

國立臺灣大學理學院化學系

碩士論文

Department of Chemistry

College of Science

National Taiwan University

Master Thesis

以醣為模板的分子內矽基酮自由基環化反應之研究

The Study of Intramolecular Acylsilane Radical
Cyclizations Based on Carbohydrate Templates



Yu-Hsien Kuo

指導教授：蔡蘊明 教授

Advisor: Yeun-Min Tsai, Prof.

中華民國 98 年 7 月

July, 2009



目 錄

簡稱對照表	v
摘 要	vii
ABSTRACT	ix
緒 論	1
結果與討論	15
1.合成路徑	15
1.1.木醛糖體系之合成結果討論	17
1.2.甘露糖體系之合成結果討論	27
1.3.甘露糖體系之環化產物結構鑑定	31
1.4.葡萄糖體系之合成結果討論	34
1.5.葡萄糖體系之環化產物結構鑑定	39
1.6.半乳糖體系之合成結果討論	43
2.醛基加成之位向選擇性討論	49
3.自由基環化結果討論	52
3.1.甘露糖體系環化選擇性	56
3.2.葡萄糖體系環化選擇性	57
3.3.來蘇糖體系環化選擇性	58
3.4.核糖體系環化選擇性	58
3.4a.光譜鑑定	61
3.4b.核糖體系之分子內氫轉移	62
3.5.樹膠醛糖體系環化選擇性	62
3.5a.樹膠醛糖體系之分子內氫轉移可能性	63
3.6.木醛糖體系環化選擇性	64
4.環合多羥產物的衍生	66
結 論	74
實驗部分	75
參考文獻	100
附 錄	105

圖目錄

圖一 酵素切除糖苷鍵示意圖	8
圖二 環合產物 56a 、 56b 之 NOESY 關聯訊號	23
圖三 環合產物 63a 、 63b 之 NOESY 關聯訊號	26
圖四 不同溶劑對於 71b 氫譜之影響	29
圖五 化合物 74 之 NOE 關聯圖	32
圖六 化合物 73 之 NOE 關聯圖	33
圖七 化合物 83a 之 NOE 關聯圖	40
圖八 化合物 87b 之去偶核氫譜比較圖	41
圖九 化合物 87b 之 NOE 關聯圖	42
圖十 化合物 98 與化合物 94 、 101 之相對立體關係	46
圖十一 化合物 98 與化合物 70 、 81 之相對立體關係	47
圖十二 中間體 120 、 121 之構形	55
圖十三 自由基環化中間體可能構形 123c	57
圖十四 化合物 126a + 126b 與 128 之光譜比較圖	60
圖十五 126a 、 126b 之 ^{13}C NMR 訊號放大圖	61
圖十六 化合物 128 之 HMBC 關聯訊號	61
圖十七 自由基中間體 132a 的可能構形	64

表 目 錄

表一 肱醚基的自由基六員環化反應	4
表二 幾個由五碳醣衍生之矽基酮自由基環化結果	6
表三 化合物 82 自由基環化結果	38
表四 不同醣分子間之醛基加成選擇性	50
表五 所有環化產物比例	52
表六 六員環自由基加成之選擇性	54
表七 氫解反應條件以及結果	72





簡稱對照表

Ac	acetyl	乙醯基
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	2,2'-偶氮雙異丁腈
Bn	benzyl	苯甲基
Bz	benzoyl	苯酯基
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene	
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二異丙酯
4-DMAP	4-(dimethylamino)pyridine	4-二甲基胺基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>N,N</i> -二甲基醯胺
DMSO	dimethylsulfoxide	二甲亞砜
EA	ethyl acetate	乙酸乙酯
ESR	electron spin resonance	
IPA	isopropylalcohol	異丙醇
Me	methyl	甲基
MOM	methoxymethyl	甲氧甲基
Ms	methanesulfonyl	甲基磺醯
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholine- <i>N</i> -Oxide	
Ph	phenyl	苯基
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid	對甲苯磺酸
Py	pyridine	吡啶
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl	第三丁基二甲基矽基
Tf	trifluoromethanesulfonyl	三氟甲基磺醯
THF	tetrahydrofuran	四氫呋喃
Trt	trityl or triphenylmethyl	三苯基甲基



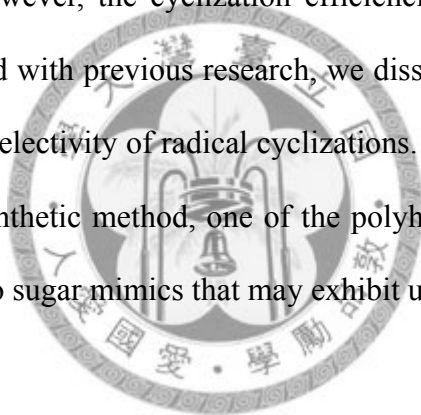
摘要

在本論文當中，以具有高單一對掌性之醣分子為模板，以不會改變分子上的立體中心之合成步驟，將還原端轉化成矽基酮官能基，非還原端轉成溴基，其它之二級烴基皆保護成醚類，製備出自由基環合前驅物矽基酮，並完成了自由基環化。一開始以先前尚未被研究之五碳醣-木醛糖為起始物，運用不同的保護基合成了矽基酮，完成五員環之自由基環合反應；接下來利用相同合成路徑，分別以葡萄糖、甘露糖兩種六碳醣為模板，順利的合成自由基環合前驅物，並完成了六員環之自由基環合，這是首次將矽基酮的自由基化學應用在六碳醣之環合反應上，但是六員環的自由基環合效率並不是很理想，除了環化速率較五員環化為慢之外，分子內 1,5-氫轉移亦是應注意的競爭反應；接下來，結合之前的研究結果，我們討論了在不同醣分子上之取代基立體位向的不同，對於自由基環合前驅物的製備以及自由基環化中間體抓氫位向的影響，並利用重氘三丁基錫烷做為自由基環化試劑，證明了在核糖體系中分子內氫轉移。最後，我們以蘇糖做為起始物進行自由基環化所得到之五員環產物為先趨研究，利用官能基轉換，將多羥五碳環轉換成具有潛在生理活性之生物鹼。



Abstract

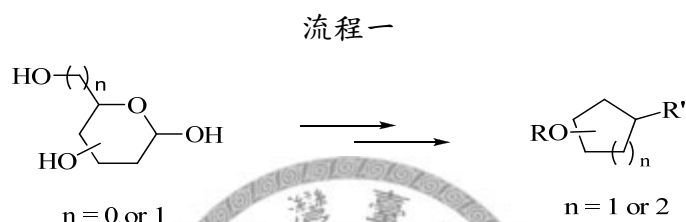
In this thesis, we described the synthesis of four kinds of acylsilanes that are derived from xylose, mannose, and glucose. Our method conserved the original stereochemistry of carbohydrate molecules in this route. The reducing ends were converted to an acylsilane functionality whereas the non-reducing ends were transformed into a halide. All the secondary hydroxyl groups were protected as ethers. By using these carbohydrate-derived acylsilanes, the radical cyclizations were accomplished. It is the first case about radical cyclizations of acylsilanes using hexoses as templates. However, the cyclization efficiencies are not as good as the pentose system. Combined with previous research, we discussed the influence of the substituents on the stereoselectivity of radical cyclizations. Finally, to demonstrate the synthetic utility of our synthetic method, one of the polyhydroxylated cyclopentanes was converted to an amino sugar mimics that may exhibit useful biological activities.



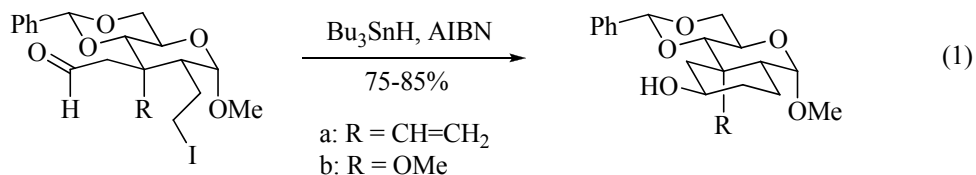


緒 論

由於醣類分子在自然界中易取得，且容易得到單一的對掌分子，所以常被用於合成化學上¹，過去數十年來，利用不同單醣分子做為模板來合成各種含多官能基的碳環已有許多的研究² (流程一)，而在其中以自由基合環反應來建立碳環是被認為最有效率的方法之一，主要是因為自由基合環反應可以在具有多官能基修飾的醣類分子上順利的完成碳-碳鍵的生成而達到分子內環化的目的^{2a}。

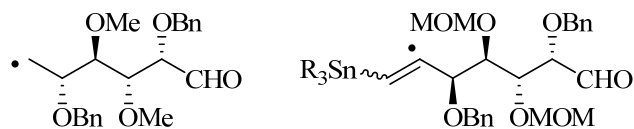


在文獻上，Fraser-Reid³ (式 1) 已有成功的例子將自由基直接加成在醣分子的醛基上而完成環化反應，不過都侷限在較剛硬且醛基的 α 碳上無羥基或烷氧基取代的結構上；在剛硬的結構中，由於結構的限制使得自由基的反應距離較近，加快了環化速率，增加分子內環化的產率，因而可以成功的將自由基加成在醛基上。

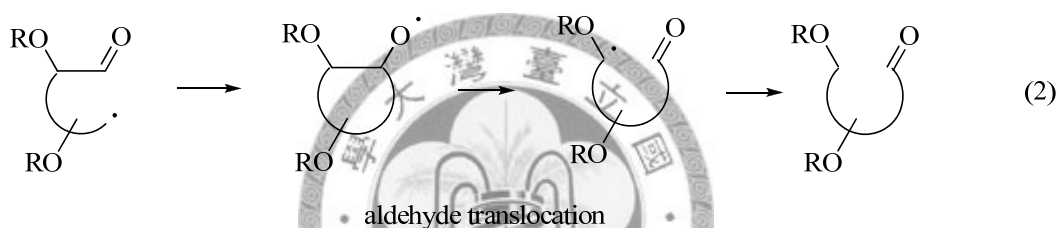
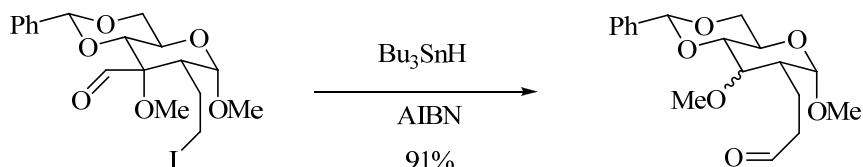


如果在醛基的 α 碳上有羥基或烷氧基取代時，不論是在非環^{3d}或者融合在一個剛硬的環狀體系中^{3b} (流程二)，自由基環化反應都無法順利進行，反而形成醛基異位^{3b}，而形成醛基異位的主要原因^{3f}如式 2 所示：

流程二

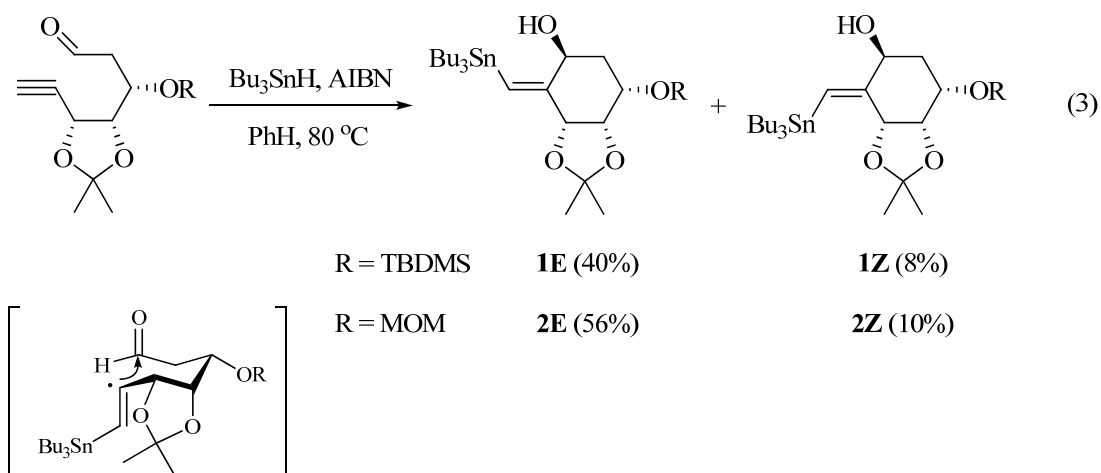


Unsuccessful cases

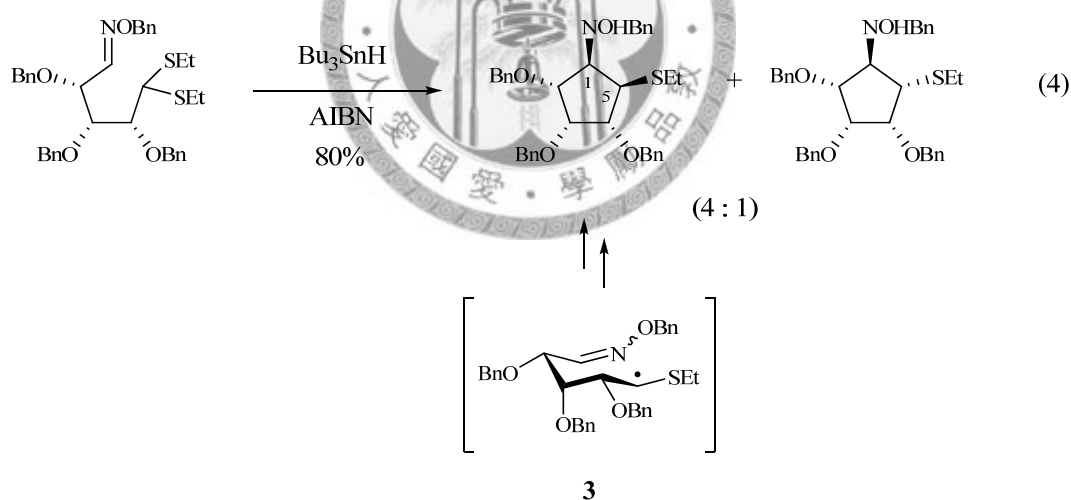


當自由基加成到醛基上而形成氧自由基的中間體時，因為鍵能以及自由基穩定性的因素，氧上自由基會比較偏向於重新形成鍵能很強之碳氧雙鍵($C=O$)，並且同時斷鍵形成由氧透過共振所穩定的碳自由基，然後抓氫原子而形成醛基異位。

Yadav⁴ (式 3) 利用 Fraser-Reid 所提供的訊息來設計醣分子的自由基環化，使用保護基使醣分子結構變得較為剛硬，利用順式的結構使得反應位置距離減少，再利用錫自由基，加成在三鍵上形成活性更高之乙烯自由基，然後對醛基做自由基加成得到六員碳環。

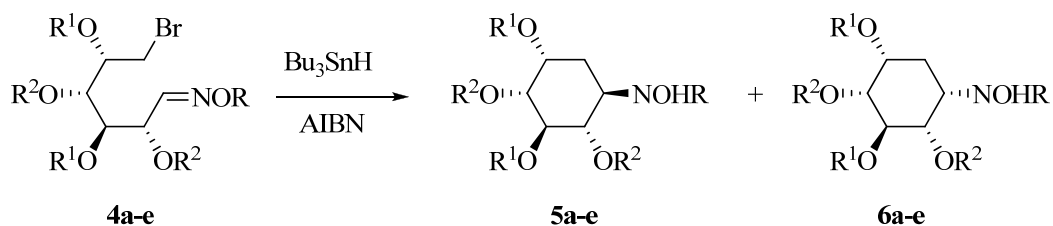


而在 Marco-Contelles 所做的研究上，他將醣分子上的自由基受體由醛基改成肟醚，當自由基加成在肟醚的碳上時，並不會有異位的情形發生，而且碳氮雙鍵($\text{C}=\text{N}$)和碳氧雙鍵($\text{C}=\text{O}$)一樣具有相同的電性效應⁵，因此可用來取代碳氧雙鍵做為自由基環化的電子接收者，在此 Marco-Contelles 完成了醣分子的自由基環化反應且得到具有多烷氧基取代的五員碳環(式 4)⁶ 以及六員碳環(表一)⁸。



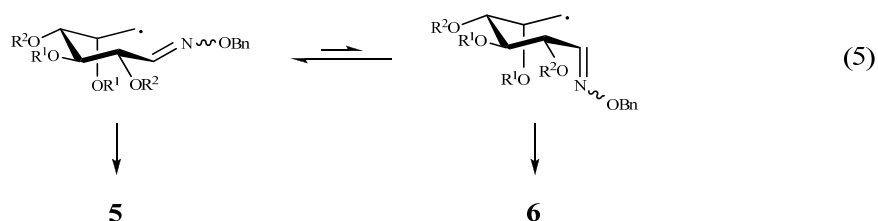
在上例中五員環產物的比例上，C(1)-H 和 C(5)-H 位於 cis 的位向是主要產物，原因是因為在 5-*exo-trig* 合環反應時，假設反應中間體是經過一個椅式構形，此時大部分的取代基都偏向位於假赤道位向，而形成相對穩定之中間體 **3** 進而決定了 C(1)以及 C(5)的立體化學(式 4)。

表一 肟醚基的自由基六員環化反應⁸



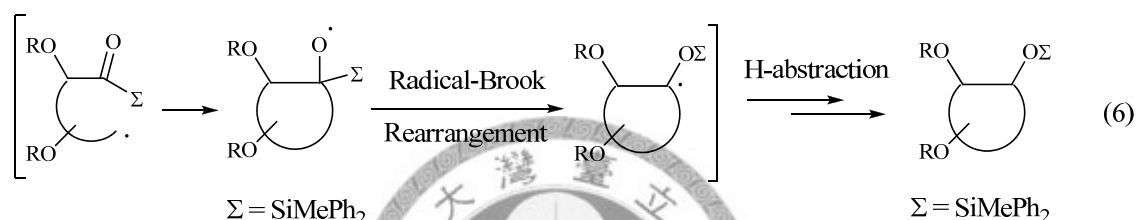
4	R ¹	R ²	R	5/6	Total yield (%)
a	Ac	Ac	Bn	83/17	52
b	Bz	Bz	Bn	75/25	55
c	Bz	Bz	Me	73/27	50
d	Bn	H	Bn	80/20	40
e	Bn	Ac	Bn	78/22	42

同樣的，在六員環上的環化上，一樣可以利用肟醚基做為自由基受體而完成合環(表一)，不過產率並無法像五員環一樣的理想，這是由於 hept-6-enyl 自由基的環合速率大約是 hex-5-enyl 自由基的四十分之一，因此還原反應的影響因素就變得非常明顯，再加上 hept-6-enyl 自由基會有 1,5-氫原子轉移，所以造成環合效率明顯不如五員環體系⁸。

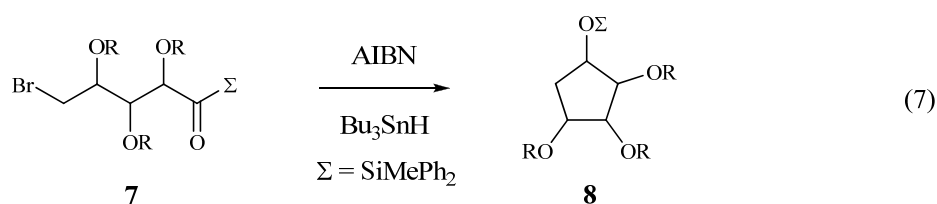


在選擇性方面，假設環化中間體是經過一個椅式構形，則會偏好於將三個取代基以及肟醚基置於假赤道向而形成相對穩定之中間體而進行自由基環化，產生化合物 **5** 為主的產物(式 5)。

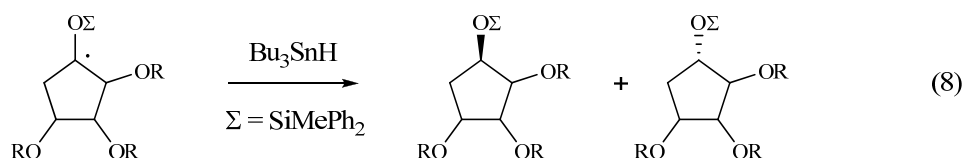
雖然 Marco-Contelles 利用肟醚基取代醛基而且在非環的體系之下完成自由基的環化，並且有不錯的立體選擇性以及產率，但是最終得到的產物是胺基取代的多羥碳環而不是單純對醛基加成而得的多羥化合物，因而在此我們想利用我們實驗室所發展的矽基酮自由基反應⁹來完成自由基對醣類分子之醛基的加成，以合成多羥碳環；我們以矽基酮做為自由基的受體，當自由基加成到矽基酮上時會形成 β -矽基烷氧自由基的中間產物，此時烷氧自由基會進行自由基型態的 Brook 重排反應，將矽基從碳上移到鄰近的氧上，形成 α -矽氧基碳自由基，自由基一旦重排到碳上時就不會有開環的副反應，接下來 α -矽氧基碳自由基便抓取氫原子而完成環合反應(式 6)。



在先前本實驗室張哲健的研究之中¹⁰，成功的在非環的五碳醣分子上將醛基轉換成矽基酮化合物 **7**，並且成功的進行自由基環化反應得到化合物 **8** (式 7)，合成只有氧取代之五碳環，並且具有不錯的產率(表二)。



選擇性方面，由於環化機制的不同，在矽基酮環化反應的系統之中，選擇性的控制是在於 α -矽氧基碳自由基抓氫的步驟(式 8)，然而自由基的中間體並無法藉由非環的保護基固定構形，所以選擇性並不是非常理想，但是仍可以見到在五碳環上面其它的三個取代基之相對立體化學以及氧上的保護基對於一號碳上的立體選擇有一定的影響(表二)。



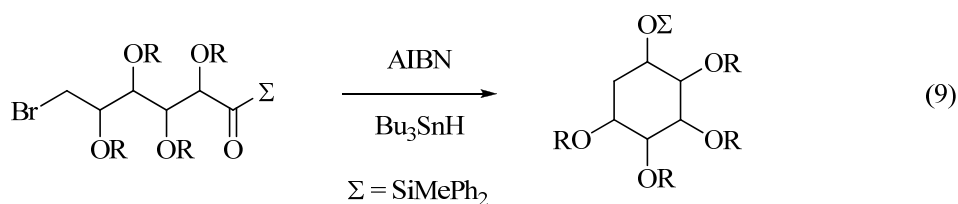
在本篇論文當中，我們打算將第四個五碳醣-xylose 使用與先前張哲健相同的合成路徑完成自由基環化，並且改變氧上的保護基探討在不同保護基之下對於選擇性的影響，此外，我們也打算利用含氬之三丁基錫烷做為自由基環化試劑來探討環化後抓取氬的機制。

表二 幾個由五碳醣衍生之矽基酮自由基環化結果¹⁰

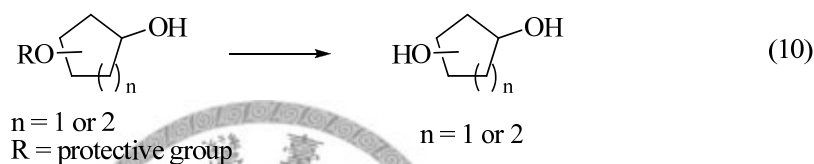
Entry ^a		Yield (%)
1	<chem>BrCC[C@H](OBn)[C@@H](OBn)C(=O)O[Si](C)(C)C1=CC=CC=C1</chem> 9 10 (74 : 26)^b <chem>BrCC[C@H](OBn)[C@@H](OBn)C(=O)O[Si](C)(C)C1=CC=CC=C1</chem> 11	76 %
2	<chem>BrCC[C@H](OBn)[C@@H](OBn)C(=O)O[Si](C)(C)C1=CC=CC=C1</chem> 12 13 (62 : 38)^b <chem>BrCC[C@H](OBn)[C@@H](OBn)C(=O)O[Si](C)(C)C1=CC=CC=C1</chem> 14	76 %
3	<chem>BrCC[C@H](OMe)[C@@H](OMe)C(=O)O[Si](C)(C)C1=CC=CC=C1</chem> 15 16 (70 : 30)^b <chem>BrCC[C@H](OMe)[C@@H](OMe)C(=O)O[Si](C)(C)C1=CC=CC=C1</chem> 17	77 %

^a $\Sigma = \text{SiMePh}_2$, ^b ratio from ^1H NMR

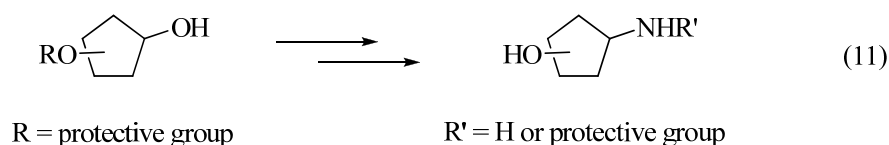
最後，我們打算將相同的合成路徑用於六碳醣上，期望能夠順利的完成六員碳環的合成(式 9)。



在產物的衍生方面，利用此法所得到的碳環，將其環上氧原子的保護基去除，便可以得到各種不同立體結構的多羥碳環(式 10)，在文獻上某些多羥六碳環(quercitols)已經被報導具有特定的生理活性¹¹，特別是對於醣水解酵素(glycosidases)具有抑制效果，因此也希望我們由不同的五碳糖以及六碳糖做為模板所得到的多羥碳環，也會有不錯的生理活性。

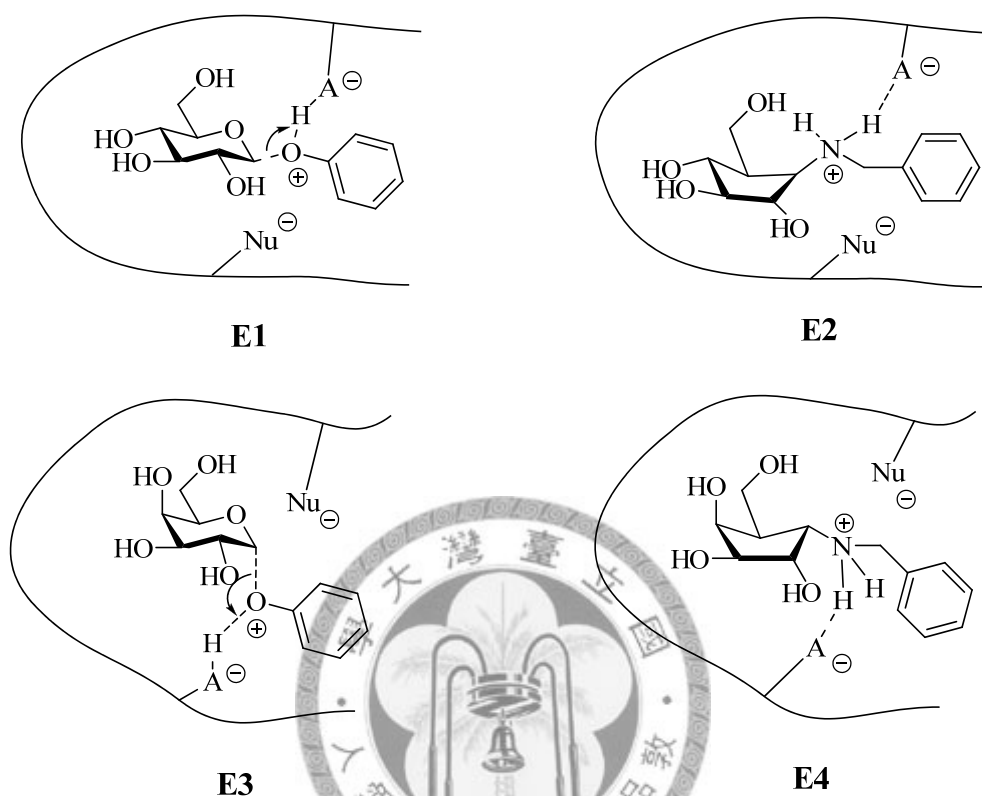


如果將多羥五碳環的其中一個羥基轉換成胺基而得到胺基多羥五碳環(polyhydroxylated aminocyclopentanes)(式 11)，屬於胺糖(amino sugars)的類似物，此類化合物在文獻上已經有相當多的合成研究¹²；同樣的，這類化合物也具有相當多的生理活性，尤其是對於醣水解酵素具有非常不錯的抑制能力，接下來我們先來簡介有關於胺基多羥五碳環抑制醣水解酶的機制^{12c}。



醣水解酵素抑制劑(glycosidases inhibitors)常常被用來治療糖尿病(diabetes)、癌症(cancer)、病毒(HIV、流行性感冒)以及細菌感染，甚至使用於殺蟲劑，而在眾多類型的醣水解酵素抑制劑中，胺基多羥五碳環(polyhydroxylated aminocyclopentanes)與我們的合成研究較有關聯性，因此我們在此只探討其抑制機制；在水解酶水解醣的過程之中，當醣分子進入酵素內部時，會經過一個切斷醣苷鍵(glycosidic bond)的中間體 E1(圖一)而切斷醣苷鍵完成醣的水解，而根據先前的研究顯示¹³，酵素會讓結構與醣相似之胺基多羥五碳環進入酵素之作用位

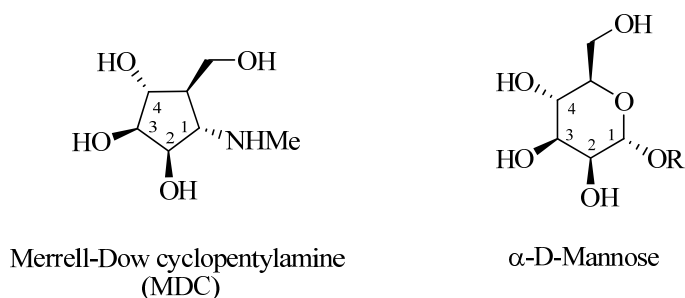
置而形成中間體 **E2**，此時受到質子化的胺基便與活性部位之官能基有氫鍵以及電性吸引力，具有良好的結合，使得活性部位無法再與其他醣分子作用，而達到抑制水解酶活性的效果。



圖一 酵素切除醣苷鍵示意圖

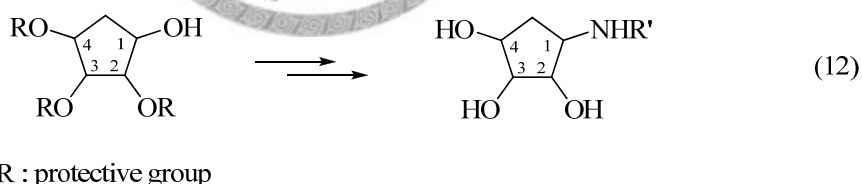
在結構方面，胺基多羥五碳環的每一個官能基的立體化學都會決定其所抑制的醣水解酶種類，以胺基的立體位向來看，由於胺基多羥基的胺基在酵素活性部位中就相當於醣分子中的首旋異構碳(anomeric carbon)上的離去基，因此胺基的立體位向就決定了抑制 α -醣或者是 β -醣水解酵素(圖一)；在羥基的部分，每一個羥基的相對立體化學則是做為醣水解酵素的辨識端，在胺基多羥五碳環的抑制活性測試^{12c}指出，胺基多羥五碳環對於不同的水解酶的選擇性抑制主要是來自於五碳環上面取代基的立體化學有關，也就是說環上羥基的組態必須與酵素作用之碳水化合物上的羥基組態相似，再加上環上胺基之位向決定對於醣分子首旋異構碳位置的選擇性，而完整的構築了胺基多羥五碳環上的立體結構對於醣水解酶抑制的關聯性。

流程三



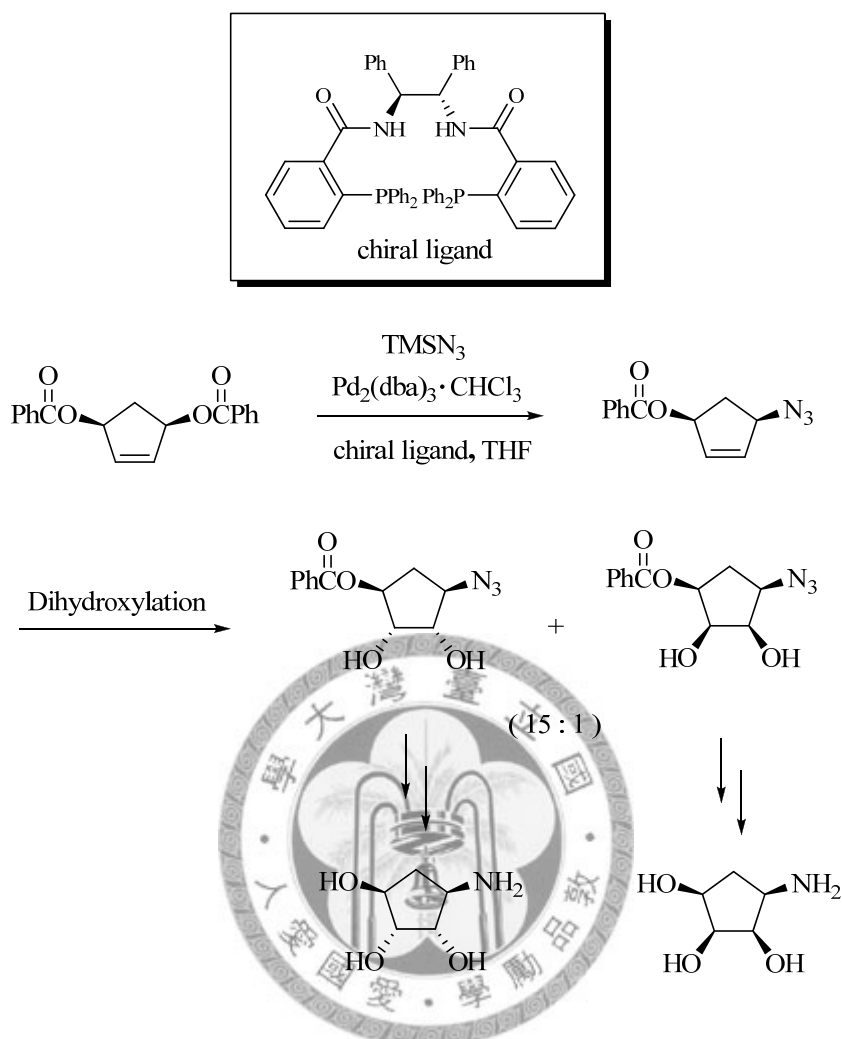
在文獻上，Farr^{12a} 曾經成功合成出 MDC，並証實其對於 α -甘露糖水解酶具有抑制效果($IC_{50} = 62 \text{ nM}$)^{12a}，由(流程三)我們可以很清楚的觀察到 MDC 的結構與 α -甘露糖之相對立體關係；在 MDC 上的二號、三號、四號碳上的羥基與甘露糖上的二號、三號、四號碳上的羥基皆具有相同的立體組態，而且 MDC 上一號碳的胺基與糖分子上首旋異構碳的離去基也是具有相同的位向，皆符合結構與抑制活性的關聯性。

因此，我們在此希望將我們利用五碳糖做為模板所環合得到的產物，轉換一個羥基成為胺基之後，便可以得到八種在五號碳上無取代的三羥基環戊胺(式 12)，並期望在糖水解酶的抑制上有不錯的效果。



在之前發表過有關合成三羥基環戊胺的文獻中¹⁴，Trost^{14b} 利用鈀金屬催化反應，搭配鏡像配位基(chiral ligand)，成功的將胺基引入碳環上，完成三羥基環戊胺的不對稱合成(流程四)，鏡向選擇性大約為 80–98% *e. e.*；但是利用此方法所合成的三羥基環戊胺在二號碳以及三號碳(式 12)上的羥基會具有順式的立體位向，因此在進行雙羥化反應時，三號碳、四號碳上羥基間會有兩種可能的相對立體位向，在 Trost 的體系中，非鏡向選擇性為 15 : 1。

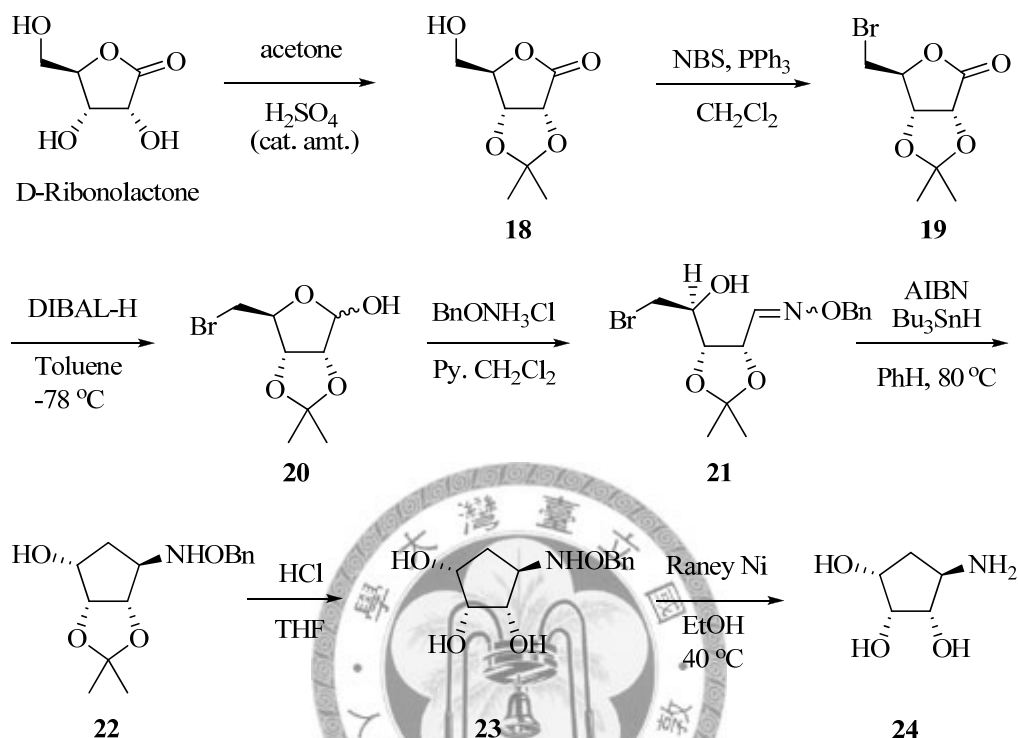
流程四



因此，如果以醣分子做為模板來合成三羥基環戊胺，就可以利用各種醣分子具有不同的羥基位向以及高光學純度之特性來合成多種三羥基環戊胺，這種想法在 1994 年 Ingall et. al.^{14a} 曾經利用 D-Ribonolactone 做為起始物完成第一個以醣類分子為模板合成三羥基環戊胺的例子，主要的合成路徑如流程五所示，首先先將醣環上兩個順式位向的羥基與丙酮作用合成 acetonide **18**，接下來將一級醇轉換成溴取代產物 **19**，使用還原劑(DIBAL-H)將內酯還原成半縮醛(hemiacetal) **20**，再把半縮醛與苄氧基胺鹽酸鹽(O-benzylhydroxylamine)行脫水反應合成肟醚基 **21**，做為自由基電子接收者，在催化量的 AIBN (0.26 當量)以及 2.6 當量的正三丁基錫烷做為試劑進行自由基環合反應，只得到一個環化產物 **22** (79%)，具有非常好的立體選擇性，接下來去除氧以及氮上的保護基而得到最終產物 **24**，Ingall 在此只用了七個步驟便完成了三羥基環戊胺 **24** 的合成，總產率 28%，而且有非常好

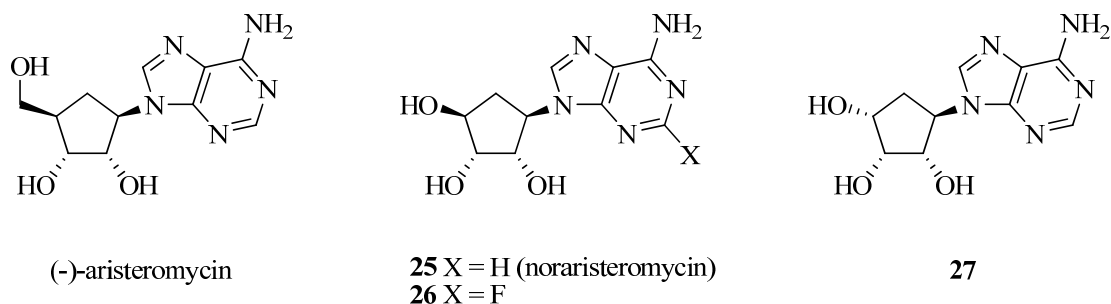
的選擇性，是非常有效率的合成，不過在之後並沒有其它的例子被發表，這更加深了我們想要利用我們開發的合成方法來完成其他不同三羥基環戊胺的合成。

流程五

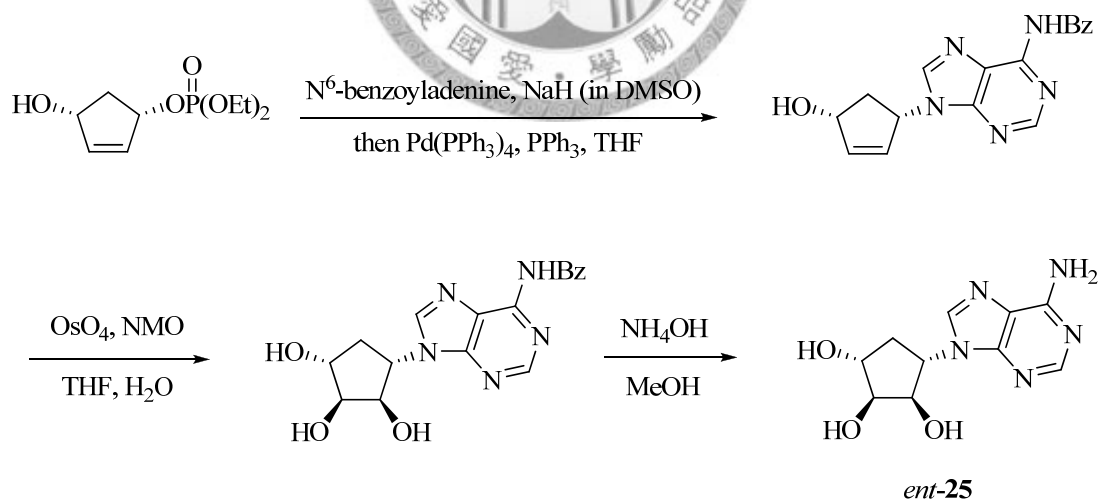


除了將我們環合產物的其中一個羥基轉換成為胺基而形成具有醣水解酶抑制能力的三羥基環戊胺之外(式 12)，我們也希望能夠將其轉換成具有鹼基取代的碳環核苷(carbocyclic nucleosides)；而在自然界中，(-)-aristeromycin 即是屬於鹼基取代的碳環核苷¹⁵(流程六)，具有非常強的抗病毒以及抗癌能力，主要是由於(-)-aristeromycin 對於細胞酵素 SAHH (S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase) 有很強的抑制力，阻止了病毒以及癌細胞的增生¹⁶，但是由於藥性太強，會對於宿主細胞產生毒害，無法用於臨床試驗上，因此必須改變環上的結構或者取代基，找尋出對於宿主細胞以及作用目標選擇性佳之藥物；在文獻上已有許多種碳環腺核苷的合成研究¹⁷，其中化合物 25、26、27 (流程六) 在抑制活性以及選擇性上都具有不錯的結果^{17d}。

流程六

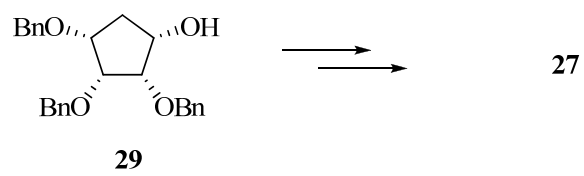
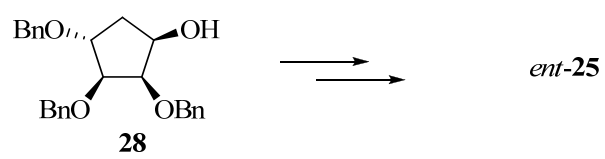


文獻上有關於碳環腺核甘的合成研究中，常見的合成路徑如流程七^{17f}所示，利用鈀金屬催化反應，對於烯丙基位置的磷酸基進行取代反應，將腺嘌呤接到碳環上，接下來，在雙鍵上進行雙羥化反應，在碳環上合成兩個 cis 位向的羥基，最後再解下氮上之保護基芞完成了碳環腺核甘(entio-**25**)的合成，利用此合成路徑主要的限制是，由於必須利用鈀金屬催化烯丙基位置的離去基，進行取代反應，所以在接下來的二號碳以及三號碳上，雙羥基的位向控制會是一個主要的挑戰。



在我們的體系之中，我們可以利用先前以來蘇糖以及核糖做為模板所環合得到的產物 **28**、**29** (流程八)來做鏡像合成以及全合成得到 *entio*-**25** 和 **27**，我們也想嘗試改變鹼基的種類以及不同的多羥碳環做為起始物來合成不同的類核甘，並期望有不錯的生理活性。

流程八

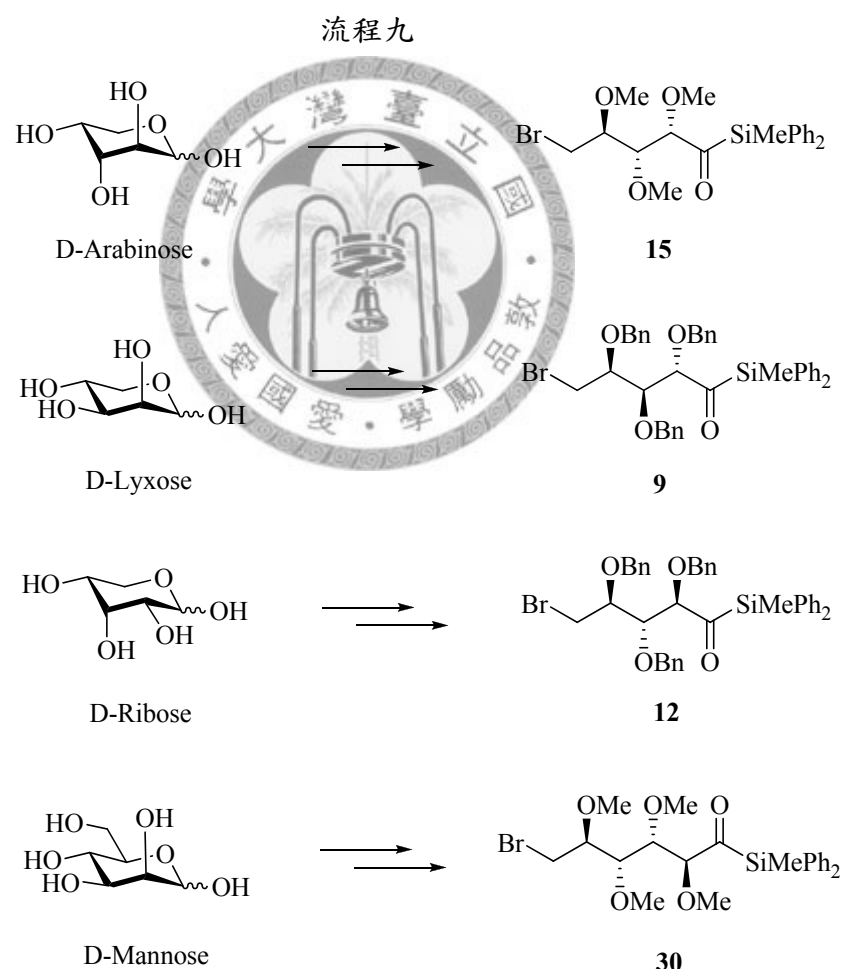




結果與討論

1. 合成路徑

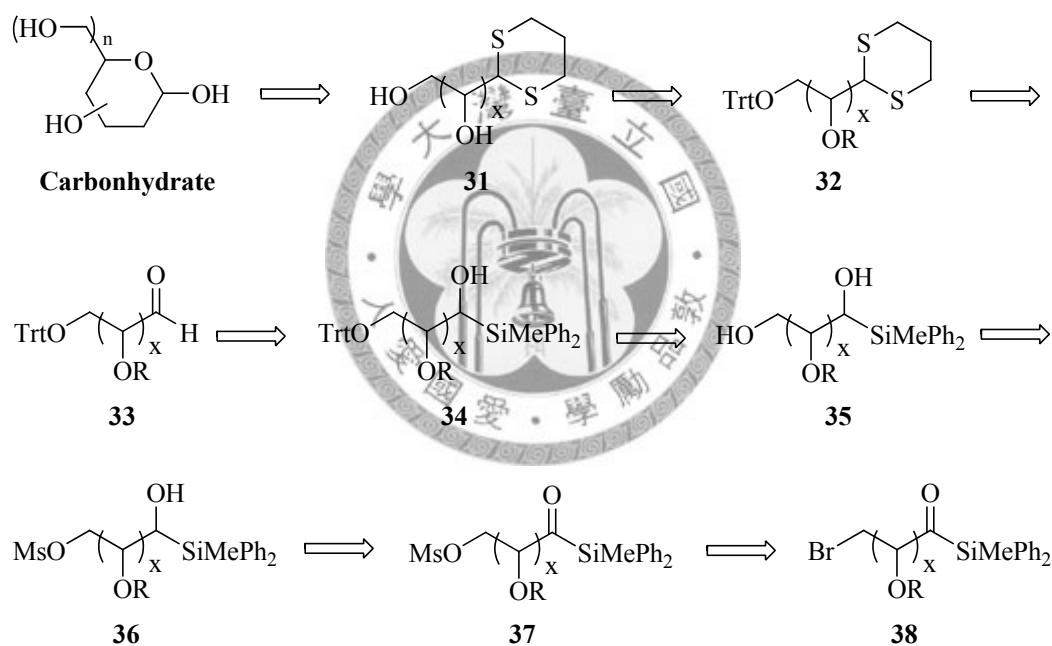
在此研究之前，本實驗室張哲健已經成功的完成了第一個以醣分子做為模板，建構出在 α 碳上有氧取代的矽基酮，並且成功的利用此類型的矽基酮完成了自由基環化反應¹⁰，這是在文獻上第一個被發表的例子¹⁰，並且可以將相同的合成路徑應用在不同的五碳醣以及六碳醣-甘露糖上，合成各種不同的自由基環化前驅物(流程九)。



而環合前驅物的合成路徑如流程十所示，依照 Redich¹⁸ 的方法，利用 1,3-丙二硫醇，保護醣分子的醛基而得到直鏈狀醣分子 **31**，接下來由於一級醇以及

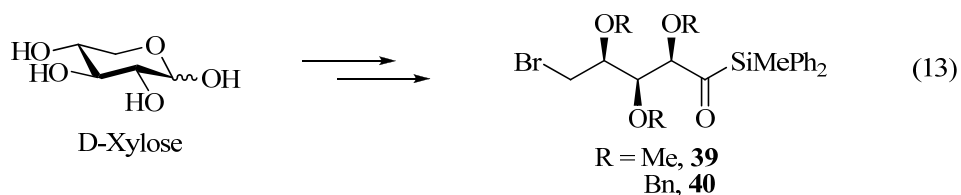
二級醇在立體障礙上的差異性，可以選擇性的在一級醇接上比較龐大的保護基-三苯甲基 (Trt)¹⁹，而其它二級醇並不會受到影響，之後，再將其餘二級醇接上甲基²⁰ 或者苄基²¹ 保護得到 **32**，水解 2,6-二硫環己烷²² 得到在所有醇上都已經接上保護基之醛糖 **33**，接下來利用 cuprate 試劑²³ 將矽基陰離子加成到醛基上合成 **34**，水解一級醇上的保護基取得雙醇 **35**，同樣的，利用一級醇以及二級醇的反應性差異，選擇性的在一級醇上接上甲基磺酸基合成 **36**，值得注意的是，在非環的醚類保護基下，一級醇接上一個離去基時並無明顯的分子內環化反應發生；接下來利用 Swern oxidation²⁴ 氧化二級醇而完成矽基酮 **37** 的合成，最後，只要將甲基磺酸酯利用取代反應置換成溴便完成了自由基環合前驅物 **38** 的合成。

流程十



For Pentose, n = 0, x = 3; for Hexose, n = 1, x = 4; R = Me or Bn

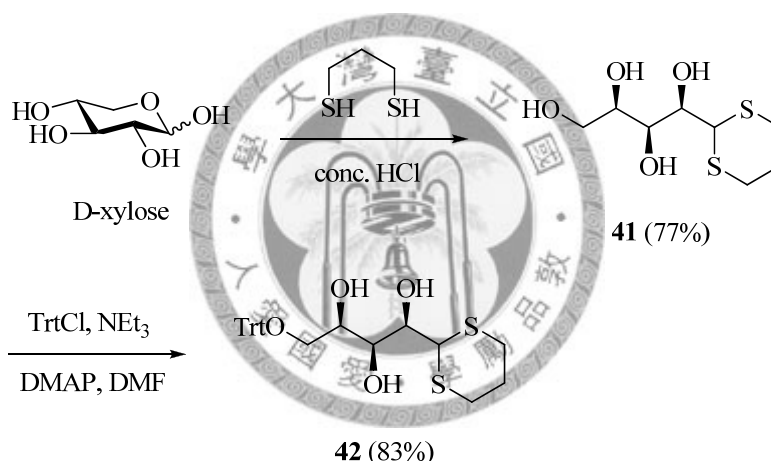
而接下來為了完成五碳糖系列的研究，我將以第四個自然界中常見的五碳糖-木醛糖(xylose)作為起始物(式 13)，利用上述的合成路徑合成自由基環合前驅物 **39**、**40**。



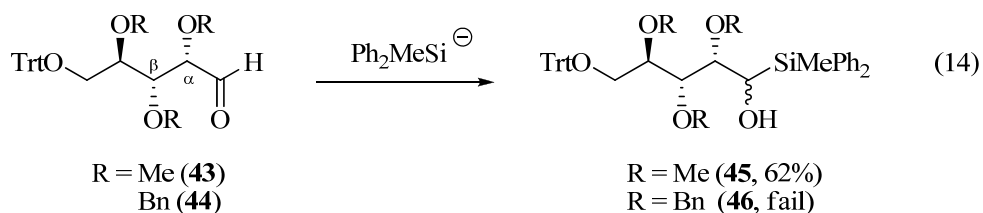
1.1. 木醛糖體系之合成結果討論

首先，利用 Redich¹⁸ 的方法(流程十一)先將木醛糖在濃鹽酸水溶液以及 1,3-丙雙硫醇的條件下反應得到多羥碳鏈 **41**¹⁸ (77%)，接下來在鹼性條件下加入氯化三苯基甲烷，選擇性的保護一級醇，合成化合物 **42**²⁵ (83%)。

流程十一

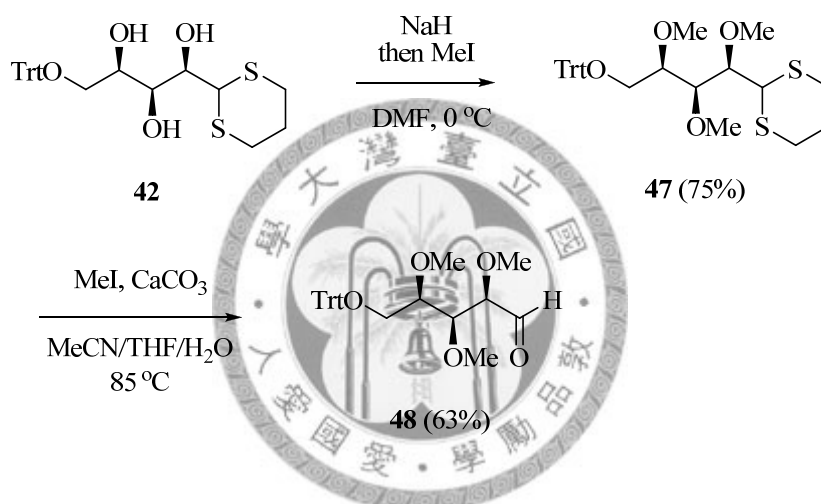


根據之前所提的合成規劃，接下來的反應步驟是要將剩下的二級醇做甲基或者是苄基保護，在先前所做過的研究¹⁰發現，如果糖鏈在醛基的 α 碳以及 β 碳上兩個烷氧基若是處於 syn 的位向(式 14)，且氧上的保護基如果是比較龐大的苄基時(**44**)，矽陰離子會無法順利加成到醛基上，若改用較小的保護基-甲基(**43**)，則會大大降低立障因素得到不錯的結果。

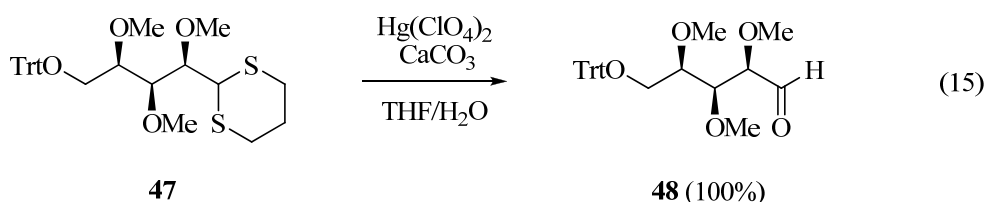


由於木醛糖醛基之 α 碳以及 β 碳上的相對立體化學和 **43**、**44** 相同，所以我們一開始選擇在二級醇接上較小的甲基保護，以期望在接下來的矽陰離子加成反應會有理想的結果；化合物 **42** 首先用氫化鈉做為鹼將羥基去質子化，攝氏零度下將甲基碘加入之後得到醚化合物 **47** (75%)，而在低溫下反應的主要原因是為了避免甲基碘與 1,3-二硫環己烷產生反應，接下來將化合物 **47** 溶解於共溶劑 (THF/MeCN/H₂O) 中，加入甲基碘與碳酸鈣在攝氏 85 度下反應得到所有羥基都保護之木醛糖 **48** (63%)，產率並不是很理想，再加上反應操作比較繁瑣，反應時間長，於是改使用過氯酸汞²² 做為水解試劑。

流程十二



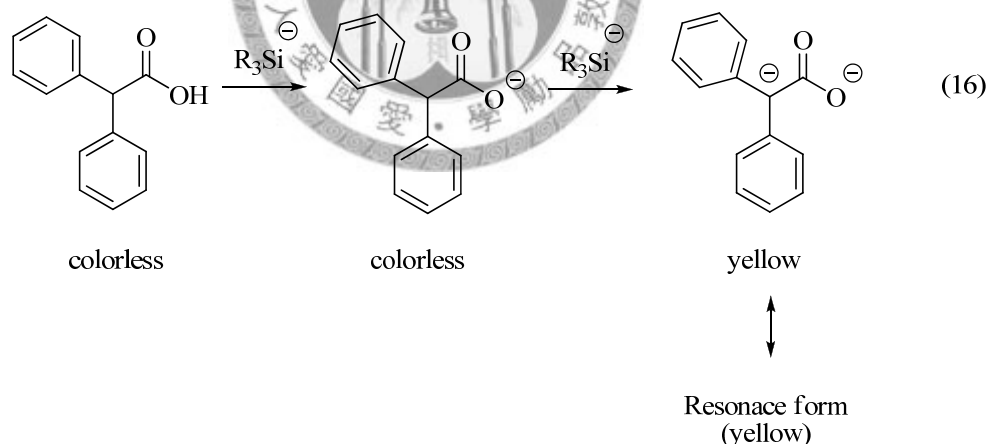
將化合物 **47** 溶於共溶劑 (THF/H₂O) 中，鹼性條件下常溫加入過氯酸汞，反應便可以得到產物 **48** (100%)，而且不需經過管柱層析，只要簡單過濾以及萃取便可以得到非常純的產物(式 15)，是一個易操作又有效率的反應。



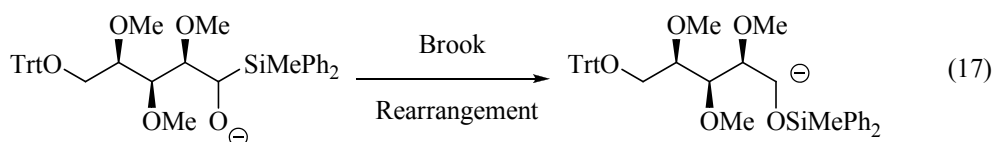
得到 **48** 之後，接下來要利用 cuprate 試劑將矽陰離子加成到醛基上；cuprate 試劑對水敏感，所以分子中所含水氣 (moisture) 的多寡很容易影響到反應結果，因此在反應之前反應物 **48** 會先與苯共沸 (co-evaporation) 數次，除去反應物中的

水氣；而在 cuprate 試劑的製備方面，一開始會先將壓成片狀的鋰金屬與氯化二苯基甲基矽在 THF 中反應。值得注意的是，由於在此是屬於非勻相反應，所以鋰金屬與氯化二苯基甲基矽在溶液中之接觸面積多寡會影響矽陰離子的製備率，所以一般鋰金屬在反應前會先壓成片狀，以增加鋰金屬表面積。鋰金屬與氯化二苯基甲基矽在反應後會產生二苯基甲基矽鋰，溶液呈現暗褐色而且反應會放熱，接下來利用二苯乙酸做為指示劑做酸鹼滴定²⁶，以檢驗二苯基甲基矽鋰的製備率，便於計算接下來所需碘化銅(I)的用量。

在將二苯基甲基矽鋰溶液緩慢滴入二苯乙酸的 THF 溶液(無色溶液)中時，首先會先中和羧基的氫離子(式 16)，此時溶液尚呈無色透明狀，當所有羧基的氫離子被中和掉時，二苯基甲基矽鋰便與羧基的 α 氫反應，當羧基的 α 氫被矽陰離子拔除時，所產生的負電荷可以與 α 碳上所連接的苯環以及羧基共振，改變分子吸收波長，此時在 THF 溶液中呈現很明顯的黃色，以判斷滴定終點。(注意：由於 THF 對於鹽類的溶解度並不是很好，所以二苯乙酸溶液之濃度不可以太高，大約 0.1M，否則在接近滴定終點時，溶液會呈現白色混濁狀，影響判讀)

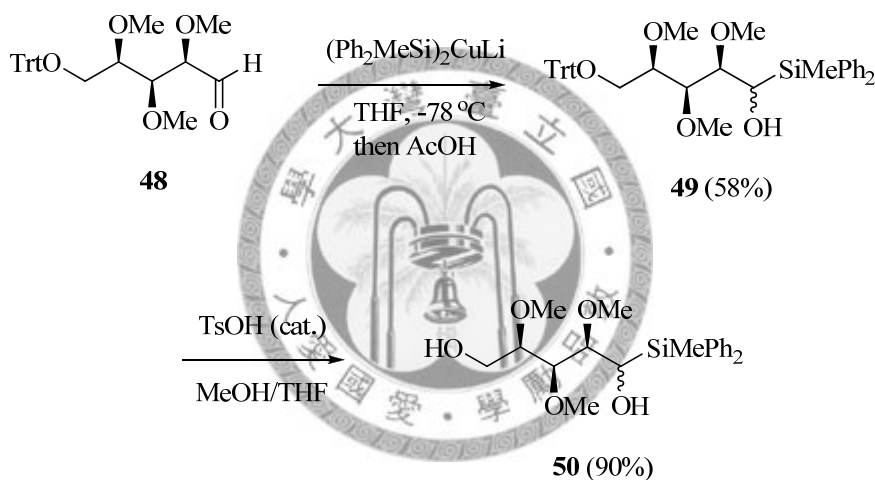


藉由酸鹼滴定計算出二苯基甲基矽鋰的實際數量，再進一步推算出製備 cuprate 試劑所需的碘化銅(I)，攝氏-78 度下讓矽鋰與碘化銅(I)反應，製備出 cuprate 試劑，為深黑色溶液，之後再將已經除過水的反應物 **48** 溶於 THF，攝氏-78 度下緩慢打入 cuprate 試劑中，並在攝氏-78 度下加入醋酸溶液中和氧上的負電荷以及剩餘的矽陰離子，避免在回溫時發生陰離子型態的 Brook Rearrangement²⁷ (式 17)。



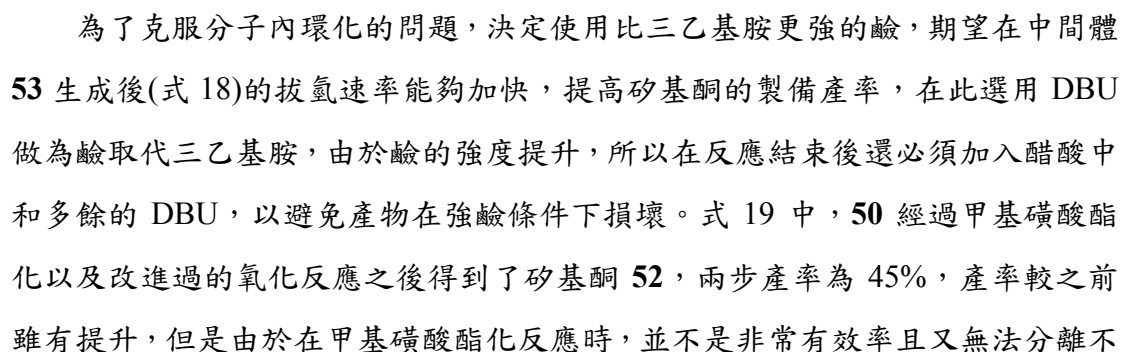
將 **48** 與 cuprate 試劑反應後，得到一對非鏡向異構物醇 **49** (58%)，由於在之後的合成路徑中會將此二級醇氧化成矽基酮，所以並無將兩個異構物分離的需要，在催化量的 PTSA 下，將一級醇上的 trityl 保護基水解下來²⁸，得到一對雙醇 **50** (90%)，而從 **50** 的 ¹H NMR 光譜上判斷，醛基加成之選擇性約為 92 : 8 (流程十三)。

流程十三

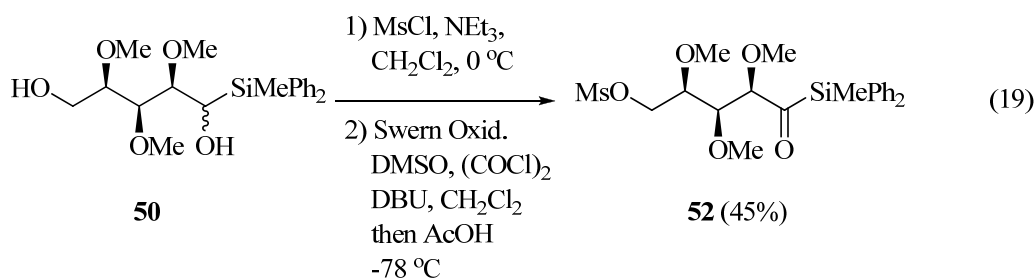


將 **50** 在攝氏零度下(流程十四)，控制甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride)當量數(1.2 當量)，於二氯甲烷中以三乙基胺為鹼，選擇性的與一級醇反應²⁹，合成磺酸酯 **51**，在追蹤反應時發現反應有點紊亂，有其它副產物產生，但是卻無法經由矽膠管柱層析分離得到 **51**，推測產物在矽膠管柱中會發生其它反應而分解，此外，粗產物也無法在室溫下放置太久，不是一個很穩定的分子，因此決定直接將粗產物往下反應再圖分離；粗產物 **51** 經由 Swern Oxidation²⁴ 反應將二級醇氧化，追蹤反應可以發現有兩個新的產物生成，經過矽膠管柱層析分離，可以得到矽基酮 **52**，兩步產率為 32% (流程十四)，而另外一個主要產物經由 ¹H NMR 光譜鑑定之後發現，在氫譜上少了一組甲基的訊號，但是磺酸酯的甲基訊號尚在，此外，在 IR 光譜上亦無發現矽基酮之特徵訊號(C=O, 1640 cm⁻¹)，因此

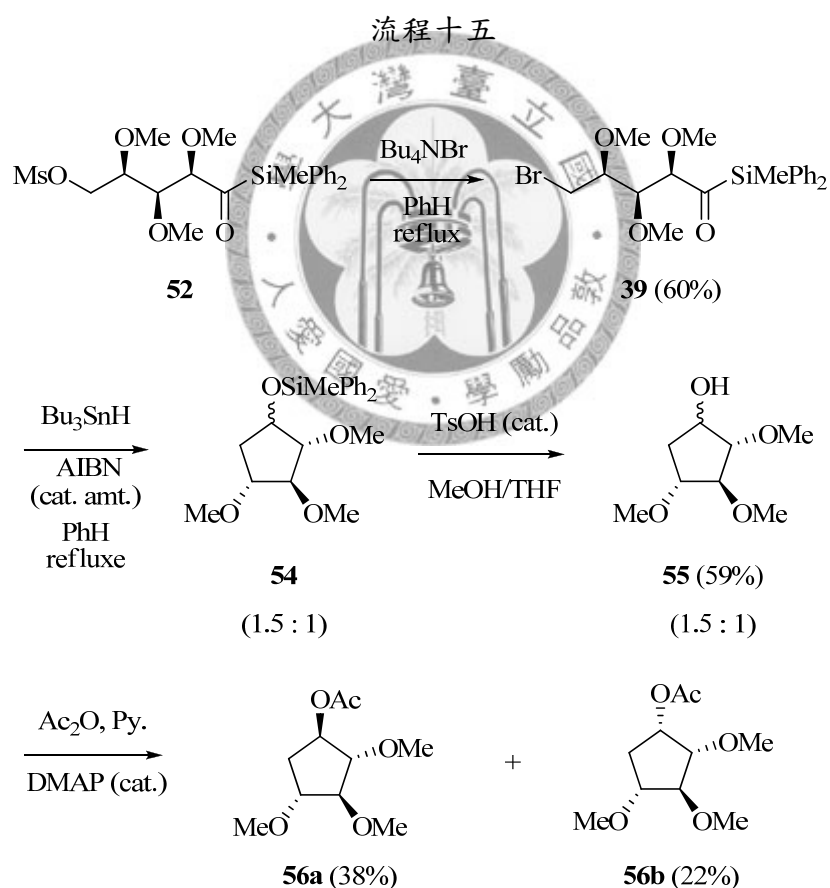
流程十四



純物，導致在接下來的氧化反應時，反應物有許多雜質，間接的影響了反應效率，因此仍然有改進的空間。



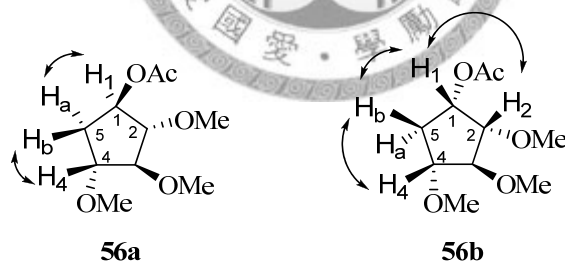
不過在此至少驗證了，當加快氧化中間體拔氫的速度時，的確可以競爭分子內環化反應，提升氧化產物的產率。



將矽基酮 **52** 上的甲基磺酸酯基(流程十五)，與四丁基溴化胺在苯中迴流反應，合成了自由基環化前驅物 **39** (60 %)，在此，我們終於完成了最後一個以五碳醣為模板的環合前驅物，接下來以催化量的 AIBN 以及 1.2 當量三丁基錫烷做

為反應試劑，在苯中迴流反應，可以順利的環化得到一對環化粗產物 **54**，由其 ^1H NMR 光譜中特徵訊號的積分值判斷，兩異構物的選擇性大約為 1.5:1，在不經過純化的情況下，直接將環化產物 **54** 氧上的矽基水解下來，得到 **55**，兩步總產率為 59%，其中兩個異構物仍然無法完全分離，但還是可以從 ^1H NMR 上的特徵訊號 $\delta 3.32$ (s, 3H, OMe, Major) 和 $\delta 3.31$ (s, 3H, OMe, Minor) 的積分值判定兩異構物之比例仍然維持 1.5:1，為了分離兩異構物，將 **52** 與醋酸酐反應之後，便可以分離得到兩個酯類化合物 **56a** (38%) 以及 **56b** (22%)。

結構鑑定方面，主要產物 **56a**，在 H-H COSY 光譜上，由於 H_1 [$\delta 5.00$ (dt, $J = 6.8, 4.8$ Hz)] 之化學位移相對於環上其他氫是位於比較低磁場的位置，所以可以從 H_1 著手，利用相鄰氫之關聯訊號找出環上每個氫之訊號，而經由 NOESY 光譜發現， H_1 與 H_2 [$\delta 3.57$ (t, $J = 4.8$ Hz)] 並無關聯訊號，而在五號碳上之兩個氫 $\delta 1.94$ (dt, $J = 14, 6.8$ Hz) 與 $\delta 2.10$ (dt, $J = 14, 6.8$ Hz) 中， H_4 [$\delta 3.73$ (td, $J = 6.8, 4.8$ Hz)] 只和 $\delta 1.94$ 有關聯訊號，所以 $\delta 1.94$ 應是 H_b 的訊號，而另一訊號 $\delta 2.10$ 則為 H_a ，此外，在這兩個氫 (H_a 、 H_b) 中，只有 H_a 與 H_1 有關聯訊號；藉由二維光譜的幫助，我們可以推論主產物 **56a** 之 H_1 與 H_2 之相對立體關係應為 trans 位向。



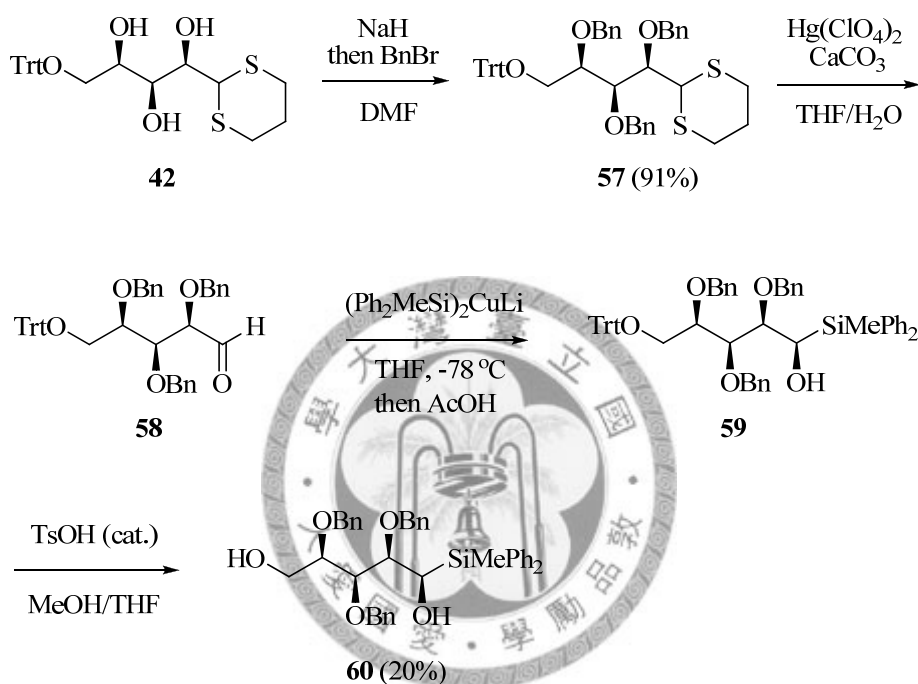
圖二 環合產物 **56a**、**56b** 之 NOESY 關聯訊號

在次要產物 **56b** 的結構鑑定方面，同樣的，可以利用 H-H COSY 光譜之關聯訊號，由最低磁場位置之 H_1 [$\delta 5.19$ (dt, $J = 5.4, 4.4$ Hz)] 找出環上其他氫之訊號，再透過 NOESY 光譜，可以發現，在五號碳上的兩個氫 $\delta 1.80$ (dt, $J = 14.8, 4.4$ Hz) 與 $\delta 2.29$ (ddd, $J = 14.8, 8.4, 5.4$ Hz) 中， $\delta 2.29$ 與 H_4 [$\delta 3.59$ (dt, $J = 8.4, 4.4$ Hz)] 有關聯訊號，應是屬於 H_b ，而在一號碳的立體化學方面， H_1 同時與 H_2 [$\delta 3.50$ (dd,

