

博士論文

19-ヒドロキシサルメントゲニンおよび
ウアバゲニンの全合成



東京大学大学院薬学系研究科統合薬学専攻
博士後期課程

向井 健

指導教員 井上 将行 教授

2014

目次	頁
第1章 序論.....	1
1.1. 強心ステロイド	
1.2. カルデノリド	
1.3. 他のグループによるカルデノリドの全合成研究	
1.4. 当研究室のこれまでの合成研究	
1.5. カルデノリドの統一的合成計画とその目的	
1.6. 参考文献と注釈	
第2章 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成.....	23
2.1. 合成戦略	
2.2. ステロイド骨格構築における問題点	
2.3. ステロイド骨格構築の収率改善	
2.4. 立体選択的アルドール反応の考察	
2.5. 19-ヒドロキシサルメントゲニンの合成計画 –Plan 1–	
2.6. ステロイド骨格上の官能基変換	
2.7. 19-ヒドロキシサルメントゲニンの合成計画 –Plan 2–	
2.8. 立体選択的なヒドロキシ基の導入	
2.9. 短工程化	
2.10. 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成	
2.11. 参考文献と注釈	
第3章 ウアバゲニンの全合成.....	71
3.1. ウアバゲニンの合成計画	
3.2. ステロイド骨格構築の収率改善	
3.3. C7位酸素原子の除去	
3.4. ウアバゲニンの全合成	
3.5. 参考文献と注釈	
第4章 総論.....	101
第5章 実験項.....	111

略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azo bisisobutyronitrile
aq	aqueous
brsm	based on recovered starting material
Bu	butyl
Bz	benzoyl
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CSA	camphorsulfonic acid
d	day(s)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
ee	enantiomeric excess
eq	equivalence
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
h	hour(s)
HMBC	hetero-nuclear multiple bond-connectivity
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i>	iso
IR	infrared spectroscopy
<i>m</i>	meta
<i>m</i> -CPBA	meta-chloroperbenzoic acid
Me	methyl
min	minute(s)
MOM	methoxymethyl
MTD	maximum tolerated dose
<i>n</i>	normal

NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear overhauser effect
ox.	oxidation
p	para
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium para-toluenesulfonate
Pr	propyl
Py.	pyridine
<i>p</i> -TsOH	para-toluenesulfonic acid
rt	room temperature
SAR	Structure-Activity Relationship
sat	saturated
t	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBS	tertiary-butyldimethylsilyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TMS	trimethylsilyl

第 1 章 序論

1.1. 強心ステロイド¹⁾

生体内ホルモンや細胞膜構成成分に代表される様に、ステロイドは生理学上極めて重要な化合物群である。その中でもカルデノリドとブファジエノリドは、古くから心収縮増強薬として知られる強心ステロイド群に位置する。これらカルデノリドとブファジエノリドは、BC環がトランス縮環し、CD環がシス縮環した特異な縮環様式をとる。加えて、ステロイド骨格上のC14位にヒドロキシ基、C17位にラクトン環を有していることが挙げられる。

以下、これら強心ステロイドの分類と特徴について述べる (Figure 1.1)。

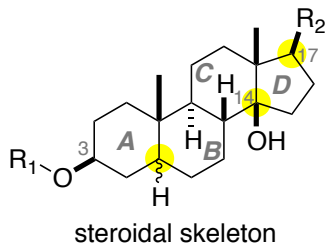
【分類】

- I. C3位に β 配向の糖を有した天然物のアグリコンはゲニンと呼ぶ。
例：ウアバイン(天然物)、ウアバゲニン(アグリコン)
- II. C17位のラクトン環がブテノリドであればカルデノリド、 α -ピロンであればブファジエノリドとして分類される。

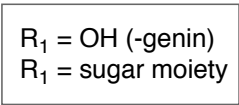
【特徴】

- III. ステロイドのAB環がシス縮環であればU字型の立体構造を有し、AB環がトランス縮環であれば平面構造を有する。
- IV. 高度に酸化されたステロイド骨格上の β 面側は多数のヒドロキシ基の存在により親水性であり、 α 面側は炭素骨格の影響により疎水性としての性質を有する。例：ウアバゲニン
- V. 強心ステロイドの中には、糖が2位、3位のヒドロキシ基と結合した天然物や糖が2つ3つ連なった多糖も存在する。例：2''-オキシボルウスカリン、ジギトキシン

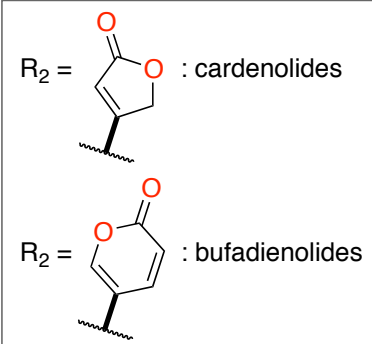
Figure 1.1. Category and characteristic of cardiotonic steroids



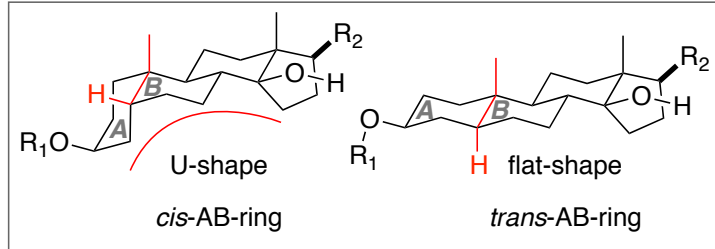
I. at C3 position



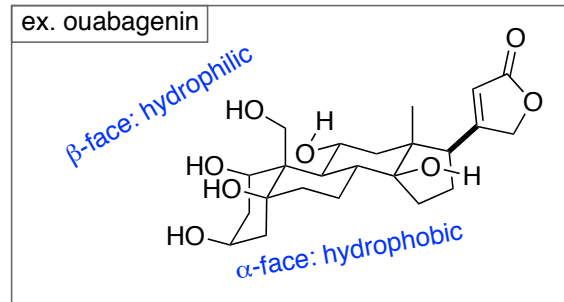
II. $R_2 = \text{lactone ring}$



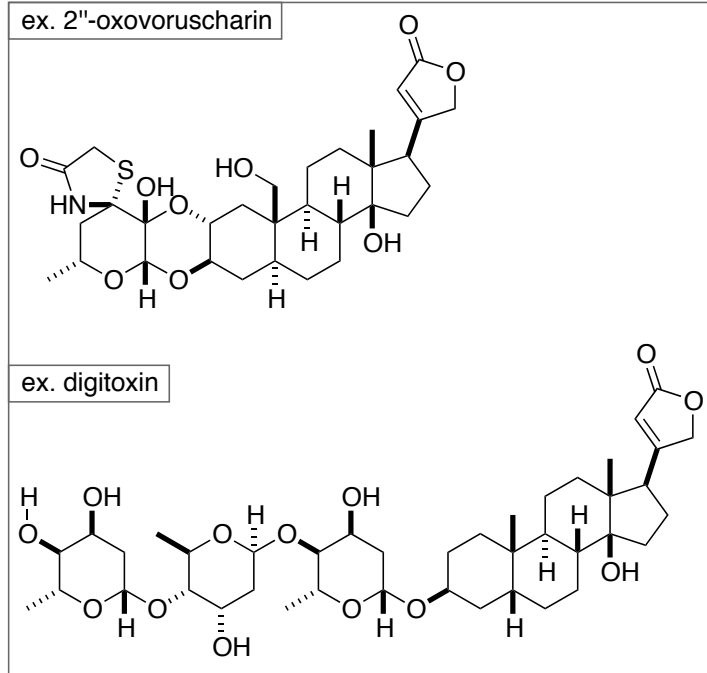
III. *cis-* or *trans-*fused steroid ring system



IV. structure of highly oxygenated steroids



V. double linked glycoside

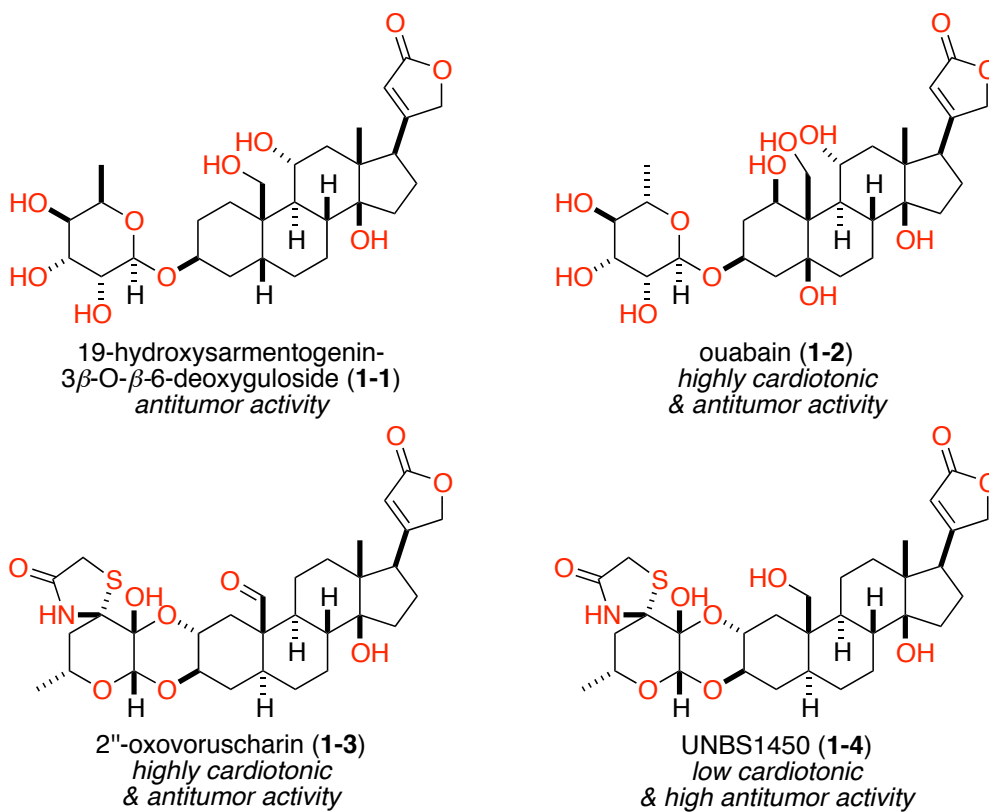


1.2. カルデノリド

強心ステロイドであるカルデノリドは、膜貫通タンパク質である $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ の α ユニットに対し選択的に結合することにより、 $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ の阻害作用を示す。そのため、 $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ の α ユニットへの結合を介した抗腫瘍活性が数多く報告され、カルデノリドの創薬研究が近年盛んに行われている²⁾。例えば、**1-1**³⁾やウアバイン(**1-2**)⁴⁾は高い抗腫瘍活性を有している (Figure 1.2)。しかし現時点の問題点として、**1-2** は高い抗腫瘍活性を示しているが同時に強い心毒性を有している(**1-2**, MTD value: 5 mg/kg)。Kiss らは **1-2** と同程度の心毒性を有する 2''-オキシボルウスカリン(**1-3**, MTD value: 10 mg/kg)から 19位のアルデヒドを還元した UNBS1450(**1-4**, MTD value: 120 mg/kg)を半合成した⁵⁾。その結果、**1-4** は高い抗腫瘍活性を保持しながら **1-3** よりも弱い心毒性を示すと報告している。そのため強心ステロイドを用いた創薬研究では、心毒性の軽減と抗腫瘍活性の向上を視野に入れた強心ステロイドの網羅的な構造活性相関研究が求められている。以上の理由により、人工類縁体合成を視野に入れたカルデノリドの統一的・収束的な化学合成法の確立は、創薬化学上極めて重要な課題と言える。

特異な縮環様式と高度に酸化されたカルデノリドの全合成では、既存のステロイド骨格に対し化学・位置・立体選択的に酸素官能基を導入する合成戦略が一般的である。しかし、この方法論では極性官能基の導入方法が限定されてしまう。そのため、高度に酸素官能基化されたカルデノリドを有機合成化学的に合成することは、極めて困難である。また、ウアバインなどは多数の極性官能基を有していることから、化学選択的に一部の官能基や縮環様式を制御することは困難であるため、現在の構造活性相関研究は Kiss らの報告のように天然物から誘導化されたものに限られている。そのため特異な縮環構造と高度に酸化されたステロイド骨格を統一的に構築することは、抗腫瘍活性や心毒性の問題点を解決するための、効率的な構造活性相関研究を可能とする。

Figure 1.2. Structure of selected highly oxygenated steroids

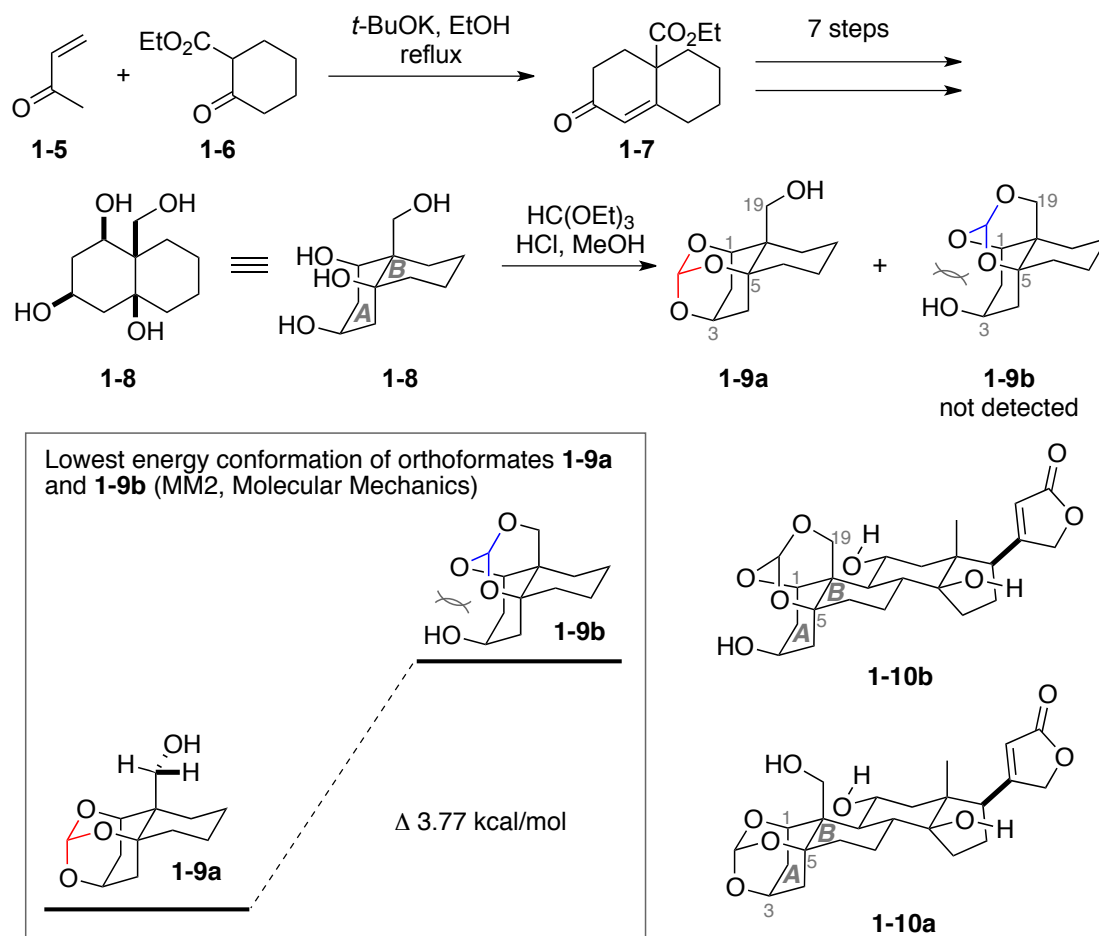


1.3. 他のグループによるカルデノリドの全合成研究

1.3.1. Jung らによるウアバイン AB 環部の合成

Jung らは、2003 年にウアバイン AB 環部の合成を報告した (Scheme 1.1)⁶⁾。本合成では、シスデカリンの構造的特性を利用した酸素官能基の立体選択的な導入と位置選択的なエポキシドの開環によって 1,3,5-syn-トリオール構造を有する **1-9a** を 9 工程、総収率 7.7% で合成している。ここでは Jung らのウアバイン AB 環部の合成における詳細な合成経路については述べないが、代わりに彼らを用いたオルトエステルによる保護の位置選択性について言及する。彼らはウアバイン AB 環部の合成の中で、オルトエステルの安定性について実験結果と計算化学の 2 つの視点から議論している。以上の結果は、ウアバゲニンをオルトエステルとして保護した際に考えられる 1,5,19-syn-トリオール構造 **1-10b** と 1,3,5-syn-トリオール構造 **1-10a** の安定性を予想できる重要な知見である。

Jung らは、メチルビニルケトン **1-5** と β -ケトエステル **1-6** との Robinson 環化によって AB 環の炭素骨格を有するエノン **1-7** を合成した。その後、7 工程の官能基変換を経てテトラオール **1-8** を合成した。**1-8** をオルトエステル化の条件に付すと、1,3,5-syn-トリオール構造を有する **1-9a** のみが得られた。**1-9b** ではなく、**1-9a** が位置選択的に得られた理由として、彼らは **1-9a** の構造が熱力学的に最も安定であるためだと考えた。そこで速度論支配の下、オルトエステルとして 1,5,19 位ヒドロキシ基の保護を試みたが、1,3,5-syn-トリオール構造が非常に安定であるため、**1-9b** から **1-9a** への異性化により **1-9b** を良好な収率にて合成することは困難であった。また、分子力場計算(MMFF)を用いた **1-9a** と **1-9b** の最安定エネルギーを計算したところ、**1-9a** は **1-9b** よりも 3.77 kcal/mol 安定な構造であることが示唆された。

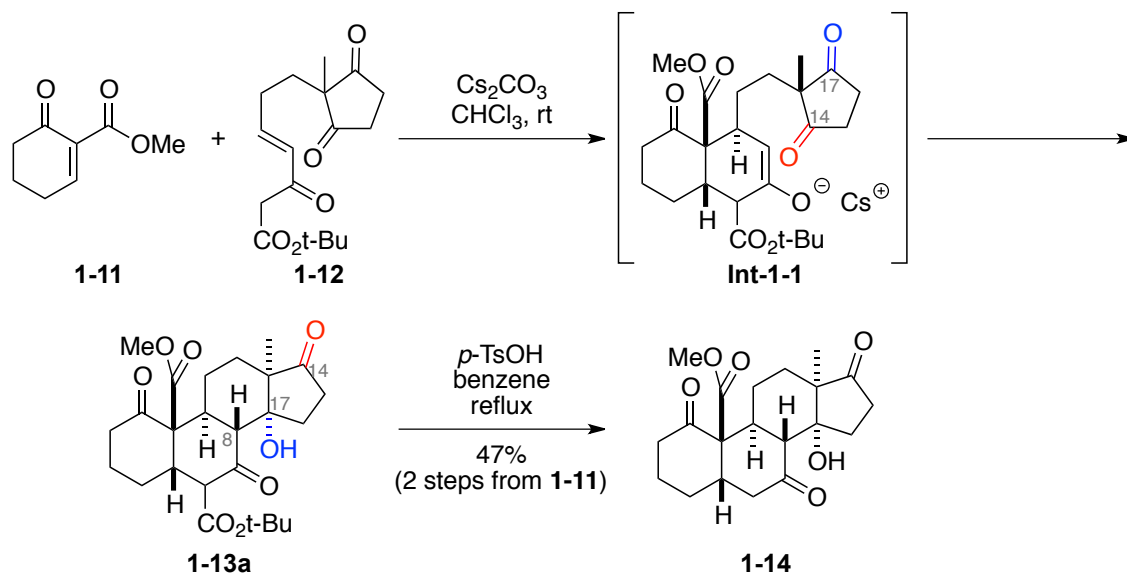
Scheme 1.1. Synthesis of AB-ring **1-9a** of ouabain by Jung and Piizzi.

1.3.2. Deslongchamps らによるウアバインの全合成

2008年に Deslongchamps らはウアバイン(**1-2**)の初の全合成を達成した⁷⁾。彼らの合成戦略は、Michael 付加およびアルドール反応を用いた立体選択的なステロイド骨格構築を基盤としている。まず彼らが開発した収束的なステロイド骨格構築法について説明する。

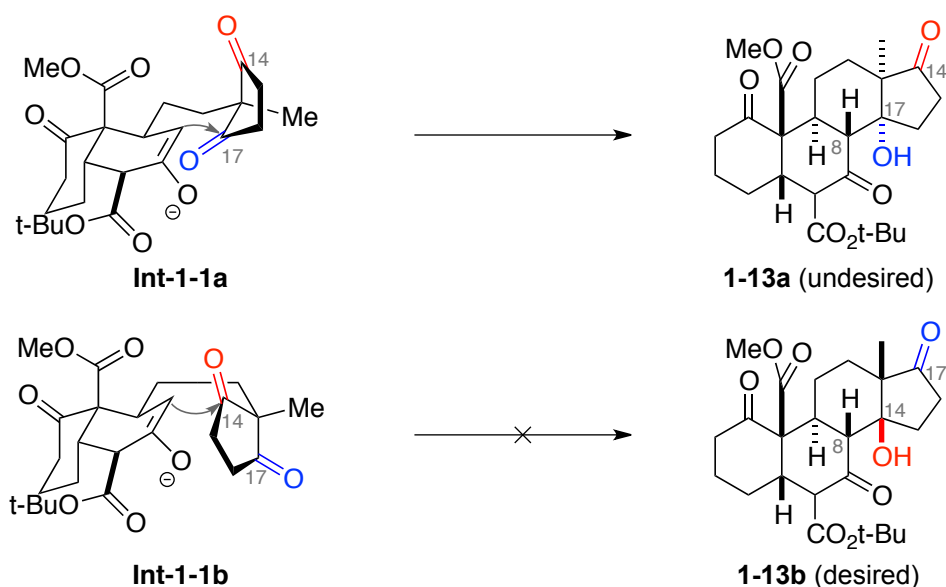
1988年に Deslongchamps らは、Michael 付加および立体選択的なアルドール反応によるステロイド骨格構築法を報告した (Scheme 1.2)⁸⁾。それぞれ調製した A 環 **1-11** と D 環 **1-12** に対し炭酸セシウムを作用させ、タンデム型の Michael 付加によりシス縮環した AB 環を有する中間体 **Int-1-1** を経た後、立体選択的アルドール反応により C 環を構築し、**1-13a** を得た。その後、**1-13a** を酸性条件下加熱することで脱炭酸反応を進行させ **1-14** を得た。

Scheme 1.2. Construction of steroidal skeleton –1–



この立体選択的アルドール反応では、**Int-1-1** の C8 位、C14 位、C17 位の 3 点が反応し得るため、8 種類の化合物が生成する可能性がある。しかし、実際には **1-13a** しか得られなかった⁹⁾。8 種類の生成物を与えるそれぞれの遷移状態の内、立体障害の影響により 6 種類の遷移状態 **Int-1-1c-h** は不利であることが示唆されている。そして残り 2 種類の遷移状態の内、所望の立体化学を与える舟型の遷移状態 **Int-1-1b** ではアルドール反応は進行せず、椅子型の **Int-1-1a** を経由したアルドール反応が進行したため、**1-13a** が得られたと報告している (Scheme 1.3)。

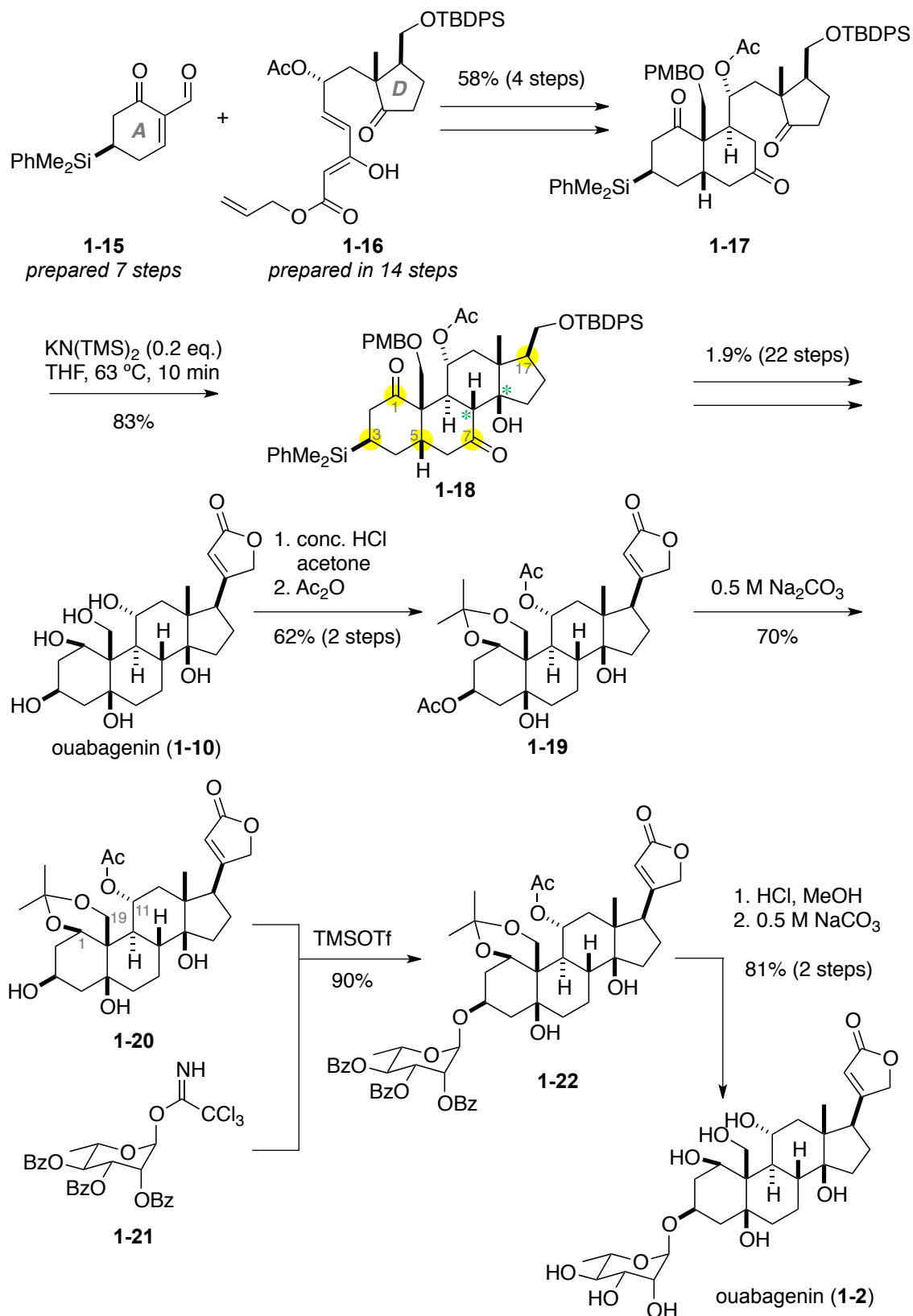
Scheme 1.3. Rationale of the preferential formation of one diastereomer



第1章 序論

後の検討から、トリケトン構造を有するアルドール反応では立体選択性・収率・再現性の点に問題があったため¹⁰、ウアバインの全合成ではアルドール反応の反応点を2点とした**1-17**を用いている (Scheme 1.4)。すなわち、2-シクロヘキセン 1-オンから酵素分割を含む7工程の変換反応を経て調製したキラルなA環**1-15**と Hajos-Parrish ケトンから14工程かけて調製したキラルなD環**1-16**をカップリングフラグメントとして設定した。A環**1-15**とD環**1-16**をタンデム型の Michael 付加反応を鍵とする4工程の変換反応により連結した後、**1-17**から立体選択的なアルドール反応により所望の立体化学を有するステロイド骨格**1-18**を合成した。次いでステロイド骨格**1-18**から黄色で示した5カ所(1,3,5,7,17位)の立体選択的な官能基変換とブテノリド導入を含む22工程の変換反応を経て、総工程数48にてウアバゲニン(**1-10**)を合成した。その後、合成したウアバゲニン(**1-10**)からC1位、C11位、そしてC19位ヒドロキシ基を保護し、**1-20**へと誘導した。**1-20**と別途合成したラムノース保護体**1-21**とのグリコシル化と脱保護を経て、ウアバイン(**1-2**)の全合成を達成した。

Scheme 1.4. Convergent total synthesis of ouabagenin (**1-10**)



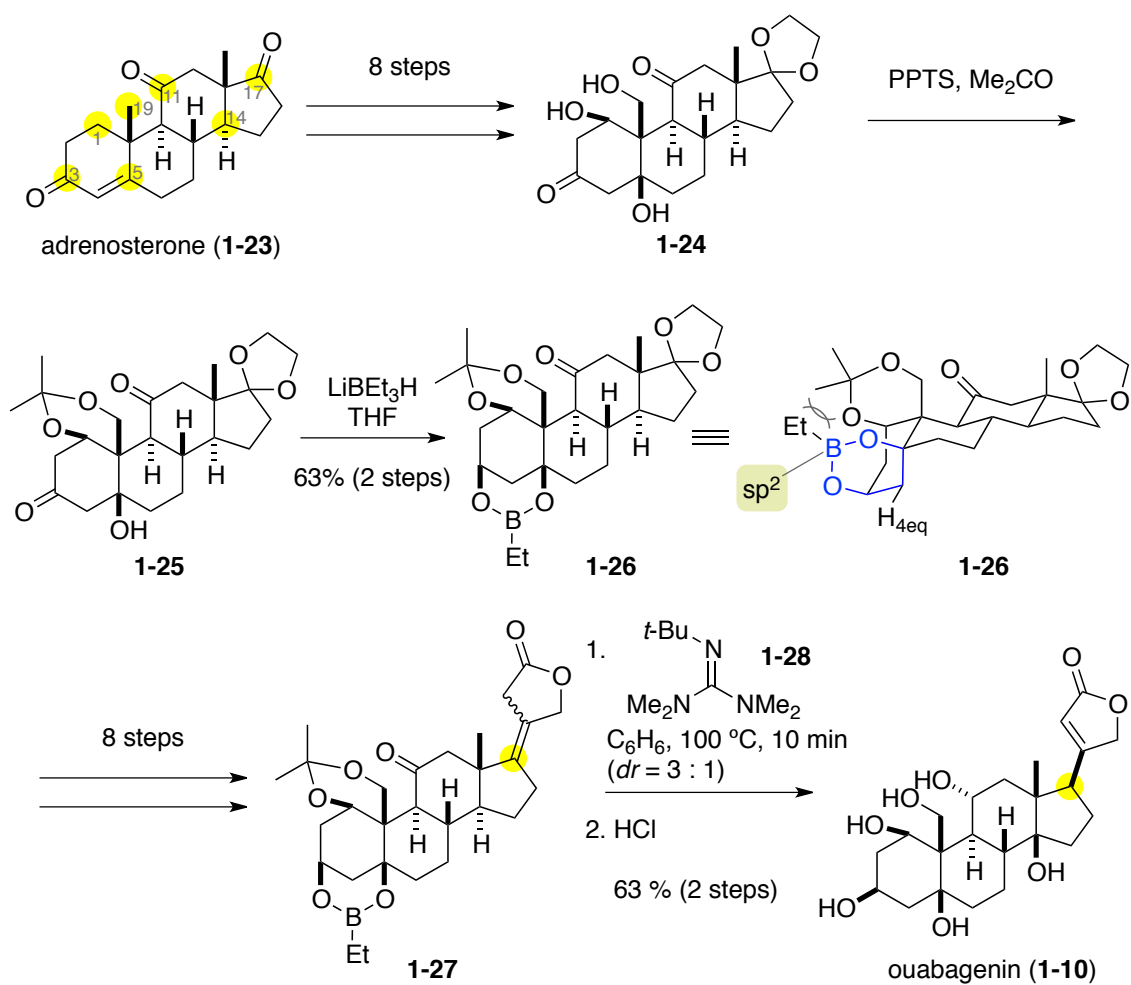
1.3.3. Baran らによるウアバインの全合成

Baran らは、2013 年にウアバゲニン(**1-10**)の全合成を報告した (Scheme 1.5)¹¹⁾。本合成の特徴は低酸化度、かつ異なる縮環様式を持つステロイドから立体選択的な酸化・還元反応によりウアバゲニン(**1-10**)の主骨格と酸素官能基の導入を達成している点である。また、ステロイド骨格を有するアドレノステロン(**1-23**)を原料としているため、ステロイド骨格構築の工程数を省くことが可能となる。これにより、わずか 20 工程にてウアバゲニン(**1-10**)の合成を達成している。また特筆すべき点として、アドレノステロン(**1-23**)からウアバゲニン(**1-10**)を合成するためには合計 7 カ所の立体選択的な酸化・還元を行う必要があり、本合成戦略は過去に例を見ない難易度の高いものとなっている。ここでは Baran らのウアバゲニン(**1-10**)の全合成における詳細な全合成経路については述べないが、特に興味深い保護基の選択と C17 位立体化学の構築法に関して述べる。

アドレノステロン(**1-23**)から 8 工程の変換反応を経て、トリオール **1-24** を合成した。C1 位、C19 位のヒドロキシ基をアセトニドとして保護し、**1-25** とした後、水素化トリエチルホウ素リチウムを用いた C3 位ケトンの還元と同時に生じた C3 位ヒドロキシ基と C5 位のヒドロキシ基をエチルボロン酸エステルとして保護した。C3 位と C5 位のヒドロキシ基を共に保護出来たことは、ホウ素原子の sp^2 性により青で示した六員環が舟型の立体配座をとり、アセトニドのメチル基と $H_{4_{eq}}$ の水素との立体的影響を最小化したためだと推察される。加えてホウ素原子近傍の立体的遮蔽により、ボロン酸エステルの安定性が増加したため、合成途中の工程にてボロン酸エステルの加水分解が問題とならなかったと推察される。このような理由により、本合成は立体的に遮蔽されたヒドロキシ基に対するボロン酸エステルとしての保護の有用性を示した一例であると言える。

次に **1-27** に対し Barton 塩基 **1-28** を使い、C17 位の立体化学を構築した。本反応では、**1-27** に対し室温条件下 **1-28** を作用させると、望まない α 配向のブテノリドを主生成物として与えた ($dr = 1 : 1.3$)。一方、 $100\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱した状態にて **1-28** を加え 10 分間反応させると望みの β 配向のブテノリドを主生成物として与えた ($dr = 3 : 1$)。これにより立体選択的なブテノリド導入に成功した。最後に酸処理による脱保護を行い、総工程数 20 にてウアバゲニン (**1-10**)の全合成を達成した。

Scheme 1.5. Total synthesis of ouabagenin from adrenosterone

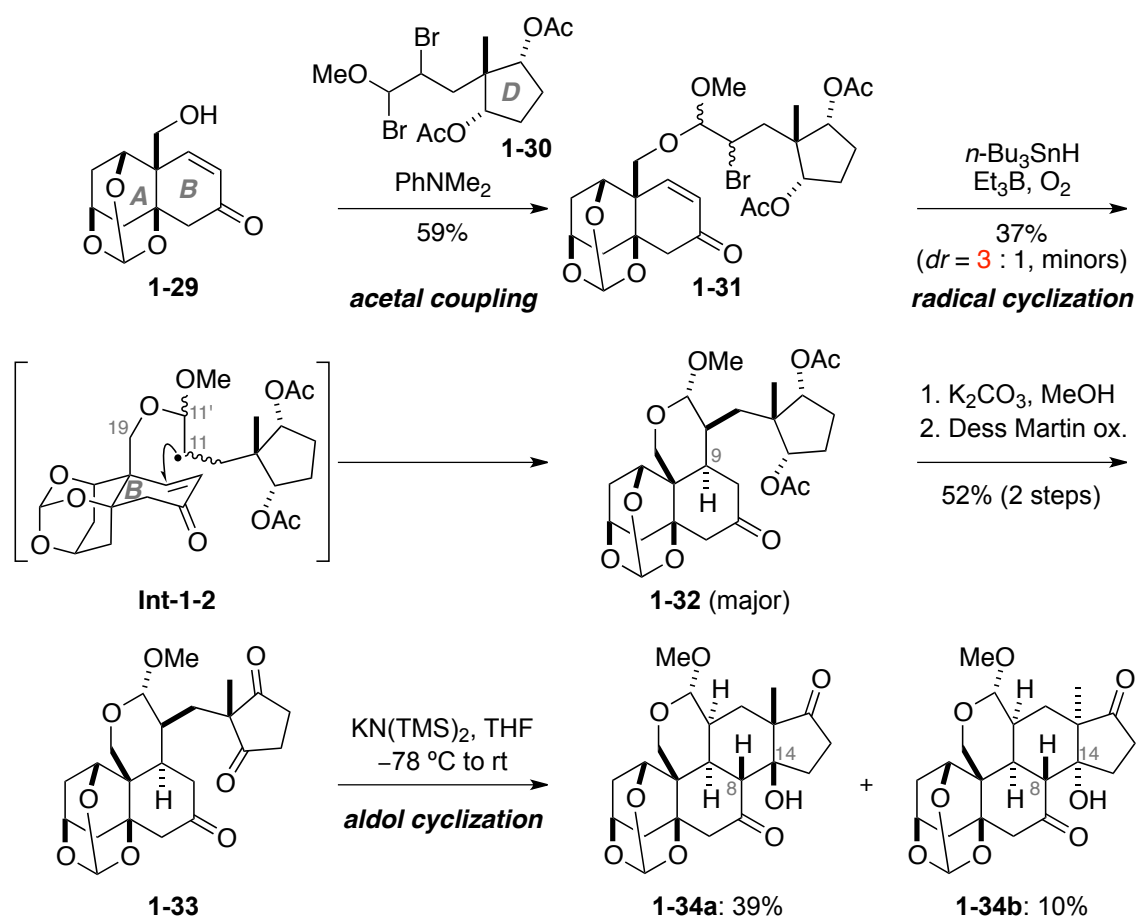


1.4. 当研究室のこれまでの合成研究

1.4.1. 粕谷によるウアバインのステロイド骨格構築法の開発

当研究室では2010年に粕谷がウアバインのステロイド骨格構築法を確立した(Scheme 1.6)¹²⁾。プロモアセタール **1-30** を高度に酸素官能基化した AB 環 **1-29** に作用させたところ、分子間でのアセタールカップリングが進行し、カップリング体 **1-31** を与えた¹³⁾。続く **1-31** のラジカル環化により C9-C11 の炭素-炭素結合を形成し、C11', C11 位のジアステレオマー混合物として **1-32** を得た($dr = 3 : 1, + \text{minors}$)¹⁴⁾。尚、ラジカル環化における C9 位の立体選択性については、C19 位の炭素鎖が B 環に対してアキシアルに位置しているため、二重結合に対するラジカル付加の面選択性がβ面と規定されているためであると推察される。次いで **1-32** のアセチル基を除去し、生じた第二級ヒドロキシ基を Dess-Martin 試薬により酸化しトリケトン **1-33** へと変換した。これに $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を作用させると位置・立体選択的アルドール反応により C8-C14 の炭素-炭素結合が形成され、ウアバインのステロイド骨格を有する **1-34a** を優先的に与えた。

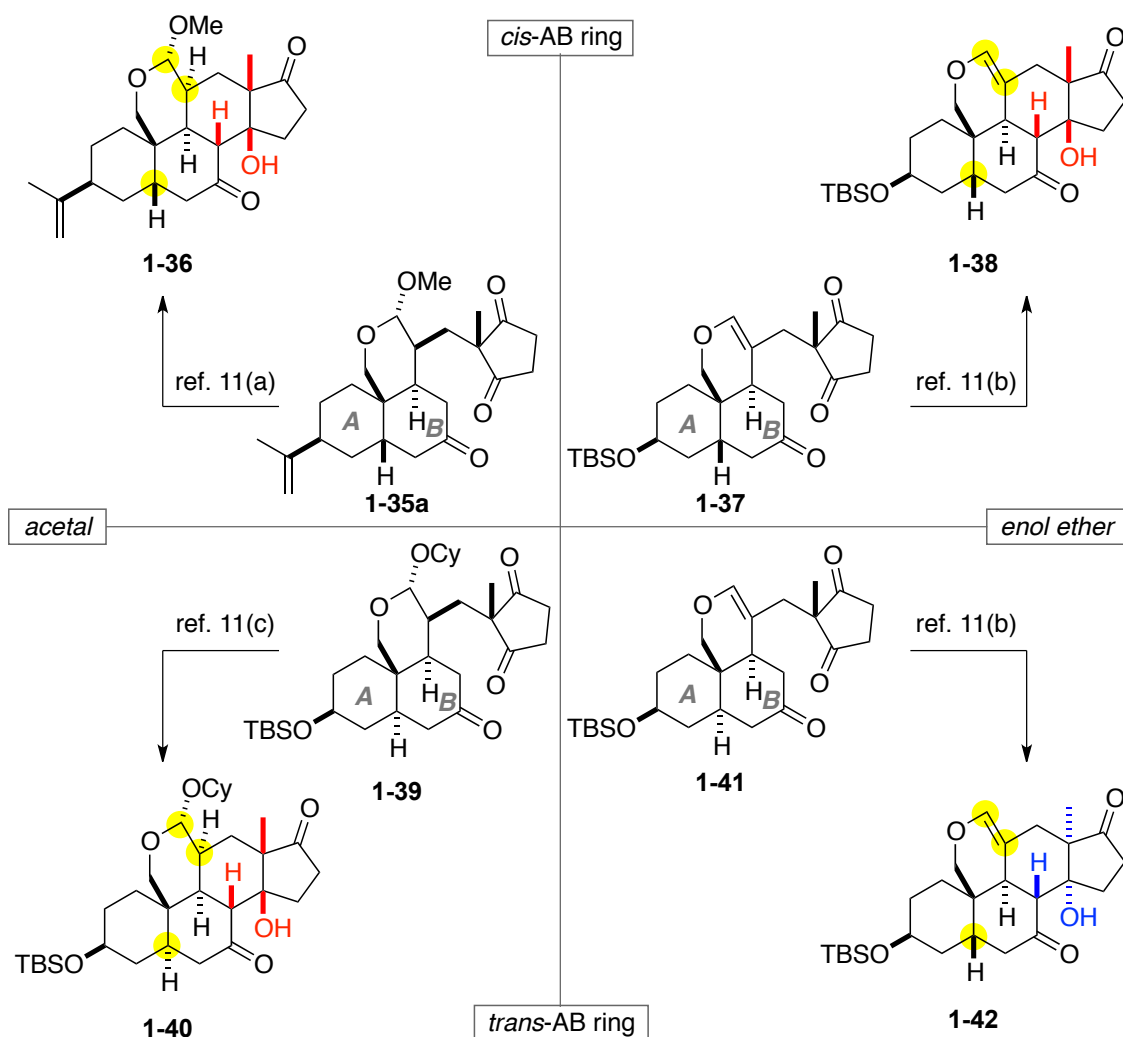
Scheme 1.6. Construction of steroidal skeleton of ouabain (**1-2**)



1.4.2. アルドール反応によるステロイド骨格の立体制御合成¹⁵⁾

当研究室では統一的なカルデノリドの合成に向け、アルドール反応によるステロイド骨格の立体選択性を明らかとした。尚、立体選択性発現のメカニズムについて完全には理解できていないが実験結果として、4種の基質に対して行ったアルドール反応により得られた主生成物を以下に示す。すなわち、AB環の縮環様式とピラン環部の差異が及ぼすアルドール反応の選択性はAB環がトランス縮環、かつエノールエーテル構造を有する**1-41**のみ異なることが分かった。それ以外の**1-35a**、**1-37**、そして**1-39**からはカルデノリドの有するステロイド骨格を与えた。加えて粕谷の合成した**1-33** (1.4.1節)は、**1-35a**からのアルドール反応と同一の立体選択性を示したことから、AB環上の置換基が与えるアルドール反応の立体選択性は小さいと予想される。

Scheme 1.7. Empirical prediction of aldol reaction



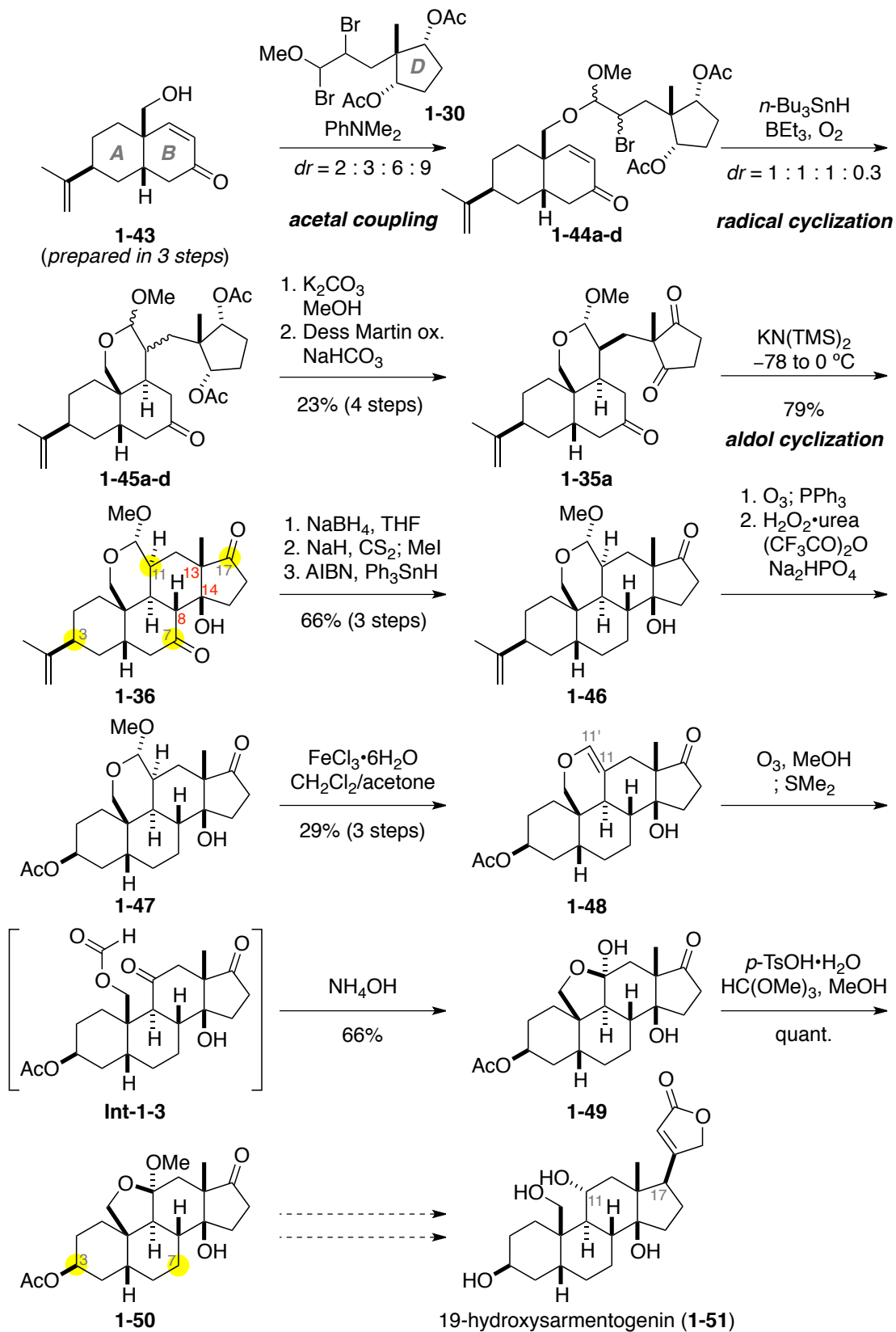
1.4.3. 合成したステロイド中間体からの官能基変換

筆者は、本学修士課程において 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**1-51**)の全合成に向け研究を行った (Scheme 1.8)¹⁶。すなわち粕谷の方法に倣い、市販の化合物から3工程にて調製した AB 環フラグメント **1-43** と D 環フラグメント **1-30** を用いてステロイド骨格構築を行った。まずアセタールカップリング反応により **1-44a-d** を合成した後、ラジカル環化反応に付すことで C9 位の立体化学の構築し、C11 位と C11'位に関する 4 種のジアステレオマー混合物 **1-45a-d** を得た。次いでアセチル基の除去と生じたヒドロキシ基の酸化によりトリケトン **1-35a-d** とした後、カラムクロマトグラフィーによる精製を行い、4 種のジアステレオマーの中から **1-35a** を単離した。これをアルドール反応の条件に付すことで、赤で示した C8 位、C14 位、C17 位の不斉中心を一挙に構築し、所望の立体化学を有する **1-36** の合成に成功した。

合成したステロイド中間体 **1-36** から 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**1-51**)を合成するには、C3, C7, C11, C17 位の酸化度の調製とブテノリド導入が必要となる。本合成ではこれらの内、C7 位酸素原子の除去と C3 位への立体選択的なヒドロキシ基の導入に成功した。詳細を以下に述べる。

ステロイド中間体 **1-36** の C7 位ケトンのみを位置選択的に還元し、その後生じたヒドロキシ基のキサンテート化とラジカル的脱酸素化を経て **1-46** を得た。続いてイソプロペニル基をオゾン酸化に付し、メチルケトンとした後、トリフルオロ過酢酸を用いた Baeyer-Villiger 酸化によってアセテートへと変換し、**1-47** を得た。**1-47** に対し、塩化鉄(III)六水和物を作用させたところメチルアセタールの脱メタノール化が進行し、**1-48** を得た。**1-48** をオゾン酸化に付し、二重結合を酸化開裂させ **Int-1-3** とし、続いてアンモニア水溶液を加えることで、ホルミル基を除去した。その結果、生じたヒドロキシ基とケトンが分子内で反応し、ヘミアセタール **1-49** を与えた。最後に酸性条件下、**1-49** をメチルアセタールへと変換し **1-50** を得た。

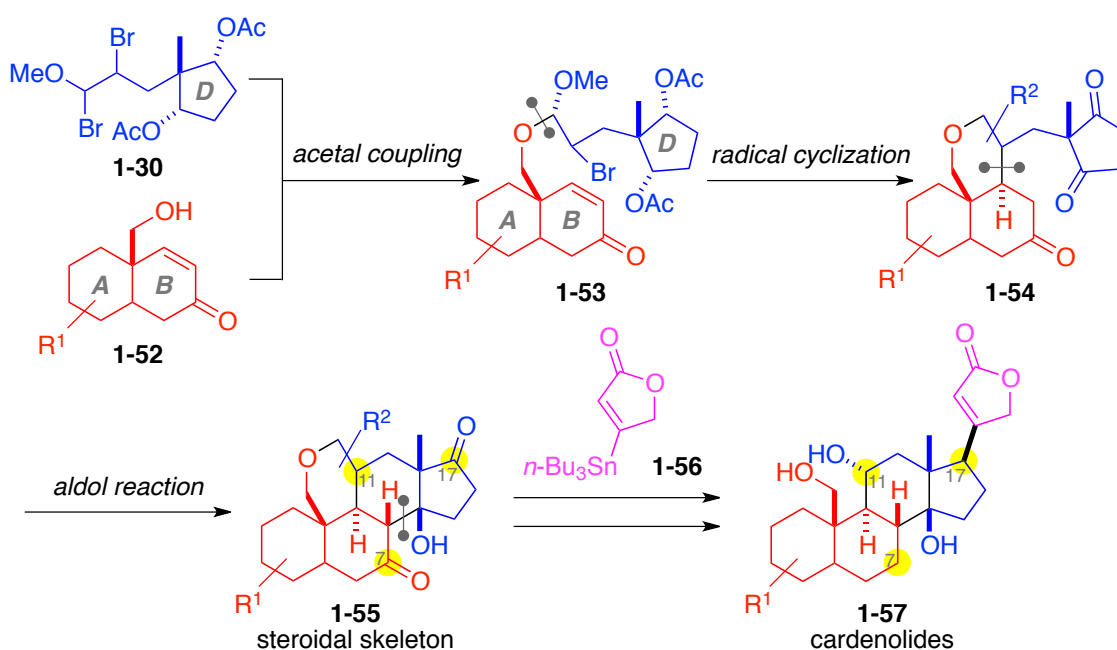
Scheme 1.8. Synthetic study toward 19-hydroxysarmentogenin (**1-1**)



1.5. カルデノリドの統一的合成計画とその目的

カルデノリドの統一的な合成戦略を以下に示す (Scheme 1.9)。すなわち同一の合成手法によりカルデノリド類を合成するため、赤、青、紫で示した部分構造を連結する収束的合成法の確立を目指した。これら部分構造の内、青で示した D 環 **1-30** と紫で示したブテノリド **1-56** は共通のフラグメントを用い、酸化度の異なる AB 環 **1-52** は標的分子に合わせて切り替えることで目的のカルデノリドを作り分けることとした。これまでに筆者は、標的分子として設定した 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成 (第2章) とウアバゲニンの全合成 (第3章) に取り組んだ。

Scheme 1.9. Synthetic strategy of cardenolides



以上の合成戦略を基に、当研究室では弱塩基性条件下での AB 環と D 環の連結(**1-52+1-30**→**1-53**)、中性条件下での分子内ラジカル環化反応(**1-53**→**1-54**)、そして立体選択的アルドール反応(**1-54**→**1-55**)により様々な縮環様式のスteroid骨格構築に既に成功している (1.4 節)。本方法論は、いずれの工程も穏和な条件下で実施可能であり、より官能基化された基質に対しても適用可能である。そのため、様々な官能基を有する高度に酸化された steroid 骨格の合成において有用であるといえる。

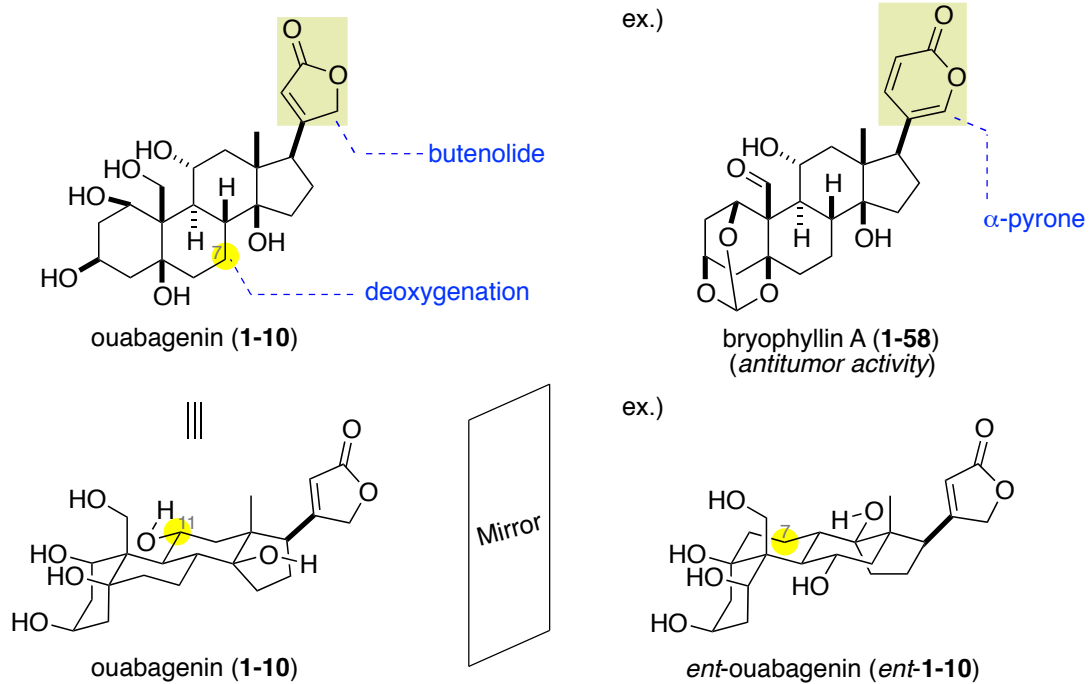
統一的なカルデノリドの合成戦略における残された課題は、ステロイド中間

体 **1-55** から天然物 **1-57** への合成法を確立することである。すなわち、本ステロイド骨格構築法により合成された **1-55** に対し、C7位、C11位、C17位の効率的な官能基変換反応を確立できれば、本合成法の汎用性を実証できる。尚、これについては 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成(第2章)とウアバゲニンの全合成(第3章)にて述べる。

統一的なカルデノリドの合成法を確立する利点として、人工類縁体合成への展開の可能性が挙げられる。本方法論を用いれば、AB環部のシスとトランス縮環様式の選択に加えて、AB環部における様々な構造修飾が可能となる。これにより、糖が2位、3位にて結合した2''-オキソボルウスカリンや UNBS1450 の構造類縁体も同一の合成手法により全合成が可能となる。

その他にもウアバゲニンのブテノリド部位を α -ピロンへと変換すれば、ブファジエノリド類であるブリオフィリン A(**1-58**)が合成できる (Figure 1.3)。またウアバゲニンのエナンチオマー(*ent*-**1-10**)を合成すれば、ウアバゲニン(**1-10**)と非常に類似した新たな炭素骨格を合成できる¹⁷⁾。また、ウアバイン(**1-2**)と Na⁺/K⁺-ATPase の共結晶構造において主な活性発現部位がブテノリドであり¹⁾、かつ **1-2** と *ent*-**1-2** の立体的な分子構造が類似していることから、*ent*-**1-10** から *ent*-**1-2** を合成すればウアバイン(**1-2**)と同様の抗腫瘍活性を持つことが期待できる。

Figure 1.3. Approach for SAR study



1.6. 参考文献と注釈

- 1) Mijatovic, T.; Dufrasne, F.; Kiss, R. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 627.
- 2) (a) Mijatovic, T.; Quaquebeke, E. V.; Delest, B.; Debeir, O.; Darro, F.; Kiss, R. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1776*, 32. (b) Prassas, I.; Diamandis, E. P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 926. (c) Yatime, L.; Laursen, M.; Morth, J. P.; Esmann, M.; Nissen, P.; Fedosova, N. U. *J. Struct. Biol.* **2011**, *174*, 296.
- 3) Ankli, A.; Heilmann, J.; Heinrich, M.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 531.
- 4) (a) Arnaud, M. *Compt. Rend. Acad.* **1888**, *107*, 1162. (b) Florey, K.; Ehrenstein, M. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1174. (c) Schoner, W. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 2440.
- 5) Quaquebeke, E. V.; Simon, G.; André, A.; Dewelle, J.; Yazidi, M. E.; Bruyneel, F.; Tuti, J.; Nacoulma, O.; Guissou, P.; Decaestecker, C.; Braekman, J.-C.; Kiss, R.; Darro, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 849.
- 6) Jung, M. E.; Piizzi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 137.
- 7) (a) Zhang, H.; Reddy, M.S.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1271. (b) Reddy, M. S.; Zhang, H.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 725.
- 8) Lavalley, J.-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6033.
- 9) ステロイド骨格上での正式な炭素番号の表記は、**1-13b** である。しかしながら本アルドール反応では、赤と青の 2 つのケトンが存在する。そこで、これら反応点の違いを明確化するため、赤のケトンの炭素を C14、青のケトンの炭素を C17 として一時的に定義した。
- 10) (a) Ruel, R.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1917. (b) Ruel, R.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1939. (c) Chapdelaine, D.; Belzile, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5669.
- 11) (a) Renata, H.; Zhou, Q.; Baran, P. S. *Science* **2013**, *339*, 59. (b) Renata, H. Ph.D. Thesis, The Scripps Research Institute, 2013.
- 12) Kasuya, S. Ph.D. Thesis, The University of Tokyo, 2010.
- 13) (a) Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564; (b) Stork, G.; Mook, R. Jr.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am.*

Chem. Soc. **1983**, *105*, 3741; for a review, see: (c) Salom-Roig, X. J.; Denes, F.; Renaud, P. *Synthesis* **2004**, 1903.

14) (a) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547; for a review, see: (b) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.

15) (a) 化合物 **1-37**: Mukai, K. Master Thesis, The University of Tokyo, 2011.

(b) 化合物 **1-39**、**1-43**: Aoki, N. Master Thesis, The University of Tokyo, 2012.

(c) 化合物 **1-41**: Nakagawa, Y. Master Thesis, The University of Tokyo, 2014.

16) Mukai, K. Master Thesis, The University of Tokyo, 2011.

17) ステロイドのエナンチオマーにおける C7 位、C11 位置換基の有無による活性の差異に関する研究は既に報告されている。[Krishnan, K.; Manion, B. D.; Taylor, A.; Bracamontes, J.; Steinbach, J. H.; Reichert, D. E.; Evers, A.; Zorumski, C. F.; Mennerick, S.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1334.]

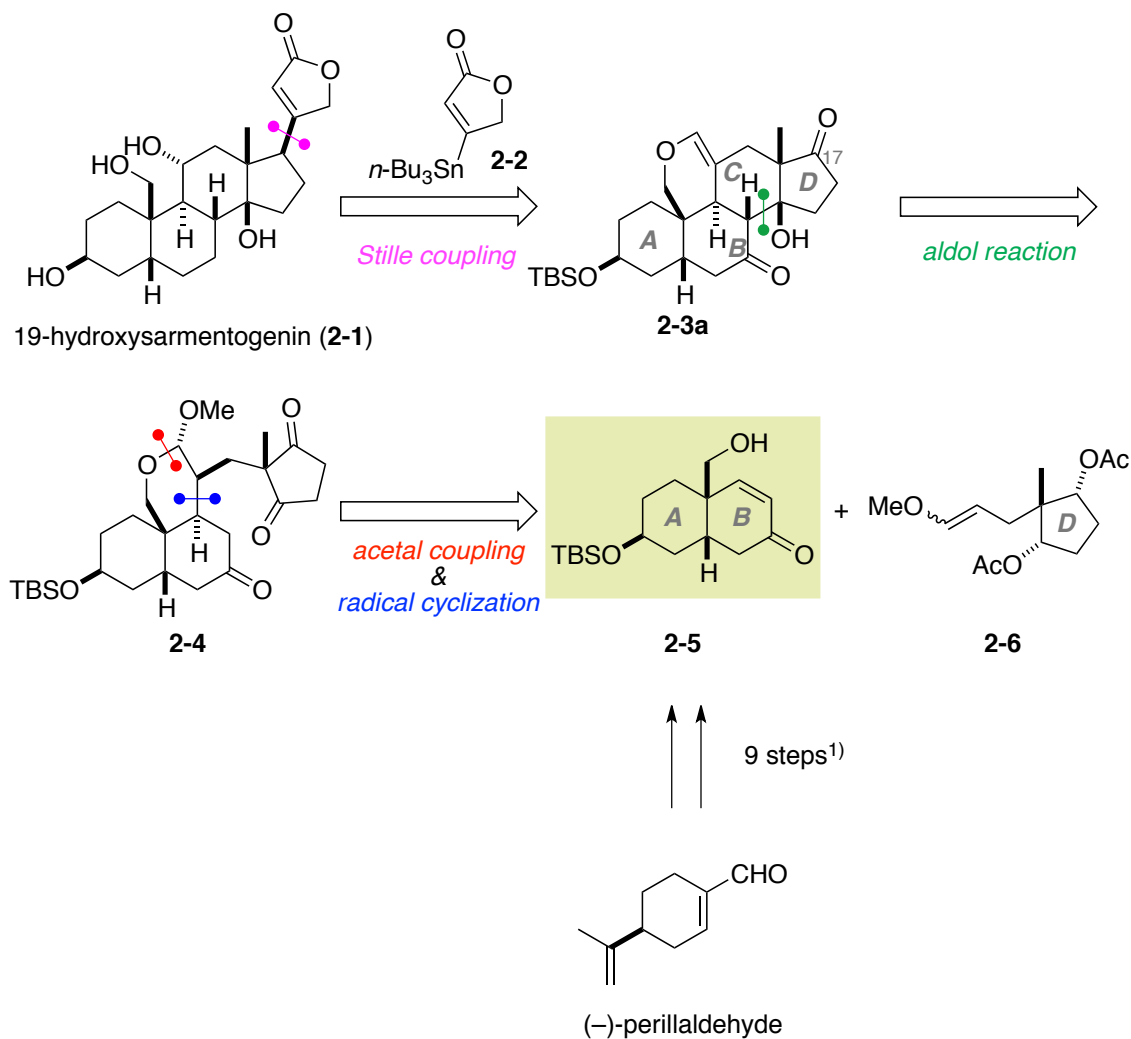
第 1 章 序論

第 2 章 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成

2.1. 合成戦略

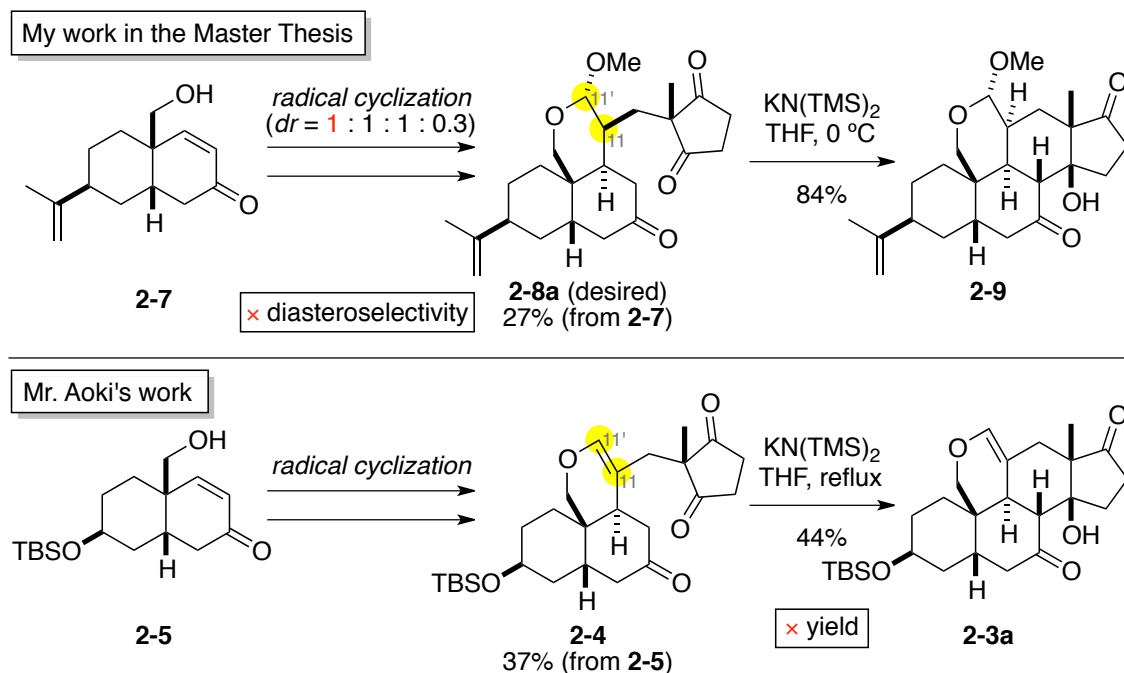
カルデノリド類の統一的な合成法の確立を目指し、19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)を最初の標的分子として設定した。19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)の収束的な合成戦略を以下に示す (Scheme 2.1)。2-1 は、2-3a の C17 位ケトン足掛かりとしたブテノリド導入とステロイド骨格上の官能基変換によって合成できると予想した。本合成の重要中間体である 2-3a のステロイド骨格は、AB 環 2-5 と D 環 2-6 のアセタールカップリングによる連結、ラジカル環化およびアルドール反応による C 環構築を経て、収束的に構築する計画を立てた。本合成の AB 環フラグメントは市販の(-)-ペリラルデヒドから 9 工程にて誘導可能な 2-5 を設定した¹⁾。

Scheme 2.1. Synthetic plan of 19-hydroxysarmentogenin (2-1)



2.2. ステロイド骨格構築における問題点

1.4 節で述べたように、当研究室ではアセタールカップリング反応と分子内ラジカル環化反応によるトリケトン(**2-4**, **2-8a**)の合成法とアルドール反応による立体選択的なステロイド骨格の構築法(**2-3a** or **2-9**) が確立されている (Scheme 2.2)。筆者は、本学修士課程においてキラルな AB 環 **2-7** からトリケトン **2-8a** を合成した²⁾。そして立体選択的なアルドール反応を行い、84%の収率にて **2-9** の合成に成功した。しかし、本合成ではアルドール反応の立体選択性を制御するため、C11位とC11'位の立体化学を高度に制御しなければならない³⁾。その結果、ラジカル環化におけるジアステレオ選択性の制御が困難であるため、現在 C11, 11'位の立体化学に関する4種の異性体 **2-8a-d** の中から **2-8a** を低収率にて得ている。一方、青木はC11位とC11'位に二重結合を導入することで4種のジアステレオマー混合物を単一の化合物へと収束させた⁴⁾。そして、続くアルドール反応により、合成した **2-4** から立体選択的に **2-3a** が44%の収率で得られることを見出した。青木の確立した合成経路は、アルドール反応の収率に課題を残すものの、ラジカル反応で生成したC11位とC11'位のジアステレオマーをすべてアルドール反応の基質へと導けるといふ点でステロイド骨格構築がさらに効率化されていると言える。そこで青木の確立した **2-3a** の合成法を用い 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)の合成を行うこととした。

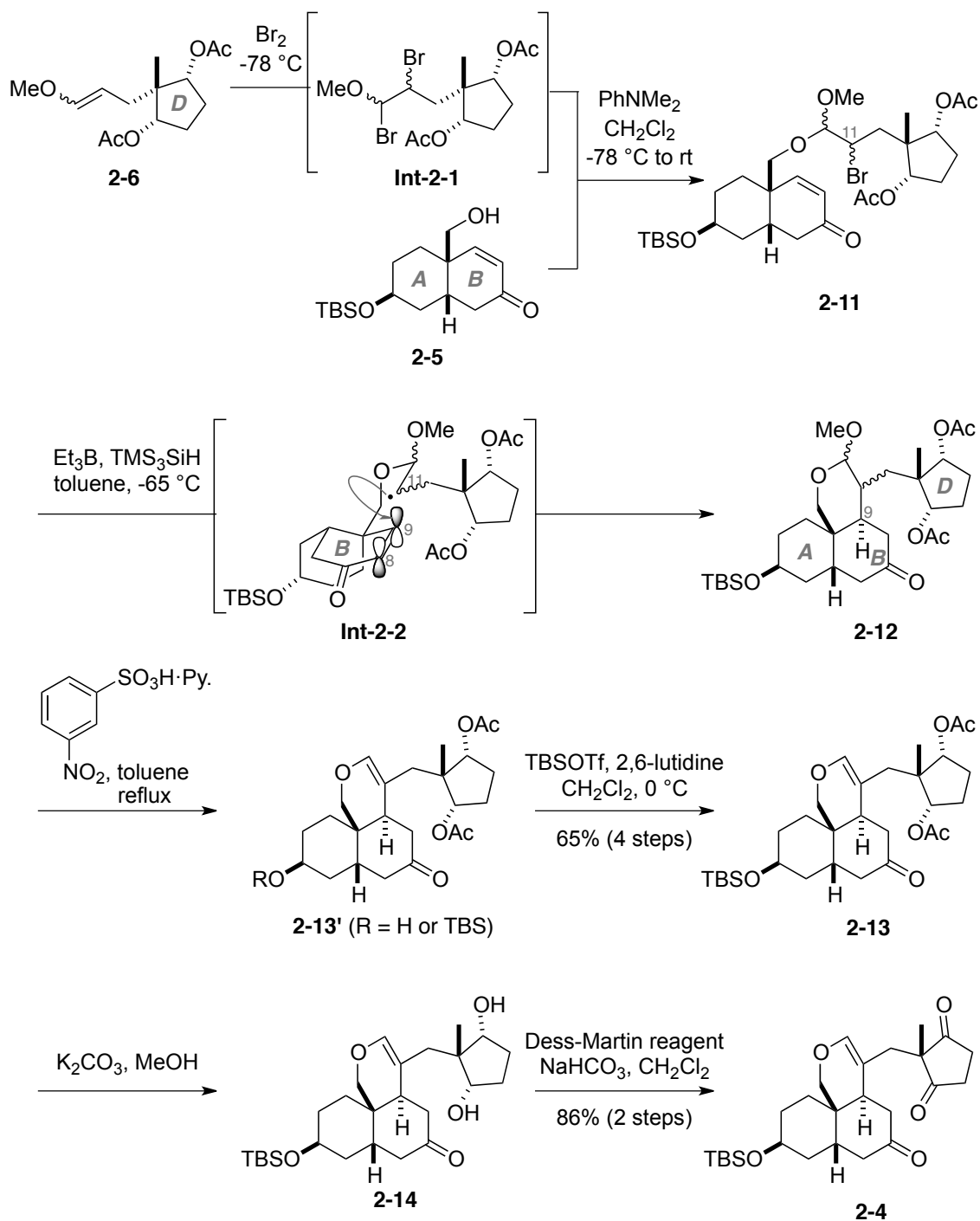
Scheme 2.2. Problems to be solved in the construction of steroidal skeleton


2.3. ステロイド骨格構築の収率改善

2.3.1. トリケトン **2-4** の大量合成法の確立

トリケトン **2-4** の大量合成を行った (Scheme 2.3)。ビニルエーテル **2-6** を臭素処理してブromoアセタール **Int-2-1** へと変換した後、*N,N*-ジメチルアニリン存在下、AB 環 **2-5** を作用させることで混合アセタール形成を進行させ、4 種のジアステレオマー混合物として **2-11** を得た⁵⁾。次に $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ と Et_3B を作用させて **2-11** の C11 位にラジカルを発生させた⁶⁾。生じたラジカルは、C9-オレフィンに関して高立体選択的に付加し **2-12** を与えた。これは C9 位での炭素-炭素結合形成において、B 環エノンの π 軌道と最も有利な軌道相互作用が得られる **Int-2-2** の配座を経由し、ラジカルが β 面から環化したためだと考察した。また本反応では、低温条件下、C11 位にラジカルを生じさせることで還元体⁷⁾の生成を抑制することに成功した。その後 **2-12** のメチルアセタールを酸性条件下エノールエーテルへと変換して **2-13'** を合成した。この際、一部 TBS 基が除去された化合物が観測されたため、再度 TBSOTf を用いてヒドロキシ基の TBS 保護を行い、高収率にて **2-13** を得た。尚、本合成では AB 環 **2-5** (4.6 g) と D 環 **2-6** (8.4 g) から環化体 **2-13** を 5.3 g 合成することに成功している。続いて **2-13** の Ac 基の除去と生じたヒドロキシ基の酸化によりトリケトン **2-4** へと導いた。

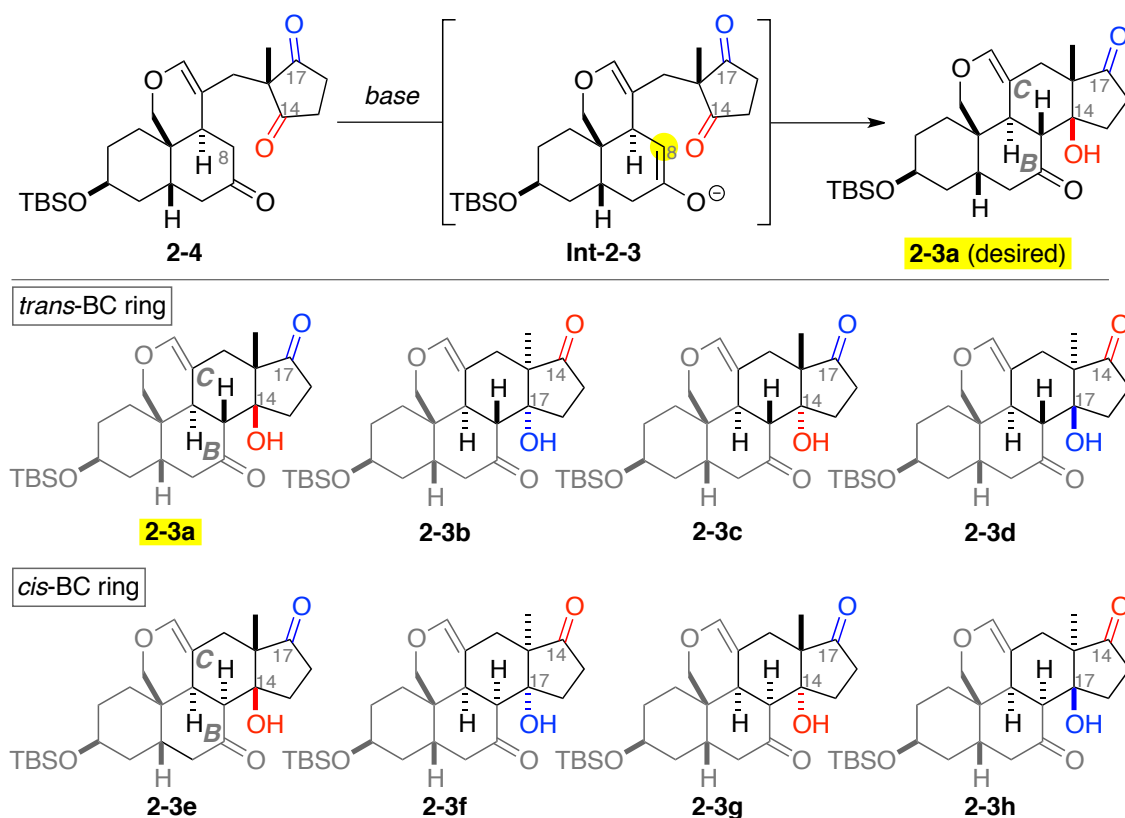
Scheme 2.3. A large scale synthesis of triketone **2-4**



2.3.2 立体選択的アルドール反応によるステロイド骨格構築

立体選択的アルドール反応の選択性発現の要因を検証するため、アルドール反応の検討を行った。最初に当研究室にて開発されたアルドール反応の概要を示す (Scheme 2.4)⁸⁾。トリケトン **2-4** に対し塩基を作用させると、8位の脱プロトン化と続く分子内環化による6員環形成が優先し、ステロイド骨格が構築される。また本反応では、8位に生じたエノラートに対し、14位もしくは17位のケトンが反応するため、ステロイド骨格を有する8種類の異性体(**2-3a-h**)を与える可能性がある。そのため望みの立体化学を有する化合物 **2-3a** を優先的に得るには対称構造を有するD環部をアルドール反応により選択的に非対称化し、立体選択的にステロイド骨格を構築しなければならない。

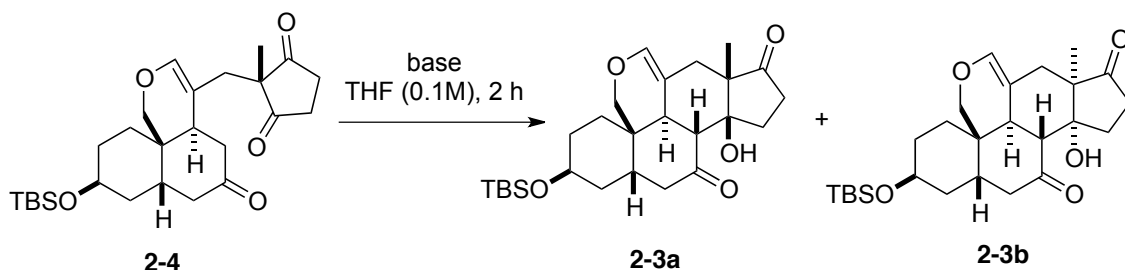
Scheme 2.4. Aldol reaction: potentially generating structures



2.3.3 アルドール反応の検討

青木は、本アルドール反応の立体選択性発現に速度論支配と熱力学支配が関与していると述べている。すなわち速度論支配による条件下では **2-3b** が主生成物となり、熱力学支配による反応条件下では望みの **2-3a** が主生成物であると結論付けた。しかし、問題点として熱力学支配の条件下では **2-3a** または **2-3b** の過剰反応が進行し、収率よく望みの生成物 **2-3a** へと収束させることが困難であった。そこで望まない過剰反応を抑え、かつ **2-3a** と **2-3b** 間の平衡反応を成立させ、**2-3a** に収束する反応条件の確立が望まれる。

以上の問題点を踏まえ、立体選択的アルドール反応の検討を行った (Table 2.1)。THF 還流下において触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を塩基として用いた場合、生成物 **2-3a** と **2-3b** のジアステレオマー比が 6:1 の割合にて望みの立体化学を有する **2-3a** を優先的に与えた (entry 1)。反応温度を室温へと変更した所、ジアステレオマー比が 1:1 まで低下した (entry 2)。次に $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を 1 当量以上用いたところ、ステロイド骨格を得ることは出来なかった (entry 3)。この結果と entry 1 との比較により、触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を用いることで望まない過剰反応を抑制できることが分かった。尚、58%にて得られた分離困難な 2 つの化合物の構造を決定することは困難であった。続いて、カウンターカチオンをカリウムからリチウムに変更したところ、entry 1 に比べ収率が低下した (entry 4)。これは、**2-15** の生成によるものであると考えた。LiN(TMS)₂ を 1 当量以上用いたところ、**2-15** に加え **2-16** の生成も確認された (entry 5)。KN(TMS)₂ よりも弱い塩基を用いたところ、entry 1 に比べ **2-3a** と **2-3b** の合計収率は良い結果を示したが、立体選択性は低下した (entries 6-7)。以上の結果から、THF 還流下、そして触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を用いる反応条件を本アルドール反応の最適条件とした。

Table 2.1. Screening of conditions for the Aldol reaction

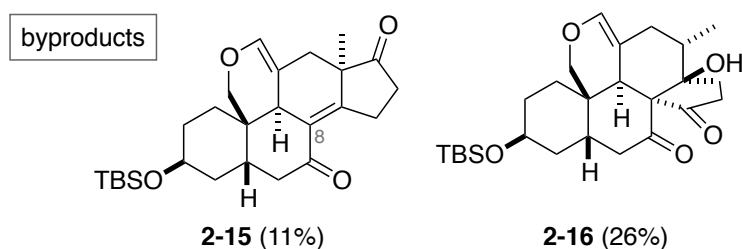
entry	base	temp.	ratio (2-3a : 2-3b)	combined yield
1	KN(TMS) ₂ (0.3 eq.)	reflux	6 : 1	91%
2	KN(TMS) ₂ (0.3 eq.)	r.t.	1 : 1	80%
3	KN(TMS) ₂ (1.2 eq.)	reflux	—	0% ^a
4	LiN(TMS) ₂ (0.3 eq.)	reflux	1 : 0	72% ^b
5	LiN(TMS) ₂ (1.2 eq.)	reflux	1 : 0	37% ^c
6	Cs ₂ CO ₃ (1.2 eq.)	reflux	1 : 1	93%
7	DBU (1.2 eq.)	reflux	1 : 3	53% ^d

^a *non-steroidal* compounds (**unknown**) were generated in 58% yield in the reaction.

^b **2-15** was confirmed in the crude mixture, but the yield didn't determined.

^c **2-15** (11%) and **2-16** (26%) was isolated.

^d **2-4** was recovered in 46% yield after 24 h.



2.3.4 アルドール反応の検討結果の考察

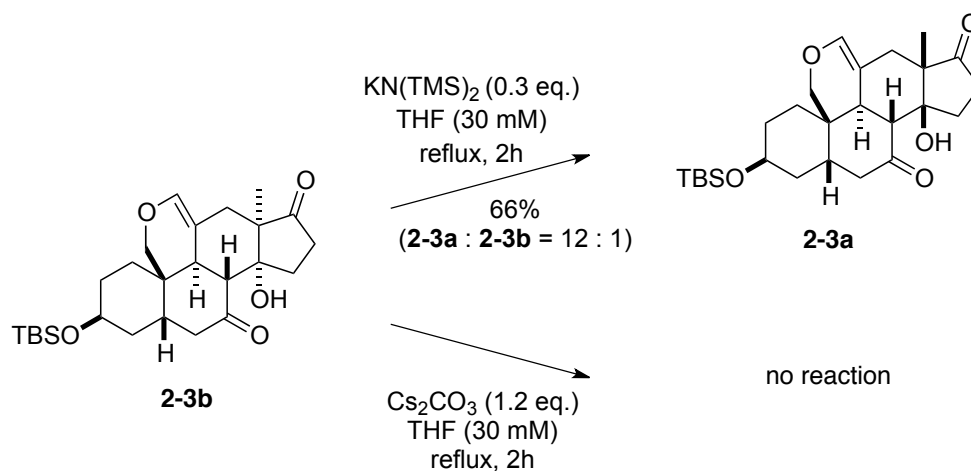
2.3.3 節のアルドール反応では、塩基の種類と温度によって **2-3a** と **2-3b** の生成比が大きく変化した。これは、本アルドール反応の立体選択性発現に速度論支配と熱力学支配の2つの要因が大きく関わっているためであると考えられる⁹⁾。すなわち Table 2.1 の entry 1 と entries 3-5 の反応条件では **2-3a** と **2-3b** 間に平衡が存在するのに対し、entry 2 と entries 6-7 の反応条件では **2-3a** と **2-3b** 間に平衡

が存在しないため、**2-3a** と **2-3b** の生成比に違いが生じたと考えた。

2-3a と **2-3b** 間の平衡の有無について検証実験を行った (Scheme 2.5)。まず単離した **2-3b** を entry 1 と同一の反応条件に付したところ、**2-3a** への変換が確認された。一方、**2-3b** を entry 6 と同一の反応条件に付したところ、異性化は進行せず基質である **2-3b** の原料回収を得るのみであった。以上の結果を基に Table 2.1 の生成比(**2-3a** : **2-3b**)について考えると、**2-3a** と **2-3b** 間に平衡を成立させるためには反応熱に加え、 $\text{KN}(\text{TMS})_2$ と同程度、もしくはそれ以上の強い塩基が必要であると言える。また **2-3b** から **2-3a** への異性化が進行したことから、**2-3a** は 8 種類のステロイド骨格の中で最も熱力学的に安定な生成物であると推察した¹⁰⁾。

Scheme 2.5. Mechanistic Study on the intramolecular aldol reaction:

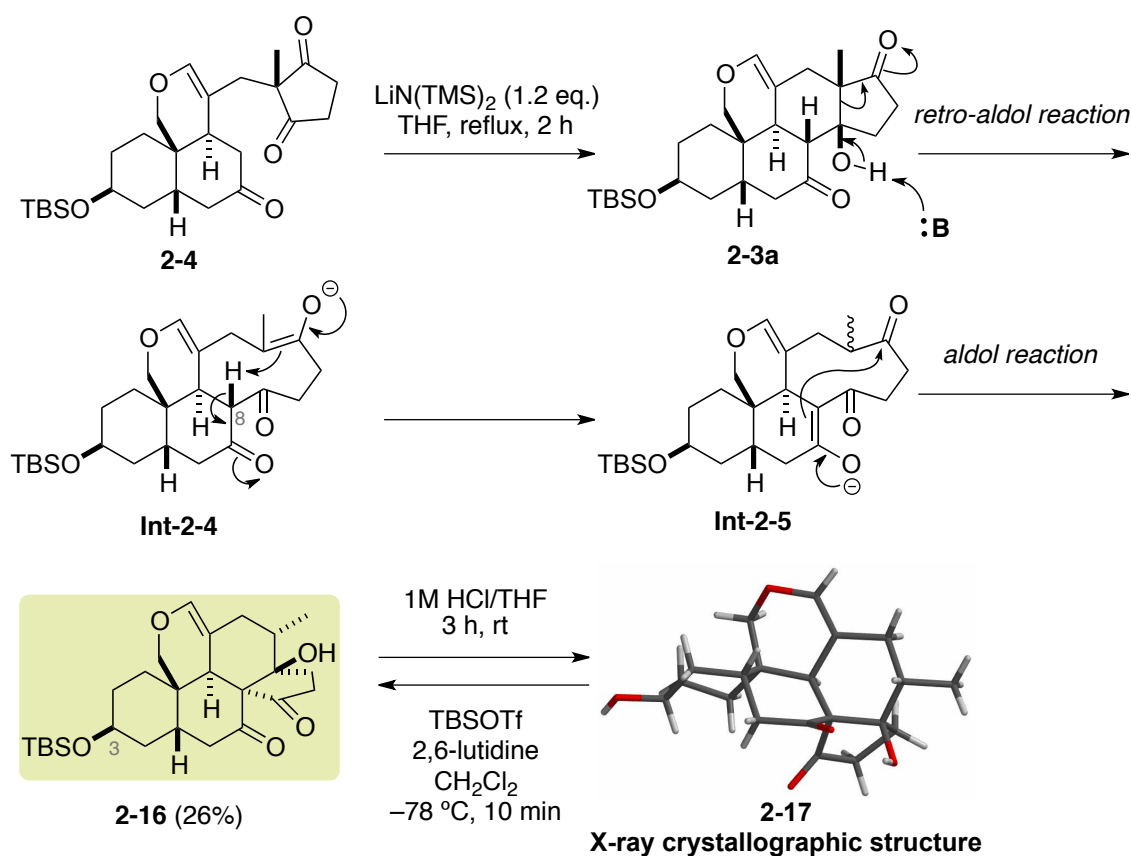
isomerization of **2-3b** to **2-3a**



青木は熱力学支配の条件下、塩基を 1 当量用いアルドール反応の検討を行った。しかしその結果、過剰反応が進行し、収率よく望みの生成物 **2-3a** へと収束させることは困難であったと報告している。これは、Table 2.1 の entry 3 と entry 5 の結果に類似する。そこで、この過剰反応について考察した。まず entries 4-5 では、**2-15** の生成が確認された。これは $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ による 8 位の脱プロトン化と続くヒドロキシ基の E1cB 脱離が進行し、生成したと考えた。一方、塩基として $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を用いた場合には **2-15** の生成は確認されなかった。これはヒドロキシ基の E1cB 脱離の段階で、リチウムイオンがルイス酸として作用したのに対し、カリウムイオンではルイス酸として作用しなかったがゆえに、ヒドロキシ基の脱離の過程を不安定化し、entries 1-3 では **2-15** の生成が抑制されたと推察した。

続いて Table 2.1 の entry 5 において、生成物 **2-16** が得られた理由について考察した (Scheme 2.6)。生成物 **2-16** を与える合成経路として、**2-3a** (or **2-3b**) から矢印で示すようにレトロアルドール反応が進行すれば、中間体 **Int-2-4** が得られる。生じた **Int-2-4** は最も酸性度の高い C8 位のプロトンを引き抜くことで、より安定なエノラート **Int-2-5** が生成した後、渡環アルドール反応により **2-16** が生成したと考えた。また **2-16** の立体構造は、酸処理により TBS 基を除去して **2-17** へと変換した後、**2-17** の X 線結晶構造解析により決定した¹¹⁾。酸処理による **2-17** の異性化の有無については、**2-17** の C3 位ヒドロキシ基を再度 TBS 保護した際、再度 **2-16** が得られたことから、酸による立体化学の異性化は進行していないと結論付けた。加えて entry 3 にて 58% の収率で得られた未知化合物も ¹H NMR 解析により Scheme 2.6 にて示した **2-3a** から **Int-2-4** へのレトロアルドール反応が進行した生成物であると予想される¹²⁾。よって、entries 3,5 では 1.2 当量の $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ 、または $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を加えていることから、この過剰反応を抑制するためには用いる強塩基の当量を抑える必要があると考えた。

Scheme 2.6. Proposed mechanism for generating compound **2-16**



2.3.5 立体選択的アルドール反応によるステロイド **2-3a** の合成

2.3.4 節での考察を基に、 $\text{KN}(\text{TMS})_2$ の触媒量を 10mol% とし、THF 還流下、**2-4** を 3 時間反応させた。その結果、収率 100%、かつジアステレオマー比を 8.6:1 の割合まで向上させることに成功した (Scheme 2.7)。また **2-3a** と **2-3b** はカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であるため、再結晶法による分離を行い、**2-3a** を 66% の単離収率にて得た。尚、**2-3a**²⁾ と **2-3b**⁶⁾ の立体構造は X 線結晶構造解析および NMR 解析により決定した (Figure 2.1)。解析の結果、生成物 **2-3a** の立体配座は A 環が椅子型、B 環が舟型と特異な配座を有していることが分かった。

Scheme 2.7. Optimized reaction conditions on the intramolecular aldol reaction

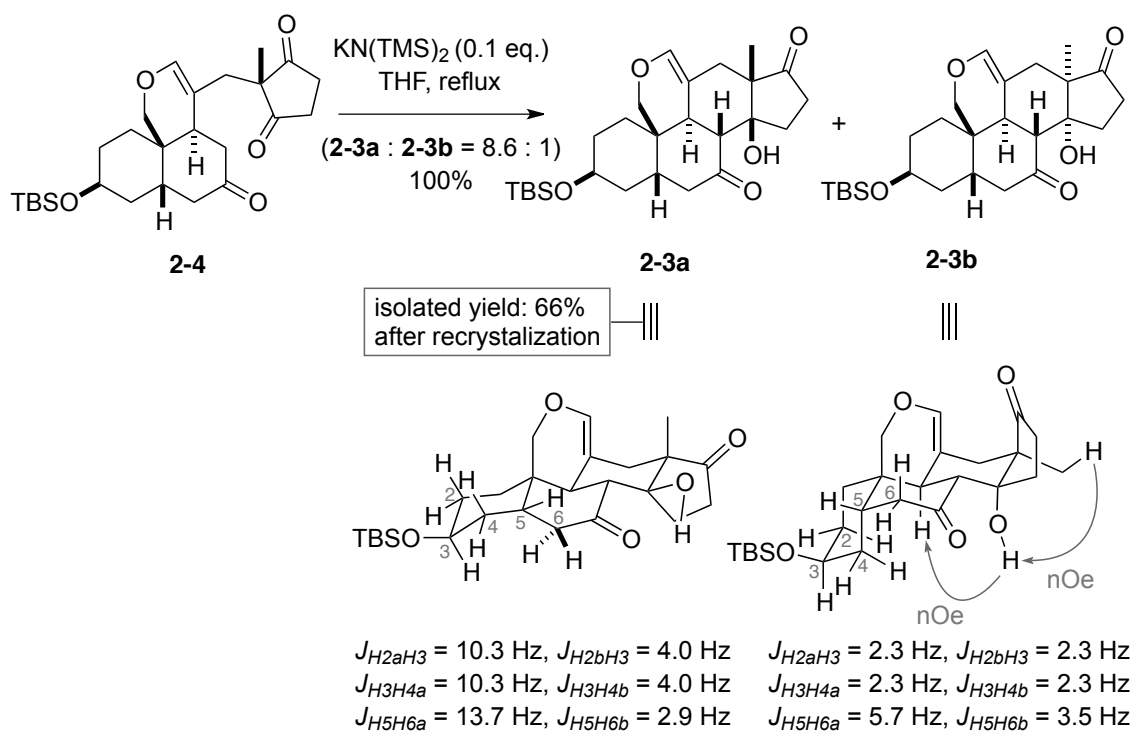
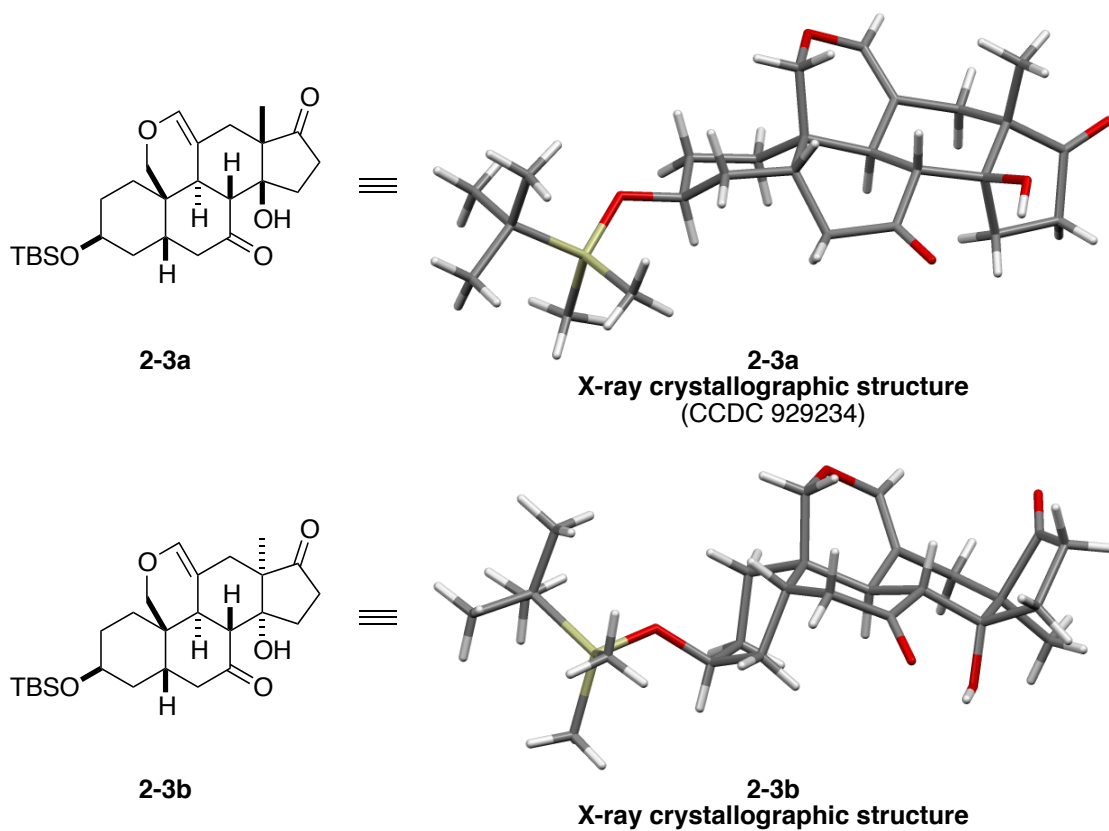


