生物活性セスキテルペン類の合成研究

松 島 芳 隆

①

博士論文

生物活性セスキテルペン類の合成研究

Synthetic Studies on Biologically Active Sesquiterpenes

東京大学大学院　農学生命科学研究科
応用生命化学専攻　博士課程

平成四年度進学
松島　芳隆

指導教官　東京大学教授
森　謙治

目次

序文 1

本文 5

第一章 5

第二章 20

第三章 32

結論 48

実験の部 50

第一章 51

第二章 69

第三章 90

参考文献及び注釈 110

序文

天然物化学は生物の現象や行動を引き起こす原因となるもの:ある化学物質をとりだし、その構造を明らかにし、さらにその物質を用いて研究、応用する学問である。天然物化学における有機合成の役割は何であろうか。まず有機合成の発展について見てみよう。ノーベル化学賞授賞者らによる研究を振り返ると現代有機合成の発展の主流をなすものが見えてくる。

R. B. Woodward(1965): 芸術的な有機合成への貢献

G. WittigとH. C. Brown(1979): リン(Wittig反応)とホウ素(ハイドロボレーション)を用いた有用な有機合成反応の開発

E. J. Corey(1990): 有機合成の理論と方法の開発

かつてはWoodwardのような卓越した才能の持ち主のみが、クロロフィルのような複雑な化合物を合成することが可能であった。なおも現在決して容易なことではないが、当時はその合成の理論というものも系統立っていなかった。しかしながらWittig反応やハイドロボレーションのようなさまざまな有用な合成反応が普及しまた逆合成的解析が導入され、今や一般的概念となり有機合成は多くの人々に理解される化学になるにいたっている。

応用について述べると、まだ機器分析技術の未熟なころには構造決定の方法として分解反応などを利用していたこともあり、微量しか天然に存在

しないものについては困難を極め、平面構造決定においても有機合成は有力であった。近年になりFT-NMR、二次元NMRの開発(R. R. Ernst:1991年度ノーベル化学賞)に代表されるように機器分析技術が発展するに従い超微量(数μg)のサンプルでその構造決定に十分となった。しかしその一方で実際単離される量が減少したために絶対構造については決定が困難になり、再び絶対立体配置の決定において有機合成技術が有用になってきた。また化合物そのものを用いて研究を進める生物学者への物質供給の点でも重要である。

生物を研究する場合、例えばタンパク質がL-アミノ酸からできているように有機的成分はほとんどがキラルな化合物で構成されている以上、化学物質との相互作用はキラリティーの概念を念頭において取り扱われるべきである。そのため近年では天然物化学においては複雑な化合物をラセミ体で合成するだけでは賞賛されなくなってきており、現在合成化学においても光学活性体を合成する技術は大変重要になり、多くの不斉合成反応が開発されつつある。

このような時代に天然物化学にたずさわる農芸化学者、特に有機合成化学者としてなにをすべきであろうか。我々にとって天然物を光学的に純粋に合成し、生物と化学物質との関係や生物間の関係を明かにしていくことは重要である。そしてそれが農学における応用に結びつけば望ましい。これらを目指し、さらには純粋に合成化学の発展のために、天然物の光学活性体合成を行なっているわけだが、いかに光学的に純粋な原料を入手する

かが鍵となる。一般的なキラルプール法、光学分割法、不斉合成法の他に微生物(パン酵母など)や精製酵素(ブタ肝臓エステラーゼ-PLEなど)を利用した生化学的手法は有用である。

筆者はpinthunamide(**1**)と(*E*)-*endo*-bergamoten-12-oic acid[α -体(**2**), β -体(**3**)]とhomogynolide A(**4**)の3種4つを合成の目的化合物として選び、その光学活性体合成を行なうことにより酵母還元により得られる**A**[1]の光学活性原料としての有用性を示したい。

1. Pinthunamide(**1**): レタスの根の生長促進作用を有する物質として単離された糸状菌*Ampulliferina* sp.の代謝産物。
2. (*E*)-*endo*-Bergamoten-12-oic acids[α -体(**2**), β -体(**3**)]: 蛾*Heliothis zea*の産卵刺激物質として野生トマト*Lycopersicon hirsutum*の葉から単離された植物成分。
3. Homogynolide A(**4**): ヨーロッパの山岳地帯に自生する植物*Homogyne alpina*から単離された昆虫(*Sitophilus granarius*などの害虫)に対する摂食阻害物質。

A

Pinthunamide **1**

2 (α-form)

3 (β-form)

(*E*)-*endo*-Bergamoten-12-oic acid

Homogynolide A **4**

本文

第一章　Pinthunamideの合成

糸状菌*Ampulliferina* sp.の代謝物

I. 1.　序論

Pinthunamide(**1**)は鳥取大学の木村靖夫教授らによる新規植物成長調節物質のスクリーニングにより、枯死した松*Pinus thunbergii*から得られる糸状菌の一種*Ampulliferina* sp.からレタスの根の成長促進作用を有する物質として単離されたセスキテルペンアミドである[2]。なお、その後同じ菌株からampullicinとisoampullicinという類縁体も単離されている[3]。

Ampullicin

Isoampullicin

Pinthunamideの活性は300mg/lでコントロールの150%とそれほど強くなく、またこの糸状菌の代謝物であるpinthunamideの活性とレタスの生活環の間に実際的関係があるとは考えにくく生物学的にあるいは生態学的にあ

まり興味を引かれない。

PinthunamideはX線結晶解析などを用いて構造決定されている[2]が、絶対立体配置については不明である。筆者は活性よりもむしろ四員環、五員環ラクトン、六員環を有するその三環性の大変ユニークな構造に興味を持ち、またその不明である絶対立体配置を決定するため光学活性体の合成に着手した。それではまず合成計画について説明しよう。

FIGURE - 1

I. 2.　合成計画

最近、筆者の所属研究室ではさまざまな対称ビシクロジケトンのパン酵母による不斉還元を行ない、そのいくつかを天然物の合成に利用してきた[4,1,5,6](Fig.1)。

筆者はこれらと同様に酵母還元物を利用したAルートとBルートの二つの合成計画を考えた(Fig.2, Fig.3)。Aルートにおいては1-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-2,6-ジオン(**5**)[1]、Bルートにおいてはビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,6-ジオン(**6**)[7]がそれぞれ基質となるプロキラルなジケトンである。

FIGURE - 2 : Retrosynthetic analysis (A route)

FIGURE - 3 : Retrosynthetic analysis (B route)

いずれのルートも分子内アルキル化反応による四員環形成を鍵としているが、Bルート(**12→11**)においてはS. A. Montiらの α -bergamotene類（右側括弧内）のラセミ体合成[8]に類似しており進行すると思われるが、その後いったん環を開かねばならず(**11→10**)、また困難が予想される環拡大反応(**13→12**)も含まれることもあり、工程数が20を越えてしまうと思われる。

一方Aルートは、予想される工程数が短いだけでなくpinthunamideの基本骨格であるピナン骨格を一度に構築できる鍵反応(**8→7**)はスマートであり、また反応化学の点からみても大変興味が持てる。このように考えAルートを選択した。

Aルートの概略を説明しよう。原料となるヒドロキシケトン**A**は筆者の所属研究室の永野らによるビシクロ[2.2.2]オクタン-2,6-ジオン類の酵母還

元の研究の中で最も高い光学純度で得られている。またその絶対立体配置は文献既知物質の類似化合物**9**へと導き、円二色性スペクトルを比較することで決定されている[1]。Aは水酸基の反転、Baeyer-Villiger酸化などを経て重要中間体**8**へと導くことができる。鍵となるのは分子内アルキル化反応である。この反応により五員環ラクトンと同時に四員環を形成でき、生じる**7**は基本となるピナン骨格を有しており、さらに側鎖の変換を行なうことによりpinthunamide(**1**)を合成できると思われる。それでは実際の合成について説明しよう。

I. 3. 実際の合成

I. 3. a 重要中間体**8**まで

FIGURE - 4

まず最初の段階は**A**から重要中間体**8**の合成である(Fig.4)。**A**はその対応する(*R*)-α-メトキシ-α-トリフルオロメチルフェニル酢酸(MTPA)エステルのHPLC分析により99%e.e.であると決定した。鍵反応において環化を行なうには**8**の脱離基はβ配向（紙面の上側）でなければならない。それゆえまず**A**のC6位における立体化学の反転が必要となる。光延反転は立体障害から予想されるように成功しなかった[9]。そこで*p*-トルエンスルホン酸(*p*-TsOH)によるレトロアルドール - アルドール反応を利用した。α-OH体(**A**)とβ-OH体(**14**)の比は四塩化炭素(CCl_4)中で最も望ましかったが、それも4:1と低いため反応を繰り返す必要があった。幸運なことに粗生成物から再結晶により出発物質**A**を容易に回収することができ、同じように反応をさらに二回繰り返すことにより、十分な量の**14**を得ることができた。**14**の水酸基を1-エトキシエチル(EE)エーテルとして保護した後、*m*-クロロ過安息香酸(*m*CPBA)によりBaeyer-Villiger酸化を行ないラクトン**16**へと導いた。次に化合物**16**はリチウムヘキサメチルジシラジド{$LiN(TMS)_2$}を塩基とし臭化アリルでアルキル化し**17**を与えた。EE保護基を外し、生じたアルコール**18**は、塩化*p*-トルエンスルホニル(*p*-TsCl)と塩化メタンスルホニル(MsCl)を用いてそれぞれトシラート**8a**、メシラート**8b**へ導いた。脱離基としてはこれらのスルホン酸エステル類の他に、ブロミド**19**の調製も検討した。HSAB(The Hard and Soft Acids and Bases)則に基ずいて考えると、後に述べる分子内アルキル化においてO-アルキル化を防ぐためにはよりハードな

脱離基が望ましいからである。

FIGURE - 5

しかしながら**A**からトシル化、ブロム化によって導くことのできるブロミド**20**、及び**A**の水酸基をEE、*t*-ブチルジメチルシリル(TBS)、メトキシメチル(MOM)基等で保護した**22a**～**c**に対しては*m*CPBA、トリフルオロ過酢酸(CF_3CO_3H)等でBaeyer-Villiger酸化が進行しないため断念した(Fig.5)。次に合成の鍵となる分子内アルキル化である。

I. 3. b.　分子内アルキル化（基本骨格の合成：Fig.6）

当初メシラート**8b**を基質に選んでいた時にはさまざまな塩基、例えば$LiN(TMS)_2$、$KN(TMS)_2$、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、ジイソプロピルエチルアミン(*i*-Pr_2NEt)、カリウムt-ブトキシド(*t*-BuOK)、水素化ナトリウム(NaH)などを用いて環化を検討したが無反応であったり、脱離、

分解反応などが起こり、ことごとく失敗に終わっていた。

ところが、基質をトシラート**8a**に代え、テトラヒドロフラン(THF)-ヘキサメチルホスホリックトリアミド(HMPA)の溶媒中、塩基に$LiN(TMS)_2$を用いたところ反応が進行し望むラクトン**7**が得られてきた(path a)。副産物としてエポキシニトリルと考えられる化合物**24**が生じてきた(path bあるいはc)。これらの構造については、**7**はIRスペクトルにおいて　δ-ラクトン(ν=1730cm^{-1})からγ-ラクトン(ν=1770cm^{-1})に変化したこと、300MHz ^{1}H-NMRスペクトルを天然のpinthunamideのデータ(270MHz)に対応させて比較し、2、3-位の四つ分のプロトンがδ=1.88にsingletとして観測される特徴

FIGURE - 6

などが一致していることから決定し、**24**についてはIRスペクトルにおいてニトリルに特異な吸収(ν=2250cm^{-1})が確認されることなどにより決定した。さて、以上のように望む**7**が得られ、最終的に側鎖の変換を残すのみとなった。

I. 3. c.　側鎖の変換（アルデヒド**29**まで：Fig.7）

FIGURE - 7

ラクトン**7**のアリル基は四酸化オスミウム(OsO_4)を触媒として4-メチルモルフォリンN-オキシド(NMO)で酸化し対応するジオール**25**とした。生じたジオールの一級水酸基は選択的にTBSエーテルとして保護し、この段階で環化の際から少量含まれていた不純物はクロマトグラフィーにより除き、

純粋な**26**を得た。化合物**26**は二級水酸基のEE保護、フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)によるTBSの脱保護、そしてSwern酸化[10]によりアルデヒド**29**へと導いた。

I. 3. d.　側鎖の変換（Pinthunamideの合成 ： Fig.8）

FIGURE - 8

次にアルデヒド**29**に対しHorner反応を行ない炭素鎖を延長し(*E*)-α,β-不飽和エステル**30**を得た。EE脱保護をし**31**、生じた水酸基は二クロム酸ピリジニウム(PDC)により酸化し**32**を与えた。最後にカルボン酸の保護基であ

る2-トリメチルシリル(TMS)エチル基を外し、活性エステルを介してアンモニア水によりアミド化し、目的とするpinthunamide(**1**)を得ることに成功した。全収率は18工程0.61%であった。合成品のスペクトルデータ及び光学的性質は天然の(+)-pinthunamideのものと一致した。従って天然物の絶対立体配置は**1**に示したように1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*であることが決定された。

次に合成品及び天然物のpinthunamideのIRと^{1}H-NMRのスペクトルチャートを図示してある。

I. 4. まとめ

以上述べたように筆者は酵母還元により得られるヒドロキシケトン**A**を光学活性原料としてpinthunamide(**1**)を初めて合成し、その絶対立体配置を決定した。

合成pinthunamideのIRスペクトル($CHCl_3$)

天然pinthunamideのIRスペクトル($CHCl_3$)

合成pinthunamideの300 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

天然pinthunamideの270 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

第二章　(*E*)-*endo*-Bergamoten-12-oic acids[α -体(**2**), β -体(**3**)]の合成

蛾*Heliothis zea*の産卵刺激物質

II. 1.　序論

(*E*)-*endo*-Bergamotenoic acids[α -体(**2**), β -体(**3**)]はイリノイ大のJ. A. Juvikらにより(*E*)- α -santalen-12-oic acid(**33**)と共に野生トマト*Lycopersicon hirsutum*の葉から蛾*Heliothis zea*(Boddie)の成熟雌に対する産卵刺激物質として単離されたセスキテルペンカルボン酸である[11,12]。

Santalen-12-oic acid **33**

今までに単離された産卵刺激物質としてはタマネギバエ*Hylemya antiqua*に対するタマネギ成分の*n*-ジプロピルジスルフィドと*n*-プロピルメルカプタン[13]や蝶の一種*Pieris brassicae* L.に対する野生キャベツの成分の

アリルニトリル類[14]などが知られている。これらの物質と比較するとbergamoten-12-oic　acidsは揮発性でない点が違っている。この蛾*Heliothis zea*はトマト、トウモロコシ、綿などの農産物に対する主要害虫であり[15]、Juvikらはこれらのセスキテルペンを蛾のフィールドモニタリングの目的で雌の誘引、トラップに使用したり、あるいは殺虫剤と共に使用することで効果的な害虫防除への応用を示唆している[12]。我々の研究室では今まで多くの光学活性昆虫フェロモンを合成し立体化学とフェロモン活性との関係を明らかにしてきた[16]。また近年フェロモンが害虫防除に実用化され始めている。Bergamoten-12-oic acidsは昆虫のフェロモンではないが、その活性は昆虫の生態、植物とそれを食物とする昆虫との関係、また害虫防除の観点から大変興味深い。また合成研究に着手した時点で**2**は**33**との混合物としてしか得られていなかったこともあり、絶対立体配置を含めた構造の確認をするためその光学活性体の合成に着手した。まず合成計画を示そう。

