

ゴマダラク톤の合成研究 その5

山澤広之¹・小野裕嗣²

(1: 東海学院大学 健康福祉学部 管理栄養学科, 2: 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(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。

第四報では、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(20)を調製した。

本報では第四報で調製した側鎖を重要中間体(14)へ導入し、アルコール(22)を調製し、そこへのアクリル酸の導入を検討し、ジエン(23)を調製し、閉環メタセシスによる閉環反応の条件検討を行った。

キーワード: ゴマダラカミキリ、性フェロモン、閉環メタセシス、超高压反応

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。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。¹⁾ 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²⁾ (Fig. 1)。

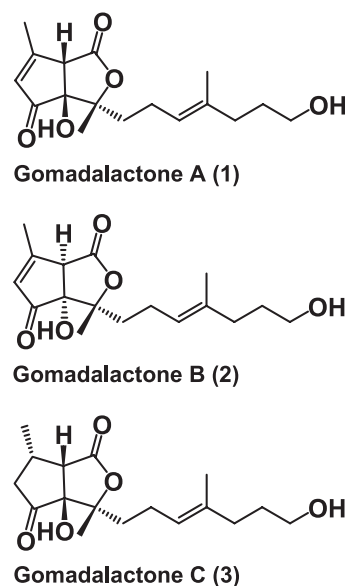


Fig. 1 ゴマダラク톤の構造

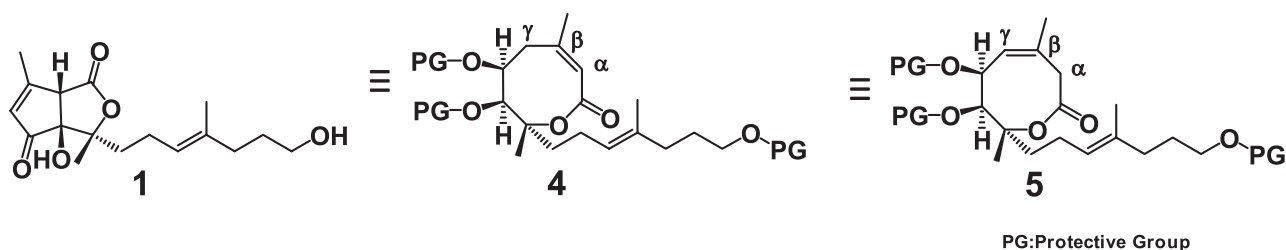


Fig. 2 ゴマダラクトンと8員環ラクトン等価体

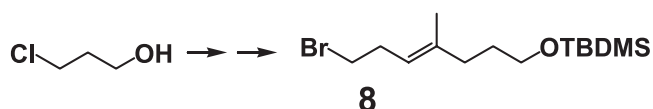
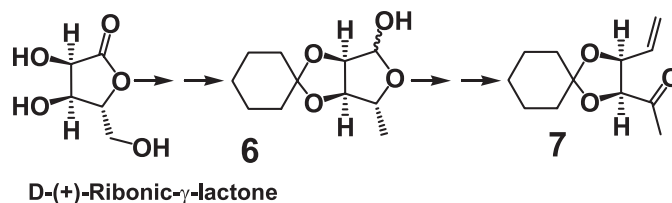


Fig. 3 第一報で報告したゴマダラクトンのビスシクロ骨格前駆体のケトンと側鎖の合成


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

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員環ラクトン (4)、(5) がゴマダラクトン (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³⁾ では Fig. 3 に示すように D-(+)-Ribonic- γ -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⁴⁾ では Fig. 4 に示すように目的とする8員環ラクトン (10) を β - γ 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、超高压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⁵⁾ 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. 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。

第四報⁶⁾ では、保護基を MOM エーテル (13) から TBDMS エーテル (19) 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 (14) 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。また、Fig. 6 に示すように保護基を TBDMS エーテルから 1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene に変更した側鎖 (20) を合成した。

