

博士論文

論文題目 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究：
クロトホルボロンの全合成

氏 名 浅羽 太郎

博士論文

チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究:

クロトホルボロンの全合成

**Study Towards the Unified Total Synthesis of Tigliane and
Daphnane Diterpenes: Total Synthesis of Crotophorbolone**



東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻

博士後期課程

浅羽 太郎

指導教員 井上 将行 教授

2016

目次

第1章 序論	1
1-1. チグリアン・ダフナンジテルペン	
1-1-1. 単離・構造決定と生物活性	
1-1-2. 構造的特徴と生合成	
1-2. 他のグループによるチグリアン・ダフナンジテルペンの全合成研究	
1-2-1. Wenderらによるホルボールの全合成	
1-2-2. Chaらによるホルボールの全合成	
1-2-3. Wenderらによるレジニフェラトキシンの全合成	
1-3. 当研究室におけるチグリアン・ダフナンジテルペンの全合成研究	
1-3-1. 当研究室におけるレジニフェラトキシンの全合成研究	
1-3-2. 当研究室におけるクロトホルボロンの全合成研究	
1-4. 研究計画	
1-5. 参考文献と脚注	
第2章 クロトホルボロンの全合成	21
2-1. 合成計画	
2-2. C環フラグメントの合成経路の最適化	
2-3. 三環性炭素骨格の構築	
2-4. 三環性炭素骨格への官能基の導入	
2-4-1. 課題と合成計画	
2-4-2. C4位ヒドロキシ化の検討	
2-4-3. クロトホルボロンの全合成	
2-5. 参考文献と脚注	
第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究	47
3-1. 合成計画	
3-1-1. クロトホルボロンの変換による共通中間体合成の検討	
3-1-2. 共通中間体の新規合成計画	
3-2. C環フラグメントの合成	
3-2-1. Evansの不斉補助基を利用したC環フラグメント合成の検討	
3-2-2. アクリロニトリルを用いたC環合成	

3-2-3. Weinreb アミドを用いた C 環合成	
3-3. 三環性炭素骨格の構築	
3-3-1. π -allyl Stille カップリングに用いる基質の合成	
3-3-2. π -allyl Stille カップリングの検討	
3-3-3. ラジカル環化の検討	
3-4. 三環性炭素骨格への官能基の導入	
3-5. 参考文献と脚注	
第 4 章 総論	79
4-1. クロトホルボロンの全合成	
4-2. チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的全合成研究	
第 5 章 実験項	87

略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitrile)
aq.	aqueous
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
°C	degrees Celsius
CCR5	C-C chemokine receptor type 5
Cp	cyclopentadienyl
CSA	10-camphorsulfonic acid
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
δ	chemical shift in ppm
<i>d.r.</i>	ratio of diastereomers
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DFT	Density functional theory
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	dimethyl formamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
ee	enantiomeric excess
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl

EWG	electron withdrawing group
g	gram(s)
h	hour(s)
hex.	<i>n</i> -hexane
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
<i>hν</i>	irradiation with light
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrum
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
<i>J</i>	coupling constant
K	Kelvin
L	liter(s)
LDA	lithium diisopropylamide
μ	micro
m	milli
<i>m</i>	meta
M	moles per liter
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
min	minute(s)
mol	mole(s)
MS	molecular sieves
Ms	Mesyl

m/z	mass to charge ratio
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PP	pyrophosphate
Pr	propyl
py.	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature
<i>t</i>	tert
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TC	thiophene-2-carboxylate
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethylsulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl

TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TOF	time of flight
TRPV-1	transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
Ts	tosyl
TS	transition state

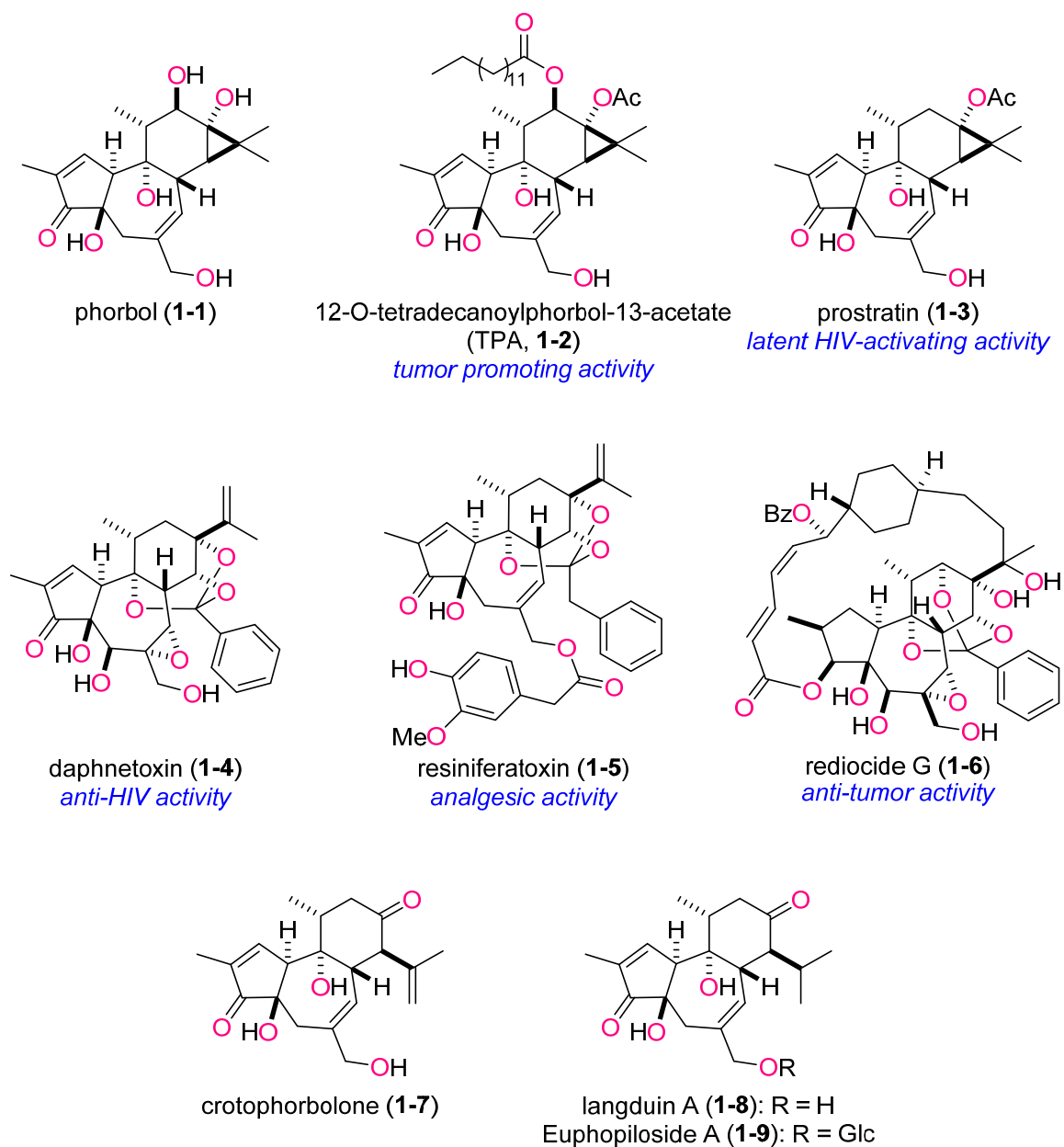
第 1 章 序論

1-1. チグリアン・ダフナンジテルペン

1-1-1. 単離・構造決定と生物活性

チグリアンジテルペンであるホルボール(**1-1**)は、1934年にトウダイグサ科の植物であるハズの種子油から、Flaschentragerらによって単離され¹、1967年に Hecker^{2a}、Ferguson^{2b,c}らによって構造決定された(Figure 1-1)。TPA (**1-2**)などホルボールのジアシル体は、部分構造がジアシルグリセロール(DAG)と類似しており、DAGと同様にプロテインキナーゼ C (PKC)を活性化する。これによりジアシルホルボールは強力な発がん性プロモーション作用を示す³。一方、最初のダフナンジテルペンであるダフネトキシン(**1-4**)は1970年に Hickernellらによってジンチョウゲ科の植物セイヨウオニシバリから単離・構造決定された⁴。**1-4**はチグリアンジテルペンに類似した炭素骨格の6員環上にオルトエステル構造を有している。**1-4**はPKCの活性化やケモカインレセプターであるCXCR4、CCR5の発現量低下作用を示し、抗HIV活性を有する⁵。その後も、トウダイグサ科やジンチョウゲ科の様々な植物から多くのチグリアン・ダフナンジテルペンが単離・構造決定されている^{6,7}。その中には、特異な抗HIV活性を示すプロストラチン(**1-3**)⁸や強力なTRPV1アゴニストとして鎮痛活性を示すレジニフェラトキシン(**1-5**)⁹など、医薬品候補として重要な化合物も発見されている。

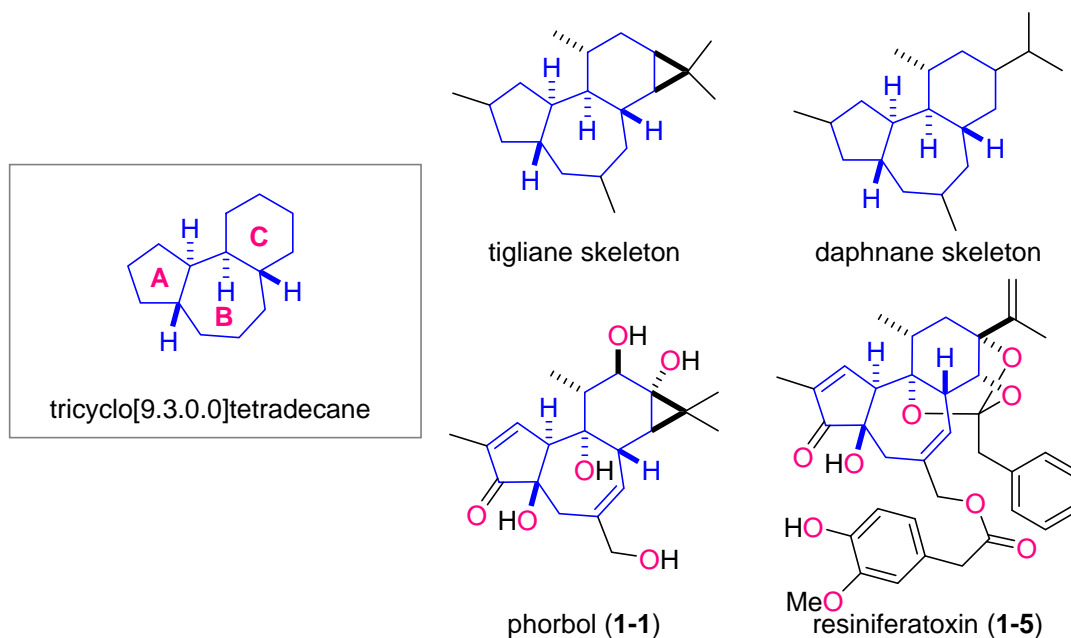
Figure 1-1. Tigliane and daphnane diterpenes in nature



1-1-2. 構造的特徴と生合成

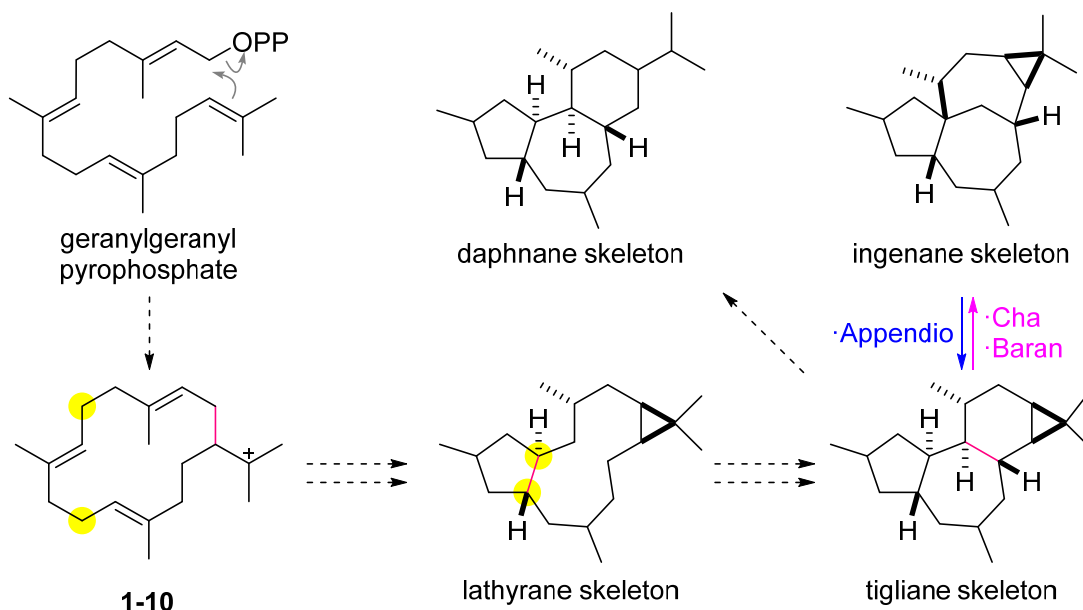
チグリアン、ダフナンジテルペンは共に 5/7/6 員環(ABC 環)がトランス縮環した、トリシクロ [9.3.0.0]テトラデカン構造を有する(Figure 1-2)。

Figure 1-2. Structure of tigliane and daphnane diterpenes.



チグリアン・ダフナンジテルペンの推定生合成経路を示す(Scheme 1-1)。チグリアン、ダフナンジテルペン類は共通する骨格を有することから、その生合成経路における関連性が調べられてきた。ジテルペンは、 C_{20} のゲラニルピロリン酸を前駆体として生合成されるイソプレノイドであり、その生合成メカニズムは、異なる 2 系列に大別される。その中で、チグリアン、ダフナンジテルペンは、リン酸残基の脱離により生成したカチオンに、末端の二重結合が求核攻撃して生成する大環状カチオン(1-10)に由来するセンブラン系に属すると考えられている。1977 年、Hecker らは、1-10 から 5 員環が構築されて生じるラチレンが、チグリアン、ダフナン、そしてインゲナン骨格の生合成前駆体であるという仮説を提唱した¹⁰。ラチレンから渡環反応によってトランス縮環した 6 員環が構築されると、チグリアン骨格が生じる。ここからシクロプロパン環が開裂し、イソプロペニル基となるとダフナン骨格へと変換される。また 6 員環が 7 員環へ環拡大するとビスシクロ[4.4.1]骨格を有するインゲナン骨格が生じる。

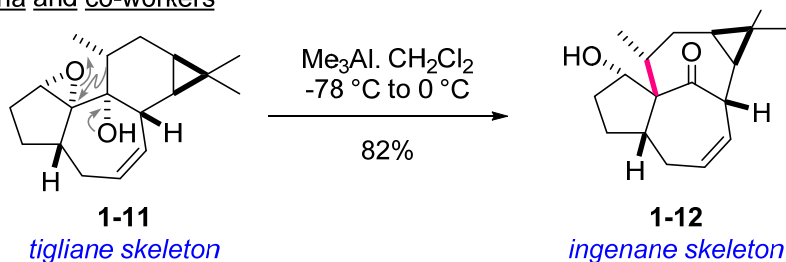
Scheme 1-1. Biosynthetic hypothesis of the related natural products.



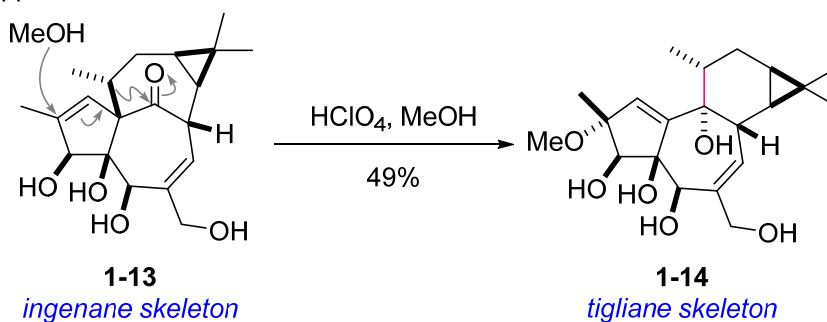
チグリアン骨格とインゲナン骨格の関連性を示唆する2つの化学反応を示す(Scheme 1-2)。Chaらはチグリアン骨格を有する **1-11** から環拡大反応によりインゲナン骨格 **1-12** を構築した¹¹。また Appendinoらはインゲノール誘導体 **1-13** を酸性条件で処理すると骨格が転位し、チグリアン骨格を持つ **1-14** が得られると報告した¹²。以上の結果は、有機化学的な面から前述の Heckerらの生合成仮説を補うものである。

Scheme 1-2. Relationship between tigliane and ingenane skeleton.

Cha and co-workers



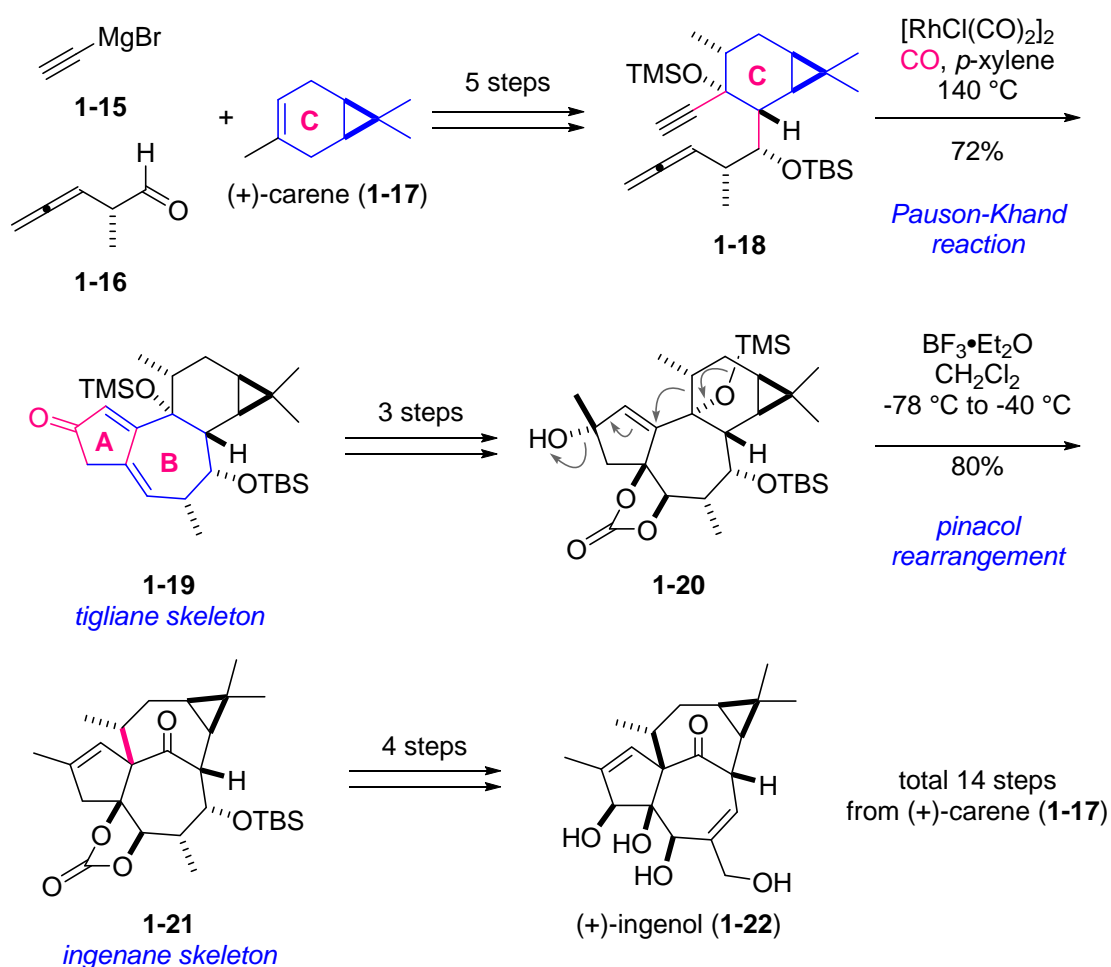
Appendino and co-workers



第1章 序論

さらに 2013 年、Baran らは生合成仮説に基づき、チグリアン骨格からインゲナン骨格を構築する合成戦略によるインゲノール(**1-22**)の短工程全合成を報告した(Scheme 1-2)¹³。ジメチルシクロプロパンを有する(+)-カレン(**1-17**)を出発原料として、二つの炭素フラグメントを導入することでエンイン **1-18** を合成した。続いて Pauson-Khand 反応によって AB 環を一挙に構築し、チグリアンジテルペンの炭素骨格を有する **1-19** へと導いた。**1-19** に対する 3 工程の官能基変換によって得られた **1-20** に対してルイス酸を作用させると、ピナコール転位反応が進行し、インゲナン骨格 **1-21** の構築に成功した。最後に得られた **1-21** の酸化度を調整することで、インゲノール(**1-22**)の全合成をわずか 14 工程で達成した。

Scheme 1-3. Total synthesis of ingenol (**1-22**) by Baran group.



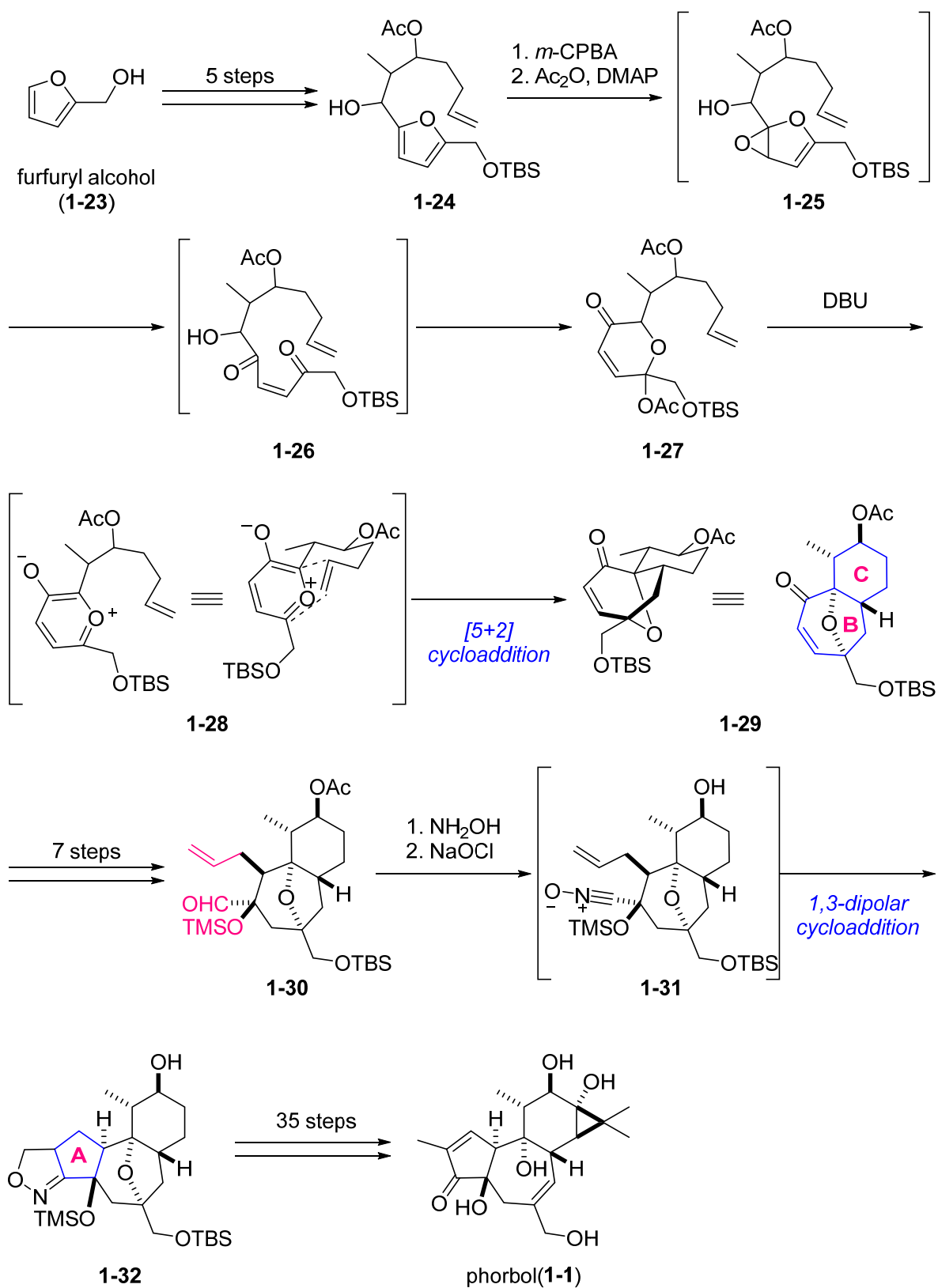
1-2. 他のグループによるチグリアン・ダフナンジテルペンの全合成研究

前節で示したように、チグリアン・ダフナンジテルペンは様々な生物活性を示し、創薬研究上重要な化合物群である。一方、これらジテルペン類は、5/7/6員環が縮環した炭素骨格上に酸素官能基が密集した複雑な構造を有しており、その全合成は極めて挑戦的である。このような理由により、数多くの有機合成化学者の注目を集めており、様々な合成手法を用いた三環性骨格構築へのアプローチが報告されてきた¹⁴。しかしながら全合成が達成された例は非常に少なく、チグリアンジテルペンでは Wender ら¹⁵、Cha ら¹⁶によるホルボール合成の2例、ダフナンジテルペンにおいては、Wender らによるレジニフェラトキシシン合成¹⁷の1例のみとなっている。

1-2-1. Wender らによるホルボールの全合成¹⁵

ホルボール(**1-1**)は最も活発に合成研究が報告されているチグリアンジテルペンである。そのラセミ体全合成は、1989年、Wender らによって初めて報告された^{15a,b}(Scheme 1-4)。彼らは、三環性骨格構築において2度の環化付加反応を鍵反応として用いている。フルフリルアルコール(**1-23**)を出発原料とし、5工程でフラン**1-24**へと導いた。次いで**1-24**を *m*-CPBA 用いて、環化前駆体であるピラノン**1-27**へ変換した。**1-27**に対し DBU を作用させると、オキシドピリリウム**1-28**の生成と、続く [5+2]環化付加反応が速やかに進行し、BC 環化合物**1-29**を一挙に構築することに成功した。続く7工程で、アリル基、アルデヒドとヒドロキシ基を立体選択的に導入して**1-30**を導いた。その後アルデヒドをオキシムへと変換し、これを酸化することで、ニトリルオキシド**1-31**を経由した1,3-双極子環化付加反応が進行させ、三環性骨格を構築した(**1-30** → **1-32**)。その後35工程でシクロプロパン環の導入と更なる官能基化を行い、52工程、総収率0.2%でホルボール(**1-1**)の全合成を達成した。

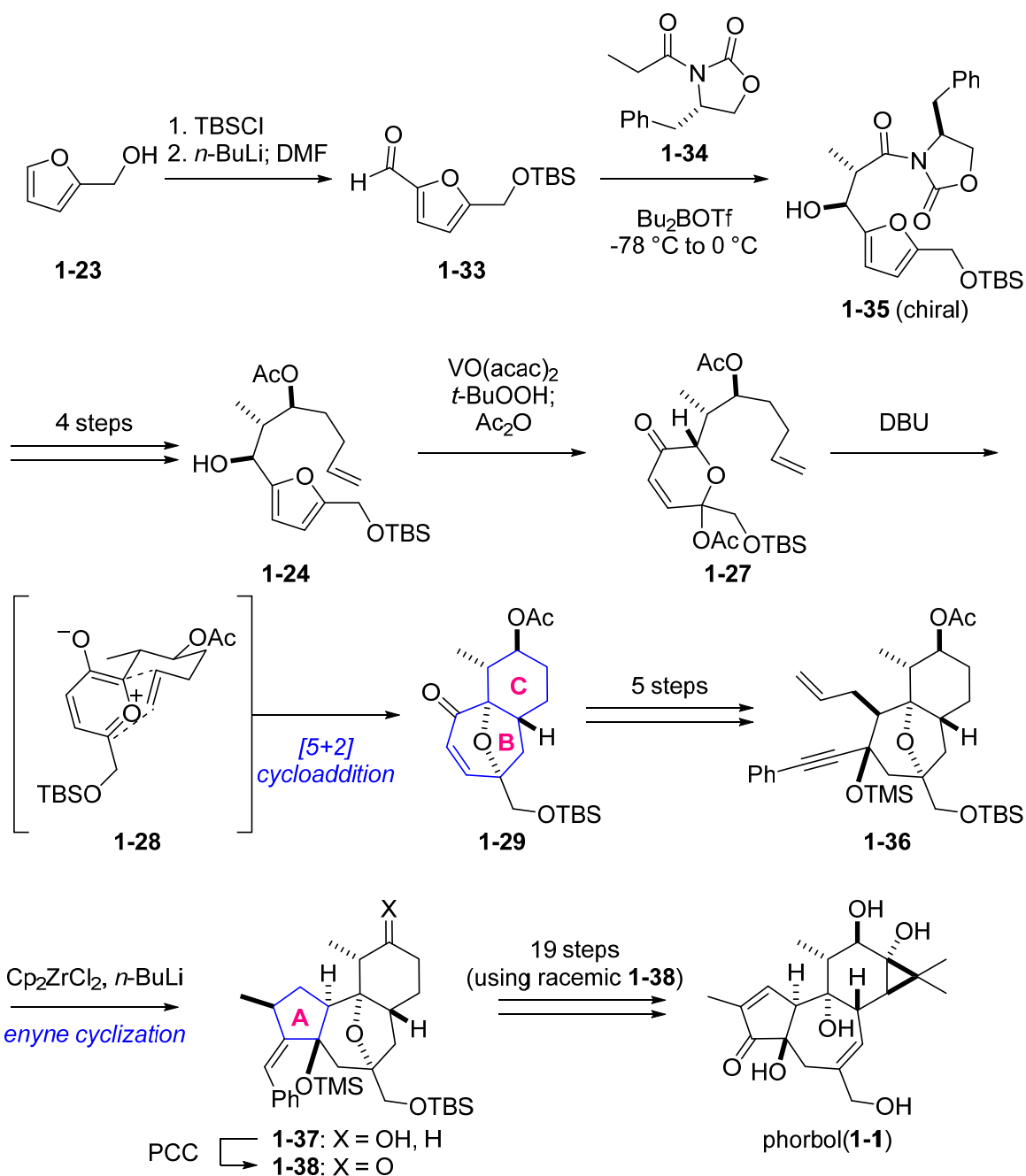
Scheme 1-4. Total synthesis of phorbol (**1-1**) by Wender group.



第1章 序論

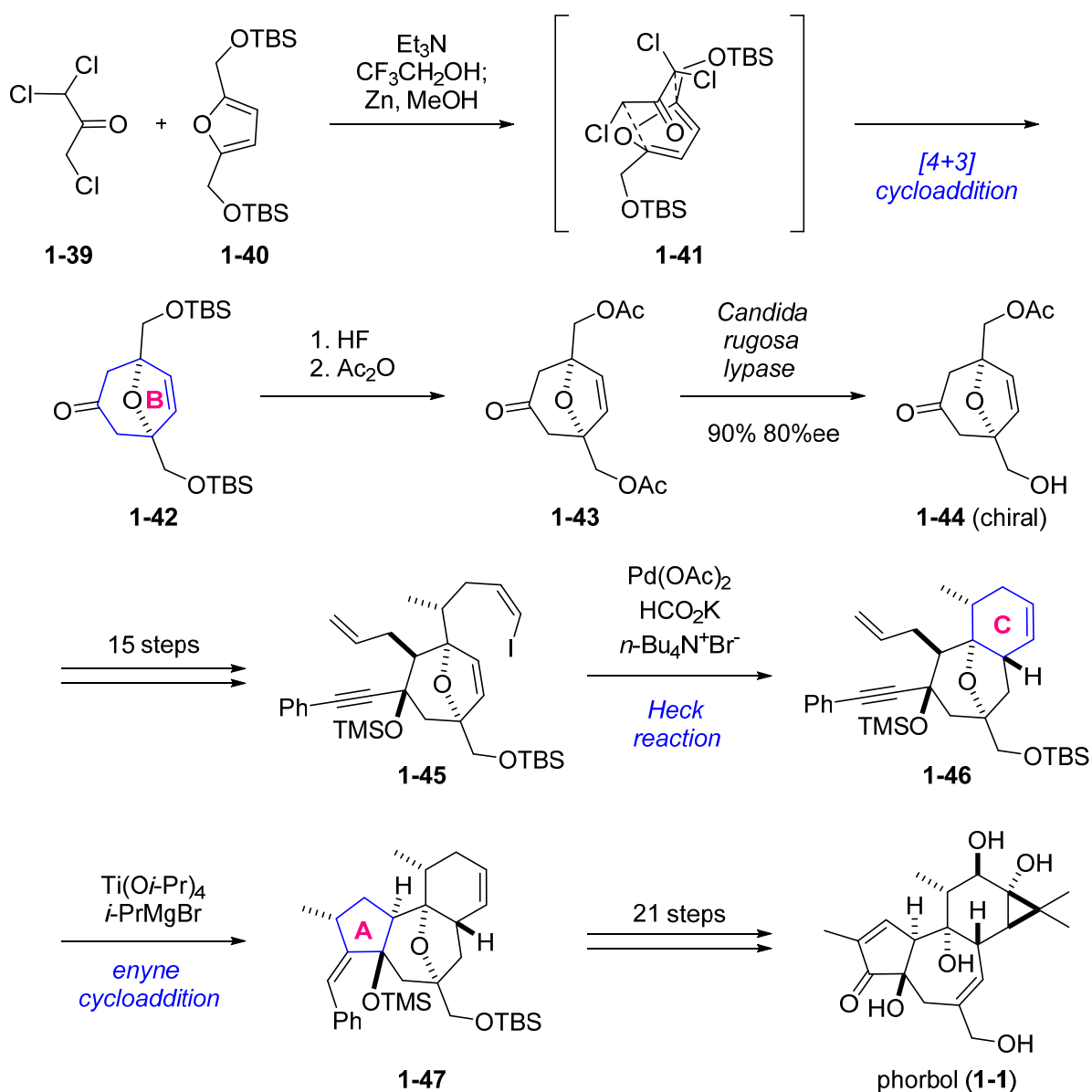
また Wender らはその後合成経路の改良を行い、1997 年に初めてのホルボール(**1-1**)の不斉形式全合成を報告した^{15c}(Scheme 1-5)。フルフリルアルコール **1-23** から合成したアルデヒド **1-33** に対して、オキサゾリジノン **1-34** を利用した不斉アルドール反応を行うことでキラルな **1-35** を合成した。**1-35** を用いて、先のラセミ体合成と同様の手法によって BC 環化合物 **1-29** を合成したのち、5 工程の変換反応で導いた **1-36** のエンイン環化によってキラルな三環性炭素骨格を構築した。続いて、ラセミ体の **1-38** から 19 工程の変換反応によってホルボール(**1-1**)を合成し、ホルボールの不斉形式合成を達成した。

Scheme 1-5. Formal asymmetric synthesis of phorbol (**1-1**) by Wender group.



1-2-2. Cha らによるホルボールの全合成¹⁶

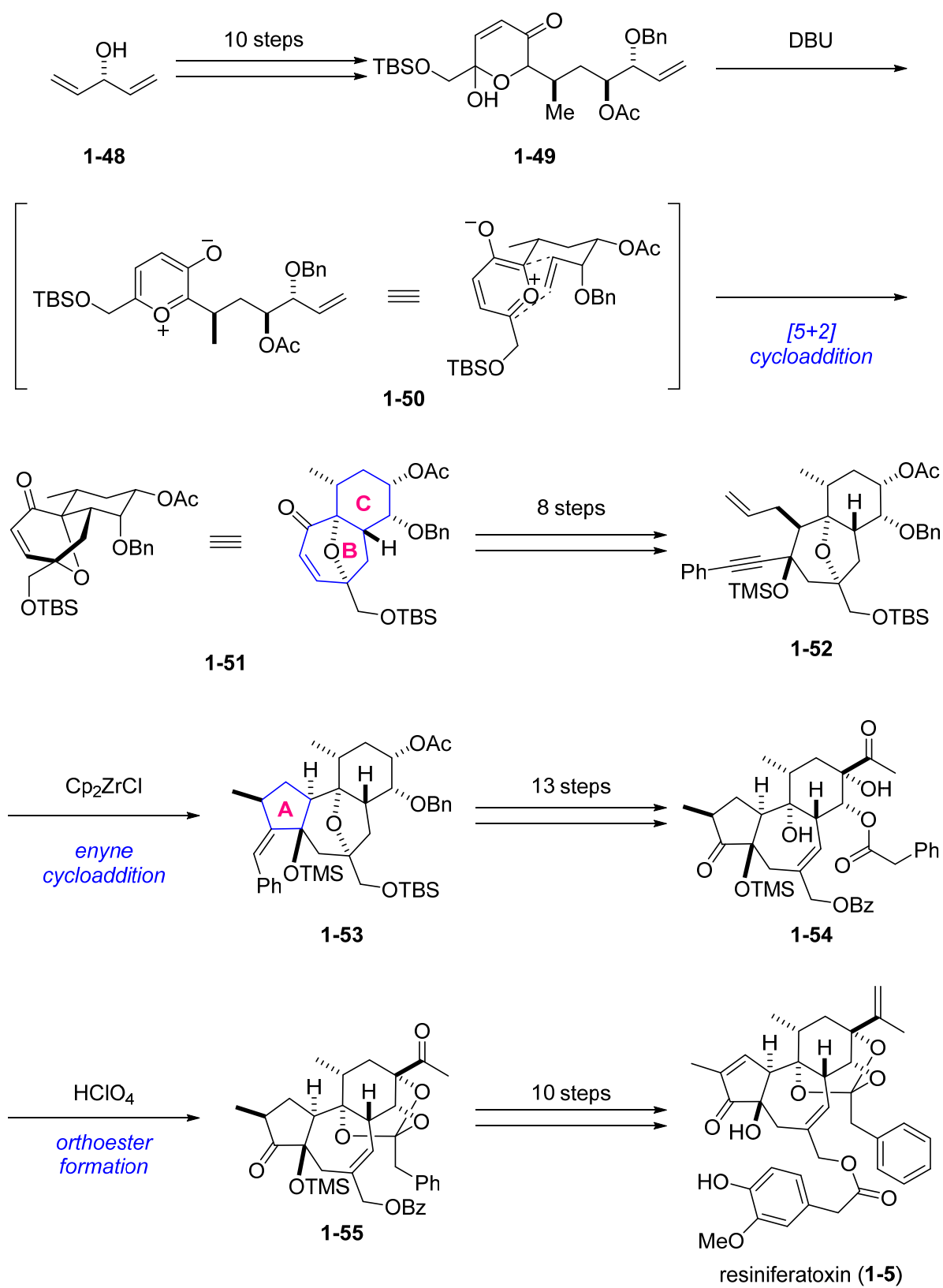
2001年にChaらによって、ホルボール(**1-1**)の不斉全合成が達成された(Scheme 1-6)。彼らはまず、トリクロロアセトン **1-39** と、フラン **1-40** との[4+3]環化付加反応により、B環 **1-42** を構築した。その後、保護基をアセチル基に変換し、得られたメソ環化付加体 **1-43** をリパーゼにより光学分割することにより、キラルな **1-44** を得た。その後 15 工程の修飾を経て、Z-ビニルヨウ素体 **1-45** を得た。Pd(OAc)₂ を作用させることで、Heck 反応を行い、C環を構築し得た(**1-45**→**1-46**)。 **1-46** に対しエンイン環化付加反応を行うことで A環を構築し、三環性化合物 **1-47** を得た。その後、Wender らの方法に従い、ホルボール(**1-1**)の不斉全合成を達成した。

Scheme 1-6. Formal asymmetric total synthesis of phorbol (**1-1**) by Cha group.

1-2-3. Wender らによるレジニフェラトキシンの全合成¹⁷

1997 年、Wender らによってダフナン型ジテルペンである、レジニフェラトキシン(**1-5**)の初の全合成が達成された(Scheme 1-7)。現在までに、ダフナン型ジテルペンの合成例は、Wender らによる本合成の 1 例のみとなっている。レジニフェラトキシン(**1-5**)の骨格形成においては、彼らがホルボール(**1-1**)の合成の際に用いた手法を踏襲している。すなわち、出発原料 **1-48** から 10 工程を経て環化前駆体であるピラノン **1-49** へと導いた。**1-49** に DBU を作用させると、オキシドピリリウム **1-50** が生成し、続く [5+2]環化付加反応によって一挙に BC 環が構築された(**1-49**→**1-51**)。そこから 8 工程を経てエンイン **1-52** へと導き、ジルコニウムを用いた環化付加反応によって A 環を構築、三環性化合物 **1-53** を合成した。次いで 13 工程の修飾を行い、得られたフェニル酢酸エステル **1-54** に対し酸を作用させることで、オルトエステル **1-55** を形成した。合成終盤にオルトエステル構造を構築することで、不安定なオルトエステルの取り扱い工程を最短としている。その後 10 工程の官能基化を経て、レジニフェラトキシン(**1-5**)の不斉全合成を達成した。

Scheme 1-7. Total synthesis of resiniferatoxin (**1-5**) by Wender group.



1-3. 当研究室におけるチグリアン・ダフナンジテルペンの全合成研究

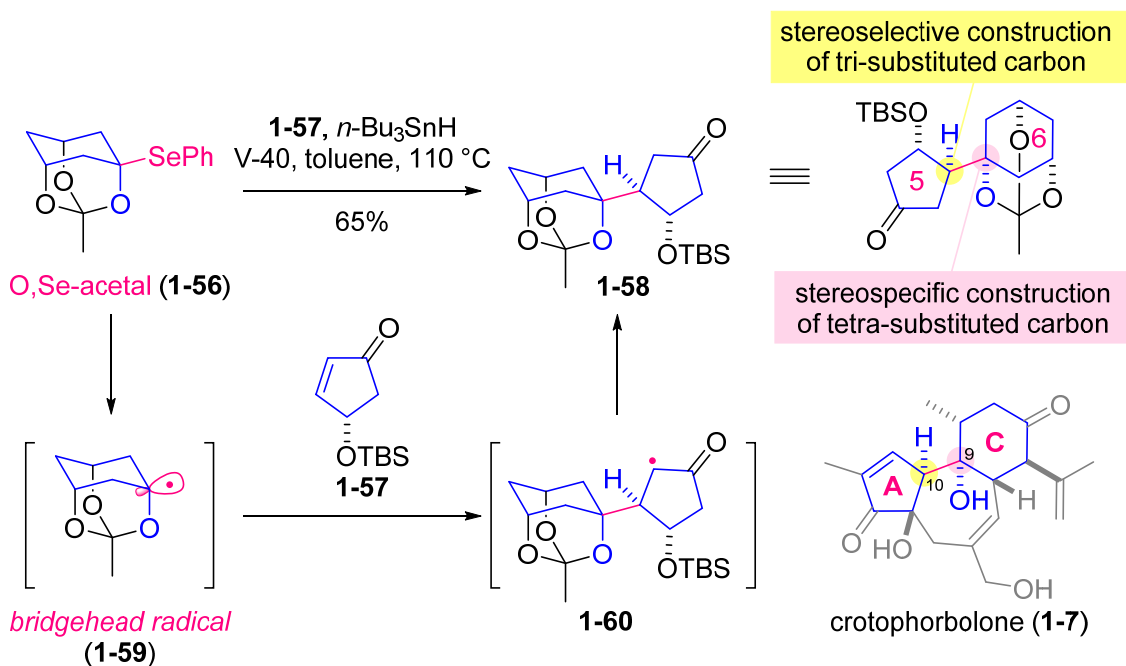
当研究室において、チグリアン・ダフナンジテルペンに共通する 5/7/6 縮環炭素骨格の効率的構築法の確立を目的として、橋頭位ラジカル¹⁸を活用した合成研究が行われてきた。橋頭位ラジカルは反応点近傍の立体障害が最少化されているため、立体障害の大きな基質においても効率的に反応できると考えられる。さらに、橋頭位ラジカルは立体反転が不可能な sp^3 ラジカルであるため、立体特異的に四置換炭素が構築できる強力な化学種である。

Scheme 1-8 に当研究室で開発された、 α -アルコキシ橋頭位ラジカルを利用したカップリング反応を示す^{18a}。ラジカル条件下において、O,Se-アセタール **1-56** から生じた橋頭位ラジカル **1-59** は 5 員環エノン **1-57** へと付加し、5 員環と 6 員環が連結された **1-58** を立体選択的に与えた。この時、二つの連続する不斉炭素、すなわち **1-58** の四置換炭素が立体特異的に、第三級炭素が立体選択的に構築された。これらの不斉炭素は、チグリアン・ダフナンジテルペンの炭素骨格を合成する上で最も導入が困難であると考えられる C_{9,10} 位炭素に相当する。

前節で述べた、Wender および Cha らのホルボール、レジニフェラトキシンの全合成においては、7/6 員環縮環(BC 環)化合物上に 5 員環(A 環)を構築する合成戦略が採用されていた。一方、橋頭位ラジカルを用いると、5 員環(A 環)と 6 員環(C 環)を直接連結し最後に中央の 7 員環(B)を構築するという新規合成戦略が実現できると考えられる。この合成戦略はより収束性が高く¹⁹、様々な 5 員環、6 員環フラグメントを利用できるという点で、類縁体合成に向けた強力な手法になりえる。

当研究室では橋頭位ラジカルを用いた新規合成戦略に従い、三成分カップリングを鍵反応とするレジニフェラトキシンの骨格構築^{14j}と、ラジカル環化を鍵反応とするクロトホルボロンの骨格構築²⁰に成功している。

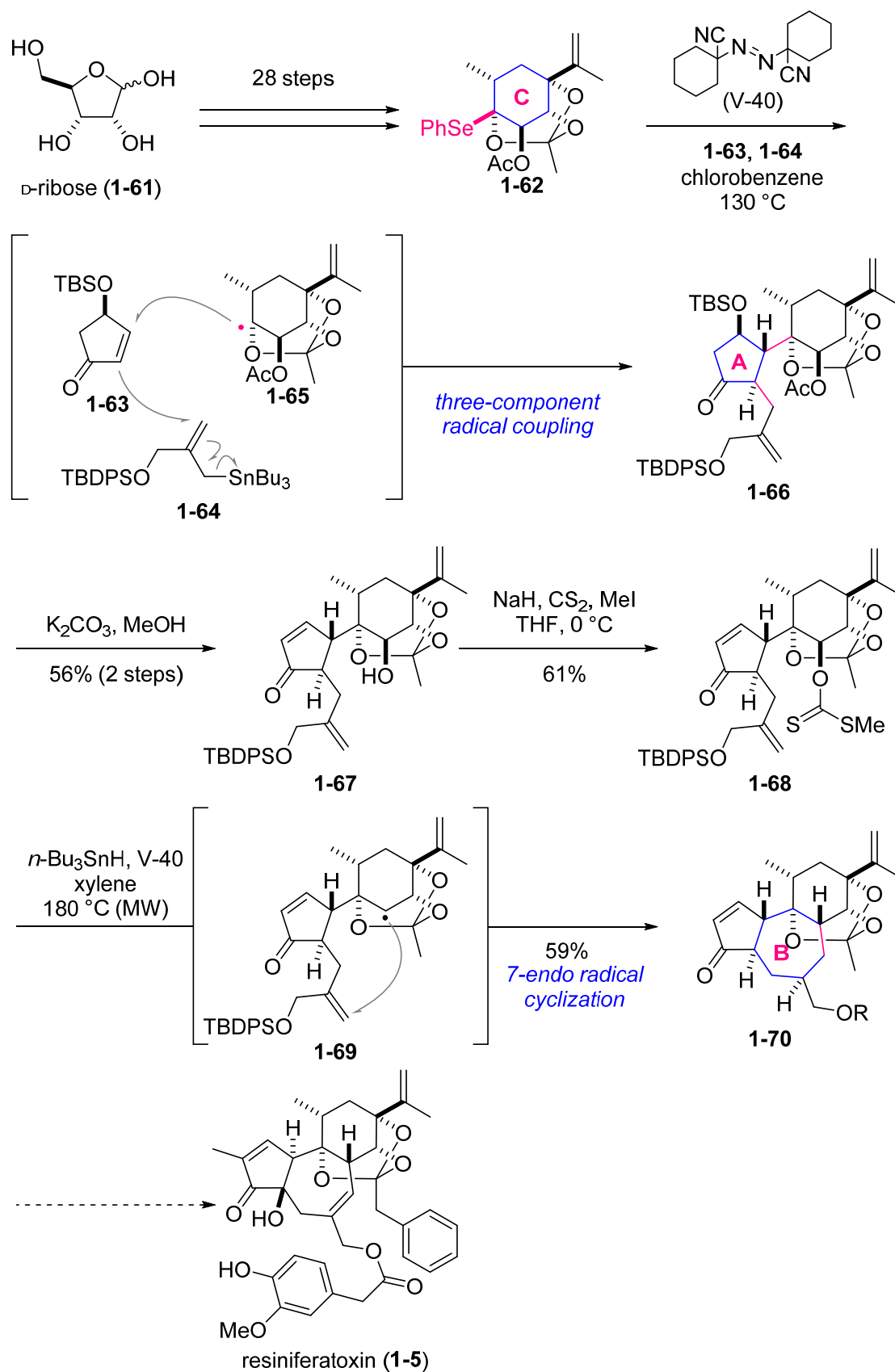
Scheme 1-8. C-C bond formation by bridgehead radical coupling.



1-3-1. 当研究室におけるレジニフェラトキシンの全合成研究^{14j}

当研究室における、三成分ラジカルカップリングを鍵反応としたレジニフェラトキシンの骨格構築を示す(Scheme 1-9)。6員環(C環)フラグメント**1-62**を、D-リボース(**1-61**)から28工程にて合成した。**1-62**はO,Se-アセタール構造を有しており、これをラジカル供与体、A環に相当するシクロペンテノン**1-63**とアリルスズ**1-64**をラジカル受容体としてカップリングすることで、AC環を有する化合物**1-66**を高立体選択的に合成した。さらに2工程の変換反応によってキサンテート**1-68**へと導いた。キサンテートからラジカル**1-69**を発生させたところ、これが分子内の二重結合へ7-endo付加し、5/7/6縮環骨格を有する**1-70**を与えた。

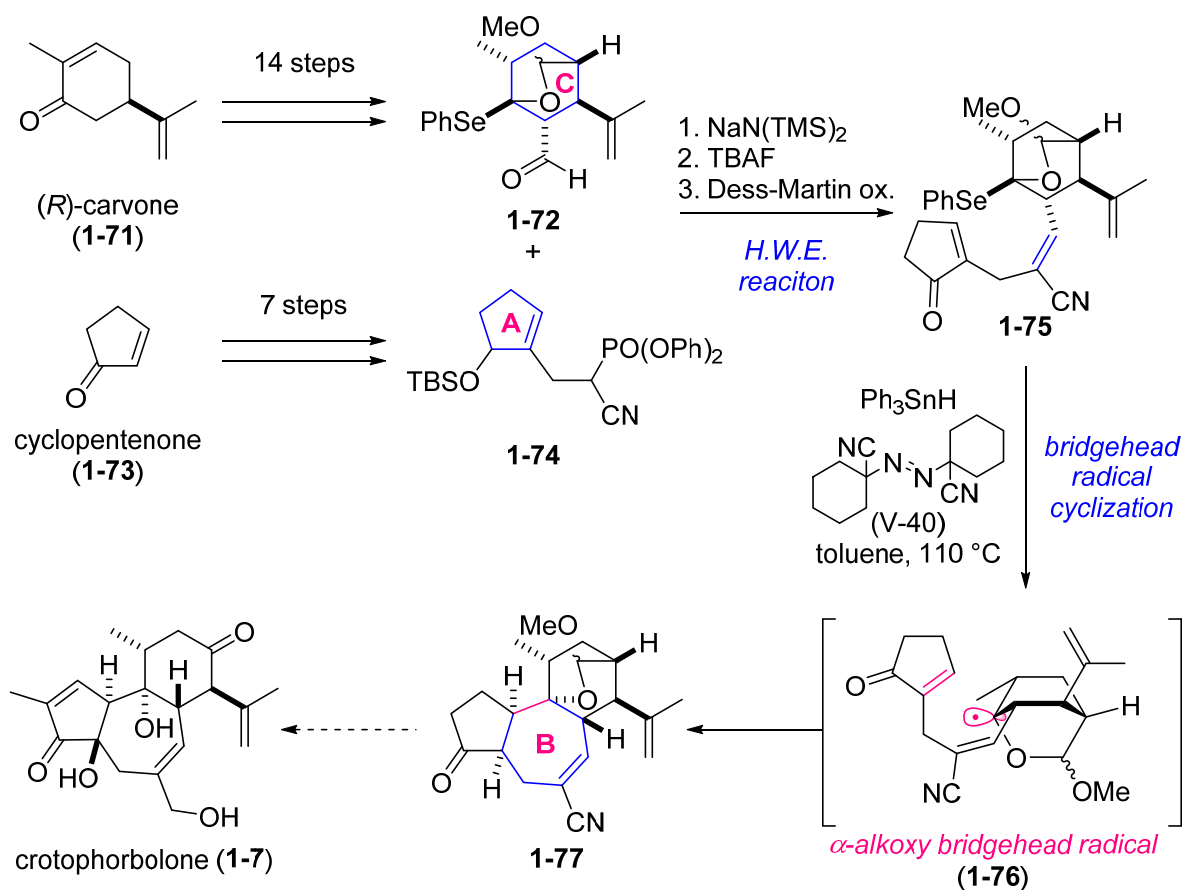
Scheme 1-9. Three-component radical coupling for total synthesis of resiniferatoxin (**1-5**).



1-3-2. 当研究室におけるクロトホルボロンの全合成研究

さらに当研究室では橋頭位ラジカル環化を鍵反応としてクロトホルボロンの三環性骨格の構築に成功している(Scheme 1-10)。まず、(R)-カルボン(1-71)およびシクロペンテン(1-73)から、C環アルデヒド 1-72 と A環ホスホネート 1-74 を合成した。続いて Horner-Wadsworth-Emmons 反応によってこれら二つのフラグメントを連結し、5員環を変換することで、分子内に O,Se アセタールとエノンをもつ 1-75 を合成した。1-75 にラジカル開始剤である V-40 と水素化トリフェニルスズを作用させると橋頭位ラジカル 1-76 が発生した。このラジカルがエノンに対して 7-endo 環化することで三環性骨格を有する化合物 1-77 を高立体選択的に与えた。

Scheme 1-10. Construction of the tricyclic skeleton of crotophorbolone (1-7) by predecessor.



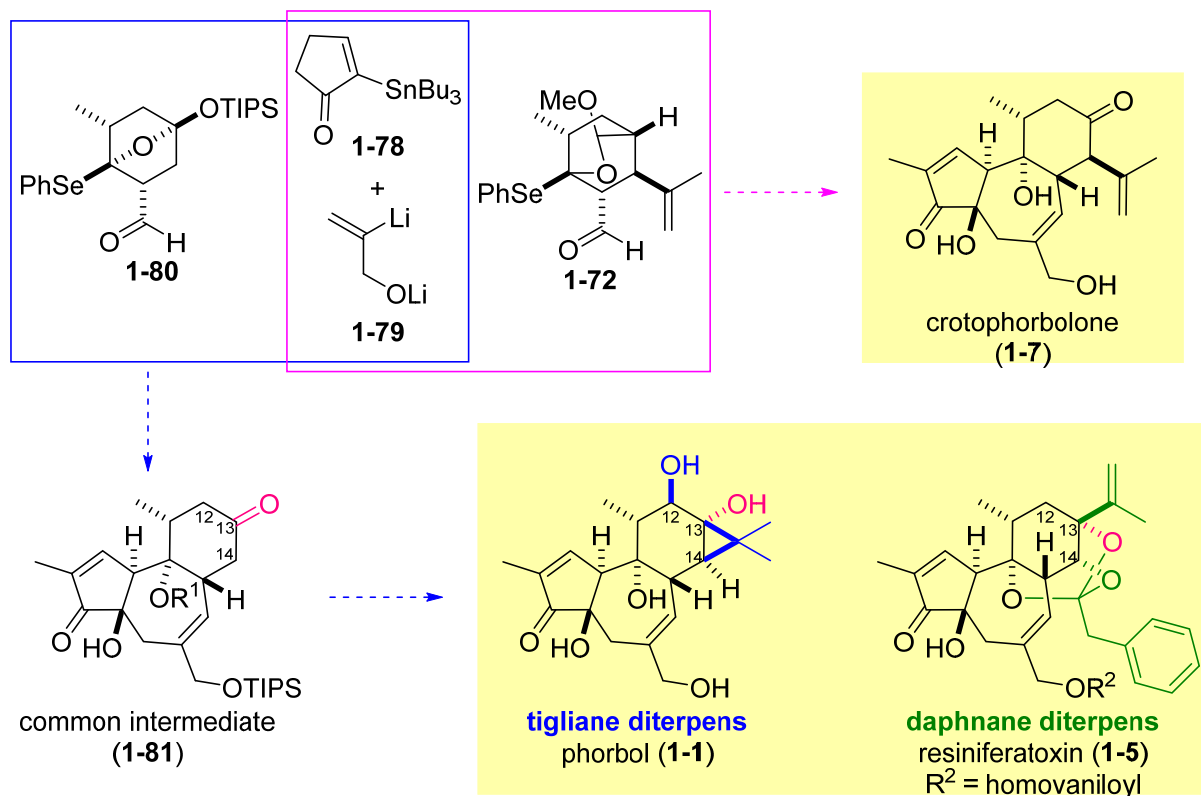
1-4. 研究計画

当研究室の先行研究に基づき本研究においてはチグリアン・ダフナンジテルペンに共通する三環性炭素骨格の効率的な構築法の確立と、骨格の官能基化によるこれらジテルペン類の網羅的全合成を目的とした。研究計画の概略を Scheme 1-11 に示す。

第2章ではクロトホルボロンの全合成について述べる。まず、先行研究で確立された橋頭位ラジカル環化を鍵反応とする炭素骨格構築法を基盤とし、新たに設定した二つのフラグメント **1-78**, **1-79** と C 環アルデヒド **1-72** を用いたクロトホルボロンの骨格構築を計画した。得られた縮環骨格を官能基化することでクロトホルボロン(**1-7**)を全合成し、この合成戦略の有効性を実証する。

第3章ではクロトホルボロンの全合成を応用した、チグリアン・ダフナンジテルペン類の網羅的全合成研究について述べる。新しく C 環フラグメントとして **1-80** を設計した。**1-80** にクロトホルボロンの全合成戦略を適用すると、三環性化合物 **1-81** が得られると考えられる。**1-81** をチグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成の共通中間体として設定すると、C12,13,14 位をそれぞれ官能基化することでホルボール(**1-1**)やレジニフェラトキシン(**1-5**)をはじめとした様々なチグリアン・ダフナンジテルペンが全合成できると考えた。

Scheme 1-11. Unified strategy for total synthesis of tiglane and daphnane diterpenes.



1-5. 参考文献と脚注

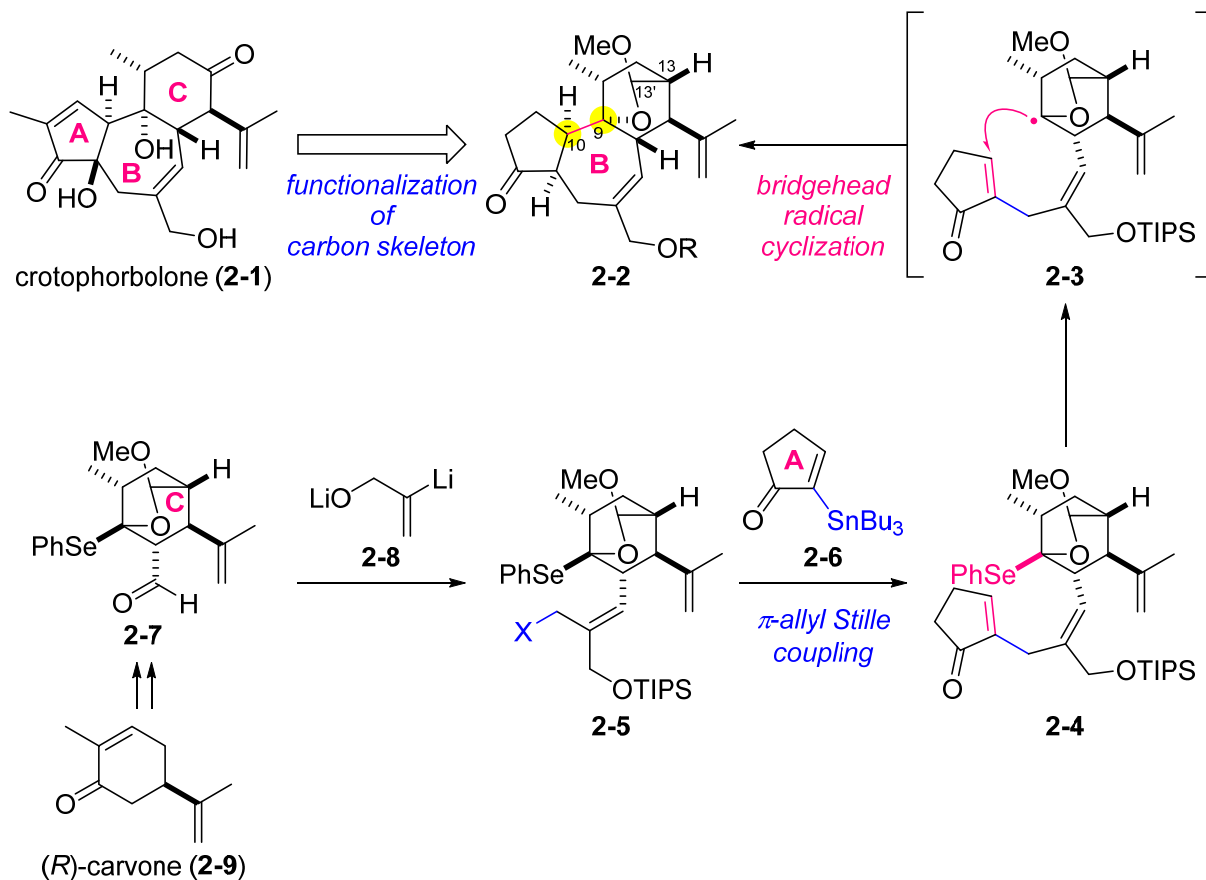
- ¹ Flaschenträger, B. V.; Wolffersdorff, R. *Helvetica Chimica Acta* **1934**, *17*, 1444.
- ² (a) Hecker, E.; Bartsch, H.; Bresch, H. Gschwendt, M.; Harle, B.; Kreibich, G.; Kubinyi, H.; Schairer, H. U.; Szczepanski, C. V.; Thielmann, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3165. (b) Pettersen, R. C.; Ferguson, G. *Chem. Commun.* **1967**, 716. (c) Pettersen, R. C.; Birnbaum, G. I.; Ferguson, G.; Islam, K. M. S.; Sime, J. G. *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 980.
- ³ Blumberg, P. M.; *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1.
- ⁴ Stout, G. H.; Balkenhol, W. G.; Poling, M.; Hickernell, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1070.
- ⁵ Vidal, V.; Potterat, O.; Louvel, S.; Hamy, F.; Mojarrab, M.; Sanglier, J. -J.; Klimkait, T.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 414.
- ⁶ For recent reviews on tiglane and daphnane diterpenoids, see: (a) Liao, S. -S.; Chen, H. -D.; Yue, J. -M.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1092 (b) Vasas, A.; Hohmann, J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8579; (c) Durán-Peña, M. J. ; Ares, J. M. B.; Collado, I. G.; Hernández-Galán, R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 940; (d) Wang, H.-B.; Wang, X.-Y.; Liu, L.-P.; Qin, G.-W.; Kang, T.-G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2975.
- ⁷ rediocide G: (a) Tempeam, A.; Thasana, N.; Pavaro, C.; Chuakul, W.; Siripong, P.; Ruchirawat, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1321. crotophorbolone: isolation as degraded compound of phornol; (b) Flaschenträger, B.; Falkenhausen, F. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 252.; isolation from natural resource; (c) Wang, H.-B.; Chu, W.-J.; Wang, Y.; Ji, P.; Wang, Y.-B.; Yu, Q.; Qin, G.-W. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, *12*, 1038.; Sturcture determination; (d) H. W. Thielmann, E. Hecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *728*, 158. langduin A: (e) Ma, Q.-G. Liu, W.-Z. Wu, X.-Y. Zhou, T.-X. Qin, G.-W. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 663. eupopiloside A: (f) Zhang, X. -D.; Ni, W.; Yan, H.; Li, G. -T.; Zhong, H. -M.; Li, Y.; Liu, H. -Y. *Chem. Biodivers.* **2014**, *11*, 760.
- ⁸ (a) Cashmore, A. R.; Seelye, R. N.; Cain, B. F.; Mack, H.; Schmidt, R.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1737. (b) Miana, G. A.; Bashir, M.; Evans, F. J. *Planta Med.* **1985**, *51*, 353. Prostratin (**1-3**) was synthesized from crotophorbolone (**1-7**) in 4 steps, see; (c) Wender, P. A. Kee, J.-M. Warrington, J. M. *Science*, **2008**, *320*, 649.
- ⁹ (a) Hergenbahn, M.; Adolf, W.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1595. (b) Adolf, W.; Sorg, B.; Hergenbahn, M.; Hecker, E. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 347.
- ¹⁰ Adolf, W.; Hecker, E. *Isr. J. Chem.* **1977**, *16*, 75.
- ¹¹ Epstein, O. L.; Cha, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 121.
- ¹² Appedino, G.; Tron, G. C.; Cravotto, G.; Palmisano, G.; Annunziata, R.; Baj, G.; Surico, N. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3413.
- ¹³ Jorgensen, L.; McKerrall, S. J.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Felding, J.; Baran, P. S. *Science* **2013**, *341*, 878.
- ¹⁴ For recent synthetic studies of tiglane and daphnane diterpenoids, see: (a) Rigby, J. H.; Kierkus, P. C.; Head, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5073. (b) Harwood, L. M.; Ishikawa, T.; Phillips, H.; Watkin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 527. (c) Dauben, W. G.; Dinges, J.; Smith, T. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7635. (d) Paquette, L. A.; Sauer, D. R.;

- Edmondson, S. D.; Friedrich, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4071. (e) Sugita, K.; Neville, C. F. Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1067. (f) Ovaska, T. V.; Reisman, S. E.; Flynn, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 115. (g) Jackson, S. R.; Johnson, M. G.; Mikami, M.; Shiokawa, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2694. (h) Page, P. C. B.; Hayman, C. M.; McFarland, H. L.; Willock, D. J.; Galea, N. M. *Synlett* **2002**, 583. (i) Stewart, C.; McDonald, R.; West, F. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 720. (j) Murai, K.; Katoh, S.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2364. (k) Catino, A. J.; Sherlock, A.; Shieh, P.; Wzorek, J. S.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3330. (l) Tong, G.; Liu, Z.; Li, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2288. (m) Hassan, A. H. E.; Lee, J. K.; Pae, A. N.; Min, S.-J.; Cho, Y. S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2672.
- ¹⁵ (a) Wender, P. A.; Lee, H. Y.; Munger, J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8954. (b) Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger, J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8957. (c) Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897.
- ¹⁶ Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590.
- ¹⁷ Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12976.
- ¹⁸ α -Alkoxy bridgehead radical reactions were utilized for the two- and three-component coupling reactions in our laboratory. (a) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4778. (b) Urabe, D.; Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1615. (c) Kamimura, D.; Urabe, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5122. (d) Nagatomo, M.; Koshimizu, M.; Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916. See also ref 14j
- ¹⁹ Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207.
- ²⁰ 嘉藤裕樹、東京大学修士論文、**2011**.

第 2 章 クロトホルボロンの全合成

2-1. 合成計画

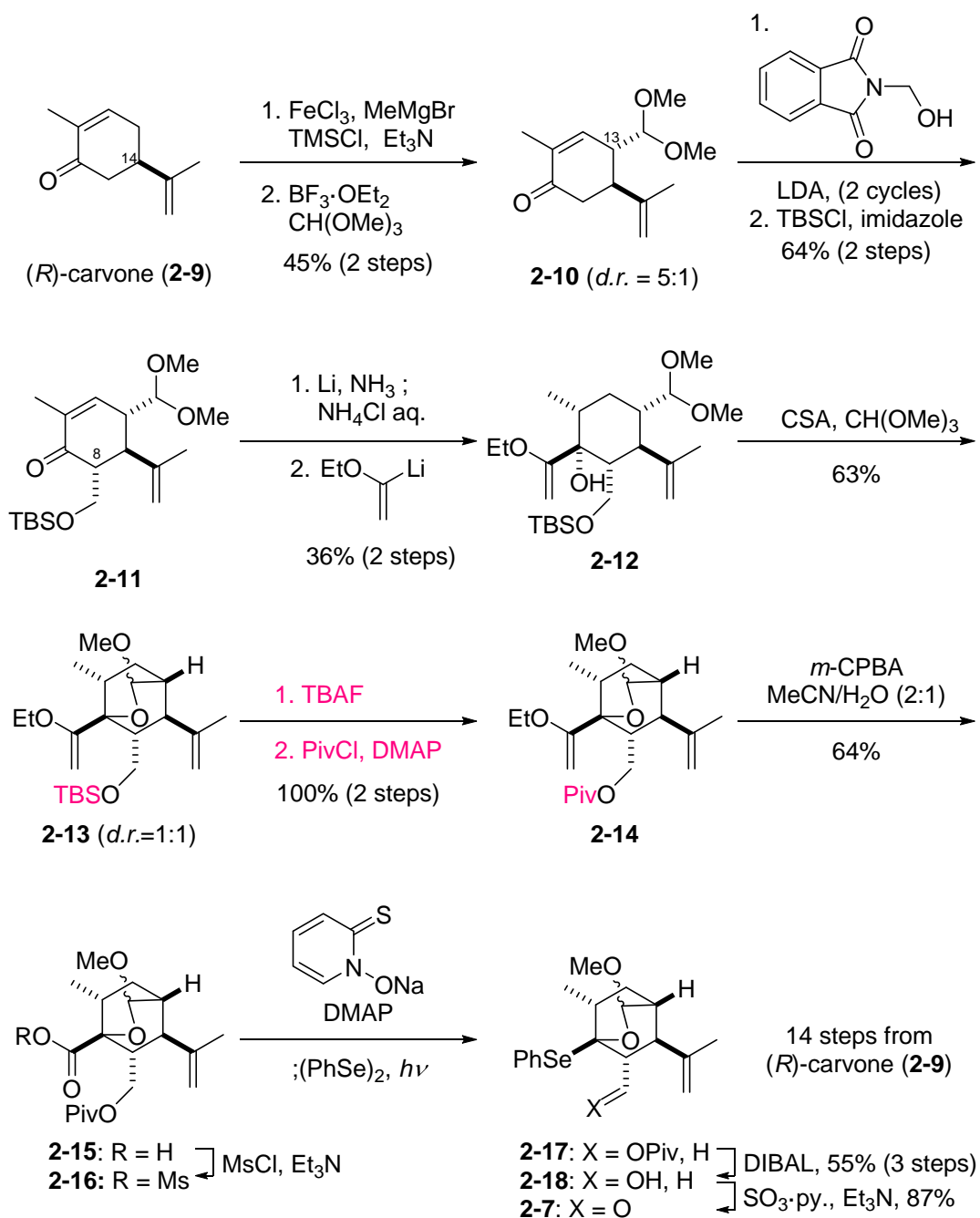
クロトホルボロンの合成計画を示す(Scheme 2-1)。クロトホルボロン(**2-1**)は、三環性骨格を有する**2-2**からA環の官能基化、C13-C13'結合の酸化的切断によって導かれると考えた。**2-2**は、分子内ラジカル反応によるB環形成により構築する事とし、基質としてオキサビシクロ[2.2.2]オクタン構造を有する α -アルコキシセレノアセタール**2-4**を設計した¹。すなわち、**2-4**の橋頭位に発生するラジカル**2-3**を利用することで、連続するC9位四置換炭素およびC10位三置換炭素を含む、三環性炭素骨格の立体選択的構築を実現する計画を立てた。**2-4**は π -allyl Stilleカップリング²によって**2-5**とA環**2-6**とを連結することで合成し、**2-5**はC環アルデヒド**2-7**の炭素鎖伸長によって誘導することとした。**2-7**は、前任者が確立した方法によって(*R*)-カルボン(**2-9**)から立体選択的に合成できる³。筆者は修士課程において、上記合成計画に基づき、三環性化合物**2-2**の合成を達成している⁴。本章ではまず、炭素骨格構築までの合成経路(**2-9**→**2-2**)の最適化について述べたのち、骨格の官能基化によるクロトホルボロン(**2-1**)の全合成について報告する。

Scheme 2-1. Synthetic plan for total synthesis of crotophorbolone (**2-1**).

2-2. C 環フラグメントの合成経路の最適化

前任者および筆者が修士課程において確立した C 環フラグメントの合成経路を Scheme 2-2 に示す。(R)-カルボン(2-9)に対し、C14 位イソプロペニル基を制御因子として立体選択的に C13 位にジメトキシメチル基、C8位にヒドロキシメチル基を導入し 2-11 を合成した。次いで Birch 還元によりシクロヘキサン上のオレフィン還元した後、立体選択的にエチルビニルエーテルを付加させることで 2-12 へと導いた。酸性

Scheme 2-2. Previous route for C-ring fragment.

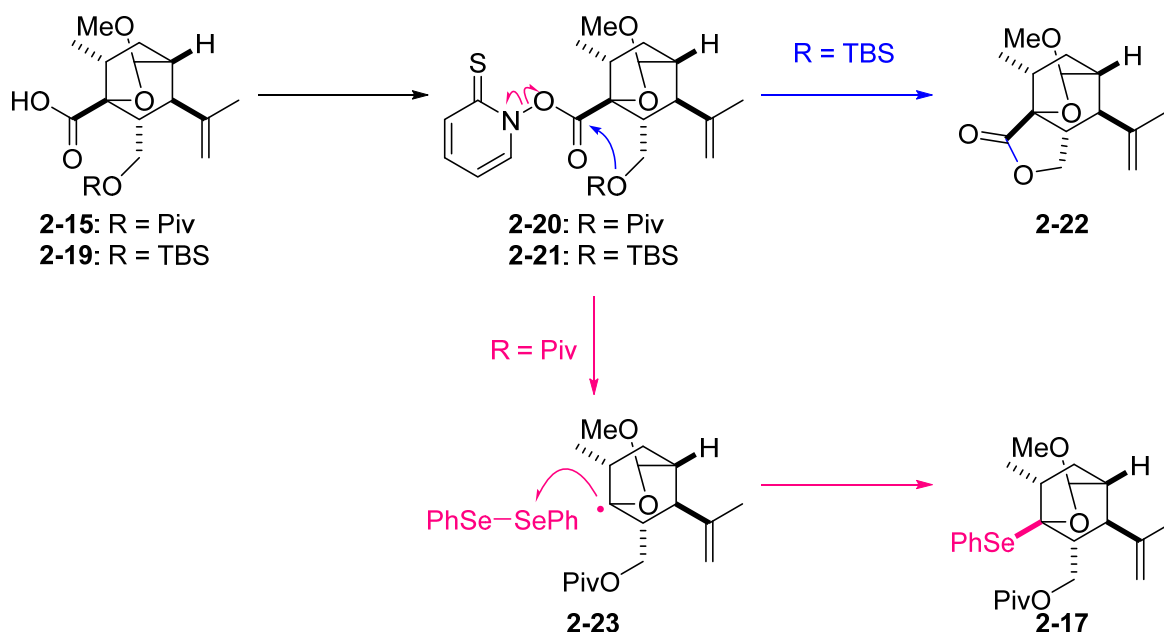


第2章 クロトホルボロンの全合成

条件によって分子内アセタール化し、オキサビシクロ[2.2.2]骨格 **2-13** を構築した後、保護基を TBS 基から Piv 基に変換した。得られた **2-14** の二つのオレフィンの内、より電子豊富なエトキシビニル基を *m*-CPBA で選択的に酸化し、1 工程でカルボキシル基へと変換した。得られたカルボン酸 **2-15** はメシル化⁵、Barton エステルへと変換した⁶。続いて、ジフェニルジセレニド存在下、光照射することで O,Se-アセタール **2-17** へと導いた⁷。得られた **2-17** の Piv 基を除去し、生じたヒドロキシ基を酸化する事で C 環アルデヒド **2-7** を合成した。

本合成ルートにおいて、保護基を TBS 基から Piv 基へ変換する必要があった(**2-13** → **2-14**)。すなわち TBS 基を保護基として有する基質を用いて、Barton エステル **2-21** を合成すると、分子内ラクトン化が優先して進行してしまい、ラクトン **2-22** が生成した(Scheme 2-3)。そこで酸素原子の求核性を下げるために保護基を Piv 基へ変換した。これによりラクトン化が抑制され、望むラジカル反応が進行し、O,Se-アセタール **2-17** が得られた。

Scheme 2-3. Effect of the protecting group for introduction of Se group.

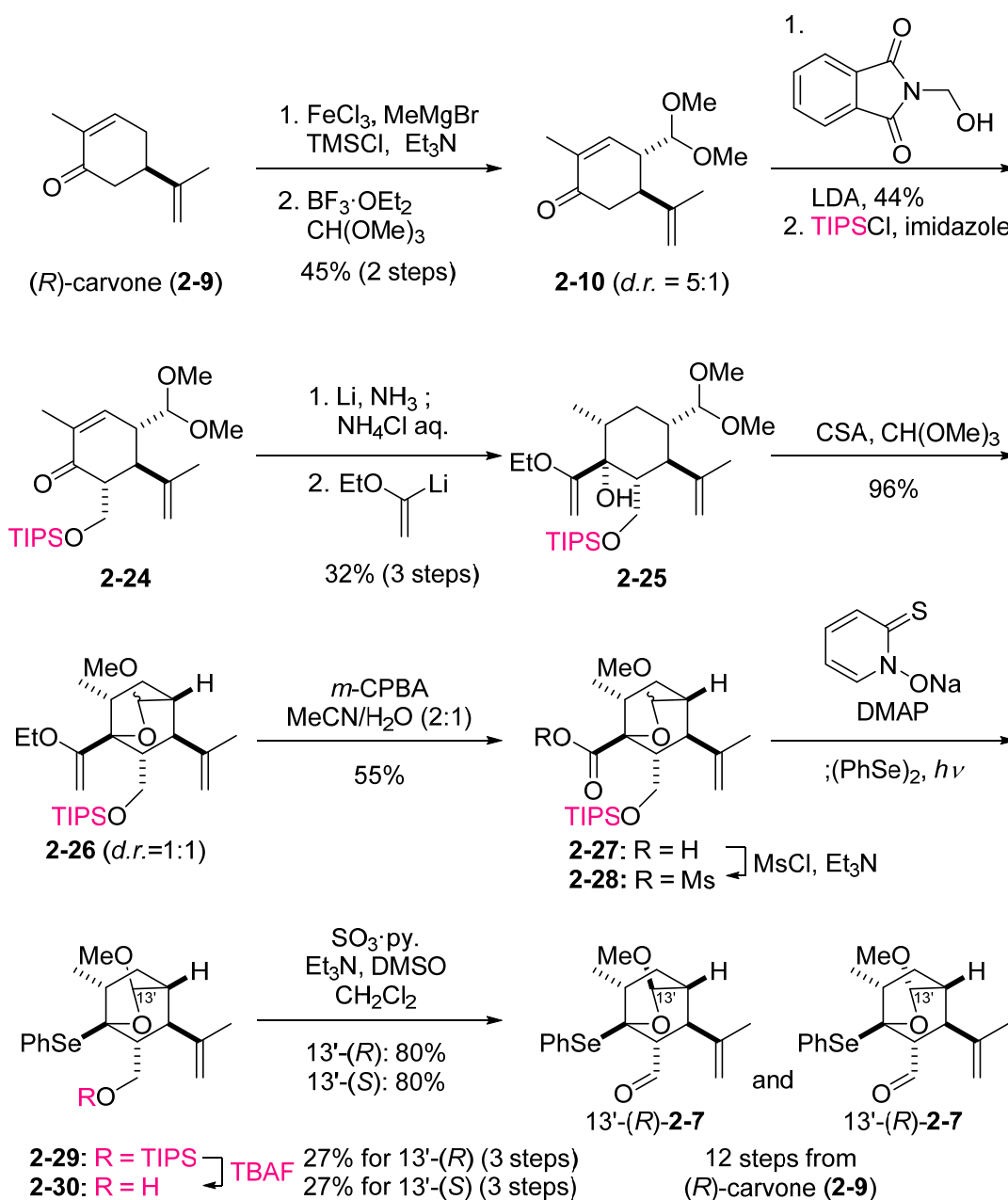


本学博士過程において筆者は TBS 基の代わりに TIPS 基を用いることで、保護基の変換を省略できると考えた。TIPS 基は TBS 基と同じシリル系の保護基であり、先に確立した合成法をそのまま適用できると考えた。また立体的な嵩高さのために、Barton エステルのラクトン化を抑制できると期待した。

第2章 クロトホルボロンの全合成

TIPS 基を用いる新しい合成経路を Scheme 2-4 に示す。2-10 へヒドロキシメチル基を導入した後、TIPS 基にて保護した。得られた 2-24 のカルボン酸 2-27 への変換反応は、先に確立した条件を用いて円滑に進行した。カルボン酸をメシル化し、Barton エステルへと変換したところ、狙い通り、ラクトン化が抑制され、続くラジカル反応によって O,Se-アセタール 2-29 が得られた。TIPS 基を TBAF によって除去した後、生じたアルコール 2-30 を酸化することで C 環フラグメント 2-7 を合成した。以上のように、C 環フラグメント 2-7 を従来法より 2 工程短縮することに成功した。

Scheme 2-4. Optimized route for C-ring fragment.



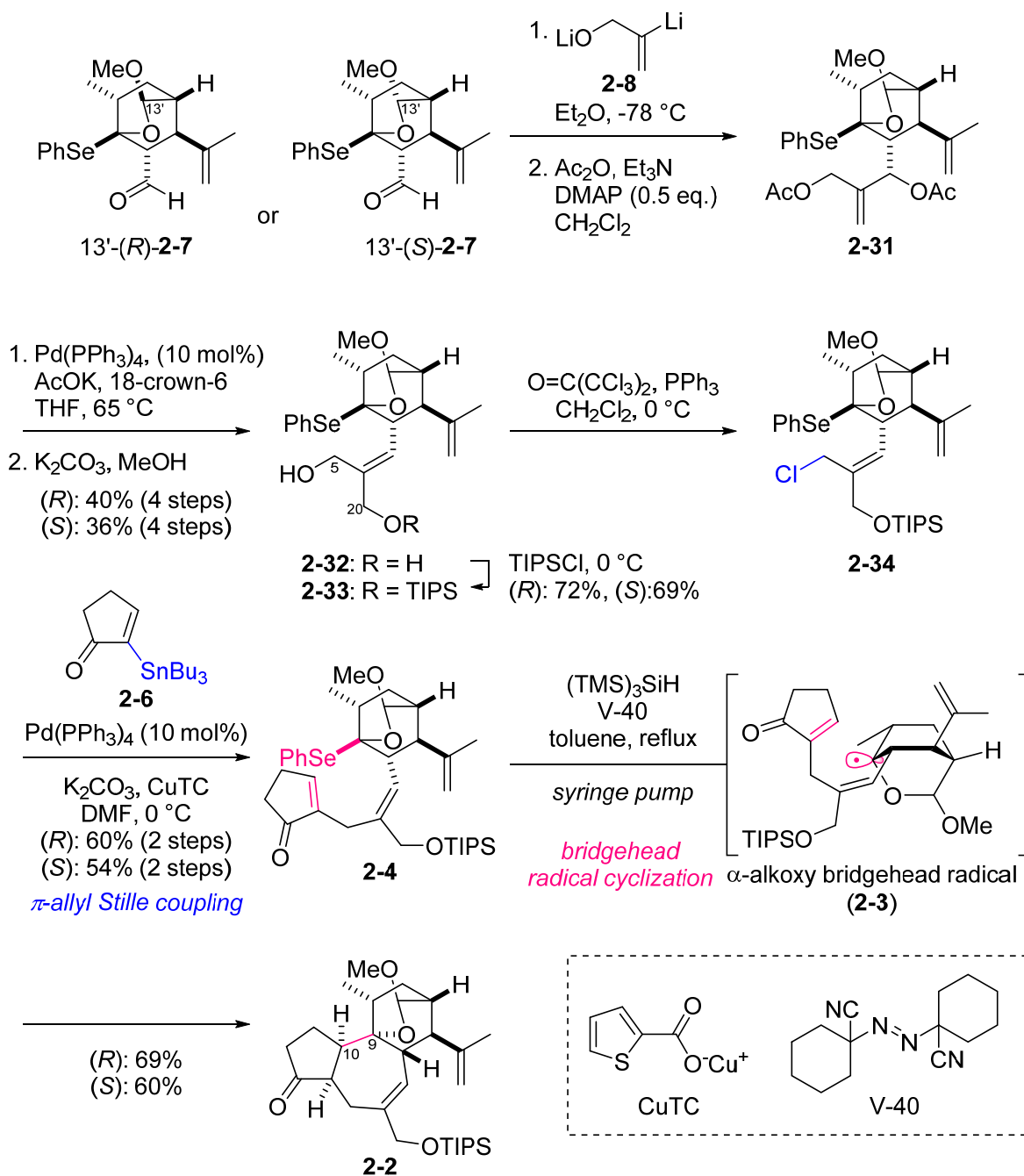
2-3. 三環性炭素骨格の構築

筆者が修士課程において確立した経路に基づき、C環フラグメント **2-7** と3炭素ユニット **2-8**、A環フラグメント **2-6** を連結しクロトホルボロンの三環性炭素骨格を構築した(Scheme 2-5)。今回、C13'位の立体化学が *R* 体のものと *S* 体のものをそれぞれ変換した。アルデヒド **2-7** に対する、ビニルリチウム **2-8** の付加⁸とオレフィンの異性化⁹によってジオール **2-32** へと導いた。**2-32** の二つのヒドロキシ基のうち、より立体的に空いた C20 位ヒドロキシ基を選択的に TIPS 保護し、もう一方のヒドロキシ基をクロロ基へと変換した。こうして得られた **2-34** を、 π -allyl Stille カップリング^{2,10}によって A 環フラグメント **2-6** と連結し、環化反応前駆体 **2-4** を得た。続いて **2-4** にラジカル開始剤である V-40¹¹と還元剤である (TMS)₃SiH¹²を作用させて橋頭ラジカル **2-3** を発生させた。**2-3** は分子内エノンに 7-endo 付加し、クロトホルボロンの三環性炭素骨格を有する **2-2** を C9 位四置換炭素に関して立体特異的に、C10 位第三級炭素について立体選択的に与えた。

以上の変換反応において、C13'位の立体化学の影響はほとんどなかった。

第2章 クロトホルボロンの全合成

Scheme 2-5. Construction of tricyclic carboskeleton of crotophornbolone.



