

ゴマダラク톤の合成研究 その3

山澤 広之・小野 裕嗣*

*(独) 農研機構 食品総合研究所

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。

前々報ではビシクロ骨格となるケトン体 (15) と、3-メチル-3-ブテン酸、並びに側鎖となる臭素化物 (13) の合成を報告した。前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 (15) 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が、合成できなかった。

本報では、Horner-Emmons 反応を用いた炭素鎖の伸張と閉環メタセシスを用いた閉環反応を用いた合成ルートの検討を行い、八員環を得ることが出来た。

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 first paper, we have reported the synthesis of three compounds, 3,4-di-*O*-cyclohexylidene-1-hexen-5-one (15), 3-methyl-3-butenic acid and 8-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-bromo-4-methyl-3-heptene (13) that were the synthetic fragments of Gomadalactones. In the second report we have reported the synthesis of 8-membered ring compounds from (15) and 3-methyl-3-butenic acid, that was the precursor of bicyclic skeleton of Gomadalactones, by the use of ultra-high pressure condition and metathesis reaction. But we couldn't synthesis Gomadalactone.

Then in this paper, we reported another route of using Horner-Emmons reaction and metathesis, and synthesized of 8-membered ring.

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方法の確立が望まれているが、ゴマダラカミキリの性フェロ

モンはメスの鞘翅表面に存在する接触性フェロモン成分のみが知られている。

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)。

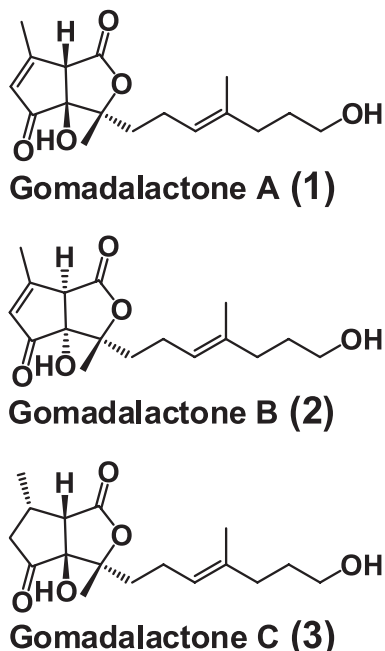


Fig.1 ゴマダラクトンの構造

これら化合物は、類似構造の非天然物も報告されていないことから、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、飼育昆虫を用いた生物検定や屋外

での活性試験に加え、防除剤としての活用の途を検討するためには、昆虫からの抽出される量だけでは不十分であることから、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ため全く新たに合成経路を考案することとした。

Fig. 1の構造式が示すとおり(1)と(2)は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であり、(3)は(1)のエノン部分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絶対立体化学が異なること、側鎖部分の立体化学は3成分とも共通と見られること、他の低/中極性活性成分の基本構造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、立体選択性があまり高くない環形成を経てこれらの化合物が生成しているものと考えられる。

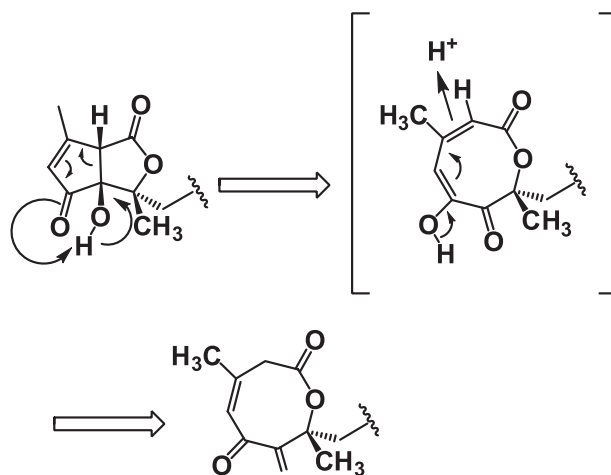


Fig.2 ゴマダラクトンAのビシクロ骨格と8員環ラクトン構造を持つ等価体における合成ルートの検討

上記の仮説をもとに化合物(1)の環形成の最終ステップについて逆反応を検討すると、Fig. 2に示す電子移動による経路により、[]内に示す中間体を経て、高度に酸化された8員環ラクトンを導くことができる。つまり、この8員環ラクトンを最終生成物の等価体と見なして、これを合成できれば単段階で目的化合物(1)を得ることが可能と考えられる。

前報⁶ではFig. 3に示すように8員環ラクトンの合成ルートとして、エステルカルボニルのβ-γ位間で環化させる閉環メタセシス反応を鍵とするルートを検討し、側鎖のないアナログ(4)を合成して、種々の反応条件を検討したが反応はまったく進行しなかった。閉環メタセシス反応の遷移状態において、立体的あるいは電子的に反応進行に不利な条件が生じているものと考えられた。