Figure 2.1. Structure detamination of 2-3a and 2-3b

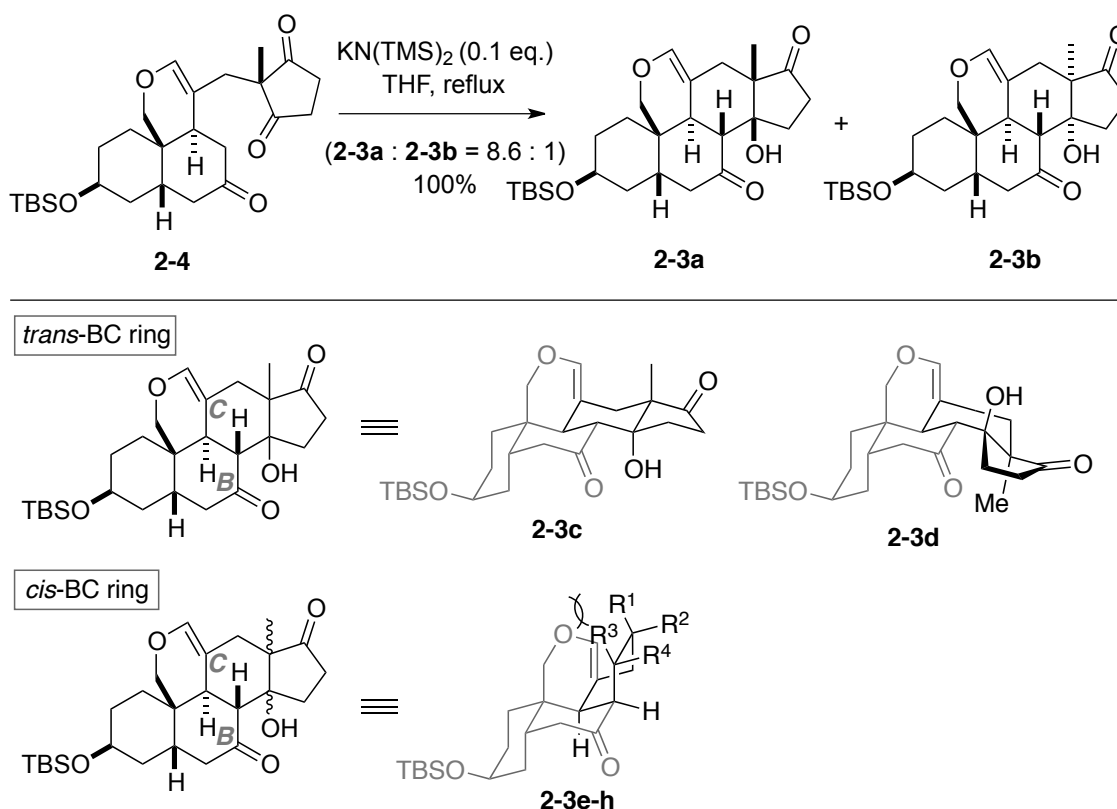


2.4. 立体選択的アルドール反応の考察

生成した **2-3a** と **2-3b** は、考えられうる 8 種のステロイド骨格の内、熱力学的に安定な生成物であると考えられる。そこで、本反応の選択性を化合物の熱力学的安定性について注目し、立体選択的なアルドール反応の選択性発現の要因について推察した。

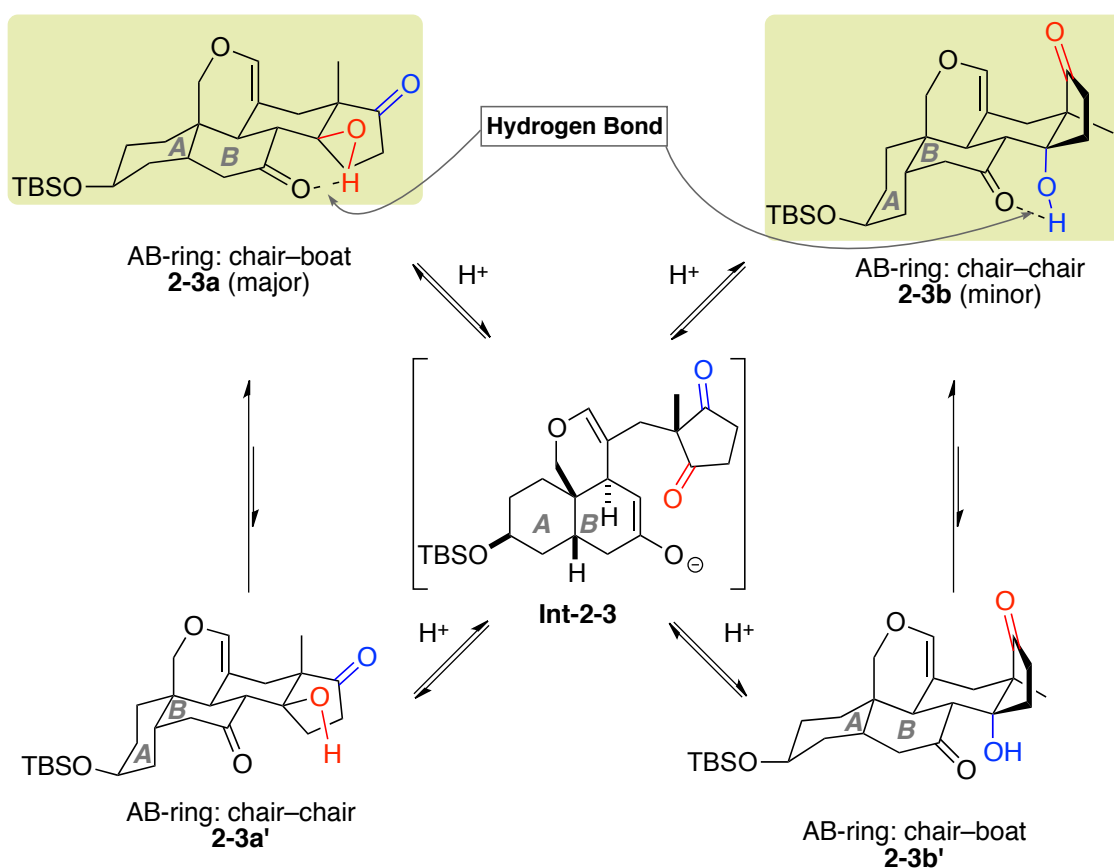
最初に、8 種の内 6 つの化合物 **2-3c-h** が生成物として得られなかった理由について考察した (Scheme 2.8)。BC 環がトランス縮環している **2-3c** と **2-3d** は、5 員環と 6 員環のトランス縮環による環歪みが存在すると考えられる。一方、BC 環がシス縮環している **2-3e-h** の構造は、 R^1 もしくは R^3 とピランとの立体障害が存在すると考えられる。これらの要因により、**2-3a** と **2-3b** に比べ熱力学的に不安定であると想定される **2-3c-h** は本条件下では得られなかったと考察した。

Scheme 2.8. Explanation of stereoselective aldol reaction –1–



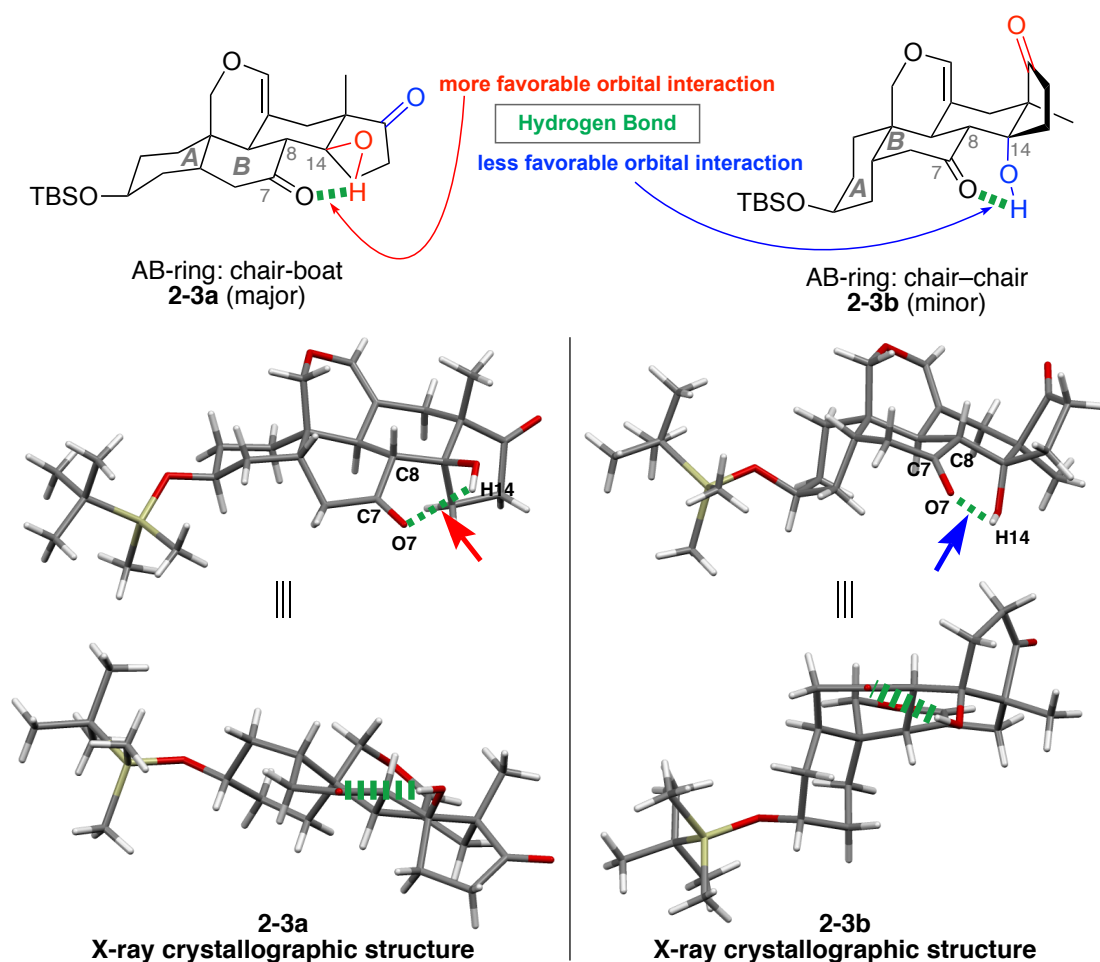
続いて、**2-3a** が **2-3b** よりも優先的に生成した理由を考察した。まず **2-3a** と **2-3b** の立体配座について考察した (Figure 2.2)。化合物 **2-3a** と **2-3a'** の立体配座を比べたとき、化合物 **2-3a** の A 環が椅子型、B 環が舟型をとる立体配座は、赤で示したヒドロキシ基とケトンとの分子内水素結合により安定化されていると考えた。続いて化合物 **2-3b** と **2-3b'** の立体配座を比べたとき、化合物 **2-3b** の A 環と B 環が共にイス型をとる立体配座は、青で示したヒドロキシ基とケトンとの分子内水素結合により安定化されていると考えた。よって最安定配座は、この分子内水素結合により、化合物 **2-3a** と **2-3b** の配座であると考えた。尚、これらの立体配座は X 線結晶構造解析および NMR 解析から支持される。

Figure 2.2. Explanation of stereoselective aldol reaction -2-



次に得られた生成物 **2-3a** と **2-3b** の生成比について考察した (Figure 2.3)¹³。ここでは、化合物 **2-3a** と **2-3b** の水素結合(緑)の形式について注目し、それぞれのX線結晶構造解析の図から、水素結合を形成する置換基の二面角(C8-C7-O7-H14)を求めた。その結果、化合物 **2-3a** (C8-C7-O7-H14, $\phi = 0.70$)では赤で示した水素原子とカルボニル酸素の非共有電子対とが同一平面上に存在するのに対し、化合物 **2-3b** (C8-C7-O7-H14, $\phi = -23.76$)ではこの分子内水素結合が同一平面上から外れた位置に存在している。そのため、より強固な分子内水素結合を形成出来る化合物 **2-3a** が主生成物として得られたと考えた。

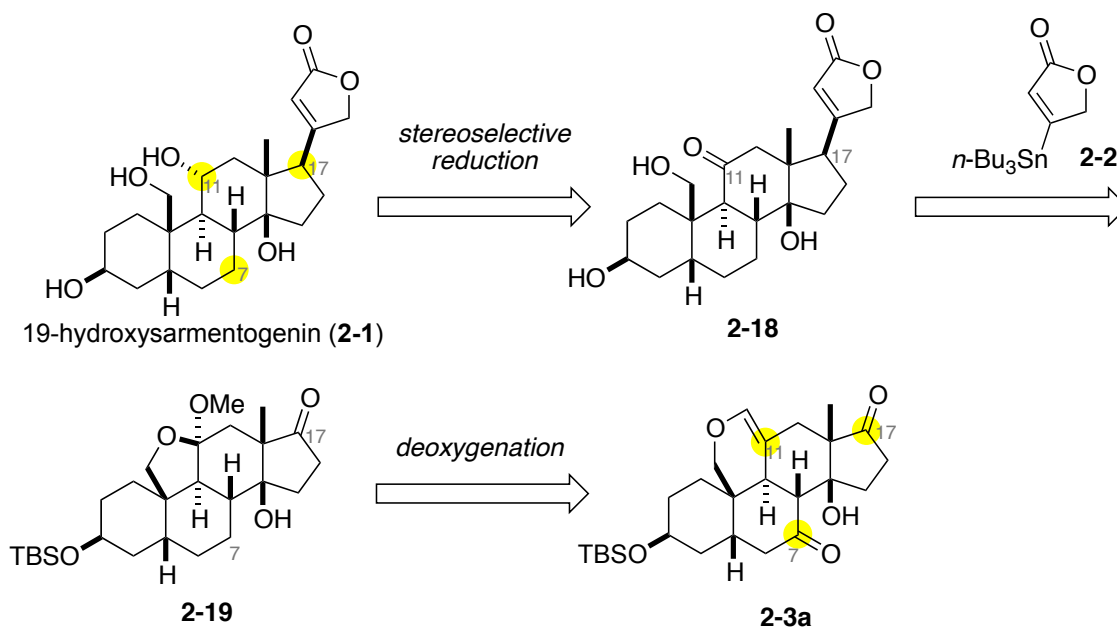
Figure 2.3. Explanation of stereoselective aldol reaction –3–



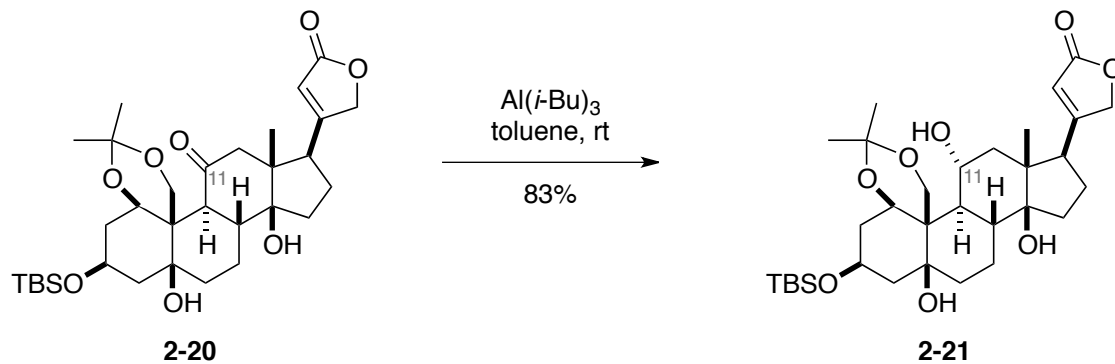
2.5. 19-ヒドロキシサルメントゲニンの合成計画 –Plan 1–

合成したステロイド骨格 **2-3a** から 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)の合成を達成するには、C11 位への立体選択的なヒドロキシ基の導入、C17 位への立体選択的なブテノリド導入、そして C7 位酸素原子の除去が必要となる (Scheme 2.9)。そこで Overman らのウアバインの合成研究で得られた知見¹⁴⁾を基に、合成の最後に **2-18** の C11 位ケトン還元し、19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)を合成することとした(**2-18**→**2-1**) (Scheme 2.10)。これにより、合成の課題を 3 つから 2 つへと絞った。次に **2-3a** に対し、C17 位へブテノリドを導入するならば、C7 位ケトンと C17 位ケトンを区別する必要性が生じる。そこで最初に C7 位ケトンの酸素原子を除去することで、この問題を回避することとした(**2-19**→**2-3a**)。 **2-18** は **2-19** の C17 位ケトンを足掛かりとした立体選択的なブテノリド導入により得られるものとした(**2-18**→**2-19**)。

Scheme 2.9. Synthetic plan 1



Scheme 2.10. Degradation studies from ouabain by Overman

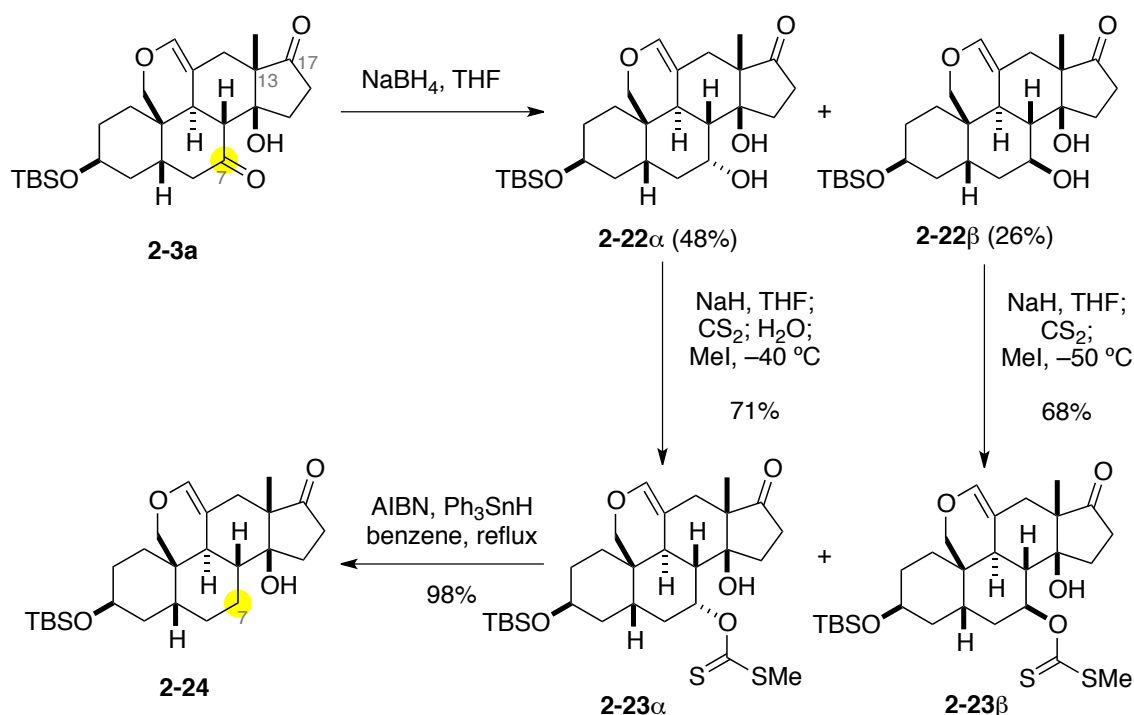


2.6. ステロイド骨格上の官能基変換

2.6.1. C7位ケトンの脱酸素化

1.4.3 節で示した合成手法に倣い、C7位の還元的脱酸素化を行った (Scheme 2.11)。本反応では、C17位ケトン存在下、C7位ケトンの酸素原子を位置選択的に除去しなければならない。そこでテトラヒドロフラン溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを加えることで位置選択的な還元を行い、2:1の生成比にて **2-22 α** と **2-22 β** を得た。この還元がC7位ケトンに対し位置選択的に進行したことは、後述するラジカル的脱酸素化後、1.4.3 節で示した共通中間体 **1-48** へと誘導することで決定した。またC17位ケトンがC7位ケトンよりも反応性が低い理由は、C13位の4置換炭素の立体的影響により、還元剤の接近が疎外されたためだと考えた。次に合成した **2-22 α** と **2-22 β** をカラムクロマトグラフィーにて分離し、生じたヒドロキシ基をそれぞれキサンテートへと変換した。本反応では、 α 配向のアルコールがAB環のconcave面に位置するため、反応性が低下している。そこで水の添加により脱プロトン化を促進させ¹⁵⁾、**2-23 α** を71%の収率で得た。一方、 β 配向のアルコールに対し水を添加すると基質の損壊が確認された。そこで、**2-22 β** からは無水条件にて反応を進行させ、**2-23 β** を68%の収率で得た。続いて調製した **2-23 α** と **2-23 β** を混合し、ラジカル的脱ヒドロキシ化を行い、高収率にて **2-24** へと変換した。

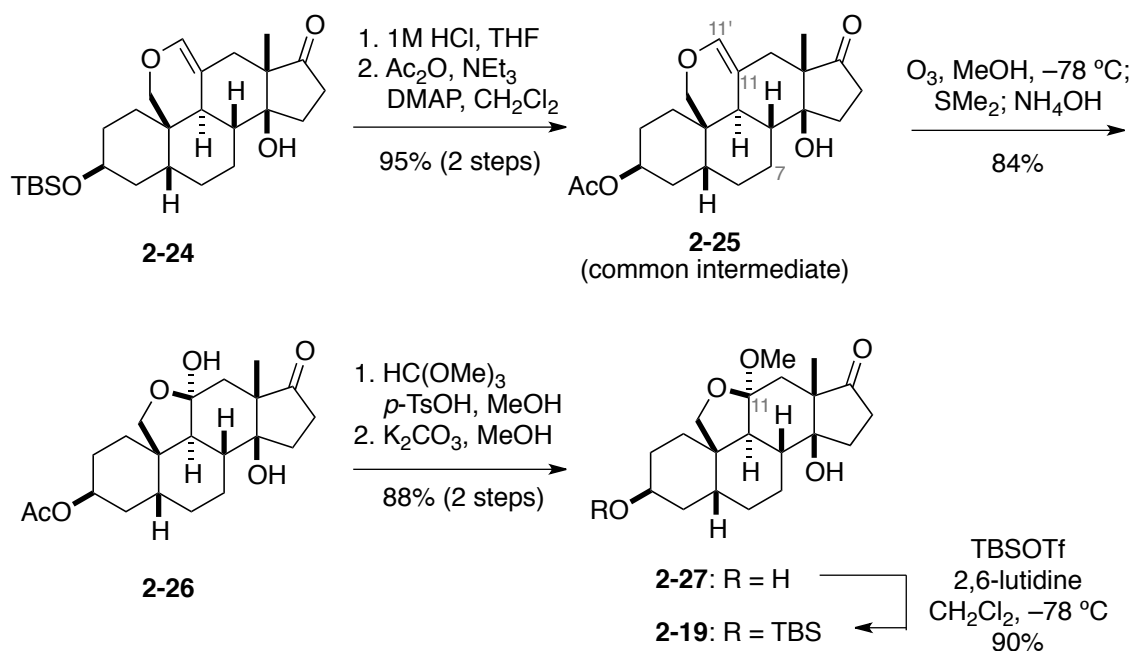
Scheme 2.11. Regioselective deoxygenation at C7-ketone



2.6.2. C11位ケトン等価体の調製

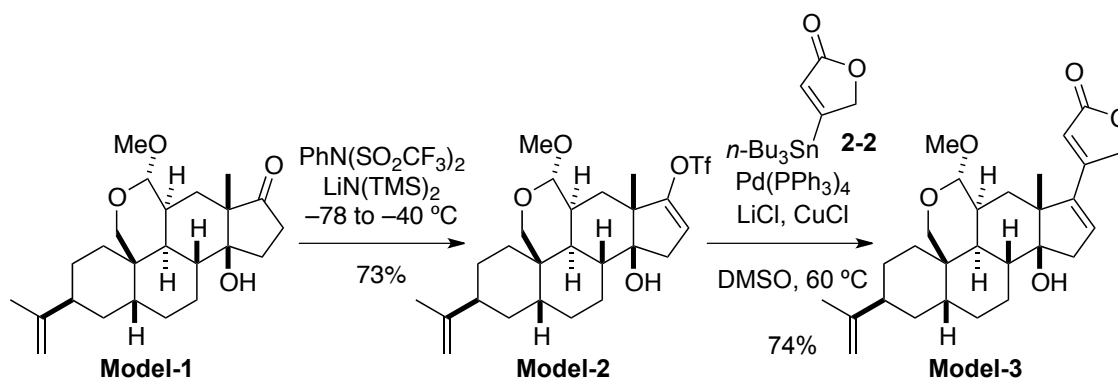
1.4.3節で示した合成手法に倣い、C11位への酸素原子の導入を行った (Scheme 2.12)。まず **2-24** から2工程の変換反応を経て、TBS基をAc基へと変換した。合成した中間体 **2-25** の¹H NMRは、1.4.3節の **1-48** と同一であった。以上の結果から、2.6.1節にて示したケトンの還元はC7位ケトン選択的に進化したことを確認した¹⁶⁾。続いて **2-25** をオゾン酸化に付し、二重結合を酸化開裂させC11位にケトンを構築した。その後ワンポットにてアンモニア水溶液を加え、C11'位のホルミル基を除去したところ、生じたヒドロキシ基とケトンが分子内で反応しヘミアセタール **2-26** を与えた。そこで、得られたヘミアセタールをメチルアセタールへと変換し、C11位ケトンの位置選択的な保護を行った。続いてアセチル基の除去により **2-27** とした後、生じたヒドロキシ基を再度TBS保護し、**2-19** を得た。

Scheme 2.12. Oxidation of C11-olefin to generate ketone equivalent



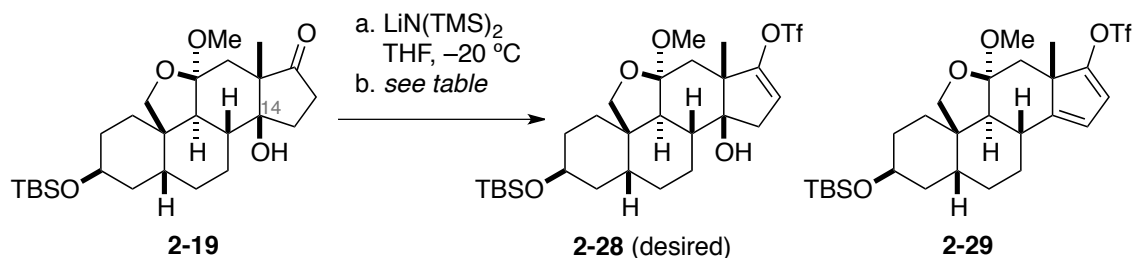
2.6.3. C17位へのブテノリド導入

筆者は本学修士課程において、**2-19** に対応するモデル化合物 **Model-1** を用いブテノリドの導入法を検討した。その際、ビニルトリフレート化と Stille カップリングにおける反応条件を最適化することで、2工程 54%の収率にて **Model-3** が得られることを報告した (Scheme 2.13)。

Scheme 2.13. Stille coupling between vinyl triflate **Model-2** and **2-2**

そこで Scheme 2.13 の反応条件を参考にし、まず **2-19** のビニルトリフレート化を行った (Table 2.2)。モデル基質にて最適化した反応条件を **2-19** に適用したところ、反応は完結せず原料回収を得る結果となった (entry 1)。加えて C14 位ヒドロキシ基のトリフレート化の後、脱離反応が進行したジエノン **2-29** の生成も確認された。そこで収率向上を目的として Comins 試薬を用いビニルトリフレート化を行ったが、低収率にてジエノン **2-29** を与えるのみであった (entry 2)。

Table 2.2. Chemoselective transformation for a coupling fragment



entry	reagent	temperature	yield
1	PhN(SO ₂ CF ₃) ₂	-78 to -40 °C	2-28 : 37% ^{a)} 2-29 : 7.4%
2	Comins reagent -20 °C, 2 h	-20 °C	2-29 : 28%

a) **2-19** was recovered in 36% yield.

低収率ではあるが **2-28** を調製できたため、**2-28** からブテノリドの導入と C14 位ヒドロキシ基の TMS 保護を行った (Scheme 2.14)。まず合成した **2-28** と **2-2**¹⁷⁾ を用いた Stille カップリング¹⁸⁾によるブテノリド導入を行い、**2-30** を得た。続いて CD 環の concave 面側から水素添加による還元を行うため、convex 面にある

C14 位ヒドロキシ基を嵩高い TMS 基にて保護することとした。すなわち **2-30** を TMSOTf にて処理することでヒドロキシ基の TMS 保護とシロキシフラン形成を行い **2-31** とした後、薄層カラムクロマトグラフィーによる粗生成物の精製を試みた。その結果、充填剤であるシリカゲルの酸性によりシロキシフラン環の TMS 基が除去され、 α 位と γ 位でそれぞれプロトン化された **2-32** と **2-33** が得られた。また **2-32** は酸性シリカゲルに担持させることで **2-33** へと異性化することが分かった (Figure 2.4)。

Scheme 2.14. Introduction of butenolide at C17-position and TMS protection

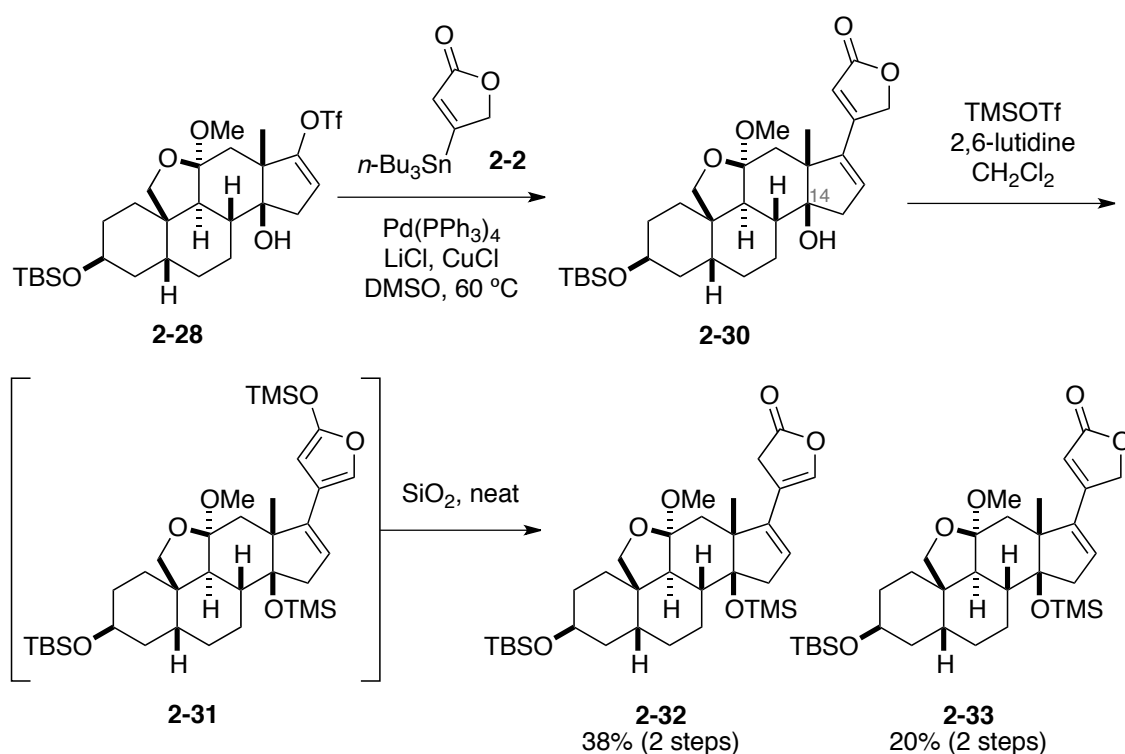
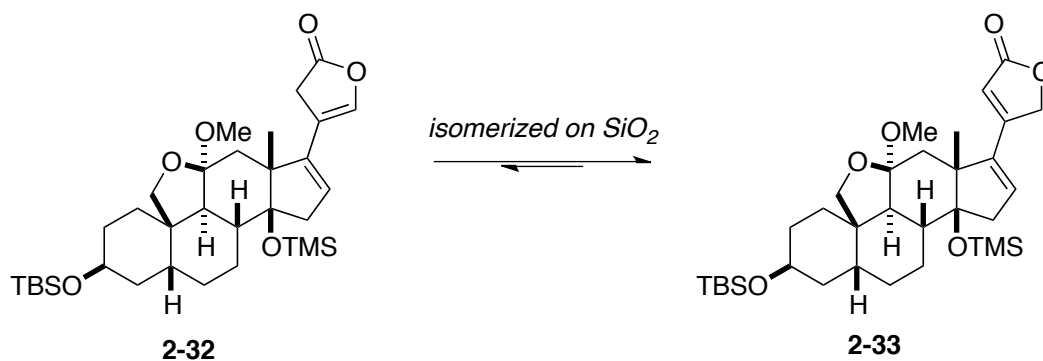


Figure 2.4. Isomerization from **2-32** to **2-33** on SiO_2



2.6.4. C17-オレフィンおよびC11位ケトンの立体選択的還元

C17-オレフィンとC11位ケトンの立体選択的な還元を試みた (Scheme 2.15)。最初に水素添加によるC17-オレフィンの還元を行った。その結果、2:1のジアステレオマー混合物として**2-34**を得た。本反応では、CD環のconvex面側にあるC14位TMSエーテルとの立体障害により、concave面側からの水素添加が優先的に進行すると期待した。しかし、予想に反し還元を選択性が非常に低かった。そこで分子力場計算(MMFF)を用いて**2-33**の最安定配座を計算したところ、C環は舟型の配座を有していることが示唆された (Figure 2.5)¹⁹⁾。すなわち、C環が舟型配座をとることでD環はC環の擬アキシアル方向へと配向する。その結果、C環が椅子型の立体配座をとる場合に比べ舟型の立体配座では、concave面側の立体的遮蔽効果が増加し、convex、concave共に同程度の遮蔽空間が形成され、還元ジアステレオ選択性が2:1で進行したと考えた。水素添加によって得られた2つのジアステレオマーの立体構造を決定することが困難であったため、混合物のまま脱保護とC11位ケトンの還元を行った。まず**2-34**を酸処理することで、シリル基の除去とメチルアセタールからヘミアセタールへの変換を行った。その後**2-35**に対してトリイソブチルアルミニウムを作用させたところ、分離困難な5種の化合物が確認された。

本節で述べたPlan 1の合成では、水素添加によるC17-オレフィンの還元を選択性が低く、かつブテノリド存在下、C11位ケトンを選択的に還元することは困難であると結論付けた。よって、Plan 1の合成経路を断念した。

Scheme 2.15. Stereoselective reduction of C17-olfin and C11-ketone

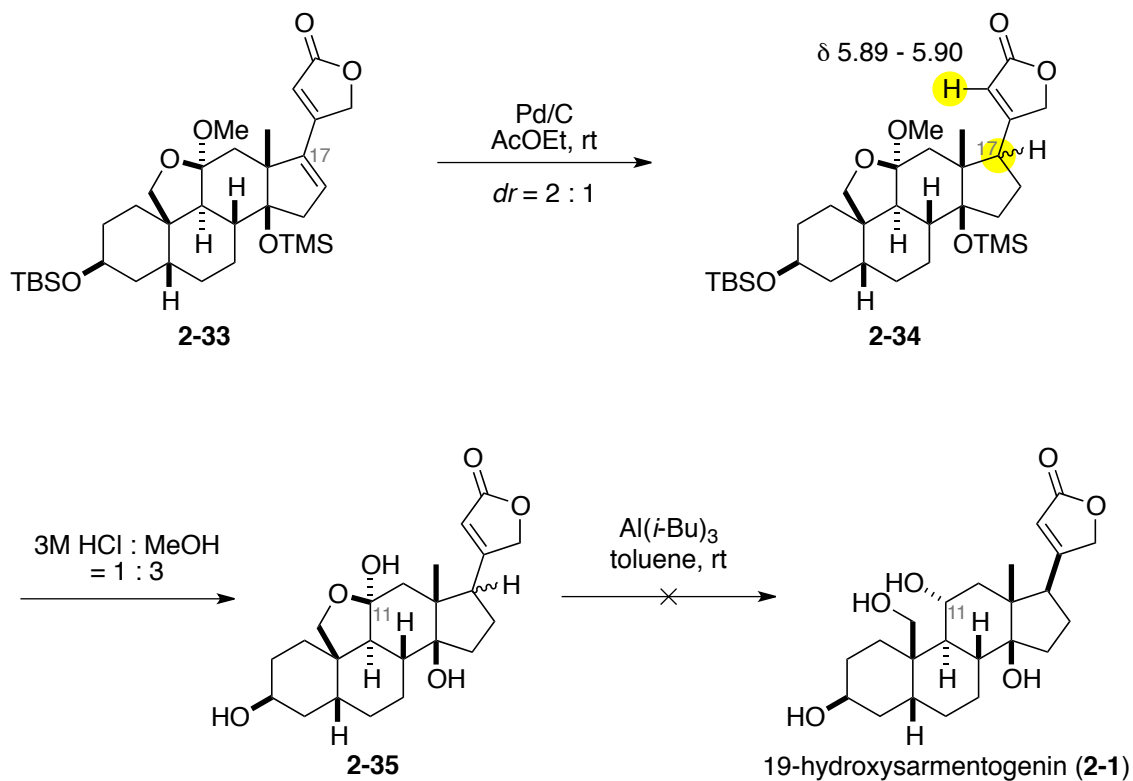
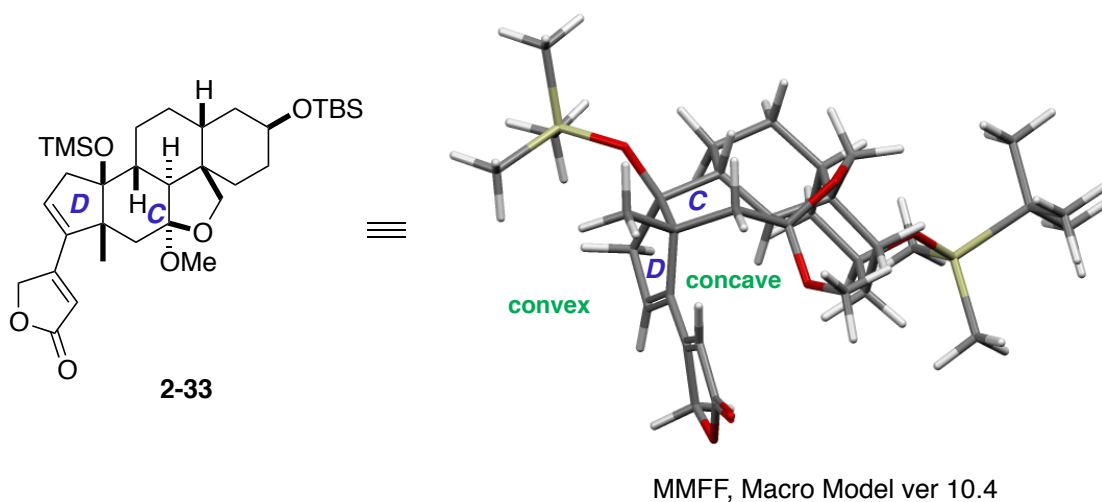


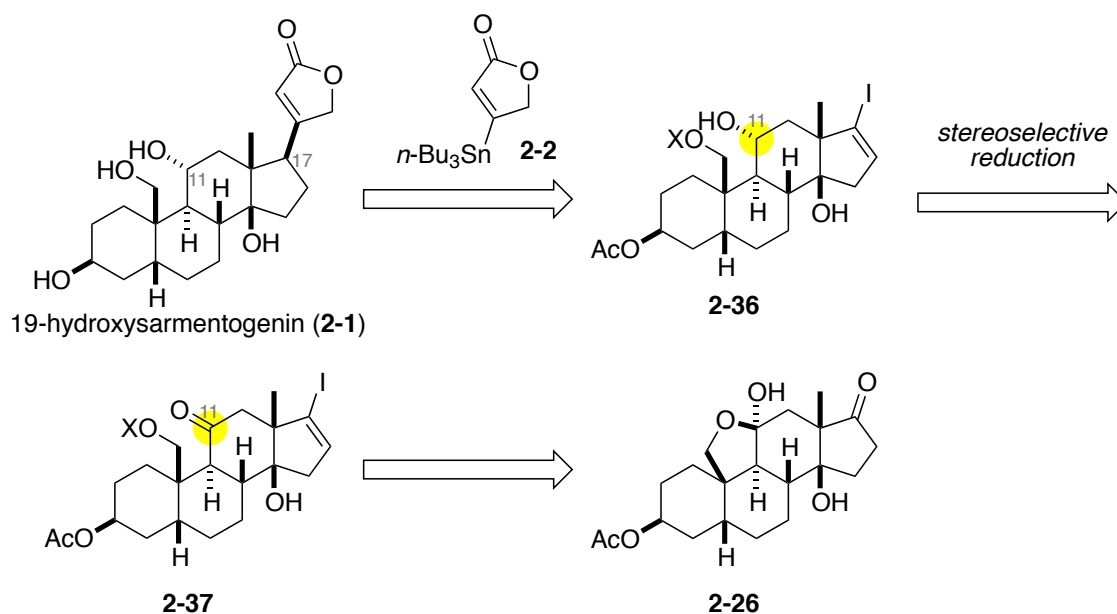
Figure 2.5. The most stable conformation of **2-33**, calculated by MMFF (Macro Model ver 10.4)



2.7. 19-ヒドロキシサルメントゲニンの合成計画 –Plan 2–

Plan 1 の結果を基に、新たな 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)の合成計画を立案した (Scheme 2.16)。Plan 1 の合成では C17-オレフィンの還元とブテノリド存在下での C11 位ケトンの還元の選択性が問題となった。特に、ブテノリド存在下、化学・立体選択的に C11 位ケトン還元することは困難であると考え、先に C11 位ケトンを立体選択的に還元することとした。すなわち、19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)は、**2-36** に対する立体選択的なブテノリド導入により合成することとした。次に **2-36** は、**2-37** の C11 位ケトンを立体選択的に還元し、合成することとした。**2-37** は **2-26** から合成できると予想した。

Scheme 2.16. Synthetic plan 2

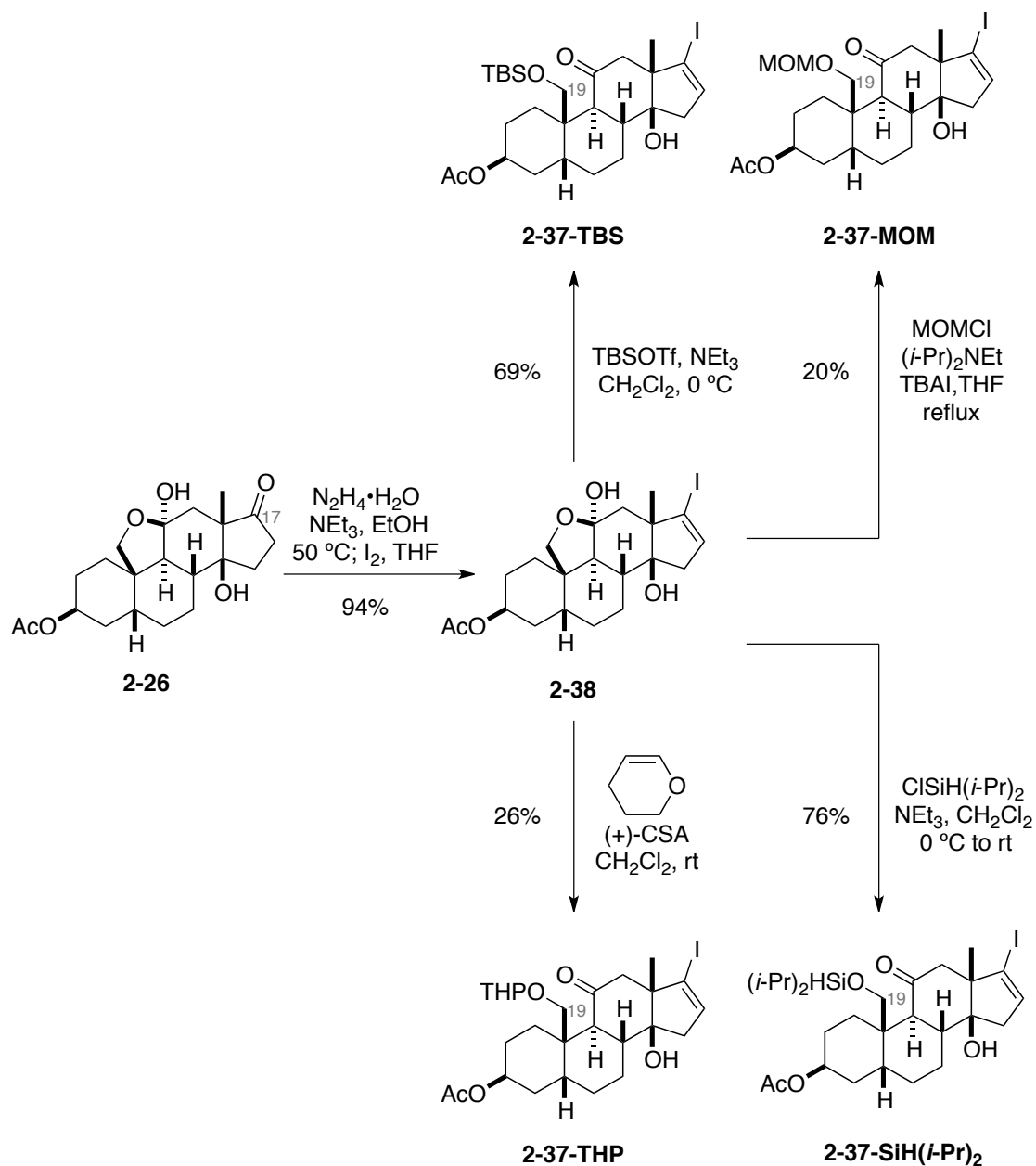


2.8. 立体選択的なヒドロキシ基の導入

2.8.1. 中間体 **2-37** と **2-38** の合成

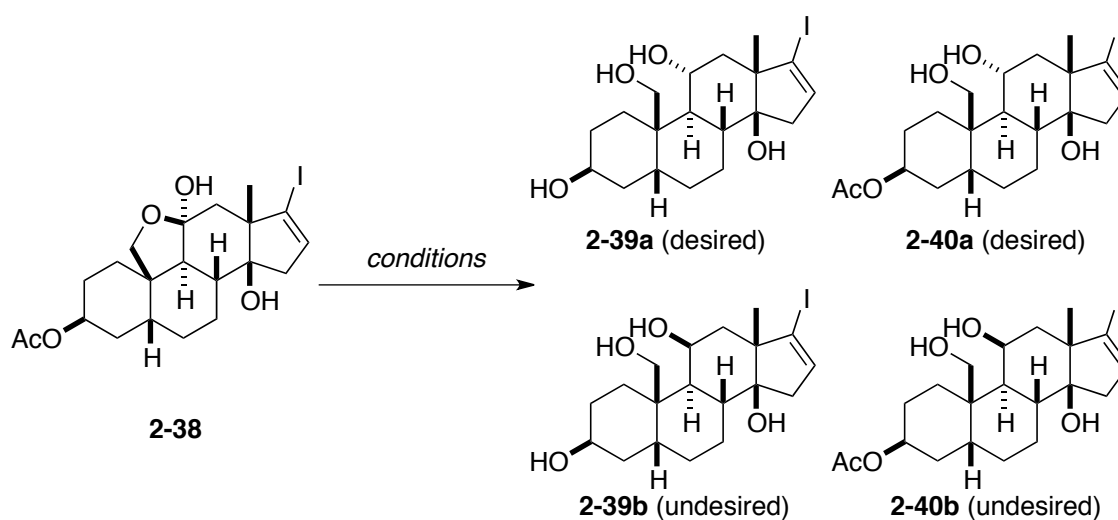
C7 位ケトンの立体選択的な還元のため、様々な中間体の合成を行った (Scheme 2.17)。まず **2-26** の C17 位ケトンにヨウ化ビニルへと変換し²⁰⁾、**2-38** とした。続いて **2-38** のヘミアセタールを開環させ、C19 位ヒドロキシ基を選択的に TBS、MOM、THP、そしてジイソプロピルシランにより保護し、**2-37-TBS**、**2-37-MOM**、**2-37-THP**、**2-37-SiH(*i*-Pr)₂** を得た。

Scheme 2.17. Preparation of substrates



2.8.2. 立体選択的還元

ヘミアセタール **2-38** に対する立体選択的な還元を検討した (Table 2.3)。 **2-38** に対し六員環遷移状態をとるヒドリド還元剤を用いたが、望まないβ-アルコール **2-39b** を与えるか、もしくは反応が進行しないのみであった (entries 1-3)²¹⁾。そこでより強力なヒドリド還元剤や配位能の高い $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ を用いたが、こちらも望まないβ-アルコール **2-39b**、**2-40b** を与えるのみであった (entries 4-6)²²⁾。

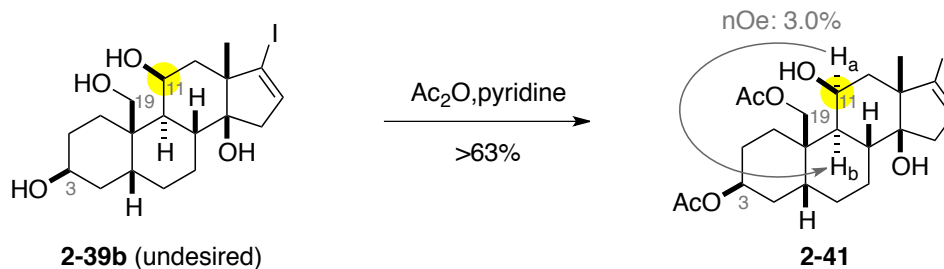
Table 2.3. Stereoselective reduction of hemi-acetal **2-38**

entry	reagents	solvent	temp., time	Results
1	$\text{Al}(i\text{-Bu})_3$	toluene	rt, 15 min	2-39b : 65%
2	SmI_2 PhCHO	THF	-10 °C to rt, 19 h	no reaction
3	$\text{Al}(i\text{-PrOH})_3$	<i>i</i> -PrOH	reflux, 24 h	no reaction
4	DIBAL-H	CH_2Cl_2	-78 °C, 30 min	mainly 2-39b
5	NaBH_4	THF	0 °C to rt, 18 h	mainly 2-40b
6	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$	Et_2O	0 °C, 2 h	mainly 2-40b

先の還元にて得られたアルコール **2-39b** の構造決定を行った (Scheme 2.18)。まず **2-39b** の C3 位と C19 位をアセチル化し、**2-41** へと変換した。その後、**2-41** の H_a と H_b との間に nOe 相関が確認されたため、**2-39b** のヒドロキシ基はβ配向であると決定した。また **2-40b** の立体化学は、C19 位をアセチル化し、**2-41** へと

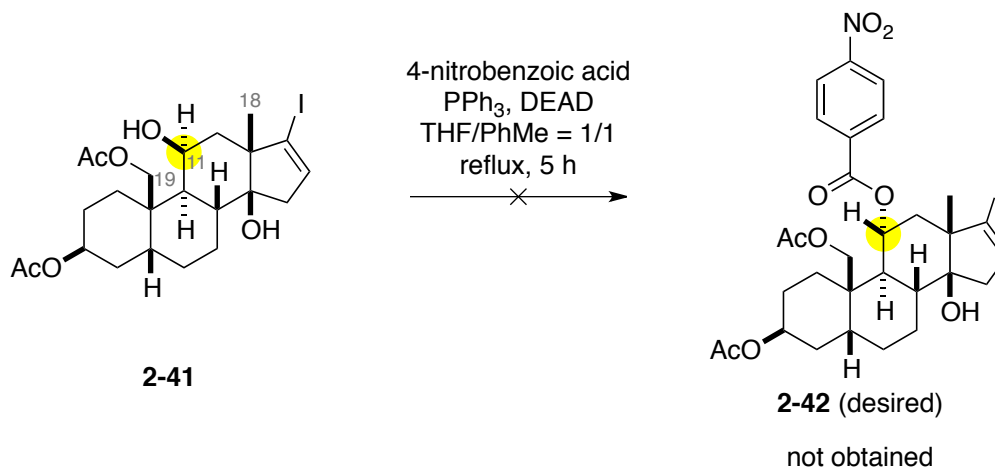
導くことで決定した。

Scheme 2.18. Determination of generated alcohol from C11-ketone



次に光延反応により C11 位ヒドロキシ基の立体反転を試みた (Scheme 2.19)。望まないβ-アルコール **2-41** を光延反応の条件に付したが、望みのα配向のベンゾイルエステル **2-42** を得ることはできなかった。これは、生じたヒドロキシ基近傍に存在する C18 位や C19 位置換基との立体障害の影響によるためと考えた。以上のことから、β-アルコールをα-ベンゾイルエステルへと変換することは困難であると考えた。

Scheme 2.19. Inversion of β-alcohol by Mitsunobu reaction

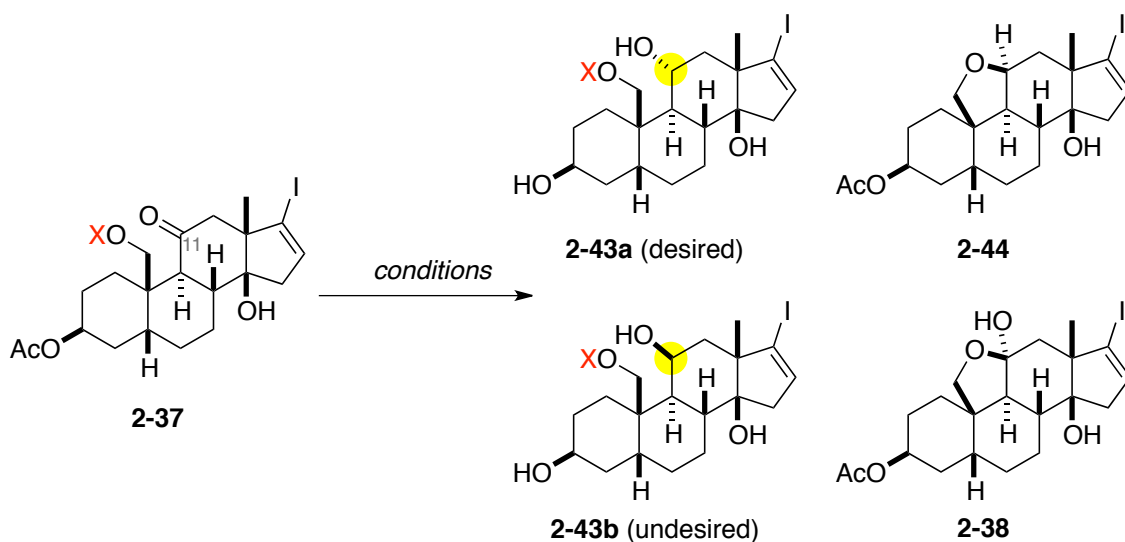


2.8.3. 立体選択的還元

光延反応による C11 位ヒドロキシ基の立体化学の反転は困難であったため、ケトン **2-37** に対する立体選択的な還元をさらに検討した (Table 2.4)。第一級アルコールを TBS 基にて保護した **2-37-TBS** に対してアキラル・キラルな還元剤を作用させたところ、反応が進行しない、基質の損壊が確認される、もしくは望まない β -アルコール **2-43b** を与えるのみであった (entries 1-3)²³⁾。そこで還元剤と配位できる MOM や THP にてヒドロキシ基を保護しケトンの還元を行ったが、望みの α -アルコール **2-43a** を得ることはできなかった (entries 4-8)。次に分子間反応ではなく、シリル基上の水素を還元剤とした分子内反応を試みた²⁴⁾。フッ化物イオンを用い分子内ヒドリド還元を試みたが望みの生成物を得ることはできなかった (entry 9)。そこでルイス酸を用いたヒドリド還元を行った (entries 10-12)。しかし、ルイス酸によるケトンの活性化よりもシリル基の脱保護が優先し、**2-38** や **2-44** を与えた。尚、**2-44** はヘミアセタール **2-38** からルイス酸の影響によりヒドロキシ基が脱離し、生じたオキソニウムカチオンに対するヒドリド還元が進行し、生成したと考えた。

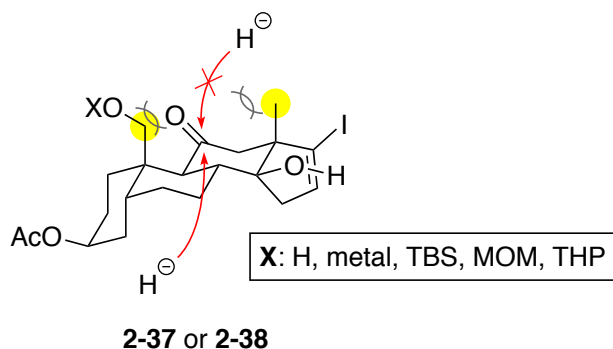
C11 位に生じた α -アルコールと β -アルコールの反応性の違いを利用し、**2-43b-TBS**, **2-43b-MOM**, **2-43b-THP** の構造決定を行った。まず既に得られている知見として、Scheme 2.18 に示したように β -アルコール **2-39b** は、無水酢酸・ピリジン条件では C11 位ヒドロキシ基のアセチル化は進行しない (Scheme 2.18)。一方、 α -アルコールが生成した場合は、同一の反応条件下にてアセチル化が進行する (Scheme 2.21)。以上の知見を基に、上記と同一の反応条件下において **2-43b-TBS**, **2-43b-MOM**, **2-43b-THP** のアセチル化が進行しなかったことから、C11 位ヒドロキシ基は望まない β 配置であると決定した。

2.8.2 節、2.8.3 節をまとめると、ヘミアセタール **2-38** やケトン **2-37** に対するヒドリド還元では、望まない β -アルコールを与えた。この立体選択性は黄色で示した置換基の立体障害により、ヒドリドがケトンに対し α 面側から反応したためだと推察した (Figure 2.6)。

Table 2.4. Stereoselective reduction of ketone **2-37**


entry	X	reagents	solvent, temp	results
1	TBS	DIBAL-H	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	mainly 2-43b-TBS
2	TBS	BH ₃ ·THF (<i>R</i>)- <i>n</i> -Bu-CBS	THF, reflux	messy
3	TBS	BH ₃ ·THF (<i>S</i>)-Me-CBS	THF, reflux	no reaction
4	MOM	Al(<i>i</i> -Bu) ₃	CH ₂ Cl ₂ , rt	mainly 2-43b-MOM
5	MOM	DIBAL-H	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	mainly 2-43b-MOM
6	(<i>R</i>)-THP	Al(<i>i</i> -Bu) ₃	tolene, 0 °C	mainly 2-43b-THP
7	(<i>S</i>)-THP	Al(<i>i</i> -Bu) ₃	tolene, 0 °C	mainly 2-43b-THP
8	(<i>R,S</i>)-THP	DIBAL-H	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	mainly 2-43b-THP
9	SiH(<i>i</i> -Pr) ₂	TBAF	CH ₂ Cl ₂ , -20 °C	messy
10	SiH(<i>i</i> -Pr) ₂	BF ₃ ·Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂ , -100 °C	mainly 2-38
11	SiH(<i>i</i> -Pr) ₂	SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	mainly 2-38
12	SiH(<i>i</i> -Pr) ₂	ZnCl ₂	CH ₂ Cl ₂ , reflux	mainly 2-44

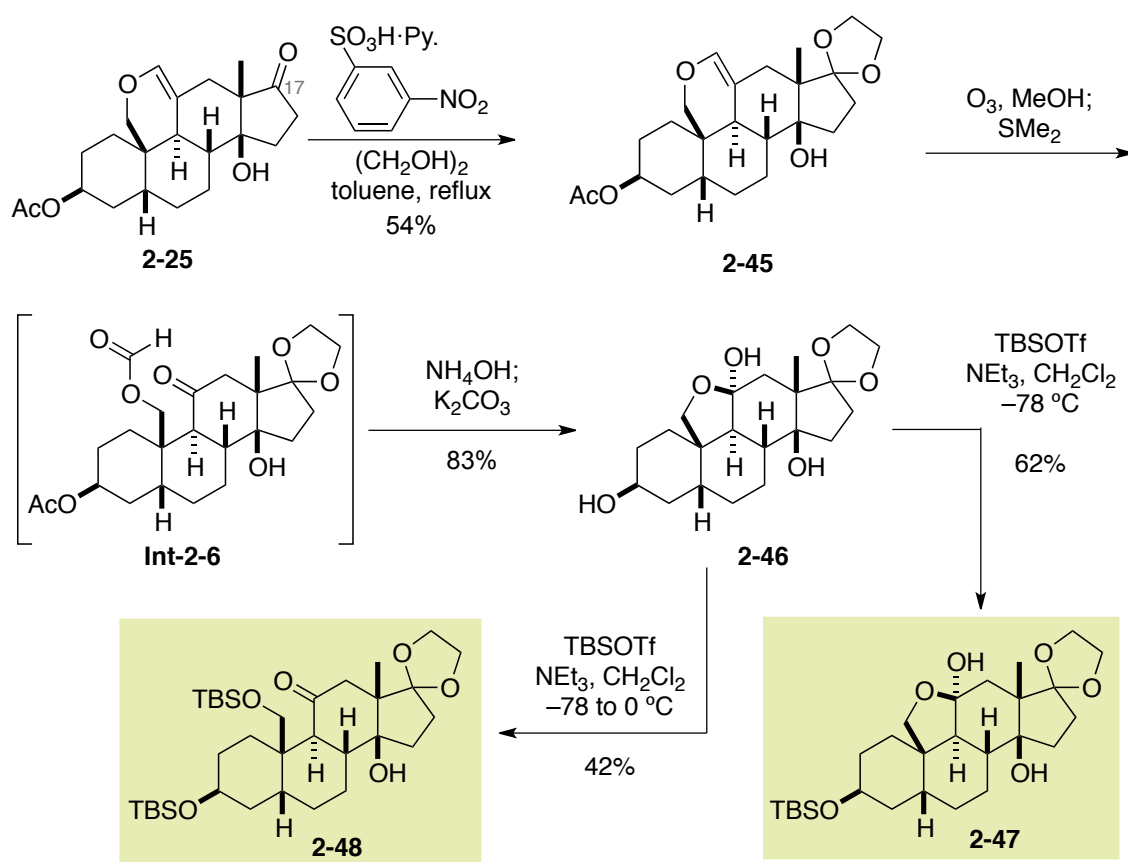
Figure 2.6. Rationale of stereoselective reduction at C11-ketone



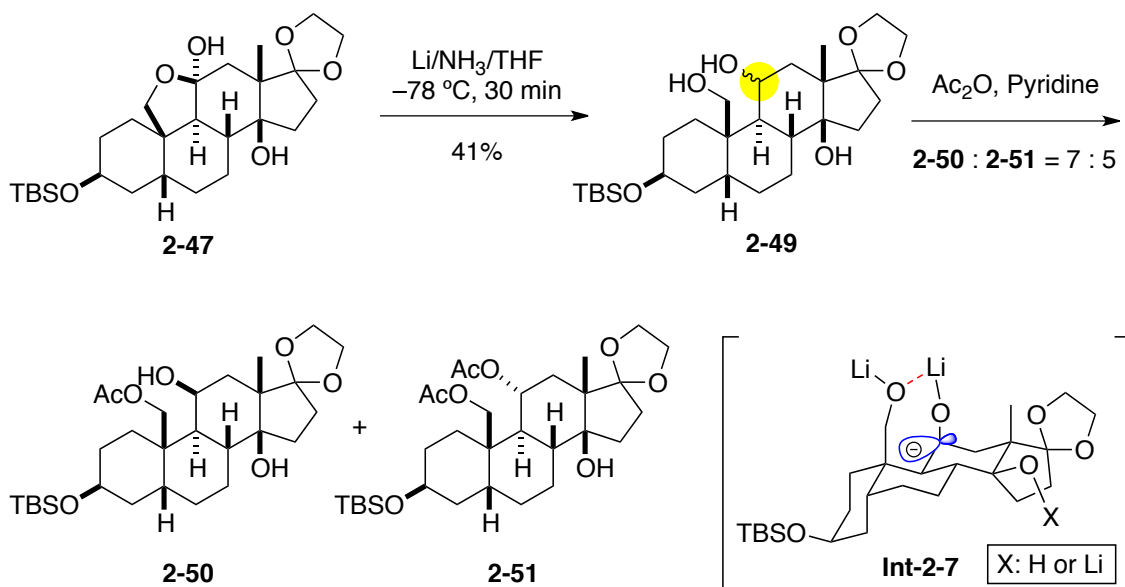
2.8.4. 一電子還元剤を用いた C11 位ケトンの立体選択的な還元

ケトンに対する分子間・分子内ヒドリド還元が困難であったため、ケトンの一電子還元を行うこととし、基質の調製を行った (Scheme 2.20)。まず **2-25** の C17 位ケトンを環状アセタールとして保護した。その後、オゾン酸化により二重結合を酸化開裂させ **Int-2-6** とし、ワンポットにてアンモニア水溶液と炭酸カリウムを順次加えることで、ホルミル基とアセチル基を除去し、**2-46** を得た。**2-46** に対して TBSOTf を作用させ、ケタール存在下、選択的なヒドロキシ基の TBS 保護を行った。すなわち、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応させることで **2-47** を合成し、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで反応溶液を昇温することで第一級ヒドロキシ基の保護を行い、**2-48** を合成した。

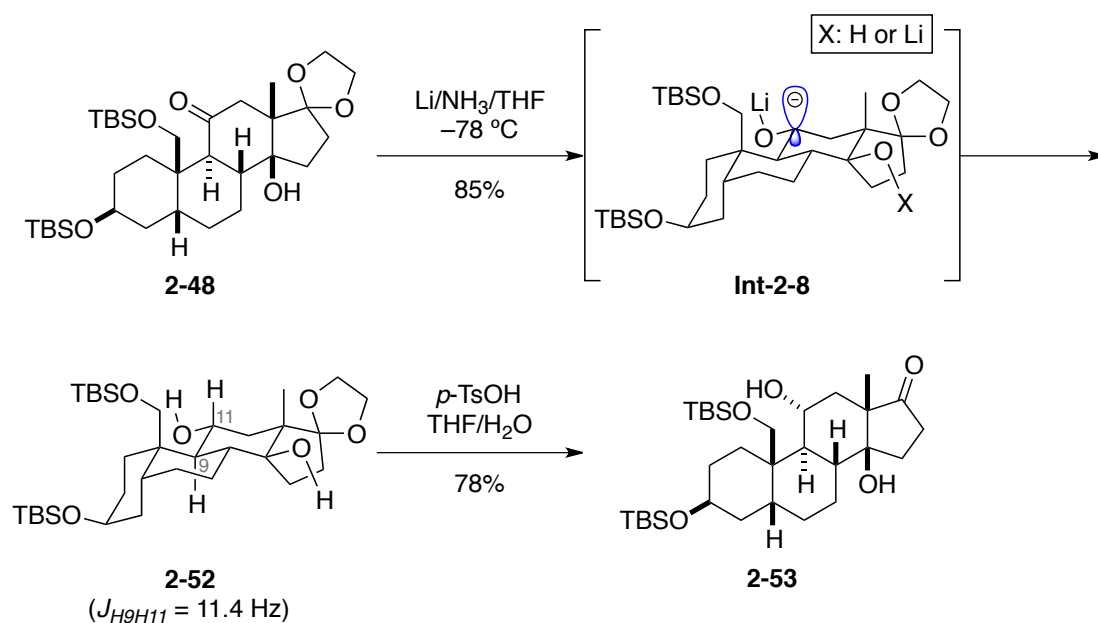
Scheme 2.20. Preparation of substrate **2-47** and **2-48**



調製した **2-47** に対し、金属リチウムを用いたケトンの一電子還元を行った (Scheme 2.21)。その結果、分離困難なジアステレオマー混合物として **2-49** を得た。ケトンの一電子還元による立体選択性を決定するため、ヒドロキシ基のアセチル化を行った。その結果、**2-50** と **2-51** が 7:5 の割合にて得られた。よって、**2-49** の主生成物は望まない β -アルコールであると推察した。 β 配向のヒドロキシ基を主生成物として与えた原因は、近傍のアルコキシドとリチウムによる配位によって安定化された **Int-2-7** の中間体を経由したためだと考えた。

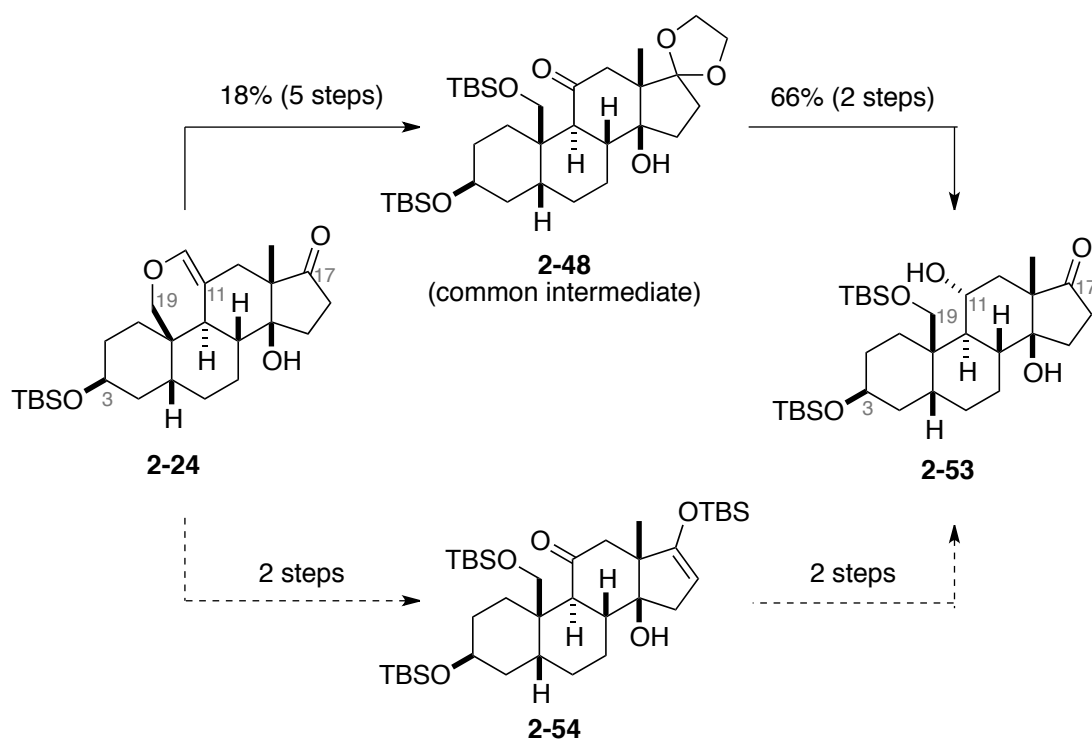
Scheme 2.21. Stereoselective reduction of hemi-acetal by lithium


第一級ヒドロキシ基を TBS 保護した **2-48** に対して、先と同様に金属リチウムを用いた一電子還元を行った (Scheme 2.22)。その結果、所望の α -アルコール **2-52** を単一の生成物として得た。これは、ケトンの一電子還元によって生じたリチウムアルコキッドが立体的影響の少ないエクアトリアルに配向した中間体 **Int-2-8** を経由したためだと考えた。また **2-52** の立体化学は C9 位水素原子と C11 位水素原子との ^1H - ^1H カップリング定数から決定した。続いて **2-52** を酸処理することで環状アセタールを除去し、**2-53** を得た。

Scheme 2.22. Stereoselective reduction of ketone by lithium


2.9. 短工程化

2.8.4 節にて確立した合成経路では C11 位への立体選択的なヒドロキシ基の導入のため、**2-24** から **2-48** を経由し、**2-53** へと変換している (Scheme 2.23)。これら変換反応に 7 工程を要している主な原因は、C3 位と C19 位のヒドロキシ基および C17 位ケトンに対してそれぞれ異なる保護基(Ac, acetal)を用いているためである。そこで、**2-54** の C17 位ケ톤をシリルエノールエーテルとして保護した状態で、C11 位ケ톤を立体選択的に還元出来れば、合成工程を 3 工程の短縮できる。以上の理由により、**2-24** から **2-54** を経由し、**2-53** へと変換する短工程化の検討を行うこととした。

Scheme 2.23. Synthetic process from **2-24** to **2-53**2.9.1. シリルエノールエーテル **2-54** の合成

エノールエーテル **2-24** からシリルエノールエーテル **2-54** を合成した。まずエノールエーテル **2-24** をオゾン酸化の条件に付すことで、**2-55** へと変換した (Scheme 2.24)。続いて C17 位ケ톤の保護と第一級ヒドロキシ基の保護を検討した (Table 2.5)。尚、本反応では C17 位ケ톤のシリルエノールエーテル化が第一級ヒドロキシ基の TBS 保護よりも優先して進行する。まず塩基として $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ を用いると望まないシリルアセタール **2-56** のみが得られた (entry 1)。

NEt₃ を添加したところ、同程度の比率にて **2-54** と **2-56** の生成が確認された (entry 2)。そこで TBSOTf と NEt₃ を -60 °C にて作用させることで、C17 位ケトンを選択的にシリルエノールエーテルへと変換できることを見出した (entry 3)。その後、LiN(TMS)₂ を加えることでヘミアセタールの開環を促し²⁵⁾、**2-54** を良好な収率で得た。

Scheme 2.24. Synthesis of hemi-acetal **2-55**

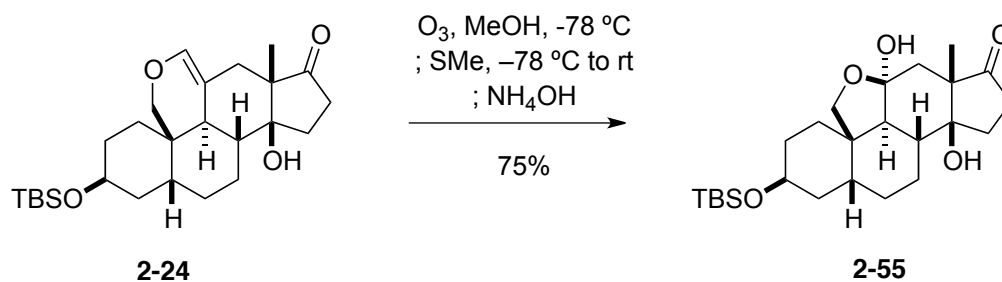
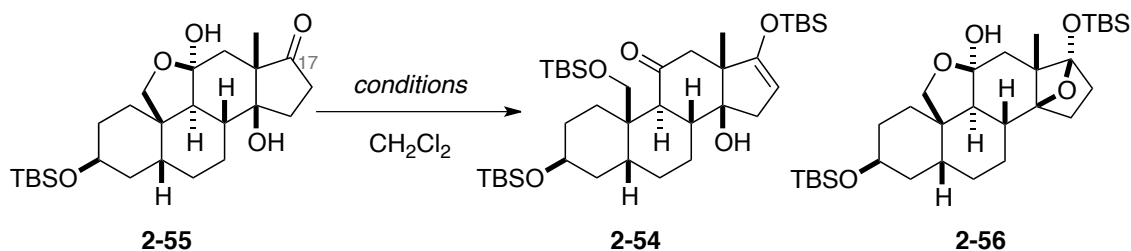


Table 2.5. Selective TBS-protection



entry	reagent	time, temp.	results
1	TBSOTf (6) LiN(TMS) ₂ (7)	1 h, -78 °C to rt	2-56 : 53%
2	a. TBSOTf (10) NEt ₃ (20) b. LiN(TMS) ₂ (3)	a. 15 min, -78 °C b. 1.5 h, -78 °C to rt	2-54 : 45% 2-56 : 36%
3	a. TBSOTf (10) NEt ₃ (20) b. LiN(TMS) ₂ (3)	a. 30 min, -60 °C b. 1 h, -78 °C to rt	2-54 : 83%

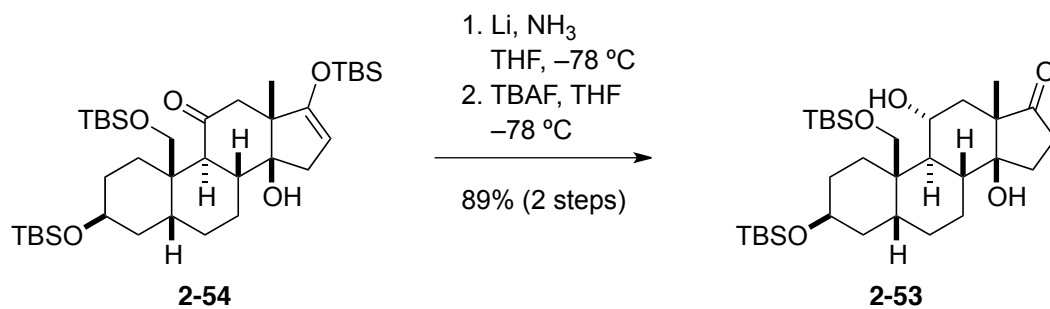
2.9.2. α-アルコール **2-53** の合成

シリルエノールエーテル **2-54** から **2-53** への変換を行った (Scheme 2.25)。合成したシリルエノールエーテル **2-54** を先程と同様に Birch 還元 conditions に付したところ、立体選択的な一電子還元が進行し、望みの α-アルコールを単一の生成

物として与えた。次に2つのTBSエーテル存在下、TBSシリルエノールエーテルのみを化学選択的に除去し、**2-53**を良好な収率で合成した。

これにより、3工程の短工程化に成功した。その結果、**2-24**から**2-53**への変換に収率12%(7工程)であったところを収率55%(4工程)へと改善することに成功した。

Scheme 2.25. Stereoselective reduction at C11-ketone



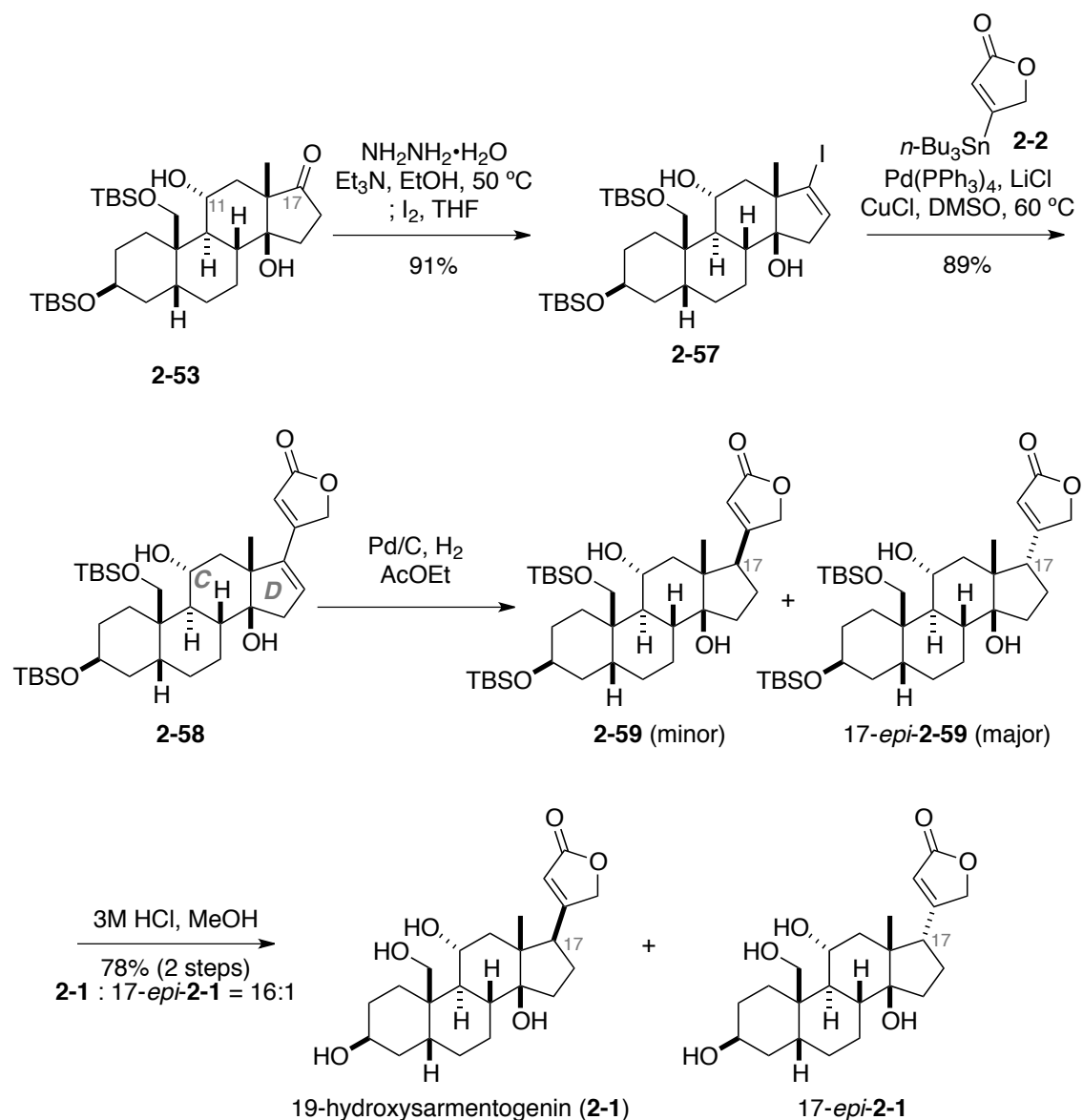
2.10. 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成

C11位への立体選択的なヒドロキシ基の導入に成功したため、次にC17位への立体選択的なブテノリドの導入と脱保護により、19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)の合成を行った。また合成した**2-1**の立体構造が目的物と同一であることを種々の方法を用い確認した。

2.10.1. C17-オレフィンの立体選択的な還元

C17-オレフィンの立体選択的な還元を行った (Scheme 2.26)。ケトン **2-53** をヨウ化ビニル **2-57** へと変換した後、**2-57** と **2-2** を塩化銅存在下、Stille カップリングの条件に付すことでC17位にブテノリドを導入した。続いて**2-58** に対し水素添加を行ったところ、CD環のconvex面側からの還元が優先して進行し、望まない17-*epi*-**2-59**を主生成物として与えた。**2-59** と17-*epi*-**2-59**はカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であったため、混合物のまま酸処理したところ、ブテノリドが α -配向の17-*epi*-**2-1**を主生成物として得た。これらの結果から水素添加による還元の選択性を反転させるため、convex面にあるヒドロキシ基を嵩高いTMS基にて保護することとした。

Scheme 2.26. Stereoselective hydrogenation of C17-olefin

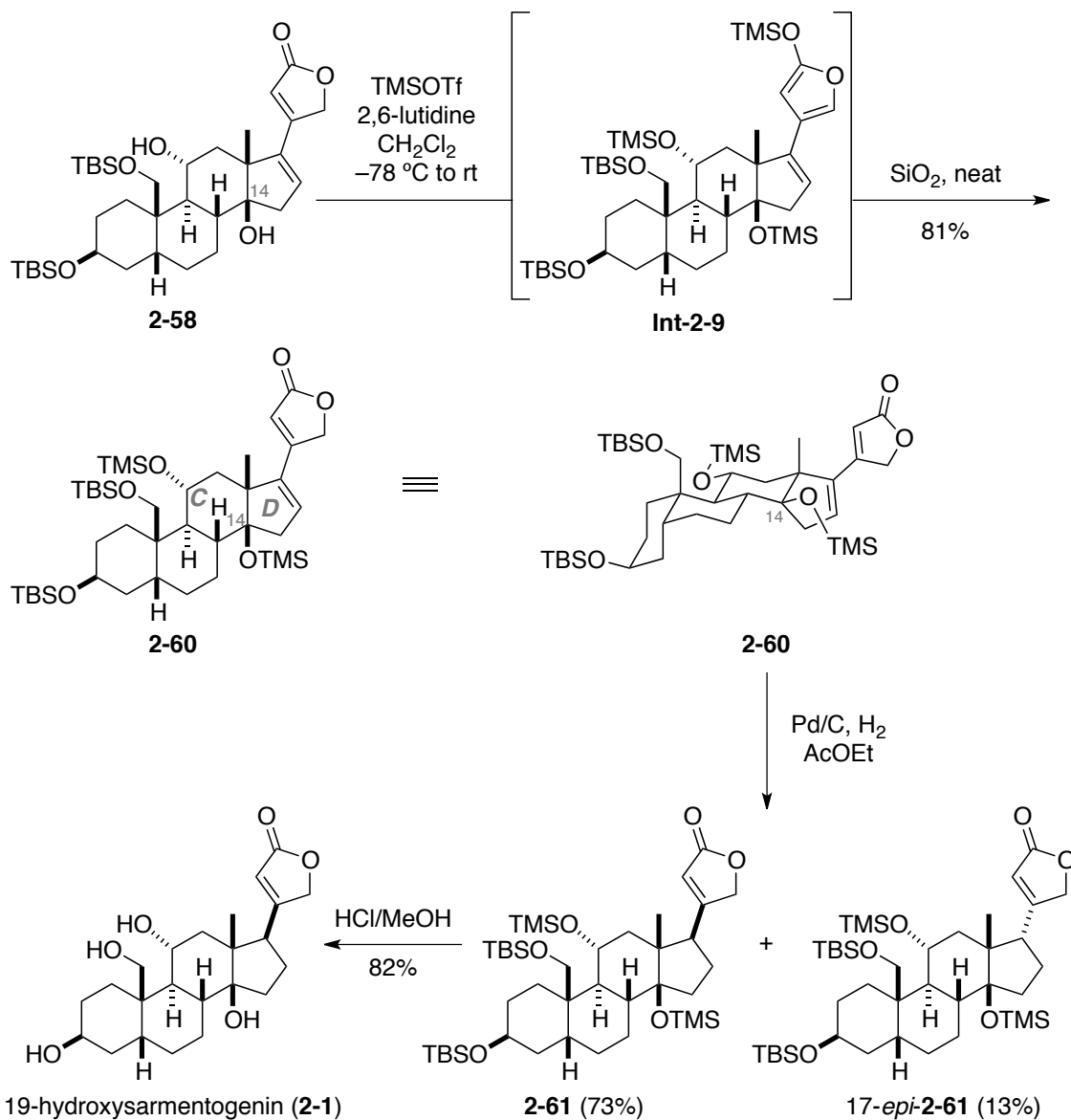


2.10.2. C17-オレフィンの立体選択的な還元

2-58 から 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)を合成した (Scheme 2.27)。CD 環の concave 面からの還元を進行させるため、C14 位ヒドロキシ基の TMS 保護を行った。まず、**2-58** に TMSOTf を作用させることで 2 つのヒドロキシ基の保護とシロキシフuran 形成を行い、**Int-2-9** を得た。続いて 2.6.3 節にて得られた知見を基に、粗生成物を酸性シリカゲルに担持し、シロキシフuran 上の TMS 基の除去と異性化を促すことで、選択的にブテノリドへと変換した。その後、合成

した **2-60** を水素添加の条件に付したところ、還元は立体的に嵩高い C14 位 TMS エーテルの逆方向から進行し、 β 配向のブテノリドを優先的に与えた ($dr = 6 : 1$)²⁶⁾。最後に **2-61** を酸で処理することですべてのシリル基を除去し、19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)の全合成を達成した。

Scheme 2.27. Total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin (**2-1**)



2.10.3. 19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)の構造決定

天然物である 19-ヒドロキシサルメントゲニン配糖体 (2-62)の各種スペクトルデータは既に報告されている²⁷⁾。しかし、アグリコンである 19-ヒドロキシサルメントゲニン (2-1)²⁸⁾のスペクトルデータの詳細な報告はなされていない。そこで以下の2つの手法を用い、合成した 19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)の立体構造の確認を行った。

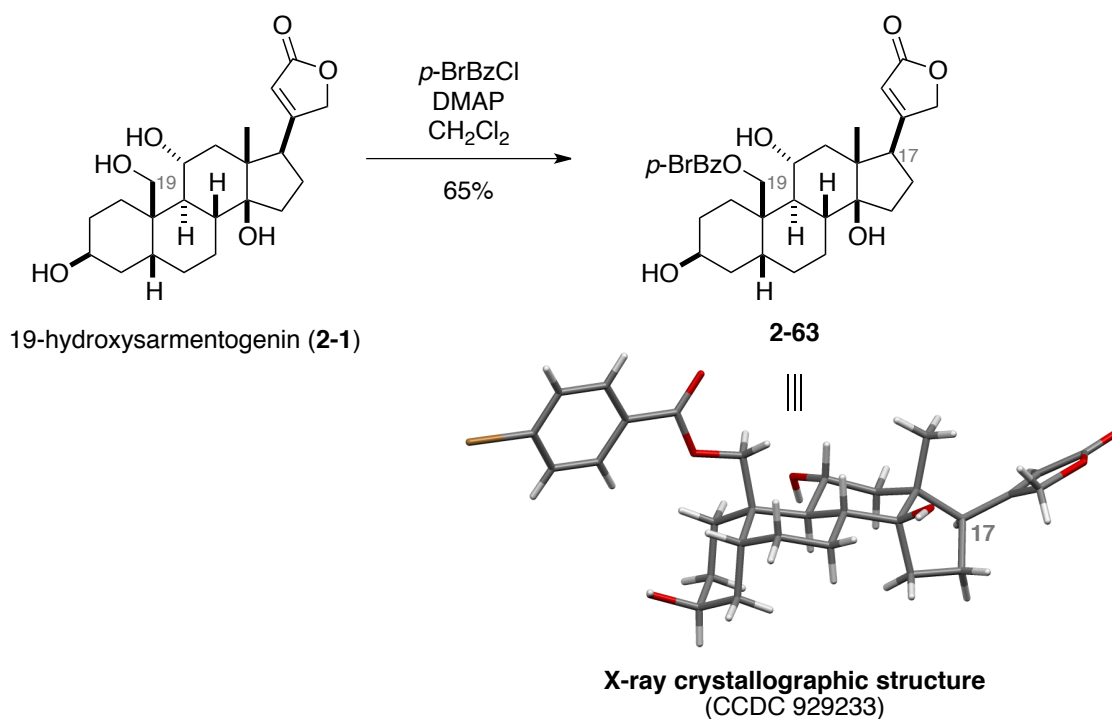
- ① 誘導体の X 線結晶構造解析による C17 位以外の立体化学の確認
- ② 2-1 と 2-62 の NMR 解析による C17 位の立体化学の確認

① 誘導体の X 線結晶構造解析による C17 位以外の立体化学の確認

19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)はアモルファスの形態を有しているため、合成した 2-1 の X 線結晶構造解析を行うことはできなかった。そこで 2-1 から結晶性の高い誘導体へと変換し、その誘導体の X 線結晶構造解析を行うこととした。尚、誘導化の条件にてエピ化の可能性がある C17 位の立体化学は、②の手法により決定することとし、①では C17 位以外のすべての立体化学の確認を行った。

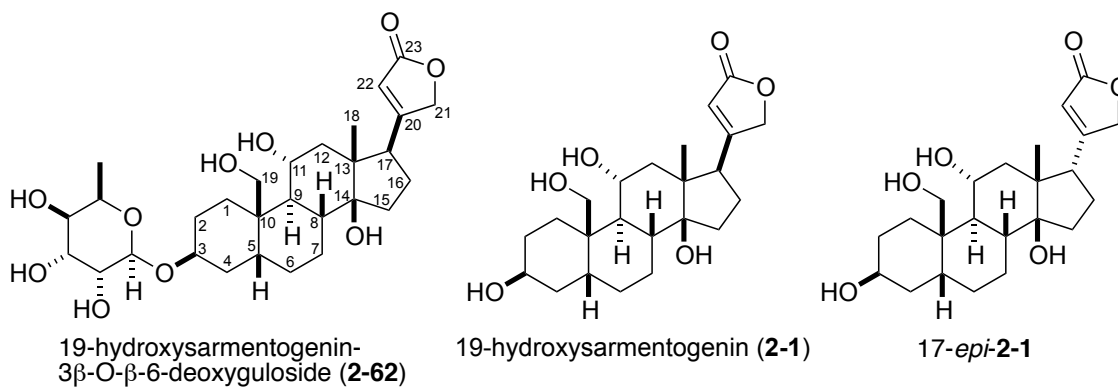
19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)から誘導した 2-63 を用い、X 線結晶構造解析を行った (Scheme 2.28)。すなわち 2-1 に対し、4-ブロモベンゾイルクロリドを作用させると 19 位のヒドロキシ基のみが位置選択的にベンゾイル化され、2-63 を与えた。2-63 は高い結晶性を有していたため、再結晶法²⁹⁾により結晶化させ、X 線結晶構造解析を行った。その結果、2-63 の立体構造は C17 位の立体化学も含め 19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)の立体化学と一致していることを確認した。

Scheme 2.28. Structure determination by X-ray crystallographic structure

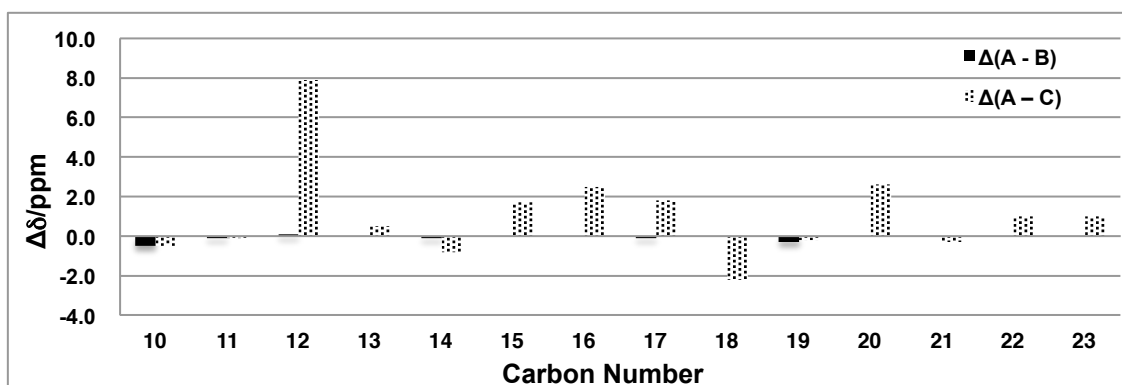


② **2-1** と **2-62** の NMR 解析による C17 位の立体化学の確認

①の方法では、**2-1** のベンゾイル化の工程における C17 位立体化学のエピ化の有無を確認できない。そこで、天然物である 19-ヒドロキシサルメントゲニン配糖体(**2-62**)の ^{13}C NMR のケミカルシフトと合成した **2-1**、または **17-epi-2-1** との ^{13}C -NMR のケミカルシフトの差を比較することで C17 位の立体化学を決定することとした (Table 2.6)。天然物 **2-62** の C3 位に糖鎖が結合していることから、立体配座の変化と電子的影響が少ないと考えられる C10 位から C23 位までの ^{13}C NMR のケミカルシフトの比較を行った。ケミカルシフトの差を縦軸、そしてカルデノリドの帰属番号を横軸にとったグラフを作成した。その結果、**17-epi-2-1** の ^{13}C NMR のケミカルシフトの値は、天然物である **2-62** のそれと大きく異なっていた。一方、**2-1** の ^{13}C NMR のケミカルシフトの値は、**2-62** のそれとほぼ同じ値を示した。以上の結果から、**2-1** は望みの β 配向のブテノリドを有しており、**17-epi-2-1** は望まない α 配向のブテノリドを有していると結論付けた。

Table 2.6. Comparison of ^{13}C NMR data of 19-hydroxysarmentogenin-3 β -O- β -6-deoxyguloside (**2-62**), 19-hydroxysarmentogenin (**2-1**), and 17-*epi*-**2-1**

 ^{13}C NMR (CD_3OD) δ

Carbon Number	(A) 2-62	(B) 2-1	(C) 17-<i>epi</i>-2-1	Δ (A - B)	Δ (A - C)
10	41.1	41.6	41.6	-0.5	-0.5
11	69.0	69.1	69.1	-0.1	-0.1
12	50.6	50.5	42.7	0.1	7.9
13	51.1	51.1	50.6	0.0	0.5
14	85.8	85.9	86.6	-0.1	-0.8
15	33.5	33.5	31.8	0.0	1.7
16	27.9	27.9	25.4	0.0	2.5
17	51.8	51.9	50.0	-0.1	1.8
18	17.6	17.6	19.8	0.0	-2.2
19	66.7	67.0	66.9	-0.3	-0.2
20	177.1	177.1	174.5	0.0	2.6
21	75.3	75.3	75.6	0.0	-0.3
22	118.0	118.0	117.0	0.0	1.0
23	177.7	177.7	176.7	0.0	1.0

 Difference of ^{13}C NMR chemical shift


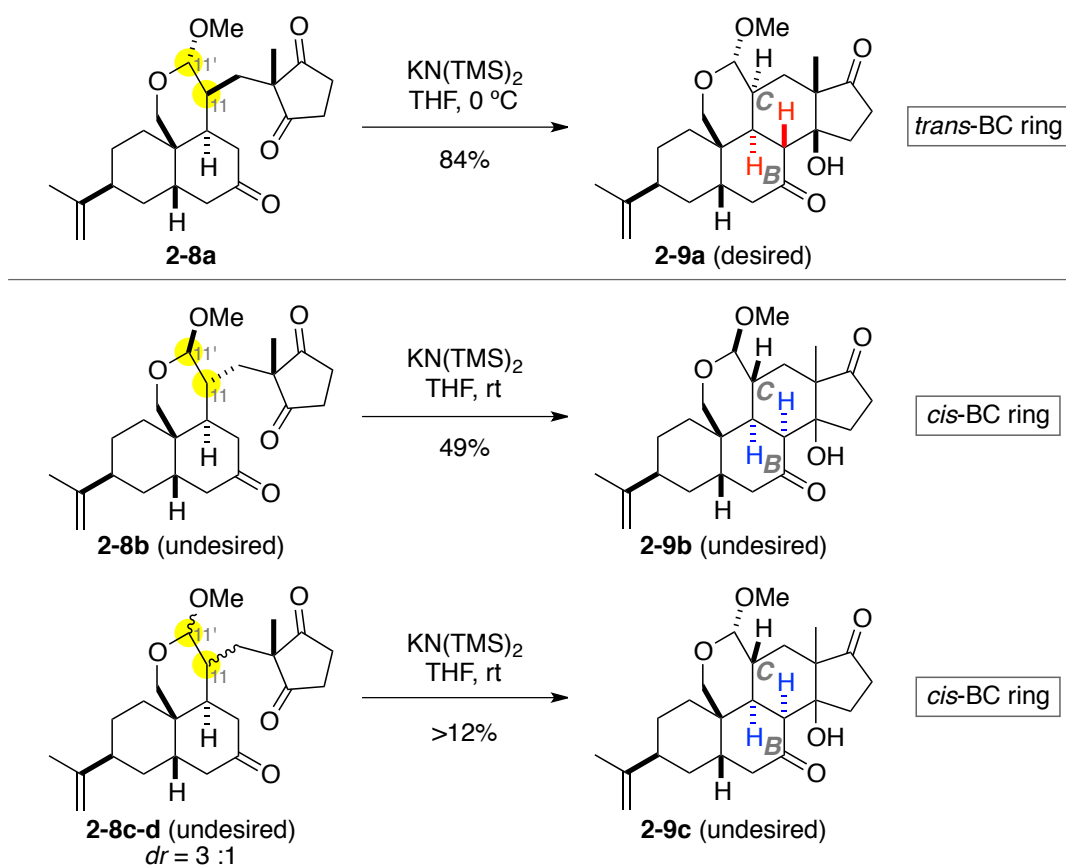
2.11. 参考文献と注釈

1) a) Tiefenbacher, K.; Mulzer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6199. b) Kasuya, S. Ph.D. Thesis, The University of Tokyo, 2010. c) Aoki, N. Master Thesis, The University of Tokyo, 2012.