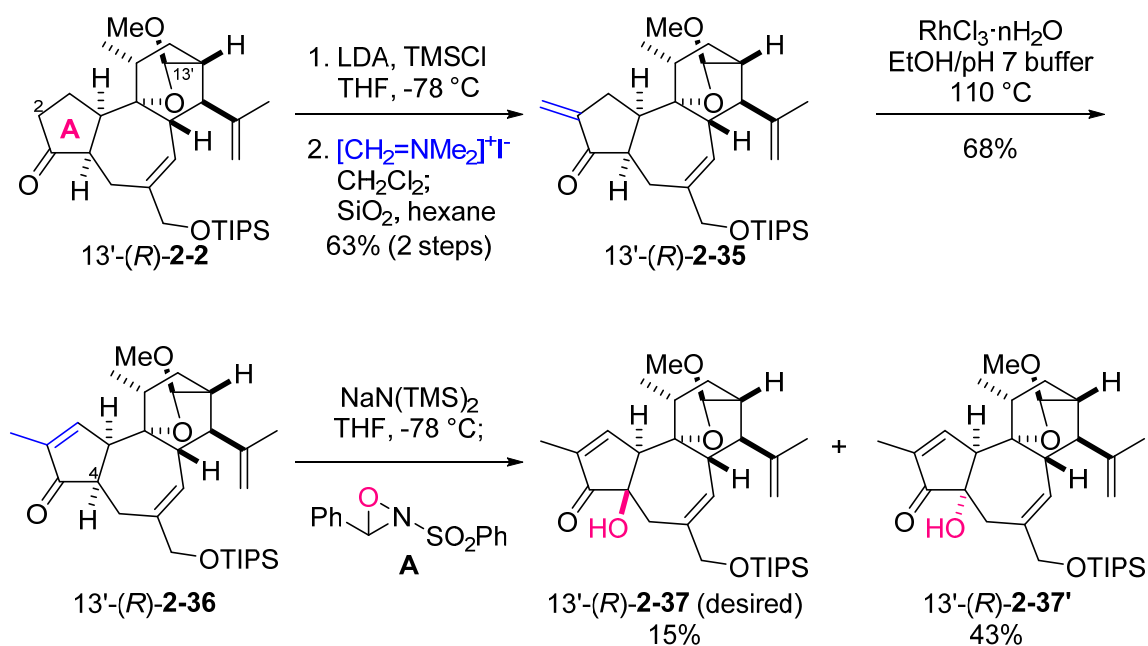
2-4. 三環性炭素骨格への官能基の導入

2-4-1. 課題と合成計画

得られた三環性炭素骨格に対して官能基の導入することでクロトホルボロンの全合成を行った。筆者は修士課程において、A環の官能基化を検討した(Scheme 2-6)。まず、必要な一炭素と不飽和度を一挙に導入するため Eschenmoser メチレン化¹³を行った。2-2 に低温条件下 LDA、TMSCl を作用させ、位置選択的にエノールシリルエーテルとした後、Eschenmoser 塩を作用させることで C2 位をメチレン化し 2-35 を得た。得られた *exo*-オレフィン 2-35 をロジウム触媒存在下加熱することで *endo*-オレフィンへと異性化し、5員環エノン 2-36 を合成した¹⁴。

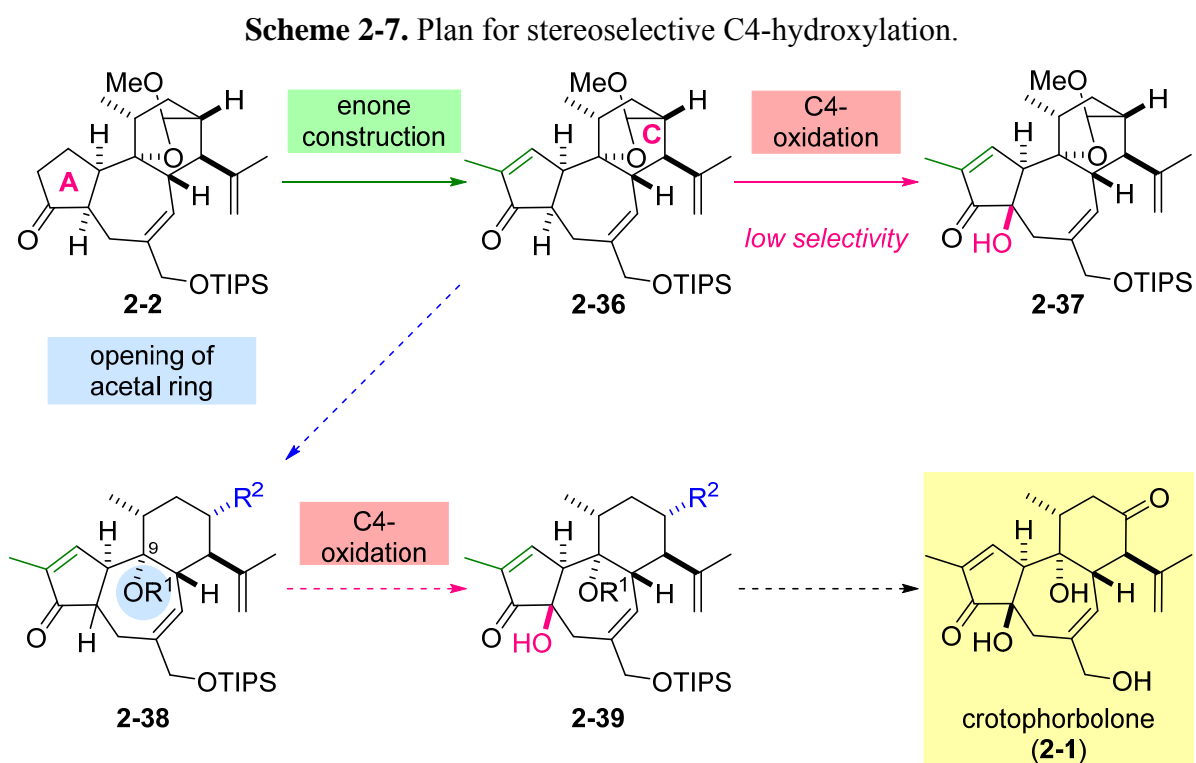
続いて C4 位へのヒドロキシ基の導入を検討した。エノン 2-36 へ塩基存在下 Davis オキサジリジン A¹⁵ を作用させると、C4 位ヒドロキシ化が進行した。しかしながら、立体選択性が低く、また望まない 2-37' が優先して得られるという問題があった¹⁶。

Scheme 2-6. Previous results of C4-hydroxylation.



第2章 クロトホルボロンの全合成

そこで今回、C4位ヒドロキシ化の立体選択性の問題を解決するために以下のような合成計画を立案した(Scheme 2-7)。三環性炭素骨格のA環にメチル基とエノンを導入したのち、C4位ヒドロキシ化に先立ち、C環上の環状アセタールを開環することとした。こうして生じる9位ヒドロキシ基に嵩高い保護基を導入することで、5員環の下側を遮蔽し、酸化反応が上側から優先して進行することを期待した。



2-4-2. C4位ヒドロキシ化の検討

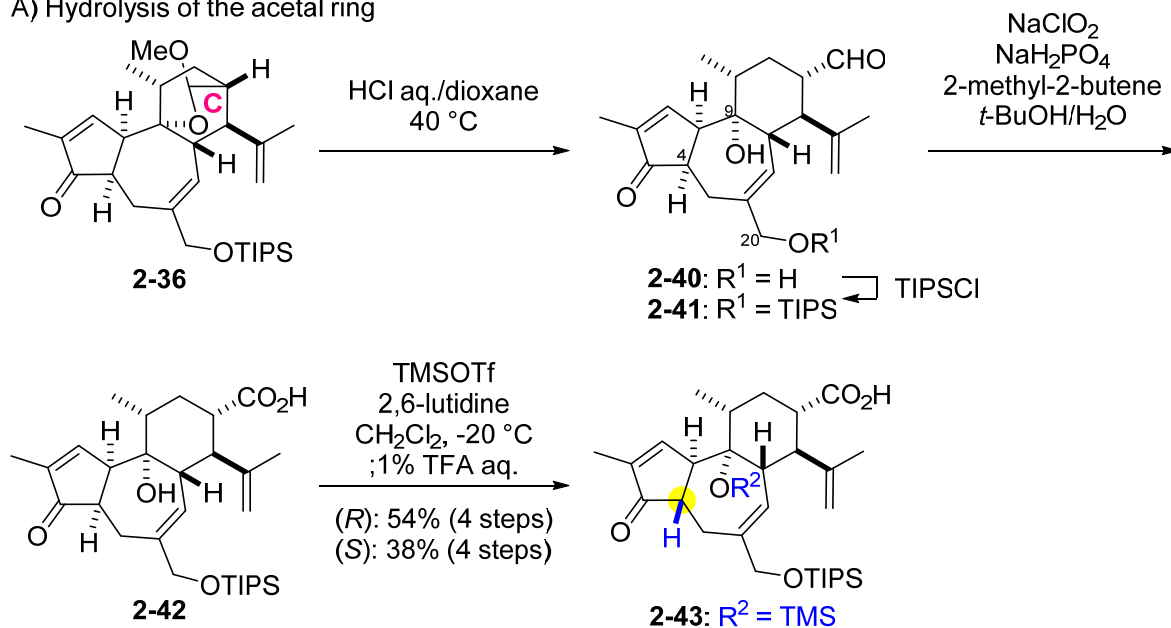
前節で述べた合成計画に従い、C4位の酸化に先立ちC環上のアセタール環を開環することとした。今回、以下の2通りの方法を検討した(Scheme 2-8)。

はじめにアセタールの加水分解を検討した(Scheme 2-8A)。エノン **2-36** を酸性条件下加熱すると環状アセタールの加水分解と TIPS 基の除去が進行した。C20位ヒドロキシ基は再度 TIPS 基で保護した後、アルデヒドを酸化しカルボン酸 **2-42** へと導いた。続いて **2-42** に TMSOTf を作用させたところ、C9位ヒドロキシ基の TMS 保護と併せて、5員環のエノールシリルエーテル化も進行した。これは後処理において脱シリル化が進行し、C4位立体化学が反転したカルボン酸 **2-43** が得られた。

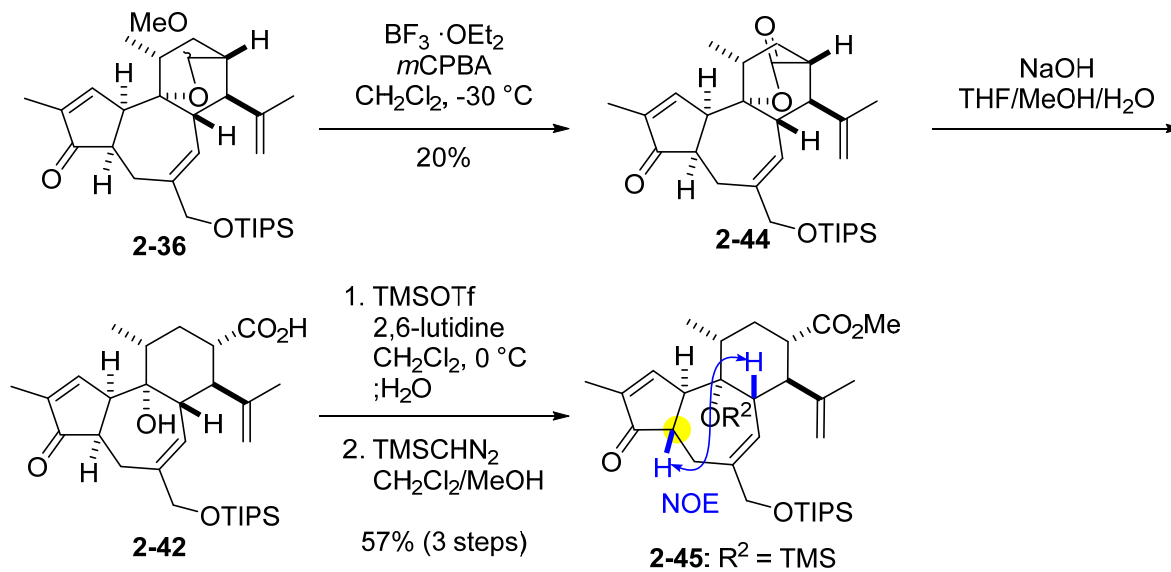
アセタールの加水分解では脱シリル化が同時に進行してしまったため、これを防ぐ目的で、アセタールの直接的酸化反応を検討した(Scheme 2-8B)。**2-36** に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下 *m*-CPBA を作用させたところ¹⁷、生じたオキソカルベニウムカチオンに *m*-CPBA が付加することで酸化反応が進行し、ラクトン **2-44** が低収率ながら得られた。ラクトンを加水分解し、生じた **2-42** の C9位ヒドロキシ基を TMS 基にて保護したところ、先と同様に C4位立体化学が反転したカルボン酸が得られた。最後にカルボン酸をメチル化することで、メチルエステル **2-45** を合成した。なお C4位の立体化学については、**2-45** の図に示した NOE 相間により決定した。

Scheme 2-8. Examination of acetal-ring opening.

A) Hydrolysis of the acetal ring



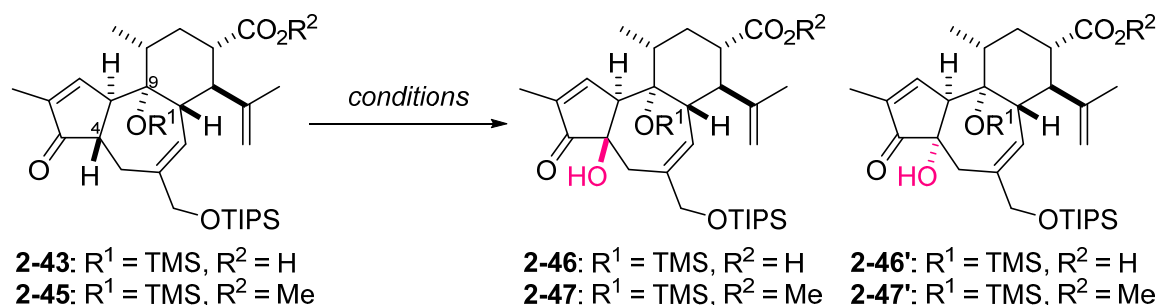
B) Oxidation of the acetal ring

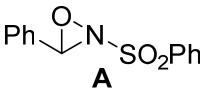
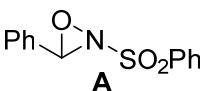


第2章 クロトホルボロンの全合成

C9位の TMS 保護にともなって C4 位立体化学が望むβ配向へ異性化したことから、基質 **2-43** と **2-45** を用いて C4 位ヒドロキシ化を検討した(Table 2-1)。初めに基質としてカルボン酸 **2-43** を用いて反応を行った。Rubottom 酸化の条件で反応を行ったところ、基質が損壊するのみであった(entry 1)。続いて Davis 酸化¹⁵ を検討したが、望む酸化体は得られなかった(entry 2)。Davis 酸化が進行しなかった原因は、塩基性条件下で **2-43** のカルボキシル基の脱プロトン化が優先し、反応の中間体であるナトリウムエノラートが生成しなかったためであると考えた。そこでカルボン酸をメチル基で保護したメチルエステル **2-45** を用いて検討した(entry 3)。**2-45** に対して Davis 酸化の条件を適用したところ、狙い通り望む立体化学を有する **2-47** が優先して得られた。

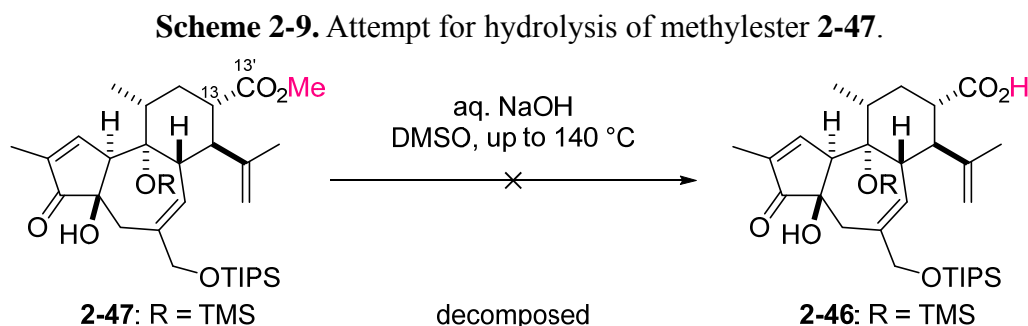
Table 2-1. Examination of C4-hydroxylation of carboxylic acid **2-43** and methylester **2-45**.



entry	SM	conditions	results
1	2-43: R ² = H	1. TESOTf, <i>i</i> Pr ₂ NEt CH ₂ Cl ₂ , 0 °C 2. <i>m</i> CPBA, NaHCO ₃ CH ₂ Cl ₂ , -30 °C to 0 °C	decomp.
2	2-43: R ² = H	 A NaN(TMS) ₂ THF, -78 °C to 0 °C	recovery 64%
3	2-45: R ² = Me	 A NaN(TMS) ₂ THF, -78 °C	2-47: 24% 2-47': 19%

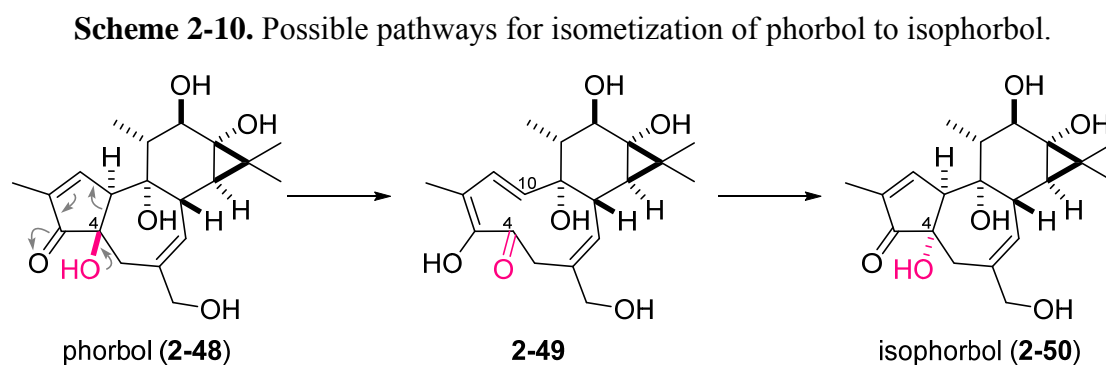
第2章 クロトホルボロンの全合成

続いて C13-13'結合の酸化的切断に向けて、メチルエステル **2-47** の加水分解を検討した。しかしながら、基質が損壊するのみで望む反応は進行しなかった。



チグリアン・ダフナンジテルペンにおいて、5員環上の α -ヒドロキシケトン構造は塩基性に不安定であることが知られている。例えばホルボール(**2-48**)の α -ヒドロキシケトンは塩基条件¹⁸や人腸内細菌¹⁹の代謝によって反応し、C4位ヒドロキシ基が異性化したイソホルボール(**2-50**)へと変換される(Scheme 2-10)。その推定反応機構は以下のとおりである。C4位ヒドロキシ基からの電子の押し込みによってレトロアルドール反応が進行し、C4-10結合が切断された**2-49**となる。その後**2-49**のC4-10位結合が再形成される時にC4位立体化学が異性化し、イソホルボールが生成されたと考えられている。

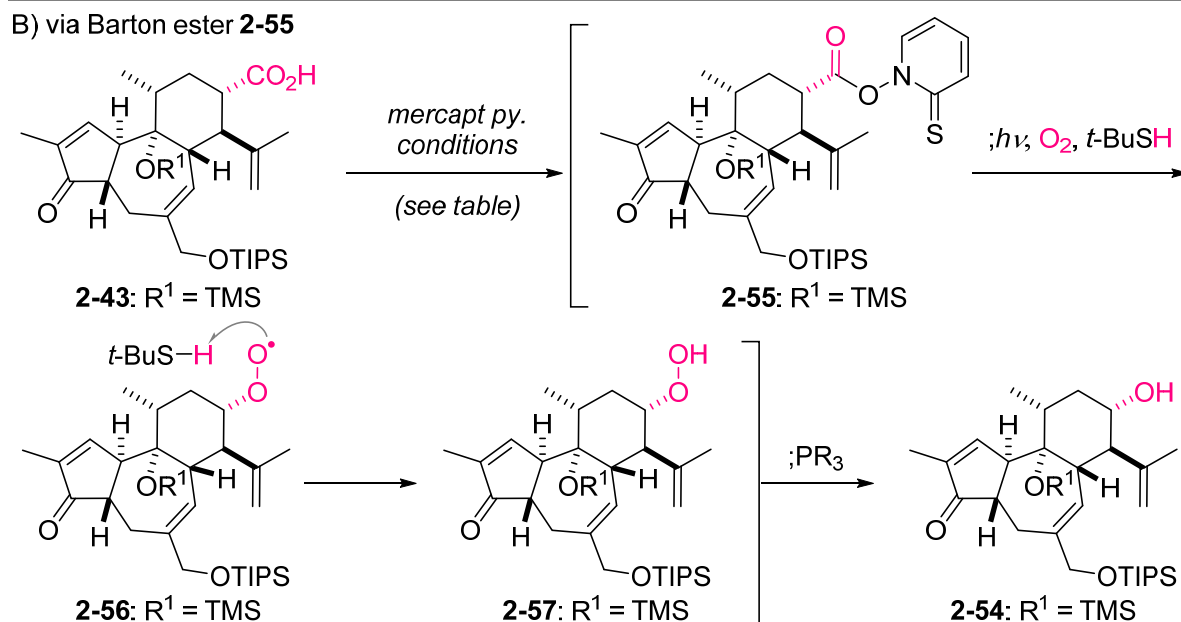
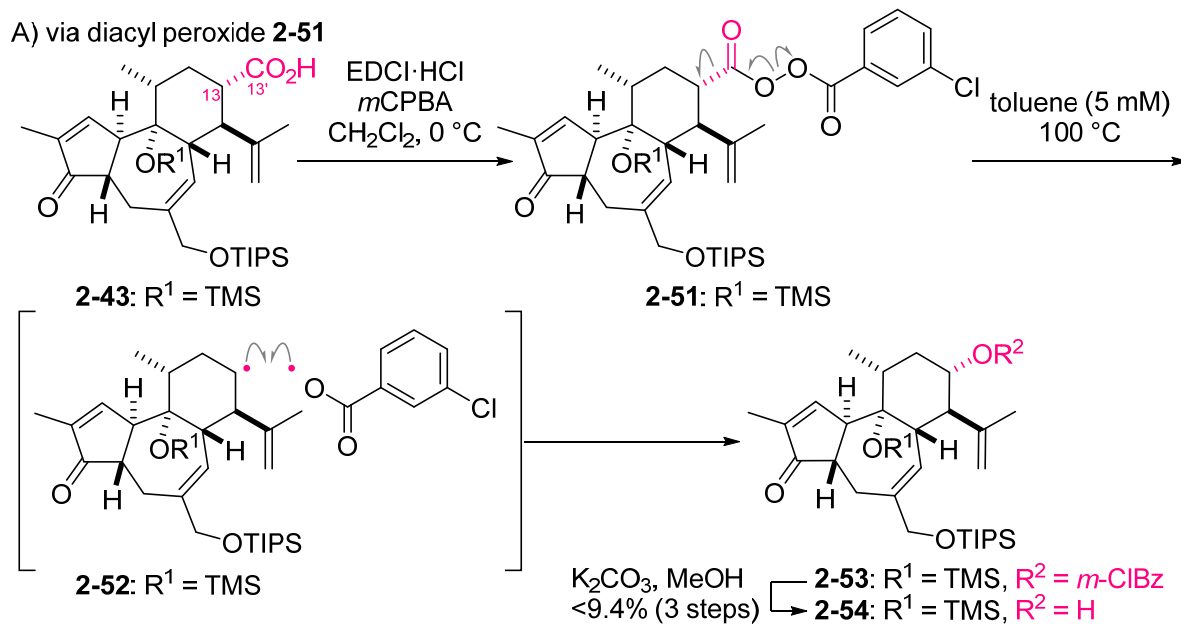
2-47の加水分解においても、塩基条件下加熱したことで、Scheme 2-10に類似した反応が進行し、C4-10結合の切断をへて、基質が損壊したと考察した。そこで、C4位の酸化反応による α -ヒドロキシケトン構造の構築に先立ち、C13-13'結合の酸化的切断を行うこととした。



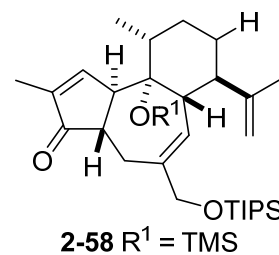
第2章 クロトホルボロンの全合成

カルボン酸 **2-43** の C13-13'結合の酸化的切断を検討した(Scheme 2-11)。初めにジアシルペルオキシドを経由する酸化反応を検討した²⁰ (Scheme 2-11A)。カルボン酸 **2-43** と *m*-CPBA とを、EDCI を用いて縮合し、ジアシルペルオキシド **2-51** を合成した。これを希釈条件下加熱すると弱い O-O 結合が均等開裂し、脱炭酸を経て生じた炭素ラジカル **2-52** が再度 C-O 結合を形成することで、C13 位へ酸素官能化が導入された **2-53** が得られた。最後に、アシル基を除去することでアルコール **2-54** を合成した。しかしながら、この変換反応は低収率にとどまったため、次に Barton 脱炭酸反応を検討した(Scheme 2-11B)。カルボン酸 **2-43** を Barton エステル **2-55** とした後、酸素存在下、中圧水銀ランプを用いて、光照射を行うことで、発生したラジカルを酸素で捕捉した。生じたペルオキシド **2-57** を亜リン酸で還元することで C13 位にヒドロキシ基を導入した。Entry 1 では報告されている条件²¹で反応を行ったところ、低収率ながら望むアルコール **2-54** が得られた。低収率の原因は、**2-56** の反応性の高いペルオキシラジカルによる分子内反応によって、基質が損壊しているためであると考察した。ペルオキシラジカルの水素化を促進し、望まない副反応を抑制するために entry 2 では水素供与体である *t*-ブタンチオール²¹の等量を増やして反応を行った。その結果収率が改善し、48%の収率で生成物 **2-54** が得られた。一方、メルカプトピリジン-N-オキシドを変更し、縮合剤を用いない条件²¹(entry 3)を検討したところ、**2-54** とともに水素化体 **2-58** が生成した。この条件では、反応中に生成する酸を中和するために Hünig 塩基を加えており、生じたラジカルによる塩基からの水素引き抜きが酸素の補足と競合したためだと考えられる。

Scheme 2-11. Oxidative truncation of C13-13' bond.

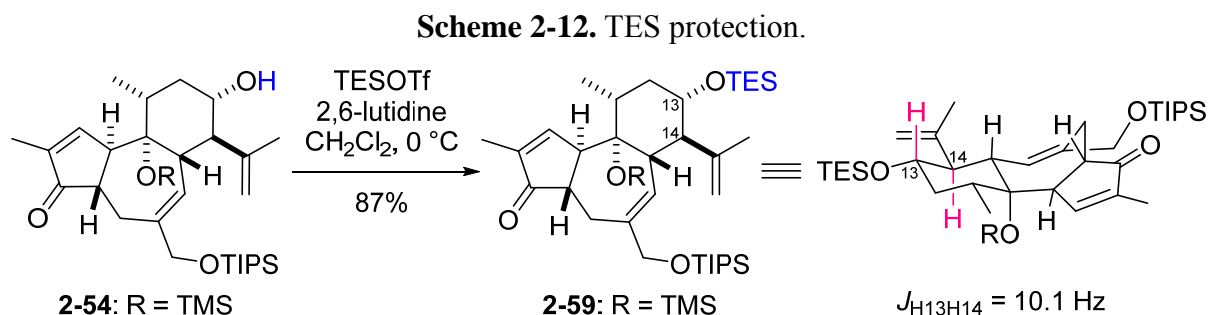


entry	mercapt py.	conditions	results
1		EDCI·HCl, toluene, O_2 ; $t\text{BuSH}$ (10 eq.), $h\nu$; PPh_3	2-54: 27%
2		EDCI·HCl, toluene, O_2 ; $t\text{BuSH}$ (30 eq.), $h\nu$; $\text{P}(\text{OMe})_3$	2-54: 48%
3		$i\text{Pr}_2\text{NEt}$, toluene, O_2 ; $t\text{BuSH}$ (10 eq.), $h\nu$, PPh_3	2-54: 28% 2-58: 19%



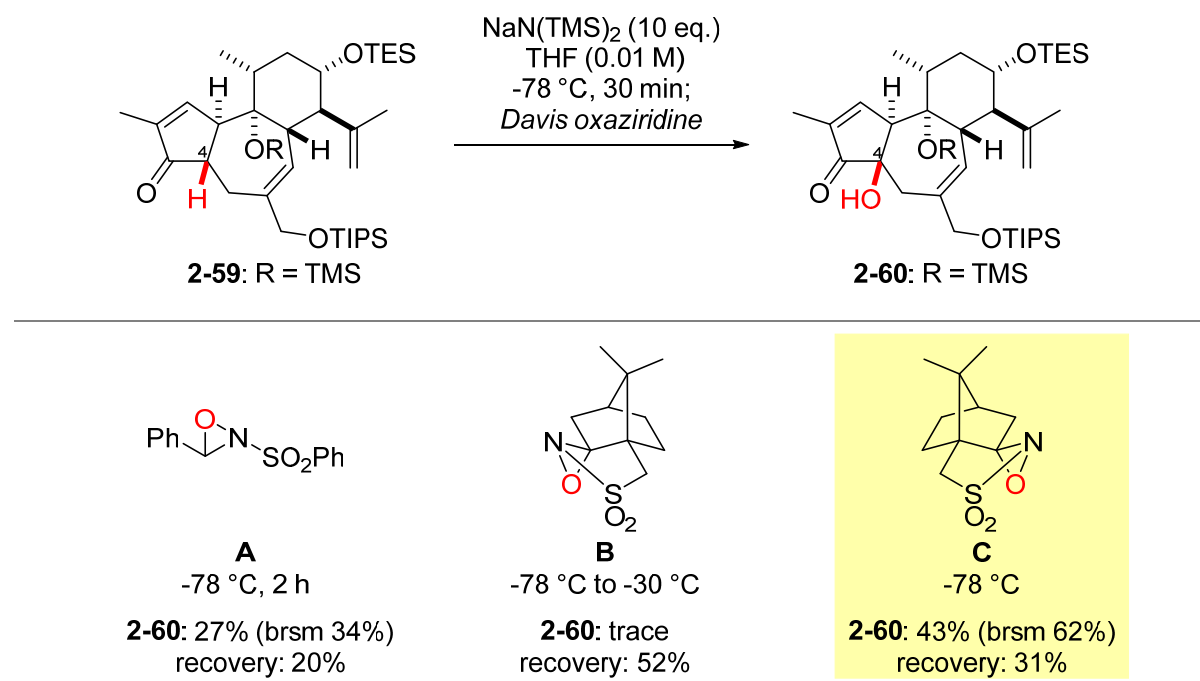
第2章 クロトホルボロンの全合成

得られた **2-54** のヒドロキシ基は TES 基にて保護した(Scheme 2-12)。C13 位ヒドロキシ基の立体化学は、**2-59** の C13,14 位プロトン間のカップリング定数から推定した。



C9 位に TMS エーテルを有する基質 **2-59** を用いて、C4 位ヒドロキシ化を検討した (Table 2-2)。塩基として $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 存在下、種々 Davis オキサジリジンを検討した。ラセミ体のオキサジリジン **A**¹⁵ や、大きな置換基を有するキラルなオキサジリジン **B, C**²² を用いて反応を行ったところ、いずれの場合も、望む立体化学を有する酸化体 **2-60** のみを選択的に与えた。その中でも、オキサジリジン **C** を用いた場合に、最も良好な結果を与え、43%収率で **2-60** が得られた。

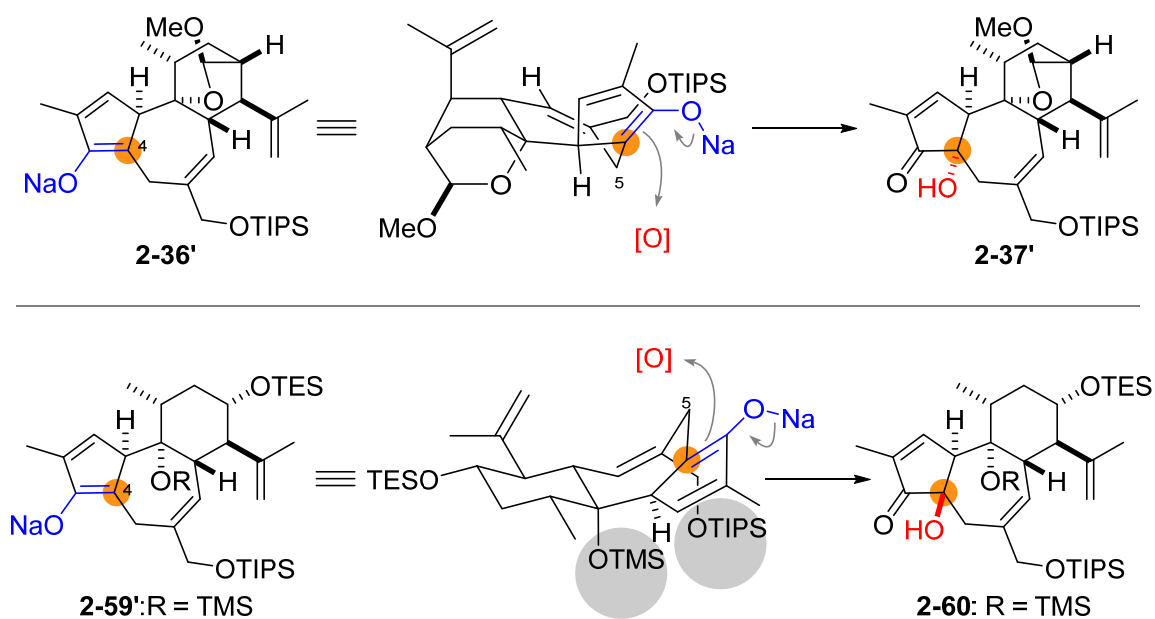
Table 2-2. Examination of C4-hydroxylation.



第2章 クロトホルボロンの全合成

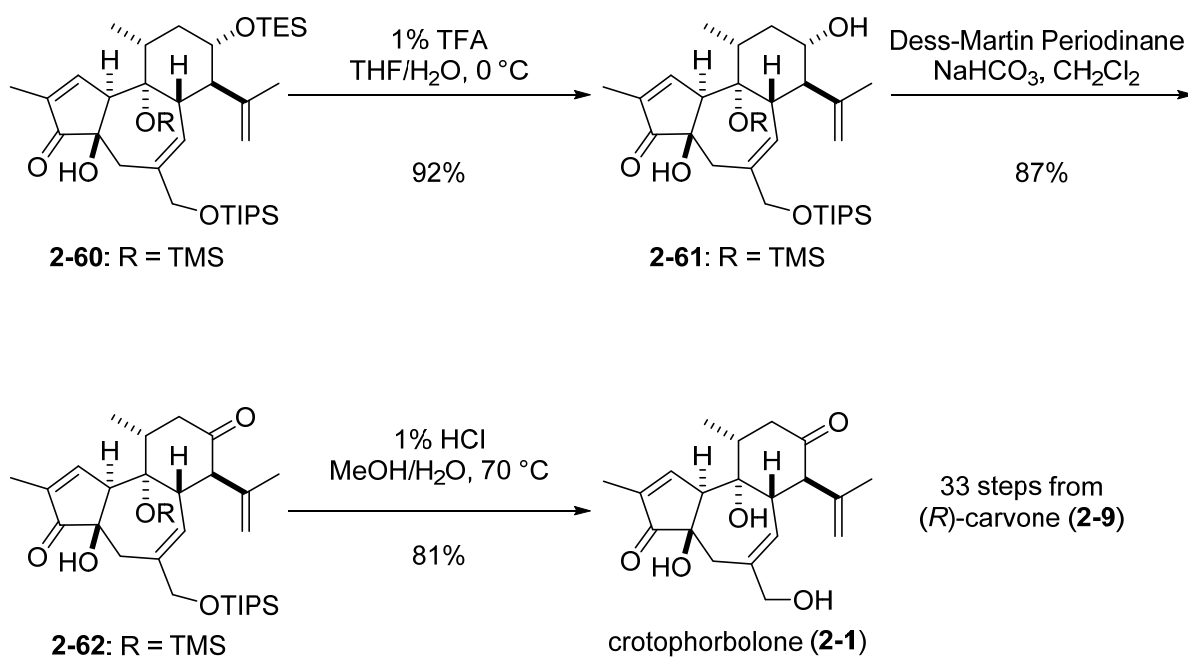
C環上にアセタールを有する基質 **2-36** を用いた場合、C4位ヒドロキシ化は望まない立体選択性であった(Scheme 2-6)。一方、アセタール環を開環した基質 **2-59** を使用することで、立体選択性が逆転した。このC環の官能基化前後での、C4位ヒドロキシ化の立体選択性の違いについては以下のように考察した(Figure 2-1)。反応中間体であるナトリウムエノラートの立体配座は6員環がビシクロ骨格を有している場合、**2-36'** のようになっていると考えられる。このときC4位の α 面はconvex面となっており立体的に空いていることから、酸化剤が α 面側から近づき、望まない立体化学が優先したと考えた。一方、6員環を官能基化すると、C9位シリルエーテル基とC5位メチレン水素が立体障害を避けるために、7員環の配座が変化する。このとき**2-59'**のような配座を取り、嵩高いTMS基、TIPS基がC4位の α 面を遮蔽する。その結果、酸化反応は β 面から進行し、望む立体化学を有する**2-60**が優先して得られたと考えた。

Figure 2-1. Plausible explanation of stereoselectivities of C4-hydroxylation.



2-4-3. クロトホルボロンの全合成

得られた **2-60** をクロトホルボロンへと導いた(Scheme 2-13)。低温条件下 TFA を作用させることで、3つのシリル基のうち TES 基のみを選択的に除去した。得られたアルコール **2-61** を Dess-Martin 試薬を用いて酸化しケトン **2-62** としたのち、酸性条件下加熱することで残るシリル基を除去しクロトホルボロン(**2-1**)を合成した。これにより (*R*)-カルボン(**2-9**)から 33 工程での初のクロトホルボロンの全合成を達成した²³。

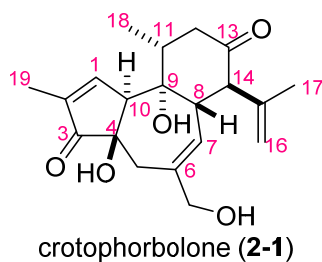
Scheme 2-13. Total synthesis of crotophorbolone (**2-1**).

第2章 クロトホルボロンの全合成

合成したクロトホルボロン(**2-1**)の各種データは文献値¹⁹と良い一致を示したものの、¹³Cのケミカルシフトの一部がわずかにずれていた(Table 2-3)。このずれは測定条件によるものであると考え、実際にクロトホルボロンを天然から単離し、合成品とNMRデータを比較することとした。

Table 2-3. Comparison of the ¹³C chemical shifts of reported and synthetic **2-1**.

No	¹³ C (δ) of literature 2-1	¹³ C (δ) of synthetic 2-1	Δ
1	158.4	157.9	0.5
2	134.6	134.8	-0.2
3	209.8	209.3	0.5
4	73.5	73.4	0.1
5	38.2	38.4	-0.2
6	141.3	141.5	-0.2
7	126.2	125.2	1.0
8	44.2	44.2	0
9	77.2	overlapped	-
10	58.2	58.4	-0.2
11	37.8	37.7	0.1
12	46.3	46.3	0
13	208.7	208.2	0.5
14	57.7	57.9	-0.2
15	141.1	141.2	-0.2
16	116.4	116.5	-0.1
17	19.9	19.9	0
18	17.8	17.8	0
19	10.2	10.2	0
20	67.8	67.8	0

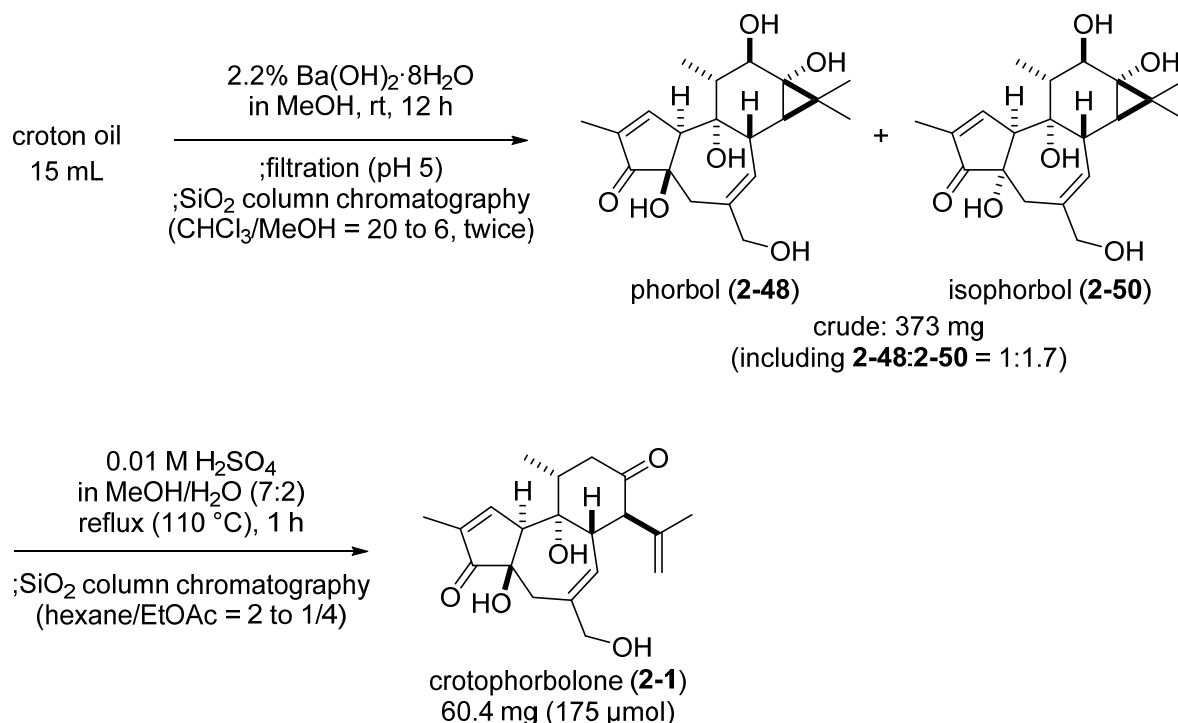


第2章 クロトホルボロンの全合成

報告されている手順に従ってクロトホルボロンの単離を試みた^{19, 24}(Scheme 2-14)。ハズ油 (croton oil)を塩基性メタノールで処理し、水を加えたのちジエチルエーテルで水層を洗浄した。得られた水層を1 M 硫酸水溶液によって pH 5 に調整し、生じた不溶物をろ過により除去した。さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 7 に調整し、溶媒を留去した。得られた残渣を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、ホルボール(2-48)とイソホルボール(2-50)の混合物を得た。

続いて得られたホルボール(2-50)の混合物を酸性条件下加熱することでクロトホルボロン(2-1)へと変換した。これによりハズ油 15 mL から 60 mg のクロトホルボロンを得た。

Scheme 2-14. Isolation of crotophorbolone (2-1) from croton oil.



第2章 クロトホルボロンの全合成

単離したクロトホルボロン(**2-1**)の NMR を測定したところ、サンプル濃度の違いによって、 ^{13}C ケミカルシフトにずれが生じることが分かった(Table 2-4)。単離した **2-1** を 15 mg 用いて測定したところ、本サンプルは文献値¹⁹ と良い一致を示した。一方、同一サンプルを希釈し、今回合成したのと同じ 2 mg の **2-1** を用いて NMR 測定を行ったところ、合成した **2-1** と良い一致を示した。Table 2-5, Figure 2-2 には今回単離した **2-1** (2 mg) と合成した **2-1** の ^1H および ^{13}C NMR データの比較を示した。

Table 2-4. Comparison of the ^{13}C chemical shifts of isolated, reported and synthetic **2-1**.

No	isolated 2-1	literature 2-1	Δ	isolated 2-1	synthetic 2-1	Δ
	(15 mg)			(2 mg)		
1	158.4	158.4	0	157.9	157.9	0
2	134.7	134.6	0.1	134.8	134.8	0
3	209.8	209.8	0	209.3	209.3	0
4	73.5	73.5	0	73.4	73.4	0
5	38.3	38.2	0.1	38.3	38.4	-0.1
6	141.3	141.3	0	141.5	141.5	0
7	125.9	126.2	-0.3	125.2	125.2	0
8	44.3	44.2	0.1	44.2	44.2	0
9	overlapped	77.2	-	overlapped	overlapped	-
10	58.1	58.2	-0.1	58.4	58.4	0
11	37.9	37.8	0.1	37.7	37.7	0
12	46.2	46.3	-0.1	46.3	46.3	0
13	208.6	208.7	-0.1	208.2	208.2	0
14	58.0	57.7	0.3	57.9	57.9	0
15	141.1	141.1	0	141.2	141.2	0
16	116.4	116.4	0	116.5	116.5	0
17	20.0	19.9	0.1	19.9	19.9	0
18	17.9	17.8	0.1	17.8	17.8	0
19	10.2	10.2	0	10.3	10.2	0.1
20	67.9	67.8	0.1	67.8	67.8	0

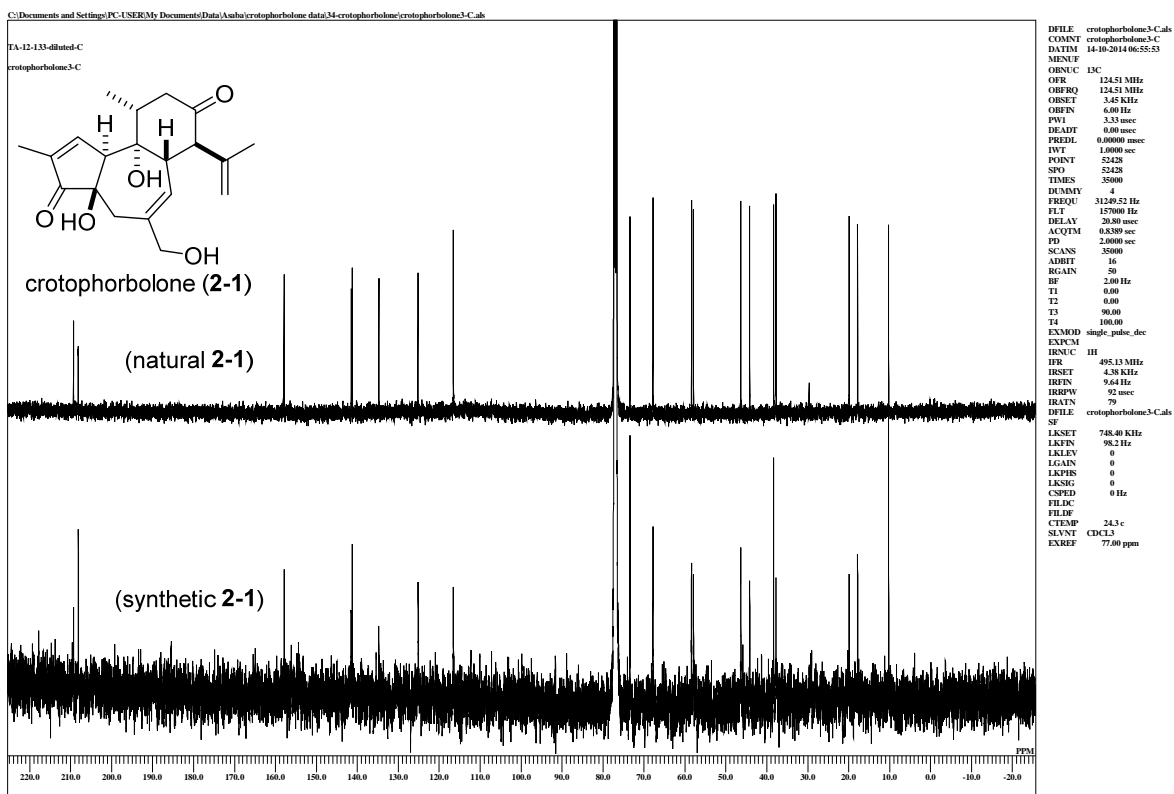
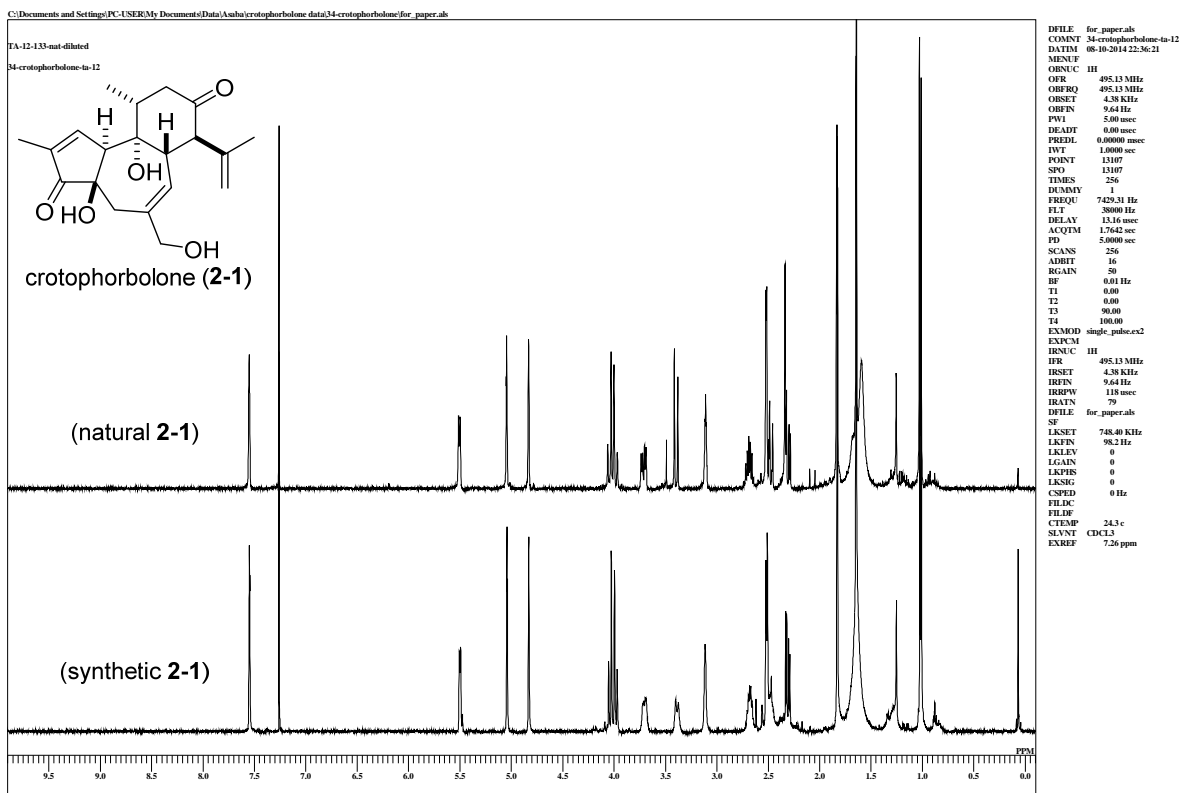
第 2 章 クロトホルボロンの全合成

Table 2-5. Comparison of NMR data of isolated and synthetic crotophorbolone (**2-1**) in CDCl₃.

No.	isolated 2-1		synthetic 2-1	
	¹ H [δ, multi. <i>J</i> (Hz)]	¹³ C (δ)	¹ H [δ, multi. <i>J</i> (Hz)]	¹³ C (δ)
1	7.55 (m)	157.9	7.55 (m)	157.9
2 ^a		134.8		134.8
3		209.3		209.3
4		73.4		73.4
5a	2.50 (d, 19.2)	38.3	2.49 (d, 18.9)	38.4
5b	2.55 (d, 19.2)		2.54 (d, 18.9)	
6		141.5		141.5
7	5.51 (d, 6.0)	125.2	5.50 (d, 6.0)	125.2
8	3.71 (dd, 13.3, 6.0)	44.2	3.70 (m)	44.2
9		overlapped		overlapped
10	3.11 (m)	58.4	3.12 (m)	58.4
11	2.69 (m)	37.7	2.68 (m)	37.7
12a	2.31 (dd, 14.6, 5.5)	46.3	2.31 (dd, 14.6, 5.5)	46.3
12b	2.47 (m)		2.46 (m)	
13		208.2		208.2
14	3.40 (d, 13.3)	57.9	3.38 (d, 12.4)	57.9
15		141.2		141.2
16a	4.83 (brs)	116.5	4.83 (brs)	116.5
16b	5.04 (m)		5.04 (m)	
17	1.64 (s)	19.9	1.64 (s)	19.9
18	1.02 (d, 6.9)	17.8	1.02 (d, 6.9)	17.8
19	1.83 (m)	10.3	1.83 (m)	10.2
20a	3.98 (d, 12.8)	67.8	3.98 (d, 12.8)	67.8
20b	4.04 (d, 12.8)		4.04 (d, 12.8)	

第2章 クロトホルボロンの全合成

Figure 2-2. Comparison of NMR data of isolated and synthetic crotophorbolone (**2-1**) in CDCl₃.



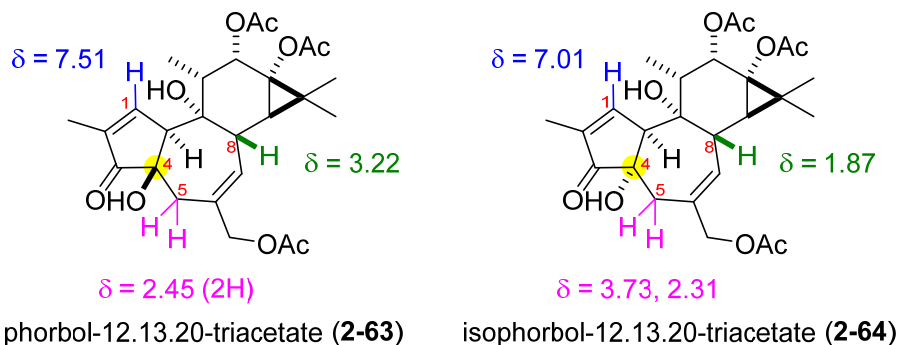
2-5. 参考文献と脚注

- ¹ α -Alkoxy bridgehead radical reactions were utilized for the two- and three-component coupling reactions in our laboratory. (a) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4778. (b) Murai, K.; Katoh, S.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2364. (c) Urabe, D.; Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1615. (d) Kamimura, D.; Urabe, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5122. (e) Nagatomo, M.; Koshimizu, M.; Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916.
- ² For a review on Stille couplings, see: (a) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1. For recent applications of π -allyl Stille couplings on natural product synthesis, see: (b) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393. (c) Snyder, S. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 740. (d) Shipe, W. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025.
- ³ 嘉藤裕樹、東京大学修士論文、**2011**.
- ⁴ 浅羽太郎、東京大学修士論文、**2013**.
- ⁵ Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Choi, H.-S.; Fong, K. C.; He, Y.; Yoon, W. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 883.
- ⁶ Barton, D. H. R.; Serebryakov, E. P. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 309.
- ⁷ Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Schmitt, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3263.
- ⁸ Chen, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 728.
- ⁹ Stolle, A.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; Salaün, J.; de Meijere, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4051.
- ¹⁰ (a) Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748. For the use of CuTC in Pd-catalyzed Stille couplings, see: (b) Williams, D. R.; Meyer, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765. (c) Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983. (d) Fürstner, A.; Nevado, C.; Tremblay, M.; Chevrier, C.; Teplý, F.; Aïssa, C.; Waser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5837. (e) Bishop, L. M.; Barbarow, J. E.; Bergman, R. G.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8100. (f) Li, J.; Yang, P.; Yao, M.; Deng, J.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16477.
- ¹¹ V-40 のトルエン中での 10 時間半減期温度は 88 °C である一方、AIBN のトルエン中での 10 時間半減期温度は 65 °C。ラジカル開始剤に関する詳細は和光純薬の web サイトにて閲覧できる。<http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/info/muk/pdf/NR.pdf>
- ¹² Chatgililoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3642. bond dissociation energies: Bu₃Sn-H 74 kcal/mol, Et₃Si-H 90 kcal/mol, TMS₃Si-H 79 kcal/mol
- ¹³ (a) Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 330. (b) Danishefsky, S.; Kitahara, T.; McKee, R.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715.
- ¹⁴ (a) Weedon, A. C.; Disayanaka, B. W.; *Synthesis*, **1983**, *11*, 952. (b) Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Naeem, Y.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300.
- ¹⁵ Davis, F. A.; Jenkins, R., Jr.; Yocklovich, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5171.
- ¹⁶ 三環性骨格の ¹H NMR の化学シフトは C4 位ヒドロキシ基の立体化学によって特徴

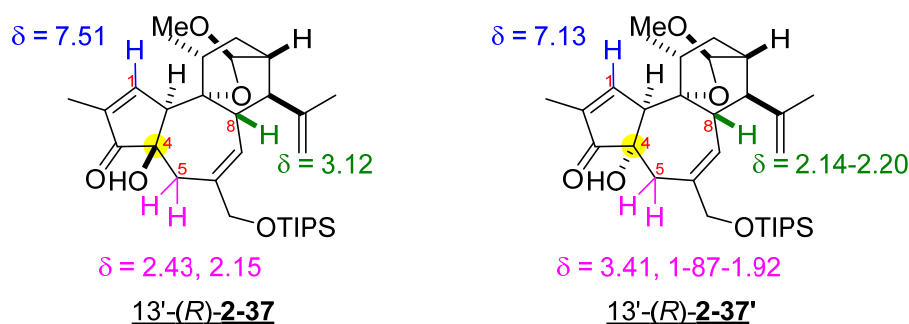
第2章 クロトホルボロンの全合成

的に変化することが知られている。今回導入された C4 位ヒドロキシ基の立体化学については報告されている類縁化合物と ^1H NMR の化学シフトを比較することによって確認した。

^1H chemical shift of **2-63** and **2-64** (in CDCl_3).



^1H chemical shift of **13'-(R)-2-37** and **13'-(R)-2-37'** (in CDCl_3).



Jacobi, P.; Harle, E.; Schairer, H. U.; Hecker, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 741, 13.

¹⁷ Grieco, P. A.; Oguri, T.; Yokoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 419.

¹⁸ Jacobi, P.; Harle, E.; Schairer, H. U.; Hecker, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 741, 13.

¹⁹ Abdel-Hafez, A. A.-M.; Nakamura, N.; Hattori, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 160.

²⁰ Owen, D. J.; O'Donnell, J. F.; Li Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2286.

²¹ Barton, D. H. R.; Crish, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3901.

²² Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B. -C.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6679.

²³ Asaba, T.; Katoh, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 14457.

²⁴ (a) Crombie, L.; Games, M. L.; Pointer, D. J. *J. Chem. Soc.* **1968**, 1347. (b) Thielmann, H. W.; Hecker, E. *Libigs Ann. Chem.* **1969**, 728, 185.

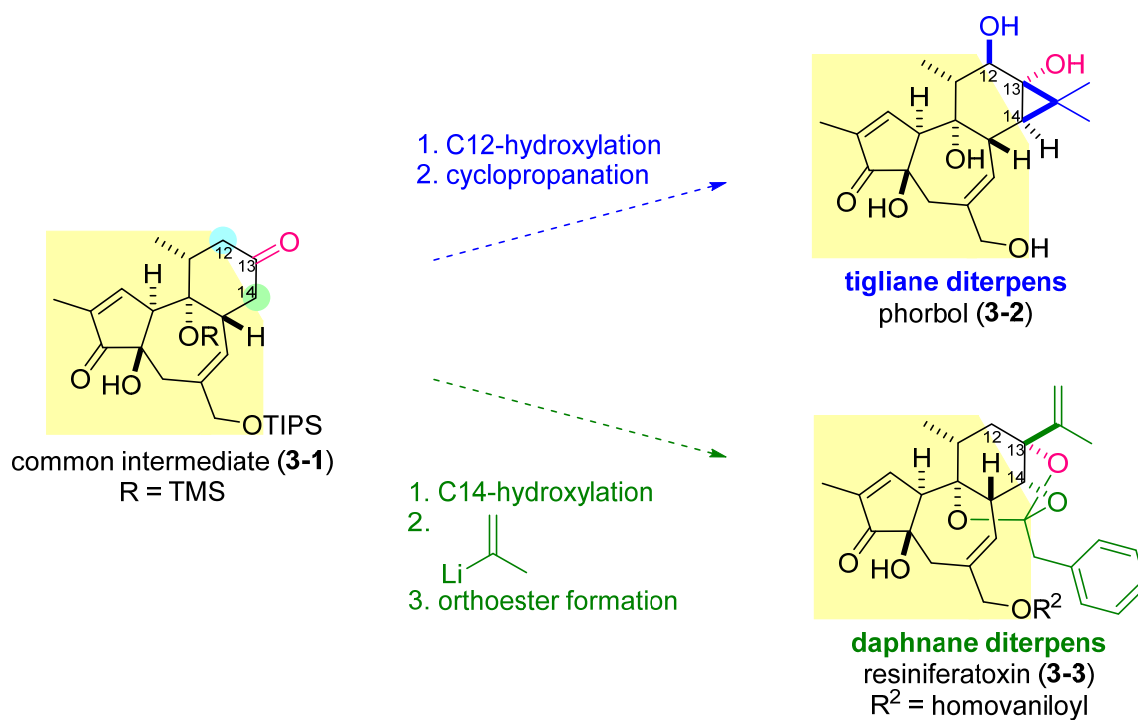
第2章 クロトホルボロンの全合成

第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

3-1. 合成計画

クロトホルボロンの全合成を基盤として、チグリアン・ダフナンジテルペン類の網羅的全合成研究を行った。合成計画を Scheme 3-1 に示した。チグリアン・ダフナンジテルペン類は黄色くハイライトした位置に共通する官能基を有する。そこでこれら官能基を有するケトン **3-1** を網羅的合成のための共通中間体として設定した。すなわち **3-1** の C13 位ケトンをもつ足掛かりとして、C12 位を酸化し、シクロプロパン化することでチグリアンジテルペンであるホルボール (**3-2**) が合成できる。一方 C14 位を酸化し、イソプロペニル基の付加と、オルトエステルの構築を行うことでレジニフェラトキシン (**3-3**) などのダフナンジテルペンを合成する計画を立案した。共通中間体 **3-2** は、クロトホルボロンの全合成で用いた戦略を応用することにより合成できると考えた。

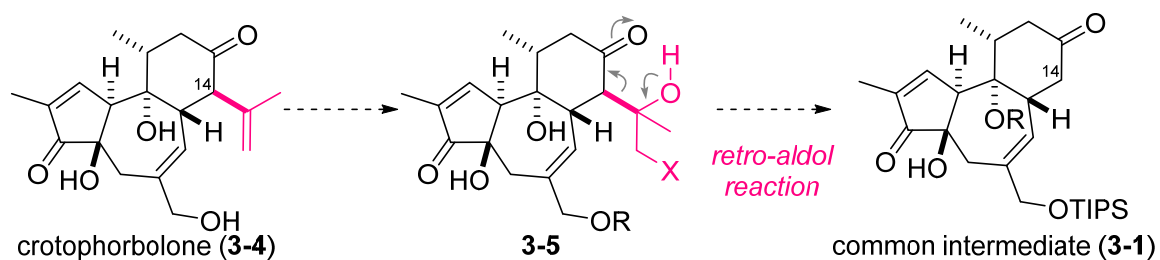
Scheme 3-1. Strategy for divergent synthesis of tigliane and daphnane diterpenes.



3-1-1. クロトホルボロンの変換による共通中間体合成の検討

共通中間体 **3-1** の構造に着目すると、クロトホルボロン(**3-4**)とはイソプロペニル基の有無のみが異なる(Scheme 3-2)。そこで **3-4** からイソプロペニル基を除去できれば、**3-1** が合成できると考えた。すなわち、イソプロペニル基へ選択的にヒドロキシ基を導入し **3-5** が合成できれば、レトロアルドール反応によって **3-1** が合成できると考えた。

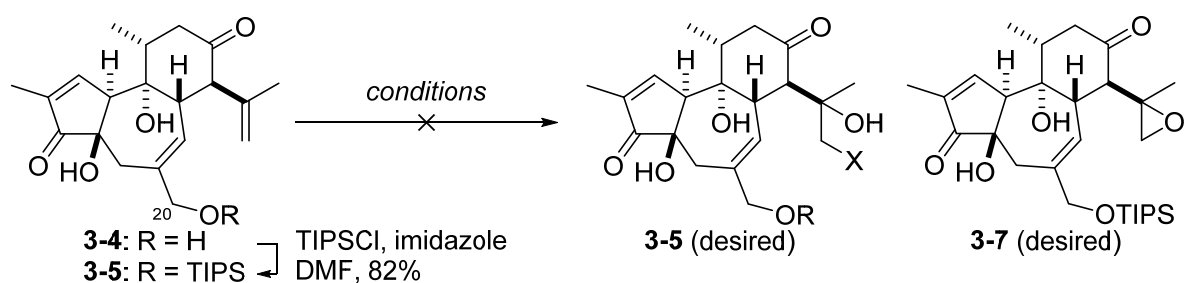
Scheme 3-2. Plan for synthesis of common intermediate **3-1** from crotophorbolone (**3-4**).



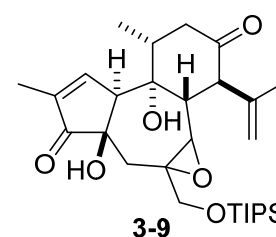
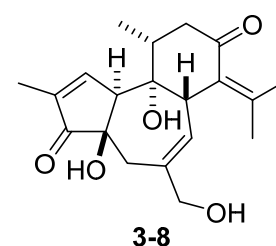
第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

クロトホルボロン(**3-4**)、もしくはクロトホルボロンの C20 位ヒドロキシ基を TIPS 基で保護した **3-5** を用いて、イソプロペニル基の変換反応を検討した(Table 3-1)。まず水和反応を検討した(entry 1-3)。プロトン酸やコバルト^I、水銀を用いた条件を検討したが、反応系が複雑化するのみであった。そこでブロモヒドリン化(entry 4)、ジヒドロキシ化(entry 5)を試みたが、望む反応は進行しなかった。最後に *m*-CPBA を用いたエポキシ化を行った(entry 6)。酸化反応は進行したが、イソプロペニル基ではなく 7 員環上のオレフィンが反応した **3-9** が得られた。以上の結果から 3 つのオレフィン存在下、イソプロペニル基のみを選択的に変換することには困難が予想された。

Table 3-1. Attempted conversion of crotophorbolone (**3-4**) to common intermediate **3-1**.

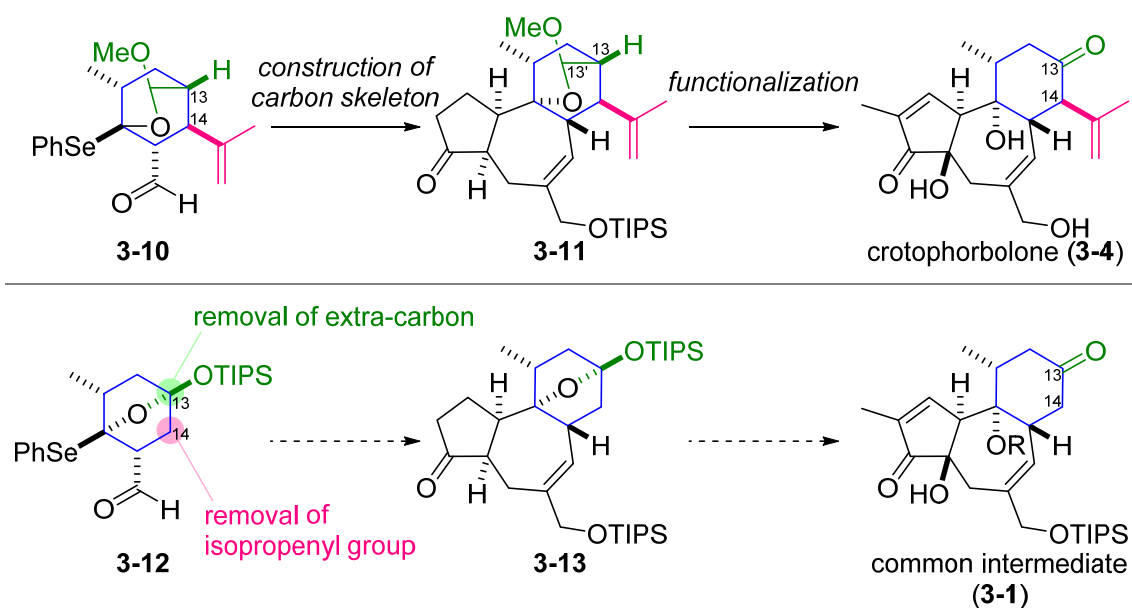


entry	SM	conditions	results
1	3-4	0.5 M H ₂ SO ₄ aq. 110 °C	3-8 : 23% recovery: <50%
2	3-6	Co(acac) ₂ PhSiH ₃ , O ₂ , THF	messy
3	3-6	Hg(OAc) ₂ , THF/H ₂ O ;NaBH ₄ , NaOH aq.	messy
4	3-4	NBS THF/H ₂ O, 0 °C	messy
5	3-6	OsO ₄ , NMO THF/H ₂ O	recovery: <50%
6	3-6	<i>m</i> CPBA CH ₂ Cl ₂ , -78 °C to -40 °C	3-9 : 86%



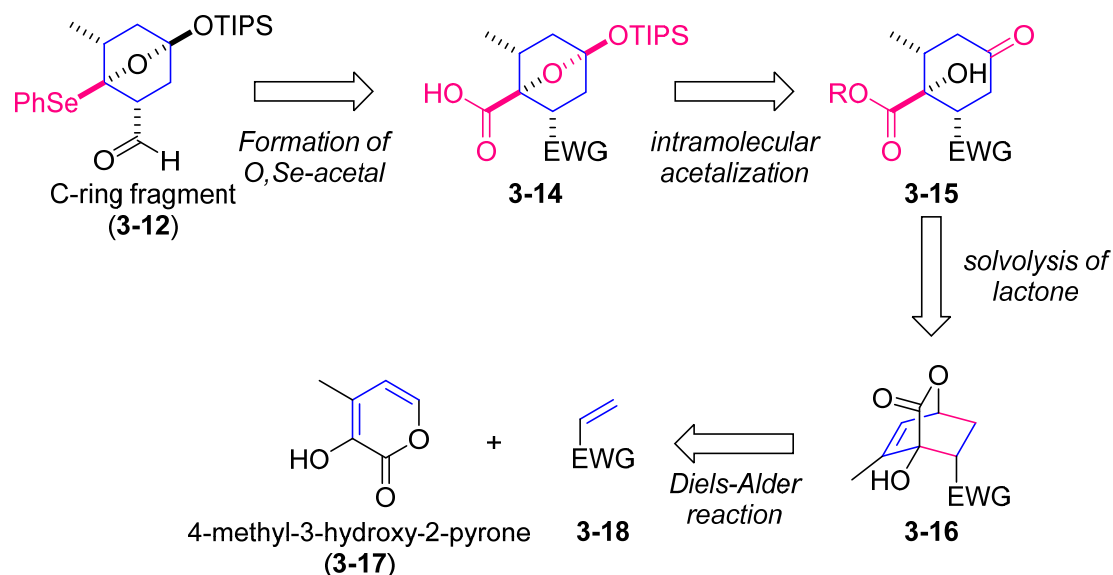
3-1-2. 共通中間体の新規合成計画

クロホルボロンの全合成を基盤とした、より短工程での共通中間体の新規合成計画を立案した(Scheme 3-3)。共通中間体 **3-1** の合成では、クロホルボロン(**3-4**)の全合成で確立した三環性炭素骨格の構築法と骨格の官能基化法が適応できると考えた。クロホルボロンの全合成において用いた C 環フラグメント **3-10** は、橋頭位ラジカルを活用するためにビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を構築する C13-13'結合を有する。これにより、橋頭位ラジカル環化は円滑に進行したが、一方、C13-13'結合を酸化的に切断するために、余分な数工程を要するという問題があった。そこで今回の新規合成計画においては C 環フラグメント **3-12** を新たに設計した。**3-12** は C14 位にイソプロペニル基を持たず、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を有している。このビシクロ環上のビスアセタール構造は不安定あると考えられ、取り扱いの難しさが懸念される。一方で C13 位がケトンと同等の酸化度であるため炭素骨格 **3-13** を構築後に、直接的に C13 位ケトンへ変換が可能であり、合成経路の短工程化が期待できる。

Scheme 3-3. Design of new C-ring fragment **3-12**.

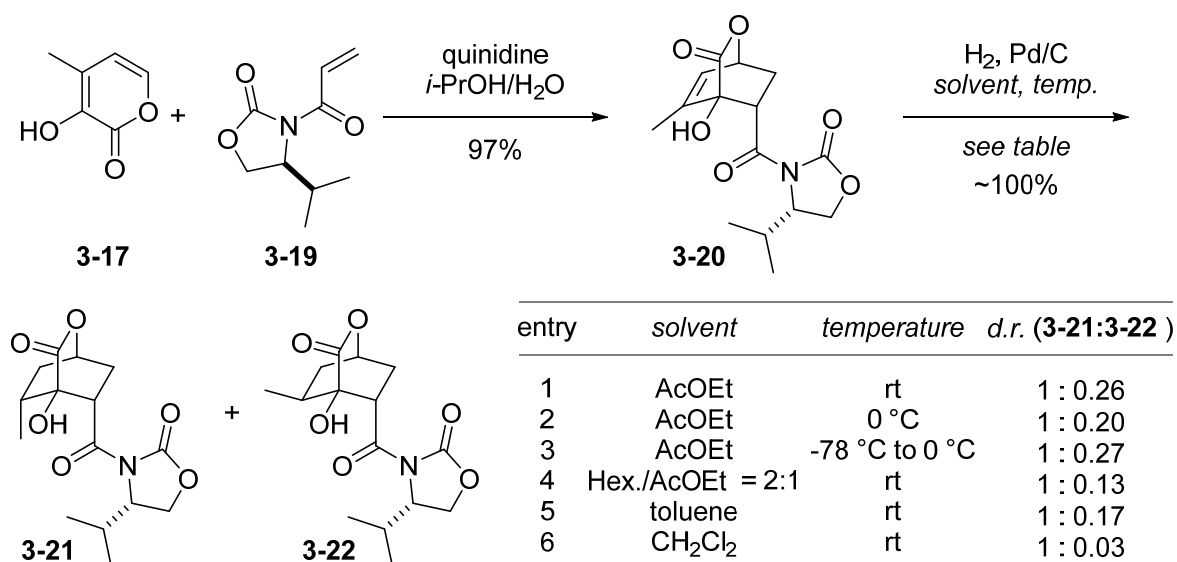
3-2. C 環フラグメントの合成

前節で設計した C 環フラグメントの合成を行った。その合成計画を Scheme 3-4 に示す。橋頭位へのセレン原子の導入は、クロホルボロンで用いた C 環フラグメントの合成と同様に **3-14** のカルボキシル基を足掛かりとして行うこととした。**3-14** のオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格はケトンの分子内アセタール化によって構築することとし、基質として多置換シクロヘキサン **3-15** を設定した。**3-15** は **3-16** のラク톤を開環することで合成できると考えた。**3-16** はヒドロキシピロン **3-17** とアクリル酸誘導体 **3-18** との Diels-Alder 反応²によって容易に合成できる。ヒドロキシピロン **3-17** を利用した Diels-Alder 反応によって、C 環フラグメント合成に必要な炭素、酸素官能基をすべて含む 6 員環が一举に構築でき、合成の短工程化が実現できると期待した。

Scheme 3-4. Synthetic plan for C-ring fragment **3-12**.

3-2-1. Evansの不斉補助基を利用したC環フラグメント合成の検討

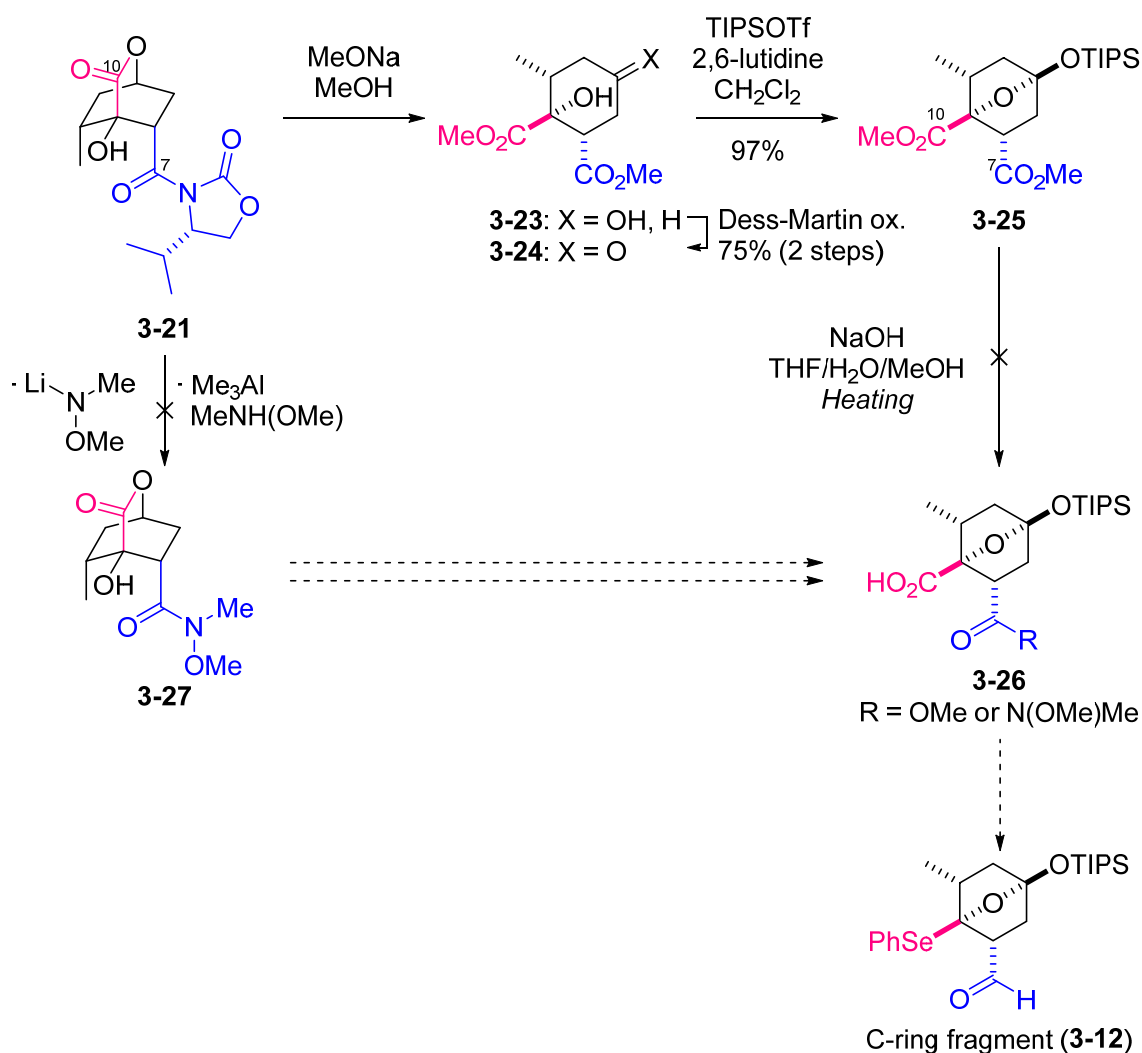
Evansの不斉補助基を有するアクリルアミド**3-19**を求ジエン体として用いた塩基触媒Diels-Alder反応^{2b}を行った(Scheme 3-5)。溶媒としてイソプロパノール、塩基としてキノジンをを用いた条件で反応を行ったところ、室温で反応は進行し、脱炭酸することなく *endo* 選択的にビシクロラクトン**3-20**を高収率で与えた。**3-20**の立体化学は¹H NMRにおけるカップリング定数を用いて推定した³。続いて、二重結合の立体選択的な還元を検討した(Scheme 3-5, Table)。水素雰囲気下、酢酸エチル溶媒中パラジウム触媒を作用させたところ、立体的に嵩高いアミド置換基を避ける方向から還元反応が進行し、望む還元体**3-21**が選択的に得られた(entry 1)。還元反応の反応性を下げることで選択性が改善すると考え、低温条件(entry 2-3)や低極性溶媒(entry 4-6)を検討した。結果ジクロロメタンを溶媒として用いる条件において非常に高い立体選択性で**3-21**が得られた。

Scheme 3-5. Diels-Alder reaction of pyrone **3-17** and acrylamide **3-19**.

第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

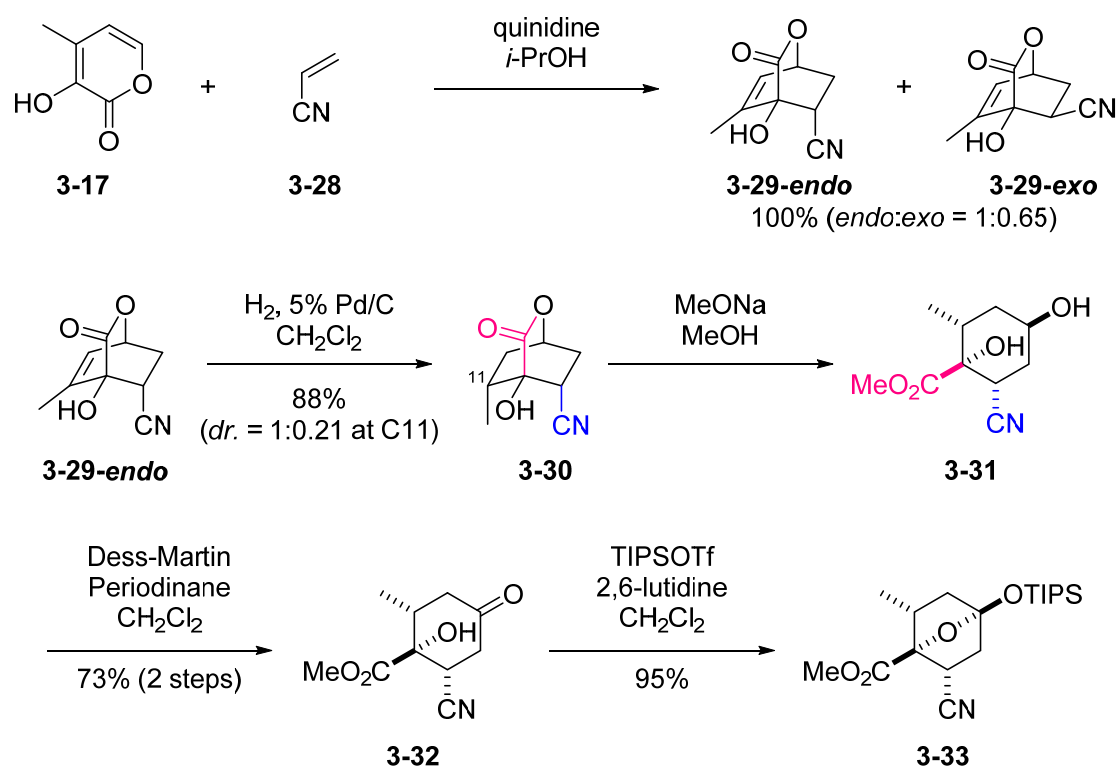
得られたラクトン **3-21** から、C 環フラグメント **3-12** の合成を検討した(Scheme 3-6)。まずオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を構築した。**3-21** に対して、塩基性条件下メタノールを作用させるとラクトンの開環とアミドの加溶媒分解が進行した。**3-23** のヒドロキシ基を酸化し、得られたケトン **3-24** へ TIPSOTf を作用させると、分子内アセタール化が進行、ビシクロ化合物 **3-25** が得られた。続いて、セレン原子導入のために C10 位メチルエステルをカルボン酸へと変換する検討を行った。しかしながら、**3-25** の C7 位と C10 位の二つのメチルエステルのうち、一方のみを選択的に変換することは困難であった。選択的変換のために、C7 位と C10 位に異なる官能基を有する **3-21** の変換反応を試みた。C10 位ラクトンより反応性が高いと考えられる C7 位アミドの Weinreb アミドへの変換を検討したが、望む反応は進行しなかった。そこで、加水分解反応に対してより安定なニトリル基を有するアクリル酸誘導体 Diels-Alder 反応の求ジエン体として用いることとした。

Scheme 3-6. Construction of oxabicyclo[2.2.1]heptane structure **3-25**.



3-2-2. アクリロニトリルを用いた C 環合成

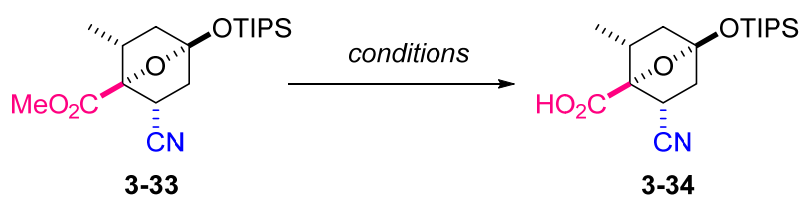
加溶媒分解に対して安定性が高いと考えられるニトリル基を有する求ジエン体 **3-28** を用いて C 環フラグメントの合成を検討した(Scheme 3-7)。アクリロニトリル **3-28** とピロン **3-17** の Diels-Alder 反応は *endo* 選択的に生成物を与えたものの、その選択性は低いものであった。これはニトリル基が立体的に小さく、*endo* 体を与える遷移状態と *exo* 体を与える遷移状態のエネルギー差が小さいためであると考えられる。続いて得られた **3-29-endo** の二重結合を立体選択的に還元した。得られた **3-30** に塩基性メタノールを作用させたところ、ニトリル存在下、ラクトン環のみが選択的に反応し、メチルエステル **3-31** が得られた。生じたアルコールを酸化し、TIPSOTf を作用させることでビスクロ化合物 **3-33** へと導いた。

Scheme 3-7. Construction of bicyclic structure **3-33**.

第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

続いて橋頭位への Se 原子の導入を目指して、メチルエステル **3-33** の加水分解を検討した(Table 3-2)。水/メタノール混合溶媒中、水酸化ナトリウムを室温にて作用させたが、反応は進行しなかった(entry 1)。そこで同一条件下、加熱したところ基質が損壊した(entry 2)。一方塩基性条件下、過酸化水素を用いる条件 (entry 3)においては望むエステルの加水分解が進行した。しかし、精製過程において基質のカルボン酸 **3-34** の酸性によりアセタールが分解し、**3-34** は痕跡量が得られるのみであった。

Table 3-2. Selective hydrolysis of methylester **3-33**.

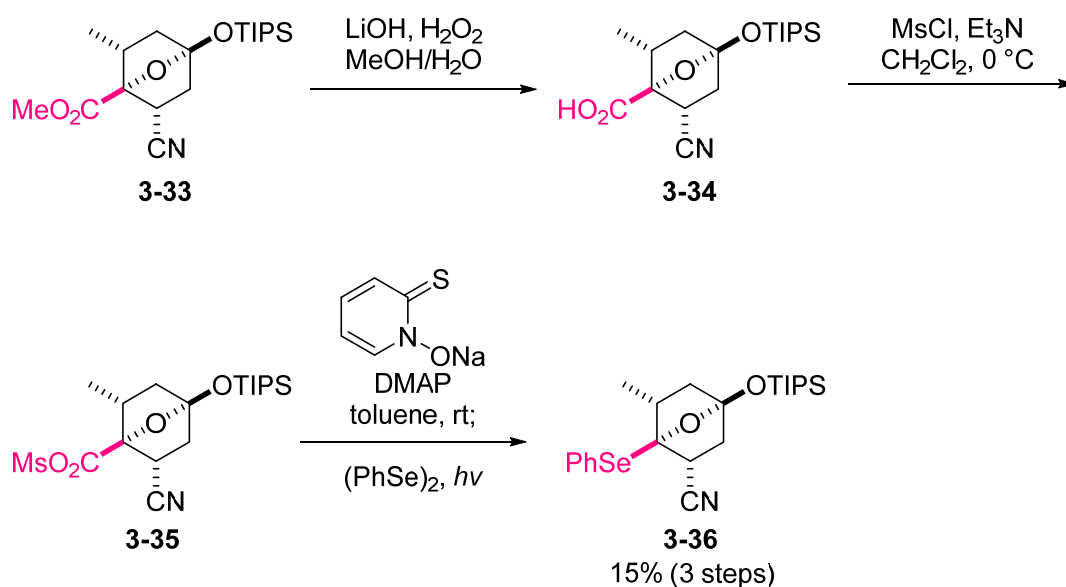


entry	conditions	results
1	NaOH MeOH/H ₂ O, rt	no reaction
2	NaOH MeOH/H ₂ O, <u>50 °C</u>	decomposed
3	LiOH, H ₂ O ₂ MeOH/H ₂ O, rt	3-34 : trace (decomposed in the purification process)

第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

そこで、カルボン酸 **3-33** を精製せずに、続くセレン原子の導入を行った(Scheme 3-8)。メチルエステル **3-33** を、過酸化水素を用いる条件で加水分解し、得られたカルボン酸 **3-34** の粗精製物に対して、MsCl を作用させることでメシル化した。メシルエステル **3-35** をメルカプトピリジン N オキシドと反応させることで Barton エステルとした後、ジフェニルジセレニド存在下中圧水銀灯を用いて光照射を行うことで O,Se-アセタール **3-36** へと導いた⁴。しかしながら、その収率は 15%と低収率にとどまった。メチルエステル **3-33** の加水分解によって得られたカルボン酸 **3-34** の粗生成物が複雑な混合物となったことから、この加水分解の塩基条件によって基質が損壊していると考えた。そこでカルボン酸の保護基として、より温和な中性条件で除去できるベンジル基、アリル基を検討することとした。

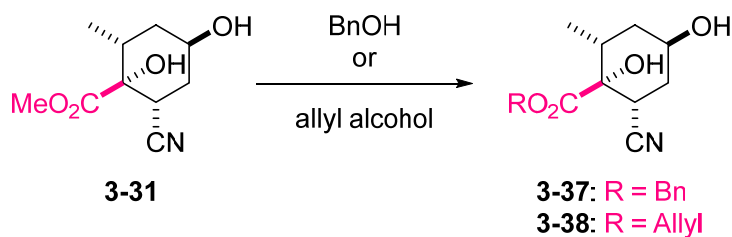
Scheme 3-8. Introduction of Se group at bridgehead position.

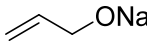


第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

メチルエステル **3-31** の、ベンジルエステル **3-37** およびアリルエステル **3-38** への変換を検討した(Table 3-3)。メチルエステル **3-31** に対して、各種塩基存在下、ベンジルアルコールを作用させたが、望む反応は進行しなかった (entry 1-3)。そこで、ベンジルアルコールより求核性の高い、アリルアルコールを用いたところ、反応が円滑に進行し、望むアリルエステル **3-38** が高収率で得られた(entry 4)。

Table 3-3. Protecting group exchange.

