

博士論文

論文題目 高酸化度ステロイド天然物
トレウリアニンおよびトウセンダニンの全合成研究

氏 名 福島 圭一郎

目次

第1章	序論	1
1.1.	高酸化度ステロイド	
1.2.	他グループによる高酸化度ステロイドの合成研究	
1.3.	当研究室によるこれまでの高酸化度ステロイドの合成研究	
第2章	トウセンダニンの合成研究	13
2.1.	トウセンダニンの合成計画	
2.2.	アルドール反応によるステロイド骨格構築 –Plan A–	
2.2.1.	アルドール反応基質の合成	
2.2.2.	立体選択的アルドール反応の検討	
2.2.3.	位置選択的エノラートを經由した立体選択的アルドール反応の検討	
2.3.	遷移金属触媒環化反応によるステロイド骨格構築 –Plan B–	
2.3.1.	遷移金属触媒環化反応基質の合成	
2.3.2.	遷移金属触媒環化反応の検討	
2.4.	デメチルトウセンダニンの合成研究	
2.4.1.	デメチルトウセンダニンの合成計画	
2.4.2.	高酸化度ステロイド化合物の合成 (B, C, D 環上の官能基変換)	
第3章	トレウヰアニンの合成研究	35
3.1.	トレウヰアニンの合成計画	
3.2.	トレウヰアニンアグリコンの構築 (B, C, D 環上の官能基変換)	
第4章	総論	47
第5章	実験項	53

スペクトルデータ

略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetylonyl
AIBN	2,2'-azo bisisobutyronitrile
aq	aqueous
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat	catalytic
Cbz	tertiary-butoxy carbonyl
COD	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
dba	dibenzylideneacetone
DCE	1,2-Dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
ee	enantiomeric excess
eq	equivalence
Et	ethyl
h	hour(s)
HMPA	hexamethylphosphoric acid triamide
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i>	iso
IR	infrared spectroscopy
liq	liquid
LDA	lithium diisopropylamide
L-selectride	lithium tri-secondary-butylborohydride
<i>m</i>	meta
<i>m</i> -CPBA	meta-chloroperbenzoic acid

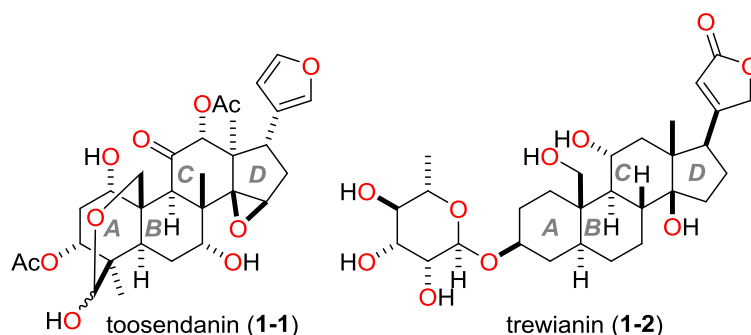
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
min	minute(s)
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
<i>p</i>	para
PG	protecting group
Ph	phenyl
PMB	para-methoxybenzyl
PPTS	pyridinium para-toluenesulfonate
Pr	propyl
rt	room temperature
sat	saturated
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBHP	tertiary-butyl hydroperoxide
TBS	tertiary-butyl dimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
Triton B	benzyltrimethylammonium hydroxide

第 1 章 序論

1.1. 高酸化度ステロイド

自然界に広く存在するステロイドは、生命機能を制御する重要な生物活性物質である。主にステロイドの多様な生物活性は、6/6/6/5員環の縮環様式と骨格上の極性官能基により制御される(Figure 1.1)。ステロイドのAB環およびCD環がトランス縮環し、連続した13個の不斉中心と4つの第4級炭素を有するトウセンダニン(**1-1**)¹⁾は、中国の樹木、*Melia toosendan*の樹皮から単離され、抗ボツリヌス活性やがん細胞のアポトーシスへの誘導などの生物活性を有する。一方、トランス縮環したAB環とシス縮環したCD環から成るステロイド骨格上に、3つのヒドロキシ基、ブテノリドおよびラムノースを有するトレウィアニン(**1-2**)²⁾は、南東アジア全域に渡って生息している、*Trewia nudiflora*の茎皮から単離され、痛風やリウマチに対する医薬品として古来より使用されている天然物である。これらの天然物は重要な生物活性を有するにもかかわらず、天然から極微量しか得られない。したがって**1-1**や**1-2**をリガンドとした受容体探索および活性発現機構の解明には、これらの化学的大量供給が必須となる。一方、**1-1**や**1-2**は数多くの極性官能基や不斉中心を有し、これらの全合成は非常に困難である。このような研究背景のもと、筆者は**1-1**および**1-2**の全合成を目指し、まず**1-1**の合成研究に着手した。以下に**1-1**の合成研究として、JandaらによるAB環の部分合成と、**1-1**と同様のリモノイド類の合成研究として、Gonzálezらによるアザジラジオンの合成研究について述べる。また、当研究室における高酸化度ステロイドの合成研究として、シス縮環したAB環を有する19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成研究とトランス縮環したAB環を有するステロイド骨格の立体制御合成法について述べる。

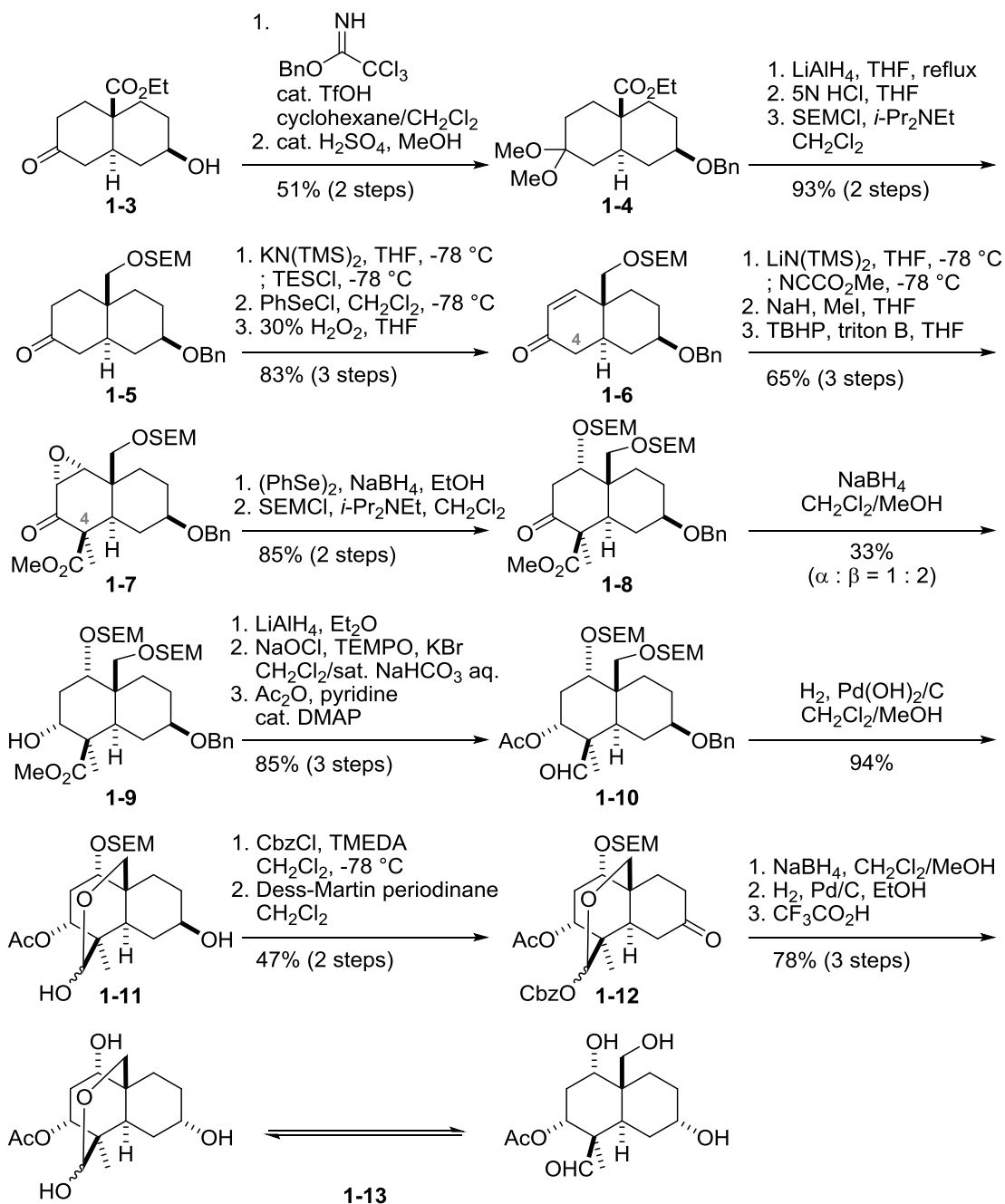
Figure 1.1. Structures of toosendanin (**1-1**) and trewianin (**1-2**)



1.2. 他グループによる高酸化度ステロイドの合成研究

まず Janda らによる **1-1** の AB 環合成について示す(Scheme 1.2)³⁾。文献既知のトランスデカリン化合物 **1-3**⁴⁾から第 1 級ヒドロキシ基のベンジル保護、続くケトンのジメチルアセタールへの変換を経て **1-4** を得た。ヒドリド還元によりエステルを還元し、ジメチルアセタールの脱保護および生じた第 1 級ヒドロキシ基のシリル化により **1-5** を合成した。シリルエノールエーテルを調製した後、ケトン α 位にフェニルセレニル基を導入し、続く酸化反応により **1-6** を与えた。C4 位にエステル基とメチル基を導入した後エポキシドを形成することにより **1-7** が得られた。エポキシドの開環と生じた第 2 級ヒドロキシ基のシリル化により **1-8** を合成した。ヒドリド還元によりケトンとエステルの両方をそれぞれ還元した後、生じた第 1 級ヒドロキシ基をアルデヒドに酸化し、残る第 2 級ヒドロキシ基をアセチル化することで **1-10** を調製した。**1-10** に対して水素添加を試みると、ベンジル基とシリル保護基の官能基選択的な脱保護が進行しヘミアセタール構造を有する **1-11** を与えた。ヘミアセタールを構成するヒドロキシ基の位置選択的なカーバメイト化、続く第 2 級ヒドロキシ基の酸化反応を経て **1-12** が得られた。最後に **1-12** のヒドリド還元とすべての保護基を除去することで AB 環 **1-13** を合成した。

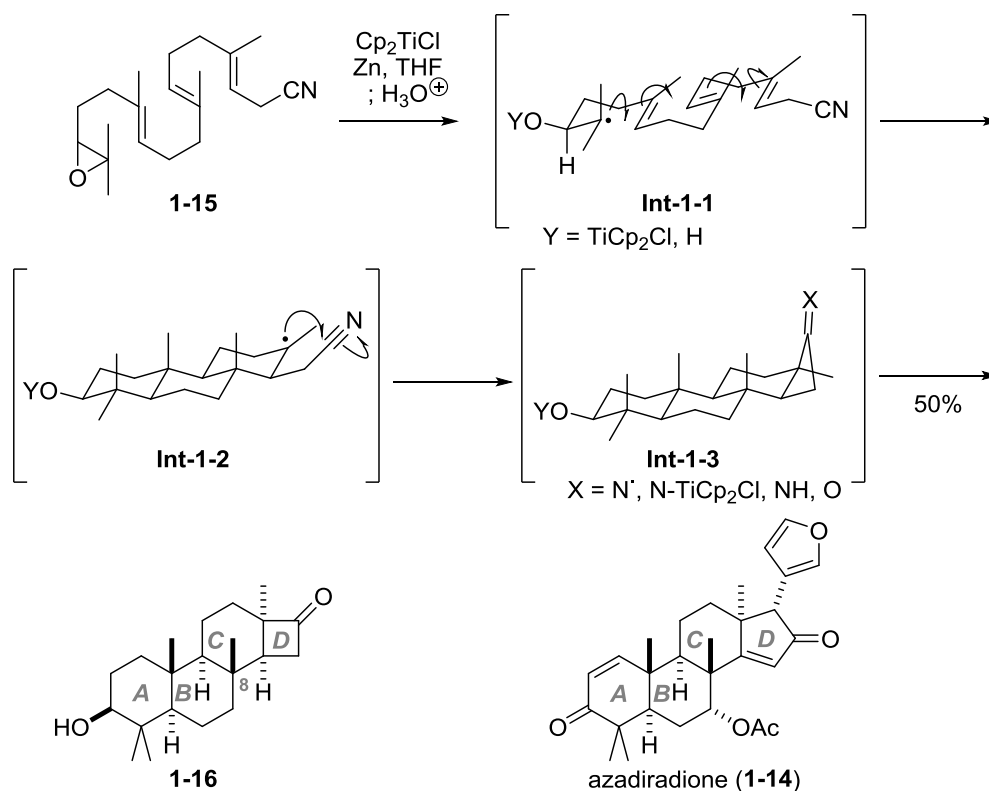
Scheme 1.2. Synthesis of AB-ring **1-13**



次に González らによるアザジラジオン(**1-14**)の合成研究について示す(Scheme 1.3)⁵⁾。González らはチタノセンクロライドを用いた立体選択的ラジカルカスケード環化反応により、エポキシド **1-15** から C8 位に第 4 級炭素を有するステロイド骨格 **1-16** を一挙に構築している。これは **Int-1-1** のように、生じた炭素ラジカルが近傍の二重結合へ連続的に付加することで **Int-1-2** になる。**Int-1-2** のラジ

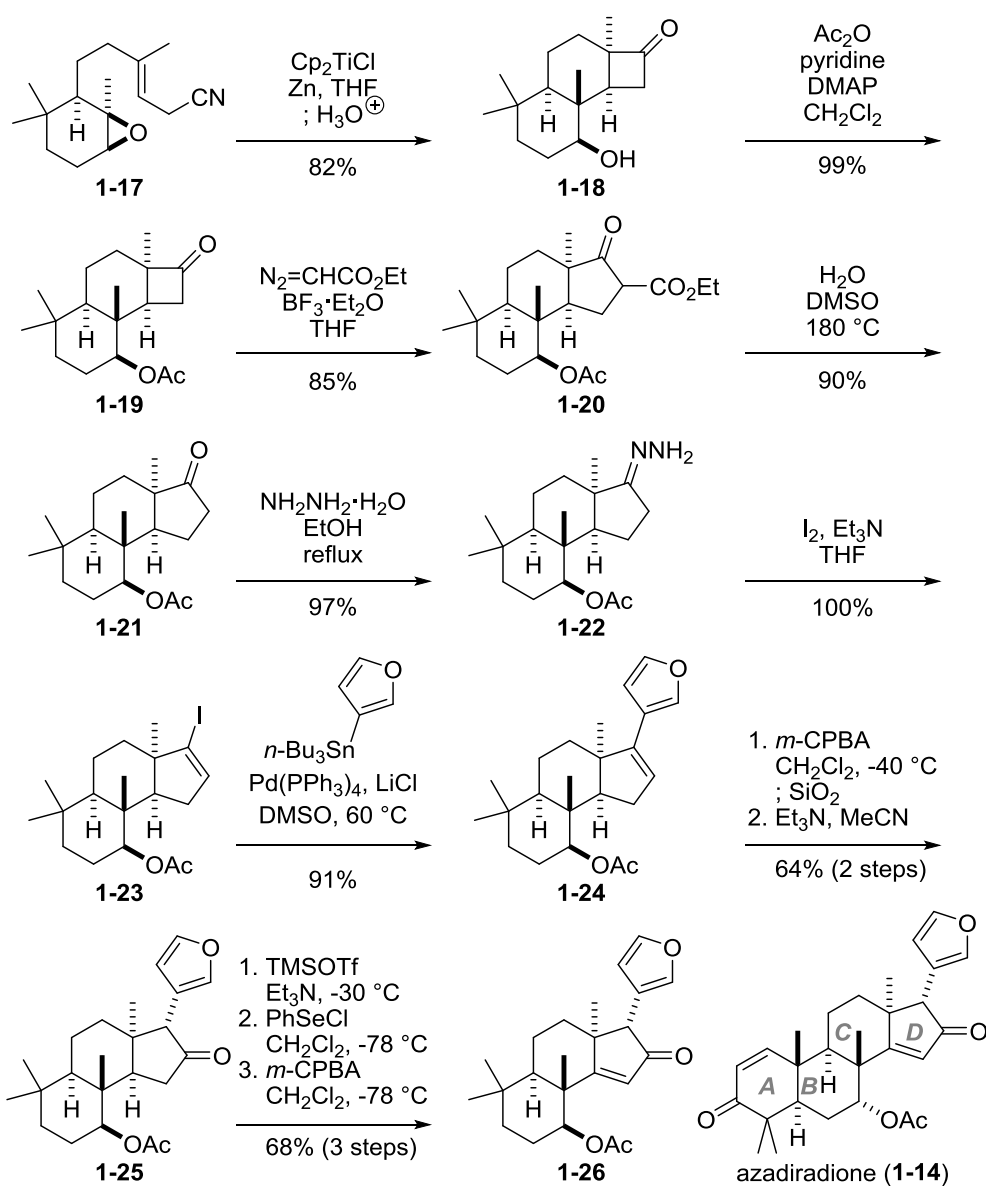
カルがニトリル基に付加して **Int-1-3** を形成した後、加水分解により **1-16** が得られたと考えられる。

Scheme 1.3. Stereochemical cascade cyclization



1-16 から **1-14** を合成するには D 環の環拡大が必須である。そこで著者らはモデル基質を用いて CD 環の官能基化を検討した(Scheme 1.4)⁶⁾。**1-17** から鍵反応となるラジカル環化反応により **1-18** を合成した後、生じた第 2 級ヒドロキシ基をアセチル化することで **1-19** を調製した。**1-19** とジアゾ化合物との環拡大反応(**1-19**→**1-20**)、続く脱エトキシカルボニル化を経て **1-21** が得られた。**1-21** に対してヒドラジンを作用させヒドラゾン **1-22** とした後、ヨウ素を用いたビニルヨウジド化を進行させ **1-23** を高収率にて合成した。**1-23** とスタニルフランとの Stille カップリングは収率良く反応が進行し、フランが導入された **1-24** を与えた。**1-24** に対してメタクロロ過安息香酸を作用させると二重結合のエポキシ化が進行し、続くシリカゲルによるヒドリド転位、カルボニル α 位の異性化を経て **1-25** に収束させた。最後に 3 工程によりエノンを導入し **1-14** の B、C、D 環を有する **1-26** の合成に成功した。

Scheme 1.4. Construction and functionalization of CD-ring

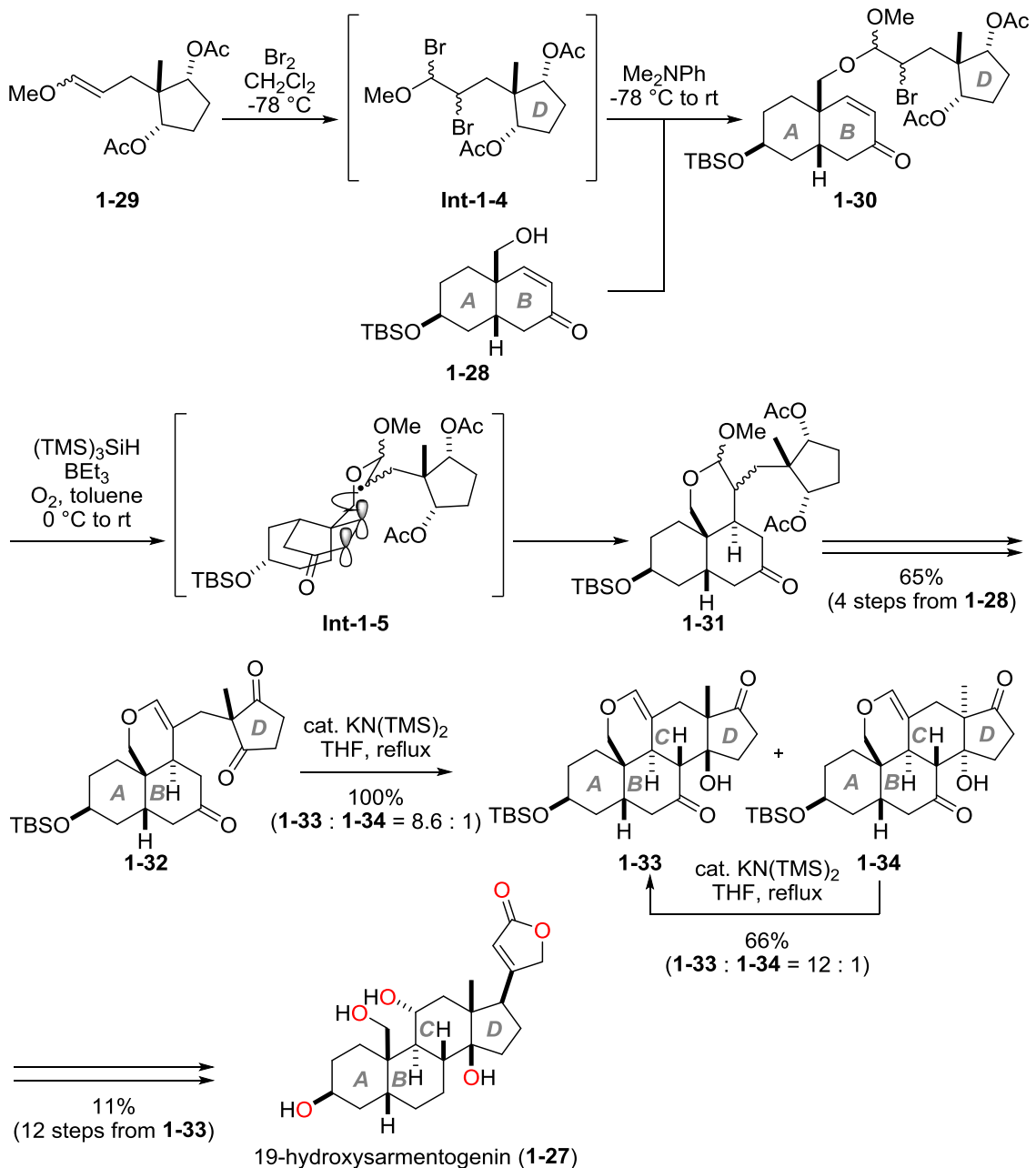


1.3. 当研究室によるこれまでの高酸化度ステロイドの合成研究

当研究室ではこれまでに AB 環がシス縮環した 19-ヒドロキシサルメントゲニン(1-27)の全合成を達成している(Scheme 1.5)⁷⁾。ジメチルアニリン存在下、シス AB 環 1-28 と D 環 1-29 のアセタールカップリングにより 1-30 を得た。酸素存在下、トリエチルボランとトリストリメチルシリルシランを還元剤として用いたラジカル環化反応により Int-1-5 を経由して立体選択的に 1-31 を与えた。その後数工程の変換反応を経て 1-32 とした後、立体選択的アルドール反応により高収

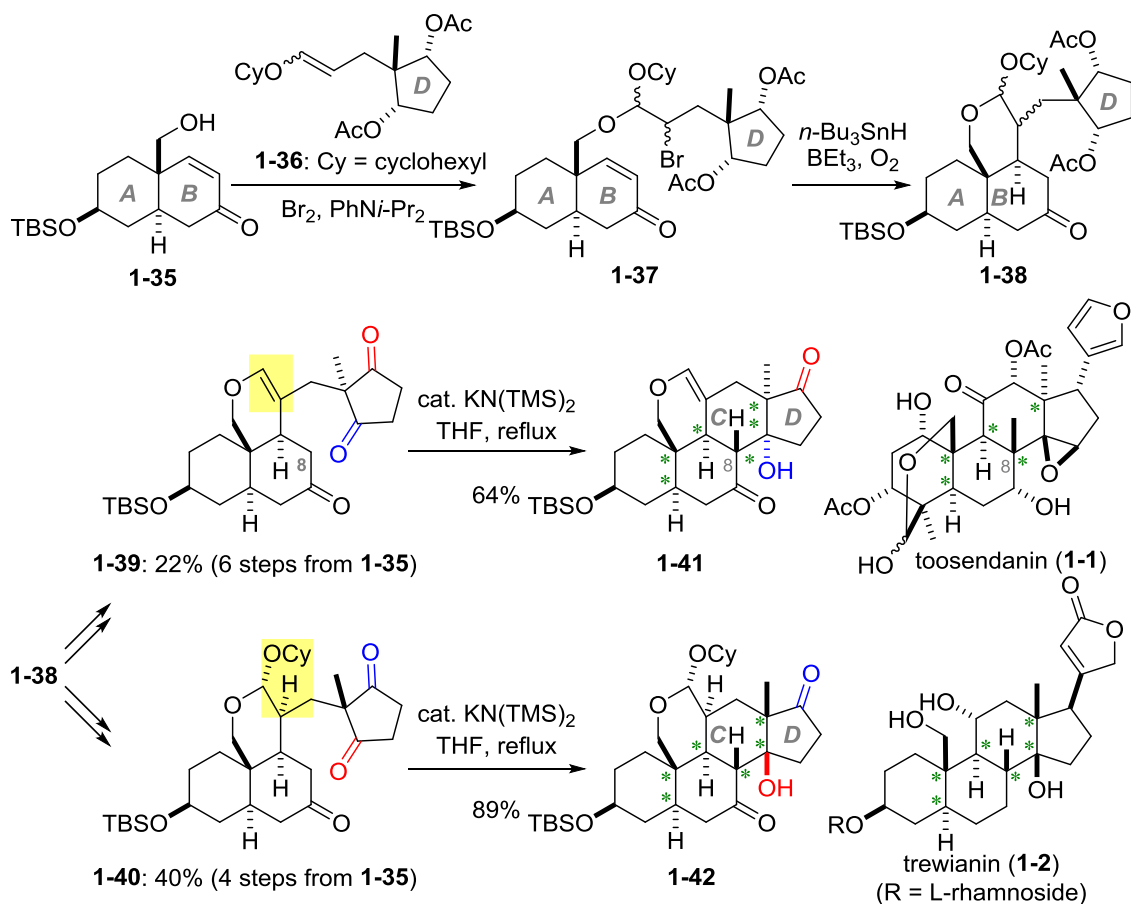
率で **1-33** を合成した。選択的に得た **1-33** から 12 工程の官能基変換を経て 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**1-27**)の全合成を達成した。当研究室では **1-27** のように AB 環がシス縮環した天然物の全合成は達成されたが、**1-1** や **1-2** のようなトランス AB 環を有する天然物の全合成はまだ達成されていない。**1-1** および **1-2** の分子構造に着目するとどちらも AB 環と BC 環がそれぞれトランス縮環しており、CD 環の縮環様式は異なるが、ステロイド骨格の立体化学が類似している。

Scheme 1.5. Total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin (**1-27**)



そこで筆者は、これまでに当研究室で確立された両ステロイド骨格の立体制御合成法を用いることでこれら 2 つの天然物を合成できると考えた(Scheme 1.6)⁸⁾。

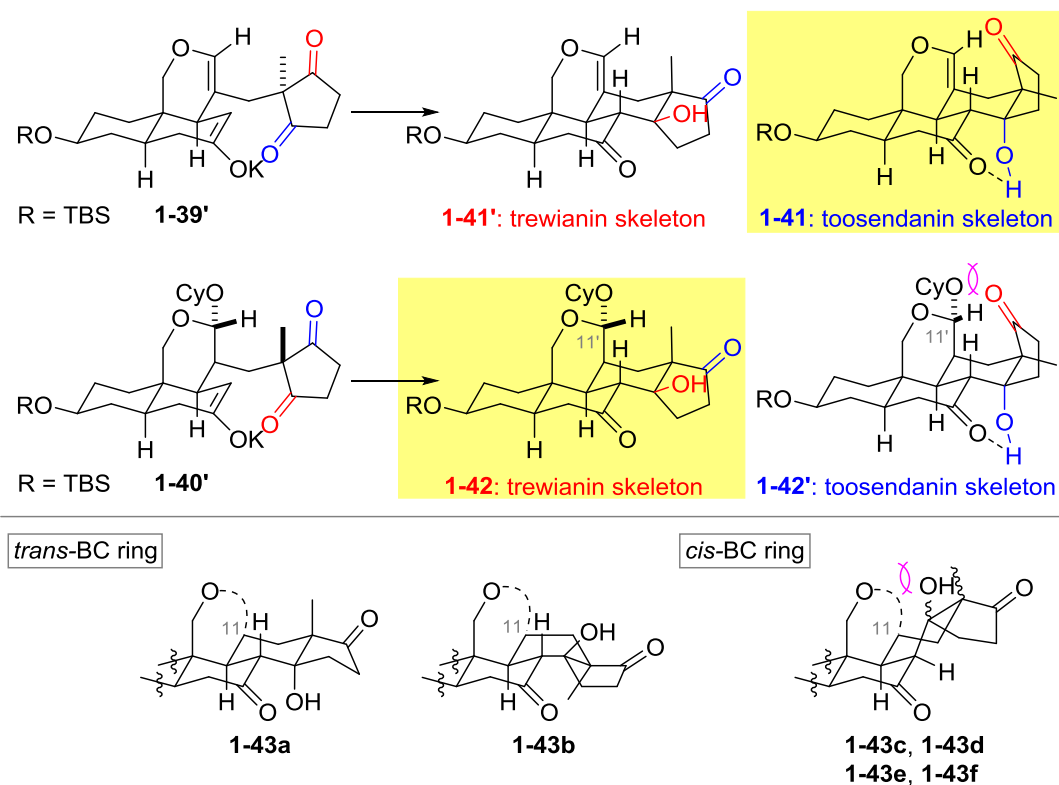
Scheme 1.6. Stereocontrolled construction of two steroid frameworks



トランス AB 環 **1-35** と D 環 **1-36** のアセタールカップリングにより **1-37** が得られた。**1-37** に対するラジカル環化反応は共通中間体 **1-38** を与えた。**1-38** から数工程の変換反応を経て **1-39** および **1-40** をそれぞれ合成した。加熱還流下、**1-39** および **1-40** に対し触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を用いると、CD 環の縮環部が制御されビニルエーテル構造を有する **1-39** からは **1-41** が、アセタール構造を有する **1-40** からは **1-42** がほぼ単一生成物として得られる。本アルドール反応の立体選択性発現の理由を Scheme 1.7 に示す。

まず、**1-39'**からのアルドール反応の場合、青で示したヒドロキシ基とカルボニル基との水素結合による安定化により、**1-41'**よりも熱力学的に安定な**1-41**が優先的に得られたと考察した。次に、**1-40'**からのアルドール反応の場合、**1-42'**には、青で示したヒドロキシ基とカルボニル基との水素結合による構造の安定化があるものの、赤で示したカルボニル基とC11'位水素原子との立体障害による不安定化が水素結合による安定化よりも大きく、**1-42**に比べて熱力学的に不安定であると考えられる。そのため**1-42**が優先的に得られたと考えた。なお、その他の考えられる異性体**1-43a**から**1-43f**が得られない理由について、11位リンカー部位を一般化しA環を省略した図でScheme 1.7の下部に示す。**1-43a**および**1-43b**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ため生成しないと推察した。さらに、BC環がシス縮環している**1-43c**から**1-43f**の構造は、ピラン環とCD環上の置換基との立体障害が存在するため生成しないと推察した。

Scheme 1.7. Plausible explanation of stereoselective aldol reaction



第1章 序論

1-41 と **1-42** はそれぞれ **1-1** と **1-2** の主要骨格を有している。**1-2** に関しては **1-40** からアルドール反応を経由して得られた **1-42** から、官能基化を行うことで **1-2** の全合成が実現できると考えられる。しかし、**1-1** を合成するには、このアルドール反応をより官能基化された基質に対して試みる必要がある。すなわち、ステロイド骨格上の C8 位にメチル基が導入された第 4 級炭素を構築するには、C8 位にメチル基を有するトリケトンからアルドール反応を試みる必要がある。このような背景の下、筆者はこれら 2 つの天然物の生物活性と複雑な分子構造に興味を抱き、未だ合成例のないトウセンダニン(**1-1**)およびトレウイアニン(**1-2**)の合成研究に着手した。

参考文献と注釈

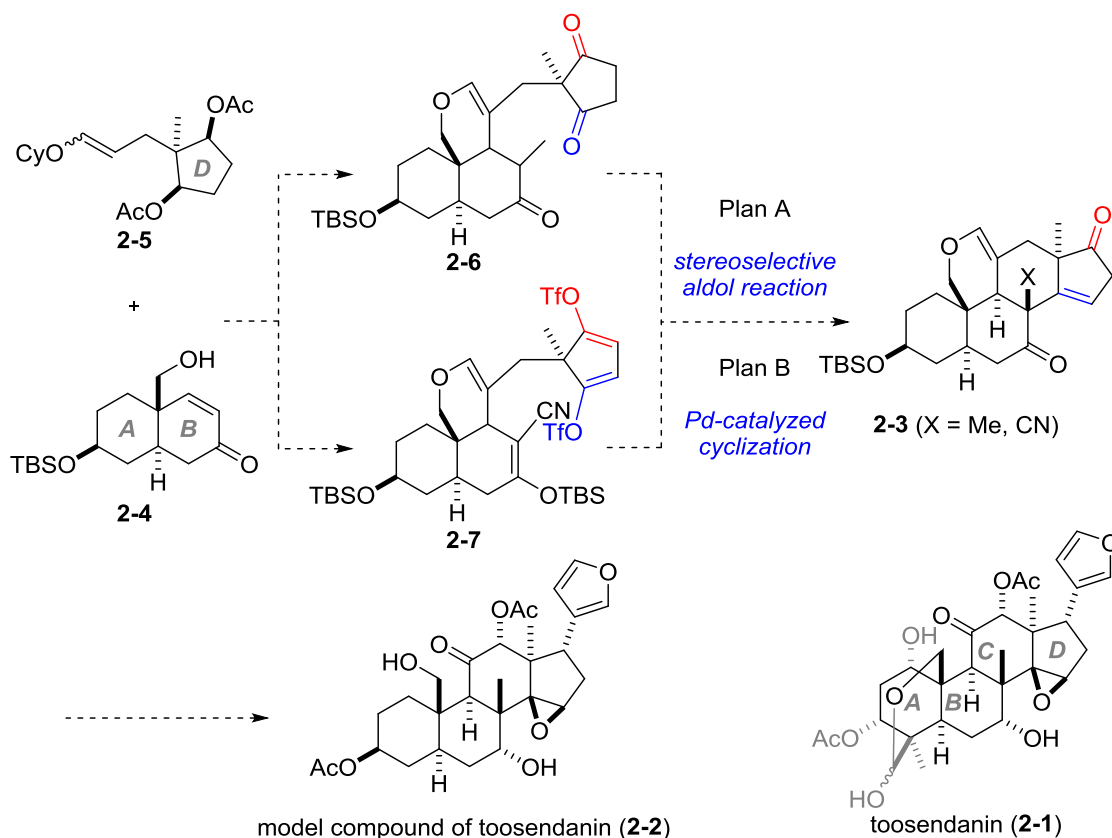
- 1) a) Shi, Y. L.; Xu, K. *Chin. Sci. Bull.* **1983**, 28, 885. b) Tang, M. Z.; Wang, Z. F.; Shi, Y. L. *Neurosci. Res.* **2003**, 45, 225.
- 2) Shilpi, J. A.; Gray, A. I.; Seidel, V. *Fitoterapia* **2010**, 536.
- 3) Nakai, Y.; Pellett, S.; Tepp, W. H.; Johnson, E. A.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1280.
- 4) Jones, J. B.; Dodds, D. R. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2397.
- 5) Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz González, F. *Synlett* **2007**, 17, 2718.
- 6) Fernández-Mateos, A.; Encinas Madrazo, S.; Herrero Teijón, P.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz González, F. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9571.
- 7) Mukai, K.; Urabe, D.; Kasuya, S.; Aoki, N.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 5300.
- 8) Nakagawa, Y. Master Thesis, The University of Tokyo, 2014.

第 1 章 序論

第2章 トウセンダニンの合成研究

2.1. トウセンダニンの合成計画

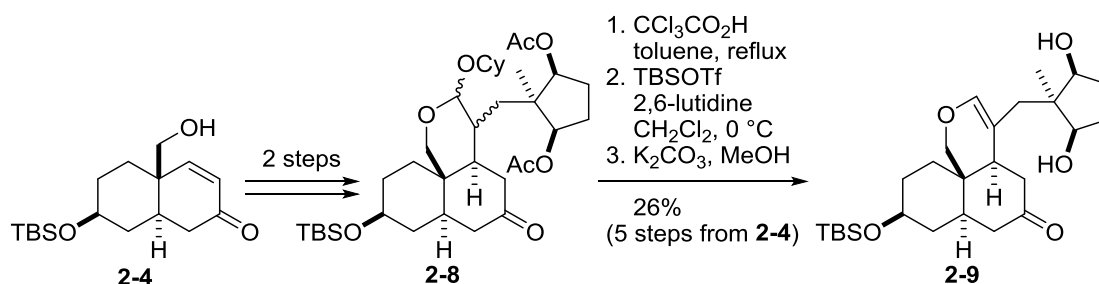
トウセンダニン(**2-1**)の CD 環の官能基化を検討するため、トウセンダニンの AB 環を単純にしたモデル化合物 **2-2** を設定した(Scheme 2.1)。**2-2** は **2-3** を構築することで導けると考えた。**2-3** を合成するに当たり、計画 A と計画 B の 2 種類を考案した。まず、AB 環 **2-4** と D 環 **2-5** から、先行研究と同じ手法を用いて **2-6**, **2-7** をそれぞれ準備する。計画 A として、**2-6** から対称構造を有する D 環上の 2 つのカルボニル基のうち、青色のカルボニル基が反応し、立体選択的アルドール反応が進行すれば **2-3** が構築できると考えた。次に計画 B として、パラジウム触媒環化反応を試みることにした。メチル基等価体のシアノ基を有する **2-7** から、パラジウムを作用させることで青色のビニルトリフラート部位にて酸化的付加が起こり、シリルエノールエーテルからパラジウムへの求核付加を経由し還元的脱離へと至れば目的の位置での炭素-炭素結合が形成され、**2-3** を構築できると考えた。

Scheme 2.1. Synthetic plan of model compound (**2-2**) of toosendanin (**2-1**)

2.2. アルドール反応によるステロイド骨格構築 –Plan A–

2.2.1. アルドール反応基質の合成

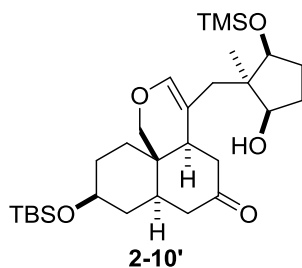
AB環 **2-4** から2工程を経て、従来のアルドール基質合成における中間体であったジアステレオ混合物 **2-8** へと変換した(Scheme 2.2)¹⁾。その後、トリクロロ酢酸を用いたビニルエーテル化と脱アセチル化を施し、3工程で単一化合物 **2-9** に収束させた。

Scheme 2.2. Synthesis of intermediate **2-9**

次に、生じたヒドロキシ基のシリル化およびC7位ケトンのシリルエノールエーテル化を検討した(Table 2.1)。TMSCl、NaI および NEt_3 の組み合わせでは、ほとんどシリル化が進行せず **2-10'** が少量得られるのみであった(entry 1)。そこでシリル化剤を TMSOTf に変えたところ、位置選択性はほとんど生じなかった(entry 2)。MeMgBr と $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ から調製するアミド塩基を利用したシリル化は反応が進行しなかった(entry 3)。最終的に TMSI と $(\text{TMS})_2\text{NH}$ の組み合わせにより位置選択的なシリルエノールエーテル化が進行し、単一生成物として $\Delta^{7(8)}$ -**2-10** を与えた(entry 4)^{2a)}。この条件は熱力学的に安定な生成物を支配的に与えることが知られている^{2b)}。したがって entry 4 においても、 $\Delta^{6(7)}$ -**2-10** と比較してより熱力学的に安定な $\Delta^{7(8)}$ -**2-10** が得られたと考えられる。

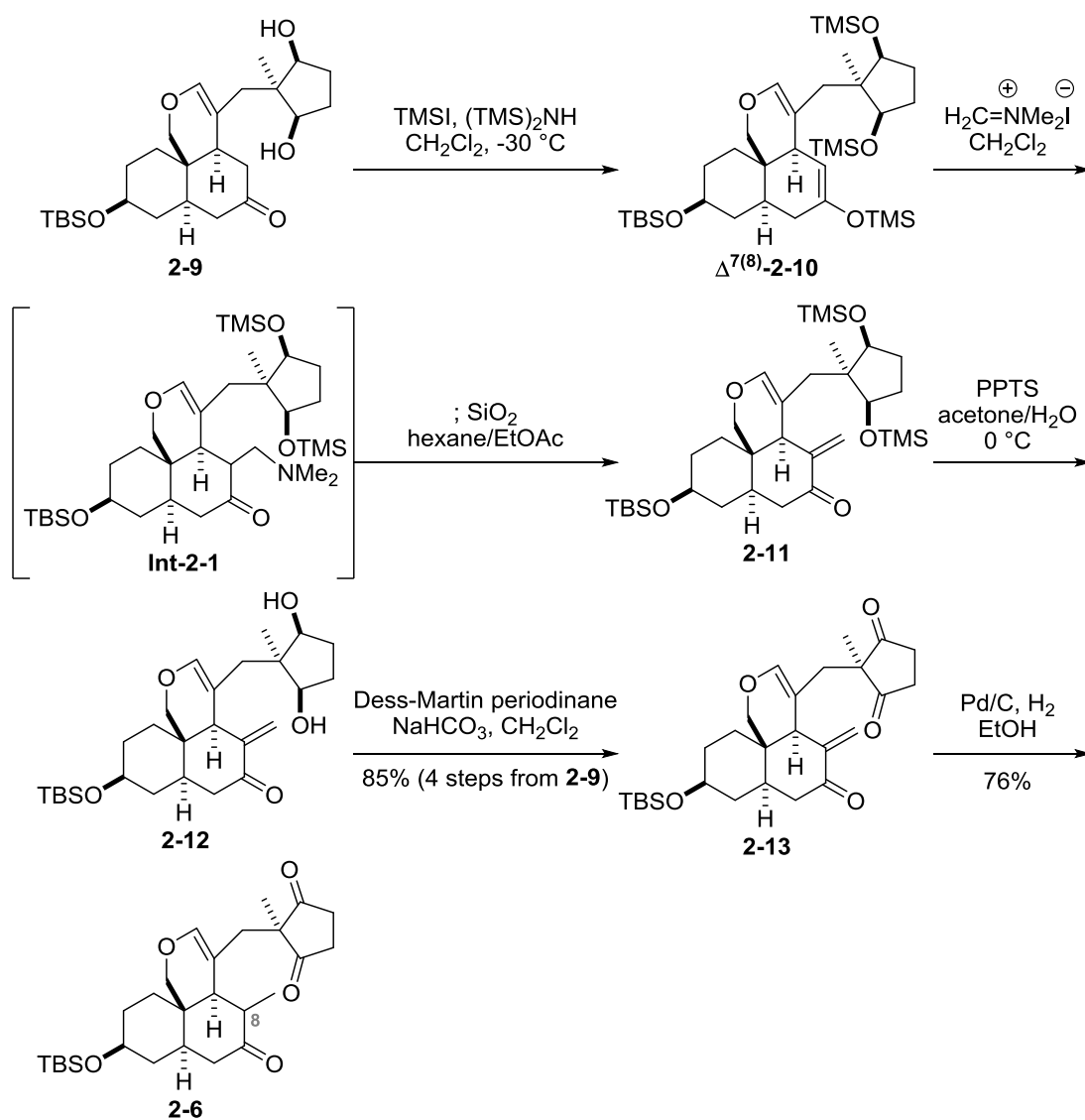
Table 2.1. Screening of conditions for regioselective silyl enol etherification

entry	reagent	solvent	temp., time	result*
1	TMSCl NaI NEt ₃	MeCN	rt to 40 °C 5.5 h	2-9 : 2-10' = 7.7 : 1
2	TMSOTf NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 2 h	$\Delta^{6(7)}\text{-2-10}$: $\Delta^{7(8)}\text{-2-10}$ = 1 : 0.74
3	MeMgBr <i>i</i> -Pr ₂ NH ; TMSCl HMPA, NEt ₃	Et ₂ O	0 °C to rt 19 h	no reaction
4	TMSI (TMS) ₂ NH	Cl ₂ Cl ₂	-30 °C 30 min	$\Delta^{6(7)}\text{-2-10}$: $\Delta^{7(8)}\text{-2-10}$ = 0 : 1

*determined by ¹H NMR before purification

得られた $\Delta^{7(8)}\text{-2-10}$ に対して、Eschenmoser 塩を作用させジメチルアミノメチル基を導入し **Int-2-1** を経由した(Scheme 2.3)³⁾。 **Int-2-1** からシリカゲルによる脱離反応を経て **2-11** を得た。パラトルエンスルホン酸ピリジニウムによって、シリル基の脱保護を行うことで **2-12** を調製し、生じたヒドロキシ基を Dess-Martin 酸化に付すことでエノン **2-13** が得られた。その後水素添加により末端二重結合を還元し C8 位にメチル基を有するアルドール基質 **2-6** を合成した。

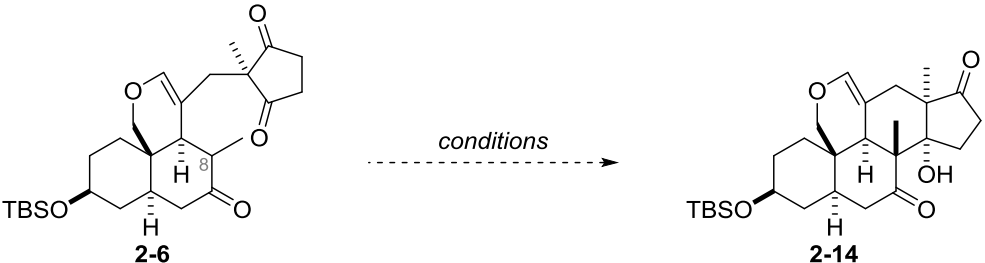
Scheme 2.3. Synthesis of substrates of aldol reaction



2.2.2. 立体選択的アルドール反応の検討

ステロイド骨格を構築するため立体選択的アルドール反応を検討した(Table 2.2)。加熱還流下、触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を作用させたところ望みの化合物は得られず基質の損壊が見られた(entry 1)。entry 2 で塩基の当量を減らし、反応時間を短縮した結果、17%の異性化体(**8S**)-**2-6** を確認した。このことから C8 位水素原子の脱プロトン化は進行していることが明らかとなった。次に塩基を $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ に変更したところ、複雑混合物を与える結果となった(entry 3)。その後塩基の当量や溶媒、反応時間を検討したが目的のステロイド骨格は得られなかった(entries 4-6)。

Table 2.2. Attempted aldol reaction

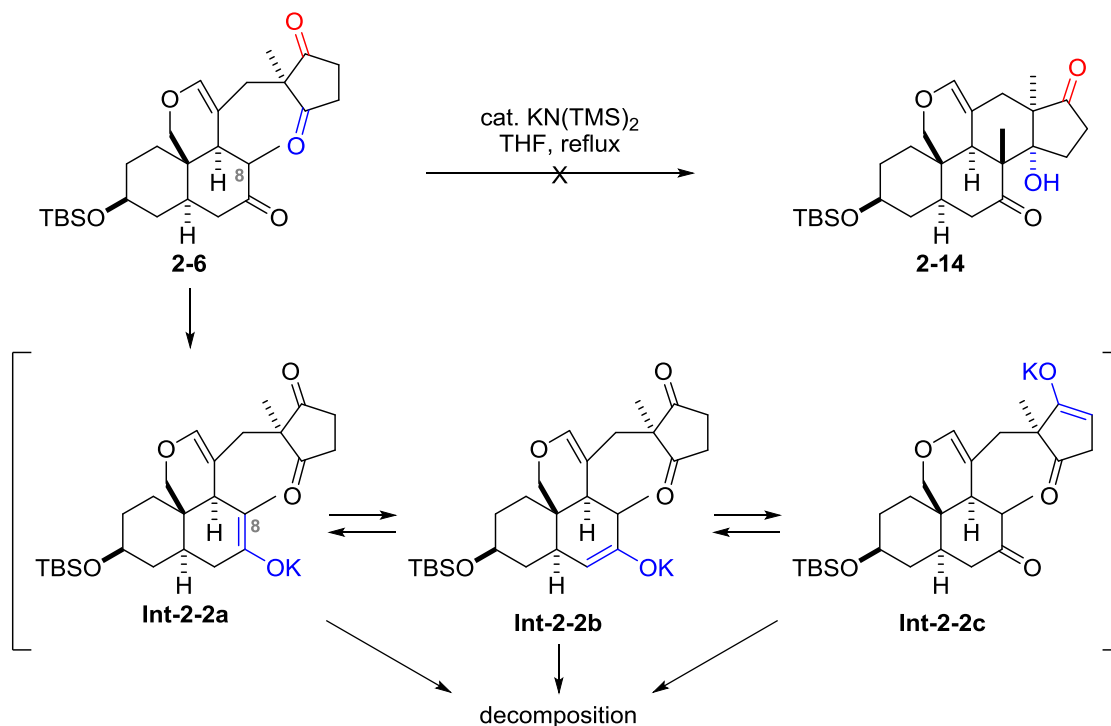


entry	reagent	solvent	temp., time	result
1*	$\text{KN}(\text{TMS})_2$ (0.8 eq.)	THF	-78 °C to reflux 15 min	decomposed
2*	$\text{KN}(\text{TMS})_2$ (0.5 eq.)	THF	-78 °C to reflux 10 min	decomposed (8R) - 2-6 : 7%, (8S) - 2-6 : 17%
3	$\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1+1 eq.)	THF	-78 °C to reflux 1 h	complex mixture 2-6 : 27% recovery
4	$\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 eq.)	toluene	100 °C 1 h	decomposed 2-6 : 52% recovery
5	$\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 eq.)	1,4-dioxane	reflux 5 min	decomposed 2-6 : 28% recovery
6	$\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 eq.)	THF	-78 °C to reflux 20 min	complex mixture 2-6 : 24% recovery

*Only **(8R)**-**2-6** was used as a substrate.