2) Mukai, K. Master Thesis, The University of Tokyo, 2011.

3) トリケトン **2-8a** からは所望の **2-9a** を与える。一方、**2-8b** や2種類のジアステレオマー混合物 **2-8c-d** からは望まないBC環がシス縮環した **2-9b** や **2-9c** を与えることが既に分かっている。

Scheme 2.29. C-ring formation from each triketone **2-8a-d**



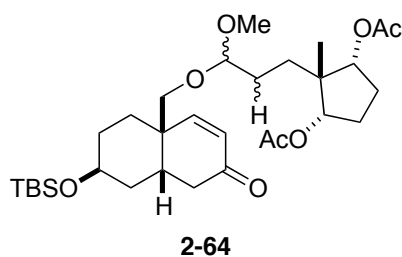
4) Aoki, N. Master Thesis, The University of Tokyo, 2012.

5) (a) Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564; (b) Stork, G.; Mook, R. Jr.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741; for a review, see: (c) Salom-Roig, X. J.; Denes, F.; Renaud, P. *Synthesis* **2004**, 1903.

6) (a) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547; for a review, see: (b) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.

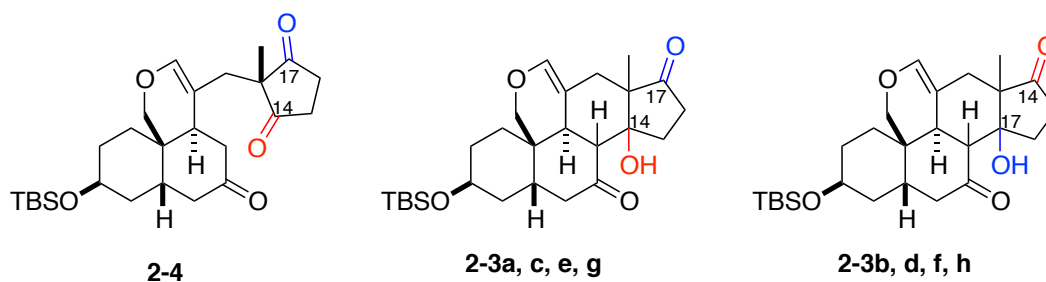
7) 還元体 **2-64** の構造を示す (Figure 2.7)。

Figure 2.7. Structure of noncyclized products



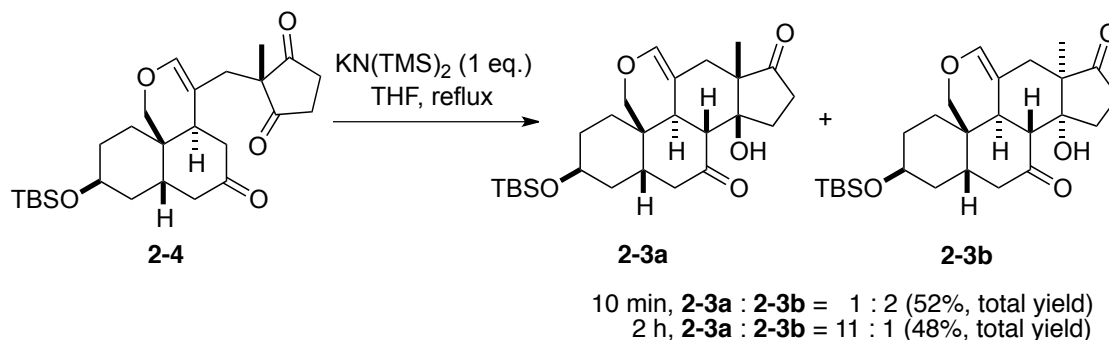
8) ステロイド骨格上での正式な炭素番号の表記は、**2-3a, c, e, g** である (Figure 2.8)。しかしながら本アルドール反応では、赤と青の2つのケトンが存在する。そこで、これら反応点の違いを明確化するため、赤で示したケトンの炭素を C14、青で示したケトンの炭素を C17 として一時的に定義した。

Figure 2.8. Definition of numbering



9) 青木は反応時間を変化させ、熱力学支配と速度論支配の違いについて考察している (Scheme 2.30)。すなわち、反応時間が 10 分間では速度論支配の生成物

Scheme 2.30. Construction of steroidal skeletons by stereoselective aldol reaction

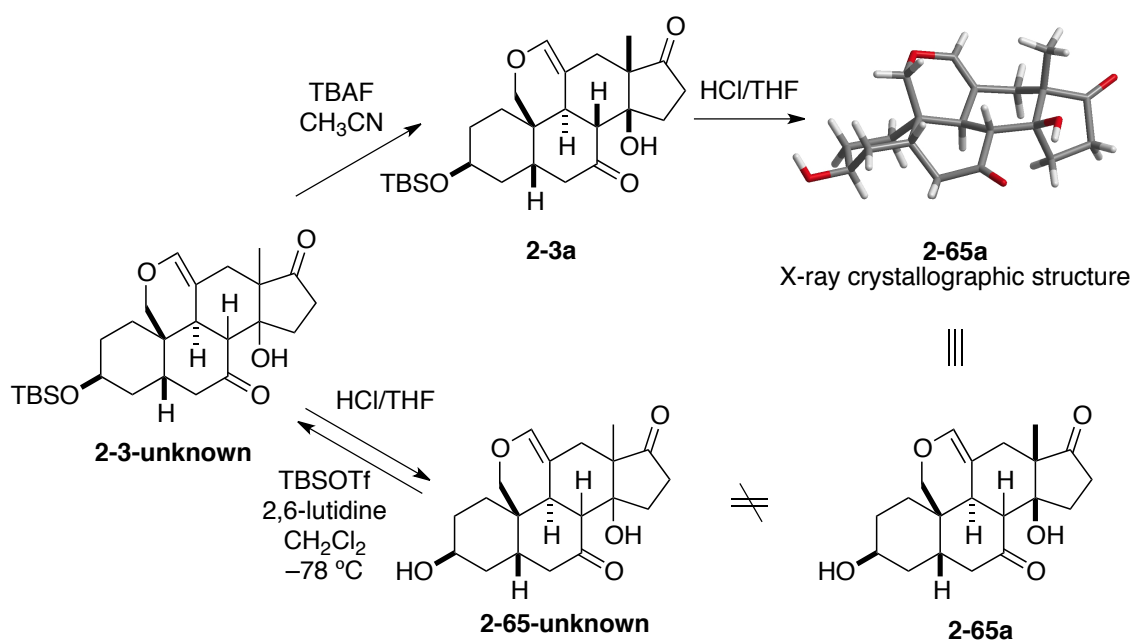


2-3b が優先し、2 時間では熱力学支配の生成物 **2-3a** が優先して生成する。[Aoki, N. Master Thesis, The University of Tokyo, 2012.]

10) Table 2.1 での主な副生成物として、構造未決定化合物 **2-3-unknown** が数%の割合で生成する。NMR 解析により、**2-3-unknown** はステロイド骨格を保持していることは分かったが、その立体構造を決定することは困難であった。

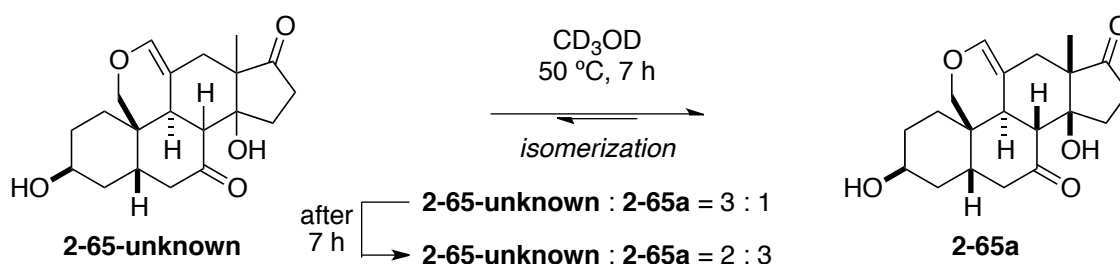
また精製過程において、**2-3-unknown** の生成量に変化が生じたため、**2-3-unknown** の安定性について調査した (Scheme 2.31)。最初に TBS 基の除去を目的として、**2-3-unknown** に対し TBAF を作用させたところ、脱保護は進行せず、代わりに望みの生成物である **2-3a** が得られた。そこで **2-3-unknown** を酸処理し、TBS 基の除去を行った。また生成した **2-65-unknown** は、TBSOTf を用いて **2-3-unknown** へと変換することが可能である。合成した **2-65-unknown** は、**2-3a** の TBS 基を除去し **2-65a**⁷⁾へと変換した化合物とは異なるステロイド骨格を有していた。以上の結果から、**2-3-unknown** のステロイド骨格は酸性条件下では安定であるが、塩基性条件下では **2-3a** へと異性化することが分かった。

Scheme 2.31. Attempted structure determination of unknown product **2-3-unknown**



次に、中性条件下での安定性について調査した。その結果、50 °C の重メタノール溶媒中では **2-65-unknown** は **2-65a** へと容易に異性化することが分かった (Scheme 2.32)。

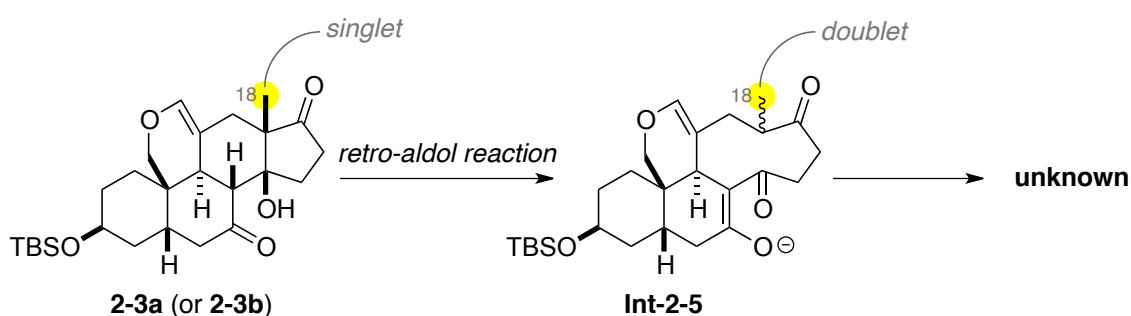
Scheme 2.32. Stability of synthesized **2-65-unknown**



11) X線結晶構造解析図は、藤田誠先生らのグループにより開発された結晶スポンジ法により得た。[Inokuma, Y.; Yoshioka, S.; Ariyoshi, J.; Arai, T.; Hitora, Y.; Takada, K.; Matsunaga, S.; Rissanen, K.; Fujita, M. *Nature* **2013**, 495, 461.]

12) 2種類の未知化合物(**unknown**)のC18位メチル基の¹H-¹Hカップリングのパターンはdoubletである。これは、Scheme 2.33に示した**2-3a**から**Int-2-5**へとレトロアルドール反応がした場合にも同様のカップリングパターンが生じるため、2種類の未知化合物(**unknown**)もレトロアルドール反応によって生成した化合物であると推察した。

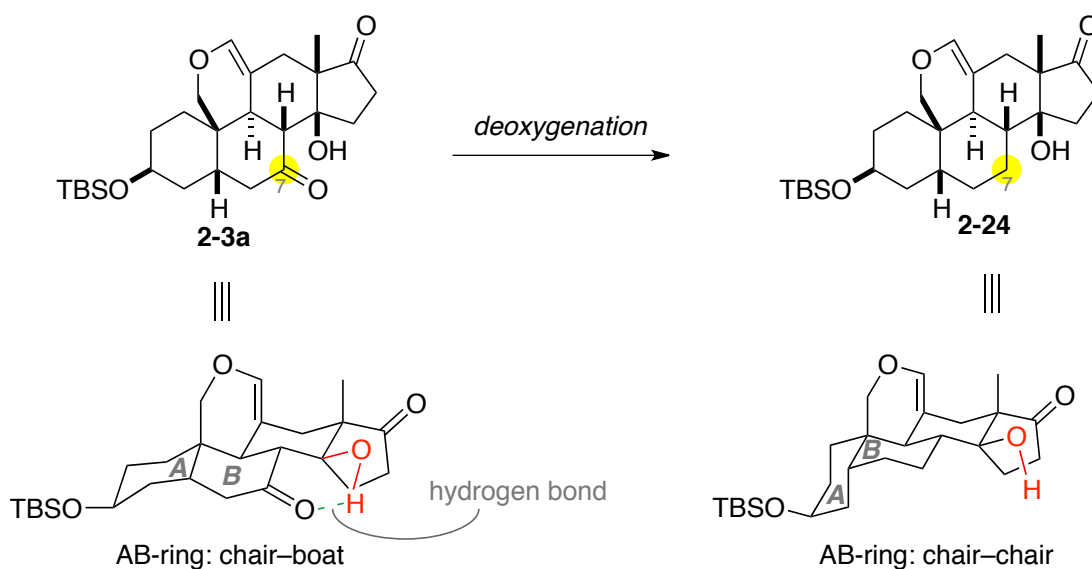
Scheme 2.33. Hypothesis for structure determination of **unknown**



13) C7位ケトンが与える**2-3a**の立体配座への影響について示した (Figure 2.9)。C7位の脱酸素化によって得られた**2-24**のAB環は、共に椅子型の立体配座を有している。これに対し、**2-3a**は不安定な椅子・舟型の立体配座を有していた。

以上の結果から、水素結合により生じた安定化エネルギーの寄与は AB 環の特異な配座に要する不安定化エネルギーの寄与よりも大きいことを示している。

Figure 2.9. Explanation of stable conformation of **2-3a** and **2-24**



14) Overman, L. E.; Rucker, P. V. *Heterocycles* **2000**, *52*, 1297.

15) Prashad, M.; Har, D.; Hu, B.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 125.

16) **2-25** からの 2 工程の変換反応(オゾン酸化・メチルアセタール化については 1.4.3 節の修士課程の内容と同一である。

17) Hollingworth, G. J.; Perkins, G.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1913.

18) a) Liu, Z.; Meinwald, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6693. b) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600. c) Czako, B.; Kurti, L.; Mammoto, A.; Ingber, D.E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9014.; for a review on the Stille coupling, see: d) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* 1997, *50*, 1.

19) 力場として MMFF、エネルギー最小化法として PRCG、配座発生法として MCOMM、配座発生回数を 1000 回とし、真空中での最安定配座を求めた。

a) MacroModel version 10.4; Schrödinger LLC.

b) Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield,

C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.

20) Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhell, S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470.

21) a) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447. b) Kartika, R.; Gruffi, T. R.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5047. c) Guinchard, X.; Roulland, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4700.

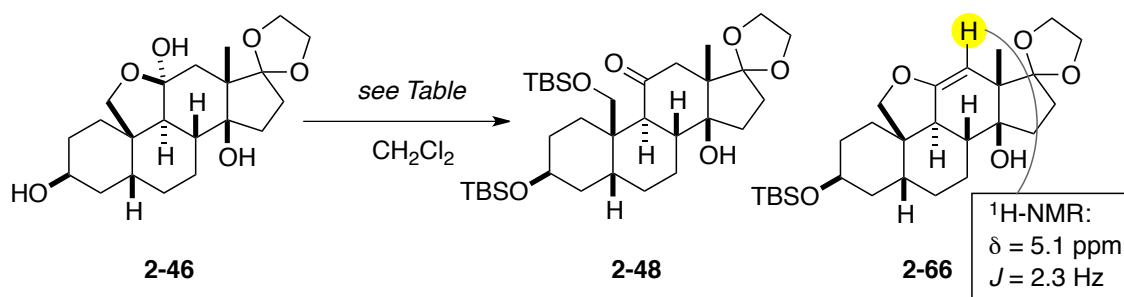
22) Nakata, T.; Tani, Y.; Hatozaki, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1411.

23) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.

24) Anwar, S.; Davis, A. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3761.

25) モデル基質にて得られた知見を参考に、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ の添加を行った (Table 2.7)。2-46 から 2-48 を合成する際、2-66 の生成が問題となった (entry 1)。これは、TBSOTf のルイス酸性によってヒドロキシ基の脱離が問題であると考え、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ を添加したところ、ヘミアセタールの開環が優先し、2-66 の生成を抑制できた (entry 2)。以上の結果を基に、Table 2.7 では $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ を加えている。

Table 2.7. Effect of $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ for protecting the primary alcohol by TBS group.

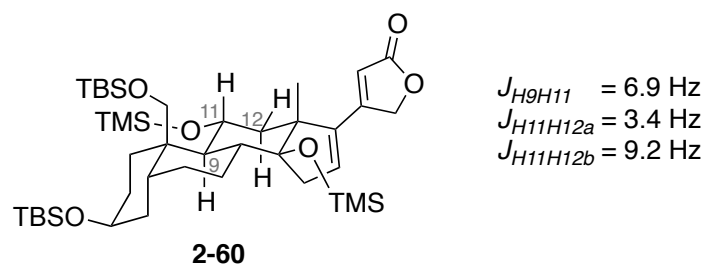


entry	reagents	temp., time	results (ratio)
1	TBSOTf, NEt_3	-78 to 0 °C, 17 h	2-48 + 2-66: 70% (2-48 : 2-66 = 1 : 1)
2	a. TBSOTf, NEt_3 b. $\text{LiN}(\text{TMS})_2$	a. -78 to -40 °C, 5 min b. -78 to -40 °C, 13 h	(2-48 : 2-66 = 4 : 1)

26) 2-33 の立体配座は、C 環が舟型の配座をとるため CD 環に対して、concave 面側の立体反発が増大し、水素添加の選択性が低いと説明した (Figure 2.5)。一方、2-60 の立体配座は、 ^1H - ^1H カップリング定数の値から C 環は椅子型に近い配

座をとると考えた (Figure 2.10)。そのため **2-33** の配座に比べて CD 環の convex 面側にある TMS 基の遮蔽効果が増加に伴い、concave 面側の遮蔽効果が減少したと考えた。これにより、6 : 1 の選択性にて望みのβ配向のブテノリドを優先的に与えたと推察した。

Figure 2.10. Rational of stereoselective hydrogenation on Pd/C –2–



27) Ankli, A.; Heilmann, J.; Heinrich, M.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 531.

28) Kopp, B.; Kubelka, W. *Planta Med.* **1982**, *45*, 195.

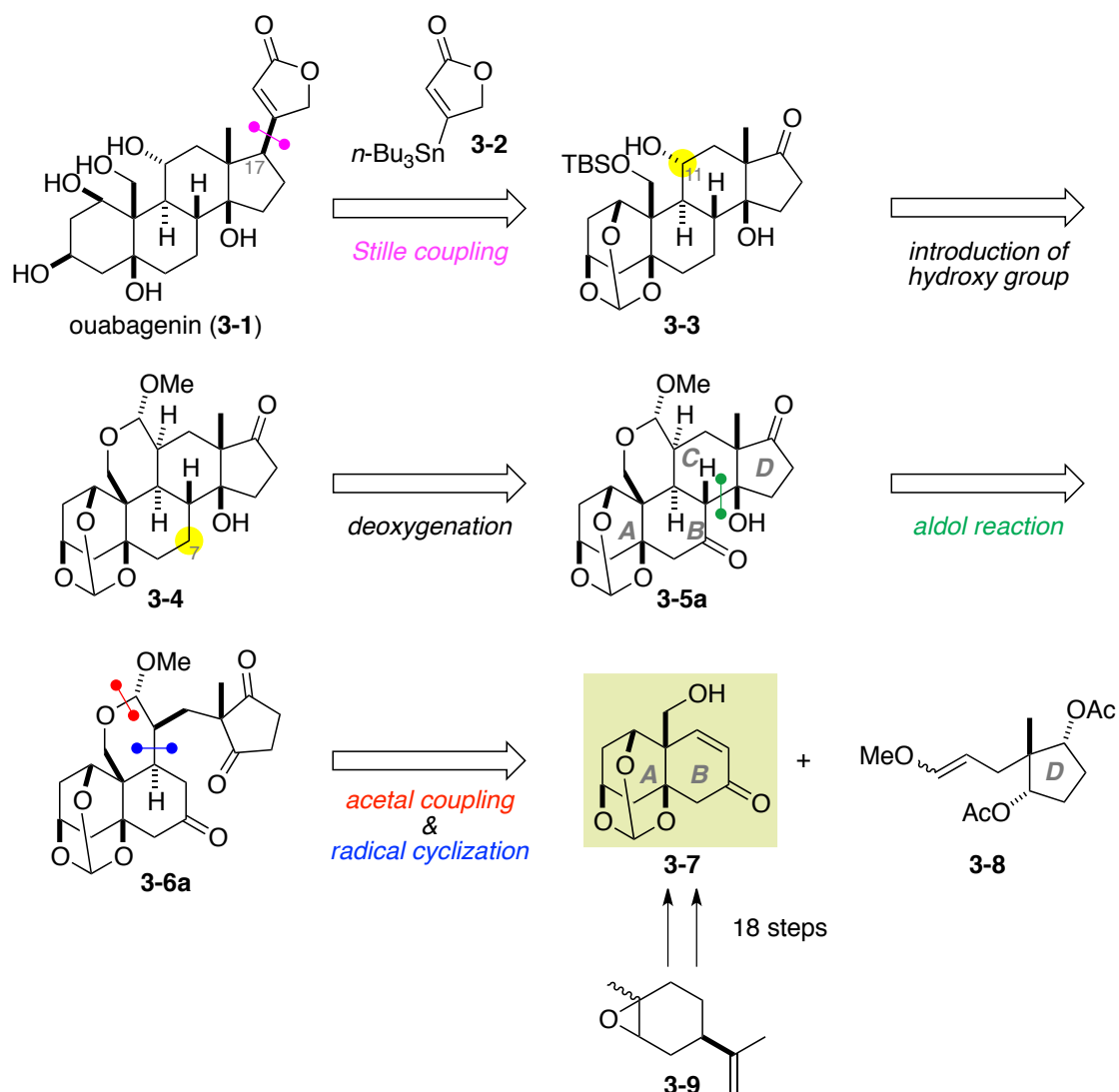
29) ヘキサン/ジクロロメタンの混合溶液から再結晶を行った。

第 3 章 ウアバゲニンの全合成

3.1. ウアバゲニンの合成計画

カルデノリド類の統一的合成法を確立するため、19-ヒドロキシサルメントゲニン(2-1)と同一の合成手法を用い、ウアバゲニン(3-1)の全合成を目指した(Scheme 3.1)。すなわち、3-1は合成したステロイド骨格に対し、C7位の脱酸素化(3-5a→3-4)、C11位への立体選択的なヒドロキシ基の導入(3-4→3-3)、そしてC17位への立体選択的なブテノリドの導入(3-3→3-1)によって合成することとした。本合成の重要中間体である3-5aのステロイド骨格は、AB環3-7とD環3-8のアセタールカップリングによる連結、ラジカル環化およびアルドール反応によるC環構築を経て、収束的に構築する計画を立てた。AB環3-7は、既知の手法¹⁾を用い光学活性な市販の3-9から18工程にて誘導することとした。

Scheme 3.1. Synthetic plan of ouabagenin (3-1)

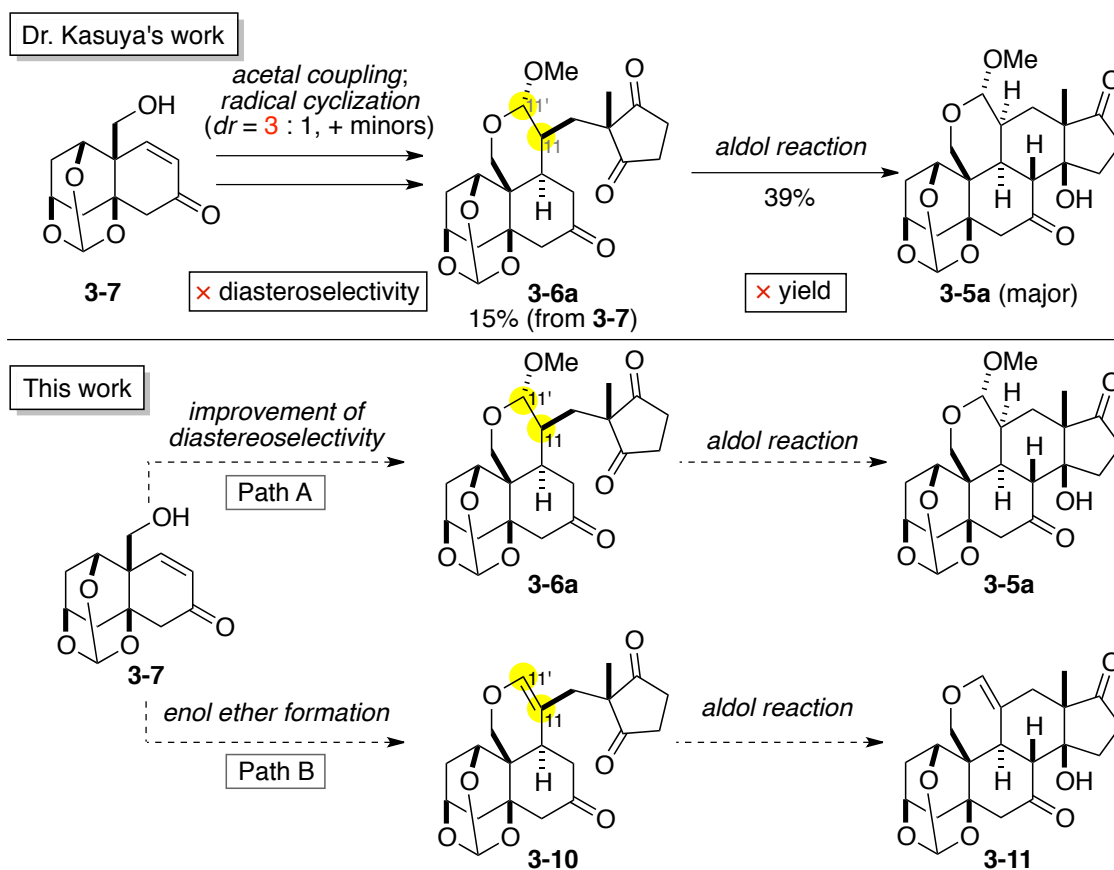


3.2. ステロイド骨格構築の収率改善

3.2.1. ステロイド骨格構築における問題点

第1章、1.4.1節にて既に述べたが当研究室のステロイド骨格構築の手法は粕谷によって初めて確立された (Scheme 3.2)。すなわち、**3-7** からアセタールカップリングとラジカル環化を経て、望みの立体化学を有するジアステレオマー**3-6a**を優先的に合成した。次いでアルドール反応により、トリケトン**3-6a**から立体選択的にステロイド骨格**3-5a**を合成することに成功した。そこで更なるステロイド骨格構築の効率化を目指し、2つの合成戦略を適用した (Path A, Path B)。Path Aでは、ラジカル反応によって得られる4種のジアステレオマーの内、1種しかアルドール反応に用いることができない点を克服するため、C11, C11'位間に二重結合を導入することで4種のジアステレオマー混合物を**3-10**へと収束させた後、アルドール反応を行う方法である。もう一方のPath Bでは、C11位とC11'位のジアステレオ選択性を更に向上させることで、トリケトン**3-6a**の収率向上を目指すこととした。また2.3.3節で得たアルドール反応の知見を基に、**3-5a**または**3-11**の収率の向上を目指した。

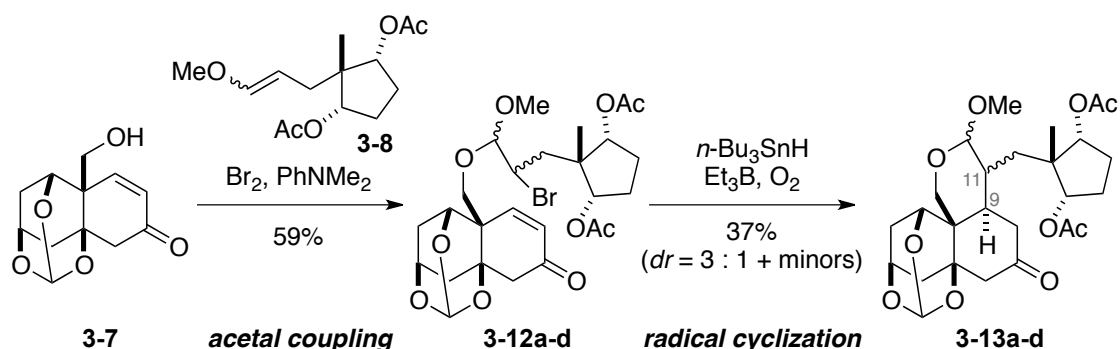
Scheme 3.2. Problems have to be solved in the construction of steroidal skeleton



3.2.2. ステロイド骨格構築における収率改善 –Path A–

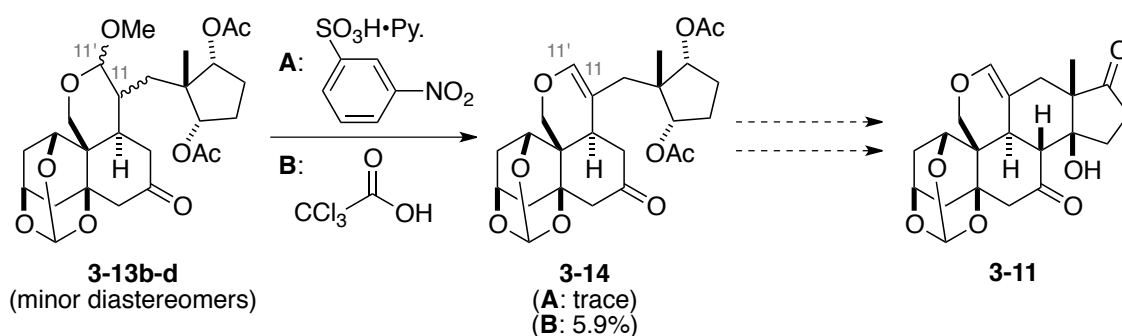
本ステロイド骨格構築において、粕谷はAB環 **3-7** とD環 **3-8** の混合アセタールカップリング反応により、**3-12a-d** を合成した。その後、C9位に関して立体選択的なラジカル環化反応を進行させ、C11位およびC11'位に関するジアステレオマー混合物 **3-13a-d** を得た後、4種のジアステレオマーの中から **3-13a** のみを続くアルドール反応に用いている。

Scheme 3.3. Preliminary study by Dr. Kasuya



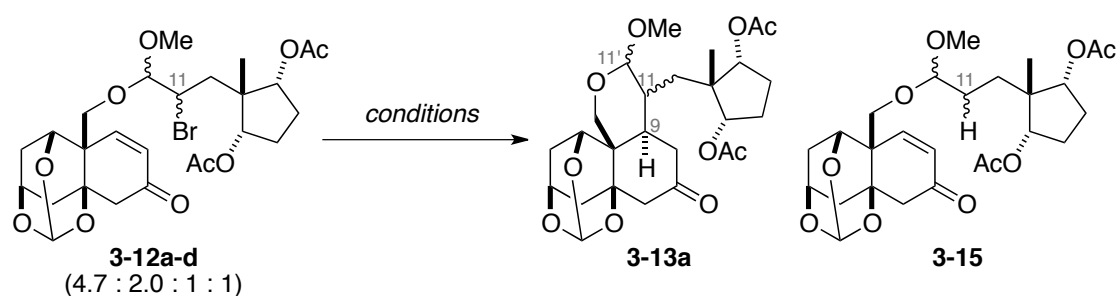
そこでアルドール反応に利用できない **3-13b-d** を用い、C11-C11'間への二重結合の導入を試みた (Path A)。まず、3-ニトロベンゼンスルホン酸ピリジン塩を用いたところ、反応は進行せず **3-14** を痕跡量与えた (reagent A)。次により強力な酸としてトリクロロ酢酸を作用させたところ、**3-14** を 5.9% の低収率にて得る結果となった (reagent B)。低収率にて **3-14** を与えた要因として、トリクロロ酢酸の酸によってオルトエステル基が除去されたためだと考えた。よって、すべてのジアステレオマー混合物を高収率にて **3-14** へと収束させることは困難であると考え、Path A の合成経路を断念した。

Scheme 3.4. Path A: introduction of C11, C11'-olefin



3.2.3. ラジカル環化における収率改善 –Path B–

3-13a の収率向上のためラジカル環化における反応条件の検討を行った (Path B)。粕谷の行ったラジカル環化が低収率となった原因の一つとして、還元体 **3-15** の生成が挙げられる。そこでラジカル環化における反応条件の最適化を行い、還元体 **3-15** の生成を抑え、**3-13a** の収率改善を目指した (Table 3.1)。5 当量のトリエチルボランと水素化トリブチルスズを用いた場合、還元のみが進行した **3-15** の生成が確認された (entry 1)。そこで、反応系中の還元剤の濃度を抑える目的でシリンジポンプを用い水素化トリブチルスズを滴下することとした (entries 2-3)。まず、トリエチルボラン存在下、シリンジポンプを用いて 3 当量の水素化トリブチルスズを加えることで、**3-15** の生成を抑え、47%の NMR 収率にて望みの立体化学を有する **3-13a** を得た (entry 2)。その後、さらに反応条件の最適化を行った結果、50 °C の反応溶液に小過剰量の水素化トリブチルスズを加えることで、**3-13a** を良好な収率にて与える条件を見出した (entry 3)²⁾。続いて水素化トリブチルスズより水素供与能の低いトリストリメチルシリルシランを用いたところ、反応は進行しなかった (entry 4)。またラジカル開始剤として AIBN を用い、高温条件下、反応を行ったところ、構造未決定の副生成物が多数確認された (entry 5)。以上の結果から、entry 3 の反応条件を本ラジカル反応の最適条件とした。

Table 3.1. Optimization of the reaction conditions of radical cyclization


entry	reagent	toluene (X mM)	time, temp.	results
1a)b)	BE ₃ (5 eq.), O ₂ <i>n</i> -Bu ₃ SnH (5 eq.)	10 mM	rt	3-13a : 28%
2c)	BE ₃ (5 eq.), O ₂ <i>n</i> -Bu ₃ SnH (3 eq.)	10 mM	rt	3-13a : 47% ^{d)}
3c)	BEt ₃ (4 eq.), O ₂ <i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.5 eq.)	20 mM	50 °C	3-13a : 46% ^{d)}
4	BEt ₃ (5 eq.), O ₂ (TMS) ₃ SiH (2 eq.)	20 mM	-78 °C to rt	no reaction
5	AIBN (0.5 eq.) <i>n</i> -Bu ₃ SnH (1.5 eq.)	10 mM	reflux	messy

a) Dr. Kasuya's result.

b) non-cyclized product **3-15** was observed.

c) *n*-Bu₃SnH in O₂ bubbled toluene was dropwise added.

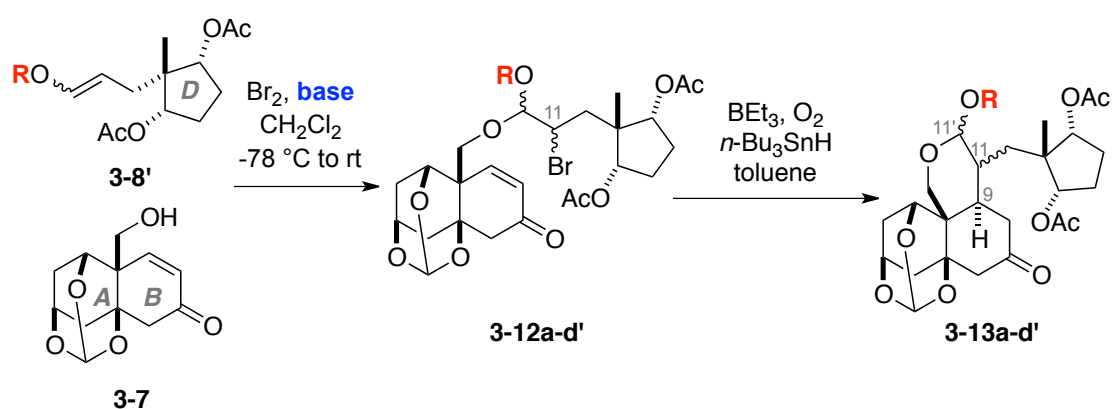
d) Yield was determined by ¹H-NMR using *p*-xylene as an internal.

3.2.4. 立体選択的アセタールカップリングとラジカル環化 –Path B–

アセタールカップリング反応と続くラジカル反応によって得られるジアステレオマー**3-13a'**の選択性向上を目指し、検討を行った。本アセタールカップリング反応では、C11位、C11'位間の4種類のジアステレオマー混合物が生じる。しかし、これらジアステレオマー混合物をカラムクロマトグラフィーにより分離することは困難である。そのため、それぞれのカップリング体**3-12a'**, **3-12b'**, **3-12c'**, **3-12d'**がラジカル環化体をどのような比率で与えるかの判断はできない。以上のことから、**3-13a'-d'**を混合物の状態にてラジカル環化を進行させ**3-13a'-d'**の生成比の変化について調査した (Table 3.2)³⁾。尚、ラジカル環化の条件は Table

3.1 の entry 2 の条件を用いた。まず粕谷の反応条件では、望みのラジカル環化体 **3-13a** を主生成物として与えた (entry 1)⁴⁾。さらなる選択性の向上を目的として、より嵩高い塩基であるジイソプロピルアニリンを用いたが、**3-12a-d** のジアステレオ選択性にほとんど変化は生じなかった (entry 2)。次に D 環部のエーテル構造をより嵩高いものへと変化させた (entry 3)。その結果、カップリング体 **3-12a'-d'** の選択性に変化が見られた。そこでこれを続くラジカル環化の条件に付したところ、entry 1 に比べ **3-13a'** の比率が低下する結果となった。以上の検討から、entry 1 の条件を本アセタールカップリング反応の最適条件とした。

Table 3.2. Path B: stereoselective acetal-coupling and radical cyclization

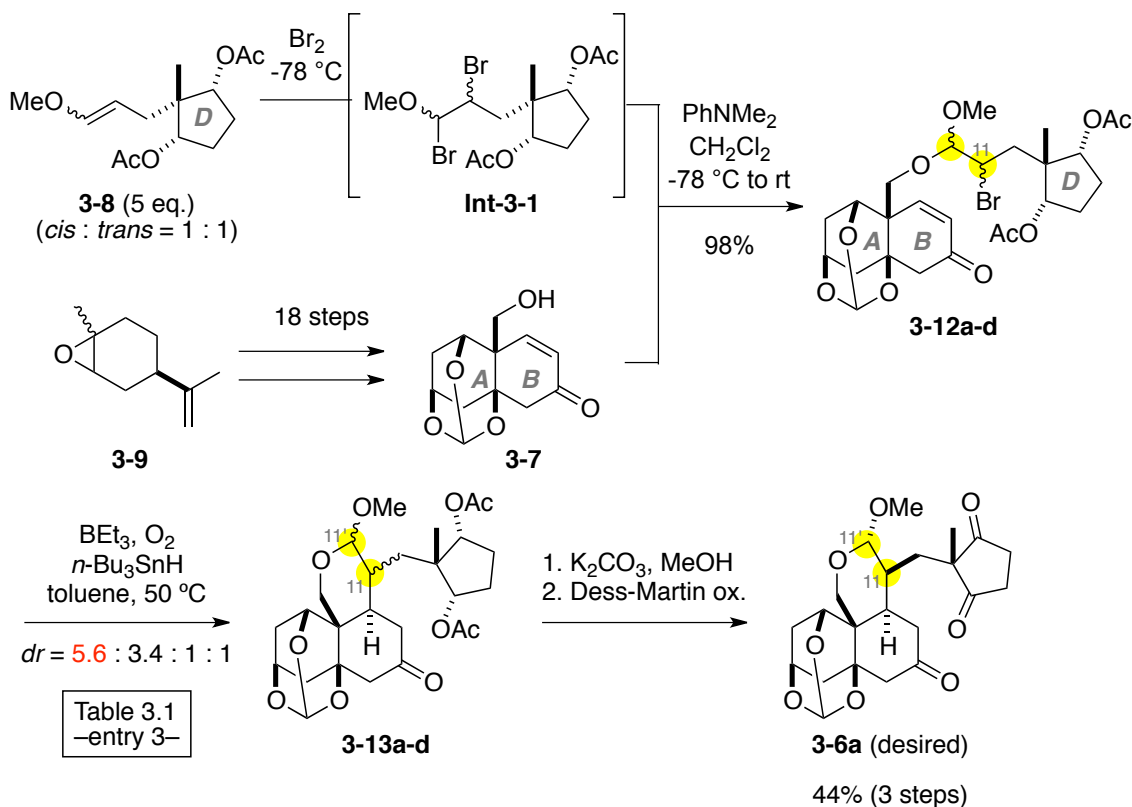


entry	R	base	3-12a-d' (diastereomer ratio)	3-13a-d' (diastereomer ratio, % of 3-13a')
1	Me	PhNMe ₂	4.7 : 2.0 : 1 : 1	5.6 : 3.4 : 1.3 : 1, 50%
2	Me	PhNi-Pr ₂	4.5 : 2.1 : 1 : 1	n/a
3	Cy	PhNMe ₂	2.3 : 2.3 : 1 : 1	5.5 : 4.8 : 1.3 : 1, 44%

Table 3.1, 3.2 にて最適化した条件を適用し、トリケトン **3-6a** の合成を行った (Scheme 3.5)。まず、市販の化合物 **3-9** から 18 工程かけて調製したキラルな AB 環 **3-7** とメソ体である D 環 **3-8** を用い、混合アセタール形成によるカップリングを進行させ、カップリング体 **3-12a-d** をジアステレオ混合物として得た。続いてトリエチルボラン存在下、シリンジポンプを用いて水素化トリブチルスズを加えることで、分子内ラジカル環化反応を進行させ、環化体 **3-13a-d** を得た。続いてアセチル基を除去し、生じたヒドロキシ基をデスマーチン試薬により酸化した。その後、**3-6a-d** のジアステレオマー混合物をカラムクロマトグラフィーに

より分離し、単一の生成物として、望みの立体化学を有するトリケトン **3-6a** を得た。

Scheme 3.5. Synthesis of triketone **3-6a** under optimized reaction conditions



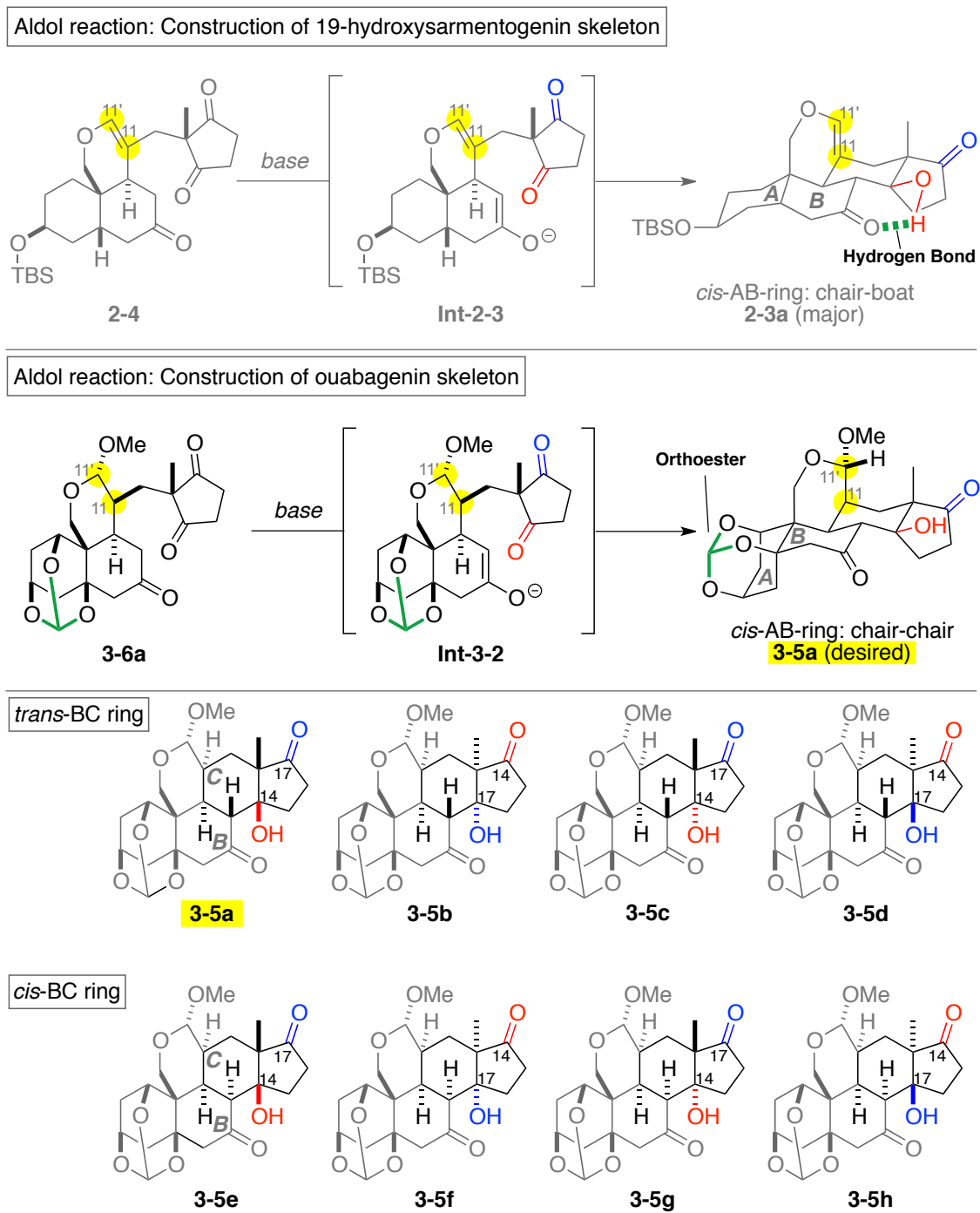
3.2.5. アルドール反応によるウアバゲニンのステロイド骨格構築 –Path B–

本アルドール反応の概要については、既に 2.3.2 節で述べたので、ここでは 19-ヒドロキシサルメントゲニン (第 2 章) とのアルドール反応の違いについて述べる (Scheme 3.6)。19-ヒドロキシサルメントゲニンの合成中間体 **2-4** からのアルドール反応では、AB 環が特異な配座をとることで水素結合を形成し、熱力学的に安定な生成物 **2-3a** を与えたと考察した。一方、ウアバゲニンの合成中間体 **3-6a** からのアルドール反応では緑で示した A 環部のオルトエステル構造の影響により AB 環の立体配座が固定され、結果として **2-3a** の様な水素結合を形成できないと考えられる。さらに **2-4** の構造に対し、**3-6a** は C11' 位にアセタール構造を有し、かつ C11 位の炭素は sp^3 炭素である。そのため、**2-4** のアルドール反応と比べて **3-6a** のアルドール反応では反応の遷移状態、および生成物の安定性に違いが生じると考えられる。以上のことを考慮し、本アルドール反応における反

応条件の最適化を行った。

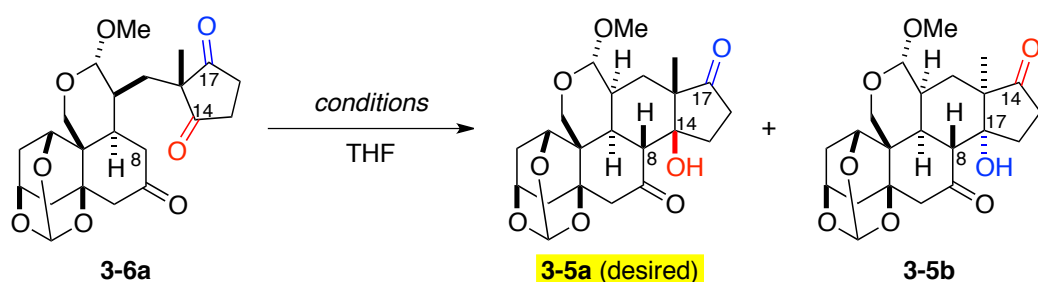
尚、本アルドール反応において生成する可能性がある 8 種類のステロイド骨格 (**3-5a-h**)については Scheme 3.6 の下段に図示した。

Scheme 3.6. Aldol reaction: potentially generating structures



アルドール反応の選択性と収率の向上を目指し、検討をおこなった (Table 3.3)。既に粕谷が立体選択的なアルドール反応により、**3-5a** が優先的に得られると報告した (entry 0)。2.3.3 節の反応条件を参考に、 $\text{KN}(\text{TMS})_2$ の当量を触媒量とし、アルドール反応を行った (entry 1)。その結果、entry 0 と同程度の選択性であったが、良好な収率にて **3-5a** を与えた。続いて反応温度による選択性の変化を調べるため、THF 還流下において触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を作用させたところ、生成物 **3-5a** と **3-5b** のジアステレオマー比が 5:1 の割合にて望みの立体化学を有する **3-5a** を優先的に与えた (entry 2)。次に用いる塩基を $\text{KN}(\text{TMS})_2$ から Cs_2CO_3 へと変更したところ、生成物 **3-5a** と **3-5b** の合計収率は良い結果を示したが、選択性は entry 2 に比べ低下した (entry 3)。以上の結果から、entry 2 が本反応の最適条件であると判断した。

Table 3.3. Screening of conditions for the aldol reaction



entry	base (eq.)	temp	ratio (3-5a : 3-5b)	3-5a (desired)	3-6a
				isolated yield	recovery
0 ^{a)}	$\text{KN}(\text{TMS})_2$ (1.0 eq.)	rt	4 : 1	39%	0%
1	$\text{KN}(\text{TMS})_2$ (0.3 eq.)	rt	4 : 1	62%	23%
2	$\text{KN}(\text{TMS})_2$ (0.3 eq.)	reflux	5 : 1	65%	0%
3	Cs_2CO_3 (3.0 eq.)	reflux	2 : 1	60%	9.1%

a) Dr. Kasuya's result

3.2.6. アルドール反応の検討結果の考察 –Path B–

本アルドール反応の選択性発現における速度論支配と熱力学支配との関連性について調査するため、**3-5a** と **3-5b** 間の平衡の有無について検証実験を行った (Scheme 3.7)。単離精製した **3-5b** を Table 3.3 の entry 2 と同一の反応条件に付したところ、**3-5a** はほとんど生成せず、**3-5b** の損壊とヒドロキシ基が E1cB 脱離

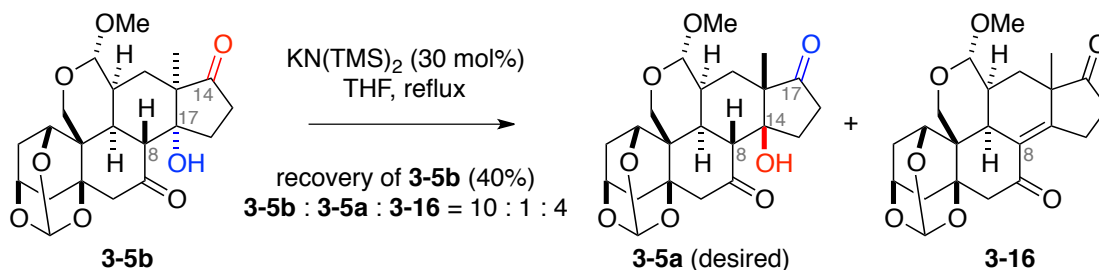
した **3-16** を与えるのみであった。この結果の解釈として、2つの仮説が考えられる。

- ① **3-5a** と **3-5b** 間の平衡は存在するが、**3-5b** が **3-5a** よりも熱力学的に安定であるため、**3-5a** はほとんど生成しなかったと考えられる。しかし、**3-5a** と **3-5b** 間の平衡を仮定すると、Table 3.3 にて **3-5a** が主生成物として得られる点に矛盾が生じる。
- ② **3-5b** からのレトロアルドール反応が進行しないため、**3-5a** と **3-5b** 間の平衡は存在しないと解釈できる。そこで **2-3b** からはレトロアルドール反応が進行するのに対し、**3-5b** からはレトロアルドール反応が進行しない理由について考察した (Scheme 3.8)。**2-3b** と **3-5b** の立体配座を比べると、両者の配座は非常に類似している。加えて **3-5b** ではレトロアルドール反応よりも、**3-16** を与える反応が優先して進行していると考えられる。これはレトロアルドール反応が進行する際の活性化エネルギーの差に違いが生じているとためだと推察した。すなわち、**2-3b** から **Int-2-3** へとレトロアルドール反応が進行する場合は、その遷移状態 **2-TS** の B 環は舟型の配座を有していると考えられる。一方、**3-5b** から **Int-3-2** へとレトロアルドール反応が進行する場合は、オルトエステル構造によって AB 環の配座が固定化されているため、遷移状態での **3-TS** の B 環は半椅子型の配座を有していると考えられる。尚、シクロヘキサンでは半椅子型配座の方が舟型配座よりも 18 kJ/mol 不安定であること考慮すると、レトロアルドール反応を進行させるために必要な活性化エネルギーの値は、**2-TS** よりも **3-TS** の方が大きいと予想される。よって、Scheme 3.7 では **3-5b** から **3-TS** を経由するレトロアルドール反応の経路よりも、**3-16** や他の副生成物を与える反応経路が優先したと推察した。

以上の考察から、解釈①では矛盾が生じるため、解釈②の仮説が妥当であると考えた。これにより、本アルドール反応の選択性は速度論支配によるものであると推察した⁵⁾。

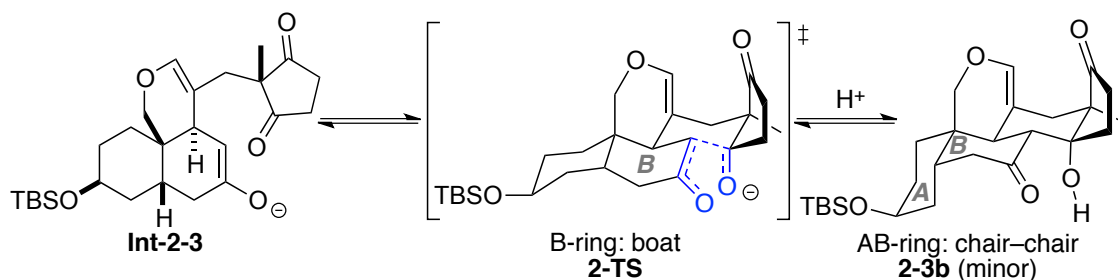
Scheme 3.7. Mechanistic study on the intramolecular aldol reaction:

isomerization of **3-5b** to **3-5a**

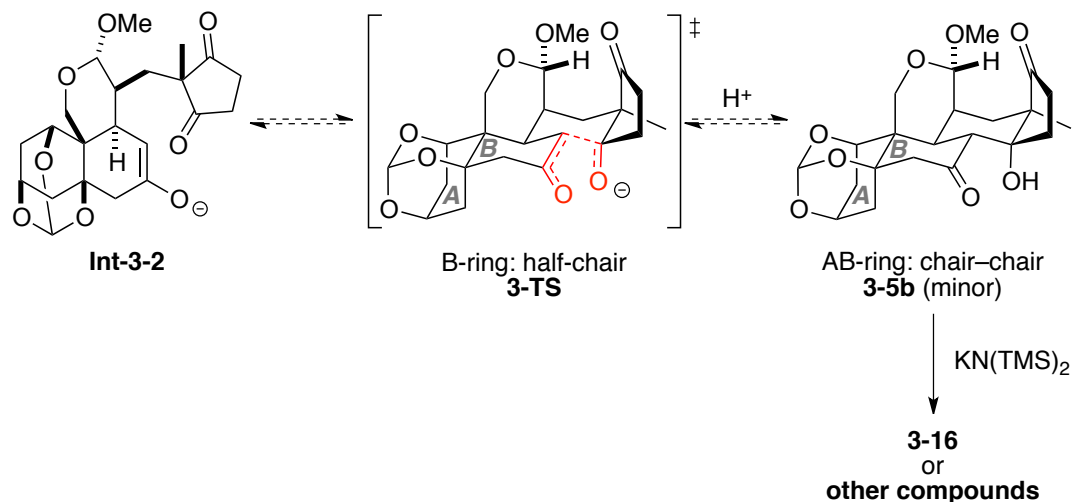


Scheme 3.8. Comprison of retro-aldol reaction between **2-3b** and **3-5b**

Aldol reaction in the total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin: retro-aldol reaction from **2-3b**



Aldol reaction in the total synthesis of ouabagenin: retro-aldol reaction from **3-5b**



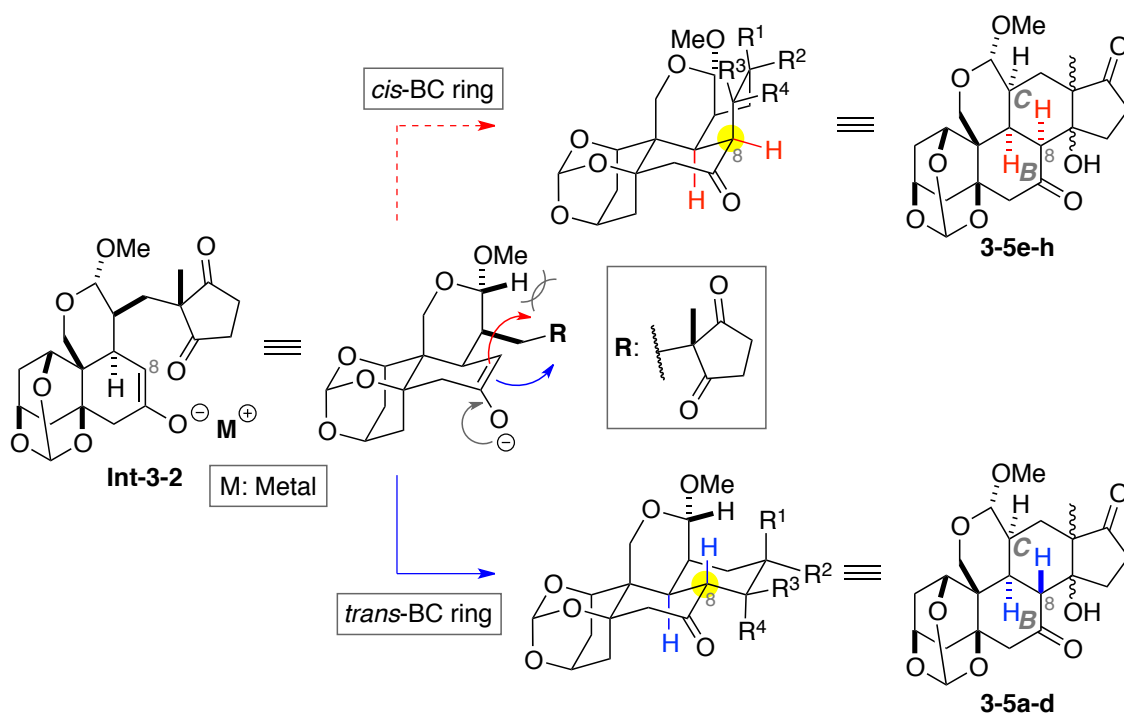
次に、本アルドール反応の立体選択性を速度論支配の視点で考察した。Table 3.3 の entry 2 では $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を高温下にて用いた場合、最も高いジアステレオ選択性が得られた。一方、entry 3 ではジアステレオ選択性は低い、entry 2 と

同程度の収率にて **3-5a** が得られた。この理由は、entry 2 の反応条件では **3-5b** が反応系中にて損壊したことで、見かけの選択性が向上したためであると考えた。そのため、entry 2 での原料回収の有無と **3-5b** の損壊量を考慮に入れると **3-5a** と **3-5b** の生成比は 2 : 1 程度であると予想される。以上のことを考慮すると、反応温度を室温へと下げた場合では、**3-5a** と **3-5b** の生成比が 4 : 1 であることから entry 2 と entry 3 に比べて立体選択性は実質向上し、速度論支配の下、反応が進行したと推察した (entry 1)。

3.2.7. アルドール反応の検討結果の考察 –Path B–

速度論支配の視点から立体選択性発現の要因について考察した。本アルドール反応では、BC 環がトランス縮環した生成物のみが得られる。そこで、まず 8 位における立体選択性について考察した (Scheme 3.9)。脱プロトン化によって生じたエノラート **Int-3-2** に対し、赤の矢印で示す様に上側から R で示す D 環ケトンと反応すれば BC 環がシス縮環した生成物 **3-5e-h** が得られる。しかし、ピラン環との立体反発により反応の遷移状態は非常に不利となるため、BC 環がシス縮環した化合物は得られなかったと考えた。そのため、もう一方の青矢印で示す様に **Int-3-2** の二重結合に対し下側からケトンと反応し、BC 環がトランス縮環した生成物 **3-5a-d** を与えたと考えた。

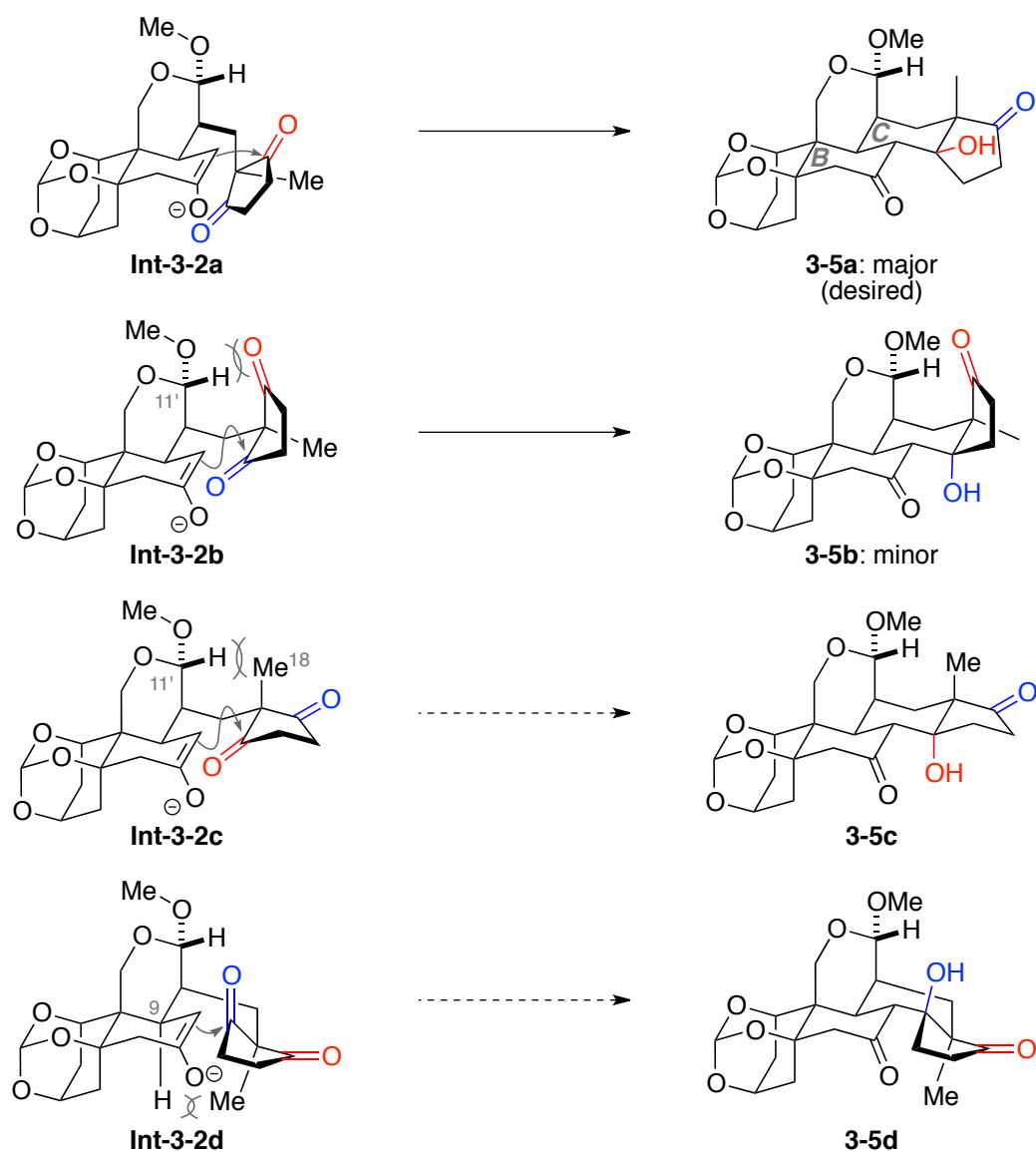
Scheme 3.9. Plausible mechanism of stereoselective aldol reaction –1–



次いで、BC環がトランス縮環となる4種の化合物の選択性について考察した (Scheme 3.10)。また反応点となりうる2つのケトンには赤と青で区別している。これら遷移状態を上から順に見ていくと、まず主生成物 **3-5a** を与える **Int-3-2a** を経由した場合、特に大きな立体反発はないと考えられる。一方、副生成物 **3-5b** を与える **Int-3-2b** ではC11'位の水素原子とD環上のケトンの酸素原子との立体反発が存在すると考えられる。そして残り2つの **Int-3-2c-d** では、C18位メチル基とC11'位の水素原子や9位の水素原子との立体反発が存在するため、化合物 **3-5c** と **3-5d** は得られなかったと考えた。

以上の考察から本アルドール反応の速度論支配による立体選択性は、ピラン環構造に起因するものであると考えた。

Scheme 3.10. Plausible mechanism of stereoselective aldol reaction –2–



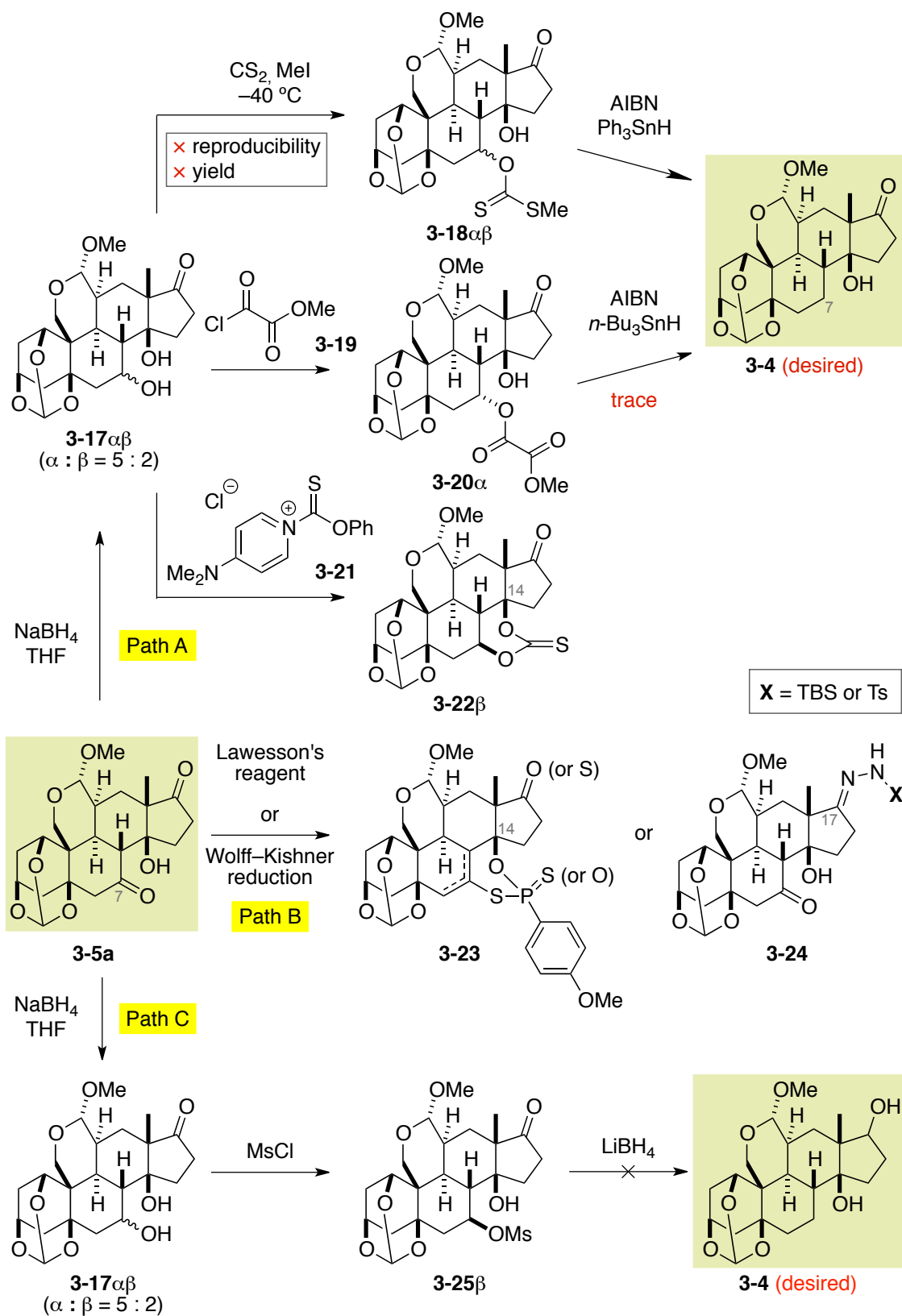
3.3. C7位酸素原子の除去

合成したステロイド中間体 **3-5a** から C7 位酸素原子の除去を検討した (Scheme 3.11)。2.6.1 節でのキサンテートを用いたラジカル的脱酸素化の条件に倣い、C7 位ケトンを選択的に還元し、**3-17** を得た (Path A)。その後キサンテートへと変換し、ラジカル的脱ヒドロキシ化の条件に付すことで望みの **3-4** を得た。しかし還元の主生成物である **3-17 α** の反応性が極端に低いため、キサンテート化の収率と再現性に問題があった。そこで他の手法を用いラジカル的脱ヒドロキシ化の検討を行った。二硫化炭素よりも反応性の高い **3-19**⁶⁾、**3-21**⁷⁾ を用い、 α -アルコールの官能基変換を試みた。まず **3-19** を反応性の低い **3-17 α** に作用させたところ、中程度の収率にて **3-20 α** へと変換可能であった。しかし、続くラジカル的脱酸素化では望みの **3-4** を痕跡量与えるのみであった。そこで、もう一方の **3-21** を **3-17 $\alpha\beta$** に作用させたところ、**3-17 β** のみ反応は進行したが、過剰反応として 14 位ヒドロキシ基の付加とフェノールの脱離が進行した環化体 **3-22 β** を与えるのみであった。そこでラジカル還元とは異なる脱酸素化を検討した。

ローソン試薬と Raney nickel を用いたチオカルボニル基の還元や Wolff-Kishner 還元による脱酸素化を検討した (Path B)。しかし、ローソン試薬を用いた場合は C14 位のヒドロキシ基と反応し、**3-23**⁸⁾ を与えるのみであった。Wolff-Kishner 還元⁹⁾ では、ヒドラゾン形成の過程で C17 位ケトンと優先的に反応し、望まない **3-24** を与えるのみであった。

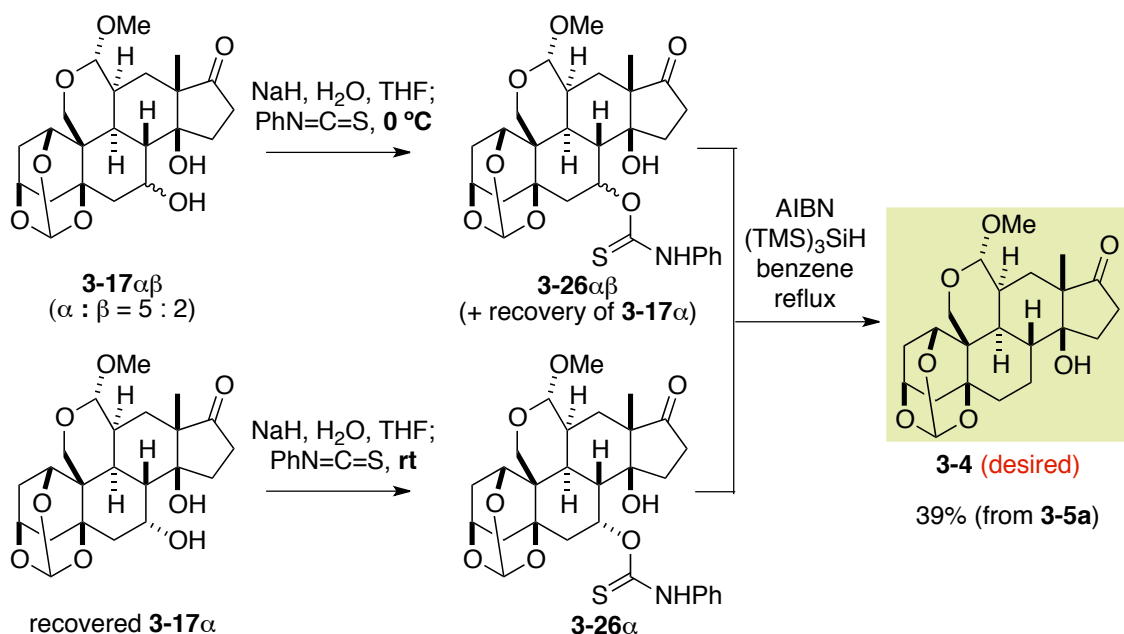
ヒドリド還元による脱酸素化を試みた (Path C)。**3-17 $\alpha\beta$** をメシル化の条件に付したところを β -アルコールのみと反応し、**3-25 β** を与えが、続くヒドリド還元は進行しなかった。

Scheme 3.11. Attempt of deoxygenation of C7-ketone



先の検討結果から、唯一望みの生成物を与えたラジカル的脱酸素化に焦点を絞って、再度検討を行った。これまでに得られた知見をまとめると、**3-17 β** に対してはC14位ヒドロキシ基との6員環形成を抑え、かつ**3-17 α** に対しては立体的影響により反応性が低下した α -アルコールと反応させ効率的に酸素原子を除去しなければならない。そこで、脱離能の低いチオアミド構造と直線構造により立体的影響を受けにくいと考えられるイソチオシアン酸フェニルを用い、ラジカル的脱酸素化の検討を行った (Scheme 3.12)¹⁰。反応条件を種々検討した結果、分離困難な**3-17 $\alpha\beta$** を0℃の反応条件下、まず β -アルコールのチオカーバメイト化を完全に進行させた後、カラムクロマトグラフィーにより**3-26 $\alpha\beta$** と**3-17 α** を分離した。次に室温条件下、回収した未反応の**3-17 α** のチオカーバメイト化を行い、**3-26 α** を得た。ここでの温度制御が重要な理由として、室温下でのチオカーバメイト化の際に生成物**3-26 β** の損壊が確認されたためである。また反応を促進するために、ここではH₂Oを添加している¹¹。その後、合成した**3-26 $\alpha\beta$** と**3-26 α** を混合し、AIBNとトリストリメチルシリルシランを用いた還元的脱酸素化の条件に付すことで、望みの脱酸素化体**3-4**を良好な収率にて得た。

Scheme 3.12. Radical mediated deoxygenation of thiocarbamate **3-26 $\alpha\beta$**

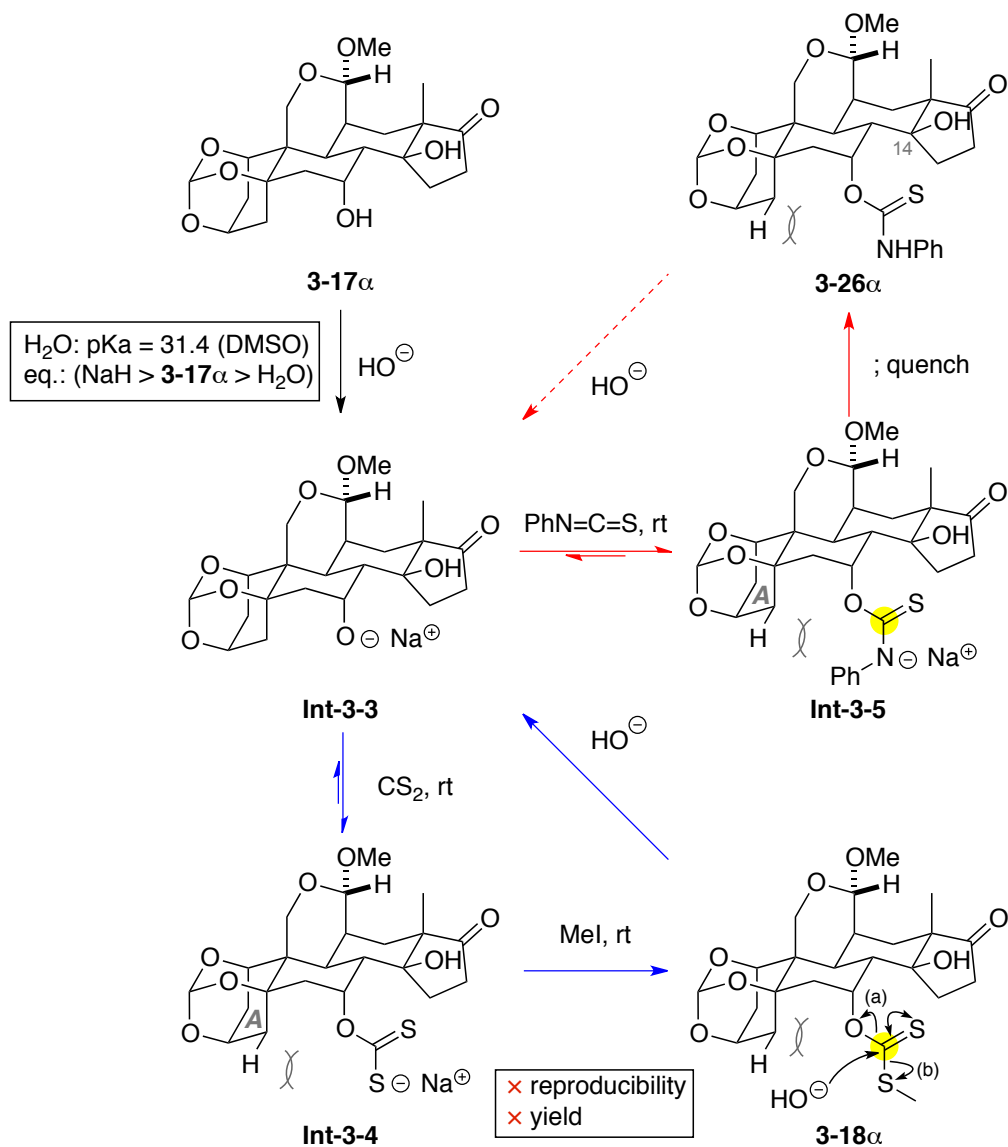


3-17 のチオカーバメイト化が収率・再現性よく進行した要因を反応系中での生成物の安定性に注目し、考察した (Scheme 3.13)。まず反応系中での当量関係は、水素化ナトリウム、基質 **3-17 α** 、H₂O の順に減少する。次に本反応は禁水条

件下にて行っているため、ここでは DMSO 中での H_2O の pK_a を示した¹²⁾。すなわち過剰量の水素化ナトリウム存在下、 H_2O を添加することで系中に発生した高活性な水酸化物イオンが、アルコール **3-17 α** からの脱プロトンを促進すると考えた。例えとして、2.6.1 節では水酸化物イオンが反応性の低いアルコール **2-22 α** に作用し、脱プロトン化が進行したため、目的のキサンテート化が良好な収率にて進行したと推察した。しかし、本反応では **Int-3-3** の生成が促進された一方、立体障害により不安定化された **3-18 α** への水酸化物イオンの付加と続くアルコール(a)、またはチオール(b)の脱離が共に進行したため、キサンテート化の収率・再現性が低いと推察した。次にイソチオシアン酸フェニルを用いた場合について考える。**Int-3-3** から **Int-3-5** へと反応が進行すれば、反応系中では塩 (**Int-3-5**) として存在すると考えられる。これにより、チオカルボニル基上の求電子性が低下し、水酸化物イオンの付加が阻害され、収率・再現性よく **3-26 α** を与えたと考えた。

また同様の理由により、**3-17 β** に対するチオカーバメイト化においても C14 位ヒドロキシ基や高活性な水酸化物イオンとの過剰反応が抑制され、収率よく **3-26 β** を与えたと推察した。

Scheme 3.13. Rationale of successful introduction of thiocarbamate



3.4. ウアバゲニンの全合成

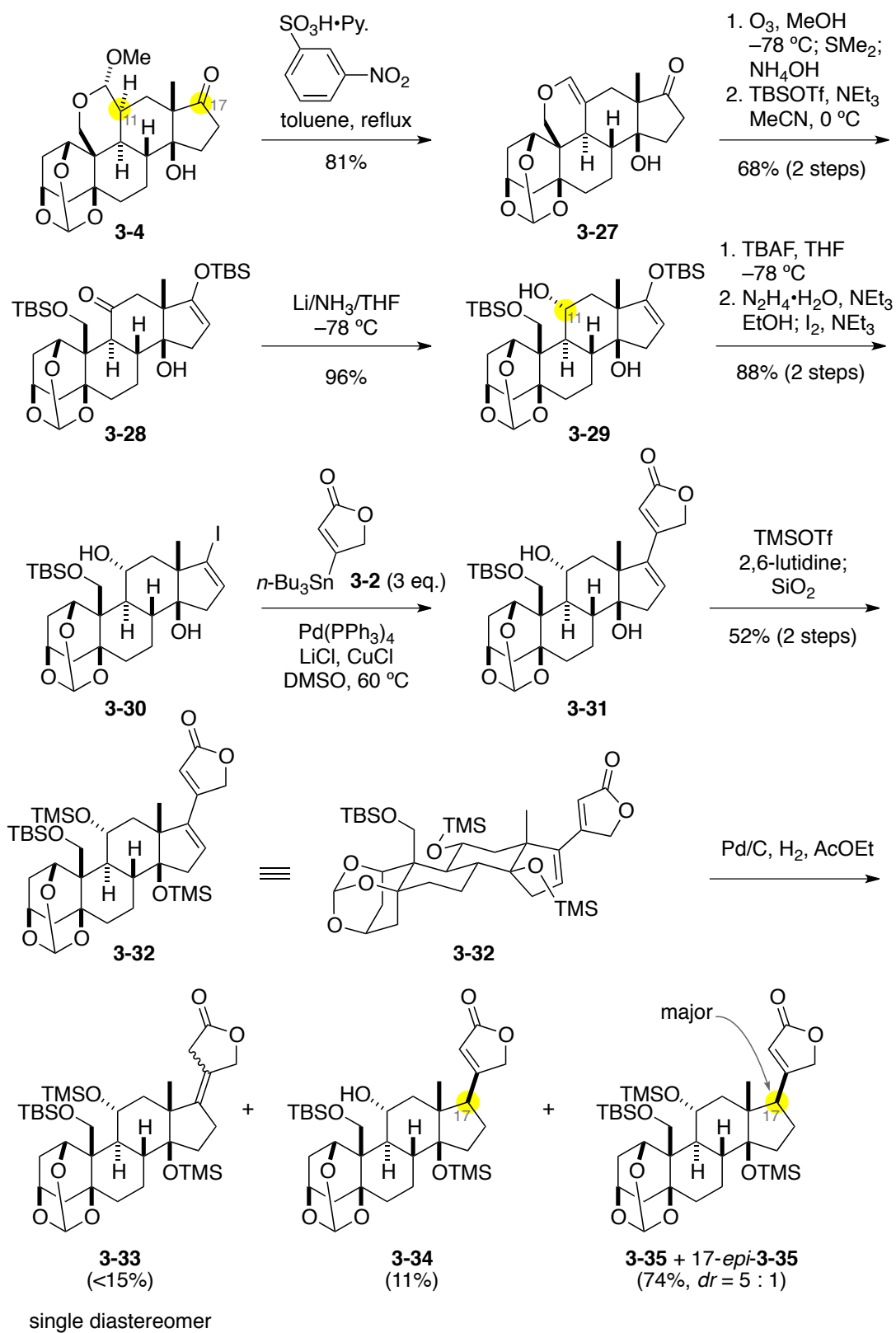
3.4.1. C11位へのヒドロキシ基の導入とC17位へのブテノリド導入

合成した **3-4** から **3-34** と **3-35** の合成を行った (Scheme 3.14)。19-ヒドロキシサルメントゲニンの合成において確立した手法に倣い、C11位への立体選択的なヒドロキシ基の導入とC17位へのブテノリドの導入を行った。

まずC11位への立体選択的なヒドロキシ基の導入を行った。**3-4** を酸処理することでメトキシ基を脱離させ、アセタールをエノールエーテルへと変換し、**3-27** を得た。エノールエーテルのオゾン酸化による開裂とホルミル基の除去を行った後、TBSOTfによる第一級ヒドロキシ基選択的なTBS保護を行った。しかし、2.9.1節の条件を適用したところ (Table 2.5, entry 3)、望まないシリルアセタール形成が進行し、その結果、低収率にて**3-28** を得た。そこで溶媒と温度の条件検討を行ったところ、アセトニトリル溶媒中ではシリルアセタール形成が抑制され、良好な収率にて**3-28** を与えることを見出した。その後、金属リチウムを用いた一電子還元を行い、望みの立体化学を有する α -アルコール**3-29** を高収率にて得た。

次にC17位への立体選択的なブテノリド導入を行った。**3-29** のTBS基を除去し、生じたケトンにヨウ化ビニル**3-30** へと変換した。その後、Stilleカップリングによるブテノリド導入を行い、**3-31** を得た。 β 配向のブテノリドを合成するため、convex面にあるヒドロキシ基を嵩高いTMS基にて保護し、水素添加の条件に付した。その結果、副生成物**3-33** の生成が確認されたが、主生成物として β 配向のブテノリドを有する**3-34** と**3-35** を優先的に与えた。

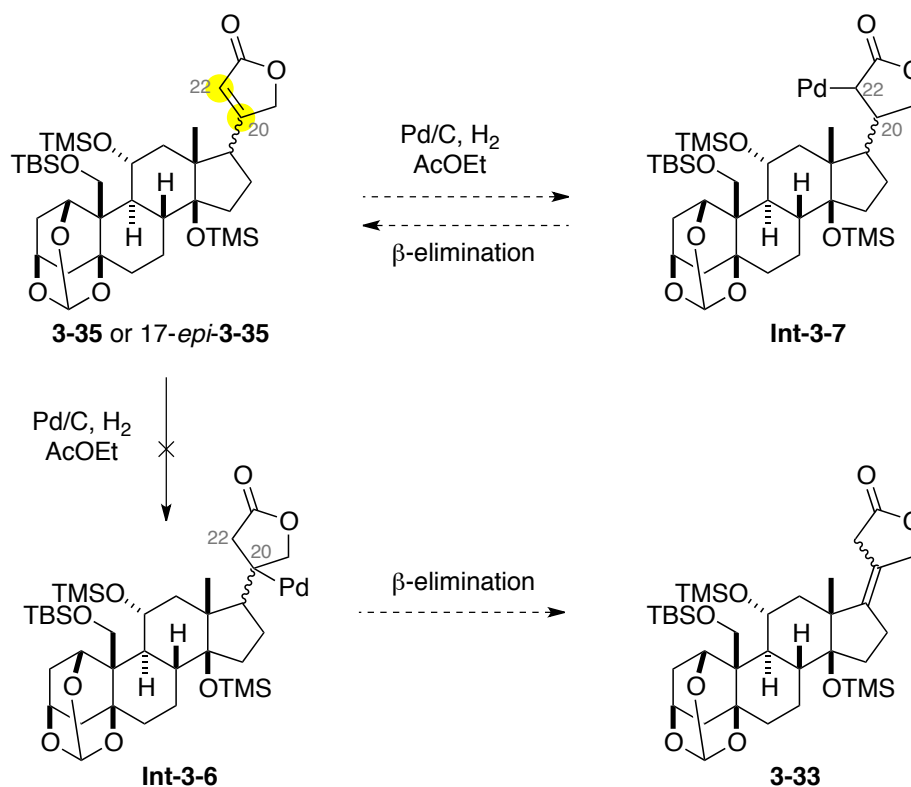
Scheme 3.14. Stereoselective introduction of α -alcohol and butenolide



3.4.2. 副生成物 **3-33** の生成機構の考察

副生成物 **3-33** の生成機構について、熱力学支配の視点から考察した (Scheme 3.15)。 **3-33** が **3-35** からの Pd の付加・脱離による異性化によって生成すると仮定すれば、Pd は立体的反発の大きな C20 位の炭素に付加し、 **Int-3-6** を与えなければならない、不利である。また立体的要因に加えて、Pd の C20 位の炭素原子への付加は電子的にも不利であることが Spencer らの報告から推察される¹³⁾。これらの理由により、 **3-35** から Pd の付加より生成する中間体は **Int-3-7** であると考えられるため、反応系中にて **3-35** から **3-33** への二重結合の異性化は進行しないと考えた。以上の考察から、速度論支配により **3-33** が生成したと考えた¹⁴⁾。

Scheme 3.15. Isomerization of olefin under thermodynamic conditions

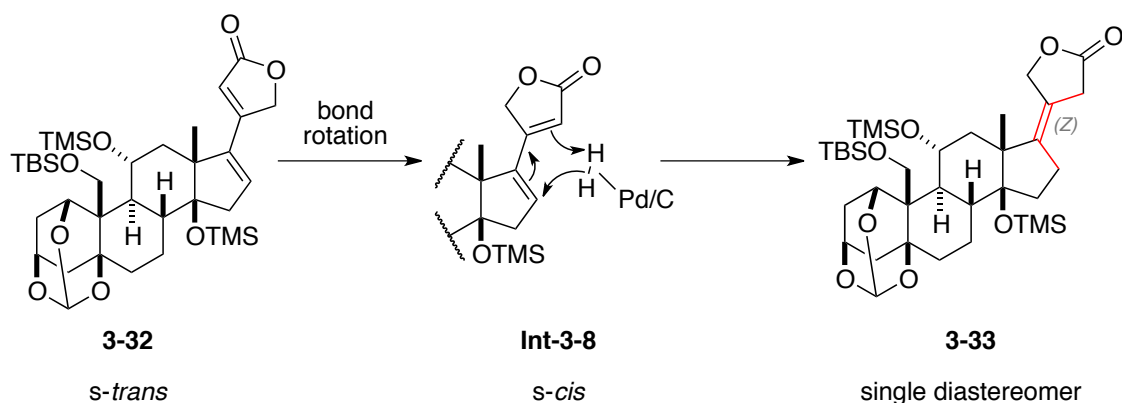


3.4.3. 速度論支配による副生成物 **3-33** の生成機構の考察

速度論支配の視点から副生成物 **3-33** を与える 2 つの生成機構を考えた。

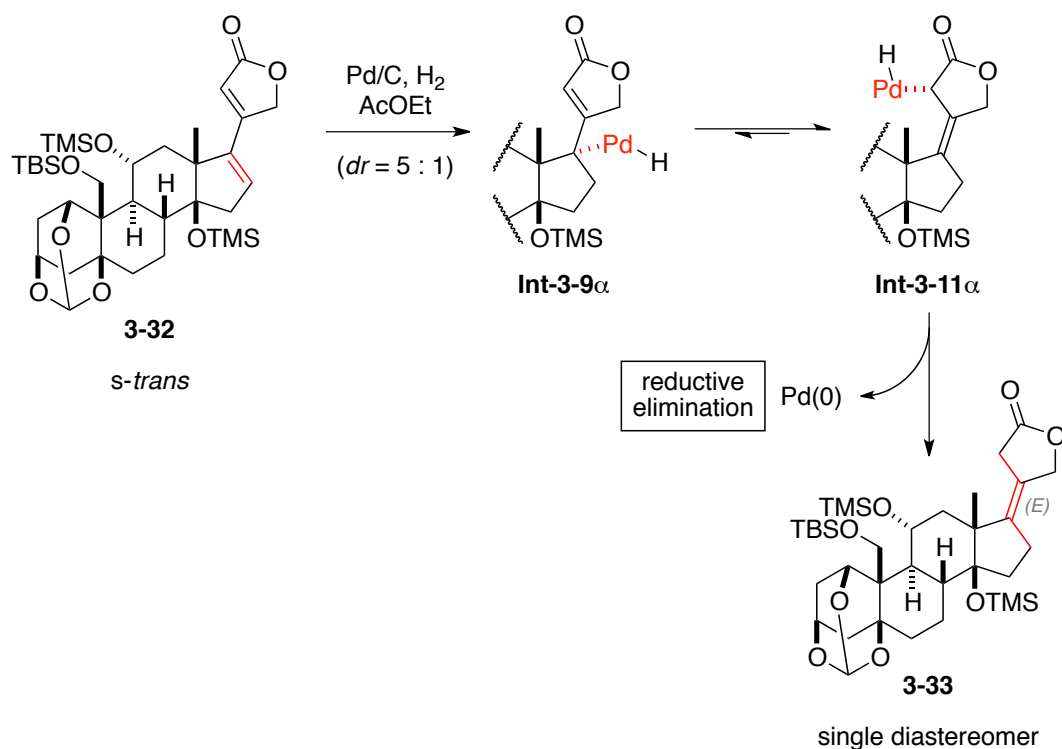
- ① 副生成物 **3-33** は、Pd/C によって活性化された水素分子の 1,4 付加により、生成したと考えた (Scheme 3.16)。これは、*s-trans* のジエンの構造が *s-cis* の配座をとる **Int-3-8** へと変化した後、1,4-水素添加が進行し、**3-33** が生成したと考えた。

Scheme 3.16. Rationale of reaction mechanism of direct 1,4-hydrogenation



- ② ジエン構造が最も安定な *s-trans* を有する **3-32** に Pd が付加することで、**3-33** が生成したと考えた。TMS 基の影響で Pd(II) と水素原子が concave 面側から二重結合に付加し、**Int-3-9 α** を経た後、立体的に有利なカルボニル α 位に Pd(II) が移動し、その後還元的に Pd(0) が脱離したことで副生成物である **3-33** を与えたと考えた (Scheme 3.17)。

Scheme 3.17. Rationale of reaction mechanism with Pd(0)

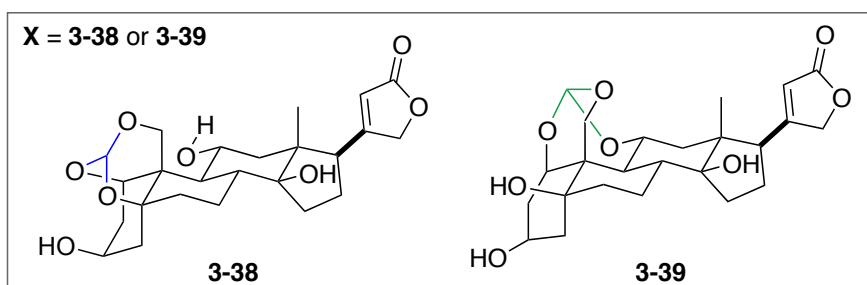
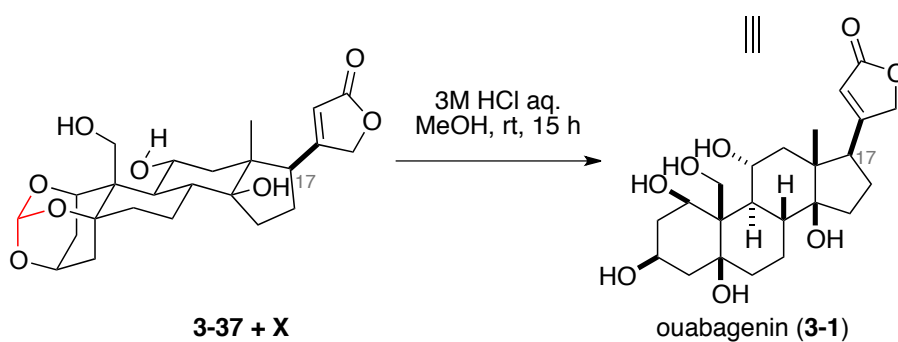
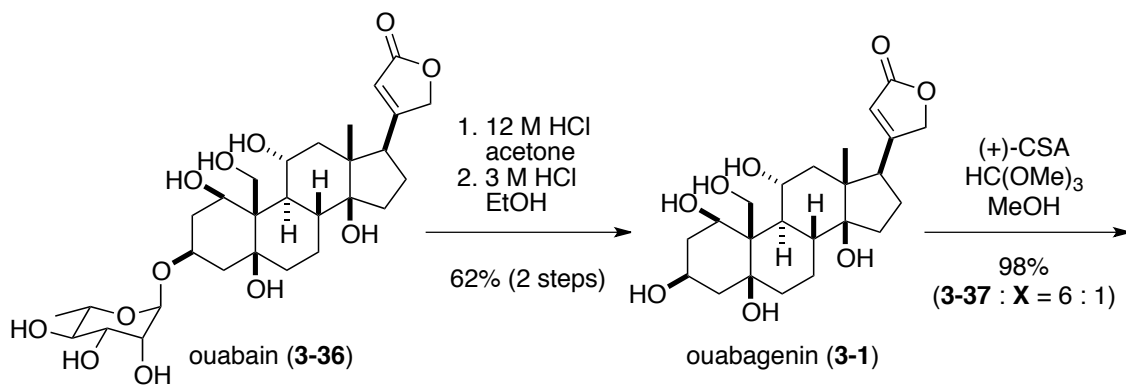


ここで、副生成物 **3-33** が単一の生成物として得られていることから、生じた二重結合の *E*, *Z* を決定すれば①または②のどちらの反応機構にて生成したかが推察できる。しかし、現時点において二重結合の幾何異性を決定できていないため、どちらの反応機構にて水素添加が進行したかの判断はできていない。

3.4.4. シリル基とオルトエステル基の脱保護によるウアバゲニンの合成

3つのヒドロキシ基をオルトエステルとして保護した **3-37** を用い、オルトエステル基の除去を検討した (Scheme 3.18)。まず既知の方法¹⁵⁾に倣い、天然物であるウアバイン(**3-36**)の加水分解を進行させ、ウアバゲニン(**3-1**)とした。その後、**3-1** をオルトエステル化の条件に付すと主生成物として **3-37** を与えた¹⁶⁾。次にオルトエステル基の除去を検討した。その結果、室温条件下、塩酸(3 M)とメタノールの混合溶液中にて15時間攪拌することで、C17位のエピ化やヒドロキシ基の脱離を伴うことなく、脱保護が進行することを見出した。また脱保護の際、含まれていた不純物 **X** もウアバゲニン(**3-1**)へと収束したことから、不純物 **X** はオルトエステルの構造異性体であると推察した。

Scheme 3.18. Search for the suitable conditions of deprotection of ouabagenin (**3-1**) prepared by ouabain (**3-36**)



先の検討結果を基に、**3-34** と **3-35** の脱保護を行った (Scheme 3.19)。**3-34** と **3-35** を塩酸(3M)で処理することでシリル基とオルトエステル基を除去し、ウアバゲニン (**3-1**)の全合成を達成した(InertSIL ODS-3, 20mm × 250mm, 15 mL/min, H₂O/MeOH = 80/20 to 75/25, $t_R = 23.9$ min(17-*epi*-**3-1**), $t_R = 33.5$ min(**3-1**), Figure 3.1)¹⁷⁾。また合成したウアバゲニン(**3-1**)の ¹H NMR、¹³C NMR は、ウアバイン(**3-36**)から調製したウアバゲニン(**3-1**)のそれらと一致していることを確認した。

Scheme 3.19. Total synthesis of ouabagenin (**3-1**)

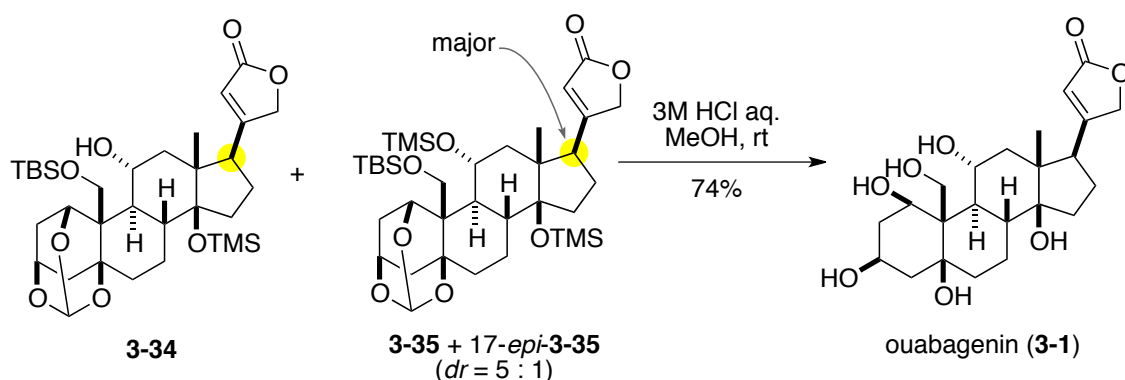
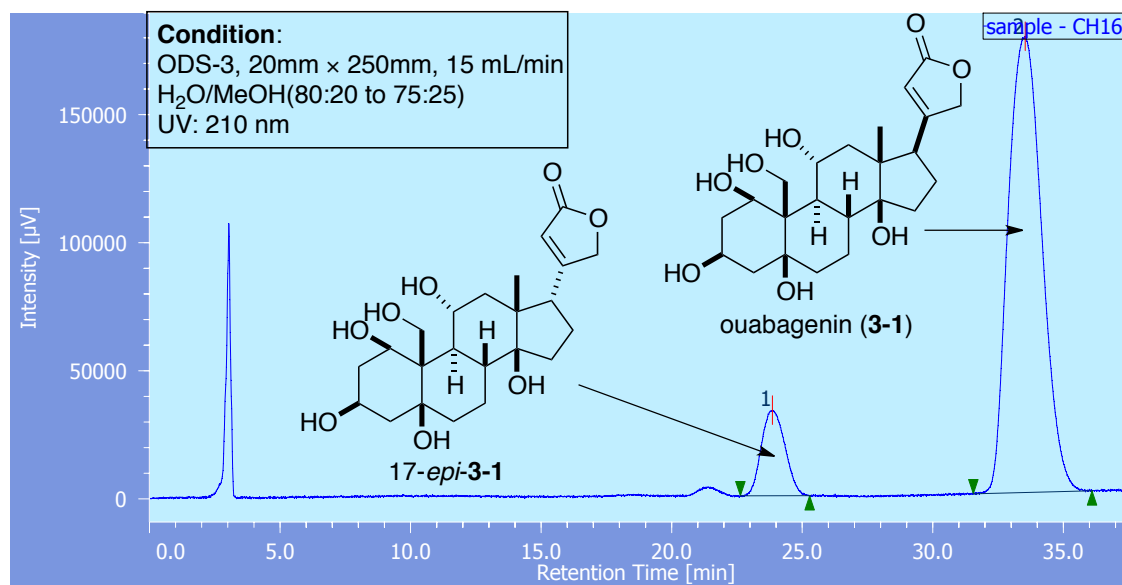


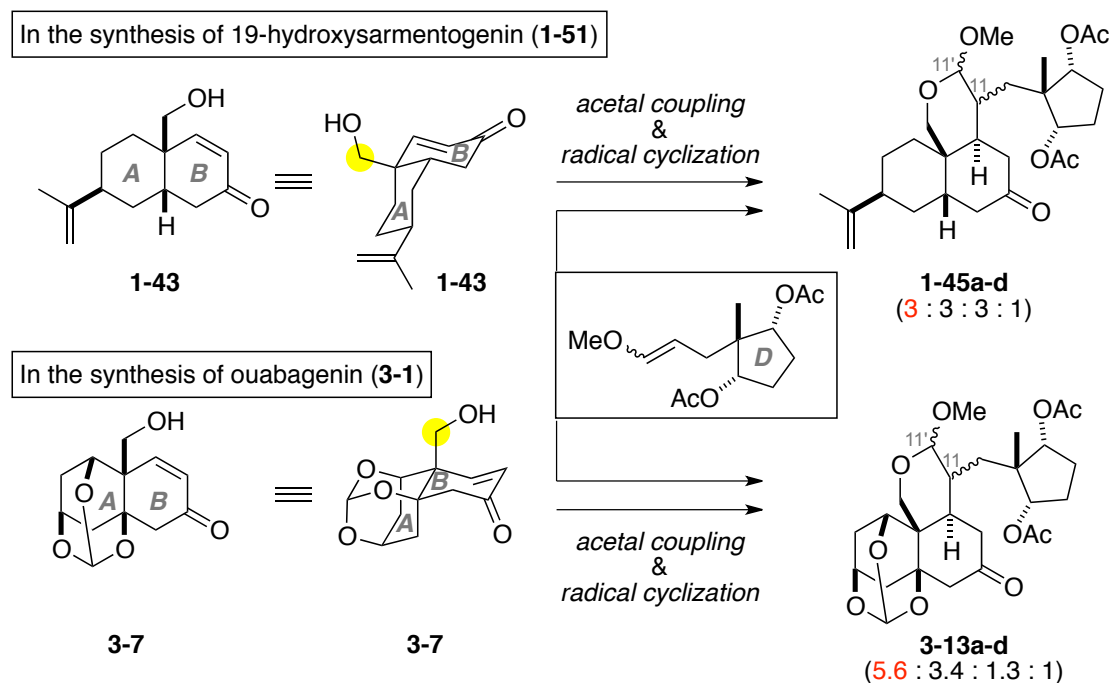
Figure 3.1. HPLC chart of ouabagenin (**3-1**) and 17-*epi*-**3-1**



3.5. 参考文献と注釈

- 1) Mukai, K. Master Thesis, The University of Tokyo, 2011.
- 2) ラジカル環化を0℃の条件にて行うと、還元のみが進行した **3-15** の生成比が増加した。
- 3) 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2-1**)の合成において、D環部の *cis, trans* の幾何異性はアセタールカップリングにより生じるカップリング体の生成比に影響を与えないことが分かっている。[Mukai, K. Master Thesis, The University of Tokyo, 2011.]
- 4) ラジカル環化によって生成するジアステレオマー混合物の比率が **1-45a-d** と **3-13a-d** では、大きく異なっている。これはAB環の安定配座が異なるために、比率に変化が生じたと考えた (Scheme 3.20)。すなわち、**1-43** のヒドロキシメチル基はイソプロペニル基の影響により、B環に対しエクアトリアルに配向している。一方、**3-7** のヒドロキシメチル基はB環に対しアキシアルに配向している。

Scheme 3.20. Rationale of different selectivity of radical cyclization

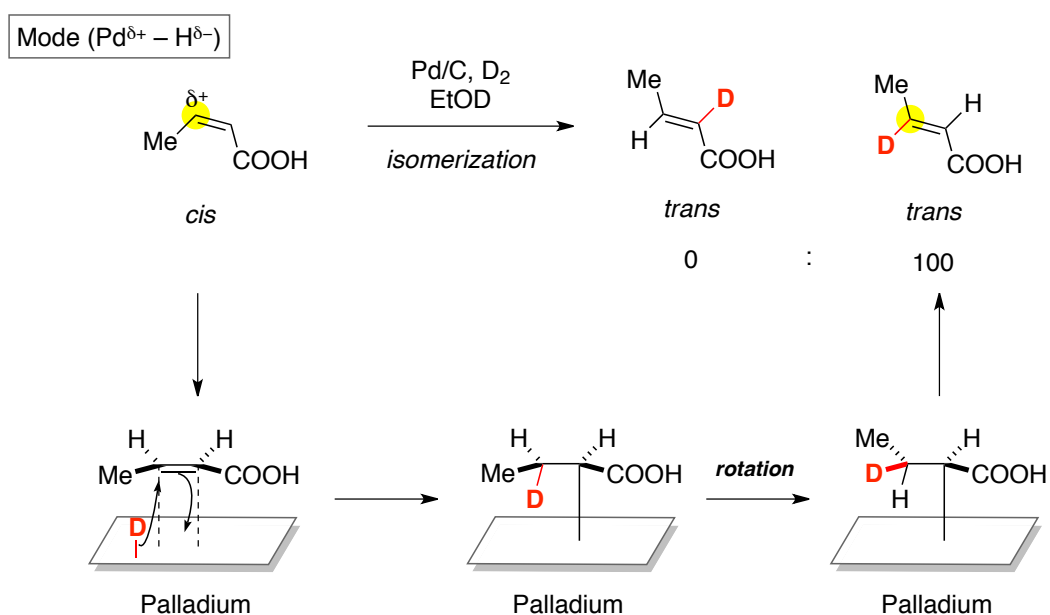


- 5) レトロアルドール反応の進行により、**3-5c-h** から **3-5a** へと異性化している可

能性については排除出来ない。

- 6) Dolan, S. C.; MacMillan, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1588.
- 7) (a) Robins, M. J.; Wilson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 932. (b) Pettus, T. R. R.; Inoue, M.; Chen, X.-T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6160. (c) Urabe, D.; Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1615.
- 8) Scheibye, S.; Shabana, R.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 993.
- 9) (a) Kabalka, G. W.; Baker, J. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1834. (b) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5436.
- 10) Oba, M.; Nishiyama, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10193.
- 11) Prashad, M.; Har, D.; Hu, B.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T. *J. Org. Lett.*, **2003**, *5*, 125.
- 12) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295.
- 13) Spencer らは、シスの不飽和二重結合に対する Pd の付加は α 炭素対して選択的に進行すると述べている (Scheme 3.21)。[Yu, J. Q.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8618.]