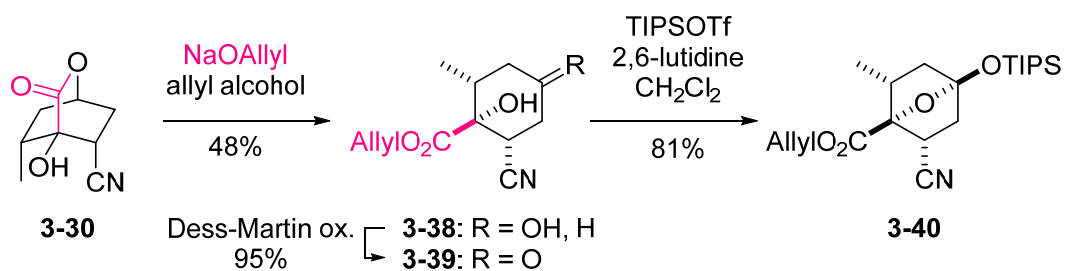


entry	conditions	results
1	BnONa BnOH	no reaction
2	BnOH, Na ₂ CO ₃ DMF	no reaction
3	BnOH, NaH THF	decomposed
4	 allyl alcohol	3-38 78%

第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

メチルエステルのアリルエステルへの変換が効率よく進行したことから、ラクトン **3-30** のアリルアルコールによる開環をおこなった。本反応においても、ニトリル存在下、ラクトンが選択的に反応し、アリルエステル **3-38** が得られた。続いてアルコールを酸化し、TIPSOTfによって分子内アセタール化反応を進行させ、アリルエステルを有するビスクロ化合物 **3-40** へと導いた。

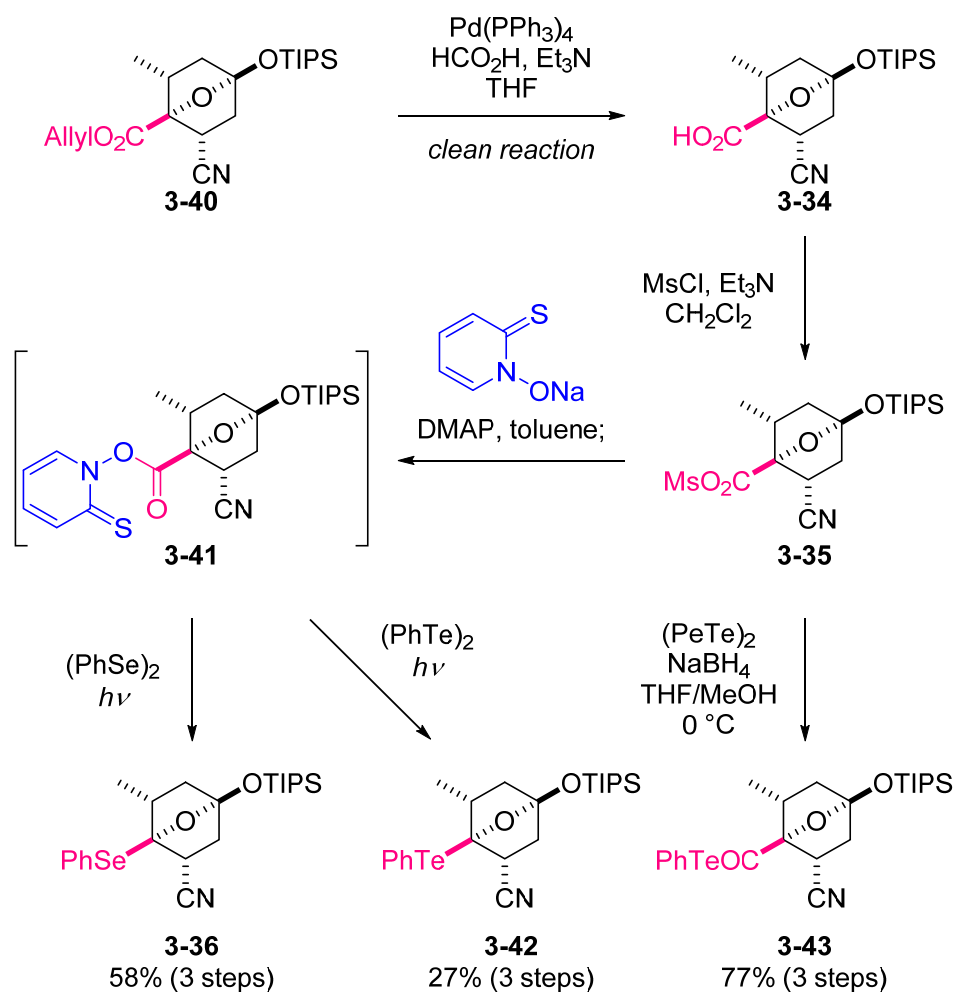
Scheme 3-9. Preparation of allyl ester **3-40**.



第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

続いてアリルエステルの脱保護と、続くラジカル前駆体の合成を行った(Scheme 3-10)。今回、O,Se-アセタール **3-36** の他に、より温和な条件でラジカルを発生させられる O,Te-アセタール **3-42**⁵および α アルコキシアシルテルリド **3-43**⁶を合成した。アリル基の除去はパラジウム触媒を用いることで円滑に進行しカルボン酸 **3-34** を与えた。この **3-34** を粗精製物のままメシル化し、メルカプトピリジンと反応させることで Barton エステル **3-41** へと導いた。得られた **3-41** をジフェニルジセレニド存在下光照射すると O,Se-アセタール **3-36** が得られた。一方ジフェニルジテルリド存在下光照射を行ったところ、低収率ながら O,Te-アセタール **3-42** が得られた。低収率の原因は O,Te-アセタール構造が、光やシリカゲルに不安定であったためだと考えられる。またメシルエステル **3-35** に対して、ジフェニルジテルリドと水素化ホウ素ナトリウムから調整したナトリウムフェニルテルリドを作用させることで、 α アルコキシアシルテルリド **3-43** を高収率で得た。

Scheme 3-10. Synthesis of radical precursors.

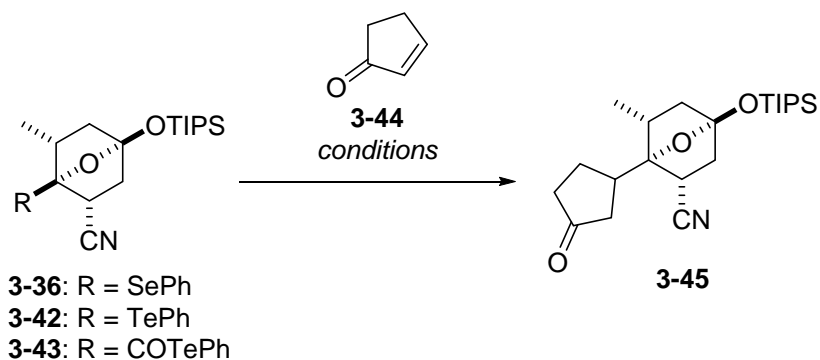


第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

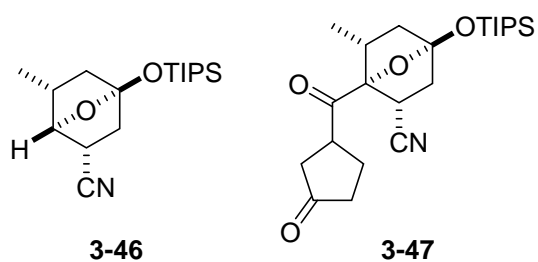
こうして得られたラジカル前駆体を用いてシクロペンテノン **3-44** とのラジカル反応を検討した(Table 3-4)。O,Se-アセタール **3-36** に対してラジカル開始剤(V-40)と(TMS)₃SiH⁷を作用させたところ、生じたラジカルが **3-44** と反応した **3-45** が、ラジカルが直接水素化された **3-46** とともに得られた(entry 1)。収率、選択性は高くはないものの、O,Se-アセタール **3-36** が橋頭位ラジカルの前駆体として、効率的に働くことを確認した。一方、ラジカル前駆体として O,Te-アセタール **3-42** を、ラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いて反応を行ったところ、基質が損壊するのみであった(entry 2)。これは基質 **3-42** が不安定であり、望む反応が進行する前に損壊したためだと考え、より安定なアシルテルリド **3-43** を用いて検討した(entry 3)。アシルテルリドをラジカル条件に付すことで生じるアシルラジカルから、脱 CO 反応により橋頭位ラジカルが発生することを期待して反応を行った。しかしながら望む脱 CO 反応は進行せず、アシルラジカルが **3-44** と反応して生成した **3-47** が優先して得られた。

以上より、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を有する橋頭位ラジカルの前駆体としては、O,Se-アセタールが最適であると考えた。

Table 3-4. Investigation of the reactivities as radical precursors.



entry	SM	conditions	results
1	3-36: R = SePh	(TMS) ₃ SiH, V-40 syringe pump PhCl, reflux	3-45: <14% (dr. = ca.1:1) 3-46: 36% recovery: 25%
2	3-42: R = TePh	Et ₃ B, air dichloroethane 50 °C	decomposed
3	3-43: R = COTePh	Et ₃ B, air dichloroethane 70 °C	3-47: 21%

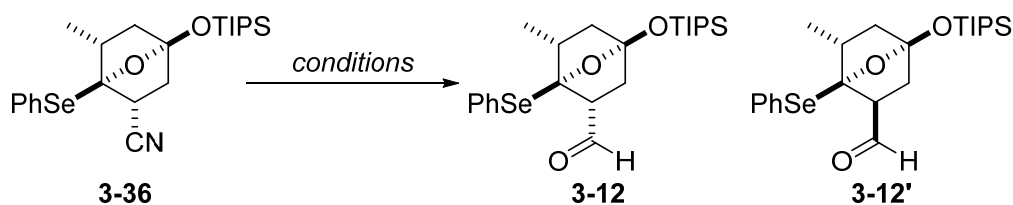


第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

C環フラグメント **3-12** の合成に向けて **3-36** のニトリル基の還元を検討した(Table 3-5)。entry 1 において、DIBAL-H を $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ で作用させたところ、望みのアルデヒド **3-12** とともに、アルデヒドの α 位が異性化した **3-12'** が生成した。異性化を抑制するために、より低温で反応を行ったところ、反応が完結せず、収率が改善しなかった(entry 2)。また DIBAL-H のルイス酸性によるビスアセタール部分の損壊が観測された。そのため、ルイス酸性を抑える THF 溶媒(entry 3)や、ルイス酸性が低いアート錯体型還元剤である Red-Al(entry 4)を検討した。しかし、試薬の反応性が低く、ニトリルの還元は全く進行しなかった。

以上の結果から、ビスアセタール構造を有する基質 **3-36** において、ニトリルの還元は困難であると考えた。そこで、より容易にアルデヒドに変換できると考えられる Weinreb アミドを有する O,Se-アセタールを合成することとした。

Table 3-5. Attempts for reduction of nitrile group.



entry	conditions	results
1	DIBAL-H CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	3-12 : 23% 3-12' : 21%
2	DIBAL-H CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	3-12 : 24% recovery: 48%
3	DIBAL-H THF (0.05 M), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt	3-12 : 0% recovery: 78%
4	Red-Al toluene, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	3-12 : 0% recovery: 45%

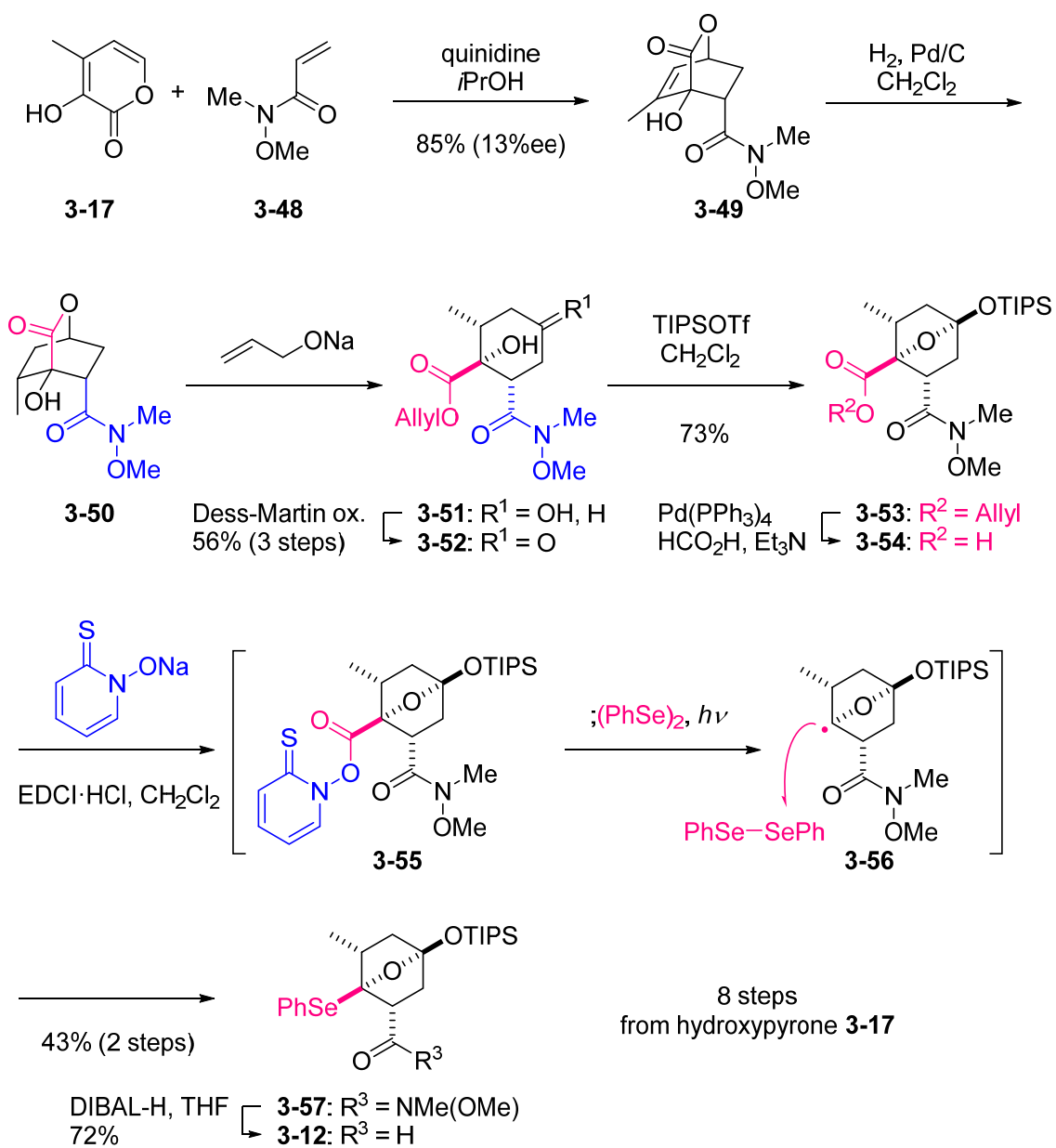
3-2-3. Weinreb アミドを用いた C 環合成

Weinreb アミドを持つ求ジエン体を用いて C 環フラグメントの合成を検討した(Scheme 3-11)。ヒドロキシピロン **3-17** とアクリルアミド **3-48** との Diels-Alder 反応はキノジンを塩基として用いたとき、エナンチオ選択性は発現しなかったものの、*endo* 選択的に進行した。

こうして得られた **3-49** はこれまでに検討した知見に基づき O,Se-アセタール **3-57** へと変換した。すなわち、**3-49** の二重結合を還元し **3-50** へと変換した。得られた **3-50** に対して塩基性条件下アリルアルコールを作用させると、アミド存在下ラク톤のみが選択的に開環しアリルエステル **3-51** が得られた。生じたヒドロキシ基を酸化し、TIPSOTf を作用させることでビシクロ骨格を構築、**3-53** へと導いた。続いて橋頭位への Se 原子の導入を行った。アリル基をパラジウム触媒によって除去しカルボン酸 **3-54** とした後、EDCI を用いてメルカプトピリジン-N-オキシドと縮合し、Barton エステル **3-55** へと変換した。**3-55** にジフェニルジセレニド存在下、水銀ランプを用いて光照射を行うとラジカル反応が進行し、橋頭位へ Se 原子が導入された **3-57** が得られた⁴。

3-57 の Weinreb アミドの還元は THF 溶媒中 DIBAL-H を作用させることで、ビスアセタール構造を損なうことなく進行し、アルデヒド **3-12** を高収率で与えた。以上によりヒドロキシピロン **3-17** から 8 工程で C 環フラグメント **3-12** の合成を完了した。

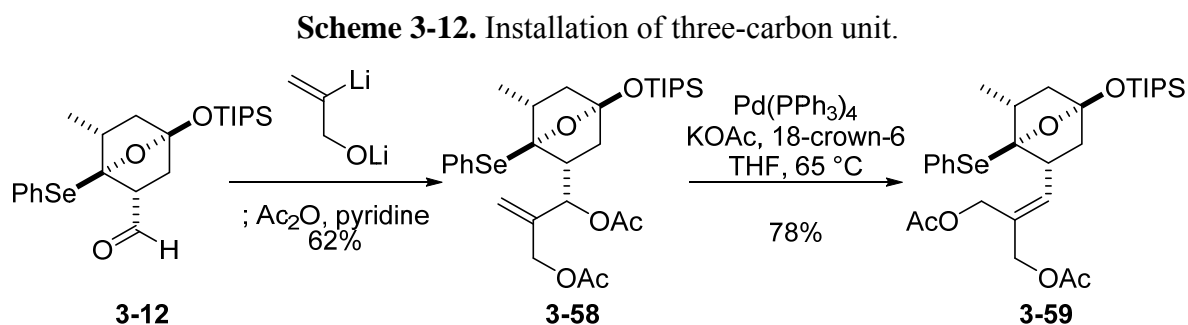
Scheme 3-11. Synthesis of C-ring fragment **3-12** from Weinreb amide **3-48**.



3-3. 三環性炭素骨格の構築

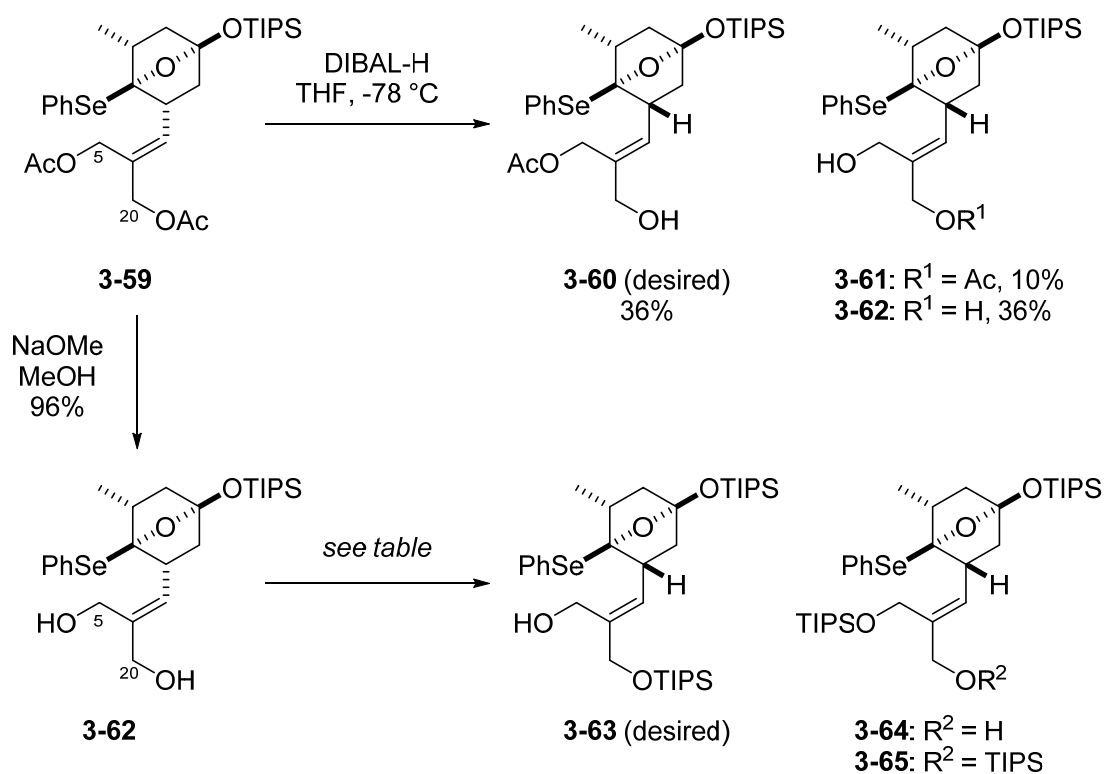
3-3-1. π -allyl Stille カップリングに用いる基質の合成

合成した C 環フラグメント **3-12** を用いて、チグリアン・ダフナンジテルペン類に共通する三環性炭素骨格を構築した。骨格構築に際して、クロトホルボロンの全合成で確立した合成戦略を踏襲した。初めに三炭素ユニットを導入した(Scheme 3-12)。ビニルリチウム⁸をアルデヒド **3-12** に付加し、生じたジオールをワンポットでアセチル化した。得られたアリルアセテート **3-58** の二重結合を、酢酸イオンを求核種とする辻-Trost 反応により異性化し **3-59** へと変換した⁹。



続いて C5 位と C20 位を区別するため、ジアセチル **3-59** の位置選択的なアセチル基の除去、および **3-59** から誘導したジオール **3-62** の選択的な TIPS 保護を検討した(Scheme 3-10)。 **3-59** に低温条件下、THF を溶媒として DIBAL-H を作用させたところ、C20 位選択的なアセチル基の除去が進行した。しかしながら、選択性は中程度であり、C5 位のアセチル基が除去された **3-61** や 2 つのアセチル基が除去されたジオール **3-62** が併せて得られた。そこでジオール **3-62** に対して高高い保護基である TIPS 基を用いた選択的な保護を検討した。TIPSOTf を低温下作用させたところ、望む C20 位保護体が優先して得られたが、その選択性は低かった(entry 1)。そこで TIPSCl を用いて溶媒、塩基を検討した(entry 2-8)。溶媒としてジクロロメタンを用いた場合は、反応が非常に遅く、また選択性の改善も見られなかった(entry 2-4)。そこで溶媒として DMF を用いて検討を行ったところ、選択性に改善が見られた(entry 5-8)。特に塩基としてイミダゾールを用いて、-10 °C で反応させる条件が最も良好な結果を与えた(entry 8)。

Scheme 3-13. Selective functionalization of C20-hydroxy group.

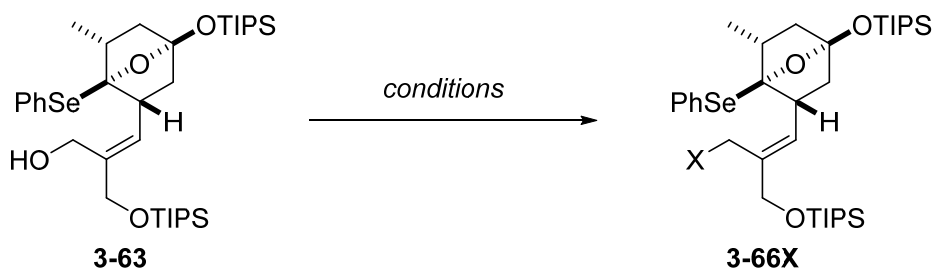
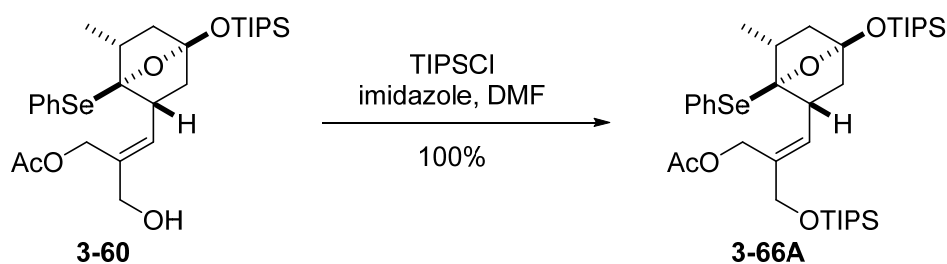


entry	reagents	conditions	yields			recovery
			3-63	3-64	3-65	
1	TIPSOTf 2,6-lutidine	CH ₂ Cl ₂ -78 °C to -50 °C	25%	12%	18%	45%
2	TIPSCI imidazole	CH ₂ Cl ₂ 0 °C, to rt	trace	-	-	80%
3	TIPSCI Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂ 0 °C to rt	4%	6%	-	86%
4	TIPSCI DMAP	CH ₂ Cl ₂ 0 °C to rt	9%	3%	-	88%
5	TIPSCI pyridine	DMF 0 °C	32%	15%	5%	43%
6	TIPSCI DMAP	DMF 0 °C	41%	8%	15%	33%
7	TIPSCI imidazole	DMF 0 °C	35%	7%	7%	44%
8	TIPSCI imidazole	DMF -10 °C	47%	5%	12%	33%

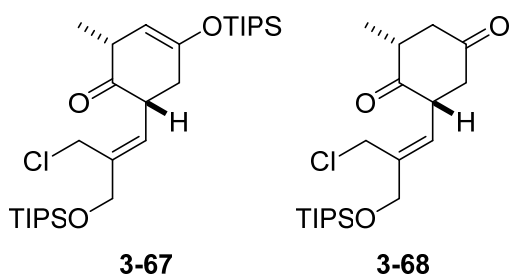
第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

続いて Stille カップリングを検討するための基質の合成を行った(Scheme 3-14)。アセチル基を有する化合物 **3-66A** は選択的脱アセチル化で得られた **3-60** を TIPS 保護することで合成した。またアリルアルコール **3-63** のヒドロキシ基を各種脱離基へと変換することで、様々な Stille カップリングの基質を合成した(Scheme 3-14, table)。炭酸エステル **3-66B**、リン酸エステル **3-66C** は定法を用いることで収率良く得ることができた(entry 1-2)。TFA エステル化も円滑に進行し進行し **3-66D** を与えた。しかし、**3-66D** の精製時に生成物が一部分解され、生じた酸によるビスアセタール構造の損壊が観測された(entry 3)。Appel 反応によるクロロ化¹⁰(entry 4)や MsCl を用いる反応(entry 5)は、アセタールの開環を伴う複雑な混合物を与えた。一方 TsCl を作用させると、望むクロロ化体 **3-66E** を生成したが、単離の過程において、一部分解し **3-67** や **3-68** が副生成物として生じた(entry 6)。

Scheme 3-14. Preparation of the substrates for Stille coupling reaction.

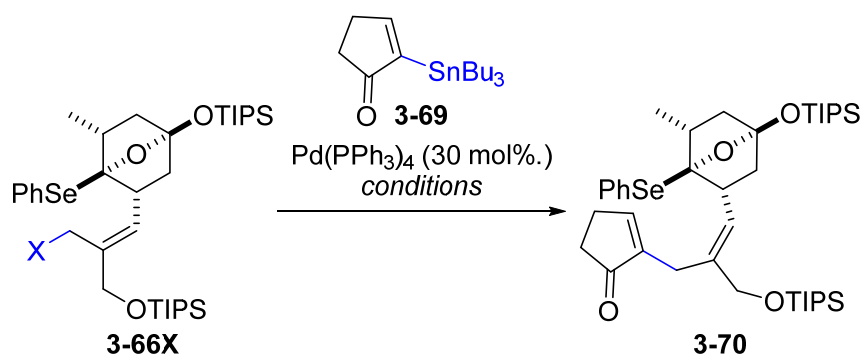


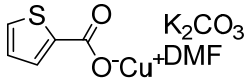
entry	conditions	desired compound	results
1	ClCO ₂ Et pyridine, 0 °C	3-66B : X = OCO ₂ Et	3-66B : 88%
2	ClPO(OEt) ₂ Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂	3-66C : X = OPO(OEt) ₂	3-66C : 95%
3	(CF ₃ CO) ₂ O Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂	3-66D : X = OCOCF ₃	3-66D : 29% recovery: 52%
4	(CCl ₃) ₂ CO PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂	3-66E : X = Cl	decomposed
5	MsCl Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	3-66E : X = Cl or 3-66F : X = Ms	decomposed
6	TsCl Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂	3-66E : X = Cl or 3-66G : X = Ts	3-66E : 18% 3-67 : 18% 3-68 : 32%



3-3-2. π -allyl Stille カップリングの検討

合成したアリル化合物 **3-66** に対して、5 員環スズ化合物 **3-69** との π -allyl Stille カップリングを検討した。本反応は反応点がアリル位であり、二重結合の *E/Z* の異性化が懸念されたため、低温～室温で反応する必要があると考えた。まず、アリルアセテート **3-66A** を基質として、クロトホルボロンの全合成で最適であったチオフェン-2-カルボン酸銅を添加材として用いる条件¹¹を検討した(entry 1)。反応はオレフィンの異性化を伴うことなく進行し、望むカップリング成績体 **3-70** を与えたが、低収率にとどまった。そこで、反応条件の最適化を試みた。**3-66A** に対し、DMSO/1,4-ジオキサン混合溶媒中、Pd(PPh₃)₄ を 30 mol%触媒として用い、塩化リチウム、塩化銅(I)を添加剤として反応を行った¹²(entry 2)。この条件で反応は円滑に進行し、42%と収率が改善した。この反応条件が最適である考え、基質の検討を行った(entry 3-4)。その結果、炭酸エステル **3-66B** を用いた場合に 64%の収率で **3-70** を得ることに成功した。

Table 3-6. Examination of π -allyl Stille coupling reaction.

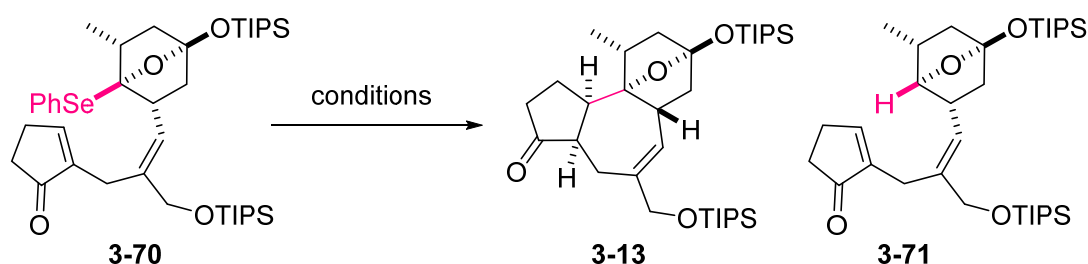
entry	SM	conditions	yield of 3-70
1	3-66A : X = OAc	 K ₂ CO ₃ DMF	15% (recovery 11%)
2	3-66A : X = OAc	LiCl, CuCl DMSO/1,4-dioxane	42%
3	3-66B : X = OCO ₂ Et	LiCl, CuCl DMSO/1,4-dioxane	64%
4	3-66C : X = OPO(OEt) ₂	LiCl, CuCl DMSO/1,4-dioxane	46%

3-3-3. ラジカル環化反応の検討

ラジカル環化反応を検討した(Table 3-7)。はじめにクロトホルボロン⁷の全合成において最適であった TMS_3SiH ⁷を用いる条件を検討した(entry 1-4)。 TMS_3SiH は嵩高い還元剤であるため橋頭位ラジカルの直接的な水素化が抑制できると考えた。反応の結果、狙い通り水素化体 **3-71**の生成は観測されず、低収率ではあるが環化体 **3-13**が立体選択的に得られた。収率が低い理由については、還元剤として使用した TMS_3SiH の反応性が低く、反応に時間がかかってしまったために、加熱条件で不安定なビスアセタール構造が損壊したためだと考察した。そこで還元剤を反応性が高い水素化トリフェニルスズに変更したところ、望む環化体の他に、橋頭位ラジカルが直接水素化された副生成物 **3-71**が得られた(entry 5-6)。一方、水素化トリフェニルスズと比べて、水素供与能が小さいと考えられる水素化トリブチルスズを用いた場合、**3-71**は生成せず、望む環化体 **3-13**を選択的に中程度の収率で与えた。

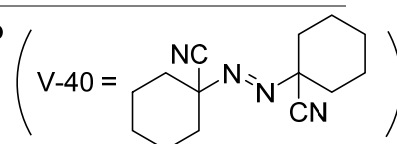
なお生成物の立体化学については **3-13**を変換した化合物 **3-73**において NOE 実験により決定した(chapter 3-4, Scheme 3-15)。

Table 3-7. Examination of radical cyclization.



entry	reductant	conditions	yields	
			3-13	3-71
1	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$	AIBN, benzene, 80 °C	21%	-
2	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$	AIBN, toluene, 110 °C	25%	-
3	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$	V-40, toluene, 110 °C	13%	-
4	$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$	V-40, xylene, 150 °C	7%	-
5 ^a	Ph_3SnH	V-40, toluene, 110 °C	15%	11%
6	Ph_3SnH	V-40, xylene, 150 °C	23%	20%
7 ^a	$n\text{-Bu}_3\text{SnH}$	V-40, toluene, 110 °C	42%	-

^a reductant and V-40 were added by syringe pump



第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

ラジカル環化反応における立体選択性について考察した。本環化反応においては新しく C4,9,10 位の三つの不斉点が制御されている。

C9 位四置換炭素に関しては、発生する橋頭位ラジカルが立体反転不可能なラジカルであるため立体特異的に構築される。

続いて C10 位第三級炭素の立体化学はラジカルがエンオンへ付加する際の面選択性によって決定される。そこで、この 7-endo 環化における遷移状態を DFT 計算(UM06-2X/6-31G(d) level)¹³によって推定した。なお計算コストの低減のために、シリル基はすべてメチル基に置き換えて計算した。計算結果のエネルギーダイアグラムを Figure 3-1 に示す。まず環化後に生じる中間体 **B** および **B'** は遷移状態に対して十分安定であるため、C10 位における立体化学は速度論的に決定されると考えられる。そこで、遷移状態のエネルギーを比較したところ、望む立体化学を構築する TS-1 が安定であることが分かった(9.23 kcal/mol vs 10.17 kcal/mol)。これは、6 員環上のメチル基水素と 5 員環上の水素との距離が近い TS-2 において、より強い立体反発が生じたためであると考察した(Figure 3-2)。

最後に中間体 **B** のラジカルが convex 面より水素化されることで、C4 位の立体化学が構築されたと考えられる。

Figure 3-1. Energy diagram of radical cyclization.

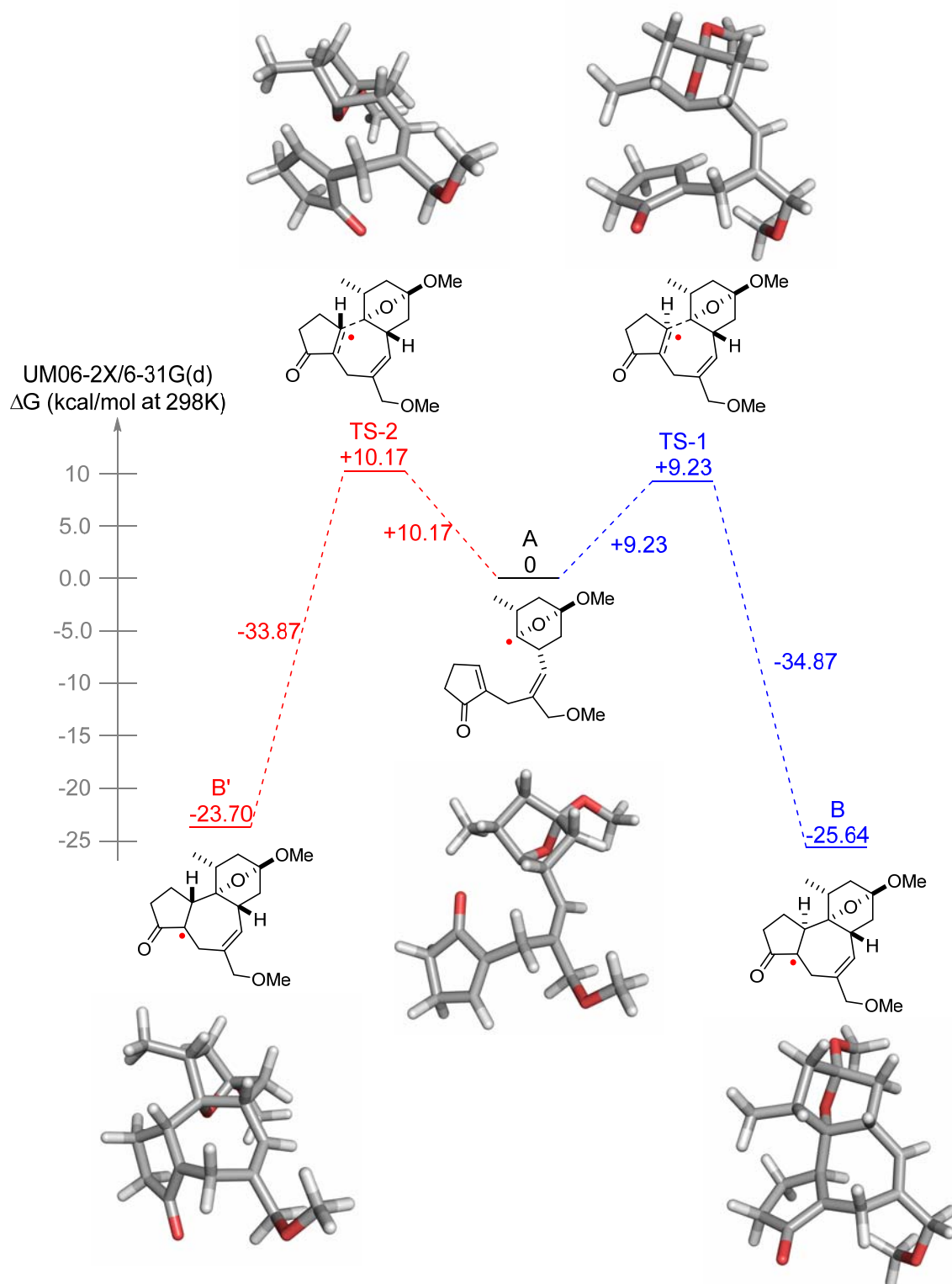
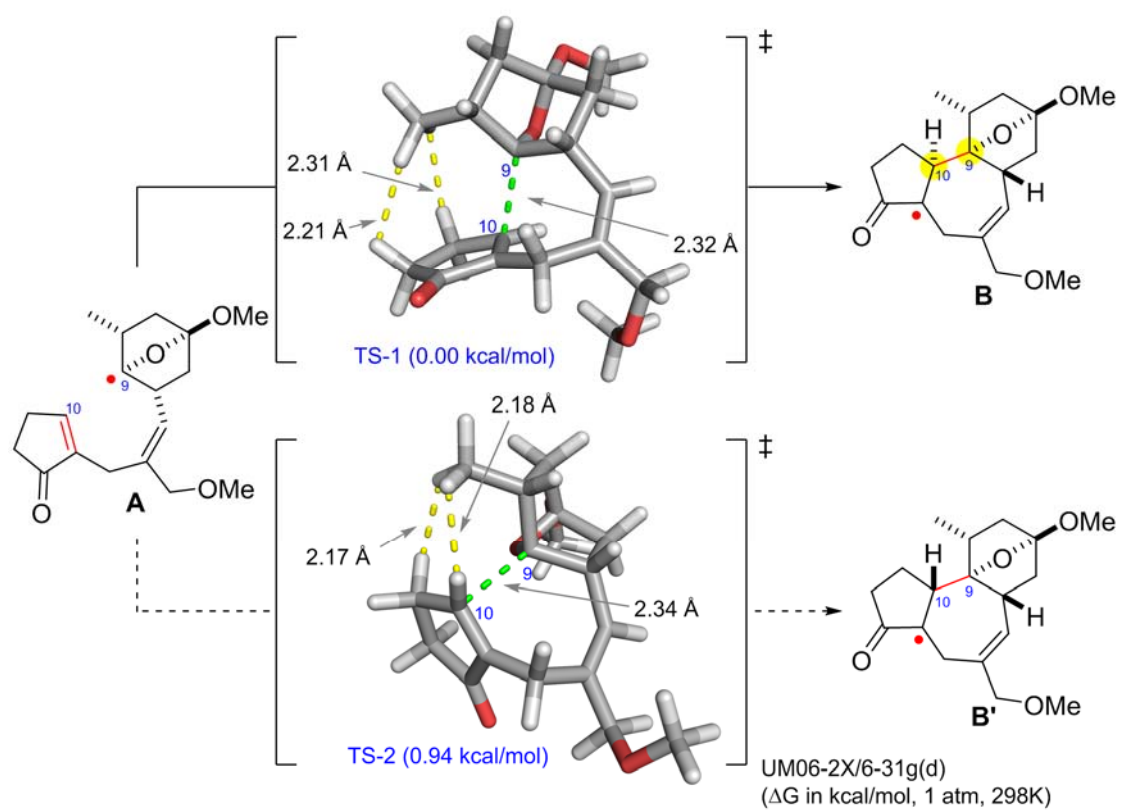


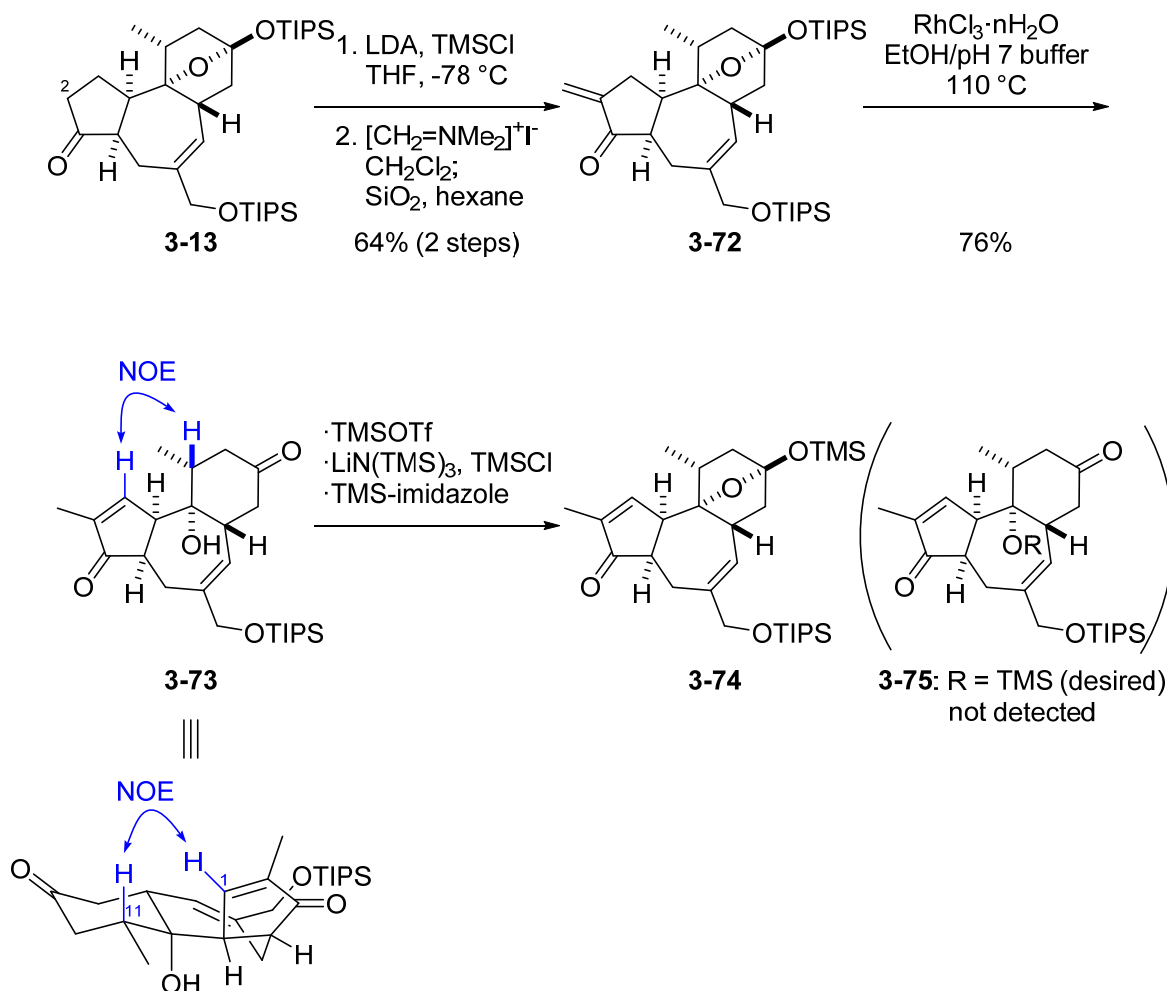
Figure 3-2. Conformations of transition states of radical cyclization.



3-4. 三環性炭素骨格への官能基の導入

共通中間体 **3-1** の合成に向け、炭素骨格への官能基導入を行った。まず 5 員環上にメチル基とエノンを導入した(Scheme 3-15)。ケトン **3-13** を C2 位選択的にエノールシリルエーテルとした。得られたエノールシリルエーテルに Eschenmoser メチレン化反応を行い、*exo* オレフィン **3-72** へと導いた。続いて **3-72** に対して加熱条件下ロジウム触媒を作用させたところ、オレフィンの異性化とともに、6 員環上のアセタールの加水分解も進行し、ケトン **3-73** が得られた。三環性化合物の C4, 10 位の立体化学は、この時点で **3-73** の矢印で示した NOE 相間により決定した。続いて C9 位シリルエーテルの導入を検討した。この保護は、C4 位の立体選択的ヒドロキシ化に必要であると考えられる¹⁴。しかし、各種 TMS 保護の条件を検討したが、分子内アセタール化が進行し望む C9 位保護体は得られなかった

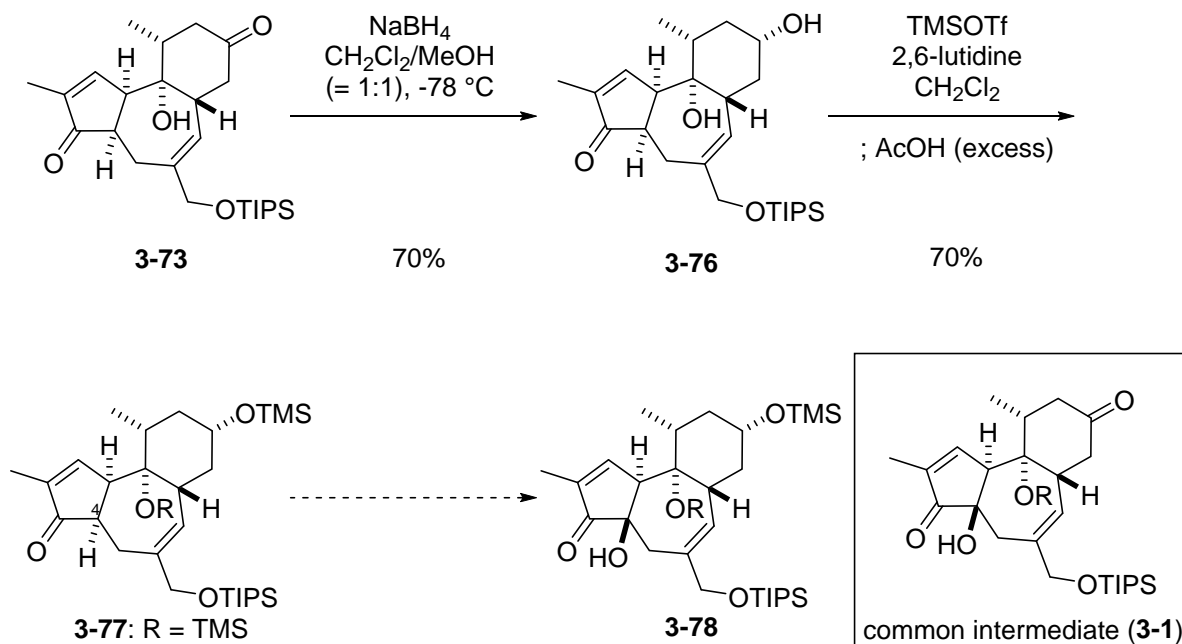
Scheme 3-15. Functionalization of tricyclic carboskeleton.



第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

分子内アセタール化反応を抑制するために、C13 位ケトンの還元を検討した(Scheme 3-16)。3-73 に対し低温下、水素化ホウ素ナトリウムを作用させると、エノン存在下ケトンのみが還元¹⁵されアルコール 3-76 が得られた。続いて二つのヒドロキシ基を TMS 基で保護することで C9 位に TMS エーテルが導入された 3-77 を合成した。3-77 の C4 位へ立体選択的にヒドロキシ基が導入できれば、共通中間体(3-1)が合成できる。

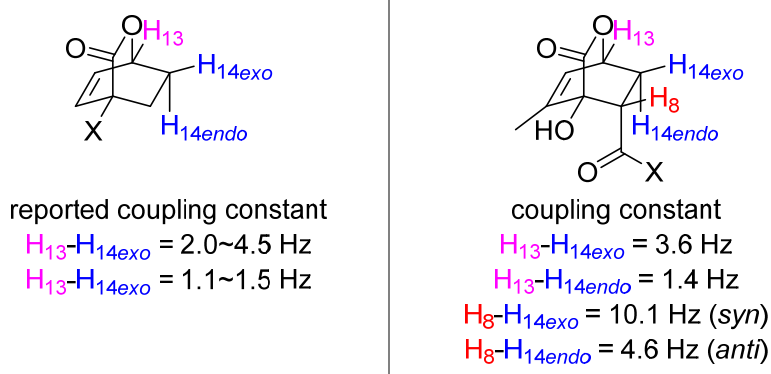
Scheme 3-16. Protection of C9-hydroxy group.



3-5. 参考文献と脚注

- ¹ (a) Mukaiyama, T.; Isayama, S.; Inoki, S.; Kato, K.; Yamada, T.; Takai, T. *Chem. Lett.* **1989**, 449. (b) Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, 1071.
- ² For base-catalyzed Diels-Alder reaction of 3-hydroxy-2-pyrone, see: (a) Okamura, H.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5939. For asymmetric Diels-Alder reaction of 3-hydroxy-2-pyrone, see: (b) Okamura, H.; Morishige, K.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1211. (c) Wang, Y.; Li, H.; Wang, Y.-Q.; Liu, Y.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6364. (d) Singh, R. P.; Bartelson, K.; Wang, Y.; Su, H.; Lu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2422. For a review on Diels-Alder reaction of 2-pyrone, see: (e) Afarinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T. D.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9111.
- ³ 橋頭位水素(C13位)とメチレン水素(C14位)とのカップリング定数は報告されている(Figure 3-3)。この結果を参考に14位の二つの水素を帰属し、8位水素とのカップリング定数によりその立体化学を推定した。

Figure 3-3. Determination of relative configuration.



See also ref 2c

- ⁴ Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Schmitt, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3263.
- ⁵ Kamimura, D.; Urabe, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5122-5125.
- ⁶ (a) Nagatomo, M.; Nishiyama, H.; Fujino, H.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1537. (b) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2765.
- ⁷ Chatgililoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3642.
- ⁸ Chen, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 728.
- ⁹ Stolle, A.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; Salaun, J.; de Meijere, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4051.
- ¹⁰ Magid, M. R.; Fruchey, S.; Johnson, W. L.; Allen, T. G. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 359.
- ¹¹ Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748.
- ¹² (a) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7600. (b) Shipe, W. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7025.

第3章 チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的合成研究

¹³ (a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1095.

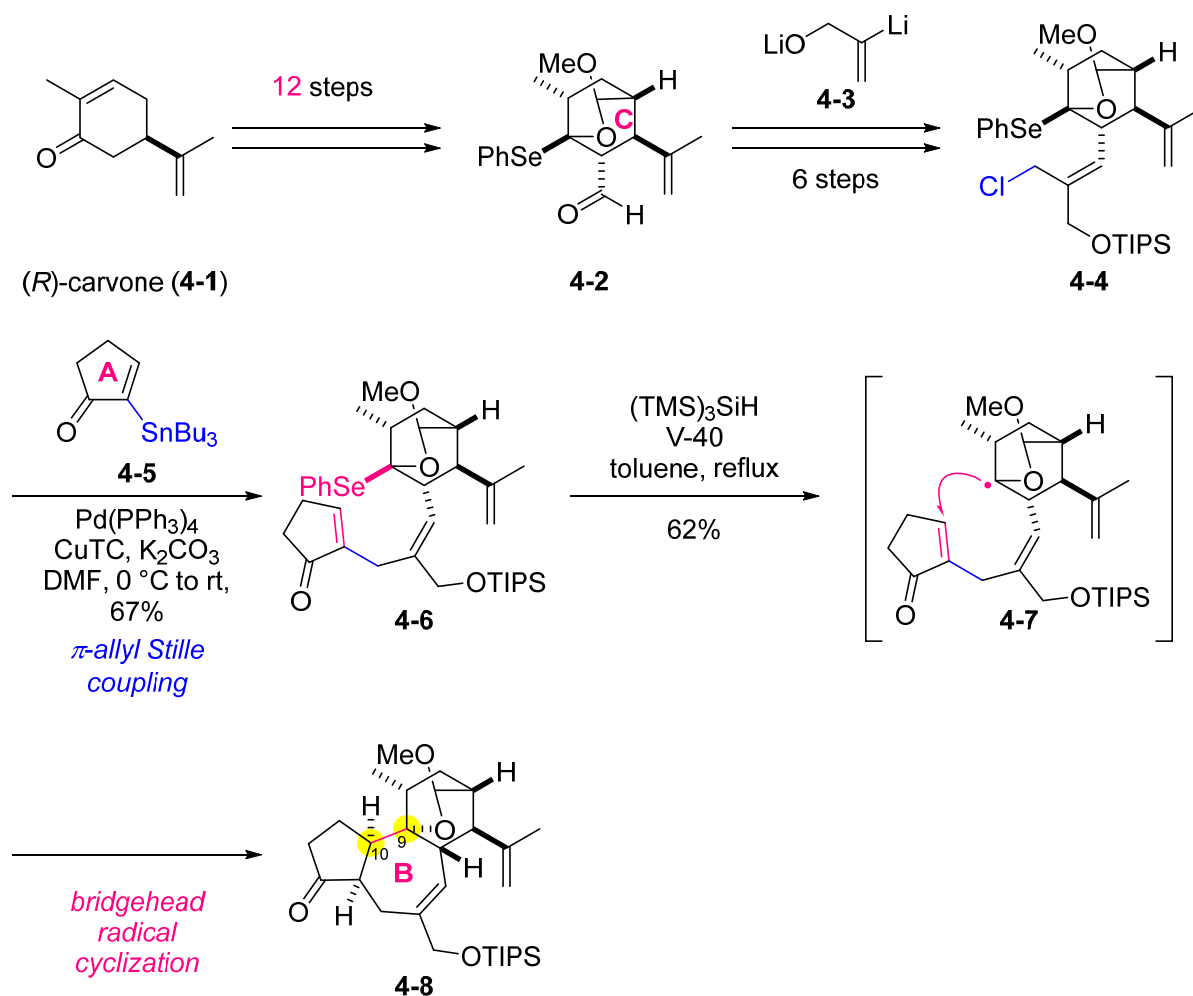
¹⁴ 第2章 Figure 2-1 を参照

¹⁵ Ward, D. E.; Rhee, C. K. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1206.

第4章 総論

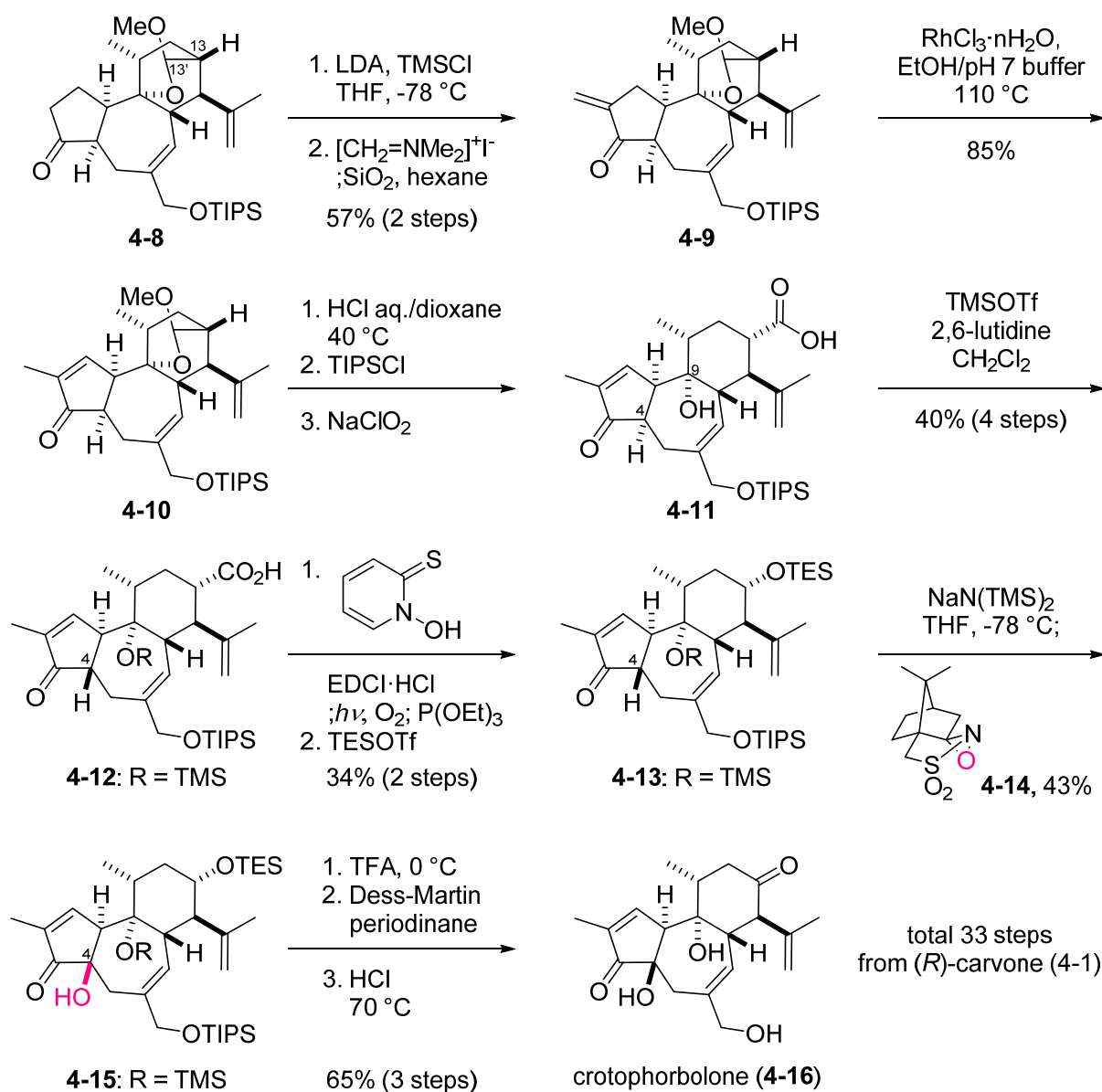
4-1. クロトホルボロンの全合成

当研究室において確立された方法に従い、クロトホルボロンの三環性骨格の構築を行った(Scheme 4-1)。今回、保護基の最適化を行うことで(R)-カルボンから 12 工程で C 環フラグメント **4-2** を合成することに成功、2 工程の合成経路の短縮に成功した。続いて、三炭素ユニット **4-3** の導入と、 π -allyl Stille カップリング、橋頭位ラジカル環化反応によってクロトホルボロンの三環性炭素骨格 **4-8** を合成した。

Scheme 4-1. Construction of tricyclic carbon skeleton **4-8**.

さらに得られた三環性炭素骨格 **4-8** を官能基化することでクロトホルボロンの全合成を達成した(Scheme 4-2)。先行研究において、C4 位のヒドロキシ化の立体選択性が問題となっていた。今回 C 環を官能基化し C9 位を TMS 基で保護した **4-13** を酸化反応の基質として用いることで、立体選択性を大きく向上させることに成功した。その後、得られた **4-15** を官能基化することでクロトホルボロンの初の全合成を、(R)-カルボンから 33 工程で達成した。以上の成果は、5 員環と 6 員環を、 π -allyl Stille カップリングと橋頭位ラジカル環化の二つの鍵反応によって縮環させる収束的合成戦略が、チグリアン・ダフナンジテルペンに共通する三環性骨格の効率的な構築に有効であることを示している。

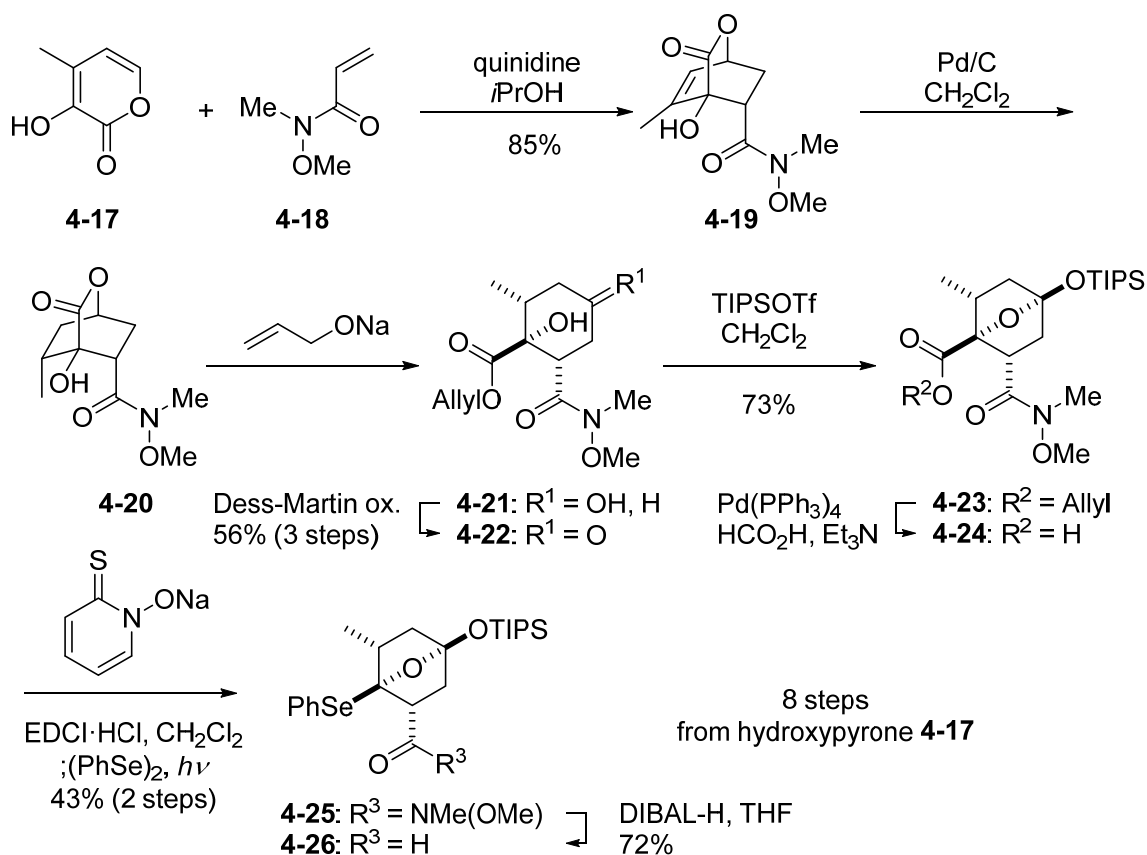
Scheme 4-2. Total synthesis of crotophorbolone.



4-2. チグリアン・ダフナンジテルペン類の網羅的全合成研究

クロトホルボロンの全合成戦略を基盤として、チグリアン・ダフナンジテルペン類の網羅的全合成に取り組んだ。はじめに、網羅的全合成のために新たに設計した C 環フラグメント **4-26** の合成を行った(Scheme 4-3)。本合成ではヒドロキシピロン **4-17** とアクリルアミド **4-18** との Diels-Alder 反応を鍵反応として、得られたビスクロラクトン **4-19** を官能基変換することにより、O,Se-アセタール **4-26** を合成した。これによりヒドロキシピロン **4-17** から、わずか 8 工程で C 環フラグメントを得ることに成功しており、クロトホルボロンの全合成で用いた C 環フラグメント **4-2** の合成と比べて、大幅な工程数の短縮を達成した(**4-26**: 8 steps vs **4-2**: 12 steps)。

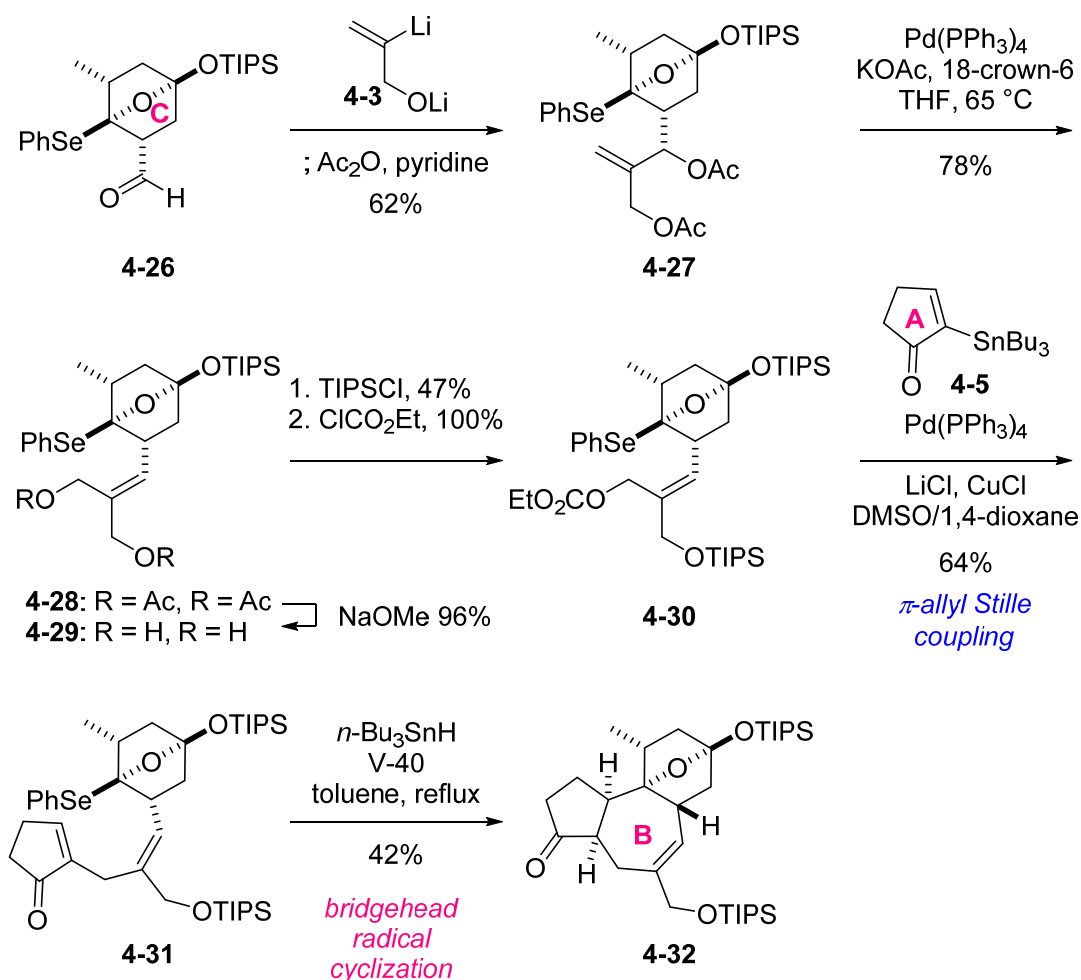
Scheme 4-3. Synthesis of newly designed C-ring fragment **4-26**.



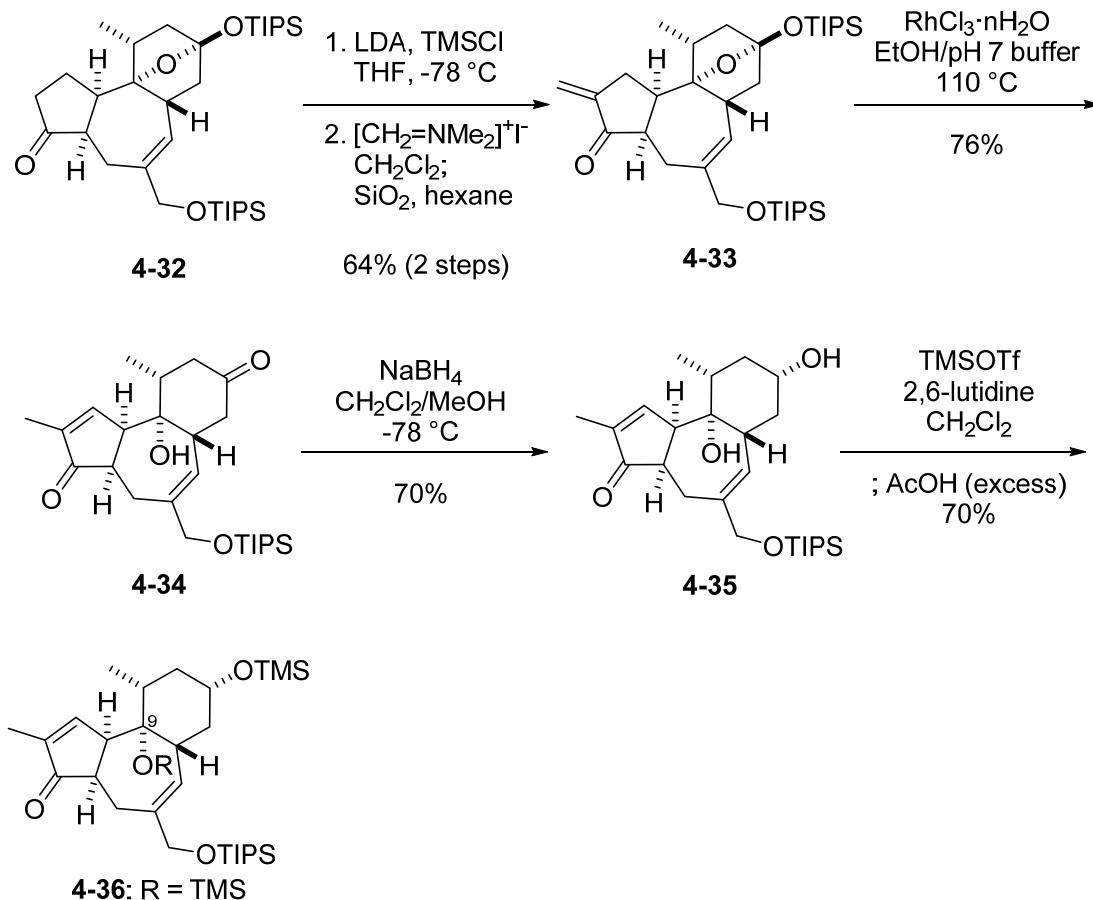
第4章 総論

クロホルボロンの全合成で確立した方法論に従い、得られたC環フラグメント**4-26**を用いて、5/7/6縮環骨格の構築を行った(Scheme 4-4)。アルデヒドに三炭素ユニット**4-3**を導入し、オレフィンの異性化と、ジオールの選択的保護、アリルアルコールの活性化を経て、炭酸エステル**4-30**を合成した。続いて π -allyl Stille カップリングにより5員環**4-5**と連結した。得られた**4-31**から発生させた橋頭位ラジカルを環化反応に利用することで、チグリアン・ダフナンジテルペンに共通する三環性炭素骨格の構築に成功した。この結果は、クロホルボロンの全合成戦略が様々なC環フラグメントへと応用できる可能性を示しており、この戦略により様々な類縁体の合成が期待できる。

Scheme 4-4. Construction of tricyclic carbon skeleton **4-32**.

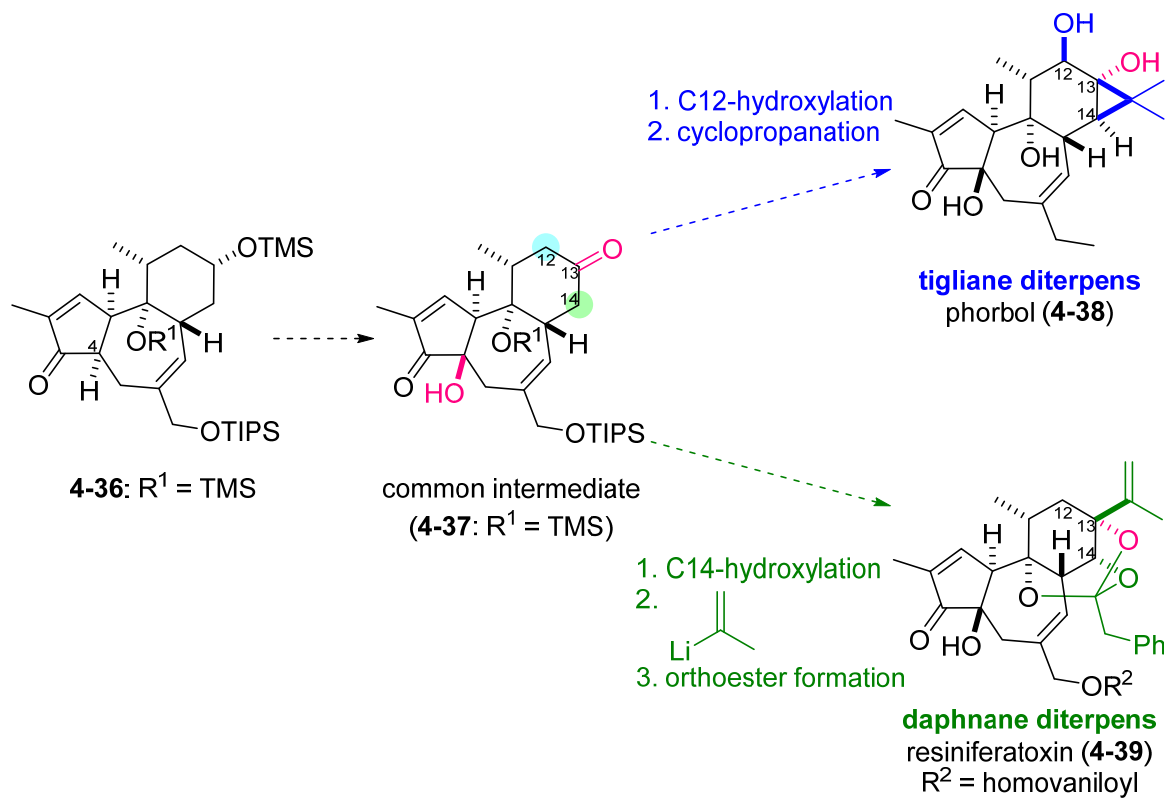


チグリアン・ダフナンジテルペンの網羅的全合成を目指し、得られた三環性化合物 **4-32** の官能基化を試みた(Scheme 4-5)。**4-32** に対して Eschenmoser メチレン化反応を行うことで、*exo* オレフィン **4-33** へと変換した。**4-33** をロジウム触媒存在下加熱したところ、オレフィンの異性化とともに、シリルアセタールの加水分解が一挙に進行し、ケトン **4-34** が得られた。このケトンを選択的に還元し、得られたジオール **4-35** に TMSOTf を作用させることで、C9 位が TMS で保護された **4-36** の合成に成功した。

Scheme 4-5. Functionalization of carbon skeleton **4-32**.

合成した **4-36** の C4 位へヒドロキシ基を導入することで、共通中間体 **4-37** が合成できる。さらに **4-37** の C12 位および C14 位の選択的官能基化によって様々なチグリアン・ダフナンジテルペンが合成できると考えられる(Scheme 4-6)。

Scheme 4-6. Divergent synthesis of tigliane and daphnane diterpenes.

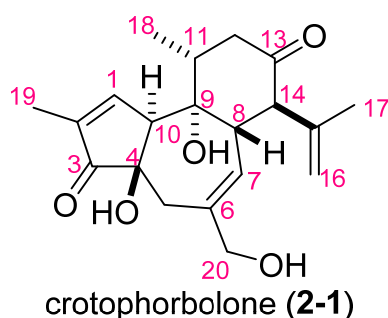


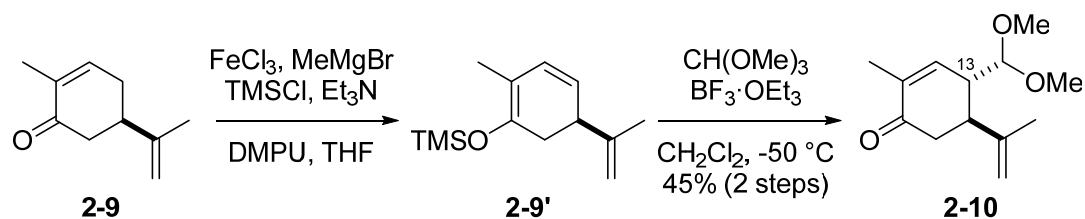
第4章 総論

第5章 実験項

General Methods: All reactions sensitive to air or moisture were carried out in dry solvents under argon atmosphere, unless otherwise noted. THF, CH₂Cl₂, toluene, DMF and Et₂O were purified by Glass Contour solvent dispensing system (Nikko Hansen & Co., Ltd., Osaka, Japan). All other reagents were used as supplied. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using E. Merck Silica gel 60 F254 pre-coated plates (0.25 mm). Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using E. Merck Silica gel 60 F254 pre-coated plates (0.50 mm). Flash chromatography was performed using 40-100 μm Silica Gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.). Melting points were measured on Yanaco MP-J3 micro melting point apparatus, and are uncorrected. Optical rotations were measured on JASCO DIP-1000 Digital Polarimeter at room temperature using the sodium D line. Infrared (IR) spectra were recorded as a thin film on a NaCl disk using JASCO FT/IR-4100 spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECX-500 or JNM-ECS-400 spectrometer at room temperature. Chemical shifts were reported in ppm on the δ scale relative to CHCl₃ (δ = 7.26 for ¹H NMR), CDCl₃ (δ = 77.0 for ¹³C NMR), C₆D₆ (δ = 7.16 for ¹H NMR) and C₆D₆ (δ = 128.0 for ¹³C NMR) as internal references. Signal patterns are indicated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broaden peak. The numbering of compounds corresponds to that of **2-1**. High resolution mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LP instrument (ESI-TOF) or BRUKER DALTONICS microTOF II (ESI-TOF).

Figure S1. Numbering of crotophorbolone (**2-1**)



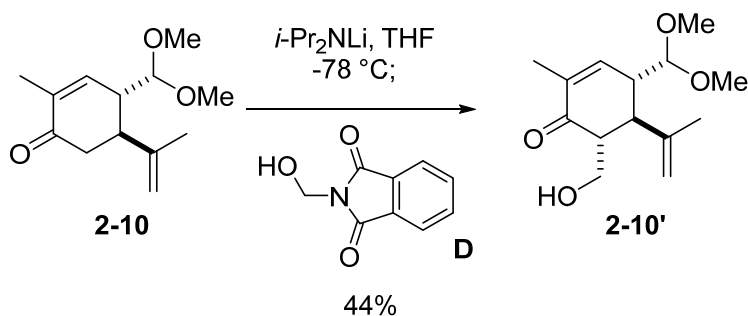


Dimethylacetal **2-10**. [TA-11-153, 155]

MeMgBr (1.0 M in THF, 600 mL, 600 mmol) was added to a solution of FeCl₃ (1.0 g, 6.2 mmol) in THF (100 mL) at -20 °C over 2 h. Then, a solution of (*R*)-carvone **2-9** (41.5 g, 276 mmol) in THF (150 mL) was added to the mixture over 2 h. After the reaction mixture was stirred at -20 °C for 1.5 h and warmed to 0 °C, TMSCl (48 mL, 380 mmol), *N,N'*-dimethylpropyleneurea (DMPU, 40 mL, 330 mmol) and Et₃N (50 mL, 360 mmol) were successively added. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 9.5 h. After the mixture was cooled to 0 °C, pH 7 phosphate buffer (500 mL) was added. The resultant mixture was filtrated through a short pad of Celite with EtOAc. The filtrate was extracted with EtOAc (200 mL x2), and the combined organic layers were washed with brine (500 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/EtOAc 100/1 to EtOAc) to afford impure **2-9'**, which was used in the next reaction without further purification.

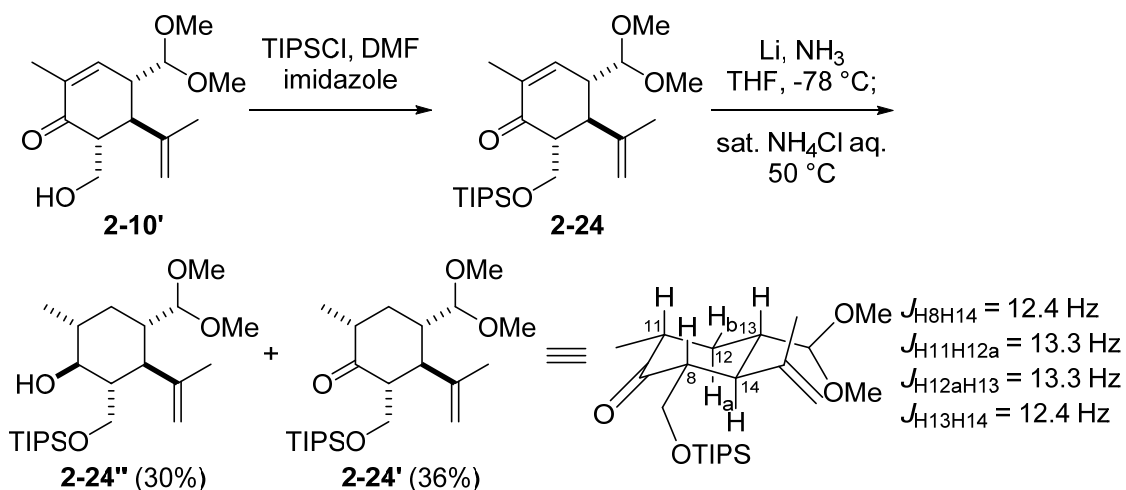
BF₃·Et₂O (35 mL, 280 mmol) was added to a mixture of solution of the above impure **2-9'** and CH(OMe)₃ (33 mL, 300 mmol) in CH₂Cl₂ (550 mL) at -50 °C. The reaction mixture was stirred at -50 °C for 2.5 h, and poured into saturated aqueous NaHCO₃ (500 mL) at 0 °C. The resultant mixture was extracted with EtOAc (200 mL x2), and the combined organic layers were washed with brine (500 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1 kg, hexane/EtOAc 30/1 to 1/1) to afford **2-10** (27.9 g, 124 mmol) as a 5:1 diastereomeric mixture at the C13 position in 45% yield over 2 steps: colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +230$ (c 0.15, CHCl₃); IR (neat) ν 2946, 2925, 2833, 1675, 1445, 1373, 1138, 1104, 1068 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *major isomer*: δ 1.73 (3H, s, H17), 1.79 (3H, dd, *J* = 2.3, 1.8 Hz, H18), 2.43 (1H, dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, H8a), 2.45 (1H, dd, *J* = 10.1, 10.1 Hz, H8b), 2.72 (1H, m, H13), 2.81 (1H, ddd, *J* = 10.1, 10.1, 7.3 Hz, H14), 3.44 (6H, s, OMe x2), 4.26 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, CH(OMe)₂), 4.84 (1H, s, H16a), 4.86 (1H, m, H16b), 6.83 (1H, m, H12); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 16.1, 19.1, 42.7, 43.4, 45.0, 55.2, 56.2, 105.8, 112.9, 135.9, 143.3, 145.4, 197.3; HRMS

(ESI) calcd for $C_{13}H_{20}O_3Na$ 247.1305 $[M+Na]^+$, found 247.1316.



Alcohol **2-10'**. [TA-11-161]

n-BuLi (1.6 M in hexane, 230 mL, 370 mmol) was added to a solution of *i*-Pr₂NH (52 mL, 370 mmol) in THF (250 mL) at -78 °C over 40 min. The mixture was warmed to 0 °C and stirred for 30 min, and then cooled to -78 °C. A solution of a 5 : 1 diastereomeric mixture of **2-10** at the C13 position (27.9 g, 124 mmol) in THF (250 mL) was added to the mixture at -78 °C over 30 min. The resultant mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and then *N*-hydroxymethylphthalimide (**D**, 44 g, 250 mmol) was added portion-wise over 1 h. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h, and then H₂O (500 mL) was added. The resultant mixture was extracted with Et₂O (300 mL x3), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous Na₂CO₃ (250 mL) and brine (500 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/EtOAc 30/1 to 1/1) to afford impure **2-10'** (22.4 g). The yield of **2-10'** was calculated to be 44% (54.6 mmol) by the ¹H NMR analysis using *p*-xylene as an internal standard. For characterization **2-10'**, small amount of the mixture was purified by PTLC (hexane/EtOAc 3/1): yellow oil; $[\alpha]_D^{18} +56$ (*c* 1.3, CHCl₃); IR (neat) ν 3515, 2956, 2926, 1727, 1661, 1450, 1377, 1284, 1112, 1070 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1.39 (3H, s, H17), 1.78 (3H, dd, *J* = 2.3, 1.7 Hz, H18), 2.11 (1H, ddd, *J* = 13.0, 6.9, 3.5 Hz, H8a), 2.40 (1H, m, H13), 2.71 (1H, dd, *J* = 13.0, 11.0 Hz, H14), 3.02 (3H, s, OMe), 3.11 (3H, s, OMe), 3.25 (1H, dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, OH), 3.68 (1H, ddd, *J* = 12.0, 6.9, 4.6, H7a), 3.85 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.2, 3.5 Hz, H7b), 3.98 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, CH(OMe)₂), 4.70 (1H, s, H16a), 4.71 (1H, m, H16b), 6.94 (1H, brs, H12); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 15.9, 18.1, 43.2, 47.3, 49.9, 55.7, 56.6, 60.9, 105.8, 115.6, 135.4, 142.9, 144.6, 202.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{22}O_4Na$ 277.1410 $[M+Na]^+$, found 277.1422.



Alcohol **2-24''** and ketone **2-24'**. [TA-11-165, 167,168]

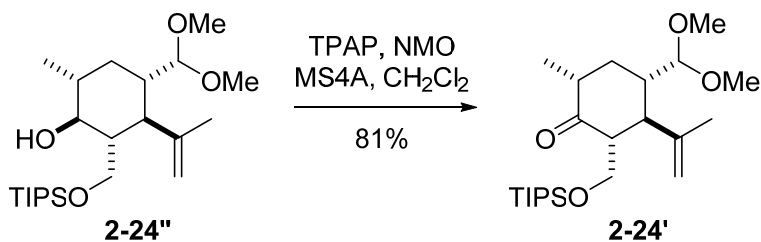
TIPSCl (22 mL, 100 mmol) was added to a solution of impure **2-10'** (40.5 g, 105 mmol calculated by the ^1H NMR analysis) and imidazole (21.4 g, 314 mmol) in DMF (210 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, and then TIPSCl (5.6 mL, 26 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for further 5 h at room temperature. After the mixture was cooled to 0 °C, saturated aqueous NH_4Cl (300 mL) was added. The resultant solution was extracted with Et_2O (200 mL x3), and the combined organic layers were washed with H_2O (500 mL) and brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/ EtOAc 100/1 to 30/1) to afford impure **2-24**, which was used in the next reaction without further purification. For characterization of **2-24**, small amount of the mixture was purified by PTLC (hexane/ EtOAc 20/1). **2-24**: colorless oil; <4-tipsenone(ta11023).p1d> [α]_D²⁵ +68 (*c* 0.23, CHCl_3); <4-tipsenone(ta11023).jws> IR (neat) ν 2942, 2867, 1672, 1463, 1381, 1368, 1244, 1115, 1079 cm^{-1} ; <TA-11-015-tipsenone-3.jdf, TA-11-015-tipsenone-3.als> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.05 (21H, m, TIPS), 1.73 (3H, s, H17), 1.80 (3H, dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, H18), 2.23 (1H, ddd, $J = 12.8, 2.3, 2.3$ Hz, H8), 2.70 (1H, ddq, $J = 11.4, 2.8, 2.3$ Hz, H13), 3.13 (1H, dd, $J = 12.8, 11.4$ Hz, H14), 3.44 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.68 (1H, dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, H7a), 4.26 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.37 (1H, dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, H7b), 4.96(1H, s, H16a), 4.99 (1H, s, H16b), 6.86 (1H, brs, H12); <TA-11-015-tipsenone-C-2.jdf, TA-11-015-tipsenone-C-2.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 16.3, 18.0, 18.6, 42.3, 45.3, 50.8, 56.1, 57.5, 59.6, 106.0, 115.8, 136.2, 142.9, 143.0, 198.4; <TA-11-021-HRMS-tipsenone> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ 433.2745 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, found 433.2743.

