

博士論文

論文題目 昆虫成長抑制活性を有するペニフルビン A の合成研究

氏名 深津 裕一

## 目次

略語表	3
序論	5
本論	
昆虫成長抑制活性を有するペニフルビン A の合成研究	
第一章 序	6
第二章 筆者の合成戦略	21
第三章 ペニフルビン A のラセミ体の合成	
3.1 (5 <i>S</i> *)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1(8)-en-2-one の合成	23
3.2 Claisen 転位の検討	26
3.3 分子内[2+2]環化付加反応によるフェネストラン骨格の構築	30
3.4 Baeyer-Villiger 酸化反応の検討とペニフルビン A の全合成	36
3.5 小括	42
第四章 ペニフルビン A の光学活性体の合成	
4.1 不斉還元 of 検討	43
4.2 ペニフルビン A の両鏡像異性体の合成	46
総括	47
実験の部	49
ラセミ体の合成	50
光学活性体の合成	58
引用文献	67
謝辞	70

略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
Bn	benzyl
Bu	butyl
b.p.	boiling point
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cp	cyclopentadienyl
ATPH-Br	aluminum tris(4-bromo-2,6-diphenylphenoxide)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
decomp.	decomposition
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
EVE	ethyl vinyl ether
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography
IBX	2-iodoxybenzoic acid
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
IR	infra red
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
MMPP	monoperoxyphthalic acid magnesium salt

m.p.	melting point
MS	molecular sieves
NMR	nuclear magnetic resonance
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
NR	no reaction
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMANO	trimethylamine <i>N</i> -oxide
TMS	trimethylsilyl
tol.	toluene
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

## 序論

人類は太古から農作物を育て、それらを人や家畜の食糧とすることで繁栄してきた。しかし、それは害虫との闘いでもあった。特に農薬が開発される以前は、害虫による被害によって農作物の収穫量が減少すれば、人類の食糧源が確保できなくなることによる餓死や、免疫力低下により引き起こされる病気を免れることができず、「落命の危機」と言えたからである。また、収穫量の減少は経済的にも打撃を受ける。このように人類にとって害虫を駆除しようとする試みは、命を守るために必然であったと言える。ただし農薬にも問題があり、その残留性による人体への悪影響、環境汚染が問題となっており、より高活性かつ低毒性の農薬が求められている。このような問題を解決するために、人類の科学技術の進歩と共に新規な有用化合物が数多く合成されているが、実用化の確率は非常に低く  $1/100000\sim 1/30000$  と言われており、まだ解決すべき課題は多い。しかしながら、特に分析機器による有機化合物の構造解析、有機化合物を合成する技術の向上により複雑な骨格の天然物や人工分子を効率的に合成が可能となった現代では、昔よりも医薬品探索の可能性が広がっている。例えば、2011年に日本で認可された抗癌剤の Eribulin は、非常に複雑な構造を有しており、Halichondrin B という巨大化合物の右フラグメントであるが、合成研究によって医薬品にまでなっており、有機合成化学や創薬化学における一つの金字塔と言える。これだけではなく、有機合成化学が寄与できる成果として、生産菌の遺伝子変化により化合物がもはや単離できない場合の化合物の量的供給、天然では生産されない天然物の鏡像異性体の合成、ケミカルバイオロジーの進歩による標的タンパク質の探索等が挙げられる。これらの成果は有機化学の分野単独ではなしえないものであり、他分野との共同研究を行うことで真価を発揮する。このような共同研究は有機合成化学的手法で目的物質を合成するということから始まる。そのために有機化学者は、化合物独自の構造に着目した合成戦略や新たな反応の開発を行い、さらには合成中間体の精製方法の簡略化や試薬の入手し易さに至るまで考え実践する必要がある。筆者は、有機合成化学的手法によってペニフルビン A のユニークな骨格に着目した合成戦略による効率的な天然型および非天然型の両鏡像体の合成とそれらの活性試験への試料供給を目的として合成研究を行ったので、本論文に記す。

## 昆虫成長抑制活性を有するペニフルビン A の合成研究

### 第一章 序

ツマジロクサヨトウ(*Spodoptera frugiperda*)は、ネキリムシ(cutworm)やその他のヨトウムシ類と同様に、チョウ目ヤガ科(Leidoptera: Noctuidae)に属する昆虫である。その幼虫は多食性でありダイズ、トウモロコシ、大麦、小麦、甜菜、タバコなど、80種以上の農作物を食害することが知られている<sup>1)</sup>。世界の中でも熱帯地域、特にアメリカの南部(特に冬を越すことができるフロリダ州南部やテキサス州南部)やブラジル等の地域に数多く生息し、甚大な作物被害が報告されている。そのためこの幼虫は、日本においても植物防疫法によって、検疫有害動物に指定されており、実際に輸入した作物にツマジロクサヨトウが付着していたこともある<sup>2)</sup>。また近年の地球温暖化によって生息域は拡大する可能性がある。このようなツマジロクサヨトウの生態的特徴を知ることが駆除への第一歩となるため、その生態については詳しく研究されている<sup>1),3)</sup>。特徴としては、①通年幼虫が存在するが、特に晩夏から秋にかけて幼虫が最大数となること、②幼虫の活動は早朝に最も活発となること、③水不足の状態(干ばつの時期)が成長に好ましいこと、④寒さに弱いことが挙げられる。また幼虫は1齢から6齢に分類され、1-2齢のうちには植物の葉の組織を食すが食欲が旺盛ではないため比較的被害は少ない。しかし老齢幼虫となると食欲が旺盛になり、葉の際から内部に向かって葉を食すため被害は非常に大きくなる。この時、被食された草は、茶色い斑点ができたり穴が開き枯れてしまったりするので、食用にならなくなる。また、成虫の蛾は風に乗って各地へ移動するため、一つの場所に留まらず各地域に拡散しながら植物を食い荒らしていくことが知られており、これも駆除が困難であることの一因となっている。



Pic. ツマジロクサヨトウによる農作物の食害<sup>4)</sup>

こうしたツマジロクサヨトウをはじめとするヨトウガの幼虫を駆除するために、ピレスロイド系、有機リン系、カーバメート系等の農薬やフェロモントラップ剤としてツマジロクサヨトウの雌から単離された性フェロモン(ツマジロクサヨトウの場合、(Z)-9-tetradecen-1-ol acetate や (Z)-7-dodecen-1-ol acetate 等の混合物)<sup>5)</sup>が使用されている(Fig. 1)が、完全な駆除は非常に困難であり食害による被害報告が絶えない(Pic. 1)。ツマジロクサヨトウを含むヨトウムシ類は大型(6 齢虫で 3.8 cm 程度)でチョウ目の中でも薬剤が比較的効きにくい上、約 300-400 個にも及ぶ卵塊で産卵するため、防除が遅れると幼虫が大発生し農作物への被害を逃れられなくなる。そのため薬剤の効きやすい若齢期での防除が望ましいとされている。しかしながら 1990 年代から、有機リン系、カーバメート系、ピレスロイド系、ベンゾイルウレア系の農薬に対して薬剤抵抗性を有するツマジロクサヨトウが存在しているとの報告が出てきた<sup>6)</sup>。例えば被害の大きいブラジルにおいて、ツマジロクサヨトウを駆除する目的で登録された農薬は 136 種存在する(2013 年現在)が、そのうちの 78 種は有機リン系又はピレスロイド系であり<sup>7)</sup>、耐性が生じる頻度や機構に関する知識が必要とされている。そのため、どのような機構で抵抗性を示すのかが研究されており、耐性は①標的タンパク質をコードしている遺伝子の変異による標的部位の変化(target-site resistance)、②農薬を代謝する酵素の発現量の向上(metabolic resistance)によって獲得されることが知られている<sup>7a)</sup>。例えば①に関して、ツマジロクサヨトウのうちシハロトリンに耐性を示す個体において、電位依存性ナトリウムチャンネルをコードしている遺伝子配列のうち T929L、L932F、L1014F の変異が確認されている。一方②に関して、ツマジロクサヨトウのうちクロルピリフォスに耐性を示す個体において、カルボキシエステラーゼやグルタチオン-S-トランスフェラーゼ、シトクロム P450 の過剰発現が確認された。またこのようにある 1 種類の薬剤に対して耐性を獲得すると、その他の薬剤に対しても耐性を示すことがある(交差耐性)。このような現状から新たな作用メカニズムを有する薬剤の開発が望まれている。

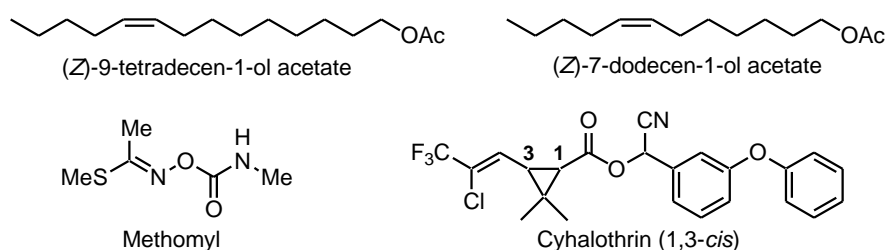


Fig. 1 ツマジロクサヨトウの雌の性フェロモンと殺虫剤

アイオワ大学の J. B. Gloer らは、菌類の抽出物から多くの新規化合物を単離している研究者であり、ツマジロクサヨトウの幼虫に対して活性を示す化合物もいくつか単離している<sup>8)</sup>。2006年に彼らは、ハワイの森において枯死した堅木に生息していたカビの一種、*Penicillium griseofulvum* (NRRL 35584)からツマジロクサヨトウに対して成長抑制活性(160 ppm で 74%の成長阻害)を示す、新規化合物を単離・構造決定し、ペニフルビン A と命名した(Fig. 2)<sup>9a)</sup>。本化合物の相対立体配置は X 線結晶構造解析によって決定され、本化合物は当時前例のなかった、ジオキサ[5.5.5.6]フェネストラン骨格を有していることが明らかとなった。また同年、Gloer らはペニフルビン A の類縁体であるペニフルビン B から E の四化合物も単離・構造決定している(Fig. 3)<sup>9b)</sup>。ペニフルビン B から E の四種の化合物はペニフルビン A の基本骨格中に水酸基が一つずつ置換した類縁体であり、彼らはペニフルビン B の活性試験を行って、抗菌活性やツマジロクサヨトウに対する成長抑制活性がないことを報告している。ペニフルビン A の絶対立体配置は、2009年の Mulzer らの初の不斉全合成により決定されたが<sup>10a)</sup>、合成品を用いて詳細に活性評価したという報告は今のところない。

ところで、フェネストランという名前は、ラテン語で「窓」を意味する「fenestra」に由来する。構造としては、四つの環が全て炭素原子で構成され、中心には四つの環全てに共有された 4 級不斉炭素原子を有する。また[ ]内の四つの数字は、四つの環の大きさを表している。例えば 4 員環が一つ、5 員環が三つの場合は、[4.5.5.5]フェネストランという具合である。これらは人工分子として知られ、中心の 4 級炭素の結合角を求めるためによく研究されている<sup>11)</sup>。天然からも唯一、laurenene<sup>12)</sup> という [5.5.5.7]フェネストラン骨格を有する化合物が単離されているが、ペニフルビン類に見られる環の炭素原子のうち二つが酸素原子となったジオキサ[5.5.5.6]フェネストラン骨格は天然から初めて見出された骨格である。また、2011年には、ペニフルビン類と同様にジオキサ[5.5.5.6]フェネストラン骨格を有するが酸素原子の位置の異なる新規化合物、Asperaculin A が *Aspergillus aculeatus* より単離された(Fig. 3)<sup>13)</sup>。

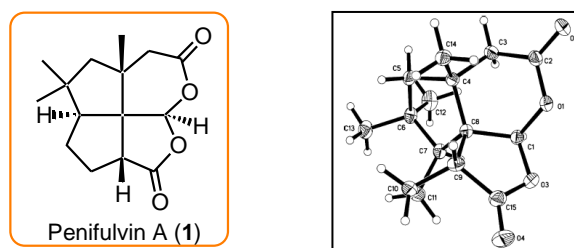


Fig. 2 ペニフルビン A の構造と ORTEP 図



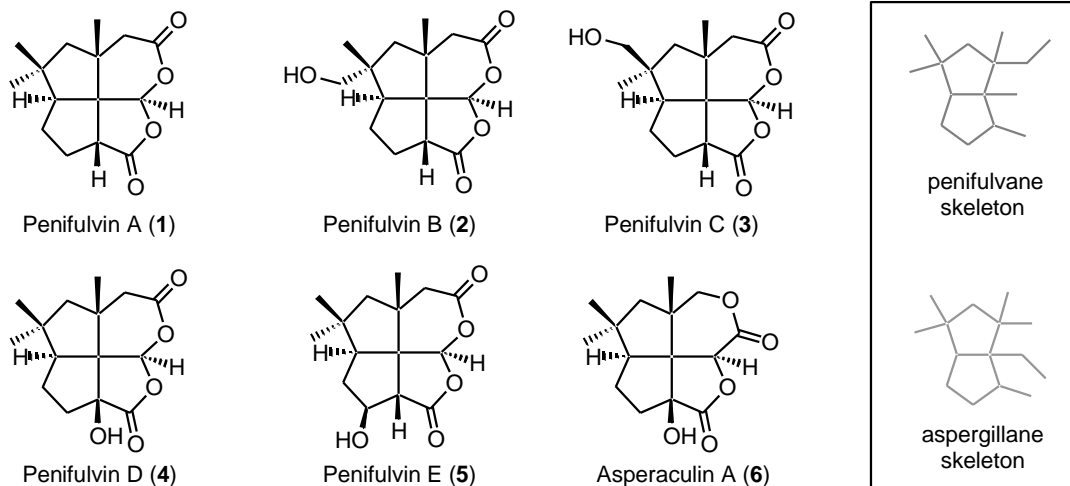
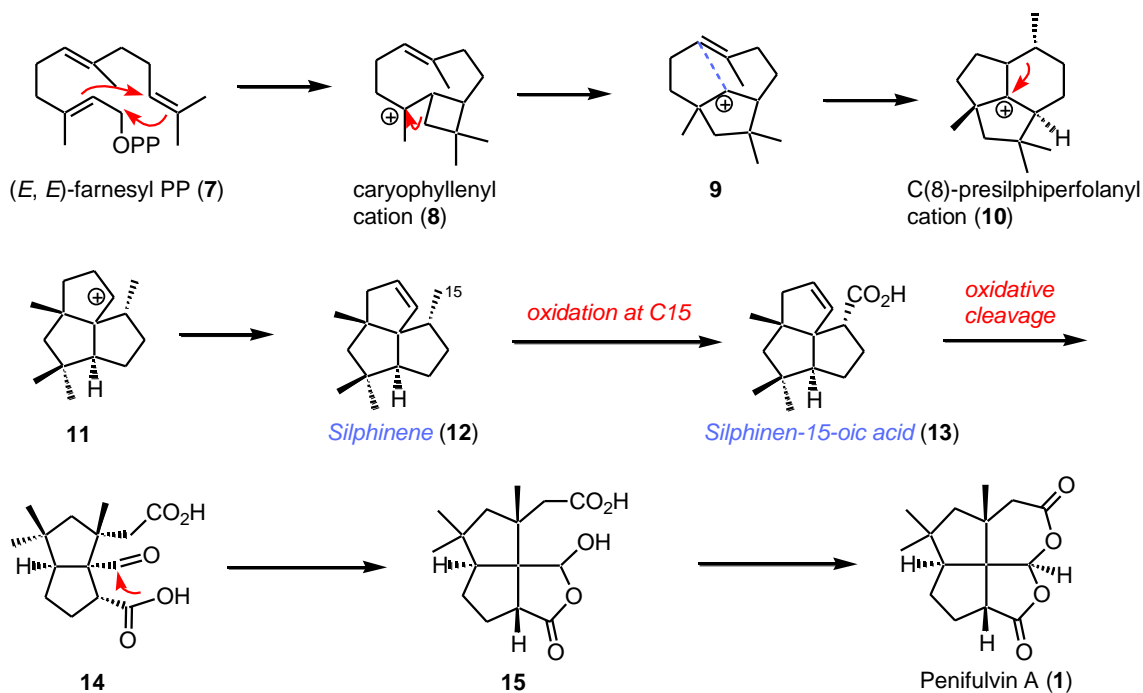


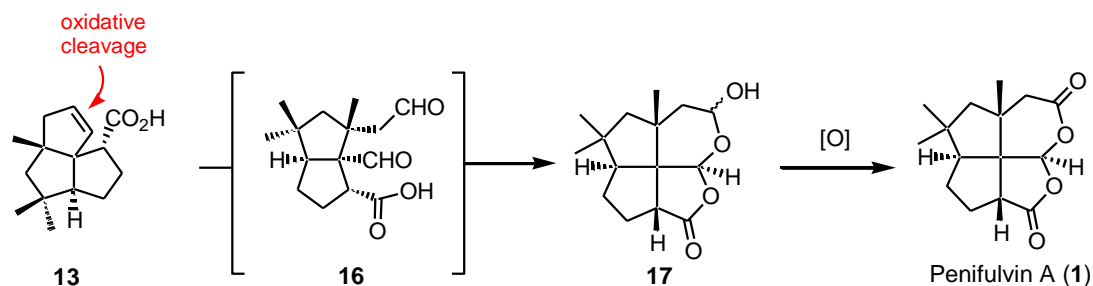
Fig. 3 ペニフルビンの類縁体の構造

次にペニフルビン A (1)の推定生合成経路を Scheme 1 に示す。(E, E)-ファルネシル二リン酸 (7) からカリオフィレン型のカチオン中間体 8 が生成した後、さらなる転位反応と環化反応を経てシルフィネン(12)<sup>14</sup>が合成される。その後、12 の 15 位メチル基の酸化とオレフィンの酸化的開裂により、14 が生じる。最後に閉環により二つのラクトン環が形成されペニフルビン A (1)やその類縁体が合成されると提唱されている<sup>9b</sup>。



Scheme 1. Gloer らによるペニフルビンの推定生合成経路

生合成経路に関して Mulzer らは、Gloer らと異なる経路を提唱している<sup>10a)</sup>。すなわち **13** の二重結合が酸化的に開裂し **16** となり、カルボン酸の酸素原子からアルデヒドへの攻撃によって閉環シラクトール **17** となった後に、アセタール性水酸基の酸化によってペニフルビン A (**1**) が合成されるという経路である (Scheme 2)。



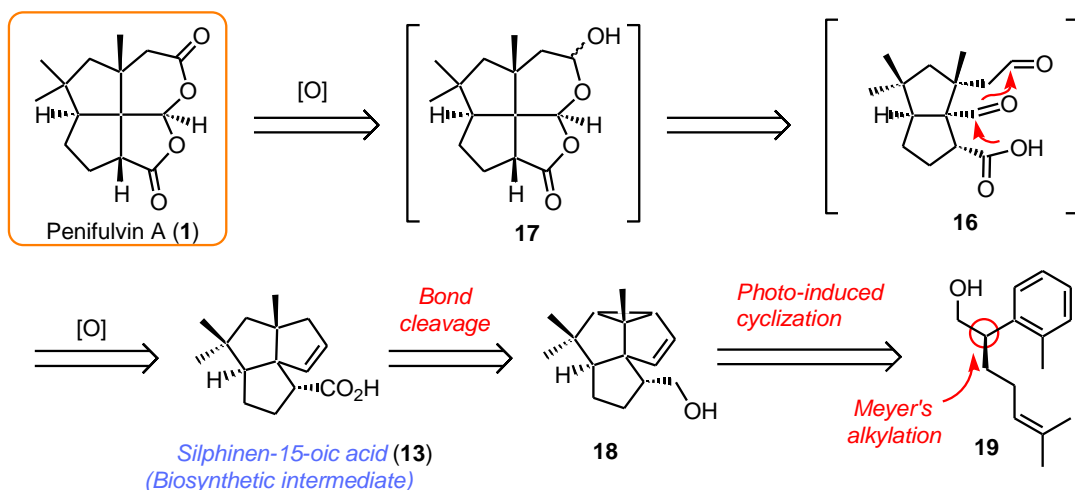
Scheme 2. Mulzer らによるペニフルビンの推定生合成経路

筆者は、ペニフルビン A (**1**) の有する新規でユニークな構造を有していることや、農作物の害虫として問題となっているツマジロクサヨトウに対して活性を有していること、またツマジロクサヨトウ以外のヤガ科の節足動物に対してどの程度活性を示すかということに興味を持った。また活性試験を行う上で、筆者は天然型だけでなく非天然型の(+)-ペニフルビン A の供給も行いたいと考えた。その理由は、ペニフルビン A をリード化合物とした構造活性相関研究を行う上で必要なデータの一つとなる可能性があるためである。もし非天然型も天然型と同様な活性を示せば、合成すべき類縁化合物の幅が広がり、また活性を示さないとしても今後研究を展開していく上で重要な知見となる。そこで筆者は、ペニフルビン A のユニークな骨格に着目した独自の合成戦略による天然型および非天然型のペニフルビン A の効率的な合成法の確立と、合成品の活性試験への試料供給を目的として合成研究を行うこととした。

本化合物の合成研究は、当研究室を含めて四つの合成研究がなされているので、それぞれについて以下に説明する。

・ Mulzer らによる初の全合成

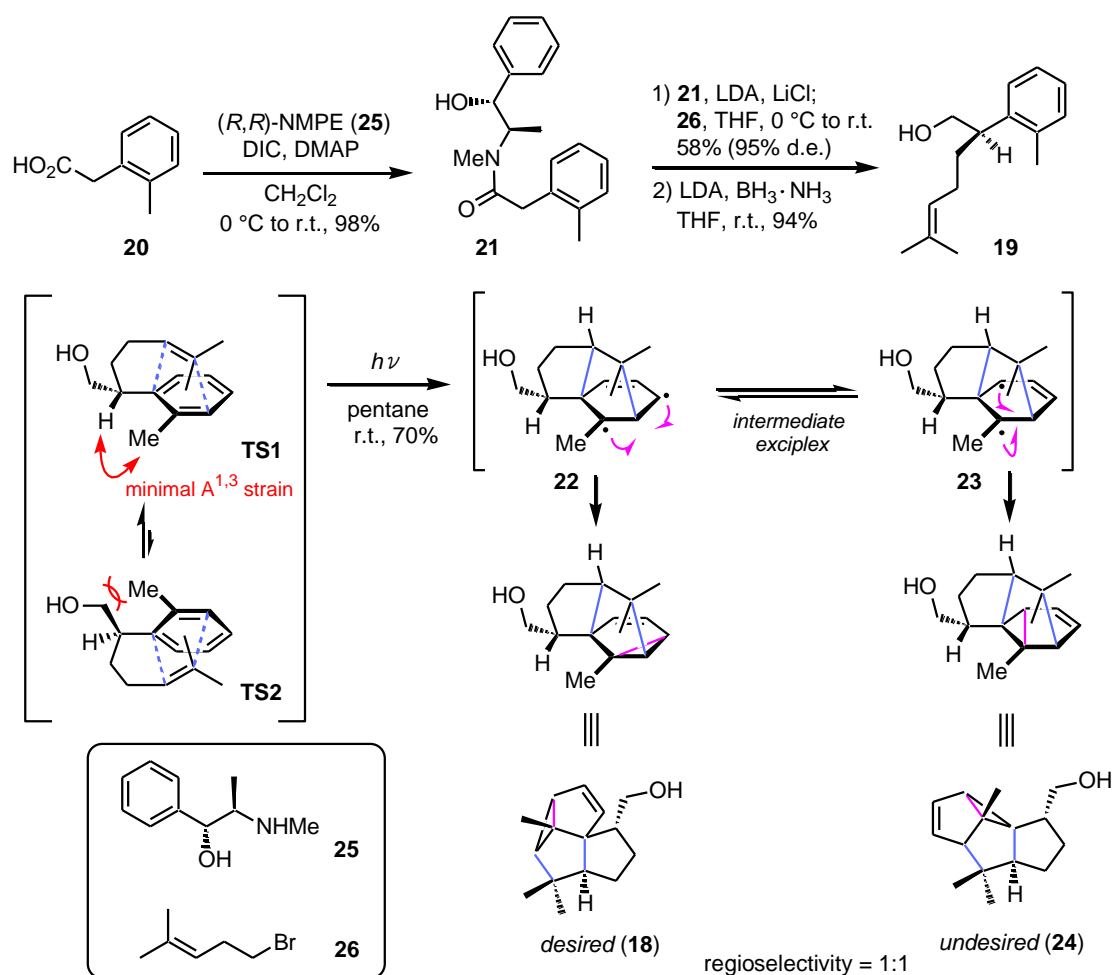
先に述べたように、ペニフルビン A の初の全合成は 2009 年、Mulzer らによってなされ、その絶対立体配置が決定された<sup>10a)</sup>。その逆合成解析について Scheme 3 に示す。Mulzer らは、ペニフルビン A のビスラク톤を構築する方法として、生合成中間体と考えられている silphinen-15-oic acid (**13**)を合成し、このものの二重結合のオゾン酸化と環形成により得られる **17** をラク톤へと酸化すればよいと考えた。また **13** を得るため、Wender らが報告している光励起による環化付加<sup>15)</sup>を **19** に対して適用して **18** を得た後に、三員環の開裂反応を行うこととした。また **19** は、入手容易な 2-メチルフェニル酢酸(**20**)を出発原料とし、Meyers 不斉アルキル化<sup>16)</sup>を行うことで合成可能と考えた。



