

ゴマダラク톤の合成研究 その1

山澤 広之・小野 裕嗣*

*(独) 農研機構 食品総合研究所

Abstract

Two or more elements that exist in female outside of the body take part in a male mating behavior of White-spotted longicorn beetle *Anoplophora malasiaca* (Thomson) (Coleoptera: Cerambycidae). The chemical structure of three materials were reported from the analysis of NMR, MS and CD as a high polar constituent. It aimed at the fixation of the chemical structure of these compounds by total synthesis that were able to obtain only a small amount and identification as the active ingredient, and the synthesis route and the reaction condition were examined. The brominated compound that it was the side chain, carboxylic acid and the ketone from D-ribonolactone that became the main structure was able to be obtained

1. 序論

動物個体より体外に放出され、同種他個体に特異的な反応を引き起こす生理活性物質であるフェロモンは、雌雄間の交信に用いられる性フェロモン、アリが放出する道しるべフェロモン、社会性昆虫がそのカーストを維持するために用いられる階級分化フェロモン等が知られている。1959年にButenandtらによりカイコガの性フェロモンであるBombykolが同定されて以来¹、性フェロモン研究は農業上の重要性和、生物検定の容易さにより、主として鱗翅目蛾類昆虫において行われてきた。近年の分析技術の進歩により、ごく微量での同定が可能になってきており、現在までに様々な物質が同定されてきている。鱗翅目昆虫以外での性フェロモン研究はあまり多くはなく、ゴキブリやカメムシ、コガネムシ等での報告が知られている。

ゴマダラカミキリ *Anoplophora malasiaca* (Thomson) は鞘翅目カミキリムシ科に属する昆虫であり、沖縄を含む本州、朝鮮半島に生息する。幼虫が柑橘類の果樹、ポプラ、柳等の街路樹の幹に入り込み食害し、被害を与える害虫である。幼虫は樹木の幹に入り込み食害することから化学農薬等を用いて直接駆除することは困難であり、また次世代の減少を目的として成虫を化学農薬等を用いて防除するのは近年の環境意識の高まりや、環境負荷等を考慮すると望ましい方法とはいえない。そこで、より環境負荷の低い性フェロモン等を用いた生物的防除を試みることにした。

安居らは100頭分の雌成虫の鞘翅をエーテル抽出し性フェロモン成分を得、シリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて分離したところ、低極性成分が含まれるヘキサン画分、中極性成分である10%酢酸エチル-ヘキサン画分、高極性成分である酢酸エチル画分に活性成分を得た。これら画分は単体、もしくは2成分を組み合わせた混合物では活性が弱く、3種類の混合物においてのみ、抽出物と同等の活性が得られた。また、GC-MS等による分析の結果、低極性成分は8種類の直鎖不飽和炭化水素の混合物であり²、中極性成分はそこから誘導される4種類のケトン体の混合物である³ことが判明した。これら低、中極性化合物については蛾類性フェロモンに類似化合物の報告があり、深谷らによる合成品による生物試験から活性を構成する成分の一部であることが明らかとなっている³。

一方、高極性成分は二次元NMR、CD、MSによる分析の結果、ピシクロ骨格にメチル側鎖を有するモノ不飽和アルコールが結合した多数の不斉炭素を有する3種類の新奇化合物(1)-(3)として構造決定され、ゴマダラク톤 (Gomadalactone A-C) と命名された⁴。また、森はモデル化合物とのCDスペクトルの比較から側鎖付根の絶対配置をRであると報告している⁵ (Fig. 1)。

これら化合物は、類似構造をもつ化合物の天然物としての報告が存在しないことから、活性のみならず有機化学的にも興味深い化合物である。また目的とする飼育昆虫を用いた生物検定、屋外での活性試験などに用いるためには、ある程度まとまった量が必要とされることから、化学合成を行い、併せて絶対配置を含む化学構造の確認を行うことにした。ゴマダラク톤類の特徴である多くの置換基を有するピシクロ骨格は前述のように類似化合

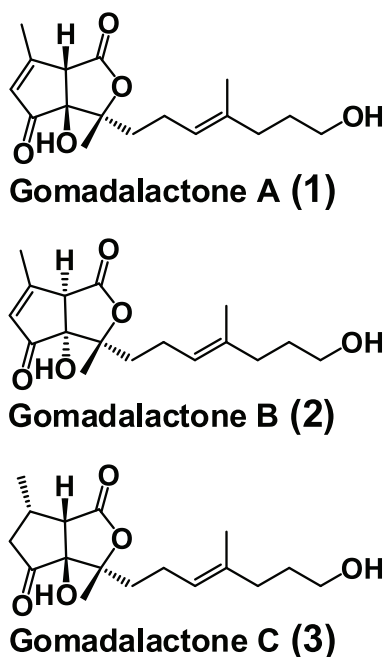


Fig. 1 ゴマダラクトンの構造

物の報告が無いいため全く新たに合成経路を考案することとした。

上記の構造式が示すとおり (2) は (1) のピシクロ環接合部分と側鎖の付け根の絶対配置の組み合わせが異なるジアステレオマー、(3) は (1) のエノン環造の二重結合が還元された類縁体構造を有している。環部分の架橋部分のみ立体配置が異なること、側鎖部分の立体配置は3成分とも共通であること、他の成分が直鎖の不飽和炭化水素であることから、昆虫体内で直鎖の前駆体が生成され、アルドール型環形成の後にラクトン化される、もしくは8員環ラクトンが形成された後、最終ステップとしてアルドール型縮合により架橋が行われ、形成されると考えられる。

