

## ゴマダラク톤の合成研究 その4

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化学構造の確定と活性成分としての防除への応用を目的とし、全合成ルートと反応条件の検討を行なった。

第一報ではビシクロ骨格の原料となるケトン体と、3-メチル-3-ブテン酸、並びに TBDMS 基で保護された側鎖 (8) の合成を報告した。

第二報では以降の合成ルートを確立するため、ケトン体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、8員環前駆体を得るための閉環メタセシスあるいはクロスメタセシス等による反応条件を検討した。

第三報では、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を検討し、低収率ながら閉環メタセシスを利用して、ビシクロ環の前駆体である八員環 (16) を得ることが出来た。

本報では、ビシクロ環前駆体に至る途中の重要中間体 (14) までの合成ルートについて、炭素鎖伸長に用いる Horner-Emmons 試薬や保護基等を見直すことで収率を改善することが出来た。また、側鎖導入の反応条件を見直すため、第一報の側鎖の保護基をパラメトキシベンジル基に変更した化合物 (27) を調製した。

### 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 structures of three compounds, Gomadalactone A, B and C have been reported from the analysis of NMR, MS and CD as high polar constituents.

In the first paper, we have reported the synthesis of three synthetic fragments of Gomadalactones, that were 3,4-di-*O*-cyclohexylidene-1-hexen-5-one, 3-methyl-3-butenic acid and 8-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-bromo-4-methyl-3-heptene (8). In the second report we have tried the synthesis of 8-membered ring compounds from 3-methyl-3-butenic acid (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-cyclohexylidene-2,3-dihydroxy-1,1-dimethyl-4-pentenyl ester that was the precursor of bicycloskeleton of Gomadalactones, by the use of ultra-high pressure condition and ring closing metathesis (RCM) reaction. However we couldn't obtain 8-membered compound at that time. In the third paper, we prepared another precursor for RCM reaction and synthesized 8-membered ring compound (16), though the yield was low.

In this paper, we improved the yield of intermediate compound (14) by using another Horner-Emmons reagent and protective group. Moreover, the side chain compound (27), which protected with *p*-methoxybenzyl group at the end hydroxyl, was prepared.

### 1. 序論

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

で分離したところ、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。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톤(Gomadalactone A-C)と命名された。<sup>1)</sup> 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<sup>2)</sup> (Fig. 1)。

Fig. 1の構造式が示すとおり(1)と(2)はビス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。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、全合成による化学構造の確認と、活性成分としての防除への応用に向けて検討を進めてきた。

具体的には、ビスシクロ構造の架橋部位を切断した8員環ラク톤(4)、(5)がゴマダラク톤(1)の等価体となることに着目して(Fig. 2)閉環メタセシス(RCM)による8員環構築を鍵とした合成ルートを検討することとし、第一報<sup>3)</sup>ではFig. 3に示すようにD-(+)-Ribonic- $\gamma$ -lactoneを出発物質とし、RCM反応基質の原料となるケトン体(7)と、3-メチル-3-ブテン酸、並びにTBDMS基で保護された側鎖(8)の合成を報告した。

第二報<sup>4)</sup>ではFig. 4に示すように目的とする8員環

ラク톤(10)を $\beta$ - $\gamma$ 位間で環化させるRCM反応を鍵とするルートを検討し、側鎖のないアナログ(9)を合成して、超高圧反応を含む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。

第三報<sup>5)</sup>では、8員環ラク톤を $\alpha$ - $\beta$ 位間で環化させることとし、Fig. 5に示すようにヘミアセタール(6)からHorner-Emmons反応等により炭素鎖を伸長し、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い、エステル(15)を得た。そしてGrubbs試薬を用いた閉環反応により環状化合物(16)を得ることが出来た。しかしながら、環化反応の際に様々な条件を検討したが、その際の収率は非常に低く10.0%であった。さらにMOMエーテル(13)の脱保護によりアルコール(14)とする際の収率が19.1%と低く、このことが全体収率を下げる結果となった。そこで、今回は保護基をMOMエーテルから変更し、脱保護の際の収率向上を検討するとともに、第二報で反応が進行せず検討が中断していた側鎖導入について、側鎖合成の収率改善と側鎖導入反応を検討するために、保護基を変更した側鎖を合成することとした。

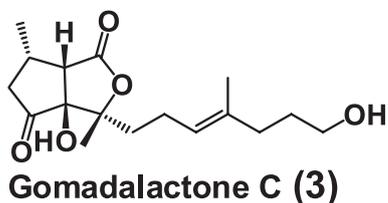
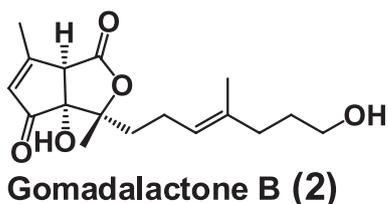
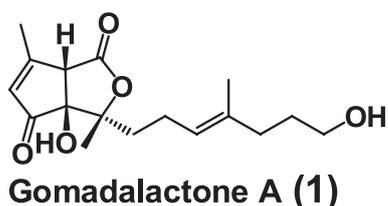