II. 2.　合成計画

合成計画(Fig.9)のうち基本となる環の形成まで(**37**まで)はpinthunamideの合成ルートをもとにしている。Pinthunamideの合成中間体**16**は数工程を経て**38**へと導くことができると思われる。次の鍵反応ではpinthunamide合成と同様の分子内アルキル化(**38**→**37**)を行なうことでbergamoten-12-oic acidsに必須なピナン基本骨格を形成することができるであろう。ラクトン

37はHorner反応で炭素鎖を延長するなどして**36**へ導くことができると考えた。**36**から脱水により得られる**34**と**35**はそれぞれWittig反応によりさらに側鎖を延長し、bergamoten-12-oic acidsの双方を合成することができると計画した。

FIGURE - 9

II. 3. 実際の合成

II. 3. a. ラクトン**37**まで

それでは実際の合成を説明しよう。最初の段階はまず**16**から基本骨格であるラクトン**37**の合成である(Fig.10)。**16**は$LiN(TMS)_2$とヨウ化メチル(MeI)でメチル化し**39**を与えた。EE保護基を外して生じたアルコール**40**は環化前駆体トシラート**38**(ν=1735cm^{-1})へと導いた。次の環化はpinthunamideの場合と同じくTHF-HMPA中$LiN(TMS)_2$の条件で進行し望むラクトン**37**(ν=1770cm^{-1})が得られた。前回同様、副産物としてエポキシニトリル**41**(ν=2245cm^{-1})が得られている。さて続いてラクトン部分の延長である。

FIGURE - 10

II. 3. b.　脱水前まで(アルコール**36**まで)

当初はラクトール**42**に対する直接のWittig反応(a)あるいはHorner反応(b)で炭素鎖を延長する予定であった。ラクトール**42**はラクトン**37**を一当量の水素化ジイソプロピルアルミニウム(DIBAL)で還元することで得られたが、ラクトール**42**とヒドロキシアルデヒド**43**の平衡関係が100%**42**の方へ傾いているためかいずれの反応も全く進行せず**44**は得られなかった(Fig.11)。

FIGURE - 11

そこで直接のルートをあきらめ、いったん環を開いて反応を進めることにした(Fig.12)。ラクトン**37**は水素化リチウムアルミニウム($LiAlH_4$)により還元し、ここで環化の段階に少量含まれていた不純物を除きジオール**45**を純

FIGURE - 12

粋な結晶として得た。一級の水酸基は選択的にピバロイル(Piv)エステルとして保護し、残った三級の水酸基はTMSエーテルとして保護した。Piv保護基はメチルリチウム(MeLi)を用いて外しアルコール**48**を得た。**48**をSwern酸化して得られるアルデヒドは不安定であったため精製せずすぐにHorner反応することにより(*E*)-α,β-不飽和エステル**49**を得た。生じた炭素-炭素二重結合は触媒に酸化白金(PtO_2)を用いた水素添加によりエステル**50**に還元し、次にTMS保護基を外しアルコール**36**へと導いた。

II. 3. c. 脱水～Bergamoten-12-oic acidsの合成(Fig.13)

三級アルコール**36**は酸性条件では骨格転位反応を起こし易いと考えられるため、過剰量の4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)存在下、塩化トリフル

FIGURE - 13

オロメタンスルホニル(TfCl)で脱水した。得られてくるα-体**34**、β-体**35**の比は約5:4であり、硝酸銀($AgNO_3$)をコーティングしたシリカゲル(SiO_2)によるクロマトグラフィーにより分離することができた。α-体**34**、β-体**35**

はそれぞれエステルの還元、Swern酸化、そしてWittig反応の順に行なうことにより(*E*)-α,β-不飽和エステル**52**、**54**へと導いた。最後にエチルエステルを温和な条件で加水分解することにより、それぞれ(*E*)-*endo*-α-bergamoten-12-oic acid(**2**)と(*E*)-*endo*-β-bergamoten-12-oic acid(**3**)を得ることに成功した。全収率は**A**より出発してそれぞれ20工程0.70%(**2**)、0.47%(**3**)であった。合成品のスペクトルデータ及び光学的性質は文献[12]の値と一致した。

次に合成品及び天然物のbergamoten-12-oic acidsのIRとNMRスペクトルチャートを図示してある。

II. 4. まとめ

以上述べたように筆者は(*E*)-*endo*-bergamoten-12-oic acids[α-体(**2**), β-体(**3**)]の光学活性体をはじめて合成し、その構造を確認した。

合成(*E*)-*endo*-α-bergamoten-12-oic acidの500 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

天然(*E*)-*endo*-α-bergamoten-12-oic acidの300 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

合成(*E*)-*endo*-β-bergamoten-12-oic acidの500 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

天然(*E*)-*endo*-β-bergamoten-12-oic acidの300 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

第三章　(−)-Homogynolide Aの合成

貯蔵穀物の害虫に対する摂食阻害物質(antifeedant)

III. 1.　序論

(−)-Homogynolide A(**4**)はチェコスロバキアのJ. Harmathaらによりヨーロッパの山岳地帯に広く自生する植物*Homogyne alpina*から単離されたbakkenolide類(α-スピロ-β-メチレン-γ-ブチロラクトンを特異構造としたバッカン骨格を有している)の一種である[17]。同時にbakkenolide A(**55**)が主成分として、homogynolide B(**56**)が副成分として単離されている。また後にベルリン工科大学のF. Bohlmannらによりhomogynolide Bのチグロイル基がアンゲロイル基に変わった化合物(**57**)も報告されている[18]。**4**は貯蔵穀物の害虫である*Sitophilus granarius*、*Tribolium confusum*の成虫、また*Trogoderma granarium*、*Tribolium confusum*の幼虫に対して摂食阻害活性を示すことが知られている[19]。

Homogynolide A　**4**

Bakkenolide A　**55**: R = H

Homogynolide B　**56**: R =

57: R =

活性の面から見ると、第二章で述べたbergamoten-12-oic acidsの場合と同様に昆虫と植物との関係という生物学的興味の他に害虫防除の観点から大変興味深い。

基本構造であるbakkenolide Aの合成はラセミ体については古くから数例報告がある[20]。またhomogynolide Aについては一例[21]、homogynolide Bは二例[22,23]ラセミ合成の報告があるが、光学活性体合成はA. E. Greeneらによる(+)-bakkenolide A[24]、(−)-homogynolide A[25]の合成例があるのみである。

筆者は第一章、第二章において酵母還元物Aを光学活性原料として天然物の合成を行ないビナン骨格を有する化合物の一般合成法を確立した。そこでさらにAの光学活性原料としての利用範囲を広げ、その有用性の高さを示すためバッカン骨格を有するhomogynolide Aの合成に着手した。

FIGURE -14 : Retrosynthetic analysis

III. 2.　合成計画

Fig.14に逆合成解析を示した。化合物**58**はスピロラクトン部位を除いた基本のhydrindane骨格を有しており、そのα,β-不飽和ケトン部分を基にしてスピロ環を形成できると考えられる。また**58**の五員環は**59**の六員環の環縮小により合成できると思われる。ケトン**59**の三つの不斉点は**60**のoxy-Cope転位反応[26]により立体特異的に構築可能と考えた。この反応が本合成における鍵反応である。化合物**62**は酵母還元物**A**より容易に調製可能と思われる。それでは実際の合成について説明しよう。

III. 3.　実際の合成

III. 3. a.　化合物**66**まで(Fig.15)

まずケトン**66**までを示す(Fig.15)。出発原料**A**の水酸基をEEエーテルとして保護して**61**とした後、LDAを塩基に用いMeIでメチル化し**62**とした。次にケトン部分をオレフィンに変換したいわけであるが、当初は、Shapiro反応を利用していた。すなわち、**62**から脱保護、アセチル化により調製できる**67**のケトン部分を*p*-トルエンスルホニルヒドラゾン**68**とし、MeLiにより脱アセチル基を伴ってアルコール**65**を得ていた。しかしながらケトン部が混み合っているためか収率はあまりよくなかったので次の方法に変更した。すなわち、**62**のケトン部をLDAを塩基に用いN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(PhNTf$_2$)でトリフルオロメタンスルホネート(トリフ

ラート)**63**とした[27]後、触媒にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)アセタート{$Pd(OAc)_2 \cdot (PPh_3)_2$}を用いて蟻酸を水素源として還元[28]し**64**を高収率で得ることができた。続いて酸により脱保護し**65**を得た。この方法を用いることにより四工程45%から三工程80%に収率向上できたことになる。最後にSwern酸化[10]によりケトン**66**を得た。

FIGURE - 15

III. 3. b.　cis-1-プロペニル基の導入(Fig.16)

次にcis-1-プロペニル基を導入しoxy-Cope転位反応の基質となる**60**を調製した。通常のGrignard反応の条件では副反応が起こったためか収率が非常に悪く、*endo*付加体**60**と*exo*付加体**60'**の比は約1:1であり、しかも分離不可能であった。そこでGrignard試薬をセリウム試薬[29]に変えて反応を行なってみたところ多少比が悪くなった(3:4)が、60%程度まで収率向上させることができた。またGrignard試薬をTHF中で調製した後、溶媒を塩化メチレンに置換して反応させると付加の比は約1:1で変わらなかったが、副反応が抑えられ収率を同程度まで上げることができた[30]。

FIGURE - 16

当初はD. A. Evansらの報告[31]にあるように類似のケトン**69**に対するビニルマグネシウムブロミドの付加の際の*endo*付加と*exo*付加の比が2:1であること、またcis-1-プロペニルマグネシウムブロミドはビニル体より立体化学的に大きいことから望む*endo*側からの付加の割合が増して**60**が主成分として得られてくると予想していた。しかしながら、この基質の場合立体的要因よりもむしろ電子的効果の方が影響が大きいため比が悪くなったと考えられる[32]。いずれにしても得られた**60**は**60'**との混合物のまま次のoxy-Cope転位に供与した。

III. 3. c.　Oxy-Cope転位(Fig.17)

次に鍵となるoxy-Cope転位反応の検討を行なった。側鎖のシスのメチル基の無い化合物**71**(この場合も**71'**とのほぼ1:1の混合物である)では室温下DME中で反応が進行し転位生成物**72**が得られた(25%:実質約50%)。

しかしながら、**60**の場合はDME中で加熱することで反応が進行するにはしたが、分解反応を伴なうため転位産物**59**の収率は6%:実質約14%と低いものであった。またTHF中では分解反応のみで目的物は得られず、クラウンエーテル(18-c-6)の添加も効果がなかった。そこで溶媒を比較的低極性のトルエンにしたところ分解反応が抑えられ、**59**が最大27%:実質約63%で得られた。

FIGURE - 17 : Oxy-Cope rearrangement

さてoxy-Cope転位反応により得られた**59**のケトン部は、合成の最後の方の段階で選択的に還元可能であることはA. E. Greeneらの報告[21]において明らかであるので、この段階で右側四つの不斉点については構築できたことになる。

III. 3. d.化合物**75**まで(Fig.18)

続いては左側の環縮小である。まず**59**のケトン部をアセタールとして保護し**73**とした後、オゾン酸化を行なった。メタノール溶媒で冷媒にドライ

FIGURE - 18

アイス-アセトン(−78° C)を用いてオゾンを吹き込み、ジメチルスルフィドで還元的に後処理したところ目的のケトアルデヒドはほとんど得られずさらに酸化されて生じたと思われるケトカルボン酸が主に得られてしまった。そこで塩化メチレン中で反応を行ない、後処理にトリフェニルホスフィンを用いると収率が向上したので、さらに低温である液体窒素-塩化メチレン(−91° C)バスを用いて−85° C以下で行なった。得られたケトアルデヒドは精製せず次の分子内アルドール反応を経て環縮小された**58**を得

た。**58**は触媒にPtO_2を用いて水素添加し**74**とした。次にスピロ部位に当たる四級炭素の構築である。将来ラクトンに成るべくメトキシカルボニル基を導入した。すなわち熱力学的に安定なシリルエノールエーテル[33]を経てMeLiによりリチウムエノレートを調製し、シアノメチルホルメートで処理した[34]。O-アシル化体(17%)が一部生じてきたが、幸いなことにC-アシル化の選択性は大変良く望む立体化学を有する**75**のみが得られてきた。

III. 3. e.　Homogynolide Aの合成

残るはα-スピロ-β-メチレン-γ-ラクトンの形成であるが、まず左側部分だけを取り出した形のモデル化合物**76**を用いて検討を行なった(Fig.19)。

FIGURE - 19 : Model Studies

まずジメチルスルホニウムメチリド[35]を用いて炭素を一つ増やしてエポキシド**77**とした。続いての異性化[36]は通常用いられるリチウムジエチルアミドや$LiN(TMS)_2$で行なったがエステル部に塩基が反応してアミドとなったのみであった。そこで塩基にLDAを用いたところ、シリカゲル処理の後**78**を得たが低収率に終わった。次にまずケトン**76**をWittig反応によりメチレン体**79**に変換(69%)後ラクトンにすることにした。過酸化ベンゾイル(BPO)を触媒としてN-ブロモコハク酸イミド(NBS)により71%で**78**を得た[37]。また低収率(26%)ながら**79**を二酸化セレン(SeO_2)で処理することにより直接**78**を得ることもできた。しかしながらいずれの方法も**75**を基質にすると成功しなかった。前者では分解反応が起こって複雑な混合物となり、また後者ではアセタール保護基が外れたのみであった。

さらに別ルートとして検討したのはケトン**76**のリチウムエノレートをVedejs試薬:オキソジパーオキシモリブデニウム(ピリジン)(ヘキサメチルホスホリックトリアミド)(MoOPH)[38]で酸化しヒドロキシケトンとし、シリカゲル処理でケトラクトン**80**へと導く方法である。この方法はモデル化合物ではうまく進行した(二工程45%)がケトン**75**の場合はエノレートが不安定であったためうまくいかなかった。

最終的に成功した方法は次の通りである(Fig.20)[39]。ケトン**75**から調製したシリルエノールエーテルを*m*CPBAで処理して得られるエポキシドは反応系内でただちに転位し**81**となる。これでケトンの隣に酸素官能基を導入で

FIGURE - 20

きたことになる。続いて温和な条件でシリル保護基を外し、シリカゲル処理でケトラクトン**82**を四工程48%の収率で得た。**82**のケトンはWittig反応によりメチレン体**83**とし、アセタール保護基を外し**84**を得た。これでバッカ

ン骨格については合成を完了した。化合物**84**はA. E. Greeneらの合成における中間体であり、残りの二工程については彼らの報告[21,40]に従った。すなわちケトンを水素化トリ*t*-ブトキシアルミニウムリチウムにより高選択的に(還元の立体選択性は約9:1であり、報告されている20:1以上という値ほどよくなかった)還元[21]し**85**とした後、変更山口法[40]によりアンゲル酸エステルとし目的の(—)-homogynolide A(**4**)を合成することに成功した。全収率は22工程0.63%であった。合成したhomogynolide Aの各種スペクトルデータ及び光学的性質は文献[17,25]の値と一致した。

次に筆者による合成品及びA. E. Greeneらによる合成品のhomogynolide AのIRと^{1}H-NMRのスペクトルチャートを図示してある。

II. 4　まとめ

以上述べたように筆者は酵母還元により得られる**A**を出発原料とし(—)-homogynolide A(**4**)の新規光学活性体合成に成功した。

合成homogynolide AのIRスペクトル($CHCl_3$)

(参)A. E. Greeneらによる合成homogynolide AのIRスペクトル(film)

合成homogynolide Aの500 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

A. E. Greeneらによる合成homogynolide Aの400 MHz NMRスペクトル($CDCl_3$)

結論

以上述べてきたことをFig.21にまとめた。筆者はビシクロ対称ジケトン**5**の酵母還元により得られる光学活性ヒドロキシケトンAを出発物質としてpinthunamide(**1**)、 (*E*)-*endo*-bergamoten-12-oic acids[α -体(**2**), β -体(**3**)]及びhomogynolide A(**4**)の三種四つの生物活性セスキテルペン類の光学活性体合成に成功した[41]。

第一章及び第二章では分子内アルキル化による四員環形成反応を鍵としてピナン骨格を有する化合物の一般的に適用可能な合成法を確立し、第三章ではoxy-Cope転位を鍵反応に用いbakkenolide類の新規合成を行なうことができた。本研究により酵母還元産物**A**の天然物合成における光学活性原料としての有用性を示した。

FIGURE - 21 : Summary

実験の部

すべての沸点及び融点は温度補正されていない。 IRスペクトルはJasco A-102を用いて測定した。NMRスペクトルはJEOL JNM EX-90、α-500及びBruker AC-300で測定した。旋光度はJasco DIP-140及びDIP-370を用いて測定した。マススペクトルはJEOL DX-303(70eV)で測定した。屈折率はAtago 1Tを用いて測定した。カラムクロマトグラフィーに用いたシリカゲルはMerck Kieselgel 60, Art. Nr. 7734である。 薄層シリカゲルクロマトグラフィーによる精製にはMerck Kieselgel 60 F_{254}, Art. Nr. 5744を用いた。

(1*R*,4*S*,6*R*)-6-Hydroxy-1-methylbicyclo[2.2.2]octan-2-one (14):

A(66.2 g, 0.430 mol)の四塩化炭素溶液(1300 mL)をアルゴン雰囲気下、加熱還流しているところに*p*-トルエンスルホン酸(1.60 g, 8.41 mmol)を加えて40分間攪拌をつづけた。冷却後、飽和重炭酸水素ナトリウム溶液(400 mL)にあけて有機層を分け取り、水層を酢酸エチル(4×300 mL)で抽出した。合わせた抽出液は乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗結晶はヘキサン - 酢酸エチル(4:1)から再結晶し、純粋な原料**A**(43.9 g)を回収した。減圧濃縮した母液からは**A**と**14**の混合物(22.3 g)を得た。回収した原料は同様に反応、回収処理を二回繰り返した。母液から得られた混合物は合わせてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、さらにヘキサン - 酢酸エチル(5:1)から再結晶して26.4 g(40%)の純粋な**14**を無色針状結晶として得た。

mp 106～110° C (sublimation); $[\alpha]_D^{21.3}$ - 39° (c = 0.28, $CHCl_3$).