$J = 7.0, 4.4 \text{ Hz}$)]以及 H_b 有關聯訊號，所以推論次要產物 **56b** 之 H_1 與 H_2 之相對立體關係應為 cis 位向。

完成了木醛糖的環化研究之後，接下來想要挑戰的是，如果將木醛糖二級醇的保護基改用比較龐大的苄基(Bn)時，cuprate 試劑是否真的無法加成到醛基上？

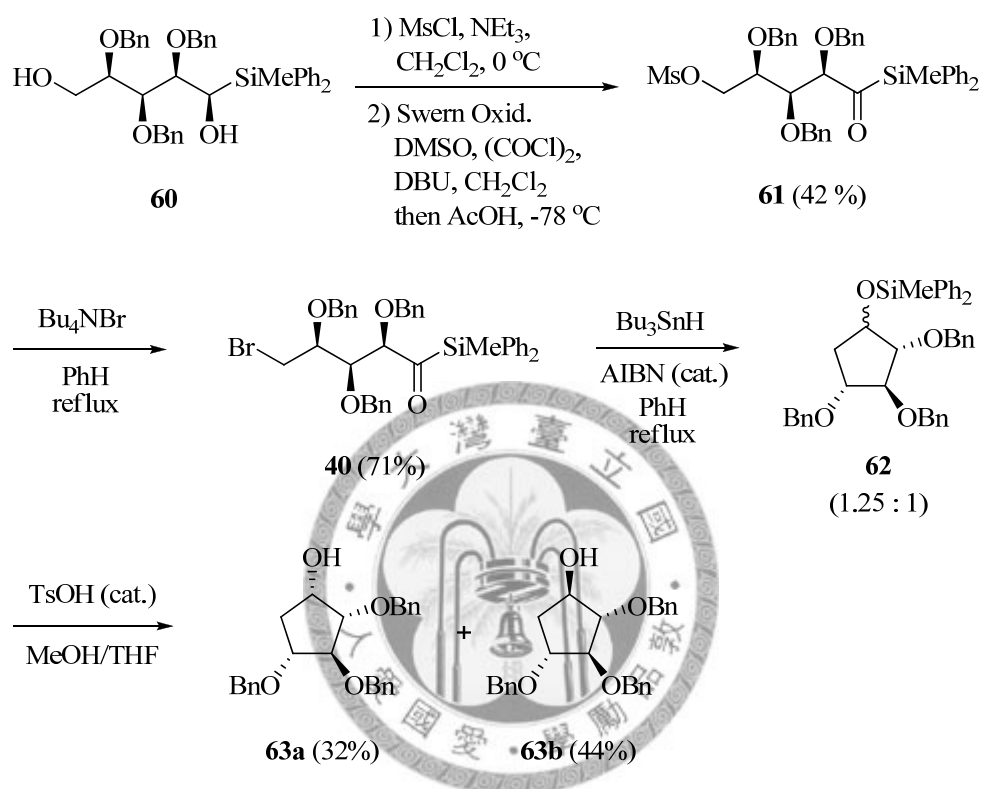
流程十六



因此，**42** (流程十六)以氫化鈉做為鹼，拔除二級醇上的質子，加入溴化苄完成苄基保護²¹得到醚化合物 **57**²⁵ (91%)，再以過氯酸汞為水解試劑，將醛之保護基水解下來，得到所有羥基都上保護的木醛糖 **58**²⁵，由於粗產物純度相當高，因此不需純化即進行下一步反應，與之前使用的反應條件相同，將 **58** 與 cuprate 試劑反應三小時之後，由於在薄層層析上反應物與產物之位置非常靠近，因此無法判定反應的程度，因此只好利用 ^1H NMR 來檢驗反應的結果，令人驚訝的是，矽陰離子竟然順利的加成到醛基上合成醇 **59**，從粗產物的氫譜上可以判讀出仍然有起始物存在，但是由於兩分子極性太近無法分離，因此在不純化的情況下直接進行水解反應，催化量的 PTSA 下，順利的水解一級醇上的三苯甲基得到雙醇 **60**，三步產率為 20%，值得注意的是，在此系統中對於羧基進行加成之選擇性非

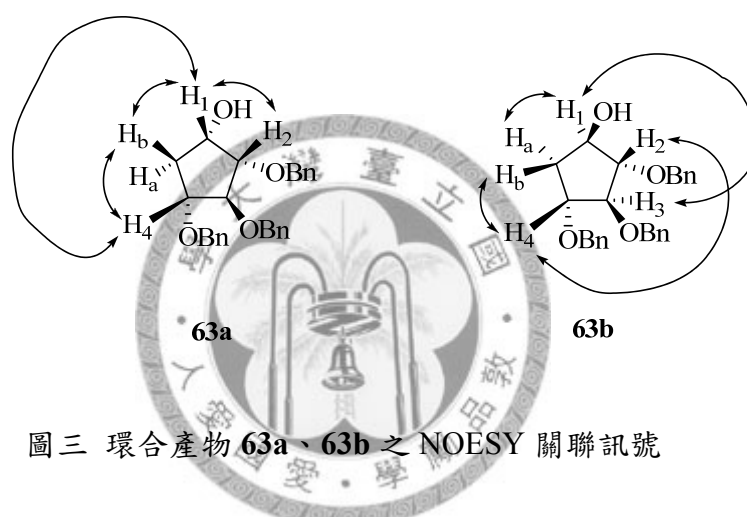
常好，只得到一種位向加成之產物；在兩個不同保護基體系下之結果可以發現，和甲基保護的體系比起來(流程十三)，苄基保護的體系(流程十六)與 cuprate 試劑之反應性的確比較差。

流程十七



依照之前的反應條件，**60** (流程十七)與甲基磺醯氯反應，選擇性的將一級醇轉換成甲基磺酸酯後，不經純化，直接將二級醇利用改良的 Swern Oxidation 氧化得到矽基酮 **61**，兩步產率為 42 %，接下來以苯做為溶劑加入四丁基溴化胺，加熱迴流，行取代反應以溴離子取代甲基磺酸酯，合成自由基反應前驅物 **40** (71%)，在催化量的 AIBN 以及 1.2 當量的三丁基錫烷下，以苯做為溶劑加熱迴流，進行自由基合環反應，得到粗產物 **62**，其中兩個產物之比例依 ¹H NMR 上的特徵訊號判斷約為(1.25 : 1)，不經純化，直接將粗產物 **62** 以催化量的 PTSA 將氧上之矽基水解下來，經過分離純化，得到 **63a** (32%)以及 **63b** (44%)，兩步反應總產率約為 76%。

在結構鑑定方面，次要產物 **63a**，藉由 H-H COSY 光譜， $\delta 4.11-4.17$ (m) 與 $\delta 3.89$ (dt, $J = 7.6, 4.2$ Hz)，皆有可能為一號碳上(H_1)或者四號碳上之氫(H_4)，但是羥基上之氫 $\delta 2.57$ (d, $J = 5.6$ Hz) 與 $\delta 4.11-4.17$ 有關聯訊號，代表著 $\delta 4.11-4.17$ 為 H_1 ，而 $\delta 3.89$ 則為 H_4 ，接下來，再利用相鄰氫之關聯訊號找出環上其他氫；NOESY 上(圖三)可以觀察到，二號碳上的氫(H_2) $\delta 3.77$ (t, $J = 5.2$ Hz) 與 H_1 有關聯訊號，此外，還可以觀察到四號碳上的氫(H_4)也會與 H_1 有關聯訊號，而五號碳上的兩個訊號 $\delta 1.92$ (dt, $J = 13.8, 4.2$ Hz)， $\delta 2.20$ (ddd, $J = 13.8, 7.6, 5.6$ Hz) 中，只有 $\delta 2.20$ 同時與 H_1 、 H_4 有關聯訊號，應為 H_b ；藉由二維光譜的幫助，我們可以推論次產物 **63a** 之 H_1 與 H_2 之相對立體關係應為 cis 位向。



圖三 環合產物 **63a**、**63b** 之 NOESY 關聯訊號

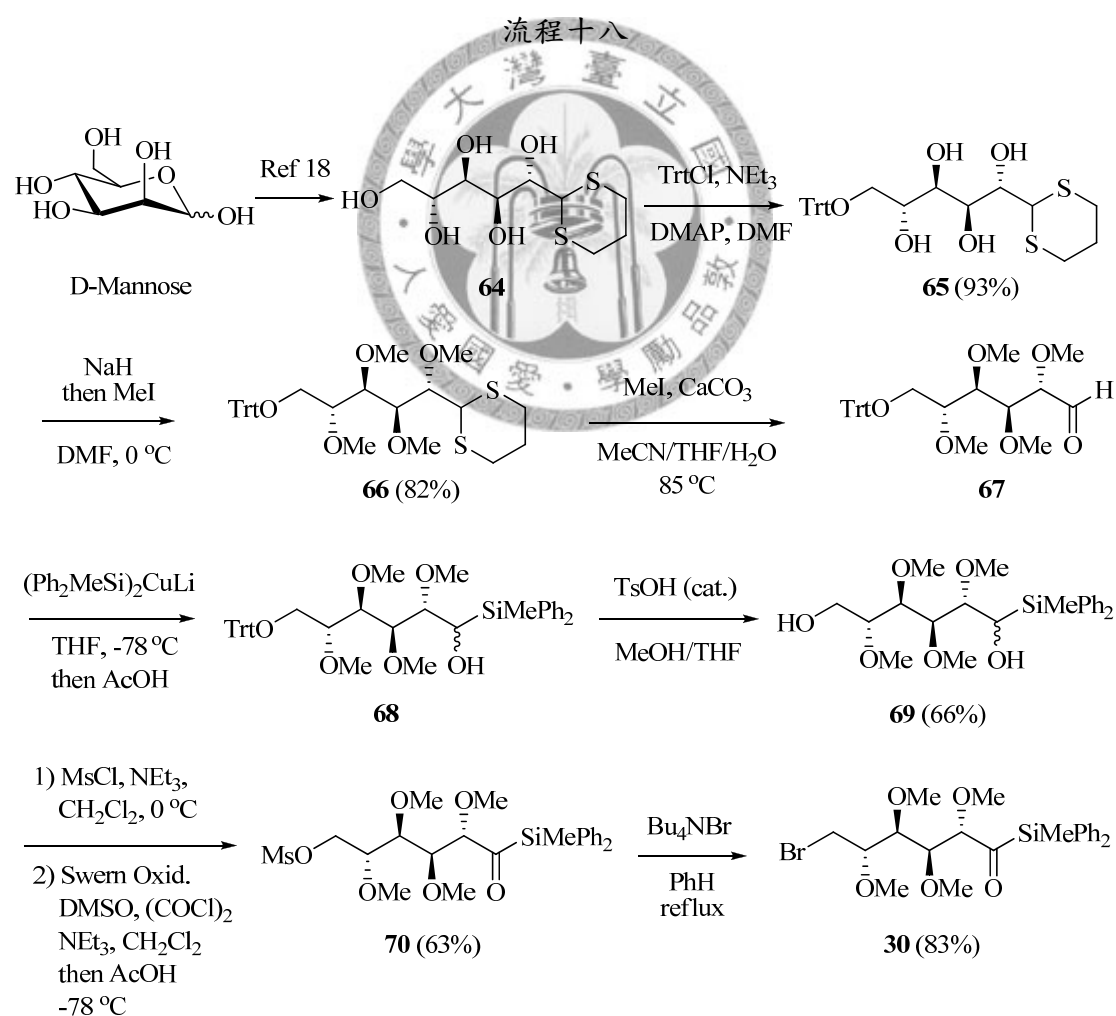
主要產物 **63b** 的結構鑑定方面，同樣的，藉由 H-H COSY 光譜， $\delta 4.25$ (q, $J = 6.0$ Hz) 與 $\delta 4.00$ (dt, $J = 6.0, 4.8$ Hz)，皆有可能為一號碳上(H_1)或者四號碳上之氫(H_4)，而 $\delta 3.75$ (t, $J = 6.0$ Hz, 1H) 與 $\delta 3.94$ (t, $J = 6.0$ Hz) 也有可能為二號碳上(H_2) 或者三號碳上之氫(H_3)，但無法明確的由 H-H COSY 來確認每一個碳上之氫訊號；在 NOESY 方面(圖三)， $\delta 4.25$ 、 $\delta 4.00$ 、 $\delta 3.75$ 以及 $\delta 3.94$ 四組訊號中， $\delta 4.00$ 、 $\delta 3.75$ 以及 $\delta 3.94$ 這三組訊號皆與苺基位置的氫有關聯訊號，而 $\delta 4.25$ 卻沒有，因此可以推論 $\delta 4.25$ 為 H_1 ，而 $\delta 4.00$ 為 H_4 ， $\delta 3.75$ 為 H_2 ， $\delta 3.94$ 為 H_3 ，此外，五號碳上的兩組訊號， $\delta 1.92-2.02$ (m with dt at 1.96, $J = 13.0, 6.0$ Hz) 與 $\delta 2.11$ (ddd, $J = 13.0, 6.0, 4.8$ Hz) 中， $\delta 1.92-2.02$ 與 H_4 有關聯訊號，應為 H_b ，而 $\delta 2.11$ 與 H_1 有關聯訊號，應為 H_a ，此外，還可以觀察到 H_2 與 H_4 有關聯訊號，以及 H_3 與 H_1

有關聯訊號；由 NOESY 之結果可以推論，主要產物 **63b** 之 H₁ 與 H₂ 之相對立體關係應為 trans 位向。

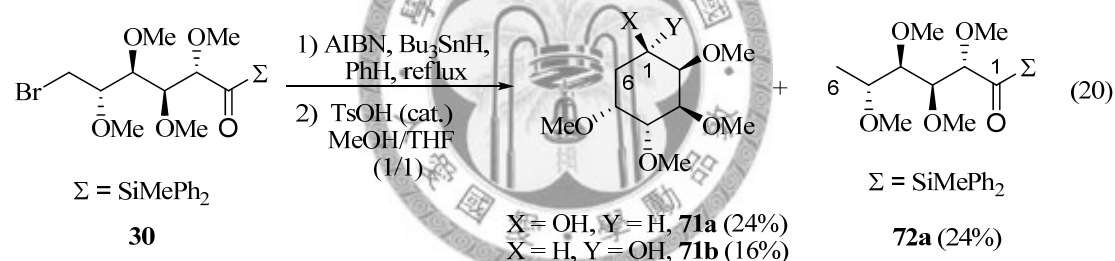
在完成以五碳醣為模板的自由基環化反應合成多羥五員碳環之後，接下來我們將利用相同的合成路徑，應用在六碳醣上，並期望能夠合成多羥六員碳環(式 9)。

1.2. 甘露糖體系之合成結果討論

在之前本實驗室張哲健的研究¹⁰之中，曾經利用與五碳醣相同的合成路徑，成功的以甘露糖為起始物合成環合前驅物 **30**，因此我們打算將 **30** 在相同條件下進行自由基環化反應。



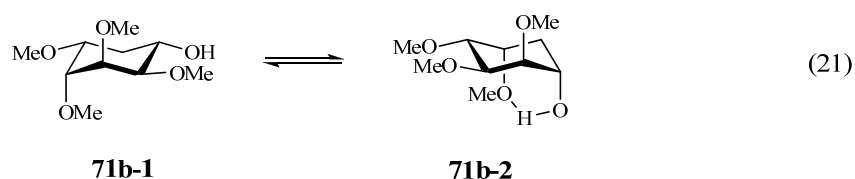
甘露糖做為起始物合成的多羥碳鏈 **64**¹⁸(流程十八)，在鹼性條件下加入氯化三苯基甲烷，選擇性的保護一級醇¹⁹，合成化合物 **65** (93%)，用氫化鈉做為鹼將羥基去質子化，攝氏零度下將甲基碘加入之後得到醚化合物¹⁹ **66** (82%)，接下來將化合物 **66** 溶解於共溶劑(THF/MeCN/H₂O)中，加入甲基碘與碳酸鈣在攝氏 85 度下反應²² 得到所有羥基都保護的甘露糖 **67**，在這個體系之中，利用此條件水解 1,3-二硫環己烷的效率非常理想，所以不經純化直接進行下一個反應，將 **67** 與 cuprate 試劑反應²³ 後，得到一對非鏡向異構物醇 **68**，催化量的 PTSA，將一級醇上的 trityl 保護基水解下來²⁸，得到雙醇 **69**，選擇性約為 7.9:1，三步反應的總產率為 66%。接下來在攝氏零度下於二氯甲烷中以三乙基胺為鹼，控制甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride)當量數(1.2 當量)，選擇性的與一級醇反應²⁹，不經純化，以 Swern 的條件，直接進行二級醇的氧化²⁴，得到矽基酮化合物 **70**，兩步反應總產率為 63%，最後，將 **70** 上的甲基磺酸酯基，與四丁基溴化胺在苯中迴流反應³⁰，合成了自由基環化前驅物 **30** (83 %)。



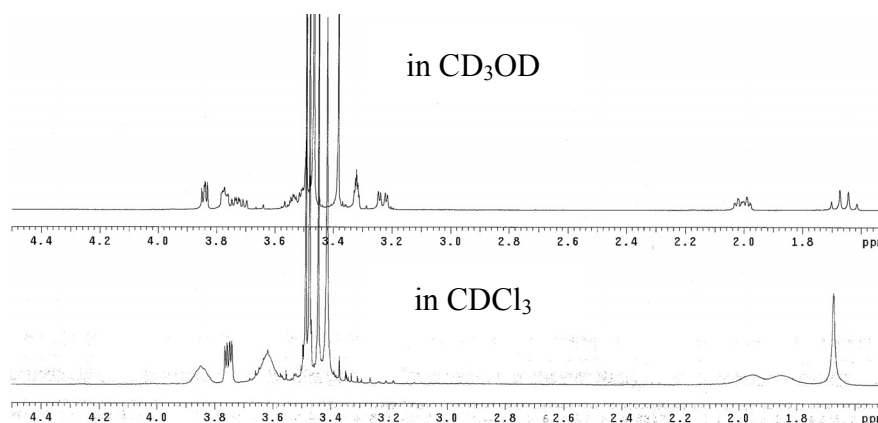
在催化量的 AIBN 以及 1.2 當量的三丁基錫烷下，以苯做為溶劑加熱迴流，進行自由基合環反應，由自由基環化粗產物的 ¹H NMR 光譜上，在 δ 1.78-1.98 附近可以觀察到環化產物的特徵訊號(C(6)-H)，同時，也有觀察到還原產物 **72a** 之訊號， δ 3.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)，但是由於環化產物與還原產物之極性太近，無法完全分離，因此粗產物直接在 PTSA 催化下進行水解，將環合產物之矽基水解下來，而還原產物 **72a** 卻不受影響，造成極性差異增加而順利分離，得到環化產物 **71a** (24 %)、**71b** (16%)以及一個還原產物 **72a** (24%)。

有趣的是，**71a** 以及 **71b** 在以重氫氣仿做為溶劑的 ¹H NMR 光譜中，訊號都非常寬，原因可能是六員環的兩種構形間快速翻轉，導致在氫譜上訊號變寬。以

71b 為例(式 21), 由於在 **71b** 的兩種可能構形之中, 皆各有兩個甲氧基位於軸向, 另外兩個位於赤道向, 唯一的能量差異就在於羥基的位向, 而在 **71b** 的兩種可能構形之中, 若只論取代基的位向, **71b-1** 相對於 **71b-2** 是較為穩定的構形, 但是在 **71b-2** 中, 當羥基在軸向時, 羥基上的氫會與五號碳上同樣位於軸向的甲氧基上之氧原子形成分子內氫鍵而穩定 **71b-2** 之能量, 因此造成兩個構形間之能量差距減少, 平衡時兩者比例接近, 而構形間翻轉很快, 造成在氫譜上訊號變寬之現象。



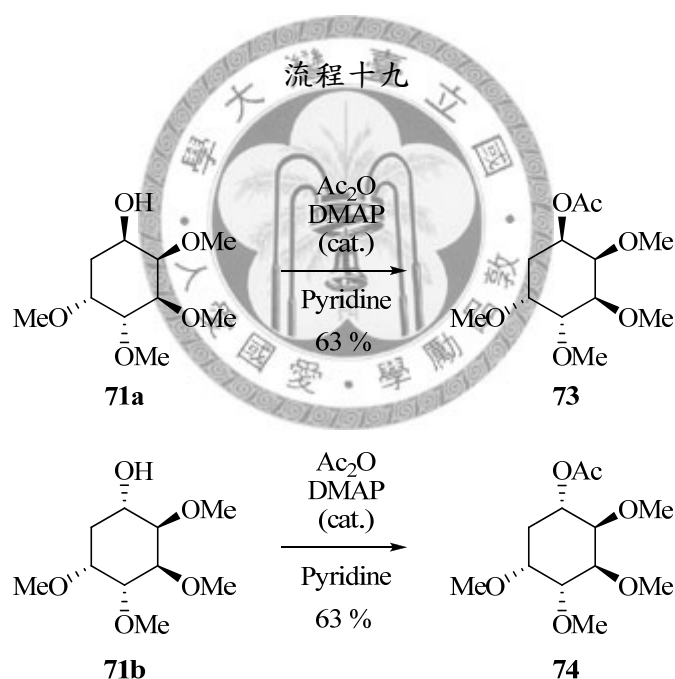
如果將溶劑改成 protic solvent, 則分子內氫鍵被分子間氫鍵取代, 或許就有可能可以讓構形間的平衡往 **71b-1** 之方向, 而減低訊號變寬之現象; 當我們將溶劑改成重氘甲醇時(圖四), 可以發現在氫譜上之訊號開始有了差異性, 六號碳上之兩個氫由原本在重氘氯仿作為溶劑時的 δ 1.85 (br s, 1H), δ 1.95 (br s, 1H)分裂成 δ 1.64 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H), δ 1.99 (dt, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H), 而環上其他氫的訊號也有此現象。



圖四 不同溶劑對於 **71b** 氫譜之影響

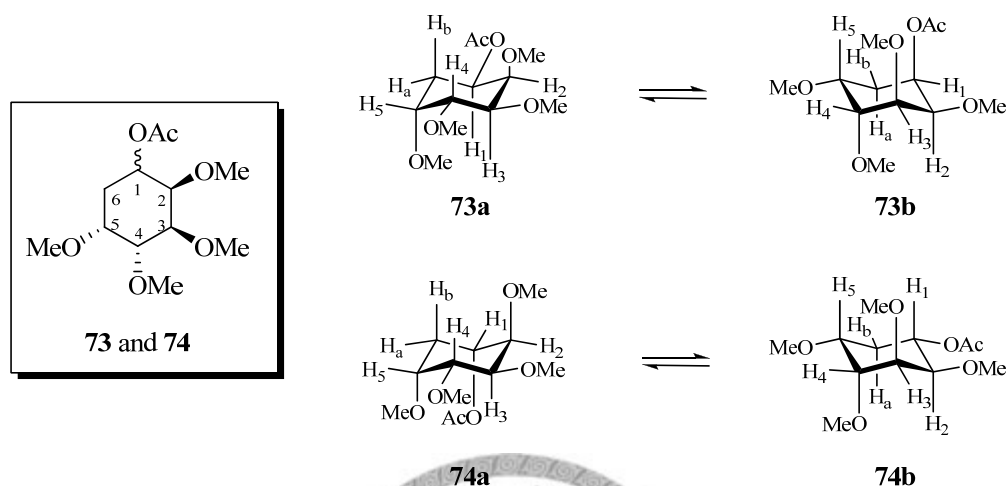
雖然改變溶劑可以讓 **71a** 和 **71b** 在光譜上的解析度提高，仍然不足夠用以鑑定分子的結構，但是這提供了我們一個訊息：可以將羥基接上取代基，改變兩種構形間的平衡，如此一來便可以幫助我們完成分子結構的鑑定。

由於 **71a**、**71b** 之結構因素，造成在 ^1H NMR 光譜上之訊號非常寬而且重疊程度非常高，因此決定在羥基上接上一拉電子基，一方面造成一號碳上之氫與其它環上氫的化學位移有明顯差異，而易於鑑定一號碳上之立體中心，一方面也希望在接上取代基之後，在氫譜上能有明顯改善訊號重疊以及訊號很寬之現象，在此，我們分別將環化產物 **71a**、**71b** 溶於吡啶中(流程十九)，在催化量的 DMAP 下與醋酸酐反應得到酯類化合物 **73** (63%)、**74** (63%)。



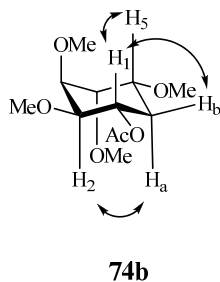
1.3. 甘露糖體系之環化產物結構鑑定

流程二十



副產物 74

在化合物 **74** 的 H-H COSY 光譜中，由於一號碳上的氫(H_1)，相較於環上其它的氫，位於最低磁場的位置 $\delta 5.47$ (ddd, $J = 11.6, 9.2, 4.6$ Hz)，可由其關聯訊號，找出環上其它氫的訊號；在尚未確定立體結構之前提下，**74** 的結構有兩種可能性(**73** 或 **74**) (流程二十)，若假設均採取椅式構形則有 **73a**, **73b**, **74a**, **74b** 四種可能的構形必須考慮。在 **74** 的 1H NMR 光譜中，六號碳上的兩個氫出現在 $\delta 1.96$ (q, $J = 11.6$ Hz) 和 2.34 (dt, $J = 11.6, 4.6$ Hz)，由其中位於 $\delta 1.96$ 的氫之偶合常數來判斷，可以發現在上述的四種構形中，只有在 **74b** 結構中的 H_a (位於軸向的氫) 會具有三個大的偶合常數能符合此偶合型態，而六號碳上位於 $\delta 2.34$ 的另一個氫，其偶合常數也符合 **74b** 結構上屬於赤道向的氫(H_b)，具有一個大的以及兩個小的偶合常數。除此之外，一號碳上的氫具有兩個大的以及一個小的偶合常數，也和 **74b** 中的 H_1 環境相同。



圖五 化合物 **74** 之 NOE 關聯圖

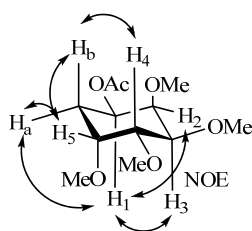
另一方面在 NOESY 光譜上(圖五),除了可以看到二號碳上位於 $\delta 3.59 - 3.65$ (m)的氫(H₂)只會與六號碳上軸向的氫(H_a)有關聯外,也可以觀察到 H₁ 與 H_b 以及五號碳上位於 $\delta 3.52 - 3.58$ (m)的氫有關聯;值得注意的是, H₁ 只有與 H_b 有關聯而不是同時與 H_a、H_b 有關聯,這代表 H₁ 的確是位於軸向位置。綜合以上 ¹H NMR 光譜以及 NOESY 光譜上的資訊,唯有 **74b** 結構可以完整的符合,所以在此我們確認 **74** 在一號碳的立體構造,且此化合物主要是以 **74b** 這個構形存在。

而從 **74** 之兩個構形異構物的相對穩定度來看, **74a** 以及 **74b** 所含的四個甲氧基都各有兩個置於軸向,但是 **74b** 的乙醯氧基置於赤道向,而 **74a** 的乙醯氧基置於軸向,因此 **74b** 的構形相對穩定,亦符合光譜的推論。

主產物 **74**

化合物 **73** 為 **74** 的差向異構物(epimer), 有 **73a** 以及 **73b** 兩種可能的構形, 同樣的, 利用 **73** 的 H-H COSY 光譜, 可由位於最低磁場位置之一號碳上的氫(H₁) [$\delta 5.26$ (d, $J = 12.7$ Hz)] 的關聯訊號, 找出環上其它氫的訊號; 在氫譜上可以發現二號碳上位於 $\delta 3.79$ (br s, half-band width = 3 Hz)的氫(H₂)以及五號碳上位於 $\delta 3.39$ (br s, half-band width = 4.8 Hz)的氫(H₅)之偶和常數都非常小, 代表這兩個氫都應是位於赤道向的氫, 而且 H₁ 可根據其偶合常數推論是位於軸向的氫。除此之外, 三號碳上的氫(H₃), $\delta 3.64$ (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz), 以及四號碳上的氫(H₄), $\delta 3.59$ (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz), 都是具有一個大的以及一個小的偶合常數, 表示皆為位於軸向的氫。另外就六號碳上的兩個氫(H_a, H_b)而言, 以 **73a** 的結構來看, 在軸位 H_b 的將具有二大一小的偶合常數, 因此符合此一條件的訊號, 亦即位於 $\delta 1.92$

(td, $J = 12.7, 2.3$ Hz)之處的氫應為 H_b ，而位於 $\delta 2.05$ (dtd, $J = 12.7, 4.4, 1.6$ Hz)之處具有一大三小的耦合常數，應屬於在赤道位的 H_a ，此氫與 H_b 會有一個大的耦合常數(12.7 Hz)，而與 H_1 和 H_5 則有兩個小的耦合常數(4.4 Hz)，另外一個最小的耦合常數(1.6 Hz)應是來自與 H_2 的 W 型態遠距耦合，這些耦合現象均支持 H_a 是位於赤道位向的氫。在四個構形異構物中，也只有 **73a** 的結構較為符合以上的推論。



73a

圖六 化合物 **73** 之 NOE 關聯圖

在 NOESY 光譜證據上(圖六)則可以看到 H_b 與 H_4 有關聯，且 H_1 會同時與 H_a 、 H_2 以及 H_3 有關聯，在此同樣的可以發現 H_1 只與 H_a 有關聯而非同時與六號碳上的兩個氫(H_a 、 H_b)有關聯，支持了 H_1 位於軸向，另外，也可以發現 H_5 同時與 H_a 、 H_b 有關連，代表 H_5 是屬於赤道位向的氫；所以由耦合常數以及 NOESY 的光譜資訊我們可以推論唯有 **73a** 這結構可以完整解釋光譜數據，所以我們可以認定 **73** 的絕對結構以及其構形為 **73a**。

而從 **73** 的兩個構形異構物的相對穩定度來看，和 **74a**、**74b** 情形相同，**73a** 以及 **73b** 的所含四個甲氧基都各有兩個置於軸向，但是 **73a** 的乙醯氧基置於赤道向，而 **73b** 的乙醯氧基置於軸向，因此 **73a** 的構形相對穩定，符合光譜的推論。

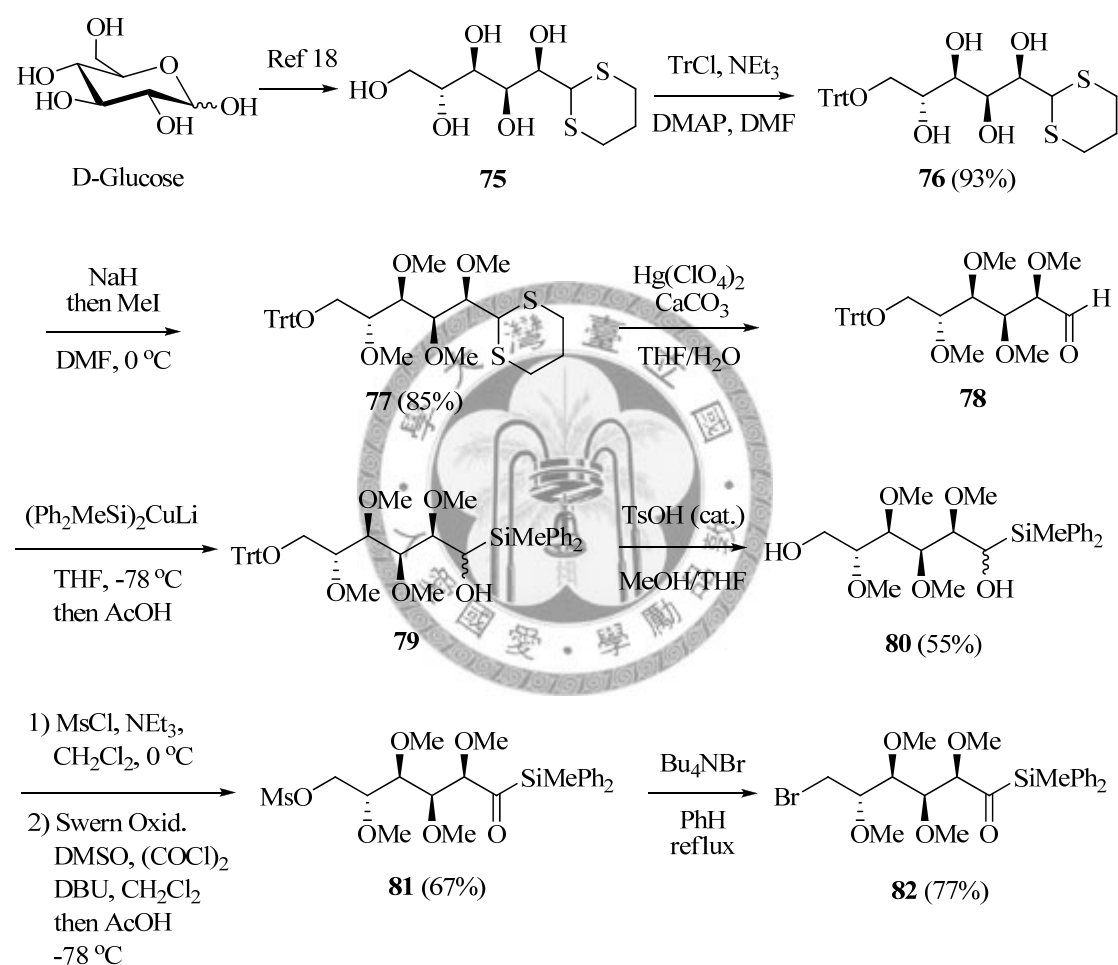
綜合來看，比較 **73a** 與 **74b** 中位於 C_6 的氫之位置，可發現在軸的位氫皆居於高場，這亦符合 ^1H NMR 中常見的規則。

在此，終於得到第一個以六碳醣為模板所環合的六員環產物，在此證明了，使用相同的合成路徑，我們同樣的也可以在六碳醣上利用矽基酮來完成自由基環化反應得到多羥六員環產物，只不過在環合的效率上不如五碳醣的體系，而原因已在前面討論過⁸。

1.4. 葡萄糖體系之合成結果討論

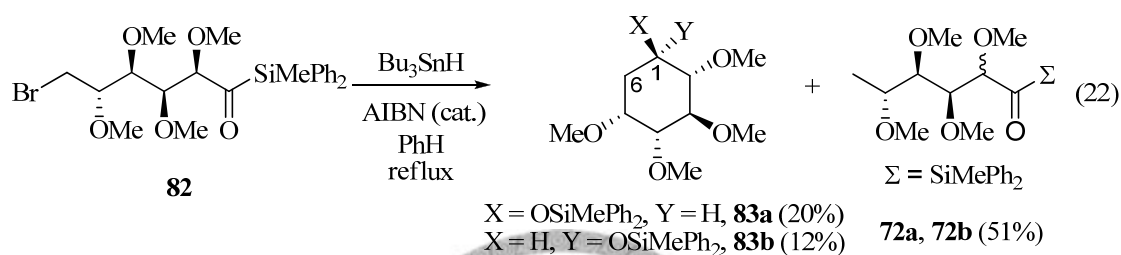
完成了第一個以六碳醣為模板的 1,6-自由基環化反應之後，接下來利用相同路徑，以葡萄糖為起始物，完成多羥六碳環的合成研究。

流程二十一



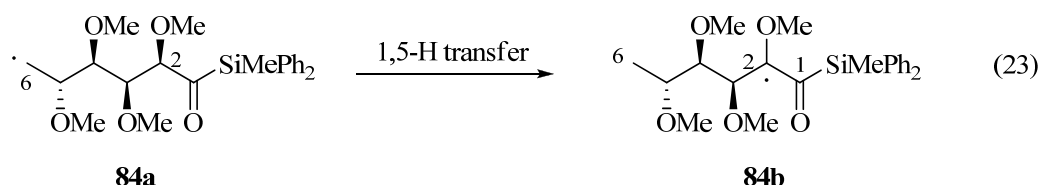
在葡萄糖的醛基上用 1,3-丙二硫醇保護的多羥碳鏈 **75**¹⁸(流程二十一)，鹼性條件下加入氯化三苯基甲烷，選擇性的保護一級醇¹⁹，合成化合物 **76**(93%)，用氫化鈉做為鹼將羥基去質子化，攝氏零度下將甲基碘加入之後得到醚化合物¹⁹ **77** (85%)，接下來將化合物 **77** 溶解於共溶劑(THF/H₂O)中，加入過氯酸汞與碳酸鈣，在常溫下反應²² 非常有效率的得到所有羥基都保護的葡萄糖 **78**，不經純化直接

進行下一個反應，將 **78** 與 cuprate 試劑反應²³ 後，得到一對非鏡向異構物醇 **79**，在催化量的 PTSA 下，將一級醇上的 trityl 保護基水解下來²⁸，得到雙醇 **80**，選擇性為 91:9，三步反應的總產率為 55%。接下來在攝氏零度下於二氯甲烷中以三乙基胺為鹼，加入甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride) (1.5 當量)，選擇性的與一級醇反應²⁹，不經純化以 Swern 的條件，DBU 為鹼直接進行二級醇的氧化²⁴，得到矽基酮化合物 **81**，兩步反應總產率為 67%，最後，將 **81** 上的甲基磺醯酯基，與四丁基溴化胺在苯中迴流反應³⁰，合成了自由基環化前驅物 **82** (77 %)。

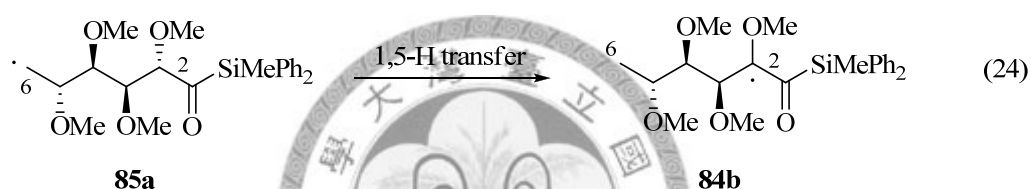


環合前驅物 **82** 在催化量的 AIBN 以及 1.5 當量三丁基錫烷下(式 22)，以苯做為溶劑加熱迴流，進行自由基合環反應，由自由基環化粗產物的 ¹H NMR 光譜上，在 δ 1.99–2.23 附近可以觀察到環化產物的特徵訊號(C(6)–H)，同時，也有觀察到兩個還原產物 **72a**、**72b** 的訊號， δ 3.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H, Major, **72a**)， δ 3.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H, Minor, **72b**)，由 ¹H NMR 光譜判斷還原產物的比例約為 3.8:1，經過矽膠管柱純化分離之後，可以得到兩個環化產物 **83a** (20%)，**83b** (12%) 以及一對還原產物 **72a**，**72b** (51%)。

值得注意的是，在此系統當中，總共得到兩種還原的產物(**72a**, **72b**)，而原因可能是當 **82** 在六號碳位置形成碳自由基(**84a**)之後(式 23)，其中有一種可能的反應路徑，是與二號碳上之氫原子進行 1,5-氫原子轉移，將自由基轉移到二號碳上，得到自由基中間體 **84b**，由於 captadative effect³¹，使得位於二號碳上之自由基非常穩定，最後 **84b** 再抓取氫原子，得到兩個異構物 **72a**，**72b**。

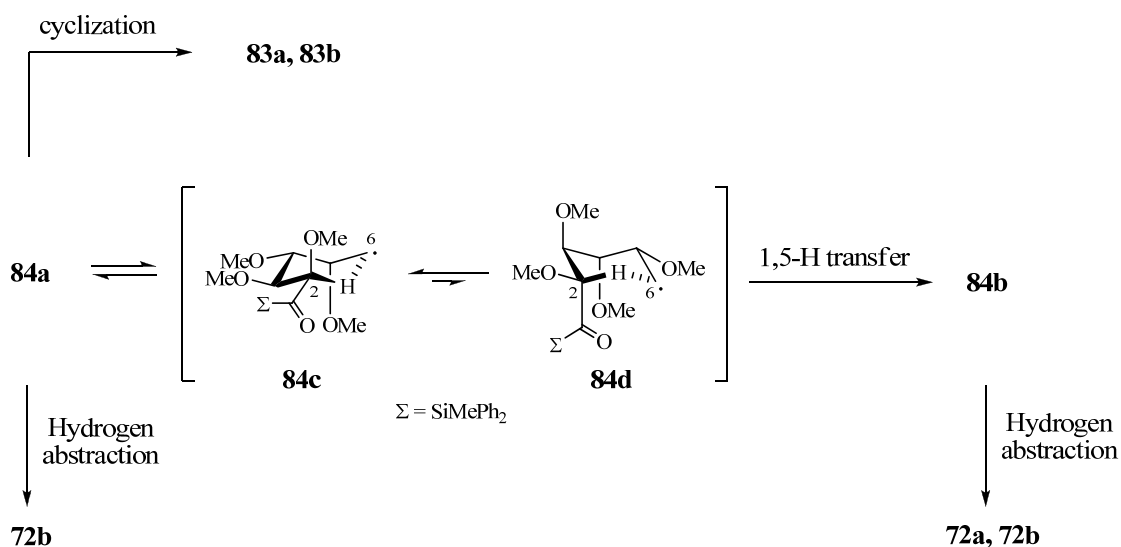


如果依照上一段之推論，甘露糖體系之溴化合物 **30** 在六號碳上生成自由基後，得到碳自由基 **85a** (式 24)，此時進行 1,5-氫轉移，會得到與葡萄糖體系相同之自由基中間體 **84b**，再抓取氫原子，則應該也會得到兩種還原產物，但是為何在甘露糖系統的自由基反應結果中(式 20)，卻只得到一種還原產物(**72a**)?這代表著可能是由於 **85a** 與 **84a** 在二號碳上之取代基位向不同，造成 **85a** 不易進行 1,5-氫轉移，因此接下來將先探討在碳鏈上取代基位向，對於自由基反應中間體的影響。



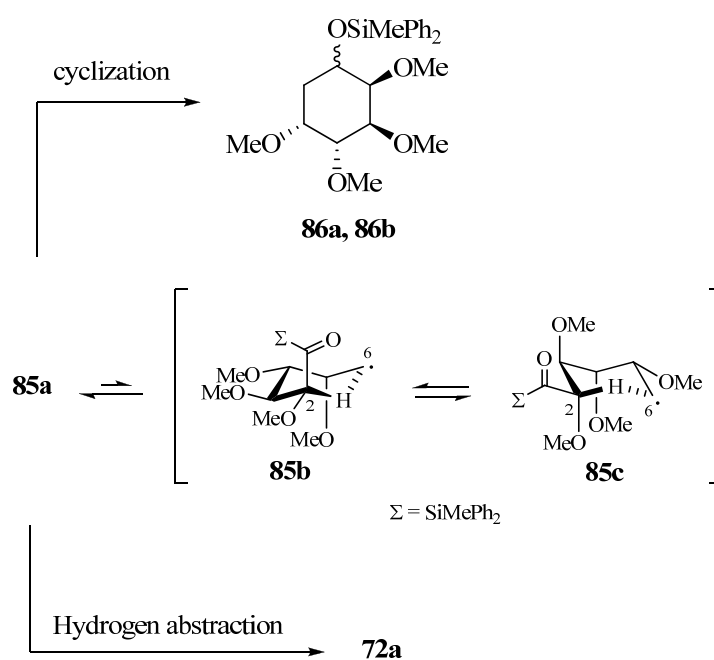
當自由基中間體 **84a** 生成時，會有三種可能之路徑(流程二十二)，第一，進行自由基環化反應，第二，直接抓取氫原子得到還原產物，第三，進行分子內 1,5-氫轉移得到 **84b** 之後，再抓取氫原子得到還原產物；當 **84a** 要進行 1,5-氫轉移時，會經過兩種可能的反應過渡態(**84c**, **84d**)，在兩過渡態之取代基位向上，**84c** 及 **84d** 之甲氧基各有兩個位於假軸向，兩個位於假赤道向，但是 **84c** 最龐大之矽基酮官能基是置於假赤道向，在能量上明顯低於將龐大之矽基酮官能基置於假軸向之 **84d**，因此可能是經過反應活化能較低之中間態 **84c**，進行 1,5-氫轉移得到 **84b**。

流程二十二



而在甘露糖之系統中，**85a** 同樣也有三種可能路徑(流程二十三)，但是在 1,5-
 氫轉移的可能過渡態(**85b**，**85c**)中，**85b** 上三個甲氧基位於假赤道向，一個甲氧
 基以及最龐大之矽基酮基位於假軸向，而 **85c** 雖然最龐大之矽基酮基位於假赤道
 向，但是仍有三個甲氧基位於假軸向，從能量之觀點來看，兩過渡態之能量皆偏
 高。

流程二十三

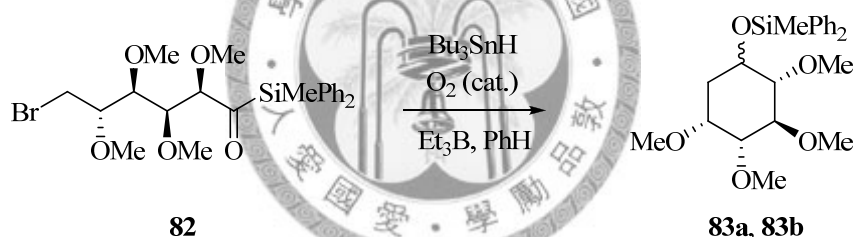


因此，如果假設 **84a** 以及 **85a** 之能量相近，而 **84c** 之能量又明顯低於 **85b**、**85c**，便可以推測出，**84a** 進行 1,5-氫轉移之活化能低於 **85a**，相對的，**85a** 要進行 1,5-氫轉移之活化能較高，不易進行，我們所看到的還原產物是末端自由基直接抓取氫的結果；這似乎可以解釋為何甘露糖體系之還原產物只有一種(**72a**)，而葡萄糖體系卻有兩種還原產物(**72a**，**72b**)，按照這樣的推測，我們認為 **72a** 中在 C(2)位置的立體化學應衍自於溴化合物 **30**。

因此，預期在甘露糖體系之中，將自由基反應之濃度降低，以及拉長三丁基錫烷滴入之時間，或許可以使環合產物之比例增加，提升環化效率。

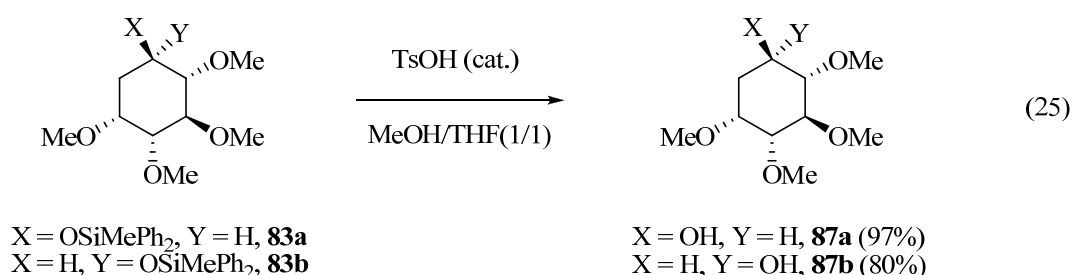
此外，在自由基環化方面，在葡萄糖體系之中，也曾經嘗試著改用三乙基硼做為環化試劑(表三)，在氧氣的存在下進行自由基合環反應，希望對於環合效率能有所提升，但是效果並不顯著，而且反應副產物變多。

表三 化合物 **82** 自由基環化結果



Entry	Et ₃ B (equiv.)	Time (h)	Yield (%)
1	5	15	< 27
2	4	3	< 19

在得到葡萄糖體系之自由基環化產物之後，接下來，分別將 **83a**、**83b** 在催化量 PTSA 下(式 25)，於 MeOH/THF 中去除矽基，分別得到環己醇 **87a** (97%)，**87b** (80%)。

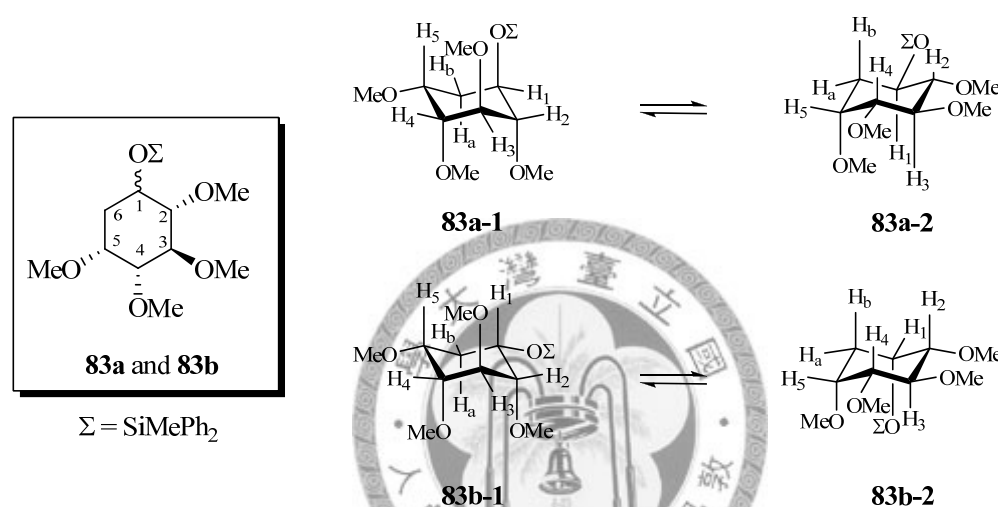


1.5. 葡萄糖體系之環化產物結構鑑定

主產物 83a

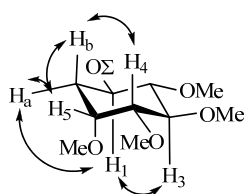
83a 的結構有兩種可能性(**83a** 和 **83b**) (流程二十四)，若是均採用椅式構形則會有四種可能構形必須考慮(**83a-1**，**83a-2**，**83b-1**，**83b-2**)。

流程二十四



在 **83a** 的 H-H COSY 光譜中有兩種可能性，其中， $\delta 2.90$ (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz) 以及 $\delta 3.15$ (t, $J = 9.4$ Hz) 分別都有可能為二號碳上(H_2)或者四號碳上的氫(H_4)，而 $\delta 3.20$ (br s) 和 $\delta 4.20$ (ddd, $J = 11.6, 9.4, 5.0$ Hz) 也可能分別為一號碳上(H_1)或五號碳上的氫(H_5)，唯一可以確定的是， $\delta 3.68$ (t, $J = 9.4$ Hz) 為三號碳上的氫(H_3)以及 $\delta 1.10$ (ddd, $J = 13.6, 11.6, 1.6$ Hz)、 $\delta 1.96$ (dt, $J = 13.6, 5.0$ Hz) 為六號碳上的兩個氫(H_a 、 H_b)； ^1H NMR 光譜上， H_3 具有兩個大的耦合常數，可以由此推論此氫位於軸向，同樣的，兩個可能為 H_2 或者 H_4 的訊號，皆含有大的耦合常數，各都是屬於軸向位的氫，因此在四種可能的構形之中，**83a-2** 以及 **83b-2** 較為符合目前之推論。另一方面， $\delta 3.20$ 和 $\delta 4.20$ 兩個可能為 H_1 或者 H_5 的兩個訊號中， $\delta 4.20$ 具有兩個大的耦合常數，應為軸向的氫，而 $\delta 3.20$ 皆為小的耦合常數，應為赤道位向的氫，**83a-2** 和 **83b-2** 兩個可能構形中，**83a-2** 之 H_1 位於軸向，而 H_5 位於赤道向，較符合 $\delta 3.20$ 和 $\delta 4.20$ 之分裂，因此可知 $\delta 4.20$ 為 H_1 ，而 $\delta 3.20$ 為 H_5 ，並

且可以由 H-H COSY 關聯訊號推知 H_2 為 δ 3.15, H_4 為 δ 2.90, 此外, 在 C_6 上的兩個氫(H_a 、 H_b)中, δ 1.10 具有兩大一小的偶合常數, 是屬於軸向位的氫(H_b), 而 δ 1.96 之氫則是只有一大兩小的偶合常數, 是屬於赤道位向的氫(H_a)。



83a-2, $\Sigma = \text{SiMePh}_2$

圖七 化合物 **83a** 之 NOE 關聯圖

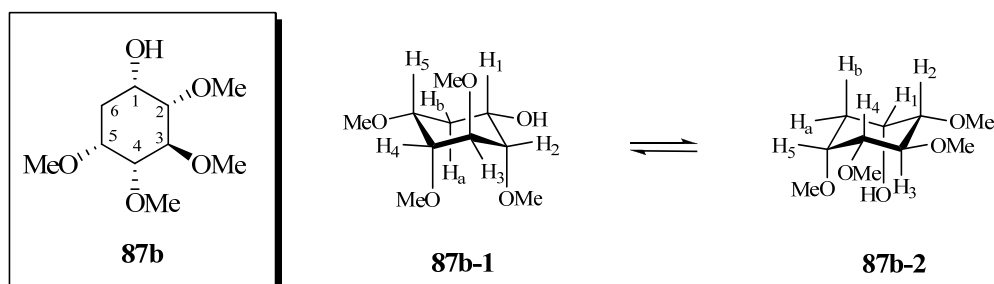
在 NOESY 上(圖七), H_1 與 H_3 之氫有關連訊號, 而且 H_1 只會與 H_a 有關連, 而 H_b 則只會與 H_4 有關聯訊號, 此外, 這 H_a 和 H_b 同時跟 H_5 有關聯訊號, 因此由偶合常數以及 NOESY 可以推論出 **83a** 的結構為 **83a** 且構形為 **83a-2**。

而從兩個構形異構物的相對穩定度來看, **83a-1** 中有四個取代基在軸向而 **83a-2** 中有四個取代基都置於赤道向, 因此 **83a-2** 的構形相對穩定, 符合光譜的推論。

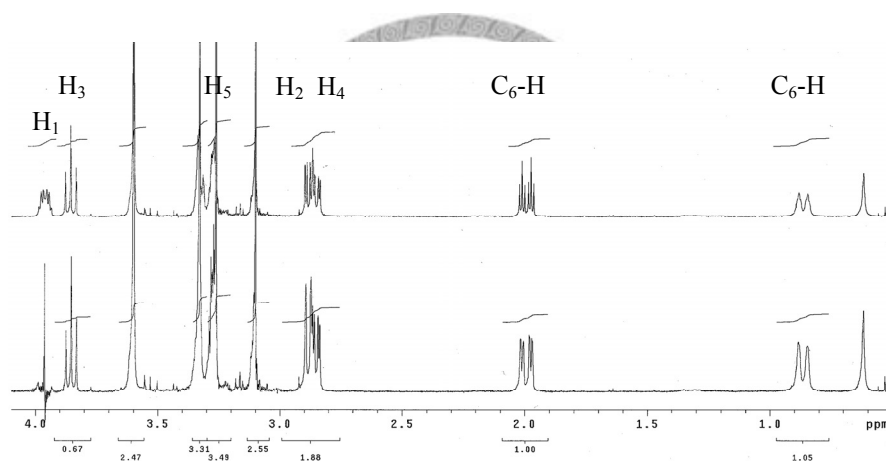
由於結構因素, 化合物 **83b** 在 ^1H NMR 光譜上之訊號變寬, 解析度不夠, 無法進行結構鑑定, 幸運的是, 在將 **83b** 的矽氧基水解之後得到的環己醇 **87b** (式 25), 在重氘苯溶劑中之氫譜訊號解析度非常好, 足以進行分子結構的鑑定。

87b 之結構鑑定

流程二十五

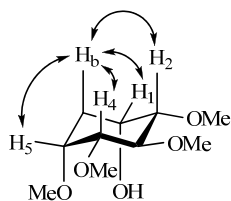


在將 **83a** 之差向異構物(epimer)-**83b** 去掉矽基之後所得之化合物 **87b**，具有 **87b-1** 以及 **87b-2** 兩種可能的構形，在 ^1H NMR 的訊號中，透過很明顯位於最高場的兩個訊號 H_a 及 H_b ($\delta 0.99$ 與 $\delta 2.12$)，再經由 H-H COSY 光譜的關聯可以得知，位於 $\delta 3.98$ (t, $J = 8.8$ Hz) 之訊號為三號碳之氫(H_3)，而 $\delta 2.98$ (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz) 與 $\delta 3.01$ (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz) 兩訊號皆有可能為二號碳(H_2)以及四號碳之氫(H_4)之氫，同樣的， $\delta 3.41$ (br s)、 $\delta 4.06$ – 4.12 (m) 兩訊號也都可能為一號碳(H_1)或五號碳之氫(H_5)；為了解決這個問題，透過 HMQC 可得知， $\delta 3.41$ 和碳譜上位於 $\delta 78.1$ 之碳有關聯訊號，而 $\delta 4.06$ – 4.12 和碳譜上位於 $\delta 67.0$ 之碳有關聯訊號；在 HMBC 光譜中， $\delta 78.1$ 和 $\delta 67.0$ 這兩組碳的訊號只有 $\delta 78.1$ 和一組甲氧基之氫於 $\delta 3.23$ (s) 有關聯訊號，因可以推論出 $\delta 78.1$ 為五號碳，且 H_5 位於 $\delta 3.41$ ，也因此可以得知 $\delta 4.06$ – 4.12 為 H_1 。



圖八 化合物 **87b** 之去偶核氫譜比較圖

此外，在去偶合實驗中將 H_1 去偶合，可以發現 $\delta 2.98$ 以及 $\delta 3.01$ 兩組訊號中，只有 $\delta 3.01$ 之分裂受到改變，應為 H_2 ，因此 $\delta 2.98$ 則應為 H_4 ；在 **87b** 的 ^1H NMR 光譜上， H_2 [$\delta 3.01$ (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz)]、 H_3 [$\delta 3.98$ (t, $J = 8.8$ Hz)] 以及 H_4 [$\delta 2.98$ (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz)] 都具有大的偶合常數，是屬於軸向的氫，而 H_1 [$\delta 4.06$ – 4.12 (m)] 以及 H_5 [$\delta 3.41$ (br s)]，都只有小的偶合常數，是屬於赤道位向的氫，所以在 **87b-1** 以及 **87b-2** 兩種可能構形物之中，**87b-2** 較符合目前推論；從 H_a 與 H_b 的偶合分裂形式來看，兩者均只有一個相互偶合的大偶合常數(8.8 Hz)，其餘皆為小的偶合常數，這代表了其相鄰位之 H_1 與 H_5 皆應在赤道位，亦較符合 **87b-2** 之構形。

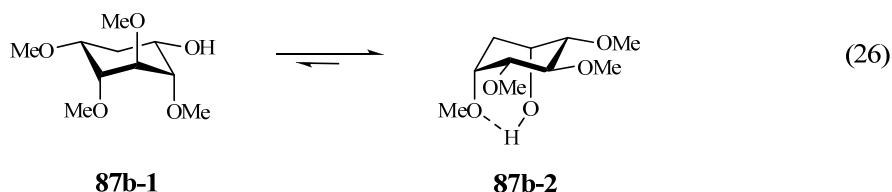


87b-2

圖九 化合物 87b 之 NOE 關聯圖

另外有關 H_a 與 H_b 之區別，在 NOESY 上(圖九)， H_1 、 H_2 、 H_4 、 H_5 四個氫皆只與 C_6 上位於 $\delta 0.99$ (br d, $J = 14.6$ Hz) 之氫有關聯訊號，代表這個氫為 H_b 。因此由偶合常數以及 NOESY 亦可以推論出 87b 的構形為 87b-2，並確認其 $C(1)$ 之絕對結構。

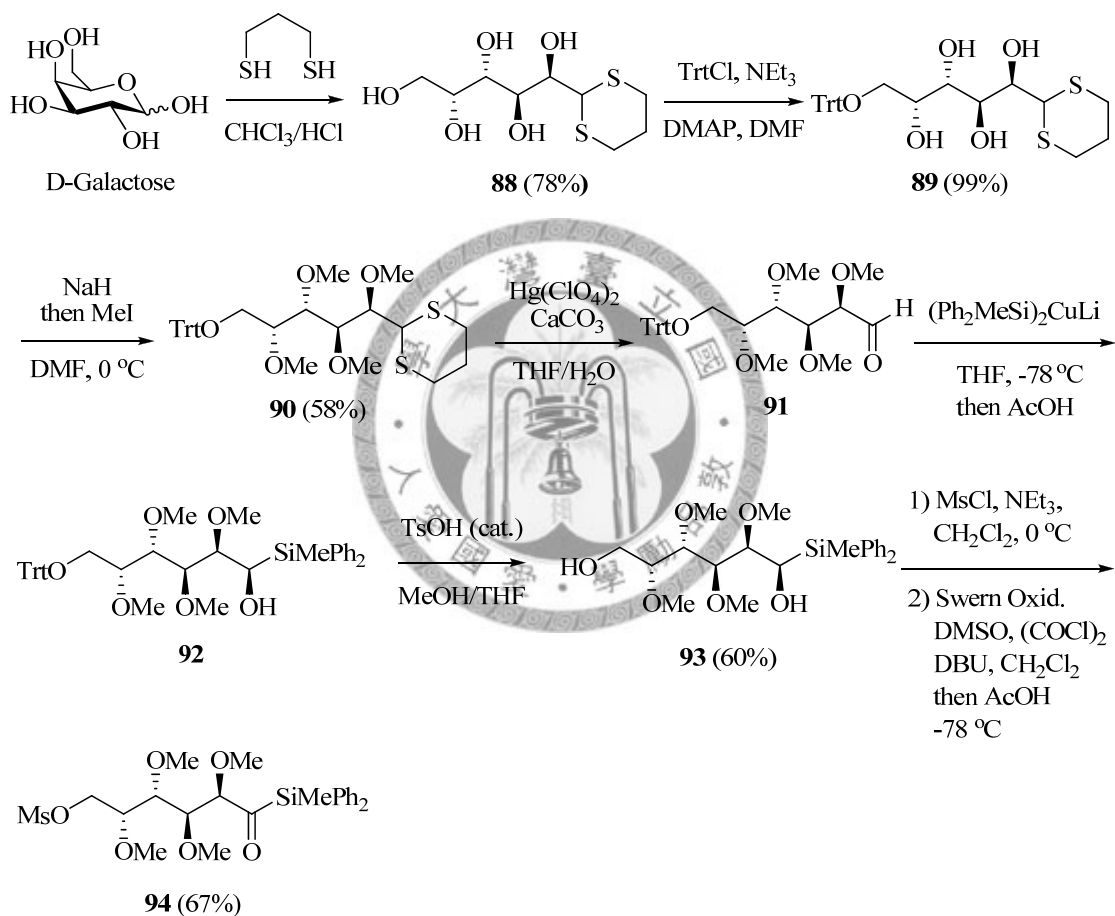
值得注意的是，為何化合物 83b 與 83b 水解矽基後之產物 87b 在氫譜上之訊號解析度有如此的不同？推測原因可能是，83b 有 83b-1 與 83b-2 兩種可能構形(流程二十四)，其中 83b-1 之三個甲氧基位於軸向，而一個甲氧基以及最龐大的矽氧基位於赤道向，而 83b-2 則是三個甲氧基位於赤道向，而一個甲氧基以及最龐大之矽氧基位於軸向，兩構形之相對能量差距不多，造成平衡時兩構形之比例相近，在兩構形間快速翻轉的情形之下，造成訊號變寬；而化合物 87b，在兩種可能的構形之間(流程二十五)的比例有顯著的變化，87b-1 有三個甲氧基位於軸向，一個甲氧基以及較小之羥基位於赤道位向，而 87b-2 則是有三個甲氧基位於赤道位向，一個甲氧基以及較小之羥基位於軸向，相對來講，87b-2 較為穩定。除了兩構形之取代基位於軸向以及赤道向數目的差異外，還有可能的原因是在構形 87b-2 時，位於軸向之羥基與五號碳上同樣位於軸向之甲氧基有分子內氫鍵，造成 87b-2 與 87b-1 之能量差異加大，造成構形間平衡更偏向於 87b-2 (式 26)，使得化合物 87b 在氫譜上的解析度提升。



在完成了甘露糖以及葡萄糖系列之環化研究之後，接下來，我們將以自然界中第三個常見的六碳醣-半乳糖作為模板，完成第三個六員環的自由基環化研究。

1.6. 半乳糖體系之合成結果討論

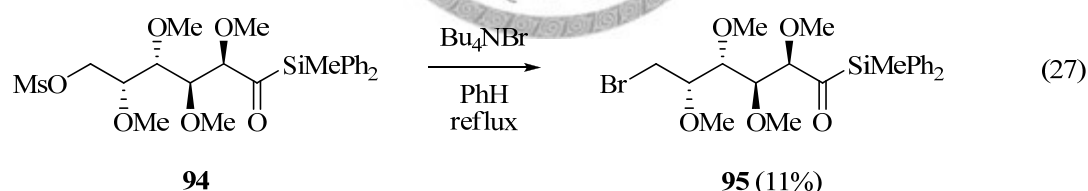
流程二十六



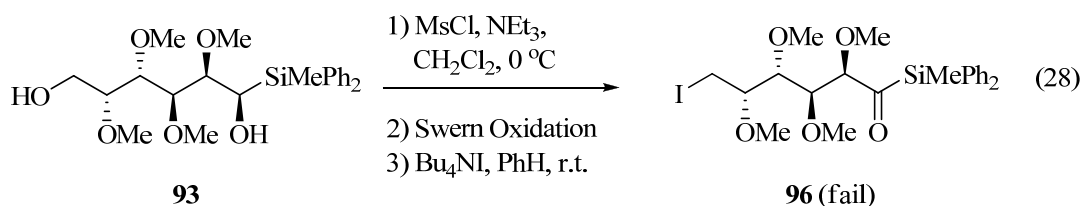
利用 Redich¹⁸ 的方法(流程二十六)將半乳糖在濃鹽酸水溶液以及氯仿中加入 1,3-丙雙硫醇反應得到多羥碳鏈 **88**¹⁸ (78%)，化合物 **88** 在鹼性條件下加入氯化三苯基甲烷，選擇性的保護一級醇¹⁹，合成化合物 **89** (99%)，用氫化鈉做為鹼將羥基去質子化，攝氏零度下將甲基碘加入之後得到醚化合物¹⁹ **90** (58%)，接下來將化合物 **90** 溶解於共溶劑(THF/H₂O)中，加入過氯酸汞與碳酸鈣，在常溫下

反應²²，非常有效率的得到所有羥基都保護的半乳糖 **91**，不經純化直接進行下一個反應，將 **91** 與 cuprate 試劑反應²³後，得到一對非鏡向異構物醇 **92**，在催化量的 PTSA 下，將一級醇上的 trityl 保護基水解下來²⁸，得到雙醇 **93**，三步反應的總產率為 60%，由結果可以發現，在這體系中，醛基加成具有非常好的專一性，只得到一個產物。接下來在攝氏零度下於二氯甲烷中以三乙基胺為鹼，加入甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride) (1.2 當量)，選擇性的與一級醇反應²⁹，不經純化以 Swern 的條件，DBU 為鹼直接進行二級醇的氧化²⁴，得到矽基酮化合物 **94**，兩步反應總產率為 67%，令人意外的是，化合物 **94** 非常不穩定，無法在常溫下放置太久，很容易分解，因此在合成後無法存放太久，必須趕緊進行下一步溴化反應。

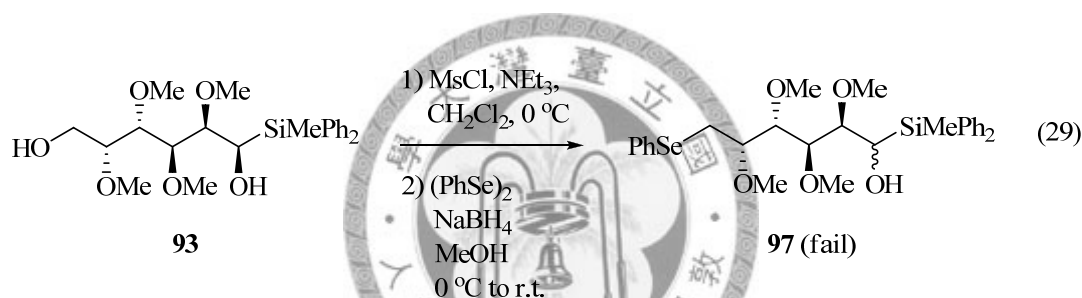
將 **94** 溶於苯中，加入四丁基溴化胺迴流反應，得到自由基環化前驅物 **95** (11%) (式 27)，產率非常的不理想；在追蹤反應時，觀察到一非常明顯之副產物生成，將副產物純化分離之後，在 ¹H NMR 上發現，相較於起始物，副產物的磺酸酯基已被取代且少一組甲氧基之訊號，這不禁讓我們猜測在加熱反應的過程中，溴離子取代磺酸酯基之前已被分子內之甲氧基上的氧原子取代，形成分子內環化產物，而這種分子內環化的現象在之前木醛糖體系的 Swern oxidation 反應時，我們也曾觀察到。



值得一提的是，相較於 **94**，化合物 **95** 很明顯的就比較沒有分子內環化的問題，我們曾經將反應時間由三小時增加到四小時，結果發現 **95** 的產率並無明顯變化，代表著當 **95** 生成之後，碳鏈上之溴原子並不會被甲氧基取代而環化，原因可由軟硬酸鹼理論解釋³³，當碳鏈上有較硬(hard)之離去基(磺酸酯)時，此時鏈上較硬的親核基(甲氧基)比較容易進行取代反應，當溴原子取代磺酸酯之後，形成較軟之離去基，取代反應便比較不易進行了。



有了以上的觀察以及假設，決定使用更軟、親核性更強的四丁基碘化胺，並期望藉由碘陰離子的強親核性，能在室溫下直接取代磺酸酯基，降低分子內環化的競爭，以得到自由基環合前驅物；化合物 **93** 利用相同步驟(式 28)將一級醇接上磺酸酯基之後，不純化下直接進行二級醇的氧化反應，得到矽基酮，同樣的，不經純化，直接在常溫下，苯溶劑中加入四丁基碘化胺進行取代反應，很不幸的，在常溫下反應顯然無法順利進行，而且在追蹤反應時仍然發現到環化副產物正逐漸生成。

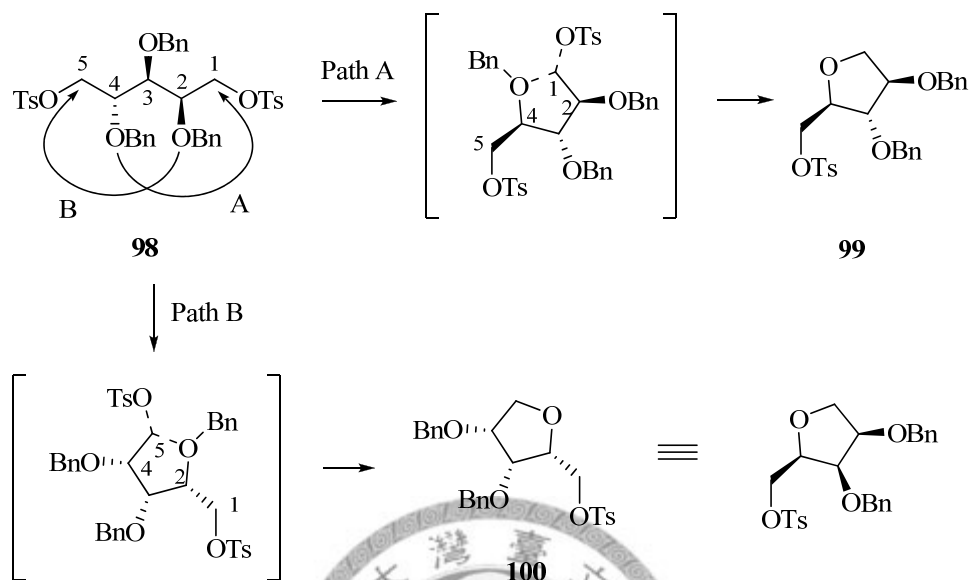


我們也曾經嘗試過改用硒做為自由基離去基(式 29)，將 **93** 之一級醇選擇性的接上磺酸酯基之後，在低溫下利用硒陰離子直接取代磺酸酯基³²，可是結果發現，環化產物的生成速度更為快速，強親核性之硒陰離子完全無機會與 **93** 反應，原因可能為反應的溶劑為甲醇，在極性溶劑之中，分子內環化的速度更快，即使反應溫度降低，分子內環化仍然非常快。

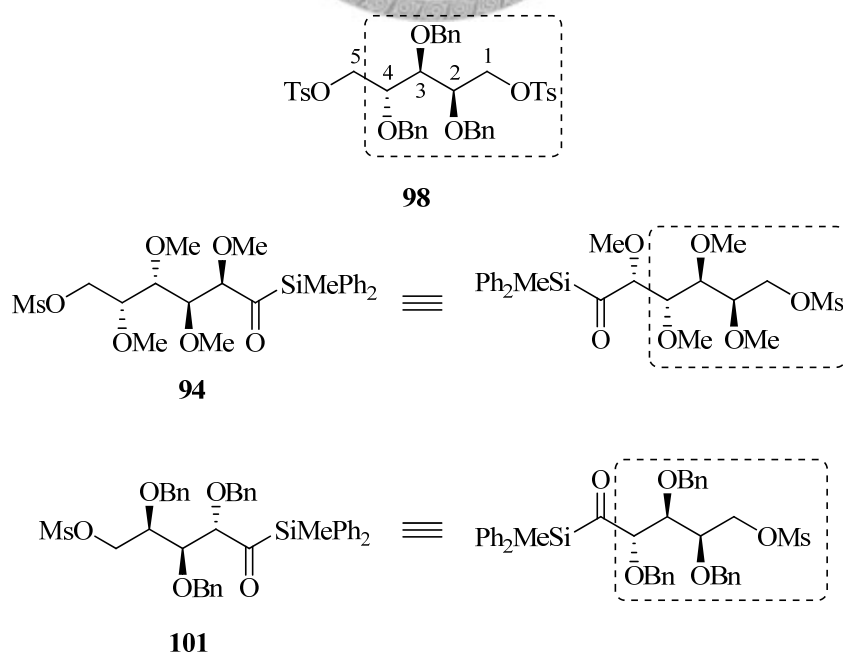
在文獻上，Barker³⁴ 曾經發表過有關於直鏈糖分子上之烷氧基取代磺酸酯基，形成分子內環化的研究，在文中曾經提到過，每個烷氧基間之相對立體位向會影響到分子內合環之速度，其中，化合物 **98** 有兩種可能環化產物(流程二十七)，可是卻只有得到 **99**，主要原因是由於在生成 **100** 的過渡狀態時，所有取代基皆互為 cis 位向，造成活化能增高，反應不易進行；相對的，化合物 **99** 在生成時，