Fig. 1 ゴマダラク톤の構造

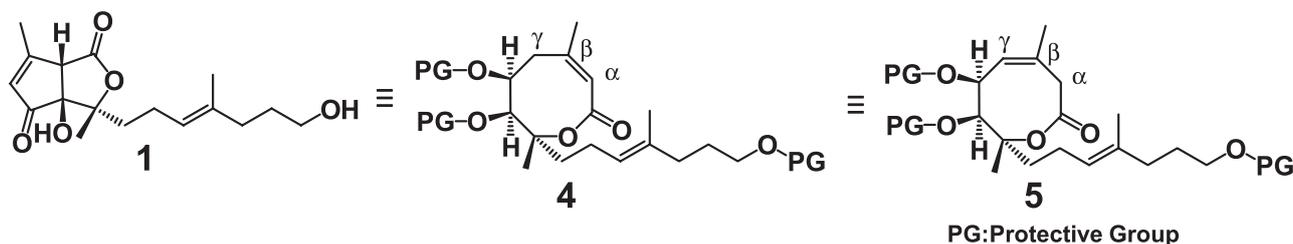


Fig. 2 ゴマダラク톤と8員環ラク톤等価体

## 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CDCl<sub>3</sub>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、

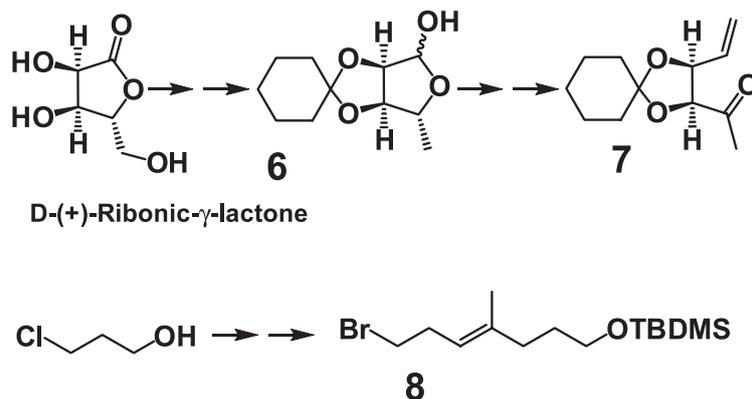
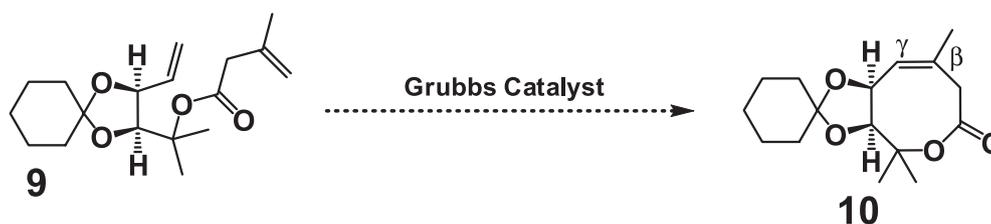


Fig. 3 第一報で報告したゴマダラクトンのピシクロ骨格前駆体のケトンと、側鎖の合成

Fig. 4 第二報で検討した $\beta - \gamma$ 位間の閉環による8員環ラクトン合成の最終ステップ

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。

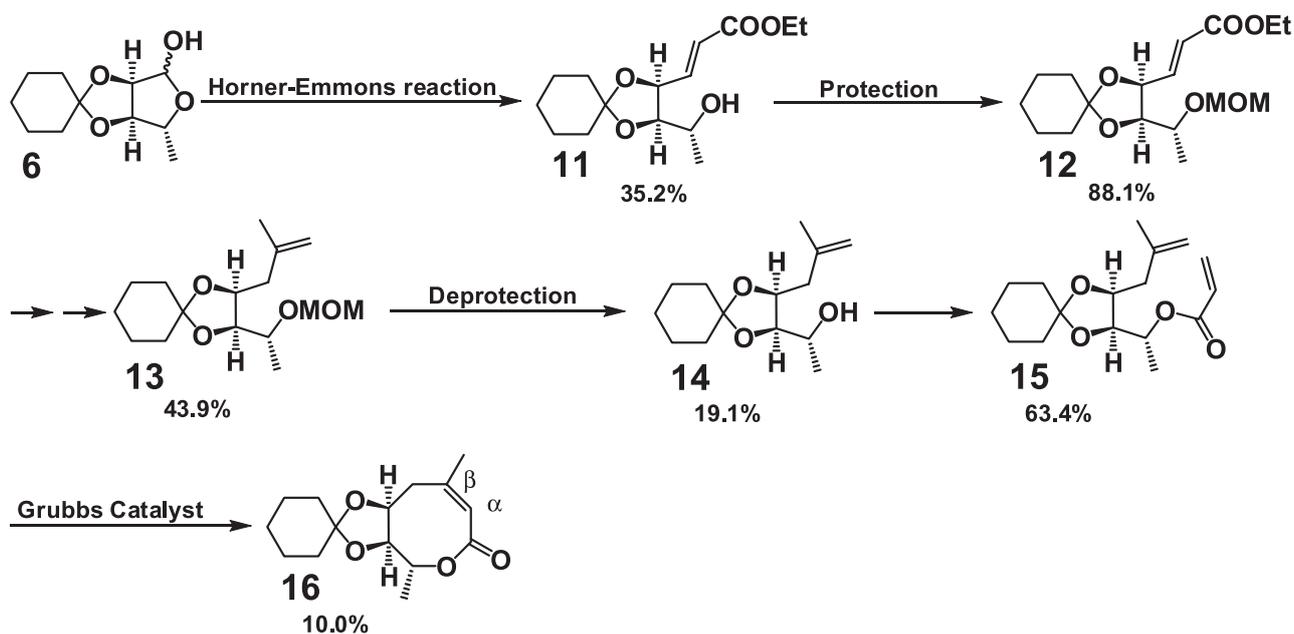
合成中間体であるヘミアセタール (**6**) は D-(+)-Ribonic- $\gamma$ -lactone より合成し、詳細は第一報で報告した。

