

博士論文

昆虫摂食阻害活性を有する Clavigerin 類の光学活性体の合成

柿本 望



# 昆虫摂食阻害活性を有する Clavigerin 類の光学活性体の合成

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 25 年度進学 柿本 望

指導教員

東京大学大学院農学生命科学研究科

教授 渡邊 秀典

## 目次

略語表	1
序論	5
本論	
第一章 背景	
1-1. 昆虫摂食阻害物質	7
1-2. Clavigerin 類	8
1-3. 従来のシクロブタン構築法	10
第二章 Clavigerin 類のラセミ体の合成研究	
2-1. Clavigerin 類の逆合成解析	15
2-2. Ireland Claisen 転位反応によるビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格構築法の開発	17
2-3. (±)-Methoxy Clavigerin B と(±)-Clavigerin B の合成	23
2-4. 改良合成経路の開発	31
2-5. 小括	36
第三章 Clavigerin 類の光学活性体の合成研究	
3-1. 背景	38
3-2. 重水素標識体を用いた Ireland Claisen 転位反応の検証実験	40
3-3. 光学分割の検討	44
3-4. Clavigerin 類の両鏡像体の不斉合成と絶対立体配置の決定	49
3-5. 小括	54
総括	55
実験項	58
参考文献	88
謝辞	92

## 略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetone
<i>aq.</i>	<i>aqueous solution</i>
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bn	benzyl
Bu	butyl
calcd.	calculated
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cp	cyclopentadienyl
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DCM	dichloromethane
decomp.	decomposition
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
d.e.	diastereomeric excess
e.e.	enantiomeric excess
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
	hydrochloride

eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
Hex	<i>n</i> -hexane
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography
imid.	imidazole
Ipc	isopropinocamphenyl
LAH	lithium aluminium hydride
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LiICA	lithium isopropylcyclohexylamide
m	multiplet
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
m.p.	melting point
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
MS	mass spectrometry
MS4A	molecular sieves 4A
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl
NCS	N-chlorosuccinimide
NHPI	N-hydroxyphthalimide
NIS	N-iodosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance

n.r.	no reaction
NOE	nuclear Overhouser effect
<i>o</i> -DCB	<i>o</i> -dichlorobenzene
o.n.	overnight
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
PG	protecting group
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Py.	pyridine
q	quartet
quant.	quantitative
recryst.	recrystallized
r.t.	room temperature
s	singlet
t	triplet
TBACl	tetrabutylammonium chloride
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl

<i>tert</i>	<i>tertiary</i>
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TMS	trimethylsilyl
TMSE	2-(trimethylsilyl)ethyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
tol.	toluene
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state



## 序論

有史以前より人類は、自らの周りの自然現象や人間の存在や行動などに関して様々な疑問を持ち、その謎を解き明かしていく過程で様々な知識を得てきた。その中で生命現象の基礎的な理解からそれを人類の福祉や社会発展にまで活用することを目指した結果生まれた学問体系が農芸化学である。農芸化学は微生物学、生化学、天然物化学など生物に関わる様々な科学分野に広くまたがっているが、どの研究分野も何らかの形で化学物質を基盤としている。天然物化学はその一分野であり、その中で有機合成化学がこれまで生命科学分野において果たしてきた役割は大きい。

その大きな役割の一つが物質の供給である。生命が創り出す有機化合物（天然物）は科学者の知的探究心を喚起せずにはいられない興味深い現象を生み出すばかりではなく、医薬や農薬の資源としても貴重である。しかしこれらの重要な物質は天然からは微量でしか得られないことが多い。そのため応用研究はおろか構造解析研究に対してさえ、十分量の供給を天然からの単離だけに依存することは難しい。この問題は有機合成化学が決定的な解決手段となり、天然物の構造決定や応用研究に向けた試料供与に寄与してきたことは周知の事実である。生命科学分野で扱うべき天然物は広がる一方であり、有機合成化学の存在意義は益々増大するであろう。

では、これからの有機合成化学が果たすべき発展的な役割とは何か。それは複雑な高次構造を有する物質をも大量供給を可能にすることであると筆者は考える。

しばしば天然から複雑な高次構造を有する天然物が単離されるが、置換基の三次元配置や配座の微妙な差異が特異な活性発現に重要な影響を与えることがある。例えば、ステロイドホルモンや中枢作用性アルカロイドは、多環構造の構成原子、縮環様式、置換基の位置や立体化学が異なるだけで、全く異なる生物活性を示すことがある<sup>1,2)</sup>。すなわち、複雑な高次構造を有する化合物は、その構造に様々な機能を備えているといっても過言ではない。

しかし、現在の有機合成化学の力では合成する分子の構造が複雑化するほど大量供給することが困難な場合が多々あり、複雑な天然物をシーズとした医薬の開発を妨げている。故に複雑な高次構造を有する分子をも単純な操作で効率的に構築する手法の開発が強く求められている。

このような背景から筆者は特徴的な生物活性と複雑な高次構造を有する天然物の合成を通して、農学分野のみならず、医学・薬学・工学など幅広い生命科学分野に貢献したいと考えた。特に、生物化学的視点から既存の農薬とは異なる作用機構を有する化合物は、抵抗性の発達を防ぐ可能性があり、新たな農薬のシーズとして魅力的である。また、シクロブタンを含む複雑な多環性構造は実用的な合成手法が少なく、その新たな構築法の提供は合成化学的視点から意義深いと考えた。そこで筆者は、両面から魅力的な *Clavigerin* 類に着目し全合成研究に取り組んだので、詳細を本論にて述べる。

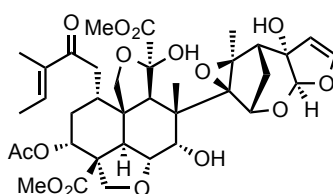
## 本論

### 第一章 背景

#### 1-1. 昆虫摂食阻害物質

昆虫摂食阻害物質とは、「昆虫を直接殺すわけではないが昆虫の摂食を阻害することで、結果的に飢餓から死に至らしめる物質の総称」である。すなわち昆虫は、その物質に触れた時即座に死に至るわけではなく、周囲に餌がありながらそれを摂取することができずに餓死に至る<sup>3)</sup>。この点は伝統的に用いられてきた農薬であるピレスロイド系、塩素系、有機リン系殺虫剤とは作用機構に関して大きく異なる。

昆虫摂食阻害物質は昆虫に対する活性が十分強く、かつ使用濃度において人畜に対して悪影響を及ぼさないのであれば、害虫防除剤として使用可能である。しかし実用化されている例は極めて少なく、アザジラクチン (**1**) を含むインドセンダン (*Azadirachta indica*) の種子抽出物が民間駆虫薬、害虫防除剤として利用されているのみであるのが現状である<sup>4)</sup> (Figure 1)。



Azadirachtin (**1**)

Figure 1. アザジラクチンの構造

## 1-2. Clavigerin 類

### 1-2-1. Clavigerin 類の単離・昆虫摂食阻害活性

このような背景のもと、近年新しい摂食阻害物質である Clavigerin 類が発見されたので詳細について述べる。Clavigerin 類は Asakawa、Perry らによりニュージーランド産の苔類である *Lepidolaena clavigera* (Figure 2) より単離・構造決定されたセスキテルペン (Figure 3) であり、衣類害虫であるコイガやカツオブシムシの幼虫 (Figure 4, 5) に対して摂食阻害活性を有することが報告されている<sup>5)</sup>。また、単離された Clavigerin 類のうち、Methoxy Clavigerin B (5)、Ethoxy Clavigerin B (6)、Methoxy Clavigerin C (7)は、それぞれ Clavigerin B (3) および Clavigerin C (4)の単離精製過程で得られた人工物であることも合わせて報告されている。本化合物群の構造的特徴として、四員環、五員環、六員環の三環性の複雑な構造が挙げられる。各種 NMR スペクトルデータに基づき相対構造は決定されたが、絶対構造は未決定である。また、Clavigerin A (2) は C-8 位の立体化学も未決定である。

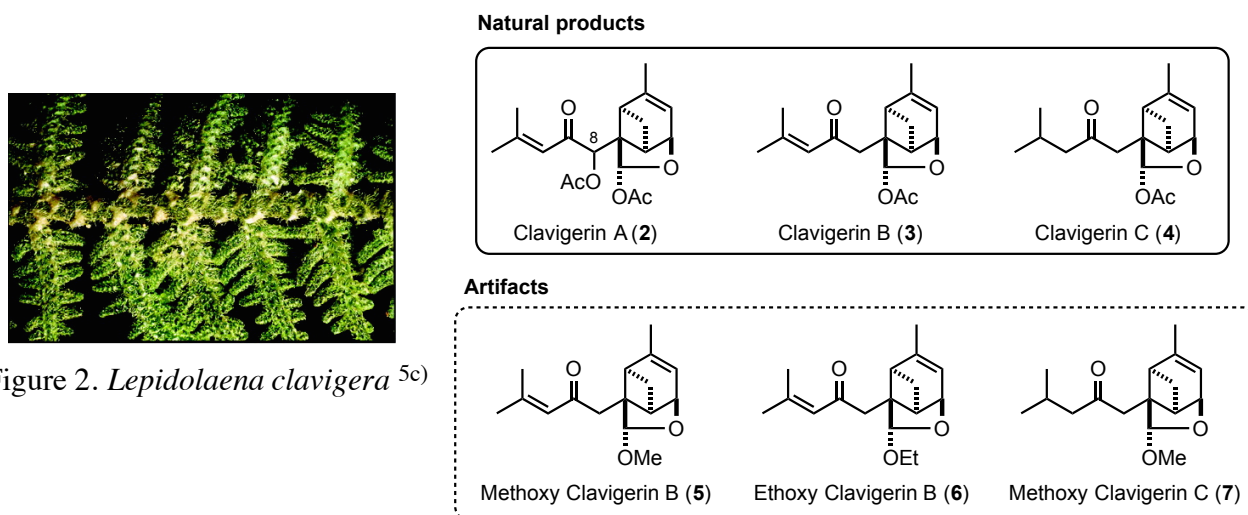


Figure 3. Clavigerin 類



Figure 4. コイガの幼虫<sup>6)</sup>



Figure 5. カツオブシムシの幼虫<sup>7)</sup>

### 1-2-2. Clavigerin 類の推定活性部分構造

前述の Clavigerin 類のうち、Clavigerin B (3)、C (4)がより強い摂食阻害活性を有する。Asakawa らは Clavigerin B (3)、C (4)自体が活性を有するのではなく、これらのアセタール性酢酸エステル部分が 1,4-ジカルボニル構造へと加水分解された 8 や 9 が活性を有するという仮説を提唱している<sup>5c)</sup> (Figure 6)。この仮説は 1,4-ジカルボニル構造が Polygodial (10)<sup>8)</sup>などの昆虫摂食阻害物質に共通の部分構造であることや、活性を示す Clavigerin B (3)、C (4)はアセタール性酢酸エステルが室温でも容易に加水分解され 8 や 9 に変換されるのに対して、活性が弱い Methoxy Clavigerin C (7)はメチルアセタール部分が加水分解されにくいなどの理由から導かれている。しかし Clavigerin A (2)は Clavigerin B (3)、C (4)と同じように加水分解されやすいアセタール性酢酸エステルを有するにも関わらず活性を示さないという矛盾があるなど、構造と活性の相関関係について依然として不明な点が多い。それ故、これら一連の化合物群のさらなる生物活性試験に向けた試料供給が求められている。

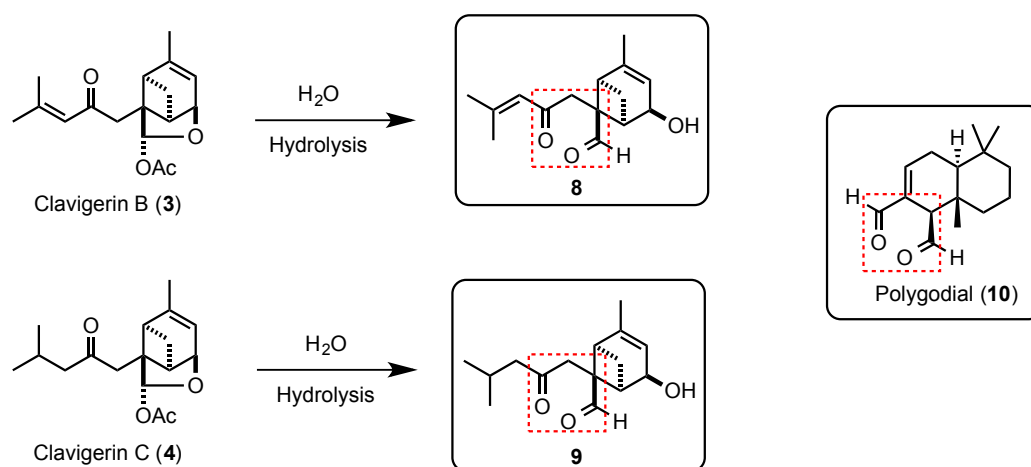


Figure 6. Clavigerin 類の推定活性部分構造

### 1-2-3. ベルガモタンセスキテルペン類

ところで、Clavigerin 類は化学的にはベルガモタンセスキテルペン類に属し、Figure 7 に示すように部分構造としてビシクロ[3.1.1]ヘプテン、またはヘプタンを含むベルガモタン骨格を有している。ベルガモタンセスキテルペン類はこれまで以下に示すような化合物が単離・構造決定されており、現在もその種類は増えつつある<sup>9)</sup>。これらのベルガモタンセスキテルペンの内、昆虫摂食阻害活性を有するのは Clavigerin 類のみであるが、他には蛾の成熟雌に対する産卵刺激活性を示す Bergamotene-12-oic acid (**11**)<sup>10)</sup>や、レタスの根の成長促進活性を有する Pinthunamide (**12**)<sup>11)</sup>など興味深い活性を有するものも存在する。

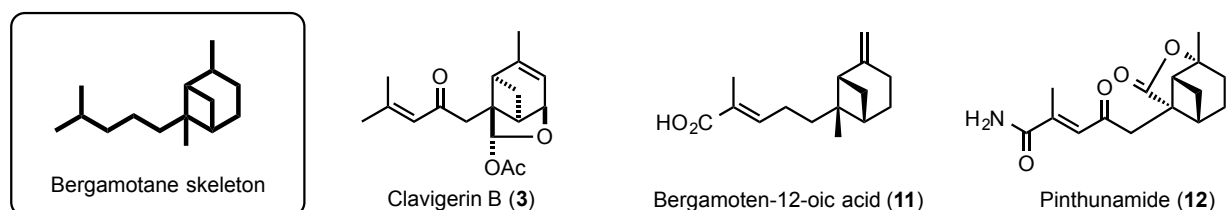


Figure 7. ベルガモタンセスキテルペンの例

### 1-3. 従来のシクロブタン構築法

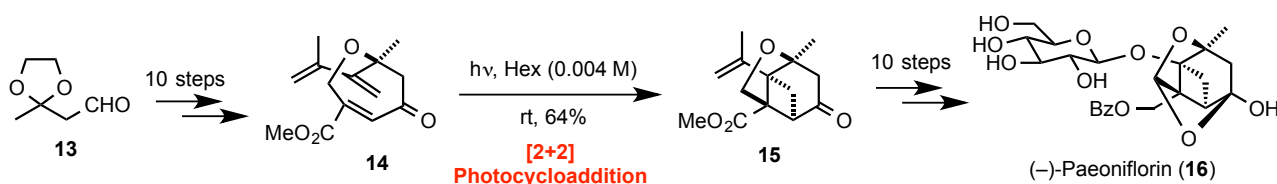
#### 1-3-1. 背景

ベルガモタンセスキテルペンの構造に特徴的なシクロブタンは基本的な環構造の一つであり、多くの生理活性天然物の部分構造として見い出されている。また、その環歪みを利用した反応も開発されるなど、反応中間体としての有用性もこれまでに多数報告されている。しかし有用なシクロブタン合成法が十分確立されているとはいえず、他のシクロアルカンや同じ四員環を有する  $\beta$ -ラクタム骨格<sup>12)</sup>やオキセタン骨格<sup>13)</sup>に比べ構築方法が限られたものとなっている<sup>14)</sup>。

シクロブタンの構築法には主に、アルケンが  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物に付加環化する[2+2]光付加環化反応<sup>15)</sup>が古くから用いられてきた。本反応は位置異性を制御するため、分子間付加環化よりも分子内付加環化が頻用される<sup>16)</sup>。以下に分子内[2+2]光付加環化反応が天然物の合成において活用された例を説明する。

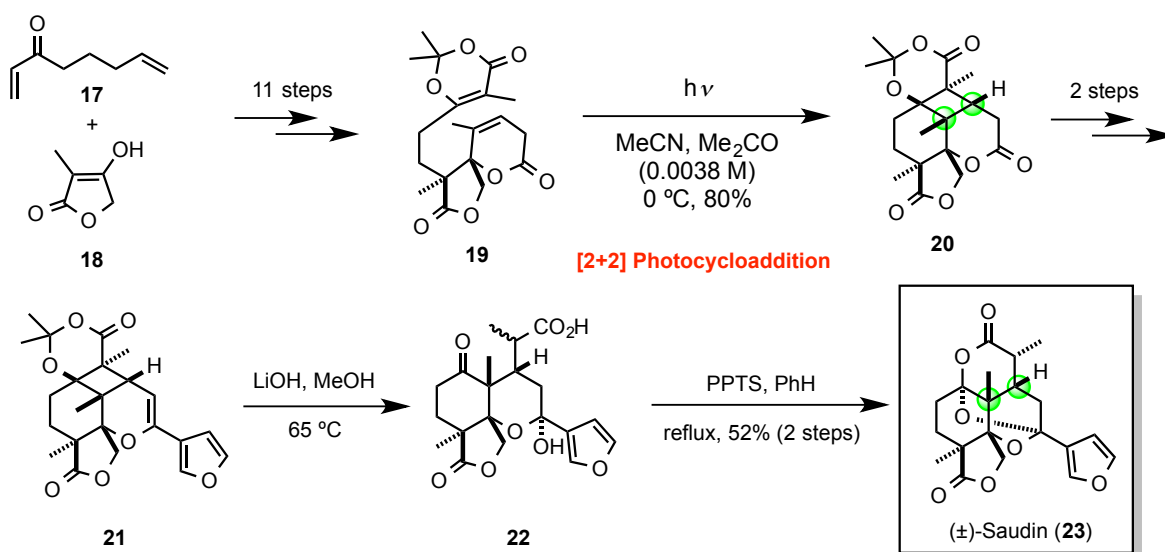
### 1-3-2. 分子内[2+2]付加環化反応

Takano らはアルデヒド **13** から 10 工程の変換反応により得られる **14** に対して、分子内 [2+2] 光付加環化反応を行いシクロブタンを位置および立体選択的に構築している。得られた化合物 **15** より光学分割を含む 10 工程の変換を行い、モノテルペン配糖体である (-)-Paeoniflorin (**16**) の全合成を達成した<sup>17)</sup>。本構築法は他のシクロブタン骨格を有するモノテルペン配糖体の合成にも適用可能な汎用性の高い手法であるといえる。



Scheme 1. Takano らの (-)-Paeoniflorin (**16**) の合成

一方 Winkler らは、**17** と **18** から 11 工程の変換反応で導いた **19** に対して分子内 [2+2] 光付加環化反応を行い、位置および立体選択的に多置換シクロブタン **20** を構築している。得られた化合物 **20** にフラン環を導入した後、加水分解条件に付すことでレトロアルドール反応によるシクロブタンの開裂を進行させ、カルボン酸 **22** とした。最後に酸性条件下加熱条件に付すことで (±)-Saudin (**23**) の合成を達成した<sup>18)</sup>。本合成はシクロブタンが複雑天然物の合成中間体としても有用であることを証明しているといえよう。



Scheme 2. Winkler らの (±)-Saudin (**23**) の合成

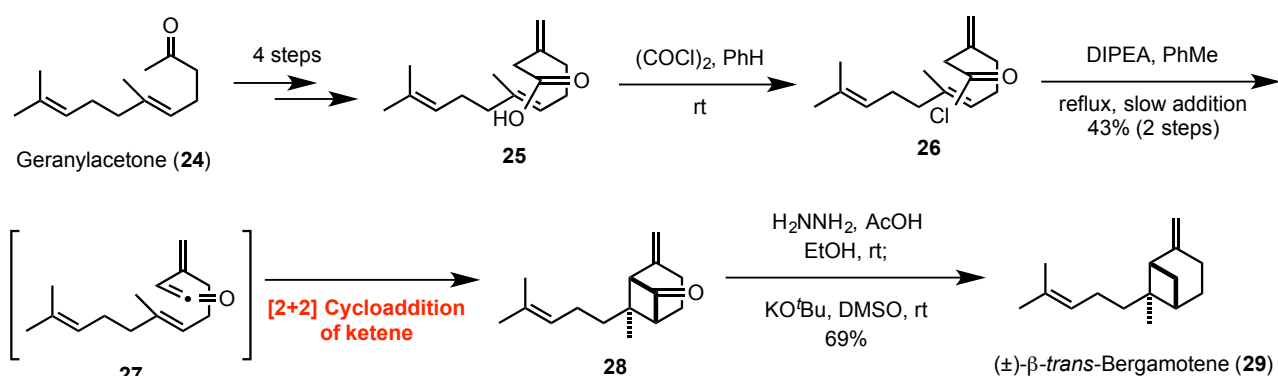
以上の例以外にも分子内[2+2]光付加環化反応を用いてシクロブタンを構築している例は数多く報告されている。一方、本反応は以下に示すようなデメリットが存在する<sup>19)</sup>。

①反応時間：スケールが大きくなるにつれ光の吸収効率が下がる。それゆえ反応完結に要する時間が長くなる。②光照射方法：光の吸収効率を上げるため内部から光源を照射しなければならないなど、特殊な実験装置を必要とする。③反応濃度：高濃度条件では望まない分子間反応やラジカル重合などが併発するため、高希釈条件で反応を行う必要がある。

以上のような欠点のため、分子内[2+2]光付加環化反応は決して汎用性の高い方法とは言えない。特にスケールアップは容易ではなく、大量合成に適した方法とはいえない。

一方ケテンを反応中間体として用いる[2+2]付加環化反応も存在する。Corey らは(±)-β-*trans*-Bergamotene (**29**) の合成において Geranylacetone (**24**) から 4 工程の変換により得られるカルボン酸 **25** を酸塩化物 **26** にした後、塩基存在下加熱条件に付すことで、ケテン **27** の分子内[2+2]付加環化反応を進行させシクロブタンを 43% の収率で構築している。その後 Wolff-Kishner 還元を行い、目的物の合成を達成した<sup>20)</sup> (Scheme 3)。本反応は光照射条件を用いずにシクロブタノンを一挙に構築可能な優れた方法論である。しかしながら、分子内[2+2]光付加環化反応と同様に高希釈条件を必要とするというデメリットが存在する。また不安定な酸塩化物やケテンを用いるため、基質調製の煩雑さなどに問題が生じ、度々低収率の原因となる。

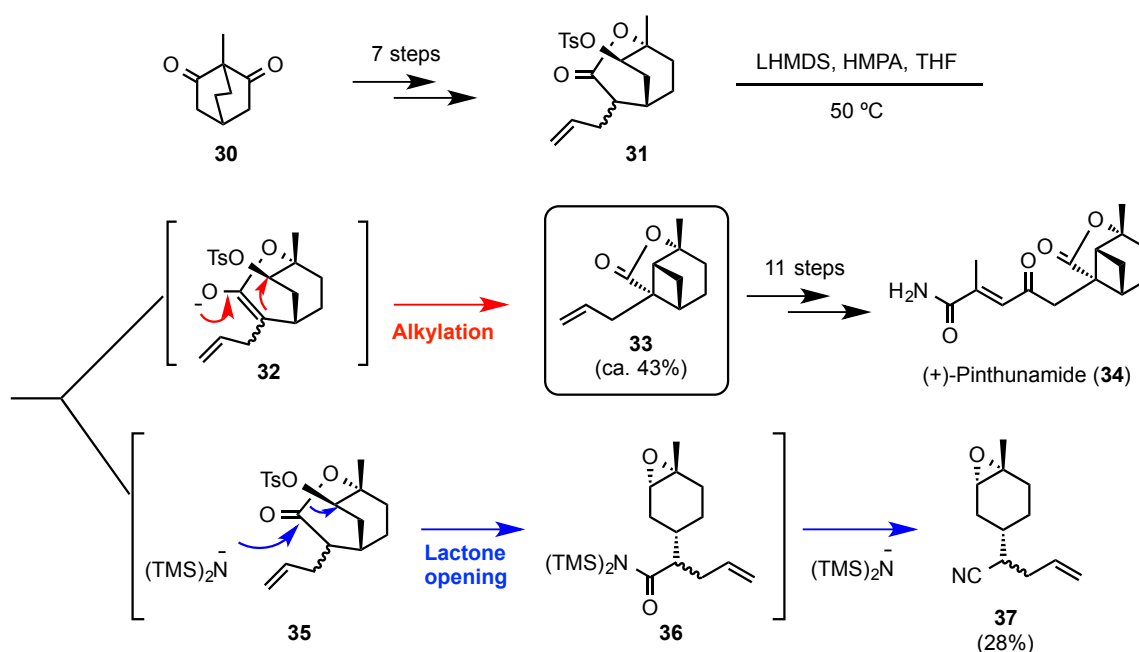




Scheme 3. Corey らの  $(\pm)\text{-}\beta\text{-trans-Bergamotene (29)}$  の合成

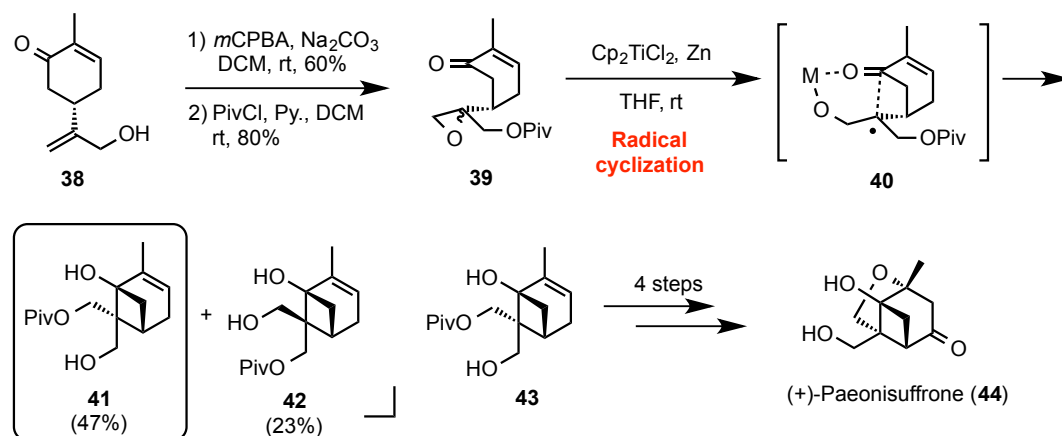
### 1-3-3. 分子内[2+2]付加環化反応以外のシクロブタン構築法

前述のとおり[2+2]付加環化反応がシクロブタンの構築法としてこれまで頻用されてきたが、それ以外の方法を用いる試みもいくつか報告されている。例えば Mori らは、**30** から 7 工程の変換反応により得られるトシラート **31** を用いた分子内アルキル化反応を行い、シクロブタンの構築に成功している。その後  $(+)\text{-Pinthunamide (34)}$  まで導き未決定であった絶対立体配置を決定した<sup>21)</sup> (Scheme 4)。なおアルキル化反応の収率はラク톤の開環を経由して得られるエポキシニトリル **37** の副生などにより中程度の収率に留まっている。