今回は Fig. 7 に示すように保護基を変更した側鎖 (20) を導入し、側鎖を導入した状態での RCM を試みた。

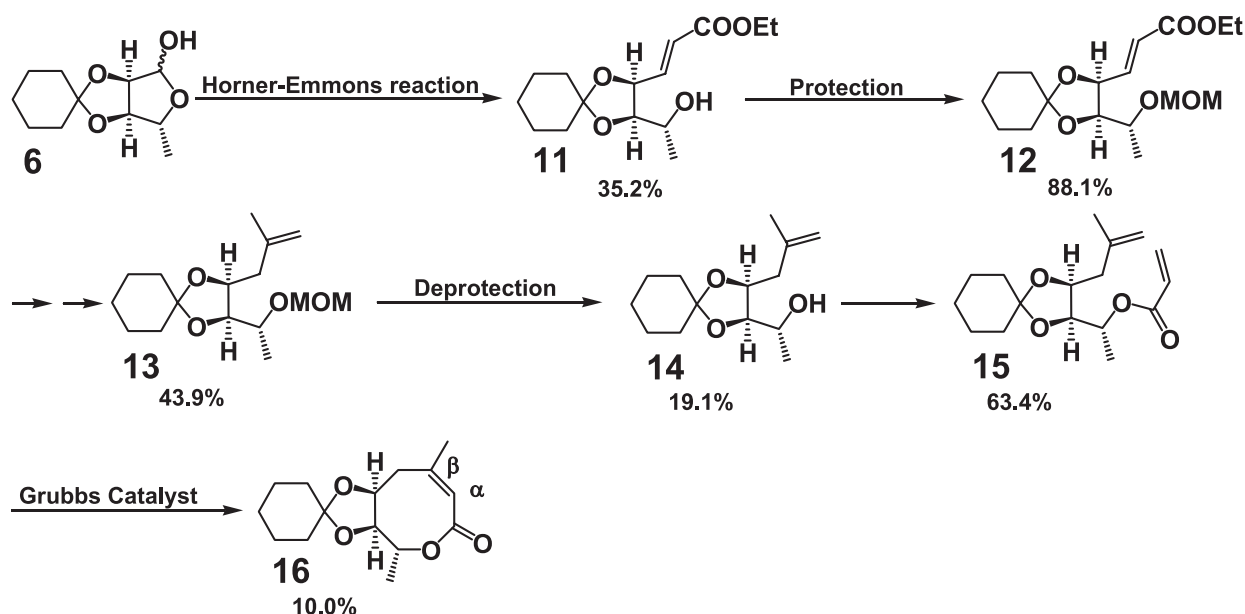
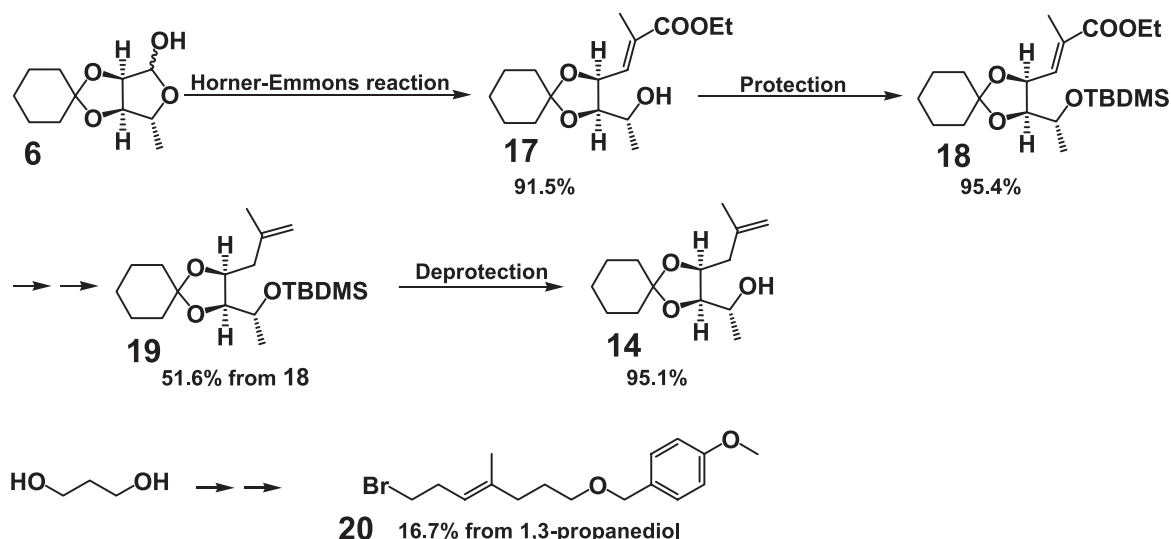
Fig. 5 第三報で検討した α - β 位間の閉環による 8 員環ラク톤の合成経路

Fig. 6 第四報で検討した Horner-Emmons 試薬や保護基の再検討による合成スキーム

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 CDCl_3 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(**6**)は D-(+)-Ribonic- γ -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 回繰り返す。

