

ゴマダラク톤の合成研究 その2

山澤 広之・小野 裕嗣*

*(独)農研機構 食品総合研究所

Abstract

Several components 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 compounds, Gomadalactone A, B and C have been reported from the analysis of NMR, MS and CD as a high polar constituent.

In the previous paper, we have reported the synthesis of three compounds, 3,4-di-*O*-cyclohexylidene-1-hexen-5-one (9), 3-methyl-3-butenic acid (7) and 8-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-bromo-4-methyl-3-heptene (8) that were the synthetic fragments of Gomadalactones. In this report we discussed the synthesis of 8-membered ring compounds from (9) and (7), that was the precursor of bicyclic skeleton of Gomadalactones, by the use of ultra-high pressure condition and metathesis reaction.

要 約

ゴマダラカミキリ *Anoplophora malasiaca* (Thomson) (Coleoptera: Cerambycidae) の雄の配偶行動は雌の体表に存在する複数成分が関与している。そのうち高極性成分として、NMR と MS、CD の解析から三物質の化学構造が報告されている。微量しか得ることのできないこれら化合物の全合成による化学構造の確定と活性成分としての同定を目的とし、合成ルートと反応条件の検討を行なった。

前報ではビシクロ骨格となるケトン体 (9) と、3-メチル-3-ブテン酸 (7)、並びに側鎖となる臭素化物 (8) の合成を報告した。本報では以降の全合成における合成ルートを確認するため、ケトン体 (9) への側鎖アナログの導入、得られた三級アルコールへの超高压条件下のエステル化反応、閉環メタセシスあるいはクロスメタセシス等の反応条件を検討し、8員環前駆体の合成を検討した。

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と、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サン画分、中極性成分である10%酢酸エチル-ヘキササン画分、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るが、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、ビ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、ゴマダラクトン(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)。

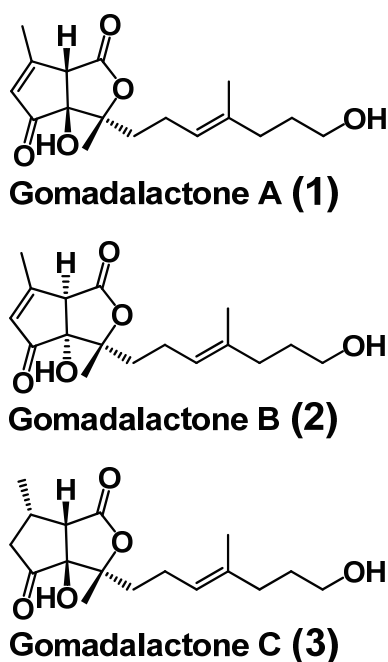


Fig. 1 ゴマダラクトンの構造

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とした。ゴマダラクトン類の特徴である多くの置換基を有するビシクロ骨格は前述のように類似化合物の報告が無い場合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)のビ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合成され、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。

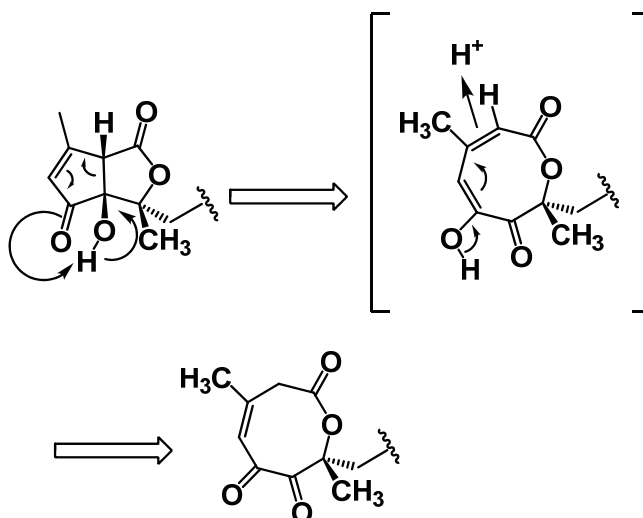


Fig. 2 合成ルートの検討 その1

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、3-メチル-3-ブテン酸(7)と(6)に分離が可能である。(6)は臭素化物(8)とケトン体(9)に分割可能である。よって、3-メチル-3-ブテン酸(7)、臭素化物(8)、ケトン体(9)をそれぞれ合成し、(8)の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。

反応中間体であるビシクロ骨格となるケトン体(9)と、3-メチル-3-ブテン酸(7)、並びに側鎖となる臭素化物(8)はFig. 4に示すように調製し、詳細は前報で記述した6。本報では以降の全合成における合成ルートを確立するため、ケトン体(9)への側鎖アナログの導入、得られた三級アルコールへの超高压条件下のエステル化反応、閉環メタセシスあるいはクロスメタセシス等