Scheme 4. Mori らによる  $(+)\text{-Pinthunamide (34)}$  の合成

一方 Bermejo らはアルコール **38** から誘導したエポキシド **39** のラジカル環化反応を利用したシクロブタンの新規構築法の開発に成功している。得られたジオール **41** から数工程の変換反応を行い、(+)-Paeonisuffrone (**44**) を合成した<sup>22)</sup>。なお本報告ではラジカル環化反応における **41** と **42** の生成比率の向上は困難であったとの記述があり、本反応の立体選択性の制御の難しさが窺える。



Scheme 5. Bermejo らによる(+)-Paeonisuffrone (**44**)の合成

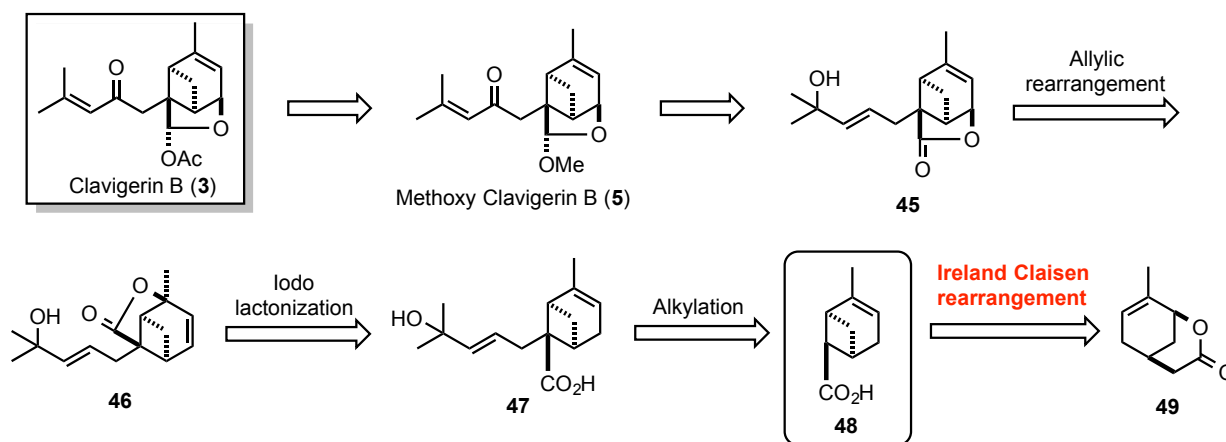
以上のように、いくつかの方法は知られているものの実用的なシクロブタン構築法は十分確立されているとは言い難い。とりわけ架橋構造を有する多置換シクロブタンの構築は、置換基の立体障害による反応性の低下、置換基の立体制御の難しさなどが問題となり、既存の合成法が利用できないことがしばしばある。これらを踏まえ、筆者は効率的なビスシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の新規構築法の確立と、それを利用した Clavigerin 類の全合成を達成すべく合成研究を行ったので次章より詳細について述べる。

## 第二章 Clavigerin 類のラセミ体の合成研究

### 2-1. Clavigerin 類の逆合成解析

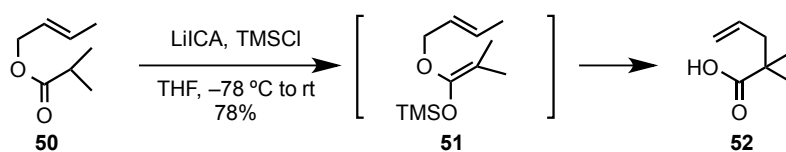
本研究における最終的な目標は、天然物の絶対立体配置の決定、生物活性試験への試料供与に向けた Clavigerin 類の光学活性体の合成であるが、本化合物群の合成経路の確立、特にビシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の新規構築法の確立を目的にまずはラセミ体での合成を行うこととした。

Clavigerin 類の合成計画を以下に示す (Scheme 6)。Clavigerin 類は単離精製過程の人工物として報告されている Methoxy Clavigerin B (**5**)を共通中間体とすることで、網羅的に合成可能だと考えた。Methoxy Clavigerin B (**5**)の合成前駆体としては天然物の基本骨格を有するラクトン **45** を設定した。また、二置換オレフィンを含むラクトン **46** に対し酸処理を行えば、安定なラクトン **45** へとアリル転位反応が進行すると予想した。ラクトン **46** はカルボン酸 **47** のヨードラクトン化反応により構築可能であり、カルボン酸 **47** の側鎖部分は **48** に対しアルキル化反応を行えば立体選択的に導入可能だと考えた。さらに合成の鍵となるビシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格は、既知のラセミ体の不飽和ラクトン **49**<sup>23)</sup>の Ireland Claisen 転位反応により構築可能であると考えた。なお **49** を光学活性体として調製すれば、不斉合成も可能であると予想した。



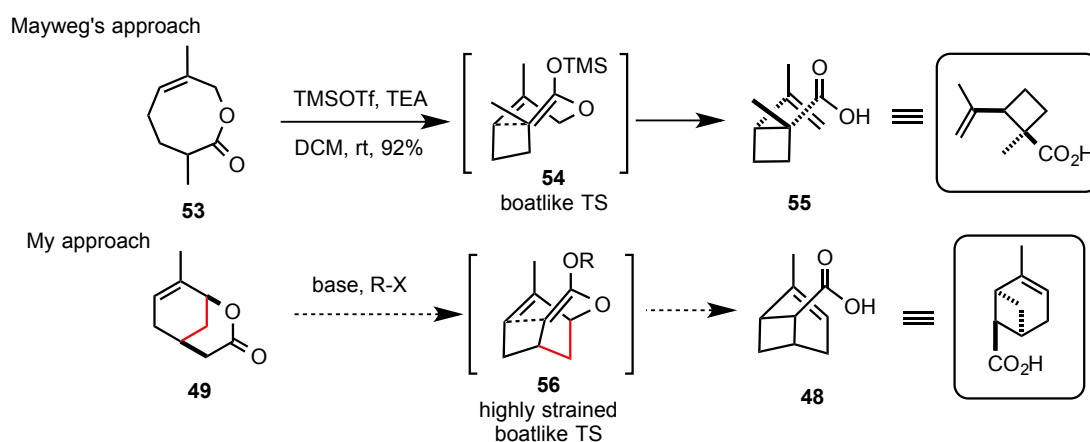
Scheme 6. Clavigerin 類の逆合成解析

鍵反応である Ireland Claisen 転位反応は *O*-トリアルキルシリルケテンアセタールの  $\gamma,\delta$ -不飽和カルボン酸への[3,3]-シグマトロピー転位反応である<sup>24)</sup> (Scheme 7)。転位前駆体であるケテンシリルアセタール **51** はアリルエステル **50** のエノラートを調製し、ハロゲン化トリアルキルシランで捕捉することにより容易に合成できる。また本反応は室温かそれ以上の温度条件で反応が進行することが知られており、反応操作は単純である。さらに Claisen 転位反応は単分子反応である<sup>25)</sup>ことから、反応液の濃度が収率に影響を与えることは少ない。故に分子内[2+2]付加環化反応に必須である高希釈条件は一般的に必要としない。



Scheme 7. Ireland Claisen 転位反応

2011 年に Mayweg らは Ireland Claisen 転位反応を利用したシクロブタンの新規構築法を報告している<sup>26)</sup> (Scheme 8)。彼らは自由度の高い八員環ラクトン **53** を用いた渡環型の反応によりシクロブタン **55** を構築している。一方、筆者の設計した転位前駆体 **56** はビシクロ環の存在により反応点どうしが近づきにくく、より歪んだ舟型遷移状態をとることが予想される。故に如何にして最適な反応条件、反応基質を設計するかが本合成における最大の課題である。まずはラセミ体の転位前駆体を用い、望む Ireland Claisen 転位反応が進行するかどうかを確認することとした。

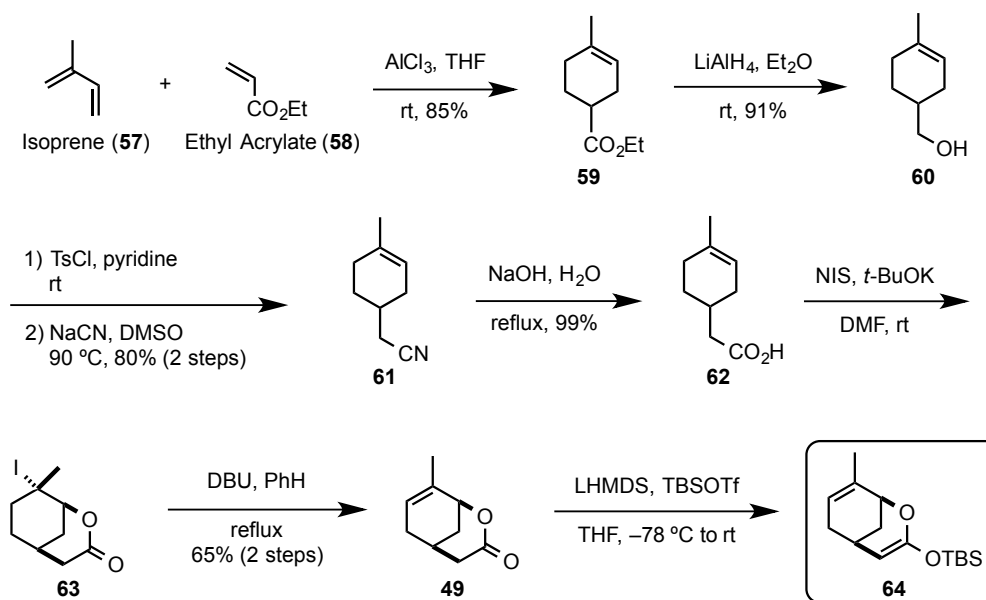


Scheme 8. Mayweg らと筆者の合成戦略の比較

## 2-2. Ireland Claisen 転位反応によるビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格構築法の開発

### 2-2-1. 転位前駆体 **64** の合成

まず Ireland Claisen 転位反応の前駆体であるケテンシリルアセタール **64** の合成を行った (Scheme 9)。不飽和ラクトン **49** は既知の手法<sup>23)</sup>に従い合成した。まずイソプレン (**57**) とアクリル酸エチル (**58**) との Diels-Alder 反応により六員環を構築し、エチルエステル **59** とした。続いてエステル **59** に対して水素化アルミニウムリチウムによる還元を行いアルコール **60** を得た。得られたアルコール **60** はトシル化と続くシアノ化反応により一炭素増炭し **61** とした後、導入したシアノ基を塩基性条件下加水分解条件に付しカルボン酸 **62** とした。続いてカルボン酸 **62** に対して *N*-ヨードコハク酸イミドを用いたヨードラクトン化反応を行いビスクロ骨格を構築し、ヨウ素をジアザビスクロウンデセンにより脱離させ不飽和ラクトン **49** を合成した。最後にラクトン **49** に対して塩基として LHMDS、シリル化剤として TBSOTf を作用させ、鍵反応前駆体であるケテンシリルアセタール **64** を合成した。



Scheme 9. 転位前駆体 **64** の合成

### 2-2-2. Ireland Claisen 転位反応の検討

転位前駆体の合成を完了したので、続いて鍵反応である Ireland Claisen 転位反応の検討を行った (Table 1)。まず、THF やトルエンの還流条件に付したが全く反応は進行しなかった。(Entry 1, 2)。それに対し無溶媒で 175 °C まで加熱すると、多くの副生成物を与えるものの、望むビシクロ環を有するシリルエステルを主生成物として得ることに成功した。得られたシリルエステルは不安定であったためフッ化水素酸で TBS 基を除去した後、パラブロモフェナシルエステル化後精製し、3 工程収率 25% でエステル **65** を得ることに成功した (Entry 3)。なお得られた **65** はカルボキシル基の立体化学がエンド側の単一のジアステレオマーであった。また副生成物の一部は **66** のようなジエンエステルであることが判明した。

反応の進行には 175 °C 付近の温度条件が必要であることが判明したため、様々な高沸点溶媒中での反応を試みた。デカリン溶媒では **65** の収率は 27% 程度に留まり他の多くの副生成物を与えた (Entry 4)。オルトジクロロベンゼン溶媒は比較的良い結果を与え、最高収率 32% で **65** が得られたものの、ジエンエステル **66** も多く生成した (Entry 5)。また本反応条件はスケールを上げるとジエンエステル **66** の副生がより顕著になり、大量合成が困難であることがわかった (Entry 6)。

ジエンエステル **66** が生成する理由の一つとして、系中で発生する *tert*-ブチルジメチルシラノールなどの酸成分がアリルカチオン中間体 **67** の生成を促進している可能性が考えられた (Scheme 10)。そこで系内の酸成分を除去する目的で炭酸カリウムや炭酸水素ナトリウムなどの塩基を種々添加したが、ジエンエステル **66** の生成を抑制することは不可能であった (Entry 7, 8)。

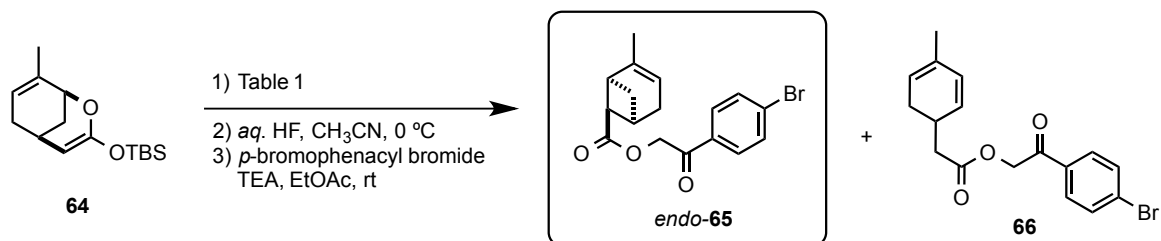
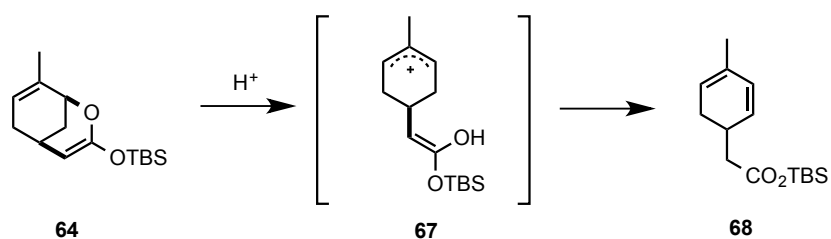


Table 1

Entry	Solvent	Additive	Temp.	Time	Scale	<b>65</b>	<b>66</b>
1	THF	none	66 °C	12 h	0.7 mmol	n.r.	n.r.
2	PhMe	none	110 °C	12 h	0.7 mmol	n.r.	n.r.
3	neat	none	175 °C	2.5 h	0.6 mmol	25%	11%
4	decalin	none	200 °C	3 h	0.04 mmol	27 %	trace
5	<i>o</i> -DCB	none	175 °C	3 h	0.7 mmol	32%	10%
6	<i>o</i> -DCB	none	175 °C	3 h	6.8 mmol	5%	47%
7	<i>o</i> -DCB	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	175 °C	3 h	0.4 mmol	18%	9%
8	<i>o</i> -DCB	NaHCO <sub>3</sub>	175 °C	4 h	0.2 mmol	24%	17%

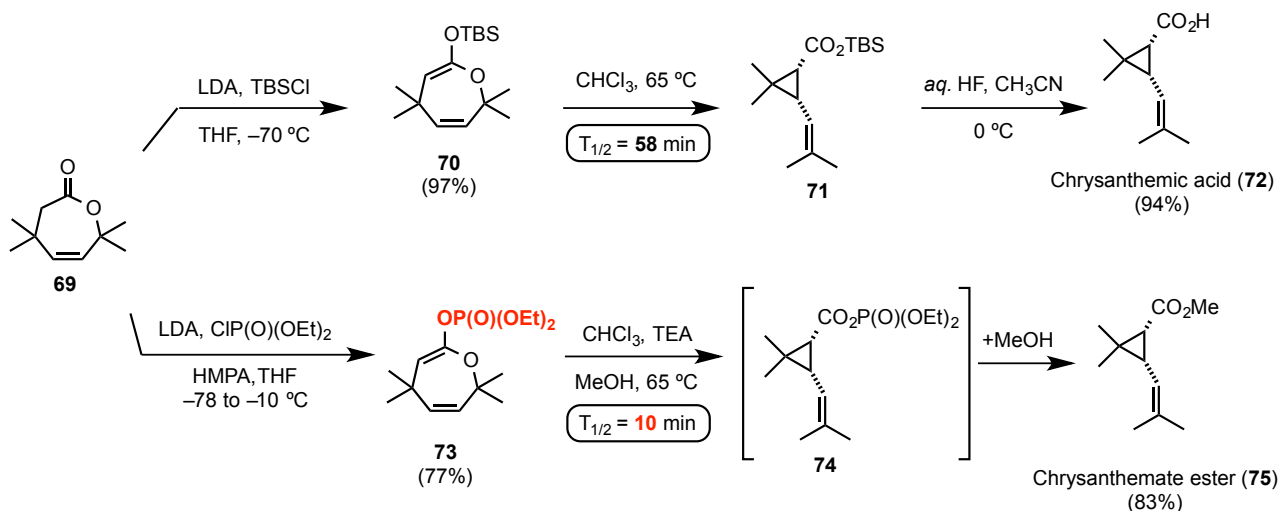
Table 1. Ireland Claisen 転位反応の条件検討



Scheme 10. ジエンエステル生成の推定反応機構

### 2-2-3. エノールホスフェートを用いた検討

前述のようにケテンシリルアセタール **64** を用いる Ireland Claisen 転位反応は種々の条件検討にもかかわらず低収率であった。このため転位前駆体としてエノールホスフェートを用いることとした。Funk らは菊酸 **72** の合成の中でエノールホスフェートを用いた Ireland Claisen 転位反応を行っている<sup>27)</sup> (Scheme 11)。明確な理由について記載はないが、エノールホスフェートを用いた Ireland Claisen 転位反応はケテンシリルアセタールを用いた場合より反応が速やかに完結すると報告している。故に筆者の基質においてもエノールホスフェートを用いることにより反応時間を短縮し、副生成物の生成を抑制できるのではないかと期待した。

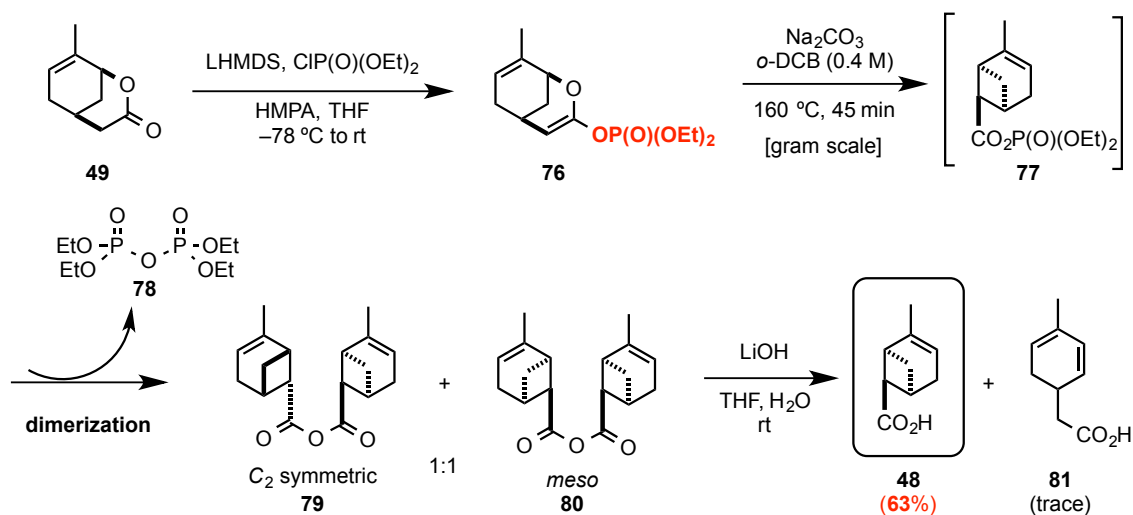


Scheme 11. Funk らによるエノールホスフェートを用いた Ireland Claisen 転位反応

以下実際に行った結果について示す (Scheme 12)。まずラクトン **49** をクロロリン酸ジエチルと反応させ、エノールホスフェート **76** とした。続いてエノールホスフェート **76** に酸成分の除去剤として炭酸ナトリウムを加え、オルトジクロロベンゼン中で加熱条件に付した。その結果、160 °C、45 分とケテンシリルアセタール **64** を用いた条件よりも温和かつ短時間で反応が進行し、さらに低収率の原因であったジエンカルボン酸 **81** の生成を痕跡量に抑えることに成功した。本転位反応で得られた主生成物は  $C_2$  対称な二量体 **79** とメソ二量体 **80** の 1 : 1 の混合物であった。これは転位体 **77** がテトラエチル二リン酸 (**78**) を発生



させながら系中で二量化したからであると考察している。得られた二量体 **79** と **80** はシリカゲルに対して不安定であったため、塩基性条件下加水分解を行いカルボン酸 **48** を収率よく得ることに成功した。収率はラクトン **49** から計算すると 63% であり、ケテンシリルアセタール **64** を用いる条件より大幅に向上することができた。また本反応は 0.4 M の高濃度条件下、グラムスケールにおいても行うことが可能であった。



Scheme 12. エノールホスフェートを用いた Ireland Claisen 転位反応

エノールホスフェートを用いた場合、より円滑に反応が進行した理由については以下のように考察した。一般的に Claisen 転位反応においてアリルビニルエーテル **82** の 2 位の水素原子を  $\text{OSiR}_3$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{NR}_2$  などの電子供与性基で置換すると反応速度は急激に上昇する。例えば、アリルビニルエーテル **82** の場合、その半減期は 80 °C で 11 日以上であるのに対し、OTBS 基を有する場合 35 °C で 107 分にまで短くなる<sup>28)</sup> (Table 2)。しかし、今回用いたエノールホスフェートでは電子供与性はあまり高くなく、シリル基を用いた場合よりも反応速度が減少することが考えられる。

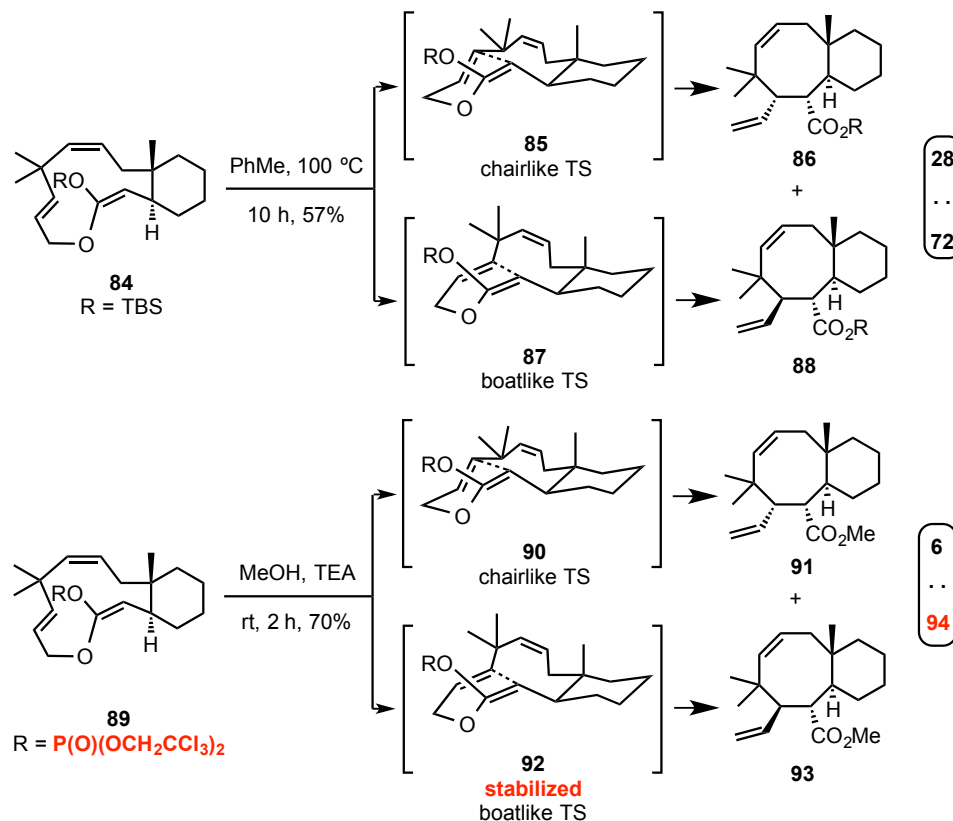
**82** → **83**

Table 2

R	$t_{1/2}$	temp.
H	$1.7 \times 10^4$ min	80 °C
OTBS	107 min	35 °C

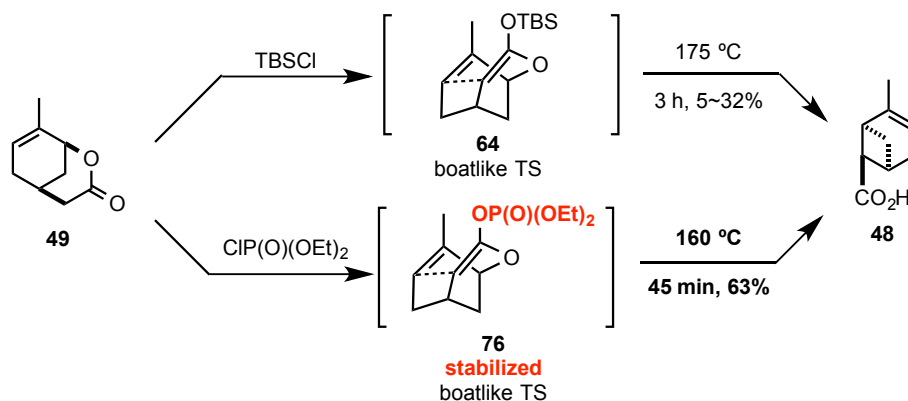
Table 2. Claisen 転位反応における 2 位置換基の効果

一方 Funk らにより、エノールホスフェートを用いた Ireland Claisen 転位反応は舟型の遷移状態を経由して反応が進行しやすいことが報告されている<sup>27)</sup>。これはリン酸エステルが舟型遷移状態の安定化に寄与しているからであると考えられる (Scheme 13)。



Scheme 13. エノールホスフェートの Ireland Claisen 転位反応における遷移状態

Scheme 8 において本鍵反応は非常に歪んだ遷移状態を経由すると述べたが、前述のリン酸エステルによる舟型遷移状態の安定化効果により、円滑に反応が進行したのではないかと考察した (Scheme 14)。

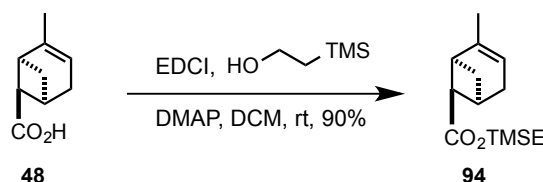


Scheme 14. エノールホスフェートによる舟型遷移状態の安定化効果

## 2-3. (±)-Methoxy Clavigerin B と (±)-Clavigerin B の合成

### 2-3-1. アルキル化による側鎖の導入

重要中間体であるビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格を有するカルボン酸 **48** を収率良く得ることができたので、まずはラセミ体での Clavigerin 類の全合成を目指した。まずカルボン酸 **48** を TMSE エステル化し収率よく **94** を得た (Scheme 15)。