この結果について、 $\text{KN}(\text{TMS})_2$ による脱プロトン化の後、C8 位メチル基の立体障害により 8 位炭素とカルボニル基が接近出来ないため、目的のアルドール反応が進行しなかったと考えた(Scheme 2.4)。そしてその間に、望みでないカリウムエノラート **Int-2-2b** や **Int-2-2c** へと変換された結果、ここから副反応が起こり、基質の損壊へ至ったと考察した。

Scheme 2.4. Decomposition process

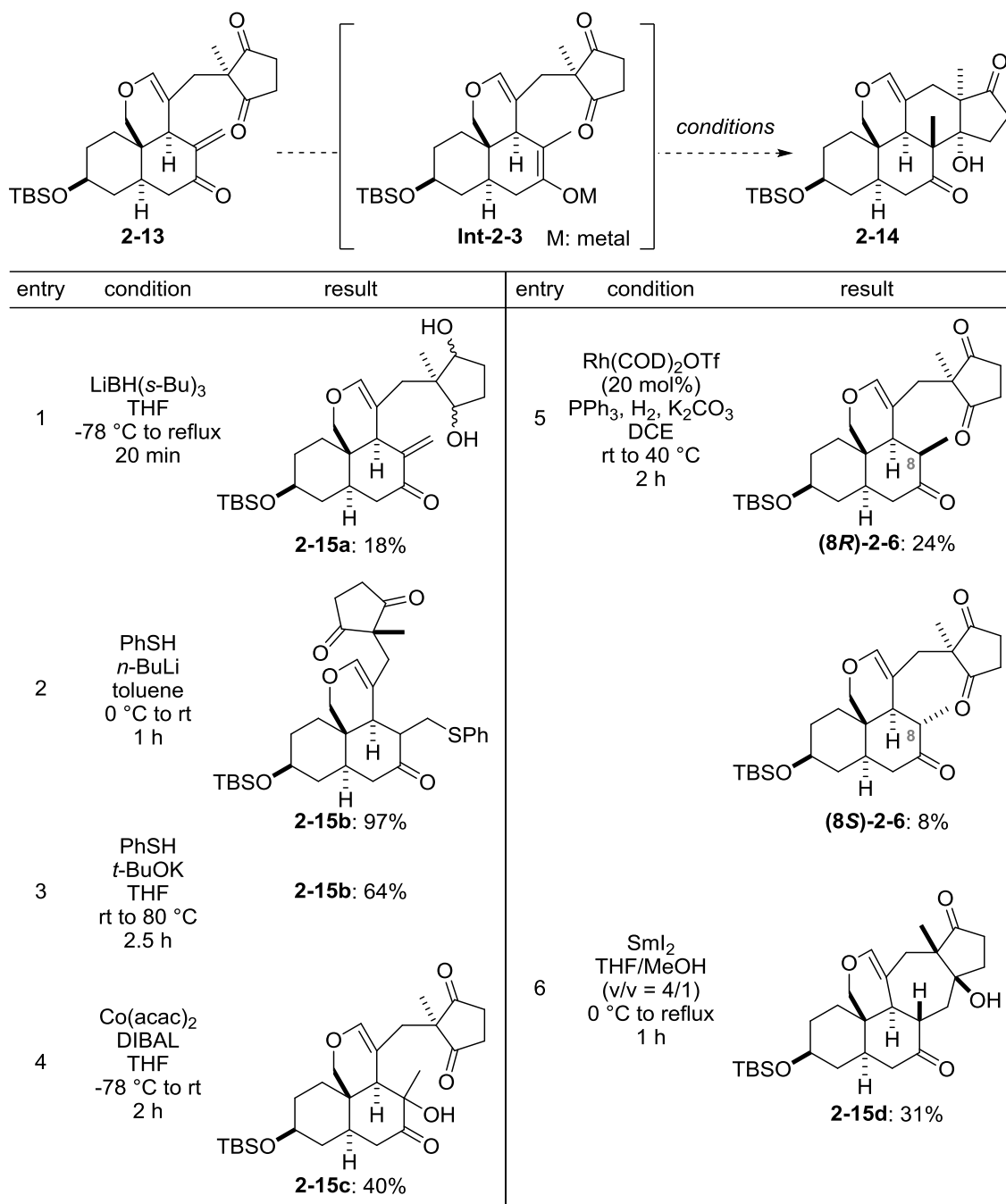


2.2.3. 位置選択的エノラートを経由した立体選択的アルドール反応の検討

2.2.2 で検討したアルドール反応の問題点は、様々な位置でのエノラートが形成されてしまうことであると考え、解決策として位置選択的にエノラートを発生させる方法を試みた(Table 2.3)。2.2.1 で示したアルドール基質合成における中間体であった、**2-13** を基質として用いれば、金属エノラート **Int-2-3** が位置選択的に形成されると予想した。そして、ここから望みのアルドール反応が進行すれば、目的のステロイド骨格 **2-14** を構築できると考えた。1,2 還元より 1,4 還元を優先する L-Selectride を用いたとき、D 環上のケトンが還元された **2-15a** が得られた(entry 1)。そこでソフトなアニオンを生じる PhSH を Michael ドナーとして使用したところ⁴⁾、期待通り Michael 付加は進行したがステロイド骨格形成までは至らなかった(entries 2-3)。Co(acac)₂ と DIBAL からコバルトヒドリド種を系

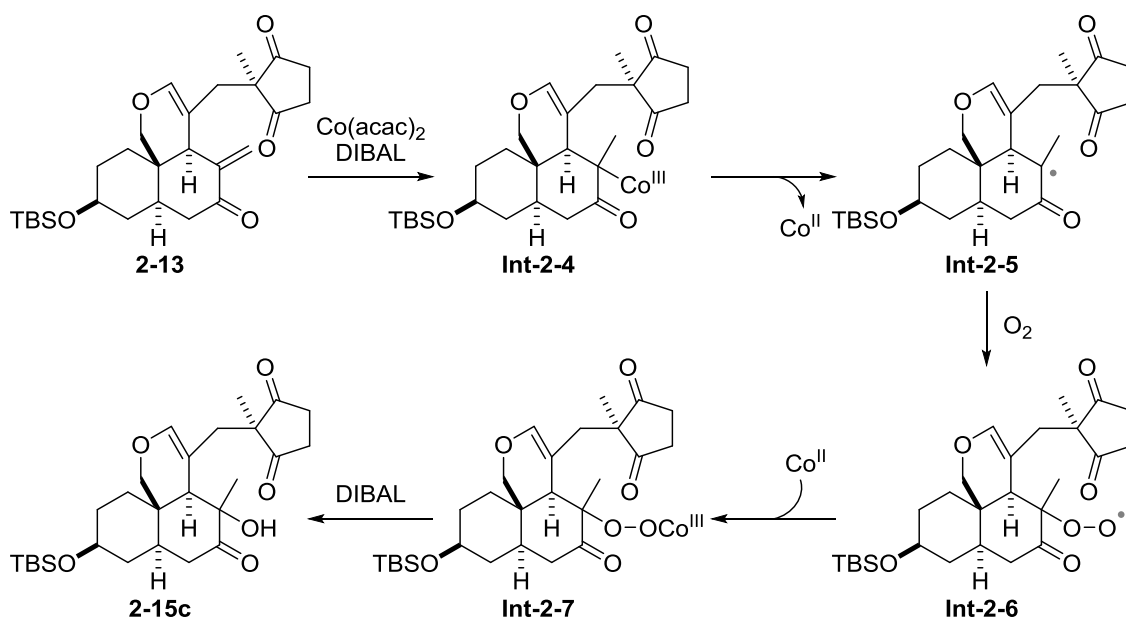
中で発生させ⁵⁾、1,4還元を試みたが予想外にも **2-15c** が得られた(entry 4)。

Table 2.3. Attempted reductive C-C bond formation

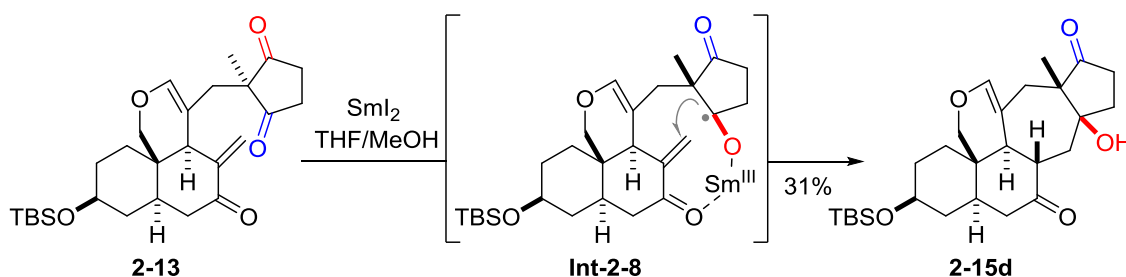


想定される反応機構を Scheme 2.5 に示す。まずコバルトヒドリド種がエノンの二重結合に挿入され **Int-2-4** を形成する。その後、C-Co 結合がホモリティックに開裂し、炭素ラジカル種 **Int-2-5** が生じる。**Int-2-5** が酸素を捕捉し **Int-2-6** を経て **Int-2-7** に至れば、最後に還元剤によって O-O 結合が切断され **2-15c** が得られると考察した。次にロジウムヒドリド種の反応性を調べたが⁶⁾、こちらも 1,4 還元にとどまり目的のステロイド骨格は形成されなかった(entry 5)。entry 6 において、ケトンよりも不飽和ケトンを優先して還元することが知られている SmI_2 を用いたところ⁷⁾、7員環化合物 **2-15d** が得られた。これは基質のケトンが不飽和ケトンよりも先に還元され、生じたケチルラジカルがエノンへと付加した結果と考えた(Scheme 2.6)。

Scheme 2.5. Proposed mechanism to give **2-15c**

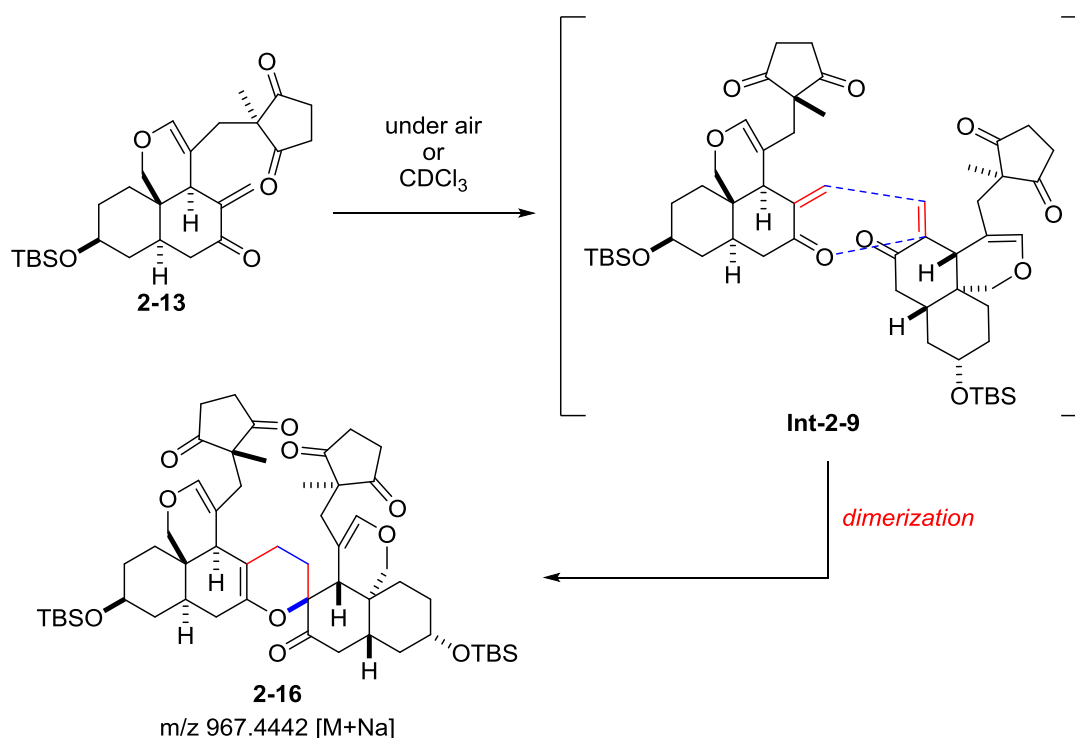


Scheme 2.6. Proposed mechanism to give **2-15d**



また、位置選択的エノラートを經由した立体選択的アルドール反応を検討している最中に、次に示す問題点が見られた(Scheme 2.7)。合成した **2-13** を空気中で保存あるいは重クロロホルムで $^1\text{H-NMR}$ 測定を行うと、徐々に **2-13** の二量化が進行し **2-16** が生じた。以上の結果より、第4級炭素を構築する方法として、アルドール反応を利用する計画 A から、遷移金属を用いた炭素-炭素結合形成反応を利用する計画 B へ移行した。

Scheme 2.7. Unstability of aldol reaction substrate



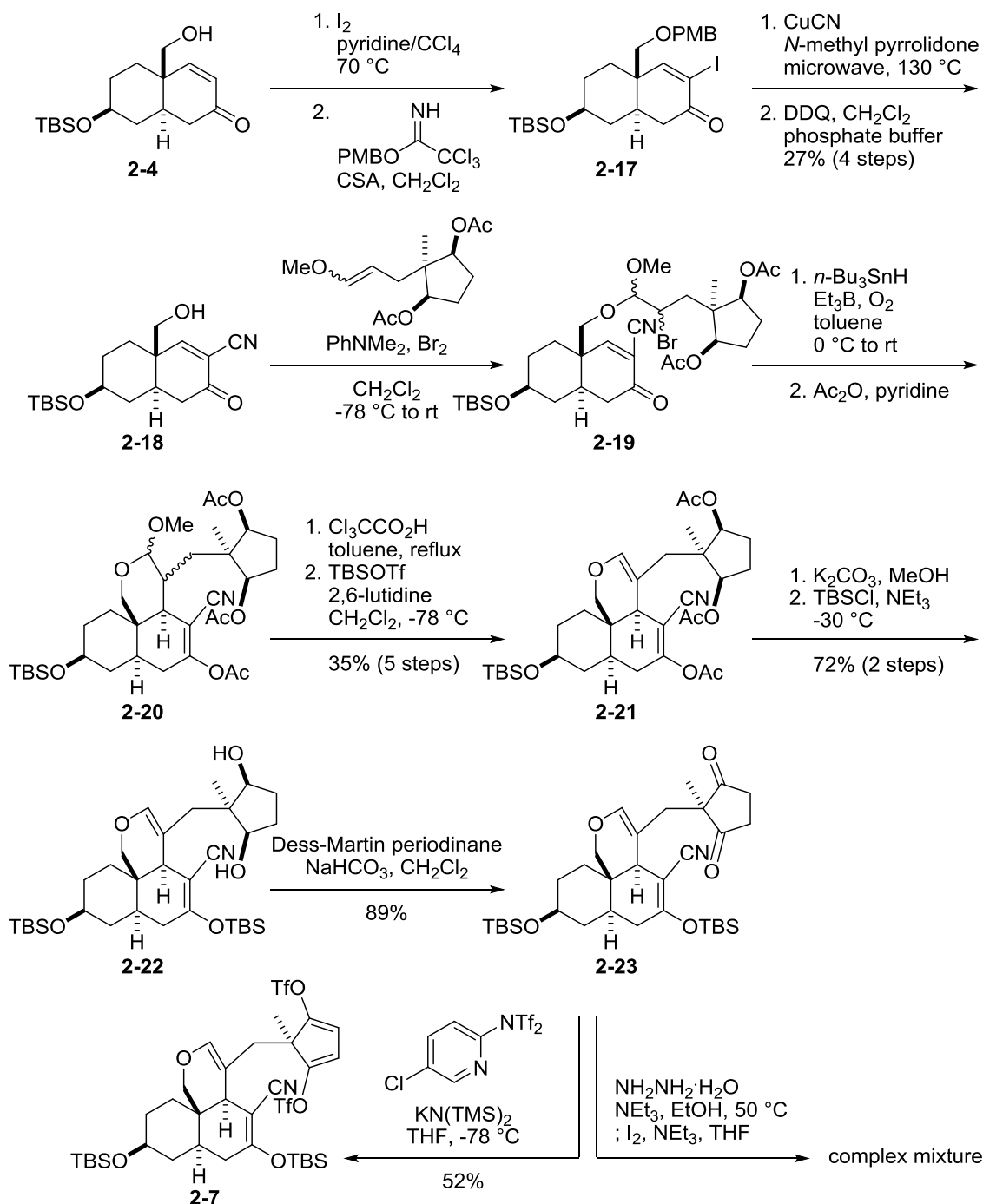
2.3. 遷移金属触媒環化反応によるステロイド骨格構築 –Plan B–

2.3.1. 遷移金属触媒環化反応基質の合成

従来用いていた **2-4** からカップリング基質 **2-7** を合成した(Scheme 2.8)。 **2-4** に対してヨウ素化および第1級ヒドロキシ基の PMB 保護を行い、**2-17** を調製した。マイクロウェーブ照射下、 CuCN を作用させることでヨウ素をシアノ基へと置換し、DDQ による脱保護を経てカルボニル α 位にシアノ基を導入した AB 環 **2-18** を合成した⁸⁾。ここから従来の変換反応を利用して、アセタールカップリングからヒドロキシ基のシリル化まで、5 工程 35%の収率にてトリアセテート中間体 **2-21** を得た⁹⁾。塩基性条件下、3つのアセチル基を除去し、エノール部位の位置選択的なシリル化を経てジオール **2-22** を調製した。生じたヒドロキシ基を

Dess-Martin 酸化によりジケトン **2-23** に変換した。**2-23** に対してヒドラジンをを用いてヒドラゾンとし、ヨウ素を用いたビニルヨード化を試みた。しかし目的のビニルヨード体は得られず、複雑混合物を与えた。ヨウ素が **2-23** のビニルエーテル部位と反応し、ここから副反応が進行したと考えられる。**2-23** に対して Comins 試薬を作用させるとビニルトリフラート化が進行し **2-7** が得られた¹⁰⁾。

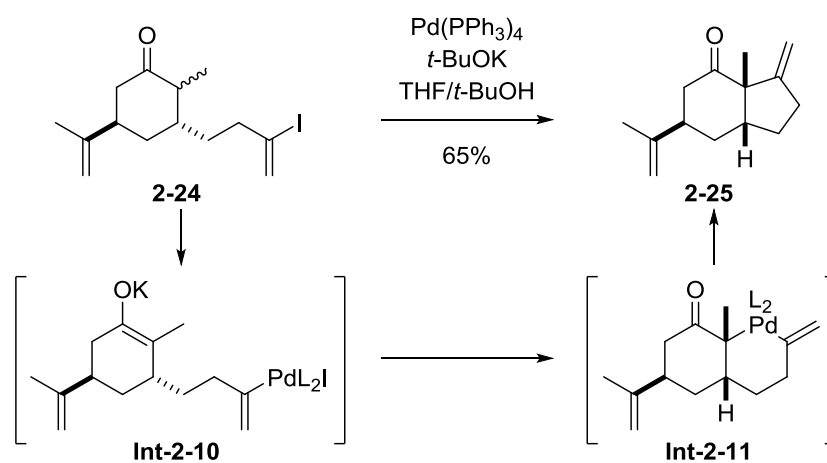
Scheme 2.8. Synthesis of substrate of transmetal-catalyzed cyclization



2.3.2. 遷移金属触媒環化反応の検討

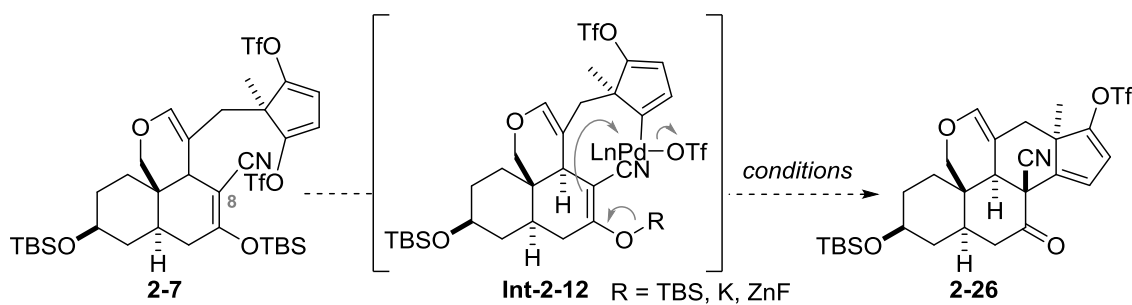
Marisらは新規5員環形成反応としてビニルエーテルとエノラートアニオンのパラジウム触媒分子内カップリングを報告している(Scheme 2.9)^{11a)}。2-24のビニルエーテル部位が酸化的付加を起こし、またカルボニルα位のメチン水素が脱プロトン化されることによりカリウムエノラートが形成され、中間体 Int-2-10を与える。カリウムエノラートからのパラジウムへの求核付加によって Int-2-10の分子内トランスメタル化が進行してパラダサイクル Int-2-11を経由する。最後に0価パラジウムの還元的脱離を経て環化体 2-25が生成される。

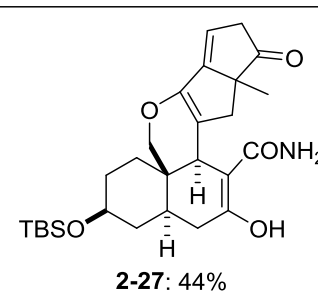
Scheme 2.9. Pd(0)-Catalyzed intramolecular coupling



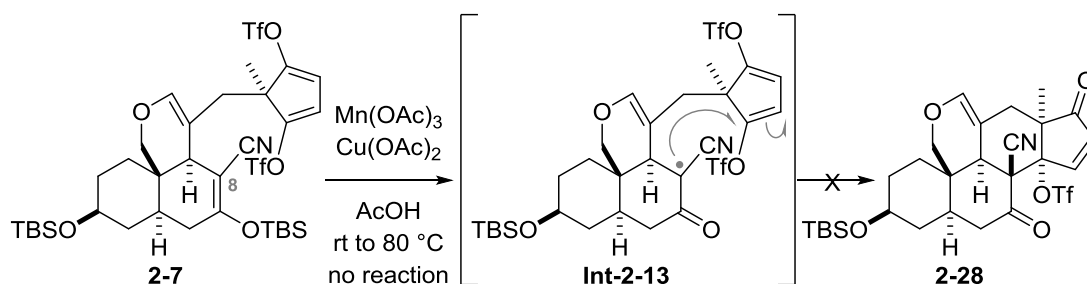
この知見を利用してステロイド骨格を構築するためパラジウム触媒環化反応を検討した(Table 2.4)。パラジウム触媒が基質のビニルトリフラート部位にて酸化的付加を起こし **Int-2-12** を経由すれば、C8位にシアノ基を有することで生じるソフトなアニオンが、パラジウムへ求核付加した後、**2-26**に至ると予想した^{11b)}。Pd(PPh₃)₄を用いたところ、**2-27**と想定した生成物が得られた(entry 1)。この結果は、酸化的付加が進行した後ビニルエーテル部位と Heck 反応を起こし、またシアノ基に水が付加したものと推察した。entry 1の結果はシリルエノールエーテルの求核性が弱いことが原因であると考え、Pd₂(dba)₃とアニオンの求核性を変化させる目的で KF を用いた(entry 2)¹²⁾。しかし **2-26**は得られず、基質の損壊が見られた。entry 3において、**2-7**が加熱条件にて不安定である可能性を考慮し、また本反応に近い基質で検討されている反応条件を選択した¹³⁾。しかし室温では反応が進行せず、昇温したところ複雑混合物を与えた。

Table 2.4. Palladium catalyzed cyclization



entry	reagent	solvent	temp., time	result
1	Pd(PPh ₃) ₄ K ₂ CO ₃	MeCN	90 °C 40 min	 2-27: 44%
2	Pd ₂ (dba) ₃ KF	DMSO	55 °C 30 min	decomposed
3	Pd ₂ (dba) ₃ P(<i>t</i> -Bu) ₃ ZnF ₂	DMF	rt to 80 °C 3 h	complex mixture

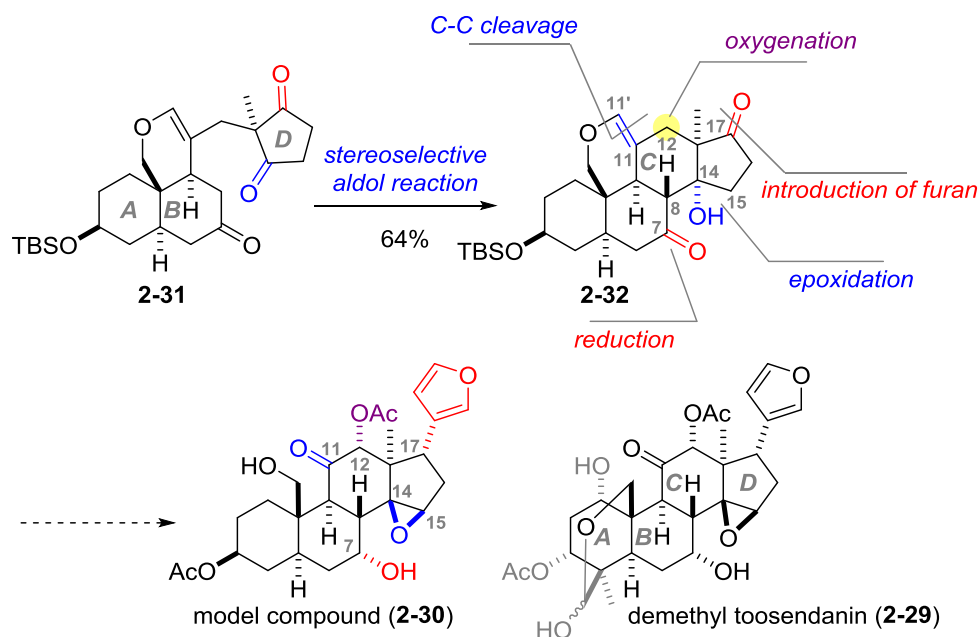
さらに、パラジウム触媒環化反応とは異なる反応機構で進行する反応として、マンガン試薬を用いた酸化的ラジカル環化反応を検討した(Scheme 2.10)。酢酸溶媒中、Mn(OAc)₃とCu(OAc)₂を組み合わせることでC8位にラジカルが生じ¹⁴⁾、**Int-2-13**が形成されると予想した。**Int-2-13**からD環上のオレフィン部位に付加することで**2-28**の生成を期待した。しかし反応は全く進行せず、原料回収に留まった。

Scheme 2.10. Oxidative radical cyclization


2.4. デメチルトウセンダニンの合成研究

2.4.1. デメチルトウセンダニンの合成計画

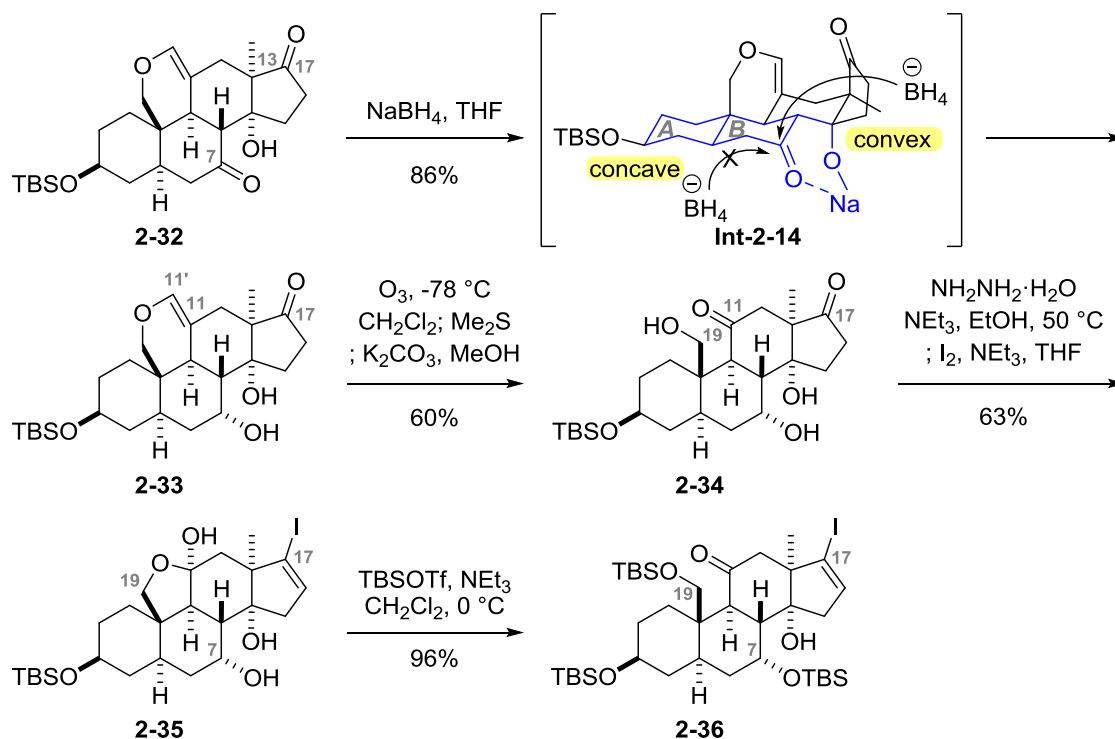
2.2 および 2.3 の結果から、C8 位へのメチル基等価体の導入より先に、他の部分の官能基化に焦点を当てることとした(Scheme 2.11)。デメチルトウセンダニン(**2-29**)をトウセンダニンのモデル化合物とした場合、C8 位にメチル基を有していないが、B、C、D 環上には他にも数多くの官能基が存在する。そこでメチル基の導入よりもまず、これら官能基の導入法について検討することとし、**2-29**の合成研究としてモデル化合物 **2-30** を設定した。**2-31** から先に述べたアルドール反応により得られる **2-32** に対して、C7 位ケトンの還元反応、C11'位における開裂反応、C17 位ケトンへのフラン導入、C12 位の酸素化反応、および C14 位のエポキシ化を施せば、**2-30** が合成できると考えた。

Scheme 2.11. Synthetic plan of model compound of demethyl toosendanin (**2-30**)

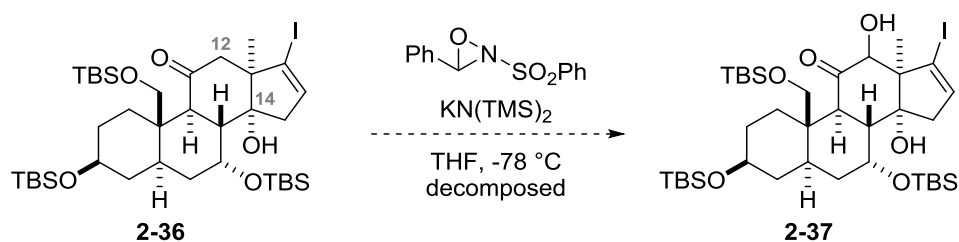
2.4.2. 高酸化度ステロイド化合物の合成 (B, C, D 環上の官能基変換)

モデル化合物 **2-30** を合成すべく、B, C, D 環上の官能基変換を行った(Scheme 2.12)。水素化ホウ素ナトリウムによる **2-32** のヒドリド還元は C17 位ケトン存在下、C7 位ケトン上で立体選択的および位置選択的に進行し **2-33** を高収率で与えた¹⁵⁾。C13 位メチル基の立体障害により還元剤が接近しにくいため、C17 位ケトンは反応しなかったと考えられる。また、C7 位ケトンのヒドリド還元による立体選択性について **Int-2-14** を想定している。ナトリウムカチオンが第 3 級ヒ

ドロキシ基およびC7位ケトンとキレートすることで新しく6員環が形成される。これとAB環に着目したときC7位ケトンの α 面はconcave面となりうる。その結果convex面である β 面からのヒドリド還元が優先され、**2-33**に至ったと考察した。また、 $^1\text{H NMR}$ のカップリング定数を計算すると、約3.2 Hzの四重線になっていたことから**2-33**の構造を決定した。11位炭素上にケトンを生じさせるため、オゾン酸化によりC11-C11'位二重結合を酸化的に切断した後、続くメタノリシスによって**2-34**を得た。**2-34**をヒドラジンによるヒドラゾン形成と続くヨウ素添加によるビニルヨード化に付した。その結果、C17位ケトンに位置選択的なビニルヨード化が進行し、**2-35**が得られた。C11位ケトンはC19位ヒドロキシ基とヘミアセタール構造を形成することで一時的に保護されたと推察される。**2-35**のC7位ヒドロキシ基およびヘミアセタール部位の開環を伴ったC19位ヒドロキシ基のシリル化により**2-36**を調製した。

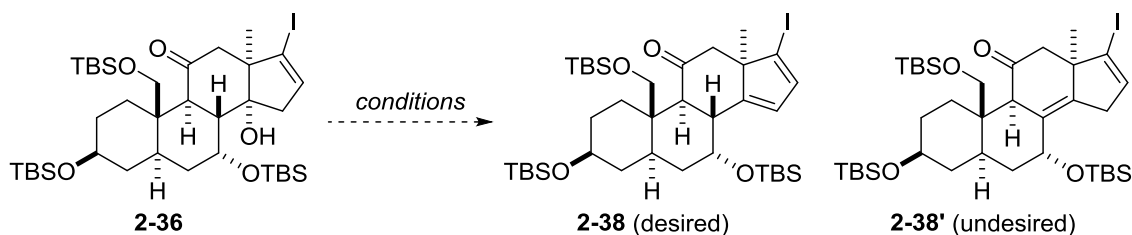
Scheme 2.12. Transformations on B, C, and D-ring

次に**2-36**のC12位ヒドロキシ化を検討した(Scheme 2.13)。強塩基存在下、Davis試薬を作用させたところ、所望の**2-37**は得られず基質の損壊が見られた¹⁶⁾。これはC14位ヒドロキシ基の脱プロトン化が基質の損壊を引き起こしていると考えられる。

Scheme 2.13. α -Hydroxylation

そこで C14 位ヒドロキシ基の脱水反応を先に行うこととした(Table 2.5)。求電子剤による第 3 級ヒドロキシ基の脱離基への変換はいずれも系が複雑化するか反応が進行しなかった(entries 1-4)。entry 5 において塩化チオニルを作用させたところ、原料は消失されたが得られたのは所望の **2-38** ではなく、四置換オレフィン **2-38'**であった。その後、トリフラート化およびキサンテート化を試みたが目的物は得られなかった(entries 6-8)。また、酸触媒による脱水反応も基質の損壊を与えるのみであった(entry 9)。

Table 2.5. Dehydroxylation of C14-hydroxy group



entry	reagent	solvent	temp., time	result
1	MsCl NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	rt to 35 °C 3 h	no reaction
2	POCl ₃	pyridine	rt to 60 °C 20 h	no reaction
3		THF	0 °C to rt 3 h	no reaction
4		CH ₂ Cl ₂	rt 24 h	complex mixture
5	SOCl ₂	pyridine	0 °C 3 h	2-38' : 80%
6	LiN(TMS) ₂ ; Cl 	THF	-78 °C to rt 2 h	complex mixture
7	LiN(TMS) ₂ ; Tf ₂ O	THF	-78 to -30 °C 2 h	decomposed
8	NaH, CS ₂ ; MeI	THF	rt 24 h	no reaction
9	TfOH (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C to rt 15 min	decomposed

Table 2.5 の結果から、C14 位ヒドロキシ基は求核性が弱いこと、あるいは塩基性条件下にて、Scheme 2.14 に示すような副反応が進行していることが予想される。C14 位ヒドロキシ基の脱プロトン化の後、**Int-2-15a** からシリル保護基の転位により **Int-2-15b** が得られる。**Int-2-15a** から開裂反応と続くシリルオキシ基の脱離反応を伴って **2-36'** が生成される。ここからさらに副反応が引き起こされた結果、基質の損壊に至ったと考えた。

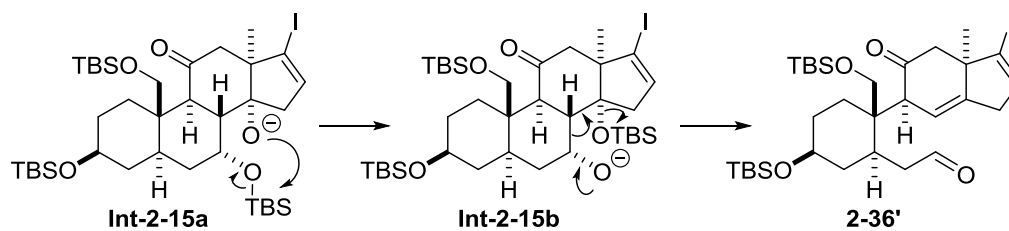
Scheme 2.14. Proposed side reaction


Table 2.5 で唯一得られた **2-38'** に対する変換反応を行った (Table 2.6)。

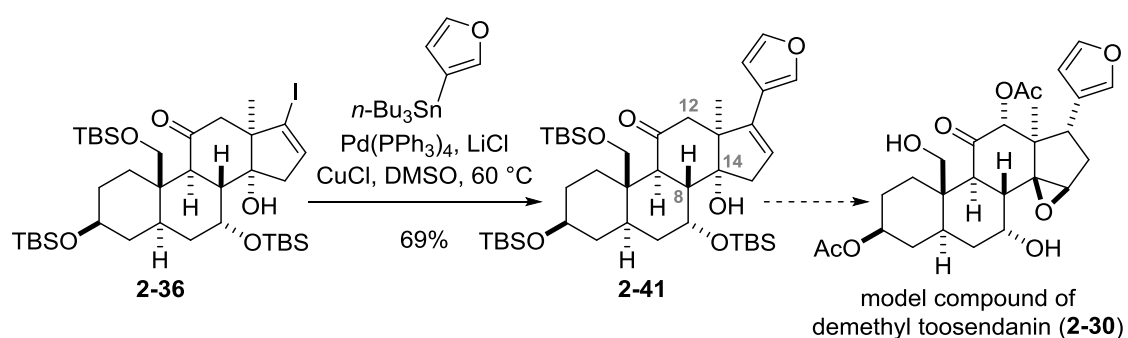
Table 2.6. Transformations with **2-38'**

entry	reagent	solvent	temp., time	result
1	AcOH	CH ₂ Cl ₂	rt to 50 °C 24 h	<p>2-38: 0% no reaction</p>
2	<i>t</i> -BuOK PhI(OAc) ₂	MeOH	0 °C to rt 20 h	<p>2-39: 0% no reaction</p>
3	Et ₂ Zn CH ₂ I ₂	CH ₂ Cl ₂	0 °C to rt 6 h	<p>2-40: 0% no reaction</p>

弱酸を用いた四置換オレフィンのジエンへの異性化や(entry 1)、超原子価ヨウ素試薬を用いる C12 位のヒドロキシ化(entry 2)¹⁷⁾、entry 3 に示した Et₂Zn と CH₂I₂ の組み合わせによる C8-C14 位二重結合のシクロプロパン化はいずれも対応する生成物を与えなかった。

そこで **2-36** とスタニルフランとの Stille カップリングを先に検討することとした(Scheme 2.15)¹⁸⁾。その結果、立体的に込み入った部位にもかかわらず、収率良く反応が進行し、フランが導入された **2-41** が合成できた。

Scheme 2.15. Synthesis of highly oxidized steroid **2-41**

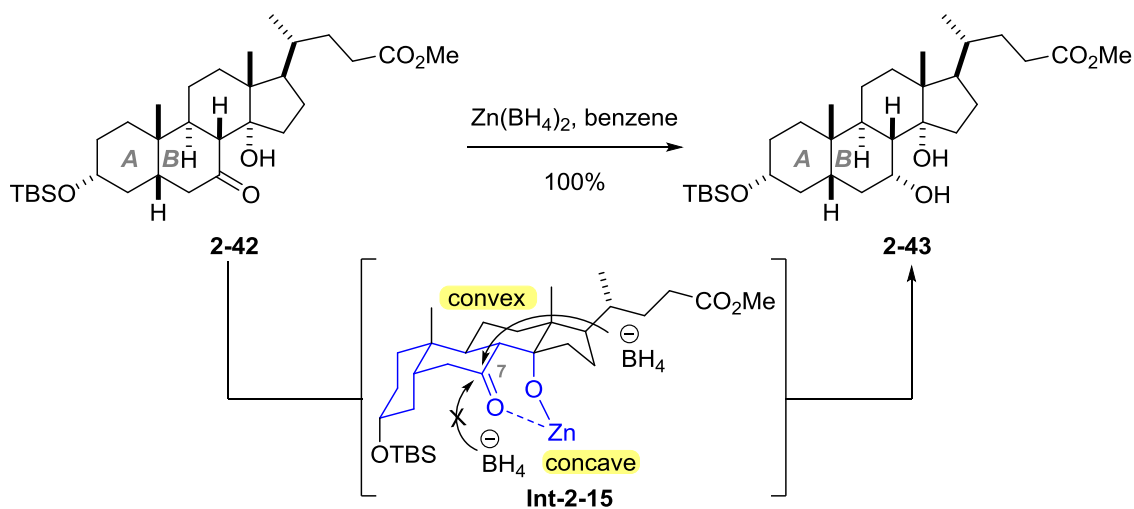


以上の結果より、ステロイド骨格を構成する B, C, D 環を官能基変換し、高度に酸素官能基化されたトウセンダニン型ステロイド化合物の合成に成功した。

参考文献と注釈

- 1) Nakagawa, Y. Master Thesis, The University of Tokyo, 2014.
- 2) a) Minne, G. B.; De Clercq, P. J. *Molecules* **2006**, *11*, 183. b) Miller, R. D.; McKean, D. R. *Synthesis* **1979**, 730.
- 3) Koot, W.-J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2077.
- 4) Ono, M.; Nishimura, K.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1509.
- 5) a) Ikeno, T.; Kimura, T.; Ohtsuka, Y.; Yamada, T. *Synlett* **1999**, *1*, 96. b) Tokuyasu, T.; Kunikawa, S.; Masuyama, A.; Nojima, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3595.
- 6) Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1143.
- 7) a) Lund, H.; Baizer, M. M. “*Organic Electrochemistry*” 3rd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, **1991**, p. 453. b) Sono, M. *YAKUGAKU ZASSHI* **2003**, *123*, 653. c) Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811. d) Shabangi, M.; Sealy, J. M.; Fuchs, J. R.; Flowers, R. A., II *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429.
- 8) Chadalapaka, G.; Jutooru, I.; McAlees, A.; Stefanac, T.; Safe, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2633.
- 9) Aoki, N. Master Thesis, The University of Tokyo, 2012.
- 10) Willis, M. C.; Claverie, C. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5105.
- 11) a) Piers, E.; Marais, P. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3454. b) Chen, L.; Shi, M.; Li, C. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1660.
- 12) Liao, L.; Jana, R.; Urkalan, K. B.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5784.
- 13) Hama, T.; Liu, X.; Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11176.
- 14) Pettus, T. R. R.; Chen, X.-T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12684.
- 15) 南原らは胆汁酸の一種である、ケノデオキシコール酸の合成において、**2-42** に水素化ホウ素亜鉛を作用させ、単一生成物として **2-43** を合成した(Scheme 2. 16)。この立体選択性も **Int-2-15** を経由することで説明できる。すなわち、亜鉛カチオンが第3級ヒドロキシ基およびC7位ケトンとキレートすることで新しく6員環が形成される。これとAB環に着目したときC7位ケトンの α 面はconcave面となりうる。その結果convex面である β 面からのヒドリド還元が優先され、**2-43**に至ったと考察した。[Kakiyama, G.; Iida, T.; Goto, T.; Mano, N.; Goto, J.; Nambara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 371.]

