

昆虫フェロモン関連諸物質の合成研究

五十嵐 康弘

①

昆虫フェロモン関連諸物質の合成研究

Synthesis of compounds related to insect pheromones

東京大学大学院 農学系研究科

農芸化学専攻

平成元年度博士課程進学

五十嵐 康弘

指導教官

東京大学教授 森 謙治

目次

略語	1
序論	3
引用文献	6
本論	
第一章 Banded cucumber beetle (<i>Diabrotica balteata</i> LeConte)の雌が 産生する性フェロモンの全立体異性体の合成	10
実験の部	28
引用文献	39
第二章 キクイムシの香気成分である α -Phellandren-8-ol (<i>p</i> -Mentha-1,5-dien-8-ol)の両鏡像体の合成	40
実験の部	49
引用文献	57
第三章 Persoonsのペリプラノン-Aの転位生成物である PA 22V-IIのラセミ体の合成	58
実験の部	75
引用文献	93
結論	96
謝辞	98

略語

Ac	Acetyl
aq.	Aqueous
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
b.p.	Boiling point
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cp	Cyclopentadienyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	Diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridine
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
DNB	3,5-Dinitrobenzoyl
EAG	Electroantennogram
EE	Ethoxyethyl
e.e.	Enantiomeric excess
Et	Ethyl
GC	Gas chromatography
HMPA	Hexamethylphosphoric triamide
HPLC	High performance liquid chromatography
$h\nu$	light
<i>i</i> -	iso
<i>m</i> -	meta
MCPBA	<i>m</i> -Chloroperoxybenzoic acid
Me	Methyl

m.p.	Melting point
Ms	Methanesulfonyl
<i>n</i> -	normal
<i>p</i> -	para
PDC	Pyridinium dichromate
Ph	Phenyl
PLE	Pig liver esterase
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	Propyl
Py	Pyridine
<i>s</i> -	secondary
<i>t</i> -	tertiary
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluoromethanesulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilane or Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluenesulfonyl

序論

本論文の冒頭にあたりまず天然物化学における有機合成の意義について考えてみたい。我々は常に自然界に新しいものを求めつづけており、また自然も我々に様々の有用物質を提供してくれている。例えば農薬におけるピレスロイド¹、医薬における免疫抑制剤FK-506²はそれらの発見が科学に大きな進展をもたらしたのみならず、実用化されたという点において特に意義深い。ところで新規な化合物を同定するためにはその化学構造を明らかにしなければならない。構造解析の手段として最も決定的なものはX線結晶解析であるが、最も一般的で強力なものはNMRである。近年、高磁場NMRが普及するとともに2次元NMR測定法の進歩が目覚ましく、平面構造に関する情報を与えるCOSY（シフト相関2次元NMR）、空間情報を与えるNOESY（NOE相関2次元NMR）などが開発された³。これらの新しい測定法とIR、MSなど従来の他の分光学的手法を併用することにより構造解析がより容易になったことは間違いない。しかしながら立体構造に関しては分子の配座が固定された系ではNMRも威力を発揮するが、分子の自由度が大きい鎖状系の立体関係を知ることは難しい。そのような場合は立体が明確な形で合成を行い、物性を比較することにより相対、絶対立体配置を決定することになる。

19世紀末頃から始められた有機合成は、それを行うにあたり有用である理論⁴と技術⁵の発見と進歩により1950年から60年にかけて、ウッドワード⁶のクロロフィル合成⁷に代表される先駆的業績が残されるひとつの時代を築いたと言っても過言ではない。当時どこかしら芸術的要素を感じさせることが多かった天然物合成化学の分野に、コーリー⁸は逆合成解析⁹という新しい概念を導入し、有機合成における論理の重要性を説いた⁹。その後も多くの選択的試薬の

開発、反応の選択性を理解する上で重要な遷移状態モデル¹⁰の考案や分子力学計算のような計算機化学¹¹の進歩、また分析、測定技術の進歩などが有機合成のための環境を向上させていった。1980年代にもなると合成化学者は興味の対象をさらに複雑な構造へと移していき、それに挑戦することにより新しい方法論を展開し、例えばバリトキシンのような分子量2,680の巨大分子までもが合成された¹²。そして種々の高選択的反応と反応の選択性を予測するための理論を得た今、合成の対象として何を選ぶかは各研究者の哲学に依存する。

ファーブルは羽化したばかりのオオクジャクガ(Grand-Paon)の雌に群がってきた数十匹の雄が何をたよりに飛んできたのか興味を持ち、いくつかの実験を試みたことを自らの著書「昆虫記」に記している¹³。例えば雌を入れた虫籠のまわりにナフタレンのような強い匂いを持つものをまいておいても雄の行動の妨げにはならないこと、雌をすき間のない箱に閉じ込めると雄はもはや雌の居場所を捜し当てられなくなることを確認していた。また彼は触角が何かを感知しているらしいことに気がついていたようだが、それが匂いであるのか、音であるのかはわからなかった。その後、約50年を経てはじめて昆虫の交信が化学物質すなわち匂いによって媒介されていたことをブテナントが明らかにした¹⁴。彼が証明したのはカイコガ(*Bombyx mori*)の雌が雄を誘引するための性フェロモン¹⁵、ボンビコールの化学構造であった¹⁴。はじめは昆虫の生態に対する興味のひとつにすぎなかったフェロモンが、昆虫の行動を制御するという新しい概念に基づく農薬として注目されるようになったのは最近のことである。人類の生活は農業の上に成り立っており、農業生産性向上のためには農薬の使用を欠くことはできない。より毒性、残留性の低い農薬の開発は続けられているが、害虫に対する選択性が欠如しているために害虫の天敵も含めて無関係な生物をも死に追い込んでいることも事実であり、その結果として2次害虫の発生を招く