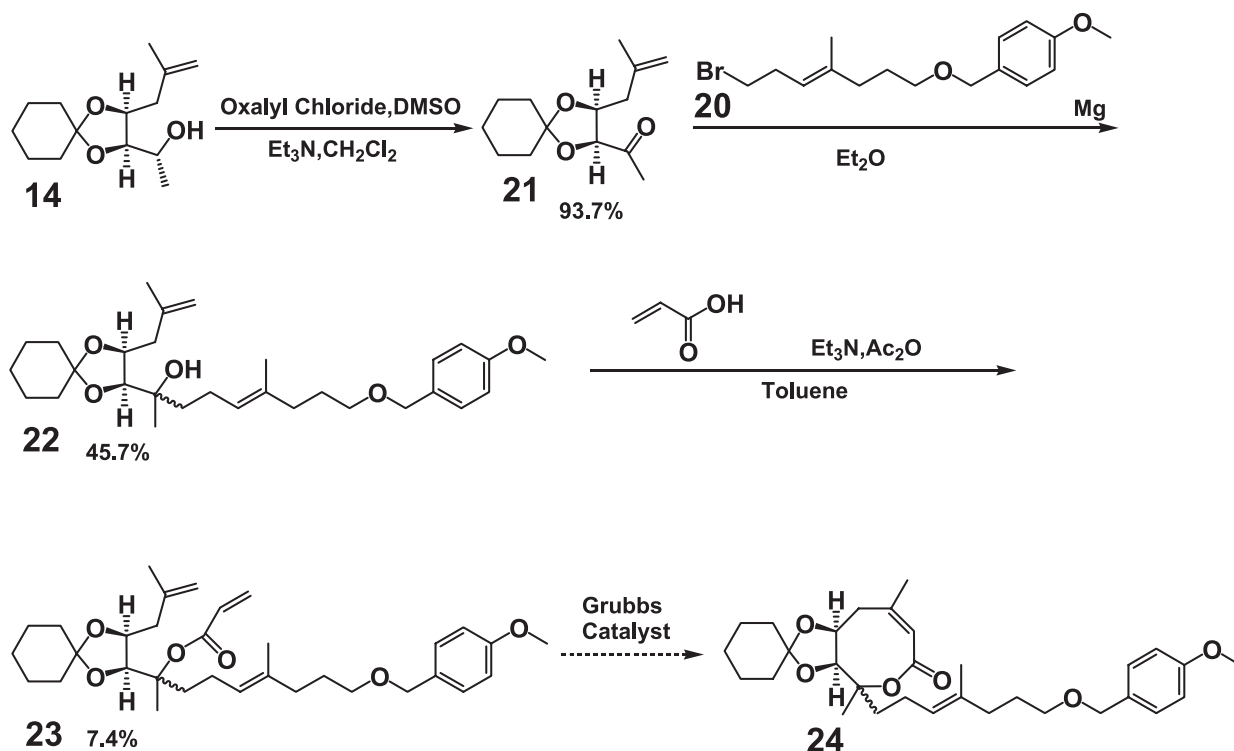


Fig. 7 側鎖とカルボン酸の導入と RCM

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

Fig. 7 に示すように前駆体である(14)からケトン(21)を合成し、臭素化物(20)を導入し、アルコール(22)を得た。そこにアクリル酸を導入し、ジエン(23)を得、RCMを行いラクトン(24)を得ることを検討した。反応の詳細は以下に示す。

3-1. アルコール(22)の合成

Fig. 7 に示すように前駆体である(14)から Swern 酸化でケトン(21)を合成した。そこに臭素化物(20)を Grignard 反応を用いて導入し、アルコール(22)を得た。

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene 4,5-dihydroxy-(6*R*)-2,6-dimethyl-2-heptene-6-one (21)

Ar 下 100mL の 2 口フラスコに (COCl)₂ (MW:126.93 d 1.45) 1713.6mg=1181.1μL(13.5mmol 2eq) を 30mL の脱水 CH₂Cl₂ に溶解し、10mL の脱水 CH₂Cl₂ に溶解した DMSO (MW:78.1 d 1.1) 1577.6mg=1434.2μL

(20.2mmol 3eq) を -79°C で 20 分かけて滴下し、10 分間攪拌した。14 (MW:240.34) 1618.9mg (6.74μmol) を 10mL の脱水 CH₂Cl₂ に溶解したものを 10 分間かけて滴下した。30 分攪拌し、Et₃N (MW:101.19 d 0.726) 3410.1mg=4697.1μL (33.7mmol 5eq) を 10 分かけて滴下し、10 分間攪拌し、TLC (14 の R_f 値 0.42、21 の R_f 値 0.73 ;Hx:EtOAc=4:1) にて反応の終了を確認後、室温に戻し、50mL 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 (60°C) で蒸留し、粘性の高い無色液体 1505.4mg を得た (93.7%)。

¹H NMR: 1.40-1.46 (*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), 1.77 (*s*, 3H), 1.97 (*dd*, *J*=14.9, 10.5, 1H), 2.19 (*dd*, *J*=15.1, 2.9, 1H), 2.24 (*s*, 3H), 4.40 (*d*, *J*=7.7, 1H), 4.53 (*ddd*, *J*=7.6, 2.9, 2.8, 1H), 4.80 (*s*, 1H), 4.84 (*s*, 1H)

¹³C NMR: 22.86, 23.74, 24.08, 25.14, 28.47, 34.20, 36.92, 38.00, 75.87, 82.52, 110.94, 112.47, 142.00

(4*S*,5*R*)-4,5-*O*-cyclohexylidene(9*E*)-13-[(4-methoxyphenyl) methoxy]

-2,6,10-trimethyl-trideca-1,9-dien-6-ol (22)