Scheme 15. TMSE エステル化

続いてアルキル化による側鎖の導入を検討した。まず塩基として LDA、アルキル化剤として反応性が高い臭化アリル **96** を用いて条件検討を行った (Table 3)。シクロブタンの架橋アニオンの不安定さを考慮し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて反応を行ったが全くアルキル化は進行しなかった (Entry 1)。種々検討した結果、LDA の滴下後  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  にてアルキル化反応を行ったところ、望むエキソアリル体 **97** を単一のジアステレオマーとして収率よく得ることに成功した (Entry 2)。このジアステレオ選択性は、六員環を避ける向きから反応が進行したため発現したと解釈できる (Figure 8)。

また後の官能基変換の容易さを視野に入れ、ヨウ化物 **98** や **100** とのアルキル化反応を行ったが全く反応は進行しなかった (Entry 3, 4)。これらの結果より、収率よく得られたアリル体 **97** を用いて続く変換を行うこととした。

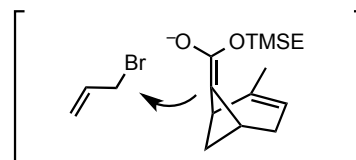
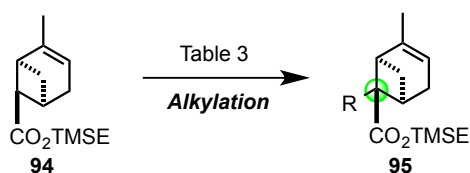


Figure 8


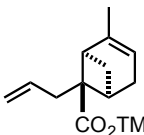
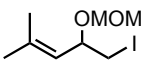
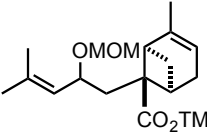

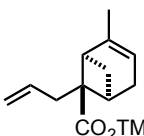
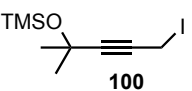
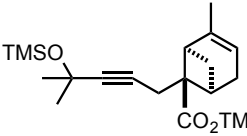
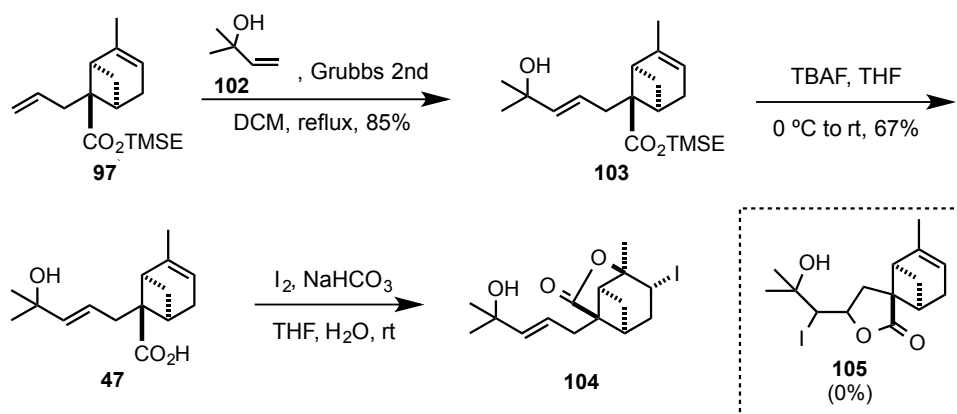
Table 3					
Entry	Conditions	Product	Entry	Conditions	Product
1	 LDA, THF, -78 °C to rt	 CO <sub>2</sub> TMSE 97: 0%	3	 LDA, THF, -40 °C to rt	 CO <sub>2</sub> TMSE 99: 0%
2	 LDA, THF, -40 °C to rt	 CO <sub>2</sub> TMSE 97: 88%	4	 LDA, THF, -40 °C to rt	 CO <sub>2</sub> TMSE 101: 0%

Table 3. アルキル化反応の検討

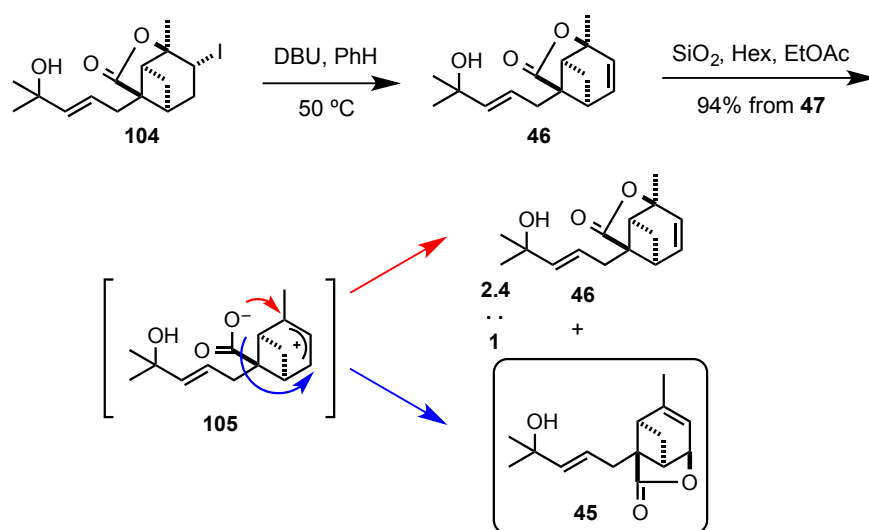
### 2-3-2. 側鎖の伸長とアリル転位反応

まず得られたアリル体 **97** に対し、Grubbs 第二世代触媒存在下アリルアルコール **102** とのオレフィンクロスメタセシス反応<sup>29)</sup>を行ったところ、*E* 選択的にアルコール **103** が収率良く得られ、側鎖の伸長に成功した。続いてフッ化テトラブチルアンモニウムを用いて TMSE 基を除去した後、ヨードラクトン化反応を試みた。カルボン酸 **47** には側鎖上にも二重結合が存在するため、ヨードラクトン **105** の生成が懸念されたが、六員環上の二重結合でのみ反応が進行した望むヨードラクトン **104** を選択的に得ることができた (Scheme 16)。



Scheme 16. 側鎖の伸長とアリル転位反応

得られたヨウ化物 **104** に対してジアザビスクロウンデセンを作用させ、脱離体 **46** とした。続いて得られた脱離体 **46** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製したところ、シリカゲル中で望むアリル転位反応が部分的に進行し、アリル転位体 **45** を脱離体 **46** との 1:2.4 の比率の混合物として得ることに成功した (Scheme 17)。



Scheme 17. アリル転位反応

得られた二つの異性体の分離は困難であったため、得られた混合物をさらなるアリル転位反応条件に付した。しかし酸触媒を用いた条件では基質の分解反応が生じ、パラジウム触媒を用いた条件でも 1 : 2.4 以上に比率を向上させることは出来なかった (Table 4)。

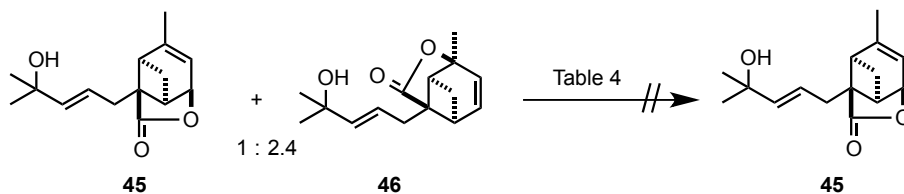


Table 4

Entry	Conditions	45 : 46
1	SiO <sub>2</sub> , DCM, reflux	decomp.
2	Amberlyst®-15, DCM, rt	decomp.
3	Dowex®, DCM, rt	decomp.
4	ZnBr <sub>2</sub> , DCM, rt	decomp.
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , THF, rt to reflux	1 : 2.4

Table 4. アリル転位反応の検討

アリル転位体 **45** の生成比が低い理由については以下のように考察した (Figure 9)。一般的に三置換オレフィンに有するラクトンは二置換オレフィンに有するラクトンより電子的に安定であるが、今回の基質のようなシクロブタンを含む異常な三環性骨格では、電子的な要因より立体的な要因が化合物の安定性に影響を与えているものと考察した。すなわち、脱離体 **46** では赤色で示したメチル基とシクロブタンの架橋プロトンは同一平面上にないのに対し、望む骨格をもつラクトン **45** はこれらが同一平面上にあることにより立体障害が大きく不安定である。ゆえに望まない脱離体 **46** に平衡が偏ったのではないかと考察した。

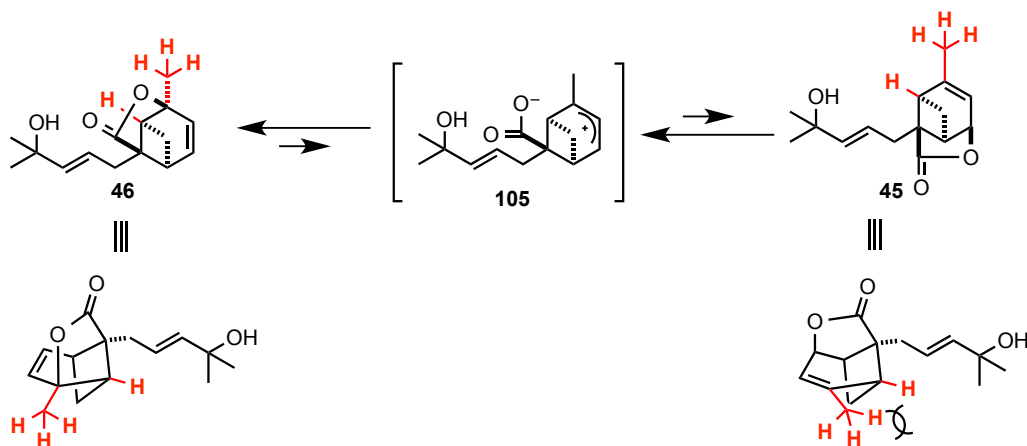
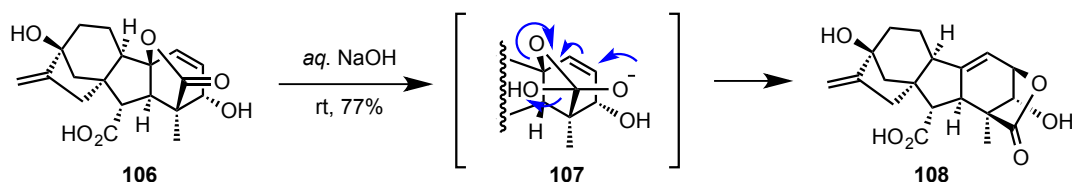


Figure 9. アリル転位反応の生成比率の考察

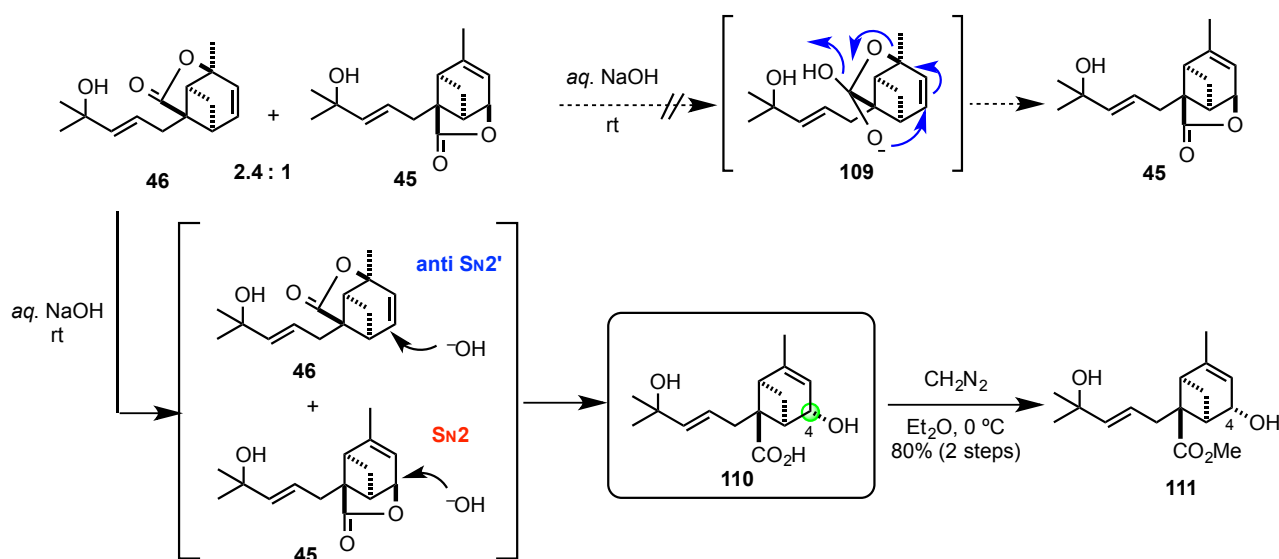
一方、塩基性条件を用いた協奏的な反応機構によるアリル転位反応も報告されている。

例えば Hergenrother らはラクトン **106** に対して水酸化ナトリウムを作用させ、収率 77%でアリル転位体 **108** を得ている<sup>30)</sup> (Scheme 18)。そこでこの条件を本基質に適用することとした。



Scheme 18. 塩基性条件下のアリル転位反応

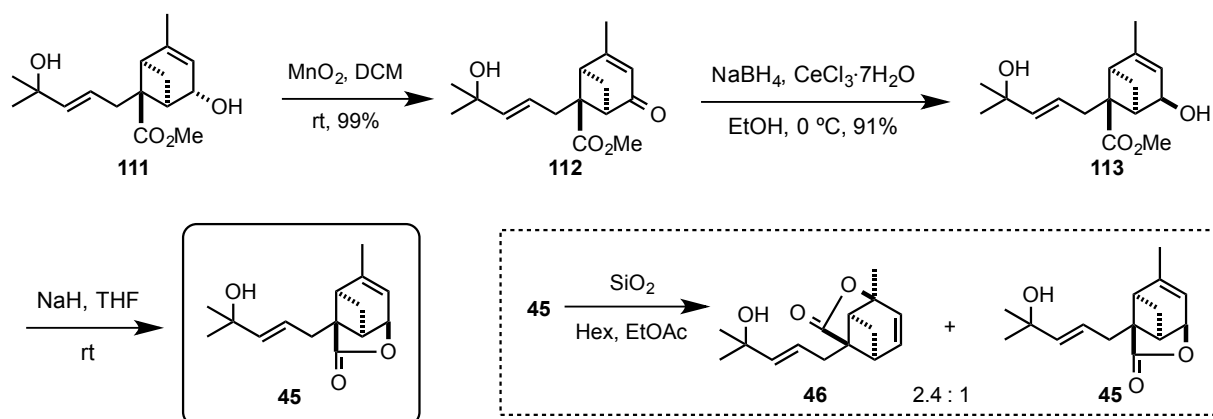
比率の向上を期待し水酸化ナトリウム水溶液と反応させたところ、望むアリル転位反応は進行しなかったが、水酸基が 4 位の  $\alpha$  面に導入されたヒドロキシカルボン酸 **110** が単一のジアステレオマーとして得られることが判明した。この理由については脱離体 **46** はアンチ  $\text{SN2'}$  型、アリル転位体 **45** は  $\text{SN2}$  型の反応が進行した結果、同一の化合物 **110** が得られたと考察している。得られたカルボン酸 **110** は、ジアゾメタン処理により 2 工程収率 80%でメチルエステル **111** に誘導可能であった。以上述べたように、アリル転位反応によるラクトン **45** の合成は困難であったが、首尾よく 4 位が酸素官能基化された化合物 **111** が収率良く得られたため、次に三環性骨格の構築を行うこととした (Scheme 19)。



Scheme 19. 塩基性条件下のアリル転位反応の検討

### 2-3-3. Clavigerin 類の三環性骨格の構築

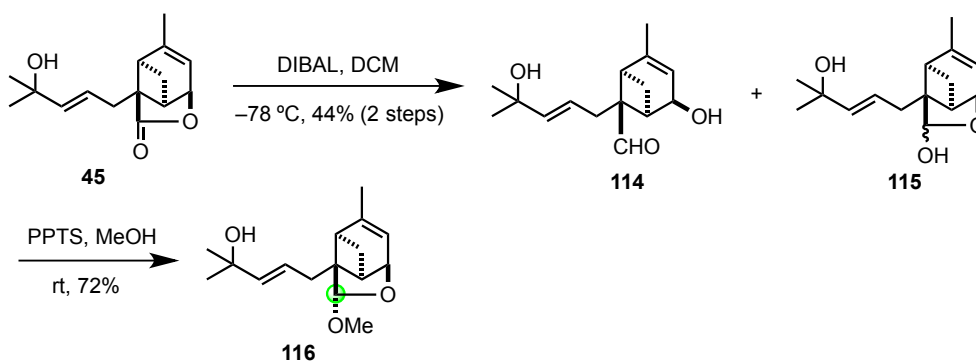
ビシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の4位への酸素官能基の導入に成功したが、Clavigerin 類の三環性骨格を構築するためには、4位水酸基の立体化学を反転する必要がある。そこでまず、エステル **111** の水酸基を二酸化マンガンにより酸化した後、Luche 還元<sup>31)</sup>による水酸基の立体化学の反転を行いアルコール **113** とした。このジアステレオ選択性はメチルエステルがβ面を遮蔽しているからであると考えた。続いて、水素化ナトリウムによるラクトン化を行ったところ、ラクトン **45** を単一の化合物として得ることに成功した。なお、得られたラクトン **45** はシリカゲルカラム精製により再びアリル転位反応が進行し、脱離体 **46** との混合物となることが確認されたため、粗生成物のまま次の反応に用いた (Scheme 20)。



Scheme 20. ラクトン **45** の合成

続いて得られたラクトン **45** を DIBAL により還元し、アルデヒド **114** とラクツール **115** の混合物を得た。得られた混合物に対し酸性条件下メチル化を行ったところ、望むエキソメチル体 **116** が単一のジアステレオマーとして得られた。これにより、Clavigerin 類の三環性骨格の構築を完了した (Scheme 21)。





Scheme 21. 三環性骨格の構築

#### 2-3-4. (±)-Methoxy Clavigerin B、(±)-Clavigerin B の合成

(±)-Methoxy Clavigerin B (**5**)の合成に向けた最後の段階は側鎖のアリルアルコールの酸化転位反応であるが、本基質で反応を行う前にまずはアリルアルコール **117** を用いたモデル実験を行うこととした。検討の結果を以下の表に示す (Table 5)。PCC を用いた場合、その酸性度の高さからか基質の分解が見られエノン **118** は得られなかった (Entry 1)。一方、より中性に近い条件で反応を行うことが可能な PDC を酸化剤として用いた場合、側鎖の二重結合がエポキシ化された **119** などの副生により低収率であったものの、望むエノン **118** を得ることができた (Entry 2)。またより温和な TEMPO、NaIO<sub>4</sub>、SiO<sub>2</sub> を用いた条件<sup>32)</sup> では反応は進行しなかった (Entry 3)。これらの検討結果より本基質に対し、PDC を作用させ、目的の Methoxy Clavigerin B (**5**) への酸化を試みることにした。

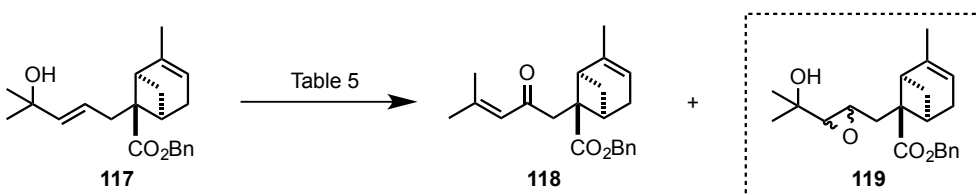
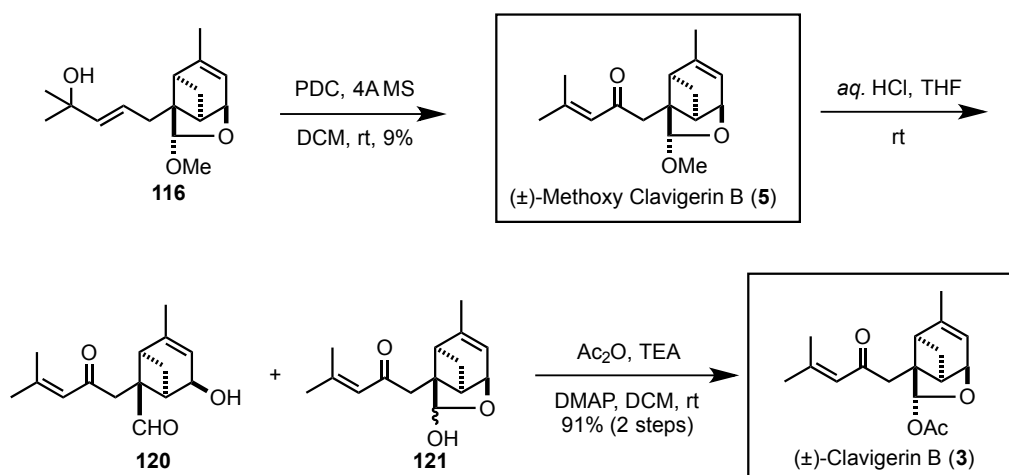


Table 5

Entry	Conditions	<b>118</b>
1	PCC, MS4A, DCM, rt	decomp.
2	PDC, MS4A, DCM, rt	22%
3	TEMPO, NaIO <sub>4</sub> , SiO <sub>2</sub> , DCM, rt	n.r.

Table 5. モデル化合物 **117** を用いた酸化的転位反応の検討

モデル実験において得られた条件を用い、本基質 **116** に対して酸化的転位反応を行った。その結果、低収率ながら人工物である(±)-Methoxy Clavigerin B (**5**) を得ることに成功した。続いて得られた **5** に対して酸性条件下メチル基を除去し、アルデヒド **120** とラクトール **121** の混合物を得た後、塩基性条件下アセチル化を行うことで、天然物である(±)-Clavigerin B (**3**) の合成を達成した (Scheme 22)。合成した **5** および **3** の  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは文献値と非常に良い一致を示した。

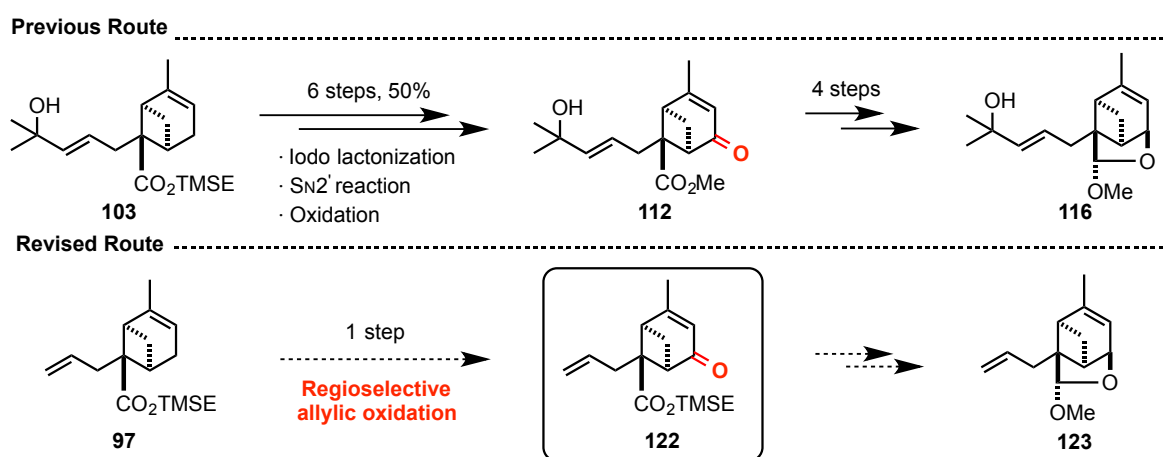


Scheme 22. (±)-Methoxy Clavigerin B (**5**)、(±)-Clavigerin B (**3**)の合成

## 2-4. 改良合成経路の開発

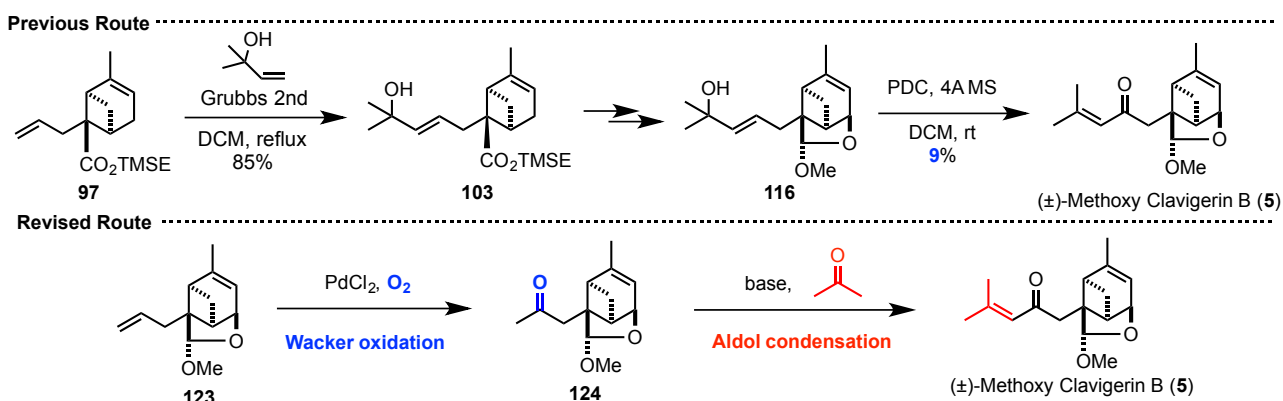
### 2-4-1. 改良合成経路の立案

前節でラセミ体の Clavigerin B および Methoxy Clavigerin B の全合成を達成したが、既知化合物 **49** から工程数 17、総収率 0.5% と効率的な合成経路ではなかった。長い工程数、低い総収率となった原因は大きく分けて二つある。一つ目は三環性骨格の構築にエステル **103** から計 10 工程を要している点である。この問題点はアリル体 **97** に対して位置選択的なアリル位酸化反応を行えば短工程化につながると考えた (Scheme 23)。



Scheme 23. アリル位酸化反応を用いた新たな合成経路

二つ目はアリルアルコール **116** の酸化的転位反応が低収率に留まった点である。こちらはメチルアセタール **123** に対する Wacker 酸化と、続くアセトンとのアルドール縮合を用いる新たな合成経路を採用することで総収率の向上が見込めると予想した (Scheme 24)。



Scheme 24. Wacker 酸化とアルドール縮合を用いた新たな合成経路

## 2-4-2. 位置選択的なアリル位酸化の検討

短工程化にむけ、まずは中間体 **97** の位置選択的なアリル位酸化の検討を行った (Table 6)。最初にコバルト錯体を用いたラジカル条件<sup>33)</sup>に付したが、望むエノン **122** とアルコール **125** が得られるものの多くの副生成物を与えた (Entry 1)。続いて、PCC や PDC を用いてベンゼン中加熱還流する条件<sup>34)</sup>に付したが、基質の分解が観測されたため低収率に留まった (Entry 2, 3)。一方、低温下で反応を行うことが可能な Havens らによる  $\text{CrO}_3$ , 3,5-dimethylpyrazole を用いた条件<sup>35)</sup>に付したところ、望むエノン **122** の収率を 63%にまで改善することに成功した (Entry 4)。なお、本反応では側鎖の二重結合のアリル位酸化が懸念されたが、いずれの条件においても観測されなかった。