ことも多々ある。近年、生態系が本来もっている修復能力をなるべく生かす方向で病虫害防除を行うという観点から総合防除の概念が提唱されている¹⁶。フェロモンはその性質上、種特異性が極めて高いことから特定の昆虫の行動を制御することが可能である。フェロモンを利用した交信攪乱による害虫発生の抑制やトラップによる害虫の捕獲は一部では実用化されている¹⁷。しかしながら、フェロモンを最大限に活用するためにはその性質を十分に知ることが重要であり¹⁸、そのためには昆虫からは微量にしか単離できないものを合成により供給することが必須である。本論文では昆虫フェロモン関連諸物質の合成研究と題して、第一章ではBanded cucumber beetle (*Diabrotica balteata* LeConte)の性フェロモンの合成、第二章ではキクイムシの香気成分の合成、第三章ではワモンゴキブリ (*Periplaneta americana*)の性フェロモン関連物質PA 22-VIIの合成について論ずる。

引用文献

- 1) シロバナムシヨケギク (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) の花に含まれる主殺虫成分ピレトリンとその類縁化合物の総称。
- 2) FK-506の合成に関する総説:
中塚正志, S. L. Schreiber, 有合化, **49**, 748 (1991) and refs. cited therein.
- 3) 2次元NMRに関する総説:
a) 瀬戸治男, 有合化, **45**, 729 (1987).
b) 瀬戸治男, 化学増刊114「天然物化学の新しい展開 -その考え方と進め方-」, p.71, 化学同人 (1988).
- 4) 例えば、カルボニル基への求核付加反応の選択性に関する遷移状態を扱ったCram則:
D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952).
- 5) 例えば、クロマトグラフィーによる分離精製。
- 6) Robert Burns Woodward、1965年ノーベル化学賞受賞。
- 7) R. B. Woodward *et al*, *Tetrahedron*, **46**, 7599 (1990) and refs. cited therein.
- 8) Elias James Corey、1990年ノーベル化学賞受賞。
- 9) E. J. Corey, X. -M. Cheng, "The Logic of Chemical Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1989.
- 10) 例えば、Diels-Alder反応等のペリ環状反応に関する成書:
a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, "The Conservation of Orbital Symmetry", Academic Press, New York (1970).
b) 福井謙一, 「化学反応と電子の軌道」, 丸善 (1976).
- 11) 分子力学計算を含めた最近の計算機化学に関する総説:
有合化, 「コンピュータと有機化学」特集号, **45**, 1025 (1987) and refs. cited therein.
- 12) a) 単離に関する文献:

D. Uemura, K. Ueda, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2781 (1981) and refs. cited therein.

b)合成に関する文献:

Y. Kishi, *Chemica Scripta*, **27**, 573 (1987) and refs. cited therein.

- 13) Jean-Henri Fabre (1823-1915), "Souvenirs entomologique".

山田吉彦, 林達夫訳, 「ファーブル昆虫記」, 岩波書店.

- 14) A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp, W. Koch, *Liebigs Ann. Chem.*, **658**, 39 (1962) and refs. cited therein.

- 15) フェロモンという造語の提唱:

P. Karlson, M. Lüscher, *Nature*, **183**, 55 (1959).

- 16) フェロモン、総合防除も含めた農薬学一般の成書:

山下恭平, 水谷純也, 藤田稔夫, 丸茂晋吾, 江藤守総, 高橋信孝, 「農薬の科学」, 文永堂出版 (1979).

- 17) 数例を挙げる。

a)シロイチモジヨトウ (*Spodoptera exigua*)の交信攪乱剤「ヨトウコナーS」、信越化学工業(株)。

b)コクヌストモドキ (*Tribolium confusum*)とヒラタコクヌストモドキ (*T. castaneum*)の捕虫器「FUJI TRAP[®] "TRIBO"」、富士フレイバー(株)、日本たばこ産業(株)。

- 18) 両鏡像体あるいは全ての立体異性体を合成することによりはじめて立体化学とフェロモン活性の関係が明らかになった例:

a)一方の鏡像体が活性で、他方の鏡像体はそのフェロモン活性を阻害しないもの: キクイムシ科の *Dendroctonus brevicomis* の集合フェロモンである *exo-Brevicomine*。

b)一方の鏡像体が活性で、他方の鏡像体あるいはジアステレオマーがそのフェロモン活性を阻害するもの: マメコガネ (*Popillia japonica* Newman) の性フェロモン。

c)すべての立体異性体が活性を持つもの: チャバネゴキブリ

(*Blattella germania*)の性フェロモン。

d)同属であっても種によって異なる鏡像体を用いているもの:

*Ips*属のキクイムシの集合フェロモンである Ipsdienol。

e)両鏡像体が活性に必要なもの: キクイムシ科の *Gnathotrichus sulcatus*の集合フェロモンである Sulcatol。

f)一方の鏡像体が天然フェロモンと同等の活性を持つが、より活性の小さい立体異性体を加えることにより元の活性が強化されるもの: ヒラタコクヌストモドキ (*Tribolium castaneum*)の集合フェロモン。

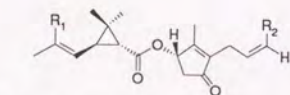
g)一方の鏡像体が雄に活性であり、他方の鏡像体が雌に活性なもの: オリーブミバエ (*Dacus oleae* Gmelin)の性フェロモン。

h)meso-体だけが活性なもの: ツエツエバエ (*Glossina pallidipes*)の性フェロモン。

以上、構造式は割愛するが総説を参照のこと。

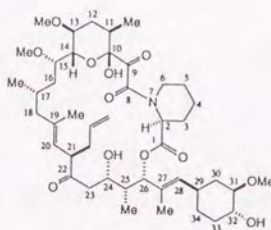
i)最近の光学活性フェロモン合成に関する総説:

K. Mori, *Tetrahedron*, **45**, 3233 (1989).



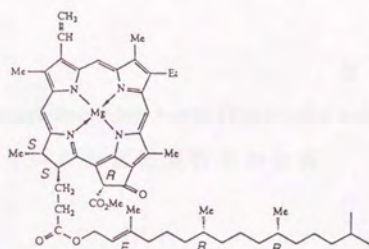
Natural pyrethroids

Pyrethrin I: $R_1=CH_3$, $R_2=CH=CH_2$
 Pyrethrin II: $R_1=COOCH_3$, $R_2=CH=CH_2$
 Cinerin I: $R_1=CH_3$, $R_2=CH_3$
 Cinerin II: $R_1=COOCH_3$, $R_2=CH_3$
 Jasmolin I: $R_1=CH_3$, $R_2=CH_2CH_3$
 Jasmolin II: $R_1=COOCH_3$, $R_2=CH_2CH_3$



FK-506

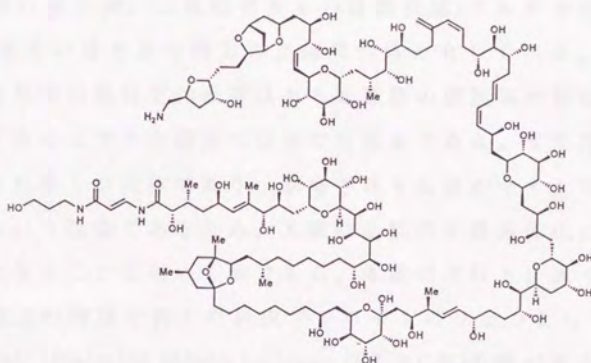
Fig.1-a.



Chlorophyll a



Bombykol



Palytoxin

Fig.1-b.

本論

第一章

Banded cucumber beetle (*Diabrotica balteata* LeConte)の雌が産生する性フェロモンの全立体異性体の合成

序

昆虫フェロモンの分野において直鎖脂肪族の型に分類される化合物群の多くが、二重結合あるいは置換基(アルキル基、水酸基等)の、あるいはそれら両方の立体異性体を有している。しかしNMRによりその絶対立体配置はおろか複数の置換基の相対立体配置を決定することでさえ現在の技術では困難である。また昆虫フェロモンはその多くが液体であり、単離されうる量がマイクログラムオーダーという微量であるため、X線結晶解析や誘導体化による分析が可能となることは極めて稀である。本章では以上に述べたような構造決定上の問題を含んだ昆虫フェロモンのひとつとしてBanded cucumber beetle (*Diabrotica balteata* LeConte, 以下B.C.B.)の雌が産生する性フェロモンの合成を述べ、天然型フェロモンの絶対立体配置の決定への過程について論ずる。

B.C.B.はアメリカ合衆国南部からコロンビア、ベネズエラ、そしてキューバにかけて発生する、野菜や穀物類の害虫である。B.C.B.を駆除するために作用スペクトルの広い殺虫剤を使用すると二次害虫の発生を招くことがあるため、殺虫剤に頼らない駆除法が求められていた。近年、B.C.B.の雌が産生するフェロモンを中馬らが単離し、6,12-ジメチル-2-ペンタデカノン $\mathbf{1}$ であることを同定し(図1)¹⁾、合成したラセミ体(図2)がフェロモン活性を示すことを明らかにした。 $\mathbf{1}$ は分子内に2つのメチル基の付け根に不斉を有しているので可能な立体異性体は4種類存在する。 $\mathbf{1}$ の2つのメチル基は

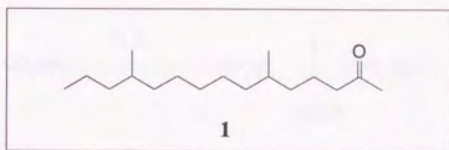
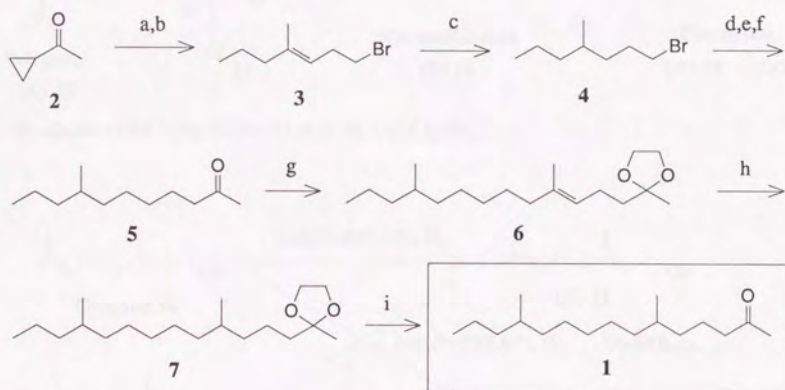


Fig.1. 6,12-Dimethyl-2-pentadecanone.