反應中間體的所有取代基皆互為 trans 位向，反應活化能較低，所以環化速度增快。

流程二十七

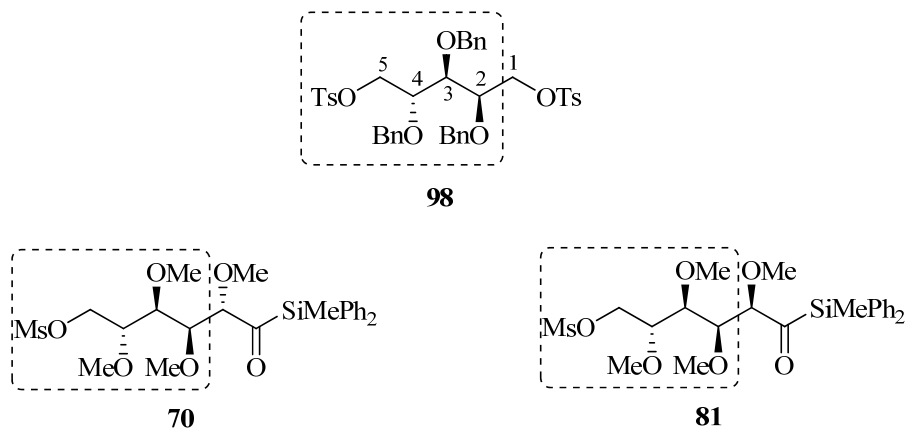


與文獻中的化合物比較，可以發現，磺酸酯 **94** 之二號碳到六號碳上三個甲氧基與磺酸酯基的相對立體位向，與化合物 **98** 上一號碳到四號碳的關係相同(圖十)，這或許是造成我們由 **94** 合成自由基環化前驅物如此困難的原因之一。



圖十 化合物 **98** 與化合物 **94**、**101** 之相對立體關係

而化合物 **70** 以及化合物 **81** 之磺酸酯基，與鄰近三個甲氧基的相對立體位向關係則與化合物 **98** 上，不易環化的二號碳到五號碳部分相同(圖十一)，因此不會有明顯的分子內環化問題，這也是為何在之前的兩個體系之中可以順利合成自由基環合前驅物，而在此體系卻困難重重之原因。

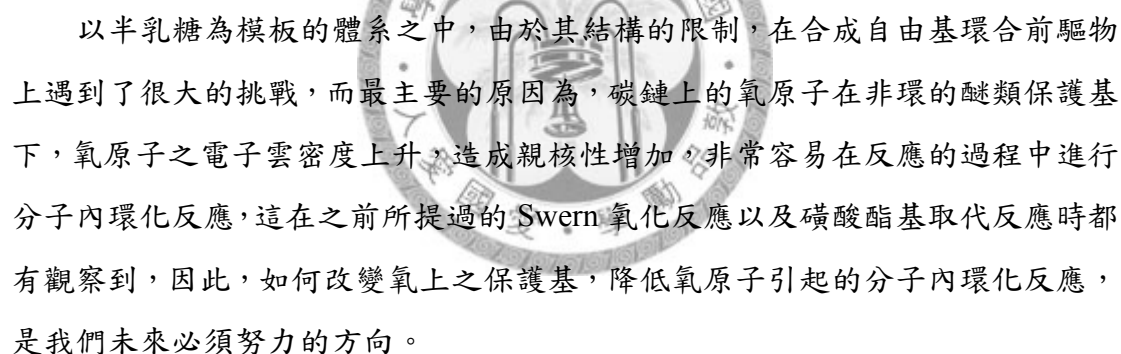


圖十一 化合物 **98** 與化合物 **70**、**81** 之相對立體關係

回顧之前所合成的自由基環合前驅物中，不禁有個疑惑，在相同的反應條件之下，為何過去在具有類似的立體結構之來蘇糖體系之中，由磺酸酯化合物 **101** (圖十)合成化合物 **9** 時¹⁰ 並無嚴重的分子內環化問題產生?推測主要原因可能是由於在來蘇糖體系之中是使用比較龐大的苄氧基，造成環化中間體的能量提高，再加上分子結構中距離拉電子基較近，藉由電性效應減低了苄氧基上氧原子的親核性，降低了分子內環化的速度，因此並無明顯的分子內環化問題。

而 Barker³⁴ 的研究中也提到了，化合物 **102** 也有顯著的分子內環化問題(流程二十八)，而且環化速率僅次於 **98**，觀察 **102** 上三個苄氧基的相對立體位向，可以發現與我們之前所研究過的木醛糖體系相同，所以化合物 **52** 理論上也會有快速分子內環化問題，但是，就如之前所提到的，由於甲氧基鄰近於拉電子基旁，造成甲氧基上之氧原子親核性下降，而降低了分子內環化速度，所以在木醛糖體系中還是能夠得到自由基環化前驅物；而在木醛糖體系之中，氧上不同的保護基對於溴化的產率也有所差異，當氧上之保護基為較龐大之苄基時(化合物 **61**)，可以發現在相同的溴化反應條件下，苄氧基取代的 **40** (71%)的產率優於甲氧基取代的 **39** (60%)，原因應是由於取代基立體障礙增加時，會使得環化中間體能量提

體系之中，由於其結構的限制，在氧化反應中， α -氫原子被氧化為羰基，是最主要的原因為，碳鏈上的氧原子，其電負性大，使得碳鏈上的電子密度上升，造成親核性增加，非常容易與氧化劑反應。因此，在進行氧化反應前，應先將 α -氫原子保護起來，如前所提過的 Swern 氧化反應以及 Dess-Martin 氧化反應，均需在 α -氫原子上之保護基，降低氫原子之反應性，以達到選擇性氧化的目的。

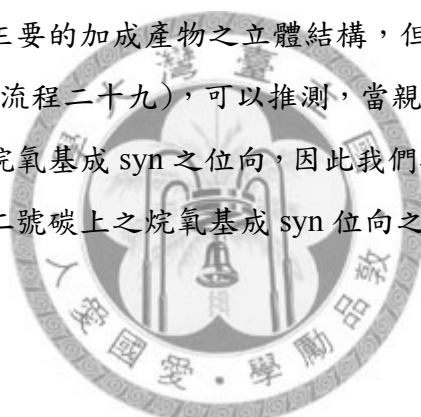


2. 醛基加成之位向選擇性討論

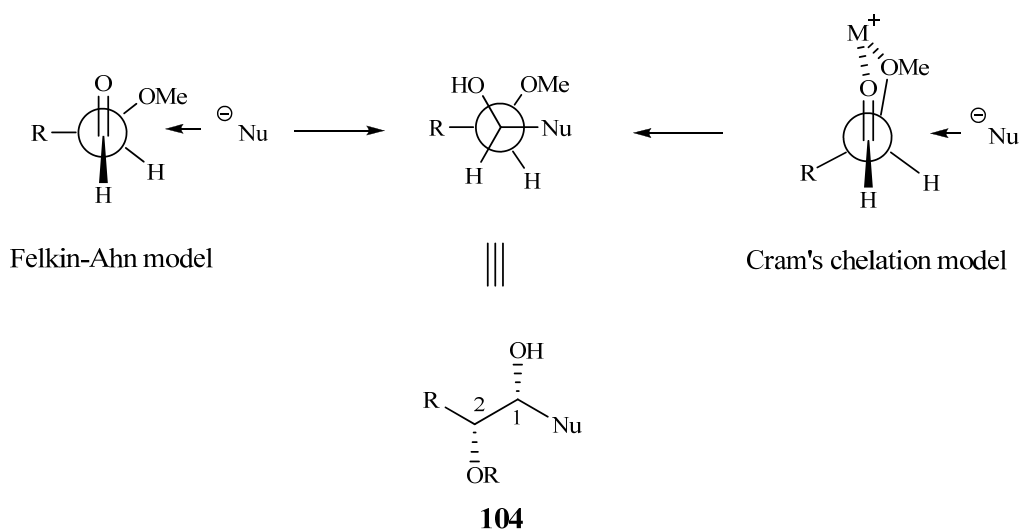
在我們所設計的合成路徑當中，除了自由基環合反應有產生新的立體中心生成外，在 cuprate 試劑加成到醛基時也有牽涉到新的立體中心生成，雖然在稍後之合成路徑中會將此立體中心消除，但是，有趣的是，我們觀察到在不同的醣分子以及在不同保護基時，對於醛基加成的選擇性會有不同的影響，似乎隱常著某種規律性，因此我們將這些反應結果整理在表四，並試圖討論這些在鏈上不同位向的取代基，對於醛基加成的影響。

二號碳上取代基之影響

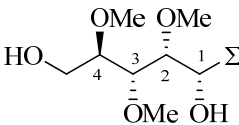
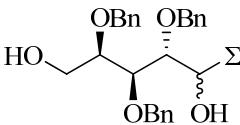
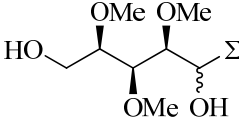
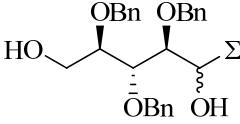
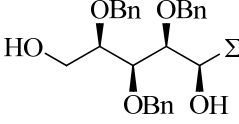
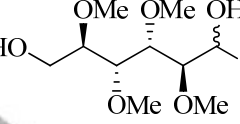
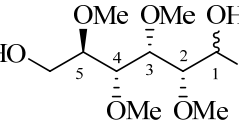
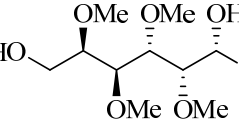
雖然我們並未確認主要的加成產物之立體結構，但是藉由 Felkin-Ahn 以及 Cram's chelation 模型³⁵(流程二十九)，可以推測，當親核基在進行加成時，生成之羥基會與二號碳上之烷氧基成 syn 之位向，因此我們推測在加成之產物之中，主要異構物之羥基都與二號碳上之烷氧基成 syn 位向之 **104** (表四)。



流程二十九



表四 不同醣分子間之醛基加成選擇性

Entry ^a		Selectivity ^b	Entry ^a		Selectivity ^b
1	 105	one isomer ^c	6	 106	72 : 28 ^c
2	 50	92 : 8	7	 107	64 : 36 ^c
3	 60	one isomer	8	 69	89 : 11
4	 80	91 : 9			
5	 93	one isomer			

^a Σ = SiMePh₂, ^b Selectivity from ¹H NMR, ^c Ref 10

三號碳上取代基之影響

除了二號碳上之取代基會影響選擇性之外，三號碳上之取代基也會有某種程度之影響，由表四中我們可以觀察到，當二號碳之取代基與三號碳上之取代基為 syn 之相對立體位向時(Entry 1 至 Entry 5)，選擇性皆優於 anti 之相對立體位向(Entry 6 至 Entry 8)，最明顯的相對例子為 Entry 3 及 Entry 7，兩個分子之差異為三號碳上之取代基位向，**107** 之二號碳以及三號碳上之取代基為 anti 之關係，

選擇性(64 : 36)明顯差於二號碳以及三號碳上之取代基為 syn 之 **60** (專一選擇性)，由這些結果我們可以推論，當三號碳上與二號碳上之取代基為 syn 位向時，對於醛基加成之選擇性有加成性(consonant)，反之，當三號碳上與二號碳上之取代基為 anti 位向時，則對於醛基加成之選擇性有相消性(disonant)。

四號碳上取代基之影響

四號碳上之取代基，雖然距離反應位置之距離遠於二號碳以及三號碳之取代基，但是仍能歸納出一些規則；在二號碳以及三號碳上取代基為 syn 之相對立體位向的例子 (Entry 1 至 Entry 5) 中，當四號碳與三號碳之取代基相對立體位向為 anti 時，對於加成之選擇性會有加成之作用(consonant)，例如 Entry 1 以及 Entry 2，或者 Entry 4 以及 Entry 5；相反的，在二號碳以及三號碳上取代基為 anti 之相對立體位向(Entry 6 至 Entry 8)中，當四號碳與三號碳之取代基相對立體位向反而為 syn 時，對於加成之選擇性才會有加成之作用(consonant)，例如 Entry 6 以及 Entry 7。

五號碳上取代基之影響

五號碳由於離反應位置距離太遠，並無明顯看到對於加成反應選擇性的影響，例如 Entry 2 以及 Entry 4，選擇性並不會因為多了五號碳之取代基而有明顯之變化，相同的，Entry 1 以及 Entry 5 中也看不到明顯變化。

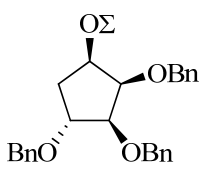
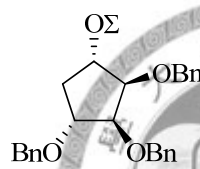
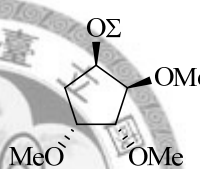
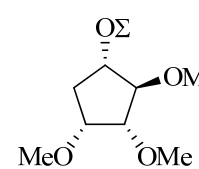
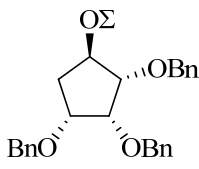
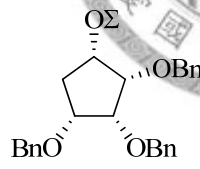
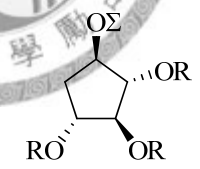
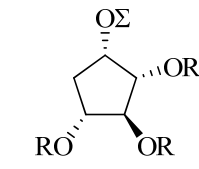
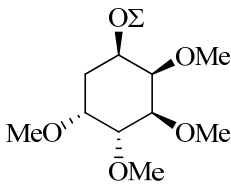
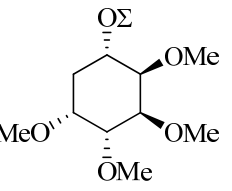
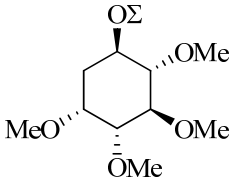
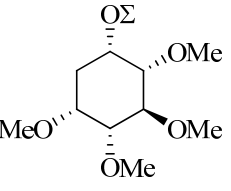
取代基立障之影響

在 Entry 2 以及 Entry 3 中我們可以觀察到，當取代基之立體障礙增加時，對於選擇性具有提升之作用，更符合 Felkin-Ahn 以及 Cram's chelation 模型之預測結果，但是也由於立障增加，影響了反應之產率。

3. 自由基環化結果討論

到目前為止，已經順利的完成了以木醛糖、甘露糖以及葡萄糖為模板的自由基環化反應，總共得到了八個不同的環化產物，可以透過自由基環化反應粗產物的 ^1H NMR 判斷出環化產物的選擇性，結合之前張哲健之研究結果(表二)¹⁰，整理於表五：

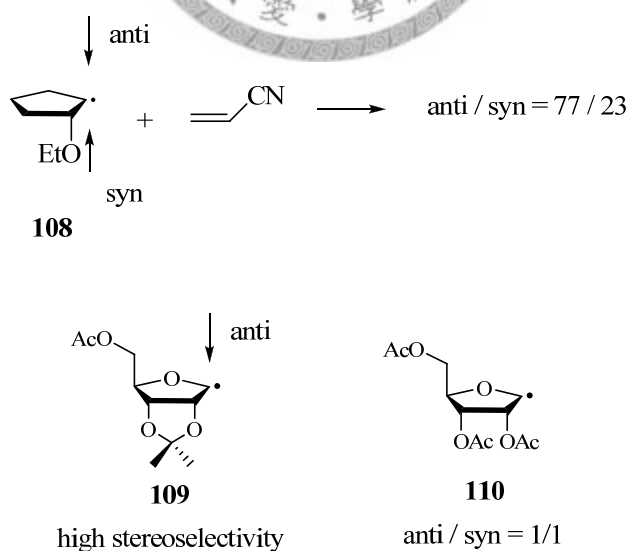
表五 所有環化產物比例

Major ^a	Minor ^a	Major ^a	Minor ^a
 10	 11	 16	 17
	74 : 26 ^b		70 : 30 ^b
 13	 14	 54a	 54b
	62 : 38 ^b	62a	62b
		60 : 40 ^b (R= Me)	
		55 : 45 ^b (R= Bn)	
 86a	 86b	 83a	 83b
	60 : 40 ^b		67 : 33 ^b

^a $\Sigma = \text{SiMePh}_2$, ^b ratio from H^1 NMR

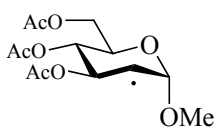
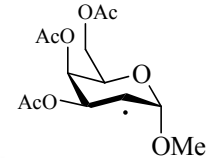
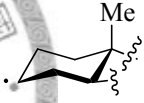
由綜合結果可以發現，如之前所提過，由於反應機制以及保護基之因素，產物的立體選擇性並不是非常理想，但是仍有一定的選擇性，因此接下來將探討在環上的其它取代基如何影響 α -矽氧基碳自由基抓氫的位向選擇(式 8)。

在 1989 年，Giese³⁶ 曾經發表過一篇回顧文獻，主要是有關於五員環上以及六員環上的二級碳自由基與碳碳雙鍵進行加成反應，其加成位向會受到環上取代基的影響；在五員環的部分，由於五員環構形間的翻轉非常快速，幾乎可以將五員環視為一平面結構，因此，環上取代基的遮蔽效應就決定了自由基 anti/syn 加成的選擇性。舉個例子，在流程三十中，自由基中間體 **108** 對雙鍵加成時，偏好於與 β 位置取代基的相反方向，進行 1,2-anti 的加成(anti/syn: 77/23)，除了 β 位置取代基之外， γ 位置以及 δ 位置的取代基也會影響到加成的位向選擇，化合物 **110** 由於 γ 位置以及 δ 位置的取代基影響，使得自由基在位向上降低了選擇性(anti/syn: 1/1)，此外，改變取代基種類，使得遮蔽效應不同，也可以改變自由基加成選擇性，在化合物 **109** 之結構上，由於有一甲基遮蓋住了自由基 syn 的位向，因此造成了極佳的 anti 選擇性。



而在六員環部分，由於六員環較容易有固定的構形，因此 Giese 探討了許多有關於取代基對於自由基的軸向/赤道向加成選擇性影響的例子，將其中幾個比較重要的例子整理成下表：

表六 六員環自由基加成之選擇性³⁶

Entry		eq:ax	Entry		eq:ax
1		55 : 45 ^a 3 : 7 ^b	4		55 : 45 ^a
	111			114	
2		27 : 73 ^a	5		65 : 35 ^a
	112			115	
3		79 : 21 ^a	6		4 : 6 ^a
	113			116	

^a Reagent : H₂C=CHCN, alkene addition

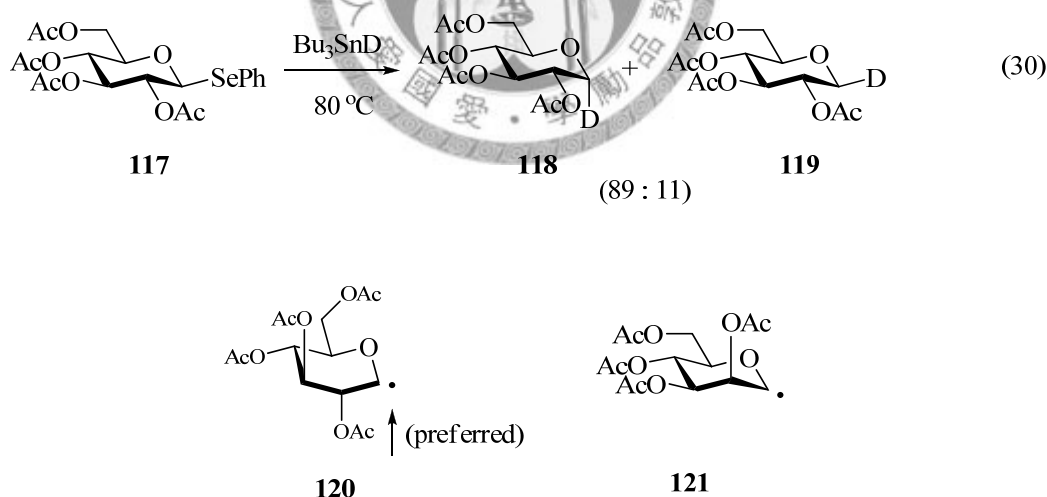
^b Reagent : Bu₃SnD, D abstraction

在化合物 **111** 上，由於接了一個很龐大之取代基，使得在自由基中間體時，維持成一個穩定的構形，此時，如果利用重氘四丁基錫烷做為試劑，可以觀察到，軸向加成為最主要之路徑，這是由於 torsional effect，使得自由基在軸向加成之速度大於赤道向加成，若將試劑改成丙烯腈時，則由於 1,3 雙軸斥力上升，使得赤道位向的加成變成主要路徑，得到相反的選擇性。

就如同五員環體系，六員環體系中自由基β位置的取代基也會影響到加成之位向選擇，Entry 2 中 **112** 之自由基β位置具有一個軸向之取代基，不意外的，遮蔽了自由基赤道向位置，使得軸向(anti)加成成為主要之路徑，而在 **113** 中(Entry3)，自由基β位置具有一個赤道向之取代基，令人印象深刻的是，位於赤道向的取代基之遮蔽效果比預期中還要大，使得自由基偏向於赤道位向(anti)的加成；除了β

位置取代基之影響因素，位於 γ 位置以及 δ 位置的取代基也會影響到加成的位向選擇，在 Entry 4 以及 Entry 5 中，**114** 以及 **115** 在 γ 位置取代基位向的不同，使得赤道向/軸向加成的比例也產生明顯的變化；最後， δ 位置的取代基也是有相當的影響力，Entry 6 中，在一個類固醇架構中的自由基，其 δ 位置上軸向的取代基，使得自由基加成偏向於相反方向(anti)的軸向加成。

除了立體障礙因素造成的遮蔽效應外，六員環自由基的立體電性效應往往也扮演著重要的角色，在 Giese 的回顧文獻³⁶中提到，在醣自由基分子中，首旋異構位之自由基在形成後，如果自由基之 β 位置具有烷氧基存在，會調整中間體構形，使得鄰近碳氧鍵的 LUMO 與自由基的 SOMO 可以重疊，穩定中間體能量，而改變反應中間體的構形就會影響到自由基加成的選擇性；在式 30 中，化合物 **117** 在形成自由基之後，抓取氬原子所得到的產物中，**118** 為主要產物，從起始物的立體位向來看，是 1,2-syn 加成之產物，與之前的推論有所不同，從 ESR 光譜中指出³⁶，**117** 在自由基形成之後會改變構形，形成有點扭曲的 B_{2,5} 船式構形 **120** (圖十二)，此時，自由基偏好從船式構形的凸面進行抓氬，得到 **118**。



圖十二 中間體 **120**、**121** 之構形³⁶

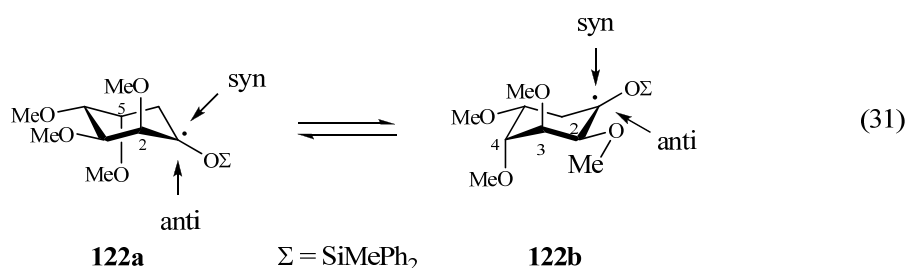
而以甘露糖為模板的醣自由基中間體 **121** (圖十二)，由 ESR 鑑定，發現其構形仍然為椅式構形，與起始物相同，主要是因為在椅式構形時，自由基 β 位置之乙醯氧基位於軸向，碳氧鍵之 LUMO 與 SOMO 具有良好的軌域重疊，已是穩定

之構形，不需要再改變構形；因此，在探討選擇性時，還必須考量到立體電性效應造成構形改變的影響。

回到我們的研究，在五員環體系中(表五)，並不能完全符合 Giese 在五員環中的模型，無法只由自由基 β 碳上的取代基決定選擇位向，在此我們認為在環上其它位置的取代基也會影響著位向選擇。以下先探討選擇性因素較為明朗的六員環體系。

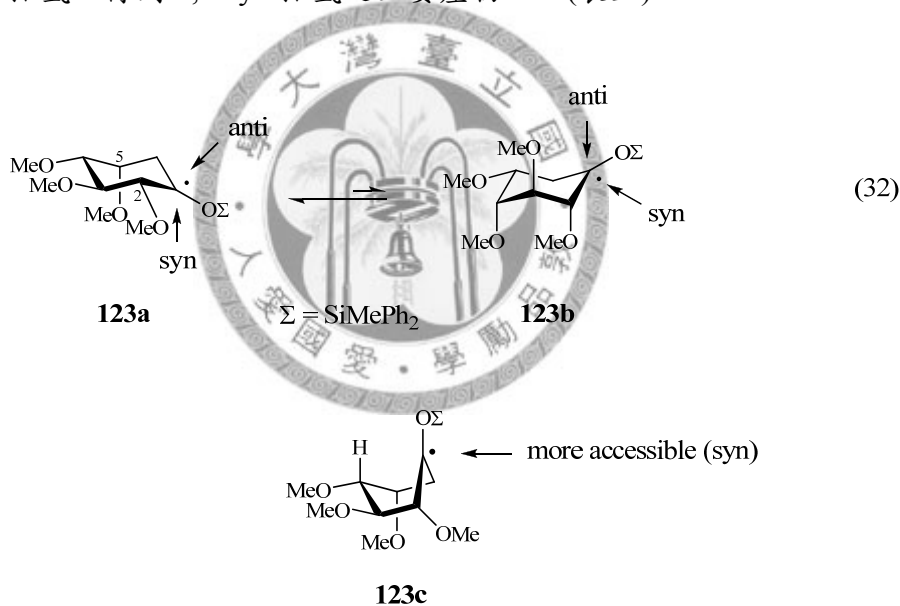
3.1. 甘露糖體系環化選擇性

化合物 **30** 在自由基反應條件之下，生成自由基進行環合反應，在自由基抓取氫原子之前，自由基中間體會有兩種可能的構形(式 31)，雖然根據環上之取代基位向推測，**122a** 和 **122b** 在平衡時之比例應該很相近，但我們也懷疑是否二號碳上之軸向取代基，其碳氧鍵之 LUMO 也會與 SOMO 有某種程度上的重疊，具穩定的能力，使得 **122a** 為主要構形；在 **122a** 中，三號碳以及四號碳之取代基影響因素互相抵消，二號碳以及五號碳上之取代基影響因素也互相抵觸，但是由於二號碳距離自由基較近，因此影響因素較大，，再加上 torsional effect，因此偏好於軸向抓氫；而中間體 **122b**，其二號碳以及三號碳上取代基影響因素與四號碳、五號碳上取代基影響因素互相抵觸，但是二號碳之取代基較接近自由基，三號碳上之取代基在軸向，此二因素影響力較大，使得赤道位向抓氫較佳，綜合兩構形對於自由基抓氫的選擇性，都是比較偏向於 1,2-anti 抓氫，因此在產物方面，產物 **86a** 為主要產物(表五)。



3.2. 葡萄糖體系環化選擇性

在以葡萄糖為模板的自由基環化體系中，環化產物抓取氫原子之前，有 **123a** 以及 **123b** 兩種可能的自由基中間體構形(式 32)，而根據取代基的立體位向推測，在平衡時，**123a** 應該為最主要之中間體構形，所以在此我們只考慮 **123a** 對於選擇性之影響，在 **123a** 上，三號碳以及四號碳之取代基影響因素互相抵消，而二號碳上取代基位於赤道向，五號碳上取代基位於軸向，自由基應比較偏向於赤道位向抓氫，得到 1,2-anti 抓氫之產物，但是實驗結果並非如此，因此我們猜測自由基中間體的真實構形並非以 **123a** 的形式存在，很有可能如同自由基 **120** 一般，是以 ^{1,4}B boat 的構形(**123c**) (圖十三)存在，此時自由基較偏向於從立體阻礙較小的凸面進行抓氫，得到 1,2-syn 抓氫之主要產物 **83a** (表五)。

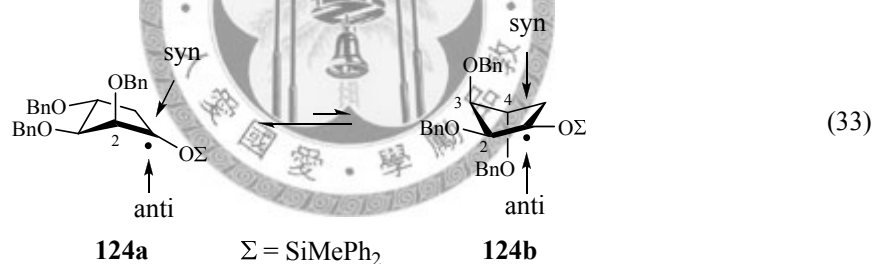


圖十三 自由基環化中間體可能構形 **123c**

在此，我們解釋了在六員環體系中，由於構形的改變以及環上取代基的影響，決定了自由基抓氫的位向，接下來，藉由同樣的模型，預期也能解釋在五員環中自由基抓氫的位向。

3.3. 來蘇糖體系環化選擇性

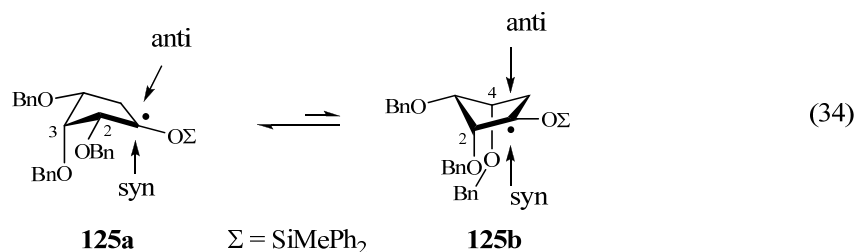
在五碳環體系中(表五)，化合物 **10** 和 **11** 這一對非鏡向異構物之主要產物為 1,2-anti 抓氫之 **10**，從結果來看符合了 Giese 的模型，接下來我們來探討對於環上之其它取代基是否也有利於自由基 1,2-anti 抓氫，在自由基環化反應中，反應的自由基中間體具有 **124a** 以及 **124b** 兩種可能構形(式 33)，由於五員環構形間的能量差異通常較小，因此兩種可能構形的選擇性都必須考慮；在比較穩定的構形 **124a** 中，由於二號碳上之取代基位於假軸向，且三號以及四號碳上取代基因素互相抵消，因此自由基比較偏向於 1,2-anti 抓氫得到主要產物 **10**，另一相對較不穩定的構形 **124b**，其環上三號碳以及四號碳上之取代基互相抵消了對於自由基抓氫位向的影響，而二號碳上位於假赤道向的取代基，控制了自由基偏向 1,2-anti 向抓氫，得到主要產物 **10**；綜合 **124a** 與 **124b** 兩種構形之抓氫選擇性，可以合理的解釋來蘇糖體系的自由基環化選擇性。



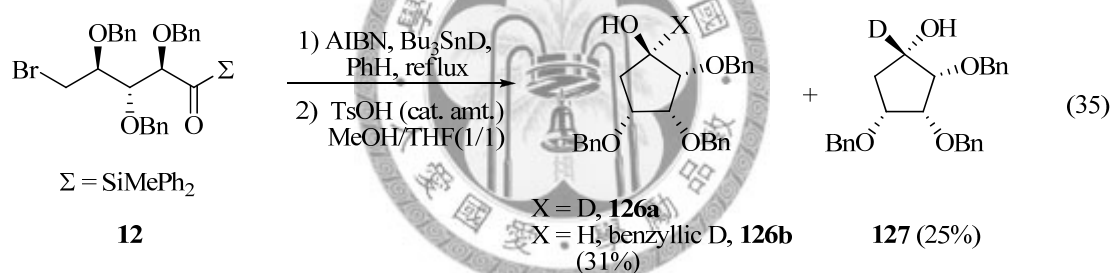
3.4. 核糖體系環化選擇性

以核糖為模板的體系中，環化自由基中間體有兩種可能的構形(**125a**、**125b**) (式 34)，相對比較不穩定的構形 **125b**，在二號、三號以及四號碳上的取代基位向均支持自由基進行 1,2-anti 的抓氫而得到產物 **14** (表五)；在相對比較穩定的構形 **125a** 中，其二號、三號以及四號碳上的取代基位向亦均支持自由基進行 1,2-anti 的抓氫，而得到產物 **14**，綜合由 **125a** 以及 **125b** 的取代基分析，環化主產物應該為 1,2-anti 抓氫之產物 **14**，但是結果並非如此，主要環合產物為 1,2-syn 抓氫

位向之化合物 **13**，這個結果違背我們之前的討論，因此我們懷疑可能是在比較穩定之構形 **125a** 上的苄氧基與一號碳上之自由基有 1,5 氫轉移，使反應偏向於 1,2-syn 抓氫，造成選擇性改變。



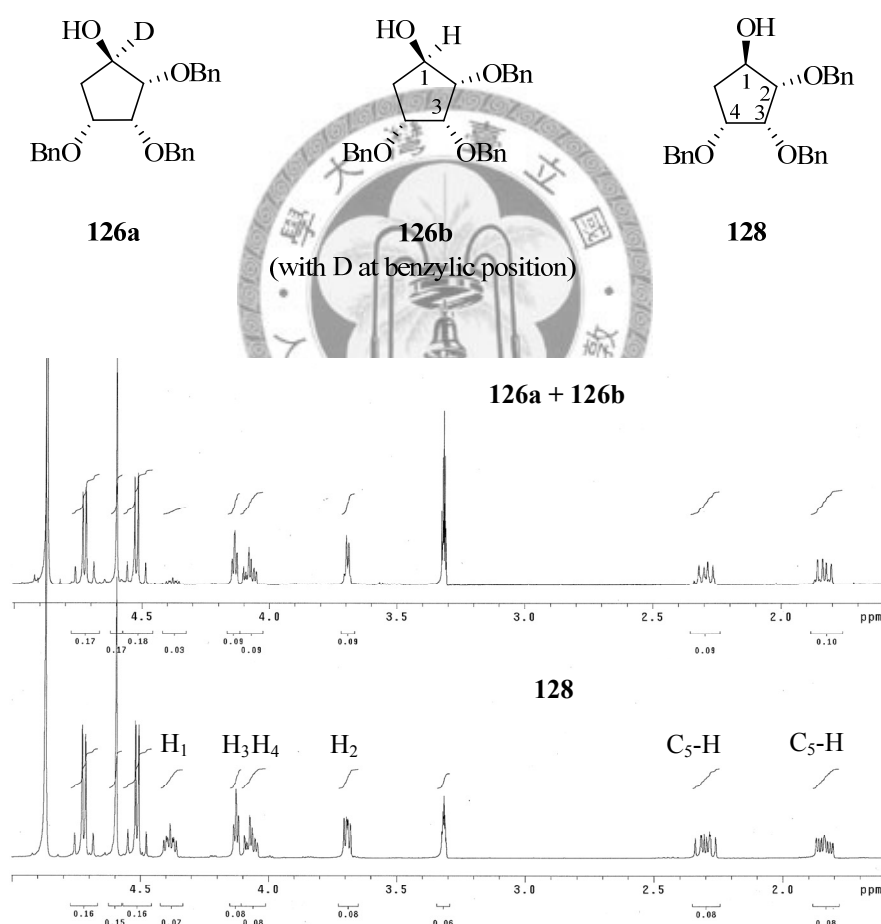
於是，我們利用相同之自由基環化條件，由核糖為模板，合成之自由基環合前驅物 **12**，以催化量的 AIBN 和 1.2 當量的重氘三丁基錫烷，在苯中迴流反應得到環化粗產物，不經分離，直接將環合粗產物溶於共溶劑中(MeOH/THF)，催化量的 PTSA 下水解矽氧基，得到產物 **126a**、**126b** (31%)，**127** (25%) (式 35)



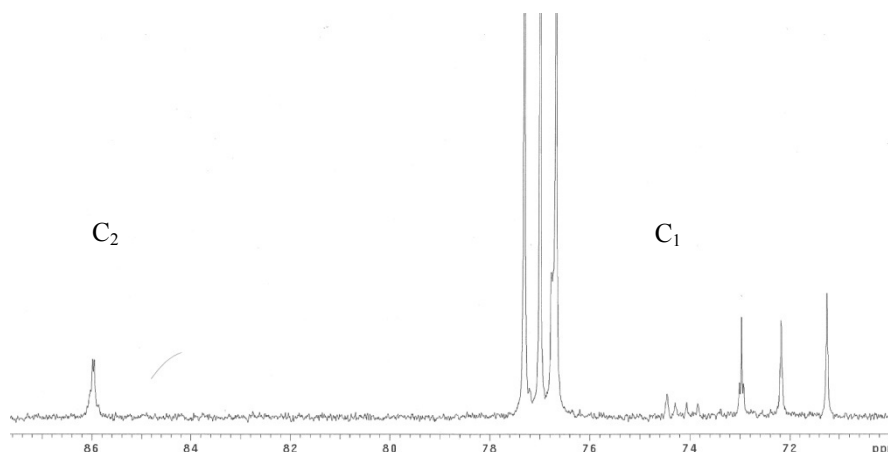
從 ^1H NMR 光譜上可以觀察到，在 1,2-anti 加成之產物 **127** 上，一號碳在氫譜上之訊號($\delta 4.10$ in CD_3OD)完全消失，而且在碳譜上發現，一號碳之訊號($\delta 69.5$ in CDCl_3)，變成一組 triplet ($J_{\text{C-D}} = 23$ Hz)，代表一號碳上所接皆為氘原子；而 1,2-syn 加成之產物(**126a**, **126b**)中， ^1H NMR 上可以發現一號碳上氫的訊號($\delta 4.36$ in CD_3OD)並沒有完全消失(由積分值判斷，大約還有 35% 訊號) (圖十四)，代表著在環化過程之中，大約有 35% 的分子內氫轉移發生，而在 **126a**、**126b** 的 ^{13}C NMR 中(圖十五)，一位於苄基位置的碳訊號($\delta 73.0$ in CDCl_3)有分裂的現象(triplet)，且在環上有一個碳訊號由原本在 **128** 時的一組訊號($\delta 74.3$)，變成兩組訊號(in CDCl_3 , $\delta 74.4$ 、 $\delta 74.1$)，其中 $\delta 74.1$ 為 triplet 的分裂($J_{\text{C-D}} = 23$ Hz)，這些碳訊號的分裂代表著，這些碳都接有氘原子，而碳譜上的兩組訊號也表示在 **126**

中含有兩個產物(**126a**、**126b**)，分別代表著兩種抓氫路徑的環化產物，符合了在先前氫譜上觀察到的現象。

由光譜上的觀察結果可以發現，在三個苄基中，似乎只有一個苄基位置接氘原子，其他兩個苄基位置的碳訊號(δ 72.1、 δ 71.2)，分裂仍然維持 singlet，因此我們打算藉由二維光譜技術，找出在 **128** 環上每個碳以及每個苄基的碳訊號，再藉由與 **126a**、**126b** 的光譜比對，尋找出到底是哪一個苄基之氫與一號碳之自由基進行分子內 1,5 氫轉移。



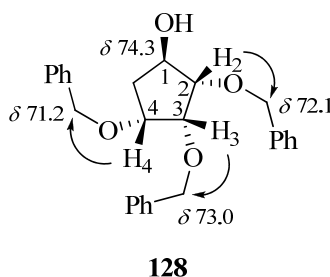
圖十四 化合物 **126a** + **126b** 與 **128** 之光譜比較圖



圖十五 126a、126b 之 ^{13}C NMR 訊號放大圖

3.4a. 光譜鑑定

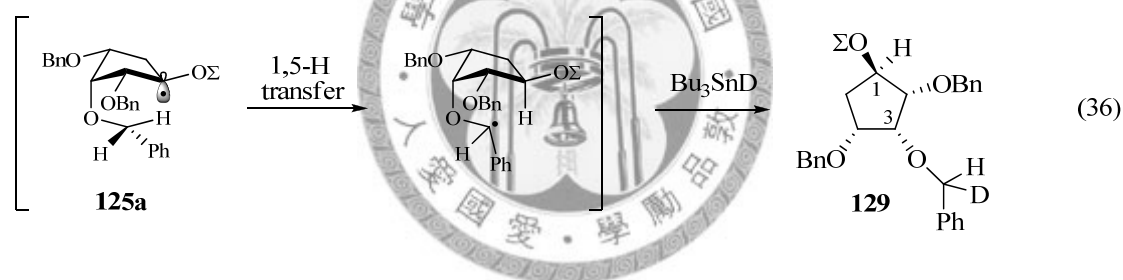
由先前的研究結果中¹⁰，已知 **128** 環上氫的訊號之特定位置，再藉由 HMQC，由關聯訊號得知一號碳為 $\delta 74.3$ ；而在 HMBC 光譜上(圖十六)，三個苄基位置的碳訊號($\delta 71.2$ 、 $\delta 72.1$ 、 $\delta 73.0$)中， $\delta 72.1$ 與二號碳上的氫(H_2)有關聯訊號， $\delta 73.0$ 與三號碳上的氫(H_3)有關聯訊號， $\delta 71.2$ 則與四號碳上的氫(H_4)有關聯訊號，因此可得知 $\delta 73.0$ 為三號碳上所接之苄氧基上的苄基碳；比對 **126a** 以及 **126b** 的碳譜發現，在 **126a** 以及 **126b** 的碳譜上有產生訊號分裂的碳，為環上的一號碳($\delta 74.3$)，以及三號碳上苄基位置的碳($\delta 73.0$)，代表著，在自由環化反應時，一號碳上之自由基會直接行 1,2-syn 抓取氧原子，得到 **126a**，或者一號碳上的自由基，與三號碳所接苄氧基之苄基位置的氫，行 1,5 分子內氫轉移後，自由基移到苄基碳上，再抓取氧原子，得到苄氧基上接上氧原子的產物 **126b**。



圖十六 化合物 **128** 之 HMBC 關聯訊號

3.4b. 核糖體系之分子內氫轉移

藉由光譜鑑定，我們可以知道是由三號碳上苄氧基的苄基位置之氫與一號碳之自由基進行分子內氫轉移，在環上的苄氧基中，三號碳以及四號碳上的苄氧基都有機會與一號碳上之自由基進行 1,5 分子內氫轉移，但是為何只有三號碳上之苄氧基有氫轉移現象呢？回到式 34，我們可以觀察到，在兩種中間體可能的構形當中，唯有 **125a**，其三號碳上位於假軸向的苄氧基，其苄基碳上苄基位置的氫有機會與一號碳上位於假軸向的 SOMO 產生重疊，而進行 1,5 分子內氫轉移(式 36)，形成穩定之苄基自由基，再進一步抓取氘原子完成自由基環化反應，至於四號碳上的苄氧基並無 1,5-氫轉移，表示 **125b** 並不是主要的構形，而在構形 **125a** 中，四號碳位置的苄氧基則在假赤道位向，無法進行分子內氫轉移。這似乎也顯示在此種五環系統的構形之間仍含有較大的能量差異。

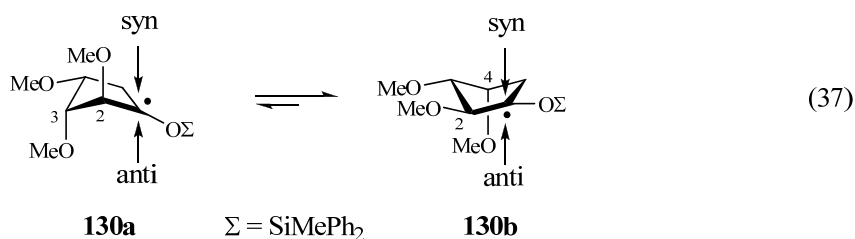


核糖的體系之中，由於在比較穩定的構形 **125a** 中，有明顯的分子內氫轉移，導致選擇性偏向於 1,2-syn 抓氫之產物 **13**。

3.5. 樹膠醛糖體系環化選擇性

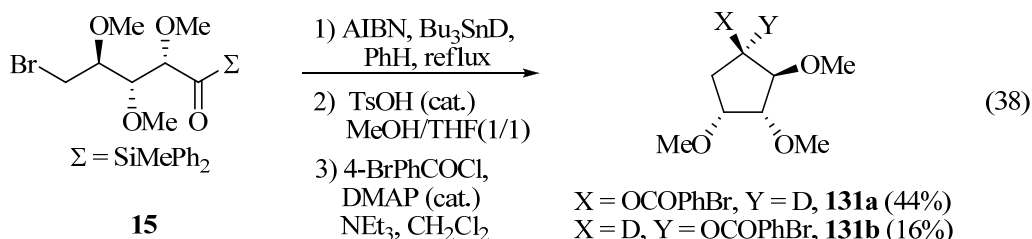
樹膠醛糖體系在自由基環化中間體中有兩種可能構形(**130a**, **130b**) (式 37)，較不穩定之構形 **130a**，其二號碳上之取代基支持自由基偏向 1,2-anti 抓氫，三號碳上假軸向之取代基以及四號碳上假赤道向之取代基則是支持自由基偏向 1,2-syn 抓氫；而在另一個較穩定之構形 **130b** 中，二號碳上之假赤道向取代基支持自由基行 1,2-anti 抓氫，而三號碳上之假赤道位向取代基以及四號碳上假軸向

之取代基則支持自由基於 1,2-syn 抓氫，但是二號碳取代基之影響力較為明顯，綜合兩個構形之推論，1,2-anti 抓氫之產物 **16** 為主要環合產物，符合反應結果。



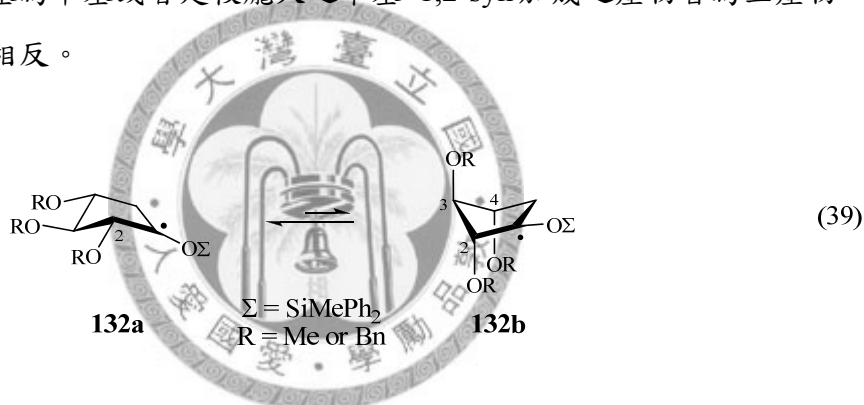
3.5a. 樹膠醛糖體系之分子內氫轉移可能性

在此，我們也曾懷疑過在 **130a** 或 **130b** 時，三號碳或四號碳上假軸向之甲氧基，是否也會與同樣位於假軸向之 SOMO 進行 1,5 分子內氫轉移；因此，以樹膠醛糖為模板合成的自由基環合前驅物 **15**，利用催化量的 AIBN 以及 1.2 當量的重氘三丁基錫烷(式 38)，在苯中迴流反應得到自由基環化初產物，不經分離，直接將環合初產物溶於共溶劑中(MeOH/THF)，催化量的 PTSA 下水解矽氧基得到無法分離的一對異構物，經過簡單分離之後，將這對異構物溶於二氯甲烷中，以三乙基胺為鹼，加入 4-溴苯醯氯酸反應，得到一對可分離之酯類化合物 **131a** (44%)，**131b** (16%)，對照之前的環合產物 ^1H NMR 光譜¹⁰，兩個產物在一號碳上氫的訊號皆完全消失，代表在一號碳上皆接上氫原子，而 **131a**、**131b** 之甲氧基上氫的積分值也無減少之現象，因此無分子內氫轉移之現象發生。

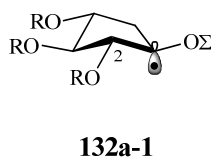


3.6. 木醛糖體系環化選擇性

同樣的，以木醛糖為模板的自由基環化反應，在反應中間體有兩種可能的構形(**132a**、**132b**) (式 39)，相較之下穩定之構形 **132a**，由其二號碳上的假赤道向取代基，可以推測自由基偏向於 1,2-anti 抓氫，而其三號碳上以及四號碳上之取代基互相抵消了對於選擇性的影響；相較之下不穩定之構形 **132b**，由於三個取代基皆位於假軸向，三號碳以及四號碳上之取代基對於自由基加成影響因素互相抵消，所以最後是由二號碳上之假軸向取代基決定自由基加成之位向，所以在構形 **132b** 時，自由基也應偏向於 1,2-anti 抓氫，綜合兩個構形之推論，理論上環化之主要產物應為 1,2-anti 抓氫之產物(**54b**、**62b**)，可是在實驗結果上卻發現，不論氧上之保護基為甲基或者是較龐大之苄基，1,2-syn 加成之產物皆為主產物，這與我們的推論相反。



不過可以確定的是，這個體系是五碳醣環合反應中選擇性最糟的，而且，當氧上保護基換成比較龐大之苄基時，立體障礙控制的 1,2-anti 產物有增加的趨勢。



圖十七 自由基中間體 **132a** 的可能構形

因此猜測，自由基環合中間體 **132a**，由於其三個取代基皆位於假赤道向，與三個取代基皆位於假軸向之 **132b** 在能量上差距很大，可能使得 **132a** 在構形上

非常類似六員環體系的椅式構形(**132a-1**) (圖十七), 所以自由基偏向於軸向抓氫, 得到 1,2-syn 抓氫的產物(**54a**、**62a**)。

完成了以醣為模板的自由基環化反應之後, 接下來預計將環化產物利用官能基轉化, 得到具有生理活性的胺基多羥五碳環。

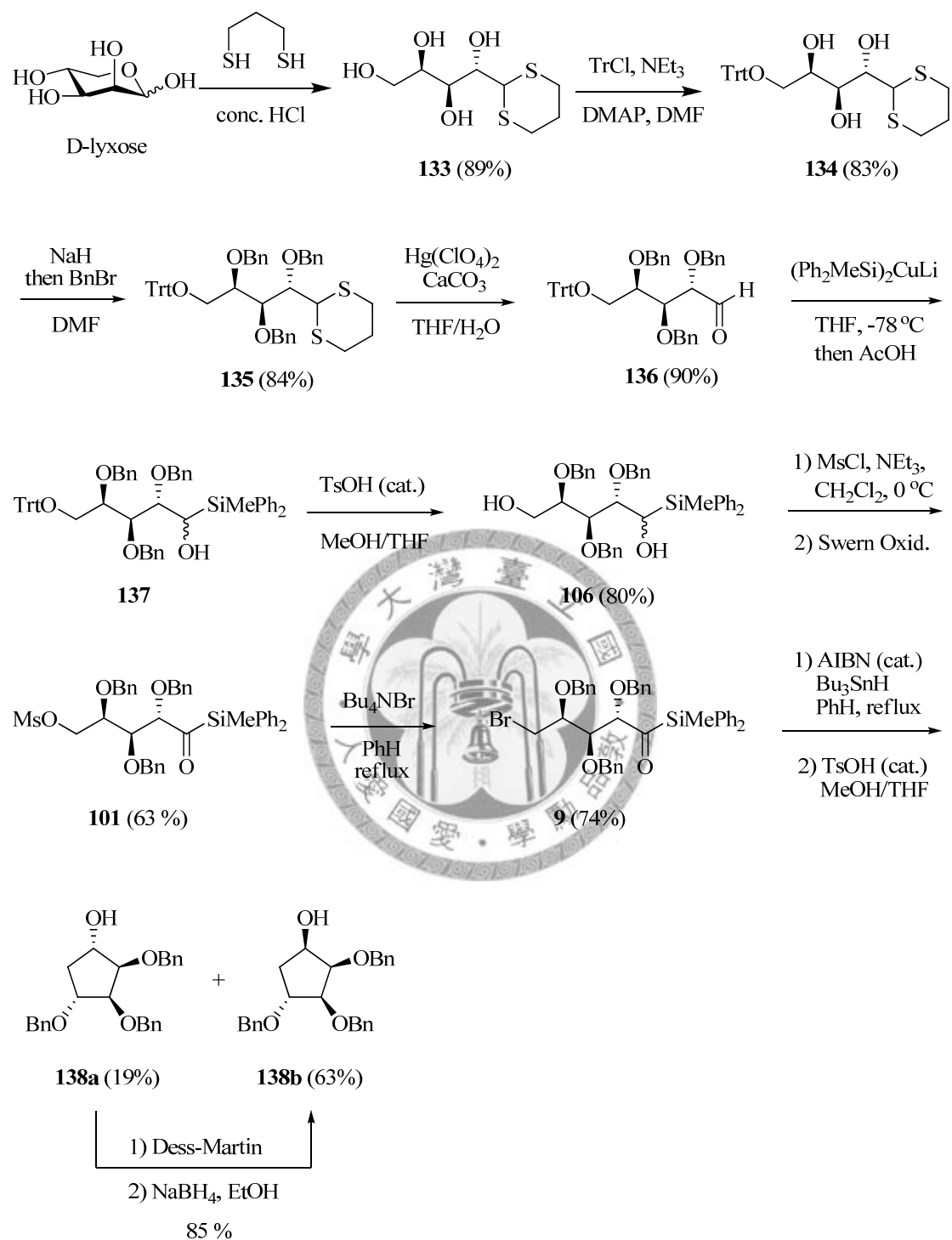


4. 環合多羥產物的衍生

在文獻上報導過有生理活性的胺基多羥五碳環化合物中，類核甘 **25** 具有不錯的生理活性，而且其五員環上羥基的相對立體位向與來蘇糖體系的環合產物相同，因此一開始打算以來蘇糖體系的環合產物做為起始物，合成胺基多羥五碳環以及類核甘 **25** 之鏡向化合物 entio-**25**，並期望相同之合成路徑能夠應用於其它環合產物上。

與之前相同的合成路徑，在來蘇糖的醛基上，用 1,3-丙二硫醇保護得到多羥碳鏈 **133** (89%)¹⁸ (流程三十一)，鹼性條件下加入氯化三苯基甲烷，選擇性的保護一級醇¹⁹，合成化合物 **134** (83%)，用氫化鈉做為鹼，將羥基去質子化，常溫下將溴化苄加入之後得到醚化合物²⁰ **135** (84%)，接下來將化合物 **135** 溶解於共溶劑(THF/H₂O)中，加入過氯酸汞與碳酸鈣，在常溫下反應²² 非常有效率的得到所有羥基都保護的來蘇糖 **136** (90%)，將 **136** 與 cuprate 試劑反應²³ 後，得到一對非鏡向異構物醇 **137**，在催化量的 PTSA 下，將一級醇上的 trityl 保護基水解下來²⁸，得到雙醇 **106**，產物比例為 72:28，兩步反應的總產率為 80%，比其它體系的產率還要理想。接下來在攝氏零度下於二氯甲烷中以三乙基胺為鹼，加入甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride) (1.5 當量)，選擇性的與一級醇反應²⁹，不經純化以 Swern²⁴ 的條件，進行二級醇的氧化，得到矽基酮化合物 **102**，兩步反應總產率為 63%，最後，將 **101** 上的甲基磺酸酯基，與四丁基溴化胺在苯中迴流反應³⁰，合成了自由基環化前驅物 **9** (74 %)，溴化物 **9** 在催化量的 AIBN 以及 1.1 當量三丁基錫烷下，以苯做為溶劑加熱迴流，進行自由基合環反應，不經純化直接在 PTSA 催化下，將矽基解下，得到一對異構物 **138a** (19%)、**138b** (63%)，從來蘇糖合成到產物 **138a**、**138b** 總共經過 11 個反應步驟，總產率為 17%。我們也可以將 **138a** 的羥基以 Dess-martin 試劑³⁸ 氧化之後，再利用硼氫化鈉還原羧基，得到唯一產物 **138b** (85%)，在這個還原反應中，藉由立體障礙因素，使得還原試劑從遠離二號碳上苄氧基的 α 面靠近，進行 1,2-anti 羧基加成，得到 1,2-cis 產物 **138b**，具有非常好的選擇性。

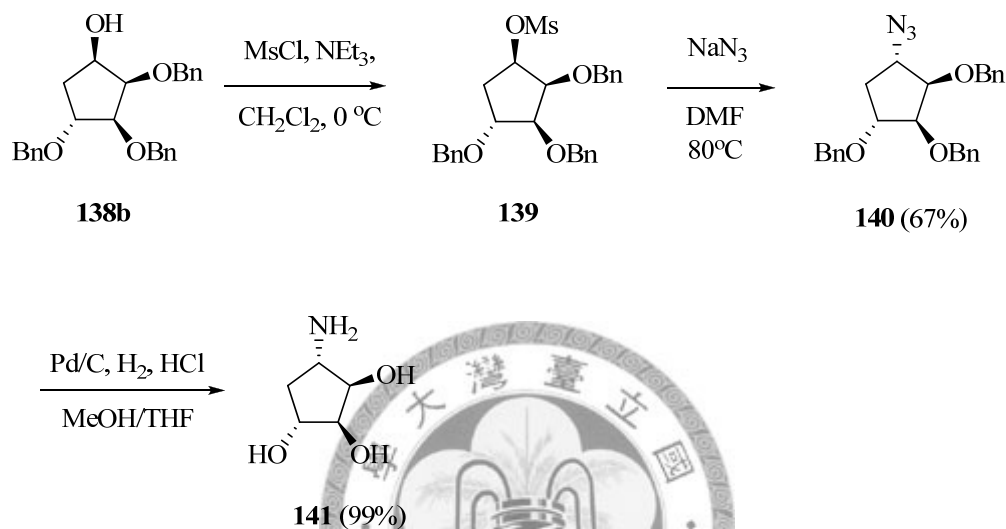
流程三十一



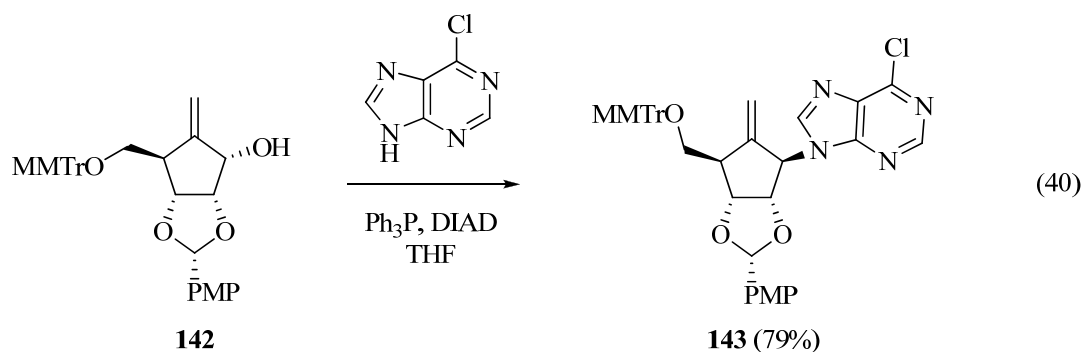
利用 Nakahara^{12f} 的合成路徑，將 **138b** 的羥基與甲基磺酸酯在 0°C 下，二氯甲烷的溶劑中反應，合成磺酸酯 **139** (流程三十二)，不經純化，直接將磺酸酯溶於 DMF 中，在 80°C 下與疊氮鹽反應，得到疊氮化合物 **140** (67%)，接下來在酸

性條件下，兩當量的鈀碳以及一大氣壓氫氣下，進行氫解反應，得到胺基三羥基環戊烷 **141** (99%)，這是在我們的環合產物中第一個成功將多羥環戊烷轉換成胺基三羥環戊烷的例子，藉由同樣合成路徑，相信可以將其它七個多羥環戊烷分別轉換成七種胺基三羥基環戊烷。

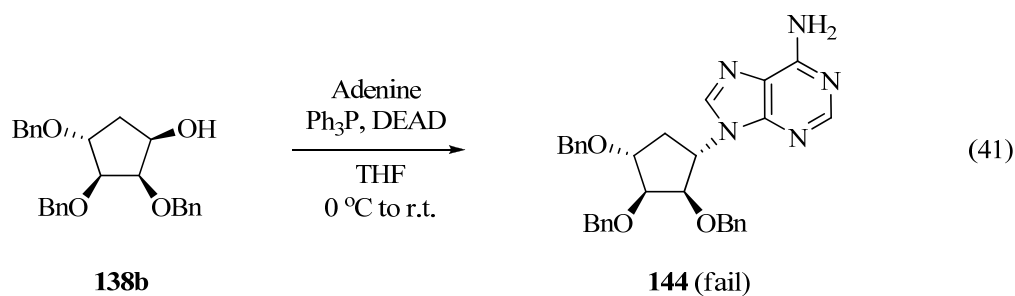
流程三十二



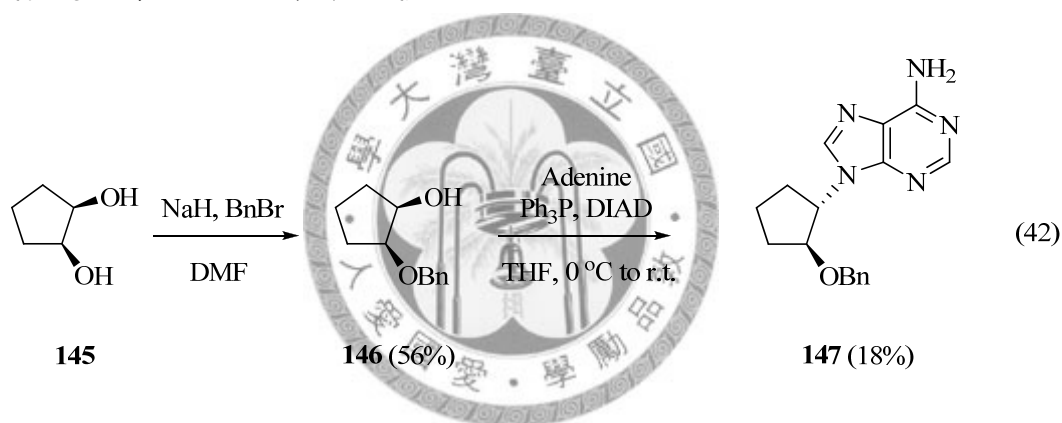
接下來，我們要將 **138b** 利用官能基轉換合成 *ent*-**25**。在文獻上，Shuto³⁹ 曾經利用 Mitsunobu 反應將鹼基接到羥基上，得到 **143** (式 40)，因此我們打算利用同樣條件，直接將 **138b** 的羥基利用 Mitsunobu 反應將鹼基接上。



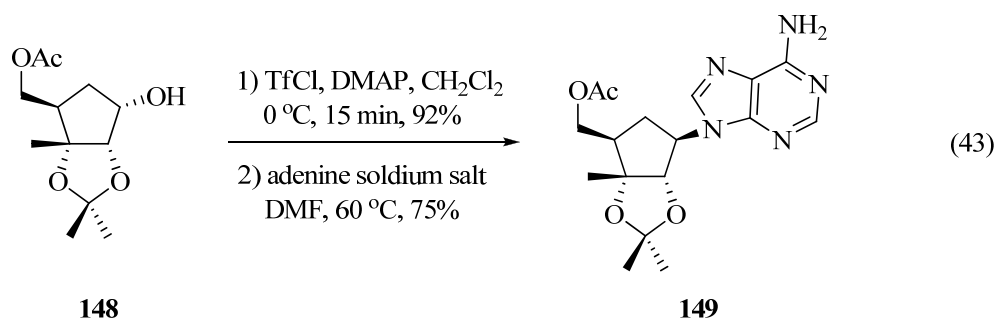
化合物 **138b** 以 THF 做為溶劑，Mitsunobu 反應條件下，以腺嘌呤做為親核基進行反應，結果反應無法進行(式 41)，只得到起始物回收，推測可能是由於環上有許多龐大的取代基，影響了反應的活性。



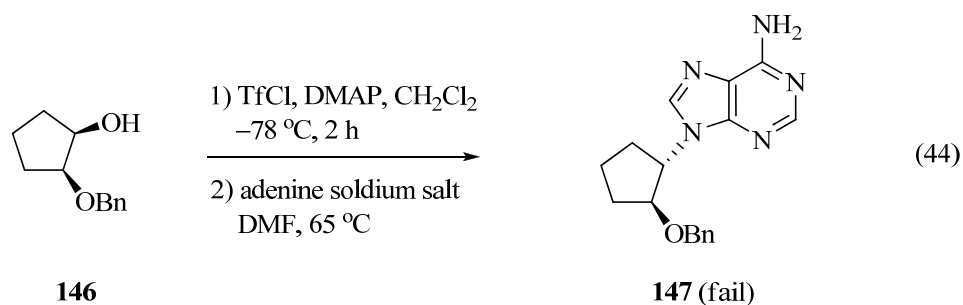
我們曾經試過改用立障比較小之模型，測試是否在環上取代基較小的時候，取代反應可以順利進行；cis-環戊雙醇 **145** 以 1.1 當量的氫化鈉做為鹼(式 42)，拔除羥基上之質子，再加入 1.1 當量的溴化苄，得到只上一個苄基保護的環戊醇 **146** (56%)，接下來利用 Mitsunobu 的反應條件，以腺嘌呤做為親核基進行反應，得到 **147** (18%)，而其它皆為起始物回收，產率不是很理想，顯然當環上龐大的取代基變少時，便可以得到取代產物。



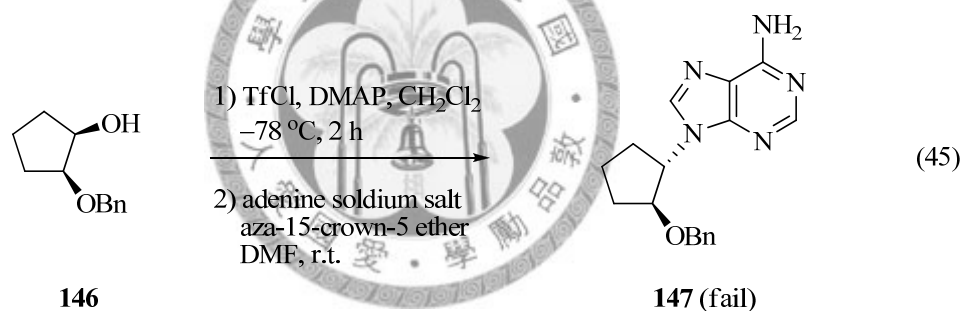
在過去的文獻中，多羥五碳環之羥基以腺嘌呤取代的方法，除了在緒論中已經提過的鈀金屬催化反應以及之前所提的 Mitsunobu 反應之外，Audran^{17b} 在 2007 發表的文獻中，曾經成功的將羥基轉換成三氟甲基磺酸酯基之後，再利用腺嘌呤鹽進行取代反應，成功的將腺嘌呤接到環上，得到產物 **149** (式 43)，因此這或許是另外一個可以嘗試的方法。



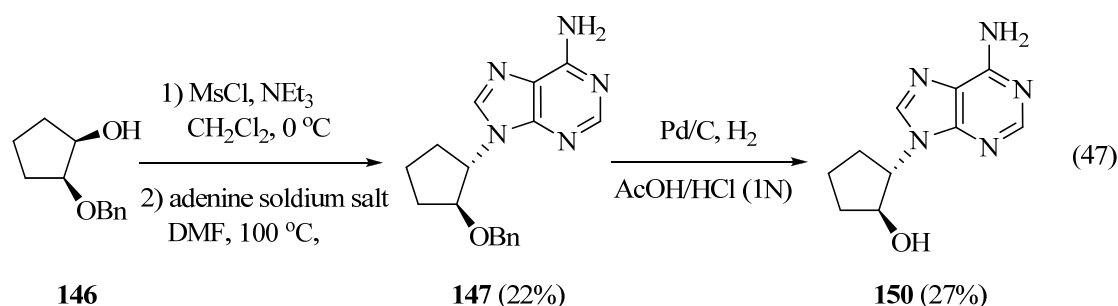
一開始選擇先用立障較小之化合物 **146** 做為測試，**146** 在 -78°C 下進行三氟甲基環酸酯化反應(式 44)，不經純化，直接與腺嘌呤鹽在 65°C 下進行反應，很不幸的，並沒有得到產物 **147**，在追蹤反應時，可以發現產物之極性非常低，很有可能是腺嘌呤鹽做為鹼，進行消去反應的產物。



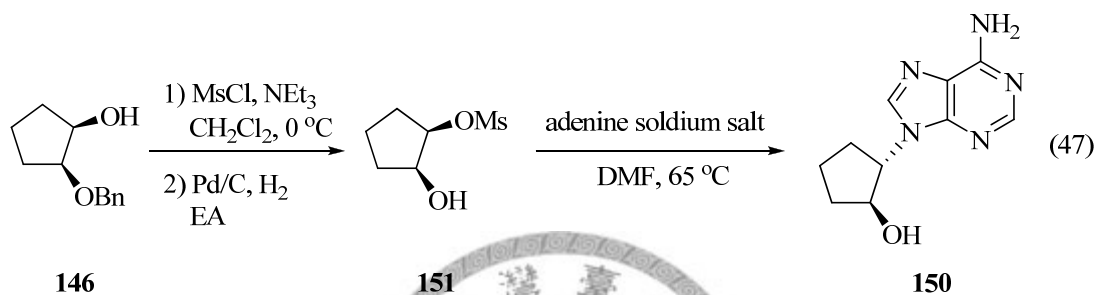
由於有可能是溫度太高，導致消去反應為主要路徑，所以我們嘗試過在室溫條件下，加入冠醚化合物，增加親核基的取代能力，可是結果一樣，無法得到 **147**，同樣也可以發現有低極性之消去產物生成(式 45)。



我們也曾經嘗試過改用較差之離去基-甲基磺酸酯，將 **146** 的羥基接上磺酸酯，接下來在高溫條件下進行取代反應，可以得到產物 **147** (22%) (式 46)，產率並不理想，有可能也是離去反應的競爭，導致產率不理想；在酸性條件之下將 **147** 進行氫解，得到文獻上已知之化合物 **150**⁴⁰ (27%)。



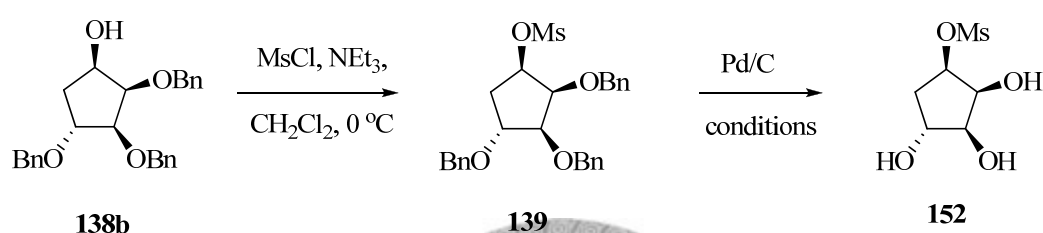
雖然利用甲基磺酸酯做為離去基，我們可以在模型中得到取代產物，但是由於 **138b** 的立障更大，很顯然的更難進行取代反應，如果能夠再降低立體阻礙，相信對於取代反應會有較好之結果。一開始先在模型中進行測試，化合物 **146** 先將羥基接上磺酸酯基後(式 47)，以乙酸乙酯做為溶劑，催化量鈀碳催化劑下進行氫解反應，得到 **151**，接下來直接進行取代反應，很明顯的，由於立障減小，在 65 °C 下反應就已經結束了，從粗產物 $^1\text{H NMR}$ 光譜上可以觀察到產率有提升之現象，但是由於產物 **150** 與腺嘌呤的極性太相近，無法分離純化，但是至少可以確定當苄基取下之後對於取代反應有相當大的提升。



從簡單的模型中，看到了苄基對於取代反應的影響，因此接下來利用在模型體系的經驗，將 **138b** 的羥基先接上磺酸酯基之後，再將環上所有苄基取下，接著進行取代反應，預期會有較好之結果。以 **138b** 與磺酸酯反應得到 **139**，接下來嘗試了各種條件試圖將苄基解下(表七)，一開始(Entry 1)，利用催化量的鈀碳催化劑，以乙酸乙酯做為溶劑，七倍大氣壓力的氫氣下進行氫解反應，結果得到起始物回收，接下來(Entry 2)改用共溶劑(EA/THF/MeOH)系統，催化量鈀碳催化劑以及高壓氫氣下反應，追蹤反應發現極性無改變，苄基仍然沒有被取下，因此改用一當量催化劑(Entry 3)，常壓氫氣下，於共溶劑(EA/THF/MeOH)中進行反應，結果發現雖然在粗產物光譜上可以觀察到苄基已被解下，但是發現由於使用甲醇做為溶劑，大部分產物之磺酸酯已被取代，得到不要之產物。也嘗試過只以乙酸乙酯以及 THF 作為共溶劑，當量數的鈀碳催化劑，常壓(Entry 4)以及高壓 (Entry 5)氫氣下進行氫解，但是反應結果都是起始物回收，這結果告訴我們，可能因為溶解度的問題，仍然需要醇性溶劑的幫助來進行氫解，因此我們選用較龐大之 IPA 做為醇性溶劑，希望藉由立障因素降低對於磺酸酯基的影響，但是在 Entry 6、Entry 7 中不論是常壓或者高壓氫氣條件下，由薄層層析觀察，苄基皆不受影響，因此再提高鈀碳催化劑之當量數(2 當量) (Entry 8)，在常壓氫氣下觀察到有高極

性之產物開始生成，但是反應速度非常緩慢，所以將氫氣壓力提升至七大氣壓 (Entry 9)，反應仍然沒有結束，由粗產物之 ^1H NMR 光譜可以觀察到有許多苄基未解完之產物，不過值得注意的是，長時間在含 IPA 的共溶劑下，粗產物光譜中並無觀察到有磺酸酯被取代之現象，因此決定直接在 IPA 溶劑中進行氫解反應，同樣的，不論是在常壓氫氣(Entry 10)或者高壓氫氣下(Entry 11)，仍然只得到苄基未解完之混合物。

表七 氫解反應條件以及結果

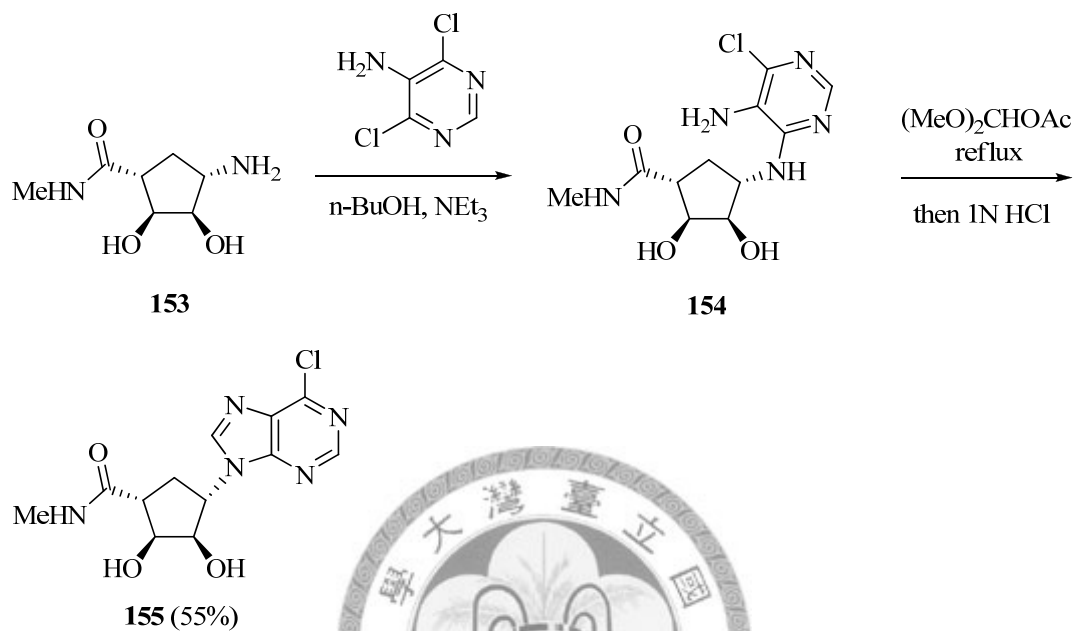


Entry	Pd/C (equiv.)	Solvent	H ₂ (atm)	Result
1	0.1	EA	7	No reaction
2	0.1	EA/THF/MeOH	7	No reaction
3	1	EA/THF/MeOH	1	Fail
4	1	EA/THF	1	No reaction
5	1	EA/THF	7	No reaction
6	1	EA/THF/IPA	1	S.M.
7	1	EA/THF/IPA	7	S.M.
8	2	EA/THF/IPA	1	mixture
9	2	EA/THF/IPA	7	mixture
10	1	IPA	1	mixture
11	1	IPA	7	mixture

