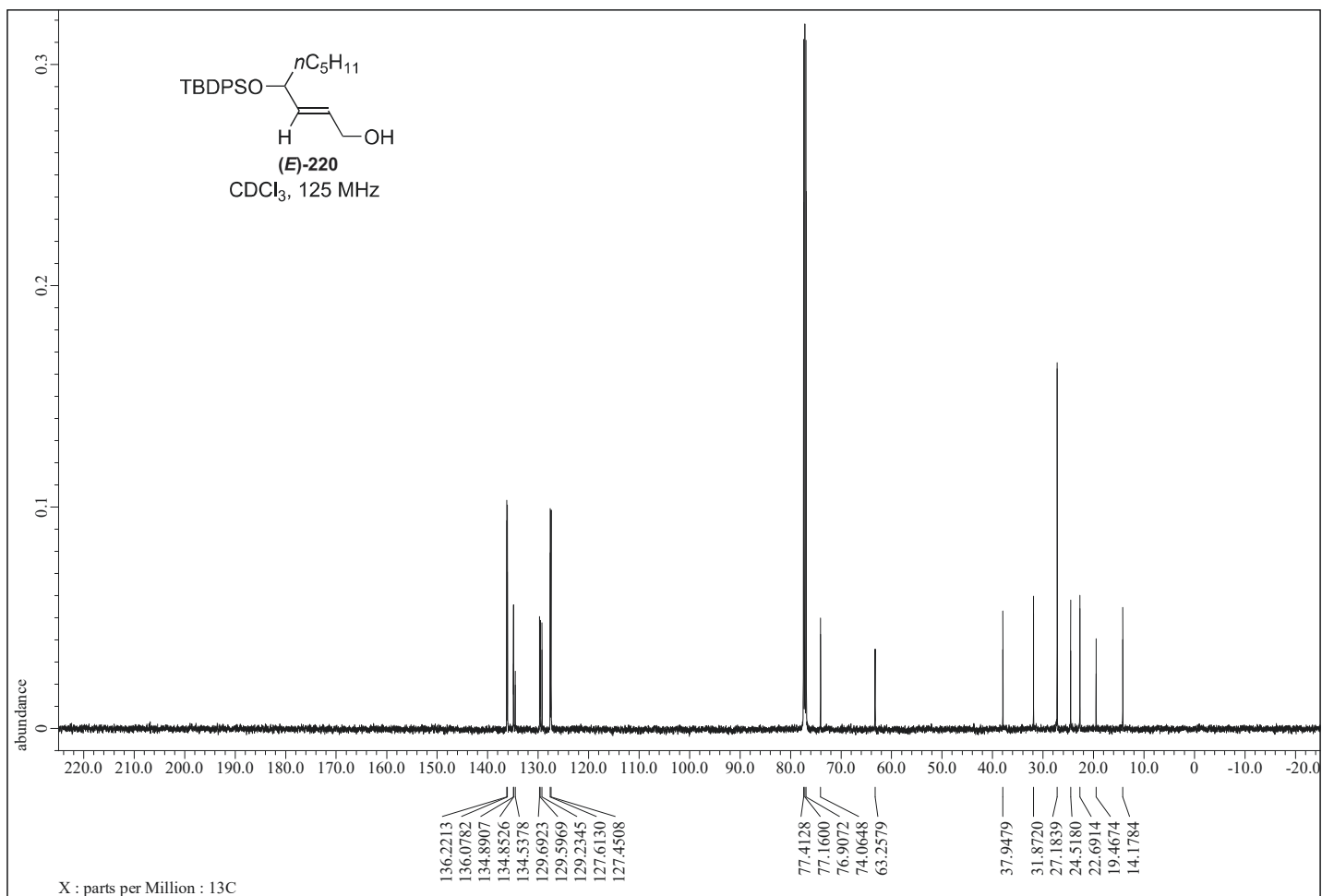
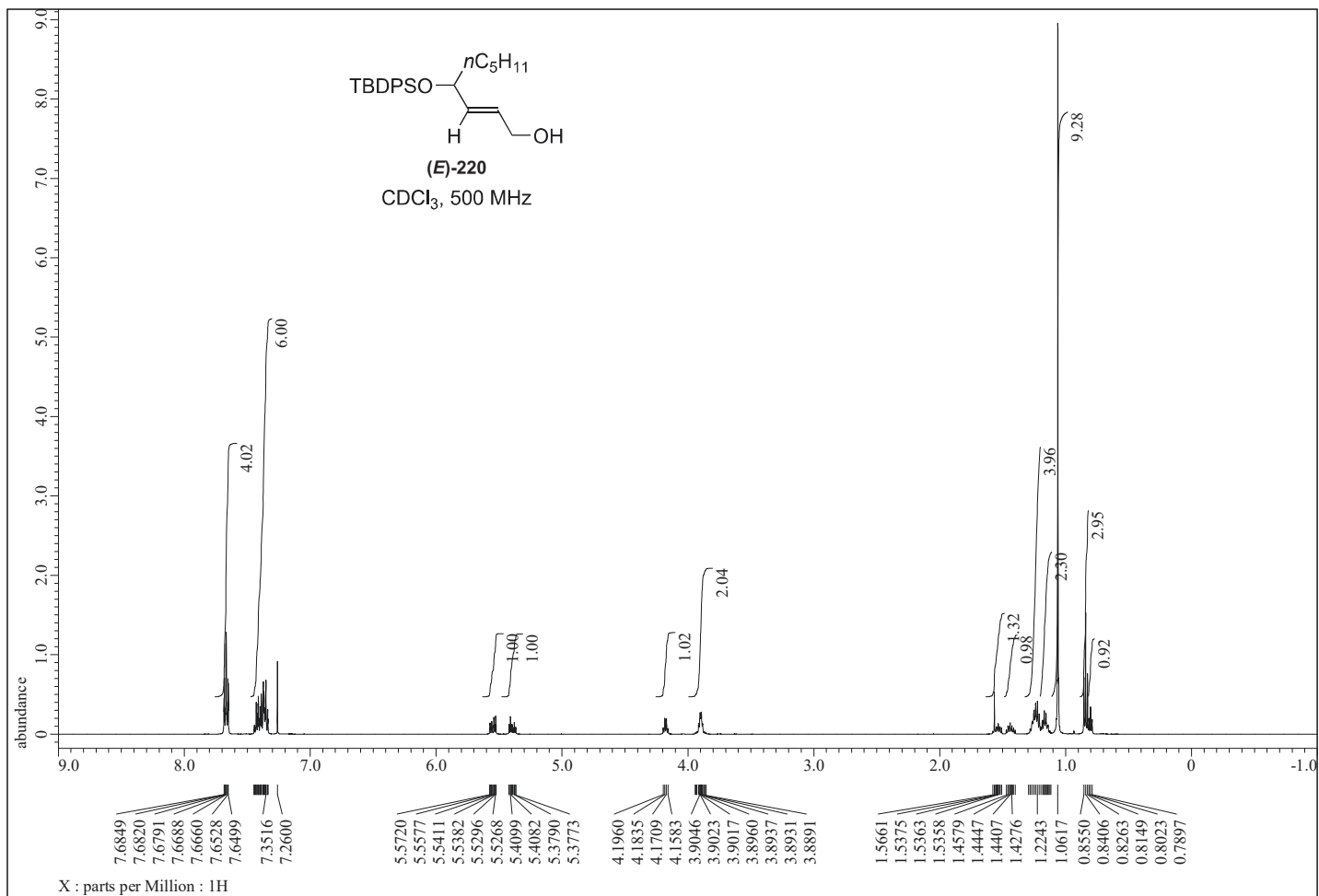


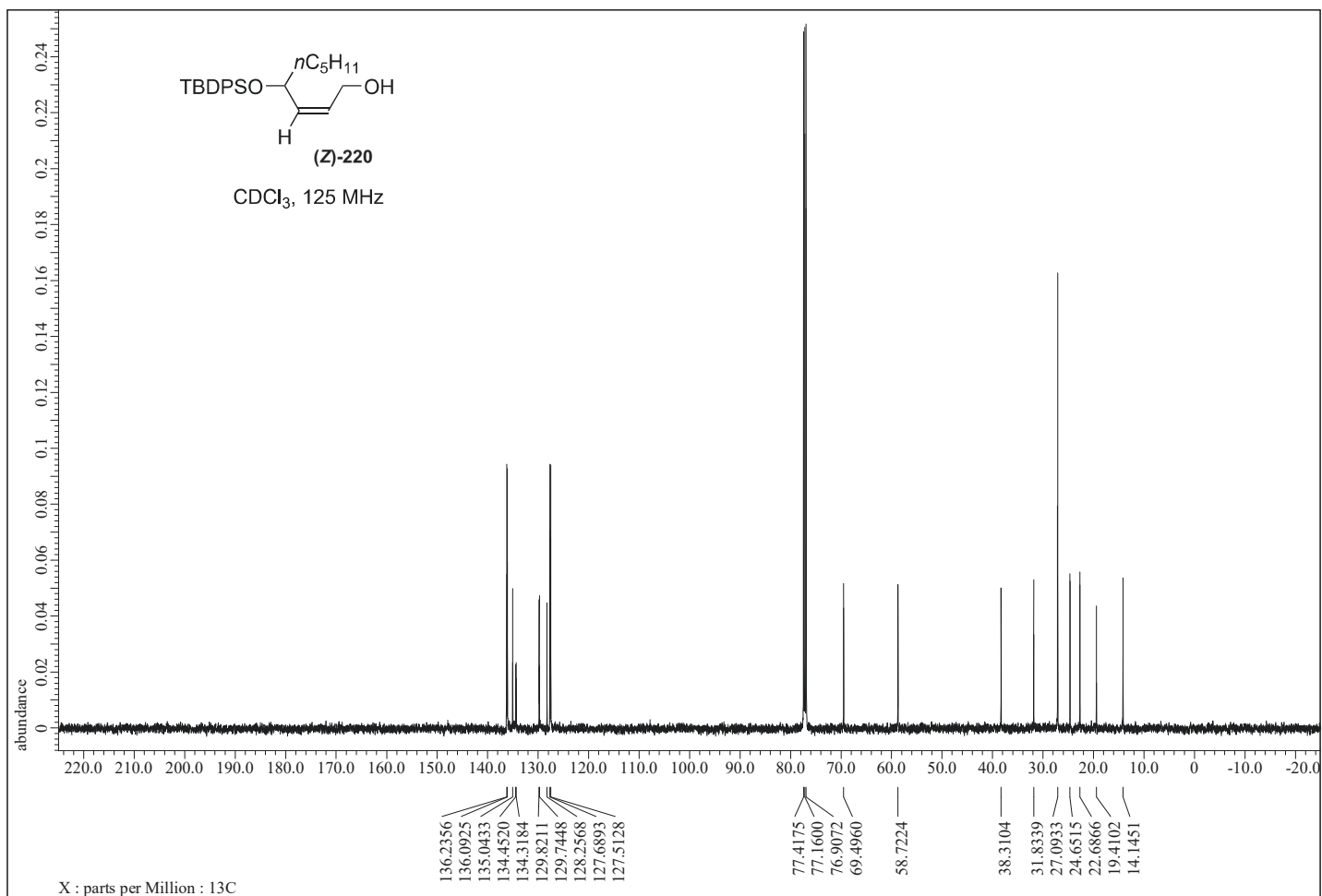
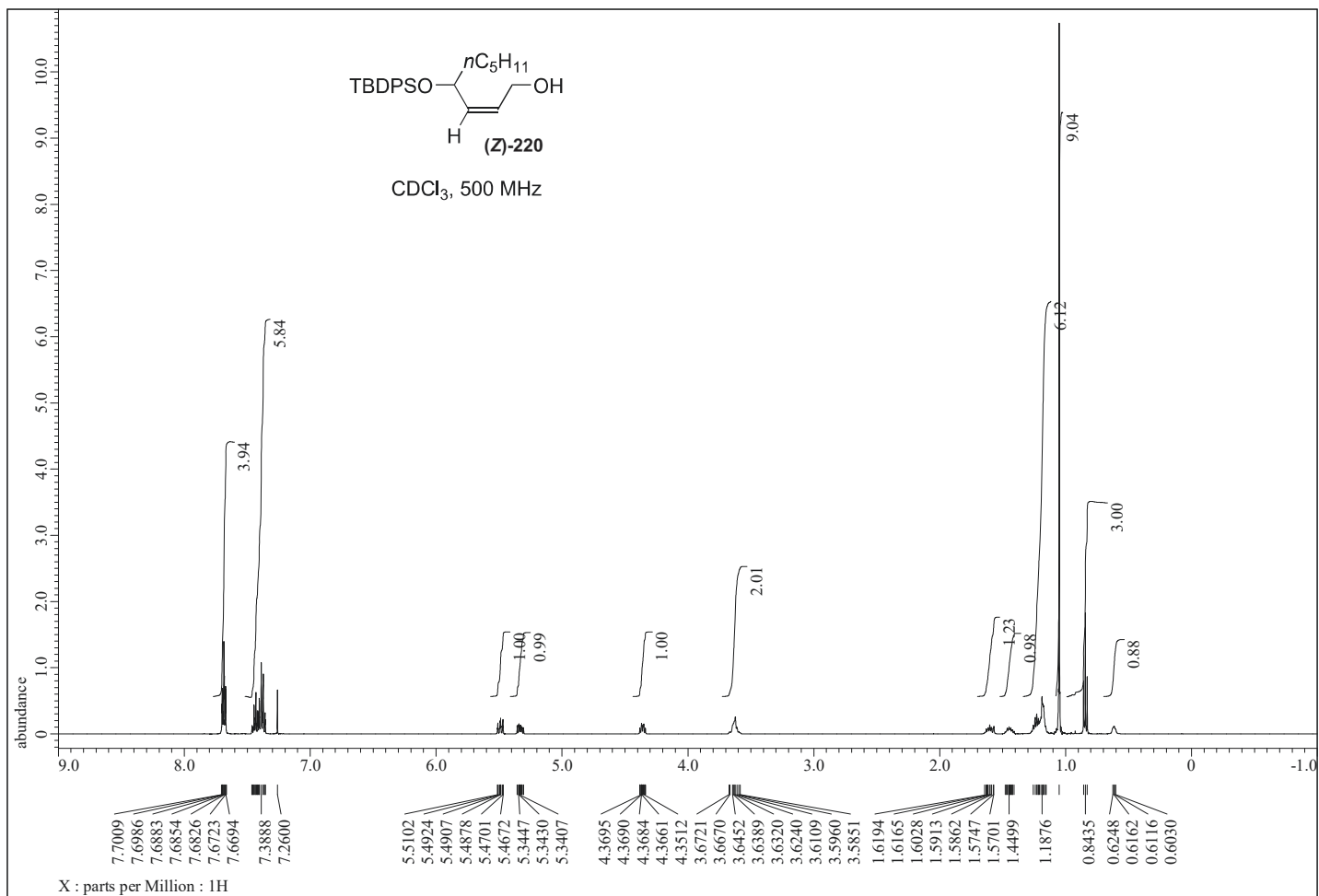


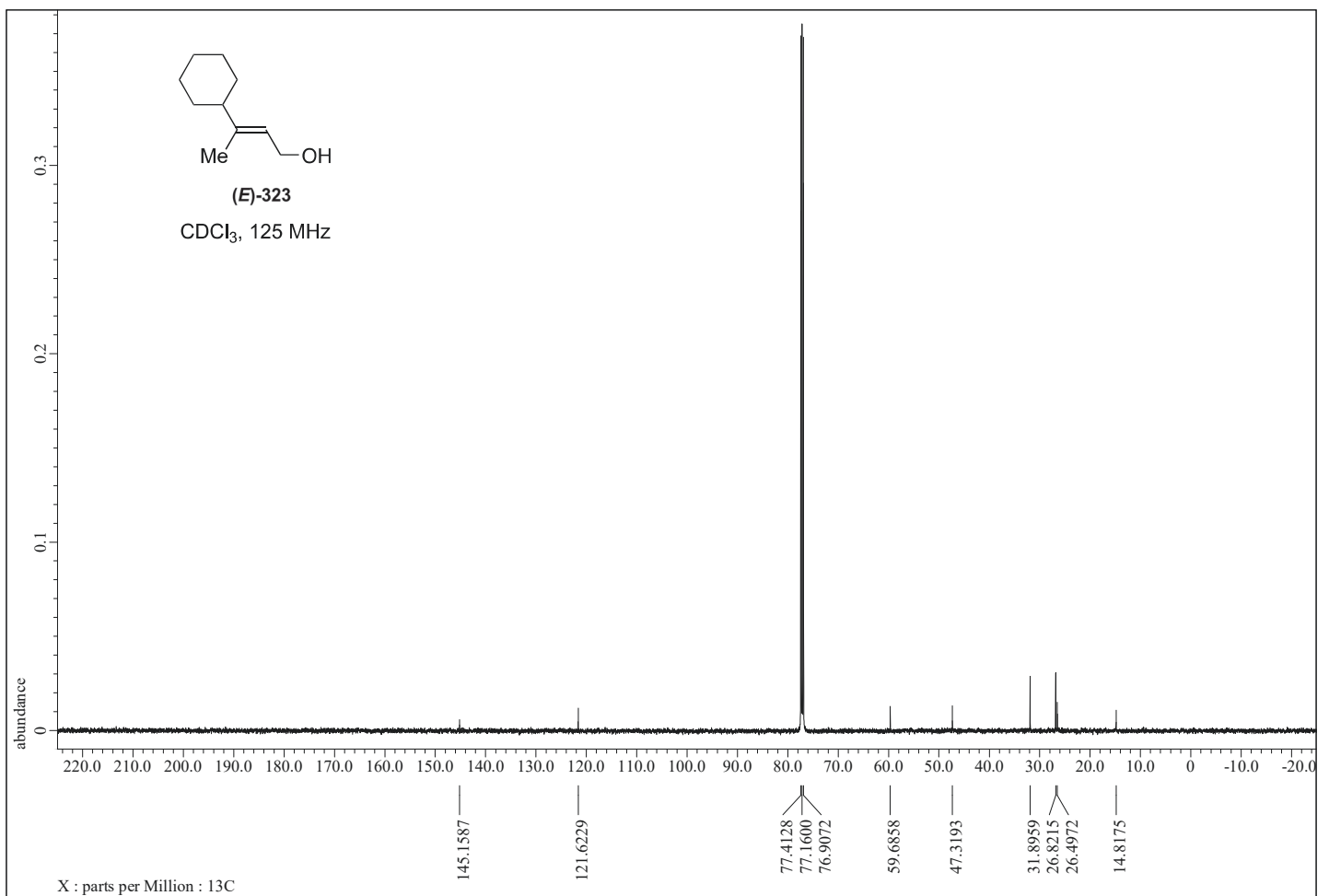
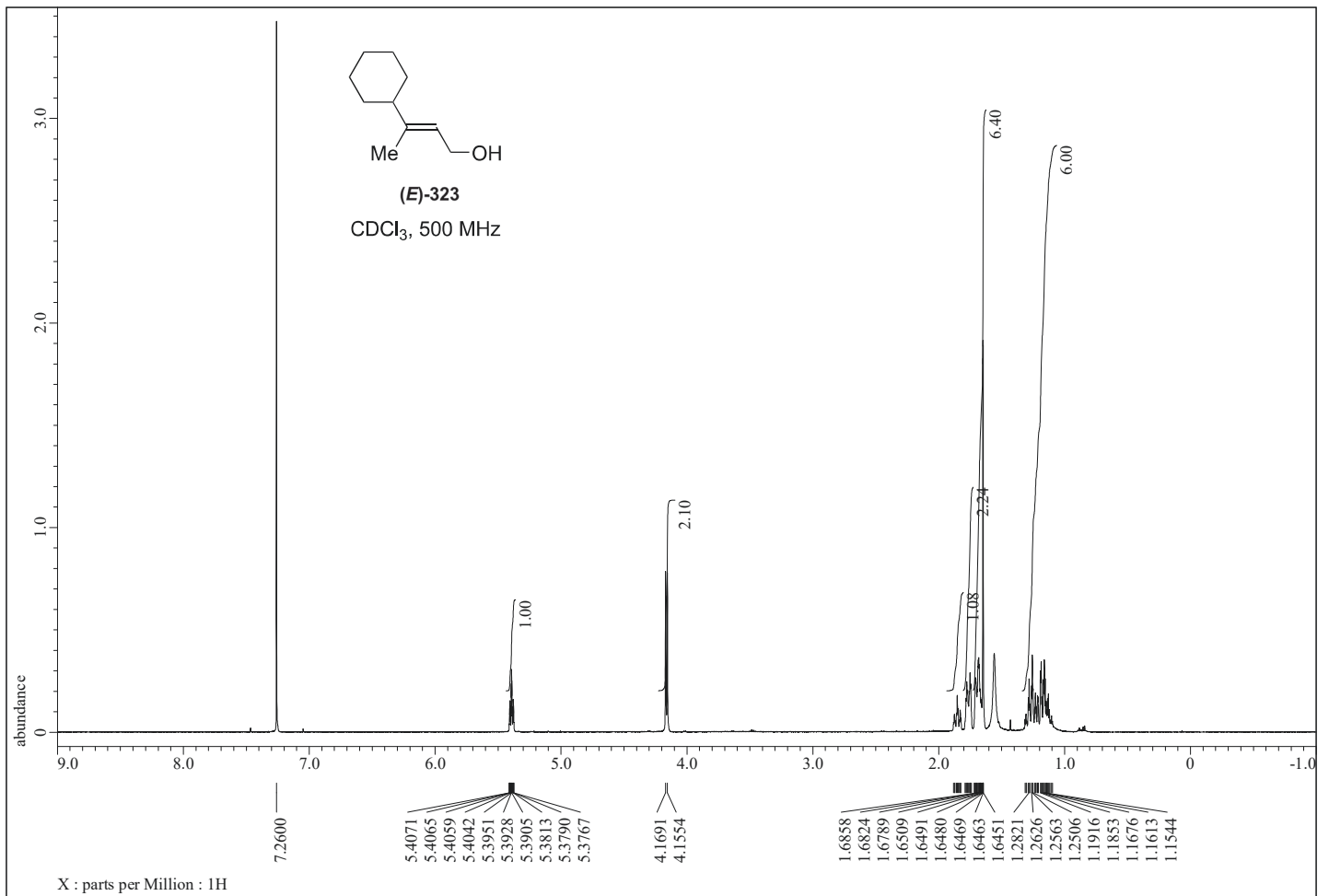


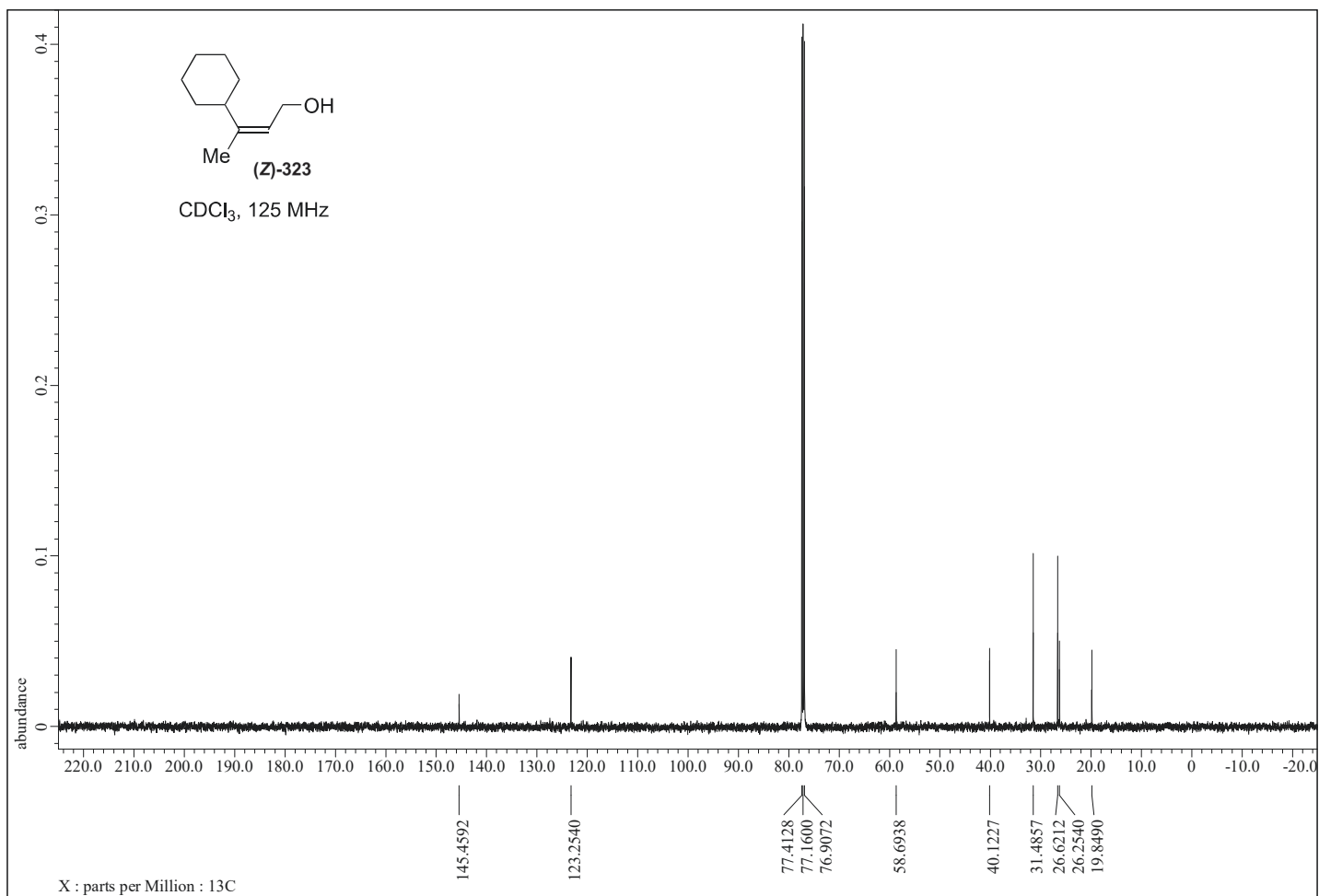
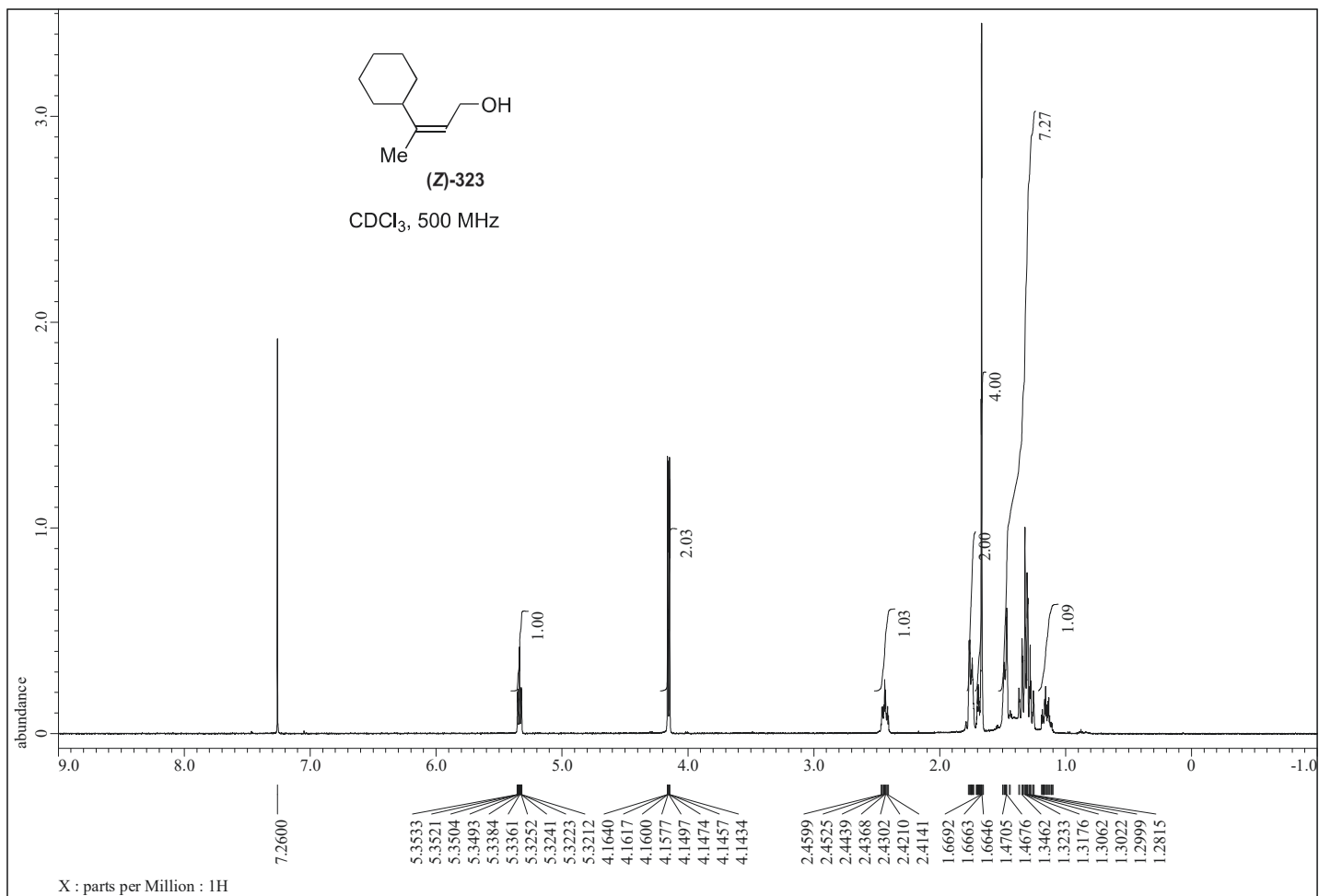


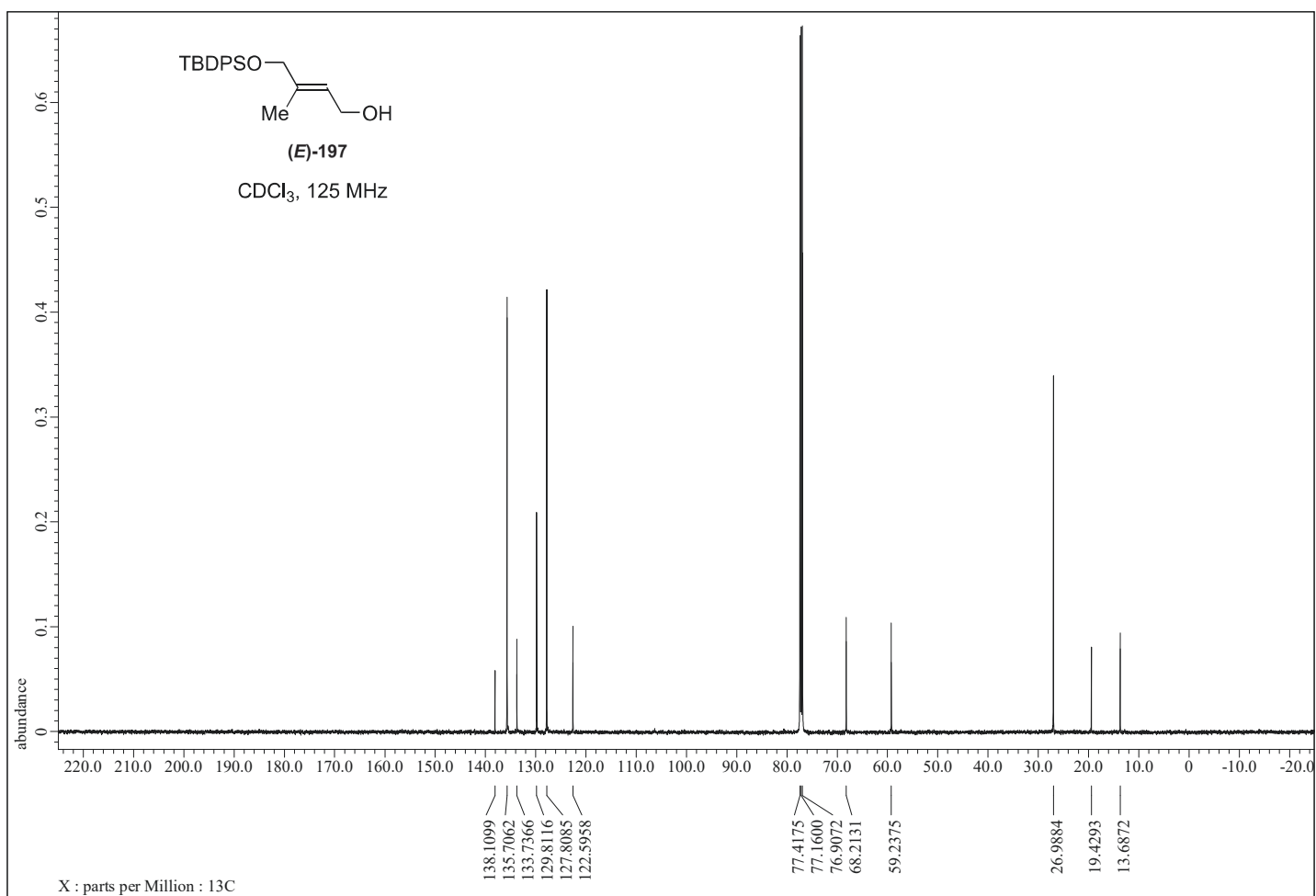
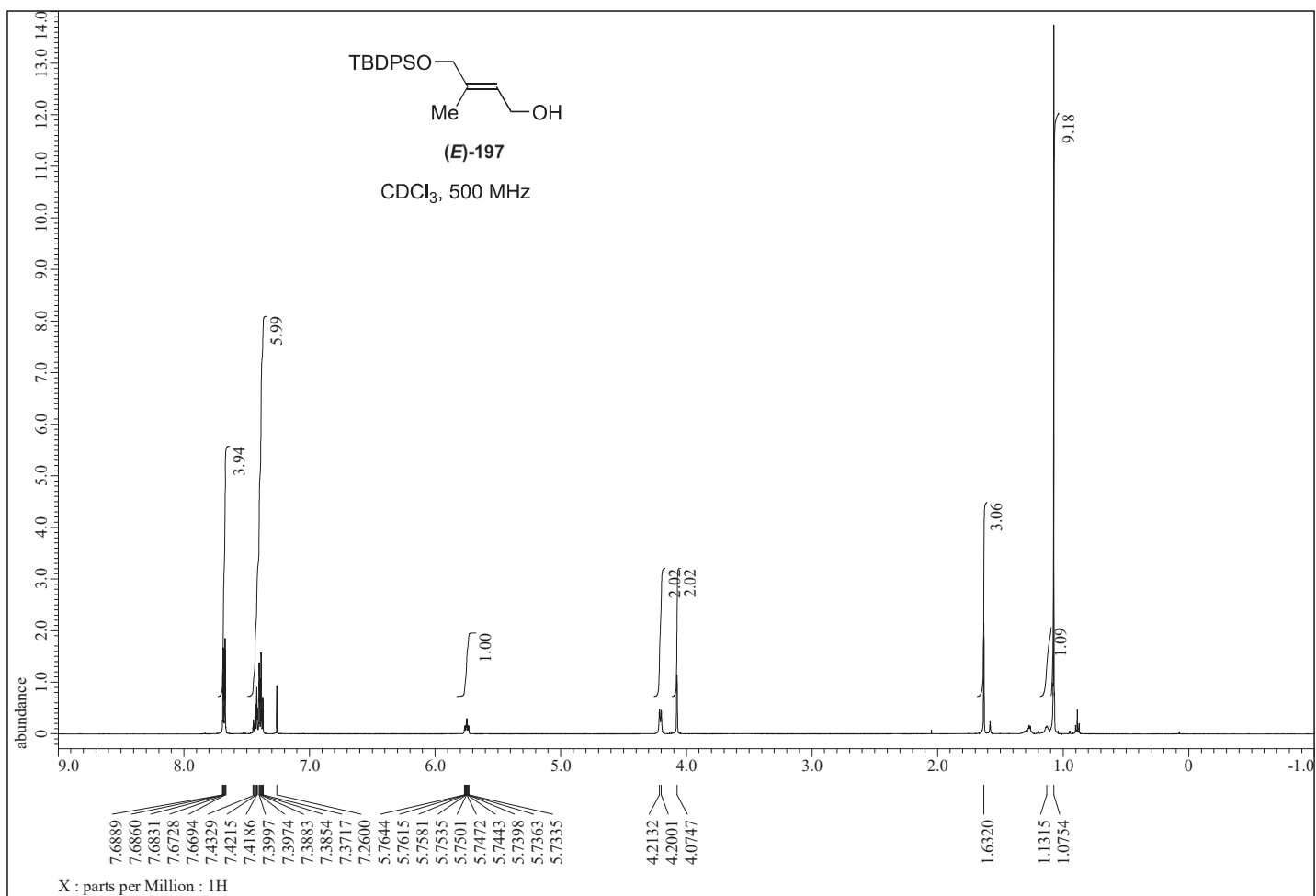