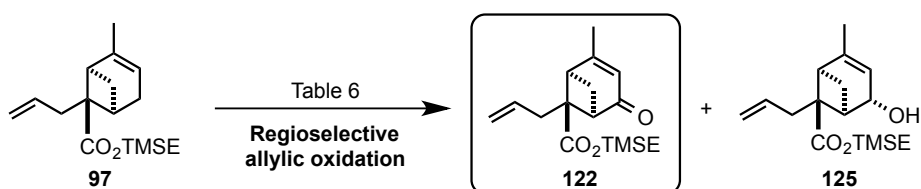


Table 6

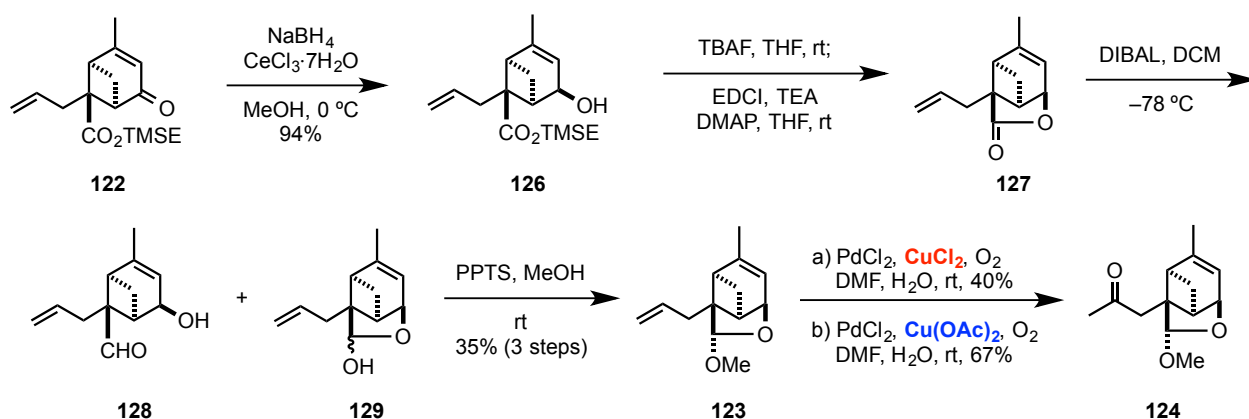
Entry	Conditions	<b>122</b>	<b>125</b>
1	$\text{Co}(\text{acac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , NHPI, MeCN, rt to 50 °C	18%	11%
2	PCC, Celite®, PhH, reflux	35%	0%
3	PDC, Celite®, PhH, reflux	35%	0%
4	$\text{CrO}_3$ , 3,5-dimethylpyrazole, DCM, 0 °C	63%	0%

Table 6. 位置選択的なアリル位酸化の検討

### 2-4-3. アルドール反応前駆体の合成

一つ目の問題点を解決できたので、次に二つ目の問題点を解決すべく、得られたエノン **122** からアルドール反応前駆体 **124** の合成を行った (Scheme 25)。まず、Luche 還元を行いアルコール **126** とした後、フッ化テトラブチルアンモニウムによる TMSE 基の除去と分子内縮合反応をワンポットで行い、ラクトン **127** とした。得られたラクトン **127** は粗生成物のまま DIBAL 還元と続く酸性条件下のメチル化を行い、メチルアセタール **123** とした。

続いて **123** の末端二重結合の Wacker 酸化反応<sup>36)</sup>を検討した。まず最も一般的な塩化パラジウムと塩化銅を触媒として用いたところ、望むメチルケトン **124** が得られるものの系中で発生する塩化水素による基質の分解が生じたため、40%の収率に留まった。そこでより温和な条件で反応を行うことが可能な Smith らによる改良条件<sup>37)</sup>を参考に塩化銅を酢酸銅に代えたところ、67%にまで収率を向上させることに成功し、アルドール反応前駆体 **124** の合成が完了した。



Scheme 25. アルドール反応前駆体 **124** の合成

#### 2-4-4. 交差アルドール反応の検討

続いて、塩基として LHMDS を用いてメチルケトン **124** とアセトンとの交差アルドール反応の検討を行った (Table 7)。まず  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にまで冷却して反応を行ったが、アルドール成績体 **130** は全く得られなかった (Entry 1)。そこで反応温度を種々検討した結果、メチルケトン **124** に対して塩基を加えた後、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで昇温してからアセトンを滴下したところ、薄層クロマトグラフィー上では反応が進行していることを確認した。しかしながら、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させると、プロトン化より先にレトロアルドール反応が進行してしまい、**130** は痕跡量しか得られなかった (Entry 2)。そこで反応停止剤として飽和塩化アンモニウム水溶液の代わりにプロトン化能の高い酢酸を用いたところ、収率 32% でアルドール成績体 **130** を得ることに成功した (Entry 3)。さらなる検討を行った結果、反応時間が長いほど系中でレトロアルドール反応が進行するという知見が得られたため、反応時間を 3 分間にまで短縮したところ収率を 57% にまで向上させることに成功した (Entry 4)。

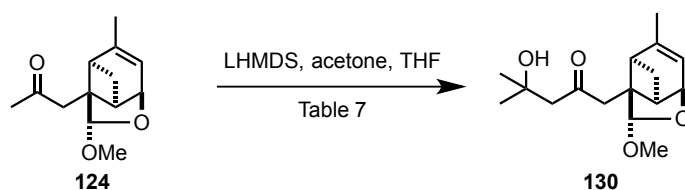
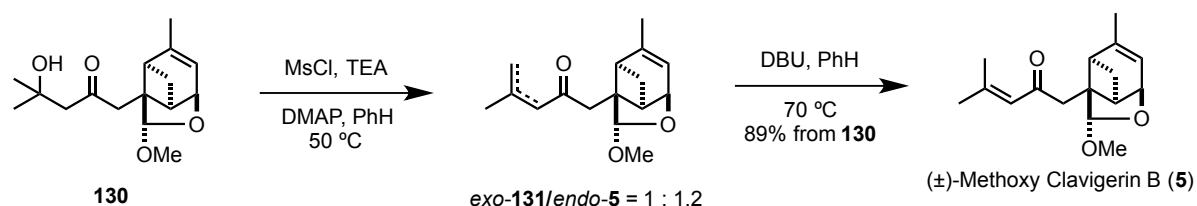


Table 7					
Entry	Temp.	Time	quench	<b>130</b>	<b>124</b>
1	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	20 min	sat. $\text{NH}_4\text{Cl}$	0%	-
2	$-10\text{ }^{\circ}\text{C}$	15 min	sat. $\text{NH}_4\text{Cl}$	trace	-
3	$-10\text{ }^{\circ}\text{C}$	15 min	AcOH	32%	44%
4	$-10\text{ }^{\circ}\text{C}$	3 min	AcOH	57%	22%

Table 7. 交差アルドール反応の検討

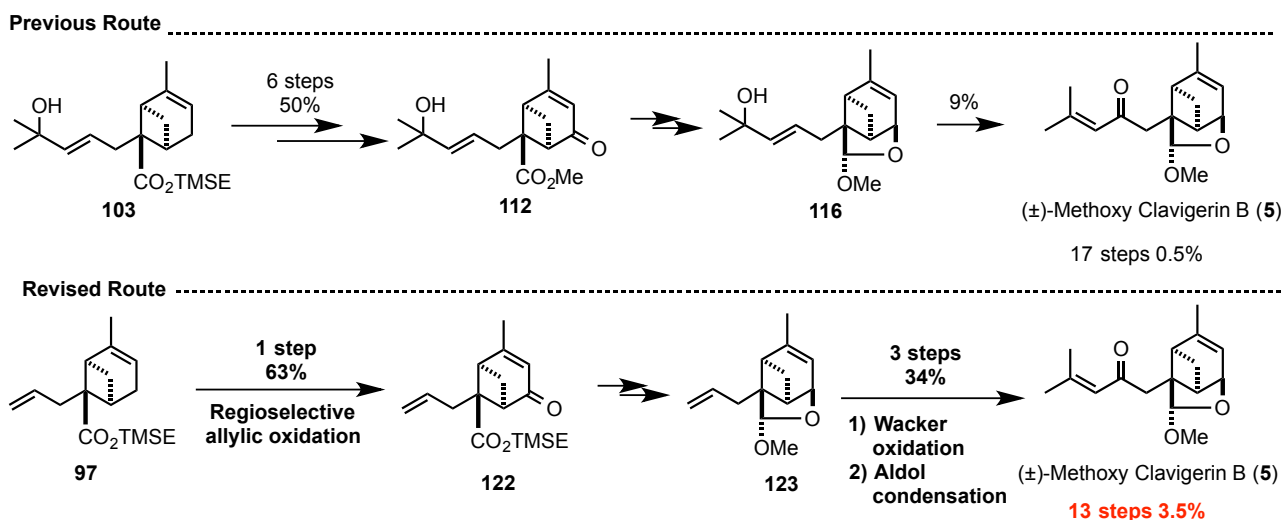
## 2-4-5. 脱水反応と改良合成経路の確立

続いて、得られたアルドール成績体 **130** の脱水反応を行った (Scheme 26)。塩化メタンスルホニルを塩基性条件下作用させたところ、エキソ体 **131** とエンド体である Methoxy Clavigerin B (**5**) が 1:1.2 の比率の混合物として得られた。そこで得られた混合物をジアザビシクロウンデセン存在下加熱条件に付しエキソ体 **131** の異性化を行い、Methoxy Clavigerin B (**5**) を収率 89%で得ることに成功した。



Scheme 26. アルドール成績体 **130** の脱水反応

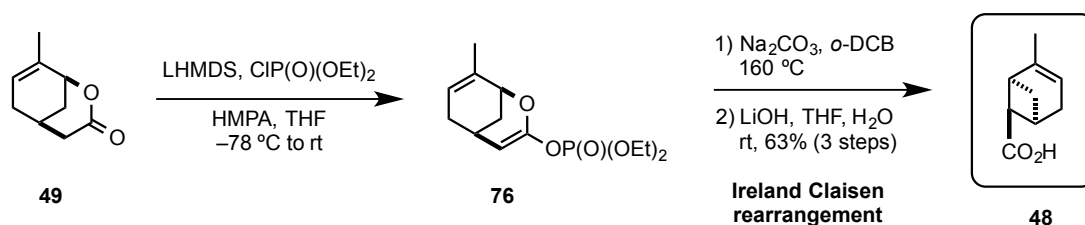
この結果 2-4-1 で挙げた先の合成経路の二つの問題点、すなわち三環性骨格構築に多段階を要する点、側鎖のエノンの構築が低収率である点を解決し、その結果、先の合成経路から総工程数を 4 つ削減し、総収率を 0.5%から 3.5%にまで大きく改善することに成功した (Scheme 27)。



Scheme 27. 先の合成経路と改良合成経路の比較

## 2-5. 小括

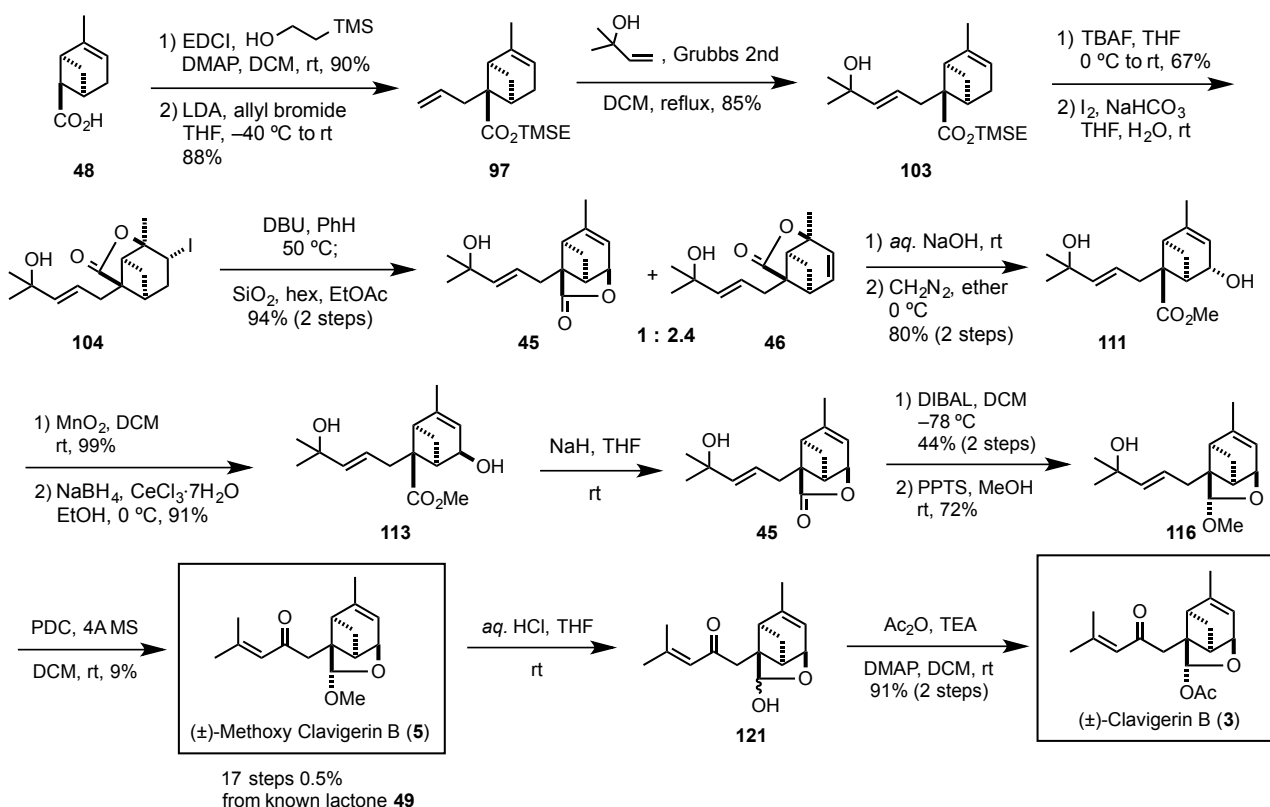
以上述べてきた第二章を総括する。**Clavigerin** 類などのベルガモタンセスキテルペンに特徴的なビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格は、複数の天然物に存在するにも関わらずその構築法は限られたものとなっていた。そこで筆者はビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の新規構築法の開発研究を行った。その結果エノールホスフェート **76** を用いた **Ireland Claisen** 転位反応による新たなビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格構築法の開発に成功した (**Scheme 28**)。本反応はグラムスケールでの反応も容易に行える利点があり、ベルガモタンセスキテルペンを始めとする他のシクロブタンを有する天然物の合成にも利用可能な方法であると考えている。



Scheme 28. ビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の新規構築法

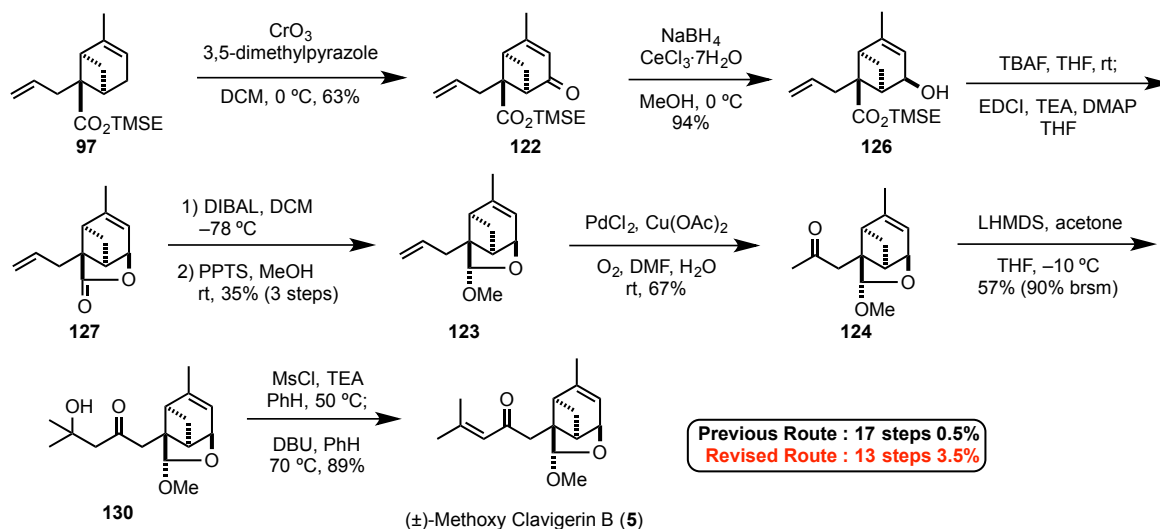
得られた転位体 **48** より、まずはラセミ体の **Clavigerin** 類の全合成を目指した。アルキル化による側鎖の導入、ヨードラクトン化反応、アンチ  $\text{SN}2'$  反応、酸化的転位反応などの 14 工程の変換反応を経て **Methoxy Clavigerin B (5)**、および **Clavigerin B (3)** のラセミ体全合成を達成した。**Methoxy Clavigerin B (5)** の合成は、既知化合物 **49** から 17 工程、総収率 0.5% であった。**Scheme 29** に転位体 **48** からの合成経路を示す。





Scheme 29. Clavigerin 類の合成経路

また、先の合成経路では三環性骨格の構築に多段階を要する点、側鎖のエノンの構築が低収率である点の二つの問題点があったので、合成経路の改良を行った。その結果、位置選択的なアリル位酸化、Wacker 酸化、アセトンとのアルドール縮合を新たに採用することで、Methoxy Clavigerin B (5)の合成を先の合成経路から総工程数を 4 つ削減し、総収率を 0.5% から 3.5% にまで大きく改善することに成功した (Scheme 30)。



Scheme 30. Clavigerin 類の改良合成経路

### 第三章 Clavigerin 類の光学活性体の合成研究

#### 3-1. 背景

第二章においてラセミ体の Clavigerin 類の合成経路の確立に成功したので、続いて光学活性体の合成へと展開することとした。

ところで、蘚苔類からと他の植物からと同じテルペノイドが単離された場合、それらは光学対掌体の関係にあることが多い<sup>38)</sup>。例えば、苔類の一種である *Dumortiera hirsuta* より (+)-*trans*- $\alpha$ -Bergamotene (**132**) が単離されたが、得られた化合物はこれまでに他の多くの植物から単離された同化合物の光学対掌体であった<sup>39)</sup>。また、ヤスデゴケ (*Frullania*) から単離された Frullanolide (**133**) のように、苔類には同属異種間に光学対掌体が発現する例も知られている<sup>40)</sup> (Figure 10)。

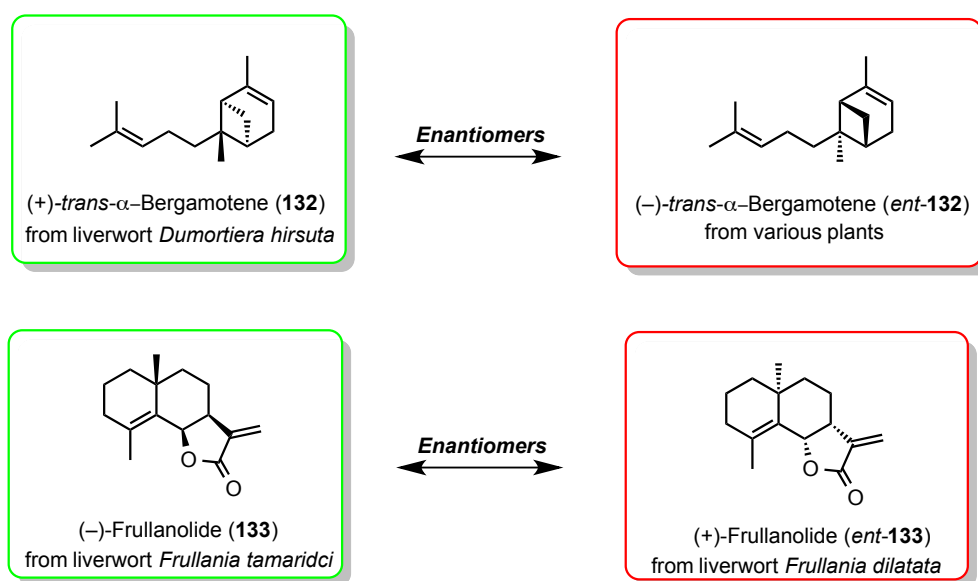


Figure 10. 蘚苔類から単離される光学対掌体の例

これらの事実より、同じ蘚苔類由来のテルペノイドである Clavigerin 類に関して、その絶対立体配置の決定だけでなく、両鏡像体間の活性の差異に関しても興味をもたれる。それ故生物活性試験への試料供与を見据えると、両鏡像体の合成法を確立することが望ましいと考えた。

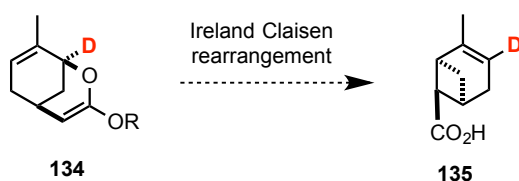
筆者は Clavigerin 類の光学活性体合成法として、光学活性体を原料として合成を行う手

法と、合成途上でラセミ化合物の光学分割を行う手法を考えた。ビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の新規構築法の汎用性の高さを示すためにも、まずは光学活性体を原料として用いる方法が適切であると考え検討した。また光学分割による方法も検討したので次節より順次述べる。

## 3-2. 重水素標識体を用いた Ireland Claisen 転位反応の検証実験

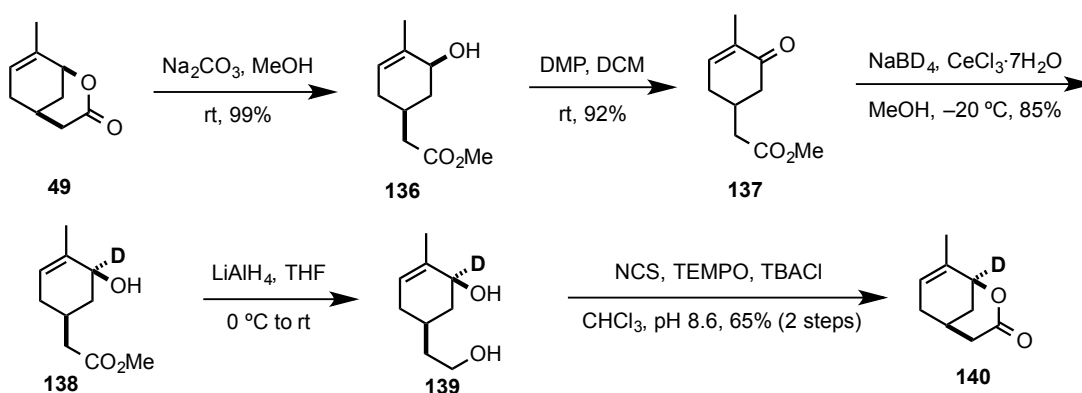
### 3-2-1. 重水素標識体の合成

光学活性な原料を用いて合成を行う前に、まずは下図のようなラセミ体の重水素標識体 **134** を用いて鍵反応である Ireland Claisen 転位反応の検証実験を行うこととした。異性化を伴わずに **135** のみが得られるならば、本反応は光学的に純粋な転位前駆体を用いた不斉合成にも適用可能であると判断できる (Scheme 31)。



Scheme 31. 重水素標識体を用いた Ireland Claisen 転位反応

重水素標識体 **140** の合成を以下に示す (Scheme 32)。まずラセミ体のラクトン **49** を加メタノール分解し **136** とした後、Dess-Martin 酸化<sup>41)</sup> シエノン **137** とした。次に重水素ホウ素ナトリウムによる Luche 還元を行い、単一のジアステレオマーとして重水素化されたアルコール **138** を得た。続いて、水素化アルミニウムリチウムによりエステルを還元しジオール **139** とした後、TEMPO 酸化反応<sup>42)</sup> を用いたラクトン化を行い、Ireland Claisen 転位反応前駆体 **140** を重水素標識体として合成した。



Scheme 32. 重水素標識体 **140** の合成

### 3-2-2. 重水素標識体を用いた Ireland Claisen 転位反応の検証

重水素標識体 **140** を用いて Ireland Claisen 転位反応を行った結果を以下の表に示す (Table 8)。先の合成で高収率であったエノールホスフェートに加え、低収率であったケテンシリルアセタールを用いた転位反応についても合わせて検証した。まずケテンシリルアセタールを経由した反応では **135** とその位置異性体 **141** が 2.3 : 1 の比率の混合物として得られることが判明した (Entry 1)。さらに炭酸カリウムを添加した場合、その比率は 2.8 : 1 にまで向上したがこれ以上の比率の向上は困難であった (Entry 2)。またこれらの条件下では先の検討でも見られたようにジエン **142**、**143** も副生した。先の合成で高収率であったエノールホスフェートを経由した反応では比率は 1.7 : 1 にまで低下していた (Entry 3)。

**135** とその位置異性体 **141** は重水素 D が水素 H であればエナンチオマーの関係に相当する。最も収率の高かった Entry 3 の条件では **135** と **141** の生成比は 1.7 : 1 であったので、重水素の同位体効果を見無視すると光学的に純粋な転位前駆体を用いたとしても、生成物である転位体の鏡像体過剰率は、 $(1.7-1)/(1.7+1) \times 100 = 26\% \text{ e.e.}$  にまで低下してしまうことになる (Figure 11)。故に、本反応は一部ラセミ化を起こすため、光学活性体合成には不適當であると結論付けた。

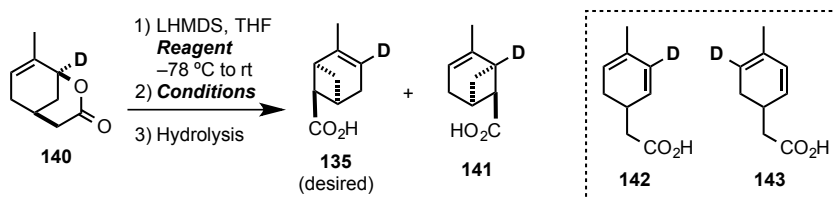


Table 8

Entry	Reagent	Conditions			135 : 141
		Solvent	Additive	Temperature	
1	TBSOTf	o-DCB	none	175 °C	2.3 : 1
2	TBSOTf	o-DCB	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	175 °C	2.8 : 1
3	CIP(O)(OEt) <sub>2</sub>	o-DCB	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	160 °C	1.7 : 1