Scheme 2.16 Reduction of ketone **2-42** sing zinc borohydride



16) Elmore, S. W.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 889.

17) a) Todoroki, H.; Iwatsu, M.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8835. b) Moriarty, R. M.; Hu, H.; Gupta, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1283. c) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Freeman, W. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 927.

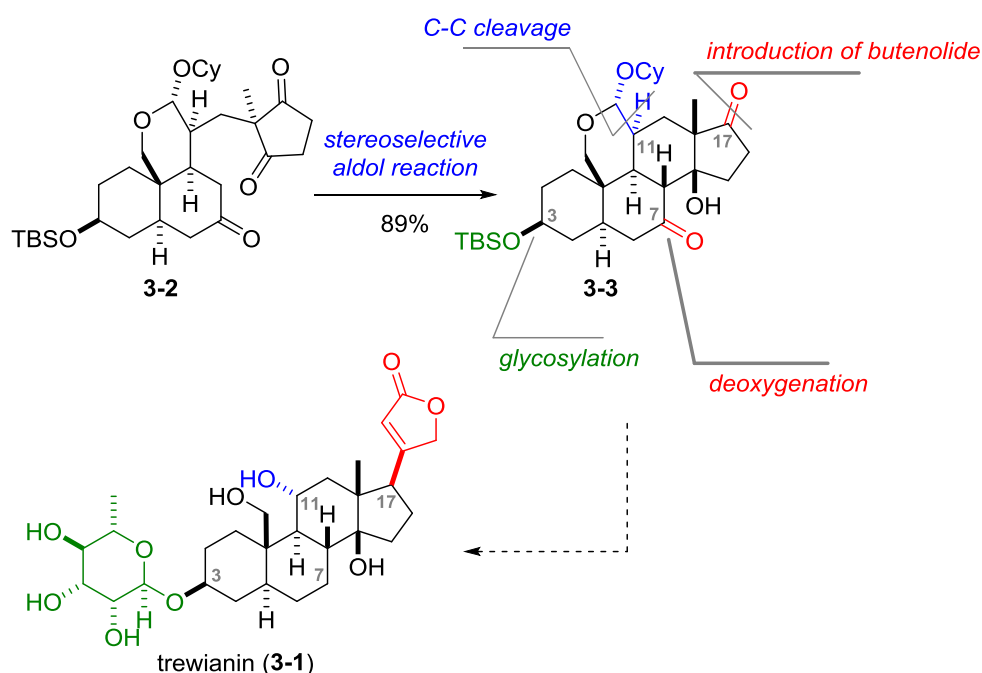
18) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600.

第2章 トウセンダニンの合成研究

第3章 トレウヰアニンの合成研究

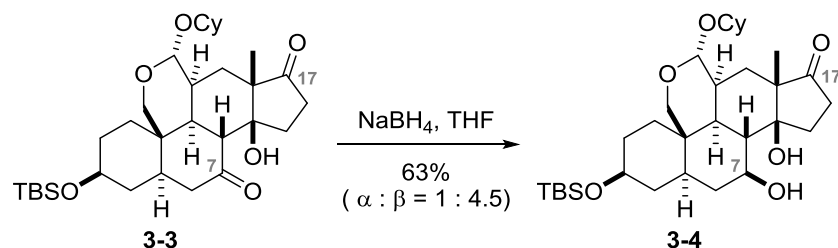
3.1. トレウィアニンの合成計画

2.4 に示したデメチルトウセンダニンの合成研究において、BC 環上の官能基変換と D 環への重要なフラグメントであるフラン導入が可能であることが明らかとなったため、この知見を活かしてトレウィアニンの合成研究に着手した (Scheme 3.1)。1.3 で示したアルドール反応によって得られる **3-3** に対して、C7 位ケトンの脱酸素化反応、C11 位における開裂反応、C17 位ケトンへのブテノリド導入を経て、最後に C3 位のグリコシル化によりトレウィアニン(**3-1**)の全合成が実現できると考えた。

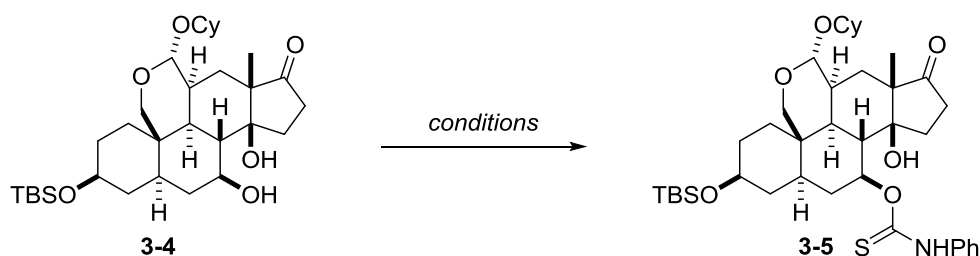
Scheme 3.1. Synthetic plan of trewianin (**3-1**)

3.2. トレウィアニンアグリコンの構築 (B, C, D 環上の官能基変換)

トレウィアニン(**3-1**)を合成すべく、まず **3-3** から **3-4** を合成した (Scheme 3.2)。水素化ホウ素ナトリウムによる **3-3** のヒドリド還元は C17 位ケトン存在下、C7 位ケトン上で立体選択的および位置選択的に進行し **3-4** を与えた。これは C7 位ケトンの α 面と β 面に優位な差がなく、生成物の C7 位ヒドロキシ基が熱力学的に安定なエクアトリアルに配向された **3-4** が優先されたためと考えられる¹⁾。また、¹HNMR のカップリング定数を計算すると、約 10.5 Hz および 4.6 Hz の三重線二重線になっていたことから **3-4** の構造を決定した。

Scheme 3.2. Synthesis of **3-4**


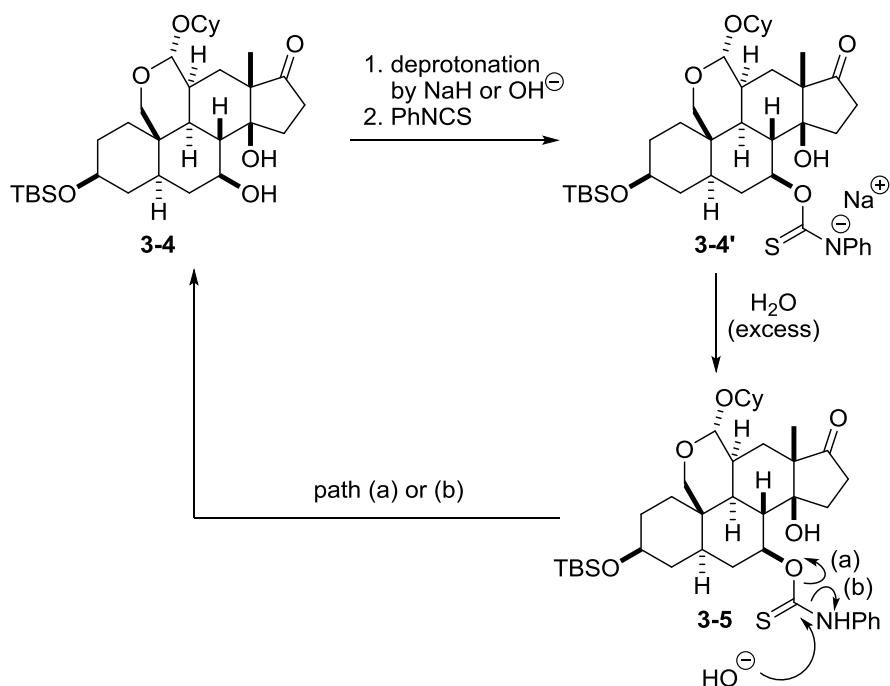
次に、**3-4** に対するチオカーバメイト化の条件検討を行った(Table 3.1)。向井によって報告されていた条件を試みたが、目的物はほとんど得られず、基質の回収率も低い結果となった(entry 1)。試薬の当量を減らし、溶媒も検討したが、大きな収率改善には至らなかった(entries 2-3)。entry 4において、触媒量の水を添加することで**3-5** が収率良く得られた。さらにイソチオシアン酸フェニルの当量を大幅に減らすことにより、クエンチ時に水がイソチオシアン酸フェニルに付加した化合物の副生が抑制され精製が簡便になった。最終的に、反応温度を10 °Cに変更すると収率が低下したことから(entry 5)、本反応の最適条件をentry 4とした²⁾。

Table 3.1. Screening of conditions for phenylisothiocyanation


entry	reagent	solvent	temp., time	result
1	NaH (200 eq.) PhNCS (400 eq.) H ₂ O (2 eq)	THF	0 °C to rt 10 h	3-5 : 14% 3-4 : 35% recovery
2	NaH (20 eq.) PhNCS (80 eq.) H ₂ O (4 eq)	THF	0 °C 24 h	3-5 : 37% 3-4 : 63% recovery
3	NaH (20 eq.) PhNCS (40 eq.) H ₂ O (4 eq)	THF/DMF (v/v = 10/1)	0 °C 6 h	3-5 : 42% 3-4 : 58% recovery
4	NaH (20 eq.) PhNCS (4 eq.) H ₂ O (0.4 eq)	THF	0 °C 1 h	3-5 : 73% 3-4 : 22% recovery
5	NaH (20 eq.) PhNCS (4 eq.) H ₂ O (0.4 eq)	THF	10 °C 3 h	3-5 : 54% 3-4 : 37% recovery

収率向上の主な要因は触媒量の水を添加したためであると考えた。entries 1-3 における反応の様子を Scheme 3.3 に示す。まず水素化ナトリウムあるいは系中で発生する水酸化物イオンによって **3-4** の脱プロトン化が起こる。このとき水素化ナトリウムは、THF 溶媒に対する低い溶解性のため系中には十分量存在しないと考えられる。したがって、水素化ナトリウムと水を組み合わせた条件では水酸化物イオンが真の活性種であると考えられている³⁾。続いて **3-4** の脱プロトン化体がイソチオシアン酸フェニルに付加することで **3-4'** が生じる。系中に過剰量の水が存在する場合、**3-4'** が水によって捕捉され **3-5** を与える。その後 **3-5** への水酸化物イオンの求核攻撃と続くアルコール(a)、またはアニリン(b)の脱離が進行したため **3-4** が再生されたと考察できる。したがって系中に触媒量の水しか存在しない場合、**3-4'** が水によって捕捉されにくくなり、**3-4** の再生が抑制される。その結果、**3-5** の収率が向上したと考えられる。

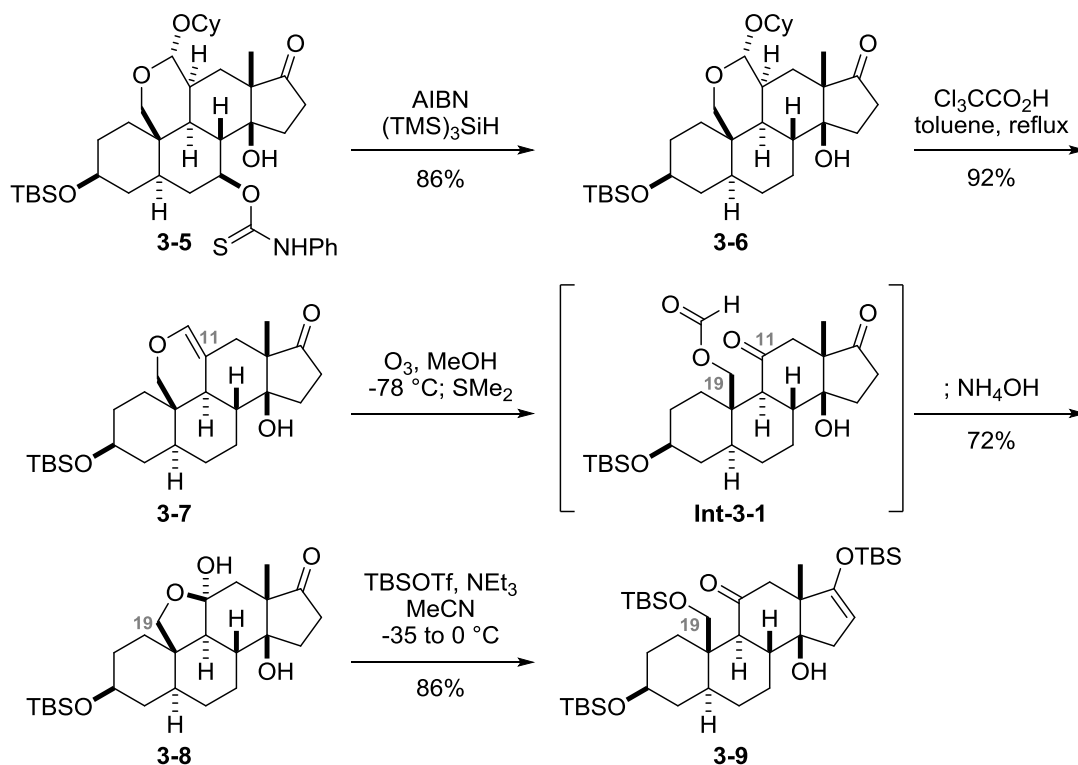
Scheme 3.3. Regeneration of substrate **3-4** by an excess amount of H₂O



その後、**3-5** から **3-9** を合成した(Scheme 3.4)。トリストリメチルシリルシランを還元剤として用いたラジカル的脱酸素化反応により **3-6**⁴⁾を得た。加熱還流条件下、トリクロロ酢酸を用いて **3-6** を **3-7** へと変換した後、オゾン酸化と生じたギ酸エステル **Int-3-1** のアンモノリシスにより **3-8** を合成した⁵⁾。**3-8** を TBSOTf と NEt₃ で処理すると、ヘミアセタールの開環を伴った C19 位ヒドロキシ基のシ

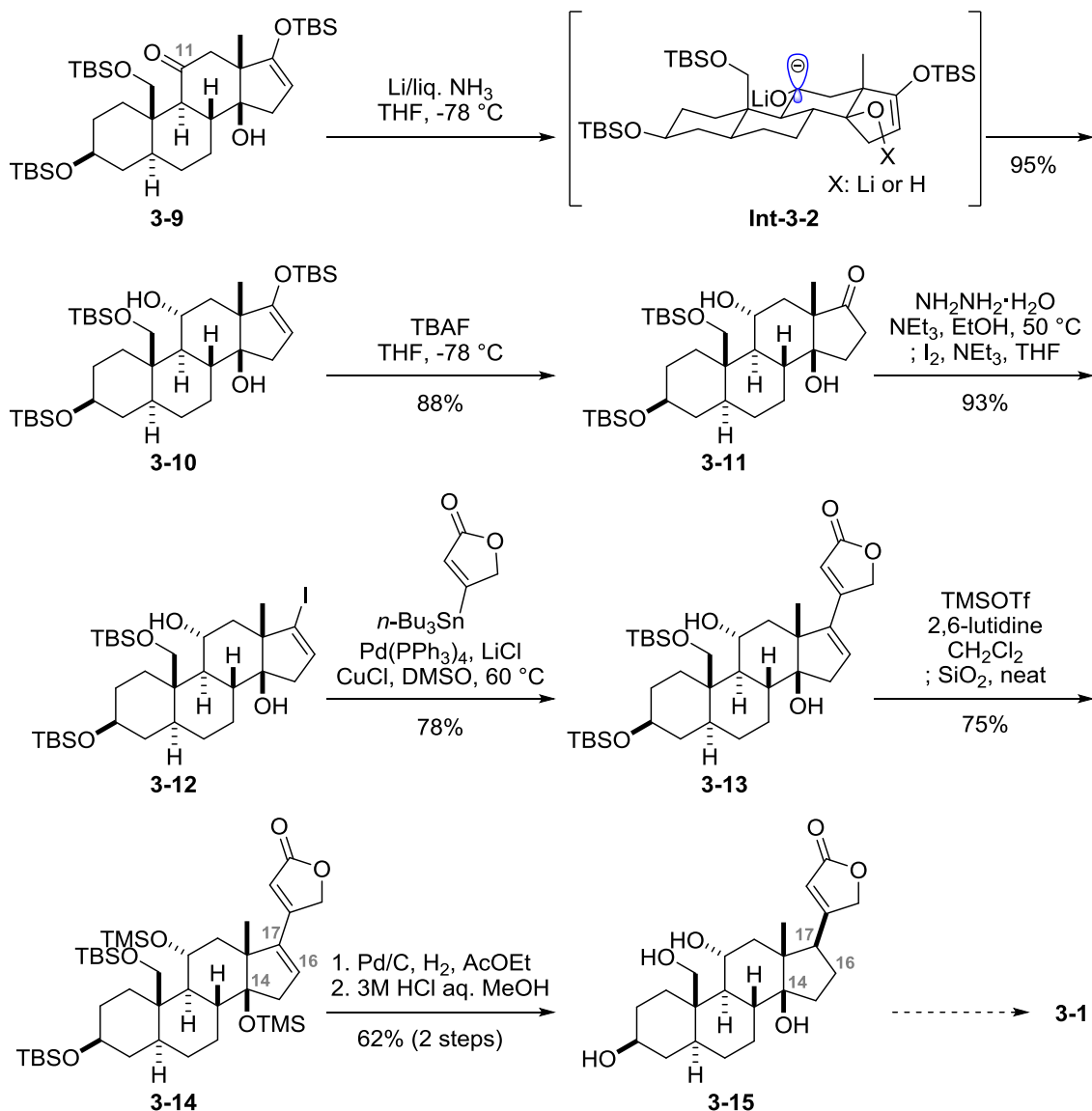
リル化および位置選択的なケトンのシリルエノールエーテル化が速やかに進行し **3-9** が得られた。

Scheme 3.4. Synthesis of **3-9**



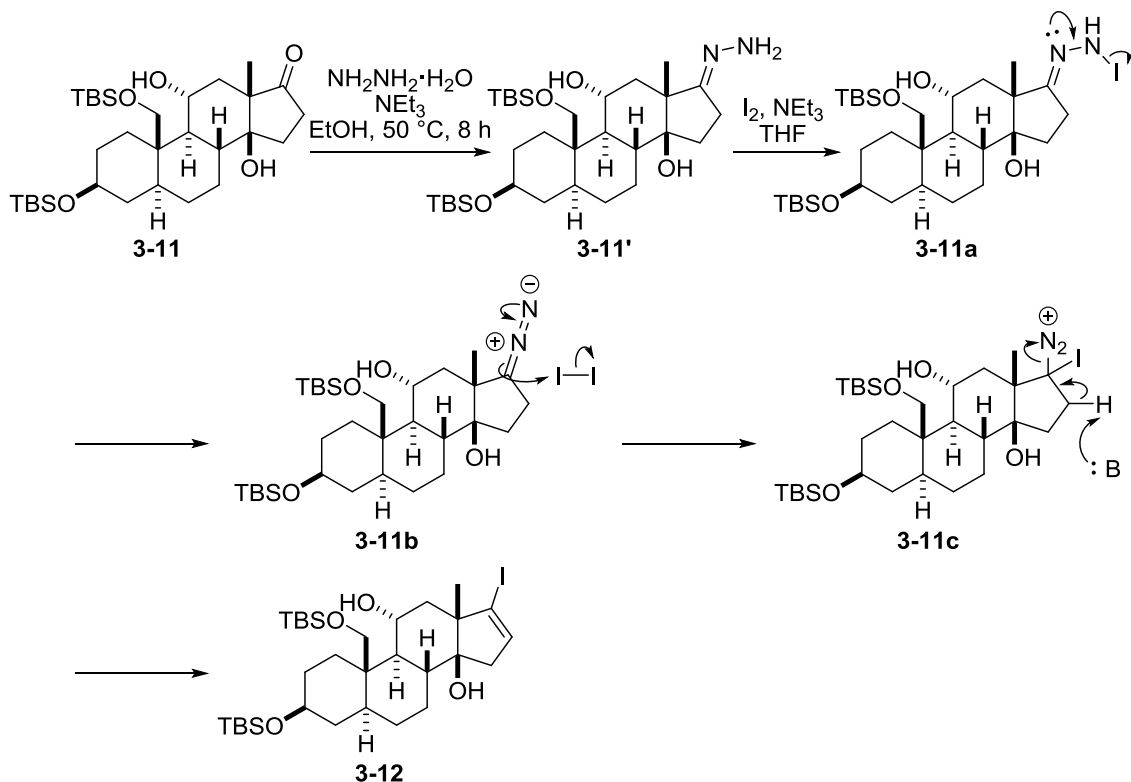
3-9 からトレウィアニンアグリコン **3-15** を合成した(Scheme 3.5)。 **3-9** を Birch 還元が付すと C11 位カルボニル基が立体選択的に還元され、高収率で **3-10** を与えた。これは一電子還元によって生じたリチウムアルコキシドがより立体障害の少ないエクアトリアルに配向した **Int-3-2** を経由したためだと考えた。続いて低温下、TBAF を用いて **3-10** のシリルエノールエーテル部位を選択的に脱保護することで **3-11** を調製した。 **3-11** に対してヒドラジンを作用させヒドラゾンとした後、ヨウ素を用いたビニルヨウジド化を進行させ **3-12** を高収率にて合成した。

Scheme 3.5. Synthesis of trewianin aglycone **3-15**



3-11 から **3-12** を与えるビニルヨード化の推定反応機構を示す(Scheme 3.6)⁶⁾。
3-11 にヒドラジンを作用させヒドラゾン **3-11'** とした後、ヨウ素によって酸化されることで **3-11a** を経てジアゾ化合物 **3-11b** を形成する。**3-11b** にもう 1 分子のヨウ素が反応し **3-11c** となり、塩基による脱プロトン化と続く窒素分子の脱離を経て **3-12** を与える⁷⁾。

Scheme 3.6. Proposed mechanism of vinyl iodination



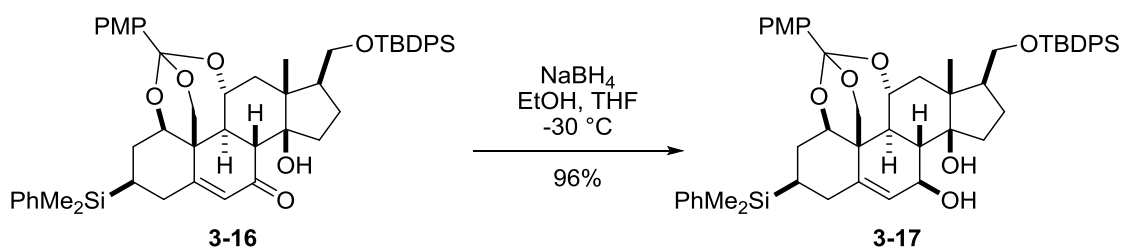
3-1 に存在するブテノリドは塩化リチウム、塩化銅存在下 3-12 と有機スズ化合物との Stille カップリングを進行させることで導入した。3-13 の第 2 級および第 3 級ヒドロキシ基をシリル化し 3-14 を得た⁸⁾。3-14 の C16-C17 位二重結合に対する水素添加を試みた。この還元は嵩高い C14 位 TMS エーテルと逆から進行し、目的物を単一の生成物として与えた。最後に、すべてのシリル保護基を除去することでトレウリアニンアグリコン 3-15 の構築に成功した。

以上の結果より、2.4 で述べた、ステロイド骨格上の B, C, D 環に対する官能基変換が、トレウリアニンアグリコン 3-15 の合成にも適応可能であることが明らかとなった。

参考文献と注釈

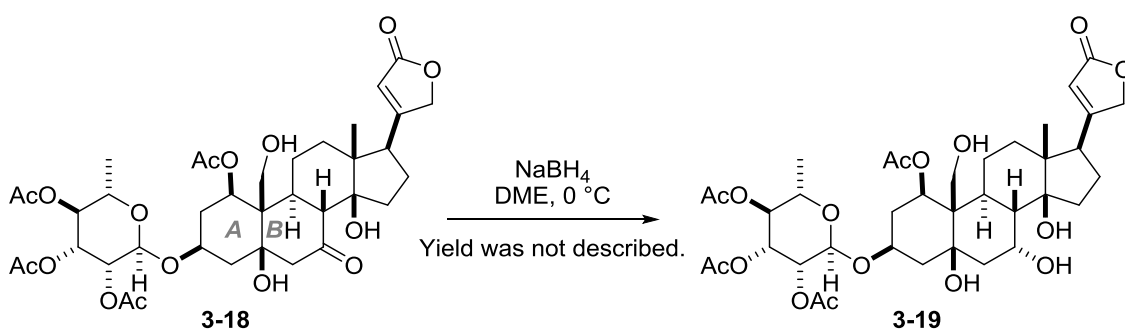
1) Deslongchamps らは、ウアバインの全合成研究において、**3-16** に水素化ホウ素ナトリウムを作用させると、位置選択的および立体選択的にケトンが還元され、**3-17** が高収率で得られたと報告している(Scheme 3.7)。この立体選択性も**3-15** と同様に熱力学的安定性に起因すると考えられる。[Zhang, H.; Reddy, M. S.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272.]

Scheme 3.7. Reduction of enone **3-16** using sodium borohydride



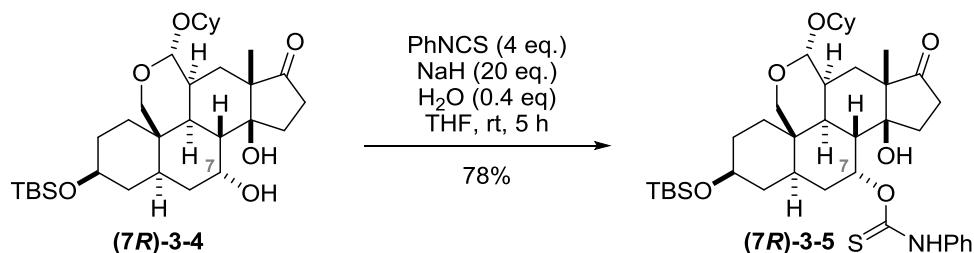
また、Corey らは、ウアバイン異性体の合成研究として、**3-18** に対するヒドリド還元から立体選択的に**3-19** を調製した (Scheme 3.8)。これは AB 環がトランス縮環のため、concave 面となるケトンの α 面よりも convex 面となる β 面から反応が進行したためと考えられる。[Hong, B.-C.; Kim, S.; Kim, T.-S.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2711.]

Scheme 3.8. Reduction of ketone **3-18** using sodium borohydride



2) Table 3.1 において見出した最適条件を(**7R**)-**3-4** に適応すると、室温程度の反応温度が必要であったが、収率良く反応が進行し(**7R**)-**3-5** が得られた(Scheme 3.9)。

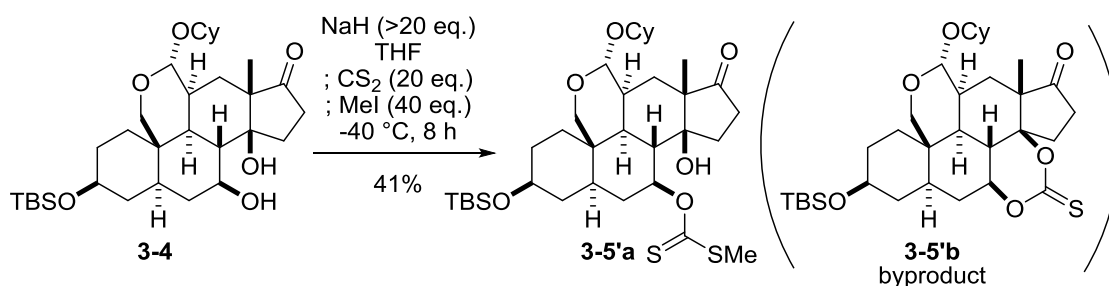
Scheme 3.9. Phenylisothiocyanation of (7*R*)-**3-4**



3) a) Prashad, M.; Har, D.; Hu, B.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 125. b) Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3295.

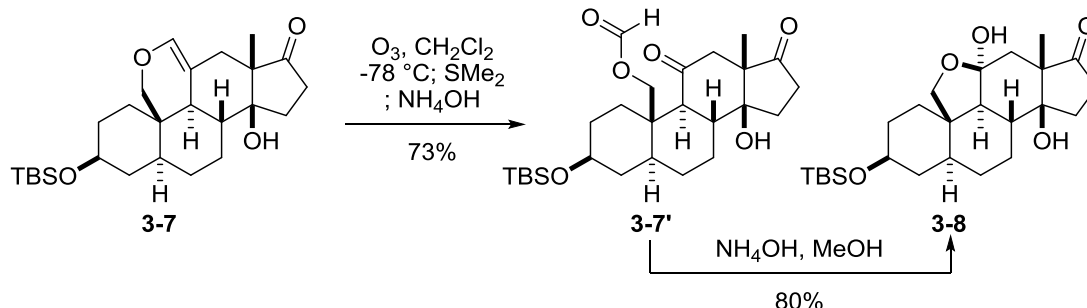
4) **3-4** を **3-6** に変換する方法として、Barton-McCombie 脱酸素化の条件に付すべく、ザンテート化を試みたが、目的の **3-5'a** は低収率に留まり、副生成物として **3-5'b** が得られた(Scheme 3.10)。

Scheme 3.10. Xantation of **3-4**



5) **3-7** のオゾン酸化はジクロロメタン溶媒中で行うとアンモニア水による過溶媒分解後にもかかわらず、**3-7'**のみが得られた(Scheme 3.11)。これはジクロロメタン溶媒中に直接アンモニア水を加えることで溶液が 2 層系になり反応が進行しなかったと考えられる。**3-8'**に対してメタノール溶媒中、アンモニア水を添加すると収率良く **3-8** を得た。

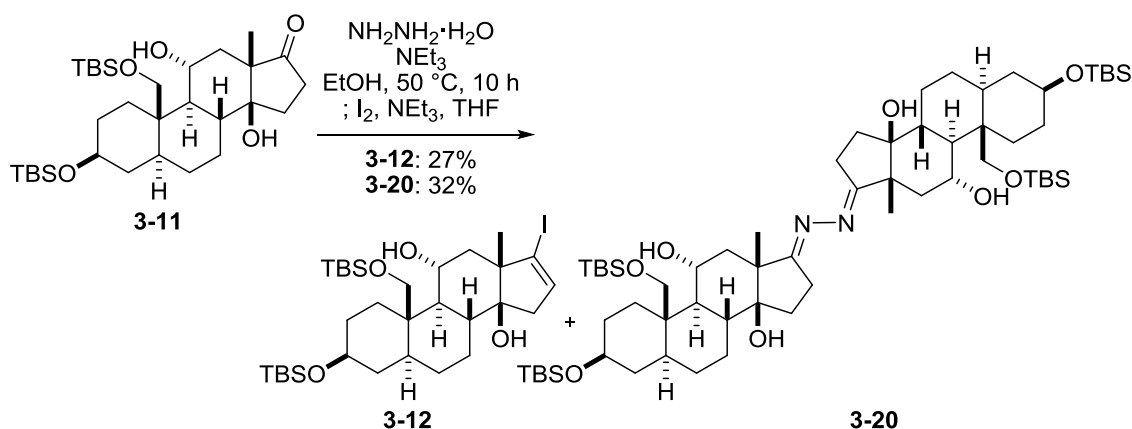
Scheme 3.11. Ozonolysis and ammonolysis of **3-7**



6) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147.

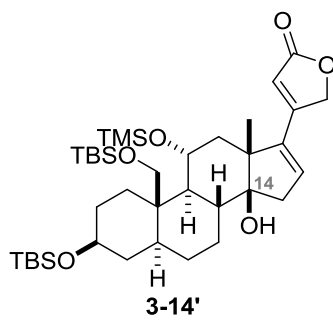
7) **3-11** から **3-12** を与えるビニルヨード化において、1 度だけ目的の **3-12** は低収率に留まり、アジン **3-20** が得られた(Scheme 3.12)。ヨウ素添加の際に副生成物として得られた可能性が考えられる。しかし以前と反応条件は変更しておらず、ヒドラゾン形成反応における反応時間が少し長かったことから、**3-20** はヨウ素添加の前に生成されていたと考えられる。

Scheme 3.12. Formation of azine **3-20** as a byproduct



8) 単離精製において Merck 以外のシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーを行うと、C14 位 TMS エーテルが脱保護された生成物 **3-14'** が一部得られた(Figure 3.1)。

Figure 3.1. Deprotonated butenolide **3-14'**



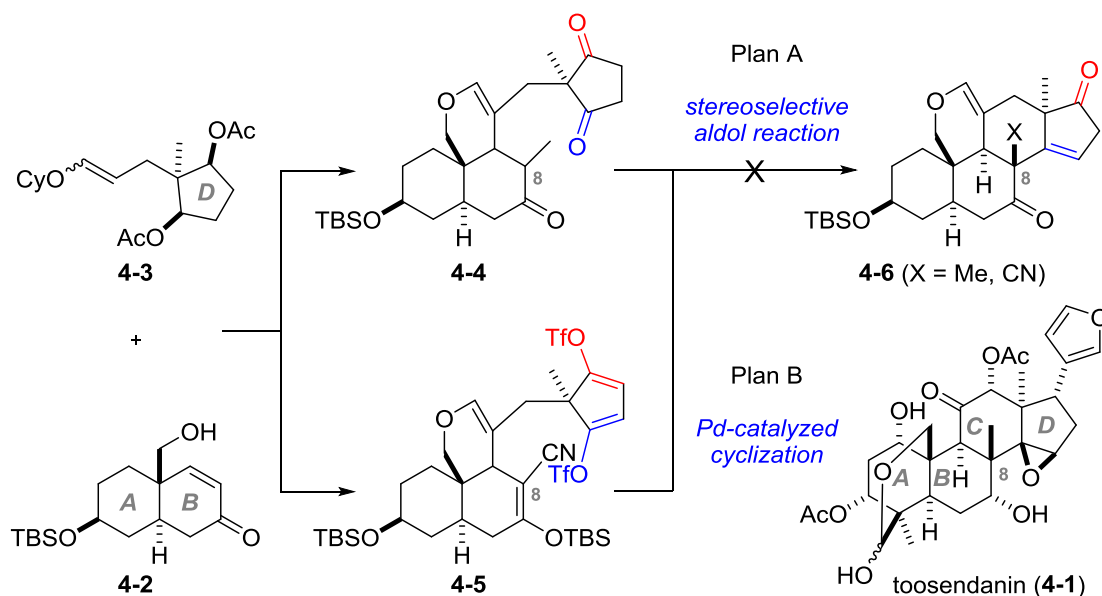
第3章 トレウリアニンの合成研究

第4章 総論

4.1 トウセンダニンの合成研究 (第2章)

トウセンダニン(**4-1**)の合成研究として、**4-1**のC8位第4級炭素構築に向け、ステロイド骨格**4-6**の構築を検討した(Scheme 4.1)。AB環**4-2**およびD環**4-3**フラグメントから調製された**4-4**および**4-5**に対して、立体選択的アルドール反応と遷移金属触媒環化反応をそれぞれ試みたが、目的物**4-6**は得られなかった。

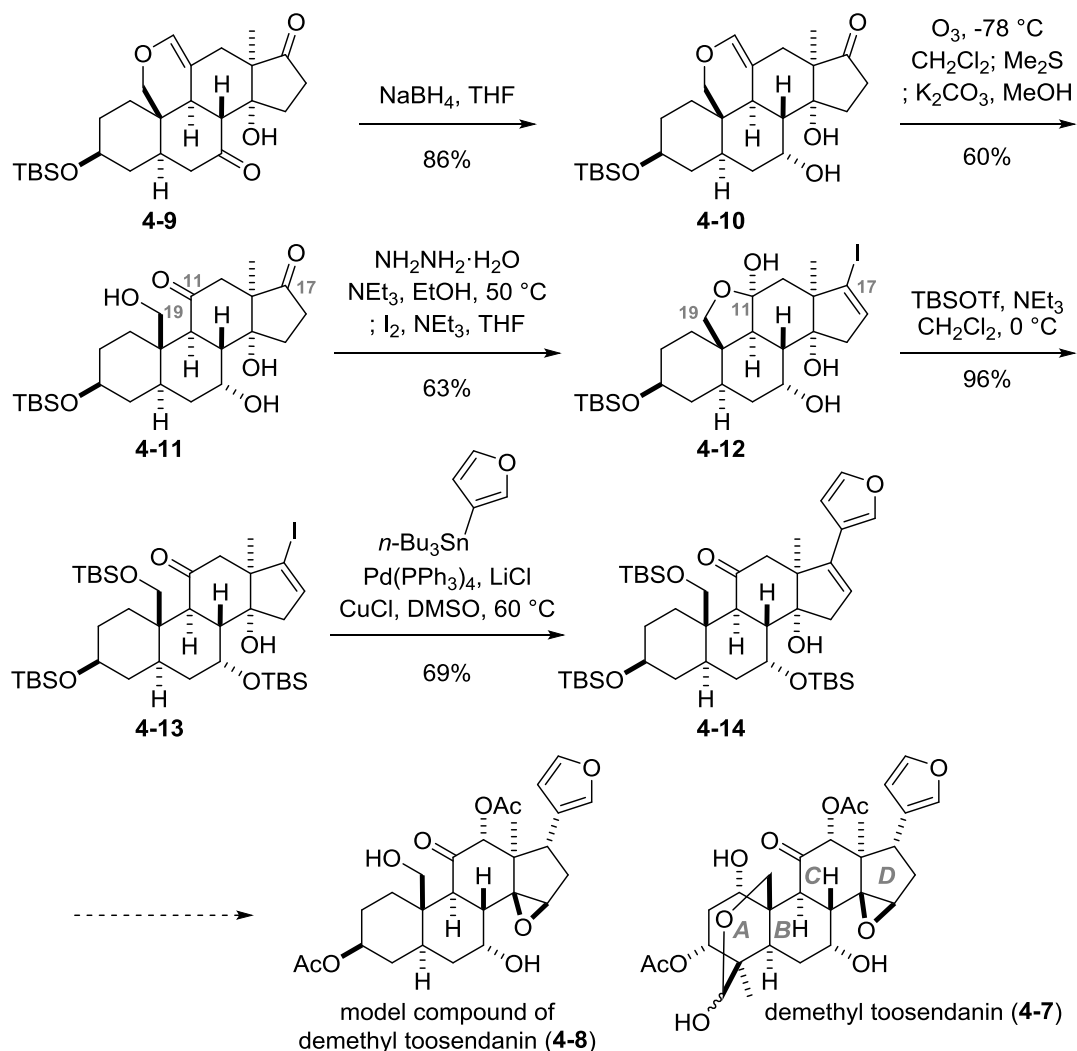
Scheme 4.1. Construction of steroid skeleton **4-6** bearing quaternary carbon at C8



そこで、**4-1**のC8位第4級炭素構築の前に、B、C、D環上に存在するその他の官能基の導入法について検討することとし、デメチルトウセンダニン(**4-7**)の合成研究に移行した(Scheme 4.2)。**4-7**のAB環を単純にした**4-8**をモデル化合物として設定し、ステロイド骨格**4-9**からの官能基変換を試みた。水素化ホウ素ナトリウムによる**4-9**のヒドリド還元はC17位ケトン存在下、C7位ケトン上で立体選択的および位置選択的に進行し**4-10**を与えた。オゾン酸化と続くメタノリシスによって**4-11**を得た。**4-11**をビニルヨード化に付した結果、C17位ケトンに位置選択的に反応し**4-12**が得られた。これはヒドラジンによるヒドラゾン形成の際、C11位ケトンとC19位ヒドロキシ基がヘミアセタールを形成することでC11位ケトンが一時的に保護されたためだと考える。TBSOTfとEt₃Nによる**4-12**のシリル化を行い、ヘミアセタールが開環した**4-13**を調製した。最終的に**4-12**とスタニルフランとのStilleカップリングにより、高度に酸素官能基化されたトウセンダニン型ステロイド化合物**4-14**を合成した。この結果から、**4-9**

の BC 環上の官能基変換と続く D 環上へのフラン導入が可能であることが明らかとなった。

Scheme 4.2. Synthesis of highly oxidized steroid **4-14**

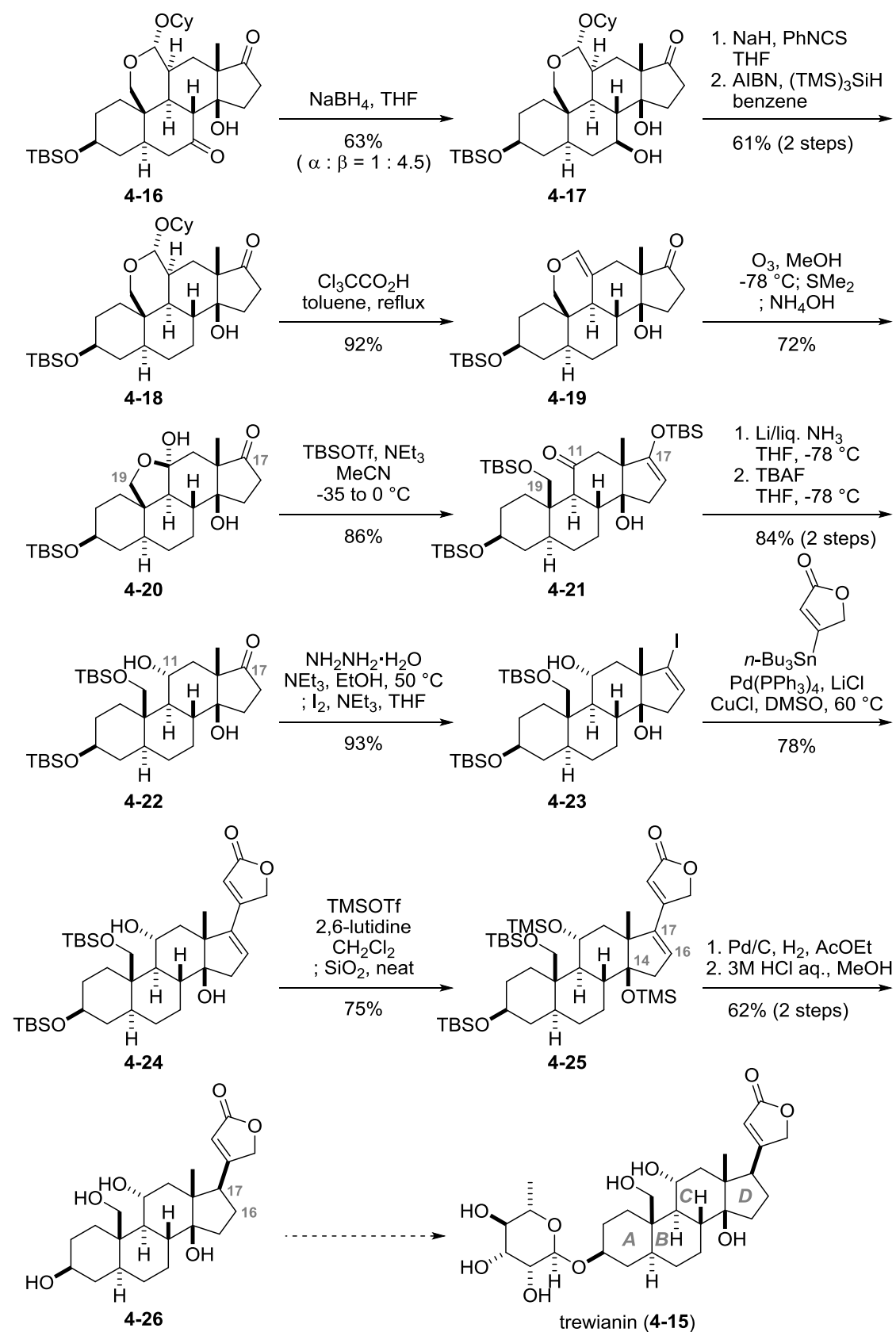


4.2. トレウリアニンの合成研究 (第3章)

第2章の結果をもとに、トレウリアニン(4-15)の合成研究に着手した(Scheme 4.3)。4-16のヒドリド還元により4-17を得た後、2工程を経て脱酸素化体4-18を調製した。4-18にトリクロロ酢酸を作用させビニルエーテル4-19が得られた。オゾン酸化と続くアンモノリシスによって4-20を与えた。4-20のC17位ケトンの位置選択的シリルエノールエーテル化およびヘミアセタール部位の開環を伴ったC19位ヒドロキシ基のシリル化により4-21を調製した。4-21に対するC11位ケトンの立体選択的なBirch還元と、TBAFを用いたシリルエノールエーテル部位の脱保護を経て4-22を合成した。4-22に対してビニルヨード化を進行させ4-23を得た後、有機スズ化合物とのStilleカップリングを進行させることでブテノリドを導入した。4-24の第2級および第3級ヒドロキシ基をシリル化し4-25を与えた。4-25のC16-C17位二重結合に対する水素添加を試みると、この還元は嵩高いC14位TMSエーテルと逆から進行し、目的物を単一の生成物として与えた。最後に、すべてのシリル保護基を除去することでトレウリアニンアグリコン4-26の構築に成功した。

以上、トウセンダニンの合成研究(第2章)およびトレウリアニンの合成研究(第3章)の結果より、ステロイド骨格を構成するB, C, D環に対する、信頼性の高い官能基変換法が見出された。この官能基変換法が様々なステロイド化合物の誘導体合成に応用されれば、創薬研究におけるリード化合物を創製するための重要な戦略になり得る。

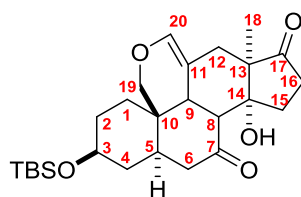
Scheme 4.3. Synthesis of trewianin aglycone 4-26



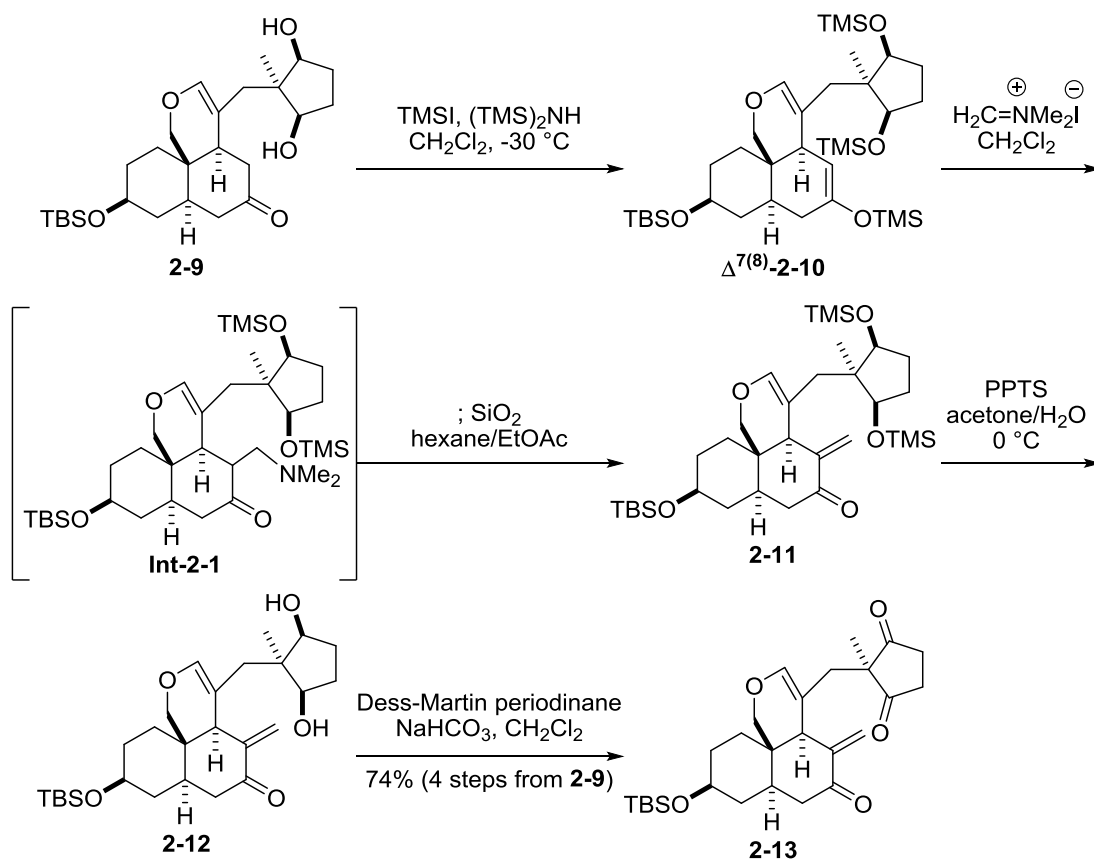
第4章 総論

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 CDCl₃ (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.