生合成経路の仮定をもとに (1) の化合物において図のように電子が動く仮定すると、Fig. 2 の [] 内に示す

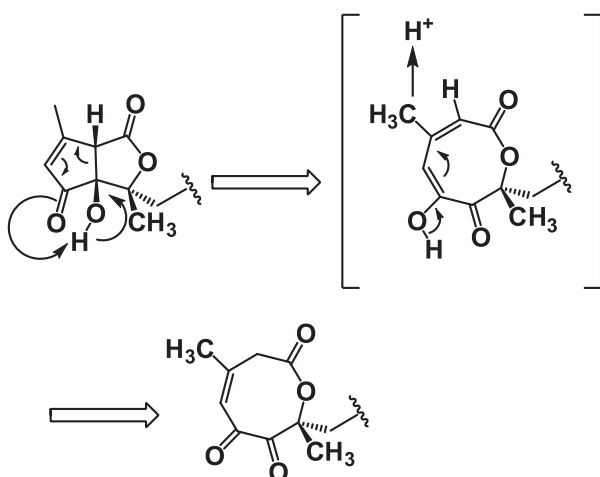


Fig. 2 合成ルートの検討 その1

ような中間体を経て、図のような8員環ラクトンを導くことが可能である。つまり、8員環ラクトンから一段階で目的化合物 (1) を得ることが可能であると考えられる。

そこで、Fig. 3 に示す逆合成経路を用いて目的物 (1) を得る合成戦略を考案した。すなわち、前駆体である (4) の8員環エステルは二重結合部分での切断が可能であると考えられる。二重結合位置で開環した化合物 (5) はエステル部分での切断が可能であり、カルボン酸 (7) と (6) に分離が可能である。(6) は臭化物 (8) とケトン体 (9) に分割可能である。よって、カルボン酸 (7)、臭化物 (8)、ケトン体 (9) をそれぞれ合成し、(8) から誘導されるGrignard試薬を調製し、(9) とカップリングすることにより (6) を合成し、(6) に (7) をエステル付加することにより (5) を得、閉環メタセシスにより (4) を合成したのち、(1) を得ることとした。

本論文では反応中間体であるカルボン酸 (7)、臭化物 (8)、ケトン体 (9) の合成について詳述し、次報においてこれら3化合物のカップリング反応や超高压反応を用いた合成について報告する。

2. 材料と方法

2-1. 分析機器

MPLCのポンプはPLC-5D (東京理化学株式会社) を用い、オンラインデガッサー KT-21 (昭和電工株式会社) で脱気した溶媒を用いた。検出器はRI検出器 SE-11 (昭和電工株式会社)、カラムはSi-5 (株式会社 草野科学) を用いた。

NMR分析にはBruker AVANCE 800、600、500、400 (800MHz、600MHz、500MHz、400MHz) のいずれかを用い内径5mmの試料管にCDCl₃溶液として調製し、テトラメチルシランを内部標準として測定した。

2-2. 試薬

試薬は特別な記載がない場合、東京化成工業株式会社、関東化学株式会社、シグマ アルドリッチ ジャパン株式会社、和光純薬工業株式会社、ナカライテスク株式会社、キシダ化学株式会社の試薬を用いた。

反応溶媒、反応物質は必要に応じ脱水、蒸留して用いた。

2-3. 合成

合成反応の進行および終了の確認は、シリカゲル TLC (Kieselgel 60 F254 0.25 mm, MERCK) を用いて行った。スポットの確認は、二重結合を有する化合物では10%過マンガン酸カリウム水溶液を噴霧、二重結合の存在しない化合物ではアニスアルデヒド、またはヨウ素、または1M-硫酸を噴霧後、ホットプレートで加熱するこ