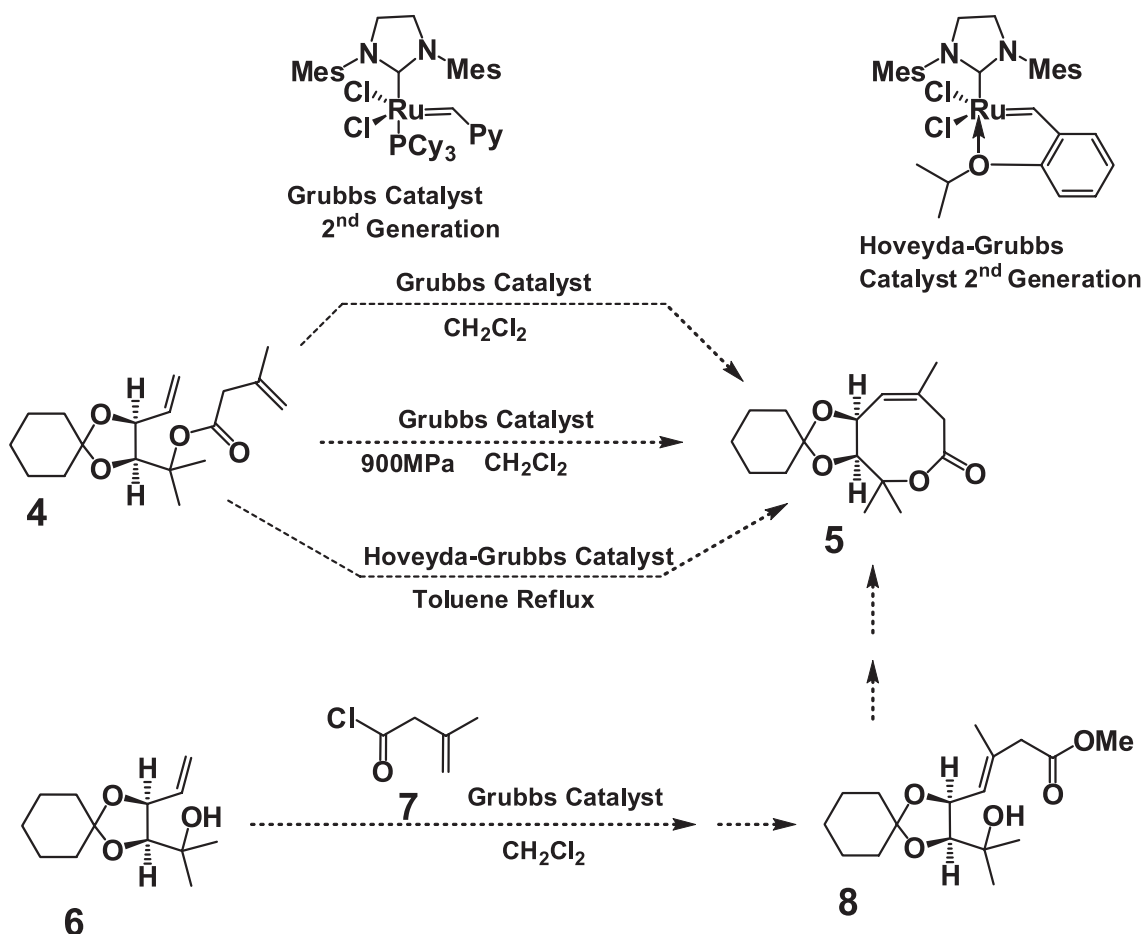


Fig.3 前報で報告した閉環メタセシスを用いた8員環ラクトンの合成ルート

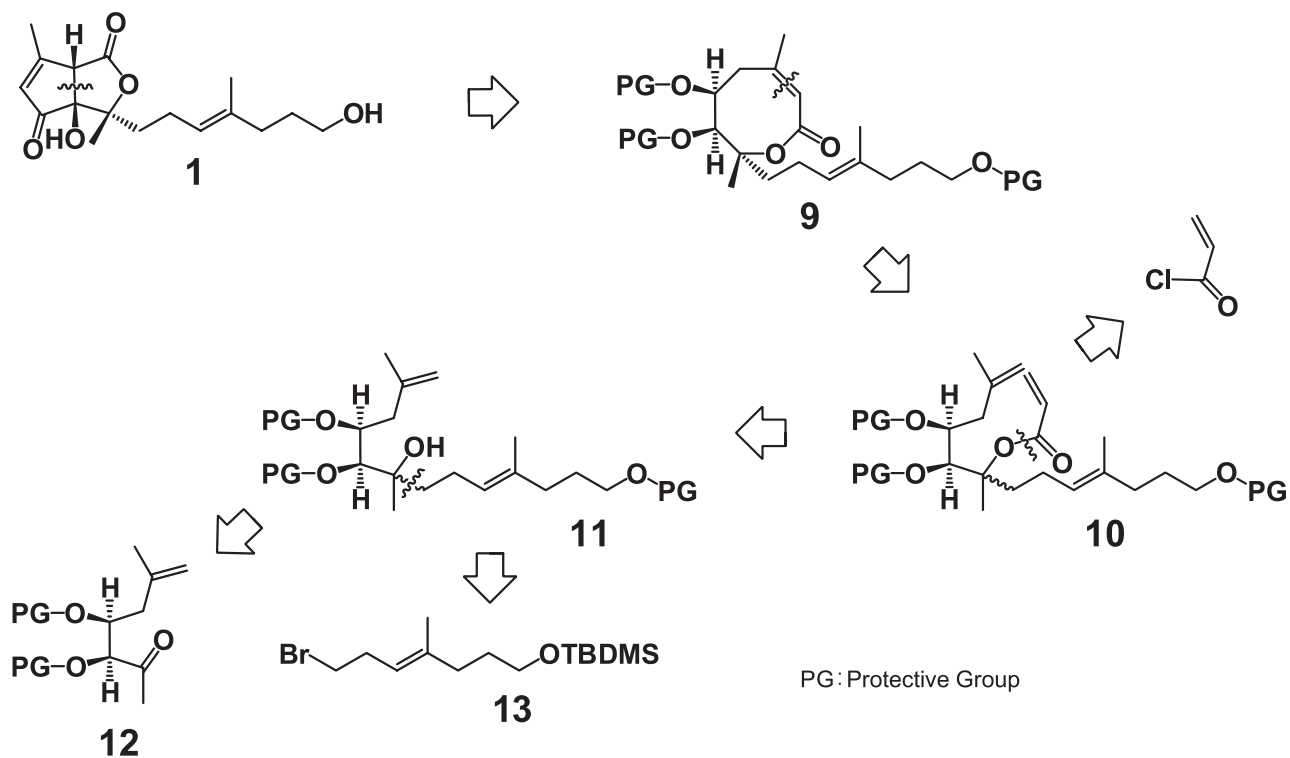


Fig.4 ゴマダラクトンの等価体である8員環ラクトンの α - β 間を切断する逆合成ルート

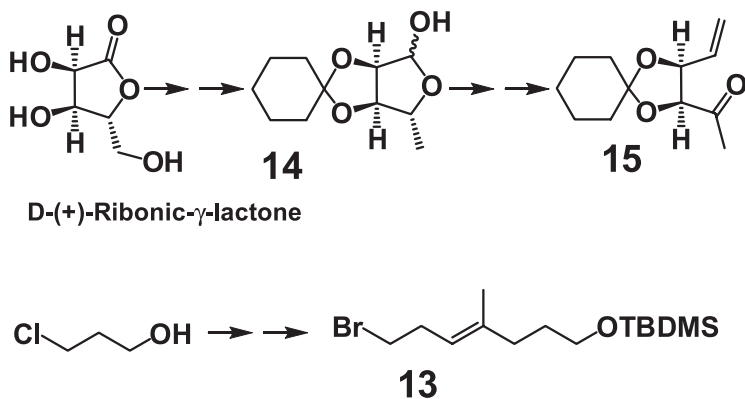


Fig.5 前報で報告した合成中間体の合成ルートと生成物

Fig. 2 の β 不飽和 8 員環ラクトンは、 α 不飽和であっても同じ中間体を与えることが可能である。そこで本報では、8 員環ラクトンを α - β 位間で環化させることとし、Fig. 4 に示す逆合成ルートの鍵となる閉環メタセシスの反応条件について検討することとした。

Fig. 5 に前報で報告した合成中間体 (15) を示したが、本報で必要となる合成中間体 (12) は、ヘミアセタール (14) から Horner-Emmons 反応等による炭素鎖の伸長により合成することとした。また、前報同様に本報においても鍵となる 8 員環の閉環メタセシス反応条件の確立を目的として、側鎖を導入せずに反応を行うこととした。

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、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。

合成中間体であるヘミアセタール (14) は D-(+)-Ribonic- γ -lactone より合成し、詳細は前々報⁷で報告した。

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。

3. 結果

ヘミアセタール (14) への Horner-Emmons 反応を用いたエステルを導入を経て、Fig. 6 に示したルートにより閉環メタセシスの基質となるジエン (24) を合成した。(24) について、種々の反応条件で閉環メタセシス反応を行ったところ、収率は低いながら、8 員環ラクトン (25) の合成に成功した。反応の詳細は以下に示す。

3-1. 閉環メタセシス反応基質 (24) の合成

ヘミアセタール (14) への Horner-Emmons 反応による側鎖の伸長を経て、8 員環閉環メタセシス反応の基質を合成した (Fig. 6)。

すなわちヘミアセタール (14) にアルキルホスホン酸エステルを反応させ、エステル (15) を調製し、メトキシメチルでアルコールを保護し (16)、パラジウム触媒存在下、水素で二重結合を還元して飽和エステルにし (17)、LDA でエノラートを発生させて 2 位にメチル側鎖を導入し (18)、LiAlH₄ でエステルを還元してアルコール (19) を得た。そして、MsCl でアルコールをメタンサルホニル化して (20)、セレン化合物 (21) にした後、アルケン (22) を調製した。脱保護後 (23)、酸塩化物をカップリングさせ、ジエン (24) を調製した。