この合成戦略により彼らは、ペニフルビン A のラセミ体を 2-メチルフェニル酢酸(**20**)より 5 工程、また天然型の光学活性体を 8 工程と効率よく合成している(Scheme 4)。また、類縁体であるペニフルビン B (**2**)と C (**3**)の合成にも成功しており、これについては後述する<sup>10b)</sup>。

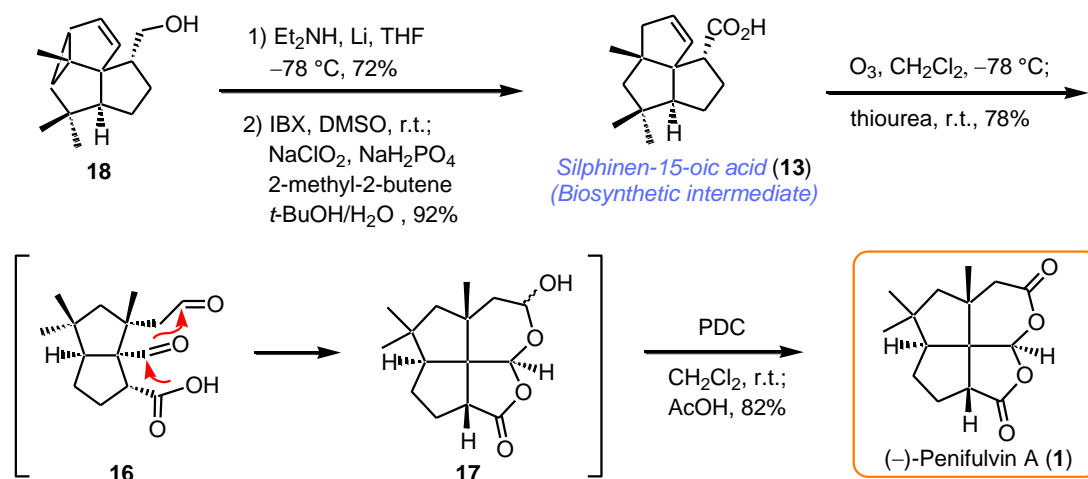


Mulzer らのペニフルビン A の光学活性体の合成経路を Scheme 5 に示す。出発原料の 2-メチルフェニル酢酸 (20) と (*R,R*)-*N*-メチルシュードエフェドリン (25) を縮合させたアミド 21 に対して LDA と 26 を加えて Meyers 不斉アルキル化<sup>16)</sup>を行った後、アミドの還元を行うことで 19 を 95% e.e. と高い不斉収率にて得た。次に、Wender らが報告している光励起によるアレーン-オレフィン環化付加<sup>15)</sup>を行うことで望む環化体 18 を合成した。本反応の遷移状態においては、TS2 の場合、ベンゼン環に置換しているメチル基と側鎖のヒドロキシメチル基が 1,3-アリル歪みによって反発するため、TS2 よりも TS1 が優先すると考えられる。そこから環化付加が進行するとビラジカル中間体 22 と 23 が生じ、それぞれが炭素-炭素結合を形成することで望む 18 と望まない異性体 24 が 1 対 1 の比で得られる。



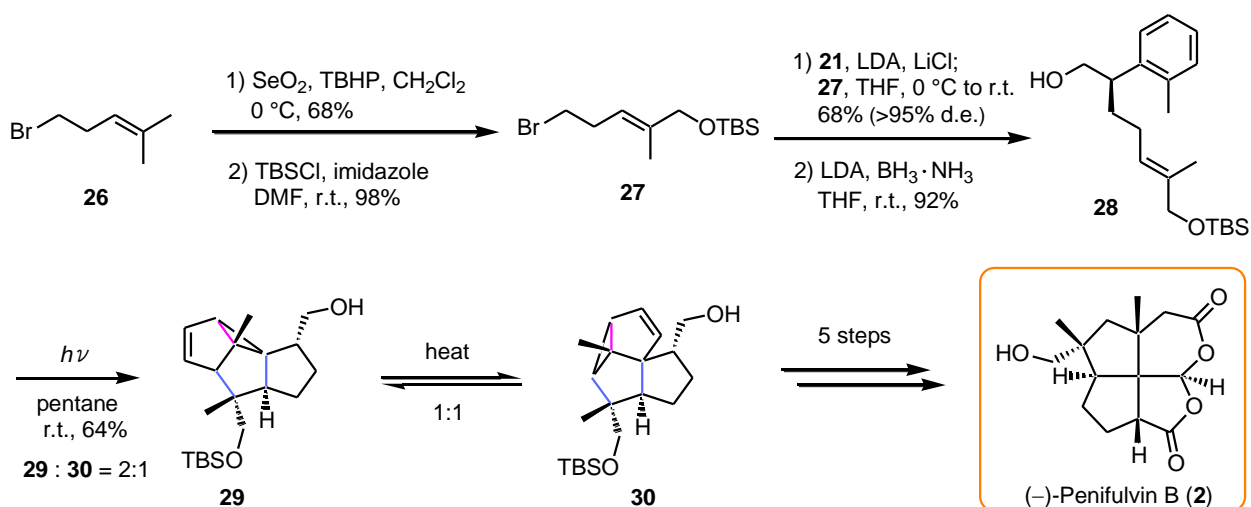
Scheme 5. ペニフルビン A の合成①

環化体 **18** の三員環の結合をジエチルアミンとリチウムを用いて開裂した後、水酸基を酸化しカルボン酸とすることで生合成の中間体と推定されているシルフィネン誘導体 **13** へ変換している。**13** の二重結合をオゾン酸化することで **16** へ変換すると予期した通りカルボン酸からの巻き込みが起こり、ラクトール **17** が得られ、アセタール性水酸基を PDC で酸化することで(-)-ペニフルビン A (**1**) の初の全合成を達成した(Scheme 6)。



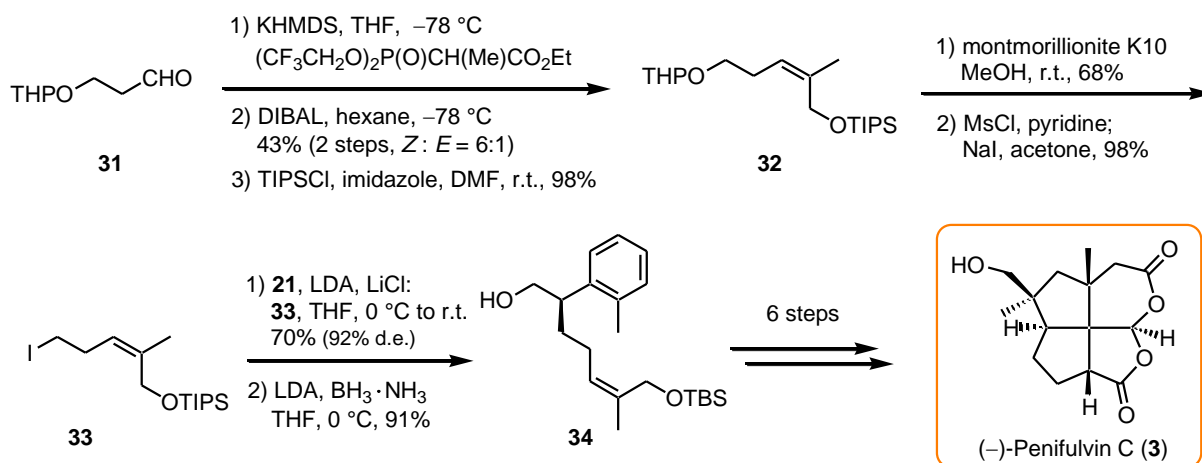
Scheme 6. ペニフルビン A の合成②

またペニフルビン B (**2**)の全合成<sup>10b)</sup>を Scheme 7 に示す。不斉アルキル化の際に側鎖として **27** を使い、後は先と同様の経路をとった。すなわち **26** に対して二酸化セレンを用いてアリル位の酸化しアリルアルコールを得た後、水酸基の保護をすることで **27** を得て側鎖として合成に用いている。あとはペニフルビン A と同様に Meyers 不斉アルキル化や光励起による環化付加反応を経る経路にて全合成を達成した。なお、望まない異性体 **29** は加熱によって **30** へ変換可能であることがわかった。



Scheme 7. ペニフルビン B の合成

ペニフルビン C (**3**)の合成<sup>10b)</sup>においては *Z*の幾何異性を有する **33** を用いた (Scheme 8)。 **31** に対して *Z* 選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行って不飽和エステルを得た後、エステルを還元することで生じた水酸基を TIPS 基で保護して **32** へ変換した。次に **32** の THP 基を除去と水酸基のメシル化を行った後、メシラートをヨウ素原子へと置換して **33** を合成した。この側鎖を用いて先と同様な工程を経ることでペニフルビン C の合成を完了した。

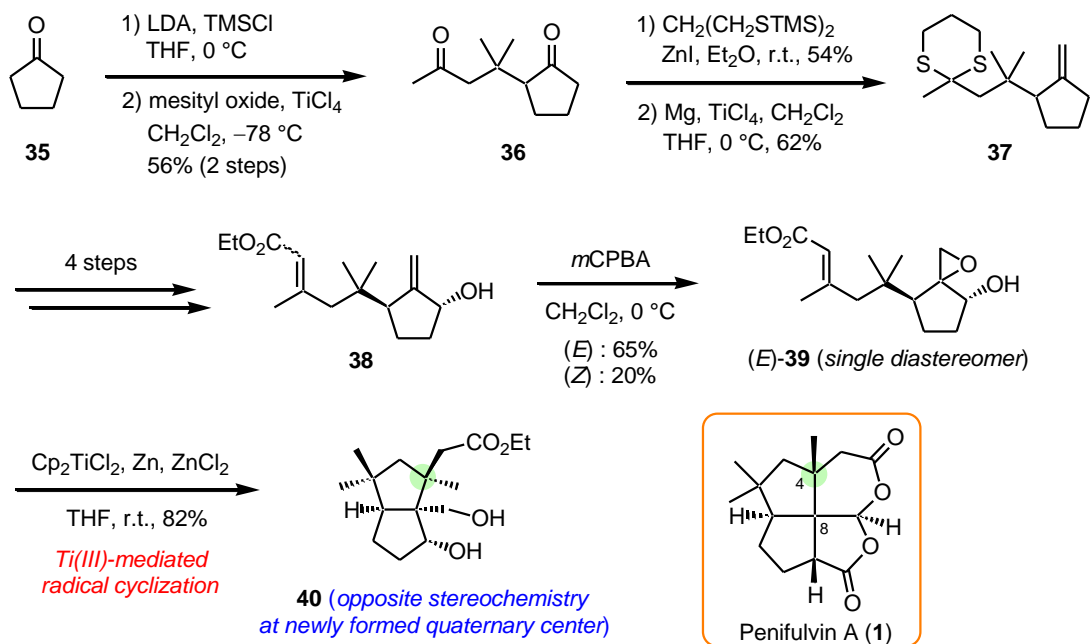


Scheme 7. ペニフルビン C の合成

このようにして光学活性なペニフルビン B とペニフルビン C をそれぞれ 10 工程、13 工程で合成した。

・ Chakraborty らの合成研究

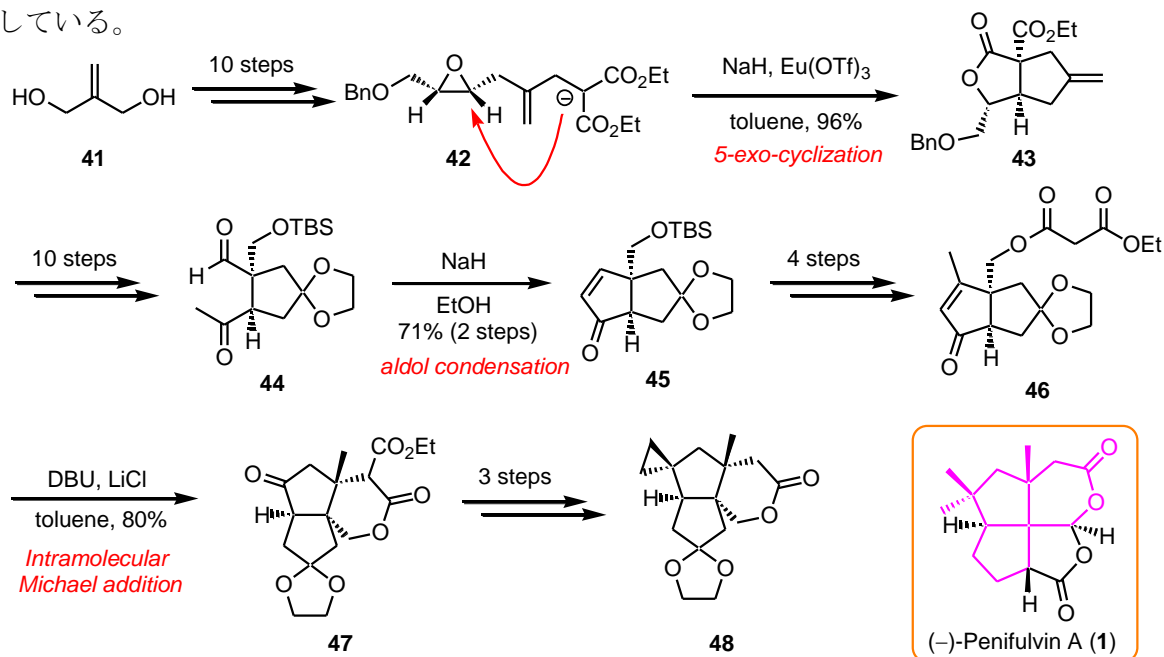
Chakraborty らは、鍵反応として低原子価チタンを用いたラジカル環化反応によってペニフルビン A の C4 位と C8 位の四級不斉炭素を一挙に構築しつつ二環性化合物を得ようと検討を行っている (Scheme 9)<sup>17</sup>。シクロペンタノン **35** をシリルエノールエーテル化した後にメシチルオキシドに対して 1,4-付加反応を行い、**36** とした。次に側鎖のカルボニル基のみを選択的に 1,3-プロパンジチオールで保護し、残りのカルボニル基をエキソメチレンへ変換し **37** を得た。そこから 4 工程の変換を経て不飽和エステル **38** へ変換し、*m*CPBA を用いたエポキシ化を行って (*E*)-**39** および (*Z*)-**39** をそれぞれ単一の立体異性体として得た。この (*E*)-**39** に対して、三価の低原子価チタンを作用させてラジカル環化反応を行った結果、得られた化合物は C4 位の四級炭素原子の立体化学が望みの化合物とは逆である **40** であった。なお、(*Z*)-**39** を用いた結果については述べられていない。



Scheme 9. Chakraborty らの合成

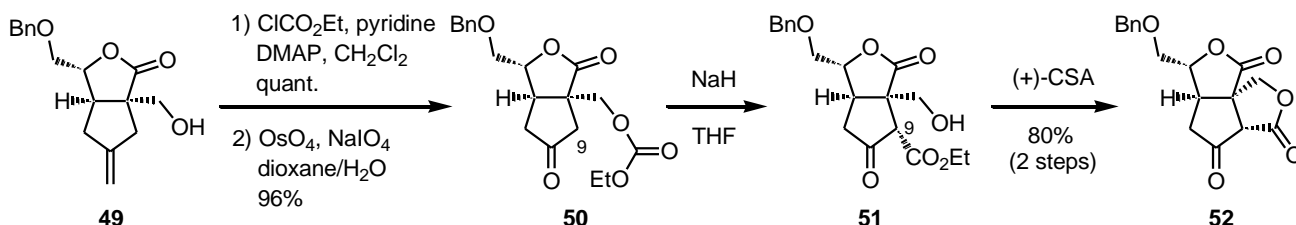
・鈴木らの合成研究

新潟大学の鈴木らは、2-メチレン-1,3-プロパンジオール(**41**)を出発原料として合成研究を行っている (Scheme 9)<sup>18)</sup>。**41** より 10 段階で導いた *cis*-エポキシマロネート **42** に Lewis 酸としてユーロピウムを用いる閉環反応を適用し、**43** を得た後、さらに 10 工程でケトアルデヒド **44** へと導いた。この **44** に対して分子内アルドール縮合を行った後、4 工程でエノン **46** へ変換した。エノン **46** に対して分子内 Michael 反応を行ってからさらに 3 工程でペニフルビン A の三環性構造に相当する **48** を合成している。



Scheme 10. 鈴木らの合成①

またモデル化合物 **49** を用いて五員環ラクトン部位の構築法の検討も行っている (Scheme 11)。まず **49** から 2 工程で **50** へ導いた。続く塩基処理によって C9 位にエトキシカルボニル基を導入し **51** としてから、酸処理によって 5 員環ラクトンを形成し **52** へ導いた。



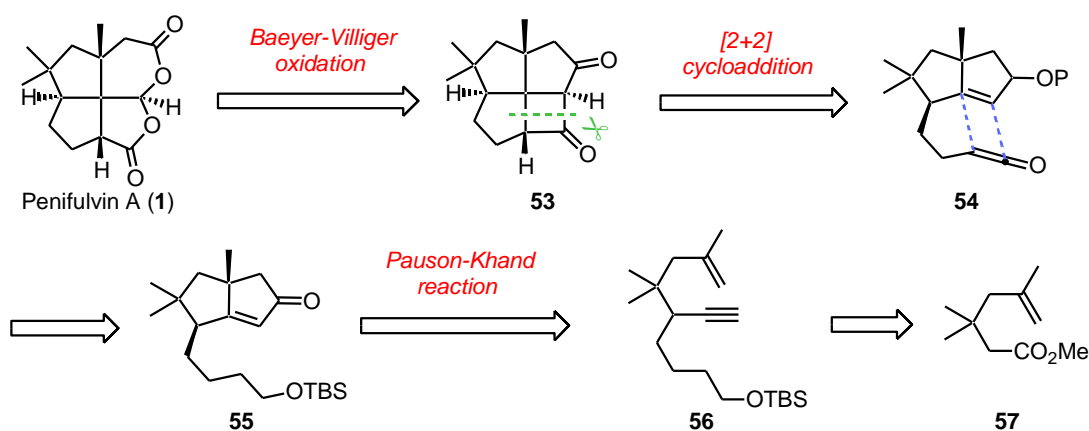
Scheme 11. 鈴木らの合成②

この合成は官能基変換に多段階を要しており、三環性化合物 **48** を得ることはできたものの、さらに五員環ラクトン部位を形成するためかなりの工程を必要とすると予想される。

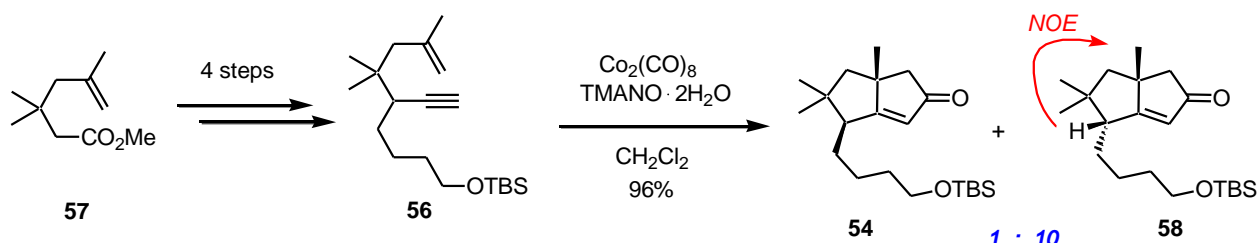


・当研究室における研究成果①

当研究室の森川、小佐野らは、Baeyer-Villiger 酸化、[2+2]環化付加反応および Pauson-Khand 反応を用いる合成戦略を立案した<sup>19)</sup>。Scheme 12 に逆合成解析を示す。ペニフルビン A のビスラクトン部位はジケトン **53** に対して二度の Baeyer-Villiger 酸化<sup>20)</sup>を行うことで構築できると考え、**53** は、ケテン **54** を経る分子内[2+2]環化付加反応<sup>21)</sup>を行って合成することとし前駆体として **55** を設定した。**55** は、既知のエステル **57** から数工程を経て導けるエンイン **56** に対して Pauson-Khand 反応<sup>22)</sup>を行って合成することとした。

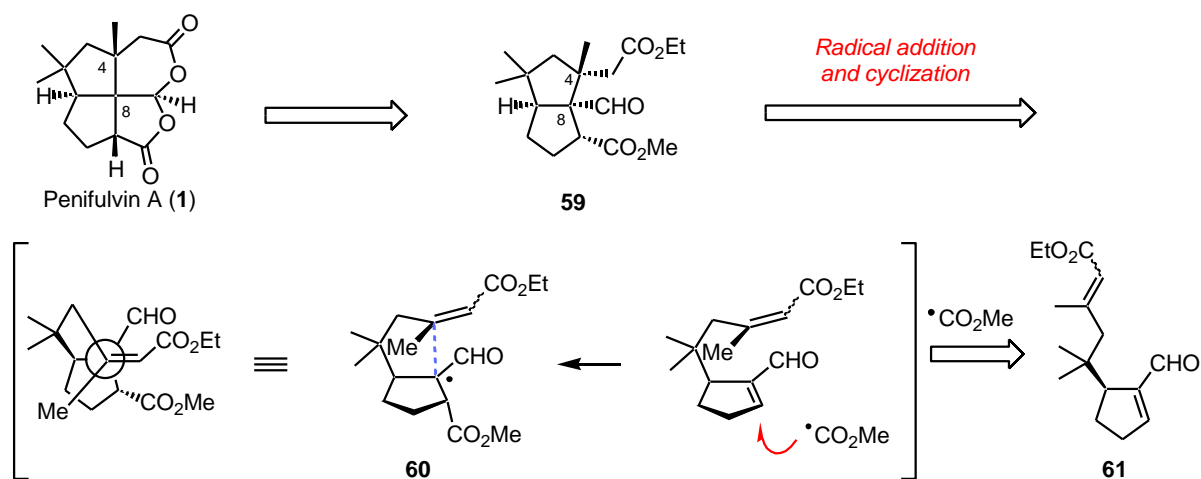


実際の合成を Scheme 13 に示す。まずエステル **57** から 4 工程を経てエンイン **56** を合成した。続く Pauson-Khand 反応はジコバルトオクタカルボニル錯体を用いることで進行し、高収率で二環性化合物を得ることはできたものの、望まない立体化学を有する **58** が優先して得られた。種々の検討を行ったが **55** の比率を向上させることができず、本合成経路は断念された。