Scheme 3.21. Regioselective addition of Pd/C



- 14) **3-35** と同様の理由により、**3-34** または 17-*epi*-**3-35** から **3-33** への異性化は進

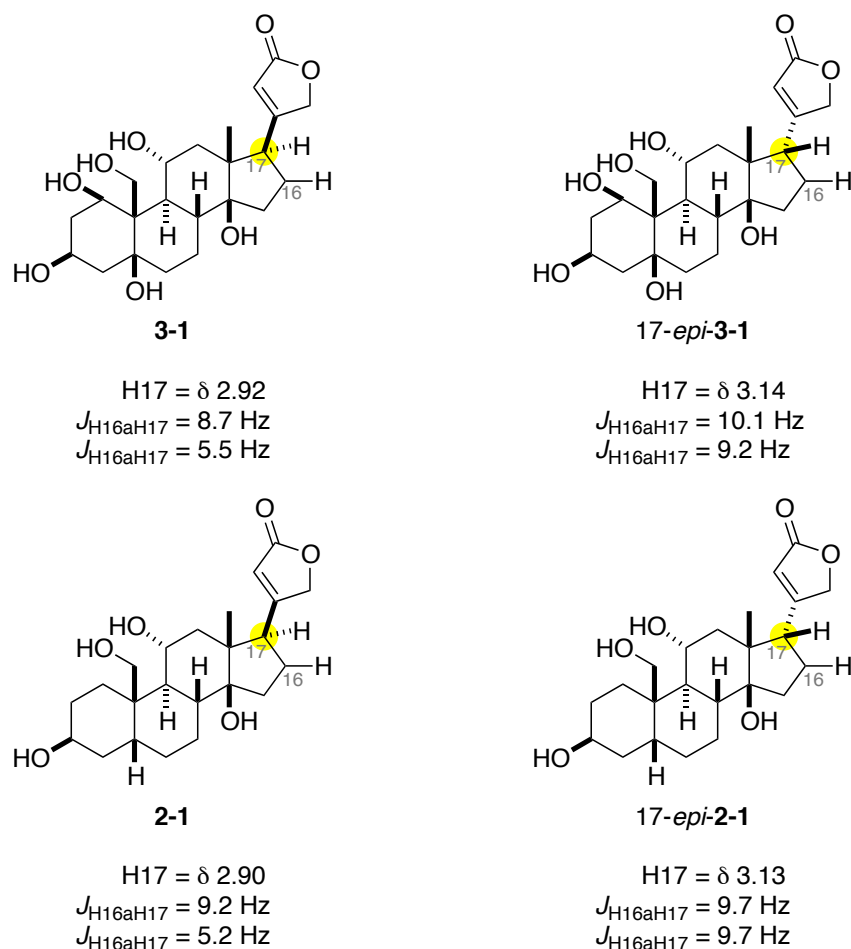
行しないと考えた。

15) (a) Mannich, C.; Siewert, G. *Ber.* 1942, 75, 737. (b) Florey, K.; Ehrenstein, M. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 1174.

16) ウアバゲニン(**3-1**)から **3-37** が選択的に得られた。これは、**3-38** と **3-39** の構造が不安定であるためだと考えられる。**3-38** が不安定性な要因として、A 環部の 1,3 ジアキシャル相互作用が考えられる。**3-39** は A 環部が舟型の立体配座をとる必要があるため、**3-37** に比べて不安定であると推察した。

17) 17-*epi*-**3-1** の C17 位の立体化学は、17-*epi*-**2-1** と **2-1**, **3-1**, 17-*epi*-**3-1** との ¹H NMR の比較により決定した。

Figure 3.2. Comparison of ¹H NMR data of 19-hydroxysarmentogenin (**2-1**), 17-*epi*-**2-1**, ouabagenin (**3-1**), and 17-*epi*-**3-1** in CD₃OD.



第3章 ウアバゲニンの全合成

第 4 章 総論

同一の合成戦略の下、カルデノリド類である 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成 (第2章)とウアバゲニンの全合成 (第3章)を達成した。本合成では、6つの連続した不斉中心の構築法と、高度に官能基化された AB 環、D 環およびブテノリドを用いたカルデノリドの収束的合成法を確立した。今回開発した方法は、人工類縁体などの様々なカルデノリドの合成に応用可能な一般性の高い手法である。以下、その詳細について述べる。

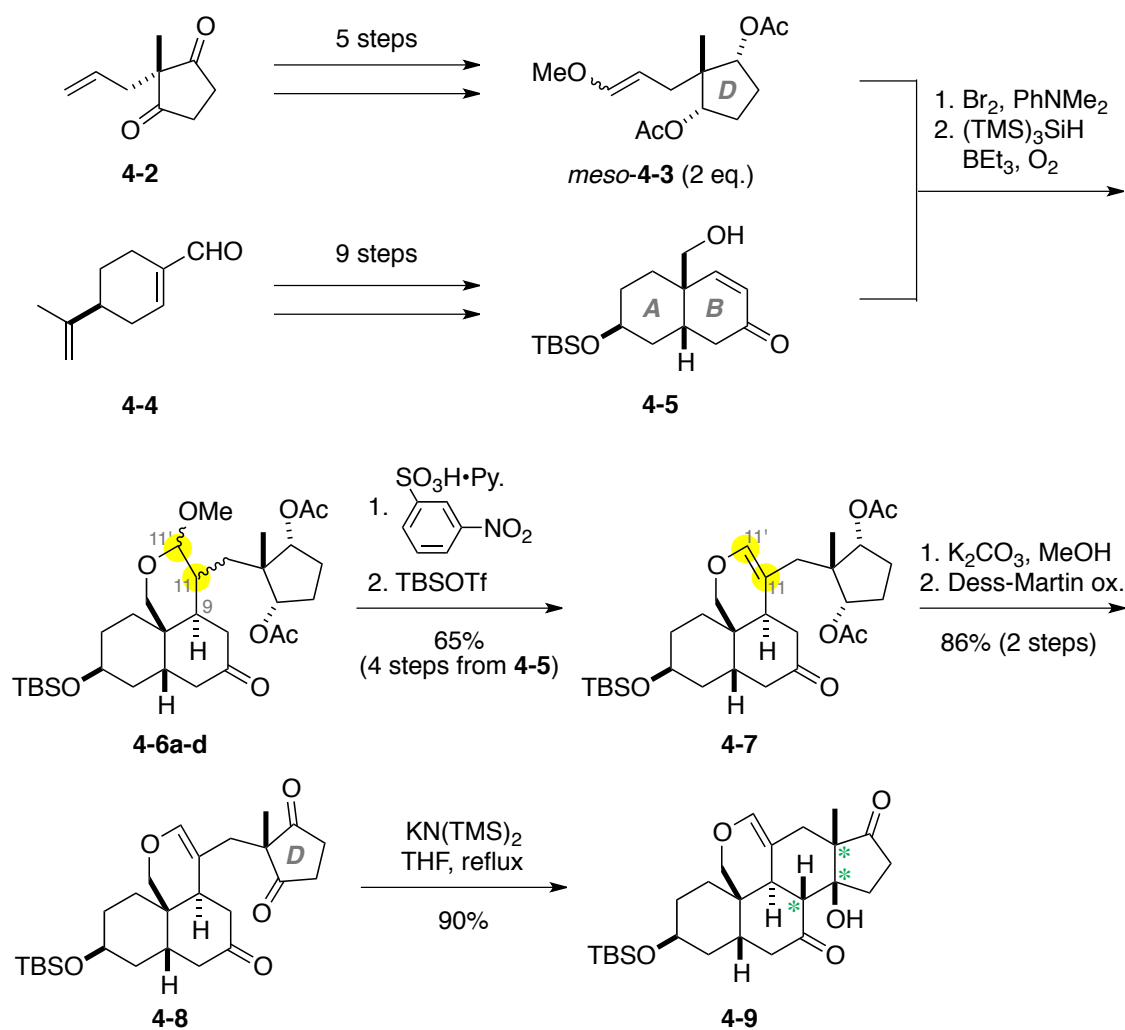
4.1. ステロイド骨格構築の最適化 – 19-ヒドロキシサルメントゲニン(4-1) –

19-ヒドロキシサルメントゲニンのステロイド骨格構築の最適化を行った。尚、現在までにキラルな AB 環 4-5 とメソ体である D 環 4-3 から 7 工程、収率 50% にて 4-9 を合成した。

市販の化合物 4-4 から 9 工程にて調製した AB 環 4-5 と、同様に 4-2 から 5 工程にて調製した D 環 4-3 を用い、ステロイド骨格を構築した。まずアセタールカップリング反応により AB 環 4-5 と D 環 4-3 を連結し、続くラジカル環化反応により C9 位の立体化学を構築した。その後、C11-C11'オレフィンを導入することで 4 種のジアステレオマー混合物 4-6a-d を単一の生成物 4-7 へと収束させ、その後 2 工程の変換反応を経て、トリケトン 4-8 を合成した。次いで、合成したトリケトン 4-8 を熱力学支配の条件下、触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を作用させることで、望みのステロイド骨格を有する 4-9 を高収率・高立体選択的に合成した ($dr = 8.6 : 1$)。

本ステロイド骨格構築法の特徴は、弱塩基性条件下でのアセタールカップリング反応と中性条件下でのラジカル環化反応を用いるため、高度に官能基化された基質に対しても適用可能である点と言える。加えて、対称構造を有する D 環部をアルドール反応により選択的に非対称化することで、一挙に 3 つの連続した不斉中心を構築している点が挙げられる。

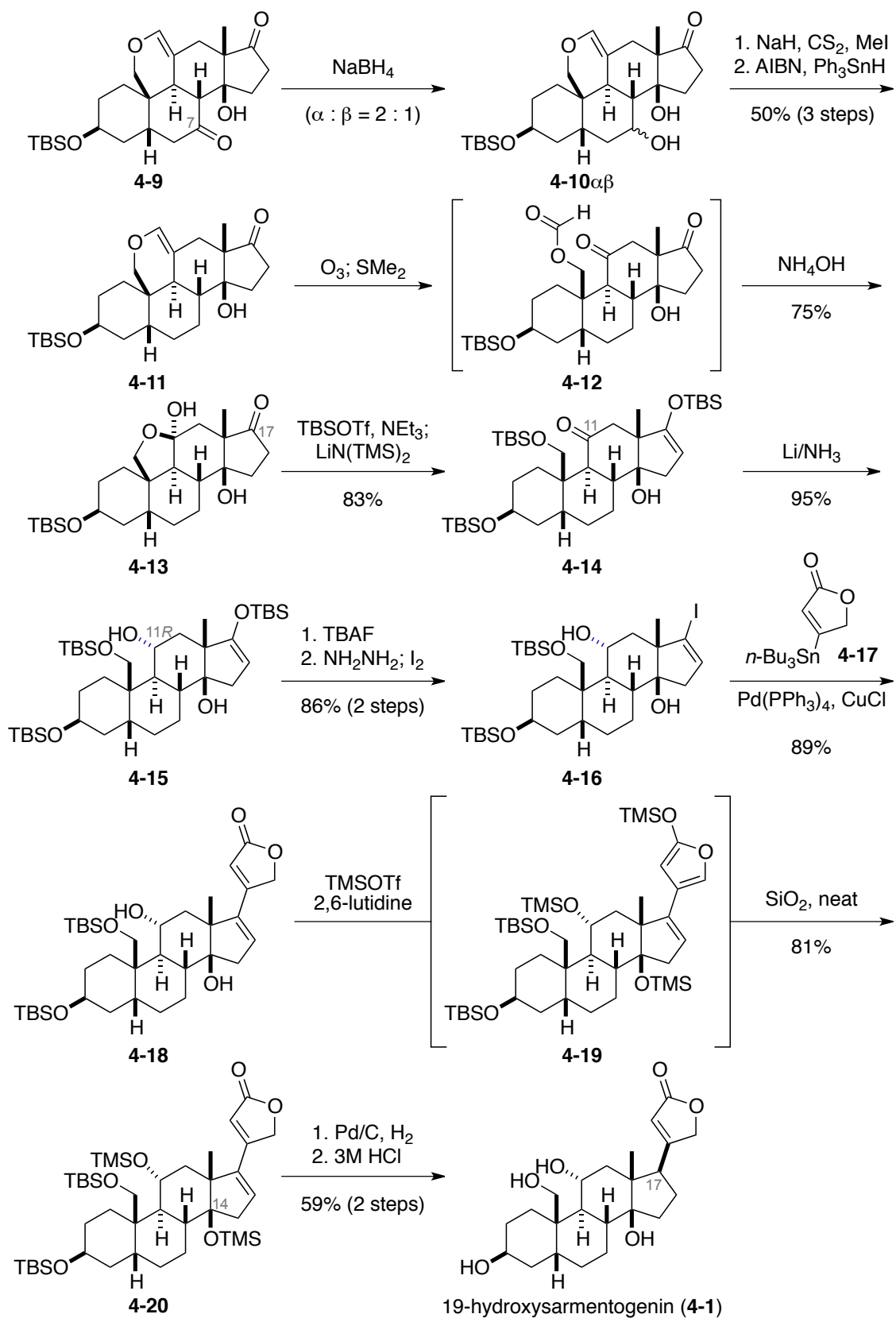
Scheme 4.1. Optimization of convergent steroidal skeleton of **4-9**



4.2. 19-ヒドロキシサルメントゲニン(4-1)の全合成

合成したステロイド中間体 **4-9** から 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**4-1**)の全合成を行った (Scheme 4.2)。 **4-9** の C7 位ケトンを選択的に還元した。その後、生じたヒドロキシ基をキサンテートへと変換した後、ラジカルの脱酸素化を進行させ、**4-11** を合成した。続いて **4-11** をオゾン酸化に付し、エノールエーテルを酸化開裂させた後、塩基性条件下、**4-12** のホルミル基を除去し **4-13** とした。その後、C17 位ケトンに TBS エノールエーテルへと変換し、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ を作用させることでヘミアセタールの開環を促し、**4-14** を得た。続いて、**4-14** の C11 位ケトンの立体選択的還元によるヒドロキシ基の導入を検討した。その結果、ヒドリド還元剤を用いると立体障害の少ない α 面から還元が進行し、11S-OH のアルコールを与えたのに対し、Birch 還元では熱力学支配の生成物である所望の 11R-OH のアルコールを与えた。その後、TBS 基の除去、および生じたケトンのヨウ化ビニルへの変換によって、**4-16** を得た。**4-16** と **4-17** との Stille カップリングは、塩化銅およびパラジウム触媒存在下進行し、**4-18** を与えた。**4-18** を TMSOTf で処理し **4-19** とした後、シロキシフラン環の TMS 基のみを除去し、**4-20** とした。**4-20** の水素添加は立体的に嵩高い C14 位 TMS エーテルの逆方向から進行し、 β 配置のブテノリドを優先的に与えた($dr = 6 : 1$)。最後にすべてのシリル基を除去し、総工程数 33 にて 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**4-1**)の全合成を達成した。

Scheme 4.2. Total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin (**4-1**)

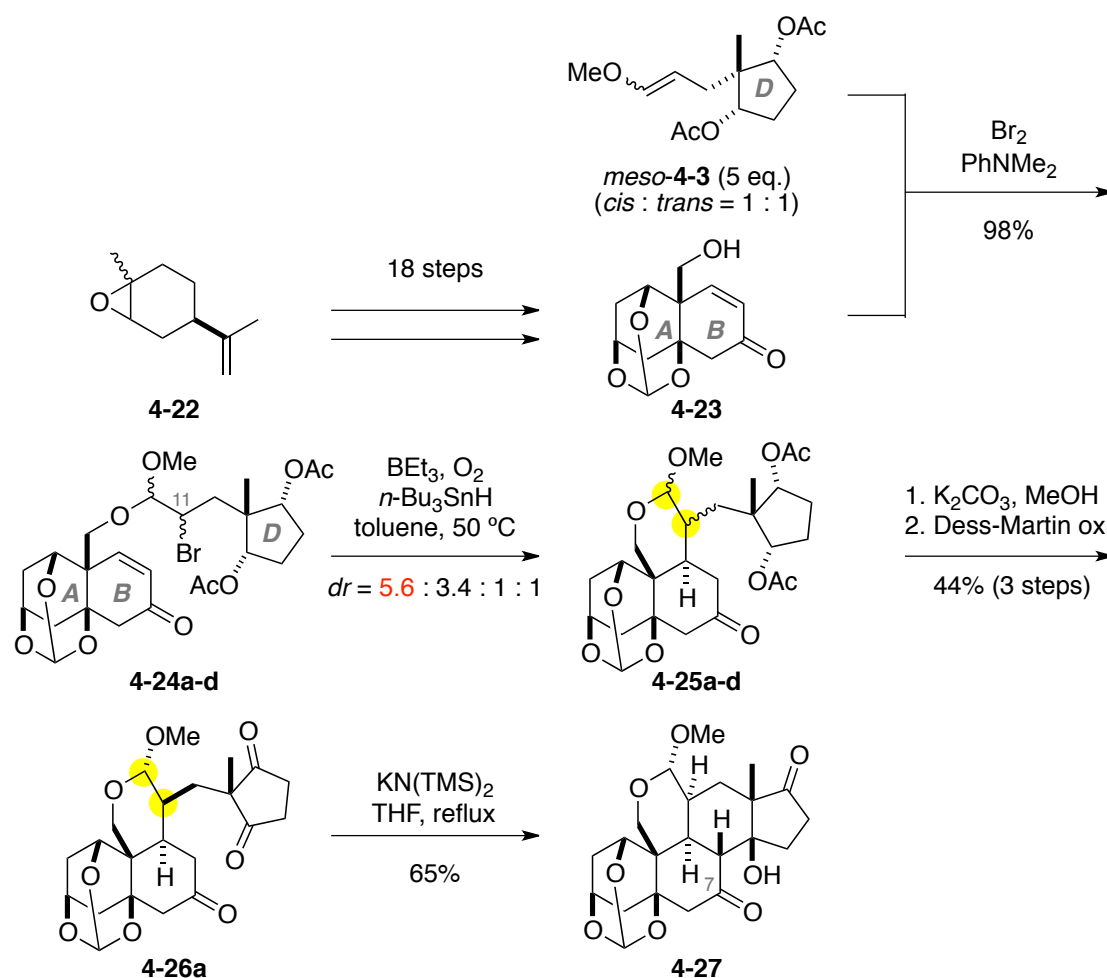


4.3. ステロイド骨格構築の最適化 – ウアバゲニン(4-21)–

ウアバゲニンの収束的なステロイド骨格構築の最適化を行った。尚、現在までにキラルな AB 環 4-23 とメソ体である D 環 4-3 から 5 工程、29%の収率にて 4-27 の合成を達成している。

市販の化合物 4-22 から 18 工程にて調製した AB 環 4-23 と、D 環 4-3 を用い収束的にステロイド骨格を構築した。まずアセタールカップリングにより AB 環 4-23 と D 環 4-3 を連結した後、ラジカル反応による C9 位不斉中心の構築を経て、4-25a-d を C11 位と C11'位のジアステレオマー混合物として得た。その後アセチル基の除去と生じたヒドロキシ基の酸化により、4-26a を 3 工程、44%の収率で合成した。尚、本反応では望みの立体化学を有する 4-25a が優先的に得られたため、4-26a を良好な収率にて得ている。次に、トリケトン 4-26a を速度論支配の条件下、触媒量の KN(TMS)₂ を作用させることで、望みのステロイド骨格を有する 4-27 を優先的に合成した(*dr* = 5 : 1)。

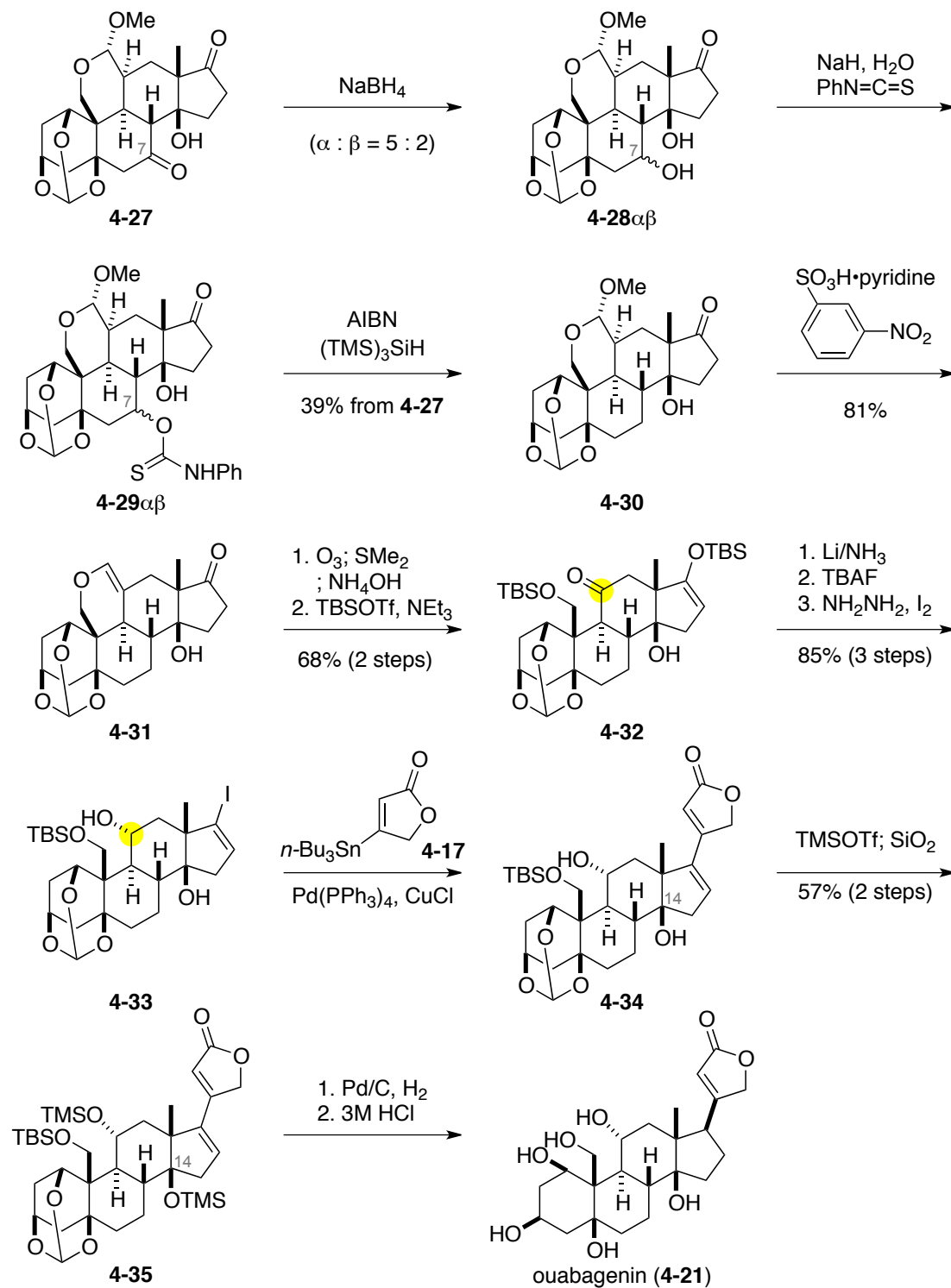
Scheme 4.3. Optimization of convergent steroidal skeleton of 4-27



4.4. ウアバゲニン(4-21)の全合成

19-ヒドロキシサルメントゲニン(4-1)とウアバゲニン(4-21)の構造的差異は、A環部のC1位とC5位の酸化度のみである。そこで19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成にて確立した合成戦略を適用し、4-27からウアバゲニン(4-21)の全合成を行った (Scheme 4.4)。最初にC7位酸素原子を除去するため、位置選択的にC7位ケトン還元し、4-28とした。生じた4-28のヒドロキシ基は4-10のヒドロキシ基に比べの反応性が低かった。そこでキサンテート化の代わりにイソシアン酸フェニルを用いたチオカーバメイト化を行い、4-29へと変換した。その後、ラジカル的脱酸素化を進行させ、4-30を良好な収率で得た。次にC11位へのヒドロキシ基の導入を行った。4-30のメチルアセタールを酸性条件下、エノールエーテルへと変換して4-31を合成した。その後、オゾン酸化によるエノールエーテルの開裂、TBSOTfを用いた化学選択的なケトンとヒドロキシ基の保護により4-32とした。4-32をBirch還元条件に付すことでC11位ケトンの立体選択的な還元を進行させ、続く2工程の変換反応により4-33を得た。最後にC17位への立体選択的なブテノリドの導入と脱保護によりウアバゲニン(4-21)を合成した。4-33をStilleカップリング条件に付すことでブテノリドを導入し、その後C14位ヒドロキシ基のTMS保護により、convex面側を遮蔽した。4-35の位置・立体選択的な水素添加は、CD環のconcave面側から進行し、 β 配置のブテノリドを優先的に与えた ($dr = 6 : 1$)。最後にすべてのシリル基とオルトエテル基を除去し、総工程数41にてウアバゲニン(4-21)の全合成を達成した。

Scheme 4.4. Total synthesis of ouabagenin (4-21)



4.5. 総括

本研究を総括する。当研究室にて新たに開発したステロイド骨格構築法を用い 19-ヒドロキシサルメントゲニンとウアバゲニンの全合成を達成した。本合成では、AB 環と D 環のアセタールカップリング反応から 19 工程の変換反応を通してステロイド骨格と 6 個の連続した不斉中心を構築し、19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成を達成した。また本手法は、ウアバゲニンの全合成にも適用可能であり、AB 環と D 環のアセタールカップリング反応から同様の合成手法を用い、わずか 18 工程にてその全合成を達成した。以上の結果から、今回最適化したステロイド骨格構築法と新たに開発した官能基変換反応を用いれば、他のカルデノリドも同様の合成手法を用いることで容易に全合成を達成できる。そのため本ステロイド合成法は、カルデノリド類や他の人工類縁体合成に適用可能な一般性の高い手法であると言える。

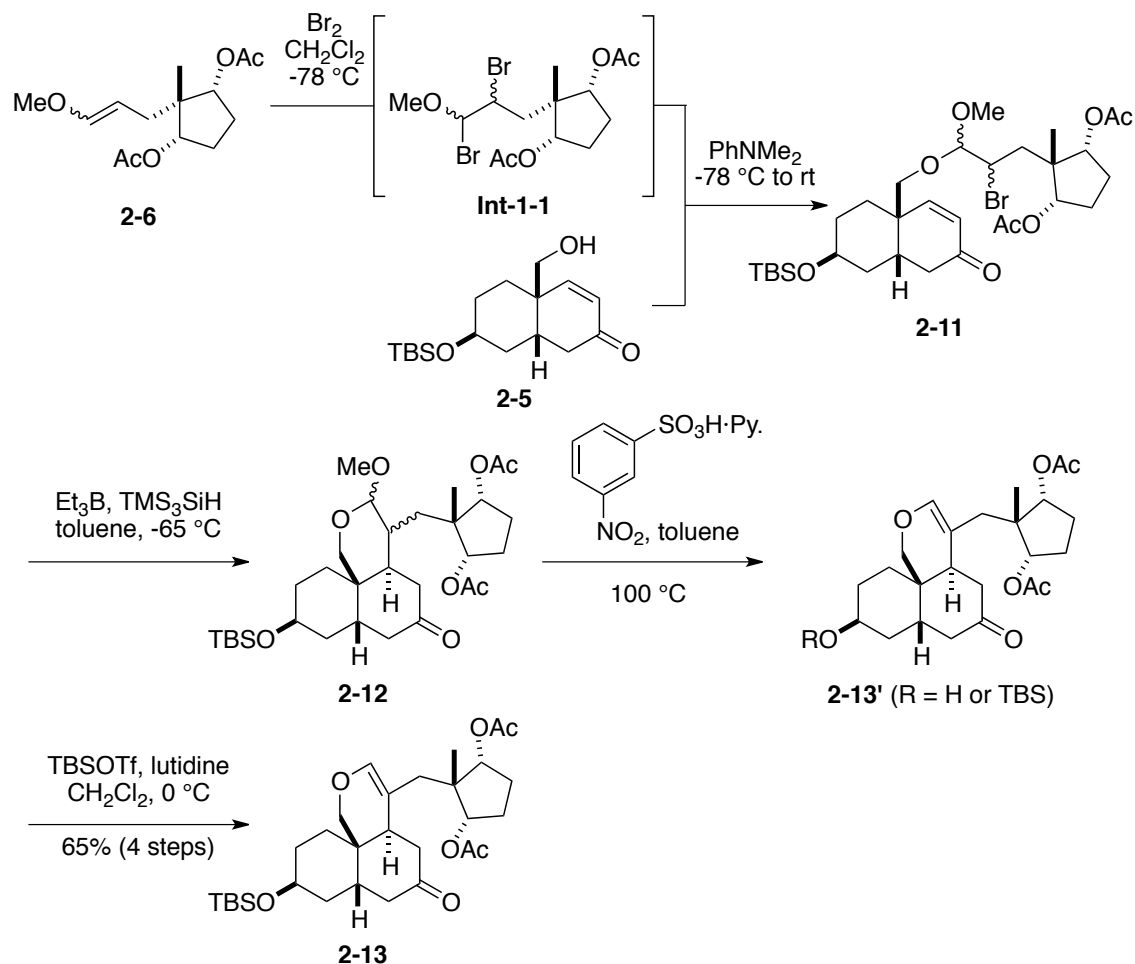
第4章 総論

第 5 章 実験項

General: All reactions sensitive to air or moisture were carried out under argon atmosphere in dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. THF, CH₂Cl₂, 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. Flash chromatography was performed using 40-50 μm Silica-gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.) or 32-53 μm Silica-gel BW-300 (Fuji Silysia Chemical Ltd.). 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 on JASCO FT/IR-4100 spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECX-500, JNM-ECA-500, or JNM-ECS-400 spectrometer. 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), C₆D₅H (δ = 7.16 for ¹H NMR), C₆D₆ (δ = 128.0 for ¹³C NMR), CD₂HOD (δ = 3.31 for ¹H NMR) and CD₃OD (δ = 49.0 for ¹³C NMR), DMSO-*d*₅ (δ = 2.5 for ¹H NMR) and DMSO-*d*₆ (δ = 39.52 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 natural product. High resolution mass spectra were measured on BRUKER DALTONICS microTOF II or JEOL JMS-T100LP instrument.

Procedures

Total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin (**2-1**)



Compound 2-13. A solution of **2-6** (8.39 g, 31.0 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added to a solution of Br_2 (1.5 mL, 30 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, and then a solution of AB-ring **2-5** (4.59 g, 14.8 mmol) and *N,N*-dimethyl aniline (7.5 mL, 59 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added. The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 24 h, and quenched with saturate aqueous NaHCO_3 (150 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (200 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 300 g hexane/ Et_2O 1:0 to 2:1) to afford **2-11** (9.48 g, 14.4 mmol) as diastereomixture, which was used for the next reaction without further purification.

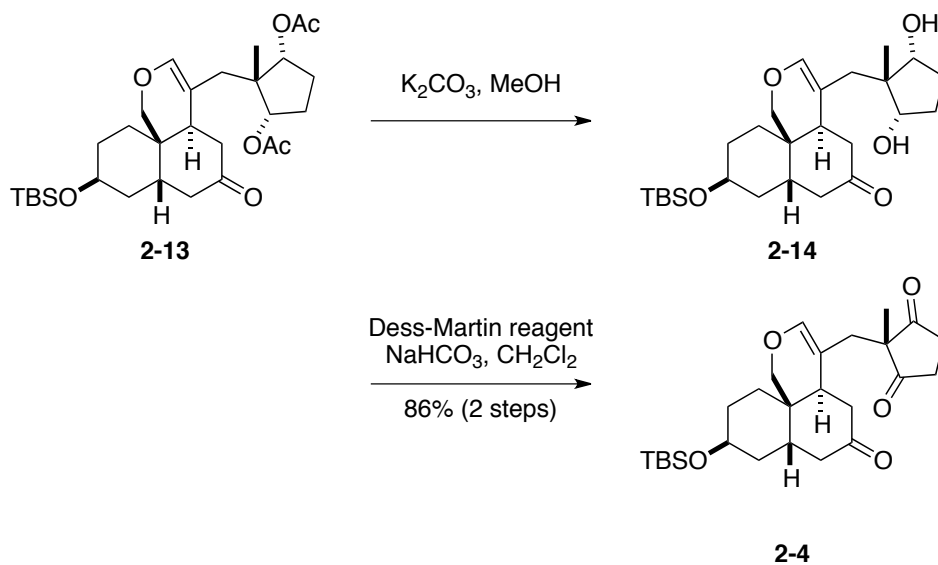
Et_3B (1.0 M in hexane, 30 mL, 30 mmol) was added to a solution of the above **2-11**

(9.48 g, 14.4 mmol) and $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (9.1 mL, 30 mmol) in toluene (490 mL) at -65°C . The reaction mixture was stirred at -65°C for 30 min, and then O_2 was bubbled into the stirred reaction mixture for 2 min via a syringe. After additional $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (9.1 mL, 30 mmol) and Et_3B (1.0 M in hexane, 14 mL, 14 mmol) were added, the reaction mixture was stirred -65°C for 30 min under O_2 atmosphere. The reaction mixture was directly subjected to flash column chromatography (silica gel 50 g, hexane/EtOAc 1:0 to 0:1) to afford **2-12** as diastereomixture, which was used for the next reaction without further purification.

Pyridinium-3-nitrobenzenesulfonate (2.51 g, 8.87 mmol) was added to a solution of the above crude **2-12** in toluene (490 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux temperature for 6 h, cooled to room temperature, and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (300 mL). After toluene was removed in vacuo, H_2O (200 mL) was added to the residue. The resultant mixture was extracted with a 2:1 mixture of CHCl_3 and EtOH (300 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to afford crude **2-13'**, mixture of alcohol and TMS ether, which was used for the next reaction without further purification.

TBSOTf (6.8 mL, 30 mmol) was added to a mixture of the above crude mixture of **2-13'** which was dried by azeotropic removal of residual water with toluene, and 2,6-lutidine (6.9 mL, 59 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 h, and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (300 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (300 mL x3), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residual 2,6-lutidine was azeotropically removed with toluene. The resultant residue was purified by flash column chromatography (silica gel 250 g, hexane/EtOAc 1:0 to 5:1) to afford **2-13** (5.29 g, 9.64 mmol) in 65% yield over 4 steps: white solid; m.p. 150°C ; $[\alpha]_D^{19} = -2.2$ (c 1.7, CHCl_3); IR (film) 2929, 1725, 1656, 1376, 1232, 1071 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.007 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.014 (3H, CH_3 of TBS), 0.82 (3H, s, H18), 0.86 (9H, *t*-Bu of TBS), 1.22-1.33 (2H, m, H1a and 2a), 1.42-1.55 (3H, m, H1b, 2b, and 4a), 1.69 (1H, d, $J = 14.6$, H12a), 1.70-1.86 (4H, m, H4b, 5, 15a and 16a), 1.97 (1H, m, H8a), 1.95-2.23 (4H, m, H6a, 9, 15b and 16b), 2.07 (3H, s, Ac), 2.16 (3H, s, Ac), 2.46 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H12b), 2.53 (1H, dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz H8b), 2.60 (1H, dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz, H6b), 3.62 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H19a) 3.99 (1H, m, H3), 4.21 (1H, d, $J = 10.5$

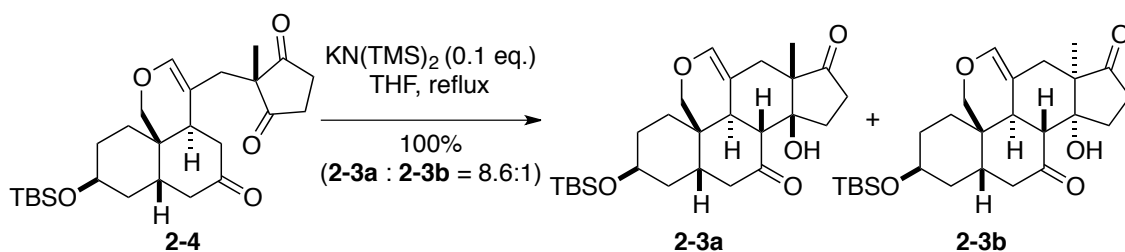
Hz, H19b), 4.76 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H14 or H17), 4.88 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H14 or H17), 6.05 (1H, s, $CH=C$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -4.9, 18.0, 21.2, 21.5, 22.5, 25.5, 25.8, 28.7, 29.29, 29.34, 31.0, 33.6, 34.3, 34.6, 36.3, 43.8, 45.0, 48.4, 66.1, 69.6, 80.8, 83.2, 111.4, 140.2, 170.7, 170.8, 209.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{48}O_7SiNa$ $[M+Na]^+$ 571.3062, found 571.3079.



Triketone 2-4. A solution of **2-13** (1.21 g, 2.20 mmol) and K_2CO_3 (913 mg, 6.61 mmol) in MeOH (44 mL) was stirred at room temperature for 14 h, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL). After MeOH was removed in vacuo, the resultant mixture was extracted with a 2:1 mixture of $CHCl_3$ and EtOH (100 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was roughly purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, EtOAc only) to afford crude diol **2-14**.

Dess-Martin periodinane (5.16 g, 12.2 mmol) and $NaHCO_3$ (2.04 g, 24.3 mmol) was successively added to a solution of the above crude **2-14** in CH_2Cl_2 (100 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h, and was quenched with a mixture of saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (50 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL). The resultant solution was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 50 g, hexane/EtOAc 1:0 to 2:1) to afford triketone **2-4** (874 mg, 1.90 mmol) in 86% yield over 2 steps: colorless crystal: m.p. 121-122 °C; $[\alpha]_D^{18} = 27$ (c 1.9, $CHCl_3$); IR (film)

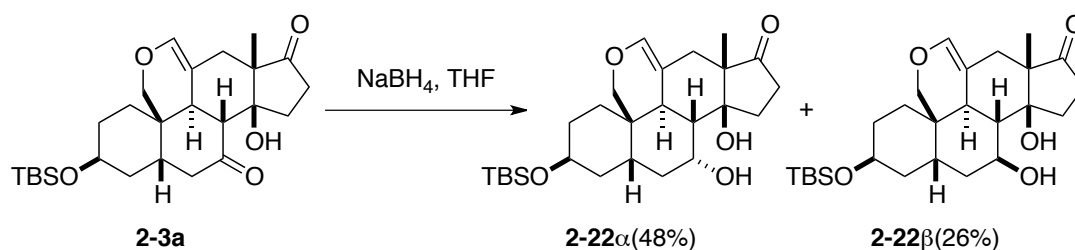
2929, 2856, 1721, 1252, 1153, 1068 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ -0.02 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.01 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.81 (3H, s, H18), 0.95 (9H, *t*-Bu of TBS), 1.21 (1H, tt, $J = 13.8, 3.2$ Hz, H2a), 1.31 (1H, dt, $J = 13.8, 4.1$ Hz, H2b), 1.37-1.43 (1H, m, H4a), 1.51-1.63 (1H, m, H4b), 1.73-1.85 (2H, m, H6a and 8a), 1.90-2.07 (10H, m, H1ab, 5, 6b, 12ab, 15ab and 16ab), 2.32 (1H, dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, H8b), 2.56 (1H, ddd, $J = 15.1, 5.5, 1.4$ Hz, H9), 3.23 (1H, dd, $J = 11.0, 1.4$ Hz, H19a), 3.63 (1H, m, H3), 3.72 (1H, d, $J = 11.0$, H19b), 6.14 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ -4.8, 18.2, 20.0, 26.0, 26.1, 29.1, 33.7, 34.2, 34.3, 35.1, 35.4, 36.6, 36.7, 43.4, 43.6, 57.4, 66.6, 69.7, 111.0, 142.2, 207.2, 215.4, 215.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.2537, found 483.2544.



Compound 2-3ab. $\text{KN}(\text{TMS})_2$ solution (0.73 M in toluene) was prepared from KH and $\text{HN}(\text{TMS})_2$ according to the literature.^{Si} The concentration of the $\text{KN}(\text{TMS})_2$ solution was determined by the Ireland's titration method.^{Sii}

Triketone **2-4** (1.29 g, 2.80 mmol) was dissolved in THF (28 mL), and the solution was warmed to reflux temperature. Then the freshly prepared $\text{KN}(\text{TMS})_2$ solution (0.73 M in toluene, 0.38 mL, 0.28 mmol) was added to the solution at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 3 h, cooled to room temperature, and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (50 mL x3), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, hexane/EtOAc 1:0 to 3:1) to afford **2-3ab** (1.29 g 2.80 mmol, a 8.6:1 diastereomixture of **2-3a** and **2-3b**). Pure **2-3a** (851 mg, 1.85 mmol) was obtained by recrystallization from hexane in 66% yield. **2-3a**: white crystal: m.p. 135-137°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.7$ (*c* 1.5, CHCl_3); IR (film) 3491, 2927, 2854, 1736, 1697, 1469, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) 0.07 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.08 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.85-1.00 (2H, m), 0.99 (9H, *t*-Bu of TBS), 1.24 (3H, s, H18) 1.18-1.30 (3H, m), 1.31-1.40 (1H, m), 1.39 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H12a), 1.49-1.52 (1H, m), 1.51 (1H, d, $J =$

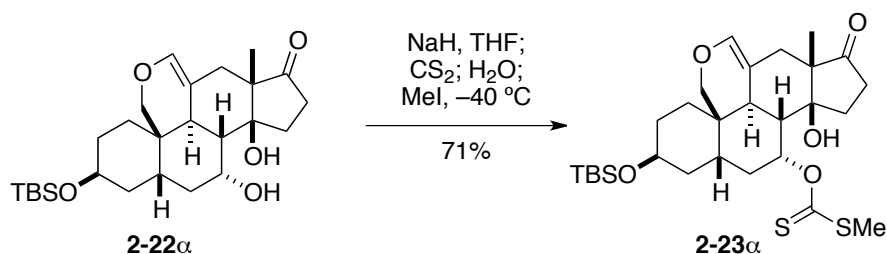
13.8 Hz, H12b), 1.68 (1H, ddd, $J = 13.8, 9.8, 9.8$ Hz, H15a), 1.73 (1H, dd, $J = 17.2, 2.9$ Hz, H6a), 1.84 (1H, ddd, $J = 13.8, 4.0$ Hz), 1.90 (1H, dd, $J = 17.2, 13.7$ Hz, H6b), 1.97 (1H, dd, $J = 13.8, 9.8$ Hz, H15b), 2.08 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H8), 2.14 (1H, ddd, $J = 18.9, 9.8, 1.2$ Hz, H16a), 2.47 (1H, ddd, $J = 18.9, 9.8, 9.8$ Hz, H16b), 2.84 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H19a), 3.43 (1H, tt, $J = 10.3, 4.0$ Hz, H3), 3.72 (1H, d, $J = 11.5$, H19b), 3.94 (1H, s, OH), 6.05 (1H, s, OCH=CH); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -4.5, -4.4, 12.7, 18.3, 26.1, 28.1, 28.2, 31.2, 32.5, 32.9, 34.0, 35.5, 37.1, 40.3, 43.1, 52.2, 54.3, 67.5, 68.0, 80.2, 108.7, 140.1, 214.4, 217.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.2537, found 483.2542. For a characterization of **2-3b**, a small amount of the diastereomixture was purified by preparative-TLC (hexane/EtOAc 4:1 developed three times). **2-3b**: white crystal: m.p. 138-139°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -44$ (c 0.84, CHCl_3); IR (film) 3507, 2927, 2855, 1742, 1700, 1676, 1471, 1387, 1258, 1065 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.02 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.87 (9H, s, t -Bu of TBS), 1.03 (3H, s, H18), 1.35 (1H, ddd, $J = 13.2, 13.2, 2.3$ Hz, H4a), 1.46-1.54 (3H, m, H2ab and 4b), 1.66-1.74 (2H, m, H1ab), 1.92 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, H12a), 1.95 (1H, dd, $J = 12.6, 3.5$ Hz, H6a), 2.03-2.22 (3H, H16ab and 15a), 2.32 (1H, dddd, $J = 13.2, 5.7, 5.7, 3.5$ Hz, H5), 2.40 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H8), 2.47 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, H12b), 2.51 (1H, ddd, $J = 17.8, 8.6, 1.8$ Hz, H15b), 2.56 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H9), 2.69 (1H, dd, $J = 12.6, 5.7$ Hz, H6b), 3.58 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19a), 3.98 (1H, tt, $J = 2.3$ Hz, H3), 4.06 (1H, s, OH), 4.12 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19b), 6.13 (1H, s, OCH=C); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.94, -4.90, 18.0, 19.2, 24.8, 25.8, 28.2, 30.7, 33.4, 33.7, 34.7, 36.0, 36.3, 37.5, 45.4, 56.1, 57.9, 65.9, 70.8, 78.3, 112.3, 135.6, 213.7, 217.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.2537, found 483.2550.



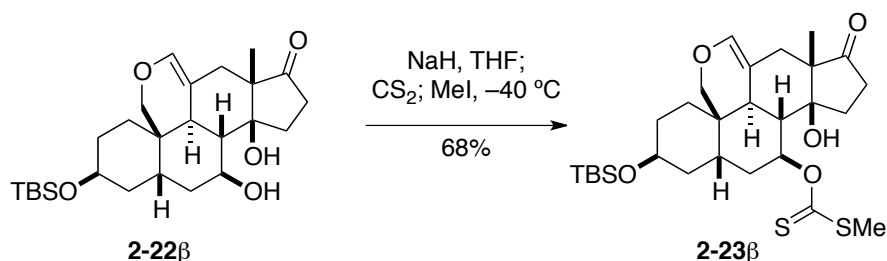
Compound 2-22 $\alpha\beta$. NaBH_4 (362 mg, 9.58 mmol) was added to a solution of **2-3a** (551 mg, 1.20 mmol) in THF (40 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h, cooled to 0 °C, and then poured into a mixture of 1M HCl (100 mL) and CH_2Cl_2 (100 mL). The resulting mixture was extracted with

CH₂Cl₂ (100 mL x3), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was dissolved in MeOH (100 mL), and KOH (200 mg) was added to the solution for hydrolysis of the corresponding borate complex. The solution was concentrated to remove trimethyl borate azeotropically. The residue was again dissolved in MeOH (100 mL), and the solution was concentrated (the procedure was repeated four times). The residue was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (100 mL) and H₂O (20 mL), and the solution was neutralized with AcOH (1 mL). Then NaHCO₃ was added to the resultant mixture to quench excess AcOH. After brine (20 mL) was added to the mixture, the organic layer was separated. Then aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL x2), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 50 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:1) to afford **2-22α** (266 mg, 0.575 mmol) and **2-22β** (141 mg, 0.306 mmol) in 48% and 26% yields, respectively. **2-22α**: white crystal: m.p. 210-212 °C; [α]_D²⁴ = -60 (c 0.84, CHCl₃); IR (film) 3485, 2927, 2856, 1728, 1668, 1462, 1254, 1062 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.06 (6H, s, CH₃ of TBS), 0.91 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.95 (3H, s, H18), 1.44-1.72 (6H, m), 1.51 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H12a), 1.71 (1H, dd, *J* = 12.6, 3.5 Hz, H8), 1.75-1.82 (2H, m), 2.07 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H12b), 2.24 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H9), 2.31-2.55 (5H, m), 3.38 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H19a), 3.95 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H19b), 4.03 (1H, m, H3), 4.30 (1H, ddd, *J* = 3.5, 3.5, 3.5 Hz, H7), 6.10 (1H, s, OCH=C); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ -4.6, 13.5, 19.0, 26.4, 27.3, 30.0, 30.4, 31.1, 34.1, 34.5, 35.3, 36.6, 37.6, 39.3, 50.3, 57.7, 66.1, 68.4, 72.6, 83.1, 112.9, 138.6, 224.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₄₂O₅SiNa [M+Na]⁺ 485.2694, found 485.2704. **2-22β**: white solid: m.p. 166-168 °C; [α]_D²⁴ = -54 (c 0.90, CHCl₃); IR (film) 3414, 2930, 2889, 2856, 1734, 1672, 1463, 1254, 1066 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (6H, s, CH₃ of TBS), 0.88 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.04 (3H, s, H18), 1.46-1.60 (4H, m), 1.61-1.82 (5H, m), 1.64 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H12a), 1.79 (1H, dd, *J* = 11.9, 10.1 Hz, H8), 1.89 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H12b), 1.96 (1H, dddd, *J* = 10.1, 5.1, 5.1, 5.1 Hz, H5), 2.06 (1H, ddd, *J* = 13.3, 9.2, 1.8 Hz, H15a), 2.28 (1H, ddd, *J* = 13.3, 9.6, 9.6 Hz, H15b), 2.46 (1H, ddd, *J* = 19.7, 9.6, 1.8 Hz, H16a), 2.56 (1H, ddd, *J* = 19.7, 9.6, 9.2 Hz, H16b), 3.62 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H19a), 3.91 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H19b), 3.92-3.98 (1H, m, H3), 4.15 (1H, ddd, *J* = 10.1, 8.7, 5.0 Hz, H7), 6.14 (1H, s, OCH=C); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ -4.7, -4.6, 13.9, 19.0, 26.4, 27.1, 29.2, 30.2, 32.4, 34.3, 34.8, 37.4,

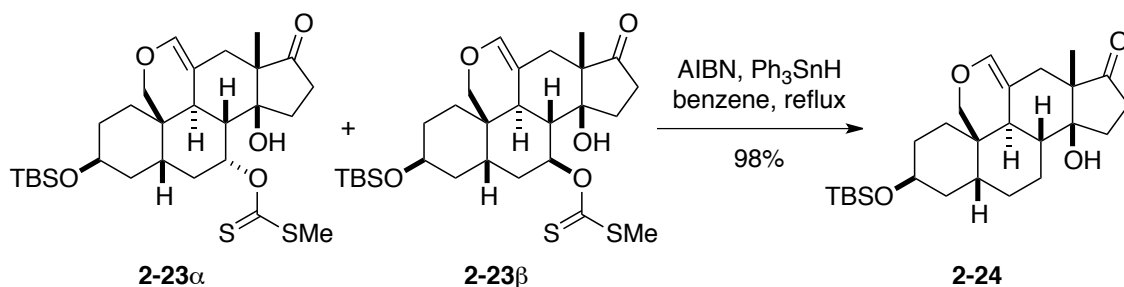
37.8, 38.0, 38.2, 51.3, 56.5, 68.3, 68.7, 71.9, 84.1, 111.4, 138.7, 223.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{42}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$ 485.2694, found 485.2693.



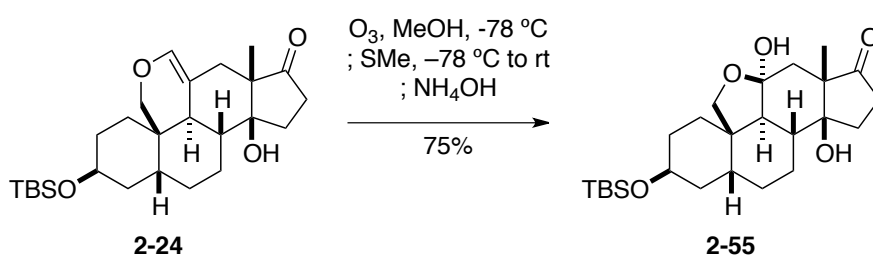
Xanthate 2-23α. NaH (50-72% purity, 550 mg, >12 mmol) was added to a solution of **2-22α** (267 mg, 0.575 mmol) in THF (58 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and CS_2 (690 μL , 12 mmol) was added. After 10 min, H_2O (100 μL , 5.6 mmol) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and cooled to -78 $^\circ\text{C}$. Then MeI (1.4 mL, 23 mmol) was introduced to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -40 $^\circ\text{C}$ for 1 h, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. After the resultant mixture was warmed to room temperature, H_2O (20 mL) was added to the mixture. The resultant solution was extracted with EtOAc (50 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, hexane/acetone 1:0 to 12:1) to afford xanthate **2-23α** (225 mg, 0.407 mmol) in 71% yield: white solid: m.p. 129-130 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{26} = 3.3$ (c 0.70, $CHCl_3$); IR (film) 3487, 2928, 2886, 2856, 1734, 1669, 1210, 1060 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.00 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.02 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.96 (9H, s, t -Bu of TBS), 1.05 (3H, s, H18), 1.23 (1H, s, OH), 1.34 (1H, ddd, $J = 16.0, 5.7, 3.4$ Hz), 1.46 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H12a), 1.47-1.57 (4H, m), 1.66 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H12b), 1.76-1.96 (5H, m), 2.08-2.34 (4H, m), 2.10 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H9), 2.17 (3H, s, SCH_3), 3.34 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19a), 3.65 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19b), 4.00 (1H, m, H3), 5.97 (1H, s, $OCH=C$), 6.10 (1H, dd, $J = 3.5, 2.3$ Hz, H7); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -4.72, -4.68, 13.0, 18.3, 19.1, 26.1, 26.2, 29.06, 29.13, 29.6, 31.2, 33.2, 33.5, 33.9, 36.5, 38.0, 49.1, 56.1, 66.9, 71.6, 78.0, 81.0, 110.6, 138.2, 215.2, 217.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{44}O_5S_2SiNa$ $[M+Na]^+$ 575.2292, found 575.2297.



Xanthate 2-23β. NaH (50-72% purity, 290 mg, >6.1 mmol) was added to a solution of **2-22β** (141 mg, 0.305 mmol) in THF (31 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and CS₂ (370 μL, 6.1 mmol) was added. The resultant solution was stirred at room temperature for 3 h, and cooled to -78 °C. Then MeI (760 μL, 12 mmol) was introduced to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -50 °C for 30 min, and quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) at -78 °C. After the resultant mixture was warmed to room temperature, H₂O (20 mL) was added to the mixture. The resultant solution was extracted with EtOAc (50 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 15 g, hexane/acetone 1:0 to 12:1 and then hexane/EtOAc 2:1) to afford xanthate **2-23β** (116 mg, 0.210 mmol) in 68% yield and recovered **2-22β** (28 mg, 51 μmol) in 20% yield. **2-23β**: white solid: m.p. 178-180 °C; [α]_D²³ = -68 (c 0.22, CHCl₃); IR (film) 3593, 3512, 2930, 2857, 1738, 1674, 1463, 1217, 1100 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.04 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.06 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.98 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.11 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H9), 1.15 (3H, s, H18), 1.36-1.61 (9H, m), 1.68-1.89 (4H, m), 1.94 (1H, dd, *J* = 12.8, 9.6 Hz, H8), 1.99 (1H, s, OH), 2.11 (3H, s, SCH₃), 2.11 (1H, ddd, *J* = 19.7, 9.2, 1.8 Hz, H16a), 2.38 (1H, ddd, *J* = 19.7, 9.6, 9.6 Hz, H16b), 3.18 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H19a), 3.59-3.67 (2H, m, H3 and 19b), 6.01 (1H, s, OCH=C), 6.13 (1H, ddd, *J* = 10.1, 5.4, 5.4 Hz, H7); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ -4.5, -4.4, 13.4, 18.3, 19.1, 26.1, 27.3, 29.0, 30.7, 31.3, 32.9, 33.2, 34.3, 36.1, 37.2, 39.5, 46.9, 55.2, 67.5, 68.7, 81.5, 81.8, 108.5, 139.6, 215.8, 217.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₄₄O₅S₂SiNa [M+Na]⁺ 575.2292, found 575.2288.

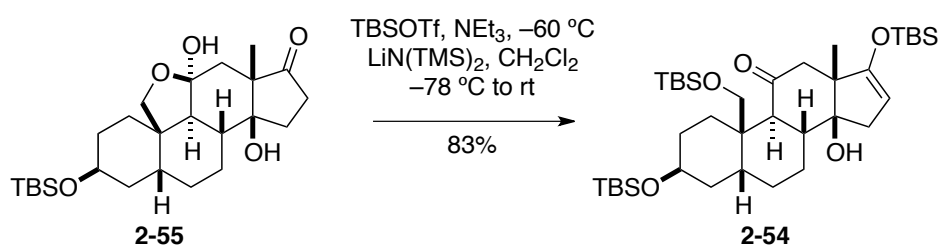


Compound 2-24. A solution of a 1:2 mixture of **2-23 α** and **2-23 β** (341 mg, 0.616 mmol), AIBN (10 mg, 61 μmol), and Ph_3SnH (571 mg, 1.63 mmol) in benzene (12 mL) was degassed by the freeze-thaw procedure (x3). The solution was stirred at reflux temperature for 1 h, cooled to room temperature, and then directly passed through a column (10% (w/w) KF contained silica gel 25 g, hexane/EtOAc 1:0 to 2:1) to afford compound **2-24** (269 mg, 0.602 mmol) in 98% yield: white solid: m.p. 137-139 °C; $[\alpha]_D^{24} = -67$ (c 1.0, CHCl_3); IR (film) 3492, 2930, 2883, 2856, 1733, 1671, 1462, 1255, 1062 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0.07 (6H, s, CH_3 of TBS), 0.92 (9H, s, t -Bu of TBS), 0.97 (3H, s, H18), 1.35-1.93 (14H, m), 1.56 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H12a), 2.01 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H12b), 2.33-2.50 (3H, m), 3.38 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19a), 4.07-4.12 (1H, m, H3), 4.09 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19b), 6.06 (1H, s, $\text{OCH}=\text{C}$); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ -4.6, 14.1, 19.0, 20.1, 26.4, 27.1, 27.6, 28.5, 29.8, 31.8, 34.6, 34.8, 36.7, 37.5 (x2), 47.6, 56.9, 68.4, 72.8, 83.1, 112.4, 137.8, 224.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.2745, found 469.2733.



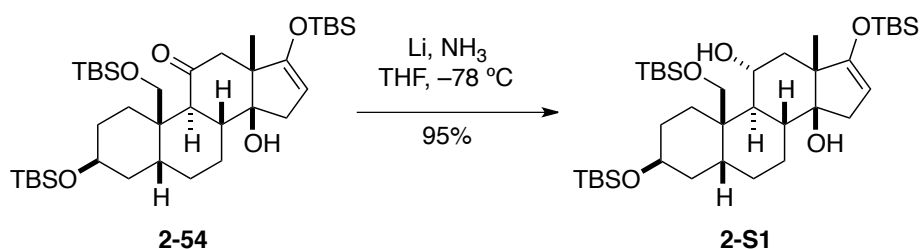
Acetal 2-55. Ozone was bubbled into a solution of compound **2-24** (269 mg, 0.602 mmol) in MeOH (12 mL) at -78°C for 30 sec. Excess ozone was removed by bubbling of O_2 for 2 min, and then Me_2S (3 mL) was added to the solution. The resultant solution was warmed to room temperature, and stirred for 1 h. Then aqueous NH_3 (28%, 3 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The solution was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 20 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:1) to afford acetal **2-55** (202

mg 0.448 mmol) in 75% yield: white solid: m.p. 206-208 °C; $[\alpha]_D^{22} = -9.5$ (*c* 1.2, CHCl₃); IR (film) 3457, 3378, 2927, 2856, 1715, 1275, 1254, 1094 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.06 (6H, s, CH₃ of TBS), 0.89 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.03 (3H, s, H18), 1.10-1.21 (1H, m), 1.34-1.54 (3H, m), 1.48 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H9), 1.61-1.76 (4H, m), 1.64 (1H, d, *J* = 14.9 Hz, H12a), 1.74 (1H, d, *J* = 14.9 Hz, H12b), 1.83 (1H, ddd, *J* = 13.8, 9.8, 2.3 Hz, H15a), 1.89-2.01 (3H, m), 2.12 (1H, ddd, *J* = 13.8, 9.8, 9.7 Hz, H15b), 2.28-2.34 (1H, m), 2.33 (1H, ddd, *J* = 19.5, 9.8, 9.8 Hz, H16a), 2.43 (1H, ddd, *J* = 19.5, 9.7, 2.3 Hz, H16b), 3.70 (1H, dddd, *J* = 11.5, 11.5, 4.0, 4.0 Hz, H3), 3.76 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H19a), 4.02 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H19b); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ -4.5, -4.4, 14.8, 19.0, 21.5, 25.1, 26.4, 26.6, 33.9, 34.1, 34.7, 35.9, 38.4, 40.7, 41.5, 45.8, 54.9, 57.0, 68.8, 79.2, 82.3, 104.4, 222.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₄₂O₅SiNa [M+Na]⁺ 473.2694, found 473.2683.



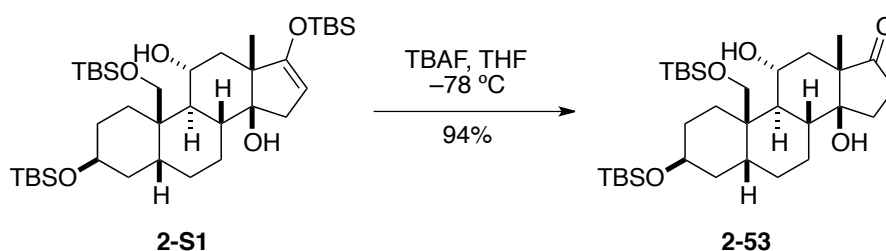
TBS-enol ether 2-54. TBSOTf (1.0 mL, 4.4 mmol) was added to a solution of acetal **2-55** (202 mg, 0.448 mmol) and Et₃N (1.3 mL, 9.3 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -60 °C for 30 min, and cooled to -78 °C. After LiN(TMS)₂ solution (1M in THF, 1.3 mL, 1.3 mmol) was added to the reaction mixture, the cooled bath was removed, and then the solution was warmed to room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, and quenched with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL). The resultant solution was extracted with CH₂Cl₂ (40 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by short column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 1:0) to afford TBS-enol ether **2-54** with impurity. The obtained **2-54** was further purified by flash column chromatography (silica gel 40 g, hexane/EtOAc 1:0 to 20:1) to afford TBS-enol ether **2-54** (253 mg, 0.373 mmol) in 83% yield: white solid: m.p. 177-179 °C; $[\alpha]_D^{22} = -59$ (*c* 1.1, CHCl₃); IR (film) 3482, 2928, 2856, 1693, 1656, 1471, 1253, 1088, 1060 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 0.03 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.04 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.05 (3H, s, CH₃ of

TBS), 0.06 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.16 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.24 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.94 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.00 (18H, s, *t*-Bu of TBS), 1.16-1.37 (3H, m), 1.18 (3H, s, H18), 1.56-1.67 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.07 (1H, dd, $J = 16.6, 2.3$ Hz, H15a), 2.10-2.16 (1H, m, H5), 2.27 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H9), 2.38 (1H, ddd, $J = 12.6, 12.6, 3.5$ Hz, H8), 2.40-2.46 (1H, m), 2.52 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H12a), 2.71 (1H, dd, $J = 16.6, 1.8$ Hz, H15b), 2.79 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H12b), 3.43 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19a), 3.89 (1H, m, H3), 4.15 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 19b), 4.43 (1H, dd, $J = 2.3, 1.8$ Hz, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.4, -4.9, -4.7, -4.6, -4.4, 18.35, 18.43, 18.6, 20.2, 20.4, 25.6, 25.9, 26.1, 26.2, 27.1, 29.2, 31.5, 35.2, 38.4, 42.4, 44.0, 46.2, 49.5, 53.7, 67.5, 69.3, 80.0, 96.4, 156.4, 210.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{37}H_{70}O_5Si_3Na$ $[M+Na]^+$ 701.4423, found 701.4429.

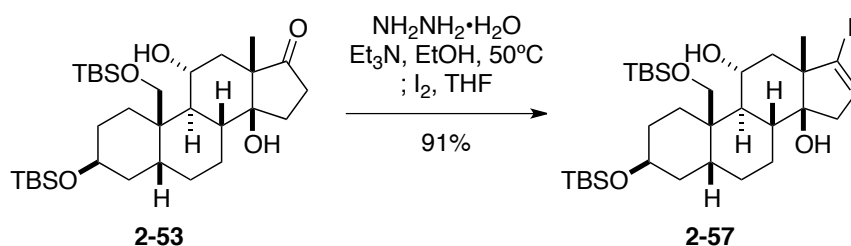


Diol 2-S1. A Schlenk tube equipped with a dry-ice condenser was charged with liquid NH_3 (ca. 6 mL), and then Li metal (34 mg, 4.9 mmol) was added under Ar atmosphere. The blue solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, and then a solution of **2-54** (52 mg, 77 μmol) in THF (1.2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (6 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (6 mL x3), and the combined layers were washed with brine (6 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 20 g, hexane/EtOAc 1:0 to 20:1) to afford diol **2-S1** (50 mg, 73 μmol) in 95% yield: white solid: m.p. 174-176 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -22$ (c 1.3, $CHCl_3$); IR (film) 3466, 2930, 2888, 2858, 1637, 1468, 1255, 1074, 1053 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.05 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.07 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.09 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.10 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.13 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.16 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.96 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.97 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.02 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.19-1.38 (3H, m), 1.24 (3H, s, H18), 1.42 (1H, s, OH), 1.58-1.72 (2H, m), 1.62 (1H, dd, $J = 13.7, 11.5$ Hz, H12a), 1.73-1.88 (4H, m), 1.94 (1H, ddd, $J = 14.3, 14.3, 3.5$ Hz), 1.97-2.04 (1H, m), 2.09 (1H, dd, $J = 15.5, 2.9$ Hz, H15a), 2.10-2.17 (1H, m), 2.14 (1H, dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz,

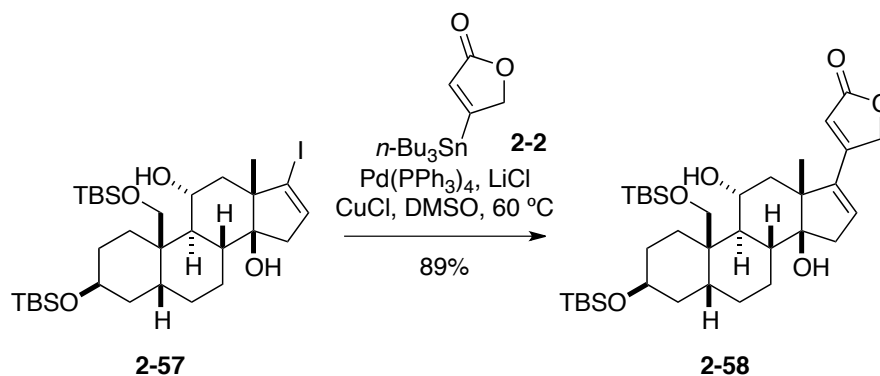
H12b), 2.52-2.59 (1H, m), 2.64 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 2.66 (1H, dd, $J = 15.5, 1.2$ Hz, H15b), 3.51 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19a), 3.89-3.97 (1H, m, H11), 4.00 (1H, brs, H3), 4.12 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19b), 4.40 (1H, dd, $J = 2.9, 1.2$ Hz, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.5 (x2), -5.0, -4.6 (x2), -4.5, 16.4, 18.3, 18.45, 18.54, 20.1, 25.8, 26.15, 26.19, 27.1, 27.5, 29.4, 34.0, 35.6, 37.1, 40.7, 40.8, 42.4, 46.9, 50.9, 67.6, 69.2, 69.7, 82.2, 94.1, 161.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{72}\text{O}_5\text{Si}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 703.4580, found 703.4579.



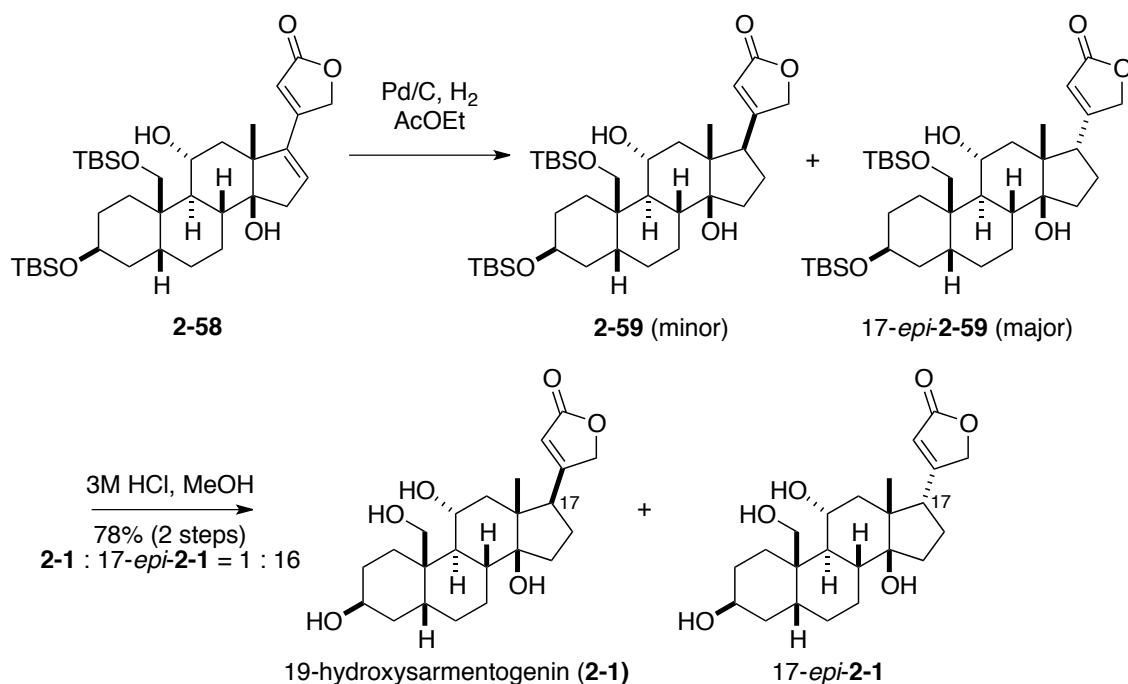
Ketone 2-53. TBAF (0.18 mL, 0.18 mmol) was added to a solution of diol **2-S1** (118 mg, 0.174 mmol) in THF (9 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 5 min, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (8 mL). The resultant solution was extracted with EtOAc (8 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (8 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:1) to afford ketone **2-53** (92 mg, 0.16 mmol) in 94% yield: white solid: m.p. 207-209 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -7.4$ (c 1.2, CHCl_3); IR (film) 3487, 2930, 2858, 1731, 1470, 1254, 1072 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.03 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.095 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.102 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.88 (9H, s, $t\text{-Bu}$ of TBS), 0.91 (9H, s, $t\text{-Bu}$ of TBS), 1.11 (3H, s, H18), 1.18-1.39 (3H, m), 1.32 (1H, s, OH), 1.41 (1H, dd, $J = 13.8, 12.0$ Hz, H12a), 1.47-1.53 (1H, m), 1.53 (1H, dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz, H12b), 1.56-1.89 (9H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.27 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.3, 9.2$ Hz, H15a), 2.40 (1H, dd, $J = 20.0, 9.2$ Hz, H16a), 2.46 (1H, ddd, $J = 20.0, 10.3, 2.3$ Hz, H16b), 3.04 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 3.33 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19a), 3.91 (1H, m, H11), 4.03 (1H, m, H3), 4.12 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19b); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.7, -5.6, -4.9, -4.8, 14.3, 18.1, 18.3, 18.9, 25.8, 25.9, 26.6, 27.4, 27.5, 28.8, 32.9, 34.1, 35.3, 40.3, 40.4, 41.2, 41.9, 53.8, 66.6, 69.5, 69.9, 82.2, 220.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 589.3715, found 589.3717.



Vinyl iodide 2-57. $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (42 μL , 0.86 mmol) and Et_3N (120 μL , 0.86 mmol) were successively added to a solution of ketone **2-53** (24 mg, 42 μmol) in EtOH (4.3 mL). The reaction mixture was stirred at 50 $^\circ\text{C}$ for 6 h, cooled to room temperature, and concentrated. Then a solution of I_2 (22 mg, 87 μmol) in THF (1 mL) was added to a solution of the residue and Et_3N (120 μL , 0.86 mmol) in THF (5.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 30 min, and quenched with a mixture of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.5 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (2.5 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (5 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 1:0 to 30:1 and then CH_2Cl_2) to afford vinyl iodide **2-57** (26 mg, 38 μmol) in 90% yield: oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12$ (c 1.2, CHCl_3); IR (film) 3451, 2930, 2857, 1464, 1254, 1054 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.02 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.099 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.105 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.88 (9H, s, t -Bu of TBS), 0.92 (9H, s, t -Bu of TBS), 1.12 (3H, s, H18), 1.14-1.28 (3H, m), 1.18 (1H, dd, $J = 13.2, 12.0$ Hz, H12a), 1.46-1.86 (9H, m), 1.90 (1H, dd, $J = 13.2, 2.9$ Hz, H12b), 2.16-2.22 (1H, m), 2.26 (1H, dd, $J = 17.2, 3.5$ Hz, H15a), 2.65 (1H, dd, $J = 17.2, 2.3$ Hz, H15b), 3.28 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19a), 3.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 3.77 (1H, dddd, $J = 12.0, 9.2, 4.0, 2.9$ Hz, H11), 4.03 (1H, m, H3), 4.19 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19b), 6.12 (1H, dd, $J = 3.5, 2.3$ Hz, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.7, -5.6, -4.9, -4.8, 18.1, 18.3, 19.6, 20.2, 25.8, 25.9, 26.6, 27.3, 28.8, 34.3, 35.2, 40.2, 40.8, 41.9, 43.1, 46.0, 55.2, 66.6, 68.9, 70.1, 82.0, 110.2, 133.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{IO}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 699.2732, found 699.2726.



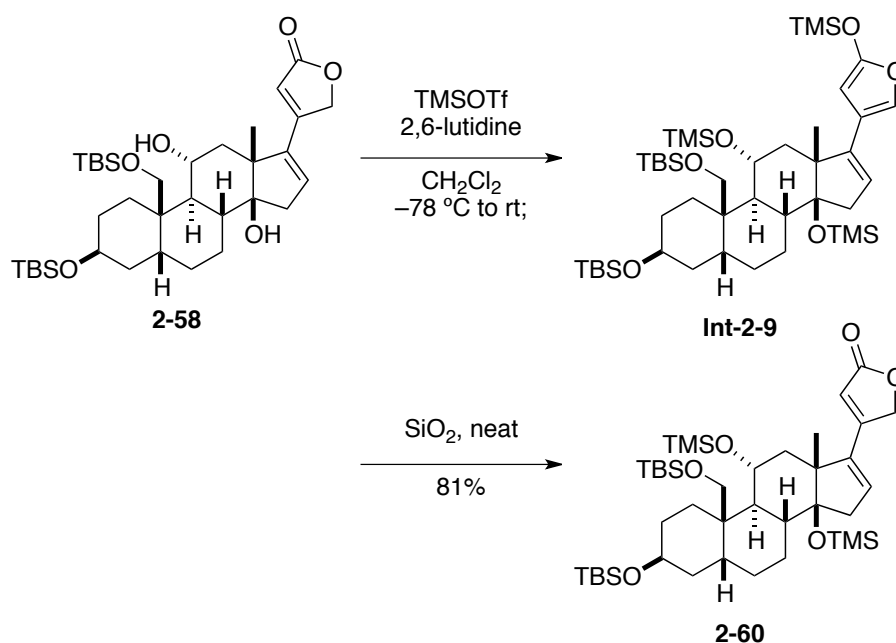
Butenolide 2-58. A Schlenk tube was charged with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.9 mg, 6.8 μmol), LiCl (dried by a heat gun for 5 min in vacuo, 28 mg, 0.66 mmol), and CuCl (47 mg, 0.47 mmol) in glove box filled with Ar. The solution of vinyl iodide **2-57** (23 mg, 34 μmol) in DMSO (1.7 mL), and butenolide **2-2** (38 mg, 0.10 mmol) in DMSO (1.7 mL) were added to the tube, and the mixture was degassed by the freeze-thaw procedure (x3). The reaction mixture was stirred at $60\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, cooled to room temperature, and quenched with phosphate buffer (pH 7, 5 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (5 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 . The solution was filtered through a column (10% (w/w) KF contained silica gel, 10 g) with EtOAc . The filtrate was concentrated, and the residue was further purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/ EtOAc 1:0 to 2:1) to afford butenolide **2-58** (19 mg 30 μmol) in 89% yield: white solid: m.p. $232\text{--}234\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 35$ (c 0.99, CHCl_3); IR (film) 3470, 2932, 2859, 1746, 1623, 1466, 1254, 1152, 1049 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.017 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.023 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.11 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.12 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.88 (9H, s, $t\text{-Bu}$ of TBS), 0.93 (9H, s, $t\text{-Bu}$ of TBS), 1.17–1.37 (2H, m), 1.21 (1H, br dd, $J = 13.2, 13.2\text{ Hz}$, H12a), 1.25 (1H, s, OH), 1.34 (3H, s, H18), 1.46–1.88 (11H, m), 2.12 (1H, dd, $J = 13.8, 3.4\text{ Hz}$, H12eq), 2.18–2.23 (1H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 18.9, 3.5\text{ Hz}$, H15a), 2.80 (1H, dd, $J = 18.9, 1.2\text{ Hz}$, H15b), 3.28 (1H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$, H19a), 3.45 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$, OH), 3.82 (1H, m, H11), 4.04 (1H, m, H3), 4.23 (1H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$, H19b), 4.91 (1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$, H21a), 5.01 (1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$, H21b), 5.98 (1H, s, H22), 6.11 (1H, dd, $J = 3.5, 1.2\text{ Hz}$, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.74, -5.61, -4.88, -4.84, 18.0, 18.1, 18.3, 20.3, 25.8, 25.9, 26.6, 27.3, 28.8, 34.3, 35.2, 40.1, 40.3, 40.9, 41.8, 47.0, 52.6, 66.5, 68.8, 70.3, 71.6, 85.2, 112.7, 131.9, 143.4, 158.0, 174.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 655.3821, found 655.3823.



17-epi-19-hydroxysarmentogenin (17-epi-2-1). A suspension of compound butenolide **2-58** (17 mg, 27 μmol) and Pd/C (5 wt%, 17 mg, 7.8 μmol) in EtOAc (2.6 mL) was exposed under H_2 atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 min, and filtered through a pad of Celite with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was filtered through a pad of silica gel (0.5 g) to afford crude a 1:13 inseparable mixture of **2-59** and its diastereomer **17-epi-2-59** at the C17 position: HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 657.3977, found 657.3976.

A solution of the above crude mixture in MeOH (2.1 mL) and aqueous HCl (3.0 M, 0.5 mL) was stirred at room temperature for 1 h, and saturated aqueous NaHCO_3 (4 mL) was added. After NaCl (1.6 g) was added to the resultant mixture, the mixture was extracted with a 2:1 mixture of CHCl_3 and EtOH (3 mL x5), and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:0 to 10:1) to afford a 1:16 inseparable mixture of 19-hydroxysarmentogenin (**2-1**) and 17-epi-19-hydroxysarmentogenin (**17-epi-2-1**) (8.4 mg, 21 μmol) in 78% yield over 2 steps. Characterization data of 17-epi-19-hydroxysarmentogenin (**17-epi-2-1**) was collected by using the mixture: amorphous; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.08 (3H, s, H18), 1.19-1.40 (5H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.66 (1H, ddd, $J = 14.3, 9.7, 4.3$ Hz), 1.72-1.86 (6H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 3.13 (1H,

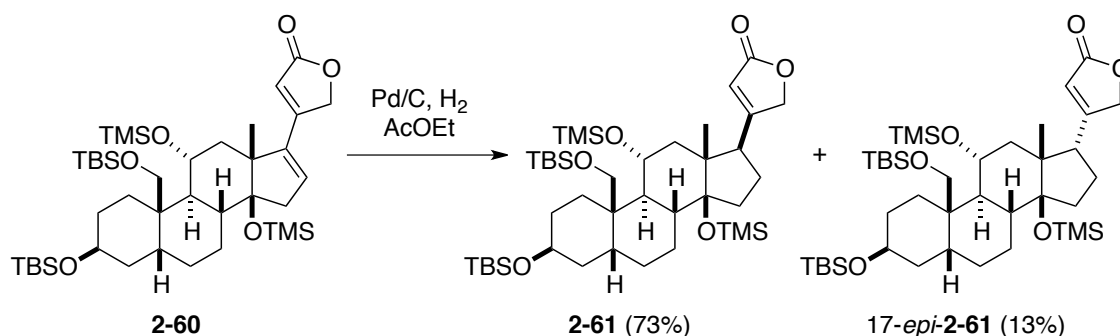
dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, H17), 3.74-3.81 (1H, m, H11), 3.77 (2H, s, H19), 4.03 (1H, brs, H3), 4.85 (1H, dd, $J = 18.4, 1.7$ Hz, H21a), 4.97 (1H, dd, $J = 18.4, 2.3$ Hz, H21b), 5.97 (1H, dd, $J = 2.3, 1.7$ Hz, H22); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 19.8, 21.9, 25.4, 27.3, 27.6, 29.2, 31.8, 32.4, 35.0, 41.3, 41.6, 42.7, 43.1, 50.0, 50.6, 66.9, 67.6, 69.1, 75.6, 86.6, 117.0, 174.5, 176.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.2248, found 429.2253.



Compound 2-60. TMSOTf (34 μL , 0.19 mmol) was added to a solution of butenolide **2-58** (20 mg, 32 μmol) and 2,6-lutidine (43 μL , 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (6.2 mL) at -78°C . The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (6 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (6 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (6 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated to give the crude siloxyfuran **Int-2-9**. The residual 2,6-lutidine was azeotropically removed with toluene.

Silica gel (15 g, Merck 40-63 μm Silica-gel 60) was added to a solution of the above crude siloxyfuran **Int-2-9** in EtOAc (30 mL). Then the solvent was removed in vacuo. The silica gel stood at room temperature for 7 h, and passed through a cotton pad with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 1:0 to 15:1) to afford **2-60** (20 mg, 26 μmol) in 81% yield: oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = 28$ (c 0.99, MeOH); IR (film) 2950, 2859, 1784,

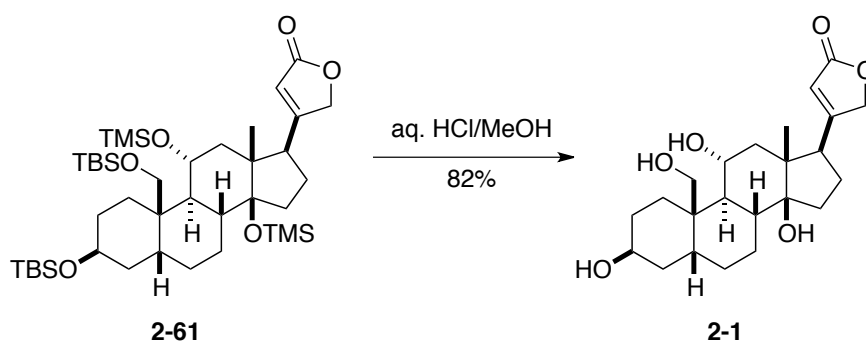
1753, 1253, 1084 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (9H, s, CH_3 of TMS), 0.01 (6H, s, CH_3 of TBS), 0.03 (9H, s, CH_3 of TMS), 0.06 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.07 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.88 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.91 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.10-1.26 (3H, m), 1.18 (3H, s, H18), 1.34-1.41 (2H, m), 1.57 (1H, dddd, $J = 13.7, 13.7, 3.5, 2.9$ Hz), 1.70-1.88 (8H, m), 2.12-2.17 (1H, m, H5), 2.43 (1H, dd, $J = 18.9, 3.5$ Hz, H15a), 2.85 (1H, dd, $J = 18.9, 1.2$ Hz, H15b), 3.53 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H19a), 3.74 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H19b), 3.89 (1H, m, H11), 4.00 (1H, m, H3), 4.90 (1H, dd, $J = 16.1, 1.7$ Hz, H21a), 5.01 (1H, dd, $J = 16.1, 1.8$ Hz, H21b), 5.94 (1H, dd, $J = 1.8, 1.7$ Hz, H22), 6.06 (1H, dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.51, -5.49, -4.89, -4.87, 0.8, 2.6, 18.1, 18.2, 19.7, 21.6, 25.3, 25.86, 25.93, 26.7, 29.3, 31.0, 35.0, 39.6, 40.2, 40.3, 42.8, 46.2, 52.8, 67.12, 67.15, 67.6, 71.6, 88.7, 111.8, 133.3, 143.3, 158.4, 174.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{O}_6\text{Si}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 799.4611, found 799.4613.



Compound 2-61 and 17-epi-2-61. A suspension of compound **2-60** (33 mg, 42 μmol) and Pd/C (5 wt%, 33 mg, 15 μmol) in EtOAc (4.2 mL) was exposed under H₂ atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min, and filtered through a pad of Celite with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 7.5 g, hexane/EtOAc 1:0 to 15:1) to afford **2-61** (24 mg, 31 μmol) and **17-epi-2-61** (4.2 mg, 5.4 μmol) in 74% and 13% yields, respectively. **2-61**: oil; $[\alpha]_D^{26} = 11$ (c 1.0, MeOH); IR (film) 2952, 2858, 1781, 1753, 1467, 1253, 1067, 836, 773 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.10-0.15 (30H, m, CH_3 of TBS \times 2 and CH_3 of TMS \times 2), 0.68 (3H, s, H18), 1.02 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.04 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.15-1.38 (4H, m), 1.49 (1H, dd, $J = 14.3, 4.0$ Hz), 1.51-1.61 (3H, m), 1.66 (1H, br d, $J = 13.7$ Hz), 1.72-1.92 (7H, m), 2.10 (1H, ddd, $J = 13.7, 3.5, 2.9$ Hz), 2.17 (1H, ddd, $J = 13.7, 13.7, 3.4$ Hz), 2.36-2.44 (2H, m), 3.79 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H19a), 3.86 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H19b), 4.06-4.12 (2H, m, H3

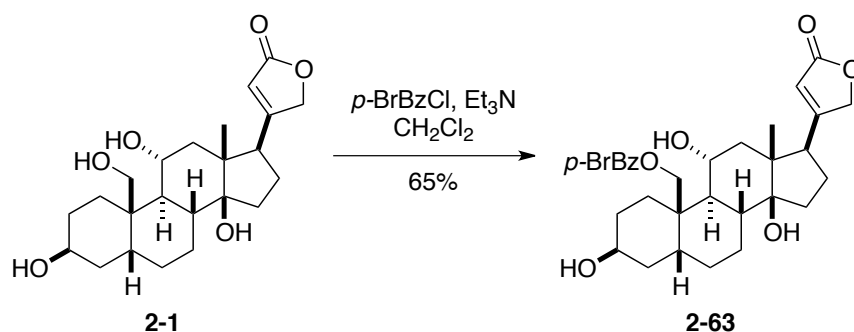
and 11), 4.20-4.30 (2H, m, H21ab), 5.74 (1H, brs, H22); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.4, -5.2, -4.60, -4.56, 1.1, 3.0, 18.4, 18.7, 20.1, 23.7, 26.2, 26.3 (x2), 27.1, 27.2, 30.1, 31.1, 33.9, 35.5, 40.3, 41.4, 43.6, 49.85, 49.94, 50.0, 67.7, 67.8, 68.6, 73.2, 90.8, 117.7, 171.4, 173.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{78}\text{O}_6\text{Si}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 801.4768, found 801.4761.

17-*epi*-2-61: ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.07 (9H, s, CH_3 of TMS), 0.11 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.129 (9H, s, CH_3 of TMS), 0.132 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.137 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.144 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.84 (3H, s, H18), 1.03 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.05 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.19-1.36 (5H, m), 1.40-1.47 (1H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.78-2.07 (7H, m), 2.18 (1H, ddd, $J = 13.2, 12.6, 2.9$ Hz), 2.23 (1H, ddd, $J = 13.2, 4.0, 4.0$ Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H19), 3.91 (1H, ddd, $J = 10.9, 10.9, 4.6$ Hz, H11), 4.00 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, H21a), 4.08 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H19), 4.15 (1H, brs, H3), 4.21 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, H21b), 5.63 (1H, brs, H22); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.30, -5.25, -4.6, -4.5, 1.0, 2.7, 18.5, 18.6, 20.1, 22.4, 24.6, 26.2, 26.3, 26.9, 27.1, 30.1, 30.9, 31.4, 35.7, 40.8, 41.0, 42.4, 42.6, 48.9, 50.0, 67.3, 67.9, 69.1, 73.1, 90.6, 117.4, 169.3, 172.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{78}\text{O}_6\text{Si}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 801.4768, found 801.4758.