### 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。

Fig. 5 第三報で検討した $\alpha - \beta$ 位間の閉環による8員環ラクトンの合成経路

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

ヘミアセタール (**6**) への Horner-Emmons 反応を用いたエステルの導入を経て、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 (**15**) の前駆体である (**14**) を合成した。また、Fig. 7 に示すように 1,3-propanediol を出発物質として保護基の異なる側鎖 (**27**) を合成した。反応の詳細は以下に示す。

#### 3-1. 閉環メタセシス反応基質前駆体 (**14**) の合成

ヘミアセタール (**6**) 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)。

すなわち第一報に記したようにヘミアセタール

(**6**) を調製し、モノエンエステル (**17**) を調製した。TBDMSCl でアルコールを保護し (**18**)、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 (**19**)、LiAlH<sub>4</sub> でエステルを還元してアルコール (**20**) を得た。そして、MsCl でアルコールをメタンシルボニル化して (**21**)、セレン化合物 (**22**) にした後、アルケン (**23**) を調製し、脱保護し、基質前駆体 (**14**) を得た。

#### (4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethyl-2-heptenoic acid ethyl ester (**17**)

Bz 20ml に溶解した **6** (MW:214.24) 608.3mg (2.84mmol) に (1-Ethoxycarbonyl)ethylidene triphenylphosphorane (MW:362.40) 3087.6mg (8.52mmol 3eq) を入れ一晩反応させた。TLC にて反応の終了を確認後 (**6** の R<sub>f</sub> 値 0.16、**17** の R<sub>f</sub> 値 0.14 ;Hx:EtOAc=1:1)、ろ過して PPh<sub>3</sub>=O を取り除き、シリ