第2章 トウセンダニンの合成研究



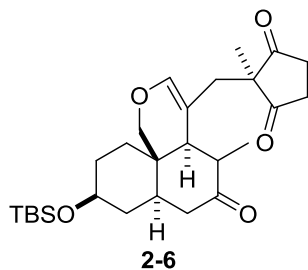
Compound 2-13. [KF-6-73 to 79] TMSI (137 μL , 0.96 mmol) was added to a mixture of **2-9** (110 mg, 0.24 mmol) and $(\text{TMS})_2\text{NH}$ (401 μL , 1.92 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) at -30°C . The reaction mixture was stirred at -30°C for 30 min, and quenched with phosphate buffer (pH 7, 8.0 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL x3), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Concentration of reaction mixture gave crude $\Delta^{7(8)}\text{-2-10}$, which was used for the next reaction without further purification.

$\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2\text{I}$ (266 mg, 1.44 mmol) was added to a solution of the above crude $\Delta^{7(8)}\text{-2-10}$ in CH_2Cl_2 (12 mL) at room temperature. The reaction mixture was warmed up to 35°C , stirred for 5 h, and cooled to room temperature. The reaction mixture was quenched with aqueous NaOH (2.0 N, 8.0 mL). The resultant mixture was extracted with $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (v/v = 2/1, 10 mL x3), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Concentration of reaction mixture gave crude **Int-2-2**. Hexane (10 mL) was added to a mixture of **Int-2-2** and silica gel (50 mg) at room temperature. After the

reaction mixture was stirred at rt for 1 h, EtOAc (1.0 mL) was added to the reaction mixture. After the reaction mixture was stirred at rt for 5 h, and filtered through a pad of Celite with CHCl₃/EtOH (v/v = 2/1). Concentration of reaction mixture gave crude **2-11**, which was used for the next reaction without further purification.

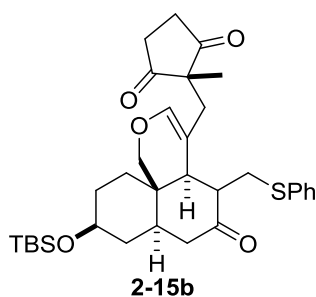
Pyridinium *p*-toluenesulfonate (362 mg, 1.44 mmol) was added to a solution of the above crude **2-11** in acetone/H₂O (v/v = 10/1, 13.2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h, and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The resultant mixture was extracted with CHCl₃/EtOH (v/v = 2/1, 10 mL x3), dried over Na₂SO₄, and concentrated to afford crude **2-12**, which was used for the next reaction without further purification.

Dess-Martin periodinane (305 mg, 0.72 mmol) and NaHCO₃ (121 mg, 1.44 mmol) were successively added to a solution of the above crude **2-12** in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The resultant solution was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 4:1 to 2:1) to afford compound **2-13** (83.1 mg, 0.18 mmol) in 74% yield over 4 steps: colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 0.08 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.78 (3H, s), 0.81-0.96 (3H, m), 1.01 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.24 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.58 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 1.64 (1H, d, *J* = 7.3, 2.7 Hz), 1.72 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 1.91 (1H, dd, *sJ* = 16.9, 4.1 Hz), 1.98-2.00 (3H, m), 2.07 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 2.27 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 2.41 (1H, s), 3.38 (1H, m, H3), 3.41 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H19a), 3.70 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H19b), 4.98 (1H, s), 5.88 (1H, s), 6.17 (1H, s).



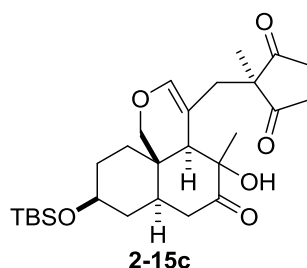
Triketone 2-6. [KF-6-81] A suspension of compound **2-13** (9.8 mg, 20.7 μmol) and Pd/C (10 wt%, 10 mg) in EtOH (21 mL) was exposed under H₂ atmosphere. The

reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h, and filtered through a pad of Celite with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 1.0 g, hexane/Et₂O 2:1) to afford triketone **2-6** (7.5 mg, 15.8 μmol) in 76% yield. (**8R**)-**2-6**: colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.87 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.06 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.24-1.28 (3H, m), 1.40-1.46 (2H, m), 1.94 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 1.97-1.99 (2H, m), 2.02 (1H, t, *J* = 3.7 Hz), 2.17 (1H, dd, *J* = 13.3, 2.9 Hz), 2.54 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 2.60 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 2.64 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 2.90-2.97 (1H, m), 3.01 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 3.09-3.13 (1H, m), 3.65 (1H, m, H3), 3.94 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H19a), 4.15 (1H, s) 4.24 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, H19b), 6.29 (1H, s, H20); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -4.5, 15.5, 18.3, 26.0, 26.3, 29.9, 31.0, 32.9, 34.9, 35.2, 37.0, 37.9, 39.8, 42.8, 53.7, 58.4, 61.7, 71.0, 78.8, 105.0, 143.9, 212.2, 215.7, 216.9; HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₄₂NaO₆Si [M+Na⁺] 513.2648, found 513.2653. (**8S**)-**2-6**: colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.87 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.09 (3H, s), 1.20 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.25-1.74 (6H, m), 1.89 (1H, m), 2.16-2.27 (3H, m), 2.38 (1H, td, *J* = 6.4, 2.7 Hz), 2.48 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.64-2.71 (2H, m), 2.75-2.85 (3H, m), 3.63 (1H, m, H3), 3.91 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, H19a), 4.16 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, H19b), 6.04 (1H, s, H20).

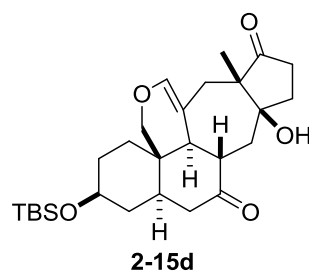


Compound 2-15b. [KF-6-101] A solution of **2-15b** (1.5 mg, 3.2 μmol) in toluene (50 μL) was added to a mixture of PhSLi, prepared from PhSH (1.0 μL, 9.9 μmol) and BuLi (6.0 μL, 9.6 μmol), in toluene (100 μL) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was warmed up to 35 °C, stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (200 μL). The resultant solution was extracted with EtOAc (1.0 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (1.0 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 200 mg, hexane/Et₂O 20:1 to 2:1)

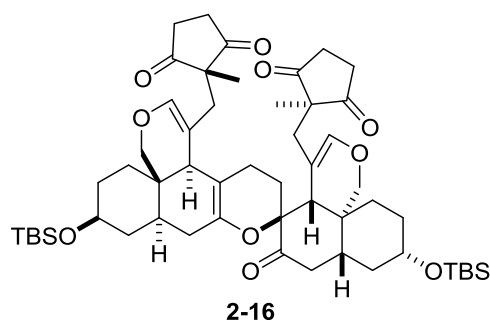
to afford compound **2-15b** (1.8 mg, 3.1 μmol) in 97% yield: colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.75 (3H, s), 1.01 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.24-1.40 (2H, m), 1.42-1.60 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.34-3.39 (3H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 6.09 (1H, s), 6.90-6.96 (2H, m), 7.05 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).



Compound 2-15c. [KF-6-45] To a THF suspension (1.0 mL) of $\text{Co}(\text{acac})_2$ (19.4 mg, 75.3 μmol) was added DIBAL in hexane (1.0 M, 73 μL , 72.9 μmol) at -78 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 10 min. A THF solution (200 μL) of **2-13** (11.5 mg, 24.3 μmol) was then added dropwise. The reaction mixture was gradually warmed to 0 $^\circ\text{C}$ with stirring for 2 h, and then the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (1 mL). The resultant solution was extracted with Et_2O (1.0 mL x3). The combined organic layers were washed with brine (1.0 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 1.2 g, hexane/ Et_2O 3:1 to 1:1) to afford compound **2-15c** (4.6 mg, 9.4 μmol) in 40% yield: colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.87 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.06 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.24-1.28 (3H, m), 1.40-1.46 (2H, m), 1.94 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 1.97-1.99 (2H, m), 2.02 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 2.17 (1H, dd, $J = 13.3, 2.9$ Hz), 2.54 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.60 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 2.64 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.90-2.97 (1H, m), 3.01 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.09-3.13 (1H, m), 3.65 (1H, m, H3), 3.94 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H19a), 4.15 (1H, s) 4.24 (1H, dd, $J = 11.4, 1.8$ Hz, H19b), 6.29 (1H, s, H20); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.5, 15.5, 18.3, 26.0, 26.3, 29.9, 31.0, 32.9, 34.9, 35.2, 37.0, 37.9, 39.8, 42.8, 53.7, 58.4, 61.7, 71.0, 78.8, 105.0, 143.9, 212.2, 215.7, 216.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NaO}_6\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 513.2648, found 513.2653.

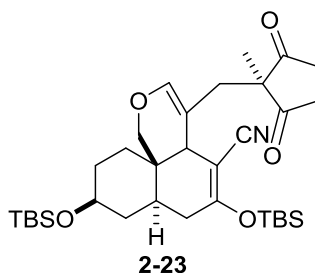


Compound 2-15d. [KF-6-27] Dry MeOH (0.5 mL) was added to a stirred solution of SmI_2 (0.1 M in THF, 1.5 mL, 150 μmol) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 10 min. **2-13** (7.1 mg, 15.0 μmol) in THF (0.5 mL) was added, and the resultant solution stirred at 0 °C for 30 min. The resultant solution was warmed to reflux temperature, and stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched by opening to the air, followed by the addition of saturated aqueous NaCl (2.0 mL). The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (3.0 mL x3). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 1.0 g, hexane/EtOAc 10:1 to 2:1) to afford compound **2-15d** (2.2 mg, 4.6 μmol) in 31% yield: colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.88 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.05 (3H, s, H18), 0.78-0.82 (2H, m), 1.44-1.54 (2H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 2.04-2.15 (4H, m), 2.26 (1H, m, H16b), 2.38 (1H, m, H6a), 2.50 (1H, m, H16a), 2.61 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H21a), 2.88 (1H, t, $J = 11.0$ Hz, H8), 3.66 (1H, m, H3), 4.09 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H19a), 4.30 (1H, d, $J = 11.0$, H19b), 6.15 (1H, s, H20); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -4.5, 18.3, 20.4, 26.0, 31.3, 31.4, 34.9, 35.3, 38.3, 38.4, 39.0, 39.1, 43.2, 44.5, 49.8, 55.3, 55.6, 62.3, 71.3, 80.4, 109.1, 139.9, 209.5, 221.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NaO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 497.2699, found 497.2702.

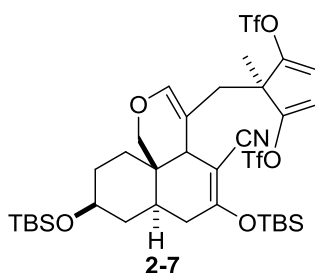


Dimer 2-16. colorless solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s, CH_3 of TBSx2),

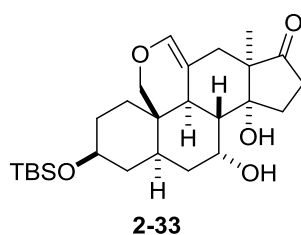
0.09 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.88 (3H, s), 1.00 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.01 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.06 (3H, s), 1.17-1.25 (3H, m), 1.32-1.35 (2H, m), 1.44-1.69 (7H, m), 1.74-1.79 (3H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 1.93-2.00 (5H, m), 2.02-2.12 (6H, m), 2.19-2.28 (5H, m), 2.49 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 2.57-2.62 (1H, m), 2.65 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.30-3.32 (1H, m), 3.43-3.45 (1H, m), 3.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.13 (1H, s), 6.25 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ -4.5, -4.3, 16.4, 18.3, 18.3, 20.9, 22.2, 26.1, 26.1, 29.1, 30.9, 31.3, 32.1, 32.5, 33.1, 33.4, 34.8, 35.0, 35.2, 35.3, 36.3, 37.0, 38.6, 38.9, 40.3, 42.1, 46.4, 52.8, 58.1, 58.1, 62.1, 62.5, 71.0, 71.1, 85.0, 104.3, 107.2, 109.0, 142.4, 143.3, 144.7, 204.5, 213.4, 214.8, 215.3, 215.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{54}H_{80}NaO_{10}Si_2$ [$M+Na^+$] 967.5188, found 967.5203.



Diketone 2-23. [KF-7-105] Dess-Martin periodinane (52.2 mg, 123 μ mol) and $NaHCO_3$ (20.7 mg, 246 μ mol) were successively added to a solution of **2-22** (18.6 mg, 30.8 μ mol) in CH_2Cl_2 (3.1 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, and was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ (3.0 mL). The resultant solution was extracted with CH_2Cl_2 (3.0 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (3.0 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5.0 g, hexane/EtOAc 10:1 to 5:1) to afford diketone **2-23** (16.5 mg, 27.5 μ mol) in 89% yield: colorless solid; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.06 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.22 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.88 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.96 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.09 (3H, s), 1.64-1.71 (3H, m), 1.77-1.86 (3H, m), 2.00-2.08 (3H, m), 2.18 (1H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.76-2.83 (3H, m), 2.86-2.89 (1H, m), 2.96 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 10.1, 1.4$ Hz), 3.61-3.66 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 6.17 (1H, s); LRMS (ESI) calcd for $C_{33}H_{53}NNaO_5Si_2$ [$M+Na^+$] 622.3360, found 622.1520.

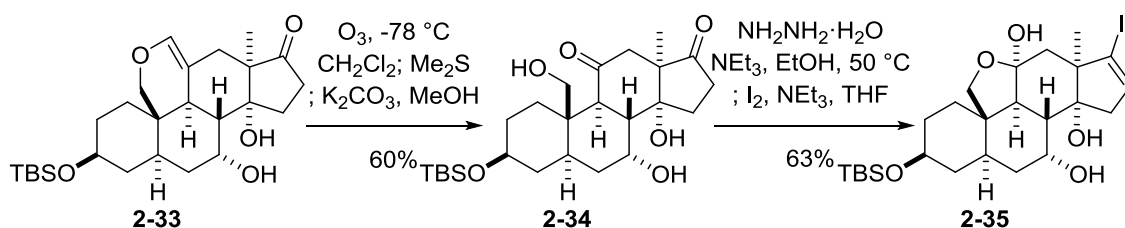


Compound 2-7. [KF-7-111] Diketone **2-23** (4.7 mg, 7.8 μmol) and N-(5-Chloro-2-pyridyl)bis(trifluoromethanesulfonyl)imide (12.3 mg, 31.2 μmol) were dissolved in THF (0.8 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then the freshly prepared $\text{KN}(\text{TMS})_2$ solution (0.5 M in toluene, 62.7 μL , 31.2 μmol) was added dropwise to the solution at the same temperature. The reaction mixture was stirred for 20 min, and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (1.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (1.0 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 600 mg, hexane/EtOAc 20:1 to 10:1) to afford **2-7** (3.5 mg, 4.1 μmol) in 52% yield: colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.22 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.69 (1H, m), 0.88 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.97 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.25-1.30 (5H, m), 1.67-1.81 (5H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.24 (1H, s), 2.53 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 2.92 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.56-3.63 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.16 (1H, s).



Compound 2-33. [KF-3-155] NaBH_4 (48.0 mg, 1.28 mmol) was added to a solution of **2-32** (146 mg, 0.32 mmol) in THF (16 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min, cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (20 mL x3), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 2:1 to 1:1) to afford **2-33** (121

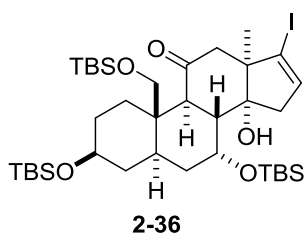
mg, 0.26 mmol) in 83% yield: colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 0.08 (6H, s, CH_3 of $\text{TBSx}2$), 0.96 (3H, s, H18), 1.02 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.15-1.29 (4H, m), 1.40-1.54 (6H, m), 1.67-1.80 (2H, m, H5, 8), 1.99-2.09 (4H, m), 2.65 (1H, d, $J = 13.7$ Hz, H9), 3.29 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H19a), 3.58 (1H, m, H7), 3.59 (1H, m, H3), 3.91 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H19b), 6.21 (1H, s, H20); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NaO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 485.2699, found 485.5782.



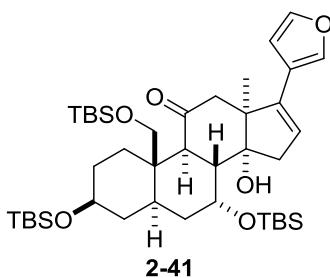
Compound 2-34. [KF-4-105, 109] Ozone was bubbled into a solution of compound **2-33** (90.2 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (9.0 mL) at -78 °C for 15 min. Excess ozone was removed by bubbling of O_2 for 2 min, and then Me_2S (1.5 mL) was added to the solution. The resultant solution was warmed to room temperature, stirred for 12 h, and concentrated. Then K_2CO_3 (53.8 mg, 0.38 mmol) was added to a solution of the crude in MeOH (10 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1.5 h, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL x3). The organic layer was dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 1:1) to afford compound **2-34** (47.0 mg, 96.0 μmol)

$\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (46.6 μL , 0.96 mmol) and Et_3N (133 μL , 0.96 mmol) were successively added to a solution of **2-34** (47.0 mg, 96.0 μmol) in EtOH (5.0 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h, cooled to room temperature, and concentrated. Then a solution of I_2 (48.7 mg, 0.19 mmol) in THF (1.0 mL) was added to a solution of the residue and Et_3N (80 μL , 0.58 mmol) in THF (4.0 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 (5.0 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 3:1) to afford compound **2-35** (26.2 mg, 45.4 μmol) in 24% yield over 2 steps. **2-35**: colorless solid;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.87 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.96 (1H, m), 1.20 (3H, s, H18), 1.31-1.49 (7H, m), 1.87-1.91 (2H, m), 2.12 (1H, td, $J = 13.8, 2.3$ Hz), 2.17 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 14.3, 1.7$ Hz), 2.69 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, H15a), 2.74 (1H, d, $J = 17.8$ Hz, H15b), 3.68 (1H, m, H3), 3.71 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H19a), 4.08 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H19b), 4.38 (1H, s, H7), 6.04 (1H, s, H16); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{INaO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 599.1666, found 599.1269.

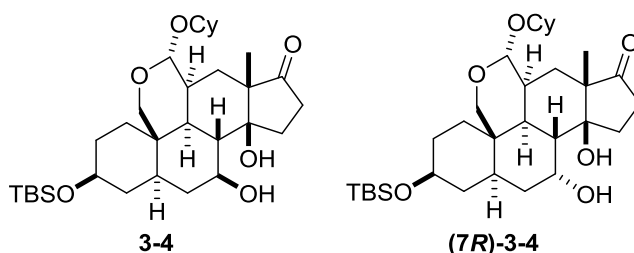


Compound 2-36. [KF-4-7] TBSOTf (96.0 μL , 0.42 mmol) was added to a mixture of **2-35** (24.1 mg, 41.8 μmol) and Et_3N (116 μL , 0.84 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 30 min, and quenched with phosphate buffer (pH 7, 2.0 mL). The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2.0 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 5.0 g, hexane/EtOAc 10:1 to 8:1) to afford compound **2-36** (33.7 mg, 41.8 μmol) in 100% yield: colorless solid; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ -0.02 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.05-0.11 (12H, s, CH_3 of TBSx4), 0.83 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.86-0.96 (2H, m), 0.98-1.00 (18H, s, *t*-Bu of TBSx2), 1.15-1.48 (7H, m), 1.53-1.61 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.31 (1H, dd, $J = 12.8, 2.3$ Hz), 2.39 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 2.63 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.73 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.68-3.71 (2H, m, H3, H19a), 3.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H19b), 4.23 (1H, s, H7), 5.85 (1H, s, H16); LRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{69}\text{INaO}_5\text{Si}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 827.3395, found 827.1815.



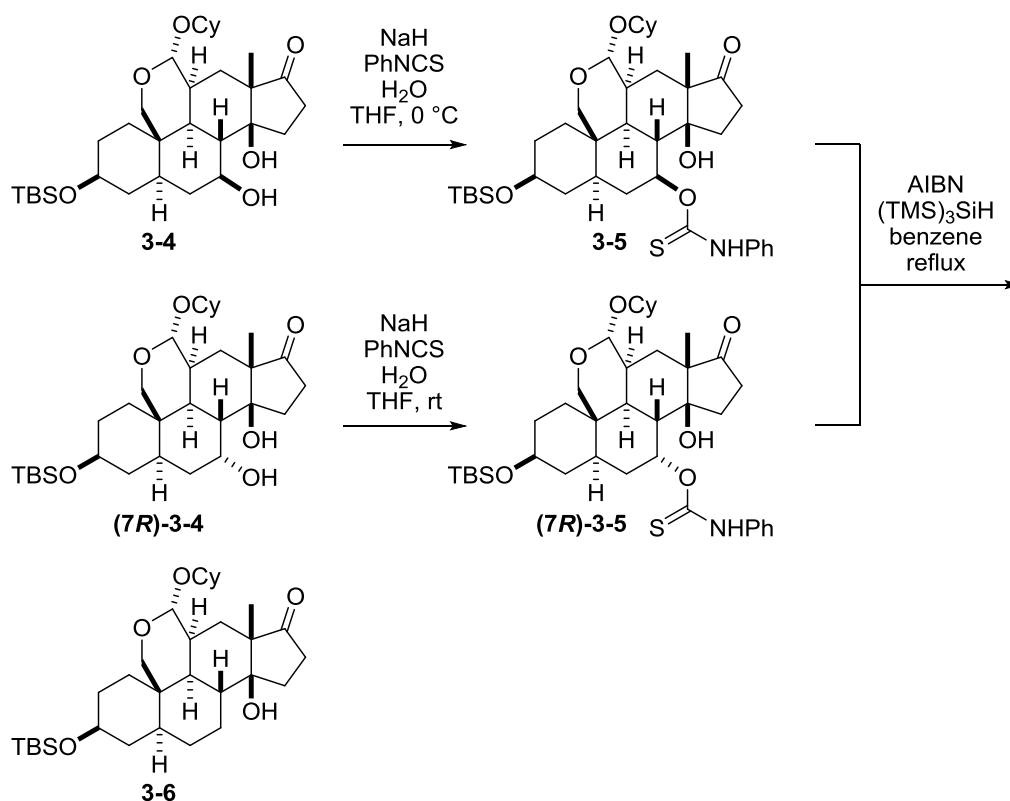
Compound 2-41. [KF-4-115] A Schlenk tube was charged with Pd(PPh₃)₄ (18.8 mg, 16.3 μmol), LiCl (dried by a heat gun for 5 min in vacuo, 20.7 mg, 0.49 mmol), and CuCl (32.2 mg, 0.33 mmol) in glove box filled with Ar. The solution of **2-36** (26.2 mg, 32.5 μmol) in DMSO (2.3 mL), and stannyl furan (116 mg, 0.33 mmol) in DMSO (1.0 mL) were added to the tube, and the mixture was degassed by the freeze-thaw procedure (x3). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 1 h, cooled to room temperature, and quenched with phosphate buffer (pH 7, 5.0 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (5.0 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (5.0 mL), dried over Na₂SO₄. The solution was filtered through a column (10% (w/w) KF contained silica gel, 5.0 g) with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was further purified by flash column chromatography (silica gel 5.0 g, hexane/EtOAc 80:1 to 20:1) to afford compound **2-41** (11.5 mg, 15.4 μmol) in 47% yield: colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ -0.14 (3H, s, CH₃ of TBS), -0.06 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.01 (3H, s, CH₃ of TBS), 0.12 (9H, s, CH₃ of TBSx3), 0.85 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.88 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 0.99 (9H, s, *t*-Bu of TBS), 1.15-1.69 (11H, m), 1.86-1.90 (2H, m), 2.46-2.53 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.10 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 3.67-3.77 (3H, m), 4.18 (1H, s), 4.37 (1H, s), 5.60 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 6.29 (1H, t, *J* = 2.3 Hz), 7.05 (1H, t, *J* = 1.4 Hz), 7.26 (1H, s); LRMS (ESI) calcd for C₄₁H₇₂NaO₆Si₃ [M+Na⁺] 767.4534, found 767.4170.

第3章 トレウリアニンの合成研究



Compound 3-4, (7R)-3-4. [KF-8-99] NaBH₄ (53.2 mg, 1.39 mmol) was added to a solution of **3-3** (390 mg, 0.70 mmol) in THF (70 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, cooled to 0 °C, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (50 mL x3), and the combined organic layers were washed with saturated

aqueous NaHCO₃ (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was dissolved in MeOH (50 mL), and KOH (100 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 (50 mL), and the solution was concentrated (the procedure was repeated four times). The residue was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (50 mL) and H₂O (10 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 (50 mL x2), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 30 g, hexane/EtOAc 2:1 to 1:1) to afford **3-4** (245 mg, 0.44 mmol) and **(7R)-3-4** (53.0 mg, 94.2 μmol) in 63% and 14% yields, respectively. **3-4**: white crystal: m.p. 205.8-206.6 °C; [α]_D¹⁸ = 11.2 (c 1.1, CHCl₃); IR (KBr) 3459, 2928, 2880, 1714, 1471, 1422, 1278, 1203, 1056 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 0.13 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.42 (1H, td, *J* = 13.3, 3.7 Hz), 0.81-0.89 (3H, m), 1.03 (9H, *t*-Bu of TBS), 1.06-1.41 (6H, m), 1.45 (3H, s, H18), 1.57 (1H, m), 1.64-1.75 (6H, m), 1.91 (1H, m), 1.97-2.05 (3H, m, H8, H11, H12), 2.11 (1H, m), 2.23 (1H, ddd, *J* = 18.9, 8.0, 2.3 Hz, H16a), 2.46 (1H, dt, *J* = 13.8, 3.5 Hz), 2.58 (1H, dt, *J* = 18.9, 10.3 Hz, H16b), 3.31 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H19a), 3.35 (1H, m, H7), 3.59 (1H, m, H3), 3.72-3.77 (2H, m), 4.79 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H20); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ -4.3, -4.2, 18.3, 18.5, 24.6, 24.7, 26.0, 26.1, 27.8, 31.8, 31.8, 32.5, 33.0, 33.2, 34.6, 36.2, 36.3, 38.3, 38.4, 40.4, 43.0, 46.5, 52.4, 61.7, 71.8, 73.6, 76.5, 83.1, 100.2, 219.6; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₅₄NaO₆Si [M+Na]⁺ 585.3587, found 585.3542. **(7R)-3-4**: white crystal: m.p. 128.5-129.6 °C; [α]_D²¹ = 6.3 (c 0.9, CHCl₃); IR (KBr) 3479, 2931, 2857, 1728, 1471, 1451, 1379, 1361, 1256, 1132 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 0.11 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.74 (1H, td, *J* = 13.3, 5.2 Hz), 0.90-0.97 (2H, m), 1.02 (9H, *t*-Bu of TBS), 1.08-1.41 (8H, m), 1.51-1.96 (14H, m), 2.07-2.12 (3H, m), 2.22 (1H, dd, *J* = 18.4, 7.5 Hz), 2.33 (1H, dt, *J* = 18.9, 9.8 Hz), 2.55 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 3.30 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H19a), 3.70 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.87-3.92 (2H, m), 4.11 (1H, s, OH), 4.70 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, H20); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ -6.3, -6.2, 15.2, 16.4, 22.6, 22.7, 24.1, 24.2, 28.0, 29.4, 29.9, 30.4, 31.0, 31.3, 32.1, 32.6, 34.1, 34.2, 35.0, 36.6, 39.5, 39.6, 51.7, 59.2, 63.1, 70.0, 74.2, 80.2, 98.3, 217.4; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₅₄NaO₆Si [M+Na]⁺ 585.3587, found 585.3564.

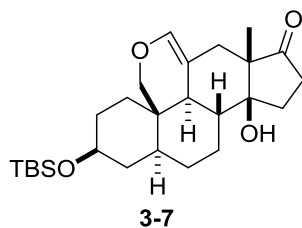


Compound 3-6. [KF-9-171, 181 to 185] To a solution of **3-4** (0.66 g, 1.17 mmol) in THF (60 mL) was added H₂O (8.4 μ L, 0.47 mmol) and NaH (0.94 g, 23.5 mmol) at 0 °C. After being stirred for 30 min, PhN=C=S (560 μ L, 4.69 mmol) was added, and then the reaction mixture was stirred for further 1 h. The reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH 7, 60 mL) at 0 °C. After the resulting mixture was extracted with EtOAc (50 mL \times 3), 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 60 g, hexane/EtOAc 4:1 to 2:1) to afford thiocarbamate **3-5** (0.72 g). **3-5**: HRMS (ESI) calcd for C₃₉H₅₉NaO₆SSi [M+Na]⁺ 720.3730, found 720.3759.

To a solution of thiocarbamate **3-5** (0.72 g, 1.03 mmol), AIBN (84.3 mg, 0.52 mmol), and (TMS)₃SiH (3.2 mL, 10.3 mmol) in benzene (100 mL) was degassed by freeze-thaw procedure (\times 3). The solution was stirred at reflux temperature for 15 h. The solution was directly purified by flash column chromatography (50 g, hexane/EtOAc 4:1) to afford compound **3-6** (0.43 g, 0.79 mmol) in 56% over 2 steps.

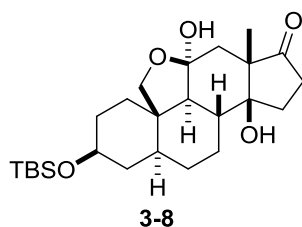
To a solution of **(7R)-3-4** (46.8 mg, 83.1 μmol) in THF (4.0 mL) was added H_2O (0.6 μL , 33.2 μmol) and NaH (40.0 mg, 1.66 mmol) at room temperature. After being stirred for 30 min, $\text{PhN}=\text{C}=\text{S}$ (40 μL , 0.33 mmol) was added, and then the reaction mixture was stirred for further 10 h. The reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH 7, 5.0 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After the resulting mixture was extracted with EtOAc (5.0 mL \times 3), the combined organic layers were washed with brine (5.0 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 6.0 g, hexane/EtOAc 4:1 to 2:1) to afford thiocarbamate **(7R)-3-5** (45.0 mg). **(7R)-3-5**: HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{NaO}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 720.3730, found 720.3744.

To a solution of thiocarbamate **(7R)-3-5** (45.0 mg, 64.5 μmol), AIBN (5.3 mg, 32.3 μmol), and $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (200 μL , 0.65 mmol) in benzene (6.5 mL) was degassed by freeze-thaw procedure (\times 3). The solution was stirred at reflux temperature for 15 h. The solution was directly purified by flash column chromatography (5.0 g, hexane/EtOAc 4:1) to afford compound **3-6** (25.3 mg, 46.3 μmol) in 56% over 2 steps: white crystal: m.p. 215.6-216.4 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = 26.6$ (c 0.9, CHCl_3); IR (KBr) 2929, 2857, 1733, 1456, 1255, 1097, 1062, 957, 835, 773 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.14 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.54 (1H, td, $J = 13.5, 4.6$ Hz), 0.70-0.77 (2H, m), 0.84-0.90 (3H, m), 1.01-1.24 (15H, m), 1.30-1.40 (4H, m), 1.54-1.63 (4H, m), 1.67-1.72 (3H, m), 1.74-1.80 (3H, m), 1.89 (1H, m), 1.98 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.05 (1H, m), 2.10-2.16 (2H, m), 2.31 (1H, dt, $J = 19.5, 9.2$ Hz), 2.54 (1H, dt, $J = 13.2, 3.5$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 12.0$, H19a), 3.65 (1H, m, H3), 3.77 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H19b), 4.69 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H20); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -4.3, -4.2, 17.6, 18.3, 24.6, 24.7, 25.6, 26.0, 26.1, 26.3, 28.5, 31.8, 31.9, 32.4, 33.2, 33.3, 34.6, 36.3, 36.4, 38.3, 39.0, 43.1, 47.2, 52.5, 62.0, 72.0, 76.2, 82.2, 100.2, 218.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{NaO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 569.3638, found 569.3674.

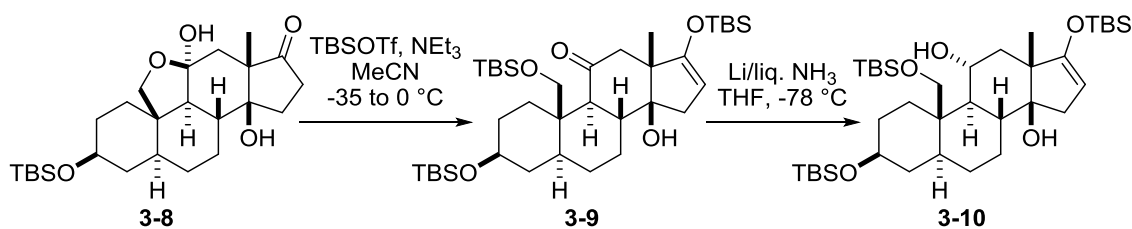


Compound 3-7. [KF-9-145] The solution of compound **3-6** (54.1 mg, 98.9 μmol) and trichloroacetic acid (48.5 mg, 0.30 mmol) in toluene (10 mL) was stirred at reflux

temperature for 1.5 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The resultant mixture was extracted by EtOAc (10 mL × 3), and then the combined organic layers were washed with brine (10 mL × 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 5.0 g, hexane/EtOAc 4:1) to afford compound **3-7** (60.3 mg, 0.13 mmol) in 100% yield: white crystal: m.p. 205.6-207.2 °C; [α]_D¹⁷ = -50.1 (*c* 0.5, CHCl₃); IR (KBr) 2928, 2856, 2372, 2346, 1733, 1671, 1449, 1369, 1257, 1093, 939, 867, 835, 772 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 0.14 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.61-0.75 (3H, m), 0.84-0.88 (2H, m), 1.05 (9H, *t*-Bu of TBS), 1.11 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.5 Hz), 1.26 (1H, td, *J* = 10.9, 3.5 Hz), 1.31-1.41 (3H, m), 1.46 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 1.54-1.58 (3H, m), 1.65-1.69 (1H, m), 1.75-1.78 (1H, m), 1.81-1.83 (1H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.34 (1H, dt, *J* = 19.5, 9.8 Hz), 3.51 (1H, d, *J* = 10.9, H19a), 3.68 (1H, m, H3), 3.97 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, H19b), 5.92 (1H, H20); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ -4.3, -4.2, 13.7, 18.3, 25.0, 26.1, 26.9, 28.6, 32.2, 32.9, 33.7, 34.4, 36.4, 38.5, 42.4, 45.3, 47.8, 55.2, 63.2, 72.1, 81.7, 110.7, 137.2, 218.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₄₂NaO₄Si [M+Na]⁺ 469.2750, found 469.2784.



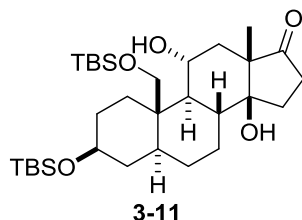
Compound 3-8. [KF-9-137] Ozone was bubbled into a solution of compound **3-7** (111 mg, 0.25 mmol) in MeOH (12 mL) at -78 °C for 5 min. Excess ozone was removed by bubbling of O₂ for 2 min, and then Me₂S (12 mL) was added to the solution. The resultant solution was warmed to room temperature, stirred for 12 h, and concentrated. Then aqueous NH₃ (28%, 12 mL) was added to the solution, 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 10 g, hexane/EtOAc 1:1) to compound **3-8** (80.2 mg, 0.18 mmol) in 72% yield: Equilibrium mixture of hemiacetal **3-8** and ring-opened product **3-8'** was observed under CDCl₃ solvent. **3-8**: HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₄₂NaO₅Si [M+Na]⁺ 473.2699, found 473.2714.



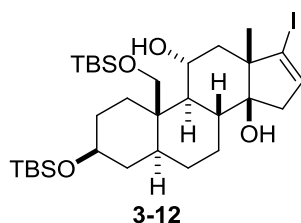
TBS-enol ether 3-10. [KF-9-143 to 145] TBSOTf (464 μL , 2.02 mmol) was added to a solution of **3-8** (90.9 mg, 0.20 mmol) and Et_3N (560 μL , 4.03 mmol) in MeCN (20 mL) at $-35\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at same temperature for 10 min, and then at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 20 min, respectively. After the reaction mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL), the resultant solution was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine (20 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica gel 10 g, hexane/EtOAc 20:1 to 10:1) to afford compound **3-9** (237 mg). **3-9**: HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{NaO}_5\text{Si}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 701.4429, found 701.4402.

A Schlenk tube equipped with a dry-ice condenser was charged with liquid NH_3 (ca. 30 mL), and then Li metal (170 mg, 24.3 mmol) was added under Ar atmosphere. The blue solution was stirred $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, and then a solution of **3-9** (237 mg) in THF (6.0 mL) was added to the blue solution. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 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 10 g, hexane/EtOAc 20:1 to 10:1) to afford TBS-enol ether **3-10** (65.6 mg, 96.3 μmol) in 48% yield over 2 steps and to recover compound **3-9** (34.9 mg, 51.4 μmol) in 26% yield. white crystal: m.p. $150.1\text{--}151.5\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 6.6$ (c 0.5, CHCl_3); IR (KBr) 3485, 2954, 2929, 2886, 2857, 1637, 1471, 1254, 1235, 1091, 1065, 873, 836, 776 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 0.00-0.15 (18H, s, CH_3 of TBS \times 6), 0.91 (9H, t -Bu of TBS), 0.95 (9H, t -Bu of TBS), 0.97-1.15 (15H, m, H1a, H5, H6 \times 2, H7a, H9, t -Bu of TBS), 1.31 (3H, s, H18 \times 3), 1.54-1.69 (4H, m, H2 \times 2, H12a, H4a), 1.76 (1H, m, H8), 1.85 (1H, m, H4b), 2.02 (1H, dd, $J = 14.9, 2.9$ Hz, H15a), 2.24 (1H, m, H7b), 2.32 (1H, dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, H12b), 2.58 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H15b), 2.99 (1H, m, H1b), 3.35 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 3.68 (1H, m, H3), 3.87 (2H, m, H19 \times 2), 4.01 (1H, m, H11), 4.38 (1H, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.7, -5.0, -4.8, -4.2, -4.1, 16.1, 18.3, 18.4, 18.4, 25.8, 26.1, 26.2, 26.9, 28.9, 32.8, 35.3, 37.1, 40.4, 41.2, 41.3,

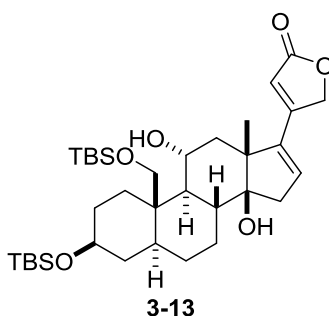
45.1, 46.6, 51.0, 55.4, 60.9, 69.8, 71.7, 82.3, 94.0, 161.6: HRMS (ESI) calcd for $C_{37}H_{72}NaO_5Si_3$ $[M+Na]^+$ 703.4585, found 703.4560.



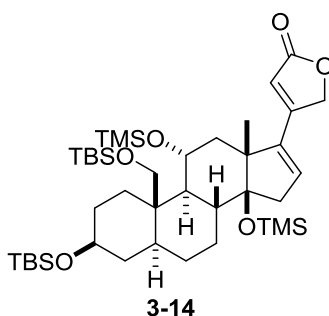
Ketone 3-11. [KF-10-15] TBAF (200 μ L, 0.20 mmol) was added to a solution of **3-10** (113 mg, 0.17 mmol) in THF (16 mL) at -78 $^{\circ}$ C. The reaction mixture was stirred at -78 $^{\circ}$ C for 10 min, and quenched by saturated aqueous NH_4Cl (10 mL). The resultant solution was extracted with EtOAc (10 mL \times 3), and then the combined organic layers were washed with brine (5.0 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10.0 g, hexane/EtOAc 10:1 to 2:1) to afford ketone **3-11** (83.2 mg, 0.15 mmol) in 88% yield: white crystal: m.p. 208.6-210.6 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{24} = 0.9$ (c 0.8, $CHCl_3$); IR (KBr) 3467, 2952, 2928, 2885, 2858, 1730, 1471, 1255, 1092, 1067, 835, 774 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.05 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.14 (6H, s, CH_3 of TBSx2), 0.88 (9H, t -Bu of TBS), 0.93 (9H, t -Bu of TBS), 0.98 (1H, td, $J = 14.3, 3.5$ Hz, H1a), 1.09-1.16 (4H, m), 1.20 (1H, dd, $J = 12.6, 3.5$ Hz), 1.24-1.46 (6H, m), 1.52 (1H, dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz), 1.57-1.60 (1H, m), 1.66-1.72 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.22 (1H, dt, $J = 14.3, 10.3$ Hz), 2.34-2.47 (2H, m, H16x2), 2.61 (1H, dt, $J = 14.3, 3.5$ Hz, H1b), 3.24 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 3.60 (1H, m, H3), 3.82 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19a), 3.87 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19b), 3.91 (1H, m, H11); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ -5.5, -5.4, -4.4, -4.3, 14.4, 18.4, 18.4, 25.7, 26.1, 27.7, 28.4, 32.1, 33.1, 34.8, 39.7, 40.1, 41.1, 42.2, 44.9, 53.9, 54.7, 60.5, 69.8, 71.2, 82.3, 219.9: HRMS (ESI) calcd for $C_{31}H_{58}NaO_5Si_2$ $[M+Na]^+$ 589.3720, found 589.3701.