$C_9H_{14}O_2$	calc.	C	70.10	H	9.15
(154.2)	found		70.49		9.22

IR (CCl_4) : ν = 3640 (w, monomeric OH), 3500 (br w, OH), 1730 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.02 (s, 3 H, CH_3), 1.13～2.45 (m, 7 H, H-4, 5,

7, 8), 2.20 (d, 2 H, J = 1.2 Hz, H-3), 3.65～3.90 (m, 1 H, H-6).

(1*R*,4*S*,6*R*)-6-(1-Ethoxyethoxy)-1-methylbicyclo[2.2.2]octan-2-one (15):

14(9.85 g, 64.9 mmol)のエチルビニルエーテル(150 mL)と塩化メチレン(60 mL)の溶液中に氷冷下*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(0.45 g, 1.79 mmol)を加え、室温下2.5時間攪拌した。反応液中に飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)を加え、エーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた油状物はシリカゲル(150 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し14.3 g(99%)の**15**を油状物として得た。

$n_D^{21.0}$ 1.4677; $[\alpha]_D^{21.0}$ - 69.9° (c = 0.595, $CHCl_3$).

$C_{13}H_{22}O_3$	calc.	C	68.99	H	9.80
(226.3)	found		68.91		9.80

IR(film) : ν = 1720 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.99, 1.04 (each s, 3 H, CH_3), 1.17, 1.19 (each t, 3 H, J = 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.28, 1.34 (each s, 3 H, J = 5.6 Hz, $OCHCH_3O$), 1.41～2.38 (m, 7 H, H-4, 5, 7, 8), 2.20 (br. s, 2 H, H-3), 3.38～3.88 (m, 3 H, H-6 and OCH_2CH_3), 4.45～4.90 (m, 1 H, $OCHCH_3O$).

(1*R*,5*S*,7*R*)-7-(1-Ethoxyethoxy)-1-methyl-2-oxabicyclo[3.2.2]nonan-3-one (16):

15(5.07 g, 22.4 mmol)と重炭酸ナトリウム(3.76 g, 44.8 mmol)の無水塩化メチレン(130 mL)溶液中に氷冷下*m*-クロロ過安息香酸(80%, 4.06 g, 18.8 mmol)を加え、室温下20時間攪拌した。さらに*m*-クロロ過安息香酸(2.70 g, 12.5 mmol)と重炭酸ナトリウム(2.16 g, 25.7 mmol)を加え12時間攪拌した。反応液中に10%チオ硫酸ナトリウム溶液(150 mL)を加え過剰の試薬を分解した後、エーテル(1×250 mL, 2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(93 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し4.95 g(91%)の**16**を油状物として得た。

$n_D^{20.2}$ 1.4748; $[\alpha]_D^{20.2}$ - 65.1° (c = 0.875, $CHCl_3$).

$C_{13}H_{22}O_4$	calc.	C	64.44	H	9.15
(242.3)	found		64.49		9.08

IR(film) : ν = 1725 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.20, 1.21 (each t, 3 H, J = 7.4 Hz, OCH_2CH_3), 1.28, 1.34 (each d, 3 H, J = 5.6 Hz, $OCHCH_3O$), 1.36, 1.41 (each s, 3 H, CH_3), 1.50～2.30 (m, 7 H, H-5, 6, 8, 9), 2.80 (br. s, 2 H, H-4), 3.40～4.31 (m, 3 H, H-7 and OCH_2CH_3), 4.60～4.91 (each q, 1 H, J = 5.6 Hz, $OCHCH_3O$).

(1*R*,5*S*,7*R*)-4-Allyl-7-(1-ethoxyethoxy)-1-methyl-2-oxabicyclo[3.2.2]nonan-3-one (17):

ヘキサメチルジシラザン(3.16 mL, 15.0 mmol)の無水テトラヒドロフラン(32 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、－78°Cで*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(8.64 mL, 1.66 M, 14.3 mmol)を滴下し、リチウムヘキサメチルジシラジドの溶液を調製した。さらにヘキサメチルホスホリックトリアミド(4.54 mL, 26.1 mmol)を加えた後、**16**(3.16 g, 13.0 mmol)の無水テトラヒドロフラン(9 mL)溶液を加えた。いったん0°Cに昇温し0.5時間攪拌し、再び－78°Cに冷却後、臭化アリル(1.07 mL, 12.4 mmol)を滴下した。1時間攪拌した後、室温に上げ、水(50 mL)にあけエーテル(3×100 mL)抽出した。合わせた抽出液は水(2×50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(165 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、2.17 g(59%)の**17**を油状物として得た。また、0.41 g(13%)の**16**を原料回収した。

$n_D^{20.4}$ 1.4819; $[\alpha]_D^{20.4}$ － 23.0° (c = 0.780, $CHCl_3$).

$C_{16}H_{26}O_4$	calc.	C	68.06	H	9.28
(282.4)	found		68.27		9.31

IR (film) : ν = 3090 (w, C=C), 1720 (s, C=O), 1640 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.99～1.43 (m, 9 H, CH_3, OCHH_3O and OCH$_2$CH_3), 1.48～2.42 (m, 8 H, H-5, 6, 8, 9 and CH_2=CHCHH), 2.51～2.99 (m, 2 H, H-4 and CH_2=CHCHH), 3.28～4.02 (m, 3 H, H-7 and OCH_2CH$_3$), 4.54～4.87 (m, 1 H, OCHCH$_3$O), 4.94～5.24 (m, 2 H, CH=CH_2), 5.53～6.08 (m, 1 H, CH=CH$_2$).

(1*R*,5*S*,7*R*)-4-Allyl-7-hydroxy-1-methyl-2-oxabicyclo[3.2.2]nonan-3-one (18):

17(1.33 g, 4.70 mmol)のメタノール(30 mL)溶液に室温下、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(0.35 g, 1.39 mmol)を加え16時間攪拌した。反応液に重炭酸ナトリウムを加え減圧濃縮し、飽和硫酸アンモニウム溶液(50 mL)にあけ、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し0.99 g(quant.)の**18**を油状物として得た。

$n_D^{20.1}$ 1.5081; $[\alpha]_D^{20.1}$ - 38.5° (c = 0.965, $CHCl_3$).

$C_{12}H_{18}O_3$	calc.	C	68.55	H	8.63
(210.3)	found		68.10		8.70

IR (film) : ν = 3455 (br s, OH), 3095 (w, C=C), 1700 (br s, C=O), 1640 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.40 (s, 3 H, CH_3), 1.48～2.48 (m, 8 H, H-5, 6, 8, 9 and CH_2=CHC*H*H), 2.54～2.96 (m, 2 H, H-4 and CH_2=CHC*H*H), 3.82～4.13 (m, 1 H, H-7), 4.94～5.24 (m, 2 H, CH=CH_2), 5.53～6.12 (m, 1 H, C*H*=CH_2).

(1*R*,5*S*,7*R*)-4-Allyl-1-methyl-7-*p*-toluenesulfonyloxy-2-oxabicyclo[3.2.2]nonan-3-one (8a):

18(4.00 g, 19.0 mmol)と4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(600 mg, 4.90 mmol)のピリジン(54 mL)溶液に氷冷下、塩化*p*-トルエンスルホニル(47.9 g, 251 mmol)を加え室温で80時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、砕いた氷と水(100 mL)を加え過剰の試薬を分解し酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は水(100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(140 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、さらにヘキサンから再結晶し6.04 g(87%)の**8a**を無色針状結晶として得た。

mp 93～94° C; $[\alpha]_D^{20.1}$ - 82.6° (c = 0.825, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{24}O_5S$	calc.	C	62.62	H	6.64
(364.5)	found		62.24		6.57

IR (CCl_4) : ν = 3080 (w, C=C), 1730 (s, C=O), 1640, 1600 (w, C=C), 1380, 1195, 1185 cm^{-1} (s, OSO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.13 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.38～2.95 (m, 10 H, H-5, 6, 8, 9 and CH_2=CHCH_2), 2.48 (s, 3 H, Ar-CH_3), 4.50～4.78 (m, 1 H, H-7), 4.90～5.24 (m, 2 H, CH=CH_2), 5.48～6.04 (m, 1 H, CH=CH_2), 7.36 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, H_{arom}), 7.80 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, H_{arom}).

(1*R*,4*S*,6*R*,7*S*)-7-Allyl-1-methyl-9-oxa-8-oxotricyclo[4.3.0.0^{4,7}]nonane (7):

ヘキサメチルジシラザン(10.7 mL, 50.9 mmol)の無水テトラヒドロフラン(260 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cで*n*-ブチルリチウム(30.2 mL, 1.66 M in hexane, 50.1 mmol)を滴下し、リチウムヘキサメチルジシラジドの溶液を調製した。さらにヘキサメチルホスホリックトリアミド(8.71 mL, 50.1 mmol)を加えた後、**8a**(6.11 g, 16.8 mmol)の無水テトラヒドロフラン(38 mL)を加え、50°Cに加熱し0.5時間攪拌した。反応液を水(200 mL)にあけエーテル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は水(200 mL)、飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(500 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し1.39 g(ca.43%)の**7**を油状物として得た。このものには構造不明の不純物が微量混入しており、これ以上精製を行なわず次の反応に用いた。

HMRS : calc. for $C_{12}H_{16}O_2$: 192.1151, found : 192.1172.

IR (film) : ν = 3100, 2750 (w, C=C), 1770 (s, C=O), 1645 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.44 (s, 3 H, CH_3), 1.68 (d, 1 H, J = 10.2 Hz, H^{endo}-5), 1.88 (s, 4 H, H-2, 3), 2.21 (dt, 1 H, J = 5.1, 10.2 Hz, H_{exo}-5), 2.33 (dd, 1 H, J = 8.2, 15.0 Hz, C*H*HCH=CH_2), 2.41 (m, 1 H, H-4), 2.48 (t, 1 H, J = 5.1 Hz, H-6), 2.65 (dd, 1 H, J = 8.2, 15.0 Hz, C*H*HCH=CH_2), 4.92～5.15 (m, 2 H, CH=CH_2), 5.64～5.82, 5.99～6.15 (m, 1 H, C*H*=CH_2).

副産物として0.91 g(28%)の**24**を油状物として得た。

$C_{12}H_{17}ON$	calc.	C	75.35	H	8.96	N	7.32
(191.3)	found		74.96		8.95		6.92

IR (film) : ν = 3100 (w, C=C), 2250 cm^{-1} (w, C≡N).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.29～1.81, 2.01～2.24 (m, 7 H, H-3, 4, 5, 6), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 2.30～2.51 (m, 3 H, CH_2CH=CH_2 and CHCN), 2.99 (t, 1 H, J = 5.8 Hz, H-2), 5.15～5.25 (m, 2 H, CH=CH_2), 5.81 (dddd, 1 H, J = 7.0 Hz, C*H*=CH_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS : 副成分は括弧内に示した。) : δ = 22.8 (23.0), 23.5, 28.8 (27.9), 29.95 (30.03), 33.3 (33.6), 34.1 (34.0), 37.2 (37.3), 57.6 (57.4), 58.1 (58.2), 118.9 (118.8), 120.5 (120.3), 133.0 (133.1).

(1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-3-(1-Methyl-9-oxa-8-oxotricyclo[4.3.0.0^{4,7}]non-7-yl)propane-1,2-diol (25):

7(1.43g, ca.7.44 mmol)とN-メチルモルホリンN-オキシド(1.75 g, 15 mmol)の*t*-ブチルアルコール(14 mL)、テトラヒドロフラン(5mL)、水(1.4 mL)の混合溶液中に、氷冷下四酸化オスミウムの*t*-ブチルアルコール溶液(6 mL, 0.04 M, 0.2 mmol)を加えた。室温で7時間攪拌の後、反応液に水と亜硫酸ナトリウムを加え過剰の試薬を分解した。硫酸アンモニウムで飽和した後、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は1N 塩酸(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、シリカゲルろ過の後、減圧濃縮した。得られた油状物の**25**(1.68 g, quant.)はこれ以上精製を行なわず次の反応に用いた。

IR (film) : ν = 3425 (br s, OH), 1750 cm^{-1} (br s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.34～2.79 (m, 6 H, 3-H and nonyl H-4, 5, 6), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 1.94 (s, 4 H, nonyl H-2, 3), 3.30～4.03 (m, 3 H, H-1, 2).

(1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-1-(1-methyl-9-oxa-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{4,7}]-non-7-yl)propan-2-ol (26):

25(1.71 g, ca.7.56 mmol)とイミダゾール(640 mg, 9.40 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(16 mL)溶液に、氷冷下*t*-ブチルジメチルシリルクロリド(1.23 g, 8.16 mmol)を加え、低温室(4° C)で11時間攪拌した。反応液を水(100 mL)にあけ

エーテル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(240 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し1.62 g(**8a**より28%)の**26**を油状物として得た。

$n_D^{20.3}$ 1.4797; $[\alpha]_D^{20.3}$ - 16.1° (c = 0.765, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{32}O_4Si$	calc.	C	63.49	H	9.47
(340.5)	found		63.59		9.38

IR (film) : ν = 3460 (br s, OH), 1755 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 0.07 (s, 6 H, $SiCH_3$), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.48 (s, 3 H, nonyl 1-CH_3), 1.58～2.71 (m, 6 H, H-1 and nonyl H-4, 5, 6), 1.91 (s, 4 H, nonyl H-2, 3), 3.34～3.99 (m, 3 H, H-2, 3).