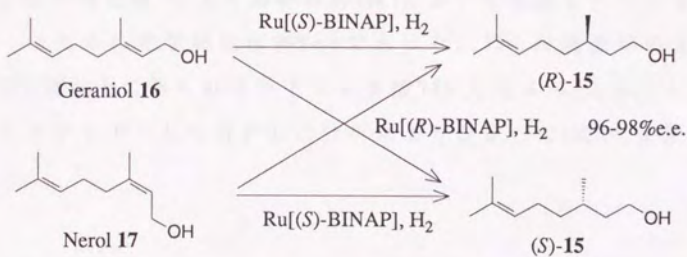
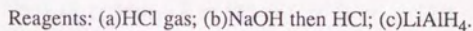
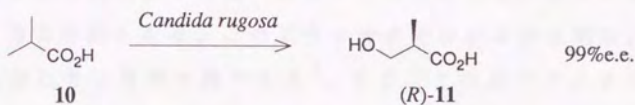
Reagents: (a) $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{MgBr}$; (b) HBr ; (c) H_2 , PtO_2 , CH_3COOH ; (d) Li ; (e) CuI ;
 (f) methyl vinyl ketone, $(n\text{-Bu})_3\text{P}$; (g) $n\text{-BuLi}$,  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$;
 (h) H_2 , Pd-C , EtOH ; (i) H_2SO_4

Fig.2. Synthesis of racemic 6,12-dimethyl-2-pentadecanone.



12

1、7位の関係にあるが、現在の有機合成の技術ではこれだけ立体的に離れた位置に一方のメチル基の付け根の不斉を利用して他方の不斉を誘導することはできない。そればかりでなく新しく誘導された不斉点のジアステレオ純度を検証する分析方法さえも確立されていない。従って逆合成的には1を2つのフラグメントに分離し、それぞれを個別に合成した後に結合させる方法が最も確実に高純度のものを得る手法となる。このような合成的解析は直鎖脂肪族フェロモンに対しては常套手段である²。さて、この2つのメチル基の付け根に関する不斉を有する光学活性なビルディングブロックの不斉源としては、PLE(Pig liver esterase)によるプロキラルなジエステル8の不斉加水分解により得られる(R)-9³、*Candida rugosa*によるイソ酪酸10のβ-水酸化により得られる(R)-11⁴などいくつかのキラルな原料が考えられる(図3)。本研究では両鏡像体が高光学純度で入手可能なシトロネロールを出発原料として用いることにした。(R)-シトロネロール15はほぼ100%e.e.の(R)-(+)-プレゴン12より3段階の変換で調製可能⁵であるが、(S)-シトロネロール15は野依の不斉水素化触媒Ru(BINAP)による不斉合成⁶により高砂香料(株)において製造されているものを用いたために光学純度は96%e.e.であった。15の両鏡像体の光学純度は15を酸化して得られるシトロネル酸14を対応する(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミドとしてHPLC分析により決定した(図14、実験の部を参照)⁷。

合成計画

1の炭素骨格を9位と10位の間に切断することを前提とした前駆体**A**を想定すると、それぞれメチル基の付け根に関する不斉中心を有するキラルなビルディングブロック**B**と**D**に分解される(図4)。スルホン**B**は1のカルボニル基がアセタールとして保護されているが、シトロネロール**15**からの変換が既知であるケトン**C**⁸からの変換が考えられる。また、ヨウ化物**D**はシトロネロール**15**からの合成が既知である⁹。従って**B**と**D**の両鏡像体を用意するとそれらを組み合わせることにより1の可能な立体異性体4種が全て合成可能となる。

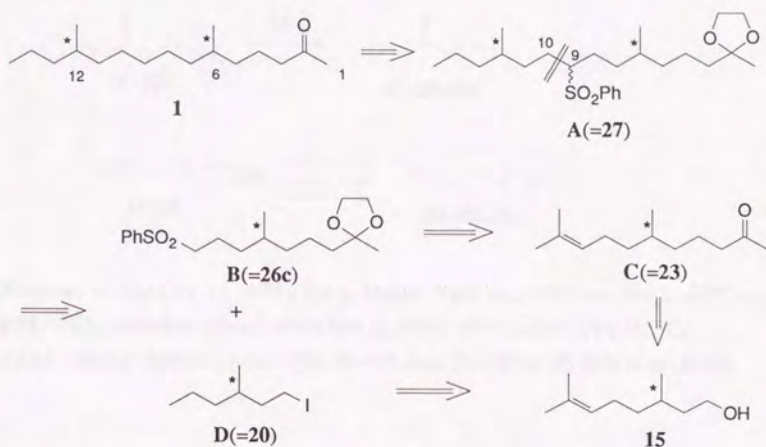
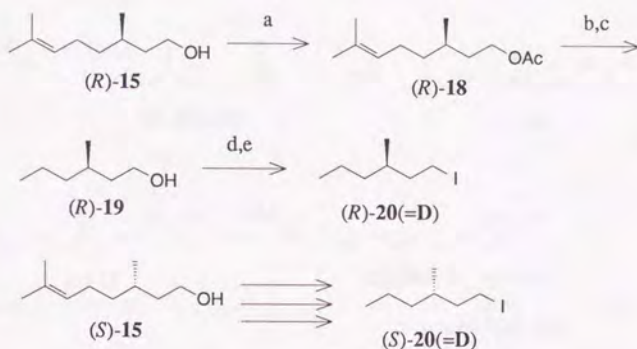