The above impure **2-24** was equally divided into two portions, which were separately

第5章 実験項

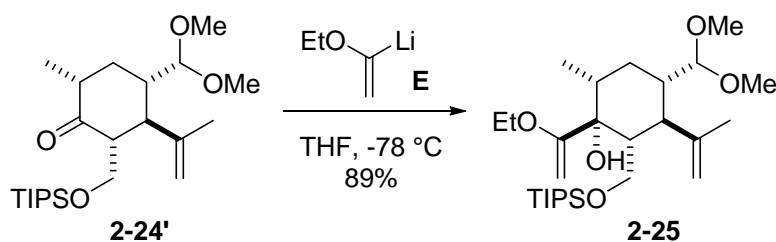
subjected to Birch reduction. Li (1.4 g, 200 mmol) was added to a solution of **2-24** (30.4 g, 51 mmol calculated by the ^1H NMR analysis) in a mixture of liquid NH_3 (ca. 200 mL) and THF (51 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 35 min, and then solid NH_4Cl was slowly added until the blue color disappeared. After saturated aqueous NH_4Cl (200 mL) was added, the resultant mixture was stirred at $50\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 h. The same protocol was repeated by using the other batch of impure **2-24** (30.4 g, 51 mmol). The two work-up solutions were combined, and the resultant mixture was extracted with Et_2O (200 mL x4). The combined organic layers were washed with H_2O (200 mL) and brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/ EtOAc 50/1 to 10/1) to afford **2-24''** (12.9 g, 31.1 mmol) and **2-24'** (15.6 g, 37.8 mmol) in 30% and 36% yield, respectively, over 2 steps. The structure of **2-24'** was determined by the ^1H - ^1H coupling constants. **2-24''**: colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -54$ (c 0.12, CHCl_3); IR (neat) ν 3493, 2944, 2867, 1463, 1377, 1102, 1065 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.07 (25H, m, H12a, H18 and TIPS), 1.43 (1H, m, H11), 1.67 (3H, s, H17), 1.61-1.79 (3H, m, H8, H12b and H13), 1.84-1.89 (1H, m, H14), 3.21 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, H9), 3.37 (3H, s, OMe), 3.39 (3H, s, OMe), 3.54 (1H, dd, $J = 10.1, 10.1$ Hz, H7a), 3.89 (1H, dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, H7b), 4.00 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.73, (1H, s, H16a), 4.85 (1H, s, H16b), 4.92 (1H, s, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11.6, 17.9, 18.3, 29.6, 38.2, 42 (the chemical shift was deduced from by the HMQC spectrum), 45 (from the HMBC spectrum), 48 (the from the HMQC spectrum), 56.4, 57.2, 68.8, 81.1, 107.1, 114 (from the HMQC spectrum), 144 (from the HMBC spectrum), one ^{13}C peak was not observed; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ 437.3058 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 437.3052. **2-24'**: colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +11$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat) ν 2941, 2867, 1715, 1644, 1462, 1378, 1148, 1108, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.05 (24H, m, H18 and TIPS), 1.40 (1 H, ddd, $J = 13.3, 13.3, 13.3$ Hz, H12a), 1.75 (3H, s, H17), 2.11-2.19 (2H, m, H12b and H13), 2.36-2.42 (2H, m, H8 and H11), 2.51 (1H, dd, $J = 12.4, 12.4$ Hz, H14), 3.41 (3H, s, OMe), 3.43 (3H, s, OMe), 3.75 (1H, dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, H7a), 3.87 (1H, dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, H7b), 4.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.82, (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H16a), 4.90 (1H, m, H16b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 12.2, 14.6, 17.7, 17.8, 18.0, 32.4, 42.3, 44.3, 50.7, 54.0, 56.5, 57.6, 59.4, 106.9, 114.9, 143.4, 210.9; HRMS (ESI) calcd for

$C_{23}H_{44}O_4SiNa$ 435.2901 $[M+Na]^+$, found 435.2904.



Ketone **2-24'**. [TA-11-169]

Tetra-*n*-propylammonium perruthenate (TPAP, 1.1 g, 3.1 mmol) and *N*-methylmorpholine oxide (NMO, 11.0 g, 93.9 mmol) were successively added to a suspension of **2-24''** (12.9 g, 31.1 mmol) and MS4A (13.0 g) in CH_2Cl_2 (62 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then TPAP (500 mg, 1.42 mmol) and NMO (5.5 g, 47 mmol) were added. After being stirred for 10 h, the reaction mixture was directly subjected to flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/EtOAc 50/1 to 10/1) to afford **2-24'** (10.4 g, 25.2 mmol) in 81% yield.

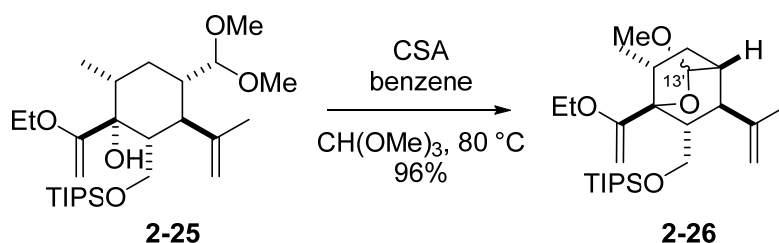


Vinyl ether **2-25**. [TA-11-031]

t-BuLi (1.77 M in pentane, 86 mL, 150 mmol) was added to a solution of ethyl vinyl ether (16 mL, 170 mmol) in THF (140 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$, stirred for 2 h, and then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of **2-24'** (15.8 g, 38.3 mmol) in THF (52 mL) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 40 min, and then saturated aqueous NH_4Cl (300 mL) was added. The resultant solution was extracted with Et_2O (200 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/EtOAc 100/1 to 30/1) to afford **2-25** (16.5 g, 34.0 mmol) in 89% yield: colorless oil; $[\alpha]_D^{24} +14$ (c 0.92, $CHCl_3$); $<6-TIPS-vinylether.p1d>$ IR (neat) ν 3468, 2942, 2869, 1643, 1620, 1463, 1379, 1102, 1076 cm^{-1} ; $<6-TIPS-vinylether-$

第5章 実験項

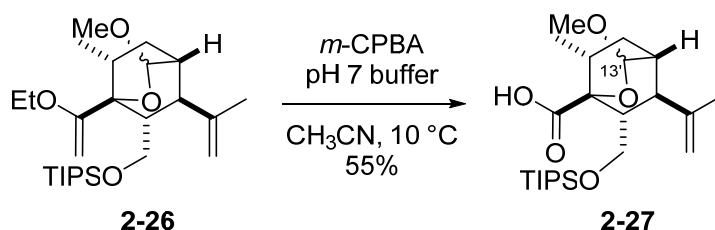
1.jdf, 6-TIPS-vinylether-1.als> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H18), 1.00-1.06 (21H, m, TIPS), 1.25 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.54-1.81 (5H, m, H8, H11, H12 and H13), 1.62 (3H, s, H17), 2.81 (1H, m, H14), 3.36 (3H, s, OMe), 3.42 (3H, s, OMe), 3.66 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H7a), 3.73 (2H, qd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, CH_2CH_3), 3.89 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H7b), 4.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.11 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}=\text{C}(\text{OEt})$) 4.42 (1H, s, OH), 4.58 (1H, s, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}=\text{C}(\text{OEt})$), 4.89 (1H, s, H16a), 4.90 (1H, s, H16b); <6-TIPS-vinylether-C-1.jdf, 6-TIPS-vinylether-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 12.2, 14.6, 15.4, 17.7, 18.06, 18.10, 26.4, 36.3, 42.0, 43.2, 56.0, 57.0, 62.9, 63.7, 78.8, 82.6, 107.8, 115.7, 144.1, 164.8; <TA-11-017-TIPS-vinylether-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{SiNa}$ 507.3476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 507.3473.



Compound 2-26. [TA-11-175]

(+)-CSA (5.0 g, 22 mmol) was added to a solution of **2-25** (13.2 g, 27.3 mmol) in a mixture of benzene (1.0 L) and $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (170 mL) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 80°C and stirred for 1.5 h, and then CSA (2.5 g, 11 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80°C for further 1 h. After being cooled to 0°C , the mixture was poured into a mixture of H_2O (500 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (300 mL) at 0°C . The resultant solution was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (300 mL x2). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 (300 mL), H_2O (300 mL) and brine (300 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/ EtOAc 100/1 to 50/1) to afford **2-26** (11.9 g, 26.3 mmol) as a 1 : 1 diastereomeric mixture at C13' position in 96% yield: colorless oil; <7-tipsbicyclo(ta11033).p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -21$ (c 1.0, CHCl_3); <7-tipsbicyclo(ta11033).jws> IR (neat) ν 2943, 2867, 1662, 1647, 1620, 1454, 1383, 1269, 1094, 1065, 1042 cm^{-1} ; <TA-11-033-fr5-8-1.jdf, TA-11-033-fr5-8-1.als> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.73 (3H x1/2, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 0.76-0.83 (1H, m, H12a), 0.83 (3H x1/2, d, $J = 6.9$ Hz, H18), 0.90-1.10 (21H, m, TIPS), 1.268 (3H x1/2, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.272 (3H x1/2, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.30-1.36 (1H x1/2, m, H12a), 1.75 (3H x1/2, s, H17), 1.77 (3H x1/2, s, H17), 1.78-

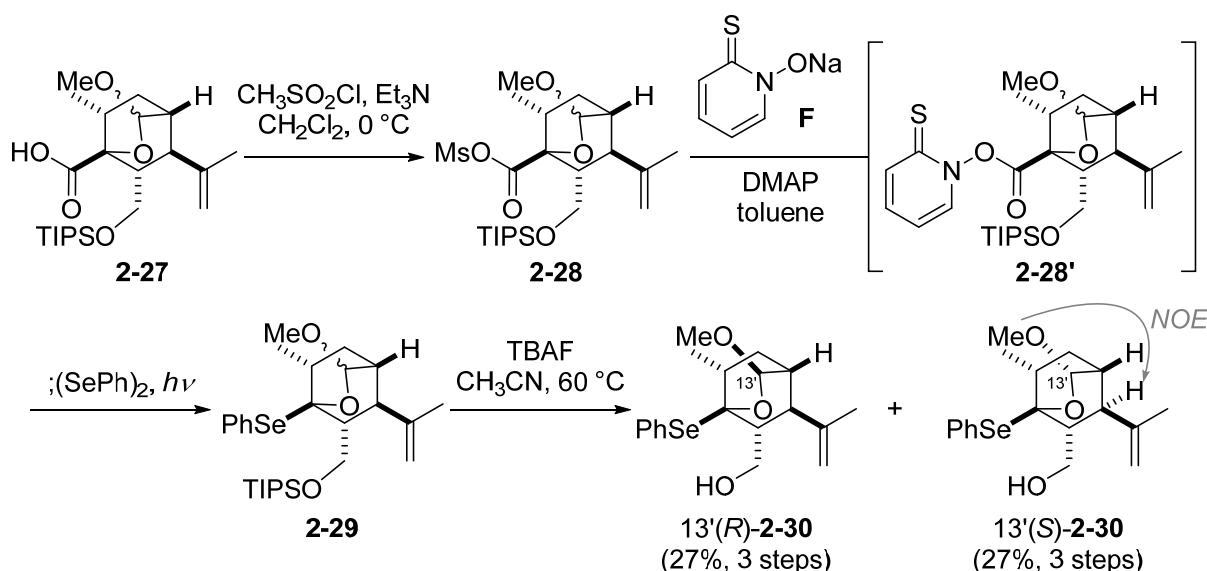
1.82 (2H x 1/2, m, H12b and H13), 1.83-1.92 (3H x 1/2, m, H11, H13), 2.07 (1H x 1/2, ddd, $J = 13.3, 11.0, 3.7$ Hz, H12b), 2.23-2.31 (3H x 1/2, m, H8 and H14), 2.75 (1H x 1/2, m, H14), 3.43 (3H x 1/2, s, OMe), 3.46 (3H x 1/2, s, OMe), 3.54-3.73 (8H x 1/2, m, H7 and CH_2CH_3), 3.970 (1H x 1/2, d, $J = 1.4$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{C}(\text{OEt})$), 3.973 (1H x 1/2, d, $J = 1.8$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{C}(\text{OEt})$), 4.26 (1H x 1/2, d, $J = 1.4$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{C}(\text{OEt})$), 4.27 (1H x 1/2, d, $J = 1.8$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B=\text{C}(\text{OEt})$), 4.76 (1H x 1/2, m, H13'), 4.78 (1H x 1/2, d, $J = 2.7$ Hz, H13'), 4.83 (1H x 1/2, s, H16a), 4.85 (1H x 1/2, s, H16a), 4.93 (1H x 1/2, m, H16b), 4.94 (1H x 1/2, m, H16b); <TA-11-033-fr5-8-C-1.jdf, TA-11-033-fr5-8-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 14.4, 17.0, 17.6, 17.97, 17.99, 21.9, 23.4, 23.8, 28.2, 31.8, 32.2, 33.6, 34.1, 38.5, 44.0, 44.2, 45.8, 53.8, 54.2, 62.5, 64.2, 65.2, 77.69, 77.73, 81.0, 81.2, 101.5, 102.6, 109.7, 110.2, 145.7, 147.0, 160.6, 160.8; <7-TIPS-bicyclo-ta11033> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SiNa}$ 475.3214 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 475.3211.



Carboxylic acid 2-27. [TA-11-047]

m-CPBA (77% purity, 4.3 g 19 mmol) was to a solution of **2-26** (11.4 g, 25.2 mmol) in a mixture of CH_3CN (170 mL) and pH 7 phosphate buffer (84 mL) at 10 °C. The reaction mixture was stirred at 10 °C for 30 min, and then *m*-CPBA (77% purity, 4.3 g 19 mmol) was added. After 30 min at 10 °C, *m*-CPBA (77% purity, 2.2 g, 9.8 mmol) was added again. The mixture was stirred at 10 °C for further 1.5 h, and then saturated aqueous NaHCO_3 (200 mL), saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) and brine (100 mL) were successively added. The resultant solution was extracted with Et_2O (300 mL x3), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 (200 mL), H_2O (200 mL) and brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane/ EtOAc 20/1 to 1/1) to afford **2-27** (5.87 g, 13.8 mmol) as a 1 : 1 diastereomeric mixture at C13' position in 55% yield: colorless oil; <8-carboxylicacid.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -24$ (c 0.40, CHCl_3); <8-carboxylicacid.jws> IR (neat) ν 2943, 2867, 1719, 1647, 1462, 1382, 1106, 1044 cm^{-1} ; <8-carboxylicacid-H-1.jdf, 8-carboxylicacid-H-1.als> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.92 (1H x 1/2, m, H12a), 0.91 (3H x 1/2, d, $J = 6.9$ Hz, H18), 0.99-1.04 (21H, m, TIPS), 1.01 (3H x 1/2, m, H18), 1.38-1.44 (1H x 1/2, m, H12a),

1.74 (3H x1/2, s, H17), 1.77 (3H x1/2, s, H17), 1.79-1.86 (1H x1/2, m, H12b), 1.95 (1H x1/2, m, H13), 2.00 (1H x1/2, m, H13), 2.02-2.14 (3H x1/2, m, H11, H12b), 2.22 (1H x1/2, brd, $J = 6.5$ Hz, H14), 2.32 (1H, x1/2 ddd, $J = 6.0, 5.5, 5.5$ Hz, H8), 2.45 (1H x 1/2, brs, H14), 2.51 (1H x1/2, ddd, $J = 7.8, 7.3, 4.6$ Hz, H8), 3.49 (6H x1/2, s, OMe), 3.58 (1H x1/2, dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz, H7a), 3.61 (1H x1/2, dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, H7a), 3.66 (1H x 1/2, dd $J = 10.4, 5.5$ Hz, H7b), 3.80 (1H x 1/2, dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz, H7b), 4.85 (1H x1/2, s, H13'), 4.87 (1H x1/2, d, $J = 2.3$ Hz, H13'), 4.88 (1H x1/2, s, H16a), 4.92 (1H x1/2, s, H16a), 5.00 (1H x1/2, s, H16b), 5.01 (1H x1/2, s, H16b); <8-carboxylicacid-C-1.jdf, 8-carboxylicacid-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 11.85, 11.90, 16.9, 17.5, 17.9, 21.5, 23.1, 23.4, 27.6, 33.4, 34.0, 34.3, 34.5, 37.7, 43.7, 45.5, 45.7, 55.0, 55.1, 63.4, 63.6, 80.2, 80.8, 102.6, 103.5, 110.8, 111.2, 143.4, 144.5, 172.5, 172.6; <8-carboxylicacid-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiNa}$ 449.2694 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 449.2700.



O,Se-Acetal 2-30. [TA-11-049, 050, 051]

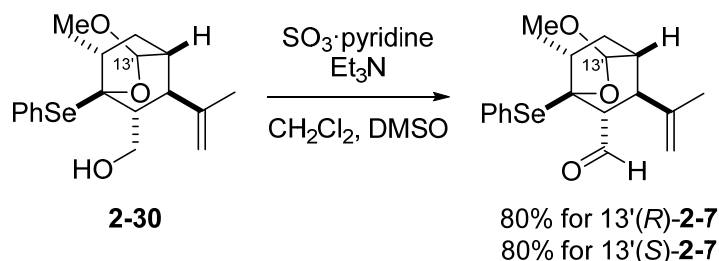
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (4.3 mL, 56 mmol) was added to a solution of **2-27** (5.87 g, 13.8 mmol) and Et_3N (17 mL, 120 mmol) in CH_2Cl_2 (140 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and then pH 7 phosphate buffer (200 mL) was added. The resultant solution was extracted with CH_2Cl_2 (200 mL x3), and the combined organic layers were washed with H_2O (200 mL) and brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated to afford crude **2-28**, which was used in the next reaction without further purification.

2-mercaptopyridine *N*-oxide sodium salt (**F**, 6.2 g, 42 mmol) and DMAP (339 mg, 2.77 mmol) were successively added to a solution of the above crude **2-28** in toluene (140 mL) at

room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then (PhSe)₂ (12.9 g, 41.3 mmol) was added. The resultant mixture was irradiated with a high pressure Hg lamp for 1.5 h. After the mixture was concentrated, the resultant residue was purified by flash column chromatography on silica gel (250 g, hexane/EtOAc 10/1) to afford crude **2-29**, which was used in the next reaction without further purification.

TBAF (1.0 M in THF, 55 mL, 55 mmol) was added to a solution of the above crude **2-29** in CH₃CN (140 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 8 h. After the mixture was cooled to room temperature, saturated aqueous NH₄Cl (300 mL) was added. The resultant solution was extracted with Et₂O (200 mL x3), and the combined organic layers were washed with H₂O (200 mL) and brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (250 g, hexane/EtOAc 30/1 to 10/1) to afford 13'(*R*)-**2-30** (1.40 g, 3.67 mmol) and 13'(*S*)-**2-30** (1.41 g, 3.70 mmol) in 27% and 27% yields, respectively, over 3 steps. The C13' configuration was determined by the NOE experiment of 13'(*S*)-**2-30**. 13'(*R*)-**2-30**: colorless oil; <11-R-selen(ta11051).p1d> [α]_D¹⁹ -78 (*c* 0.49, CHCl₃); <11-R-selen(ta11051).jws> IR (neat) ν 3461, 2934, 2876, 1645, 1579, 1454, 1438, 1376, 1193, 1123, 1098 cm⁻¹; <11-R-selen-1.jdf, 11-R-selen-1.als> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (3H, d, *J* = 6.9, H18), 1.52 (1H, ddd, *J* = 10.1, 4.1, 2.3 Hz, H12a), 1.75 (3H, s, H17), 1.75-1.80 (2H, m, H11 and 12b), 1.88 (1H, m, H13), 2.06 (1H, ddd, *J* = 6.4, 5.0, 2.8, H8), 2.32 (1H, brd, *J* = 6.9 Hz, H14), 2.73 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, *OH*), 3.44 (3H, s, OMe), 3.72 (1H, ddd, *J* = 11.9, 6.4, 5.0 Hz, H7a), 4.07 (1H, brd, *J* = 11.9 Hz, H7b), 4.75 (1H, s, H16a), 4.76 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H13'), 4.97 (1H, s, H16b), 7.26-7.35 (3H, m, aromatic), 7.70-7.72 (2H, m, aromatic); <11-R-selen-C-1.jdf, 11-R-selen-C-1.als> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.1, 23.4, 23.5, 33.2, 36.8, 45.3, 47.7, 54.8, 65.5, 92.6, 104.7, 111.0, 127.6, 128.4, 129.0, 136.3, 143.8; <11-R-selen-HRMS> HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₆O₃SeNa 405.0939 [M+Na]⁺, found 405.0945. 13'(*S*)-**2-30**: colorless oil; <11-S-selen(ta11051).p1d> [α]_D¹⁹ +21 (*c* 0.90 CHCl₃); <11-S-selen(ta11051).jws> IR (neat) ν 3466, 3075, 2931, 2871, 1644, 1577, 1476, 1451, 1438, 1378, 1213, 1104, 1030 cm⁻¹; <11-selen-shita-1.jdf, 111-selen-shita.als> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (1H, dddd, *J* = 13.7, 3.2, 3.2, 1.8 Hz, H12a), 1.19 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H18), 1.72 (3H, s, H17), 1.67-1.76 (1H, m, H11), 1.88 (1H, ddd, *J* = 4.6, 3.2, 1.8 Hz, H13), 2.06 (1H, ddd, *J* = 13.7, 11.0, 3.2 Hz, H12b), 2.17 (1H, ddd, *J* = 6.4, 6.4, 4.6 Hz, H8), 2.64 (1H, m, H14), 2.94 (1H, m, *OH*), 3.45 (3H, s, OMe). 3.82 (1H, m, H7a), 4.09 (1H, m, H7b), 4.70 (1H, s, H16a), 4.85 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H13'), 4.95 (1H, s, H16b), 7.26-7.35

(3H, m, aromatic), 7.72-7.74 (2H, m, aromatic); <TA-11-051-S-C-1.jdf, TA-11-051-S-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 23.1, 28.7, 33.4, 35.9, 40.2, 48.2, 55.2, 65.7, 91.7, 103.2, 110.6, 127.6, 128.4, 129.0, 136.2, 144.8; <11-S-selen-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SeNa}$ 405.0939 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 405.0944.



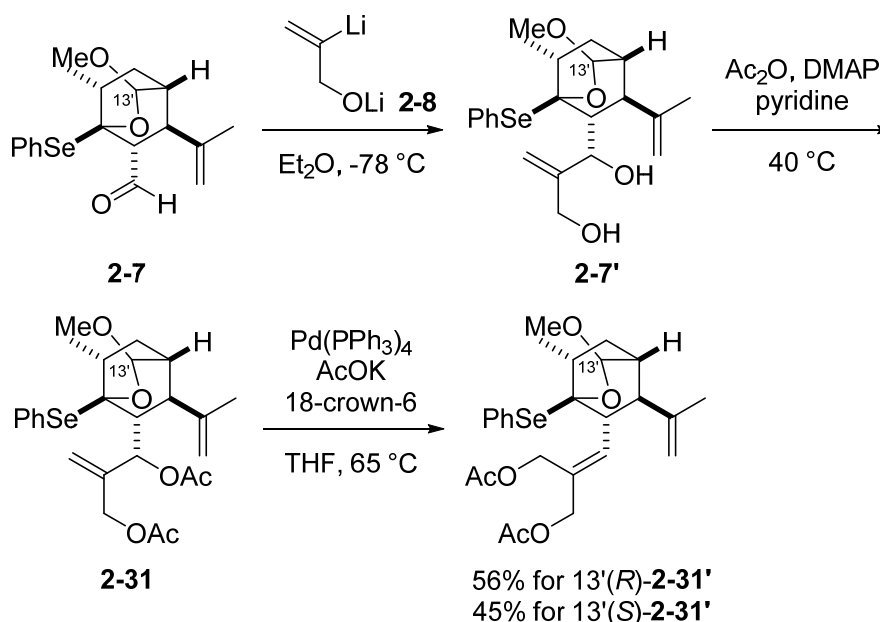
Aldehyde 13'(R)-2-7. [TA-12-045]

$\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ (4.64 g, 29.2 mmol) was added to a solution of 13'(R)-2-30 (1.86 g, 4.88 mmol) and Et_3N (4.7 mL, 34 mmol) in a mixture of CH_2Cl_2 (41 mL) and DMSO (8.1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. After the mixture was cooled to 0 °C, saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) was added. The resultant solution was extracted with Et_2O (50 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, hexane/ EtOAc 50/1 to 20/1) to afford 13'(R)-2-7 (1.48 g, 3.90 mmol) in 80% yield: colorless oil; <12-R-aldehyde(ta11193).p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -72 (c 0.85, CHCl_3); <12-R-aldehyde(ta11193).jws> IR (neat) ν 3418, 2935, 1716, 1645, 1455, 1438, 1375, 1194, 1098, 1021 cm^{-1} ; <12-R-aldehyde-ta-11-193-recolumn-1.jdf, 12-R-aldehyde-ta-11-193-recolumn-1.als> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, d, J = 6.9 Hz, H18), 1.59-1.69 (2H, m, H11 and H12a), 1.70 (3H, s, H17), 1.79 (1H, dd, J = 12.8, 12.8 Hz, H12b), 2.03 (1H, m, H13), 2.45 (1H, d, J = 6.4 Hz, H14), 2.73 (1H, dd, J = 6.4, 5.0 Hz, H8), 3.49 (3H, s, OMe), 4.72 (1H, s, H16a), 4.85 (1H, s, H13'), 4.93 (1H, s, H16b), 7.28-7.36 (3H, m, aromatic), 7.61-7.64 (2H, m, aromatic), 9.75 (1H, d, J = 5.0 Hz, H7); <12-R-aldehyde-ta-11-193-recolumn-C-1.jdf, 12-R-aldehyde-ta-11-193-recolumn-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 19.0, 22.9, 23.1, 32.6, 35.0, 43.3, 54.8, 57.4, 86.3, 104.6, 112.1, 126.3, 129.0, 129.1, 137.1, 142.2, 199.5; <12-R-aldehyde-ta11193> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SeNa}$ 403.0783 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 403.0791.

Aldehyde 13'(S)-2-7. [TA-12-013]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-2-30 (2.48 g, 6.54 mmol) was synthesized from 13'(S)-2-7 (3.10 g, 8.13 mmol) in 80% yield: colorless oil; <12-S-

aldehyde(ta12013).p1d> [α] $_D^{25}$ +57 (*c* 1.2 CHCl₃); <12-S-aldehyde(ta12013).jws> IR (neat) ν 3417, 2959, 1715, 1644, 1450, 1439, 1212, 1102, 1021 cm⁻¹; <12-S-aldehyde-ta12013-1.jdf, 12-S-aldehyde-ta12013-1.als> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (1H, dddd, *J* = 13.5, 5.0, 2.8, 2.3 Hz, H12a), 1.26 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H18), 1.67 (3H, s, H17), 1.63-1.70 (1H, m, H11), 2.02-2.04 (1H, m, H13), 2.07 (1H, ddd, *J* = 13.5, 10.5, 3.2 Hz, H12b), 2.67 (1H, dd, *J* = 4.6, 4.1 Hz, H8), 2.83 (1H, brs, H14), 3.47 (3H, s, OMe), 4.56 (1H, s, H16a), 4.88 (1H, s, H16b), 4.91 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H13'), 7.28-7.36 (3H, m, aromatic), 7.60-7.63 (2H, m, aromatic), 9.86 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, H7); <12-S-aldehyde-ta-12013-C-1.jdf, 12-S-aldehyde-ta-12013-C-1.als> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.4, 22.6, 28.5, 33.0, 33.9, 38.5, 55.1, 56.4, 86.5, 103.1, 111.0, 126.1, 129.0, 129.1, 137.3, 143.6, 201.8; <12-S-aldehyde-HRMS> HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₄O₃SeNa 403.0783 [M+Na]⁺, found 403.0792.



Allylic acetate 13'(R)-2-31' [TA-12-047, 051, 053]

t-BuLi (1.6 M in pentane, 25 mL, 40 mmol) was added to a solution of 2-bromo-2-propen-1-ol (1.6 mL, 19 mmol) in Et₂O (40 mL) at -78 °C over 10 min. After the mixture was stirred at -78 °C for 3 h, a solution of aldehyde 13'(R)-2-7 (1.48 g, 3.90 mmol) in Et₂O (40 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 20 min, and then saturated aqueous NH₄Cl (100 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (100 mL x4), and the combined organic layers were washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, hexane/EtOAc 10/1 to 2/1) to afford impure 13'(R)-2-7', which was used in the next reaction without further purification.

第5章 実験項

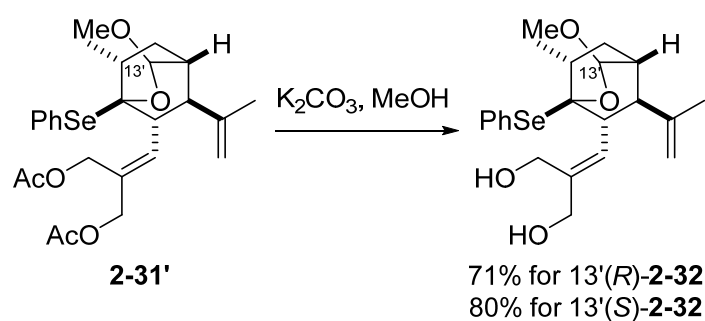
DMAP (81 mg, 0.66 mmol) was added to a solution of the above impure 13'(R)-**2-7**' in a mixture of Ac₂O (11 mL) and pyridine (22 mL) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 40 °C and stirred for 4 h. After the reaction was cooled to 0 °C, saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) was added. The resultant solution was extracted with Et₂O (30 mL x4) and the combined organic layers were washed with H₂O (50 mL x2) and brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (25 g, hexane/EtOAc 30/1 to 3/1) to afford impure 13'(R)-**2-31**', which was used in the next reaction without further purification.

A solution of the above impure 13'(R)-**2-31** in THF (28 mL) was added to a mixture of Pd(PPh₃)₄ (324 mg, 280 μmol), AcOK (550 mg, 5.60 mmol) and 18-crown-6 (740 mg, 2.80 mmol) in THF (63 mL) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 65 °C and stirred for 2 h. After the mixture was cooled to room temperature, H₂O (100 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (50 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, hexane/EtOAc 30/1 to 10/1) to afford 13'(R)-**2-31**' (1.13 g, 2.17 mmol) in 56% yield over 3 steps: yellow oil; <15-R-diAc.p1d> [α]_D²⁵ -52 (c 0.78 CHCl₃); <15-R-diAc.jws> IR (neat) ν 2935, 2875, 1739, 1455, 1438, 1372, 1235, 1025 cm⁻¹; <15-R-diAc-1.jdf, 15-R-diAc-1.als> ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H18), 1.54 (1H, m, H12a), 1.69 (3H, s, H17), 1.77 (1H, m, H13), 1.84-1.92 (2H, m, H11 and H12b), 2.02-2.05 (1H, m, H14), 2.03 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.78 (1H, dd, *J* = 10.1, 6.2 Hz, H8), 3.50 (3H, s, OMe), 4.27 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H5a), 4.42 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H5b), 4.51 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H20a), 4.55 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H20b), 4.73 (1H, s, H16a), 4.81 (1H, s, H13'), 4.95 (1H, s, H16b), 5.99 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H7), 7.21-7.31 (3H, m, aromatic), 7.55-7.57 (2H, m, aromatic); <TA-06-005-fr16-21-C-1.jdf, TA-06-005-fr16-21-C-1.als> ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.6, 20.9, 21.0, 23.3, 23.7, 33.3, 36.7, 46.0, 50.7, 54.8, 60.1, 66.6, 90.3, 104.3, 111.4, 126.6, 128.05, 128.14, 128.5, 136.6, 138.3, 143.2, 170.6, 170.7; <15-R-diAc> HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₄O₆SeNa 545.1413 [M+Na]⁺, found 545.1413.

Allylic acetate 13'(S)-**2-31**' [TA-12-015, 019, 021]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-**2-31**' (1.48 g, 2.84 mmol) was synthesized from 13'(S)-**2-7**' (2.40 g, 6.33 mmol) in 45% yield over 3 steps: yellow oil; <15-S-diAc-ta12021.p1d> [α]_D²⁵ +7.9 (c 0.47 CHCl₃); <15-S-diAc-ta12021.jws> IR (neat) ν 3074, 2932, 2871, 1739, 1645, 1454, 1439, 1372, 1225, 1104, 1025 cm⁻¹; <15-S-diAc-ta12021-1.jdf,

15-S-diAc-ta12021-1.als> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (1H, dddd, $J = 13.7, 5.0, 2.8, 2.8$ Hz, H12a), 1.25 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 1.65 (3H, s, H17), 1.85 (1H, m, H13), 1.87-1.96 (1H, m, H11), 2.01 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.12 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.5, 2.8$ Hz, H12b), 2.52 (1H, brs, H14), 2.83 (1H, dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz, H8), 3.48 (3H, s, OMe). 4.19 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5a), 4.39 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5b), 4.45 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H20a), 4.52 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H20b), 4.68 (1H, s, H16a), 4.87 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H13'), 4.94 (1H, s, H16b), 6.15 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H7), 7.21-7.32 (3H, m, aromatic), 7.55-7.58 (2H, m, aromatic); <15-S-diAc-ta12021-C-1.jdf, 15-S-diAc-ta12021-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.9, 21.0, 21.5, 23.3, 28.9, 33.0, 35.6, 44.3, 45.6, 54.8, 60.3, 66.8, 90.2, 103.0, 110.5, 125.8, 128.2, 128.5, 136.7, 138.6, 144.5, 170.8, two ^{13}C peaks were not observed due to overlap with other peaks; <15-S-diAc-ta12021> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{SeNa}$ 545.1413 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 545.1391.



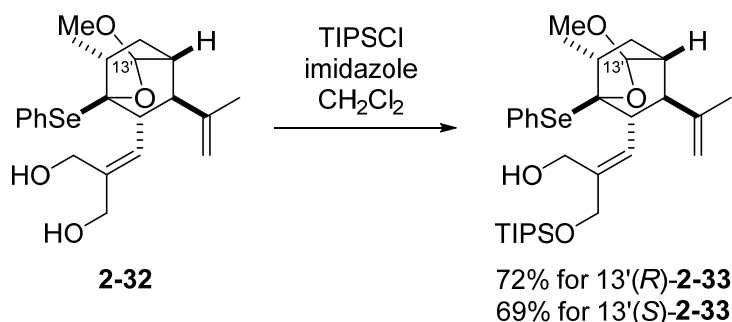
Allylic alcohol 13'(R)-2-32 [TA-12-055]

K_2CO_3 (897 mg, 6.50 mmol) was added to a solution of 13'(R)-2-31' (1.13 g, 2.17 mmol) in MeOH (22 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. After the reaction mixture was cooled to 0 °C, H_2O (50 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (50 mL x4), and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (25 g, hexane/EtOAc 10/1 to 3/1) to afford 13'(R)-2-32 (680 mg, 1.55 mmol) in 71% yield: colorless oil; <16-R-diol.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 80$ (c 0.35 CHCl_3); <16-R-diol.jws> IR (neat) ν 3406, 2931, 2873, 1456 1438, 1375, 1193, 1118, 1095, 1026 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 1.58 (1H, m, H12a), 1.71 (3H, s, H17), 1.81 (1H, m, H13), 1.90 (1H, dd, $J = 12.8, 11.4$ Hz, H12b), 1.99 (1H, dqd, $J = 11.4, 6.8, 3.2$ Hz, H11), 2.05 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H14), 2.82 (1H, dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, H8), 3.53 (3H, s, OMe), 3.85 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5a), 3.98 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5b), 4.05 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H20a), 4.10 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H20b), 4.81 (1H, s, H16a), 4.83 (1H, s,

H13'), 5.01 (1H, s, H16b), 5.58 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H7), 7.23-7.30 (3H, m, aromatic), 7.56-7.59 (2H, m, aromatic); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20.6, 23.5, 23.6, 33.3, 37.2, 46.6, 50.9, 54.8, 59.7, 66.6, 91.4, 104.4, 111.1, 127.8, 128.5, 129.2, 131.7, 135.5, 136.0, 144.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SeNa}$ 461.1202 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 461.1194.

Allylic alcohol 13'(S)-2-32. [TA-12-023]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-2-32 (974 mg, 2.23 mmol) was synthesized from 13'(S)-2-31' (1.45 g, 2.78 mmol) in 80% yield: colorless oil; <16-S-diol(ta11065).p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -38$ (c 1.2 CHCl_3); <16-S-diol.jws> IR (neat) ν 3410, 2929, 2870, 1644, 1577, 1451, 1438, 1376, 1211, 1105, 1026 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (1H, dddd, $J = 13.8, 4.6, 2.3, 1.8$ Hz, H12a), 1.26 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 1.66 (3H, s, H17), 1.86 (1H, m, H13), 1.97 (1H, dqd, $J = 10.5, 6.8, 4.6$ Hz, H11), 2.15 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.5, 3.2$ Hz, H12b), 2.55 (1H, m, H14), 2.87 (1H, dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, H8), 3.50 (3H, s, OMe), 3.85 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5a), 3.98 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5b), 4.02 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H20a), 4.05 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H20b), 4.77 (1H, s, H16a), 4.90 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H13'), 4.99 (1H, s, H16b), 5.76 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H7), 7.23-7.32 (3H, m, aromatic), 7.58-7.61 (2H, m, aromatic); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 23.3, 29.0, 33.0, 36.2, 44.4, 46.5, 55.0, 59.8, 67.0, 91.1, 103.1, 110.5, 127.9, 128.5, 129.0, 132.5, 134.8, 136.1, 145.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SeNa}$ 461.1202 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 461.1188.



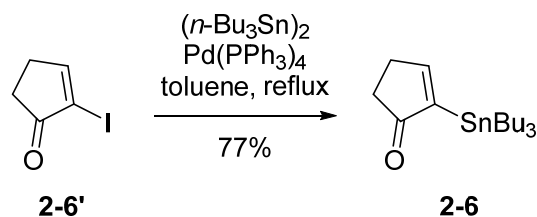
TIPS ether 13'(R)-2-33 [TA-12-061]

TIPSCl (330 μL , 1.54 mmol) was added to a solution of 13'(R)-2-32 (680 mg, 1.55 mmol) and imidazole (318 mg, 4.67 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 6 h, and then saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (50 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (25 g, hexane/EtOAc 50/1 to 30/1) to afford 13'(R)-2-33 (663 mg, 1.12 mmol) in 72% yield: colorless oil; <17-R-

TIPS-ta12017.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -34 (*c* 1.4, CHCl₃); <17-R-TIPS-ta12017.jws> IR (neat) ν 3435, 2943, 2890, 2866, 1645, 1463, 1375, 1194, 1119, 1096 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.10 (2H, m, TIPS), 1.35 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H18), 1.56 (1H, ddd, *J* = 12.8, 3.2, 1.8, 1.8 Hz, H12a), 1.69 (3H, s, H17), 1.77 (1H, m, H13), 1.87 (1H, ddd, *J* = 12.8, 11.0, 1.8 Hz, H12b), 1.94 (1H, dqd, *J* = 11.0, 6.9, 3.2 Hz, H11), 2.03 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H14), 2.72 (1H, dd, *J* = 10.1, 6.4 Hz, H8), 3.50 (3H, s, OMe), 3.85 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H5a), 3.96 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H5b), 4.25 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H20a), 4.33 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H20b), 4.76 (1H, s, H16a), 4.80 (1H, s, H13'), 4.99 (1H, s, H16b), 5.73 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H7), 7.20-7.30 (3H, m, aromatic), 7.56-7.59 (2H, m, aromatic); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.9, 18.0, 20.7, 23.4, 23.6, 33.5, 36.8, 45.5, 51.2, 54.8, 59.9, 67.9, 91.3, 104.5, 111.3, 128.07, 128.13, 128.6, 131.4, 134.9, 136.6, 144.0; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₅₀O₄SeSiNa 617.2536 [M+Na]⁺, found 617.2516.

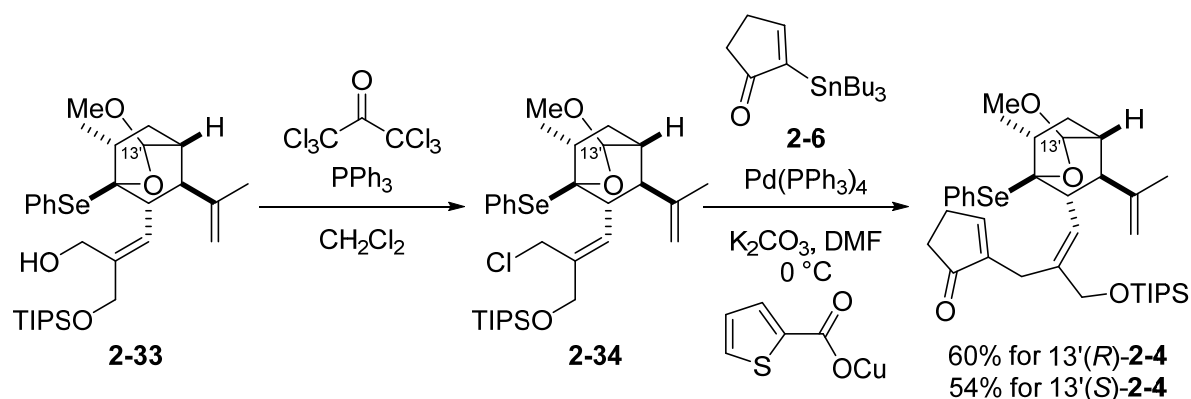
TIPS ether 13'(S)-2-33 [TA-12-025]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-2-33 (915 mg, 1.54 mmol) was synthesized from 13'(S)-2-32 (974 mg, 2.23 mmol) in 69%: colorless oil; <17-S-TIPS.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +28 (*c* 0.46 CHCl₃); <17-S-tips.jws> IR (neat) ν 3501, 2941, 2865, 1645, 1577, 1462, 1375, 1211, 1107, 1028 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.17 (22H, m, H12a and TIPS), 1.27 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H18), 1.65 (3H, s, H17), 1.82 (1H, m, H13), 1.92 (1H, dqd, *J* = 11.5, 6.9, 4.6 Hz, H11), 2.13 (1H, ddd, *J* = 13.7, 11.5, 3.6 Hz, H12b), 2.24 (1H, br, OH), 2.57 (1H, m, H14), 2.74 (1H, dd, *J* = 10.1, 5.0 Hz, H8), 3.47 (3H, s, OMe), 3.81 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H5a), 3.91 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H5b), 4.21 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H20a), 4.31 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H20b), 4.70 (1H, s, H16a), 4.87 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H13'), 4.97 (1H, s, H16b), 5.91 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H7), 7.21-7.30 (3H, m, aromatic), 7.56-7.59 (2H, m, aromatic); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 11.9, 18.0, 21.8, 23.3, 28.8, 33.2, 35.9, 44.4, 45.4, 54.9, 60.1, 68.0, 91.1, 103.0, 110.5, 128.1, 128.6, 131.7, 134.2, 136.6, 145.1, one ¹³C peak was not observed due to overlap with other peaks; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₅₀O₄SeSiNa 617.2536 [M+Na]⁺, found 617.2522.



Vinyl stannane 2-6. [TA-11-197]

(*n*-Bu₃Sn)₂ (40 mL, 79 mmol) was added to a mixture of **2-6'** (8.30 g, 39.9 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (2.30 g, 1.99 mmol) in toluene (200 mL) at room temperature. The reaction mixture was heated to reflux temperature and stirred for 1 day. After the mixture was cooled to room temperature, 10% aqueous KF (100 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (100 mL) were successively added. The resultant solution was filtrated, and the filtrate was separated. The resultant aqueous layer was extracted with hexane (100 mL x2), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (100 mL), 10% aqueous KF (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified twice by flash column chromatography on silica gel (500 g, hexane to hexane/EtOAc 30/1) to afford **2-6** (11.4 g, 30.7 mmol) in 77% yield. The analytical data of **2-6** was identical to those reported previously.^{S1}



Compound 13'(R)-2-4.[TA-12-065, 067]

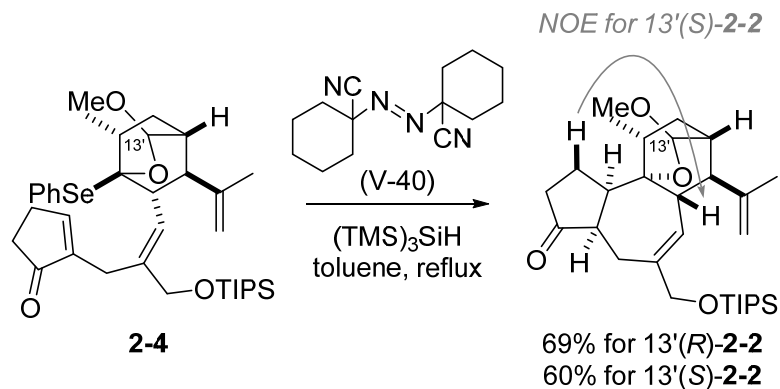
(CCl₃)₂CO (0.34 mL, 1.9 mmol) was added to a mixture of 13'(R)-**2-33** (663 mg, 1.12 mmol) and PPh₃ (588 mg, 2.24 mol) in CH₂Cl₂ (11 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. After the reaction mixture was diluted with a mixture of hexane/EtOAc (10:1), the resultant solution was filtrated through a pad of SiO₂ (25 g, hexane/EtOAc 10/1). The filtrate was concentrated to afford crude 13'(R)-**2-34**, which was used in the next reaction without further purification,

A solution of the above crude 13'(R)-**2-34** and **2-6** (1.66 g, 4.47 mmol) in DMF (11 mL) was added to a mixture of Pd(PPh₃)₄ (129 mg, 112 μmol), CuTC (641 mg, 3.36 mmol) and K₂CO₃ (155 mg, 1.12 mmol) in DMF (11 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2.5 h, and then 10% aqueous KF (50 mL) and saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) were successively added. The resultant solution was diluted with EtOAc (50 mL), stirred for 1 h and filtrated through short pad of Celite with EtOAc. The filtrate was extracted with EtOAc

(50 mL x3), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (25 g, hexane/EtOAc 50/1 to 20/1) to afford 13'(R)-2-4 (441 mg, 670 μmol) in 60% yield over 2 steps: colorless oil; <19-R-enone-ta12033.p1d> [α]_D²⁴ -59 (c 0.90, CHCl₃); <19-R-enone-ta12033.jws> IR (neat) ν 2942, 2865, 1704, 1461. 1439, 1237, 1193, 1119, 1096, 1028 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.08 (21H, m, TIPS), 1.19 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H18), 1.48 (1H, dddd, *J* = 13.0, 4.1, 2.8, 1.4 Hz, H12a), 1.64 (3H, s, H17), 1.72 (1H, m, H13), 1.82 (1H, ddd, *J* = 13.0, 11.4, 1.4 Hz, H12b), 1.95 (1H, dqd, *J* = 11.4, 6.8, 4.1 Hz, H11), 2.07 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H14), 2.36 (2H, m, H2), 2.46 (2H, m, H1), 2.66 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, H5a), 2.78 (1H, dd, *J* = 10.1, 5.5 Hz, H8), 2.86 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H5b), 3.46 (3H, s, OMe), 4.07 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H20a), 4.12 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H20b), 4.76 (1H, s, H16a), 4.82 (1H, s, H13'), 4.89 (1H, s, H16b), 5.90 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H7), 7.19-7.27 (4H, m, H10 and aromatic), 7.58-7.61 (2H, m, aromatic); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 18.1, 20.8, 23.6, 23.7, 23.8, 26.3, 33.6, 34.5, 37.7, 45.7, 51.4, 54.9, 67.0, 91.4, 104.4, 111.3, 127.7, 128.4, 129.1, 130.6, 133.3, 136.3, 143.7, 144.4, 158.3, 209.3; HRMS (ESI) calcd for C₃₆H₅₄O₄SeSiNa 681.2849 [M+Na]⁺, found 681.2874.

Compound 13'(S)-2-4. [TA-12-037, 039]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-2-4 (430 mg, 654 μmol) was synthesized from 13'(S)-2-33 (722 mg, 1.22 mmol) in 54% yield over 2 steps: colorless oil; <19-S-enoneOSe.p1d> [α]_D²² -19 (c 0.63 CHCl₃); <19-S-enoneOSe.jws> IR (neat) ν 2941, 2865, 1704, 1644, 1462, 1375, 1238, 1211, 1108, 1063, 1027 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (1H, dddd, *J* = 13.7, 5.0, 2.6, 2.3 Hz, H12a), 1.05-1.08 (21H, m, TIPS), 1.15 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H18), 1.59 (3H, s, H17), 1.80 (1H, m, H13), 1.91 (1H, dqd, *J* = 10.5, 6.9, 5.0 Hz, H11), 2.08 (1H, ddd, *J* = 13.7, 10.5, 3.2 Hz, H12b), 2.31-2.36 (2H, m, H2), 2.40-2.43 (2H, m, H1), 2.54 (1H, brs, H14), 2.62 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H5a), 2.73 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H5b), 2.74 (1H, dd, *J* = 9.6, 4.1 Hz, H8), 3.49 (3H, s, OMe), 4.01 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H20a), 4.07 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H20b), 4.67 (1H, s, H16a), 4.847 (1H, s, H13'), 4.852 (1H, s, H16b), 6.07 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H7), 7.17 (1H, m, H10), 7.20-7.29 (3H, m, aromatic), 7.56-7.59 (2H, m, aromatic); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 18.1, 21.7, 23.3, 24.0, 26.3, 29.2, 33.1, 34.6, 36.3, 44.6, 45.6, 54.8, 67.3, 91.4, 103.1, 110.6, 127.8, 128.4, 128.9, 130.9, 132.5, 136.2, 144.6, 144.8, 158.2, 209.4; HRMS (ESI) calcd for C₃₆H₅₄O₄SeSiNa 681.2849 [M+Na]⁺, found 681.2821.



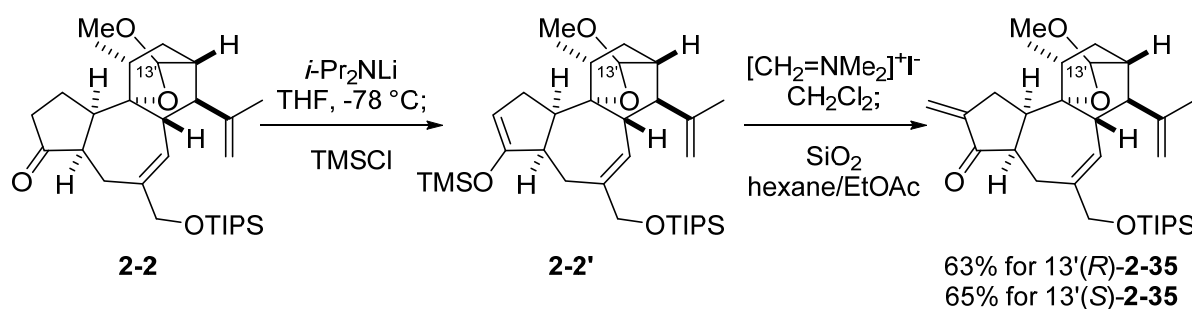
Compound 13'(R)-2-2. [TA-12-083]

A solution of 13'(R)-2-4 (420 mg, 638 μmol) and V-40 (39 mg, 0.16 mmol) in toluene (100 mL) was degassed by freeze-thaw procedure (x3). The reaction mixture was heated to reflux temperature, and a degassed solution of V-40 (40 mg, 0.16 mmol) and $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (1.0 mL, 3.2 mmol) in toluene (27 mL) by freeze-thaw procedure (x3) was added over 2 h. The reaction mixture was stirred at 110 $^\circ\text{C}$ for 1 h. After being cooled to room temperature, the mixture was concentrated. The residue was purified twice by flash column chromatography on silica gel (25 g, hexane/EtOAc 100/1 to 30/1; 25 g, CH_2Cl_2) to afford 13'(R)-2-2 (220 mg, 438 μmol) in 69% yield: colorless oil; <20-R-radcyc-ta12083.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ -62 (*c* 1.1 CHCl_3); <20-R-radcyc-ta12083.jws> IR (neat) ν 2945, 2867, 1739, 1645, 1463, 1383, 1244, 1124, 1088, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.08 (21H, m, TIPS), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 1.41 (1H, ddd, $J = 11.0, 3.7, 1.4$ Hz, H12a), 1.61, (1H, dd, $J = 12.4, 10.6$ Hz, H1a), 1.73, (3H, s, H17), 1.75-1.91 (4H, m, H1b, H11, H12b and H13), 1.94, (1H, dd, $J = 14.2, 2.7$ Hz, H5a), 2.01 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H14), 2.21-2.25 (2H, m, H2), 2.49-2.57 (2H, m, H4 and H8), 2.89 (1H, ddd, $J = 12.4, 12.4, 7.8$ Hz, H10), 3.01 (1H, dd, $J = 14.2, 6.0$ Hz, H5b), 3.43 (3H, s, OMe), 3.92 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H20a), 3.96 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H20b), 4.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H13'), 4.91, (1H, s, H16a), 4.98, (1H, s, H16b), 5.60 (1H, m, H7); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 17.4, 18.0, 22.5, 23.3, 23.5, 25.8, 34.2, 35.2, 39.0, 41.1, 44.2, 48.1, 51.1, 54.1, 67.4, 78.3, 102.8, 110.0, 123.1, 135.8, 143.6, 222.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{SiNa}$ 525.3371 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 525.3385.

Compound 13'(S)-2-2. [TA-11-091]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-2-2 (138 mg, 274 μmol) was synthesized from 13'(S)-2-4 (300 mg, 456 μmol) in 60% yield. The structure was determined by the NOE experiment: colorless oil; <S-radicalcyc.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -26 (*c* 0.75 CHCl_3); <S-radicalcyc.jws> IR (neat) ν 2943, 2866, 1739, 1644, 1462, 1382, 1248, 1217, 1114, 1096 cm^{-1} ; ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.03 (24H, m, H18 and TIPS), 1.62-1.68 (1H, m, H1a), 1.72 (3H, s, H17), 1.74-1.90 (4H, m, H1b, H11, H12a and H13), 1.96, (1H, dd, $J = 14.6, 3.4$ Hz, H5a), 2.12 (1H, ddd, $J = 14.0, 11.2, 2.8$ Hz, H12b), 2.21-2.26 (2H, m, H2), 2.47 (1H, m, H8), 2.56 (1H, ddd, $J = 11.5, 5.7, 3.4$ Hz, H4), 2.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H14), 2.87 (1H, $J = 11.5, 11.5, 7.8$ Hz, H10), 3.15 (1H, dd, $J = 14.6, 5.7$ Hz, H5b), 3.45 (3H, s, OMe), 3.95 (2H, s, H20), 4.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H13'), 4.85 (1H, s, H16a), 4.97, (1H, s, H16b), 5.54, (1H, m, H7); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 18.0, 18.8, 23.1, 23.4, 25.8, 28.2, 34.7, 35.3, 39.0, 41.2, 43.1, 44.3, 48.2, 55.2, 67.4, 78.2, 101.3, 109.4, 123.3, 135.4, 144.6, 221.9; HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₅₀O₄SiNa 525.3371 [M+Na]⁺, found 525.3385.



Enone 13'(R)-2-35 [TA-12-085, 086]

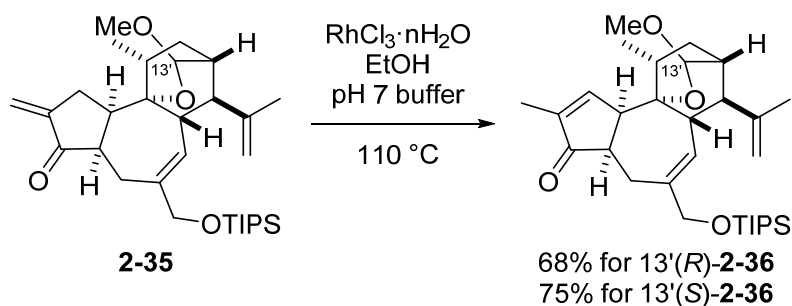
n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.90 mL, 1.4 mmol) was added to a solution of *i*-Pr₂NH (0.23 mL, 1.6 mmol) in THF (2.8 mL) at -78 °C. The mixture was warmed to 0 °C, stirred for 30 min and then cooled to -78 °C. A solution of 13'(R)-2-2 (144 mg, 286 μmol) in THF (2.9 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and then TMSCl (0.29 mL, 2.3 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred for 1.5 h, and then pH 7 phosphate buffer (20 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated to afford crude 13'(R)-2-2', which was used in the next reaction without further purification.

N,N-Dimethylmethyleniminium iodide (530 mg, 2.86 mmol) was added to a solution of the above crude 13'(R)-2-2' in CH₂Cl₂ (5.7 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, and then saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x4), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated. SiO₂ (5 g) and a 10 : 1 mixture of hexane/EtOAc (10 mL) was successively added to the residue. The mixture was stirred for 5 h, filtrated with EtOAc, and concentrated. The residue was purified

by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/EtOAc 100/1 to 20/1) to afford 13'(R)-**2-35** (92.4 mg, 180 μ mol) in 63% yield over 2 steps: colorless oil; <23-R-exo-ta12086.p1d> $[\alpha]_D^{24}$ -41 (*c* 1.2 CHCl₃); <23-R-exo-ta12086.jws> IR (neat) ν 2949, 2866, 1718, 1638, 1463, 1383, 1253, 1144, 1132 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90-1.01 (21H, m, TIPS), 1.10 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, H18), 1.42 (1H, ddd, *J* = 12.4, 3.7, 1.8 Hz, H12a), 1.74 (3H, s, H17), 1.75-1.83 (2H, m, H11 and H12b), 1.86 (1H, m, H13), 1.99 (1H, ddd, *J* = 14.4, 2.7, 1.4 Hz, H5a), 2.03 (1H, d, *J* = 9.6 Hz, H14), 2.44 (1H, dddd, *J* = 17.0, 11.4, 2.8, 2.8 Hz, H1a), 2.54 (1H, dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, H8), 2.60 (1H, dddd, *J* = 17.0, 9.2, 1.8, 1.8 Hz, H1b), 2.69 (1H, ddd, *J* = 11.0, 5.5, 2.7 Hz, H4), 2.87 (1H, ddd, *J* = 11.4, 11.0, 9.2 Hz, H10), 3.14 (1H, dd, *J* = 14.4, 5.5 Hz, H5b), 3.44 (3H, s, OMe), 3.88 (1H, brd, *J* = 15.6 Hz, H20a), 3.92 (1H, brd, *J* = 15.6 Hz, H20b), 4.75 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H13'), 4.91 (1H, s, H16a), 4.98 (1H, m, H16b), 5.23 (1H, m, H19a), 5.59 (1H, ddd, *J* = 6.0, 1.8, 1.8 Hz, H7), 5.93 (1H, m, H19b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 17.4, 18.0, 22.4, 23.3, 27.3, 30.9, 34.3, 35.5, 37.8, 43.8, 49.3, 51.0, 54.1, 67.4, 78.4, 102.7, 110.0, 117.1, 123.3, 135.7, 143.6, 145.2, 211.0; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₅₀O₄SiNa 537.3371 [M+Na]⁺, found 537.3366.

Enone 13'(S)-2-35. [TA-12-087, 088]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-**2-35** (89.0 mg, 173 μ mol) was synthesized from 13'(S)-**2-2** (133 mg, 265 μ mol) in 65% yield over 2 steps: colorless oil; <S-exoenone-TA-10-179.p1d> $[\alpha]_D^{19}$ -45 (*c* 0.77 CHCl₃); <S-exoenone.jws> IR (neat) ν 2942, 2865, 1720, 1640, 1454, 1382, 1139, 1100, 1036 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98-1.07 (25H, m, H12a, H18 and TIPS), 1.71-1.1.77 (1H, m, H11), 1.72 (3H, s, H17), 1.83 (1H, m, H13), 2.00 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, H5a), 2.12 (1H, ddd, *J* = 13.7, 11.0, 2.3 Hz, H12b), 2.45-2.52 (2H, m, H1a and H8), 2.56-2.65 (2H, m, H1b and H14), 2.71 (1H, ddd, *J* = 11.0, 6.0, 3.2 Hz, H4), 2.86 (1H, ddd, *J* = 11.4, 11.0, 9.6 Hz, H10), 3.27 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, H5b), 3.46 (3H, s, OMe), 3.88 (1H, d, *J* = 14.7 Hz, H20a), 3.93 (1H, d, *J* = 14.7 Hz, H20b), 4.81 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H13'), 4.85 (1H, s, H16a), 4.97 (1H, s, H16b), 5.23 (1H, m, H19a), 5.53 (1H, m, H7), 5.93 (1H, m, H19); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 18.0, 18.8, 23.1, 27.3, 28.1, 30.8, 34.9, 35.5, 37.9, 43.1, 44.0, 49.4, 55.2, 67.5, 78.2, 101.3, 109.4, 117.2, 123.5, 135.3, 144.6, 145.1, 210.9; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₅₀O₄SiNa 537.3371 [M+Na]⁺, found 537.3369.



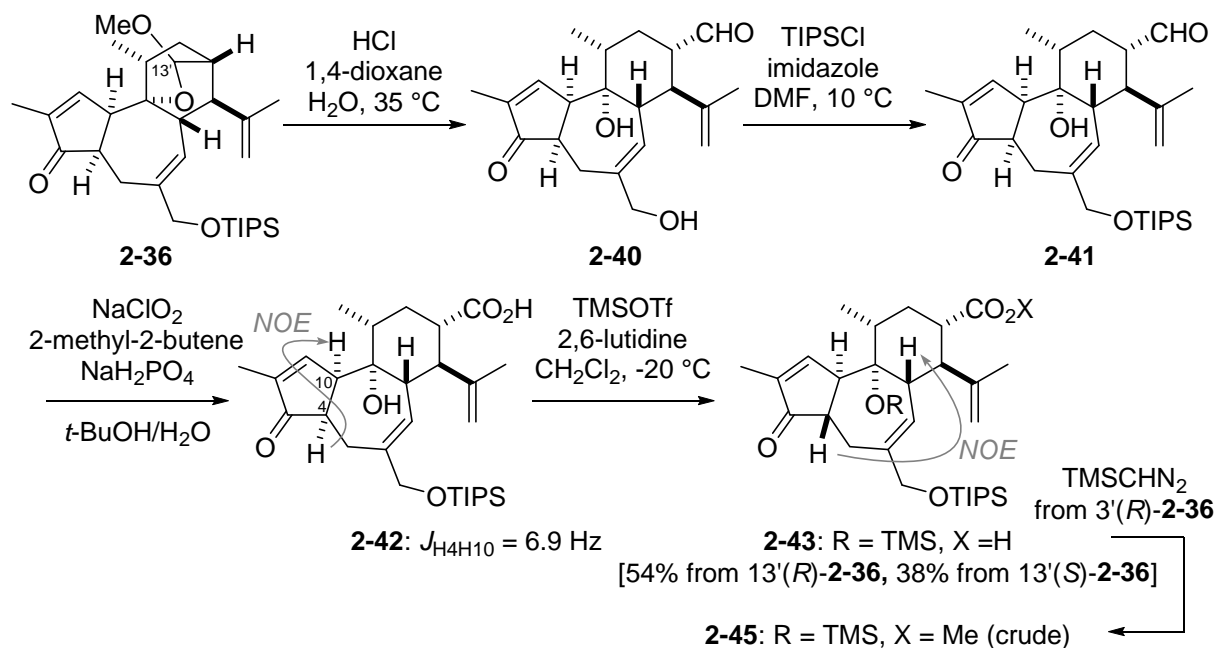
Enone 13'(R)-2-36. [TA-12-093]

RhCl₃·nH₂O (Rh 38-40%, 13.1 mg, 50.9 μmol) was added to a solution of 13'(R)-**2-35** (87.4 mg, 170 μmol) in a mixture of EtOH (14 mL) and pH 7 phosphate buffer (2.8 mL) at room temperature. The reaction mixture was heated to 110 °C and stirred for 25 min. After the reaction mixture was cooled to room temperature, RhCl₃·nH₂O (Rh 38-40%, 13.1 mg, 50.9 μmol) was added. The reaction mixture was heated to 110 °C and stirred for 20 min. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was filtrated through a short pad of Celite with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the resultant residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/EtOAc 50/1 to 20/1) to afford 13'(R)-**2-36** (59.4 mg, 115 μmol) in 68% yield: colorless oil; <24-R-endo-ta12099.p1d> [α]_D²⁵ -73 (*c* 1.0 CHCl₃); <24-R-endo-ta12099.jws> IR (neat) ν 2943, 2866, 1705, 1644, 1463, 1380, 1192, 1126, 1092, 1034 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99–1.04 (21H, m, TIPS), 1.13 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H18), 1.44 (1H, m, H12a), 1.72, (3H, s, H17), 1.74 (3H, m, H19), 1.77-1.94 (3H, m, H11, H12b and H13), 2.00 (1H, m, H14), 2.03 (1H, dd, *J* = 14.6, 4.1 Hz, H5a), 2.18 (1H, m, H8), 2.67 (1H, ddd, *J* = 6.4, 4.1, 4.1 Hz, H4), 3.15 (1H, br d, *J* = 14.6 Hz, H5b), 3.35 (1H, m, H10), 3.45 (3H, s, OMe), 3.94 (2H, s, H20), 4.72 (1H, s, H13'), 4.84 (1H, s, H16a), 4.97 (1H, s, H16b), 5.31 (1H, m, H7), 7.10 (1H, brs, H1); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.4, 12.0, 17.4, 17.97, 17.99, 23.0, 23.2, 26.0, 34.0, 34.7, 44.8, 45.5, 48.3, 51.9, 54.6, 67.8, 77.9, 102.6, 110.0, 123.0, 133.3, 143.6, 143.9, 156.3, 211.9; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₅₀O₄SiNa 537.3371 [M+Na]⁺, found 537.3367.

Enone 13'(S)-2-36. [TA-11-099]

According to the above synthetic procedure, 13'(S)-**2-36** (54.6 mg, 106 μmol) was synthesized from 13'(S)-**2-35** (72.5 mg, 141 μmol) in 75% yield: colorless oil; <S-endoenone-TA-10-184.p1d> [α]_D¹⁹ -44 (*c* 0.52 CHCl₃); <S-endoenone.jws> IR (neat) ν 2941, 2865, 1705, 1643, 1463, 1380, 1219, 1193, 1102, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99-1.04 (22H, m, H12a and TIPS), 1.06 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H18), 1.70 (3H, s, H17), 1.75 (3H, s, H19), 1.86-1.91 (2H, m, H11 and H13), 2.04-2.16 (3H, m, H5a, H8 and H12b), 2.53 (1H, d, *J* = 6.8 Hz,

H14), 2.69 (1H, ddd, $J = 6.4, 4.1, 4.1$ Hz, H4), 3.24 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H5b), 3.34 (1H, m, H10), 3.45 (3H, s, OMe), 3.93 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H20a), 3.97 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H20b), 4.78 (1H, s, H16a), 4.79 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H13'), 4.95 (1H, s, H16b), 5.24 (1H, brs, H7), 7.09 (1H, s, H1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.4, 12.0, 18.0, 18.4, 23.1, 25.9, 28.9, 33.9, 34.6, 43.9, 45.0, 45.6, 48.4, 55.5, 67.9, 78.1, 101.8, 109.4, 123.2, 132.6, 143.6, 145.1, 156.3, 211.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{SiNa}$ 537.3371 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 537.3355.



Carboxylic acid 2-43 from 13'(R)-2-36. [TA-12-103, 104, 105, 107]

A solution of 13'(R)-2-36 (92.3 mg, 179 μmol) in a mixture of 1,4-dioxane (13 mL) and 1 M aqueous HCl (4.5 mL) was warmed to 35 $^\circ\text{C}$ and stirred for 4.5 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL) and brine (10 mL) were successively added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated to afford crude **2-40**, which was used in the next reaction without further purification.

TIPSCl (0.11 mL, 0.51 mmol) was added to a solution of the above crude **2-40** and imidazole (73 mg, 1.1 mmol) in DMF (3.6 mL) at 10 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at 10 $^\circ\text{C}$ for 3 h, and then H_2O (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated to afford crude **2-41**, which was used in the next reaction without further purification.

第5章 実験項

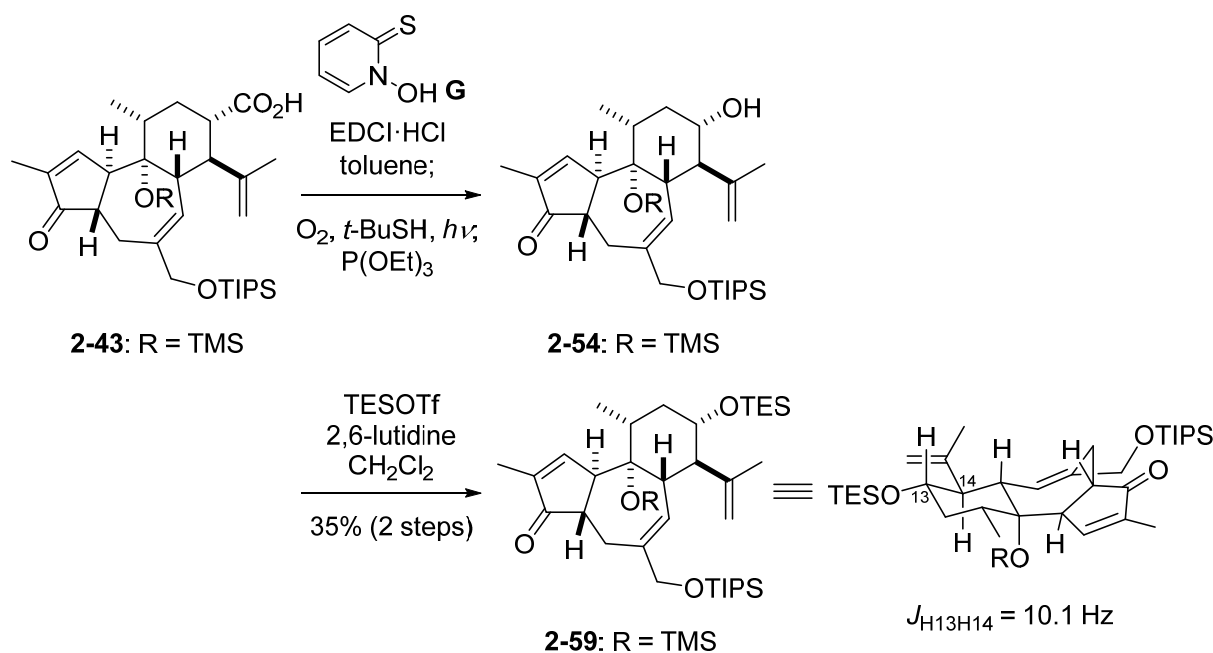
A solution of NaClO₂ (405 mg, 4.48 mmol) and NaH₂PO₄ (1.1 g, 9.2 mmol) in H₂O (4.5 mL) was added to another solution of the above crude **2-41** in a mixture of *t*-BuOH (9.0 mL) and 2-methyl-2-butene (2.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and then brine (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/EtOAc 10/1 to 1) to afford impure **2-42**, which was used in the next reaction without further purification. **2-42**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90-1.04 (21H, m, TIPS), 1.14 (3H, d, *J* = 5.5 Hz, H18), 1.61 (3H, s, H17), 1.70 (1H, m, H12a), 1.77 (3H, s, H19), 1.89, (2H, m, H11 and H12b), 2.02 (1H, brd, *J* = 11.4 Hz, H8), 2.23 (1H, dd, *J* = 16.0, 4.1 Hz, H5a), 2.40 (1H, ddd, *J* = 11.4, 11.4 Hz, H14), 2.50 (1H, m, H13), 2.68 (1H, ddd, *J* = 6.9, 4.1, 4.1 Hz, H4), 2.90 (1H, brd, *J* = 16.0 Hz, H5b), 3.53 (1H, m, H10), 3.97 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, H20a), 4.05 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, H20b), 4.78 (1H, s, H16a), 4.81 (1H, s, H16b), 5.28 (1H, brs, H7), 7.16 (1H, m, H1); HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₄₈O₅SiNa 539.3163 [M+Na]⁺, found 539.3138.

TMSOTf (0.25 mL, 1.4 mmol) was added to a solution of the above impure **2-42** and 2,6-lutidine (0.32 mL, 2.8 mmol) in CH₂Cl₂ (2.8 mL) at -20 °C. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 1.5 h, and then 1% aqueous TFA and saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) were successively added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/EtOAc 20/1 to 1/1) to afford **2-43** (57.3 mg, 97.3 μmol) in 54% yield over 4 steps.

From 13'(S)-**2-36**. [TA-11-101, 102, 105, 105]

According to the above synthetic procedure, **2-43** (23.5 mg, 40.0 μmol) was also synthesized from 13'(S)-**2-36** (54.6 mg, 106 μmol) in 38% yield over 4 steps. The structure was determined by the NOE experiment of **2-45**, which was synthesized from **2-43** by methylation with TMSCHN₂. **2-43**: colorless oil; <28-carboxylicacid-TMSether-TA-10-192.p1d> [α]_D¹⁹ +78 (*c* 0.34 CHCl₃); <carboxylicacid-TMSether(ta10192).jws> IR (neat) ν 2944, 2865, 1706, 1461, 1251, 1146, 1073 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.19 (9H, s, TMS), 0.88 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H18), 1.00-1.04 (21H, m, TIPS), 1.53 (3H, s, H17), 1.55-1.69 (2H, m, H11 and H12a), 1.75 (3H, m, H19), 1.91, (1H, ddd, *J* = 12.4, 12.4, 12.4 Hz, H12b), 2.01 (1H, dd, *J* = 17.4, 9.4 Hz, H5a), 2.29 (1H, dd, *J* = 11.4, 6.9 Hz, H8), 2.47 (1H, ddd, *J* = 12.4, 11.4, 3.9 Hz, H13), 2.55 (1H, ddd, *J* = 9.4, 9.4, 4.3 Hz, H4), 2.70 (1H, dd, *J* = 17.4, 9.4, H5b), 2.74 (1H, dd, *J* = 11.4, 11.4 Hz,

H14), 3.23 (1H, m, H10), 4.01 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H20a), 4.06 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H20b), 4.77 (1H, s, H16a), 4.81 (1H, s, H16b), 5.48 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, H7), 7.38 (1H, m, H1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 3.1, 10.6, 12.2, 18.3, 19.0, 28.8, 30.0, 34.2, 37.2, 45.3, 46.9, 47.8, 48.0, 54.6, 67.2, 80.8, 115.6, 122.4, 137.2, 141.0, 144.0, 158.8, 179.5, 210.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ 611.3558 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 611.3581.

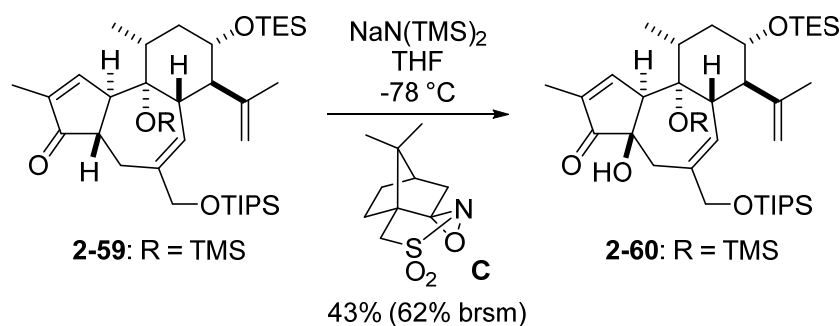


Compound 2-59. [TA-12-115, 117]

2-Mercaptopyridine *N*-oxide (**G**, 25.9 mg, 204 μmol) and EDCI·HCl (39.1 mg, 204 μmol) were successively added to a solution of **2-43** (20.0 mg, 34.0 μmol) in toluene (saturated with O_2 , 3.4 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then *t*-BuSH (0.10 mL, 0.89 mmol) was added. The resultant solution was irradiated with high pressure Hg lamp for 1 h. Then $\text{P}(\text{OEt})_3$ (0.18 mL, 1.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 min, and then saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/EtOAc 20/1 to 3/1) to afford impure **2-54**, which was used in the next reaction without further purification.

TESOTf (21 μL , 93 μmol) was added to a solution of the above impure **2-54** and 2,6-lutidine (21 μL , 180 μmol) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for

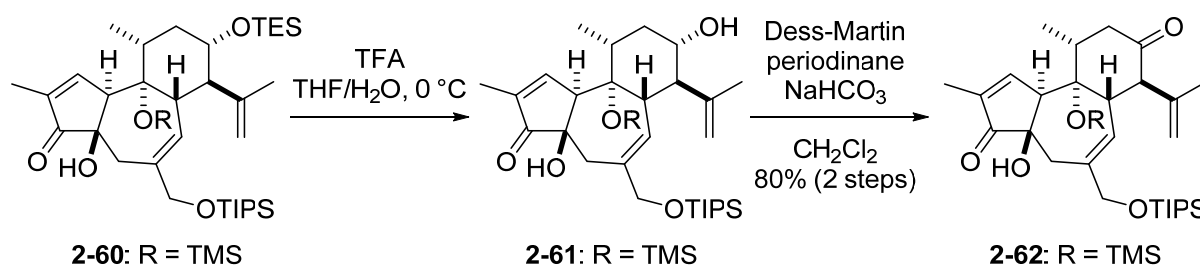
1 h, and then saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (2.5 g, hexane/EtOAc 50/1 to 10/1) to afford **2-59** (7.8 mg, 12 μmol) in 35% yield over 2 steps. The structure was determined by the ^1H - ^1H coupling constant: colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +90$ (c 0.18 CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.21 (9H, s, TMS), 0.69 (6H, q, $J = 7.8$ Hz, CH_2CH_3 of TES x3), 0.88 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H18), 0.99-1.10 (30H, m, CH_2CH_3 of TES x3 and TIPS), 1.31 (1H, m, H11), 1.63-1.67 (1H, m, H12a), 1.66 (3H, s, H17), 1.72 (3H, dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, H19), 1.89 (1H, ddd, $J = 11.4, 11.4, 11.0$ Hz, H12b), 2.07-2.17 (2H, m, H5a and H8), 2.30 (1H, ddd, $J = 9.6, 9.6, 5.0$ Hz, H4), 2.60 (1H, dd, $J = 11.9, 10.1$ Hz, H14), 2.70 (1H, dd, $J = 18.3, 9.6$, H5b), 3.22 (1H, m, H10), 3.54 (1H, ddd, $J = 11.0, 10.1, 5.0$ Hz, H13), 3.92 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H20a), 3.98 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H20b), 4.97 (1H, s, H16a), 5.00 (1H, s, H16b), 5.60 (1H, m, H7), 7.23 (1H, m, H1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 2.9, 5.2, 6.9, 10.3, 11.9, 17.6, 18.0, 18.8, 28.5, 36.2, 41.7, 45.1, 47 (the chemical shift was deduced from the HMQC spectrum), 53 (from the HMQC spectrum), 54.2, 67.1, 80.4, 115 (from the HMQC spectrum), 123.1, 136.7, 140.1, 143 (from the HMBC spectrum), 158.7, 210.0, one ^{13}C peak was not observed; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Na}$ 697.4474 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 697.4474.



Alcohol 2-60. [TA-12-121]

$\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (1.0 M in THF, 0.16 mL, 0.16 mmol) was added to a solution of **2-59** (10.7 mg, 15.9 μmol) in THF (0.40 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ for 40 min, and then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of Davis oxaziridine (**C**, 54.7 mg, 239 μmol) in THF (0.40 mL) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, and then saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) and Me_2S (200 μL) were successively added. After being stirred for 1.5 h, the resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3). The combined organic layers

were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (2.5 g, hexane/EtOAc 50/1 to 20/1) to afford **2-60** (4.7 mg, 6.8 μmol) and recovered **2-59** (3.3 mg, 4.9 μmol) in 43% and 31% yields, respectively: colorless oil; <31-C4ox-ta12119.p1d> [α]_D²⁶ +48 (*c* 0.15 CHCl₃); <31-C4ox-ta12119.jws> IR (neat) ν 2954, 2867, 1705, 1462, 1251, 1081, 1011 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.21 (9H, s, TMS), 0.66 (6H, q, *J* = 8.2 Hz, CH₂CH₃ of TES x3), 1.01-1.08 (33H, m, H18, CH₂CH₃ of TES x3 and TIPS), 1.65 (3H, dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, H19), 1.72 (1H, ddd, *J* = 12.4, 5.0, 3.6 Hz, H12a), 1.77 (3H, s, H17), 2.01 (1H, ddd, *J* = 12.4, 12.4, 11.0 Hz, H12b), 2.30 (1H, d, *J* = 19.0 Hz, H5a), 2.44 (1H, m, H11), 2.47 (1H, d, *J* = 19.0 Hz, H5b), 2.72 (1H, dd, *J* = 12.4, 9.6 Hz, H14), 3.21 (1H, dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, H8), 3.29 (1H, m, H10), 3.78 (1H, ddd, *J* = 11.0, 9.6, 5.0 Hz, H13), 3.93 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H20a), 4.00 (1H, *J* = 13.7 Hz, H20b), 5.02 (1H, s, H16a), 5.08 (1H, s, H16b), 5.79 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H7), 7.33 (1H, m, H1); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 2.8, 5.2, 7.0, 10.2, 11.9, 17.6, 18.0, 18.2, 37.6, 37.9, 41.7, 44 (the chemical shift was deduced from the HMQC correlation), 53 (from the HMQC correlation), 56.2, 68.0, 74.5, 80.8, 115 (the HMQC correlation), 125.8, 133.2, 138.9, 145 (from the HMBC correlation), 159.4, 209.0, one ¹³C peak was not observed; HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₇₀O₅Si₃Na 713.4423 [M+Na]⁺, found 713.4399.

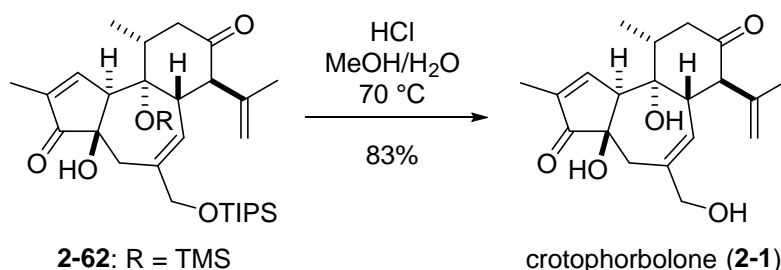


Ketone **2-62**. [TA-12-123, 125]

TFA (9 μL, 0.1 mmol) was added to a solution of **2-60** (6.0 mg, 8.7 μmol) in a mixture of THF (0.75 mL) and H₂O (0.15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h, and then saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) and H₂O (5 mL) were successively added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with H₂O (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (1.5 g, hexane/EtOAc 10/1 to 3/1) to afford crude **2-61**, which was used in the next reaction without further purification.

Dess-Martin periodinane was added portion-wise every 1 h (total 25 mg of the reagent was used,

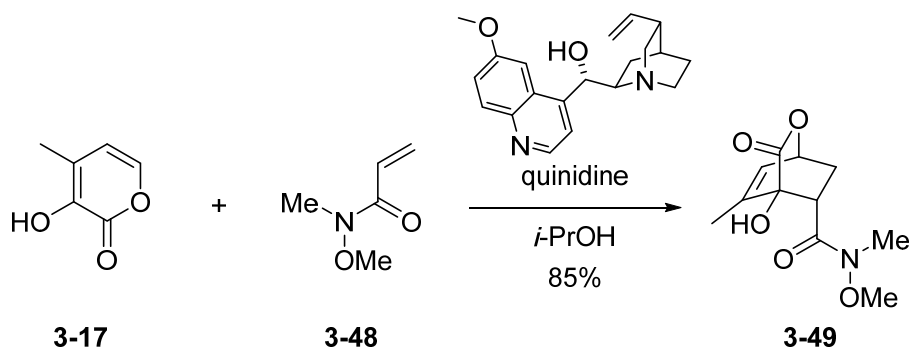
58 μmol) to a mixture of the above crude **2-61** and NaHCO_3 (20 mg, 240 μmol) in CH_2Cl_2 (0.26 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h after the addition of the last portion of Dess-Martin periodinane. Then saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL), saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 mL) were successively added. The resultant solution was extracted with Et_2O (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated. The residue was purified by PTLC (hexane/ EtOAc 4/1) to afford **2-62** (4.0 mg, 7.0 μmol) in 80% yield: colorless oil; <33-ketone-ta12125.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +86$ (*c* 0.20 CHCl_3); <33-ketone-ta12125.jws> IR (neat) ν 3447, 2945, 2866, 1712, 1463, 1252, 1144, 1086, 1053 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.18 (9H, s, TMS), 0.92 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H18), 0.96-1.05 (21H, m, TIPS), 1.61 (3H, s, H17), 1.82 (3H, dd, $J = 3.2, 1.4$ Hz, H19), 2.18 (1H, dd, $J = 14.6, 5.0$ Hz, H12a), 2.36-2.47 (3H, m, H5 and H12b), 2.66 (1H, dqd, $J = 11.9, 6.4, 5.0$ Hz, H11), 3.32 (2H, m, H10 and H14), 3.59 (1H, dd, $J = 13.3, 6.0$ Hz, H8), 4.03 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H20a), 4.08 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H20b), 4.79 (1H, s, H16a), 5.00 (1H, m, H16b), 5.59 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H7), 7.45 (1H, m, H1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 2.7, 10.3, 11.9, 18.0, 18.2, 19.7, 38.0, 39.5, 44.6, 46.8, 55.9, 58.3, 67.4, 74.0, 81.0, 116.4, 124.1, 134.3, 139.8, 141.5, 158.2, 208.4, 210.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ 597.3402 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 597.3397.



Crotophorbolone (**2-1**). [TA-12-127]

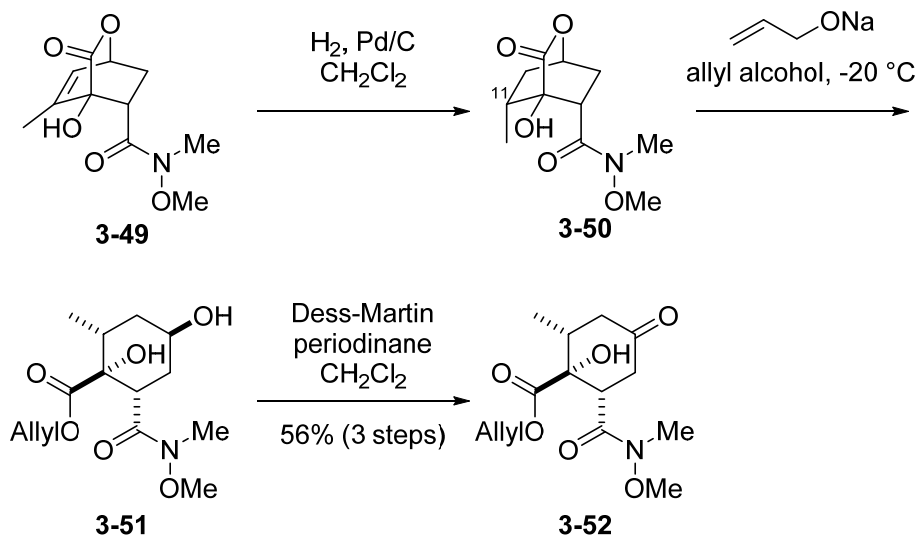
5-10 % aqueous HCl in MeOH (0.70 mL) was added to a solution of **2-62** (4.0 mg, 7.0 μmol) in a mixture of MeOH (2 mL) and H_2O (0.80 mL) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 70 $^\circ\text{C}$ and stirred for 4 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, brine (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), a dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated. The residue was purified by PTLC (EtOAc) to afford crotophorbolone (**2-1**) (2.0 mg, 5.8 μmol) in 83% yield: <34-crotophorbolone-ta12127.p1d> $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +130$ (*c* 0.08 MeOH), lit.^{S2a} $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +186$ (*c* 0.41 MeOH); <34-crotophorbolone.jws> IR (neat) ν 3414, 2923, 1696, 1652, 1627, 1377, 1335, 1266, 1228, 1143, 1100, 1069, 1038 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H18), 1.64 (3H, s, H17), 1.83 (3H, m, H19), 2.31 (1H, dd, $J = 15.1, 5.5$ Hz, H12a), 2.49 (1H, m, H12b), 2.49 (1H, d, $J = 18.9$ Hz, H5a), 2.54 (1H, d, $J = 18.9$ Hz, H5b), 2.68 (1H, m, H11), 3.11 (1H, m, H10), 3.40 (1H, brd, $J = 13.3$ Hz, H14), 3.70 (1H, m, H8), 3.98 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H20a), 4.04 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H20b), 4.83 (1H, brs, H16a), 5.04 (1H, m, H16b), 5.50 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H7), 7.54 (1H, m, H1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.2, 17.8, 19.9, 37.7, 38.4, 44.2, 46.3, 57.9, 58.4, 67.8, 73.4, 77 (the chemical shift was deduced from the HMBC spectrum), 116.5, 125.2, 134.8, 141.2, 141.5, 157.9, 208.2, 209.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ 369.1672 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 369.1670.



Diels-Alder adduct **3-49**. [TA-15-007]

Quinidine (3.31 g, 9.67 mmol) was added to a solution of pyrone **3-17** (1.22 g, 9.67 mmol), acryloyl amide **3-48** (3.10 g, 26.9 mmol) and 4-methoxyphenol (1 particle) in *i*-PrOH (4.8 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature and this solution was directly purified by flash column chromatography on silica gel (100 g, hexane/Et₂O 3/1 to Et₂O) to afford impure **3-49** (2.41 g, contaminated with acryloyl amide **3-48**, **3-49** : **3-48** = 1 : 0.44) in 85% yield: colorless oil; <TA-14-115-fr13-20-1.jdf, TA-14-115-fr13-20-1.als> ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (1H, ddd, $J = 12.8, 3.2, 1.4$ Hz, H14a), 1.98 (3H, d, $J = 1.8$ Hz, H18), 2.62 (1H, ddd, $J = 12.8, 10.5, 4.1$ Hz, H14b), 3.19 (3H, s, NMe of), 3.25 (1H, m, H8), 3.69-3.74 (4H, m, 9-OH and OMe), 5.21 (1H, ddd, $J = 5.5, 4.1, 1.4$ Hz, H13), 6.14 (1H, dq, $J = 5.5, 1.8$ Hz, H12).