令人沮喪的，經過許多的嘗試，並無法順利合成 **152**，因此也無法進行腺嘌呤鹽的取代反應，我們只好放棄使用取代的路徑，改用文獻上的另一種方法^{17e}，直接從胺基環戊烷組裝出腺嘌呤的骨架(流程三十三)，例如 Jacobson^{17e} 以環戊胺

153 與 5-胺基-4,6-二氯嘧啶反應得到 **154** 之後再與甲基雙甲氧基乙酯反應，成功的在環戊胺上組合出腺嘌呤的骨架得到 **155**。

流程三十三



因此，或許我們可以使用同樣路徑，以 **141** 為起始物，組裝出腺嘌呤的骨架，完成 *ent*-**25** 之合成。



結 論

在本篇研究論文之中，我們嘗試了以木醛糖、甘露糖、葡萄糖以及半乳糖做為模板，使用非環之醚類保護基，藉由官能基轉換，製備出各種自由基環合前驅物矽基酮。由於使用非環之保護基，導致在合成自由基環合前驅物過程中，遭遇到許多問題，其中最大的挑戰是發生離子性分子內環化問題，在木醛糖、葡萄糖以及半乳糖的體系中，都明顯發生過由碳鏈上之烷氧基做為親核基，對鏈上之離去基進行取代反應之現象，得到不要之產物，而我們也嘗試改變反應條件來解決分子內環化的窘境，在木醛糖以及葡萄糖體系中，都具有不錯的結果，但是在半乳糖的體系之中，由於其結構之特殊性，並無法順利的得到自由基環合前驅物。文中我們結合了之前之研究結果，搭配文獻，討論了不同糖分子間取代基相對位向對於分子內環化之影響，並解釋了為何在某些體系會有很明顯之分子內環化問題，而其它體系卻不明顯。我們也討論了在糖鏈上之取代基位向，對於醛基加成選擇性之影響，並歸納出一些規則。在自由基環化部分，我們順利的完成了木醛糖體系之自由基環化，此外，也成功的以六碳糖-甘露糖以及葡萄糖為模板，完成了六員環之環合，雖然環合效率不是很理想，但是我們也觀察到由於取代基位向的差異，甘露糖體系的分子內氫轉移現象不如之前預期如此明顯，具有很高之機會改善環合之效率。結合之前之研究結果，我們歸納出在自由基環合反應中，環上取代基的位向對於自由基抓氫位向選擇性之影響，除了立體障礙因素外，電性因素以及分子內氫轉移往往也扮演了重要之角色；總結來說，在不同體系之間，由於取代基位向之不同，使得不論是在環化前驅物的合成或者是自由基環化，在體系間之反應性以及選擇性都會有所差異，非常的有意思。最後，我們以來蘇糖為模板所合成之自由基環合產物為起始物，順利的得到可能具有不錯的生理活性之胺基多羥環戊烷，我們也嘗試以來蘇糖為模板之自由基環合產物去合成 noraristeromycin。

實驗部分

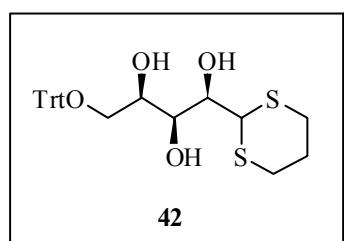
碳、氫核磁共振光譜(^{13}C NMR, ^1H NMR)是使用 Varian Mercury Plus 400 MHz 核磁共振光譜儀以及 Bruker Avance-500MHz FT-NMR 超導磁體核磁共振儀所測定，化學位移單位為ppm，以氘氯仿、氘苯、氘甲醇及氘二甲亞砜為溶劑，用氯仿(δ 7.24)、苯(δ 7.16)、甲醇(δ 4.87)及二甲亞砜(δ 2.50)為參考原點，吸收峰分裂方式(splitting patterns)表示如下：s表單峰，d表雙峰，t表三峰，q表四峰，m表多峰，br表寬峰，偶合常數以 J 表示，單位為Hz。 ^{13}C NMR是利用Distortionless Enhancement Polarization Transfer (DEPT)來確定級數，級數表示如下：q表一級，t表二級，d表三級，s表四級。紅外線光譜(IR)是使用 Varian 640-IR光譜儀測定，以波數(cm^{-1})為單位。高解析度質譜(high-resolution massspectrometry)，簡稱HRMS，電灑法質譜(ESI-MS)係是由Shimadzu LCMS-IT-TOF質譜儀所測定。元素分析採用Perkin-Elmer 240 EA 測定。旋光度是採用Japan JASCO Co. Dip-1000型Digital Polarimeter自動旋光光度計測得，光譜數據中之 c 值，係指濃度10 mg/mL為其單位。熔點是由Yanaco微量熔點測定器測定，所測溶點未經校正。薄片層析(TLC)採Merck Art. 5715 0.25 mm precoated sheet。管柱層析是採用矽膠60 (70–230 mesh)或矽膠60 (230–400 mesh)。

除了水解反應，所有的反應均在磁攪拌子及氬氣下操作，反應若需要無水條件，則玻璃器皿先在抽真空下加熱乾燥，冷卻後換入氬氣才開始反應。常用溶劑的乾燥方式：四氫呋喃、苯以金屬鈉去水(以二苯基酮為指示劑)後蒸餾使用；氘甲烷、三乙基胺、甲基磺酸鹽、二氯甲烷、 N,N -二甲基甲醯胺、二甲亞砜均以氫化鈣乾燥後蒸餾使用。

(1*R*,2*S*,3*R*)-1-(2,6-Dithiacyclohexyl)-4-(trityloxy)butane-1,2,3-triol (**42**)

(1*R*,2*S*,3*R*)-1-(2,6-二硫環己烷基)-4-(三苯甲氧基)丁烷-1,2,3-三醇

在氫氣下，將2克(8.3毫莫耳，1當量)化合物**41**、101毫克4-DMAP(0.83毫莫耳，0.1當量)以及4.6克(16.6毫莫耳，2當量)氯化三苯基甲烷溶於8.3毫升DMF中，接著加入2.92毫升(20.8毫莫耳，2.5當量)的三乙基胺，在室溫下攪拌21小時後，加入80毫升水溶液，以100毫升二氯甲烷萃取，分離有機層與水層之後，水層再以100毫升二氯甲烷萃取兩次，將三次萃取的有機層合併，無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 1/1)得3.25克的白色發泡固體**42** (83%)，其光譜數據如下：



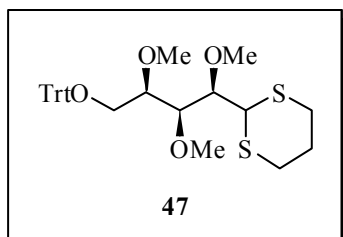
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} - 18.2$ (*c* 4.6, MeOH), [lit.²⁵ $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 23$ (*c* 1.0, MeOH)]; IR (neat): 3436 (br OH), 3058, 3020, 2932 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.97–2.07 (m, 2H, SCH_2CH_2), 2.58–2.68 (m, 2H, SCH_2), 2.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, OH), 2.80–2.90 (m, 2H, SCH_2), 3.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH), 3.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, OH), 3.31 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H, C(4)-H), 3.38 (dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H, C(4)-H), 3.90–3.96 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.19 (br d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.22–7.33 (m, 9H, ArH), 7.43–7.48 (m, 6H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 25.3, 26.5, 27.1, 46.8, 64.8, 69.6, 72.2, 72.8, 86.8, 126.9, 127.7, 128.5, 143.4; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 505.1497; found: 505.1483

2-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3-Trimethoxy-4-(trityloxy)butyl)-1,3-dithiane (**47**)

2-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3-三甲氧基-4-(三苯甲氧基)丁基)-1,3-二硫環己烷

在氫氣下，將1.45克(3毫莫耳，1當量)化合物**42**溶於9毫升DMF中，室溫下加入480毫克(12毫莫耳，4當量)氫化鈉(60%)，室溫下攪拌1小時後，將反應冷卻至0°C，加入1.12毫升(18毫莫耳，6當量)碘甲烷，0°C下攪拌1小時，直接加入60毫升水溶液，以250毫升乙醚萃取，分離有機層與水層之後，有機層再以60毫升水溶液萃取兩次，接著以60毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正

己烷= 15/85)得到 1.17 克的黃色黏稠液體 **47** (75%)，其光譜數據如下：

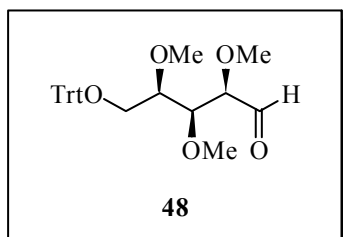


$[\alpha]_D^{25} -12.7$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat): 1596, 2827, 2930, 3007, 3057 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.91–2.01 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.06–2.15 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.76–2.94 (m, 4H, SCH_2), 3.20 (dd, $J = 10$, 4.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.41–3.47 (m with s at 3.45, 4H), 3.47–3.55 (m with s at 3.50, 5H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(1)-H), 7.22–7.34 (m, 9H, ArH), 7.50 (d, $J = 7.2$, 6H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 26.4, 30.0, 30.4, 49.4, 58.8, 60.6, 61.1, 62.3, 81.0, 81.2, 82.8, 86.7, 126.6, 127.4, 128.3, 143.4; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NaS}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 547.1963; found: 547.1953

(2R,3S,4R)-2,3,4-Trimethoxy-5-(trityloxy)pentanal (**48**)

(2R,3S,4R)-2,3,4-三甲氧基-5-(三苯甲氧基)戊醛

將 2.57 克(4.5 毫莫耳，1 當量)化合物 **47** 溶於 36 毫升共溶劑中($\text{THF}/\text{H}_2\text{O}=5/1$)，室溫下加入 2.7 克(27 毫莫耳，6 當量)碳酸鈣以及 5.4 克(13.5 毫莫耳，3 當量)過氯酸汞(II)，在室溫下攪拌 6 小時，以矽藻土(Celite)過濾，濾液加入 120 毫升水溶液，以 600 毫升乙醚萃取，接著以 120 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到 1.98 克黃色黏稠液體 **48** (100%)，其光譜數據如下：

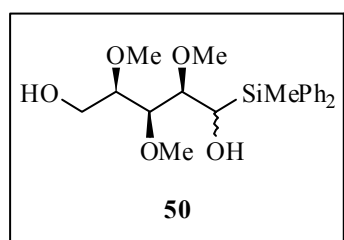


$[\alpha]_D^{25} -8.9$ (c 1.2, CHCl_3); IR (neat): 1731 ($\text{C}=\text{O}$), 2829, 2933, 3022, 3058 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 3.17 (dd, $J = 9.6$, 5.6 Hz, 1H, C(5)-H), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (dd, $J = 9.6$, 5.6 Hz, 1H, C(5)-H), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.44 (td, $J = 5.6$, 3.6 Hz, 1H, C(4)-H), 3.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, C(2)-H), 3.78 (dd, $J = 4.4$, 3.6 Hz, 1H, C(3)-H), 7.14–7.20 (m, 3H, ArH), 7.21–7.27 (m, 6H, ArH), 7.36–7.42 (m, 6H, ArH), 9.59 (s, 1H, C(1)-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 58.4, 59.0, 60.1, 61.4, 78.9, 81.5, 83.4, 86.8, 126.9, 127.7, 128.5, 143.6, 200.4; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 457.1983; found: 457.1991

(1*R*/5*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-Trimethoxy-1-(diphenylmethylsilyl)pentane-1,5-diol (**50**)

(1*R*/5*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-三甲氧基-1-(二苯基甲基矽基)戊烷-1,5-雙醇

在氬氣下，將 664 毫克(91 毫莫耳，20 當量)鋰金屬加入 13 毫升 THF 溶液中，室溫下加入 2.87 毫升(13.5 毫莫耳，3 當量)氯化二苯基甲基矽後，攪拌 5 分鐘，溶液成暗褐色，再攪拌 85 分鐘，利用滴定計算得知二苯基甲基矽鋰之製備量為 12.2 毫莫耳(製備率: 90%，剩餘莫耳數: 11.4 毫莫耳)；在氬氣下， -78°C 下，將先前製備的二苯基甲基矽鋰 THF 溶液，在十分鐘內沿著玻壁加入 1.2 克(6.28 毫莫耳， $11.4 \times 1.1/2$)碘化酮(I)的 THF(19 毫升)懸浮液中後，將反應回到室溫，攪拌直到溶液變成深黑色，製備出 cuprate 試劑，再將溫度降到 -78°C ；接著將 1.98 克(4.5 毫莫耳，1 當量)化合物 **48** 溶於 10 毫升 THF 中，十分鐘內緩慢沿著玻壁滴入先前製備之 cuprate 試劑中，在 -78°C 下攪拌 2 小時後，加入醋酸之 THF 溶液(0.65 毫升，11.4 毫莫耳醋酸溶於 2 毫升 THF 溶液)中和反應，攪拌 10 分鐘後，快速回到室溫，加入 80 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液，以 500 毫升乙醚萃取，接著以 80 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一液體，將此液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 2/8)得 1.65 克的黃色黏稠液體 **49** (58%)；將 1.65 克(2.6 毫莫耳，1 當量)化合物 **49** 溶於 4 毫升的共溶劑 (THF/MeOH=1/1)中，加入 50 毫克(0.26 毫莫耳，0.1 當量)對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 5 小時，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 3/2)得 897 毫克的無色黏稠液體 **50** (90%)，其光譜數據如下：



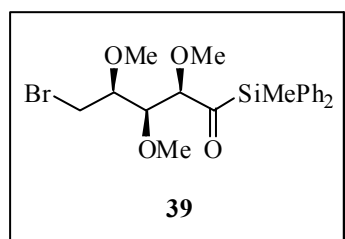
IR (neat): 3439 (br OH), 2933, 2828 cm^{-1} ; This material is a mixture of two isomers epimeric at C(1) in a ratio of 11:1. The minor component was observed with characteristic signals at δ 0.66 (s, 3H, SiCH₃); Signals for the major isomer : ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ):

0.70 (s, 3H, SiCH₃), 2.32 (br s, 2H, OH), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.45–3.50 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.72 (br dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.84 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.07 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.30–3.40 (m, 6H), 7.54–7.64 (m, 4H); HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₃₀O₅NaSi (M+Na)⁺: 413.1769; found: 413.1760

(2*R*,3*R*,4*S*)-5-Bromo-2,3,4-trimethoxy-1-(diphenylmethylsilyl)pentan-1-one (**39**)

(2*R*,3*R*,4*S*)-5-溴-2,3,4-三甲氧基-1-(二苯基甲基矽基)戊烷-1-酮

在氬氣下，將 234 毫克(0.5 毫莫耳，1 當量)化合物 **52** 以及 345 毫克(1 毫莫耳，2 當量)無水四丁基溴化胺溶於 2 毫升苯中，迴流反應 3 小時後，回到室溫，加入 20 毫升水溶液，以 100 毫升乙酸乙酯萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 15/85)得 134 毫克的黃色黏稠液體 **39** (60%)，其光譜數據如下：

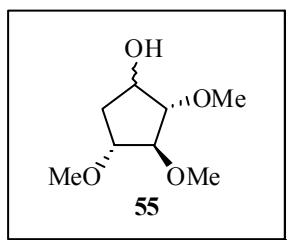


$[\alpha]_D^{22} + 62.0$ (c 5.5, CHCl_3); IR (neat): 1649 ($\text{C}=\text{O}$), 3069, 2932 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.86 (s, 3H, SiCH_3), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.33–3.38 (m with s at 3.33, 4H), 3.46–3.54 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.30–7.45 (m, 6H, ArH), 7.55–7.70 (m, 4H, ArH); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{NaSiBr}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 473.0751; found: 473.0760

(1*R*/*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-Trimethoxycyclopentanol (**55**)

(1*R*/*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-三甲氧基環戊醇

在氬氣下，將 117 毫克(0.26 毫莫耳，1 當量)化合物 **39** 溶於 2.5 毫升去氧苯中，並將溶液加熱至迴流；將溶於 2.5 毫升去氧苯之 84 μl (0.31 毫莫耳，1.2 當量)三丁基錫烷和 4.3 毫克(0.026 毫莫耳，0.1 當量) AIBN 混合溶液，於兩小時內加入上述迴流溶液，再攪拌半小時，直接濃縮得一無色黏稠液體，將此黏稠液體溶於 1 毫升的共溶劑($\text{THF}/\text{MeOH}=1/1$)中，加入 5 毫克(0.026 毫莫耳，0.1 當量)對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 13 小時，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱(含 10 % $\text{KF}_{(\text{s})}$)分離(乙酸乙酯/正己烷= 2/1)得 27 毫克的無色黏稠液體 **55** (59%)，其光譜數據如下：



IR (neat): 3494 (br OH), 2933, 2896 cm^{-1} ; This material is a mixture of two isomers epimeric at C(1) in a ratio of 1.5:1. Signals for the major isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.88–2.04 (m, 2H, C(6)-H), 2.27 (br s, 1H, OH), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 3.41–3.46 (m with s at 3.42, 3.45, 7H), 3.48 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.65–3.72 (m, 1H), 4.14 (br q, $J = 6.4$ Hz, 1H, C(1)-H). Signals for the minor isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.83 (dt, $J = 14.4$, 4 Hz, 1H, C(6)-H), 2.12 (ddd, $J = 14.4$, 7.6, 5.2 Hz, 1H, C(6)-H), 2.55 (br s, 1H, OH), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.41–3.46 (m with s at 3.43, 7H), 3.58 (dt, $J = 8.0$, 4.0 Hz, 1H), 3.65–3.72 (m, 1H), 4.14 (br q, $J = 6.4$ Hz, 1H, C(1)-H); HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 199.0943; found: 199.0946

(1R,2S,3S,4R)-2,3,4-Trimethoxycyclopentyl ethanoate (**56a**)

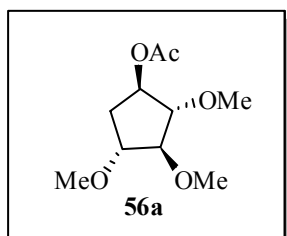
(1R,2S,3S,4R) -2,3,4-三甲氧基環戊烷基乙酯

(1S,2S,3S,4R)-2,3,4-Trimethoxycyclopentyl ethanoate (**56b**)

(1S,2S,3S,4R)-2,3,4-三甲氧基環戊烷基乙酯

在氫氣下，將 27 毫克(0.15 毫莫耳，1 當量)化合物 **55** 溶於 0.5 毫升吡啶中，加入 0.25 毫升(2.6 毫莫耳，17 當量)醋酸酐以及 1 毫克(8 毫莫耳) 4-DMAP，在室溫下攪拌 10 小時，加入 10 毫升水，以 40 毫升二氯甲烷萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 2/3)得 12 毫克的黃色黏稠液體 **56a** (38%)以及無色黏稠液體 **56b** (22%)，其光譜數據如下：

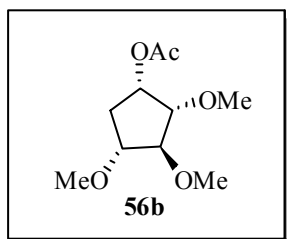
Major isomer:



$[\alpha]_D^{26} - 44.5$ (c 0.99, CHCl_3); IR (neat): 1741 ($\text{C}=\text{O}$), 2827, 2896, 2936, 2984 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.94 (dt, $J = 14$, 6.8 Hz, 1H, C(5)-H, trans to C(1)-H), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.10 (dt, $J = 14$, 6.8 Hz, 1H, C(5)-H, cis to C(1)-H), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(3)-H), 3.57 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(2)-H), 3.73 (td, $J = 6.8$, 4.8 Hz, 1H, C(4)-H), 5.00 (dt, $J = 6.8$, 4.8 Hz, 1H, C(1)-H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , δ): 21.0 (q), 34.6 (t), 57.0 (q), 57.8 (q), 57.9 (q), 76.2 (d), 83.5 (d), 89.6 (d), 90.7 (d),

169.8 (s)

Minor isomer:

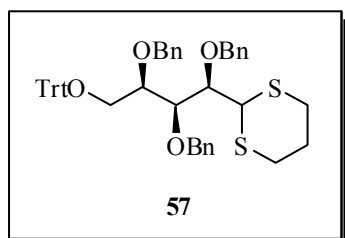


$[\alpha]_D^{26} - 2.93$ (*c* 0.8, CHCl_3); IR (neat): 1739 (C=O), 2827, 2896, 2936, 2984 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.80 (dt, $J = 14.8, 4.4$ Hz, 1H, C(5)-H, trans to C(1)-H), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.29 (ddd, $J = 14.8, 8.4, 5.4$ Hz, 1H, C(5)-H, cis to C(1)-H), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H, C(2)-H), 3.59 (dt, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H, C(4)-H), 3.75 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H, C(3)-H), 5.19 (dt, $J = 5.4, 4.4$ Hz, 1H, C(1)-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 21.2 (q), 33.0 (t), 57.0 (q), 58.1 (q), 70.5 (d), 82.1 (d), 84.3 (d), 88.5 (d), 170.6 (s)

2-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3-Tris(benzyloxy)-4-(trityloxy)butyl)-1,3-dithiane (**57**)

2-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3-三苄氧基-4-(三苯甲氧基)丁基)-1,3-二硫環己烷

在氬氣下，將 1 克(2 毫莫耳，1 當量)化合物 **42**²⁵ 溶於 8 毫升 DMF 中，室溫下加入 317 毫克(8 毫莫耳，4 當量)氫化鈉(60%)，室溫下攪拌 1 小時後，加入 0.79 毫升(6.6 毫莫耳，3.3 當量)溴化苄，攪拌 16 小時，直接加入 50 毫升水溶液，以 250 毫升乙醚萃取，分離有機層與水層之後，有機層再以 50 毫升水溶液萃取兩次，接著以 50 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 7/93)得 1.36 克的黃色黏稠液體 **57** (91%)，其光譜數據如下：



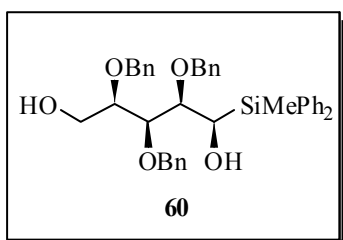
$[\alpha]_D^{29} - 21.2$ (*c* 2.45, CHCl_3), [lit.²⁵ $[\alpha]_D^{20} - 22$ (*c* 1.0, CHCl_3)]; IR (neat): 3060, 3030, 1597, 1493 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.85–1.96 (m, 1H, SCH_2CH_2), 1.98–2.07 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.55–2.64 (m, 2H, SCH_2), 2.75–2.85 (m, 2H, SCH_2), 3.36 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H, C(4)-H), 3.46 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H, C(4)-H), 3.80 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.42 (d of AB, $J = 11$ Hz, 1H), 4.52 (d of AB, $J = 12$ Hz, 1H),

4.65 (d of AB, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.72 (d of AB, $J = 12$ Hz, 1H), 4.75 (d of AB, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.80 (d of AB, $J = 11$ Hz, 1H), 7.12–7.18 (m, 2H, ArH), 7.21–7.32 (m, 17H, ArH), 7.32–7.39 (m, 5H, ArH), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 26.0 (t), 29.5 (t), 29.9 (t), 49.3 (d), 62.9 (t), 72.3 (t), 74.6 (t), 75.2 (t), 78.1 (d), 79.5 (d), 81.3 (d), 86.8 (s), 127.0 (d), 127.3 (d), 127.4 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.1 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.7 (d), 138.4 (s), 138.6 (s), 143.9 (s)

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-Tris(benzyloxy)-1-(diphenylmethylsilyl)pentane-1,5-diol (**60**)

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-三苄氧基-1-(二苯甲基矽基)戊烷-1,5-雙醇

將 1.3 克(1.7 毫莫耳, 1 當量)化合物 **57** 溶於 12 毫升共溶劑中(THF/ H_2O =5/1), 室溫下加入 1 克(10.2 毫莫耳, 6 當量)碳酸鈣以及 2.3 克(5.8 毫莫耳, 3.4 當量)過氯酸汞(II), 在室溫下攪拌 2 小時, 以矽藻土(Celite)過濾, 濾液加入 60 毫升水溶液, 以 300 毫升乙醚萃取, 接著以 60 毫升飽和食鹽水清洗有機層, 加入無水硫酸鎂乾燥, 濃縮得到 1.12 克黃色黏稠液體(**58**); 在氬氣下, 將 300 毫克(34 毫莫耳, 20 當量)鋰金屬加入 5 毫升 THF 溶液中, 室溫下加入 1.05 毫升(5.1 毫莫耳, 3 當量)氯化二苯基甲基矽後, 攪拌 5 分鐘, 溶液成暗褐色, 再攪拌 75 分鐘, 利用滴定計算得知二苯基甲基矽鋰之製備量為 4.3 毫莫耳(製備率: 84%, 剩餘莫耳數: 3.6 毫莫耳); 在氬氣下, -78°C 下, 將先前製備的二苯基甲基矽鋰 THF 溶液, 在十分鐘內沿著玻壁加入 375 毫克(1.97 毫莫耳, $3.6 \times 1.1/2$)碘化酮(I)的 THF(4 毫升)懸浮液中後, 將反應回到室溫, 攪拌直到溶液變成深黑色, 製備出 cuprate 試劑, 再將溫度降到 -78°C ; 接著將化合物 **48** 溶於 3.5 毫升 THF 中, 十分鐘內緩慢沿著玻壁滴入先前製備之 cuprate 試劑中, 在 -78°C 下攪拌 3 小時後, 加入醋酸之 THF 溶液(0.3 毫升, 5.1 毫莫耳醋酸溶於 1 毫升 THF 溶液)中和反應, 攪拌 5 分鐘後, 快速回到室溫, 加入 30 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液, 以 250 毫升乙醚萃取, 接著以 30 毫升飽和食鹽水清洗有機層, 加入無水硫酸鎂乾燥, 濃縮得到一液體(**59**), 化合物 **59** 溶於 2 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中, 加入 64 毫克(0.34 毫莫耳, 0.1 當量)對甲苯磺酸, 在室溫下攪拌 13 小時, 濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷=3/7)得 195 毫克的黃色黏稠液體 **60** 總產率為 20%, 其光譜數據如下:

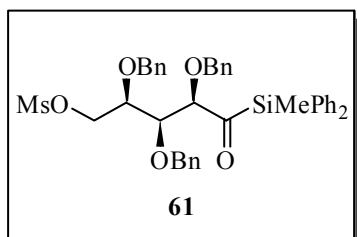


$[\alpha]_D^{25} - 0.75$ (*c* 3.37, CHCl_3); IR (neat): 3389 (br OH), 3030, 2933, 2870 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) 0.53 (s, 3H, SiCH_3), 2.08 (br s, 1H, OH), 2.18 (br s, 1H, OH), 3.56–3.63 (br q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.68–3.75 (m, 3H), 3.95 (dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.02 (d of AB, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.57 (d of AB, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.05–7.09 (m, 2H, ArH), 7.16–7.20 (m, 2H, ArH), 7.22–7.40 (m, 17H, ArH), 7.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH), 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): -5.2, 61.7, 65.0, 72.8, 73.6, 74.4, 79.2, 79.6, 79.8, 127.1, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 129.0, 129.2, 134.5, 134.6, 135.3, 137.4, 137.5, 137.6

(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-Tris(benzyloxy)-5-(diphenylmethylsilyl)-5-oxopentyl methanesulfonate (**61**)

(2*R*,3*S*,4*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-(二苯基甲基矽基)-5-氧戊烷基甲基磺酸酯

在氬氣下，350 毫克(0.57 毫莫耳，1 當量)化合物 **60** 溶於 1 毫升二氯甲烷，在 0 °C 下依序加入 53 μl (0.68 毫莫耳，1.2 當量)甲基磺醯氯以及 0.2 毫升(1.43 毫莫耳，2.5 當量)三乙基胺，攪拌 10 分鐘後，加入 20 毫升水溶液，以 80 毫升乙酸乙酯萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到黃色黏稠液體；在氬氣下，將 0.16 毫升(2.28 毫莫耳，4 當量)DMSO 溶於 0.5 毫升二氯甲烷中，另外將 0.15 毫升(1.71 毫莫耳，3 當量)二氯草酸溶於 0.5 毫升二氯甲烷中，將溫度降至 -78 °C，並將之前之 DMSO 溶液加入，在 -78 °C 下攪拌 30 分鐘，製備出 Swern 試劑；將之前的黃色黏稠液體溶於 0.5 毫升二氯甲烷中，在 -78 °C 下沿著玻壁滴入先前配製之 Swern 試劑中，緊接著將溶於 0.5 毫升二氯甲烷之 DBU(0.5 毫升，3.42 毫莫耳，6 當量)溶液沿著玻壁滴入，攪拌 15 分鐘後，加入醋酸之二氯甲烷溶液(0.2 毫升，3.42 毫莫耳醋酸溶於 0.5 毫升二氯甲烷)中和反應，攪拌 5 分鐘後，快速回到室溫，加入 15 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液，以 60 毫升二氯甲烷萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷 = 2/8)得 164 毫克的黃色黏稠液體 **61** 總產率為 42%，其光譜數據如下：

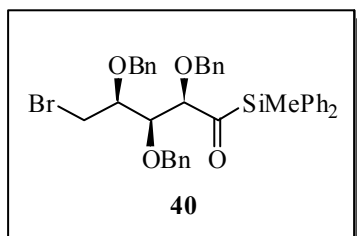


$[\alpha]_D^{27} + 58.9$ (c 1.17, CHCl_3); IR (neat): 1647 ($\text{C}=\text{O}$), 3067 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.74 (s, 3H, SiCH_3), 2.72 (s, 3H, CH_3), 3.77 (ddd, $J = 6.8, 4.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.25–4.34 (m, 4H), 4.39 (dd, $J = 11.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.43 (d of AB, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.46 (d of AB, $J = 12$ Hz, 1H), 6.97–7.01 (m, 2H, ArH), 7.03–7.07 (m, 2H, ArH), 7.16–7.20 (m, 2H, ArH), 7.20–7.26 (m, 6H, ArH), 7.26–7.33 (m, 7H, ArH), 7.34–7.41 (m, 2H, ArH), 7.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): -4.6 (q), 37.0 (q), 70.4 (t), 73.3 (t), 73.8 (t), 74.0 (t), 76.5 (d), 77.8 (d), 88.7 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 129.7 (d), 129.9 (d), 132.2 (s), 133.0 (s), 134.9 (d), 135.1 (d), 136.8 (s), 137.0 (s), 137.3 (s), 244.4 (s)

(2*R*,3*R*,4*S*)-2,3,4-Tris(benzyloxy)-5-bromo-1-(diphenylmethylsilyl)pentan-1-one (**40**)

(2*R*,3*R*,4*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-溴-1-(二苯基甲基矽基)戊烷-1-酮

在氬氣下，將 160 毫克(0.23 毫莫耳，1 當量)化合物 **61** 以及 149 毫克(0.46 毫莫耳，2 當量)無水四丁基溴化銨溶於 2 毫升苯中，迴流反應 4 小時後，回到室溫，加入 15 毫升水溶液，以 60 毫升乙酸乙酯萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷=1/9)得 110 毫克的黃色黏稠液體 **40** (71%)，其光譜數據如下：



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.77 (s, 3H, SiCH_3), 3.25 (dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.71 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.26 (d of AB, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.37 (d of AB, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.41 (d of AB, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.47 (d of AB, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.08–7.14 (m, 2H, ArH), 7.19–7.36 (m, 15H, ArH), 7.36–7.43 (m, 2H, ArH), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH)

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-Tris(benzyloxy)cyclopentanol (**63a**)

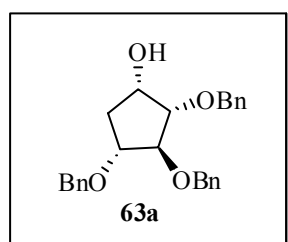
(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-三苄氧基環戊醇

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-Tris(benzyloxy)cyclopentanol (**63b**)

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4-三苄氧基環戊醇

在氬氣下，將 90 毫克(0.13 毫莫耳，1 當量)化合物 **40** 溶於 1.3 毫升去氧苯中，並將溶液加熱至迴流；將溶於 1 毫升去氧苯之 42 μ l (0.16 毫莫耳，1.2 當量)三丁基錫烷和 2.2 毫克(0.013 毫莫耳，0.1 當量) AIBN 混合溶液，於兩小時內加入上述迴流溶液，再攪拌半小時，直接濃縮得一無色黏稠液體，將此黏稠液體溶於 1 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中，加入催化量對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 15 小時，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱(含 10 % KF_(s))分離(乙酸乙酯/二氯甲烷= 1/20)得 17 毫克的黃色發泡固體 **63a** (32%)以及 23 毫克的黃色油狀物 **63b** (44%)，其光譜數據如下：

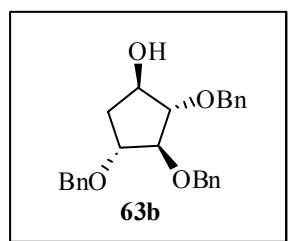
Minor isomer:



$[\alpha]^{29}_D - 8.8$ (*c* 13.9, CHCl₃); IR (neat): 3542 (br OH), 3063, 3030, 2869; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 1.92 (dt, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 1H, C(5)-H, trans to C(1)-H), 2.20 (ddd, *J* = 13.8, 7.6, 5.6 Hz, 1H, C(5)-H, cis to C(1)-H), 2.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 3.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, C(2)-H), 3.89 (dt, *J* = 7.6, 4.2 Hz, 1H, C(4)-H), 4.11–4.17 (m, 2H, C(1)-H, C(3)-H),

4.48 (d of AB, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (d of AB, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.25–7.39 (m, 15H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 35.9 (t), 69.7 (d), 71.2 (t), 71.9 (t), 72.1 (t), 81.1 (d), 84.2 (d), 87.6 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 137.8 (s), 138.1 (s), 138.2 (s)

Major isomer:



$[\alpha]^{29}_D - 12.4$ (*c* 18.8, CHCl₃); IR (neat): 3443 (br OH), 3063, 3031, 2868; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.92–2.02 (m with dt at 1.96, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 2H, OH and C(5)-H, trans to C(1)-H), 2.11 (ddd, *J* = 13.0, 6.0, 4.8 Hz, 1H, C(5)-H, cis to C(1)-H), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, C(2)-H), 3.94 (t, *J* = 6.0

Hz, 1H, C(3)-H), 4.00 (dt, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 1H, C(4)-H), 4.25 (q, *J* = 6.0, 1H, C(1)-H),

4.48 (d of AB, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.54 (d of AB, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.58 (d of AB, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.62 (d of AB, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.64 (d of AB, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.70 (d of AB, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.24–7.40 (m, 15H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 36.2 (t), 71.2 (t), 72.0 (t), 72.2 (t), 73.8 (d), 80.3 (d), 87.9 (d), 89.1 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 138.1 (s), 138.4 (s)

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxycyclohexanol (**71a**)

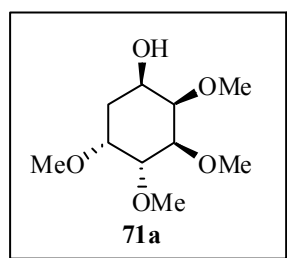
(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基環己醇

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxycyclohexanol (**71b**)

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基環己醇

在氫氣下，將 249 毫克(0.5 毫莫耳，1 當量)化合物 **30**¹⁰ 溶於 5 毫升去氧苯中，並將溶液加熱至迴流；將溶於 5 毫升去氧苯之 0.16 毫升 (0.6 毫莫耳，1.2 當量)三丁基錫烷和 8.2 毫克(0.05 毫莫耳，0.1 當量)AIBN 混合溶液，於兩小時內加入上述迴流溶液，再攪拌半小時，直接濃縮得一黃色黏稠液體，將此黏稠液體溶於 2 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中，加入 9.5 毫克(0.05 毫莫耳，0.1 當量)對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 12 小時，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱(含 10 % $\text{KF}_{(s)}$)分離(沖提液:乙酸乙酯)得 25 毫克的黃色油狀物 **71a** (24%)以及 19 毫克的黃色油狀物 **71b** (16%)，其光譜數據如下:

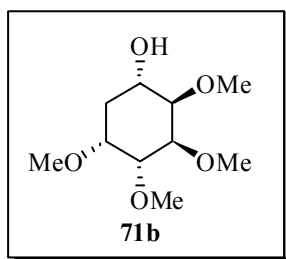
Major isomer:



$[\alpha]_D^{26} - 20.26$ (c 1.1, CHCl_3); IR (neat): 3388 (br, OH), 2931, 2827 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.91 (br s, 2H, C(6)-H), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (br s, 3H, OCH_3), 3.60 (br s, 2H), 3.66–3.71 (m, 1H),

3.98 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 30.9 (t), 57.0 (q), 58.6 (q), 59.3 (q), 66.7 (d), 73.8 (d), 80.6 (d); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 1.72 (br t, $J = 12.2$ Hz, 1H, C(6)-H), 2.00 (dt, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 1H, C(6)-H), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.43–3.49 (m with s at 3.45, 3.49, 8H), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.72–3.77 (m, 2H), 3.82 (br d, $J = 10.0$, Hz, 1H); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 220.1301; found: 220.1311

Minor isomer:

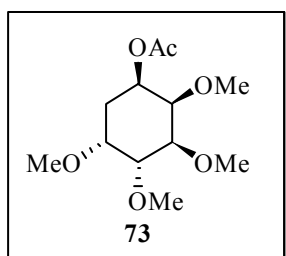


$[\alpha]_D^{26} + 4.5$ (*c* 1.05, CHCl_3); IR (neat): 3470 (br, OH), 2932, 2901 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.67 (s, 1H, OH), 1.85 (br s, 1H, C(6)-H), 1.95 (br s, 1H, C(6)-H), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.47–3.54 (m with s at 3.48, 3.50, 7H), 3.63 (br d, 2H), 3.76 (dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.86 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 29.6 (t), 57.7 (q), 58.1 (q), 58.8 (q), 58.9 (q), 67.6 (d), 76.0 (d), 77.2 (d), 78.5 (d), 82.2 (d); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 1.64 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H, C(6)-H), δ 1.99 (dt, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H, C(6)-H), δ 3.21 (dd, $J = 9, 2.8$ Hz, 1H, C(2)-H), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (s, 6H, OCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.51–3.55 (m, 1H), 3.71 (ddd, $J = 11.5, 9, 4.4$ Hz, C(1)-H, 1H), 3.72–3.77 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 3.6, 3.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , δ): 33.3 (t), 57.2 (q), 58.5 (q), 59.4 (q), 59.6 (q), 68.5 (d), 77.2 (d), 77.8 (d), 78.0 (d), 84.6 (d); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 221.1382; found: 220.1311

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxycyclohexyl ethanoate (**73**)

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基環己烷基乙酯

在氬氣下，將 12 毫克(0.055 毫莫耳，1 當量)化合物 **71a** 溶於 0.5 毫升吡啶中，加入 0.25 毫升(2.6 毫莫耳，47 當量)醋酸酐以及 1 毫克(8 毫莫耳) 4-DMAP，在室溫下攪拌 18 小時，加入 5 毫升水，以 20 毫升二氯甲烷萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷 = 1/1)得 8.8 毫克的黃色黏稠液體 **73** (61%)，其光譜數據如下：



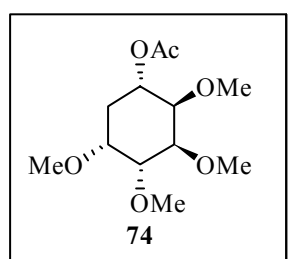
$[\alpha]_D^{24} - 35.9$ (*c* 0.73, CHCl_3); IR (neat): 2934, 2828, 1739 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , δ): 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.92 (td, $J = 12.7, 2.3$ Hz, 1H, C(6)-H, trans to C(1)-H), 2.03 (dtd, $J = 12.7, 4.4, 1.6$ Hz, 1H, C(6)-H, cis to C(1)-H), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (br s, half-band width = 4.8 Hz, 1H, C(5)-H), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (dd, $J = 9.8, 3.2$, 1H, C(4)-H), 3.63 (dd, $J = 9.8, 2.8$, 1H, C(3)-H), 3.79 (br s, half-band width = 3 Hz, 1H, C(2)-H), 5.26 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H, C(1)-H); ^{13}C NMR

(100 MHz, C₆D₆, δ): 21.2 (q), 28.9 (t), 58.4 (q), 58.6 (q), 58.9 (q), 61.2 (q), 70.5 (d), 75.3 (d), 79.4 (d), 81.3 (d), 82.0 (d), 170.1 (s); HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₂H₂₂O₆ (M)⁺: 262.1408; found: 262.1416

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxycyclohexyl ethonate (**74**)

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基環己烷基乙酯

在氬氣下，將 15 毫克(0.068 毫莫耳，1 當量)化合物 **71b** 溶於 0.5 毫升吡啶中，加入 0.25 毫升(2.6 毫莫耳，47 當量)醋酸酐以及 1 毫克(8 毫莫耳) 4-DMAP，在室溫下攪拌 3 小時，加入 5 毫升水，以 20 毫升二氯甲烷萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 1/1)得 11.2 毫克的黃色黏稠液體 **74** (63%)，其光譜數據如下：



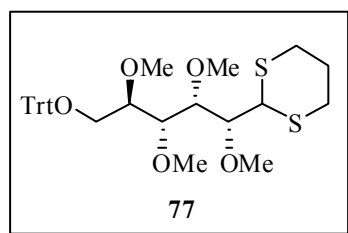
$[\alpha]_D^{23} + 17.6$ (c 0.36, CHCl₃); IR (neat) 2935, 2900, 1738 (C=O) cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆, δ): 1.71 (s, 3H, CH₃), 2.00 (q, J = 11.6 Hz, 1H, C(6)-H, trans to C(1)-H), 2.39 (dt, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H, C(6)-H, cis to C(1)-H), 3.01 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.56–3.62 (m, 2H, C(4)-H, C(5)-H), 3.63–3.69 (m, 2H, C(2)-H, C(3)-H), 5.51 (ddd, J = 11.6, 9.2, 4.6 Hz, 1H, C(1)-H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆, δ): 21.3 (q), 30.1 (t), 56.9 (q), 58.5 (q), 60.0 (q), 71.2 (d), 77.1 (d), 78.0 (d), 78.6 (d), 81.6 (d), 170.1 (s); HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₂H₂₂O₆ (M)⁺: 262.1409; found: 262.1416

2-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-1,2,3,4-Tetramethoxy-5-(trityloxy)pentyl)-1,3-dithiane (**77**)

2-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-1,2,3,4-四甲氧基-5-(三苯甲氧基)戊基)-1,3-二硫環己烷

在氬氣下，將 3.5 克(6.8 毫莫耳，1 當量)化合物 **76** 溶於 35 毫升 DMF 中，室溫下加入 1.39 克(34 毫莫耳，5 當量)氫化鈉(60%)，室溫下攪拌 1 小時後，將反應冷卻至 0 °C，加入 2.29 毫升(36.7 毫莫耳，5.2 當量)碘甲烷，0 °C 下攪拌 2 小時，直接加入 80 毫升水溶液，以 600 毫升乙醚萃取，分離有機層與水層之後，有機層再以 80 毫升水溶液萃取兩次，接著以 80 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/

正己烷= 3/7)得到 3.27 克的黃色黏稠液體 **77** (85%)，其光譜數據如下：



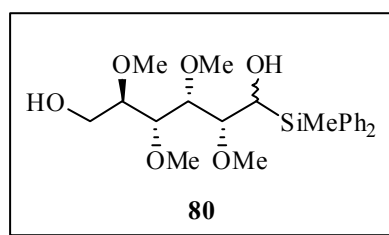
$[\alpha]_D^{29} - 2.13$ (c 19.6, CHCl_3); IR (neat): 3058, 2933 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.89–2.01 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.05–2.14 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.79–2.96 (m, 4H, SCH_2), 3.08 (dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H, OCH_3), 3.41–3.45 (m, 1H), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.48–3.53 (m with s at 3.52, 4H), 3.56 (dd, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (dd, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 7.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, ArH), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, ArH), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 26.2 (t), 30.3 (t), 30.8 (t), 50.7 (d), 58.2 (q), 60.2 (q), 61.1 (q), 61.3 (q), 61.9 (t), 79.6 (d), 80.7 (d), 81.8 (d), 84.7 (d), 86.5 (s), 126.9 (d), 127.7 (d), 128.8 (d), 144.0 (s); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{NaS}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 591.2237; found: 591.2215

(1R/S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5-Tetramethoxy-1-(diphenylmethylsilyl)hexane-1,6-diol
(**80**)

(1R/S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5-四甲氧基-1-(二苯基甲基矽基)己烷-1,6-雙醇

將 2.9 克(5.1 毫莫耳，1 當量)化合物 **77** 溶於 36 毫升共溶劑中($\text{THF}/\text{H}_2\text{O}=5/1$)，室溫下加入 2.3 克(23 毫莫耳，4.5 當量)碳酸鈣以及 6.1 克(15.3 毫莫耳，3 當量)過氯酸汞(II)，在室溫下攪拌 10 小時，以矽藻土(Celite)過濾，濾液加入 50 毫升水溶液，以 450 毫升乙醚萃取，接著以 50 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到 2.21 克黃色黏稠液體(**78**)；在氬氣下，將 440 毫克(63 毫莫耳，14 當量)鋰金屬加入 12 毫升 THF 溶液中，室溫下加入 2.84 毫升(13.8 毫莫耳，3 當量)氯化二苯基甲基矽後，攪拌 150 分鐘，利用滴定計算得知二苯基甲基矽鋰之製備量為 9.9 毫莫耳(製備率: 71%，剩餘莫耳數: 9.2 毫莫耳)；在氬氣下， -78°C 下，將先前製備的二苯基甲基矽鋰 THF 溶液，在十分鐘內沿著玻壁加入 880 毫克(4.6 毫莫耳，9.2/2)碘化酮(I)的 THF(13 毫升)懸浮液中後，將反應回到室溫，攪拌直到溶液變成深黑色，製備出 cuprate 試劑，再將溫度降到 -78°C ；接著將 2.2 克(4.6 毫莫耳，1 當量)化合物 **78** 溶於 8 毫升 THF 中，十分鐘內緩慢

沿著玻壁滴入先前製備之 cuprate 試劑中，在 -78°C 下攪拌 5 小時後，加入醋酸之 THF 溶液(1.58 毫升，27.6 毫莫耳醋酸溶於 1 毫升 THF 溶液)中和反應，攪拌 5 分鐘後，快速回到室溫，加入 50 毫升水溶液，以 450 毫升乙醚萃取，接著以 50 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一液體(**79**)，化合物 **79** 溶於 5 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中，加入 90 毫克(0.46 毫莫耳，0.1 當量)對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 12 小時，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 2/1)得 1.09 克的黃色黏稠液體 **80** 總產率為 55%，其光譜數據如下：



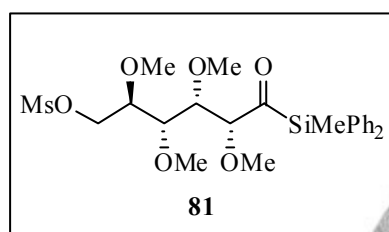
IR (neat): 3433 (br OH), 2934, 2830 cm^{-1} ; This material is a mixture of two isomers epimeric at C(1) in a ratio of 9.9:1. Signals for the major isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.71 (s, 3H, SiCH_3), 2.47 (br m, 2H, OH), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.34–3.42 (m with s at 3.39, 5H), 3.44–3.52 (m with s at 3.47, 4H), 3.59–3.66 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.90 (br d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.97 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.30–3.41 (m, 6H), 7.57–7.64 (m, 4H); Characteristic signals for the minor isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.68 (s, 3H, SiCH_3), 2.82 (d, $J = 4.4$ Hz, OH), 3.19 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.44–3.52 (m, 1H), 3.57 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 6.0$, 4.8 Hz, 1H), 7.30–3.41 (m, 6H), 7.57–7.64 (m, 4H)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxy-6-(diphenylmethylsilyl)-6-oxohexyl methanesulfonate (**81**)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基-6-(二苯基甲基矽基)-6-氧己烷基甲基磺酸酯

在氬氣下，600 毫克(1.38 毫莫耳，1 當量)化合物 **80** 溶於 3 毫升二氯甲烷，在 0°C 下依序加入 0.16 毫升 (2.07 毫莫耳，1.5 當量)甲基磺醯氯以及 0.78 毫升(5.52 毫莫耳，4 當量)三乙基胺，攪拌 5 分鐘後，加入 10 毫升水溶液，以 200 毫升二氯甲烷萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到黃色黏稠液體；在氬氣下，將 0.34 毫升(4.83 毫莫耳，3.5 當量)DMSO 溶於 3 毫升二氯甲烷中，另外將 0.3 毫升(3.45

毫莫耳，2.5 當量)二氯草酸溶於 3 毫升二氯甲烷中，將溫度降至 -78°C ，並將之前之 DMSO 溶液加入，在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，製備出 Swern 試劑；再將之前的黃色黏稠液體溶於 3 毫升二氯甲烷中，在 -78°C 下沿著玻壁滴入先前配製之 Swern 試劑中，緊接著將溶於 3 毫升二氯甲烷之 DBU(1 毫升，5 毫莫耳，6.9 當量)溶液沿著玻壁滴入，攪拌 10 分鐘後，加入醋酸之二氯甲烷溶液(0.4 毫升，6.9 毫莫耳醋酸溶於 2 毫升二氯甲烷)中和反應，攪拌 3 分鐘後，快速回到室溫，加入 30 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液，以 200 毫升二氯甲烷萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷=2/3)得 472 毫克的黃色黏稠液體 **81** 總產率為 67%，其光譜數據如下：

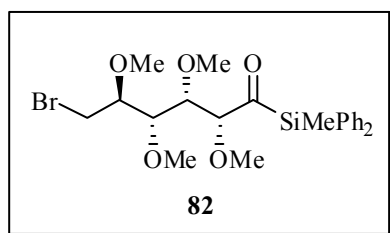


$[\alpha]_D^{26} + 61.0$ (c 18.6, CHCl_3); IR (neat) 1645 ($\text{C}=\text{O}$), 3070, 2980 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.85 (s, 3H, SiCH_3), 3.00 (s, 3H, CH_3), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 3.32–3.36 (m with s at 3.34, 4H), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.39–3.45 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 7.6$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.20 (dd, $J = 12, 5.2$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 12, 2.8$ Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 6H, ArH), 7.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): $-4.5, 37.6, 57.7, 59.7, 60.4, 60.8, 68.2, 78.6, 79.3, 80.6, 91.7, 127.9, 128.0, 129.8, 129.9, 132.8, 133.5, 135.0, 135.3, 244.7$

(2R,3S,4S,5S)-6-Bromo-2,3,4,5-tetramethoxy-1-(diphenylmethylsilyl)hexan-1-one
(**82**)

(2R,3S,4S,5S)-6-溴-2,3,4,5-四甲氧基-1-(二苯基甲基矽基)己-1-酮

在氬氣下，將 223 毫克(0.44 毫莫耳，1 當量)化合物 **81** 以及 282 毫克(0.88 毫莫耳，2 當量)無水四丁基溴化胺溶於 1 毫升苯中，迴流反應 4 小時後，回到室溫，加入 20 毫升水溶液，以 100 毫升乙酸乙酯萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體，將此液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷=15/85)得 116 毫克的黃色黏稠液體 **82** (77%)，其光譜數據如下：



$[\alpha]_D^{22} + 70.6$ (*c* 2.8, CHCl_3); IR (neat): 1647 ($\text{C}=\text{O}$), 3069, 2829 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.86 (s, 3H, SiCH_3), 3.18 (s, 3H, CH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.34–3.37 (m, 2H), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (dd, $J = 8, 3.2$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 8$ Hz, C(2)-H, 1H), 7.30–7.41 (m, 6H, ArH), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): -4.2 (q), 32.7 (t), 57.0 (q), 59.8 (q), 60.5 (q), 60.9 (q), 79.1 (d), 79.3 (d), 80.2 (d), 92.2 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 129.5 (d), 129.7 (d), 132.6 (s), 133.3 (s), 134.8 (d), 135.1 (d), 244.2 (s)

Diphenylmethyl((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-tetramethoxycyclohexyloxy)silane (**83a**)

二苯基甲基((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基環己烷氧基)矽烷

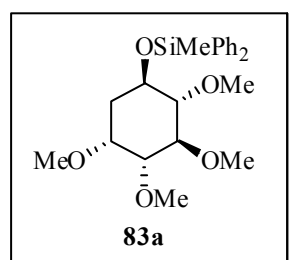
Diphenylmethyl((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-tetramethoxycyclohexyloxy)silane (**83b**)

二苯基甲基((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基環己烷氧基)矽烷

(2*R*/*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxy-1-(diphenylmethylsilyl)hexan-1-one (**72a**, **72b**)

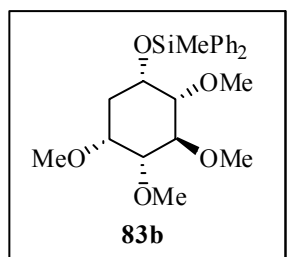
(2*R*/*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基-1-(二苯基甲基矽基)己烷-1-酮

在氬氣下，將 75 毫克(0.2 毫莫耳，1 當量)化合物 **82** 溶於 2 毫升去氧苯中，並將溶液加熱至迴流；將溶於 2 毫升去氧苯之 80 μl (0.3 毫莫耳，1.2 當量)三丁基錫烷和 3.3 毫克(0.02 毫莫耳，0.1 當量) AIBN 混合溶液，於兩小時內加入上述迴流溶液，再攪拌半小時，直接濃縮得一黃色油狀物，將此黃色油狀物以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷=2/8)得 43 毫克的黃色油狀物 **72a**、**72b** (51%)，17 毫克的黃色油狀物 **83a** (20%)以及 10 毫克的黃色油狀物 **83b** (12%)，其光譜數據如下：

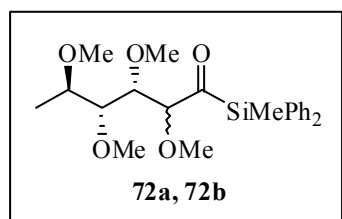


$[\alpha]_D^{25} - 8.8$ (*c* 1.47, CHCl_3); IR (neat) 2930, 2829, 1959, 1888, 1823, 1463, 1429 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6 , δ): 0.76 (s, 3H, SiCH_3), 1.10 (ddd, $J = 13.6, 11.6, 1.6$ Hz, 1H, C(6)-H, trans to C(1)-H), 1.96 (dt, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 1H, C(6)-H, cis to C(1)-H), 2.90 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H, C(4)-H), 2.94 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, C(2)-H), 3.20 (br s, 1H, C(5)-H),

3.21 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, C(3)-H), 4.20 (ddd, $J = 11.6, 9.4, 5.0$ Hz, 1H, C(1)-H), 7.18–7.27 (m, 6H), 7.70–7.78 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆, δ): -1.9 (q), 34.4 (t), 57.6 (q), 58.1 (q), 61.3 (q), 61.5 (q), 71.3 (d), 75.0 (d), 84.5 (d), 85.9 (d), 89.3 (d), 130.3 (d), 135.2 (d), 135.4 (d), 137.8 (s), 137.9 (s)



$[\alpha]_D^{25} - 5.45$ (c 0.84, CHCl₃); IR (neat) 3501 (br), 3048, 2929, 2824, 1961, 1893, 1827, 1622, 1463, 1428 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.67 (s, 3H, SiCH₃), 1.35 (br d, $J = 14$ Hz, 1H, C(6)-H), 2.21 (dt, $J = 14, 6.6$ Hz, 1H, C(6)-H), 3.01 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.30 (s, 6H, OCH₃), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (br s, 1H), 3.76 (t, $J = 7.2$, 1H, C(3)-H), 4.10–4.15 (m, 1H), 7.30–7.40 (m, 6H), 7.55–7.64 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃, δ): -2.2 (q), 29.3 (t), 56.7 (q), 58.3 (q), 59.1 (q), 59.8 (q), 68.7 (d), 76.0 (d), 78.5 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 129.5 (d), 129.6 (d), 134.5 (d), 136.8 (s), 136.9 (s)



IR (neat) 2977, 2827, 1646 (C=O) cm⁻¹; This material is a mixture of two isomers epimeric at C(2) in a ratio of 3:8:1. Signals for the major isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.86 (s, 3H, SiCH₃), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(6)-H), 3.11 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (s, 3H, OCH₃), 3.16

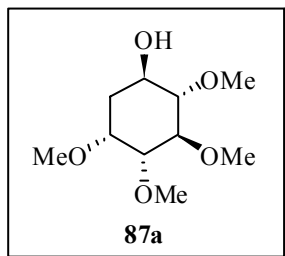
(dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (quintet, 1H, C(5)-H, $J = 6.0$ Hz, immersed into a doublet, $J = 6.0$ Hz, when irradiated at δ 1.13), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(2)-H), 7.30–3.43 (m, 6H, ArH), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH); Characteristic signals for the minor isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.76 (s, 3H, SiCH₃), 0.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(6)-H), 2.97 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (s, 3H, OCH₃)

(1R,2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-Tetramethoxycyclohexanol(**87a**)

(1R,2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-四甲氧基環己醇

將 17 毫克(0.04 毫莫耳, 1 當量)化合物 **83a** 溶於 1 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)

中，加入催化量對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 12 小時，濃縮得到一油狀物。將此油狀物以矽膠管柱分離(沖提液:乙酸乙酯)得 8.5 毫克的棕色液體 **87a** (97%)，其光譜數據如下:

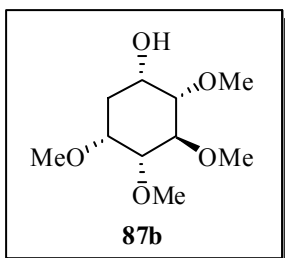


$[\alpha]_D^{26} - 34.2$ (*c* 0.64, CHCl_3); IR (neat): 3442 (br, OH), 2934, 2832 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6 , δ): 1.06 (ddd, $J = 14, 12, 2.4$ Hz, 1H, C(6)-H, trans to C(1)-H), 2.15 (dt, $J = 14, 4.8$ Hz, 1H, C(6)-H, cis to C(1)-H), 2.86 (dd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 1H, C(4)-H), 2.92 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, C(2)-H), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 3.20 (s, 3H, OCH_3), 3.23 (br s, 1H, C(5)-H), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, C(3)-H), 3.93 (ddd, $J = 12, 9.4, 4.8$ Hz, 1H, C(1)-H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , δ): δ 33.0 (t), 58.3 (q), 58.4 (q), 61.2 (q), 61.4 (q), 69.0 (d), 75.2 (d), 84.4 (d), 86.4 (d), 89.3 (d)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-Tetramethoxycyclohexanol(**87b**)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5-四甲氧基環己醇

將 9 毫克(0.02 毫莫耳, 1 當量)化合物 **83b** 溶於 0.4 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中，加入催化量對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 21 小時，濃縮得到一油狀物。將此油狀物以矽膠管柱分離(二氯甲烷/甲醇=20/1)得 3.8 毫克的棕色液體 **87b** (80%)，其光譜數據如下:

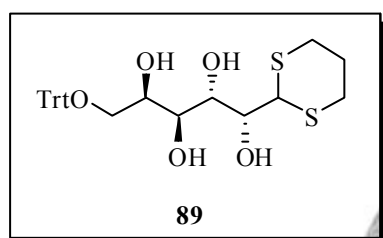


$[\alpha]_D^{26} + 7.1$ (*c* 0.31, CHCl_3); IR (neat): 3487 (br, OH), 2933, 2827 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , δ): 0.99 (br d, $J = 14.6$ Hz, 1H, C(6)-H, cis to C(1)-H), 2.12 (dt, $J = 14.6, 4.3$ Hz, 1H, C(6)-H, trans to C(1)-H), 2.98 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H, C(4)-H), 3.01 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1H, C(2)-H, immersed into a doublet, $J = 8.8$ Hz, when irradiated at δ 4.09), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (br s, 1H, C(5)-H), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, C(3)-H), 4.06–4.12 (m, 1H, C(1)-H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , δ): 30.4 (C(6), t), 57.2 (q), 58.4 (q), 58.5 (q), 60.9 (q), 67.1 (C(1), d), 78.1 (C(5), d), 80.4 (C(3), d), 84.7 (d), 84.8 (d)

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-(2,6-Dithiacyclohexyl)-5-(trityloxy)pentane-1,2,3,4-tetraol (**89**)

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1-(2,6-二硫環己烷基)-5-(三苯甲氧基)戊烷-1,2,3,4-四醇

在氬氣下，將 1.5 克(5.5 毫莫耳，1 當量)化合物 **88**¹⁸、67 毫克 4-DMAP(0.55 毫莫耳，0.1 當量)以及 1.84 克(16.6 毫莫耳，2 當量)氯化三苯基甲烷溶於 6 毫升 DMF 中，接著加入 1.56 毫升(11 毫莫耳，2 當量)的三乙基胺，在室溫下攪拌 19 小時後，加入 75 毫升水溶液，以 75 毫升二氯甲烷萃取，分離有機層與水層之後，水層再以 75 毫升二氯甲烷萃取兩次，將三次萃取的有機層合併，無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 3/2)得 2.83 克的白色固體 **89** (99%)，其光譜數據如下：

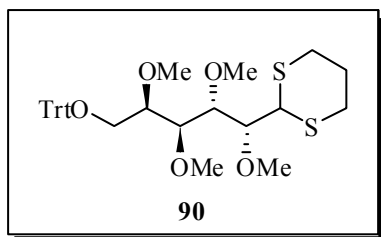


IR (neat): 3474 (br OH), 3062, 3022 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 1.86–1.96 (m, 1H, SCH_2CH_2), 1.99–2.09 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.67–2.78 (m, 2H, SCH_2), 2.86–2.97 (m, 2H, SCH_2), 3.23 (dd, $J = 9.2$, 6.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.2$, 6.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.2$, 1.6 Hz, 1H), 4.06–4.15 (m, 4H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, ArH), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, ArH), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , δ): 27.2 (t), 28.6 (t), 29.0 (t), 49.9 (d), 67.0 (t), 70.6 (d), 70.7 (d), 71.4 (d), 72.1 (d), 88.2 (s), 128.2 (d), 128.9 (d), 130.1 (d), 145.7 (s)

2-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1,2,3,4-Tetramethoxy-5-(trityloxy)pentyl)-1,3-dithiane (**90**)

2-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-1,2,3,4-四甲氧基-5-(三苯甲氧基)戊基)-1,3-二硫環己烷

在氬氣下，將 2.83 克(5.5 毫莫耳，1 當量)化合物 **89** 溶於 27 毫升 DMF 中，室溫下加入 1.13 克(27 毫莫耳，5 當量)氫化鈉(60%)，室溫下攪拌 1 小時後，將反應冷卻至 0 °C，加入 1.78 毫升(28.6 毫莫耳，5.2 當量)碘甲烷，0 °C 下攪拌 2 小時，直接加入 60 毫升水溶液，以 500 毫升乙醚萃取，分離有機層與水層之後，有機層再以 60 毫升水溶液萃取兩次，接著以 60 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 1/2)得到 1.82 克的黃色黏稠液體 **90** (58%)，其光譜數據如下：



$[\alpha]_D^{26} + 0.68$ (c 1.6, CHCl_3); IR (neat): 3059, 3011, 3020, 2935 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.88–2.00 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.08–2.16 (m, 1H, SCH_2CH_2), 2.76–2.92 (m, 4H, SCH_2CH_2), 3.24–3.29 (m with s at 3.27, 4H), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.52–3.60

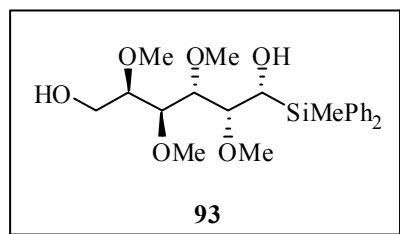
(m with two s at 3.56, 3.59, 9H), 3.62 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.21–7.38 (m, 9H, ArH), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 26.4 (t), 30.2 (t), 30.5 (t), 49.8 (d), 58.2 (q), 59.3 (q), 60.5 (q), 60.6 (q), 62.2 (t), 78.9 (d), 79.4 (d), 79.9 (d), 81.4 (d), 87.0 (s), 126.8 (d), 127.6 (d), 128.5 (d), 143.7 (s)

(1R,2R,3S,4S,5R)-2,3,4,5-Tetramethoxy-1-(methyldiphenylsilyl)hexane-1,6-diol (**93**)

(1R,2R,3S,4S,5R)-2,3,4,5-四甲氧基-1-(二苯基甲基矽基)己烷-1,6-雙醇

將 1.81 克(3.2 毫莫耳，1 當量)化合物 **90** 溶於 30 毫升共溶劑中(THF/ H_2O =5/1)，室溫下加入 1.92 克(19.2 毫莫耳，6 當量)碳酸鈣以及 5.09 克(12.7 毫莫耳，4 當量)過氧酸汞(II)，在室溫下攪拌 3 小時，以矽藻土(Celite)過濾，濾液加入 80 毫升水溶液，以 360 毫升乙醚萃取，接著以 80 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到 1.47 克黃色黏稠液體(**91**)；在氬氣下，將 320 毫克(46 毫莫耳，15 當量)鋰金屬加入 8 毫升 THF 溶液中，室溫下加入 1.85 毫升(9 毫莫耳，3 當量)氯化二苯基甲基矽後，攪拌 90 分鐘，利用滴定計算得知二苯基甲基矽鋰之製備量為 8.23 毫莫耳(製備率:91%，剩餘莫耳數: 7.4 毫莫耳)；在氬氣下， -78°C 下，將先前製備的二苯基甲基矽鋰 THF 溶液，在十分鐘內沿著玻壁加入 774 毫克(4 毫莫耳， $7.4 \times 1.1/2$)碘化酮(I)的 THF(11 毫升)懸浮液中後，將反應回到室溫，攪拌直到溶液變成深黑色，製備出 cuprate 試劑，再將溫度降到 -78°C ；接著將 1.47 克(3 毫莫耳，1 當量)化合物 **91** 溶於 5 毫升 THF 中，十分鐘內緩慢沿著玻壁滴入先前製備之 cuprate 試劑中，在 -78°C 下攪拌 4.5 小時後，加入醋酸之 THF 溶液(0.5 毫升，9 毫莫耳醋酸溶於 1 毫升 THF 溶液)中和反應，攪拌 10 分鐘後，快速回到室溫，加入 70 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液，以 400 毫升乙醚萃取，接著以 70 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一液體(**92**)，化合物 **92** 溶於 5 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中，加入 90 毫克(0.46

毫莫耳，0.1 當量)對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 6 小時，濃縮得到一黏稠液體。將此黏稠液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 3/2)得 813 毫克的黃色黏稠液體 **93** 總產率為 60%，其光譜數據如下：



IR (neat): 3442 (br OH), 2933, 2829 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.69 (s, 3H, SiCH_3), 2.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, OH), 2.96 (br s, 1H, OH), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.40–3.49 (m with s at 3.41, 3.42, 3.43, 10H), 3.53 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 5.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.67 (br d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.72–3.80 (m with dd at 3.74, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 2H), 4.12 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.30–7.41 (m, 6H), 7.59–7.65 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): -5.7, 57.9, 59.5, 59.8, 60.0, 60.1, 65.5, 81.3, 82.1, 82.2, 127.6, 127.8, 129.2, 129.3, 134.8, 135.1, 135.7

1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-1-Deuterio-2,3,4-trimethoxycyclopentyl 4-bromobenzoate (**131a**)

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-1-氘-2,3,4-三甲氧基環戊烷基 4-溴苯甲酸酯

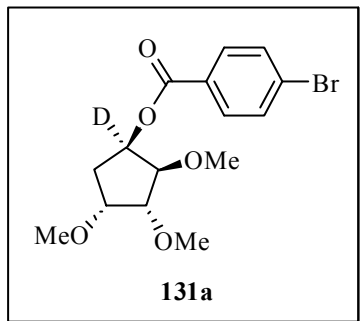
1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-1-Deuterio-2,3,4-Trimethoxycyclopentyl 4-bromobenzoate (**131b**)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-1-氘-2,3,4-三甲氧基環戊烷基 4-溴苯甲酸酯

在氬氣下，將 120 毫克(0.26 毫莫耳，1 當量)化合物 **15** 溶於 2.5 毫升去氧苯中，並將溶液加熱至迴流；將溶於 2.5 毫升去氧苯之 84 μl (0.31 毫莫耳，1.2 當量)重氬三丁基錫烷和 22 毫克(0.13 毫莫耳，0.5 當量) AIBN 混合溶液，於 3 小時內加入上述迴流溶液，再攪拌半小時，直接濃縮得一棕色油狀物，將此油狀物溶於 1 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中，加入 49 毫克(0.26 毫莫耳，1 當量)對甲苯磺酸，在室溫下攪拌 13 小時，濃縮得到一油狀物，將此油狀物以矽膠管柱(含 10 % $\text{KF}_{(\text{s})}$)分離(甲醇/二氯甲烷=1/15)得 25 毫克的黃色油狀物。在氬氣下，將此 25 毫克的油狀物(0.14 毫莫耳，1 當量)溶於 1 毫升二氯甲烷中，加入 62 毫克(0.28 毫莫耳，2 當量)的 4-溴苯醯氯酸以及 50 μl (0.35 毫莫耳，2.5 當量)的三乙基胺，攪拌 22 小時，加入 10 毫升水溶液，以 40 毫升二氯甲烷萃取，無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一棕色固體，將此固體以矽膠管柱分離(甲醇/二氯甲烷=1/30 到 1/10)，得 39 毫克的白色固體 **131a**(44%)以及白色固體 **131b**(16%)，總產率為 60%，其

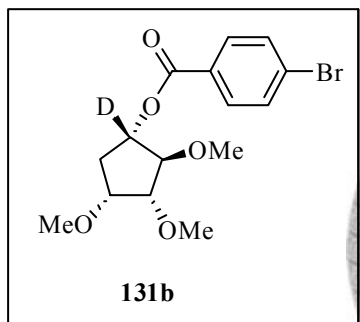
光譜數據如下:，其光譜數據如下:

Major iosmer:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.98 (dd, $J = 15.2, 4.4$ Hz, 1H, C(5)-H, trans to C(1)-D), 2.33 (dd, $J = 15.2, 4.4$ Hz, 1H, C(5)-H, cis to C(1)-D), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (dd, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 1H, C(3)-H), 3.85 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H, C(4)-H), 4.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, C(2)-H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH)

Minor iosmer:

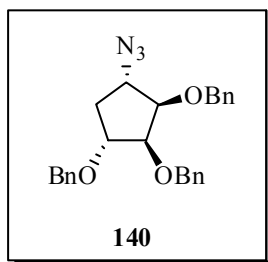


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 2.06 (dd, $J = 15.0, 6.4$ Hz, 1H, C(5)-H, trans to C(1)-D), 2.32 (dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz, 1H, C(5)-H cis to C(1)-D), 3.39 (s, 6H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H, C(3)-H), 3.89-3.94 (m, 2H, C(2)-H and C(4)-H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH)

((1R,2S,3R,4S)-4-Azidocyclopentane-1,2,3-triyl)tris(oxy)tris(methylene)tribenzene
(140)

((1R,2S,3R,4S)-4-疊氮環戊烷-1,2,3-三基)三氧基三亞甲基三苯

在氫氣下，65 毫克(0.16 毫莫耳，1 當量)化合物 **138b** 溶於 1 毫升二氯甲烷，在 0°C 下依序加入 25 μl (0.32 毫莫耳，2 當量)甲基磺酰氯以及 67 μl (0.48 毫莫耳，3 當量)三乙基胺，攪拌 20 分鐘後，加入 10 毫升水溶液，以 50 毫升乙酸乙酯萃取，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到黃色油狀液體(**139**)；在氫氣下，將化合物 **139** 溶於 0.5 毫升 DMF 中，再加入 21 毫克(0.32 毫莫耳，2 當量)疊氮鈉，在 80°C 下攪拌四天，直接加入 10 毫升水溶液，以 60 毫升乙醚萃取，分離有機層與水層之後，有機層再以 10 毫升水溶液萃取兩次，接著以 10 毫升飽和食鹽水清洗有機層，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮得到一油狀液體。將此油狀液體以矽膠管柱分離(乙酸乙酯/正己烷= 1/9)得到 46.2 毫克的無色油狀物 **140** (67%)，其光譜數據如下:

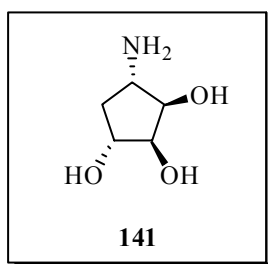


$[\alpha]_D^{29} + 2.68$ (c 3.8, CHCl_3); IR (neat): 3030, 2865, 2101 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.52 (ddd, $J = 14.4, 6.8, 4$ Hz, 1H, C(5)-H), 2.46 (ddd, $J = 14.4, 8.8, 7.6$ Hz, 1H, C(5)-H), 3.78–3.82 (m, 2H, C(2)-H, C(3)-H), 3.85 (ddd, $J = 7.6, 4.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.35 (d of AB, $J = 12$ Hz, 2H), 4.40 (d of AB, $J = 12$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.15–7.30 (m, 15H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 33.7, 62.6, 71.4, 72.0, 72.4, 79.3, 80.1, 83.1, 126.9, 127.2, 127.4, 127.5, 127.7, 128.0, 137.3, 137.4, 137.5

(1R,2S,3R,4S)-4-Aminocyclopentane-1,2,3-triol (141)

(1R,2S,3R,4S)-4-胺基環戊-1,2,3-三醇

將 38 毫克(0.089 毫莫耳, 1 當量)化合物 **140** 溶於 3 毫升的共溶劑(THF/MeOH=1/1)中, 再加入 0.32 毫升(0.89 毫莫耳, 10 當量)的 10% 鹽酸甲醇溶液以及 370 毫克(0.18 毫莫耳, 2 當量)的鈀碳催化劑(5%), 將此混合物在 1 大氣壓氫氣下攪拌 17 小時, 接著加入 5 毫升甲醇以及無水硫酸鎂, 在氫氣下攪拌 20 分鐘後, 以矽藻土(Celite)過濾, 濾液直接抽乾, 得到一暗褐色固體, 將此暗褐色固體以矽膠管柱分離(二氯甲烷/甲醇=1/5)得 12 毫克的白色固體 **141** 總產率為 99%, 其光譜數據如下:



$[\alpha]_D^{29} + 4.7$ (c 0.6, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 1.26 (ddd, $J = 16.8, 12.6, 7$ Hz, 1H, C(5)-H), 2.44 (dt, $J = 12.6, 7.0$ Hz, 1H, C(5)-H), 3.12 (dd, $J = 16.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.96 (td, $J = 7.0, 4.0$ Hz) ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , δ): 38.8, 56.5, 76.2, 79.0, 79.5

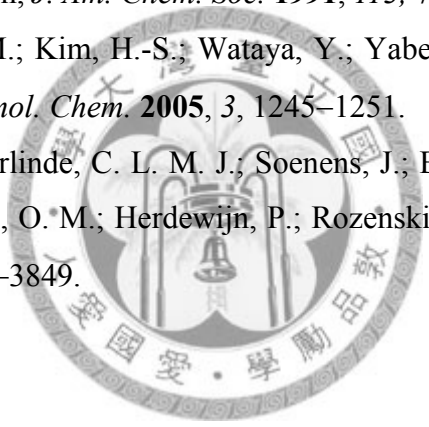
參考文獻

1. Collins, P.; Ferrier, R. R. *Monosaccharides: Their chemistry and their roles in natural products*, Wiley and Sons: Chichester, 1995.
2. (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon bond*, Pergamon: Oxford, 1986; (b) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: St Louis, 1991; (c) Barton, T. H. R.; Camara, J.; Cheng, X.; Géro, S. D.; Jaszberenyi, J. C., Quiclet-Sire, B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9261–9276; (d) Simpkins, N. S.; Stokes, S.; Whittle, A. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2471–2477; (e) Ferrier, R. J.; Middleton, S.; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2779–2831; (f) Shing, T. K. M.; Wan, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1643–1645; (g) Giese, B.; Kopping, B.; Gobel, T.; Dickhaut, J.; Thoma, G.; Kulicke, K. J.; Trach, F.; *Org. React.*, **1996**, 48, ch. 2; (h) Icrohn, K.; Borner, G.; Gringard, S. *Carbohydrate Mimics: concepts and methods*, Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; pp 107–122; (i) Gomez, A. M.; Mantecon, S.; Velazquez, S.; Valerde, S.; Herczegh, P.; Lopez, J. C. *Synlett* **1998**, 1402–1404; (j) Sudha, A. V. R. L.; Nagarajan, M.; *Chem. Commun.* **1998**, 925–926; (k) Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 399–415.
3. (a) Tsang, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2116–2117; (b) Tsang, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8102–8104; (c) Tsang, R.; Dickson, J. K., Jr.; Pak, H.; Walton, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3484–3486; (d) Fraser-Reid, B.; Vite, G. D.; Yeung, B.-W. A.; Tsang, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1645–1648; (e) Dickson, J. K., Jr.; Tsang, R.; Llera, J. M.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5350–5356; (f) Yeung, B. A.; Alonso, R.; Vite, G. D.; Fraser-Reid, B. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 413–427; (g) Walton, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5791–5799.
4. Yadav, J. S.; Maiti, A.; Sankar, R.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8370–8378.
5. Corey, E. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2821–2824.
6. Marco-Contelles, J.; Destabel, C.; Gallego, P. *J. Carbohydr. Chem.*, **1995**, 14, 1343–1352.