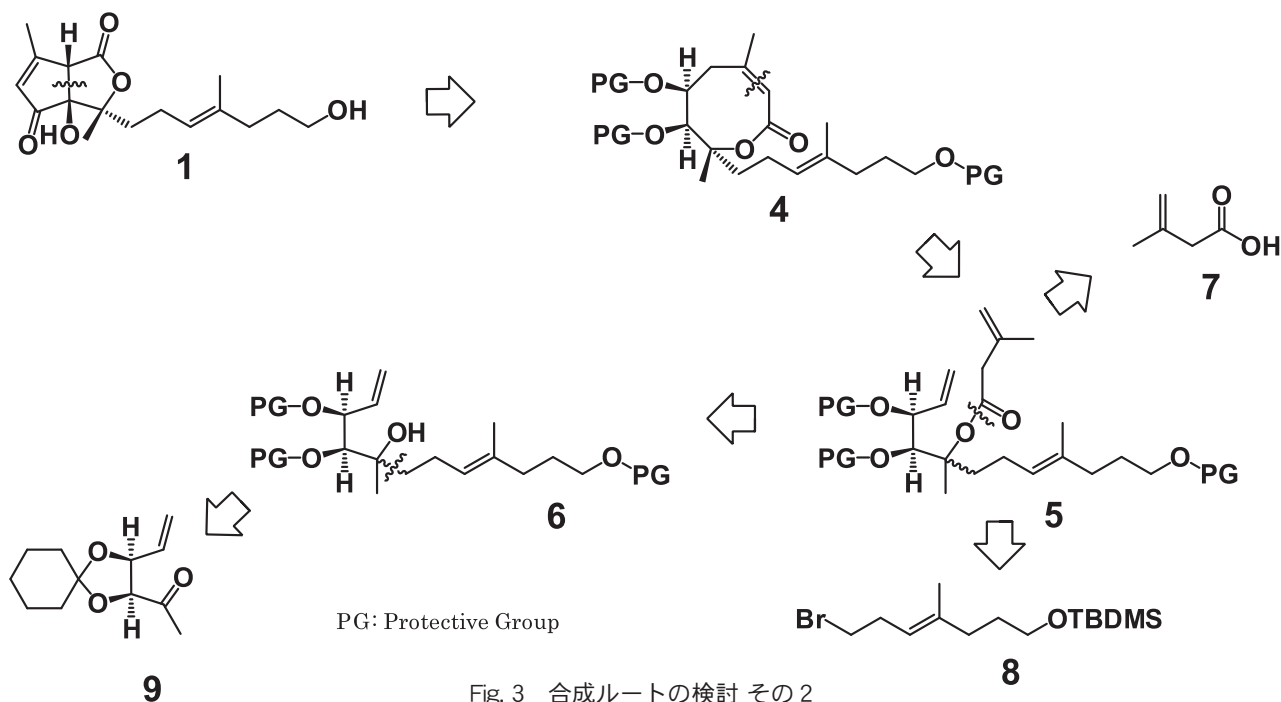


Fig. 3 合成ルートの検討 その2

とにより行った。

反応後、有機溶媒にて抽出を行い、特記を除き抽出液を水、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。この作業を3回繰り返して抽出液を混合し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、エバポレーターにより減圧濃縮を行った。

合成中間体および最終化合物の精製は、主にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い、溶媒はヘキサン、ベンゼン、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール、ジエチルエーテルを極性に応じて使用した。

3. 結果

ケトン体 (9)、臭化物 (8)、カルボン酸 (7) をそれぞれ合成し、化合物を得た。

3-1. ケトン体 (9) の合成

D-Ribonic- γ -lactoneを出発原料とし、Fig. 4のように合成しケトン体 (9) を得た。すなわちLiuらの報告⁶に基づきD-Ribonic- γ -lactoneにCyclohexanoneを反応させ2位、3位のアルコールを保護し (10) を得た。その際、酸は文献のH₂SO₄ではなく、*p*-Toluenesulfonic acid monohydrateを用いて行った。そして4位のアルコールを臭素化し (11) を得た。その後脱臭素化をおこない (12) を得た。還元しテトラヒドロフラン (13) にした後、Wittig反応によりアルコール (14) を得た。次にSwern酸化により目的のケトン体 (9) を得た。

2,3-O-cyclohexylidene D-ribonolactone (10)

1LのナスフラスコにCyclohexanone (MW:98.14)

500ml (475g 4.84mol 49.3eq) を入れ、D-Ribonic- γ -lactone (MW:148.11) 14.55g (98.24mmol) を溶解し、*p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (MW:190.21) 270mg (1.42mmol 0.014eq) を加え、ロータリーエバポレーターで400mmHgに減圧しながら50°Cで2.5時間加熱した。TLCで反応の終了を確認した後 (lactoneのR_f値 0.50、10のR_f値 0.92 ;Hx:EtOAc=1:1)、*p*-TsOHを飽和のNaHCO₃水溶液で中和し、250mlの水、飽和食塩水、EtOAcで抽出した。エバポレーターで70°C、20mmHg程度の条件で未反応のCyclohexanoneを減圧除去し、再結晶とシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、19.39gの白色結晶を得た (収率85%)。融点129-130°C

¹H NMR (600MHz, CDCl₃): 1.35-1.45 (*m*, 2H), 1.50-1.70 (*m*, 8H), 2.66 (*s*, 1H), 3.79 (*b*, *J*=12.1, 1H), 3.98 (*b*, *J*=12.1, 1H), 4.64 (*dd*, *J*=1.9, 1.8, 1H), 4.76 (*d*, *J*=5.5, 1H), 4.83 (*d*, *J*=5.5, 1H)

¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): 23.69, 23.82, 24.75, 34.90, 36.33, 61.93, 75.30, 77.80, 82.94, 113.88, 175.20