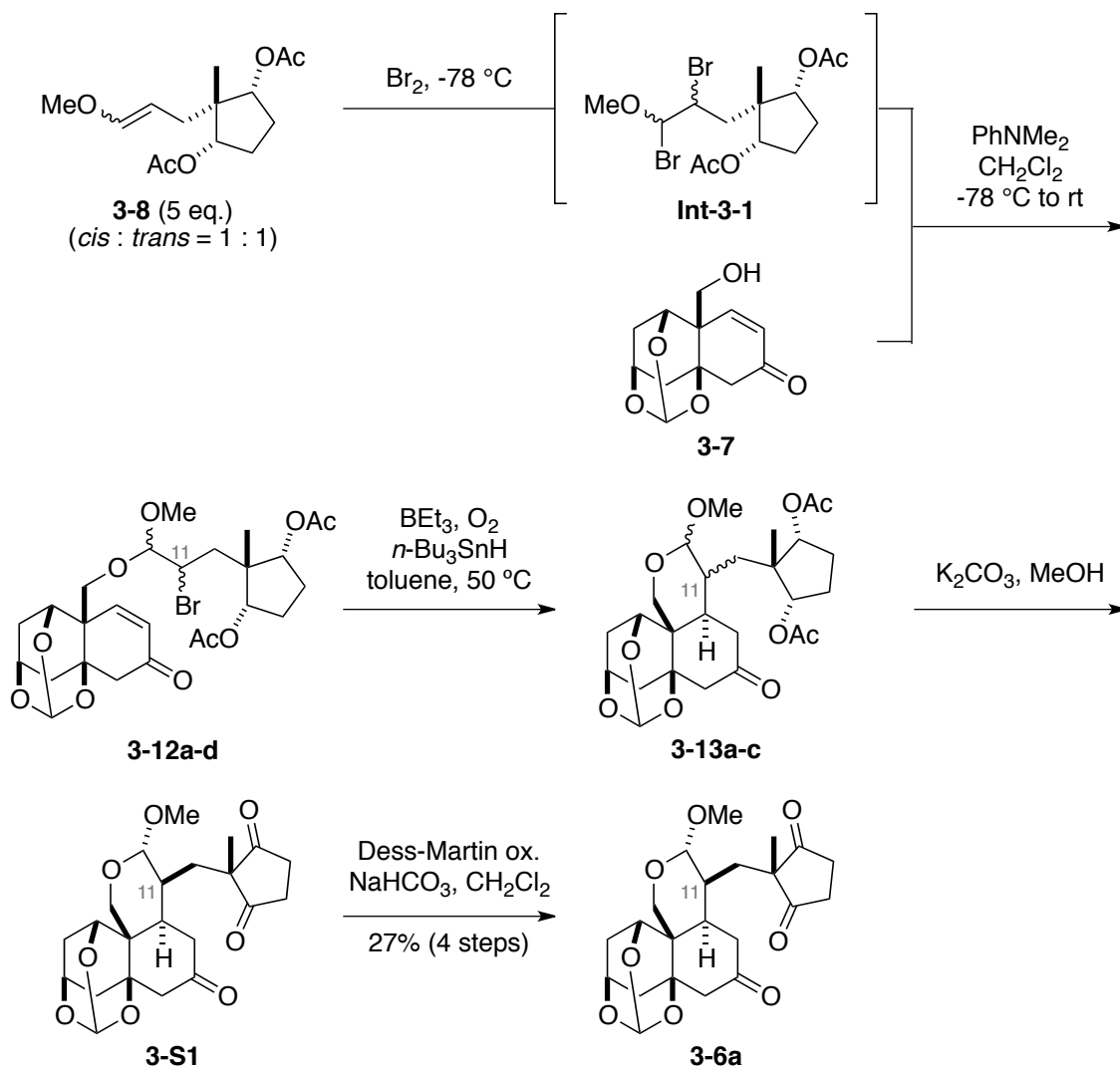


19-hydroxysarmentogenin (2-1). A solution of **2-61** (21 mg, 27 μmol) in MeOH (6.0 mL) and aqueous HCl (3.0 M, 0.5 mL) was stirred at room temperature for 1 h, and saturated aqueous NaHCO_3 (4 mL) was added. The resultant mixture was extracted with a 2:1 mixture of CHCl_3 and EtOH (4 mL x5), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:0 to 10:1) to afford 19-hydroxysarmentogenin (**2-1**) (8.9 mg 22 μmol) in 81% yield: amorphous; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 17$ (c 0.45, MeOH); IR (film) 3395, 2930, 1735, 1621, 1449, 1268, 1030 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (3H, s, H18), 1.20-1.39 (3H, m, H4a, 6a and 7a), 1.50-1.58

(1H, m, H2a), 1.53 (1H, dd, $J = 13.2, 10.5$ Hz, H12a), 1.67 (1H, dd, $J = 13.2, 4.0$ Hz, H12b), 1.69-1.96 (9H, m, H1a, 2b, 4b, 6b, 7b, 8, 9, 15a and 16a), 2.07 (1H, m, H5), 2.15-2.26 (3H, m, H1b, 15b and 16b), 2.90 (1H, dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, H17), 3.74 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H19a), 3.77 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H19b), 3.85 (1H, ddd, $J = 10.9, 3.5$ Hz, H11), 4.03 (1H, m, H3), 4.91 (1H, dd, $J = 18.3, 1.2$ Hz, H21a), 5.02 (1H, dd, $J = 18.3, 1.8$ Hz, H21b), 5.91 (1H, br s, H22); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 17.6, 22.3, 27.1, 27.7, 27.9, 29.1, 32.3, 33.5, 35.0, 41.6 (x2), 42.8, 50.5, 51.1, 51.8, 66.9, 67.6, 69.1, 75.3, 85.9, 118.0, 177.1, 177.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.2248, found 429.2254.



***p*-Bromo benzoate 2-63.** To a solution of 19-hydroxysarmentogenin (**2-1**) (2.1 mg, 5.2 μmol) and DMAP (2.5 mg, 20 μmol) in CH_2Cl_2 (2.6 mL) was added *p*-BrBzCl (3.7 mg, 17 μmol) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 2 h, additional DMAP (2.5 mg, 20 μmol) and *p*-BrBzCl (3.7 mg, 17 μmol) were added to the mixture. The reaction solution was stirred for 1 h, and then quenched with H_2O (2 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 1.5 g, Hexane/EtOAc 1:0 to EtOAc only) to afford *p*-bromo benzoate **2-63** (2.0 mg 3.4 μmol) in 65% yield. *p*-Bromo benzoate **2-63** was recrystallized from hexane/ CH_2Cl_2 for the X-ray crystallographic analysis. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, s, H18), 1.15-2.00 (15H, m), 2.18-2.25 (3H, m), 2.40-2.45 (1H, m, H5), 2.84 (1H, dd, $J = 9.2, 5.7$, H17), 3.93 (1H, ddd, $J = 10.3, 10.3, 4.6$ Hz, H11), 4.17 (1H, brs, H3), 4.51 (2H, s, H19), 4.79 (1H, dd, $J = 18.3, 1.8$ Hz, H21a), 4.95 (1H, dd, $J = 18.3, 1.8$ Hz, H21b), 5.89 (1H, dd, $J = 1.8, 1.7$ Hz, H22), 7.60 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, aromatic), 7.92 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, aromatic); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{BrO}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ 643.1877, found 643.1863.

Total synthesis of ouabagenin (**3-1**)

Triketone 3-6a. To a solution of Br_2 (0.12 mL, 2.3 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was dropwisely added enol ether **3-8** (700 mg, 2.6 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) at -78°C over 20 min. After the mixed solution became colorless, the solution of enone **3-7** (270 mg, 1.2 mmol) and *N,N*-dimethylaniline (0.85 mL, 4.6 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was dropwisely added to the mixture at -78°C over 30 min. After being stirred for 14 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO_3 solution (12 mL). Then the resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 4). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel SiO_2 , 50 g, hexane/EtOAc 1:0-1:2) to give crude α -bromoacetal **3-12a-d** (660 mg) as

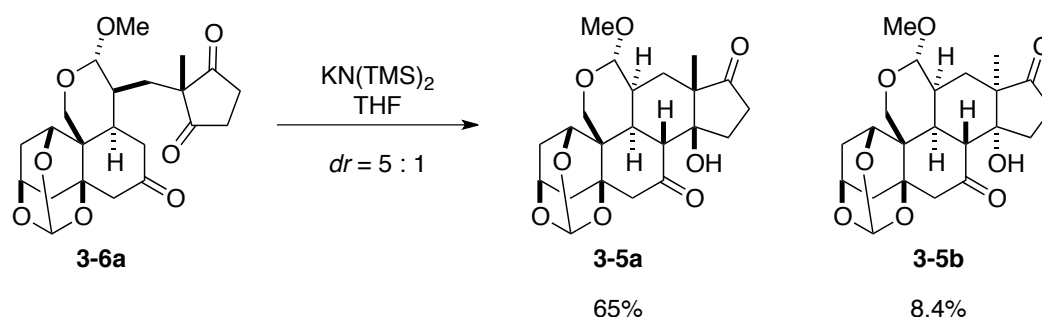
four diastereomers.

To a solution of crude α -bromoacetal **3-12a-d** (660 mg) and *n*-Bu₃SnH (30 μ L, 0.11 mmol) in toluene (71 mL) was degassed by freeze-thaw cycles (\times 3), and the flask was charged with argon gas. Then after a solution of 1.0 mol/L BEt₃ in hexane (2.2 mL, 2.2 mmol) was added into the reaction mixture, *n*-Bu₃SnH (0.42 mL, 1.6 mmol) in O₂ bubbled toluene (4 mL) was slowly added by syringe pump over 1 h at 50 °C. Then the reaction mixture was directly subjected to the flash column chromatography (10 wt% KF contained silica gel 50 g, hexane/EtOAc 10:1 to 0:1). The roughly purified residue was purified with the flash column chromatography (10 wt% KF contained silica gel 50 g, hexane/EtOAc 10:1 to 0:1) to give radical cyclized product **3-13a-d** (450 mg) as three isomers.

To a solution of radical cyclized product **3-13a-d** (450 mg) in MeOH (18 mL) was added K₂CO₃ (610 mg, 4.4 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was quenched by saturated NH₄Cl (20 mL). The resultant mixture was extracted with a 2:1 mixture of CHCl₃ and EtOH (20 mL \times 3), and the combined organic layers were concentrated. The residue was purified with short pad column (silica gel 5 g, EtOAc). The roughly purified residue was then purified with the flash column chromatography (silica gel, hexane/acetone 1:0 to 1:1) to give a diastereomer diol **3-S1** (200 mg), which contains unknown impurity.

Diol **3-S1** (200 mg) was divided into two portions (150 mg and 50 mg). To a solution of diol **3-S1** (150 mg, <0.36 mmol) and NaHCO₃ (360 mg, 4.3 mmol) in CH₂Cl₂ (36 mL) was added Dess-Martin periodinane (920 mg, 2.2 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was quenched by the mixture of saturated aqueous Na₂S₂O₃ (20 mL) and saturated aqueous Na₂CO₃ (20 mL). The resultant mixture was extracted with CH₂Cl₂ (40 mL \times 3), and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to give residue **A**. In the same way that diol **3-S1** (49 mg, <0.12 mmol) followed the above procedure to give the residue **B**. After both the residue **A** and **B** were mixed, the combined residue was purified by the flash column chromatography (silica gel 20 g, hexane/ EtOAc 1:0 to 1:2) to give triketone **3-6a** (130 mg, 0.31 mmol) in 27% yield over 4 steps: white crystal: m.p. 196-200°C; $[\alpha]_D^{24} = -26$ (c 1.4, CHCl₃); IR (film) 2966, 2933, 1721, 1449, 1293, 1146, 1078, 993, 732 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.09 (3H, s, H18), 1.36 (1H, dd, *J* = 14.6, 2.8 Hz, H12), 1.64-1.76 (2H, m, H4, H11), 1.85

(1H, dd, $J = 14.2, 1.8$ Hz, H2), 1.98 (1H, td, $J = 8.7, 3.7$ Hz, H9), 2.03 (1H, dd, $J = 14.2, 11.9$ Hz, H12), 2.18 (1H, ddd, $J = 13.7, 3.6, 2.3$ Hz, H4), 2.26 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H6), 2.51 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H8), 2.53-2.82 (5H, m, H2, 4H of H15 and H16), 2.71 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H6), 3.15 (3H, s, OCH_3), 4.10 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H19), 4.176 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, $-\text{CHOCH}_3$), 4.180 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H19), 4.24-4.29 (1H, m, H3), 4.40-4.45 (1H, m, H1), 5.61 (1H, s, orthoester); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.1, 28.4, 33.0, 33.6, 34.3, 34.7, 35.4, 37.0, 39.0, 41.5, 49.1, 53.5, 55.6, 62.4, 65.9, 70.1, 73.3, 101.5, 105.6, 205.2, 213.7, 216.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 443.1676, found 443.1683.

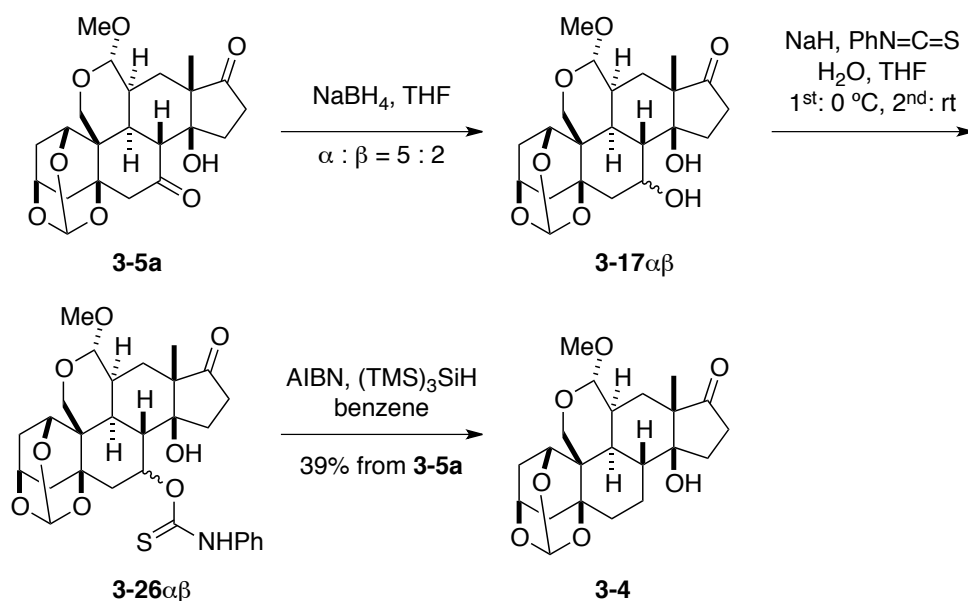


Steroid 3-5a. $\text{KN}(\text{TMS})_2$ solution (0.67 M in toluene) was prepared from KH and $\text{HN}(\text{TMS})_2$ according to the literature.^{Si} The concentration of the $\text{KN}(\text{TMS})_2$ solution was determined by the Ireland's titration method.^{Sii}

Triketone **3-6a** (83 mg, 0.20 mmol) was dissolved in THF (4 mL), and the solution was warmed to reflux temperature. Then the freshly prepared $\text{KN}(\text{TMS})_2$ solution (0.67 M in toluene, 89 μL , 0.059 mmol) was added to the solution at the same temperature. After the reaction mixture was stirred for 1 h, the mixture was cooled to room temperature, and then quenched by saturated aqueous NH_4Cl (4 mL). The resultant mixture was extracted with a 2:1 mixture of CHCl_3 and EtOH (4 mL \times 5), and the combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue, included a 5:1 diastereomixture of **3-5a** and **3-5b**, was purified by flash column chromatography (silica gel 15 g, hexane/THF 1:0 to 1:1) to afford steroid **3-5a** (54 mg, 0.13 mmol) in 65% yield and steroid **3-5b** (7.0 mg, 17 μmol) in 8.4% yield respectively. **3-5a**: white crystal: m.p. 271-273 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.48$ (c 1.1, CHCl_3); IR (film) 3525, 2949, 1736, 1704, 1446, 1379, 1152, 993, 976, 735 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.14 (3H, s, H18), 1.16 (1H, dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, H12ax), 1.66 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H4ax), 1.72-1.79 (1H, m, H2ax), 1.79 (1H, d, $J = 15.6$ Hz,

H12eq), 1.81-1.87 (1H, m, H11), 2.05-2.16 (2H, m, H9 and 1H of H15 or H16), 2.20 (1H, ddd, $J = 12.8, 3.7, 2.7$ Hz, H4_{eq}), 2.28 (1H, ddd, $J = 14.2, 9.6, 1.4$ Hz, H15 or H16), 2.34 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H6), 2.42 (1H, ddd, $J = 19.2, 9.6, 1.4$ Hz, H15 or H16), 2.55 (1H, ddd, $J = 19.2, 10.1, 9.6$ Hz, H15 or H16), 2.70 (1H, dddd, $J = 13.7, 3.6, 2.8, 2.7$ Hz, H2eq), 2.80 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H6), 3.19 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H8), 3.52 (3H, s, OCH₃), 3.54 (1H, s, OH), 4.13 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H19), 4.27-4.31 (1H, m, H3), 4.73-4.77 (1H, m, H1), 4.81 (1H, dd, $J = 12.4, 1.8$ Hz, H19), 4.83 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, OCHOCH₃), 5.69 (1H, s, orthoformate); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.7, 27.56, 27.61, 31.1, 32.8, 35.2, 35.3, 39.7, 40.7, 50.8, 51.0, 51.9, 56.8, 63.2, 65.8, 68.7, 73.5, 79.7, 101.9, 105.8, 207.8, 218.4: HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₈O₈Na⁺ [M+Na]⁺ 443.1676, found 443.1681.

3-5b: amorphous; $[\alpha]_D^{25} = -24$ (c 0.83, CHCl₃); IR (film) 3511, 2965, 2932, 1737, 1702, 1149, 1074, 1056, 994, 971 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.00 (3H, s, H18), 1.31 (1H, dd, $J = 15.1, 6.4$ Hz, H12), 1.62-1.79 (3H, m, H1, H4, H11), 2.08-2.37 (5H, m, H4, H9, 3H of H15 and H16), 2.31 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H6), 2.34 (1H, dd, $J = 15.1, 1.8$ Hz, H12), 2.54-2.68 (2H, m, H1, 1H of H15 or H16), 2.79 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H8), 2.86 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, H6), 3.51 (3H, s, OCH₃), 3.73 (1H, s, -OH), 4.02 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H19), 4.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, -CHCOCH₃), 4.24-4.28 (1H, m, H3), 4.69 (1H, dd, $J = 12.8, 1.4$ Hz, H19), 4.69-4.73 (1H, m, H1), 5.66 (1H, s, orthoester); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.3, 27.6, 28.2, 30.9, 34.4, 34.5, 34.7, 36.7, 41.1, 51.3, 51.5, 52.7, 56.8, 62.8, 66.1, 69.1, 74.3, 77.1, 101.0, 105.9, 208.6, 218.2: HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₈O₈Na⁺ [M+Na]⁺ 443.1676, found 443.1679.



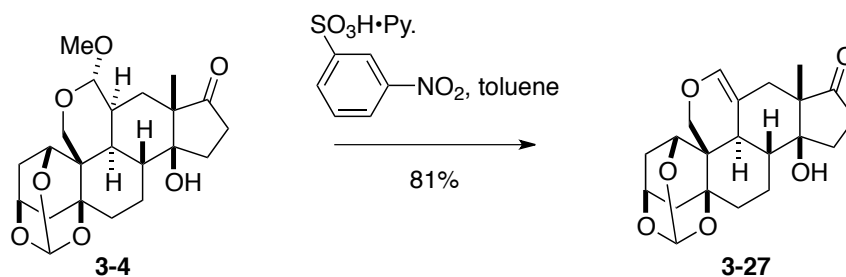
Compound 3-4. To a solution of steroid **3-5a** in THF (20 mL) was added NaBH_4 (12 mg, 0.13 mmol) at room temperature. After being stirred for 1 hour, the reaction mixture was poured into a solution of 1M HCl (15 mL) and CH_2Cl_2 (15 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 4). The combined organic layers were washed with brine (15 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, hexane/acetone 1:0 to 1:2) to afford **3-17 $\alpha\beta$** (55 mg).

To a solution of alcohol **3-17 $\alpha\beta$** (55 mg, 0.13 mmol) in THF (13 mL) was added NaH (63 mg, 2.6 mmol) and PhN=C=S (630 μL , 5.3 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 2 h, H_2O (1 μL , 0.056 mmol) was added, and then the reaction mixture was stirred for further 2 h. The reaction mixture was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 4), the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:2, and then hexane/acetone 1:1) to afford thiocarbamate **3-26 $\alpha\beta$** and alcohol **3-17 α** (23 mg).

To a solution of alcohol **3-17 α** (23 mg, 0.54 mmol) and H_2O (1 μL , 0.056 mmol) in THF (5 mL) was added NaH (26 mg, 1.1 mmol) and PhN=C=S (260 μL , 2.2 mmol) at room temperature. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched by saturated aqueous NH_4Cl (6 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL \times 4), and then the combined organic layers were washed with brine (5

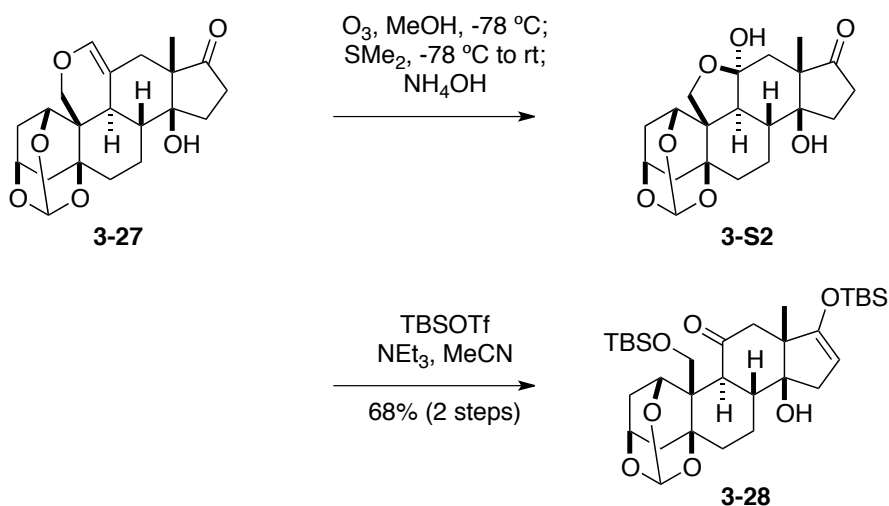
mL × 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 25 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:1) to afford **3-26α**: The total amount of synthesized **3-26αβ** was 97 mg.

To a solution of thiocarbamate **3-26αβ** (97 mg, 0.13 mmol), AIBN (11 mg), and (TMS)₃SiH in benzene (13 mL) was degassed by freeze-thaw procedure (× 3). The solution was stirred at reflux temperature for 1 h. The solution was directly purified by flash column chromatography (20 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:2) to afford compound **3-4** (33 mg, 0.081 mmol) in 39% from steroid **3-5a**: white solid: m.p: 260-266 °C; [α]_D²² = 14 (c 0.60, CHCl₃); IR (film) 3487, 2948, 1731, 1451, 1149, 1069, 1053 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, s, H18), 1.14-1.20 (1H, m, H12), 1.38-1.54 (2H, m), 1.67-1.90 (5H, m), 1.80 (1H, dd, *J* = 15.5, 1.7 Hz, H12), 2.02-2.08 (2H, m, H4 and H7), 2.14 (1H, ddd, *J* = 13.7, 10.3, 10.3 Hz, H15 or H16), 2.26 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, H4), 2.35 (1H, ddd, *J* = 12.6, 12.6, 4.6 Hz, H8), 2.42-2.48 (2H, m, H15 or H16), 2.61-2.68 (1H, m, H2), 3.49 (3H, s, OCH₃), 4.04 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H19), 4.29-4.33 (1H, m, H3), 4.64 (1H, dd, *J* = 12.0, 1.8 Hz, H19), 4.67-4.69 (1H, m, H1), 4.76 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, OCHOCH₃), 5.67 (1H, s, orthoformate); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.9, 19.3, 26.4, 28.0, 31.8, 32.0, 33.0, 34.4, 35.3, 37.4, 39.0, 40.9, 52.4, 56.6, 63.4, 66.4, 68.8, 73.6, 82.1, 102.0, 105.8, 219.7; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₀O₇Na [M+Na]⁺ 429.1884, found 429.1892.



Enol ether 3-27. The solution of compound **3-4** (33 mg, 0.081 mmol) and pyridinium-3-nitrobenzenesulfonate (46 mg, 0.16 mmol) in toluene (8 mL) was stirred at reflux temperature for 30 min. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO₃ (8 mL). The resultant mixture was extracted by CH₂Cl₂ (8 mL × 4), and then the combined organic layers were washed with brine (4 mL × 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc

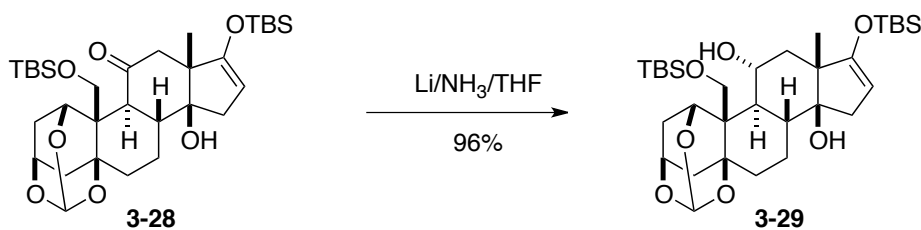
1:0 to 1:2) to afford enol ether **3-27** (25 mg, 0.067 mmol) in 81% yield: white crystal: m.p: >300 °C; $[\alpha]_D^{23} = -79$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3486, 2950, 1731, 1670, 1448, 1269, 1149 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (3H, s, H18), 1.40-1.56 (2H, m), 1.64-1.76 (3H, m), 1.69 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, H12), 1.88 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, H12), 1.88-2.02 (3H, m), 2.13 (1H, ddd, *J* = 13.7, 3.6, 2.7 Hz, H4), 2.15-2.26 (1H, m, H15 or H16), 2.25 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H4), 2.47-2.52 (2H, m, H15 or H16), 2.63-2.71 (1H, m, H2), 4.14 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H19), 4.20-4.24 (1H, m, H1), 4.30-4.36 (1H, m, H3), 4.75 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, H19), 5.70 (1H, s, orthoformate), 6.16 (1H, s, OCHOMe); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.5, 19.0, 26.8, 28.4, 32.1, 33.6, 35.0, 36.4, 37.2, 39.0, 47.5, 55.3, 63.9, 66.4, 68.5, 73.2, 81.8, 106.0, 109.5, 138.1, 219.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₆O₆Na [M+Na]⁺ 397.1622, found 397.1624.



TBS-enol ether 3-28. Ozone was bubbled into a solution of compound **3-27** (25 mg, 0.067 mmol) in MeOH (30 mL) at -78 °C for 10 sec. After the solution was stirred at same temperature for 5 min, Me₂S (3 mL) was added to the solution. The resultant solution was warmed to room temperature, and stirred for 30 min. Then aqueous NH₃ (28%, 3 mL) was added to the solution, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solution was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:2) to afford acetal **3-S2** (26 mg).

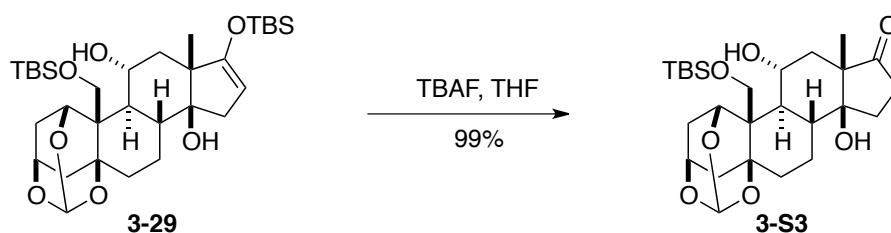
TBSOTf (75 μL, 0.33 mmol) was added to a solution of acetal **3-S2** (26 mg) and Et₃N (91 μL, 0.65 mmol) in MeCN (6.5 mL) at -35 °C. The mixture was stirred at same temperature for 10 min, and then at 0 °C for 20 min, respectively. After the reaction

mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO_3 (6 mL), the resultant solution was extracted with EtOAc (6 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine (6 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 1:0 to 3:1) to afford TBS-enol ether **3-28** (27 mg, 0.044 mmol) in 68% yield over 2 steps: white solid: m.p: 175-180 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -53$ (c 0.63, CHCl_3); IR (film) 3491, 2954, 2933, 2890, 2858, 1712, 1658, 1467, 1254, 1165, 1137, 1087, 997, 841 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.12 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.135 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.139 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.20 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.95 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.99 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.12-1.22 (1H, m), 1.16 (3H, s, H18), 1.25-1.31 (1H, m), 1.68-1.92 (6H, m), 2.03 (1H, dd, $J = 17.2, 2.3$ Hz, H15), 2.44 (1H, ddd, $J = 13.2, 13.2, 4.6$ Hz, H8), 2.50 (1H, dd, $J = 17.2, 2.3$ Hz, H15), 2.57 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H12), 2.59-2.65 (1H, m, H2), 2.91 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H12), 3.90-3.94 (1H, m, H3), 4.22 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19), 4.38 (1H, dd, $J = 2.3, 2.3$ Hz, H16), 4.78 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19), 4.82-4.86 (1H, m, H1), 5.87 (1H, s, orthoformate); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.6, -5.5, -5.1, -4.6, 18.3, 18.6, 19.8, 20.8, 25.8, 26.0, 28.9, 32.1, 35.2, 38.6, 41.2, 47.8, 47.9, 48.5, 52.9, 61.4, 67.1, 68.9, 74.4, 79.6, 95.9, 106.3, 155.9, 208.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 629.3300, found 629.3298.



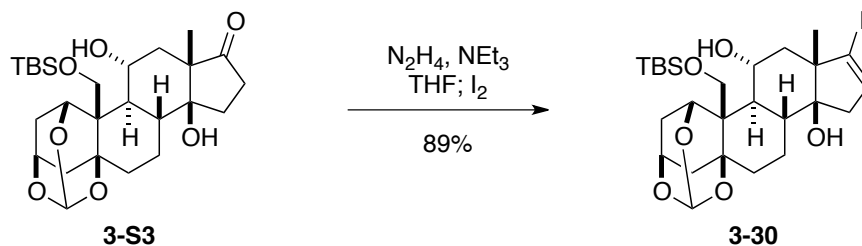
Diol 3-29. A Schlenk tube equipped with a dry-ice condenser was charged with liquid NH_3 (ca. 10 mL), and then Li metal (51 mg, 7.3 mmol) was added under Ar atmosphere. The blue solution was stirred -78 °C for 1 h, and then a solution of TBS-enol ether **3-28** (27 mg, 0.044 mmol) in THF (3 mL) was added to the blue solution. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (7 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3), and the combined layers were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, hexane/EtOAc 1:0 to 3:1) to afford diol **3-29** (26 mg, 0.042 mmol) in 96% yield: foam; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -26$ (c 0.87,

CHCl₃); IR (film) 3495, 2933, 2890, 2857, 1637, 1467, 1255, 1004, 839 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 0.128 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.133 (6H, s, CH₃ of TBS), 0.16 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.951 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.955 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.14 (1H, dddd, *J* = 13.2, 13.2, 13.2, 4.6 Hz, H7), 1.22 (3H, s, H18), 1.25-1.30 (1H, m), 1.38-1.55 (4H, m), 1.77 (1H, dd, *J* = 13.7, 1.2 Hz, H2), 1.82-1.99 (4H, m), 1.95 (1H, dd, *J* = 15.5, 2.9 Hz, H15), 2.23 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.4 Hz, H12), 2.54-2.62 (1H, m, H2), 2.82 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, OH), 4.02-4.10 (2H, m, H3 and H11), 4.16 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H19), 4.37 (1H, dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, H16), 4.73 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H19), 5.14-5.16 (1H, m, H1), 5.90 (1H, s, orthoformate); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ -5.7, -5.5, -5.1, -4.6, 15.8, 18.2, 18.5, 20.1, 25.7, 26.0, 28.9, 32.2, 35.0, 36.7, 39.8, 45.5, 46.97, 47.01, 51.1, 61.3, 66.9, 69.3, 70.6, 74.2, 81.9, 93.5, 106.0, 161.6; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₅₆O₇Si₂Na [M+Na]⁺ 631.3457, found 631.3457.



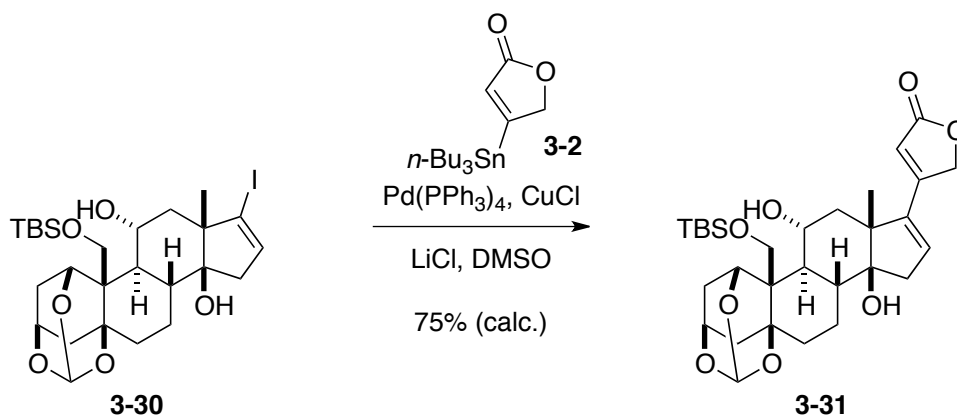
Ketone 3-S3. TBAF (84 μL, 0.084 mmol) was added to a solution of diol **3-29** (34 mg, 0.056 mmol) in THF (6 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 10 min, and quenched by saturated aqueous NH₄Cl (5 mL). The resultant solution was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL × 3), and then the combined organic layers were washed with brine (4 mL × 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, hexane/EtOAc 1:0 to 1:2) to afford ketone **3-S3** (27 mg, 0.055 mmol) in 99% yield: colorless crystal: m.p: 184-188 °C; [α]_D²⁴ = -3.9 (*c* 1.37, CHCl₃); IR (film) 3482, 2951, 2932, 2856, 1732, 1469, 1379, 1256, 1154, 1076, 1005, 976, 836 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.13 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.15 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.92 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.12 (3H, s, H18), 1.34 (1H, dd, *J* = 13.2, 12.6 Hz, H12), 1.35-1.52 (3H, m), 1.54 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.5 Hz, H12), 1.72 (1H, dd, *J* = 11.5, 10.9 Hz, H9), 1.87-1.97 (3H, m), 2.00-2.06 (2H, m, H2 and H4), 2.19 (1H, ddd, *J* = 13.8, 10.3, 9.8 Hz, H15 or H16), 2.26 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H4), 2.37-2.46 (1H, m, H15 or H16), 2.48 (1H, ddd, *J* = 19.5, 10.3, 2.3 Hz, H15 or H16), 2.58-2.65 (1H, m, H2), 2.69 (1H, brs, OH), 4.04-4.12 (1H, m, H11), 4.10 (1H, d, *J* =

10.3 Hz, H19), 4.30-4.34 (1H, m, H3), 4.53 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19), 4.82-4.86 (1H, m, H1), 5.64 (1H, s, orthoformate); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.9, -5.5, 14.1, 18.3, 19.0, 25.9, 27.3, 28.5, 31.6, 32.8, 34.8, 40.3, 40.5, 45.1, 46.3, 53.9, 60.7, 66.6, 69.1, 70.1, 73.9, 81.7, 105.4, 218.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 517.2592, found 517.2593.



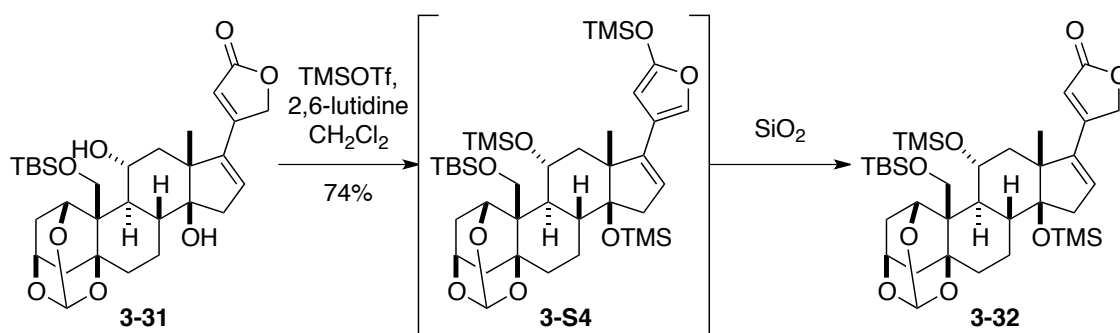
Vinyl iodide 3-30. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (52 μL , 1.1 mmol) and Et_3N (150 μL , 1.1 mmol) were successively added to a solution of ketone **3-S3** (27 mg, 0.054 mmol) in EtOH (5 mL). The reaction mixture was stirred at 50 $^\circ\text{C}$ for 7 h, cooled to room temperature, and concentrated. Then the residue and Et_3N (150 μL , 1.1 mmol) were dissolved in THF (5 mL). To the solution was added a mixture of I_2 (41 mg, 0.16 mmol) in THF (1 mL). After the solution was stirred at room temperature for 30 min, the solution was quenched by the mixture of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL \times 4), and then the combined organic layers were washed with brine (5 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, hexane/EtOAc 1:0 to 2:1) to afford vinyl iodide **3-30** (29 mg, 0.048 mmol) in 89% yield: white solid: m.p: 233-237 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -13$ (c 1.46, CHCl_3); IR (film) 3467, 2953, 2930, 2885, 2856, 1461, 1365, 1254, 1146, 1014 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.14 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.16 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.93 (9H, s, t -Bu of TBS), 1.09 (1H, dd, $J = 13.2, 12.6$ Hz, H12), 1.13 (3H, s, H18), 1.25-1.37 (2H, m), 1.47-1.61 (2H, m), 1.70-1.75 (1H, brs, OH), 1.90-2.07 (5H, m), 2.24 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 16.6, 2.9$ Hz, H15), 2.58 (1H, dd, $J = 16.6, 1.7$ Hz, H15), 2.59-2.65 (1H, m, H2), 3.04 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 3.86-3.94 (1H, m, H11), 4.11 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19), 4.29-4.33 (1H, m, H3), 4.53 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19), 4.83-4.87 (1H, m, H1), 5.64 (1H, s, orthoformate), 6.14 (1H, dd, $J = 2.9, 1.7$ Hz, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.9, -5.5, 18.3, 19.3, 20.4, 25.9, 28.5, 31.6, 34.8, 39.8, 42.9, 45.0,

46.1, 46.6, 55.4, 60.7, 66.6, 68.7, 70.1, 74.0, 81.7, 105.4, 109.9, 133.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{41}O_6SiNa$ $[M+Na]^+$ 627.1609, found 627.1613.



Butenolide 3-31. A Schlenk tube was charged with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 0.024 mmol), LiCl (dried by a heat gun for 5 min in vacuo, 18 mg, 0.42 mmol), and CuCl (35 mg, 0.35 mmol) in glove box filled with Ar. The solution of vinyl iodide **3-30** (29 mg, 0.048 mmol) in DMSO (3 mL), and butenolide **3-2** (54 mg, 0.15 mmol) in DMSO (1.8 mL) were added to the Schlenk tube. The mixture was degassed by the freeze-thaw procedure ($\times 3$), and stirred at 60°C for 1 h, cooled to room temperature, and quenched by phosphate buffer (pH 7, 5 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL $\times 5$), and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), and dried over Na_2SO_4 . The solution was filtered through a pad of 10% (w/w) KF contained silica gel (5 g). The filtrate was concentrated at 60°C in vacuo, and then the residue was further purified by flash column chromatography (silica gel 5 g, hexane/ EtOAc 1:0 to 0:1) to afford butenolide **3-31** (23 mg), which contains 11 mol% of triphenylphosphine oxide. Therefore, the amounts and yield of butenolide **3-31** (20 mg, 0.036 mmol, 75% yield) were calculated after NMR analysis: white solid: m.p: $258\text{--}263^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{26} = 17$ (c 0.10, CHCl_3); IR (film) 3484, 2931, 2883, 2855, 1744, 1621, 1157, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.15 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.18 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.95 (9H, s, $t\text{-Bu}$ of TBS), 1.27 (1H, dd, $J = 13.2, 12.6$ Hz, H12), 1.32–1.38 (2H, m), 1.36 (3H, s, H18), 1.49–1.58 (1H, m), 1.61 (1H, dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, H9), 1.92–2.08 (4H, m), 2.16 (1H, dd, $J = 13.2, 3.5$ Hz, H12), 2.25 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 18.3, 3.5$ Hz, H15), 2.60–2.67 (1H, m, H2), 2.74 (1H, d, $J = 18.3$ Hz, H15), 3.12 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, OH), 3.96 (1H, dddd, $J = 12.6, 10.9, 4.6, 3.5$ Hz, H11), 4.12 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H19), 4.30–4.34 (1H, m, H3), 4.56 (1H, d, $J = 10.3$ Hz,

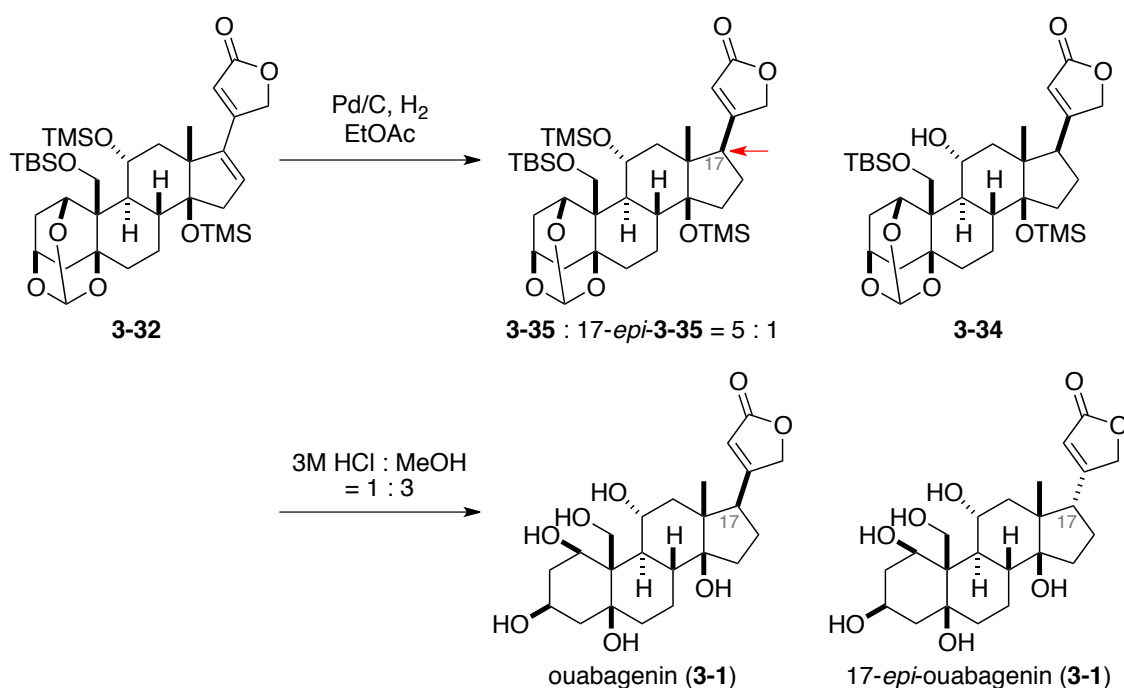
H19), 4.82-4.86 (1H, m, H1), 4.92 (1H, dd, $J = 16.6, 1.7$ Hz, H21), 5.00 (1H, dd, $J = 16.6, 1.7$ Hz, H21), 5.65 (1H, s, orthoformate), 6.01 (1H, s, H22), 6.11 (1H, m, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.9, -5.5, 17.8, 18.4, 20.5, 25.9, 28.5, 31.6, 34.8, 39.3, 40.7, 45.0, 46.5, 47.0, 52.9, 60.8, 66.6, 68.5, 70.1, 71.5, 73.9, 84.8, 105.4, 113.2, 131.3, 143.4, 157.5, 173.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 583.2698, found 583.2697.



Compound 3-32. TMSOTf (36 μL , 0.19 mmol) was added to a solution of butenolide **3-31** (21 mg, calc. 19 mg, 0.034 mmol) and 2,6-lutidine (47 μL , 0.40 mmol) in CH_2Cl_2 at -78 $^\circ\text{C}$. Then the solution was allowed to warm at room temperature and stirred for 20 min. After the reaction mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO_3 (3 mL), the resultant solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine (3 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give the crude siloxyfuran **3-S4**.

Silica gel (10 g, Merck 40-63 μm Silica-gel 60) was added to the above crude siloxyfuran **3-S4** in CH_2Cl_2 (20 mL). The solvent was then removed in vacuo. The silica gel stood at room temperature for 10 h, and passed through a cotton pad with Et_2O . The filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 3 g, hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:0$ to $1:1$) to afford crude **3-32**. Again, crude **3-32** was further purified by flash column chromatography (silica gel 1.5g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ $1:0$ to $4:1$) to afford compound **3-32** (13 mg, 0.026 mmol) in 74% yield: white solid: m.p: 186-189 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{26} = 23$ (c 0.90, CHCl_3); IR (film) 2953, 2930, 2856, 1784, 1752, 1623, 1252, 1156, 1081, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ -0.06 (9H, s, CH_3 of TMS), 0.08 (9H, s, CH_3 of TMS), 0.18 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.21 (3H, s, CH_3 of TBS), 0.95-1.09 (2H, m, H7 and H12), 1.02 (9H, s, t -Bu of TBS), 1.10 (3H, s, H18), 1.37-1.42 (1H, m), 1.48 (1H, dd, $J = 10.0, 9.5$ Hz, H9), 1.85 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H2),

1.86-1.92 (1H, m), 1.98 (1H, ddd, $J = 14.0, 3.0, 3.0$ Hz), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H15), 2.51-2.57 (1H, m, H2), 2.59 (1H, dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, H8), 4.11-4.15 (1H, m, H3), 4.27 (1H, ddd, $J = 11.0, 10.0, 4.0$ Hz, H11), 4.33 (2H, s, H21), 4.45 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H19), 4.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H19), 4.88-4.90 (1H, m, H1), 5.23 (1H, s, H16), 5.91 (1H, s, H22), 5.92 (1H, s, orthoformate); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.5, -4.9, 1.1, 2.7, 18.2, 18.7, 21.9, 26.4, 29.4, 33.0, 35.4, 38.7, 39.7, 45.1, 47.4, 48.6, 53.5, 63.9, 67.1, 68.6, 70.9, 72.0, 74.8, 89.0, 106.1, 113.0, 131.4, 144.4, 157.4, 173.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{Si}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 727.3488, found 727.3482.



ouabagenin (3-1). A suspension of compound **3-32** (18 mg, 0.026 mmol) and Pd/C (5 wt%, 18 mg, 8.5 μmol) in EtOAc (3 mL) was exposed under H_2 atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, and filtered through a pad of Celite with Et_2O . The Filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 8 g, hexane/ EtO_2 1:0 to 2:1, and then EtOAc) to afford a 5:1 inseparable mixture of compound **3-35** and compound 17-*epi*-**3-35** (total: 13.4 mg) and compound **3-34** (1.8 mg).

The mixture of compound **3-35** and 17-*epi*-**3-35** (13 mg) was dissolved in MeOH (1 mL). Nine-tenths of the solution (0.9 mL) was used for the next deprotection. In the same way, the solution (0.9 mL) which contains nine-tenths of compound **3-34** (1.8 mg) was prepared.

A solution of the above mixture of **3-35** and 17-*epi*-**3-35** (12 mg) in MeOH (0.9 mL), **3-34** (1.6 mg) in MeOH (0.9 mL), aqueous HCl (3.0 M, 1.0 mL), and MeOH (1.2 mL) was stirred at room temperature for 15 h. After the solution was quenched by saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL), 1M HCl was added to the resultant solution until pH was 6. The solution was extracted with a 2:1 mixture of CHCl₃ and EtOH (4 mL × 6), and then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a pad of silica gel (0.5 g) with MeOH, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 1g, CH₂Cl₂/MeOH = 3:1), and followed by HPLC purification (Inertsil ODS-3, MeOH/H₂O 20:80 to 25:75) to afford ouabagenin (**3-1**) (5.5 mg, 0.013 mmol) in 55% yield over 2 steps and 17-*epi*-ouabagenin (17-*epi*-**3-1**) (1.23 mg, 2.80 μmol) in 12% yield over 2 steps. **compound 3-34**: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.03 (9H, s, CH₃ of TMS), 0.14 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.16 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.63 (3H, s, H18), 0.89-1.14 (2H, m), 0.99 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.20-1.71 (9H, m), 1.85-1.97 (3H, m), 1.98 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, H17), 2.62-2.70 (1H, m), 4.07-4.18 (2H, m, H3, H11), 4.12 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.8 Hz, H21), 4.17 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H19), 4.20 (1H, dd, *J* = 17.4, 1.8 Hz, H21), 4.79 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H19), 5.09-5.13 (1H, m, H1), 5.71 (1H, s, H22), 5.92 (1H, s, orthoformate); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ -5.9, -5.5, 2.8, 18.5, 19.5, 22.4, 26.1, 27.1, 29.0, 32.3, 34.2, 35.2, 40.0, 45.6, 46.9, 49.8, 50.2, 50.7, 61.4, 66.9, 68.5, 70.5, 73.2, 74.0, 90.7, 106.1, 117.9, 171.4, 173.0; HRMS (ESI) calcd for C₃₃H₅₄O₈Si₂Na⁺ [M+Na]⁺ 657.3249, found 657.3250. **ouabagenin (3-1)**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.95 (3H, s, H18), 1.24-1.39 (1H, m), 1.43-1.64 (4H, m), 1.66-1.81 (3H, m), 1.82-2.24 (7H, m), 2.92 (1H, dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, H17), 3.99-4.11 (1H, brs), 4.18 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H19), 4.22-4.32 (1H, brs), 4.37 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H19), 4.91 (1H, dd, *J* = 18.8, 1.4 Hz, H21), 5.02 (1H, dd, *J* = 18.8, 1.4 Hz, H21), 5.91 (1H, dd, *J* = 1.4, 1.4 Hz, H22); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆ : CDCl₃ = 2 : 1) δ 16.9, 22.6, 26.0, 32.3, 35.1, 47.1, 48.3, 49.0, 49.7, 60.5, 65.3, 66.1, 72.9, 74.9, 83.4, 116.3, 173.5, 175.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₄O₈Na [M+Na]⁺ 461.2146, found 461.2140. **17-*epi*-ouabagenin (17-*epi*-3-1)**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.10 (3H, s, H18), 1.24-1.38 (3H, m), 1.45-1.80 (5H, m), 1.81-2.21 (8H, m), 3.14 (1H, dd, *J* = 10.1, 9.2 Hz, H17), 3.95-4.27 (2H, m), 4.19 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H19), 4.37 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H19), 4.83 (1H, dd, *J* = 18.3, 1.0 Hz, H21), 4.97 (1H, dd, *J* = 18.3, 1.8 Hz, H21), 5.95-5.98 (1H, m, H22); HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₄O₈Na [M+Na]⁺ 461.2146, found 461.2147.

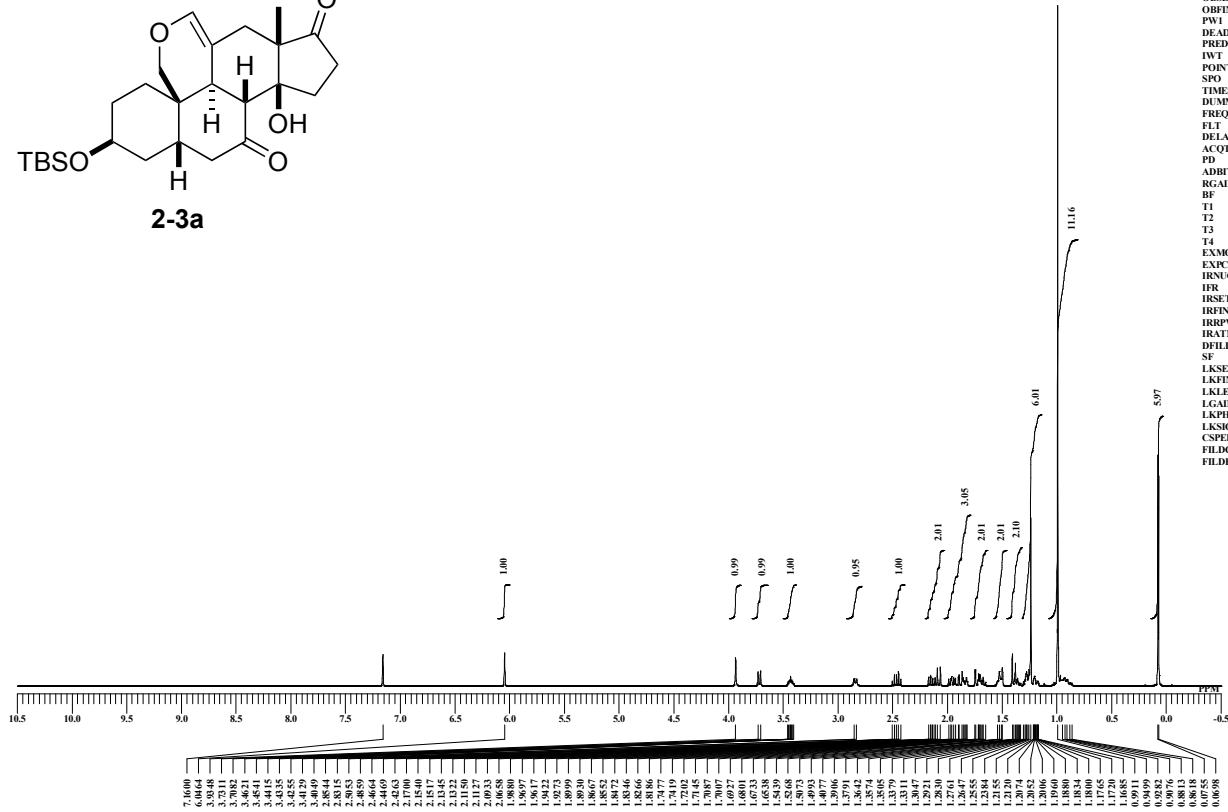
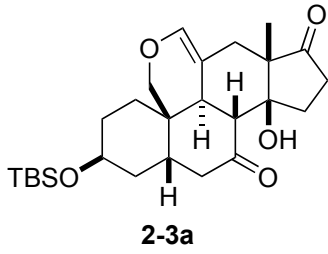
References

- Si. a) Brown, C. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3913-3918. b) Ahman, J.; Somfai, P. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2301.
- Sii. Ireland, R. E.; Meissner, R. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4566-4568.

スペクトルデータ

KMU-8-aldol-product-ouabain-form-eca

VECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-8-aldol-product-ouabain-form\KMU-8-aldol-product-ouabain-form-eca.Aak

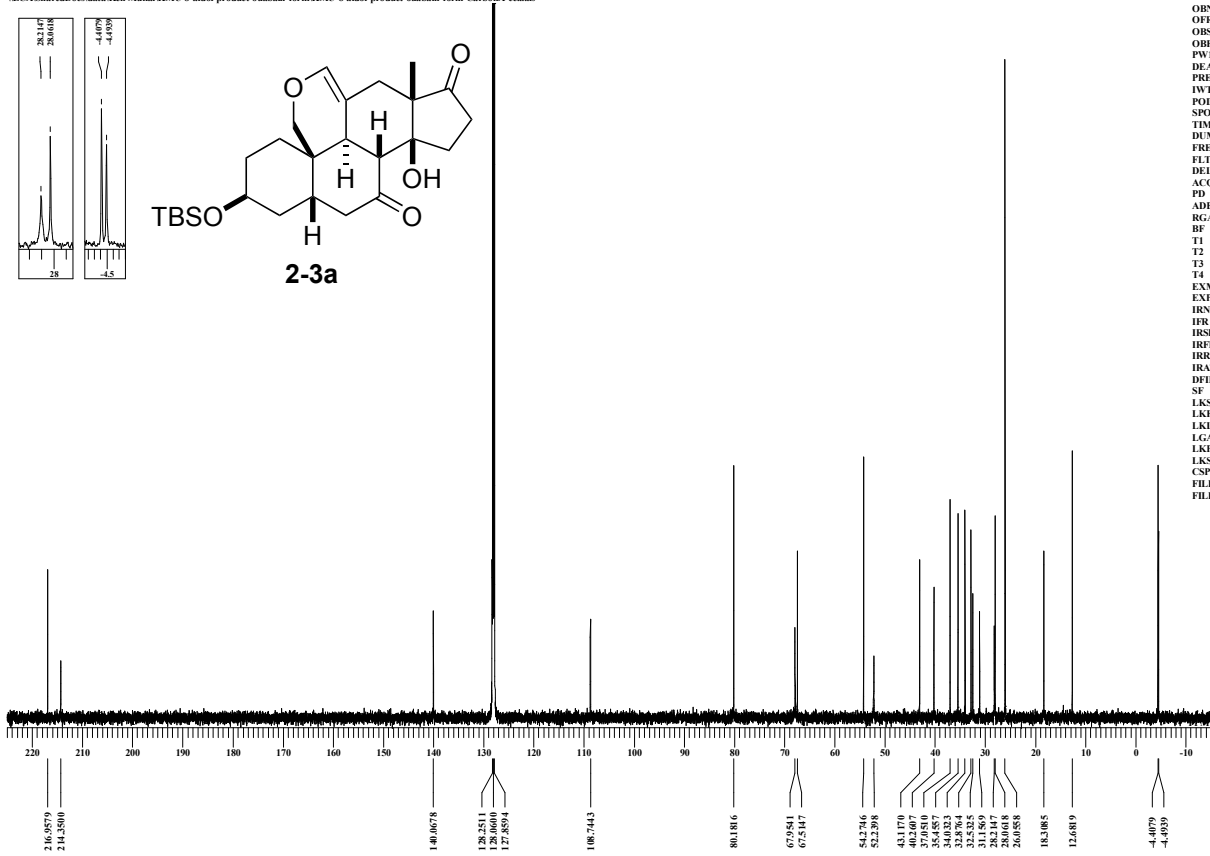
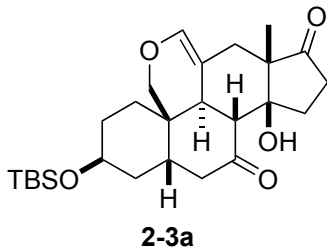
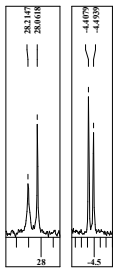


```

DATIM 05-02-2013 17:55:25
MENUF
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
OBSET 9.16 KHz
OBFIN 7.60 Hz
PW1 6.50 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 26
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-aldol-product-on
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-aldol-product-ouabain-form-Carbon-eca

VECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-8-aldol-product-ouabain-form\KMU-8-aldol-product-ouabain-form-CarbonA-eca.Aak

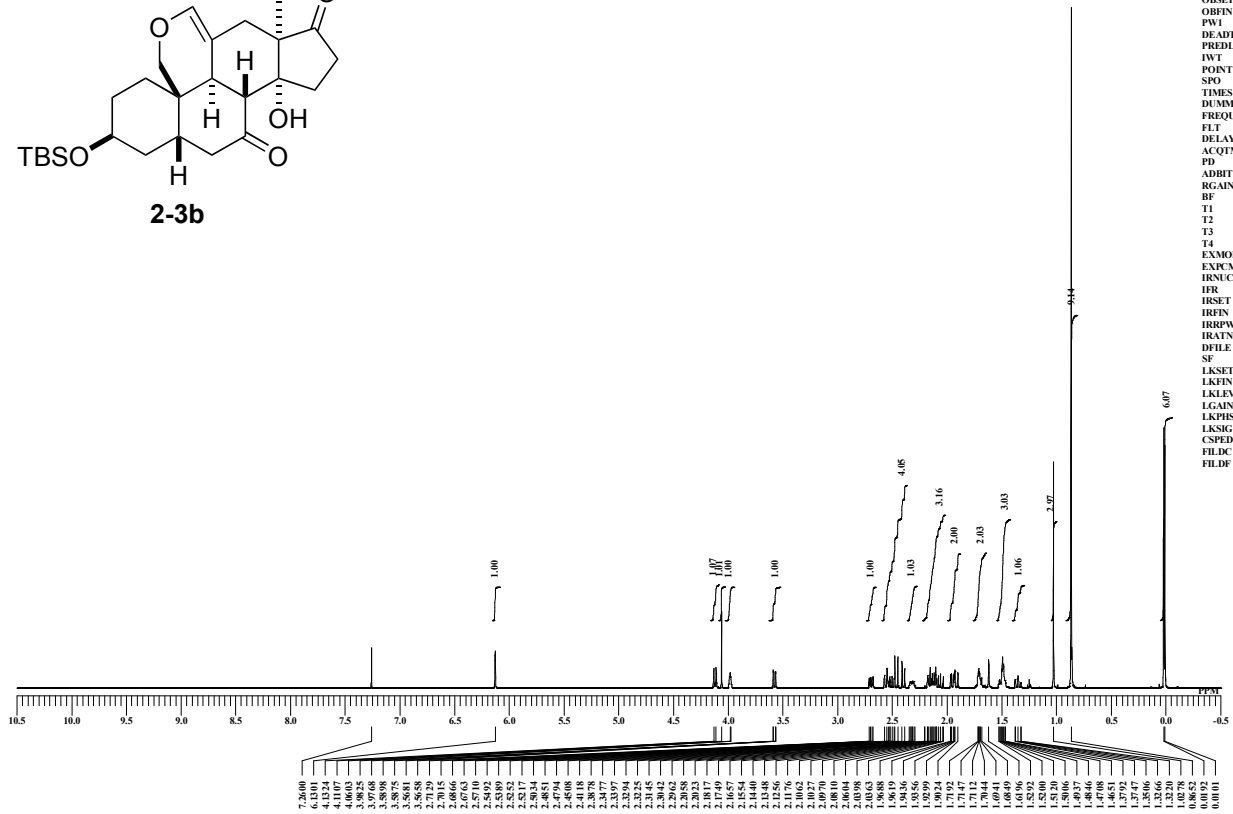
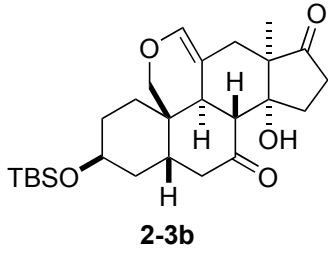


```

DATIM 05-02-2013 18:09:29
MENUF
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBSET 2.51 KHz
OBFIN 6.71 Hz
PW1 3.23 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 64
DUMMY 4
FREQ 30963.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 10.0000 usec
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
IR 123.26 MHz
IRSET 2.51 KHz
IRFIN 6.71 Hz
IRFPW 3.23 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-aldol-product-on
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-steroidal-structure-of-toosendanin

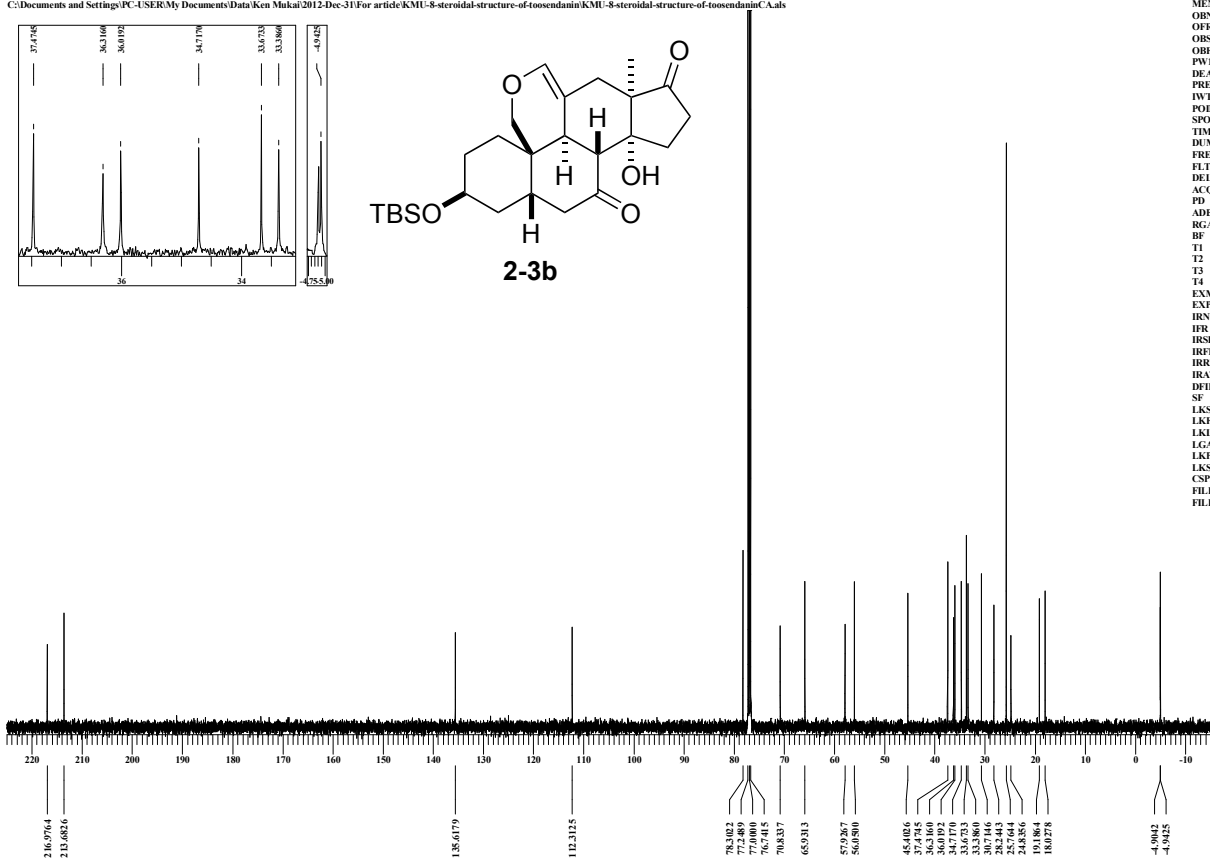
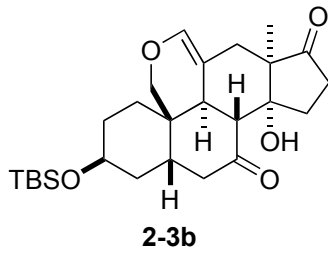
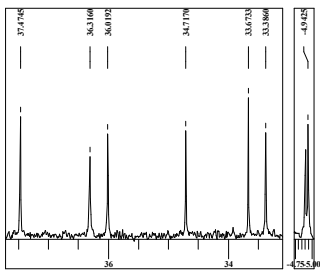
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-steroidal-structure-of-toosendanin\KMU-8-steroidal-structure-of-toosendaninA.ab



DATIM 2012-10-19 22:36:37
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 495.13 MHz
 OBSET 4.38 KHz
 OFBIN 9.64 Hz
 PW1 6.00 usec
 DE ADT 9.00 usec
 PREDL 0.00000 usec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7429.31 Hz
 FLT 38000 Hz
 DELAY 13.16 usec
 ACQTM 1.7642 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 36
 BF 6.01 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 92 usec
 IRATN 8
 DFIE KMU-8-steroidal-structu
 SF 748.40 KHz
 LKSET 98.2 Hz
 LKFIN 98.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILEDF

KMU-8-steroidal-structure-of-toosendaninC

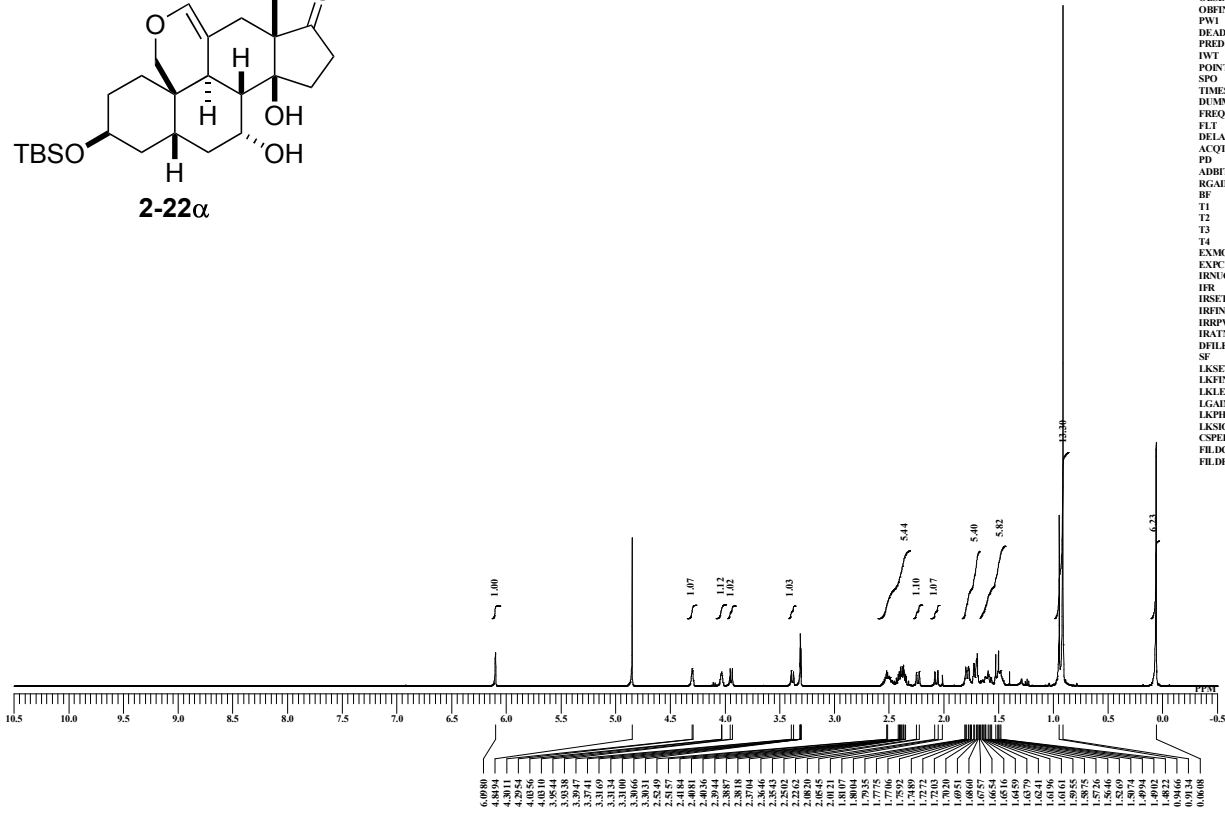
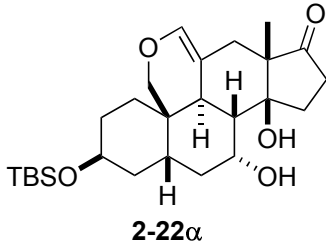
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-steroidal-structure-of-toosendanin\KMU-8-steroidal-structure-of-toosendaninCA.ab



DATIM 2012-10-19 22:34:46
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 124.51 MHz
 OBSET 3.45 KHz
 OFBIN 6.00 Hz
 PW1 3.70 usec
 DE ADT 6.00 usec
 PREDL 0.00000 usec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 256
 DUMMY 4
 FREQU 31249.52 Hz
 FLT 157000 Hz
 DELAY 20.80 usec
 ACQTM 0.8389 sec
 PD 7.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 36
 BF 1.00 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 8
 DFIE KMU-8-steroidal-structu
 SF 748.40 KHz
 LKSET 98.2 Hz
 LKFIN 98.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILEDF

KMU-8-840-shita

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-840-Shita\KMU-8-840-shitaA-eaa.s

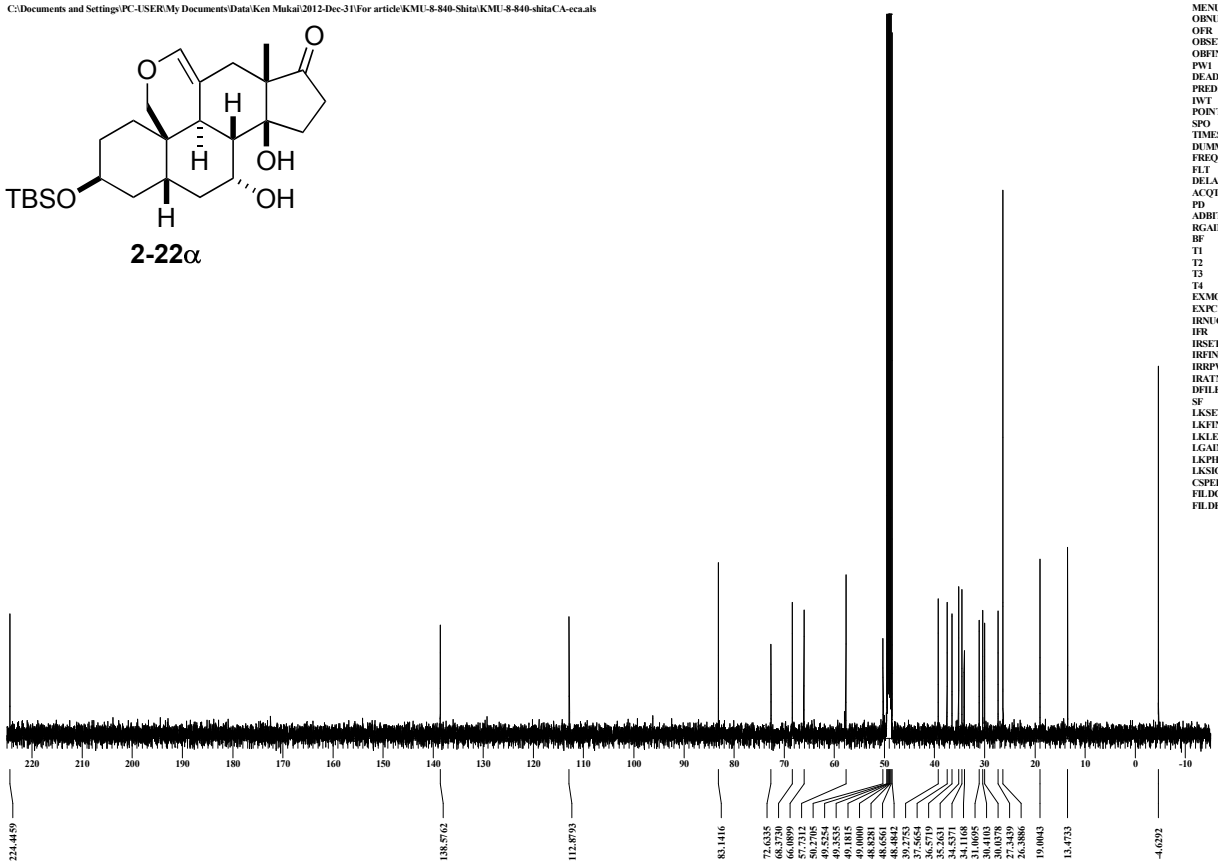
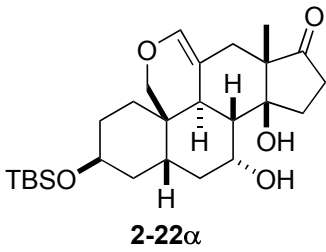


```

DATUM 2012-11-07 19:20:26
MENUF
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
OBSET 9.16 kHz
OBFIN 7.60 Hz
PWI 6.50 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 2.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 34
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.x2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 490.15 MHz
IRSET 9.16 kHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 118 usec
IRATN 4
DFILE KMU-8-840-shitaA-eaa.al
SF 70.00 kHz
LKSET 36.6 Hz
LKFIN 36.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-840-shitaC-cca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-840-Shita\KMU-8-840-shitaCA-eaa.s

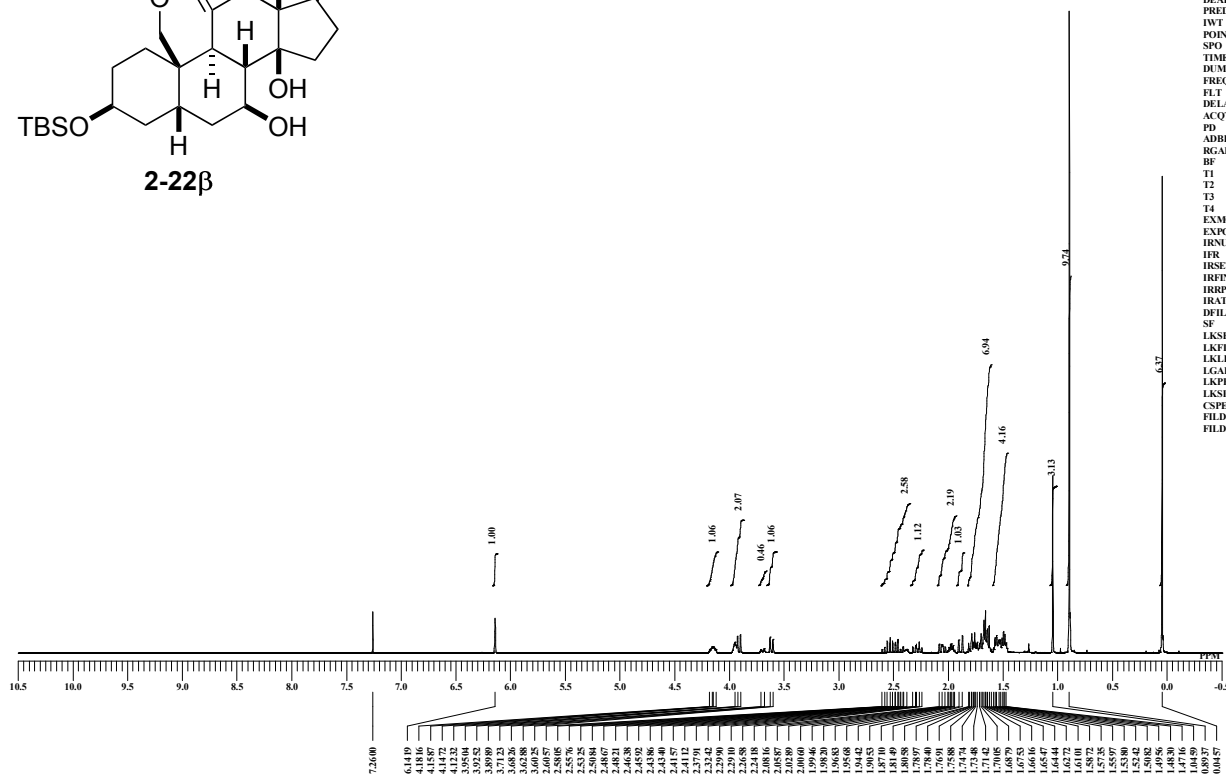
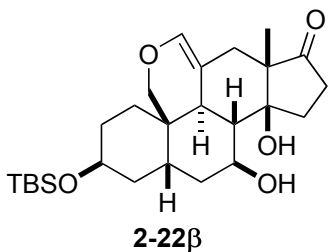


```

DATUM 2012-11-06 21:22:52
MENUF
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBSET 3.21 kHz
OBFIN 6.71 Hz
PWI 3.23 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 256
DUMMY 4
FREQ 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 7.0000 sec
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 1H
IR 490.15 MHz
IRSET 9.16 kHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KMU-8-840-shitaCA-eaa.
SF 70.00 kHz
LKSET 36.6 Hz
LKFIN 36.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-840-Ue-50degree

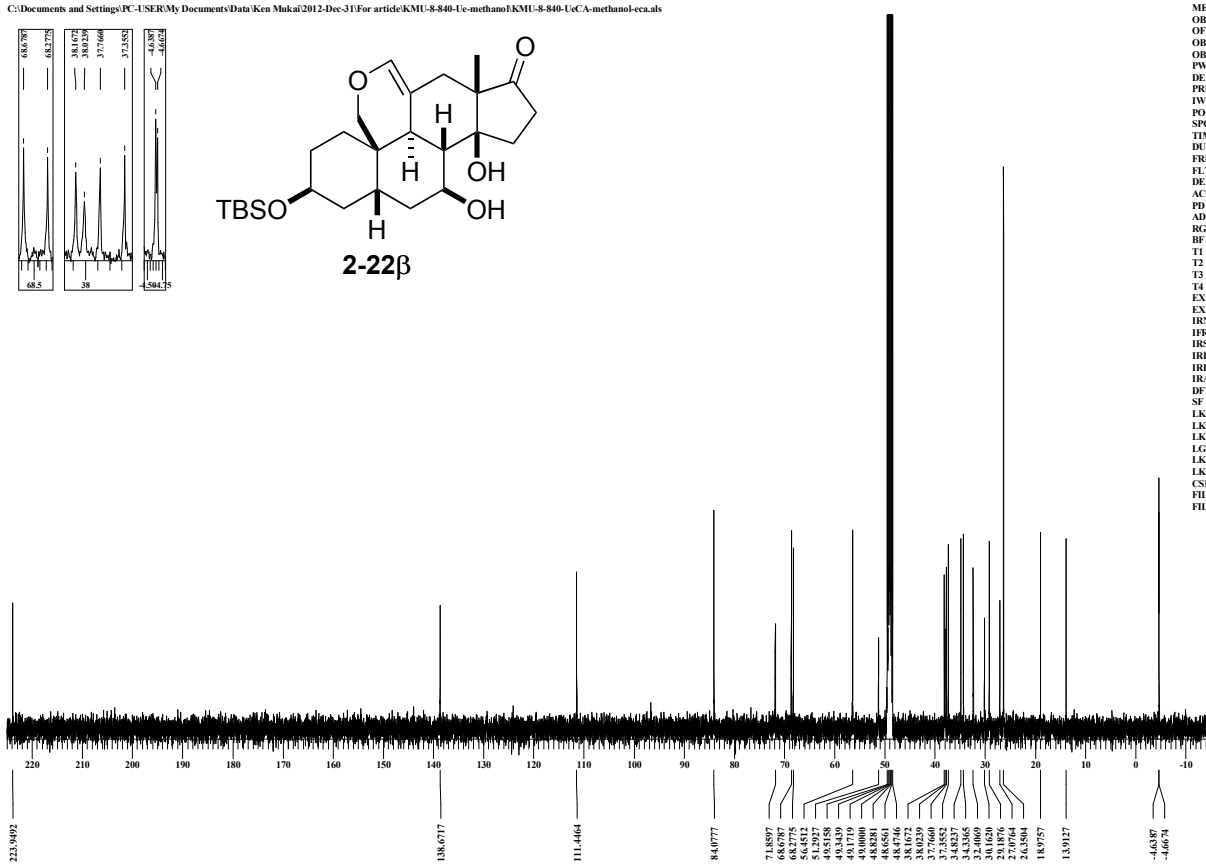
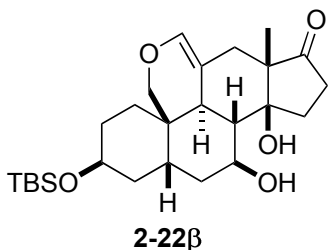
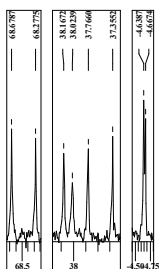
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-840-Ue-methanol\KMU-8-840-Ue-50degree-A-chloroform-Lab



DATIM 04-11-2012 17:37:49
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 ORSET 6.28 KHz
 OFBIN 0.87 Hz
 PW1 6.38 usec
 DE ADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 16384
 SFO 16384
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7422.80 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 2.3000 usec
 ADBIT 16
 RGAIN 40
 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
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 147 usec
 IRATN 79
 DFILE KMU-8-840-Ue-50degree.
 SF 13.20 KHz
 LKSET 75.7 Hz
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-8-840-UeC-methanol-eca

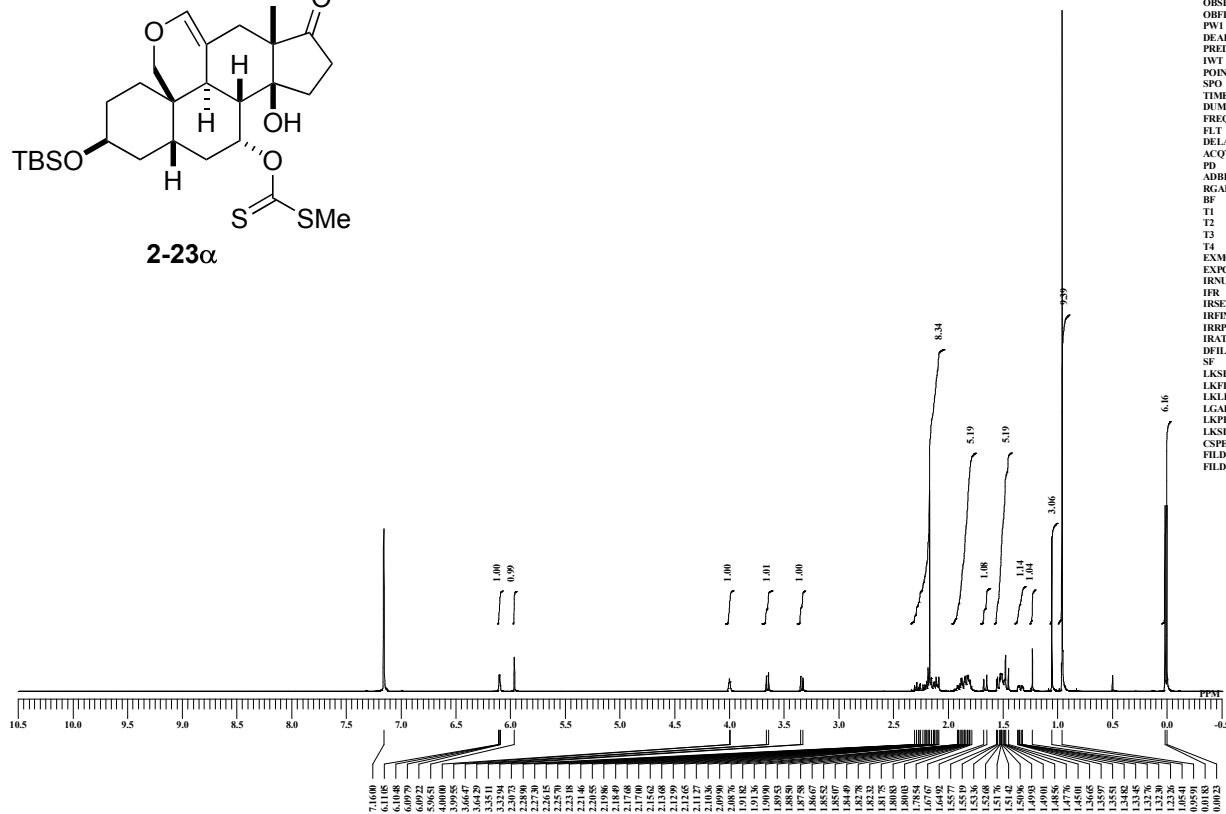
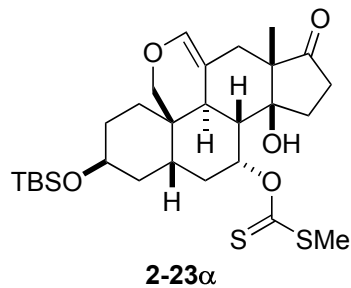
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-840-Ue-methanol\KMU-8-840-UeCA-methanol-eca



DATIM 2012-11-06 11:52:39
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 123.26 MHz
 ORSET 2.31 KHz
 OFBIN 6.71 Hz
 PW1 3.23 usec
 DE ADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 36214
 TIMES 512
 DUMMY 4
 FREQU 30863.73 Hz
 FLT 155000 Hz
 DELAY 21.06 usec
 ACQTM 0.8493 sec
 PD 7.3000 usec
 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 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRRPW 92 usec
 IRATN 4
 DFILE KMU-8-840-UeCA-metha
 SF 70.00 KHz
 LKSET 36.6 Hz
 LKFIN 36.6 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-8-849-1-eca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-849-1\KMU-8-849-1A-eca.a

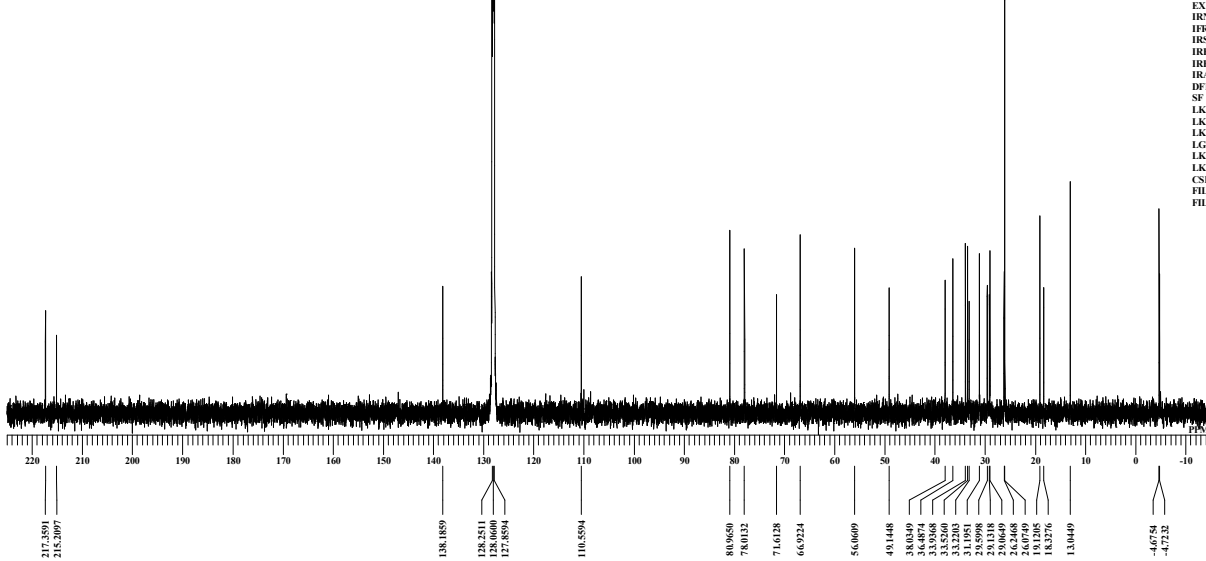
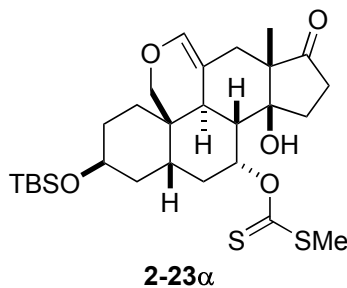
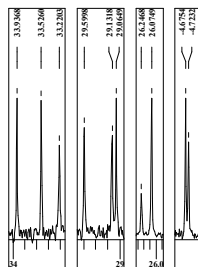


```

DATIM 12-11-2012 14:14:42
MENUC
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
ORSET 9.16 KHz
ORFIN 7.60 Hz
PW1 6.50 usec
DEADT 6.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 13107
SFO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7252.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 36
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-849-1A-eca.a
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILEC
FILDF
    
```

KMU-8-849-1C-eca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-849-1\KMU-8-849-1CA-eca.a

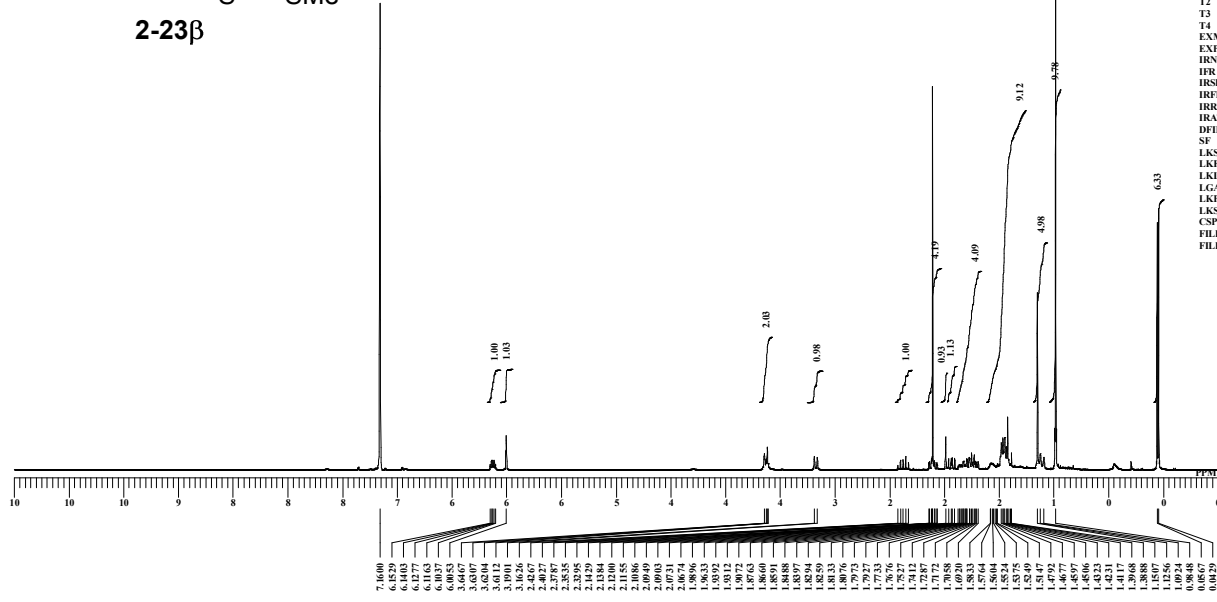
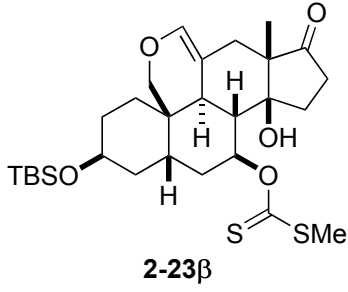


```

DATIM 12-11-2012 15:23:31
MENUC
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
ORSET 2.31 KHz
ORFIN 6.71 Hz
PW1 3.23 usec
DEADT 6.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 26214
SFO 26214
TIMES 512
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 7.0000 usec
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 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-849-1CA-eca.a
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILEC
FILDF
    
```