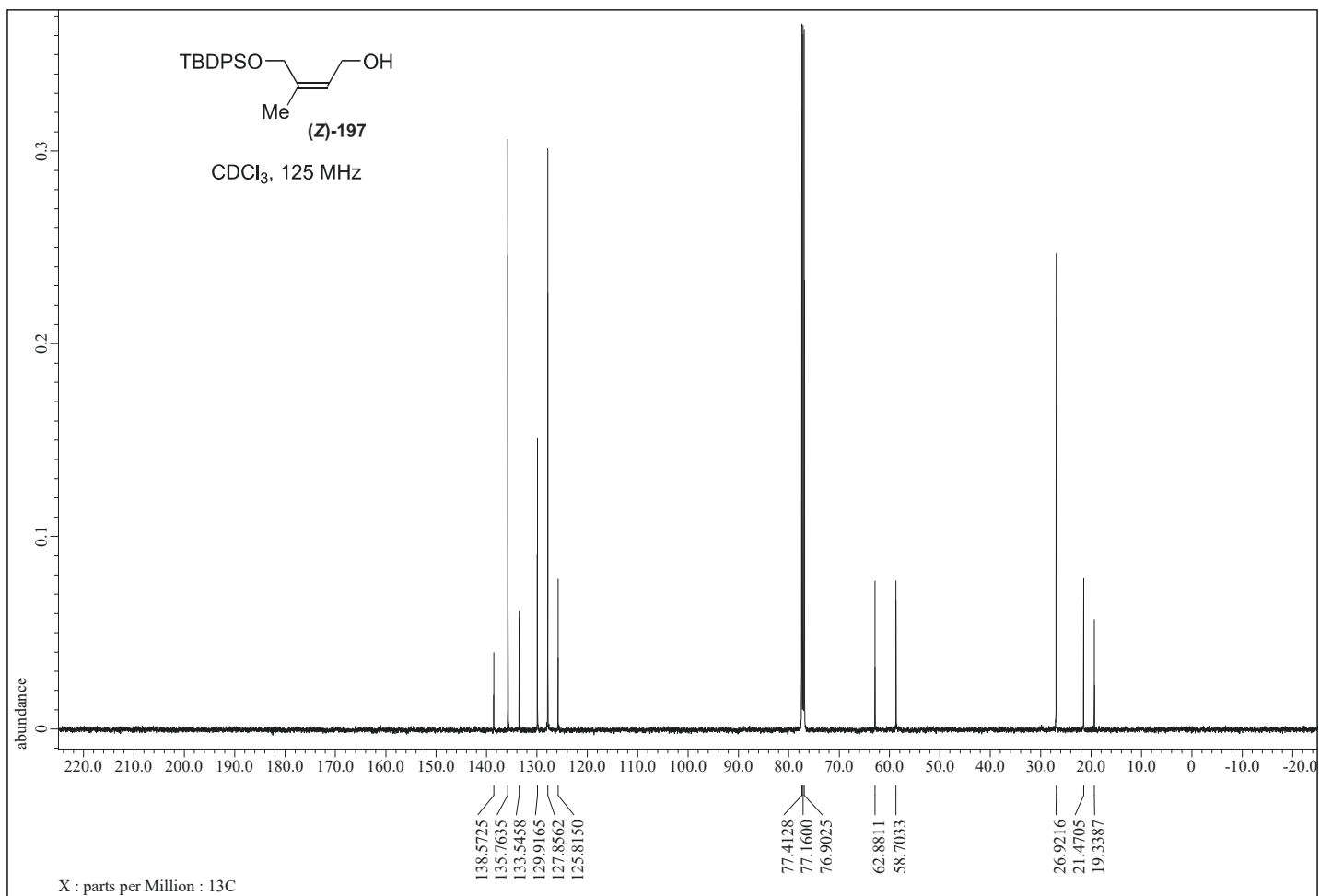
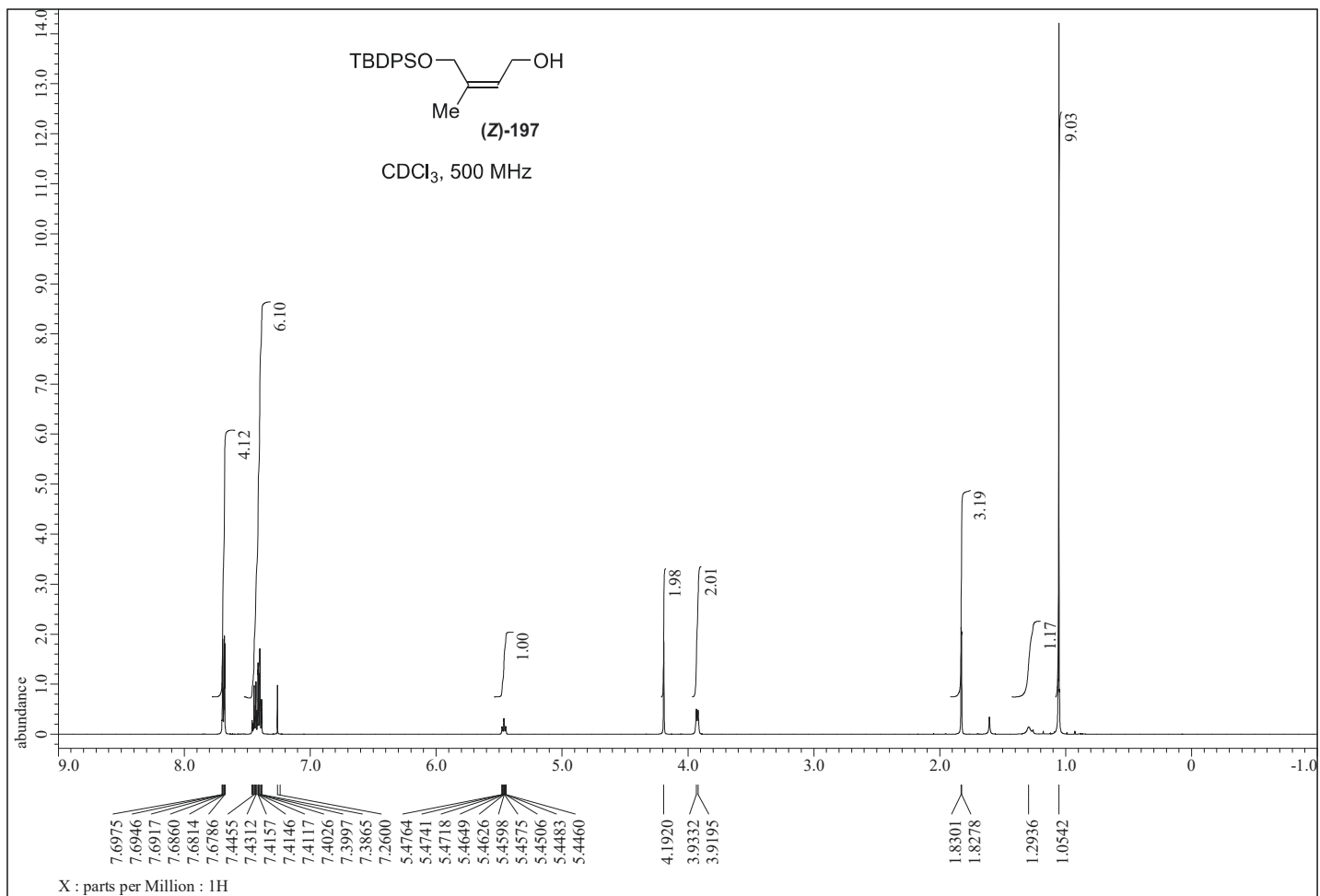


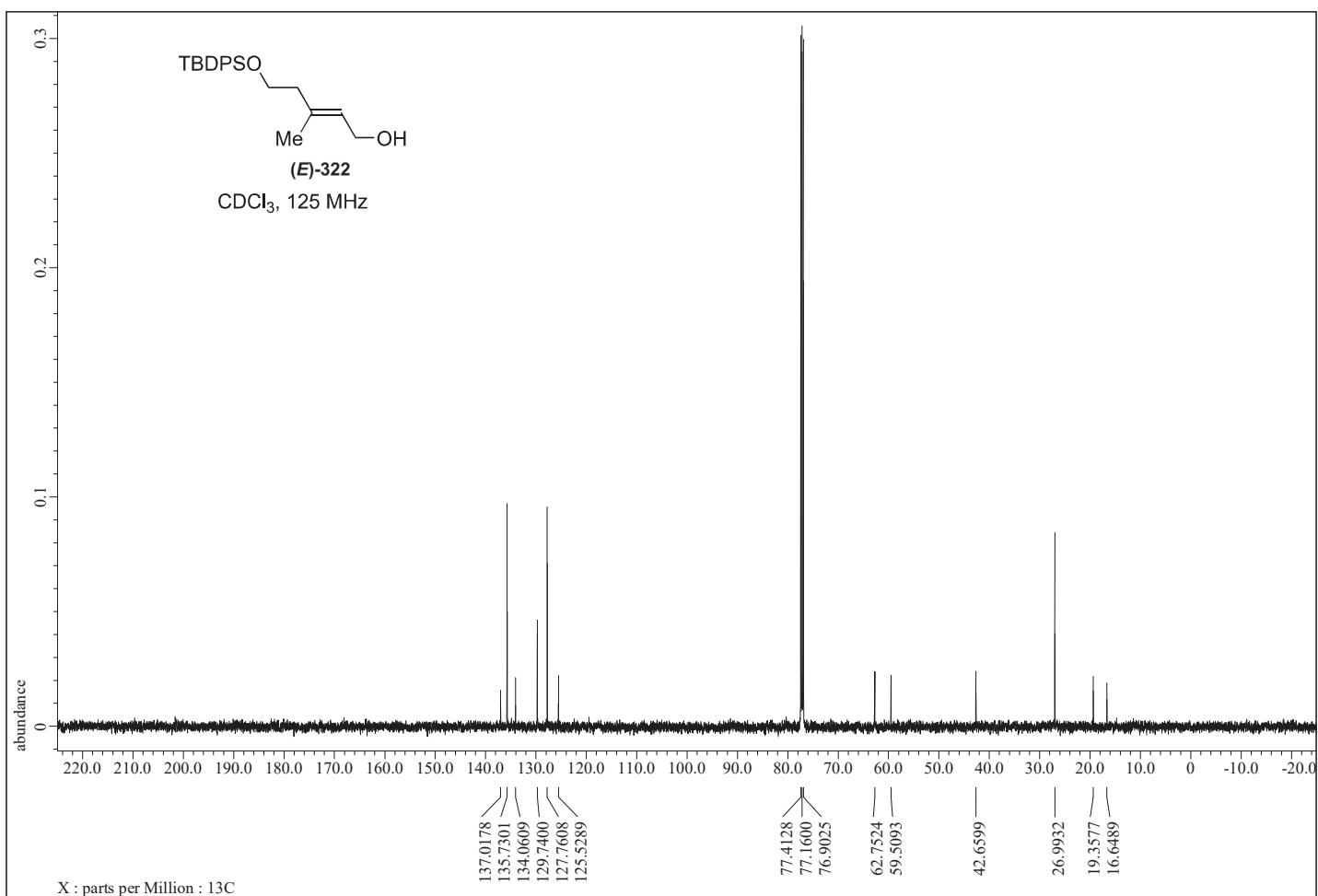
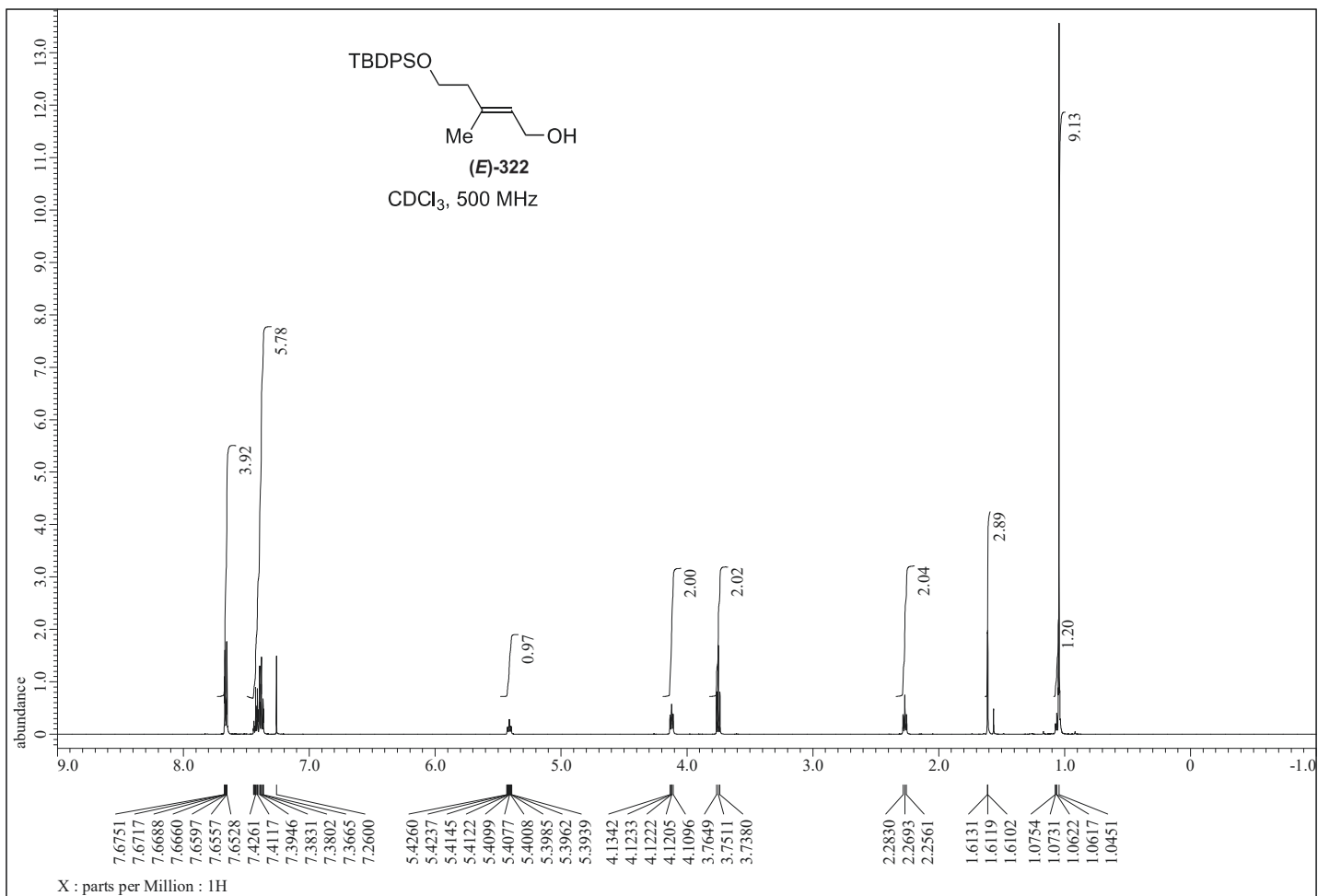


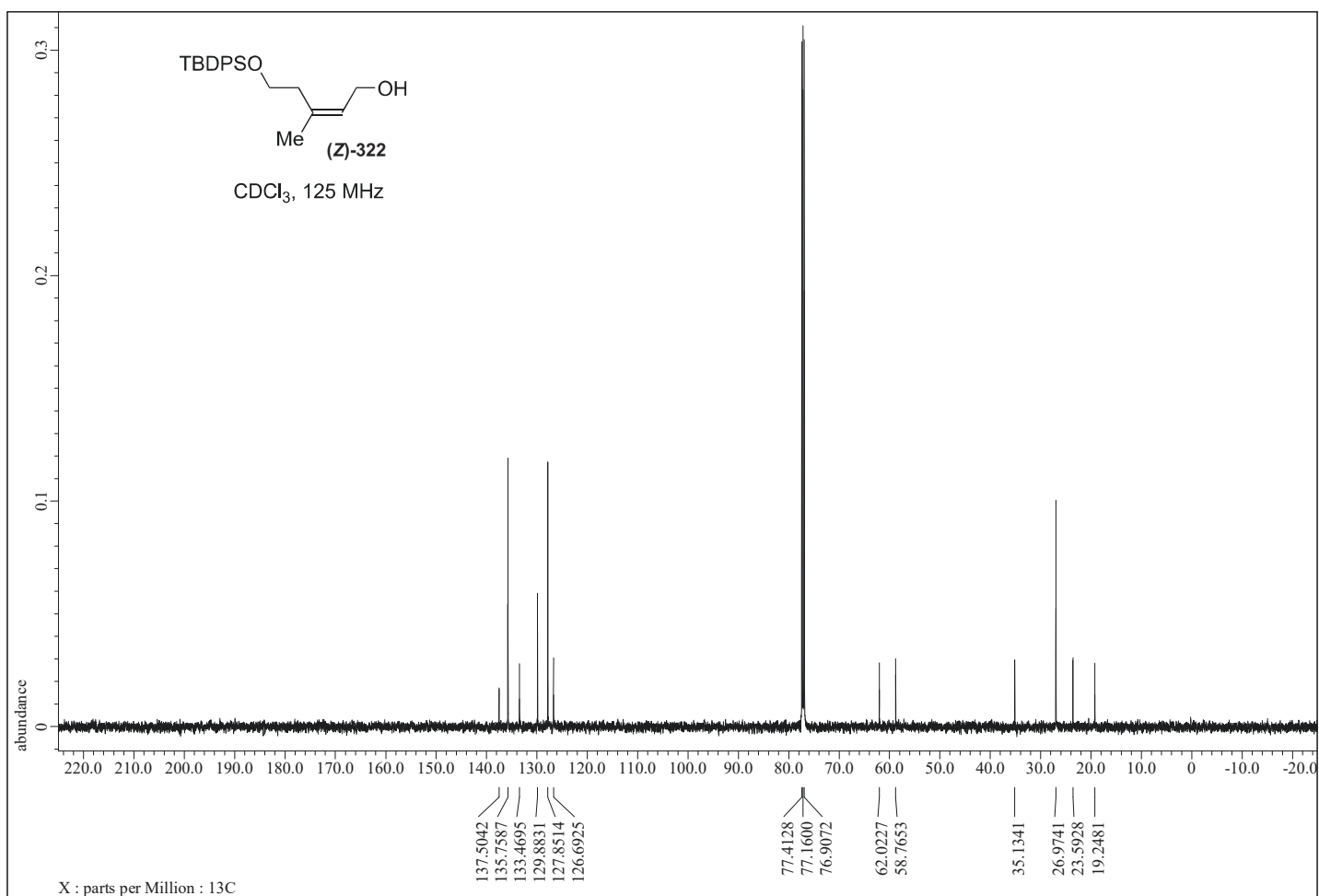
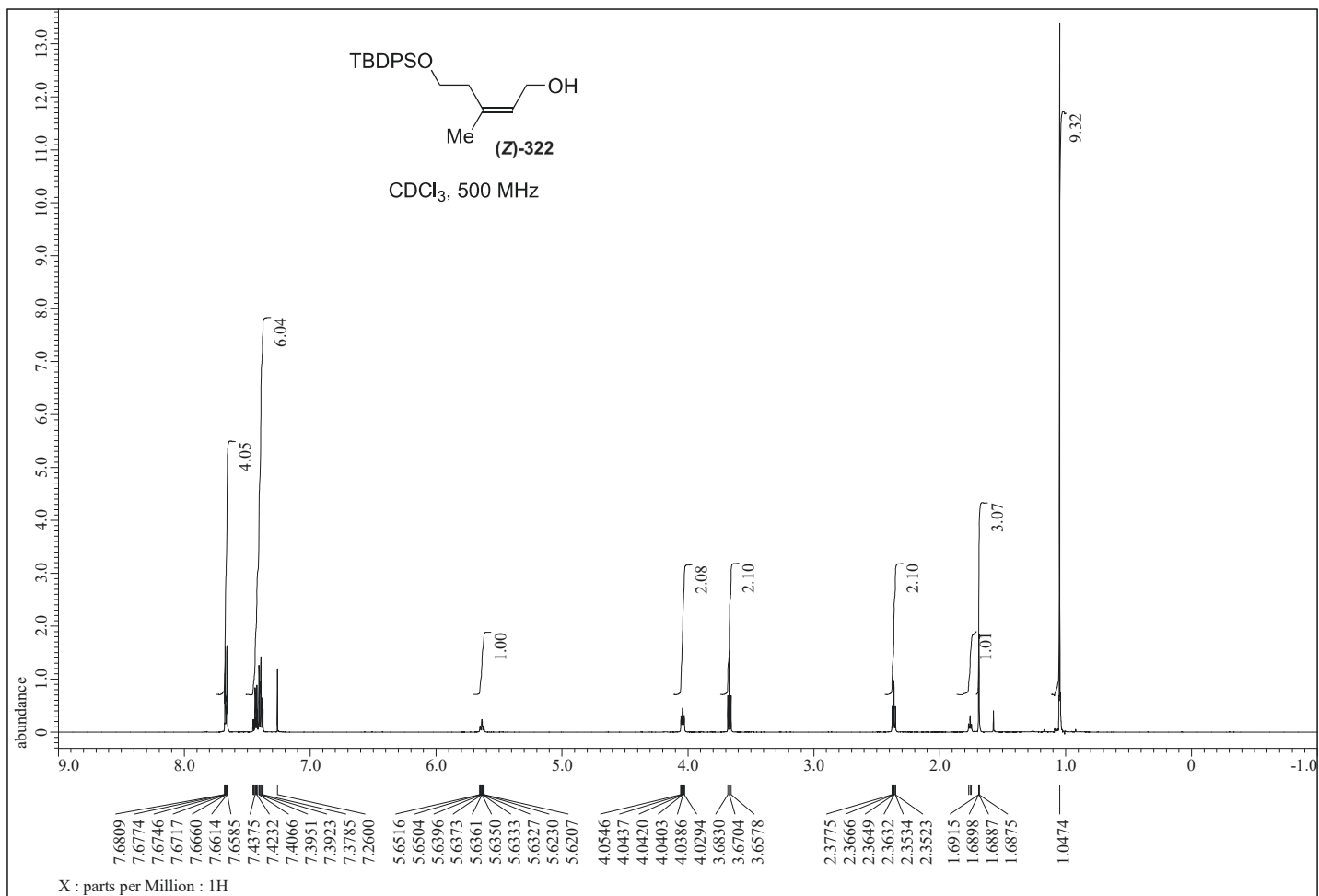


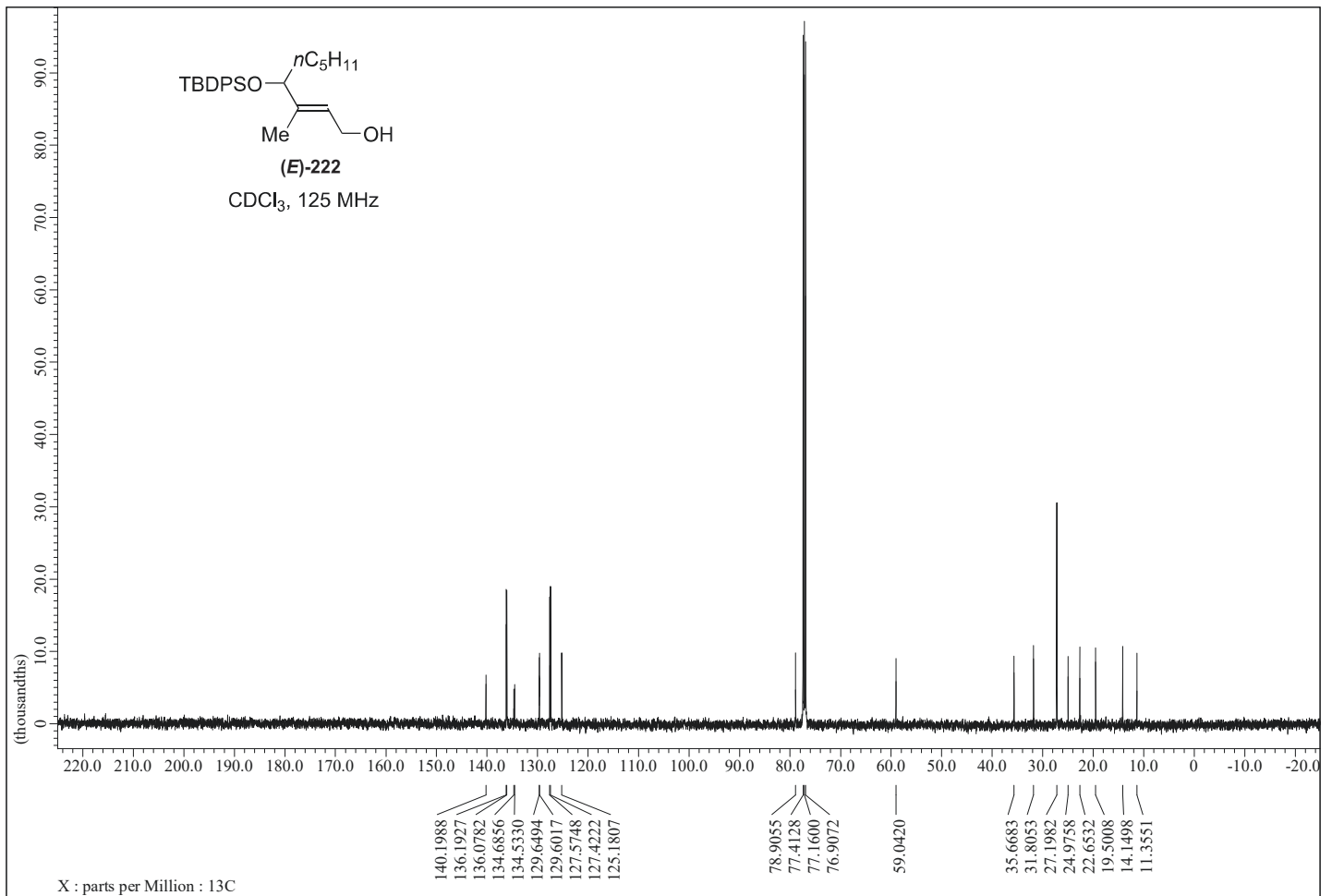
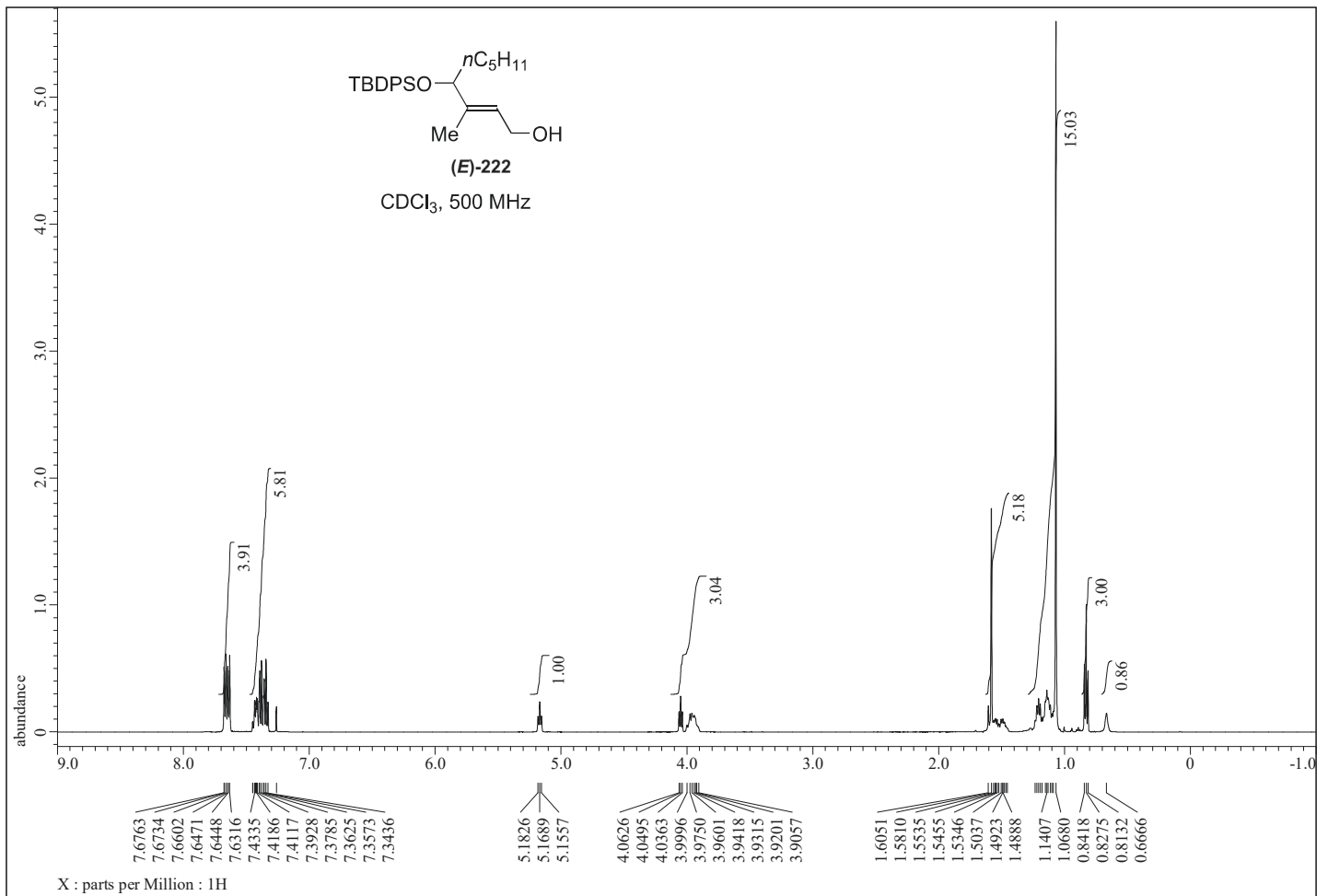


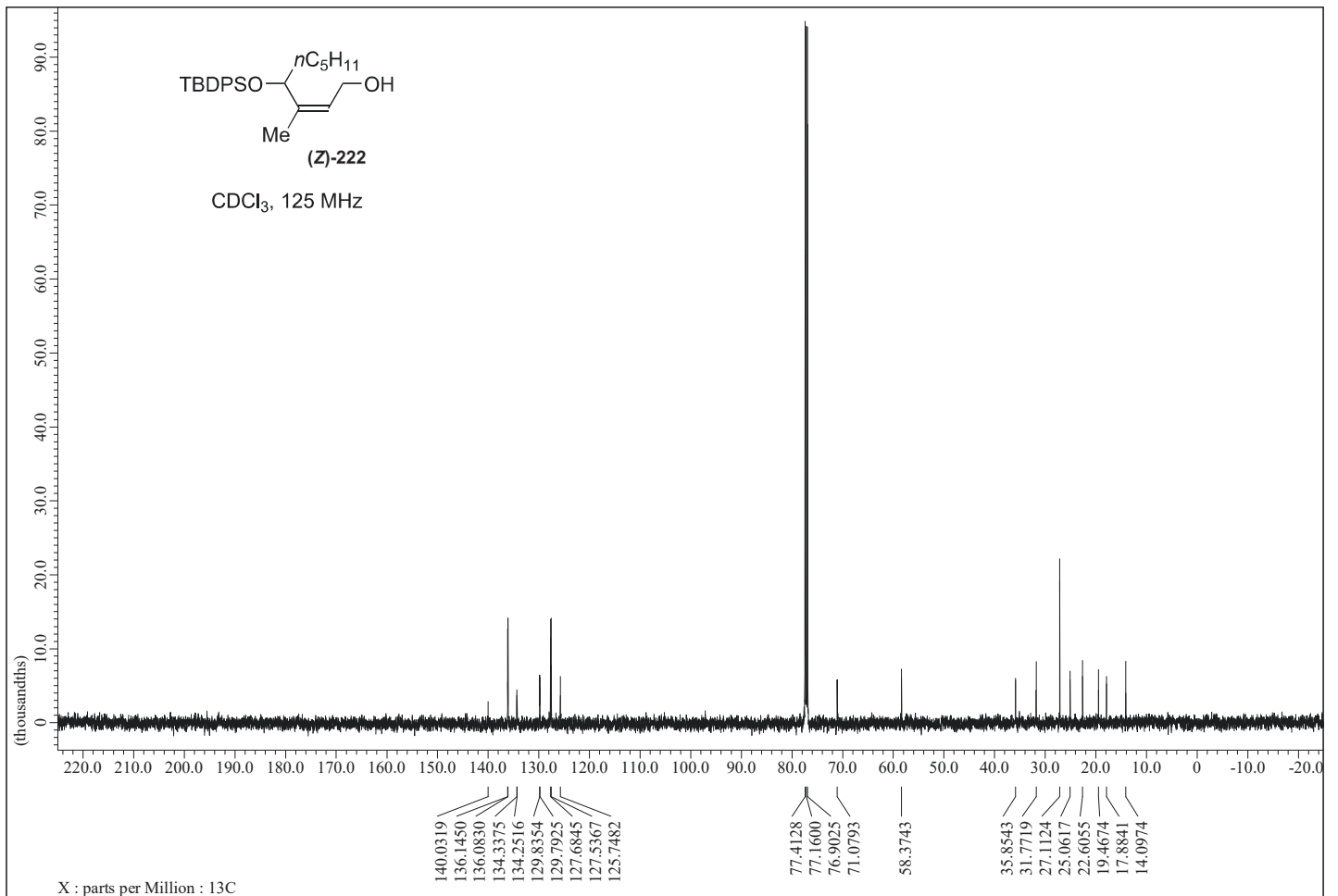
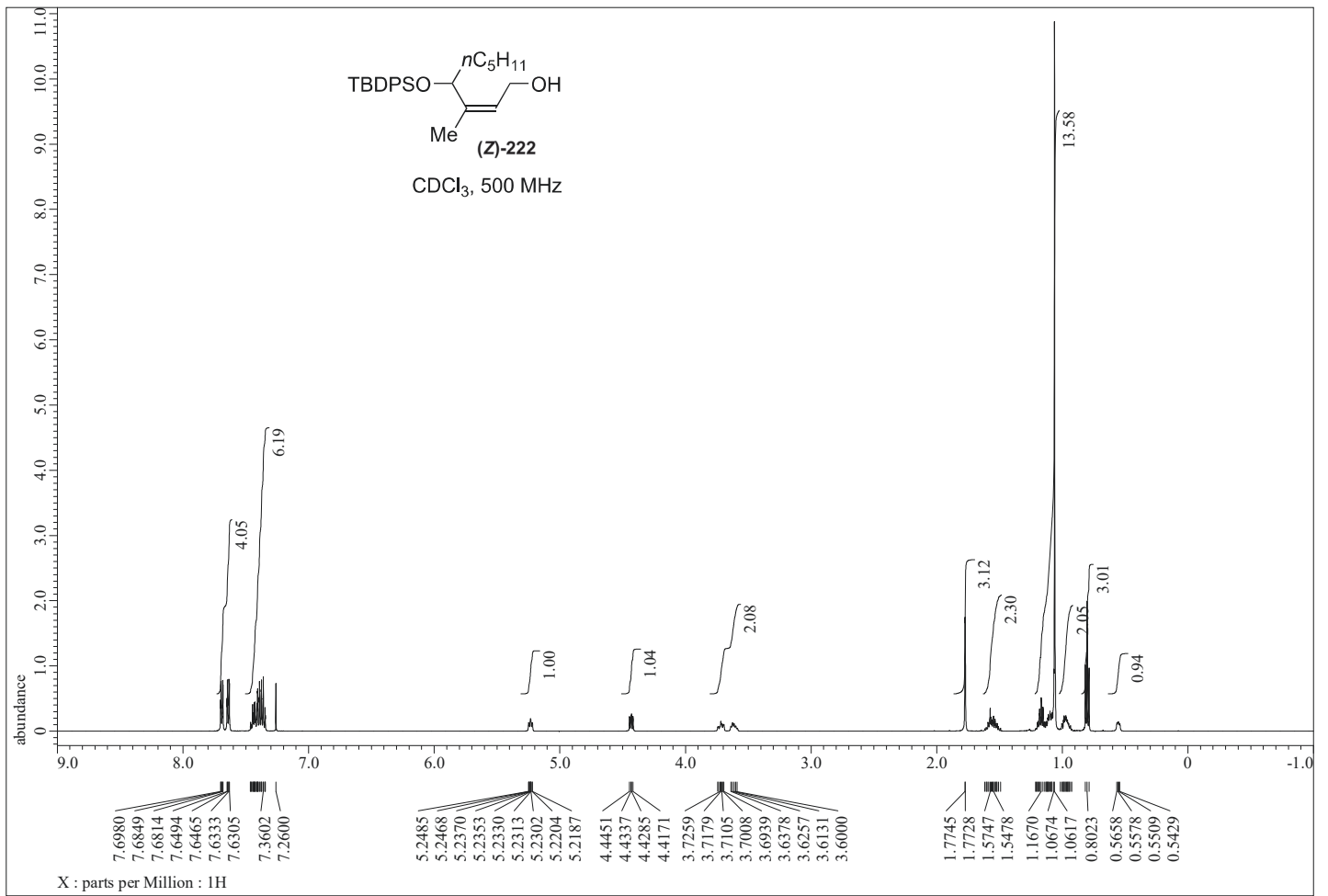