(2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-O-cyclohexylidene-2,3-dihydroxy-4-(bromomethyl)butyrolactone (11)

Ar下、500mlの二口フラスコに350mlのCH₂Cl₂に溶解した10 (MW:228.14) 10.7g (48.5mmol) を入れ、CBr₄ (MW:331.63) 48.3g (144.5mmol 3eq)、PPh₃ (MW:262.29) 37.9g (144.5mmol 3eq) を氷冷しながら徐々に加えた。TLC (10のR_f値 0.32、11のR_f値

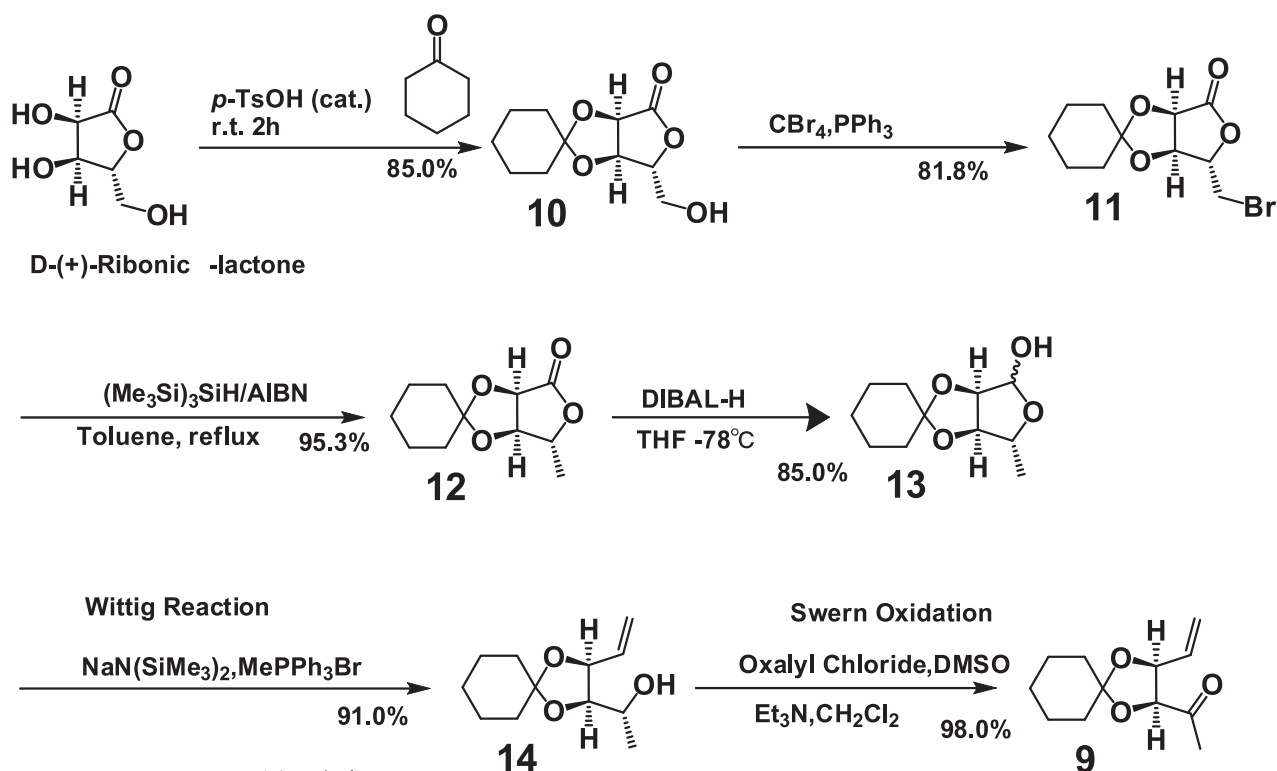


Fig. 4 (9)の合成ルート

0.81;Hx:EtOAc=2:1)にて進行具合を確認しながら30分程度反応させ、原料スポットの消失を確認後、 CH_2Cl_2 を減圧除去し、200mlの飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和食塩水、EtOAcで抽出した。EtOAcで $\text{PPh}_3=O$ をできる限り析出させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、無色の粘性の高い液体13.49gを得た(収率95.5%)。

^1H NMR (600MHz, CDCl_3): 1.35-1.45 (*m*, 2H), 1.50-1.70 (*m*, 8H), 3.64 (*dd*, $J=11.5, 2.5$, 1H), 3.67 (*dd*, $J=11.5, 4.0$, 1H), 4.69 (*d*, $J=6.0$, 1H), 4.96 (*dd*, $J=6.0, 0.1$, 1H), 4.88 (*dd*, $J=4.0, 2.5$, 1H)

^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): 23.68, 23.79, 24.72, 32.87, 34.91, 36.16, 74.96, 78.71, 80.64, 114.68, 173.26

(2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-cyclohexylidene-

2,3-dihydroxy-4-methylbutyrolactone (**12**)

