



# 磯焼け防止を目指した樹脂結合型スパタン誘導体の設計と合成

田中, 咲妃

---

(Degree)

博士 (農学)

(Date of Degree)

2025-03-25

(Date of Publication)

2026-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9227号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496508>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



# 博士論文

磯焼け防止を目指した樹脂結合型スパタン誘導体の設計と合成

---

令和 7 年 1 月

神戸大学大学院農学研究科

田中 咲妃

## 目次

略語表	ii
1 章 序論・目的	1
2 章 スパタン型ジテルペン化合物の合成	
2-1. 逆合成解析	14
2-2. スパタン骨格の合成	15
2-2-1. 分子内[2+2]環化付加反応を利用したスパタン骨格の合成	
2-2-2. 光[2+2]環化付加反応を利用したスパタン骨格の合成 (1)	
2-3. 6-methyl-2-norbornenone (33) の合成	18
2-4. 光[2+2]環化付加反応を利用したスパタン骨格の合成 (2)	25
2-5. 2-((3 <i>aS</i> *,3 <i>bR</i> *,6 <i>aS</i> *,6 <i>bR</i> *)-3-hydroxy-3 <i>b</i> -methyl-6-oxodecahydrocyclobuta[1,2:3,4]di[5]annulen-1-yl)acetaldehyde (43) の合成	31
2-6. スパタン骨格の 1 位のカルボニル基をメチル基へと変換	33
2-7. Wittig 塩 50 の調整	36
3 章 光[2+2]反応における反応性の違いについて	38
4 章 総括	44
実験の部	50
参考文献	64

## 略語表

Ac	acetyl
Ac <sub>2</sub> O	acetic anhydride
AcOEt	ethyl acetate
Bn	benzyl
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	dichloromethane
CrO <sub>3</sub>	chromium trioxide
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylmethanamide
EtOH	ethanol
Et <sub>3</sub> N	trimethylamine
Hex	hexane
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	potassium carbonate
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
KOH	potassium hydroxide
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
MeCN	acetonitrile
MeLi	methyl lithium
MEM	2-methoxyethoxymethyl
MeOH	methanol

min	minutes
MS	molecular sieve
NaCN	sodium cyanide
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
OH	hydroxyl
PCC	pyridinium chlorochromate
rt	room temperature
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf <sub>2</sub> O	trifluoromethanesulfonic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate

## 1章 序論・目的

### 1-1.はじめに

世界各地の沿岸部では「磯焼け」と呼ばれる現象が発生しており、漁業資源の枯渇や海洋生物の多様性に深刻な影響を与えている。磯焼けは、これまで豊富な海藻の成長を支えていた藻場の喪失や岩場の多い沿岸環境の劣化を伴い、海洋生態系にも大きな悪影響を及ぼしている<sup>1</sup>。この問題には、地球温暖化による海水温の上昇や環境汚染など、いくつかの要因が関係しているが、主な原因はウニによる食害である<sup>2</sup>。通常、冬季に海水温が下がるとウニの活動は弱まり、藻場が回復する。しかし、地球温暖化による海水温の上昇によりウニが年間を通じて活性化し、海藻の新芽を食べ尽くすことで、藻場が回復できずに磯焼けが持続してしまうことが知られている。磯焼けを引き起こすウニとして、キタムラサキウニ、エゾデバフンウニ、ムラサキウニ、バフンウニ、ガンガゼ、タワシウニ、ナガウニが挙げられている。また、食用のウニは海産物としての捕獲も期待できるが、磯焼け地域に生息するウニは品質が悪く、食用に適さないため、経済的な活用も難しい状況となっている。磯焼けの解消と藻場の保全は、漁業資源の回復や生物多様性の維持に加え、地域漁業の持続可能性を高める重要な取り組みである。さらに、藻場は二酸化炭素を吸収する「ブルーカーボン」としても注目されており、脱炭素社会の実現や地球温暖化対策にも貢献しうる。

## 1-2. 摂食忌避物質

ある天然有機化合物が、ウニの摂食行動を抑制することが知られている。海藻の中には、ウニのような植食動物が好まない物質を体内で合成・蓄積することで、摂食圧の高い磯焼け地域でも食べられず生き残る種が存在する。その一例が、日本各地に分布する褐藻フクリンアミジ (*Dilophus okamurae*) である。フクリンアミジが生産するスパタン型ジテルペン (1) は、蔵多らのグループによって既に単離・構造決定がされている<sup>3-6</sup> (Figure 1)。さらに、フクリンアミジ (*Dilophus okamurae*) が豊富に分布する地域では、ウニがその地域を避ける傾向があるという研究結果も報告されている<sup>7</sup>。

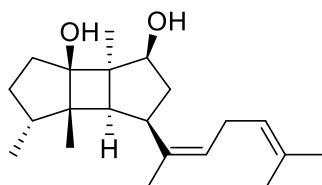


Figure 1. スパタン型ジテルペン化合物 (1) の構造.

### 1-3.非天然型化合物の設計

スパタン型ジテルペンは、5-4-5員環が連続縮環した三環性骨格を特徴としており、この特異な構造が摂食阻害特性に重要であると考えられている。この特性を踏まえ、ジエンを含む側鎖の構造を修飾して末端アルキンを導入することで、樹脂への結合を容易にする非天然型スパタン型分子 (2) を設計した (Figure 2)。

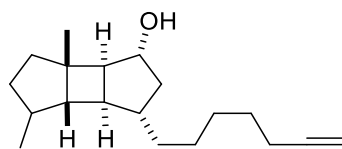
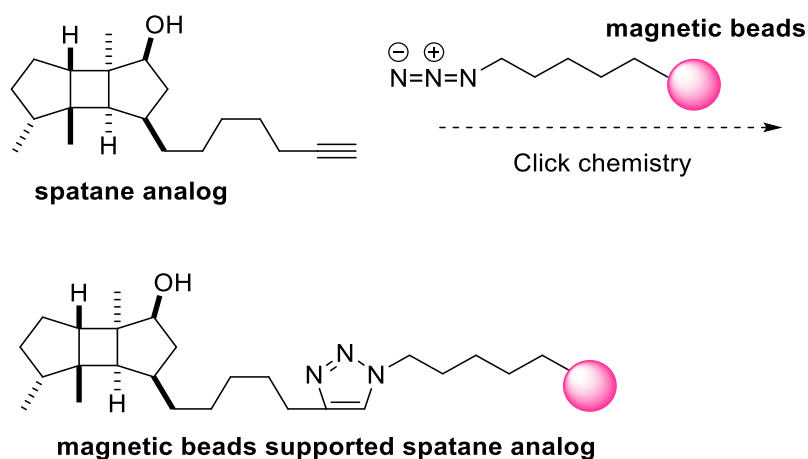


Figure 2. 非天然型分子 (2) の構造.

非天然型分子の末端アルキンは、クリック反応を利用して磁性ビーズなどの高分子素材に結合できる<sup>8,9</sup>。有機分子の固定化に用いられる樹脂はさまざま存在するが、水中での拡散を防ぐために、アジド基を有する磁性ビーズを計画した<sup>10</sup> (Figure 3)。本研究の目的は、漁網などの高分子素材に化合物を固定化することで水中での拡散を抑制し、ウニによる磯焼け問題への対策となりうる非天然型化合物を合成することである。

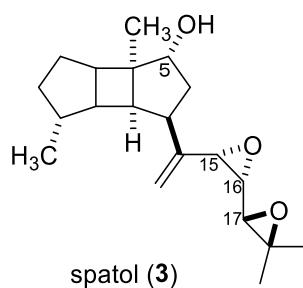


**Figure 3.** クリック反応による高分子への結合.

## 1-4. スパタン骨格の合成例

### 1-4-1. Salomon らのグループの合成

スパタン骨格に関連する合成例はこれまでにいくつか報告されている。1980年代には、スパタン型天然物の全合成研究が進み、Salomon らのグループによってその合成経路が確立された<sup>11,12</sup>。彼らは、スパタン骨格を有する天然物である spatol (3) の全合成を達成した。Spatol (3) は、海藻から産生され、皮膚および脳腫瘍細胞に対して強力な細胞毒性を示すことが知られている (Figure 4)。



**Figure 4.** Spatol (3) の構造.

テルペノイドの tricyclo[5.3.0.0<sup>2,6</sup>]decane 環系の合成に関する先行研究では、主に光環化付加反応が採用されている。 $\beta$ -ブルボネン (5) の合成は、ゲルマクレン D (4) を用いた分子内光環化付加反応によって行われる。この反応では、ゲルマクレン D (4) の C=C 結合が平行に配置され、立体的に有利な構造が形成されるため、反応が効率的に進行する。一方で、spatol の前駆体 7 を生成するための類似の光環化反応は、化合物 6 における置換基 R の立体障害によって進行しにくい (Figure 5)。

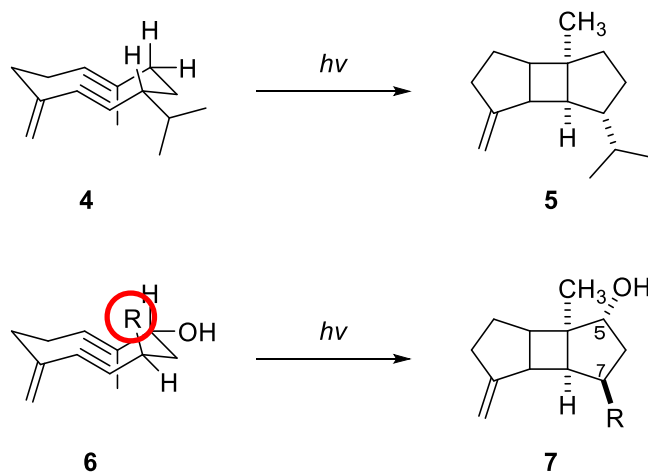
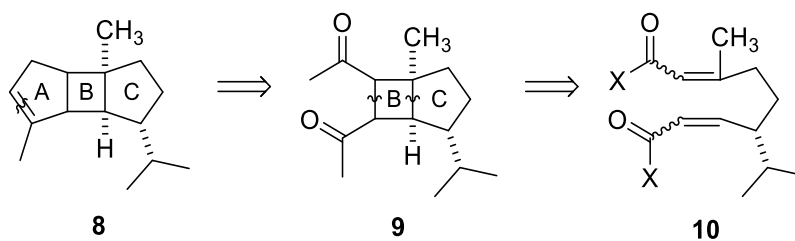


Figure 5. 光環化付加反応によるスパタン骨格の合成.

分子内光環化付加反応を利用した別の戦略として、Brown らによる手法が挙げられている。Brown らは、単環前駆体から ABC 環を形成するのではなく、既に形成された BC 環中間体 **9** を基盤として A 環を構築する方法を採用した。この手法では、分子内[2+2]環化付加反応によって、前駆体 **10** から中間体 **9** が効率的に生成される (Figure 6)。



**Figure 6.** Brown らによるスパタン骨格の合成.

次に、White らによる  $\beta$ -ブルボネンの合成戦略では、cyclopent-2-en-1-one と 3-isopropyl-1-methylcyclopentene (**11**) を用いた [2+2] 光環化付加反応が採用された。この反応により、立体選択性の向上が達成された。具体的には、イソプロピル置換基とは反対側のシクロペンテン環の表面から環化付加反応が進行することで、高い立体制御が可能となった (Figure 7)。

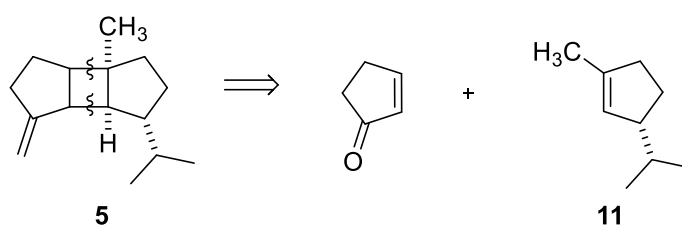


Figure 7. White らによるスパタン骨格の合成.