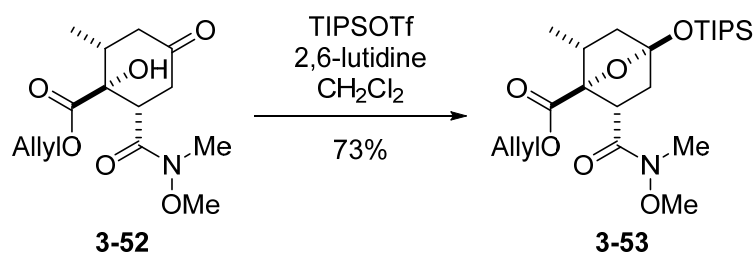
**Ketone 3-52. [TA-15-009, 011, 013]**

A suspension of compound **3-49** (calcd. 8.25 mmol) and Pd/C (10 wt% loading, 1.2 g) in CH_2Cl_2 (80 mL) was exposed under H_2 atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, and filtered through a pad of SiO_2 (100 g) with hexane/EtOAc 3 to 1/3. The filtrate was concentrated to afford crude **3-50** (1.69 g) as a diastereomeric mixture at C11 position.

Na (800 mg, 34.7 mmol) was dissolved in allyl alcohol (50 mL) at 0°C . The resultant solution was added to a solution of the above crude **3-50** (1.69 g) in allyl alcohol (20 mL) at -40°C . The reaction mixture was stirred at -20°C for 4 h and then pH 7 buffer (100 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (30 mL x3). The combined organic layers were washed with H_2O (100 mL x2) and brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrate, and concentrated to afford crude **3-51** which was used in the next reaction without further purification.

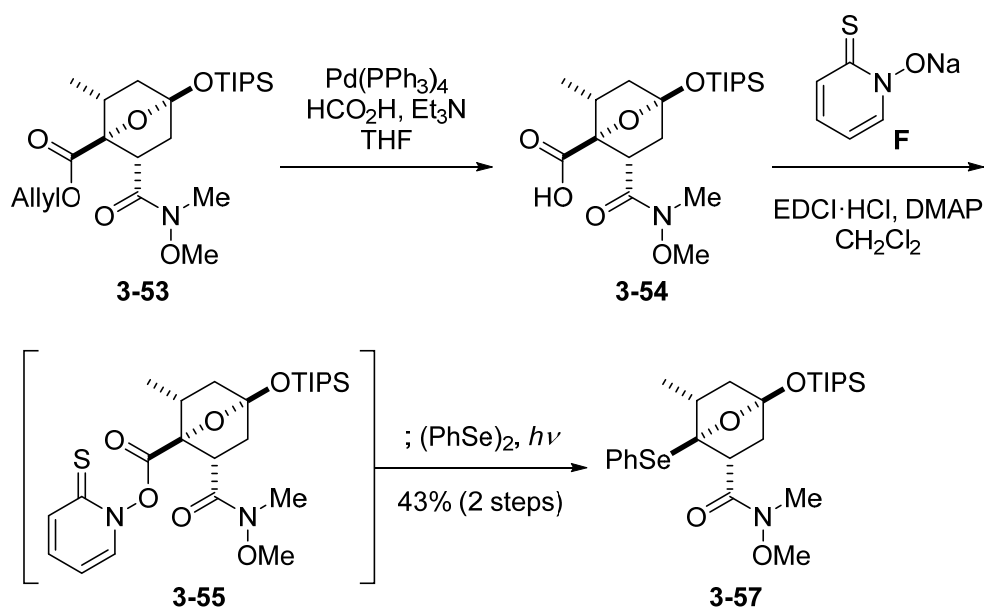
Dess-Martin periodinane (8.81 g, 20.8 mmol) was added to a solution of the above crude **3-51** in CH_2Cl_2 (70 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. After the solution was cooled to 0°C , saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL) was added. The resultant mixture was extracted with Et_2O (50 mL x3), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (25 g, hexane/EtOAc 5/1 to 1/1) to afford **3-52** (1.38 g, 4.61 mmol) in 56% yield over 3 steps: colorless oil; <TA-14-127-4-ketone.jws> IR (neat) ν 3423, 2969, 2939, 1751, 1719, 1635 cm^{-1} ; <TA-14-127-H-1.jdf, TA-14-127-H-1.als> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99

(3H, d, $J = 6.4$ Hz, H18), 2.24-2.03 (2H, m, H11, H12a), 2.50 (1H, dd, $J = 14.6, 4.6$ Hz, H14a), 2.64 (1H, dd, $J = 15.6, 14.6$ Hz, H12b), 2.79 (1H, dd, $J = 14.6, 14.2$ Hz, H14b), 3.15 (3H, s, *NMe*), 3.61 (1H, dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, H8), 3.70 (3H, s, *OMe*), 4.67 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, Allyl), 5.26 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, Allyl), 5.35 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, Allyl), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.5, 6.0$ Hz, Allyl); <TA-14-127-C-1.jdf, TA-14-127-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15.5, 31.8, 38.6, 39.1, 44.2, 44.6, 61.7, 66.2, 77 (the chemical shift was deduced from HMBC spectrum), 119.3, 131.5, 173.4, 174.2, 207.7; <TA-14-127-4-ketone-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{Na}$ 322.1267 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 322.1256.



TIPS acetal 3-53. [TA-15-015]

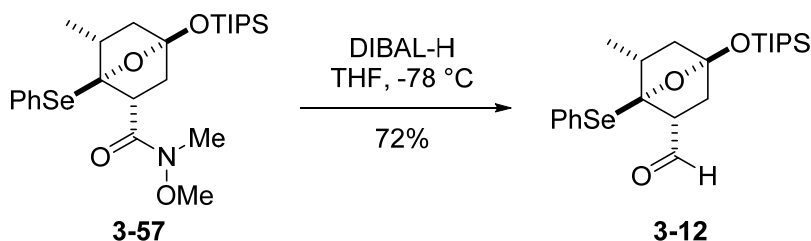
TIPSOTf (3.7 mL, 14 mmol) was added to a solution of ketone **3-52** (1.38 g, 4.61 mmol) and 2,6-lutidine (3.2 mL, 28 mmol) in CH_2Cl_2 (46 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4.5 h at room temperature. After the solution was cooled to 0°C , saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (50 mL x2), and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, hexane/EtOAc 20/1 to 1/1) to afford **3-53** (1.54 g, 3.38 mmol) in 73% yield: colorless oil; <TA15-015-5-TIPSacetal.jws> IR (neat) ν 2944, 2867, 1768, 1731, 1671, 1463 cm^{-1} ; <TA-15-015-5-TIPSacetal-1.jdf, TA-15-015-5-TIPSacetal-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.06 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 1.20-1.40 (22H, m, H12, TIPS), 1.93-2.02 (2H, m, H12a, H14a), 2.09, (1H, m, H11), 2.18 (1H, dd, $J = 11.0, 10.0$ Hz, H14b), 2.78 (3H, s, *NMe*), 3.10 (3H, s, *OMe*), 3.46 (1H, brs, H8), 4.61 (1H, dd, $J = 16.9, 6.0$ Hz, Allyl), 4.67 (1H, dd, $J = 16.9, 6.0$ Hz, Allyl), 4.98 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, Allyl), 5.24 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, Allyl), 5.79 (1H, dddd, $J = 17.4, 9.2, 6.0, 6.0$ Hz, Allyl); <TA-15-015-5-TIPSacetal-C-1.jdf, TA-15-015-5-TIPSacetal-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 13.2, 18.4, 18.7, 32 (the chemical shift was deduced from HMQC spectrum), 42.1, 42.3, 44.7, 48.9, 60.5, 65.0, 84.7, 106.6, 117.3, 132.8, 169.9, 173 (from HMBC); <TA-15-015-TIPSacetal-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{SiNa}$ 478.2601 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 478.2600.

**O,Se-acetal 3-57. [TA-15-017, 019]**

Formic acid (2.5 mL, 68 mmol) was added to a solution of allylester **3-53** (1.54 g, 3.38 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (390 mg, 338 μmol), and triethylamine (9.4 mL, 68 mmol) in THF (34 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. After the solution was cooled to 0 °C, H_2O (30 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (20 mL x4), and the combined organic layers were washed with brine (30 mL x2), dried over Na_2SO_4 , filtrate. Triethylamine (500 μL) was added to the filtrate and the mixture was concentrated to afford crude **3-54** which was used in the next reaction without further purification.

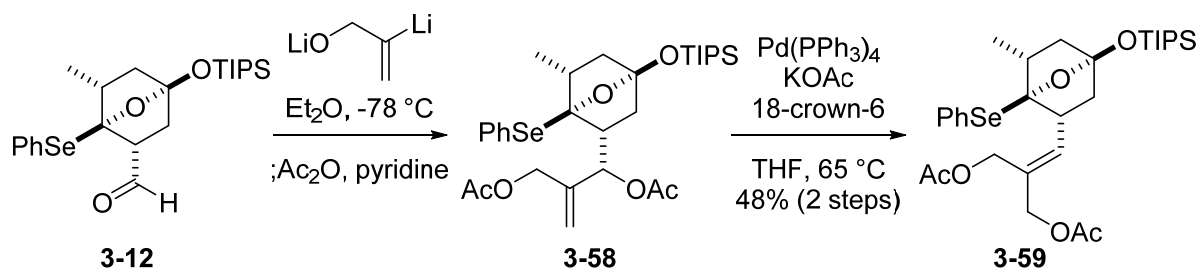
$\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ (1.94 g, 10.1 mmol) and 2-mercaptopyridine N-oxide sodium salt (**F**, 1.51 g, 10.1 mmol) was added to a solution of the above crude **3-54**, DMAP (41.5 mg 338 μmol) and $(\text{PhSe})_2$ (3.20 g, 10.1 mmol) in CH_2Cl_2 (68 mL) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature in the darkness. The resultant solution was irradiated with a medium pressure Hg lamp for 1.5 h and then H_2O (50 mL) was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc (30 mL x2), and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (50 g, hexane/EtOAc 50/1 to 10/1) to afford **57** (794 mg, 1.45 mmol) in 43% yield over 2 steps: colorless oil; <TA-15-019-7-O-Se-acetal.jws> IR (neat) ν 3058, 2944, 2892, 2866, 1677, 1578, 1463, 1335, 996 cm^{-1} ; <TA-15-019-7-O-Se-acetal-1.jdf, TA-15-019-7-O-Se-acetal-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.15-1.24 (24H, m, H18, TIPS), 1.39, (1H, ddd, $J = 11.4, 4.1, 4.1$ Hz, H12a), 1.82 (1H,

dd, $J = 11.4, 8.7$ Hz, H14a), 1.98-2.10 (2H, m, H11, H12b), 2.91 (1H, ddd, $J = 10.5, 6.4, 3.6$ Hz, H14b), 2.99 (3H, s, *NMe*), 3.04 (3H, s, *OMe*), 3.23 (1H, dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, H8), 7.03 (3H, m, aromatic), 7.88 (2H, aromatic); <TA-15-019-7-O-Se-acetal-C-1.jdf, TA-15-019-7-O-Se-acetal-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 13.2, 18.4, 22.2, 32.9, 40.1, 45.8, 47.2, 51.1, 60.5, 88.7, 108.3, 137.9, 138.0, three ^{13}C peaks (aromatic) were not observed; <TA-15-019-7-O-Se-acetal-l-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SeSiNa}$ 550.1868 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 550.1865.



Aldehyde **3-12**. [TA-15-021]

DIBAL-H (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.2 mmol) was added to a solution of amide **3-57** (322 mg, 611 μmol) in THF (12 mL) at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C, saturated aqueous NH_4Cl (20 mL), saturated aqueous Rochelle salt (20 mL), and EtOAc (10 mL) was added successively. The resultant mixture was stirred for 1 h, and extracted with EtOAc (20 mL x2). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrate, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, hexane/EtOAc 50/1 to 10/1) to afford **3-12** (206 g, 440 μmol) as a 1:0.15 diastereomeric mixture at C8 position and the recovered **3-57** (36.9 mg, 70.1 μmol) in 72% and 11% yields, respectively: colorless oil; <TA-15-178-8-aldehyde.jws> IR (neat) ν 2944, 2866, 1722, 1462, 1462, 1339, 1244, 1193, 1044, 988 cm^{-1} ; <TA-15-173-ptlc1-1.jdf, TA-15-173-ptlc1-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.04 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H18), 1.09-1.16 (21H, m, TIPS), 1.28 (1H, ddd, $J = 11.5, 4.1, 4.1$ Hz, H12a), 1.62 (1H, dd, $J = 12.4, 8.7$ Hz, H14a), 1.71 (1H, m, H11), 1.79 (1H, dd, $J = 11.5, 8.7$ Hz, H12b), 1.95 (1H, ddd, $J = 12.4, 4.6, 4.6$ Hz, H14b), 2.51 (1H, ddd, $J = 8.7, 4.6, 4.6$ Hz, H8), 6.98 (3H, m, aromatic), 7.62 (2H, aromatic), 9.56 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H7); <TA-16-035-fr3-13-C-1.jdf, TA-16-035-fr3-13-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 13.1, 18.2, 21.3, 38.4, 44.3, 46.1, 60.7, 87.0, 108.7, 127.0, 128.4, 129.1, 136.1, 197.4; <TA-15-178-8-aldehyde-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SeSiNa}$ 491.1500 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 491.1488.

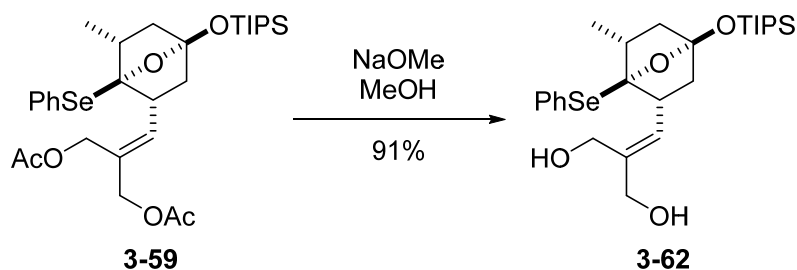


Allylic acetate 3-59. [TA-15-023, 025]

t-BuLi (1.6 M in pentane, 3.3 mL, 5.5 mmol) was added to a solution of 2-bromo-2-propen-1-ol (180 μL , 2.2 mmol) in Et₂O (6.0 mL) at -78 °C dropwise over 10 min. After the mixture was stirred at -78 °C for 2.5 h, a solution of aldehyde **3-12** (206 mg, 440 μmol) in Et₂O (2.8 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 20 min, and then Ac₂O (2.1 mL, 22 mmol) and pyridine (3.6 mL, 44 mmol) was added. The resultant white suspension was stirred for 2.5 h at room temperature. After the reaction was cooled to 0 °C, saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added. The resultant solution was extracted with Et₂O (20 mL x3) and the combined organic layers were washed with H₂O (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (10 g, hexane/EtOAc 50/1 to 10/1) to afford crude **3-58** (166 mg), which was used in the next reaction without further purification.

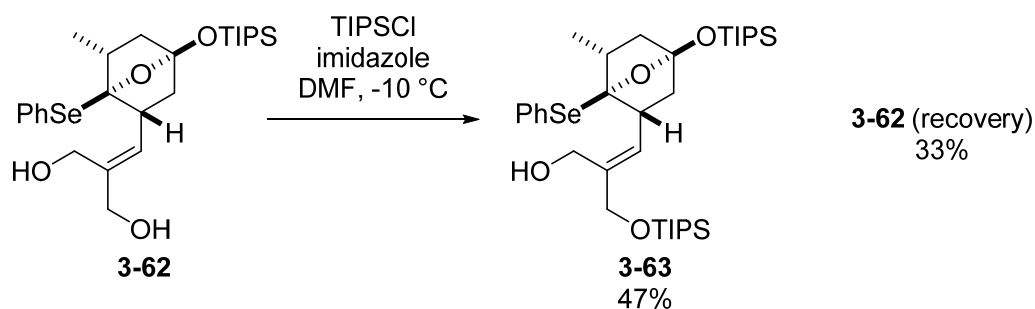
A solution of the above crude **3-58** (166 mg) in THF (5.4 mL) was added to a mixture of Pd(PPh₃)₄ (31.4 mg, 27.2 μmol), AcOK (133 mg, 1.36 mmol) and 18-crown-6 (180 mg, 680 μmol) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 65 °C and stirred for 2 h. After the mixture was cooled to room temperature, H₂O (20 mL) and brine (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with H₂O (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (15 g, hexane/EtOAc 50/1 to 10/1) to afford **3-59** (130 mg, 213 μmol) in 48% yield over 2 steps: colorless oil; <TA-15-025-10-diacetate.jws> IR (neat) ν 2944, 2866, 1741, 1336, 1228 cm⁻¹; <TA-15-025-10-diacetate-1.jdf, TA-15-025-10-diacetate-1.als> ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 1.10 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H18), 1.13-1.23 (21H, m, TIPS), 1.36, (1H, m, H12a), 1.57 (1H, ddd, *J* = 11.9, 4.6, 4.6 Hz, H14a), 1.67 (3H, s, Ac), 1.68 (3H, s, Ac), 1.89-1.97 (2H, m, H11, H12b), 2.05 (1H, dd, *J* = 11.9, 8.7 Hz, H14b), 3.04 (1H, ddd, *J* = 11.0, 8.7, 4.6 Hz, H8), 4.38 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H5a), 4.52 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H20a), 4.56 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H20b), 4.58 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H5b), 5.85, (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H7), 6.99 (3H, m, aromatic), 7.62 (2H,

aromatic); <TA-15-025-10-diacetate-C-1.jdf, TA-15-025-10-diacetate-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 13.2, 18.3, 20.4, 20.5, 22.4, 44.7, 45.4, 46.2, 49.0, 59.5, 66.3, 91.3, 108.4, 127.3, 128.8, 129.2, 135.5, 137.7, 150.2, 169.7, 170.0; <TA-15-025-10-diacetate-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{SeSiNa}$ 633.2127 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 633.2125.



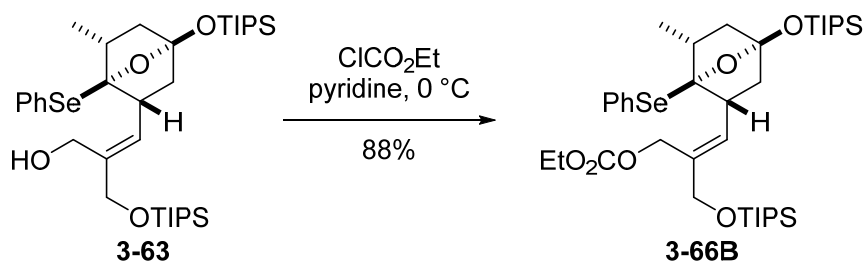
Diol **3-62**. [TA-15-029]

A mixture of NaOMe (4.4 M in MeOH, 240 μL , 1.1 mmol) in MeOH (4.3 mL) was added to diacetate **3-59** (130 mg, 213 μmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. After the mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, H_2O (20 mL) was added to the reaction solution. The resultant mixture was extracted with EtOAc (20 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/EtOAc 10/1 to 1/1) to afford **3-62** (102 mg, 194 μmol) in 91% yield: colorless oil; <TA-15-029-11-diol.jws> IR (neat) ν 3357, 2945, 2891, 2866, 1462, 1336, 993 cm^{-1} ; <TA-15-029-11-diol-1.jdf, TA-15-029-11-diol-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H18), 1.16-1.21 (21H, m, TIPS), 1.35, (1H, m, H12a), 1.58 (1H, ddd, $J = 11.9, 5.0, 4.6$ Hz, H14a), 1.73 (1H, brs, OH), 1.88-1.95 (2H, m, H11, H12b), 1.97 (1H, dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, H14b), 2.88 (1H, ddd, $J = 10.5, 8.7, 5.0$ Hz, H8), 3.83 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H5a), 3.89 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H5b), 4.01 (2H, brs, H20), 5.46 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H7), 6.96 (3H, m, aromatic), 7.64 (2H, aromatic); <TA-15-029-11-diol-C-1.jdf, TA-15-029-11-diol-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 13.2, 18.3, 22.2, 45.1, 45.6, 46.1, 49.1, 59.6, 66.9, 92.2, 108.3, 127.5, 128.8, 130.0, 132.4, 135.2, 136.8; <TA-15-029-11-diol-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SeSiNa}$ 549.1915 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 549.1906.



TIPS ether **3-63**. [TA-15-099]

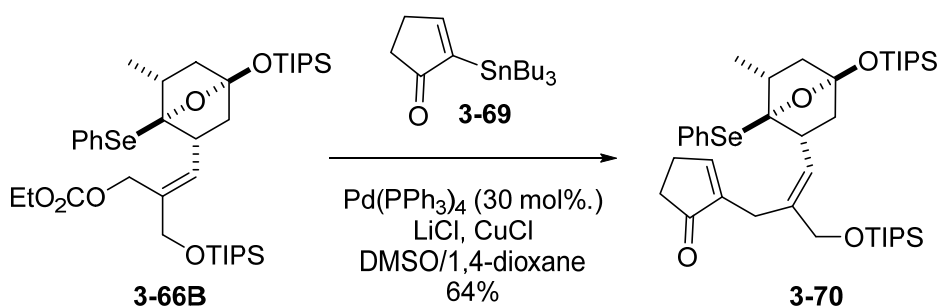
TIPSCl (44 μL , 210 μmol) was added to a solution of **3-62** (90.1 mg, 171 μmol) and imidazole (35.0 mg, 514 μmol) in DMF (3.4 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 2 h, and then saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/EtOAc 50/1 to 1/1) to afford **3-63** (54.4 mg, 79.8 μmol) and recovered **3-62** (29.5 mg, 56.4 μmol) in 47% and 33% yield, respectively: colorless oil; <TA-16-063-TIPSalcohol.jws> IR (neat) ν 3443, 2944, 2892, 2866, 1578, 1463, 1336 cm^{-1} ; <TA-16-063-fr17-23-H-1.jdf, TA-16-063-fr17-23-H-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.04-1.21 (45H, m, H18 and TIPS x2), 1.35, (1H, m, H12a), 1.63 (1H, ddd, $J = 12.4, 5.0, 4.1$ Hz, H14a), 1.90-1.97 (2H, m, H11, H12b), 2.02 (1H, dd, $J = 12.4, 8.8$ Hz, H14b), 2.09 (1H, brs, OH), 2.95 (1H, ddd, $J = 11.0, 8.8, 5.0$ Hz, H8), 4.07 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H20a), 4.10 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H5a), 4.18 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H5b), 4.31 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H20b), 5.74 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H7), 7.00 (3H, m, aromatic), 7.64 (2H, aromatic); <TA-16-063-fr17-23-C-1.jdf, TA-16-063-fr17-23-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 12.2, 13.2, 18.2, 18.4, 22.5, 45.0, 45.7, 46.2, 48.6, 59.6, 68.4, 92.1, 108.4, 127.5, 128.8, 129.7, 132.4, 135.2, 135.9; <TA-16-063-TIPSalcohol-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{SeSi}_2\text{Na}$ 705.3250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 705.3268.



Ethylcarbonate **3-66B**. [TA-15-121]

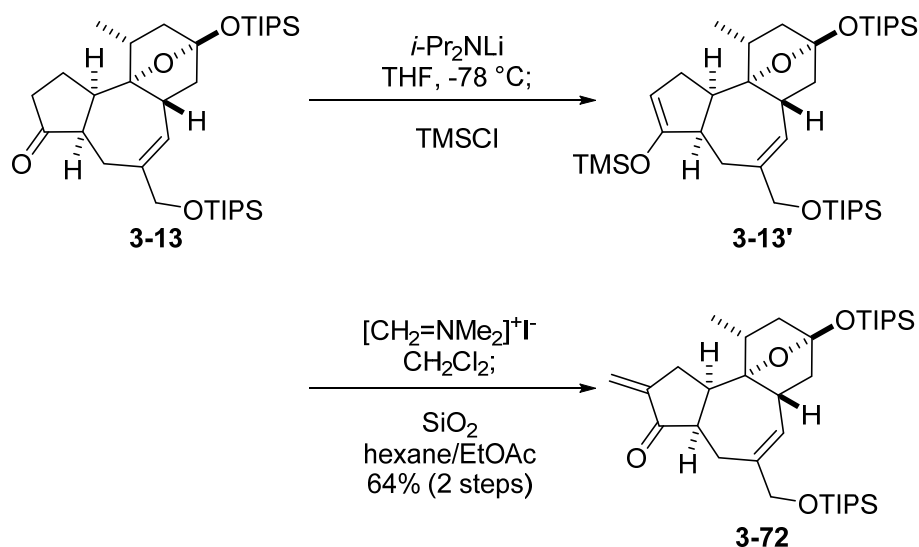
第5章 実験項

Ethyl chloroformate (27 μL , 280 μmol) was added to a solution of **3-63** (39.0 mg, 57.2 μmol) in pyridine (1.1 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 1.5 h, and then saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added. The resultant solution was extracted with Et_2O (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5 g, hexane/ EtOAc 100/1 to 50/1) to afford **3-66B** (38.1 mg, 50.5 μmol) in 88% yield: colorless oil; <TA-16-065-ethylcarbonate.jws> IR (neat) ν 2944, 2892, 2866, 1746, 1578, 1464, 1376, 1336, 1251, 994 cm^{-1} ; <TA-15-107-fr3-9-1.jdf, TA-15-107-fr3-9-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ of Et), 1.08-1.24 (45H, m, H18, TIPS x2), 1.36 (1H, ddd, $J = 11.0, 4.1, 4.1$ Hz, H12a), 1.65 (1H, ddd, $J = 11.9, 5.0, 4.1$ Hz, H14a), 1.94 (1H, dd, $J = 11.0, 8.7$ Hz, H12b), 1.99 (1H, m, H11), 2.12 (1H, dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, H14b), 3.14 (1H, ddd, $J = 11.0, 8.7, 5.0$ Hz, H8), 3.96 (2H, q, $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ of Et), 4.16 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H20a), 4.34 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H20b), 4.60 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5a), 4.72 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H5b), 6.07 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H7), 7.03 (3H, m, aromatic), 7.70 (2H, aromatic); <TA-16-065-C-1.jdf, TA-16-065-C-1.als> ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 12.3, 13.2, 14.3, 18.3, 18.4, 22.6, 45.0, 46.2, 48.6, 62.8, 63.7, 65.8, 91.7, 108.4, 127.5, 128.8, 129.4, 131.4, 134.6, 135.6, 155.8;



Enone **3-70**. [TA-15-123]

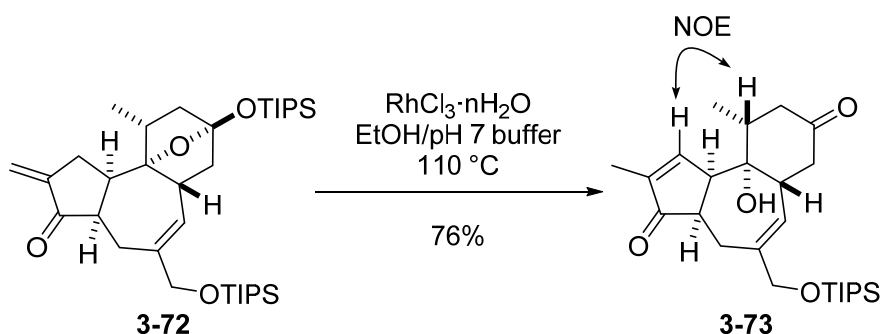
A solution of **3-66B** (38.1 mg, 50.5 μmol) and **3-69** (93.8 mg, 253 μmol) in 1,4-dioxane (1.0 mL) was added to a mixture of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.5 mg, 15.2 μmol), LiCl (12.8 mg, 303 μmol) and CuCl (25.0 mg, 253 μmol) in DMSO (1.0 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 18 h, and then 10% aqueous KF (5 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) were successively added. The resultant solution was diluted with hexane/ EtOAc (3/1, 10 mL), stirred for 1 h, and extracted with hexane/ EtOAc (3/1, 10 mL x3). The combined organic layers were wash with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica

**Enone 3-72. [TA-15-151, 152]**

$n\text{-BuLi}$ (1.6 M in hexane, 92 μL , 148 μmol) was added to a solution of $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (24 μL , 178 μmol) in THF (300 μL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$, stirred for 30 min and then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of **3-13** (3.5 mg, 5.9 μmol) in THF (300 μL) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, and then TMSCl (23 μL , 178 μmol) was added. The reaction mixture was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 1 h, and then pH 7 phosphate buffer (5 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (5 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated to afford crude **3-13'**, which was used in the next reaction without further purification.

N,N -Dimethylmethyleniminium iodide (33 mg, 178 μmol) was added to a solution of the above crude **3-13'** in CH_2Cl_2 (600 μL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, and then saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL) was added. The resultant solution was extracted with EtOAc (5 mL x4), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated. SiO_2 (0.5 g) and a 10 : 1 mixture of hexane/EtOAc (2 mL) was successively added to the residue. The mixture was stirred for 3 h, filtrated with EtOAc, and concentrated. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc 10/1) to afford **3-72** (2.3 mg, 3.8 μmol) in 64% yield: colorless oil; <TA-15-152-PTLC-1.jdf, TA-15-152-PTLC-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H18), 1.02-1.30 (43H, m, H12a, TIPS x2), 1.57-1.67 (2H, m, H11, H14a), 2.02 (1H, dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, H12b), 2.10 (1H, dd, $J = 11.0, 9.2$ Hz, H14b), 2.19-2.33 (4H, m, H1a, H1b, H5a, H8), 2.54-2.66 (2H, m, H4, H10), 3.40 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H5b), 4.04 (1H, d, $J = 14.7$ Hz,

H20a) , 4.09 (1H, d, $J=14.7$ Hz, H20b), 4.90 (1H, m, H19a), 5.81 (1H, m, H7), 6.06 (1H, m, H19b).



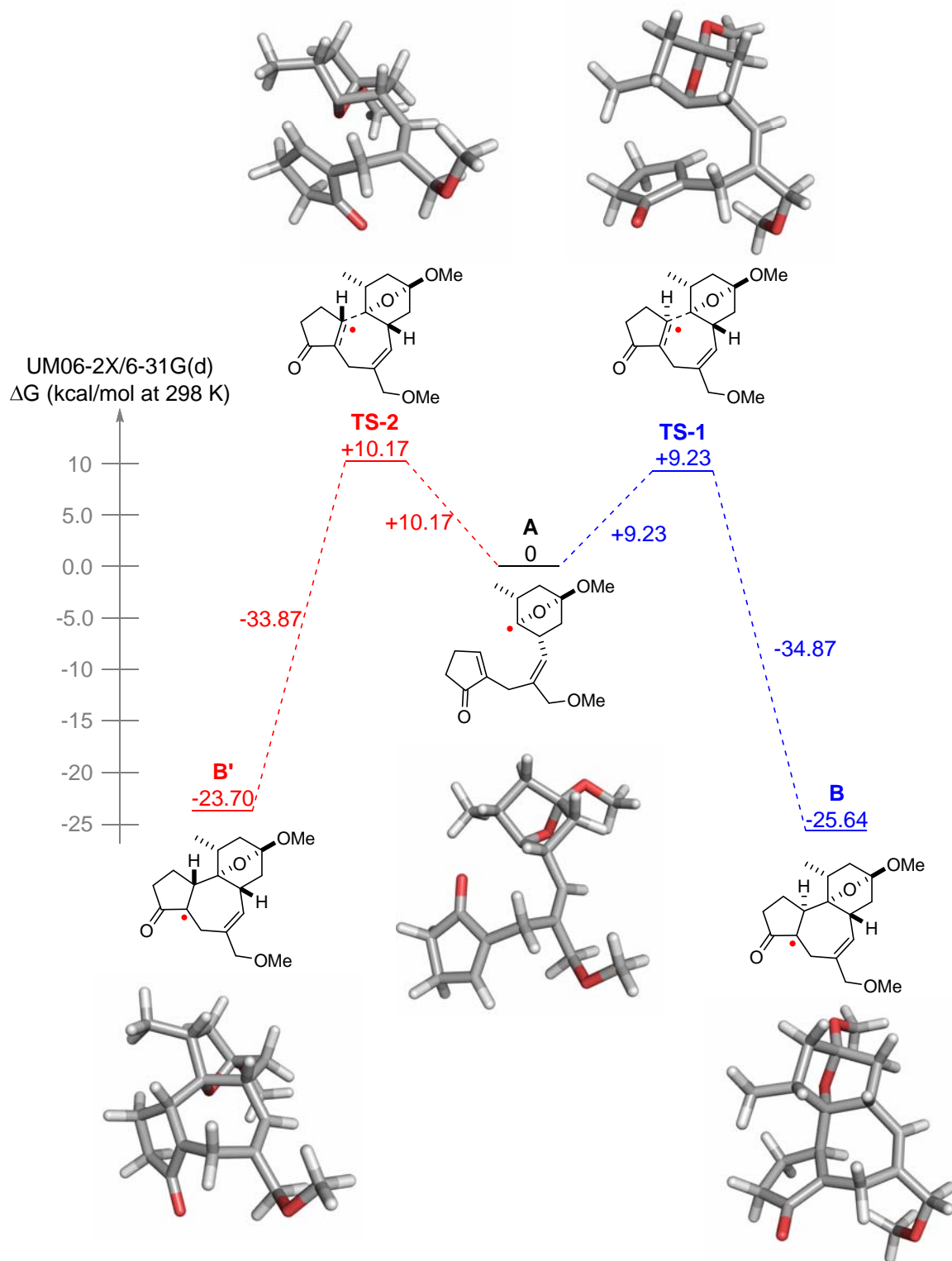
Enone 3-73. [TA-15-153]

$\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (Rh 38-40%, 0.5 mg, 2 μmol) was added to a solution of **3-72** (2.3 mg, 3.8 μmol) in a mixture of EtOH (300 μL) and pH 7 phosphate buffer (60 μL) at room temperature. The reaction mixture was heated to $110\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 13 min. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was filtrated through a short pad of Celite with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc 1/1) to afford **3-73** (1.7 mg, 2.9 μmol) in 76% yield: colorless oil; <TA-15-133-PTLC-1.jdf, TA-15-133-PTLC-1.als> ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.59 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H18), 1.00-1.13 (21H, m, TIPS), 1.48 (1H, dqd, $J = 13.7, 6.4, 4.1$ Hz, H11), 1.63 (3H, s, H19), 1.97-2.01, (2H, m, H4, H8), 2.23-2.30 (4H, m, H12a, H12b, H14a, H14b), 2.36 (1H, dd, $J = 16.0, 4.6$ Hz, H5a), 2.76-2.81 (2H, m, H5b, H10), 4.09 (1H, d, $J=14.2$ Hz, H20a) , 4.17 (1H, d, $J=14.2$ Hz, H20b), 5.05 (1H, s, H7), 6.18 (1H, s, H1); <TA-15-133-ptlc-HRMS> HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ 469.2750 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 469.2740.

Energy diagram of the radical cyclization

The energy diagram of the radical cyclization was created by comparison of the Gibbs free energies of the optimized geometries of the lowest energy conformers of radical intermediates (**A**, **B** and **B'**) and transition states (**TS-1** and **TS-2**) at UM06-2X/6-31G(d) level of theory. The relative Gibbs energies (ΔG , 298 K, 1 atm), which are computed for the gas phase, is given in kcal/mol. The nature of the stationary points as transition structures was confirmed by the vibration analyses and the intrinsic reaction coordinate (IRC) method at the same level with the optimization. For the global analyses of the conformational isomers of **A**, **TS-1** and **TS-2**, the structures that were created by the conformational search using molecular mechanics simulations and the following geometry optimization using the semiempirical method were subjected to the DFT calculations. The molecular mechanics simulations were carried out by MacroModel ver. 10.4^{S3} and the semiempirical and DFT methods were by Gaussian 09 program.^{S4} A part of the computational research was conducted using the HITACHI SR16000 System (yayoi) in the Information Technology Center, The University of Tokyo.

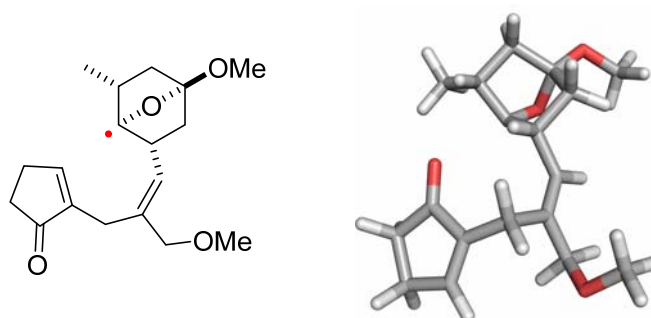
第5章 実験項



Optimization of the structure of intermediate A

The conformational search of the C9-anion species of intermediate **A** was first conducted by molecular mechanics simulation instead of radical **A** because radical species were not supported by MacroModel. The calculation was performed using a 10000-step of Monte Carlo-based torsional sampling (MCOMM) and PRCG energy minimization with OPLS_2005 force field (gas phase) to afford 26 conformational isomers within 6.0 kcal/mol. All of the structures were transferred into Gaussian program and changed into the corresponding C9-radical species. Then the geometry optimizations and frequency calculations of the 26 structures were performed at UPM6 semiempirical method (298 K, 1 atm, gas phase) to afford 24 conformational isomers, each of which has no imaginary frequencies. The geometry optimizations and frequency calculations of the 24 structures were performed at UM06-2X/6-31G(d) level of theory (298 K, 1 atm, gas phase) to afford 24 conformational isomers, each of which has no imaginary frequencies, as the optimized structures of **A**. Among them, the lowest energy structure was defined as **A**.

Energy, structure and Cartesian coordinate of **A**.



A

Gibbs free energy (298 K) = -628103.184507 kcal/mol

C	-0.921596	0.368711	0.637370
C	-2.269371	1.096209	0.955241
C	-3.278871	0.262424	0.123370
C	-3.522498	-1.104871	0.783640
C	-2.181450	-1.849696	0.480567
C	-1.469543	-0.733175	-0.265168
C	0.043883	1.238477	-0.113316
C	-2.368488	-3.094151	-0.379283
O	-2.467551	-0.106126	-1.023957
C	3.963664	-0.849155	-0.184252
C	1.369560	1.302575	0.035920
C	2.173728	0.519179	1.054218
C	2.770319	-0.693626	0.403287

第 5 章 実験項

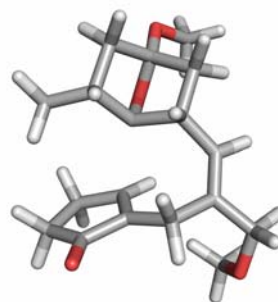
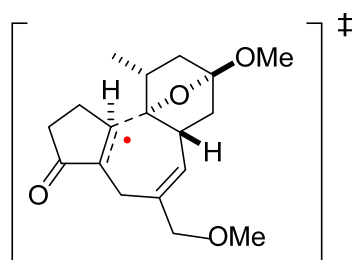
C	2.212464	2.116666	-0.919175
O	3.182021	2.912647	-0.268474
C	1.996402	-1.956221	0.271557
C	2.842155	-2.947286	-0.524556
C	4.167531	-2.215448	-0.793741
O	0.893747	-2.165359	0.731013
H	-0.459209	-0.070649	1.522034
H	-2.242931	2.133237	0.608462
O	-4.461829	0.856505	-0.246718
H	-3.746250	-1.018387	1.849829
H	-4.369699	-1.582077	0.281780
H	-1.632820	-2.104847	1.390457
H	-0.409433	1.828792	-0.912708
H	-2.830008	-2.822167	-1.334102
H	-1.400296	-3.563383	-0.576126
H	-3.015125	-3.823000	0.120290
H	4.727426	-0.075941	-0.229225
H	2.972140	1.160018	1.442357
H	1.546555	0.200271	1.890995
H	2.787366	1.447018	-1.570427
H	1.564646	2.739913	-1.555194
C	2.601773	3.931444	0.510307
H	2.961742	-3.869515	0.050249
H	2.306377	-3.206779	-1.442449
H	5.022953	-2.721576	-0.332303
H	4.393955	-2.136049	-1.862679
C	-4.335111	2.055665	-0.989971
H	3.418805	4.513460	0.940587
H	1.972780	4.590737	-0.105969
H	1.980818	3.523122	1.320149
H	-4.094506	2.908290	-0.343638
H	-3.569978	1.954394	-1.765788
H	-5.305410	2.230814	-1.456786
H	-2.518318	1.096634	2.019201

Optimization of the structures of TS-1 and TS-2

The conformational search of the C9-anion species of **A** was first conducted by molecular mechanics simulation instead of radical **A** because radical species were not supported by MacroModel. The C9-10 distance was constrained as 2.0 Å (force constant: 119.5 kcal/mol Å²), and the calculation was performed using a 10000-step of Monte Carlo-based torsional sampling (MCMM) and PRCG energy minimization with OPLS_2005 force field (gas phase) to afford 27 conformational isomers within 6.0 kcal/mol. All of the structures were transferred into Gaussian program and changed into the corresponding C9-radical species. Then, the geometry optimizations and frequency calculations of the 27 structures were performed at UPM6

semiempirical method (298 K, 1 atm, gas phase) to afford 18 conformational isomers, each of which has a single imaginary frequency. The geometry optimizations and frequency calculations of the 18 structures were performed at UM06-2X/6-31G(d) level of theory (298 K, 1 atm, gas phase) to afford 13 conformational isomers, each of which has a single imaginary frequency, as the optimized structures of **TS-1** and 5 conformational isomers, each of which has a single imaginary frequency, as the optimized structures of **TS-2**. Among them, each of the lowest energy structures was defined as **TS-1** or **TS-2**. The intrinsic reaction coordinate (IRC) method at the same level of theory confirmed the built structure of **TS-1** and **TS-2** as the transition states.

Energy, structure and Cartesian coordinate of **TS-1**.



TS-1

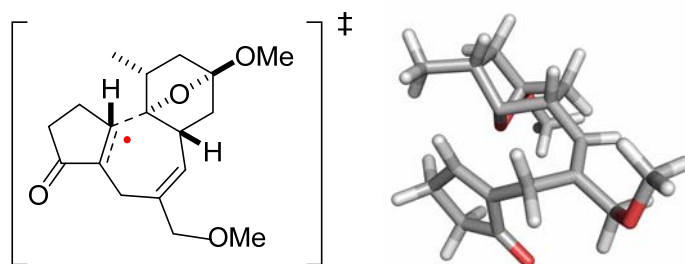
Gibbs free energy (298 K) = -628093.955732 kcal/mol

C	-0.831297	-0.829936	-1.105608
C	-2.270249	-1.421537	-0.999289
C	-2.978141	-0.377363	-0.109295
C	-3.182408	0.932731	-0.886701
C	-1.739515	1.534789	-0.899794
C	-1.016115	0.394104	-0.185699
C	0.245456	-1.827957	-0.743827
C	-1.682919	2.869848	-0.168484
O	-1.907002	-0.021881	0.810442
C	0.985419	0.712445	0.952454
C	1.559745	-1.598218	-0.826588
C	2.129080	-0.239477	-1.154969
C	1.828030	0.796530	-0.113425
C	2.560067	-2.715234	-0.637679
O	3.634989	-2.380369	0.208065
C	2.371707	2.161043	-0.210253
C	1.859281	2.962249	0.990008
C	0.986463	1.976713	1.785441
O	3.106406	2.574017	-1.084900
H	-0.630410	-0.468384	-2.122390
H	-2.244825	-2.392606	-0.496307

第 5 章 実験項

O	-4.123596	-0.747571	0.548545
H	-3.596669	0.761416	-1.883002
H	-3.871975	1.567053	-0.321993
H	-1.355642	1.654252	-1.917720
H	-0.089008	-2.827574	-0.464630
H	-2.018244	2.744648	0.866174
H	-0.668371	3.278483	-0.166910
H	-2.341886	3.597834	-0.652264
H	0.594770	-0.217408	1.354714
H	3.215251	-0.298930	-1.287117
H	1.728400	0.125059	-2.114684
H	2.048544	-3.623230	-0.278522
H	3.022187	-2.947019	-1.605222
C	3.252373	-2.250641	1.555471
H	2.713492	3.334269	1.563167
H	1.311341	3.840283	0.634765
H	1.413544	1.759602	2.771220
H	-0.029156	2.341948	1.960591
C	-4.011937	-1.893068	1.376596
H	4.160682	-2.054619	2.128064
H	2.550007	-1.419719	1.702627
H	2.784853	-3.175288	1.926203
H	-4.876553	-1.875340	2.040946
H	-4.036023	-2.817803	0.788372
H	-3.093804	-1.857488	1.970796
H	-2.767113	-1.545135	-1.964267

Energy, structure and Cartesian coordinate of **TS-2**.



TS-2

Gibbs free energy (298 K) = -628093.012586 kcal/mol

C	-0.245719	-1.385731	-0.605967
C	-1.289760	-2.154190	0.275237
C	-2.457995	-1.151994	0.352175
C	-3.177881	-1.077368	-0.999527
C	-2.152777	-0.282055	-1.868117
C	-1.049347	-0.085552	-0.814882
C	1.110017	-1.393617	0.072131
C	-2.779712	0.995959	-2.417552

第 5 章 実験項

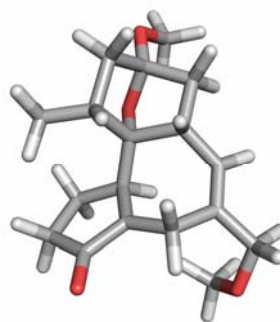
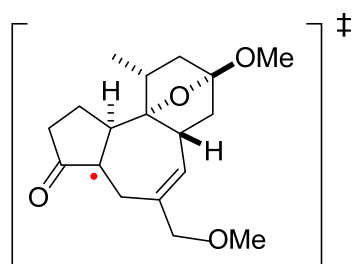
O	-1.743752	0.114612	0.385719
C	0.011486	1.995644	-0.996949
C	2.159932	-0.576831	-0.040836
C	2.197455	0.682491	-0.887300
C	1.165946	1.632830	-0.382096
C	3.419515	-0.839121	0.752313
O	4.571723	-0.870672	-0.065062
C	1.159567	2.113714	1.009861
C	-0.158664	2.846712	1.244752
C	-0.838554	2.903316	-0.132354
O	2.040538	1.940309	1.829999
H	-0.129995	-1.882787	-1.578006
H	-0.876353	-2.328184	1.272231
O	-3.351656	-1.265762	1.386668
H	-3.417207	-2.066628	-1.396606
H	-4.107447	-0.515714	-0.867256
H	-1.775693	-0.886728	-2.699332
H	1.252023	-2.263476	0.716373
H	-3.127822	1.633685	-1.599599
H	-2.083395	1.569528	-3.036254
H	-3.647950	0.747368	-3.036331
H	-0.157403	1.891824	-2.064605
H	3.202296	1.113520	-0.821870
H	2.005866	0.449601	-1.941848
H	3.573235	-0.013482	1.454102
H	3.325375	-1.780592	1.317143
C	4.566671	-1.945613	-0.970703
H	-0.747492	2.252375	1.950816
H	0.019929	3.825234	1.697147
H	-1.875322	2.564206	-0.088048
H	-0.839028	3.916522	-0.551229
C	-2.787282	-1.271030	2.688115
H	5.525580	-1.931196	-1.492396
H	4.455402	-2.907738	-0.447684
H	3.754503	-1.860493	-1.706566
H	-2.378750	-2.255706	2.943121
H	-2.003328	-0.512826	2.779051
H	-3.601171	-1.037473	3.375515
H	-1.598059	-3.114125	-0.146273

Optimization of the structures of **B**

Geometry optimization and frequency calculations were performed at UM06-2X/6-31G(d) level of theory (298 K, 1 atm, gas phase) for the terminal structure of the IRC calculation of **TS-1** to afford **B** having no imaginary frequencies.

第 5 章 実験項

Energy, structure and Cartesian coordinate of **B**.



B

Gibbs free energy (298 K) = -628128.826407 kcal/mol

C	-0.732284	-1.071871	-0.912278
C	-2.118686	-1.696341	-0.667786
C	-2.882975	-0.480330	-0.123085
C	-2.940924	0.622294	-1.195257
C	-1.539036	1.285857	-1.085548
C	-0.871730	0.291546	-0.091677
C	0.438254	-1.961380	-0.582245
C	-1.664509	2.732196	-0.622743
O	-1.929840	0.031358	0.824498
C	0.398785	0.646016	0.681386
C	1.709360	-1.590402	-0.766436
C	2.058297	-0.180698	-1.199040
C	1.560621	0.841259	-0.230842
C	2.863589	-2.536504	-0.546918
O	3.905519	-1.978420	0.220148
C	2.183669	2.129304	-0.040893
C	1.440043	2.882415	1.062329
C	0.396550	1.890833	1.616896
O	3.155340	2.541575	-0.664796
H	-0.636022	-0.799514	-1.971403
H	-2.055066	-2.470494	0.103627
O	-4.119454	-0.680467	0.442840
H	-3.157890	0.211529	-2.184963
H	-3.735983	1.324858	-0.931069
H	-1.006063	1.269736	-2.042774
H	0.223717	-2.967967	-0.221831
H	-2.190361	2.788714	0.334997
H	-0.692068	3.222581	-0.528957
H	-2.249080	3.297054	-1.356439
H	0.575139	-0.252921	1.289935
H	3.140113	-0.051186	-1.315188
H	1.616358	0.022725	-2.191090
H	2.497382	-3.469244	-0.087671
H	3.324639	-2.788773	-1.509343
C	3.514321	-1.665722	1.534383

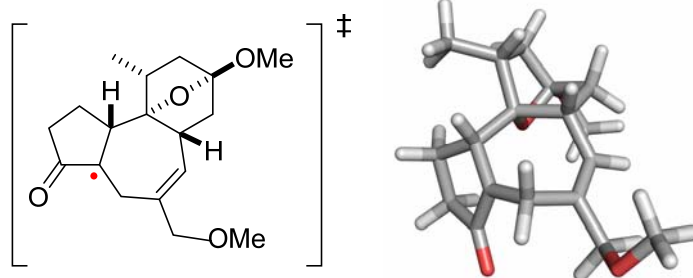
第 5 章 実験項

H	2.157722	3.214885	1.817893
H	0.994724	3.789367	0.639569
H	0.688063	1.566513	2.619021
H	-0.598657	2.324265	1.711113
C	-4.162977	-1.642889	1.481561
H	4.417578	-1.386537	2.079293
H	2.807625	-0.823101	1.563030
H	3.044174	-2.529214	2.028225
H	-5.126454	-1.514879	1.976311
H	-4.100453	-2.663690	1.085793
H	-3.356824	-1.478440	2.203361
H	-2.577051	-2.122139	-1.563790

Optimization of the structures of B'

Geometry optimization and frequency calculations were performed at UM06-2X/6-31G(d) level of theory (298 K, 1 atm, gas phase) for the terminal structure of the IRC calculation of **TS-2** to afford **B'** having no imaginary frequencies.

Energy, structure and Cartesian coordinate of **B'**.



B'

Gibbs free energy (298 K) = -628126.881757 kcal/mol

C	-0.275465	-1.117698	-0.939789
C	-1.325732	-2.139012	-0.420823
C	-2.354377	-1.232260	0.305066
C	-3.321484	-0.686242	-0.733524
C	-2.357623	0.149926	-1.602336
C	-1.075539	0.209626	-0.668958
C	1.033776	-1.327805	-0.199878
C	-2.991426	1.463643	-2.052859
O	-1.592446	-0.056566	0.632108
C	-0.357546	1.572922	-0.712209
C	2.115733	-0.547293	-0.194492
C	2.143896	0.798928	-0.894512
C	1.058079	1.571905	-0.249668
C	3.341474	-0.872491	0.621134
O	4.523254	-0.820733	-0.148031
C	1.199532	2.184632	1.048272

第 5 章 実験項

C	-0.174864	2.674476	1.488210
C	-1.030533	2.633341	0.212478
O	2.241729	2.244544	1.693932
H	-0.095962	-1.234302	-2.016791
H	-0.873858	-2.859034	0.264163
O	-3.003199	-1.736857	1.405947
H	-3.848993	-1.470486	-1.281133
H	-4.051405	-0.048659	-0.224304
H	-2.084828	-0.409071	-2.505835
H	1.101151	-2.259850	0.361615
H	-3.339171	2.061388	-1.206897
H	-2.313289	2.078320	-2.652410
H	-3.864896	1.240559	-2.674623
H	-0.381189	1.887180	-1.765281
H	3.118389	1.270559	-0.737344
H	1.972214	0.687417	-1.972265
H	3.460748	-0.110072	1.398706
H	3.230688	-1.860234	1.097030
C	4.573578	-1.825426	-1.130963
H	-0.558822	1.968108	2.233398
H	-0.114635	3.660129	1.955799
H	-2.065949	2.381186	0.437967
H	-1.013966	3.605555	-0.290050
C	-2.159227	-2.154490	2.466472
H	5.544072	-1.743845	-1.623574
H	4.479399	-2.825889	-0.682412
H	3.777233	-1.708721	-1.879424
H	-1.728252	-3.143916	2.271934
H	-1.355958	-1.430972	2.635583
H	-2.789030	-2.214323	3.354929
H	-1.811903	-2.704232	-1.220154

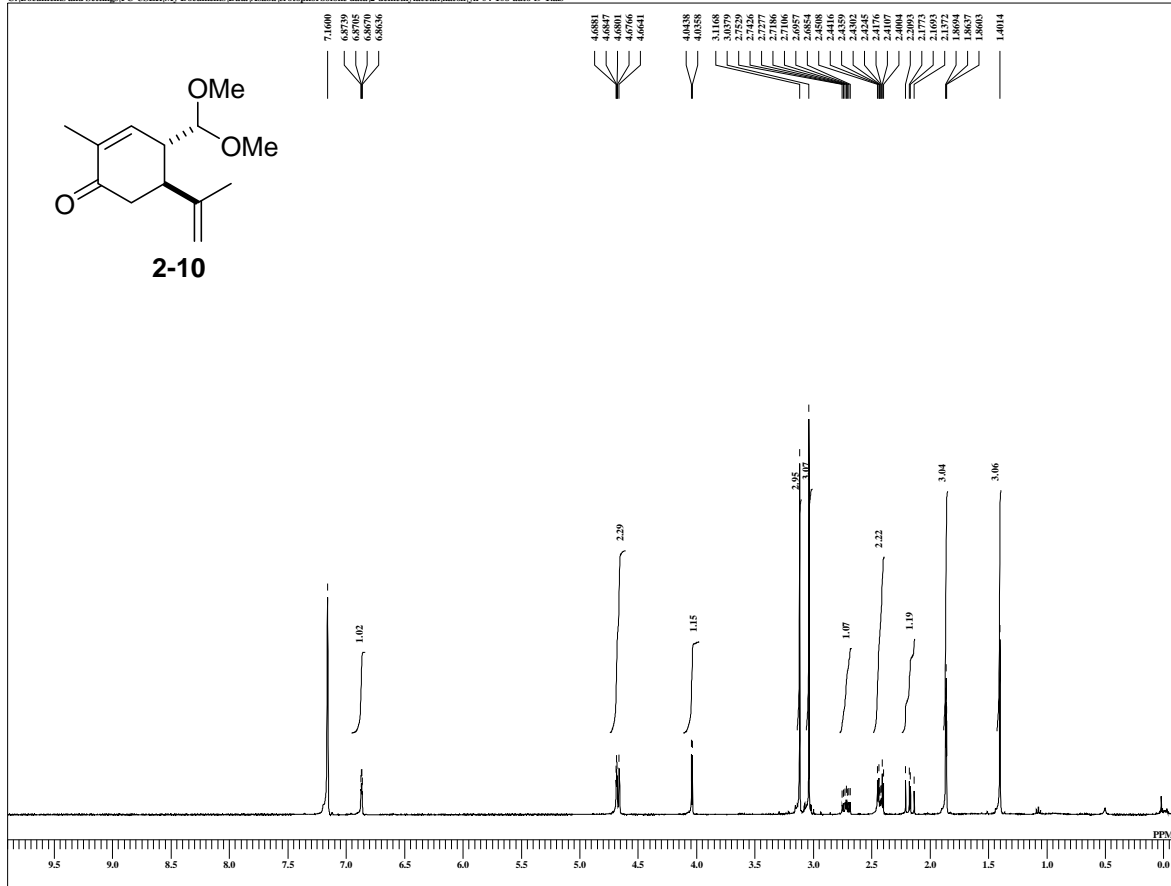
References and Notes

- S1. Bishop, L. M.; Barbarow, J. E.; Bergman, R. G.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8100.
- S2. (a) Crombie, L.; Games, M. L.; Pointer, D. J. *J. Chem. Soc.* **1968**, 1347. (b) Abdel-Hafez, A. A.-M.; Nakamura, N.; Hattori, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 160.
- S3. (a) *MacroModel version 10.4*; Schrodinger, LLC, New York, NY; (b) F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson and W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, 1990, **11**, 440.
- S4. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09 (Revision D.01)*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

Spectral Data

single_pulse

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\2-demethylacetakato\yk-04-108-auto-F9-1.lab

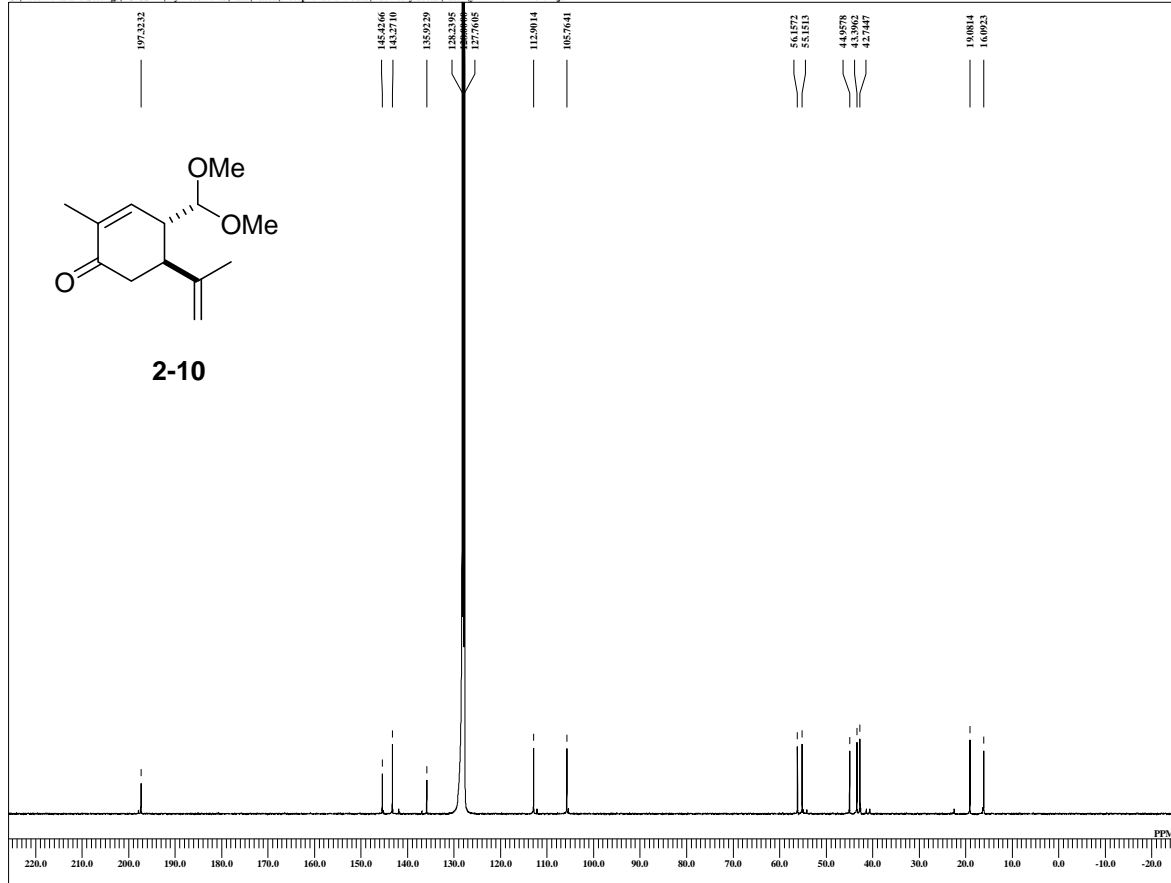


```

DFILE yk-04-108-auto-F9-1.lab
COMINT single_pulse
DATIM 22-01-2010 23:07:46
MENCHF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OBFREQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFN 0.87 Hz
PWI 6.50 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SFO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 40
BF 6.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE yk-04-108-auto-F9-1.lab
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 18.4 c
SLVNT C6D6
XREF 7.16 ppm
    
```

single pulse decoupled gated NOE

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\2-demethylacetakato\yk-04-101-422-28-c-1.jdf

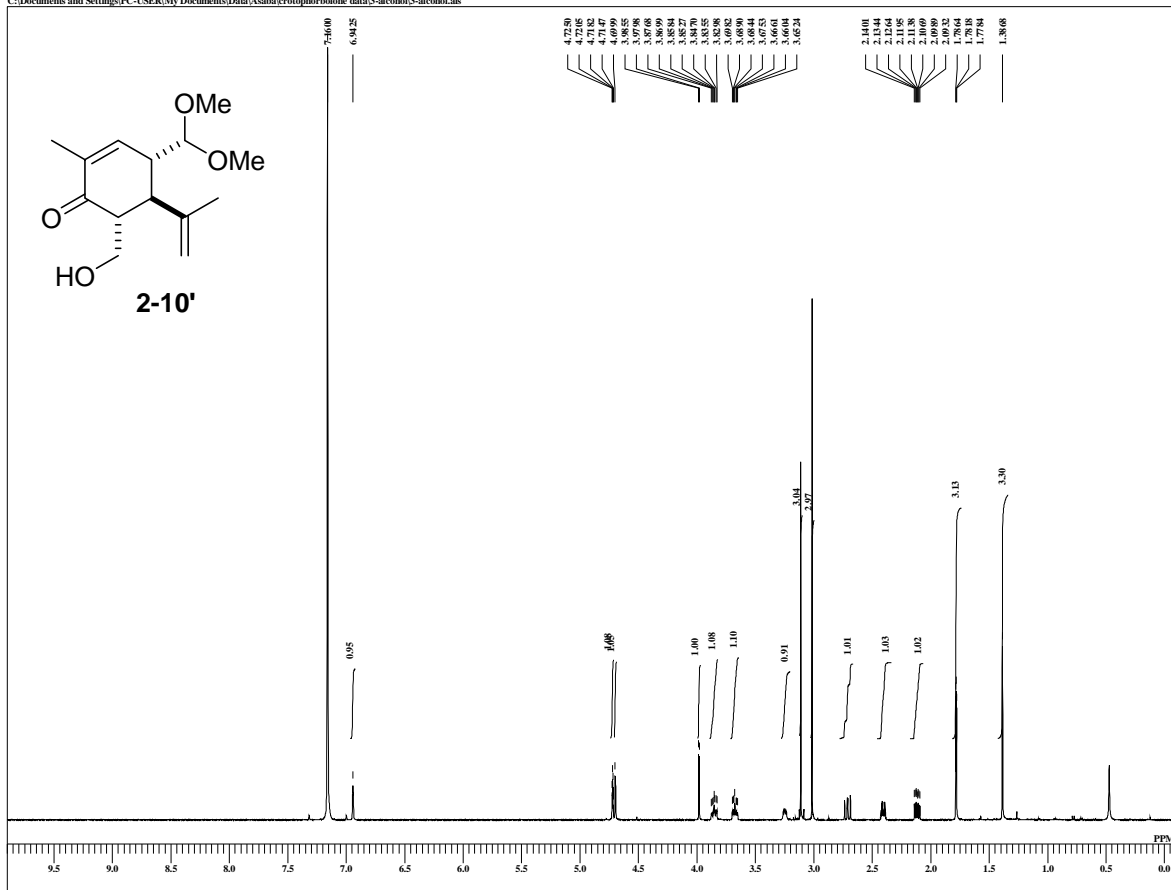


```

DFILE yk-04-101-422-28-c-1.jdf
COMINT single_pulse_decoupled_gat
DATIM 19-01-2010 04:23:22
MENCHF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBFREQ 99.55 MHz
OBSET 5.13 KHz
OBFN 0.98 Hz
PWI 3.25 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 32768
SFO 32768
TIMES 2000
DUMMY 4
FREQU 31250.00 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 5.0000 sec
SCANS 2000
ADBIT 16
RGAIN 58
BF 1.00 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
IFR 99.55 MHz
IRSET 5.13 KHz
IRFN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE yk-04-101-422-28-c-1.jdf
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 18.3 c
SLVNT C6D6
XREF 128.00 ppm
    
```

3-alcohol

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone_data\3-alcohol\3-alcohol.lals

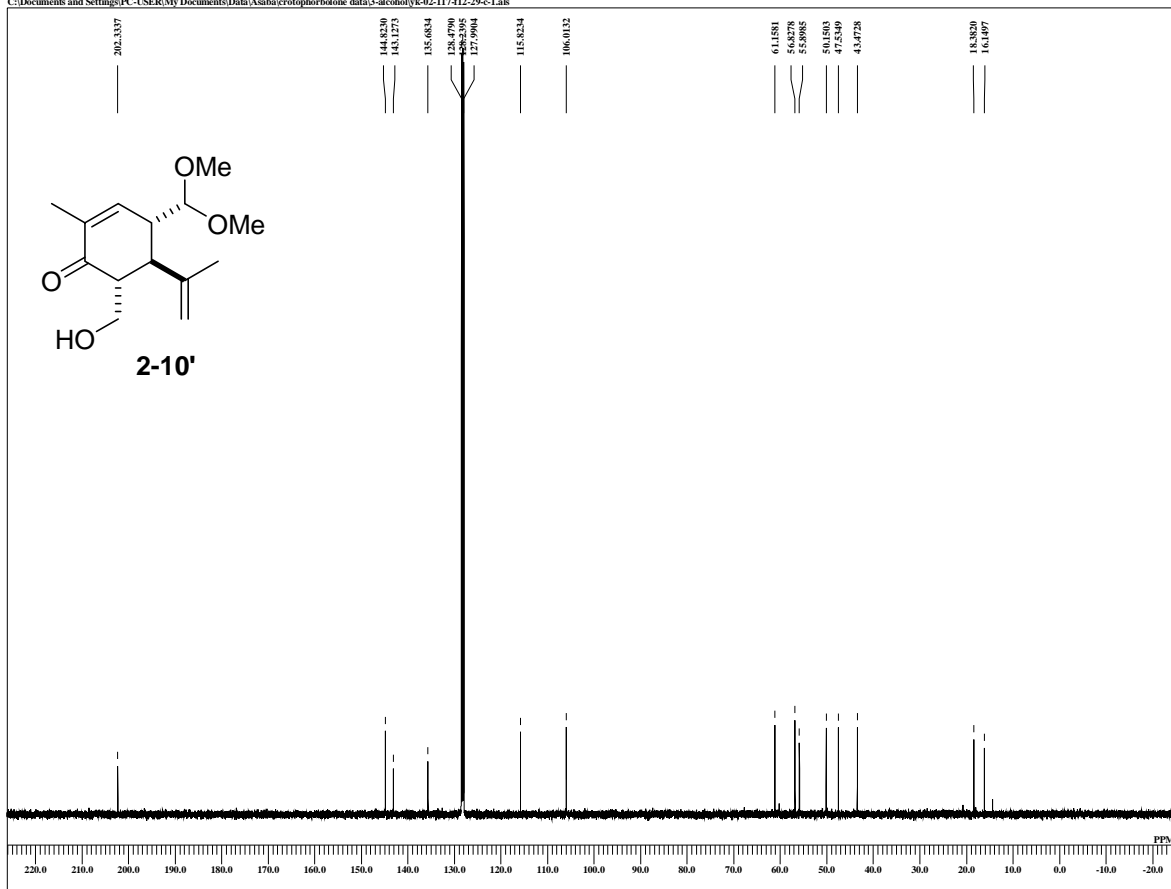


```

D1FILE 3-alcohol.lals
COMNT 3-alcohol
DATIM 12-11-2014 15:14:15
MENUF
OBNUC 1H
OFR 495.13 MHz
OBERQ 495.13 MHz
OBSET 4.38 kHz
OBFIN 9.64 Hz
PWI 5.00 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7429.31 Hz
FLT 38000 Hz
DELAY 13.16 msec
ACQTM 1.7642 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 48
BF 0.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ec2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 495.13 MHz
IRSET 4.38 kHz
IRFIN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 79
D1FILE 3-alcohol.lals
SF 748.40 KHz
LKSET 90.6 Hz
LKFIN 90.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 23.6 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```

single pulse decoupled gated NOE

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone_data\3-alcohol\k-02-117-012-29-c-1.lals

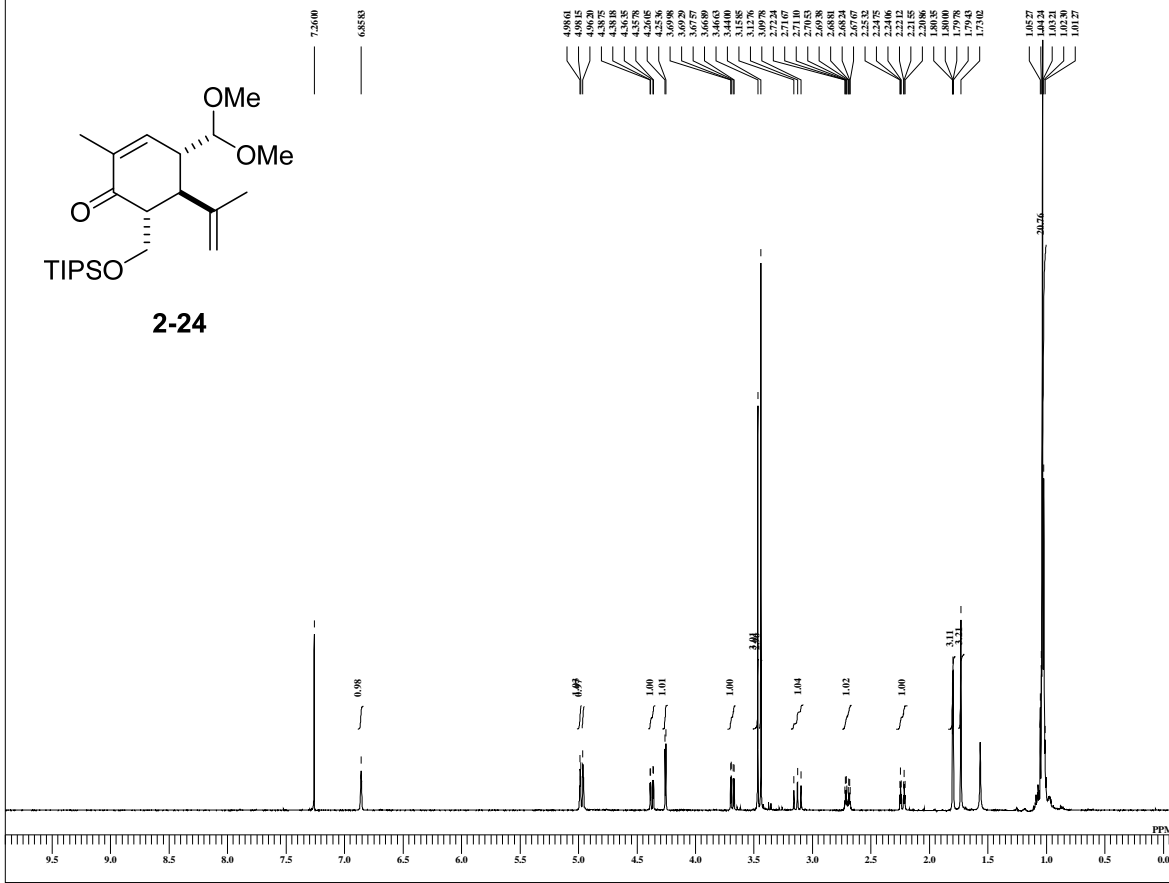


```

D1FILE k-02-117-012-29-c-1.lals
COMNT single pulse decoupled gat
DATIM 06-06-2009 19:19:47
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBERQ 99.55 MHz
OBSET 2.13 kHz
OBFIN 0.98 Hz
PWI 3.25 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 22
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 5.0000 sec
SCANS 22
ADBIT 16
RGAIN 58
BF 0.50 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 kHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
D1FILE k-02-117-012-29-c-1.lals
SF 13.20 KHz
LKSET 69.6 Hz
LKFIN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 19.9 c
SLVNT C6D6
EXREF 128.00 ppm
    
```

TA-11-015-tipsenone

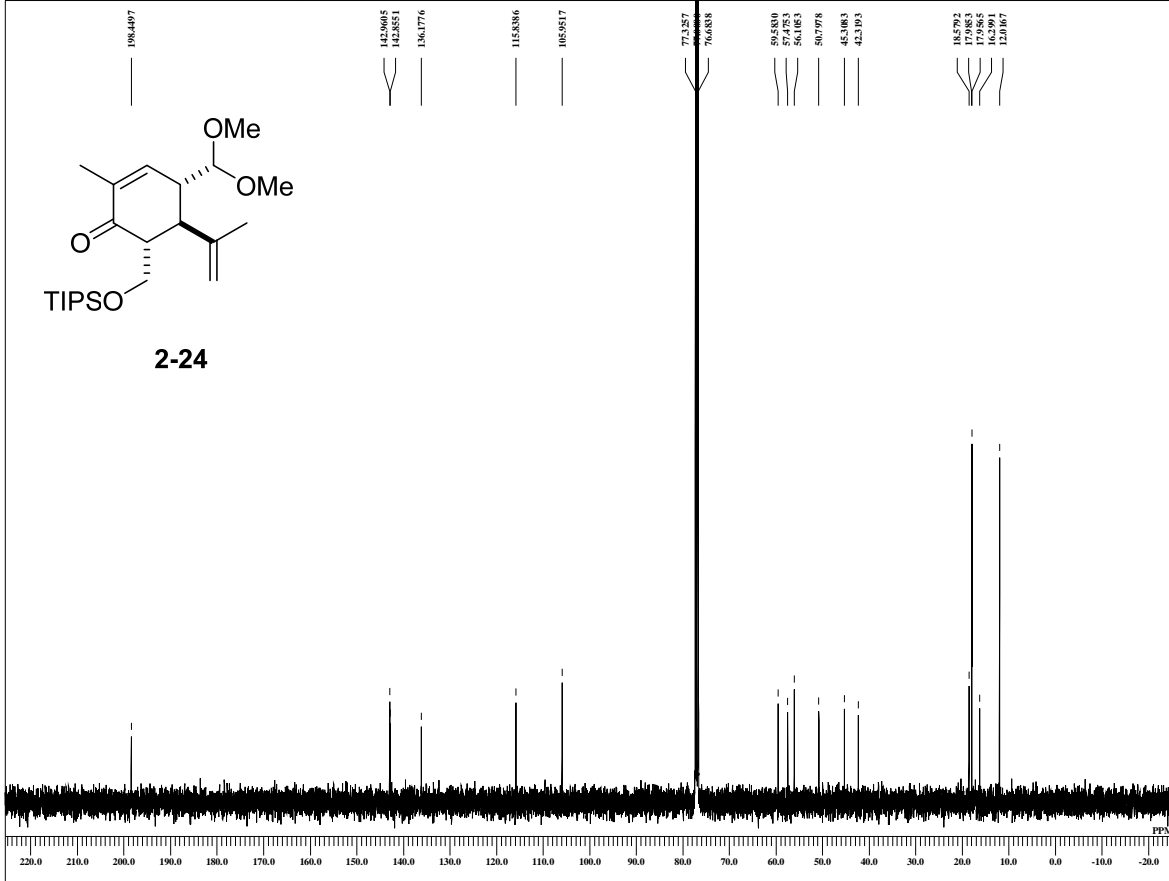
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotaphorholone data\4-TIPS-ene\TA-11-015-tipsenone-3.ab



DFILE TA-11-015-tipsenone-3.ab
 COMNT TA-11-015-tipsenone-
 DATIM 30-01-2014 14:04:11
 MENUF
 OBNUC IH
 OFR 395.88 MHz
 OBRFQ 395.88 MHz
 OBSET 6.28 kHz
 OFBN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 1
 DUMMY 8
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 42
 BF 0.01 Hz
 TI 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ec2
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 kHz
 IREFN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE TA-11-015-tipsenone-3.ab
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPS 0
 LKSG 0
 CNPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 21.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

TA-11-015-tipsenone-C

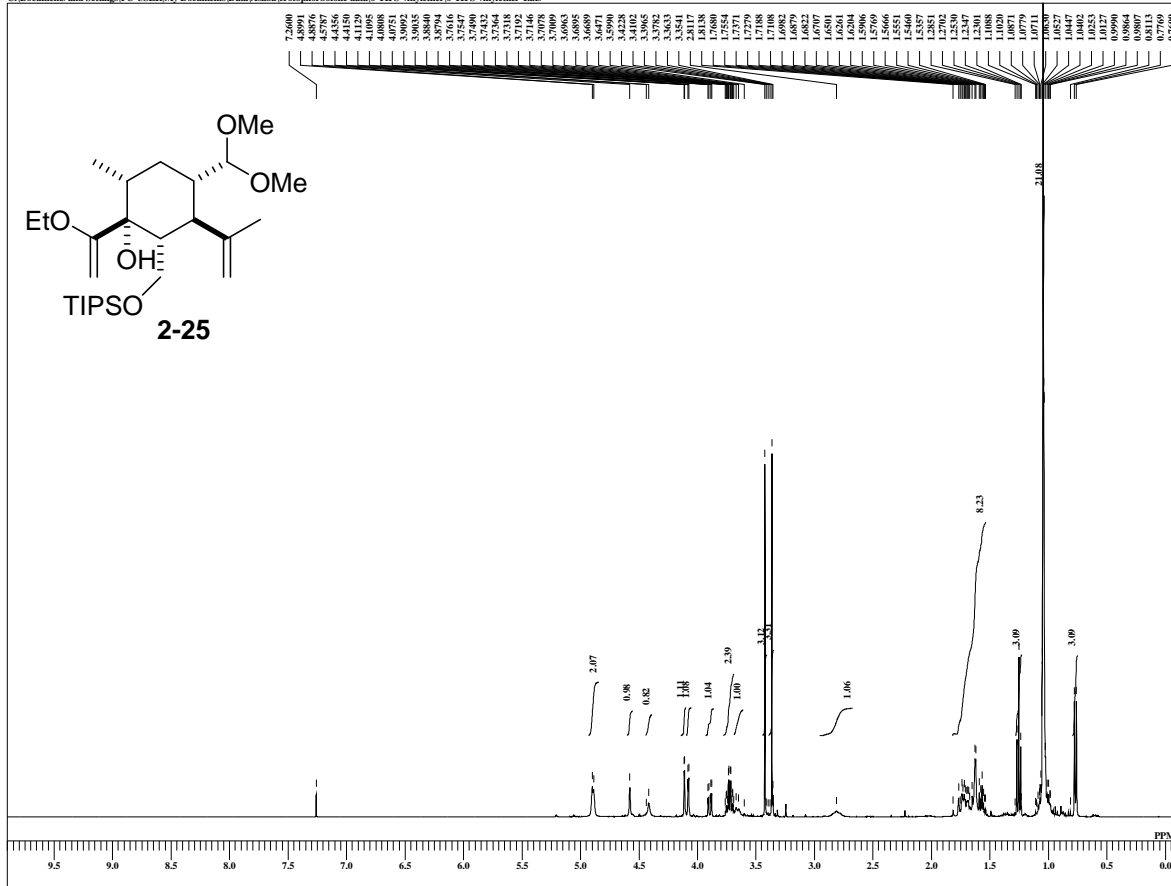
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotaphorholone data\4-TIPS-ene\TA-11-015-tipsenone-C-2.ab



DFILE TA-11-015-tipsenone-C-2
 COMNT TA-11-015-tipsenone-C
 DATIM 30-01-2014 14:29:01
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBRFQ 99.55 MHz
 OBSET 5.13 kHz
 OFBN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 483
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 483
 ADBIT 16
 RGAIN 60
 BF 1.00 Hz
 TI 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 kHz
 IREFN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE TA-11-015-tipsenone-C-2
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPS 0
 LKSG 0
 CNPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 21.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm

6-TIPS-vinylether

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotaphorbolone data\6-TIPS-vinylether\6-TIPS-vinylether-1.ac

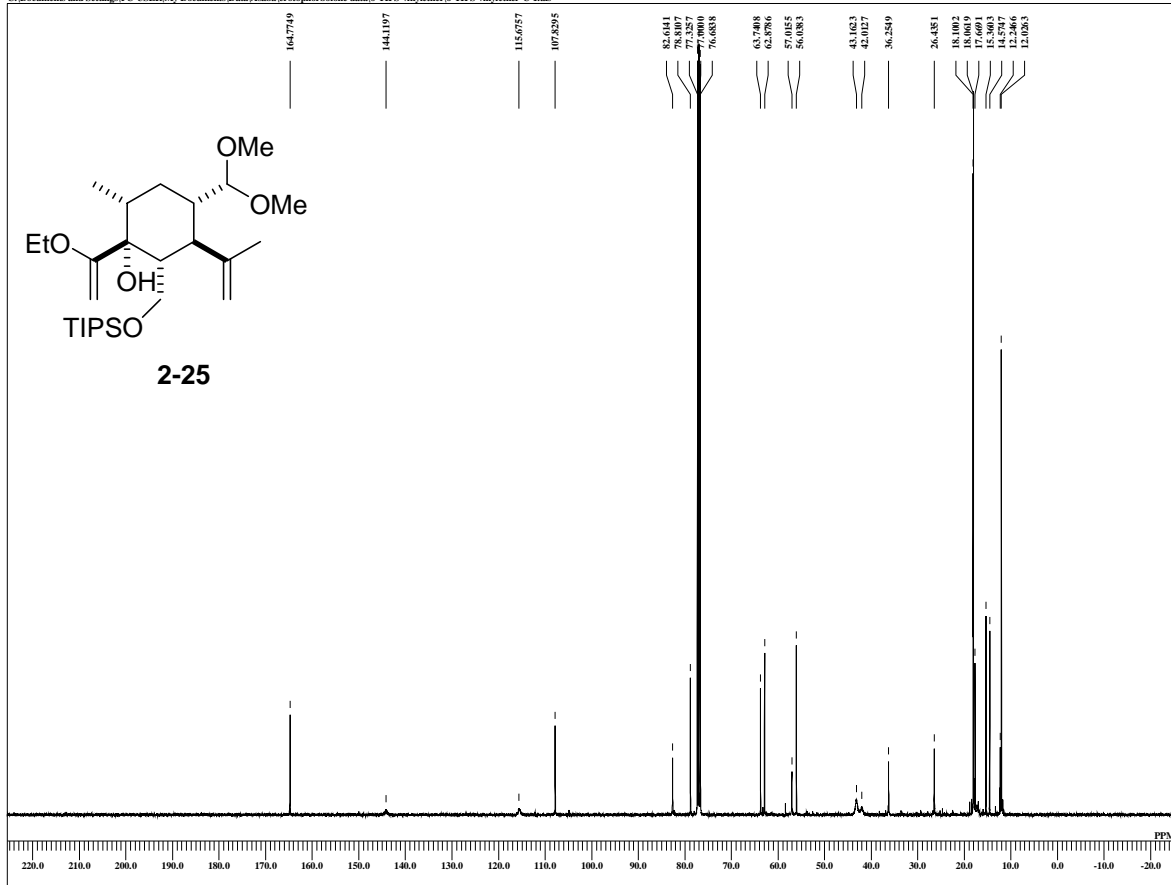


```

FILE 6-TIPS-vinylether-1.ac
COMT 6-TIPS-vinylether
DATIM 03-02-2014 22:15:21
MENUF
ORNEC IH
OFR 395.88 MHz
OBERFQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 kHz
OBFN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
FREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 24
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRATN IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 kHz
IRFN 0.87 Hz
IRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE 6-TIPS-vinylether-1.ac
SF 13.20 KHz
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSG 0
LNSG 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 21.3 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.26 ppm
    
```

6-TIPS-vinylether-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotaphorbolone data\6-TIPS-vinylether\6-TIPS-vinylether-C-1.ac

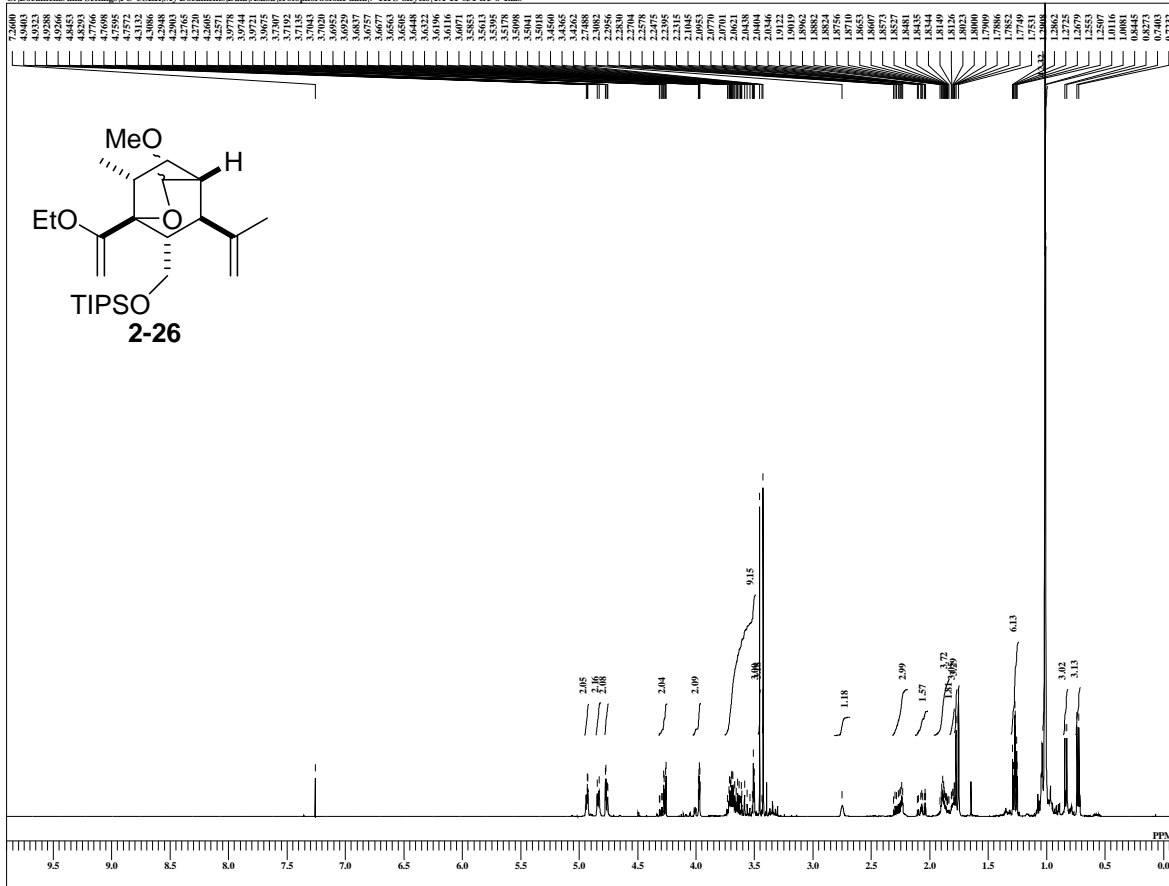


```

FILE 6-TIPS-vinylether-C-1.ac
COMT 6-TIPS-vinylether-C
DATIM 04-02-2014 08:53:12
MENUF
ORNEC 13C
OFR 99.55 MHz
OBERFQ 99.55 MHz
OBSET 5.13 kHz
OBFN 0.98 Hz
PW1 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
FREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 4500
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 5.0000 sec
SCANS 4500
ADBT 16
RGAIN 50
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRATN IH
IFR 99.55 MHz
IRSET 5.13 kHz
IRFN 0.97 Hz
IRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE 6-TIPS-vinylether-C-1.ac
SF 13.20 KHz
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSG 0
LNSG 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 21.0 c
SLVNT CDCl3
EXREF 77.00 ppm
    