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-hydroxy-6-methyl-2-heptenoic acid ethyl ester (15)

Ar 下 10ml の 2 口フラスコに NaH (MW:24.00) 28.8g

(1.2mmol 1.1eq) を脱水 Et₂O 3ml に懸濁し、氷冷下 1.5ml の脱水 Et₂O に溶解した Ethyl diethylphosphonoacetate (MW:244.19 d 1.136) 269.0mg=236.8 μ l (1.2mmol 1.1eq) を 15 分かけて滴下し、滴下後氷冷下 60 分攪拌し、イリドを調製した。14 (MW:214.24) 234.7mg (1.1mmol) を脱水 Et₂O 1.5ml に溶解し -78 $^{\circ}$ C で 15 分かけてイリドを滴下し、滴下後 -60 $^{\circ}$ C で攪拌した。TLC にて反応の終了を確認後 (14 の Rf 値 0.14、15 の Rf 値 0.08 ;Hx:EtOAc=9:1)、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、粘性の高い無色液体 110.1mg を得た (35.2%)。

¹H NMR: 1.29 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.30 (*t*, *J*=7.1, 3H), 1.36-1.45 (*m*, 2H), 1.53-1.73 (*m*, 8H), 3.76 (*m*, *J*=8.2, 6.1, 1H), 3.99 (*dd*, *J*=8.3, 6.5, 1H), 4.20 (*q*, *J*=7.1, 2H), 4.82 (*ddd*, *J*=6.5, 5.4, 1.7, 1H), 6.15 (*dd*, *J*=15.6, 1.7, 1H), 7.09 (*dd*, *J*=15.6, 5.4, 1H)

¹³C NMR: 14.25, 20.92, 23.74, 24.05, 25.10, 34.74, 37.50, 60.53, 66.52, 76.37, 81.54, 109.87, 122.31, 144.17, 166.28

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-methoxymethoxy-6-methyl-2-heptenoic acid ethyl ester (16)

CH₂(OMe)₂ (MW:76.09) 2.5ml と CHCl₃ 2.5ml の混合溶液に 15 (MW:284.35) 114.3mg (0.40mmol) を溶解し、氷冷下 P₂O₅ (MW:141.94) を TLC で反応の進行を確認しながら適宜投入した。TLC にて反応の終了を確認後 (15 の Rf 値 0.17、16 の Rf 値 0.59 ;Hx:EtOAc=4:1)、氷冷した飽和 NaHCO₃ 水 20ml を反応容器に加え、アルカリ性になったことを確認し、20ml 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、粘性の高い無色液体 115.7mg を得た (88.1%)。