これらのスパタン骨格の合成法の中でも、White らの合成戦略は、二つの出発物質から三環性骨格を効率的に構築できるため、spatol の全合成において特に魅力的であった。

Spatol (**3**) の全合成には、5 位のヒドロキシ基を立体選択的に導入することや、特定の立体化学を持つ C 環前駆体を生成する新しいアプローチが求められた。この課題の解決策として、エタノ架橋を利用した光環化付加と Baeyer-Villiger 酸化を組み合わせさせた戦略が提案された。ノルボルネンへの光環化付加は、C=C 結合の *exo* 面から立体選択的に進行し、エタノ架橋は光環化付加における面選択性を制御する保護基として機能する。また、Baeyer-Villiger 酸化によって、エタノ架橋の炭素と C 環の 5 位との間に酸素を挿入することが可能である。しかし、この戦略には問題点が存在した。歪んだ二環式ホモアリルケトン **15** は、光誘起によるジラジカル **16** への切断が容易に起こると予測された。この課題に対しては、化合物 **15** におけるカルボニルの保護が重要な役割を果たした。この保護により、光環化付加物 **14** における二つのカルボニル基間の区別が容易になり、反応の選択性が向上した (Figure 8)。

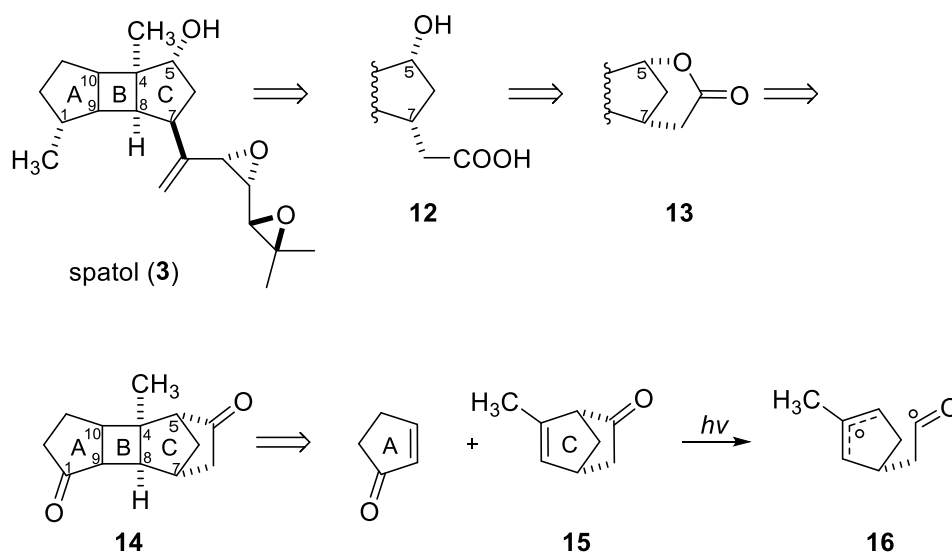
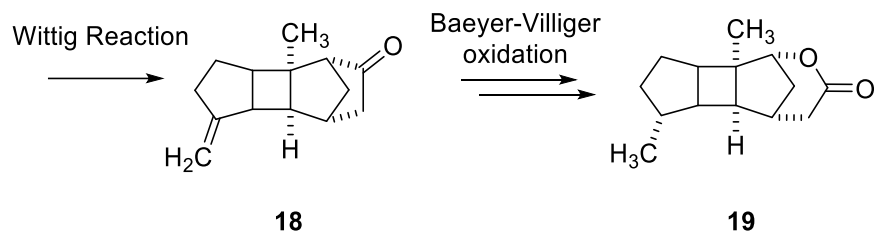
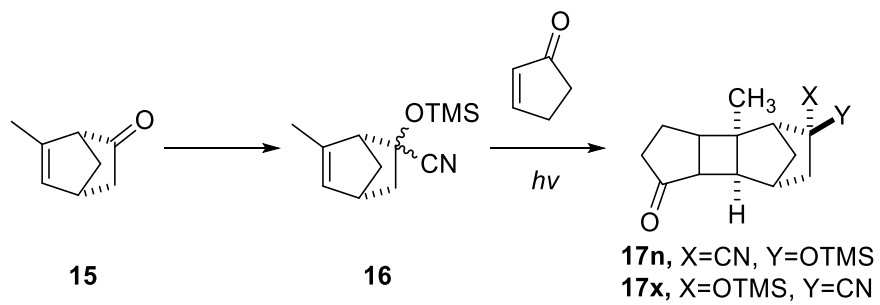


Figure 8. Spatol の合成戦略.

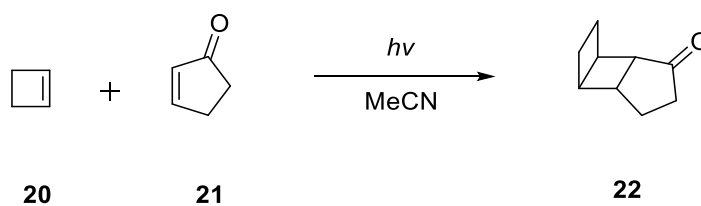
Salomon らは、ケトン **15** の保護基として、非酸性条件下で導入可能な基を探索した。その結果、ケトン **15** はトリメチルシリルシアン化合物との反応により、シアノヒドリンシリルエーテルのエピマー混合物に量的に変換された。この変換により、cyclopent-2-en-1-one との光環化付加反応が可能となり、立体選択性と位置選択性の高い二つのエピマー付加体が得られた。得られた付加体の混合物は、Wittig 反応を経てメチリデンケトン **18** を生成した。この際、このシアノヒドリンシリルエーテル保護基の有用性が注目された。この保護基は、穏やかな中性反応条件下で導入され、UV 照射、シリカゲルクロマトグラフィー、および Wittig 反応に十分耐え得る安定性を持つ。一方で、Wittig 反応後に混合物へ水を加えると生成される塩基により、容易にカルボニル基へと変換されるという柔軟性も示した。その後、化合物 **18** の水素化と過酢酸を用いた Baeyer-Villiger 酸化により、ラクトン **19** を合成が達成された。このプロセスでは、反応条件の調整を行うことで選択性の向上にも成功している (Scheme 1)。



**Scheme 1.** Salomon らによるスパタン骨格の一連の合成ルート.

### 1-4-2. Mascitti らのグループの合成

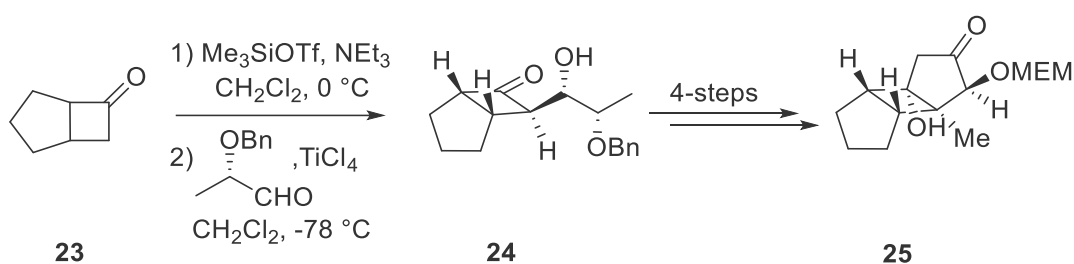
他にも光[2+2]環化付加反応を用いた合成法がいくつか報告されている。例えば、2006年に Mascitti らのグループが報告した例は、アセトニトリル (MeCN) 溶媒中の cyclobutene (**20**) と 2-cyclopentenone (**21**) の混合物を中圧水銀灯 (Hanovia, 450W) で 30 °C ~ -5 °C で 20~24 時間照射し、78%の収率で tricyclic ketone (**22**) の合成に成功している<sup>13</sup> (Scheme 2)。



**Scheme 2.** Mascitti らのグループによるスパタン骨格の合成ルート.

## 1-4-2. Miesch らのグループの合成

また、2013 年には Miesch らのグループが出発物質の bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (**23**) から誘導されたシリルエノールエーテルと benzyloxy propanal との間の交差アルドール反応により化合物 **24** を得たのち、4 段階の反応によりスパタン骨格 (**25**) の合成を達成している<sup>14</sup> (Scheme 3)。



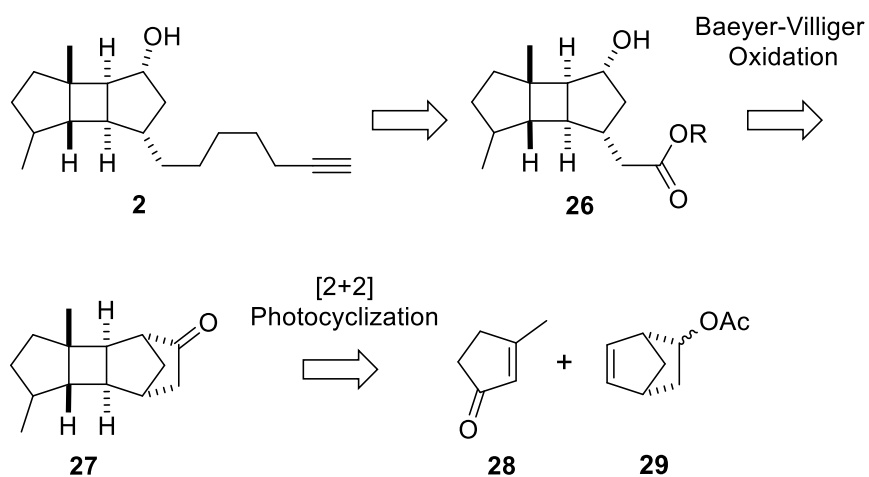
**Scheme 3.** Miesch らのグループによるスパタン骨格の合成ルート.

本研究では、Salomon らのグループの手法を応用してスパタン骨格を構築し、その後、末端アルキンを特徴とするメチレン鎖への変換を行い、目的の非天然化合物を合成する計画を立てた。

## 2章 スパタン型ジテルペン化合物の合成

### 2-1 逆合成解析

非天然型スパタン型化合物 **2** の合成は、化合物 **26** のエステル部分を修飾し、末端アルキンを持つメチレン鎖に変換することにより得られると考えた。また、化合物 **26** は化合物 **27** の Baeyer-Villiger 酸化に引き続く加水分解反応により、化合物 **26** が得られると考え、これを[2+2]光環化付加反応とそれに引き続く加水分解によって生成する。この逆合成解析より、出発物質は市販の 3-methylcyclopent-2-en-1-one (**28**) および(1*R*\*,2*R*\*,4*R*\*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl acetate (**29**) を選択した (Scheme 4)。

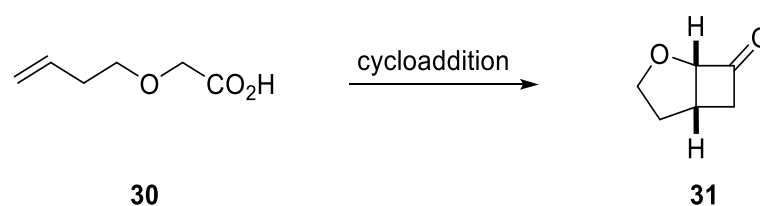


Scheme 4. スパタン型ジテルペン化合物 (**2**) の逆合成解析.