(1*R*,4*S*,6*R*,7*S*)-7-{3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2-(1-ethoxyethoxy)}propyl-1-methyl-9-oxa-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{4,7}]nonane (27):

26(320 mg, 0.940 mmol)のエチルビニルエーテル(4.7 mL)と塩化メチレン(2.0 mL)の溶液中に、室温下*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(45 mg, 0.18 mmol)を加え、12時間攪拌した。反応液中に飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)を加え、エーテル(3×30 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(30

mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた油状物はシリカゲル(8 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し385 mg(99%)の**27**を油状物として得た。

$n_D^{20.5}$ 1.4663; $[\alpha]_D^{20.5}$ - 99.2° (c = 1.00, $CHCl_3$).

$C_{22}H_{40}O_5Si$	calc.	C	64.04	H	9.77
(412.6)	found		64.30		9.74

IR (film) : ν = 1765 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 0.06 (s, 6 H, $SiCH_3$), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.99～2.92 (m, 12 H, H-4, 5, 6, CCH_2CHO, $OCHCH_3O$ and OCH_2CH_3), 1.45 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.89 (s, 4 H, H-2, 3), 3.26～3.86 (m, 5 H, CH_2CHO, CH_2OSi and OCH_2CH_3), 4.52～5.04 (m, 1 H, $OCHCH_3O$).

(1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-2-(1-Ethoxyethoxy)-3-(1-methyl-9-oxa-8-oxotricyclo[4.3.0.0^{4,7}]-non-7-yl)-propan-1-ol (28):

27(1.92 g, 6.43 mmol)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液に、氷冷下テトラ*n*-ブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(14 mL, 1.0 M, 14 mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、飽和硫酸アンモニウム溶液(100 mL)を加え酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。

得られた粗生成物はシリカゲル(65 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し1.32 g(95%)の**28**を油状物として得た。

$n_D^{20.5}$ 1.4826; $[\alpha]_D^{20.5}$ - 7.59° (c = 0.705, $CHCl_3$).

$C_{16}H_{26}O_5$	calc.	C	64.40	H	8.78
(298.4)	found		64.21		8.96

IR (film) : ν = 3460 (br s, OH), 1760 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.01～3.03 (m, 12 H, 3-H, nonyl H-4, 5, 6, OCHCH_3O and OCH_2CH_3), 1.47 (s, 3 H, nonyl 1-CH_3), 1.91 (s, 4 H, nonyl H-2, 3), 3.25～5.04 (m, 6 H, H-1, 2, OCHCH_3O and OCH_2CH_3).

(1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-2-(1-Ethoxyethoxy)-3-(1-methyl-9-oxa-8-oxotricyclo[4.3.0.0^{4,7}]-non-7-yl)-propanal (29):

塩化オキサリル(580 μl, 6.70 mmol)の無水塩化メチレン(25 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 - 78° Cでジメチルスルホキシド(950 μl, 13.3 mmol)を滴下し、Swern試薬の溶液を調製した。この溶液に**28**(1.33 g, 4.46 mmol)の無水塩化メチレン(10 mL)を加え、0.5時間攪拌した。トリエチルアミン(4.97 mL, 35.7 mmol)を加え、1時間かけて室温まで上げた。反応液を水(50 mL)にあけエーテル(50 mL)と酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナト

リウム(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(28 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し1.28 g(97%)の**29**を油状物として得た。

$n_D^{20.7}$ 1.4785; $[\alpha]_D^{20.7}$ - 2.95° (c = 1.31, $CHCl_3$).

$C_{16}H_{24}O_5$	calc.	C	64.84	H	8.16
(296.4)	found		64.68		8.08

IR (film) : ν = 2720 (w, O=C-H), 1760 (s, C=O), 1730 cm^{-1} (s, H-C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.03～2.97 (m, 12 H, 3-H, nonyl H-4, 5, 6, OCHCH_3O and OCH_2CH_3), 1.47 (s, 3 H, nonyl 1-CH_3), 1.91 (s, 4 H, nonyl H-2, 3), 3.33～3.75 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 3.97～4.88 (m, 2 H, H-2 and OC*H*CH_3O), 9.66 (m, 1 H, CHO).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-(*E*)-4-(1-ethoxyethoxy)-2-methyl-5-(1-methyl-9-oxa-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{4,7}]non-7-yl)pent-2-enoate (30):

2-(トリメチルシリル)エチル 2-ジエチルホスホノプロパノエート(3.35 g, 10.8 mmol)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下氷冷下でカリウム*t*-ブトキシド(1.02 g, 9.01 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、- 78° Cに冷却した。この溶液に**29**(1.28 g, 4.23 mmol)の無水テトラヒドロフラン(10

mL)を加え、室温に上げ0.5時間攪拌した。反応液を水(100 mL)にあけエーテル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(80 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し1.85 g(95%)の**30**を油状物として得た。

$n_D^{20.7}$ 1.4782; $[\alpha]_D^{20.7}$ - 2.74° (c = 2.48, $CHCl_3$).

$C_{24}H_{40}O_6Si$	calc.	C	63.68	H	8.91
(452.7)	found		63.23		9.17

IR (film) : ν = 1765 (s, lactone C=O), 1710 (s, ester C=O), 1650 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.05 (s, 9 H, $SiCH_3$), 0.87～2.96 (m, 14 H, 5-H, nonyl H-4, 5, 6, OCH$C\mathit{H}_3$O and $SiCH_2$), 1.41, 1.46 (each s, 3 H, nonyl 1-CH_3) 1.90 (br s, 7 H, 2-CH_3 and nonyl H-2, 3), 3.30～3.88 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 4.10～6.12 (m, 4 H, H-4, OC$\mathit{H}CH_3$O and CO_2CH_2), 6.45～6.88 (m, 1 H, H-3).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-(*E*)-4-hydroxy-2-methyl-5-(1-methyl-9-oxa-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{4,7}]non-7-yl)pent-2-enoate (31):

30(196 mg, 0.433 mmol)のメタノール(8 mL)溶液に、室温下*p*-トルエンスルホ

ン酸ピリジニウム(35 mg, 0.14 mmol)を加え10時間撹拌した。重炭酸ナトリウムを加え減圧濃縮し、 飽和硫酸アンモニウム溶液(30 mL)にあけ、 酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。 合わせた抽出液は飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(5 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し79 mg(48%)の**31**を油状物として得た。

$n_D^{20.7}$ 1.4981; $[\alpha]_D^{21.0}$ + 1.3° (c = 0.36, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{32}O_5Si$	calc.	C	63.12	H	8.48
(380.6)	found		62.76		8.58

IR (film) : ν = 3450 (br s, OH), 1755 (s, lactone C=O), 1710 (s, ester C=O), 1650 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.06 (s, 9 H, $SiCH_3$), 0.92～1.17 (m, 2 H, $SiCH_2$), 1.42～2.80 (m, 6 H, H-5 and nonyl H-4, 5, 6), 1.50 (s, 3 H, nonyl 1-CH_3), 1.90 (br s, 4 H, nonyl H-2, 3), 1.96 (br s, 3 H, 2-CH_3), 4.11～4.87 (m, 3 H, C*H*OH and CO_2CH_2), 6.63～6.87 (m, 1 H, H-3).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-(*E*)-2-methyl-5-(1-methyl-9-oxa-8-oxo-tricyclo[4.3.0.0^{4,7}]non-7-yl)-4-oxopent-2-enoate (32):

31(0.45 g, 1.2 mmol)の無水塩化メチレン(10 mL)溶液に、氷冷下粉砕した分子

ふるい(1.10 g)とピリジニウムジクロロクロメート(1.35 g, 3.59 mmol)を加え室温で1.75時間攪拌した後、 さらに分子ふるい(0.20 g)と酸化剤(250 mg, 0.660 mmol)を追加し、1時間攪拌した。反応混合物はフロリジルろ過し、エーテルで溶出し減圧濃縮した。得られた粗生成物はヘキサンから再結晶し0.18 gの**32**を無色針状結晶として得た。母液からはシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後、再結晶して30 mgの**32**を回収した。合計 0.21 g(47%)。

mp 115～116° C; $[\alpha]_D^{21.2}$ + 54° (c = 0.23, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{30}O_5Si$	calc.	C	63.46	H	7.99
(378.5)	found		63.77		8.02

IR (CCl_4) : ν = 1770 (s, lactone C=O), 1720 (s, ester C=O), 1700 (s, ketone C=O), 1620 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.07 (s, 9 H, $SiCH_3$), 1.06 (dd, 2 H, J = 8.1 Hz, $SiCH_2$), 1.57 (s, 3 H, nonyl 1-CH_3), 1.70 (d, 1 H, J = 9.9 Hz, nonyl H_{endo}-5), 1.95 (s, 4 H, nonyl H-2, 3), 2.08～2.60 (m, 2 H, nonyl H-4 and H_{exo}), 2.29 (d, 3 H, J = 1.8 Hz, 2-CH_3), 2.75 (dd, 1 H, J = 5.4 Hz, nonyl 6-H), 2.90 (d, 1 H, J = 18.9 Hz, one of 5-H), 3.20 (d, 1 H, J = 18.9 Hz, one of H-5), 4.30 (dd, 2 H, J = 8.1 Hz, CO_2CH_2), 7.08 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, H-3).

(1'*R*,4'*S*,6'*R*,7'*S*)-(*E*)-2-Methyl-5-(1-methyl-9-oxa-8-oxotricyclo[4.3.0.0^{4,7}]-non-7-yl)-4-oxo-pent-2-enamide (Pinthunamide) (1):

32(39.4 mg, 0.100 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.2 mL)溶液に、氷冷下テトラ*n*-ブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(0.3 mL, 1.0 M, 0.3 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、水(30 mL)にあけ塩酸で酸性にした後エーテル(2×50 mL)と酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出液は乾燥(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。得られたカルボン酸とジシクロヘキシルカルボジイミド(33.7 mg, 0.160 mmol)のジメトキシエタン(1.0 mL)溶液に、氷冷下N-ヒドロキシこはく酸イミド(37.0 mg, 0.320 mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。反応液をヘキサンで希釈しセライトろ過し減圧濃縮した。得られた活性化エステルのテトラヒドロフラン(2.0 mL)に、氷冷下29%アンモニア水(1.0 mL, 17 mmol)を加え1時間攪拌した。反応液を水(30 mL)にあけ酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。 合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し16.5 mg(三工程 57%)の**1**を結晶として得た。分析用サンプルは酢酸エチルから再結晶し、無色針状結晶を得た。
mp 187～189° C [natural sample : mp 183～189° C, mmp 182～189° C];
$[\alpha]_D^{21.5}$ + 60° (*c* = 0.19, EtOH). [natural sample : $[\alpha]_D^{21.5}$ + 56° (*c* = 0.18, EtOH), lit.2 : mp 190～193° C, $[\alpha]_D^{20}$ + 73.4° (*c* = 1.0, EtOH).]

$C_{15}H_{19}O_4N$	calc.	C	64.97	H	6.91	N	5.05
(277.3)	found		64.71		6.88		5.07

IR ($CHCl_3$) : ν = 3550, 3430 (w, NH), 1760 (s, lactone C=O), 1680 (s, ketone and amide C=O), 1625 (w, C=C), 1585 cm^{-1} (w, NH).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.54 (s, 3 H, nonyl 1-CH_3), 1.73 (d, 1 H, J = 10.8 Hz, nonyl H_{endo}-5), 1.94 (s, 4 H, nonyl H-2, 3), 2.19 (dt, 1 H, J = 10.8, 5.4 Hz, nonyl H_{exo}-5), 2.26 (d, 3 H, J = 1.5 Hz, 2-CH_3), 2.45 (m, 1 H, nonyl H-4), 2.72 (t, 1 H, J = 5.4 Hz, nonyl H-6), 2.90 (d, 1 H, J = 18.2 Hz, one of H-5), 3.20 (d, 1 H, J = 18.0 Hz, one of H-5), 5.48 (br, 1 H, one of NH_2), 5.84 (br, 1 H, one of NH_2), 6.88 (d, 1 H, J = 1.5 Hz, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) : δ = 14.9 (2-CH_3), 22.9 (nonyl 5-C), 24.9 (nonyl 1-CH_3), 29.9 (nonyl 2-C), 40.5 (nonyl 4-C), 44.1 (5-C), 47.4 (nonyl 6-C), 53.7 (nonyl 7-C), 88.7 (nonyl 1-C), 128.2 (3-C), 144.9 (2-C), 170.1 (1-C), 178.0 (nonyl 8-C), 198.3 (4-C).

(1*R*,5*S*,7*R*)-1,4-Dimethyl-7-(1-ethoxyethoxy)-2-oxabicyclo[3.2.2]nonan-3-one (39):

ヘキサメチルジシラザン(6.01 mL, 28.5 mmol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、－78°Cで*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(16.5 mL, 1.65 M, 27.2 mmol)を滴下し、リチウムヘキサメチルジシラジドの溶液を調製した。さらにヘキサメチルホスホリックトリアミド(8.62 mL, 49.5 mmol)を加えた後、**16**(6.00 g, 24.8 mmol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を加え0.7時間攪拌した。ヨウ化メチル(1.99 mL, 31.9 mmol)を滴下した後、室温で16時間攪拌し、水(100 mL)にあけエーテル(2×100 mL)抽出した。合わせた抽出液は水(100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(700 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し5.35 g(84%)の**39**を油状物として得た。また、0.41 g(6%)の**16**を原料回収した。

$n_D^{20.4}$ 1.4727; $[\alpha]_D^{20.4}$ － 57.8° (c = 0.690, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{24}O_4$	calc.	C	65.60	H	9.44
(256.3)	found		65.51		9.41

IR (film) : ν = 1720 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.09～1.45 (m, 12 H, 1, 4-CH_3, OCHCH_3O and

OCHCH_3), 1.51～2.38 (m, 7 H, H-5, 6, 8, 9), 2.59～2.98 (m, 1 H, H-4), 3.28～4.09 (m, 3 H, H-7 and OCH_2CH$_3$), 4.49～4.98 (m, 1 H, OCHCH$_3$O).

(1*R*,5*S*,7*R*)-1,4-Dimethyl-7-hydroxy-2-oxabicyclo[3.2.2]nonan-3-one (40):

39(5.25 g, 20.5 mmol)のメタノール(100 mL)溶液に室温下、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(0.32 g, 1.27 mmol)を加え12時間攪拌した。反応液に重炭酸ナトリウムを加え減圧濃縮し、飽和硫酸アンモニウム溶液(100 mL)にあけ、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(100 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し3.77 g(quant.)の**40**を油状物として得た。

$n_D^{21.1}$ 1.5026; $[\alpha]_D^{20.1}$ - 18.9° (c = 0.620, $CHCl_3$).

$C_{10}H_{16}O_3$	calc.	C	65.19	H	8.75
(184.2)	found		65.02		8.84

IR (film) : ν = 3460 (br s, OH), 1700 cm^{-1} (br s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.30 (d, 2.2 H, J = 7.4 Hz, major 4-CH$_3$), 1.32 (d, 0.8 H, J = 7.4 Hz, minor 4-CH$_3$), 1.38 (s, 3 H, 1-CH$_3$), 1.46～2.46 (m, 7 H, H-5, 6, 8, 9), 2.60～2.97 (m, 1 H, H-4), 3.81～4.14 (m, 1 H, H-7).