Table 8. 重水素標識体を用いた検証結果

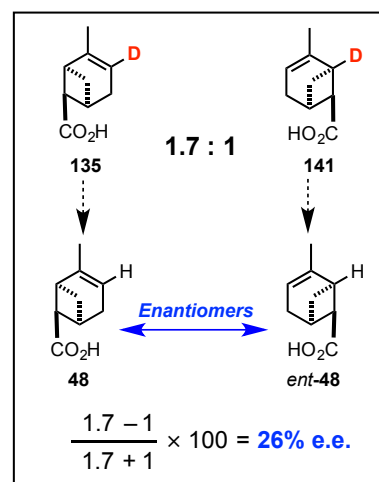
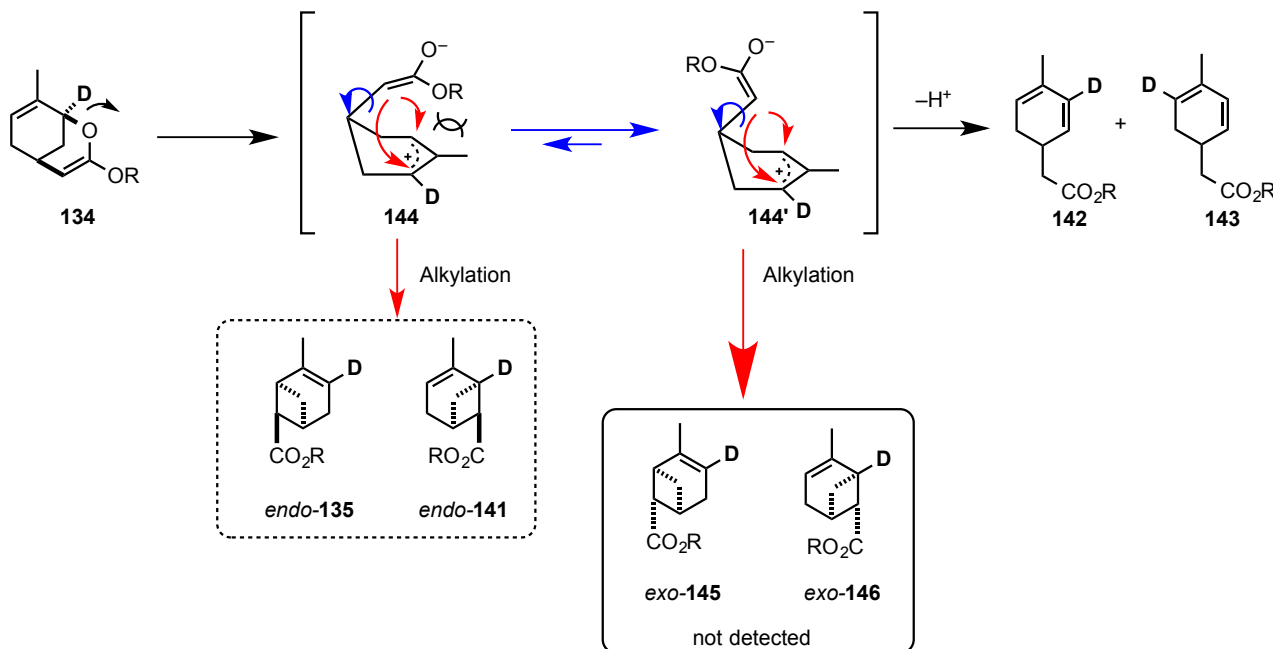


Figure 11

生成比率より計算した鏡像体過剰率

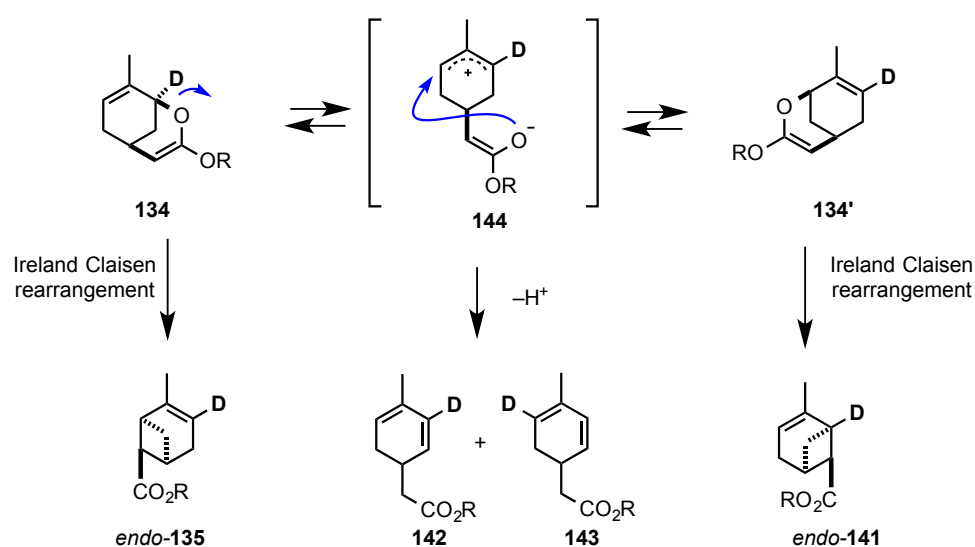
### 3-2-3. Ireland Claisen 転位反応の反応機構の考察

以上の結果を元に、位置異性体が生じる推定反応機構を考察した。第一に、転位前駆体 **134** からアリルカチオン中間体 **144** が生じ、分子内アルキル化によりシクロブタンが構築されるといふ反応機構が考えられる (Scheme 33)。副生成物として生じるジエンエステルは、アリルカチオン中間体 **144** から脱プロトン化が進行することにより生成すると予想した。しかしながら、この反応機構ではカルボキシル基が *endo* 側の *endo*-**135**, **141** よりも、六員環との反発によりカルボキシル基が *exo* 側の *exo*-**145**, **146** が優先して得られると考えられる。今回筆者が行ったどの反応条件においても *exo*-**145**, **146** が得られることはなかった。また、重水素の同位体効果を見れば、アリルカチオン中間体 **144** はアキラルな分子であるため、位置異性体 *endo*-**135** と *endo*-**141** の生成比率は 1 : 1 になるはずである。これらの理由により、分子内アルキル化による反応機構では進行していないと結論付けた。



Scheme 33. 分子内アルキル化による反応機構

さらに別の反応機構も考案した。すなわち、転位前駆体 **134** から先ほどと同様にアリルカチオン中間体 **144** が生じ、再び **134**、もしくは **134'**へと戻る平衡反応 ( $134 \rightleftharpoons 144 \rightleftharpoons 134'$ ) が存在つつ、Ireland Claisen 転位反応が進行するというものである (Scheme 34)。こちらの反応機構ではカルボキシル基が *endo* 側の化合物のみ得られることに矛盾がなく、副生成物としてジエンエステルが得られることや、異なる比率で *endo*-**135** と *endo*-**141** が生成することにも説明がつく。



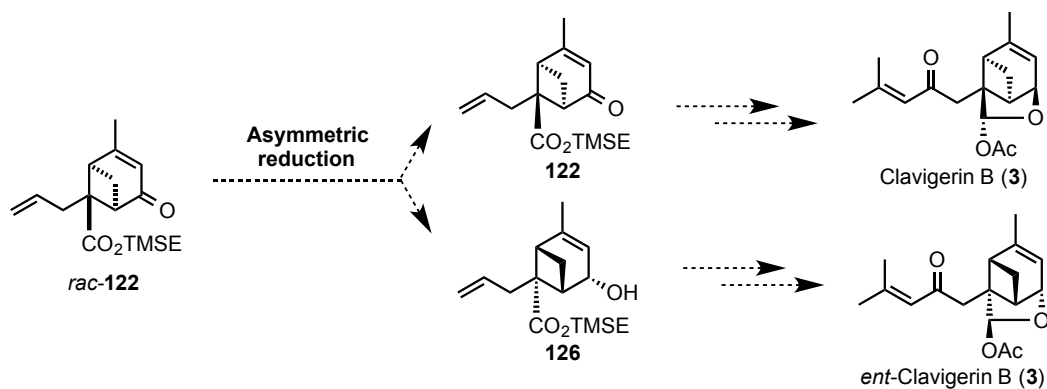
Scheme 34. Ireland Claisen 転位による反応機構

以上の重水素標識体を用いた Ireland Claisen 転位反応の検証結果から、転位前駆体の光学純度を保ったままで転位体へと変換することは困難であると結論付け、転位後の合成中間体の光学分割により Clavigerin 類の光学活性体合成を目指すこととした。

### 3-3. 光学分割の検討

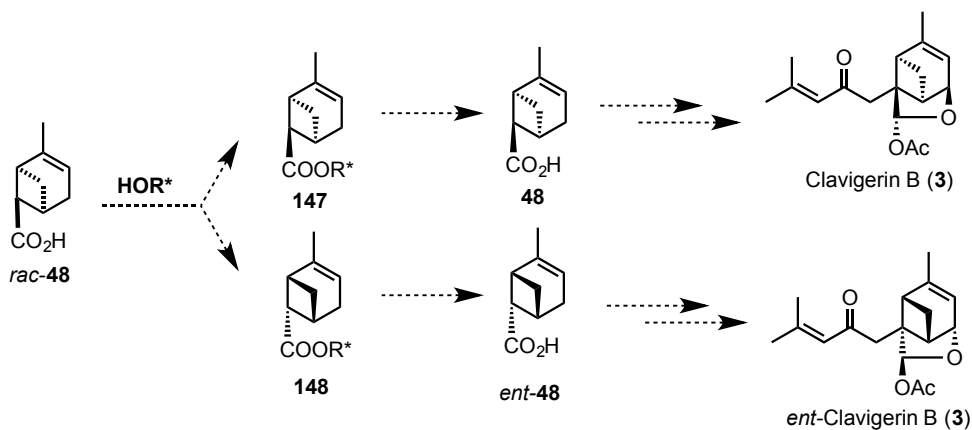
#### 3-3-1. 光学分割法の立案

筆者は光学分割法として、二つの方法を検討することとした。第一の方法は、合成中間体であるエノン **122** に対し不斉還元を行い速度論的に光学分割を行う方法である (Scheme 35)。



Scheme 35. 不斉還元による光学分割

第二の方法はカルボン酸 **48** に対し不斉補助基を結合させて分離した後、不斉補助基を除去し光学的に純粋なカルボン酸 **48** を得るジアステレオマー法である (Scheme 36)。



Scheme 36. ジアステレオマー法による光学分割



### 3-3-2. 不斉還元による速度論的光学分割の検討

まずはエノン **122** の不斉還元による速度論的光学分割の検討を行った (Table 9)。

(*S*)-Alpine borane (**149**)<sup>43)</sup>や、(-)-(Ipc)<sub>2</sub>BCl (**150**)<sup>44)</sup>、(*S*)-BINAL-H (**151**)<sup>45)</sup> などの種々の不斉還元剤を検討したが、基質の嵩高さのためか全く反応は進行しなかった (Entry 1, 2, 3)。一方、THF 溶媒にて(*R*)-Methyl-CBS 触媒 (**152**)を用いた Corey-Bakshi-Shiabata 還元<sup>46)</sup>を行ったところ、中程度の収率で還元が進行し、61%の鏡像体過剰率で還元体 **126** が得られた。また、回収した原料の鏡像体過剰率は 39%であった (Entry 4)。THF 溶媒の代わりに DCM 溶媒を用いたところ、還元収率は 51%まで向上したが、その鏡像体過剰率は 27%にまで低下した。一方、回収した原料の鏡像体過剰率は 87%であったが、回収率は 29%と低かった (Entry 5)。なおアルコール **126** の鏡像体過剰率は二酸化マンガンによりエノン **122** へと再酸化し、キラル HPLC 測定により決定している。以上の結果より、今回用いたような嵩高い基質においては、CBS 触媒-ボラン錯体による不斉還元よりもボラン錯体のみによる還元が優先してしまうため、不斉還元による効率的な光学分割は達成出来ないと結論付けた。

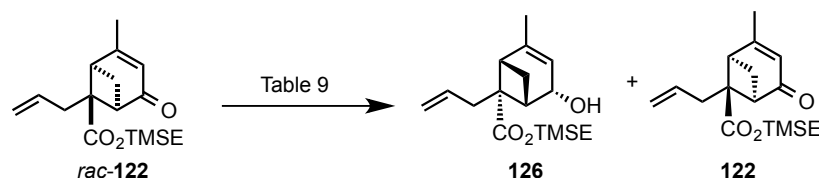


Table 9

Entry	Conditions	126		122	
		yield	e.e.*	yield	e.e.*
1	( <i>S</i> )-Alpine borane, THF, rt to 50 °C	0%	-	-	-
2	(-)-(Ipc) <sub>2</sub> BCl, THF, 0 °C to rt	0%	-	-	-
3	( <i>S</i> )-BINAL-H, THF, -78 °C to rt	0%	-	-	-
4	( <i>R</i> )-CBS, BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> , THF, -78 °C to rt	23%	61%	36%	39%
5	( <i>R</i> )-CBS, BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> , DCM, -78 °C to rt	51%	27%	29%	87%

\*Determined by HPLC (CHIRALPAK® AD-H, Hex/IPA = 100:1)

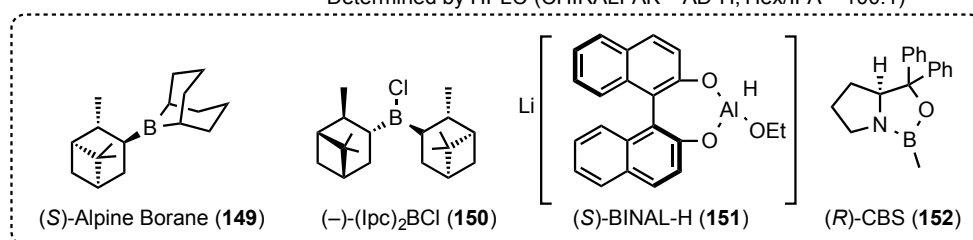
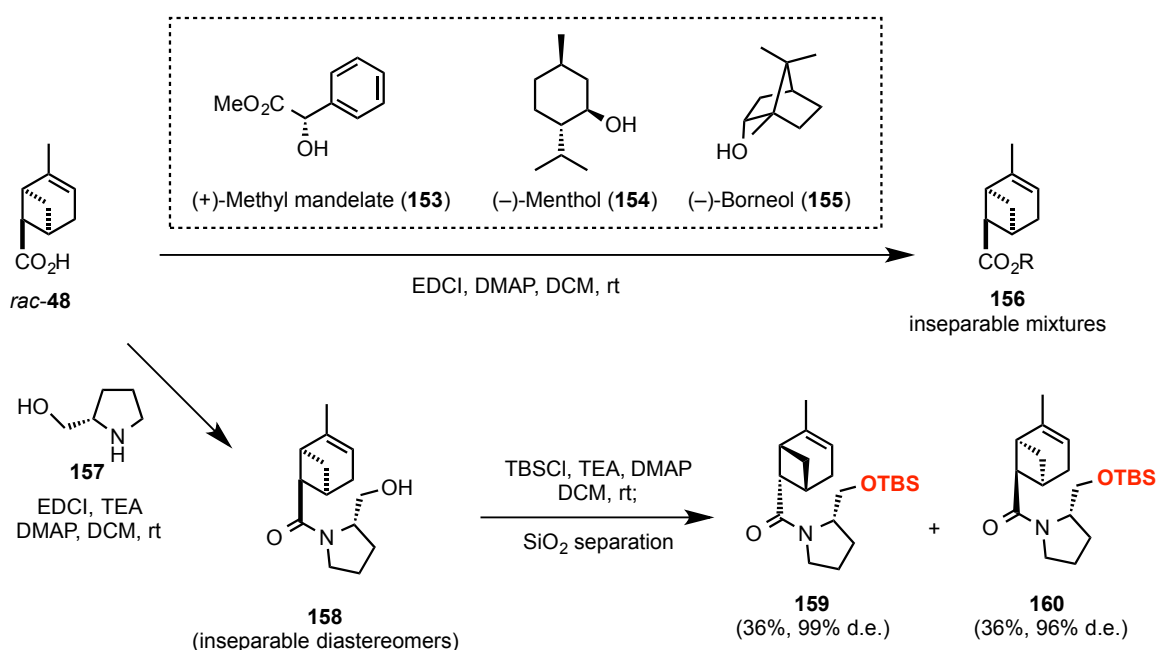


Table 9. 不斉還元による速度論的光学分割の検討

### 3-3-3. ジアステレオマー法の検討

次にジアステレオマー法による光学分割の検討を行ったので詳細を以下に示す (Scheme 37)。まず不斉補助基として **153~155** に示した種々の光学活性な二級アルコールをカルボン酸 **48** と縮合させた後、得られた両ジアステレオマーの分離を試みた。しかしながら、縮合反応は進行するものの両ジアステレオマーのシリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶操作による分離は困難であった。

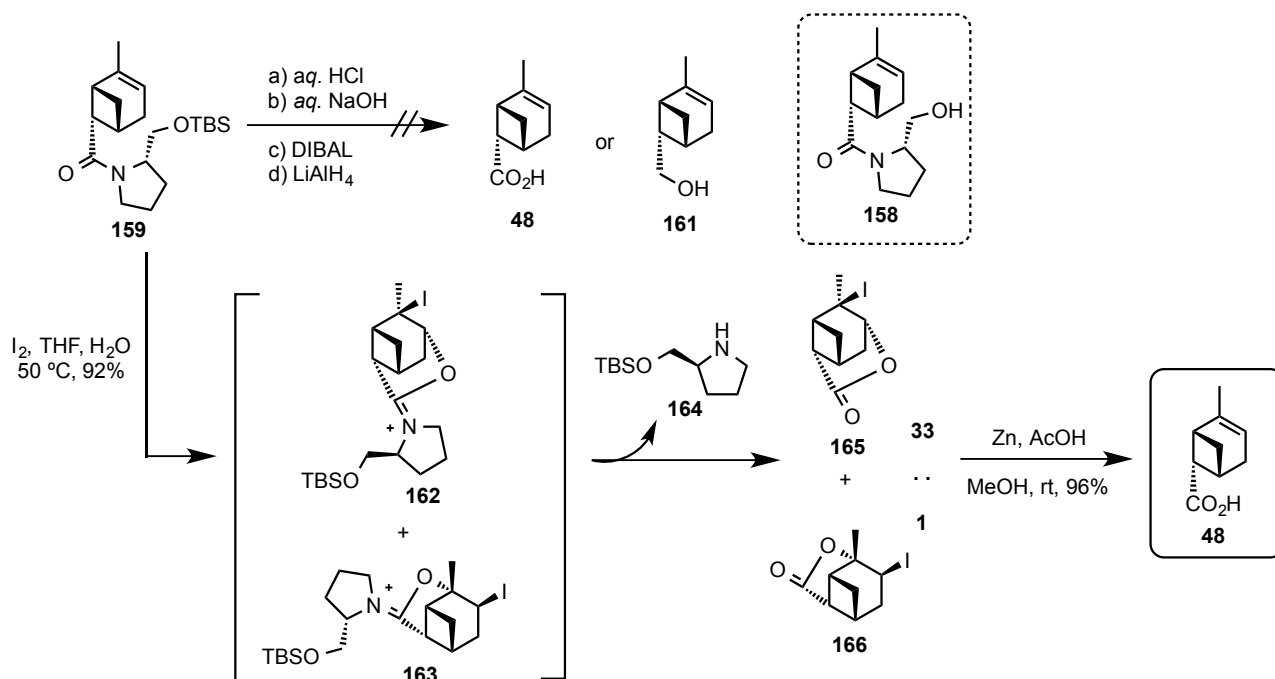
一方、二級アミンを有する L-プロリノール **157** をカルボン酸 **48** と縮合させた場合、この段階での両ジアステレオマーの分離は困難であったが、生じた一級水酸基を TBS エーテルへと変換すると両ジアステレオマーがシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離可能なことを見出した。分離した両化合物のジアステレオマー過剰率は<sup>1</sup>H NMR における積分値により決定し、低極性のジアステレオマー**159** は 99% d.e.、高極性のジアステレオマー**160** は 96% d.e.であることを確認した。なおこの段階では両ジアステレオマー (**159**, **160**) の帰属はしていないが、後述するように不斉補助基除去後に改良 Mosher 法により絶対立体配置を決定している。Scheme 37 ではその結果を反映した立体化学を表記している。



Scheme 37. ジアステレオマー法による光学分割

### 3-3-4. 不斉補助基除去の検討

続く不正補助基の除去は、99% d.e.で得られた化合物 **159** を用いて検討を行った (Scheme 38)。まず、加水分解条件を種々検討したが酸性条件下では基質の分解が観測され、塩基性条件下では TBS 基の除去が進行するのみで望むカルボン酸 **48** は得られなかった。また、水素化ジイソブチルアルミニウムや水素化アルミニウムリチウムによる還元条件を試みたが、こちらも TBS 基の除去が進行するのみで望むアルコール **161** は得られなかった。一方、環内の二重結合を利用したヨードラクトン化反応を行ったところ、イミニウムカチオン **162** と **163** を経由した不斉補助基の除去が進行し、ヨードラクトン **165** と **166** を 33:1 の比率の混合物として得ることに成功した。得られた混合物は亜鉛を用いたヨウ素の還元的脱離を行うことで、光学的に純粋なカルボン酸 **48** に変換可能であった。



Scheme 38. 不斉補助基除去の検討

### 3-3-5. 改良 Mosher 法による絶対立体配置の決定

続いて光学分割を行った両化合物の絶対立体配置を改良 Mosher 法<sup>47)</sup>を用いて決定した。(Scheme 39)。まず、カルボン酸 **48** からラセミ体合成と同様の 5 工程の変換を行いラクトン **127** を合成した。続いて **127** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、**167** と **127** の 3:2 比率の混合物を得た。得られた混合物を Scheme 19 に示したのと同様に加水分解とメチルエステル化を行い、アルコール **168** を主生成物として得た。なお、**168** の絶対立体化学は NOE 実験により決定している。続いて得られたアルコール **168** を MTPA エステルへと変換し、得られた (*S*) 及び (*R*)- MTPA エステルの <sup>1</sup>H NMR スペクトルの化学シフトを比較した (Table 10)。この結果、99% d.e.で得られたアミド **159** の絶対立体配置は 1*R*,5*S*,6*S*、96% d.e.で得られたアミド **160** の絶対立体配置は 1*S*,5*R*,6*R* であることがわかった。

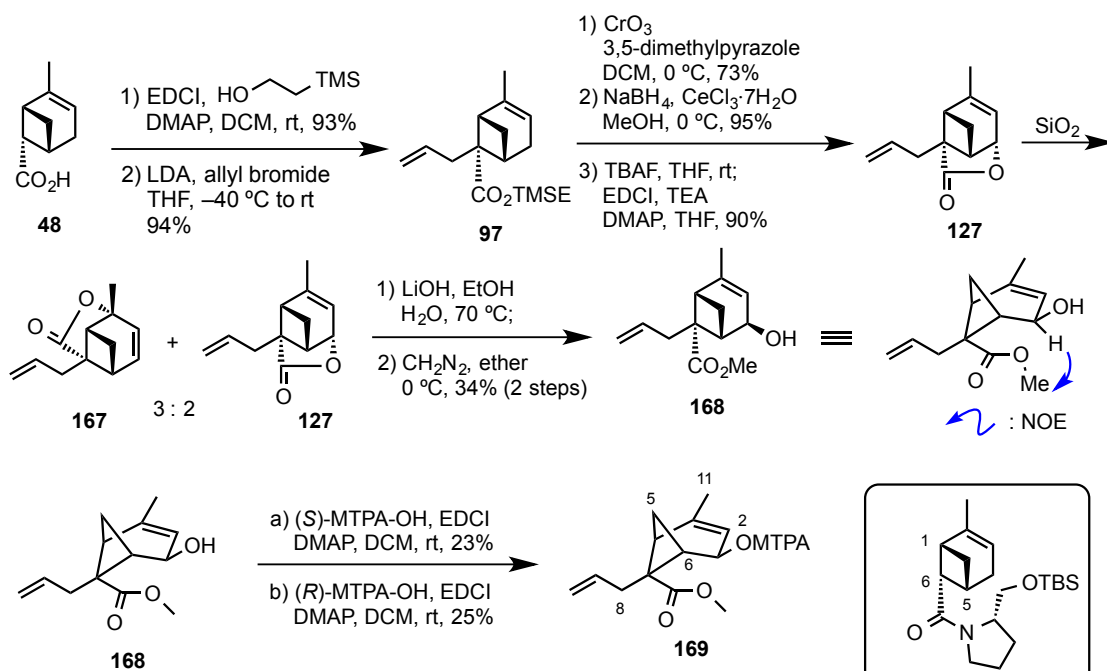
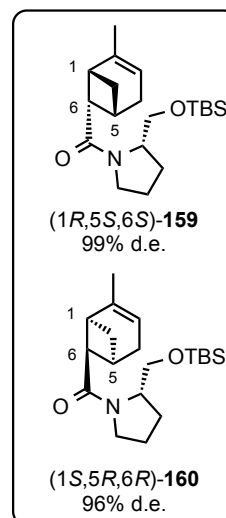


Table 10

Position	<sup>1</sup> H Chemical shift (δ)		δ <sub>S</sub> -δ <sub>R</sub>
	( <i>S</i> )-MTPA	( <i>R</i> )-MTPA	
2	5.35	5.30	+0.05
11	1.80	1.78	+0.02
6	2.74	2.78	-0.04
5 (exo)	2.18	2.24	-0.06
8	2.61	2.63	-0.02

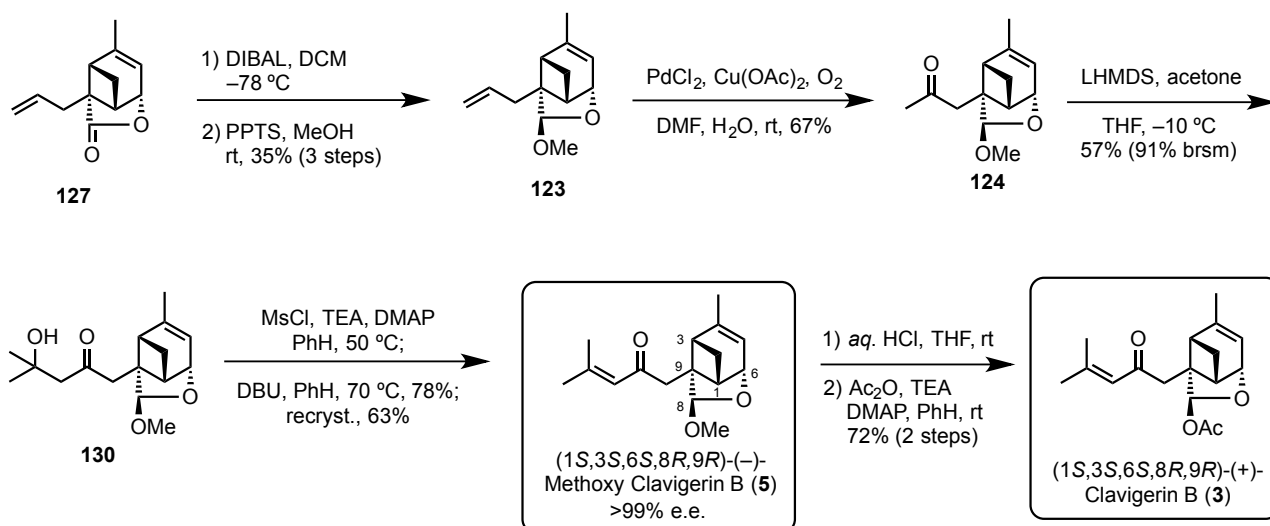


Scheme 39. 合成中間体の誘導体化と絶対立体配置の決定

### 3-4. Clavigerin 類の両鏡像体の不斉合成と絶対立体配置の決定

#### 3-4-1. (–)-Methoxy Clavigerin B と (+)-Clavigerin B の不斉合成

ジアステレオマー法による光学分割と両鏡像体の絶対立体配置の決定に成功したので、Clavigerin 類の光学活性体合成を進めた。まずは先程合成した **127** を用いてラセミ体の時と同様な条件にて反応を行い、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(–)-Methoxy Clavigerin B (**5**) および(1*S*,3*S*,6*S*,–8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin B (**3**)の不斉合成を達成した。なお、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(–)-Methoxy Clavigerin B (**5**) にて再結晶操作を行い、その鏡像体過剰率が 99% e.e.以上であることをキラル HPLC 測定により確認している (Scheme 40)。