¹H NMR: 1.28 (*t*, *J*=7.1, 3H), 1.30 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.36-1.45 (*m*, 2H), 1.53-1.73 (*m*, 8H), 3.36 (*s*, 3H), 3.55 (*dt*, *J*=8.4, 6.1, 1H), 4.06 (*dd*, *J*=8.4, 6.5, 2H), 4.20 (*q*, *J*=7.1, 2H), 4.55 (*d*, *J*=6.8, 1H), 4.65 (*d*, *J*=6.8, 1H), 4.82 (*ddd*, *J*=6.5, 5.0, 1.7, 1H), 6.14 (*dd*, *J*=15.6, 1.7, 1H), 7.02 (*dd*, *J*=15.6, 5.0, 1H)

¹³C NMR: 14.27, 17.99, 23.74, 24.03, 25.10, 34.72, 37.48, 55.87, 60.42, 73.38, 76.28, 80.45, 96.03, 109.67, 121.79, 143.92, 166.19

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-methoxymethoxy-6-methylheptanoic acid ethyl ester (17)

EtOAc 10ml に 16 (MW:328.40) 72.8mg (0.22mmol) を溶解し、Pd-C (Pd 5%) 4mg を入れ、H₂ 雰囲気下一晩攪拌した。ろ紙にて Pd-C を除去し、NMR を用いて完全に還元が行われていることを確認し、無色液体 72.8mg を得た (99.8%)。

¹H NMR: 1.26 (*t*, *J*=7.2, 3H), 1.31 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.34-1.45 (*m*, 2H), 1.50-1.65 (*m*, 8H), 1.79 (*dddd*, *J*=12.4, 9.6, 6.7, 2.9, 1H), 1.95 (*dddd*, *J*=12.4, 10.9, 9.1, 5.6, 1H), 2.43 (*ddd*, *J*=16.2, 9.1, 6.7, 1H), 2.54 (*ddd*, *J*=16.2, 9.6, 5.6, 1H), 3.34 (*s*, 3H), 3.76 (*dt*, *J*=8.0, 6.1, 1H), 3.91 (*dd*, *J*=8.0, 5.6, 2H), 4.14 (*ddd*, *J*=10.9, 5.6, 2.9, 1H), 4.14 (*q*, *J*=7.2, 2H), 4.53 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.72 (*d*, *J*=6.9, 1H)

¹³C NMR: 14.25, 17.82, 23.79, 24.11, 25.16, 25.40, 31.30, 35.05, 37.97, 55.96, 60.31, 72.27, 76.41, 79.70, 95.27, 108.44, 173.56

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-methoxymethoxy-2,6-dimethylheptanoic acid ethyl ester (18)

脱水 THF 20ml に 17 (MW:330.42) 463.1mg (1.4mmol) と HMPA (MW:179.2 d 1.08) 2007.0mg=1858 μ l (11.2mmol 8eq) を溶かして、-78 $^{\circ}$ C で LDA (2M in toluene/THF/ethylbenzen) 5.6mL (11.2mmol 8eq) を 20 分間かけて滴下し、室温まで徐々に昇温した。TLC にて反応の終了を確認後 (17 の Rf 値 0.53、18 の Rf 値 0.65 ;Hx:EtOAc=4:1)、60ml の氷水に反応溶液を注いでクエンチした後、60ml 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粗精製し、MPLC (Hx:EtOAc=4:1) で分取し、粘性の高い無色液体 367mg を得た (76.1%)。

isomer の mixture

¹H NMR: 1.20 (*d*, *J*=7.0, 3H), 1.22 (*d*, *J*=7.2, 3H), 1.25 (*t*, *J*=7.1, 3H), 1.26 (*t*, *J*=7.1, 3H), 1.29 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.30 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.36-1.45 (*m*, 2H), 1.53-1.73 (*m*, 8H), 1.96 (*ddd*, *J*=13.7, 11.3, 5.5, 1H), 2.00 (*ddd*, *J*=13.8, 9.8, 2.5, 1H), 2.68 (*dq*, *J*=7.2, 2.8, 1H), 2.76 (*dq*, *J*=7.2, 2.8, 1H), 3.38 (*s*, 3H), 3.39 (*s*, 3H), 3.74 (*dt*, *J*=7.5, 6.0, 1H), 3.74 (*dt*, *J*=7.5,

6.0, 1H), 3.89 (*dd*, *J*=8.0, 5.6, 2H), 3.91 (*dd*, *J*=8.0, 5.6, 1H), 4.13 (*q*, *J*=7.1, 2H), 4.20 (*ddd*, 1H), 4.62 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.63 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.71 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.72 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.82 (*ddd*, *J*=6.5, 5.0, 1.7, 1H),

¹³C NMR: 11.46, 11.53, 13.67, 15.00, 15.17, 15.80, 21.46, 21.492, 21.78, 22.91, 31.32, 31.94, 33.05, 33.21, 34.85, 34.94, 36.15, 36.19, 55.02, 55.06, 59.49, 59.51, 71.88, 72.01, 74.57, 75.07, 79.81, 95.92, 95.96, 109.66, 109.87, 180.80, 181.20

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy- (6*R*)-6-methoxymethoxy-2,6-dimethylheptan-1-ol (19)

脱水 Et₂O 40ml に LiAlH₄ (MW:37.95) 50.5mg (0.133mmol 1.2eq) を懸濁し、氷冷下脱水 Et₂O 10ml に溶かした **18** (MW:344.44) 367.0mg (1.07mmol) を 30 分間かけて滴下した。TLC にて反応の終了を確認後 (**18** の R_f 値 0.83、**19** の R_f 値 0.26 ;Hx:EtOAc=2:1)、少量の水を反応容器の壁面を伝わして反応液中に入れ未反応の LiAlH₄ を粘性の高い白色固体として除去した。溶媒が透明になったらデカンテーションし、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 292.4mg を得た (85.7%)。

isomer-1

¹H NMR:0.96 (*d*, *J*=6.9, 3H), 1.29 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.36-1.45 (*m*, 2H), 1.53-1.73 (*m*, 8H), 1.85 (*ddd*, 1H), 2.89 (*dd*, *J*=7.6, 5.3, 1H), 3.38 (*s*, 3H), 3.44 (*ddd*, *J*=11.5, 6.0, 5.0, 1H), 3.59 (*ddd*, *J*=11.5, 7.7, 4.4, 1H), 3.74 (*dq*, *J*=7.4, 6.1, 1H), 3.95 (*dd*, *J*=7.5, 5.9, 1H), 4.28 (*ddd*, *J*=11.1, 5.9, 1.8, 1H), 4.61 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.72 (*d*, *J*=6.9, 1H)