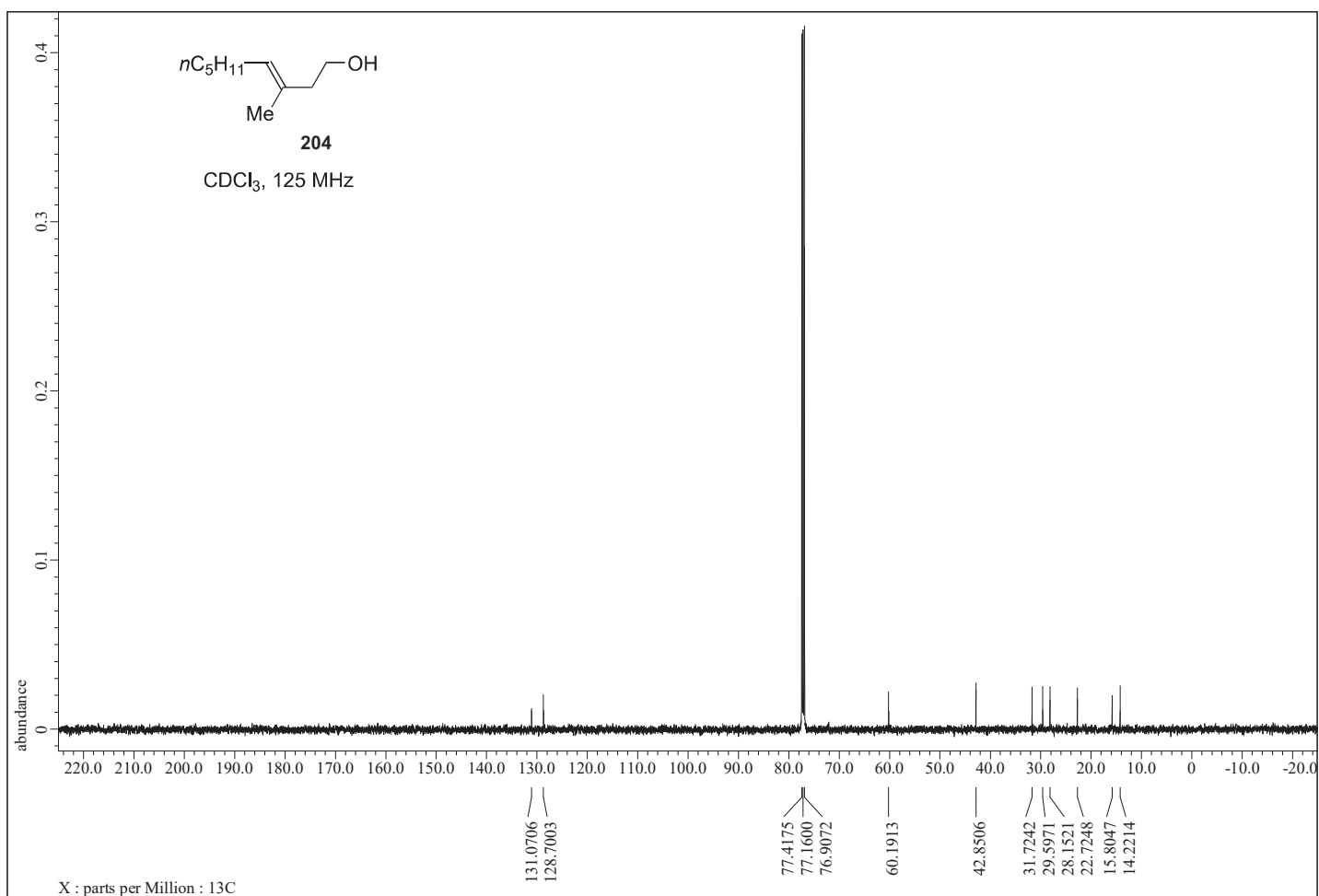
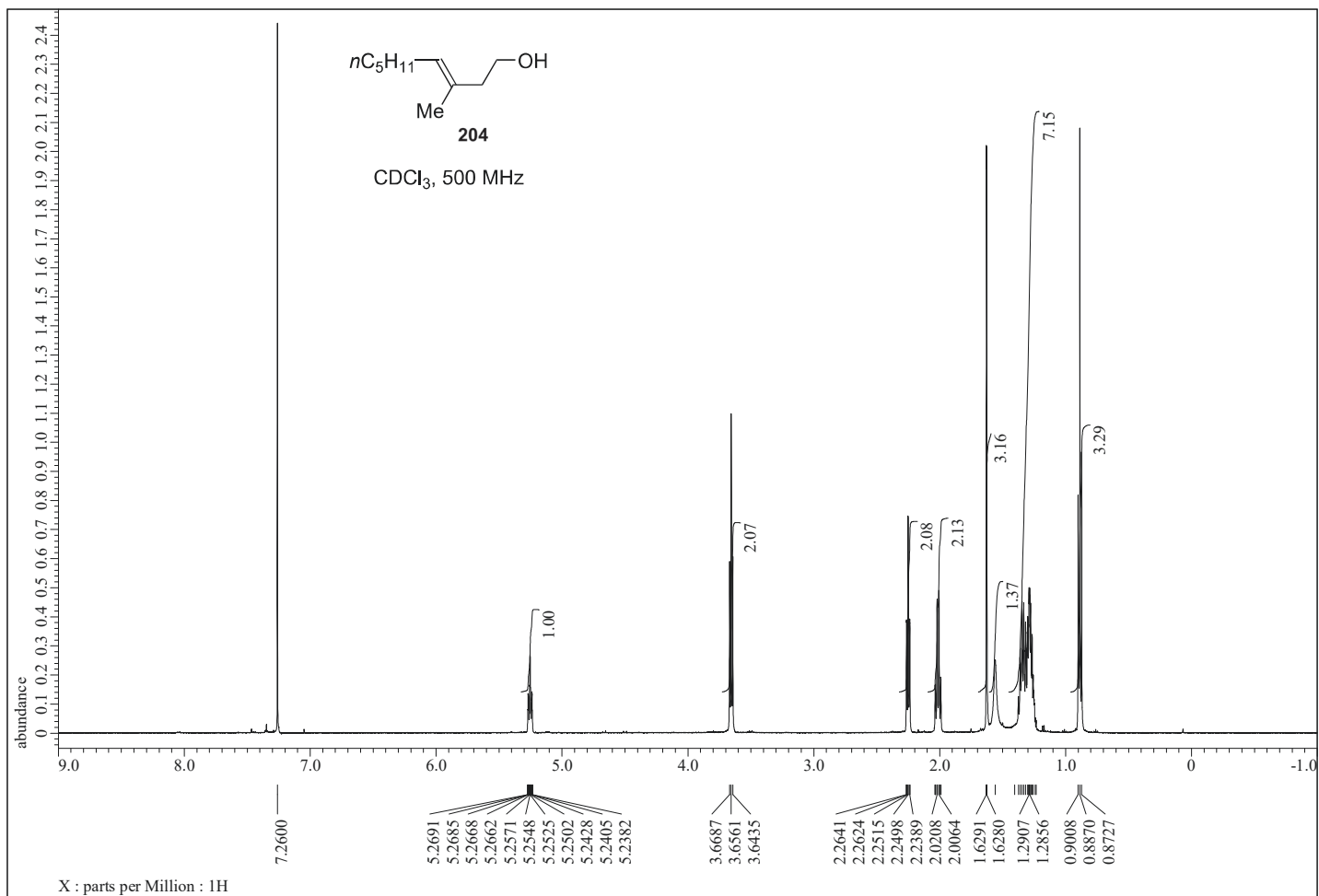


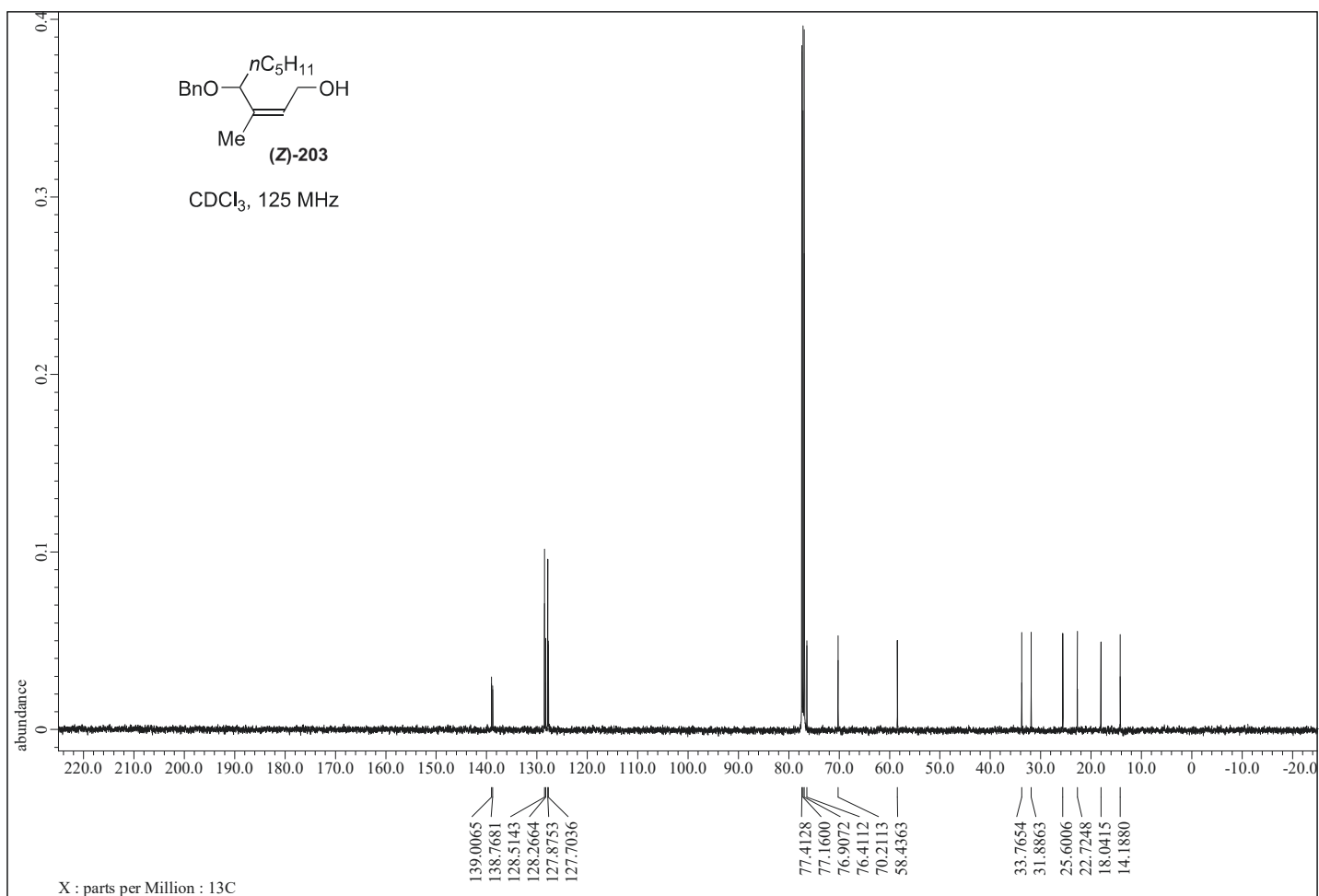
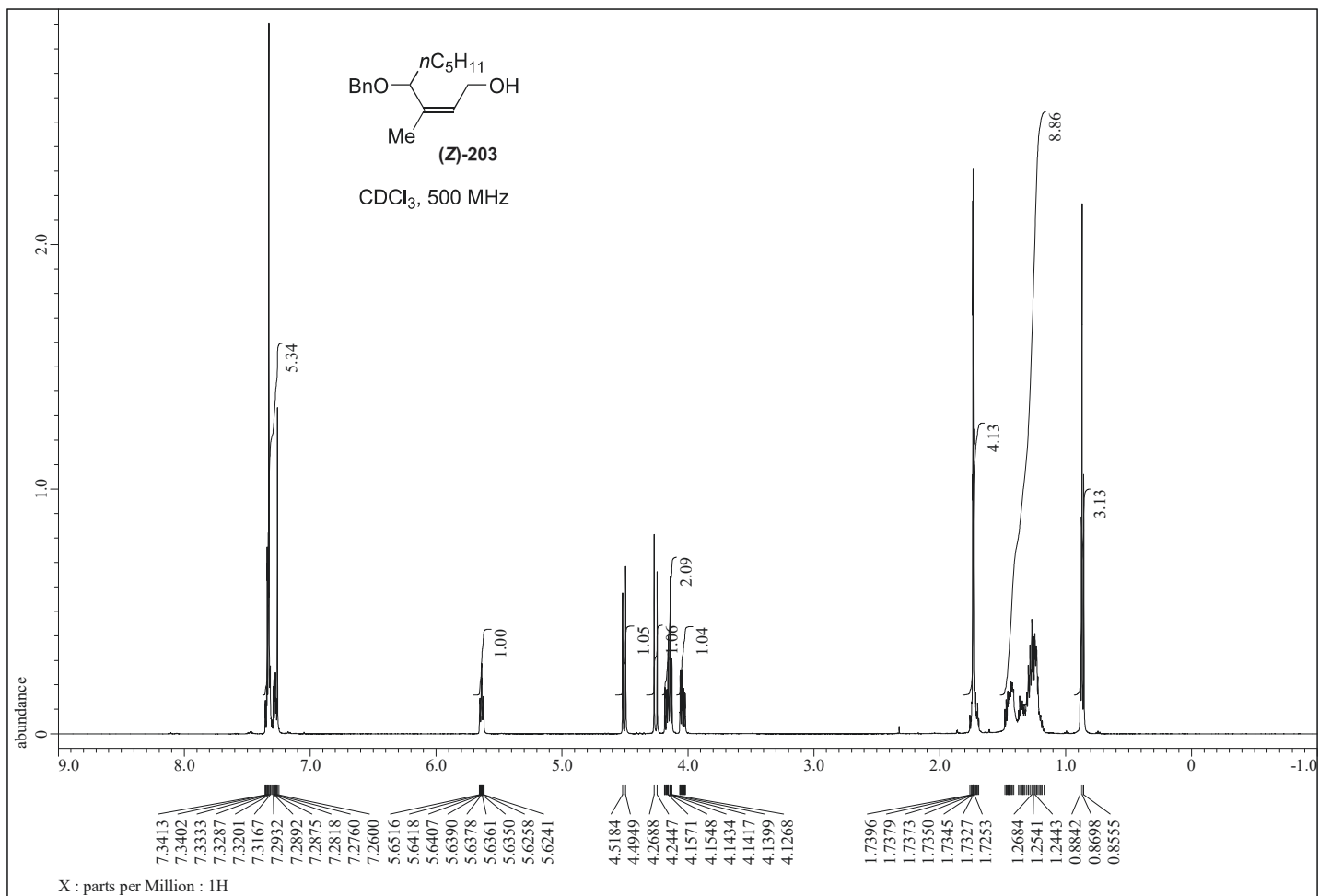


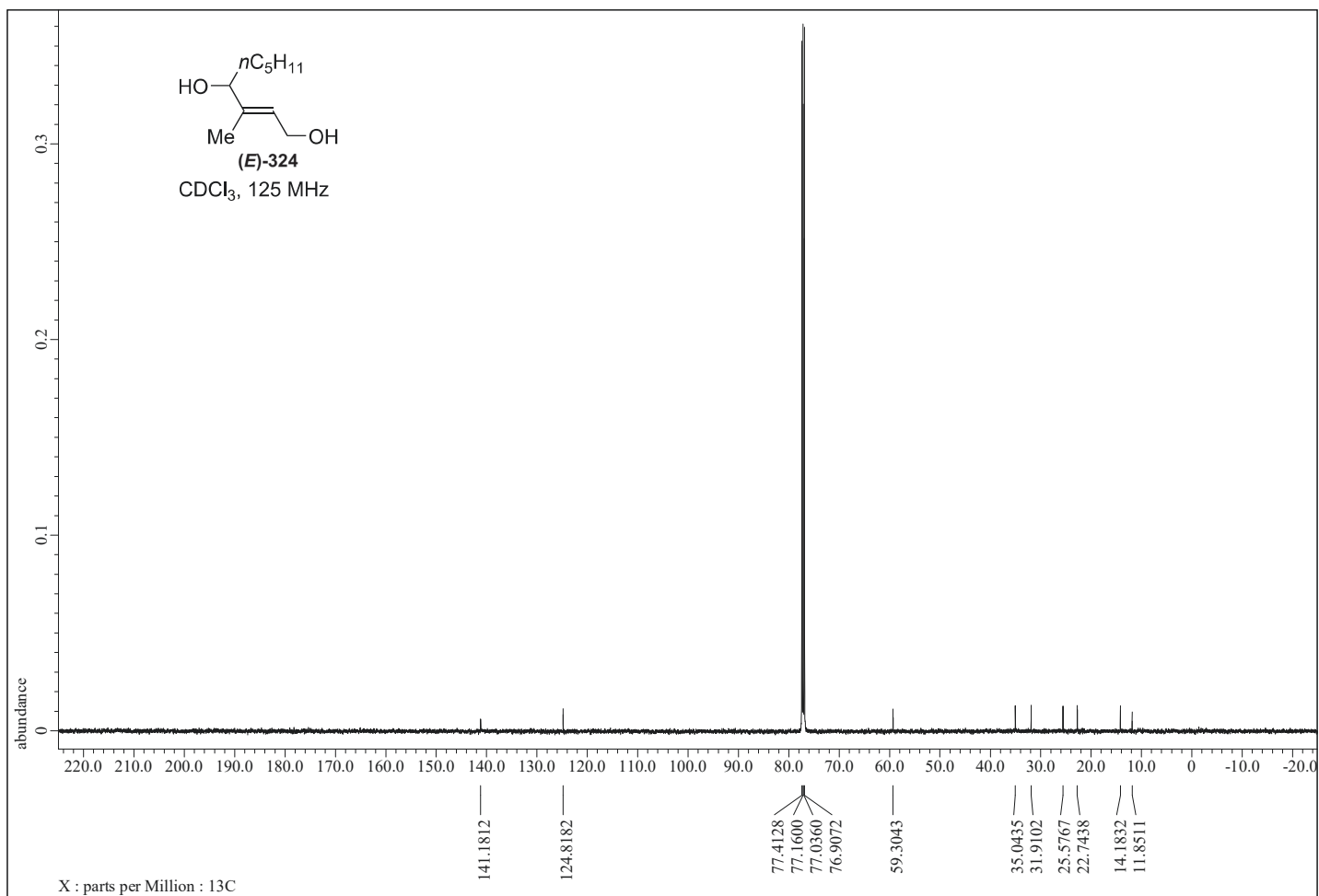
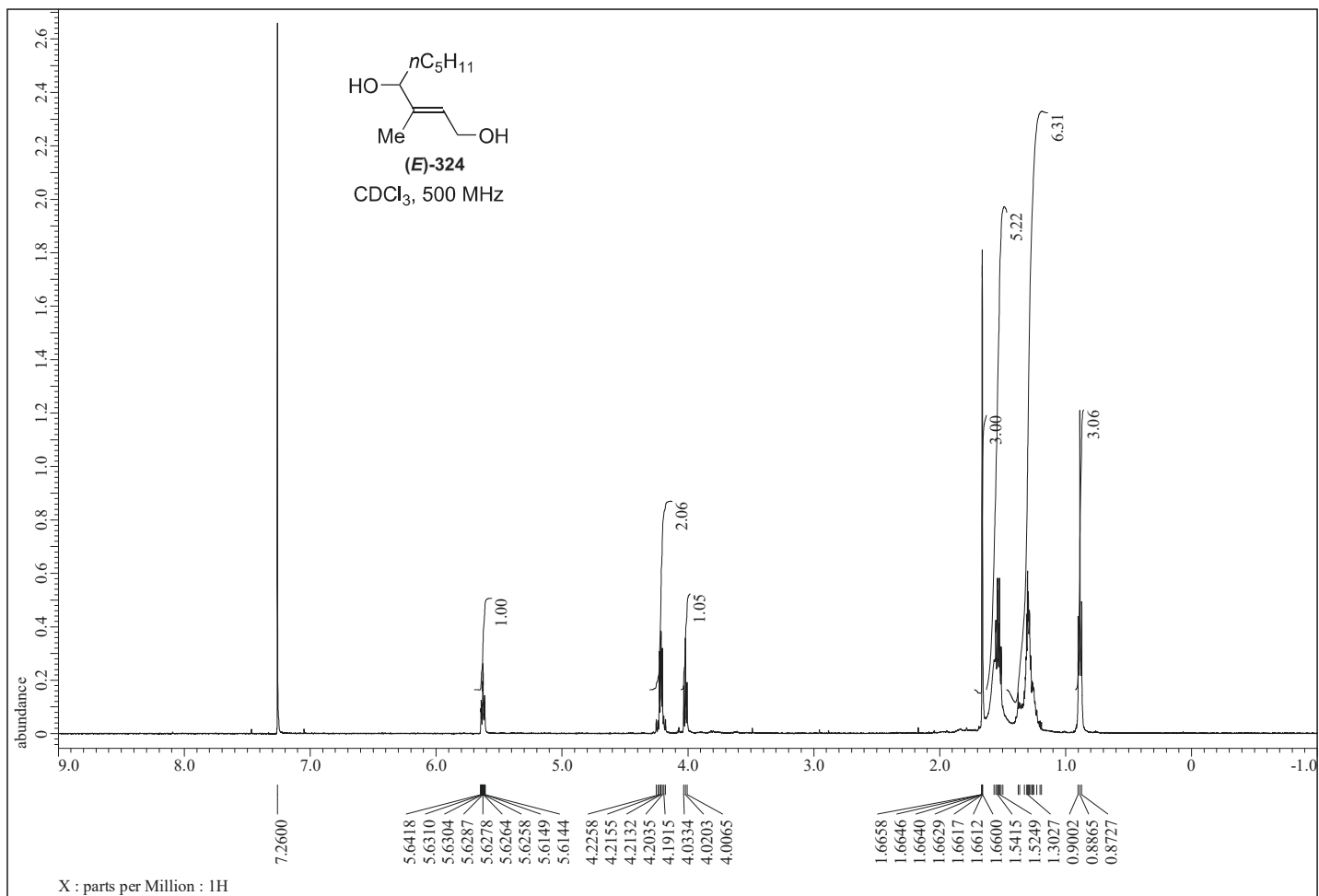


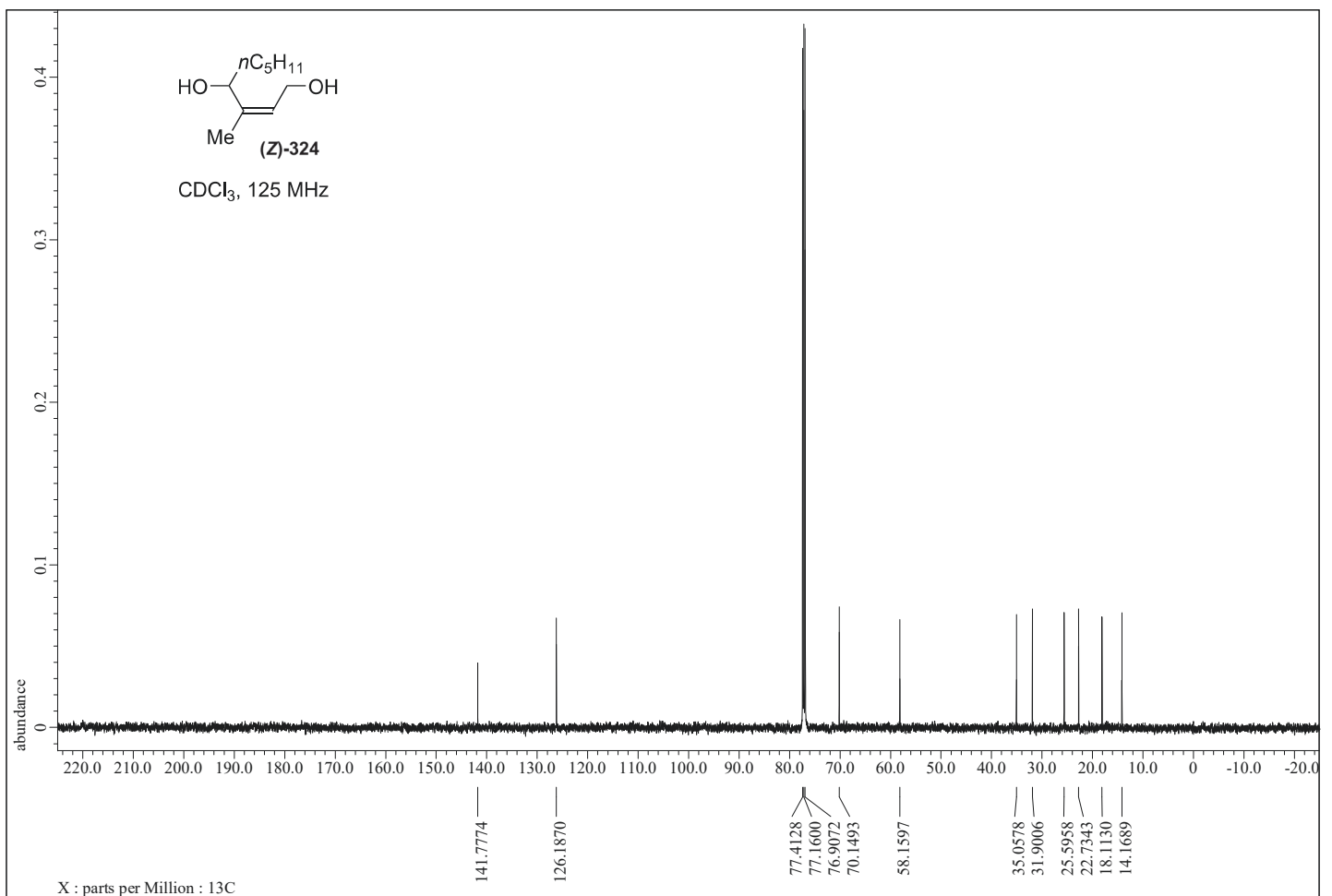
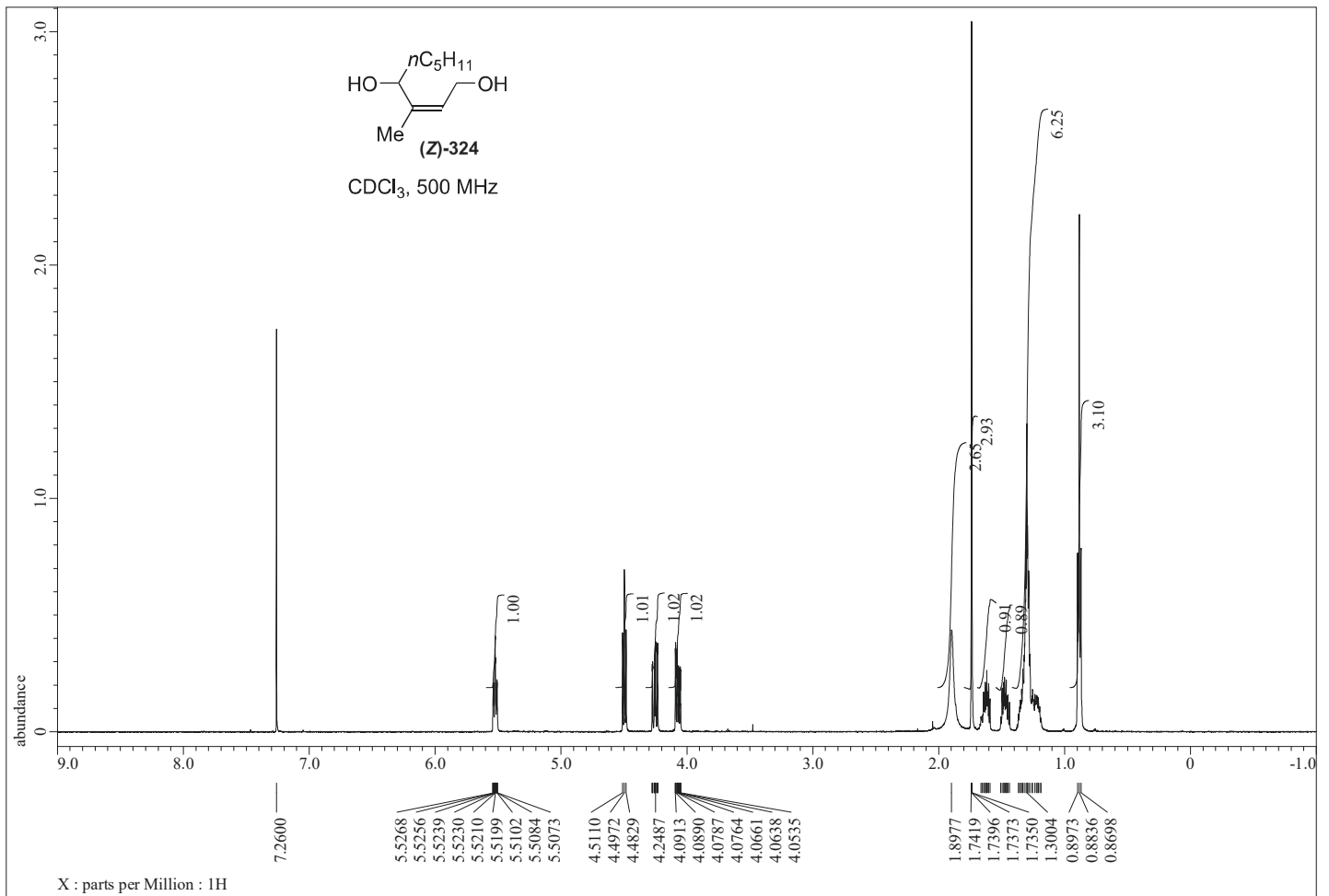


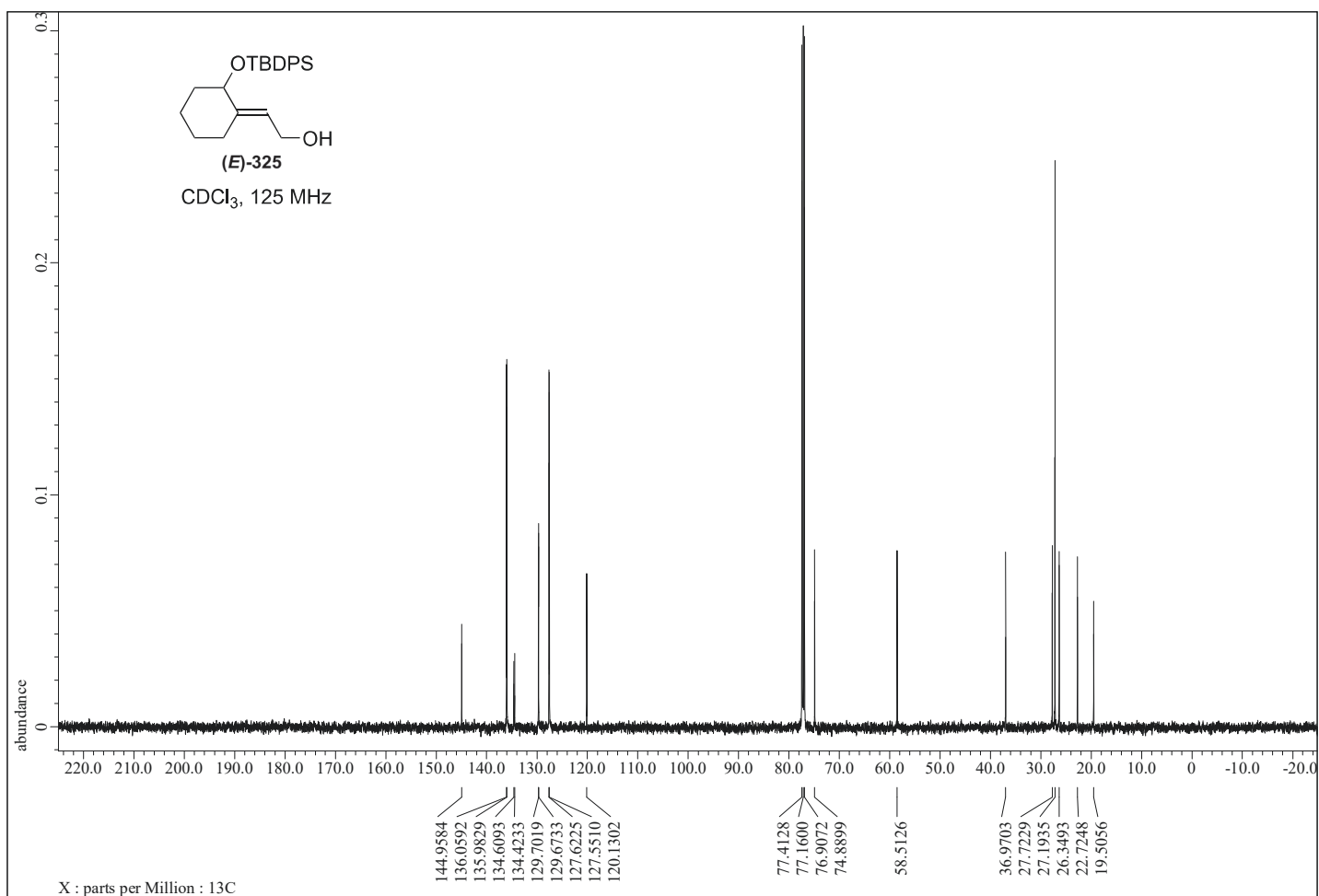
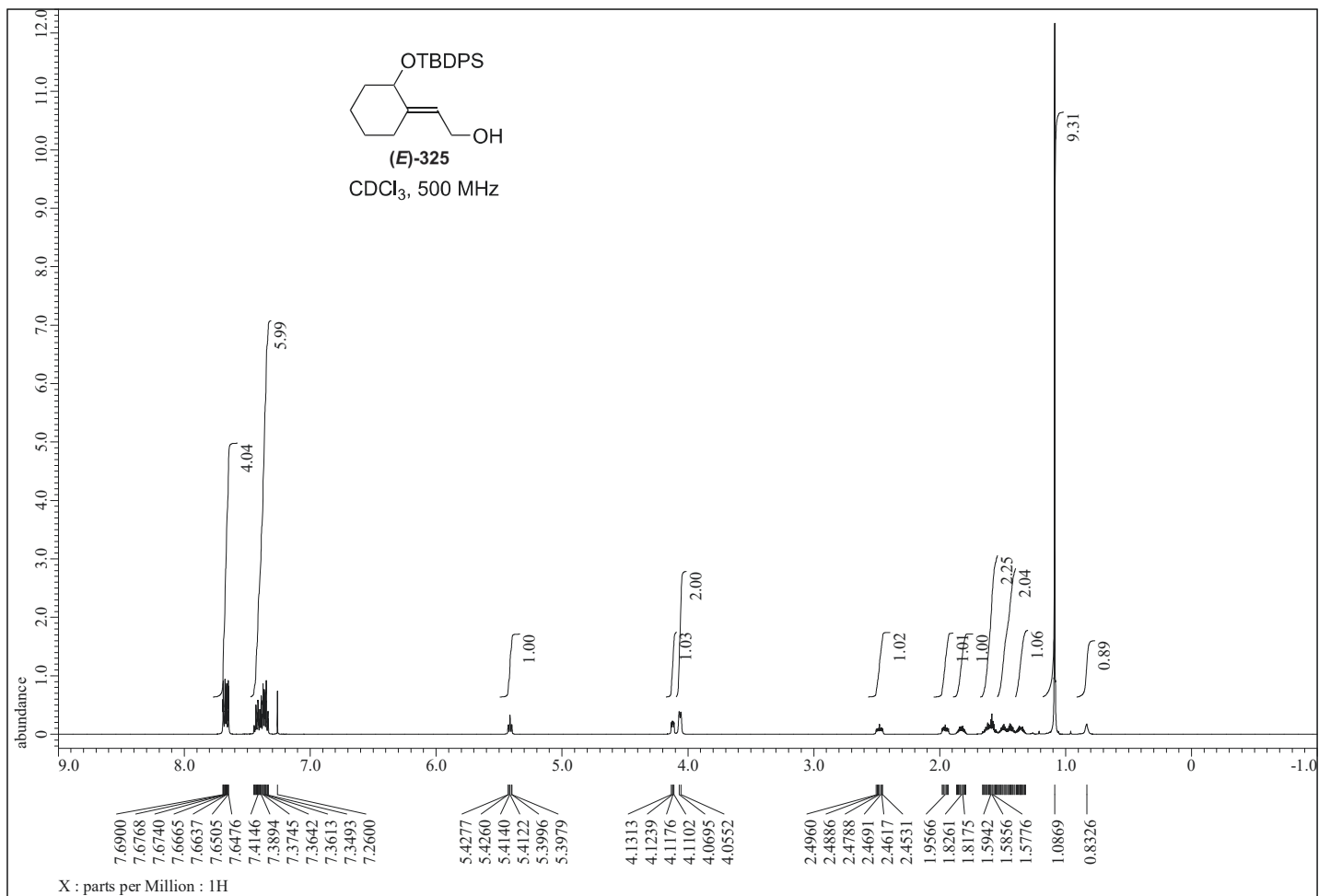