7. Marco-Contelles, J.; Gallego, P.; Rodríguez-Fernández, M.; Khair, M.; Destabel, C.; Bernabé, M.; Martínez-Grau, A.; Chiara, J. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7397–7412.
8. Marco-Contells, J.; Martínez-Grau, A. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 155–162.
9. (a) Chang, S.-Y.; Jiaang, W.-T.; Cherng, C.-D.; Tang, K.-H.; Huang, C.-H.; Tsai, Y.-M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9089–9098; (b) Jiaang, W.-T.; Tang, K.-H.; Chang, L.-B.; Tsai, Y.-M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 618–628; (c) Huang, C.-H.; Chang, S.-Y.; Wang, N.-S.; Tsai, Y.-M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8983–8991.
10. (a)張哲健，國立台灣大學化學研究所博士論文 **2007** (b) Chang, C. C.; Kuo, Y.-H.; Tsai, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3805–3808.
11. Hudlicky, T.; Cebulak, M. *Cyclitols and their Derivatives*, Wiley-VCH: New York, 1993.
12. (a) Farr, R. A.; Peet, N. P.; Kang, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7109–7112; (b) Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779–844 and reference cited therein; (c) Dickson, G. L.; Leroy, E.; Reymond, J. -L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1217–1226; (d) Ogawa, S.; Morikawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4065–4072; (e) Bøjstrup, M.; Fanefjord, M.; Lundt, I. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3164–3171; (f) Nakahara, T.; Okamoto, N.; Suzuki, K.; Kanie, O. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1624–1635.
13. (a) Winker, D. A.; Holan, G. *J. Med. Chem.* **1989**, *27*, 2084–2089; (b) Winker, D. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4332–4334; (c) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515–553 and reference cited therein.
14. (a) Ingall, A. H.; Moore, P. R.; Robetts, S. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 83–84; (b) Trost, B. M.; Stenkamp, D.; Pulley, S. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 568–572; (c) Ogawa, S.; Morikawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4065–4072.
15. (a) Kishi, T.; Muroi, M.; Kusaka, T.; Nishikawa, M.; Kamiya, K.; Mizuno, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 852–853; (b) Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuko, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255–263; (c) Kishi, T.; Muroi, M.; Kusaka, T.; Nishikawa, M.; Kamiya, K.; Mizuno, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 940–946.
16. (a) Ueland, P. M. *Pharmacol. Rev.* **1982**, *34*, 223–253; (b) DeClercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2567–2575; (c) Cools, M.; De Clercq, E. *Biochem.*

- Pharmacol.* **1989**, 38, 1061–1067; (d) De Clercq, E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **1998**, 17, 625–634; (e) De Clercq, E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, 24, 1395–1415.
17. (a) Borthwick, A. D.; Biggadike, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 571–623; (b) Brémond, P.; Audran, G.; Aubin, Y.; Monti, H. *Synlett* **2007**, 7, 1124–1126; (c) Ando, T.; Iwata, M.; Zulfiqar, F.; Miyamoto, T.; Nakanishi, M.; Kitade, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3809–3815; (d) Ando, T.; Kojima, K.; Chahota, P.; Kozaki, A.; Milind, N. D.; Kitade, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2615–2618; (e) Siddiqi, S. M.; Jacobson, K. A.; Esker, J. L.; Olah, M. E.; Ji, X.-D.; Melman, N.; Tiwari, K. N.; Secrist III, J. A.; Schneller, S. W.; Cristalli, G.; Stiles, G. L.; Johnson, C. R.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1174–1188; (f) Siddiqi, S. M.; Chen, X.; Schneller, S. W. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 551–554.
18. (a) Kölln, O.; Redlich, H.; Frank, H. *Synthesis* **1995**, 1383–1388; (b) Kölln, O.; Redlich, H. *Synthesis* **1995**, 1376–1382.
19. Pinilla, I. M.; Martínez, M. B.; Galbis, J. A. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 549–555.
20. Tadano, K.-i.; Haeda, H.; Hoshino, M.; Iimura, Y.; Suami, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1946–1956.
21. Barton, D. H. R.; Gero, S. D.; Holliday, P.; Quiclet-Sire, B. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8233–8244.
22. Boyer, S. H.; Ugarkar, B. G.; Solbach, J.; Kopcho, J.; Matelich, M. C.; Ollis, K.; Gomez-Galeno, J. E.; Mendonca, R.; Tsuchiya, M.; Nagahisa, A.; Nakane, M.; Wiesner, J. B.; Reion, M. D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6430–6441.
23. Ager, D. J.; Fleming, I.; Patel, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2520–2526.
24. Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480–2482.
25. Dubost, E.; Le Nouën, D.; Streith, J.; Tarnus, C.; Tschamber, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 610–626.
26. Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1879–1880.
27. A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 7, 77–84.
28. Ichihara, A.; Ubukata, M.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3473–3476.
29. Bernotas, R. C.; Pezzone, M. A.; Ganem, B. *Carbohydr. Res.* **1987**, 167, 305–311.
30. Ajaj, K. A.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Giesa, S.; Müller, D.; Welzel, P.

- Tetrahedron* **2002**, 58, 8439–8451.
31. (a) Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merényi, R. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 148–154;
(b) Bordwell, F.; Lynch, T.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7558–7562.
32. Tian, G.-Q.; Li, J.; Shi, M. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 673–677.
33. Ho, T.-L. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press: New York, 1977.
34. Gary, G. R.; Hartman, F. C.; Barker, R. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2020–2024.
35. Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry*, Springer: New York, 2001.
36. Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 969–980.
37. Dupuis, J.; Giese, B.; Riegge, D.; Fischer, H.; Korth, H.-G.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 896–898.
38. D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7287.
39. Takagi, C.; Sueda, M.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Yabe, S.; Kitade, Y.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1245–1251.
40. Calenbergh, S. V.; Verlinde, C. L. M. J.; Soenens, J.; Bruyn, A. D.; Callens, M.; Blaton, N. M.; Peeters, O. M.; Herdewijn, P.; Rozenski, J.; Hol, W. G. J. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3838–3849.



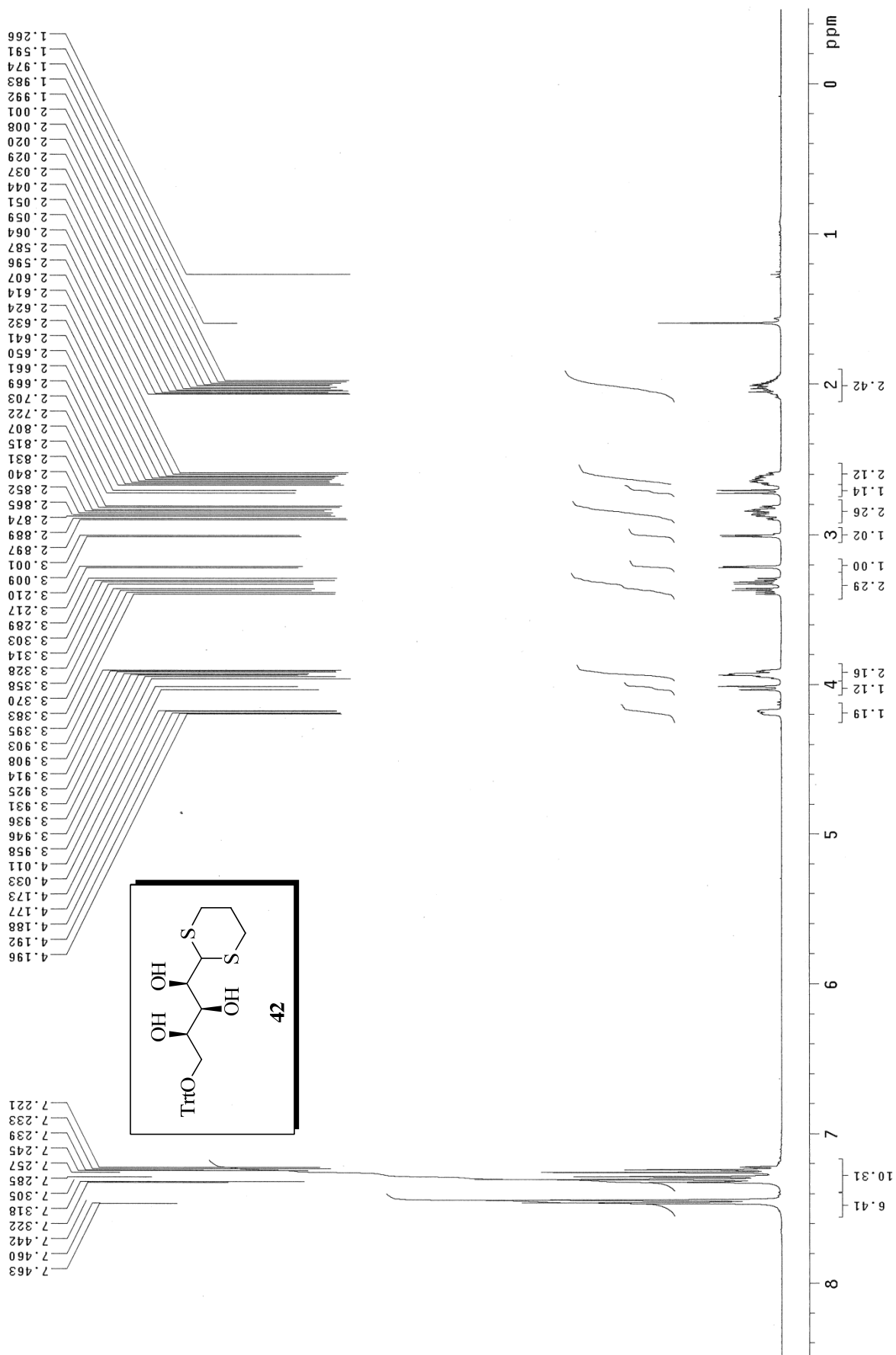


附 錄：核磁共振光譜

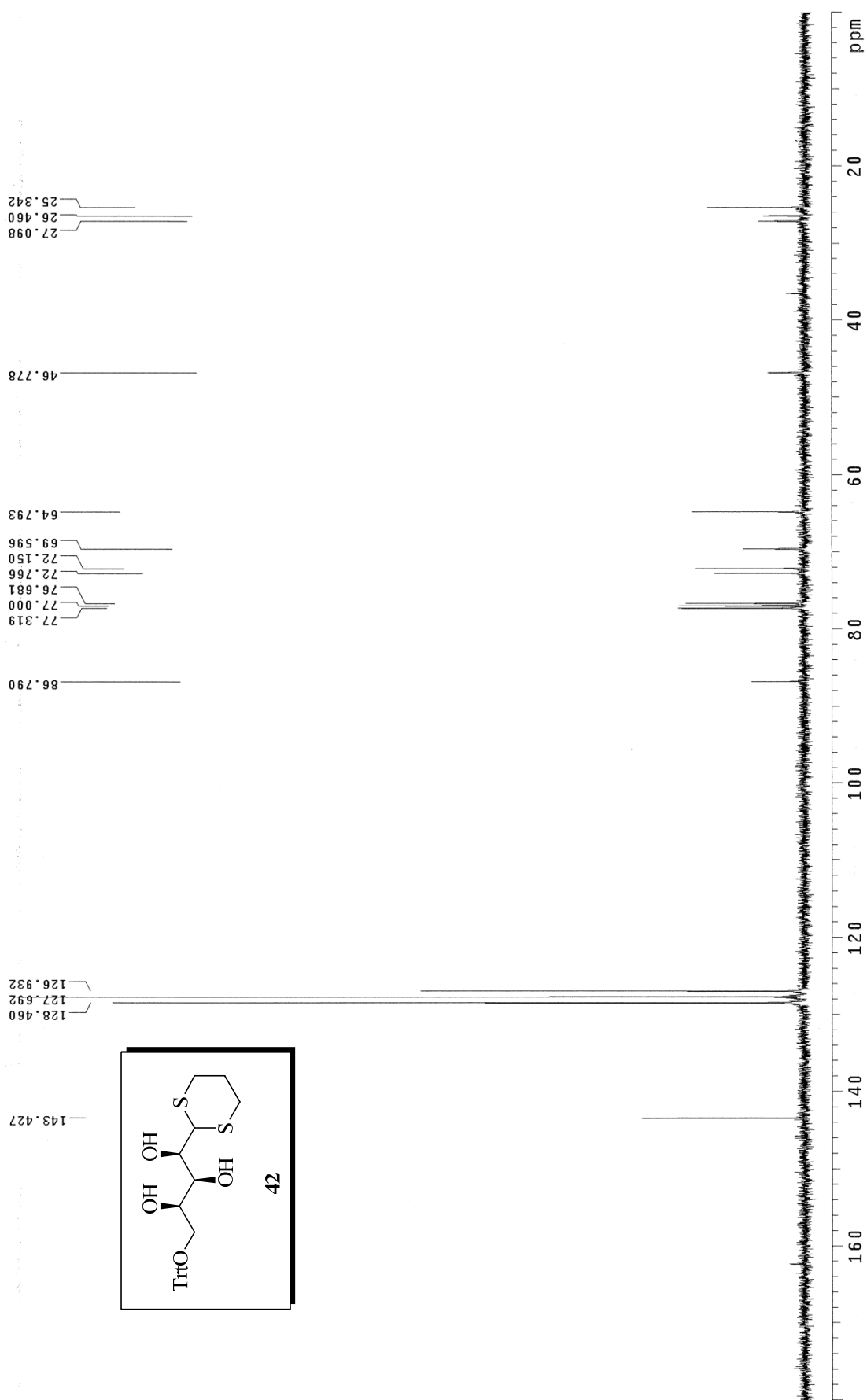


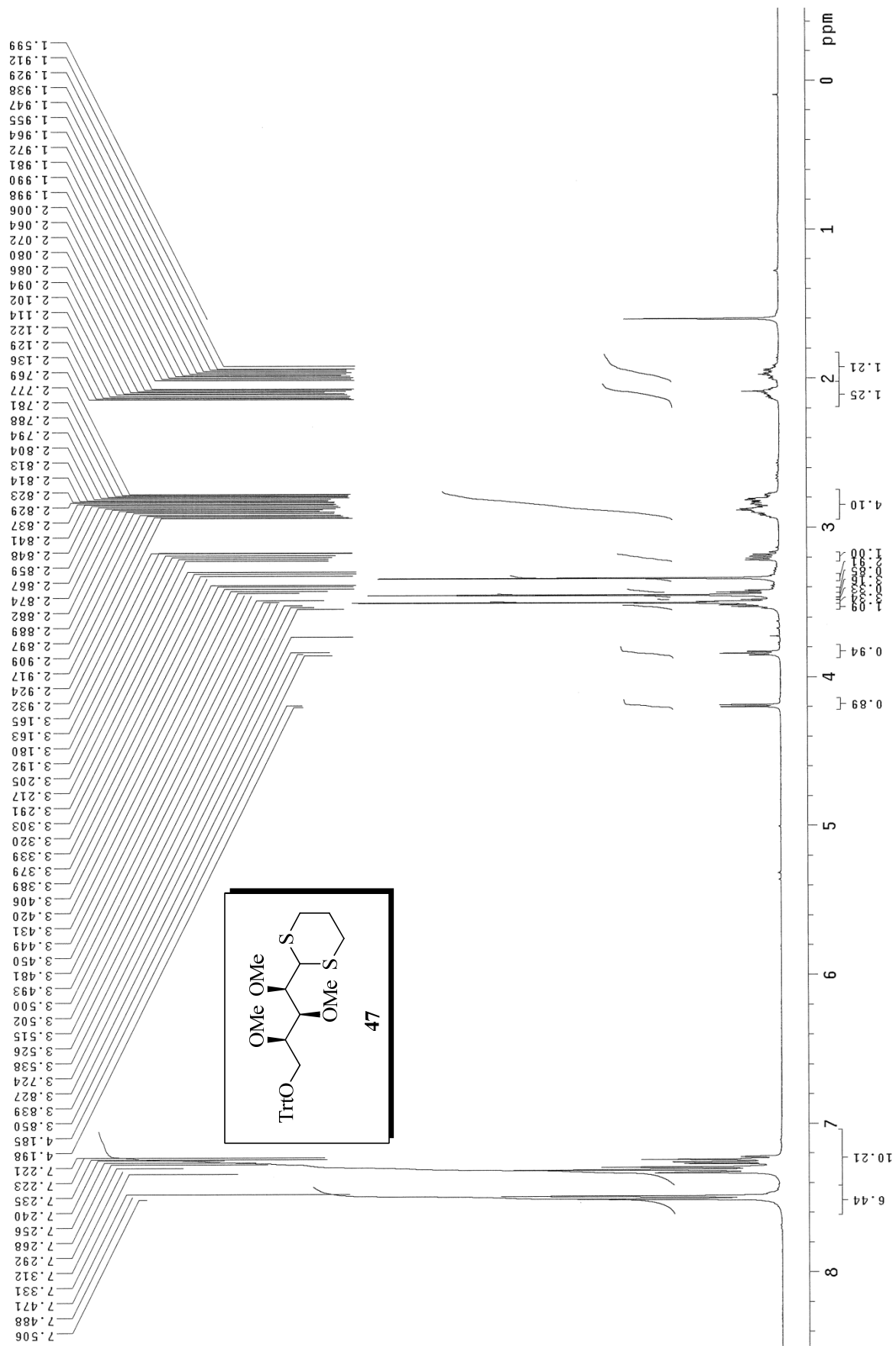


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **42**

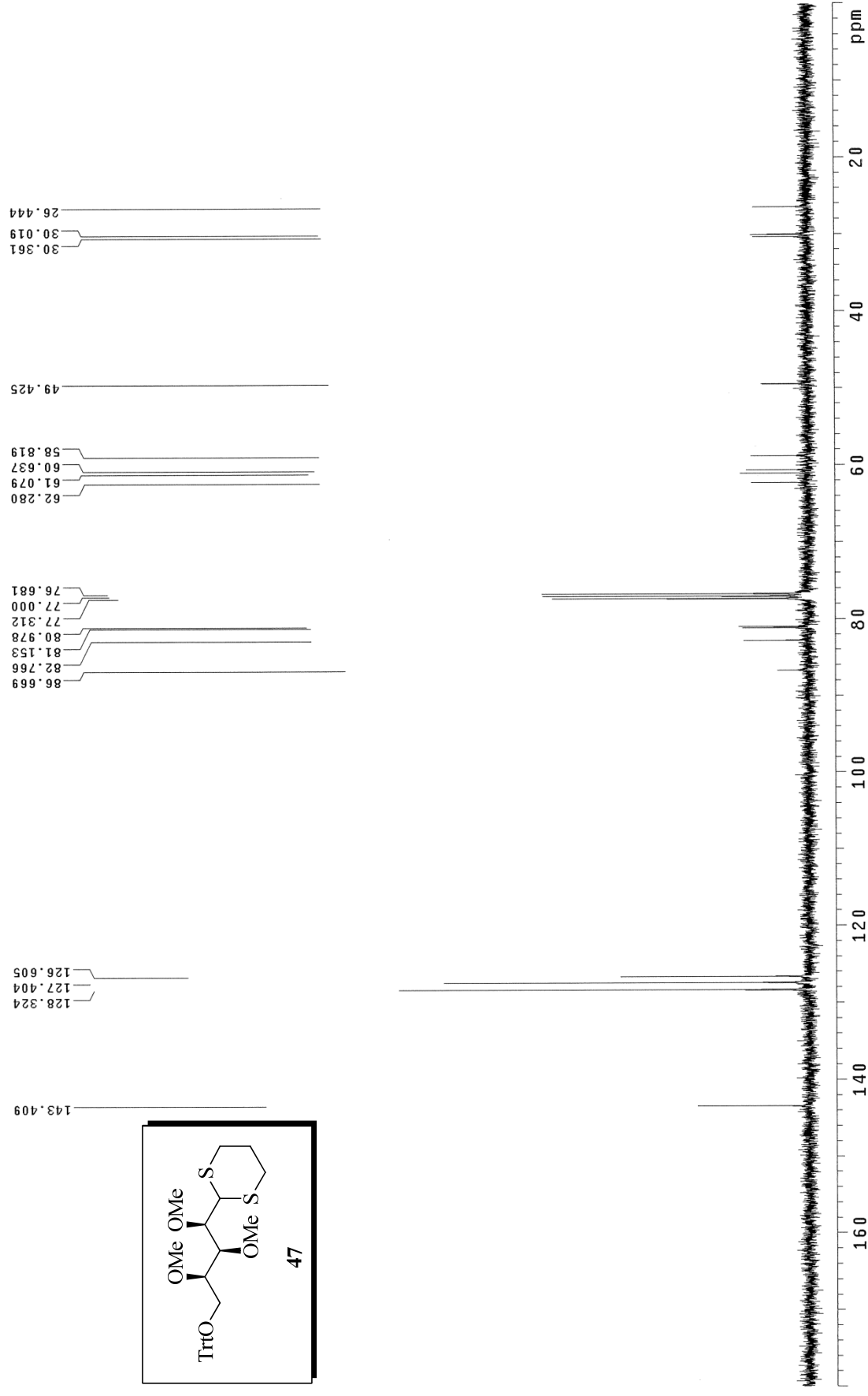


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) of **42**

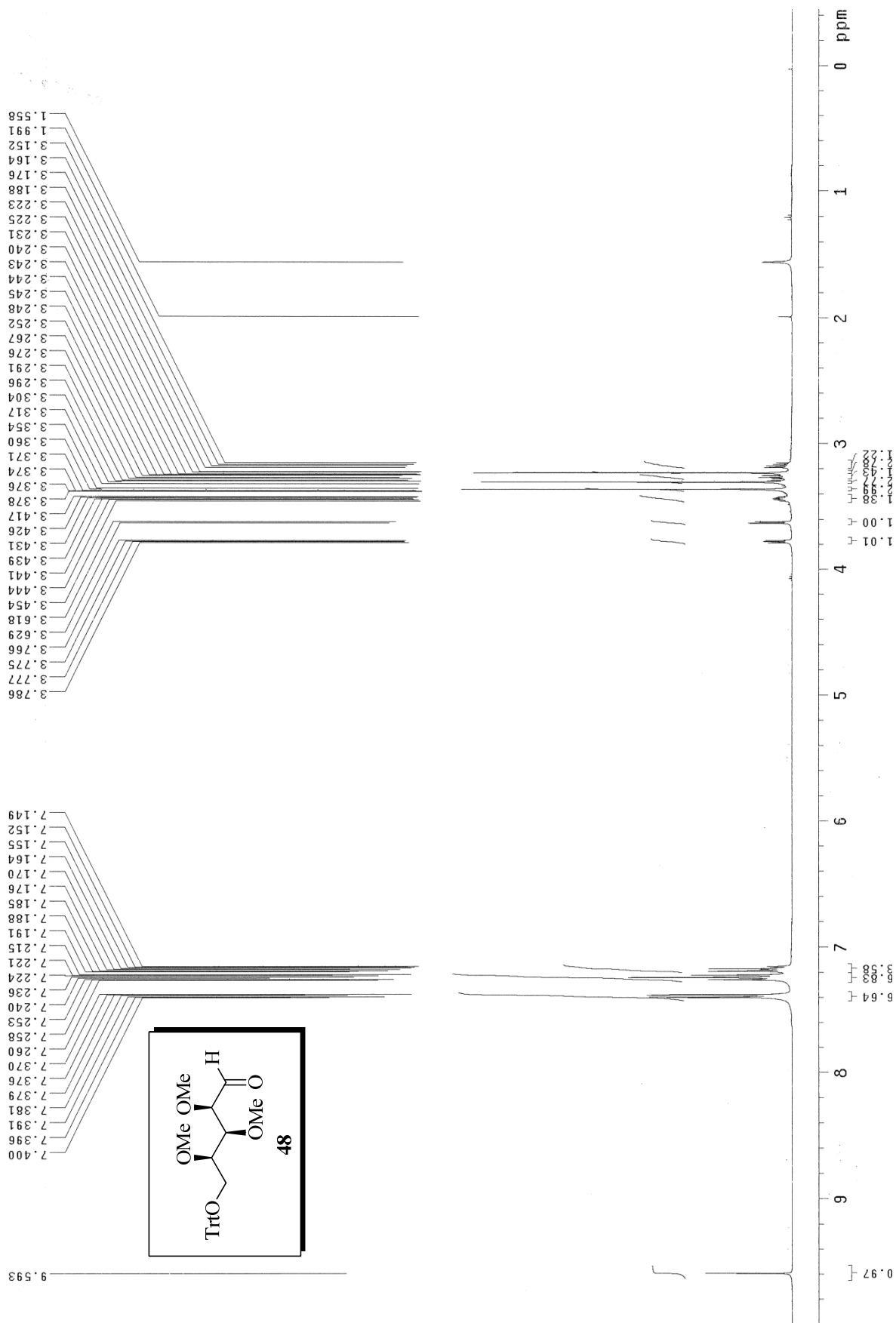




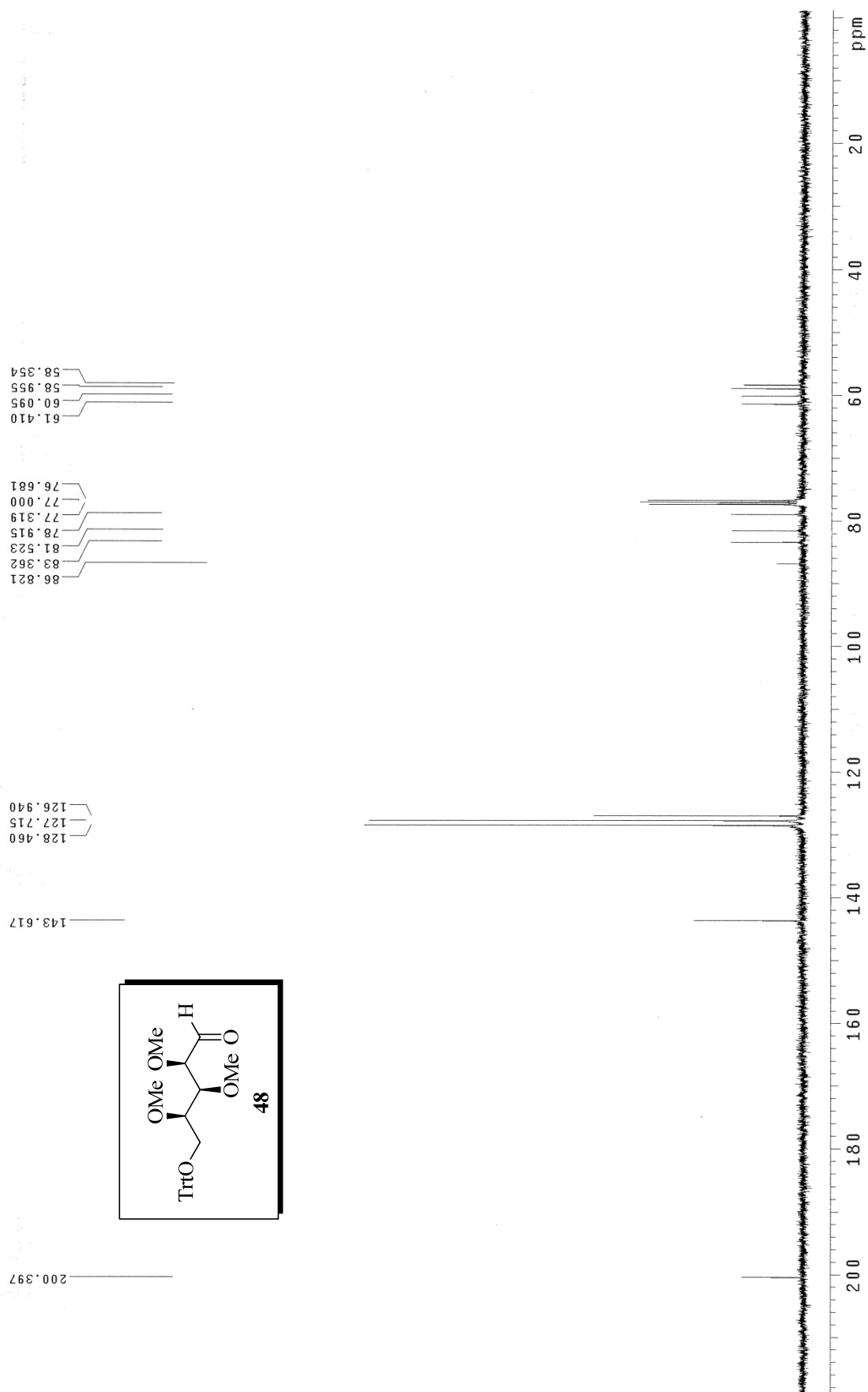
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) of **47**

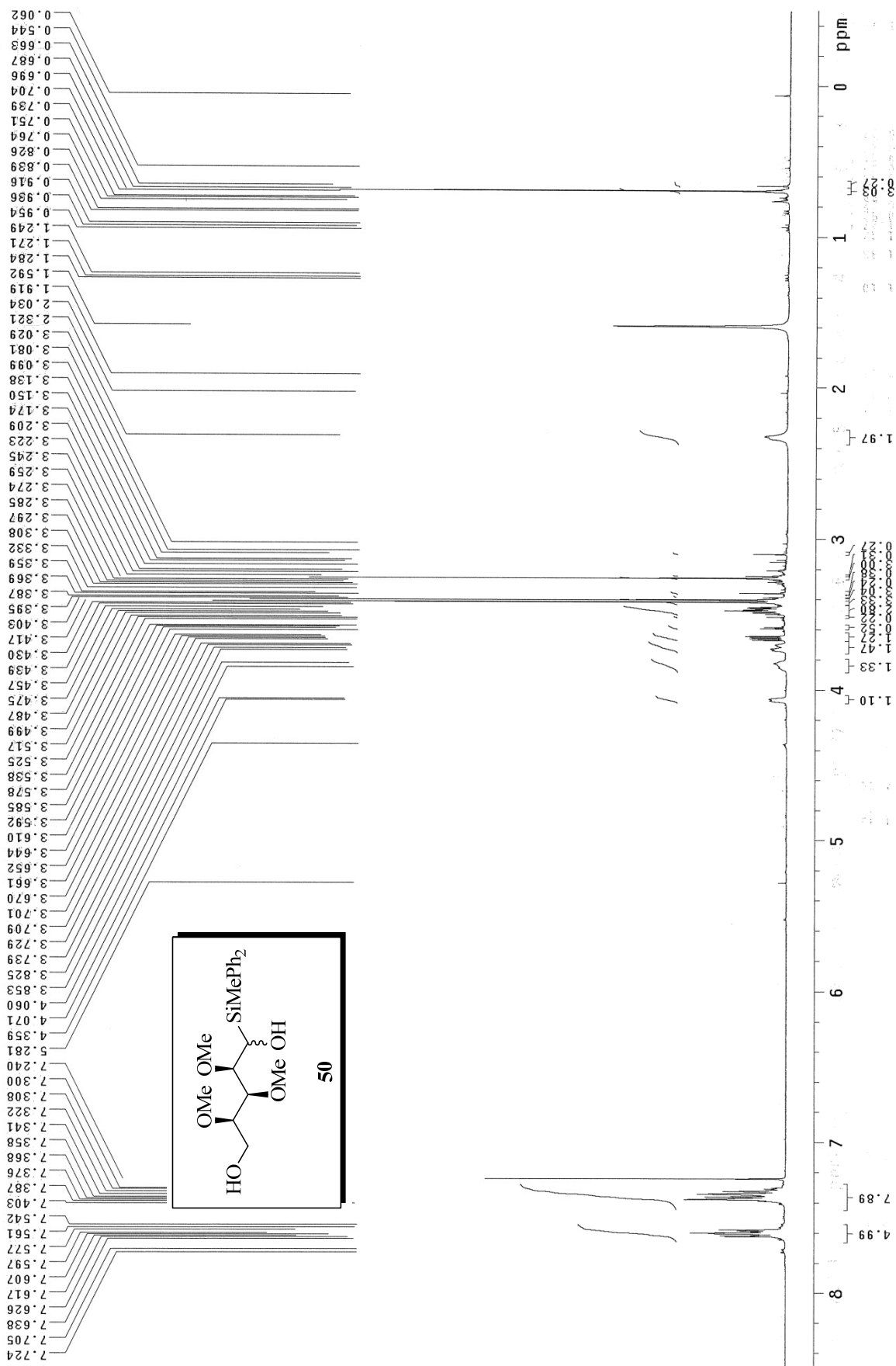


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **48**

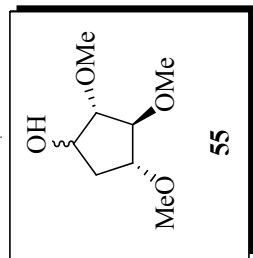
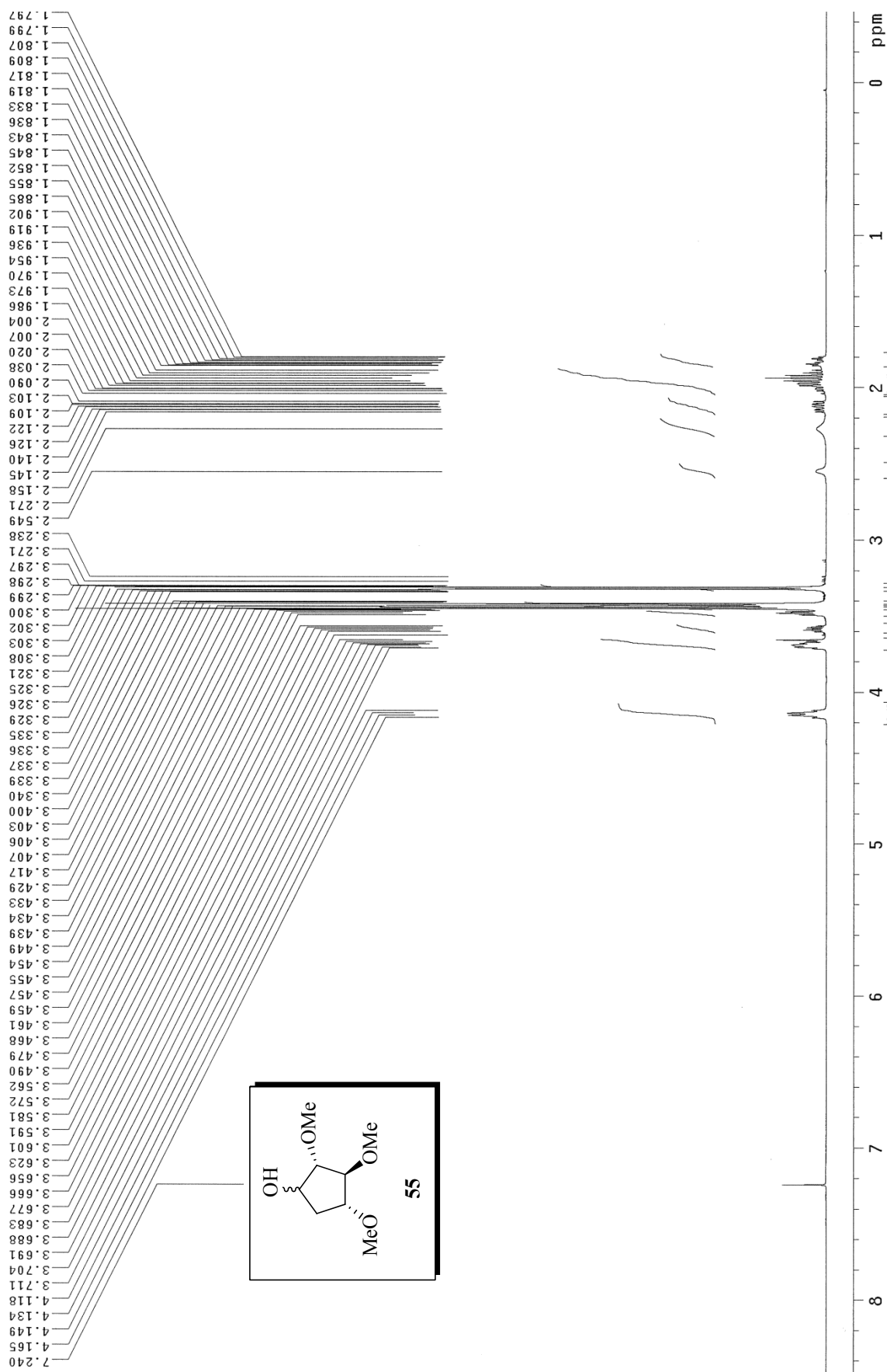


¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) of **48**

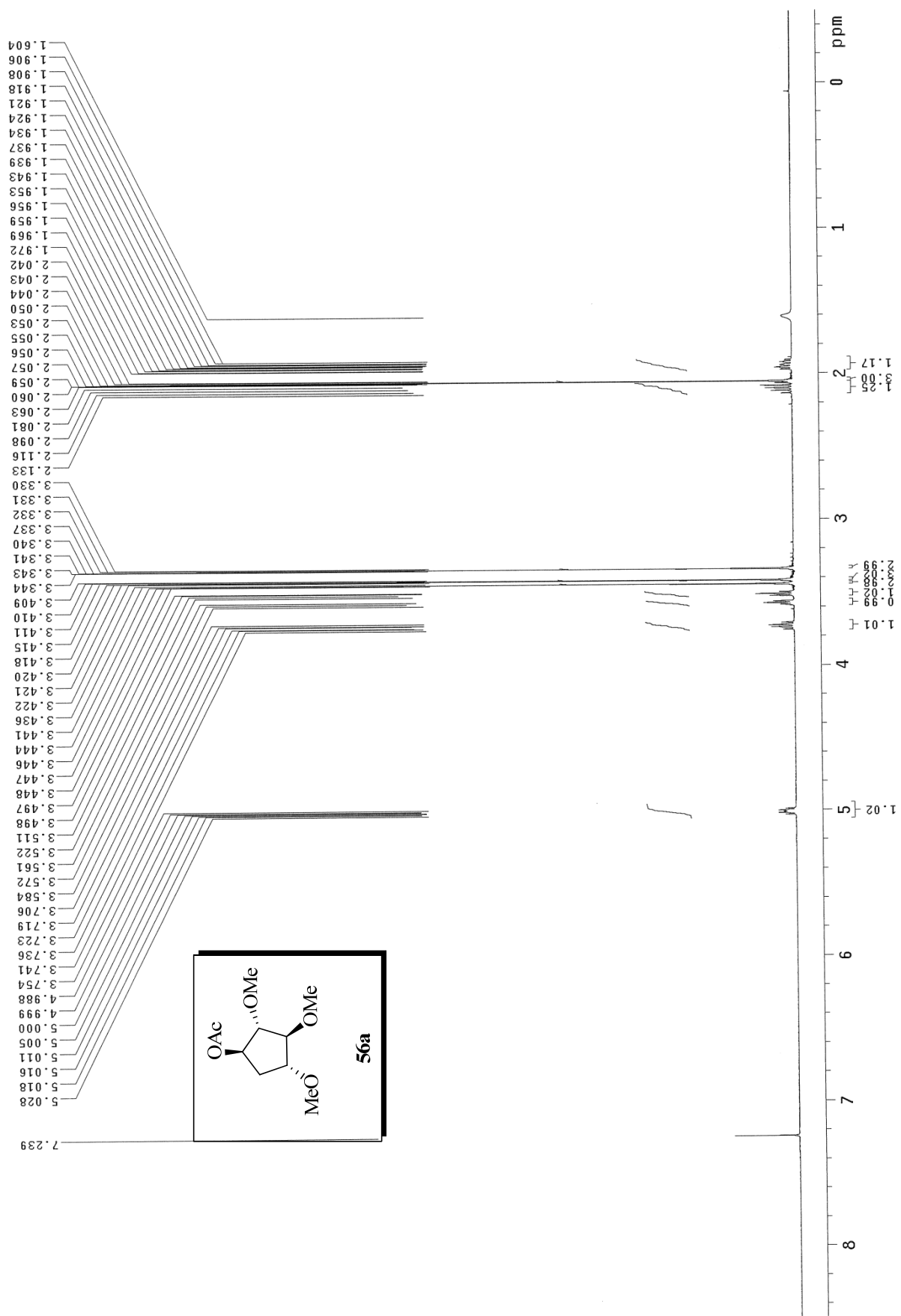


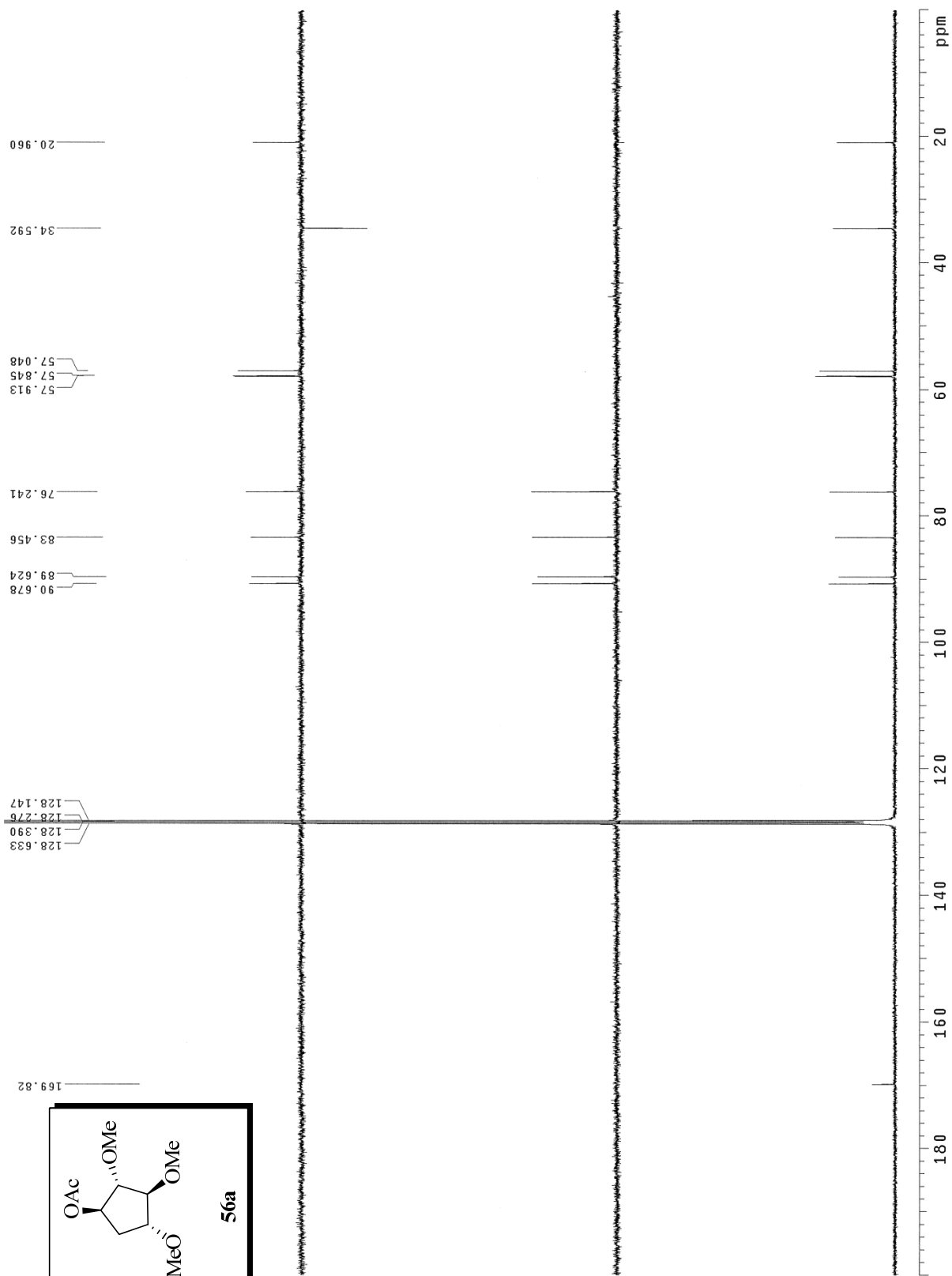


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **55**



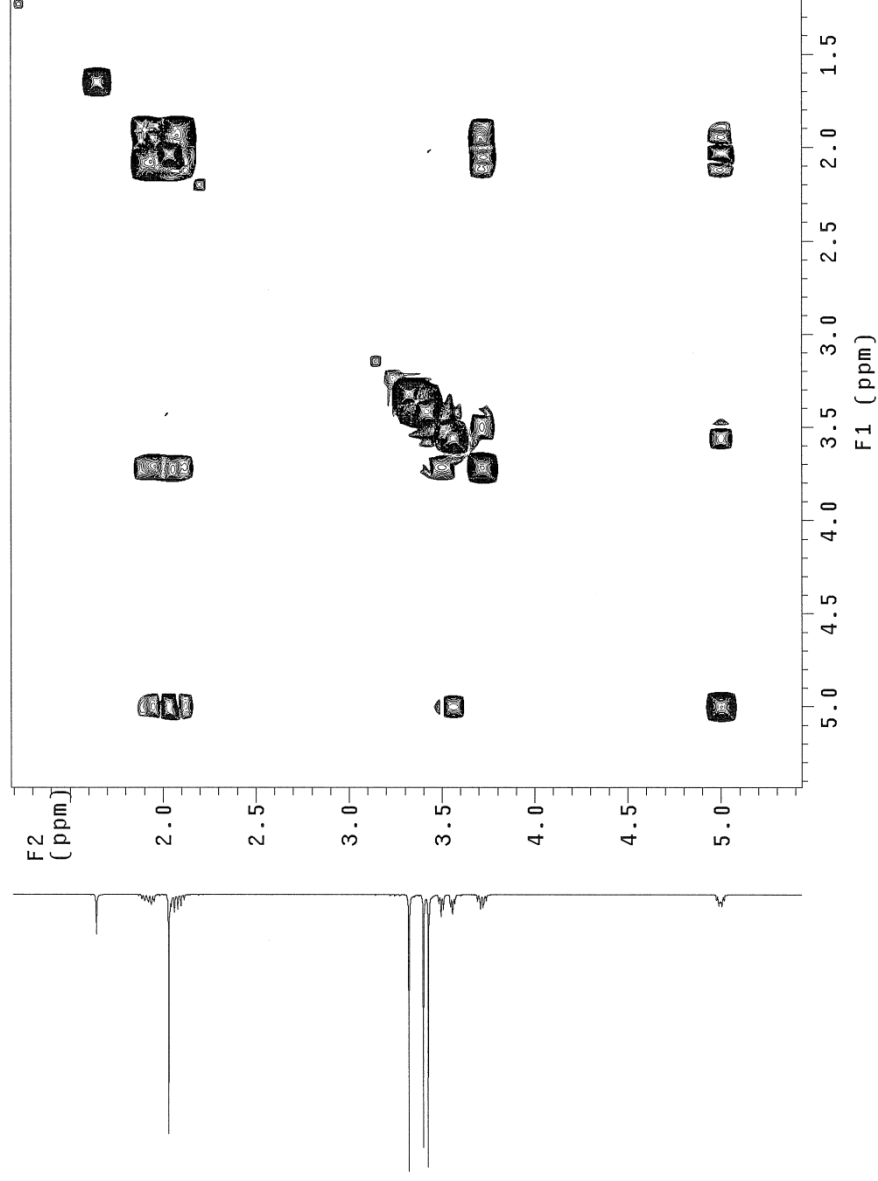
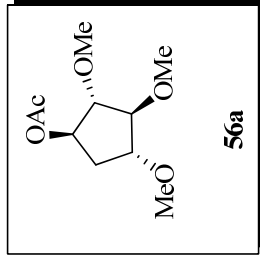
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **56a**





SAMPLE
 date 6 2009
 solvent CDC13
 file exp
 ACQUISITION
 sfrq 399.964
 tn H1
 at 0.085
 np 1024
 sw 5999.7
 fb 3400
 tpwr 57
 pw 22.5
 p1 22.5
 d1 1.000
 tof 0
 nt 20
 tau 20
 relay 0
 alock 0
 gain 30
 FLAGS
 il n
 in n
 dp y
 hs 2D PROCESSING
 sw1 5999.7
 nt 256
 phase 0
 DISPLAY
 sp 474.9
 wp 1697.0
 vs 800
 sc 110
 wc 116
 hzmm 14.66
 ls 500.00
 rfl 1002.3
 rfp 0
 th 9
 ins 100.000
 ai cdc av
 2D DISPLAY
 spl 474.9
 wp1 1697.0
 sc2 0
 wc2 116
 rfl1 3898.0
 rfp1 2895.7

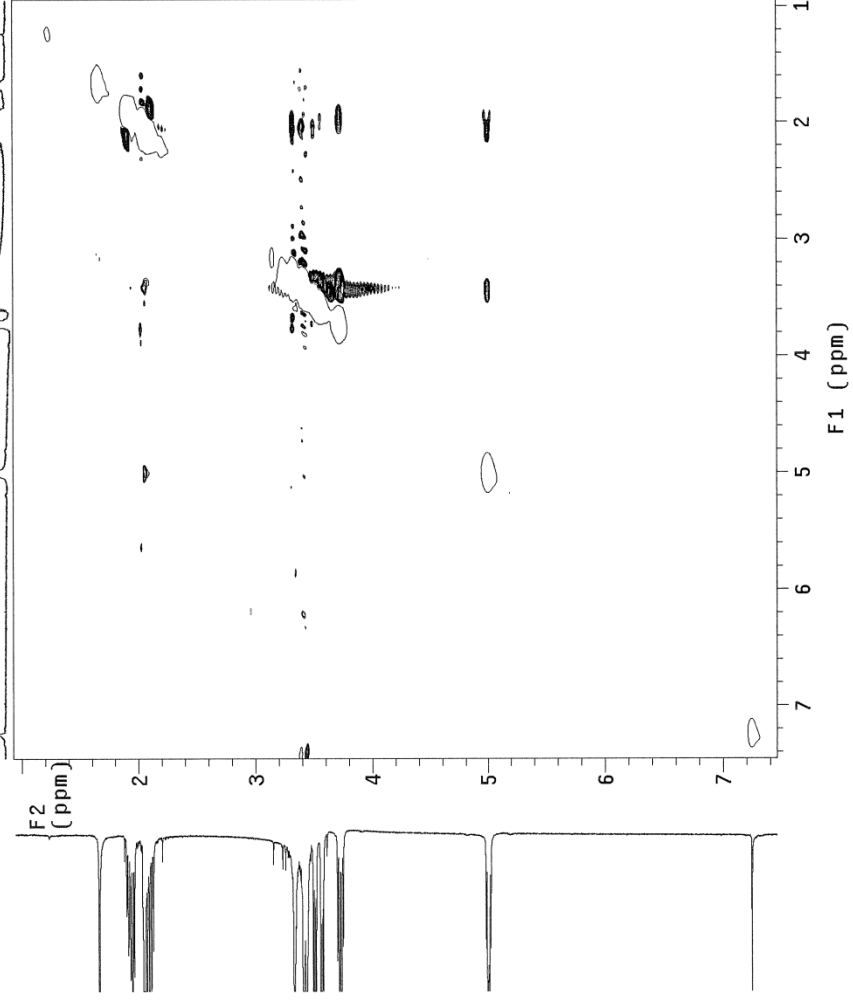
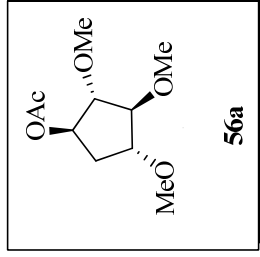
DEC. & VT
 sfrq 399.964
 dn H1
 dpwr 46
 dof 0
 dm nnn
 dmm C
 dmf 200
 dseq 1.0
 dres n
 homo n
 lb -59.62
 gf 0.021
 gfs not used
 wfile 0
 proc ft
 fn 4096
 math f
 werr svf(n2)
 wexp wbs
 wnt
 2D PROCESSING
 lb1 -119.244
 gf1 0.011
 gfs1 not used
 wfile1
 procl ft
 fn1 4096



H-H COSY of **56a**

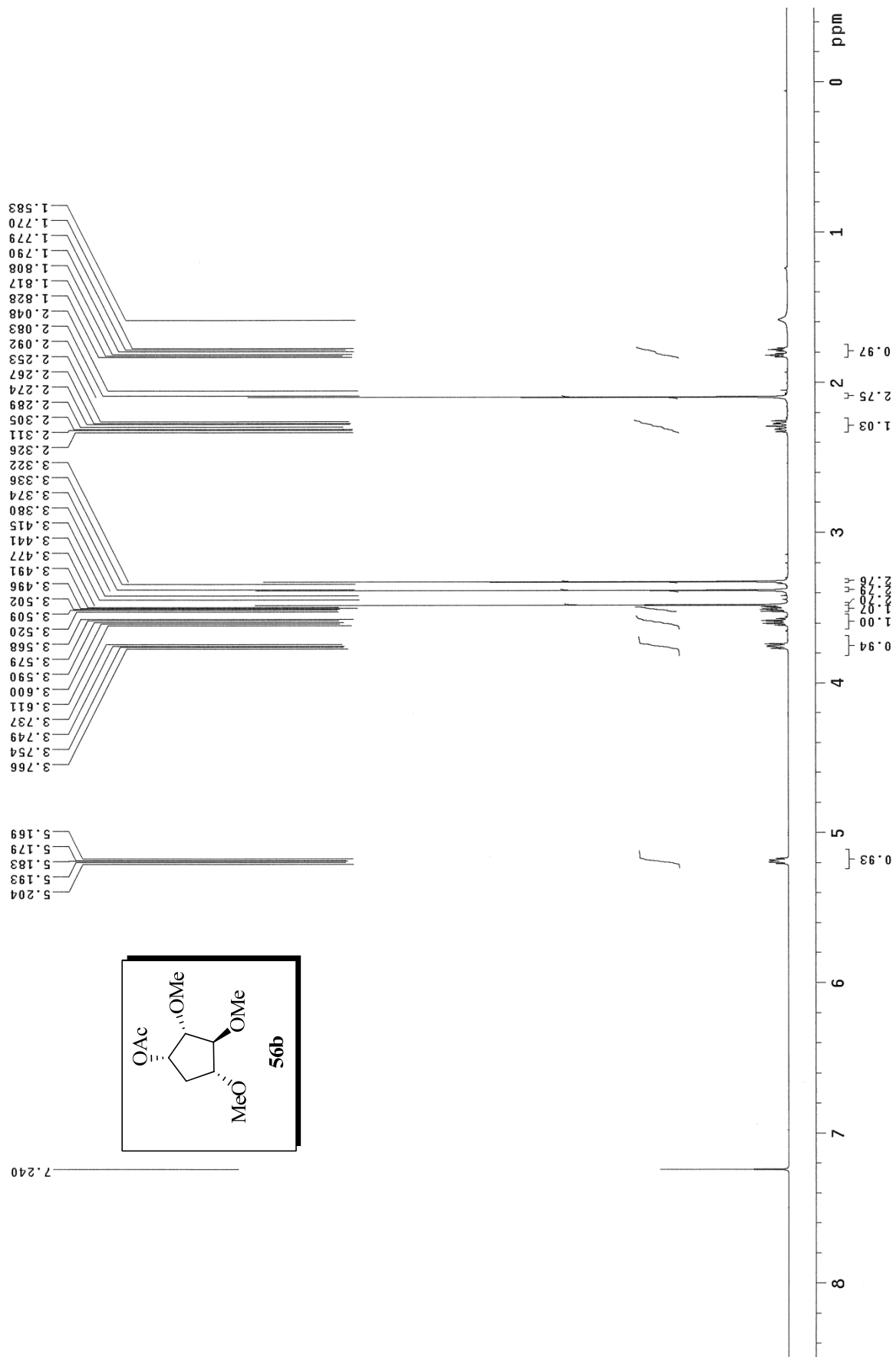
exp2 NOESY

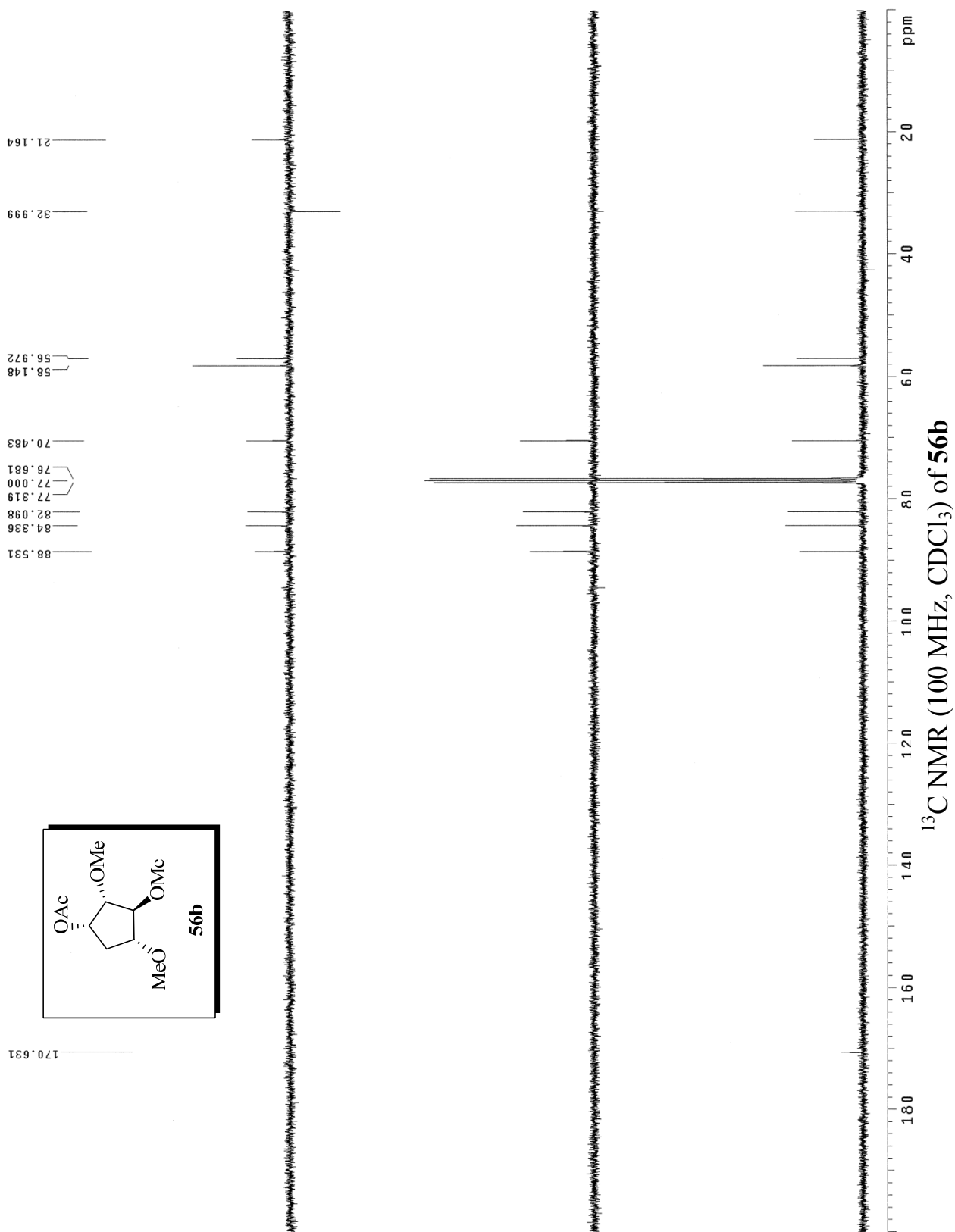
date	8 2009	hs	yn
solvent	CDCl3	sspul	y
sample	undefined	pfgrlg	1030
acq	5995.2	hsglvi	1030
sw	5995.2	SPECIAL	
at	0.083	temp	not used
np	1000	gain	30
fb	3400	spin	not used
d1	1.000	F2	PROCESSING
nt	16	gf	0.042
2D ACQUISITION		gfs	not used
sw1	5995.2	fn	4096
ni	5995.64	F1	PROCESSING
tn	TRANSMITTER	gf1	0.011
sfrq	399.878	gfs1	not used
tof	500.0	proci	lp
tpwr	59	fn1	4096
pw	13.000	sp	373.8
NOESY		wp	2606.6
mix	0.800	sp1	373.8
PRESATURATION		wp1	2606.6
satmode	hnmn	rfl	466.8
satpwr	0	rfl	3361.9
satdly	0	rfl1	2895.1
satfrq	0	rfl1	2895.1
DECOUPLER		WC	115.8
dn	H1	SC	115.0
dm	nmn	WC2	115.8
		VS	731
		tn	3
		at	ph



NOESY of **56a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **56b**





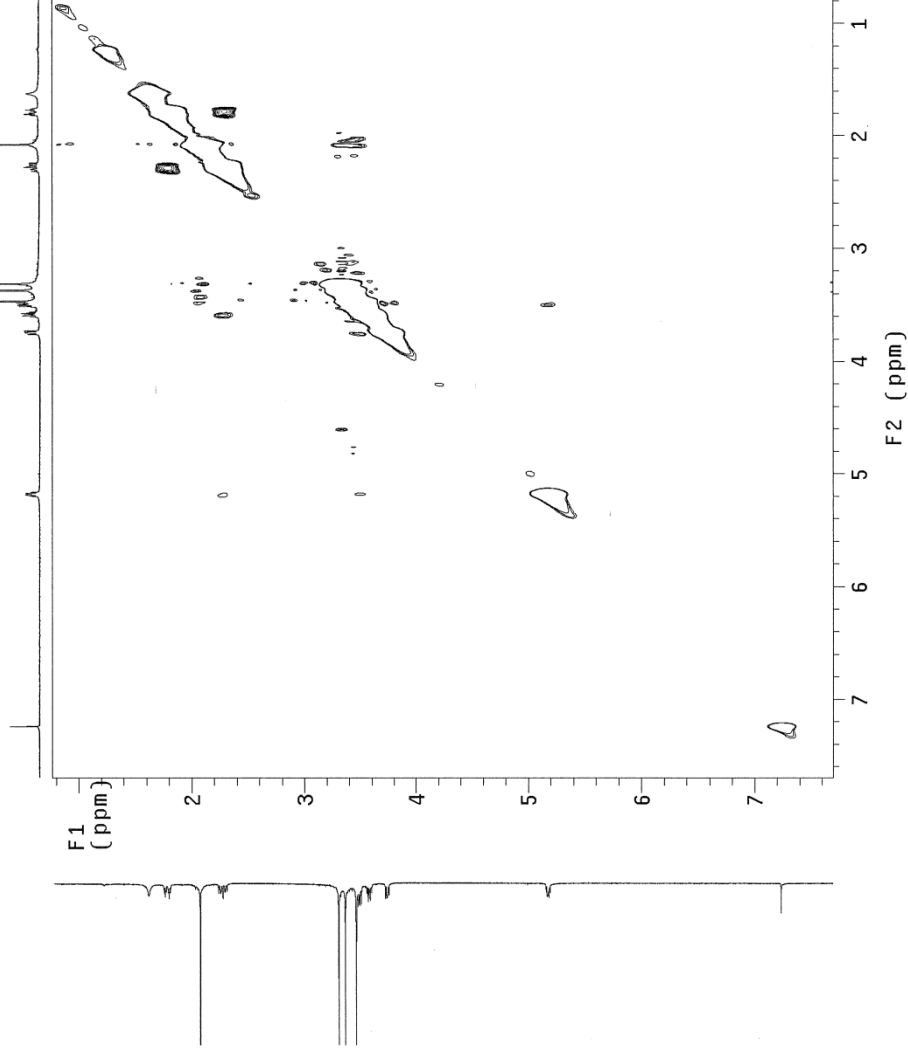
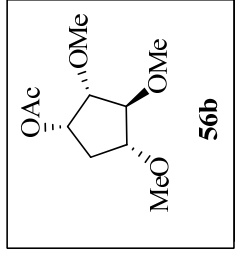
DEC. & VT

H-H COSY of **56b**

exp5 noesy

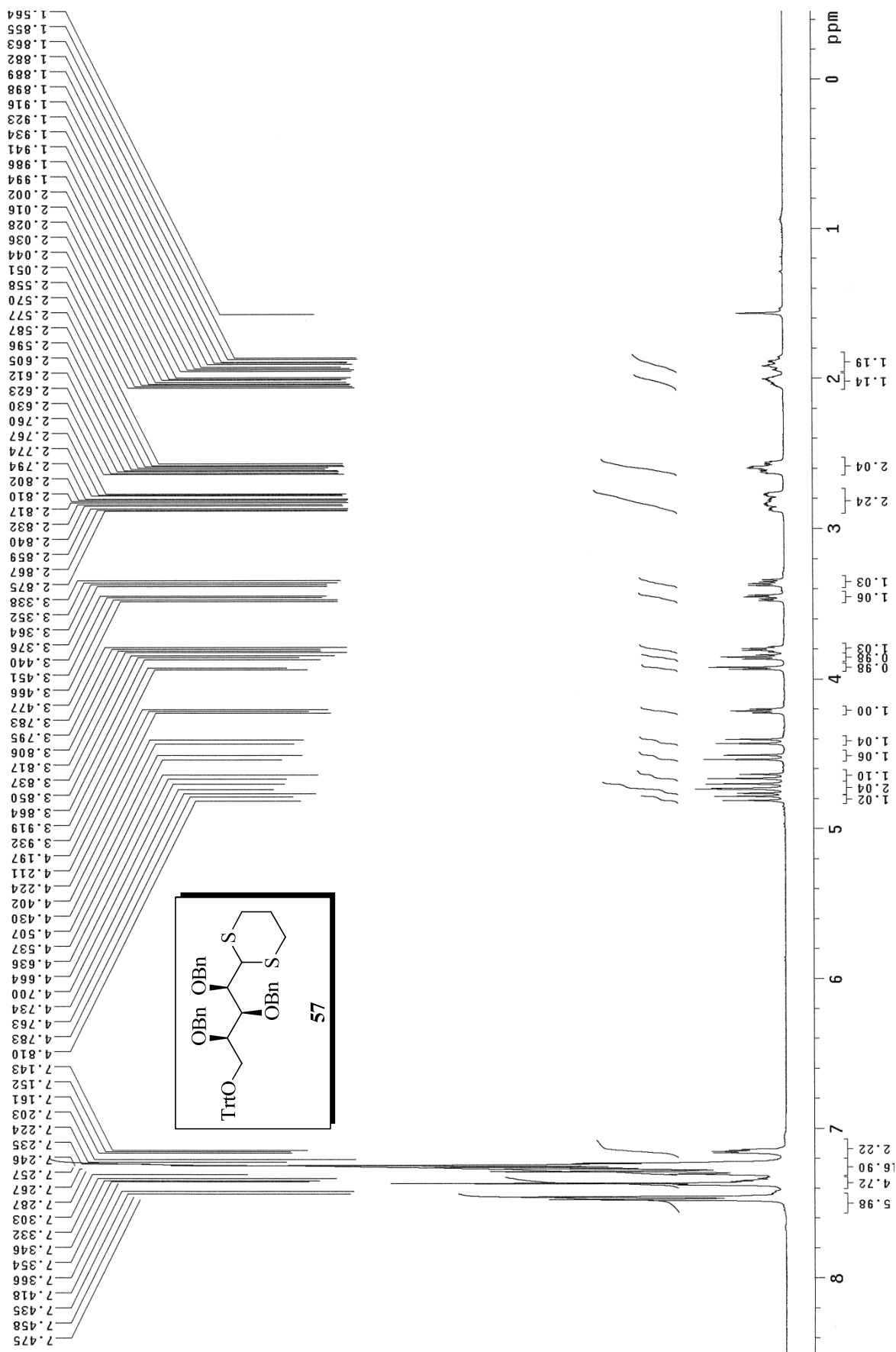
```
SAMPLE
date   Mar 25 2009
solvent CDC13
file   exp
ACQUISITION
sfrq   399.964
at     0.085
np     1024
sw     5999.7
fb     3400
tpwr   57
pw     22.5
d1     1.000
presat 0
mix     0.800
tof     0
nt      32
ct      32
a1ock   10
gain    10
il      n
in      n
dp      y
hs      y
sspul   n
2D ACQUISITION
sw1     5999.7
ni      64
phase   arrayed
phase DISPLAY
sp       308.2
wp       2769.8
vc       78000
sc       110
wc       116
hzmm     23.43
ts       500.00
rf1      1001.9
rfp      4
th       4
ins      100.000
a1       cdc ph
2D DISPLAY
sp1       308.2
wp1       2769.8
sc2       116
wc2       116
rf11      3897.6
rfp1      2895.7

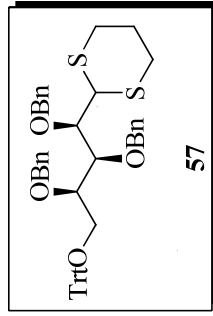
DEC. & VT
dfrq   399.964
dn      H1
dpr     46
dof     0
dm      n
dmm     200
dmf     1.0
dseq    1.0
dres    24.0
homo    n
temp    24.0
PROCESSING
gf      0.043
gfs     not used
wfile   ft
proc     4096
fn      f
math     svf(n2)
werr    n
wexp    n
wbs     n
wnt     n
2D PROCESSING
lb1     0.318
gf1     0.011
dfs1    not used
wfile1  lp
proc1   4096
```



NOESY of **56b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **57**





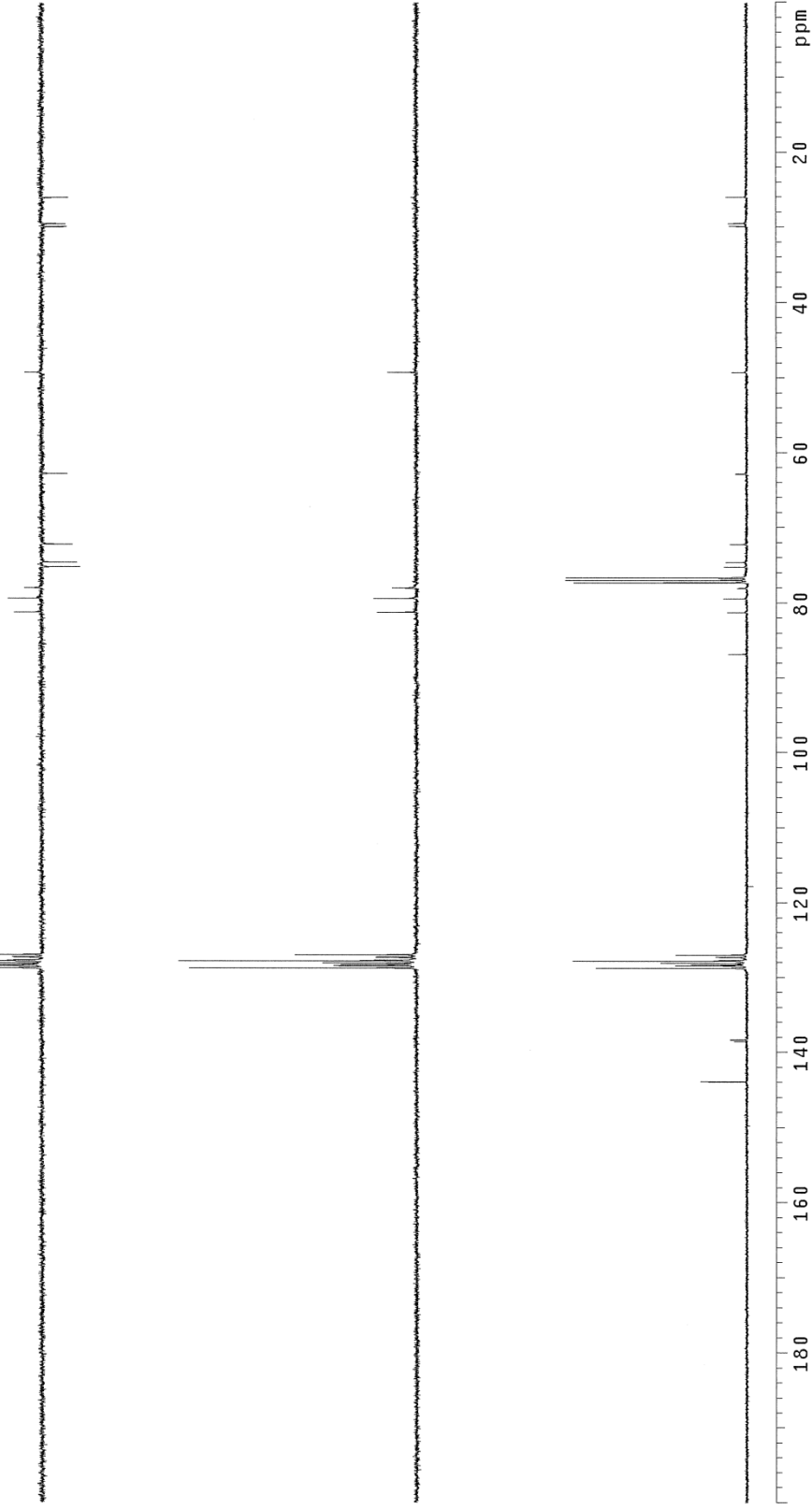
143.912
138.594
138.351
128.746
128.435
128.390
128.269
128.094
128.079
127.806
127.775
127.677
127.351
127.282
126.971