¹³C NMR: 17.51, 18.04, 23.84, 24.10, 25.10, 34.53, 34.83, 35.00, 37.69, 55.96, 68.58, 72.31, 76.31, 79.89, 95.12, 108.59

isomer-2

¹H NMR:1.00 (*d*, *J*=7.0, 3H), 1.29 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.36-1.45 (*m*, 2H), 1.53-1.73 (*m*, 8H), 1.73 (*ddd*, *J*=14.2, 6.6, 2.8, 1H), 1.99 (*ddd*, *J*=14.2, 6.6, 2.8, 1H), 2.30 (*dd*, *J*=3.5, 3.5, 1H), 3.38 (*s*, 3H), 3.55 (*ddd*, 2H), 3.75 (*dq*, *J*=7.4, 6.2, 1H), 4.30 (*ddd*, *J*=10.7, 5.8, 2.7, 1H), 4.63 (*d*, *J*=6.8, 1H), 4.71 (*d*, *J*=6.8, 1H), 3.95

¹³C NMR: 16.81, 17.58, 23.88, 24.13, 25.11, 32.65, 33.12, 34.87, 37.73, 55.93, 67.16, 72.50, 74.39, 79.86, 95.30, 108.39

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy- (6*R*)-6-methoxymethoxy-2,6-dimethylheptyl methanesulfonate (20)

脱水ピリジン 250 μl に **19** (MW:302.41) 25.0mg (0.083mmol) を溶かして MsCl (MW:114.55 d 1.48) 17.2mg=11.6 μl (0.15mmol 1.8eq) を 0°C で滴下し、室温まで徐々に昇温した。TLC にて反応の終了を確認後 (**19** の R_f 値 0.44、**20** の R_f 値 0.63 ;Hx:EtOAc=1:1)、飽和塩化銅水溶液、水、飽和食塩水、Et₂O 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 30.8mg を得た (97.5%)。

isomer の mixture

¹H NMR:1.06 (*d*, *J*=6.8, 3H), 1.10 (*d*, *J*=6.9, 3H), 1.29 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.29 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.36-1.45 (*m*, 2H), 1.53-1.73 (*m*, 8H), 1.71 (*ddd*, *J*=14.2, 7.9, 2.8, 1H), 2.19 (*dddq*, 2H), 3.01 (*s*, 3H), 3.01 (*s*, 3H), 3.32 (*s*, 3H), 3.37 (*s*, 3H), 3.72 (*dq*, *J*=6.1,5.8, 2H), 3.90 (*dd*, *J*=6.9, 5.8, 1H), 3.91 (*dd*, *J*=6.9, 5.8, 1H), 4.10 (*dd*, *J*=9.5, 6.3, 1H), 4.17 (*dd*, *J*=5.2, 2.9, 2H), 4.21 (*dd*, *J*=9.5, 5.5, 1H), 4.24 (*ddd*, *J*=11.6, 6.9, 2.4, 1H), 4.25 (*ddd*, *J*=11.6, 6.9, 2.4, 1H), 4.60 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.62 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.71 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.71 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.71 (*d*, *J*=6.9, 1H)

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy- (6*R*)-6-methoxymethoxy-2,6-dimethylheptyl 2-nitrophenylselenanyl propionate (21)

2-Nitrophenylselenocyanate (MW:227.08) 976.4mg (4.3mmol 5eq) を EtOH 6ml に溶かして 0°C で NaBH₄ (MW:37.83) 162.7mg (4.3mmol 5eq) を加え、アニオンを作った。そして、0°C で 3ml の EtOH に溶かした **20** (MW:380.95) 339.8mg (0.86mmol) を 10 分かけて加えた。その後 60°C で 15 時間加熱し、TLC にて反応の終了を確認後 (**20** の R_f 値 0.40、**21** の R_f 値 0.79 ;Hx:EtOAc=2:1) 60ml の氷水に反応溶液を注いでクエンチした後、60ml 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粗精製し、粘性の高い赤色液体 778.9mg を得た。そして完全に精製すること無く次の反応に用いた。

isomer の mixture

¹H NMR: 1.16 (*d*, *J*=6.6, 3H), 1.19 (*d*, *J*=6.8, 3H), 1.31 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.32 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.36-1.45 (*m*, 2H), 1.53-1.73 (*m*, 8H), 1.80 (*ddd*, *J*=13.5, 11.5, 4.4, 1H), 2.18 (*m*, 2H), 2.71 (*d*, 11.8, 8.5, 1H), 2.85 (*d*, 11.9, 7.4, 1H), 3.07 (*dd*, 11.8, 4.5, 1H), 3.22 (*dd*, 11.8, 4.5, 1H), 3.38 (*s*, 3H), 3.39 (*s*, 3H), 3.75 (*dq*, 7.9, 6.1, 2H), 3.91 (*dq*, *J*=7.9, 5.6, 2H), 3.95 (*dd*, *J*=7.9, 5.6, 1H), 4.27 (*ddd*, *J*=11.5, 5.6, 2.4, 1H), 4.36 (*ddd*, *J*=8.3, 5.6, 5.6, 1H), 4.62 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.63 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.72 (*d*, *J*=6.9, 2H), 7.30 (*ddt*, *J*=7.1, 1.2, 0.5, 2H), 7.49 (*ddt*, *J*=7.2, 1.5, 0.6, 2H), 7.59 (*dd*, *J*=8.2, 1.1, 1H), 7.64 (*dd*, *J*=8.2, 1.0, 1H), 8.28 (*dd*, *J*=8.3, 1.3, 1H)