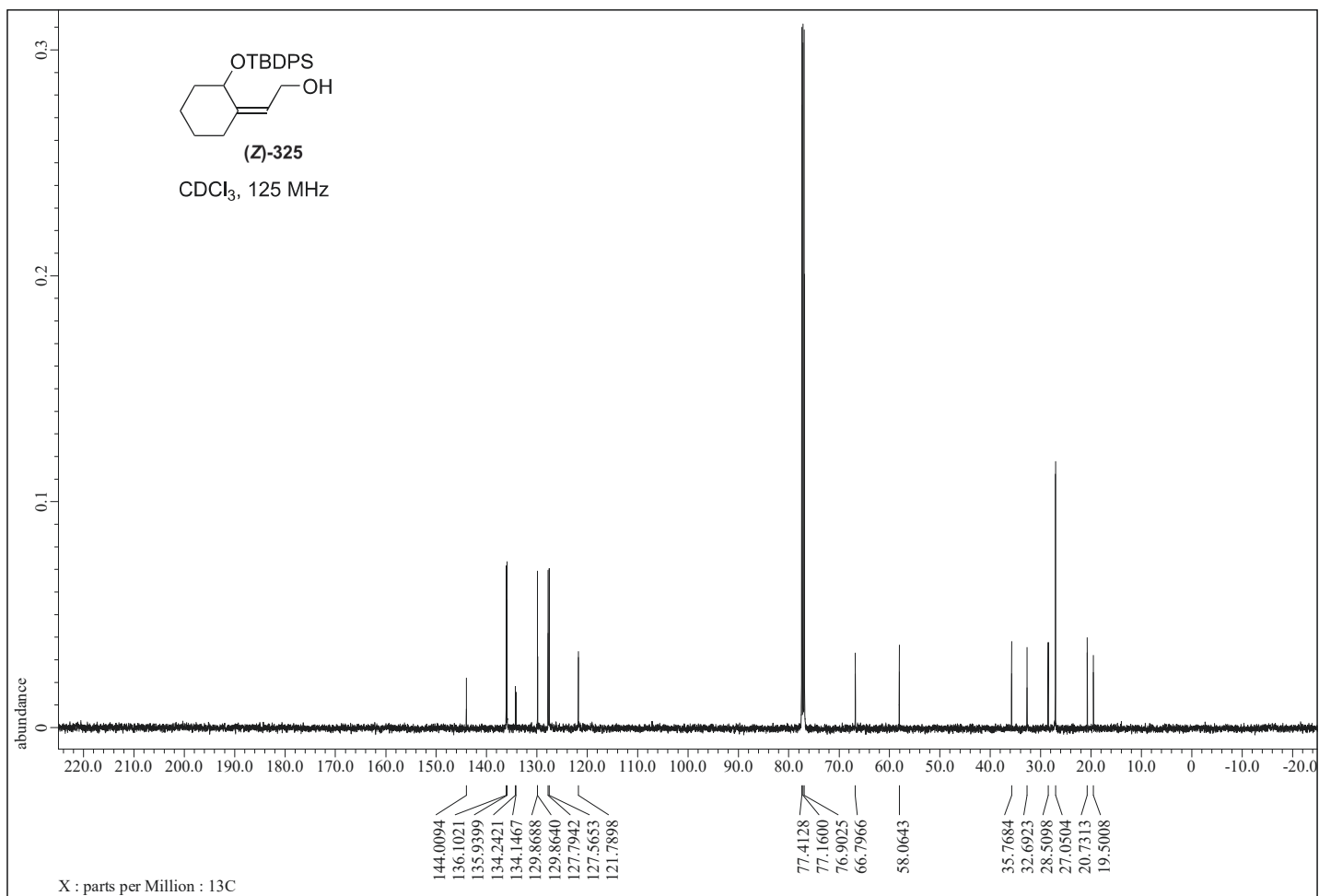
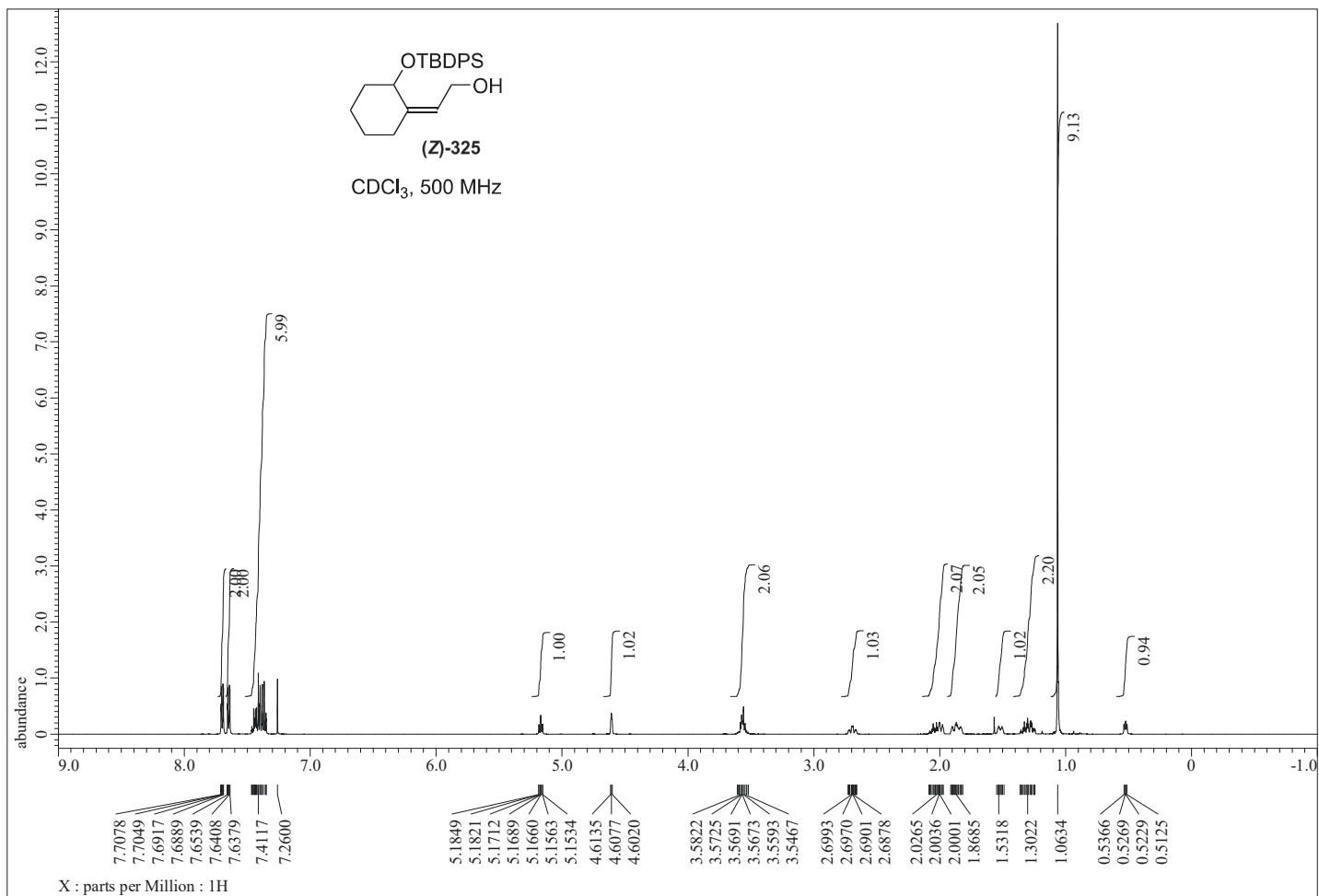


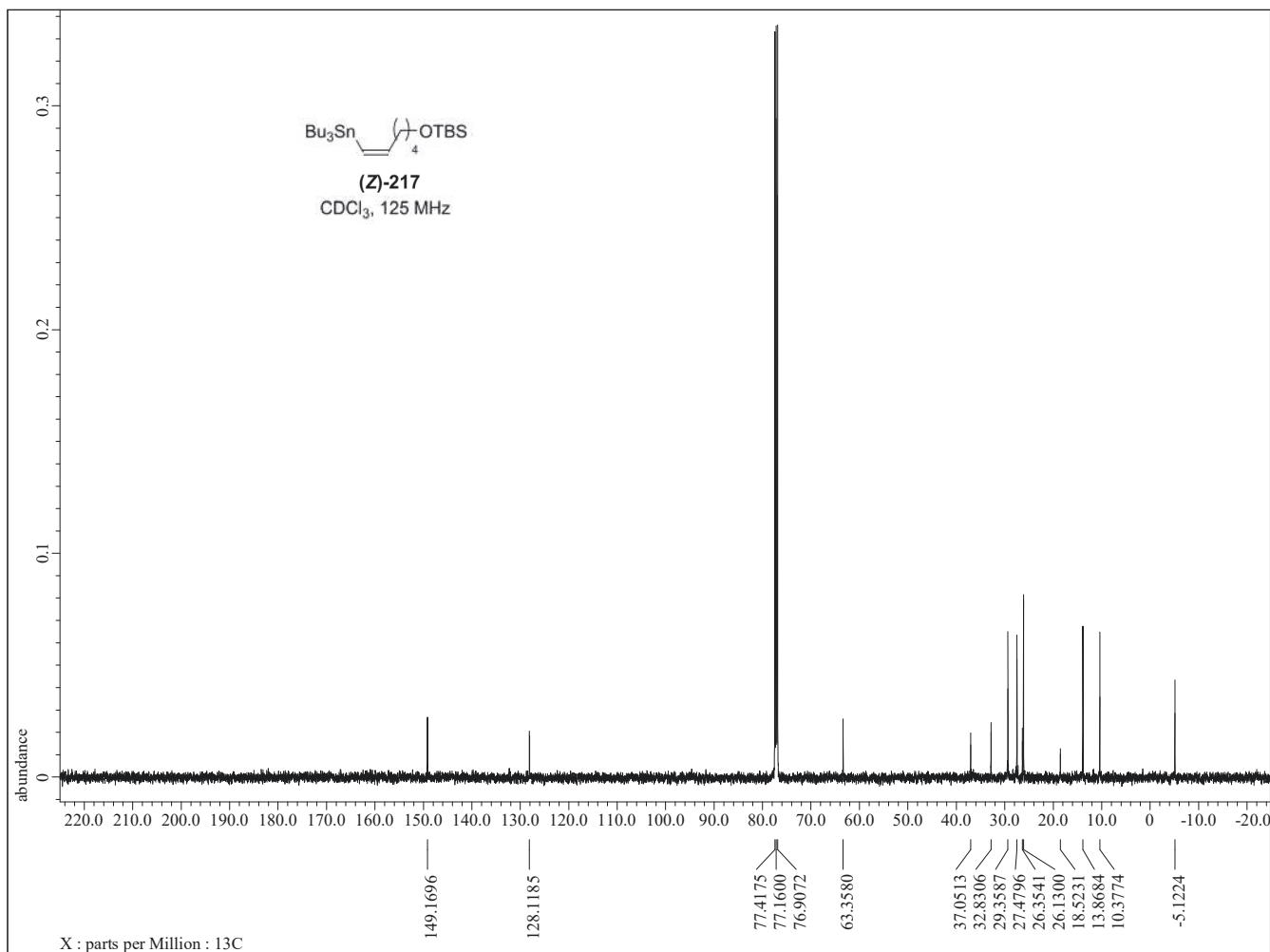
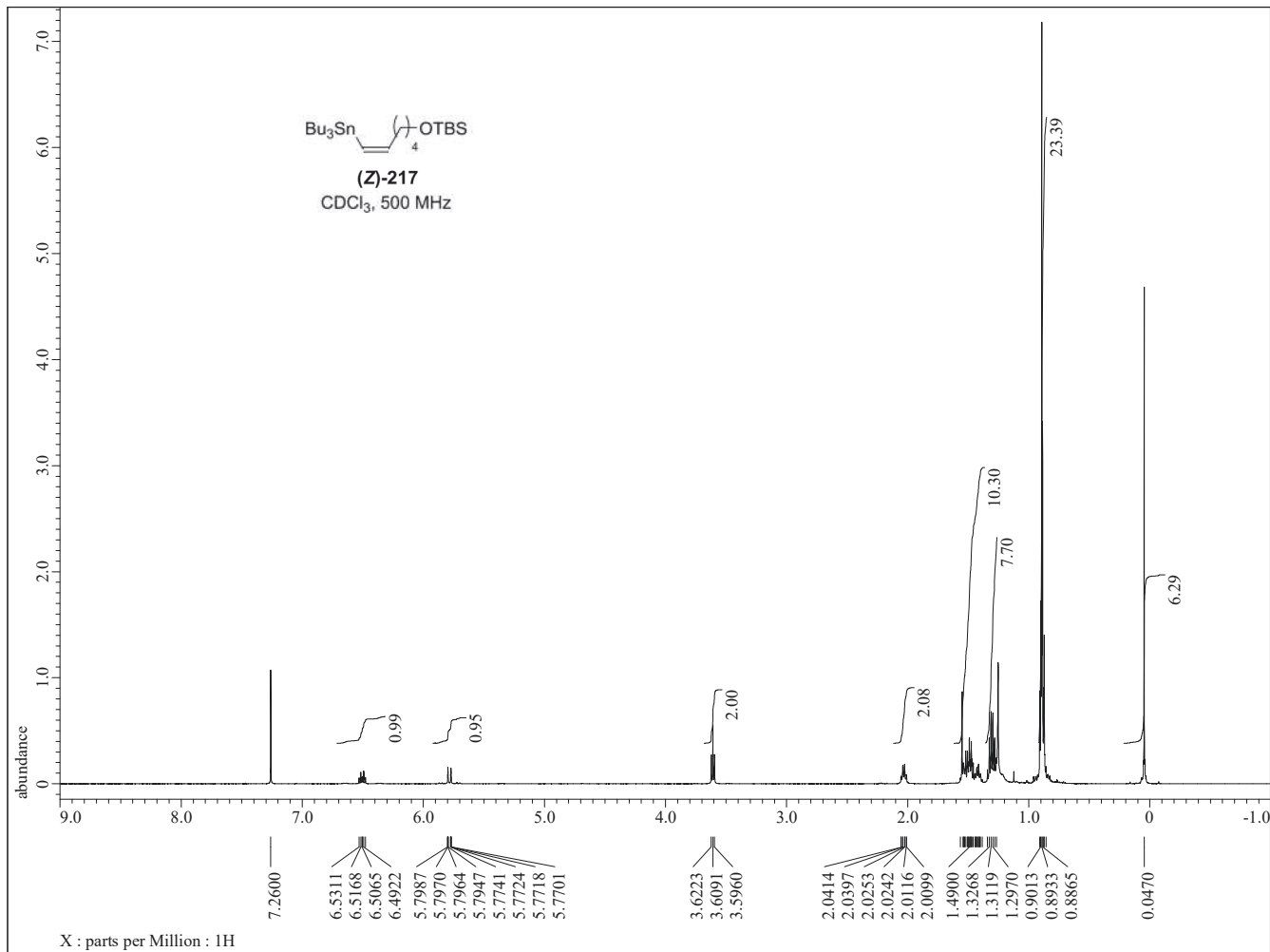


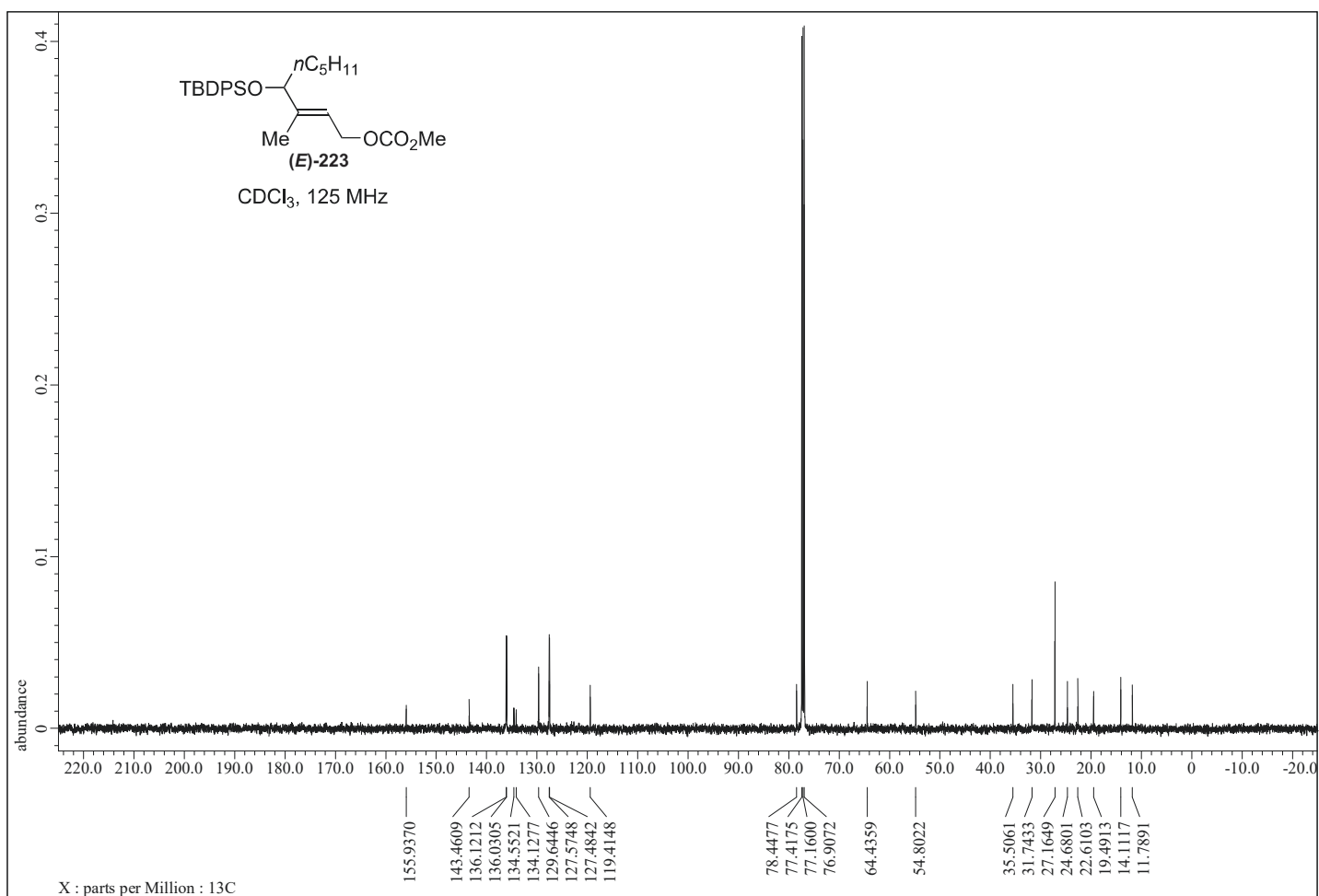
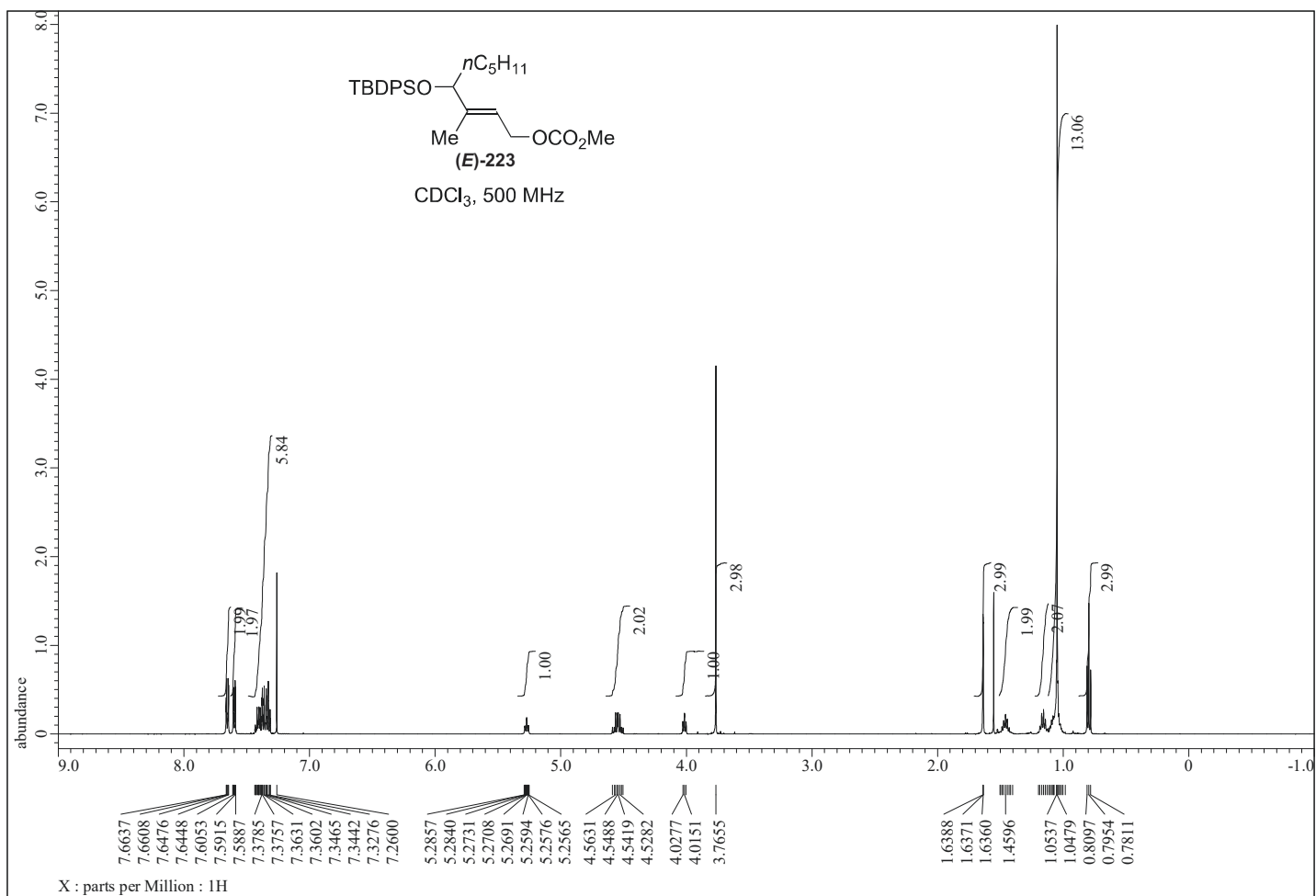


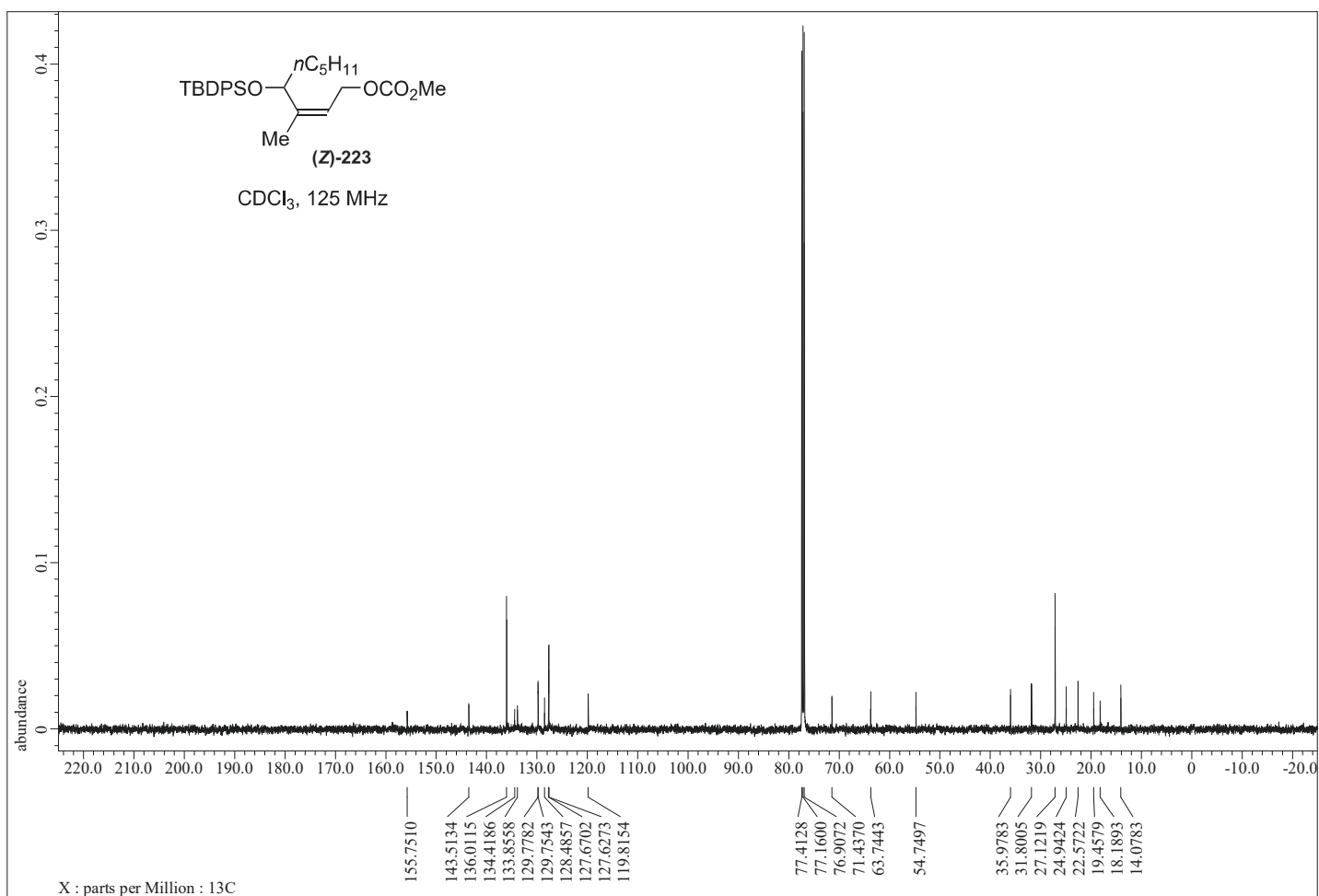
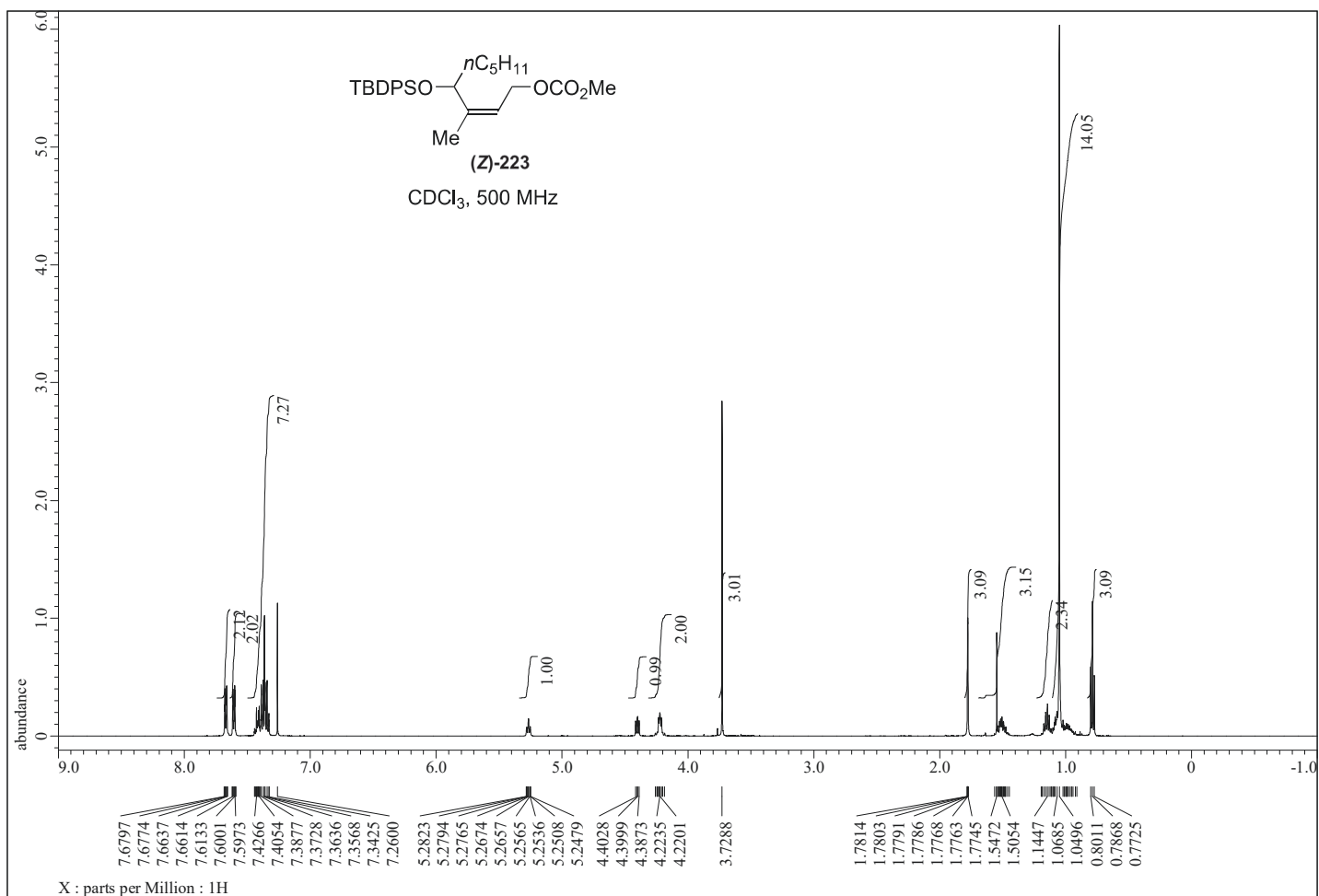


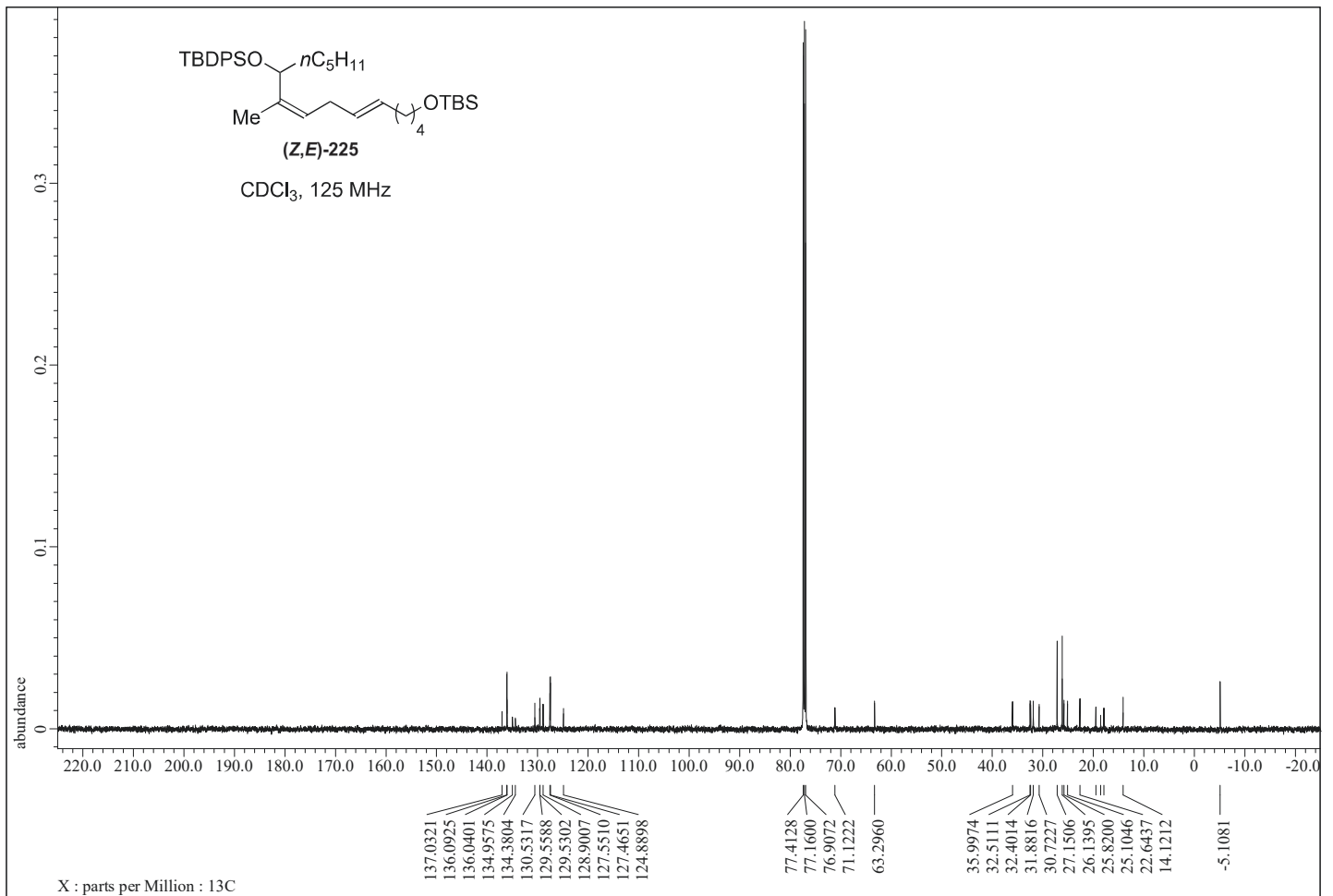
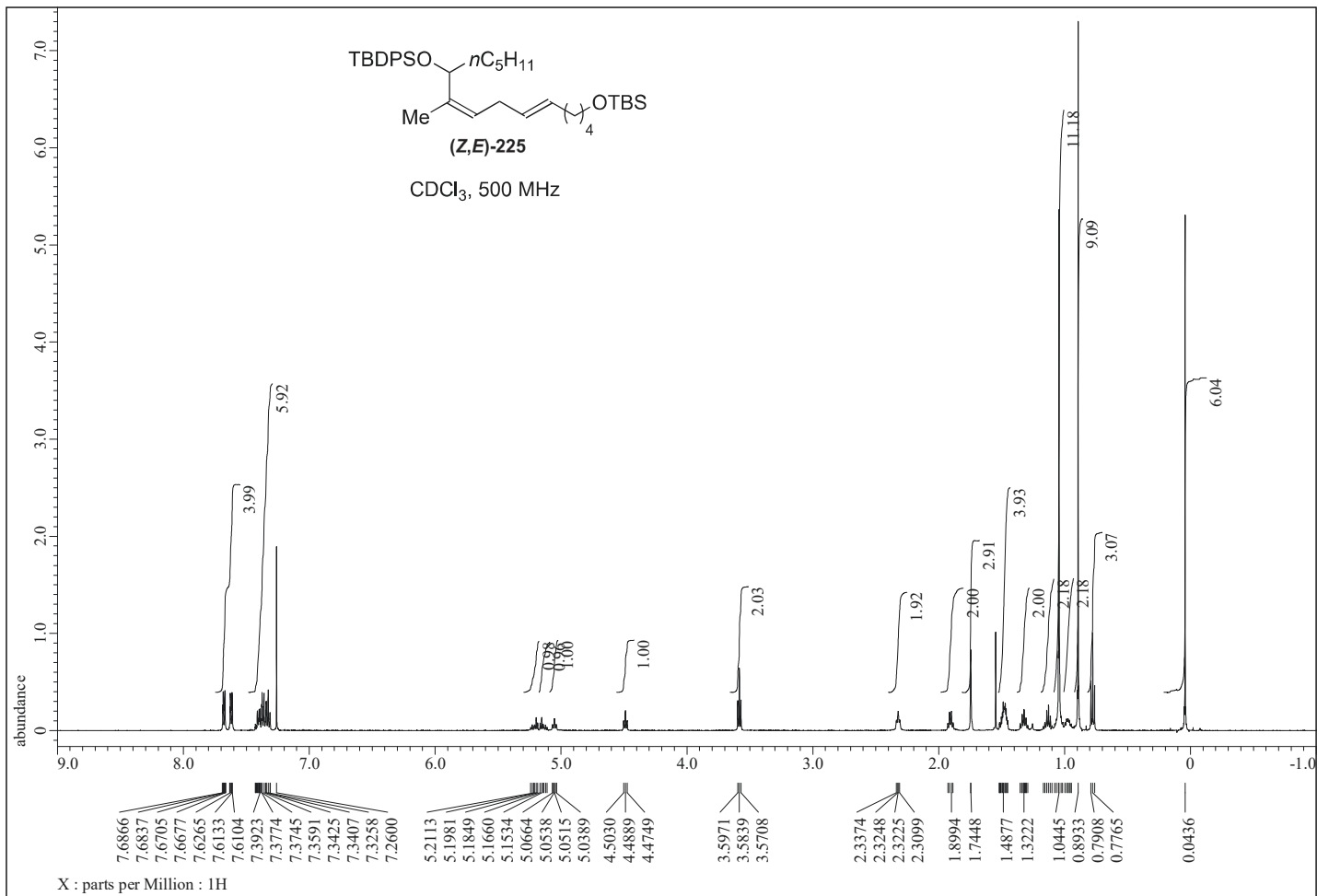