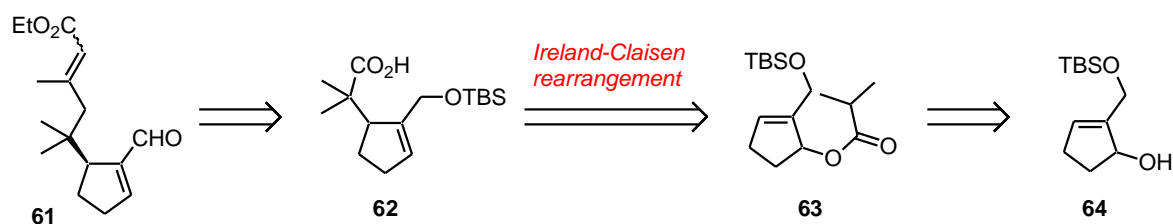


・当研究室の研究成果②

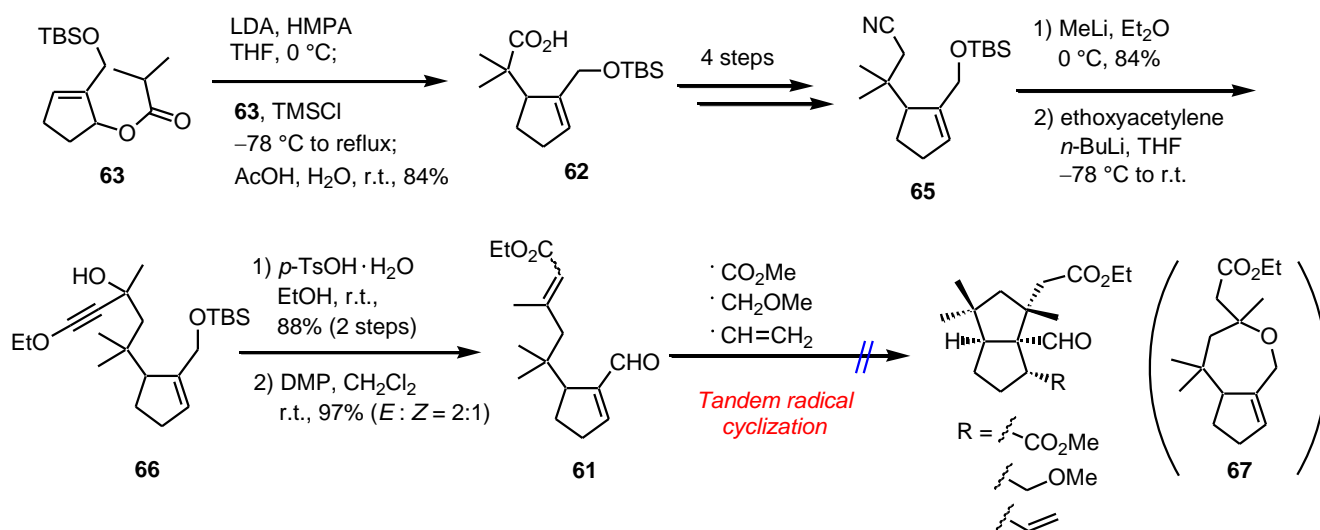
次の合成戦略として、当研究室の小佐野は、連続的ラジカル環化反応を用いる合成ルートを立案した(Scheme 14)。ペニフルビン A はホルミルジエステル **59** の加水分解および閉環によって得られると考え、**59** は連続的ラジカル環化反応によって **61** から合成しようと考えた。すなわち一炭素ユニットを有するラジカルが **61** の側鎖を避けるように不飽和アルデヒドの  $\alpha$  面から付加し **60** となった後、さらに生じたラジカルが側鎖の不飽和エステルに対して連続的に付加すれば、連続した四級不斉炭素を一挙に構築できる。二段階目のラジカル付加は、不飽和エステルの  $\beta$  位に置換したメチル基に比べて嵩高いエステル部位が五員環との反発を避け、外側に位置した配座で反応が進行することにより、望む立体化学を有する二環性骨格が構築できると予想した。



化合物 **61** はカルボン酸 **62** の炭素鎖伸長によって得られると考え、**62** はアルコール **64** から導けるイソブチルエステル **63** に対して Ireland-Claisen 転位<sup>23)</sup>を行えば得られると考えた(Scheme 15)。なお、**64** の水酸基に不斉を導入しておけば、光学活性なペニフルビン A の合成が可能となる。

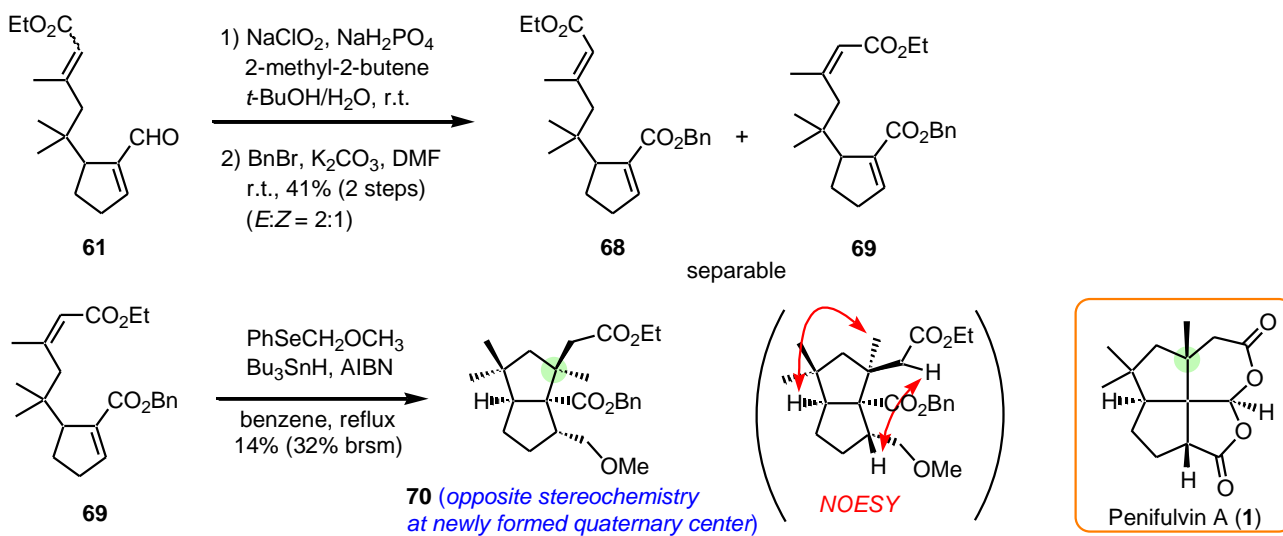


実際の合成を Scheme 16 に示す。アルコール **64** をアシル化してイソブチルエステル **63** を得た後、Ireland-Claisen 転位反応を行い、**62** を得た。そこから 4 工程でニトリル **65** へと変換した。**65** に対してメチルリチウムを付加させてメチルケトンとした後、エトキシアセチリドを付加させて **66** を合成した。さらに 2 工程を経て環化前駆体 **61** を合成した。不飽和エステル部分に関する *EZ* 異性体はそれぞれ分離が困難であったので、**61** の *EZ* 混合物に対して様々なラジカル種の付加反応を試みた。しかしながら、**61** のアルデヒドの還元が優先し **67** が得られ、目的とする二環性化合物は得られなかった。



Scheme 16. 連続的ラジカル環化反応の検討①

そこでアルデヒドが還元されないように、Scheme 17 に示す方法でベンジルエステル **68** と **69** へ導いた。なお、この際は不飽和エステルの *E* 体(**68**)および *Z* 体(**69**)の分離が可能であった。得られた *Z* 体の環化前駆体 **69** に対してメトキシメチルフェニルセレンルエーテルと  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ 、AIBN を用いて連続的ラジカル環化反応を試みたところ、反応が進行して二環性化合物を低収率ながらも得ることができた。しかしながら形成された不斉炭素の立体化学を決定するために NOESY 実験を行ったところ、得られた化合物の四級不斉炭素の立体化学は望まない立体化学を有する異性体 **70** であることが判明した。

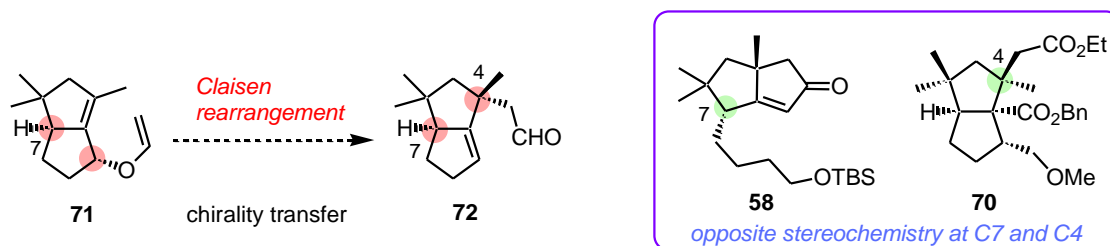


Scheme 17. 連続的ラジカル環化反応の検討②

以上、当研究室の結果を含めて四つのグループの合成研究について述べてきたが、これまでに全合成が達成されたのは **Mulzer** らの一例のみにとどまっている。これは、ペニフルビン A のコンパクトながらも不斉点の密集している特異的な骨格によるものであり、いかにして連続した不斉点を立体制御しつつ一挙に構築するかが短工程化の鍵となることがわかる。

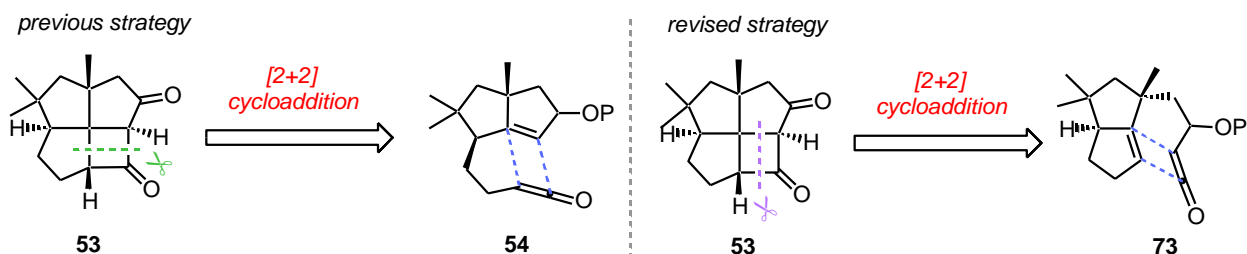
## 第二章 筆者の合成戦略

当研究室での研究結果を鑑みると、ペニフルビン A の C4 位と C7 位の不斉炭素原子の立体化学を正しく構築することが重要な課題として浮かび上がってくる。そこで筆者は、C7 位に望む不斉を有する基質を用いることとし、また C4 位の四級炭素原子の立体選択的構築法として Claisen 転位を用いることとした(Scheme 18)。



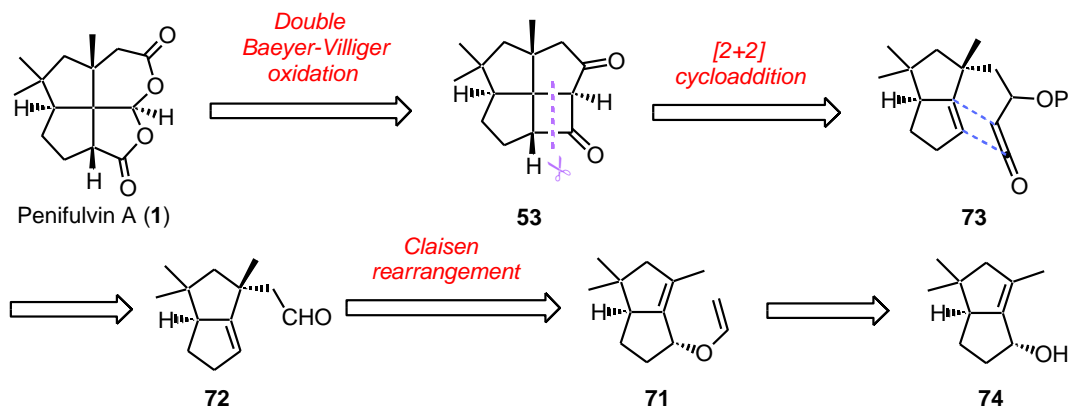
Scheme 18. Claisen 転位による四級不斉炭素原子の構築

森川らの合成戦略においては四環性化合物 **53** を得るために、逆合成解析によって四員環部分を横に切断していたが、この切断方向を縦に変えることによって、上で述べた Claisen 転位を行った後に得られる生成物 **72** を用いることができると考えた(Scheme 19)。



Scheme 19. 四員環部位の切断方向について

以上をまとめると、新たな逆合成解析が立案できる(Scheme 20)。すなわち **74** のビニルエーテル化と続く Claisen 転位を行って C4 位の四級不斉炭素を立体選択的に正しく構築する。その後、得られたアルデヒド **72** を二炭素増炭した後にケテン **73** を経る[2+2]環化付加反応を行えばよいと考えた。また、それから導ける 1,3-ジケトン **53** に対して Double Baeyer-Villiger 酸化を行うことでペニフルビン A (**1**)の合成が可能であると考えた。

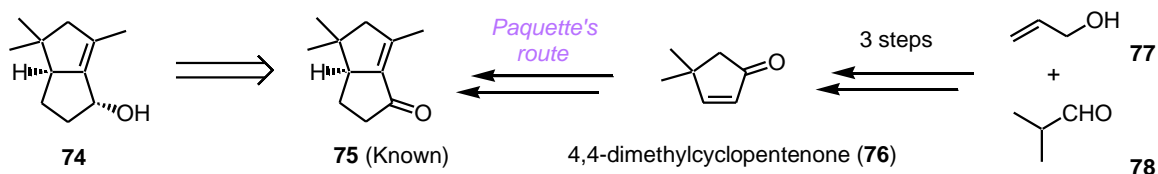


Scheme 20. 筆者の逆合成解析

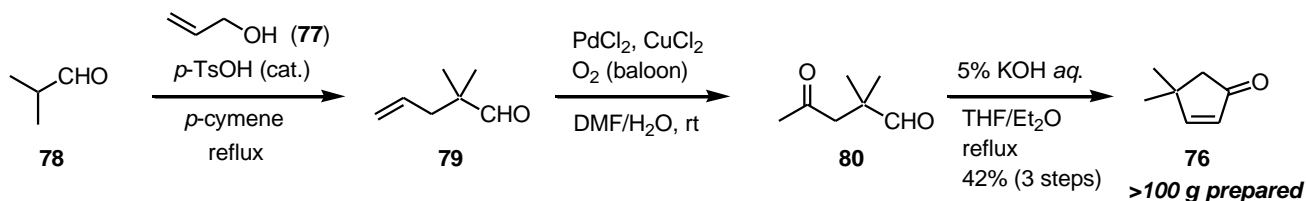
### 第三章 ペニフルビン A のラセミ体の合成

#### 3.1 (5*S*\*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1(8)-en-2-one の合成

本章から筆者の実際の合成研究について述べる。鍵となる Claisen 転位の原料となるアルコール **74** は、(5*S*\*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1(8)-en-2-one (**75**) のカルボニル基の還元により合成できると考えられるので、本節ではエノン **75** の調製について述べる (Scheme 21)。エノン **75** は文献調査の結果、Paquette らによる合成例<sup>24</sup>があったため、基本的にその合成に則ることとした。しかしながら、Paquette らが出発原料として用いている 4,4-ジメチルシクロペンテノン (**76**) は市販されているものの、非常に高価であるため安価な **77** と **78** から大量に合成することとした<sup>25</sup>。

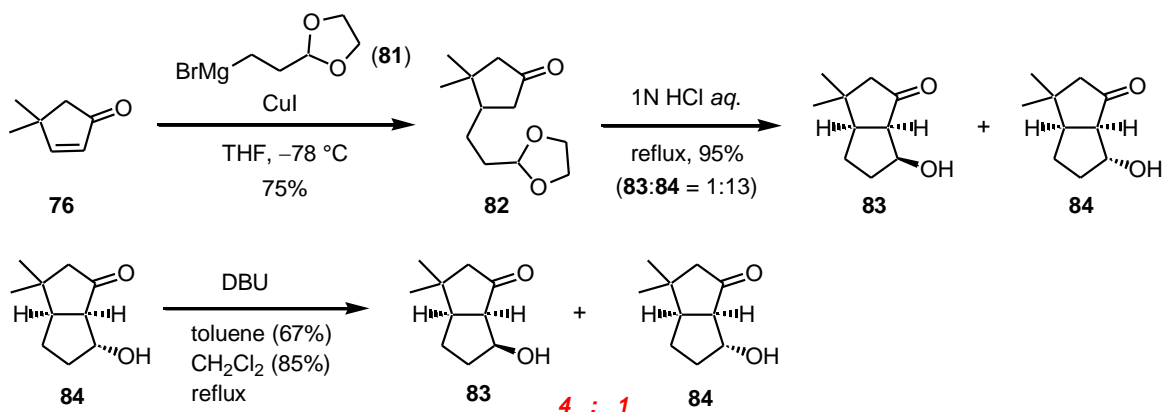


4,4-ジメチルシクロペンテノン (**76**) の合成を Scheme 22 に示す。イソブチルアルデヒド (**78**) とアリールアルコール (**77**) を酸触媒存在下、加熱還流させることで、脱水縮合と Claisen 転位が一挙に進行し、蒸留精製によりアルデヒド **79** を得た。続いて得られた **79** のオレフィンに対して Wacker 酸化<sup>26</sup> を行い、ケトアルデヒド **80** へ導いた後に、水酸化カリウム水溶液を用いた塩基性条件下、アルドール縮合させることで望む 4,4-ジメチルシクロペンテノン (**76**) を、安価な原料から 3 工程で 100g 以上合成することができた。



4,4-ジメチルシクロペンテノン (**76**) が調製できたので、Paquette らの手法に則ってエノン **75** への変換を検討した (Scheme 23)。2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキソランから調製した Grignard 試薬 (**81**) を銅触媒存在下 **76** と反応させることで、1,4-付加体 **82** を得た。続く酸処理によってアセタールの除去とアルドール反応を一挙に行うことで、望む二環性化合物 **83**、**84** を 1 : 13 の比率で得た。

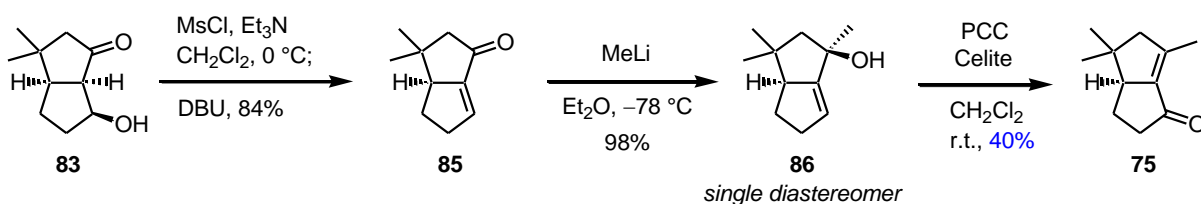
得られた化合物は水酸基の脱離によりエノン **85** へ導くが、この時 **84** のメシル化が進行しなかったため、**84** は **83** へと異性化させる必要がある。そのためには方法として **84** に対して塩基処理を行えば、レトロアルドール反応による開環とアルドール反応による閉環を繰り返し、結果的に熱力学的に安定な **83** が得られるのではないかと考えた。実際に **84** に対して DBU を作用させると **83** と **84** が 4 : 1 の比率で得られた。溶媒としてトルエンや塩化メチレンを用いたが比率の違いは見られなかった。



Scheme 23.

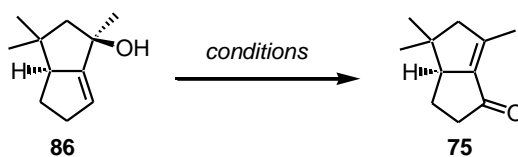
得られた **83** を用いてさらなる変換を行った(Scheme 24)。ヒドロキシケトン **83** の水酸基をメシル化した後、その溶液に DBU を滴下するとワンポットで収率よくエノン **85** を得ることができた。得られた **85** に対してメチルリチウムを作用させることで、**86** とした。得られた化合物は単一の異性体であることを <sup>1</sup>H NMR にて確認した。この選択性が発現した理由は①メチルリチウムがカルボニル基に付加する際、環の convex 面から攻撃が起きたため、②gem-ジメチル基のうち concave 面を向いているものは擬アキシナル配向であるため、立体反発により求核剤が concave 面の方から接近できなかつたためと考えられる。続いて **86** の水酸基を酸化的に転位させることでエノン **75** へ導くこととした。酸化的転位の一般的な手法として、PCC や PDC を用いる方法が挙げられる<sup>27a)</sup>。Paquette らは塩化メチレン中で PCC と Celite を用いる方法を用いて 70%の収率にて望むエノン **75** を得たと論文に記載していた。筆者はまず論文と同様の条件にて反応を行ったが、生成物が徐々に複雑化し、望みのエノンは 40%程度でしか得られないことがわかった。そこで、収率の改善を目指して用いる酸化剤や添加剤の検討を行った(Table 1)。





Scheme 24.

Celite の代わりにモレキュラーシーブス 3Å を用いても収率に大差は見られなかった (entry 2)。またシリカゲルを加えて超音波処理を行う条件<sup>27b)</sup>も検討してみたが、低収率であった。次に酸化剤を PDC に変えて検討を行った。PCC や PDC を用いるアルコールの酸化反応においては、モレキュラーシーブスの添加や酢酸の添加によって反応が加速するという報告がある<sup>27c,d,e)</sup>。Entry 1 や 2 では、反応が遅いことが原因で反応生成物が複雑化したため、系内に酢酸を添加すれば、アルコールの酸化と同様に、酸化的転位反応が加速して副生成物の生成を抑制できるのではないかと考えた。実際に酢酸とモレキュラーシーブス 3Å を添加して反応を行ったところ、entry 1 と比較して反応時間が短縮し収率は 75% まで向上した (entry 4)。この条件においては、加熱乾燥させたモレキュラーシーブスを用いた方が反応はより早く完結したが、収率に影響はなかった。またその他の方法として IBX<sup>27f)</sup> や TEMPO/NaIO<sub>4</sub>·SiO<sub>2</sub><sup>27g)</sup> を用いる条件も検討したが、痕跡量の 75 が得られるか反応が進行しない結果となった (entry 5, 6)。以上の検討により、86 から 75 への変換の収率を大幅に向上させることができた。

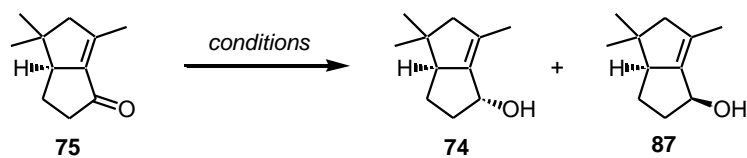


entry	conditions	yield
1	PCC, Celite, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t.	40%
2	PCC, MS3A, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t.	36%
3	PCC, SiO <sub>2</sub> , sonication, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t.	12%
4	PDC, AcOH, MS3A, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	75%
5	IBX, DMSO, 55 °C	trace
6	TEMPO, NaIO <sub>4</sub> , SiO <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t.	no reaction

Table 1. 酸化的転位の検討

### 3.2 Claisen 転位の検討

エノン **75** の合成が完了したので、Claisen 転位による C4 位の不斉四級炭素の構築に取り掛かった。まずは合成経路の確立を目指し、ペニフルビン A のラセミ体合成を行うこととした。C4 位に正しい立体化学を有する Claisen 転位体を得るには、アルコール **74** を用いればよいことになる。そこで **75** のカルボニル基の還元を検討を行った (Table 2)。



entry	conditions	result (ratio, <b>74</b> : <b>87</b> )
1	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O, MeOH, 0 °C	quant. (1 : 5)
2	NaBH <sub>4</sub> , MeOH, 0 °C	quant. (1 : 1)
3	DIBAL, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	85% (1 : 1)
4	K-Selectride <sup>®</sup> , Et <sub>2</sub> O, -78 °C	71% ( <b>87</b> only)

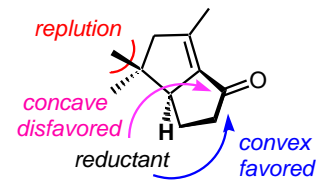


Table 2. エノン **75** の還元の結果

まず entry 1 では Luche の条件<sup>28)</sup>を試したが **74** と **87** の比率は 1 : 5 であった。水素化ホウ素ナトリウムや DIBAL を用いた時には、選択性が発現せず、1 : 1 の比率で **74** と **87** が得られた (entry 2,3)。K-Selectride<sup>®</sup> の様な嵩高い還元剤を用いた場合には **87** を単一の生成物として与える結果となった。この理由としては嵩高い還元剤の場合、concave 面ではメチル基が大きい還元剤と立体的に反発するため convex 面からの攻撃が、より優先したのではないかと考えられる。種々の還元剤を検討したが、望む立体化学を有する **74** を優先して得ることができなかった。しかしながら、entry 2,3 の条件では選択性が発現しなかったという結果から、この二環性化合物は平面性が高いことが伺え、このことをうまく利用して **75** に対して不斉還元を行えば光学活性な **74** と **87** を得ることができ、ペニフルビン A の光学活性体合成に応用可能と期待できる。この不斉還元の詳細については第 4 章で述べる。また水酸基の立体化学はこの時点で決定することができなかったため、水酸基のビニルエーテル化と Claisen 転位を行った後に得られる化合物を用いて決定した。現在は正しい立体化学がわかっているので便宜的に正しい立体化学の化合物を記載している。

まずは一方の異性体を用いて Claisen 転位の検討を行った。Claisen 転位の遷移状態を考えると、①縮環部にオレフィンが存在するため平面に近い構造を有していること、②ビニルオキシ基の置換している五員環がフリップし、ビニルオキシ基が擬アキシアル配向となれば Fig. 4 に示す遷移状態を経て反応が進行すると考えられる。よって、片方の異性体で反応が進行する条件を見いだせば、もう一方の異性体でも同様な条件を用いれば反応が進行するだろうと考えた。(Fig. 4)