Scheme 40. (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(–)-Methoxy Clavigerin B (**5**) と  
(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin B (**3**)の不斉合成

### 3-4-2. (+)-Methoxy Clavigerin C の不斉合成

続いて類縁体である Methoxy Clavigerin C (**7**)の合成に着手した。Methoxy Clavigerin C (**7**)は Methoxy Clavigerin B (**5**)に存在する二つの二重結合のうち、側鎖の二重結合を選択的に還元すればよい。その検討結果を以下に示す (Table 11)。まず、水素添加反応を行ったが、六員環上の二重結合の反応性が高く **170** が単一の異性体として得られた。なお新たに生じた不斉点の立体化学は決定していない (Entry 1)。そこで MeCu と DIBAL<sup>48)</sup>、Co(acac)<sub>2</sub> と DIBAL<sup>49)</sup>、Red-Al<sup>®</sup> <sup>50)</sup>、Catechol borane<sup>51)</sup>、などの種々の 1,4 還元剤を検討したが、基質の嵩高さのためか全く反応は進行しなかった (Entry 2~5)。一方、ラネーニッケル<sup>52)</sup>を用いた還元条件に付すと、六員環上のエンド二重結合のエキシ二重結合への異性化が副反応として進行するものの、側鎖の二重結合の選択的還元が進行し、エキソ体 **171** とエンド体である Methoxy Clavigerin C (**7**)が 1:1.3 の比率の分離不可能な混合物として得られた (Entry 6)。さらなる検討を行った結果、水素化ホウ素ナトリウムと塩化ニッケルから系中で調製したホウ化ニッケル<sup>53)</sup>を用いた還元条件に付したところ、六員環上の二重結合の異性化を抑えつつ側鎖の二重結合の選択的な還元を達成でき、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Methoxy Clavigerin C (**7**) を収率よく合成することに成功した (Entry 7)。

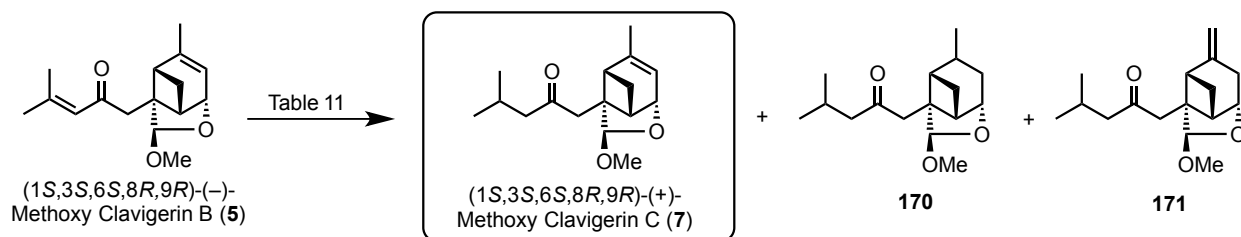


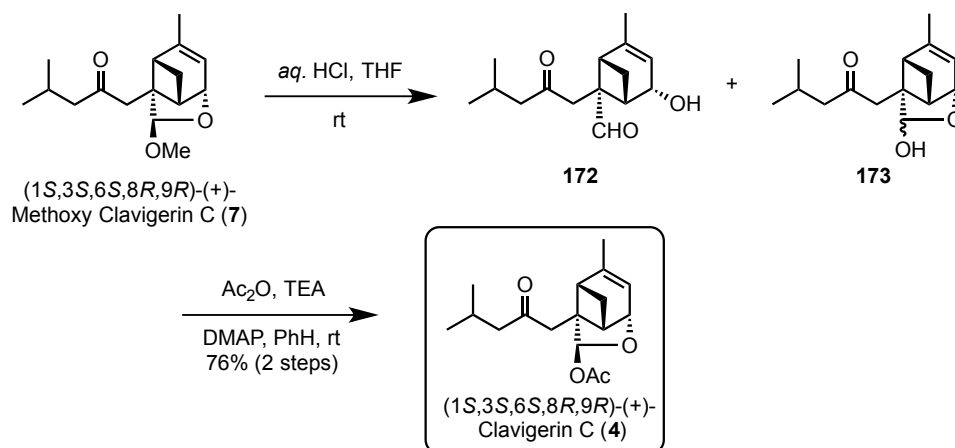
Table 11				
Entry	Conditions	<b>7</b>	<b>170</b>	<b>171</b>
1	H <sub>2</sub> , Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , EtOAc, rt	-	90%	-
2	MeCu, DIBAL, HMPA, THF, -40 °C	-	-	-
3	Co(acac) <sub>2</sub> , DIBAL, THF, -78 °C to rt	-	-	-
4	Red-Al <sup>®</sup> , CuBr, THF, -78 °C	-	-	-
5	Catechol borane, THF, rt	-	-	-
6	Raney-Ni (W-2), EtOH, rt	39 % <sup>*</sup>	-	50% <sup>*</sup>
7	NaBH <sub>4</sub> , NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O, MeOH, -10 °C	91%	-	-

<sup>\*</sup> Calculated by <sup>1</sup>H NMR

Table 11. (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Methoxy Clavigerin (**7**) の合成

### 3-4-3. (+)-Clavigerin C (4)の不斉合成

続いて Clavigerin C (4)の合成も行った。Methoxy Clavigerin B (5)から Clavigerin B (3) への変換と同様に (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Methoxy Clavigerin C (7)に対して、メチル基の除去を行いアルデヒド **172** とラクトール **173** の混合物を得た後、最後にアセチル化を行い、(1*S*,3*S*-,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin C (4) の不斉合成に成功した (Scheme 41)。

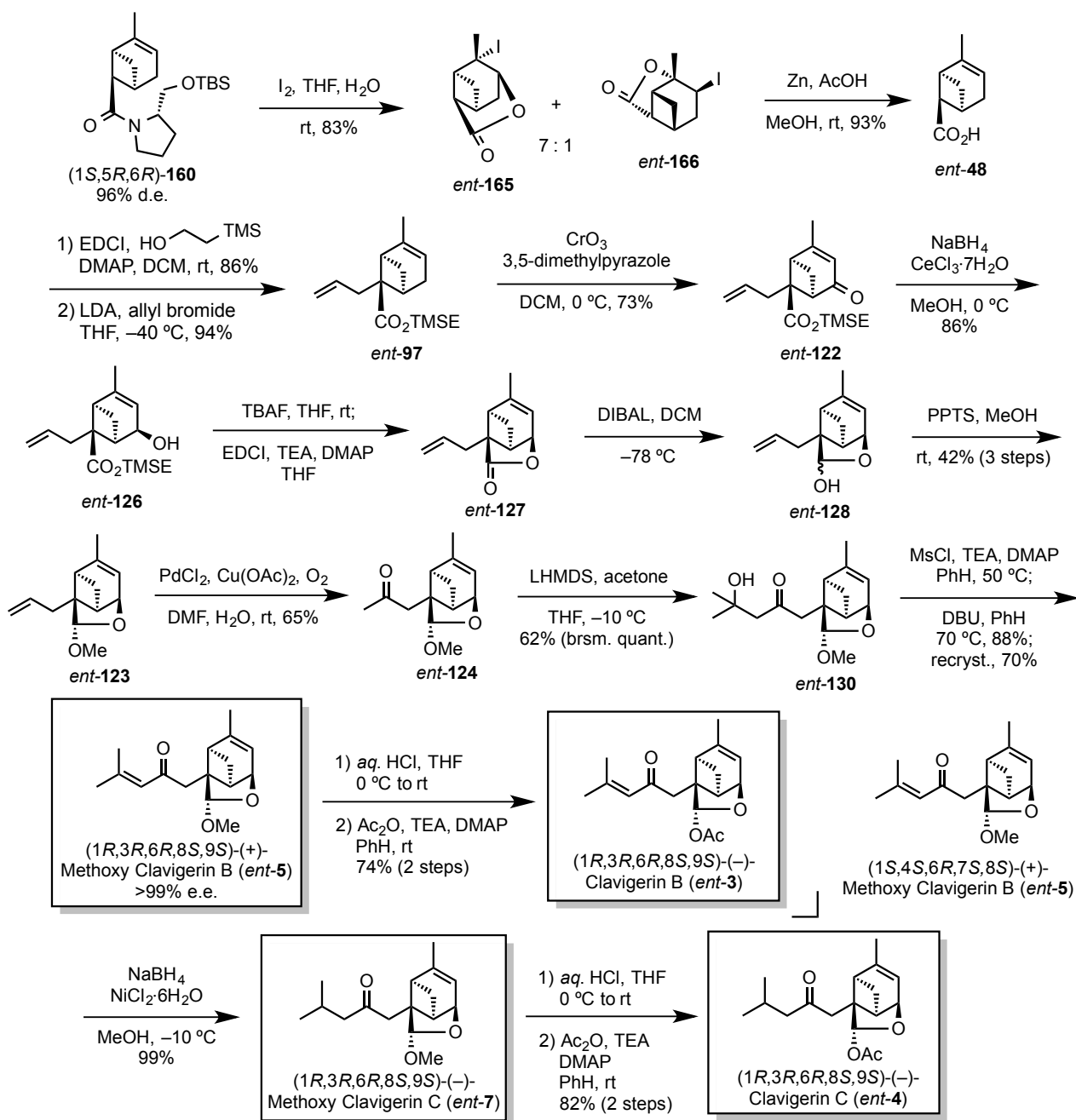


Scheme 41. (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin C (4) の合成

以上のように光学分割により得られた中間体より、1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R* の絶対立体配置を有する四種類の Clavigerin 類を 99% e.e.以上の鏡像体過剰率で合成することに成功した。

### 3-4-4. 1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S* の絶対立体配置を有する Clavigerin 類の不斉合成

続いて (1*S*,5*R*,6*R*)-**160** を用いて、先の合成と同様の反応を行い、1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S* の絶対立体配置を有する四種類の Clavigerin 類を合成した。また鏡像体の合成においても、(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**5** にて再結晶操作を行い、その鏡像体過剰率が 99% e.e.以上まで向上したことをキラル HPLC 測定により確認している (Scheme 42)。以上により四種類の Clavigerin 類に関して両鏡像体の合成を達成することができた。



Scheme 42. 1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S* の絶対立体配置を有する Clavigerin 類の不斉合成



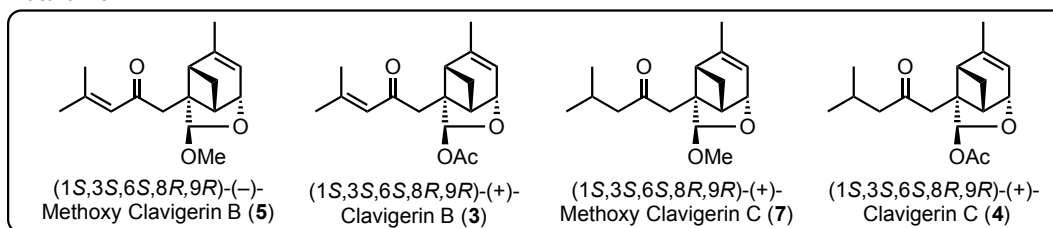
### 3-4-5. 天然物の絶対立体配置の決定

一連の Clavigerin 類の両鏡像体の合成を完了したので、天然物の絶対立体配置の決定を目的に文献値との比旋光度の比較を行った (Table 12)。まずは人工物である Methoxy Clavigerin B (**5**) の比較を行った。その結果、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-体の比旋光度が文献値と符号が一致したため、その絶対立体配置は 1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R* であると決定した。一方、天然物である Clavigerin B (**3**) の比旋光度は報告されていないため、その比較から絶対立体配置を決定することは不可能である。しかし、本化合物から生じた人工物が Methoxy Clavigerin B (**5**)であることが証明されているので、その絶対立体配置は同様の 1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R* であると決定することができる。次に Methoxy Clavigerin C (**7**) および Clavigerin C (**4**) の比較を行ったところ、両化合物ともに (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-体の比旋光度が文献値と良い一致を示した。故にそれらの絶対立体配置は 1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R* であると決定した。

Table 12

Compound	Lit.	Natural-form (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )	Ent-form (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )
Methoxy Clavigerin B ( <b>5</b> )	$[\alpha]_D -16$ (c 0.2, CHCl <sub>3</sub> )	$[\alpha]_D^{24} -11.4$ (c 1.00, CHCl <sub>3</sub> )	$[\alpha]_D^{24} +11.2$ (c 0.20, CHCl <sub>3</sub> )
Clavigerin B ( <b>3</b> )	-	$[\alpha]_D^{26} +8.7$ (c 0.54, CHCl <sub>3</sub> )	$[\alpha]_D^{22} -6.9$ (c 0.39, CHCl <sub>3</sub> )
Methoxy Clavigerin C ( <b>7</b> )	$[\alpha]_D +6$ (c 0.3, CHCl <sub>3</sub> )	$[\alpha]_D^{22} +7.9$ (c 0.95, CHCl <sub>3</sub> )	$[\alpha]_D^{22} -7.9$ (c 0.33, CHCl <sub>3</sub> )
Clavigerin C ( <b>4</b> )	$[\alpha]_D +15$ (c 0.1, CHCl <sub>3</sub> )	$[\alpha]_D^{22} +16.1$ (c 0.45, CHCl <sub>3</sub> )	$[\alpha]_D^{22} -15.1$ (c 0.50, CHCl <sub>3</sub> )

#### Natural-form



#### Ent-form

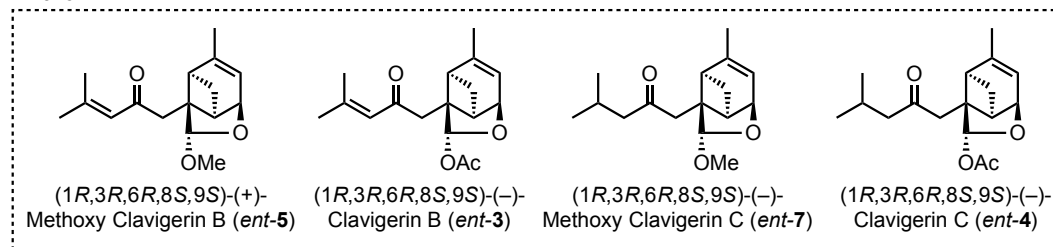
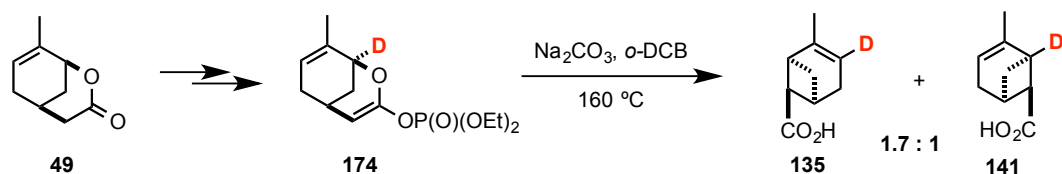


Table 12. Clavigerin 類の比旋光度の比較と絶対立体配置の決定

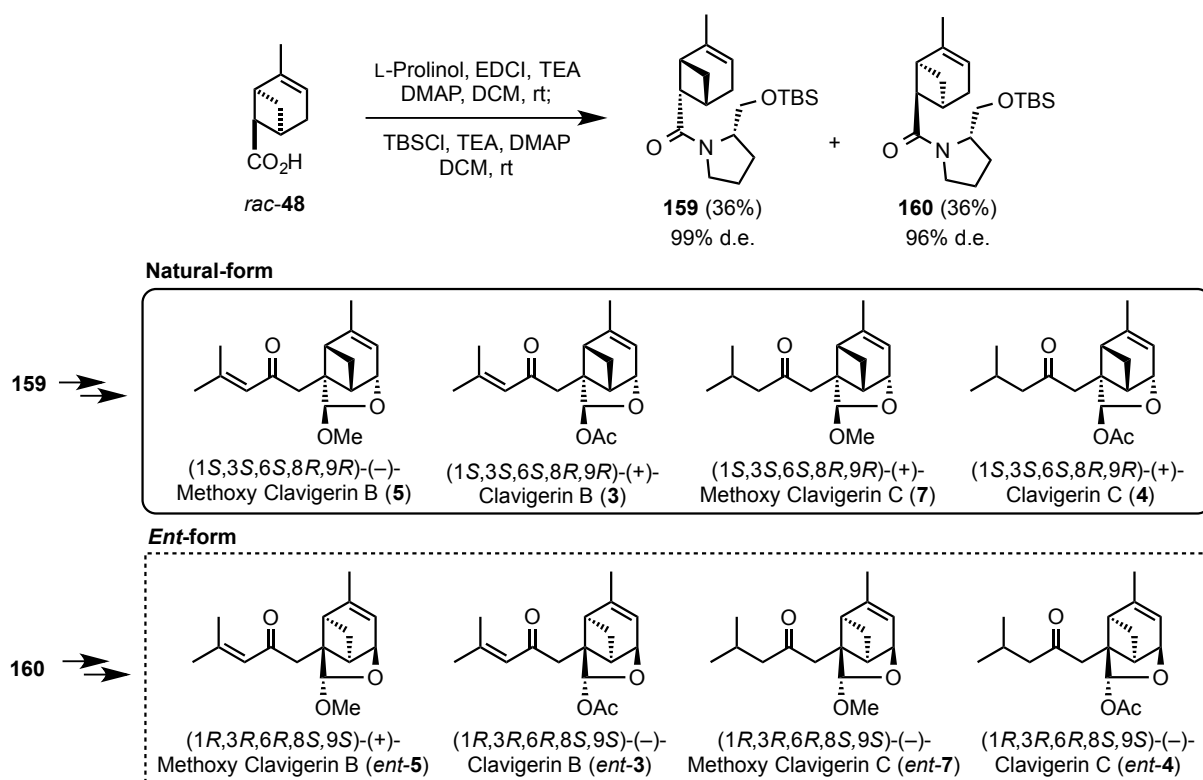
### 3-5. 小括

以上述べてきた第三章を総括する。まず、第二章で確立したビシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の新規構築法が不斉合成に適用可能かどうかを確かめるため、重水素標識体を用いた検証実験を行った。その結果、本構築法では顕著な鏡像体過剰率の低下が進行することが示唆された (Scheme 43)。



Scheme 43. 重水素標識体を用いた検証結果

そこでビシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格を構築した後の合成中間体の光学分割を行い、Clavigerin 類の両鏡像体を合成することとした。その結果、L-プロリノールを不斉補助基として用いたジアステレオマー法による光学分割法を見出した。得られた両ジアステレオマーより人工物を含む四種類の Clavigerin 類の両鏡像体の不斉合成を達成するとともに、未決定であった絶対立体配置の決定に成功した (Scheme 44)。



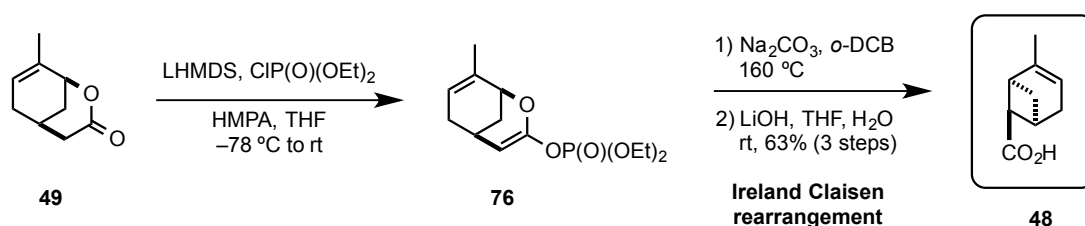
Scheme 44. Clavigerin 類の両鏡像体の不斉合成と絶対立体配置の決定

## 総括

以上本研究を総括する。筆者は序論にて述べたように、特徴的な生物活性と複雑な高次構造を有する天然物の合成を通して、農学分野を始めとする諸領域の発展に貢献したいと考えた。そこで、新たな農薬のシーズとして魅力的な昆虫摂食阻害活性と、合成手法が限られたシクロブタンと複雑な多環性構造を併せもつ **Clavigerin** 類に着目し合成研究を行った。

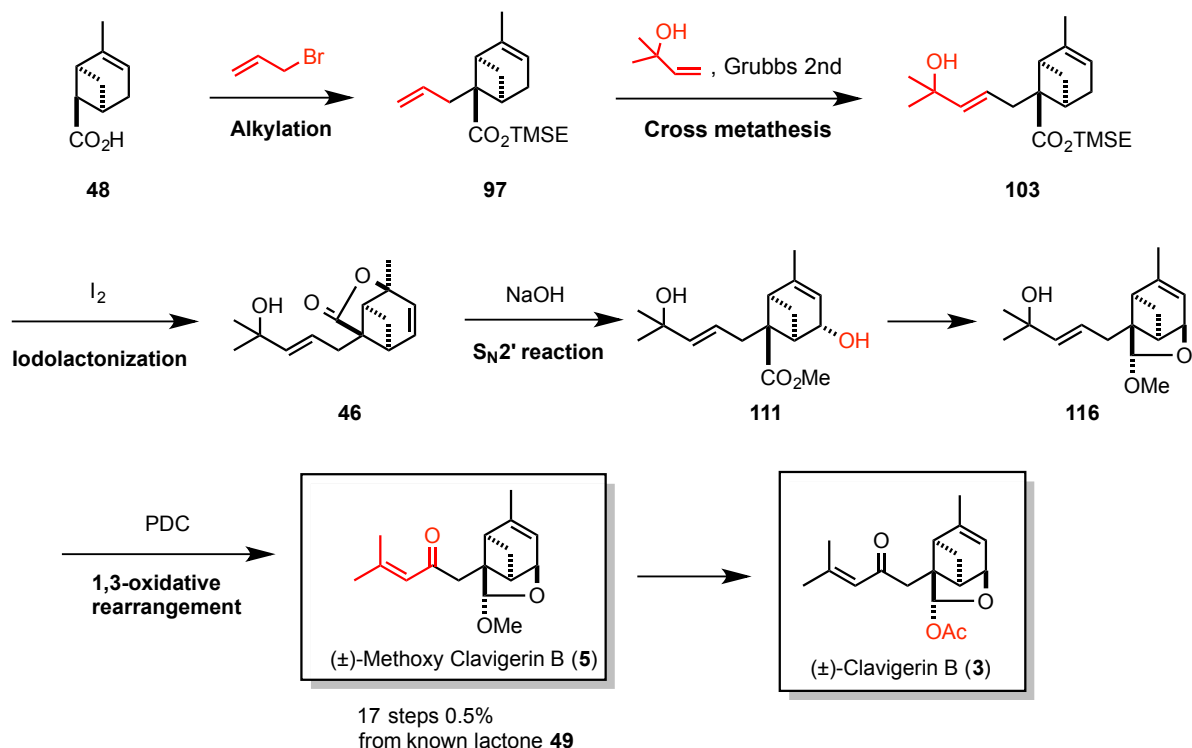
まず第一章において **Clavigerin** 類などのベルガモタンセスキテルペンの構造に特徴的なビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格は実用的な構築法が限られていることを述べた。

第二章ではビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の **Ireland Claisen** 転位反応を用いた新規構築法の開発と、それを利用した **Clavigerin** 類のラセミ体全合成研究を行った。**Ireland Claisen** 転位反応について種々検討した結果、ラクトン **49** をエノールホスフェート **76** とした後、160 °C の加熱条件に付すと、望む転位反応が収率よく進行することを見出した。本基質の場合はその対称性のため鏡像体過剰率低下の問題があるものの、非対称な基質の場合にはシクロブタンの架橋構造を有する化合物への新たな合成アプローチを提供できたと考えている (Scheme 45)。



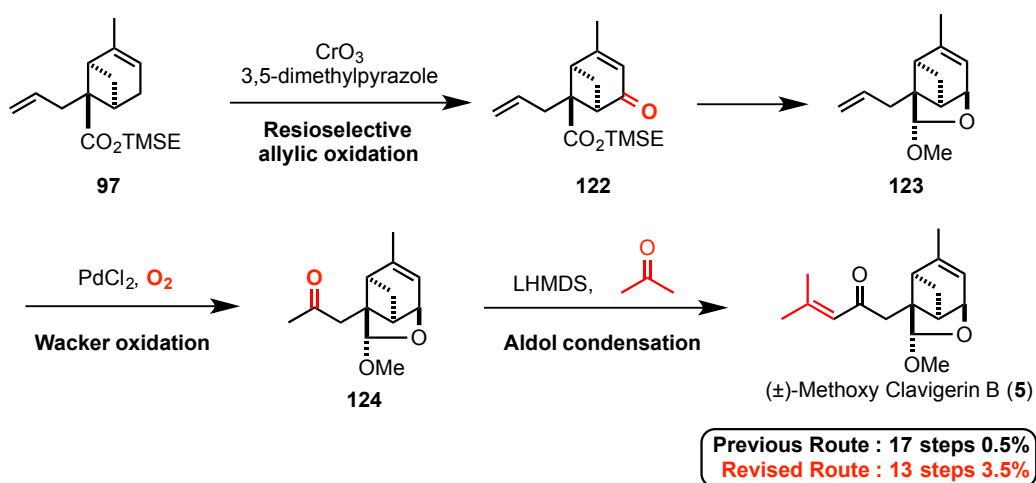
Scheme 45. Ireland Claisen 転位反応によるビスクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の構築

得られた転位体 **48** より、アルキル化によるアリル基の導入、ヨードラクトン化反応、アンチ SN2' 反応、酸化的転位反応などの 14 工程の変換反応を経て Methoxy Clavigerin B (**5**)、および Clavigerin B (**3**) のラセミ体全合成を達成した。Methoxy Clavigerin B (**5**) の合成は、既知化合物 **49** から 17 工程、総収率 0.5% であった (Scheme 46)。



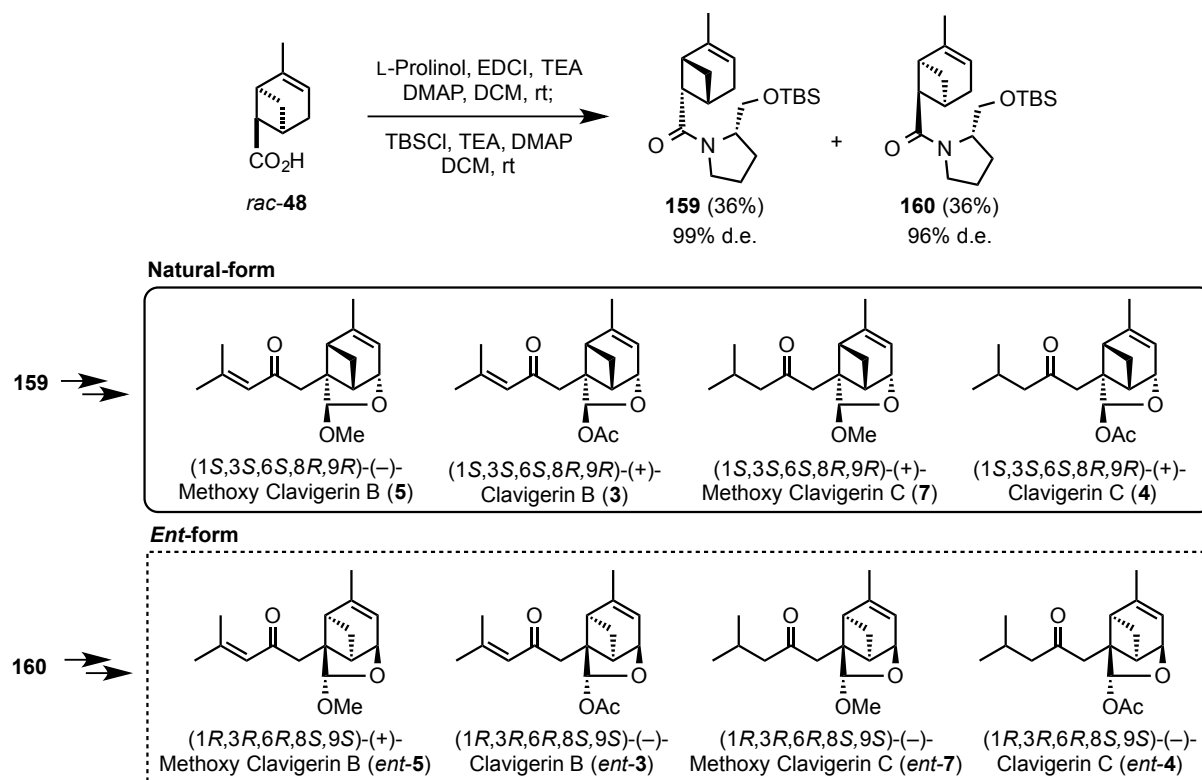
Scheme 46. Methoxy Clavigerin B、Clavigerin B のラセミ体合成経路