## 2-2 スパタン骨格の合成

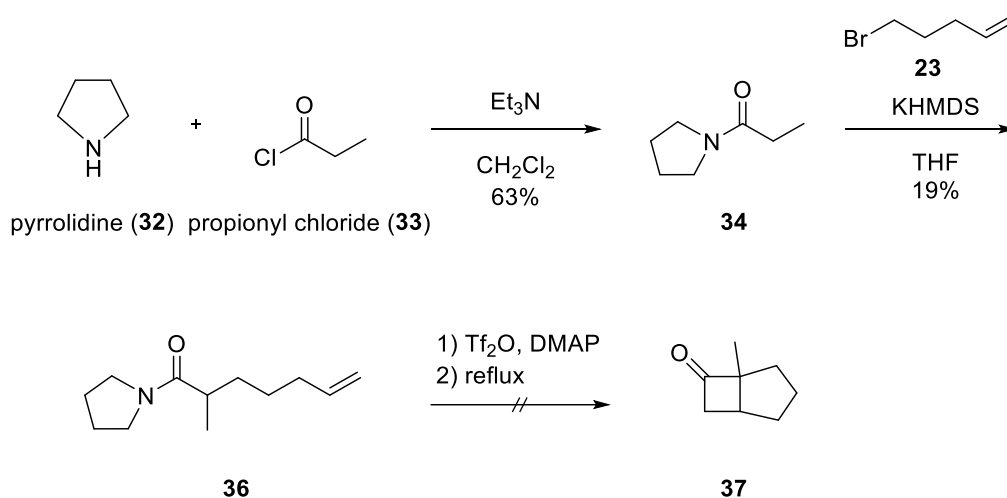
### 2-2-1 分子内[2+2]環化付加反応を利用したスパタン骨格の合成

2013年には Miesch らのグループによって、ビスクロ[3.2.0]ヘプタン骨格を出発物質として用いたスパタン骨格の合成が報告された<sup>14-17</sup>。この報告を参考にしてスパタン骨格 (27) の合成を試みることにした。また、出発物質となるビスクロ[3.2.0]ヘプタン骨格 (31) は、1985年に Snider らのグループが報告した分子内[2+2]環化付加反応を用いた合成法を参考にした<sup>15</sup> (Scheme 5)。



**Scheme 5.** ビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格 (31) の合成例.

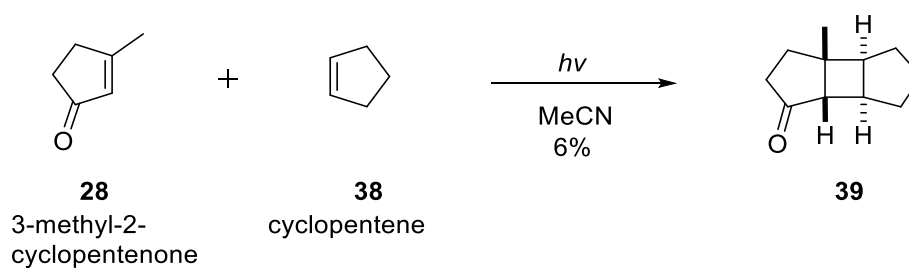
まず、市販の pyrrolidine (**32**) と propionyl chloride (**33**) を出発原料とし、ジクロロメタン溶媒中で反応させ、Et<sub>3</sub>N を加えると化合物 **34** を収率 63% で得ることができた。続いて、5-bromo-1-pentene (**35**) と KHMDS (Potassium hexamethyldisilazide) を THF (tetrahydrofuran) 中で反応させると化合物 **36** を収率 19% で得た。このとき、KHMDS の代わりに LDA (Lithium diisopropylamide) を塩基として用いた場合、反応は進行しなかった。その後、得られた化合物 **36** に Tf<sub>2</sub>O (Trifluoromethanesulfonic anhydride) と DMAP (Dimethylaminopyridine) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で反応させ還流を行い、分子内での環化反応を試みたが目的の化合物 **37** は得られなかった (Scheme 6)。



**Scheme 6.** ビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格 (**37**) の合成.

## 2-2-2 光[2+2]環化付加反応を利用したスパタン骨格の合成 (1)

分子内[2+2]環化付加反応を利用した合成法でスパタン骨格の構築を試みたが、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格の合成には成功しなかった。そこで、光[2+2]環化付加反応を利用してスパタン骨格の構築を検討した。本反応では、紫外光の透過性に優れた石英セルを反応容器として使用した。3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) と cyclopentene (**38**) をアセトニトリル溶媒中に溶解し、254 nm の低圧水銀ランプを用いて光照射を行った結果、光[2+2]環化付加反応によりスパタン骨格を有する化合物 **39** を収率 6% で得ることに成功した (Scheme 7)。

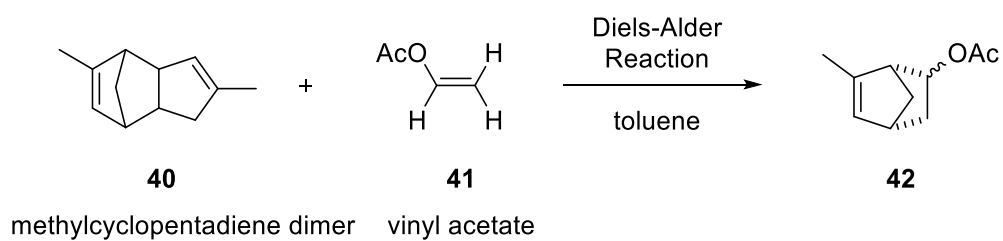


**Scheme 7.** 光[2+2]環化付加反応.

### 2-3 6-methyl-2-norbornenone (45) の合成

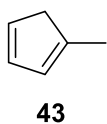
スパタン骨格の構築に成功したことから、光[2+2]環化付加反応を利用した合成ルートを採用し、スパタン型ジテルペン化合物の合成を目指した。まず、Brown らのグループによる合成法に基づき、出発物質である 6-methyl-2-norbornenone (45) の合成を試みた<sup>18</sup>。市販の methylcyclopentadiene dimer (40) と vinyl acetate (41) をトルエン溶液中で 160 °C に加熱し、Diels-Alder 反応を行った。しかし、目的の化合物は得られなかった。

そこで、methylcyclopentadiene dimer (40) を蒸留して得た methylcyclopentadiene (43) に直ちに vinyl acetate (41) を添加し、同様に 160 °C で反応させた結果、30% の収率で 6-methylnorborn-5-en-2-yl acetate (42) を得ることに成功した。また、蒸留後の methylcyclopentadiene (43) は室温で容易に二量化することが確認された。そのため、蒸留後の留分は速やかに使用する必要があることが判明した。さらに、反応条件の最適化を目的として添加物の影響を検討した。少量の hydroquinone を添加した場合、目的物はわずか 3% しか得られなかった。また、鉄粉を添加した条件では、反応が進行しなかった (Table 1)。



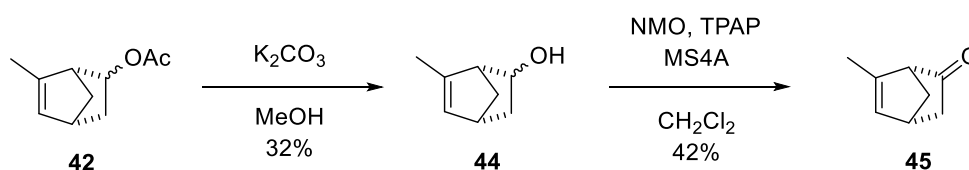
Entry	Additives	Temp. (°C)	Yield (%)
1	-	160	-
2*	-	160	30
3*	-	180	-
4*	Hydroquinone	180	3
5	Fe	180	-
6	Fe	220	-
7	Fe	240	-

\*: methylcyclopentadiene



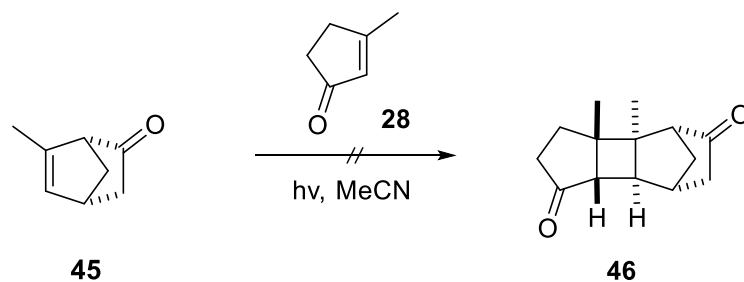
**Table 1.** Diels-Alder Reaction.

得られた化合物 **42** について、塩基性条件下でアセチル基の加水分解反応による脱保護を試みた。化合物 **42** をメタノール溶媒中で  $K_2CO_3$  と反応させた結果、6-methylnorborn-5-en-2-ol (**44**) を収率 32% で得ることができた。次に、得られた化合物 **44** に酸化反応を行った。まず、TPAP (Tetrapropylammonium perruthenate) 酸化を検討し、ジクロロメタン溶媒中で NMO (*N*-Methylmorpholine *N*-oxide) および TPAP を反応させたところ、6-methyl-2-norbornenone (**45**) を収率 42% で得ることに成功した。一方、PCC (Pyridinium chlorochromate) 酸化や Jones 酸化 ( $CrO_3/H_2SO_4$ ) の条件も検討したが、これらの反応は進行が不十分であった (Scheme 7)。



Scheme 7. 6-methyl-2-norbornenone (**45**) の合成.

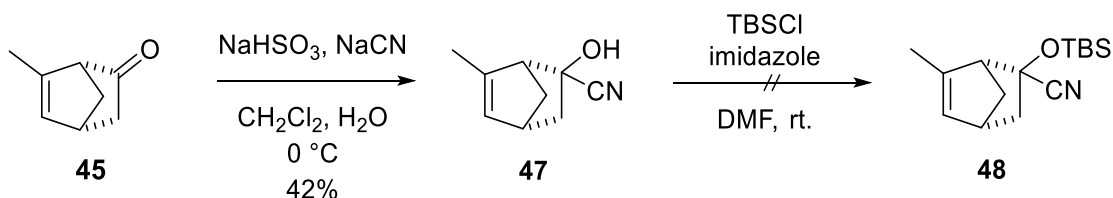
次に、合成した 6-methyl-2-norbornenone (**45**) と市販の 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) を用いて、[2+2]環化付加反応を試みた。反応は石英セルを使用し、アセトニトリル溶媒中で 254 nm の波長で光照射した。しかしながら、目的のスパタン骨格を有する化合物 **46** は得られず、原料のみが回収された (Scheme 8)。



**Scheme 8.** スパタン骨格の合成.

Diels-Alder反応により得られた 6-methyl-2-norbornenone (**45**) を用いた光[2+2]環化付加反応が成功しなかったため、6-methyl-2-norbornenone (**45**) を一度シアノヒドリンへと誘導し、さらにアルコールを TBS (*t*-Butyldimethylsilyl) 基で保護した後に光反応を行うことにした。

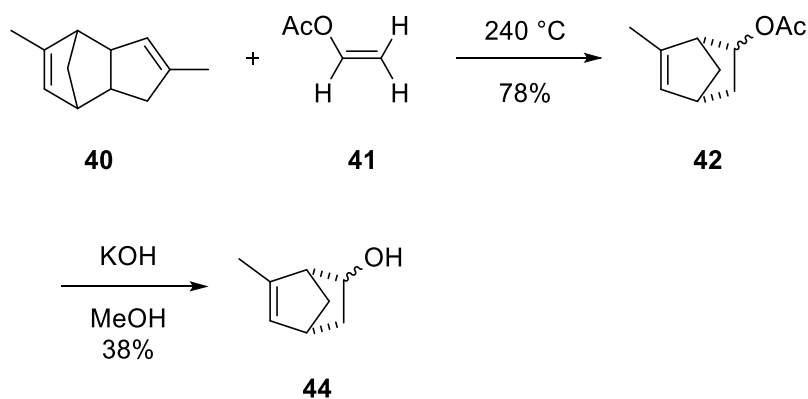
まず、6-methyl-2-norbornenone (**45**) に亜硫酸水素ナトリウムとシアン化ナトリウムを反応させ、シアノヒドリン化合物 **47** を収率 42% で得た。その後、このシアノヒドリン化合物 **47** を TBS-Cl および imidazole で処理し、アルコールの保護を試みた。しかし、この反応は進行が不十分で、目的の保護化合物を得ることはできなかった (Scheme 9)。



**Scheme 9.** シアノヒドリン化合物を経由した反応.

シアノヒドリン化合物を経由したルートを断念し、Diels-Alder 反応の条件を再検討することにした。これまでは、methylcyclopentadiene (**43**) と vinyl acetate (**41**) をトルエン溶液中で 160 °C に加熱して Diels-Alder 反応を行っていた。しかし、新たに蒸留前の二量体である methylcyclopentadiene dimer (**40**) と vinyl acetate (**41**) を溶媒なしで 240 °C に加熱して 6-methylnorborn-5-en-2-yl acetate (**42**) の合成を試みた。その結果、78% の収率で 6-methylnorborn-5-en-2-yl acetate (**42**) を得ることに成功した。