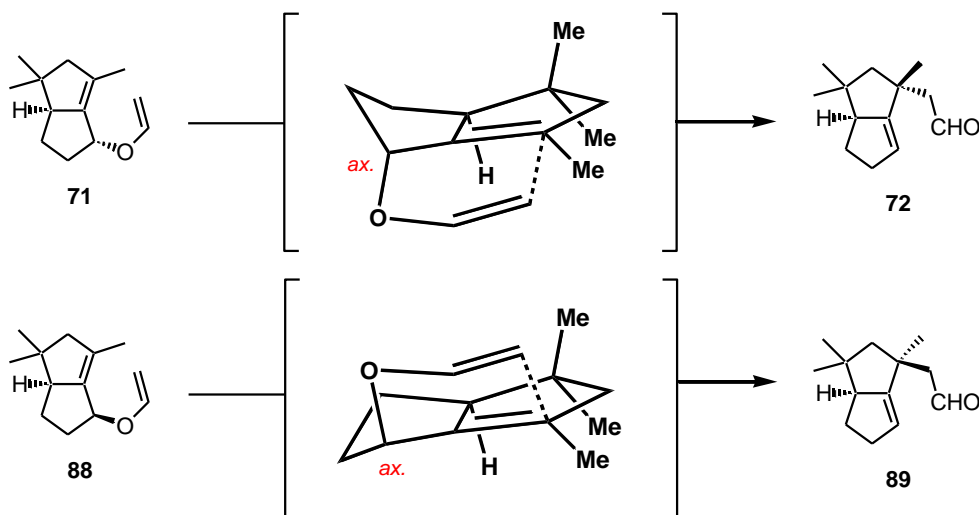
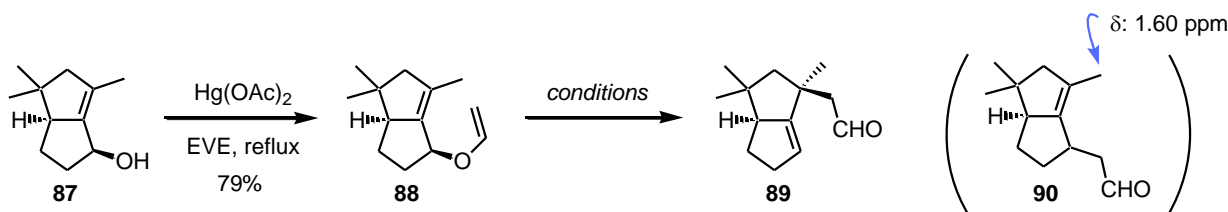


Fig. 4 Claisen 転位の遷移状態

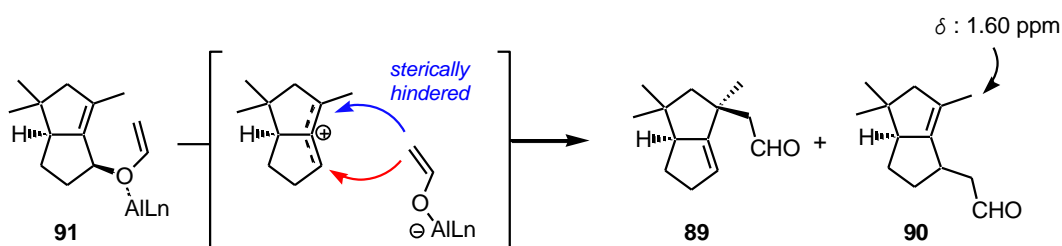
得られた **87** の水酸基は、エチルビニルエーテル溶媒中で酢酸水銀を作用させてビニルエーテル体 **88** へ変換し、初めに熱的条件での Claisen 転位の検討を行った (Table 3)。非プロトン性無極性溶媒であるデカリンを用いた場合は生成物が複雑化し、目的物は確認できなかった (entry 1)。次に極性溶媒を検討することにした。ピリジン-水混合溶媒<sup>29a)</sup>を用いた場合とジオキサンを溶媒として用いた場合は反応は進行しなかった (entry 2,3)。反応温度が低すぎる可能性が考えられたため、溶媒としてより沸点の高い DMF を用いて加熱還流を行うと、転位体 **89** を 28% の収率で得ることができた (entry 4)。低収率であった原因として、ビニル基が外れて **87** に戻ってしまったことが確認されたので酸が発生していることが考えられた。そこで塩基として炭酸カリウムを加えて反応を行ったところ **89** を 90% と高収率で得ることに成功した (entry 5)。また Lewis 酸であるアルミニウム触媒を用いる条件<sup>29b,c,d)</sup>も検討したが、この際は 1,3-転位体と考えられる副生成物 **90** と望む転位体が分離困難な混合物として得られた (entry 6,7)。



entry	conditions	result
1	Decaline, 180 °C	decomposition
2	dioxane, reflux	no reaction
3	H <sub>2</sub> O, pyridine, 90 °C	no reaction
4	DMF, reflux	28%
5	DMF, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux	90%
6	ATPH-Br, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	81% ( <b>89</b> : <b>90</b> = 1 : 3)
7	Et <sub>2</sub> AlCl, PPh <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t.	65% ( <b>89</b> : <b>90</b> = 1 : 12)

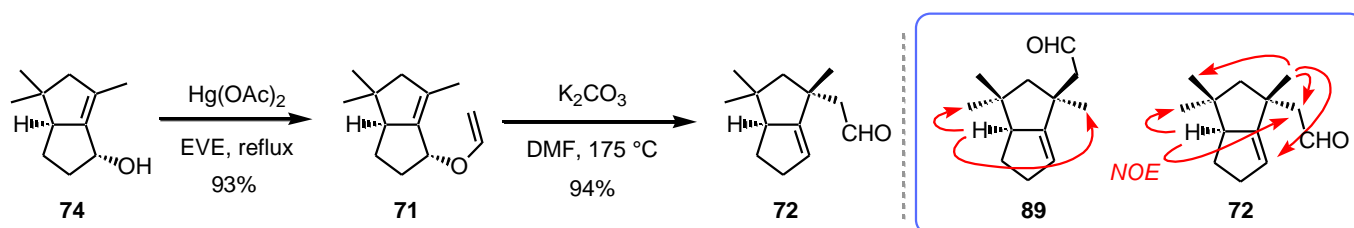
Table 3. Claisen 転位の検討

転位体 **89** と **90** の分離ができなかったため **90** の構造は明確にできていないが、<sup>1</sup>H NMR で 1.60 ppm 付近にオレフィン上のメチル基のプロトンと考えられるピークがあり、また **89** とは異なる位置にアルデヒドプロトンのピークが見られたことから **90** のような構造であると考えた。オレフィンが多置換である場合、1,3-転位体が優先して得られるとの報告例<sup>29e)</sup>があり、今回の基質でもそのような反応が進行したと考えている。反応機構は、Scheme 25 に示した通りである。まずアルミニウムがエーテルの酸素原子に配位した後、アリルカチオンとアルミニウムエノラートに解離する。その後、炭素原子からカチオンに攻撃が起きるが、混んだ方で反応すれば望む **89** が得られるという機構である。しかし実際にはより空いた側から攻撃が優先して起きるために 1,3-転位体である **90** の生成が優先したと考えている。



Scheme 25. 1,3-転位体の生成機構

もう一方の異性体 **74** に対しても、最適化した条件でビニルエーテル化と続く DMF 溶媒での Claisen 転位を行うと 93%という高収率で反応が進行した(Scheme 26)。それぞれの転位体 **89** と **72** に対して NOE 実験を行って、それぞれの異性体の立体化学を決定した。



Scheme 26. Claisen 転位と立体化学の決定

### 3.3 分子内[2+2]環化付加反応によるフェネストラン骨格の構築

次の課題となるのは、ケテンを経由する分子内[2+2]環化付加反応<sup>21)</sup>の検討である。本反応は、三つの不斉点の立体化学を制御しながら四員環を構築できるため非常に強力な手法と言える。一般的に酸塩化物やカルボン酸、アミドがケテン前駆体として用いられており、ケテンとオレフィンが分子内、または分子間で反応し[2+2]環化付加反応が進行する。分子内反応において重要となるのは、ケテンからオレフィンまでのテザーの長さ、オレフィンの置換基数、溶液の濃度や温度である。[2+2]環化付加反応の副生成物のほとんどは分子間反応による二量体であるため、反応は希釈条件で行い、温度は 80-120°C が最適とされている。本反応の検討を行うため、**72** の二炭素増炭を経てケテン前駆体の合成を行うこととした。ケテン前駆体としては、Fig. 5 に示す化合物を設定した。

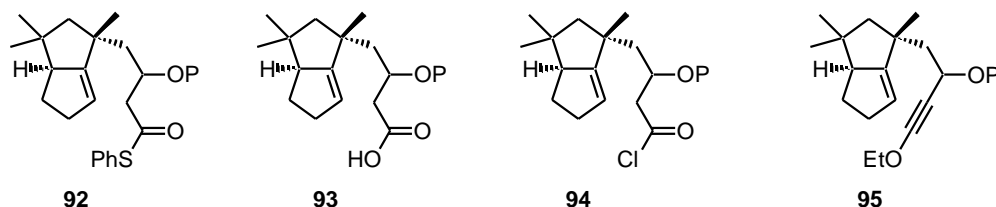
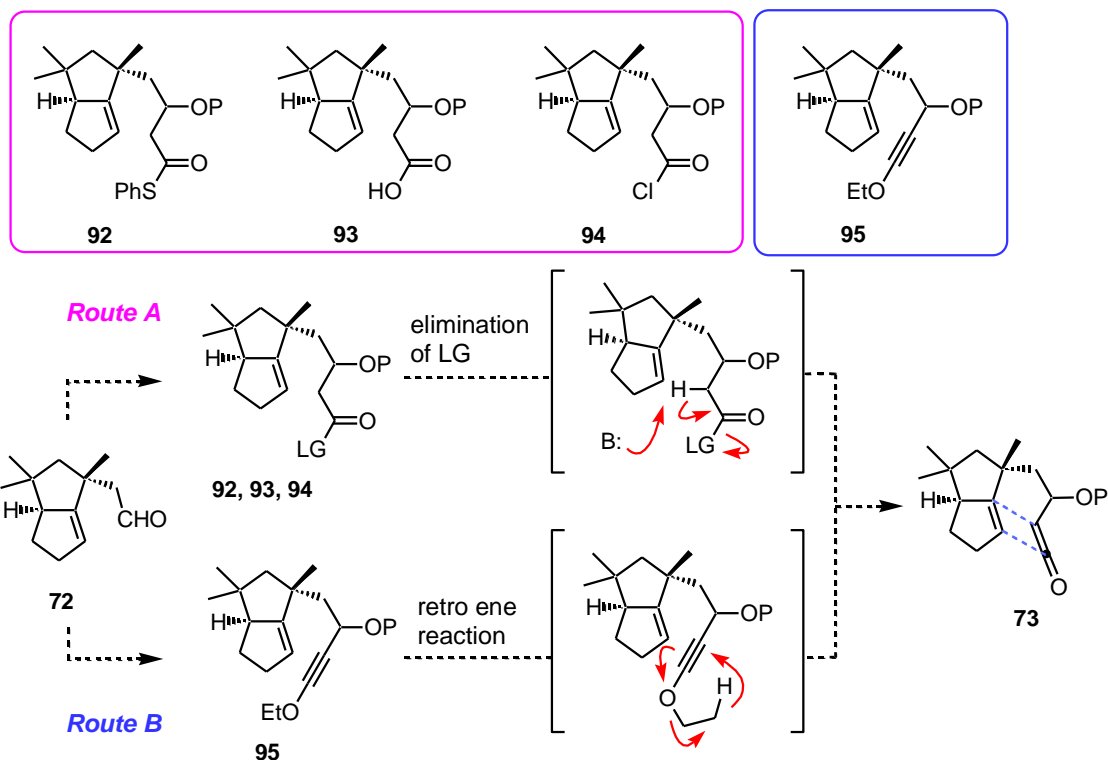


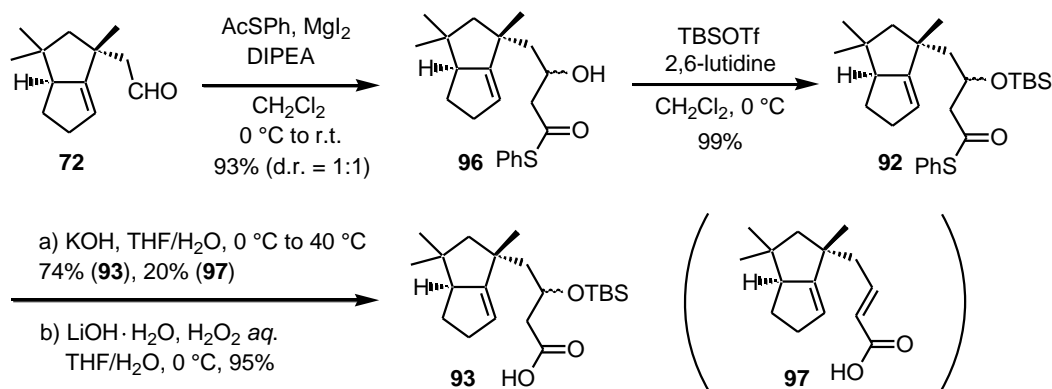
Fig.5 ケテン前駆体の候補化合物

**93**、**94** を合成する方法として考えられるのは、**72** への酢酸エチル等のアルドール反応である。しかしながらアルドール生成体のヒドロキシ基をシリル基で保護するとカルボニル基のβ位にシロキシ基が存在することになるため、塩基による加水分解の際にβ脱離を起し易いと考えられた。そこで、より加水分解されやすいチオエステル**92**を経由して**93**や**94**を調製することとした。また、二炭素増炭する際に使用するチオ酢酸 *S*-フェニルは酢酸エチルよりもカルボニル基のα位の酸性度が高いため、穏和な条件で容易にアルドール反応が進行するという利点もある。また前例はないが、チオエステルを金属塩で活性化させることでもケテンを発生させることができるのではないかと考えた。一方、エトキシアセチレンを用いてケテンを発生させる例<sup>30)</sup>もあるので前駆体として**95**も設定した。これは前述した酸塩化物を用いる方法と異なり、逆エン反応によりケテンが発生する。工程数の点ではエトキシアセチレン**95**を用いる方法(ルート B)が、その他の**92**、**93**、**94**を経由する方法(ルート A)よりも短くなるが、それぞれ機構が異なるのでどの方法が望ましいか検証するためそれぞれの基質を検討することとした(Scheme 27)。



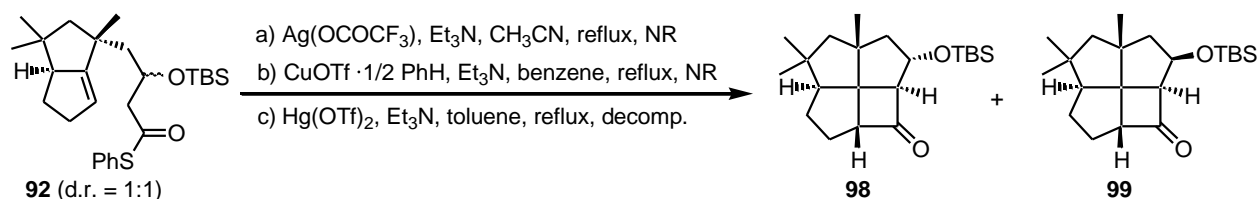
Scheme 27.

まずはルート A の検討を行うため、**92** と **93**、**94** の合成を行った(Scheme 28)。アルデヒド **72** に対して、Coltart らが報告しているアルドール反応の条件<sup>31)</sup>を用いたところ、93%と高収率にて望むアルドール成績体 **96** を与えた。生じた水酸基のジアステレオ比は 1 : 1 と選択性は発現せず両ジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離が困難であった。しかし、のちの変換においてこの水酸基はケトンへと酸化するため、立体化学は問題にならない。そこで混合物のまま先に進めることとした。チオエステル **96** の水酸基を TBS エーテルとして保護し、前駆体の一つである **92** を合成した。次にチオエステル部位の加水分解による **93** への変換を試みた。水酸化カリウムを用いて反応を行ったところ、目的物の収率は中程度であり、副生成物としてシロキシ基が  $\beta$  脱離した不飽和カルボン酸 **97** が得られてきた(条件 a)。そこで  $\beta$  脱離を抑えつつ加水分解の速度を上げるためには、硫黄原子を酸化すればよいと考え、水酸化リチウムに 30%過酸化水素水溶液を加えたところ反応は瞬時に完結し、望むカルボン酸 **93** を高収率にて得ることができた(条件 b)。



Scheme 28. ケテン前駆体の合成 (ルート A)

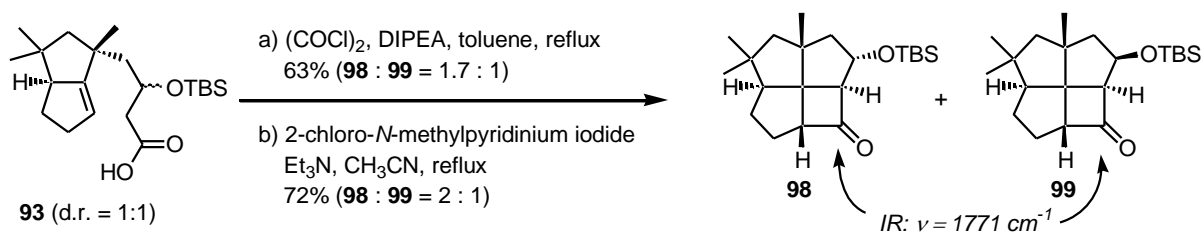
ケテン前駆体の調製ができたので、分子内[2+2]環化付加反応の検討を行った(Scheme 29)。はじめにチオエステル **92** を用いた検討結果を示す。チオエステルの活性化剤としては銀塩、銅塩、水銀塩が一般的である<sup>32)</sup>。実際に  $\text{AgOCOCF}_3$  や  $\text{CuOTf} \cdot 1/2\text{PhH}$ 、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$  を検討したが、いずれの条件においても望む環化体である化合物 **98**、**99** を得ることはできなかった。



Scheme 29. チオエステルを用いる[2+2]環化付加反応の検討 (ルート A)

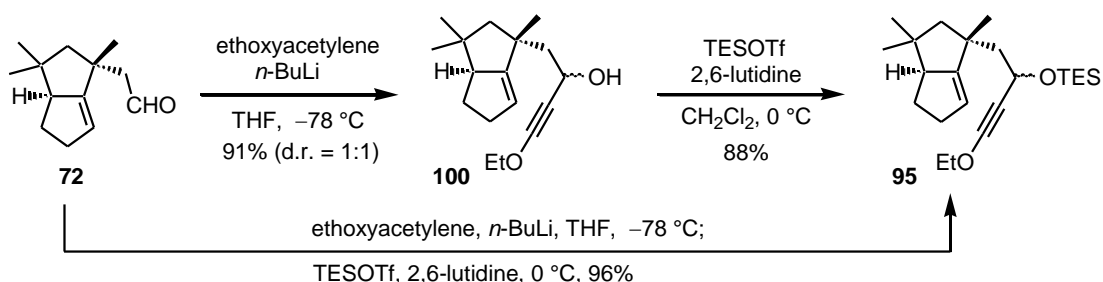
そこでカルボン酸 **93** と酸塩化物 **94** を用いて検討を行った(Scheme 30)。まず **93** に対して塩化オキサリルを作用させて酸塩化物 **94** へ変換した後、トルエンと DIPEA を加熱還流させた溶液へ徐々に滴下したところ中程度の収率にて[2+2]環化付加体 **98** と **99** を 1.7 : 1 のジアステレオマー混合物として得ることに成功した(条件 a)。また酸塩化物に変換する際に発生する塩化水素により系中が酸性となり、シロキシ基のβ脱離も起こったため、常に塩基性条件で環化付加反応を行える条件が好ましいと考えた。そこで、カルボン酸 **93** に対して 2-クロロピリジニウム塩 (向山試薬)<sup>33)</sup> とトリエチルアミンを用いる条件<sup>30e)</sup>を用いることとした。この方法はアセトニトリル中、向山試薬とトリエチルアミンを加えて加熱還流した溶液中にカルボン酸を加える反応なので系内は常に塩基性条件となっている。本基質にこの条件を適用したところ、収率 72%、ジアステレオ比 2 : 1 で環化体 **98** と **99** を得ることができた(条件 b)。





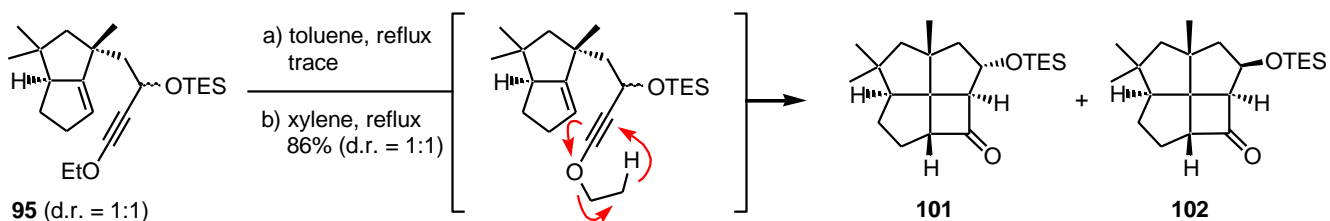
Scheme 30. カルボン酸または酸塩化物を用いる[2+2]環化付加反応の検討 (ルート A)

次にエトキシアセチレン **95** を用いるルート B の検討を行った。アルデヒド **72** に対してエトキシアセチリドを付加させて **100** とした後、生じた水酸基を TES エーテルとして保護し、ケテン前駆体 **95** を合成した。なお **72** のエトキシアセチレンの付加とシリル保護はワンポットでも 96% と高収率で進行し **95** を得ることができた (Scheme 31)。



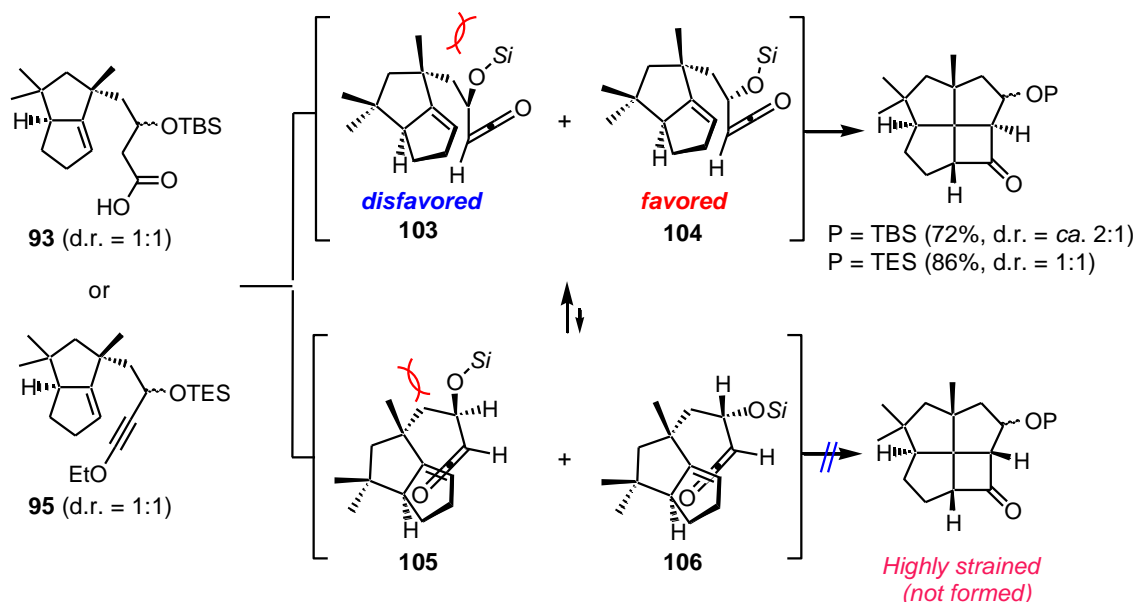
Scheme 31. 環化前駆体の合成 (ルート B)

次に **95** の [2+2] 環化付加反応を行うこととした (Scheme 32)。 **95** をトルエン (b.p. 約  $110 \text{ }^\circ\text{C}$ ) 中で加熱還流しても反応は非常に遅く痕跡量の目的物しか得ることができなかったが、より高沸点のキシレン (b.p. 約  $140 \text{ }^\circ\text{C}$ ) 中で加熱還流したところ、反応は円滑に進行し、良好な収率で環化体 **101** と **102** の 1 : 1 混合物を得ることができた。エトキシアセチレン **95** のジアステレオマーはわずかながら分離が可能であったので、一方のジアステレオマーに対して分子内 [2+2] 環化付加反応を行って **101** へ導くことで立体化学を決定した (実験の部参照)。