¹³C NMR: 17.79, 17.86, 20.11, 21.52, 23.85, 23.90, 24.08, 24.13, 25.13, 25.18, 29.84, 33.13, 34.98, 35.17, 36.55, 36.91, 38.01, 38.07, 55.99, 56.00, 72.22, 72.35, 74.75, 75.16, 79.92, 95.14, 95.28, 108.51, 125.21, 126.45, 129.26, 129.31, 133.39, 133.45, 133.76, 133.86

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-methoxymethoxy-2,6-dimethyl-2-heptene (22)

脱水 THF 15ml に **21** (MW:486.46) の混合物 778.9mg (最大で 0.86mmol, 418.4mg) を溶かし、0°C で 250 μl の過酸化水素水を加えた。TLC にて反応の終了を確認後 (**21** の Rf 値 0.55, **22** の Rf 値 0.85 ;Hx:EtOAc=4:1) 60ml の氷水に反応溶液を注いでクエンチした後、60ml 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粗精製し、MPLC (Hx:EtOAc=4:1) で分取し、粘性の高い無色液体 161.3mg を得た (65.9%)。

¹H NMR: 1.31 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.34-1.45 (*m*, 2H), 1.50-1.65 (*m*, 8H), 1.81 (*s*, 3H), 2.22 (*dd*, *J*=14.5, 10.5, 1H), 2.34 (*dd*, *J*=14.5, 3.2, 1H), 3.38 (*s*, 3H), 3.76 (*dq*, *J*=7.5, 6.1, 1H), 3.96 (*dd*, *J*=7.5, 5.8, 1H), 4.35 (*ddd*, *J*=10.5, 5.7, 3.2, 1H), 4.63 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.72 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.79 (*s*, 1H), 4.84 (*s*, 1H)

¹³C NMR: 17.71, 22.91, 23.83, 24.08, 25.17, 34.93, 37.84, 37.88, 55.87, 72.35, 75.51, 79.75, 95.20, 108.46, 112.12, 142.94

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-2,6-dimethyl-2-heptene-6-ol (23)

2-butanone 1ml に **22** (MW:284.39) 10.3mg (0.037mmol)

を溶かし、PPTS (pyridinium *p*-toluenesulfonate) (MW:251.3) 100mg を加えて 3.5 時間 Reflux した。TLC にて反応の終了を確認後 (**22** の Rf 値 0.89, **23** の Rf 値 0.36 ;Hx:EtOAc=4:1) シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製し、MPLC (Hx:EtOAc=4:1) で分取し、粘性の高い無色液体 1.7mg を得た (19.1%)。

¹H NMR: 1.31 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.34-1.45 (*m*, 2H), 1.50-1.65 (*m*, 8H), 1.81 (*s*, 3H), 2.22 (*dd*, *J*=14.5, 10.5, 1H), 2.34 (*dd*, *J*=14.5, 3.2, 1H), 3.38 (*s*, 3H), 3.76 (*dq*, *J*=7.5, 6.1, 1H), 3.96 (*dd*, *J*=7.5, 5.8, 1H), 4.35 (*ddd*, *J*=10.5, 5.7, 3.2, 1H), 4.63 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.72 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.79 (*s*, 1H), 4.84 (*s*, 1H)

¹³C NMR: 17.71, 22.91, 23.83, 24.08, 25.17, 34.93, 37.84, 37.88, 55.87, 72.35, 75.51, 79.76, 95.20, 108.46, 112.12, 142.94

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-2,6-di methyl-2-heptyne-6-ol (24)

CH₂Cl₂ 1ml に **23** (MW:240.34) 15.0mg (0.062mmol) と DMAP (MW:122.17) 7.6mg (0.062mmol 1eq) Et₃N (MW:101.19 d 0.73) 18.8mg=25.8ml (0.186mmol 3eq) を溶かし、0°C で Acryl chloride (MW:90.51 d 1.114) 14.0mg=12.6 μl (0.155mmol 2.5eq) を加えて 1 時間攪拌した。TLC にて反応の終了を確認後 (**23** の Rf 値 0.38, **24** の Rf 値 0.76 ;Hx:EtOAc=4:1) 10ml の氷水に反応溶液を注いでクエンチした後、10ml 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、11.6mg の無色液体を得た (63.4%)。

¹H NMR: 1.31 (*d*, *J*=6.1, 3H), 1.34-1.45 (*m*, 2H), 1.50-1.65 (*m*, 8H), 1.81 (*s*, 3H), 2.22 (*dd*, *J*=14.5, 10.5, 1H), 2.34 (*dd*, *J*=14.5, 3.2, 1H), 3.38 (*s*, 3H), 3.76 (*dq*, *J*=7.5, 6.1, 1H), 3.96 (*dd*, *J*=7.5, 5.8, 1H), 4.35 (*ddd*, *J*=10.5, 5.7, 3.2, 1H), 4.63 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.72 (*d*, *J*=6.9, 1H), 4.79 (*s*, 1H), 4.84 (*s*, 1H)

¹³C NMR: 17.43, 22.96, 23.85, 24.06, 25.14, 34.90, 37.15, 69.28, 75.50, 78.50, 108.84, 112.03, 128.49, 131.56, 142.45, 171.19

3-2. ジエン (24) を基質とする 8 員環閉環メタセシス反応の各種条件検討

Grubbus 試薬を用いた閉環メタセシスで 8 員環 (**25**) の合成を企図した。CH₂Cl₂ 溶媒で室温付近で反応とい

一般的なクロスメタセシスの条件では反応が進まなかったため、様々な条件を検討した結果 (Table 1)、キシレン溶媒で Reflux 条件で 15% ~ 27% 程度の収率で反応が進むことが分かった。また、本化合物のように立体的に込み入った物質の場合に有効と考えられる超高压反応を用いた反応条件では全く反応が進まなかった。