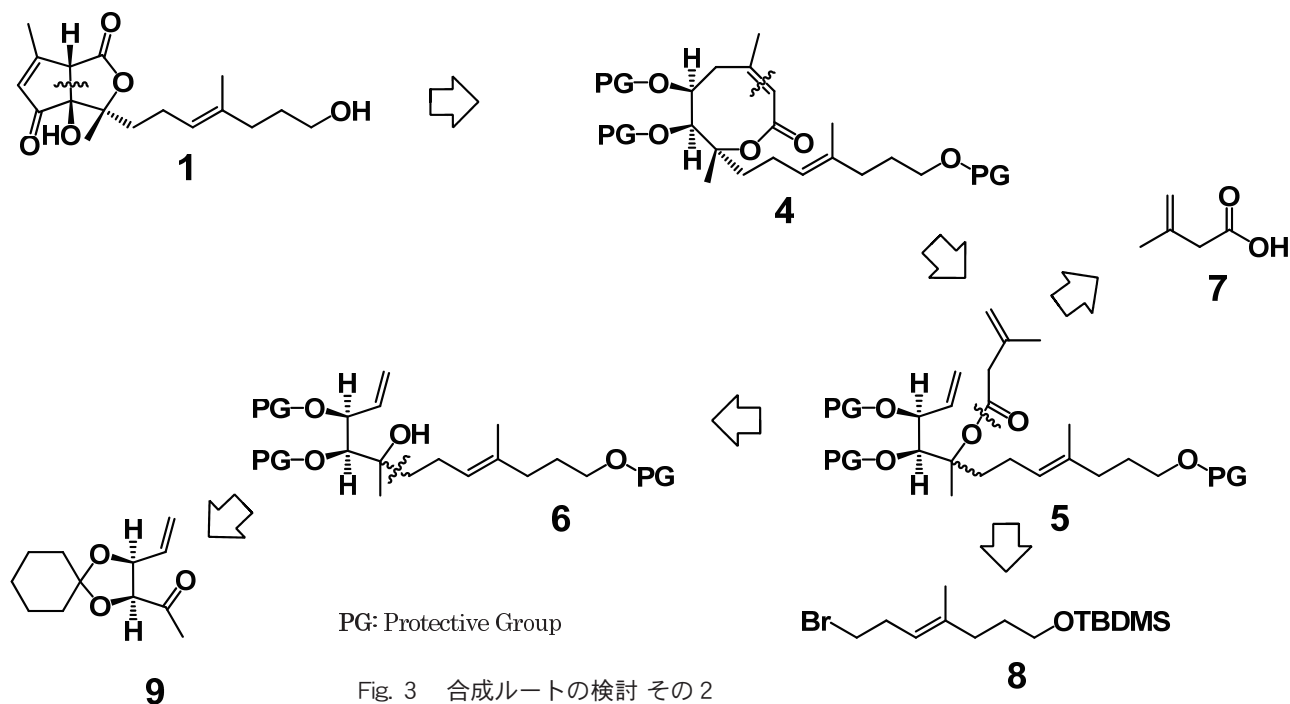


Fig. 3 合成ルートの検討 その2

の反応条件を検討し、8員環前駆体の合成の検討をおこなった。

ところで、近年超高压を用いた有機合成反応が試みられるようになってきている⁷。超高压とはおよそ5000気圧から20000気圧程度の圧力をさすとされている。超高压反応の有機化学への応用が一般の有機化学系の研究室でされるようになったのは最近ではあるが、数気圧から数百気圧程度の高压反応が有機化学に応用された歴史は長く、現在までに高压関連の研究実績により4人の科学者がノーベル賞を受賞している。まず1918年にHaberが、1931年にBoschがアンモニア合成法によりノーベル化学賞を受賞し、同じく1931年にBergiusが石炭液化による業績によりノーベル化学賞を受賞して

いる。また超高压装置の開発や10GPa(10万気圧)程度までの広範囲にわたる物性の研究によりBridgemanが1946年ノーベル物理学賞を受賞している⁸。高压反応には

- ・Diels-Alder反応のように生成系において分子数が減少する反応
 - ・Claisen転移およびCope転位のように環状の遷移状態を経る反応
 - ・Menschutkin反応、芳香族求核置換反応のような極性の遷移状態を経る反応
 - ・立体障害が大きく進行が困難な反応
- 等の反応に用いると効果が高いとされている。

本化合物は非常に複雑な構造を有していることから、

その立体障害のために合成が困難になることが考えられる。そこで、超高压反応装置を用いることにより立体障害を克服し、合成することとした。超高压反応には化学平衡を移動させる効果、活性化エネルギーを変化させ反応速度を変える効果があり、本合成では、メタセシス反応と3級アルコールのエステル化がかぎとなるため、活用が期待される。

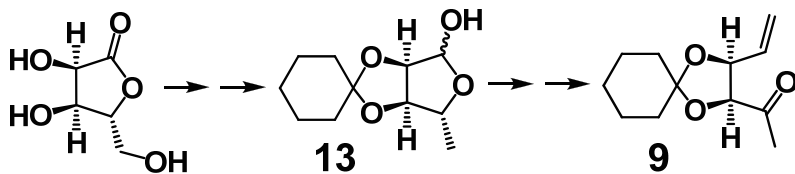
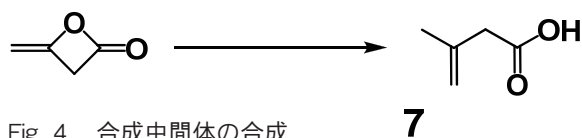
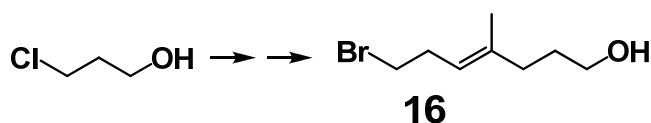
D-(+)-Ribonic γ -lactone

Fig. 4 合成中間体の合成

2. 材料と方法

2-1. 分析機器

MPLCのポンプはPLC-5D(東京理化学工業株式会社)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、600 MHz、500 MHz、400 MHz) のいずれかを用い内径 5 mm 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製、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依りて使用した。

2-4. 高圧反応装置

1.4GPa 超高圧反応システムを用いた。圧媒にはひまし油とエタノールの 1:2 の混合液を使用した。

3. 結果

ケトン体 (9) への側鎖アナログの導入、得られた三級アルコールへの超高圧条件下のエステル化反応、閉環メタセシスあるいはクロスメタセシス等の反応条件を検討し、8 員環前駆体の合成を検討した。

3-1. 臭素化物 (8) のケトン体 (9) への導入

ケトン体 (9) に臭素化物 (8) をカップリングし、アルコール (17) を得ることを試みた (Fig. 5)。

すなわち臭素化物 (8) にマグネシウムを反応させ Grignard 試薬を調製し、ケトン体 (9) とのカップリング反応を行った。しかし、立体障害のためか、カップリングは起こらなかった。そこで、様々な条件を変えて反応を行ったが、カップリング反応は成功しなかった (Table 1)。