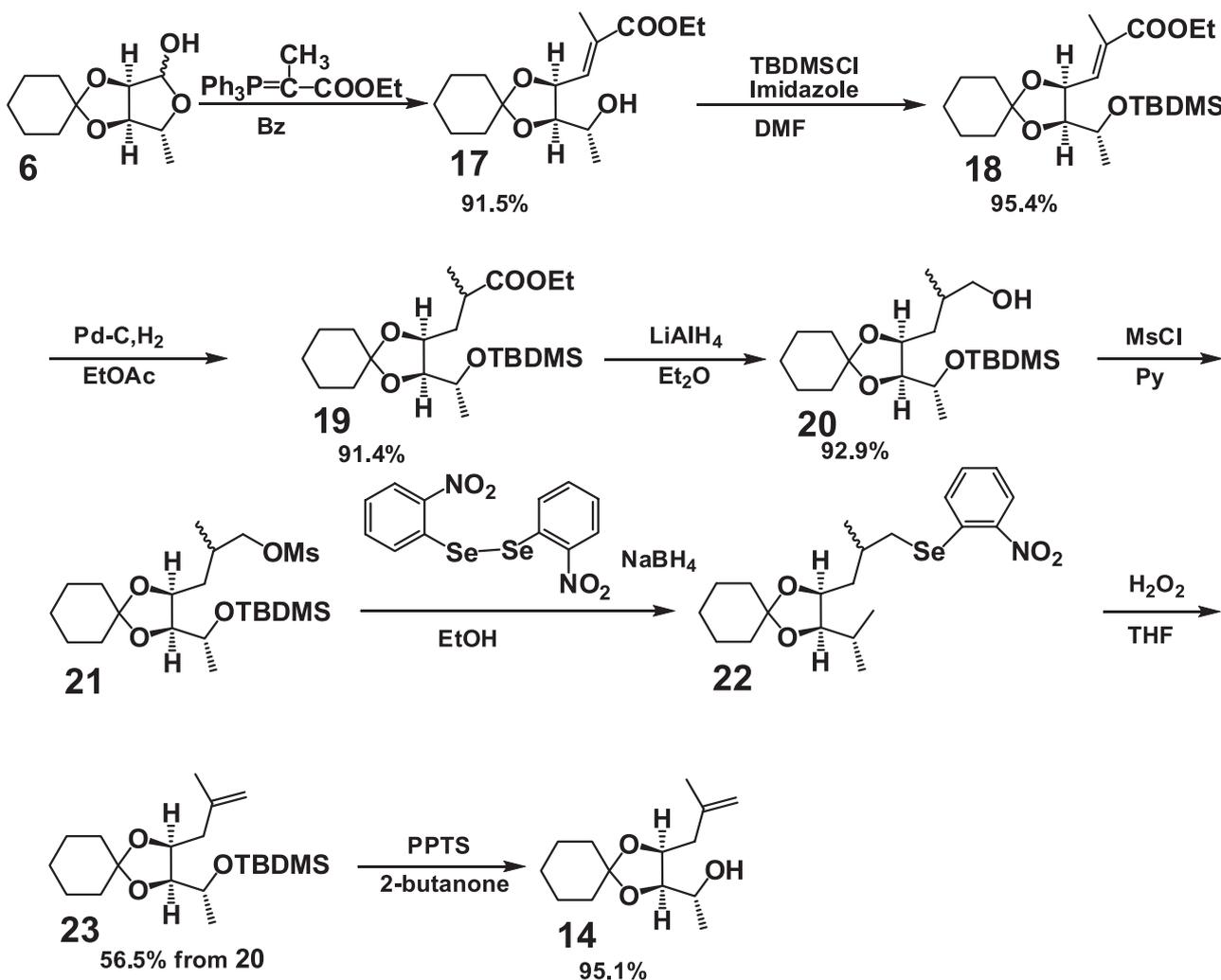


Fig. 6 保護基を変更した 8 員環ラク톤の閉環メタセシス反応基質前駆体の合成スキーム

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 775.5mg を得た (91.5%)。

$^1\text{H}$  NMR: 1.27 (*t*,  $J=6.2$ , 3H), 1.30 (*d*,  $J=7.1$ , 3H), 1.36–1.45 (*m*, 2H), 1.53–1.67 (*m*, 8H), 1.93 (*s*,  $J=1.4$ , 3H), 3.82 (*m*, 1H), 4.01 (*dd*,  $J=7.7$ , 6.3, 1H), 4.20 (*q*,  $J=7.1$  1H), 4.21 (*q*,  $J=7.1$  1H), 4.99 (*dd*,  $J=9.2$ , 6.3, 1H), 6.79 (*dd*,  $J=9.2$ , 1.4, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR: 13.07, 14.24, 20.49, 23.77, 24.07, 25.09, 34.77, 37.66, 60.94, 66.67, 73.82, 81.72, 109.85, 131.07, 136.62, 167.45

**(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethyl-2-heptenoic acid ethyl ester (18)**

DMF 3ml に溶解した、**17** (MW:284.35) 775.5mg (2.6mmol) に氷冷下 TBDMSCl (MW:150.73) 783.8mg (5.2mmol 2eq) と Imidazole (MW:68.08) 715.5mg (5.2mmol 2eq) を入れ、室温まで上昇させた。TLC にて反応の終了を確認後 (**17** の Rf 値 0.26、**18** の Rf 値 0.81 ;Hx:EtOAc=4:1)、飽和食塩水、水、エーテルで抽出し、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 1021.5mg を得た (95.4%)。

$^1\text{H}$  NMR: -0.01 (*s*, 3H), 0.04 (*s*, 3H), 0.83 (*s*, 9H), 1.23 (*d*,  $J=5.8$ , 3H), 1.29 (*t*,  $J=7.1$ , 3H), 1.33–1.47 (*m*, 2H), 1.52–1.71 (*m*, 8H), 1.92 (*s*,  $J=1.4$ , 3H), 3.97 (*m*, 1H), 3.97 (*m*, 1H), 4.21 (*q*,  $J=7.1$ , 2H), 4.90 (*dd*,  $J=9.5$ , 5.4, 1H), 6.83 (*dd*,  $J=9.5$ , 1.4, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR: -4.59, -3.70, 12.95, 14.21, 14.30, 17.96, 21.29, 23.88, 24.08, 25.08, 25.15, 25.65, 25.65, 25.85, 34.86, 37.93, 60.68, 67.11, 73.15, 82.02, 109.20, 130.65, 136.69, 167.80

**(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethylheptanoic acid ethyl ester (19)**

EtOAc 25ml に **18** (MW:412.64) 1021.5mg (2.48mmol) を溶解し、Pd-C (Pd 5%) 150mg を入れ、

H<sub>2</sub> 雰囲気下 5 日間攪拌した。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、粘性の高い無色液体 933.6mg を得た (91.4%)。