Fig.4. Synthetic plan of optically active 6,12-dimethyl-2-pentadecanone.

合成

ヨウ化物 **20(=D)** は千田らの方法⁹に従い合成した(図5)。すなわちシトロネロールのアセタート**18**をオゾン酸化した後、ジメチルスルフィドによる還元的後処理を行いアルデヒドを得た。これをジエチレングリコール中ヒドラジン-水和物と水酸化カリウムによるHuang Minlon還元を行いアルコール**19**とした。これをトシラートとした後、ヨウ化物**20(=D)**へと変換した。収率はシトロネロールから5工程で(*R*)-**20**が61%、(*S*)-**20**が49%であった。



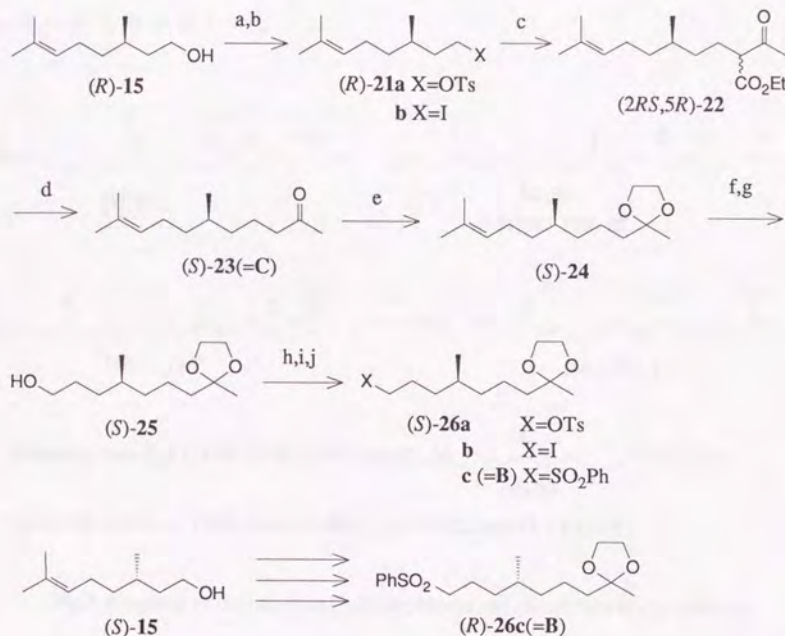
Reagents: (a) Ac_2O , Py, r.t. (97%); (b) O_3 , MeOH, NaHCO_3 , -65°C then Me_2S , -65°C -r.t.; (c) H_2NNH_2 , diethylene glycol, reflux then aq. KOH, reflux; (d) TsCl , Py, 0 - 5°C ; (e) NaI , acetone, NaHCO_3 , reflux [(*R*)-**20**:61% from (*R*)-**15**, (*S*)-**20**:49% from (*S*)-**15**].

Fig.5. Synthesis of the chiral building block **D**.

ケトン **23(=C)** は Azerad らの方法⁸を応用して合成した(図6)。すなわち(*R*)-シトロネロール**15**より2工程で得られるヨウ化物(*R*)-**21b**に対し、アセト酢酸エチルとナトリウムエトキシドをエタノール中加熱還流してアセト酢酸エステル合成を行い β -ケトエステル

(2*RS*,5*R*)-**22**へと導き、水-メタノール混合溶媒中水酸化カリウムと加熱還流することによりけん化、脱炭酸を行いケトン(*S*)-**23**を得た。収率は(*R*)-**15**より59%であった。(*S*)-**23**のカルボニル基を

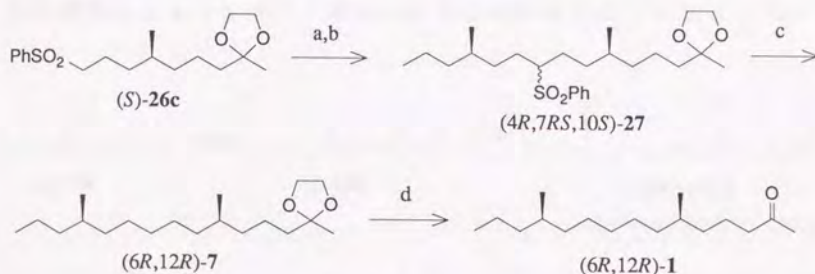
-トルエンスルホン酸触媒による2-メトキシ-1,3-ジオキソランとのアセタール交換反応によりアセタールとして保護し(*S*)-**24**を得た(収率93%)。



Reagents: (a)TsCl, Py, 0-5°C (quant.); (b)NaI, acetone, NaHCO₃, reflux (90%); (c)Ethyl acetoacetate, NaOEt, EtOH, reflux (70%); (d)KOH, H₂O, MeOH, reflux (90%); (e)2-Methoxy-1,3-dioxolane, TsOH, MeOH, 50-60°C (93%); (f)O₃, MeOH, NaHCO₃, -65°C; (g)NaBH₄, -65~-10°C (91%); (h)TsCl, Py, 0-5°C (quant.); (i)NaI, acetone, NaHCO₃, reflux (82%); (j)PhSO₂Na, DMF, r.t.