Compound 3-12. [KF-10-19, 20] $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (71.0 μL , 1.50 mmol) and Et_3N (203 μL , 1.50 mmol) were successively added to a solution of **3-11** (83.0 mg, 0.15 mmol) in EtOH (7.0 mL). The reaction mixture was stirred at 50 $^\circ\text{C}$ for 8 h, cooled to room temperature, and concentrated. Then a solution of I_2 (111 mg, 0.45 mmol) in THF (1.0 mL) was added to a solution of the residue and Et_3N (203 μL , 1.50 mmol) in THF (6.0 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 30 min, and quenched with a mixture of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.0 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (2.0 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (3.0 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (3.0 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 10.0 g, hexane/ EtOAc 20:1 to 2:1) to afford compound **3-12** (90.4 mg, 0.13 mmol) in 91% yield. white crystal: m.p. 167.0-169.0 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -0.5$ (c 0.5, CHCl_3); IR (KBr) 3468, 2953, 2928, 2886, 2857, 1471, 1254, 1092, 1063, 835, 775 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ -0.06 (6H, s, CH_3 of $\text{TBSx}2$), 0.04 (6H, s, CH_3 of $\text{TBSx}2$), 0.78 (9H, t -Bu of TBS), 0.83 (9H, t -Bu of TBS), 0.86-1.00 (4H, m), 1.02 (3H, s, H18), 1.06 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H12a), 1.12-1.17 (2H, m), 1.20-1.35 (2H, m), 1.47-1.49 (1H, m), 1.56-1.61 (2H, m, H7, 8), 1.80 (1H, dd, $J = 13.8, 3.5$ Hz, H12b), 1.94 (1H, OH), 2.01 (1H, m), 2.12 (1H, dd, $J = 16.6, 2.9$ Hz, H15a), 2.49 (1H, dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, H15b), 2.53 (1H, dt, $J = 14.3, 3.4$ Hz, H1b), 3.39 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, OH), 3.50 (1H, m, H3), 3.67 (1H, td, $J = 13.2, 2.3$ Hz, H11), 3.73 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19a), 3.76 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H19b), 6.02 (1H, s, H16); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ -5.6, -5.4, -4.4, -4.3, 18.4, 18.4, 19.6, 26.1, 27.3, 28.4, 32.1, 34.5, 39.7, 41.0, 41.6, 43.2, 45.0, 45.8, 54.9, 55.3, 60.6, 69.2, 71.3, 82.2, 110.1, 133.9: HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{57}\text{INaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 699.2738, found 699.2752.

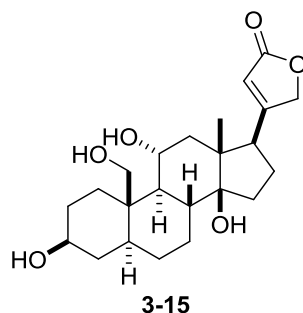


Butenolide 3-13. [KF-10-21] A Schlenk tube was charged with Pd(PPh₃)₄ (16.0 mg, 14.1 μmol), LiCl (dried by a heat gun for 5 min in vacuo, 14.0 mg, 0.34 mmol), and CuCl (28.0 mg, 0.28 mmol) in glove box filled with Ar. The solution of **3-12** (19.0 mg, 28.1 μmol) in DMSO (1.0 mL), and stannyl compound (52.0 mg, 0.14 mmol) in DMSO (400 μL) were added to the tube, and the mixture was degassed by the freeze-thaw procedure (x3). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 2 h, cooled to room temperature, and quenched with phosphate buffer (pH 7, 2.0 mL). The resultant mixture was extracted with EtOAc (2.0 mL x3), and the combined organic layers were washed with brine (2.0 mL), dried over Na₂SO₄. The solution was filtered through a column (10% (w/w) KF contained silica gel, 1.0 g) with EtOAc. The filtrate was concentrated, and the residue was further purified by flash column chromatography (silica gel 1.0 g, hexane/EtOAc 5:1 to 2:1) to afford butenolide **3-13** (13.9 mg, 22.0 μmol) in 78% yield: white crystal: m.p. 163.0-165.0 °C; [α]_D²⁸ = 23.8 (*c* 0.4, CHCl₃); IR (KBr) 3470, 2951, 2927, 2857, 1785, 1755, 1744, 1620, 1463, 1254, 1093, 836, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.16 (6H, s, CH₃ of TBSx2), 0.88 (9H, *t*-Bu of TBS), 0.94 (9H, *t*-Bu of TBS), 1.00-1.15 (3H, m), 1.25-1.49 (8H, m), 1.56-1.60 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 2.09-2.13 (2H, m), 2.36 (1H, dd, *J* = 18.8, 3.2 Hz), 2.62 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 2.74 (1H, d, *J* = 18.3 Hz), 3.56-3.64 (2H, m, H3, OH), 3.80-3.89 (3H, m, H11, 19x2), 4.90 (1H, dd, *J* = 16.5, 1.4 Hz), 5.00 (1H, dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz), 5.98 (1H, s), 6.10 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ -5.6, -5.4, -4.4, -4.3, 18.0, 18.4, 18.4, 26.1, 26.1, 27.4, 28.4, 32.1, 34.9, 39.7, 41.0, 41.1, 44.9, 46.8, 52.7, 54.7, 60.5, 69.0, 71.2, 71.7, 85.3, 113.0, 132.1, 143.4, 158.1, 174.3: HRMS (ESI) calcd for C₃₅H₆₀NaO₆Si₂ [M+Na]⁺ 655.3826, found 655.3856.



Compound 3-14. [KF-10-25] TMSOTf (23.0 μL , 128 μmol) was added to a solution of butenolide **3-13** (13.5 mg, 21.3 μmol) and 2,6-lutidine (29.0 μL , 256 μmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Then the solution was allowed to warm at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 20 min. After the reaction mixture was quenched by saturated aqueous NaHCO_3 (1.0 mL), the resultant solution was extracted with CH_2Cl_2 (1.0 mL \times 3). The combined organic layers were washed with brine (1.0 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give the crude mixture.

Silica gel (5.0 g, Merck 40-63 μm Silica-gel 60) was added to the above crude mixture (4.5 mg) in CH_2Cl_2 (10 mL). The solvent was then removed in vacuo. The silica gel stood at room temperature for 17 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 500 mg, hexane/ Et_2O = 100:1 to 20:1) to afford compound **3-14** (12.5 mg, 16.1 μmol) in 75% yield: pale yellow solid: m.p. $85.0\text{--}86.0\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = 8.2$ (c 0.4, CHCl_3); IR (KBr) 2955, 2926, 2855, 2360, 2337, 1252, 1080, 837, 775, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (9H, s, CH_3 of $\text{TMS}\times 3$), 0.03 (6H, s, CH_3 of $\text{TBS}\times 2$), 0.08 (9H, s, CH_3 of $\text{TMS}\times 3$), 0.13 (6H, s, CH_3 of $\text{TBS}\times 2$), 0.91-1.11 (24H, m), 1.18 (1H, m), 1.27-1.39 (2H, m), 1.46 (1H, dd, $J = 13.7, 8.6\text{ Hz}$), 1.60-1.74 (3H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.13-2.18 (2H, m), 2.27 (1H, td, $J = 12.6, 3.4\text{ Hz}$), 2.60-2.66 (2H, m), 3.73 (1H, m, H3), 3.84 (1H, d, $J = 10.9\text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J = 10.9\text{ Hz}$), 4.29 (1H, m, H11), 4.36 (1H, d, $J = 16.6\text{ Hz}$), 4.42 (1H, d, $J = 16.6\text{ Hz}$), 5.25 (1H, s), 5.93 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.5, -5.5, -4.3, -4.2, 1.0, 2.7, 18.3, 18.4, 20.4, 26.2, 28.4, 29.5, 32.8, 35.0, 39.7, 40.7, 41.1, 45.5, 45.7, 53.0, 57.6, 62.6, 68.4, 71.1, 72.2, 88.9, 112.5, 132.6, 143.3, 157.7, 173.4: HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{NaO}_6\text{Si}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 799.4617, found 799.4603.

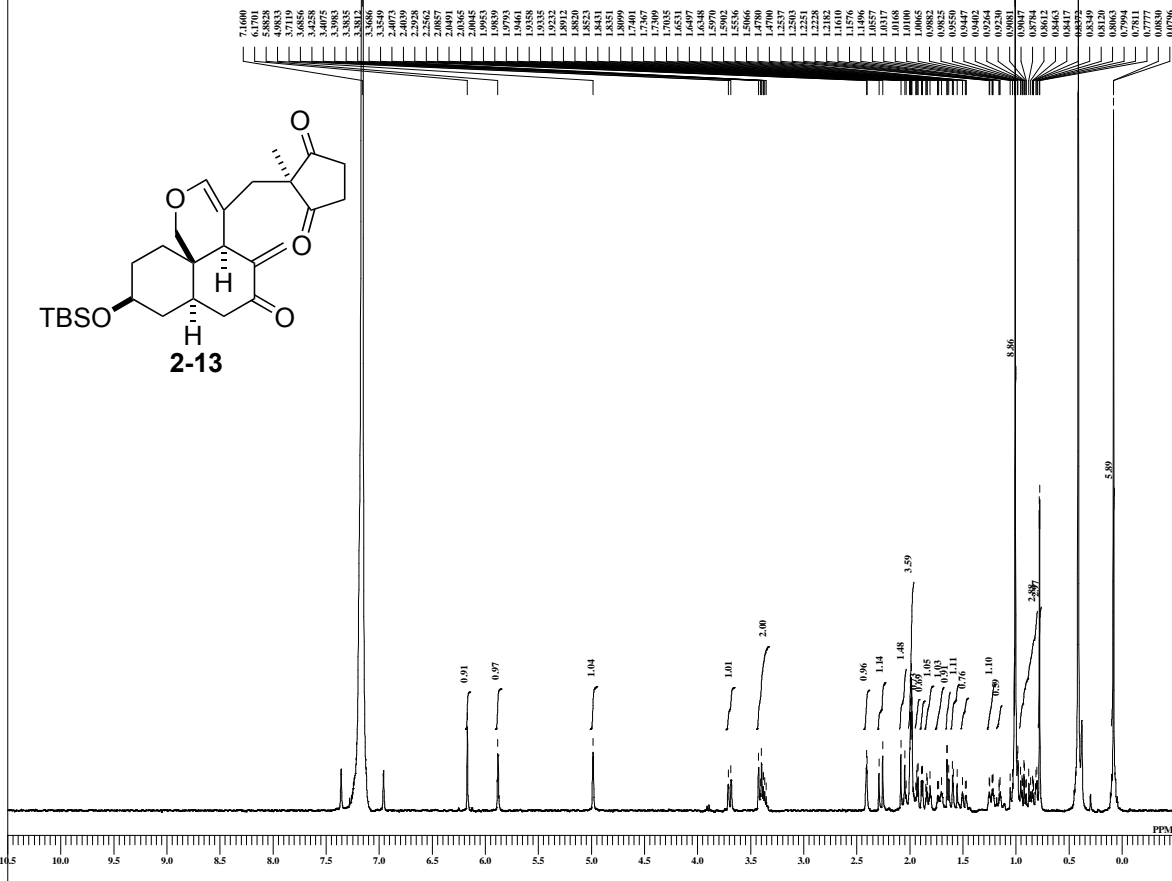


Trewianin aglycone 3-15. [KF-8-187, 193] A suspension of compound **3-14** (2.8 mg, 3.6 μmol) and Pd/C (5 wt%, 12 mg, 5.5 μmol) in EtOAc (500 μL) was exposed under H_2 atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, and filtered through a pad of Celite with EtOAc. The filtrate was and concentrated, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel 250 mg, hexane/Et₂O = 4:1 to 2:1) to afford **3-14'** (1.8 mg, 2.5 μmol). **3-14'**: HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₇₀NaO₆Si₃ [M+Na]⁺ 729.4378, found 729.4338.

A solution of **3-14'** (1.8 mg, 2.5 μmol) in MeOH (440 μL) and aqueous HCl (3.0 M, 110 μL) was stirred at room temperature for 1 h, and saturated aqueous NaHCO₃ (1.0 mL) was added. The resultant mixture was extracted with CHCl₃/EtOH (v/v = 2/1, 2.0 mL x5), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel 250 mg, CH₂Cl₂/MeOH 20:1 to 5:1) to afford trewianin aglycone **3-15** (0.8 mg, 2.1 μmol) in 58% yield over 2 steps. **3-15**: white crystal: m.p. 147.2-148.2 °C; [α]_D²⁶ = -1.0 (*c* 0.1, MeOH); IR (KBr) 2360, 2342, 2337, 678, 668, 649, 635, 625 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.78-0.82 (2H, m), 0.87 (3H, s, H18), 0.99-1.11 (5H, m), 1.28-1.38 (3H, m), 1.43 (1H, t, *J* = 12.0 Hz, H9), 1.48-1.60 (3H, m), 1.62-1.71 (3H, m), 1.78 (1H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 2.70 (1H, dt, *J* = 14.3, 3.4 Hz), 2.80 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, H17), 3.48 (1H, m, H3), 3.55 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, OH), 3.74 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 3.79 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 3.98 (1H, td, *J* = 11.5, 4.0 Hz), 4.82 (1H, dd, *J* = 18.4, 1.8 Hz), 4.92 (1H, dd, *J* = 18.9, 1.7 Hz), 5.82 (1H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 17.8, 28.9, 29.9, 30.8, 32.4, 33.6, 35.4, 39.6, 42.0, 42.6, 46.3, 50.1, 51.2, 51.9, 55.9, 60.0, 70.8, 71.4, 75.3, 85.9, 118.0, 177.1, 177.7: HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₄NaO₆ [M+Na]⁺ 429.2253, found 429.2270.

kf-6-17 product

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-17 enoneprecursor.als

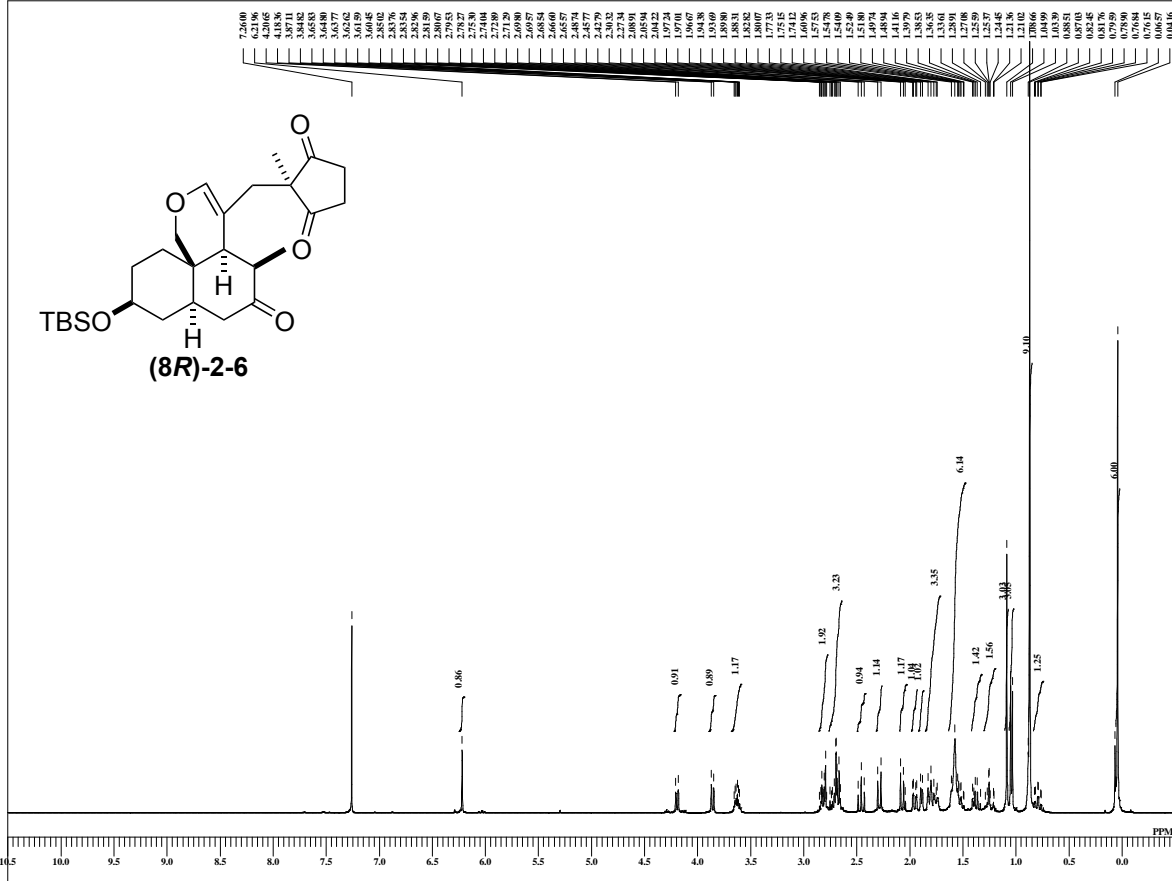


```

FILE kf-6-17 enoneprecursor.als
COMMT kf-6-17 product
DATIM 02-09-2013 19:27:45
-----
MENUF IH
OENUC IH
OFR 395.88 MHz
OFRFQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5988.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 50
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
-----
FILE kf-6-17 enoneprecursor.als
SF 13.20 KHz
LKFN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPBS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF 25.9 c
SLVNT CDCl3
XNREF 7.16 ppm
    
```

kf-6-35 f21-30 full H

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-35 Methylprecursor_1H.als

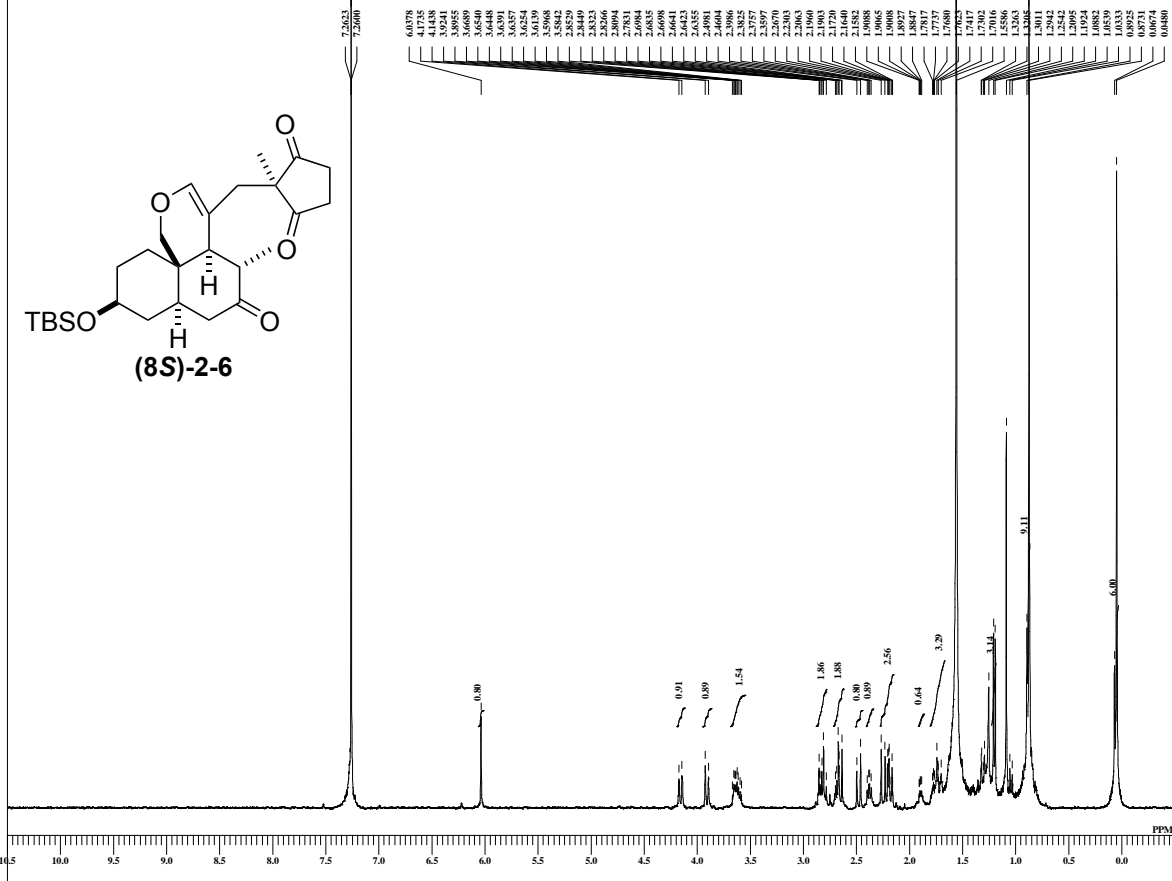


```

FILE kf-6-35 Methylprecursor.
COMMT kf-6-35 f21-30 full H
DATIM 2013-09-10 19:18:20
-----
MENUF IH
OENUC IH
OFR 490.15 MHz
OFRFQ 490.15 MHz
OBSET 9.16 KHz
OBFN 7.60 Hz
PW1 7.80 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBT 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 IH
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
-----
FILE kf-6-35 Methylprecursor.
SF 70.30 KHz
LKFN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPBS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF 25.0 c
SLVNT CDCl3
XNREF 7.26 ppm
    
```

kf-6-35 f16-18

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-35 Methylprecursor epimer 1Hals

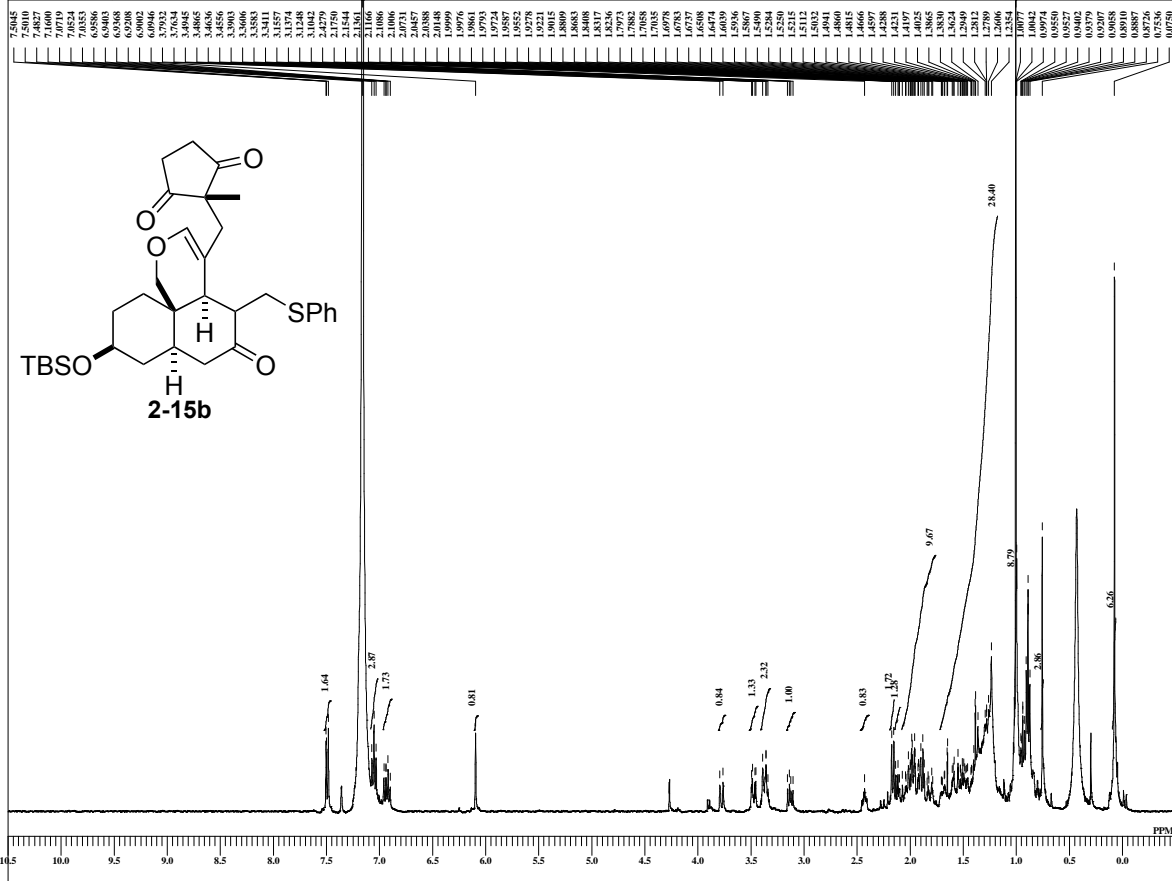


```

FILE kf-6-35 Methylprecursor
COMNT kf-6-35 f16-18
DATIM 12-09-2013 10:08:33
MENUF
NUC1H
P1 395.88 MHz
OFR 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 50
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE kf-6-35 Methylprecursor
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 23.3 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.26 ppm
    
```

kf-6-101 f9-24

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-101 SPhaddition to enone.sls

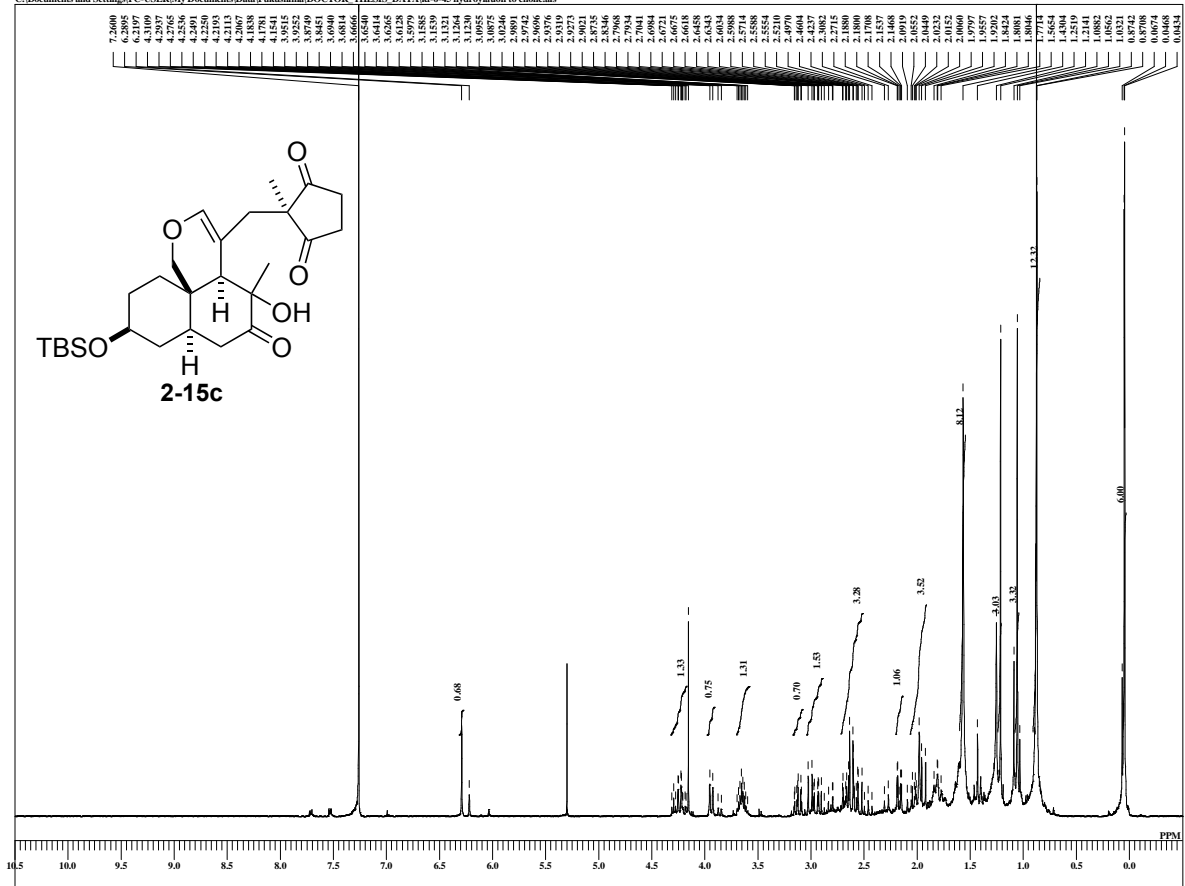


```

FILE kf-6-101 SPhaddition to e
COMNT kf-6-101 f9-24
DATIM 11-10-2013 08:35:09
MENUF
NUC1H
P1 395.88 MHz
OFR 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 44
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE kf-6-101 SPhaddition to e
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 23.3 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```


kf-6-45 ref20-29 H for HMQC

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-45 hydroxylation to enone.als

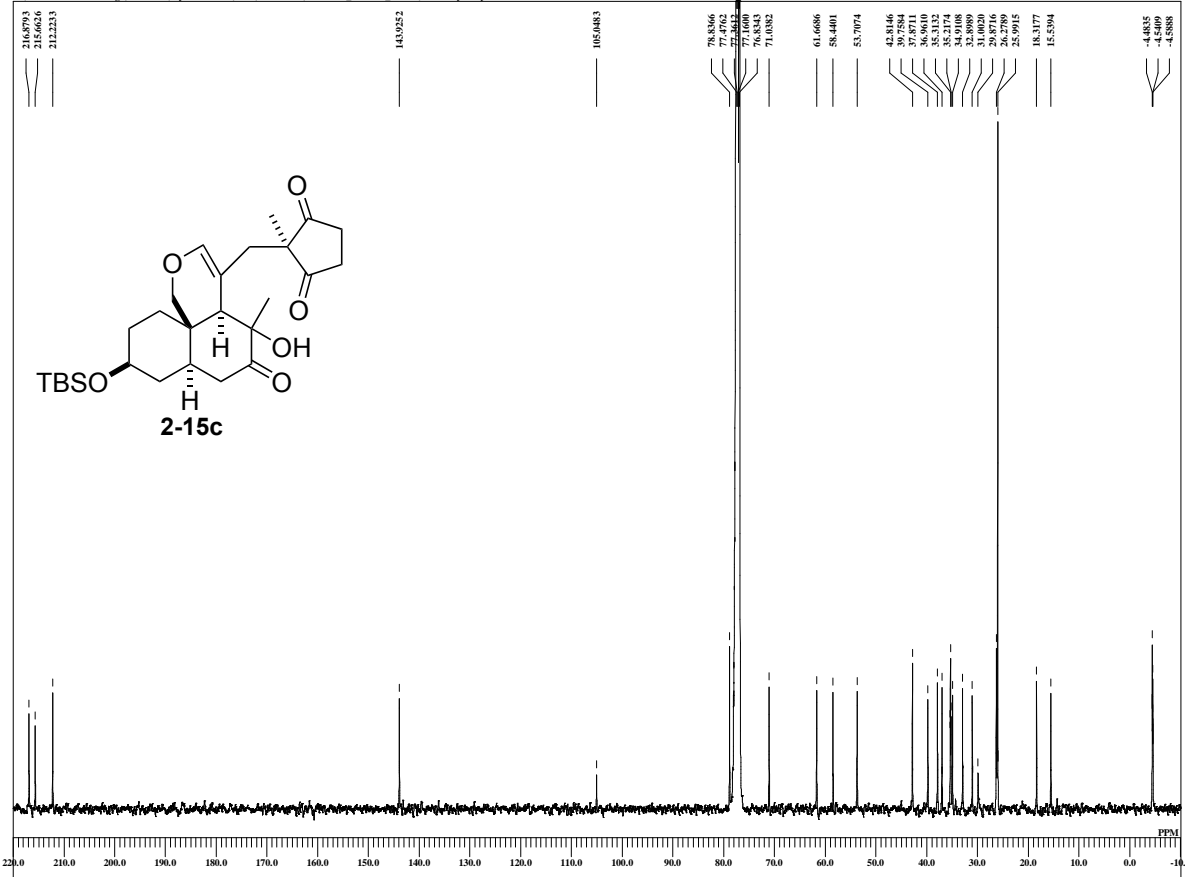


```

DFILE kf-6-45 hydroxylation to en
COMNT kf-6-45 ref20-29 H for H
DATIM 26-09-2013 08:27:28
MENUF
OENUC IH
OFR 395.88 MHz
OFRFQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFEN 0.87 Hz
PW1 6.44 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 1
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 46
BF 0.01 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ec2
EXPCM
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
OFRFQ 6.28 KHz
IRSET 0.87 Hz
IRFIN 115 usec
IRRPW 79
IRATN
DFILE kf-6-45 hydroxylation to en
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
CTEMP 22.6 c
SLVNT CDCL3
ENREF 7.26 ppm
    
```

kf-6-445 re f20-29 13C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-45 hydroxylation to enone.als

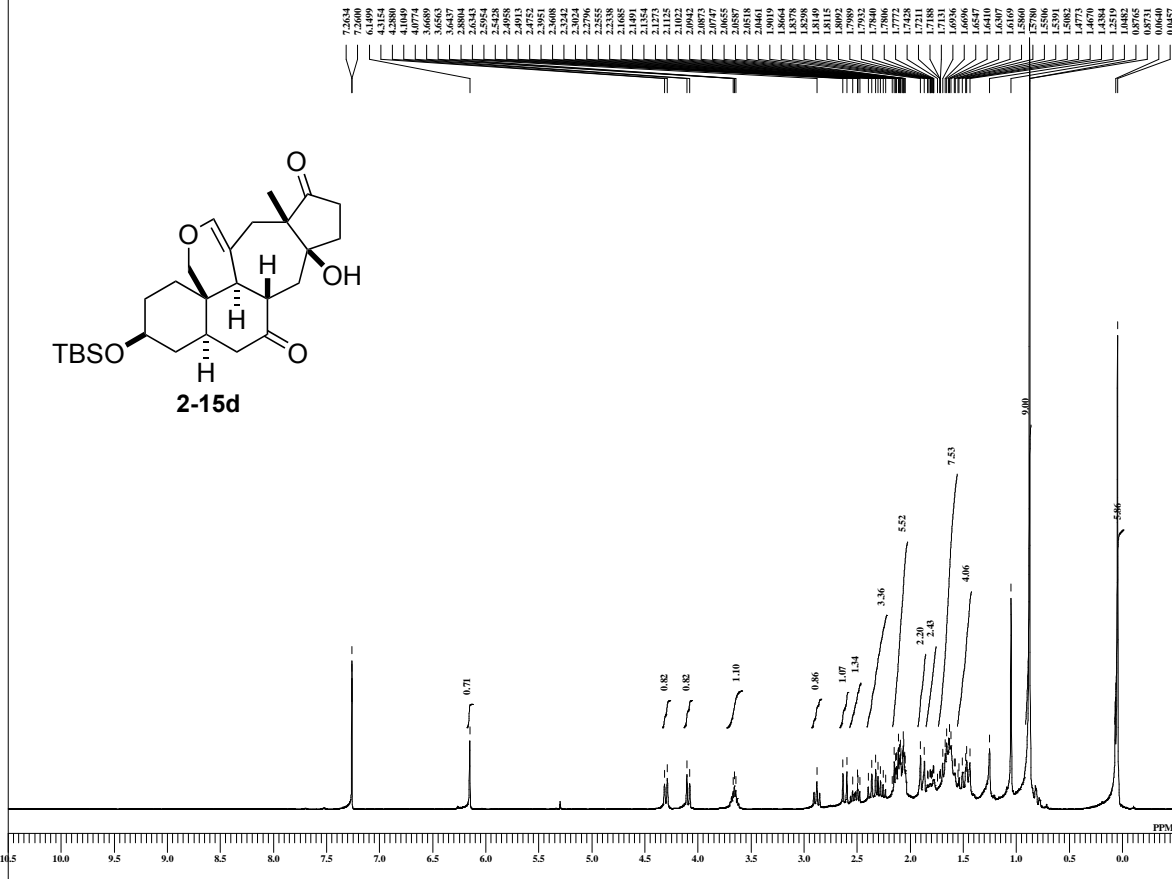


```

DFILE kf-6-45 hydroxylation to e
COMNT kf-6-445 re f20-29 13C
DATIM 26-09-2013 07:48:34
MENUF
OENUC 13C
OFR 99.55 MHz
OFRFQ 99.55 MHz
OBSET 5.13 KHz
OBFEN 0.98 Hz
PW1 3.03 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 4
DUMMY 4
FREQU 24999.62 Hz
FLT 12500 Hz
DELAY 20.50 usec
ACQTM 1.0486 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 10741
ADBIT 16
RGAIN 60
BF 1.00 Hz
TI 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC IH
OFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE kf-6-45 hydroxylation to e
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSG 0
CSPED 0 Hz
FLDK
FLDF
CTEMP 22.8 c
SLVNT CDCL3
ENREF 77.16 ppm
    
```

kf-6-2127 3

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-2127 7memberedsteroid 1H.acs

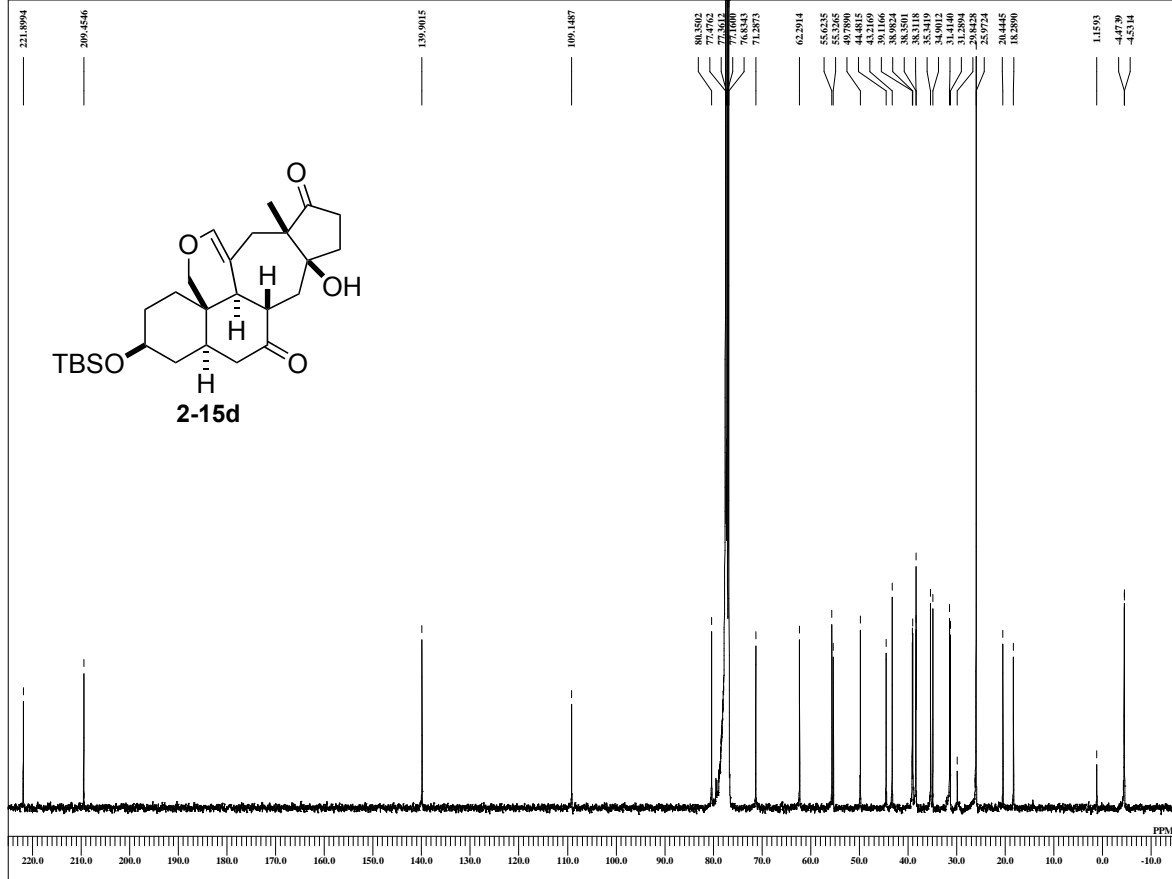


```

FILE kf-6-2127 7memberedster
COMMT kf-6-2127 3
DATIM 09-09-2013 10:42:54
MENUF IH
OENUC OFR 395.88 MHz
OENUC OFRFQ 395.88 MHz
OENUC OBSET 6.28 KHz
OENUC OBFIN 0.87 Hz
OENUC PW1 6.44 usec
OENUC DEADT 0.00 usec
OENUC PREDL 0.00000 msec
OENUC IWT 1.0000 sec
OENUC POINT 13107
OENUC SPO 13107
OENUC DIMES 8
OENUC DUMMY 1
OENUC FREQU 5938.15 Hz
OENUC FLT 3000 Hz
OENUC DELAY 16.68 usec
OENUC ACQTM 2.2073 sec
OENUC PD 5.000 sec
OENUC SCANS 8
OENUC ADRIT 16
OENUC RGAIN 40
OENUC BF 0.01 Hz
OENUC T1 0.00
OENUC T2 0.00
OENUC T3 100.00
OENUC T4 100.00
OENUC EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM IH
IRNUC OFR 395.88 MHz
IRNUC OFRFQ 395.88 MHz
IRNUC OBSET 6.28 KHz
IRNUC OBFIN 0.87 Hz
IRNUC IRRPW 115 usec
IRNUC IRATN 79
EXREF CDCL3
EXREF 7.26 ppm
    
```

kf-6-2127 13C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-6-2127 7memberedsteroid 13C.acs

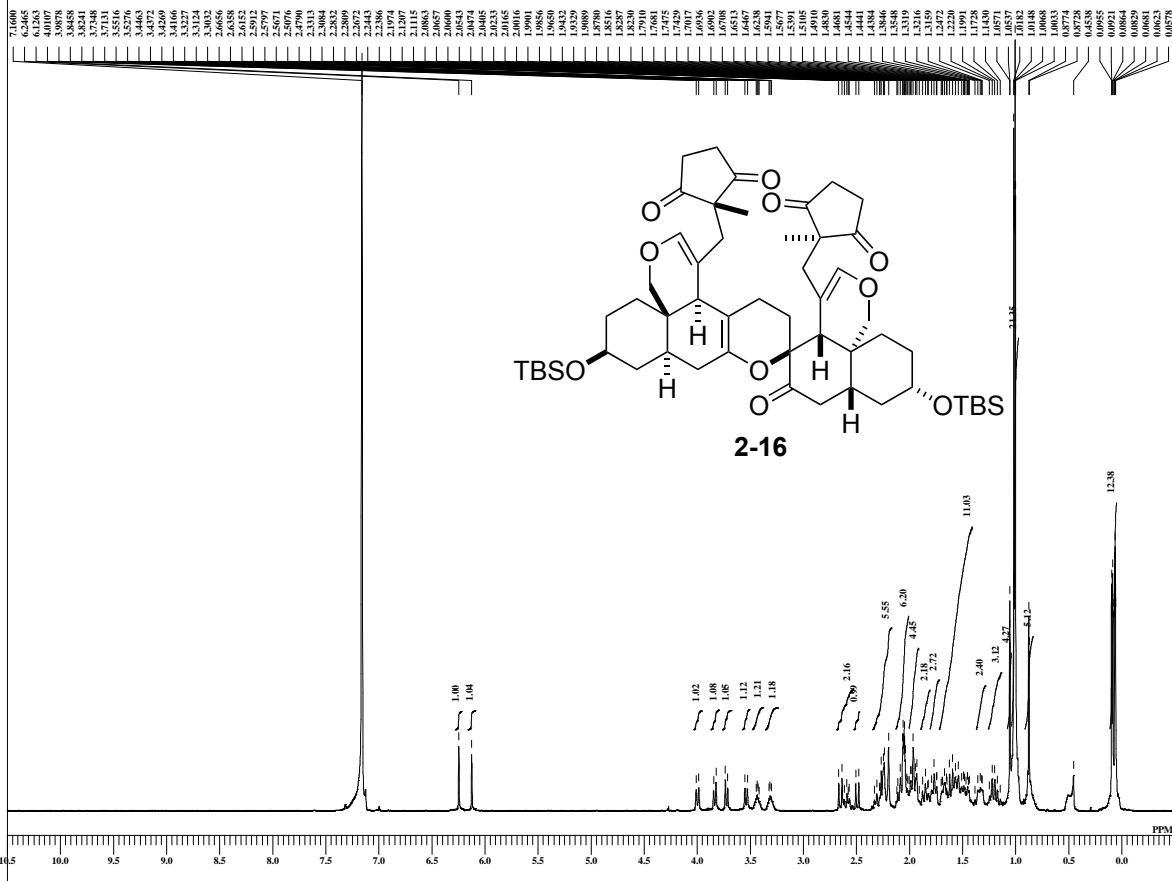


```

FILE kf-6-2127 7memberedster
COMMT kf-6-2127 13C
DATIM 09-09-2013 06:39:45
MENUF 13C
OENUC OFR 99.55 MHz
OENUC OFRFQ 99.55 MHz
OENUC OBSET 5.13 KHz
OENUC OBFIN 0.98 Hz
OENUC PW1 3.43 usec
OENUC DEADT 0.00 usec
OENUC PREDL 0.00000 msec
OENUC IWT 1.0000 sec
OENUC POINT 26214
OENUC SPO 26214
OENUC DIMES 4
OENUC DUMMY 4
OENUC FREQU 24999.62 Hz
OENUC FLT 12500 Hz
OENUC DELAY 20.50 usec
OENUC ACQTM 1.0486 sec
OENUC PD 2.0000 sec
OENUC SCANS 12184
OENUC ADRIT 16
OENUC RGAIN 60
OENUC BF 1.00 Hz
OENUC T1 0.00
OENUC T2 0.00
OENUC T3 100.00
OENUC T4 100.00
OENUC EXMOD single_pulse_dec
EXPCM IH
IRNUC OFR 99.55 MHz
IRNUC OFRFQ 99.55 MHz
IRNUC OBSET 5.13 KHz
IRNUC OBFIN 0.98 Hz
IRNUC IRRPW 3.43 usec
IRNUC IRATN 79
EXREF CDCL3
EXREF 77.16 ppm
    