次に、得られた 6-methylnorborn-5-en-2-yl acetate (**42**) に加水分解反応を行った。水酸化カリウムを MeOH 溶媒中で反応させた結果、38% の収率で 6-methylnorborn-5-en-2-ol (**44**) を得ることができた (Scheme 10)。

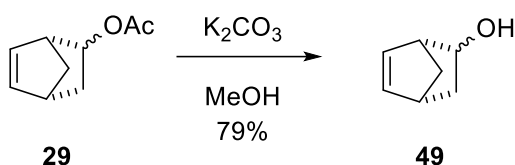


**Scheme 10.** Diels-Alder Reaction 2.

Diels-Alder 反応による 6-methylnorborn-5-en-2-yl acetate (**42**) の合成には成功したものの、生成物の安定性に問題があり、さらに精製が困難であったため、その後

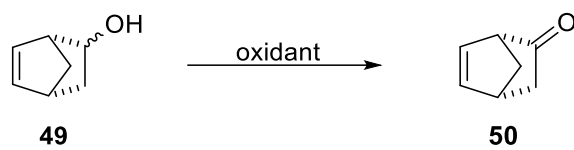
の反応が効率的に進行しなかった。このため、出発物質を市販の 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) に変更し、研究を進めることにした。

まず、5-norbornene-2-yl acetate (**29**) に加水分解反応を行い、炭酸カリウムを MeOH 溶媒中で反応させてアセチル基を脱保護させた結果、化合物 **49** を 79% の収率で得ることに成功した (Scheme 11)。



**Scheme 11.** 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) の加水分解反応.

次に、化合物 **49** の酸化反応を検討した。まず、PCC 酸化によるアルコールの酸化を試みたが、収率はわずか 5% にとどまった。続いて TPAP 酸化を行ったところ、化合物 **50** を 42% の収率で得ることに成功した。一方、Jones 酸化では収率 6% と低い結果に終わった。なお、Jones 試薬は  $CrO_3$  を水に溶解し、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却しながら硫酸を注意深く攪拌しつつ加えることで調製した。さらに、土屋らのグループの手法を参考にした Swern 酸化を試みた結果、化合物 **50** を 31% の収率で得ることができた<sup>19</sup>。一方、Steves らのグループの方法を基にした TEMPO 酸化では、反応は進行せず、原料回収に終わった<sup>20</sup> (Table 2)。

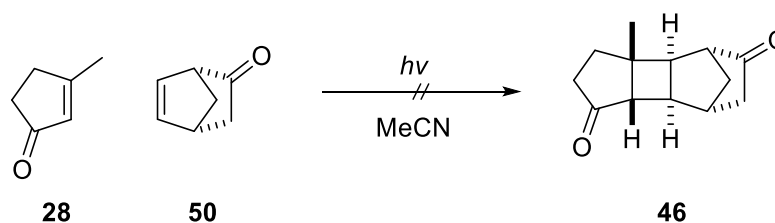


Entry	Oxidant	Yield %
1	PCC	5
2	NMO, TPAP	42
3	Jone's Reagent	6
4	Swern	31
5	TEMPO	-

**Table 2.** 酸化の条件検討.

## 2-4 光[2+2]環化付加反応を利用したスパタン骨格の合成 (2)

反応容器には、初期の検討で使用した紫外光の透過性に優れた石英セルを採用し、254 nm および 365 nm の紫外線を放射する高圧水銀ランプを用いて光[2+2]環化付加反応を試みた。市販の 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) とアルコールの酸化によって得られた化合物 **50** をアセトニトリル溶媒中で反応させたが、反応は進行せず、原料回収に終わった (Scheme 12)。

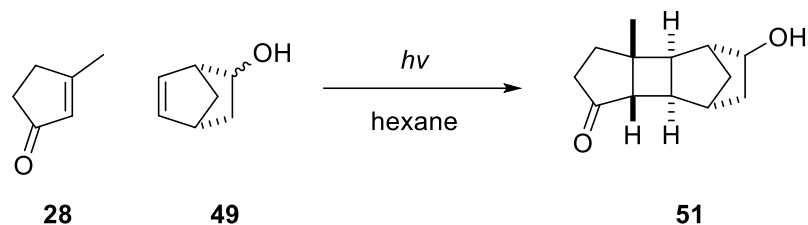


**Scheme 12.** 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) と化合物 **50** の光[2+2]環化付加反応.

出発物質を変更し、酸化前の化合物 **49** と市販の 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) を用いて光[2+2]環化付加反応を行った。光反応において溶媒中に存在する酸素は励起された分子の反応性を妨げることが知られている。そのため、光[2+2]環化付加反応の効率を向上させる目的で、アセトニトリルを使用する前に脱気処理を行った。脱気方法としては、凍結脱気とアルゴンバブリングを試みた。



また、ヘキサンを溶媒として使用した場合、0.2 M のとき最も良い収率で得られることが分かった (Table 4)。



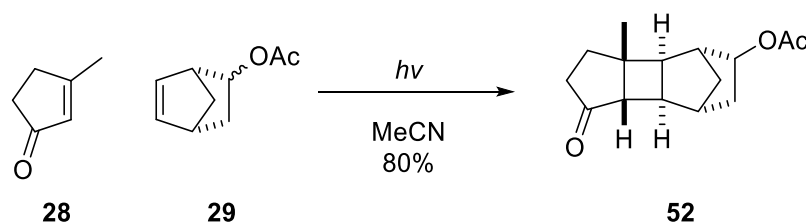
Entry	Concentration (M)	Yield (%)
1	0.05	37
2	0.06	23
3	0.09	39
4	0.1	18
5	<b>0.2</b>	<b>53</b>

**Table 4.** 光[2+2]環化付加反応 (hexane)

石英セルを用いた反応では得られる収量に限界があったため、スケールアップを試み、より大きな反応容器を使用して化合物 **51** の合成を行った。二つの反応容器を用いてスケールアップを検討した。

一つ目の反応容器は、紫外光の透過性に優れた石英試験管である。石英試験管を使用することで、石英セルと比較して約 10 倍の収量が得られると予想された。これにより、次の段階へと進みやすくなると考えた。この石英試験管に、化合物 **49** と市販の 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**)、そして脱気したアセトニトリルを加え、365 nm の紫外線を放射する高圧水銀ランプに巻き付け、4~5 時間光照射を行った。しかし、反応は進行したものの収率は 29% と低く、精製も困難であったため、期待した結果を得ることはできなかった。

その後、光[2+2]環化付加反応を再検討し、出発物質を市販の 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) と 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) に変更した。反応容器には石英セルを使用し、小スケールで光[2+2]環化付加反応を行った。その結果、80%の収率で化合物 **52** の合成に成功した。反応条件としては、濃度 0.1 M、照射時間は 4 時間であった (Scheme 13)。



**Scheme 13.** 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) と 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) の

光[2+2]環化付加反応.

出発物質を変更したことにより、高い収率でスパタン骨格の合成に成功したため、さらにスケールアップを試み、石英試験管を用いて光[2+2]環化付加反応を行った。その結果、81%の収率で化合物 **52** の合成に成功した。

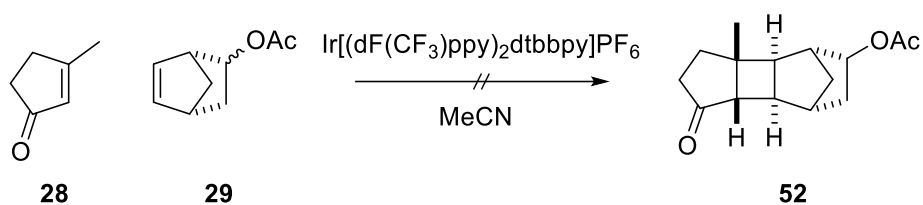
次に、フロー合成に使用される光フローリアクターを用いて光[2+2]環化付加反応を行った。この装置を使用することで、石英セルと比較して約 30 倍の収量が期待できる。しかし、光源が 4 W と低出力であるため、長時間の光照射が必要となった。反応溶液を調整した後、アルミホイルで反応容器全体を覆い、光照射を行った (Figure 9)。照射時間を検討した結果、72 時間の照射後に最も高い収率で化合物 **52** を得ることができ、収率 60~70% で安定して得られる方法を確立した。





**Figure 9.** 光フローリアクター.

また、青色 LED を使用し、光レドックス触媒による増感作用を利用して光[2+2]環化付加反応を試みた。照射距離や触媒量を調整して条件検討を行ったが、反応は進行しなかった。これらの結果を受けて、溶媒としてアセトニトリルを使用し、光[2+2]環化付加反応によるスパタン骨格の合成を進めることに決定した<sup>21</sup> (Scheme 14)。

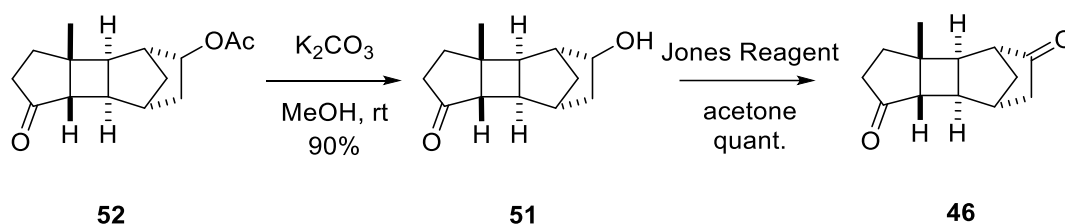


**Scheme 14.** 光レドックス触媒を用いた青色 LED による光[2+2]環化付加反応.

## 2-5 2-((3a*S*\*,3b*R*\*,6a*S*\*,6b*R*\*)-3-hydroxy-3b-methyl-6-

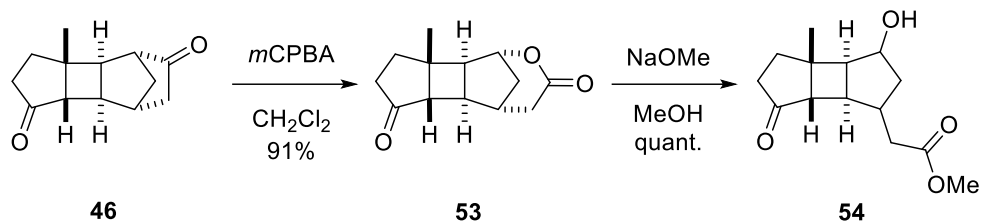
## oxodecahydrocyclobuta[1,2:3,4]di[5]annulen-1-yl)acetaldehyde (55) の合成

次に、光[2+2]環化付加反応により得られた化合物 **52** のアセチル基を加水分解反応でヒドロキシ基に変換し、90%の収率で化合物 **51** を得た。その後、アルコールの酸化を行った。アセトン溶媒中で Jones 試薬を 0 °C でゆっくりと滴下することにより、化合物 **46** を定量的に得ることができた (Scheme 15)。



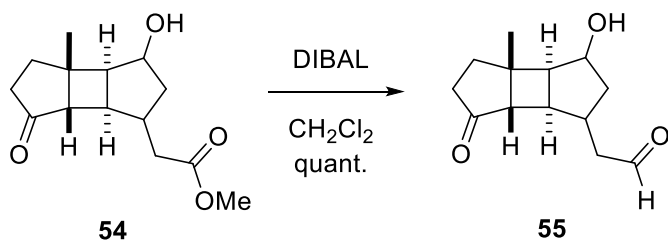
Scheme 15. Jones 酸化.