そこで、より立体障害の少ないブチル側鎖を用いてカップリング反応が進行するかを試みた。*n*-BuLi を用

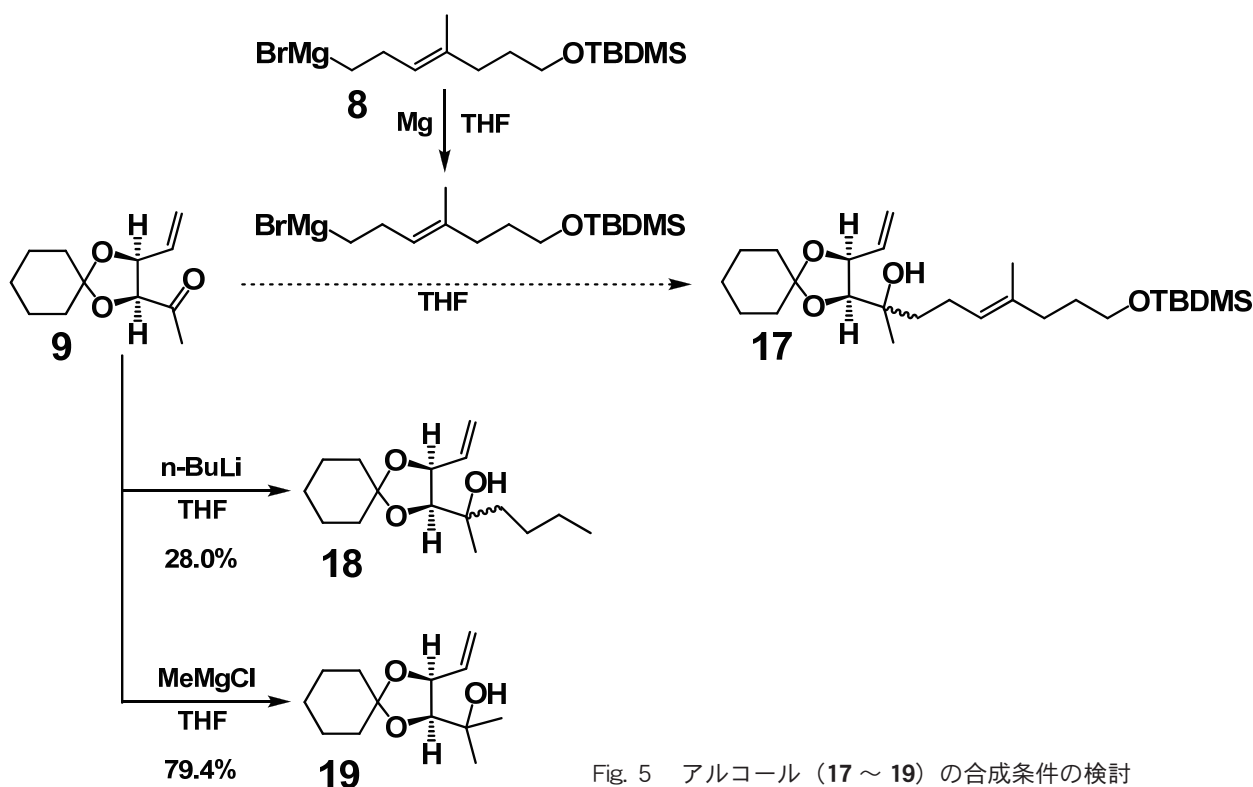


Fig. 5 アルコール (17 ~ 19) の合成条件の検討

Table 1 アルコール (17) の合成条件の検討

使用金属	金属当量 (臭素化物 に対して)	臭素化物当量 (ケトン体 に対して)	溶媒	備考	反応 温度	収率 (%)
Mg	1.2	2.0	THF	ヒートガンで加熱 (Grignard試薬を調製し、 ケトン体に滴下)	-	未反応
Mg	1.2	1.5	THF	ヒートガンで加熱 (Grignard試薬を調製し、 ケトン体に滴下)	-	未反応
Mg	2.0	1.5	Ether	ヒートガンで加熱 (Grignard試薬を調製し、 ケトン体に滴下)	-	未反応
Mg	5.0	1.5	Ether	ヒートガンで加熱 (Grignard試薬を調製し、 ケトン体に滴下)	-	未反応
Mg	5.0	1.2	THF	超音波で反応 (Mgとケトンに臭素化物を滴下)	室温	未反応
Mg	5.0	1.2	THF	超音波で反応 (Mgにケトンと臭素化物を 一緒に滴下)	氷冷	未反応
Li	2.5	1.2	THF	超音波で反応 (Liにケトンと臭素化物を 一緒に滴下)	氷冷	未反応
Li	2.5	1.2	THF	超音波で反応 (Liにケトンと臭素化物を 一緒に滴下)	室温	未反応

いた反応を行ったところ、28%の収率でアルコール (18) を得ることができた。次にさらに立体障害の少ないメチル側鎖でのカップリング反応を試みた。MeMgCl を利用して行ったところ 79.4%の収率でアルコール (19) を得ることができた。このことから臭素化物 (8) のカップリングが成功しないのは立体障害のためであると考えられる。また、今後の閉環反応との検討を考慮すると立体障害は少ない方が良いため、三級アルコール (19) を用いて今後の反応を行うこととした。

(2*S*,3*R*)-2,3-*O*-cyclohexylidene
2,3-dihydroxy-1- methyl-1-butyl-4-penten-1-ol (18)

Ar 下 10ml の 2 口ナシフラスコに **9** (MW:210.27) 105.1mg (0.5mmol) を 1.5ml の脱水 THF に溶解したものに -78°C で攪拌しながら *n*-BuLi (MW:64.06 1.6M in Hx) 44.9mg=375 μ l (0.6mmol 1.2eq) を 10 分間かけて滴下した。TLC (**9** の R_f 値 0.65、**18** の R_f 値 0.58 ;Hx: EtOAc=10:1) にて反応の終了を確認後 (約 2 時間)、室温に戻し、20ml の飽和 NaHCO₃ 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、53.0mg の無色液体を得た (39.2%)。

異性体比は 5:8 であった。

Isomer 1 (major)

¹H NMR: 0.90 (*t*, *J*=7.2, 3H), 1.26 (*s*, 3H), 1.26 (*t*, *J*=7.2, 2H), 1.24-1.46 (*m*, 2H), 1.50-1.74 (*m*, 12H), 4.02 (*d*, *J*=6.2, 1H), 4.51 (*dd*, *J*=8.6, 6.2, 1H), 5.20 (*ddd*, *J*=10.1, 1.0, 0.9, 1H), 5.26 (*ddd*, *J*=17.1, 0.9, 1.0, 1H), 6.14 (*ddd*, *J*=17.1, 10.1, 8.6, 1H)

Isomer 2 (minor)

¹H NMR: 0.90 (*t*, *J*=7.2, 3H), 1.26 (*s*, 3H), 1.26 (*t*, *J*=7.2, 2H), 1.24-1.46 (*m*, 2H), 1.50-1.74 (*m*, 12H), 3.99 (*d*, *J*=6.3, 1H), 4.52 (*dd*, *J*=8.4, 6.3, 1H), 5.20 (*ddd*, *J*=10.1, 1.0, 1.0, 1H), 5.28 (*ddd*, *J*=17.1, 1.0, 1.0, 1H), 6.14 (*ddd*, *J*=17.1, 10.1, 8.4, 1H)

(2*S*,3*R*)-2,3-*O*-cyclohexylidene 2,3-dihydroxy-
1,1-dimethyl-4-penten-1-ol (19)

Ar 下 10ml の 2 口ナシフラスコに **9** (MW:210.27) 105.1mg (0.5mmol) を 2.5ml の脱水 THF に溶解したものに氷冷下攪拌しながら MeMgCl (MW:74.79 3M in

THF) 44.9mg=200 μ l (0.6mmol 1.2eq) を 10 分間かけて滴下した。TLC (9 の Rf 値 0.53、19 の Rf 値 0.35 ;Hx:EtOAc=5:1) にて反応の終了を確認後 (約 30 分)、室温に戻し、20ml の飽和 NaHCO₃ 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 (50°C) で溶解している EtOAc 等を減圧除去し、粘稠な無色液体 89.8mg を得た (79.4%)。

¹H NMR: 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.54-1.76 (m, 8H), 3.99 (d, J=6.4, 1H), 4.54 (dd, J=8.4, 6.4, 1H), 5.23 (ddd, J=10.2, 1.6, 0.8, 1H), 5.30 (ddd, J=17.1, 1.6, 1.0, 1H), 6.12 (ddd, J=17.1, 10.2, 8.4, 1H)