(1*R*,5*S*,7*R*)-1,4-Dimethyl-2-oxa-7-*p*-toluenesulfonyloxybicyclo[3.2.2]nonan-3-one (38):

40(3.53 g, 19.2 mmol)と4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(470 mg, 3.85 mmol)のピリジン(50 mL)溶液に氷冷下、塩化*p*-トルエンスルホニル(37.5 g, 197 mmol)を加え室温で67時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、砕いた氷と水(100 mL)を加え過剰の試薬を分解し酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた抽出液は水(200 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(200 mL)、飽和食塩水(200 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(200 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、さらにヘキサンから再結晶し5.87 gの**38**を無色針状結晶として得た。母液からはシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後、再結晶して0.10 gの**38**を回収した。合計 5.97g(92%)。

mp 98 ～ 105° C; $[\alpha]_D^{20.4}$ - 69.3° (c = 0.930, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{22}O_5S$	calc.	C	60.34	H	6.55
(338.4)	found		60.24		6.52

IR (film) : ν = 1735 (s, C=O), 1600 (w, arom. C=C), 1380, 1195, 1185 cm^{-1} (s, OSO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.16 (s, 2.2 H, CH_3), 1.28 (d, 0.8 H, J = 7.4 Hz, major 4-CH_3), 1.32 (d, 3 H, J = 7.4 Hz, minor 4-CH_3), 1.43～2.37 (m, 7 H, H-5,

6, 8, 9), 2.48 (s, 3 H, Ar CH_3), 2.53～2.99 (m, 1 H, H-4), 4.51～4.78 (m, 1 H, H-7), 7.39 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, H_{arom}), 7.81 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, H_{arom}).

(1*R*,4*S*,6*R*,7*S*)-1,7-Dimethyl-9-oxa-tricyclo[4.3.0.0^{4,7}]nonan-8-one(37):

ヘキサメチルジシラザン(5.70 mL, 26.9 mmol)の無水テトラヒドロフラン(140 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cで*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(16.0 mL, 1.66 M, 26.6 mmol)を滴下し、リチウムヘキサメチルジシラジドの溶液を調製した。さらにヘキサメチルホスホリックトリアミド(4.63 mL, 26.7 mmol)を加えた後、**38**(3.00 g, 8.86 mmol)の無水テトラヒドロフラン(13 mL)を加え、40°Cに加熱し0.5時間攪拌した。反応液を水(200 mL)にあけエーテル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は水(200 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。 得られた粗生成物はシリカゲル(250 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し770 mg(ca.52%)の**37**を油状物として得た。このものには構造不明の不純物が微量混入しており、これ以上精製を行なわず次の反応に用いた。

HRMS : calc. for $C_{10}H_{14}O_2$: 166.0994, found : 166.0985.

IR (CCl_4) : ν = 1770 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.37 (s, 3 H, 7-CH_3), 1.46 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.68

(d, 1 H, J = 9.7 Hz, H-5), 1.90 (s, 4 H, H-2, 3), 1.98～2.50 (m, 3 H, H-4, 5, 6).

副産物として412mg(28%)の**41**を油状物として得た。

HRMS : calc. for $C_{10}H_{15}ON$: 165.1154, found : 165.1151.

IR (film) : ν = 2245 cm^{-1} (s, C≡N).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.28 (d, 3 H, J = 8.2 Hz, CHCH_3), 1.33 (s, 3 H, 1-CH_3), 0.90～2.61 (m, 8 H, H-3, 4, 5, 6, and CHCH$_3$), 3.00 (d, 1 H, J = 5.0 Hz, H-2).

(1'*R*,2'*R*,5'*S*,6'*S*)-(2,6-Dimethyl-2-hydroxybicyclo[3.1.1]hept-6-yl)methanol (45):

37(1.57 g, ca.9.42 mmol)の無水エーテル(30 mL)溶液に、氷冷下注意深く水素化リチウムアルミニウム(0.86 g, 22.7 mmol)を加え、室温下で13時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水(0.86 mL)、15% 水酸化ナトリウム(0.86 mL)、水(2.58 mL)の順に加え、しばらく室温で攪拌した。反応混合物はセライトろ過し、温めたテトラヒドロフランで洗い、減圧濃縮した。得られた粗生成物は シリカゲル(100 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、さらにヘキサンから再結晶し995 mg(**38**より 32%)の**45**を無色針状結晶として得た。

mp 85～86° C; $[\alpha]_D^{22.4}$ - 33.9° (c = 0.900, $CHCl_3$).

$C_{10}H_{18}O_2$	calc.	C	70.55	H	10.66
(170.3)	found		70.52		10.60

IR (CCl_4) : ν = 3630 (w, monomeric OH), 3360 cm^{-1} (br s, OH).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.04 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, H_{endo}-7'), 1.32 (s, 6 H, 2', 6-CH_3), 1.57～2.50 (m, 7 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7'), 2.70～3.10 (br, 1 H, 1-OH), 3.21 (d, 1 H, J = 10.8 Hz, one of H-1), 4.03 (d, 1 H, J = 10.8 Hz, one of H-1).

(1'*R*,2'*R*,5'*S*,6'*S*)-(2,6-Dimethyl-2-hydroxybicyclo[3.1.1]hept-6-yl)methyl-2,2-dimethylpropanoate (46):

45(405 mg, 2.38 mmol)のピリジン(13 mL)溶液に氷冷下、塩化ピバロイル(585 μl , 4.75 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、砕いた氷と水(50 mL)を加え過剰の試薬を分解しエーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は水(100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(18 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、605 mg(quant.)の**46**を油状物として得た。

$n_D^{21.7}$ 1.4669; $[\alpha]_D^{22.0}$ - 6.36° (c = 1.74, $CHCl_3$).

$C_{15}H_{26}O_3$	calc.	C	70.83	H	10.30
(254.4)	found		70.99		10.20

IR (film) : ν = 3525 (br s, OH), 1730, 1710 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.02 (d, 1 H, J = 7.0 Hz, H_{endo}-7'), 1.19 (s, 9 H, t-Bu), 1.28 (s, 6 H, H-2', 6'), 1.47～2.46 (m, 3 H, H-1', 5', and H_{exo}-7'), 1.87 (s, 4 H, H-3', 4'), 4.09 (d, 1 H, J = 11.3 Hz, C*H*HOCO), 4.37 (d, 1 H, J = 11.3 Hz, C*H*HOCO).

(1'*R*,2'*R*,5'*S*,6'*S*)-(2,6-Dimethyl-2-trimethylsilyloxybicyclo[3.1.1]hept-6-yl)methyl-2,2-dimethylpropanoate (47):

46(591 mg, 2.23 mmol)と4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(56 mg, 0.46 mmol)とトリエチルアミン(3.32 mL, 23.8 mmol)の塩化メチレン(20 mL)溶液に氷冷下、塩化トリメチルシラン(1.51 mL, 11.9 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)にあけエーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は水(50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(25 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、754 mg(99%)の**47**を

油状物として得た。

$n_D^{22.2}$ 1.4574; $[\alpha]_D^{22.5}$ - 3.60° (c = 1.33, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{34}O_3Si$	calc.	C	66.21	H	10.49
(326.6)	found		66.26		10.48

IR (film) : ν = 1730 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.13 (s, 9 H, $SiCH_3$), 1.07 (d, 1 H, J = 9.4 Hz, H_{endo}-7'), 1.20 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.29 (s, 6 H, 2', 6'-CH_3), 1.45～2.38 (m, 3 H, H-4', 5', H_{exo}-7'), 1.84 (s, 4 H, H-3', 4'), 3.83 (d, 1H, J = 12.2 Hz, C*H*HOCO), 4.60 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, C*H*HOCO).

(1'*R*,2'*R*,5'*S*,6'*S*)-(2,6-Dimethyl-2-trimethylsilyloxybicyclo[3.1.1]hept-6-yl)methanol (48):

47(736 mg, 2.52 mmol)の無水エーテル(15 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下氷冷しながらメチルリチウムのエーテル溶液(10.2 mL, 1.10 M, 11.2 mmol)を加え1時間攪拌した。 反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム(50 mL)にあけエーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(25 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し506 mg(93%)の

48を油状物として得た。

$n_D^{22.1}$ 1.4748; $[\alpha]_D^{22.6}$ - 36.2° (c = 2.22, $CHCl_3$).

$C_{13}H_{26}O_2Si$	calc.	C	64.41	H	10.81
(242.4)	found		64.74		10.74

IR (film) : ν = 3460 cm^{-1} (br s, OH).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.20 (s, 9 H, $SiCH_3$), 1.00 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, H_{endo}-7'), 1.33 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.36 (s, 3 H, 2'-CH_3), 1.52～2.42 (m, 7 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7'), 2.67 (dd, 1 H, J = 3.0, 10.7 Hz, OH), 3.06 (dd, 1 H, J = 10.7, 10.7Hz, one of H-1), 3.98 (dd, 1 H, J = 3.0, 10.7 Hz, one of H-1).

Ethyl (1'*R*,2'*R*,5'*S*,6'*S*)-(*E*)-3-(2,6-dimethyl-2-trimethylsilyloxybicyclo[3.1.1]hept-6-yl)-prop-2-enoate (49):

塩化オキサリル(350 μl, 4.02 mmol)の無水塩化メチレン(10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 - 78° Cでジメチルスルホキシド(600 μl, 8.45 mmol)を滴下し、Swern試薬の溶液を調製した。この溶液に**48**(488 mg, 2.01 mmol)の無水塩化メチレン(4 mL)を加え1.5時間攪拌した。トリエチルアミン(2.24 mL, 16.1 mmol)を加え10分間攪拌した後、1時間かけて室温まで上げた。反応液を水(100 mL)にあけエーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム(50

mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗アルデヒド(ν = 1710 cm^{-1})は精製せず、すぐに次の反応に用いた。

トリエチル ホスホノアセタート(2.35 g, 10.5 mmol)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下氷冷下でカリウム*t*-ブトキシド(1.13 g, 9.25 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、−78° Cに冷却した。この溶液に先ほど得られた粗アルデヒドの無水テトラヒドロフラン(6 mL)を加え、50° Cに加熱して21時間攪拌した。反応液を水(150 mL)にあけエーテル(2×150 mL)で抽出した。 合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(35 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し499 mg(二工程 80%)の**49**を油状物として得た。

$n_D^{21.5}$ 1.4809; $[\alpha]_D^{21.5}$ + 50.9° (c = 1.48, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{30}O_3Si$	calc.	C	65.76	H	9.74
(310.5)	found		66.01		9.70

IR (film) : ν = 1720 (s, C=O), 1640 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.11 (s, 9 H, $SiCH_3$), 1.05 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, H_{endo}-7'), 1.31 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.31 (t, 3 H, J = 9.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.35 (s, 3 H, 2'-CH_3), 1.72～2.47 (m, 7 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7'), 4.18 (q, 2 H, J

= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 5.61 (d, 1 H, J = 16.9 Hz, H-3), 7.60 (d, 1 H, J = 16.9 Hz, H-2).

Ethyl (1'*R*,2'*R*,5'*S*,6'*S*)-3-(2,6-dimethyl-2-trimethylsilyloxybicyclo[3.1.1]hept-6-yl)-propanoate (50):

49(484 mg, 1.56 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に酸化白金(100 mg, 0.440 mmol)を加え、水素雰囲気下室温で、1時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(30 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し398 mg(82%)の**50**と脱保護された21 mgの**36**(6%)をそれぞれ油状物として得た。

$n_D^{22.0}$ 1.4670; $[\alpha]_D^{22.0}$ - 3.20° (c = 1.08, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{32}O_3Si$	calc.	C	65.33	H	10.32
(312.5)	found		65.61		10.25

IR (film) : ν = 1740 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.11 (s, 9 H, $SiCH_3$), 1.02 (d, 1 H, J = 9.9 Hz, H_{endo}-7'), 1.19 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.28 (t, 3 H, J = 6.3 Hz, OCH_2CH_3), 1.29 (s, 3 H, 2'-CH_3), 1.43～2.61 (m, 11 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7' and H-2, 3), 4.13 (q, 2 H, J = 6.3 Hz, OCH_2CH_3).

Ethyl (1'*R*,2'*R*,5'*S*,6'*S*)-3-(2,6-dimethyl-2-hydroxybicyclo[3.1.1]hept-6-yl)propanoate (36):

50(387 mg, 1.24 mmol)の無水テトラヒドロフラン(8 mL)溶液に、氷冷下テトラ*n*-ブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(4 mL, 1 M, 4 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、水(50 mL)にあけ硫酸アンモニウム溶液で飽和し、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(30 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し268 mg(90%)の**36**を油状物として得た。

$n_D^{22.0}$ 1.4799; $[\alpha]_D^{22.0}$ + 9.75° (c = 0.885, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{24}O_3$	calc.	C	69.96	H	10.06
(240.3)	found		69.59		10.16

IR (film) : ν = 3510 (br s, OH), 1735, 1720 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) δ = 1.05 (d, 1 H, *J* = 10.2 Hz, H_{endo}-7'), 1.19 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.26 (s, 3 H, 2'-CH_3), 1.33 (t, 3 H, *J* = 11.7 Hz, OCH_2CH_3), 1.53～2.64 (m, 11 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7' and H-2, 3), 4.12 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, OCH_2CH_3).

Ethyl (1'*S*,5'*S*,6'*S*)-3-(2,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-yl)propanoate(34) and Ethyl (1'*S*,5'*S*,6'*S*)-3-(6-methyl-2-methylenebicyclo[3.1.1]hept-6-yl)propanoate (35):

36(256 mg, 1.07 mmol)と4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン(1.56 g, 12.8 mmol)の無水塩化メチレン(40 mL)溶液に氷冷下、塩化トリフルオロメタンスルホニル(568 μl, 5.33 mmol)を加え室温で7時間攪拌した。反応液を水(100 mL)にあけエーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(20 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、**34**と**35**の混合物を油状物として得、さらに硝酸銀を添加したシリカゲル(15 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、63.3 mg(26%)の**34**と49.0 mg(20%)の**35**をそれぞれ油状物として得た。

34 : $n_D^{21.2}$ 1.4747; $[\alpha]_D^{21.2}$ — 29.5° (c = 1.09, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{22}O_2$ calc. C 75.63 H 9.97

(222.3) found 75.59 9.95

IR (film) : ν = 1740 (s, C=O), 1655 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.10 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, H_{endo}-7'), 1.24 (s, 3 H, H-6'), 1.24 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.38～2.48 (m, 9 H, H-1', 4', 5', and H_{exo}-7'), 1.70 (d, 3 H, J = 1.6 Hz, 2'-CH_3), 4.11 (q, 2 H, J = 7.2 Hz,

OCH_2CH_3), 5.24 (br s, 1 H, H-3').

35 : $n_D^{19.4}$ 1.4821; $[\alpha]_D^{19.4}$ - 9.63° (c = 1.26, $CHCl_3$).

HRMS : calc. for $C_{14}H_{22}O_2$: 222.1620, found : 222.1604.

IR (film) : ν = 3080 (w, C=CH), 1735 (s, C=O), 1640 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.21 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.25 (t, 3 H, J= 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.45 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, H_{endo}-7'), 1.72～2.62 (m, 11 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7' and H-2, 3), 4.11 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 4.59, 4.67 (each br s, 2 H, C=CH_2).

(1'*S*,5'*S*,6'*S*)-3-(2,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-yl)propan-1-ol (51):

34(63.3 mg, 0.280 mmol)の無水トルエン(3 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 -78° Cで水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(820 μl, 1.02 M, 0.840 mmol)を加え、低温室(4° C)で13時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水(33 μL)、15% 水酸化ナトリウム(33 μl)、水(33 μL)の順に加え、しばらく室温で攪拌した。反応混合物はセライトろ過し、温めたテトラヒドロフランで洗い、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、41.5 mg(81%)の**51**を油状物として得た。

$n_D^{21.1}$ 1.4927; $[\alpha]_D^{21.1}$ - 41.2° (c = 1.15, $CHCl_3$).

$C_{12}H_{20}O$	calc.	C	79.94	H	11.18
(180.3)	found		79.58		11.11

IR (film) : ν = 3350 (br s, OH), 3040 (w, C=CH), 1655 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.70～1.77 (m, 4 H, H-1, 2), 1.19 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, H_{endo}-7'), 1.27 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.71 (s, 3 H, 2'-CH_3), 1.81～2.46 (m, 5 H, H-1', 4', 5', and H_{exo}-7'), 3.46～3.72 (m, 2 H, H-3), 5.22 (br s, 1 H, H-3').