KMU-8-848-4-ecs

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-848-4A-ecs-3.ab

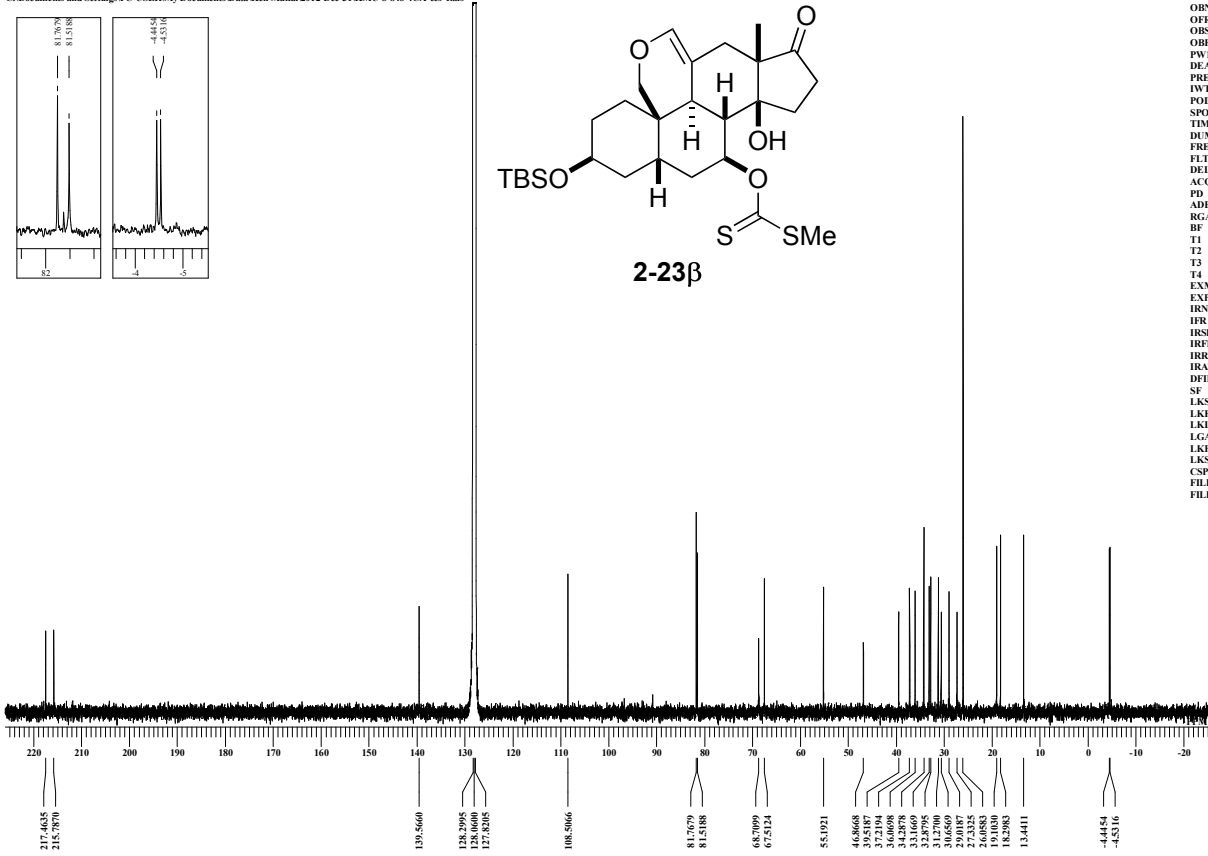
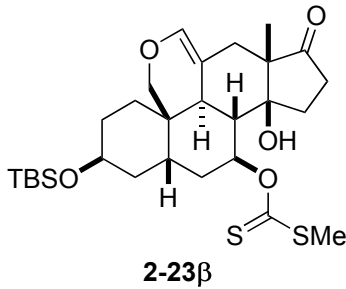
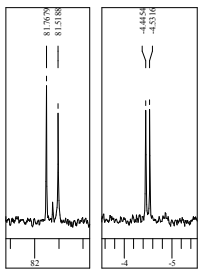


```

DATUM 14-11-2012 22:33:27
MENUF
OBNUC 1H
OFR 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PW1 6.38 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 16384
SFO 16384
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 7422.80 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 10.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 40
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulsex2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRFPW 115 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-848-4A-ecs-3.ab
SF 13.20 KHz
LKSET 69.6 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-848-4C-ecs

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-848-4CA-ecs-1.ab

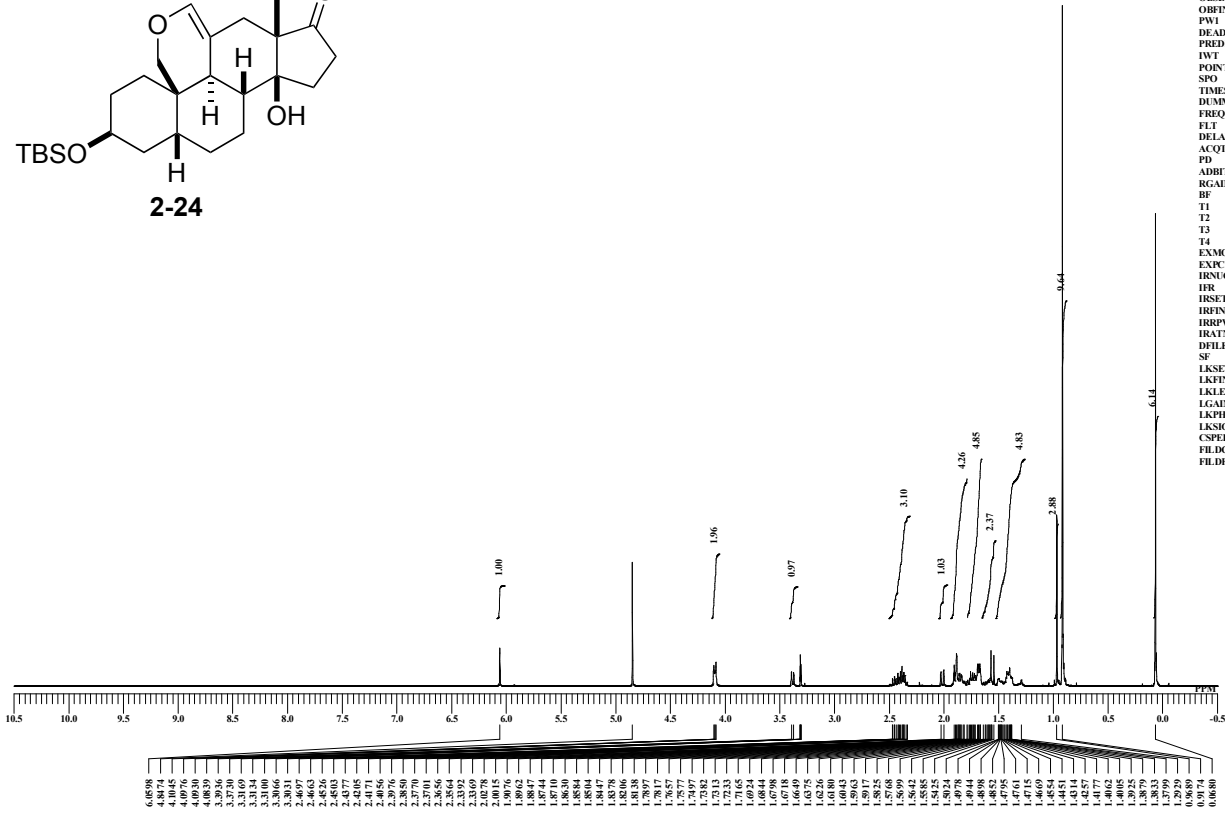
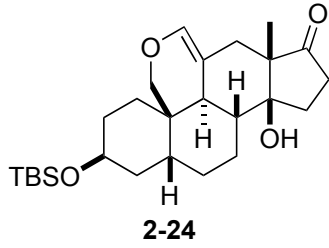


```

DATUM 15-11-2012 08:53:09
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
OBSET 5.13 KHz
OBFIN 0.98 Hz
PW1 3.25 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SFO 26214
TIMES 4608
DUMMY 4
FREQ 24999.62 Hz
FLT 12500 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 7.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 58
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IR 99.55 MHz
IRSET 5.13 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRFPW 115 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-848-4CA-ecs-1.ab
SF 13.20 KHz
LKSET 69.6 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-812-1recrystallized-methanol

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-812-1recrystallized-methanol\KMU-8-812-1recrystallized-A-methanol.ab

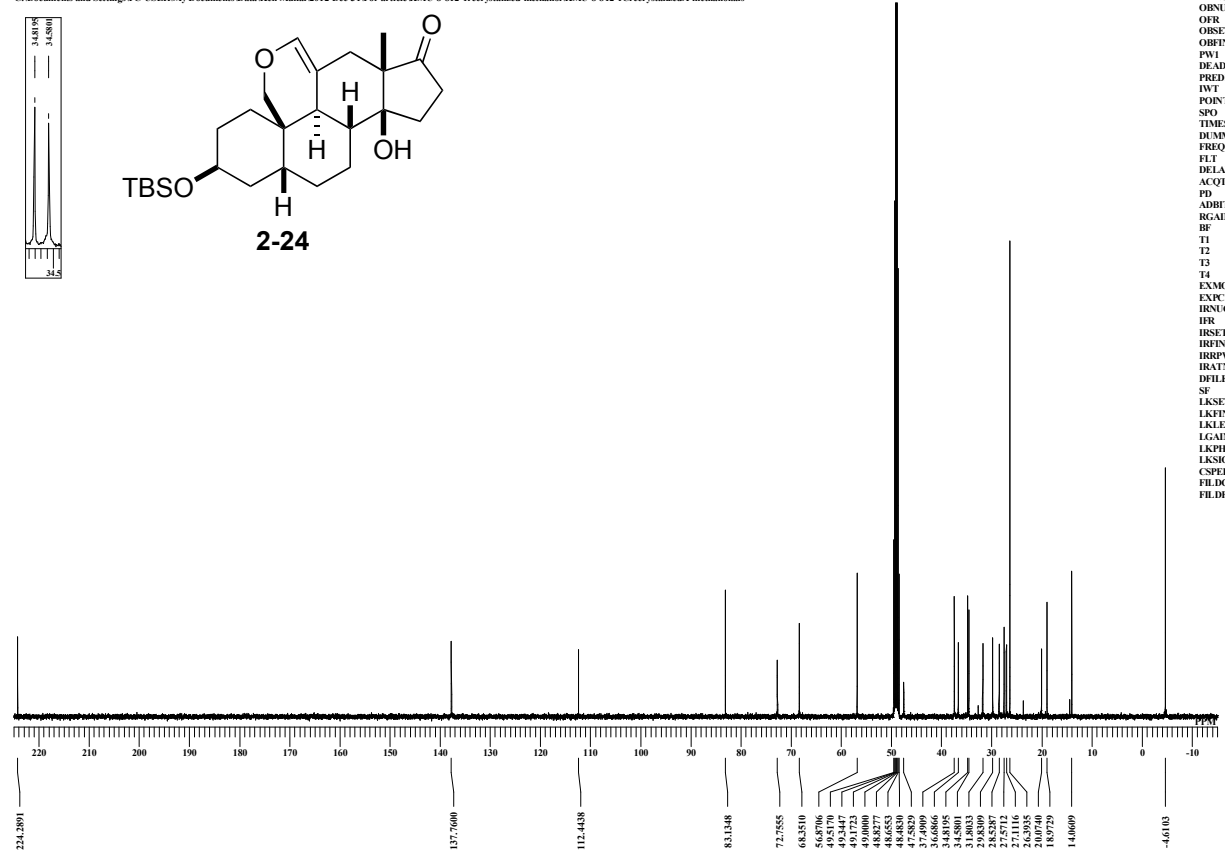
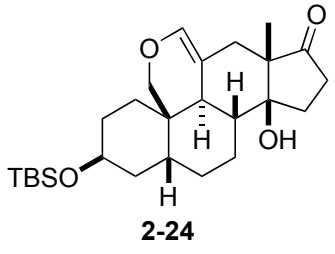
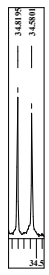


```

DATUM 2012-11-07 14:57:34
MENUF
OBNUC 1H
OR 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
OBFIN 9.64 Hz
PWI 6.00 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 7429.31 Hz
FLT 38000 Hz
DELAY 13.16 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 26
BF 8.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_x2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRFPW 118 usec
IRATN 8
DFILE KMU-8-812-1recrystalliz
SF
LKSET 748.10 KHz
LKFIN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-812-1Crecrystallized-methanol

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-812-1Crecrystallized-A-methanol.ab

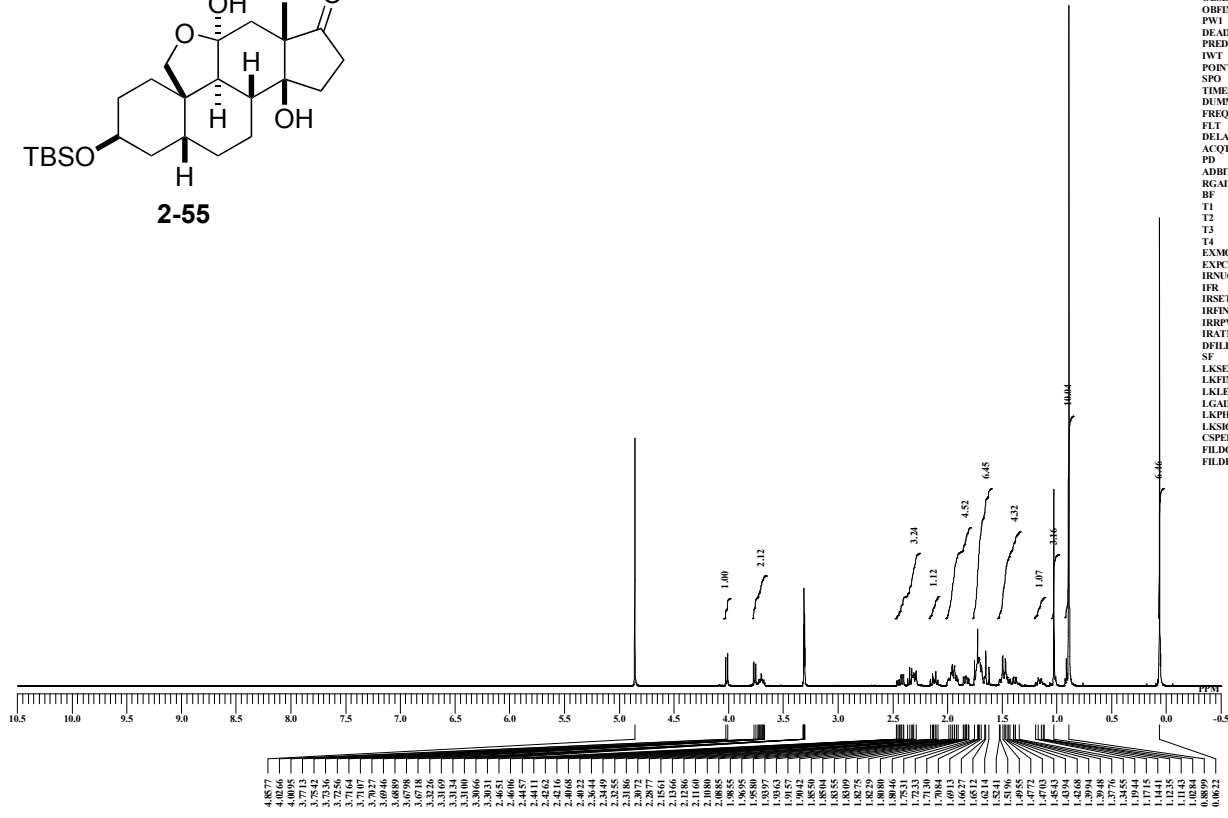
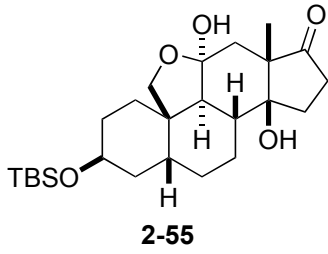


```

DATUM 2012-11-07 15:15:38
MENUF
OBNUC 13C
OR 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
OBFIN 6.00 Hz
PWI 3.70 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 128
DUMMY 4
FREQ 31249.52 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 7.0000 sec
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 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 8
DFILE KMU-8-812-1Crecrystalliz
SF
LKSET 748.10 KHz
LKFIN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```


KMU-8-823-1-ecx

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-823-1A-ecx.xls

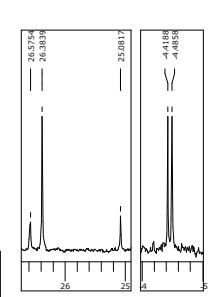
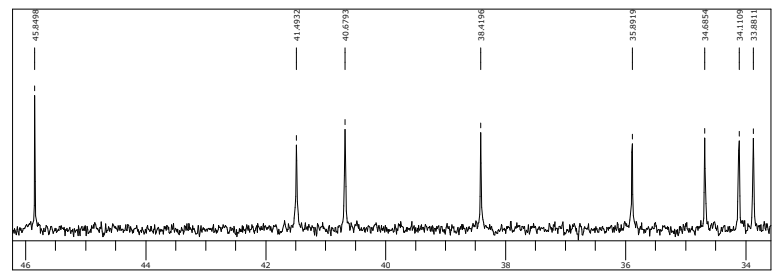
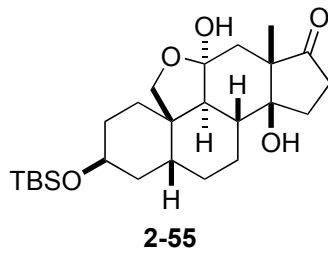


```

DATUM 2012-11-04 00:20:43
MENU C
OBNU C 1H
OFR 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
OBFIN 9.64 Hz
PWI 6.00 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 7429.31 Hz
FLT 38000 Hz
DELAY 13.16 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 10.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 36
BF 6.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ec2
EXPCM
IRNU C 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 8
DFILE KMU-8-823-1A-ecx.xls
SF 748.10 KHz
LKSET 748.10 KHz
LKFIN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

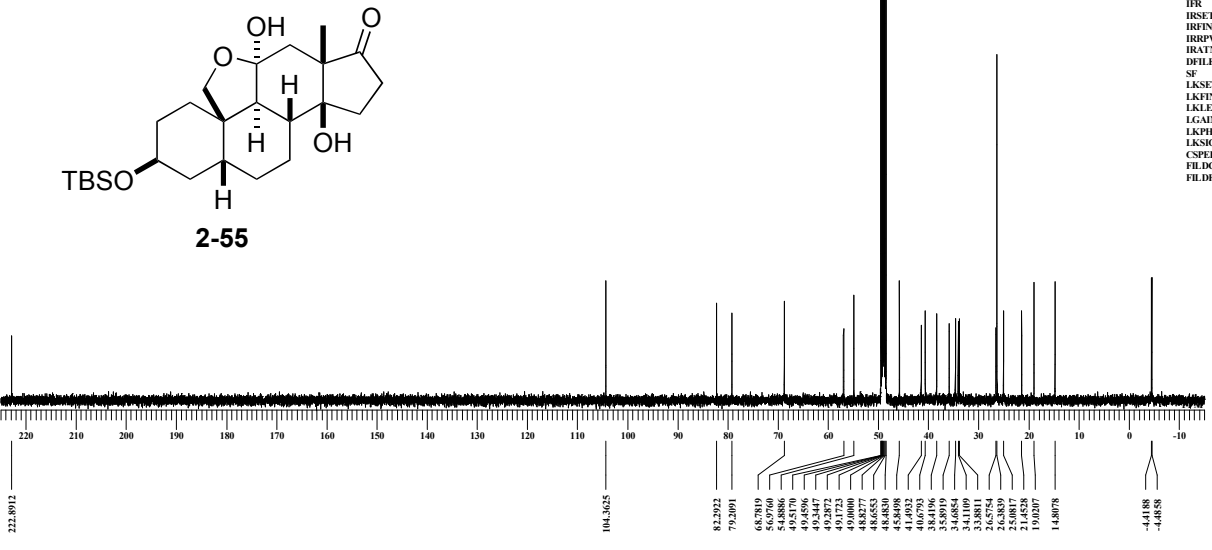
KMU-8-823-1C-ecx

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-823-1CA-ecx.xls



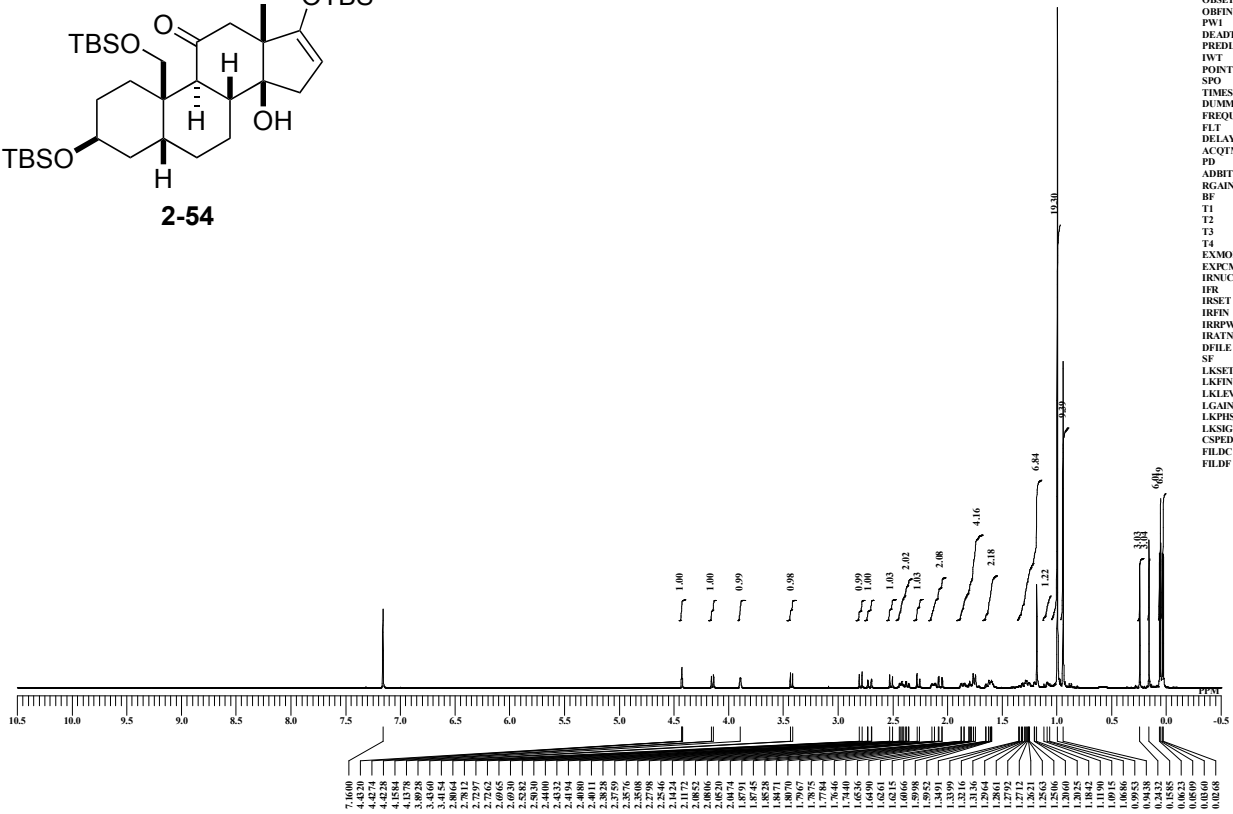
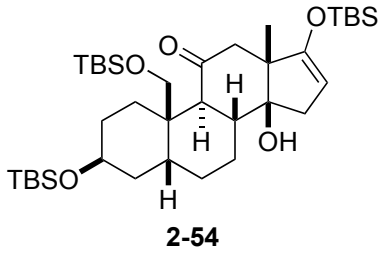
```

DATUM 2012-11-04 00:54:47
MENU C
OBNU C 13C
OFR 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
OBFIN 6.00 Hz
PWI 3.70 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 256
DUMMY 4
FREQ 12700.52 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 7.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 36
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNU C 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 8
DFILE KMU-8-823-1CA-ecx.xls
SF 748.10 KHz
LKSET 748.10 KHz
LKFIN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```



KMU-8-847-1-ecx

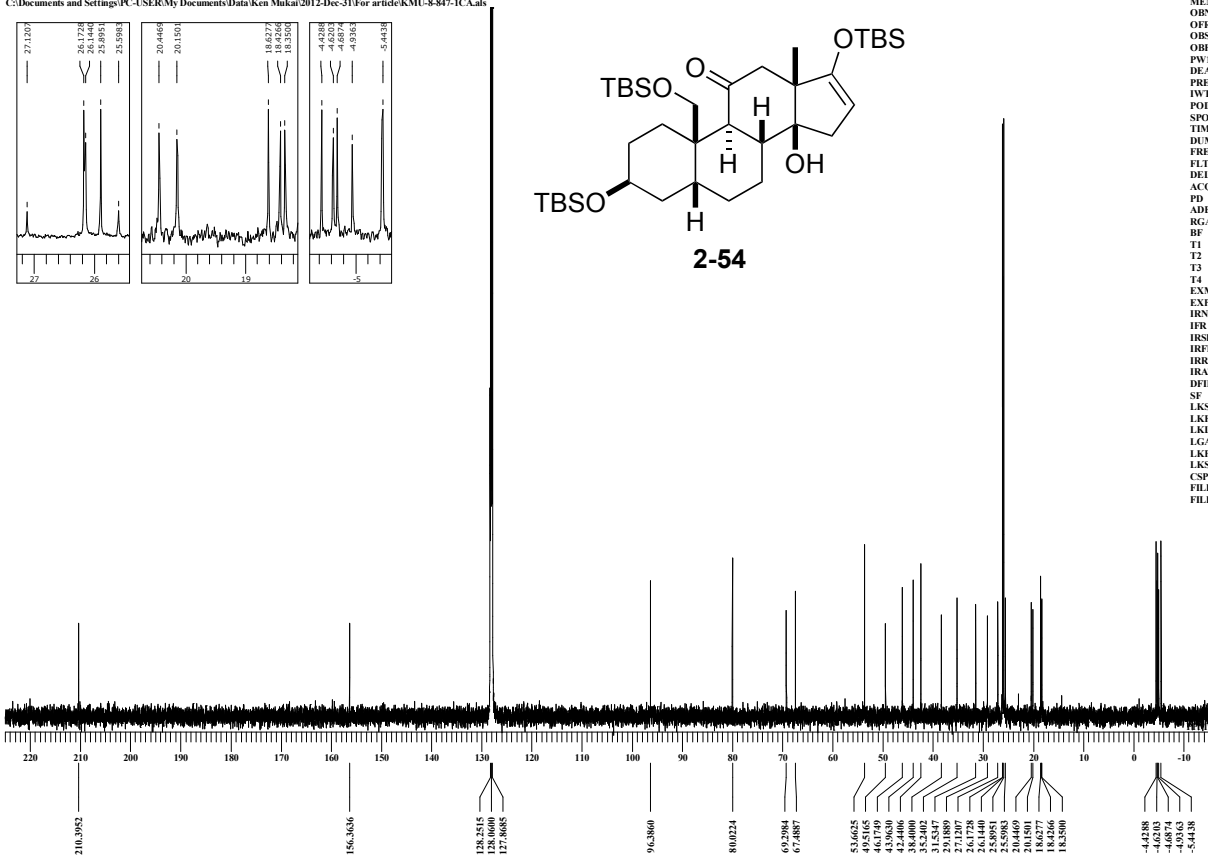
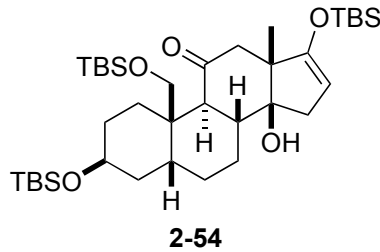
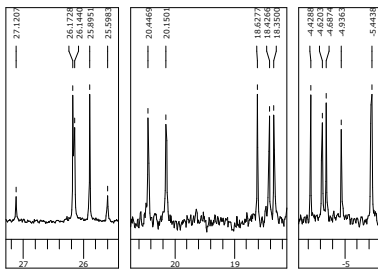
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-847-1A.a



DATIM 07-11-2012 01:00:39
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 495.13 MHz
 OBSET 4.38 KHz
 OFBIN 9.64 Hz
 PW1 6.00 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 usec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7429.31 Hz
 FLT 3800 Hz
 DELAY 13.16 usec
 ACQTM 1.7642 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 30
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ecx2
 EXPCM
 HRUC 1H
 HR 495.13 MHz
 HRSET 4.38 KHz
 IRFIN 9.64 Hz
 IRFPW 92 usec
 IRATN 79
 DFILE KMU-8-847-1A.a
 SF 748.40 KHz
 LKSET 748.40 KHz
 LKFIN 90.6 Hz
 LKLEV 0
 LKLEV 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-8-847-1C

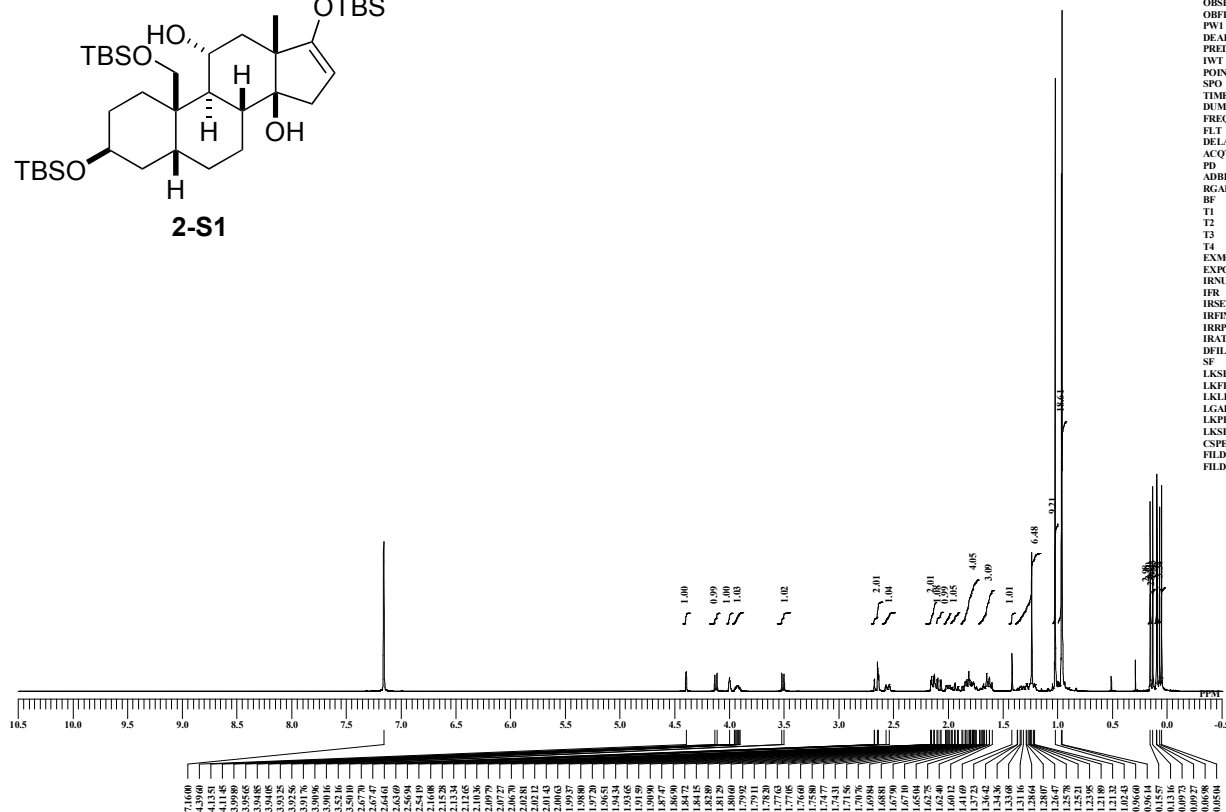
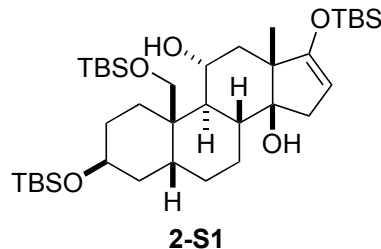
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-847-1CA.a



DATIM 2012-11-05 22:12:19
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 124.51 MHz
 OBSET 3.45 KHz
 OFBIN 6.00 Hz
 PW1 3.70 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 usec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 163
 DUMMY 4
 FREQU 31249.52 Hz
 FLT 15700 Hz
 DELAY 20.80 usec
 ACQTM 0.8389 sec
 PD 7.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 48
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 HRUC 1H
 HR 495.13 MHz
 HRSET 4.38 KHz
 IRFIN 9.64 Hz
 IRFPW 92 usec
 IRATN 8
 DFILE KMU-8-847-1CA.a
 SF 748.40 KHz
 LKSET 748.40 KHz
 LKFIN 90.6 Hz
 LKLEV 0
 LKLEV 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-8-885-1eca

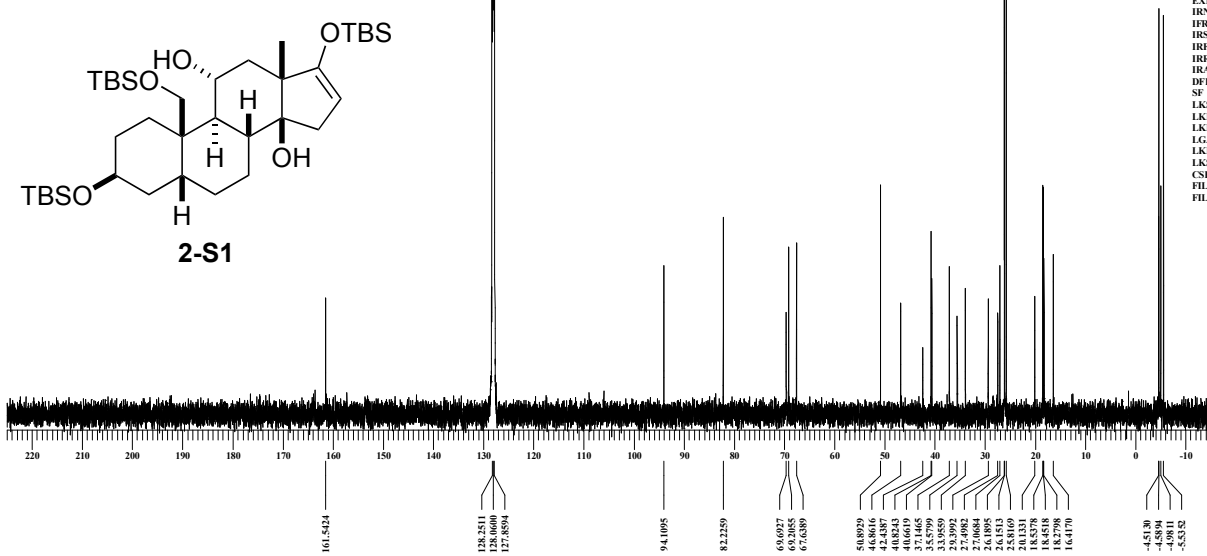
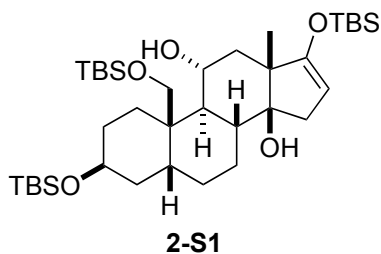
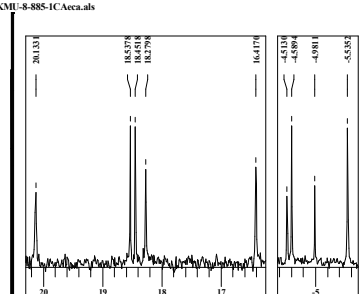
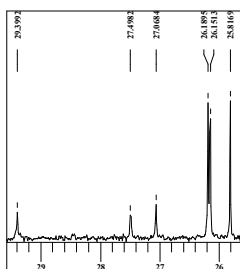
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-885-1eca\KMU-8-885-1Aeca.aals



DATIM 2013-01-23 10:35:49
 MENUC
 OBNUC 1H
 OFR 490.15 MHz
 ORSET 9.16 KHz
 ORFIN 7.60 Hz
 PW1 6.50 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SFO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7352.83 Hz
 FLT 37000 Hz
 DELAY 13.52 usec
 ACQTM 1.7826 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 34
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulsex2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRRPW 118 usec
 IRATN 4
 DFILE KMU-8-885-1Aeca.aals
 SF 70.30 KHz
 LKSET 29.2 Hz
 LKFIN 29.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILEC
 FILDF

KMU-8-885-1Ceca

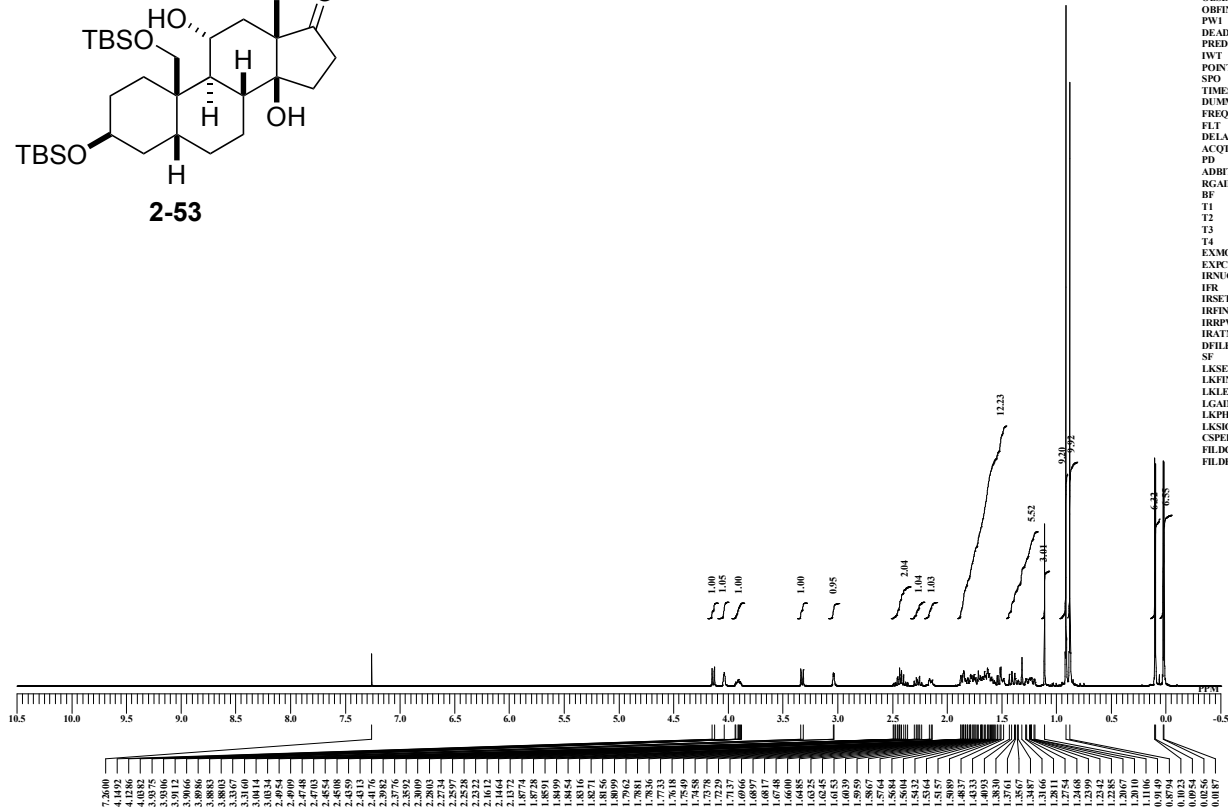
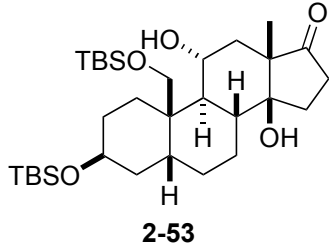
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-885-1eca\KMU-8-885-1C.Aeca.aals



DATIM 2013-01-23 11:11:09
 MENUC
 OBNUC 13C
 OFR 123.36 MHz
 ORSET 2.31 KHz
 ORFIN 6.71 Hz
 PW1 3.23 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 26214
 TIMES 256
 DUMMY 4
 FREQU 30863.73 Hz
 FLT 155000 Hz
 DELAY 21.06 usec
 ACQTM 0.8493 sec
 PD 7.0000 sec
 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 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRRPW 92 usec
 IRATN 4
 DFILE KMU-8-885-1C.Aeca.aals
 SF 70.30 KHz
 LKSET 29.2 Hz
 LKFIN 29.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILEC
 FILDF

KMU-8-857-2eca-chloroform

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-857-2Aeca-chloroformals

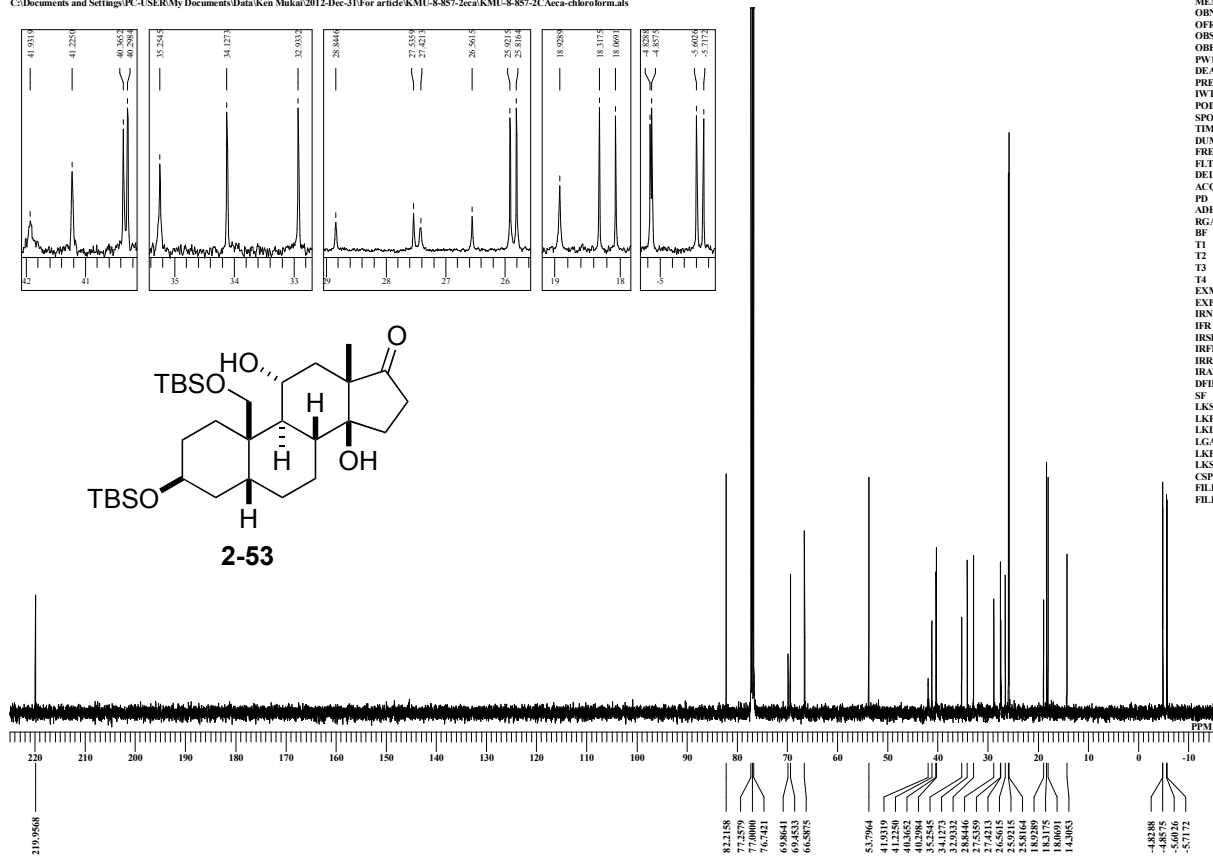
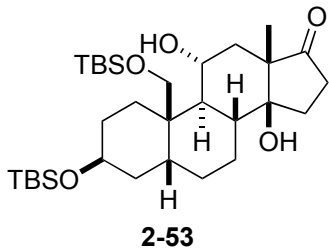
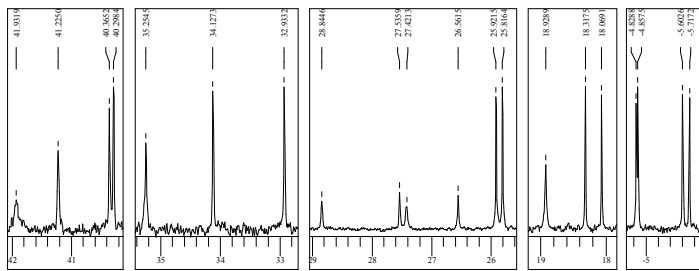


```

DATIM 05-12-2012 09:58:56
MENUC
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
OBSET 9.16 kHz
OBFIN 7.60 Hz
PW1 6.50 usec
DE ADT 9.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 732.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 34
BF 6.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.cx2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 490.15 MHz
IRSET 9.16 kHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 118 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-857-2Aeca-chloro
SF 70.30 KHz
LKSET 70.30 KHz
LKFIN 32.5 KHz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-857-2Ceca-chloroform

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-857-2eca\KMU-8-857-2C Aeca-chloroformals

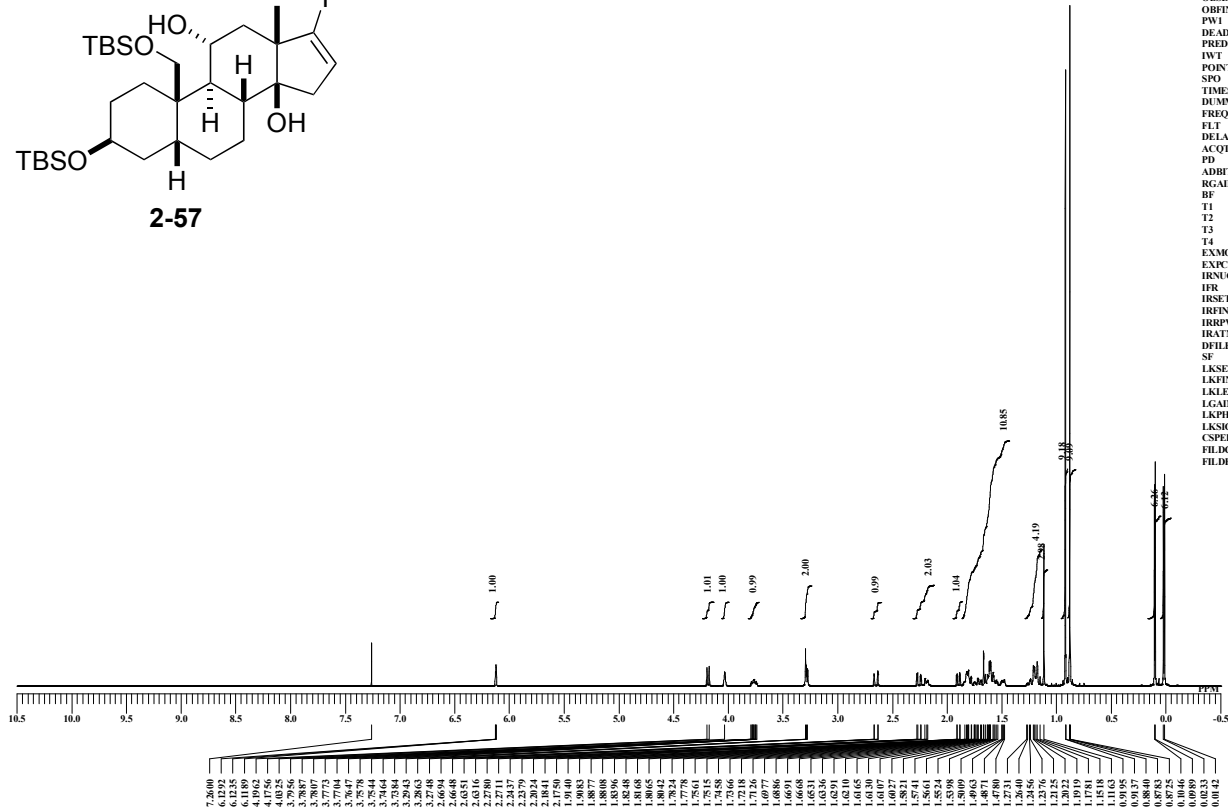
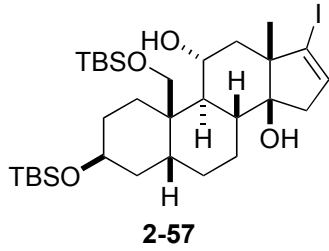


```

DATIM 05-12-2012 10:48:28
MENUC
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBSET 3.21 kHz
OBFIN 6.71 Hz
PW1 3.23 usec
DE ADT 9.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 256
DUMMY 4
FREQ 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 10.0000 sec
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 1H
IR 490.15 MHz
IRSET 9.16 kHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-857-2C Aeca-chloro
SF 70.30 KHz
LKSET 70.30 KHz
LKFIN 32.5 KHz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-866-1eca-chloroform

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-866-1Aeca-chloroformals

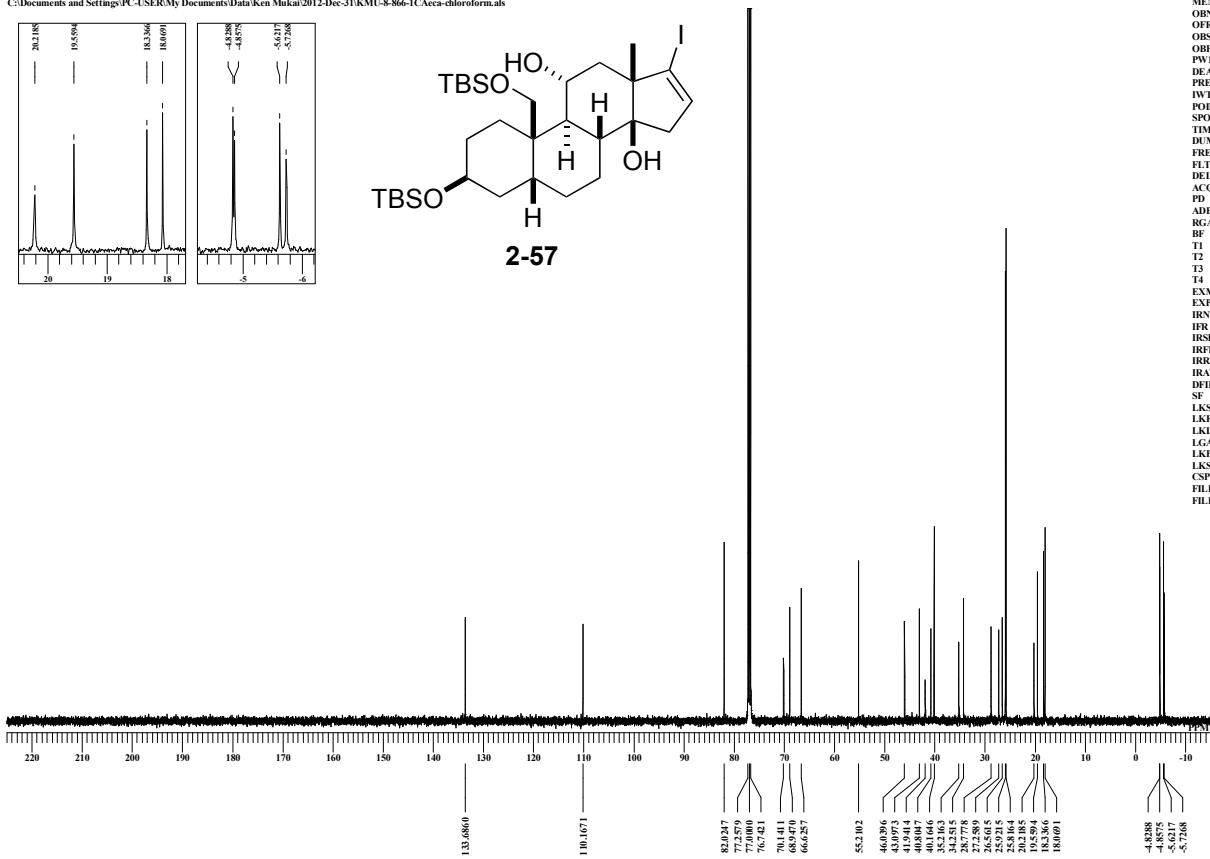
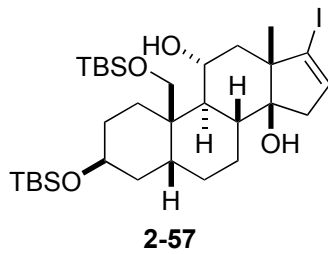
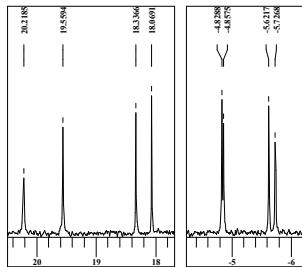


```

DATIM 05-12-2012 22:00:41
MENUF
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
OBSET 9.16 kHz
OBFIN 7.60 Hz
PW1 6.50 usec
DE ADT 9.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 732.83 kHz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 34
BF 6.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.cx2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 kHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 118 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-866-1Aeca-chloro
SF 70.30 kHz
LKSET 70.30 kHz
LKFIN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-866-1Ceca-chloroform

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-866-1CAeca-chloroformals

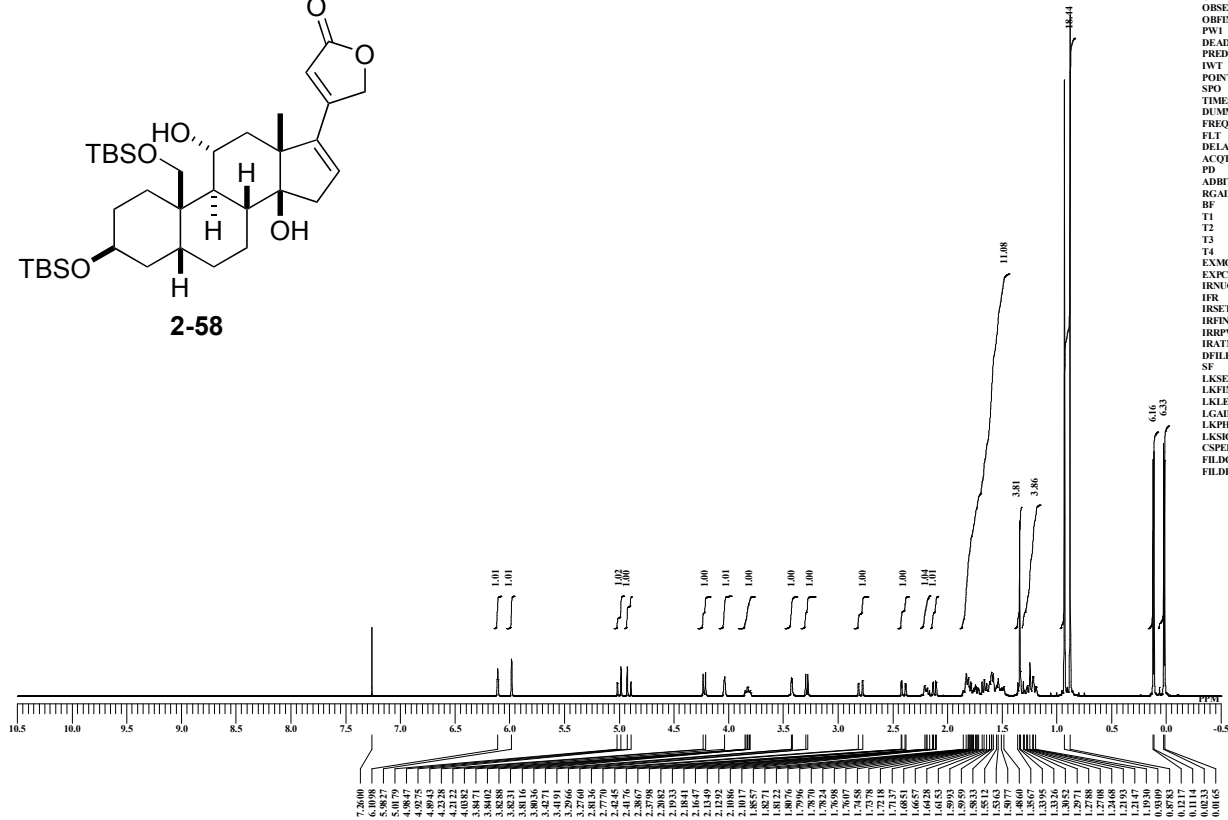
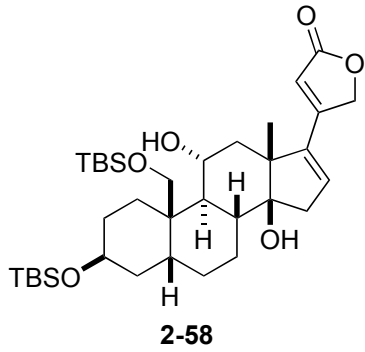


```

DATIM 05-12-2012 23:35:44
MENUF
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBSET 2.21 kHz
OBFIN 6.71 Hz
PW1 3.23 usec
DE ADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 512
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 10.00000 sec
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 1H
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 kHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-866-1CAeca-chlo
SF 70.30 kHz
LKSET 70.30 kHz
LKFIN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-868-1eca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-868-1Aeca.als

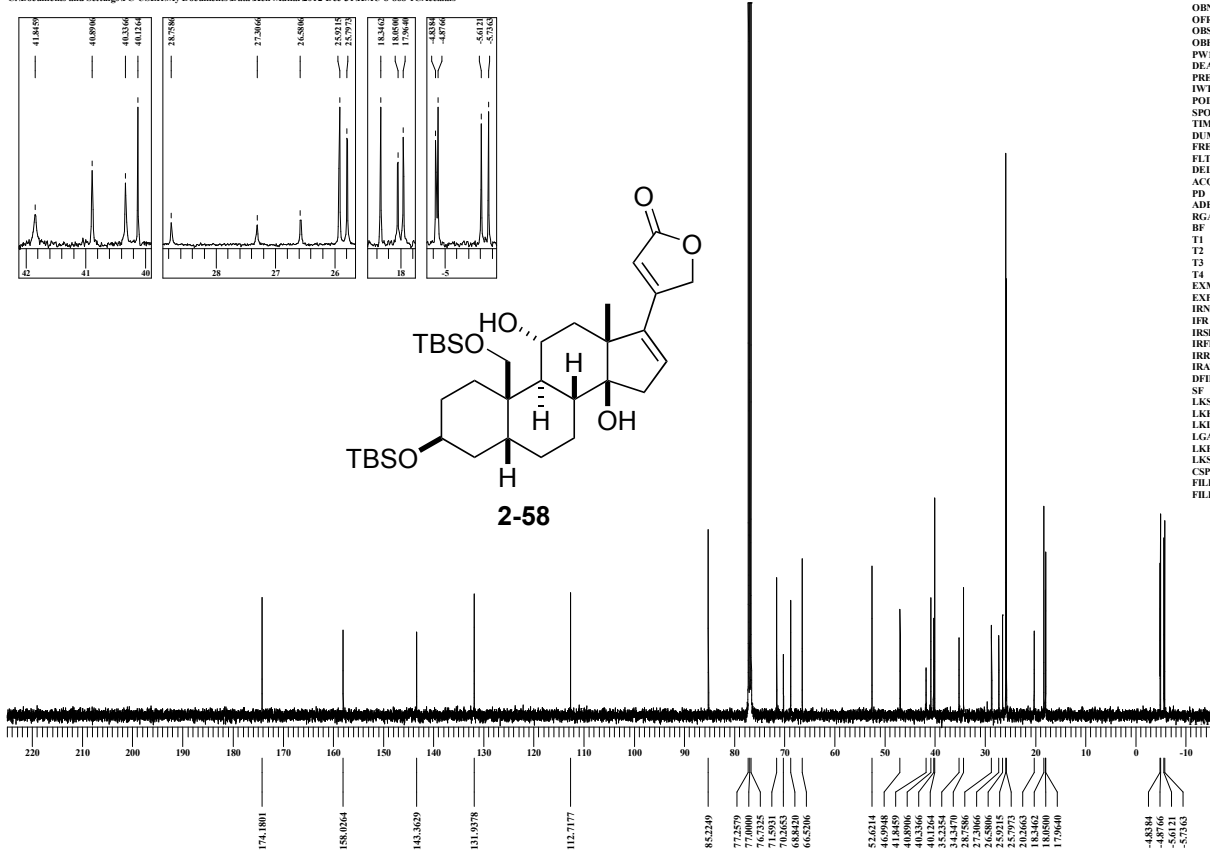
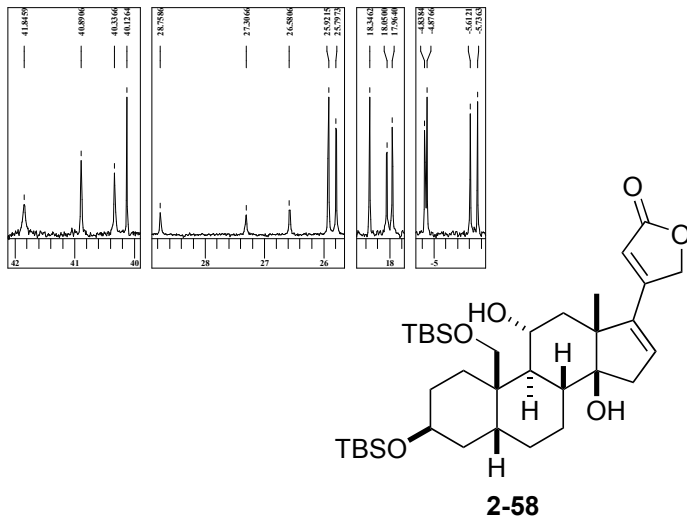


```

DATUM 09-12-2012 21:41:29
MENUF
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
OBSET 9.16 kHz
OBFIN 7.60 Hz
PW1 6.50 usec
DEADT 9.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 36
BF 6.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ec2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 490.15 MHz
IRSET 9.16 kHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-868-1Aeca.als
SF 70.30 kHz
LKSET 70.30 kHz
LKFIN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-868-1Ceca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-868-1CAeca.als

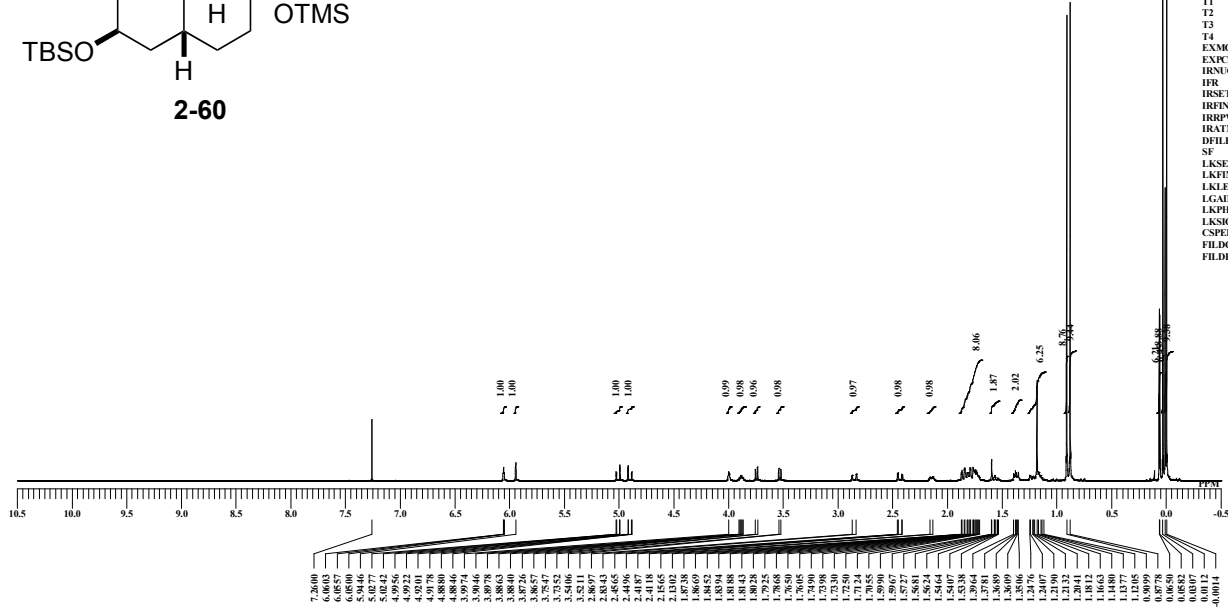
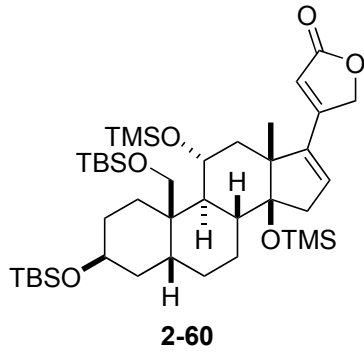


```

DATUM 09-12-2012 23:16:32
MENUF
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBSET 3.21 kHz
OBFIN 6.71 Hz
PW1 3.23 usec
DEADT 9.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 512
DUMMY 4
FREQ 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 10.0000 sec
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
IR 123.26 MHz
IRSET 3.21 kHz
IRFIN 6.71 Hz
IRFPW 3.23 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-868-1CAeca.als
SF 70.30 kHz
LKSET 70.30 kHz
LKFIN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-872-1-ecx

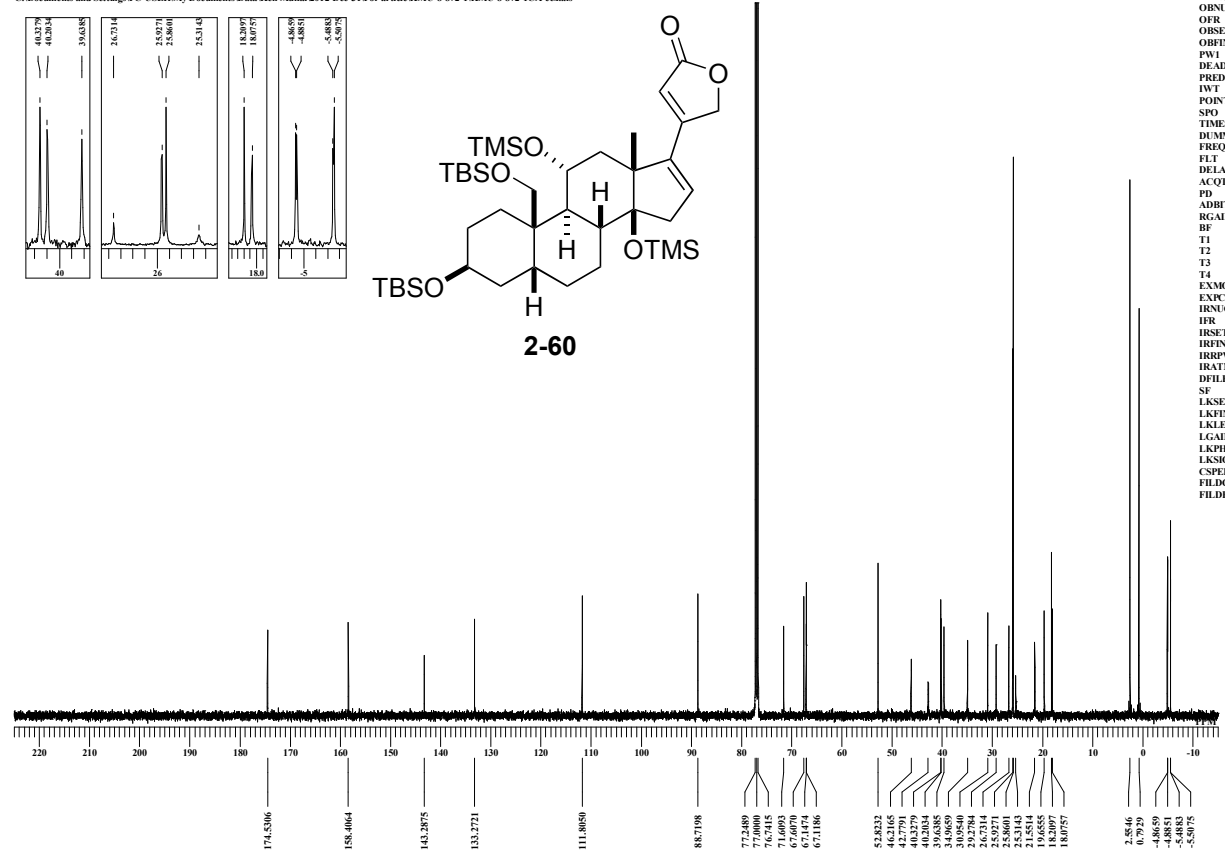
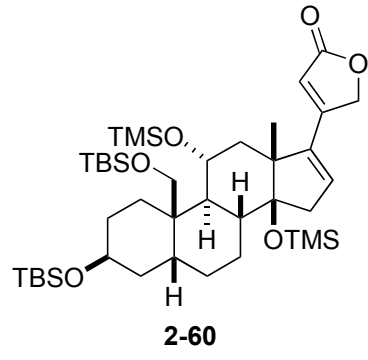
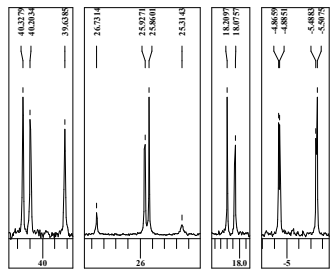
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-872-1\KMU-8-872-1A-ecx.xls



DATIM 2012-12-15 10:08:19
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 495.13 MHz
 OBSET 4.38 KHz
 OFBIN 9.64 Hz
 PW1 6.00 usec
 DE ADT 8.00 usec
 PREDL 0.00000 usec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7429.31 Hz
 FLT 38000 Hz
 DELAY 13.16 usec
 ACQTM 1.7642 sec
 PD 10.0000 usec
 ADBIT 16
 RGAIN 34
 BF 6.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ecx2
 EXPCM
 HRUC 1H
 HR 495.13 MHz
 HRSET 4.38 KHz
 HRFIN 9.64 Hz
 HRFPW 92 usec
 IRATN 8
 DFIL KMU-8-872-1A-ecx.xls
 SF
 LKSET 748.40 KHz
 LKFIN 98.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-8-872-1C-ecx

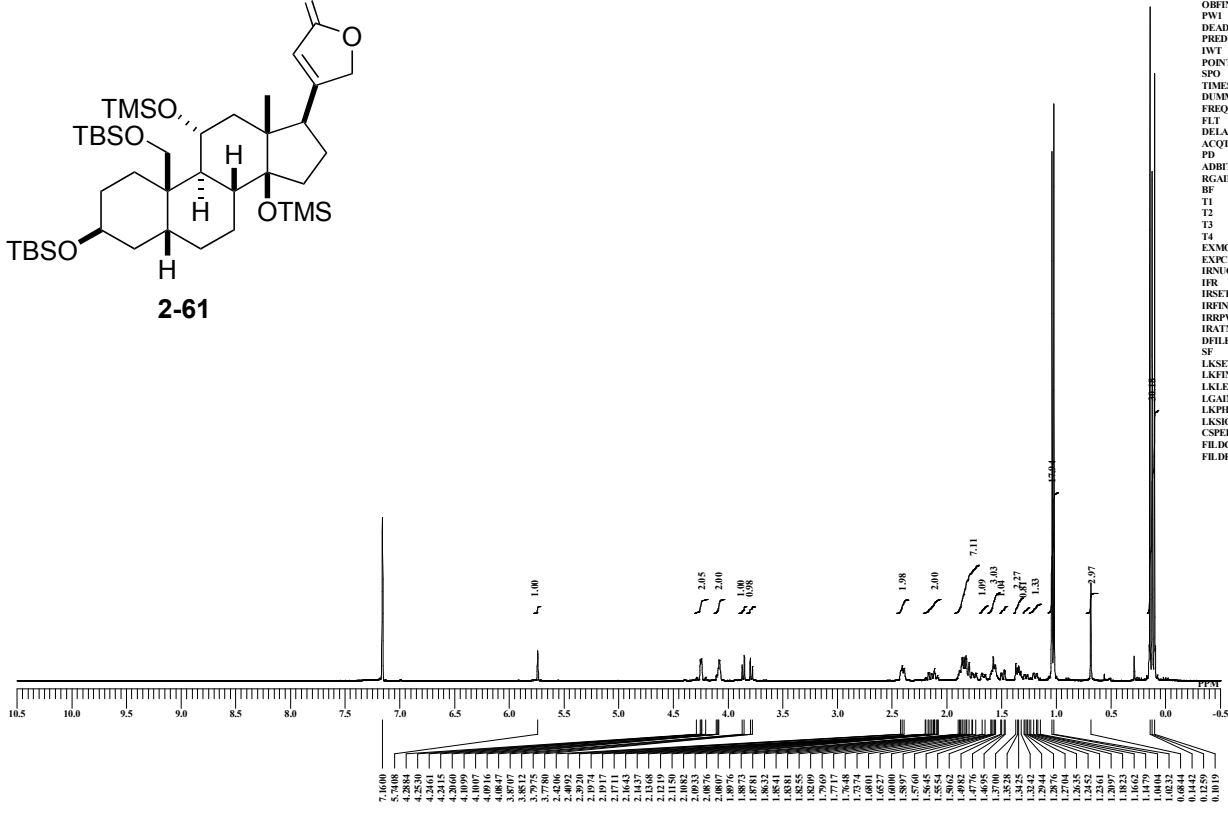
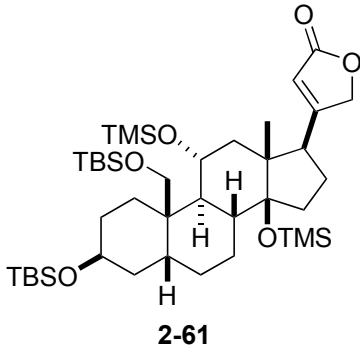
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-872-1\KMU-8-872-1C-ecx.xls



DATIM 2012-12-15 09:01:06
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 124.51 MHz
 OBSET 3.45 KHz
 OFBIN 6.00 Hz
 PW1 3.70 usec
 DE ADT 8.00 usec
 PREDL 0.00000 usec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SPO 26214
 TIMES 1024
 DUMMY 4
 FREQU 31249.52 Hz
 FLT 15700 Hz
 DELAY 20.80 usec
 ACQTM 0.8389 sec
 PD 8.0000 usec
 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
 HRUC 1H
 HR 495.13 MHz
 HRSET 4.38 KHz
 HRFIN 9.64 Hz
 HRFPW 92 usec
 IRATN 8
 DFIL KMU-8-872-1C-ecx.xls
 SF
 LKSET 748.40 KHz
 LKFIN 98.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPHS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-8-873-1eca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-873-1\KMU-8-873-1Aeca.aals

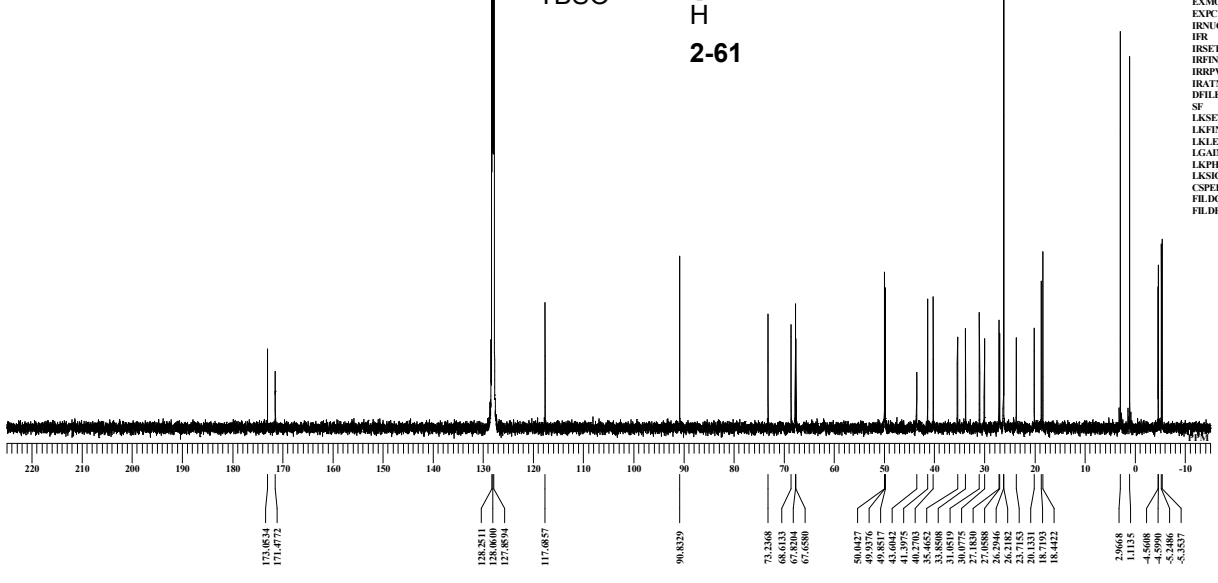
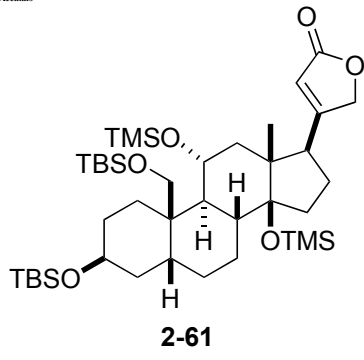
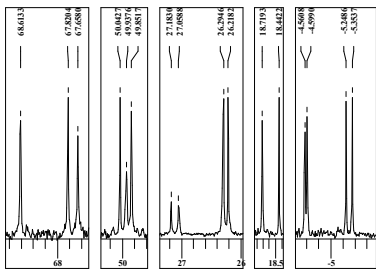


```

DATM 2012-12-15 16:46:05
MENUC
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
OBSET 9.16 KHz
OBFIN 7.60 Hz
PWI 6.50 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 732.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 34
BF 8.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_x2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRFPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KMU-8-873-1Aeca.aals
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-873-1Ceca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\For article\KMU-8-873-1\KMU-8-873-1C Aeca.aals

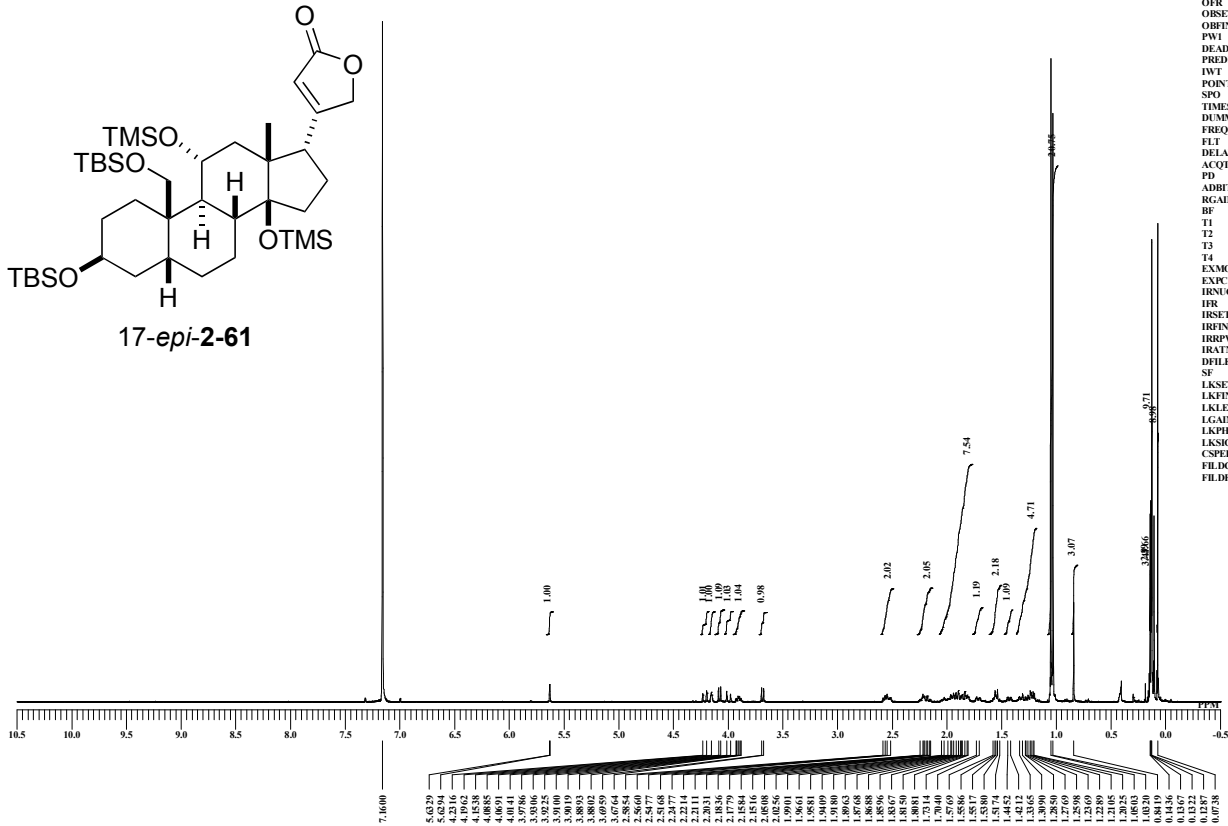


```

DATM 2012-12-15 18:04:08
MENUC
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBSET 3.21 KHz
OBFIN 6.71 Hz
PWI 3.23 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 512
DUMMY 4
FREQ 3065.73 Hz
FLT 18500 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 8.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 58
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IR 123.26 MHz
IRSET 3.21 KHz
IRFIN 6.71 Hz
IRFPW 3.23 usec
IRATN 4
DFILE KMU-8-873-1C Aeca.aals
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```


KMU-8-873-2eex

C:\Documents and Settings\PC\USER\My Documents\Data\Ken Mukai\KMU-8-873-2Aeexals



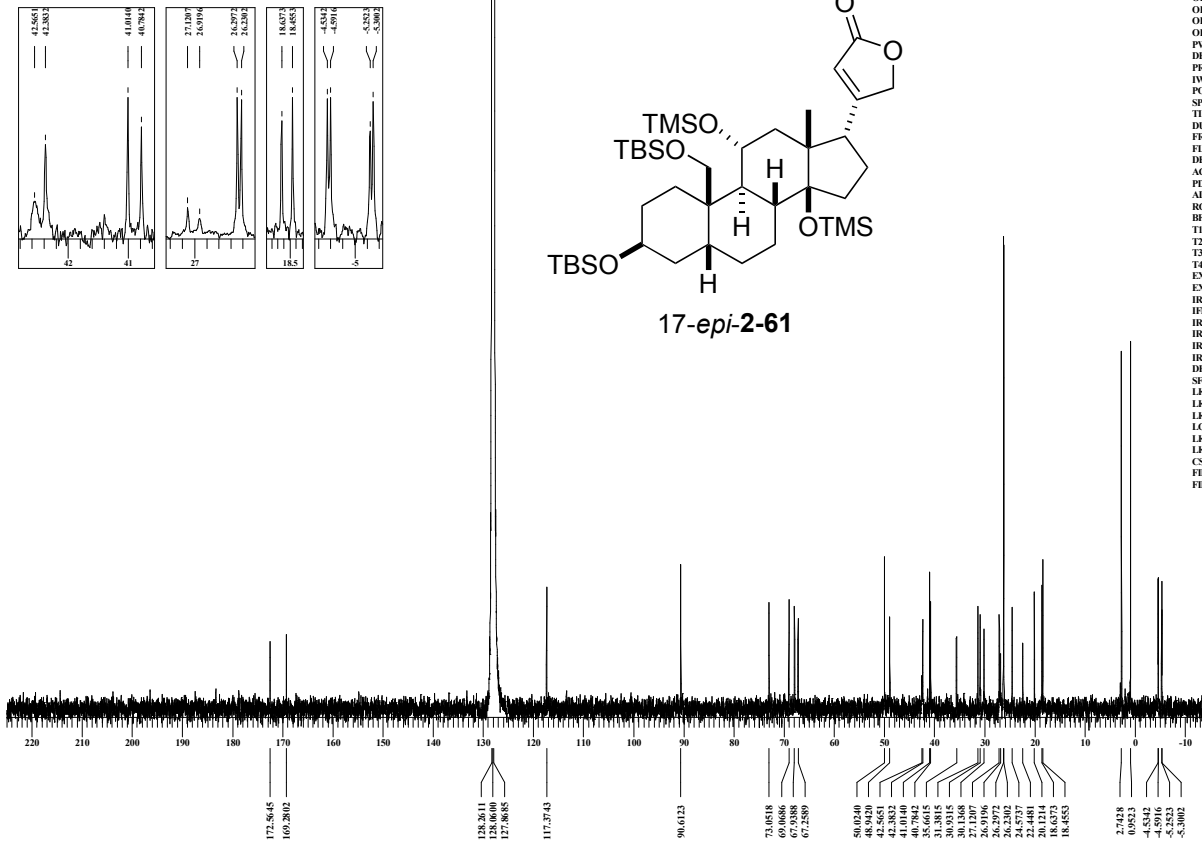
```

DATUM 2013-01-16 22:32:42
MENUF
OBNUC 1H
OFR 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
OBFIN 9.64 Hz
PWI 6.00 usec
DEADT 8.00 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 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 50
BF 6.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulsex2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 8
DFILE KMU-8-873-2Aeex.als
SF
LKSET 748.40 KHz
LKFIN 90.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF

```

KMU-8-873-2Cex

VECA\Shared\docs\data\Ken Mukai\KMU-8-873-2CAeexals



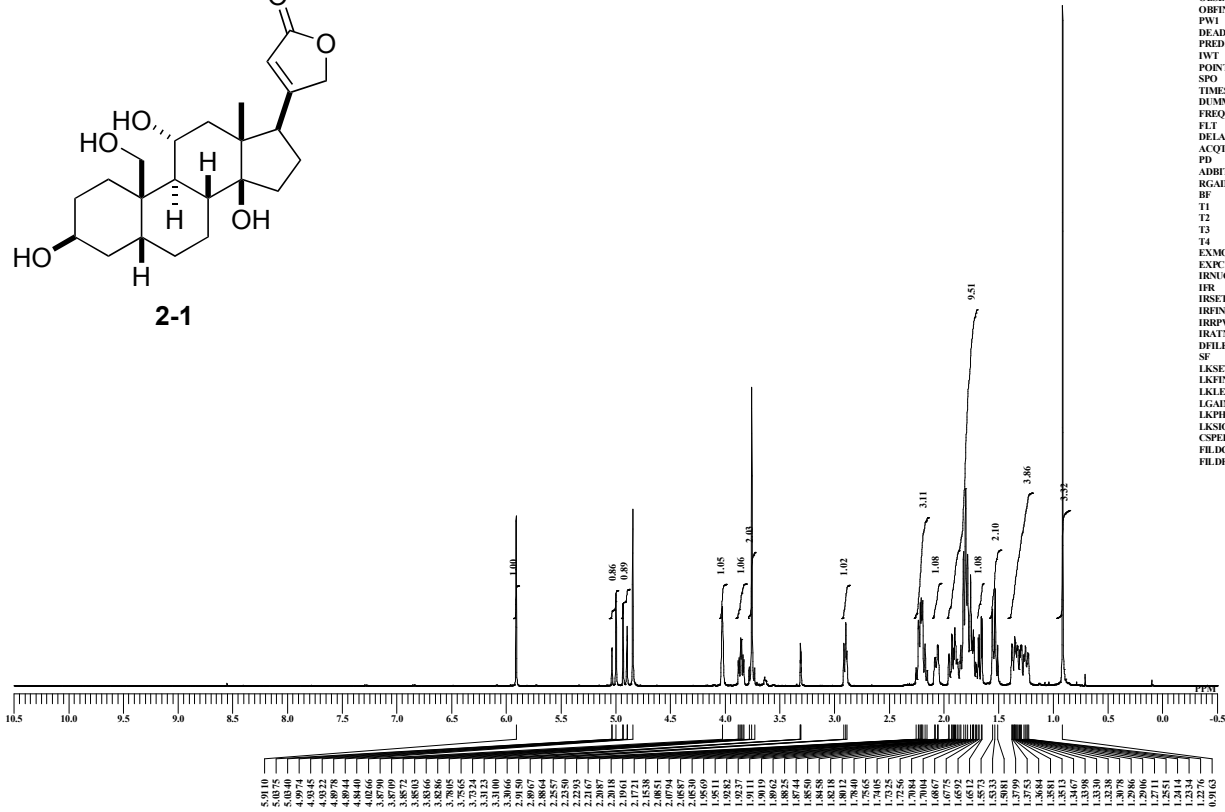
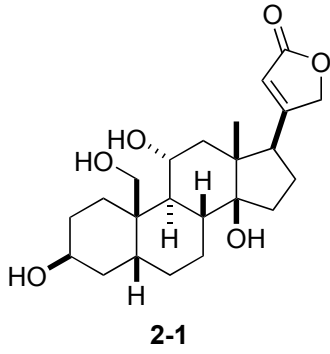
```

DATUM 2013-01-17 09:44:53
MENUF
OBNUC 13C
OFR 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
OBFIN 6.00 Hz
PWI 3.70 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 5120
DUMMY 4
FREQU 31249.52 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 7.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 50
BF 2.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dce
EXPCM
IRNUC 13C
IR 124.51 MHz
IRSET 3.45 KHz
IRFIN 6.00 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 8
DFILE KMU-8-873-2CAeex.als
SF
LKSET 748.40 KHz
LKFIN 90.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF

```

KMU-8-874-1ecc-nospin1

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-874-1Aecc-nospin1.xls

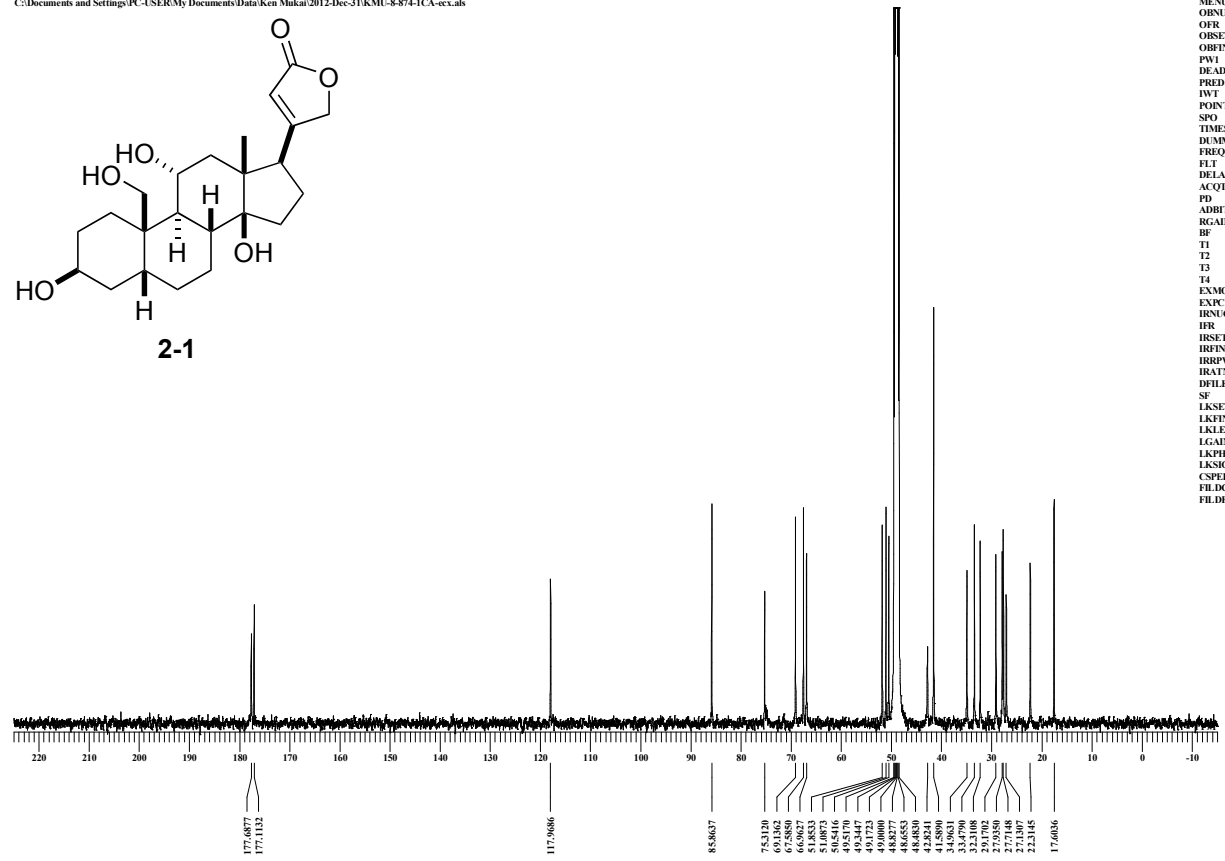
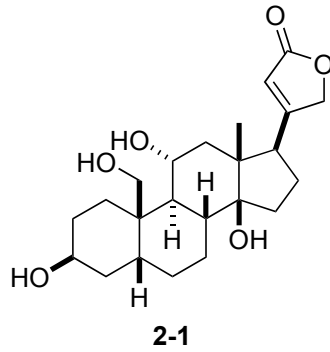


```

DATM 19-12-2012 00:26:14
MENUC
OBNUC 1H
OFR 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
OBFIN 9.64 Hz
PWI 6.00 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 musec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQ 7429.31 Hz
FLT 38000 Hz
DELAY 13.16 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 40
BF 6.01 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 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-874-1Aecc-nospin1
SF 748.10 KHz
LKSET 98.0 Hz
LKFIN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-874-1C-ecx

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\2012-Dec-31\KMU-8-874-1CA-ecx.xls

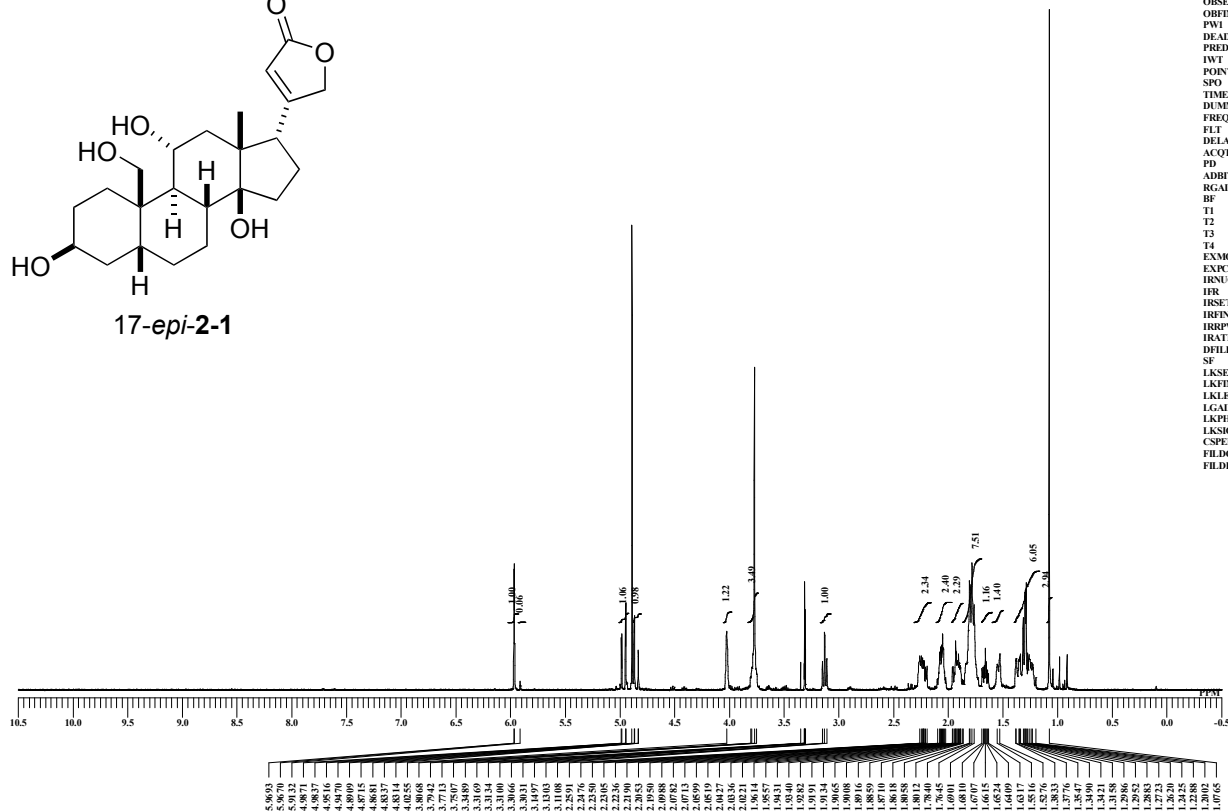
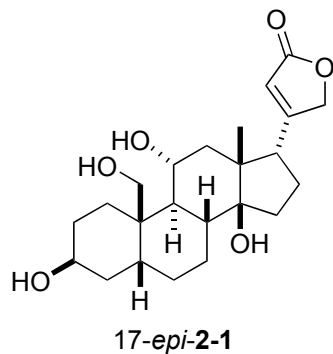


```

DATM 19-12-2012 05:29:25
MENUC
OBNUC 13C
OFR 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
OBFIN 6.00 Hz
PWI 3.70 usec
DEADT 8.00 usec
PREDL 0.00000 musec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 2048
DUMMY 4
FREQ 12429.52 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 8.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 50
BF 5.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IR 124.51 MHz
IRSET 3.45 KHz
IRFIN 6.00 Hz
IRFPW 3.70 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-874-1CA-ecx.xls
SF 748.10 KHz
LKSET 98.0 Hz
LKFIN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
    