得られた化合物 **46** をジクロロメタン溶媒中で *m*CPBA と反応させ、Baeyer–Villiger 酸化反応を行った。その結果、化合物 **53** を収率 91% で得ることができた。その後、化合物 **53** を NaOMe とメタノール溶媒中で反応させ、ラク톤の開環反応を行い、化合物 **54** を定量的に得ることに成功した (Scheme 16)。



**Scheme 16.** Baeyer-Villiger 酸化.

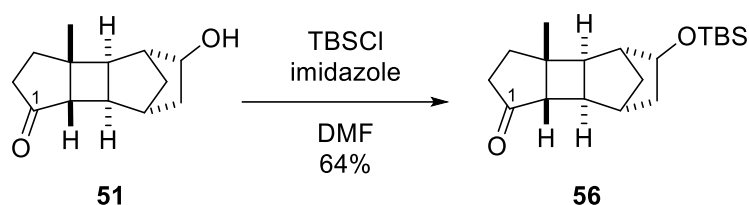
Baeyer-Villiger 酸化に引き続く加水分解によって得られた化合物 **54** のエステル基を DIBAL 還元によりアルデヒド化合物 **55** へと変換し、定量的に得ることができた (Scheme 17)。



**Scheme 17.** DIBAL 還元.

## 2-6 スパタン骨格の1位のカルボニル基をメチル基へと変換

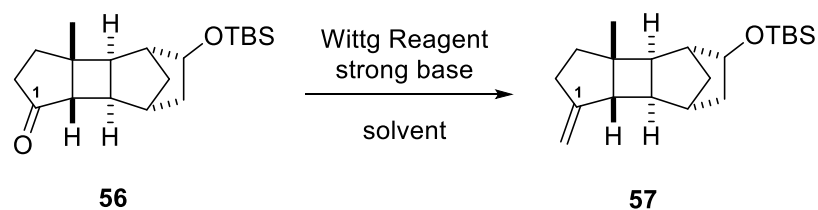
また、化合物 **51** の1位のケトンを変換するルートも検討した。まず、化合物 **51** を TBS-Cl と imidazole で処理し、アルコールを保護した。その結果、64%の収率で化合物 **56** が得られた (Scheme 18)。



Scheme 18. 化合物 **51** の TBS 保護.

得られた化合物 **56** に Wittig 反応を行った。はじめに、強塩基として NaH を用い、DMF 溶媒中で triphenylphosphine methyl iodide と反応させたが、目的の化合物 **57** は得られなかった。また、溶媒を THF に変更しても反応は進行しなかった。次に、塩基を NaH から methyl lithium に変更したところ、1位のケトンを実アルケンに誘導でき、化合物 **57** を収率 32%で得ることができた。さらに、methyl lithium の代わりに *n*-BuLi (*n*-butyl lithium) を使用したところ、26%の収率で化合物 **57** を得ることができた。また、Wittig 試薬を triphenylphosphine methyl bromide に変更し、methyl lithium を用いて反応させた結果、25%の収率で化合物 **57** を得ることができた。

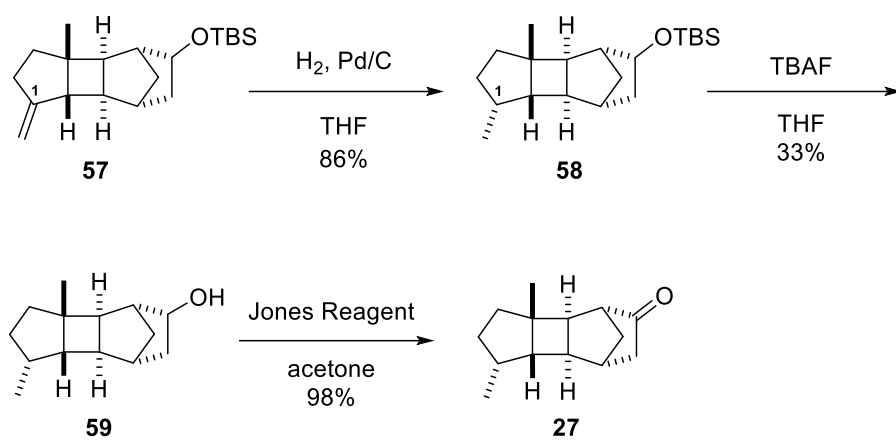
(Table 5)。



Entry	Wittig Reagent	strong base	solvent	Yield %
1	CH <sub>3</sub> P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> I	NaH	DMF	-
2	CH <sub>3</sub> P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> I	NaH	THF	-
3	CH <sub>3</sub> P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> I	MeLi	THF	32
4	CH <sub>3</sub> P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Br	MeLi	THF	25
5	CH <sub>3</sub> P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> I	n-BuLi	THF	26

**Table 5.** Wittig 反応.

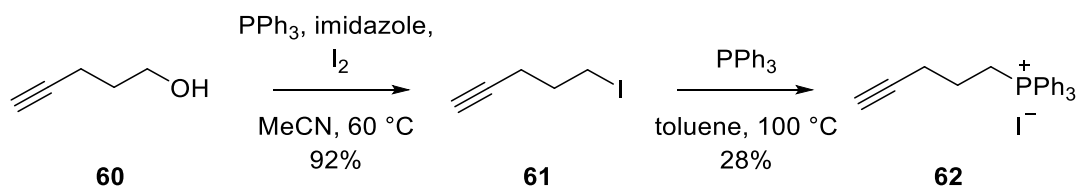
次に、パラジウム炭素を用いて水素還元を行い、メチル基に変換して化合物 **58** を 86%の収率で得ることができた。その後、TBAF を用いて TBS 基の脱保護を行い、化合物 **59** を 33%の収率で得た。さらに、Jones 酸化を行い、98%の収率で化合物 **27** を得ることができた (Scheme 19)。



Scheme 19. 化合物 **27** の合成.

## 2-7 Wittig 塩 50 の調整

スパタン型ジテルペン化合物の合成で DIBAL (Diisobylaluminum hydride) 還元により得られた化合物 **55** から末端アルキンを持つメチレン鎖に変換するため、Wittig 反応を調べた<sup>22</sup>。Appel 反応により Wittig 試薬の合成を進め、市販の pent-4-yn-1-ol (**60**) をアセトニトリル溶媒中で PPh<sub>3</sub> (Triphenyl phosphine) と imidazole と反応させ、その後ヨウ素を加えた。室温では反応は進まなかったが、60 °C に加熱することで 92% の収率で 5-iodopent-1-yne (**61**) を得ることができた。その後、得られた中間体 **61** をトルエン溶媒中で PPh<sub>3</sub> と 100 °C で反応させ、Wittig 塩 **62** を得ることができた (Scheme 20)。

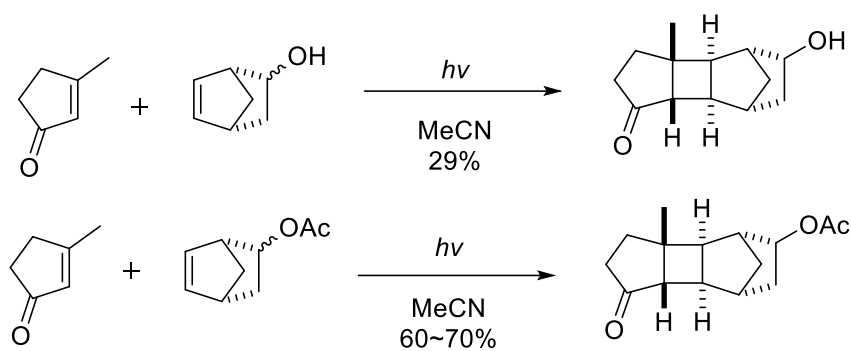


Scheme 20. Wittig 塩 **62** の合成.

### 3章 光[2+2]反応における反応性の違いについて

#### 3-1 光[2+2]反応における反応収率

光[2+2]環化付加反応を検討した結果、最も高収率が得られたのは出発物質として OAc 基を有する化合物を用いた場合であった。この結果をもとに、反応性の違いを明らかにするため、密度汎関数理論 (DFT) 計算を用いて HOMO\* および LUMO のエネルギーを解析した<sup>23</sup> (Scheme 21)。



**Scheme 21.** 光[2+2]反応における反応収率の結果.

### 3-2 DFT 計算

密度汎関数理論 (DFT) は、電子密度を基に電子的エネルギーを求める計算手法である。その中でもエネルギー  $E$  と電子密度を紐づける汎関数の一つとして B3LYP が知られている。また、量子化学計算を利用できるプログラムには多くの選択肢があり、最も広く利用されているのが Gaussian である。その他に Orca、Psi4、GAMESS、Firefly などが存在する。本研究では、DFT 計算 (B3LYP 6-31G\*) において、Orca 6.0.1、Psi4、Gaussian、GAMESS を使用した。

### 3-2-1 Orca 6.0.1

ORCA は Neese によって開発された量子化学計算プログラムである。Gaussian に比べて使用例は少ないものの、頻度にバージョンアップが行われており、最先端の計算手法を容易に適用できる点が特徴である。また、豊富な機能を備えつつ、アカデミック用途では無償で利用できるも大きな利点である。

本研究では Orca 6.0.1 を用いて、光照射による励起状態の HOMO\*エネルギーおよび LUMO エネルギーを解析した (Figure 10)。その結果、励起状態での HOMO\*エネルギーは  $-0.943 \text{ eV}$  であった。また、OH 基を持つ化合物 **49** の LUMO のエネルギーは  $+0.746 \text{ eV}$  であるのに対し、OAc 基を有する 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) の LUMO のエネルギーは  $+0.519 \text{ eV}$  であり、OAc 基の方が LUMO のエネルギーが低下することが確認された。

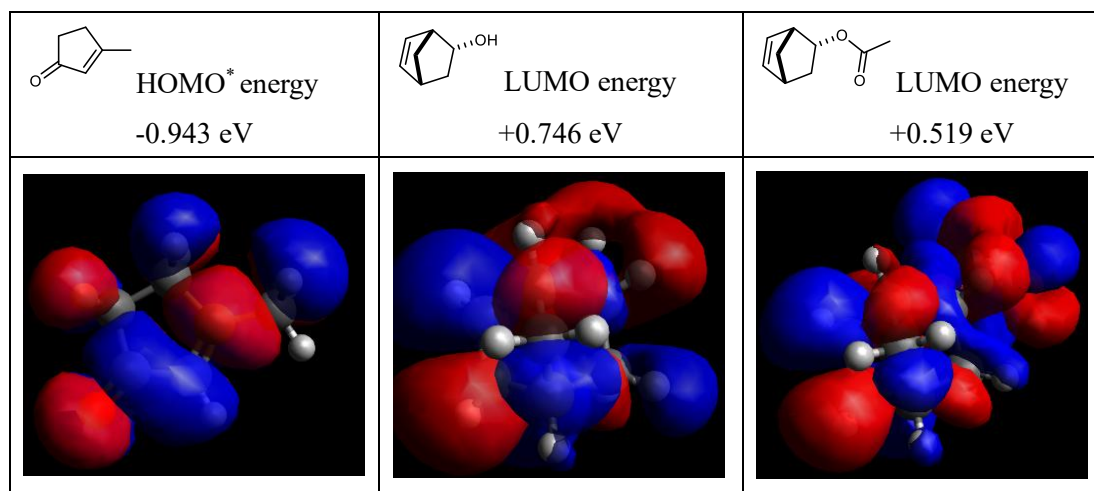


Figure 11. Orca 6.0.1.