Table1-1 アクリル酸付加反応の検討

| 反応 | 原料 (mg) | 原料 (mmol) | カルボン酸もしくは誘導体 | 等量 | 塩基 | 等量 | 溶媒 | 溶媒量 (mL) | その他 | 反応温度 (°C) | 反応時間 (H) | 反応圧力 (気圧) | ジェン 収量 (mg) | ジェン 収率 (%) | 原料 回収量 (mg) | 原料 回収率 (%) |
|---------|-----------------------|--------------|------------------------|-----|--------------------------------|---------|-------------------------------------|-------------|---|--------------|-------------|--------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 1st | 9.7 | 0.02 | acrylic acid anhydride | 1.5 | Et ₃ N | 1.5 | CH ₂ Cl ₂ | 1 | | 40 | 1 | 9000 | 未反応 | | | |
| 2nd | 8.5 | 0.017 | acrylic chloride | 3 | NaH | 1.5 | DMF | 1 | | r.t. | 16 | 1 | 未反応 | | | |
| 3rd | 12.2 | 0.025 | acrylic chloride | 2 | <i>n</i> -BuLi | 2 | THF | 2 | | r.t. | 3 | 1 | 未反応 | | 2.8 | 21.0 |
| 4th | 13.3 | 0.027 | acrylic acid | 370 | Et ₃ N | 278 | | | Ac ₂ O(135eq), hydroquinon (0.7mg) | 70 | 20 | 1 | 0.9 | 6.2 | | |
| 5th | 7.9 | 0.016 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N | 10 | CH ₂ Cl ₂ | 1 | | 40 | 16 | 9000 | 未反応 | | | |
| 6th | 8.2 | 0.017 | acrylic acid anhydride | 20 | Et ₃ N | 20 | CH ₂ Cl ₂ | 1.5 | | 40 | 16 | 9000 | 未反応 | | | |
| 7th A-1 | 8.8 | 0.018 | acrylic acid | 278 | Et ₃ N | 278 | | | Ac ₂ O(139eq), hydroquinon (0.3mg) | 70 | 44 | 1 | 0.8 | 8.2 | 2.7 | 30.7 |
| 7th A-2 | 7th A-1から100mLをとり高圧反応 | | | | | | | | | 20 | 15 | 9000 | 未反応 | | | |
| 7th B | 7.7 | 0.016 | acrylic acid | 313 | Et ₃ N | 313 | | | Ac ₂ O(156eq), hydroquinon (0.3mg) | 90 | 44 | 1 | 0.2 | 2.3 | 1.0 | 11.5 |
| 8th A | 5.1 | 0.01 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 300 | | | Ac ₂ O(300eq), hydroquinon (0.066mg) | r.t. | 92 | 1 | 未反応 | | 1.3 | 25.5 |
| 8th B | 5.0 | 0.01 | acrylic acid | 10 | Et ₃ N | 10 | | | Ac ₂ O(10eq), hydroquinon (0.066mg) | r.t. | 92 | 1 | 未反応 | | 1.6 | 32.0 |
| 8th C | 4.4 | 0.009 | acrylic acid | 10 | Et ₃ N | 10 | Hx | 0.1 | | r.t. | 92 | 1 | 未反応 | | 3.2 | 72.7 |
| 8th D | 4.7 | 0.0097 | acrylic acid | 10 | Et ₃ N | 10 | Bz | 0.1 | | r.t. | 92 | 1 | 未反応 | | 3.0 | 63.8 |
| 9th A | 9.3 | 0.019 | acrylic acid | 50 | Et ₃ N | 50 | Toluene | 1 | | 70 | 43 | 1 | 0.3 | 2.9 | 6.5 | 69.9 |
| 9th B | 10.1 | 0.021 | acrylic acid | 50 | Et ₃ N/DMAP | 50/1.3 | Toluene | 1 | | 70 | 43 | 1 | 0.1 | 0.9 | 6.1 | 60.4 |
| 10th A | 5.0 | 0.01 | acrylic acid | 5 | Et ₃ N | 5 | Toluene | 0.15 | | 50 | 14.5 | 6000 | 0.1 | 1.9 | 1.9 | 38.0 |
| 10th B | 4.9 | 0.01 | acrylic acid | 5 | Et ₃ N | 5 | Hx | 0.15 | | 50 | 14.5 | 6000 | 0.1 | 1.9 | 3.5 | 71.4 |
| 11th A | 6.5 | 0.013 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 300 | | | Ac ₂ O(5eq) | 110 | 4 | 1 | 0.4 | 5.7 | 0.3 | 4.6 |
| 11th B | 4.0 | 0.0082 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 300 | Toluene | 0.75 | | 110 | 4 | 1 | 未反応 | | 2.3 | 57.5 |
| 12th A | 21.2 | 0.044 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 300 | | | Ac ₂ O(300eq) | 110 | 15min | 1 | 0.1 | 0.1 | 1.6 | • |
| 12th B | 12th Aから150mLずつ分取して抽出 | | | | | | | | | 110 | 30min | 1 | 0.4 | • | 0.8 | • |
| 12th C | | | | | | | | | | 110 | 45min | 1 | 0.1 | • | 0.9 | • |
| 12th D | | | | | | | | | | 110 | 1 | 1 | 0.2 | • | 0.8 | • |
| 12th E | | | | | | | | | | 110 | 1.5 | 1 | 0.2 | • | 0.6 | • |
| 12th F | | | | | | | | | | 110 | 2 | 1 | 0.2 | • | 0.6 | • |
| 13th A | 6.6 | 0.014 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | Py | 0.15 | | 45 | 18 | 6000 | 未反応 | | 1.5 | 22.7 |
| 13th B | 3.4 | 0.007 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | Py | 0.15 | | 45 | 18 | 6000 | 未反応 | | 1.2 | 35.3 |
| 13th C | 4.9 | 0.01 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | CH ₂ Cl ₂ | 0.15 | | 45 | 18 | 6000 | 未反応 | | 1.9 | 38.8 |
| 13th D | 5.0 | 0.01 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | CH ₂ Cl ₂ | 0.15 | | 45 | 18 | 6000 | 未反応 | | 1.7 | 34.0 |
| 14th A | 6.9 | 0.014 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | Py | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 2.8 | 40.6 |