```

TA-11-031-fr5-8

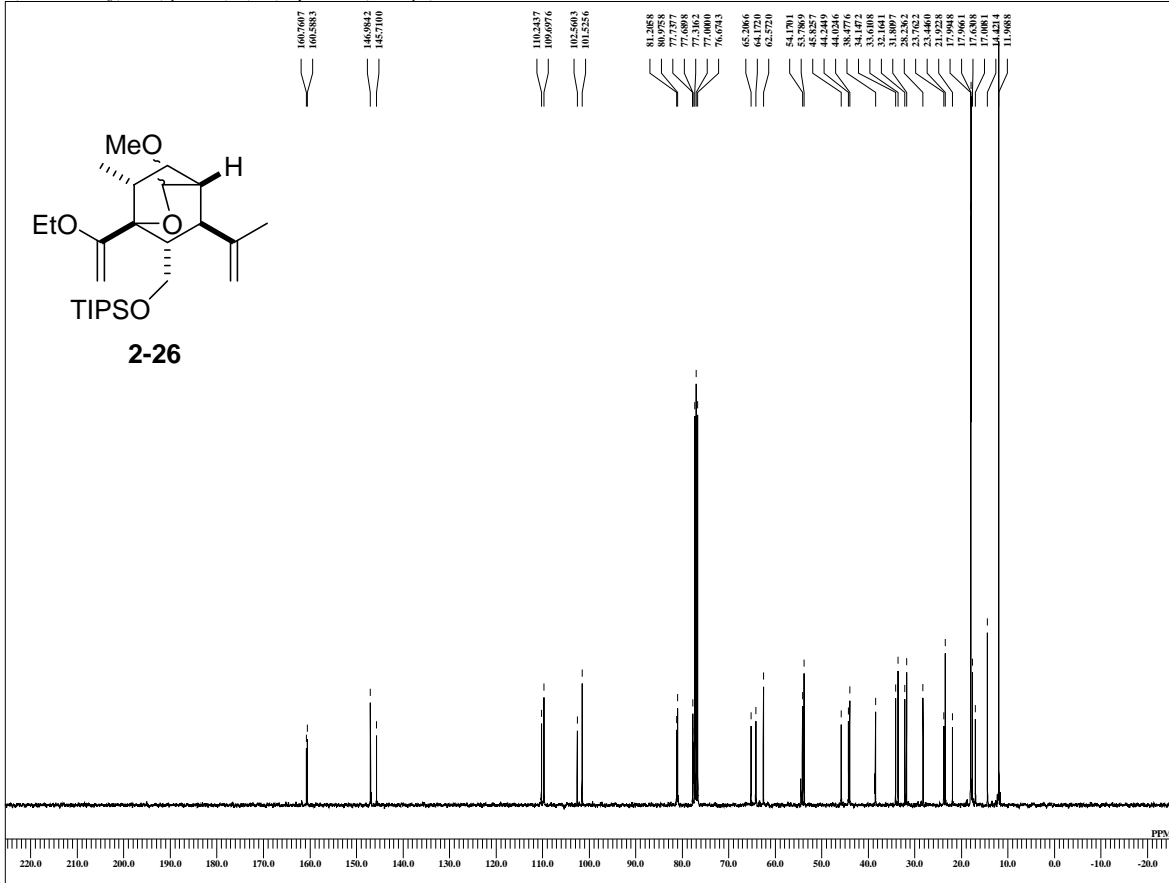
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\7-TIPS-bicyclo\TA-11-031-fr5-8-1.lab



DFIE TA-11-031-fr5-8-1.lab
 COMNT TA-11-031-fr5-8
 DATIM 04-02-2014 14:22:20
 MENUF
 OBNVC IH
 OFR 395.88 MHz
 OBFRO 395.88 MHz
 OBSET 6.28 KHz
 OBFN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 3000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 20
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ex2
 EXPCM
 IRVTC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFIE TA-11-031-fr5-8-1.lab
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPE 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 21.2 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 7.26 ppm

TA-11-031-fr5-8-C

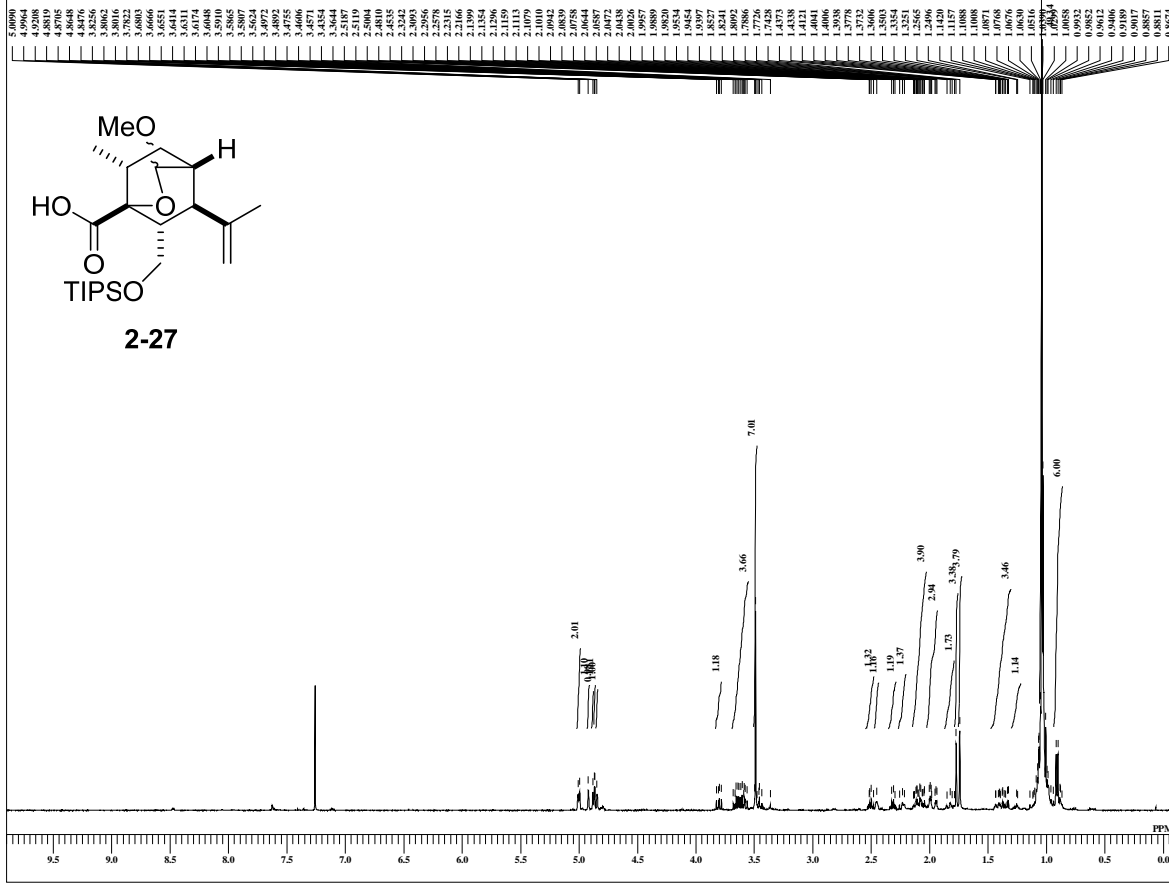
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\7-TIPS-bicyclo\TA-11-031-fr5-8-C-1.lab



DFIE TA-11-031-fr5-8-C-1.lab
 COMNT TA-11-031-fr5-8-C
 DATIM 04-02-2014 14:30:26
 MENUF
 OBNVC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBFRO 99.55 MHz
 OBSET 5.13 KHz
 OBFN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 150
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 12500 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 150
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRVTC IH
 IFR 99.55 MHz
 IRSET 5.13 KHz
 IRFN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFIE TA-11-031-fr5-8-C-1.lab
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPE 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 21.5 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 77.00 ppm

8-carboxylicacid-H

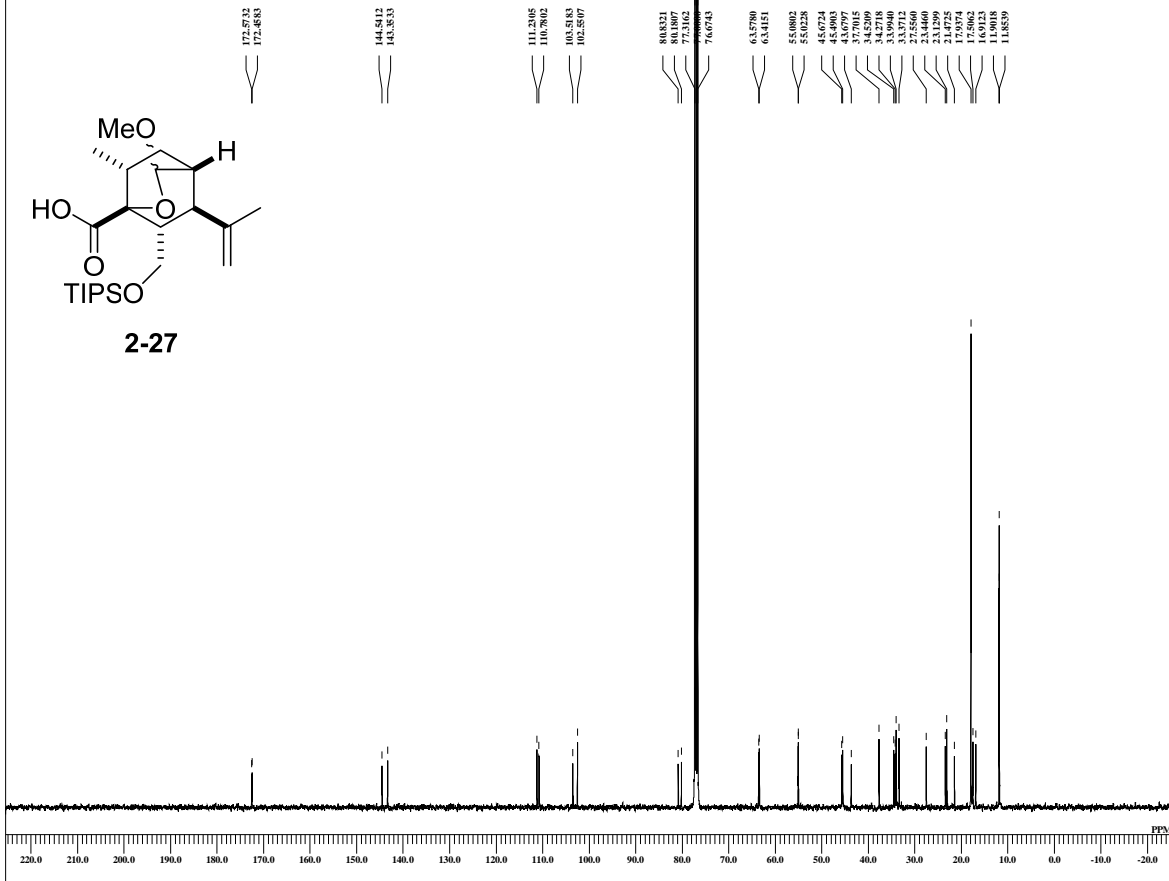
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\8-carboxylicacid\8-carboxylicacid-H-1.lab



DFILE	8-carboxylicacid-H-1.lab
COMNT	8-carboxylicacid-H
DATEIM	13-02-2014 22:38:27
MENUC	
ORNUC	1H
OF	395.88 MHz
OFBRQ	395.88 MHz
OBSET	6.28 KHz
OFBN	0.87 Hz
PW1	6.44 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 usec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DELAY	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	5.0000 sec
SCANS	8
ADBIT	16
RGAIN	36
BF	0.12 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	100.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.exe2
EXPCM	
ORNUC	1H
OF	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRRPW	115 usec
IRATN	79
DFILE	8-carboxylicacid-H-1.lab
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	21.4 c
SLVNT	CDCl3
EXREF	7.26 ppm

8-carboxylicacid-C

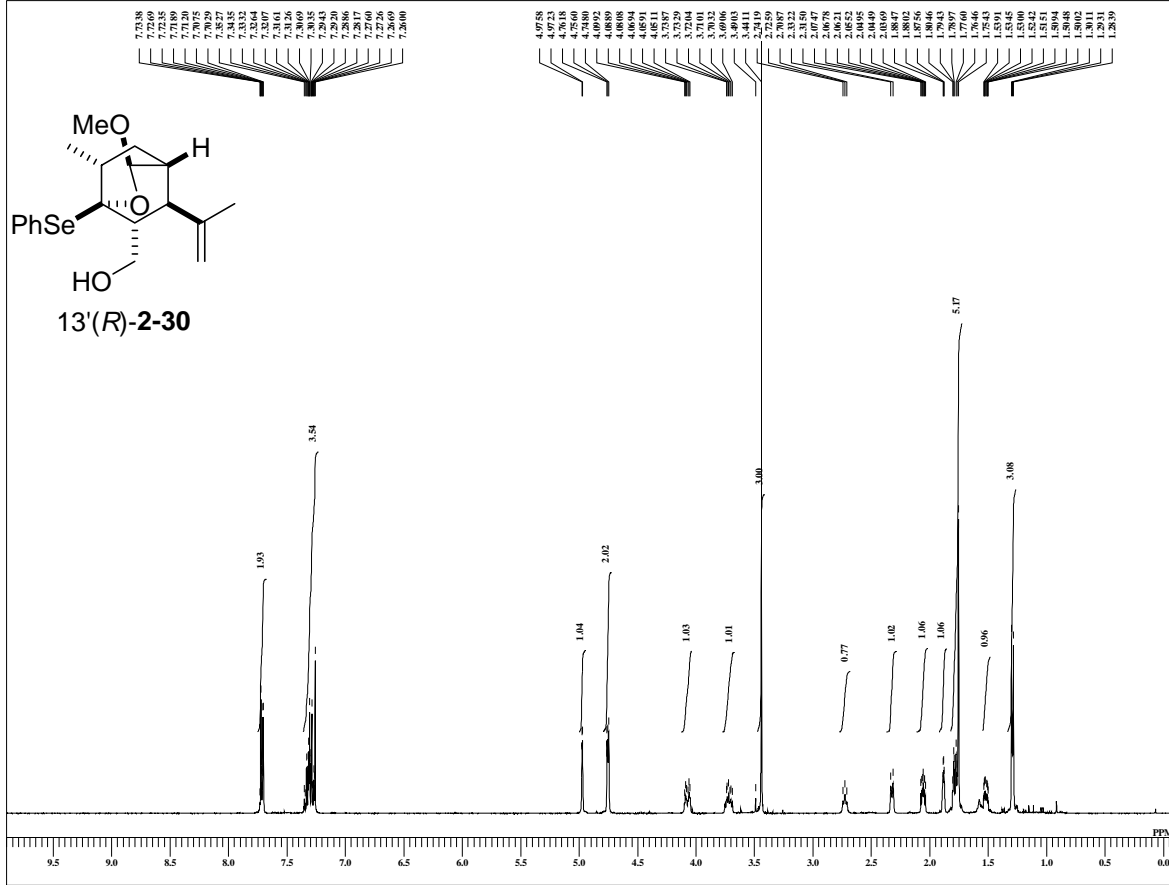
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\8-carboxylicacid\8-carboxylicacid-C-1.lab



DFILE	8-carboxylicacid-C-1.lab
COMNT	8-carboxylicacid-C
DATEIM	14-02-2014 02:50:56
MENUC	
ORNUC	13C
OF	99.55 MHz
OFBRQ	99.55 MHz
OBSET	5.13 KHz
OFBN	0.98 Hz
PW1	3.03 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 usec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	2500
DUMMY	4
FREQU	24999.62 Hz
FLT	125000 Hz
DELAY	20.50 usec
ACQTM	1.0486 sec
PD	5.0000 sec
SCANS	2500
ADBIT	16
RGAIN	50
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	100.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
ORNUC	1H
OF	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRRPW	115 usec
IRATN	79
DFILE	8-carboxylicacid-C-1.lab
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	20.9 c
SLVNT	CDCl3
EXREF	77.00 ppm

11-R-selen

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\11-selen\11-R-selen-Lals

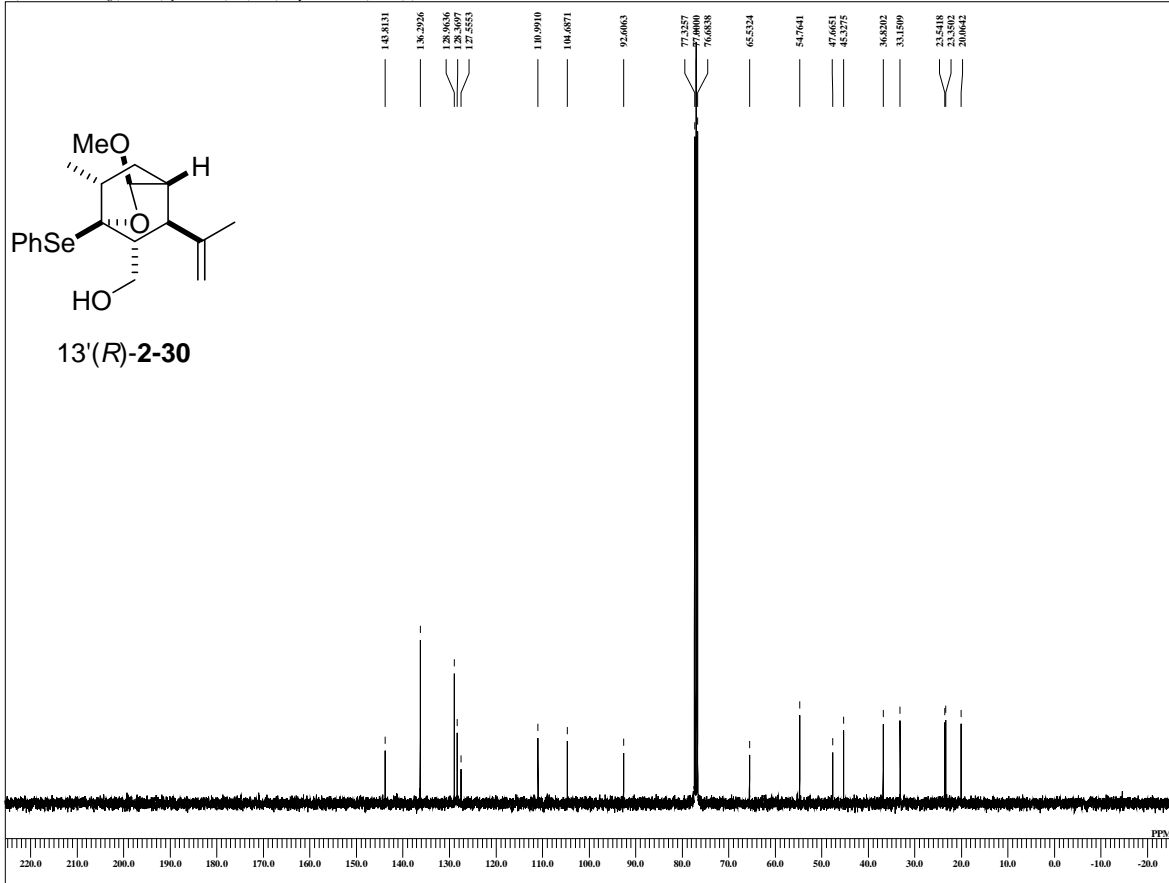


```

D1FILE 11-R-selen-Lals
COMNT 11-R-selen
DATIM 20-02-2014 17:03:30
MENUF
OENUC IH
OFR 395.88 MHz
OBRFQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 16
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELT 16.68 msec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 16
ADBIT 16
RGAIN 40
BF 0.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFVN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
D1FILE 11-R-selen-Lals
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPBS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 21.0 c
SLVNT CDCl3
XREF 7.26 ppm
    
```

11-R-selen-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\11-selen\11-R-selen-C-Lals

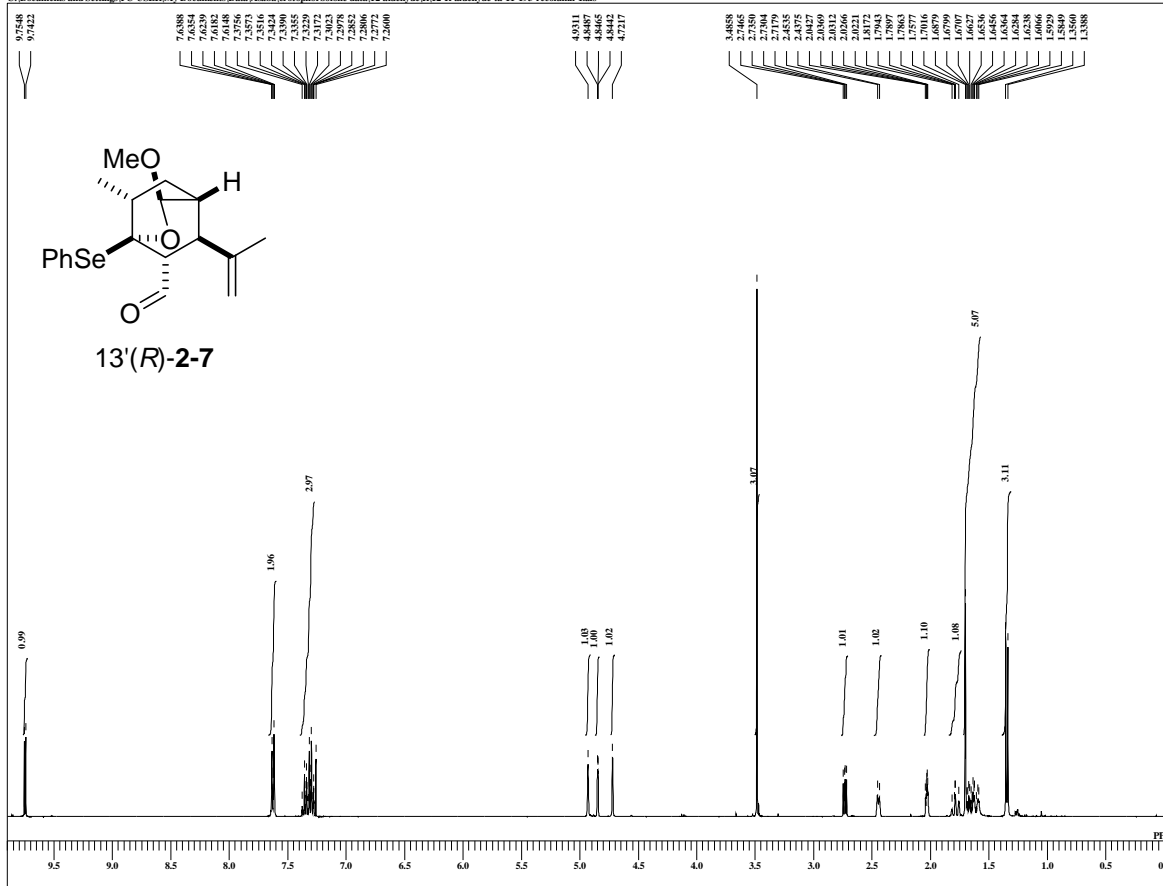


```

D1FILE 11-R-selen-C-Lals
COMNT 11-R-selen-C
DATIM 20-02-2014 17:24:36
MENUF
OENUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBRFQ 99.55 MHz
OBSET 5.13 KHz
OBFN 0.98 Hz
PW1 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 254
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELT 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 254
ADBIT 16
RGAIN 60
BF 1.00 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFVN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
D1FILE 11-R-selen-C-Lals
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPBS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 21.3 c
SLVNT CDCl3
XREF 77.00 ppm
    
```


12-R-aldehyde-ta-11-199-recolumn

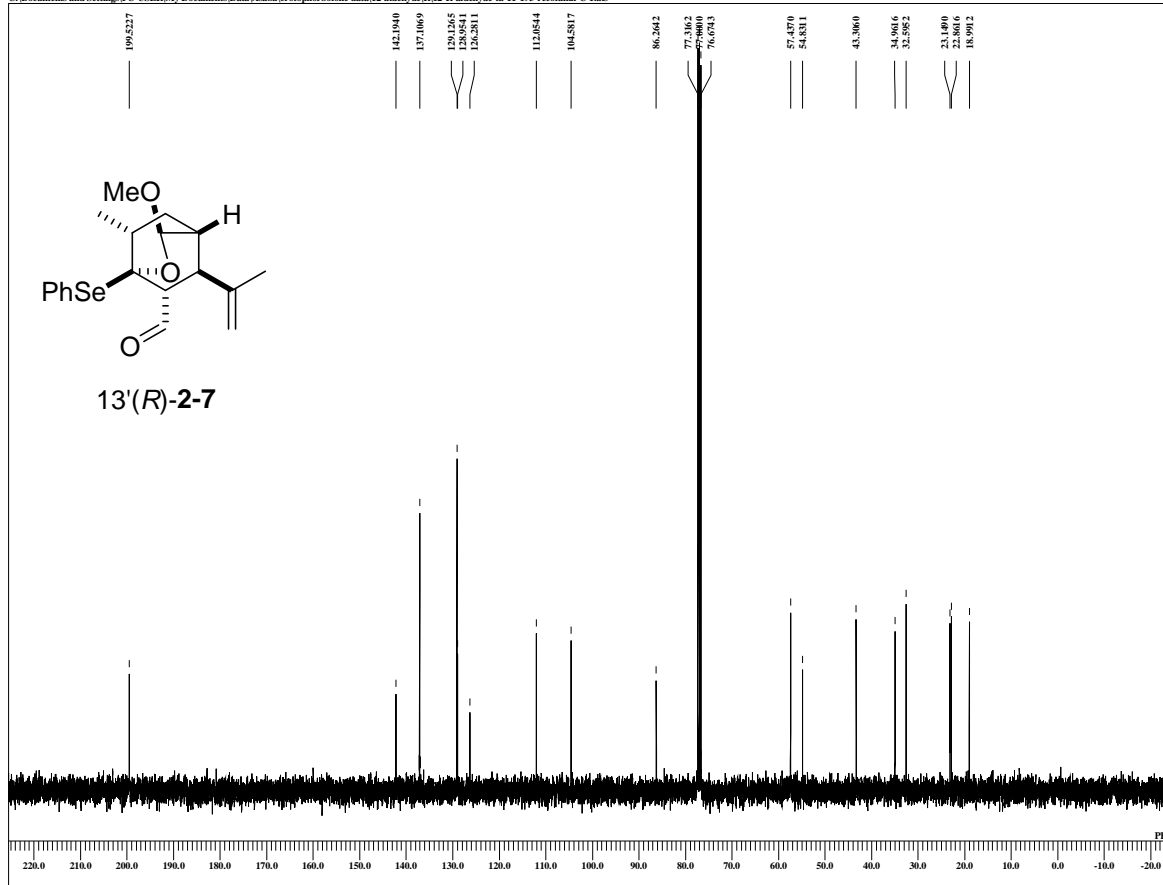
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\12-aldehyde\12-R-aldehyde-ta-11-199-recolumn-1.a



DFIE 12-R-aldehyde-ta-11-199-
 COMNT 12-R-aldehyde-ta-11-199-
 DATIM 27-06-2014 16:31:08
 MENUF
 OBNIC IH
 OFR 395.88 MHz
 OBRQ 395.88 MHz
 OBSE 6.28 kHz
 OBFN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 3000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 36
 BF 0.10 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ex2
 EXPCM
 IRUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 kHz
 IRFN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFIE 12-R-aldehyde-ta-11-193-
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSHG 0
 CSPE 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 23.9 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 7.26 ppm

12-R-aldehyde-ta-11-193-recolumn-C

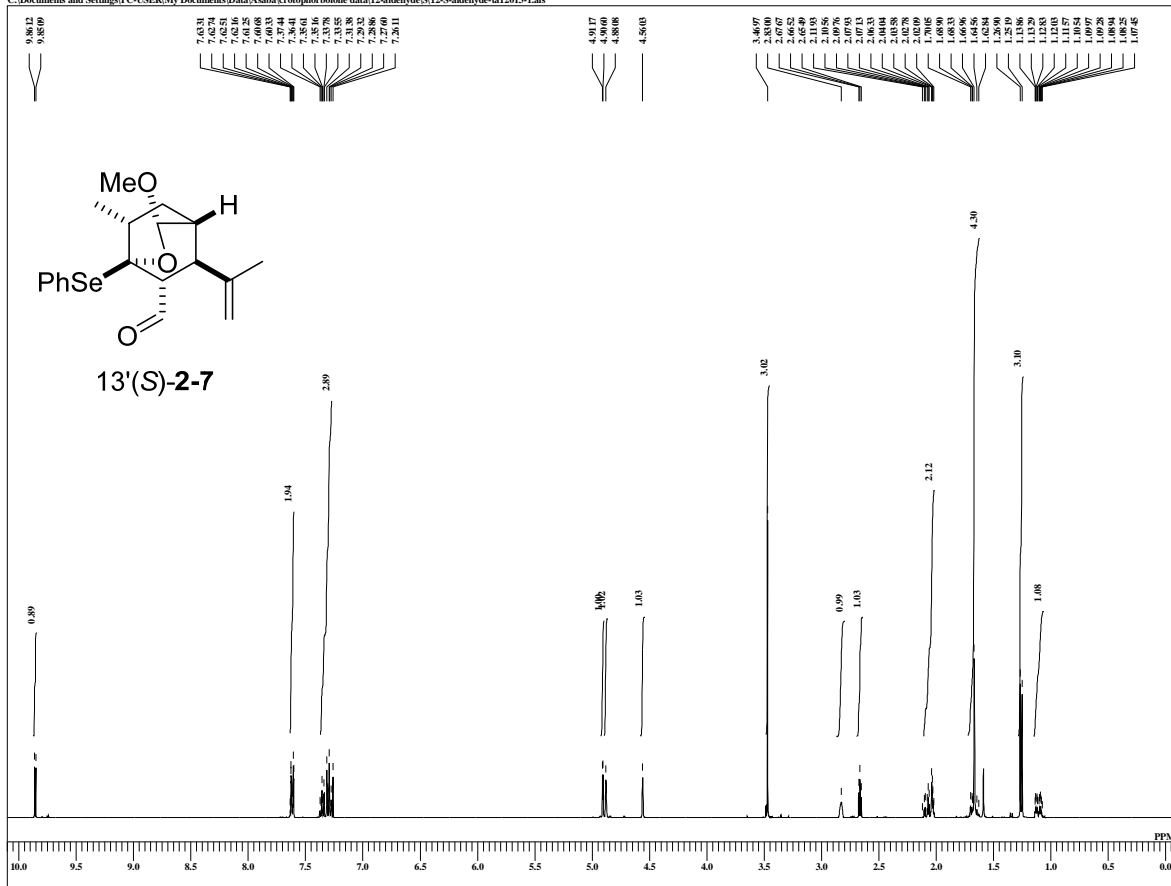
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\12-aldehyde\12-R-aldehyde-ta-11-193-recolumn-C-1.a



DFIE 12-R-aldehyde-ta-11-193-
 COMNT 12-R-aldehyde-ta-11-193-
 DATIM 27-06-2014 16:34:23
 MENUF
 OBNIC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBRQ 99.55 MHz
 OBSE 5.13 kHz
 OBFN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 52
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 12500 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 52
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRUC IH
 IFR 99.55 MHz
 IRSET 5.13 kHz
 IRFN 0.98 Hz
 IRRPW 3.03 usec
 IRATN 79
 DFIE 12-R-aldehyde-ta-11-193-
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSHG 0
 CSPE 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 24.1 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 77.00 ppm

12-S-aldehyde-ta12013

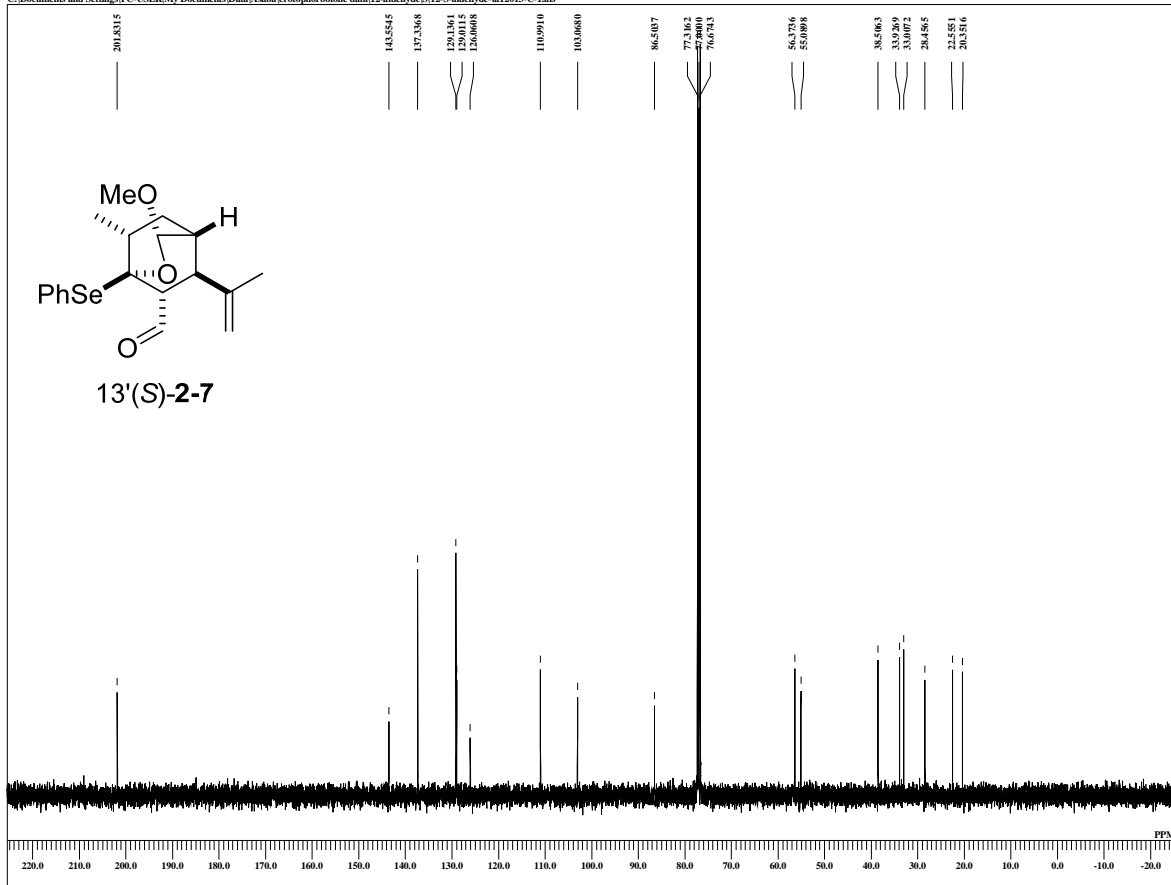
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\12-alkhyde\12-S-alkhyde-ta12013-1als



DFILE 12-S-alkhyde-ta12013-1
 COMNT 12-S-alkhyde-ta12013
 DATIM 04-07-2014 15:36:04
 MENUF
 OBNUC IH
 OFR 395.88 MHz
 OFBRQ 395.88 MHz
 OBSET 6.28 kHz
 OFBN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 4
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DESET 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 38
 BF 0.01 Hz
 TI 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ex2
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 kHz
 IRFVN 0.87 Hz
 IRRPV 115 usec
 IRATN 79
 DFILC
 SF 12-S-alkhyde-ta12013-1
 LKSET 13.20 KHz
 LKFVN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPN 0
 LKSP 0
 CNPFD 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTMP 24.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

12-S-aldehyde-ta12013-C

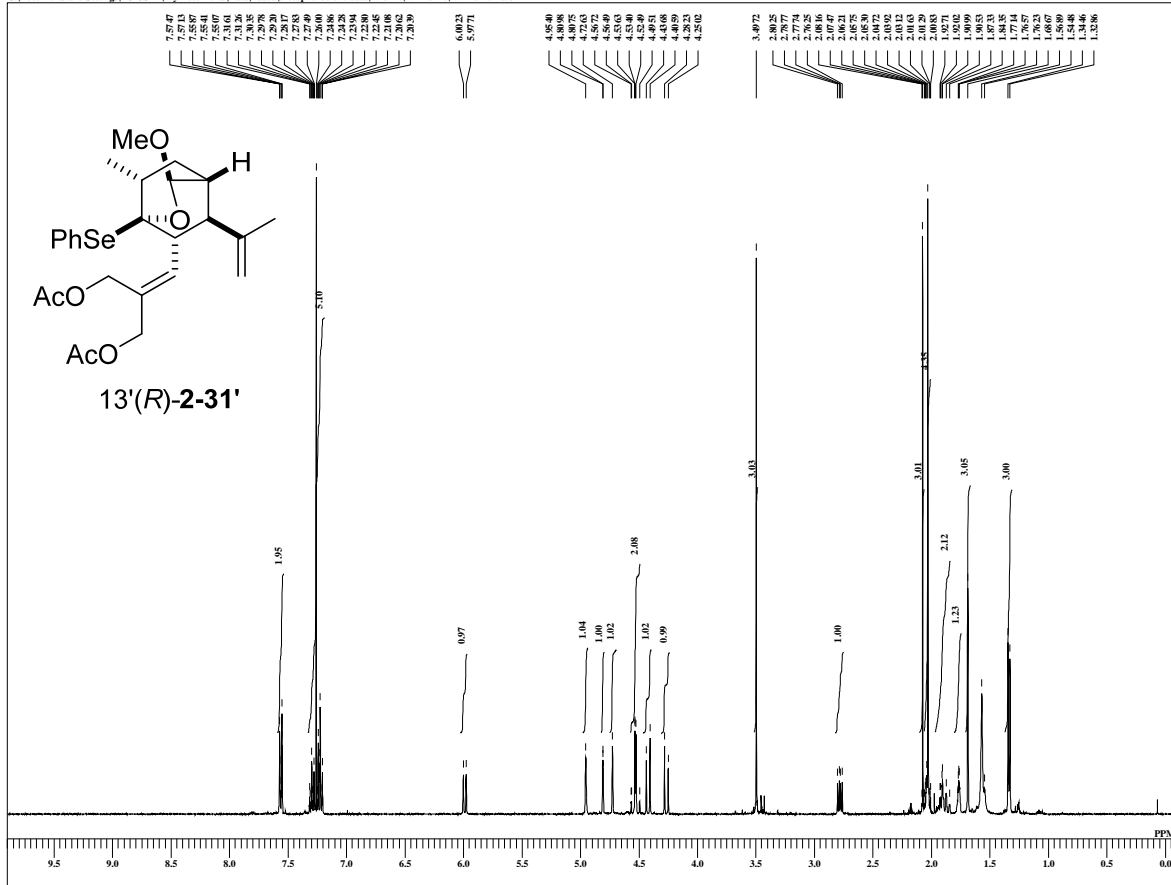
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\12-alkhyde\12-S-alkhyde-ta12013-C-1als



DFILE 12-S-alkhyde-ta12013-C
 COMNT 12-S-alkhyde-ta12013-C
 DATIM 04-07-2014 15:48:53
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OFBRQ 99.55 MHz
 OBSET 5.13 kHz
 OFBN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 85
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 85
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 1.00 Hz
 TI 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 kHz
 IRFVN 0.87 Hz
 IRRPV 115 usec
 IRATN 79
 DFILC
 SF 12-S-alkhyde-ta12013-C
 LKSET 13.20 KHz
 LKFVN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPN 0
 LKSP 0
 CNPFD 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTMP 24.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm

15-R-diAc

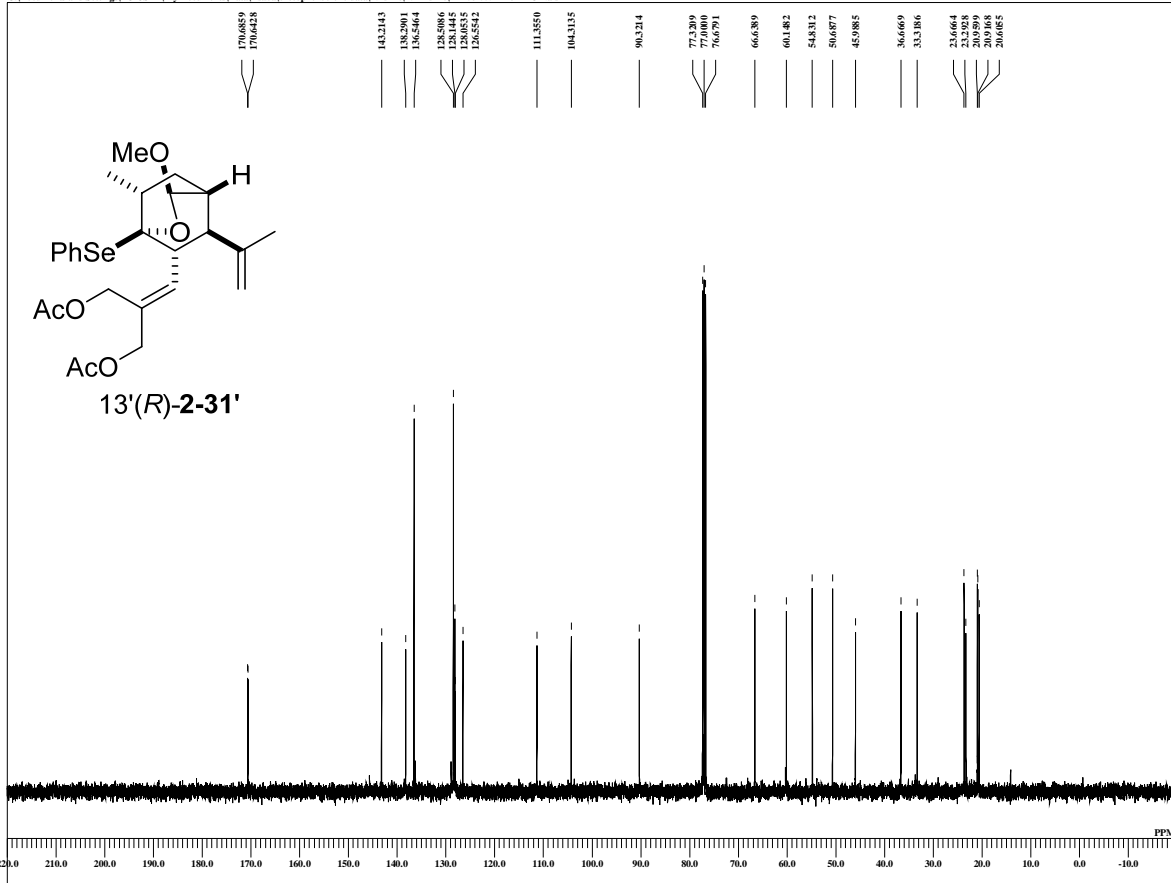
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\15-diAc\15-R-diAc\15-R-diAc-Lab



DFILE 15-R-diAc-Lab
 COMNT 15-R-diAc
 DATIM 20-10-2014 09:32:40
 MENUF
 OBNUC IH
 OFR 395.88 MHz
 OBRFQ 395.88 MHz
 OBSET 6.28 kHz
 OFBEN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 sec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBT 16
 RGAIN 44
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ex2
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 kHz
 IRFEN 0.87 Hz
 IRRPV 147 usec
 IRATN 79
 DFILE 15-R-diAc-Lab
 SF
 LKSET 13.20 kHz
 LKFEN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CNPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 23.8 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

TA-06-005-fr16-21-C

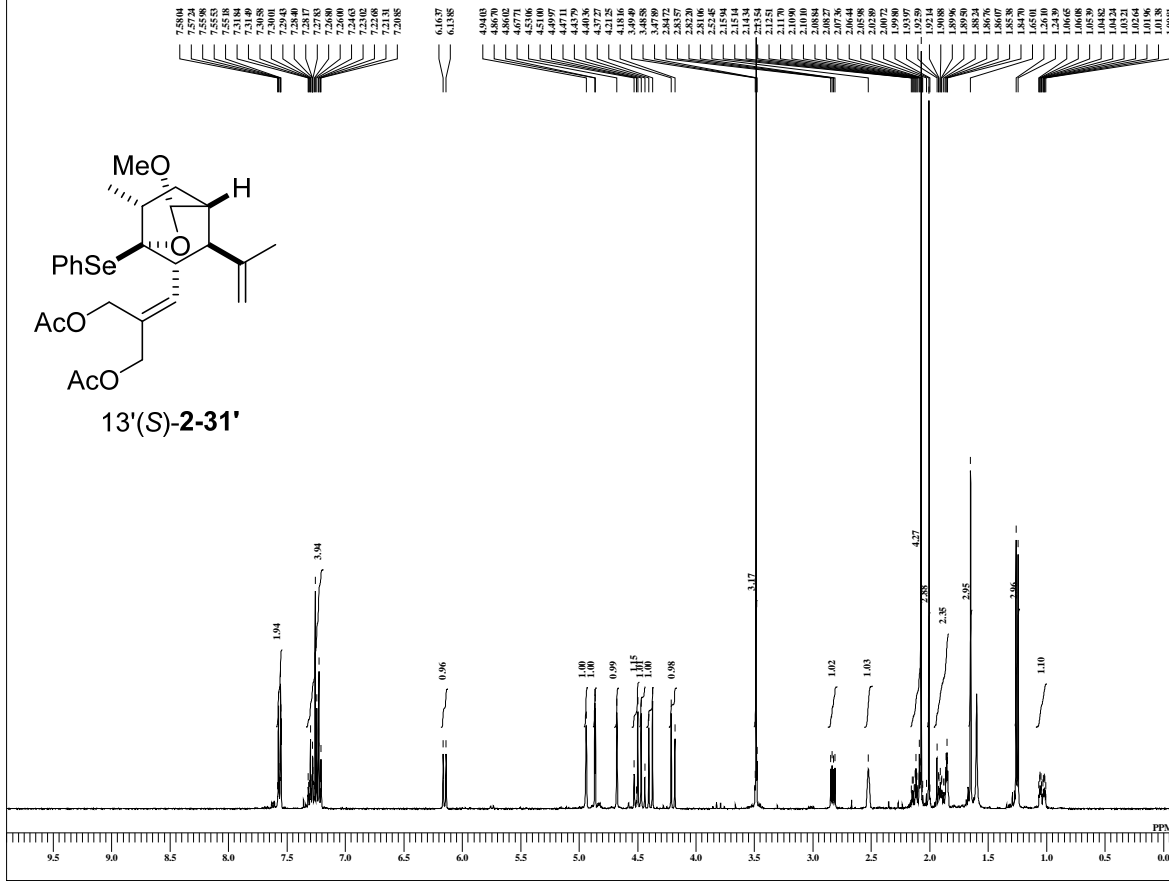
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\15-diAc\15-R-diAc\TA-06-005-fr16-21-C-Lab



DFILE TA-06-005-fr16-21-C-Lab
 COMNT TA-06-005-fr16-21-C
 DATIM 27-02-2012 19:51:01
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBRFQ 99.55 MHz
 OBSET 5.15 kHz
 OFBEN 0.98 Hz
 PW1 2.92 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 sec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 52428
 SPO 52428
 TIMES 77
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 77
 ADBT 16
 RGAIN 60
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 kHz
 IRFEN 0.87 Hz
 IRRPV 115 usec
 IRATN 79
 DFILE TA-06-005-fr16-21-C-Lab
 SF
 LKSET 13.20 kHz
 LKFEN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CNPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm

15-S-diAc-ta12021

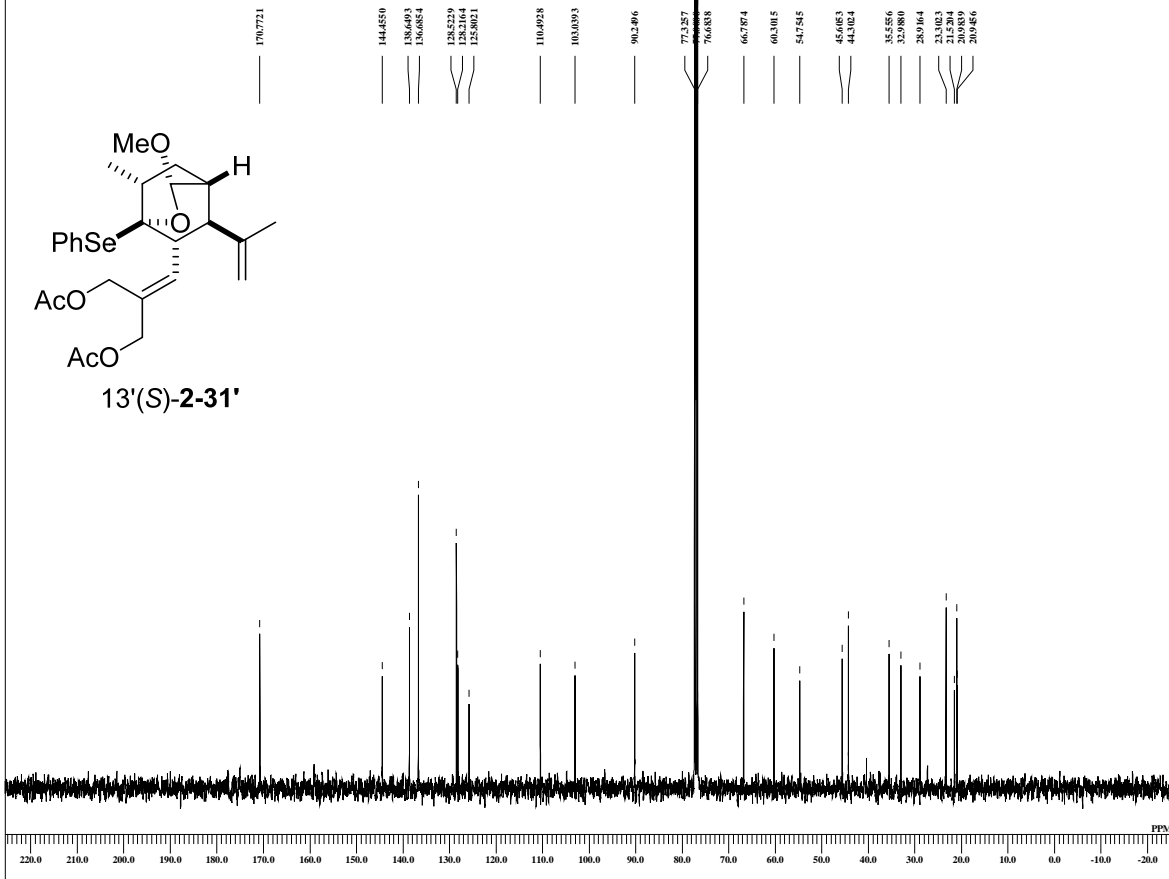
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\15-diAc\15-S-diAc\15-S-diAc-ta12021-Lals



DFILE	15-S-diAc-ta12021-Lals
COMNT	15-S-diAc-ta12021
DATEM	09-07-2014 15:03:46
MENUC	IH
OFRC	395.88 MHz
OFBRQ	395.88 MHz
OBSET	6.28 KHz
OBFIN	0.87 Hz
PW1	6.44 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 usec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DELY	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	8
ADBIT	16
RGAIN	38
BF	0.10 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.exe2
EXPCM	
IRNUC	IH
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	15-S-diAc-ta12021-Lals
SF	13.20 KHz
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSKG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	24.0 c
SLVNT	CDCl3
EXREF	7.26 ppm

15-S-diAc-ta12021-C

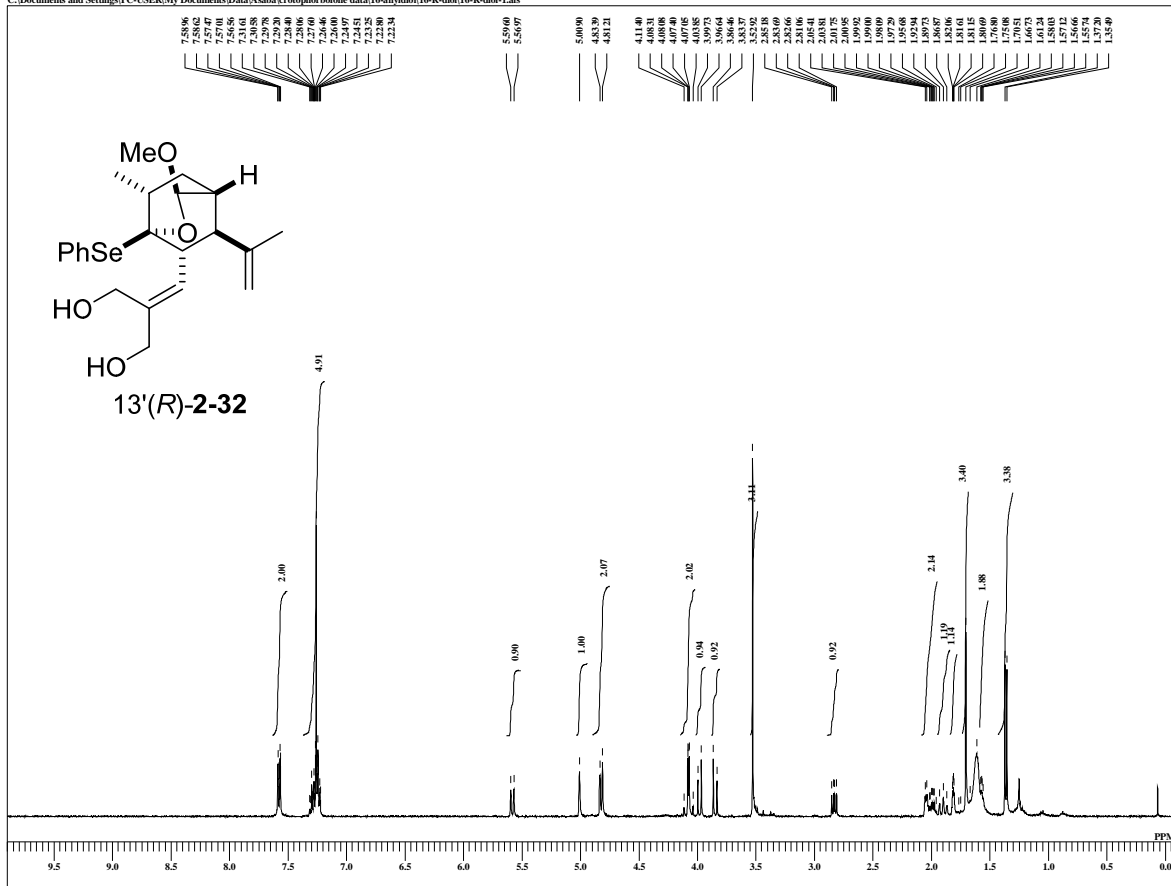
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\15-diAc\15-S-diAc\15-S-diAc-ta12021-C-1als



DFILE	15-S-diAc-ta12021-C-1als
COMNT	15-S-diAc-ta12021-C
DATEM	09-07-2014 15:08:32
MENUC	I13C
OFRC	99.55 MHz
OFBRQ	99.55 MHz
OBSET	5.13 KHz
OBFIN	0.98 Hz
PW1	3.03 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 usec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	84
DUMMY	4
FREQU	24999.62 Hz
FLT	125000 Hz
DELY	20.50 usec
ACQTM	1.0486 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	84
ADBIT	16
RGAIN	50
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	I13C
IFR	99.55 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	15-S-diAc-ta12021-C-1als
SF	13.20 KHz
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSKG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	24.2 c
SLVNT	CDCl3
EXREF	77.00 ppm

16-R-diol

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\16-allyldiol\16-R-diol\16-R-diol-1.a

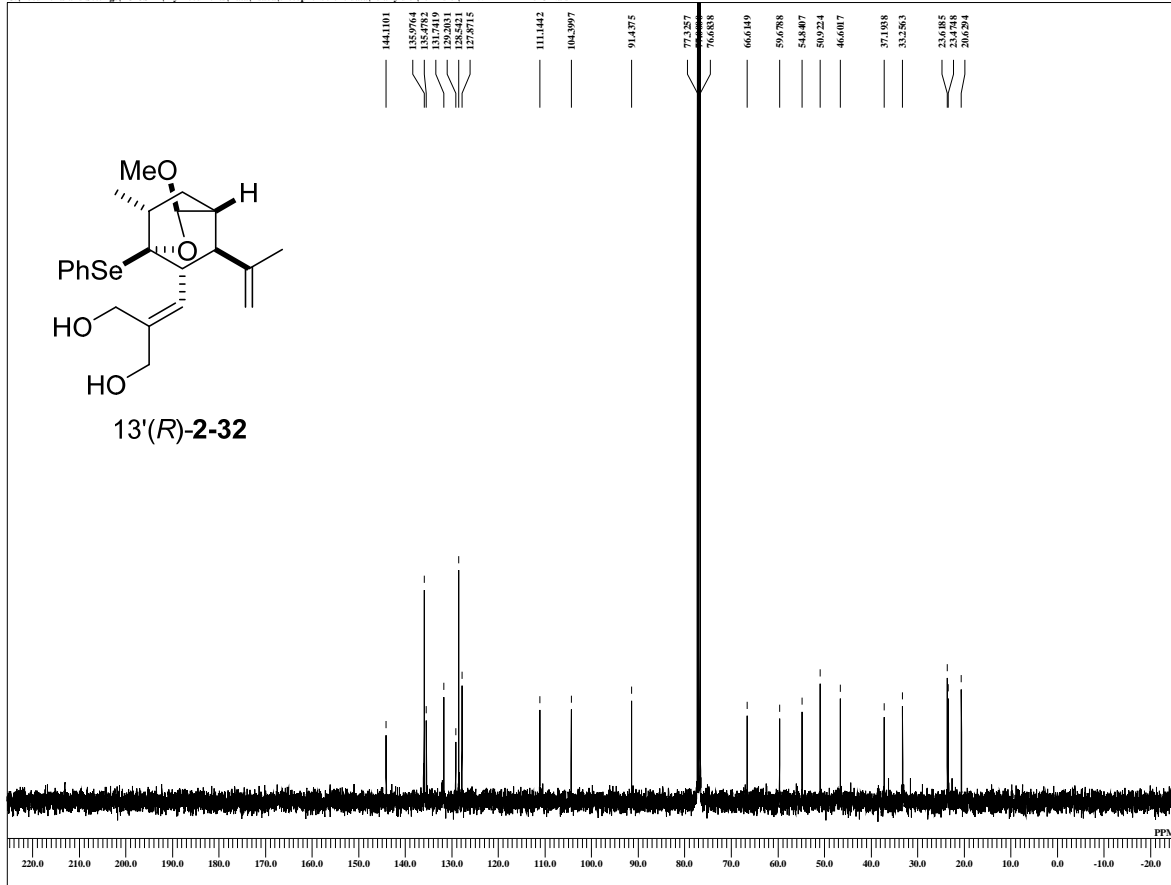


```

DFILE 16-R-diol-1.a
COMET 16-R-diol
DATIM 22-05-2014 17:58:25
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OBRQ 395.88 MHz
OBSE 6.28 kHz
OBFN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEAD 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELT 16.68 msec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 44
BF 0.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 kHz
IRFVN 0.87 Hz
IRRPV 115 usec
IRATN 79
DFILE 16-R-diol-1.a
SF 13.20 kHz
LKSET 13.20 kHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CNSED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 22.2 c
SLVNT CDCL3
EXREF 7.26 ppm
    
```

TA-05-121-fr5-10-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\16-allyldiol\16-R-diol\TA-05-121-fr11-18-C-1.a

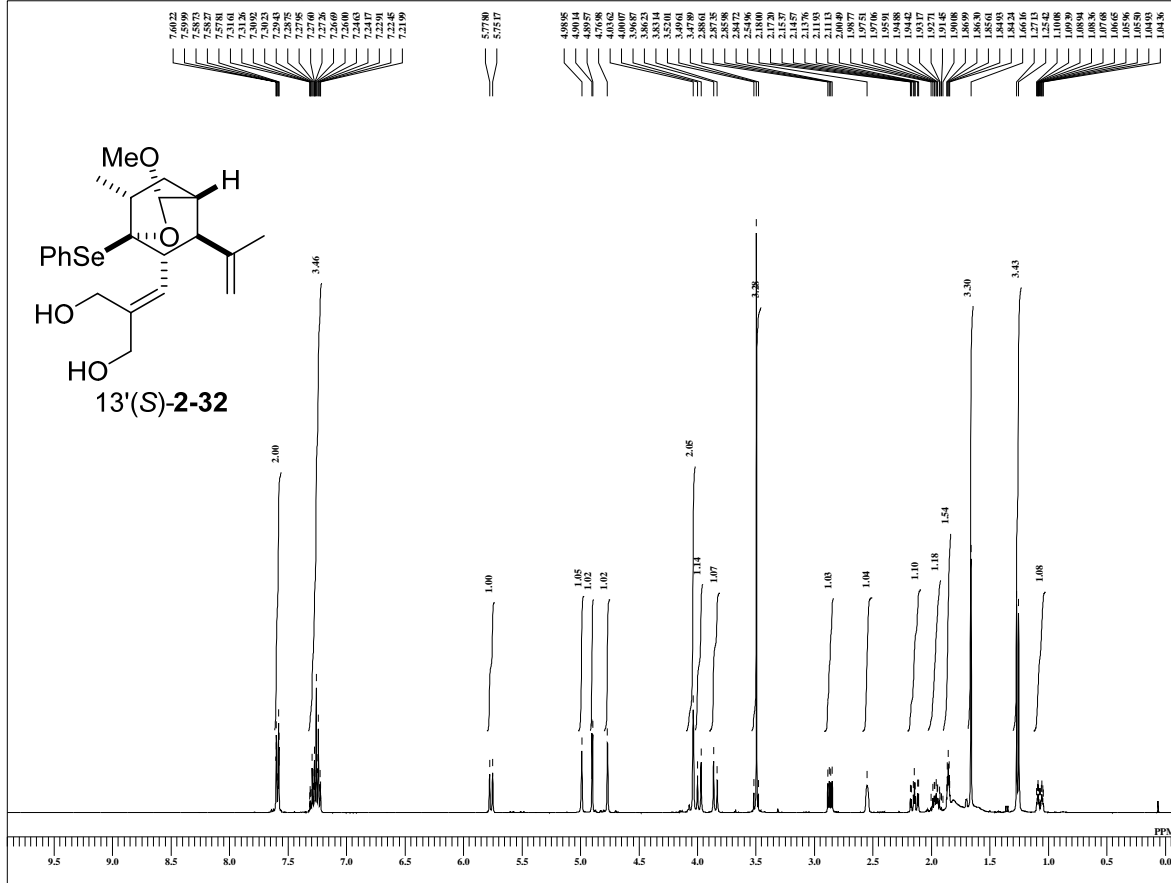


```

DFILE TA-05-121-fr11-18-C-1.a
COMET TA-05-121-fr5-10-C
DATIM 24-01-2012 22:06:04
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBRQ 99.55 MHz
OBSE 5.13 kHz
OBFN 0.98 Hz
PW1 2.92 usec
DEAD 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 209
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELT 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 209
ADBT 16
RGAIN 60
BF 1.00 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
IRNUC IH
OFR 99.55 MHz
IRSET 5.13 kHz
IRFVN 0.98 Hz
IRRPV 115 usec
IRATN 79
DFILE TA-05-121-fr11-18-C-1.a
SF 13.20 kHz
LKSET 13.20 kHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CNSED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 22.7 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
    
```

16-S-diol

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\16-allyldiol\16-S-diol\16-S-diol-Lals

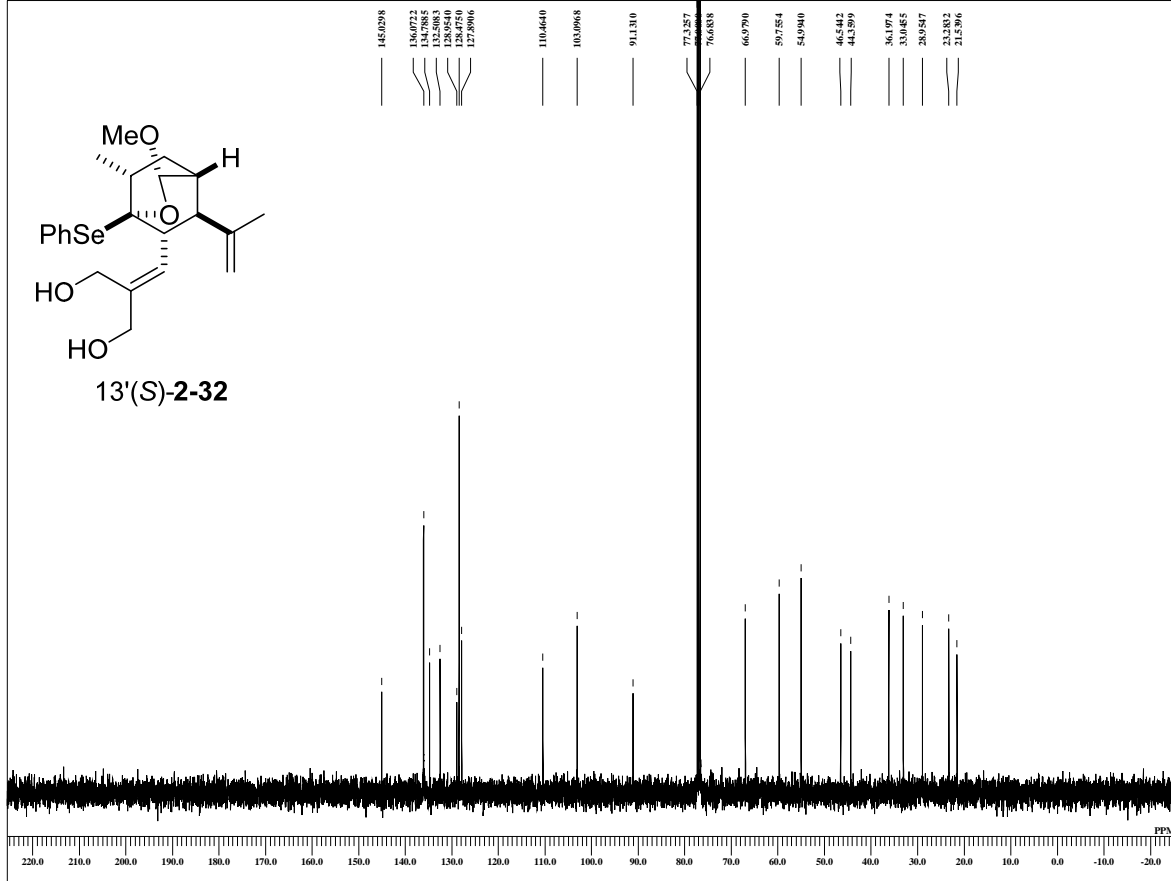


```

DFILE 16-S-diol-Lals
COMNT 16-S-diol
DATIM 03-04-2014 18:50:21
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OBRQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 kHz
OBFN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELT 16.68 msec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 30
BF 0.10 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 kHz
IRFVN 0.87 Hz
IRRPV 115 usec
IRATN 79
DFILE 16-S-diol-Lals
SF 13.20 kHz
LKSET 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILC
FILDF 21.4 c
SLVNT CDCl3
XREF 7.26 ppm
    
```

16-S-diol-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\16-allyldiol\16-S-diol\16-S-diol-C-Lals

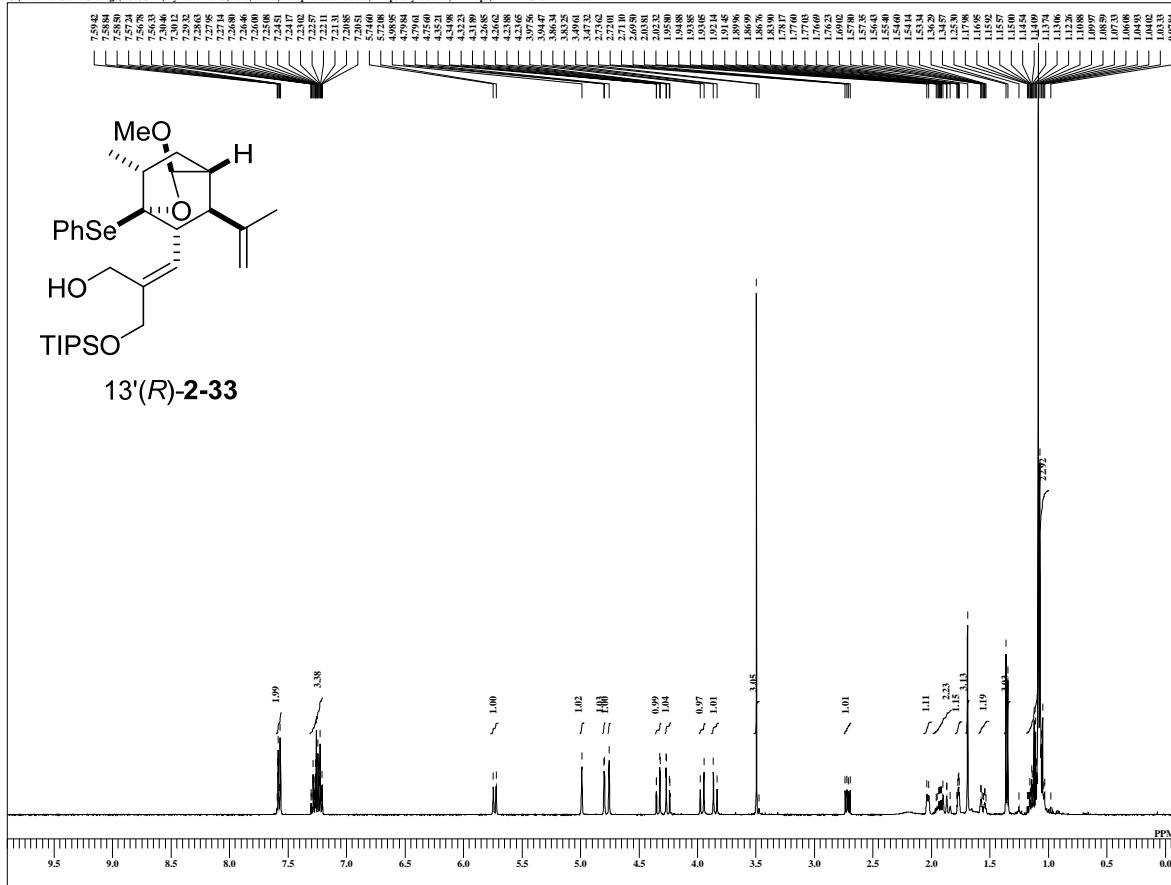


```

DFILE 16-S-diol-C-Lals
COMNT 16-S-diol-C
DATIM 03-04-2014 18:55:21
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBRQ 99.55 MHz
OBSET 5.13 kHz
OBFN 0.98 Hz
PW1 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 87
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELT 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 87
ADBIT 16
RGAIN 50
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 kHz
IRFVN 0.87 Hz
IRRPV 115 usec
IRATN 79
DFILE 16-S-diol-C-Lals
SF 13.20 kHz
LKSET 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILC
FILDF 21.3 c
SLVNT CDCl3
XREF 77.00 ppm
    