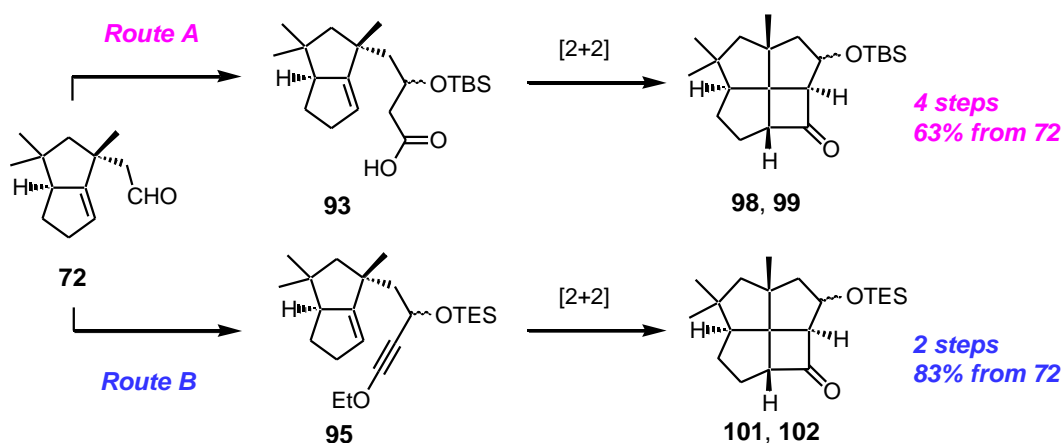


Scheme 32. エトキシアセチレンを用いる [2+2] 環化付加反応の検討 (ルート B)

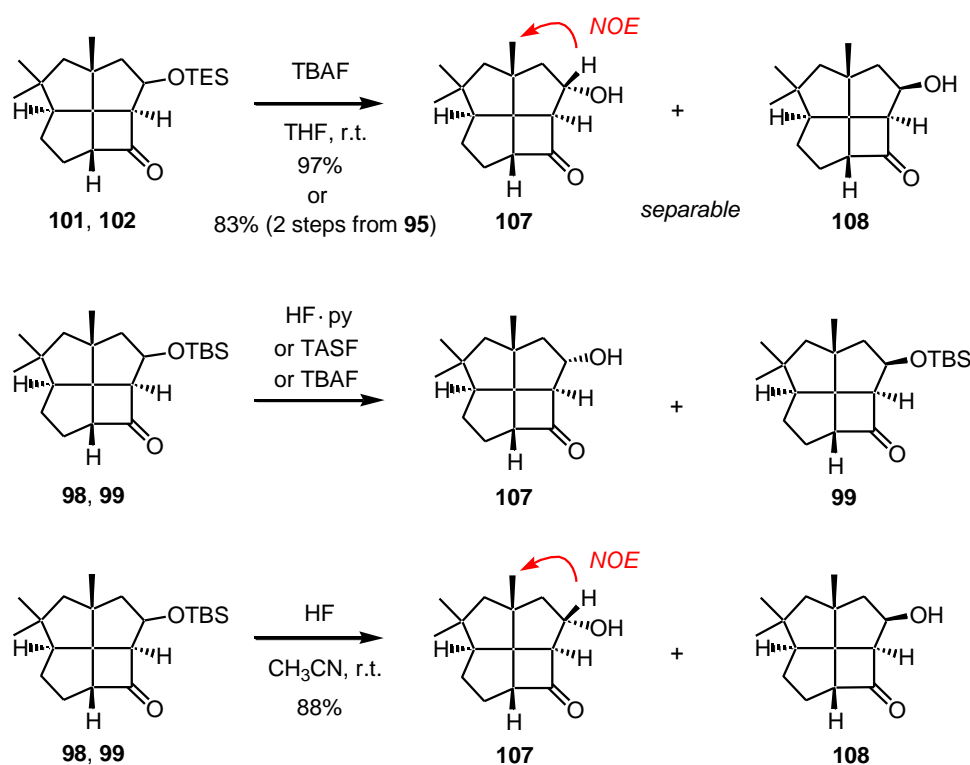
次に反応機構について考察した(Scheme 33)。ケテンを用いる[2+2]環化付加反応は、軌道の関係上、ケテンとオレフィンが直交した場合に反応が進行することが知られており<sup>34)</sup>、本基質にこのことを適用すると直交の向きは **103**, **104** または **105**, **106** の二種類考えられる。その中で、**103**, **104** のケテン部位は環の外側を向いているため、ケテン部位が環の内部に向いている **105**, **106** よりも安定であり、望む四環性化合物 **98**, **99** を優先して与えたと考えられる。また **93** を用いた際に TBS オキシ基の立体化学に関するジアステレオ比は、原料と生成物の間で変化した。それは出発原料のジアステレオマーのうち、TBS オキシ基の立体化学が *R* の **103** は縮環部のメチル基とシロキシ基の間で立体反発があり反応が進行しにくかったためと考えている。



以上のようにルート A、B のそれぞれから望みの四環性化合物を合成することができたが、工程数、収率ともにルート B の方が優れていたため、こちらを合成経路として採用した(Scheme 34)。



続いてシリル基の除去を行った(Scheme 35)。環化体 **101**、**102** の TES 基は TBAF を用いることで即座に除去でき、良好な収率にて望む **107**、**108** を得ることができた。環化体 **98**、**99** の TBS 基は TBAF、HF・Py、TBAF・AcOH、TASF を用いた場合、**98** しか反応は進行せず、**107** のみを与える結果となった。検討の結果、フッ化水素酸を用いることで両ジアステレオマーの TBS 基の除去が可能であり、かつこの段階で両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりそれぞれ分離することができた。なお、水酸基の立体化学は NOE 実験によって決定した。



Scheme 35. シリル基の除去の検討と水酸基の立体化学の決定

以上のように四環性化合物 **107** と **108** の効率的な合成に成功したので、ペニフルビン A への変換を検討することとした。

### 3.4 Double Baeyer-Villiger 酸化の検討とペニフルビン A の全合成

次に、鍵反応である二ヶ所の Baeyer-Villiger 酸化を一挙に行ってビスラクトン部位を構築するという前例のない Double Baeyer-Villiger 酸化の検討を行った (Table 4)。得られた **107** または **108** に対して Dess-Martin 酸化を行って生じる 1,3-ジケトン **53** は、水やシリカゲルによって逆 Dieckmann 縮合を起こし、四員環が開裂したカルボン酸 **110** へ変換されることがわかった。そのため **53** は精製せず、粗生成物に対して Double Baeyer-Villiger 酸化の検討を行うこととした。Baeyer-Villiger 酸化<sup>19)</sup>は塩化メチレン溶媒で反応を行うことが一般的なので、まず塩化メチレンを溶媒として用いたところ、ペニフルビン A (**1**)とケトラクトン **109** を 1 : 4 の比率で与えた (entry 1)。溶媒効果を期待して THF を用いたところ **1** と **109** が 4 : 1 の比率で得られ、望む **1** を主生成物として得ることに成功した (entry 2)。この結果からエーテル系溶媒が良いのではないかと考え、DME も用いてみたが選択性は若干低下した (entry 3)。また、THF 溶媒中、酸化剤を MMPP に変更したところ、entry 2 と比較して選択性は低下した (entry 4)。

また水酸基の酸化の方法として DMP の代わりに Swern 酸化や TPAP 酸化も考えられた。実際にこれらの方法を行うとほぼ定量的に **53** へ変換できることを TLC で確認できたが、その後 *m*CPBA を加えても Baeyer-Villiger 酸化は全く進行しなかった。これは Swern 酸化の際は加えたアミンの酸化が基質の酸化よりも速かったため、また TPAP 酸化の際は Ru 触媒によって *m*CPBA が分解されてしまったことが原因であると考えている。

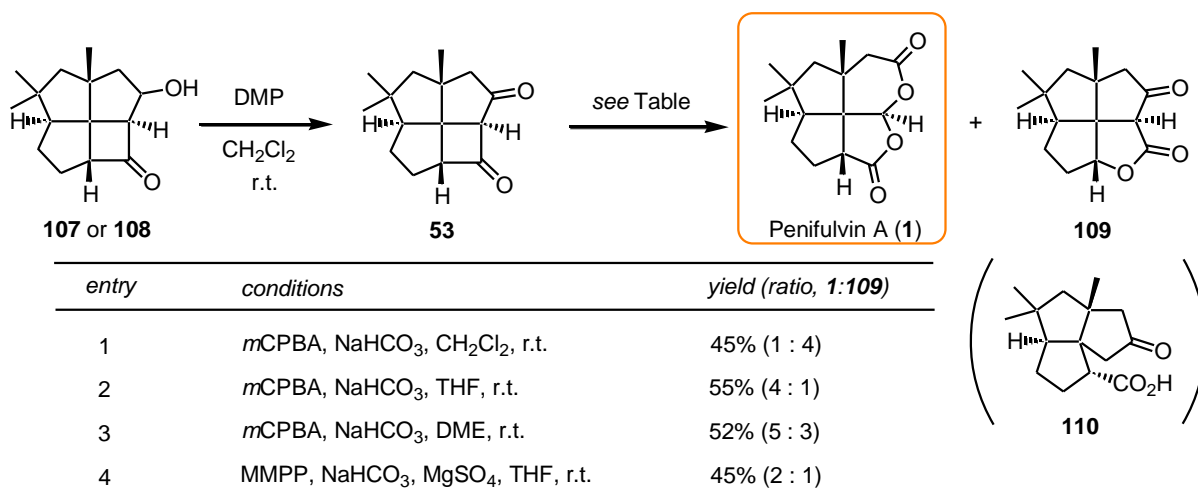


Table 4. Double Baeyer-Villiger 酸化の検討

得られたペニフルビン A (1) とケトラクトン 109 はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離が困難であったため、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶を行うことでペニフルビン A (1) を純粋な結晶として単離(回収率 65%)してラセミ体全合成を達成した。合成したペニフルビン A の  $^1\text{H}$  NMR データを Fig. 6 に示す。

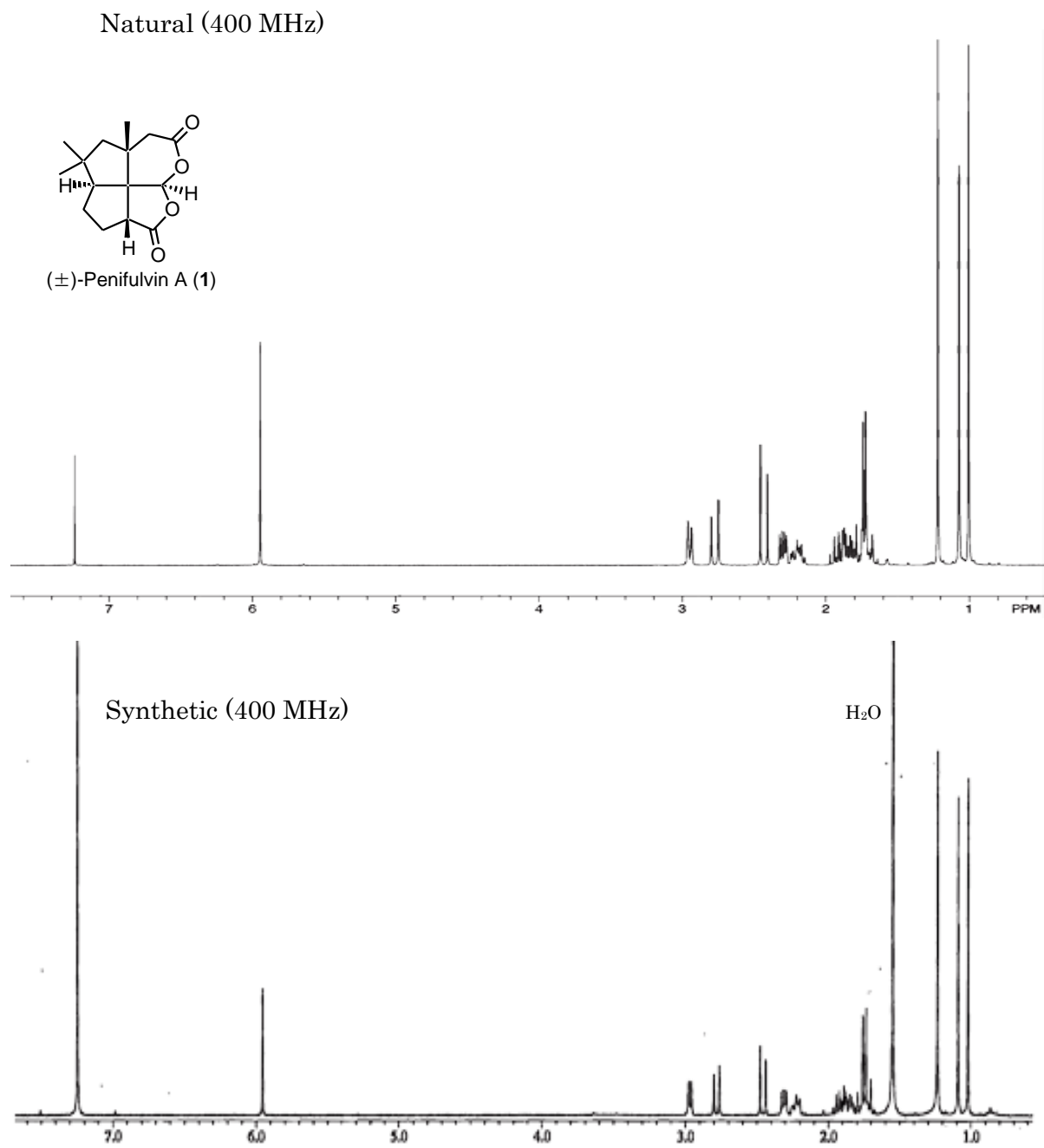
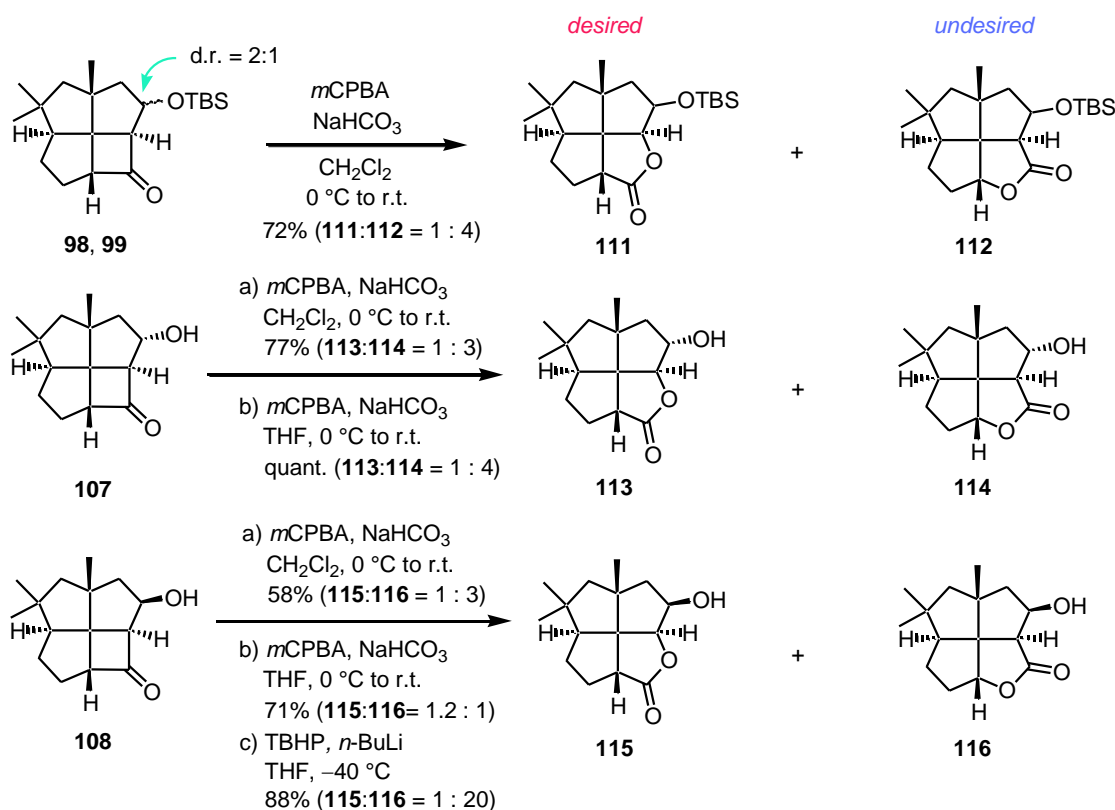


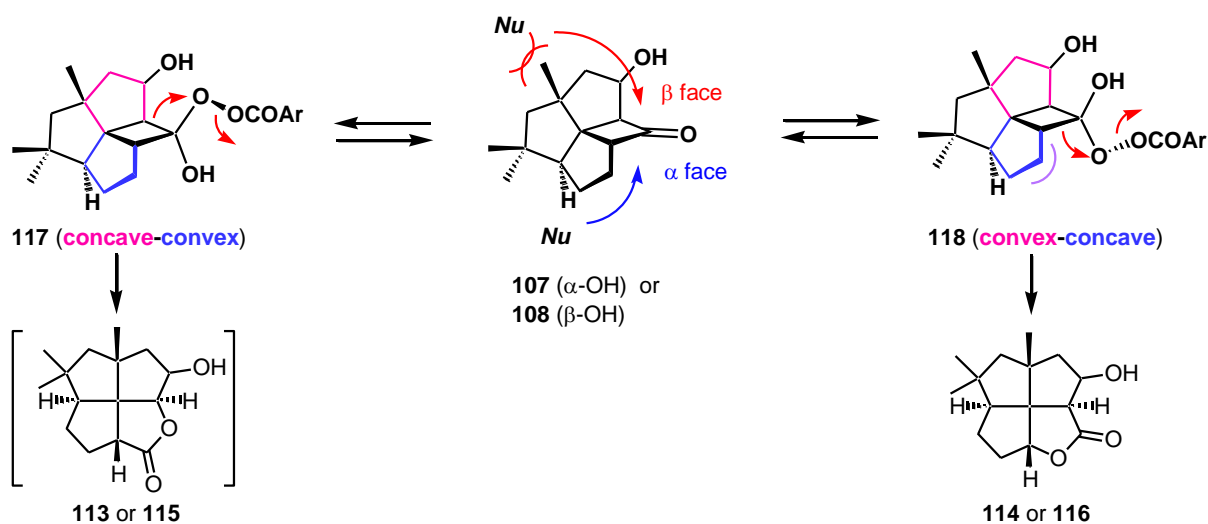
Fig. 6. (±)-ペニフルビン A の  $^1\text{H}$  NMR スペクトル (in  $\text{CDCl}_3$ )

次に、カルボニル基を一つしか持たない **98**、**99**、**107**、**108** に対して Baeyer-Villiger 酸化を行うこととした。こちらの経路では Double Baeyer-Villiger 酸化よりも工程数は長くなるが、もし収率や選択性が優れていれば、総収率において勝る可能性がある (Scheme 36)。まずシリル基で保護された **98** と **99** の混合物に対して *m*CPBA との反応を行ったが望みの **111** とその位置異性体 **112** が 1 : 4 の比率で得られた。次に水酸基が遊離の **107** を用いて同様の条件(a)で反応を行ったところ、望む **113** とその位置異性体 **114** の比率はそれぞれ 1 : 3 という結果であった。溶媒の効果を確認するため THF 溶媒中で反応を行ったが比率はほぼ同様であった(条件 b)。また **108** に対しても条件(a)、(b)と同様の反応を行ったところ、溶媒として THF を用いた時に望む転位体 **115** をわずかに優先して得ることができた。また条件(c)に示した通り、TBHP と *n*-ブチルリチウムから調製したペルオキシドアニオンを求核的に攻撃させたところ、望まない異性体 **116** が非常に高い選択性で得られた。以上の結果から段階的に Baeyer-Villiger 酸化を行っても良好な収率で目的物を合成するのは困難であると判断した。



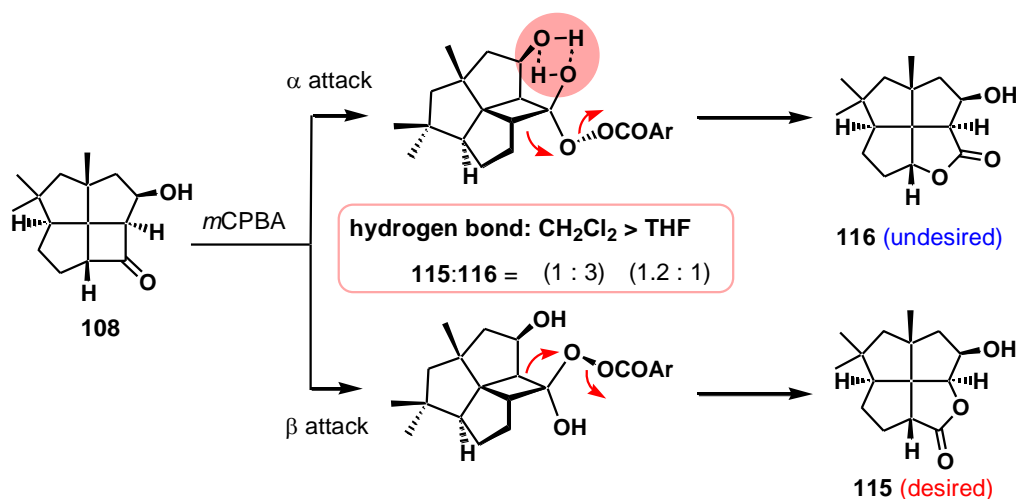
Scheme 36. Baeyer-Villiger 酸化の検討

次に Baeyer-Villiger 酸化における選択性について考察した。初めにカルボニル基を一つしか持たない **107** と **108** を用いた場合の選択性について考える(Scheme 37)。過酸が攻撃する際に、 $\alpha$  面と  $\beta$  面からの攻撃が考えられ、 $\alpha$  面から攻撃を受けると **118**、 $\beta$  面からだと **117** のような中間体をとる。一般的に Baeyer-Villiger 酸化は過酸の酸素-酸素結合とアンチペリプラナーの関係になった結合が転位することが知られている。 $\beta$  面から攻撃を受けた中間体は **117** に示す立体配座をとり、ピンクで示した五員環部位との立体反発によって、過酸の酸素 - 酸素結合とアンチペリプラナーになる結合が転位し、望む転位体 **113** または **115** を与えると考えられる。同様に、 $\alpha$  面から攻撃を受けた場合、青で示した五員環部位との立体反発によって中間体は **118** に示す立体配座をとり過酸の酸素 - 酸素結合とアンチペリプラナーになる結合が転位し、望まない **114** または **116** を与えると考えられる。実際には、 $\beta$  面からの攻撃は縮環部のメチル基によって妨げられるため、 $\alpha$  面からの攻撃が優先し、望まない異性体 **114** または **116** を多く与えたと考えられる。例えば、**108** に対して非常に嵩高い過酸である *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを攻撃させたときには、メチル基との立体反発が大きくなり  $\alpha$  面からの攻撃が優先して起こり、中間体 **118** を経て望まない異性体を非常に高い選択性で与えたと推測される。



Scheme 37. 反応機構の考察①

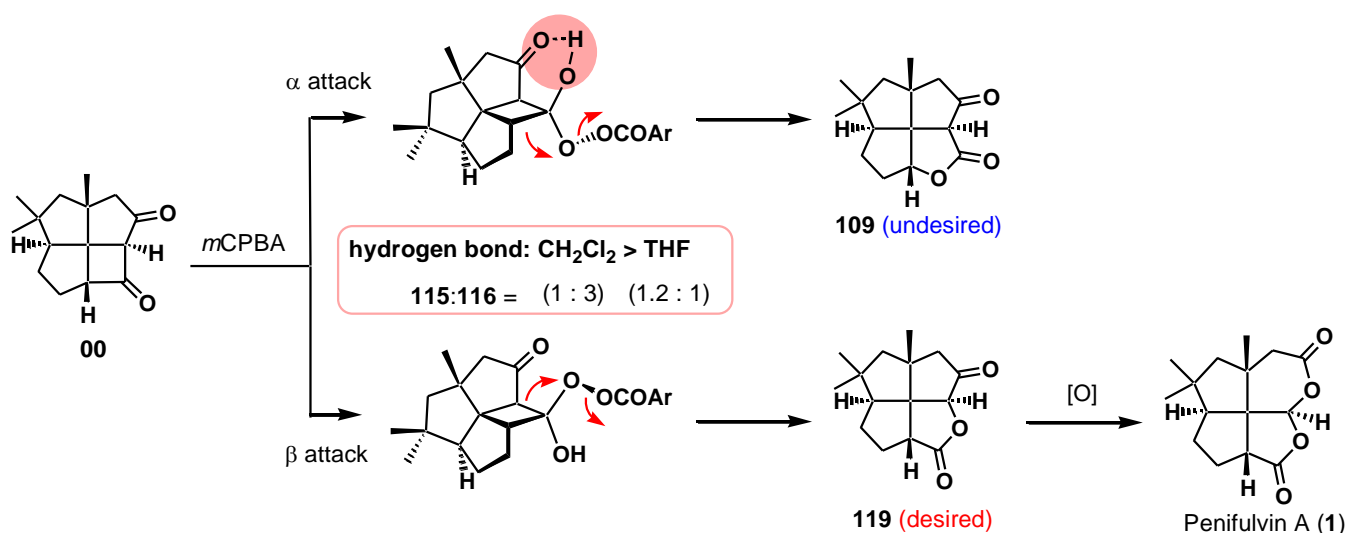
また、水素結合形成によっても面選択性が発現したと考えられる(Scheme 38)。例えば、**108** ( $\beta$ -OH) に対する反応において溶媒として塩化メチレンを用いた場合と THF を用いた場合で選択性に変化が生じた。これは中間体 **118** の水素結合の強弱に関係すると推測される。水素結合は非極性溶媒中においてより強くなることが知られており、THF よりも塩化メチレン中の方がより強い水素結合を形成する。従って、塩化メチレン中で Double Baeyer-Villiger 酸化を行うと **118** で形成される水素結合が強くなることで安定化され、望まない転位体の生成が優先したと考えられる。一方、**107** を用いた場合にはエクソトリアル配向の水酸基は環の外側を向いているため、水素結合を形成できないために縮環部のメチル基の影響のみを受ける。よって溶媒を変えても生成物の選択性に変化が見られなかったと推測される。今後、計算化学的手法によって水素結合の関与を確認したいと考えている。