| 14th B | 5.8 | 0.012 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | Py | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 3.3 | 56.9 |
| 14th C | 5.5 | 0.011 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | CH ₂ Cl ₂ | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 3.0 | 54.5 |
| 14th D | 5.4 | 0.011 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | CH ₂ Cl ₂ | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 3.5 | 64.8 |
| 14th E | 5.3 | 0.011 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | Toluene | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 2.2 | 41.5 |
| 14th F | 5.0 | 0.01 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | Toluene | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 1.9 | 38.0 |
| 14th E | 4.9 | 0.010 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | THF | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 2.8 | 57.1 |
| 14th F | 4.1 | 0.0084 | acrylic acid | 3 | DMAP | 0.1 | THF | 0.15 | | 40 | 16.5 | 9000 | 未反応 | | 2.1 | 51.7 |
| 15th | 4.8 | 0.01 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | Toluene | 1 | | Reflux | 7 | 1 | 未反応 | | 4.2 | 87.5 |
| 16th | 4.2 | 0.0086 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | Xylene | 1 | | Reflux | 7 | 1 | 0.3 | 6.4 | 2.4 | 57.3 |
| 17th | 6.6 | 0.014 | acrylic acid | 3 | <i>n</i> -BuLi | 3 | THF/CH ₂ Cl ₂ | 1/1 | Ph ₃ PCl (3eq), DMBQ (3eq) | r.t. | 20 | 1 | 未反応 | | 2.3 | 8.0(DMBQが混入) |
| 18th A | 2.9 | 0.006 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | Toluene | 0.15 | | 40 | 17 | 9000 | 未反応 | | 2.0 | 79.3 |
| 18th B | 2.8 | 0.006 | acrylic acid | 10 | DMAP | 1 | CH ₂ Cl ₂ | 0.15 | | 40 | 17 | 9000 | 0.2 | 6.1 | 1.0 | 35.7 |
| 19th | 4.6 | 0.0095 | acrylic acid | 10 | | | PhCl | 1 | | Reflux | | 1 | 未反応 | | 0.0 | 0.0 |
| 20th | 5.6 | 0.0116 | acrylic acid | 20 | | | PhCl | 1 | | Reflux | | 1 | 未反応 | | 1.2 | 21.4 |
| 21th A | 2.1 | 0.0043 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N | 10 | CH ₂ Cl ₂ | 0.15 | | 40 | 20 | 1100 | 未反応 | | 1.2 | 57.1 |
| 21th B | 2.9 | 0.0069 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP | 10/1 | CH ₂ Cl ₂ | 0.15 | | 40 | 20 | 1100 | 未反応 | | 2.0 | 68.0 |
| 21th C | 2.6 | 0.0053 | acrylic acid anhydride | 10 | | | Py | 0.15 | | 40 | 20 | 1100 | 未反応 | | 2.0 | 76.9 |
| 21th D | 2.8 | 0.0058 | acrylic acid anhydride | 10 | | | Py | 0.15 | | 40 | 20 | 1100 | 未反応 | | 1.8 | 64.3 |
| 22th A | 3.1 | 0.0064 | acrylic acid anhydride | 10 | | | CH ₂ Cl ₂ | 1 | | r.t. | 3 | 1 | 未反応 | | 2.7 | 87.0 |
| 22th B | 3.0 | 0.0062 | acrylic acid anhydride | 10 | DMAP | 10 | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 試薬を脱気した | r.t.→60 | 3 | 1 | 未反応 | | 2.5 | 83.0 |
| 23th A | 3.9 | 0.008 | acrylic acid anhydride | 10 | DMAP | 10 | Py | 1 | 試薬を脱気した | r.t. | 20 | 1 | 未反応 | | | |
| 23th B | 3.2 | 0.0066 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP 100/0.5 | 100/0.5 | CH ₂ Cl ₂ | 0.05 | 試薬を脱気した | r.t. | 20 | 1 | 未反応 | | | |
| 24th A | 3.1 | 0.0064 | acrylic acid anhydride | 10 | NaH | 2 | DMF | 0.5 | 試薬を脱気した | r.t. | 20 | 1 | 未反応 | | | |
| 24th B | 2.0 | 0.0041 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP 100/0.5 | 100/0.5 | CH ₂ Cl ₂ | 0.01 | | 40 | 20 | 1 | 未反応 | | | |
| 24th C | 2.0 | 0.0041 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP 100/0.5 | 100/0.5 | CH ₂ Cl ₂ | 0.01 | | 40 | 2 | 10 | 未反応 | | | |
| 24th D | 2.2 | 0.0045 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP 100/0.5 | 100/0.5 | CH ₂ Cl ₂ | 0.01 | | 40 | 3 | 15 | 未反応 | | | |
| 24th E | 2.6 | 0.0053 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP 100/0.5 | 100/0.5 | CH ₂ Cl ₂ | 0.01 | | 40 | 4 | 20 | 未反応 | | | |
| 24th F | 2.8 | 0.0058 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP 100/0.5 | 100/0.5 | CH ₂ Cl ₂ | 0.01 | | 40 | 16 | 25 | 未反応 | | | |