Ethyl (1'*S*,5'*S*,6'*S*)-(*E*)-5-(2,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-yl)-2-methylpent-2-enoate (52):

塩化オキサリル(135 μL, 1.55 mmol)の無水塩化メチレン(5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 - 78° Cでジメチルスルホキシド(220 μL, 3.11 mmol)を滴下し、Swern試薬の溶液をを調製した。この溶液に**51**(137 mg, 0.761 mmol)の無水塩化メチレン(3 mL)を加え、0.5時間攪拌した。トリエチルアミン(508 μL, 5.02 mmol)を加え0.5時間攪拌した後、1時間かけて室温まで上げた。反応液を水(50 mL)にあけエーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム(30 mL)、飽和食塩水(30mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗アルデヒド(ν = 1730cm^{-1})は精製せず、すぐに次の反応に用いた。

先ほど得られた粗アルデヒドの無水塩化メチレン(5 mL)に、室温下(カルボエトキシエチリデン)トリフェニルホスフィン(780 mg, 2.15 mmol)を加え、16時間撹拌した。減圧濃縮後、ヘキサンに懸濁しセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し171 mg(二工程 86%)の**52**を油状物として得た。

$n_D^{21.3}$ 1.4931; $[\alpha]_D^{20.1}$ - 26.6° (c = 0.715, $CHCl_3$).

$C_{17}H_{26}O_2$	calc.	C	77.82	H	9.99
(262.4)	found		77.46		10.08

IR (film) : ν = 1710 (s, C=O), 1650 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.80～2.50 (m, 9 H, H-1', 4', 5', and H_{exo}-7' and H-4, 5), 1.08 (d, 1 H, J = 13.3 Hz, H_{endo}-7'), 1.29 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.29 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.71 (s, 3 H, 2'-CH_3), 1.83 (s, 3 H, 2-CH_3), 4.19 (q, 2 H, J = 7.3 Hz, OCH_2CH_3), 5.23 (br s, 1 H, H-3'), 6.73 (t, 1 H, J = 8.1 Hz, H-3).

(1'*S*,5'*S*,6'*S*)-(*E*)-5-(2,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-yl)-2-methyl-pent-2-enoic Acid [(*E*)-*endo*-α-Bergamoten-12-oic Acid] (2):

52(146 mg, 0.556 mmol)のエタノール(11 mL)溶液に、室温下2 N 水酸化ナト

リウム溶液(4.5 mL, 9.0 mmol)を加え44時間攪拌した。減圧濃縮してエタノールを溜去した後、2 N 塩酸を加えて pH 1 とし、エーテル(3×50 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。得られた粗生成物は - 16° Cで2回ペンタンから再結晶し、50 mgの**2**を無色針状結晶として得た。母液からはシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後、- 78° Cで再結晶して56 mgの**2**を回収した。合計 106 mg(81%)。

mp 59～60° C; $[\alpha]_D^{19.2}$ - 32.8° (c = 1.05, $CHCl_3$). [Lit.12 : mp 51～52° C; $[\alpha]_D^{28}$ - 15.6° (c = 1, $CHCl_3$).]

$C_{15}H_{22}O_2$	calc.	C	76.88	H	9.46
(234.3)	found		76.96		9.62

IR (CCl_4) : ν = 1687 (s, C=O), 1642 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.18 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, H_{endo}-7'), 1.24 (dddd, 1 H, J = 5.1, 11.4, 13.5 Hz, one of H-5), 1.29 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.52 (dddd, 1 H, J = 5.1, 11.4, 13.5 Hz, one of H-5), 1.70 (q, 3 H, J = 1.8 Hz, 2'-CH_3), 1.82 (d, J = 1.0 Hz, 3 H, 2-CH_3), 1.89～1.98 (m, 1 H, H-5'), 2.00 (dt, 2 H, J = 1.3, 5.5 Hz, H-4'), 2.02～2.11 (m, 2 H, H-4), 2.19～2.26 (m, 1 H, H-1'), 2.37 (dt, 1 H, J = 5.6, 8.7 Hz, H_{exo}-7'), 5.22～5.24 (m, 1 H, H-3'), 6.87 (tq, 1 H, J = 7.5, 1.5 Hz, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) : δ = 11.8 (C), 22.85 (C), 22.94 (C), 24.3 (C), 31.0 (C), 31.5 (C), 32.4 (C), 40.2 (C), 40.4 (C), 46.1 (C), 116.8 (C), 126.4 (C), 143.5 (C), 146.0 (C), 173.3 (C-1).

(1'*S*,5'*S*,6'*S*)-3-(6-Methyl-2-methylenebicyclo[3.1.1]hept-6-yl)propan-1-ol (53):

35(49.0 mg, 0.220 mmol)の無水トルエン(3 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 -78°Cで水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(640 μl, 1.02 M, 0.650 mmol)を加え、低温室(4°C)で13時間撹はんした。反応混合物を氷冷し、水(26 μL)、15% 水酸化ナトリウム(26 μl)、水(77 μL)の順に加え、しばらく室温で撹拌した。反応混合物はセライトろ過し、温めたテトラヒドロフランで洗い、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、33.4 mg(84%)の**53**を油状物として得た。この物はこれ以上精製せず次の反応に使用した。

$n_D^{19.8}$ 1.5026; $[\alpha]_D^{19.8}$ - 4.46° (c = 0.840, $CHCl_3$);

HRMS : calc. for $C_{12}H_{20}O$: 180.1515, found : 180.1506.

IR (film) : ν = 3340 (br s, OH), 3080 (w, C=CH), 1640 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.82～2.85 (m, 11 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7' and H-2, 3), 1.24 (s, 3 H, H-6'), 1.44 (d, 1 H, J = 9.9 Hz, H_{endo}-7'), 3.36～3.74

(m, 2 H, H-1), 4.59 (br s, 1 H, C=CH*H*), 4.68 (br s, 1 H, C=CH*H*).

Ethyl (1'*R*,5'*S*,6'*S*)-(*E*)-2-Methyl-5-(6-methyl-2-methylenebicyclo[3.1.1]hept-6-yl)-pent-2-enoate (54):

塩化オキサリル(77 μl, 0.88 mmol)の無水塩化メチレン(3 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 - 78° Cでジメチルスルホキシド(131 μl, 1.86 mmol)を滴下し、Swern試薬の溶液を調製した。この溶液に**53**(79.4 mg, 0.440 mmol)の無水塩化メチレン(3 mL)を加え、0.5時間攪拌した。トリエチルアミン(368 μL, 2.64 mmol)を加え0.5時間攪拌した後、1時間かけて室温まで上げた。反応液を水(50 mL)にあけエーテル(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗アルデヒド(ν = 1725 cm^{-1})は精製せず、すぐに次の反応に用いた。

先ほど得られた粗アルデヒドの無水塩化メチレン(4 mL)に、室温下(カルボエトキシエチリデン)トリフェニルホスフィン(529 mg, 1.46 mmol)を加え、16時間攪拌した。減圧濃縮後、ヘキサンに懸濁しセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(20 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し84.5 mg(二工程 73%)の**54**を油状物として得た。

$n_D^{20.1}$ 1.5001; $[\alpha]_D^{20.7}$ + 22.9° (c = 0.640, $CHCl_3$).

HRMS : calc. for $C_{17}H_{26}O_2$: 262.1933, found : 262.1923.

IR (film) : ν = 3075 (w, C=CH), 1710 (s, C=O), 1650 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.80～2.75 (m, 11 H, H-1', 3', 4', 5', and H_{exo}-7', H-4, 5), 1.26 (s, 3 H, H-6'), 1.29 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, OCH_2CH_3), 1.53 (d, 1 H, H_{endo}-7'), 1.81 (s, 3 H, 2-CH_3), 4.19 (q, 2 H, J = 7.3 Hz, OCH_2CH_3), 4.60 (br s, 1 H, C=CH*H*), 4.69 (br s, 1 H, C=CH*H*), 6.72 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, H-3).

(1'*S*,5'*S*,6'*S*)-(*E*)-2-Methyl-5-(6-methyl-2-methylenebicyclo[3.1.1]hept-6-yl)-pent-2-enoic Acid [(*E*)-*endo*-β-Bergamoten-12-oic Acid] (3):

54(73.7 mg, 0.281 mmol)のエタノール(6 mL)溶液に、室温下2 N 水酸化ナトリウム溶液(2.2 mL, 4.4 mmol)を加え44時間攪拌した。減圧濃縮してエタノールを溜去した後、2 N 塩酸を加えて pH 1 とし、エーテル(3×50 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。得られた粗生成物は - 16° Cで2回ペンタンから再結晶し、24.1 mgの**3**を無色針状結晶として得た。母液からはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して27.7 mgの**3**を回収した。合計 51.8mg(79%)。

mp 64.5～67.0° C; $[\alpha]_D^{21.1}$ + 29.5° (c = 0.640, $CHCl_3$). [Lit.12 : mp 66～67° C; $[\alpha]_D^{23}$ + 35.0° (c = 1.05, $CHCl_3$).]

$C_{15}H_{22}O_2$	calc.	C	76.88	H	9.46
(234.3)	found		76.80		9.63

IR (CCl_4) : ν = 1687 (s, C=O), 1642 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.15～1.31 (m, 2 H, H-5), 1.26 (s, 3 H, 6'-CH_3), 1.44 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, H_{endo}-7'), 1.78～1.88 (m, 2 H, H-4'), 1.82 (s, 3 H, 2'-CH_3), 1.97～2.14 (m, 3 H, H-4 and 5'), 2.25～2.36 (m, 2 H, H-1'and H_{exo}-7'), 2.51～2.60 (m, 2 H, H'-3), 4.60 (br s, 1 H, C=CH*H*), 4.67 (br s, 1 H, C=CH*H*), 6.86 (dt, 1 H, J = 7.5, 1.6 Hz, H-3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) : δ = 11.8 (2-CH_3), 22.4 (6'-CH_3), 23.0 (C-4 and 4'), 23.6 (C-3'), 26.6 (C-7'), 33.6 (C-5), 40.2 (C-5'), 42.7 (C-6'), 50.9 (C-1'), 106.9 (C=CH_2), 126.4 (C-2), 145.9 (C-3), 151.3 (C-2'), 173.3 (C-1).

(1*R*,4*S*,6*S*)-6-(1-Ethoxyethoxy)-1-methylbicyclo[2.2.2]octan-2-one (61):

A(6.57 g, 42.6 mmol)のエチルビニルエーテル(100 mL)と塩化メチレン(50 mL)の溶液中に室温下*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(75 mg, 0.30 mmol)を加え、室温下0.75時間攪拌した。反応液中に飽和重炭酸ナトリウム溶液(200 mL)を加え、エーテル(2×150 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた油状物はシリカゲル(200 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し9.64 g(quant.)の**61**を油状物として得た。

$n_D^{17.8}$ 1.4717; $[\alpha]_D^{17.8}$ + 15.2° (c = 1.33, $CHCl_3$).

$C_{13}H_{22}O_3$	calc.	C	68.99	H	9.80
(226.3)	found		68.92		9.78

IR (film) : ν = 1725 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.79～2.72 (m, 13 H, H-4, 5, 7, 8, OCH_2CH_3 and $OCHCH_3O$), 1.04, 1.08 (each s, 3 H, CH_3), 2.28 (br s, 2 H, H-3), 3.37～3.98 (m, 3 H, H-6 and OCH_2CH_3), 4.56～4.93 (m, 1 H, $OCHCH_3O$).

(1*R*,4*S*,6*S*)-1,3-Dimethyl-6-(1-ethoxyethoxy)bicyclo[2.2.2]octan-2-one (62):

ジイソプロピルアミン(6.87 mL, 49.0 mmol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、－40～－50°Cで*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(29.1 mL, 1.61 M, 46.9 mmol)を滴下し、リチウムジイソプロピルアミドの溶液を調製した。－45～－50°Cで**61**(9.60 g, 42.4 mmol)の無水テトラヒドロフラン(35 mL)溶液を加えた後、いったん0°Cに昇温し10分間攪拌し、再び－50°Cに冷却後、ヨウ化メチル(93%, 3.40 mL, 50.7 mmol)を滴下した。0°Cに上げ飽和塩化アンモニウム溶液(150 mL)にあけエーテル(2×150 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)、飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(200 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、9.84 g(97%)の**62**を油状物として得た。

$n_D^{17.2}$ 1.4709; $[\alpha]_D^{17.2}$ + 6.93° (c = 1.51, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{24}O_3$	calc.	C	69.96	H	10.06
(240.3)	found		69.52		10.00

IR (film) : ν = 1722 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.70～2.43 (m, 17 H, H-3, 4, 5, 7, 8, 3-CH_3, OCH_2CH_3 and $OCHCH_3O$), 0.99, 1.03 (each s, 3 H, 1-CH_3), 3.27～3.96 (m, 3 H, H-6 and OCH_2CH_3), 4.66, 4.81 (each q, 1 H, J = 5.3 Hz, $OCHCH_3O$).

(1*R*,4*S*,6*S*)-1,3-Dimethyl-6-(1-ethoxyethoxy)-2-trifluoromethanesulfonyloxy-bicyclo[2.2.2]oct-2-ene (63):

ジイソプロピルアミン(1.57 mL, 11.3 mmol)の無水テトラヒドロフラン(60 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-50～-60°Cで*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(6.33 mL, 1.71 M, 10.8 mmol)を滴下し、リチウムジイソプロピルアミドの溶液を調製した。-60～-70°Cで**62**(2.00 g, 8.32 mmol)の無水テトラヒドロフラン(16 mL)溶液を加えた後、いったん-10～0°Cに昇温し10分間攪拌し、再び-70°Cに冷却後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(3.57 g, 9.99 mmol)を滴下した。0.5時間攪拌後0°Cに上げ、飽和重炭酸ナトリウム溶液(150 mL)にあけエーテル(3×100 mL)抽出した。 合わせた抽出液は飽和食塩水(100 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(90 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し2.73 g(88%)の**63**を油状物として得た。

$n_D^{18.2}$ 1.4419; $[\alpha]_D^{18.2}$ - 3.25° (*c* = 1.02, $CHCl_3$).

$C_{15}H_{23}O_5SF_3$	calc.	C	48.41	H	6.23
(372.1)	found		48.63		6.30

IR (film) : ν = 1685 (s, C=C), 1405, 1212, 1142, 1078, 880 cm^{-1} (OSO_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 0.87～2.19 (m, 15 H, H-5, 7, 8, 1-CH_3, OCH_2CH_3 and $OCHCH_3O$), 1.88 (s, 3 H, 3-CH_3), 2.52 (br s, 1 H, H-4), 3.29～3.74 (m, 3 H, H-

6 and OCH_2CH$_3$), 4.70 (br q, 1 H, J = 5.4 Hz, OCHCH$_3$O).

(1*S*,4*S*,6*S*)-1,3-Dimethyl-6-(1-ethoxyethoxy)bicyclo[2.2.2]oct-2-ene (64):

63(2.73 g, 7.34 mmol)とトリエチルアミン(3.83 mL, 27.5 mmol)とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)アセタート(142 mg, 0.190 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(45 mL)溶液に蟻酸(692 μL, 18.3 mmol)を加え、50～60° Cで40分間攪拌した。反応混合物を水(200 mL)にあけエーテル(3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は水(50 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、フロリジルろ過後、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(40 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し1.60 g(97%)の**64**を油状物として得た。

$n_D^{18.5}$ 1.4635; $[\alpha]_D^{18.5}$ - 6.51° (c = 1.23, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{24}O_2$	calc.	C	74.95	H	10.78
(224.3)	found		74.89		10.86

IR (film) : ν = 1650 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.72～2.18 (m, 15 H, H-5, 7, 8, 1-CH$_3$, OCH$_2$CH_3 and OCHCH_3O), 1.80 (d, 3 H, J = 1.1 Hz, 3-CH$_3$), 2.28 (br s, 1 H, H-4), 3.21～3.86 (m, 3 H, H-6 and OCH_2CH$_3$), 4.70 (q, 1 H, J = 5.5 Hz, OCHCH$_3$O), 5.47 (br s, 1 H, H-2).