Scheme 38. 反応機構の考察②

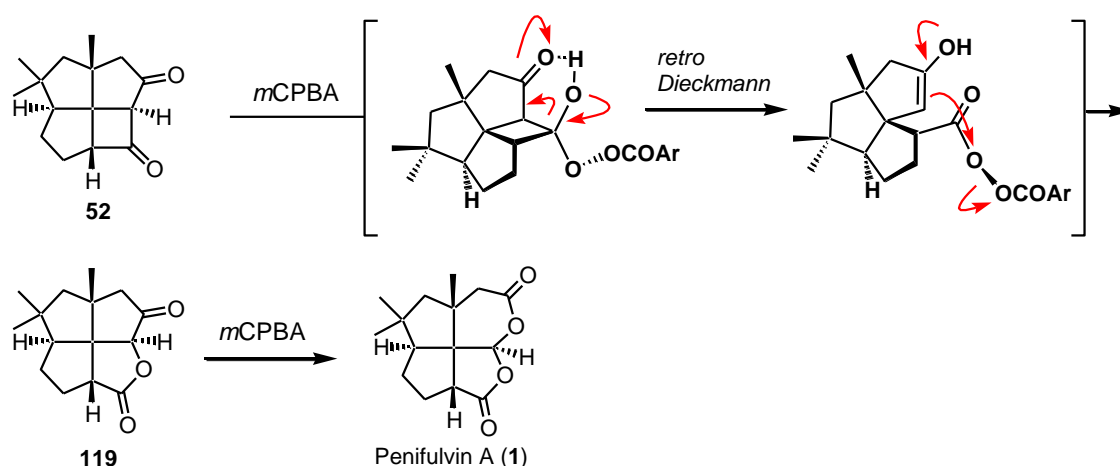
ジケトン **53** を用いた Double Baeyer-Villiger 酸化の際にも溶媒による選択性的変化が見られたので、水素結合の形成による中間体の安定化が考えられる(Scheme 39)。ジケトン **53** の場合は、二つのカルボニル基が存在するがカルボニル基の炭素原子が  $\text{sp}^2$  から  $\text{sp}^3$  になることで歪みが解消されるため先に反応が進行するのはより歪んでいる四員環のカルボニル基であると考えられる。そして Scheme 38 で述べたのと同様に、過酸の攻撃によって生じる水酸基とカルボニル基間で水素結合が形成されて中間体の安定性が決まり、より安定な中間体を形成する  $\alpha$  面からの攻撃が優先する。よって使用する溶媒により選択性に差が発現したと考えられる。





Scheme 39. 反応機構の考察③

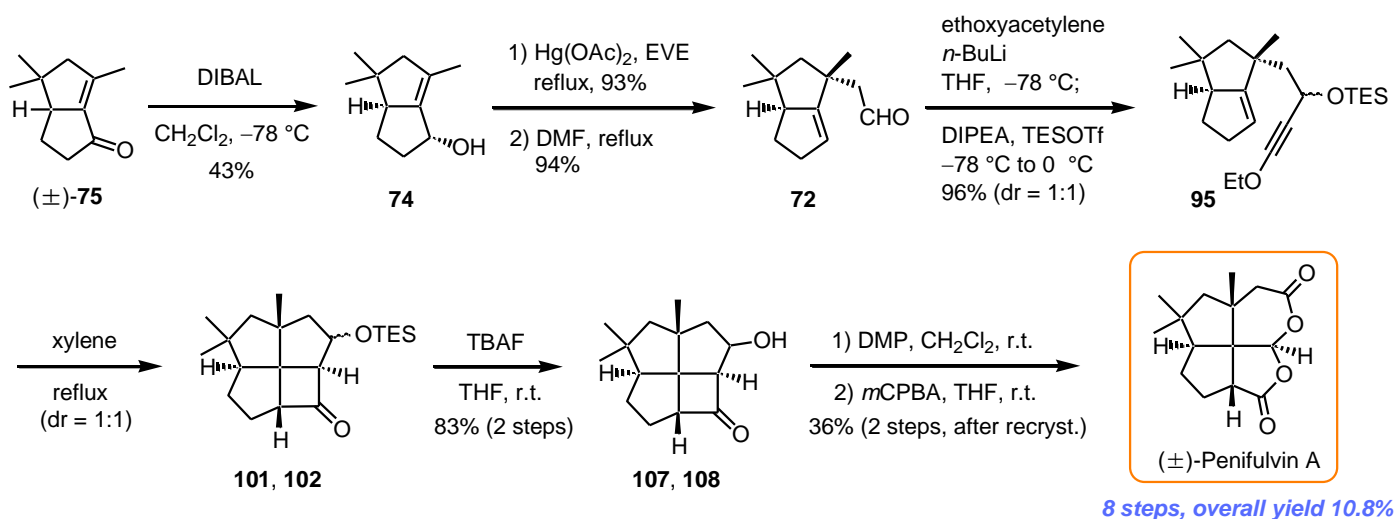
また **53** の場合は、異なる反応機構も考えられる。すなわち **53** は 1,3-ジケトンであるため、過酸が攻撃により、四員環が逆 Dieckmann 縮合によって開裂して、生じたエノールが今度は過酸の酸素原子を攻撃してラクトンが形成されて **119** となる。その後、さらに酸化が進行してペニフルビン A (**1**) を与える経路である (Scheme 40)。この経路のみで反応が進行するとペニフルビン A しか生じないが、実際には位置異性体 **109** も生じていることから、Scheme 39 で述べた経路と、逆 Dieckmann 縮合を経る経路の双方で反応が進行していると推測される。この反応機構において、用いる溶媒により選択性が変化した理由は今のところ不明である。



Scheme 40. 反応機構の考察②

### 3.5 小括

以上、述べてきたように鍵反応として Claisen 転位、分子内[2+2]環化付加反応、Double Baeyer-Villiger 酸化を用いる経路にてペニフルビン A のラセミ体の全合成を達成した(8 工程、総収率 10.8%)。Scheme 41 に既知化合物 **75** からの合成経路を示す。

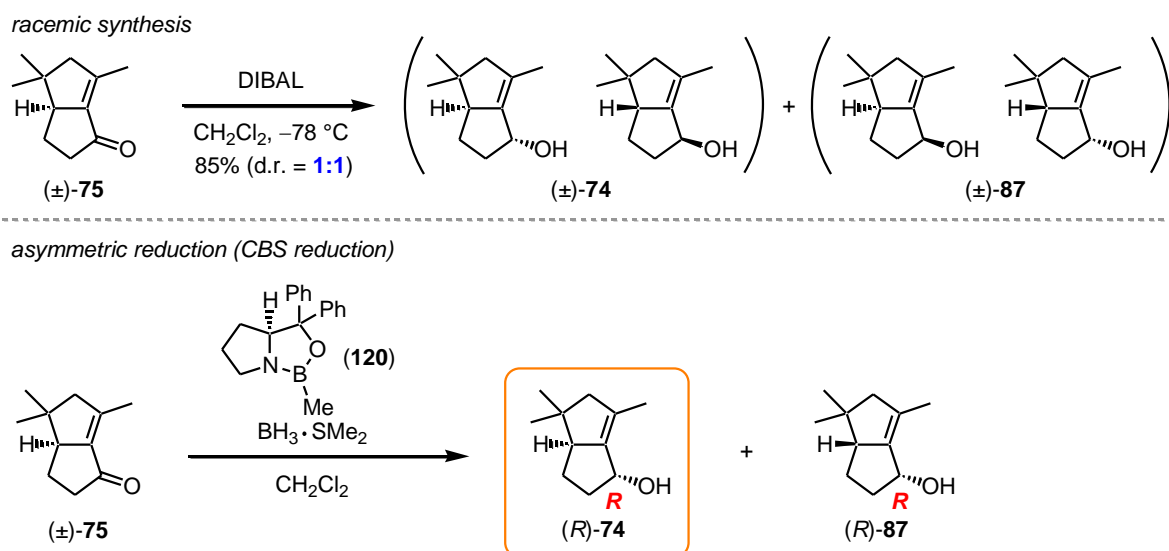


Scheme 41. (±)-ペニフルビン A の全合成経路

## 第四章 ペニフルビン A の光学活性体の合成

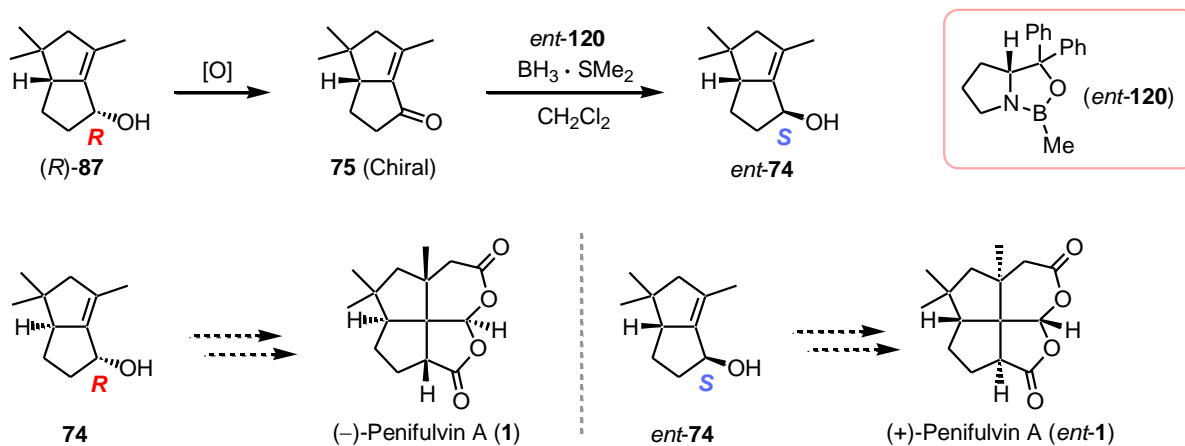
### 4.1 不斉還元を検討

ラセミ体のペニフルビン A (**1**)の合成が完了し、合成経路が確立できたので、光学活性体の合成に取り組むこととした。光学活性体合成に用いる手法として光学分割が考えられる。例えば **75** を還元して得られるアルコールに対して光学分割を行って、望む **74** の両鏡像異性体をそれぞれ得ることが考えられる。しかしながら、**75** に対して DIBAL 還元を行った際に、(±)-**74** と(±)-**87** の比が 1 : 1 であったことから、望む **74** の両鏡像異性体はそれぞれ最大で 25%しか得られない。そこで筆者は、よりよい方法として **75** に対して Corey-Bakshi-Shibata 還元(CBS 還元)<sup>35)</sup>を行えばよいと考えた。すなわち **75** に対して CBS 還元を行えば、最大 50%の収率で光学活性な **74** を得ることができる (Scheme 42)。



Scheme 42. ペニフルビン A の両鏡像異性体の合成戦略①

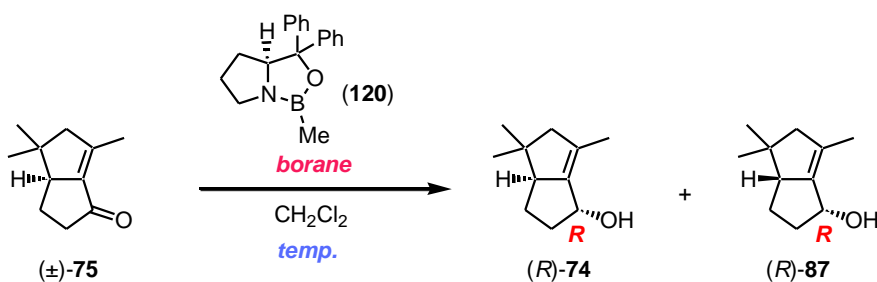
またこの際に得られる **87** は、水酸基を酸化した後に再度 *ent*-**120** を用いて CBS 還元を行えば光学純度を高めつつ **74** のエナンチオマー(*ent*-**74**)を得ることができる。このようにして得られた **74** と *ent*-**74** から、ラセミ体合成の際と同様な工程を経ることで、ペニフルビン A の両鏡像異性体の合成が可能と考えられる (Scheme 43)。



Scheme 43. ペニフルビン A の両鏡像異性体の合成戦略②

またラセミ体合成の際にエノン **75** に対して還元を行ったところ、ほとんど立体選択性が出なかったこと (Table 2 参照) から、**75** の平面性が大きいと推測された。よって **75** に対して不斉還元を行っても触媒と基質のマッチ、ミスマッチの差が少ないと推測され、**74** と **87** をそれぞれ良好な収率で得ることが可能とも考えた。CBS 還元は、その他の不斉還元と比較して不斉源となる化合物 (CBS 還元の場合、CBS オキサザボロリジン) が触媒量でよいという利点があり、また環状不飽和ケトンに対する不斉還元で良好な結果が数多く報告されている<sup>35b, c, d</sup>。

CBS 還元は反応温度によって鏡像体純度が変化することがあるため<sup>35b</sup>、エノン **75** に対して様々な温度で検討を行った (Table 5)。溶媒は塩化メチレンを用い、触媒は 2-Me-(*S*)-CBS オキサザボロリジン (**120**) とボランジメチルスルフィド錯体またはカテコールボランを用いて調製した。まず加熱還流下で反応を行うと、高光学純度の **74** と **87** が得られたが、合計 44% と中程度の収率であった (entry 1)。室温または 0 °C で反応を行った際に良好な収率で高光学純度の還元体 **74** と **87** がそれぞれ得られた (entry 2, 3)。低温で反応を行うと原因は不明であるが反応が途中で停止し、収率と鏡像体過剰率が低下した (entry 4, 5)。なお、**74** と **87** の鏡像体過剰率は HPLC で決定している。

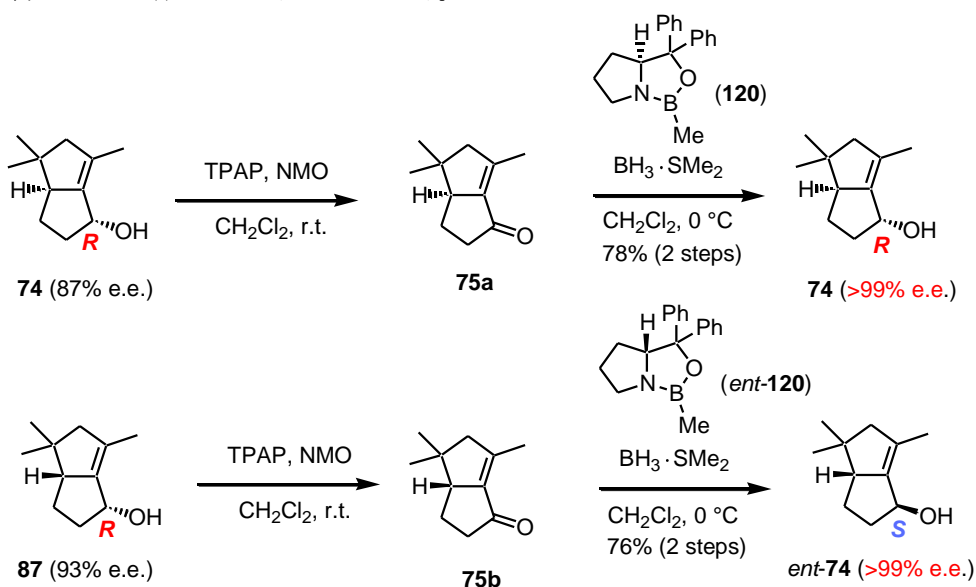


entry	borane	temp.	% e.e.*		yield	ratio (74 : 87)
			74	87		
1	BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	reflux	95	87	44%	1.5 : 1
2	BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	r.t.	96	93	74%	1.1 : 1
3	BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	0 °C	87	93	69%	1 : 1.2
4	BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	-20 °C	72	35	41%	1 : 4
5	catecholborane	-78 °C	3	60	33%	1 : 3

\* Determined by HPLC (CHIRALPAK®AD-H, 210 nm, 0 °C, 1mL/min, Hex:IPA = 100:1)

Table 5. CBS 還元の結果

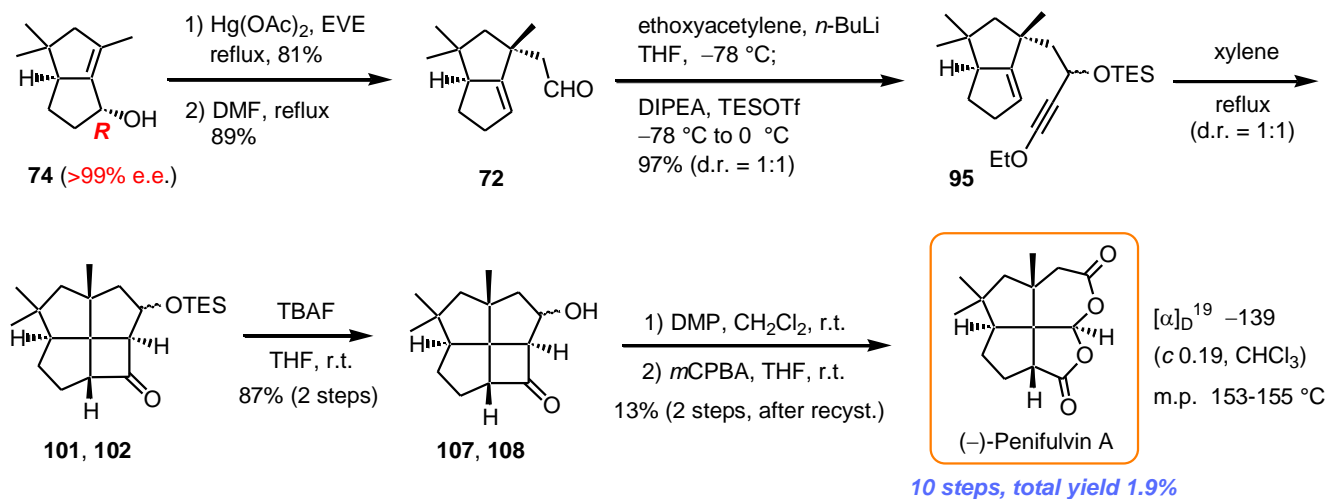
得られた光学活性な **74** (31%, 87% e.e.)と **87** (38%, 93% e.e.)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離後、それぞれに対して TPAP 酸化を行って水酸基を酸化した後に、**75a** に対しては 2-Me-(*S*)-CBS オキサザボロリジン(**120**)、**75b** に対しては 2-Me-(*R*)-CBS オキサザボロリジン (*ent*-**120**)を用いて再び CBS 還元を行うことで、99% e.e.以上の純度で光学活性アルコール **74** および *ent*-**74** を得ることに成功した(Scheme 44)。



Scheme 44. CBS 還元を二回行った結果

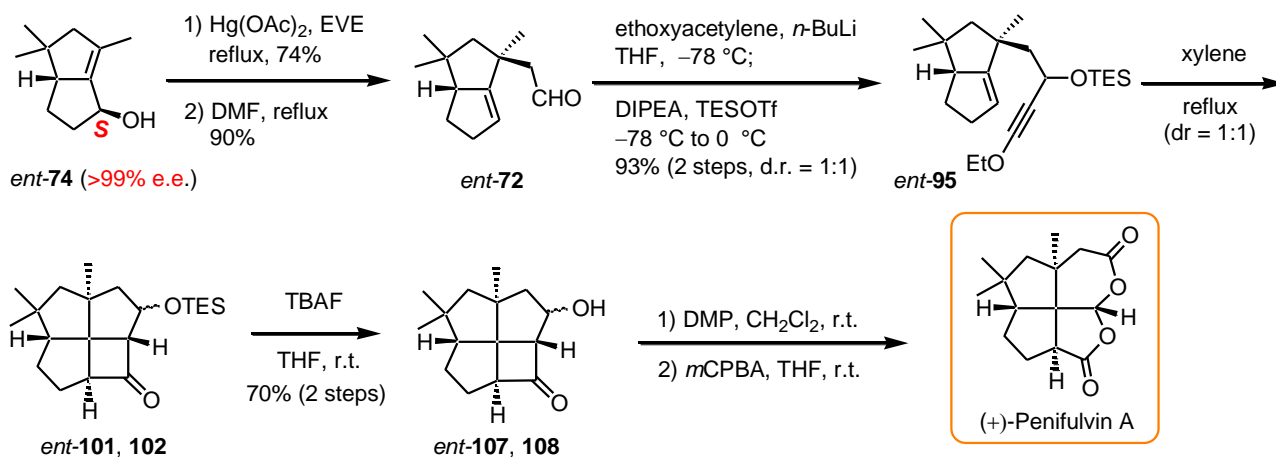
## 4.2 ペニフルビン A の両鏡像異性体の合成

不斉還元によって得られた **74** (>99% e.e.) と *ent*-**74** (>99% e.e.) を用いてラセミ体の時と同様な条件にて反応を行い、10 工程、総収率 1.9% で (-)-ペニフルビン A (**1**) の全合成を達成した。合成した (-)-ペニフルビン A (**1**) の比旋光度は  $[\alpha]_D^{19} = -139$  (*c* 0.19, CHCl<sub>3</sub>) であり、文献値 <sup>10a)</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -133$  (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>) とよい一致を示した (Scheme 45)。



Scheme 45. (-)-Penifulvin A の全合成

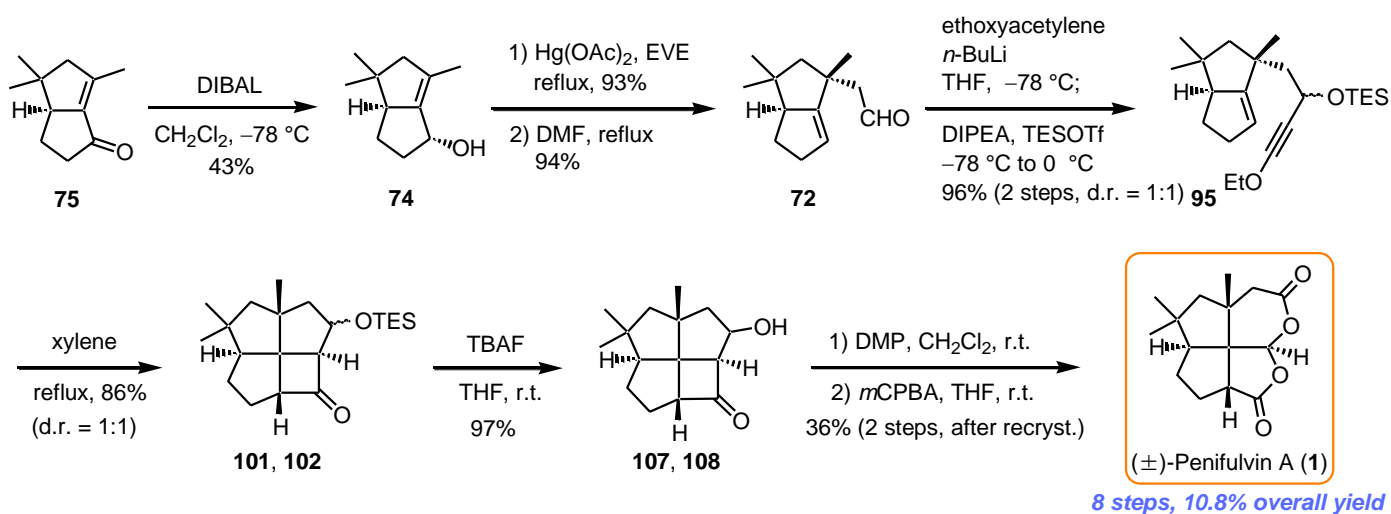
また *ent*-**74** から同様の工程を経て、(+)-ペニフルビン A (**1**) の合成を行った。最終工程における副生成物 (*ent*-**109**) との分離ができていないが、NMR にて (+)-**1** が得られていることを確認した。今後、再結晶により (+)-**1** の単離を行う。