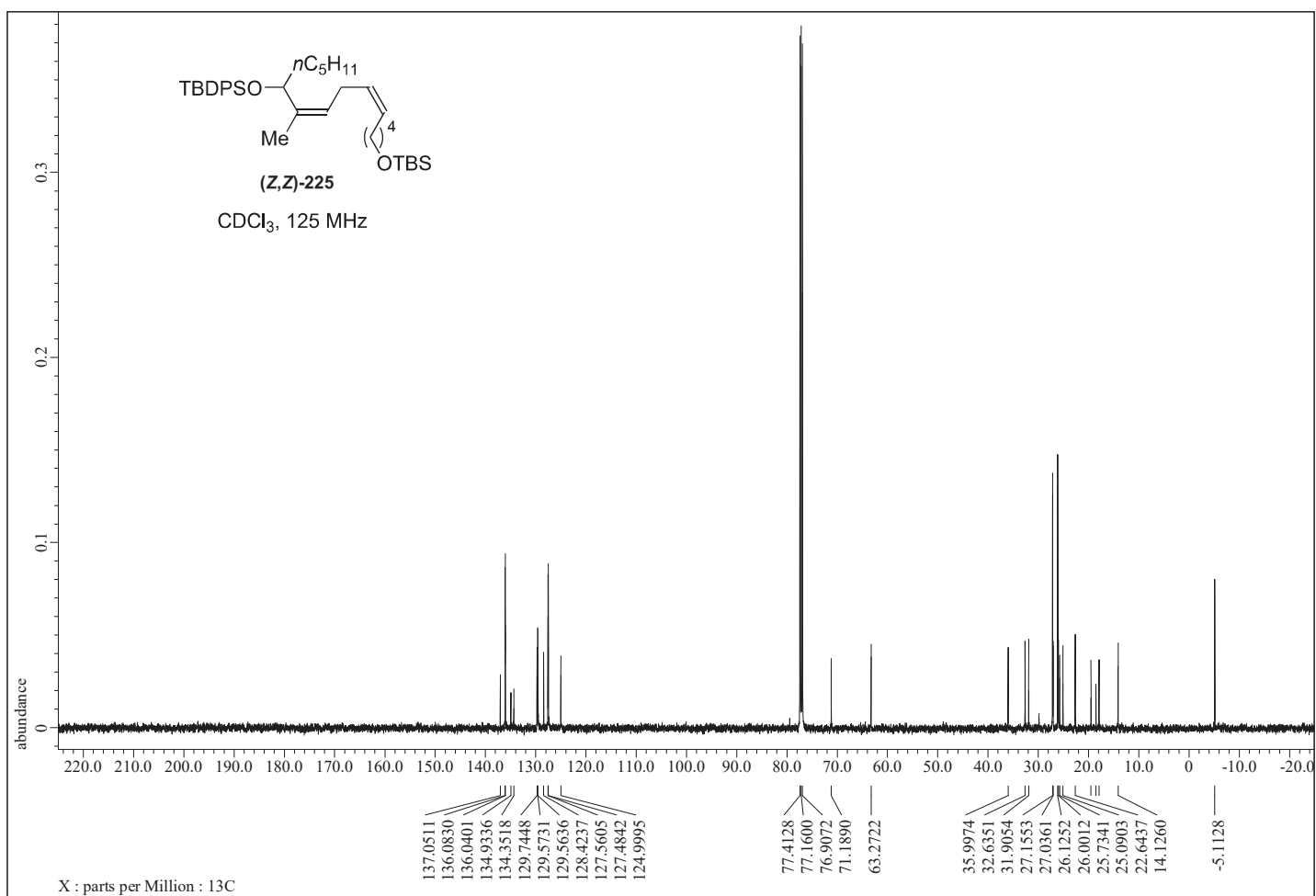
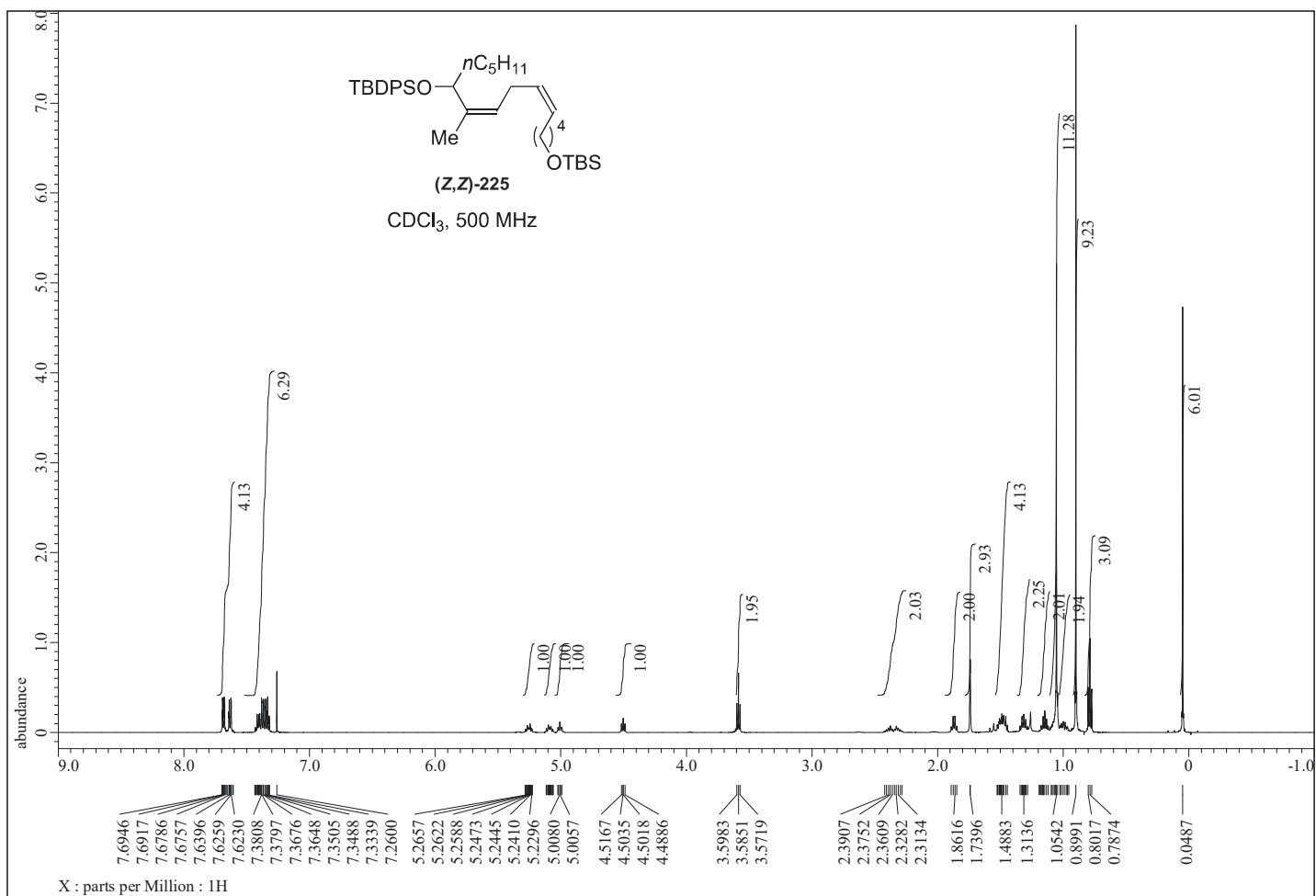


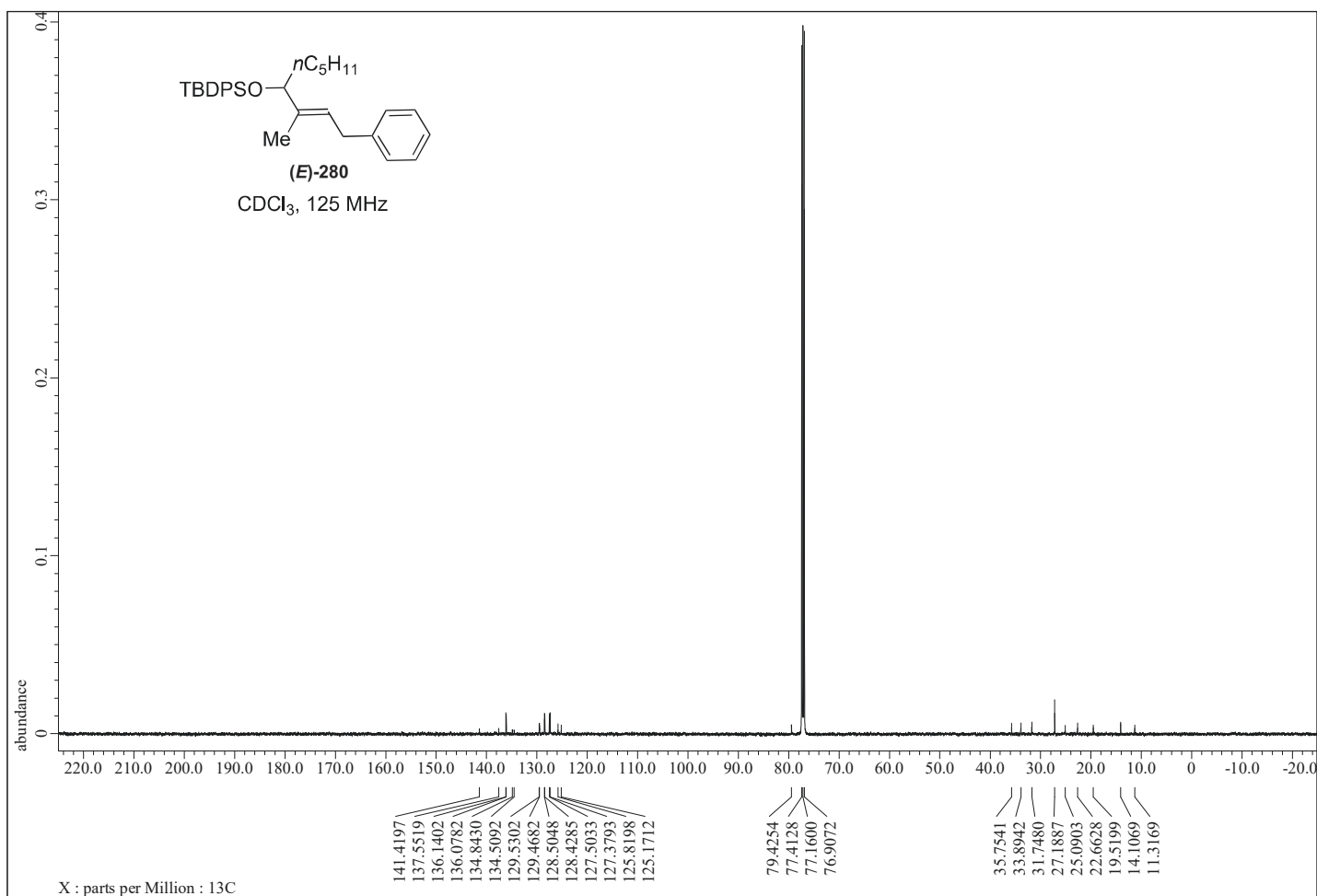
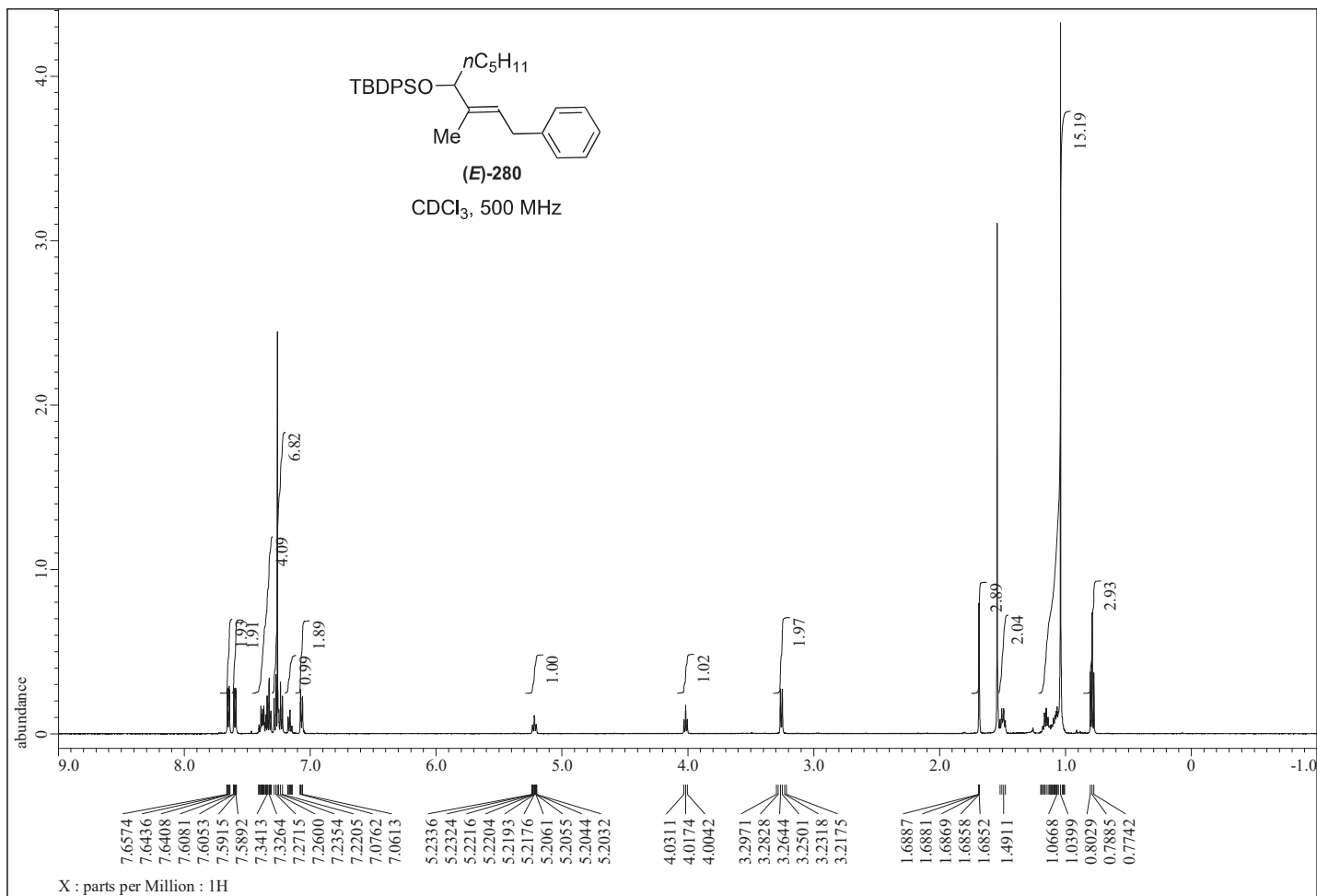


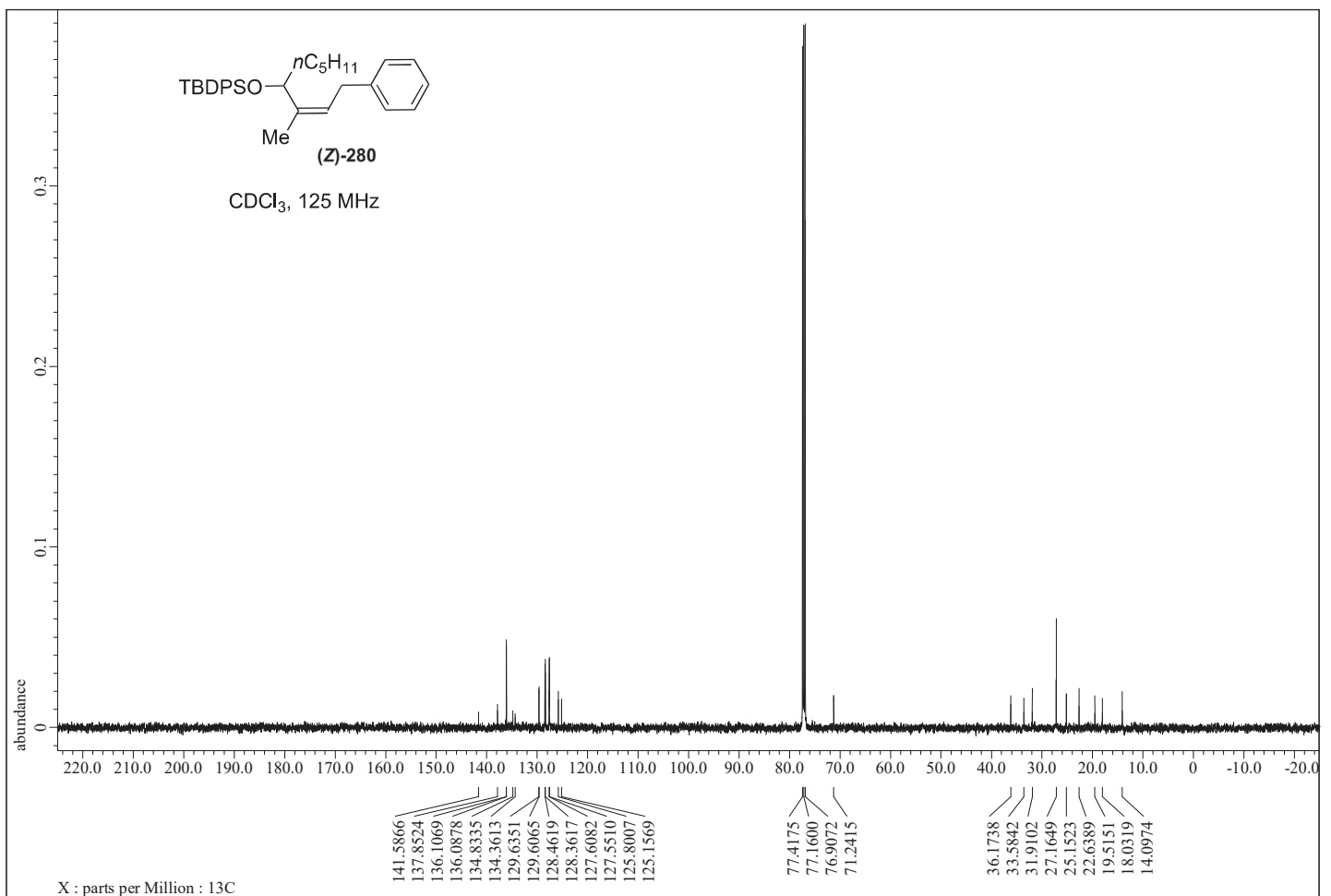
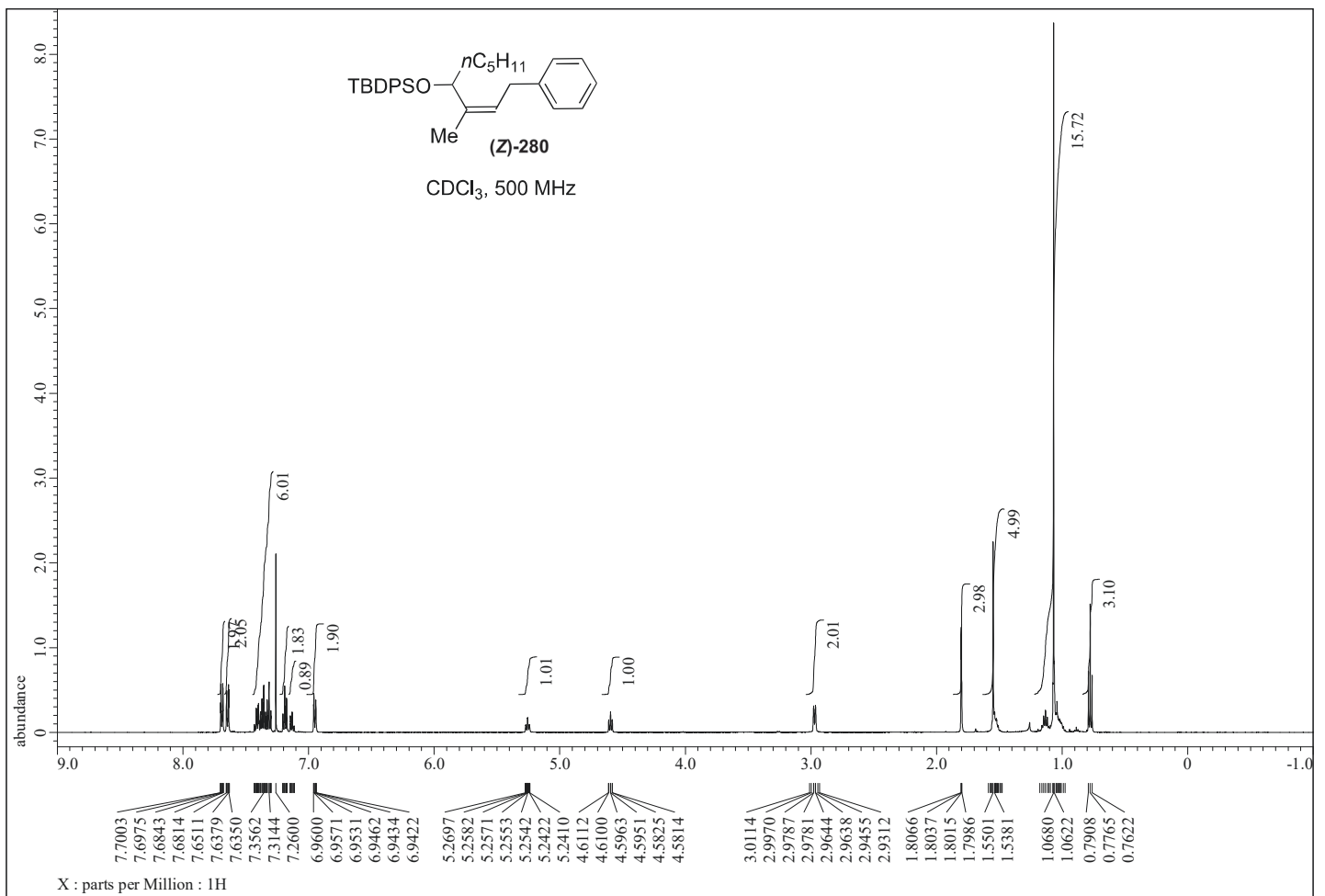


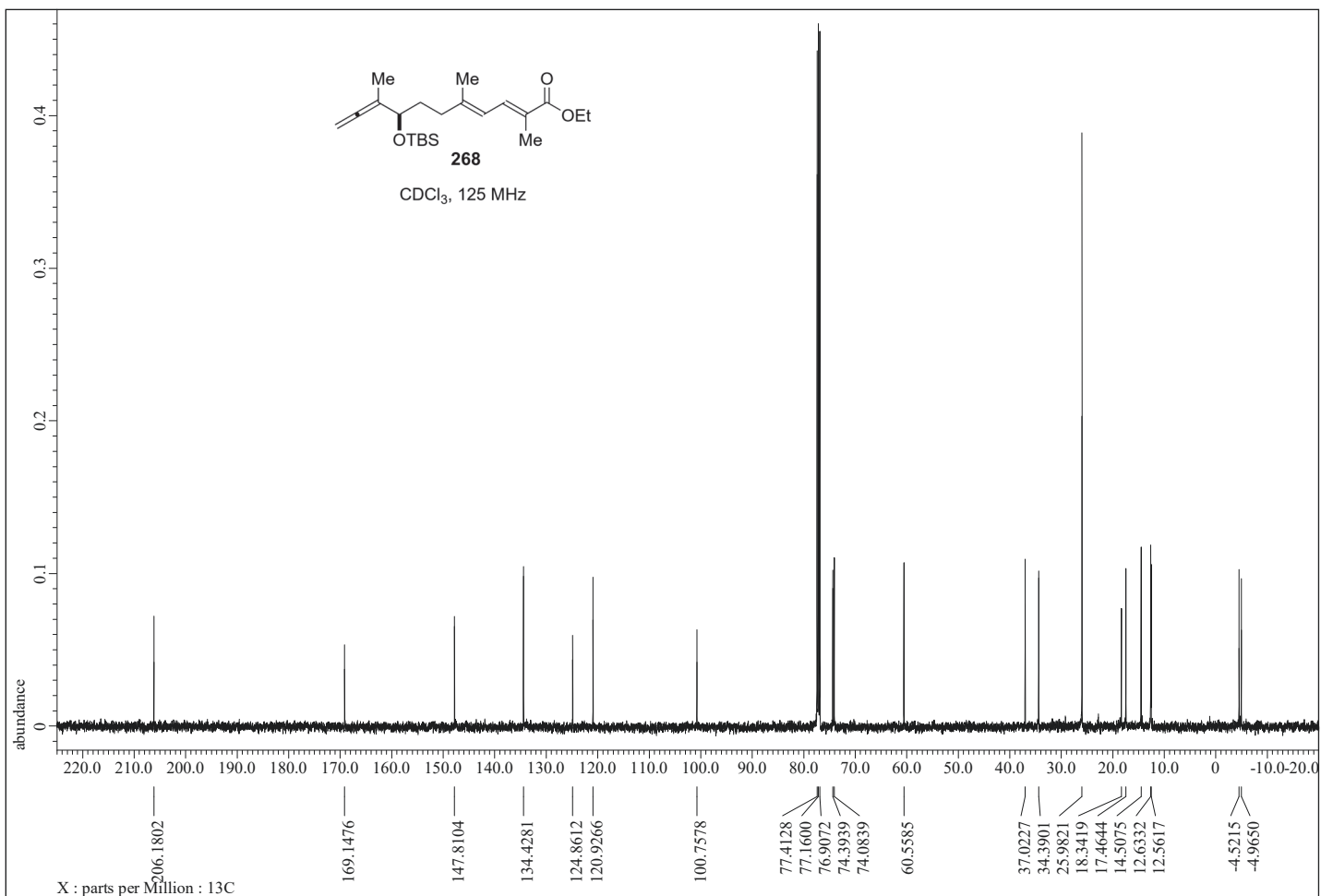
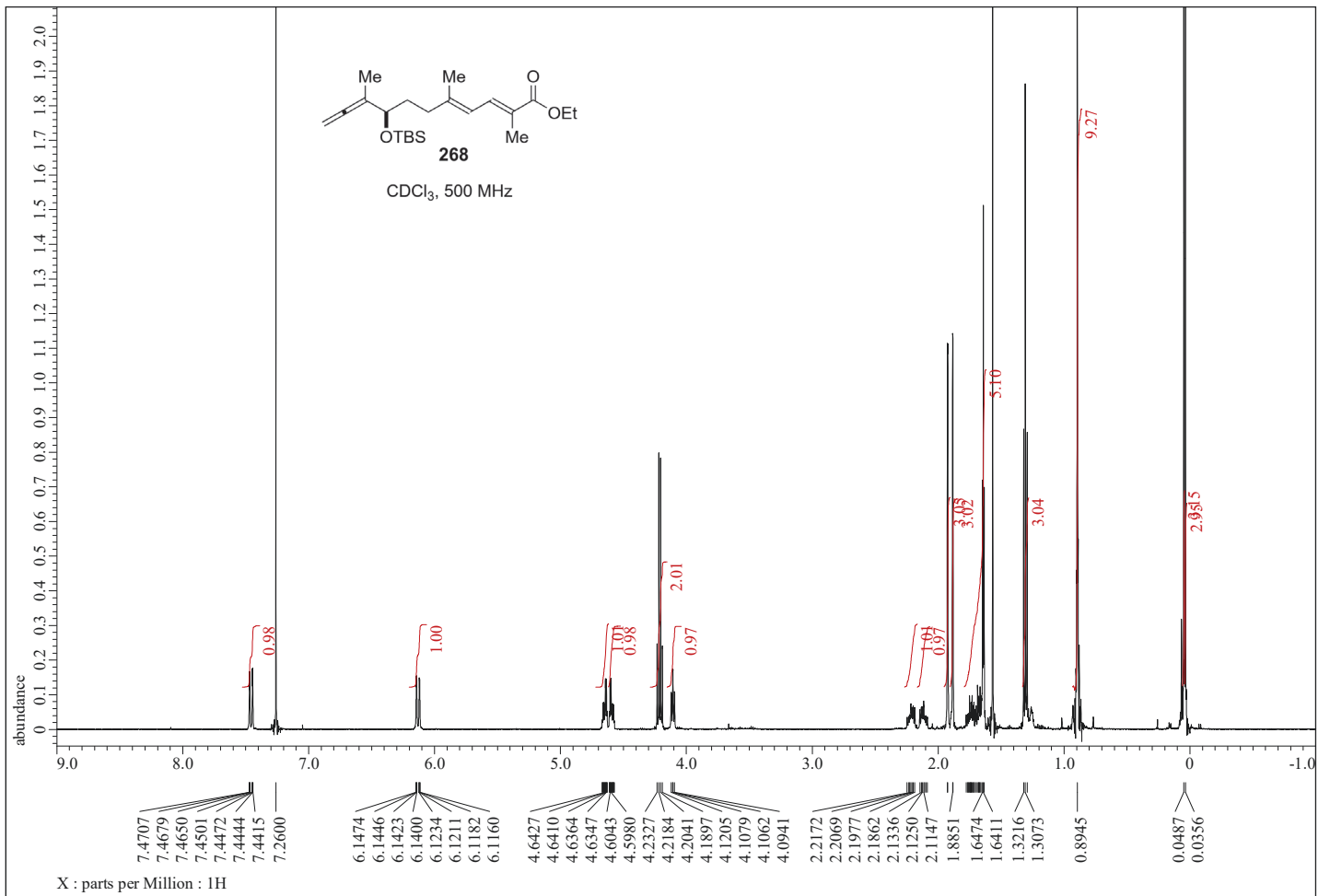


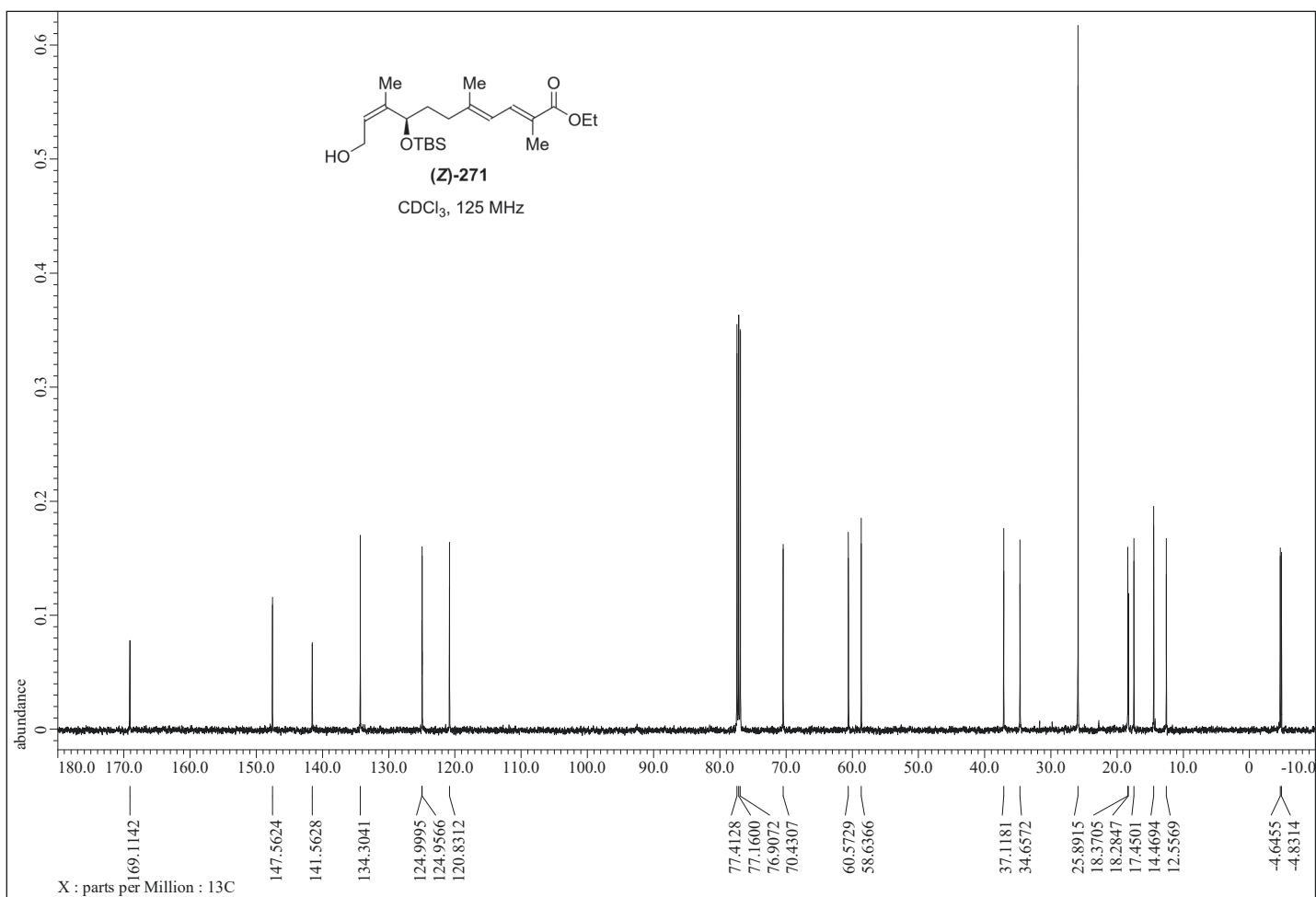
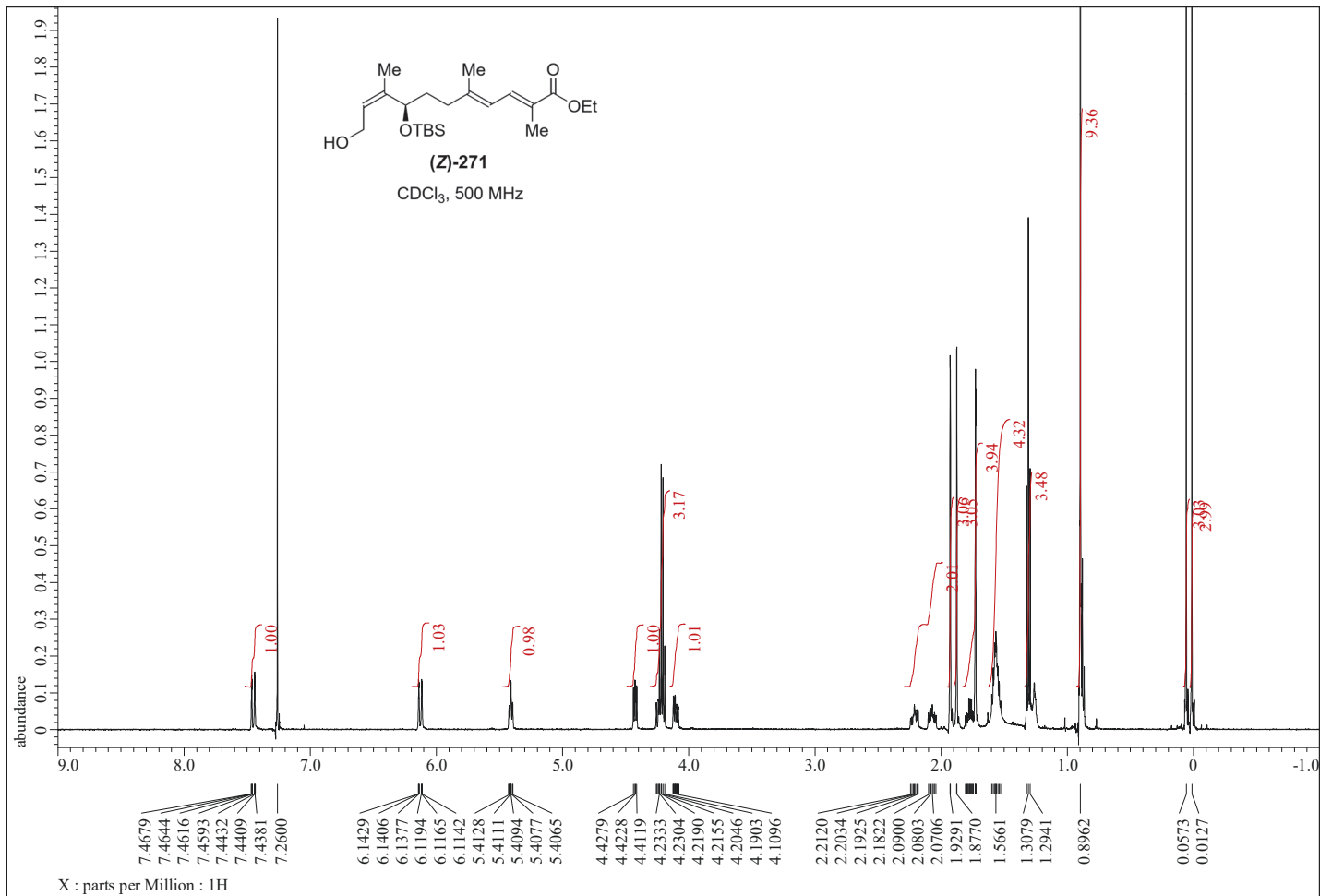


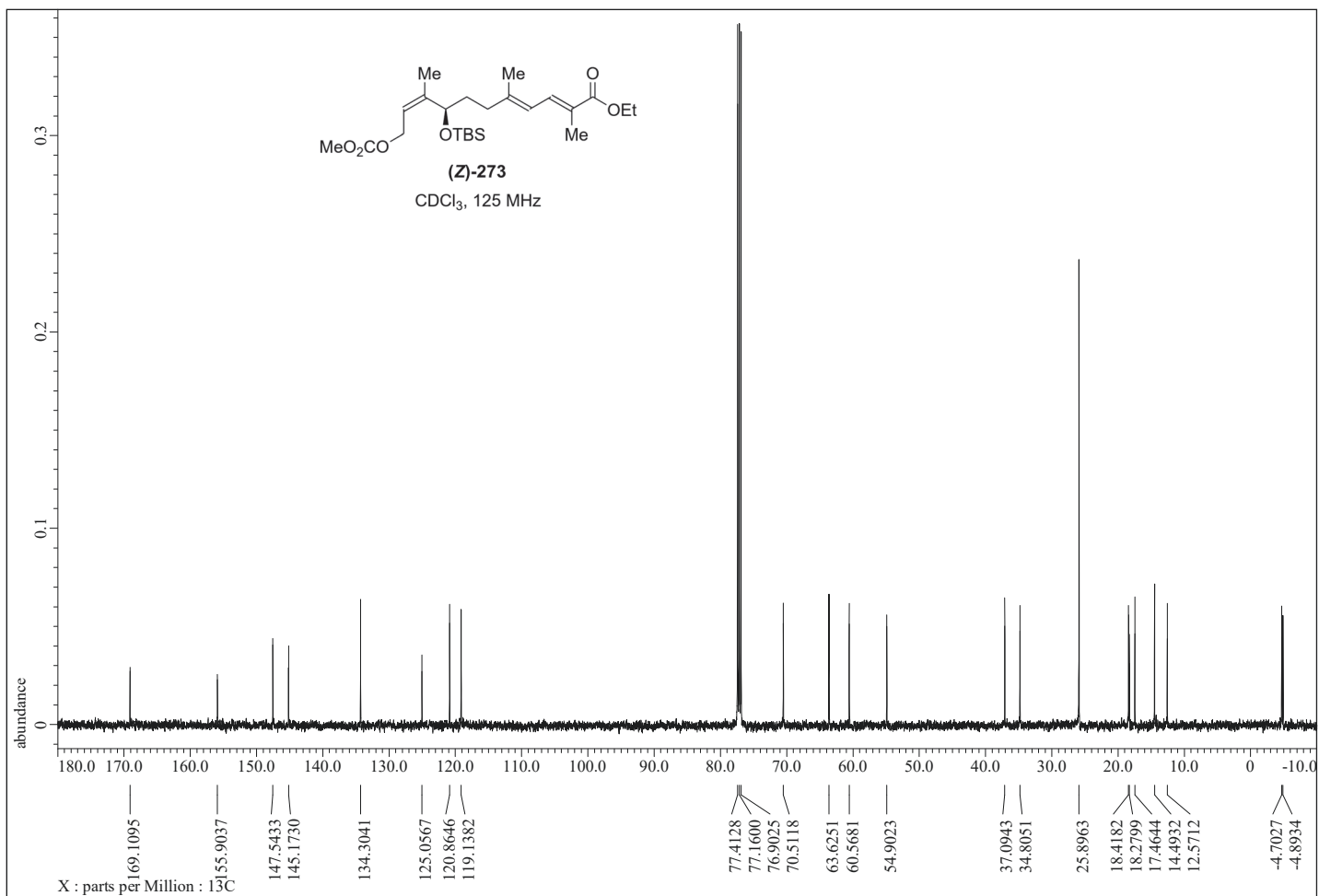
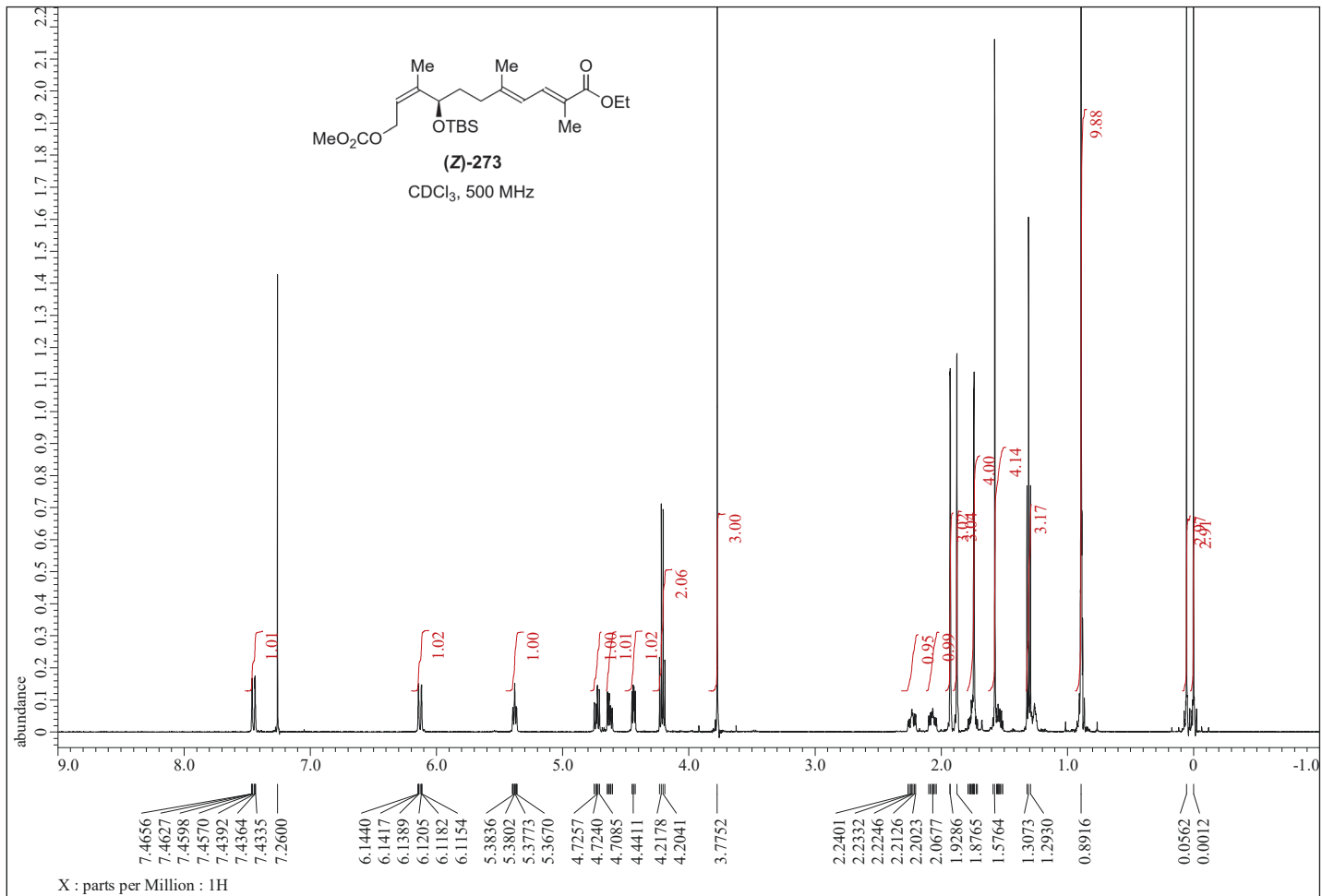