(1*S*,2*S*,4*S*)-1,5-Dimethylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (65):

64(6.49 g, 28.9 mmol)のメタノール(120 mL)溶液に室温下、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(0.50 g, 1.99 mmol)を加え16時間攪拌した。反応液に重炭酸ナトリウムを加えセライトろ過、氷水浴で減圧濃縮した後、エーテル希釈し、シリカゲルろ過、再び氷水浴で減圧濃縮した。得られた粗生成物はヘキサンから再結晶し、3.48 gの**65**を無色針状結晶として得た。母液からはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して0.66 gの**65**を回収した。合計 4.14 g(94%)。mp 90.5～92.0° C; $[\alpha]_D^{18.3}$ - 50.4° (c = 1.21, $CHCl_3$).

$C_{10}H_{16}O$	calc.	C	78.90	H	10.59
(152.2)	found		78.46		10.62

IR ($CHCl_3$) : ν = 3580 (w, monomeric OH), 3250 (br w, OH), 1630 cm^{-1} (br w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.77～2.22 (m, 6 H, H-3, 7, 8), 1.18 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.82 (d, 3 H, J = 1.7 Hz, 5-CH_3), 2.32 (br s, 1 H, H-4), 3.37～3.64 (m, 1 H, H-2), 5.41 (br d, 1 H, J = 1.7 Hz, H-6).

(1*S*,2*S*,4*S*)-1,5-Dimethylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-one (66):

塩化オキサリル(2.59 mL, 29.7 mmol)の無水塩化メチレン(70 mL)溶液に、ア

ルゴン雰囲気下 - 55～ - 65° Cでジメチルスルホキシド(3.27 mL, 45.7 mmol)を滴下し、Swern試薬の溶液を調製した。この溶液に - 60～ - 70° Cで**65**(3.48 g, 22.9 mmol)の無水塩化メチレン(25 mL)を加え、約1時間攪拌した。トリエチルアミン(12.7 mL, 91.1 mmol)を加え、1時間かけて0° Cまで上げた。反応液を水(100 mL)にあけエーテル(2×100 mL)で抽出した。合わせた抽出液は1N 塩酸(100 mL)、 飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)、 飽和食塩水(100 mL)で洗い、 乾燥($MgSO_4$)、シリカゲルろ過し、氷水浴で減圧濃縮した。得られた粗生成物は減圧蒸溜し3.35 g(98%)の**66**を油状物として得た。

bp 103～105° C/23 mmHg; $n_D^{18.3}$ 1.4868; $[\alpha]_D^{18.3}$ - 443° (c = 1.31, $CHCl_3$).

HRMS : calc. for $C_{10}H_{14}O$: 150.1045, found : 150.1027.

IR (film) : ν = 1723 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.68～2.30 (m, 4 H, H-7, 8), 1.18 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.84 (d, 3 H, J = 1.7 Hz, 5-CH_3), 2.06 (d, 2 H, J = 2.6 Hz, H-3), 2.67 (br s, 1 H, H-4), 5.45 (br s, 1 H, H-6).

(1*S*,4*S*)-1,5-Dimethyl-2-{(*E*)-1-propenyl}bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (60 and 60'):

マグネシウム(削状 0.121 g, 4.98 mmol)のテトラヒドロフラン(6 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下でcis-ブロモプロペン(0.51 mL, 5.95 mmol)を加え加熱して反

応を開始し、Grignard試薬の溶液を調製した。別の反応容器で無水塩化セリウム(0.73 g, 2.96 mmol, 直前に反応容器内で減圧下140° Cで3時間乾燥したもの)を無水テトラヒドロフラン(15 mL)に懸濁し、室温下15時間攪拌した。この懸濁液に**66**(150 mg, 0.999 mmol)の無水テトラヒドロフラン(3 mL)溶液を加え0.5時間攪拌後、0° Cに冷却し先ほどのGrignard試薬の溶液(5 mL)を滴下した。0° Cで3.5時間、室温下0.5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)にあけエーテル(2×50 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(15 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し121 mg(63%)の**60**と**60'**の混合物を油状物として得た。

$n_D^{18.7}$ 1.5042; $[\alpha]_D^{18.7}$ - 62° (c = 0.22, $CHCl_3$).

$C_{13}H_{20}O$	calc.	C	81.20	H	10.48
(192.3)	found		80.77		10.50

IR (film) : ν = 3490 (br w, OH), 1643 cm^{-1} (br w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.70～2.47 (m, 13 H, H-3, 4, 7, 8, 5-CH_3 and C=CHCH_3) 1.05, 1.15 (each s, 3 H, 1-CH_3), 5.28～5.70 (m, 3 H, H-6 and CH=CH).

(1*R*,2*R*,6*R*)-1,2,9-Trimethylbicyclo[4.4.0]dec-9-en-4-one (59):

水素化カリウム(1.20 g, 20% 鉱油懸濁液, 5.98 mmol)を反応容器内でアルゴン雰囲気下無水トルエン(2×5mL)で洗った後、無水トルエン(30 mL)に懸濁した。**60**と**60'**の混合物(399 mg, 2.07 mmol)の無水トルエン(10 mL)溶液を加え2.5時間加熱還流した。-10°Cに冷却し冷水(20 mL)を加えた後、飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)にあけエーテル(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$),減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(50 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、107 mg(27%)の**59**を油状物として得た。また84 mg(21%)の**60'**を回収した。

$n_D^{18.3}$ 1.5051; $[\alpha]_D^{18.3}$ - 44.0° (c = 1.05, $CHCl_3$).

$C_{13}H_{20}O$	calc.	C	81.20	H	10.48
(192.3)	found		81.02		10.61

IR (film) : ν = 1712 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.64～2.43 (m, 8 H, H-2, 3, 5, 6, 7), 0.93 (d, 3 H, J = 5.4 Hz, 2-CH_3), 1.10 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.67 (s, 3 H, 9-CH_3), 2.58 (br dd, 2 H, J = 5.4 Hz, H-8), 5.31 (br s, 1 H, H-10).

(1*R*,6*S*,10*R*)-8-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-1,3,10-trimethylbicyclo[4.4.0]dec-2-ene (73):

59(204 mg, 1.06 mmol)と2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(0.59 g, 5.66 mmol)の無水ベンゼン(10 mL)溶液に*p*-トルエンスルホン酸一水和物(20 mg, 0.105 mmol)を加え、0.25時間加熱還流した(還流中に脱水するため分子ふるいをいれた滴下ロートを反応容器につけている)。飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)にあけエーテル(2×50 mL)で抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(30 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$),減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、243 mg(83%)の**73**を油状物として得た。

$n_D^{18.3}$ 1.4978; $[\alpha]_D^{18.3}$ + 16° (c = 0.30, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{30}O_2$	calc.	C	77.65	H	10.86
(278.4)	found		77.72		10.90

IR (film) : ν = 1640 (br w, C=C), 1110 cm^{-1} (s, C-O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.70～2.33 (m, 10 H, H-4, 5, 6, 7, 9, 10), 0.86 (d, 3 H, J = 7.2 Hz, 10-CH_3), 0.90 (s, 6 H, CCH_3), 1.02 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.63 (br s, 3 H, 3-CH_3), 3.29～3.73 (m, 4 H, OCH_2), 5.25 (br s, 1 H, 2-H).

(1*R*,2*R*,6*S*)-8-Acetyl-1,2-dimethyl-4-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-bicyclo[4.3.0]non-8-ene (58):

73(137 mg, 0.493 mmol)の無水塩化メチレン(25 mL)溶液に、-85°C以下でオゾンを吹き込んだ。反応液が青変したことを確認した後、窒素で過剰のオゾンを除いた。-85°C以下でトリフェニルホスフィン(155 mg, 0.592 mmol)の無水塩化メチレン(3 mL)溶液を加えた後、約2時間かけて室温まであげた。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物は95%エタノール(10 mL)に溶解し、氷冷下15%水酸化ナトリウム溶液(3.5 mL, 1.3 mmol)を加え、室温下約4時間攪拌した。反応液をエーテル(2×30 mL)抽出した。合わせた抽出液は水(20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物は薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し62.1 mg(43%)の**58**を油状物として得た。

$n_D^{19.4}$ 1.4986; $[\alpha]_D^{19.4}$ - 24.6° (c = 1.36, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{28}O_3$	calc.	C	73.93	H	9.63
(292.4)	found		73.76		9.82

IR (film) : ν = 1663 (s, C=O), 1603 cm^{-1} (s, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ = 0.89 (d, 3 H, J = 5.4 Hz, 2-CH_3), 0.90 (s, 3 H, CCH_3), 1.01 (s, 3 H, CCH_3), 1.04 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.13～2.49 (m, 6 H, H-2, 3, 5, 6), 2.27 (s, 3 H, CH_3C=O), 2.49～2.75 (m, 2 H, H-7), 3.20～3.74 (m, 4 H, OCH_2),

6.65 (br s, 1 H, H-9).

(1*R*,2*R*,6*S*,8*S*)-8-Acethyl-1,2-dimethyl-4-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-bicyclo[4.3.0]nonane (74):

73(93.6 mg, 0.320 mmol)の酢酸エチル(10 mL)溶液に、氷冷下酸化白金(17.2 mg, 7.57×10^{-3} mmol)を加え、水素雰囲気下室温で、0.25時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(5 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し83.7 mg(89%)の**74**を油状物として得た。

$n_D^{18.4}$ 1.4877; $[\alpha]_D^{18.4}$ - 15.4° (c = 1.41, $CHCl_3$).

$C_{18}H_{30}O_3$	calc.	C	73.43	H	10.27
(294.4)	found		73.44		10.36

IR (film) : ν = 1710 cm^{-1} (s, C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.84 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, 2-CH_3), 0.90 (s, 3 H, CCH_3), 0.93 (s, 3 H, CCH_3), 0.96 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.00～2.52 (m, 10 H, H-2, 3, 5, 6, 7, 9), 2.12 (s, 3 H, CH_3C=O), 2.66～3.03 (m, 1 H, H-8), 3.45 (s, 2 H, OCH_2), 3.49 (s, 2 H, OCH_2).

(1*R*,2*R*,6*S*,8*R*)-8-Acetyl-1,2-dimethyl-4-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-8-methoxycarbonylbicyclo[4.3.0]nonane (75):

74(83.7 mg, 0.284 mmol)とヘキサメチルジシラザン(300 μL, 1.42 mmol)の無水塩化メチレン(8 mL)溶液に、 -22°Cでヨウ化トリメチルシラン(101 μL, 0.710 mmol)を加えた後、-4°Cにあげ20分間攪拌した。反応液を氷冷下でペンタン(10 mL)と飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)を攪拌している中に少しずつ加え、ペンタン(2×30 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(20 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(5 g)カラムクロマトグラフィーにより手早く精製し98.0 mg(94%)のシリルエノールエーテル(ν = 1692 cm^{-1})を油状物として得た。この物はこれ以上精製せず、すぐに次の反応に使用した。

先ほど得られたシリルエノールエーテル(98.0 mg, 0.266 mmol)の無水テトラヒドロフラン(8 mL)溶液に、-19°～-18.5°Cでメチルリチウムのエーテル溶液(500 μL, 1.09 M, 0.545 mmol)を滴下し、0.5時間攪拌した後、-74.5～-73°Cでシアノメチルホルメート(58 μL, 0.731 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.8 mL)溶液を加えた。 -10°Cに上げた後、氷水(30 mL)にあけエーテル(2×30 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(13 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し64.2 mg(69%)の**75**を固形物として得た。分析用サンプルはヘキサンから再結晶することにより無色針状結晶と

して得た。副産物として16.2 mg(17%)のO-アシル化体(ν = 1755 cm^{-1})も得られた。

mp 81.5～82.5° C; $[\alpha]_D^{21.3}$ + 58.4° (c = 1.01, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{32}O_5$	calc.	C	68.15	H	9.15
(352.5)	found		68.11		9.17

IR ($CHCl_3$) : ν = 1735 (br w, ester C=O), 1710 cm^{-1} (s, ketone C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.86 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, 2-CH_3), 0.93 (s, 6 H, CCH_3), 0.98 (s, 3 H, 1-CH_3), 1.04～2.75 (m, 10 H, H-2, 3, 5, 6, 7, 9), 2.01 (s, 3 H, CH_3C=O), 3.45 (br s, 2 H, OCH_2), 3.50 (br s, 2 H, OCH_2), 3.72 (s, 3 H, OCH_3).

(1'*R*,2'*R*,6'*S*,8'*R*)-Spiro[3-oxa-2,5-dioxocyclopentane-1,8'-1',2'-dimethyl-4'-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)bicyclo[4.3.0]nonane] (82):

75(232 mg, 0.658 mmol)とヘキサメチルジシラザン(0.85 mL, 4.0 mmol)の無水塩化メチレン(10 mL)溶液に、-19° Cでヨウ化トリメチルシラン(281 μL, 1.98 mmol)を加えた後、室温にあげ2時間攪拌した。反応液を氷冷下でペンタン(10 mL)と飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)を攪拌している中に少しずつ加え、ペンタン(2×50 mL)抽出した。合わせた抽出液は水(10 mL)、飽和食塩水(10

mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗シリルエノールエーテル(ν = 1615 cm^{-1})はこれ以上精製せず、すぐに次の反応に使用した。

m-クロロ過安息香酸(80%, 157 mg, 0.729 mmol)の無水ヘキサン(5 mL)懸濁液に、-16°Cで先ほど調製した粗シリルエノールエーテルの無水ヘキサン(7 mL)溶液を加えた。3°C以下で4時間攪拌した後、セライトろ過し、減圧濃縮した。得られた粗シリルエーテルはこれ以上精製せず、すぐに次の反応に使用した。

先ほど得られたシリルエーテルの無水塩化メチレン(10 mL)溶液に、-22°Cでトリエチルアミン・フッ化水素のコンプレックス(0.20 g, 1.65 mmol)を加え、3°C以下で1時間攪拌した。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)と10%チオ硫酸ナトリウム溶液(5 mL)を加え0.5時間攪拌した後、エーテル(50 mL, 2×20 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和食塩水(20 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗ヒドロキシケトン(ν = 3420 cm^{-1})はこれ以上精製せずすぐに次の反応に使用した。

先ほど得られたヒドロキシケトンのエーテル(15 mL)溶液に、シリカゲル(8 g)を加え室温下約10時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(20 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し126 mg(57%)の**82**を泡状結晶として得た。

mp 43.5～52.0° C; $[\alpha]_D^{21.8}$ - 19.8° (c = 0.875, $CHCl_3$).

$C_{19}H_{28}O_5$	calc.	C	67.83	H	8.53
(336.4)	found		68.25		8.39

IR ($CHCl_3$) : ν = 1802 (s, lactone C=O), 1758 cm^{-1} (s, ketone C=O).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.88 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, 2'-CH_3), 0.92 (s, 3 H, CCH_3), 0.97 (s, 3 H, CCH_3), 1.02 (s, 3 H, 1'-CH_3), 1.08～2.82 (m, 10 H, H-2', 3', 5', 6', 7', 9'), 3.43 (s, 2 H, OCH_2), 3.51 (s, 2 H, OCH_2), 4.60 (s, 2 H, H-4).