```

KF-6-45 BYPRODUCT H FOR FULL

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-6-45 enonedimer 1H.ac

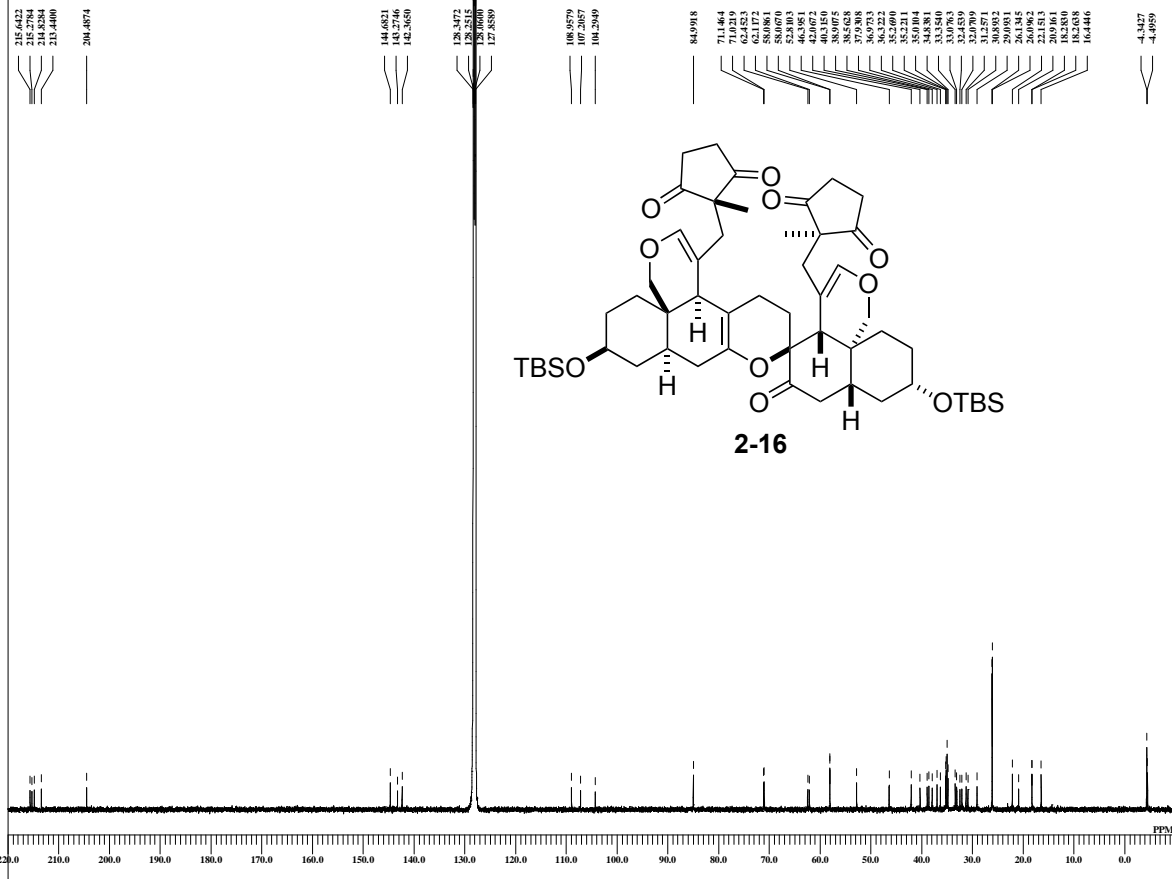


```

DEFILE KF-45 enonedimer 1H.a
COMNT KF-6-45 BYPRODUCT H
DATIM 2013-09-28 22:11:18
MENUF IH
OENUC 495.13 MHz
OFR 495.13 MHz
OBSF 4.38 KHz
OBFN 9.64 Hz
PW1 6.00 usec
DEAD1 0.00000 msec
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 1.5000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 42
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 8
DEFILE KF-6-45 enonedimer 1H.a
SF 748.40 KHz
LKFN 90.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSQ 0
LNSG 0
CSPD 0 Hz
FLDC
FLDP
CTEMP 23.1 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```

KF-6-45 BYPRODUCT 13C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-6-45 enonedimer 13C.ac

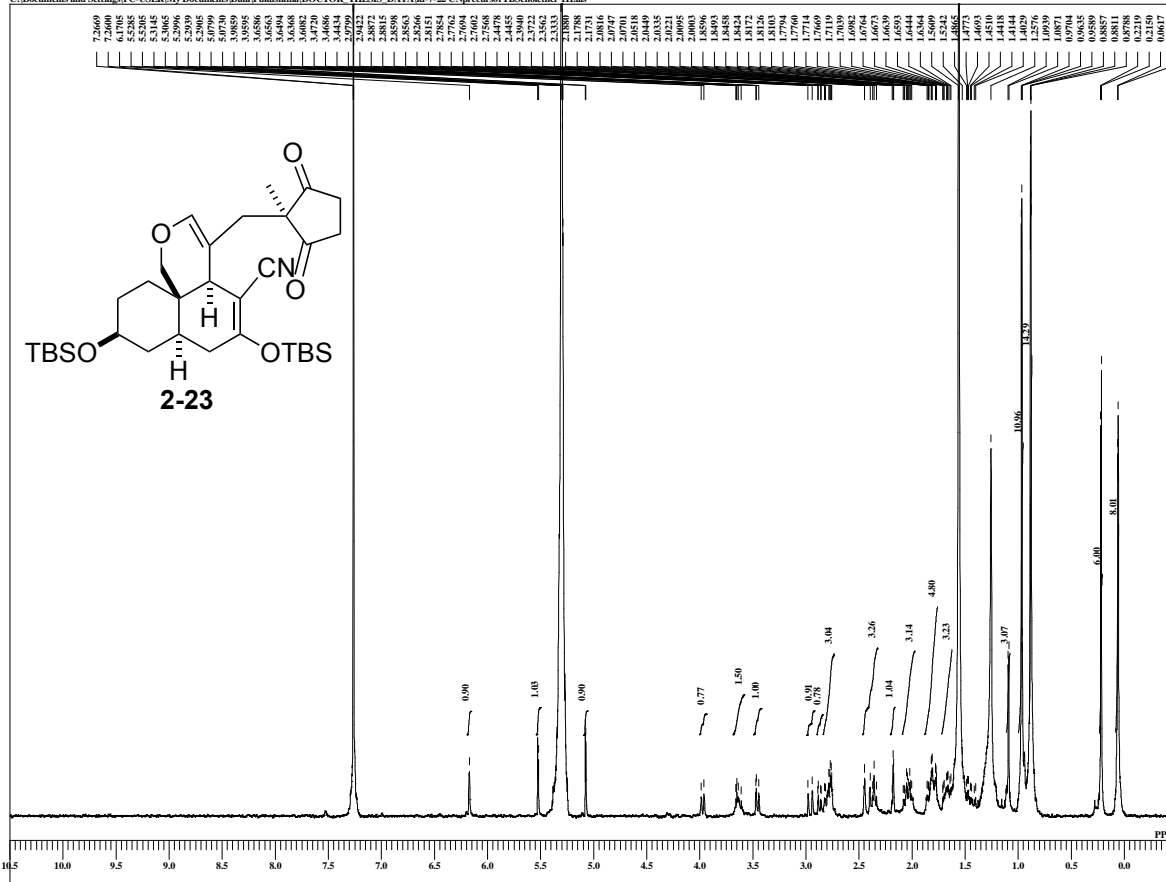


```

DEFILE KF-45 enonedimer 13C.
COMNT KF-6-45 BYPRODUCT 13C.
DATIM 2013-09-29 08:23:17
MENUF 13C
OENUC 124.51 MHz
OFR 124.51 MHz
OBSF 3.45 KHz
OBFN 6.00 Hz
PW1 3.70 usec
DEAD1 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 10000
DUMMY 4
FREQU 31240.52 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 10000
ADBT 16
RGAIN 48
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.dec
EXPCM
IRNUC 13C
IFR 124.51 MHz
IRSET 3.45 KHz
IRFN 6.00 Hz
IRRPW 3.70 usec
IRATN 8
DEFILE KF-6-45 enonedimer 13C.
SF 748.40 KHz
LKFN 90.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSQ 0
CSPD 0 Hz
FLDC
FLDP
CTEMP 23.0 c
SLVNT C6D6
EXREF 128.06 ppm
    
```

kf-7-22 f6-10

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-7-22 CNprecursor\TBSendother IHals

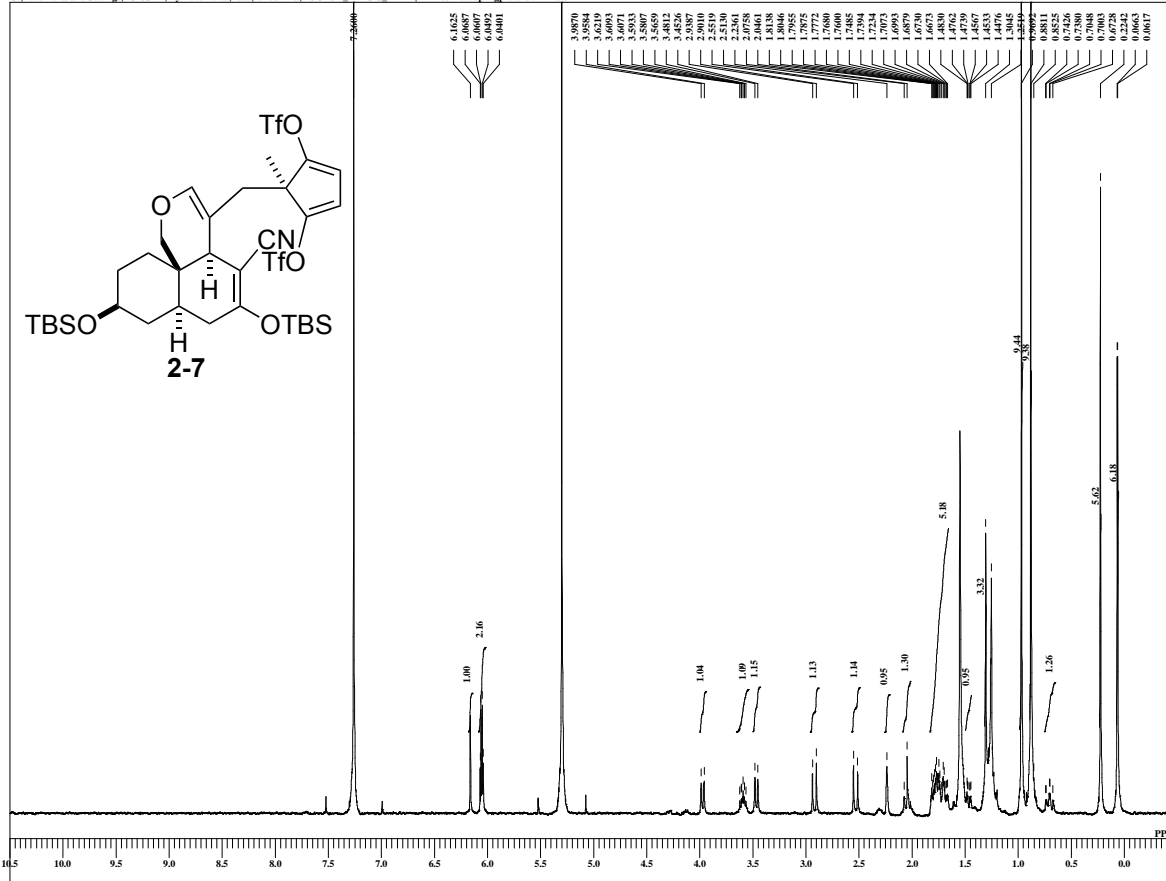


```

DEFILE kf-7-22 CNprecursorTBS
COMNT kf-7-22 f6-10
DATIM 10-12-2013 15:01:04
MENUMF
ORNUC IH
OFR 395.88 MHz
ORFRQ 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
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 48
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DEFILE kf-7-22 CNprecursorTBS
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIES 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP 21.5 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.26 ppm
    
```

KF-7-83 re

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-7-83 Pdcouplingprecursor IHals

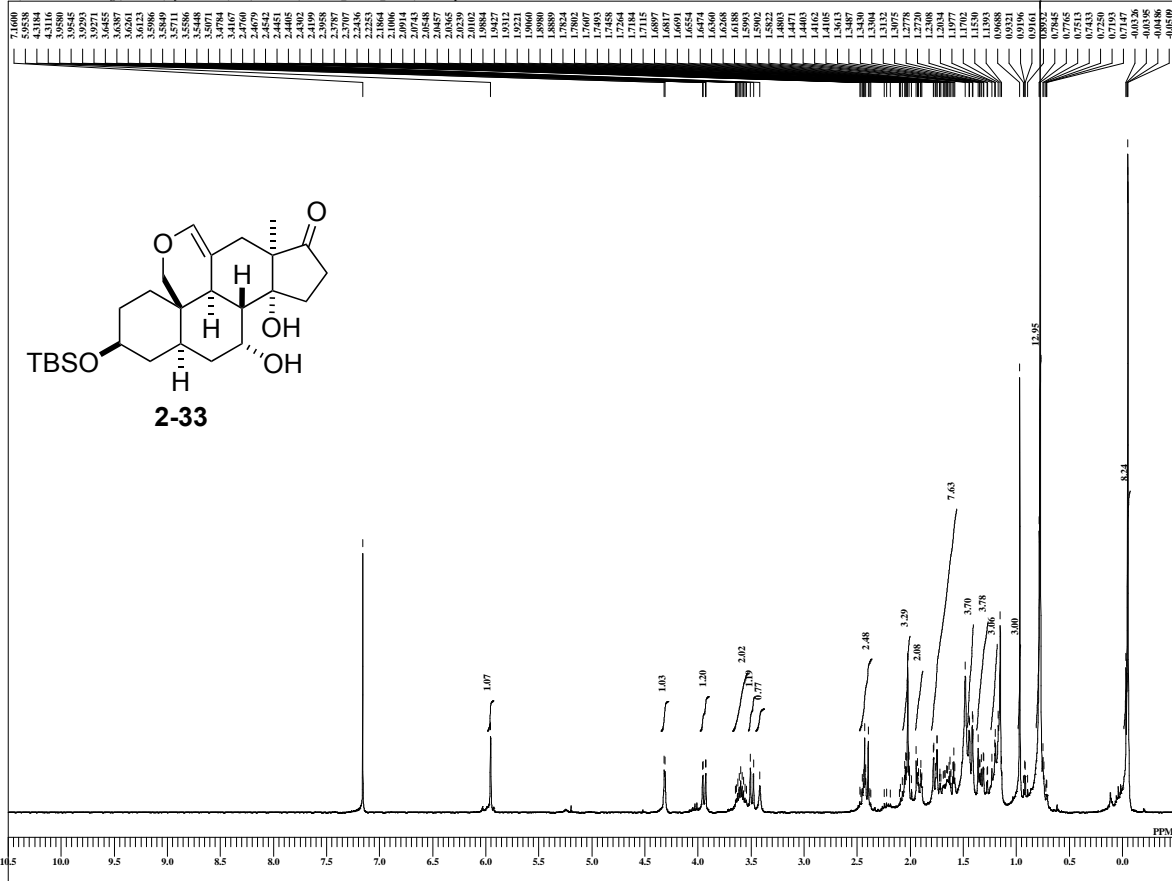


```

DEFILE KF-7-83 Pdcouplingprecu
COMNT KF-7-83 re
DATIM 12-02-2014 13:03:48
MENUMF
ORNUC IH
OFR 395.88 MHz
ORFRQ 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
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 50
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 147 usec
IRATN 79
DEFILE KF-7-83 Pdcouplingprecu
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFIN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIES 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP 20.7 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.26 ppm
    
```

kf-2-55 crude CDCl3

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-2-55 alphaOH 1H.ac

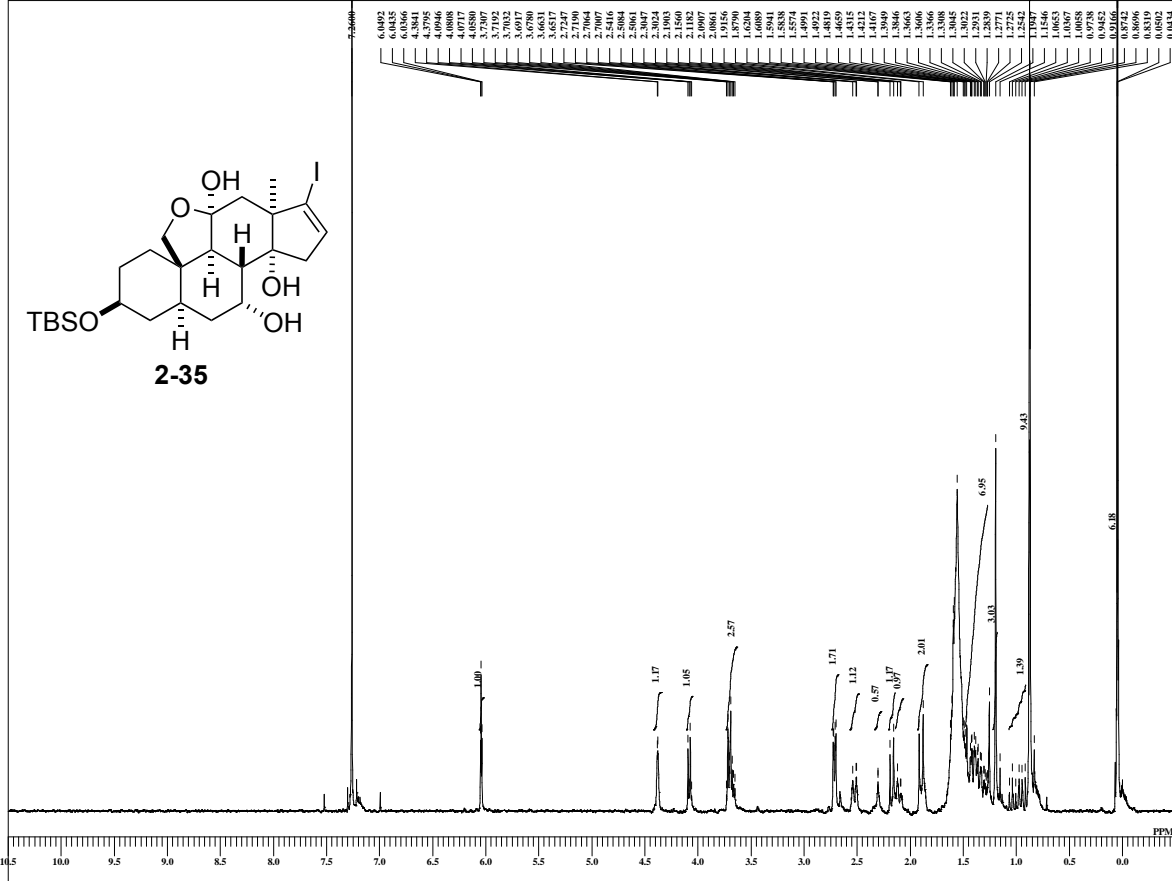


```

DFILE kf-2-55 alphaOH 1H.ac
COMNT kf-2-55 crude CDCl3
DATIM 18-07-2012 18:23:12
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OFRFQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PWI 6.38 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELTA 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 40
BF 0.05 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE kf-2-55 alphaOH 1H.ac
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 24.7 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.16 ppm
    
```

kf-2-167 for next

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-2-167 Vinylidide 1H.ac

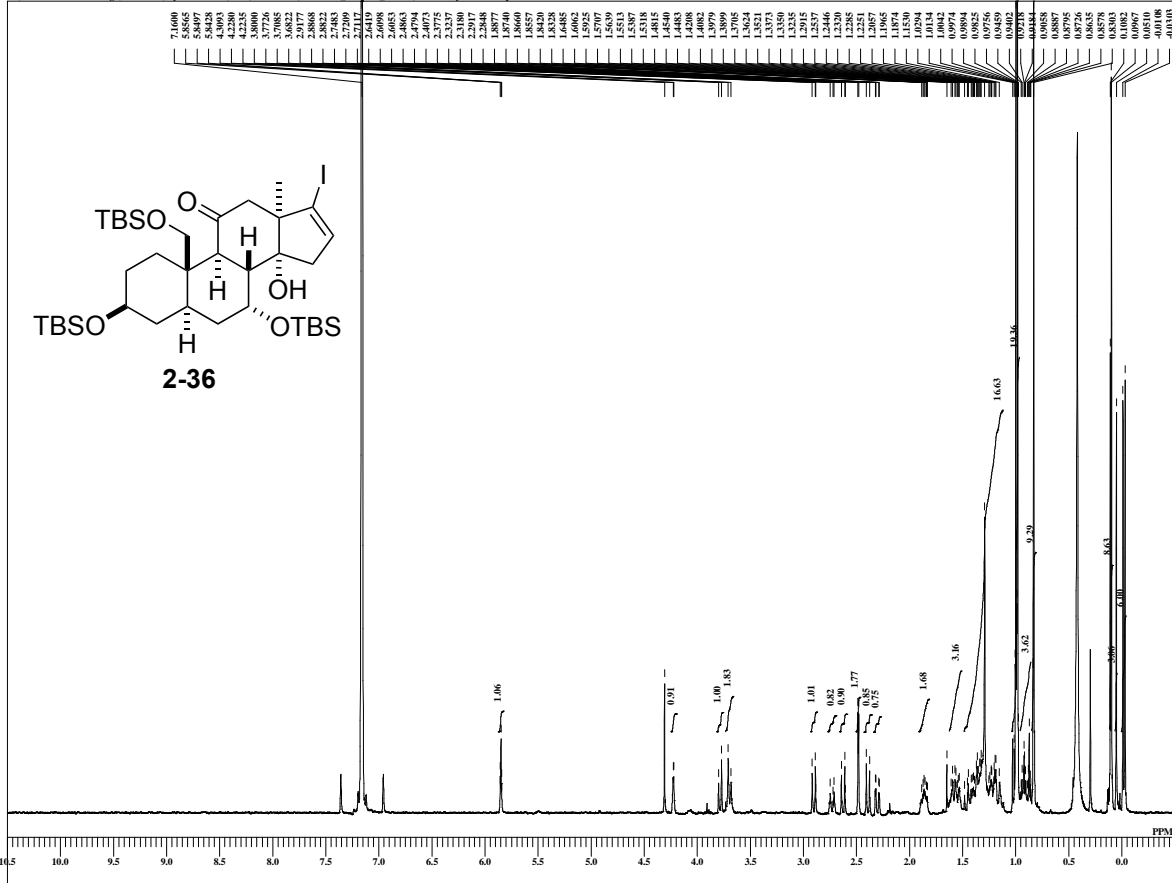


```

DFILE kf-2-167 Vinylidide 1H.ac
COMNT kf-2-167 for next
DATIM 07-09-2012 15:01:46
MENUF
OBNUC IH
OFR 395.88 MHz
OFRFQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFIN 0.87 Hz
PWI 6.38 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELTA 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 52
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFIN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
DFILE kf-2-167 Vinylidide 1H.ac
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 24.7 c
SLVNT CDCl3
EXREF 7.26 ppm
    
```

kf-3-3 fraction 4-11

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-3-3 Vinylidide/TBSprotection IH.als

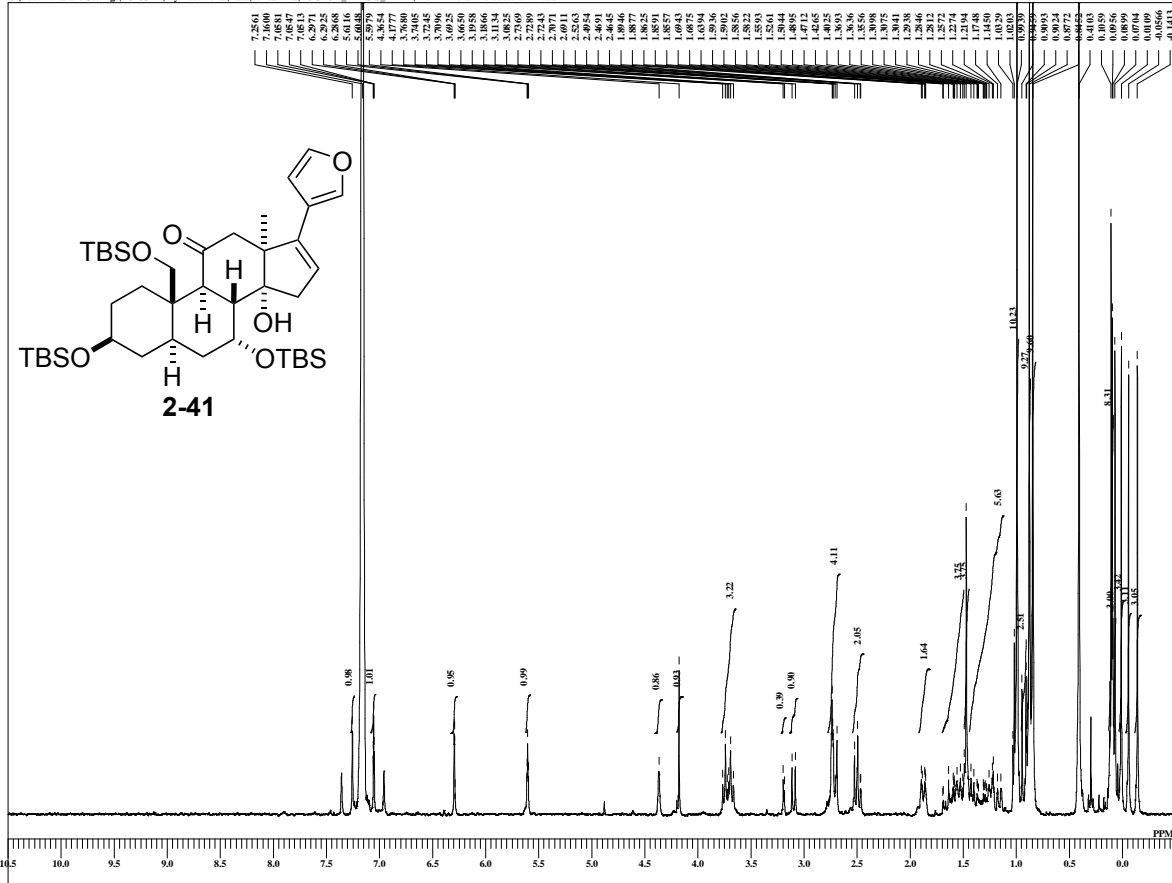


```

FILE kf-3-3 Vinylidide/TBSpro
COMNT kf-3-3 fraction 4-11
DATIM 28-09-2012 15:24:11
MENUMF
NUC1H
ORNUC 1H
OF 395.88 MHz
OFPRQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OFBEN 0.87 Hz
PWI 6.38 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMYY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 46
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFN 0.87 Hz
IRRPW 147 usec
IRATN 79
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 24.8 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```

kf-3-115 fraction D

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\kf-3-115 Furanintroduction IH.als

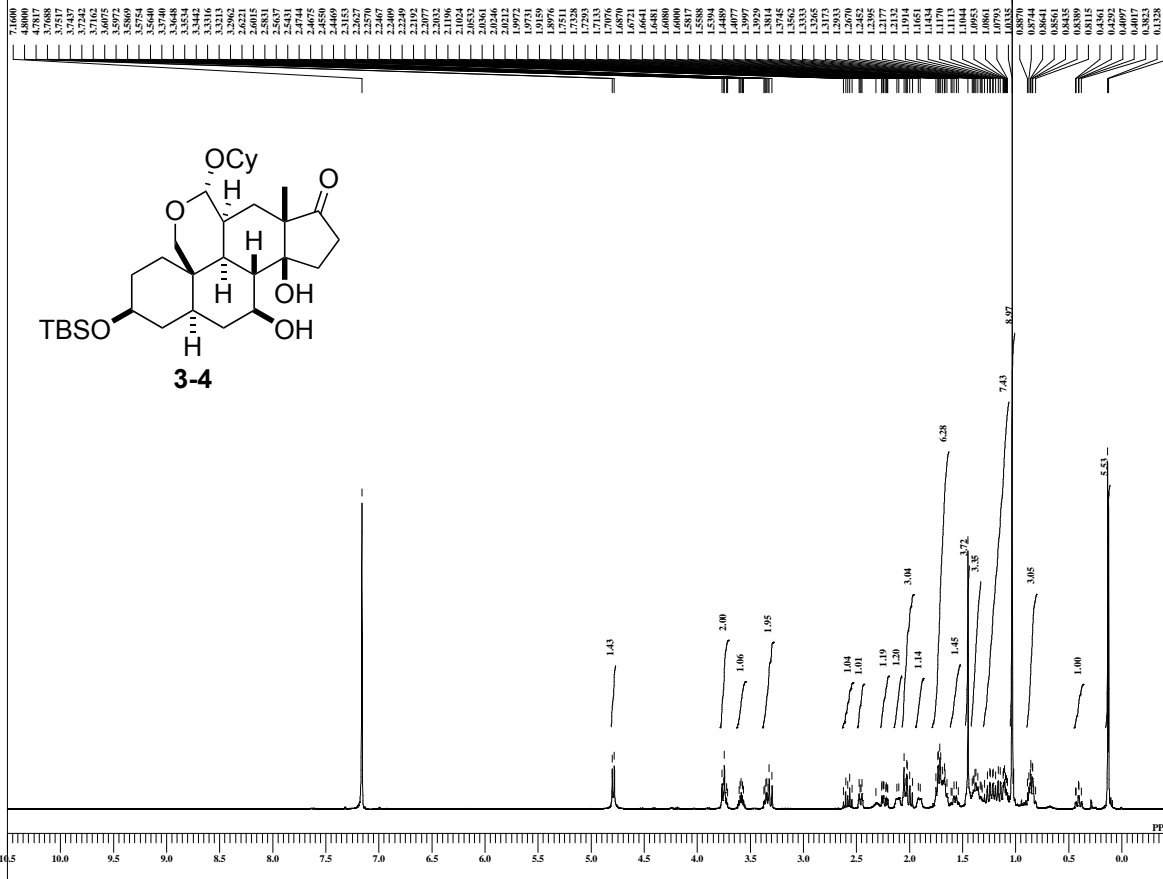


```

FILE kf-3-115 Furanintroduction
COMNT kf-3-115 fraction D
DATIM 15-11-2012 21:06:16
MENUMF
NUC1H
ORNUC 1H
OF 395.88 MHz
OFPRQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OFBEN 0.87 Hz
PWI 6.38 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMYY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 46
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 100.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 69.6 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 23.0 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```

KF-8-99 betaOH 1H

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-8-99_betaOH_1H.cals

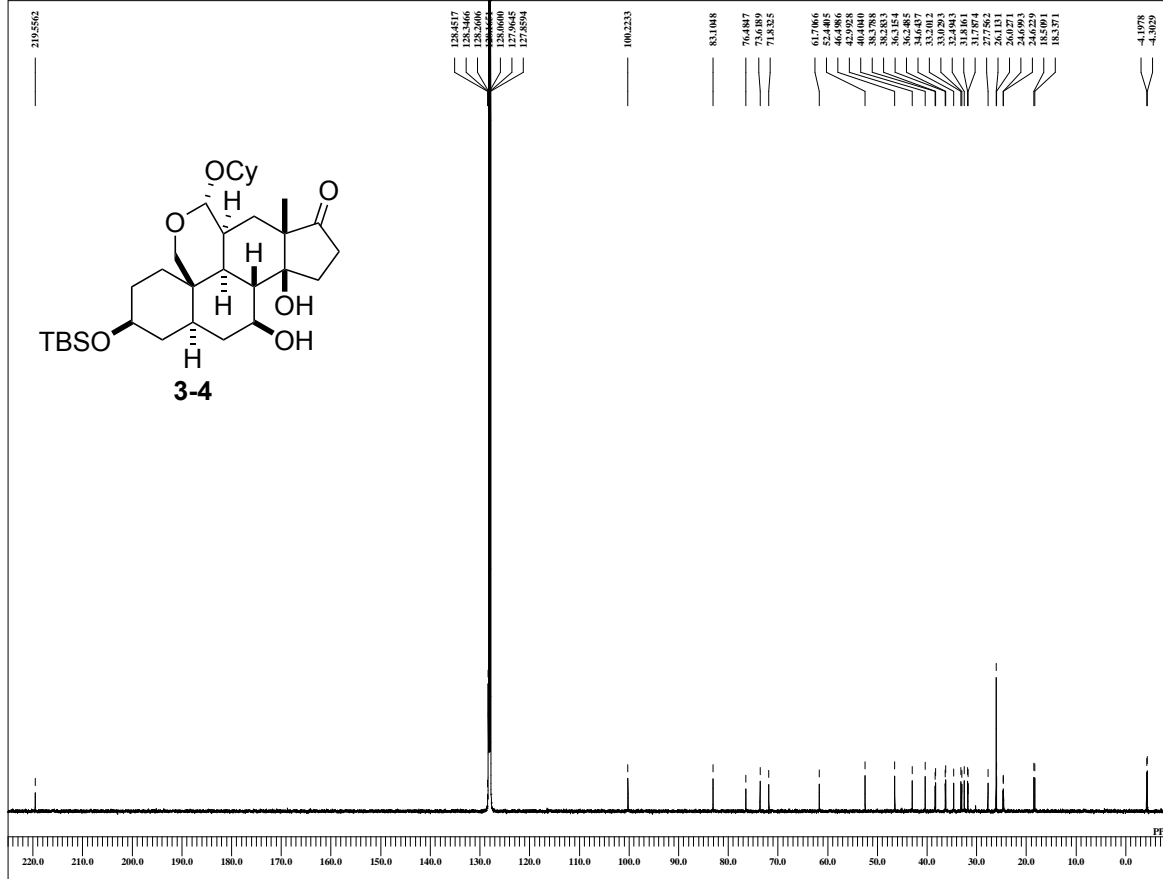


```

DEFILE KF-8-99_betaOH_1H.cals
COMINT KF-8-99_betaOH_1H
DATIMM 2015-01-08 04:27:27
-----
MENUF IH
OENUC 490.15 MHz
OFR 490.15 MHz
OBFREQ 9.16 KHz
OBSET 7.60 Hz
OBFIN 6.60 usec
PWI 0.00 usec
DEADT 0.00000 msec
PREDL 1.0000 sec
IWT 13107
POINT 8
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7836 sec
PD 1.5000 usec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 34
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.cx2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 118 usec
IRATN 4
DEFILE KF-8-99_betaOH_1H.cals
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP 25.2 c
CTEMP C6D6
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm
    
```

KF-8-99 betaOH 13C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-8-99_betaOH_13C.cals

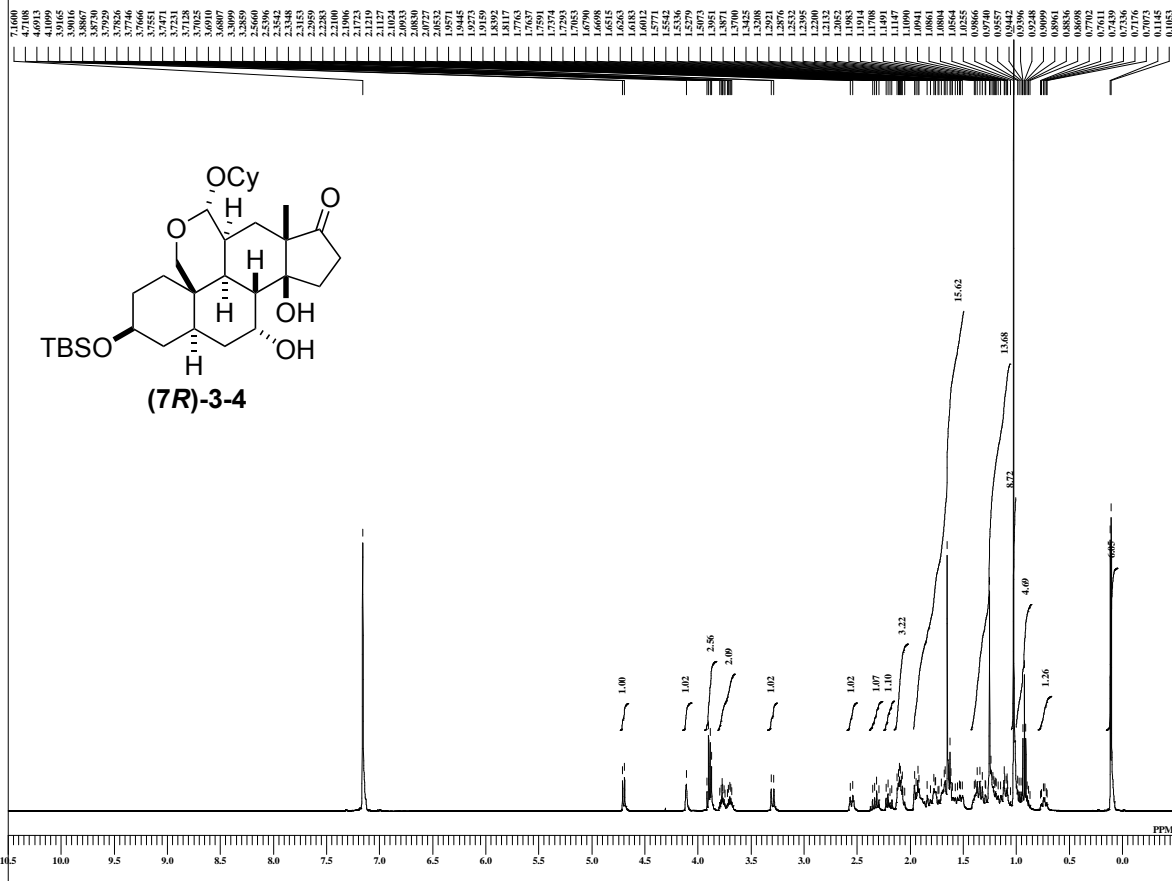


```

DEFILE KF-8-99_betaOH_13C.cals
COMINT KF-8-99_betaOH_13C
DATIMM 2015-01-08 05:25:12
-----
MENUF 13C
OENUC 123.26 MHz
OFR 123.26 MHz
OBSET 2.31 KHz
OBFIN 6.71 Hz
PWI 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 26214
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 4
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 15900 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 1200
ADBT 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
IFR 123.26 MHz
IRSET 2.31 KHz
IRFIN 6.71 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DEFILE KF-8-99_betaOH_13C.cals
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP 26.1 c
CTEMP C6D6
SLVNT C6D6
EXREF 128.06 ppm
    
```

KF-8-99 f24 recolumn f16-17

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-8-99_alphaOH IH.als

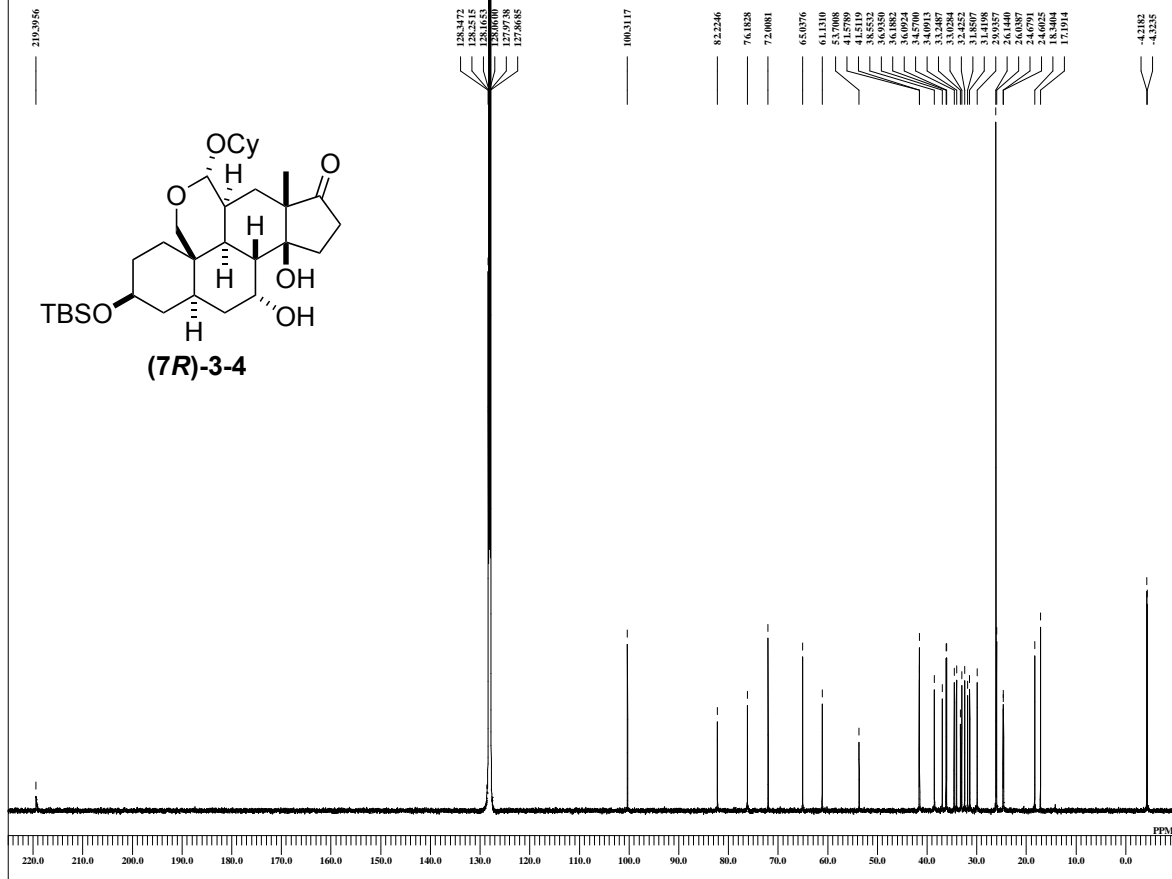


```

FILE KF-8-99_alphaOH IH.als
COMMT KF-8-99 f24 recolumn f16
DATIM 2014-09-01 00:43:54
NAMEF
OENUC IH
OFR 490.15 MHz
OBFREQ 490.15 MHz
OBSET 9.16 KHz
OBFN 7.60 Hz
PW1 6.60 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7323.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 5.0000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 32
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ex2
EPCMC
IRNUC IH
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
FILE KF-8-99_alphaOH IH.als
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP
CTEMP 26.8 c
SLVNT C6D6
XREF 7.16 ppm
    
```

KF-8-99 recolumn f16-17 re3 13C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-8-99_alphaOH 13C.als

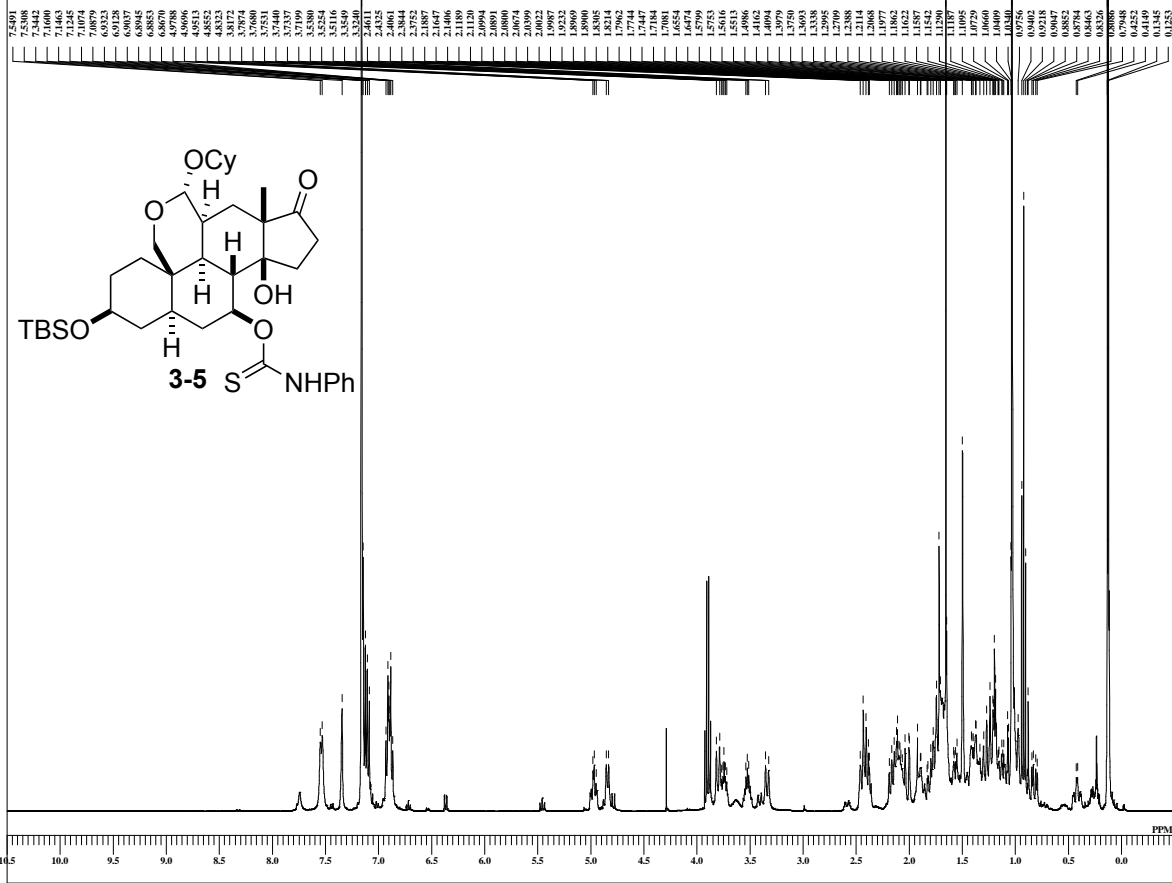


```

FILE KF-8-99_alphaOH 13C.als
COMMT KF-8-99 recolumn f16-17
DATIM 2014-09-09 09:31:46
NAMEF
OENUC 13C
OFR 124.51 MHz
OBFREQ 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
OBFN 6.00 Hz
PW1 3.70 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 5000
DUMMY 4
FREQU 31249.52 Hz
FLT 157000 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 7.0000 sec
SCANS 5000
ADBT 16
RGAIN 50
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EPCMC
IRNUC IH
IFR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 6
FILE KF-8-99_alphaOH 13C.als
SF
LKSET 748.40 KHz
LKFN 90.6 KHz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP
CTEMP 25.2 c
SLVNT C6D6
XREF 128.06 ppm
    
```