キシレン 1ml に Hoveyda-Grubbus 触媒を 1.2mg (2mM, 0.5eq) 溶かし、24 (MW:294.39) 1.1mg (0.0037mmol) を入れて、4 時間 Reflux した。TLC にて反応の終了を確認後 (24 の R_f 値 0.50, 25 の R_f 値 0.20 ; Hx:EtOAc=9:1) シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製し、MPLC (Hx:EtOAc=2:1) で分取し、無色液体 0.1mg を得た (10.0%)。

(6*S*,7*R*)-6,7-*O*-cyclohexylidene 4,5-(8*R*,3*Z*)-4,8-dimethyl-3-oxocin-2-one (25)

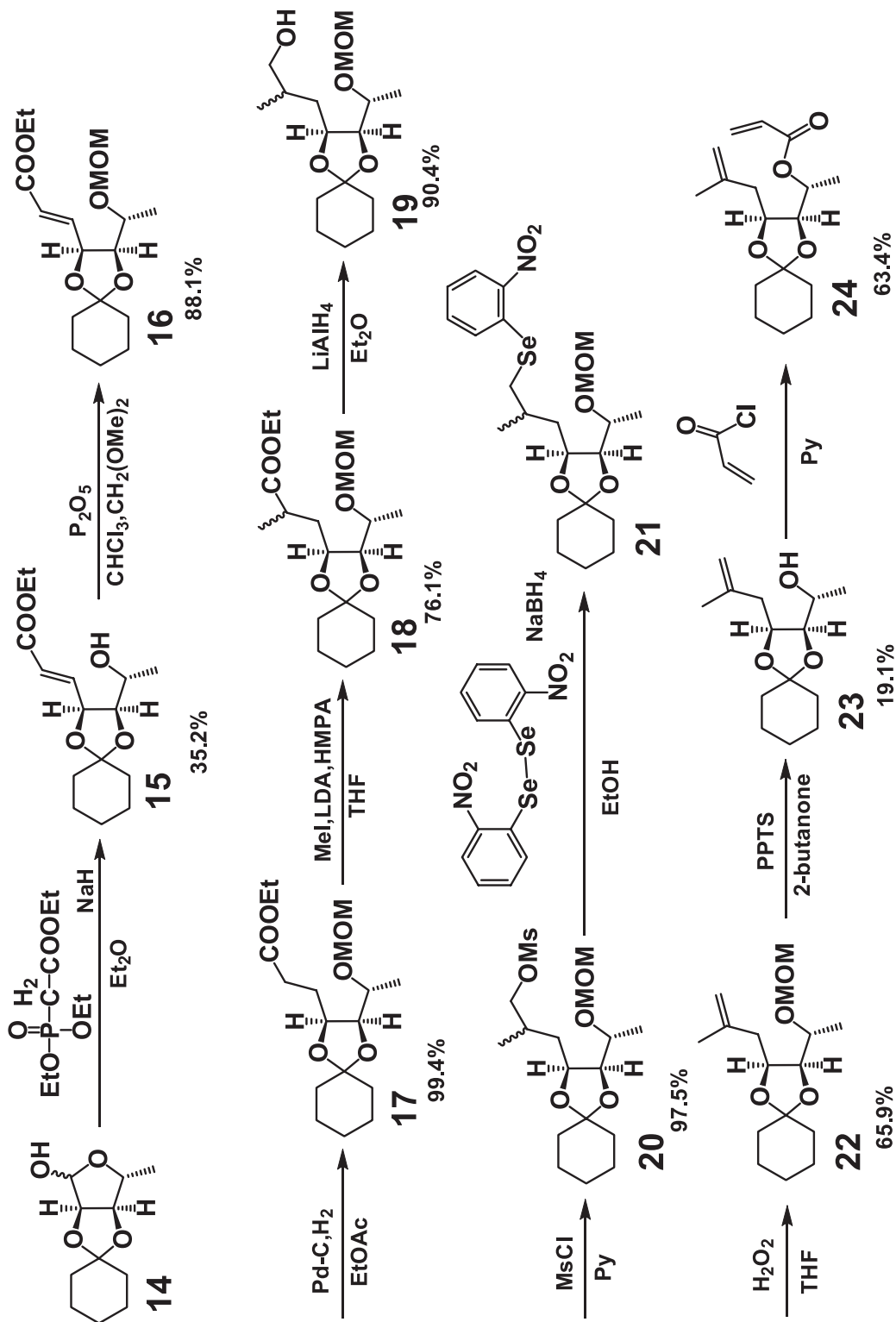


Fig.6 8員環ラクトンの閉環メタセシス反応基質の合成スキーム

¹H NMR: 1.38 (*d*, *J*=6.3, 3H), 1.34-1.45 (*m*, 2H), 1.50-1.65 (*m*, 8H), 1.81 (*s*, 3H), 2.02 (*d*, *J*=1.4, 3H), 2.54 (*dd*, *J*=14.9, 7.4, 1H), 2.76 (*J*=14.9, 1H), 3.92 (*dd*, *J*=10.0, 5.2, 1H), 4.32 (*ddd*, *J*=10.2, 7.4, 0.1, 1H), 4.82 (*dq* *J*=10.0, 6.3, 1H), 5.77 (*s*, 1H),

¹³C NMR: 18.75, 23.77, 24.06, 25.00, 26.89, 33.31, 35.07, 38.42, 72.43, 73.68, 79.45, 109.24, 118.12, 147.95

4. 考察

前報では8員環ラクトンのβ-γ位間で閉環メタセシス反応による環化を試みたがまったく進行しなかった。今回、α-β位間での環化を試みるため、前回調製した前駆体から、新たに閉環メタセシス反応の基質となるジエン(24)を調製し、収率は低いものの、8員環化合物(25)を得ることが出来た。