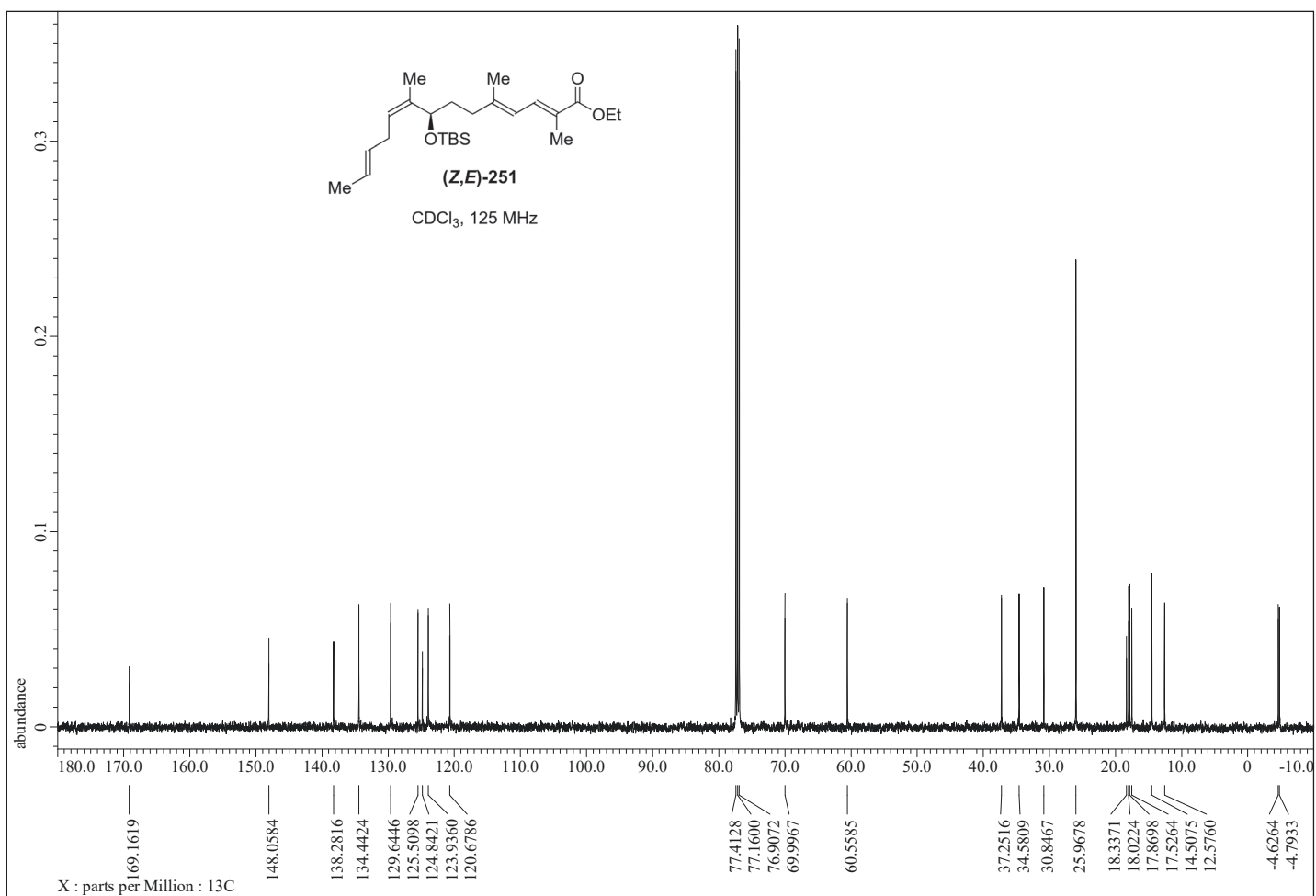
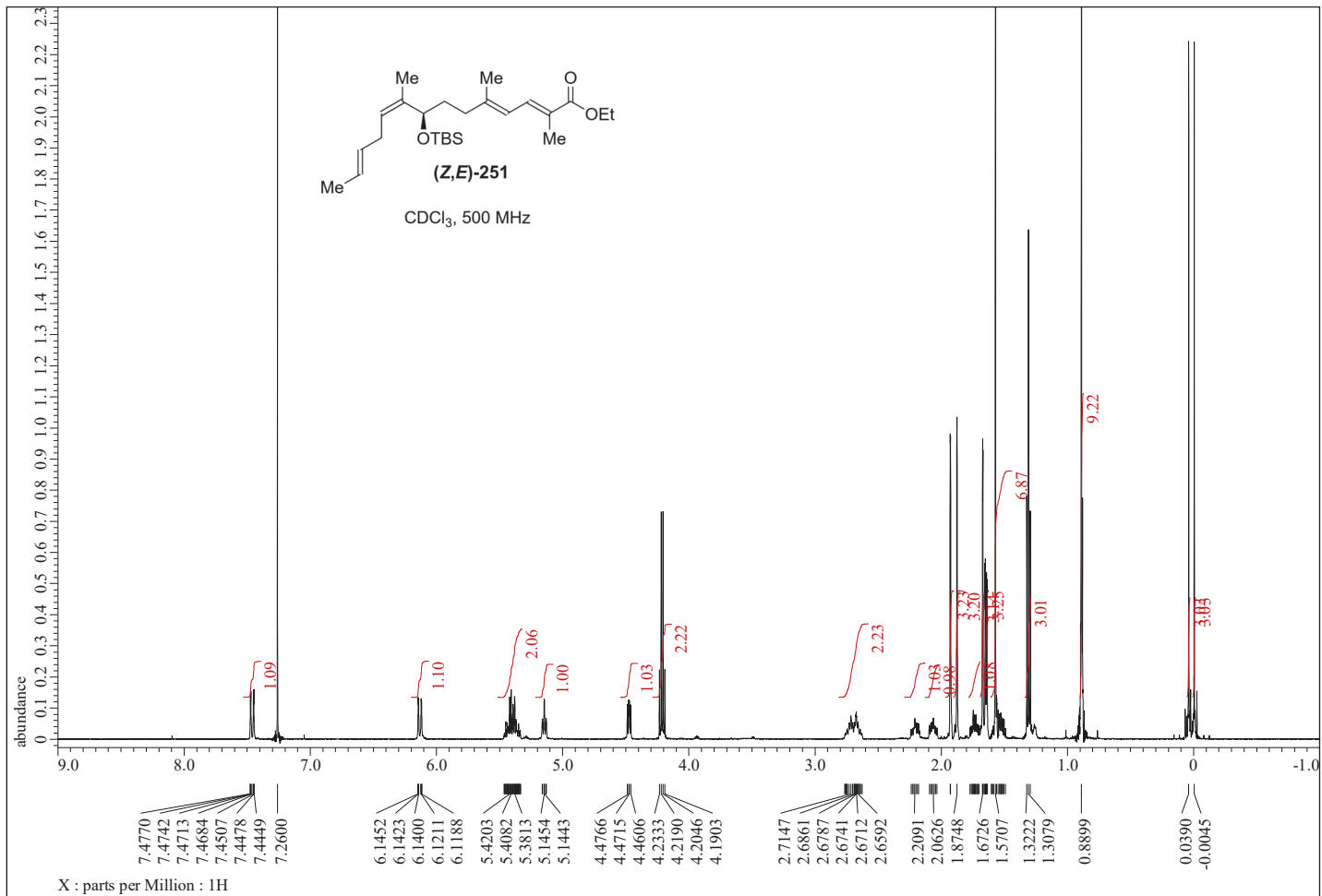


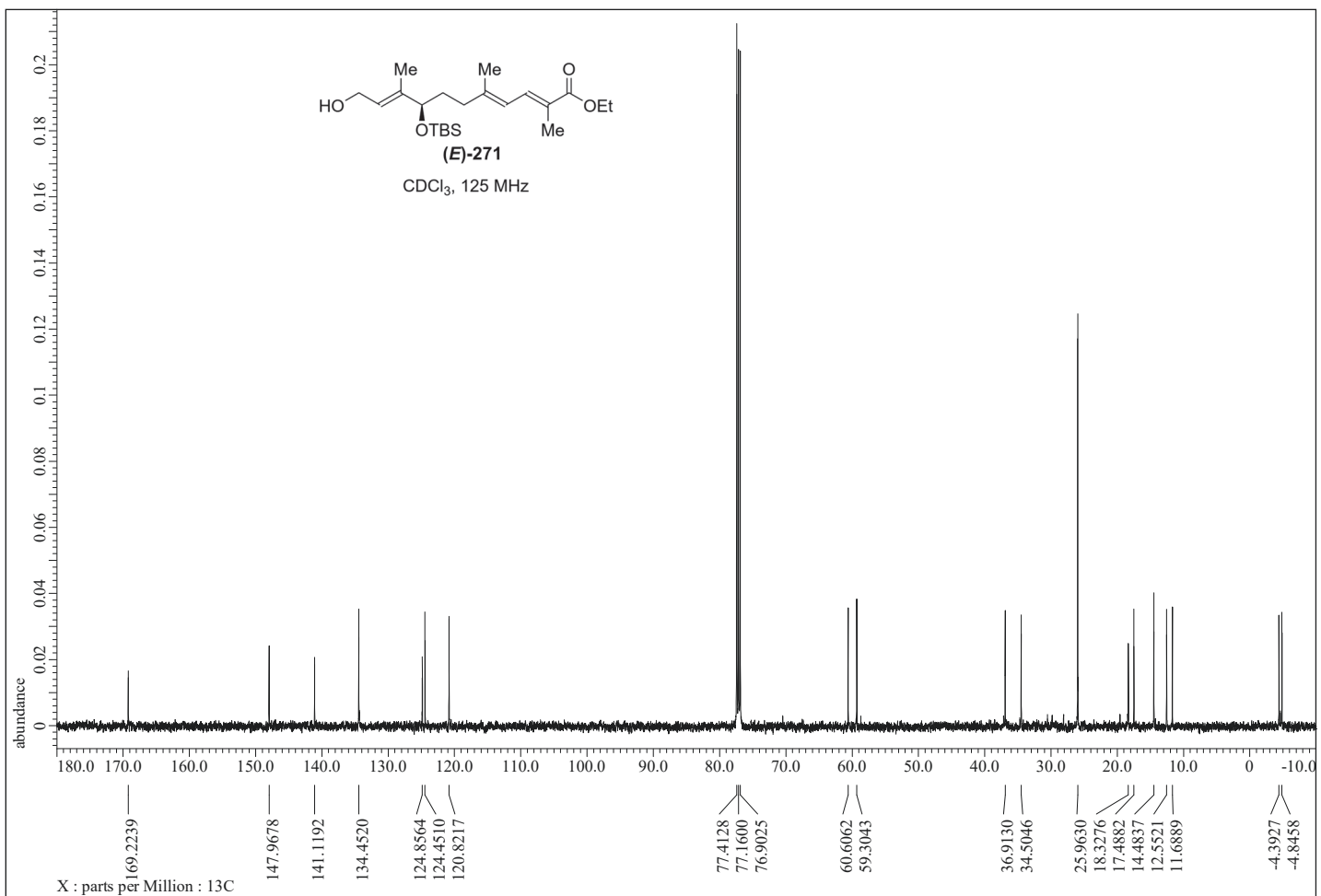
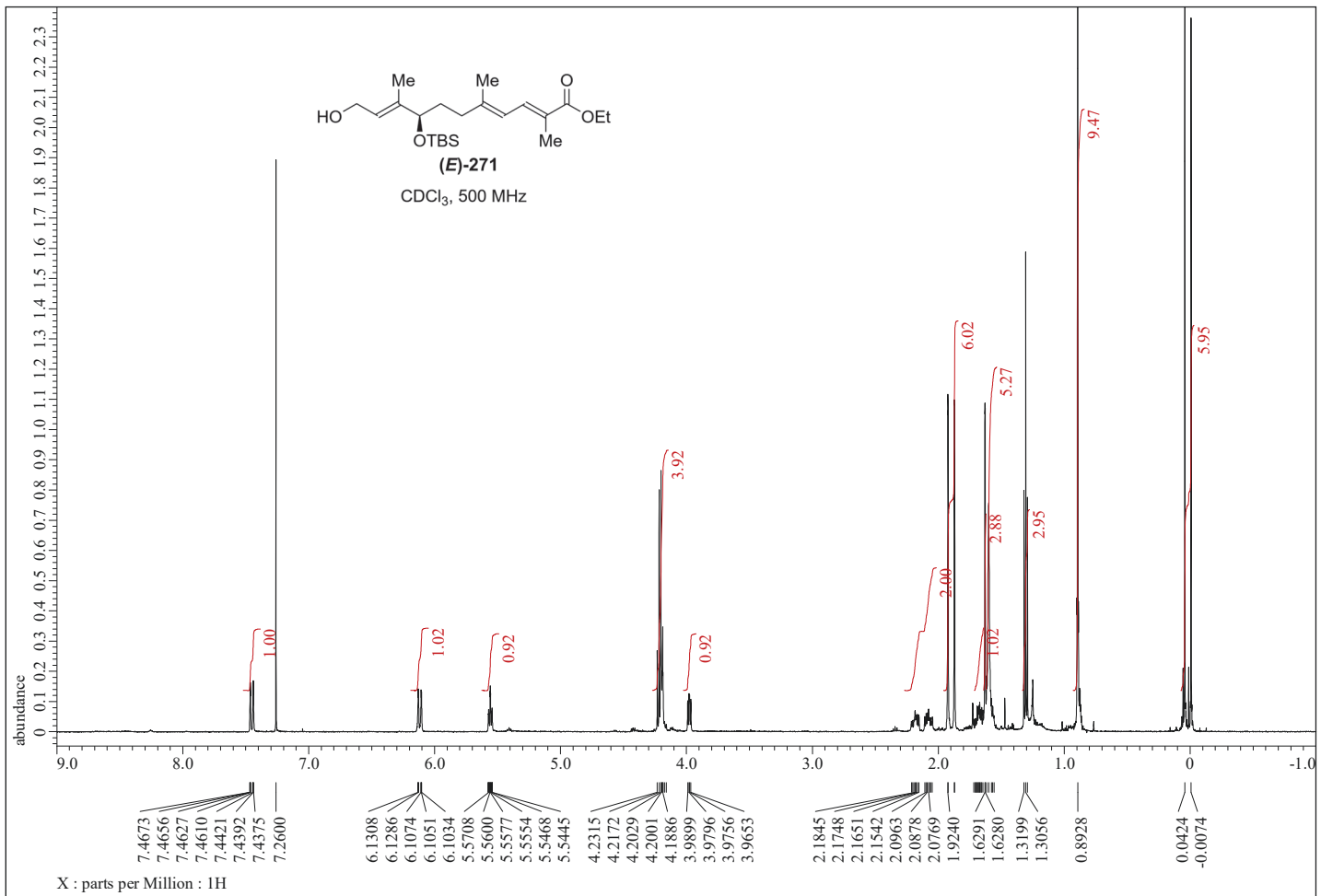


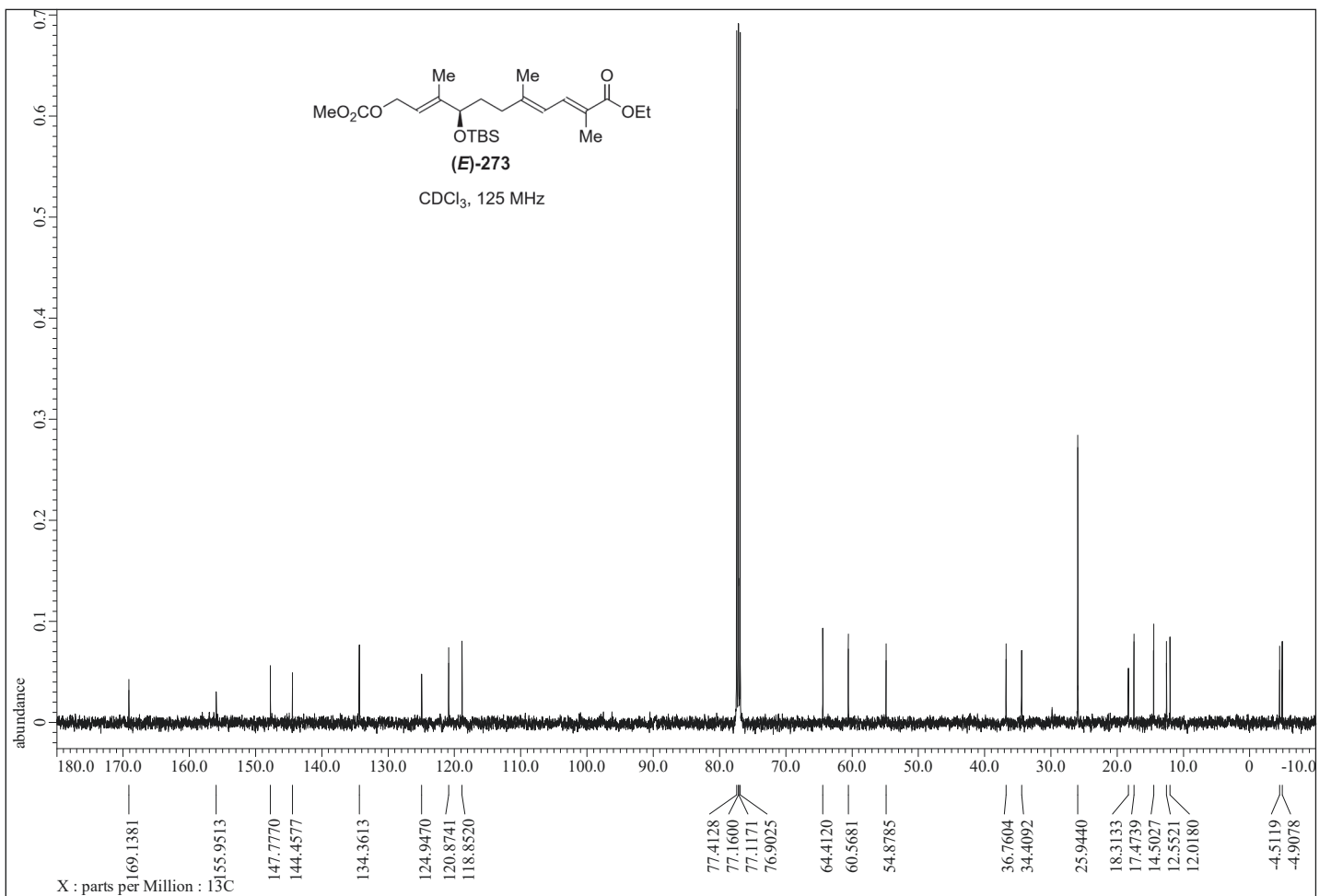
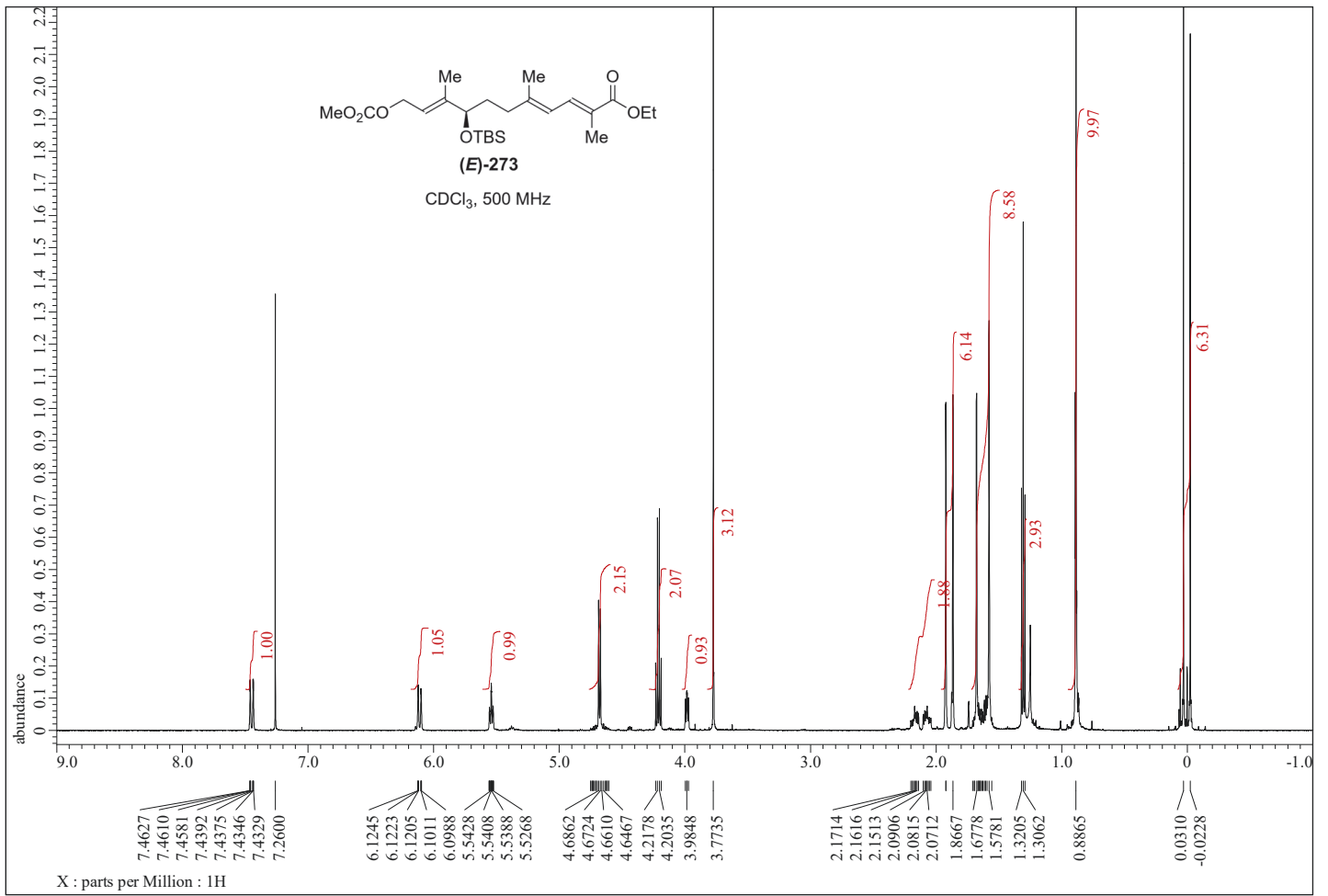


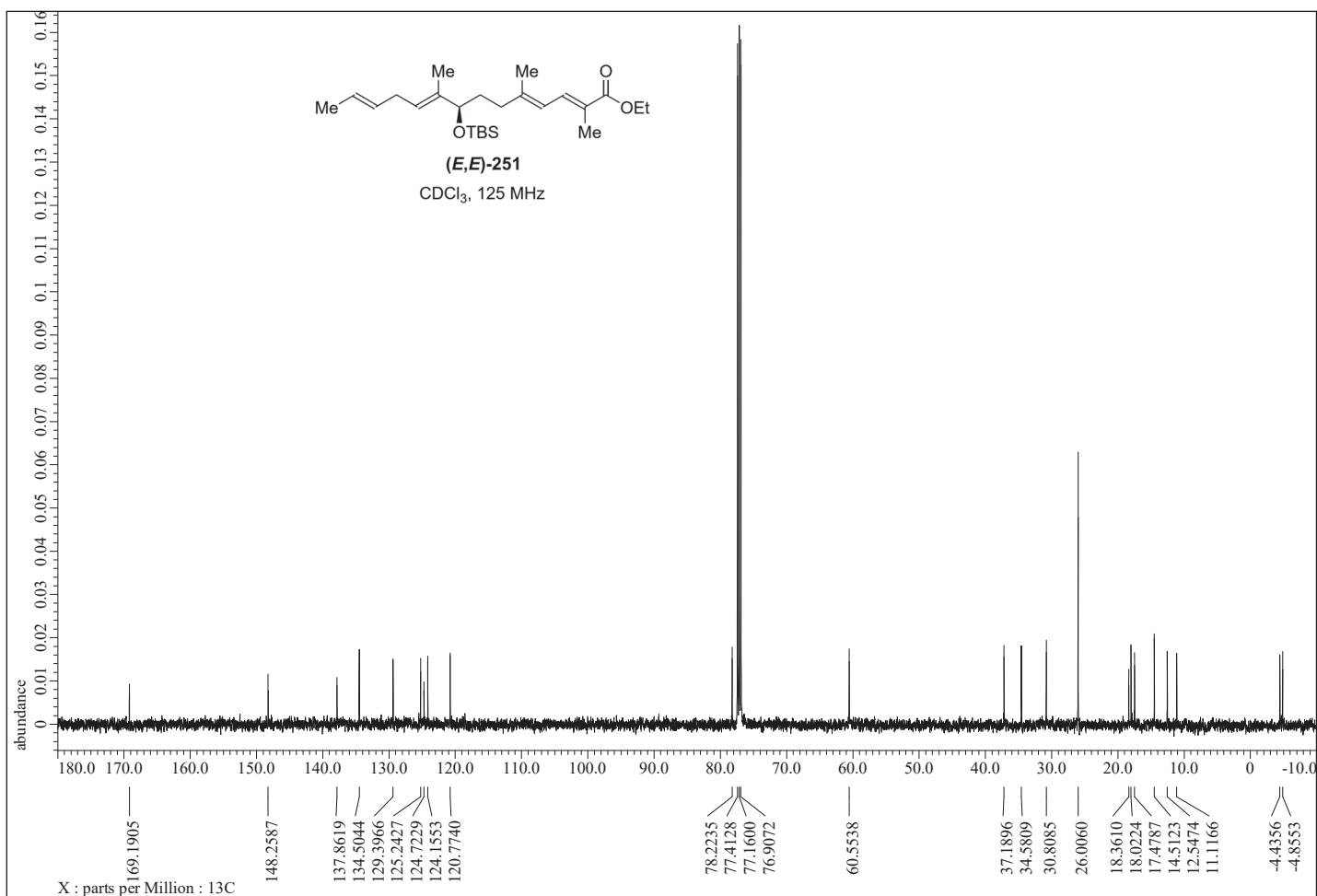
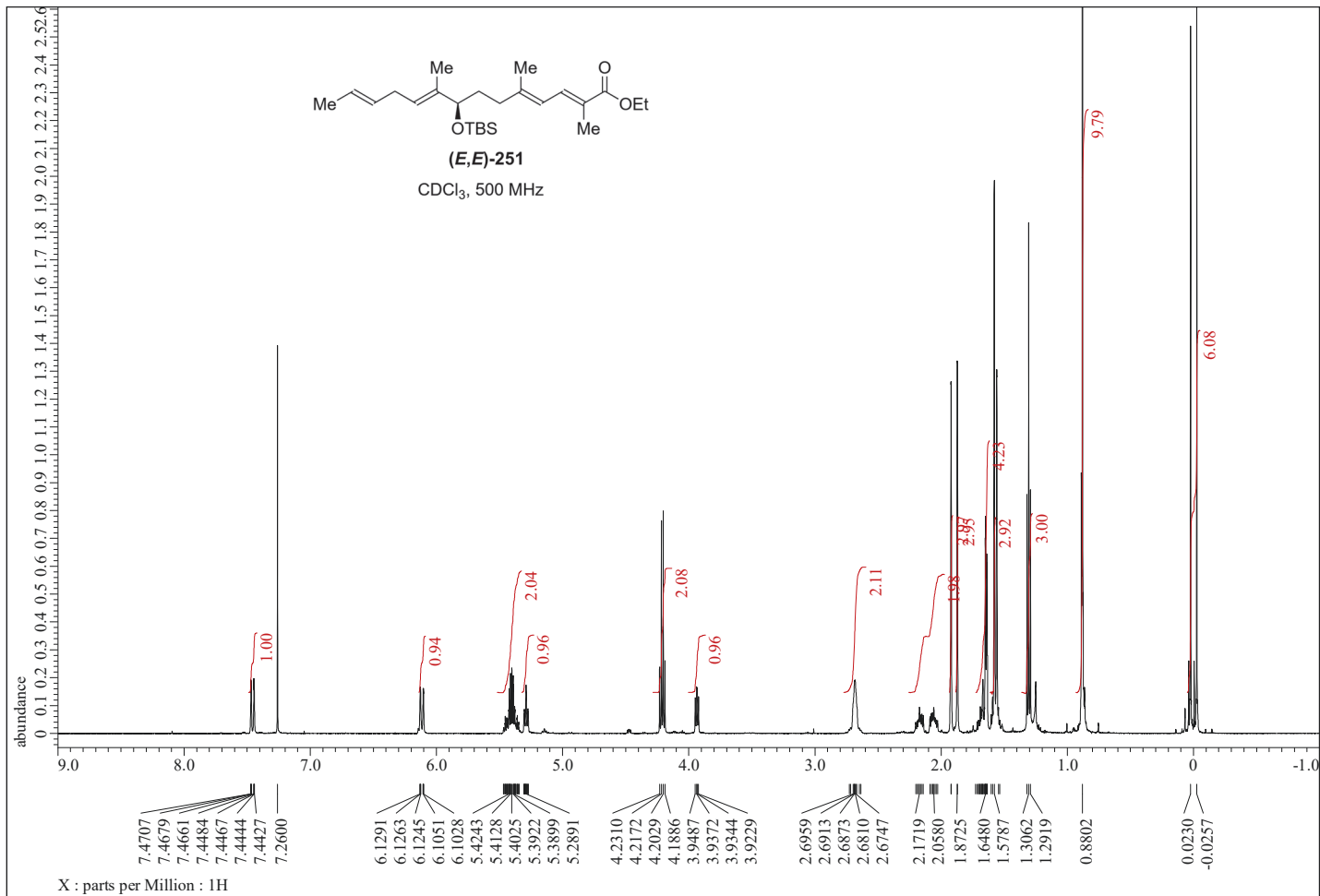


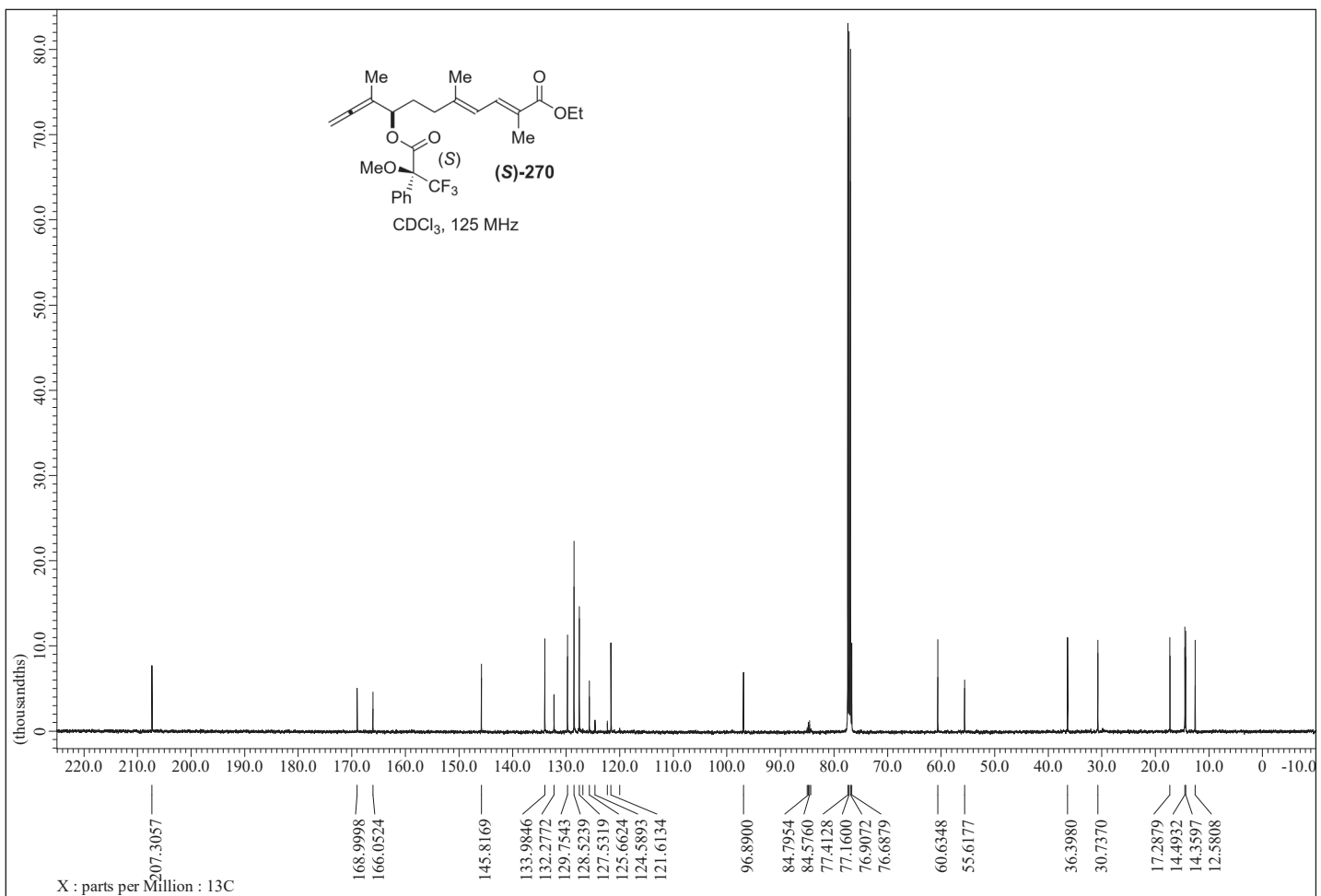
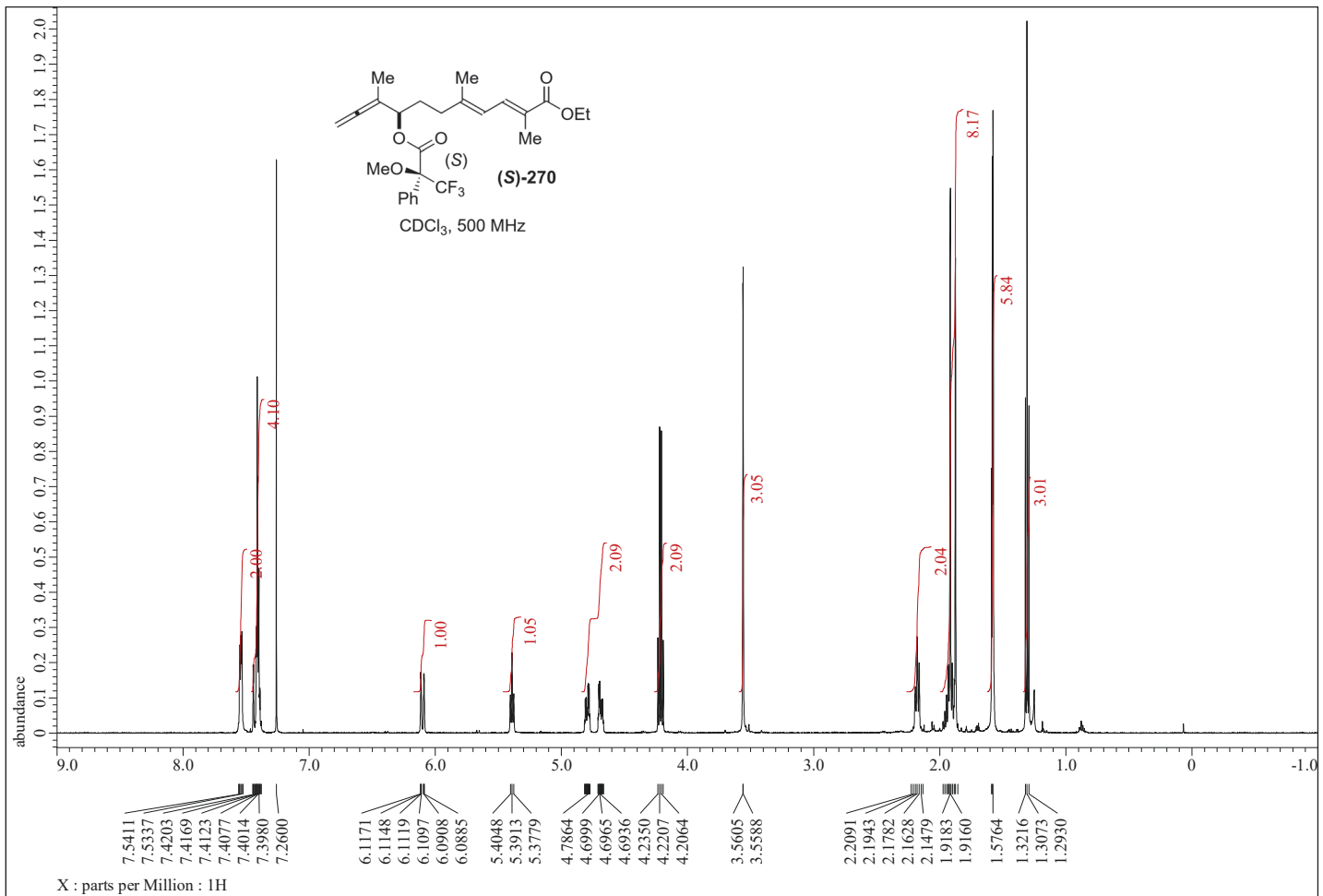