86.824
81.279
79.458
77.319
77.000
76.681
75.248
74.618
72.251

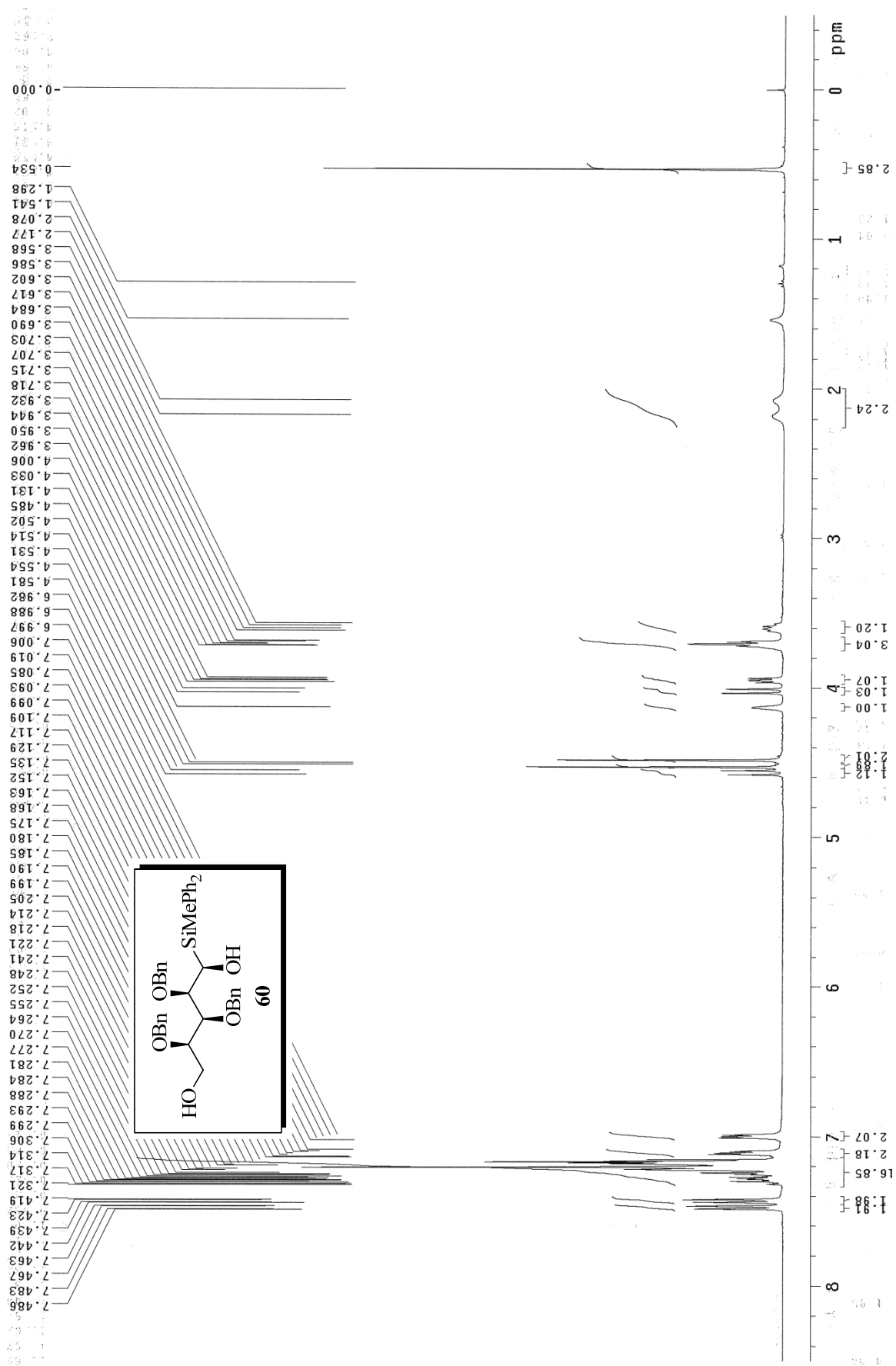
49.264

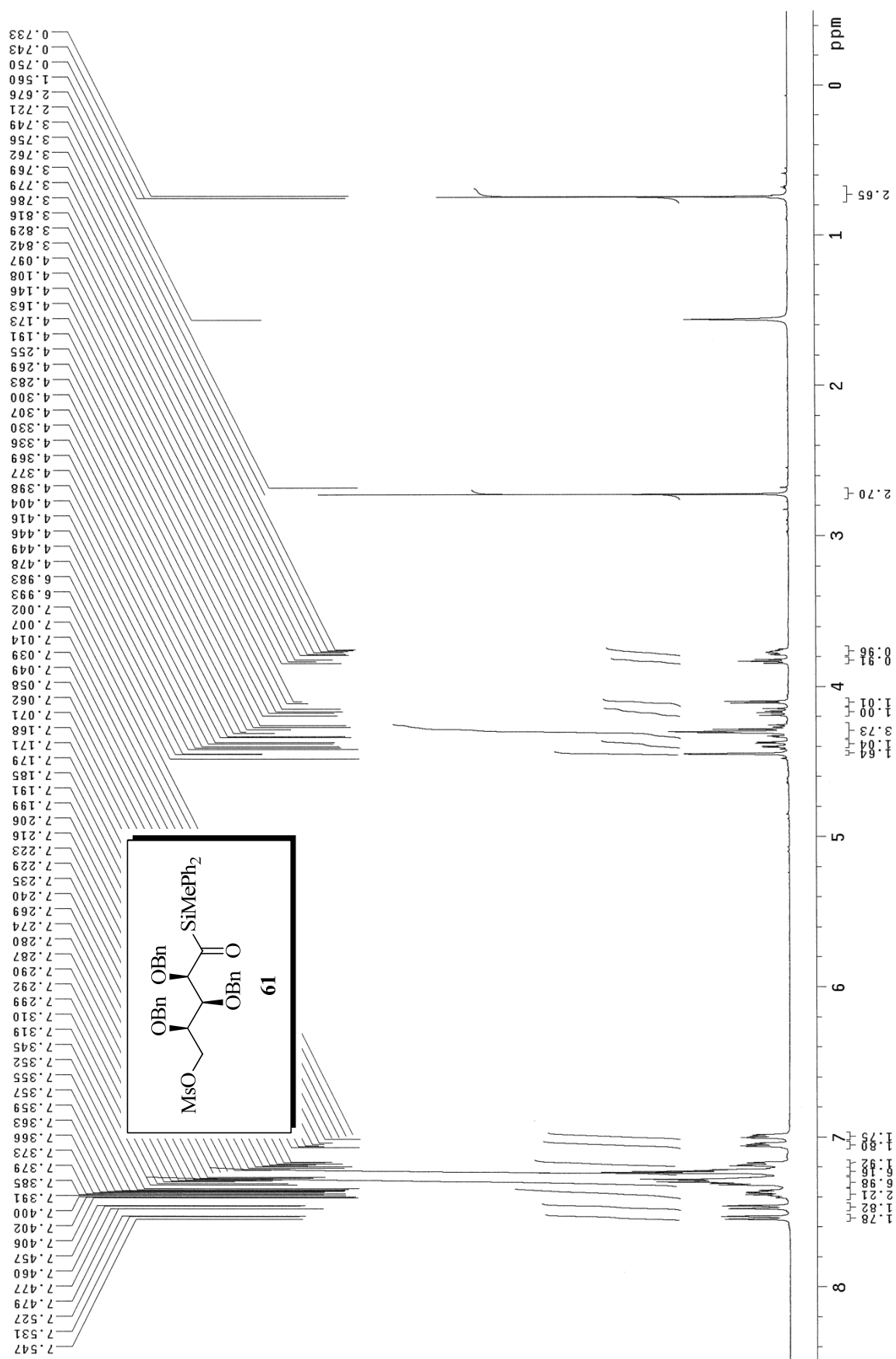
29.896
29.502
26.012

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) of **57**

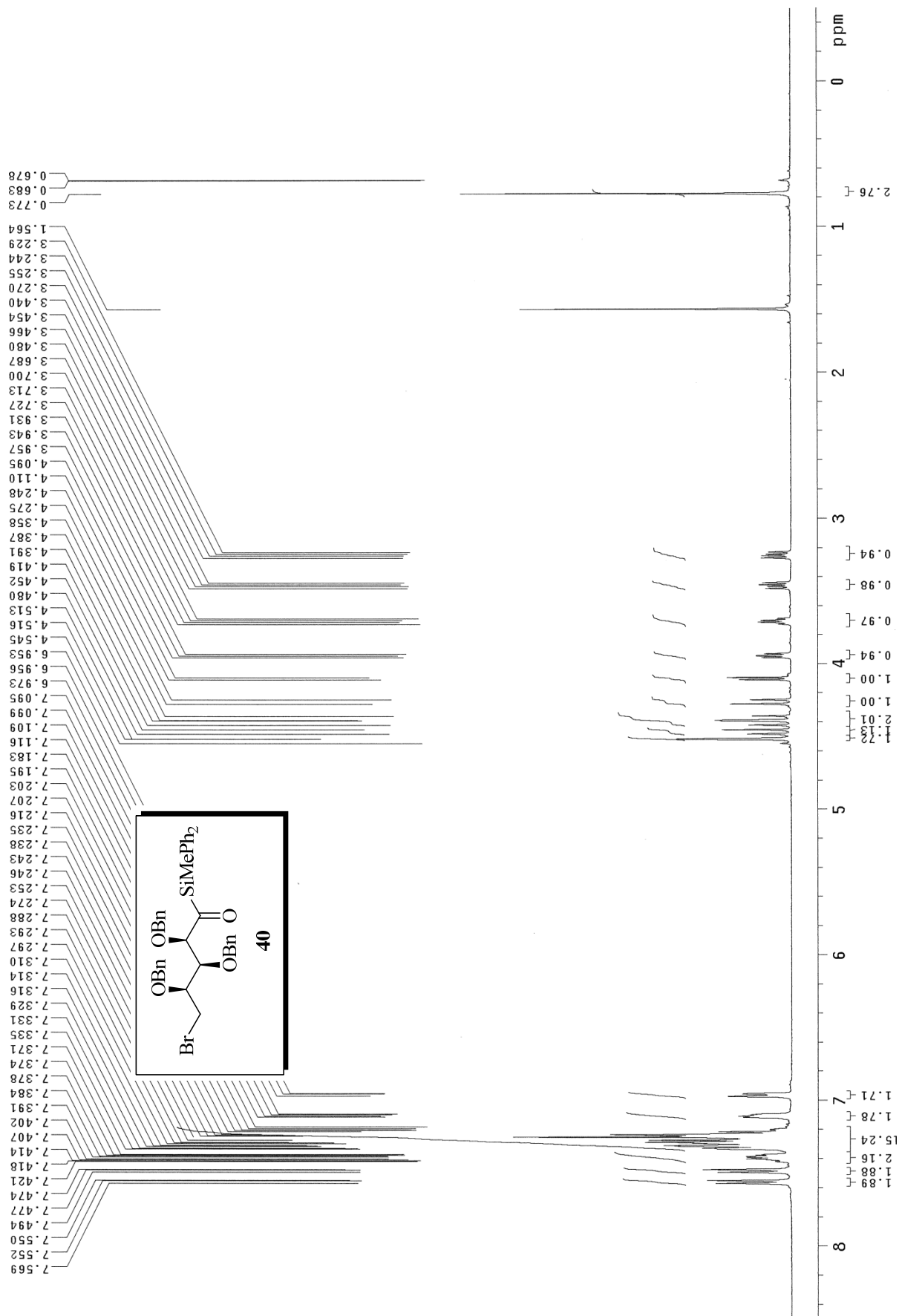


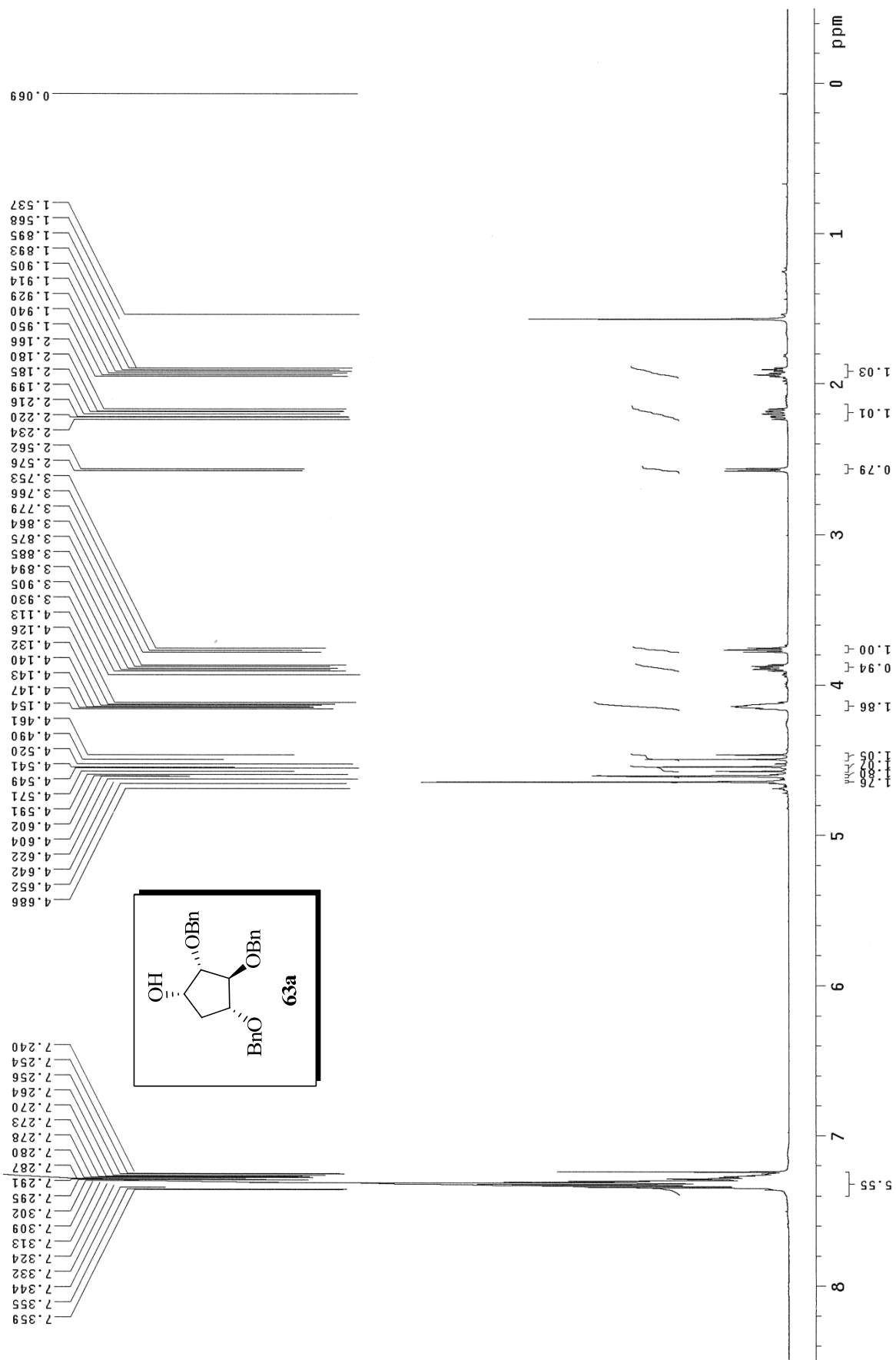
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **60**

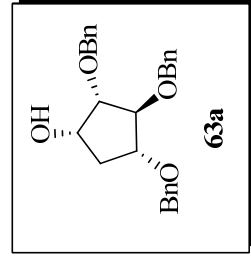


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **61**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **40**





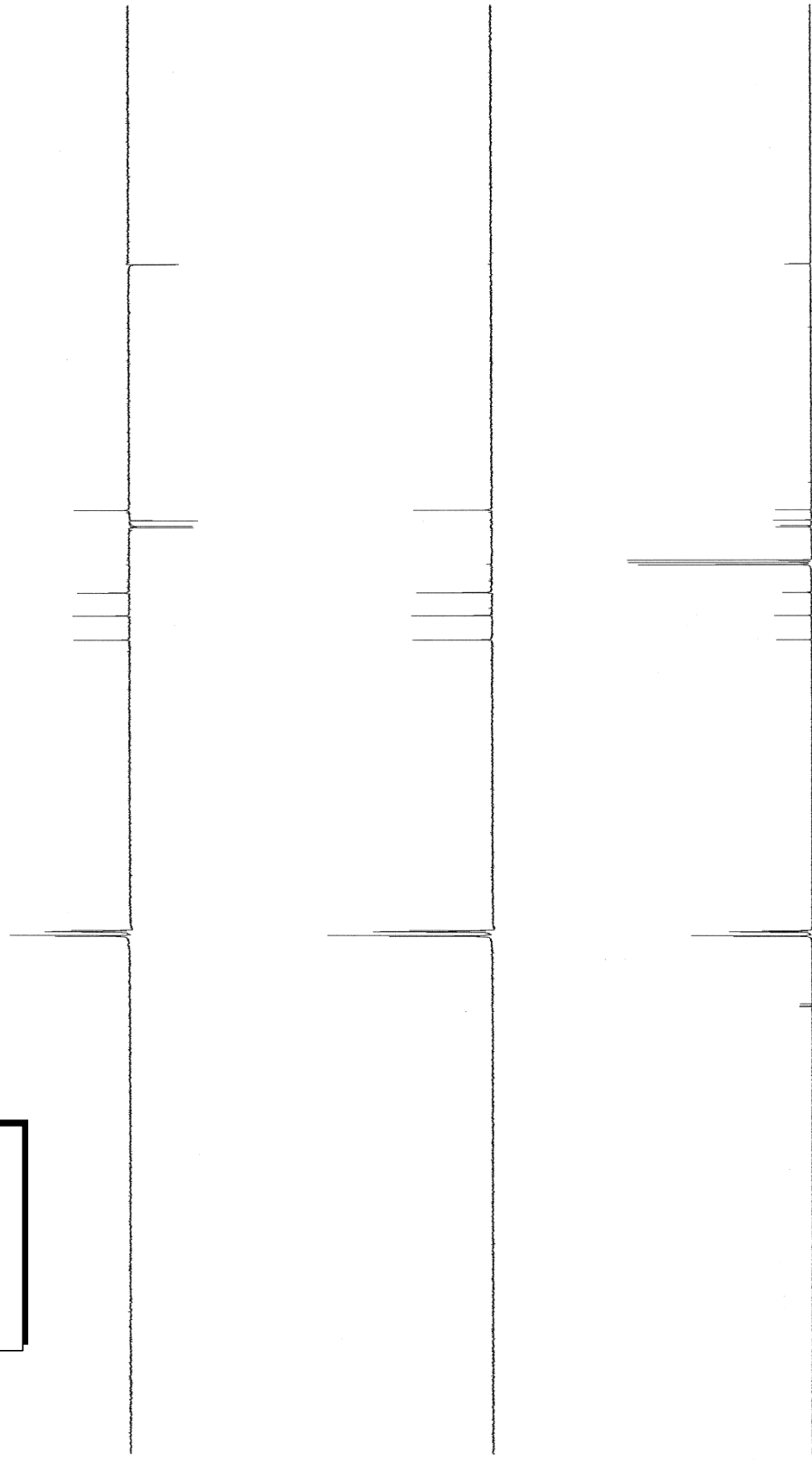


138.191
138.063
137.767
128.481
128.360
127.912
127.866
127.836
127.775
127.646

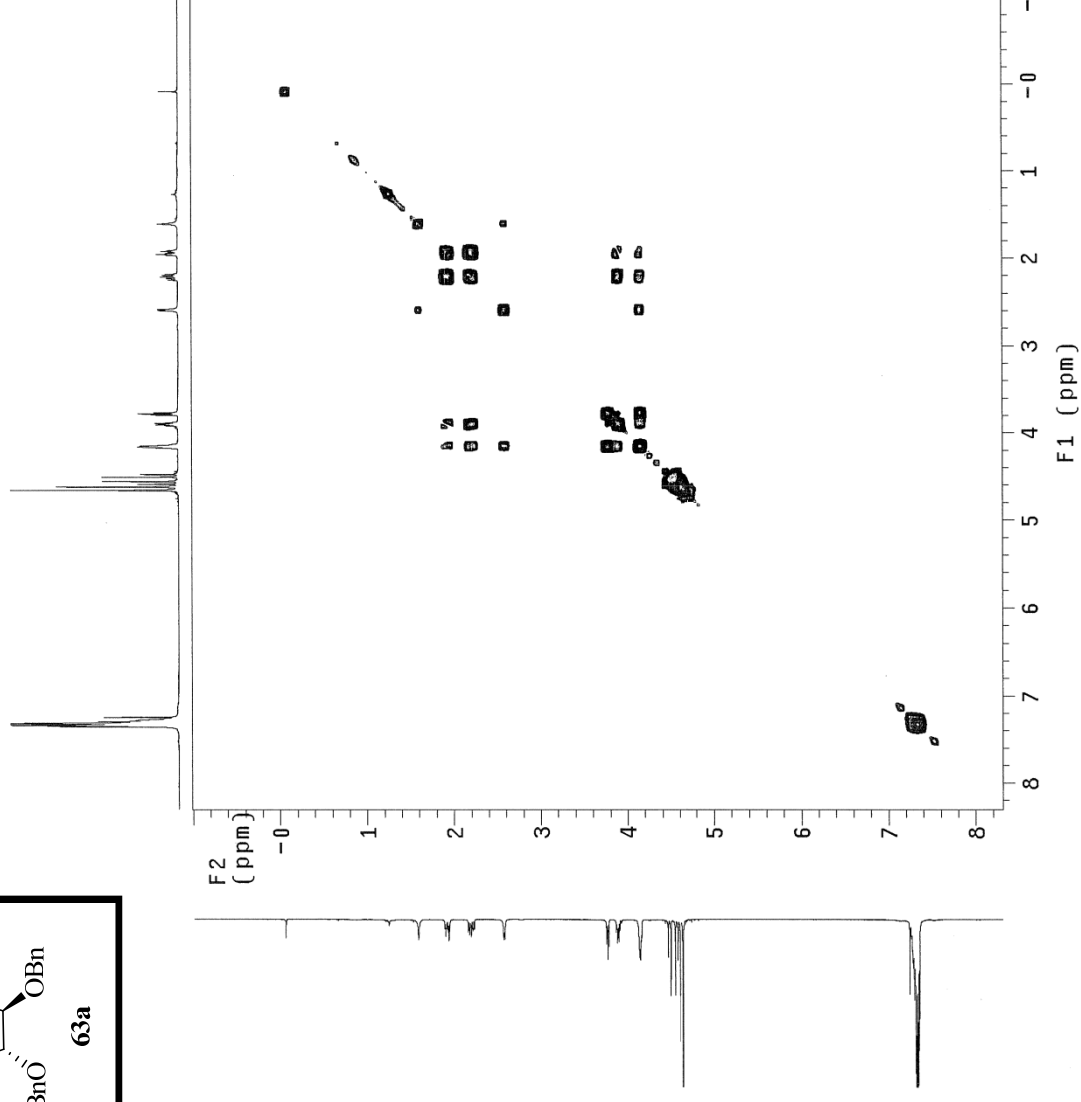
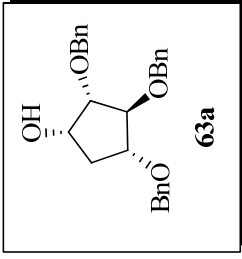
87.575
84.245
81.119
77.319
77.000
76.681
72.114
71.932
71.151
69.747

35.943

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) of **63a**



SAMPLE DEC. & VT
date Jun 10 2009 dfrq 399.964
solvent CDC13 dn H1
file exp dpwr 46
ACQUISITION dof 0
sfrq 399.964 dm nmn c
tn 0.085 dmf 200
np 1024 dseq
sw 5999.7 dres 1.0
fb 3400 homo n
tpwr 57
pw 22.5 lb -59.62
p1 22.5 gf 0.021
d1 1.000 gfs not used
tof 0 wfile
nt 20 proc ft
ct 20 fn 4096
tau 0 math f
relay 0
alock n verr
gain 40 wexp svf(n2)
FLAGS
il n wnt
in n 2D PROCESSING
dp y lb1
hs nn gf1 -119.244
2D ACQUISITION gfs1 0.011
sw1 5999.7 wfile1 not used
n1 256 proc1 ft
phase 0 fn1 4096
DISPLAY
sp -401.4
wp 3722.3
vs 800
sc 10
wc 116
hzmm 32.16
is 320.45
rf1 1002.3
rfp 0
th 10
ins 100.000
al CDC av
2D DISPLAY
sp1 -401.4
wp1 3722.3
sc2 116
wc2 0
rf11 3898.0
rfp1 2895.7



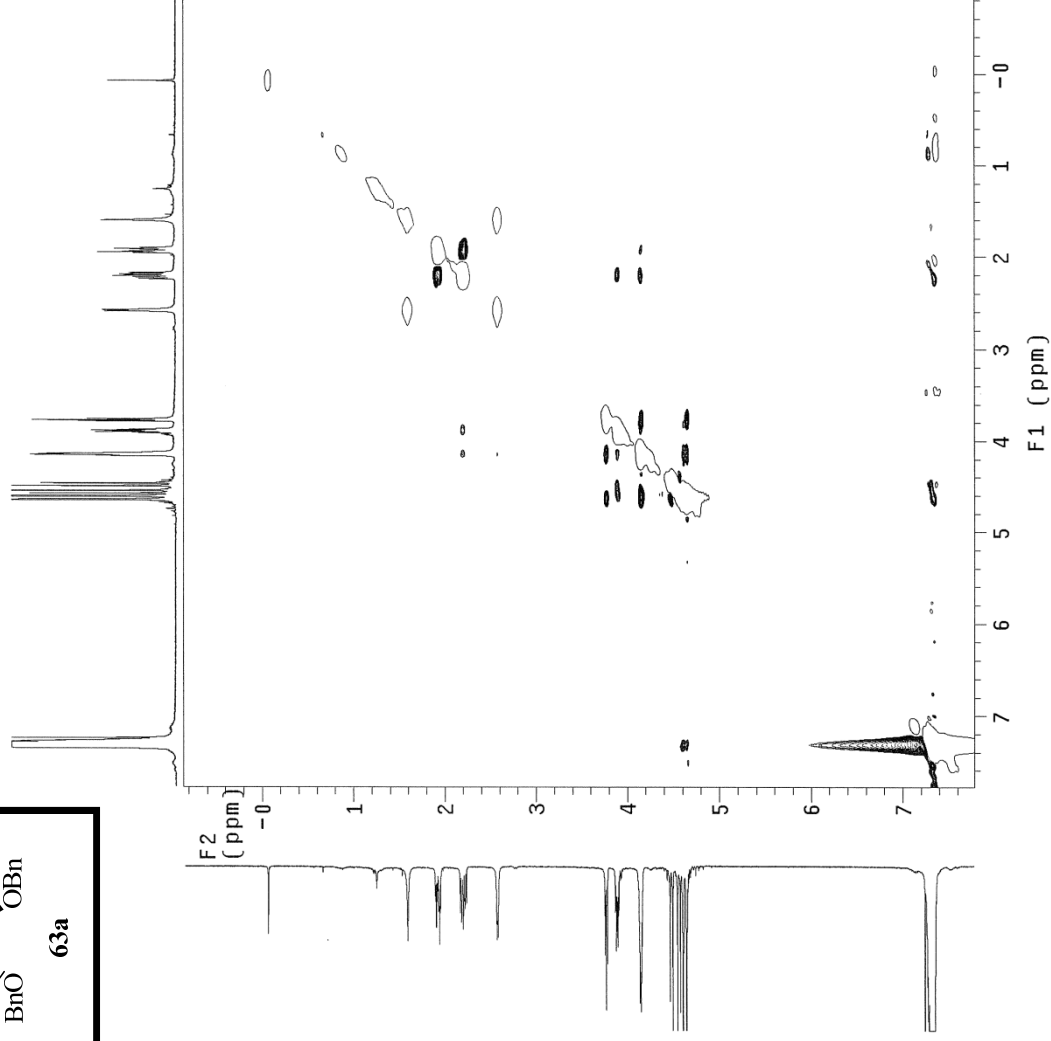
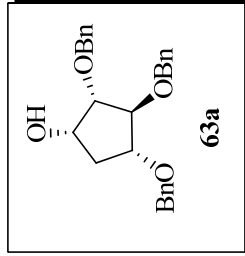
H-H COSY of **63a**

exp6 noesy

```

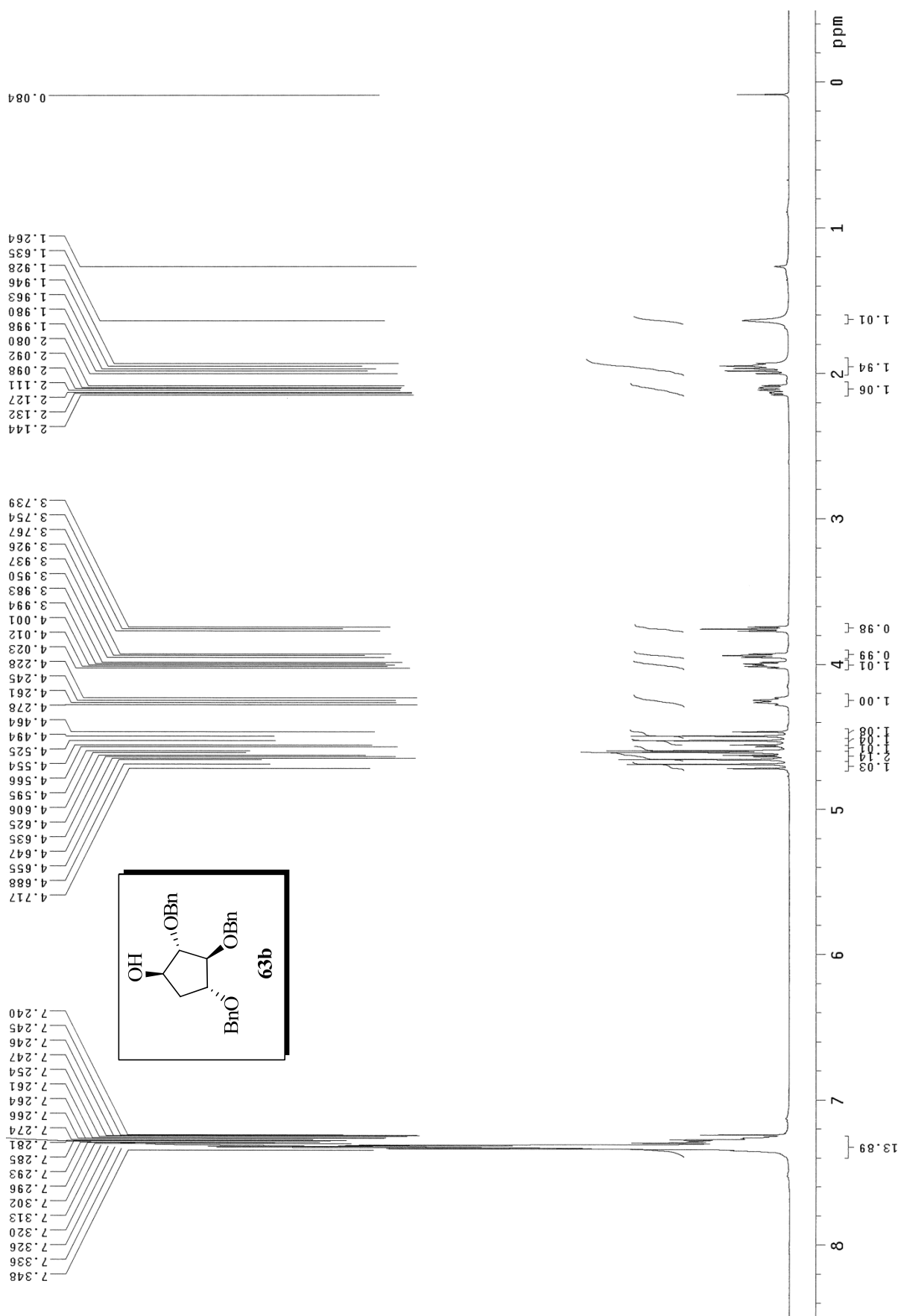
SAMPLE
date   Jun 10 2009
solvent CDC13
file   exp
ACQUISITION
sfrq   399.964
in     H1
at     0.085
np     1024
sw     5999.7
fb     3400
tpwr   57
pw     22.5
d1     1.000
presat 0
mix     0
tor     0
nt      16
ct      16
a1ock  40
gain    40
flags   n werr svf(n2)
il      n wnt
in      n 2D PROCESSING
dp      y lb1 0.318
hs      yn gfl 0.011
sspul   n gfs1 not used
2D ACQUISITION
sw1     5999.7
ni      64
phase   arrayed
DISPLAY
sp      -339.9
wp      3449.8
vs      1000
sc      10
wc      116
hzmm    29.80
is      320.45
rf1     1002.3
rfp     0
th      5
ins     100.000
ai      cdc_ph
2D DISPLAY
sp1     -339.9
wp1     3449.8
sc2     0
wc2     116
rf11    3898.0
rfp1    2895.7
DEC. & VT
dfrq   399.964
dn      H1
dpr     46
dof     0
dm      n
dmm     C
dseq    200
dres    1.0
homo    n
PROCESSING
gf      0.043
gfs     not used
wf1     not used
proc    ft
rn      4096
math    f
werr    svf(n2)
wbs     wnt
wnt     n
2D PROCESSING
lb1     0.318
gfl     0.011
not used
wf1     not used
lp      4096

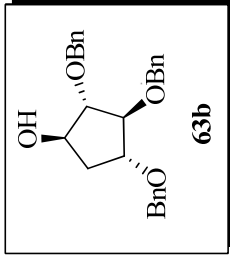
```



NOESY of **63a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **63b**

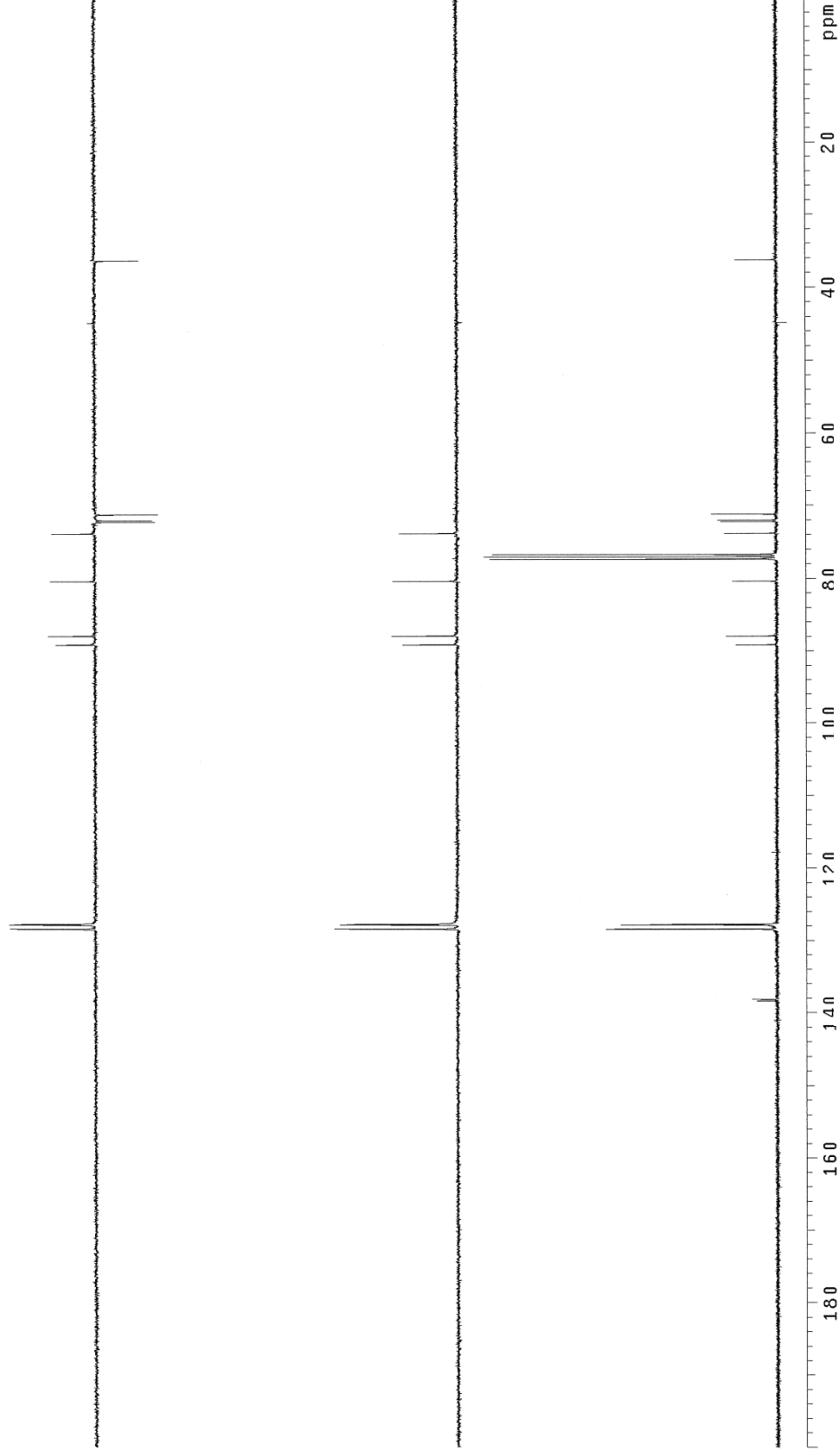




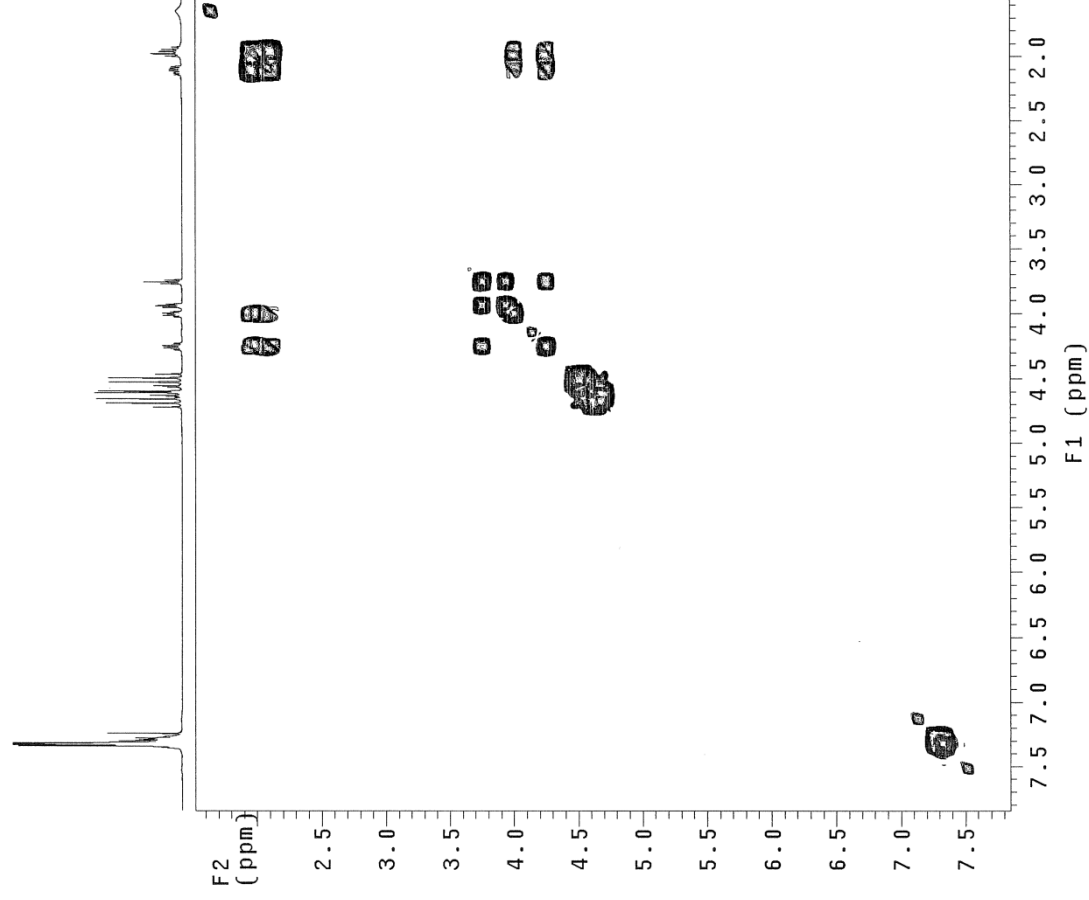
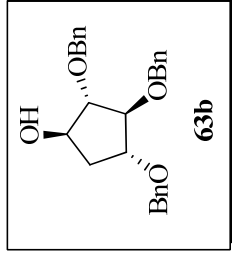
138.358
138.123
128.428
128.390
128.367
127.836
127.806
127.730
127.707
127.677

89.131
87.909
80.346
77.319
77.000
76.681
73.806
72.198
71.993
71.196

36.246



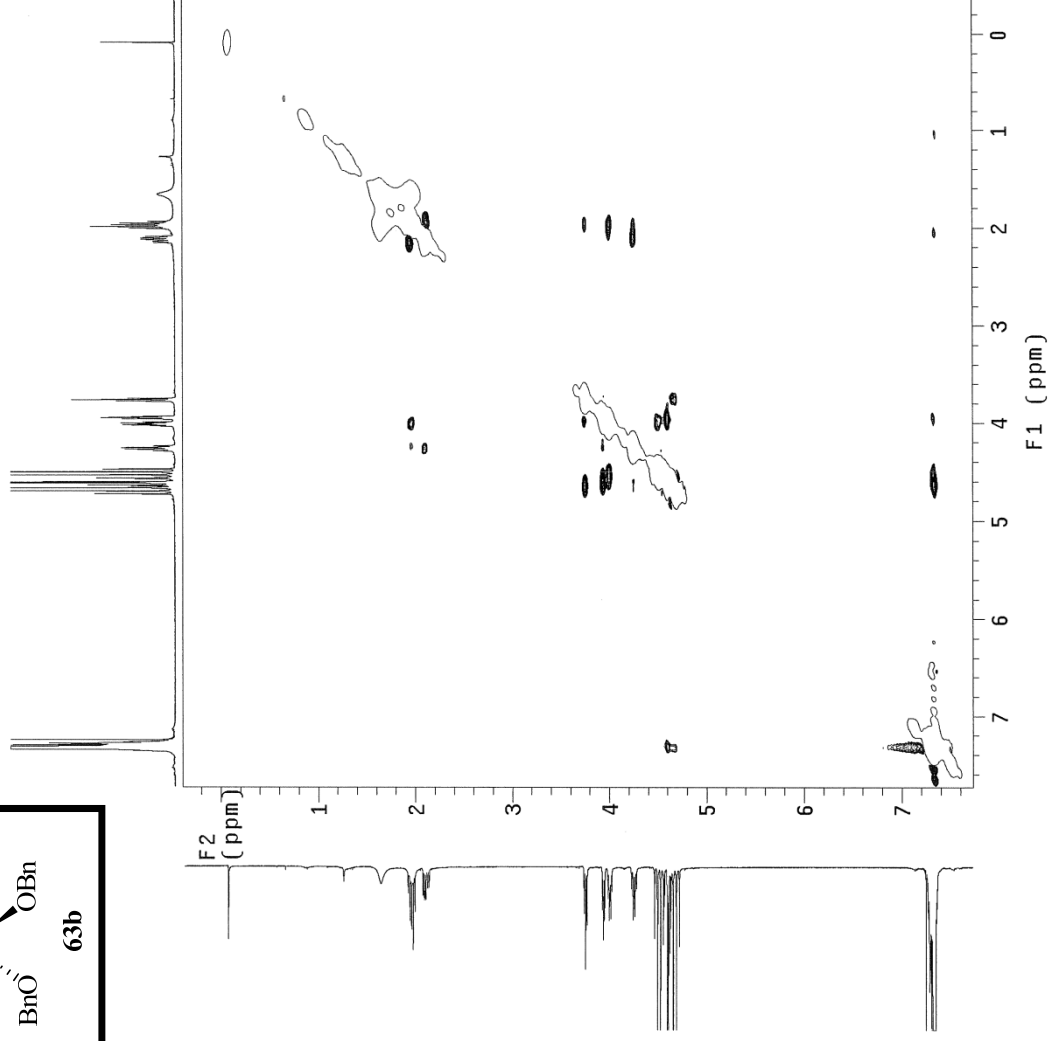
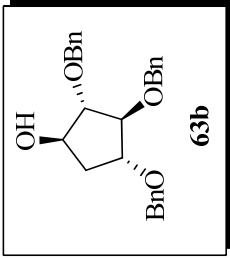
SAMPLE date Jun 8 2009 DEC. & VT
 solvent CDC13 dn H1
 file exp 46
 ACQUISITION sfrq 399.964 dm nnn
 tn H1 0
 at 0.085 dm 200
 np 1024 dseq
 sw 5999.7 dres 1.0
 fb 3400 homo n
 tpwr 57
 pw 22.5 lb -59.62
 pl 22.5 gf 0.021
 dl 1.000 gfs not used
 tof 0 wfile
 nt 16 proc ft
 ct 16 fn 4096
 tau 0 math f
 relay 0
 alock n
 gain 30 werr svf(n2)
 flags wbs
 il n wnt
 in n 2D PROCESSING
 dp y lb1 -119.244
 hs nn gf1 0.011
 2D ACQUISITION sw1 5999.7 wfile1 not used
 ni 256 proc1 ft
 phase display fn1 4096
 sp 610.5
 wp 2526.5
 vs 800
 sc 110
 wc 116
 hzmm 21.83
 ls 500.00
 rfl 1001.5
 rfp 0
 th 9
 ins 100.000
 al cdc av
 2D DISPLAY
 sp1 610.5
 wp1 2526.5
 sc2 0
 wc2 116
 rfl1 3897.3
 rfp1 2895.7



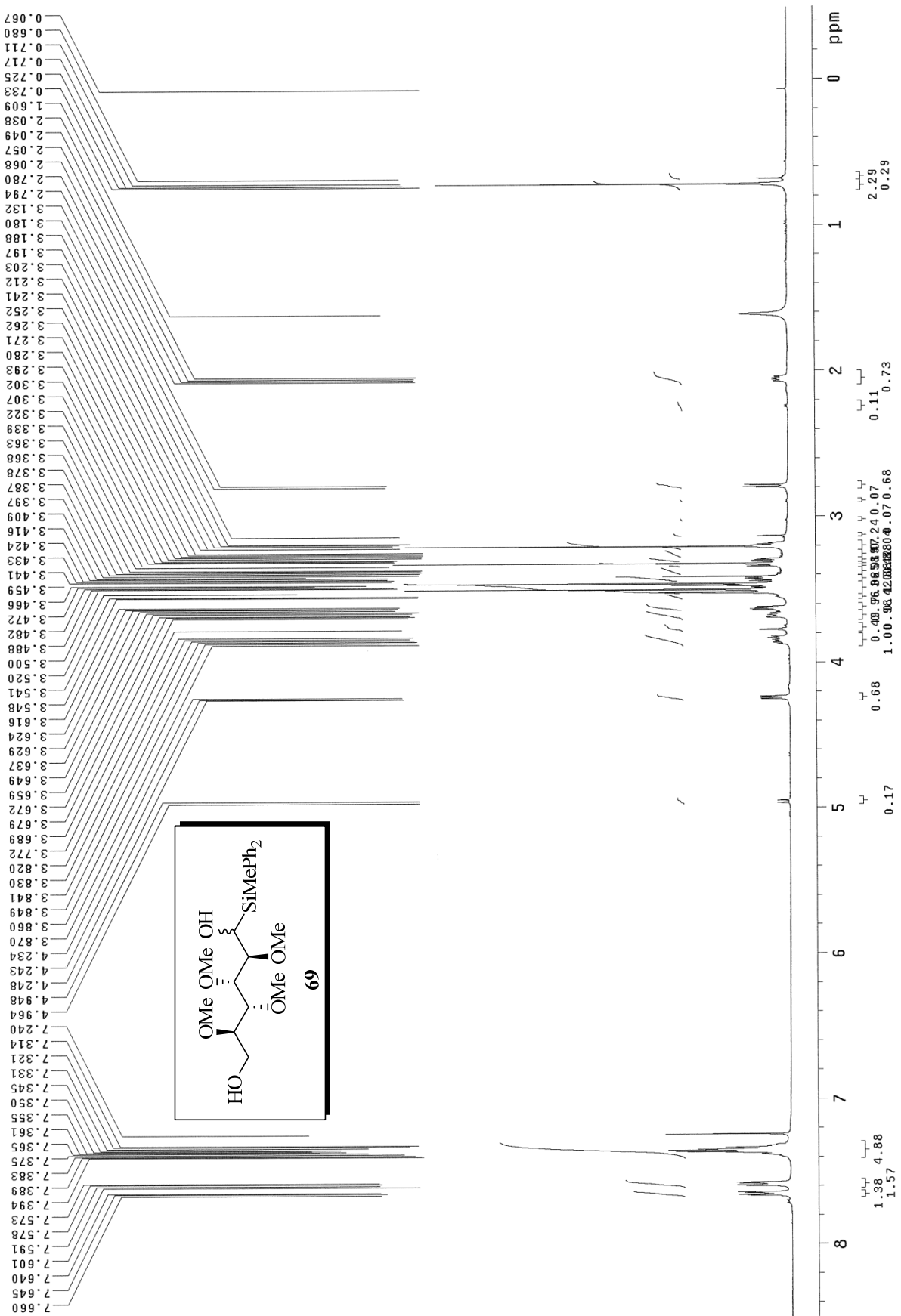
H-H COSY of **63b**

exp3 noesy

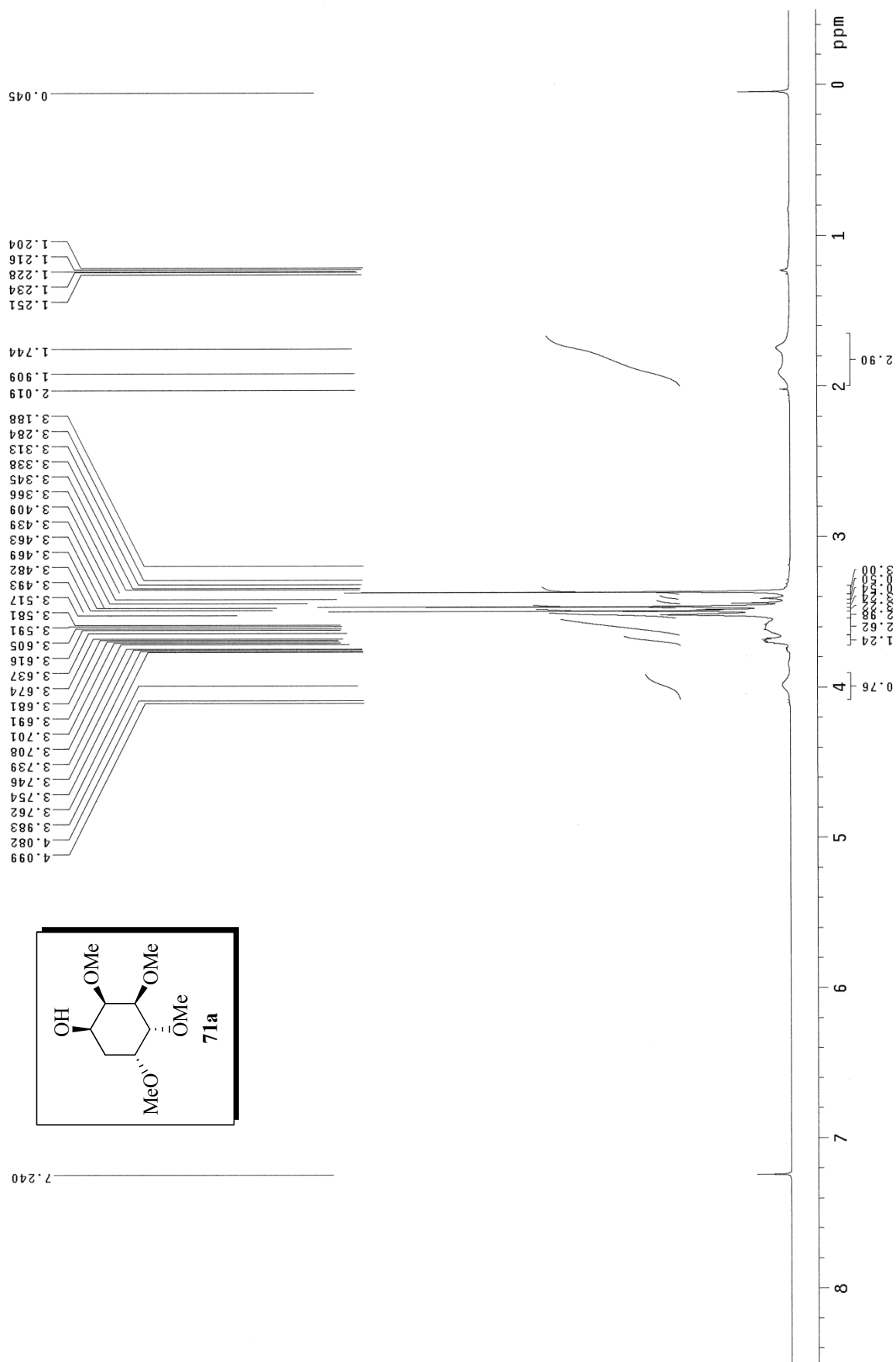
date	SAMPLE	DEC. & VT	ACQUISITION
Jun 8 2009	8209	dfreq 399.964	array
solvent	CDCl3	dn H1	arraydim
file	exp	dpwr 46	i
ACQUISITION	exp	dof 0	1
399.964	399.964	dm n	2
tn	0.085	dmm 200	
at	1024	dmsq 1.0	
np	5999.7	drss 1.0	
sw	3400	homo n	
fb	57	PROCESSING	
tpwr	22.5	gf 0.043	
pw	1.000	gfs not used	
di	0.800	wtfile ft	
presat	0	proc 4096	
mix	0	fn f	
tof	64	math	
nt	64	werr	
ct	30	wexp svf(n2)	
alock	n	wnt	
gain	n	2D PROCESSING	
il	n	lb1 0.318	
in	y	gf1 0.011	
dp	yn	not used	
hs	n	wtfile1	
sspul	n	procl lp	
2D ACQUISITION	5999.7	fn1 4096	
sw1	64		
ni	arrayed		
phase	DISPLAY		
sp	-154.5		
wp	3244.6		
vs	1000		
sc	10		
wc	116		
hzm	28.03		
is	500.00		
rfl	1001.5		
rfl	0		
th	5		
ins	100.000		
ai	cdc ph		
2D DISPLAY			
sp1	-154.5		
wp1	3244.6		
sc2	0		
wc2	116		
rfl1	3897.3		
rfl1	2895.7		

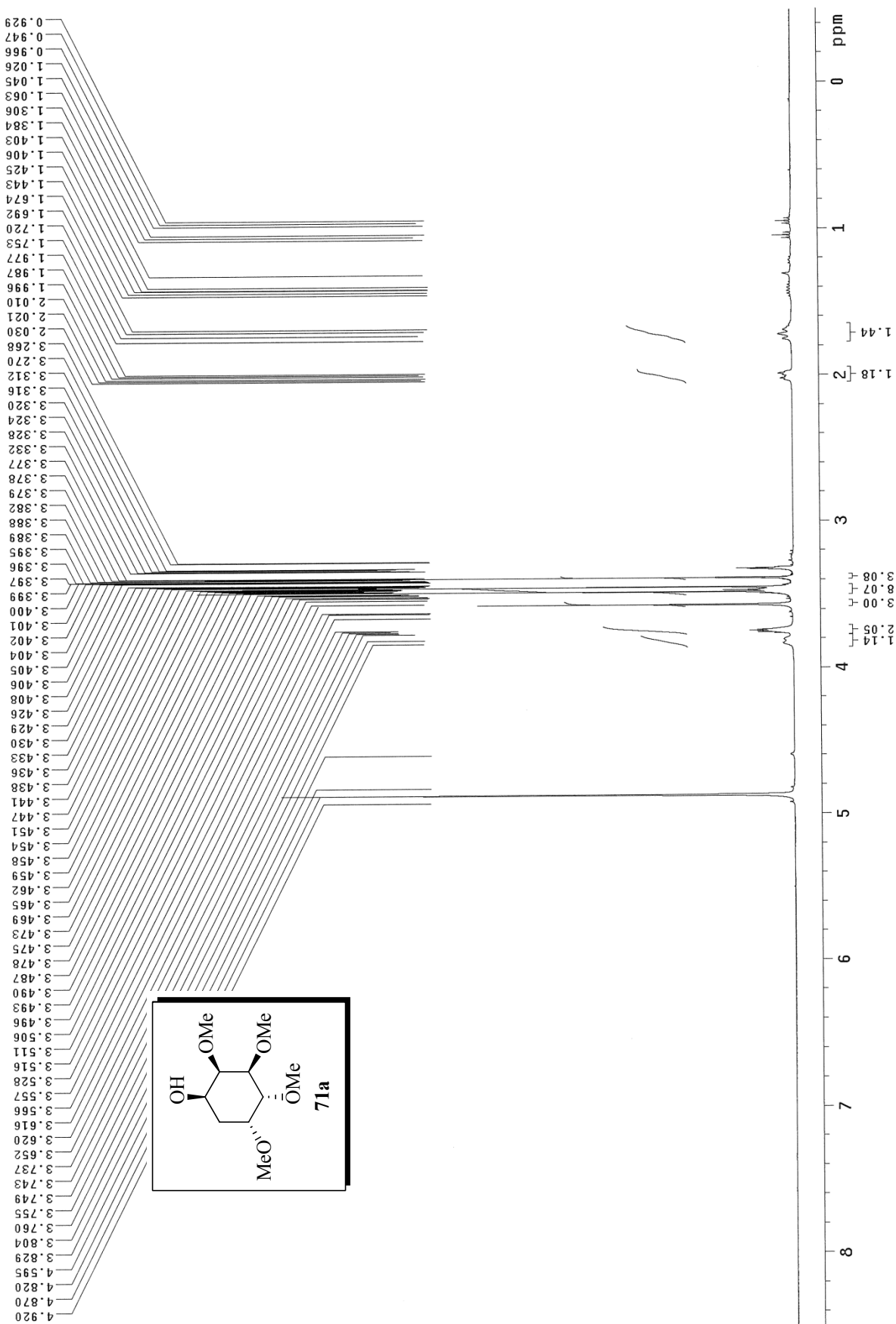


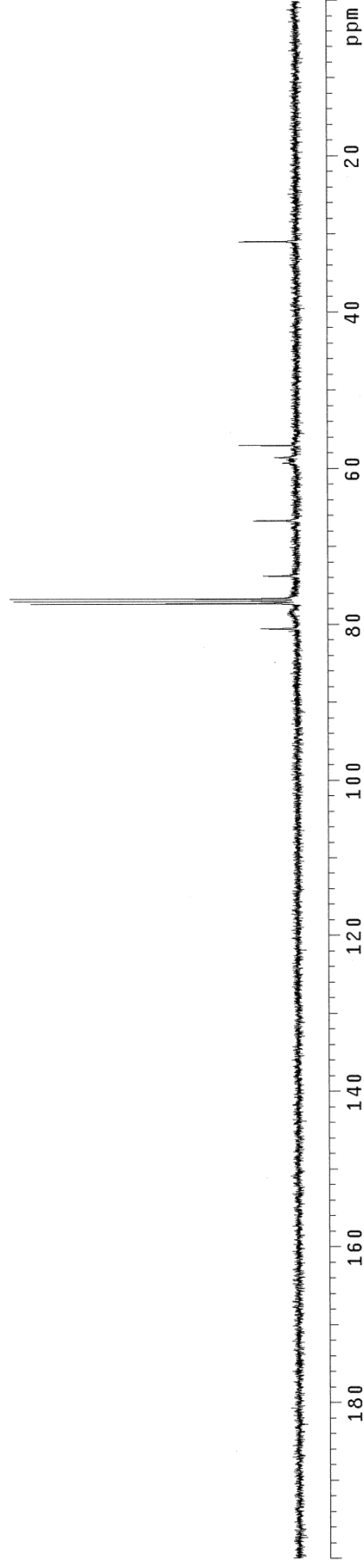
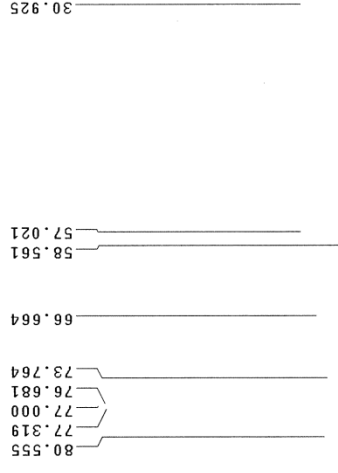
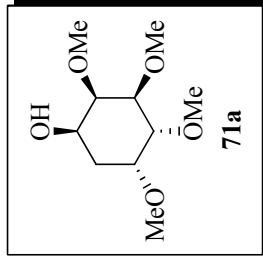
NOESY of 63b



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **71a**

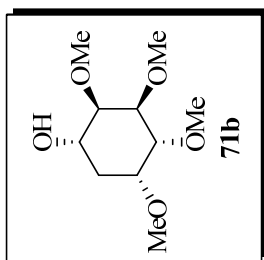
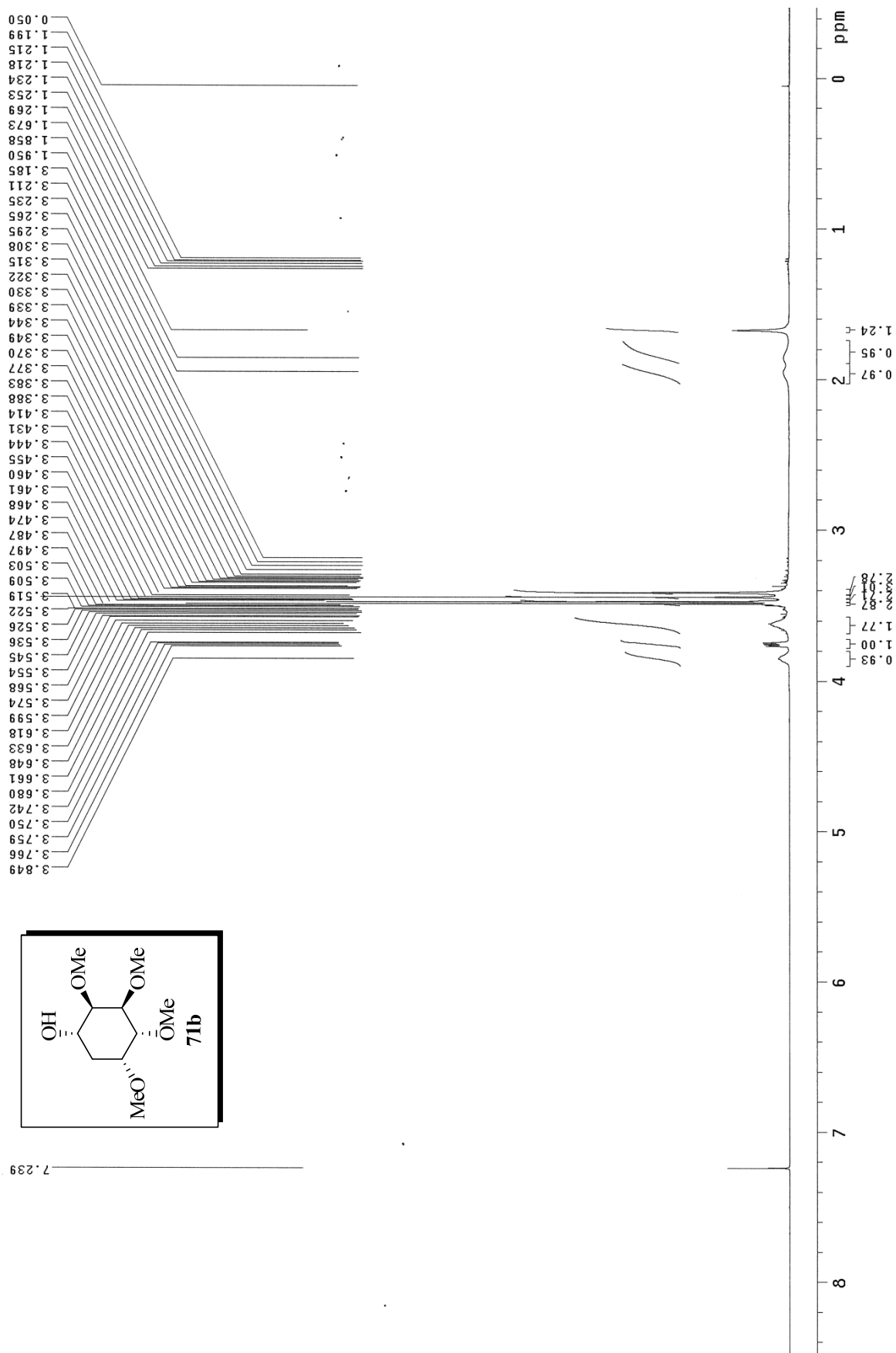


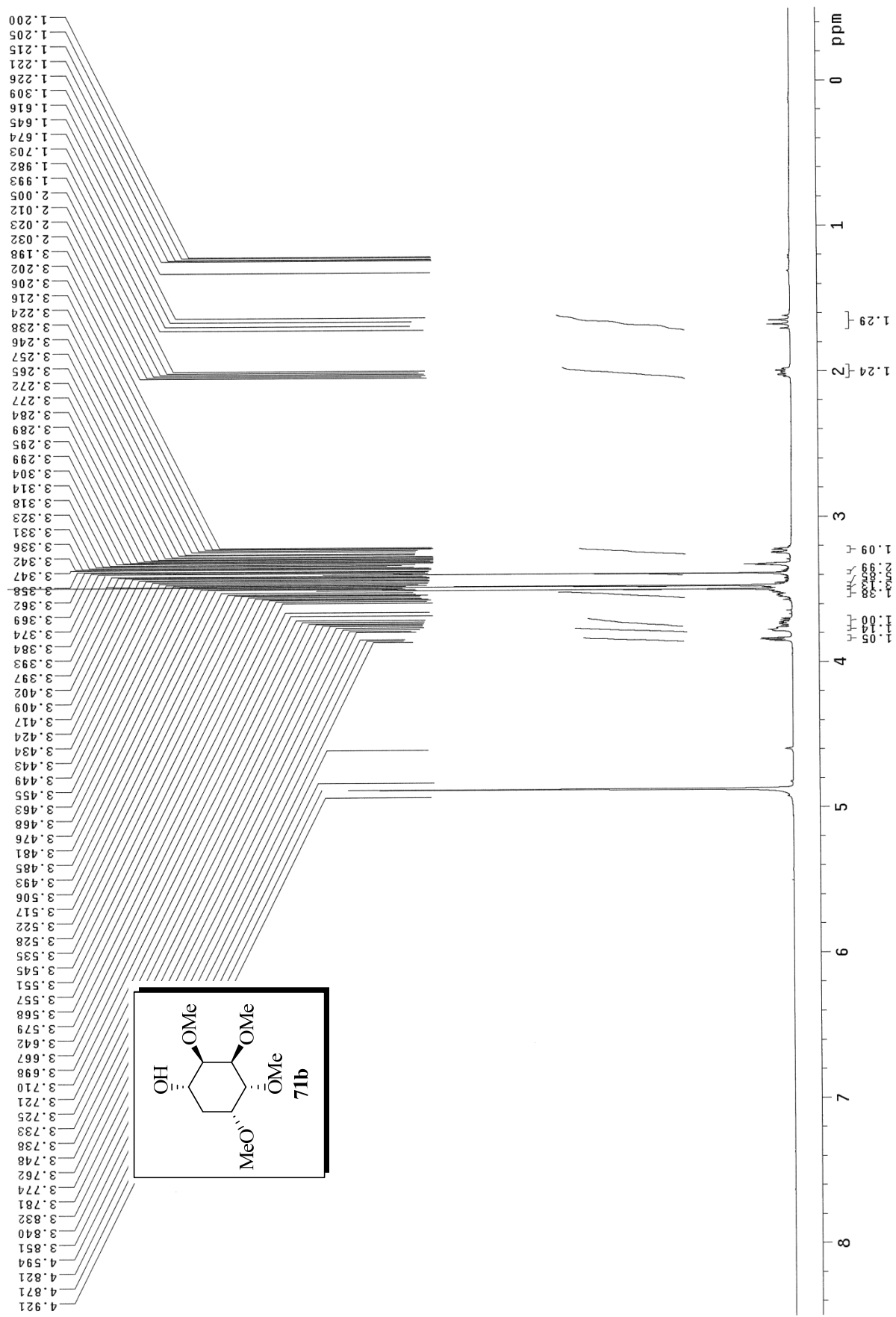


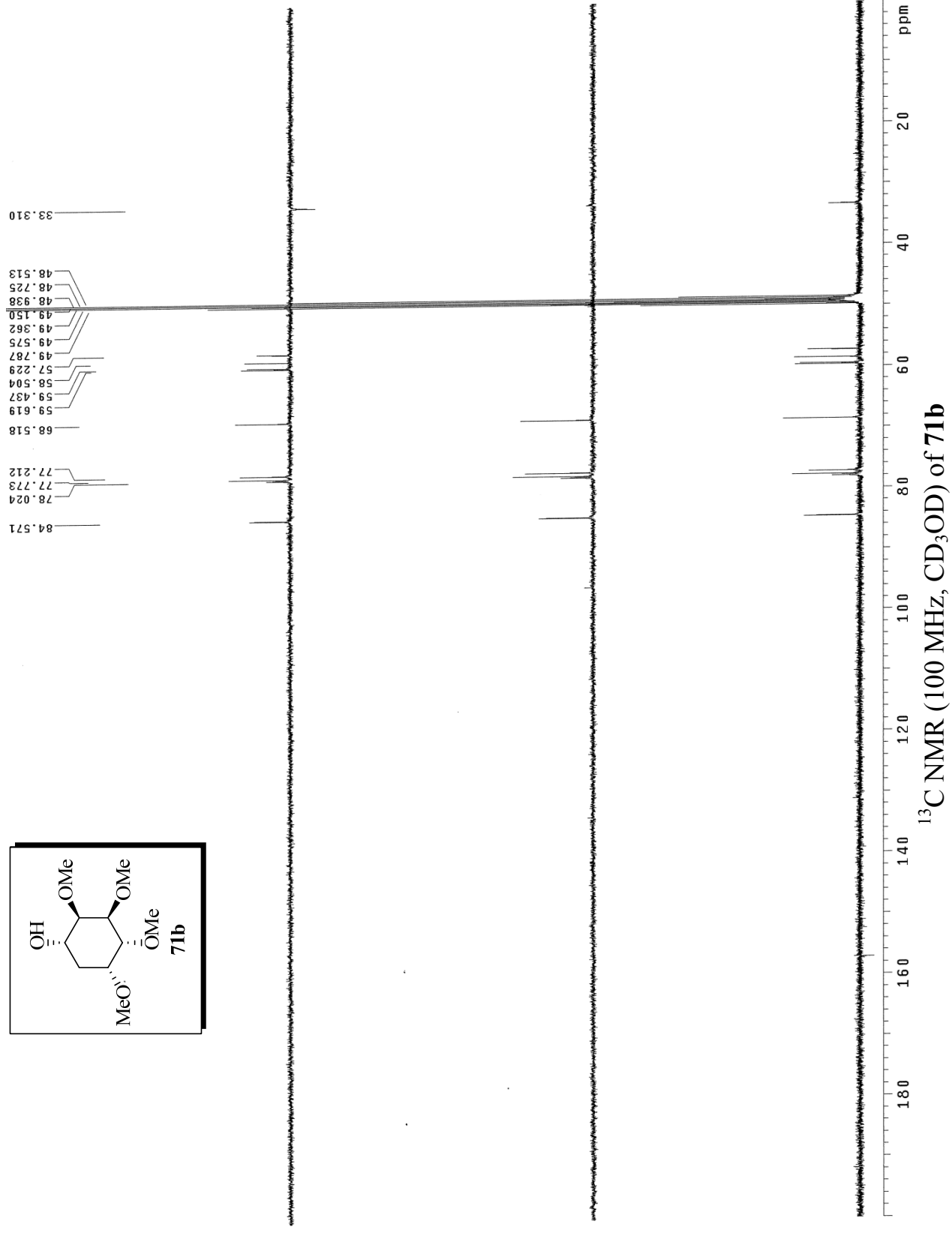
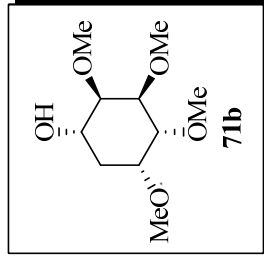


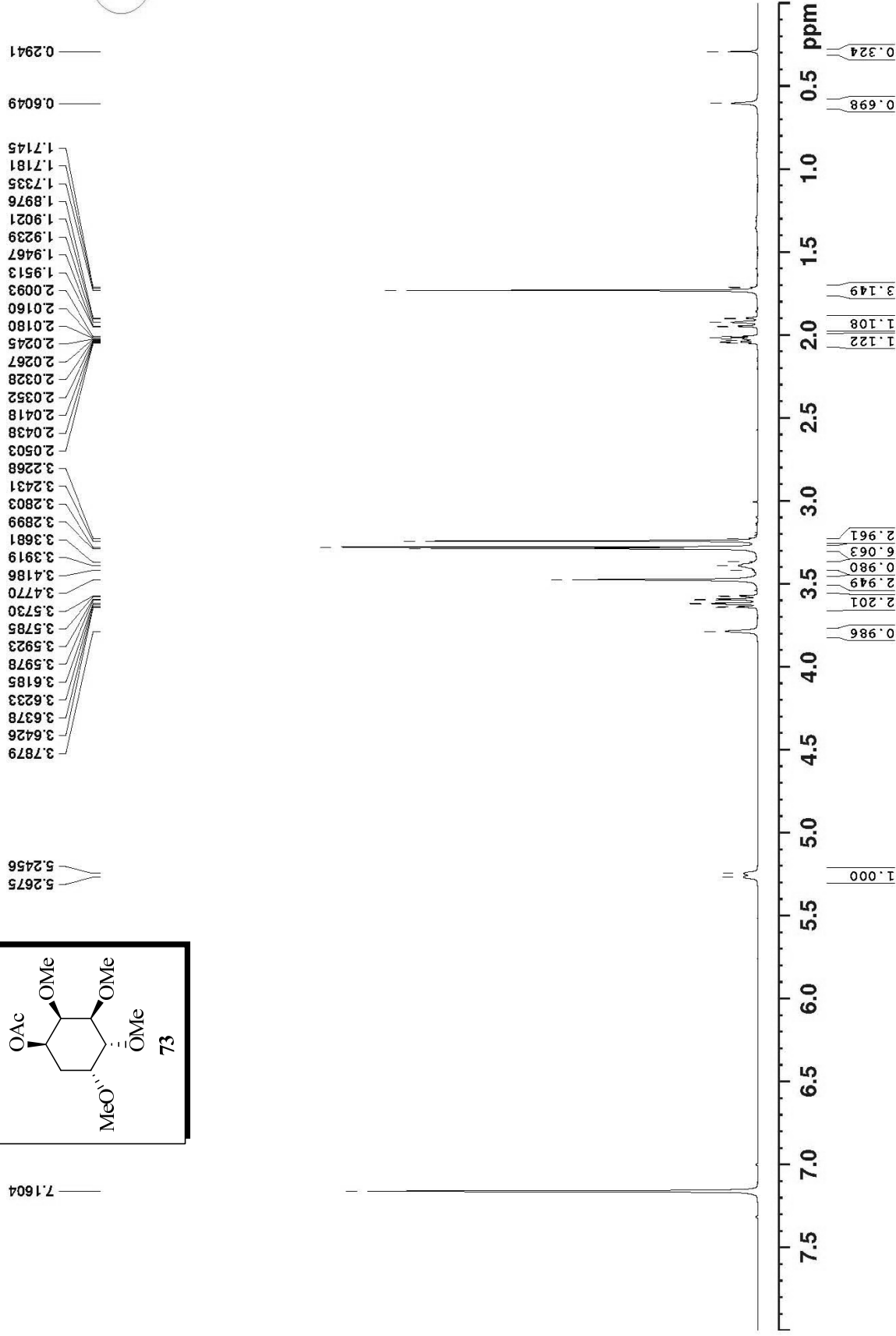
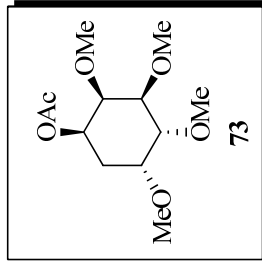
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) of **71a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **71b**