Scheme 46. (+)-Penifulvin A の合成

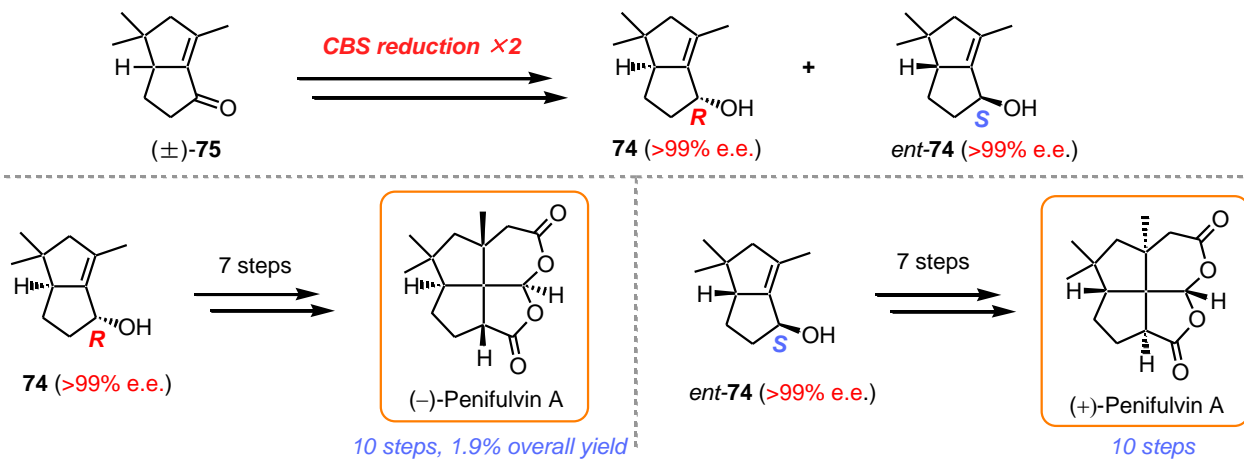
## 総括

筆者は、ペニフルビン A (**1**)の新規かつユニークな骨格に着目した独自の合成戦略により天然型((-)-**1**)および非天然型(+)-**1**の両鏡像異性体の効率的な合成法の確立とそれらの活性試験への試料供給を目的として本化合物の合成研究を行った。初めに合成経路を確立するために、**1** のラセミ体合成を目指した(Scheme 47)。既知化合物の **75** を出発原料とし、鍵反応として Claisen 転位、分子内[2+2]環化付加反応、Double Baeyer-Villiger 酸化を用いて、(±)-ペニフルビン A (**1**)の全合成を 8 工程、総収率 10.8%で達成した。



Scheme 47. (±)-**1** の全合成経路

次に(-)-**1**および(+)-**1**の合成を行うこととし、二度の CBS還元により得た、**74** (>99% e.e.)と *ent*-**74** (>99% e.e.)のそれぞれに対して、ラセミ体合成と同様の反応を行うことで(-)-**1**の全合成を達成し、また(+)-**1**が合成できていることを NMR にて確認した(Scheme 48)。



Scheme 48. **1** の両鏡像異性体の合成

以上のようにペニフルビン A (1)のラセミ体および両鏡像異性体の合成研究を行って、1の全合成および効率的な合成経路の確立ができた。今後、(+)-ペニフルビン A (1)の単離を完了した後に、ラセミ体および両鏡像異性体、合成中間体を生物学的試験に試料供給したいと考えている。それにより、ツマジロクサヨトウに対してどの程度の濃度で活性が発現するのかということ、さらにはツマジロクサヨトウ以外のヤガ科の節足動物に対しても活性を示すのかなど、生物学的知見を明らかにできれば幸いである。また本合成において用いた、二ヶ所の Baeyer-Villiger 酸化を一挙に行いアセタール性のビスラク톤を構築する手法は初めての例であり、ペニフルビン B-E の類縁体合成やペニフルビン A と同様なアセタール性ビスラク톤を有する化合物の効率的合成が可能であると考えられるため、新たな有機合成化学的手法も提供できたと考えている。

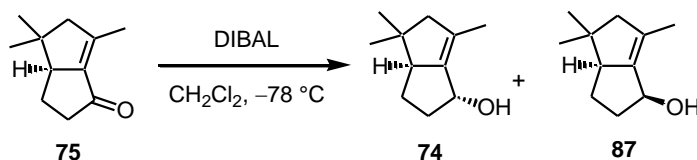


## 実験の部

- ・融点は未補正であり、ヤナコグループ社製融点測定装置 MP-J3 を用いた。
- ・比旋光度は Jasco DIP-1000 および Jasco P-2100 を用いて測定した。
- ・赤外吸収スペクトルは Jasco FT/IR230 および Jasco FT/IR-4200 を用いて測定した。
- ・ $^1\text{H}$  NMR スペクトルは重水素化溶媒中の残存プロトンピーク( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  (ppm) = 7.26,  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta$  (ppm) = 7.15)を内部標準物質として用い、JEOL ECS-400(400 MHz)により測定した。 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは、重溶媒( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  (ppm) = 77.0,  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta$  (ppm) = 128.4)を内部標準物質として用い、JEOL ECS-400 (100 MHz)を用いて測定した。
- ・HRMS は JEOL JMX-SX102 及び JMS-700T を用いて測定した。
- ・屈折率はアタゴ社製の屈折率計 1T で測定した。
- ・高速液体クロマトグラフィーは Shimazu LC-6A 型ポンプを用い Shimazu SPD-6A 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には、関東化学シリカゲル 60N (球状、中性、63-210  $\mu\text{m}$ ) を用いた。
- ・分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーは MERCK Kieselgel F<sub>254</sub> 0.5 mm を用いて行った。
- ・TLC 分析には MERCK Kieselgel 60 F<sub>254</sub> 0.25 mm を用いた。
- ・THF、ジエチルエーテルはベンゾフェノンケチルから蒸留した。塩化メチレンは五酸化二リンから蒸留した。DMF、ベンゼン、トルエン、キシレンはモレキュラーシーブス 4Å により、アセトニトリルはモレキュラーシーブス 3Å によりそれぞれ一晩乾燥した。

(2*R*\*,5*S*\*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1(8)-en-2-ol (**74**)および

(2*S*\*,5*S*\*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1(8)-en-2-ol (**87**)

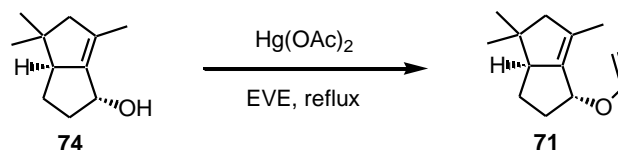


アルゴン雰囲気下、**75** (267 mg, 1.62 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、DIBAL (1.9 mL, 1.9 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加えて 10 分間攪拌し、室温まで昇温してから飽和ロッシェル塩水溶液を加えて激しく 30 分間攪拌した。反応液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で二回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムを加えて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (pentane:Et<sub>2</sub>O = 5:1) で精製し **74** (131 mg, 43%) と **87** (129 mg, 42%) をそれぞれ得た。**87** はペンタンを用いて再結晶が可能であった。

**74**: light yellow oil; *R<sub>f</sub>* 0.29 (hexane/EtOAc = 4:1); IR (film):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3320, 2953, 2866, 2830, 1699, 1449, 1316, 1157, 1043, 989, 958, 938, 891, 860, 797; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.59 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.62 (1H, d, 14.8 Hz), 2.24 (1H, m), 1.95 (1H, d, 14.8 Hz), 1.80 (1H, ddt, 13.2 Hz, 4.0 Hz, 8.0 Hz), 1.70 (3H, s), 1.65 (1H, ddt, 13.2 Hz, 4.4 Hz, 8.4 Hz), 1.33-1.24 (2H, m), 1.13 (3H, s), 0.81 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 144.9, 131.5, 67.7, 58.7, 57.6, 42.2, 39.7, 28.7, 24.1, 22.6, 14.7; ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 189.1250 found 189.1274.

**87**: colorless crystalline; m.p. 53-55 °C, *R<sub>f</sub>* 0.43 (hexane/EtOAc = 4:1); IR (film):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3256, 2952, 2918, 2873, 1438, 1317, 1166, 1067, 1001, 950, 907, 820; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.52 (1H, m), 2.66-2.62 (2H, m), 2.05-1.93 (3H, m), 1.74 (3H, s), 1.48-1.38 (2H, m), 1.11 (3H, s), 0.90 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 147.3, 130.3, 67.7, 62.2, 58.3, 41.0, 40.9, 28.6, 24.3, 22.0, 14.9; ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 189.1250 found 189.1216.

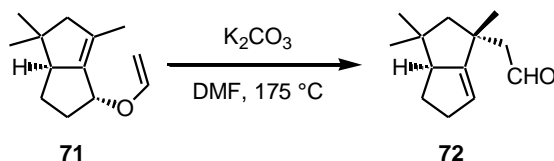
(5*S*\*,8*R*\*)-2,2,4-trimethyl-8-vinyloxybicyclo[3.3.0]oct-1-ene (**71**)



アルゴン雰囲気下、**74** (422 mg, 2.54 mmol) のエチルビニルエーテル (25 mL) 溶液に、酢酸水銀 (162 mg, 0.508 mmol) を加えて加熱還流した。4 時間後に酢酸水銀(81.0 mg, 0.254 mmol)を加えて 12.5 時間後にエチルビニルエーテル(5 mL)と酢酸水銀(81.0 mg, 0.254 mmol)を加えてさらに 22.5 時間加熱還流した。室温まで冷却し、炭酸カリウム(4.0 g)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジメチルエーテルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ペンタン:ジエチルエーテル:トリエチルアミン=100:1:1)で精製し **71** (453 mg, 93%)を薄黄色の油状物質として得た。

**71**: light yellow oil; *R<sub>f</sub>*0.60 (hexane/EtOAc = 10:1); IR (film):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2866, 2832, 1631, 1606, 1460, 1379, 1363, 1322, 1189, 1151, 1049, 1012, 962, 945, 808; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.40 (1H, dd, *J* = 14.8 Hz, 6.4 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.47 (1H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.90 (1H, m), 2.48 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.01-1.93 (2H, m), 1.81 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 1.57 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.19 (1H, dq, *J* = 12.4 Hz, 8.4 Hz), 1.04 (3H, s), 0.76 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 151.1, 142.9, 132.6, 88.3, 74.7, 58.8, 57.5, 42.2, 36.8, 28.8, 24.1, 22.4, 14.9; ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 215.1412, **71** was not found (**74** was detected)

2-((5*S*\*,8*R*\*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1-en-8-yl)acetaldehyde (72)



アルゴン雰囲気下、**71** (453 mg, 2.36 mmol)の DMF (23 mL) 溶液に炭酸カリウム(326 mg, 2.36 mmol)を加えて 150°Cで 6 時間加熱し、その後 175°Cで 3 時間加熱還流を行った後、室温まで冷却した。水を加えた後、ペンタンとジエチルエーテル混合溶媒(1:1)で三回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ペンタン:ジエチルエーテル=50:1)で精製し **72** (426 mg, 94%)を黄色の油状物質として得た。

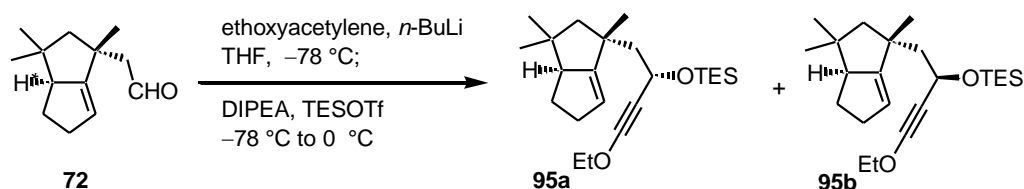
**72**: light yellow oil; *R<sub>f</sub>* 0.37 (hexane/EtOAc = 20:1); IR (film):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3044, 2953, 2729, 1722, 1458, 1412, 1377, 1365, 1322, 1305, 1277, 1258, 1196, 1175, 1141, 1040, 1019, 970, 899, 802; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.72 (1H, t, *J* = 3.2 Hz), 5.30 (1H, m), 2.91 (1H, ddt, *J* = 14.4 Hz, 5.6 Hz, 2.8 Hz), 2.61 (1H, m), 2.52 (1H, dddd, *J* = 14.4 Hz, 8.4 Hz, 4.8 Hz, 2.8 Hz), 2.39 (1H, dd, *J* = 14.8 Hz, 3.2 Hz), 2.35 (1H, dd, *J* = 14.8 Hz, 3.2 Hz), 1.89 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 1.80 (1H, ddt, *J* = 12.8 Hz, 2.8 Hz, 8.4 Hz), 1.72 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 1.54 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.81 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 203.9, 158.8, 118.9, 61.5, 59.5, 55.9, 37.7, 37.1, 36.7, 29.2, 27.8, 23.7, 23.4; ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 215.1412 found 215.1421.

(*S*<sup>\*</sup>)-1-ethoxy-3-(triethylsiloxy)-4-((5*S*<sup>\*</sup>,8*R*<sup>\*</sup>)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1-en-8-yl)

but-1-yne (**95a**)および

(*R*<sup>\*</sup>)-1-ethoxy-3-(triethylsiloxy)-4-((5*S*<sup>\*</sup>,8*R*<sup>\*</sup>)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1-en-8-yl)

but-1-yne (**95b**)



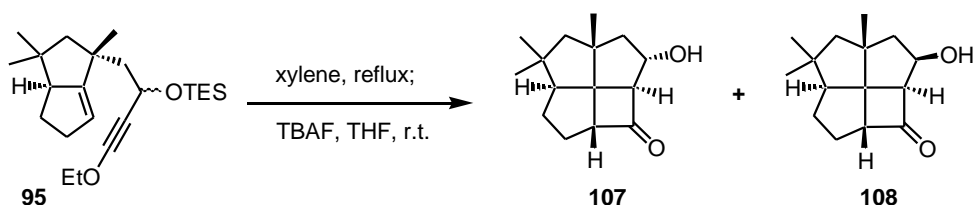
エトキシアセチレン (847  $\mu$ L, 3.54 mmol, ~40wt%ヘキサン溶液)の THF (4.0 mL)溶液を、-78 °C に冷却した後、*n*-BuLi(2.10 mL, 3.36 mmol, 1.60 M ヘキサン溶液)を加えて 0°Cまで昇温して 20 分間攪拌した。再び-78 °Cに冷却し、**72** (340 mg, 1.77 mmol)の THF(4.0 mL)溶液を 10 分間かけて滴下した。10 分間攪拌後、0°Cまで昇温し、DIPEA (1.51 mL, 8.85 mmol)とトリフルオロメタン スルホン酸トリエチルシリル(1.52 mL, 7.08 mmol)を加えて 60 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温した後、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、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=50:1)で精製し **95** (638 mg, 96%)を薄黄色の油状物質として得た。**95** の両ジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで一部分離が可能であったので、分離後それぞれを分析した。

**95a**: light yellow oil; *R<sub>f</sub>* 0.59 (hexane/EtOAc = 10:1); IR (film):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3043, 2954, 2875, 2264, 2175, 1460, 1414, 1379, 1364, 1291, 1137, 1094, 1005, 882, 743; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.17 (1H, dd, *J* = 4.0 Hz, 2.8 Hz), 4.45 (1H, dd, *J* = 7.2 Hz, 5.6 Hz), 4.05 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.88 (1H, ddt, *J* = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 5.6 Hz), 2.56 (1H, m), 2.49 (1H, dddd, *J* = 14.8 Hz, 9.6 Hz, 4.8 Hz, 2.8 Hz), 2.09 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 1.78 (1H, dd, *J* = 13.6 Hz, 7.2 Hz), 1.76 (1H, dd, *J* = 13.6 Hz, 5.6 Hz), 1.74 (1H, m), 1.52 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 1.48 (1H, m), 1.35 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.16 (3H, s), 0.97 (9H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.97 (3H, s), 0.77 (3H, s), 0.65 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 160.9, 117.2, 93.2, 74.1, 61.4, 60.7, 59.6, 52.6, 41.4, 38.1, 37.3, 37.0, 29.4, 27.6, 24.0, 23.4, 14.5, 7.0, 5.0; ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 399.2695 found 399.2703.

**95b**: light yellow oil; *R<sub>f</sub>* 0.58 (hexane/EtOAc = 10:1); IR (film):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3042, 2954, 2875, 2265, 1737, 1459, 1414, 1378, 1365, 1292, 1238, 1137, 1078, 1005, 974, 882, 845, 802, 743, 673; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.18 (1H, m), 4.43 (1H, dd, *J* = 7.2 Hz, 5.2 Hz), 4.05 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 2.88 (1H, ddt, *J* = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 5.6 Hz), 2.56 (1H, m), 2.49 (1H, dddd, *J* = 15.2 Hz, 9.6 Hz, 5.2 Hz, 2.8 Hz), 1.93 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 1.81 (1H, dd, *J* = 13.2 Hz, 7.2 Hz), 1.75 (1H, dd, *J* = 13.2 Hz, 5.2 Hz), 1.75 (1H, m), 1.58 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 1.50 (1H, m), 1.35 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.18 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.96 (9H, t, *J* = 8.4 Hz), 0.77 (3H, s), 0.68-0.58 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 160.6, 117.4, 93.3, 74.0, 61.3, 60.7, 60.0, 52.7, 41.3, 37.9, 37.3, 37.0, 29.5, 27.2, 23.9, 23.4, 14.5, 7.0, 5.0; ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 399.2695 found 399.2701.

(1*S*\*,4*R*\*,6*S*\*,7*S*\*,9*R*\*,12*R*\*)-6-hydroxy-2,2,4-trimethyltetracyclo[5.4.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>9,12</sup>]dodecane  
-8-one (**107**)および

(1*S*\* 4*R*\*,6*R*\*,7*S*\*,9*R*\*,12*R*\*)-6-hydroxy-2,2,4-trimethyltetracyclo[5.4.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>9,12</sup>]dodecane  
-8-one (**108**)



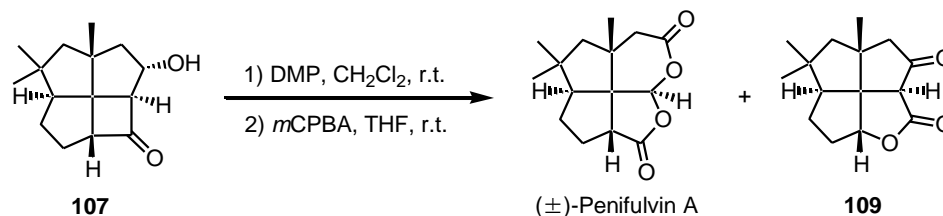
**95** (266 mg, 706  $\mu\text{mol}$ )をキシレン(70 mL)に溶解させ、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮して得られた **101** と **102** の混合物(259 mg, **101**:**102** = 1:1)を THF (7.0 mL)へ溶解させた後、TBAF (777  $\mu\text{L}$ , 777  $\mu\text{mol}$ , 1.0 M THF 溶液)を加えて 30 分間攪拌した。溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し **107** (86.8 mg, 53%)と **108** (48.8 mg, 30%)をそれぞれ透明の油状物質として得た。

**107**: colorless oil;  $R_f$  0.33 (hexane/EtOAc = 4:1); IR (film):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3418, 2951, 2862, 1765, 1457, 1384, 1364, 1342, 1260, 1235, 1216, 1116, 1095, 1040, 1004, 948, 905, 864, 851, 757, 714;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.52 (1H, dt,  $J$  = 11.2 Hz, 6.4 Hz), 3.40 (1H, dt,  $J$  = 9.2 Hz, 3.2 Hz), 3.09 (1H, dd,  $J$  = 6.4 Hz, 3.2 Hz), 2.27 (1H, dd,  $J$  = 7.2 Hz, 4.4 Hz), 2.17 (1H, dd,  $J$  = 11.2 Hz, 6.4 Hz), 2.02 (1H, t,  $J$  = 11.2 Hz), 1.95-1.78 (3H, m), 1.89 (1H, d,  $J$  = 13.2 Hz), 1.69 (1H, d,  $J$  = 13.2 Hz), 1.71-1.64 (2H, m), 1.19 (3H, s), 1.06 (3H, s), 0.88 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 213.9, 76.4, 75.0, 66.2, 63.8, 62.3, 58.0, 55.5, 46.0, 44.2, 30.8, 30.3, 29.4, 27.6, 24.6; ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  257.1517 found 257.1512.

**108**: colorless oil;  $R_f$  0.43 (hexane/EtOAc = 4:1); IR (film):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3468, 2946, 2867, 1769, 1454, 1384, 1364, 1324, 1288, 1238, 1151, 1116, 1027, 1006, 906, 853, 763;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.54 (1H, ddd,  $J$  = 6.4 Hz, 3.2 Hz, 2.4 Hz), 3.50 (1H, ddd,  $J$  = 14.0 Hz, 6.4 Hz, 3.2 Hz), 3.39 (1H, dd, 6.4 Hz, 3.2 Hz), 2.11 (1H, dd, 6.4 Hz, 3.2 Hz), 2.09 (1H, m), 2.05 (1H, dd,  $J$  = 14.0 Hz, 2.4 Hz), 1.94-1.90 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.80 (1H, d,  $J$  = 13.2 Hz), 1.72 (1H, d,  $J$  = 13.2 Hz), 1.64 (1H, dt,  $J$  = 13.2 Hz, 6.4 Hz), 1.40 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.92 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 213.2, 76.6, 76.3, 66.8, 64.3, 62.8, 58.9, 56.0, 50.3, 43.8, 30.6, 30.5, 30.1, 29.0, 24.7; ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257.1517 found 257.1543.



(1*R*\*,4*S*\*,8*R*\*,11*S*\*,14*S*\*)-8,10,10-trimethyltetracyclo[6.5.1.0<sup>4,14</sup>.0<sup>11,14</sup>]tetradeca-3,5-dioxa-2,6-dione: (±)-Penifulvin A

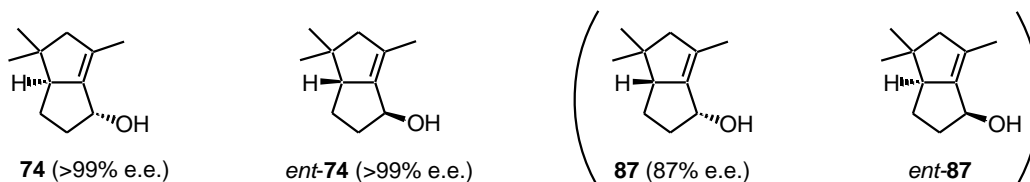


**107** (172 mg, 734 μmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0 mL)溶液を 0°Cまで冷却し DMP (1.25 g, 2.9 mmol)を加えて 2.5 時間攪拌した。ジエチルエーテルを加えてセライト濾過した後に、減圧濃縮して得られた残渣を THF (7.0 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(1.23 g, 14.7 mmol)と別途調製した無水 *m*CPBA (380 mg, 2.2 mmol)の THF (4.5 mL)溶液を滴下した。15 分間攪拌してから、ジメチルスルフィドを数滴滴下した後、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt = 5:1)で精製してペニフルビン A と **109** の 4:1 の混合物を 106 mg 得た。ヘキサンと酢酸エチルで再結晶を行い、純粋なペニフルビン A を単離した。

(±)-**1**: colorless crystalline solid; m.p. = 127-129 °C; *R*<sub>f</sub> 0.4 (hexane/EtOAc = 2:1); IR (film): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2963, 1801, 1769, 1471, 1367, 1117, 1041, 996, 738; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.97 (1H, s), 2.98 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.80 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.47 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.32 (1H, dd, *J* = 10.0 Hz, 5.2 Hz), 2.24 (1H, dddd, *J* = 11.2 Hz, 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1.6 Hz), 1.98-1.81 (2H, m), 1.79 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 1.74 (1H, m), 1.73 (1H, d, *J* = 14.0 Hz), 1.24 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.03 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 177.9, 168.6, 103.7, 66.5, 60.6, 55.4, 46.2, 43.9, 41.9, 40.2, 32.7, 29.9, 28.0, 27.4, 27.3; ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 287.1259 found 287.1266.