環流装置を付けた100mlの2口フラスコに脱水トルエン35mlを入れ、**11** (MW:291.14) 2.0g (6.88mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SH}$ (MW:248.67 d 0.806) 2.05g=2.55ml (8.26mmol 1.2eq)、AIBN (MW:164.21) 115mg (0.7mmol 0.1eq)を溶解した。予め140°Cに加熱したオイルバスに反応容器を漬け一気に反応させた。TLC (**11**のRf値 0.62、**12**のRf値 0.48 ;Hx:EtOAc=3:1)にて反応の終了を確認後(約30分)、冷却した。抽出せず、ロータリーエバポレーターでトルエンを除去し、シリカゲル

を詰めたショートカラムを用いて粗精製後、再結晶とシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し1.39gの白色結晶を得た(収率95.3%)。融点72-73°C

^1H NMR (600MHz, CDCl_3): 1.39 (*d*, $J=7.0$, 3H), 1.37-1.43 (*m*, 2H), 1.54-1.71 (*m*, 8H), 4.49 (*d*, $J=5.6$, 1H), 4.70 (*q*, $J=7.0$, 1H), 4.78 (*d*, $J=5.6$, 1H)

^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): 19.66, 23.70, 23.81, 24.74, 36.57, 36.40, 74.47, 79.20, 80.03, 114.73, 173.91

(2*RS*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-*O*-cyclohexylidene-3,4-dihydroxy-5-methyltetrahydrofuran-2-ol (**13**)

200mlの2口フラスコに脱水THF 100mlを入れ、**12** (MW:212.24) 2.12g (10mmol)を溶解し、MeOHドライアイス浴にて-78°Cに冷却した。注射器を用いてDIBAL-H (1.5M in toluene) 10ml (15mmol 1.5eq)を25分かけて滴下した。滴下後-70°Cにし、TLC (**12**のRf値 0.79、**13**のRf値 0.64 ;Bz:EtOAc=3:2)にて反応の終了を確認後、450mlの飽和ロッシェル塩水溶液、飽和食塩水、EtOAcで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し粘性の高い無色液体1.79gを得た(収率83.7%)。

(2*R*)-isomer

^1H NMR (600MHz, CDCl_3): 1.23 (*d*, $J=6.7$, 3H), 1.37-1.43 (*m*, 2H), 1.53-1.71 (*m*, 8H), 3.94 (*d*, $J=9.3$, 1H),

4.17 (*dq*, $J=6.7$, 3.0, 1H), 4.39 (*dd*, $J=6.6$, 3.0, 1H), 4.66 (*dd*, $J=6.6$, 4.1, 1H), 5.28 (*dd*, $J=9.3$, 4.1, 1H)

^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): 18.35, 23.54, 23.95, 24.95, 34.47, 36.08, 76.65, 84.56, 85.96, 95.48, 113.03

(2*S*)-isomer

^1H NMR (600MHz, CDCl_3): 1.35 (*d*, $J=7.2$, 3H), 1.37-1.43 (*m*, 2H), 1.53-1.71 (*m*, 8H), 2.56 (*d*, $J=2.4$, 1H), 4.36 (*dq*, $J=7.2$, 0.7, 1H), 4.55 (*dd*, $J=6.0$, 0.7, 1H), 4.67 (*d*, $J=6.0$, 1H), 5.43 (*d*, $J=2.4$, 1H)

^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): 21.74, 23.75, 24.00, 25.05, 34.47, 36.25, 83.56, 85.11, 85.96, 103.46, 113.03

(1*R*,2*S*,3*R*)-2,3-*O*-cyclohexylidene

2,3-dihydroxy-1-methyl-4-penten-1-ol (**14**)

Ar下 100ml の 2 ロフラスコを用いて MePPh_3Br (MW:357.23) 8.97g (25.11mmol 3eq) を 35ml の脱水 THF に溶解し、 $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NNa}$ (MW:183.37 38% in THF 約 380mg/ml) 4.60g=12ml (25.11mmol 3eq) を氷冷下 40分かけて滴下し、滴下後氷冷下 30分攪拌した。**13** (MW:214.24) 1.79g (8.37mmol) を THF 10ml に溶解して 5分かけて滴下したのち、室温に戻した。そのまま一晩攪拌し、TLCにて反応の終了を確認後 (**13** の Rf 値 0.59、**14** の Rf 値 0.68 ; Hx:EtOAc=2:1)、50ml の氷水に反応溶液を注いでクエンチした後、50ml の飽和食塩水、EtOAc で抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色液体 1.55g を得た (収率 87.0%)。

^1H NMR (600MHz, CDCl_3): 1.28 (*d*, $J=6.2$, 3H), 1.36-1.42 (*m*, 2H), 1.53-1.69 (*m*, 8H), 1.76 (*d*, $J=4.4$, 1H), 3.83 (*ddq*, $J=8.0$, 6.2, 4.4, 1H), 3.91 (*dd*, $J=8.0$, 6.3, 1H), 4.65 (*dddd*, $J=7.4$, 6.3, 1.1, 1.0, 1H), 5.31 (*ddd*, $J=10.4$, 1.3, 1.1, 1H), 5.44 (*ddd*, $J=17.2$, 1.6, 1.0, 1H), 6.03 (*ddd*, $J=17.2$, 10.6, 7.4, 1H)