¹³C NMR: 23.77, 24.06, 24.80, 28.42, 28.42, 34.69, 37.64, 70.68, 79.03, 83.47, 108.40, 117.76, 136.00

3-2. 超高压反応を用いたエステル (20) の合成

三級アルコール (19) と 3-メチル-3-ブテン酸 (7) をカップリングし、エステル (20) を得ることを試みた (Fig. 6)。ピリジンに溶解したアルコール (19) と 3-メチル-3-ブテン酸 (7) を DMAP を用いて反応させたところ、反応が進行しなかった。そこで、超高压反応装置を用いて反応を進めることを試みた。反応は直径 3/4 インチのテフロンチューブの一端を強く縛り、反応溶液をシリンジで注入し、もう一端を強く縛った。次に圧媒とのコンタミネーションを避けるため、さらにビニル製のフィルムを熱圧着し、そこに圧力媒体として蒸留水を入れたものを用いた (Fig. 7)。まず、無水酢酸を用いて三級アルコール (19) と反応させることを試みた。反応条件は 9000 気圧、35°C で 15 時間で行った。その結果、68.6% の収率でエステル (20) を得た。

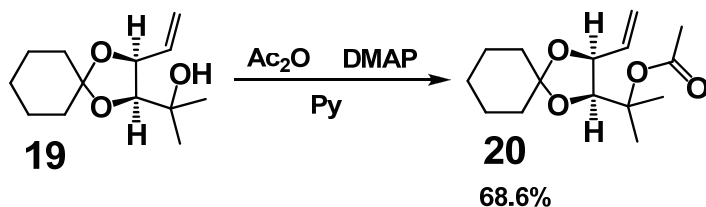


Fig. 6 エステル (20) の合成条件

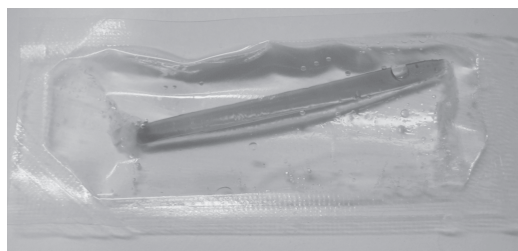


Fig. 7 超高压反応の容器

acetic acid (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-cyclohexylidene 2,3-dihydroxy-1,1-dimethyl-4-pentenyl ester (20)

19 (MW:226.31) 9.0mg (0.04mmol) と Ac₂O (MW:102.09 d 1.08) 6.13mg=5.7 μ l (0.06mmol 1.5eq) を Pyridine (MW:79.10 d 0.983) 9.5mg=9.7 μ l (0.12mmol 3eq) を 100 μ l の脱水 CH₂Cl₂ に溶解し、直径 3/4 インチのテフロンチューブに 50 μ l 分詰めて 9000 気圧、32.7°C で 14 時間反応させた。反応終了後 2ml の飽和 CuSO₄ 水溶液、飽和食塩水、EtOAc で抽出し、TLC (19 の Rf 値 0.31、20 の Rf 値 0.58 ;Hx:EtOAc=10:1)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3.67mg の無色液体を得た (68.6%)。

¹H NMR: 1.23-1.30 (m, 2H), 1.38-1.44 (m, 2H), 1.52-1.76 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 4.32 (d, J=6.8, 1H), 4.61 (dd, J=8.1, 6.8, 1H), 5.19 (ddd, J=10.2, 1.6, 0.9, 1H), 5.30 (ddd, J=17.1, 1.6, 1.1, 1H), 6.03 (ddd, J=17.1, 10.2, 8.1, 1H)

¹³C NMR: 22.48, 22.81, 23.76, 24.06, 24.11, 25.21, 34.54, 37.09, 79.07, 82.00, 82.00, 108.80, 117.40, 135.33, 170.18

次にピリジンに溶解した三級アルコール (19) と 3-メチル-3-ブテン酸 (7) を DMAP を用いて同じ条件で反応させたところ (Fig. 8)、反応が進行しなかった (Table 2)。条件を変えてみたが、同様であった。そこで、酸塩化物 (21) を用いて反応を試みたが進行しなかった。次に酸無水物 (22) を用いたところ、エステル (23) が 32.4% の収率で生成することが判明した。生成物は目的物以外に二重結合位置が転移した副生成物 (24) が 21.6% の収率で生成した。

次に収率改善のために条件を変えて反応を行った (Table 3)。その結果、酸無水物を 5 当量、反応溶媒を兼ねた塩基にピリジンを 32 当量用いて、9000 気圧、34°C で 14 時間反応させる条件で生成物と異性体生成比が 3:2 (生成比は NMR の積分値で算出) で、合計の収率約 70% という望ましい結果が得られた。

3-methyl-3-butenoyl chloride (21)

20ml の 2 ロナシフラスコに 3-メチル-3-ブテン酸 (7) (MW:100.12) 1g (10mmol) を乾燥 Bz 10ml に溶解し、0 °C で (COCl)₂ (MW:126.93 d 1.45) 1.4g=0.96ml (11mmol 1.1eq) を攪拌しながら滴下し、そのまま室温

Table 2 エステル (23) の合成条件の検討

カルボン酸 の等量	酸触媒 /縮合剤	反応溶媒	圧力 (気圧)	温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)
10	-	-	6000	34	14.5	未反応
10	DCC	CH ₂ Cl ₂	9000	34	19	未反応
10	DCC	CH ₂ Cl ₂	6000	34	14	未反応
10	DCC	CH ₂ Cl ₂	1000	34	5.5	未反応
1.5	<i>p</i> -TsOH	CH ₂ Cl ₂	6000	34	14	未反応
1.5	<i>p</i> -TsOH	CH ₂ Cl ₂	1000	34	5.5	未反応
1.5	<i>p</i> -TsOH	-	1000	34	5.5	未反応