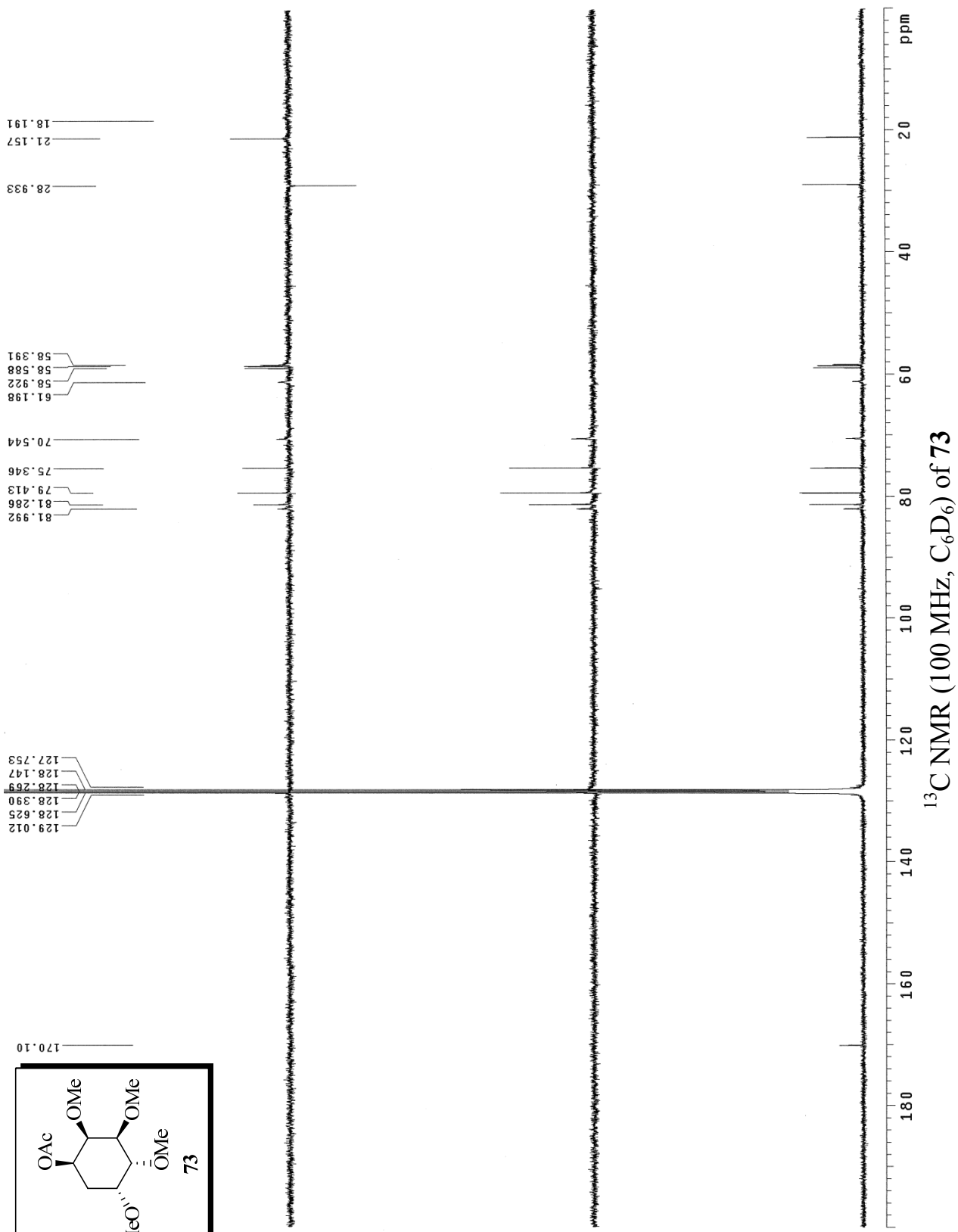
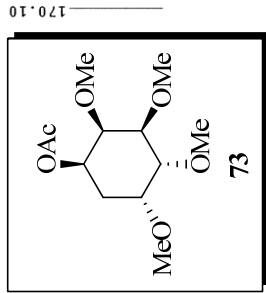


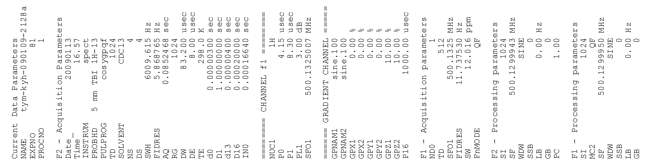


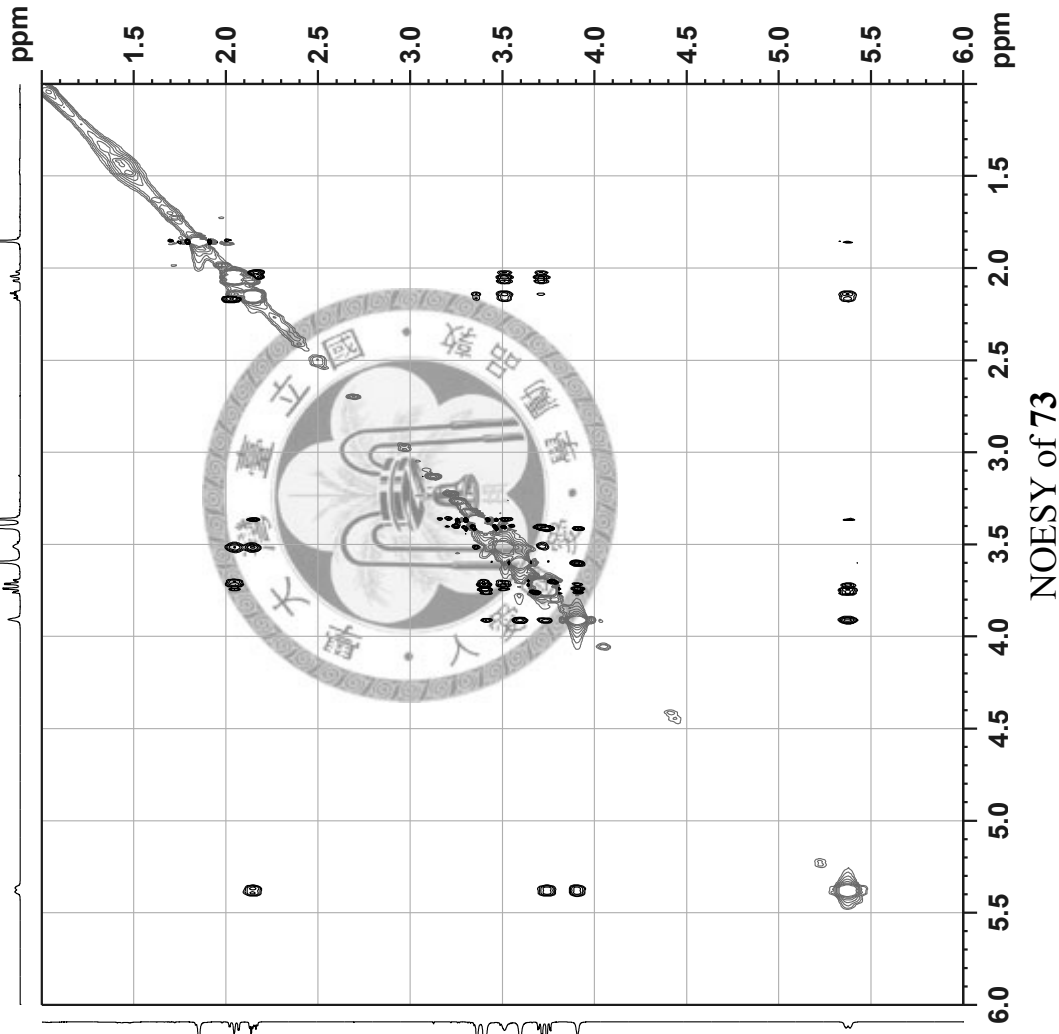
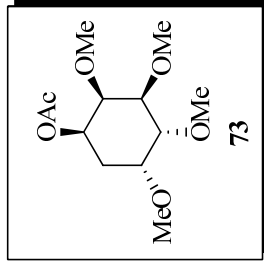




CHROMAT	CHROMAT	CHROMAT	CHROMAT
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9
10	10	10	10
11	11	11	11
12	12	12	12
13	13	13	13
14	14	14	14
15	15	15	15
16	16	16	16
17	17	17	17
18	18	18	18
19	19	19	19
20	20	20	20
21	21	21	21
22	22	22	22
23	23	23	23
24	24	24	24
25	25	25	25
26	26	26	26
27	27	27	27
28	28	28	28
29	29	29	29
30	30	30	30
31	31	31	31
32	32	32	32
33	33	33	33
34	34	34	34
35	35	35	35
36	36	36	36
37	37	37	37
38	38	38	38
39	39	39	39
40	40	40	40
41	41	41	41
42	42	42	42
43	43	43	43
44	44	44	44
45	45	45	45
46	46	46	46
47	47	47	47
48	48	48	48
49	49	49	49
50	50	50	50
51	51	51	51
52	52	52	52
53	53	53	53
54	54	54	54
55	55	55	55
56	56	56	56
57	57	57	57
58	58	58	58
59	59	59	59
60	60	60	60
61	61	61	61
62	62	62	62
63	63	63	63
64	64	64	64
65	65	65	65
66	66	66	66
67	67	67	67
68	68	68	68
69	69	69	69
70	70	70	70
71	71	71	71
72	72	72	72
73	73	73	73
74	74	74	74
75	75	75	75
76	76	76	76
77	77	77	77
78	78	78	78
79	79	79	79
80	80	80	80
81	81	81	81
82	82	82	82
83	83	83	83
84	84	84	84
85	85	85	85
86	86	86	86
87	87	87	87
88	88	88	88
89	89	89	89
90	90	90	90
91	91	91	91
92	92	92	92
93	93	93	93
94	94	94	94
95	95	95	95
96	96	96	96
97	97	97	97
98	98	98	98
99	99	99	99
100	100	100	100

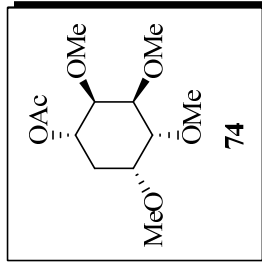






Current Data Parameters
NAME: typ-kp-190159-2128a
PROCNO: 1
===== F2 - Acquisition Parameters =====
Date_ Time: 2009.12.12 17:37
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm TAI spect
PULPROG: nonezgpgp
SOLVENT: CDCl3
DS: 4
SS: 600.136 MHz
FIDRES: 0.16 Hz
AQ: 2.1934312 Hz
RG: 0.1704938 sec
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40
F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 500.1361010 MHz
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40
F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 500.1361010 MHz
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40
===== CHANNEL F1 =====
NUC1: 1H
P1: 8.14 usec
PL1: 0.00 dB
PL2: 16.40 usec
PL3: 0.00 dB
PL4: 0.00 dB
PL5: 0.00 dB
PL6: 0.00 dB
PL7: 0.00 dB
PL8: 0.00 dB
PL9: 0.00 dB
PL10: 0.00 dB
PL11: 0.00 dB
PL12: 0.00 dB
PL13: 0.00 dB
PL14: 0.00 dB
PL15: 0.00 dB
PL16: 0.00 dB
PL17: 0.00 dB
PL18: 0.00 dB
PL19: 0.00 dB
PL20: 0.00 dB
PL21: 0.00 dB
PL22: 0.00 dB
PL23: 0.00 dB
PL24: 0.00 dB
PL25: 0.00 dB
PL26: 0.00 dB
PL27: 0.00 dB
PL28: 0.00 dB
PL29: 0.00 dB
PL30: 0.00 dB
PL31: 0.00 dB
PL32: 0.00 dB
PL33: 0.00 dB
PL34: 0.00 dB
PL35: 0.00 dB
PL36: 0.00 dB
PL37: 0.00 dB
PL38: 0.00 dB
PL39: 0.00 dB
PL40: 0.00 dB
PL41: 0.00 dB
PL42: 0.00 dB
PL43: 0.00 dB
PL44: 0.00 dB
PL45: 0.00 dB
PL46: 0.00 dB
PL47: 0.00 dB
PL48: 0.00 dB
PL49: 0.00 dB
PL50: 0.00 dB
PL51: 0.00 dB
PL52: 0.00 dB
PL53: 0.00 dB
PL54: 0.00 dB
PL55: 0.00 dB
PL56: 0.00 dB
PL57: 0.00 dB
PL58: 0.00 dB
PL59: 0.00 dB
PL60: 0.00 dB
PL61: 0.00 dB
PL62: 0.00 dB
PL63: 0.00 dB
PL64: 0.00 dB
PL65: 0.00 dB
PL66: 0.00 dB
PL67: 0.00 dB
PL68: 0.00 dB
PL69: 0.00 dB
PL70: 0.00 dB
PL71: 0.00 dB
PL72: 0.00 dB
PL73: 0.00 dB
PL74: 0.00 dB
PL75: 0.00 dB
PL76: 0.00 dB
PL77: 0.00 dB
PL78: 0.00 dB
PL79: 0.00 dB
PL80: 0.00 dB
PL81: 0.00 dB
PL82: 0.00 dB
PL83: 0.00 dB
PL84: 0.00 dB
PL85: 0.00 dB
PL86: 0.00 dB
PL87: 0.00 dB
PL88: 0.00 dB
PL89: 0.00 dB
PL90: 0.00 dB
PL91: 0.00 dB
PL92: 0.00 dB
PL93: 0.00 dB
PL94: 0.00 dB
PL95: 0.00 dB
PL96: 0.00 dB
PL97: 0.00 dB
PL98: 0.00 dB
PL99: 0.00 dB
PL100: 0.00 dB
===== CHANNEL F2 =====
NUC2: 13C
P1: 12.00 usec
PL1: 0.00 dB
PL2: 0.00 dB
PL3: 0.00 dB
PL4: 0.00 dB
PL5: 0.00 dB
PL6: 0.00 dB
PL7: 0.00 dB
PL8: 0.00 dB
PL9: 0.00 dB
PL10: 0.00 dB
PL11: 0.00 dB
PL12: 0.00 dB
PL13: 0.00 dB
PL14: 0.00 dB
PL15: 0.00 dB
PL16: 0.00 dB
PL17: 0.00 dB
PL18: 0.00 dB
PL19: 0.00 dB
PL20: 0.00 dB
PL21: 0.00 dB
PL22: 0.00 dB
PL23: 0.00 dB
PL24: 0.00 dB
PL25: 0.00 dB
PL26: 0.00 dB
PL27: 0.00 dB
PL28: 0.00 dB
PL29: 0.00 dB
PL30: 0.00 dB
PL31: 0.00 dB
PL32: 0.00 dB
PL33: 0.00 dB
PL34: 0.00 dB
PL35: 0.00 dB
PL36: 0.00 dB
PL37: 0.00 dB
PL38: 0.00 dB
PL39: 0.00 dB
PL40: 0.00 dB
PL41: 0.00 dB
PL42: 0.00 dB
PL43: 0.00 dB
PL44: 0.00 dB
PL45: 0.00 dB
PL46: 0.00 dB
PL47: 0.00 dB
PL48: 0.00 dB
PL49: 0.00 dB
PL50: 0.00 dB
PL51: 0.00 dB
PL52: 0.00 dB
PL53: 0.00 dB
PL54: 0.00 dB
PL55: 0.00 dB
PL56: 0.00 dB
PL57: 0.00 dB
PL58: 0.00 dB
PL59: 0.00 dB
PL60: 0.00 dB
PL61: 0.00 dB
PL62: 0.00 dB
PL63: 0.00 dB
PL64: 0.00 dB
PL65: 0.00 dB
PL66: 0.00 dB
PL67: 0.00 dB
PL68: 0.00 dB
PL69: 0.00 dB
PL70: 0.00 dB
PL71: 0.00 dB
PL72: 0.00 dB
PL73: 0.00 dB
PL74: 0.00 dB
PL75: 0.00 dB
PL76: 0.00 dB
PL77: 0.00 dB
PL78: 0.00 dB
PL79: 0.00 dB
PL80: 0.00 dB
PL81: 0.00 dB
PL82: 0.00 dB
PL83: 0.00 dB
PL84: 0.00 dB
PL85: 0.00 dB
PL86: 0.00 dB
PL87: 0.00 dB
PL88: 0.00 dB
PL89: 0.00 dB
PL90: 0.00 dB
PL91: 0.00 dB
PL92: 0.00 dB
PL93: 0.00 dB
PL94: 0.00 dB
PL95: 0.00 dB
PL96: 0.00 dB
PL97: 0.00 dB
PL98: 0.00 dB
PL99: 0.00 dB
PL100: 0.00 dB
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPRG1: 100
GPRG2: 100
GPRG3: 100
GPRG4: 100
GPRG5: 100
GPRG6: 100
GPRG7: 100
GPRG8: 100
GPRG9: 100
GPRG10: 100
GPRG11: 100
GPRG12: 100
GPRG13: 100
GPRG14: 100
GPRG15: 100
GPRG16: 100
GPRG17: 100
GPRG18: 100
GPRG19: 100
GPRG20: 100
GPRG21: 100
GPRG22: 100
GPRG23: 100
GPRG24: 100
GPRG25: 100
GPRG26: 100
GPRG27: 100
GPRG28: 100
GPRG29: 100
GPRG30: 100
GPRG31: 100
GPRG32: 100
GPRG33: 100
GPRG34: 100
GPRG35: 100
GPRG36: 100
GPRG37: 100
GPRG38: 100
GPRG39: 100
GPRG40: 100
GPRG41: 100
GPRG42: 100
GPRG43: 100
GPRG44: 100
GPRG45: 100
GPRG46: 100
GPRG47: 100
GPRG48: 100
GPRG49: 100
GPRG50: 100
GPRG51: 100
GPRG52: 100
GPRG53: 100
GPRG54: 100
GPRG55: 100
GPRG56: 100
GPRG57: 100
GPRG58: 100
GPRG59: 100
GPRG60: 100
GPRG61: 100
GPRG62: 100
GPRG63: 100
GPRG64: 100
GPRG65: 100
GPRG66: 100
GPRG67: 100
GPRG68: 100
GPRG69: 100
GPRG70: 100
GPRG71: 100
GPRG72: 100
GPRG73: 100
GPRG74: 100
GPRG75: 100
GPRG76: 100
GPRG77: 100
GPRG78: 100
GPRG79: 100
GPRG80: 100
GPRG81: 100
GPRG82: 100
GPRG83: 100
GPRG84: 100
GPRG85: 100
GPRG86: 100
GPRG87: 100
GPRG88: 100
GPRG89: 100
GPRG90: 100
GPRG91: 100
GPRG92: 100
GPRG93: 100
GPRG94: 100
GPRG95: 100
GPRG96: 100
GPRG97: 100
GPRG98: 100
GPRG99: 100
GPRG100: 100
===== F2 - Acquisition Parameters =====
Date_ Time: 2009.12.12 17:37
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm TAI spect
PULPROG: nonezgpgp
SOLVENT: CDCl3
DS: 4
SS: 600.136 MHz
FIDRES: 0.16 Hz
AQ: 2.1934312 Hz
RG: 0.1704938 sec
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40
F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 500.1361010 MHz
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40
F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 500.1361010 MHz
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40

500MHz 1H C6D6 118b



5.5179
5.5147
5.5081
5.5049

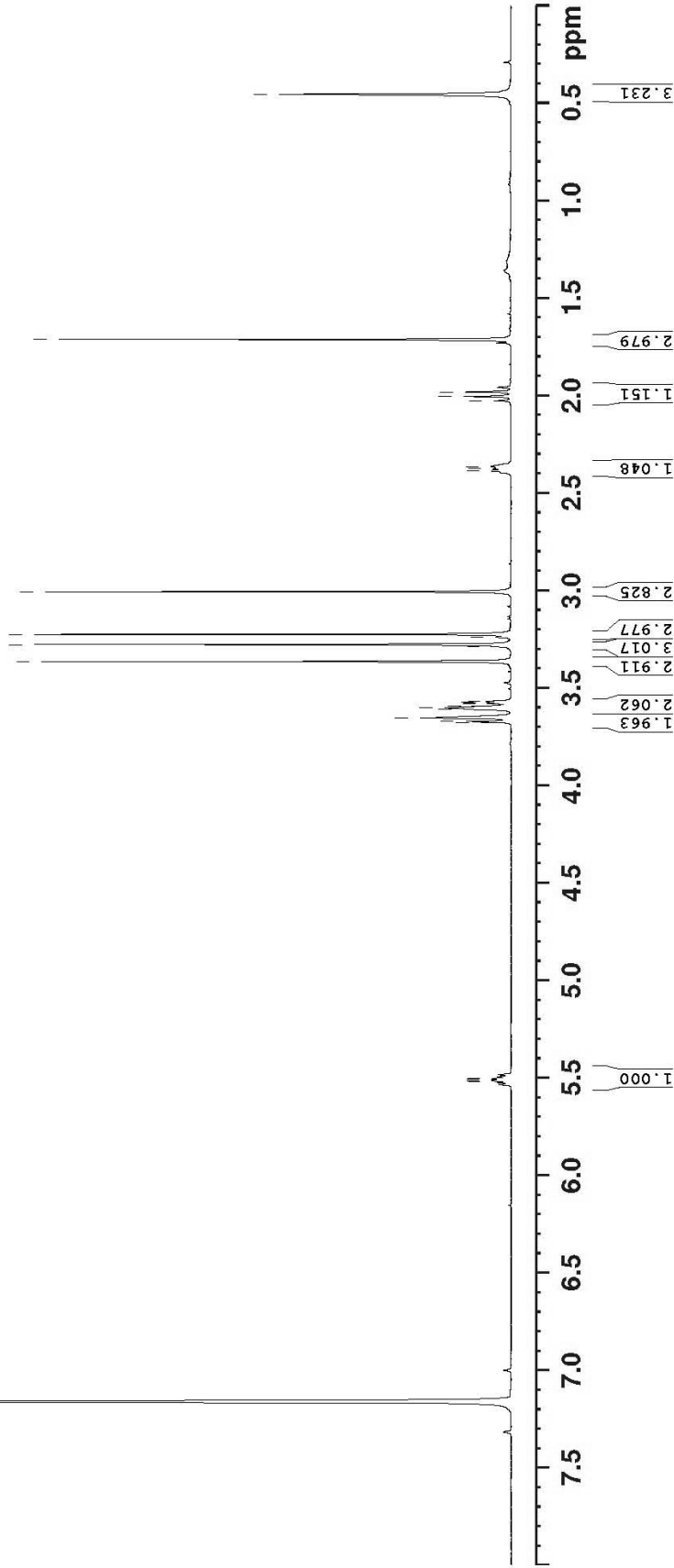
7.1603

3.6784
3.6728
3.6561
3.6095
3.6035
3.5956
3.5812
3.5758
3.5724
3.5676
3.3664
3.2902
3.2891
3.2793
3.2412
3.2268
3.084
2.3883
2.3766
2.3650
2.0291
2.0061
1.9832
1.7144

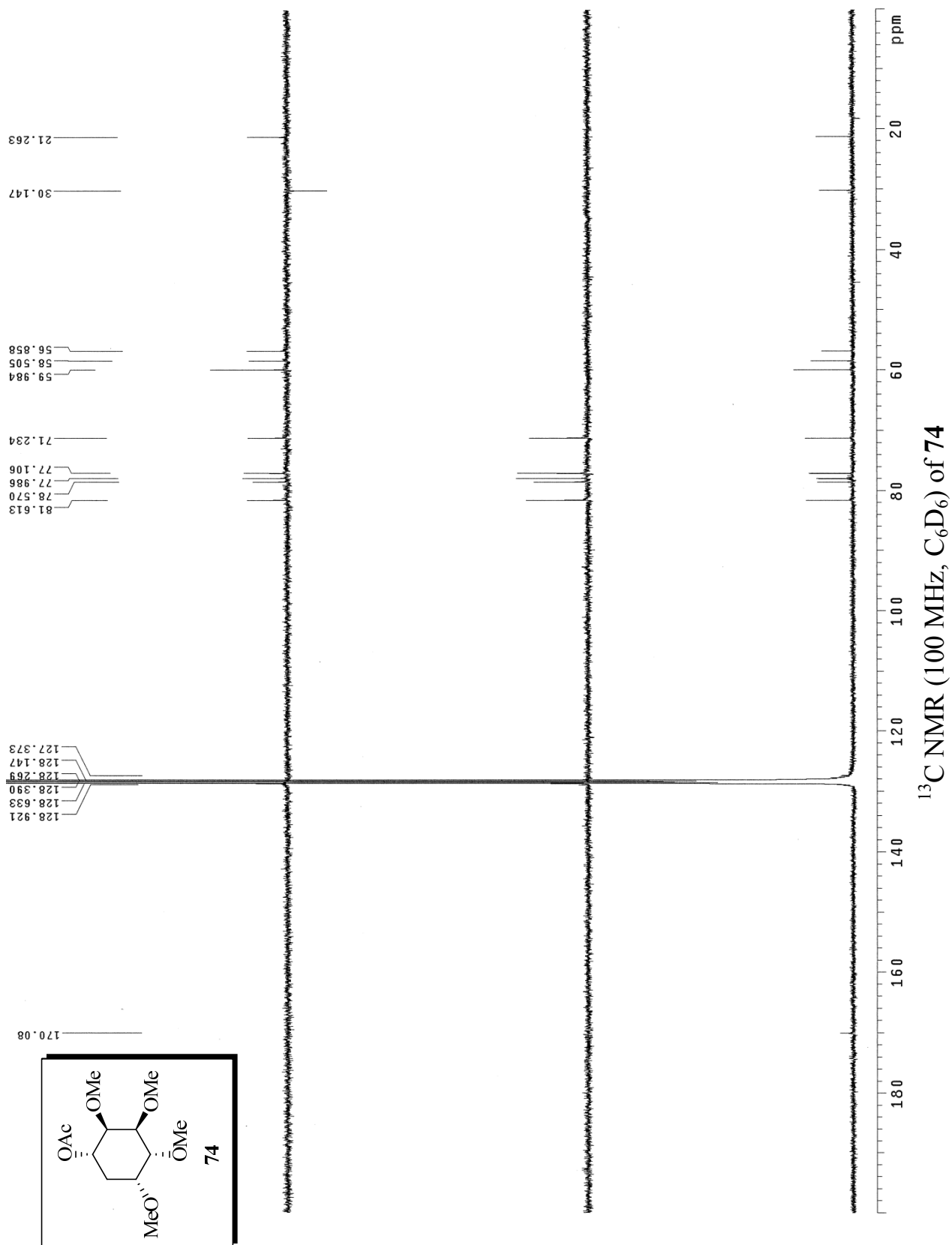
0.4574

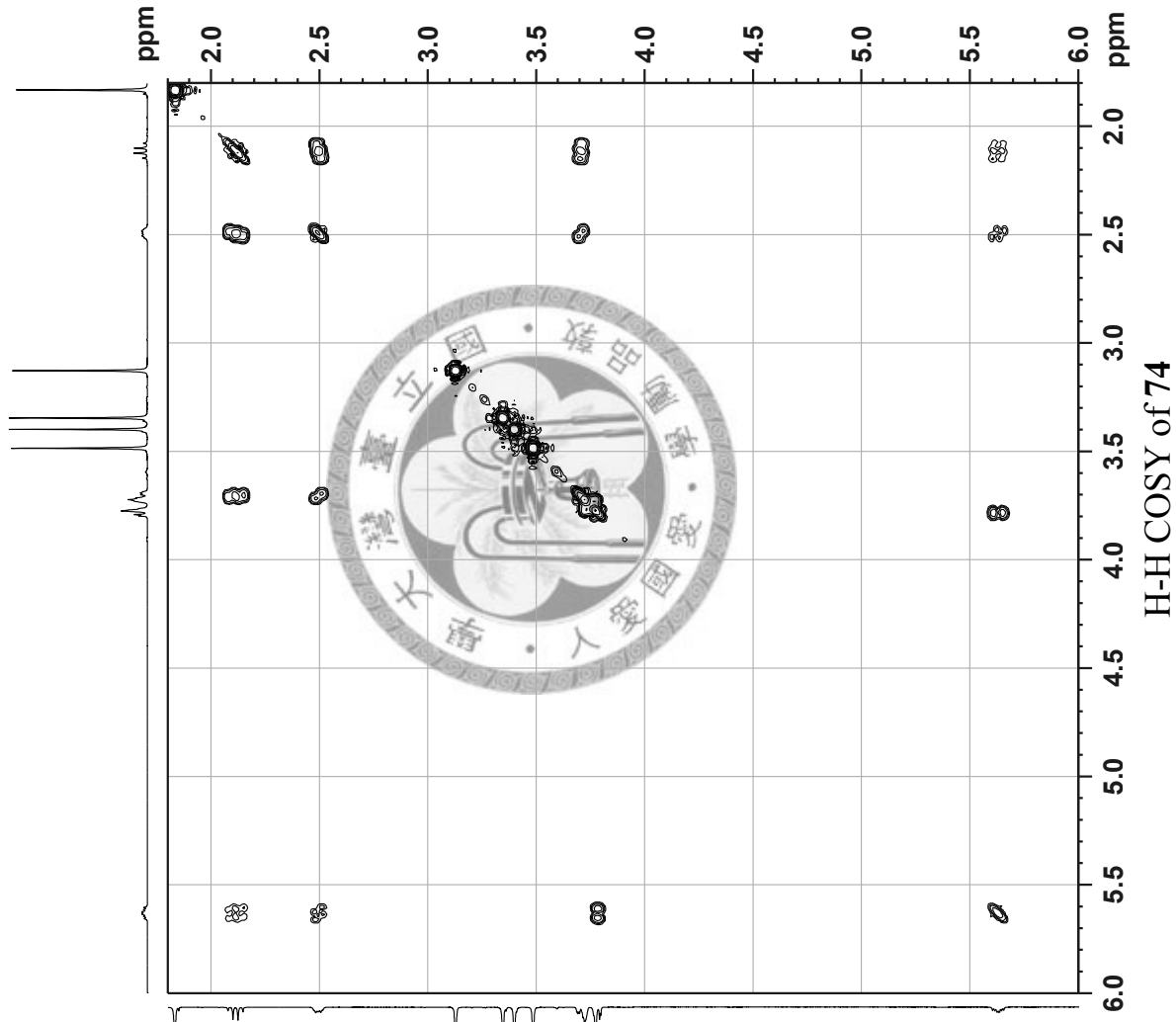


Original Data Parameters
NAME: 118b-003-0118
PROC: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20080909
Time_: 14:14
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 1H/1
PULPROG: zgpg30
AQ: 1.1710
RG: 655
SD: 3276
FIDRES: 0.090
AQRES: 3.000000 Hz
F2 - Processing parameters
Date_: 20080909
Time_: 14:14
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 1H/1
PULPROG: zgpg30
AQ: 1.1710
RG: 655
SD: 3276
FIDRES: 0.090
AQRES: 3.000000 Hz
NAME: 118b-003-0118
PROC: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20080909
Time_: 14:14
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 1H/1
PULPROG: zgpg30
AQ: 1.1710
RG: 655
SD: 3276
FIDRES: 0.090
AQRES: 3.000000 Hz
F2 - Processing parameters
Date_: 20080909
Time_: 14:14
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 1H/1
PULPROG: zgpg30
AQ: 1.1710
RG: 655
SD: 3276
FIDRES: 0.090
AQRES: 3.000000 Hz



¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) of 74

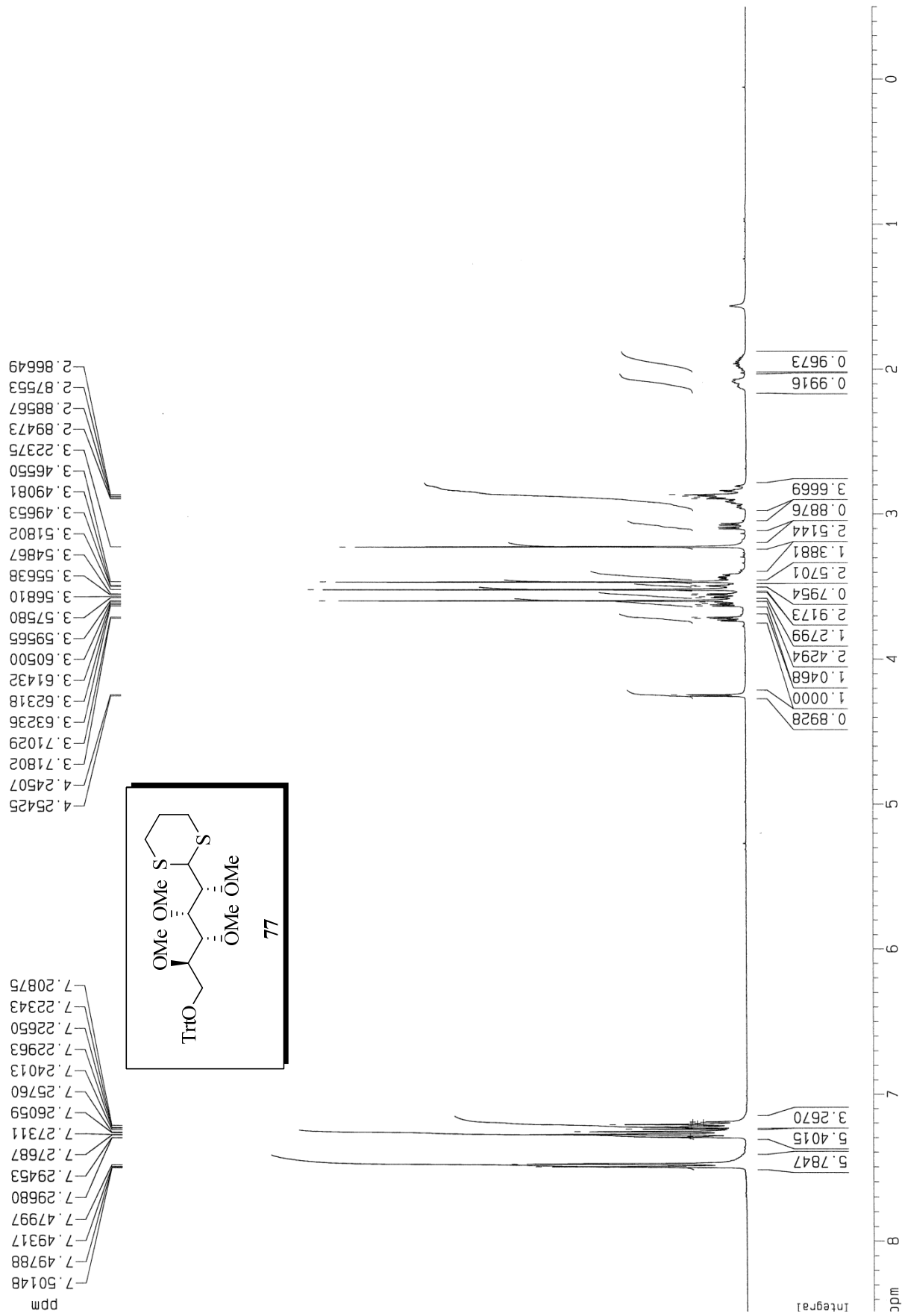


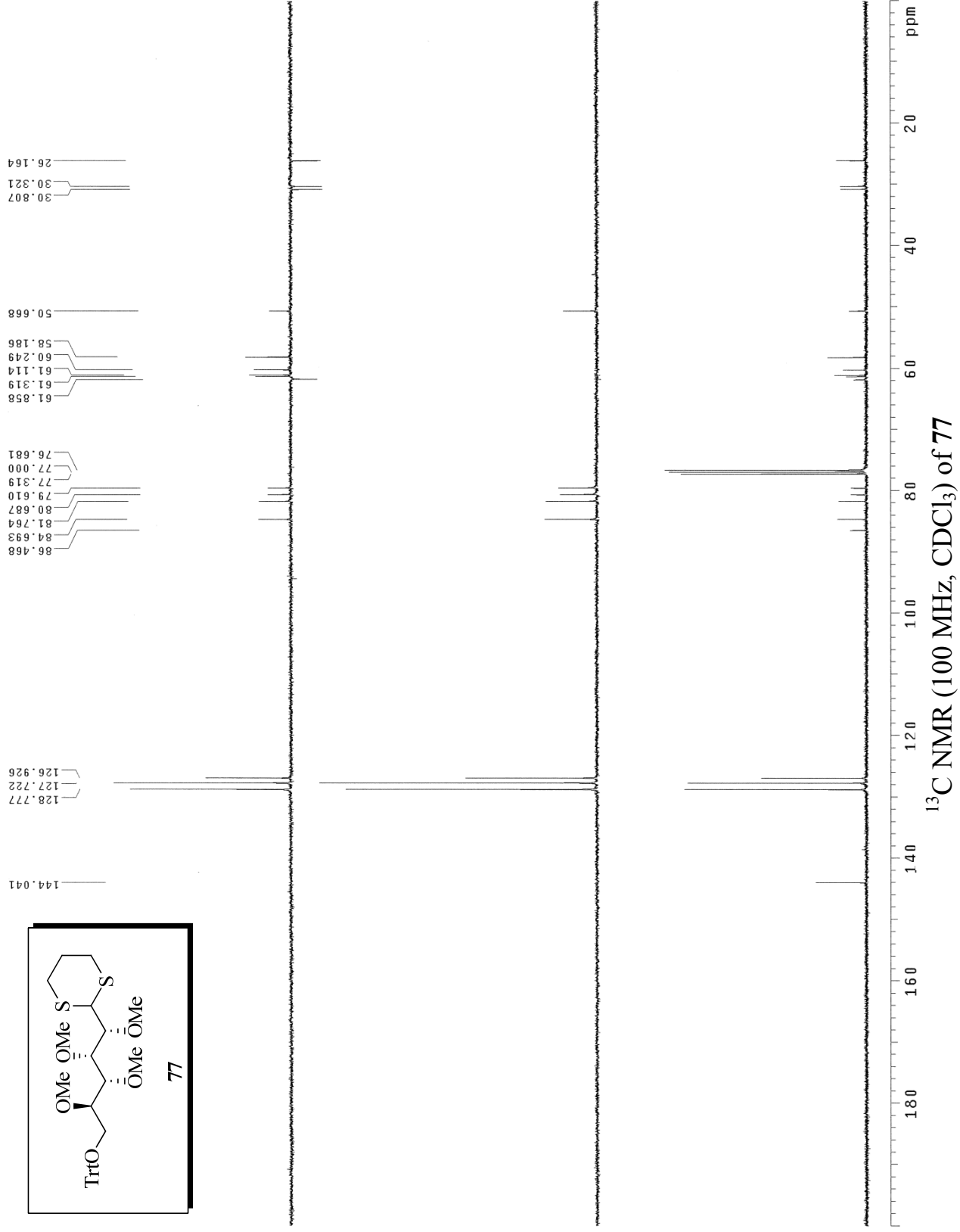
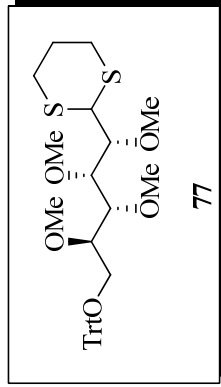
[illegible]

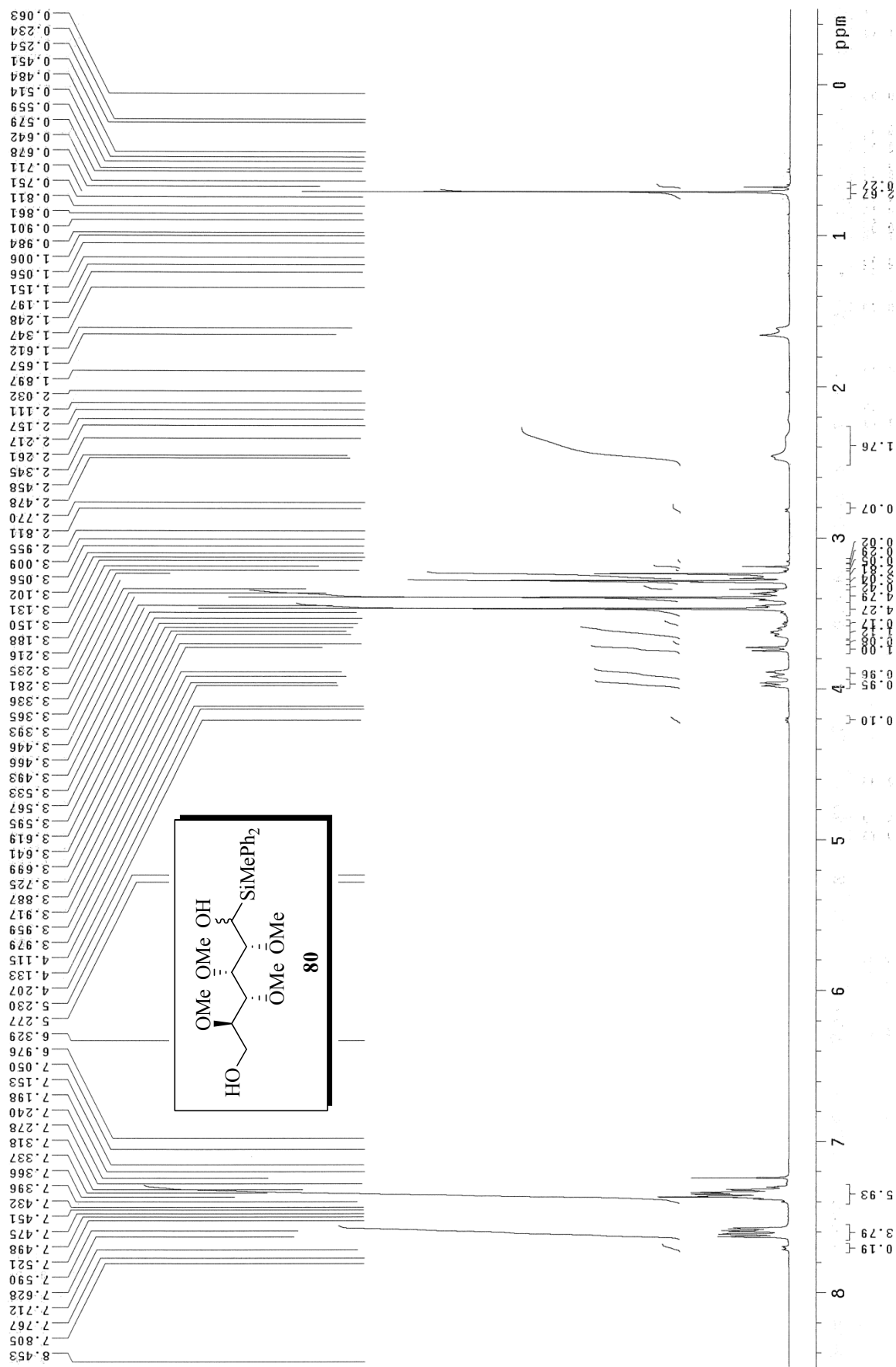


Current data parameters	
NAME	test-hy-090103-1Lib
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Time	20.1202
Time2	16.02
Time3	16.02
Time4	16.02
Time5	16.02
Time6	16.02
Time7	16.02
Time8	16.02
Time9	16.02
Time10	16.02
Time11	16.02
Time12	16.02
Time13	16.02
Time14	16.02
Time15	16.02
Time16	16.02
Time17	16.02
Time18	16.02
Time19	16.02
Time20	16.02
Time21	16.02
Time22	16.02
Time23	16.02
Time24	16.02
Time25	16.02
Time26	16.02
Time27	16.02
Time28	16.02
Time29	16.02
Time30	16.02
Time31	16.02
Time32	16.02
Time33	16.02
Time34	16.02
Time35	16.02
Time36	16.02
Time37	16.02
Time38	16.02
Time39	16.02
Time40	16.02
Time41	16.02
Time42	16.02
Time43	16.02
Time44	16.02
Time45	16.02
Time46	16.02
Time47	16.02
Time48	16.02
Time49	16.02
Time50	16.02
Time51	16.02
Time52	16.02
Time53	16.02
Time54	16.02
Time55	16.02
Time56	16.02
Time57	16.02
Time58	16.02
Time59	16.02
Time60	16.02
Time61	16.02
Time62	16.02
Time63	16.02
Time64	16.02
Time65	16.02
Time66	16.02
Time67	16.02
Time68	16.02
Time69	16.02
Time70	16.02
Time71	16.02
Time72	16.02
Time73	16.02
Time74	16.02
Time75	16.02
Time76	16.02
Time77	16.02
Time78	16.02
Time79	16.02
Time80	16.02
Time81	16.02
Time82	16.02
Time83	16.02
Time84	16.02
Time85	16.02
Time86	16.02
Time87	16.02
Time88	16.02
Time89	16.02
Time90	16.02
Time91	16.02
Time92	16.02
Time93	16.02
Time94	16.02
Time95	16.02
Time96	16.02
Time97	16.02
Time98	16.02
Time99	16.02
Time100	16.02
Time101	16.02
Time102	16.02
Time103	16.02
Time104	16.02
Time105	16.02
Time106	16.02
Time107	16.02
Time108	16.02
Time109	16.02
Time110	16.02
Time111	16.02
Time112	16.02
Time113	16.02
Time114	16.02
Time115	16.02
Time116	16.02
Time117	16.02
Time118	16.02
Time119	16.02
Time120	16.02
Time121	16.02
Time122	16.02
Time123	16.02
Time124	16.02
Time125	16.02
Time126	16.02
Time127	16.02
Time128	16.02
Time129	16.02
Time130	16.02
Time131	16.02
Time132	16.02
Time133	16.02
Time134	16.02
Time135	16.02
Time136	16.02
Time137	16.02
Time138	16.02
Time139	16.02
Time140	16.02
Time141	16.02
Time142	16.02
Time143	16.02
Time144	16.02
Time145	16.02
Time146	16.02

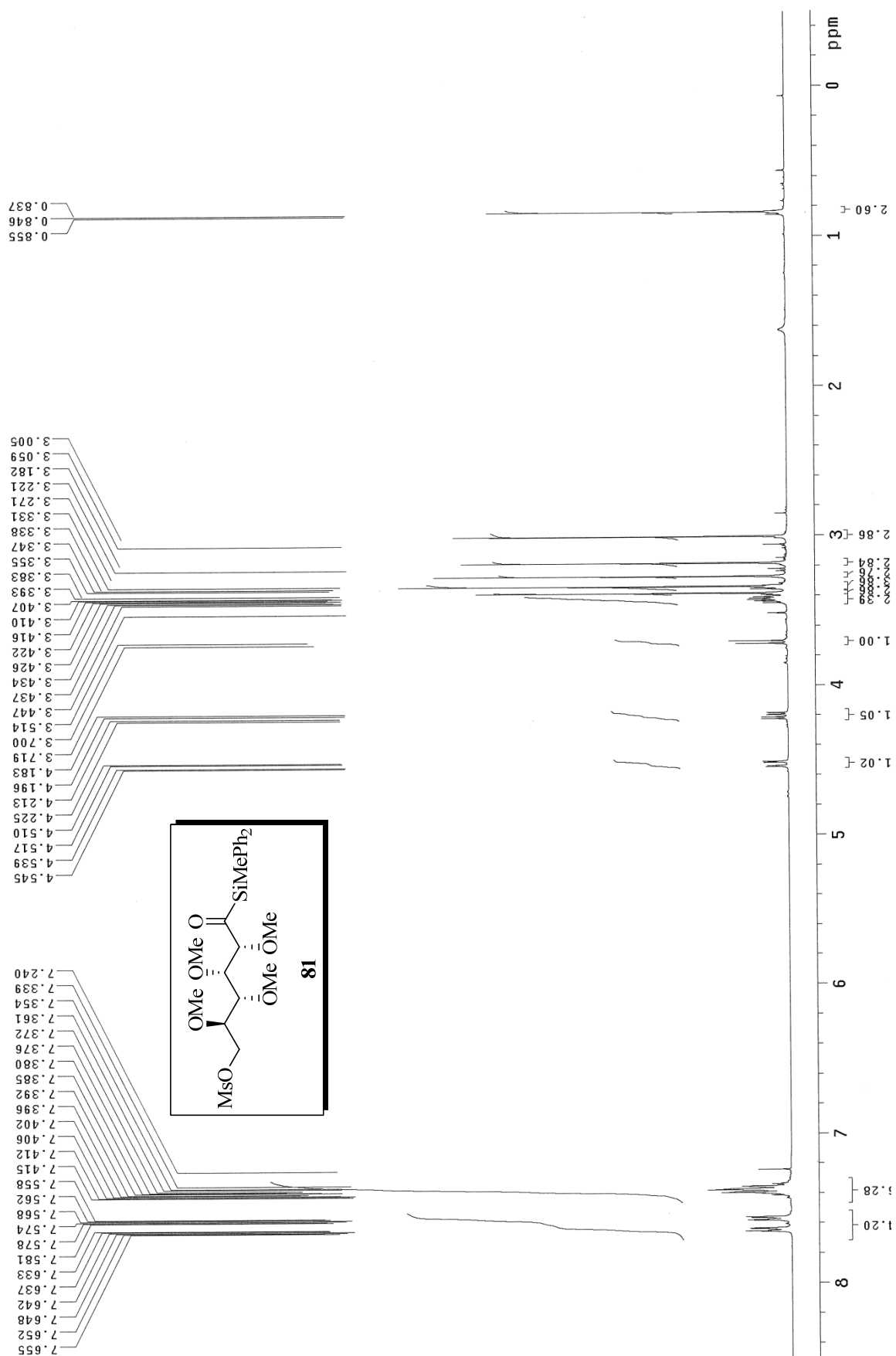
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of 77

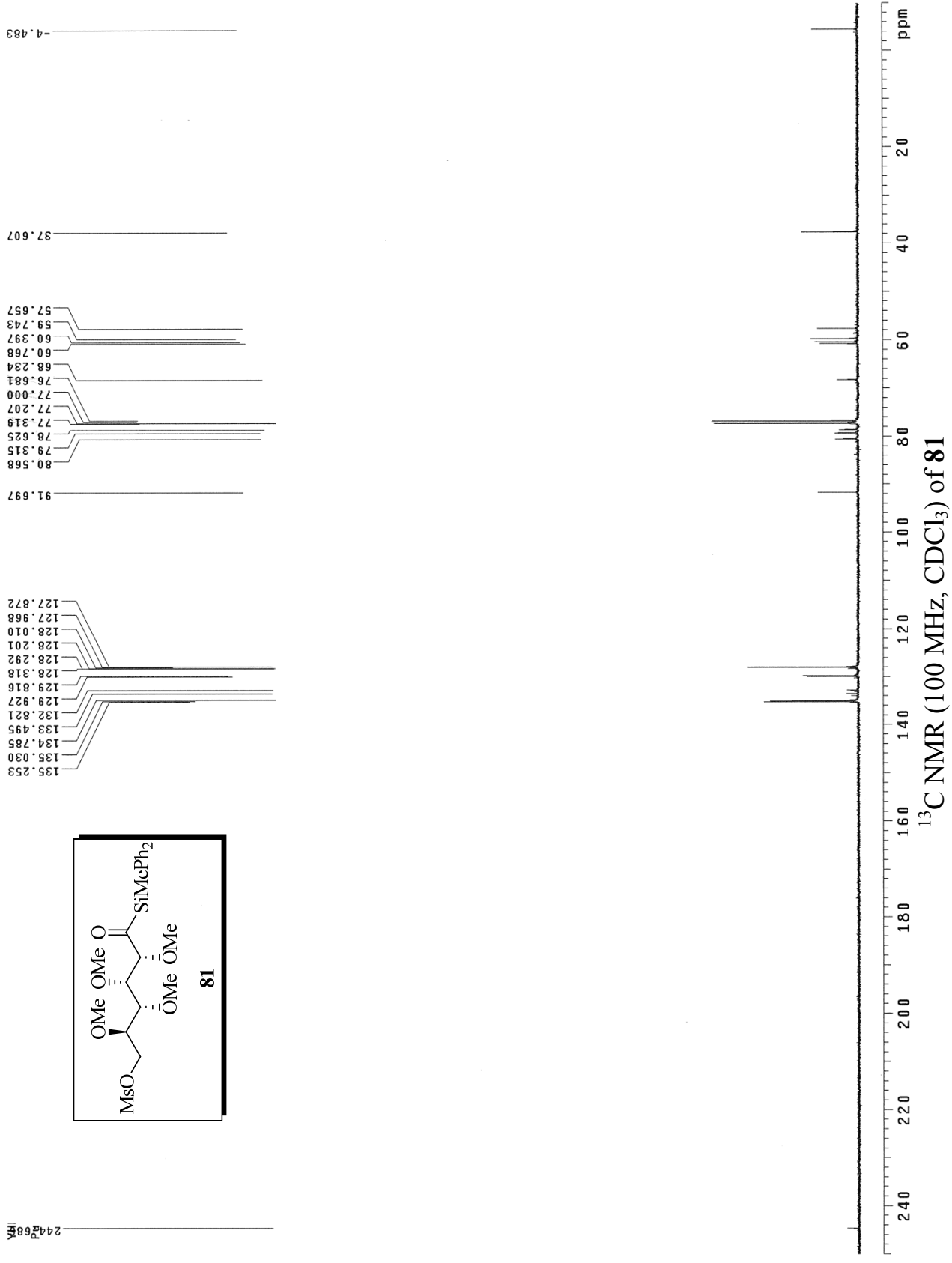




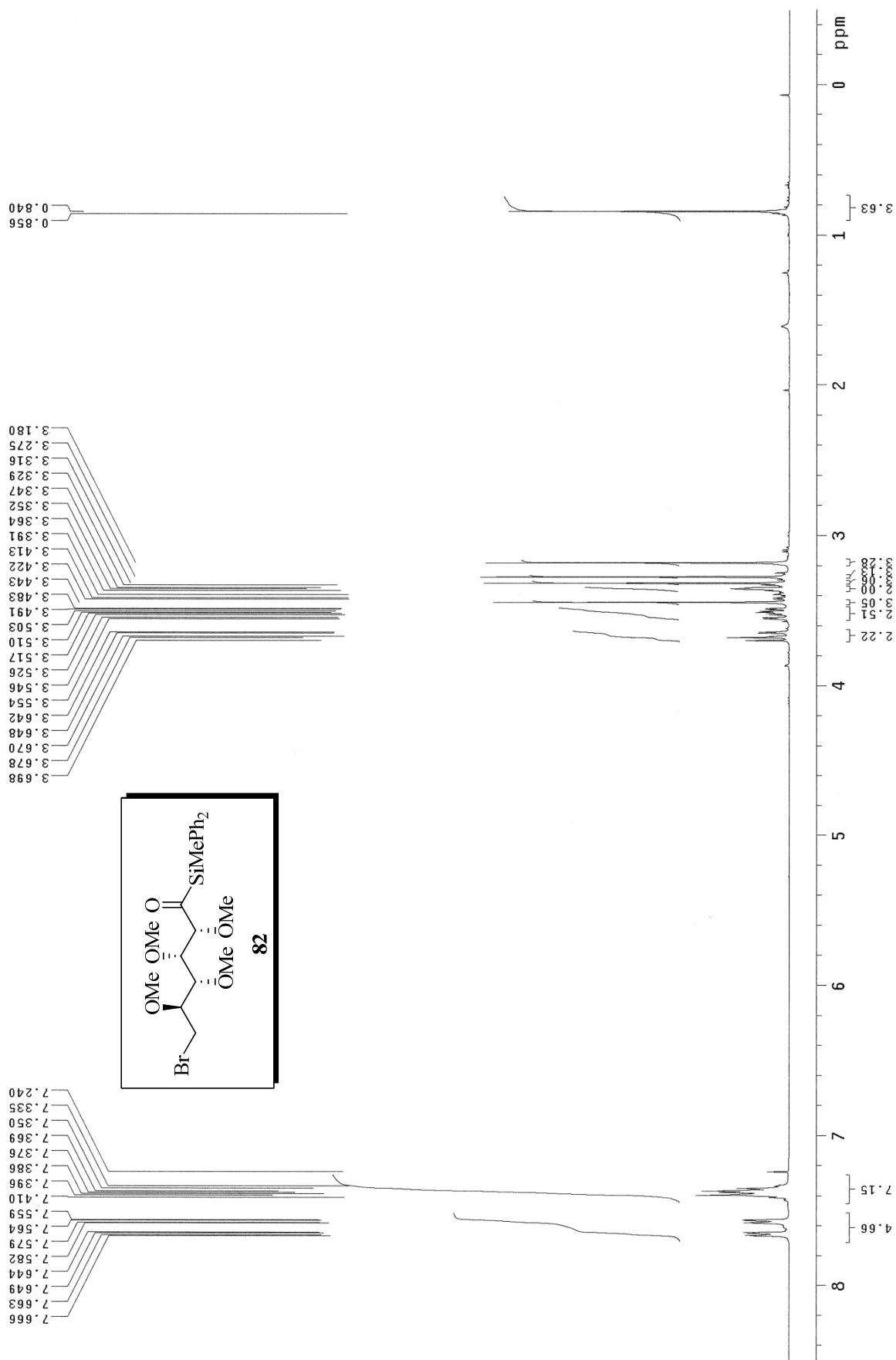


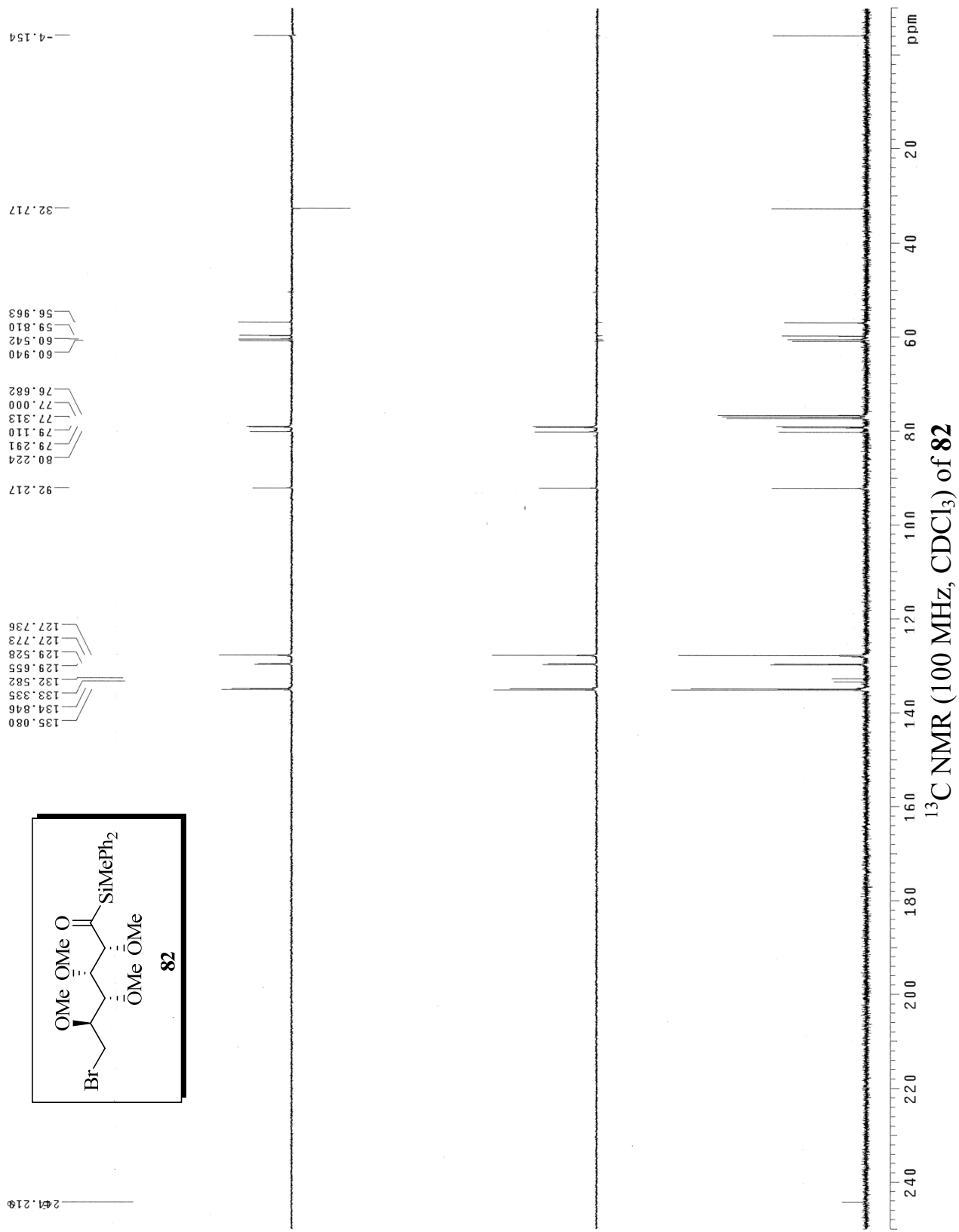
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **81**



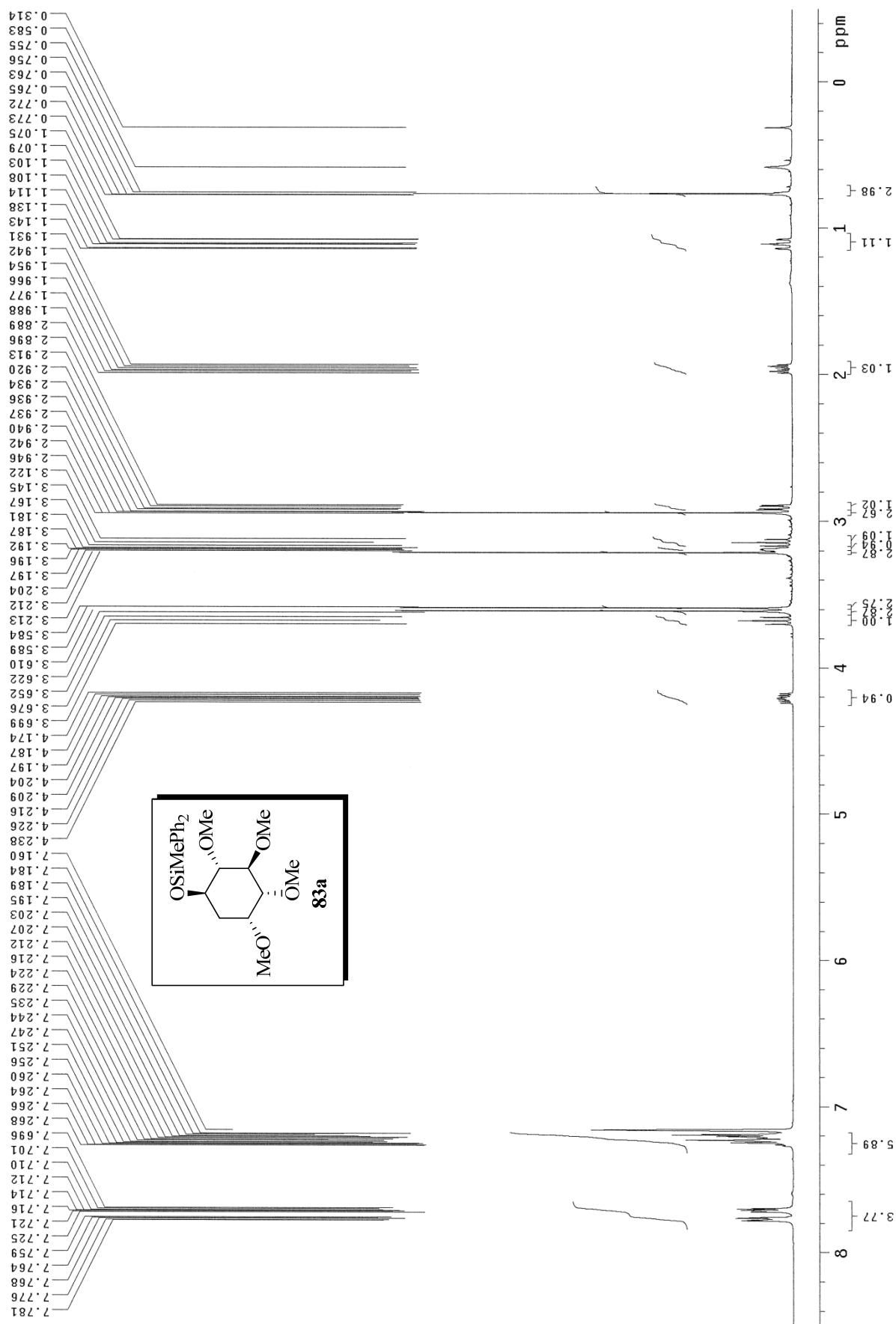


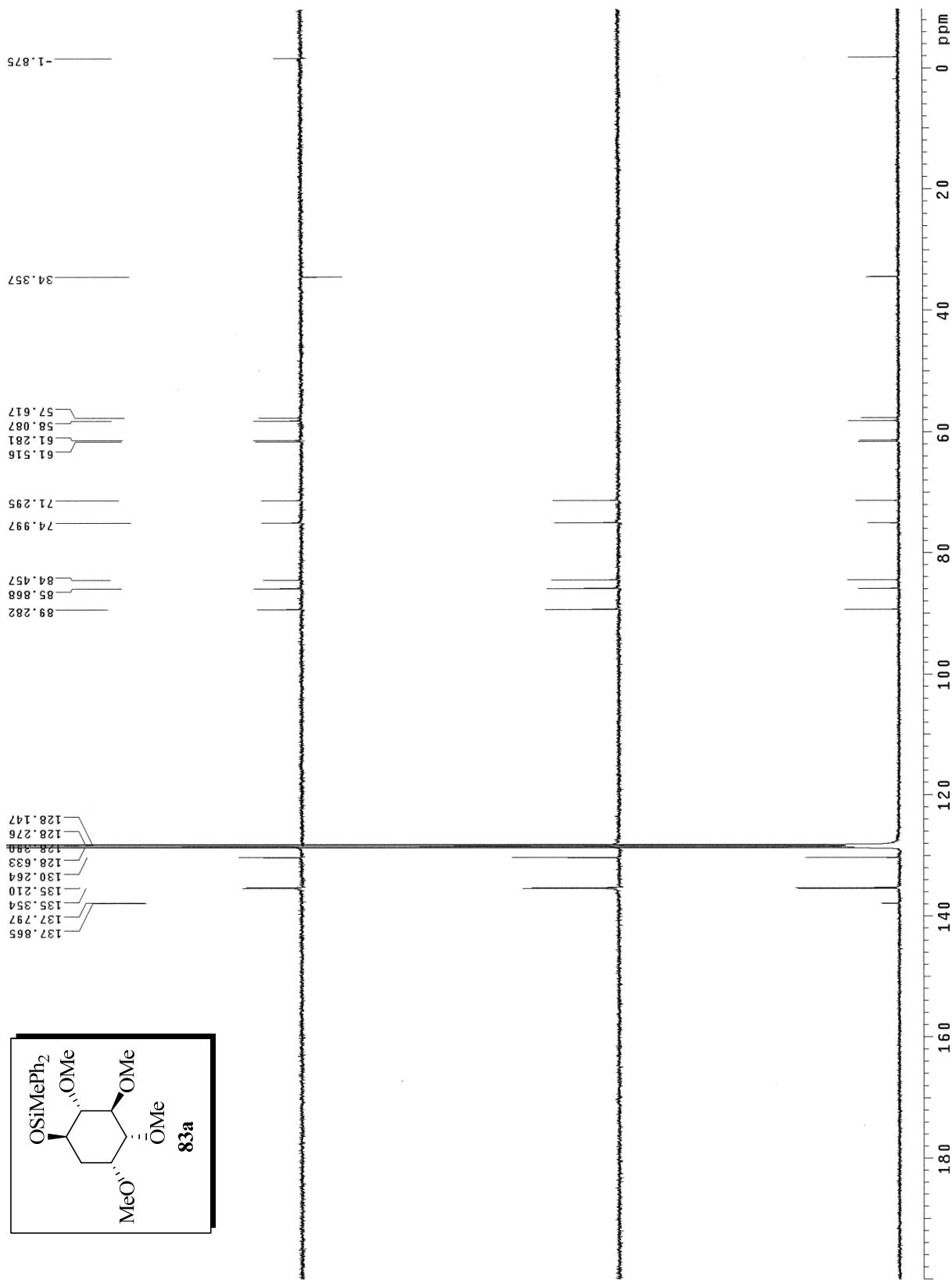
II



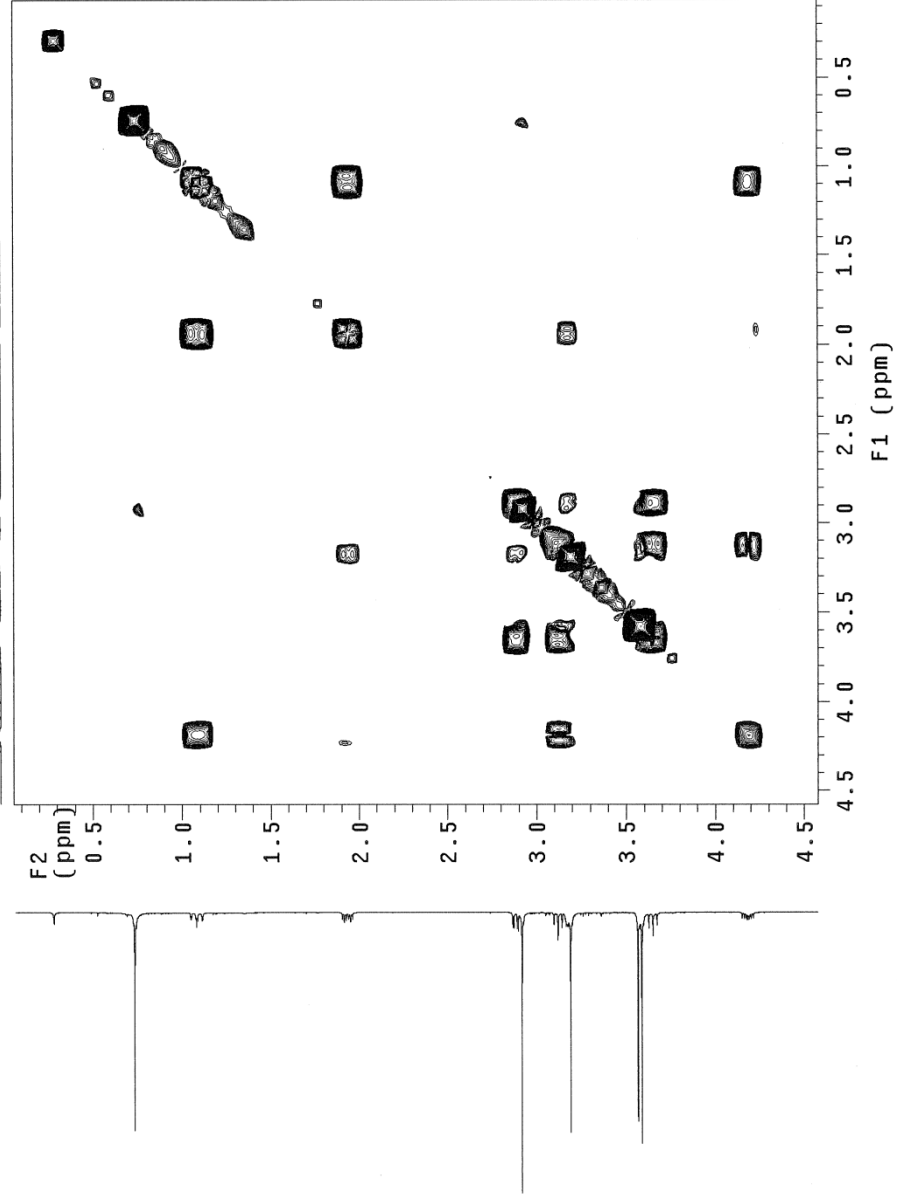
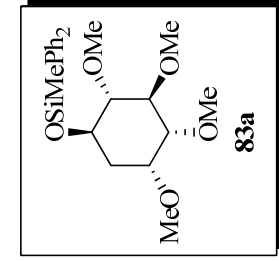


¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) of **83a**





SAMPLE 7 2009
 date Jan Benzene
 solvent file ACQUISITION
 sfrq 399.964
 tn 0.085
 at 1024
 np 5999.7
 sw 3400
 fb 57
 tpwr 22.5
 pw 22.5
 p1 0.021
 d1 1.000
 tof 0
 nt 8
 ct 8
 tau 0
 relay 0
 alock 0
 gain 34
 flags n
 il n
 in n
 dp y
 hs nn
 2D ACQUISITION
 sw1 5999.7
 ni 256
 phase 0
 DISPLAY
 sp 24.6
 wp 1805.5
 vs 800
 sc 10
 wc 116
 hzmm 15.60
 is 734.39
 rfl 980.8
 rfp 0
 th 13
 ins 100.000
 ai cdc av
 2D DISPLAY
 sp1 24.6
 wp1 1805.5
 sc2 0
 wc2 116
 rfl1 3840.5
 rfp1 2859.7