isomer の mixture

$^1\text{H}$  NMR: 0.09 (*s*, 6H), 0.09 (*s*, 6H), 0.86 (*s*, 9H), 0.87 (*s*, 9H), 1.33–1.42 (*m*, 4H), 1.52–1.71 (*m*, 16H), 1.17 (*d*,  $J=7.1$ , 3H), 1.21 (*d*,  $J=7.0$ , 3H), 1.25 (*t*,  $J=5.1$ , 3H), 1.25 (*t*,  $J=5.1$ , 3H), 1.26 (*d*,  $J=6.1$ , 3H), 1.26 (*d*,  $J=6.1$ , 3H), 1.94 (*ddd*,  $J=13.6$ , 12.0, 4.9, 1H), 1.99 (*ddd*,  $J=13.9$ , 9.8, 2.3, 1H), 2.67 (*ddd*,  $J=9.3$ , 7.0, 4.9, 1H), 2.73 (*ddd*,  $J=9.9$ , 7.1, 4.2, 1H), 3.75 (*dd*,  $J=8.1$ , 5.5, 1H), 3.80 (*dd*,  $J=8.5$ , 5.4, 1H), 3.90 (*dq*,  $J=8.5$ , 6.1, 1H), 3.91 (*dq*,  $J=8.1$ , 6.1, 1H), 4.13 (*q*,  $J=5.1$ , 2H), 4.13 (*q*,  $J=5.1$ , 2H), 4.15 (*m*, 1H), 4.15 (*m*, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR: -4.60, -4.34, -3.25, -3.08, -0.02, 14.19, 14.27, 15.96, 17.92, 18.53, 21.58, 21.80, 23.82, 23.85, 24.12, 25.17, 25.63, 25.86, 25.90, 35.56, 34.34, 35.13, 35.34, 36.34, 36.60, 38.25, 38.32, 60.13, 60.16, 67.08, 74.76, 75.32, 81.39, 81.43, 108.15, 108.57, 176.46, 177.03

**(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethylheptan-1-ol (20)**

脱水 Et<sub>2</sub>O 100ml に LiAlH<sub>4</sub> (MW:37.95) 102.5mg (2.70mmol 1.2eq) を懸濁し、氷冷下脱水 Et<sub>2</sub>O 10ml に溶かした **19** (MW:414.66) 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 (**19** の Rf 値 0.67、**20** の Rf 値 0.24 ;Hx:EtOAc=4:1)、少量の水を反応容器の壁面を伝わって反応液中に入れ未反応の LiAlH<sub>4</sub> 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 779.3mg を得た (92.9%)。

isomer の mixture

$^1\text{H}$  NMR: 0.07 (*s*, 6H), 0.09 (*s*, 6H), 0.86 (*s*, 9H), 0.87 (*s*, 9H), 0.93 (*d*,  $J=6.9$ , 3H), 1.00 (*d*,  $J=7.0$ , 3H), 1.25 (*dd*,  $J=7.2$ , 3.3 3H), 1.26 (*dd*,  $J=7.2$ , 3.3 3H), 1.32–1.42 (*m*, 4H), 1.50–1.65 (*m*, 16H), 1.83 (*m*, 1H), 1.9 (*m*, 1H), 2.29 (*m*, 1H), 2.29 (*m*, 1H), 3.07 (*m*, 1H),

3.07(*m*, 1H), 3.43(*m*, 2H), 3.55(*m*, 2H), 3.78(*dd*,  $J=9.1$ , 5.6, 1H), 3.80(*dd*,  $J=9.1$ , 5.6, 1H), 3.91(*dq*,  $J=8.5$ , 6.1, 1H), 3.91(*dq*,  $J=8.5$ , 6.1, 1H), 4.22(*ddd*,  $J=11.4$ , 5.6, 1.6 1H), 4.26(*ddd*,  $J=11.5$ , 5.3, 2.3, 1H),

$^{13}\text{C}$  NMR: -4.53, -4.42, -3.06, -3.00, 16.90, 17.94, 17.97, 18.05, 21.67, 21.71, 23.82, 23.87, 24.10, 24.14, 25.06, 25.12, 25.86, 25.91, 32.90, 33.50, 35.00, 35.09, 35.11, 35.21, 38.20, 67.19, 67.26, 67.29, 68.81, 74.81, 76.69, 81.59, 81.61, 108.34, 108.54

**(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethylheptyl methanesulfonate(21)**

脱水ピリジン 400 $\mu\text{l}$  に **20** (MW:372.61) 28.2mg (0.076mmol) を溶かして MsCl (MW:114.55 d 1.48) 16.0mg=10.8 $\mu\text{l}$  (0.14mmol 1.8eq) を 0 $^{\circ}\text{C}$  で滴下し、室温まで徐々に昇温した。TLC では反応が確認できなかったため、NMR を測定し、反応の終了を確認し、飽和塩化銅水溶液、水、飽和食塩水、Et<sub>2</sub>O で抽出し、粘性の高い混合物の液体 54.2mg を得た。

isomer の mixture

$^1\text{H}$  NMR: 0.07(*s*, 6H), 0.09(*s*, 6H), 0.86(*s*, 9H), 0.87(*s*, 9H), 1.03(*d*,  $J=6.8$ , 3H), 1.09(*d*,  $J=6.9$ , 3H), 1.26(*d*,  $J=6.1$ , 3H), 1.27(*d*,  $J=6.0$ , 3H), 1.32-1.42(*m*, 4H), 1.50-1.65(*m*, 16H), 1.64(*ddd*,  $J=13.6$ , 11.9, 4.5, 1H), 1.67(*ddd*,  $J=14.1$ , 8.5, 2.5, 1H), 2.18(*m*, 1H), 2.18(*m*, 1H), 3.00(*s*, 3H), 3.00(*s*, 3H), 3.77(*dd*,  $J=8.3$ , 5.5, 1H), 3.80(*dd*,  $J=8.6$ , 5.4, 1H), 3.88(*dq*,  $J=8.3$ , 6.0, 1H), 3.89(*dq*,  $J=8.1$ , 6.1, 1H), 4.08(*dd*,  $J=9.4$ , 6.4, 1H), 4.14(*dd*,  $J=9.6$ , 6.4, 1H), 4.20(*m*, 1H), 4.20(*m*, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR: -4.51, -4.40, -3.11, -3.01, 15.88, 17.71, 17.93, 17.86, 21.70, 21.83, 23.85, 24.14, 25.14, 25.16, 25.87, 25.90, 30.34, 30.46, 32.94, 32.98, 35.21, 35.32, 37.20, 37.24, 38.37, 38.47, 67.11, 67.14, 73.79, 74.64, 74.89, 75.19, 81.49, 108.38, 108.55, 128.34