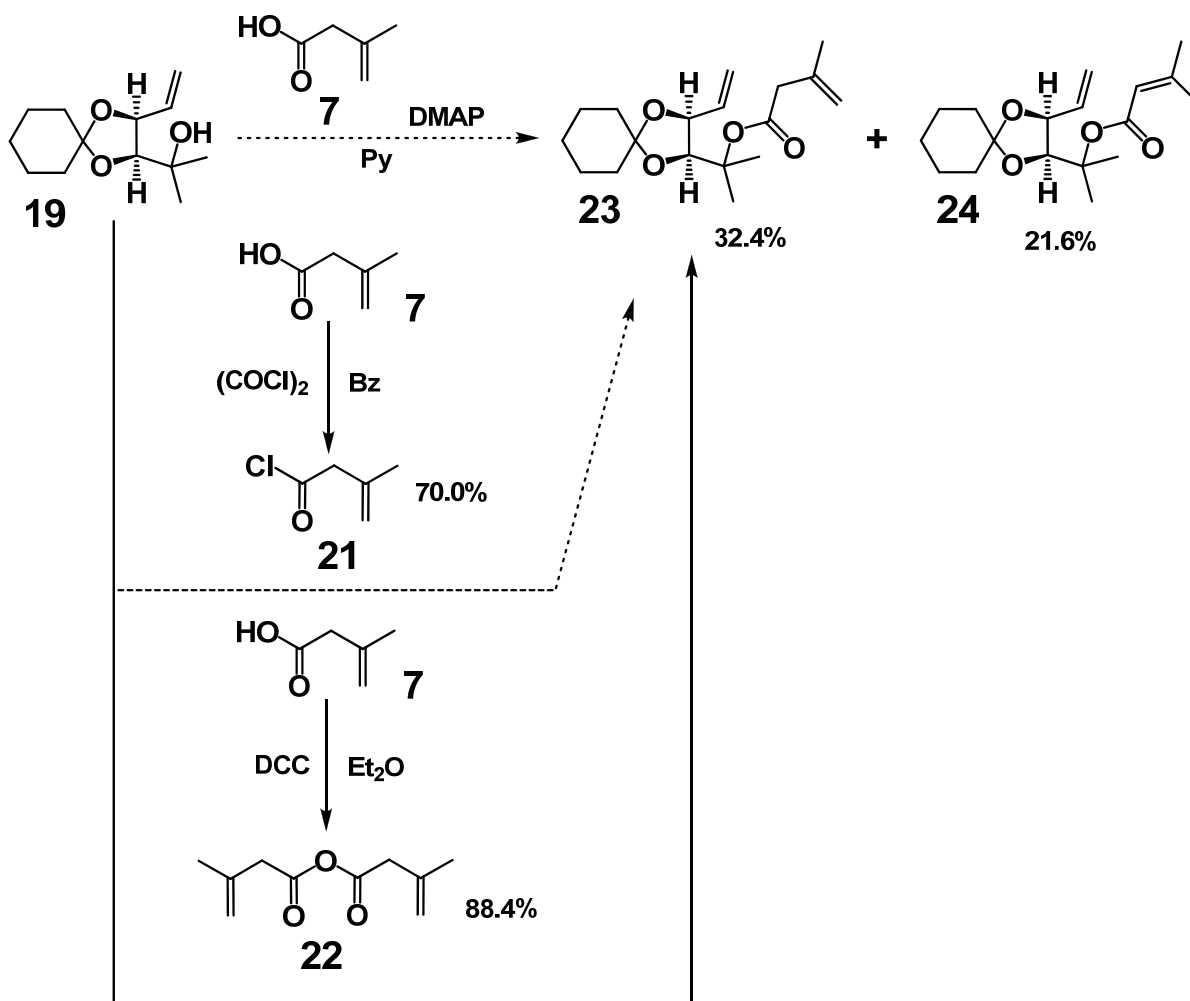


Fig. 8 エステル (23) の合成条件の検討

まで温度を上昇させる。約3時間反応させ、エバポレーター (40°C 140mmHg) で Bz を除去した後、クーゲルロールを用いて 70°C、38mmHg、トラップはドライアイス -MeOH 浴 -50°C で減圧蒸留し、827mg の無色液体を得た (70%)。

¹H NMR: 1.84 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 5.06

(s, 1H)

3-methyl-3-butenic anhydride (22)

20ml の試験管に DCC (MW:206.33) 412.6mg (2mmol 1eq) を 8ml の Et₂O に溶解し、室温で 2ml の Et₂O に溶解した 3-メチル-3-ブテン酸 (7) (MW:100.12) 200mg (2mmol) を攪拌しながら滴下し、2時間反応させた。

Table 3 エステル (23) の合成条件改善の検討

付加物	等量	塩基	等量	反応溶媒	圧力 (気圧)	温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)	異性体比 目的物 :異性体
酸塩化物	1.5	Pyridine	3	CH ₂ Cl ₂	2000	34	4	未反応	-
	1.5	Et ₃ N	3	CH ₂ Cl ₂	2000	34	4	未反応	-
酸無水物	1.5	Pyridine	3	CH ₂ Cl ₂	9000	34	13	1	4:1
	1.5	Et ₃ N	3	CH ₂ Cl ₂	9000	34	14	10	5:3
	5.0	DMAP	6	CH ₂ Cl ₂	9000	34	14	未反応	-
	1.5	Pyridine	3	CH ₂ Cl ₂	2000	34	17	15	3:2
	1.5	Et ₃ N	3	CH ₂ Cl ₂	2000	34	4	未反応	-
	1.5	Pyridine	32	-	9000	34	16	35	3:2
	3.0	Pyridine	32	-	9000	35	15	60	3:2
	5.0	Pyridine	32	-	9000	10	16	40	3:2
	5.0	Pyridine	32	-	9000	34	14	70	3:2
	5.0	Pyridine	32	-	9000	34	16.5	40	3:2
	5.0	Pyridine	64	-	9000	34	16.5	50	3:2
	5.0	Pyridine	128	-	9000	34	16.5	30	3:2
5.0	Pyridine	256	-	9000	34	16.5	30	3:2	

濾過して固形物を取り除いた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、透明な液体 161mg を得た (88.4%)。

¹H NMR: 1.84 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 4.91 (dd, 1H), 4.99 (dd, 1H)

¹³C NMR: 22.35, 44.09, 116.13, 136.83, 166.90

3-methyl-3-butenic acid (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-cyclohexylidene-2,3-dihydroxy-1,1-dimethyl-4-pentenyl ester (23)

19 (MW:226.31) 3.6mg (0.016mmol) と 3-methyl-3-butenic anhydride (MW:100.12) 8.5mg (0.047mmol 3eq) を Pyridine (MW:79.10 d 0.983) 40μl (0.12mmol 10.7eq) に溶解し、直径 5/64 インチ (約 2mm) のテフロンチューブに詰めて 9000 気圧、34°C で 14 時間反応させた。反応終了後 2ml の飽和 CuSO₄ 水溶液、飽和食塩水、EtOAc で抽出し、TLC (19 の R_f 値 0.31、23 の R_f 値 0.53 ;Hx:EtOAc=10:1)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製したのち、MPLC (Hx:

EtOAc=10:1) で分取し、無色液体の 1.6mg の目的物 (23, 32.4%) と 1.1mg の異性体 (24, 21.6%) とを得た。

¹H NMR: 1.36-1.43 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.80 (dd, *J*=0.8, 3H), 3.02 (dd, *J*=2.6, 0.9, 2H), 4.32 (d, *J*=6.8, 1H), 4.61 (dd, *J*=8.1, 6.8, 1H), 4.82 (dd, *J*=1.6, 1.6, 1H), 4.90 (dd, *J*=1.6, 1.6, 1H), 5.19 (ddd, *J*=10.2, 1.6, 0.9, 1H), 5.30 (ddd, *J*=17.1, 1.6, 1.1, 1H), 6.03 (ddd, *J*=17.1, 10.2, 8.1, 1H)

¹³C NMR: 22.49, 22.79, 23.78, 23.83, 24.04, 25.19, 34.58, 37.21, 44.85, 79.07, 82.14, 82.22, 108.77, 114.55, 117.40, 135.33, 135.47, 170.39

3,3-dimethyl-2-butenic acid (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-cyclohexylidene 2,3-dihydroxy-1,1-dimethyl-4-pentenyl ester (24)

¹H NMR: 1.36-1.43 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.87 (d, *J*=1.2, 3H), 2.13 (d, *J*=1.2, 3H), 4.34 (d, *J*=6.6, 1H), 4.61 (dd, *J*=7.8, 6.7, 1H), 5.17 (ddd, *J*=10.2, 1.6, 0.9, 1H), 5.28 (ddd,

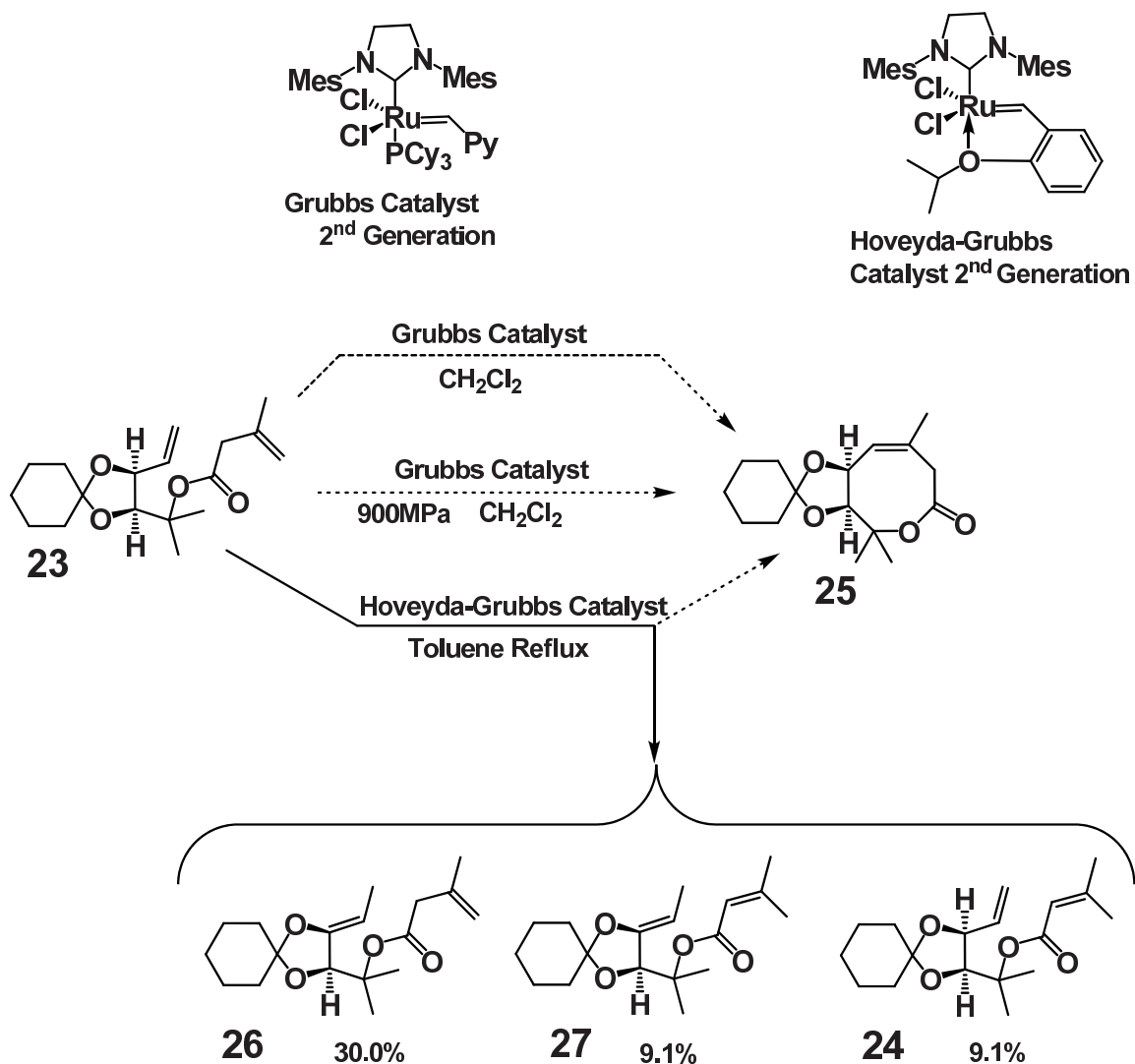


Fig. 9 ラクトン (25) の合成条件の検討

$J=17.1, 1.6, 1.1, 1\text{H}$), 5.58 (*dd*, $J=1.3, 1.3, 1\text{H}$), 6.04 (*ddd*, $J=17.2, 10.2, 7.9, 1\text{H}$)

^{13}C NMR: 20.32, 22.95, 23.78, 24.07, 24.29, 25.23, 27.39, 34.57, 37.13, 79.05, 81.31, 82.23, 108.71, 117.33, 117.35, 135.40, 155.82, 165.86

3-3. 閉環メタセシスを利用したラクトン (25) の合成

Grubbs 試薬⁹¹⁰を用いた閉環メタセシスを用いてエステル (23) からラクトン (25) を合成することを試みた (Fig. 9)。まず Grubbs 試薬を用いて一般的な反応条件であるジクロロメタン溶媒、室温で反応を試みたが反応しなかった。次に超高压反応を用いて 9000 気圧、34°C で 15 時間反応させる条件で反応を試みたが、反応しなかった。そこで、より反応条件を厳しくし、トルエン溶媒、還流条件下で反応を試みたところ、ラクトン (25) は生成せず、二重結合位置が移動したエステル (24, 26, 27) のみ得られた。様々な条件で反応を試みたところ、どの条件でもラクトン (25) は生成しなかった (Table 4)。

次にジオールの保護基であるシクロヘキシリデンの影響により分子が柔軟性を失い、反応が進まないのではないかと考え、保護基を除去し、ジオール (28) を調製し、超高压反応 (9000 気圧 30°C 2.5 時間) を用いてラクトン (29) の合成を試みたが、反応は進まなかった (Fig.10)。