KF-9-119 betaPhNCS

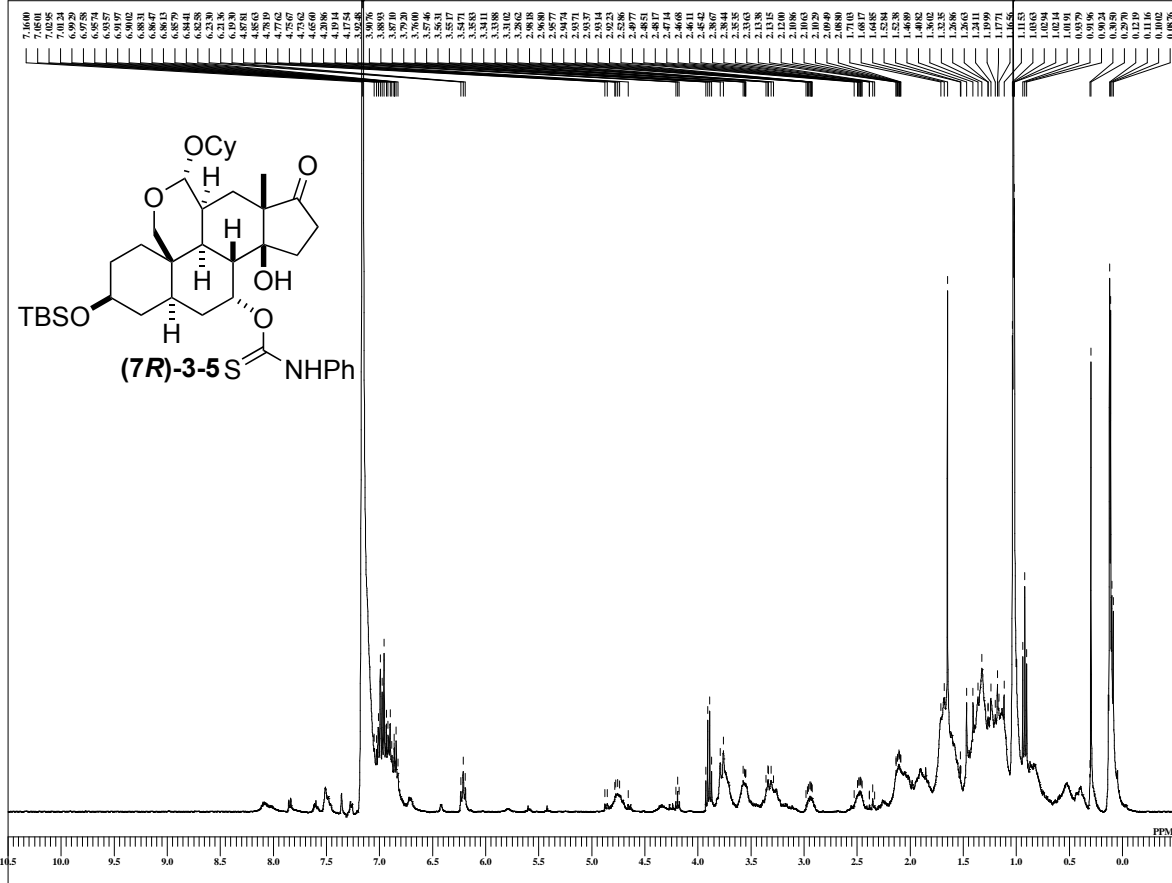
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-9-119 betaPhNCS-Lal



DFILE	KF-9-119 betaPhNCS-Lal
COMNT	KF-9-119 betaPhNCS
DATIM	16-01-2015 20:10:44
MENUF	
ORNUC	IH
OFR	395.88 MHz
OFRFQ	395.88 MHz
OBSET	6.28 KHz
ORFIN	0.87 Hz
PW1	6.56 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DELAY	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	1.5000 sec
SCANS	8
ADBT	16
RGAIN	30
BF	0.01 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.ex2
EXPCM	
IRNUC	IH
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRRPW	115 usec
IRATN	79
DFILE	KF-9-119 betaPhNCS-Lal
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	69.6 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPIES	0
LKPSG	0
CKSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	22.2 c
SLVNT	C6D6
EXREF	7.16 ppm

KF-9-97 alphaPhNCS

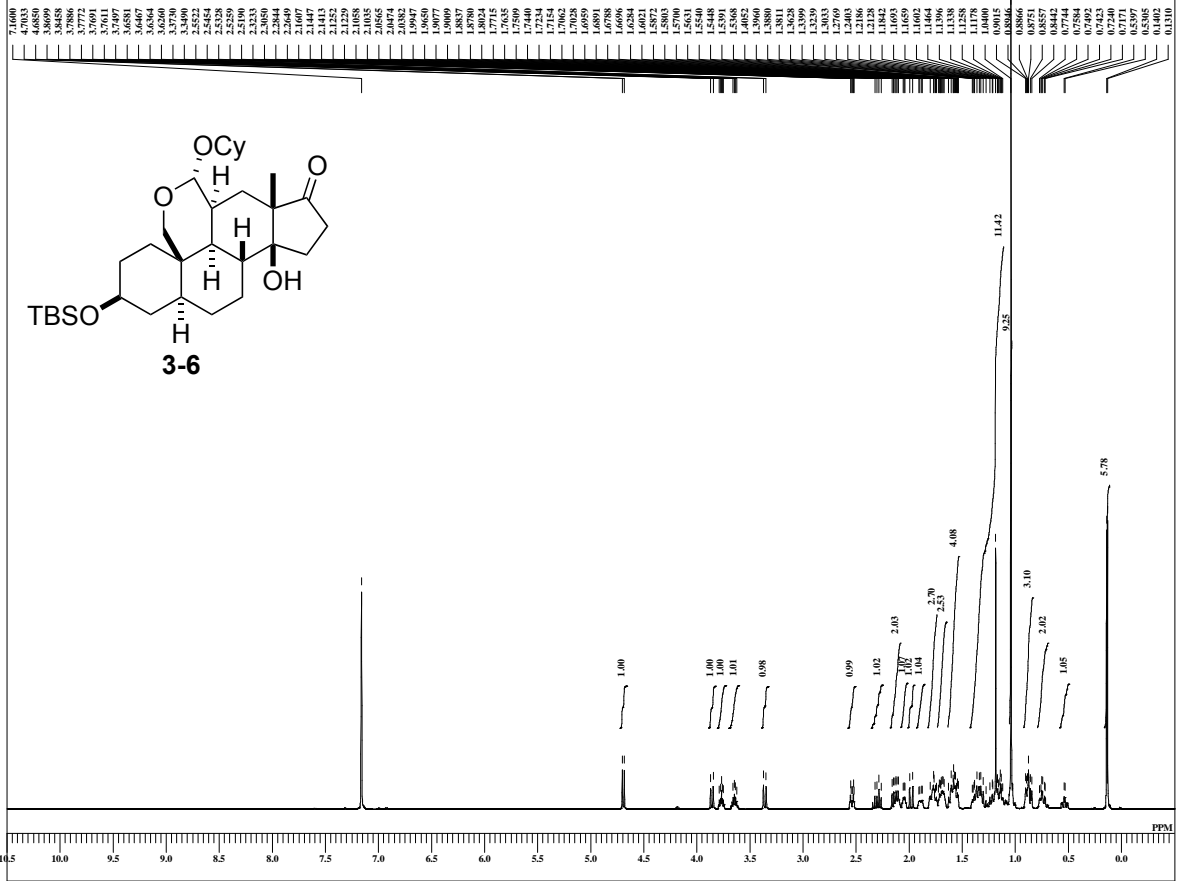
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-9-97 alphaPhNCS-Lal



DFILE	KF-9-97 alphaPhNCS-Lal
COMNT	KF-9-97 alphaPhNCS
DATIM	16-01-2015 19:37:19
MENUF	
ORNUC	IH
OFR	395.88 MHz
OFRFQ	395.88 MHz
OBSET	6.28 KHz
ORFIN	0.87 Hz
PW1	6.56 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	5938.15 Hz
FLT	30000 Hz
DELAY	16.68 usec
ACQTM	2.2073 sec
PD	1.5000 sec
SCANS	8
ADBT	16
RGAIN	30
BF	0.01 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.ex2
EXPCM	
IRNUC	IH
IFR	395.88 MHz
IRSET	6.28 KHz
IRFIN	0.87 Hz
IRRPW	115 usec
IRATN	79
DFILE	KF-9-97 alphaPhNCS-Lal
SF	
LKSET	13.20 KHz
LKFIN	69.6 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPIES	0
LKPSG	0
CKSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	21.9 c
SLVNT	C6D6
EXREF	7.16 ppm

KF-8-165 f26-27

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-8-165 noOH 1H.cals



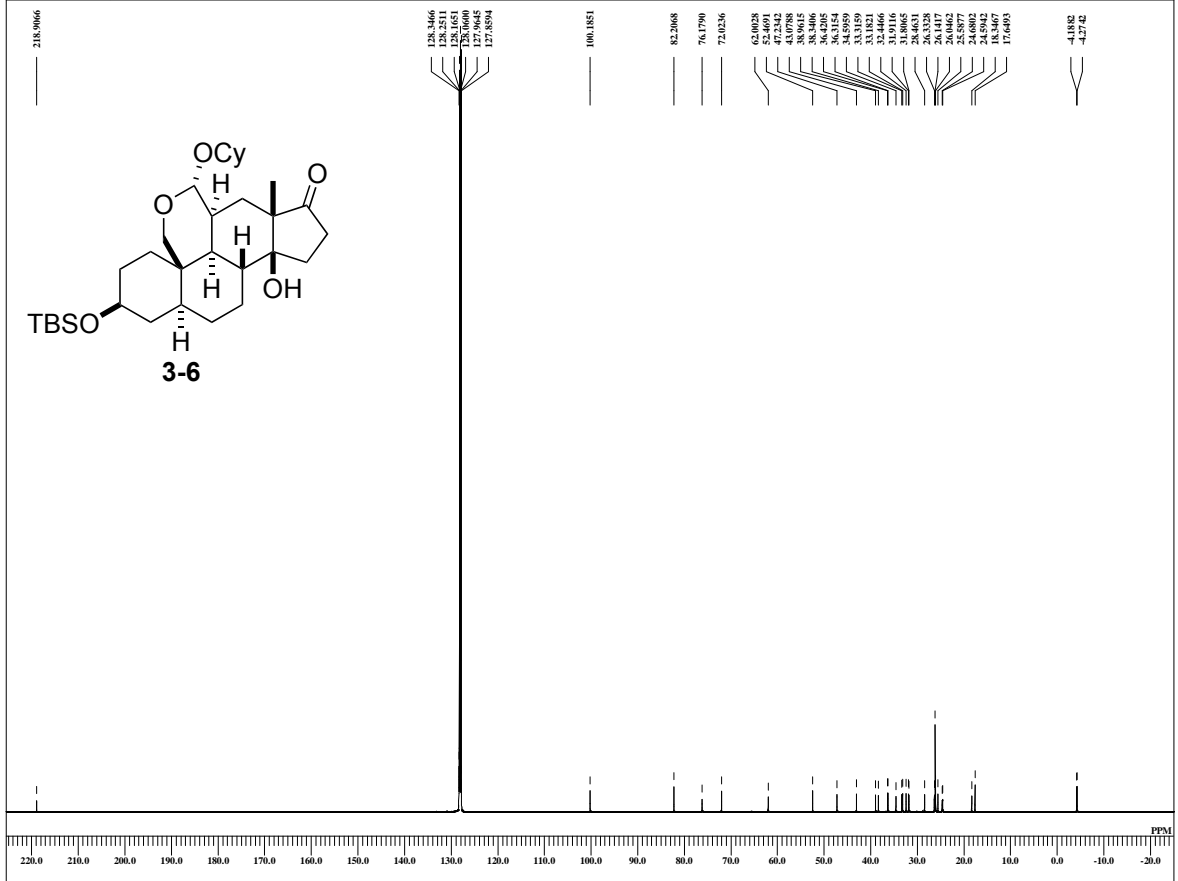
```

FILE KF-8-165 noOH 1H.cals
COMNT KF-8-165 f26-27
DATIM 2014-11-21 21:26:28
-----
MENUM IH
OBNUC
OFR 495.13 MHz
OBRFQ 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
OBFN 9.64 Hz
PW1 5.00 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7429.31 Hz
FLT 3800 Hz
DELAY 13.16 usec
ACQTM 1.7642 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
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 IH
IFR 495.13 MHz
IRSET 4.38 KHz
IRFN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 6
DEFILE KF-8-165 noOH 1H.cals
SF
LKSET 748.40 KHz
LKFN 90.6 Hz
LKLEV 0
LGMN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDE
CTEMP 23.6 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.16 ppm

```

KF-8-165 noOH 13C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-8-165 noOH 13C.cals



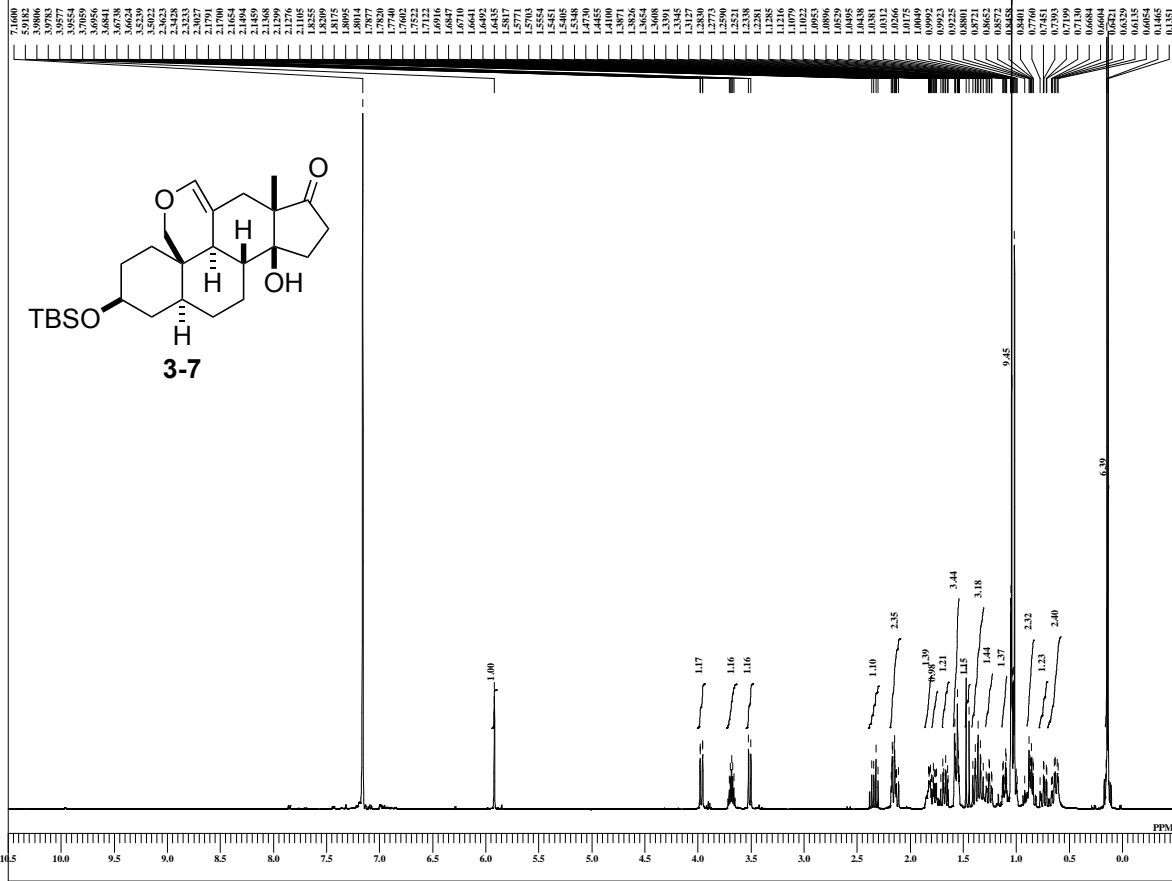
```

FILE KF-8-165 noOH 13C.cals
COMNT KF-8-165 noOH 13C
DATIM 2015-01-08 21:14:40
-----
MENUM 13C
OBNUC
OFR 123.26 MHz
OBRFQ 123.26 MHz
OBSET 2.31 KHz
OBFN 6.71 Hz
PW1 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 4
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 15000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 11000
ADBIT 16
RGAIN 60
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
EXPCM
IRNUC 13C
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DEFILE KF-8-165 noOH 13C.cals
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 29.2 Hz
LKLEV 0
LGMN 0
LKPHS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDE
CTEMP 26.6 c
SLVNT C6D6
EXREF 128.06 ppm

```

KF-9-165 noOH

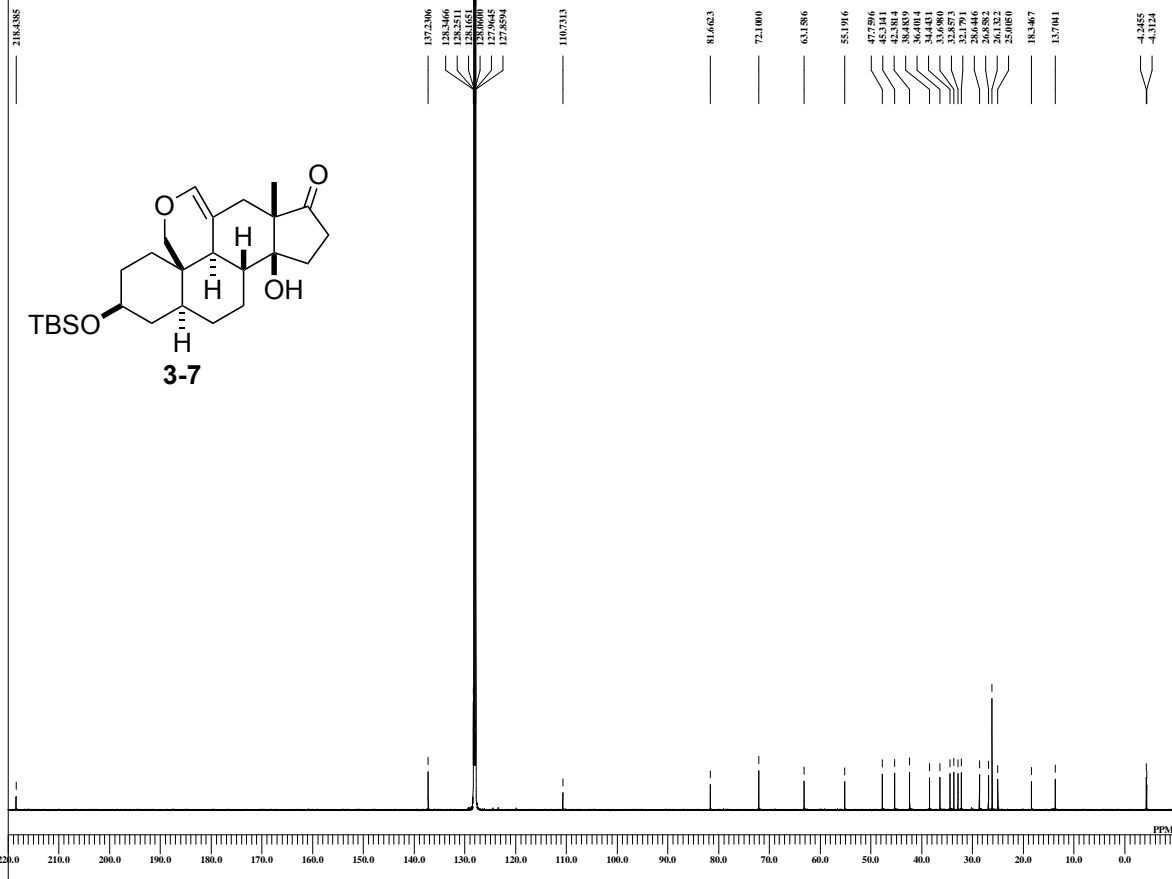
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-9-191 Vinyl ether 1H.a



DFILE	KF-9-191 Vinyl ether 1H.a
COMNT	KF-9-165 noOH
DATEIM	2015-01-13 09:47:00
MENUF	IH
OENUC	IH
OFR	490.15 MHz
OFBFRQ	490.15 MHz
OBSET	9.16 KHz
OBFIN	7.60 Hz
PW1	6.60 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	7323.83 Hz
FLT	37000 Hz
DELAY	13.52 usec
ACQTM	1.7826 sec
PD	1.5000 sec
SCANS	8
ADBT	16
RGAIN	26
BF	0.01 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse.exe2
EXPCM	
IRNUC	IH
IFR	490.15 MHz
IRSET	9.16 KHz
IRFIN	7.60 Hz
IRRPW	92 usec
IRATN	4
DFILE	KF-9-191 Vinyl ether 1H.a
SF	
LKSET	70.30 KHz
LKFN	29.2 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPS0	0
LKPS1	0
LKSG	0 Hz
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	37.4 c
SLVNT	C6D6
EXREF	7.16 ppm

KF-9-165 noOH 13C

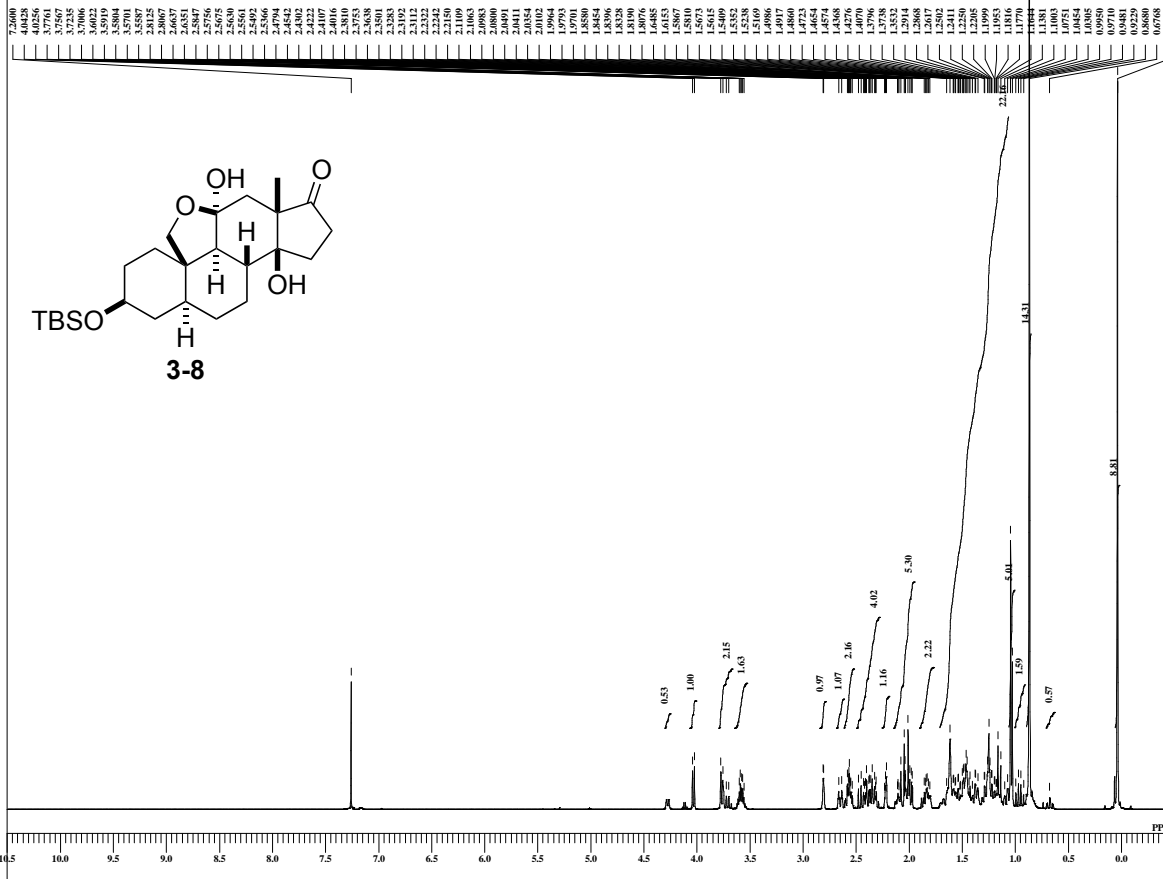
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-9-191 Vinyl ether 13C.a



DFILE	KF-9-191 Vinyl ether 13C
COMNT	KF-9-165 noOH 13C
DATEIM	2015-01-13 21:08:25
MENUF	13C
OENUC	13C
OFR	123.26 MHz
OFBFRQ	123.26 MHz
OBSET	2.31 KHz
OBFIN	6.71 Hz
PW1	3.08 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	11000
DUMMY	4
FREQU	30863.73 Hz
FLT	155000 Hz
DELAY	21.06 usec
ACQTM	0.8493 sec
PD	2.0000 sec
SCANS	11000
ADBT	16
RGAIN	60
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	IH
IFR	490.15 MHz
IRSET	9.16 KHz
IRFIN	7.60 Hz
IRRPW	92 usec
IRATN	4
DFILE	KF-9-191 Vinyl ether 13C
SF	
LKSET	70.30 KHz
LKFN	29.2 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPS0	0
LKPS1	0
LKSG	0 Hz
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	38.2 c
SLVNT	C6D6
EXREF	128.06 ppm

KF-9-195 hemiacetal 1H re

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-9-195 hemiacetal 1H_reals

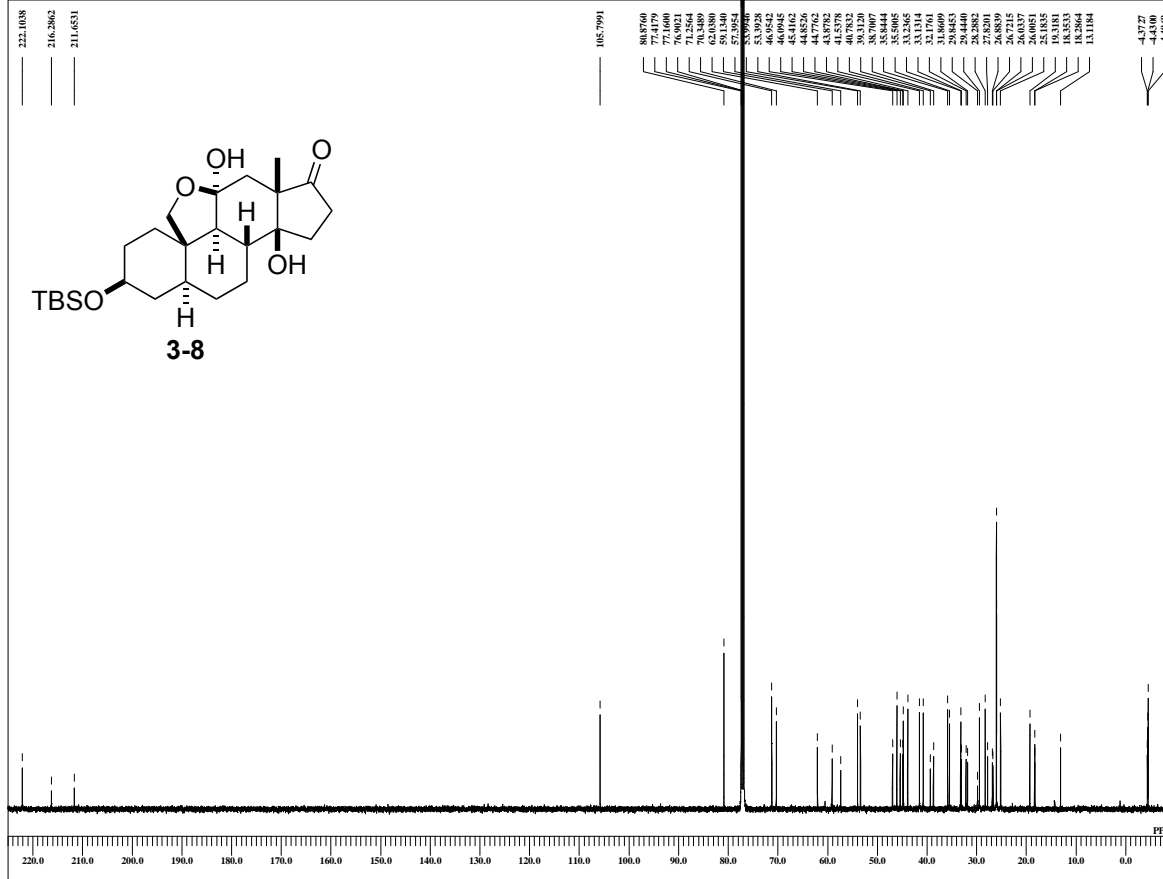


```

DEFILE KF-9-195 hemiacetal_1H
COMNT KF-9-195 hemiacetal_1H
DATIM 2015-01-20 09:37:03
-----
MENUF IH
OBNUC OFR 490.15 MHz
OBFRO 490.15 MHz
OBSET 9.16 KHz
OBFIN 7.60 Hz
PW1 6.60 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7836 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBT 16
RGAIN 36
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.cx2
-----
IRNUC IH
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DEFILE KF-9-195 hemiacetal_1H
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP 38.2 c
CTEMP
SLVNT CDCL3
EXREF 7.26 ppm
    
```

KF-9-195 hemiacetal 13C re

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-9-195 hemiacetal 13C_reals

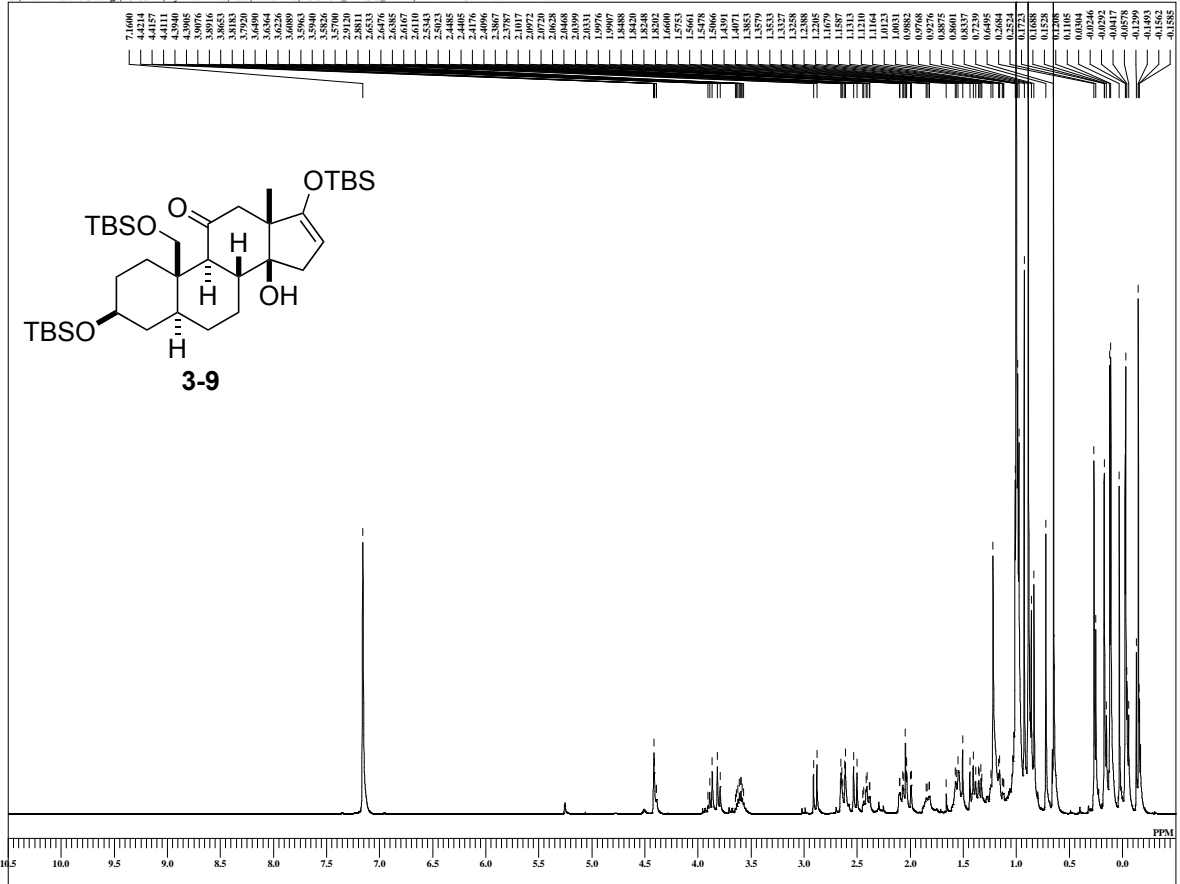


```

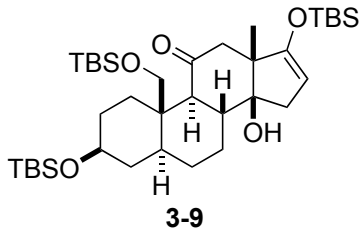
DEFILE KF-9-195 hemiacetal_13C
COMNT KF-9-195 hemiacetal_13C
DATIM 2015-01-20 17:38:34
-----
MENUF 13C
OBNUC OFR 123.26 MHz
OBFRO 123.26 MHz
OBSET 2.31 KHz
OBFIN 6.71 Hz
PW1 3.68 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 4
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 15000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 680
ADBT 16
RGAIN 60
BF 1.00 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_dec
-----
IRNUC IH
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFIN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DEFILE KF-9-195 hemiacetal_13C
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDP 39.0 c
CTEMP
SLVNT CDCL3
EXREF 77.16 ppm
    
```

KF-10-2 f13-18

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-2\TBSether before Birchals

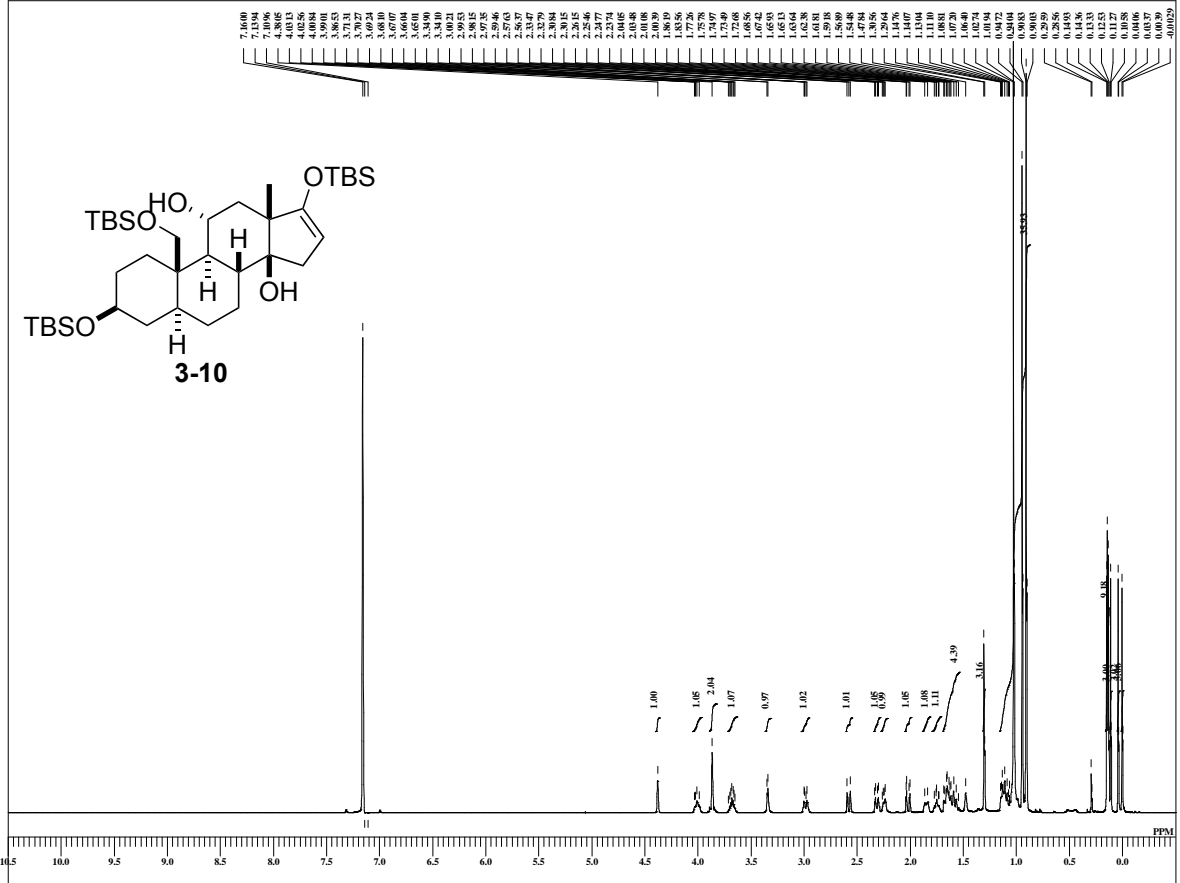


DF1E KF-10-2 TBSether before
 COM1 KF-10-2 f13-18
 DAT1M 27-01-2015 16:35:04
 MENUF
 OBNUC IH
 OFR 395.88 MHz
 OFRFQ 395.88 MHz
 OBSET 6.28 KHz
 OBFN 0.87 Hz
 PW1 6.56 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 5938.15 Hz
 FLT 3000 Hz
 DELAY 16.68 usec
 ACQTM 2.2073 sec
 PD 1.5000 sec
 SCANS 8
 ADRBT 16
 RGAIN 24
 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
 IRFN 0.87 Hz
 IRRPW 115 usec
 IRATN 79
 DF1E KF-10-2 TBSether before
 SF
 LKSET 13.20 KHz
 LKFN 69.6 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPN 0
 LKSN 0
 CSPED 0 Hz
 FLDC
 FLDF
 CTEMP 22.9 c
 SLVNT C6D6
 EXREF 7.16 ppm

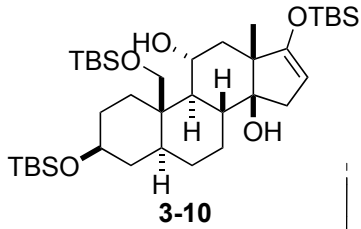


KF-10-3 Birch alcohol 1H

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-3 Birch alcohol 1H

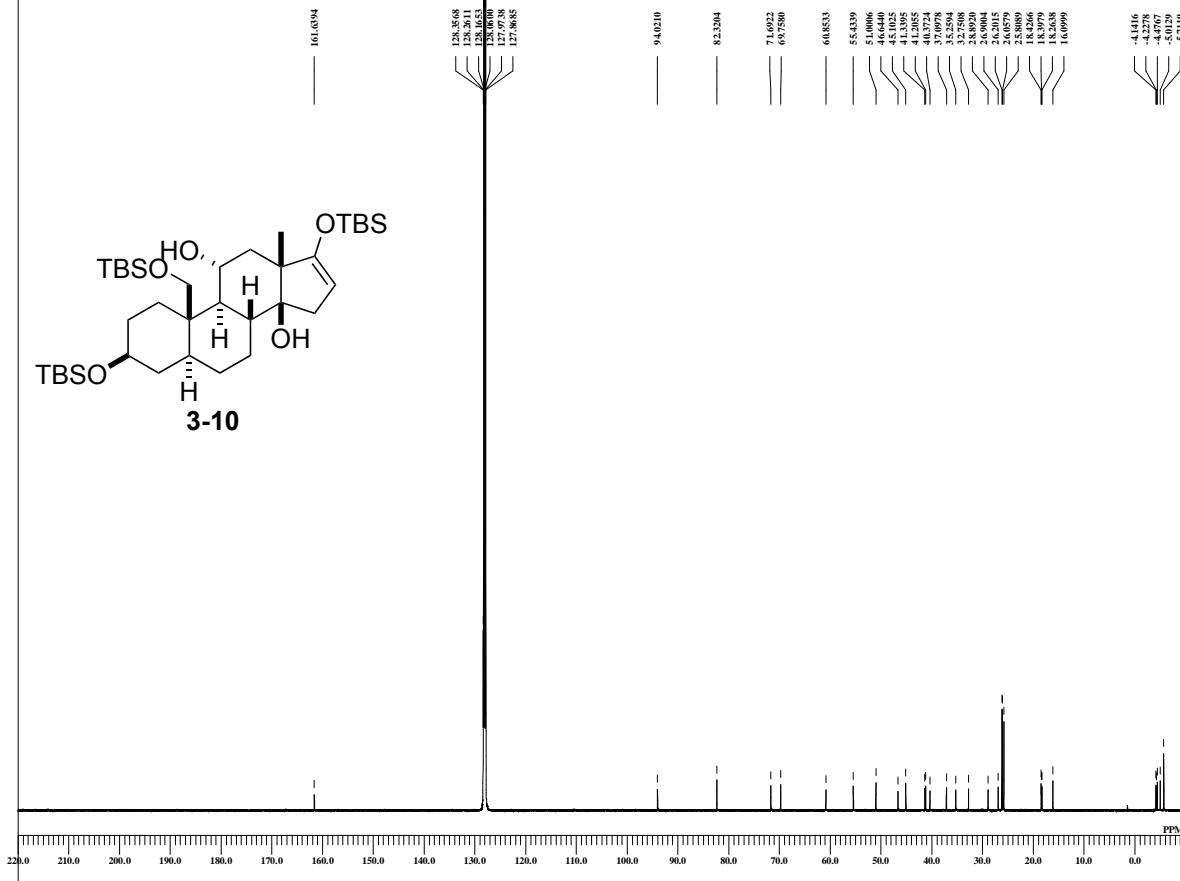


DF1E KF-10-3 Birch alcohol 1H
 COM1 KF-10-3 Birch alcohol 1H
 DAT1M 2015-01-29 21:51:54
 MENUF
 OBNUC IH
 OFR 495.13 MHz
 OFRFQ 495.13 MHz
 OBSET 4.38 KHz
 OBFN 9.64 Hz
 PW1 5.00 usec
 DEADT 0.00 usec
 PREDL 0.00000 msec
 IWT 1.0000 sec
 POINT 13107
 SPO 13107
 TIMES 8
 DUMMY 1
 FREQU 7429.31 Hz
 FLT 3800 Hz
 DELAY 13.16 usec
 ACQTM 1.7642 sec
 PD 1.5000 sec
 SCANS 8
 ADRBT 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 IH
 IFR 495.13 MHz
 IRSET 4.38 KHz
 IRFN 9.64 Hz
 IRRPW 92 usec
 IRATN 6
 DF1E KF-10-3 Birch alcohol 1H
 SF
 LKSET 748.40 KHz
 LKFN 90.6 Hz
 LKLEV 0
 LGAIN 0
 LKPN 0
 LKSN 0
 CSPED 0 Hz
 FLDC
 FLDF
 CTEMP 22.8 c
 SLVNT C6D6
 EXREF 7.16 ppm



KF-10-3 Birch alcohol 13C

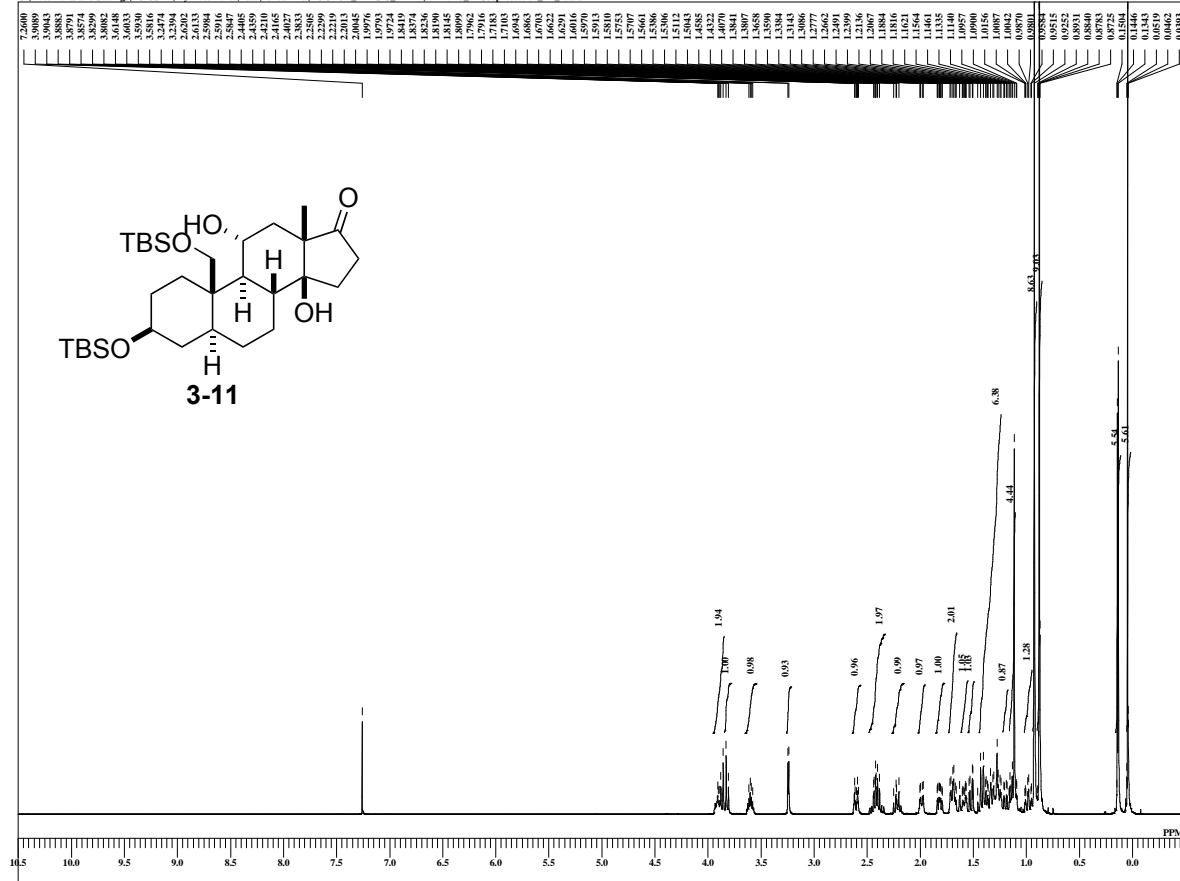
C:\Documents and Settings\PC-USER\M\Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-3 Birch alcohol 13C.s



DEFILE		KF-10-3 Birch alcohol 13C
COMNT	KF-10-3 Birch alcohol 13C	
DATEM	2015-01-30 09:10:53	
MENUF	13C	
OBNUC	13C	
OFRRQ	124.51 MHz	
OBFRQ	124.51 MHz	
OBSET	3.45 KHz	
OBFFN	6.00 Hz	
PW1	3.33 usec	
DEADT	0.00 usec	
PREDL	0.00000 msec	
IWT	1.0000 sec	
POINT	26214	
SPO	26214	
TIMES	11000	
DUMMY	4	
FREQU	31240.52 Hz	
FLT	157000 Hz	
DELAY	20.80 usec	
ACQTM	0.8389 sec	
PD	2.0000 sec	
SCANS	11000	
ADBIT	16	
RGAIN	52	
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	4.28 KHz	
IRFN	9.6 Hz	
IRRPW	92 usec	
IRATN	6	
DEFILE	KF-10-3 Birch alcohol 13C	
SF		
LKSET	748.40 KHz	
LKFIN	90.6 Hz	
LKLEV	0	
LGAIN	0	
LKPS	0	
LKSG	0	
CSPED	0 Hz	
FILDC		
FILDT		
CTEMP	24.0 c	
SLVNT	C6D6	
EXREF	128.06 ppm	