Fig.6. Synthesis of the chiral building block **B**.

(*S*)-**24**のオゾン酸化後、オゾニドを *in situ*で水素化ホウ素ナトリウム還元に供しアルコール(*S*)-**25**を得た(収率91%)。(*S*)-**25**をトシル化、ヨウ素化により収率82%でヨウ化物(*S*)-**26b**とした。そしてDMF中ベンゼンスルフィン酸ナトリウムと反応させることにより(*S*)-**26b**をスルホン(*S*)-**26c**へと変換した。この際、*O*-アルキル化に由来する生成物は確認されなかった。同様にしてその鏡像体(*R*)-**26c**は(*S*)-シトロネロールより合成した。



Reagents: (a)*n*-BuLi, THF, HMPA, -70~-30°C; (b) CCCC(C)CC(I)C, -70°C~r.t.;

(*R*)-**20**

(c)Na-Hg, EtOH, r.t. [59% from (*S*)-**26b**]; (d)dil.HCl, MeOH, r.t. (92%).

Fig.7. Coupling of the two chiral building blocks and completion of the synthesis.

次に2つのビルディングブロックであるヨウ化物**20**(=**D**)とスルホン**26c**(=**B**)とのカップリング反応となる(図7)。THF-HMPA混合溶媒中*n*-ブチルリチウムを塩基としてスルホン(*S*)-**26c**にアニオンを生成させ、ヨウ化物(*R*)-**20**によりアルキル化して目的物の炭素骨格をすべて備えた(*4R,7RS,10S*)-**27**を得た。(*4R,7RS,10S*)-**27**のフェニルスルホニル基をエタノール中ナトリウムアマルガムを用いる脱硫により除去してヨウ化物(*S*)-**26b**から通算収率59%で(*6R,12R*)-**7**とし

た。最後に水-メタノール中塩酸によりアセタールを脱保護し目的物のケトン(6*R*,12*R*)-**1**を得た(収率92%)。既知化合物である(*S*)-**23**からの通算収率は8工程で38%であった。同様の変換を施すことにより24~32%の収率で他の異性体3種を得た(図8)。**1**の¹H NMRスペクトルは天然物のそれに良い一致を示したが(図9,10)、どちらの異性体が天然物と同じ相対配置を持つかは決定するに到らなかった。また¹³C NMR、IR、質量スペクトル上においても両異性体間に有意な差を見出すことはできなかった(図11,12,13)。従って生物活性試験によるフェロモン活性の差異を検討することになった¹⁰。

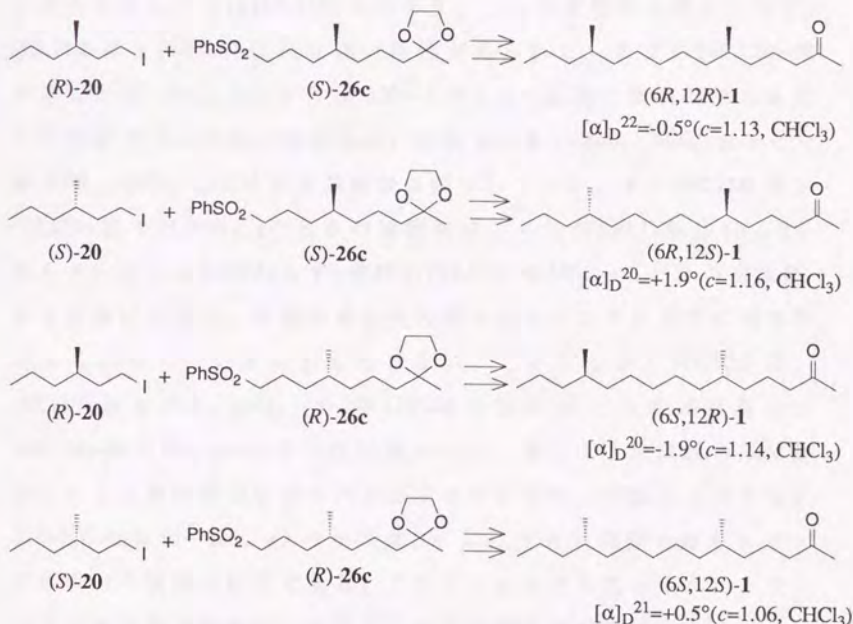


Fig.8. Synthesis of 4 stereoisomers of 6,12-dimethyl-2-pentadecanone.