3-methyl-3-butenoic acid (2*S,3S*)-2,3-*O*-cyclohexylidene 2,3-dihydroxy- 1,1-dimethyl-3-pentenyl ester (26)

23 (MW:308.41) 3.3mg (0.011mmol) と Hoveyda-Grubbs 2nd Catalyst Generation (MW:626.63) 2.8mg (0.0044mmol 0.4eq) を 3ml の Toluene に溶解し、還流しながら 4.5 時間反応させた。反応終了後 TLC (**23** の Rf 値 0.53, **26** の Rf 値 0.67, **27** の Rf 値 0.71 ;Hx: EtOAc=10:1), シリカゲルカラムクロマトグラフィー、MPLC にて精製し、1.1mg (**26**), 0.3mg (**27**), 0.3mg (**24**)

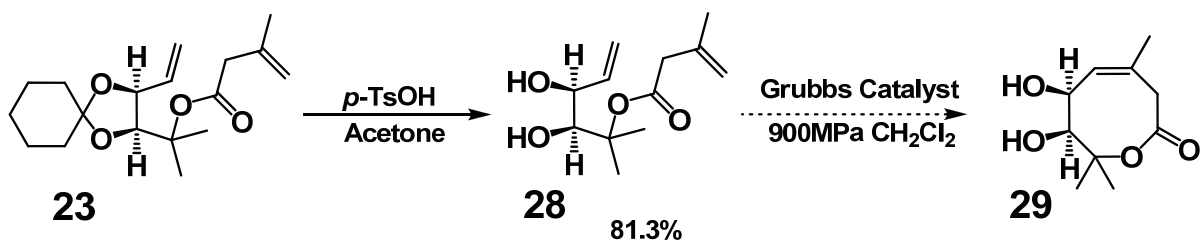


Fig.10 ラクトン (25) の合成条件の検討

Table 4 ラクトン (25) の合成条件改善の検討

触媒	等量	反応溶媒	圧力 (気圧)	温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)
Grubbs	0.39	CH ₂ Cl ₂	1	25	2.5	未反応
Grubbs	0.39	CH ₂ Cl ₂	9000	34	15	未反応
Grubbs	0.4	CH ₂ Cl ₂	2000	34	2	未反応
Grubbs	0.4	MeOH	2000	34	2	未反応
Grubbs	0.4	CH ₂ Cl ₂	9000	70	13	未反応
Grubbs	5.0	CH ₂ Cl ₂	9000	34	14	未反応
Hoveyda-Grubbs	0.4	CH ₂ Cl ₂	1	25	3	未反応
Hoveyda-Grubbs	0.4	CH ₂ Cl ₂	1	25	72	未反応
Hoveyda-Grubbs	0.4	CH ₂ Cl ₂	9000	34	14	未反応
Hoveyda-Grubbs	0.4	Toluene	1	Reflux	10	副生物
Grubbs	0.4	Toluene	1	Reflux	10	未反応

の無色液体を得た (30.0%、9.1%、9.1%)。

¹H NMR: 1.44 (s, 3H), 1.52-1.76 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.64 (dd, *J*=6.8, 1.5, 3H), 1.88 (dd, *J*=0.8, 3H), 2.98 (dd, *J*=2.6, 0.9, 2H), 4.47 (dt, *J*=6.8, 1.2, 1H), 4.66 (dd, *J*=1.4, 1.4, 1H), 4.82 (dd, *J*=1.6, 1.6, 1H), 4.90 (dd, *J*=1.6, 1.6, 1H)

3,3-dimethyl-2-butenic acid (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-cyclohexylidene 2,3-dihydroxy- 1,1-dimethyl-3-pentenyl ester (27)

¹H NMR: 1.43 (s, 3H), 1.52-1.76 (m, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.65 (dd, *J*=6.8, 1.5, 3H), 1.88 (d, *J*=1.0 3H), 2.14 (d, *J*=1.0, 3H), 4.44 (dt, *J*=6.8, 1.2, 1H), 4.76 (dd, *J*=1.4, 1.4, 1H), 5.62 (dd, *J*=1.3, 1.3, 1H),

3-methyl-3-butenic acid (2*S*,3*S*)- 2,3- dihydroxy- 1,1-dimethyl-4- pentenyl ester (28)

23 (MW:308.41) 0.5mg (0.0016mmol) と 1*N* *p*-TsOH 500μL を 500μL のアセトンに溶解し、攪拌しながら

20 分間反応させた。反応終了後 TLC (23 の R_f 値 0.53、26 の R_f 値 0.74, 28 の R_f 値 0.3 ;Hx:EtOAc=4:1)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、0.3mg の無色液体を得た (81.3%)。

¹H NMR: 1.24 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.80 (m, 3H), 1.80 (s, 1H), 2.91 (d, *J*=3.6, 1H), 3.02 (dd, *J*=2.6, 0.9, 2H), 4.35 (ddd, *J*=7.2, 6.9, 3.6, 1H), 4.80 (d, *J*=7.3, 1H), 4.86 (dd, *J*=1.4, 1.4, 1H), 4.93 (dd, *J*=1.4, 1.4, 1H), 5.20 (ddd, *J*=10.3, 1.2, 1.2, 1H), 5.32 (ddd, *J*=17.2, 1.2, 1.2, 1H), 5.88 (ddd, *J*=17.2, 10.3, 6.8, 1H)

3-4. クロスメタセシスを利用したラクトン (25) の合成

次のルートとしてアルコール (19) に 3-メチル-3-ブテン酸 (7) をクロスメタセシスした後、エステル化することにより閉環反応を行うことを試みた (Fig. 11)。まず、3-メチル-3-ブテン酸 (7) の酸塩化物 (21) を用いる反応を試みた。閉環メタセシスと同様に Grubbs 試薬を用いて一般的な反応条件であるジクロロメタン溶媒、室温で反応を試みたが反応しなかった。次に、3-メチル-3-ブテン酸 (7) をメチルエステル化し、メチルエ