Ar 下 Et₂O 中に Mg 63.7mg (2.62mmol 6eq) とケトン **21** (MW:238.32) を入れ、攪拌しながら臭素化物 **20** (MW:327.26) を滴下し、TLC (**21** の R_f 値 0.73、**22** の R_f 値 0.51 ;Hx:EtOAc=4:1) にて反応の終了を確認後、飽和 NH₄Cl 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た後、MPLC (Hx:EtOAc=4:1) で精製し、粘性の高い無色液体 97.1mg を得た (45.7%)。

¹H NMR: 1.22 (s, 3H), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 8H), 1.61 (d, J=1.0, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.33 (dd, J=11.2, 14.6, 1H), 2.43 (d, J=14.0, 1H), 3.42 (t, J=6.6, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (d, J=5.4, 1H), 4.25 (ddd, J=11.2, 5.4, 2.5, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.13 (dd, J=7.0, 1.2, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.26 (s, 2H)

¹³C NMR: 15.86, 21.67, 21.97, 22.38, 23.94, 24.13, 25.12, 27.98, 35.32, 36.04, 38.47, 40.08, 42.03, 55.28, 69.70, 71.85, 72.53, 75.99, 81.39, 107.98, 112.46, 113.73, 124.37, 129.25, 130.74, 134.82, 143.22, 159.08

3-2. ジエン(23)の合成

ジエン(**23**)の調製は第三級アルコールにカルボン酸を導入するため、その反応は困難であると考えられる。そこで、高圧反応等を用いた条件検討を行った。詳細は Table 1 に示す。結果としては、高圧条件では反応は進まず、アクリル酸と塩基を大過剰用いることにより収率は低いもののジエン(**23**)を得ることができた。条件検討で使用したアクリル酸無水物は無水 CH₂Cl₂ に acryl chloride の 1.8 当量の NaH を懸濁し、1.2 当量の acrylic acid を -78°C で滴下することにより用時調整した。

(4S,5R)-4,5-O-cyclohexylidene (9E)-13-[(4-methoxyphenyl) methoxy]-2,6,10-trimethyl-trideca-1,9-dien-6-acrylate (**23**)

Ar 下 トルエン 2.5mL 中に Et₃N (MW:101.19 d 0.73) 455.5mg=624μL (4.5mmol 225eq) と、無水酢酸 (MW:102.09, d 1.08) 306.7mg=284μL (3.0mmol 150eq)、アルコール **20** (MW:486.68) 9.8mg (0.02mmol)、アクリル酸 (MW:72.06 d 1.051) を 100μL 入れ、110°C で加熱した。シリジポンプでアクリル酸を 1μL/min