^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): 20.06, 23.72, 24.03, 25.13, 34.76, 37.62, 66.41, 78.40, 81.47, 109.27, 118.46, 134.77

(1*S*,2*R*)-1,2-*O*-cyclohexylidene

1,2-dihydroxy-3-butenyl methyl ketone (**9**)

Ar下 100ml の 2 ロフラスコに $(\text{COCl})_2$ (MW:126.93 d 1.45) 2.49g=1.72ml (19.6mmol 2eq) を 24ml の脱水 CH_2Cl_2 に溶解し、10ml の脱水 CH_2Cl_2 に溶解した DMSO (MW:78.1 d 1.1) 2.30g=2.09ml (29.4mmol 3eq) を -79°C で 20分かけて滴下し、10分間攪拌した。**6**

(MW:212.29) 2.09g (9.8mmol) を 10ml の脱水 CH_2Cl_2 に溶解したものを 10分間かけて滴下した。30分攪拌し、 Et_3N (MW:101.19 d 0.726) 4.46g=6.83ml (49.0mmol 5eq) を 10分かけて滴下し、10分間攪拌し、TLC (**14** の Rf 値 0.45、**9** の Rf 値 0.79 ; Hx:EtOAc=4:1) にて反応の終了を確認後、室温に戻し、50ml の飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和食塩水、EtOAc で抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クーゲルロール (120°C) で蒸留し、粘性の高い無色液体 2.2g を得た (収率 98.0%)。

^1H NMR (800MHz, CDCl_3): 1.40-1.45 (*m*, 2H), 1.55-1.60 (*m*, 2H), 1.61-1.64 (*m*, 2H), 1.67-1.72 (*m*, 2H), 1.82-1.85 (*m*, 2H), 2.14 (*s*, 3H), 4.53 (*d*, $J=8.0$, 1H), 4.84 (*dd*, $J=8.0$, 6.7, 1H), 5.25 (*ddd*, $J=10.4$, 1.4, 1.3, 1H), 5.42 (*ddd*, $J=17.1$, 1.4, 1.4, 1H), 5.67 (*ddd*, $J=17.1$, 10.4, 6.7, 1H)

^{13}C NMR (200MHz, CDCl_3): 23.61, 23.98, 25.88, 28.17, 34.23, 36.71, 78.14, 83.12, 111.43, 118.71, 132.53, 208.16

3-2. 臭化物 (**8**) の合成

3-chloro-1-propanol を出発原料とし、Fig. 5 のように合成し臭化物 (**8**) を得た。すなわち Boehm らの報告⁷ に基づき Grignard 反応を用いたカップリングによりジオール (**15**) を得、その後臭素化し臭化物 (**16**) にした。その後 TBDMSCl によりアルコールを保護し臭化物 (**8**) を得た。

4-cyclopropylpentane-1,4-diol (**15**)

200ml の 2 ロフラスコを用い乾燥 THF 60ml に溶かした 3-chloro-1-propanol (MW:95.54) 5.7g (60.3mmol) に -78°C で MeMgCl (MW:74.79 3M in THF) 5.0g=20.9ml (66.3mmol 1.1eq) を攪拌しながら 20分かけて滴下し、その後、室温に戻し、2時間攪拌し Magnesium Chloride 塩を合成した。別の容器に 1M-HCl で洗浄し、乳鉢ですりつぶして活性化した Mg (MW:24.31) 2.93g (120.6mmol 2eq) を入れ、浸るくらいの THF を入れた。1,2-dibromoethane 200 μl を加えるとともに、ヒートガンによる加熱、攪拌等を駆使し Mg を活性化しながら前述の Magnesium Chloride 塩溶液をカニューラを用いて 90分かけて、反応が継続するように加えた。滴下中 1,2-dibromoethane を 10分ごとに 10 μl ずつ加えた。滴下終了後 4時間ヒートガンで加熱しながら Grignard 試薬を調製した。カニューラで新たな容器に Grignard 試薬を移すことで未反応の Mg を取り除き、攪拌しながら