### 3-2-2 Psi4

Psi4 を用いた場合、励起状態の HOMO\* のエネルギーは  $-1.037\text{ eV}$  であった。また、OH 基を持つ化合物 **49** の LUMO のエネルギーは  $+0.654\text{ eV}$  であるのに対し、OAc 基を持つ 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) の LUMO のエネルギーは、 $+0.426\text{ eV}$  であり、Orca 6.0.1 の場合と同様に OAc 基の LUMO のエネルギーの低下が見られた。

### 3-2-3 Gaussian

Gaussian は、量子化学計算において最も広く利用されているプログラムであり、分子構造の最適化や反応の予測に必要な電子構造計算を行うために使用される。計算化学の分野で高い評価を受けている一方で、ライセンスの取得には高額な費用がかかるという制約がある。

今回、Gaussian を使用した場合、励起状態の HOMO\* のエネルギーは、 $-0.248\text{ eV}$  であった。また、OH 基を持つ化合物 **49** の LUMO のエネルギーは  $-0.008\text{ eV}$  であるのに対し、OAc 基を持つ 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) の LUMO のエネルギーは、 $-0.016\text{ eV}$  であり、Orca 6.0.1 および Psi4 の結果と一致して、OAc 基が LUMO のエネルギーを低下させる傾向が示された (Figure 11)。

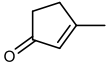
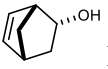
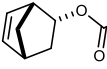
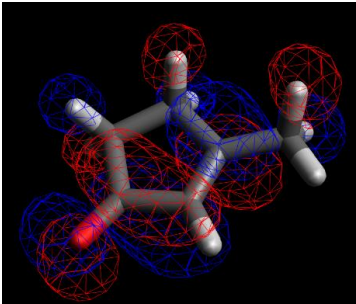
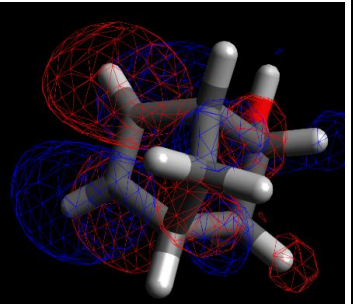
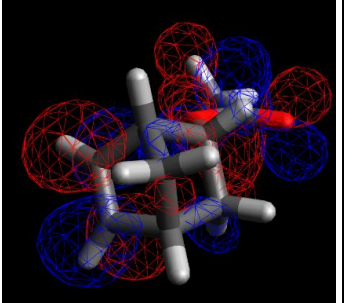
 HOMO* energy -0.248 eV	 LUMO energy -0.008 eV	 LUMO energy -0.016 eV
		

Figure 11. Gaussian.

### 3-2-4 GAMESS

GAMESS は、Gaussian に次ぐ規模の利用実績を持つ量子化学計算プログラムである。高度な機能を備えていながらも無償で利用できる点が大きな特徴であり、多くの研究者に利用されている。

本研究では、GAMESS を用いて解析した場合、励起状態の HOMO\* のエネルギーは、-25.693 eV であった。また、OH 基を持つ化合物 **49** の LUMO のエネルギーは +20.288 eV であるのに対し、OAc 基を持つ 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) の LUMO のエネルギーは、+14.512 eV であり、OAc 基の LUMO のエネルギーの低下が確認された。

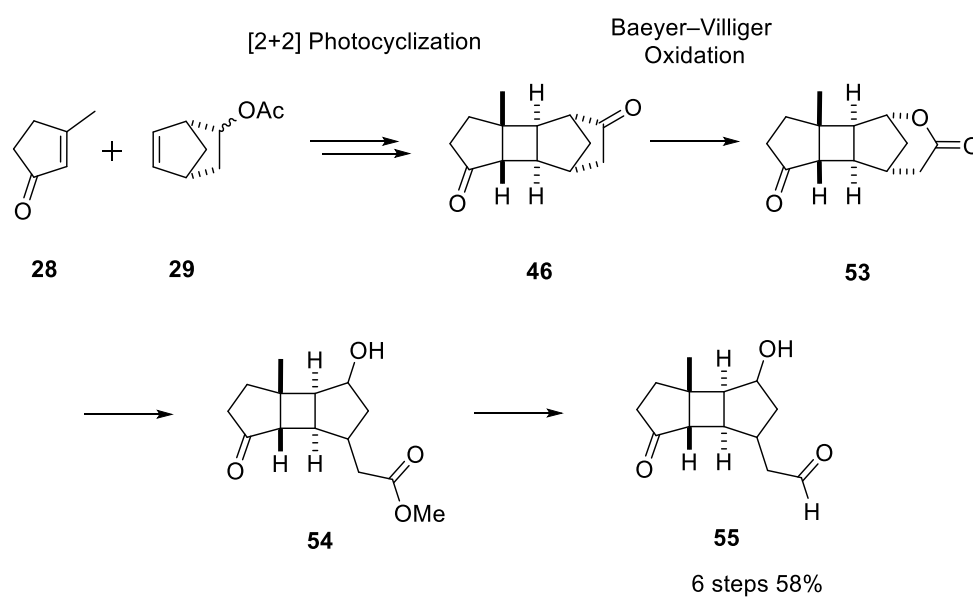
### 3-3 DFT 計算結果

DFT 計算の結果、使用した量子化学計算ソフトウェア間で数値に差異があるものの、OAc 基の存在が一貫して LUMO のエネルギーを低下させる傾向を示していることを明らかにした。一般に、HOMO と LUMO のエネルギー差が小さいほど化学反応が進行しやすいことが知られており、本研究では OAc 基を持つ化合物が反応収率の向上に寄与する要因であることが示された。この結果は、OAc 基の電子吸引性と OH 基の電子供与性が大きく関与していると考えられる。電子吸引基であるアセチル基は電子を引き寄せることで、化合物が外部から電子を取り込みやすくなり、結果として LUMO のエネルギーを低下させる。一方、OH 基は電子供与性であるため、LUMO のエネルギーの低下が抑制される傾向にあると推察される。これらの特性により、OAc 基を有する化合物では HOMO と LUMO のエネルギー差が縮小し、反応効率が向上したと結論付けられる。

## 4章 総括

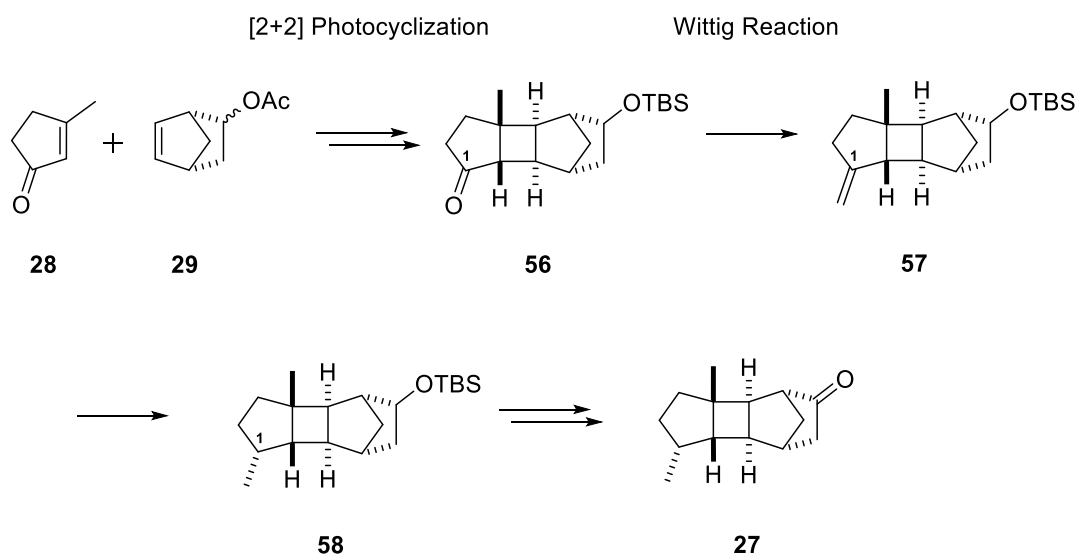
### 4-1. 非天然型スパタン型化合物の効率的な合成経路の確立

市販の 3-methyl-2-cyclopentenone (**28**) と 5-norbornene-2-yl acetate (**29**) を出発原料とし、[2+2]光環化付加反応を用いてスパタン骨格を構築した。さらに、反応容器の最適化により、安定した収率でのスケールアップにも実現した。その後、Baeyer-Villiger 酸化、加水分解、DIBAL 還元を含む 6 段階の合成を経て、化合物 **55** を総収率 58%で得ることができた (Scheme 21)。



Scheme 21. 化合物 **55** の合成.

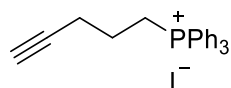
さらに、1位のカルボニル基をメチル基に変換した非天然型スパタン型化合物の合成にも成功した。化合物 **51** を TBS 基でアルコール保護した後、強塩基として methyl lithium を用いた Wittig 反応により、1位のケトンを実アルケンへと変換した。その後、パラジウム炭素を用いた水素還元でメチル基に変換し、続いて TBS 基の脱保護と Jones 酸化を経て、化合物 **27** を合成することに成功した (Scheme 22)。



Scheme 22. 化合物 **27** の合成.

## 4-2. Wittig 試薬の合成

末端アルキンを有するメチレン鎖に変換するため、Wittig 試薬を調製した。まず、Appel 反応を用いて Wittig 塩を合成し、反応性を向上させるために温度を 60 °C にまで加熱することが重要であることが確認された (Scheme 23)。



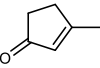
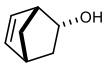
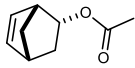
Wittig salt (**62**)

**Scheme 23.** Wittig 塩 **62** の合成.

### 4-3. 光[2+2]反応における反応性についての DFT 計算

光[2+2]環化付加反応において、出発物質として OAc 基を有する化合物を用いた場合、最も高い収率でスパタン骨格の合成に成功した。この結果を踏まえ、反応性の違いを解明するため、密度汎関数理論 (DFT) 計算を用いて HOMO\* および LUMO のエネルギーを解析した。

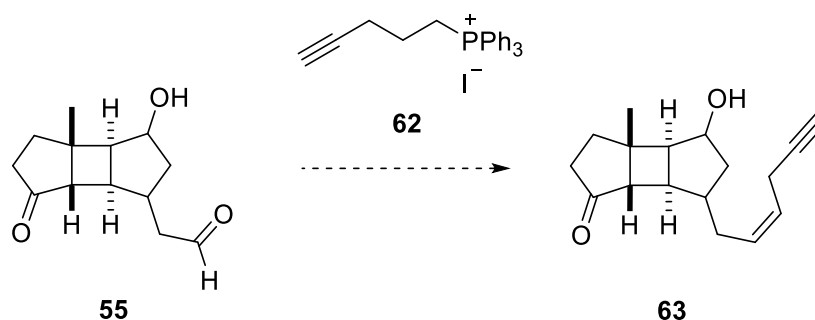
本研究では、DFT 計算 (B3LYP/6-31G\*) を Orca 6.0.1、Psi4、Gaussian、GAMESS を用いて実施した。その結果、OAc 基の存在が一貫して LUMO のエネルギーを低下させることを明らかにした (Figure 12)。また、一般に HOMO と LUMO のエネルギー差が小さいほど化学反応が進行しやすいため、OAc 基を持つ化合物が反応収率の向上に寄与する要因であることが示された。さらに、この結果は、OAc 基の電子吸引力および OH 基の電子供与性が大きく関与していると考えられる。具体的には、電子吸引基である OAc 基が電子を引き寄せることで LUMO エネルギーが低下し、HOMO と LUMO のエネルギー差が縮小することで反応効率が向上したと推察される (Table 6)。

	 HOMO* energy	 LUMO energy	 LUMO energy
Orca 6.0.1	-0.943 eV	+0.746 eV	+0.519 eV
Psi4	-1.037 eV	+0.654 eV	+0.426 eV
Gaussian	-0.248 eV	-0.008 eV	-0.016 eV
GAMESS	-25.693 eV	+20.288 eV	+14.512eV

**Table 6.** DFT 計算結果

#### 4.4. 今後の展望

今後は、合成した非天然型スパタン型化合物を出発物質とし、Wittig 試薬を用いて、樹脂への結合に必要な末端アルキンを含むメチレン鎖へと誘導し、化合物 **63** への変換を行う予定である (Scheme 24)。次に、この非天然型化合物 **63** をクリック反応により高分子素材に結合させる計画である。このように、高分子に天然物を固定化する方法は、将来的に磯焼け防止策として実現可能な技術として確立されることが期待される。



Scheme 24. 今後の展望.