また、先の合成経路では三環性骨格の構築に多段階を要する点、側鎖のエノンの構築が低収率である点の二つの問題点があったので、合成経路の改良を行った。その結果、位置選択的なアリル位酸化、Wacker 酸化、アセトンとのアルドール縮合を新たに採用することで、Methoxy Clavigerin B (5)の合成を先の合成経路から総工程数を 4 つ削減し、総収率を 0.5% から 3.5% にまで大きく改善することに成功した (Scheme 47)。



Scheme 47. Clavigerin 類の改良合成経路

第三章では **Clavigerin** 類の光学活性体の合成研究を行った。その結果、ラセミ体のカルボン酸 **48** に対する L-プロリノールを不斉補助基として用いたジアステレオマー法による光学分割法を見出した。得られた両ジアステレオマーより人工物を含む四種類の **Clavigerin** 類の両鏡像体の不斉合成を達成するとともに、未決定であった絶対立体配置の決定に成功した (Scheme 48)。



Scheme 48. **Clavigerin** 類の両鏡像体の不斉合成と絶対立体配置の決定

以上のように本研究を通して、複雑な多環性骨格の新たな構築法を開発し、それを用いて一連の化合物を合成できたことは学術的に意義が深いと考えている。今後本研究を基にした **Clavigerin** 類の構造活性相関研究が進展し、その作用機構が明らかになれば新規農薬創出への足がかりになる可能性がある。また、本研究で得られた合成化学的知見が他の天然物の合成に応用され、今後の有機合成化学、ひいては生命科学分野の発展に少しでも貢献できれば幸いである。

## 実験項

- $^1\text{H}$ -NMRスペクトルは残存非重水素化溶媒 ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM ECS-400 (400 MHz) を用いて測定した。
- $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルは、溶媒ピーク ( $\text{CDCl}_3$ : 77.0 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM ECS-400 (100 MHz) を用いて測定した。
- 赤外分光スペクトルは Jasco FT/IR-4200 を用いて測定した。
- 高分解能ESIマススペクトルは JEOL JMS-T100LC を用いて測定した。
- 比旋光度は Jasco P-2100 を用いて測定した。
- 高速液体クロマトグラフィーは HITACHI L-2130 型ポンプを用い HITACHI L-2400 型 UV検出器により検出を行った。
- シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N (球状、中性) 63~210 mmを用いて行った。
- アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製シリカゲル NH-DM1020 を用いて行った。
- 融点は東亜機器製作所製 Yanaco Mp-S3で測定した。なお、全ての融点は補正されていない

(1*S*\*,5*R*\*,6*R*\*)-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-carboxylic acid (*rac*-**48**)



アルゴン雰囲気下,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却したラクトン **49** (4.20 g, 27.6 mmol) の THF 溶液 (100 mL) に対して、LHMDS の 1.0 M THF 溶液 (41.4 mL, 41.4 mmol) を滴下した。30 分撹拌した後、HMPA (9.60 mL, 55.2 mmol)、クロロリン酸ジエチル (5.99 mL, 41.4 mmol) を順次滴下した後、1 時間かけて室温まで昇温した。反応終了後、2.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣を短いシリカゲルパッド (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン = 50:50:1) に通して、エノールホスフェート **76** を黄色油状物質として得た。本化合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

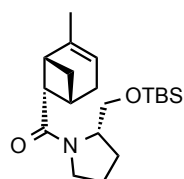
アルゴン雰囲気下、エノールホスフェート **76** のオルトジクロロベンゼン溶液 (100 mL) に対して炭酸ナトリウム (6.96 g, 82.8 mmol) を加えた後、 $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで加熱し 45 分間撹拌した。放冷後、1N 塩酸を加えジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後減圧濃縮し、二量体 **79** と **80** の 1:1 の比率の混合物を黄色の液体として得た。得られた混合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

得られた混合物を THF (30.0 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (50.0 mL) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (13.5 g, 483 mmol) を加えた後、室温で 36 時間撹拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで水層を洗浄した後、1N 塩酸を加えて水層を中和し、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4:1) により精製し、カルボン酸 *rac*-**48** (2.63 g, 17.3 mmol, 63% in 3 steps) を淡黄色の固体として得た。

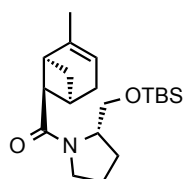
m.p. =  $78.9\sim 81.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.20 (1H, br m), 3.11 (1H, t,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ), 2.90 (1H, m), 2.62 (1H, dq,  $J = 1.5, 5.5\text{ Hz}$ ), 2.55 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.02 (1H, dt,  $J = 8.5, 5.5\text{ Hz}$ ),

1.73 (3H, s), 1.30 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.31, 143.47, 115.71, 43.98, 40.67, 36.02, 31.10, 29.81, 22.62; **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2961, 1698, 1419, 1261; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  175.0730, found 175.0779.

[(*S*)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]pyrrolidin-1-yl][(1*R*,5*S*,6*S*)-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-yl]methanone (**159**)



[(*S*)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl]pyrrolidin-1-yl][(1*S*,5*R*,6*R*)-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-yl]methanone (**160**)



アルゴン雰囲気下、カルボン酸 *rac*-**48** (10.7 g, 70.6 mmol) と L-プロリノール (9.29 g, 91.8 mmol) のジクロロメタン溶液 (350 mL) に対して、トリエチルアミン (24.6 mL, 177 mmol)、DMAP (100 mg, 820  $\mu\text{mol}$ )、EDCI (17.6 g, 91.8 mmol) を順次加えた後、室温で 18 時間撹拌した。水を加えて反応を停止させた後、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮しアミド **158** を 1:1 のジアステレオマー混合物として得た。得られた混合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、アミド **158** のジクロロメタン溶液 (200 mL) に対して、トリエチルアミン (19.7 mL, 141 mmol)、DMAP (100 mg, 820  $\mu\text{mol}$ )、TBSCl (16.0 g, 106 mmol) を順次加えた後、室温で 17 時間撹拌した。水を加えて反応を停止させた後、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた



残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 12:1 から 3:1) で 4 回精製し、アミド **159** (8.79 g, 25.2 mmol, 36% in 2 steps) とアミド **160** (8.80 g, 25.2 mmol, 36% in 2 steps) をそれぞれ微量のジアステレオマーの混合物として得た。なお  $^1\text{H}$  NMR の積分値よりアミド **159** は 99% d.e., アミド **160** は 96% d.e.であると決定した。

**159**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$   $-68.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.17 (1H, br m), 4.15 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 10, 3.2$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 10, 6.0$  Hz), 3.44-3.31 (2H, m), 2.93 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.91 (1H, m), 2.62 (1H, q,  $J = 5.6$  Hz), 2.57 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.08-1.88 (3H, m), 1.87-1.77 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.28 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 0.87 (9H, s), 0.02 (3H, s), 0.01 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.09, 142.36, 115.58, 62.95, 58.04, 46.57, 45.70, 41.20, 36.76, 31.52, 29.96, 26.58, 25.89, 24.59, 22.80, 18.19,  $-5.43$ ; IR (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2954, 2858, 1638, 1415, 1254, 1103, 777; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NNaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  372.2329, found 372.2352.

**160**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$   $-54.9$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.14 (1H, br m), 4.15 (1H, m), 3.70 (dd,  $J = 9.6, 4.8$  Hz), 3.61 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz), 3.45-3.28 (2H, m), 2.96 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.91 (1H, m), 2.63 (1H, q,  $J = 5.6$  Hz), 2.54 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.06-1.91 (3H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.28 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 0.87 (9H, s), 0.02 (3H, s), 0.01 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.10, 143.00, 115.12, 63.18, 58.07, 46.59, 45.98, 40.90, 37.06, 31.39, 29.75, 26.51, 25.87, 24.76, 22.82, 18.15,  $-5.50$ ; IR (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2858, 1634, 1418, 1255, 1103, 910, 776; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NNaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  372.2329, found 372.2372.

(1*R*,5*S*,6*S*)-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylic acid (**48**)



アミド **159** (37.8 mg, 108  $\mu\text{mol}$ ) を THF (1.0 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 mL) に溶解させ、ヨウ素 (137 mg, 541  $\mu\text{mol}$ ) を加えた後、50  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間撹拌した。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、ラクトン **165** とラクトン **166** の 33:1 の比率の混合物 (27.7 mg, 99.6  $\mu\text{mol}$ , 92%) を淡黄色の固体として得た。得られた混合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

ラクトン **165** と **166** の混合物 (287 mg, 1.03 mmol) をメタノール (10 mL)、酢酸 (1.0 mL) に溶解させ、亜鉛 (202 mg, 3.09 mmol) を加えた後、50  $^{\circ}\text{C}$  にまで昇温し 1 時間撹拌した。放冷後、亜鉛をセライトろ過により除去し減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1 から 4 : 1) で精製し、カルボン酸 (1*R*,5*S*,6*S*)-**48** (151 mg, 0.992 mmol, 96%) を無色の固体として得た。

m.p. 76.6~77.7  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -10.2 ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  175.0730, found 175.0733.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは *rac*-**48** と一致した。

(1*S*,5*R*,6*R*)-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylic acid (*ent*-**48**)



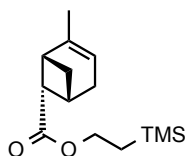
アミド **160** (11.1 mg, 31.8  $\mu\text{mol}$ ) を THF (0.7 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mL) に溶解させ、ヨウ素 (12.1 mg, 46.2  $\mu\text{mol}$ ) を加えた後、室温で 71 時間攪拌した。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで 1 回抽出した。得られた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10 : 1 から 4 : 1) で精製し、ラクトン **165** と **166** の 7:1 の比率の混合物 (7.3 mg, 26.3  $\mu\text{mol}$ , 83%) を淡黄色の固体として得た。得られた混合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

ラクトン **165** と **166** の混合物 (5.22 g, 18.8 mmol) をメタノール (188 mL)、酢酸 (3.0 mL) に溶解させ、亜鉛 (3.68 g, 56.3 mmol) を加えた後、50  $^{\circ}\text{C}$  にまで昇温し 1 時間攪拌した。放冷後、亜鉛をセライトろ過により除去し減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1 から 3 : 1) で精製し、カルボン酸 (1*S*,5*R*,6*R*)- *ent*-**48** (2.66 g, 17.5 mmol, 93%) を無色の固体として得た。

m.p. 77.8 ~78.7  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +11.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  175.0730, found 175.0745.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは *rac*-**48**、(1*R*,5*S*,6*S*)-**48** と一致した。

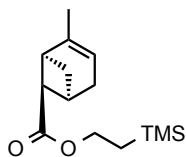
2-(trimethylsilyl)ethyl (1*R*,5*S*,6*S*)-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate (**94**)



アルゴン雰囲気下、カルボン酸 (1*R*,5*S*,6*S*)-**48** (2.00 g, 13.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (150 mL) に対して、DMAP (2.41 g, 19.7 mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール (3.75 mL, 26.3 mmol)、EDCI (3.78 g, 19.7 mmol) を順次加えた後、室温で 66 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させた後、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 40 : 1) で精製し、エステル (1*R*,5*S*,6*S*)-**94** (3.08 g, 12.2 mmol, 93%) を黄色の液体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz):  $\delta$  5.16 (1H, br m), 4.19-3.98 (2H, m), 3.00 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.87 (1H, m), 2.57 (1H, dq,  $J = 1.2, 5.6$  Hz), 2.51 (1H, m), 2.22 (1H, m), 1.98 (1H, dt,  $J = 8.0, 5.6$  Hz), 1.72 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 1.28 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 0.97-0.91 (2H, m), 0.03 (9H, s); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.54, 143.49, 115.50, 61.82, 44.12, 40.66, 36.14, 31.07, 29.84, 22.80, 17.36, -1.52; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2955, 2911, 1732, 1334, 1308, 1251, 1221, 861, 838; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  275.1438, found 275.1399.

2-(trimethylsilyl)ethyl (1*S*,5*R*,6*R*)-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate (*ent*-**94**)

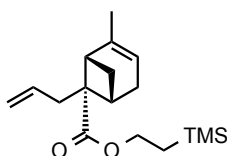


(1*R*,5*S*,6*S*)-**94** の合成と同様の手法を用い、カルボン酸 (1*S*,5*R*,6*R*)-*ent*-**48** (2.63 g, 17.3 mmol) からエステル (1*S*,5*R*,6*R*)-*ent*-**94** (4.18 g, 14.8 mmol, 86%) を黄色の液体として得た。

$[\alpha]_D^{29} +13.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  275.1438, found 275.1399.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは(1*R*,5*S*,6*S*)-**94** と一致した。

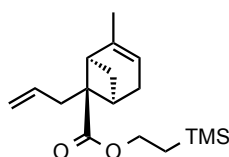
2-(trimethylsilyl)ethyl (1*S*,5*S*,6*S*)-6-allyl-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate (**97**)



アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却したジイソプロピルアミン (510  $\mu\text{L}$ , 3.64 mmol) の THF 溶液 (6.0 mL) に  $n\text{BuLi}$  の 2.66 M ヘキサン溶液 (1.37 mL, 3.64 mmol) を加えた後、 $0^\circ\text{C}$  ま で昇温し 30 分間攪拌することで LDA を調製した。その後  $-78^\circ\text{C}$  まで冷却し、エステル (1*R*,5*S*,6*S*)-**94** (262 mg, 1.04 mmol) の THF 溶液 (5.0 mL) を加えた後、 $-40^\circ\text{C}$  まで昇温し 15 分間攪拌した。続いて同温度にて臭化アリル (310  $\mu\text{L}$ , 3.64 mmol) をゆっくり加えた後、室 温まで昇温した。その後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、ジエチルエー テルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥 させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジ エチルエーテル = 50 : 1 から 30 : 1) で精製し、アリル体 (1*S*,5*S*,6*S*)-**97** (286 mg, 0.979 mmol, 94%) を淡黄色の液体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -3.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.79 (1H, m), 5.12 (1H, br m), 5.08-5.02 (2H, m), 4.08-4.02 (2H, m), 2.63-2.54 (4H, m), 2.29-2.21 (3H, m), 1.71 (3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 1.25 (1H, dt,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 0.96-0.89 (2H, m), 0.03 (9H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.32, 146.28, 134.29, 116.90, 116.25, 61.65, 53.14, 43.13, 39.24, 39.04, 31.71, 29.18, 22.79, 17.42, -1.52; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 1728, 1251, 1218, 860, 837; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  315.1751, found 315.1740.

2-(trimethylsilyl)ethyl(1*R*,5*R*,6*R*)-6-allyl-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate (*ent*-**97**)



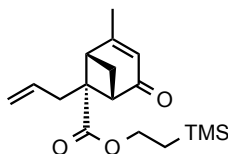
(1*S*,5*S*,6*S*)-**97** と同様にして、エステル (1*S*,5*R*,6*R*)-*ent*-**94** (4.15 g, 16.5 mmol) からアリル体 (1*R*,5*R*,6*R*)-*ent*-**97** (4.54 g, 15.6 mmol, 94%) を黄色の液体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +3.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  315.1751, found 315.1711.

$^1\text{H NMR}$  スペクトルおよび  $^{13}\text{C NMR}$  スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,5*S*,6*S*)-**97** と一致した。

2-(trimethylsilyl)ethyl (1*S*,5*S*,6*R*)-6-allyl-2-methyl-4-oxobicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate

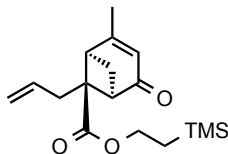
(122)



アルゴン雰囲気下、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで冷却した酸化クロム (VI) (10.9 g, 109 mmol) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に対して、3,5-dimethylpyrazole (10.5 g, 109 mmol) を加え 15 分間撹拌した。続いてアリル体 (1*S*,5*S*,6*S*)-**97** (3.19 g, 10.9 mmol) のジクロロメタン溶液 (59 mL) を反応液にゆっくり加えた後、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで昇温し 3 時間撹拌した。反応終了後室温まで昇温し、2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えさらに 3 時間撹拌した。その後有機層を分離し、水層をジエチルエーテルで 4 回抽出した。合わせた有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、エノン (1*S*,5*S*,6*R*)-**122** (2.42 g, 7.92 mmol, 73%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -123$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.75 (1H, m), 5.58 (1H, br m), 5.15-5.10 (2H, m), 4.09-4.04 (2H, m), 3.04 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.76-2.67 (4H, m), 2.09 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 2.07 (3H, s), 0.93-0.88 (2H, m), 0.01 (9H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.14, 173.37, 171.34, 132.32, 120.24, 118.43, 64.09, 62.98, 53.64, 45.95, 38.72, 38.20, 23.37, 17.36,  $-1.60$ ; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2956, 1728, 1686, 1251, 1226, 918, 860, 838; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  329.1543, found 329.1569.

2-(trimethylsilyl)ethyl (1*R*,5*R*,6*S*)-6-allyl-2-methyl-4-oxobicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate  
(*ent*-**122**)



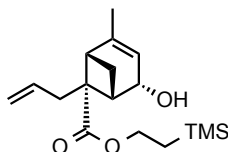
(1*S*,5*S*,6*R*)-**122** と同様にして、アリル体 (1*R*,5*R*,6*R*)-*ent*-**97** (2.11 g, 7.24 mmol) からエノン (1*R*,5*R*,6*S*)-*ent*-**122** (1.60 g, 5.23 mmol, 73%) を黄色の液体として得た。

$[\alpha]_D^{27} +110$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  329.1543, found 329.1572.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,5*S*,6*R*)-**122** と一致した。



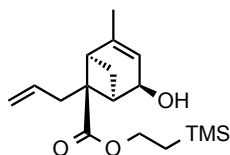
2-(trimethylsilyl)ethyl (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-allyl-4-hydroxy-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate (**126**)



エノン (1*S*,5*S*,6*R*)-**122** (90.0 mg, 294  $\mu\text{mol}$ ) と塩加セリウム七水和物 (120 mg, 323  $\mu\text{mol}$ ) をメタノール (3.0 mL) に溶解させた後 0 °C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (12.2 mg, 323  $\mu\text{mol}$ ) を加え 15 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、アルコール (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**126** (86.2 mg, 280  $\mu\text{mol}$ , 95%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +18.0$  ( $c = 1.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.78 (1H, m), 5.35 (1H, br m), 5.11-5.05 (2H, m), 4.62 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.37 (1H, br m), 4.12-4.06 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.69-2.57 (2H, m), 2.39 (1H, dt,  $J = 9.2, 5.3$  Hz), 2.31 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 1.76 (3H, s), 1.38 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 0.97-0.92 (2H, m), 0.04 (9H, m);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.17, 146.43, 133.55, 122.22, 117.66, 72.56, 63.10, 53.36, 46.18, 45.11, 39.19, 33.37, 22.34, 17.41, -1.57; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 3407, 2953, 2901, 1707, 1319, 1251, 1227, 1051, 860, 838; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  331.1700, found 331.1674.

2-(trimethylsilyl)ethyl (1*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-allyl-4-hydroxy-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate (*ent*-**126**)

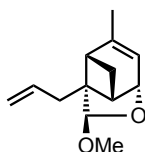


(1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**126** と同様にして、エノン (1*R*,5*R*,6*S*)-*ent*-**122** (55.0 mg, 180  $\mu$ mol) からアルコール (1*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-*ent*-**126** (47.6 mg, 153  $\mu$ mol, 86%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{25}$  -16.3 ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  331.1700, found 331.1662.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**126** と一致した。

(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-9-allyl-8-methoxy-4-methyl-7-oxatricyclo[4.3.0.0<sup>3,9</sup>]non-4-ene (**123**)



アルゴン雰囲気下、0 °C にまで冷却したアルコール (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-**126** (1.70 g, 5.53 mmol) の THF 溶液 (55 mL) に対して、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムの 1.0 M THF 溶液 (11.1 mL, 11.1 mmol) を加えた後室温まで昇温し、3 時間攪拌した。その後、反応液にトリエチルアミン (1.54 mL, 11.1 mmol)、DMAP (6.80 mg, 55.3  $\mu$ mol)、EDCI (1.59 g, 8.29 mmol) を順次加え、さらに室温で 21 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させた後、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣を短いアミノシリカゲルパッド (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) に通してラクトン **127** を粗生成物として得た。得られた粗生成物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

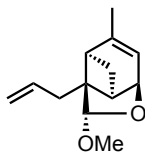
アルゴン雰囲気、-78 °C まで冷却したラクトン **127** のジクロロメタン溶液 (55 mL) に対

して水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.03 M ジクロロメタン溶液 (6.45 mL, 6.64 mmol) をゆっくり加えた後、30 分間攪拌した。酢酸エチル (2.00 mL, 253 mmol) を加え反応を停止させた後、飽和酒石酸ナトリウム水溶液を加え室温まで昇温し、さらに 12 時間攪拌した。有機層を分離し水層をジクロロメタンで 2 回抽出した後、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル = 4 : 1 から 2 : 1) で精製し、アルデヒド **128** とラクトール **129** の混合物を無色の油状物質として得た。またこの時、ラクトン **167** とラクトン **127** の 3:2 の比率の混合物 (340 mg, 1.79 mmol, 32%) も同時に得た。得られたアルデヒド **128** とラクトール **129** の混合物はこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

アルデヒド **128** とラクトール **129** の混合物をメタノール (30 mL) に溶解させ、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム (30.5 mg, 121  $\mu$ mol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル = 12 : 1 から 8 : 1) で精製し、メチルアセタール (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**123** (398 mg, 1.93 mmol, 35% in 3 steps) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24}$  -59 ( $c = 0.80$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.80 (1H, m), 5.43 (1H, br m), 5.08-5.02 (2H, m), 4.76 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.48 (1H, s), 3.44 (3H, s), 2.64 (1H, dd,  $J = 14, 5.7$  Hz), 2.53 (1H, q,  $J = 4.8$  Hz), 2.42 (1H, dt,  $J = 8.8, 4.8$  Hz), 2.36 (1H, dd,  $J = 14, 8.4$  Hz), 2.29 (1H, dt,  $J = 1.2, 4.8$  Hz), 1.75 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 1.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.95, 135.63, 116.55, 116.38, 106.61, 77.32, 59.81, 57.15, 46.23, 42.65, 35.17, 34.85, 20.86; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2950, 1444, 1202, 1116, 983; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  229.1199, found 229.1223.

(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-9-allyl-8-methoxy-4-methyl-7-oxatricyclo[4.3.0.0<sup>3,9</sup>]non-4-ene (*ent*-**123**)

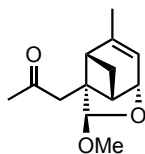


(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**123** と同様にして、アルコール (1*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-*ent*-**126** (2.21 g, 7.17 mmol) からメチルアセタール (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**123** (619 mg, 3.00 mmol, 42% in 3 steps) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{26} +62.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  229.1199, found 229.1188.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**123** と一致した。

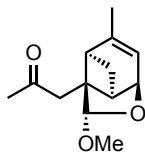
1-[(1*S*',3*S*',6*S*',8*R*',9*R*')-(8-methoxy-4-methyl-7-oxatricyclo[4.3.0.0<sup>3,9</sup>]non-4-ene-9-yl)-propan-2-one (**124**)



メチルアセタール (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**123** (363 mg, 1.76 mmol) の DMF (18 mL) と H<sub>2</sub>O (2.6 mL) の混合溶液に、酢酸銅一水和物 (70.4 mg, 353 μmol) と塩化パラジウム (31.3 mg, 176 μmol) を加え、酸素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。その後塩化パラジウム (30.0 mg, 169 μmol) を追加し、さらに 20 時間攪拌した。水を加えた後ジエチルエーテルで 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル = 2 : 1 から 1 : 1) で精製し、メチルケトン (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**124** (264 mg, 1.19 mmol, 67%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +6.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.42 (1H, br m), 4.75 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 4.64 (1H, s), 3.34 (3H, s), 3.08 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 2.74 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 2.51 (1H, q,  $J = 5.3$  Hz), 2.40 (1H, dt,  $J = 1.2, 5.3$  Hz), 2.34 (1H, dt,  $J = 8.4, 5.3$  Hz), 2.14 (3H, s), 1.81 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 1.35 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 207.57, 148.21, 115.95, 106.39, 77.21, 58.57, 57.42, 47.23, 44.25, 42.73, 34.50, 30.52, 20.94; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2961, 1719, 1362, 1173, 1118, 980, 755; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 245.1148, found 245.1126.

1-[(1*R*',3*R*',6*R*',8*S*',9*S*')-(8-methoxy-4-methyl-7-oxatricyclo[4.3.0.0<sup>3,9</sup>]non-4-ene-9-yl)-propan-2-one (*ent*-**124**)

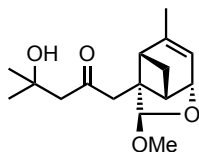


(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**124** と同様にして、メチルアセタール (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**123** (400 mg, 1.94 mmol) からメチルケトン (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**124** (282 mg, 1.27 mmol, 65%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -7.0$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  245.1148, found 245.1170.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**124** と一致した。

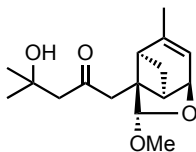
4-hydroxy-1-[(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-8-methoxy-4-methyl-7-oxatricyclo[4.3.0.0<sup>3,9</sup>]non-4-ene-9-yl]-4-methylpentan-2-one (**130**)



アルゴン雰囲気下、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで冷却したメチルケトン (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**124** (282 mg, 1.27 mmol) の THF 溶液 (13 mL) に対して LHMDs の 1.0 M THF 溶液 (1.90 mL, 1.90 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。その後アセトン (187  $\mu\text{L}$ , 2.54 mmol) を滴下し、3 分間攪拌した。酢酸 (0.50 mL, 7.94 mmol) を加えて反応を停止させた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 1) で精製し、アルコール (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**130** (203 mg, 0.726 mmol, 57%, 原料回収を考慮すると 91%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +16.2$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.43 (1H, br m), 4.76 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.64 (1H, s), 3.85 (1H, br s), 3.33 (3H, s), 3.07 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 2.74 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 2.64 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 2.55 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 2.52 (1H, q,  $J = 5.6$  Hz), 2.41 (1H, dt,  $J = 1.2$ , 5.6 Hz), 2.34 (1H, dt,  $J = 8.4$ , 5.6 Hz), 1.82 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 1.37 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 1.25 (3H, s), 1.24 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211.81, 148.07, 115.98, 106.18, 77.47, 69.75, 58.49, 57.26, 53.38, 47.27, 45.28, 42.74, 34.46, 29.31, 29.16, 20.94; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 3485, 2966, 1703, 1378, 1118, 980; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303.1567, found 303.1566.