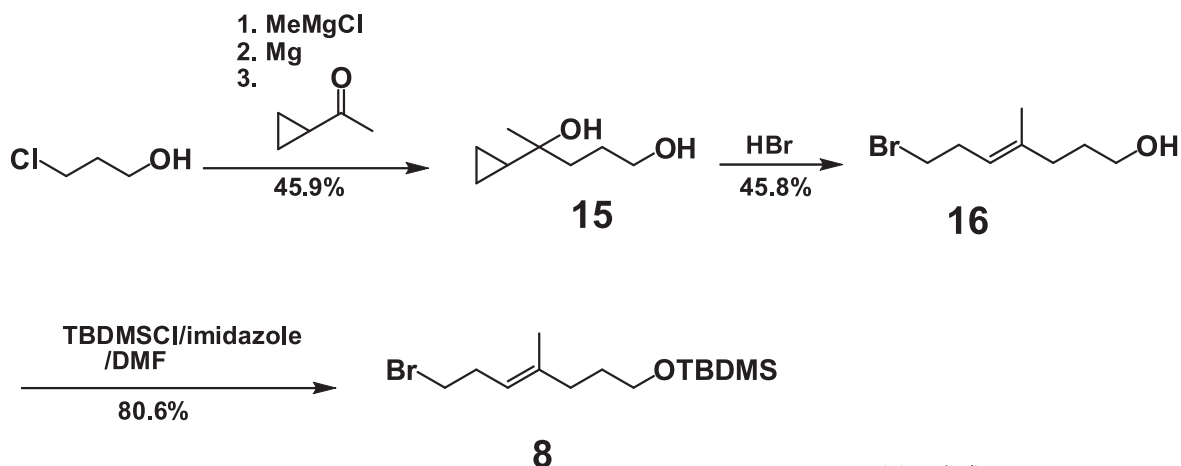


Fig. 5 (8)の合成ルート

-30℃でcyclopropyl methyl ketone (MW:84.12) 5.58g (66.3mmol 1.1eq) を10mlのTHFに溶解し滴下した。室温に戻した後一晩攪拌し、TLC (アルコールのRf値 0.77、**15**のRf値 0.47;Hx:EtOAc=1:4) にて反応の終了を確認後、氷を加えた飽和NH₄Cl水溶液80mlに反応液を注ぎ、クエンチして、EtOAc 80mlを用いて抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粘性の高い透明な液体4.0gを得た (収率45.9%)。

¹H NMR (600MHz, CDCl₃): 0.26 (*m*, 2H), 0.38 (*m*, 2H), 0.88 (*s*, 1H), 1.08 (*s*, 3H), 1.61 (*t*, 2H), 1.78 (*tt*, 2H), 3.64 (*t*, 2H)

¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): 0.46, 0.57, 21.13, 25.80, 26.99, 39.76, 63.24, 70.75

7-bromo-4-methyl-4-hepten-1-ol (**16**)

15 (MW:144.12) 503mg (3.49mmol) を20mlバイアルに入れ、ドライアイス-MeOH浴で-45℃で凝固させた。同じく-45℃に冷却したHBr (MW:80.91 38%水溶液 d 1.48) 1g=4ml (12.4mmol 3.6eq) を一気に注ぎ、手で振りながら反応させた。TLC (**15**のRf値 0.15、**16**のRf値 0.51 ;Hx:EtOAc=2:1) にて反応の終了を確認後50mlの飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水、Et₂Oで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製後、MPLC (Hx:EtOAc=2:1) にて副製する*cis*-体 (Rt. 19.6min) を分離し、目的物である*trans*-体 (Rt. 20.9min) 331.1mgの無色液体を得た (収率45.8%)。

¹H NMR (600MHz, CDCl₃): 1.64 (*s*, 3H), 1.70 (*tt*, 2H), 2.08 (*t*, 4H), 2.58 (*dt*, 2H), 3.35 (*t*, 2H), 3.64 (*t*, 2H), 5.17 (*t*, 1H)

¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): 16.03, 30.53, 32.76, 35.75, 62.30, 121.17, 138.10

1-*tert*-butyldimethylsiloxy-7-bromo-4-methyl-4-heptene (**8**)

20mlの2口ナシフラスコに**16** (MW:207.11) 379.1mg (1.83mmol) を乾燥 DMF 0.4ml 溶解し、0℃でTBDMSCl (MW:150.73) 551.7mg (3.66mmol 2eq) とimidazole (MW:68.05) 485.2mg (7.13mmol 4eq) を攪拌しながら入れ、TLC (**16**のRf値 0.26、**8**のRf値 0.86 ;Hx:EtOAc=4:1) にて反応の終了を確認後 (150分位)、30mlの水、飽和食塩水、Et₂Oで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、468.5mgの無色液体を得た (収率80.0%)。

¹H NMR (600MHz, CDCl₃): 0.03 (*s*, 6H), 0.88 (*s*, 9H), 1.63 (*tt*, 2H), 1.63 (*s*, 3H), 2.04 (*t*, 2H), 2.57 (*dt*, 2H), 3.34 (*t*, 2H), 3.59 (*t*, 2H), 5.14 (*t*, 1H)

¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): -5.28, 16.23, 18.34, 25.96, 30.95, 31.67, 32.86, 35.75, 62.72, 120.85, 138.36

3-3. カルボン酸 (**7**) の合成

diketeneを出発原料とし、Fujisawaraの報告⁸に基づいて合成したが、Grignard試薬は文献の臭素化物ではなくヨウ素化物を使用し、Fig. 6のように合成しカルボン酸 (**7**) を得た。