結論

本合成においてはラセミ化を伴う可能性のある段階はないため、原料であるシトロネロールの光学純度がそのまま生成物に反映されている。ゆえに各異性体のジアステレオマー比は表1に示したようになる。また表2、3にアメリカ農務省(United States Department of Agriculture)のJ.H.Tumlinson博士のもとで行われた生物活性試験の結果¹¹を示した。表2はラセミ体と予備実験において全く活性を示さなかった(6*S*,12*S*)-体以外の立体異性体3種を、1～300 μ g(ラセミ体:4x μ g)の範囲(Test 1)と30～3000 μ g(ラセミ体:4x μ g)の範囲(Test 2)の2通りでトラップに用いた試験結果を示している。最も強い活性を示したのは(6*R*,12*R*)-体であり、これが天然体と思われるが、(6*R*,12*S*)-体と(6*S*,12*R*)-体にも弱い活性が見られた。表2の(6*R*,12*R*)-体を見ると30～300 μ g(ラセミ体:120～1200 μ g)の範囲に誘引効果を最大に引き出すフェロモン量があり、それより多い1000、3000 μ g(ラセミ体:4000、12000 μ g)では逆に捕獲数は減少している。また(6*R*,12*S*)-体と(6*S*,12*R*)-体では3000 μ gのときの捕獲数は、4%の(6*R*,12*R*)-体120 μ gを含んでいるにもかかわらず、実際の(6*R*,12*R*)-体100 μ gのときの捕獲数より有意に少ない。多量の異性体の混入がフェロモン活性に阻害作用をもたらしているのかもしれない。しかしながら(6*R*,12*S*)-体、(6*S*,12*R*)-体が1000 μ g[40 μ gの(6*R*,12*R*)-体を含む]のときの捕獲数は、(6*R*,12*R*)-体が30 μ gのときの数に近かった。表3は活性試験の系に影響を与える他の要因をなるべく減少させるため、天然体と考えられる(6*R*,12*R*)-体30～120 μ gとラセミ体(4x μ g)、それに実際の雌をトラップに用いた試験の結果である。これより処女雌5匹を入れたトラップでの捕獲数を考慮に入れると、自然状態で雌が放出しうるフェロモン量に近いと考えられる領域において、(6*R*,12*R*)-体(30,100 μ g)による捕獲数とラセミ体(120,400 μ g)によるそれは統計学的に等価な値であることが示された。以上のことより(6*R*,12*R*)-体が天然型であると

結論した。なお、(6*R*,12*S*)-体と(6*S*,12*R*)-体に見られる活性は4%含まれる(6*R*,12*R*)-体に由来すると考えている。より決定的な確証を得るためには(6*R*,12*R*)-体を全く含まない純粋な(6*R*,12*S*)-体と(6*S*,12*R*)-体を供給するか、あるいはEAG実験が望まれる。

Isomer	Diastereomeric composition (%)			
	6 <i>R</i> ,12 <i>R</i>	6 <i>R</i> ,12 <i>S</i>	6 <i>S</i> ,12 <i>R</i>	6 <i>S</i> ,12 <i>S</i>
6 <i>R</i> ,12 <i>R</i>	100.0	0.0	0.0	0.0
6 <i>R</i> ,12 <i>S</i>	4.0	96.0	0.0	0.0
6 <i>S</i> ,12 <i>R</i>	4.0	0.0	96.0	0.0
6 <i>S</i> ,12 <i>S</i>	0.2	3.8	3.8	92.2

Table.1. Diastereomeric composition of synthetic 6,12-dimethyl-2-pentadecanone.

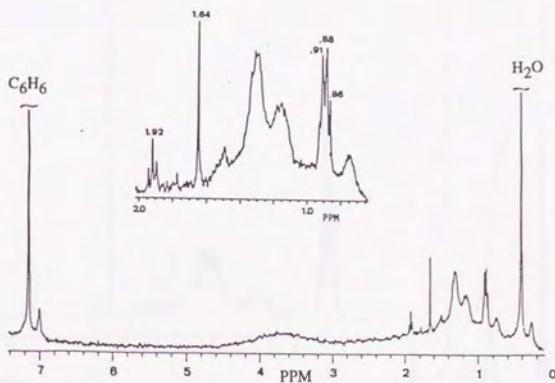
Stereoisomer	Amount, μ g	Mean of captures
Racemic	120	4.6
	400	8.7
	1,200	14.5
6 <i>R</i> ,12 <i>R</i>	30	5.1
	100	8.6
	300	10.8
Five virgin females	—	7.7

Table.3.(ref.¹²) Captures of male banded cucumber beetles in traps baited with a racemic mixture and the 6*R*,12*R* stereoisomer of 6,12-dimethyl-2-pentadecanone.

Isomer	Dose, µg	Mean of captures	
		Test 1	Test 2
Racemic	4	0.6	-
	12	2.9	-
	40	8.6	-
	120	14.4	13.3
	400	9.2	10.3
	1,200	16.4	16.4
	4,000	-	7.0
	12,000	-	8.5
6 <i>R</i> ,12 <i>R</i>	1	1.8	-
	3	3.2	-
	10	3.6	-
	30	12.4	9.7
	100	10.9	14.4
	300	12.8	11.1
	1,000	-	4.3
	3,000	-	2.6
6 <i>R</i> ,12 <i>S</i> (4% 6 <i>R</i> ,12 <i>R</i>)	1	0.0	-
	3	0.3	-
	10	0.1	-
	30	1.1	0.3
	100	3.0	0.4
	300	2.5	7.3
	1,000	-	5.9
	3,000	-	4.0
6 <i>S</i> ,12 <i>R</i> (4% 6 <i>R</i> ,12 <i>R</i>)	1	0.1	-
	3	0.2	-
	10	0.0	-
	30	0.4	1.5
	100	1.9	3.1
	300	3.0	4.2
	1,000	-	8.1
	3,000	-	4.0

Table.2.(ref.¹²) Captures of male banded cucumber beetles by stereoisomers of and racemic 6,12-dimethyl-2-pentadecanone.

a) ^1H NMR spectrum of natural **1** (300 MHz, C_6D_6).



b) MS of natural **1**.