```

KMU-8-893-1

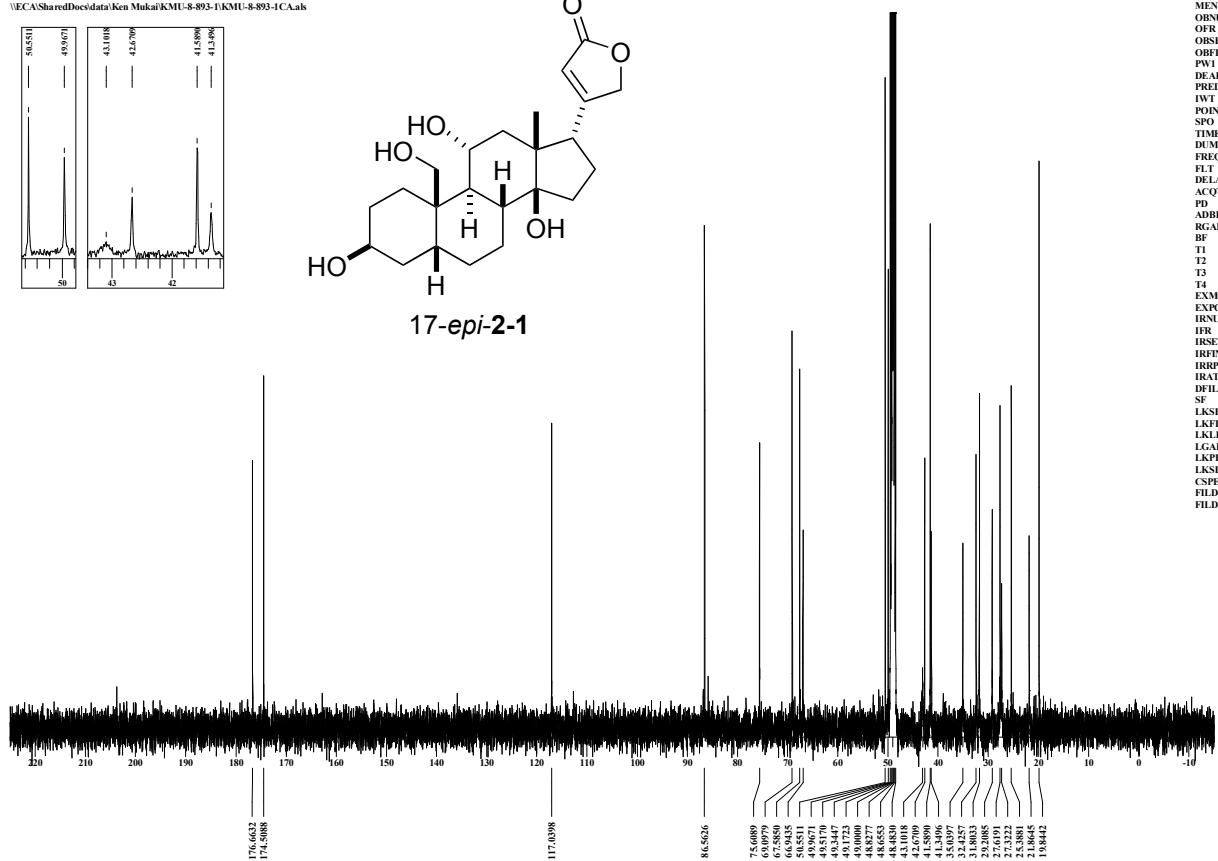
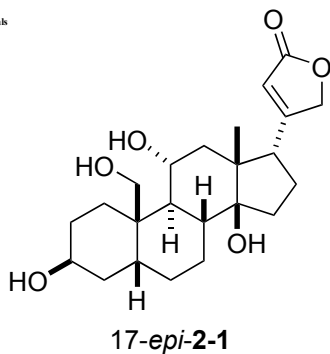
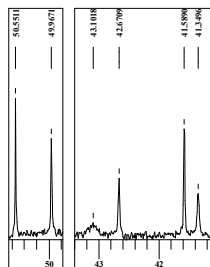
VECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-8-893-1\KMU-8-893-1A.a



DATIM 04-02-2013 02:21:30
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 495.13 MHz
 OBSET 4.38 KHz
 OFBIN 9.64 Hz
 PWM 6.00 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SFO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7429.31 Hz
 FLT 38000 Hz
 DELAY 13.16 usec
 ACQTM 1.7642 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.cx2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 495.13 MHz
 IRSET 4.38 KHz
 IRFIN 9.64 Hz
 IRBPW 118 usec
 IRATN 79
 DFILK KMU-8-893-1A.a
 SF 748.10 KHz
 LKSET 98.0 Hz
 LKFIN 98.0 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

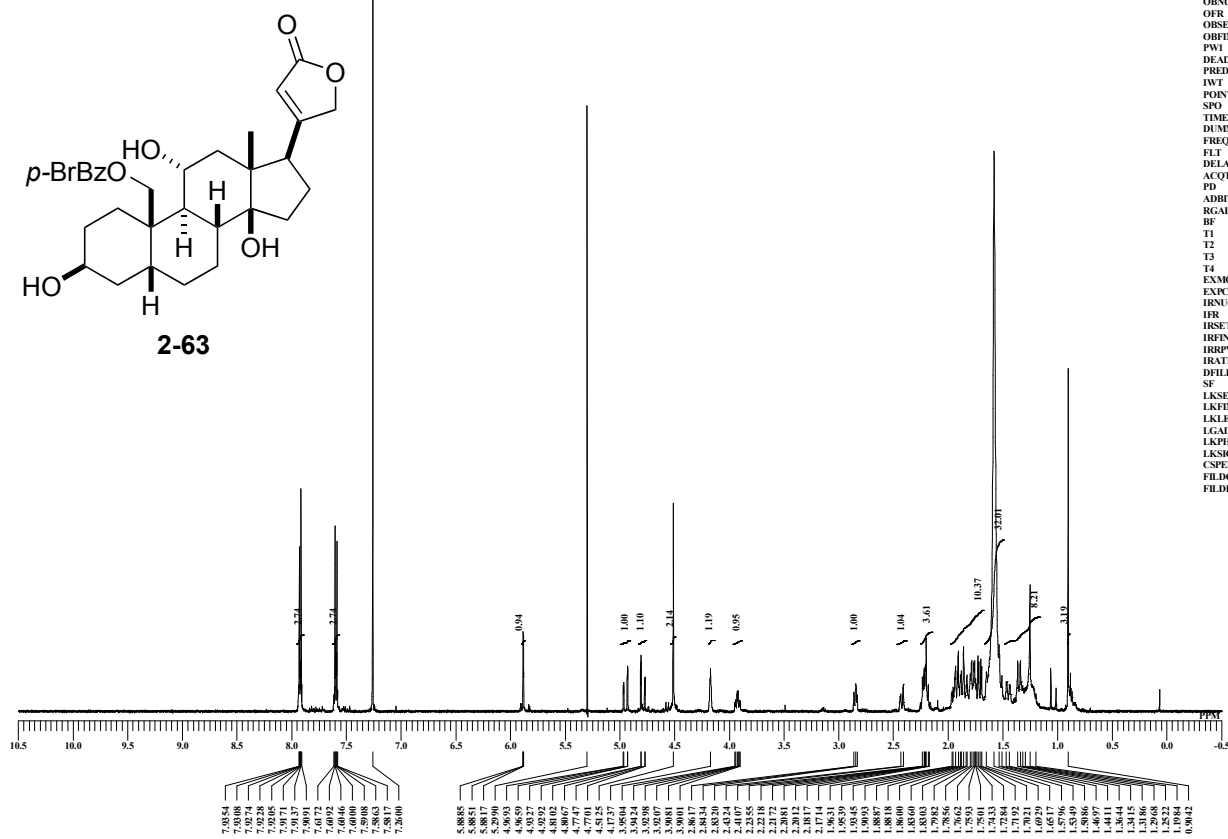
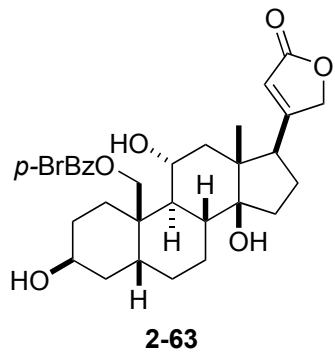
KMU-8-893-1C

VECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-8-893-1\KMU-8-893-1CA.a



DATIM 2013-02-04 08:41:05
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 124.51 MHz
 OBSET 3.45 KHz
 OFBIN 6.00 Hz
 PWM 3.70 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 26214
 TIMES 2048
 DUMMY 4
 FREQU 31249.52 Hz
 FLT 157000 Hz
 DELAY 20.80 usec
 ACQTM 0.8389 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 46
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 495.13 MHz
 IRSET 4.38 KHz
 IRFIN 9.64 Hz
 IRBPW 92 usec
 IRATN 8
 DFILK KMU-8-893-1CA.a
 SF 748.10 KHz
 LKSET 98.0 Hz
 LKFIN 98.0 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\KMU-8-816-1ecx.Aals

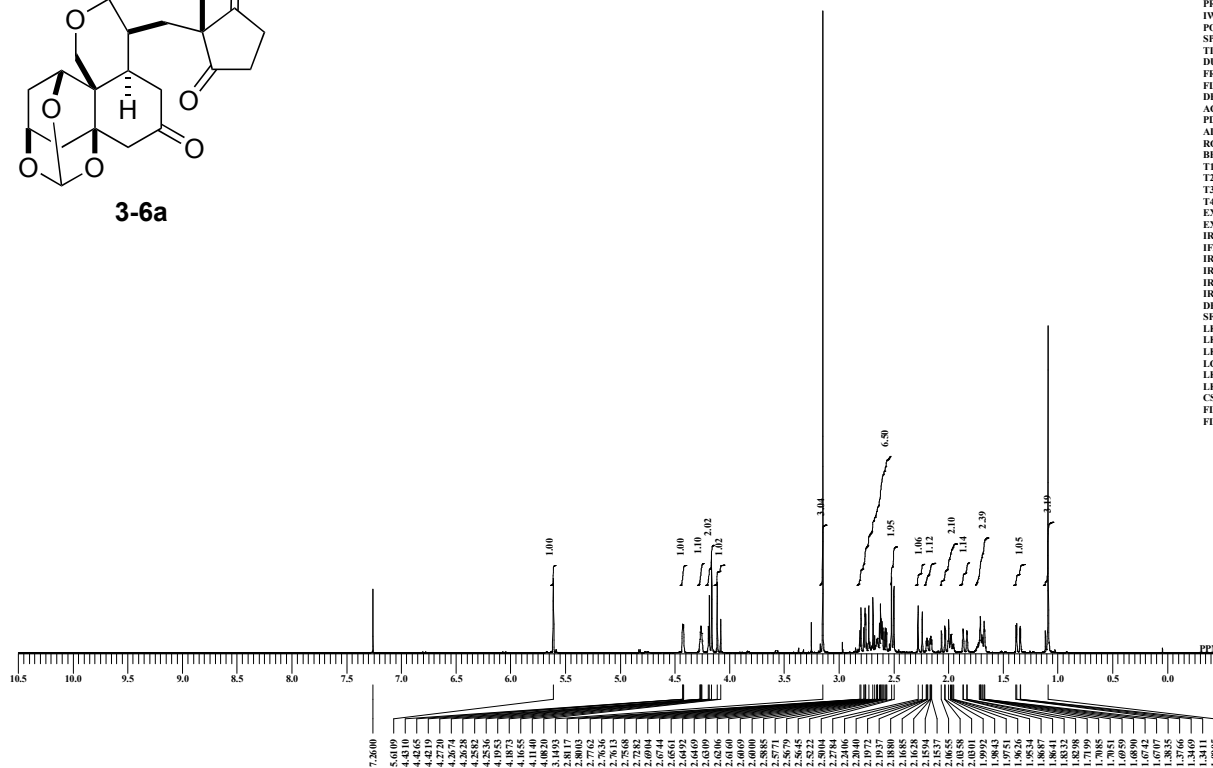
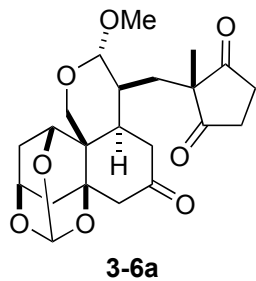


```

DATIM 05-09-2012 21:28:59
MENUF
OBNUC 1H
OF 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
OBFIN 9.64 Hz
PWT 6.00 usec
DE ADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 usec
IWT 1.0000 sec
POINT 16384
SFO 16384
TIMES 32
DUMMY 1
FREQ 9286.78 Hz
FLT 38000 Hz
DELAY 13.16 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 2.0000 sec
ADBT 16
RGAIN 54
SF 6.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.cx2
EXPCM
IRNUC 1H
IR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRAPW 142 usec
IRATN 79
DFILE KMU-8-816-1ecx.Aals
SF 748.40 KHz
LKSET 98.2 Hz
LKLEV 0
LKGAIN 0
LKFTS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDF
    
```

KMU-10-74-1

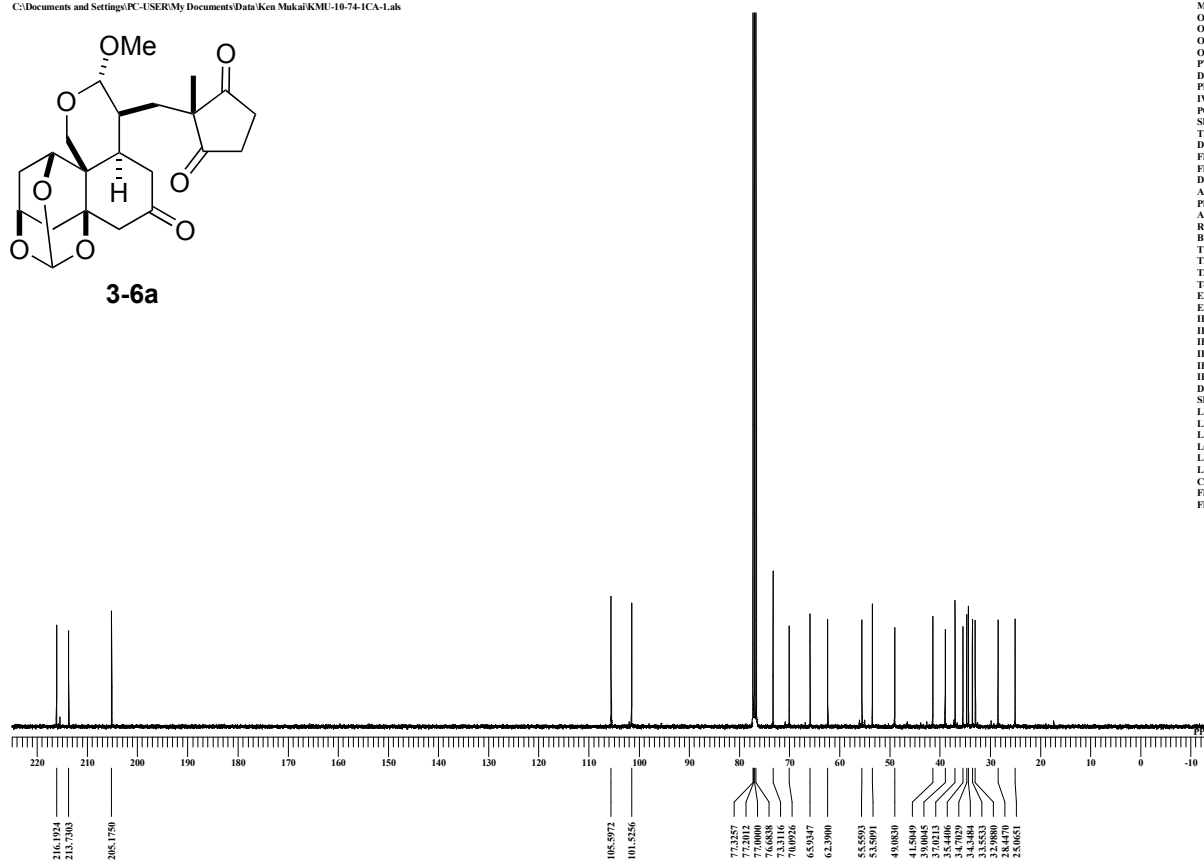
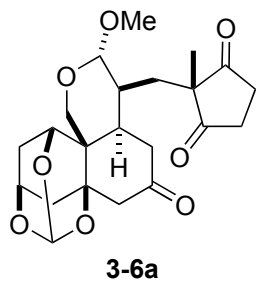
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Muka\KMU-10-74-1-1Aa.s



DATIM 19-01-2014 20:30:37
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 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 16
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 30
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.cx2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IRF 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFN 0.87 Hz
 IRPFW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE KMU-10-74-1-1Aa.s
 SF 13.20 KHz
 LKSET
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-10-74-1C

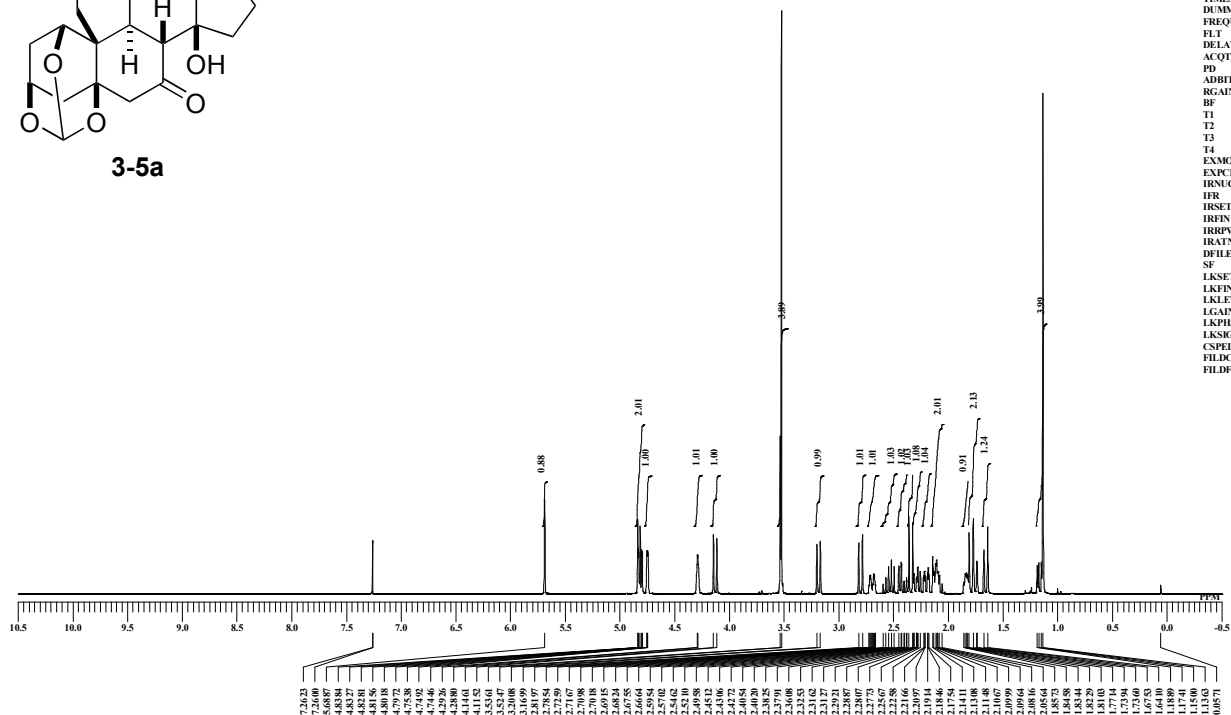
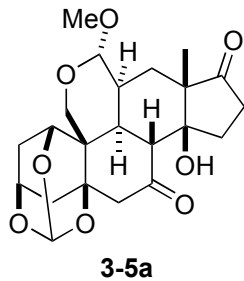
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Muka\KMU-10-74-1CA-Lab



DATIM 20-01-2014 07:28:39
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 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 1024
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 8.8900 sec
 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
 IRF 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFN 0.87 Hz
 IRPFW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE KMU-10-74-1CA-Lab
 SF 13.20 KHz
 LKSET
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-10-76-frac12

\\ECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-10-76-frac12-1A.a

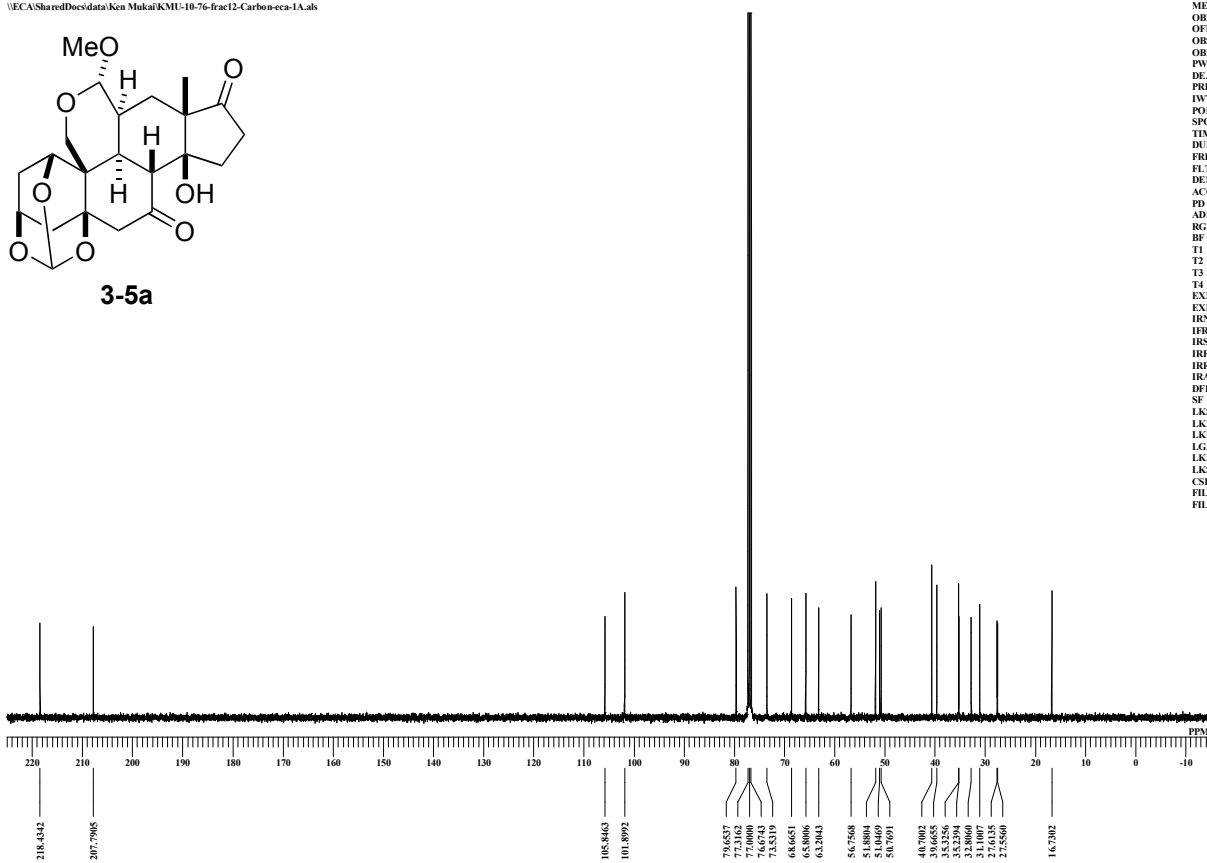
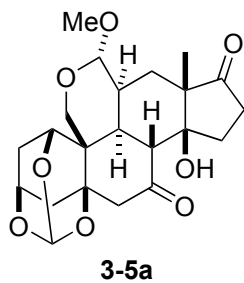


```

DATUM 06-02-2014 21:22:50
MENUF
OBNUC 1H
OFR 395.88 MHz
ORSET 6.28 KHz
ORFIN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 13107
SFO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5928.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 2.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 32
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
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE KMU-10-76-frac12-1A.a
SF 13.20 KHz
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
    
```

KMU-10-76-frac12-Carbon-eca

\\ECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-10-76-frac12-Carbon-eca-1A.a

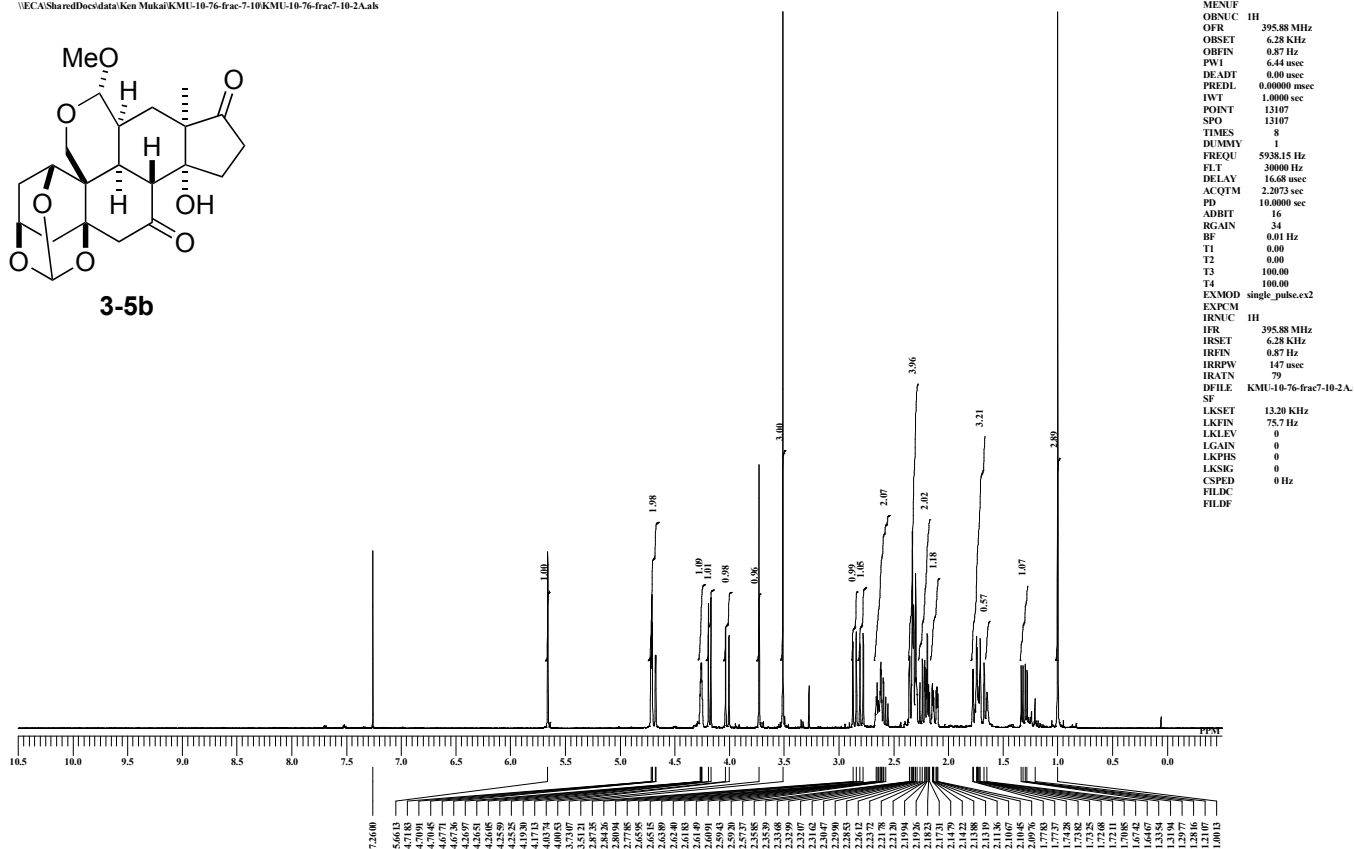
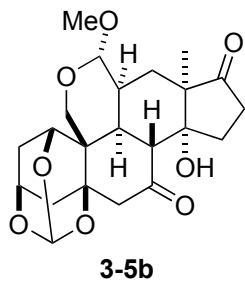


```

DATUM 06-02-2014 22:33:04
MENUF
OBNUC 13C
OFR 99.55 MHz
ORSET 5.13 KHz
ORFIN 0.98 Hz
PW1 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 26214
SFO 26214
TIMES 512
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 7.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 58
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
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE KMU-10-76-frac12-Carb
SF 13.20 KHz
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
    
```

KMU-10-76-frac7-10

\\ECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-10-76-frac-7-10\KMU-10-76-frac7-10-2Aa.s

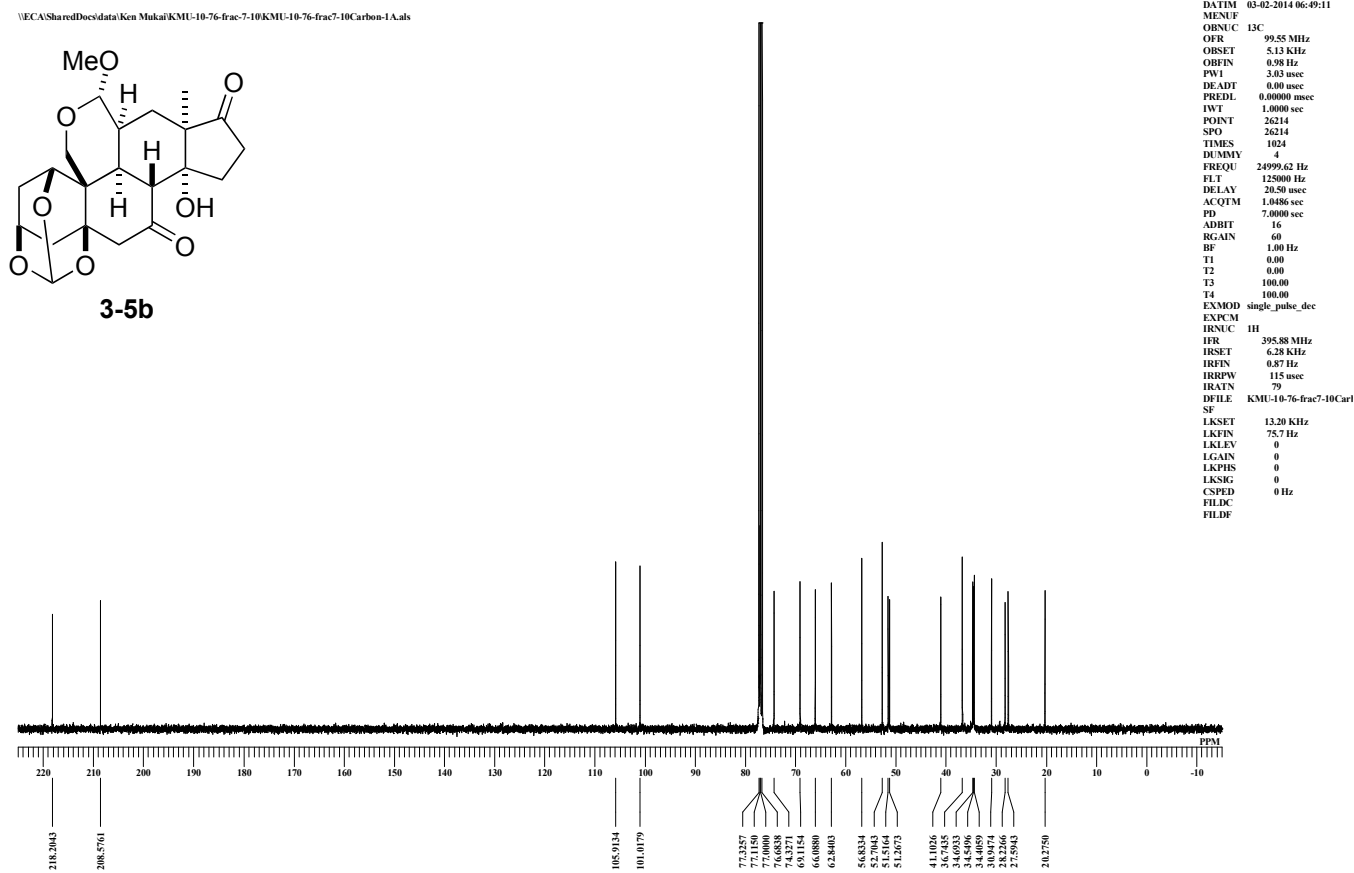
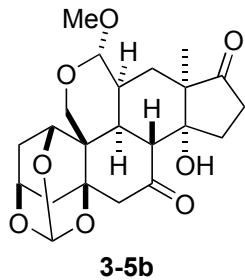


```

DATUM 02-02-2014 21:46:02
MENUF
OBNUC 1H
OF 395.88 MHz
ORSET 6.28 KHz
ORFIN 0.87 Hz
PW 1 6.44 usec
DE ADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SFO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5928.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 10.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 34
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IF 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 147 usec
IRATN 79
DFILE KMU-10-76-frac7-10-2A.
SF 13.20 KHz
LKSET 75.7 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FILDF
    
```

KMU-10-76-frac7-10Carbon

\\ECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-10-76-frac-7-10\KMU-10-76-frac7-10Carbon-1Aa.s

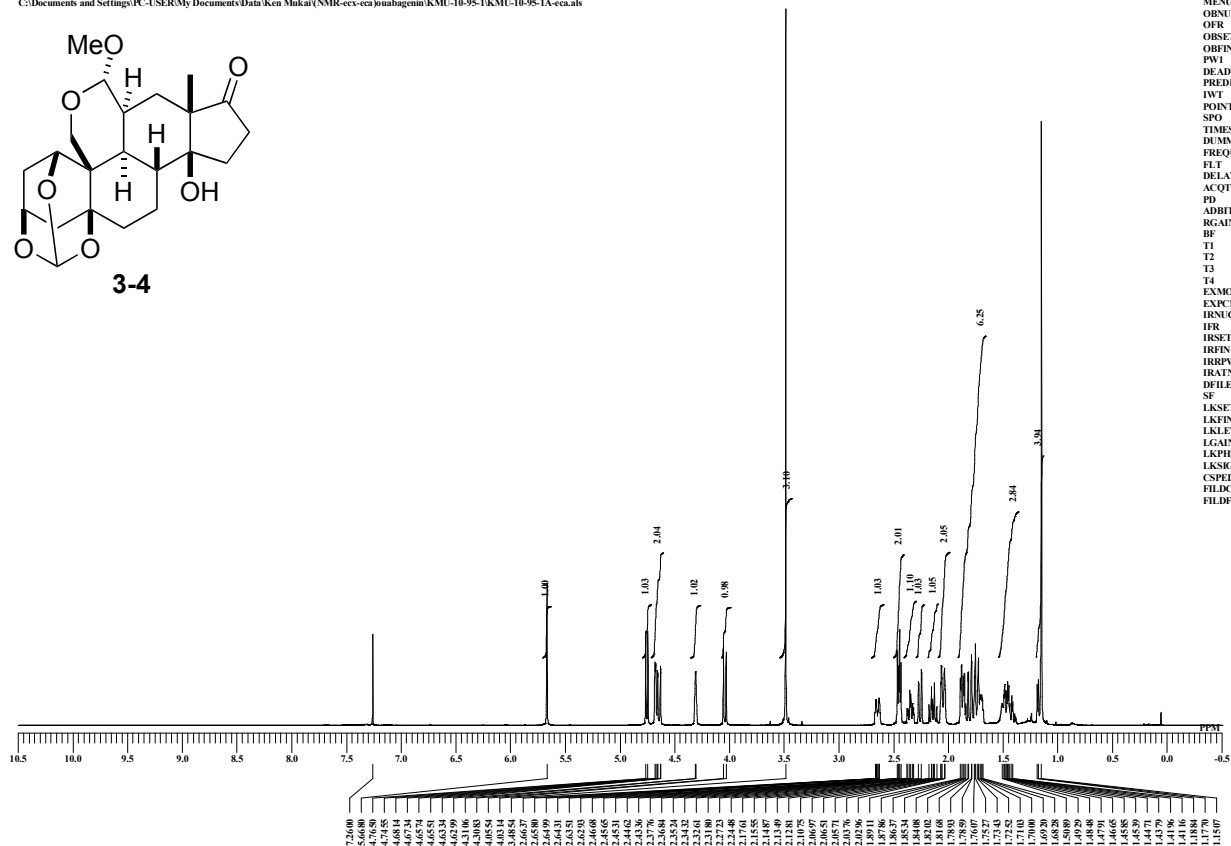
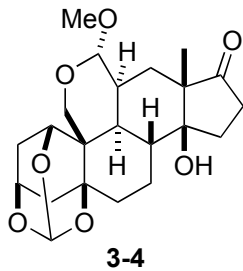


```

DATUM 03-02-2014 06:49:11
MENUF
OBNUC 13C
OF 99.55 MHz
ORSET 5.13 KHz
ORFIN 0.98 Hz
PW 1 3.03 usec
DE ADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SFO 26214
TIMES 1024
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 125000 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 7.9000 usec
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
IF 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE KMU-10-76-frac7-10Carl
SF 13.20 KHz
LKSET 75.7 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FILDF
    
```

KMU-10-95-1-eca

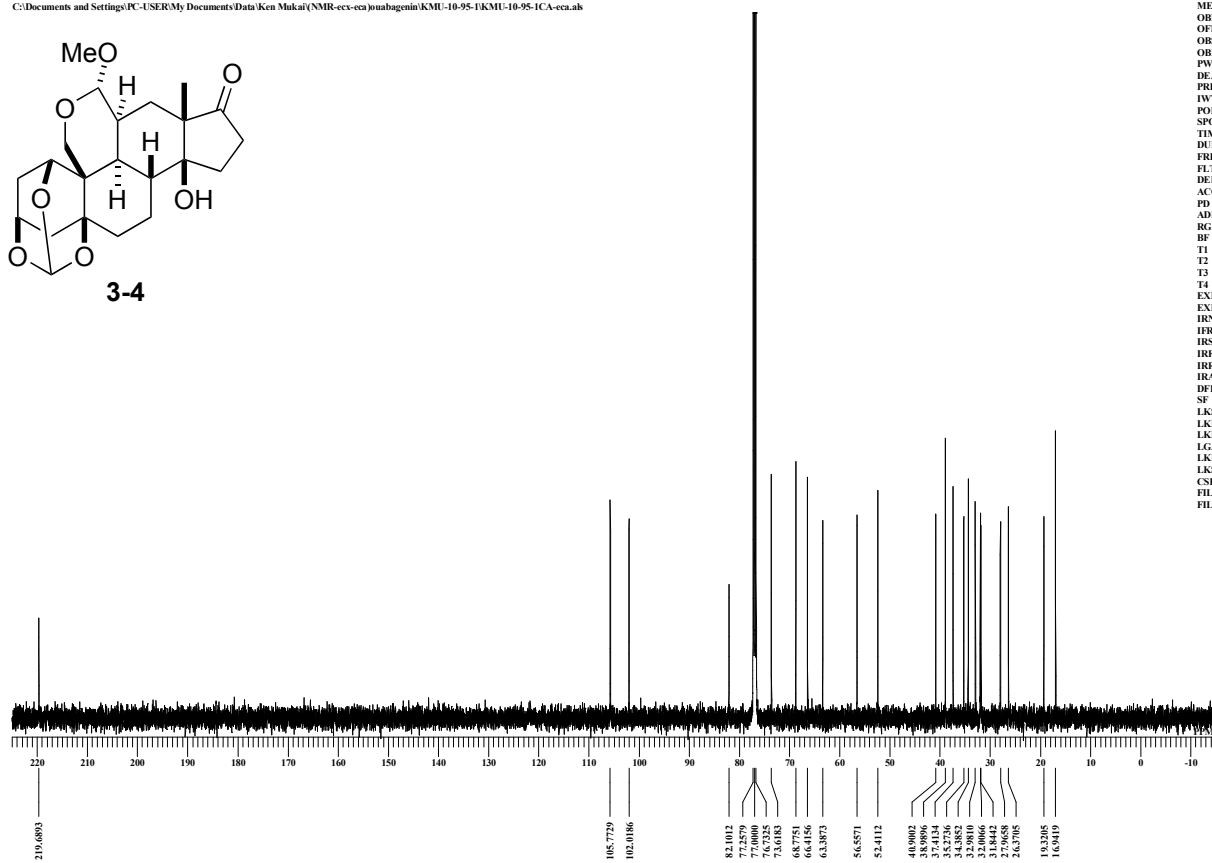
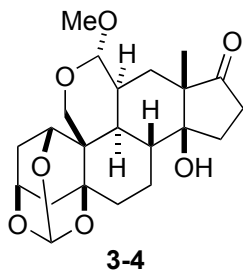
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-10-95-1\KMU-10-95-1A-eca.a



DATIM 2014-04-07 20:50:08
 MENUC
 OBNUC 1H
 OFR 490.15 MHz
 ORSET 9.16 KHz
 OFBIN 7.60 Hz
 PW1 6.60 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SFO 13107
 TIMES 16
 DUMMY 1
 FREQU 7252.83 Hz
 FLT 37000 Hz
 DELAY 13.52 usec
 ACQTM 1.7826 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 36
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_x2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRPWP 92 usec
 IRATN 4
 DFILE KMU-10-95-1A-eca.a
 SF 70.30 KHz
 LKSET 70.30 KHz
 LKFIN 32.5 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-10-95-1C-eca

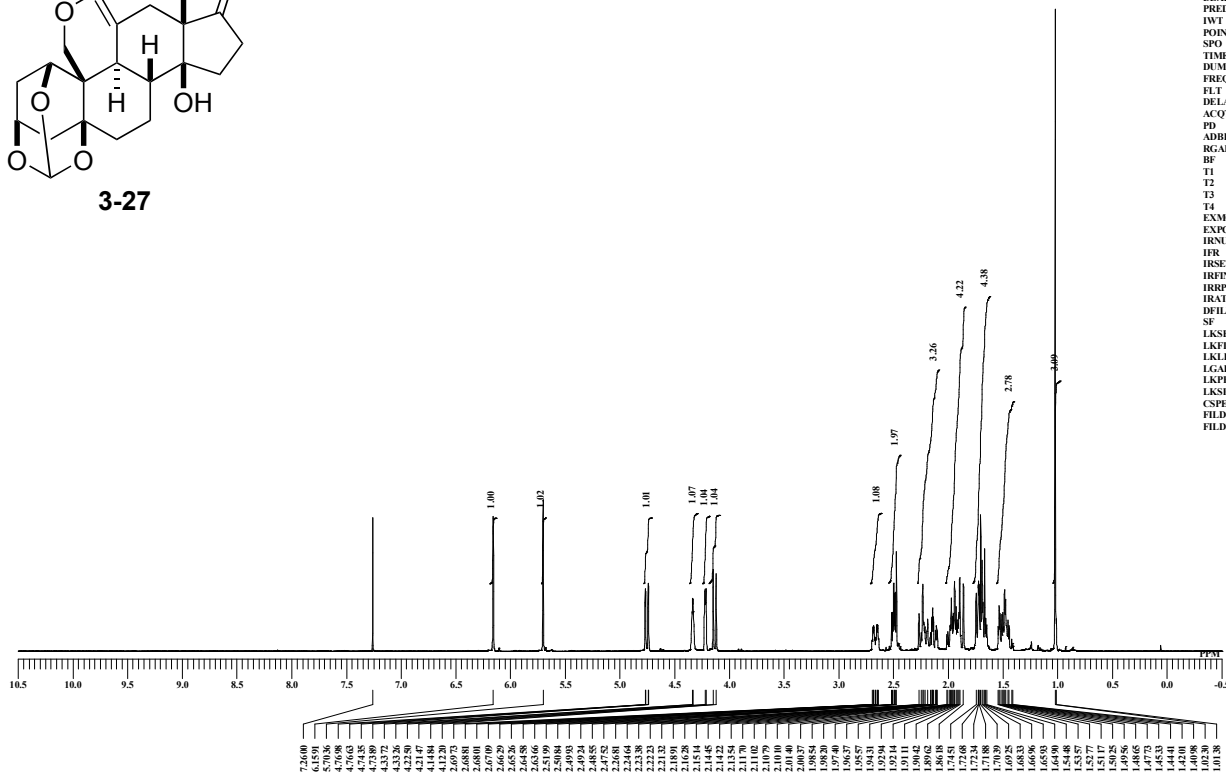
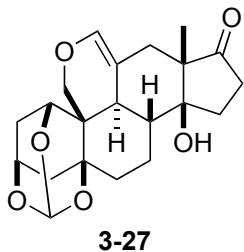
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-10-95-1\KMU-10-95-1C-eca.a



DATIM 2014-04-07 23:57:51
 MENUC
 OBNUC 13C
 OFR 123.36 MHz
 ORSET 2.31 KHz
 OFBIN 6.71 Hz
 PW1 3.08 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 26214
 TIMES 512
 DUMMY 4
 FREQU 30863.73 Hz
 FLT 155000 Hz
 DELAY 21.06 usec
 ACQTM 0.8493 sec
 PD 7.0000 sec
 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 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRPWP 92 usec
 IRATN 4
 DFILE KMU-10-95-1C-eca.a
 SF 70.30 KHz
 LKSET 70.30 KHz
 LKFIN 32.5 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-10-96-1-ecs

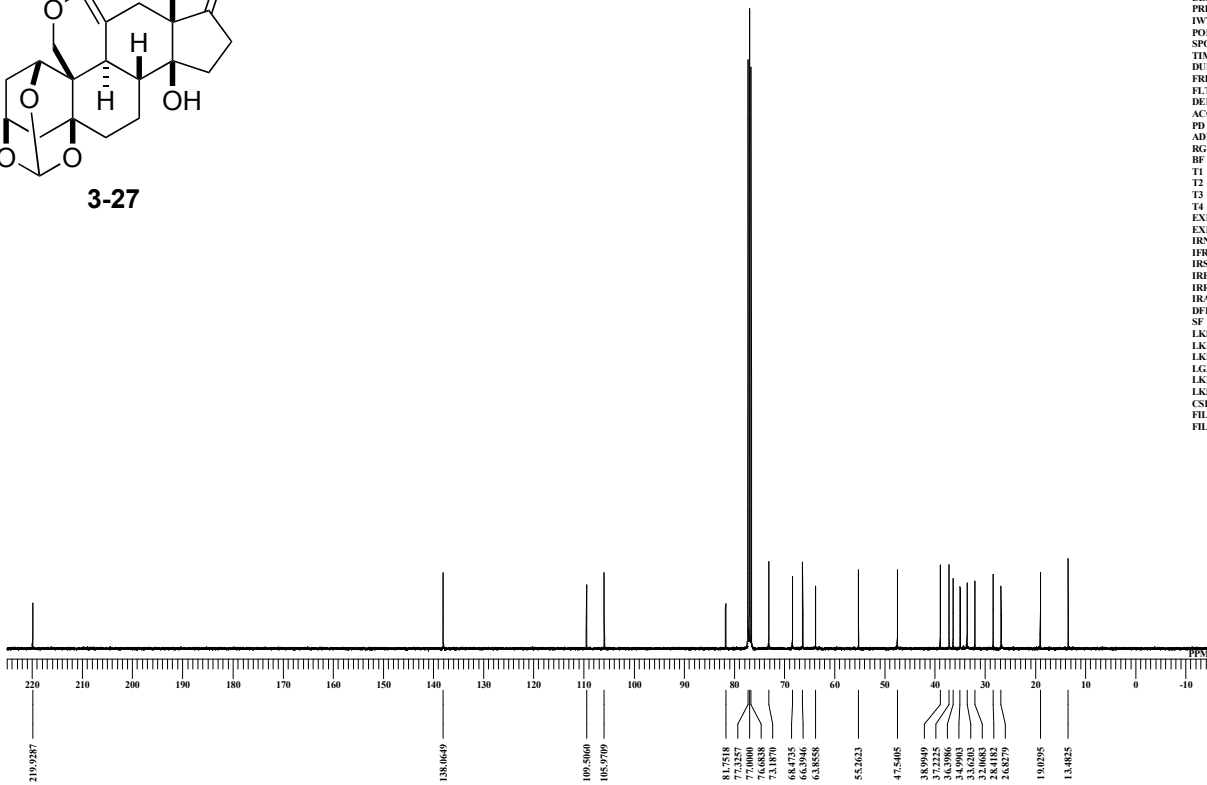
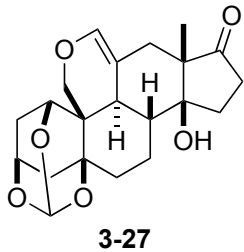
\\ECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-10-96-1\KMU-10-96-1A-ecs-2.lal



DATIM 11-04-2014 21:05:14
 MENUF
 OBNUC IH
 OFR 395.88 MHz
 ORSET 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
 SFO 13107
 TIMES 16
 DUMMY 1
 FREQU 5928.15 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 34
 BF 0.10 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_x2
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE KMU-10-96-1A-ecs-2.lal
 SF 13.20 KHz
 LKSET 75.7 Hz
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-10-96-1C-ecs

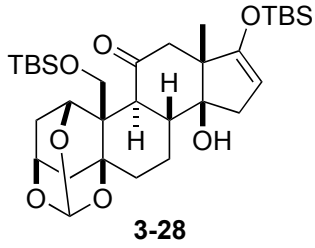
\\ECA\SharedDocs\data\Ken Mukai\KMU-10-96-1\KMU-10-96-1CA-ecs-1.lal



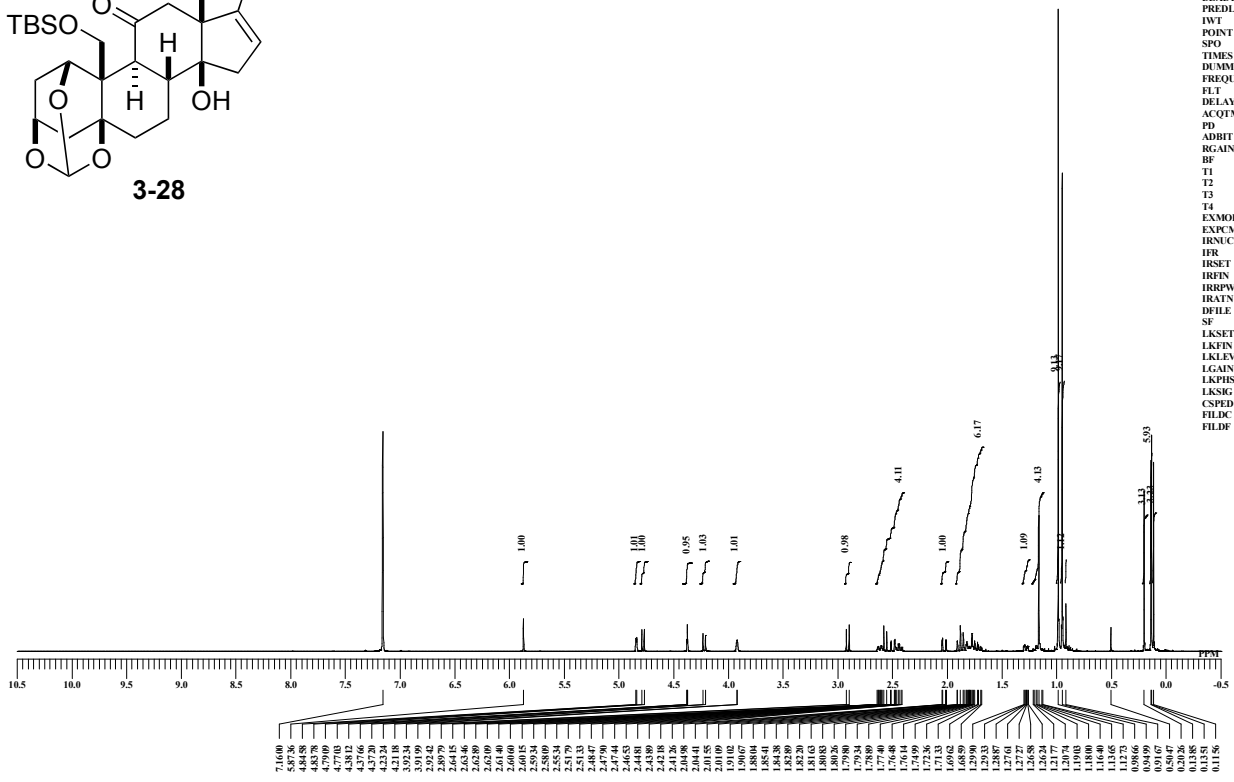
DATIM 12-04-2014 07:26:57
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 99.55 MHz
 ORSET 5.13 KHz
 OBFIN 0.98 Hz
 PW1 3.03 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 26214
 TIMES 1024
 DUMMY 4
 FREQU 24999.62 Hz
 FLT 125000 Hz
 DELAY 20.50 usec
 ACQTM 1.0486 sec
 PD 7.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 60
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC IH
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DFILE KMU-10-96-1CA-ecs-1.lal
 SF 13.20 KHz
 LKSET 75.7 Hz
 LKFIN 75.7 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-10-99-1-eca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-10-100-1\KMU-10-100-1A-eca.ab

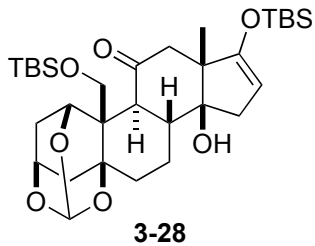


```
DATIM 2014-04-12 02:05:25
MENUC
OBNUC 1H
PFR 490.15 MHz
ORSET 9.16 KHz
ORFIN 7.60 Hz
PW1 6.60 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 13107
SFO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 73523.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 36
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulsecx2
EXPCM
IRNUC 1H
IRF 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KMU-10-100-1A-eca.ab
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FIDK
FIDF
```

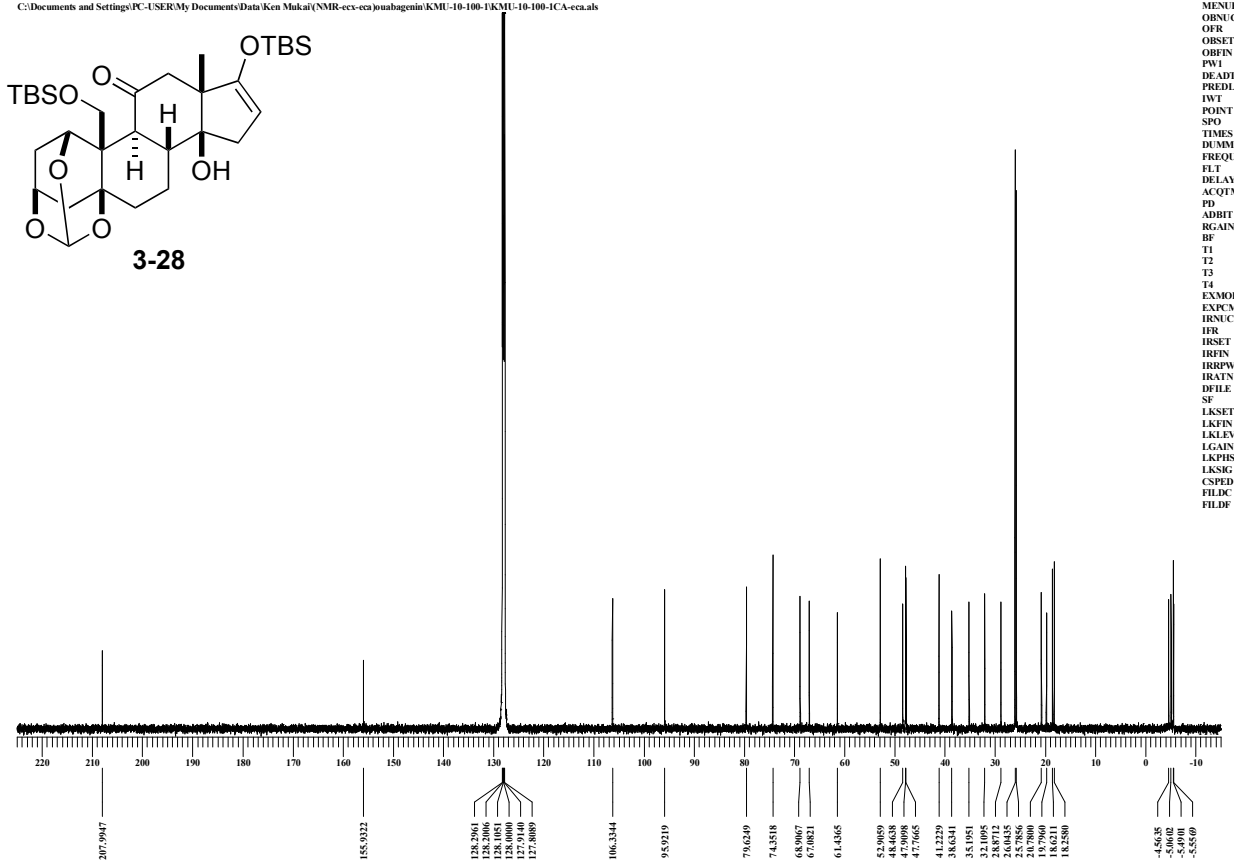


KMU-10-99-1C-eca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-10-100-1\KMU-10-100-1CA-eca.ab

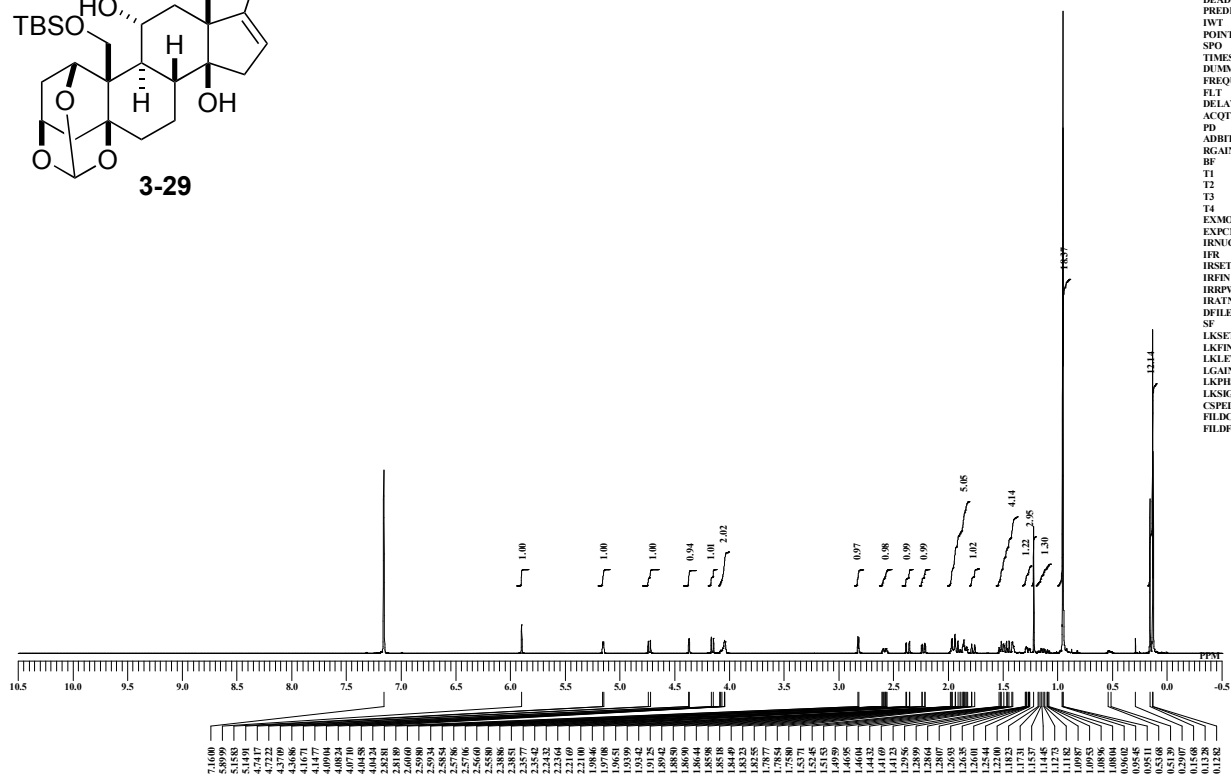
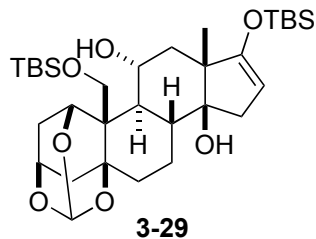


```
DATIM 2014-04-12 12:35:01
MENUC
OBNUC 13C
PFR 123.36 MHz
ORSET 2.31 KHz
ORFIN 6.71 Hz
PW1 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 26214
SFO 26214
TIMES 2048
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 7.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 60
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IRF 123.36 MHz
IRSET 2.31 KHz
IRFIN 6.71 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KMU-10-100-1CA-eca.ab
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FIDK
FIDF
```



KMU-11-2-1

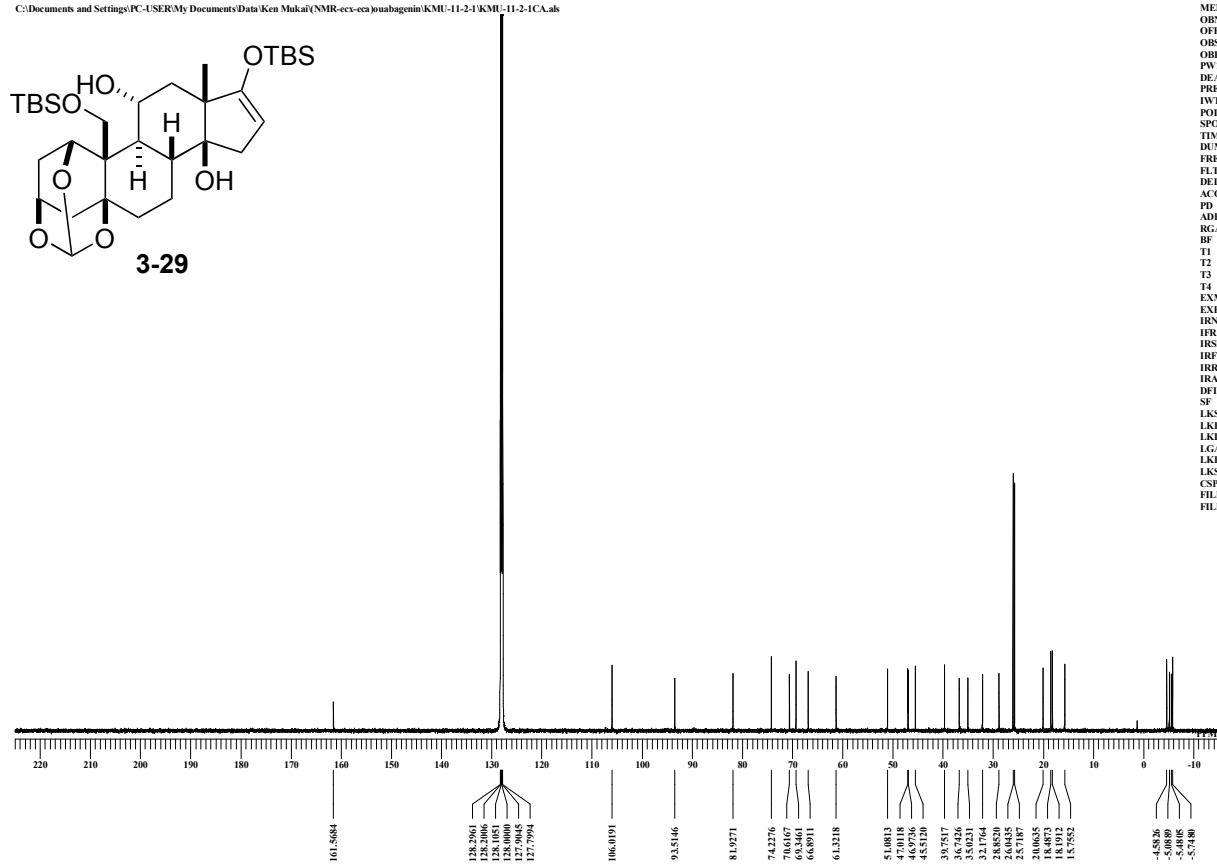
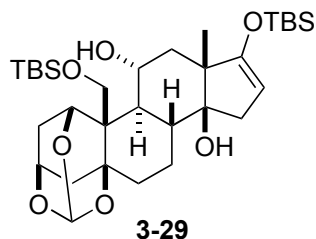
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eva\jousabagenin\KMU-11-2-1\KMU-11-2-1A.a



DATIM 2014-04-13 01:50:22
 MENUC
 OBNUC 1H
 OFR 490.15 MHz
 ORSET 9.16 KHz
 OFBIN 7.60 Hz
 PW1 6.60 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SFO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7252.83 Hz
 FLT 37000 Hz
 DELAY 13.52 usec
 ACQTM 1.7826 sec
 PD 10.0000 usec
 ADBIT 16
 RGAIN 36
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRRPW 92 usec
 IRATN 4
 DFIL KMU-11-2-1A.a
 SF 70.30 KHz
 LKSET 70.30 KHz
 LKFIN 29.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-11-2-1C

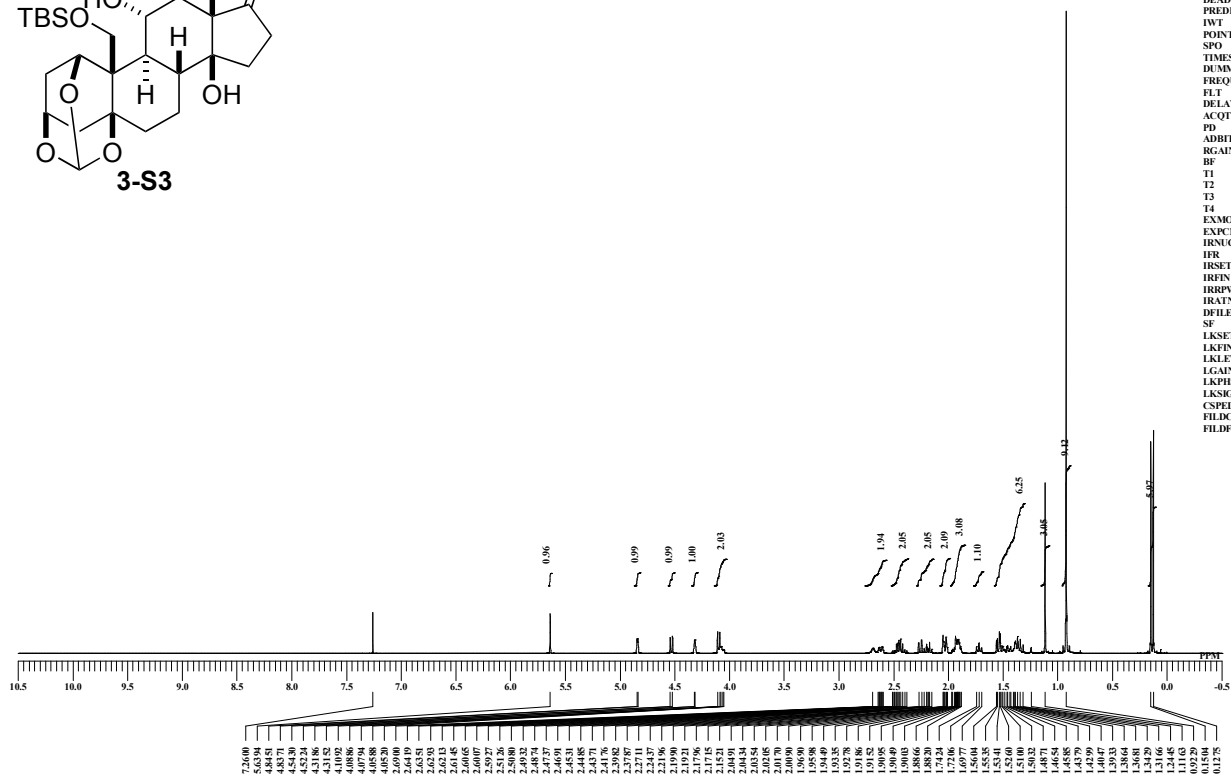
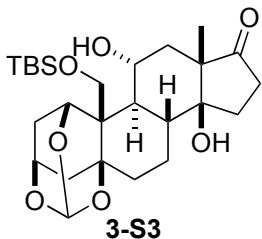
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eva\jousabagenin\KMU-11-2-1\KMU-11-2-1CA.a



DATIM 2014-04-13 12:22:58
 MENUC
 OBNUC 13C
 OFR 123.36 MHz
 ORSET 2.31 KHz
 OFBIN 6.71 Hz
 PW1 3.08 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 26214
 TIMES 2048
 DUMMY 4
 FREQU 3083.73 Hz
 FLT 155000 Hz
 DELAY 21.06 usec
 ACQTM 0.8493 sec
 PD 7.3000 usec
 ADBIT 16
 RGAIN 58
 BF 1.00 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse_dec
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRRPW 92 usec
 IRATN 4
 DFIL KMU-11-2-1CA.a
 SF 70.30 KHz
 LKSET 70.30 KHz
 LKFIN 29.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-11-5-1-eca

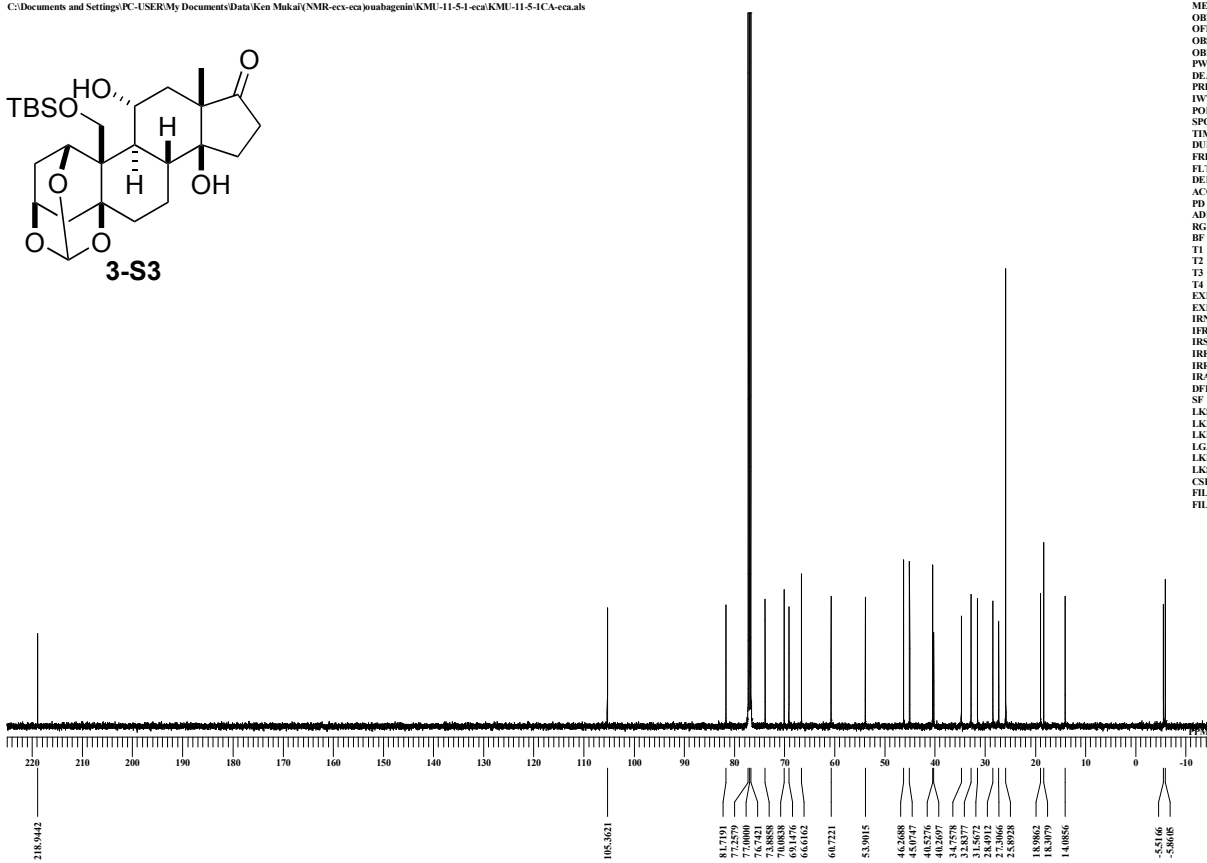
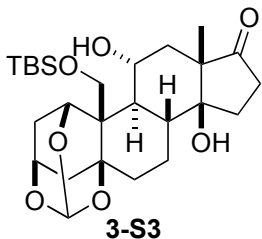
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-11-5-1-eca\KMU-11-5-1A-eca.a



DATIM 2014-04-16 00:53:26
 MNUF
 OBNUC 1H
 OFR 490.15 MHz
 ORSET 9.16 KHz
 OFBIN 7.60 Hz
 PW1 6.60 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SFO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7252.83 Hz
 FLT 37000 Hz
 DELAY 13.52 usec
 ACQTM 1.7826 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 34
 BF 0.12 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRRPW 92 usec
 IRATN 4
 DFIL KMU-11-5-1A-eca.a
 SF
 LKSET 70.30 KHz
 LKFIN 32.5 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-11-5-1C-eca

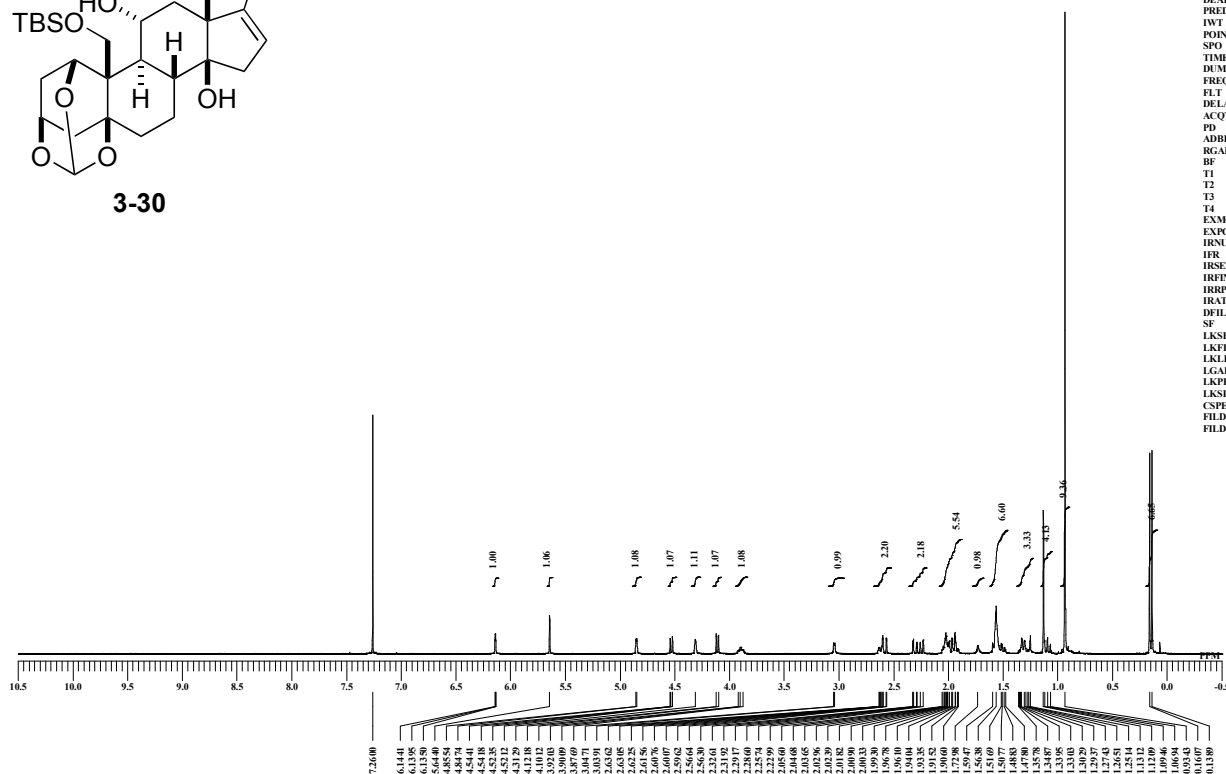
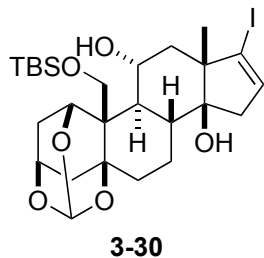
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-11-5-1-eca\KMU-11-5-1CA-eca.a



DATIM 2014-04-16 10:04:39
 MNUF
 OBNUC 13C
 OFR 123.36 MHz
 ORSET 2.31 KHz
 OFBIN 6.71 Hz
 PW1 3.08 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 26214
 TIMES 1024
 DUMMY 4
 FREQU 30863.73 Hz
 FLT 155000 Hz
 DELAY 21.06 usec
 ACQTM 0.8493 sec
 PD 7.0000 sec
 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 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRRPW 92 usec
 IRATN 4
 DFIL KMU-11-5-1CA-eca.a
 SF
 LKSET 70.30 KHz
 LKFIN 32.5 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF

KMU-11-6-1-eca

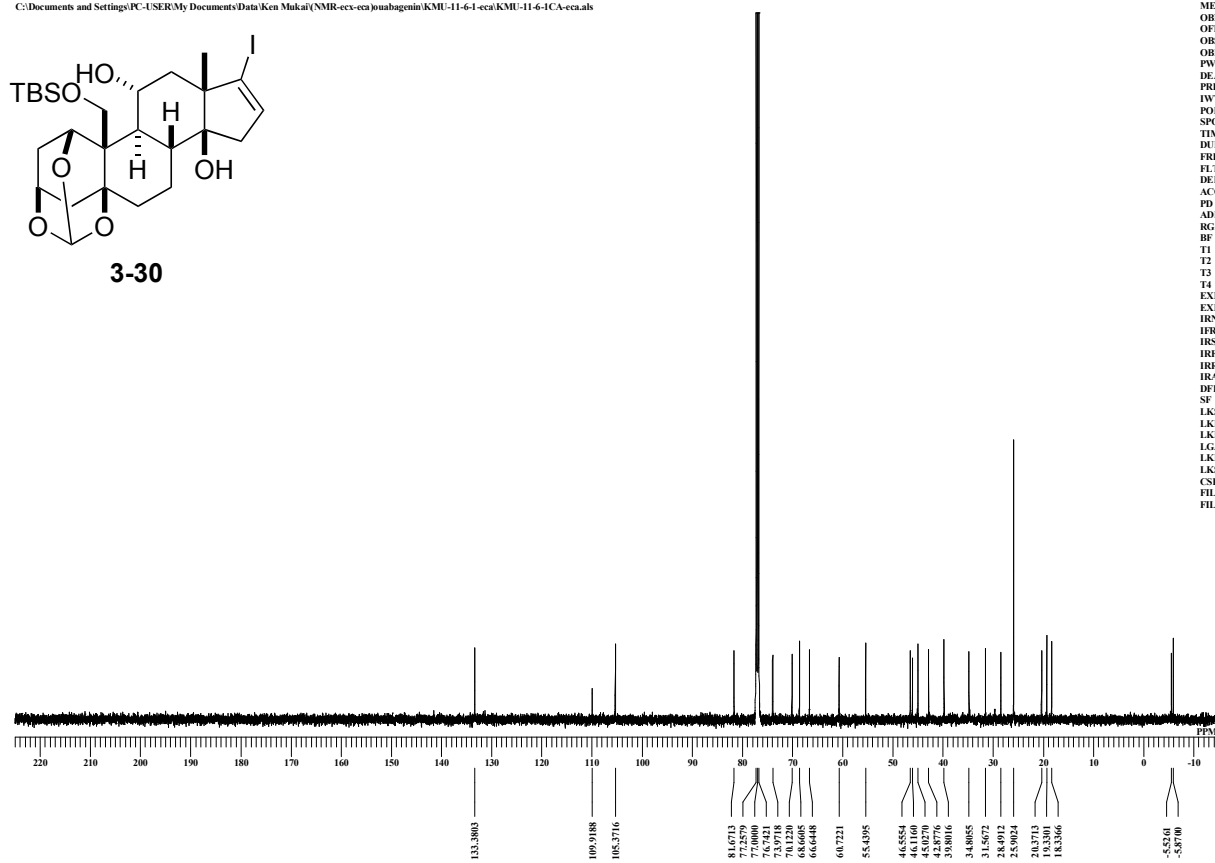
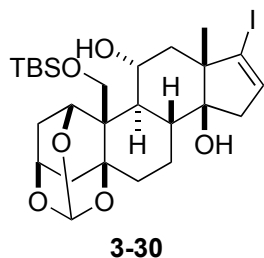
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\suabagenin\KMU-11-6-1-eca\KMU-11-6-1-eca-for-data.als



```
DATIM 17-04-2014 15:04:11
MENUC
OBNUC 1H
OF 490.15 MHz
ORSET 9.16 KHz
OBFIN 7.60 Hz
PW1 6.60 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 13107
SFO 13107
TIMES 16
DUMMY 1
FREQU 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 40
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IF 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 118 usec
IRATN 79
DFILE KMU-11-6-1-ecaA-for-da
SF 70.30 KHz
LKSET 32.5 Hz
LKFIN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
```

KMU-11-6-1C-eca

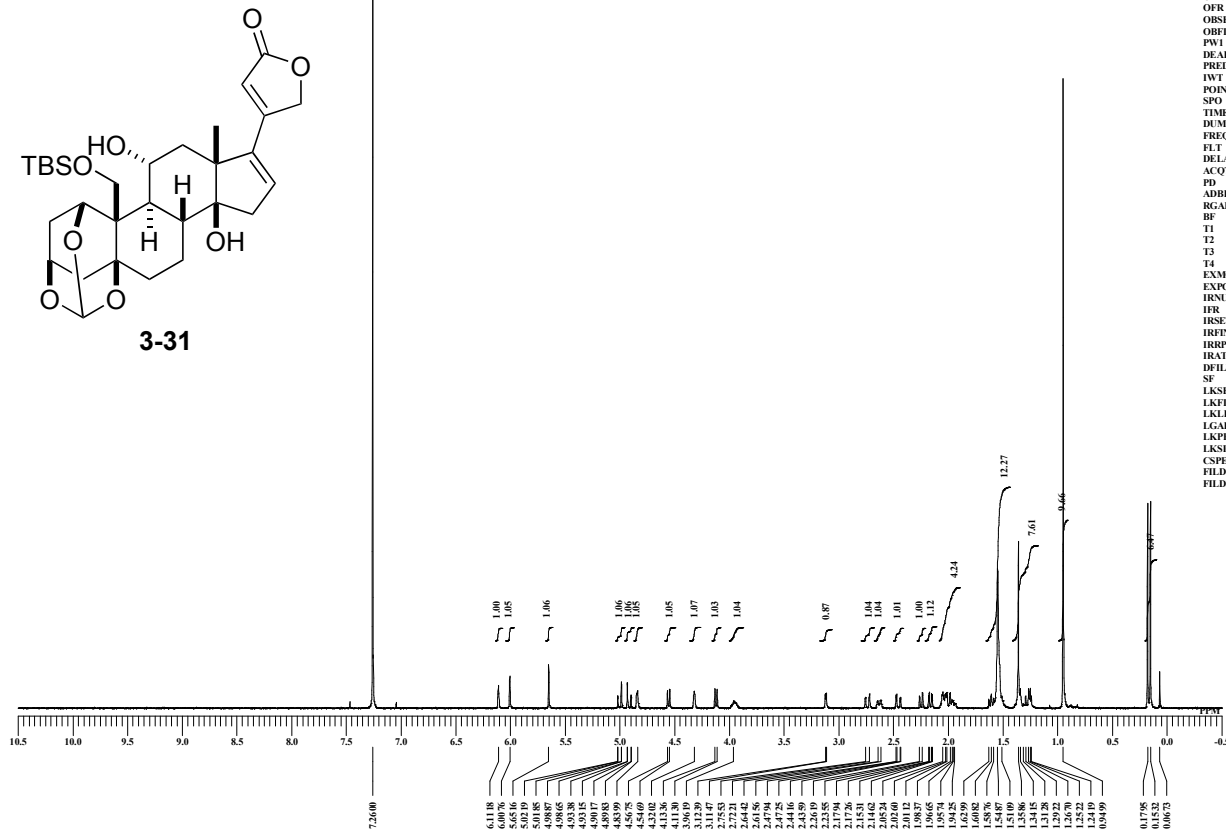
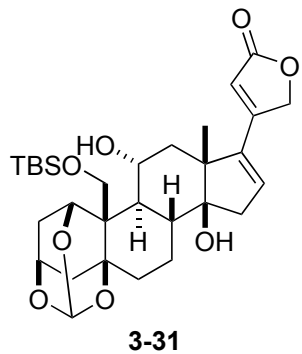
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\suabagenin\KMU-11-6-1-eca\KMU-11-6-1CA-eca.als



```
DATIM 2014-04-17 01:46:22
MENUC
OBNUC 13C
OF 123.36 MHz
ORSET 2.31 KHz
OBFIN 6.71 Hz
PW1 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 26214
SFO 26214
TIMES 1024
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 7.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 56
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 1H
IF 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KMU-11-6-1CA-eca.als
SF 70.30 KHz
LKSET 32.5 Hz
LKFIN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
```

KMU-11-8-1H-ECX

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Dati\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\snabagenin\KMU-11-8-1\KMU-11-8-1H-ECX2

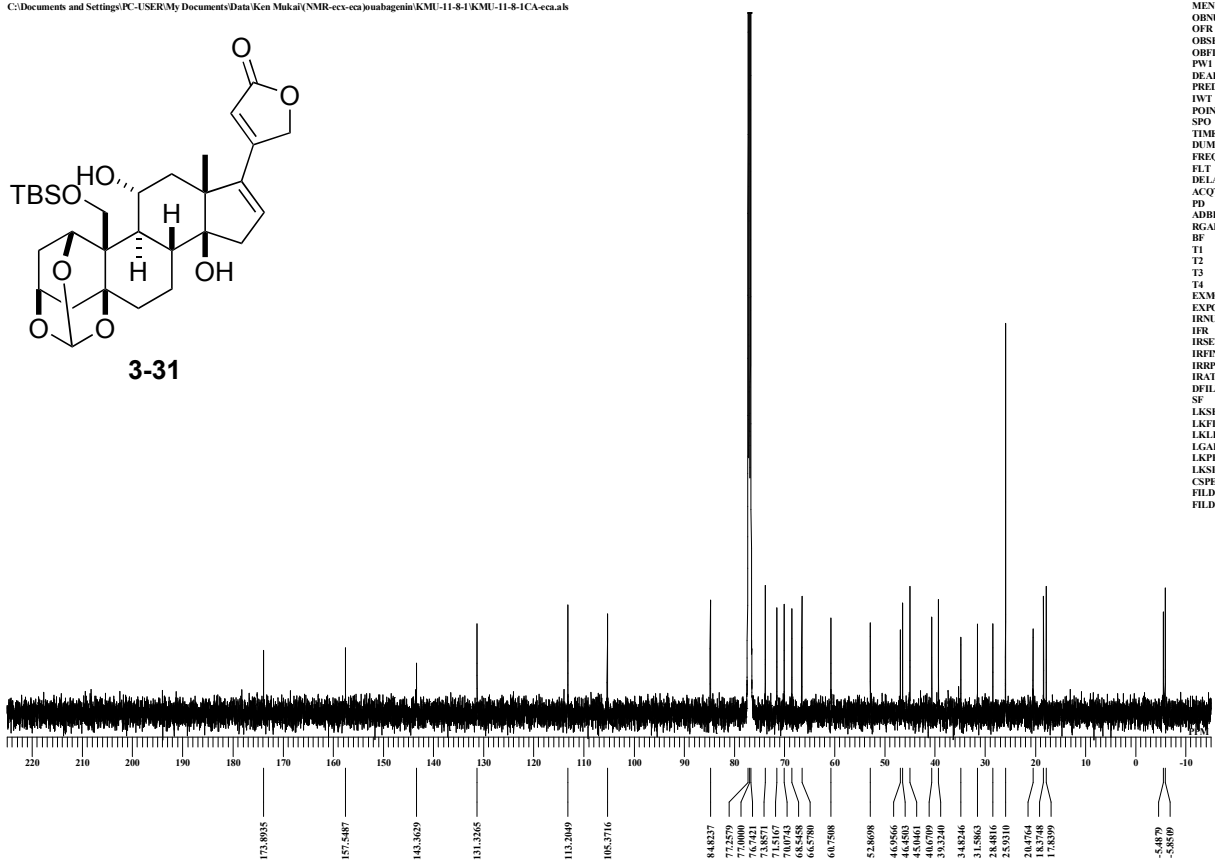
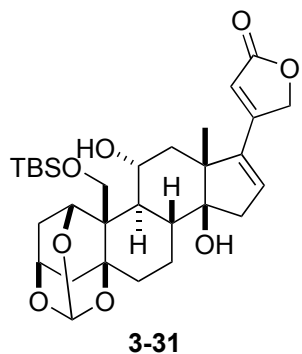


```

DATIM 25-04-2014 10:53:30
MENUC
OBNUC 1H
OF 495.13 MHz
ORSET 4.38 KHz
ORFIN 9.64 Hz
PW1 6.00 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 16384
SFO 16384
TIMES 32
DUMMY 1
FREQU 9286.78 Hz
FLT 38000 Hz
DELAY 13.16 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 58
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ec2
EXPCM
IRNUC 1H
IF 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 79
DFILE KMU-11-8-1H-ECX.2
SF 748.40 KHz
LKSET 98.2 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
    
```

KMU-11-8-1C-eca

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Dati\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\snabagenin\KMU-11-8-1\KMU-11-8-1C-eca.als

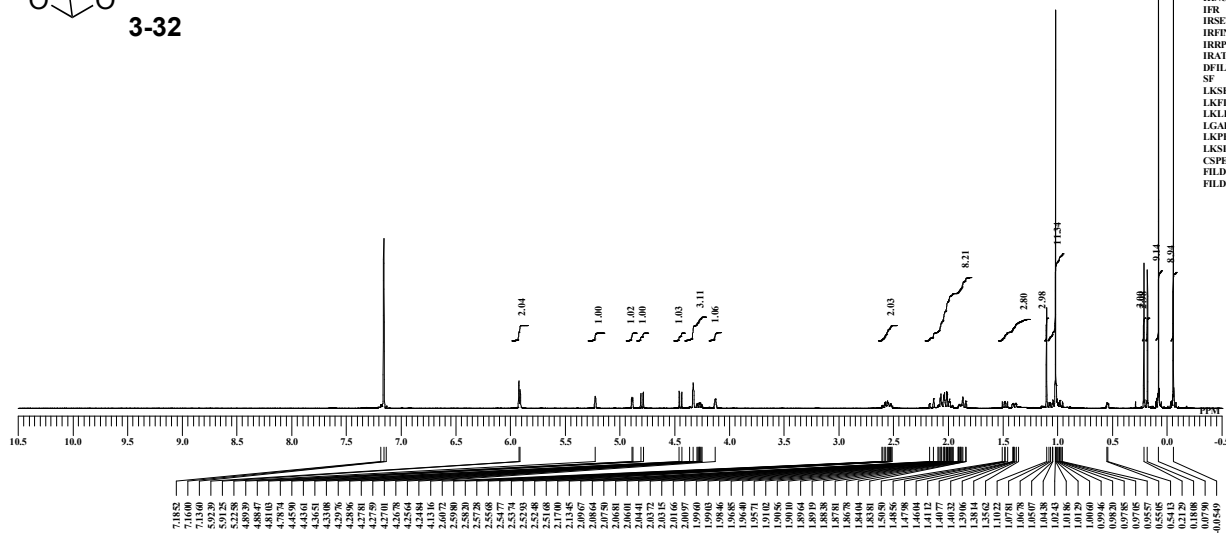
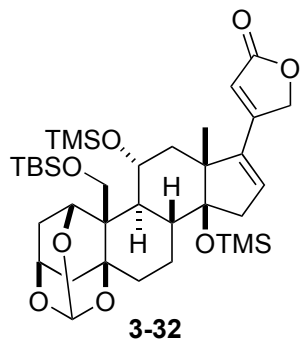


```

DATIM 2014-04-20 13:15:54
MENUC
OBNUC 13C
OF 123.36 MHz
ORSET 2.31 KHz
ORFIN 6.71 Hz
PW1 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 26214
SFO 36214
TIMES 5120
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 7.3000 sec
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 1H
IF 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KMU-11-8-1C-eca.als
SF 70.30 KHz
LKSET 32.5 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
    
```

KMU-11-37-1-eca

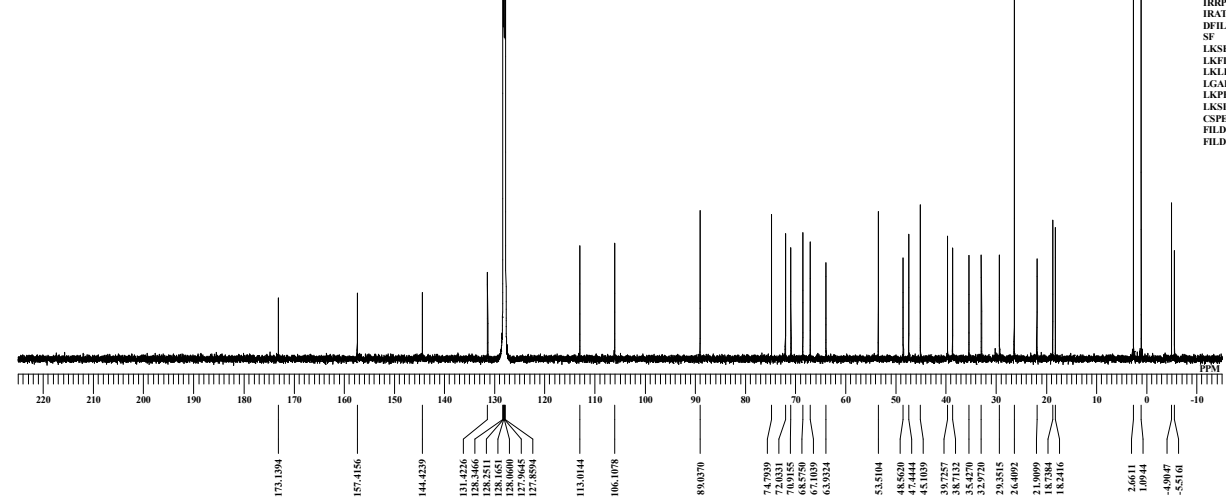
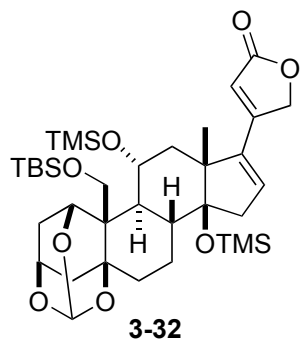
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-11-37-1\KMU-11-37-1A-eca.a



DATIM 2014-05-17 03:33:28
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 490.15 MHz
 ORSET 9.16 KHz
 OFBIN 7.60 Hz
 PW1 6.60 usec
 DE-ADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SFO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7252.83 Hz
 FLT 37000 Hz
 DELAY 13.52 usec
 ACQTM 1.7826 sec
 PD 10.0000 usec
 ADBIT 16
 RGAIN 36
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 90.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulse.ec2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRPWP 92 usec
 IRATN 4
 DFILE KMU-11-37-1A-eca.a
 SF 70.30 KHz
 LKSET 29.2 Hz
 LKFIN 29.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FLDC
 FILDF

KMU-11-37-1C-eca

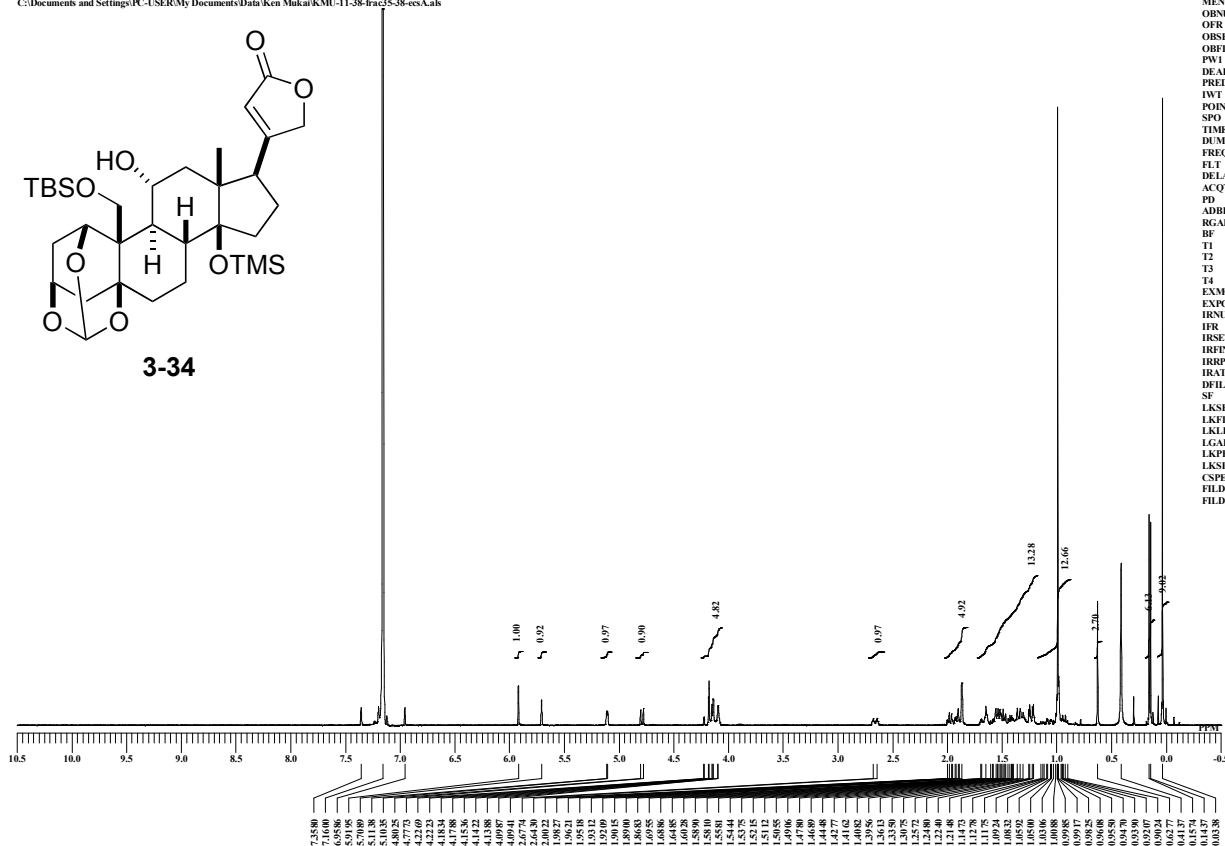
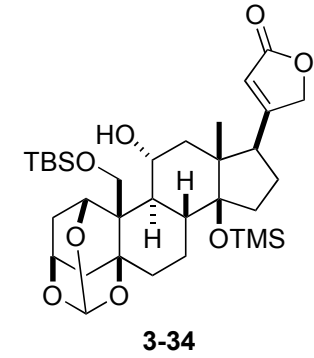
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\osabagenin\KMU-11-37-1\KMU-11-37-1CA-eca.a



DATIM 2014-05-17 08:05:44
 MENUF
 OBNUC 13C
 OFR 123.26 MHz
 ORSET 2.31 KHz
 OFBIN 6.71 Hz
 PW1 3.08 usec
 DE-ADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 26214
 SFO 26214
 TIMES 2048
 DUMMY 4
 FREQU 30633.73 Hz
 FLT 155000 Hz
 DELAY 21.06 usec
 ACQTM 0.8493 sec
 PD 7.3000 usec
 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 1H
 IFR 490.15 MHz
 IRSET 9.16 KHz
 IRFIN 7.60 Hz
 IRPWP 92 usec
 IRATN 4
 DFILE KMU-11-37-1CA-eca.a
 SF 70.30 KHz
 LKSET 29.2 Hz
 LKFIN 29.2 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIS 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FLDC
 FILDF

KMU-11-38-frac35-38-ecs

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\KMU-11-38-frac35-38-ecs.Aals

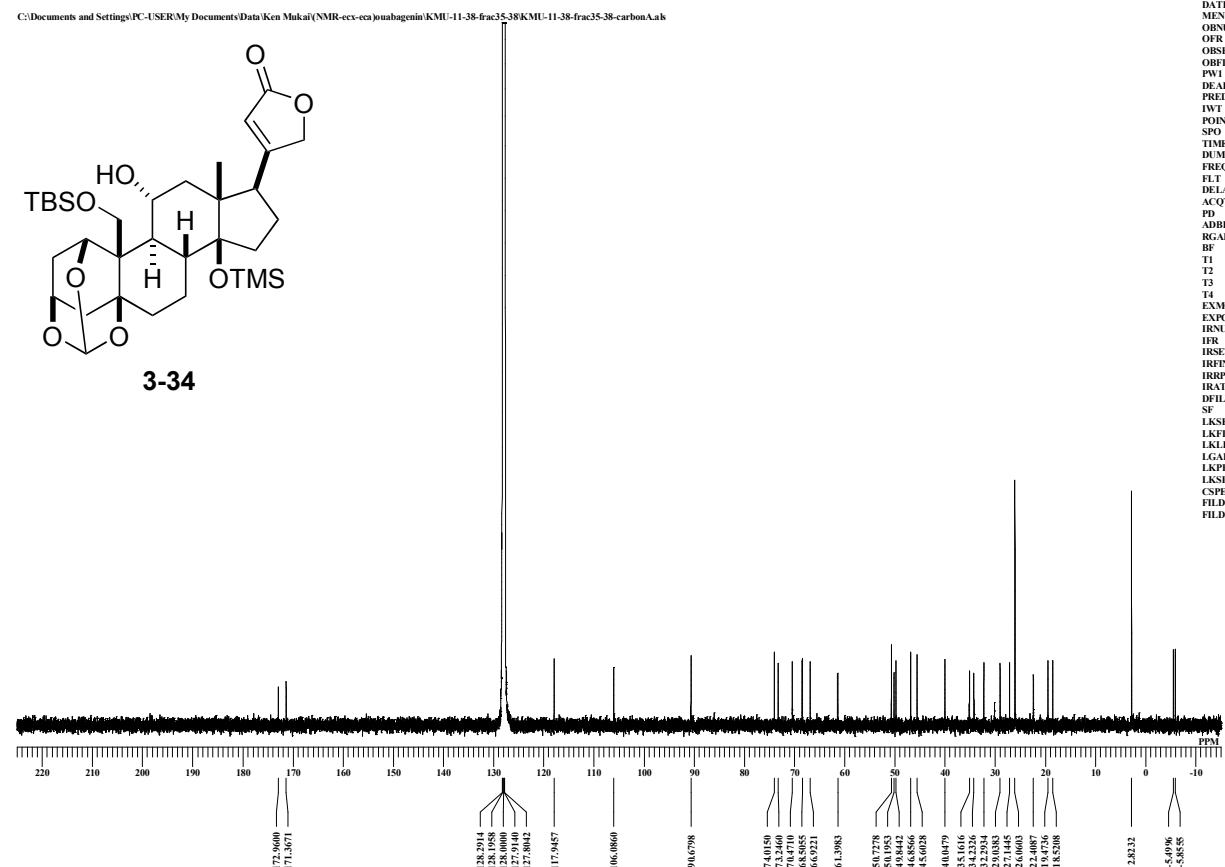
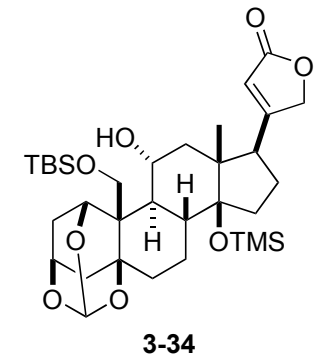