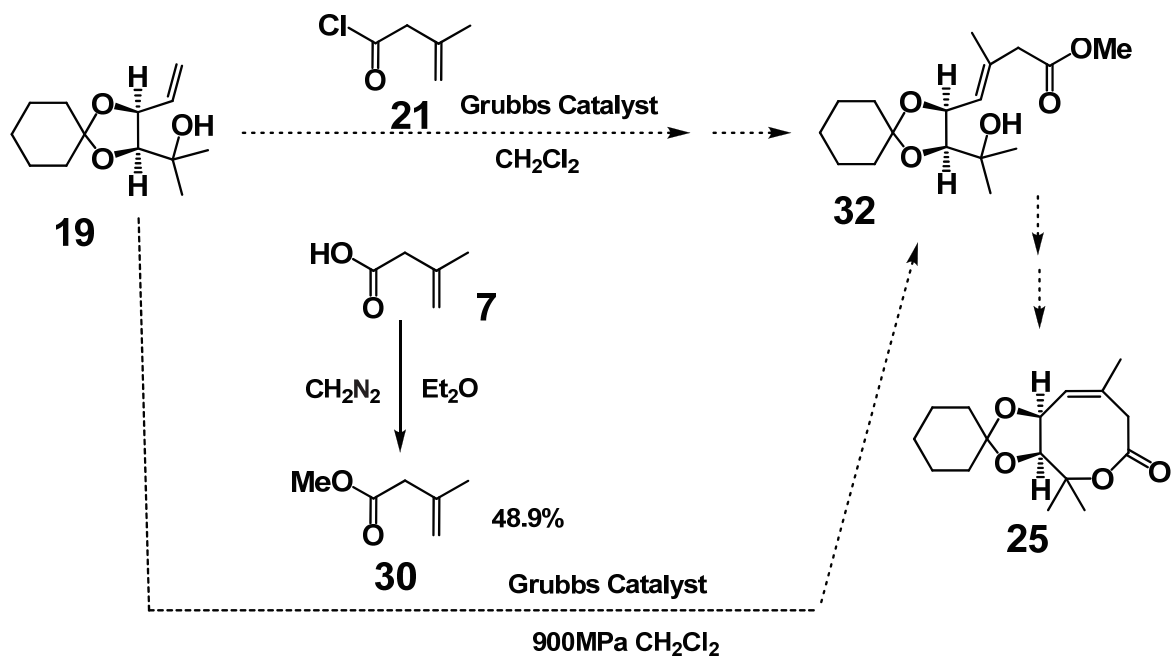


Fig.11 クロスメタセシスの合成条件の検討

Table 5 クロスメタセシスの合成条件改善の検討

付加物	等量	触媒	等量	反応溶媒	圧力 (気圧)	温度 (°C)	反応時間 (時間)	収率 (%)
酸塩化物	3.0	Grubbs	0.1	CH ₂ Cl ₂	1	25	4.5	未反応
	3.0	Hoveyda-Grubbs	0.1	CH ₂ Cl ₂	1	25	4.5	未反応
メチルエステル	3.0	Grubbs	0.1	CH ₂ Cl ₂	1	25	18	未反応
	3.0	Hoveyda-Grubbs	0.1	CH ₂ Cl ₂	1	25	18	未反応
	3.0	Grubbs	0.1	Toluene	1	Reflux	18	未反応
	3.0	Hoveyda-Grubbs	0.1	Toluene	1	Reflux	18	未反応
	3.0	Hoveyda-Grubbs	0.1	CH ₂ Cl ₂	9000	30	2	未反応
	3.0	Grubbs	0.1	CH ₂ Cl ₂	9000	30	2	未反応

テル (30) を得、それを用いて反応を行った、室温、1気圧では反応せず、次に超高压反応を用いて 9000 気圧、30°C で 2 時間反応させる条件で反応を試みたが、反応しなかった。そこで、より反応条件を厳しくし、トルエン溶媒、還流条件下で反応を試みたが、メチルエステル (32) は生成しなかった (Table 5)。

3-methyl-3-butenic acid methyl ester (30)

桐山製作所製ジアゾメタン生成装置の反応槽に水 0.4ml に溶解した KOH (MW:56.11) 0.24g (4.23mmol) に 2-(2-methoxyethoxy)ethanol (MW:120.15 d 1.01) 1.3g = 1.3ml (10.9mmol) と 0.4ml の Et₂O を加えた。受け容器に 0.5ml の Et₂O (導入管の先端がつかれる程度)

を入れ氷冷した。反応槽を水浴で 70°C に加熱し攪拌しながら、5.6ml の Et₂O に溶解した *p*-toluenesulfonyl-*N*-methyl-*N*-nitrosoamide (MW:214.24) 0.86g (4mmol) を反応が過剰にならない程度にゆっくり加え、発生する CH₂N₂ を Ar で、受け容器側に揮発した Et₂O とともに移し、約 0.6M の緑色の CH₂N₂ の Et₂O 溶液を得た。

20ml のナシフラスコに 3-メチル-3-ブテン酸 (7) (MW:100.12) 200mg (2mmol) を Et₂O 1ml に溶解し、氷冷下 CH₂N₂ の Et₂O 溶液を緑色が消えなくなるまで加えた。反応終了後、反応容器を氷冷し、エバポレーターで 100mmHg 程度まで減圧し、Et₂O を除去し、クーゲルロールを用いて 45°C、30mmHg、トラップはドライアイス-MeOH 浴 -80°C で減圧蒸留し、111.8mg の無色液体を得た (48.9%)。

¹H NMR: 1.81 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.92 (s, 1H)

4. 考察

Grignard 反応による側鎖導入は困難であったが、アナログとしての短鎖アルキル基は導入可能であったことから、立体障害の可能性も考慮して反応条件を検討する必要がある。反応性の乏しく、立体障害の大きい三級アルコール (19) 等、通常反応では合成困難な立体障害の大きい化合物であっても超高压反応を用いてエステル (23) を調製することが可能であった。また、目的物のほかに、二重結合位置が転移した異性体 (24) が 3:2 の割合で生成した。超高压反応によりカルボン酸の二重結合位置が転移するという興味深い現象が見いだされた。

Grubbs 試薬を用いた閉環メタセシスやクロスメタセシスは今回検討した系では全く進行しなかった。この反応は環構造の形成に頻りに用いられる反応であり、今回反応が進まなかった理由は追求できていない。シクロヘキシリデンケタールの (23) のみならず、脱保護した (28) であっても反応が進まないことから、必ずしも立体障害の影響によるものとは考えにくい。既報には 8 員環生成に用いられる報告例が、ほとんどないことから、8 員環特有の遷移状態における立体障害等の反応の進行を妨げる要因の存在が示唆される。

今回のルートでは閉環メタセシスあるいは、クロスメタセシスを用いた炭素鎖生成反応がうまく進まなかったことから、今後、反応中間体のヘミアセタール (13) を用いて Horner-Emmons 反応等による炭素鎖の伸長を行い、8 員環のラクトン化を経て目的物を得るルートを検討したい。

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
- 山澤広之・小野裕嗣 (2009) ゴマダラクトンの合成研究 その1 東海学院大学紀要 第3号 (通巻29号) : 99-105
- 松本澄・井畑敏一編 超高压有機合成—高効率分子変換と反応制御を目指して ナカニシヤ出版 1999
- <http://nobelprize.org/>
- Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. (1999) Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands. *Org. Lett.* **1**(6), 953-956
- Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. A Recyclable Ru-Based Metathesis Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* (1999) **121**(4), 791-799