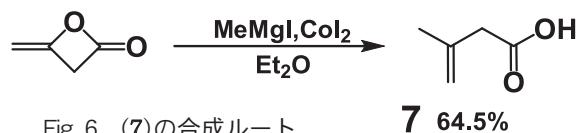


Fig. 6 (7)の合成ルート

3-methyl-3-butenoic acid (**7**)

1000mlの2口フラスコにMg (MW:24.31) 11.7g (480mmol) と480mlのEt₂Oを入れ、MeI (MW:141.94 d 2.28) 68.1g=30ml (480mmol) を室温で30分かけて滴下し、1MのMeMgIのEt₂O溶液を調製した。2000ml

の3口フラスコにCoI₂ (MW:312.74) 13.8g (44mmol 0.11eq) を入れ、Et₂O 1120mlに溶解したものに-78°Cでdiketene (MW:84.07 d 1.1) 33.6g=30.6ml (400mmol) を滴下した。その後、先に調製したMeMgIのEt₂O溶液を30分かけて滴下し、3時間攪拌し、300mlのEt₂O、3M-HCl、6M-NaOH、3M-HCl、飽和食塩水の順で抽出した。100°C、35mmHgで減圧蒸留し、25.8gの透明液体を得た(収率64.5%)。

¹H NMR (600MHz, CDCl₃): 1.84 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.96 (s, 1H)

¹³C NMR (600MHz, CDCl₃): 22.36, 115.35, 137.87, 178.05

4. 考察

目的化合物の前駆体であるカルボン酸(7)を6段階、最終収率50.2%、臭化物(8)を3段階、最終収率16.9%、ケトン体(9)を1段階、最終収率64.5%で得ることが出来た。

カルボン酸(7)は6段階の合成を経て最終収率50.2%であるので、収率よく調製できたと考えられる。

臭化物(8)は3段階で最終収率16.9%と非常に収率が悪い結果となったが、原因のまず第一は収率が45.9%と低い一段階目のカップリング反応である。Grignard試薬の調製時の条件や、カップリング時の温度等の反応条件の最適化によりさらなる高収率が望めると考えられる。Grignard試薬調製時に関しては特にMgの表面の活性化が困難であった。グローブボックス等を用いて無酸素条件下で活性化を行えば、より穏和な条件でGrignard試薬が調整可能であると考えられ、ひいては化合物の高収率につながると考えられる。原因の第二は収率が45.8%と低い二段階目の反応である。幾何異性体の混合物の状態での収率が約60%とさほど高くないのも原因の一つではあるが、目的物である*trans*-体と副生物である*cis*-体がおよそ4:1の割合で生成することも収率低下の一因であると考えられる。反応条件の検討により、この幾何異性体の生成割合を改良することが可能であれば目的物の収率向上に大きく寄与することが考えられる。

引用文献

- Butenandt, A.; Beckman, R.; Hecker, E., (1961) Über den Sexual-lockstoff des Seidenspinners *Bombyx mori*. Reidarstellung and Konstitution. *Z. Physiol. Chem.*, **324**: 71-83
- Fukaya M, Akino T, Yasuda T, Wakamura S, Satoda S, Senda S (2000) Hydrocarbon Components in Contact Sex Pheromone of the White-Spotted Longicorn Beetle, *Anoplophora malasiaca* (Thomson) (Coleoptera: Cerambycidae) and Pheromonal Activity of Synthetic Hydrocarbons. *Entomol Sci* **3** (2):211-218
- Yasui, H., Akino T, Yasuda T, Fukaya M, Ono H, Wakamura S (2003) Ketone components in contact sex pheromone of the white-spotted longicorn beetle, *Anoplophora malasiaca*, and pheromonal activity of synthetic ketones. *Entomologia Experimentalis et Applicata* **107**:167-176
- Yasui H, Akino T, Yasuda T, Fukaya M, Wakamura S, Ono H (2007) Gomadalactones A, B, and C: novel 3-oxabicyclo [3.3.0] octane compounds in the contact sex pheromone of the white-spotted longicorn beetle, *Anoplophora malasiaca*. *Tetrahedron Lett.* **48** (32):5609-5611
- Mori K. (2007) Absolute configuration of gomadalactones A, B and C, the components of the contact sex pheromone of *Anoplophora malasiaca*. *Tetrahedron Lett.* **48** (13): 2395-2400
- Liu D, Caperelli A (1991) A new synthesis of *D*-ribonolactone from *D*-ribose by pyridinium chlorochromate oxidation. *SYNTHESIS* **1991**:933-934
- Boehm M. H., Handa S, Pattenden G, Roberts L, Blake J A, Li W-S (2000) Cascade radical cyclisations leading to steroid ring constructions. Regio- and stereo-chemical studies using ester- and fluoro-alkene substituted polyene acyl radical intermediates. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000** :3522-3538
- Fujisawa T, Sato T, Gotoh Y, Kawashima M, Kawara T (1982) Reaction of Diketene with Grignard Reagents in the Presence of Cobalt Catalyst. A Convenient Method for the Synthesis of 3-Methylenealkanoic Acids Leading to Terpenoids. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55**:3555-3559