Table 1-2 アクリル酸付加反応の検討

| 反応 | 原料 (mg) | 原料 (mmol) | カルボン酸もしくは誘導体 | 等量 | 塩基 | 等量 | 溶媒 | 溶媒量 (mL) | その他 | 反応温度 (°C) | 反応時間 (H) | 反応圧力 (気圧) | ジエン収量 (mg) | ジエン収率 (%) | 原料回収量 (mg) | 原料回収率 (%) |
|--------|---------|-----------|--------------------------------------|---------|------------------------|-------|---------------------------------|----------|----------------------------------|-----------|----------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| 25th A | 9.9 | 0.02 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP | 10/10 | CH ₂ Cl ₂ | 0.1 | | 40 | 39 | 11000 | 未反応 | | | |
| 25th B | 9.8 | 0.02 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP | 10/10 | CH ₂ Cl ₂ | 0.3 | | 40 | 39 | 11000 | 未反応 | | | |
| 26th | 12.2 | 0.025 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP | 10/10 | CH ₂ Cl ₂ | 4.5 | | 40 | 90 | 11000 | 未反応 | | | |
| 27th | 9.4 | 0.019 | acrylic acid anhydride | 10 | Et ₃ N/DMAP | 10/10 | CH ₂ Cl ₂ | 4.5 | | 40 | 24 | 11000 | 未反応 | | | |
| 28th | 14.1 | 0.029 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 300 | | | Ac ₂ O(300eq) 試薬を脱気した | 70 | 24 | 1 | 0.9 | 5.7 | 2.2 | 15.6 |
| 29th A | 13.1 | 0.027 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 1.8 | Ac ₂ O(150eq) | 70 | 24 | 1 | 0.9 | 6.2 | 3.6 | 27.1 |
| 29th B | 13.6 | 0.028 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 225 | THF | 0.5 | Ac ₂ O(150eq) | 70 | 24 | 1 | 0.9 | 6.0 | 4.4 | 32.4 |
| 30th | 9.7 | 0.02 | acrylic acid | 10 | NMM/DMTMM | 2/2 | Toluene | 2 | | r.t.→50 | 20 | 1 | 未反応 | | | |
| 31th A | 13.7 | 0.028 | acrylic acid, acrylic acid anhydride | 300/150 | Et ₃ N | 225 | | | | 70 | 24 | 1 | 0.2 | 1.3 | 11.9 | 86.9 |
| 31th B | 13.3 | 0.027 | acrylic acid, acrylic acid anhydride | 300/150 | Et ₃ N | 225 | | | | 70 | 24 | 1 | 0.5 | 3.4 | 7.4 | 55.6 |
| 32th | 12.7 | 0.026 | acrylic acid | 300 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 1.8 | Ac ₂ O(150eq) | r.t. | 24 | 1 | 0.5 | 3.6 | 5.3 | 41.7 |
| 33th | 10.3 | 0.021 | acrylic acid | 937 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 1.8 | Ac ₂ O(150eq) | r.t. | 24 | 1 | 0.6 | 5.2 | 8.5 | 82.5 |
| 34th | 10.0 | 0.021 | acrylic acid | 1600 | Et ₃ N | 530 | Toluene | 2.5 | Ac ₂ O(350eq) | r.t. | 18 | 1 | 未反応 | | 9.0 | 90.0 |
| 35th | 9.0 | 0.018 | acrylic acid | 2830 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 2.2 | Ac ₂ O(150eq) | r.t. | 18 | 1 | 0.5 | 5.2 | 7.4 | 82.2 |
| 36th | 9.8 | 0.02 | acrylic acid | 952 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 2.5 | Ac ₂ O(150eq) | r.t. | 24 | 1 | 0.8 | 7.4 | 8.9 | 90.8 |
| 37th | 11.2 | 0.023 | acrylic acid | 805 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 2.8 | Ac ₂ O(150eq) | r.t. | 24 | 1 | 0.7 | 5.6 | 9.1 | 81.3 |
| 38th | 10.8 | 0.022 | acrylic acid | 841 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 2.6 | Ac ₂ O(150eq) | r.t. | 24 | 1 | 0.7 | 5.9 | 7.2 | 66.7 |
| 39th | 10.6 | 0.022 | acrylic acid | 722 | Et ₃ N | 225 | Toluene | 2.6 | Ac ₂ O(150eq) | r.t. | 24 | 1 | 0.8 | 6.7 | 8.0 | 75.5 |

Table 2 RCM の検討

| 反応 | 原料 (mg) | 原料濃度 (mM) | 触媒 | 等量 | 溶媒 | 溶媒量 | Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ 当量 | 反応温度(°C) | 反応 時間 (h) | 収率 |
|-------|------------|--------------|----------------------|------|---------------------------------|------|--|---------------------------------|-----------------|-----|
| 1st | 0.7 | 0.013 | Hoveyda-Grubbs Cat. | 0.25 | Xylene | 0.3 | | Reflux | 1 | 未反応 |
| 2nd A | 0.5 | 0.0046 | Grubbs Cat. 2nd Gen. | 0.25 | CH ₂ Cl ₂ | 0.2 | | r.t.(22H)→Reflux(6H) | 28 | 未反応 |
| 2nd B | 0.8 | 0.0015 | Hoveyda-Grubbs Cat. | 0.25 | CH ₂ Cl ₂ | 0.38 | | r.t.(22H)→Reflux(6H) | 28 | 未反応 |
| 3rd A | 0.8 | 0.004 | Grubbs Cat. 2nd Gen. | 0.25 | Bz | 0.65 | | r.t.(3H)→Reflux(19H) | 22 | 未反応 |
| 3rd B | 1.5 | 0.004 | Hoveyda-Grubbs Cat. | 0.25 | Bz | 0.7 | | r.t.(3H)→Reflux(19H) | 22 | 未反応 |
| 4th A | 0.5 | 0.004 | Grubbs Cat. 2nd Gen. | 0.25 | Toluene | 0.23 | | r.t.(2H)→Reflux(19H) | 21 | 未反応 |
| 4th B | 1.4 | 0.004 | Hoveyda-Grubbs Cat. | 0.25 | Toluene | 0.65 | | r.t.(2H)→Reflux(19H) | 21 | 未反応 |
| 5th A | 0.5 | 0.00046 | Grubbs Cat. 2nd Gen. | 0.25 | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 0.3 | Reflux(1H)→r.t.(18H)→Reflux(24) | 43 | 未反応 |
| 5th B | 0.9 | 0.00046 | Hoveyda-Grubbs Cat. | 0.25 | CH ₂ Cl ₂ | 4 | 0.3 | Reflux(1H)→r.t.(18H)→Reflux(24) | 43 | 未反応 |
| 6th A | 0.7 | 0.00087 | Grubbs Cat. 2nd Gen. | 0.25 | Bz | 1.5 | 0.3 | Reflux | 19 | 未反応 |
| 6th B | 1.1 | 0.0008 | Hoveyda-Grubbs Cat. | 0.25 | Bz | 2.5 | 0.3 | Reflux | 19 | 未反応 |