KF-10-13 TBSdeprotection 1H re

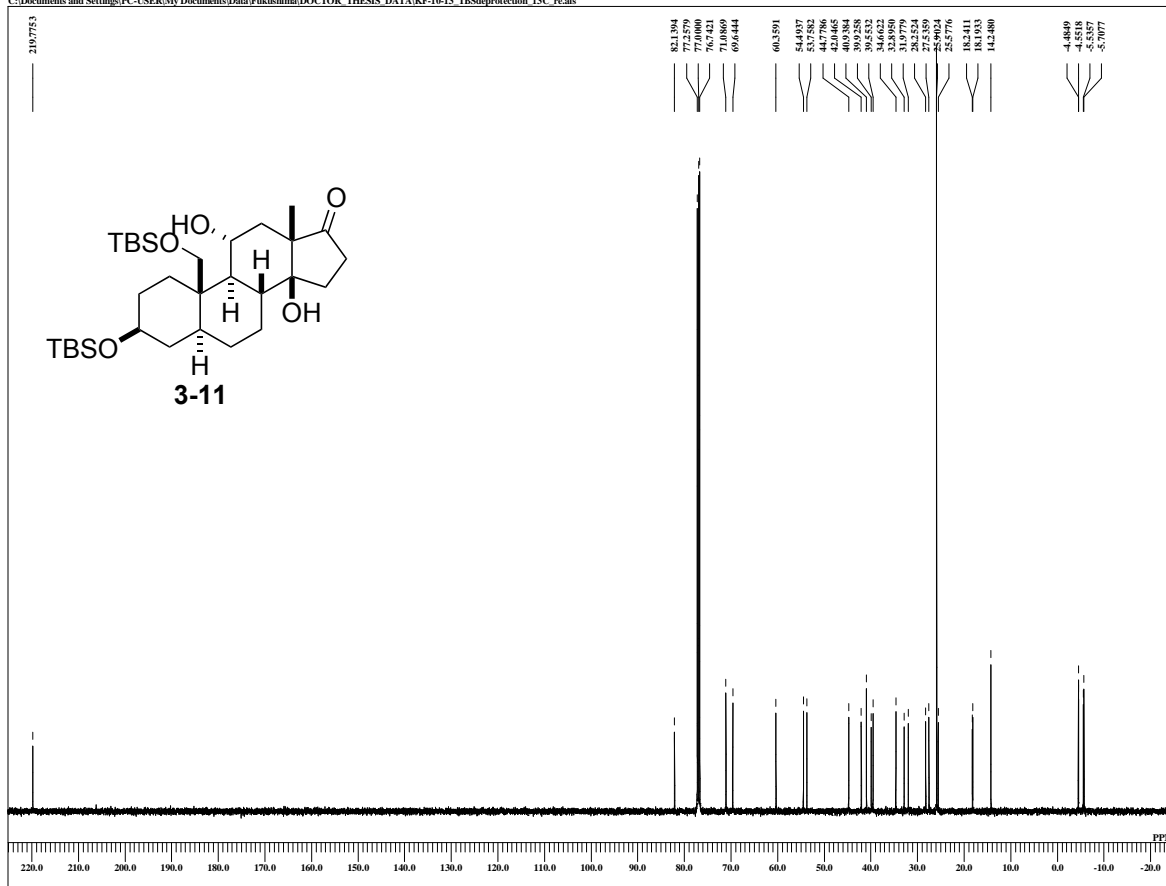
C:\Documents and Settings\PC-USER\M\Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-13 TBSdeprotection_1H_re.s



DEFILE		KF-10-13 TBSdeprotection
COMNT	KF-10-13 TBSdeprotection	
DATEM	2015-01-29 04:03:16	
MENUF	1H	
OBNUC	1H	
OFRRQ	490.15 MHz	
OBFRQ	490.15 MHz	
OBSET	9.16 KHz	
OBFFN	7.60 Hz	
PW1	6.60 usec	
DEADT	0.00 usec	
PREDL	0.00000 msec	
IWT	1.0000 sec	
POINT	13107	
SPO	13107	
TIMES	8	
DUMMY	1	
FREQU	7352.83 Hz	
FLT	37000 Hz	
DELAY	13.52 usec	
ACQTM	1.7826 sec	
PD	1.5000 sec	
SCANS	8	
ADBIT	16	
RGAIN	34	
BF	0.05 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	
IRFN	7.60 Hz	
IRRPW	92 usec	
IRATN	4	
DEFILE	KF-10-13 TBSdeprotection	
SF		
LKSET	70.30 KHz	
LKFIN	32.5 Hz	
LKLEV	0	
LGAIN	0	
LKPS	0	
LKSG	0	
CSPED	0 Hz	
FILDC		
FILDT		
CTEMP	41.1 c	
SLVNT	CDCl3	
EXREF	7.26 ppm	

KF-10-13 TBSdeprotection 13C re

C:\Documents and Settings\PC-USER\M\Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-13_TBSdeprotection_13C_reals

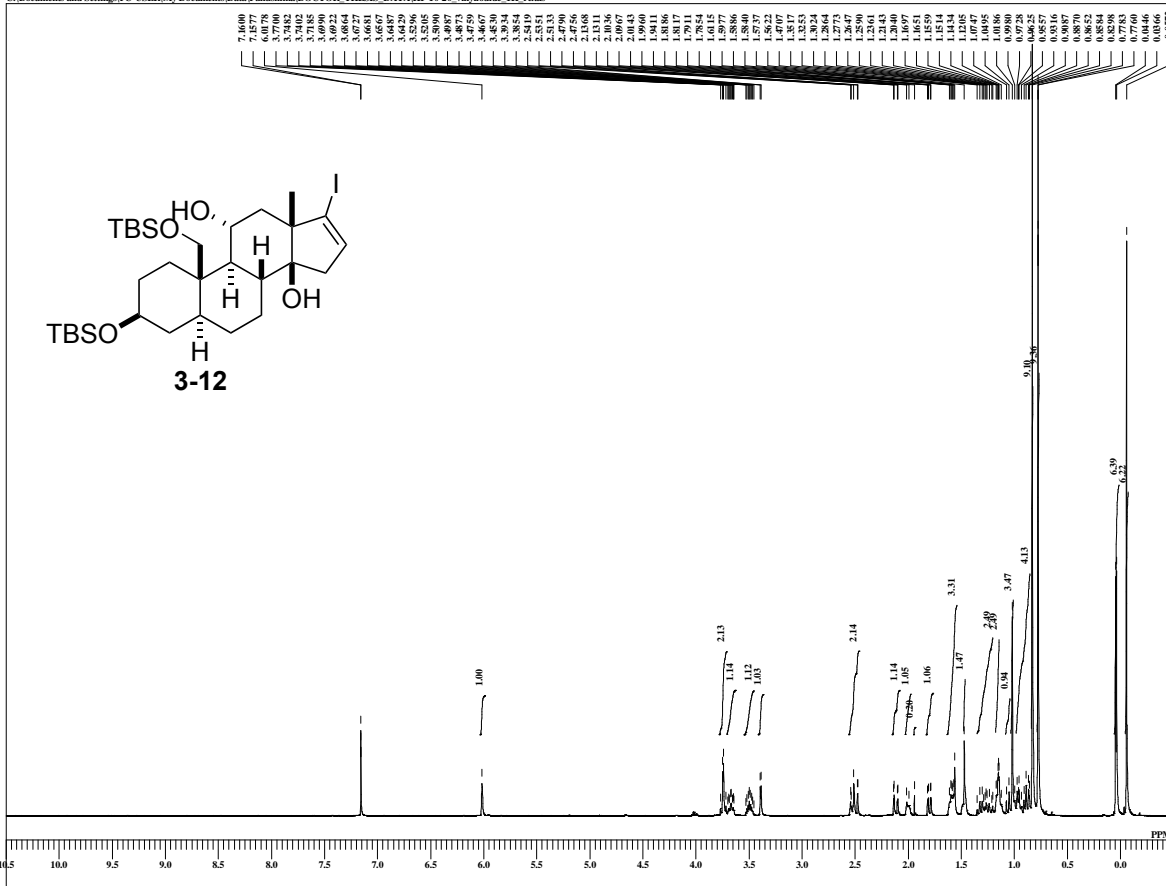


```

DFILE KF-10-13_TBSdeprotectio
COMNT KF-10-13 TBSdeprotectio
D\ATIM 2015-01-29 04:51:31
MENUF
OBNUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBFREQ 123.26 MHz
OBSETE 2.31 KHz
OBFEN 6.71 Hz
PW1 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 1000
DUMMY 1
FREQU 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8493 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 16
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
IRFEN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KF-10-13_TBSdeprotectio
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 42.5 c
SLVNT CDCL3
XREF 77.00 ppm
    
```

KF-10-20 vinylidide 1H re

C:\Documents and Settings\PC-USER\M\Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-20_vinylidide_1H_reals

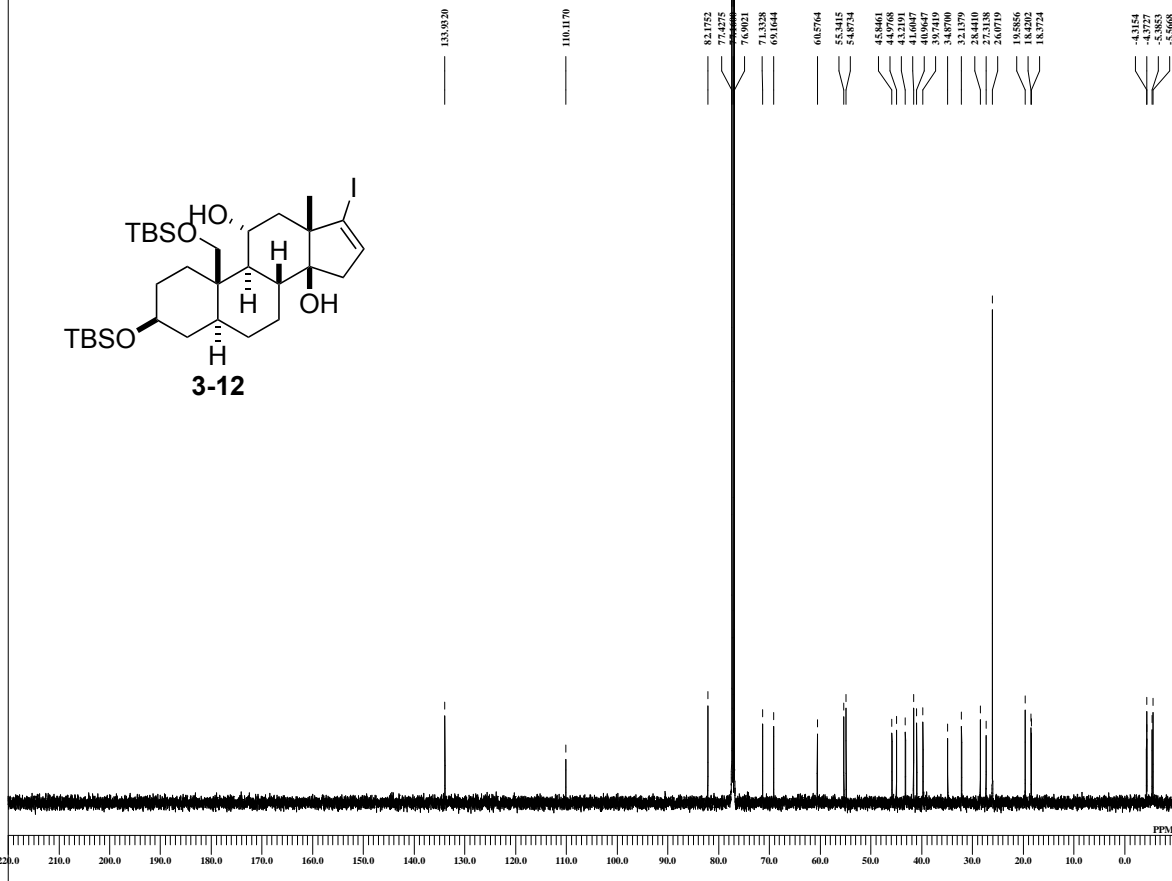


```

DFILE KF-10-20_vinylidide_1H
COMNT KF-10-20_vinylidide_1H
D\ATIM 2015-02-06 08:16:50
MENUF
OBNUC 1H
OFR 490.15 MHz
OBFREQ 490.15 MHz
OBSETE 9.16 KHz
OBFEN 7.60 Hz
PW1 6.60 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 7352.83 Hz
FLT 37000 Hz
DELAY 13.52 usec
ACQTM 1.7826 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 38
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse_ex2
EXPCM
IRNUC 1H
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFEN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
DFILE KF-10-20_vinylidide_1H
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPIS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 40.9 c
SLVNT CDCL3
XREF 7.16 ppm
    
```

KF-10-20 vinylidide 13C re

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-20 vinylidide_13C reaks

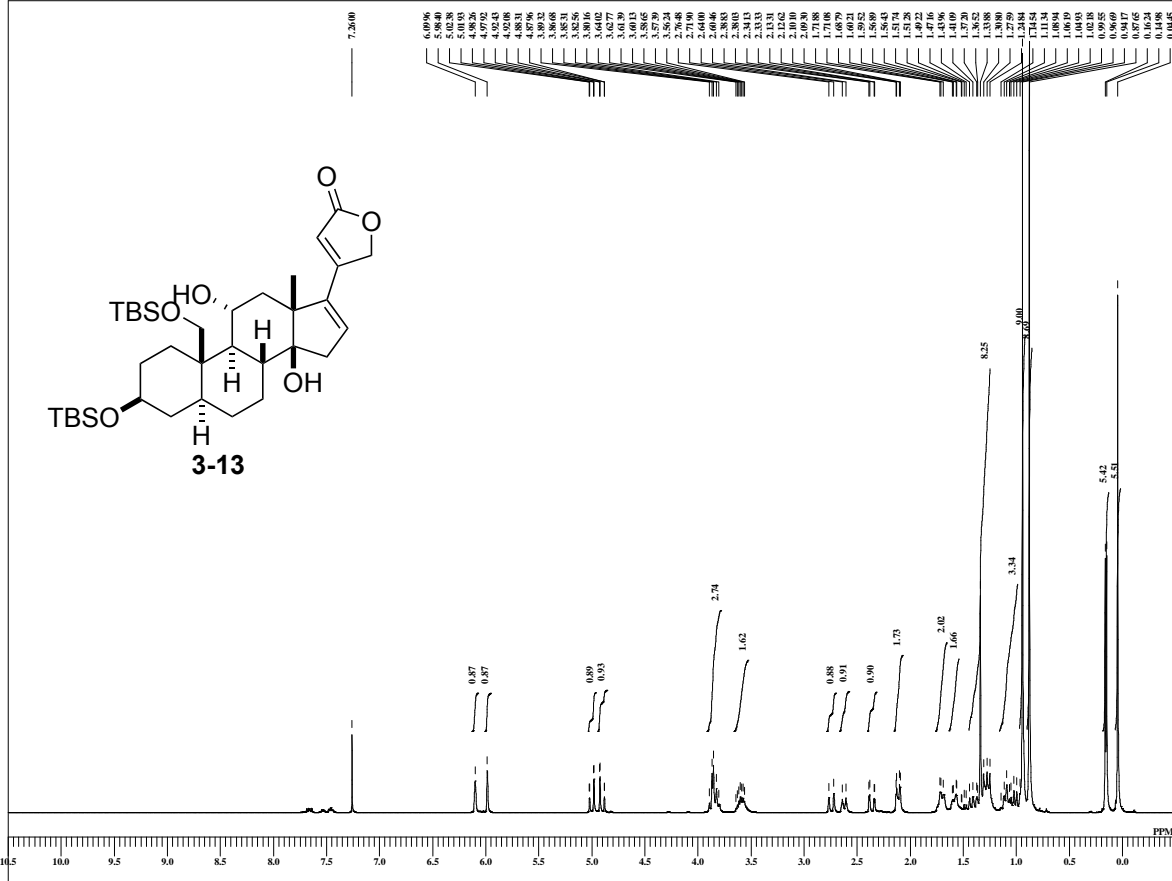


```

FILE KF-10-20 vinylidide_13C
COMMT KF-10-20 vinylidide_13C
DATIM 2015-02-06 09:05:05
MENUF
OENUC 13C
OFR 123.26 MHz
OBFREQ 123.26 MHz
OBSET 2.31 KHz
OBFN 6.71 Hz
PW1 3.08 usec
DEADT 0.00 usec
PREDDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 1000
DUMMY 4
FREQU 30863.73 Hz
FLT 155000 Hz
DELAY 21.06 usec
ACQTM 0.8393 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 1000
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 IH
IFR 490.15 MHz
IRSET 9.16 KHz
IRFN 7.60 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 4
FILE KF-10-20_vinylidide_13C
SF
LKSET 70.30 KHz
LKFN 32.5 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF 41.7 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.16 ppm
    
```

KF-10-21 Stille

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-21 Stille-1.ats

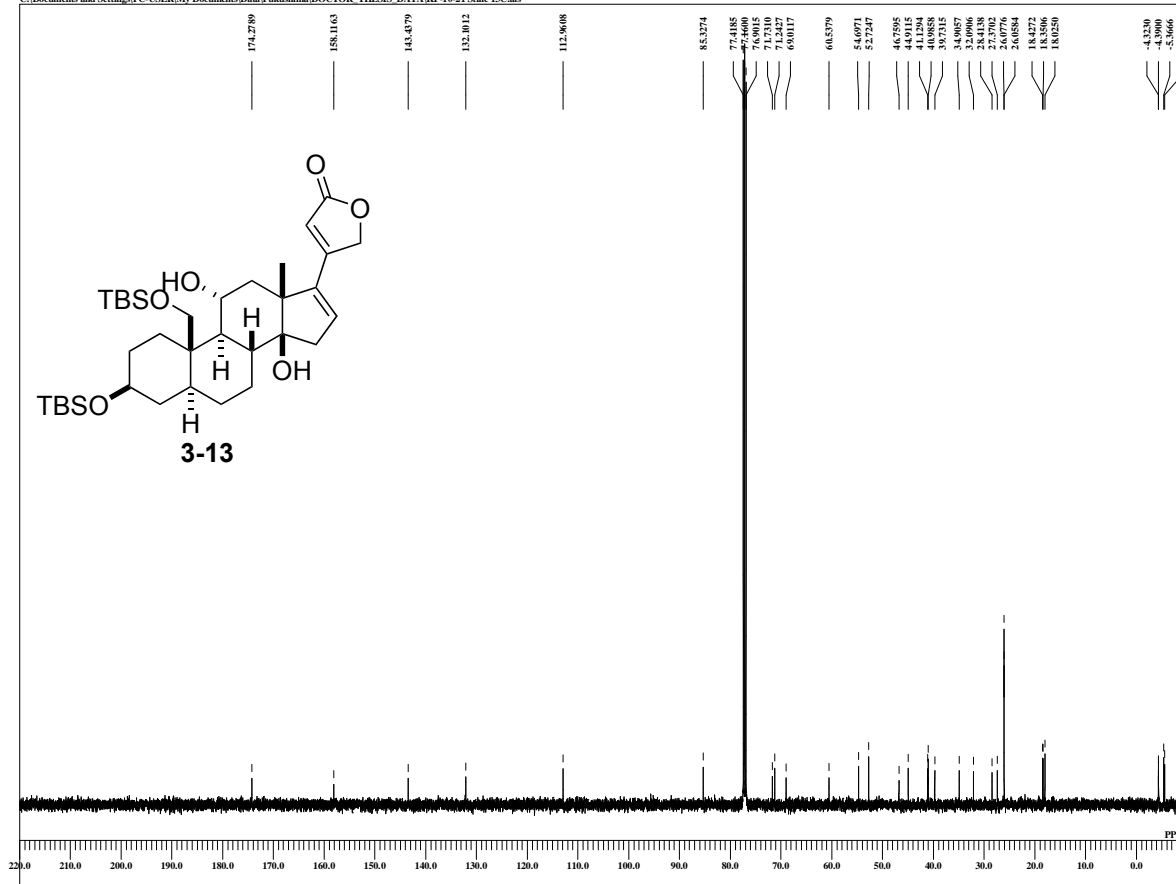


```

FILE KF-10-21 Stille-1.ats
COMMT KF-10-21 Stille
DATIM 14-02-2015 13:07:08
MENUF
OENUC IH
OFR 395.88 MHz
OBFREQ 395.88 MHz
OBSET 6.28 KHz
OBFN 0.87 Hz
PW1 6.56 usec
DEADT 0.00 usec
PREDDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 13107
SPO 13107
TIMES 8
DUMMY 1
FREQU 5938.15 Hz
FLT 30000 Hz
DELAY 16.68 usec
ACQTM 2.2073 sec
PD 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 34
BF 0.01 Hz
T1 0.00
T2 0.00
T3 90.00
T4 100.00
EXMOD single_pulse.ec2
EXPCM
IRNUC IH
IFR 395.88 MHz
IRSET 6.28 KHz
IRFN 0.87 Hz
IRRPW 115 usec
IRATN 79
FILE KF-10-21 Stille-1.ats
SF
LKSET 13.20 KHz
LKFN 75.7 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF 23.0 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.26 ppm
    
```


KF-10-21 Stille 13C

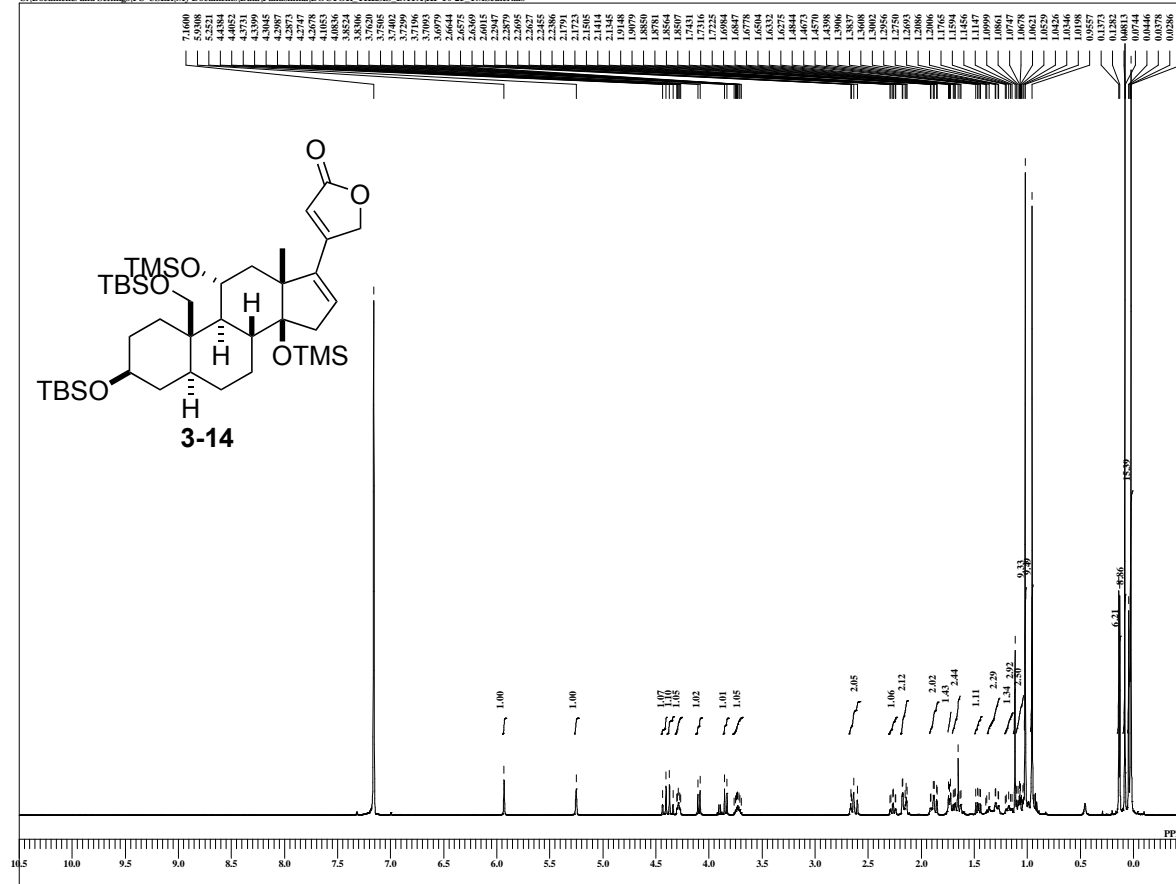
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-21 Stille 13C.als



DFILE	KF-10-21 Stille 13C.als
COMNT	KF-10-21 Stille 13C
DATIM	2015-02-14 14:59:04
MENUF	
OBNUC	13C
OFR	124.51 MHz
OBFRQ	124.51 MHz
OBSET	3.45 KHz
OBFIN	6.00 Hz
PW1	3.33 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	400
DUMMY	4
FREQU	31249.52 Hz
FLT	157000 Hz
DELAY	20.80 usec
ACQTM	0.8389 sec
PD	2.9000 sec
SCANS	400
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	
IRNUC	1H
IFR	495.13 MHz
IRSET	4.38 KHz
IRFIN	9.64 Hz
IRRPW	92 usec
IRATN	6
DFILE	KF-10-21 Stille 13C.als
SF	
LKSET	748.40 KHz
LKFIN	98.2 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	23.4 c
SLVNT	CDCl3
EXREF	77.16 ppm

KF-10-25 TMSether

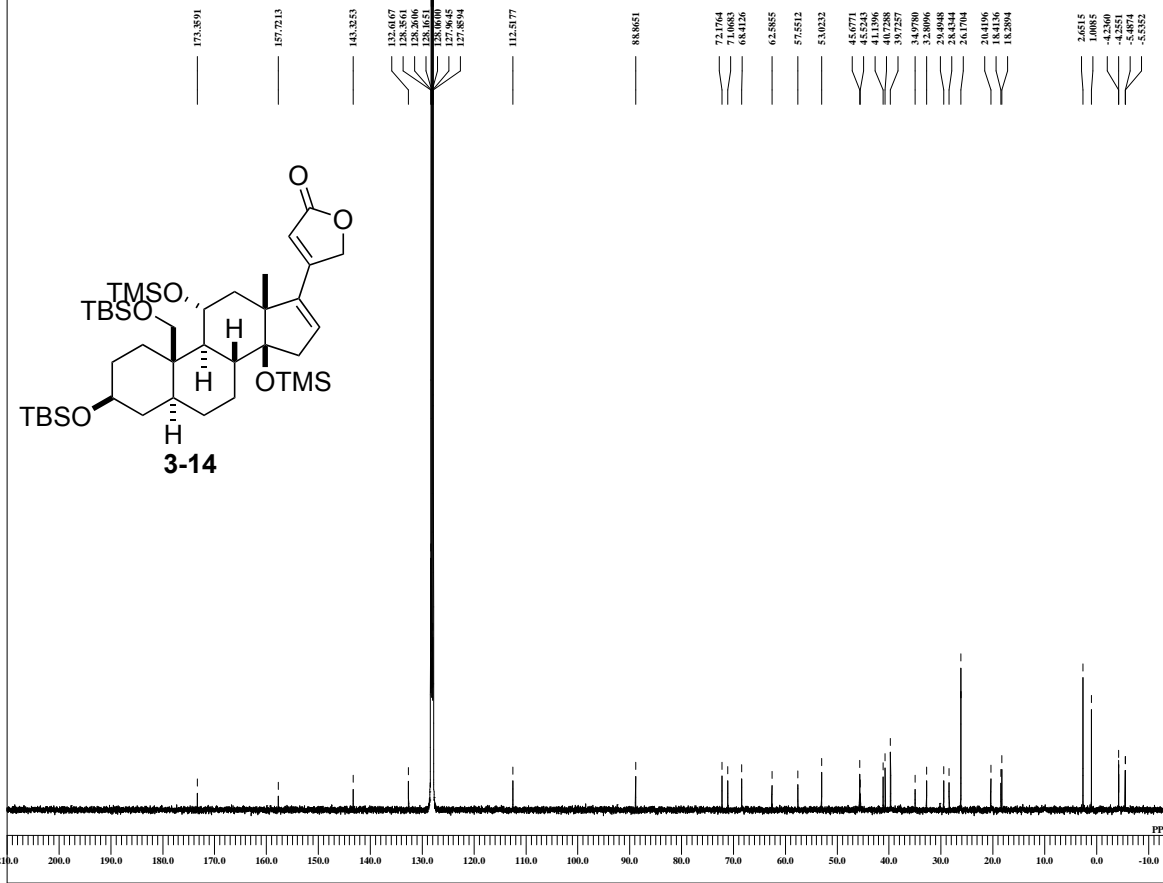
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-25 TMSether.als



DFILE	KF-10-25 TMSether.als
COMNT	KF-10-25 TMSether
DATIM	2015-02-12 02:15:15
MENUF	
OBNUC	13C
OFR	490.15 MHz
OBFRQ	490.15 MHz
OBSET	9.16 KHz
OBFIN	7.60 Hz
PW1	6.60 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	7352.83 Hz
FLT	37000 Hz
DELAY	13.52 usec
ACQTM	1.7826 sec
PD	1.5000 sec
SCANS	8
ADBIT	16
RGAIN	36
BF	0.01 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_ex2
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	490.15 MHz
IRSET	9.16 KHz
IRFIN	7.60 Hz
IRRPW	92 usec
IRATN	4
DFILE	KF-10-25 TMSether.als
SF	
LKSET	70.30 KHz
LKFIN	29.2 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPHS	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	413.0 c
SLVNT	C6D6
EXREF	7.16 ppm

KF-10-25 TMSether 13C

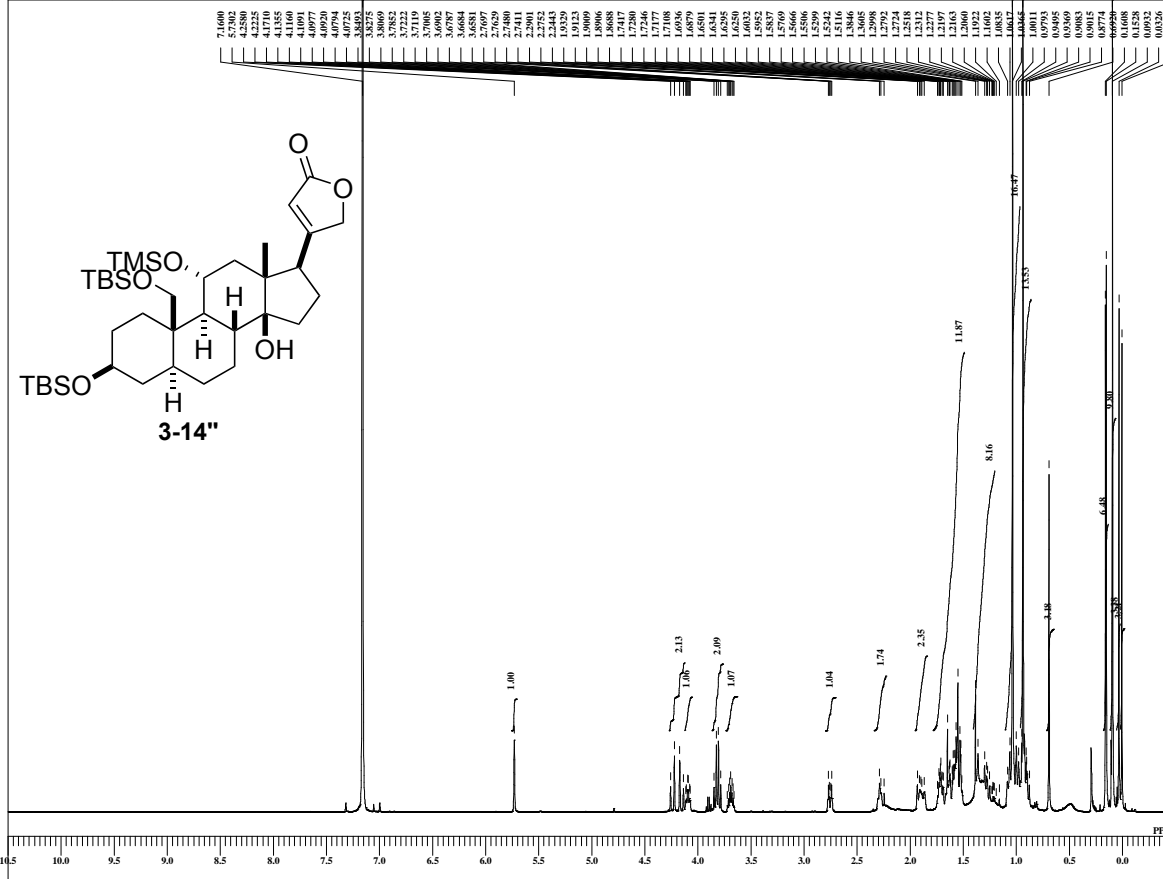
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-25 TMSether_13C.s



DFILE	KF-10-25 TMSether_13C
COMNT	KF-10-25 TMSether_13C
DATEM	2015-02-12 03:03:30
MENUF	
ORNUC	13C
OFER	123.26 MHz
OBFRQ	123.26 MHz
OBSET	2.31 KHz
OBFIN	6.71 Hz
PW1	3.08 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	26214
SPO	26214
TIMES	1000
DUMMY	4
FREQU	30063.73 Hz
FLT	155000 Hz
DELAY	21.06 usec
ACQTM	0.8493 sec
PD	2.000 sec
SCANS	1000
ADBT	16
RGAIN	60
BF	1.00 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_dec
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	490.15 MHz
IRSET	9.16 KHz
IRFIN	7.60 Hz
IRRPW	92 usec
IRATN	4
DFILE	KF-10-25_TMSether_13C
SF	
LKSET	70.30 KHz
LKFIN	29.2 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPIN	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	413.0 c
SLVNT	C6D6
EXREF	128.06 ppm

KF-10-27 f30-39

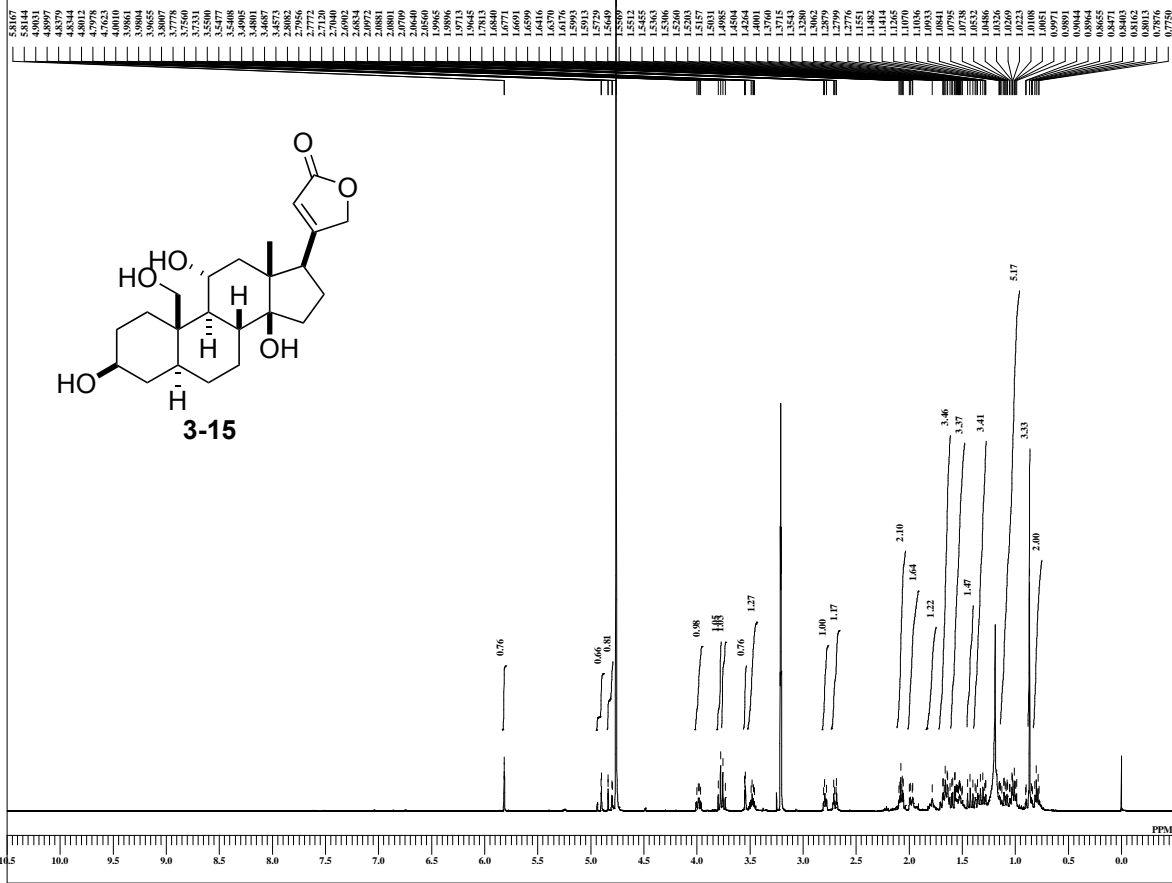
C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-27 f30-39 intermediate_1H.s



DFILE	KF-10-27 f30-39 interned
COMNT	KF-10-27 f30-39
DATEM	2015-02-20 20:14:20
MENUF	
ORNUC	1H
OFER	495.13 MHz
OBFRQ	495.13 MHz
OBSET	4.38 KHz
OBFIN	9.64 Hz
PW1	5.80 usec
DEADT	0.00 usec
PREDL	0.00000 msec
IWT	1.0000 sec
POINT	13107
SPO	13107
TIMES	8
DUMMY	1
FREQU	7429.31 Hz
FLT	38000 Hz
DELAY	13.16 usec
ACQTM	1.7642 sec
PD	1.5000 sec
SCANS	8
ADBT	16
RGAIN	42
BF	0.05 Hz
T1	0.00
T2	0.00
T3	90.00
T4	100.00
EXMOD	single_pulse_ex2
EXPCM	
IRNUC	1H
IFR	495.13 MHz
IRSET	4.38 KHz
IRFIN	9.64 Hz
IRRPW	92 usec
IRATN	6
DFILE	KF-10-27 f30-39 interned
SF	
LKSET	748.40 KHz
LKFIN	90.6 Hz
LKLEV	0
LGAIN	0
LKPIN	0
LKSG	0
CSPED	0 Hz
FILDC	
FILDF	
CTEMP	23.7 c
SLVNT	C6D6
EXREF	7.16 ppm

KF-10-29 trewianinaglycone 1H

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-29 trewianinaglycone 1H.ac

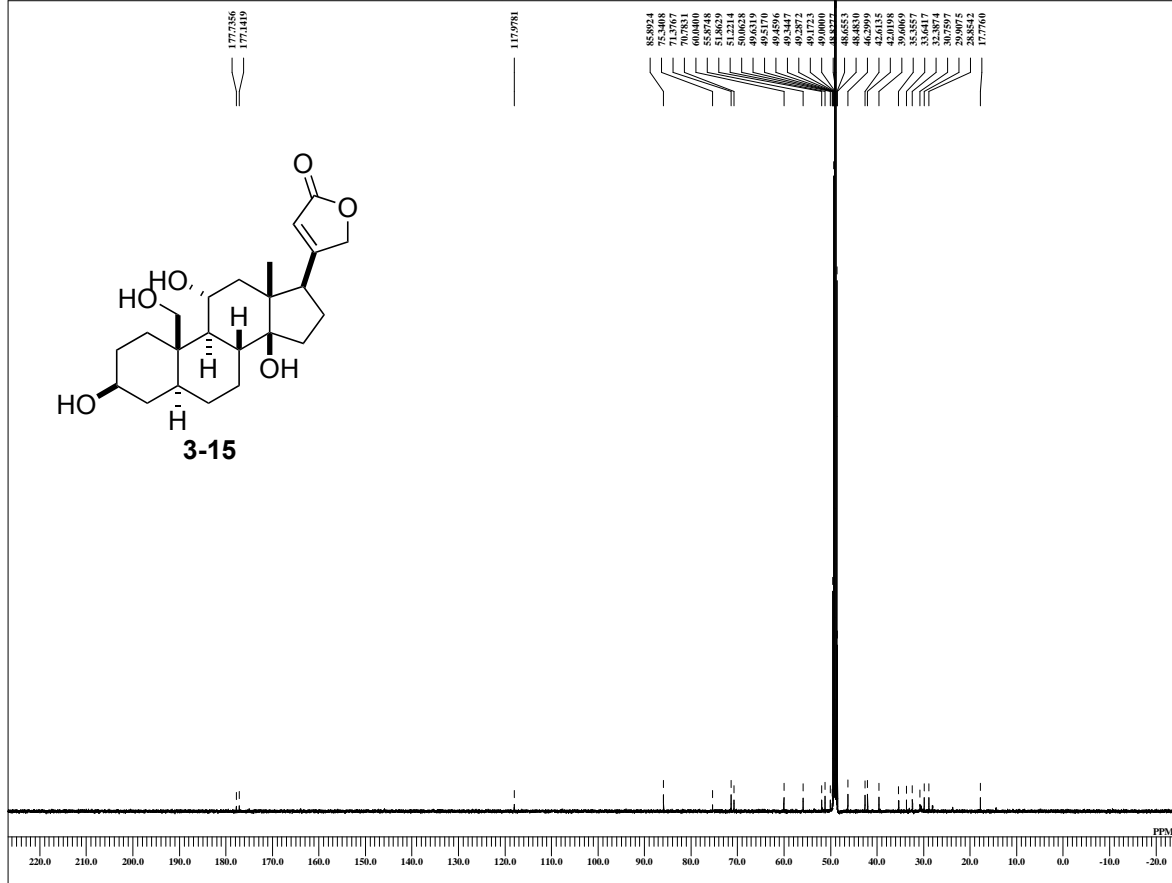


```

DEFILE KF-10-29 trewianinaglyco
COMNT KF-10-29 trewianinaglyco
DATIM 2015-02-23 21:48:29
MENUF
ORNUC 1H
OFR 495.13 MHz
OFRFQ 495.13 MHz
OBSET 4.38 KHz
ORFBN 9.64 Hz
PWL 5.00 usec
DEADT 0.00000 msec
PREDL 0.00000 msec
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 1.5000 sec
SCANS 8
ADBIT 16
RGAIN 48
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
IRFBN 9.64 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 6
DEFILE KF-10-29 trewianinaglyco
SF
LKSET 748.10 KHz
LKFN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 23.3 c
SLVNT CD3OD
EXREF 0.00 ppm
    
```

KF-10-29 trewianinaglycone 13C

C:\Documents and Settings\PC-USER\My Documents\Data\Fukushima\DOCTOR_THESIS_DATA\KF-10-29 trewianinaglycone 13C.ac



```

DEFILE KF-10-29 trewianinaglyco
COMNT KF-10-29 trewianinaglyco
DATIM 2015-02-24 08:19:58
MENUF
ORNUC 13C
OFR 124.51 MHz
OFRFQ 124.51 MHz
OBSET 3.45 KHz
ORFBN 6.00 Hz
PWL 3.33 usec
DEADT 0.00 usec
PREDL 0.00000 msec
IWT 1.0000 sec
POINT 26214
SPO 26214
TIMES 10000
DUMMY 4
FREQU 31249.52 Hz
FLT 15700 Hz
DELAY 20.80 usec
ACQTM 0.8389 sec
PD 2.0000 sec
SCANS 10000
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 13C
IFR 124.51 MHz
IRSET 3.45 KHz
IRFBN 6.00 Hz
IRRPW 92 usec
IRATN 6
DEFILE KF-10-29 trewianinaglyco
SF
LKSET 748.10 KHz
LKFN 98.0 Hz
LKLEV 0
LGAIN 0
LKPS 0
LKSIG 0
CSPED 0 Hz
FLDC
FLDF
CTEMP 23.9 c
SLVNT CD3OD
EXREF 40.00 ppm
    
```

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。井上先生の豊富な知識と、些細な実験データからでも新たな仮説を構築する考察力には、ただ圧倒されるばかりで少しでも井上先生から様々なことを吸収できるよう邁進してまいりました。結果的に十分な成果をあげることができませんでしたが、最後の最後まで丁寧なご指導をしていただき本当にありがとうございました。井上研で培った研究遂行能力を今後の研究生活に活かし、周囲を引っ張っていく存在として活躍することが井上先生への恩返しであると思っています。

副査として貴重なご指摘、ご討論を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 阿部 郁朗 教授、金井 求 教授、松永 茂樹 准教授、占部 大介 講師に感謝いたします。

本研究において、直接ご指導してくださった占部 大介 講師に重ねて感謝いたします。研究室編入当初、反応開発研究しかしてこなかった私がかこまで来ることができたのは、何度も教育的指導をしてくださった占部先生のお陰だと思っています。覚えの悪い学生ではありましたが、3年間最後まで丁寧なご指導をしていただき本当にありがとうございました。

本研究を行うにあたり、多大なご指導、ご助言を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 倉永 健史 助教、長友 優典 助教に深謝いたします。

先行研究者としてトウセンダニン型ステロイドの合成研究に関する基盤を作ってくださいました青木 直人 修士、トレウリアニンアグリコンの合成にあたりご指導、ご助言を賜りました向井 健 博士に心より感謝申し上げます。青木修士の高酸化度ステロイドの立体制御合成法研究のおかげで高度に酸素官能基化されたトウセンダニン型ステロイド化合物を合成できたと思っています。また、向井博士の 19-ヒドロキシサルメントゲニンおよびウアバインの合成研究のおかげでトレウリアニンアグリコンが合成できたと思っています。本当にありがとうございました。

共同研究者として共にトウセンダニンの合成研究に取り組んでくれた中川 雄喜 修士、同じステロイドチームとして有意義なご助言や活発な議論をしてくれた坂田 光命 修士に心より感謝申し上げます。

研究でも日常生活でも、いつも助けて下さった有機反応化学教室の皆さまに深く感謝いたします。特に同期の轟木 秀憲君には、研究に関する活発な議論のほか、多岐に渡りお世話になりました。普段の研究活動に加えて、就職活動や研究業績発表、博士論文など多くの困難を共有し乗り越えることができたことを大変嬉しく思います。

経済的援助を行って下さった、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」に厚く御礼申し上げます。

研究の進め方を一から教えて下さった立命館大学薬学部 北 泰行 教授、土肥 寿文 准教授ならびに精密有機合成化学研究室の皆さまに感謝いたします。

最後に、本当に長かった学生生活を理解し、いつも支えてくれた両親と妹に心より感謝いたします。