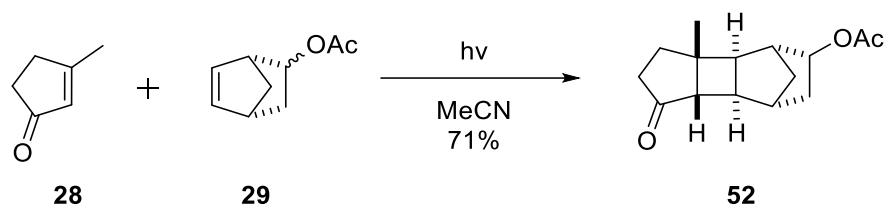
## 実験の部

### **Materials and Methods.**

#### **General procedures.**

Unless stated otherwise, anhydrous reactions were conducted in flame-dried glassware under an atmosphere of argon using commercially available anhydrous solvents. Thin-layer chromatography (TLC) was conducted with silica gel 60 F254 pre-coated plates (0.25 mm) and visualized using a combination of UV and molybdato-phosphoric acid staining. Silica gel 60N (neutral, sphere, particle size 0.063-0.210 mm) was used for column chromatography.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-ECZ400 (400 MHz) spectrometer. Data for  $^1\text{H}$  spectra are reported as follows: chemical shift ( $\delta$  ppm), multiplicity, coupling constant ( $J$ ) (Hz), integration and are referenced to the residual solvent peak 7.26 ppm for  $\text{CDCl}_3$ , or 0.00 ppm for TMS (tetramethylsilane).  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were reported regarding chemical shift (at 100 MHz) and referenced to the residual solvent peak 77.0 ppm for  $\text{CDCl}_3$ . High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained using a Thermo Fisher Scientific Orbitrap Exploris 240 instrument operating in electrospray positive ionization mode.

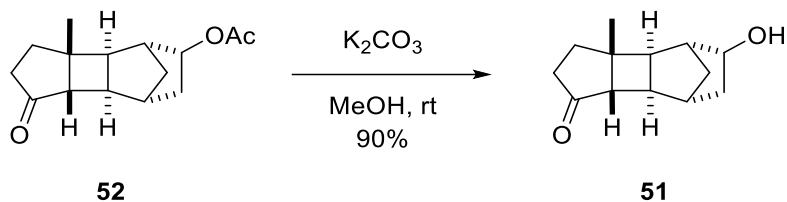
**(3aR\*,3bR\*,4R\*,5R\*,7R\*,7aR\*,7bS\*)-3a-methyl-1-oxodecahydro-1H-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzene-5-yl acetate (52)**



To a clean, dry Pyrex photoreactor under Argon was added the (1*R*\*,2*R*\*,4*R*\*)-bicyclo [2.2.1] hept-5-en-2-yl acetate (0.15 mL, 1.0 mmol) and 3-methylcyclopent-2-en-1-one (0.10 mL, 1.0 mmol) was added in dry MeCN (15 mL). The mixture was irradiated with a light source 356nm. The total irradiation time was 69 h. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting material was purified by column chromatography on silica (EtOAc:Hex=1:1) to give **52** (182 mg, 71 %).

NMR data for **52**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (3H, s), 1.23 (6H, m), 1.68-2.68 (10H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.8, 20.1, 21.2, 23.3, 23.7, 34.1, 37.3, 38.3, 41.0, 45.1, 50.5, 52.9, 54.5, 171.1, 220.7. HRMS (ESI),  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.1485, found 249.1482.

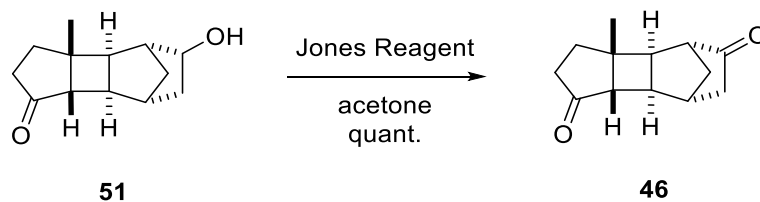
**(3a*R*\*,3b*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,7*R*\*,7a*R*\*,7b*S*\*)-5-hydroxy-3a-methyldecahydro-1H-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzen-1-one (51)**



Potassium carbonate (322 mg, 2.33 mmol) was added to a solution of compound **52** (289 mg, 1.17 mmol) in MeOH (3 mL). The resulting reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq (2 mL), and the solution was extracted with EtOAc ( $\times 3$ ). The combined organic layer was washed with water and brine and then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The resulting material was purified by column chromatography on silica (EtOAc:Hex=1:1) to give the title compound **51** (217 mg, 90 %).

NMR data for **51**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04-2.26 (17H, m), 4.22 (1H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.6, 22.8, 29.2, 30.6, 32.0, 37.2, 38.0, 39.1, 40.8, 44.2, 51.2, 59.4, 217.4. HRMS (ESI),  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  207.1380, found 207.1376.

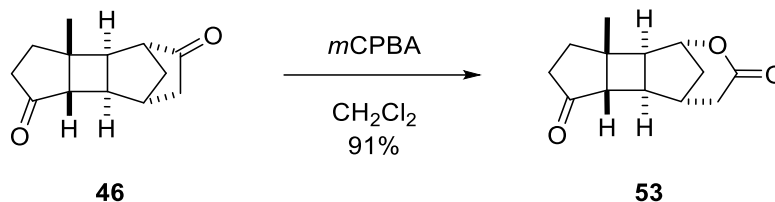
**(3a*R*\*,3b*R*\*,4*R*\*,7*R*\*,7a*R*\*,7b*S*\*)-3a-methyloctahydro-1H-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzene-1,5(2H)-dione (46)**



To a solution of compound **51** (59 mg, 0.29 mmol) in acetone (1 mL) was added Jones Reagent (1.1 mL, 0.29 mmol, 2.5 M) at 0 °C, and the mixture was stirred at the room temperature under argon atmosphere overnight. The reaction was quenched with 2-propanol (2 mL), and the solution was extracted with EtOAc (×3). The combined organic layer was washed with water and brine and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The resulting material was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give compound **46** (61 mg) in 100% yield.

NMR data for **46**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (s, 3H), 1.24-2.78 (m, 15H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.6, 22.8, 29.9, 32.0, 37.2, 38.0, 39.1, 40.8, 44.2, 51.2, 59.4, 217.4, 219.2. HRMS (ESI), *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 227.1043, found 227.1040.

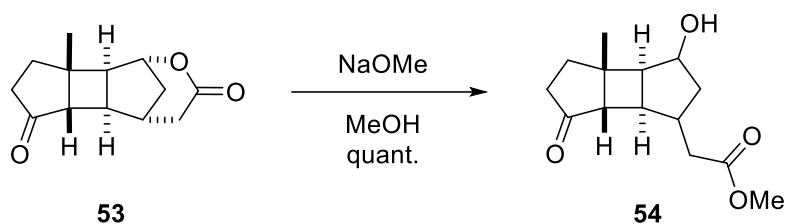
**(1*R*\*,5*R*\*,5*aR*\*,5*bS*\*,8*aR*\*,8*bS*\*)-8a-methyloctahydro-1*H*-1,5-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2-*c*]oxepine-3,6-dione (**53**)**



To a solution of compound **46** (17 mg, 0.080 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) was added *m*CPBA (14 mg, 0.080 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred 4h at room temperature. The reaction was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were washed with saturated sodium bicarbonate (1 mL) and brine, then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated in vacuo to give compound **53** (17 mg) in 91% yield.

NMR data for **53**:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (s, 3H), 1.20-2.60 (12H), 4.35 (d, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.2, 33.0, 34.0, 34.8, 36.3, 42.2, 43.9, 44.8, 46.8, 49.1, 50.3, 171.4, 213.7. HRMS (ESI),  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  221.1172, found 221.1170.

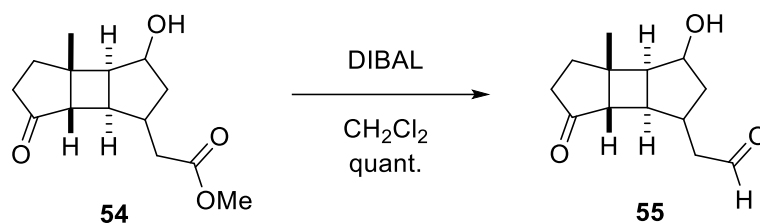
**(3a*R*\*,3b*S*\*,6a*R*\*,6b*S*\*)-4-hydroxy-6-(2-oxopropyl)octahydrocyclobuta[1,2:3,4]di[5]annulen-1(2H)-one (54)**



To a solution of compound **53** (15 mg, 0.070 mmol) in MeOH (1 mL) was added NaOMe (4.0 mg, 0.070 mmol), and the mixture was stirred at the room temperature under argon atmosphere for 5 h. The reaction was quenched with HCl aq (1 mL), and the solution was extracted with EtOAc (×3). The combined organic layer was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to yield a compound **54** (18 mg) 100% yield.

NMR data for **54**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-2.68 (17H), 3.64 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.8, 29.2, 31.9, 34.0, 36.0, 39.5, 43.2, 43.9, 46.9, 49.1, 50.3, 51.6, 174.7, 215.2. HRMS (ESI), *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 275.1254, found 275.1250.

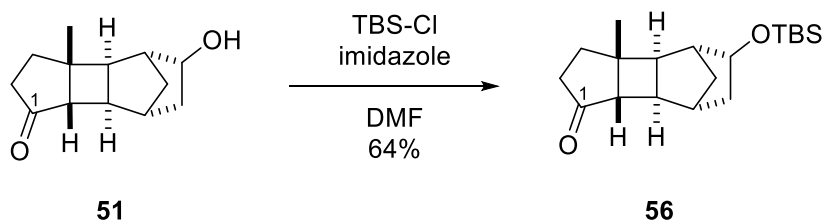
2-((3a*S*\*,3b*R*\*,6a*S*\*,6b*R*\*)-3-hydroxy-3b-methyl-6-oxodecahydrocyclobuta[1,2:3,4]di[5]annulen-1-yl)acetaldehyde (**55**)



To a solution **54** (37 mg, 0.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added DIBAL (1.0 M) (0.19 mL, 0.19 mmol), and the resulting solution was stirred at 0 °C under argon atmosphere for 30 min. The reaction was quenched with MeOH (1 mL), and 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aq (1 mL) was added to the mixture. After the mixture was stirred for 2 h, the solution was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution was filtered through Celite. The resulting material was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc:Hex=1:1) to give compound **55** (32 mg) in 98% yield.

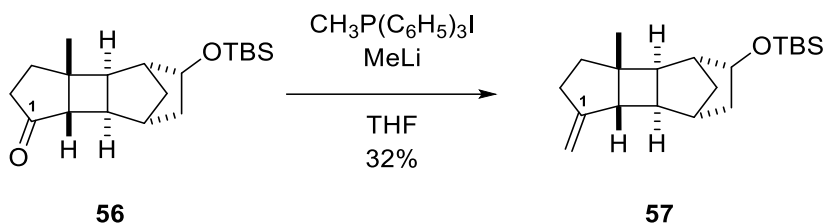
NMR data for **55**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94-2.71 (15H), 4.25 (m, 1H), 9.72 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.7, 23.5, 31.4, 33.2, 34.5, 35.3, 35.9, 37.1, 40.0, 44.1, 45.2, 50.2, 54.5, 202.8, 215.2.

**(3a*R*\*,3b*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,7*R*\*,7a*R*\*,7b*S*\*)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3a-methyldecahydro-1*H*-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzen-1-one (**56**)**



To a solution of compound **51** (159 mg, 0.770 mmol) in DMF (5 mL) were added TBS-Cl (238 mg, 1.54 mmol) and imidazole (107 mg, 1.54 mmol), and the mixture was stirred at the room temperature under argon atmosphere for 20 h. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq (3 mL), and the solution was extracted with EtOAc ( $\times 3$ ). The combined organic layer was washed with water, and brine, then dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the extract was concentrated, the resulting material was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ :3 g, EtOAc:Hex = 1:1) to give compound **56** (564 mg) in 64% yield.