4-hydroxy-1-[(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-8-methoxy-4-methyl-7-oxatricyclo[4.3.0.0<sup>3,9</sup>]non-4-ene-9-yl]-4-methylpentan-2-one (*ent*-**130**)



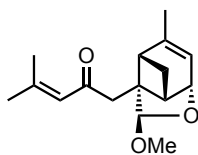
(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**130** と同様にして、メチルケトン (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**124** (300 mg, 1.35 mmol) からアルコール (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**130** (233 mg, 0.832 mmol, 62%, 原料回収を考慮すると quant.) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{24} -16.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303.1567, found 303.1535.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**130** と一致した。



(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(-)-Methoxy Clavigerin B (**5**)



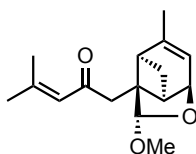
アルゴン雰囲気下、アルコール (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**130** (203 mg, 0.725 mmol) のベンゼン溶液 (10 mL) に対して、トリエチルアミン (1.62 mL, 11.6 mmol)、DMAP (900  $\mu$ g, 7.25  $\mu$ mol)、塩化メタンスルホン (449  $\mu$ L, 5.80 mmol) を順次加えた後、50  $^{\circ}$ C まで昇温し 19 時間撹拌した。室温まで冷却した後水を加えて反応を停止させ、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた粗生成物をベンゼン (10 mL) に溶解させ、DBU (440  $\mu$ L, 2.96 mmol) を加えた後、80  $^{\circ}$ C まで昇温し 17 時間撹拌した。室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、ペンタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル = 2 : 1) で精製し、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(-)-Methoxy Clavigerin B (**5**) (149 mg, 0.568 mmol, 78%) を淡黄色の固体として得た。さらにヘキサン、酢酸エチルの混合溶媒を用いて再結晶操作を行い、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(-)-Methoxy Clavigerin B (**5**) (93.5 mg, 0.357 mmol, 63%) を無色の固体として得た。鏡像体過剰率は HPLC (キラルセル AD-H) を用いて >99% e.e.以上であると決定した。

**Synthetic:** colorless prisms; m.p. = 85.7~86.8  $^{\circ}$ C;  $[\alpha]_D^{24}$  -11.4 ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.07 (1H, br m), 5.43 (1H, br m), 4.75 (1H, t,  $J$  = 5.2 Hz), 4.72 (1H, s), 3.33 (3H, s), 3.08 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.80 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.52 (1H, br q,  $J$  = 5.2 Hz), 2.43 (1H, dt,  $J$  = 1.6, 5.2 Hz), 2.36 (1H, dt,  $J$  = 8.8, 5.2 Hz), 2.11 (3H, d,  $J$  = 1.0 Hz), 1.88 (3H, d,  $J$  = 1.0 Hz), 1.82 (3H, d,  $J$  = 1.6 Hz), 1.34 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.46, 153.71, 148.39, 124.19, 115.96, 106.67, 77.32, 58.67, 57.53, 47.30, 44.94, 42.80, 34.66, 27.56, 20.98,

20.55; **IR** (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2956, 2880, 1687, 1625, 1117, 977; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{22}NaO_3$   $[M+Na]^+$  285.1461, found 285.1470. ; HPLC conditions: Chiralcel<sup>®</sup> AD-H, Hex/EtOAc = 40 : 1, 1.0 mL/min, 254 nm, 25 °C, 16.0 min for (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**5**, 12.1 min for (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**5**.

**Literture** <sup>5b)</sup>: colorless oil;  $[\alpha]_D -16$  ( $c = 0.3$ ,  $CHCl_3$ ); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.06 (1H, br m), 5.42 (1H, br m), 4.74 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 4.71 (1H, s), 3.32 (3H, s), 3.07 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.77 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.50 (1H, br q,  $J = 5$  Hz), 2.43 (1H, td,  $J = 6, 2$  Hz), 2.35 (1H, ddd,  $J = 10, 6, 5$  Hz), 2.10 (3H,  $J = d, 1$  Hz), 1.87 (3H, d,  $J = 1$  Hz), 1.81 (3H, d,  $J = 2$  Hz), 1.33 (1H, d,  $J = 9$  Hz); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  199.4, 153.6, 148.4, 124.2, 116.0, 106.7, 77.2, 58.7, 57.5, 47.3, 44.9, 42.8, 34.7, 27.5, 21.0, 20.5; **IR** (film)  $\nu_{\max}$ : 2957, 1687, 1623, 979; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{22}NaO_3$   $[M+Na]^+$  285.1461, found 285.1483.

(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(+)-Methoxy Clavigerin B (*ent*-**5**)

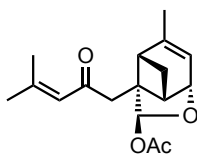


(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**5** と同様にして、アルコール (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**130** (320 mg, 1.14 mmol) から (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(+)-Methoxy Clavigerin B (*ent*-**5**) (183.8 mg, 0.701 mmol, 61%) を無色の固体として得た。鏡像体過剰率は HPLC (キラルセル AD-H) を用いて >99% e.e. と決定した。

m.p. = 86.3~87.3 °C;  $[\alpha]_D^{24} +11.2$  ( $c = 0.20$ ,  $CHCl_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{22}NaO_3$   $[M+Na]^+$  285.1461, found 285.1417. ; HPLC conditions: Chiralcel<sup>®</sup> AD-H, Hex/EtOAc = 40 : 1, 1.0 mL/min, 254 nm, 25 °C, 12.1 min for (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**5**, 16.0 min for (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**5**.

<sup>1</sup>H NMR スペクトルおよび <sup>13</sup>C NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**5** と一致した。

(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin B (**3**)



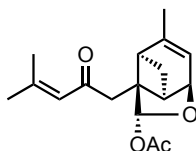
(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**5** (10.0 mg, 38.1  $\mu$ mol) を THF (0.3 mL) 、1*N* 塩酸 (0.3 mL) に溶解させ室温で 1 時間攪拌した。その後酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後減圧濃縮し、アルデヒド **120** とラクトール **121** の混合物を得た。得られた混合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた混合物をベンゼン (1.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (53.0  $\mu$ L, 381  $\mu$ mol)、DMAP (500  $\mu$ g, 4.00  $\mu$ mol)、無水酢酸 (18.0  $\mu$ L, 191  $\mu$ mol) を順次加えた後、室温で 14 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル/トリエチルアミン = 50 : 50 : 2) で精製し、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin B (**3**) (8.0 mg, 27.6  $\mu$ mol, 72% in 2 steps) を無色の油状物質として得た。

**Synthetic:**  $[\alpha]_D^{26} +8.7$  ( $c = 0.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.08 (1H, br m), 5.94 (1H, s), 5.49 (1H, br m), 4.81 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.08 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 2.92 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 2.59 (1H, br q,  $J = 5.2$  Hz), 2.43 (1H, dt,  $J = 1.2, 5.2$  Hz), 2.39 (1H, dt,  $J = 9.2, 5.2$  Hz), 2.09 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz), 1.92 (3H, s), 1.89 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz), 1.83 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 1.40 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.41, 169.08, 155.07, 148.37, 123.52, 116.10, 97.24, 78.62, 58.14, 47.08, 45.21, 42.66, 34.54, 27.59, 20.98, 20.79, 20.60; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 3038, 2965, 1752, 1685, 1620, 1444, 1378, 1228, 996; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$   $[\text{M}-\text{AcOH}+\text{Na}]^+$  253.1199, found 253.1238.

**Literature**<sup>5c)</sup>: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.07 (1H, br m), 5.93 (1H, s), 5.49 (1H, br m), 4.81 (1H, dd, *J* = 5, 4 Hz), 3.07 (1H, d, *J* = 18 Hz), 2.91 (1H, d, *J* = 18 Hz), 2.59 (1H, br q, *J* = 5 Hz), 2.43 (1H, td, *J* = 6, 2 Hz), 2.38 (1H, dt, *J* = 9, 6 Hz), 2.09 (3H, d, *J* = 1 Hz), 1.91 (3H, s), 1.88 (3H, d, *J* = 1 Hz), 1.82 (3H, d, *J* = 2 Hz), 1.39 (1H, d, *J* = 9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 198.4, 169.0, 155.0, 148.4, 123.6, 116.1, 97.3, 78.6, 58.2, 47.2, 45.2, 42.7, 34.6, 27.6, 21.0, 20.8, 20.6; IR (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$ : 3019, 2965, 1747, 1709, 1681, 1616, 1442, 1380, 1218; ES-HRMS *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M–AcOH]<sup>+</sup> 230.1311, found 230.1307.

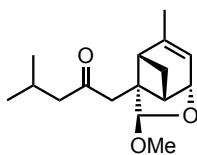
(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(–)-Clavigerin B (*ent*-**3**)



(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**3** の合成と同様の手法を用い、(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**5** (10.0 mg, 381 μmol) から (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(–)-Clavigerin B (*ent*-**3**) (8.2 mg, 283 μmol, 74% in 2 steps) を無色の油状物質として得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –6.9 (*c* = 0.39, CHCl<sub>3</sub>); ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> [M–AcOH+Na]<sup>+</sup> 253.1199, found 253.1238.

<sup>1</sup>H NMR スペクトルおよび <sup>13</sup>C NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**3** と一致した。

(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Methoxy Clavigerin C (**7**)

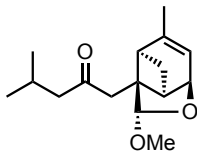
アルゴン雰囲気下、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  にまで冷却した (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**5** (8.8 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ ) と塩化ニッケル六水和物 (2.1 mg, 9.15  $\mu\text{mol}$ ) のメタノール溶液 (1.0 mL) に対して、水素化ホウ素ナトリウム (2.3 mg, 61.0  $\mu\text{mol}$ ) を加え 20 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル = 3 : 1) で精製し、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Methoxy Clavigerin C (**7**) (8.1 mg, 27.8  $\mu\text{mol}$ , 91%) を無色の油状物質として得た。

**Synthetic:**  $[\alpha]_D^{22} +7.9$  ( $c = 0.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.42 (1H, br m), 4.75 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 4.66 (1H, s), 3.32 (3H, s), 3.05 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.70 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.50 (1H, br q,  $J = 5.2$  Hz), 2.39 (1H, dt,  $J = 1.6, 5.2$  Hz), 2.33 (1H, dt,  $J = 9.2, 5.2$  Hz), 2.30~2.21 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.81 (3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 1.35 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 0.92 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209.59, 148.28, 115.94, 106.41, 77.38, 58.53, 57.33, 52.10, 47.35, 44.08, 42.73, 34.51, 24.63, 22.53, 20.94; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2957, 1714, 1367, 1201, 1153, 1116, 981; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  287.1618, found 287.1606.

**Literature**<sup>5c</sup>:  $[\alpha]_D^{+6}$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.41 (1H, br m), 4.73 (1H, dd,  $J = 5.0, 4.8$  Hz), 4.65 (1H, s), 3.30 (3H, s), 3.04 (1H, d,  $J = 17.8$  Hz), 2.69 (1H, d,  $J = 17.8$  Hz), 2.49 (1H, br q,  $J = 5.5$  Hz), 2.39 (1H, td,  $J = 5.7, 1.8$  Hz), 2.32 (1H, m), 2.3-2.2 (2H, m), 2.13 (1H, m), 1.80 (3H, d,  $J = 2.0$  Hz), 1.34 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 0.91 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209.6, 148.3, 115.9, 106.4, 77.5, 58.5, 57.3, 52.1, 47.3, 44.1, 42.7, 34.5, 24.6, 22.5, 20.9; **IR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2957, 1714, 1651, 1367, 1116, 981; ES-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$

$[M-\text{MeOH}]^+$  232.1463, found 232.1448.

(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(-)-Methoxy Clavigerin C (*ent*-**7**)

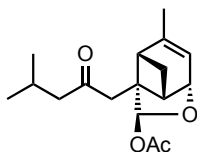


(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**7** の合成と同様の手法を用い、(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**5** (12.0 mg, 45.8  $\mu\text{mol}$ ) から (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(-)-Methoxy Clavigerin C (*ent*-**7**) (12.0 mg, 45.4  $\mu\text{mol}$ , 99%) を無色の油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$   $-7.9$  ( $c = 0.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$   $[M+\text{Na}]^+$  287.1618, found 287.1583.

$^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトルは (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**7** と一致した。

(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin C (**4**)



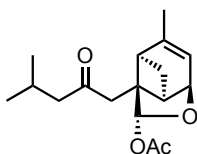
(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**7** (10.8 mg, 40.9  $\mu\text{mol}$ ) を THF (0.3 mL)、1*N* 塩酸 (0.3 mL) に溶解させ室温で 1 時間攪拌した。その後酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。その後減圧濃縮し、アルデヒド **172** とラクトール **173** の混合物を得た。得られた混合物はこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた混合物をベンゼン (1.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (57.0  $\mu\text{L}$ , 409  $\mu\text{mol}$ )、DMAP (500  $\mu\text{g}$ , 4.00  $\mu\text{mol}$ )、無水酢酸 (19.0  $\mu\text{L}$ , 204  $\mu\text{mol}$ ) を順次加え室温で 14 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ジエチルエーテル/トリエチルアミン = 1 : 1 : 0.04) で精製し、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin C (**4**) (9.0 mg, 30.8  $\mu\text{mol}$ , 76% in 2 steps) を無色の無定形固体として得た。

**Synthetic:** colorless amorphous solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +16.1$  ( $c = 0.450$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.91 (1H, s), 5.49 (1H, br m), 4.81 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.07 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.90 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.57 (1H, br q,  $J = 5.2$  Hz), 2.40-2.32 (2H, m), 2.31-2.22 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.40 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.26, 168.94, 148.17, 116.16, 97.21, 78.54, 57.60, 51.83, 47.04, 44.57, 42.48, 34.50, 24.51, 22.56, 22.54, 20.96; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2952, 1743, 1708, 1229, 996; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  315.1567, found 315.1600.

**Literature**<sup>5b)</sup>: colorless oil;  $[\alpha]_D^{+15}$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.90 (1H, s), 5.48 (1H, br m), 4.80 (1H, dd,  $J = 5, 4$  Hz), 3.06 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.89 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.56 (1H, br q,  $J = 6$  Hz), 2.35 (1H, m), 2.3 (3H, m), 2.12 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.80 (3H, d,  $J = 1$  Hz), 1.39 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J = 7$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.2, 168.9, 148.1, 116.2, 97.2, 78.5, 57.6, 51.9, 47.1, 44.6, 42.5, 34.5, 24.5, 22.59, 22.56, 20.97, 20.95 ; **IR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 2954, 1747, 1709, 1600, 1240; ES-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$  292.1674, found 292.1666, calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{AcOH}]^+$  232.1463, found 232.1466.

(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(-)-Clavigerin C (*ent*-**4**)



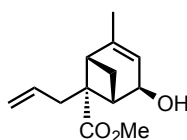
(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**4** の合成と同様の手法を用い、(1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-*ent*-**7** (11.0 mg, 41.6  $\mu\text{mol}$ ) から (1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S*)-(-)-Clavigerin C (*ent*-**4**) (10.0 mg, 34.2  $\mu\text{mol}$ , 82% in 2 steps) を無色の無定形固体として得た。

$[\alpha]_D^{22} -15.1$  ( $c = 0.500$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  315.1567, found 315.1610.

$^1\text{H NMR}$  スペクトルおよび  $^{13}\text{C NMR}$  スペクトル、**IR** スペクトルは (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-**4** と一致した。



methyl (1*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-allyl-4-hydroxy-2-methylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene-6-carboxylate (**168**)

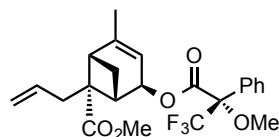


ラクトン **167** とラクトン **127** の 3:2 の比率の混合物 (149 mg, 0.784 mmol) をエタノール (7.0 mL)、水 (8.0 mL) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (186 mg, 4.43 mmol) を加えた後、70 °C まで加熱し 19 時間攪拌した。1*N* 塩酸を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで 3 回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

0 °C にまで冷却したジエチルエーテル (20 mL) と 5*M* 水酸化カリウム水溶液 (7.0 mL) の二層系に対して、*N*-メチル-*N'*-ニトロソ尿素 (824 mg, 8.00 mmol) を加え、30 分間ゆっくり攪拌しジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を調製した。別の容器において、粗生成物をジエチルエーテル (2.0 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。この容器に先ほど調製したジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を滴下し、1 時間ゆっくり攪拌した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 1) で精製し、アルコール (1*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-**168** (58.5 mg, 0.263 mmol, 34% in 2 steps) を淡黄色の油状物質として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -77.7$  ( $c = 1.28$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.74 (1H, m), 5.23 (1H, br m), 5.09~5.04 (2H, m), 4.66 (1H, br m), 3.56 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.62-2.60 (2H, m), 2.38 (1H, dt,  $J = 1.6, 5.6$  Hz), 2.18 (1H, dt,  $J = 9.2, 5.6$  Hz), 1.77 (3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 1.48 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.81, 151.13, 133.45, 118.81, 117.48, 68.94, 60.24, 50.86, 44.70, 44.31, 39.35, 26.29, 22.36; **IR** (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 3403, 2950, 1731, 1435, 1319, 1232, 1216, 995, 756; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  245.1148, found 245.1134.

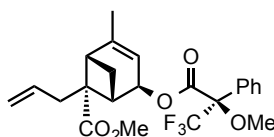
(*S*)-MTPA ester (**169**)



アルゴン雰囲気下、アルコール (*1S,4R,5S,6R*)-**168** (2.0 mg, 9.0  $\mu\text{mol}$ ) のジクロロメタン溶液 (0.2 mL) に対して、(*S*)-MTPA-OH (6.3 mg, 27  $\mu\text{mol}$ )、DMAP (6.6 mg, 54  $\mu\text{mol}$ )、EDCI (5.2 mg, 27  $\mu\text{mol}$ ) を加えた後、室温で 58 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10 : 1 から 1 : 1) で精製し、(*S*)-MTPA エステル **169** (0.9 mg, 2.0  $\mu\text{mol}$ , 23%) を無色の油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54-7.50 (2H, m), 7.41-7.37 (3H, m), 5.88 (1H, m), 5.73 (1H, m), 5.35 (1H, m), 5.10-5.02 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.55 (3H, s), 2.74 (1H, br q,  $J = 5.2$  Hz), 2.63-2.60 (2H, m), 2.41 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 2.18 (1H, dt,  $J = 9.6, 5.2$  Hz), 1.80 (3H, s), 1.52 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz)

(*R*)-MTPA ester (**169'**)



アルゴン雰囲気下、アルコール (1*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-**168** (2.0 mg, 9.0  $\mu$ mol) のジクロロメタン溶液 (0.2 mL) に対して、(*R*)-MTPA-OH (10.5 mg, 45  $\mu$ mol)、DMAP (11.0 mg, 90  $\mu$ mol)、EDCI (8.6 mg, 45  $\mu$ mol) を加えた後、室温で 56 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 8: 1 ~ 1: 1) で精製し、(*R*)-MTPA エステル **169'** (1.0 mg, 2.3  $\mu$ mol, 25%) を無色の油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.53-7.50 (2H, m), 7.41-7.38 (3H, m), 5.89 (1H, m), 5.84 (1H, m), 5.30 (1H, m), 5.11-5.05 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.53 (3H, s), 2.80 (1H, m), 2.65-2.61 (2H, m), 2.41 (1H, t,  $J$  = 4.8 Hz), 2.23 (1H, dt,  $J$  = 9.6, 4.8 Hz), 1.78 (3H, s), 1.57 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz)

## 参考文献

### 第一章

- 1) E. Falkenstein, H. C. Tillmann, M. Christ, M. Feuring, M. Wehling. *Pharmacological Reviews*, **2000**, 52, 513.
- 2) S. W. M. Steven, R. A. Shenvi. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 9465.
- 3) K. Munakata, *Pure. Appl. Cheme.*, **1975**, 42, 57.
- 4) S. V. Ley, A. A. Denhoim, A. Wood. *Nat. Prod. Rep.*, **1993**, 109.
- 5) (a) Y. Asakawa. *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1995**, 65, 1. (b) N. B. Perry, E. J. Burgess, L. M. Foster, P. J. Gerard. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1651. (c) N. B. Perry, E. J. Burgess, L. M. Foster, P. J. Gerard, M. Toyota, Y. Asakawa. *J. Nat. Prod.*, **2008**, 71, 258.
- 6) SAUTER & STEPPER BIOLOGISCHER PFLANZENSCHUTZ.  
<http://www.nuetzlinge.de/en/produkte/storage/schaedlinge/textilmotte/>
- 7) TECHNICAL Beetle identification.  
<http://www.pestmagazine.co.uk/media/171096/24-25-oz-carper-beetles.pdf#search='anthrenocerus+australis+larvae>
- 8) B. J. M. Jansen, A. de Groot. *Nat. Prod. Rep.*, **1991**, 8, 309.
- 9) (a) L. Liu, H. Gao, X. Chen, X. Cai, Le. Yang, L. Guo, X. Yao, Y. Che. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3302. (b) Z. Guo, F. Ren, Y. Che, G. Liu, L. Liu. *Molecules.*, **2015**, 20, 14611.
- 10) R. M. Coates, J. F. Denissen, J. A. Juvik, B. A. Babka. *J. Org. Chem.*, **1998**, 53, 2186.
- 11) Y. Kimura, H. Nakajima, T. Hamasaki, F. Sugawara, L. Parkanyi, J. Clardy. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1267.
- 12) C. R. Pitts, T. Lectka. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 7930.
- 13) J. A. Burkhard, G. Wuitschik, M. R. Evans, K. Miller, E. M. Carreira. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9052.

- 14) E. L. Ruff, G. Mladenova. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1449.
- 15) G. Ciamician, P. Silber. *Ber.*, **1908**, *41*, 1928.
- 16) T. Bach, J. P. Hehn. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1000.
- 17) S. Hatakeyama, M. Kawamura, S. Takano. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4081.
- 18) J. D. Winkler, E. M. Doherty. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9726.
- 19) M. T. Crimmins. 'Photochemical Cycloadditions,' in "Comprehensive Organic Synthesis " eds by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press., **1991**, *5*, 123.
- 20) E. J. Corey, M. C. Desai. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *30*, 3535.
- 21) K. Mori, Y. Matsushima. *Synthesis*, **1993**, 406.
- 22) M. M. Rodríguez, R. G. Fernández, A. M. Escribano, F. A. Bermejo. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1798.

## 第二章

- 23) D. P. Richardson, T. E. Smith, W. W. Lin, C. N. Kiser, B. R. Mahon. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5973.
- 24) R. E. Ireland, R. H. Mueller. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5897.
- 25) L. Claisen. *Ber.*, **1912**, *45*, 3157.
- 26) D. Craig, K. Funai, S. J. Gore, A. Kang, A. V. W. Mayweg. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 8000.
- 27) R. L. Funk, J. B. Stallman, J. A. Wos. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8847.
- 28) F. E. Ziegler. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1423.
- 29) N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 3327.
- 30) R. W. Huigens III, K. C. Morrison, R. W. Hicklin, T. A. Flood Jr, M. F. Richter, P. J. Hergenrother. *Nature Chemistry*, **2013**, *5*, 195.
- 31) J. L. Luche. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2226.
- 32) M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4715.

- 33) Y. Ishi, K. Nakjima, M. Takeno, S. Sakaguchi, S. Iwahara, T. Y. Nishiyama. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3994.
- 34) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria. *Synthesis*, **1982**, 245.
- 35) W. G. Salmond, M. A. Barta, J. L. Havens. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2057.
- 36) J. Smidt, R. Sieber. *Angew. Chem.*, **1959**, *1*, 176.
- 37) A. B. Smith, Y. S. Cho, G. K. Friestad. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8765.

### 第三章

- 38) M. Toyota. *YAKUGAKU ZASSHI*, **2000**, *120*, 1359.
- 39) Y. Saritas, N. Bülow, C. Fricke, W. A. König, H. Muhle. *Phytochemistry*, **1998**, *48*, 1019.
- 40) (a) G. W. Perold, J. C. Muller, G. Ourisson. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 5797. (b) Y. Asakawa, J. C. Muller, G. Ourisson, J. Foussereau, G. Ducombs. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 1465.
- 41) D. B. Dess, J. C. Martin. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155.
- 42) O. L. Lebelev, S. N. Kazarnovskii. *Zhur. Obshch. Khim.*, **1960**, *30*, 1631.
- 43) M. M. Midland. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1553.
- 44) P. V. Ramachandran, B. Gong, H. C. Brown. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2141.
- 45) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6709.
- 46) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5551.
- 47) (a) J. A. Dale, H. S. Mosher. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512. (b) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao. *Nat. Protoc.*, **2007**, *2*, 2451.
- 48) T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 537.
- 49) T. Ikeno, T. Kimura, Y. Ohtsuka, T. Yamada. *Synlett.*, **1999**, *1*, 96.
- 50) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3180.
- 51) D. A. Evans, G. C. Fu. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5678.
- 52) G. R. Pettit, E. E. Tamelen. *Org. React.*, **1962**, *12*, 356.

53) T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki. *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 79, 817.

## 謝辞

本研究を行うにあたり、熱意ある御指導御鞭撻を頂いた東京大学大学院農学生命科学研究科 渡邊秀典 教授に心より感謝致します。先生の鋭く的確な御助言には何度も驚かされ、そして何度も助けられました。重ねて感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、多くの貴重な御助言御指導を頂いた、東京大学大学院農学生命科学研究科 石神健 准教授に深く感謝致します。本論文執筆に関しても、細部にわたる御指導有難うございました。

研究全般に渡り、数々の有益な御助言、御協力を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科 森直紀 助教 に厚く御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり、試薬類を迅速に届けて下さった 有限会社山本薬品商会 山本良文氏ならびに上田真梨子氏に深く感謝申し上げます。実験器具を迅速に修理、提供していただいた、株式会社オオウチサイエンス 大内基義氏に深く感謝申し上げます。

本研究を行う上で、貴重な御助言、御鞭撻を賜りました、小倉由資氏、若森晋之介氏、村瀬哲司氏を始めとする有機化学研究室の諸先輩方に深く感謝致します。また社会人研究者の視点で様々な御助言を頂いた、長谷川香料株式会社 小西俊介氏、同 小林宗隆氏、アステラス製薬株式会社 久保伸一郎氏に心より感謝致します。公私にわたりお世話になりました有機化学研究室の同輩、後輩達、学会等を通じて様々な御助言を頂いた他研究室の皆様に深く感謝いたします。特に五年間の研究生活において共に切磋琢磨し合い、同じ釜の飯を食べた、同輩の山本将起氏には感謝の念に堪えません。本当に有難うございました。

最後に研究生活を送るにあたり、惜しめない協力を頂いた、父 和久、母 則子、妹 麻里に深く感謝し、この論文を捧げます。