(2*R*, 5*S*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1(8)-en-2-ol (**74**)および

(2*S*, 5*R*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1(8)-en-2-ol (*ent*-**74**)



アルゴン雰囲気下、2-Methyl-(*S*)-CBS-oxazaborolidine (900 mg, 3.25 mmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) 溶液を 0 °Cに冷却し、ボランジメチルスルフィド錯体 (7.05 mL, 14.1 mmol, 2.0 M THF 溶液)を加えて室温まで昇温して発泡しなくなるまで 10 分攪拌した。再び 0 °Cまで冷却してから、**75** (2.10 g, 12.8 mmol)の塩化メチレン溶液 (90 mL)を 4 時間かけて滴下した。滴下後、40 分間攪拌し、メタノール(2 mL)を加えて発泡しなくなるまで攪拌した。Amberlite IRA743 を加えて攪拌し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pentane:Et<sub>2</sub>O = 5:1)で精製して **74** (667 mg, 31%)と **87** (801 mg, 38%)を得た。HPLC 分析(CHIRALPAK®AD-H, 1 mL/min, *t<sub>R</sub>* = 13.4 min [**87**], *t<sub>R</sub>* = 15.4 min [*ent*-**87**], *t<sub>R</sub>* = 17.8 min [**74**], *t<sub>R</sub>* = 22.4 min [*ent*-**74**], 210 nm, 0 °C, Hexane:IPA = 100:1)を行った結果、**74** は 87% e.e.、**87** は 93% e.e.であった。

**74** (667 mg, 87% e.e.)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (77 mL)溶液に NMO (1.39 g, 11.9 mmol)とモレキュラーシーブス 4Å (3.35 g)を加えて 0°Cまで冷却後、TPAP (135 mg, 384 mmol)を加えて室温まで昇温した。2 時間攪拌後、フロリジルで濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pentane:Et<sub>2</sub>O = 5:1)で精製して光学活性な **75a** を得た。アルゴン雰囲気下、2-Methyl-(*S*)-CBS-oxazaborolidine (1.00 g, 3.61 mmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 溶液を 0 °Cに冷却し、ボランジメチルスルフィド錯体 (4.20 mL, 8.40 mmol, 2.0 M THF 溶液)を加えて発泡しなくなるまで攪拌した。エノン **75a** の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (47 mL)を 10 時間かけて滴下後、5 分間攪拌し、メタノールを加えて発泡しなくなるまで攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(pentane:Et<sub>2</sub>O = 5:1)で精製して **74** (518 mg, 78%)と **87** (33.0 mg, 5 %)を得た。HPLC 分析の結果、**74** は >99% e.e.であった。

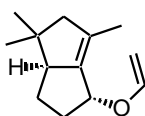
**87** (801 mg, 93% e.e.)も同様に TPAP 酸化と、2-Methyl-(*R*)-CBS-oxazaborolidine を用いた還元を行い、*ent*-**74** (606 mg, 76%, >99% e.e.)と *ent*-**87** (26.0 mg, 3%)を得た。分析の結果、<sup>1</sup>H NMR スペクトルおよび <sup>13</sup>C NMR スペクトル、IR スペクトル、*Rf*値はラセミ体のものと一致した。

**74**: light yellow oil;  $n_D^{23} = 1.4782$ ;  $[\alpha]_D^{26} = -92$  (*c* 0.32, CHCl<sub>3</sub>); ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 189.1250 found 189.1280.

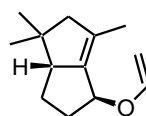
*ent*-**74**: light yellow oil;  $n_D^{25} = 1.4858$ ;  $[\alpha]_D^{28} = +106$  (*c* 0.41, CHCl<sub>3</sub>); ESI-TOFMS *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 189.1250 found 189.1205.

(5*S*,8*R*)-2,2,4-trimethyl-8-vinyloxybicyclo[3.3.0]oct-1-ene (**71**)および

(5*R*,8*S*)-2,2,4-trimethyl-8-vinyloxybicyclo[3.3.0]oct-1-ene (*ent*-**71**)



**71**



*ent*-**71**

アルゴン雰囲気下、**74** (433 mg, 2.60 mmol) のエチルビニルエーテル (26 mL) 溶液に、酢酸水銀 (166 mg, 0.52 mmol) を加えて加熱還流した。5 時間後に酢酸水銀(166 mg, 0.521 mmol)を加えた後、さらに 16.5 時間後にエチルビニルエーテル(10 mL)と酢酸水銀(332 mg, 1.04 mmol)を加えて 5 時間加熱還流した。室温まで冷却し、炭酸カリウム(4.0 g)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで二回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ペンタン:ジエチルエーテル:トリエチルアミン=100:1:1)で精製し **71** (406 mg, 81%)を薄黄色の油状物質として得た。分析の結果、<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、*Rf*値はラセミ体のものと一致した。

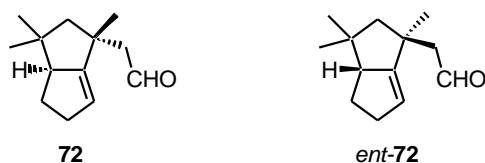
**71**: light yellow oil;  $n_D^{25} = 1.4818$ ;  $[\alpha]_D^{27} = -90$  ( $c$  0.25, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 215.1412, **71** was not found. (**74** was detected.)

アルゴン雰囲気下、*ent*-**74** (502 mg, 3.02 mmol) のエチルビニルエーテル (30 mL) 溶液に、酢酸水銀 (192 mg, 0.60 mmol) を加えて加熱還流した。12 時間後に酢酸水銀(192 mg, 0.60 mmol)を加えた後、さらに 10.5 時間後に酢酸水銀(192 mg, 0.60 mmol)を加えて 11 時間加熱還流した。室温まで冷却し、炭酸カリウム(5.0 g)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで二回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ペンタン:ジエチルエーテル:トリエチルアミン=100:1:1)で精製し *ent*-**71** (426 mg, 74%)を薄黄色の油状物質として得た。分析の結果、<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、*Rf*値はラセミ体のものと一致した。

*ent*-**71**: light yellow oil.  $n_D^{24} = 1.4818$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +97$  ( $c$  0.80, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 215.1412 found 215.1437.

2-((5*S*, 8*R*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1-en-8-yl)acetaldehyde (**72**)および

2-((5*R*, 8*S*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1-en-8-yl)acetaldehyde (*ent*-**72**)



アルゴン雰囲気下、**71** (406 mg, 2.11 mmol)の DMF (21 mL) 溶液に炭酸カリウム(292 mg, 2.11 mmol)を加えて 5 時間加熱還流を行った後、室温まで冷却した。水を加えた後、ペンタンとジエチルエーテル混合溶媒(1:1)で二回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ペンタン:ジエチルエーテル=50:1)で精製し **72** (359 mg, 89%)を黄色の油状物質として得た。分析の結果、<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、*Rf*値はラセミ体のものと一致した。

**72**: light yellow oil;  $n_D^{24} = 1.4828$ ;  $[\alpha]_D^{30} = +66$  ( $c$  0.71, CHCl<sub>3</sub>); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 215.1412 found 215.1405.

アルゴン雰囲気下、*ent*-**71** (426 mg, 2.21 mmol)の DMF (22 mL) 溶液に炭酸カリウム(306 mg, 2.21 mmol)を加えて 3 時間加熱還流を行った後、室温まで冷却した。水を加えた後、ジエチルエーテルで二回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ペンタン:ジエチルエーテル=50:1)で精製し *ent*-**72** (359 mg, 89%)を黄色の油状物質として得た。分析の結果、<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、*Rf*値はラセミ体のものと一致した。

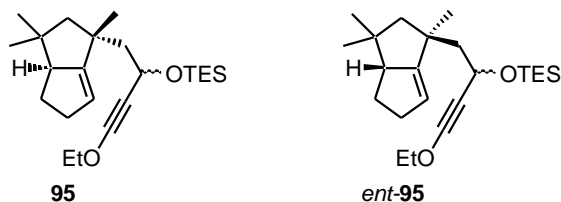
*ent*-**72**: light yellow oil;  $n_D^{25} = 1.4828$ ;  $[\alpha]_D^{26} = -65$  ( $c$  1.6, CHCl<sub>3</sub>); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 215.1412 found 215.1401.

(*RS*)-1-ethoxy-3-(triethylsiloxy)-4-((*5S,8R*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1-en-8-yl)

but-1-yne (**95**)および

(*RS*)-1-ethoxy-3-(triethylsiloxy)-4-((*5R,8S*)-6,6,8-trimethylbicyclo[3.3.0]oct-1-en-8-yl)

but-1-yne (*ent*-**95**)



エトキシアセチレン (488  $\mu$ L, 2.04 mmol, ~40wt%ヘキサン溶液)の THF (4.0 mL)溶液を、 $-78$   $^{\circ}$ Cに冷却した後、*n*-BuLi (1.26 mL, 2.02 mmol, 1.60 M ヘキサン溶液)を加えて 40 分間攪拌した。この溶液に、**72** (196 mg, 1.02 mmol)の THF (6.0 mL)溶液を 10 分間かけて滴下した。30 分間攪拌後、 $0^{\circ}$ Cまで昇温し、DIPEA (525  $\mu$ L, 3.06 mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル (482  $\mu$ L, 2.24 mmol)を加えた。10 分間攪拌した後、さらに DIPEA (525  $\mu$ L, 3.06 mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル(219  $\mu$ L, 1.84 mmol)を加えた。10 分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した後、ジエチルエーテルで二回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、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=100:1)で精製し **95** (371 mg, 97%)を薄黄色の油状物質として得た。**95** の両ジアステレオマーは 1:1 の混合物のまま分析を行った。

**95**: colorless oil;  $n_D^{24} = 1.4818$ ;  $[\alpha]_D^{26} = -48$  ( $c$  0.89,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  399.2695 found 399.2685.

エトキシアセチレン (708  $\mu$ L, 2.96 mmol, ~40wt%ヘキサン溶液)の THF (7.0 mL)溶液を、 $-78$   $^{\circ}$ C に冷却した後、*n*-BuLi (1.82 mL, 2.89 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液)を加えて 40 分間攪拌した。この溶液に、*ent*-**72** (284 mg, 1.48 mmol)の THF(8 mL)溶液を 15 分間かけて滴下し、15 分間攪拌した。反応溶液を  $0^{\circ}$ C まで昇温し、さらに 15 分間攪拌後、DIPEA (1.52 mL, 8.88 mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル(1.27 mL, 5.92 mmol)を加えた。15 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した後、ジエチルエーテルで二回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、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=100:1)で精製し *ent*-**95** (516 mg, 93%)を薄黄色の油状物質として得た。*ent*-**95** の両ジアステレオマーは 1:1 の混合物のまま分析を行った。

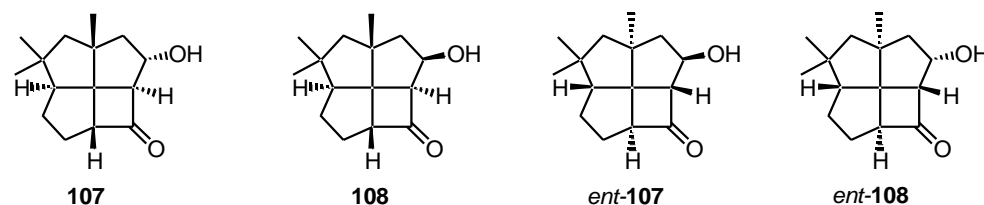
*ent*-**95**, colorless oil;  $n_D^{23} = 1.4828$ ;  $[\alpha]_D^{27} = +45$  ( $c$  1.7,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NaO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  399.2695 found 399.2688.

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 7*S*, 9*R*, 12*R*)-6-hydroxy-2,2,4-trimethyltetracyclo[5.4.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>9,12</sup>]dodecane-8-one (**107**)

(1*S*, 4*R*, 6*R*, 7*S*, 9*R*, 12*R*)-6-hydroxy-2,2,4-trimethyltetracyclo[5.4.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>9,12</sup>]dodecane-8-one (**108**)および

(1*R*, 4*S*, 6*R*, 7*R*, 9*S*, 12*S*)-6-hydroxy-2,2,4-trimethyltetracyclo[5.4.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>9,12</sup>]dodecane-8-one (*ent*-**107**)

(1*R*, 4*S*, 6*S*, 7*R*, 9*S*, 12*S*)-6-hydroxy-2,2,4-trimethyltetracyclo[5.4.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>9,12</sup>]dodecane-8-one (*ent*-**108**)



**95** (38.8 mg, 103  $\mu\text{mol}$ )をキシレン(5.0 mL)に溶解させ、2.5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮して得られた **101** と **102** の 1:1 混合物を THF (5.0 mL)へ溶解させた後、TBAF (124  $\mu\text{L}$ , 124  $\mu\text{mol}$ , 1.0 M THF 溶液)を加えて 12 時間攪拌した。溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで二回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、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→2:1)で精製し **107** (13.2 mg, 55%)と **108** (7.7 mg, 32%)をそれぞれ透明の油状物質として得た。分析の結果、<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、*Rf*値はラセミ体のものと一致した。

**107**: colorless oil;  $n_D^{24} = 1.5099$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -124$  ( $c$  1.4,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257.1518 found 257.1481.

**108**: colorless oil;  $n_D^{24} = 1.5149$ ;  $[\alpha]_D^{26} = -143$  ( $c$  0.76,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-TOFMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257.1518 found 257.1525.

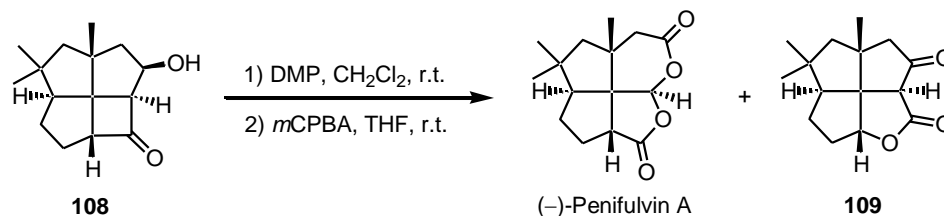


*ent-95* (233 mg, 619  $\mu\text{mol}$ )をキシレン(62 mL)に溶解させ、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮して得られた *ent-101* と *ent-102* の 1:1 混合物を THF (6.0 mL)へ溶解させた後、TBAF (681  $\mu\text{L}$ , 743  $\mu\text{mol}$ , 1.0 M THF 溶液)を加えて 30 分間攪拌した。溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで三回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1→2:1)で精製し *ent-107* (58.5 mg, 40%)と *ent-108* (43.1 mg, 30%)をそれぞれ透明の油状物質として得た。分析の結果、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトル、*Rf*値はラセミ体のものと一致した。

*ent-107*: colorless oil.  $n_D^{29} = 1.5079$ ;  $[\alpha]_D^{23} = +133$  (*c* 0.75,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-TOFMS *m/z* calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257.1518 found 257.1531.

*ent-108*: colorless oil;  $n_D^{28} = 1.5139$ ;  $[\alpha]_D^{30} = +170$  (*c* 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-TOFMS *m/z* calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257.1518 found 257.1512.

(1*R*,4*S*,8*R*,11*S*,14*S*)-8,10,10-trimethyltetracyclo[6.5.1.0<sup>4,14</sup>.0<sup>11,14</sup>]tetradeca-3,5-dioxa-2,6-dione [(-)-Penifulvin A]



**108** (41.7 mg, 178  $\mu\text{mol}$ )の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL)溶液を  $0^\circ\text{C}$ まで冷却し DMP (302 mg, 712  $\mu\text{mol}$ )を加えて 30 分間攪拌した。室温まで昇温した後、ジエチルエーテルを加えてセライト濾過し、減圧濃縮して得られた残渣を THF (3.6 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(150 mg, 1.78 mmol)と別途調製した無水 *m*CPBA (118 mg, 445  $\mu\text{mol}$ )の THF (0.5 mL)溶液を滴下した。3 分間攪拌してから、ジメチルスルフィドを数滴滴下した後、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt = 5:1)で精製して(-)-Penifulvin A と **109** の 4:1 の混合物を 25.4 mg 得た。ヘキサンと酢酸エチルで再結晶精製を行い、純粋な(-)-Penifulvin A を 7.5 mg 単離した。分析の結果、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル、IR スペクトル、*R<sub>f</sub>*値はラセミ体のものと一致した。

(-)-**1**: colorless crystalline solid; m.p. = 153-155;  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -139$  (*c* 0.19,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-TOFMS *m/z* calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  287.1259 found 287.1217.

## 引用文献

- 1) J. L. Capinera, Homepage of the University of Florida Institute of Food and Agricultural Sciences, Electronic Data Information Service. (<http://edis.ifas.ufl.edu/in255>)
- 2) a) 植物防疫法施行規則 別表一（第五条の二関係）、b) 農林水産省 植物防疫所 輸入植物重要病菌・害虫発見記録（平成 24 年）
- 3) A. N. Spark, *Fla. Entomol.* **1979**, *62*, 82-87.
- 4) European and Mediterranean Plant Protection Organization.  
[http://www.eppo.int/QUARANTINE/insects/Spodoptera\\_frugiperda/LAPHFR\\_images.htm](http://www.eppo.int/QUARANTINE/insects/Spodoptera_frugiperda/LAPHFR_images.htm)
- 5) a) J. H. Tumlinson, E. R. Mitchell, P. E. A. Teal, R. R. Heath, L. J. Mengelkoch, *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1909-1926. b) L. G. Batista-Pereira, K. Stein, A. F. Paula, J. A. Moreira, I. Cruz, M. de L. C. Figueiredo, J. Perri, Jr., A. G. Corrêa, *J. Chem. Ecol.* **2006**, *32*, 1085-1099.
- 6) (a) E. McCord, Jr., S. J. Yu, *Pestic Biochem. Physiol.* **1987**, *27*, 114-122. (b) S. J. Yu, *Pestic Biochem. Physiol.* **1991**, *39*, 84-91. (c) G. I. Diez-Rodriguez, C. Omoto, *Neotrop. Entomol.* **2001**, *30*, 311-316. (d) S. J. Yu, S. N. Nguyen, G. E. Abo-Elghar, *Pestic Biochem. Physiol.* **2003**, *77*, 1-11. (e) S. J. Yu, *Pestic Biochem. Physiol.* **2006**, *84*, 135-142.
- 7) a) R. A. Carvalho, C. Omoto, L. M. Field, M. S. Williamson, C. Bass, *PLOS ONE* **2013**, *8*, 1-11. b) Brazilian Ministry of Agriculture (2013) Agrofit: Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários. <http://www.agricultura.gov.br/servicos-e-sistemas/sistemas/agrofit>.
- 8) (a) C. Li, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3095-3098. (b) Y. Zhang, C. Li, D. C. Swenson, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 773-776. (c) J. B. Gloer, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 343-350.
- 9) a) S. H. Shim, D. C. Swenson, J. B. Gloer, P. F. Dowd, D. T. Wicklow, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1225-1228. b) S. H. Shim, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1601-1605.
- 10) a) T. Gaich, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 452-453. b) T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 272-275.
- 11) a) P. Macchi, W. Jing, R. Guidetti-Grept, R. Keese, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2479-2483. b) D.

- Hirschi, W. Luef, P. Gerber, R. Keese, *Helvetica Chimica Acta* **1992**, *75*, 1897-1908. For the reviews on fenestranes, see: c) R. Keese, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787-4808. d) B. R. Venepalli, W. C. Agosta, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 399-410.
- 12) R. E. Corbett, D. R. Lauren, R. T. Weavers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1774-1790.
- 13) N. Ingavat, A. Mahidol, S. Ruchirawat, P. Kittakoop, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1650-1652.
- 14) F. Bohlmann, J. Jakupovic, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 259-265.
- 15) a) P. A. Wender, R. J. Ternansy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2625-2628. b) D. Chappell, A. T. Russell, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4409-4430.
- 16) A. G. Meyers, B. H. Yang, H. Chen. L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- 17) T. K. Chakraborty, A. K. Chattopadhyay, R. Samanta, R. S. Ampapathi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4425-4428.
- 18) 第 57 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (2013 年、埼玉) 講演要旨集、67-69.
- 19) 平成 22 年度 小佐野雄太 東京大学大学院農学生命科学研究科 修士論文
- 20) a) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625-3633. b) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 858-864.
- 21) a) B. B. Snider, R. A. H. F. Hui, Y. S. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2194-2196. c) S. Y. Lee, Y. S. Kulkarni, B. W. Burbaum, M. I. Johnston, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1848-1855. (d) for a review see: B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 793-811.
- 22) a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *Chem. Commun.* **1971**, 36. b) D. Lesage, A. Milet, A. Memboeuf, J. Blu, A. E. Greene, J. Tabet, Y. Gimbert. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 1939-1942.
- 23) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898.
- 24) L. A. Paquette, A. Leone-Bay, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7352-7358.
- 25) (a) P. D. Magnus, M. S. Nobbs, *Synth. Commn.* **1980**, *10*, 273. (b) R. G. Salomon, S. Ghosh, *Org. Synth.* **1990**, Coll. Vol. 7, 177-182. (c) D. Pauley, F. Anderson, T. Hudlicky, *Org. synth.* **1993**,

Coll. Vol. 8, 208-210.

26) J. Smidt, R. Sieber, *Angew. Chem.* **1959**, *1*, 176-182.

27) a) W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682-685. b) F. A. Luzzio, W. J. Moore, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2966-2971. c) J. Herscovici, K. Antonakis, *J. C. S. Chem. Commn.* **1980**, 561-562. d) J. Herscovici, Marie-José Egron, K. Antonakis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 1967-1973. e) S. Czernecki, C. Georgoulis, C. L. Stevens, K. Vijayakumaran, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1699-1702. f) M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4303-4306. g) M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4715-4718.

28) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.

29) a) P. Grieco, E. B. Brandes, S. McCann, J. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849-5851. (b) S. Saito, K. Shimada, H. Yamamoto, *Synlett* **1996** 720-722. c) K. Nonoshita, H. Banno, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316-322. (d) K. Takai, I. Mori, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3985-3988. (e) C. G. Nasveschuk, T. Rovis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2173-2176.

30) (a) L. Liang, M. Ramaseshan, D. I. MaGee, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2159-2168. (b) D. I. MaGee, M. Ramaseshan, *Synlett* 1994, 743-744. (d) the use of *tert*-butyl alkynyl ether for [2+2]cycloaddition see: V. Tran, T. G. Minehan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6588-6591. (e) R. L. Funk, M. M. Abelman, K. M. Jelison, *Synlett* **1989**, 36-37.

31) J. M. Yost, G. Zhou, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1503-1506.

32) S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6756-6758.

33) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-51.

34) R. B. Woodward, R. Hoffman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781-853.

35) (a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553. (b) G. B. Stone, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 673-676. c) for a review see: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

## 謝辞

本研究を行うにあたって実験に関しての技術、論理的な考え方、実験に関して決して諦めない心意気、また有機合成化学の面白さを教えていただき、また素晴らしいテーマを与えてくださりました東京大学大学院農学生命科学研究科教授 渡邊秀典 先生に深く感謝申し上げます。

鋭く的確なご指導で研究を推し進めてくださりました東京大学大学院農学生命科学研究科准教授 石神健 先生に深く御礼申し上げます。

研究者としての生活態度を体現し、実験において数々のアドバイスをしていただきました東京大学大学院農学生命科学研究科准教授 森直紀 先生に深く御礼申し上げます。

二次元 NMR の測定をしてくださりました東京大学大学院農学生命科学研究科 降旗一夫博士に深く御礼申し上げます。

日々の実験を行うにあたり、迅速な試薬の提供をしてくださいました山本薬品商会 山本良文氏、上田真梨子氏の両名、および実験器具の提供、修理を行っていただきましたオオウチサイエンス 大内基善氏に深く感謝いたします。

入学して間もない頃、右も左もわからなかった私に生活から実験に至るまで細やかに教えていただき、また実験において切磋琢磨して3年間苦楽を共にしてきた今岡忠君、堀之内妙子さん、若森晋之介君に深く感謝いたします。

博士課程からの研究室生活を楽しく刺激的なものにしてくださいました有機化学研究室の諸先輩方、後輩の皆様に深く感謝申し上げます。

学部四年から修士課程二年まで、懇切丁寧また時に厳しいご指導により私に一から有機合成化学の基礎を教えていただき、また私を有機合成化学の道へと導いてくださりました前東京理科大学大学院薬学研究科教授 小林進 先生に心より感謝申し上げます。熱い情熱と深い知識で研究を推し進めてくださいました前東京理科大学大学院薬学研究科助教(現北海道大学大学院総合化学院准教授) 鈴木孝洋 先生に深く感謝申し上げます。また東京理科大学在籍時にお世話になりました諸先輩方、後輩、同期の皆様に御礼申し上げます。

最後に精神的、金銭的に支え、手助けしてくださった父、母、妹、祖父、祖母に多大なる感謝を申し上げます。