で滴下しながら反応させ、計 1440μL (19.03mmol 952eq) 滴下した。TLC (**22** の Rf 値 0.49、**23** の Rf 値 0.60 ;Hx:EtOAc=4:1) にて反応の終了を確認後、飽和 NH₄Cl 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た後、MPLC (Hx:EtOAc=4:1) で精製し、ジエン 0.8mg (7.4%)、未反応の原料 8.9mg (90.8%) を得た。

¹H NMR: 1.24-1.28 (*m*, 2H), 1.53-1.75 (*m*, 8H), 2.28 (*d*, *J*=14.0, 1H), 2.44 (*dd*, *J*=14.5, 10.7, 1H), 3.42 (*d*, *J*=6.7, 2H), 3.81 (*s*, 3H), 4.29 (*d*, *J*=5.8, 1H), 4.32 (*ddd*, *J*=10.7, 5.8, 2.7, 1H), 4.42 (*s*, 2H), 4.75 (*s*, 1H), 4.84 (*s*, 1H), 5.14 (*t*, *J*=5.8, 1H), 5.79 (*dd*, *J*=10.4, 1.4, 1H), 6.06 (*dd*, *J*=17.3, 10.4, 1H), 6.38 (*dd*, *J*=17.3, 1.4, 1H), 6.88 (*m*, 2H), 7.27 (*m*, 2H)

¹³C NMR: 15.83, 21.22, 22.66, 22.73, 22.83, 23.92, 24.12, 25.20, 27.97, 31.60, 34.87, 36.03, 36.36, 37.65, 39.35, 55.28, 69.77, 72.54, 75.66, 80.47, 80.04, 108.21, 112.43, 113.74, 123.96, 129.24, 130.08, 130.31, 130.75, 135.06, 143.06, 159.08, 165.16

3-3. ラクトン (**24**) の合成

第2報で Grubbs 試薬を用いた RCM について検討した事をふまえ、通常 RCM を行う室温付近だけではなく、還流等より激しい条件でも反応を試みた。詳細は Table 2 に示す。残念ながら反応は成功しなかった。

4. 考察

第四報で報告したアルコール(**14**)からケトン(**21**)を Swern 酸化を用いて 93.7% と高い収率で調製することができた。また、第四報で報告した側鎖(**20**)を Grignard 反応を用いてケトン(**21**)に 45.7% と収率は高くないものの導入することができた。調製したアルコール(**22**)へのアクリル酸の導入は超高压条件や様々

な塩基等を試みたが、超高压条件では反応は進まず、アクリル酸と塩基を大過剰に用いる条件で 7.4% と低いながらもジエン(**22**)を得ることができた。ジエン(**22**)から 8 員環ラクトン(**24**)への RCM は第三報で側鎖のない条件で行ったキシレンを用いた還流条件でも反応は進まず、溶媒や触媒を変えて反応を試みるも、いずれも反応は進まなかった。以前は側鎖を除けば同じ構造の基質で成功していることから、側鎖の立体障害等の影響で反応が進まないのではないかと考えられる。そこでアクリル酸を 1 位の二重結合にクロスメタセシスで付加し、エステル化反応を用いて 8 員環ラクトン(**24**)を得ることを検討したい。

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
- 6) 山澤広之・小野裕嗣 (2012) ゴマダラクトンの合成研究 その4 東海学院大学紀要 第6号 (通巻 32 号) : 193-201

A Study of Organic Syntheses of Gomadalactones 5th report

YAMAZAWA Hiroyuki and ONO Hiroshi

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 ketone compound (**7**), 3-methyl 3-butenol acid and side chain compound which protected with TBDMS (**8**). In the second report we have tried the synthesis of 8-membered ring compounds from diene (**9**) 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 the fourth paper, we improved the yield of intermediate compound (**14**) by using another Horner-Emmons reagent and protective group. Moreover, another side chain compound (**20**), which protected with p-methoxybenzyl group at the end hydroxyl, was prepared.

In this paper, we prepared alcohol (**22**) from the intermediate compound (**14**) with the side chain compound (**20**). Moreover we prepared diene (**23**) from acrylic acid and alcohol (**22**), and we challenged RCM reaction. However we couldn't obtain 8-membered compound at that time.

Keywords : White-spotted longicorn beetle, sex pheromone, ring closing metathesis, ultra-high pressure reaction