```

17-R-TIPS-ta12017

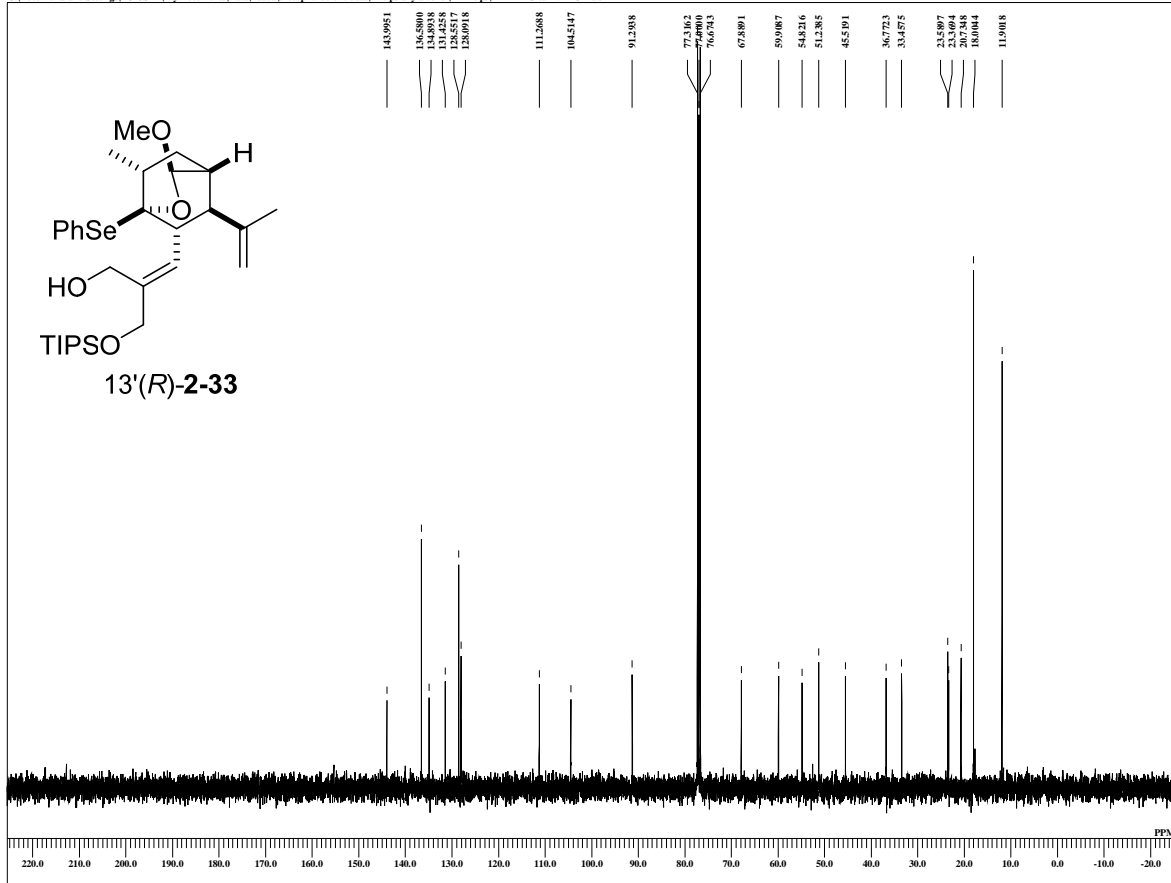
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\17-tips-allylcolol\17-R-tips\17-R-TIPS-ta12017-1.a



DFILE	17-R-TIPS-ta12017-1.a
COMNT	17-R-TIPS-ta12017
DATEM	09-07-2014 14:33:07
MENUC	1H
OBNUC	395.88 MHz
OFBRC	395.88 MHz
OBSET	6.28 kHz
OFBEN	0.87 Hz
PW1	6.44 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 sec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	1
DUMMY	8
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DELT	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	8
ADBT	16
RGAIN	30
BF	0.01 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.ex2
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 kHz
IRFN	0.87 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	17-R-TIPS-ta12017-1.a
SF	13.20 kHz
LKSET	75.7 Hz
LKFEN	0
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILEC	24.2 c
FILED	CDCL3
CTEMP	7.26 ppm
SLVNT	
EXREF	

17-R-TIPS-ta12017-C

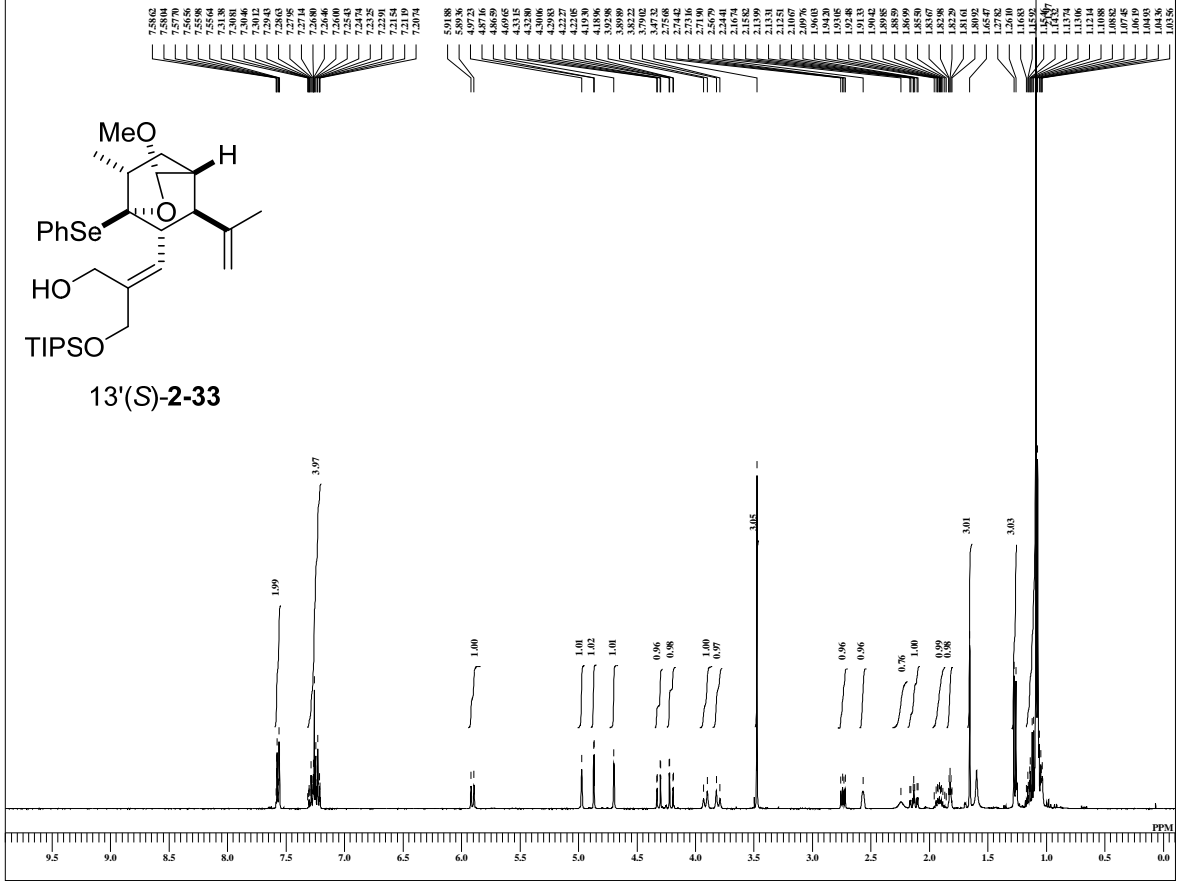
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\17-tips-allylcolol\17-R-tips\17-R-TIPS-ta12017-C-1.a



DFILE	17-R-TIPS-ta12017-C-1.a
COMNT	17-R-TIPS-ta12017-C
DATEM	09-07-2014 14:43:10
MENUC	13C
OBNUC	99.55 MHz
OFBRC	99.55 MHz
OBSET	5.13 kHz
OFBEN	0.98 Hz
PW1	3.03 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 sec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	58
DUMMY	4
FREQU	24999.62 Hz
FLT	125000 Hz
DELT	20.50 usec
ACQTM	1.0486 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	58
ADBT	16
RGAIN	50
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	13C
IFR	99.55 MHz
IRSET	5.13 kHz
IRFN	0.87 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	17-R-TIPS-ta12017-C-1.a
SF	13.20 kHz
LKSET	75.7 Hz
LKFEN	0
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILEC	24.2 c
FILED	CDCL3
CTEMP	77.00 ppm
SLVNT	
EXREF	

17-S-TIPS

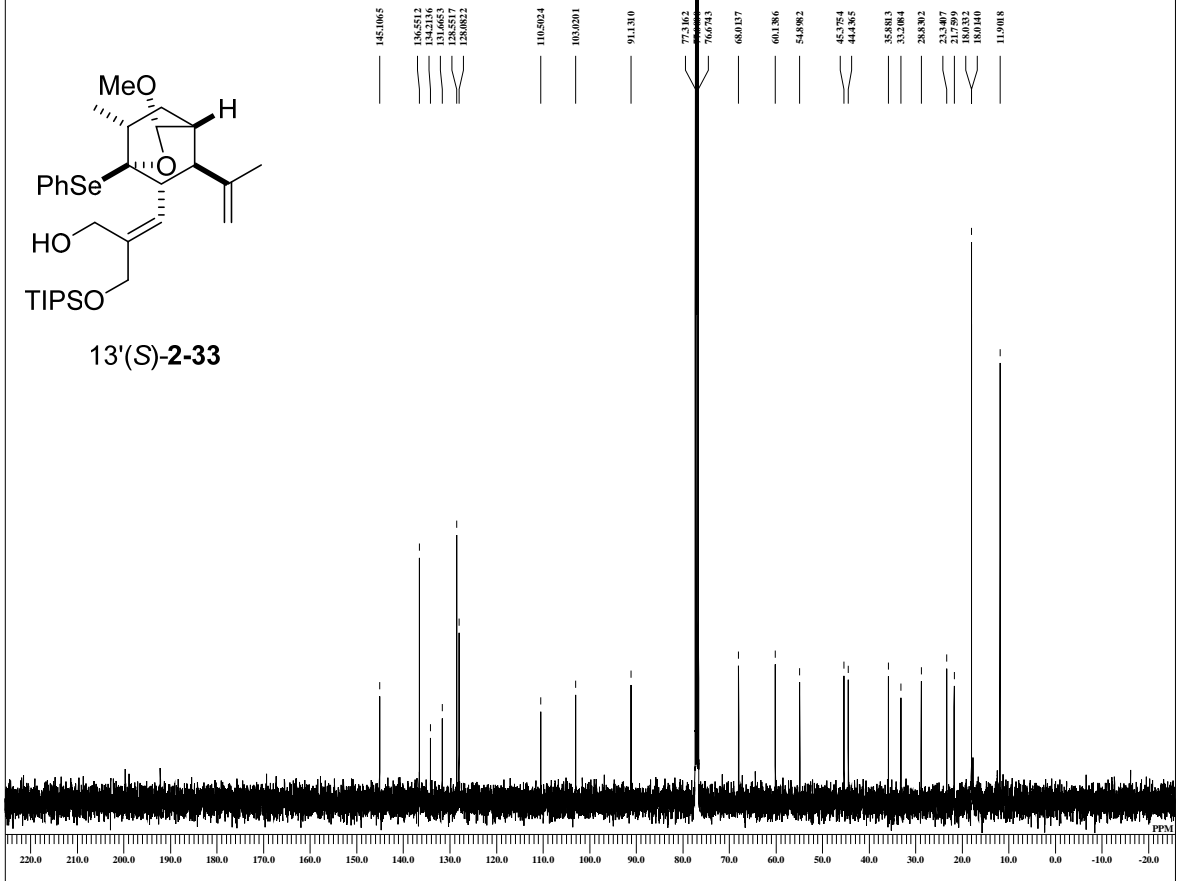
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotaphorholone data\17-tips-allylcohol\17-S-TIPS\17-S-TIPS-1.jdf



DFILE	17-S-TIPS-1.jdf
COMNT	17-S-TIPS
DATEM	03-04-2014 19:02:08
MENUF	
ORNUC	1H
IFR	395.88 MHz
OBFRQ	395.88 MHz
OBSET	6.28 kHz
OBFIN	0.87 Hz
PW1	6.44 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	16384
SPO	16384
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	7422.80 Hz
FLT	30000 Hz
DELT	16.68 msec
ACQTM	2.2073 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	8
ADBIT	16
RGAIN	38
BF	0.10 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.ex2
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 kHz
IRFIN	0.87 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	17-S-TIPS-1.jdf
SF	13.20 KHz
LKSET	75.7 Hz
LKFIN	0
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FLDK	21.3 c
FILDF	
CTEMP	21.3 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	7.26 ppm

17-S-TIPS-C

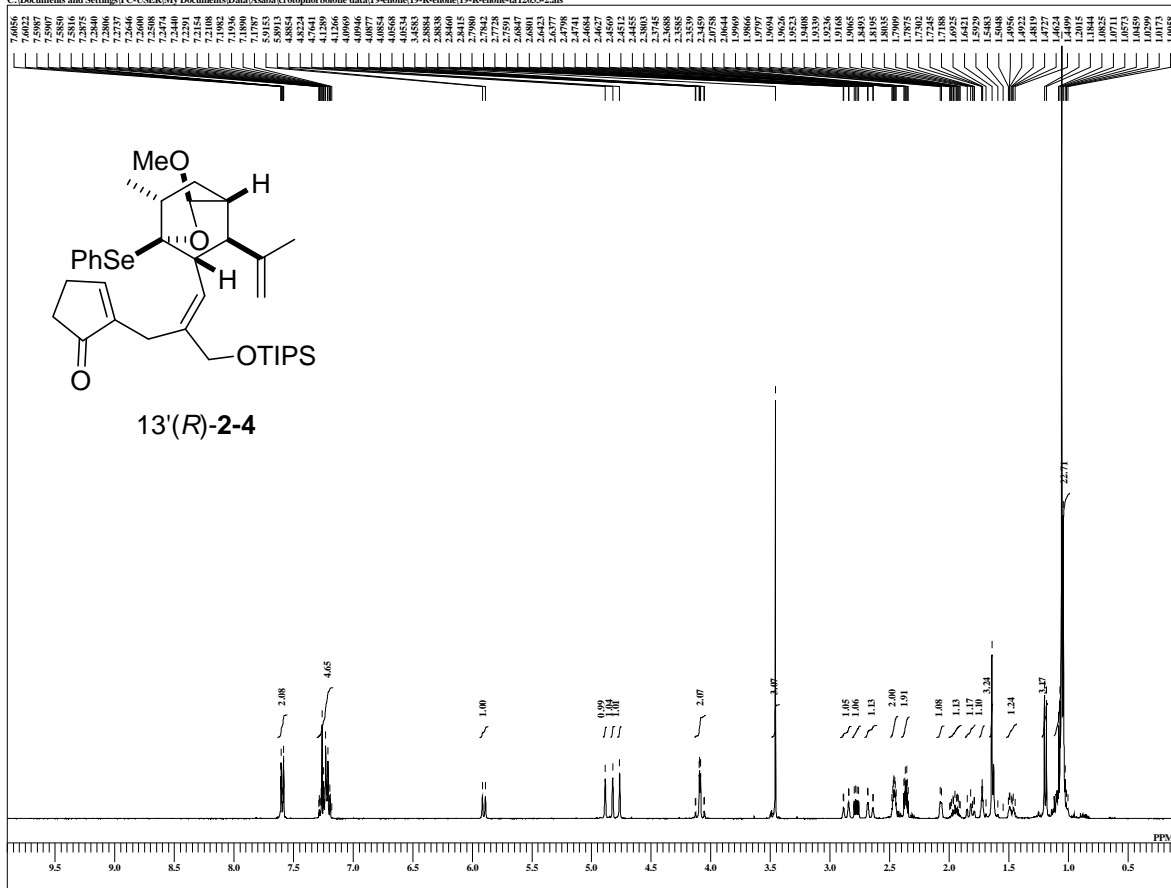
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotaphorholone data\17-tips-allylcohol\17-S-TIPS\17-S-TIPS-C-1ab



DFILE	17-S-TIPS-C-1ab
COMNT	17-S-TIPS-C
DATEM	03-04-2014 19:24:01
MENUF	
ORNUC	13C
IFR	99.55 MHz
OBFRQ	99.55 MHz
OBSET	5.13 kHz
OBFIN	0.98 Hz
PW1	3.03 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	415
DUMMY	4
FREQU	24999.62 Hz
FLT	125000 Hz
DELT	20.50 usec
ACQTM	1.0486 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	415
ADBIT	16
RGAIN	59
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	13C
IFR	99.55 MHz
IRSET	5.13 kHz
IRFIN	0.97 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	17-S-TIPS-C-1ab
SF	13.20 KHz
LKSET	75.7 Hz
LKFIN	0
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FLDK	21.5 c
FILDF	
CTEMP	21.5 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	77.00 ppm

19-R-enone-ta12033

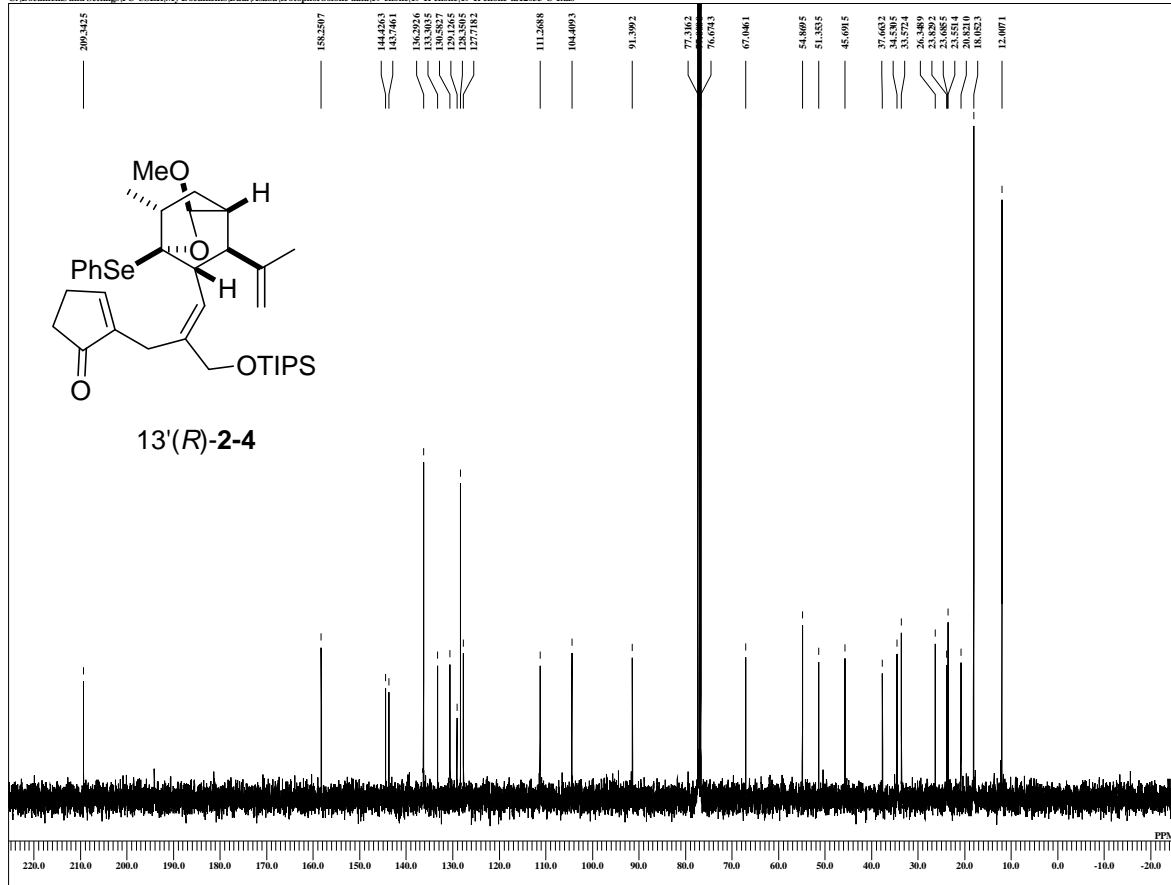
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophobolone data\19-enone\19-R-enone\19-R-enone-ta12033-2.ak



DFIE 19-R-enone-ta12033-2.ak
 COMNT 19-R-enone-ta12033
 DATIM 16-07-2014 10:01:31
 MENUF
 OBNIC IH
 OFR 395.88 MHz
 OBERQ 395.88 MHz
 OBSET 6.28 KHz
 OBFIN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 3000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 32
 BF 0.05 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ex2
 EXPCM
 IRUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFIE 19-R-enone-ta12033-2.ak
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFEN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSHG 0
 CSPEP 0 Hz
 FILDG
 FILDF
 CTEMP 23.9 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 7.26 ppm

19-R-enone-ta12033-C

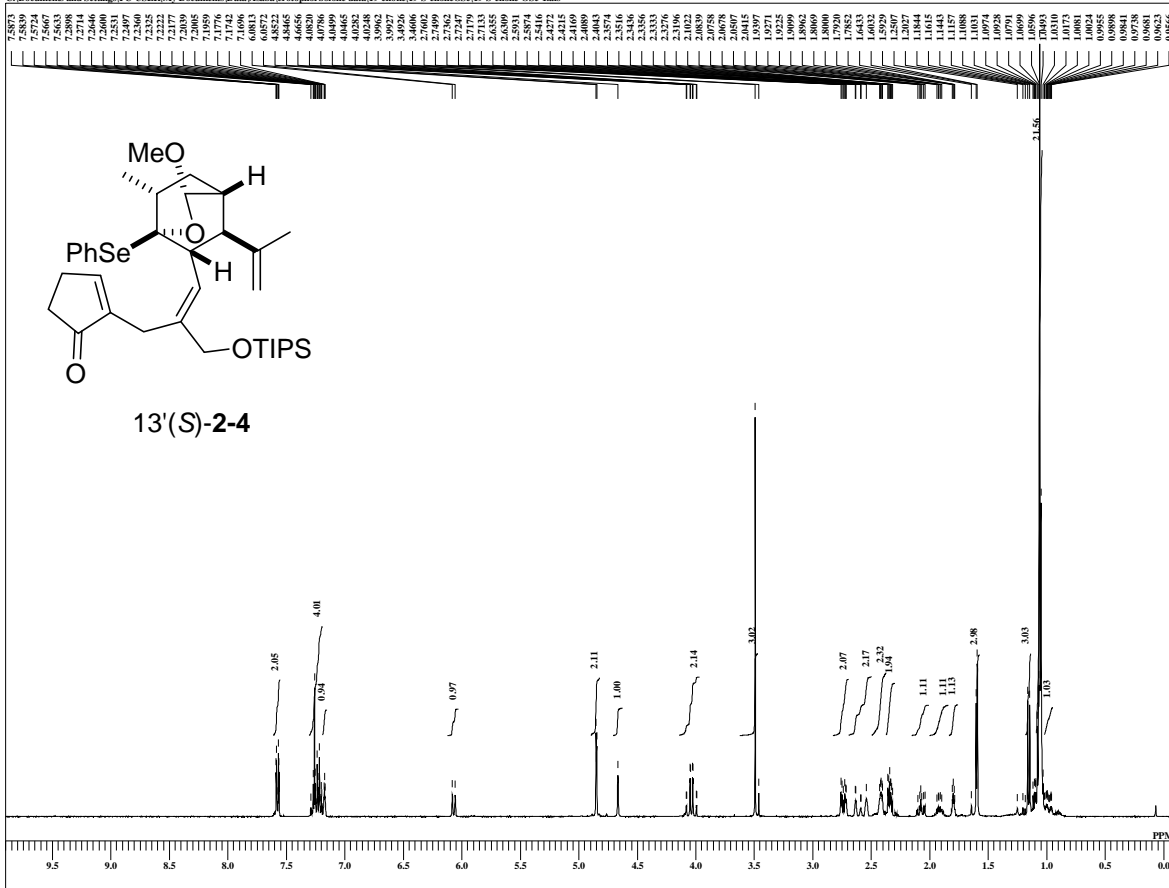
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophobolone data\19-enone\19-R-enone\19-R-enone-ta12033-C-1.ak



DFIE 19-R-enone-ta12033-C-1
 COMNT 19-R-enone-ta12033-C
 DATIM 16-07-2014 10:09:29
 MENUF
 OBNIC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBERQ 99.55 MHz
 OBSET 5.13 KHz
 OBFIN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 150
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 12500 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 150
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.dec
 EXPCM
 IRUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFIE 19-R-enone-ta12033-C-1
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFEN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSHG 0
 CSPEP 0 Hz
 FILDG
 FILDF
 CTEMP 24.2 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 77.00 ppm

19-S-enone-OSe

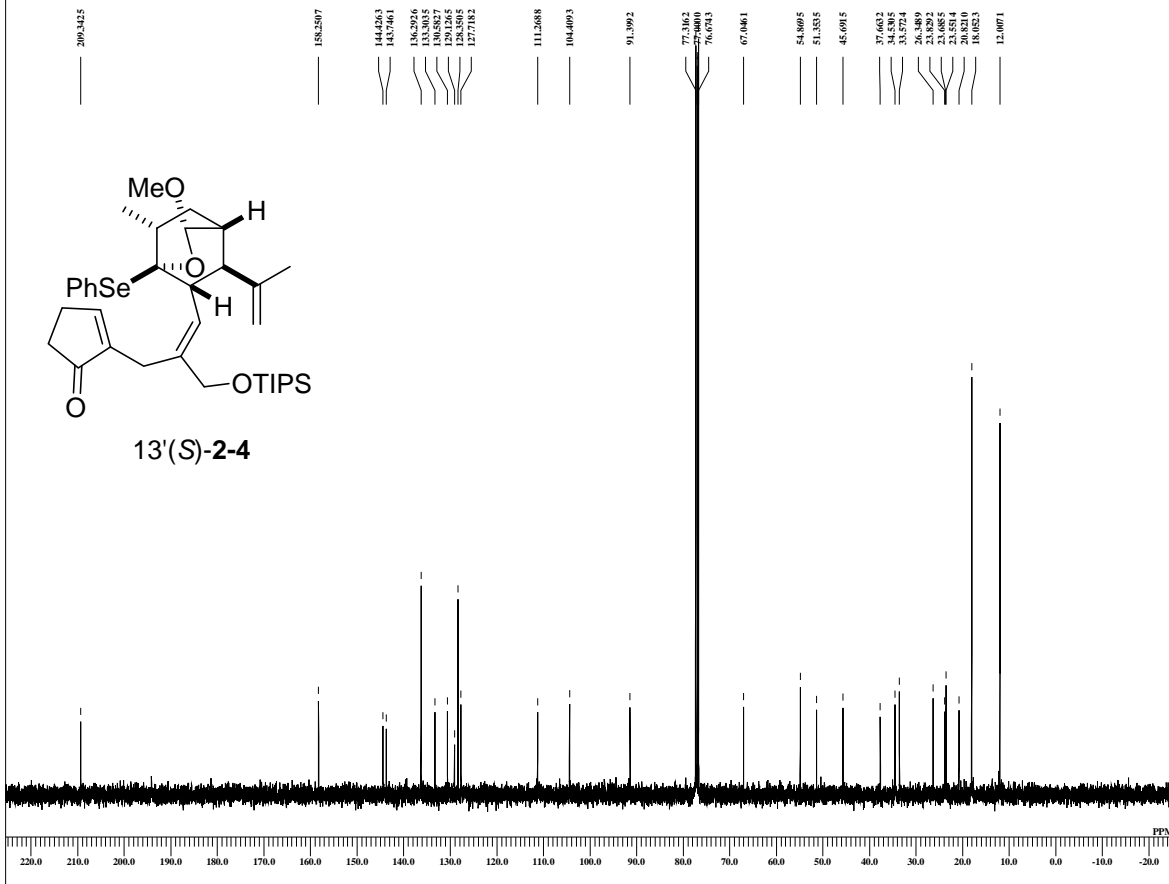
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone_data\19-enone\19-S-enone-OSe\19-S-enone-OSe-1als



DELTE	19-S-enone-OSe-1als
COMNT	19-S-enone-OSe
DATEM	05-04-2014 13:42:02
MENUF	
ORNIC	13C
OFR	395.88 MHz
OFBRQ	395.88 MHz
OBSET	6.28 kHz
OBFTN	0.87 Hz
PW1	6.44 usec
DEADT	0.00 usec
FREEL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DELAY	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	8
ADBT	16
RGAIN	36
BF	6.12 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.exe2
EXPCM	
IRUC	13C
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 kHz
IRFN	0.87 Hz
IRFPW	115 usec
IRATN	79
DELTE	19-S-enone-OSe-1als
SE	
LKSET	13.20 kHz
LKFN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPEP	0
FILDC	0 Hz
FILDF	
CTEMP	21.3 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	7.26 ppm

19-R-enone-ta12033-C

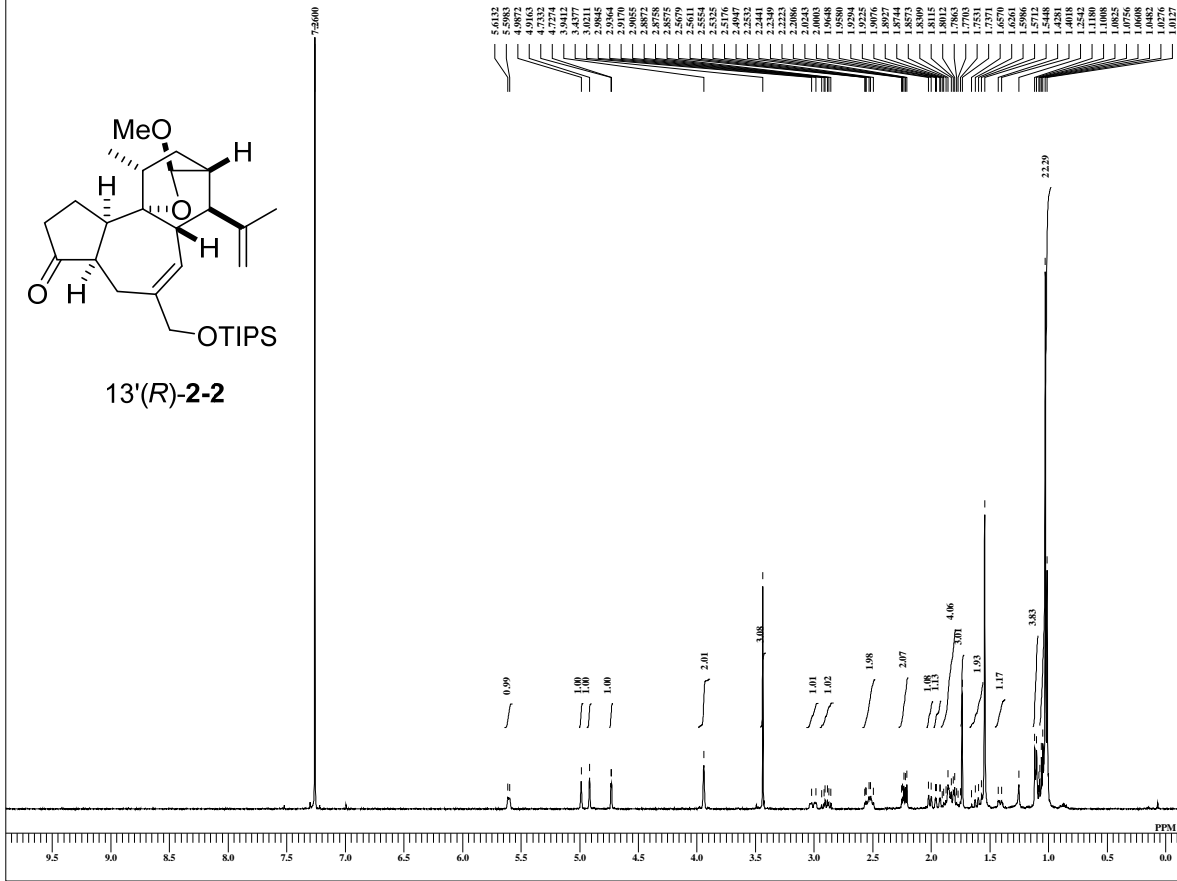
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone_data\19-enone\19-R-enone-ta12033-C-1als



DELTE	19-R-enone-ta12033-C-1
COMNT	19-R-enone-ta12033-C
DATEM	16-07-2014 10:49:29
MENUF	
ORNIC	13C
OFR	99.55 MHz
OFBRQ	99.55 MHz
OBSET	5.13 kHz
OBFTN	0.98 Hz
PW1	3.03 usec
DEADT	0.00 usec
FREEL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	150
DUMMY	4
FREQU	24999.62 Hz
FLT	125000 Hz
DELAY	20.50 usec
ACQTM	1.0486 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	150
ADBT	16
RGAIN	50
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRUC	13C
IFR	99.55 MHz
IRSET	6.28 kHz
IRFN	0.87 Hz
IRFPW	115 usec
IRATN	79
DELTE	19-R-enone-ta12033-C-1
SE	
LKSET	13.20 kHz
LKFN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPEP	0
FILDC	0 Hz
FILDF	
CTEMP	24.2 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	77.00 ppm

20-R-radicalcyc

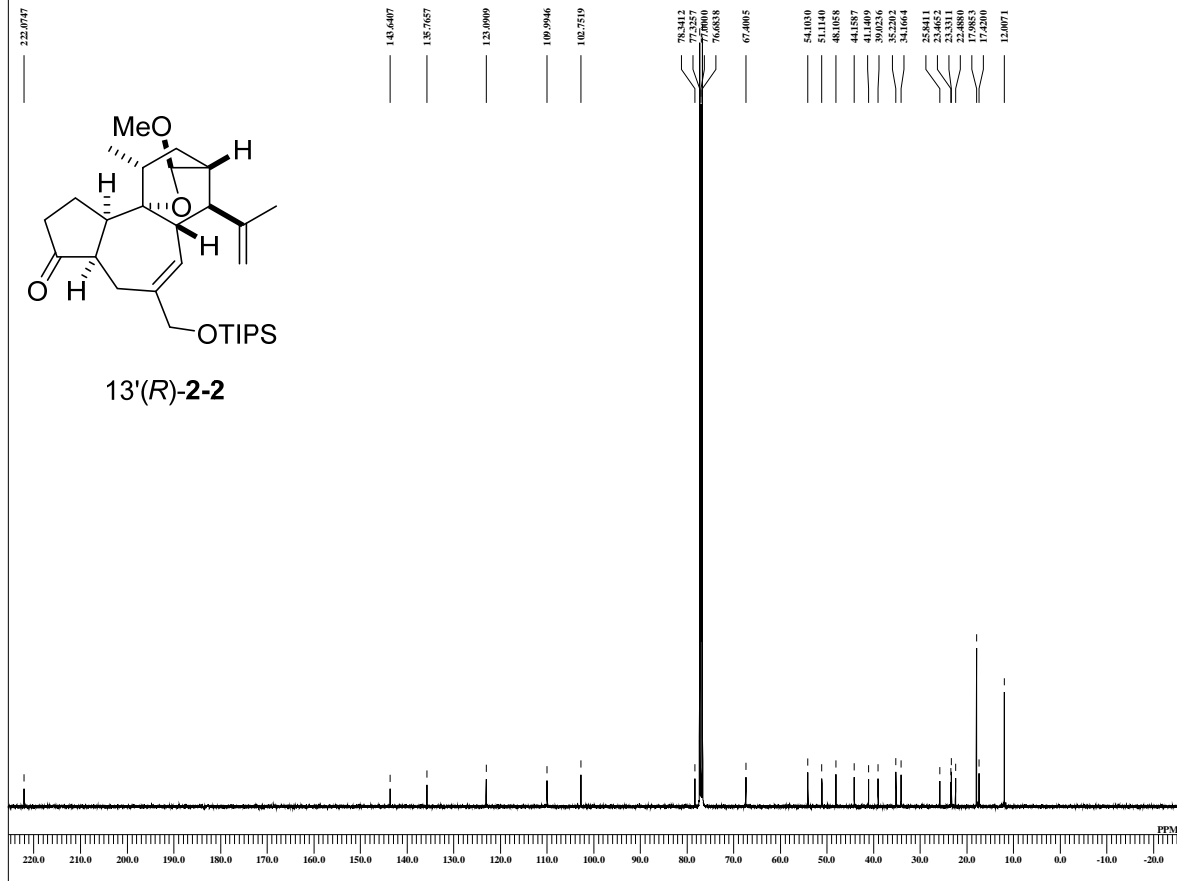
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotaphorholone data\20-R-radicalcyc\20-R-radicalcyc.als



DFILE 20-R-radicalcyc.als
 CDMNT 20-R-radicalcyc
 DATIM 13-03-2012 11:05:36
 MENUF
 OBNUC IH
 OFR 395.88 MHz
 OBFREQ 395.88 MHz
 OBSEI 6.28 KHz
 OBFEN 0.87 Hz
 PWI 6.62 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.00000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 32
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 32
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 0.10 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ex2
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFEN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE 20-R-radicalcyc.als
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

TA-12-083-2-C

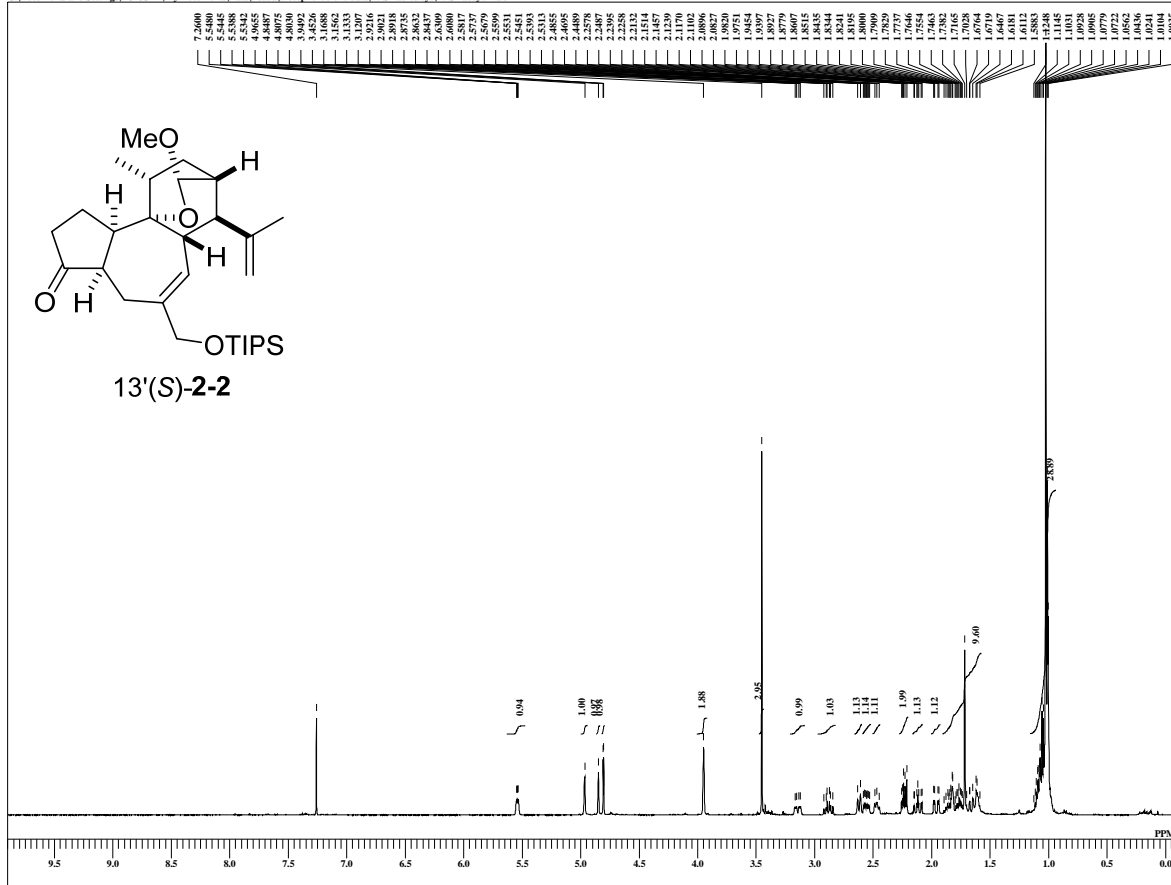
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotaphorholone data\20-R-radicalcyc\20-R-cyc-C-TA-12-083-2-Lals



DFILE 20-R-cyc-C-TA-12-083-2-
 COMENT TA-12-083-2-C
 DATIM 03-09-2014 08:45:03
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBFREQ 99.55 MHz
 OBSEI 5.13 Hz
 OBFEN 0.98 Hz
 PWI 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.00000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 6000
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 6000
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC 13C
 IFR 99.55 MHz
 IRSET 5.13 Hz
 IRFEN 0.98 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE 20-R-cyc-C-TA-12-083-2-
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 24.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm

20-S-radcy

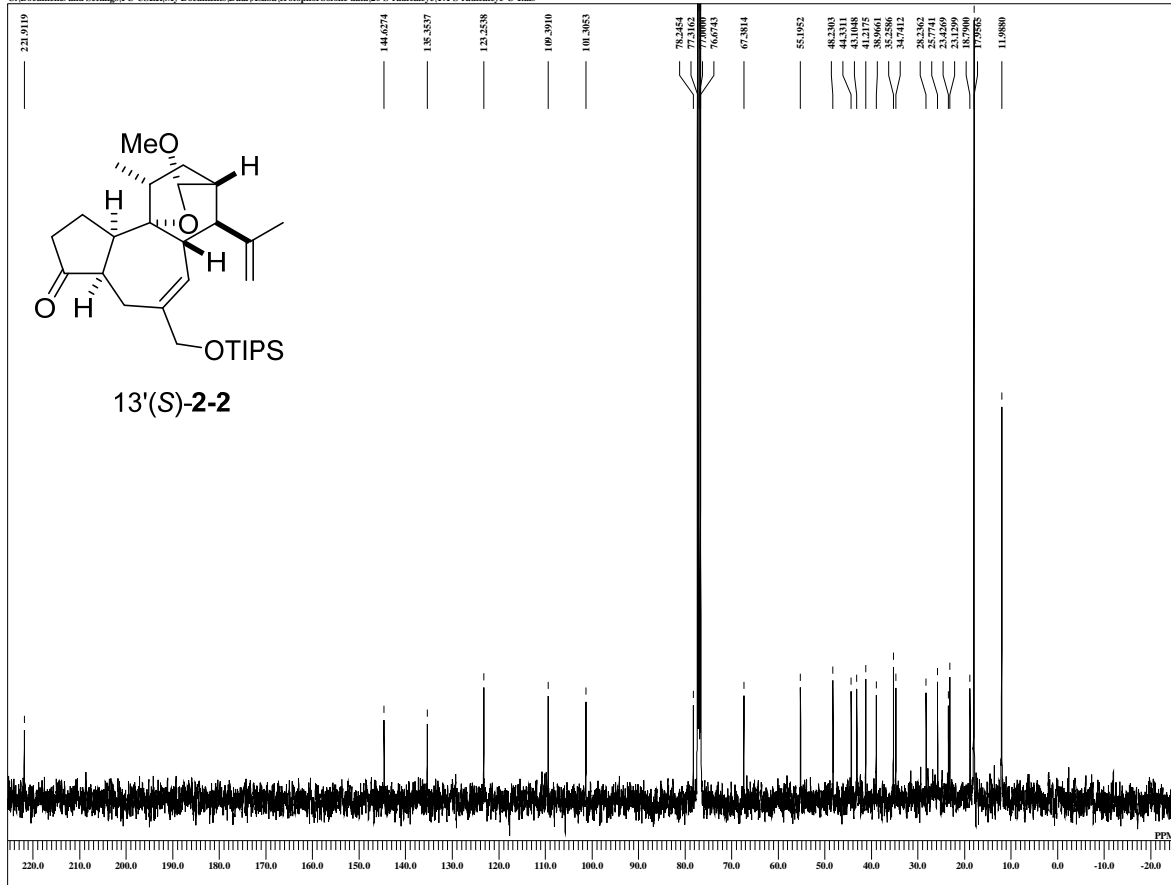
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone_data\20-S-radicalcy\20-S-radcy-1.a



DFILE	20-S-radcy-1.a
COMNT	20-S-radcy
DATEM	05-11-2014 15:58:46
MENUF	
ORNUC	1H
OF	395.88 MHz
OFBRQ	395.88 MHz
ORSET	6.28 kHz
ORFN	0.87 Hz
PW1	6.44 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DELAY	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	5.0000 sec
SCANS	8
ADBIT	16
RGAIN	34
BF	0.10 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.exe2
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 kHz
IRFN	0.87 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	20-S-radcy-1.a
SF	13.20 kHz
LKSET	75.7 Hz
LKFN	0
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	22.9 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	7.26 ppm

TA-S-radicalcy-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone_data\20-S-radicalcy\TA-S-radicalcy-C-1.a



DFILE	TA-S-radicalcy-C-1.a
COMNT	TA-S-radicalcy-C
DATEM	13-12-2013 14:11:26
MENUF	
ORNUC	13C
OF	99.55 MHz
OFBRQ	99.55 MHz
ORSET	5.13 kHz
ORFN	0.98 Hz
PW1	3.03 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	147
DUMMY	4
FREQU	24999.62 Hz
FLT	125000 Hz
DELAY	20.50 usec
ACQTM	1.0486 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	147
ADBIT	16
RGAIN	34
BF	3.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	100.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 kHz
IRFN	0.87 Hz
IRRPV	115 usec
IRATN	79
DFILE	TA-S-radicalcy-C-1.a
SF	13.20 kHz
LKSET	75.7 Hz
LKFN	0
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	21.9 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	77.00 ppm

23-R-exo-ta12086

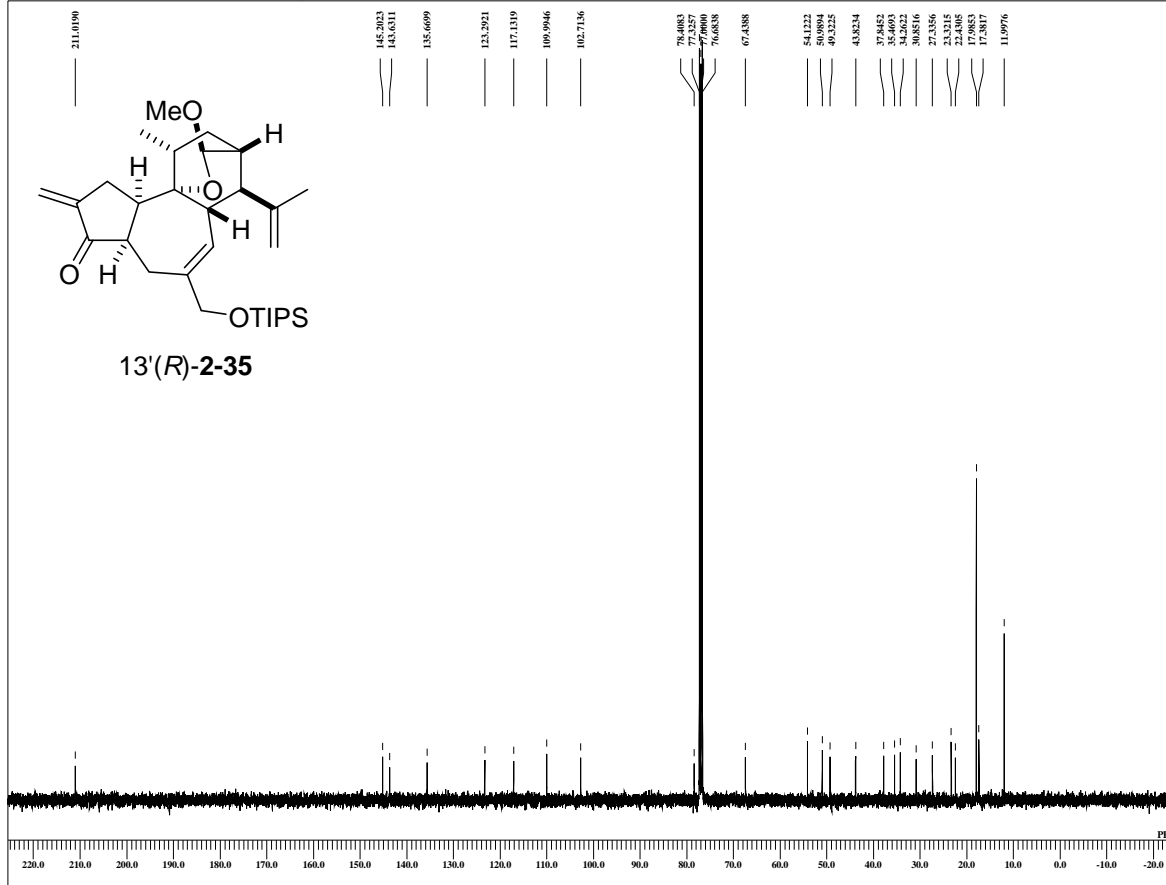
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\23-R-exo-23-R-exo-TA-12-086-2-1.a



DFILE 23-R-exo-TA-12-086-2-1
 COMNT 23-R-exo-ta12086
 DATIM 05-09-2014 19:06:00
 MENUF
 OBNUC IH
 OBFRC 395.88 MHz
 OBFRO 395.88 MHz
 OBSET 6.28 KHz
 OBFIN 0.87 Hz
 PWI 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMBY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 4
 ADBT 16
 RGAIN 38
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ex2
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE 23-R-exo-TA-12-086-2-1
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFEN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILEC
 FILED
 CTEMP 24.5 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

TA-12-086-2-C

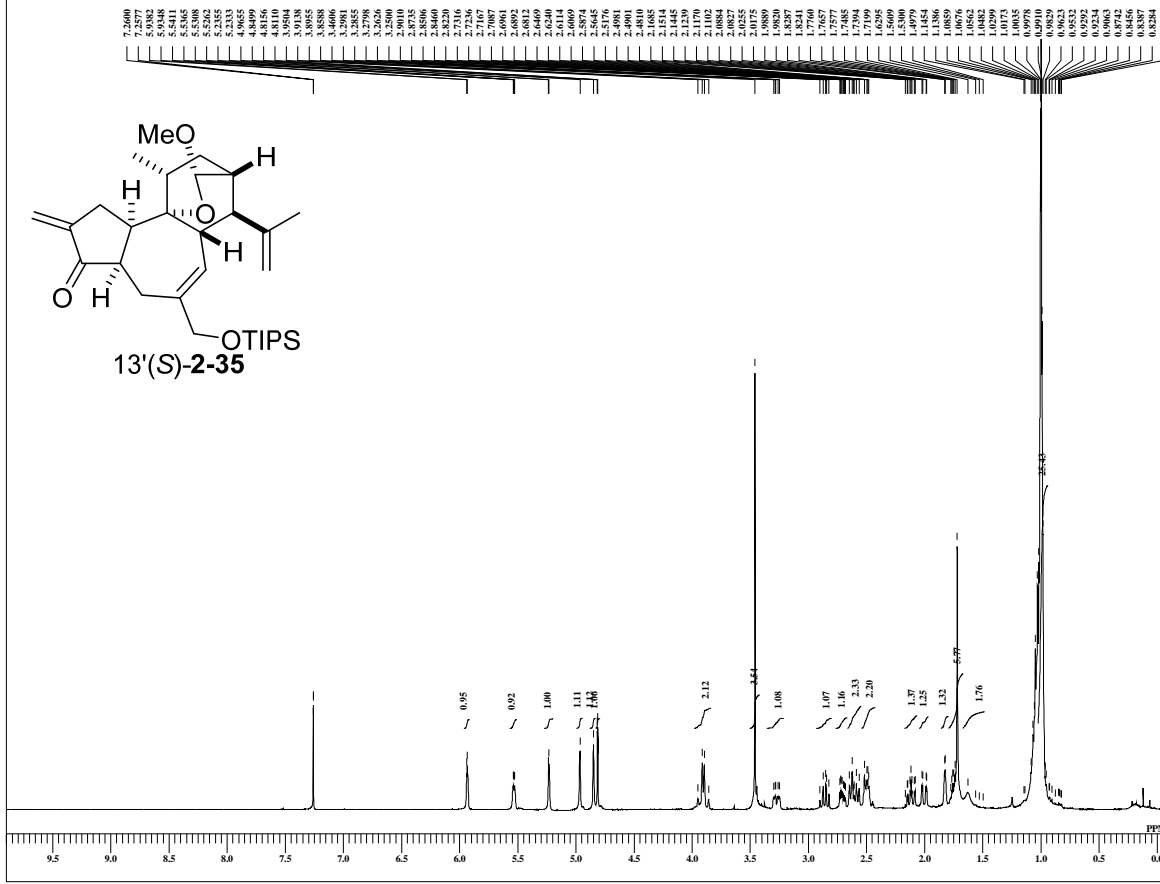
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\23-R-exo-23-R-exo-TA-12-086-2-C-1.a



DFILE 23-R-exo-TA-12-086-2-C
 COMNT TA-12-086-2-C
 DATIM 05-09-2014 19:29:19
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBFRO 99.55 MHz
 OBSET 5.13 KHz
 OBFIN 0.98 Hz
 PWI 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 271
 DUMBY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.8486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 271
 ADBT 16
 RGAIN 60
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE 23-R-exo-TA-12-086-2-C
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFEN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILEC
 FILED
 CTEMP 24.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm

23-exoene-ta11094

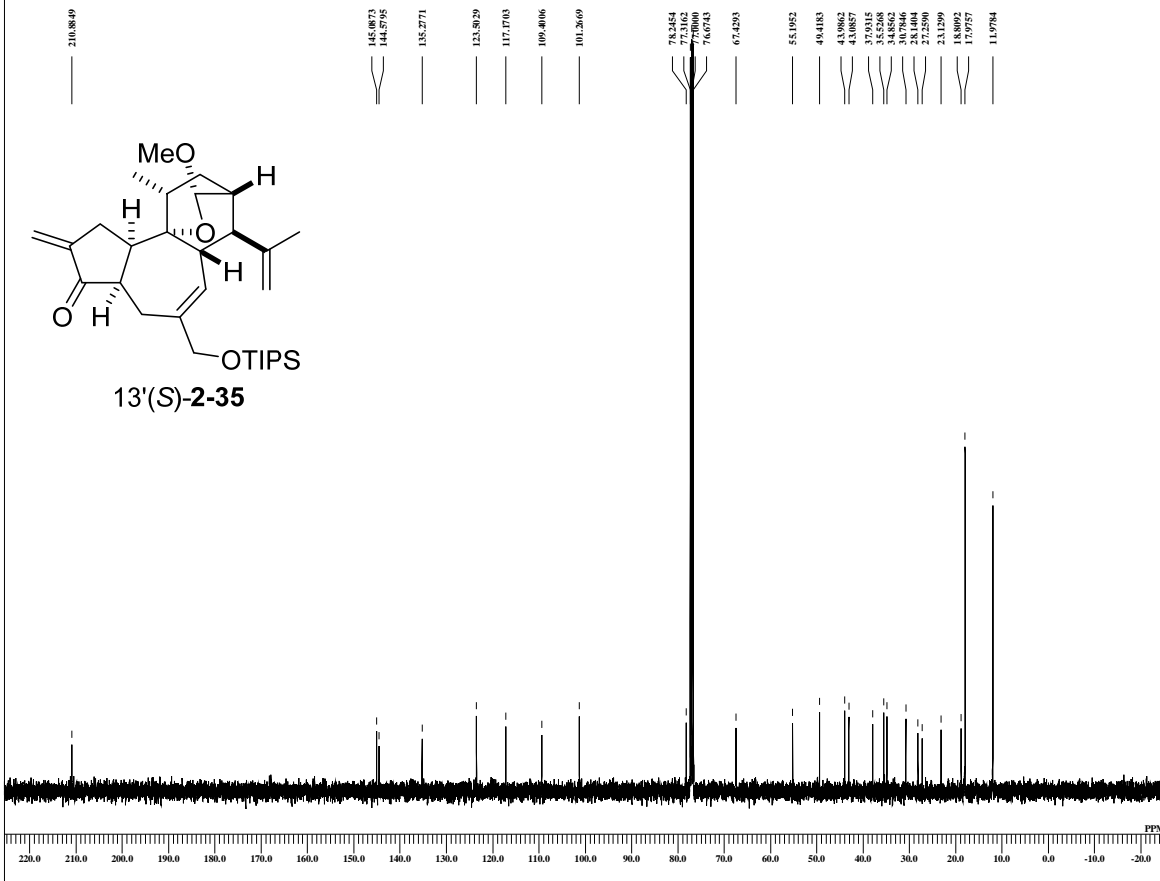
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\23-S-exoene\23-exoene-ta11094-2.als



DFILE 23-exoene-ta11094-2.als
 COMNT 23-exoene-ta11094
 DATIM 07-04-2014 15:26:28
 MENUF
 ORNUC IH
 OFR 395.88 MHz
 OBFQ 395.88 MHz
 OBSE 6.28 KHz
 OBFN 0.87 Hz
 PWI 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 16
 DUMBY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 16
 ADBIT 16
 RGAIN 32
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ec2
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSE 6.28 KHz
 IRFN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE 23-exoene-ta11094-2.als
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILED
 FILEDC
 CTEMP 21.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

23-exoene-ta11094-C

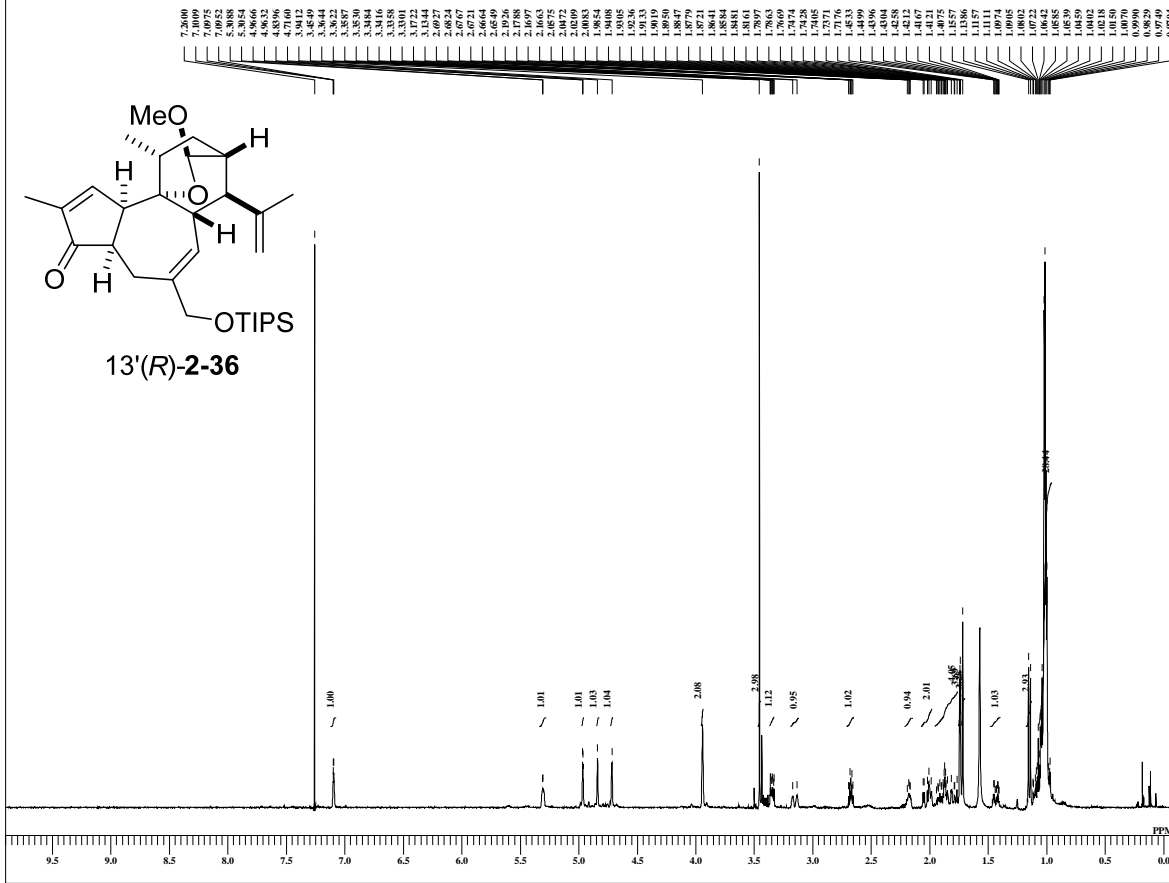
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\23-S-exoene\23-exoene-ta11094-C-1.als



DFILE 23-exoene-ta11094-C-1
 COMNT 23-exoene-ta11094-C
 DATIM 07-04-2014 15:34:32
 MENUF
 ORNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBFQ 99.55 MHz
 OBSE 5.13 KHz
 OBFN 0.98 Hz
 PWI 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 144
 DUMBY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.8486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 144
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC 13C
 IFR 99.55 MHz
 IRSE 5.13 KHz
 IRFN 0.98 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE 23-exoene-ta11094-C-1
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILED
 FILEDC
 CTEMP 21.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm

24-R-endo-ta12099

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\24-R-endo-ta12099-1als

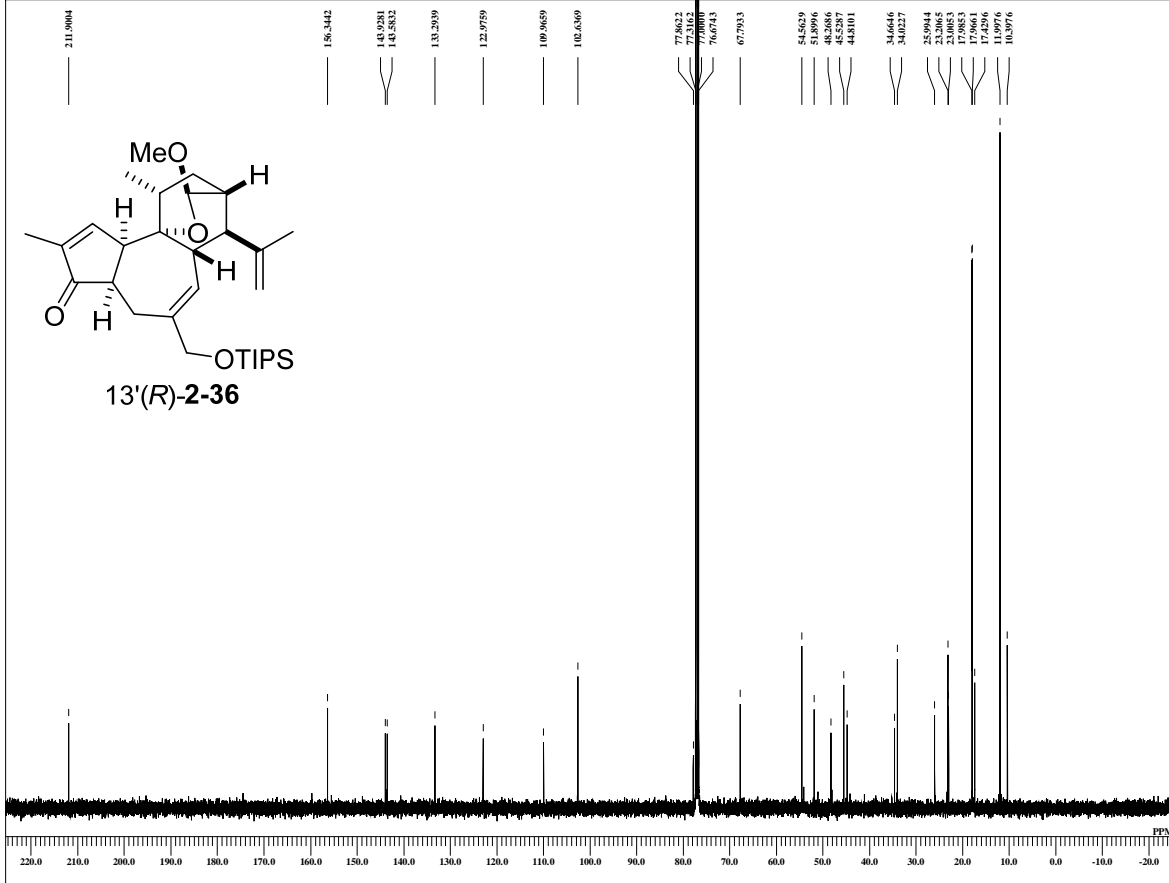


```

DFILE 24-R-endo-ta12099-1als
COMNT 24-R-endo-ta12099
DATIM 17-09-2014 21:57:43
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OBRFQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 kHz
OBFN 0.87 Hz
PWI 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 42
BF 0.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 kHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE 24-R-endo-ta12099-1als
SF 13.20 kHz
LKSET 13.20 kHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 24.8 c
SLVNT CDCl3
XREF 7.26 ppm
    
```

24-R-endo-ta12099-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaha\crotophorbolone data\24-R-endo-ta12099-C-1als

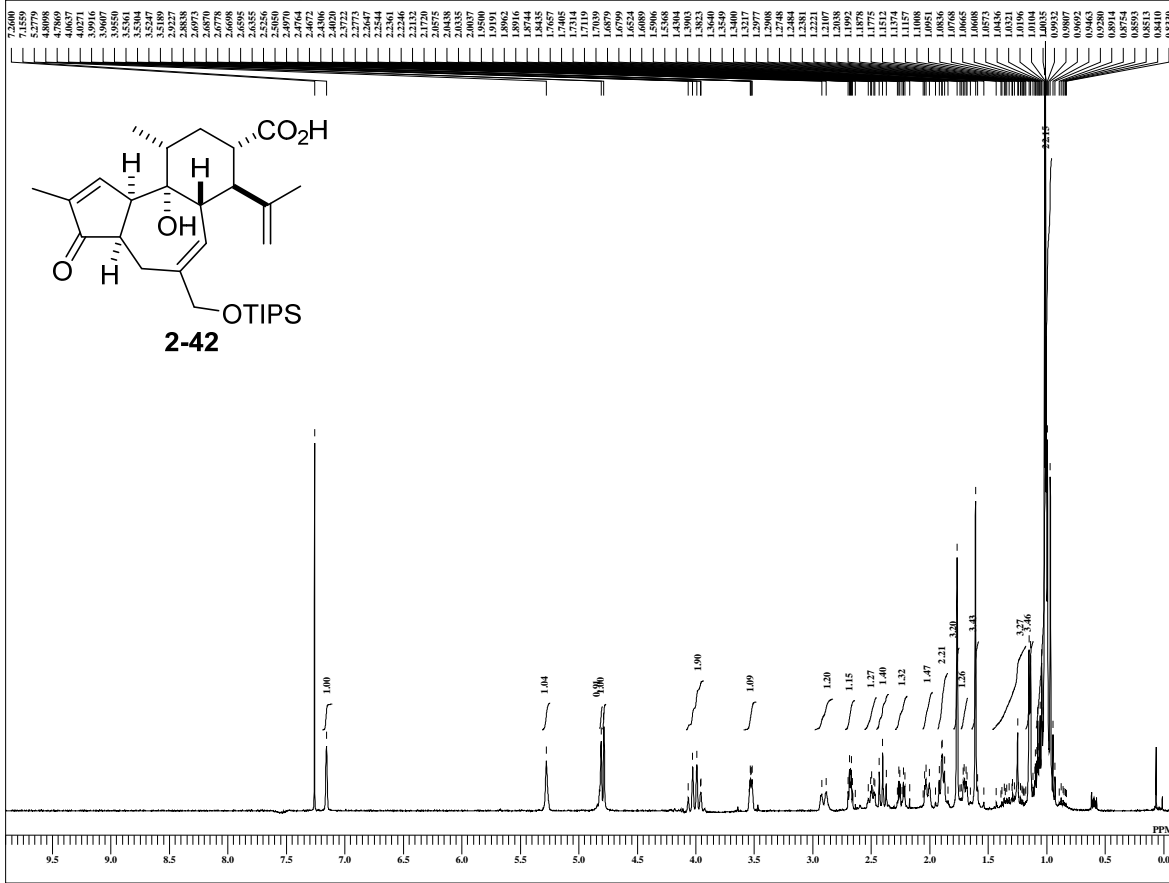


```

DFILE 24-R-endo-ta12099-C-1als
COMNT 24-R-endo-ta12099-C
DATIM 18-09-2014 08:06:41
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBRFQ 99.55 MHz
OBSET 5.15 kHz
OBFN 0.98 Hz
PWI 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 7000
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 7000
ADBT 16
RGAIN 60
BF 0.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 kHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE 24-R-endo-ta12099-C-1als
SF 13.20 kHz
LKSET 13.20 kHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 23.6 c
SLVNT CDCl3
XREF 77.00 ppm
    
```


27-carboxylicacid

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\27-carboxylicacid\27-carboxylicacid-ta11105-1.ac

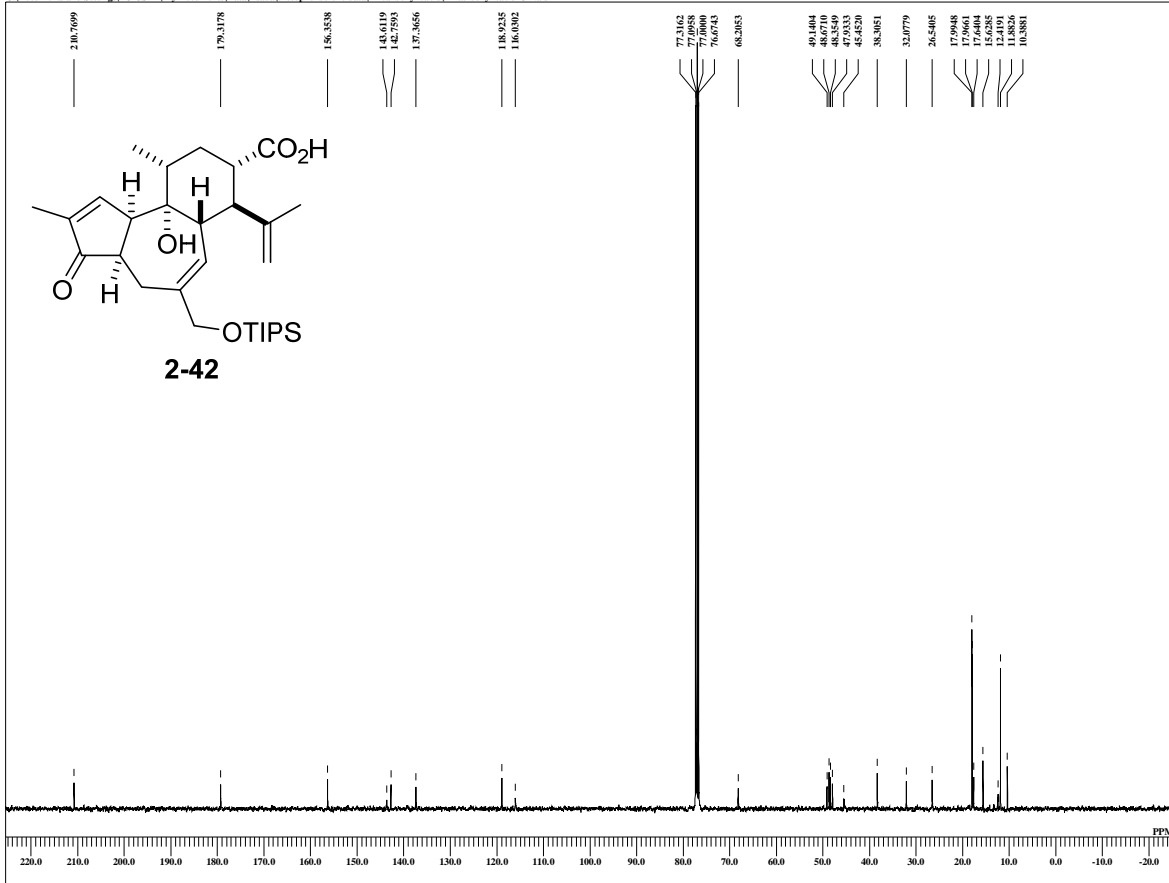


```

DFILE 27-carboxylicacid-ta11105
COMNT 27-carboxylicacid
DATIM 11-04-2014 09:42:43
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OBRFQ 395.88 MHz
ORSET 6.28 KHz
OBFEN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 1
DUMMY 8
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DESET 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 36
BF 0.12 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFEN 0.87 Hz
IRRPW 1.47 usec
IRATN 79
DFILE 27-carboxylicacid-ta11105
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 20.9 c
SLVNT CDCL3
XREF 7.26 ppm
    
```

27-carboxylicacid-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\27-carboxylicacid\27-carboxylicacid-C-Lab

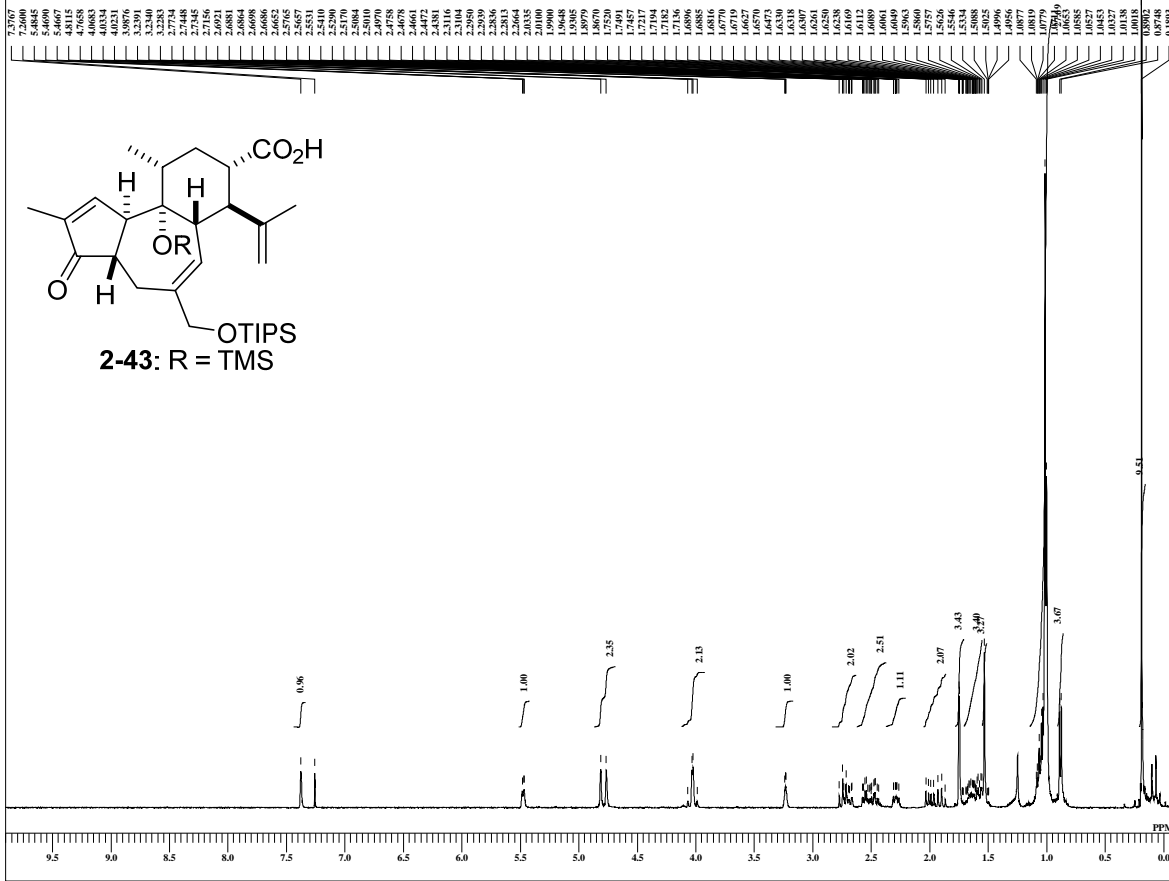


```

DFILE 27-carboxylicacid-C-Lab
COMNT 27-carboxylicacid-C
DATIM 11-04-2014 10:25:49
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBRFQ 99.55 MHz
ORSET 5.13 KHz
OBFEN 0.98 Hz
PW1 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 512
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DESET 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 512
ADBIT 16
RGAIN 50
BF 1.50 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFEN 0.87 Hz
IRRPW 1.15 usec
IRATN 79
DFILE 27-carboxylicacid-C-Lab
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 20.9 c
SLVNT CDCL3
XREF 77.00 ppm
    
```

TA-10-191-ptlc

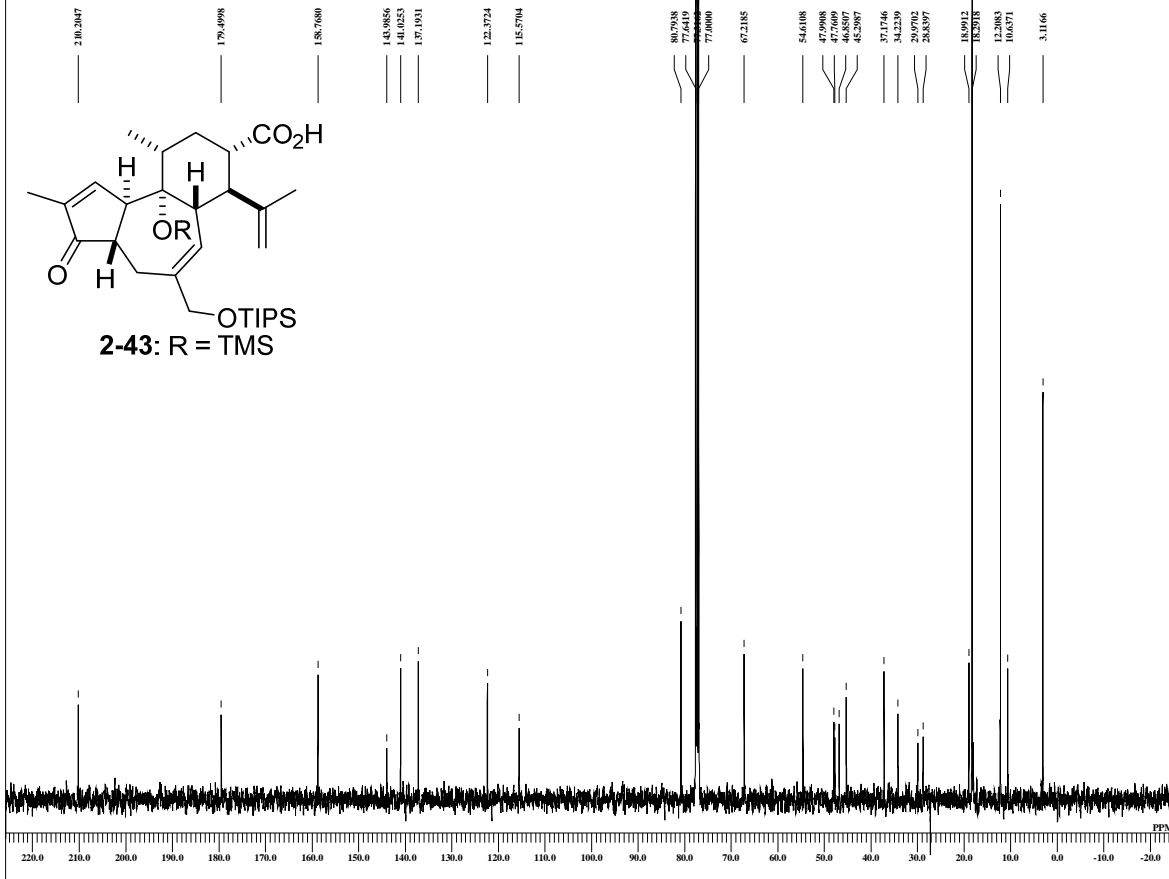
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\28-carboxylic-acid-TMS\TA-carboxylic-acid-TMS-1.a1s



DFILE	TA-carboxylic-acid-TMS-1
COMNT	TA-10-191-ptlc
DATEM	21-12-2013 08:45:30
MENUF	
ORNUC	1H
ORF	395.88 MHz
ORFRQ	395.88 MHz
ORSET	6.28 KHz
ORFEN	0.87 Hz
PW1	6.44 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	1
DUMMY	8
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DESET	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	5.0000 sec
SCANS	8
ADBIT	16
RGAIN	46
BF	0.01 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	100.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.ex2
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFEN	0.87 Hz
IRRPW	115 usec
IRATN	79
DFILE	TA-carboxylic-acid-TMS-1
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFEN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FLDC	
FLDF	
CTEMP	21.2 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	7.26 ppm

TA-10-191-ptlc-C

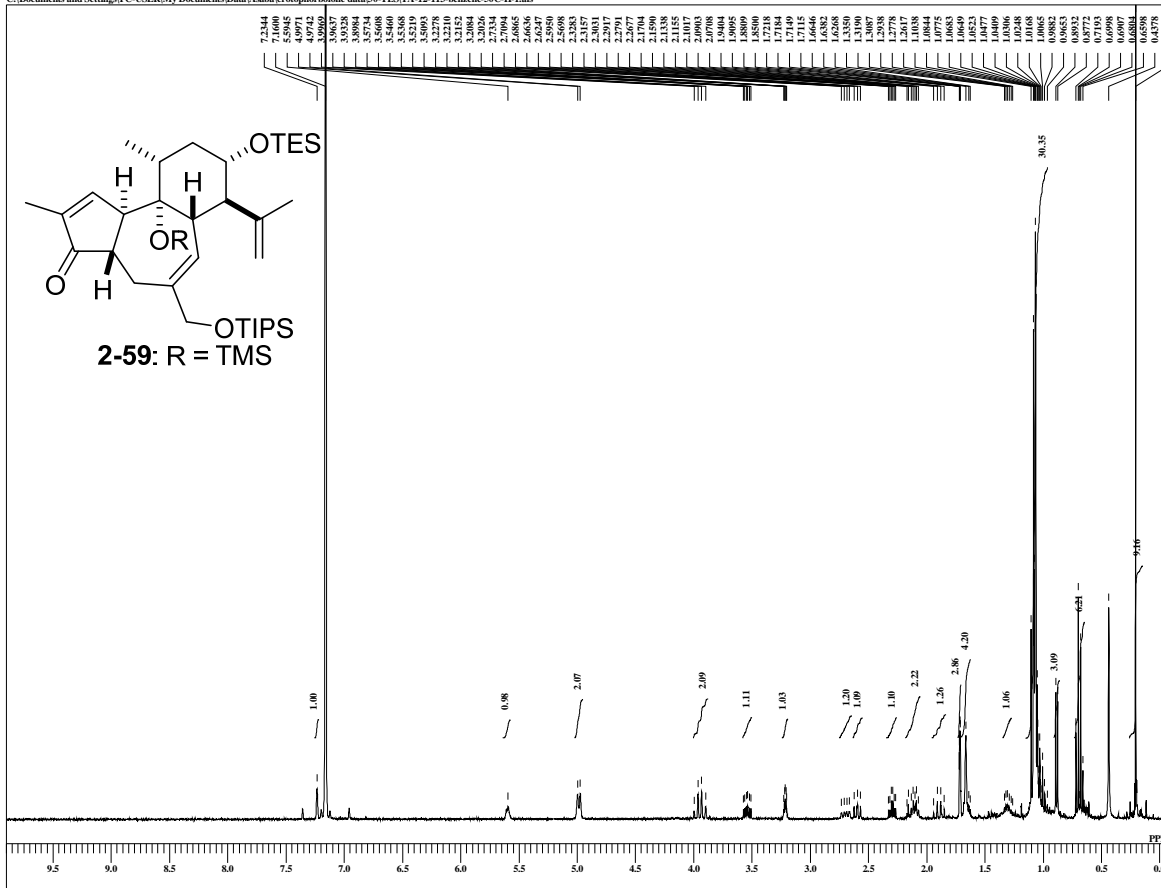
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\28-carboxylic-acid-TMS\TA-carboxylic-acid-TMS-C-1.a1s



DFILE	TA-carboxylic-acid-TMS-4
COMNT	TA-10-191-ptlc-C
DATEM	21-12-2013 13:50:55
MENUF	
ORNUC	13C
ORF	99.55 MHz
ORFRQ	99.55 MHz
ORSET	5.13 KHz
ORFEN	0.98 Hz
PW1	3.03 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	6000
DUMMY	4
FREQU	24999.62 Hz
FLT	125000 Hz
DELAY	20.50 usec
ACQTM	1.0486 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	6000
ADBIT	16
RGAIN	60
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	100.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFEN	0.87 Hz
IRRPW	115 usec
IRATN	79
DFILE	TA-carboxylic-acid-TMS-4
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFEN	75.7 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FLDC	
FLDF	
CTEMP	21.3 c
SLVNT	CDCL3
EXREF	77.00 ppm

TA-12-113-benzene-50C-H

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\30-TESTA-12-113-benzene-50C-H-Lab

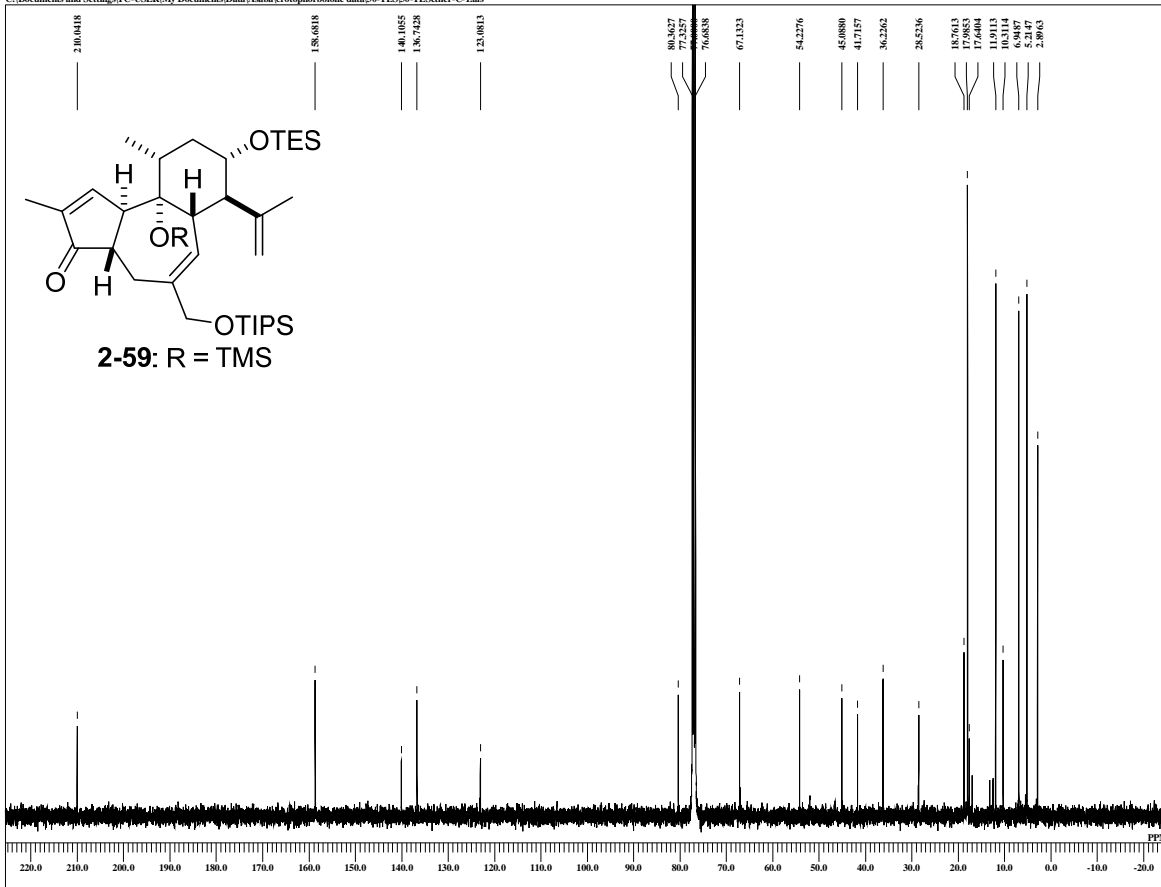


```

DFILE TA-12-113-benzene-50C-H
COMINT TA-12-113-benzene-50C-H
DATIM 25-09-2014 23:00:40
MENUF
OBNUC 1H
OFR 395.88 MHz
OBFRO 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PWI 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 16
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 38000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 16
ADBIT 16
RGAIN 46
BF 0.05 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE TA-12-113-benzene-50C-H
SF 13.20 KHz
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 50.0 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.16 ppm
    
```

30-TESEther-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\30-TESE\30-TESEther-C-Lab

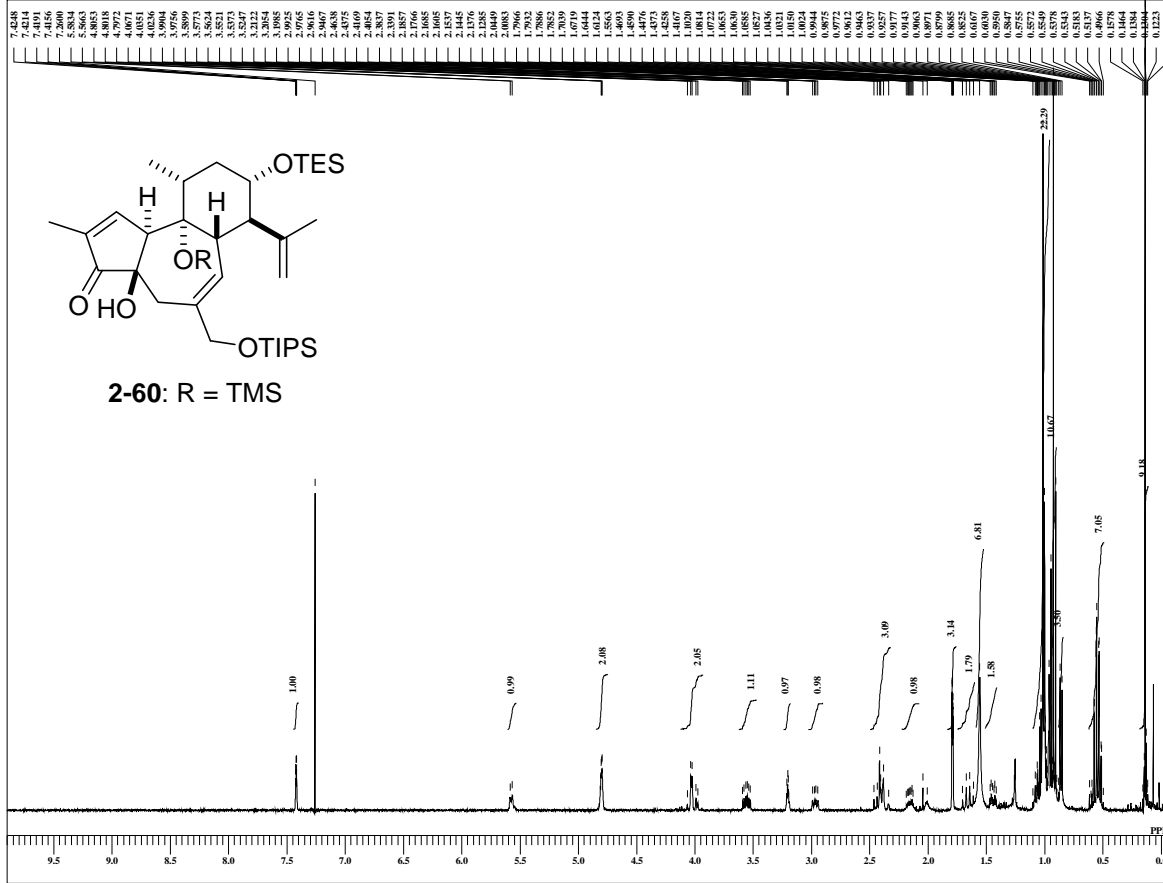


```

DFILE 30-TESEther-C-Lab
COMINT 30-TESEther-C
DATIM 19-04-2014 08:49:45
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBFRO 99.55 MHz
OBSET 5.13 KHz
OBFIN 0.98 Hz
PWI 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 8500
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 12500 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8500
ADBIT 16
RGAIN 50
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IFR 99.55 MHz
IRSET 5.13 KHz
IRFIN 0.98 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE 30-TESEther-C-Lab
SF 13.20 KHz
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 21.8 c
SLVNT CDCl3
EXREF 77.00 ppm
    
```


TA-12-119-fr14-21-H

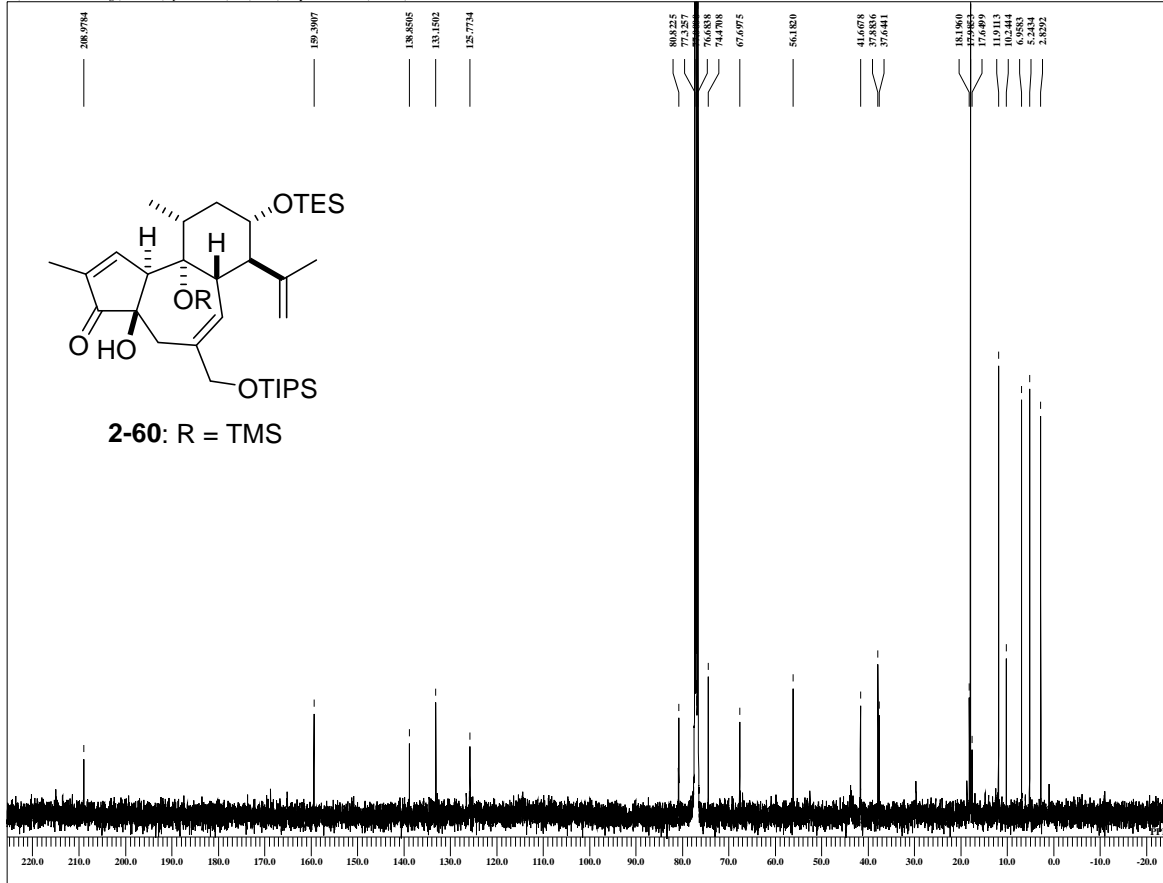
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophobolone data\31-C4ox\TA-12-119-fr14-21-H-1als



DFILE TA-12-119-fr14-21-H-1al
 COMNT TA-12-119-fr14-21-H
 DATIM 26-09-2014 22:49:37
 MENUF
 ORNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 OBERQ 395.88 MHz
 OSSET 6.28 KHz
 OBFIN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADRIT 16
 RGAIN 46
 BF 0.01 Hz
 T1 8.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.exe2
 EXPCM
 HRNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 OSSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 147 usec
 IRATN 79
 DFILE TA-12-119-fr14-21-H-1al
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDF
 CTEMP 24.2 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 7.26 ppm

TA-12-119-fr14-21-C

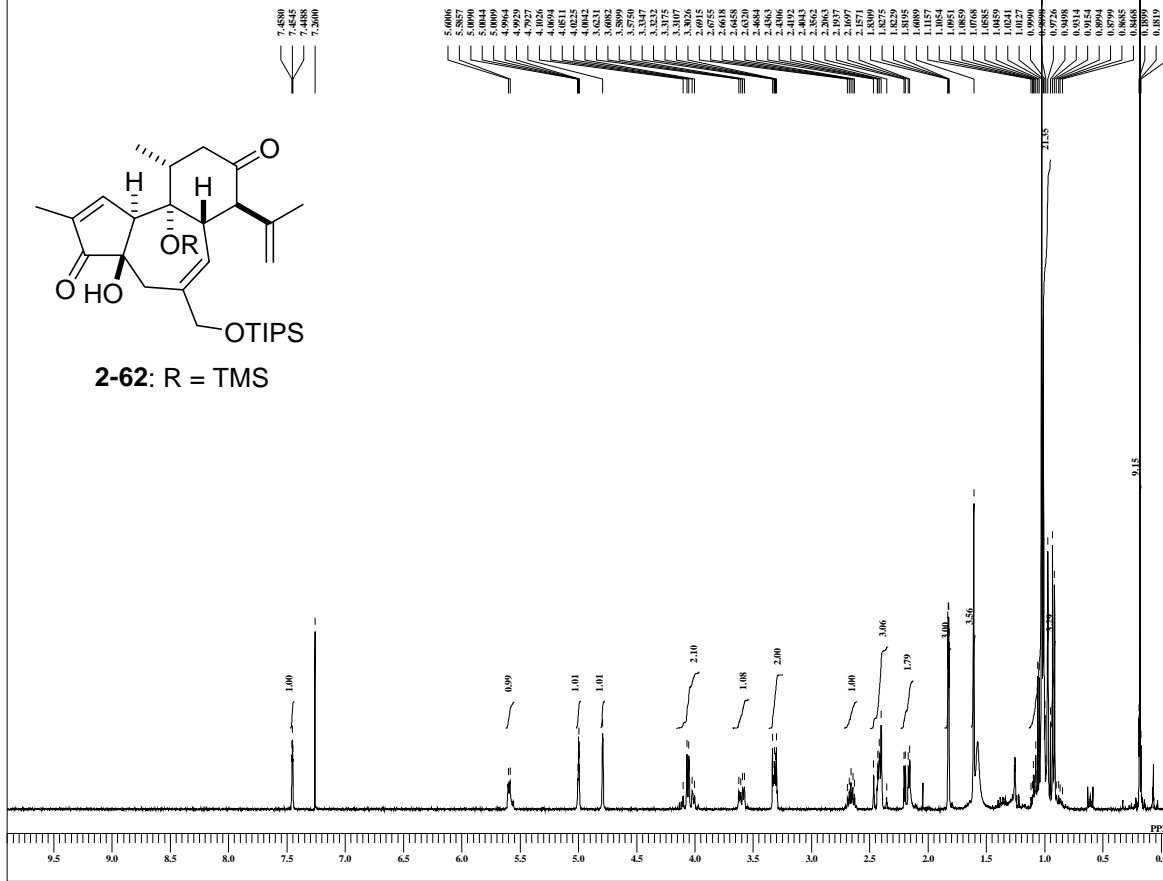
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophobolone data\31-C4ox\TA-12-119-fr14-21-C-1als



DFILE TA-12-119-fr14-21-C-1al
 COMNT TA-12-119-fr14-21-C
 DATIM 27-09-2014 12:19:09
 MENUF
 ORNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBERQ 99.55 MHz
 OSSET 6.28 KHz
 OBFIN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 10000
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 10000
 ADRIT 16
 RGAIN 58
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 HRNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OSSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE TA-12-119-fr14-21-C-1al
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDF
 CTEMP 24.2 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 77.00 ppm

33-ketone-ta12125-H

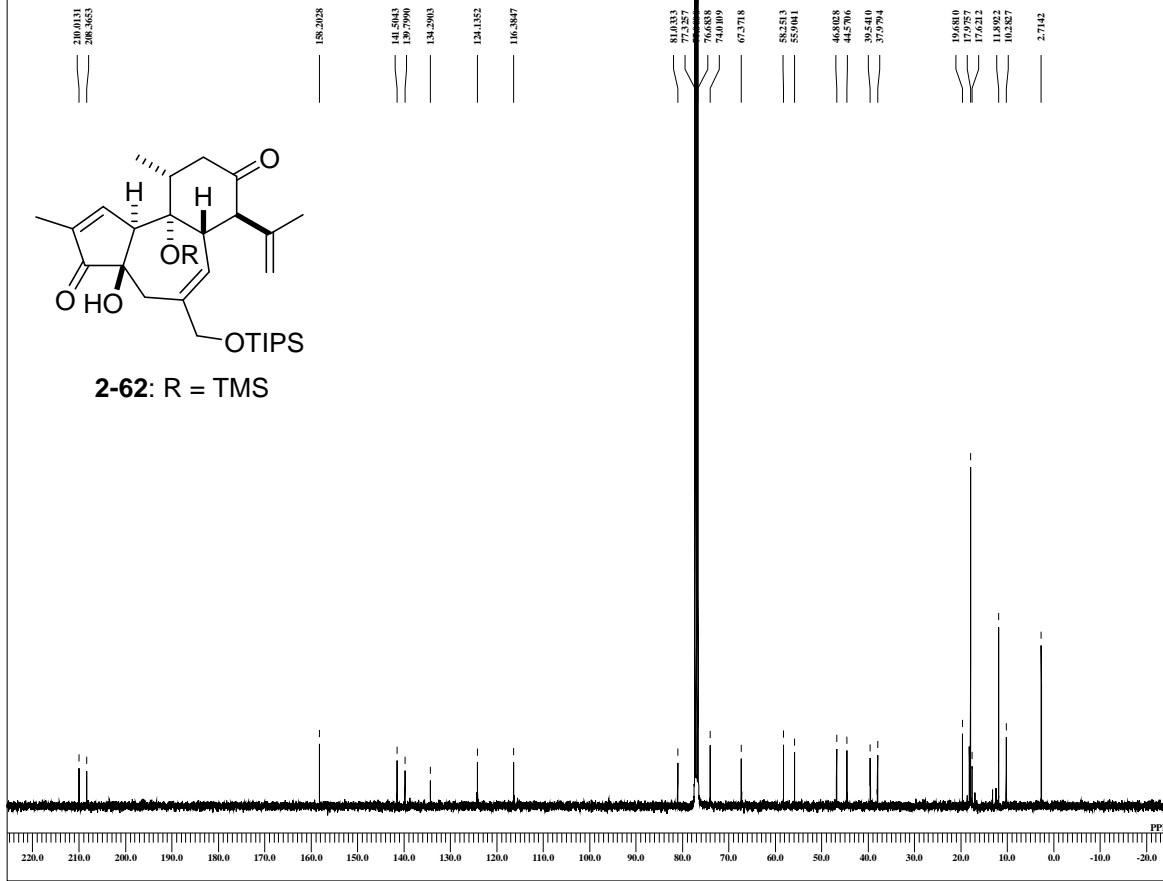
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\33-ketone\33-ketone-ta12125-H-1als



DFILE 33-ketone-ta12125-H-1al
 COMNT 33-ketone-ta12125-H
 DATIM 02-10-2014 23:08:40
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 OBERQ 395.88 MHz
 OBSET 6.28 KHz
 OBFIN 0.87 Hz
 PW1 6.44 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FL1 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 44
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.exe2
 EXPCM
 HNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE 33-ketone-ta12125-H-1al
 SF 13.20 KHz
 LKSET 75.7 Hz
 LKFEN 0
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDF
 CTEMP 24.4 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 7.26 ppm

33-ketone-ta12125-C

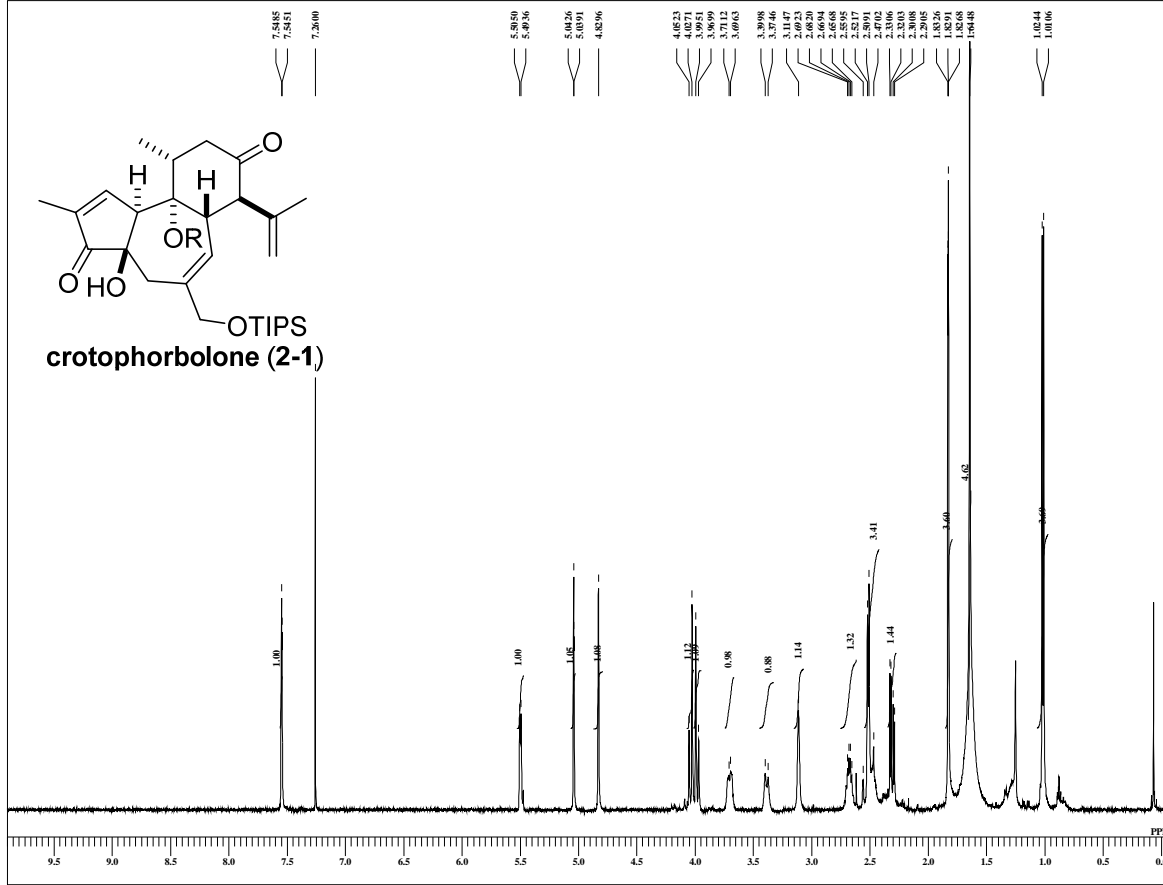
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asaba\crotophorbolone data\33-ketone\33-ketone-ta12125-C-1als



DFILE 33-ketone-ta12125-C-1al
 COMNT 33-ketone-ta12125-C
 DATIM 02-10-2014 08:39:46
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OBERQ 99.55 MHz
 OBSET 5.13 KHz
 OBFIN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 6500
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FL1 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 6500
 ADBIT 16
 RGAIN 60
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 HNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 IRSET 5.13 KHz
 IRFIN 0.98 Hz
 IRRPW 3.03 usec
 IRATN 79
 DFILE 33-ketone-ta12125-C-1al
 SF 13.20 KHz
 LKSET 75.7 Hz
 LKFEN 0
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDF
 CTEMP 23.7 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 77.00 ppm

34-crotophorbolone-ta-12

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\34-crotophorbolone\for_paper.als

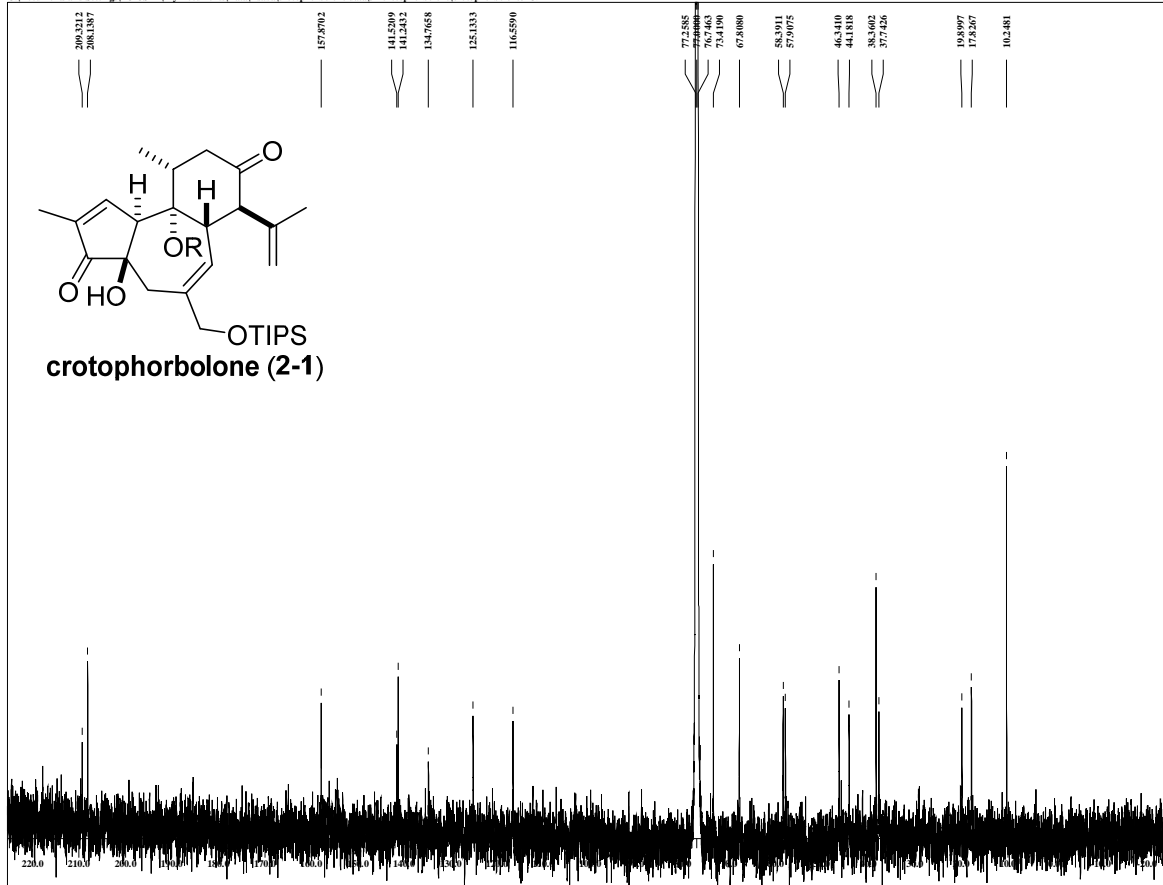