しかし、今回の基質は、前報の基質とくらべて、エステルの付け根の炭素が2級となっている点も異なってい

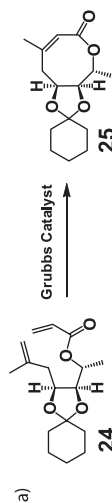
Table 1 各種条件における8員環閉環メタセシス基質の反応^{a)}結果

原料濃度	原料	触媒	等量	溶媒	溶媒量	触媒濃度	反応温度(°C)	バス温(°C)	反応時間	反応圧力(気圧)	収率 ^{b)} (NMR)	収率 ^{c)} (収率)
1.1mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	CH ₂ Cl ₂	1ml	2mM	r.t.	r.t.	18H	1	未反応	1
1.1mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Bz	1ml	2mM	r.t.	r.t.	15H	1	未反応	1
1.1mg	4mM	Grubbs Cat. 2nd Gen.	0.5eq	CH ₂ Cl ₂	1ml	2mM	r.t.	r.t.	18H	1	-	1
1.1mg	4mM	Grubbs Cat. 2nd Gen.	0.5eq	Bz	1ml	2mM	r.t.	r.t.	18H	1	-	1
1.1mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Bz	1ml	2mM	50	50	19H	1	未反応	1
1.1mg	4mM	Grubbs Cat. 2nd Gen.	0.1eq	Bz	0.2ml	2mM	r.t.	r.t.	19H	1	-	1
0.3mg	4mM	Grubbs Cat. 2nd Gen.	0.5eq	CH ₂ Cl ₂	0.25ml	2mM	40	40	1.5H	6000	-	6000
0.3mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	CH ₂ Cl ₂	0.25ml	2mM	40	40	1.5H	6000	未反応	6000
1.1mg	4mM	Grubbs Cat. 2nd Gen.	0.5eq	Toluene	1ml	2mM	Reflux(110)	20H	20H	1	-	1
1.1mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Toluene	1ml	2mM	Reflux(110)	4H	4H	1	-	1
0.18mg	4mM	Grubbs Cat. 2nd Gen.	0.5eq	CH ₂ Cl ₂	0.15ml	2mM	40	40	1.5H	6000	-	6000
0.18mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	CH ₂ Cl ₂	0.15ml	2mM	40	40	1.5H	6000	未反応	6000
1.1mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Bz	1ml	2mM	Reflux(80)	53H	53H	1	未反応	1
1.1mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Toluene	1ml	2mM	80	80	53H	1	未反応	1
0.18mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Toluene	0.15ml	2mM	40	40	22.5H	9000	未反応	9000
0.18mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	CH ₂ Cl ₂	0.15ml	2mM	40	40	22.5H	9000	未反応	9000
1.1mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Xylene	1ml	2mM	Reflux(140)	3.5H	3.5H	1	15-23%	0.1mg(10%)
1.1mg	1mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	1eq	Toluene	3.7ml	1mM	Reflux(110)	19H	19H	1	未反応	1
1.0mg	2mM	Grubbs Cat. 2nd Gen.	1eq	Xylene	1.7ml	2mM	Reflux(140)	1H	1H	1	未反応	1
1.0mg	2mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	1eq	Xylene	1.7ml	2mM	Reflux(140)	1H	1H	1	trace	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Xylene	0.9ml	2mM	Reflux(140)	1H	1H	1	14-21%	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.5eq	Xylene	0.9ml	2mM	Reflux(140)	2H	2H	1	15-27%	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	1H	1H	1	0.16	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.1eq	Xylene	0.9ml	0.4mM	Reflux(140)	1H	1H	1	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	120	120	1H	1H	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	130	130	1H	1H	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	0.5H	0.5H	1	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	1H	1H	1	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	1H	1H	1	10-12%	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	180	180	1H	1H	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	120	120	1H	1H	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	130	130	1H	1H	未反応	1
0.18mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.15ml	1mM	40	40	6H	11000	未反応	11000
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	170	0.5H	1	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	170	1H	1	7-11%	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	封管(180全没)	180	1H	1	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	封管(140全没)	140	0.5H	1	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	封管(150全没)	150	0.5H	1	未反応	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	180	1H	1	10-15%	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	Reflux(140)	190	1H	1	17-23%	1
1.0mg	4mM	Hoveyda-Grubbs Cat.	0.25eq	Xylene	0.9ml	1mM	封管(190.溶媒部のみ過剰)	190	1H	1	未反応	1

a) 原料のNMRの積分値との比較による25の推定収率

一はNMR未測定

c) MPLCでの分取による25の収率と収率



るため、3級となった場合でも環化が進行するかどうか検討する必要がある。また、今回は環化反応の条件検討を主眼としたため、多段階の基質合成に脱保護の収率が低いステップを含むなど、改良の余地が多いが、閉環メタセシス反応についても過酷条件で使用触媒量も多く、収率も十分に上がらなかった。

閉環メタセシス反応が有機合成の場面で広く活用されている状況にあって、8員環ラクトンの形成に採用している報告はほとんどないが、その理由は明確でなかった。これまでの知見から、8員環の形成には不利な要因が多く存在することが強く示唆される。今回、低収率ながら8員環の環化に成功したため、今後、この要因を明らかにし、8員環形成に活用する上で鍵となる反応条件の検討をすすめたい。

引用文献

- ¹ Butenandt, A.; Beckman, R.; Hecker, E., (1961) Über den Sexual-lockstoff des Seidenspinners *Bombyx mori*. Reidarstellung and Konstitution. *Z. Physiol. Chem.*, **324**: 71-83
- ² 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
- ³ 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
- ⁴ 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
- ⁵ 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
- ⁶ 山澤広之・小野裕嗣 (2010) ゴマダラクトンの合成研究 その2 東海学院大学紀要 第4号 (通巻30号) : 127-138
- ⁷ 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