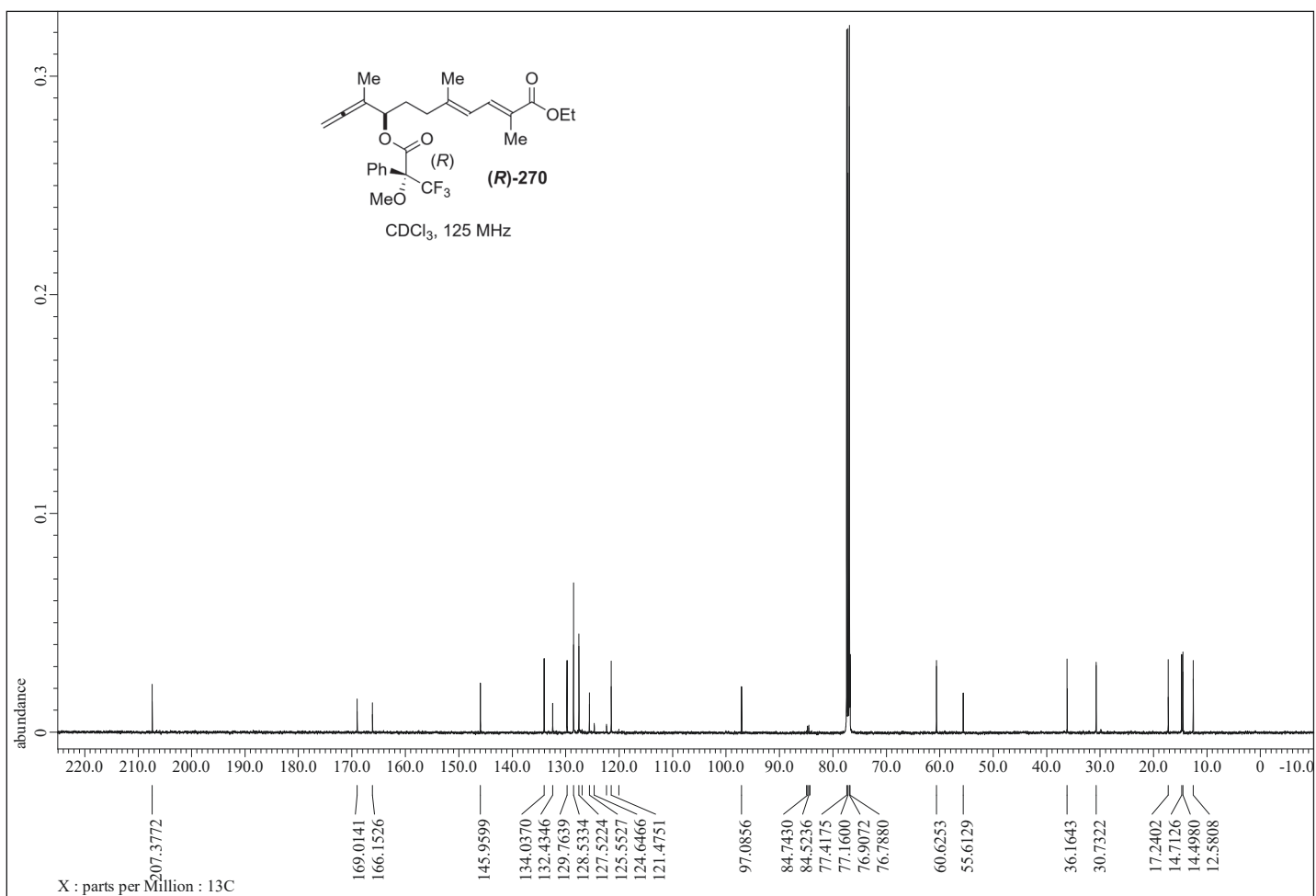
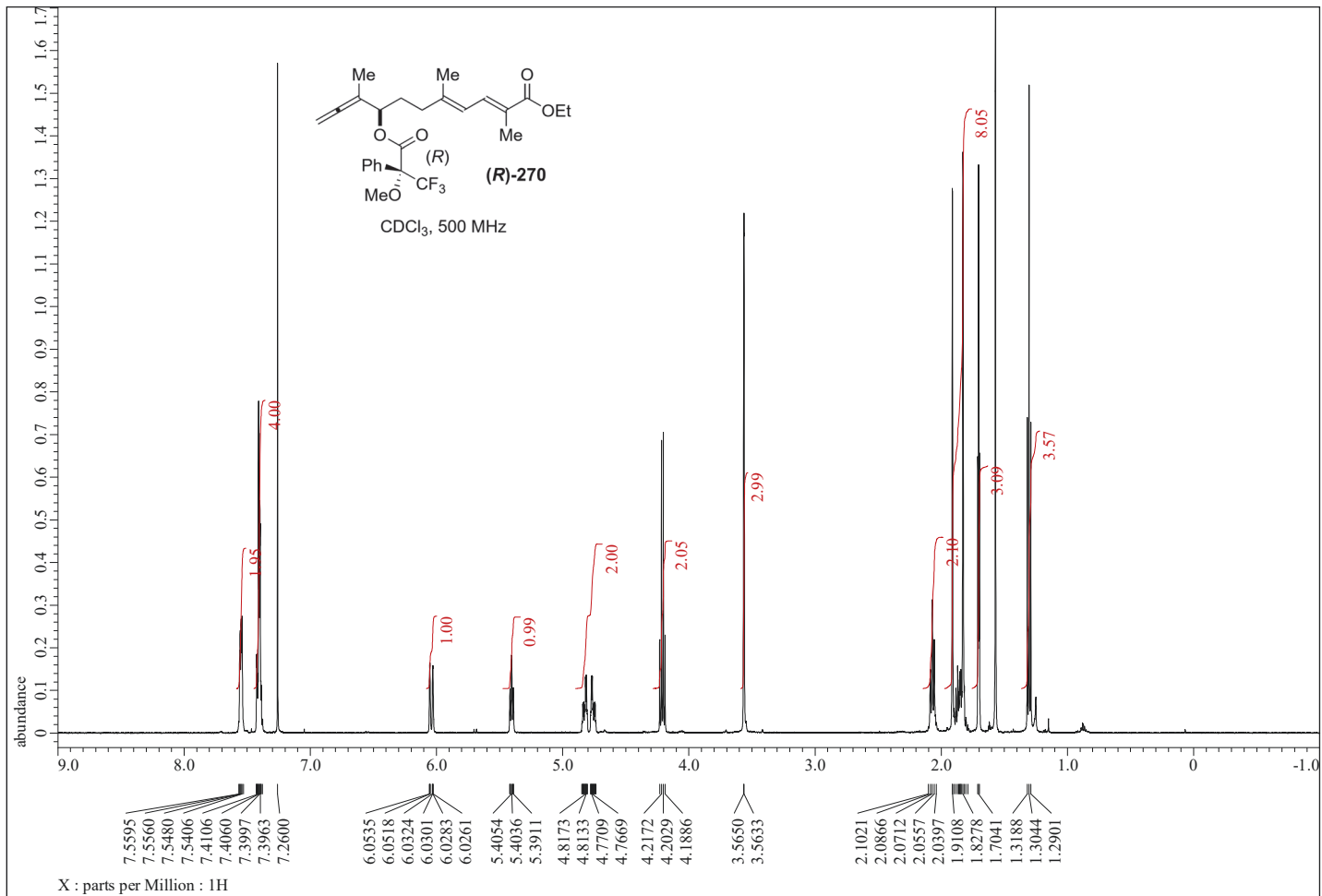


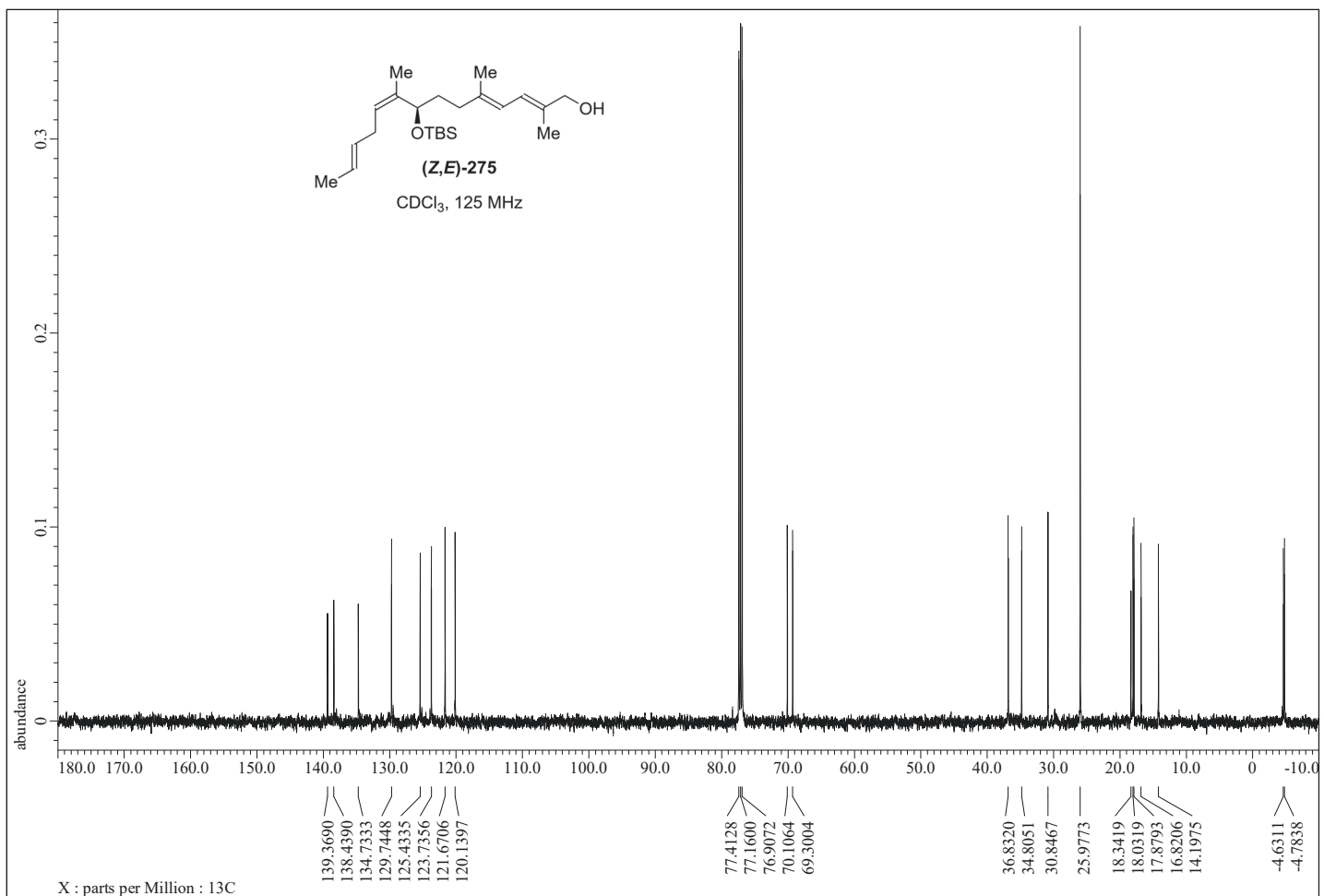
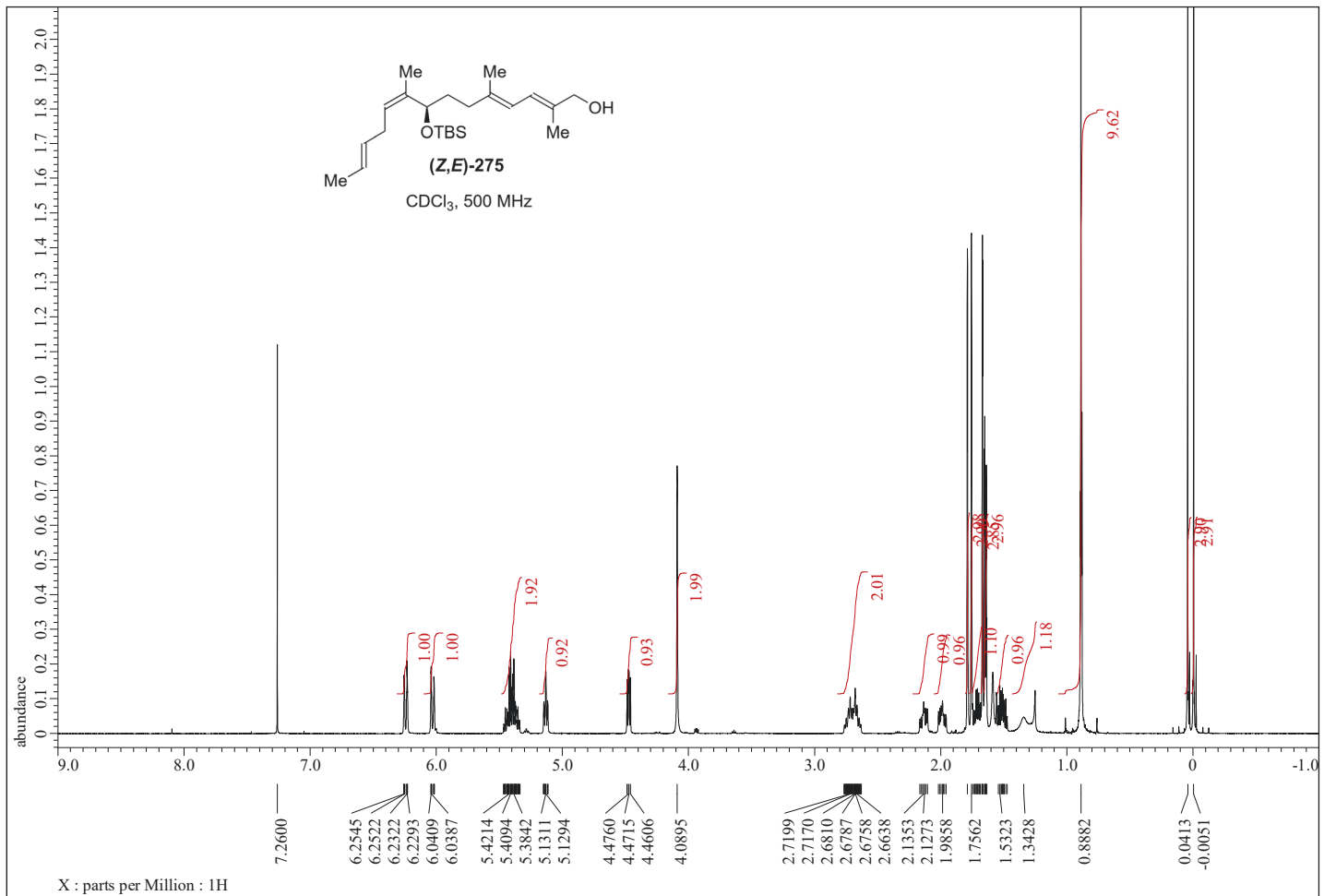


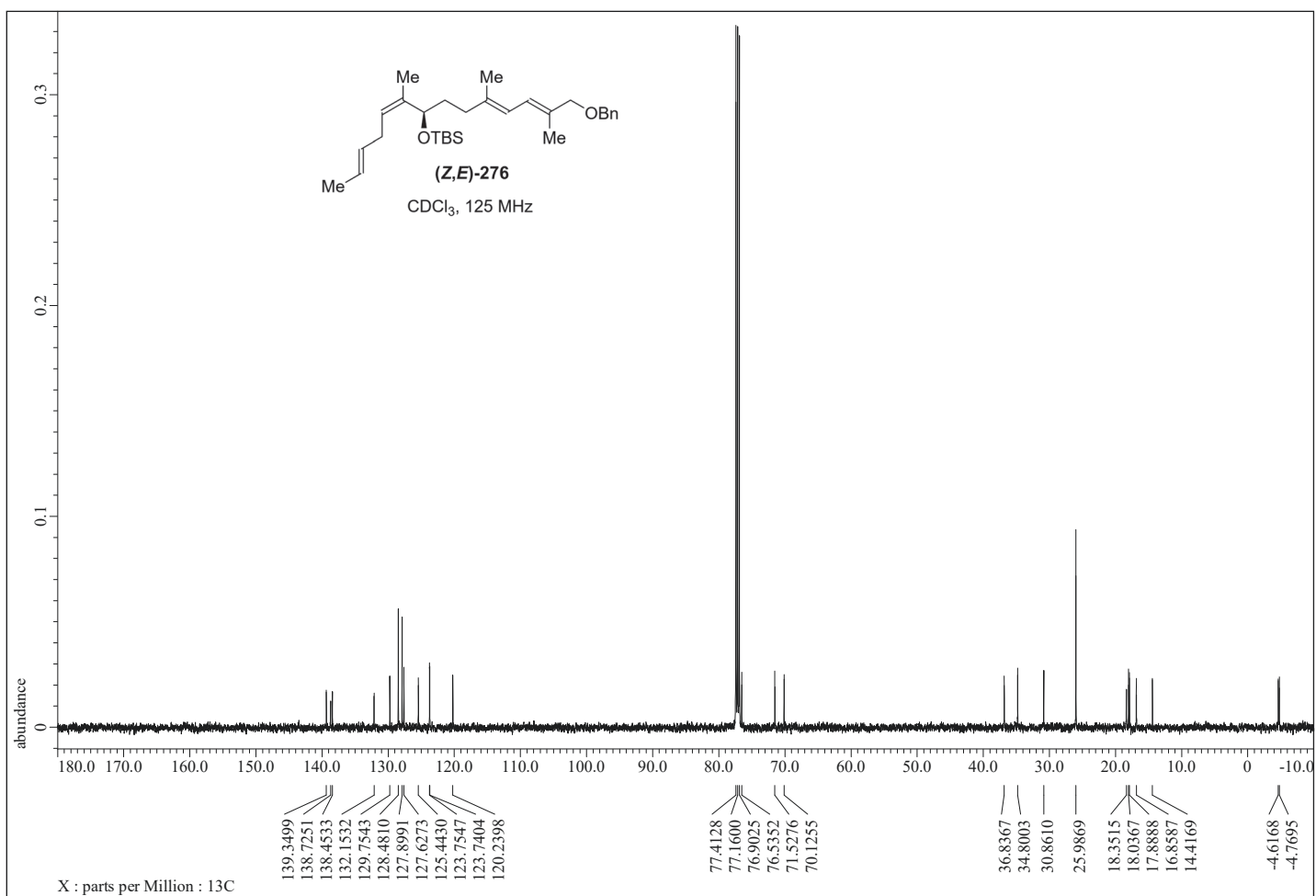
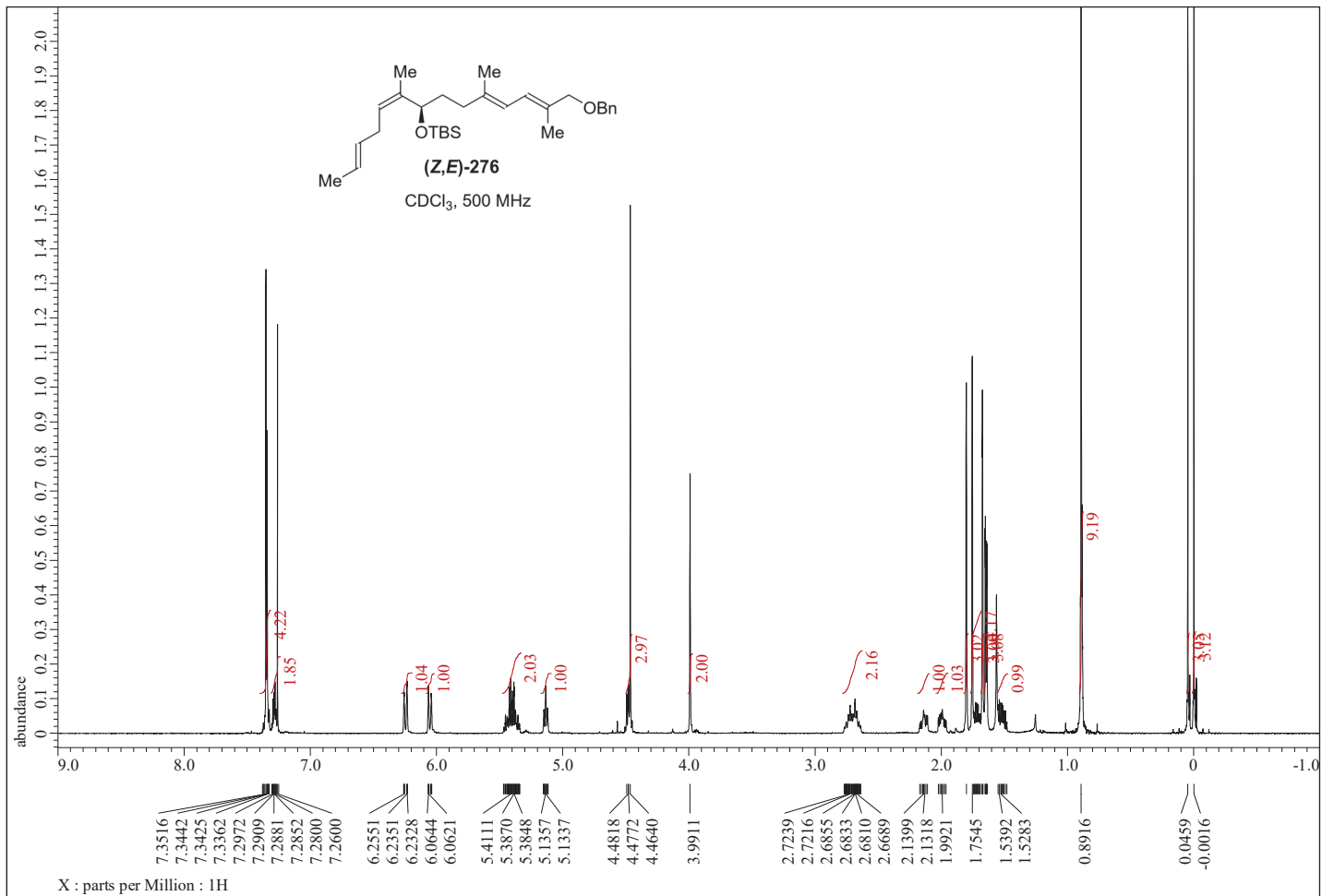


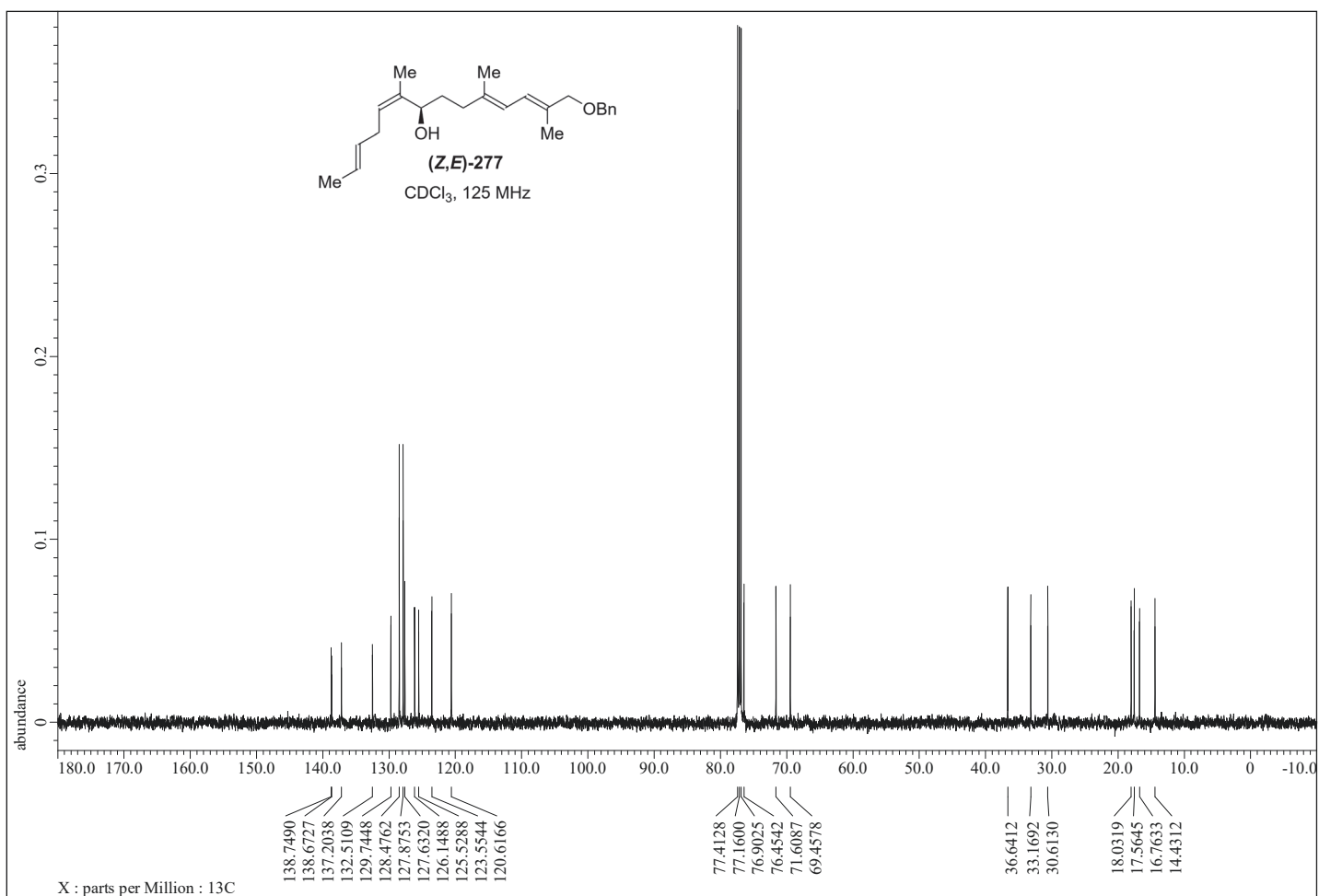
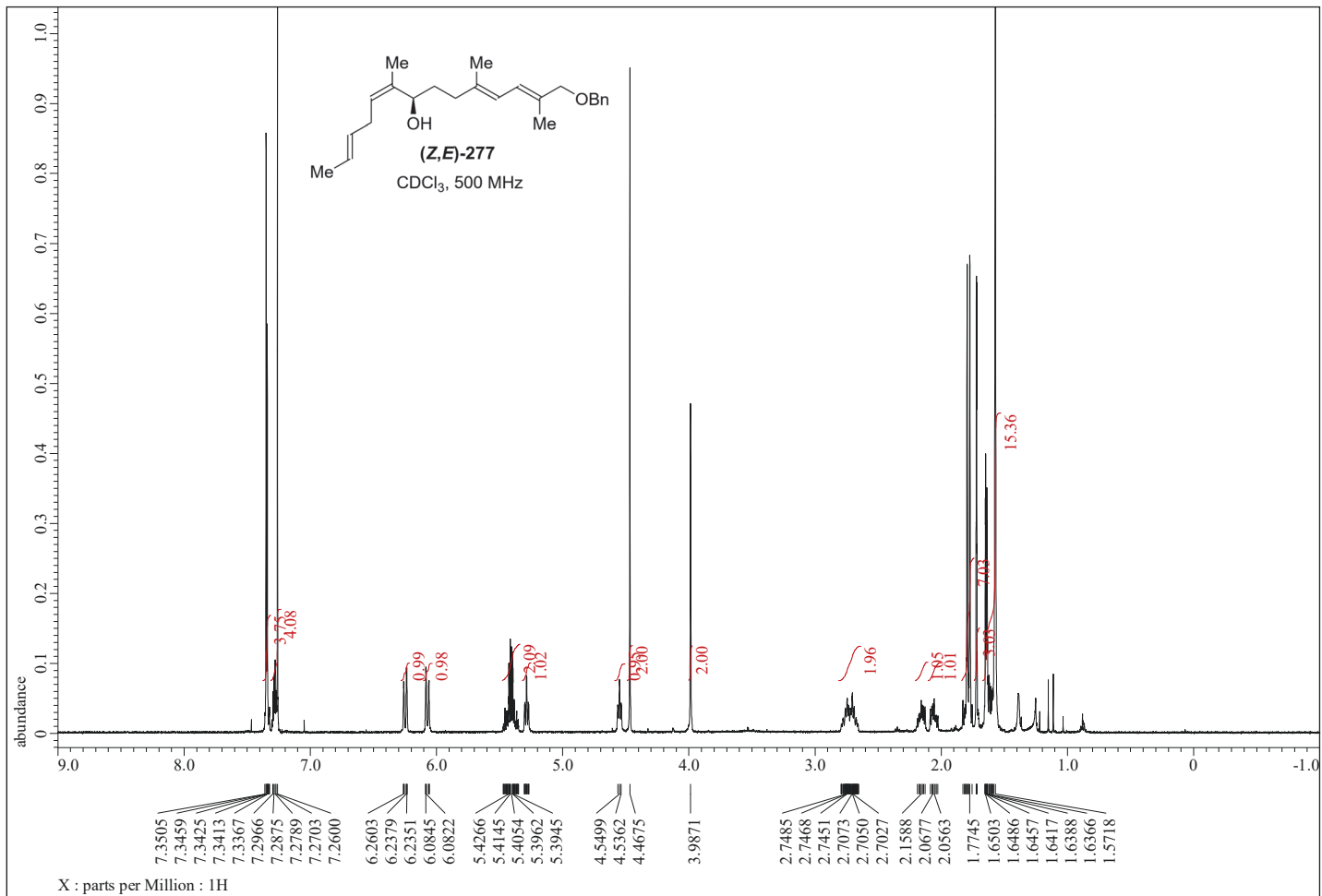


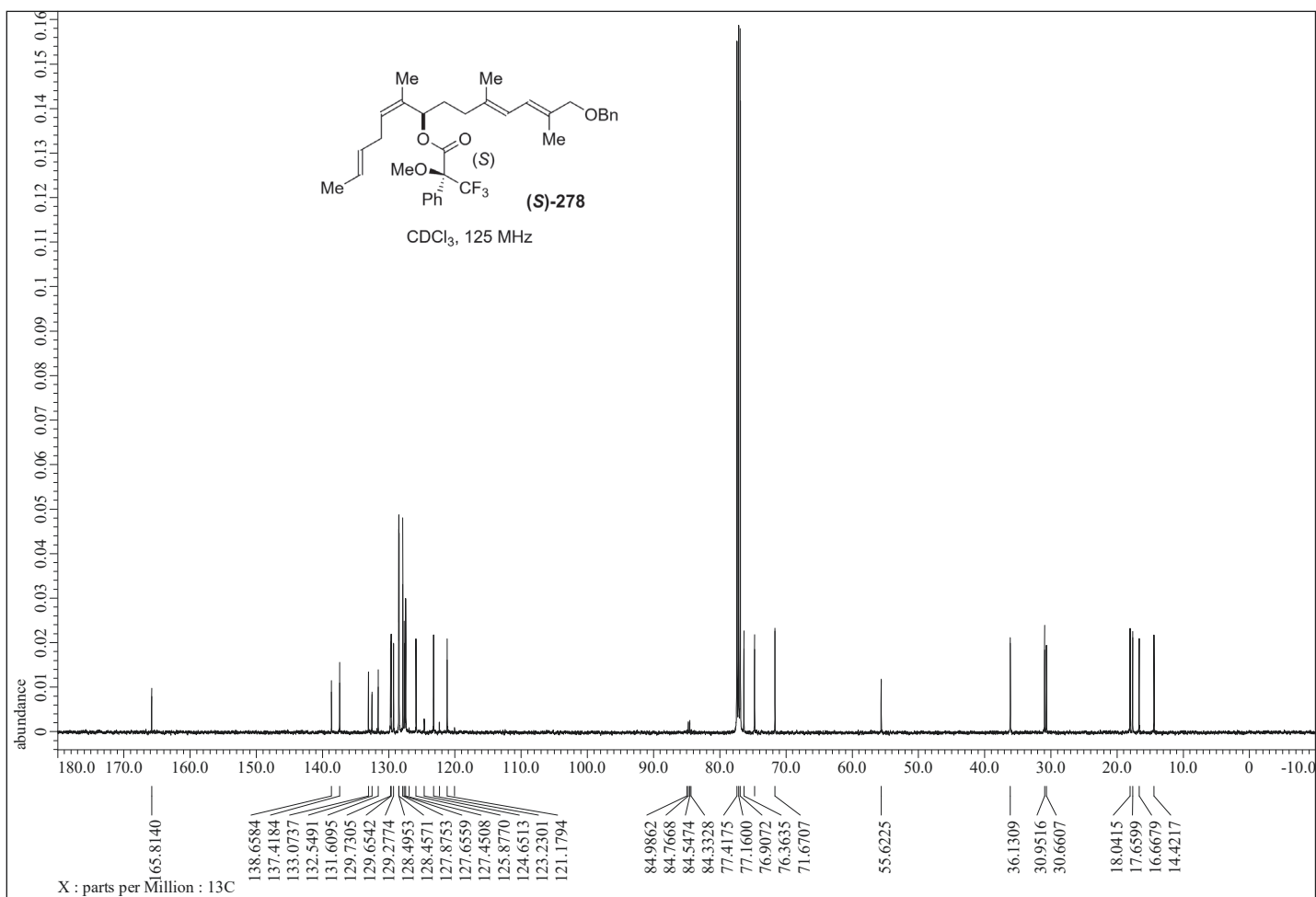
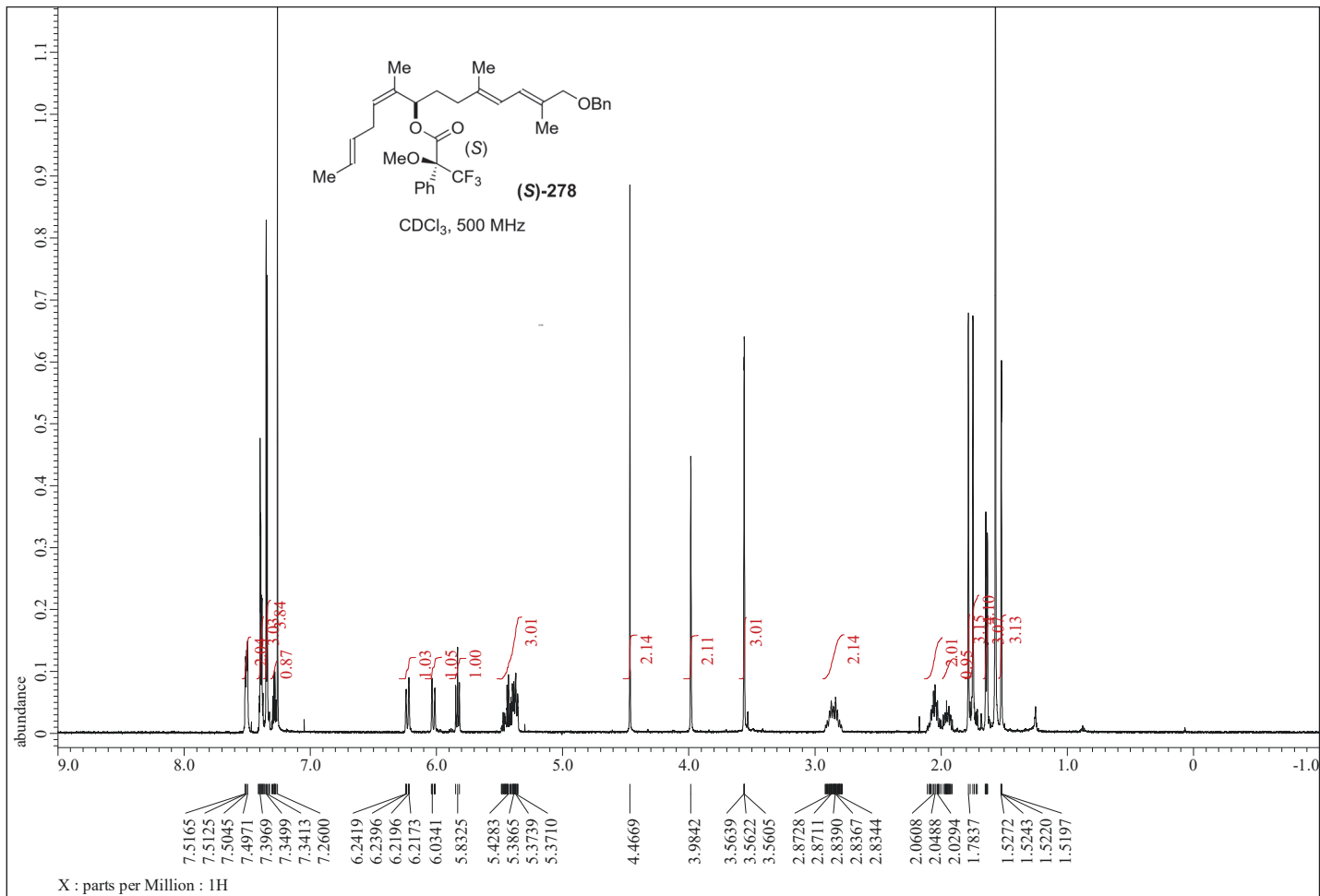