```

DFILE for_paper.als
COMNT 34-crotophorbolone-ta-12
DATIM 08-10-2014 22:36:21
MENUF
OBNUC 1H
OFR 495.13 MHz
OBFRQ 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
OBFIN 9.64 Hz
PW1 5.00 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 256
DUMMY 1
FREQU 7429.31 Hz
FL1 38000 Hz
DELAY 13.16 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 5.0000 sec
SCANS 256
ADBT 16
RGAIN 50
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRFPW 118 usec
IRATN 79
DFILE for_paper.als
SF 748.40 KHz
LKSET 748.40 KHz
LKFIN 98.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 24.3 c
SLVNT CDCl3
XREF 7.26 ppm
    
```

crotophorbolone3-C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Asahi\crotophorbolone data\34-crotophorbolone\crotophorbolone3-C.1

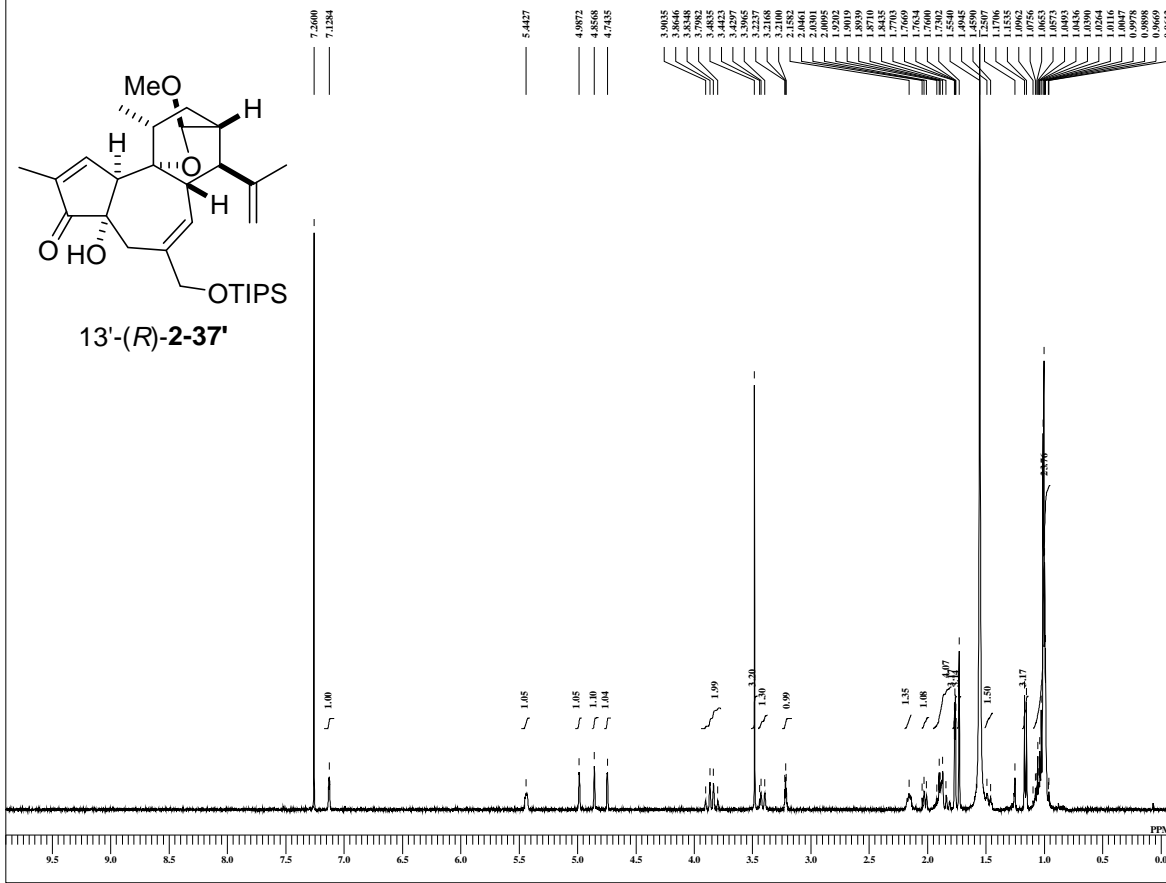


```

DFILE crotophorbolone3-C.1
COMNT crotophorbolone3-C
DATIM 14-10-2014 06:55:53
MENUF
OBNUC 13C
OFR 124.51 MHz
OBFRQ 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
OBFIN 6.00 Hz
PW1 3.33 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 65536
SPO 65536
TIMES 35000
DUMMY 4
FREQU 3962.50 Hz
FL1 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 35000
ADBT 16
RGAIN 50
BF 2.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 79
DFILE crotophorbolone3-C.1
SF 748.40 KHz
LKSET 748.40 KHz
LKFIN 98.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 24.3 c
SLVNT CDCl3
XREF 77.00 ppm
    
```

TA-14-091-undesired

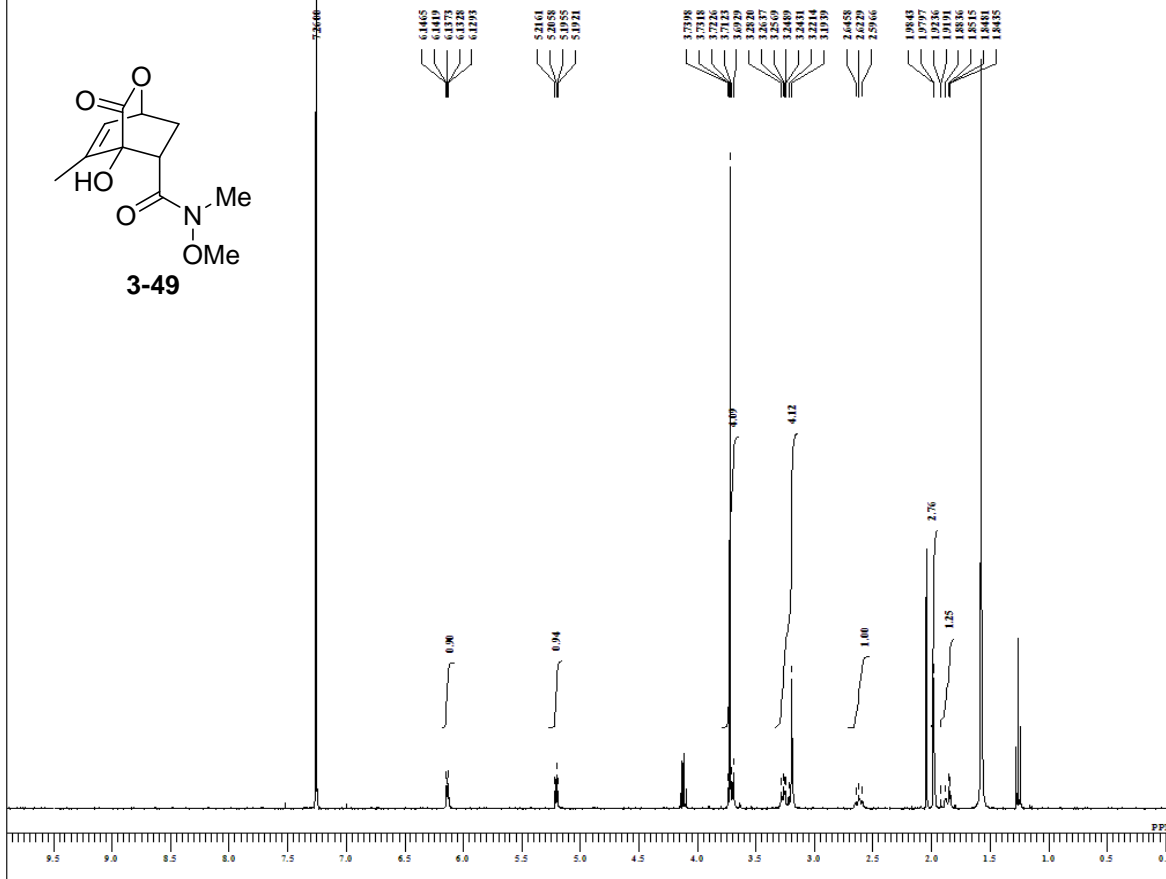
F:\TA-14-091-undesired-1.ab



DPFILE TA-14-091-undesired-1.ab
 COMNT TA-14-091-undesired
 DATIM 2015-06-23 20:53:05
 OBNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 OFRQ 395.88 MHz
 OBSST 6.28 KHz
 OFBIN 0.87 Hz
 PW1 6.56 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 32
 DUMMY 1
 FREQU 5988.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 32
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ec2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 395.88 MHz
 IFRST 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 147 usec
 IRATN 3
 DPFILE TA-14-091-undesired-1.ab
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSIG 0
 CSPED 0 Hz
 FILEC
 FILEP
 CTEMP 21.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

TA-14-115-fr13-20

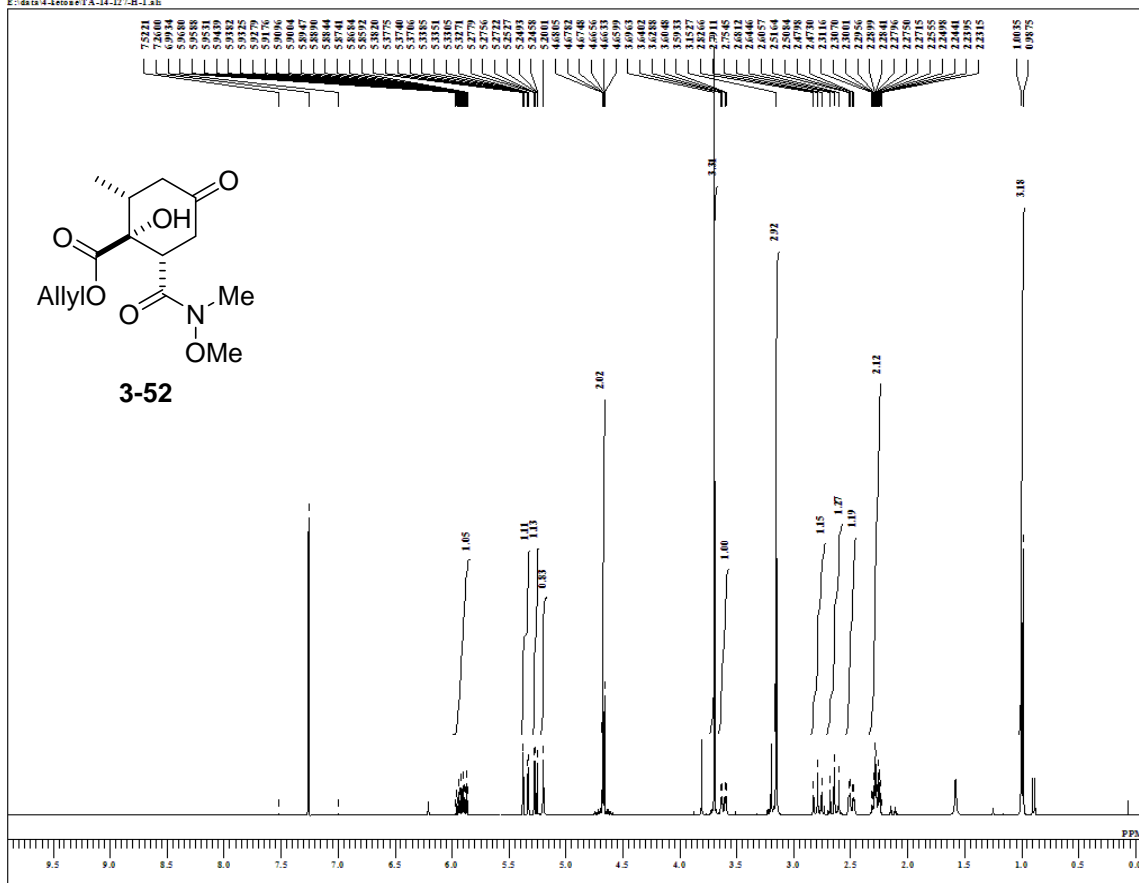
F:\data\1-DA\TA-14-115-fr13-20-1.ab



DPFILE TA-14-115-fr13-20-1
 COMNT TA-14-115-fr13-20
 DATIM 2015-07-01 14:06:27
 OBNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 OFRQ 395.88 MHz
 OBSST 6.28 KHz
 OFBIN 0.87 Hz
 PW1 6.56 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5988.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ec2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 395.88 MHz
 IFRST 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 3
 DPFILE TA-14-115-fr13-20-1
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSIG 0
 CSPED 0 Hz
 FILEC
 FILEP
 CTEMP 21.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm

TA-14-127-H

F:\data4\chem\TA-14-127-H-1.sh

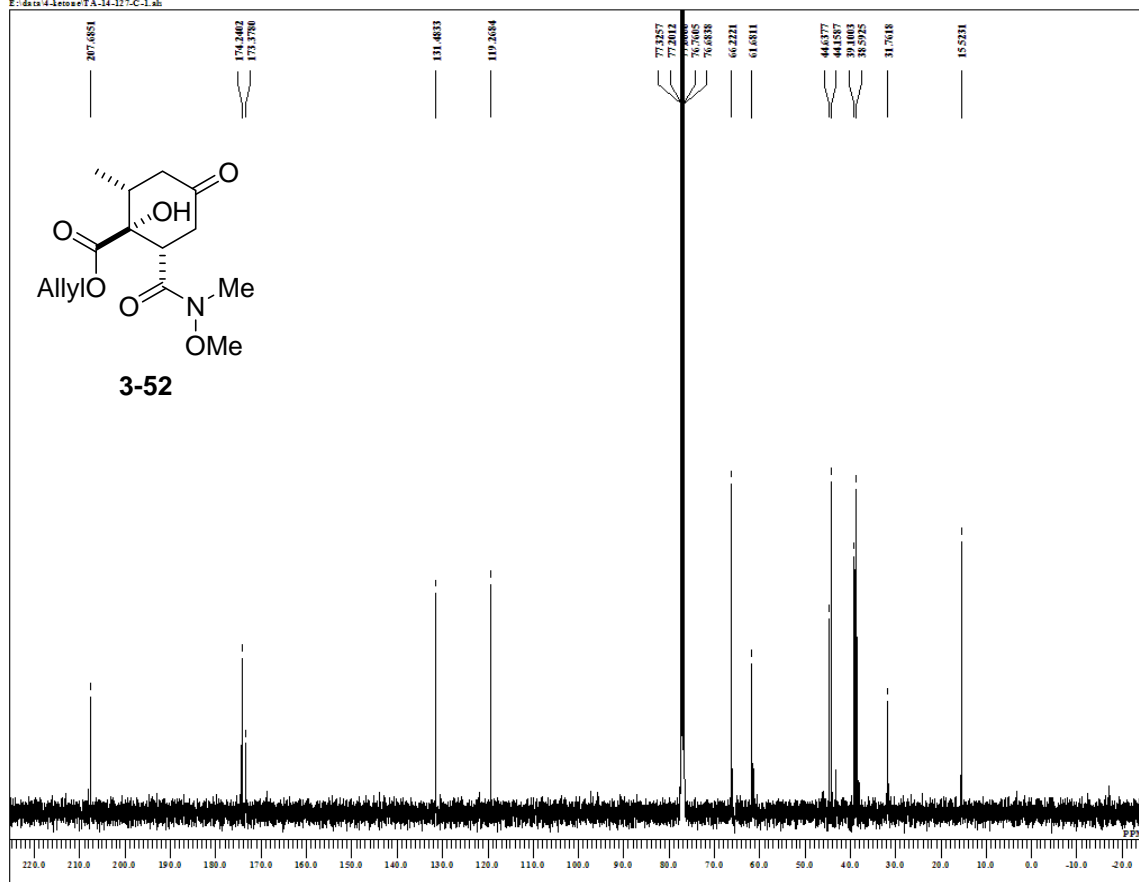


```

DFILE TA-14-127-H-1.sh
COMINT TA-14-127-H
DATIM 2015-12-21 23:20:39
MENUP
OBNUC 1H
OFR 395.80 MHz
OBRFQ 395.80 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PWI 6.26 usec
DEADT 0.00 usec
FREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SFO 13107
TIMES 32
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.65 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 32
ADBIT 16
RGAIN 44
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.80 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRPWI 115 usec
IRATN 3
DFILE TA-14-127-H-1.sh
SF 13.20 KHz
LKSET 75.7 Hz
LKFIN 0
LKLIV 0
LKGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 20.9 c
SLVNT CDCL3
EXREF 7.26 ppm
    
```

TA-14-127-C

F:\data4\chem\TA-14-127-C-1.sh

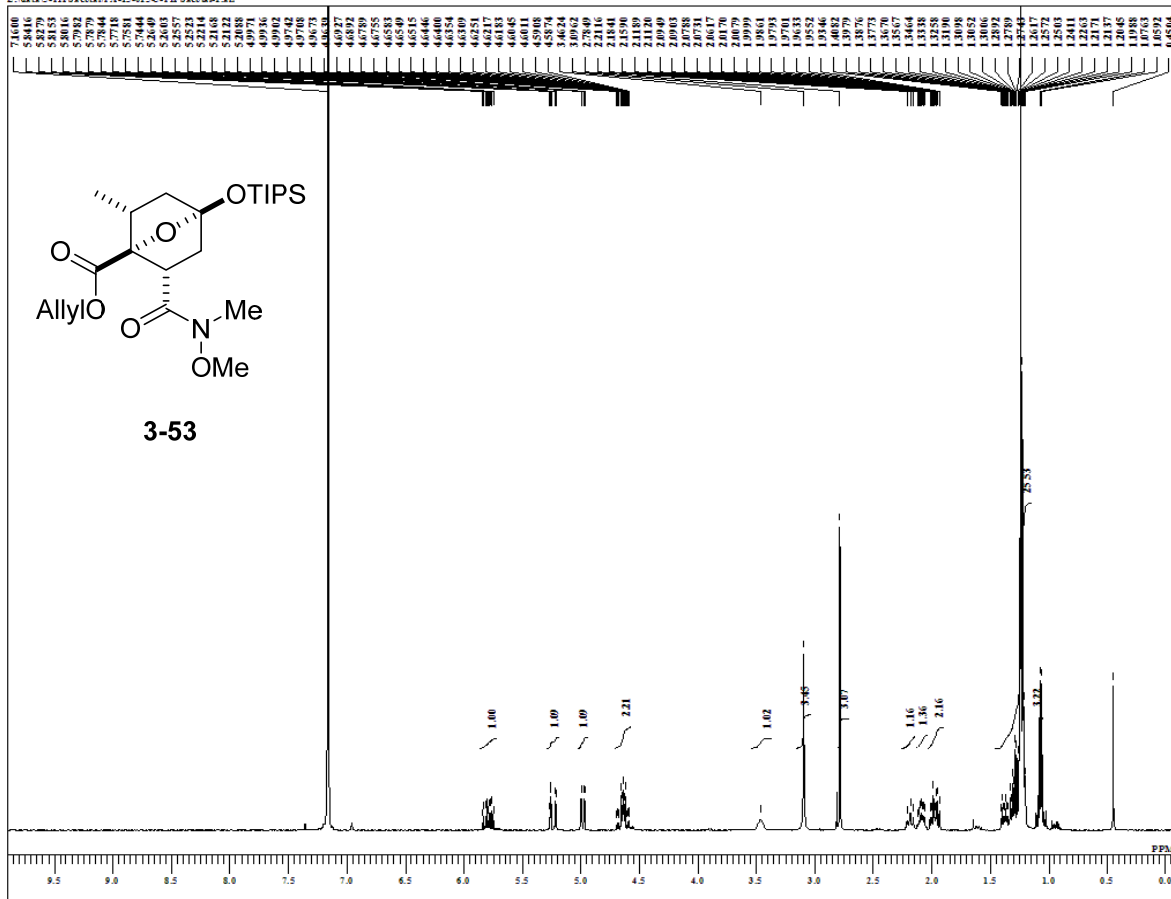


```

DFILE TA-14-127-C-1.sh
COMINT TA-14-127-C
DATIM 2015-12-22 09:42:43
MENUP
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBRFQ 99.55 MHz
OBSET 5.13 KHz
OBFIN 0.95 Hz
PWI 3.07 usec
DEADT 0.00 usec
FREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SFO 26214
TIMES 5000
DUMMY 4
FREQU 24969.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 5000
ADBIT 16
RGAIN 60
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IFR 99.55 MHz
IRSET 5.13 KHz
IRFIN 0.95 Hz
IRPWI 115 usec
IRATN 3
DFILE TA-14-127-C-1.sh
SF 13.20 KHz
LKSET 75.7 Hz
LKFIN 0
LKLIV 0
LKGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 20.7 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
    
```

TA-15-015-5-TIPSacetal

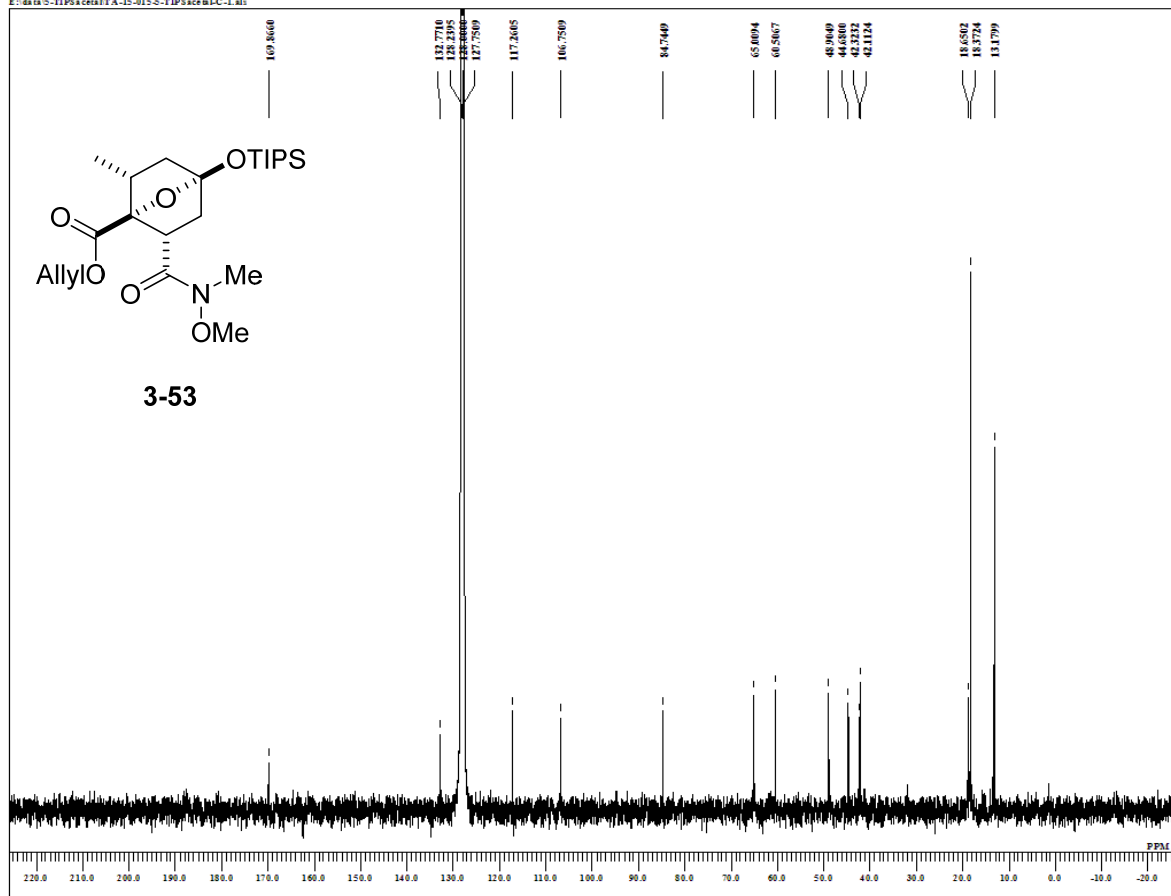
E:\data\5-TIPSacetal\TA-15-015-5-TIPSacetal.Lab



DFILE	TA-15-015-5-TIPSac
COMNT	TA-15-015-5-TIPSac
DATIM	2015-11-26 17:46:03
MENUP	
OBNUC	1H
OF	395.88 MHz:
OBFRQ	395.88 MHz:
OBSET	6.28 KH:
OBFIN	0.87 H:
PW1	6.56 usec
DEADT	0.00 usec
FREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
T	16
TIMES	1
DUMMY	1
FREQU	598.15 H:
FLT	30000 H:
DELAY	16.60 msec
ACQTM	2.2073 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	16
ADBIT	16
RGAIN	4.2
BF	0.30 H:
T1	0.00
T2	0.00
T3	30.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.ms2
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	395.88 MHz:
IRSET	6.28 KH:
IRFIN	0.87 H:
IRPFW	147 usec
IRATN	3
DFILE	TA-15-015-5-TIPSac
SF	
LKSET	13.20 KH:
LKFIN	69.6 H:
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSIG	0
CSPED	0 H:
FILDC	
FILDF	
CTEMP	20.3 c
SLVNT	C6D6
EXREF	7.16 ppm

TA-15-015-5-TIPSacetal-C

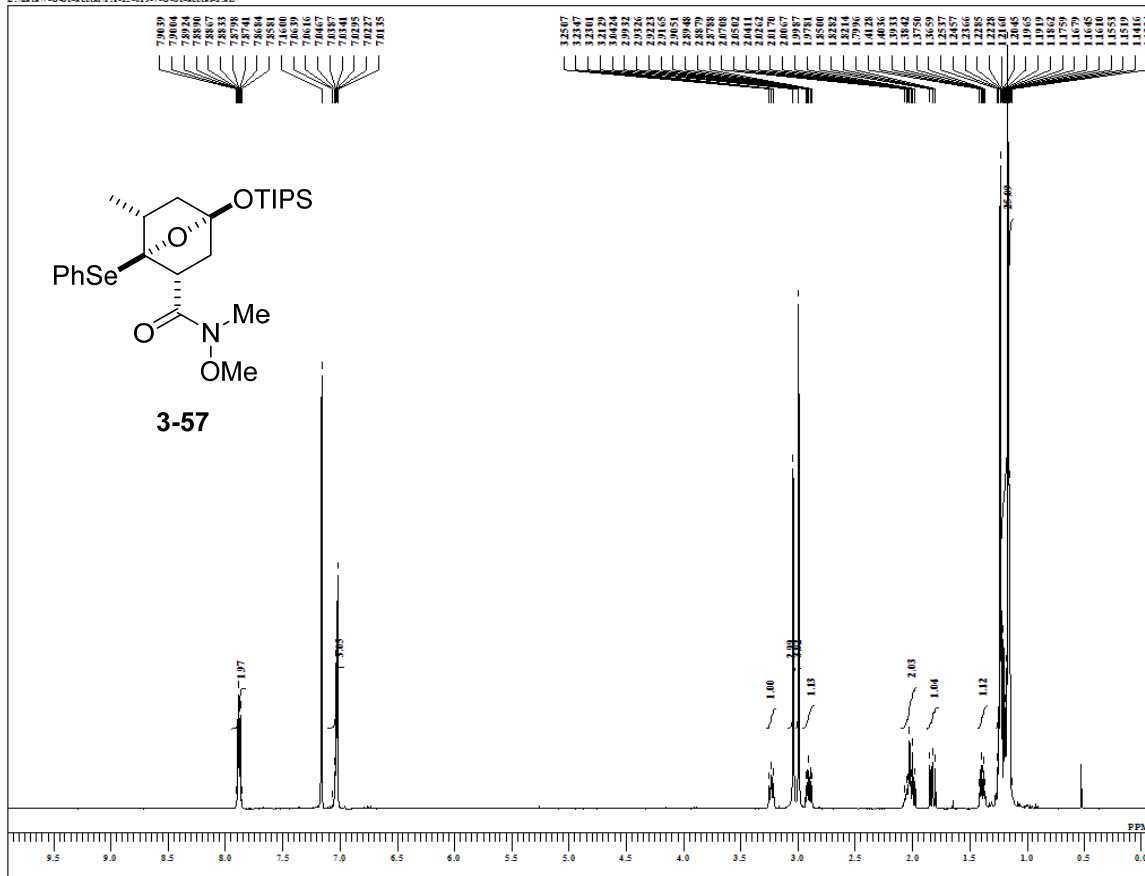
E:\data\5-TIPSacetal\TA-15-015-5-TIPSacetal.C.Lab



DFILE	TA-15-015-5-TIPSac
COMNT	TA-15-015-5-TIPSac
DATIM	2015-11-27 02:18:01
MENUP	
OBNUC	13C
OF	99.55 MHz:
OBFRQ	99.55 MHz:
OBSET	5.13 KH:
OBFIN	0.95 H:
PW1	1.97 usec
DEADT	0.00 usec
FREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
T	6000
TIMES	4
DUMMY	
FREQU	24999.61 H:
FLT	125000 H:
DELAY	20.50 msec
ACQTM	1.0486 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	6000
ADBIT	16
RGAIN	60
BF	2.00 H:
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	13C
IFR	99.55 MHz:
IRSET	6.28 KH:
IRFIN	0.87 H:
IRPFW	112 usec
IRATN	3
DFILE	TA-15-015-5-TIPSac
SF	
LKSET	13.20 KH:
LKFIN	69.6 H:
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSIG	0
CSPED	0 H:
FILDC	
FILDF	
CTEMP	20.5 c
SLVNT	C6D6
EXREF	128.00 ppm

TA-15-019-7-O-Se-acetal

F:\data\7-O-Se-acetal\TA-15-019-7-O-Se-acetal-1 Lab

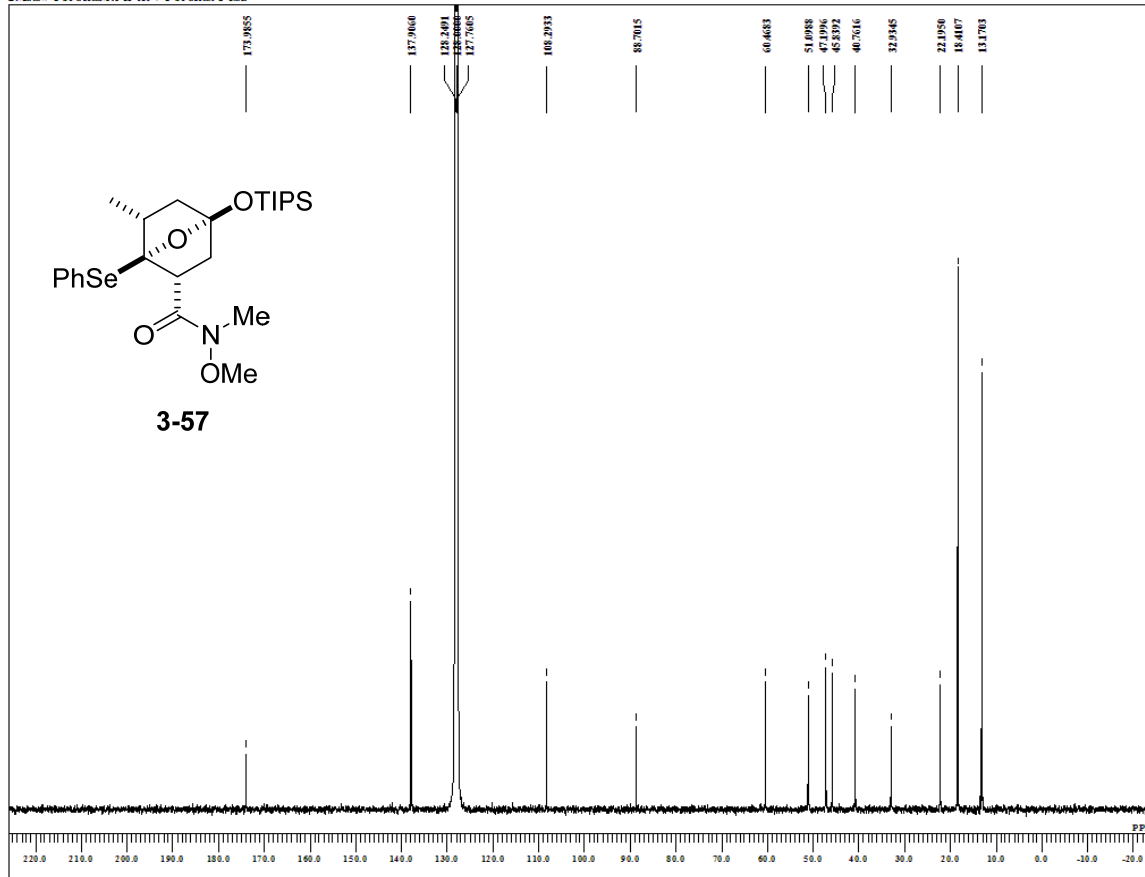


```

DFILE TA-15-019-7-O-Se-ac
COMENT TA-15-019-7-O-Se-ac
DATIM 2015-11-28 01:39:01
MENUF
OBNUC 1H
OFR 395.88 MHz:
OFRQ 395.88 MHz:
OBSET 6.28 KHz:
OBFIN 0.87 Hz:
PWI 6.58 usec:
DEADT 0.00 usec:
PREDL 0.00000 msec:
IWT 1.0000 sec:
POINT 13107:
SPO 13107:
TIMES 8:
DUMMY 7:
FREQU 5533.12 Hz:
FLT 30000 Hz:
DELAY 16.68 msec:
ACQTM 2.2073 sec:
PD 2.0000 sec:
SCANS 3:
ADBIT 16:
RGAIN 34:
BF 0.10 Hz:
T1 0.00:
T2 0.00:
T3 90.00:
T4 100.00:
EXMOD single_pulse
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz:
IRSET 6.28 KHz:
IRFIN 0.87 Hz:
IRPWI 115 usec:
IRATN 3:
DFILE TA-15-019-7-O-Se-ac
SF
LKSET 13.20 KHz:
LKFIN 69.6 Hz:
LKEV 0:
LGFN 0:
LGSN 0:
LKPS 0:
LKSIG 0:
CSPED 0 Hz:
FILDC
FILDF
CTEMP 20.3 c:
SLVNT C6D6:
EXREF 7.16 ppm:
    
```

TA-15-019-7-O-Se-acetal-C

F:\data\7-O-Se-acetal\TA-15-019-7-O-Se-acetal-C-1 Lab

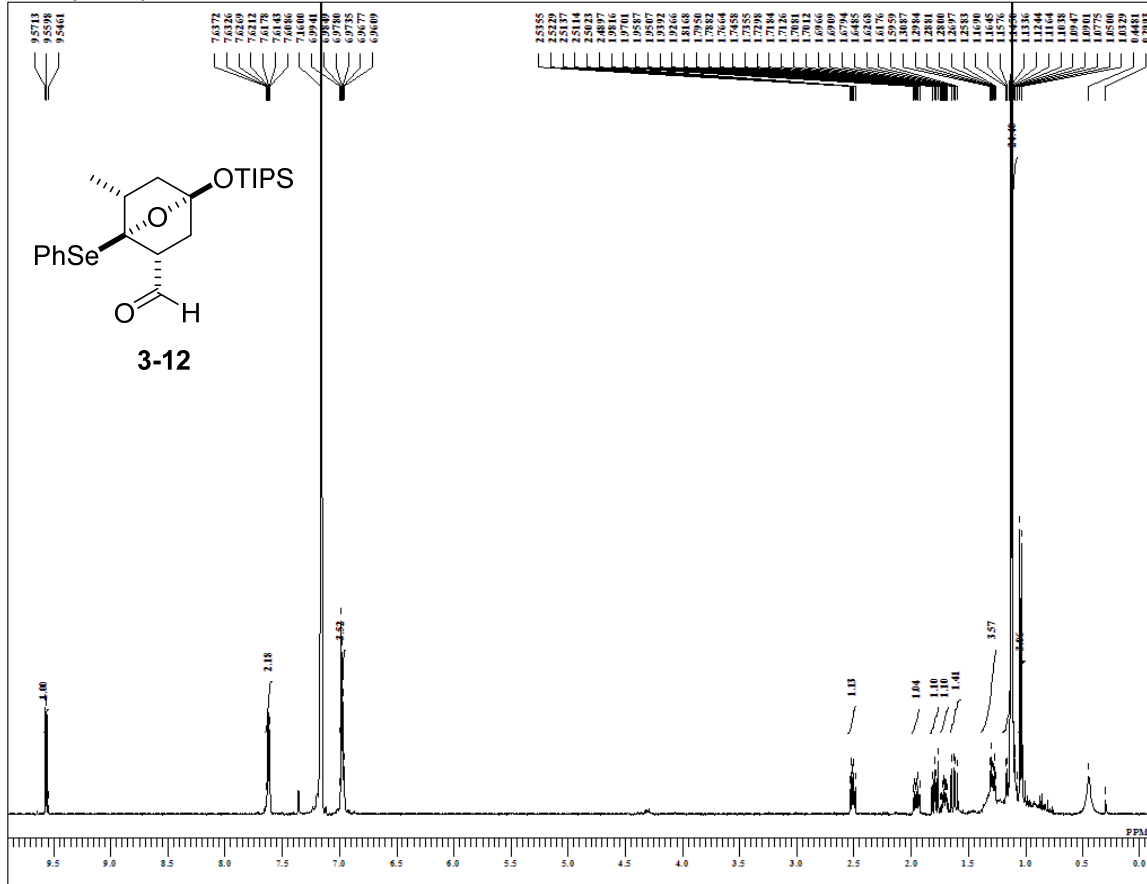


```

DFILE TA-15-019-7-O-Se-ac
COMENT TA-15-019-7-O-Se-ac
DATIM 2015-11-28 09:56:50
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz:
OFRQ 99.55 MHz:
OBSET 5.13 KHz:
OBFIN 0.98 Hz:
PWI 3.07 usec:
DEADT 0.00 usec:
PREDL 0.00000 msec:
IWT 1.0000 sec:
POINT 26214:
SPO 26214:
TIMES 5000:
DUMMY 4:
FREQU 24999.61 Hz:
FLT 125000 Hz:
DELAY 20.59 msec:
ACQTM 1.0486 sec:
PD 2.0000 sec:
SCANS 5000:
ADBIT 16:
RGAIN 60:
BF 3.00 Hz:
T1 0.00:
T2 0.00:
T3 90.00:
T4 100.00:
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IFR 99.55 MHz:
IRSET 5.13 KHz:
IRFIN 0.87 Hz:
IRPWI 115 usec:
IRATN 3:
DFILE TA-15-019-7-O-Se-ac
SF
LKSET 13.20 KHz:
LKFIN 69.6 Hz:
LKEV 0:
LGFN 0:
LGSN 0:
LKPS 0:
LKSIG 0:
CSPED 0 Hz:
FILDC
FILDF
CTEMP 20.9 c:
SLVNT C6D6:
EXREF 128.00 ppm:
    
```

TA-15-173-pticl

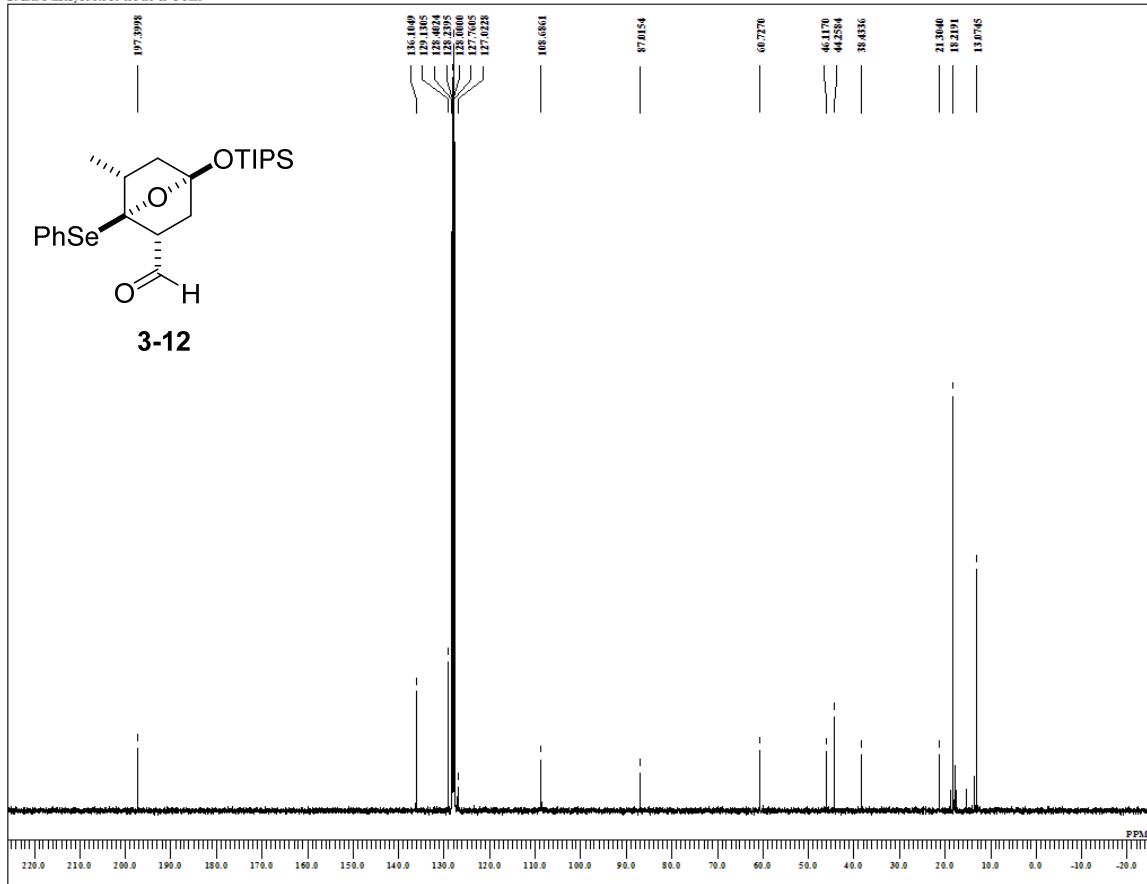
F:\data 8-aldhyde\TA-15-173-pticl-1.sh



DFILE	TA-15-173-pticl-1.sh
COMINT	TA-15-173-pticl
DATIM	2016-01-19 14:46:22
MENUP	
ORNUC	1H
OF	395.88 MHz
ORFRQ	395.88 MHz
OBSET	6.28 KHz
ORFIN	0.87 Hz
PW1	6.58 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 usec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13207
TIMES	24
DUMMYY	1
FREQU	5908.15 Hz
FLT	3000.0 Hz
DELAY	16.63 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	24
ADBIT	16
RGAIN	46
BF	0.01 Hz
TI	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.exe2
EXPCM	
ORNUC	1H
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRPW	112 usec
IRATN	3
DFILE	TA-15-173-pticl-1.sh
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	69.6 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSIG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	20.6 c
SLVNT	CDCl3
EXREF	7.16 ppm

TA-16-035-fr3-13-C

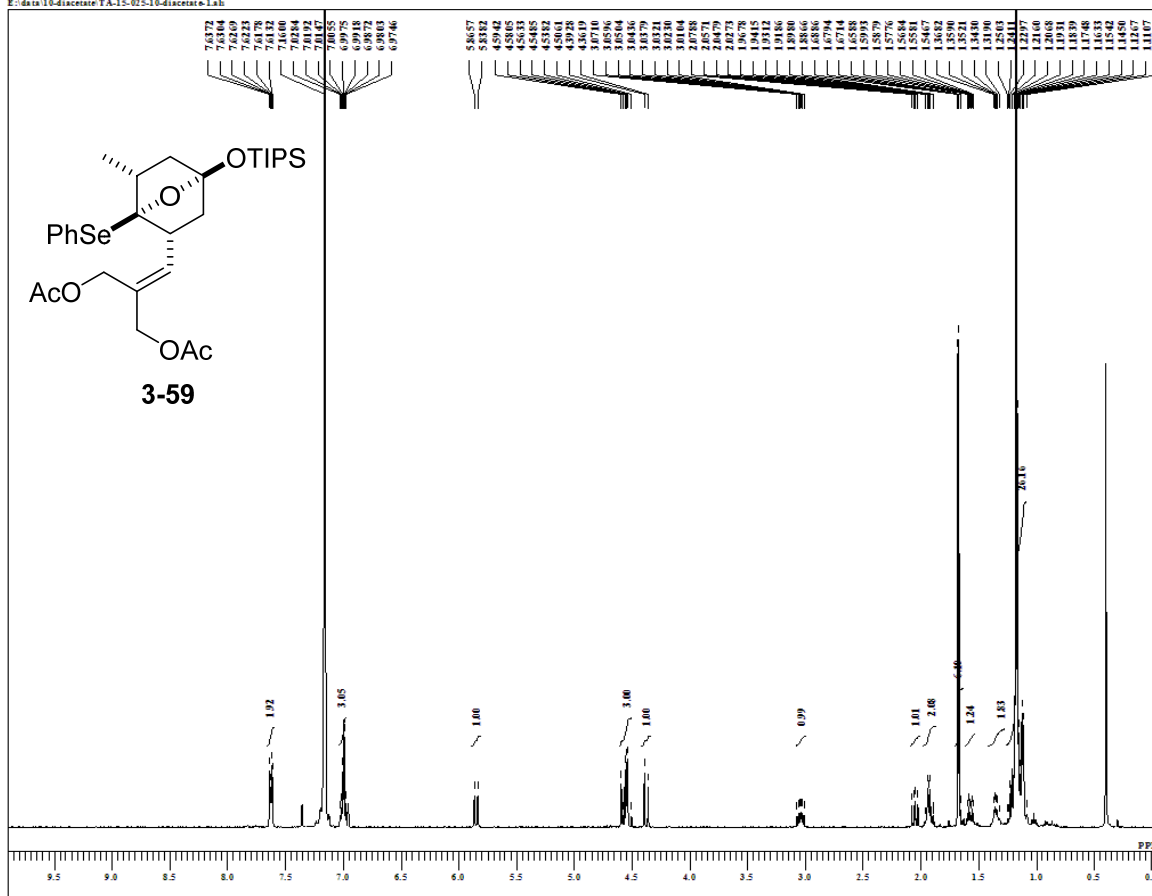
F:\data 8-aldhyde\TA-16-035-fr3-13-C-1.sh



DFILE	TA-16-035-fr3-13-C-
COMINT	TA-16-035-fr3-13-C
DATIM	2016-02-18 16:39:59
MENUP	
ORNUC	13C
OF	99.55 MHz
ORFRQ	99.55 MHz
OBSET	5.13 KHz
ORFIN	0.98 Hz
PW1	3.07 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 usec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	42
DUMMYY	4
FREQU	24999.61 Hz
FLT	125000 Hz
DELAY	20.50 usec
ACQTM	1.8405 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	42
ADBIT	16
RGAIN	50
BF	1.00 Hz
TI	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
ORNUC	13C
IFR	99.55 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRPW	115 usec
IRATN	3
DFILE	TA-16-035-fr3-13-C-
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	69.6 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSIG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	20.2 c
SLVNT	CDCl3
EXREF	129.00 ppm

TA-15-025-10-diacetate

F:\data\10-diacetate\TA-15-025-10-diacetate-1.h



DFILE TA-15-025-10-diacetate
 COMINT TA-15-025-10-diacetate
 DATIM 2016-01-04 22:32:04

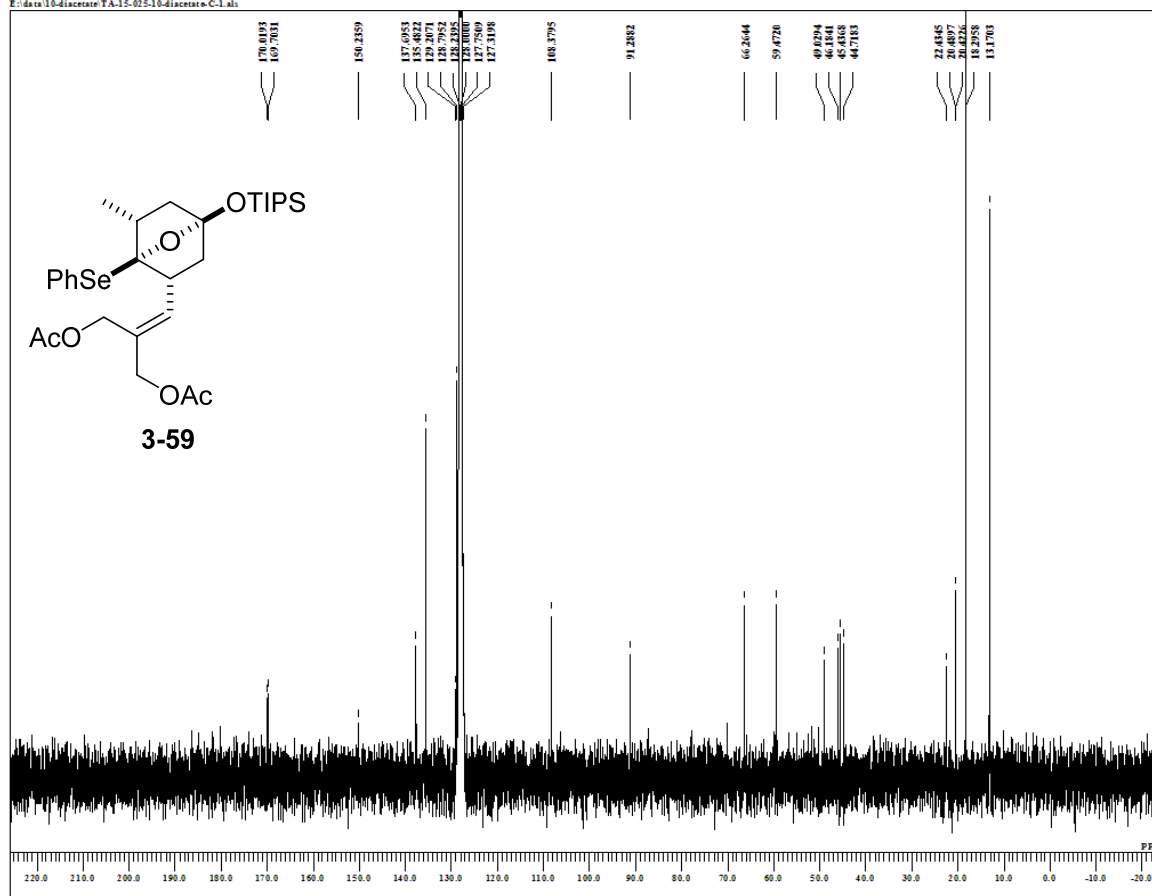
1H
 OBNUC
 OFR 395.88 MHz
 OFRQ 395.88 MHz
 OSET 6.28 KHz
 OFPIN 0.87 Hz
 PW1 6.56 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 24
 DUMMY 1
 FREQU 593.815 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.65 msec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 24
 ADBIT 16
 RGAIN 46
 SF 0.30 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00

EXMOD single_pulse_en2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 3

DFILE TA-15-025-10-diacetate
 SF 13.20 KHz
 LKSET 69.6 Hz
 LKFIN 0
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSIG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 20.3 c
 SLVNT C6D6
 EXREF 7.16 ppm

TA-15-025-10-diacetate-C

F:\data\10-diacetate\TA-15-025-10-diacetate-C-1.h



DFILE TA-15-025-10-diacetate
 COMINT TA-15-025-10-diacetate
 DATIM 2016-01-05 08:35:30

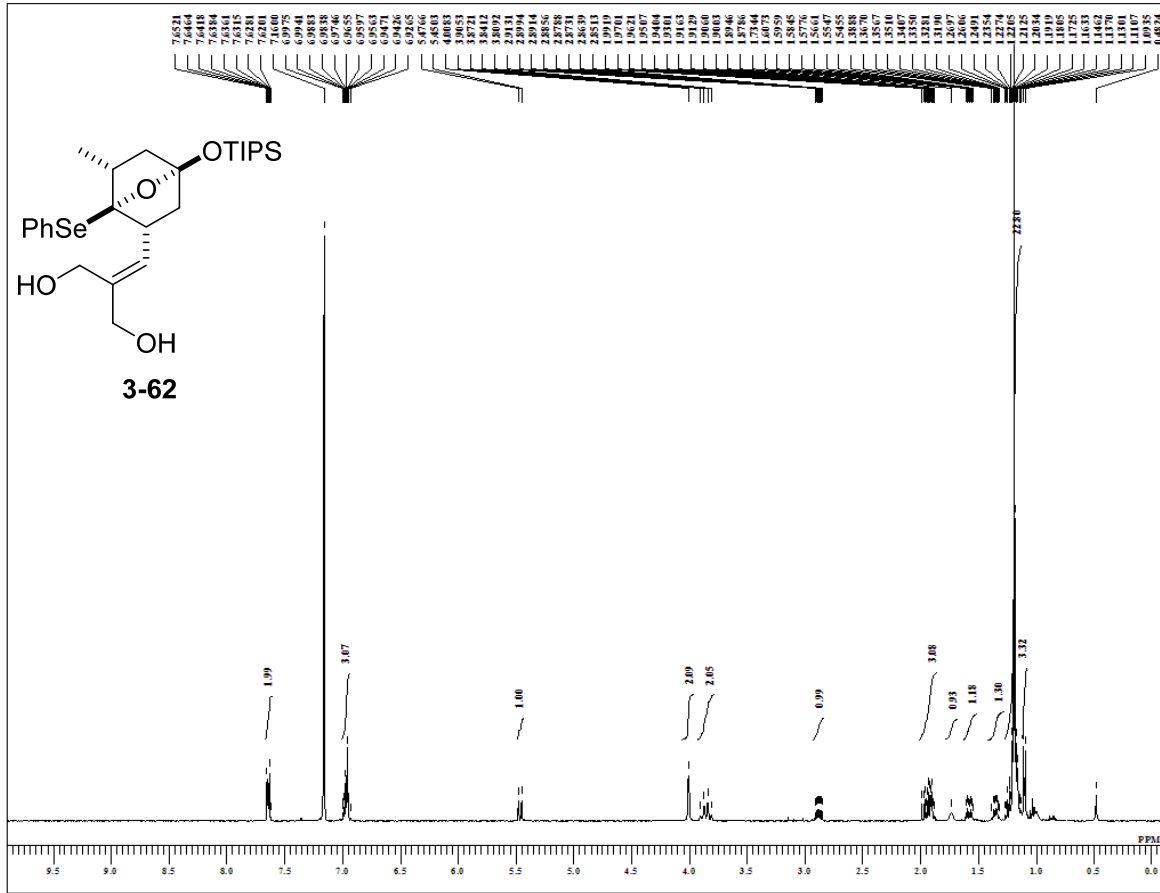
13C
 OBNUC
 OFR 99.55 MHz
 OFRQ 99.55 MHz
 OSET 5.13 KHz
 OFPIN 0.98 Hz
 PW1 3.07 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 6000
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 msec
 ACQTM 1.9465 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 6000
 ADBIT 16
 RGAIN 90
 SF 1.90 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00

EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC 13C
 IFR 99.55 MHz
 IRSET 5.13 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 3

DFILE TA-15-025-10-diacetate
 SF 13.20 KHz
 LKSET 69.6 Hz
 LKFIN 0
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSIG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT C6D6
 EXREF 128.00 ppm

TA-15-029-11-diol

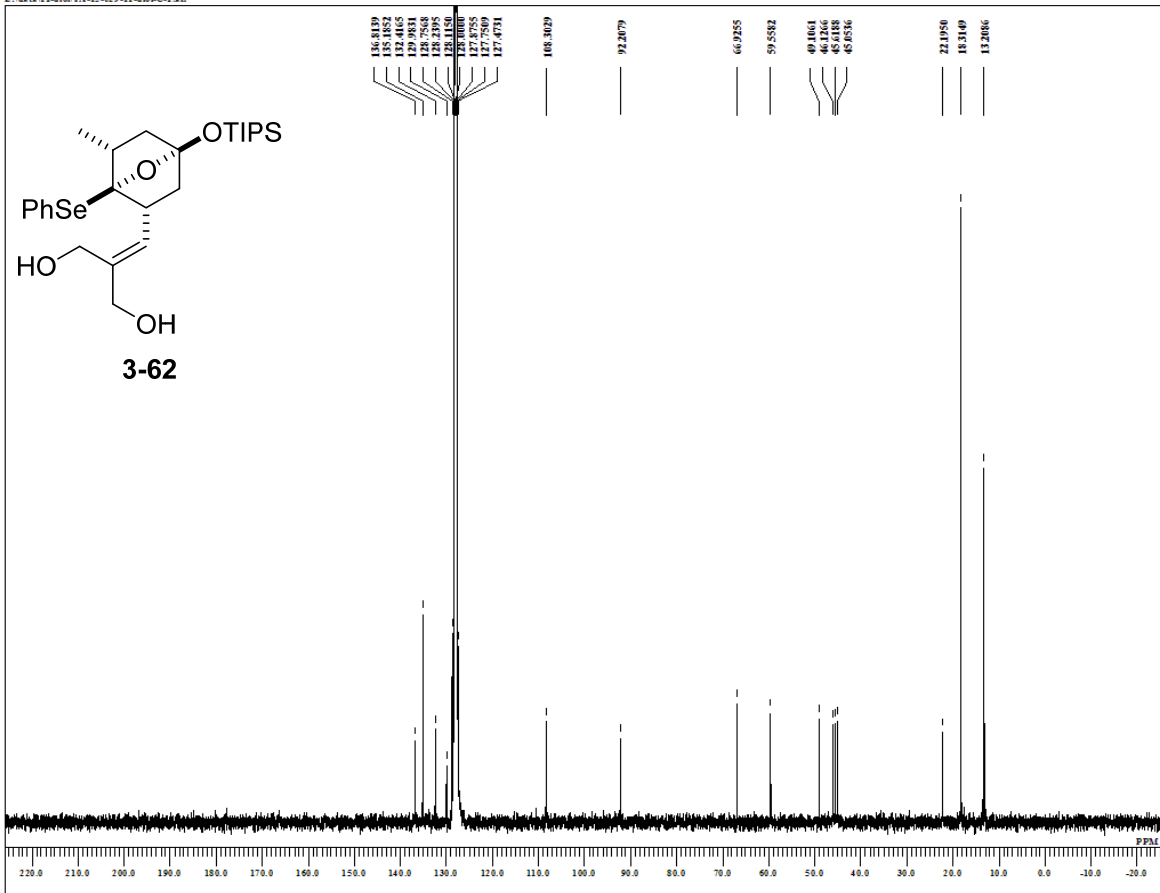
F:\data\11-diol\TA-15-029-11-diol-1.sh



DFILE TA-15-029-11-diol-1
 COMNT TA-15-029-11-diol
 DATIM 2015-12-29 09:00:15
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 OFRQ 395.88 MHz
 OSET 6.25 KHz
 OFIN 0.87 Hz
 PW1 6.56 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5838.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 msec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 5.0000 sec
 SCANS 8
 ADBIT 16
 RGAIN 40
 RF 0.10 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD siglt_pshs.es2
 EXPCM
 INNUC 1H
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.25 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRFPW 115 usec
 IRATN 3
 DFLE TA-15-029-11-diol-1
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFIN 69.6 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSIG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 20.3 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 7.16 ppm

TA-15-029-11-diol-C

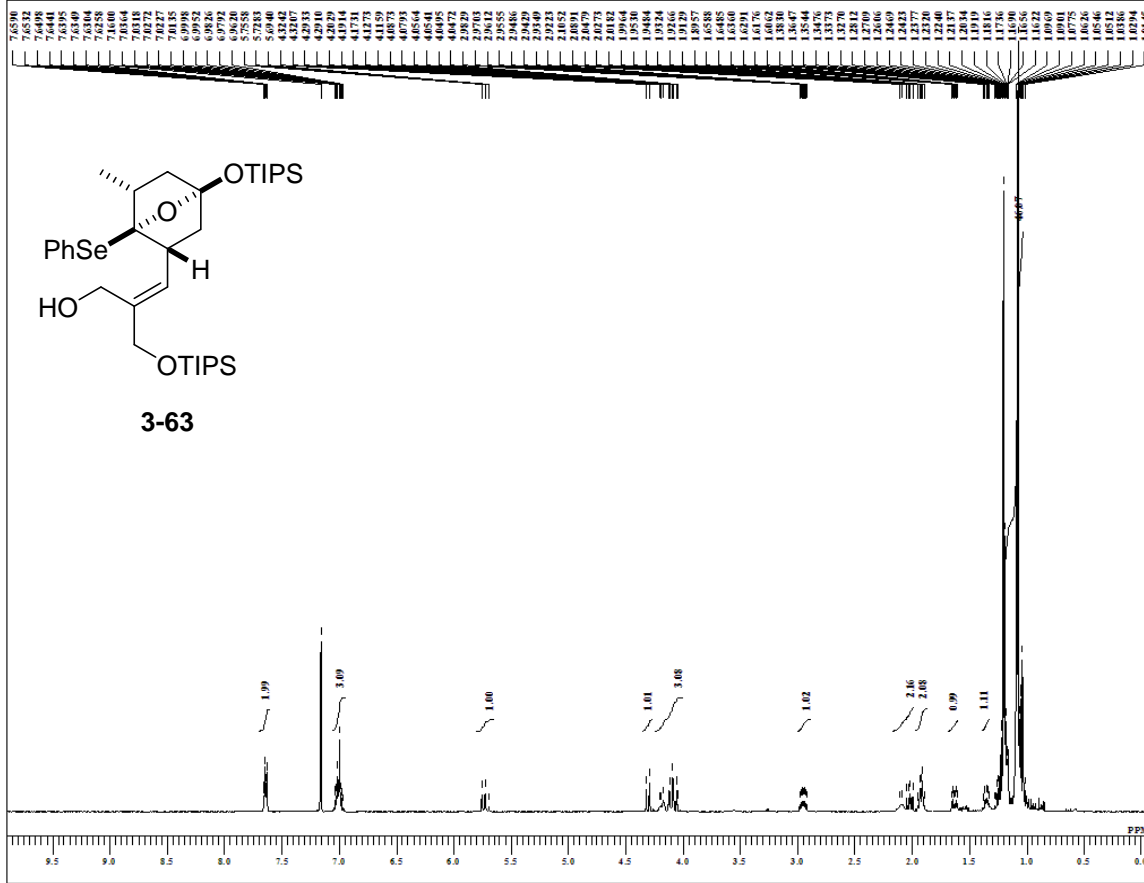
F:\data\11-diol\TA-15-029-11-diol-C-1.sh



DFILE TA-15-029-11-diol-C
 COMNT TA-15-029-11-diol-C
 DATIM 2015-12-29 09:07:54
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 OFRQ 99.55 MHz
 OSET 5.15 KHz
 OFIN 0.98 Hz
 PW1 3.07 usec
 DEADT 0.00 usec
 FREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 6000
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.20 msec
 ACQTM 1.8485 sec
 PD 2.0000 sec
 SCANS 6000
 ADBIT 16
 RGAIN 60
 RF 1.50 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD siglt_pshs_dec
 EXPCM
 INNUC 13C
 IFR 99.55 MHz
 IRSET 5.15 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRFPW 115 usec
 IRATN 3
 DFLE TA-15-029-11-diol-C
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFIN 69.6 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSIG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF
 CTEMP 20.7 c
 SLVNT CDCl3
 EXREF 128.00 ppm

TA-16-063-fr17-23-H

F:\data\12-TIP\alcoho\TA-16-063-fr17-23-H-1.ab

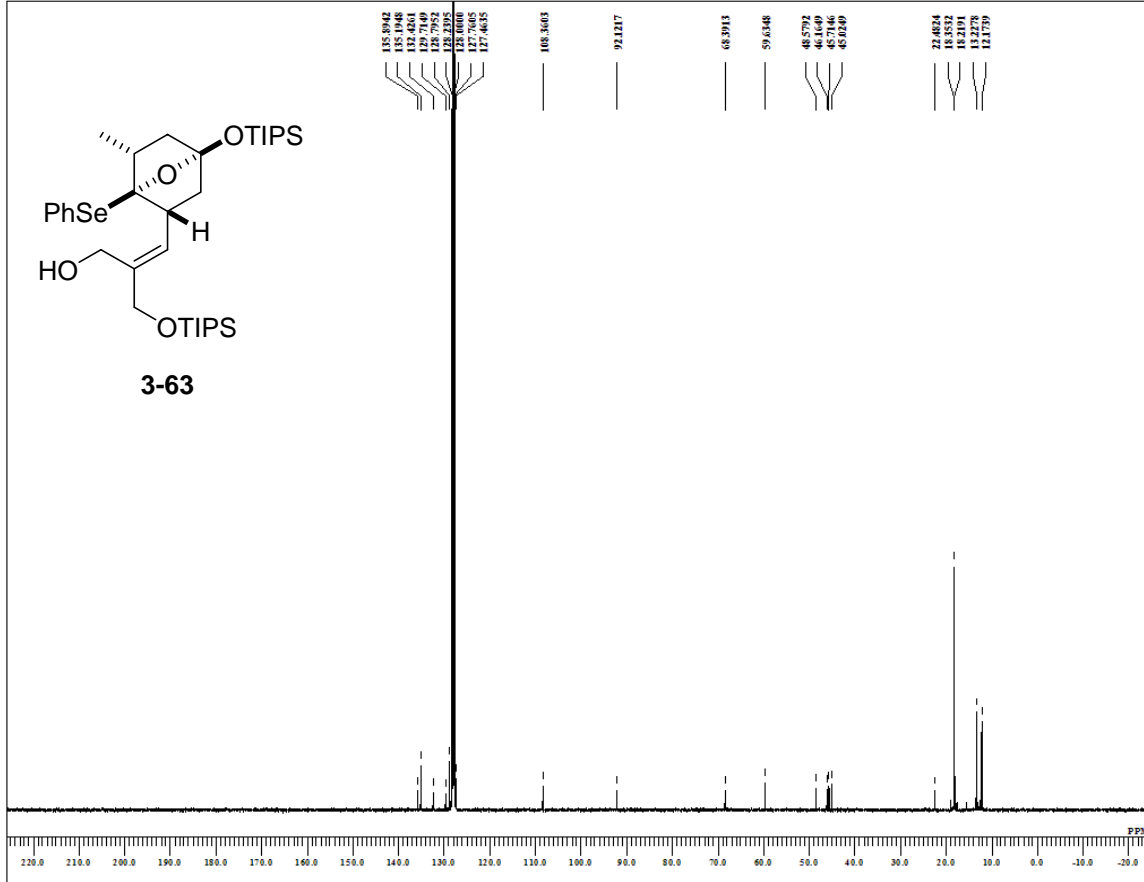


```

DFILE TA-16-063-fr17-23-H
COMINT TA-16-063-fr17-23-H
DATIM 2016-03-04 22:15:13
MENUP
OBNUC 1H
OFR 395.88 MHz:
OFRQ 395.88 MHz:
OSSET 6.28 KH:
OBFIN 0.87 H:
PWL 6.56 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 H:
FLT 30000 H:
DELA 16.63 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 28
BF 0.10 H:
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.es2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz:
IRSET 6.28 KH:
IRFIN 0.87 H:
IRPWL 115 usec
IRATN 3
DFILE TA-16-063-fr17-23-H
SF
LKSET 13.20 KH:
LKFIN 69.6 H:
LKEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 H:
FILDC
FILDF
CTEMP 19.8 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.16 ppm
    
```

TA-16-063-fr17-23-C

F:\data\12-TIP\alcoho\TA-16-063-fr17-23-C-1.ab

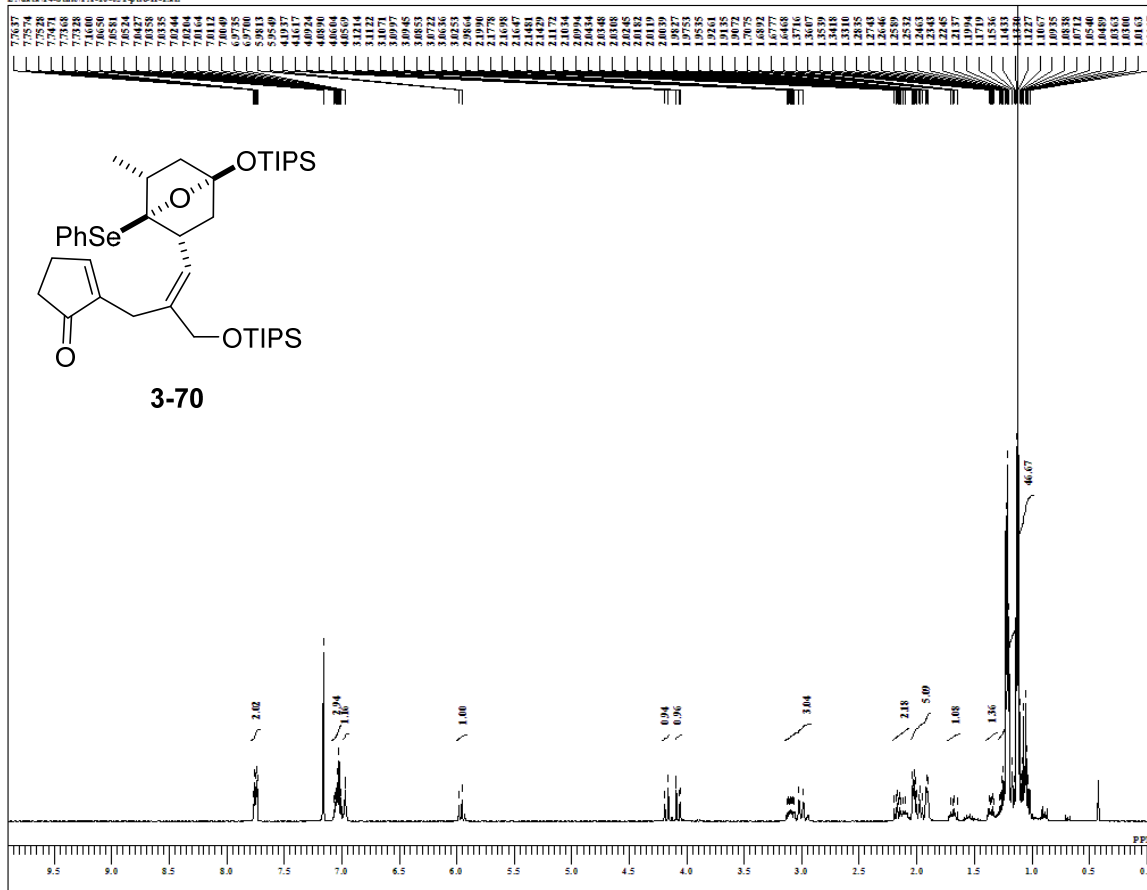


```

DFILE TA-16-063-fr17-23-C
COMINT TA-16-063-fr17-23-C
DATIM 2016-03-04 23:29:05
MENUP
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz:
OFRQ 99.55 MHz:
OSSET 5.13 KH:
OBFIN 0.98 H:
PWL 3.07 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 238
DUMMY 4
FREQU 24999.62 H:
FLT 125000 H:
DELA 20.59 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 238
ADBIT 16
RGAIN 56
BF 1.00 H:
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz:
IRSET 6.28 KH:
IRFIN 0.87 H:
IRPWL 115 usec
IRATN 3
DFILE TA-16-063-fr17-23-C
SF
LKSET 13.20 KH:
LKFIN 69.6 H:
LKEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 H:
FILDC
FILDF
CTEMP 20.1 c
SLVNT CDCl3
EXREF 128.00 ppm
    
```

TA-16-051-ptdc-H

F:\data\14-5\file\TA-16-051-ptdc-H-1ab

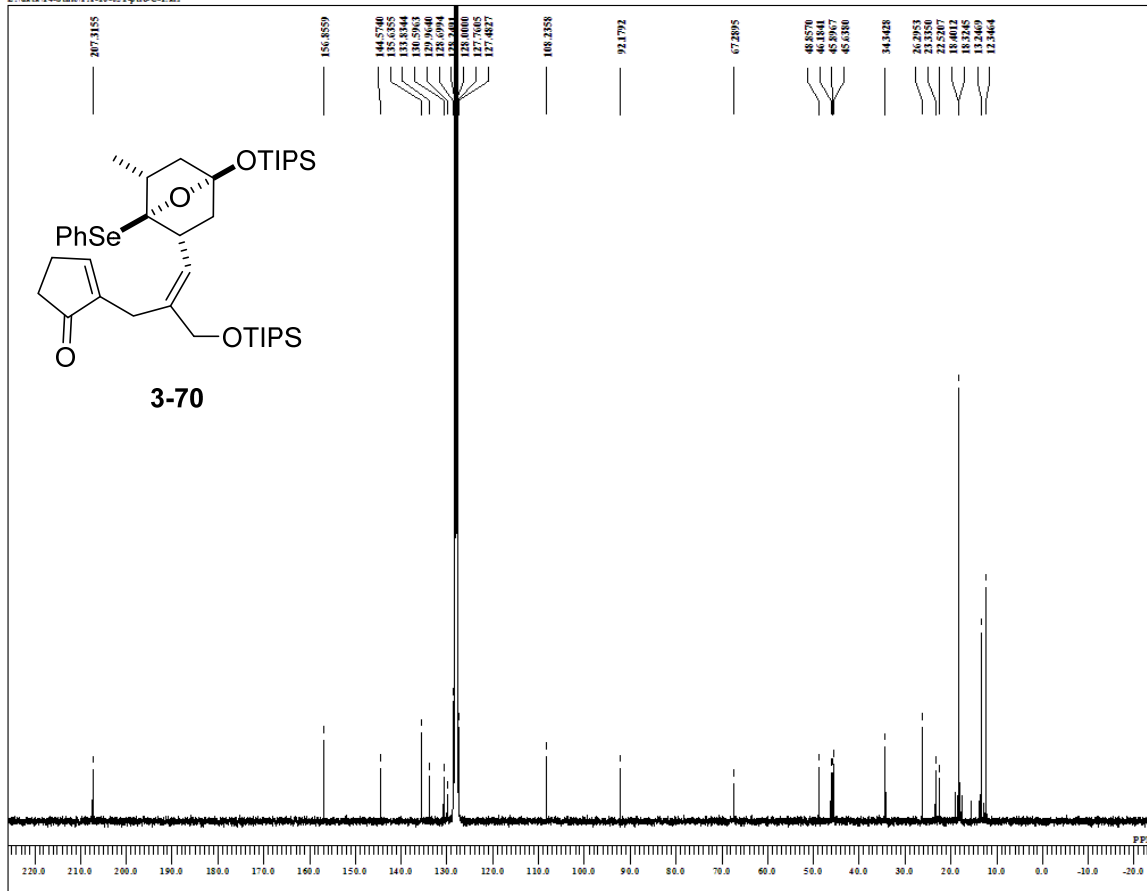


```

DFILE TA-16-051-ptdc-H-1.a
COMENT TA-16-051-ptdc-H
DATIM 2016-03-01 22:45:45
MENU
OBNUC 1H
OFR 395.88 MHz
OBFRQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PWI 6.56 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
TWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 32
DUMMY 1
FREQU 593.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
AQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 32
ADBIT 16
RGAIN 40
BF 0.12 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_puho.en2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRFPW 115 usec
IRATN 3
DFILE TA-16-051-ptdc-H-1.a
SF
LKSE T 13.20 KHz
LKFIN 69.6 Hz
LKEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 19.7 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.16 ppm
    
```

TA-16-051-ptdc-C

F:\data\14-5\file\TA-16-051-ptdc-C-1.a

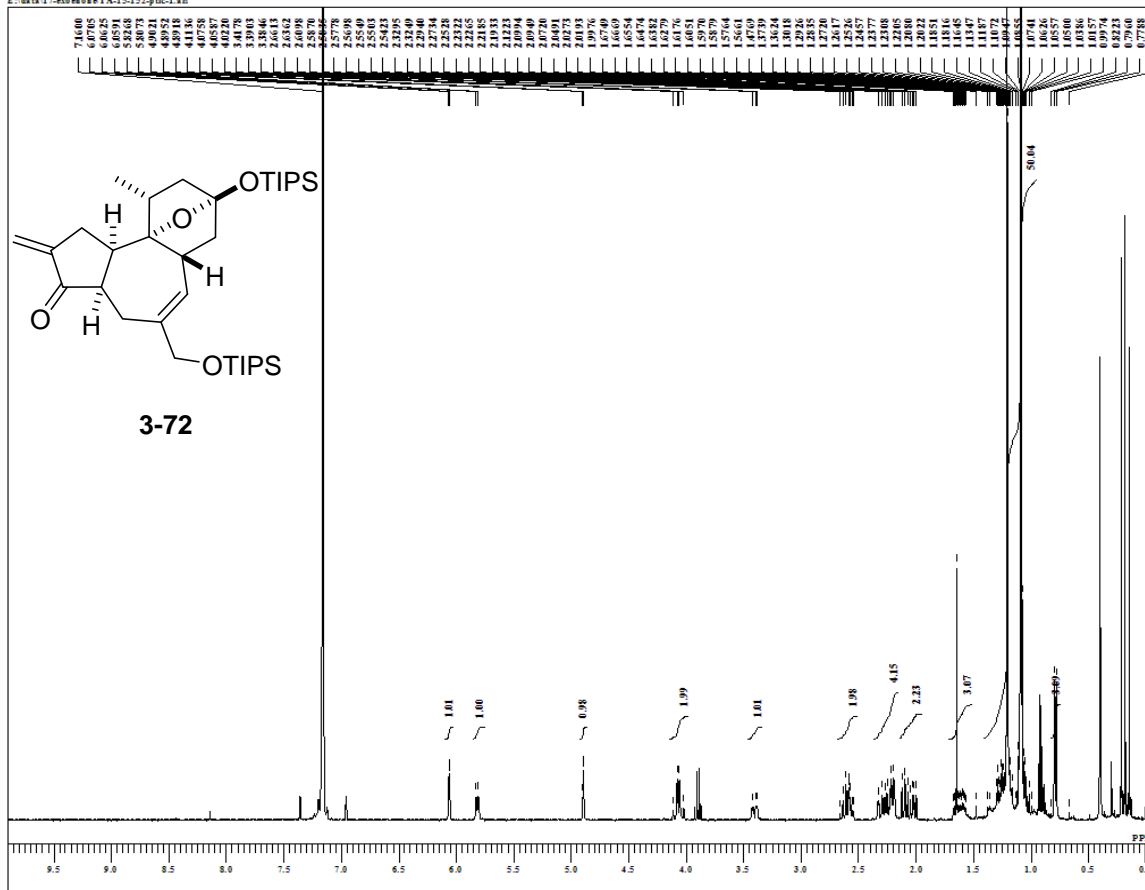


```

DFILE TA-16-051-ptdc-C-1.a
COMENT TA-16-051-ptdc-C
DATIM 2016-03-01 08:47:53
MENU
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBFRQ 99.55 MHz
OBSET 5.13 KHz
OBFIN 0.98 Hz
PWI 3.07 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
TWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 6000
DUMMY 4
FREQU 24999.42 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
AQTM 1.5405 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 6000
ADBIT 16
RGAIN 52
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_puho_dec
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRFPW 115 usec
IRATN 3
DFILE TA-16-051-ptdc-C-1.a
SF
LKSE T 13.20 KHz
LKFIN 69.6 Hz
LKEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
CTEMP 20.1 c
SLVNT CDCl3
EXREF 125.00 ppm
    
```

TA-15-152-ptlc

F:\data\17-estereose\TA-15-152-ptlc-1.a

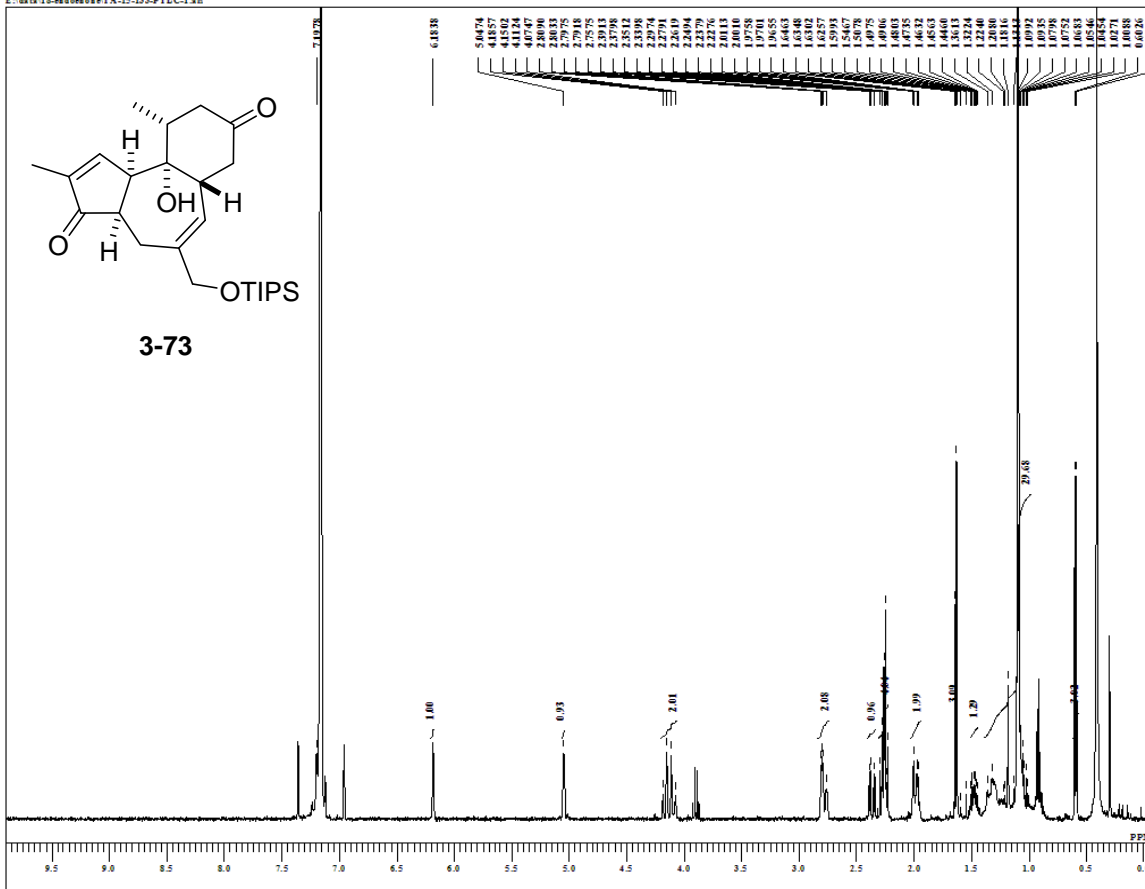


```

DFILE TA-15-152-ptlc-1.a
COMNT TA-15-152-ptlc
DATIM 2015-11-27 17:23:34
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OFRQ 395.88 MHz
OSSEF 6.28 KH:
OBFIN 0.87 H:
FW1 6.56 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 24
DUMMY 1
FREQU 5938.15 H:
FLT 30000 H:
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 24
ADBIT 16
RGAIN 44
BF 0.01 H:
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.es2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KH:
IRFIN 0.87 H:
IRFPW 115 usec
IRATN 3
DFILE TA-15-152-ptlc-1.a
SF
LKSET 13.20 KH:
LKFIN 69.6 H:
LKEV 0
LGIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 H:
FILDC
FILDF
CTEMP 21.1 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```

TA-15-133-PTLC

F:\data\18-estereose\TA-15-133-PTLC-1.a



```

DFILE TA-15-133-PTLC-1.a
COMNT TA-15-133-PTLC
DATIM 2015-11-25 22:16:12
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OFRQ 395.88 MHz
OSSEF 6.28 KH:
OBFIN 0.87 H:
FW1 6.56 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 32
DUMMY 1
FREQU 5938.15 H:
FLT 30000 H:
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 32
ADBIT 16
RGAIN 46
BF 0.12 H:
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.es2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KH:
IRFIN 0.87 H:
IRFPW 147 usec
IRATN 3
DFILE TA-15-133-PTLC-1.a
SF
LKSET 13.20 KH:
LKFIN 69.6 H:
LKEV 0
LGIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 H:
FILDC
FILDF
CTEMP 20.7 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```

謝辞

本研究実施の機会を与えて頂き、その遂行に当たって終始丁寧なご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 井上 将行 教授に心より感謝申し上げます。私が有機化学の研究者を志したのは、井上教授の講義がきっかけでした。研究者としての心構え、研究の進め方や魅せ方など、様々な大事なことを教えていただきました。今後私は、井上研究室の外で研究に従事いたしますが、自信をもって外の世界へ踏み出せるのは、井上教授のご指導のおかげであると強く感じています。

お忙しい中、副査を引き受けていただいた東京大学大学院薬学系研究科 金井 求 教授、内山 真伸 教授、岡田 正弘 講師、宮本 和範 講師に厚く御礼申し上げます。先生方とのご討論やそこで得られた貴重なご指摘は、大変勉強になりました。

お忙しい中、GPLLI 学位審査指導教員を引き受けていただいた東京大学大学院工学系研究科 田畑 仁 教授に厚く御礼申し上げます。異なる専攻の先生である田畑教授との議論は、自分の研究を客観的に見るきっかけと、私が思い至らなかった新しい視点を与えてくれました。

日々の研究において、多大なご指導ご助言を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 占部 大介 講師、長友 優典 助教、伊藤 寛晃 助教、大阪大学大学院理学研究科 松岡 茂 特任准教授、山口大学大学院理工学研究科 上條 真 准教授に厚く御礼申し上げます。特に6年間という長い期間、直接ご指導賜りました占部 大介 講師には心より感謝しております。研究を行う上で欠かすことのできない、研究計画や実験手技に関して、細かいところまで丁寧に教えていただきました。

常に惜しめない助言によって私を導いて下さった有機反応化学教室の先輩方に厚く御礼申し上げます。特に石山 備凡 博士には、研究室に配属された当初から、公私にわたり、多大なご指導ご助言をいただきました。配属1年目で手のかかる後輩であったと思いますが、自主性を重んじながらも根気よく指導していただいたこと、本当に感謝しております。また、先行研究者であり多大なご助言を賜った村井 耕一 博士、嘉藤 裕樹 修士に心より感謝申し上げます。類似の化合物を取り扱う先輩方との議論やご助言は本当に参考になりました。先輩方が得た知見を土台として、クロトホルボロンの全合成を達成できたことは大変うれしく思っております。

有機反応化学教室の後輩、特にダフナンチームとして共に研究を行った、加藤 駿一郎 修士、橋本 哲 修士、そして廣瀬 哲 学士 に厚く御礼申し上げます。似た化合物を取り扱うもの同士、よく議論し、また取り扱いの難しい化合物の愚痴を言い合い、私にとっては

苦楽を共にした戦友でした。

同期として様々な支えあってきた柘田 健吾 博士、海原 浩辰 博士、谷川 昌志 修士、前田 直也 修士、松高 祥子 修士に感謝します。特に柘田博士とは 5 年間という長い間、同期として共に研究し、切磋琢磨しながら成長してきました。迷惑をかけたことも多々あったと思います。柘田君がしっかり者で本当に助かりました。

経済的援助を行ってくださった、博士課程教育リーディングプログラム「ライフイノベーションを先導するリーダー養成プログラム(GPLLI)」に厚く御礼申し上げます。

最後に、経済的、精神的な面で常に支えてくれた家族に感謝します。私がここまで研究に打ち込むことができたのは、家族のあたたかな支援があってこそです。本当にありがとう。

2016 年 3 月