```

DATIM 24-05-2014 12:17:25
MENUMF
OBNUC 1H
OF 395.88 MHz
ORSET 6.28 KHz
ORFIN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 13107
SFO 13107
TIMES 32
DUMMY 1
FREQU 5928.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 10.0000 usec
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
IF 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE KMU-11-38-frac35-38-ecs
SF 13.20 KHz
LKSET 69.6 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
    
```

KMU-11-38-frac35-38-carbon

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\suabagenin\KMU-11-38-frac35-38\KMU-11-38-frac35-38-carbon.Aals

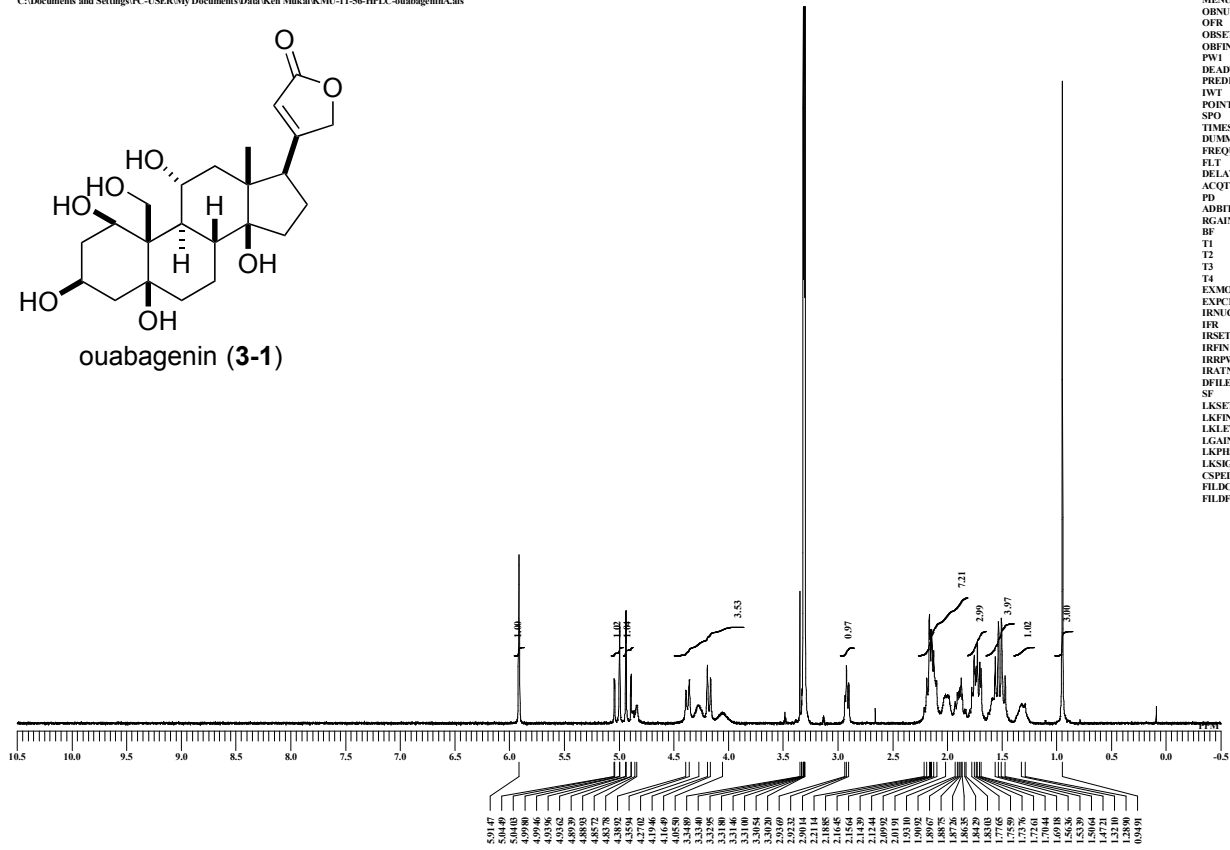
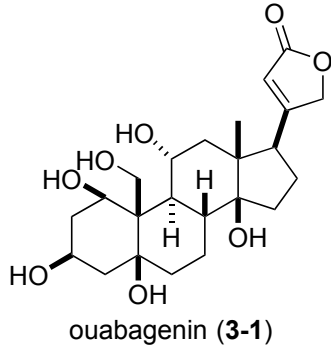


```

DATIM 2014-05-21 18:14:09
MENUMF
OBNUC 13C
OF 123.36 MHz
ORSET 2.31 KHz
ORFIN 6.71 Hz
PW1 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 104856
SFO 104856
TIMES 8385
DUMMY 4
FREQU 30663.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 7.3000 usec
ADBIT 16
RGAIN 58
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 1H
IF 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KMU-11-38-frac35-38-carbon
SF 70.30 KHz
LKSET 29.2 Hz
LKFIN 0
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
    
```


KMU-11-56-HPLC-ouabagenin

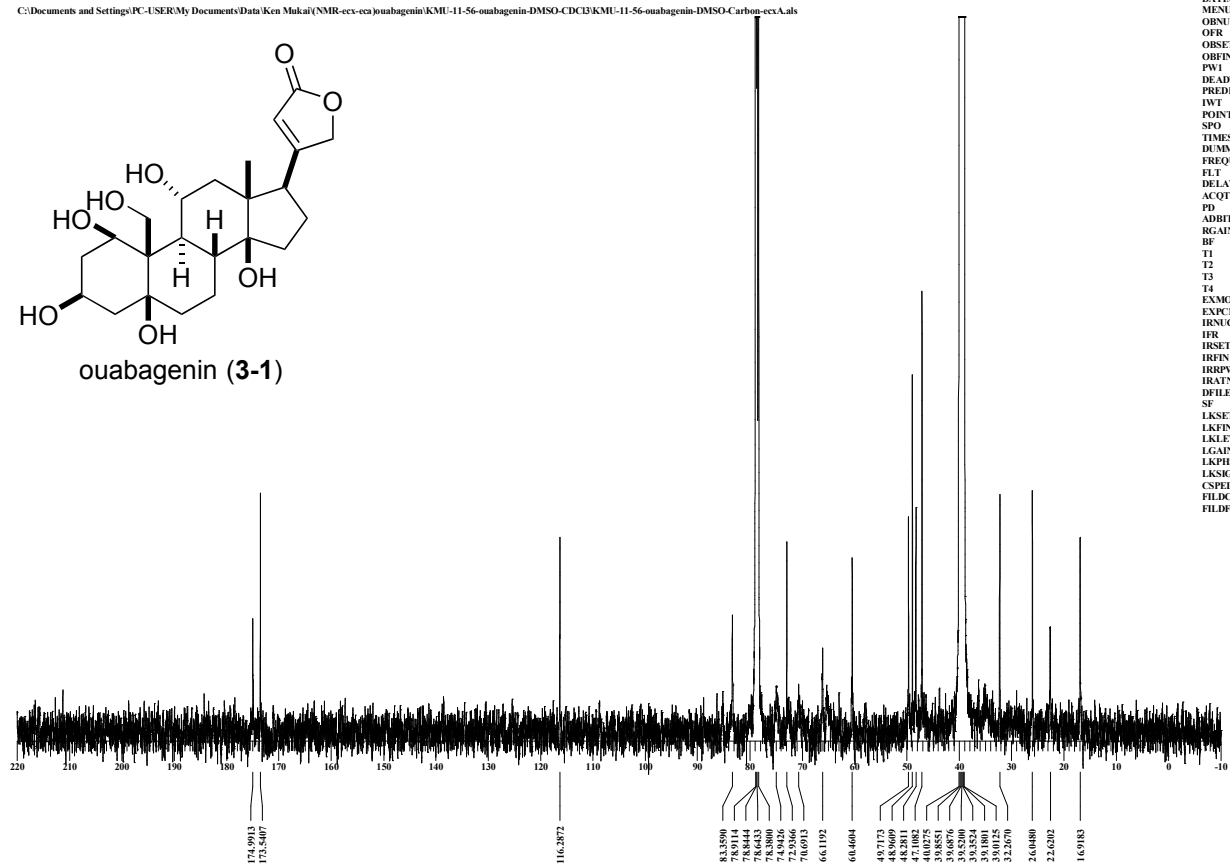
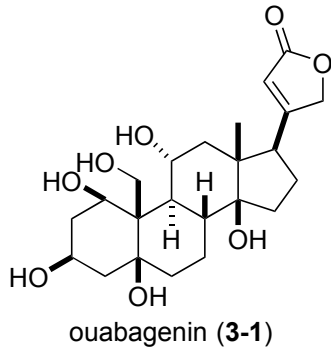
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\KMU-11-56-HPLC-ouabagenin\Aals



```
DATIM 26-06-2014 10:05:07
MENUC
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
ORSET 6.21 KHz
ORFIN 3.80 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 13107
SFO 13107
TIMES 16
DUMMY 1
FREQU 5928.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 10.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 46
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_ex2
EXPCM
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
ORSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRPFW 147 usec
IRATN 79
DFILE KMU-11-56-HPLC-ouab
SF 13.00 KHz
LKFIN 35.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
```

KMU-11-56-ouabagenin-DMSO-Carbon-ex

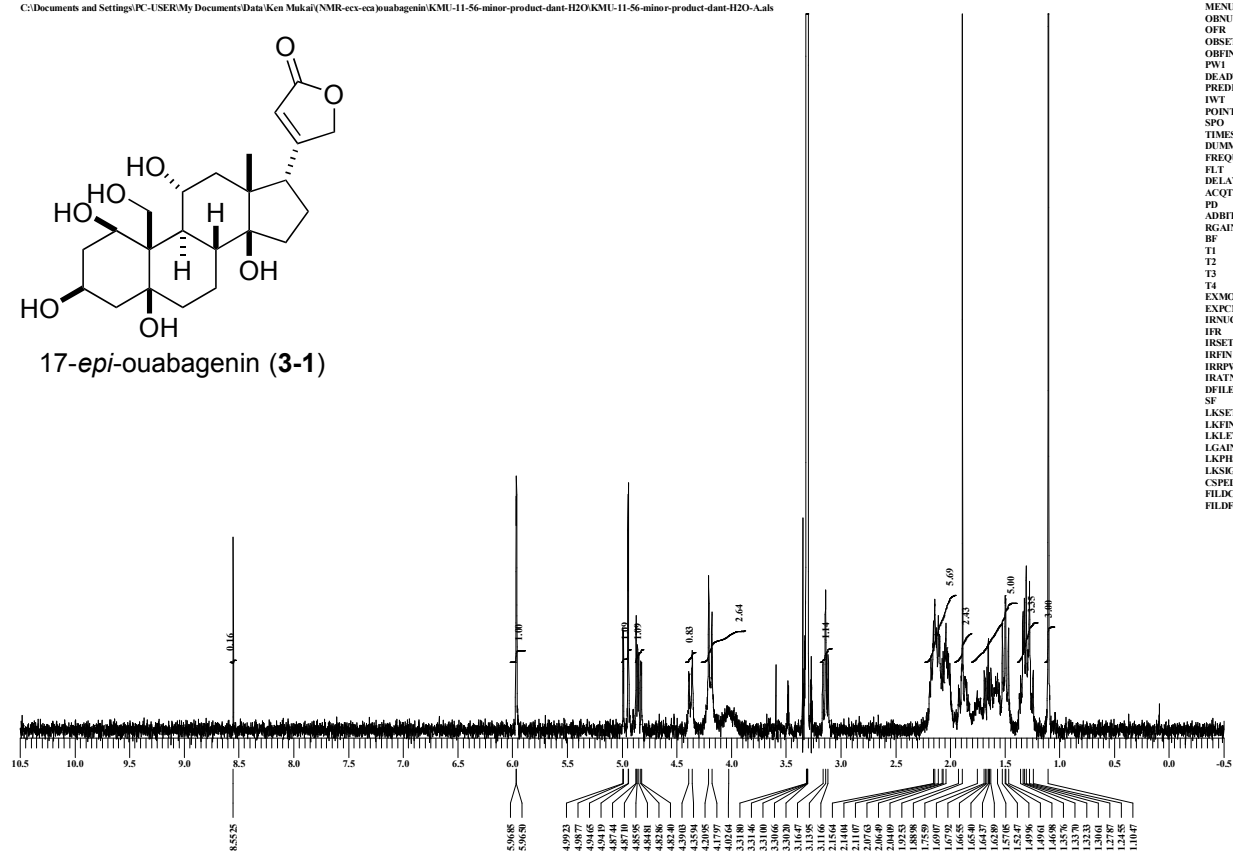
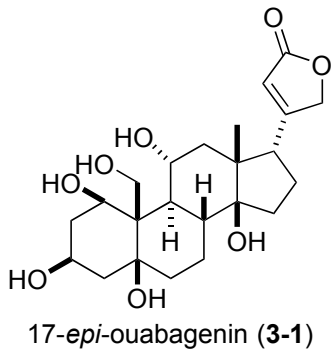
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ccv-eva\ouabagenin\KMU-11-56-ouabagenin-DMSO-CDCl3\KMU-11-56-ouabagenin-DMSO-Carbon-ex\Aals



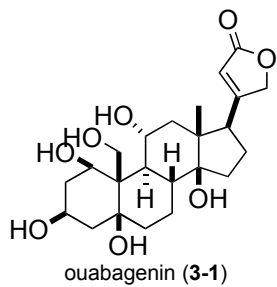
```
DATIM 2014-08-31 23:12:23
MENUC
OBNUC 13C
OFR 124.51 MHz
ORSET 3.45 KHz
ORFIN 6.00 Hz
PW1 3.70 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POFNT 52428
SFO 52428
TIMES 10054
DUMMY 4
FREQU 31249.52 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 7.0000 usec
ADBIT 16
RGAIN 24
BF 3.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
OFR 495.13 MHz
ORSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRPFW 92 usec
IRATN 6
DFILE KMU-11-56-ouabagenin-1
SF 748.10 KHz
LKFIN 36.4 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIB 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FILDC
FILDF
```

KMU-11-56-minor-product-dant-H2O

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Ken Mukai\NMR-ecv-eca\ouabagenin\KMU-11-56-minor-product-dant-H2O\KMU-11-56-minor-product-dant-H2O-Aals

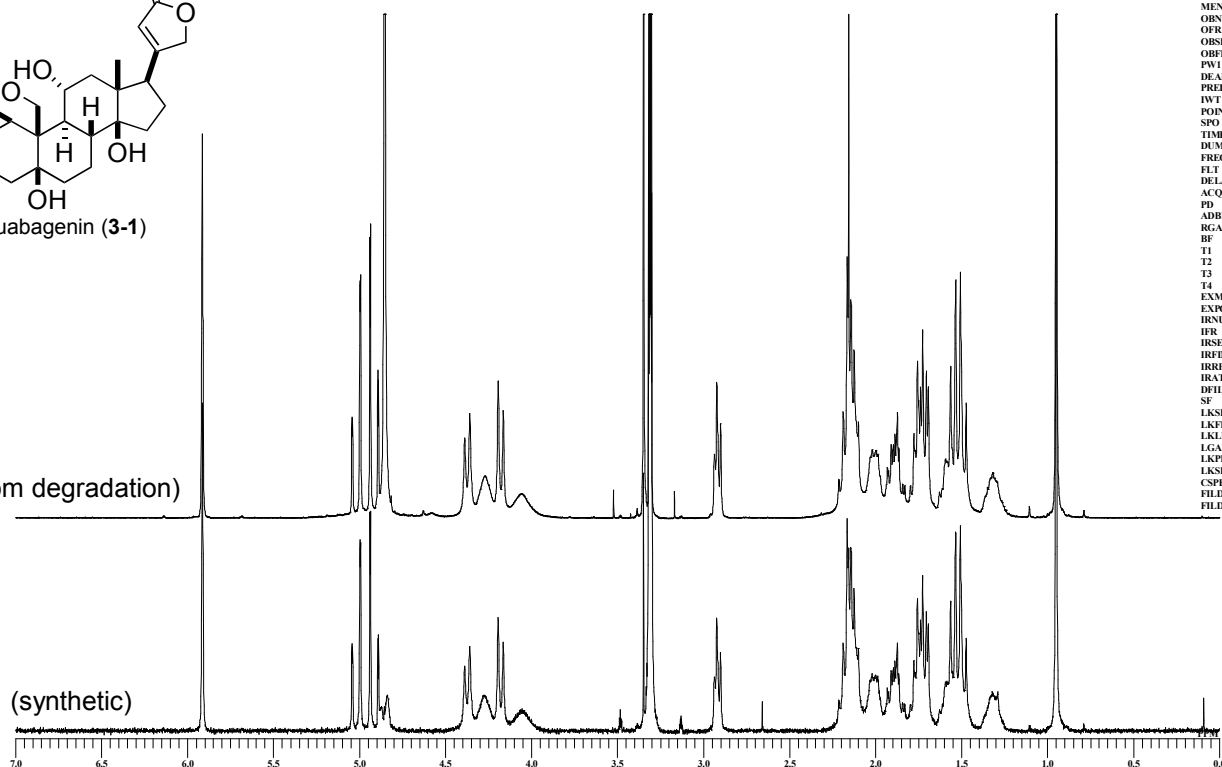


DATIM 28-08-2014 14:38:47
 MENUF
 OBNUC 1H
 OFR 395.88 MHz
 OBSET 6.21 KHz
 OBFIN 0.51 Hz
 PW1 6.44 usec
 DE-ADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 16384
 SFO 16384
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7422.80 Hz
 FLT 30000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 10.0000 sec
 ADBIT 16
 RGAIN 50
 BF 0.01 Hz
 T1 0.00
 T2 0.00
 T3 100.00
 T4 100.00
 EXMOD single_pulsecx2
 EXPCM
 IRNUC 1H
 IFR 395.88 MHz
 IRSET 6.28 KHz
 IRFIN 0.87 Hz
 IRPWP 115 usec
 IRATN 79
 DFILE KMU-11-56-minor-produ
 SF 13.00 KHz
 LKSET 13.00 KHz
 LKFIN 35.6 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPIB 0
 LKSG 0
 CSPED 0 Hz
 FILDC
 FILDF



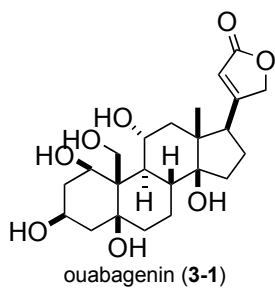
(from degradation)

(synthetic)



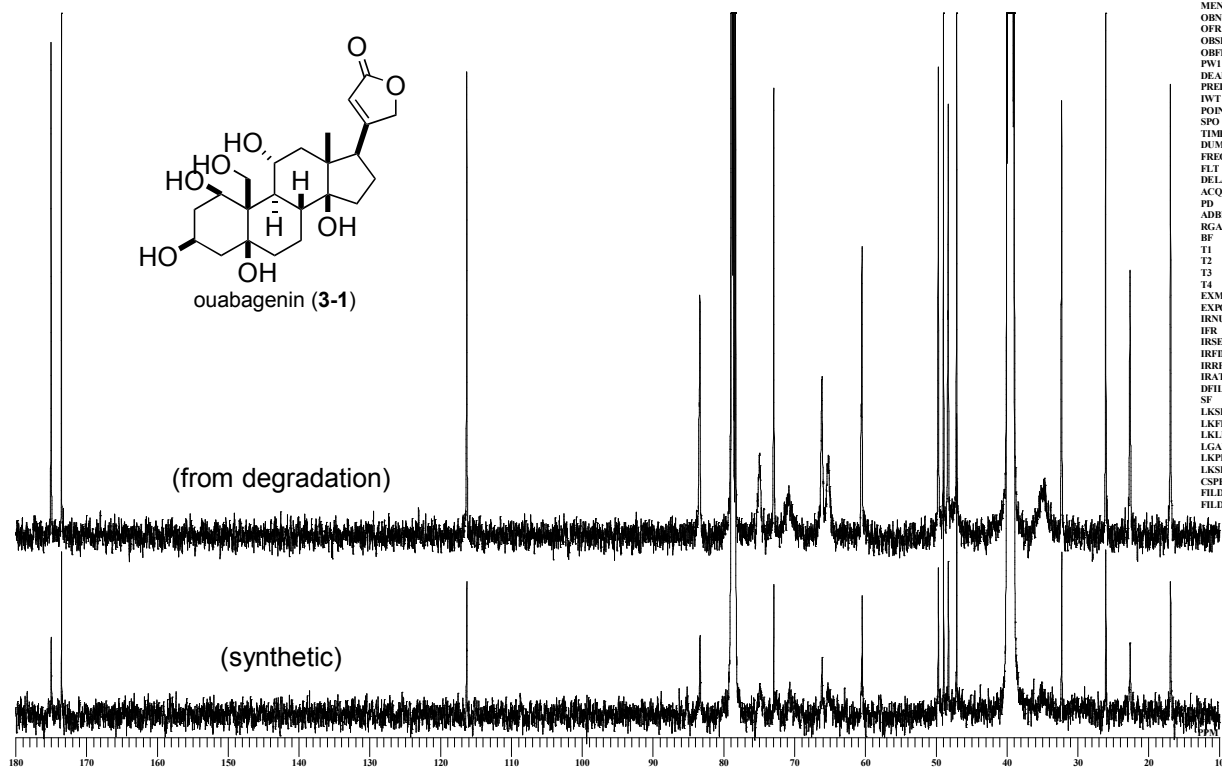
```

DATIM 26-06-2014 10:05:07
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OBSET 6.21 KHz
OBFIN 3.80 KHz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 16
DUMMY
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 10.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 46
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 KHz
IRRPW 147 usec
IRATN 79
DFILE KMU-11-56-HPLC-ouab
SF
LKSET 13.00 KHz
LKFIN 35.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
  
```



(from degradation)

(synthetic)



```

DATIM 2014-08-31 23:12:23
MENUF
OBNUC 13C
OFR 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
OBFIN 6.00 Hz
PW1 3.70 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 52428
SPO 52428
TIMES 10054
DUMMY 4
FREQU 31249.53 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 7.0000 sec
ADBIT 16
RGAIN 24
BF 3.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
IFR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFIN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 6
DFILE KMU-11-56-ouabagenin-1
SF
LKSET 748.10 KHz
LKFIN 36.4 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
  
```


The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level B

PLAT213_ALERT_2_B Atom N11	has ADP max/min Ratio	4.7	oblate
PLAT213_ALERT_2_B Atom C6	has ADP max/min Ratio	4.2	prolat
PLAT215_ALERT_3_B Disordered C22A	has ADP max/min Ratio	4.8	
PLAT415_ALERT_2_B Short Inter D-H..H-X	H5A .. H59 ..	1.91	Ang.

Alert level C

CRYSC01_ALERT_1_C The word below has not been recognised as a standard identifier.

rod

CRYSC01_ALERT_1_C No recognised colour has been given for crystal colour.

PLAT111_ALERT_2_C ADDSYM Detects (Pseudo) Centre of Symmetry	92	%Fit	
PLAT113_ALERT_2_C ADDSYM Suggests Possible Pseudo/New Space group.	C2/c	Check	
PLAT125_ALERT_4_C No '_symmetry_space_group_name_Hall' Given	Please	Do !	
PLAT213_ALERT_2_C Atom I3	has ADP max/min Ratio	3.3	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom I4	has ADP max/min Ratio	3.1	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom I6	has ADP max/min Ratio	3.3	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom Zn2	has ADP max/min Ratio	3.3	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom N8	has ADP max/min Ratio	3.7	oblate
PLAT213_ALERT_2_C Atom C3	has ADP max/min Ratio	3.1	oblate
PLAT213_ALERT_2_C Atom C14	has ADP max/min Ratio	3.4	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom C27	has ADP max/min Ratio	3.2	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom C28	has ADP max/min Ratio	3.5	prolat
PLAT213_ALERT_2_C Atom C29	has ADP max/min Ratio	3.1	oblate
PLAT215_ALERT_3_C Disordered C23A	has ADP max/min Ratio	3.3	
PLAT215_ALERT_3_C Disordered C35B	has ADP max/min Ratio	3.4	
PLAT234_ALERT_4_C Large Hirshfeld Difference C65 -- C66 ..	0.16	Ang.	
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn2	Check	
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn5	Check	
PLAT242_ALERT_2_C Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn6	Check	
PLAT250_ALERT_2_C Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor	2.6	Note	
PLAT342_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds	0.0189	Ang.	
PLAT368_ALERT_2_C Short C(sp2)-C(sp2) Bond C28 - C29 ...	1.22	Ang.	
PLAT369_ALERT_2_C Long C(sp2)-C(sp2) Bond C3 - C6 ...	1.54	Ang.	
PLAT369_ALERT_2_C Long C(sp2)-C(sp2) Bond C7 - C16 ...	1.54	Ang.	
PLAT369_ALERT_2_C Long C(sp2)-C(sp2) Bond C8 - C11 ...	1.54	Ang.	
PLAT369_ALERT_2_C Long C(sp2)-C(sp2) Bond C21 - C24 ...	1.54	Ang.	
PLAT369_ALERT_2_C Long C(sp2)-C(sp2) Bond C25 - C29 ...	1.55	Ang.	
PLAT369_ALERT_2_C Long C(sp2)-C(sp2) Bond C26 - C34 ...	1.53	Ang.	
PLAT413_ALERT_2_C Short Inter XH3 .. XHn H41 .. H93 ..	2.08	Ang.	

Alert level G

FORMU01_ALERT_1_G There is a discrepancy between the atom counts in the _chemical_formula_sum and _chemical_formula_moiety. This is usually due to the moiety formula being in the wrong format.

Atom count from _chemical_formula_sum: C85 H68 I12 N24 O2.5 Si0.5

Atom count from _chemical_formula_moiety:C98 H88 I12 N24 O5 Si1 Zn60

PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite	121	Note
PLAT003_ALERT_2_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ...	136	Report
PLAT004_ALERT_5_G Polymeric Structure Found with Dimension	3	Info
PLAT005_ALERT_5_G No iucr_refine_instructions_details in the CIF	Please	Do !
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms	1	Report
PLAT033_ALERT_4_G Flack x Value Deviates > 2*sigma from Zero	0.300	
PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ	Please	Check

PLAT045_ALERT_1_G	Calculated and Reported Z Differ by	0.50	Ratio
PLAT112_ALERT_2_G	ADDSYM Detects Additional (Pseudo) Symm. Elem...		c Check
PLAT232_ALERT_2_G	Hirshfeld Test Diff (M-X) I3 -- Zn2 ..	8.7	su
PLAT232_ALERT_2_G	Hirshfeld Test Diff (M-X) I5 -- Zn3 ..	8.5	su
PLAT232_ALERT_2_G	Hirshfeld Test Diff (M-X) I6 -- Zn3 ..	5.5	su
PLAT232_ALERT_2_G	Hirshfeld Test Diff (M-X) I9 -- Zn5 ..	9.0	su
PLAT232_ALERT_2_G	Hirshfeld Test Diff (M-X) I10 -- Zn5 ..	13.3	su
PLAT301_ALERT_3_G	Main Residue Disorder Percentage =		9 Note
PLAT432_ALERT_2_G	Short Inter X...Y Contact I4 .. C20A ..	3.41	Ang.
PLAT432_ALERT_2_G	Short Inter X...Y Contact C22B .. C27 ..	3.19	Ang.
PLAT606_ALERT_4_G	VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure		! Info
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		87 Check
	C23B -N7 -C23A 1.555 1.555 1.555	30.50	Deg.
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		88 Check
	C19A -N7 -C19B 1.555 1.555 1.555	31.80	Deg.
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		107 Check
	C22B -C21 -C22A 1.555 1.555 1.555	29.70	Deg.
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		112 Check
	C20B -C21 -C20A 1.555 1.555 1.555	30.70	Deg.
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		159 Check
	C32A -N12 -C32B 1.555 1.555 1.555	26.40	Deg.
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		164 Check
	C36B -N12 -C36A 1.555 1.555 1.555	30.10	Deg.
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		183 Check
	C33A -C34 -C33B 1.555 1.555 1.555	26.10	Deg.
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #		184 Check
	C35B -C34 -C35A 1.555 1.555 1.555	30.70	Deg.
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C75		S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C77		S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C80		R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C81		S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C82		R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C85		R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C86		R Verify
PLAT860_ALERT_3_G	Number of Least-Squares Restraints	1319	Note
PLAT869_ALERT_4_G	ALERTS Related to the use of SQUEEZE Suppressed		! Info
PLAT899_ALERT_4_G	SHELXL97 is Deprecated and Succeeded by SHELXL		2014 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
4 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
31 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
37 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

5 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
37 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
6 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
21 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
3 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL004_ALERT_1_A The contact author's name and address are missing,
 _publ_contact_author_name and _publ_contact_author_address.
PUBL005_ALERT_1_A _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
 _publ_contact_author_phone are all missing.
At least one of these should be present.

PUBL006_ALERT_1_A _publ_requested_journal is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008_ALERT_1_A _publ_section_title is missing. Title of paper.
PUBL009_ALERT_1_A _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010_ALERT_1_A _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
PUBL012_ALERT_1_A _publ_section_abstract is missing.
Abstract of paper in English.

Alert level G

PUBL017_ALERT_1_G The _publ_section_references section is missing or empty.

7 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
1 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

Publication of your CIF

You should attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the nature of your study may justify the reported deviations from journal submission requirements and the more serious of these should be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. *checkCIF* was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

If level A alerts remain, which you believe to be justified deviations, and you intend to submit this CIF for publication in a journal, you should additionally insert an explanation in your CIF using the Validation Reply Form (VRF) below. This will allow your explanation to be considered as part of the review process.

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

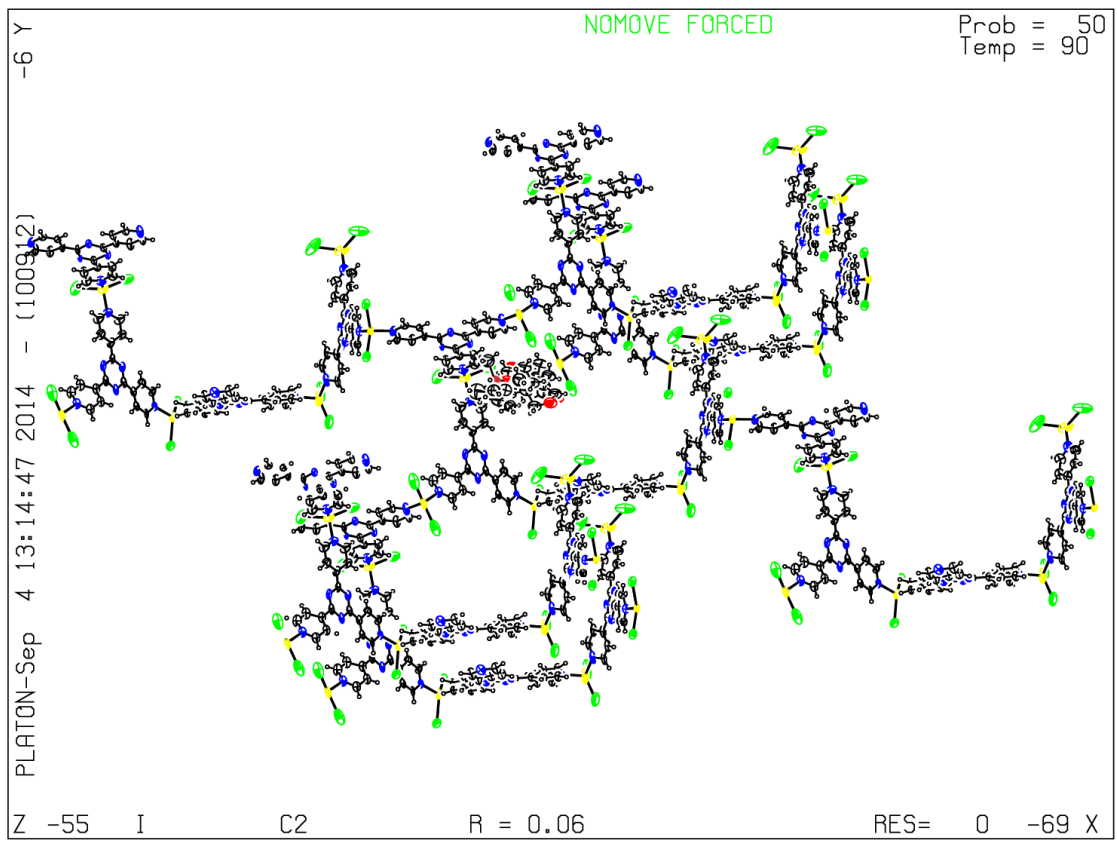
```
# start Validation Reply Form
_vrf_PUBL004_GLOBAL
;
PROBLEM: The contact author's name and address are missing,
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL005_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL006_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_requested_journal is missing
RESPONSE: ...
```



```
;
_vrf_PUBL008_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_title is missing. Title of paper.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL009_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL010_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL012_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_abstract is missing.
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

If you wish to submit your CIF for publication in Acta Crystallographica Section C or E, you should upload your CIF via the web. If your CIF is to form part of a submission to another IUCr journal, you will be asked, either during electronic submission or by the Co-editor handling your paper, to upload your CIF via our web site.

PLATON version of 20/08/2014; check.def file version of 18/08/2014



checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: I

Bond precision:	C-C = 0.0111 A	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=35.189(3)	b=14.8898(13)	c=30.520(3)
	alpha=90	beta=102.051(1)	gamma=90
Temperature:	90 K		
	Calculated	Reported	
Volume	15639(2)	15639(2)	
Space group	C 2	C2	
Hall group	C 2y	?	
Moiety formula	2(C72 H48 I12 N24 Zn6), 2(C10 H13 O2.50)	C72 H48 I12 N24 Zn6 0.5(C20 H26 O5)	
Sum formula	C164 H122 I24 N48 O5 Zn12	C82 H61 I12 N24 O2.50 Zn6	
Mr	6675.38	3337.57	
Dx, g cm ⁻³	1.418	1.418	
Z	2	4	
Mu (mm ⁻¹)	3.311	3.311	
F000	6228.0	6228.0	
F000'	6213.91		
h, k, lmax	43, 18, 38	43, 18, 38	
Nref	31893[16586]	31800	
Tmin, Tmax	0.820, 0.876	0.692, 0.879	
Tmin'	0.672		

Correction method= EMPIRICAL

Data completeness= 1.92/1.00 Theta(max)= 26.340

R(reflections)= 0.0492(26088) wR2(reflections)= 0.1576(31800)

S = 1.159 Npar= 1252

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level B

PLAT111_ALERT_2_B	ADDSYM Detects (Pseudo) Centre of Symmetry	100 %Fit
PLAT213_ALERT_2_B	Atom C22 has ADP max/min Ratio	4.4 prolat
PLAT213_ALERT_2_B	Atom C23 has ADP max/min Ratio	4.2 prolat
PLAT213_ALERT_2_B	Atom C58 has ADP max/min Ratio	4.1 prolat
PLAT420_ALERT_2_B	D-H Without Acceptor *O5 - *H97 ...	Please Check

Alert level C

DIFMX01_ALERT_2_C	The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75	
	_refine_diff_density_max given = 3.981	
	Test value = 3.975	
DIFMX02_ALERT_1_C	The maximum difference density is > 0.1*ZMAX*0.75	
	The relevant atom site should be identified.	
PLAT094_ALERT_2_C	Ratio of Maximum / Minimum Residual Density	2.07 Report
PLAT125_ALERT_4_C	No '_symmetry_space_group_name_Hall' Given	Please Do !
PLAT213_ALERT_2_C	Atom I5 has ADP max/min Ratio	3.1 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom N11 has ADP max/min Ratio	3.5 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C9 has ADP max/min Ratio	3.6 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C20 has ADP max/min Ratio	4.0 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C30 has ADP max/min Ratio	3.4 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C31 has ADP max/min Ratio	3.4 prolat
PLAT215_ALERT_3_C	Disordered O4 has ADP max/min Ratio	3.8
PLAT215_ALERT_3_C	Disordered C75 has ADP max/min Ratio	3.3
PLAT220_ALERT_2_C	Large Non-Solvent C Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.1 Ratio
PLAT230_ALERT_2_C	Hirshfeld Test Diff for N16 -- C44 ..	6.4 su
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N13 -- C41 ..	0.16 Ang.
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C23 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C49 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C53 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C64 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C69 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn1 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn3 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	N5 Check
PLAT250_ALERT_2_C	Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor	2.3 Note
PLAT342_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.0111 Ang.
PLAT411_ALERT_2_C	Short Inter H...H Contact H9 .. H96 ..	2.05 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H5 .. I1 ..	3.07 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H9 .. I12 ..	3.13 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H14 .. I4 ..	3.16 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H19 .. I7 ..	3.19 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H23 .. I5 ..	3.27 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H30 .. I8 ..	3.19 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H31 .. I5 ..	3.13 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H41 .. I6 ..	3.10 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H45 .. I8 ..	3.07 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H50 .. I9 ..	3.20 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H54 .. I10 ..	3.16 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H55 .. I11 ..	3.14 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H56 .. I12 ..	3.28 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H58 .. I2 ..	3.27 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H59 .. I2 ..	3.21 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H63 .. I10 ..	3.19 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H66 .. I12 ..	3.29 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H67 .. I2 ..	3.11 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H81 .. I8 ..	3.22 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H89 .. I2 ..	3.10 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H96 .. I12 ..	3.31 Ang.
PLAT480_ALERT_4_C	Long H...A H-Bond Reported H97 .. I3 ..	3.24 Ang.
PLAT481_ALERT_4_C	Long D...A H-Bond Reported O5 .. I3 ..	4.03 Ang.

Alert level G

FORMU01_ALERT_1_G There is a discrepancy between the atom counts in the
 _chemical_formula_sum and _chemical_formula_moiety. This is
 usually due to the moiety formula being in the wrong format.
 Atom count from _chemical_formula_sum: C82 H61 I12 N24 O2.5 Zn6
 Atom count from _chemical_formula_moiety:C92 H74 I12 N24 O5 Zn60.5

PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite 97 Note
PLAT003_ALERT_2_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ... 48 Report
PLAT004_ALERT_5_G Polymeric Structure Found with Dimension 3 Info
PLAT005_ALERT_5_G No _iucr_refine_instructions_details in the CIF Please Do !
PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 2 Report
PLAT033_ALERT_4_G Flack x Value Deviates > 2*sigma from Zero 0.064
PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ Please Check
PLAT045_ALERT_1_G Calculated and Reported Z Differ by 0.50 Ratio
PLAT112_ALERT_2_G ADDSYM Detects Additional (Pseudo) Symm. Elem... c Check
PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I1 -- Zn1 .. 6.2 su
PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I8 -- Zn4 .. 6.8 su
PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I9 -- Zn5 .. 6.5 su
PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I10 -- Zn5 .. 7.3 su
PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I12 -- Zn6 .. 7.8 su
PLAT301_ALERT_3_G Main Residue Disorder Percentage = 2 Note
PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact I12 .. C62 .. 3.46 Ang.
PLAT606_ALERT_4_G VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info
PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C75 S Verify
PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C77 S Verify
PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C80 R Verify
PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C81 S Verify
PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C82 R Verify
PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C85 S Verify
PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C86 S Verify
PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints 400 Note
PLAT869_ALERT_4_G ALERTS Related to the use of SQUEEZE Suppressed ! Info
PLAT899_ALERT_4_G SHELXL97 is Deprecated and Succeeded by SHELXL 2014 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
5 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
49 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
28 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

4 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
34 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
5 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
36 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
3 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL004_ALERT_1_A The contact author's name and address are missing,
 _publ_contact_author_name and _publ_contact_author_address.
PUBL005_ALERT_1_A _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
 _publ_contact_author_phone are all missing.
 At least one of these should be present.
PUBL006_ALERT_1_A _publ_requested_journal is missing
 e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008_ALERT_1_A _publ_section_title is missing. Title of paper.
PUBL009_ALERT_1_A _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).

PUBL010_ALERT_1_A _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
PUBL012_ALERT_1_A _publ_section_abstract is missing.
Abstract of paper in English.

Alert level G

PUBL017_ALERT_1_G The _publ_section_references section is missing or empty.

7 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
1 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

Publication of your CIF

You should attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the nature of your study may justify the reported deviations from journal submission requirements and the more serious of these should be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. *checkCIF* was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

If level A alerts remain, which you believe to be justified deviations, and you intend to submit this CIF for publication in a journal, you should additionally insert an explanation in your CIF using the Validation Reply Form (VRF) below. This will allow your explanation to be considered as part of the review process.

Validation response form

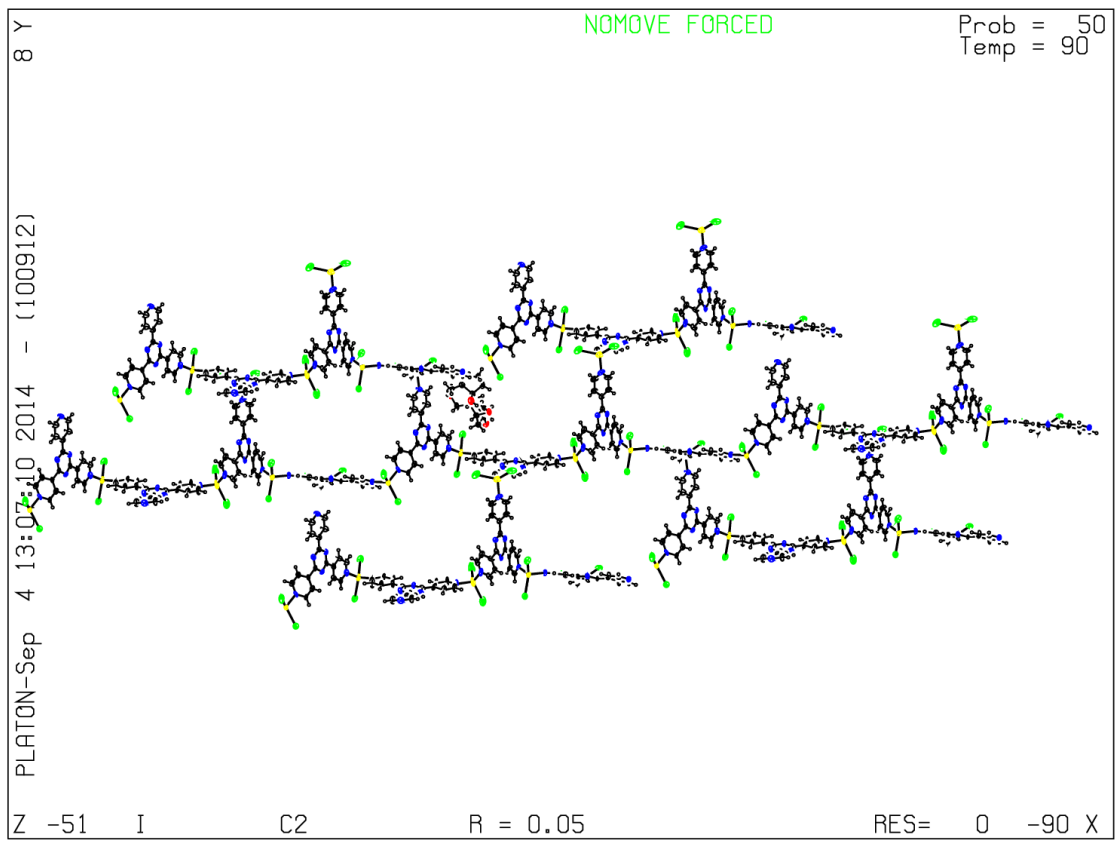
Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_PUBL004_GLOBAL
;
PROBLEM: The contact author's name and address are missing,
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL005_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL006_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_requested_journal is missing
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL008_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_title is missing. Title of paper.
```

```
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL009_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL010_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL012_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_abstract is missing.
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

If you wish to submit your CIF for publication in Acta Crystallographica Section C or E, you should upload your CIF via the web. If your CIF is to form part of a submission to another IUCr journal, you will be asked, either during electronic submission or by the Co-editor handling your paper, to upload your CIF via our web site.

PLATON version of 20/08/2014; check.def file version of 18/08/2014



checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: I

Bond precision:	C-C = 0.0132 A	Wavelength=0.71073	
Cell:	a=34.622(5)	b=14.781(2)	c=31.300(4)
	alpha=90	beta=101.158(2)	gamma=90
Temperature:	90 K		
	Calculated	Reported	
Volume	15715(4)	15715(4)	
Space group	C 2	C2	
Hall group	C 2y	?	
Moiety formula	2(C72 H47 I12 N24 Zn6), 2(C10 H13 O2.50)	C72 H48 I12 N24 O2.50 Zn6 0.5(C20 H26 O5)	
Sum formula	C164 H120 I24 N48 O5 Zn12	C82 H61 I12 N24 O2.50 Zn6	
Mr	6673.37	3323.46	
Dx,g cm-3	1.410	1.405	
Z	2	4	
Mu (mm-1)	3.295	3.295	
F000	6224.0	6172.0	
F000'	6209.91		
h,k,lmax	43,18,39	43,18,38	
Nref	32137[16719]	31879	
Tmin,Tmax	0.854,0.877	0.655,0.879	
Tmin'	0.630		

Correction method= EMPIRICAL

Data completeness= 1.91/0.99 Theta(max)= 26.350

R(reflections)= 0.0630(22898) wR2(reflections)= 0.1912(31879)

S = 1.092 Npar= 1252

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level B

PLAT111_ALERT_2_B	ADDSYM Detects (Pseudo) Centre of Symmetry	100 %Fit
PLAT113_ALERT_2_B	ADDSYM Suggests Possible Pseudo/New Space group.	C2/c Check
PLAT213_ALERT_2_B	Atom C20 has ADP max/min Ratio	4.5 prolat
PLAT213_ALERT_2_B	Atom C45 has ADP max/min Ratio	4.2 prolat
PLAT420_ALERT_2_B	D-H Without Acceptor *O1 - *H73 ...	Please Check

Alert level C

CHEMW01_ALERT_1_C The difference between the given and expected weight for compound is greater 1 mass unit. Check that all hydrogen atoms have been taken into account.

PLAT041_ALERT_1_C	Calc. and Reported SumFormula Strings Differ	Please Check
PLAT068_ALERT_1_C	Reported F000 Differs from Calcd (or Missing)...	Please Check
PLAT125_ALERT_4_C	No '_symmetry_space_group_name_Hall' Given	Please Do !
PLAT213_ALERT_2_C	Atom I4 has ADP max/min Ratio	3.5 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom N13 has ADP max/min Ratio	3.2 oblate
PLAT213_ALERT_2_C	Atom N20 has ADP max/min Ratio	3.5 oblate
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C28 has ADP max/min Ratio	3.5 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C31 has ADP max/min Ratio	3.1 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C35 has ADP max/min Ratio	3.3 oblate
PLAT220_ALERT_2_C	Large Non-Solvent C Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.5 Ratio
PLAT220_ALERT_2_C	Large Non-Solvent I Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.1 Ratio
PLAT230_ALERT_2_C	Hirshfeld Test Diff for N1 -- C5 ..	6.3 su
PLAT230_ALERT_2_C	Hirshfeld Test Diff for N2 -- C6 ..	5.1 su
PLAT230_ALERT_2_C	Hirshfeld Test Diff for N13 -- C41 ..	5.8 su
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N5 -- C9 ..	0.21 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N6 -- C18 ..	0.20 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N8 -- C24 ..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N13 -- C37 ..	0.17 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N14 -- C42 ..	0.17 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N18 -- C54 ..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N19 -- C55 ..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N22 -- C60 ..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N23 -- C63 ..	0.16 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N23 -- C67 ..	0.17 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C3 -- C6 ..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C9 -- C10 ..	0.21 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C16 -- C17 ..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C32 -- C33 ..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C37 -- C38 ..	0.17 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C64 -- C65 ..	0.21 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C66 -- C67 ..	0.19 Ang.
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C9 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C18 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C28 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C38 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C46 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C64 Check
PLAT241_ALERT_2_C	High Ueq as Compared to Neighbors for	C68 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn1 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn2 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn3 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn4 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	Zn6 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	N5 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	N6 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	N24 Check
PLAT242_ALERT_2_C	Low Ueq as Compared to Neighbors for	C65 Check
PLAT250_ALERT_2_C	Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor	2.3 Note
PLAT342_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.0132 Ang.

PLAT761_ALERT_1_C CIF Contains no X-H Bonds Please Check
 PLAT762_ALERT_1_C CIF Contains no X-Y-H or H-Y-H Angles Please Check
 PLAT790_ALERT_4_C Centre of Gravity not Within Unit Cell: Resd. # 1 Note
 C72 H47 I12 N24 Zn6

Alert level G

FORMU01_ALERT_1_G There is a discrepancy between the atom counts in the
 _chemical_formula_sum and _chemical_formula_moiety. This is
 usually due to the moiety formula being in the wrong format.
 Atom count from _chemical_formula_sum: C82 H61 I12 N24 O2.5 Zn6
 Atom count from _chemical_formula_moiety:C92 H74 I12 N24 O7.5 Zn60.5

FORMU01_ALERT_2_G There is a discrepancy between the atom counts in the
 _chemical_formula_sum and the formula from the _atom_site* data.
 Atom count from _chemical_formula_sum:C82 H61 I12 N24 O2.5 Zn6
 Atom count from the _atom_site data: C82 H60 I12 N24 O2.5 Zn6

CELLZ01_ALERT_1_G Difference between formula and atom_site contents detected.
 CELLZ01_ALERT_1_G WARNING: H atoms missing from atom site list. Is this intentional?
 From the CIF: _cell_formula_units_Z 4
 From the CIF: _chemical_formula_sum C82 H61 I12 N24 O2.50 Zn6
 TEST: Compare cell contents of formula and atom_site data

atom	Z*formula	cif sites	diff
C	328.00	328.00	0.00
H	244.00	240.00	4.00
I	48.00	48.00	0.00
N	96.00	96.00	0.00
O	10.00	10.00	0.00
Zn	24.00	24.00	0.00

PLAT002_ALERT_2_G Number of Distance or Angle Restraints on AtSite 105 Note
 PLAT003_ALERT_2_G Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ... 38 Report
 PLAT004_ALERT_5_G Polymeric Structure Found with Dimension 3 Info
 PLAT005_ALERT_5_G No _iucr_refine_instructions_details in the CIF Please Do !
 PLAT007_ALERT_5_G Number of Unrefined Donor-H Atoms 2 Report
 PLAT033_ALERT_4_G Flack x Value Deviates > 2*sigma from Zero 0.050
 PLAT042_ALERT_1_G Calc. and Reported MoietyFormula Strings Differ Please Check
 PLAT045_ALERT_1_G Calculated and Reported Z Differ by 0.50 Ratio
 PLAT072_ALERT_2_G SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large. 0.12 Report
 PLAT112_ALERT_2_G ADDSYM Detects Additional (Pseudo) Symm. Elem... c Check
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I1 -- Zn1 .. 7.1 su
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I2 -- Zn1 .. 5.7 su
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I4 -- Zn2 .. 6.2 su
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I5 -- Zn3 .. 6.5 su
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I7 -- Zn4 .. 11.1 su
 PLAT232_ALERT_2_G Hirshfeld Test Diff (M-X) I11 -- Zn6 .. 8.9 su
 PLAT301_ALERT_3_G Main Residue Disorder Percentage = 2 Note
 PLAT343_ALERT_2_G Unusual sp? Angle Range in Main Residue for C38 Che
 PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact I10 .. C60 .. 3.47 Ang.
 PLAT432_ALERT_2_G Short Inter X...Y Contact O2 .. C26 .. 2.66 Ang.
 PLAT606_ALERT_4_G VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure ! Info
 PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C75 S Verify
 PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C77 S Verify
 PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C80 S Verify
 PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C81 S Verify
 PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C82 R Verify
 PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C85 S Verify
 PLAT791_ALERT_4_G The Model has Chirality at C86 R Verify
 PLAT860_ALERT_3_G Number of Least-Squares Restraints 343 Note
 PLAT869_ALERT_4_G ALERTS Related to the use of SQUEEZE Suppressed ! Info
 PLAT899_ALERT_4_G SHELXL97 is Deprecated and Succeeded by SHELXL 2014 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
5 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
53 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
35 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

10 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
47 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
3 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
30 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
3 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL004_ALERT_1_A The contact author's name and address are missing,
_publ_contact_author_name and _publ_contact_author_address.
PUBL005_ALERT_1_A _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
_publ_contact_author_phone are all missing.
At least one of these should be present.
PUBL006_ALERT_1_A _publ_requested_journal is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008_ALERT_1_A _publ_section_title is missing. Title of paper.
PUBL009_ALERT_1_A _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010_ALERT_1_A _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
PUBL012_ALERT_1_A _publ_section_abstract is missing.
Abstract of paper in English.

Alert level G

PUBL017_ALERT_1_G The _publ_section_references section is missing or
empty.

7 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
1 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

Publication of your CIF

You should attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the nature of your study may justify the reported deviations from journal submission requirements and the more serious of these should be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. *checkCIF* was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

If level A alerts remain, which you believe to be justified deviations, and you intend to submit this CIF for publication in a journal, you should additionally insert an explanation in your CIF using the Validation Reply Form (VRF) below. This will allow your explanation to be considered as part of the review process.

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

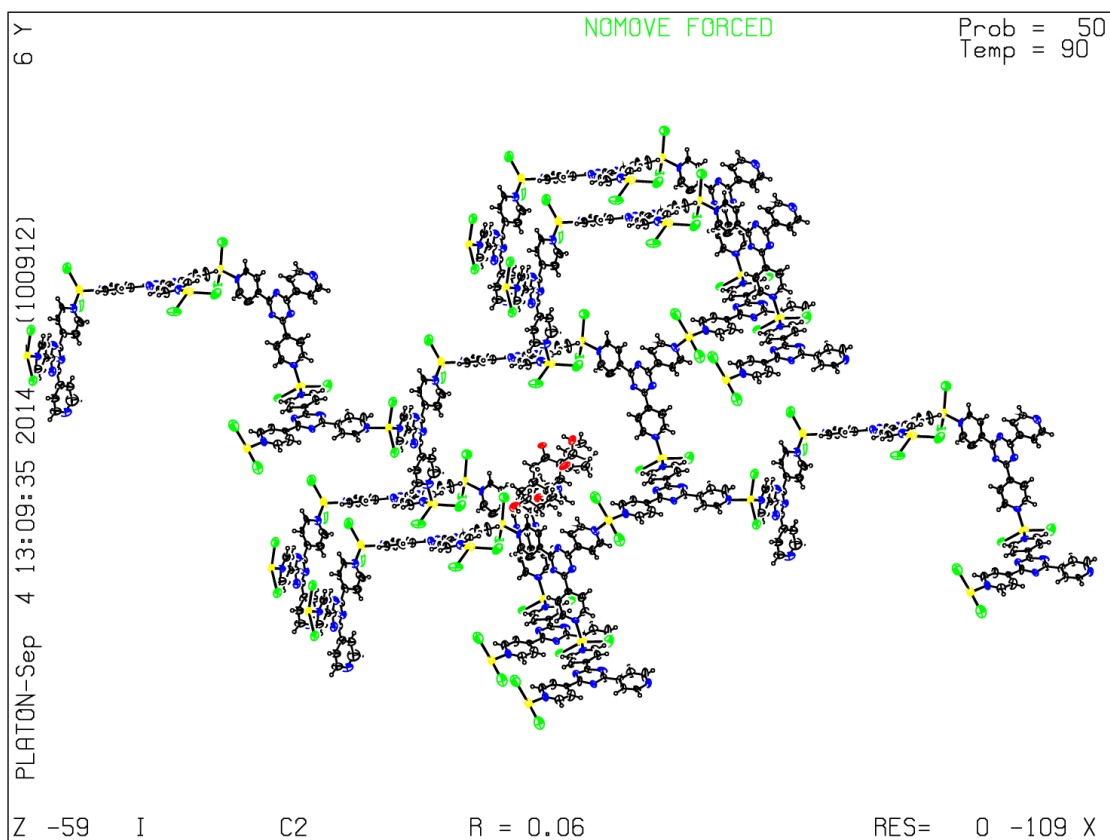
```
# start Validation Reply Form
_vrf_PUBL004_GLOBAL
;
PROBLEM: The contact author's name and address are missing,
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL005_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL006_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_requested_journal is missing
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL008_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_title is missing. Title of paper.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL009_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL010_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL012_GLOBAL
;
```

PROBLEM: _publ_section_abstract is missing.
RESPONSE: ...
;
end Validation Reply Form

If you wish to submit your CIF for publication in Acta Crystallographica Section C or E, you should upload your CIF via the web. If your CIF is to form part of a submission to another IUCr journal, you will be asked, either during electronic submission or by the Co-editor handling your paper, to upload your CIF via our web site.

PLATON version of 20/08/2014; check.def file version of 18/08/2014

Datablock I - ellipsoid plot



checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: I

Bond precision: C-C = 0.0105 A Wavelength=0.71073

Cell: a=18.622(3) b=14.558(2) c=13.376(2)
 alpha=90 beta=124.061(2) gamma=90

Temperature: 93 K

	Calculated	Reported
Volume	3004.1(8)	3004.1(8)
Space group	C 2	C2
Hall group	C 2y	?
Moiety formula	C30 H37 Br O7, C H2 Cl2	?
Sum formula	C31 H39 Br Cl2 O7	C31 H39 Br Cl2 O7
Mr	674.42	674.43
Dx, g cm ⁻³	1.491	1.491
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	1.593	1.593
F000	1400.0	1400.0
F000'	1400.63	
h, k, lmax	22, 17, 16	22, 17, 16
Nref	5510[2873]	5227
Tmin, Tmax	0.826, 0.938	0.785, 0.939
Tmin'	0.775	

Correction method= MULTI-SCAN

Data completeness= 1.82/0.95 Theta(max)= 25.350

R(reflections)= 0.0613(3948) wR2(reflections)= 0.1495(5227)

S = 1.041 Npar= 398

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

● Alert level B

PLAT035_ALERT_1_B	No_chemical_absolute_configuration info given .				Please Do !
PLAT420_ALERT_2_B	D-H Without Acceptor	O3	-	H3A	... Please Check
PLAT420_ALERT_2_B	D-H Without Acceptor	O4	-	H4A	... Please Check

● Alert level C

PLAT048_ALERT_1_C	MoietyFormula Not Given				Please Do !
PLAT090_ALERT_3_C	Poor Data / Parameter Ratio (Zmax > 18)				7.22 Note
PLAT125_ALERT_4_C	No '_symmetry_space_group_name_Hall' Given				Please Do !
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C10	has ADP max/min Ratio			3.2 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C18	has ADP max/min Ratio			3.2 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C34	has ADP max/min Ratio			3.1 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C36	has ADP max/min Ratio			3.4 prolat
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C10	--	C36	..	0.18 Ang.
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference C34	--	C40	..	0.16 Ang.
PLAT250_ALERT_2_C	Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor				3.6 Note
PLAT341_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds				0.0105 Ang.
PLAT414_ALERT_2_C	Short Intra D-H..H-X	H3A	..	H5A	.. 1.94 Ang.

● Alert level G

PLAT002_ALERT_2_G	Number of Distance or Angle Restraints on AtSite				6 Note
PLAT003_ALERT_2_G	Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ...				4 Report
PLAT005_ALERT_5_G	No_iucr_refine_instructions_details in the CIF				Please Do !
PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms				3 Report
PLAT083_ALERT_2_G	SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large.				10.00 Why ?
PLAT128_ALERT_4_G	Alternate Setting for Input Space Group C2			I2	Note
PLAT302_ALERT_4_G	Anion/Solvent Disorder	Percentage =			100 Note
PLAT432_ALERT_2_G	Short Inter X...Y Contact C11B	..	C21	..	3.11 Ang.
PLAT432_ALERT_2_G	Short Inter X...Y Contact O2	..	C44B	..	2.93 Ang.
PLAT434_ALERT_2_G	Short Inter HL..HL Contact Br1	..	Cl2B	.	2.87 Ang.
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C9			S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C14			R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C17			S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C20			R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C22			R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C24			R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C33			R Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C37			S Verify
PLAT791_ALERT_4_G	The Model has Chirality at C39			R Verify
PLAT860_ALERT_3_G	Number of Least-Squares Restraints				26 Note
PLAT899_ALERT_4_G	SHELXL97 is Deprecated and Succeeded by SHELXL				2014 Note

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
3 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
12 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
21 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

2 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
14 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
3 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
15 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
2 ALERT type 5 Informative message, check

checkCIF publication errors

Alert level A

PUBL004_ALERT_1_A The contact author's name and address are missing,
_publ_contact_author_name and _publ_contact_author_address.
PUBL005_ALERT_1_A _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
_publ_contact_author_phone are all missing.
At least one of these should be present.
PUBL006_ALERT_1_A _publ_requested_journal is missing
e.g. 'Acta Crystallographica Section C'
PUBL008_ALERT_1_A _publ_section_title is missing. Title of paper.
PUBL009_ALERT_1_A _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
PUBL010_ALERT_1_A _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
PUBL012_ALERT_1_A _publ_section_abstract is missing.
Abstract of paper in English.

Alert level G

PUBL017_ALERT_1_G The _publ_section_references section is missing or
empty.

7 **ALERT level A** = Data missing that is essential or data in wrong format
1 **ALERT level G** = General alerts. Data that may be required is missing

Publication of your CIF

You should attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the nature of your study may justify the reported deviations from journal submission requirements and the more serious of these should be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. *checkCIF* was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

If level A alerts remain, which you believe to be justified deviations, and you intend to submit this CIF for publication in a journal, you should additionally insert an explanation in your CIF using the Validation Reply Form (VRF) below. This will allow your explanation to be considered as part of the review process.

Validation response form

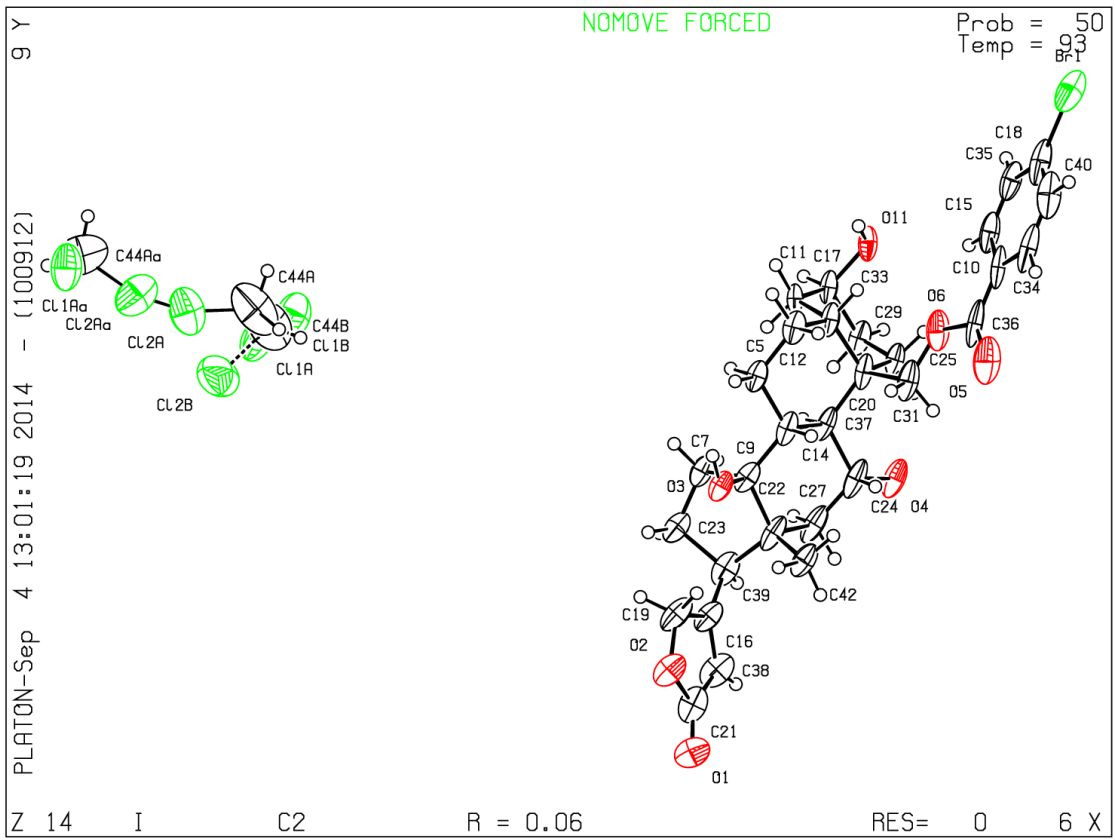
Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_PUBL004_GLOBAL
;
PROBLEM: The contact author's name and address are missing,
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL005_GLOBAL
```

```
;
PROBLEM: _publ_contact_author_email, _publ_contact_author_fax and
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL006_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_requested_journal is missing
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL008_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_title is missing. Title of paper.
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL009_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_name is missing. List of author(s) name(s).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL010_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_author_address is missing. Author(s) address(es).
RESPONSE: ...
;
_vrf_PUBL012_GLOBAL
;
PROBLEM: _publ_section_abstract is missing.
RESPONSE: ...
;
# end Validation Reply Form
```

If you wish to submit your CIF for publication in Acta Crystallographica Section C or E, you should upload your CIF via the web. If your CIF is to form part of a submission to another IUCr journal, you will be asked, either during electronic submission or by the Co-editor handling your paper, to upload your CIF via our web site.

PLATON version of 20/08/2014; check.def file version of 18/08/2014



Natural Product Synthesis

A Convergent Total Synthesis of 19-Hydroxysarmentogenin**

Ken Mukai, Daisuke Urabe, Satoshi Kasuya, Naoto Aoki, and Masayuki Inoue*

Crossopetalum gaumeri (Loes.), a medical plant among the Yucatec Mayan community, contains various highly cytotoxic natural products, including 19-hydroxysarmentogenin-3 β -O- β -6-deoxyguloside (Figure 1).^[1] This compound belongs to a family of cardenolides and bufadienolides, which are

Cardenolides and bufadienolides share a characteristic steroid-like framework that is distinct from conventional androstane/pregnane-type steroids in that they have *cis* A/B and C/D ring junctions, a tertiary 14 β -hydroxyl group, and a 17 β -unsaturated lactone. The unusual structural features render these natural products formidable targets for total synthesis. Numerous laboratories have reported synthetic studies on these natural products,^[7,8] which has culminated in the successful total syntheses of ouabain by the Deslongchamps group and ouabagenin, its aglycon, by Baran.^[9]

We became interested in devising a unified convergent strategy that would be applicable to the various biologically important cardenolide/bufadienolide structures alike. To establish such a strategy, we selected 19-hydroxysarmentogenin-

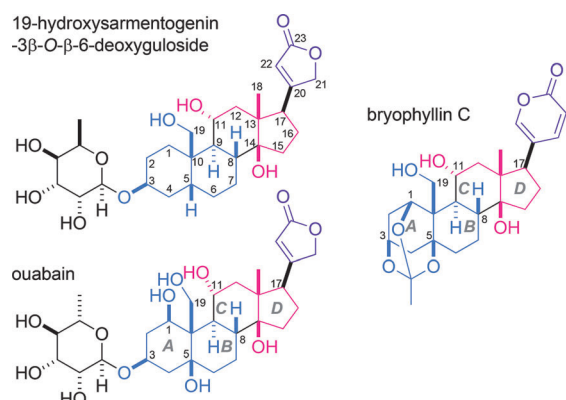
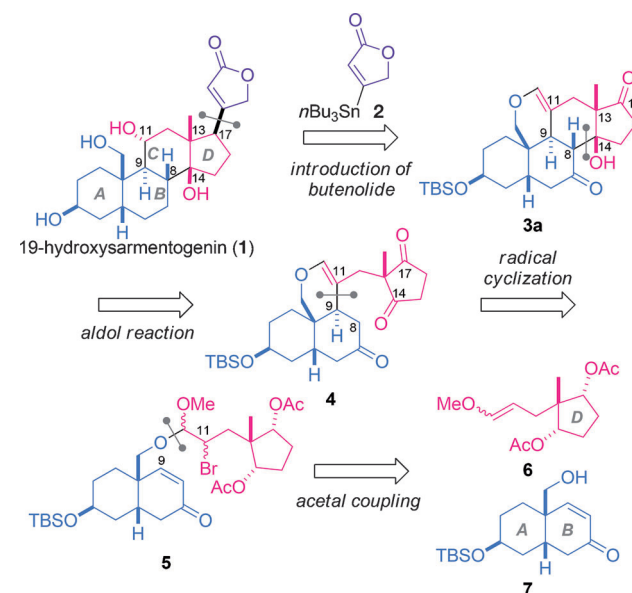


Figure 1. Structures of cardenolides and bufadienolides.

typified by ouabain^[2] and bryophyllin C.^[3,4] Cardenolides and bufadienolides have been used for hundreds of years in both Western and Eastern medicine, and share the capacity to slow the heart rate and to increase the force of contraction of heart muscle tissue.^[5] The positive inotropic activity is attributed to a high affinity inhibitory interaction with the extracellular surface of the membrane-bound sodium pump (Na⁺/K⁺-ATPase) responsible for Na⁺/K⁺ exchange. In addition to their cardiac activity, these molecules exhibit strong cytotoxic activity against various cultured human cancer cells.^[5] Accordingly, their potential use in oncology has been investigated. Furthermore, cardenolides and bufadienolides have been identified in mammalian tissues and plasma, and thus these compounds are also considered as endogenous factors to regulate physiological phenomena.^[6]



Scheme 1. Synthetic plan for 19-hydroxysarmentogenin (1).

19-hydroxysarmentogenin-3 β -O- β -6-deoxyguloside, as the initial target. Herein, we report the total synthesis of **1** through the coupling of three readily available fragments.

The structural differences among the cardenolides and bufadienolides mainly arise from the substitutions at C1, C3, and C5 of the A ring, and the unsaturated lactone at C17, whereas the structures from C6 to C19 are conserved (Figure 1). Recognition of these varied and common motifs allowed us to retrosynthetically divide these molecules into two-variable (color-coded in cyan and purple) and one-consensus substructures (color-coded in pink). As shown in Scheme 1, the three simple fragments, chiral AB ring **7** (cyan), *meso*-D ring **6** (pink), and butenolide **2** (purple), were

[*] K. Mukai, Dr. D. Urabe, Dr. S. Kasuya, N. Aoki, Prof. Dr. M. Inoue Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
E-mail: inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

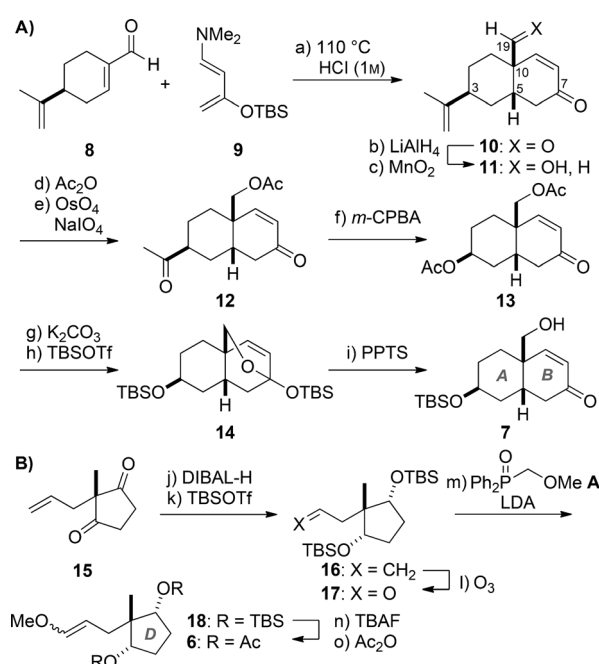
[**] This research was financially supported by the Funding Program for Next Generation World-Leading Researchers (JSPS) to M.I. and a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (JSPS) to D.U. A fellowship from JSPS to S.K. is gratefully acknowledged. We thank Dr. Kenji Yoza (Bruker AXS) for X-ray crystallographic analyses.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201302067>.

specifically designed for **1**, and were to be assembled into the entire structure in a convergent fashion. It was envisioned that other cardenolides and bufadienolides would be obtained by use of structural variants of **7** and **2** with the same **6**.

This convergent strategy required the correct introduction of six stereocenters (C8, 9, 11, 13, 14, 17) in the transformation from **7** into **1** (Scheme 1). Stereoselective construction of the C ring through formation of the two C–C bonds from chiral **7** and *meso*-**6** was especially challenging and was expected to require two key intramolecular reactions: 1) radical cyclization of bromide **5**, which was prepared by acetal tethering of **7** and **6**, would install the C9-stereocenter of **4**, and 2) the aldol reaction of **4** would simultaneously control the stereochemistry at C8, C13, and C14 of **3a**. Stereoselective attachment of butenolide **2** to **3a** would then lead to the target structure, **1**.

AB ring **7** was prepared in nine steps from (*S*)-perilaldehyde **8** (Scheme 2A). Diels–Alder reaction between **8**



Scheme 2. Reagents and conditions: a) toluene, reflux; HCl (1 M), THF, RT, 78%; b) LiAlH₄, Et₂O, –78 °C to RT; c) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 66% (2 steps); d) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 99%; e) OsO₄, NaIO₄, 2,6-lutidine, H₂O, dioxane, RT, 94%; f) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, RT, 67%; g) K₂CO₃, MeOH, RT, 92%; h) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, RT; i) PPTS, H₂O, MeOH, 0 °C, 99% (2 steps); j) DIBAL-H, CH₂Cl₂, –78 °C, 63%; k) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, RT, 96%; l) O₃, CH₂Cl₂, –78 °C; Ph₃P, RT, 80%; m) **A**, LDA, THF, RT, 71% (*E/Z* = 1:1.2); n) TBAF, THF, 60 °C; o) Ac₂O, pyridine, DMAP, RT, 84% (2 steps). DIBAL-H = diisobutylaluminum hydride, DMAP = *N,N*-dimethyl-4-amino pyridine, LDA = lithium diisopropylamide, *m*-CPBA = *meta*-chloroperoxybenzoic acid, PPTS = pyridinium *p*-toluenesulfonate, TBAF = tetra-*n*-butylammonium fluoride, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl.

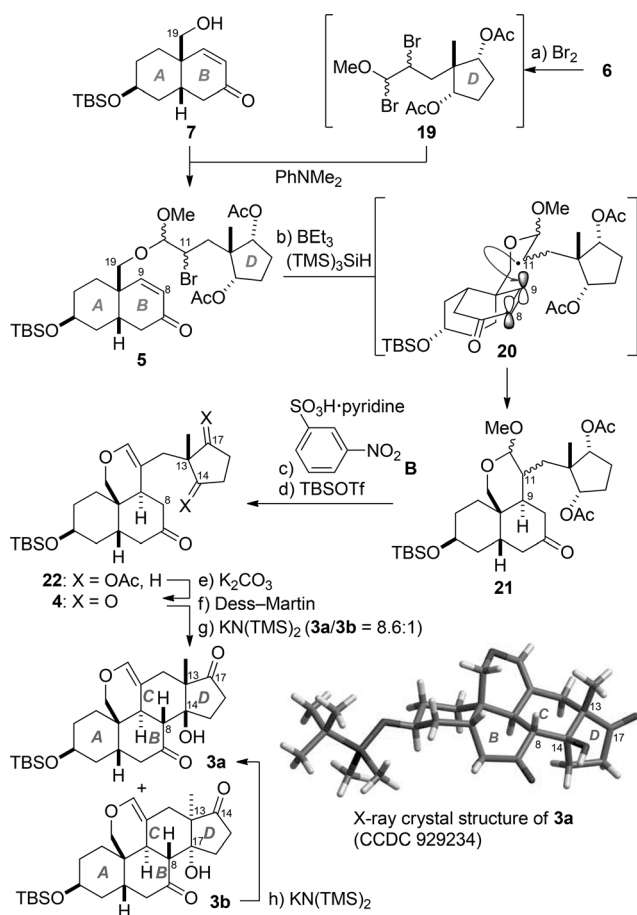
and the Rawal diene **9**,^[10] followed by acidic treatment, resulted in stereoselective formation of *cis*-fused enone **10** with the requisite C5 and C10 stereocenters.^[11] The two carbonyl groups of **10** were reduced with LiAlH₄ to give the corresponding hydroxy groups, and chemoselective oxidation

of the C7 allylic alcohol afforded **11**. After acetylation of the primary alcohol of **11**, the C3 isopropenyl group was oxidatively converted into the methyl ketone of **12**. A Bayer–Villiger reaction of **12** using *meta*-chloroperoxybenzoic acid stereoselectively introduced the C3 acetoxy functional group. Next, the two acetyl groups of **13** were removed by methanolysis to provide the diol, the treatment of which with *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf) and 2,6-lutidine gave rise to bis(TBS) ether **14**. Finally, the internal acetal of **14** was transformed into the corresponding keto alcohol of the requisite fragment **7** by the action of pyridinium *para*-toluenesulfonate (PPTS) in methanol.

Because of its *meso* symmetry, D ring **19** was readily synthesized through six functional group manipulations from the known *meso* diketone **15**^[12] (Scheme 2B). Stereoselective diisobutylaluminum hydride reduction of **15** and subsequent TBS protection of the resultant hydroxy groups afforded **16**. Ozonolysis of **16** produced aldehyde **17**, which was subjected to the Horner–Wittig reaction with **A** to provide enol ether **18**. A two-step manipulation of the protecting group converted TBS-protected **18** into acetyl-protected **6**.

Pentacycle **3a** was obtained from the prepared AB and D ring fragments **7** and **6** in only seven steps involving two cyclizations (Scheme 3). Before the first radical cyclization, the acetal tether of **5** was formed. Enol ether **6** was treated with bromine to give dibromide **19**. The bromine atom of **19** adjacent to the methoxy group was highly reactive towards nucleophiles, and thus was replaced in situ by the C19 oxygen of **7** in the presence of dimethyl aniline to furnish acetal **5**.^[13] The remaining C11 bromine atom of **5** was then homolytically cleaved by treatment with (TMS)₃SiH (TMS = trimethylsilyl) and Et₃B,^[14] and the resultant C11 carbon radical **20** reacted with the C8=C9 bond from the top face of the molecule owing to the constraint of the acetal linkage. As a result, the C9–C11 bond was formed in the desired fashion, leading to the fused tricycle **21**.

Having successfully installed the C9 stereocenter, the substrate of the second cyclization was synthesized from **21**. The diastereomers **21** at the acetal and C11 positions were merged into the single isomer **22** by acid-induced vinyl ether formation,^[15] thus generating **22** after reprotection of the partially desilylated C3 hydroxy group. Deacetylation of **22** and oxidation of the liberated hydroxy groups with Dess–Martin reagent^[16] provided triketone **4**, the substrate for the crucial aldol reaction. Cyclization of the C ring required chemoselective C8 enolate formation and subsequent regio- and stereoselective attack on the C14 ketone in the presence of the C17 ketone for the correct installation of the C8, C13 and C14 stereocenters. To realize these selectivities, we screened the reagents and conditions, and found that a catalytic amount of KN(TMS)₂ (10 mol%) in refluxing THF induced C8–C14 bond formation to deliver the desired **3a** as the major product (**3a/3b** = 8.6:1) in a quantitative combined yield. Treatment of the isolated minor isomer **3b** with KN(TMS)₂ led to **3a**, thus indicating the thermodynamically controlled nature of the present aldol reaction. X-ray crystallographic analysis of **3a** established its characteristic three-dimensional structure. Interestingly, the B ring of **3a**



Scheme 3. Reagents and conditions; a) **6** (2 equiv), Br₂, CH₂Cl₂, -78 °C; **7** (1 equiv), PhNMe₂, -78 °C to RT; b) Et₃B, (TMS)₃SiH, O₂, toluene, -65 °C; c) **B**, toluene, reflux; d) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C, 65% (4 steps from **7**); e) K₂CO₃, MeOH, RT; f) Dess–Martin periodinane, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 86% (2 steps); g) KN(TMS)₂ (10 mol%), THF, reflux, 100% (**3a/3b** = 8.6:1); h) KN(TMS)₂ (30 mol%), THF, reflux, 66% (**3a/3b** = 12:1). TMS = trimethylsilyl.

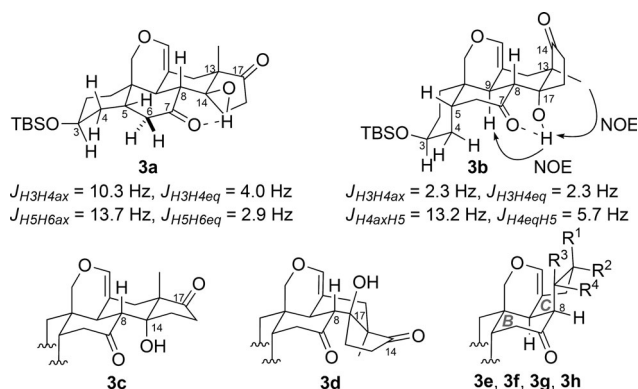


Figure 2. Eight isomers potentially generated by the aldol reaction of **4**.

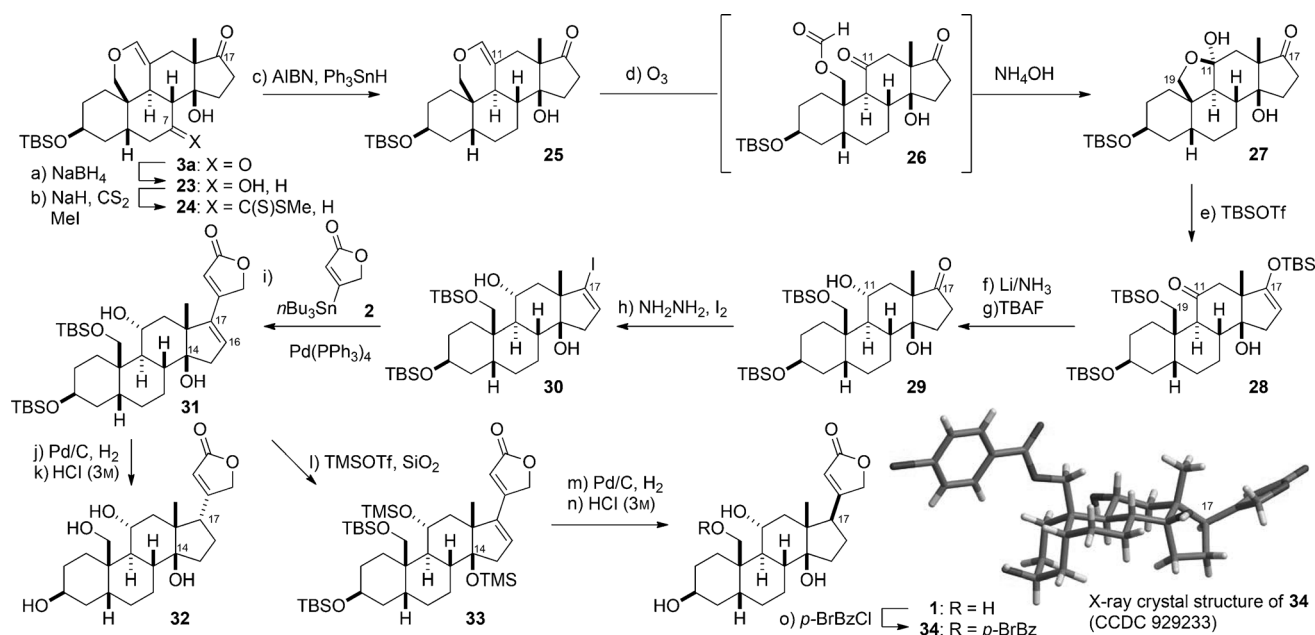
adopts the boat conformation in the X-ray and NMR structures, whereas the NMR data indicated the chair conformation of the B ring of **3b** (Figure 2).

The aldol reaction generated only one major product, **3a**, out of the eight diastereomers (**3a–h**) possible under the thermodynamic conditions (Figure 2).^[17] The *cis*-fused BC rings of diastereomers **3e–h** cause an unfavorable steric interaction between the C ring and the enol ether ring, and the *trans*-fused 6/5 ring system of **3c** or **3d** is more strained than its *cis* counterpart in **3a** or **3b**.^[18] Thus, **3a** and **3b** are preferred over the other six diastereomers **3c–h**. Although compounds **3a** and **3b** would both be stabilized by hydrogen bonding, the lone pair of the C7 carbonyl group is more properly oriented toward the proton of the proximal hydroxy group in **3a** than in **3b**, and this factor is attributed to the selective formation of **3a** over **3b**.

Our total synthesis of **1** was completed from pentacycle **3a** through a 12-step sequence including attachment of the butenolide moiety (Scheme 4). The C7 ketone of **3a** was first chemoselectively reduced using NaBH₄ in the presence of the C17 ketone to produce **23**. Treatment of alcohol **23** with NaH, CS₂, and MeI led to the corresponding xanthate **24**, which underwent deoxygenation by the action of Ph₃SnH and 2,2'-azobisisobutyronitrile to provide **25**.^[19] Ozonolysis of the vinyl ether of **25** liberated the C11 oxygen functional group as the ketone, giving rise to **26**, which was deformylated with NH₄OH to afford hemiacetal **27**. When **27** was subjected to the reagent mixture of TBSOTf, Et₃N, and LiN(TMS)₂,^[20] the C19 primary alcohol and the C17 ketone were protected to give **28**. The remaining C11 ketone of **28** in turn underwent a stereoselective Birch reduction, and the TBS-enol ether was selectively desilylated with tetra-*n*-butylammonium fluoride in the presence of the other two TBS ethers to regenerate the C17 ketone of **29**. Ketone **29** was then transformed into vinyl iodide **30** using hydrazine and iodine.^[21] Stille coupling^[22] of iodide **30** and stannane **2**^[23] using Pd(PPh₃)₄, LiCl, and CuCl^[24] introduced the butenolide onto the steroid structure to furnish the adduct **31**.

The last requisite stereoselective transformation was hydrogenation of the C16=C17 bond to obtain the β-oriented butenolide. However, hydrogen in the presence of Pd/C added from the convex β-face of the *cis*-fused CD ring structure of **31**, resulting in the formation of 17-*epi*-19-hydroxysarmentogenin **32** after deprotection. Thus, to invert the face selectivity of the hydrogenation, the convex face of the CD ring was sterically shielded by the introduction of a bulky TMS group at the C14 tertiary alcohol to generate **33**. Hydrogenation of **33** under the same conditions indeed proceeded from the α face to give rise to the desired compound in high selectivity (d.r. = 6:1). Finally, the four silyl groups were removed under acidic conditions to deliver 19-hydroxysarmentogenin (**1**). The stereostructure of **1** was unambiguously confirmed by X-ray crystallographic analysis of the corresponding C19-*p*-bromobenzoate **34**.

In summary, the total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin (**1**) was accomplished in a convergent fashion using three simple fragments: AB ring **7**, D ring **6**, and butenolide **2**. Salient methods employed in our successful synthesis include: 1) radical cyclization to install the C9 stereocenter of **21**, 2) intramolecular aldol reaction to form thermodynamically stable **3a** out of eight possible stereoisomers, and 3) stereoselective hydrogenation of **33** by controlling the steric bias of



Scheme 4. Reagents and conditions: a) NaBH₄, THF, RT, (**23 α/23 β** = 2:1); b) NaH, THF; CS₂, MeI, -50 °C; c) AIBN, Ph₃SnH, benzene, reflux, 50% (3 steps); d) O₃, MeOH, -78 °C; Me₂S, RT; NH₂OH, 75%; e) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -60 °C; LiN(TMS)₂, RT, 83%; f) Li, NH₃, THF, -78 °C, 95%; g) TBAF, THF, -78 °C, 94%; h) (H₂N)₂·H₂O, Et₃N, EtOH, 50 °C; I₂, Et₃N, THF, RT, 91%; i) **2**, Pd(PPh₃)₄ (20 mol%), LiCl, CuCl, DMSO, 60 °C, 89%; j) Pd/C, H₂, AcOEt, RT; k) HCl (3 M), MeOH, RT, 78% (2 steps); l) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, RT; SiO₂, 81%; m) Pd/C, H₂, AcOEt, RT, 73%; n) HCl (3 M), MeOH, RT, 82%; o) *p*-BrBzCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 65%. AIBN = 2,2'-azobisisobutyronitrile, Bz = benzoyl, DMSO = dimethylsulfoxide.

the substrate. Overall, the polycyclic architecture of **1** with nine stereocenters was efficiently constructed from (*S*)-perilaldehyde **8** with one chiral center in 28 steps. Application of this convergent strategy to other cardenolides and bufadienolides by changing the fragment structures is currently underway in our laboratory.

Received: March 12, 2013
 Published online: April 15, 2013

Keywords: aldol reaction · convergent strategy · radical reactions · steroids · total synthesis

- [1] a) B. Kopp, W. Kubelka, *Planta Med.* **1982**, *45*, 195; b) A. Ankli, J. Heilmann, M. Heinrich, O. Sticher, *Phytochemistry* **2000**, *54*, 531.
- [2] L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York, **1959**, Chap. 20.
- [3] U. Supratman, T. Fujita, K. Akiyama, H. Hayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1310.
- [4] For reviews, see: a) P. S. Steyn, F. R. van Heerden, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 397; b) A. A. Agrawal, G. Petschenka, R. A. Bingham, M. G. Weber, S. Rasmann, *New Phytol.* **2012**, *194*, 28.
- [5] a) I. Prassas, E. P. Diamandis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 926; b) H. Gao, R. Popescu, B. Kopp, Z. Wang, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 953.
- [6] a) M. Neshar, U. Shpolansky, H. Rosen, D. Lichtstein, *Life Sci.* **2007**, *80*, 2093; b) A. Y. Bagrov, J. I. Shapiro, O. V. Fedorova, *Pharmacol. Rev.* **2009**, *61*, 9.
- [7] For a recent review of synthetic studies on cardenolides and bufadienolides, see: B. Heasley, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3092.
- [8] For the total syntheses of digitoxigenin, see: a) G. Stork, F. West, H. Y. Lee, R. C. A. Isaacs, S. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10660; b) M. Honma, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1541; for the total synthesis of rhodexin A, see: c) M. E. Jung, D. Yoo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2698; for the semi synthesis of digitoxin, see: d) K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 799; for the semi synthesis of strophanthidin, see: e) P. Kočvsky, I. Stieborová, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4295; for recent synthetic studies on cardenoloids, see: f) W. Deng, M. S. Jensen, L. E. Overman, P. V. Rucker, J. P. Vionnet, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6760; g) L. E. Overman, P. V. Rucker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4643; h) Z. Yang, D. Shannon, V.-L. Truong, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4693; i) L. Chen, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 728; j) M. E. Jung, P. Davidov, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4125; k) M. E. Jung, G. Piizzi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2572.
- [9] a) H. Zhang, M. S. Reddy, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272; b) M. S. Reddy, H. Zhang, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 725; c) H. Renata, Q. Zhou, P. S. Baran, *Science* **2013**, *339*, 59.
- [10] S. A. Kozmin, J. M. Janey, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039.
- [11] K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6199.
- [12] a) H. J. Bestmann, G. Schade, H. Lüike, T. Mönius, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2640; b) T. Mandai, Y. Kaihara, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5847.
- [13] a) Y. Ueno, K. Chino, M. Watanabe, O. Moriya, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564; b) G. Stork, R. Mook, Jr., S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741; for a review, see: c) X. J. Salom-Roig, F. Denes, P. Renaud, *Synthesis* **2004**, 1903.

- [14] a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547; for a review, see: b) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.
- [15] D. Nakagawa, M. Miyashita, K. Tanino, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2771.
- [16] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [17] Related intramolecular aldol reactions using the *pseudo-meso* D ring have been reported. However, one-step introduction of the correct C8, C13, and C14 stereochemistry of the cardenolides has not previously been achieved. The unique stereoselectivity and high yield of the present aldol reaction should be influenced by the presence of the additional enol ether ring in **4**; see: a) A. R. Daniewski, P. S. White, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1397; b) S. P. Douglas, J. F. Sawyer, P. Yates, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5955; c) J.-F. Lavallée, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6033; d) R. Ruel, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1917; e) R. Ruel, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1939; f) D. Chapdelaine, J. Belzile, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5669.
- [18] H. L. Gordon, S. Freeman, T. Hudlicky, *Synlett* **2005**, 2911.
- [19] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
- [20] LiN(TMS)₂ was used to shift the equilibrium from the C11 acetal form to the corresponding keto form.
- [21] D. H. R. Barton, R. E. O'Brien, S. Sternhell, *J. Chem. Soc.* **1962**, 470.
- [22] a) Z. Liu, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6693; for a review on the Stille coupling, see: b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1.
- [23] G. J. Hollingworth, G. Perkins, J. B. Sweeney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1913.
- [24] X. Han, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600.
-

謝辞

本研究を行うにあたり、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。井上先生は、私の不足している能力や未熟な考え方を認識させ、指導して下さいました。また井上先生は明確な論理のもと、私の導いた仮説を忍耐強く何度も否定して下さいました。その度に私は、より理にかなった新たな仮説を生み出す作業と、生み出した仮説の矛盾や違和感を論理的に把握する訓練を十分に積むことができました。深く感謝しております。私は、井上先生からのご指導とご期待があったからこそ、この博士論文を完成させることができたと思っております。5年間、懇切丁寧なご指導をして下さり、本当にありがとうございました。

お忙しい中、副査を引き受けて頂いた東京大学大学院薬学系研究科 大和田 智彦 教授、金井 求 教授、松永 茂樹 准教授、占部 大介 講師に厚く御礼申し上げます。先生方との議論を通して私が至らなかつた新たな視点に触れることができ、大変勉強になりました。

研究室で直接ご指導して下さいました東京大学大学院薬学系研究科 占部 大介 講師に重ねて御礼申し上げます。占部先生が常に私の能力に見合った教育的な指導をして下さったお陰で、毎年自身の成長を感じられる程、研究能力を伸ばすことができました。また博士後期課程において多くの研究課題と困難な問題点を乗り越え、研究を進めることができたのは占部先生という強力な後ろ盾があったためだと認識しております。扱いづらい学生ではありましたが、5年間懇切丁寧な指導をして下さり、本当にありがとうございました。

本研究において有意義な助言、ご指導を賜りました大阪大学大学院理学研究科 松岡 茂 准教授、山口大学大学院理工学研究科 上條 真 准教授に深謝いたします。本研究における議論および検討に多大なご助力を頂きました東京大学大学院薬学系研究科 倉永 健史 助教に厚く御礼申し上げます。

謝辞

有機反応化学教室での研究生活において、公私共に有意義な助言を数多く頂きました東京大学大学院薬学系研究科 長友 優典 助教に心より御礼申し上げます。長友博士は先輩有機合成化学者としても、人としても見習うべき点が多々あり、この5年間大変勉強になりました。また研究に加え私的なことに関しても、親身なって相談にのって下さり、幾つもの有益な助言を頂きました。本当にありがとうございました。

先行研究者としてステロイド合成法の基盤を作って下さった粕谷 智史 博士と統一的なステロイド骨格構築へと研究を展開してくれた青木 直人 修士に深く感謝申し上げます。お二人の研究成果があったからこそ、19-ヒドロキシサルメントゲニンとウアバゲニンの全合成を達成することが出来たと思っております。本当にありがとうございました。また私自身至らない点が多々ありましたが、私の発言に耳を傾け、共に議論を交わしてくれた現ステロイドチームの福島 圭一郎 修士、坂田 光命 修士、中川 雄喜 修士には心から感謝しています。ありがとう。

有機反応化学教室での研究生活において大変お世話になりました研究員の皆様、先輩・同期・後輩の皆様には深く感謝致します。特に研究に関して活発な議論をして頂いた同期の天岡 佑紀 博士、田淵 俊樹 博士、松村 祥子 博士、村井 元紀 博士、毛 吉 博士に重ねて御礼申し上げます。また後藤 智見 氏、轟木 秀憲 修士には多岐に渡りお世話になりました。心より感謝いたします。そして事務手続きに多大な労力を割いて下さった萩岡 史子 氏に深謝いたします。

経済的援助を行って下さった、日本学生支援機構、グローバル COE プログラム「学融合に基づく医療システムイノベーション」、日本学術振興会に厚く御礼申し上げます。

X線結晶構造解析をして下さいました Bruker AXS 株式会社 与座 健治 博士、東京大学大学院工学系研究科 猪熊 泰英 講師に感謝申し上げます。

謝辞

私が有機化学を専攻するキッカケを与えて下さった早稲田大学 先進理工学部 化学・生命科学科 鹿又 宣弘 教授に心より感謝申し上げます。特に先生の「有機合成化学」の授業や嘱託時代の研究生活にて味わった「有機化学の面白さ」は、その後の全合成研究を行っていく上での大きな原動力となりました。昔から決して出来の良い学生ではありませんでしたが、鹿又先生はいつも私に惜しみないご指導と援助、そして温かい激励の言葉を下さりました。鹿又先生は私にとって、有機化学の原点であり、化学者としての手本であり、人生の目標であります。本当にありがとうございました。

明治大学、そしてアメリカ留学時代に多大なご鞭撻を頂きました森里 敦博士に心より感謝致します。森里博士は 100 時間以上もの時間をほとんど関わりのない私のために割き、有意義な助言と激励の言葉を毎週末掛けて下さいました。今振り返ると、森里博士から研究に対する信念と情熱を学び、そして激励の言葉を賜ったからこそ、その後の 7 年間、挫けずに研究に励むことができました。ここに明治大学の先輩にあたる森里博士から教えて頂き、いつも私自身心に留めている一文を感謝の意を込めて書かせて頂きます。

“Twenty years from now you will be more disappointed by the things that you didn’t do than by the ones you did do. So throw off the bowlines. Sail away from the safe harbor. Catch the trade winds in your sails. Explore. Dream. Discover.”- Mark Twain

最後に、いつも温かく見守り、応援してくれる両親、親戚の皆様、友人達に心から感謝申し上げます。特に母さん、ありがとう。

以上、私を支えて下さった皆様、本当にありがとうございました。私は、今まで本当にたくさんの方々からご指導とご期待を頂く機会に恵まれました。皆様が私に費やして下さった時間、労力、ご期待を無駄にせぬよう、今後とも絶えず努力し、成果をだしていく所存です。

2014 年 9 月 8 日

向井 健