**(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2,6-dimethylheptyl-2-nitrophenylselenanyl propionate (22)**

2-Nitrophenylselenocyanate (MW:227.08) 72.0mg (0.36mmol 3eq) を EtOH 1ml に溶かして 0 $^{\circ}\text{C}$  で NaBH<sub>4</sub> (MW:37.83) 13.6mg (0.36mmol 3eq) を加え、アニオンを作った。そして、0 $^{\circ}\text{C}$  で 1ml の EtOH に溶かした混合物 **21** (MW:450.70) 54.2mg (0.12mmol 最大で 0.076mmol, 34.3mg) を 10 分かけて加えた。その後 60 $^{\circ}\text{C}$  で 15 時間加熱し、TLC にて反応の終了を確認後 (**21** の Rf 値 0.21、**22** の Rf 値 0.44, 0.37 ;Hx:EtOAc=9:1) 20ml の氷水に反応溶液を注いでクエンチした後、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粗精製し、粘性の高い赤色液体 36.1mg 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

$^1\text{H}$  NMR: 0.07(*s*, 6H), 0.09(*s*, 6H), 0.86(*s*, 9H), 0.87(*s*, 9H), 1.03(*d*,  $J=6.8$ , 3H), 1.04(*d*,  $J=6.9$ , 3H), 1.26(*d*,  $J=6.9$ , 3H), 1.27(*d*,  $J=6.5$ , 3H), 1.32-1.42(*m*, 4H), 1.50-1.65(*m*, 16H), 1.73(*m*, 1H), 1.81(*ddd*,  $J=13.4$ , 12.1, 4.1, 1H), 2.17(*m*, 1H), 2.19(*m*, 1H), 2.56(*dd*,  $J=12.0$ , 9.6, 1H), 2.85(*dd*,  $J=12.0$ , 7.3, 1H), 3.30(*dd*,  $J=12.0$ , 3.8, 1H), 3.70(*dd*,  $J=8.2$ , 5.6, 1H), 3.77(*m*, 1H), 3.80(*m*, 1H), 3.88(*m*, 1H), 3.89(*m*, 1H), 4.08(*dd*,  $J=9.4$ , 6.4, 1H), 4.14(*dd*,  $J=9.6$ , 6.4, 1H), 4.20(*m*, 1H), 7.30(*m*, 1H), 7.30(*m*, 1H), 7.48(*m*, 1H), 7.48(*m*, 1H), 7.56(*m*, 1H), 7.66(*m*, 1H), 8.28(*m*, 1H), 8.28(*m*, 1H)

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

脱水 THF 2.5ml に **22** (MW:556.67) の混合物 36.1mg (0.065mmol 最大で 0.076mmol, 42.31mg) を溶かし、0 $^{\circ}\text{C}$  で 20 $\mu\text{l}$  の過酸化水素水を加えた。TLC にて反応の終了を確認後 (**22** の Rf 値 0.44, 0.37、**23** の Rf 値 0.81 ;Hx:EtOAc=9:1) 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、粘性の高い無色液体 15.3mg を得た。(56.6%)

$^1\text{H}$  NMR: 0.08(*s*, 3H), 0.10(*s*, 3H), 0.87(*s*, 9H), 1.29(*d*,  $J=6.0$ , 3H), 1.34-1.45(*m*, 2H), 1.50-1.65(*m*, 8H), 1.79(*s*, 3H), 2.19(*dd*,  $J=13.9$ , 11.4, 1H), 2.32(*d*,  $J=13.9$ , 1H), 3.82(*dd*,  $J=8.4$ , 5.4, 1H), 3.92(*dq*,  $J=8.4$ , 6.3, 1H), 4.29(*ddd*,  $J=11.3$ , 5.4, 2.4, 1H), 4.77(*d*,  $J=0.1$ , 1H), 4.84(*d*,  $J=0.1$ , 1H)

### (4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-2,6-dimethyl-2-heptene-6-ol(14)

脱水THF 2mlに **23**(MW:354.60) 15.3mg (0.043mmol) を溶かし、TBAF $\cdot$ 3H<sub>2</sub>O (Tetra-*n*-butylammonium fluoride 3水和物) (MW:315.51) 34.1mg (0.11mmol 2.5eq) を加えて室温で反応した。TLCにて反応の終了を確認後 (**23** の R<sub>f</sub> 値 0.81、**14** の R<sub>f</sub> 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精製し、粘性の高い無色液体 9.8mg を得た (95.1%)。