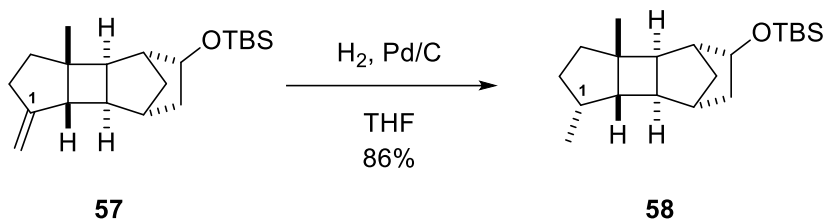
**tert-butyl dimethyl(((3a*R*\*,3b*R*\*,4*R*\*,5*R*\*,7*R*\*,7a*R*\*,7b*R*\*)-3a-methyl-1-methylenedecahydro-1H-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzen-5-yl)oxy)silane (**57**)**



A suspension of methyltriphenylphosphonium iodide (468 mg, 1.14 mmol) in THF (3 mL) was cooled to 0 °C and treated with methyllithium (3.1 M, 0.32 mL, 0.99 mmol). The mixture was stirred 1 h at the room temperature and then cooled to 0 °C. Ketone **56** (158 mg, 0.49 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added. After being stirred 5 h at the room temperature, water (1 mL) was added and the resulting mixture stirred vigorously 30 min, poured into saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL), and extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The extracts were serially washed with water (3 × 5 mL) and then with brine solution (5 mL). Solvent was removed from the combined extracts by rotary evaporation after being dried over anhydrous sodium sulfate. After the extract was concentrated, the resulting material was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>:6 g, EtOAc:Hex = 1:10) to give pure methylidene ketone **57** (51 mg) in 32% yield.

NMR data for **57**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.01 (m, 6H), 0.86 (m, 9H), 0.98 (m, 3H), 1.26-2.42 (m, 12H), 4.12 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.65 (d, 1H).

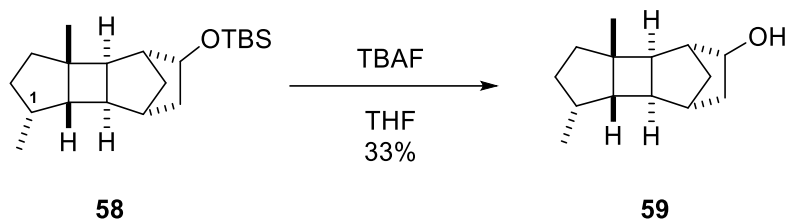
**tert-butyl(((1*R*\*,3*aS*\*,3*bR*\*,4*R*\*,5*R*\*,7*R*\*,7*aS*\*,7*bS*\*)-1,3*a*-dimethyldecahydro-1*H*-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzen-5-yl)oxy)dimethylsilane (**58**)**



A mixture of the methylidene ketone **57** (75 mg, 0.24 mmol) in THF (2 mL) and Pd/C (5 mg prereduced) was stirred under an atmosphere of hydrogen. After filtration through Celite and removal of solvent by rotary evaporation. The resulting material was purified to give pure methylidene ketone **58** (65 mg) in 86% yield.

NMR data for **58**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.01 (m, 6H), 0.84-1.80 (m, 29H), 4.08 (m, 1H).

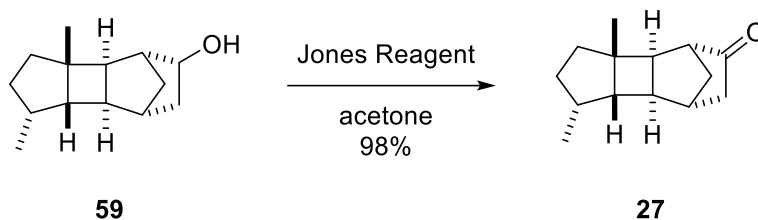
**(1*R*\*,3*aS*\*,3*bR*\*,4*R*\*,5*R*\*,7*R*\*,7*aS*\*,7*bS*\*)-1,3*a*-dimethyldecahydro-1*H*-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzen-5-ol (**59**)**



To a solution of compound **58** (60 mg, 0.19 mmol) in THF (1 mL) was added TBAF (0.20 mL, 0.19 mmol), and the mixture was stirred at the room temperature under argon atmosphere for 16 h. The reaction was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq (1 mL), and the solution was extracted with EtOAc ( $\times 3$ ). The combined organic layer was washed with water and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the extract was concentrated, the resulting material was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc:Hex=1:1) to give compound **59** (13 mg) in 33% yield.

NMR data for **59**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-2.18 (m, 21H), 4.20 (m, 1H).

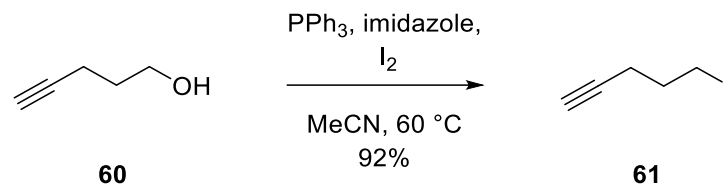
**(1*R*\*,3*aS*\*,3*bR*\*,4*R*\*,7*R*\*,7*aS*\*,7*bS*\*)-1,3*a*-dimethyldecahydro-5*H*-4,7-methanocyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzen-5-one (**27**)**



To a solution of compound **59** (17 mg, 0.080 mmol) in acetone (1 mL) was added Jones Reagent (0.030 mL, 0.080 mmol, 2.5M) at 0 °C, and the mixture was stirred at the room temperature under argon atmosphere overnight. The reaction was quenched with 2-propanol (1 mL), and the solution was extracted with EtOAc (×3). The combined organic layer was washed with water and brine and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The resulting material was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give compound **27** (16 mg) in 98% yield.

NMR data for **27**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-2.51 (m, 20H).

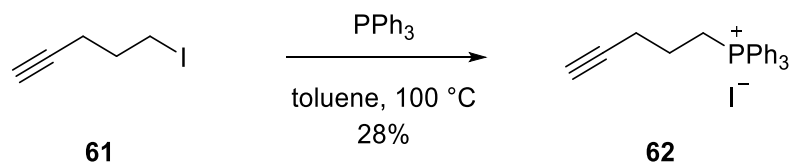
### 5-iodopent-1-yne (61)



Triphenylphosphine (1.2 g, 4.5 mmol), imidazole (0.3 g, 4.5 mmol), and iodine (1.1 g, 4.5 mmol) were added to a solution of pent-3-yn-1-ol (0.3 mL, 3.0 mmol) in anhydrous acetonitrile (5 mL), and the mixture was stirred at 60 °C for 4 h. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica (EtOAc:Hex=3:7) to give **61** (0.53 g, 92%).

NMR data for **61**: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99-2.02 (m, 3H), 2.32 (t, 2H), 3.31 (t, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.0, 19.3, 31.7, 69.4, 82.2.

**Pent-4-yn-1-yltriphenylphosphonium iodide (62)**



Triphenylphosphine (553 mg, 2.11 mmol) was added to a solution of **61** (410 mg, 2.11 mmol) in toluene (5 mL) and the mixture was stirred at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  overnight. The solvent was removed and column chromatography on silica (DCM/methanol, 20:1) yielded **62** (308 mg, 28%) as a white solid.  $R_f = 0.25$  (DCM/methanol, 20:1).

NMR data for **62**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90 (m, 2H), 2.01 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 2.70 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 7.72 (m, 6H), 7.84 (m, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.2, 21.7, 22.1, 70.7, 82.3, 117.2, 130.6, 133.7, 135.3. HRMS (ESI),  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{IP} [\text{M}+\text{H}]^+$  457.0577, found 457.0568.

## 参考文献

1. Miura H, Ito Y, Suenaga Y (2018) *J. Coast. Res.* 85: 391-395.
2. Belleza D. F.C, Urae T, Tanimae S, Toyama K, Isoda A, Nishihara G. N (2023) *PeerJ.* 11: e15511.
3. Kurata K, Suzuki M, Shiraishi K, Taniguchi K (1988) *Phytochemistry.* 27: 1321-1324.
4. Gerwick W. H, Fenical W (1983) *J. Org. Chem.* 48: 3325-3329.
5. Suzuki M, Yamada H, Kurata K (2002) *J. Nat. Prod.* 65: 121-125.
6. Li L, Sheng L, Wang C, Zhou Y, Huang H, Li X, Li J, Mollo E, Gavagnin M, Guo Y (2011) *J. Nat. Prod.* 74: 2089-2094.
7. Kurata K, Taniguchi K, Shiraishi K, Suzuki M (1990) *Phytochemistry.* 29: 3453-3455.
8. Kolb H. C, Finn M. G, Sharpless K. B (2001) *Angew. Chem. Int. Ed.* 40: 2004-2021.
9. Tiwari V. K, Mishra B. B, Mishra K. B, Mishra N, Singh A. S, Chen X (2016) *Chem. Rev.* 116: 3086-3240.
10. Punna S, Kaltgrad E, Finn M. G (2005) *Bioconj. Chem.* 16: 1536-1541.
11. Salomon R. G (1991) Synthesis of a Cancer Growth-Inhibiting Diterpene: Spatol (Chap 10). In: Lindberg, T. (Ed). *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Vol 3: Academic Press, Inc. London, UK, pp 381-416.
12. Salomon R. G, Sachinvala N. D, Roy S, Basu B, Raychaudhuri S. R, Miller D. B, Sharma R. B (1991) *J. Am. Chem. Soc.* 113: 3085-3095.
13. Mascitti V, Corey E. J (2006) *J. Am. Chem. Soc.* 128: 3118-3119.
14. Miesch L, Welsch T, Miesch M (2013) *Org. Biomol. Chem.* 11: 4025-4029.
15. Snider B. B, Hui R. A. H. F, Kulkarni Y. S (1985) *J. Am. Chem. Soc.* 107: 2194-2196.
16. Harmata M., Rashatasakhon P (2001) *Org. Lett.* 3: 2533-2535.
17. Hoshikawa T, Tanji K, Matsuo J, Ishibashi H (2012) *Chem. Pharm. Bull.* 60: 548-553.

18. Brown H. C, Peters E. N, Ravindranathan M (1975) *J. Am. Chem. Soc.* 97, 26, 7449-7453.
19. Tsuchiya D, Tabata M, Moriyama K, Togo H (2012) *Tetrahedron*. 68: 6849-6855.
20. Steves J. E, Stahl S. S (2013) *J. Am. Chem. Soc.* 135: 15742–15745.
21. Kazimer L. S, Travis R. B, Tehshik P. Y (2016). *Chem. Rev.* 116: 10035–10074.
22. Hotling S, Haberlag B, Tamm M, Collatz J, Mack P, Steidle J. L. M, Vences M, Schulz S (2014) *Chem. Eur. J.* 20: 3183-3191.
23. Neese, Frank (2012). “The ORCA program system”. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2 (1): 73–78. doi:10.1002/wcms.81

## 謝辞

本論文の作成にあたり、実験操作や研究の背景、考え方を一から懇切丁寧にご指導くださった久世雅樹教授に、心より御礼申し上げます。有機合成分野において初学者であった私に、天然物合成研究の初歩から修士論文、博士論文作成に至るまで、終始熱心なご指導を賜り、また研究以外の場面でも数多くの助力をいただきました。心より感謝申し上げます。

また本研究を進めるにあたり、ご多忙な中、様々な面で貴重なご指導をくださった宇野知秀教授および木村行宏教授にも、深く感謝申し上げます。

さらに、時には友人として多くの苦悩や喜びを共有してくれた後輩の皆さん、そして研究室に関わる全ての方々に、感謝の意を表します。

最後に、私が何一つ不自由なく学生生活を送ることができたのは、両親や家族の支えがあったからに他なりません。苦しい時には力強い励ましを与え、常に温かく見守り続けてくれたことに、心より感謝いたします。

本研究は、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JPMJSP2148) の支援を受けて実施されました。このご支援がなければ、本研究をここまで進めることはできませんでした。心より感謝申し上げます。