(1'*R*,2'*R*,6'*S*,8'*R*)-Spiro[5-methylene-3-oxa-2-oxocyclopentane-1,8'-1',2'-dimethyl-4'-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)bicyclo[4.3.0]nonane] (83):

反応容器内でトリフェニルメチルホスホニウムブロミド(0.70 g, 1.96 mmol)を90～95° Cで18.5時間減圧下乾燥した後、アルゴン置換し無水1,2-ジメトキシエタン(18 mL)の懸濁液とした。- 18° Cで*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.05 mL, 1.60 M, 1.68 mmol)を滴下し、- 10～- 12° Cで1時間攪拌した後 - 20° Cで静置し "salt free" のWittig試薬の溶液を調製した。 **82**(15.2 mg, 4.51×10^{-2} mmol)の無水1,2-ジメトキシエタン(1 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 - 9.5° Cで先ほど調製した "salt free" のWittig試薬の溶液(2 mL)を加えた。1時間攪拌した後、水(30 mL)にあけエーテル(2×30 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭

酸ナトリウム溶液(20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(6 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し8.1 mg(54%)の**83**を固形物として得た。分析用サンプルはヘキサンから再結晶することにより無色棒状結晶として得た。

mp 113.2～115.0° C; $[\alpha]_D^{21.8}$ - 19.8° (c = 0.875, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{30}O_4$	calc.	C	71.82	H	9.04
(334.5)	found		71.99		9.12

IR ($CHCl_3$) : ν = 1770 (s, C=O), 1673 cm^{-1} (w, C=CH_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.87 (s, 3 H, CCH_3), 0.91 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, 2'-CH_3), 1.02 (s, 3 H, CCH_3), 1.06 (s, 3 H, 1'-CH_3), 1.15～2.59 (m, 10 H, H-2', 3', 5', 6', 7', 9'), 3.26～3.76 (m, 4 H, OCH_2), 4.70～4.84 (m, 2 H, H-4), 4.95～5.06 (m, 1 H, C=CH*H*), 5.06～5.17 (m, 1 H, C=CH*H*).

(1'*R*,2'*R*,6'*S*,8'*R*)-Spiro[5-methylene-3-oxa-2-oxocyclopentane-1,8'-1',2'-dimethyl-4'-oxobicyclo[4.3.0]nonane] (84):

83(85.0 mg, 0.254 mmol)の含水(0.5 mL)アセトン(22 mL)溶液に、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム(11.7 mg, 4.65×10^{-2} mmol)を加え9時間加熱還流した。反応液を冷却後、重炭酸ナトリウムを加え減圧濃縮した後、エーテル希釈し、

セライトろ過、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製して59.0 mg(93%)の**84**を油状物として得た。

$n_D^{19.3}$ 1.5164; $[\alpha]_D^{19.3}$ - 10.6° (c = 0.640, $CHCl_3$). [lit.25 : $[\alpha]_D^{25}$ - 5°]

$C_{15}H_{20}O_3$	calc.	C	72.55	H	8.12
(248.3)	found		72.35		8.16

IR (film) : ν = 1770 (s, lactone C=O), 1712 (s, ketone C=O), 1670 cm^{-1} (w, $C=CH_2$).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 1.00 (d, 3 H, J = 6.5 Hz, 2'-CH_3), 1.22 (s, 3 H, 1'-CH_3), 1.73 (t, 3 H, J = 13.5 Hz, H-6'), 2.03 (d, 1 H, J = 14.0 Hz, one of H-9'), 2.04～2.32 (m, 5 H, H-2', 3', 7'), 2.12 (d, 1 H, J = 14.0 Hz, one of H-9'), 2.61 (dd, 1 H, J = 6.5, 14.5 Hz, one of H-5'), 2.73 (ddt, 1 H, J = 2.4, 6.7, 13.4 Hz, one of H-5'), 4.76 (dt, 1 H, J = 2.1, 12.8 Hz, one of H-4), 4.79 (dt, 1 H, J = 2.1, 12.8 Hz), 5.04～5.07 (m, 2 H, $C=CH_2$).

(1'*R*,2'*R*,4'*S*,6'*S*,8'*R*)-Spiro[5-methylene-3-oxa-2-oxocyclopentane-1,8'-1',2'-dimethyl-4'-hydroxybicyclo[4.3.0]nonane] (85):

84(56.0 mg, 0.226 mmol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下 - 8° Cで水素化トリ*t*-ブトキシアルミニウムリチウムの無水テトラヒド

ロフラン溶液(1.30 mL, 0.49 M, 0.637 mmol)を加え、-2° Cで2時間攪拌した。反応液に0.5 N 塩酸(10 mL)を加え過剰の試薬を分解した後、さらに0.5 N 塩酸(10 mL)にあけエーテル(2×50 mL)抽出した。合わせた抽出液は飽和重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)、飽和食塩水(20 mL)で洗い、乾燥($MgSO_4$)、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(10 g)カラムクロマトグラフィーにより精製し48.8 mg(86%)の**85**を固形物として得た。分析用サンプルはヘキサンから再結晶することにより無色針状結晶として得た。なおβ-エピマーは5.5 mg(9.7%)の油状物として得た。

mp 93.0～93.6° C [lit.17 and 25 : 91～93° C]; $[\alpha]_D^{19.2}$ - 8.68° (c = 0.965, $CHCl_3$). [lit.25 : $[\alpha]_D^{25}$ - 4°]

$C_{15}H_{22}O_3$	calc.	C	71.97	H	8.86
(250.3)	found		72.07		8.87

IR ($CHCl_3$) : ν = 3620 (w, monomeric OH), 3300 (br w, OH), 1765 (s, C=O), 1670 cm^{-1} (w, C=CH_2).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.89 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, 2'-CH_3), 0.99 (s, 3 H, 1'-CH_3), 1.07～2.87 (m, 11 H, H-2', 3', 5', 6', 7', 9'), 4.03～4.22 (br s, 1 H, H-4'), 4.68～4.84 (m, 2 H, H-4), 4.96～5.08 (m, 1 H, C=CH*H*), 5.08～5.22 (m, 1 H, C=CH*H*).

(1'*R*,2'*R*,4'*S*,6'*S*,8'*R*)-Spiro[5-methylene-3-oxa-2-oxocyclopentane-1,8'-4'-angeloyl-1',2'-dimethylbicyclo[4.3.0]nonane] (Homogynolide A) (4):

アンゲル酸(139 mg, 1.39 mmol)の無水トルエン(1 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下水冷しながら(20° C以下)で塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル(201 μL, 1.29 mmol)とトリエチルアミン(179 μL, 1.29 mmol)を加え室温下2時間撹はんした。この反応混合液に、**85**(46.0 mg, 0.184 mmol)の無水トルエン溶液(2.5 mL)を加え約70° Cで約26時間時間撹拌した。反応混合液を冷却下後、エーテル(15 mL)希釈、セライトろ過、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲル(20 g)カラムクロマトグラフィー、及び薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し58.9 mg(96%)の**4**を固形物として得た。このものはヘキサンから再結晶することにより48.2 mgの無色針状結晶とし、分析用サンプルとして用いた。

mp 63.5～65.0° C [lit.17 : (natural) 62～65° C, lit.25 : 62～64° C];

$[\alpha]_D^{19.2}$ - 27.1° (c = 1.14, $CHCl_3$). [lit.25 : $[\alpha]_D^{25}$ — 22°]

$C_{20}H_{28}O_4$	calc.	C	72.26	H	8.49
(332.4)	found		71.97		8.54

IR ($CHCl_3$) : ν = 1770 (s, C=O), 1710 (s, C=O), 1670 (w, C=CH_2), 1645 cm^{-1} (w, C=C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS) : δ = 0.90 (d, 3 H, J = 6.5 Hz, 2'-CH_3), 1.02 (s, 3 H,

1'-CH_3), 1.51 (dddd, 1 H, J = 2.9, 12.6, 15.5 Hz, one of H-3' or H-5'), 1.69～1.74 (m, 1 H, H-2'), 1.79～1.96 (m, 3 H, H-3' and H-5' except one of H-5' or H-3'), 1.85 (br s, 3 H, angeloyl CCH_3), 1.99 (dd, 3 H, J = 1.0, 7.5 Hz, angeloyl =CHCH_3), 2.03 (br s, 2 H, H-9'), 2.11 (dd, 1 H, J = 6.3, 12.8 Hz, one of H-7'), 2.30～2.35 (m, 1 H, H-6'), 2.44 (t, 1 H, J = 13.3 Hz, one of H-7'), 4.76 (dt, 1 H, J = 2.2, 12.8 Hz, one of H-4), 4.79 (dt, 1 H, J = 2.2, 12.8 Hz, one of H-4), 5.03 (s, 1 H, C=CH*H*), 5.10 (t, 1 H, J = 2.3 Hz, C=CH*H*), 5.17 (quint, 1 H, J = 3.0 Hz, H-4'), 6.05 (qq, 1 H, J = 1.0, 7.5 Hz, angeloyl =C*H*CH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) : δ = 15.7(C), 15.9(C), 18.8(C), 20.9(C), 27.3(C), 28.6(C), 34.2(C), 43.5(C), 44.60(C), 44.65(C), 48.7(C), 49.7(C), 69.6(C), 70.3(C), 105.6(C), 127.9(C), 138.3(C), 150.4(C), 167.1(C), 182.5(C).

参考文献及び注釈

1. K. Mori and E. Nagano, *Biocatalysis*, **3**, 25 (1990).
2. Y. Kimura, H. Nakajima, T. Hamasaki, F. Sugawara, L. Parkanyi, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1267 (1989).
3. Y. Kimura, H. Nakajima, T. Hamasaki, T. Matsumoto, Y. Matusda, and A. Tsuneda, *Agri. Biol. Chem.*, **54**, 813 (1990).
4. K. Mori and H. Watanabe, *Pure & Appl. Chem.*, **61**, 543 (1989).
   H. Watanabe and K. Mori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2919 (1991).
5. K. Mori and E. Nagano, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 1589 (1992).
6. T. Kitahara, M. Miyake, M. Kido, K. Mori, *Tetrahedron*: *Asymmetry*, **1**, 775 (1990).
7. 未発表データ：渡邊　秀典　助教授の実験による。75% yield, 97% e.e.
8. S. D. Larsen and S.A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8015 (1977).
9. O. Mitunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
10. A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **43**, 2480 (1978).
11. J. A. Juvik, B. A. Babka, E. A. Timmerman, *J. Chem. Ecol.*, **14**, 1261 (1988).
12. R. M. Coates, J. F. Denissen, J. A. Juvik, B. A. Babka, *J. Org. Chem.*, **53**, 2186 (1988).
    S. K. Douglass, J. A. Juvik, H.-J. Pyun, R. M. Coates, *J. Chem. Ecol.*, **19**, 11 (1993).

13. Y. Yamamoto and A. J. Thorsteinson, *Appl. Entomol. Zool.*, **3**, 5 (1977).

14. N. D. Mitchell, *Entomol. Exp. Appl.*, **21**, 283 (1977).

15. J. Wilcox, A. F. Howland, R. E. Campbell, *Tech. Bull.-U.S. Dep. Agric.*, 1147 (1956).

16. K. Mori, *Tetrahedron*, **45**, 3233 (1989).

17. J. Harmatha, Z. Samek, M. Synackova, L. Novotny, V. Herout, F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 2047 (1976).

18. J. Jakupovic, M. Grenz, F. Bohlmann, *Planta Med.*, **55**, 571 (1989).

19. J. Nawrot, E. Bloszyk, J. Harmatha, L. Novotny, B. Drozdz, *Acta Entomol. Bohemoslov.*, **83**, 327 (1986).

20. 最初の合成例：D. A. Evans and C. L. Sims, *Tetrahedron Lett.*, 4691 (1973).

21. B. Hartmann, A. M. Kanazawa, J.-P. Depres, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 767 (1991).

22. F. Coelho, J.-P. Depres, T. J. Brocksom and A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 565 (1989).

23. A. Srikrishna, S. Nagaraju and S. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 429 (1994).

24. A. E. Greene, F. Coelho, J.-P. Depres, and T. J. Brocksom, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5661 (1988).

25. B. Hartmann, A. M. Kanazawa, J.-P. Depres, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3875 (1993).

26. 初期のEvansらによる報告：文献31を参照。
最近の利用例：L. A. Paquette and R. E. Maleczka, Jr., *J. Org. Chem.*, **56**, 912 (1991).

27. Tf化：J. E. McMurry and W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 979 (1983).

28. Pd還元：S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4821 (1984).

29. T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4392 (1989).

30. R. A. Holtonらのtaxol合成において立体化学的に混んだケトンに対して塩化メチレン中で収率向上した報告がある。*J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1599 (1994).

31. D. A. Evans, A. M. Golob, N. S. Mandel, and G. S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8170 (1978).

32. A. T. Pudzianowski, J. C. Barrish, S. H. Spergel, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 293 (1992).

33. R. D. Miller, D. R. McKean, *Synthesis*, 730 (1979).

34. L. N. Mander and S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5425 (1983).

35. E. J. Corey and M. Chaykovsky, *Org. Synth.*, **Coll. Vol. 5**, 755 (1967).

36. J. K. Crandall and L. C. Crawley, *Org. Synth.*, **Coll. Vol. 6**, 948 (1988).

37. S. F. Campbell, M. G. Constantino, T. J. Brocksom, N. Petragnani, *Synth. Commun.*, **5**, 353 (1975).

38. E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.*, **43**, 188 (1978).

39. G. M. Rubottom, J. M. Gruber, H. D. Juve, Jr., and D. A. Charleson, *Org. Synth.*, **Coll. Vol. 7**, 282 (1989).

40. B. Hartmann, A. M. Kanazawa, J.-P. Depres, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5077 (1991).

41. Pinthunamide : K. Mori and Y. Matsushima, *Synthesis*, 406 (1993).

Bergamoten-12-oic acids : K. Mori and Y. Matsushima, *Synthesis*, 417 (1994).

Homogynolide A : K. Mori and Y. Matsushima, *Synthesis*, in press.

謝辞

本研究テーマを与えて下さり、なにかとのろまな私を終始御指導頂きました東京大学農学部森謙治教授に、深く感謝致します。また、様々な相談にのって下さり、貴重な御助言を賜りました東京大学農学部北原武教授に、深く感謝致します。

右も左もわからない卒論学生だった私をこれまで熱心に指導していただいた東京大学農学部渡邉秀典助教授に、特に深く感謝致します。また現茨城大学農学部桑原重文助教授、現高砂香料株式会社藤原光彦博士、ならびに現東北大学農学部清田洋正助手には、実験のみならず私的な面でも大変お世話になりました。ここに心から深謝致します。

本研究を遂行するにあたり、pinthunamideの天然サンプル及び各種スペクトルを御供与頂きました鳥取大学農学部木村靖夫教授に、bergamoten-12-oic acidsの各種スペクトルを御提供下さったイリノイ大学のR. M. Coates教授に、またhomogynolide Aの各種スペクトルを御提供頂いたジョセフ・フーリエ大学のA. E. Greene教授にこの場を借りて感謝致します。

サンプルの元素分析に関しては、東京大学農学部内藤洋子技官に大変お世話になりました。ここに深く感謝致します。高分解能NMRスペクトルの測定の際には、東京大学農学部降旗一夫助手に御指導頂きました。ここに深く感謝致します。また高分解能マススペクトルの測定を行なって頂いた井上宗宣氏、小野田孝博氏、堀切裕正氏はじめ研究室の後輩の皆様に感謝致します。

実験を円滑に行なうにあたっては、試薬等を迅速に運んで下さいました

山本薬品の山本氏に、また器具の修理、補充等をして頂きました大内理化の大内氏、水野氏に大変お世話になりました。ここに深く感謝致します。

研究室在籍中、公私にわたってお世話になりました研究生、大学院生、卒論学生の皆様方に心から感謝致します。

inches
cm
Kodak Color Control Patches
© Kodak, 2007 TM: Kodak
Blue
Cyan
Green
Yellow
Red
Magenta
White
3/Color
Black
C
Y
M
Kodak Gray Scale
© Kodak, 2007 TM: Kodak
A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19