### 3-2. 側鎖 (27) の合成

1,3-propanediol を出発物質とし、1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene を用いてアルコールを保護した (**24**)。その後、臭素化し (**25**)、Grignard 試薬を用いたカップリング反応を行いアルコール (**26**) を得、臭素化し保護基の異なる側鎖 (**27**) を合成した。

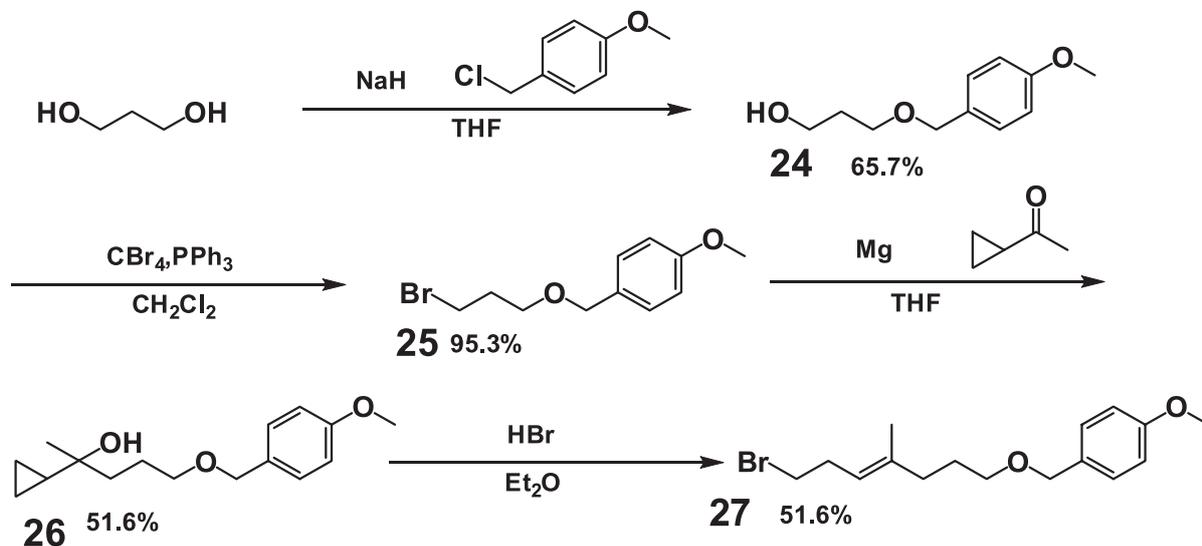


Fig. 7 保護基を変更した側鎖部分の合成スキーム

### 3-(4-methoxybenzyloxy)propan-1-ol(24)

氷冷下 THF 250ml に NaH (MW:24.00) 4.7g (60% ミネラルオイル混合物で 7.84g 0.2mmol, 1eq) を懸濁し、1,3-propanediol (MW:76.09 d 1.05) 15.2g=14.5ml (0.2mmol) を入れ、室温に戻し、1時間反応させた。その後再び氷冷し、Bu<sub>3</sub>N<sup>+</sup>I<sup>-</sup> (MW:369.37) 7.4g (0.02mmol, 0.1eq) を入れ、20分攪拌し、1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene (MW:156.61 d 1.155) 31.3g=27.1ml (0.2mmol 1eq) を入れ、室温に戻し、一晩反応させた。TLCにて反応の終了を確認後 (**24** の R<sub>f</sub> 値 0.43 ;Hx:EtOAc=1:1)、水、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、クーゲルロールで蒸留し、無色液体 25.74g を得た (65.7%)。

$^1\text{H}$  NMR: 1.86(*tt*,  $J=5.7$ , 5.7, 2H), 3.64(*t*,  $J=5.7$ , 2H), 3.78(*t*,  $J=5.3$ , 2H), 3.81(*s*, 3H), 4.46(*s*, 2H), 6.88(*dt*,  $J=8.7$ , 2.1, 1H), 7.25(*dt*,  $J=8.7$ , 2.1, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR: 32.04, 55.28, 62.10, 69.23, 72.95, 113.84, 129.31, 130.14, 159.25

### 1-((3-bromopropoxy)methyl)-4-methoxybenzene (25)

ジクロロメタン 600ml に **24** (MW:196.24) 25.74g (131.2mmol) と PPh<sub>3</sub>(MW:262.29) 68.8g (262.4mmol 2eq) を溶解し、氷冷下 CBr<sub>4</sub> (MW:196.24) 25.74g

(262.4mmol 2eq) を入れ、40 分反応させた。TLC にて反応の終了を確認後 (**24** の Rf 値 0.12、**25** の Rf 値 0.69 ;Hx:EtOAc=3:1) エバポレーターでジクロロメタンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製し、PPh<sub>3</sub>=O を除いた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クーゲルロールで蒸留し、無色液体 32.4g を得た (95.3%)。

<sup>1</sup>H NMR: 2.12(*tt*, *J*=6.6, 5.8, 2H), 3.52(*t*, *J*=6.6, 2H), 3.58(*t*, *J*=5.8, 2H), 3.81(*s*, 3H), 4.45(*s*, 2H), 6.89(*dt*, *J*=8.7, 2.1, 1H), 7.26(*dt*, *J*=8.7, 2.1, 1H)