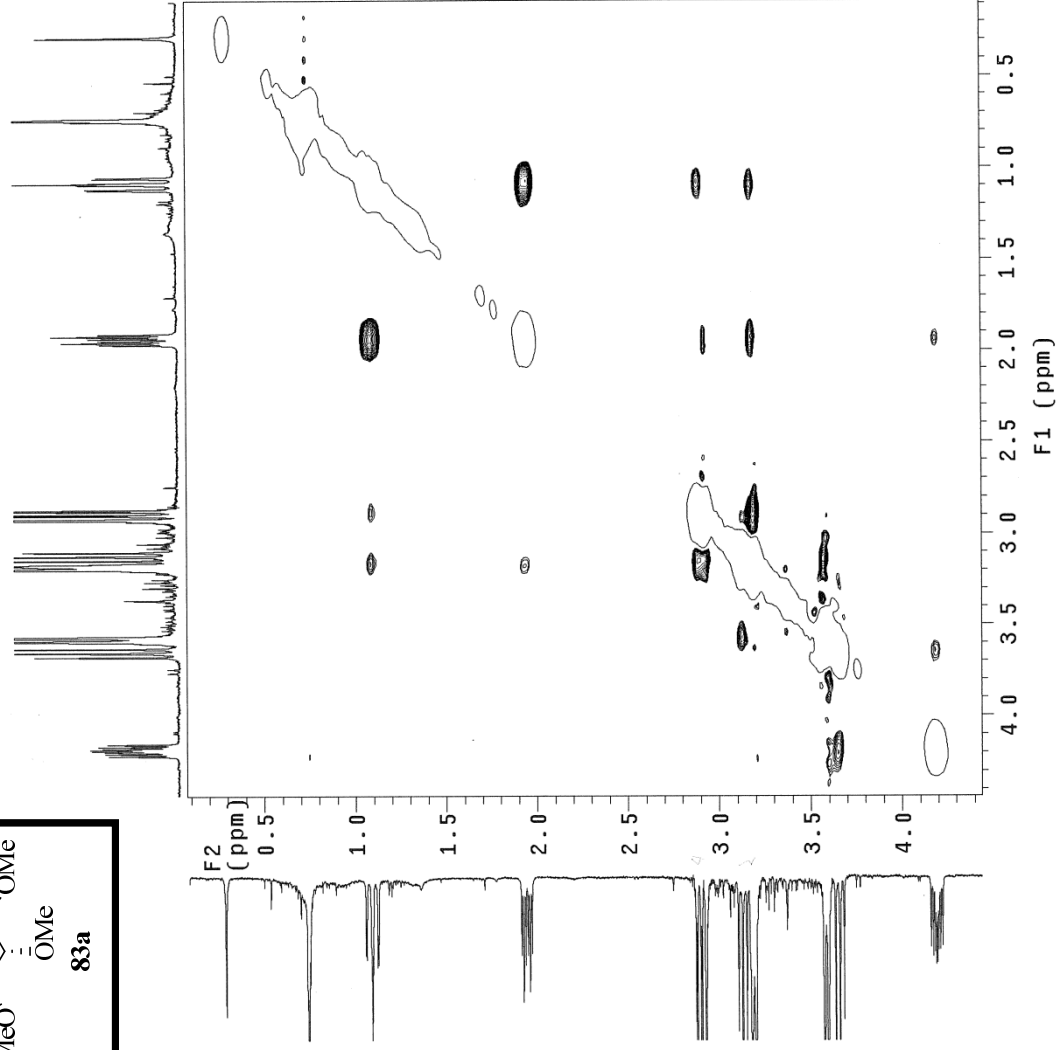
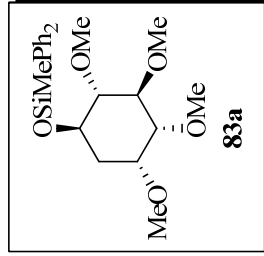
H-H COSY of **83a**

exp6 noesy

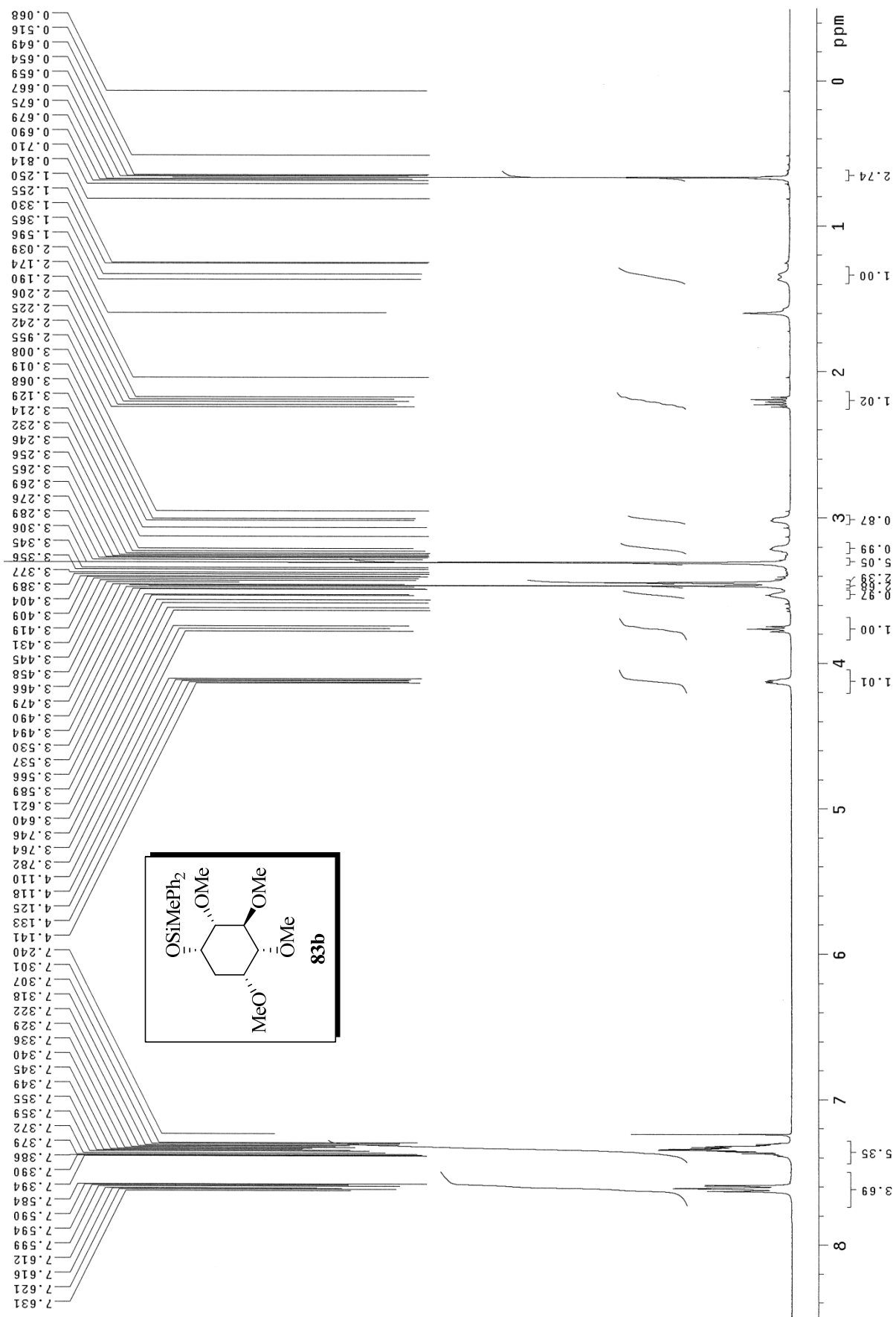
SAMPLE date Jan 8 2009
 solvent Benzene
 file ACQUISITION exp
 sfrq 399.964
 tn 0.085
 np 1024
 sw 5999.7
 fb 3400
 tpdw 57
 pw 22.5
 d1 1.000
 presat 0
 mix 0.800
 tof 0
 nt 32
 ct 32
 alock 30
 gain 30
 flags
 il n
 in y
 dp y
 hs yn
 sspul n
 sw1 5999.7
 ni 64
 phase arrayed
 DISPLAY
 sp 33.0
 wp 1741.0
 vs 1000
 sc 10
 wc 116
 hzmm 15.04
 ls 248.27
 rfl 981.1
 rfp 0
 th 3
 ins 100.000
 ai cdc ph
 2D DISPLAY
 sp1 33.0
 wp1 1741.0
 sc2 116
 wc2 116
 rfl1 3840.9
 rfp1 2859.7

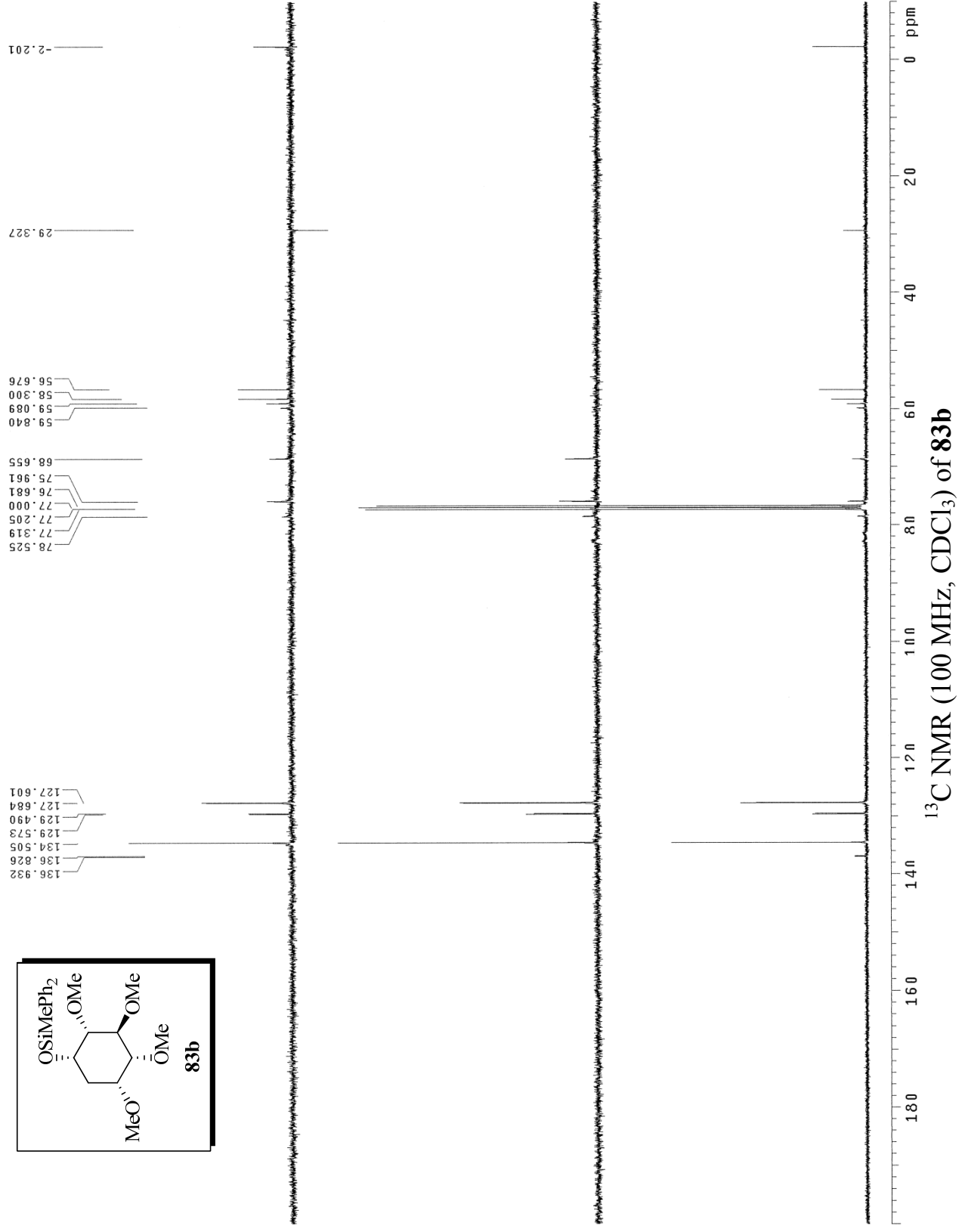
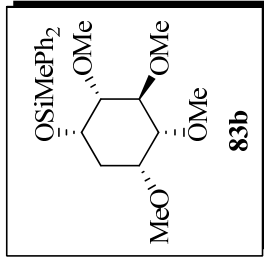
DEC. & VT dfrq 399.964
 dn H1
 dpwr 46
 dof 0
 dm n
 dmm c
 dseq 200
 dres 1.0
 homo n
 PROCESSING
 gf 0.043
 gfs not used
 wtfile
 proc ft
 fn 4096
 math f
 werr
 wexp svf(n2)
 wbs
 wnt
 2D PROCESSING
 lb1 0.318
 gf1 0.011
 gfs1 not used
 wtfile1
 proc1 lp
 fn1 4096

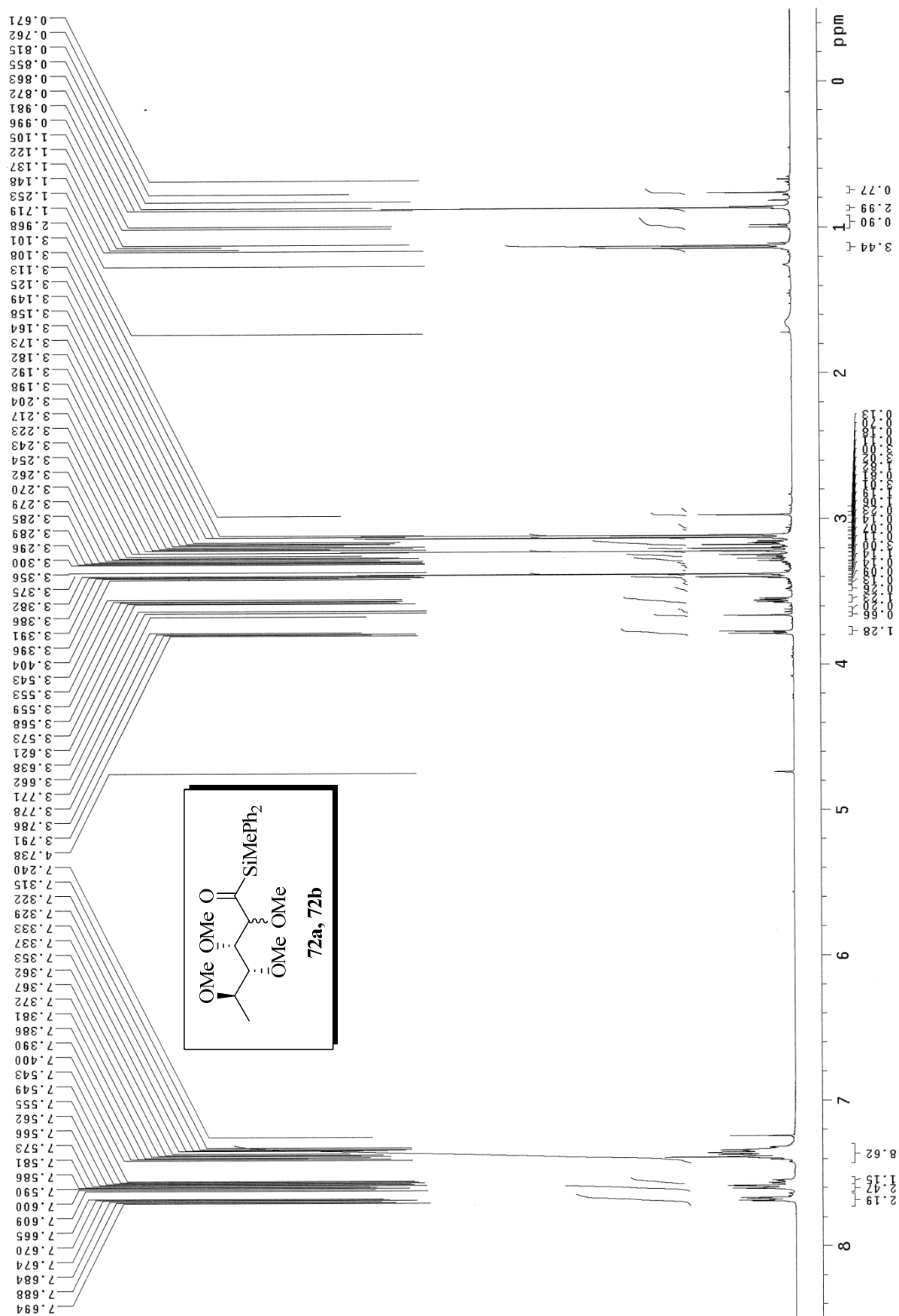
ACQUISITION
 array
 arraydim
 1
 2

NOESY of **83a**

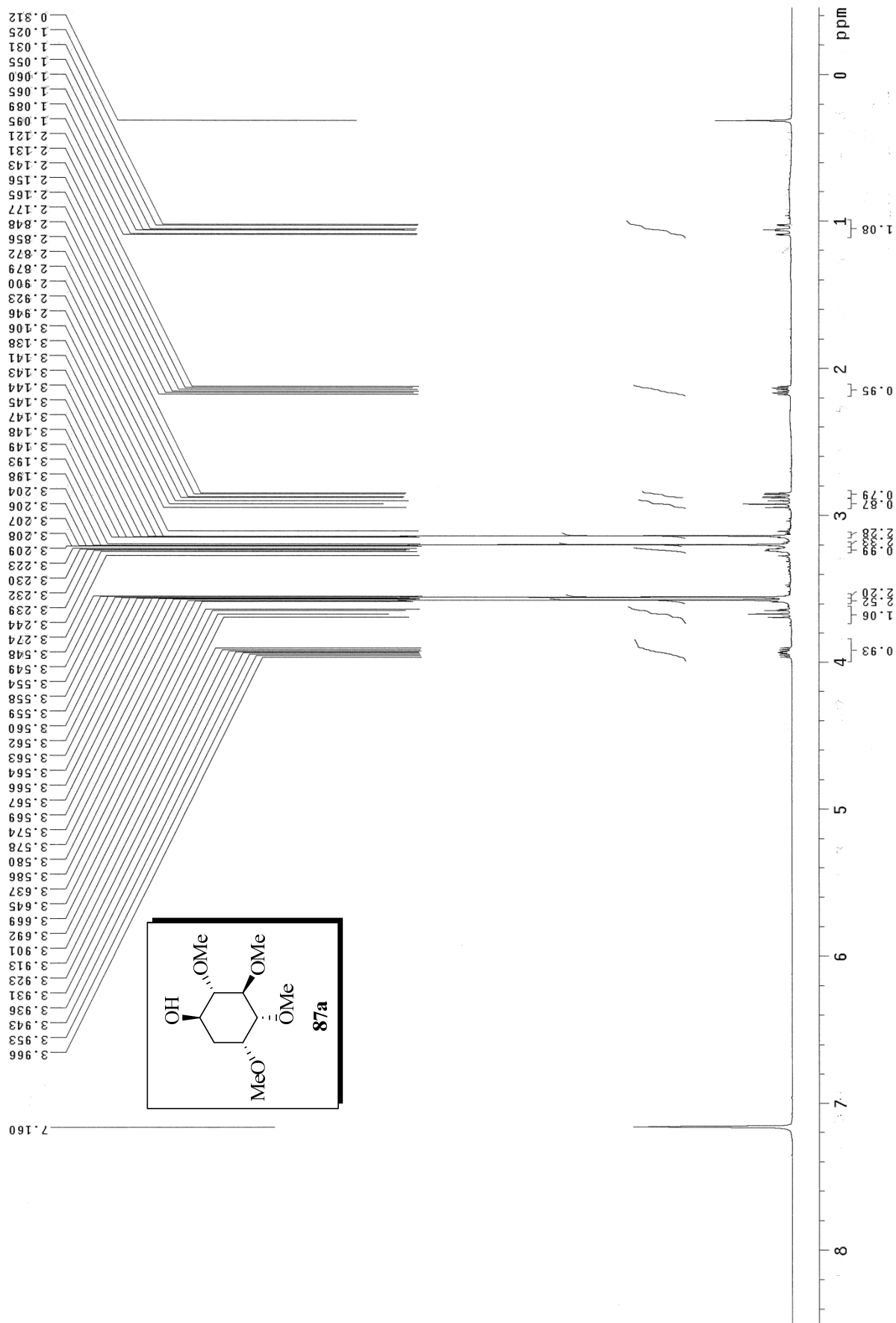
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **83b**

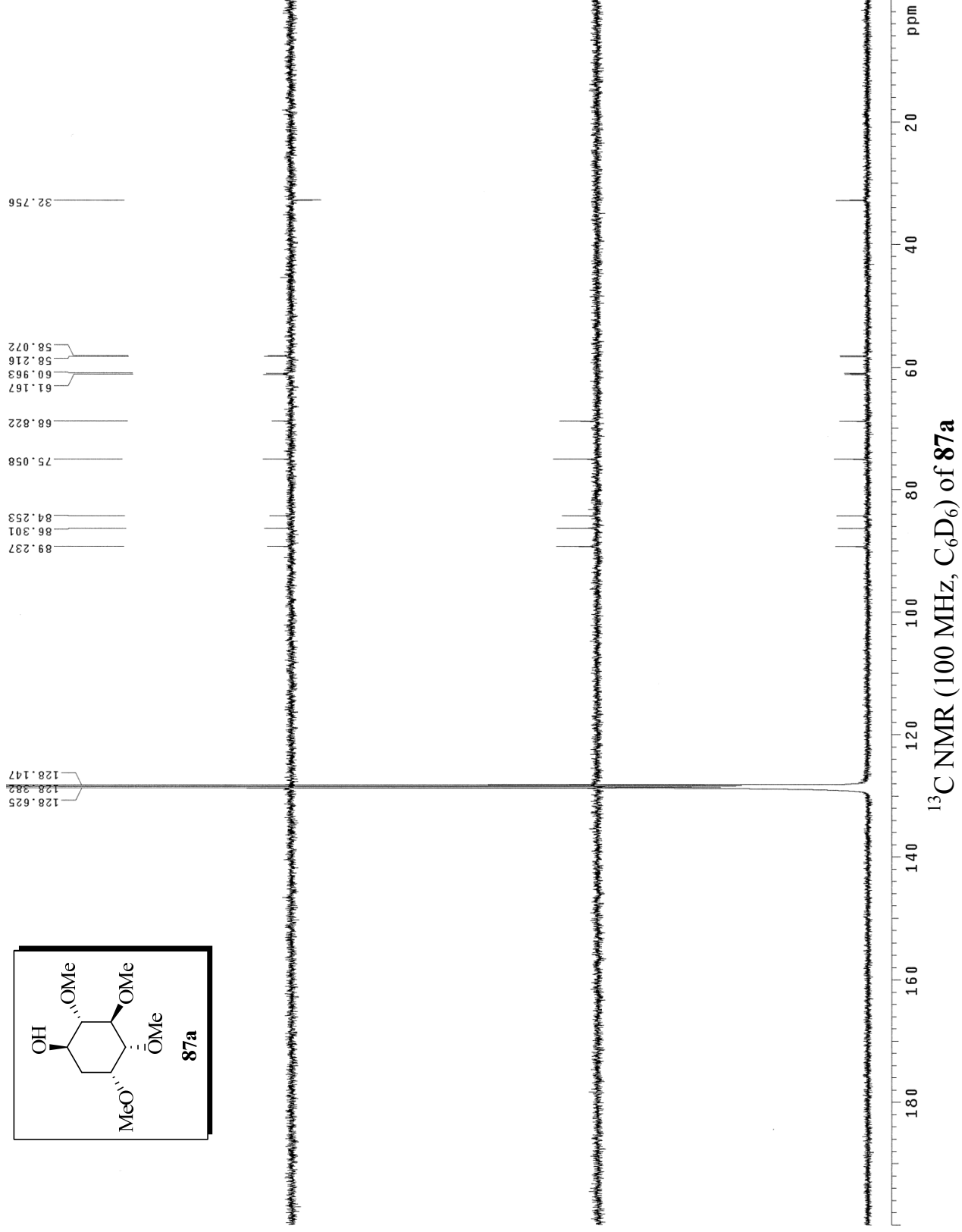
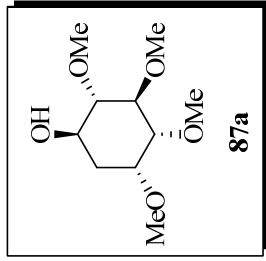




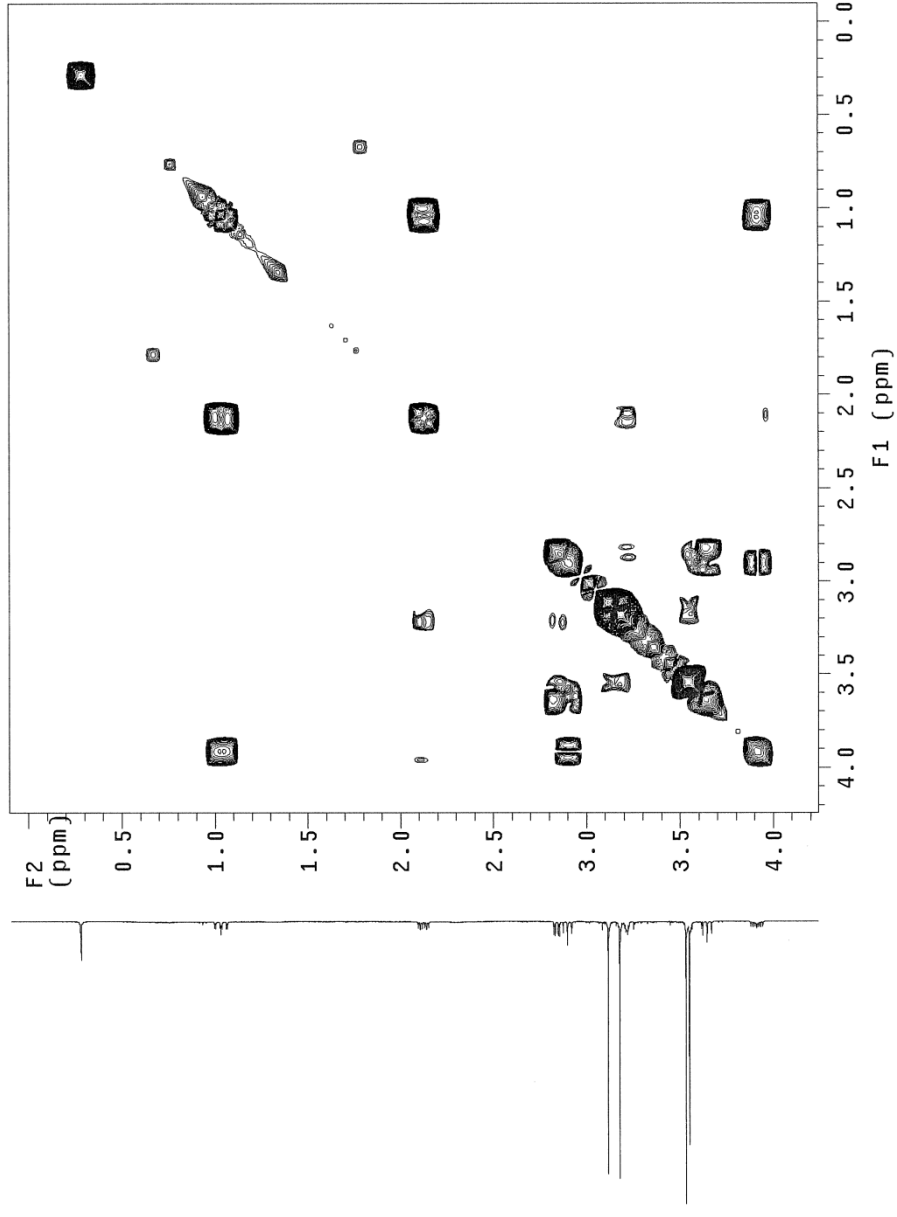
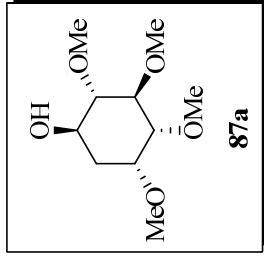


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of 72a, 72b

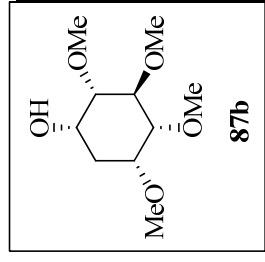




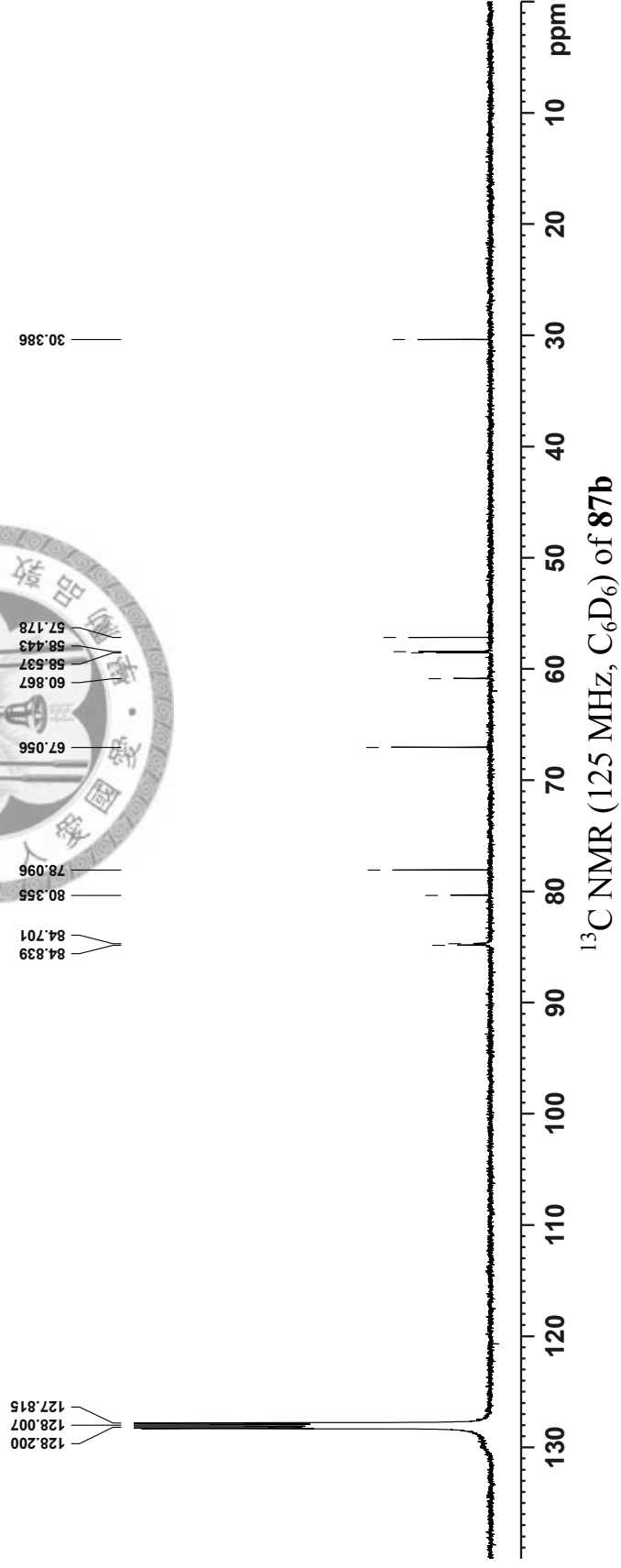
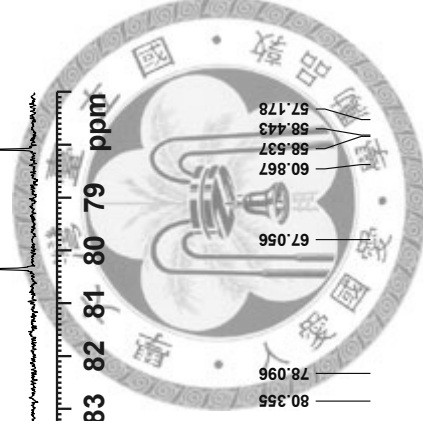
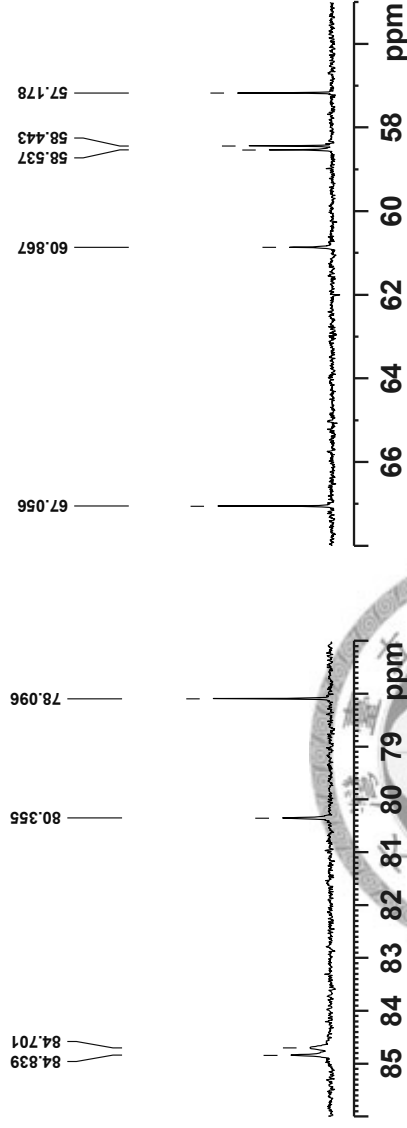
SAMPLE DEC. & VT
date 6 2009 dfrq 399.964
solvent Mar Benzene dn H1
file ACQUISITION exp dpwr 46
sfrq 399.964 dm 0
tn 0.085 dm 200
at 1024 dseq 1.0
sw 5999.7 dres 1.0
fb 3400 homo
tpwr 57 PROCESSING
pw 22.5 lb -59.62
p1 22.5 gf 0.021
d1 1.000 gfs not used
tof 0 wfile
nt 16 proc ft
ct 16 fn 4096
tau 0 math f
relay 0 werr
alock 30 wexp svf(n2)
gain FLAGS
il n wnt
in n 2D PROCESSING
dp y lb1 -119.244
hs nm gf1 0.011
2D ACQUISITION gfs1 not used
sw1 5999.7 wfile1
nl 256 procl ft
phase DISPLAY 0 fml 4096
sp -39.9
wp 1735.1
vs 800
sc 10
wc 116
hzmm 14.99
ls 500.00
rf1 980.8
rfp 0
th 9
ins 100.000
ai cdc av
2D DISPLAY
sp1 -39.9
wp1 1735.1
sc2 0
wc2 116
rf11 3840.5
rfp1 2859.7



H-H COSY of **87a**

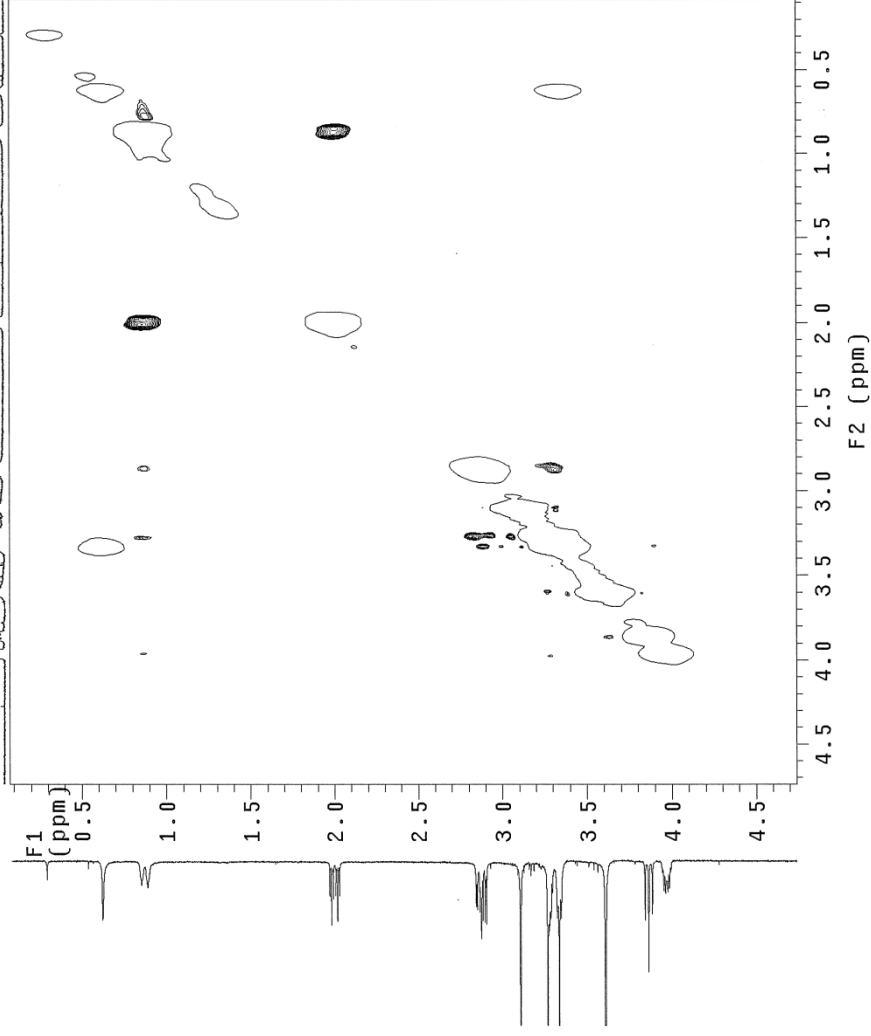
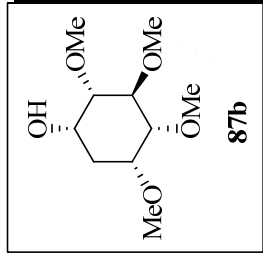


500MHZ C13 C6D6 3043

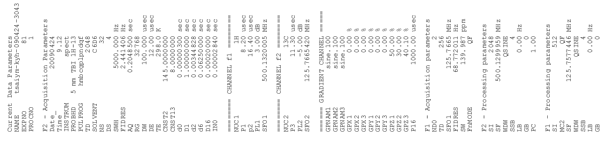


exp5 NOESY

date	Apr 28 2009	hs	Yn
solvent	Benzene	sspul	Y
sample	undefined	PFGflg	Y
ACQUISITION		hsglvi	1030
sw	5995.2	SPECIAL	
at	0.083	temp	not used
np	1000	gain	38
fb	3400	spin	not used
d1	1.000	PF2	PROCESSING
nt	16	gf	0.042
2D ACQUISITION		gfs	not used
sw1	5995.2	fn	4096
ni	64	F1	PROCESSING
TRANSMITTER		gf1	0.011
tn	H1	gfs1	not used
sfrq	399.878	procl	lp
tof	500.0	fn1	4096
tpwr	59	DISPLAY	
pw	13.000	sp	31.3
NOESY		wp	1832.7
mix	0.800	sp1	31.3
PRESATURATION		wp1	1832.7
satmode	nmn	rf1	446.1
satpwr	0	rfp	0
satdly	0	rf11	3305.2
satrfq	0	rfp1	2899.1
DECOUPLER		PLOT	
dn	H1	wc	115.8
dm	nmn	sc	10.0
		wc2	115.8
		sc2	0
		vs	236
		th	6
		al	
		ph	

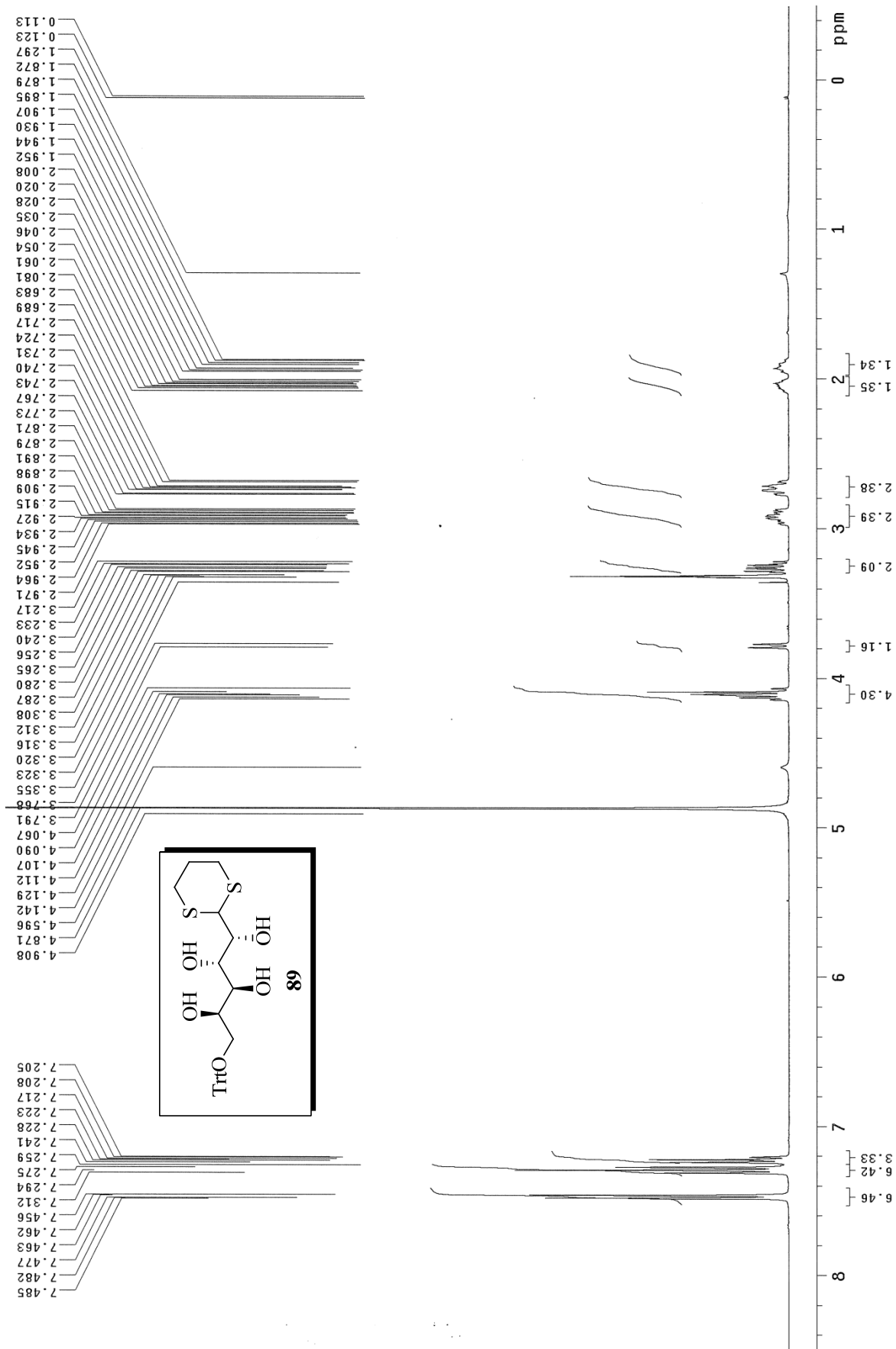


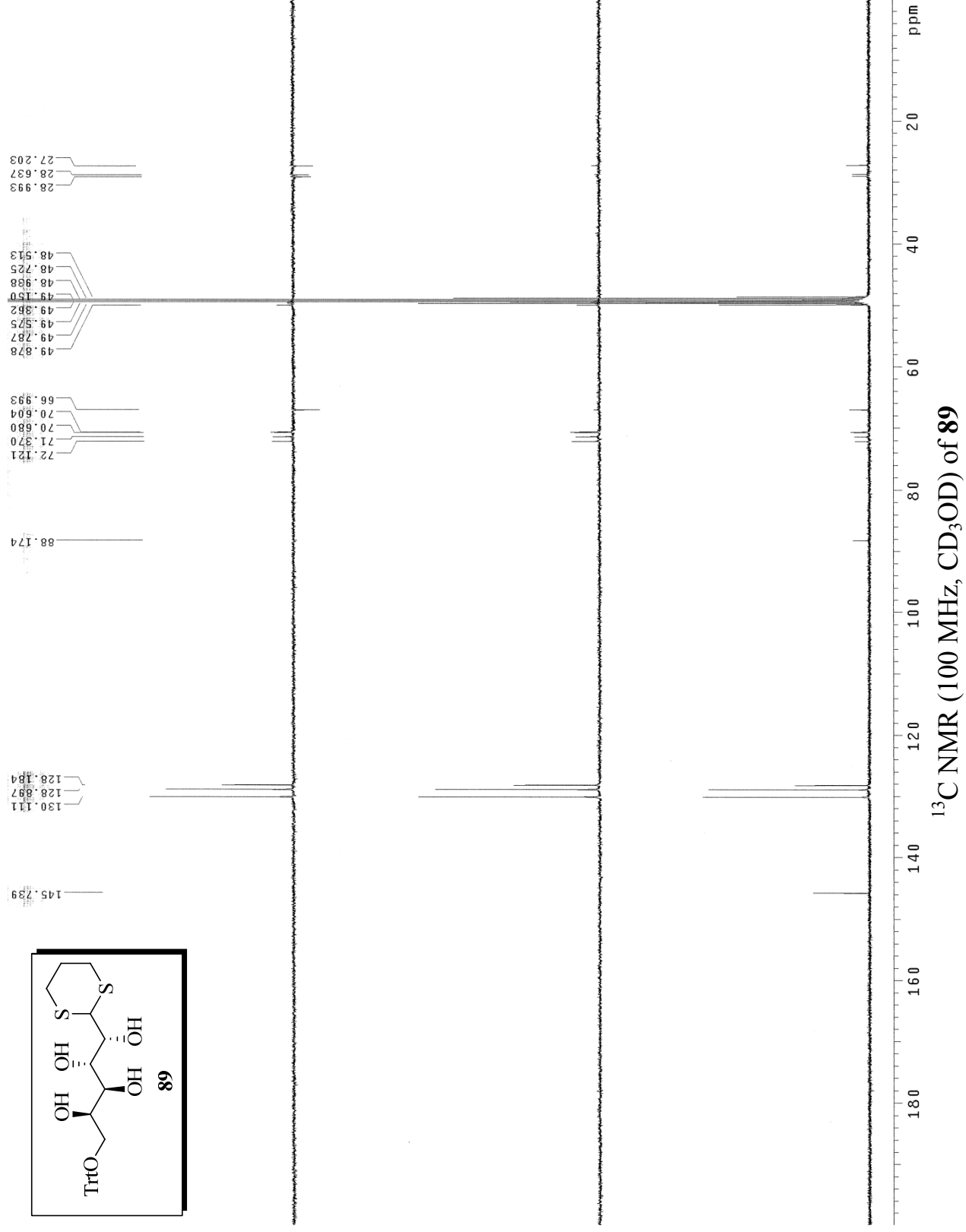
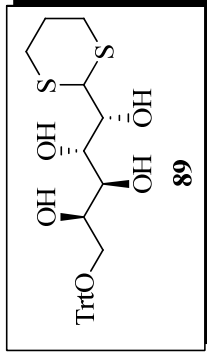
NOESY of **87b**



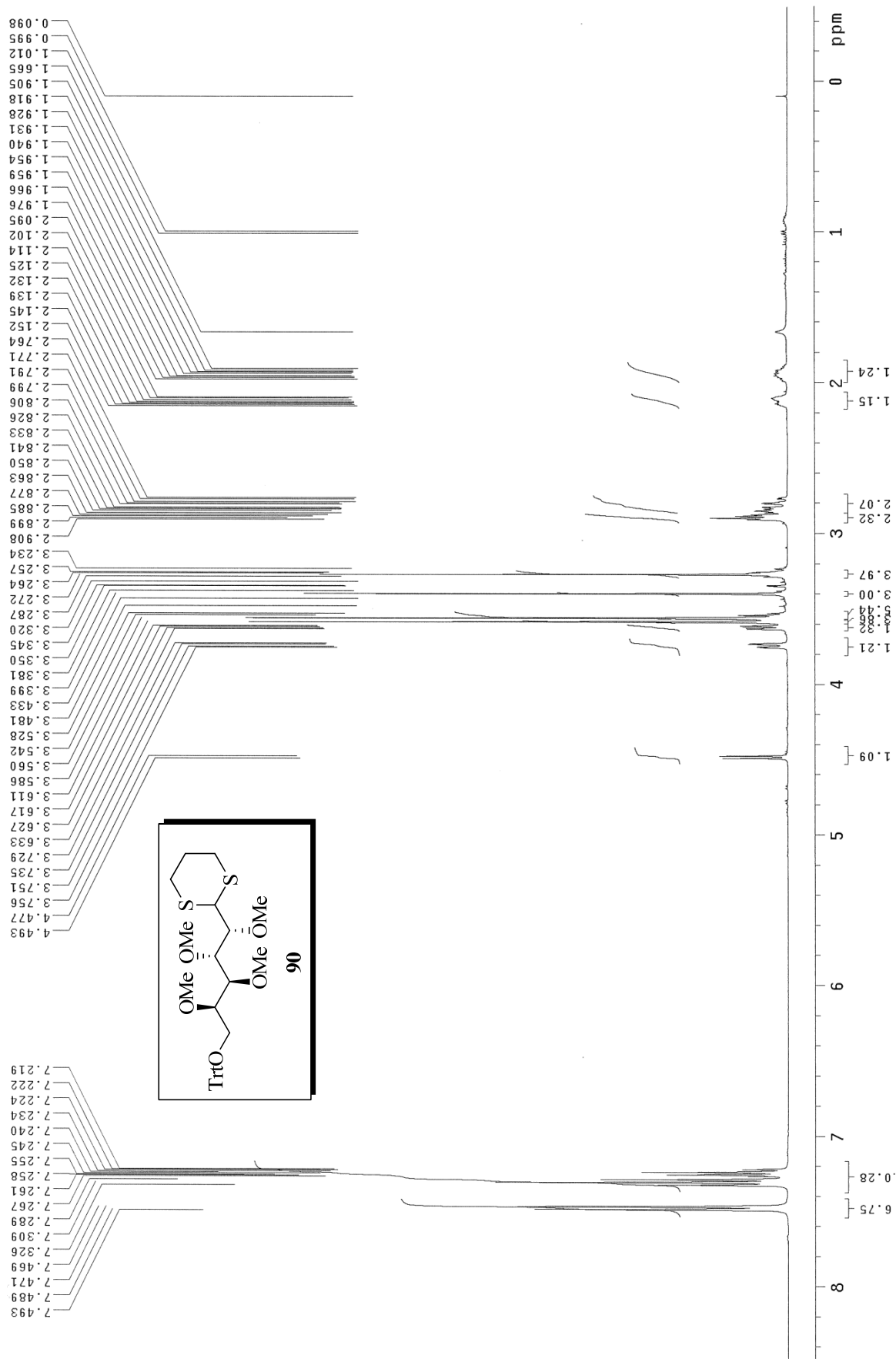
HMBC of 87b

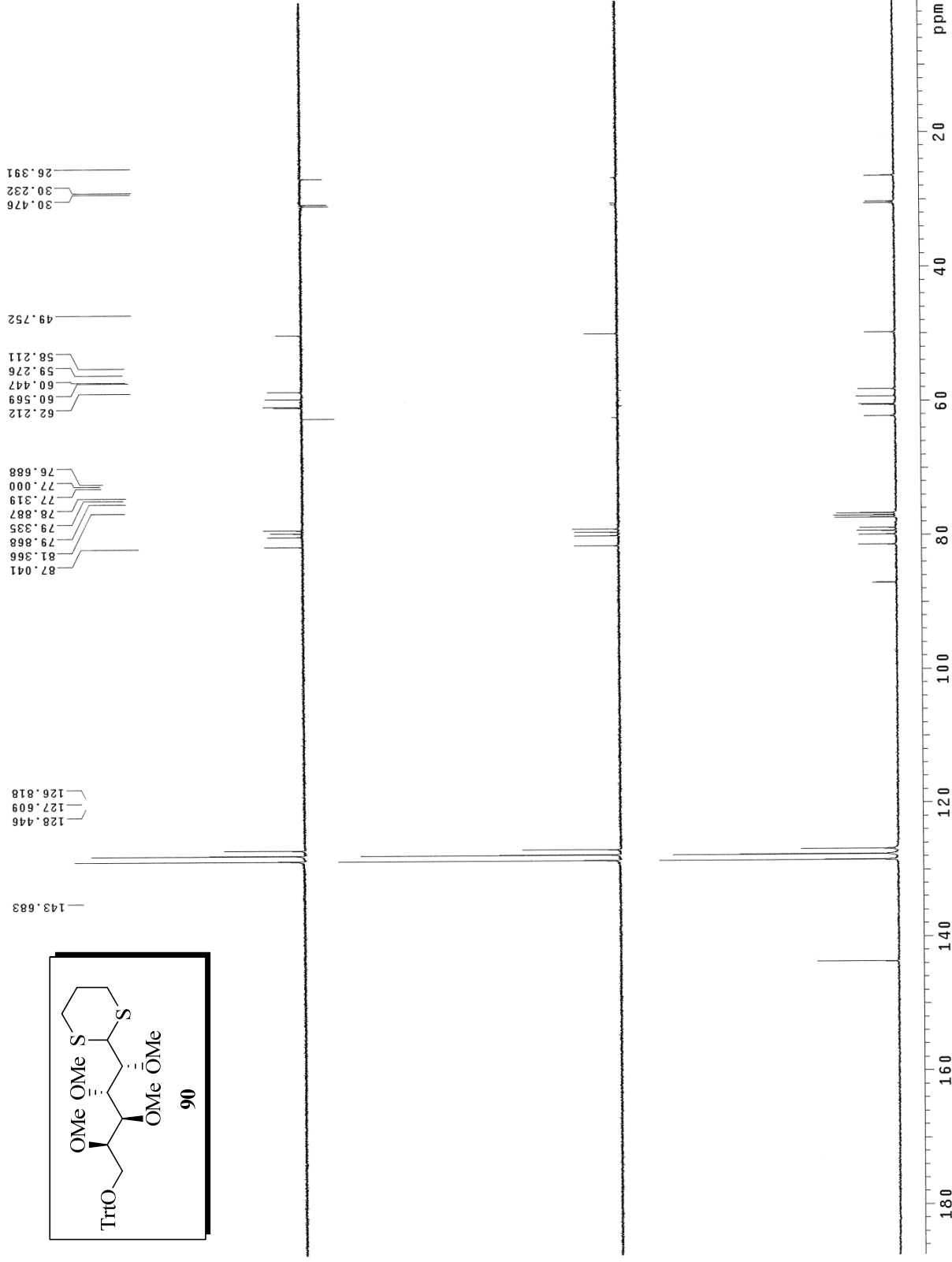
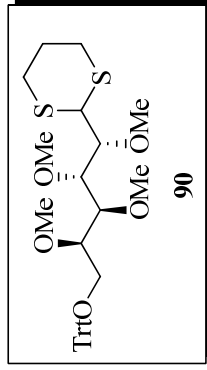
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) of **89**

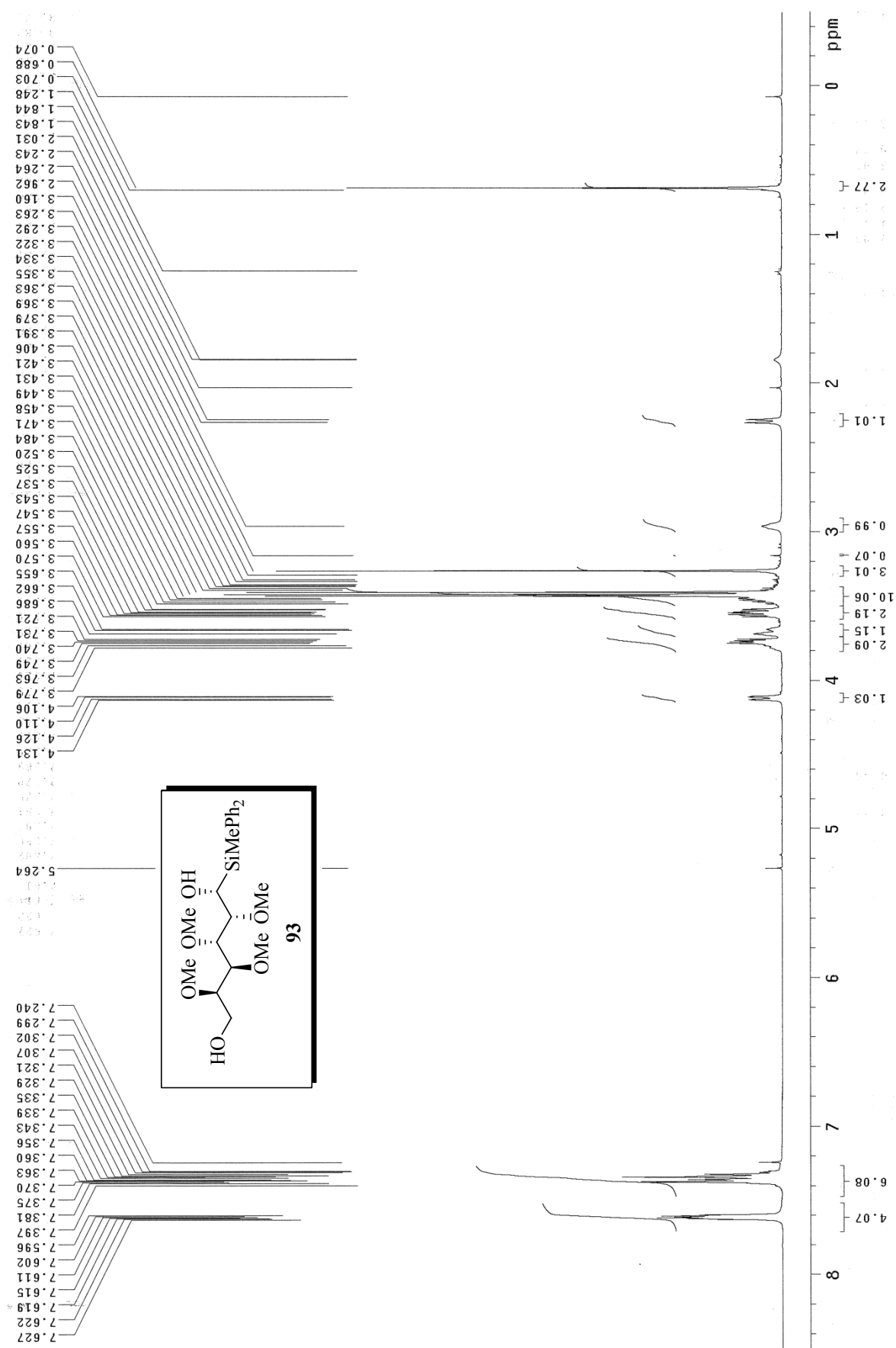


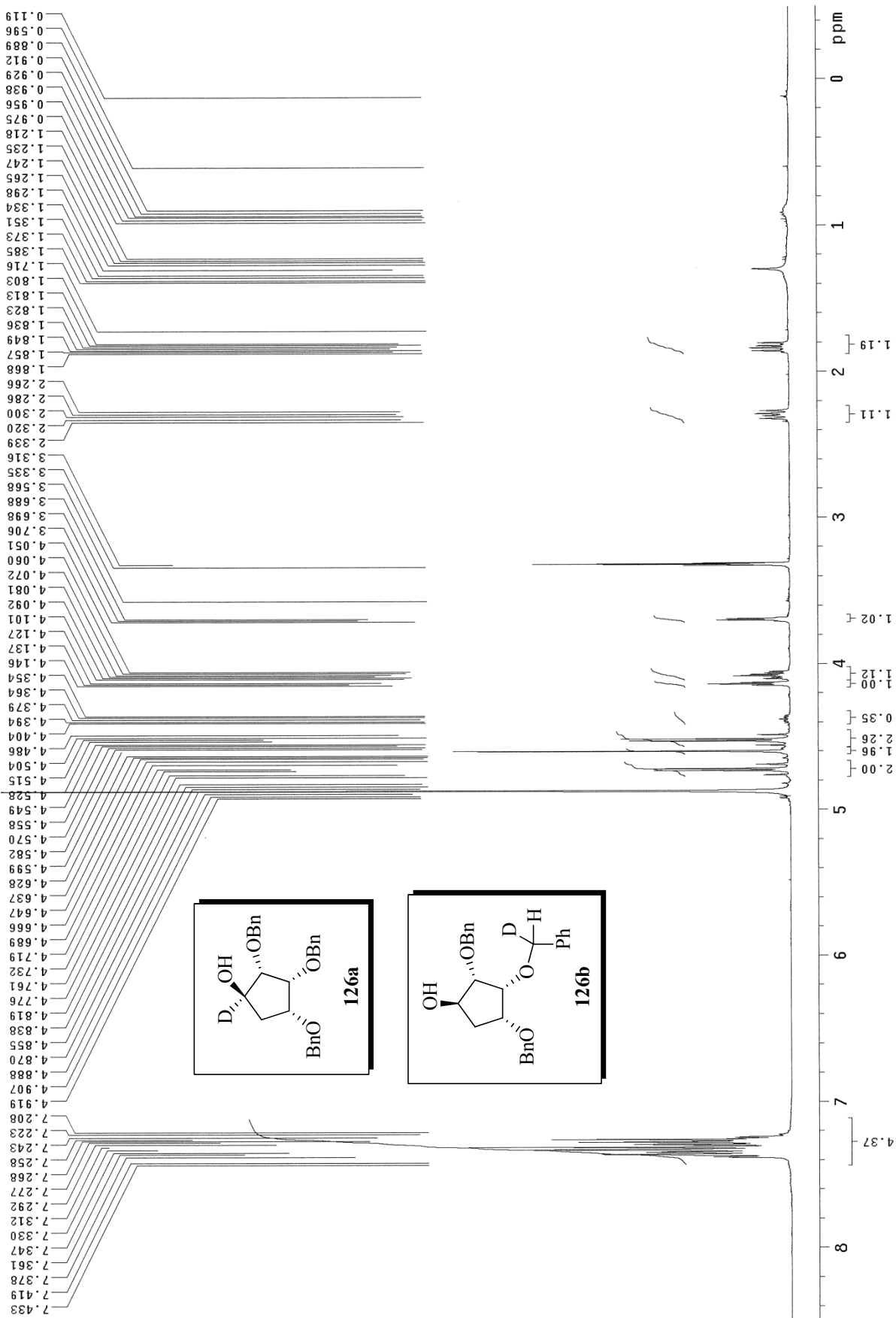


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **90**

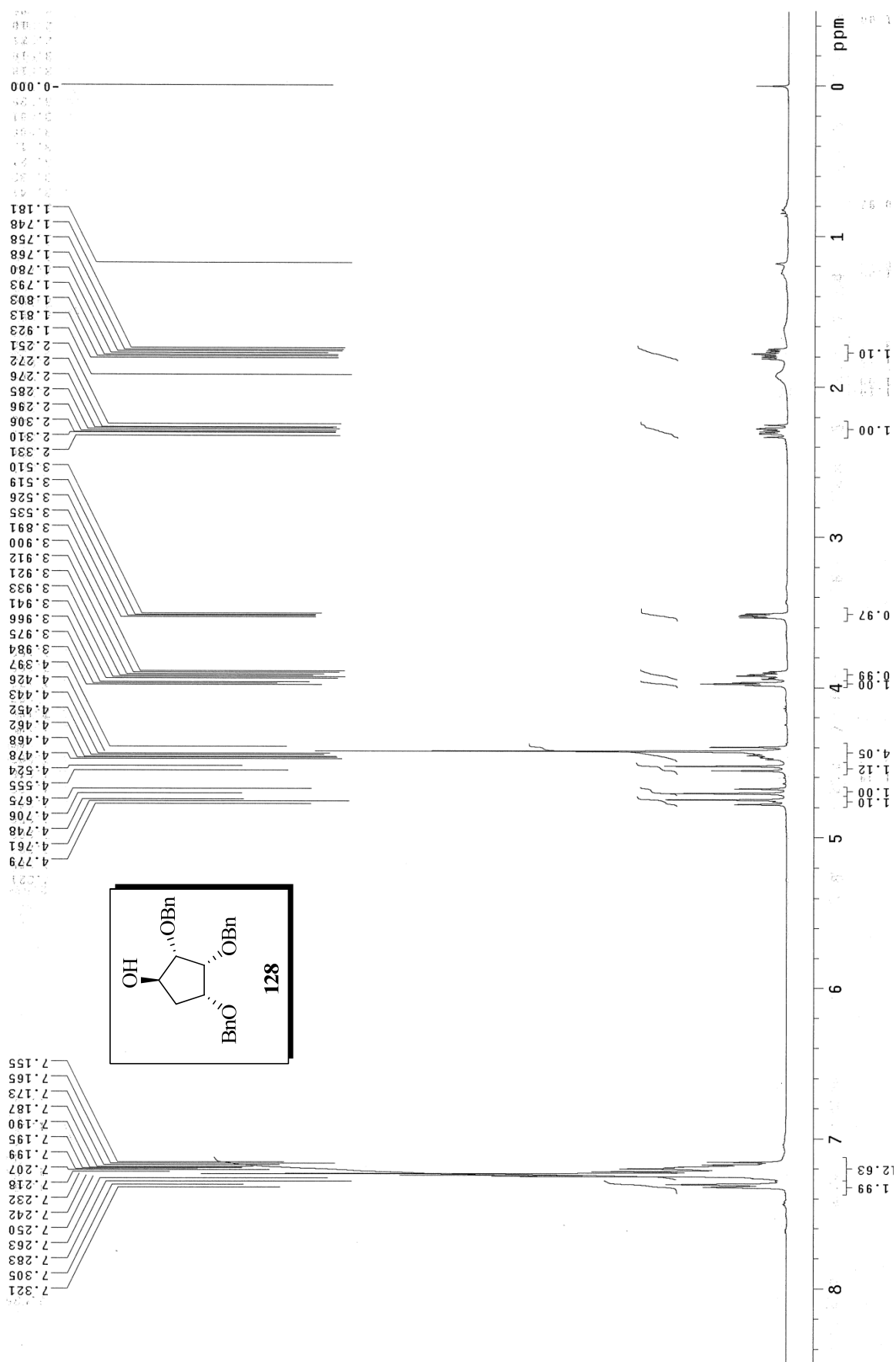


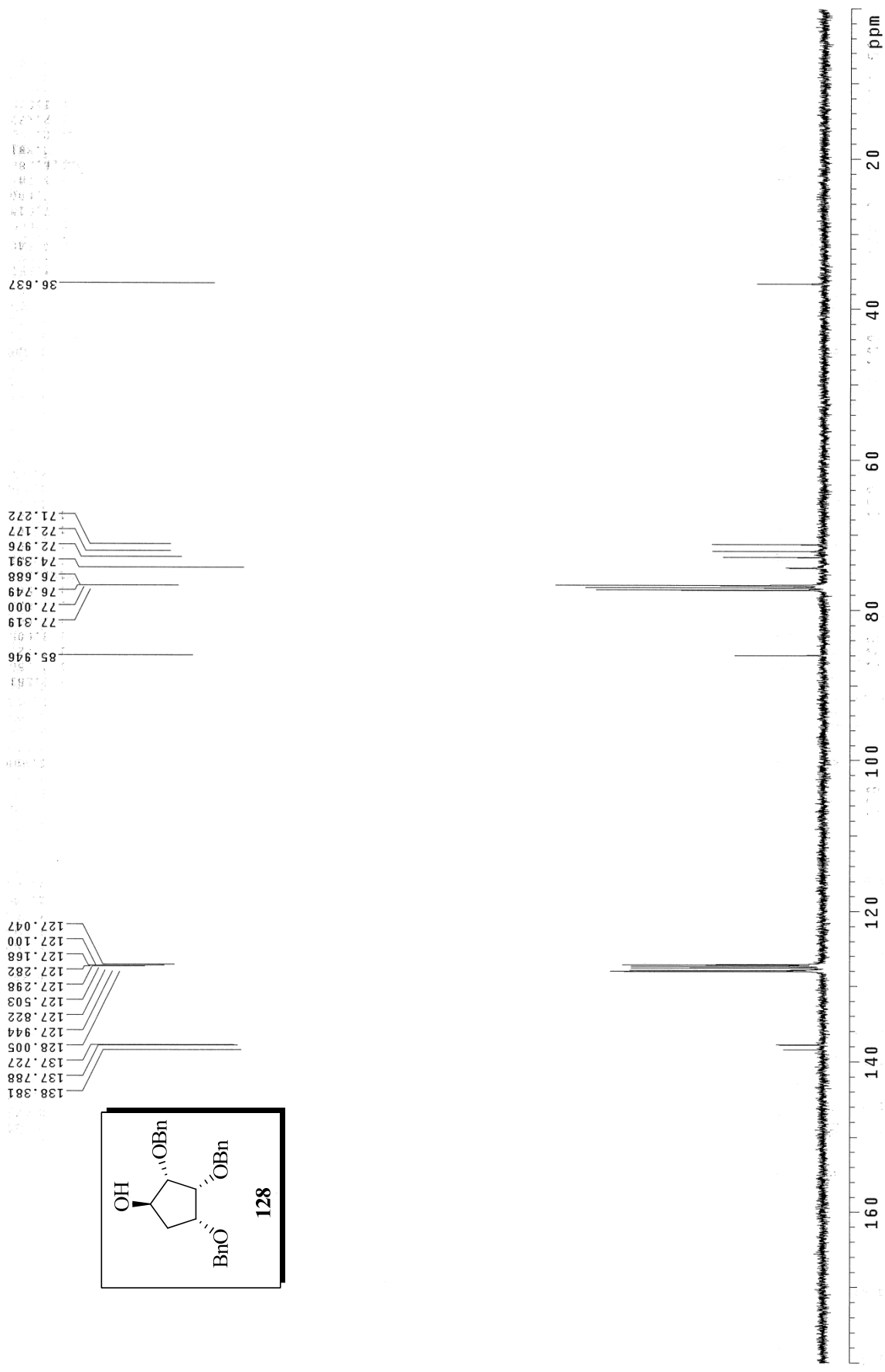


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **93**



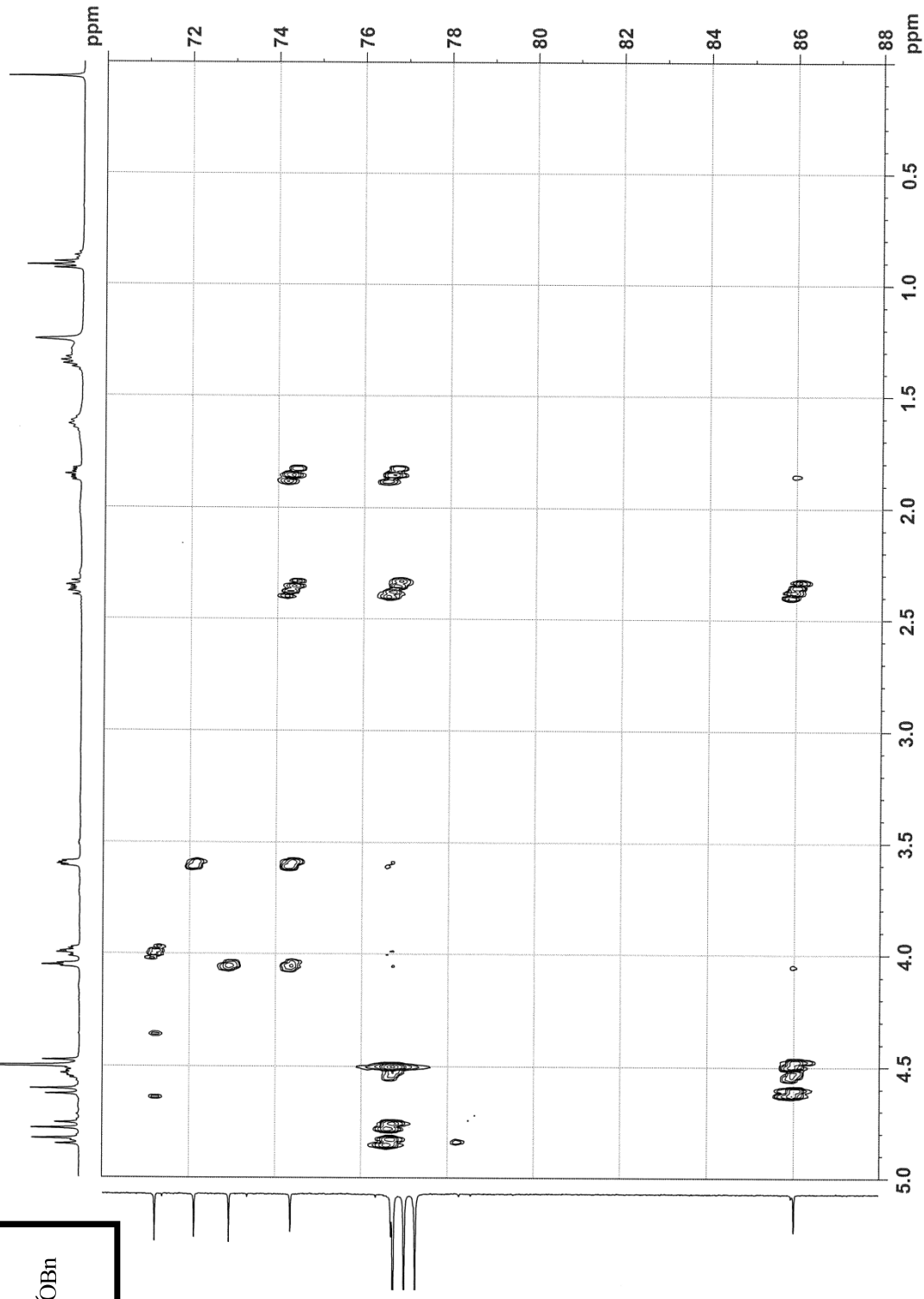
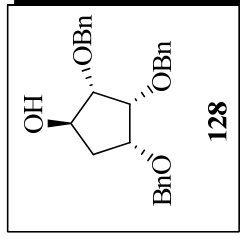
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) of 126a 、 126b





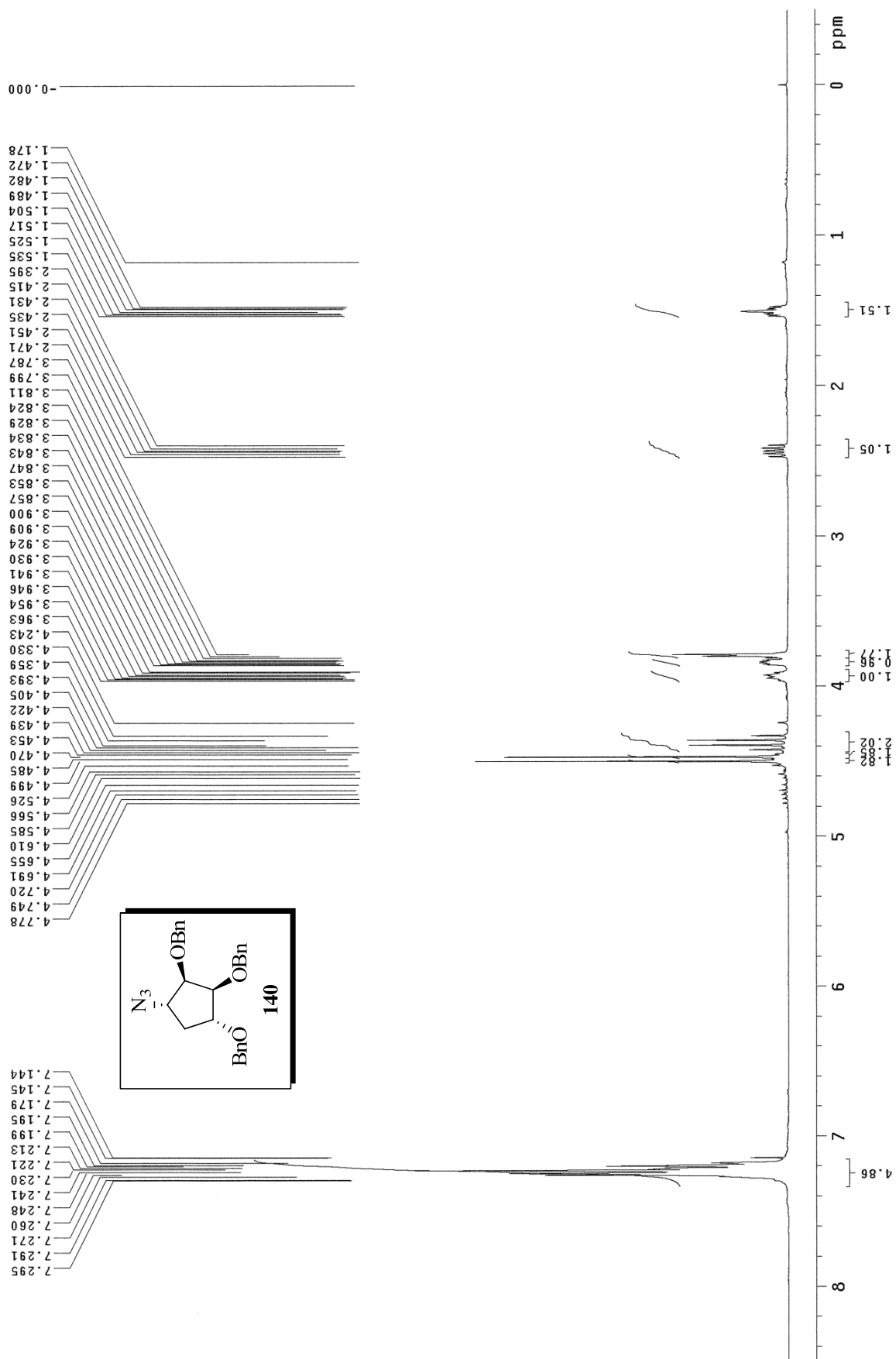


500MHz HMBC CDCl₃ 1127d



HMBC of **128**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) of **140**



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) of **140**