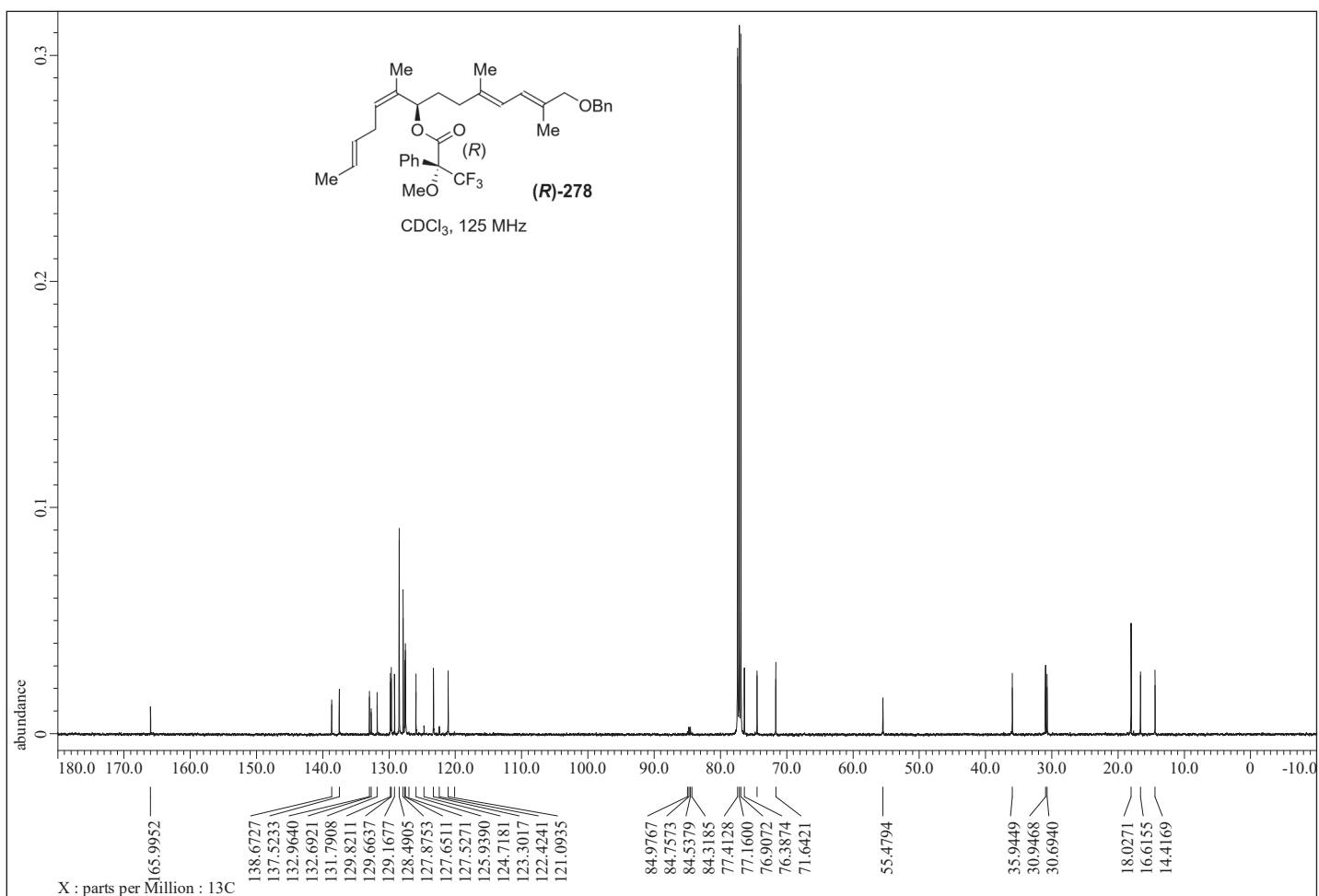
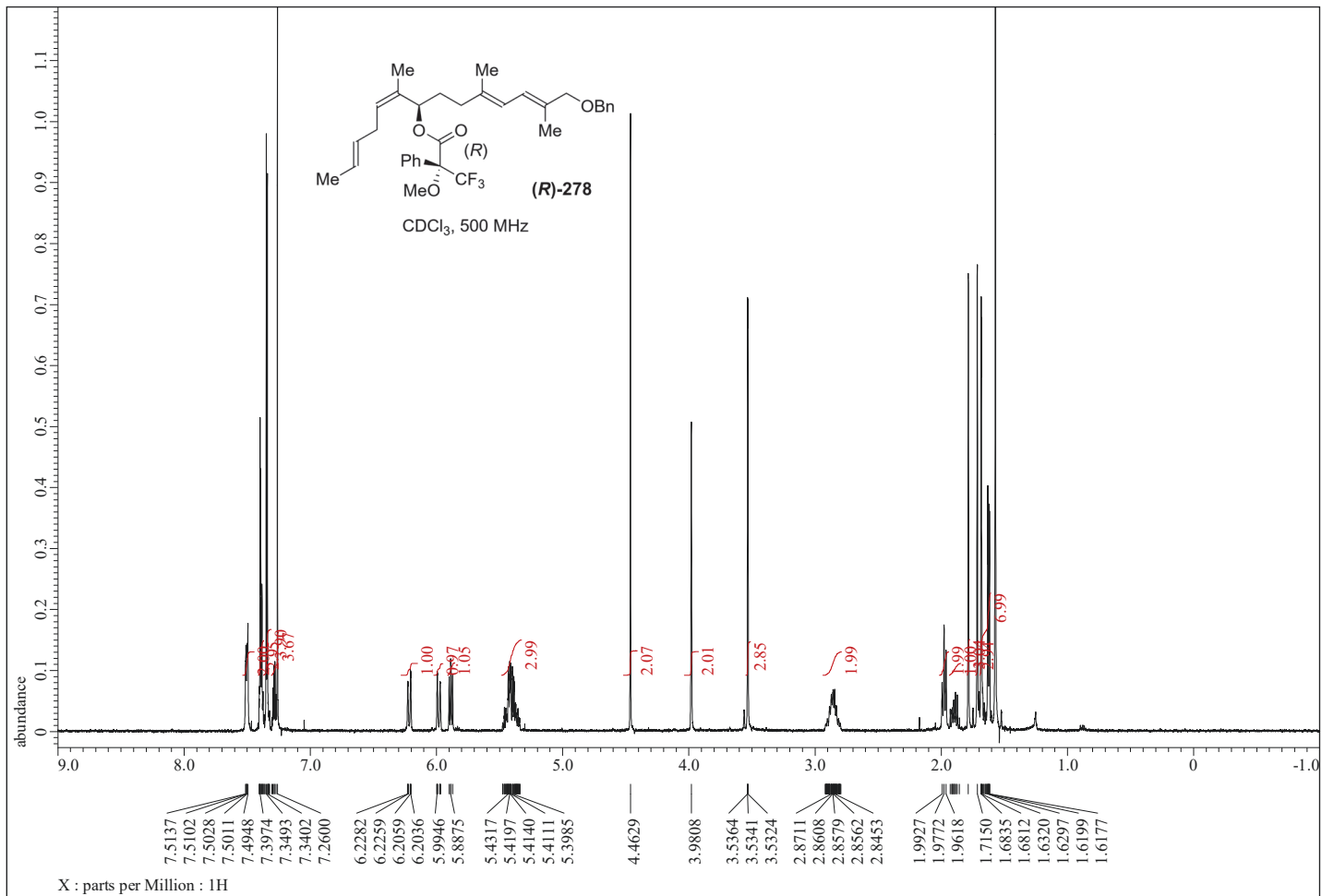


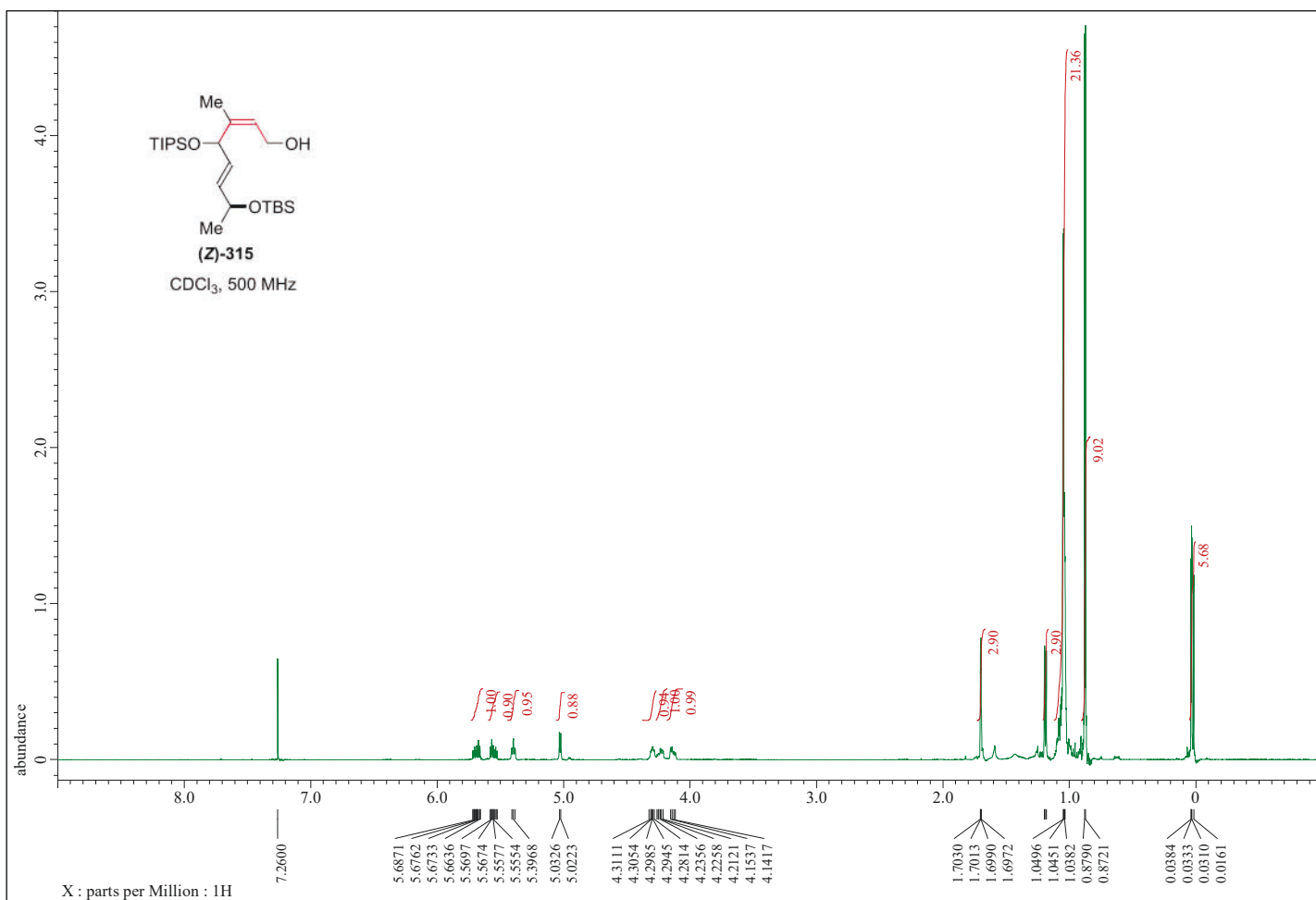
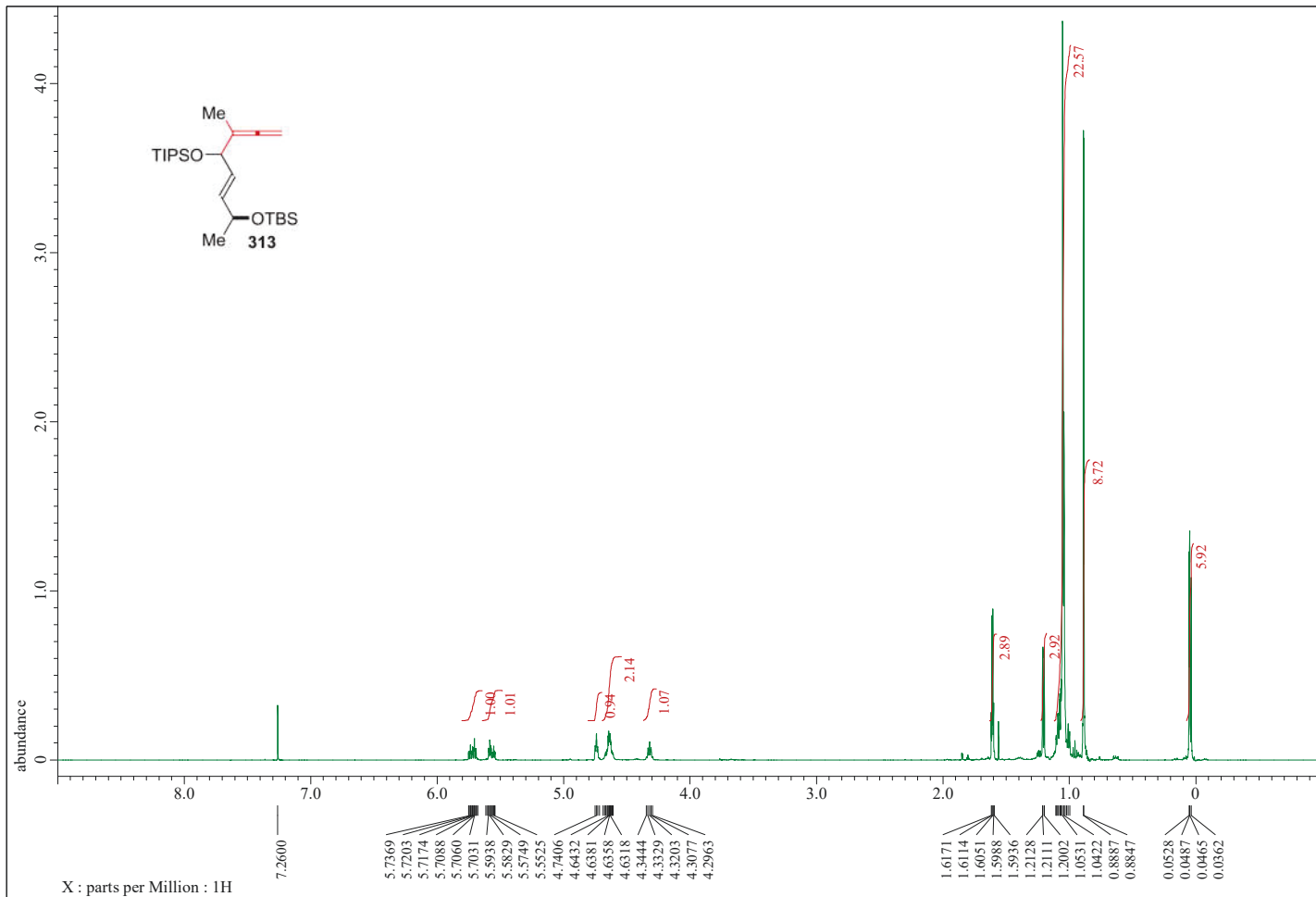


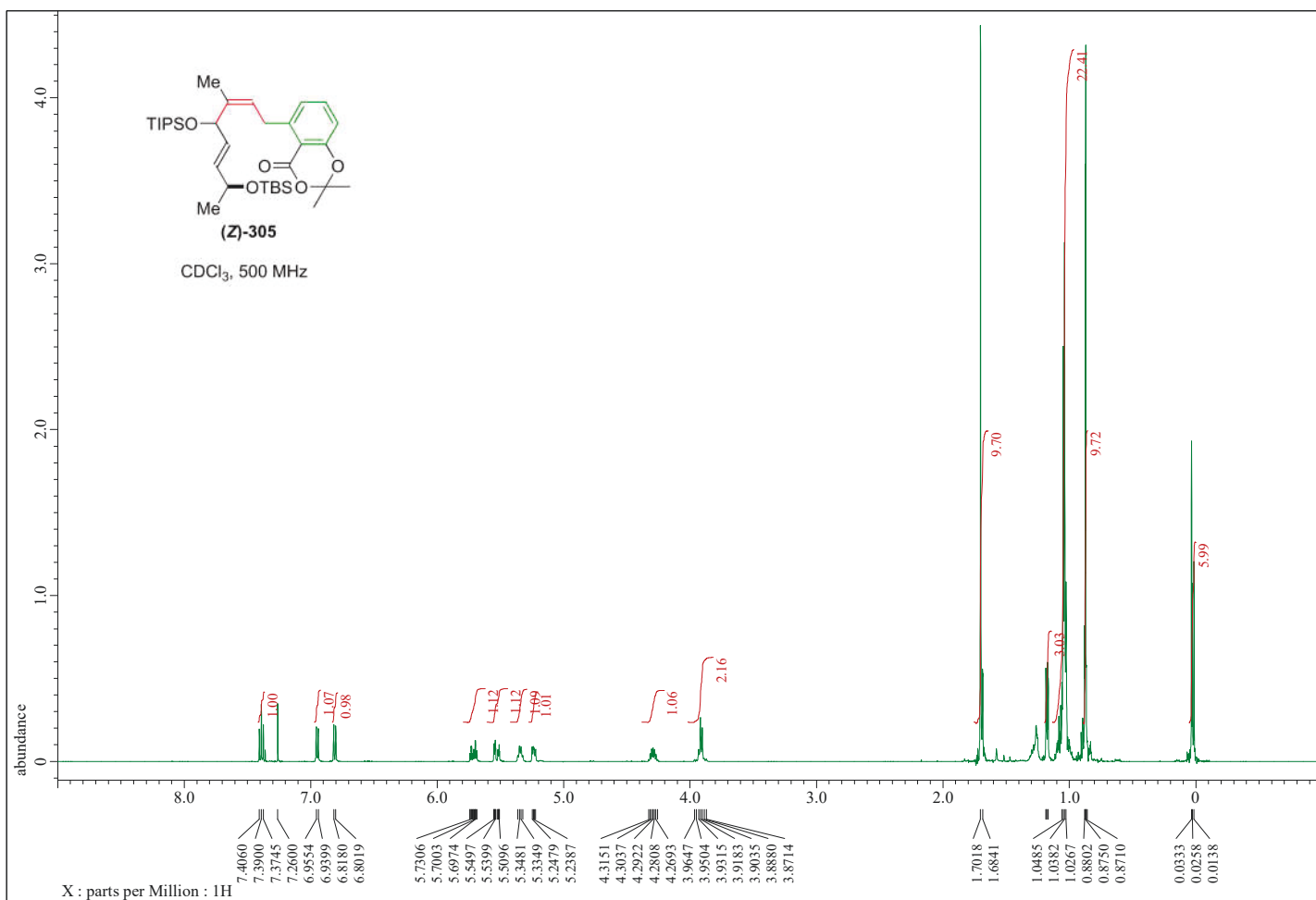
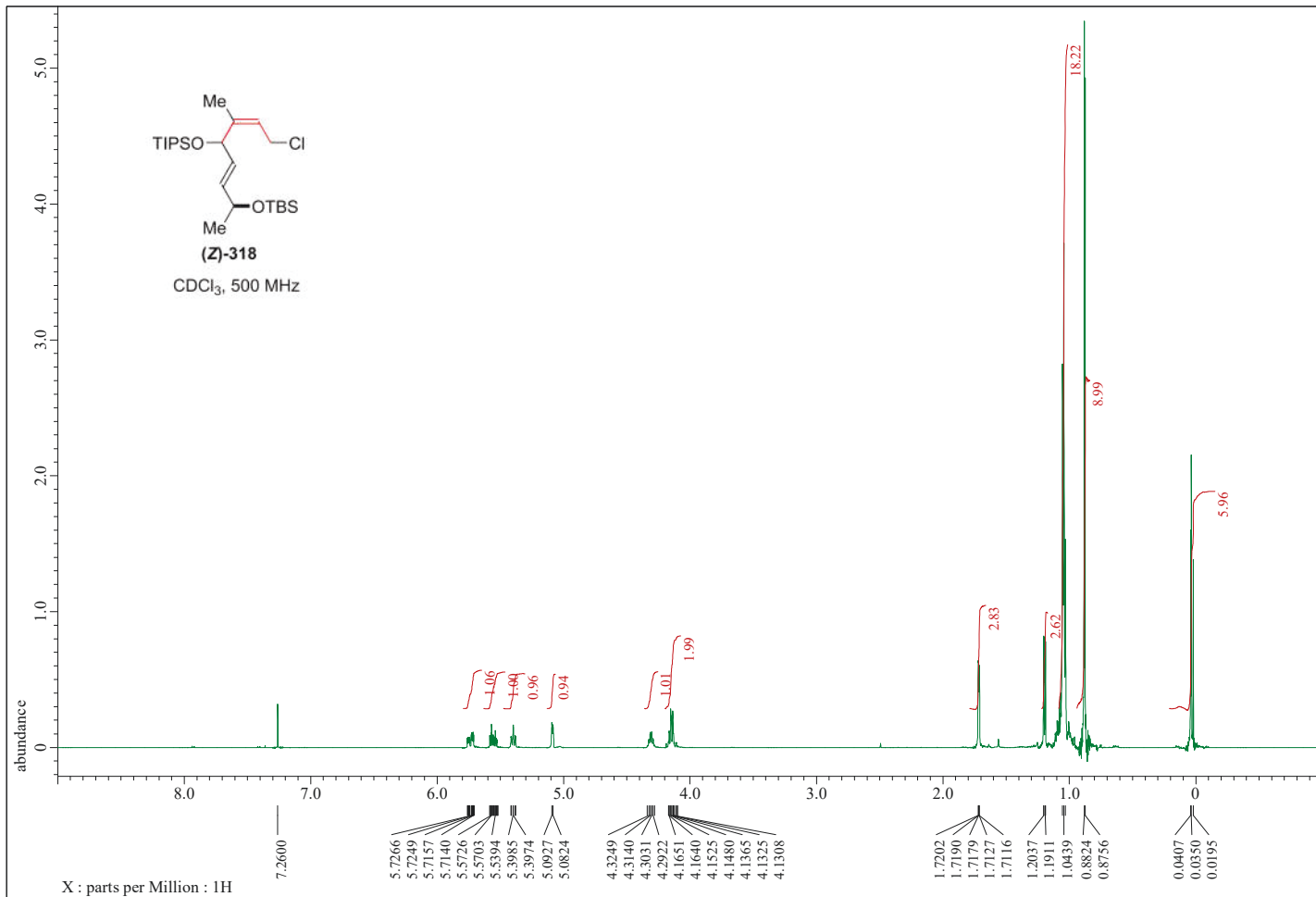






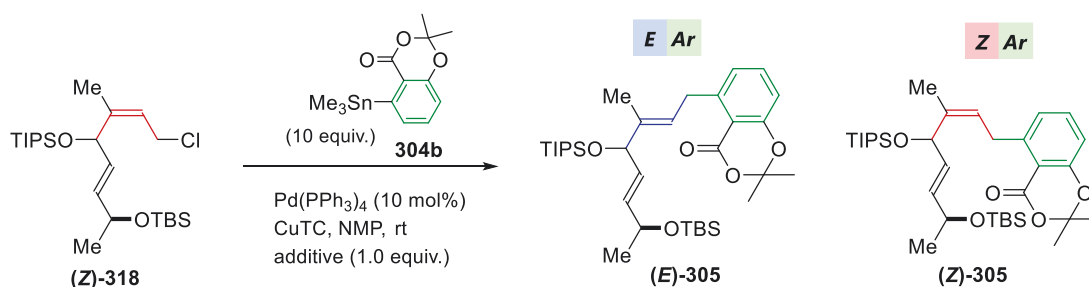






付録 右田-小杉-Stille カップリングの最適化

添加剤を用いなくても収率に変化はなかったが、立体選択性が低下した(エントリー1)。塩素系の添加剤(エントリー2)やフッ素系の添加剤(エントリー4, 6, 9, 12)では立体選択性が低下した。炭酸塩も立体選択性が低下する結果となった(エントリー7,13)。一方で、KIを除いたヨウ素系の添加剤を用いると、これまでよりも高い立体選択性が発現した(エントリー3, 5, 16)。最も高い立体選択性が発現した NaI を添加する条件を最適条件とした(エントリー5)。



entry	additive	yields*	
		(Z)-318	305
0	K ₂ CO ₃	-	84% E/Z = 1:5.4
1	none	-	84% E/Z = 1:3.7
2	LiCl	63%	10% E/Z = 1:1.0
3	LiI	-	86% E/Z = 1:7.1
4	LiF	-	88% E/Z = 1:0.6
5	NaI	-	84% E/Z = 1:9.1
6	NaF	-	80% E/Z = 1:0.9
7	Na ₂ CO ₃	-	82% E/Z = 1:1.2
8	KI	-	75% E/Z = 1:4.2
9	KF	-	84% E/Z = 1:1.3
10	KOAc	-	90% E/Z = 1:5.2
11	KOtBu	78%	7% E/Z = 1:1.0
12	CsF	36%	60% E/Z = 1:3.5
13	Cs ₂ CO ₃	60%	50% E/Z = 1:1.0
14	TBAB	-	82% E/Z = 1:5.3
15	TBAI	-	88% E/Z = 1:6.0

(Z)-318 (10 μmol), 304b (10 equiv.), CuTC (3.0 equiv.), additive (1.0 equiv.), NMP (10 mM), rt, 24h

*The yields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard.

Table 10. 添加剤の詳細な検討

参考文献

- (a) Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandan, E.; Khan, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067–3125. (b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671–11694. (c) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, 795–818. (d) Ogasawara, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 259–271. (e) Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384–5418. (f) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074–3112. (g) Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z. X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862–4904. (h) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3003–3040.
- (a) Hancock, K. G.; Kramer, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6463–6465. (b) Hancock, K. G.; Kramer, J. D. **1974**, *64*, 29–31. (c) W. Kramer, G.; C. Brown, H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, 9–27. (d) Bubnov, Y. N.; Gurskii, M. E.; Gridnev, I. D.; Ignatenko, A. V.; Ustynyuk, Y. A.; Mstislavsky, V. I. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *424*, 127–132. (e) Gridnev, I. D.; Gursky, M. E.; Bubnov, Y. N. *Organometallics* **1996**, *15*, 3696–3702. (f) Fang, G. Y.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 359–362. (g) Gurskii, M. E.; Belyakov, P. A.; Lyssenko, K. A.; Semenova, A. L.; Bubnov, Y. N. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2014**, *63*, 480–486. (h) Van Der Mei, F. W.; Miyamoto, H.; Silverio, D. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4701–4706.
- (a) Devaprabhakara, D.; Gardner, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1458–1460. (b) Sethi, D. S.; Joshi, G. C.; Devaprabhakara, D. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2632–2634. (c) Fish, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4435–4439. (d) Brown, H. C.; Liotta, R.; Kramer, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2966–2970. (e) Hung, S. C.; Wen, Y. F.; Chang, J. W.; Liao, C. C.; Uang, B. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1308–1313. (f) Suto, T.; Yanagita, Y.; Nagashima, Y.; Takikawa, S.; Kurosu, Y.; Matsuo, N.; Sato, T.; Chida, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2952–2955. (g) Suto, T.; Yanagita, Y.; Nagashima, Y.; Takikawa, S.; Kurosu, Y.; Matsuo, N.; Miura, K.; Simizu, S.; Sato, T.; Chida, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 545–571. (h) Wang, R. R.; Gu, Y. G.; Liu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4424–4431. (i) Gu, Y. G.; Wang, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3029–3032. (j) Narla, G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 219–222. (k) Brown, H. C.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4686–4687. (l) Ming, C.; Handa, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14602–14603. (m) Kister, J.; DeBaillie, A. C.; Lira, R.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14174–14175. (n) Ess, D. H.; Kister, J.; Chen, M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5538–5541. (o) Sánchez, C.; Ariza, X.; Cornellà, J.; Farràs, J.; Garcia, J.; Ortiz, J. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 11535–11538. (p) Yang, L.; Lin, Z.; Huang, S. H.; Hong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6280–6284. (q) Yang, L.; Lin, Z.; Shao, S.; Zhao, Q.; Hong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16200–16204. (r) Sethi, D. S.; Joshi, G. C.; Devaprabhakara, D. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1083–1086. (s) Chen, M.; Ess, D. H.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7881–7883. (t) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5744–5747. (u) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*,

- 9512–9517. (v) Chen, M.; Roush, W. R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5468–5475. (w) Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13*, 8762–8783.
4. (a) Augustiniak, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 787–792. (b) Augustiniak, H.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann.* **1996**, 1657–1663.
5. (a) Jansen, R.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 145–152. (b) Jansen, R.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *Liebigs Ann. der Chemie* **1985**, 822–836. (c) Erol, Ö.; Schäberle, T. F.; Schmitz, A.; Rachid, S.; Gurgui, C.; El Omari, M.; Lohr, F.; Kehraus, S.; Piel, J.; Müller, R.; König, M. K. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1253–1265. (d) O'Neill, A.; Oliva, B.; Storey, C.; Hoyle, A.; Fishwick, C.; Chopra, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 3163–3166. (e) Rentsch, A.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11381–11384.
6. (a) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6007–6008. (b) Kong, F.; Graziani, E. I.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267–271. (c) De Oliveira, J. H. H. L.; Nascimento, A. M.; Kossuga, M. H.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E.; Pinheiro, U. S.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 538–543. (d) Amat, M.; Pérez, M.; Ballette, R.; Proto, S.; Bosch, J. *Alkaloids: Chemistry and Biology*; 2015, *74*, 159–199.
7. (a) Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4317–4320. (b) Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4321–4323. (c) Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. *Chem. Commun.* **2007**, 4531–4533. (d) Shimp, H. L.; Hare, A.; McLaughlin, M.; Micalizio, G. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3437–3445. (e) Diez, P. S.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9576–9578. (f) Jeso, V.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11422–11424. (g) Macklin, T. K.; Micalizio, G. C. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 638–643. (h) He, H.; Liu, W. B.; Dai, L. X.; You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8346–8347. (i) McCammant, M. S.; Liao, L.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4167–4170. (j) Xu, S.; Zhu, S.; Shang, J.; Zhang, J.; Tang, Y.; Dou, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3696–3703. (k) Bin, H. Y.; Wei, X.; Zi, J.; Zuo, Y. J.; Wang, T. C.; Zhong, C. M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6670–6679. (l) Ding, W.; Ho, Y. K. T.; Okuda, Y.; Wijaya, C. K.; Tan, Z. H.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6173–6178. (m) Huang, Y.; Torker, S.; Li, X.; del Pozo, J.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem Int. Ed.* **2019**, *58*, 2685–2691. (n) Song, F.; Wang, F.; Guo, L.; Feng, X.; Zhang, Y.; Chu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *59*, 177–181.
8. (a) Galinis, D. L.; McKee, T. C.; Pannell, L. K.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8968–8969. (b) Suzumura, K.; Takahashi, I.; Matsumoto, H.; Nagai, K.; Setiawan, B.; Rantiatmodjo, R. M.; Suzuki, K.; Nagano, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7573–7576. (c) McKee, T. C.; Galinis, D. L.; Pannell, L. K.; Cardellina, J. H.; Laakso, J.; Ireland, C. M.; Murray, L.; Capon, R. J.; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7805–7810. (d) Suzumura, K.; Takahashi, I.; Matsumoto, H.; Nagai, K.; Suzuki, K.;

- Nagano, N. 4th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Nagoya, 1999, Abstract No. 67.
- (e) Boyd, M. R.; Farina, C.; Belfiore, P.; Gagliardi, S.; Kim, J. W.; Hayakawa, Y.; Beutler, J.; McKee, T. C.; Bowman, B. J.; Bowman, E. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 114–120. (f) Shen, R.; Lin, C. T.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5650–5651. (g) Huss, M.; Ingenhorst, G.; König, S.; Gaßel, M.; Dröse, S.; Zeeck, A.; Altendorf, K.; Wieczorek, H. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 40544–40548. (h) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889–7901. (i) Beutler, J.; McKee, T. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 787–796. (j) Xie, X. S.; Padron, D.; Liao, X.; Wang, J.; Roth, M. G.; De Brabander, J. K. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19755–19763. (k) Shen, R.; Inoue, T.; Forgac, M.; Porco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3686–3692. (l) Huss, M.; Wieczorek, H. *J. Exp. Biol.* **2009**, *212*, 341–346.
9. Singh, S. B.; Zink, D. L.; Bills, G. F.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4935–4938.
10. (a) Tamura, G.; Suzuki, S.; Takatsuki, A.; Ando, K.; Arima, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 539–544. (b) Ellestad, G. A.; Evans, R. H.; Kunstmann, M. P. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1323–1334. (c) Safaryn, J. E.; Chiarello, J.; Chen, K. M.; Joullie, M. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2635–2642.
11. (a) Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10642–10645. (b) Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4311–4314. (c) Del Valle, L. D.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019–3023.
12. Rodríguez, A.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J.; Farràs, J.; La Mela, A.; Nicolás, E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9578–9585.
13. Yoshida, M.; Matsuda, K.; Shoji, Y.; Gotou, T.; Ihara, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5183–5186.
14. Braun, C. E.; Cook, C. D.; Charles, Merritt, J.; Rousseau, J. E. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 203.
15. Xu, D.; Lu, Z.; Li, Z.; Ma, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11879–11887.
16. Tani, Y.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17706–17709.
17. Cook, S. P.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5693–5695.
18. Clive, D. L. J.; He, X.; Postema, M. H. D.; Mashimbye, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4397–4410.
19. (a) Andrews, S. D.; Day, A. C.; Inwood, R. N. *J. Chem. Soc. C Org.* **1969**, 2443. (b) Tap, A.; Blond, A.; Wakchaure, V. N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8962–8965.
20. Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251–261.
21. Maleczka, R. E.; Terrell, L. R.; Clark, D. H.; Whitehead, S. L.; Gallagher, W. P.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5958–5965.
22. (a) Ueda, K.; Hu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6305–6308. (b) Takada, N.; Sato, H.; Suenaga, K.; Arimoto, H.; Yamada, K.; Ueda, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6309–6312. (c) Kigoshi,

- H.; Kita, M.; Ogawa, S.; Itoh, M.; Uemura, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 957–960.
23. Gerth, K.; Washausen, P.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 71–75.
24. (a) Corey, E. J.; Yu, C. M.; Lee, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 878–879. (b) Brown, H. C.; Khire, U. R.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8130–8131. (c) Kulkarni, S. V.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4125–4128. (d) Yu, C. M.; Yoon, S. K.; Baek, K.; Lee, J. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2392–2395. (e) Yu, C. M.; Yoon, S. K.; Lee, S. J.; Lee, J. Y.; Kim, S. S. *Chem. Commun.* **1998**, 2749–2750. (f) Hernandez, E.; Soderquist, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5397–5400. (g) Hernandez, E.; Burgos, C. H.; Alicea, E.; Soderquist, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4089–4091. (h) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez Del Campo, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4501–4504. (i) Xia, G.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 496–497. (j) Wang, M.; Khan, S.; Miliordos, E.; Chen, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4634–4639.
25. (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519. (b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.
26. Shi, Y.; Peterson, S. M.; Haberaecker, W. W.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2168–2169.
27. (a) Shen, R.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333–1336. (b) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3103–3106.
28. Savage, I.; Thomas, E. J.; Wilson, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3291–3303.
29. Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15071–15078.
30. Asaba, T.; Katoh, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457–14461.

謝辞

本研究は著者が慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程在学中に、同大学理工学部千田憲孝教授、および佐藤隆章准教授の指導の下に行ったものであります。研究の遂行に際し、多くのご指導ご鞭撻を賜りました。心から感謝し、厚く御礼申し上げます。千田先生の、日々の激励や適確なアドバイスは大きな励みになり、日々の活力となりました。千田先生がいらっしやっただからこそ、有機合成化学の楽しさに触れることができ、6年間もの充実した研究生活を送ることができました。心より感謝申し上げます。また、本研究の遂行、学会発表並びに論文の執筆において数多くの御指導とご助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 佐藤隆章准教授に深く感謝いたします。後期博士課程進学という道を示していただいたこと、熱中できるテーマを与えてくださったことに深く感謝申し上げます。先生の温かい御指導やアドバイスのおかげでここまでくることができました。

本論文の執筆にあたり多くのご助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 高尾賢一教授、末永聖武教授、犀川陽子准教授に深謝申し上げます。

共同研究者である須藤貴弘博士、佐々木啓二君、岡田勇斗君や、実験に協力してくださった林香那さんに心より感謝いたします。本研究は、彼らのアイデアや熱意があったからこそまとめることができました。

研究室配属時に、実験手順について一からご指導賜りました須藤貴弘博士に心から感謝申し上げます。また、博士課程の先輩として日々御助言を賜りました柳田悠太博士、中山泰彰博士、深谷圭介博士、須貝智也博士、寄立麻琴博士をはじめ、お世話になった先輩方に深く感謝申し上げます。博士課程をともに過ごした片原聖矢君、高橋芳人君をはじめとする同期の皆様、そして後輩の皆様にも心から感謝いたします。

最後になりましたが、経済的・精神的に支えてくださいました祖父母、両親、叔母、兄、義父母、そして妻に心より感謝いたします。