<sup>13</sup>C NMR: 30.75, 32.90, 55.29, 67.41, 72.80, 113.81, 129.30, 130.314, 159.22

## 2-cyclopropyl-5-(4-methoxybenzyloxy) pentan-2-ol(**26**)

エーテル 30ml に Mg (MW:24.31) 1.46g (60mmol 1.5eq) と、**25** (MW:259.14) 10.4g (40mmol) を入れ、ドライヤーで加熱しながら Grignard 試薬を調製した。その後、氷冷下エーテル 60ml に溶かした 1-cyclopropylethanone (MW:84.12 d 0.849) 3.7g=4.36ml (44mmol 1.1eq) を入れ、室温に戻し 2 時間反応させた。TLC にて反応の終了を確認後 (**25** の Rf 値 0.81、**26** の Rf 値 0.33 ;Hx:EtOAc=9:1) 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水を入れクエンチした後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水、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 5.45g を得た (51.6%)。

<sup>1</sup>H NMR: 0.25-0.42(*m*, 4H), 0.86(*tt*, *J*=5.8, 2.9, 1H), 1.10(*s*, 3H), 1.62(*m*, 2H), 1.78(*m*, 2H), 3.47(*m*, 2H), 3.81(*s*, 3H), 6.88(*dt*, *J*=8.7, 2.1, 1H), 7.26(*dt*, *J*=8.7, 2.1, 1H)

<sup>13</sup>C NMR: 0.36, 0.59, 20.95, 24.34, 26.16, 40.20, 55.25, 70.44, 70.72, 72.64, 113.75, 129.30, 130.30, 159.13

## (*E*)-1-((7-bromo-4-methylhept-4-enyloxy) methyl)-4-methoxybenzene(**27**)

エーテル 100ml に **26** (MW:264.36) 11.095g

(41.97mmol) を入れて、-35°C に冷却し、-35°C に冷却した HBr を入れ、反応させた。TLC にて反応の終了を確認後 (**26** の Rf 値 0.29、**27** の Rf 値 0.67 ;Hx:EtOAc=3:1) 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=10:1) で分取し幾何異性を分離し、無色液体 7.15g を得た (52.1%)。

<sup>1</sup>H NMR: 1.62(*s*, 3H), 1.73(*tt*, *J*=7.8, 6.4, 2H), 2.07(*t*, *J*=7.4, 2H), 2.56(*dt*, *J*=7.2, 7.2, 2H), 3.32(*t*, *J*=7.3, 2H), 3.42(*t*, *J*=6.6, 2H), 3.81(*s*, 3H), 4.43(*s*, 2H), 5.12(*tg*, *J*=7.1, 1.3, 1H), 6.88(*dt*, *J*=8.7, 2.1, 1H), 7.25(*dt*, *J*=8.7, 2.1, 1H)

<sup>13</sup>C NMR: 16.17, 27.81, 31.62, 32.92, 35.99, 55.29, 69.47, 72.57, 113.74, 121.13, 129.29, 130.69, 138.08, 159.11

## 4. 考察

第三報では閉環メタセシス反応の基質前駆体となるジエン (**14**) を調製する際の脱保護の収率が 19.1% と非常に悪かったが、今回保護基を MOM エーテル (**13**) から TBDMS エーテル (**23**) に変更することにより 95.1% の高収率で脱保護をすることが出来た。また、Horner-Emmons 反応でメチル側鎖を同時に導入する様に反応スキームを改良したこともあり、ヘミアセタール (**6**) から基質前駆体 (**15**) までの最終収率も第三報の 1.7% から 25.2% へ大幅に向上した。

側鎖 (**27**) に関しては、第一報で報告した TBDMS エーテル化合物 (**8**) の最終収率 16.9% と比較すると今回のパラメトキシベンジルエーテル化合物は最終収率が 16.5% と大差ない結果しか得られなかった。出発原料のジオールに対する選択性の低い一段階目のカップリング反応が原因の一つではあるが、第一報と同様に、三段階目の 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収率の改善の余地があると考えられる。原因の第二は収率が 51.6% と低い最終段階の反応である。幾何異性の混合物としての収率は約 85% だが、目的物である *trans*- 体と副生物である *cis*- 体がおおよそ 4.5:1 の割合で生成することが収率低下の一因となっている。

第二報では反応中間体へ側鎖を導入しない状態での検討であったが、今回、保護基の異なる側鎖 (**27**) を調製することが出来たので、あらためて側鎖の導入条件を比較検討の上、側鎖導入された基質での閉環反応を検討したい。

## 引用文献

- 1) 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** (13) : 2395-2400
- 2) Mori K. (2007) Absolute configuration of gomadalactones A, B and C, the components of the contact sex pheromone of *Anoplophora malasiaca*. *Tetrahedron Lett.* **48** (32) : 5609-5611
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 山澤広之・小野裕嗣 (2011) ゴマダラクトンの合成研究 その3 東海学院大学紀要 第5号 (通巻31号) : 81-90