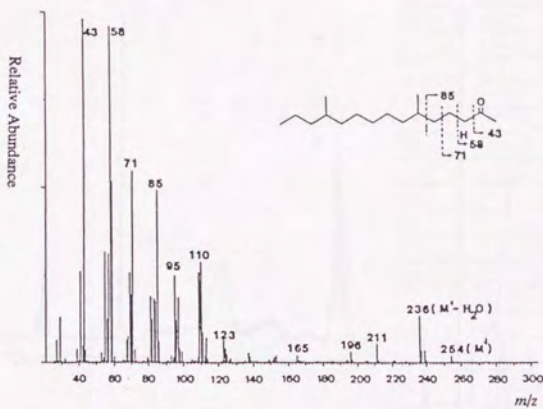
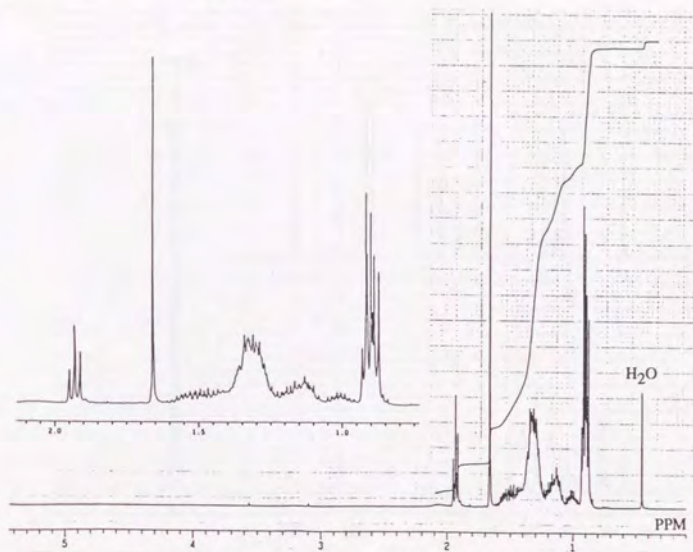


Fig.9. ^1H NMR spectrum (a) and MS (b) of natural *D. balteata* pheromone.

a) (6*R*,12*R*)-1 (400 MHz, C₆D₆).



b) (6*R*,12*S*)-1 (400 MHz, C₆D₆).

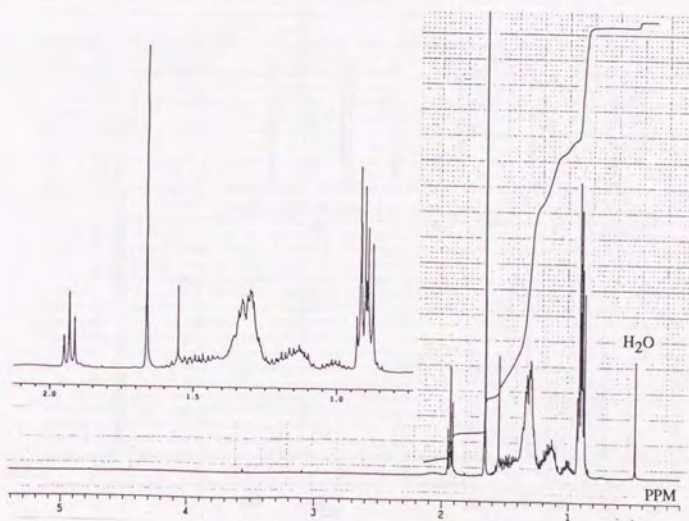
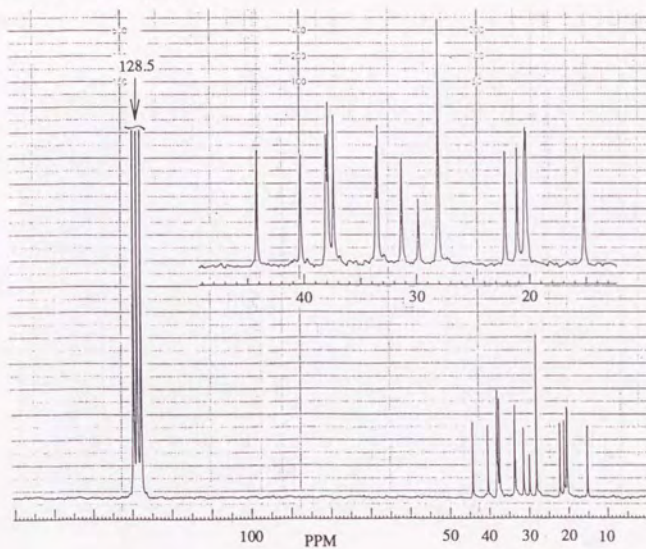


Fig.10. ¹H NMR spectra of synthetic (a)(6*R*,12*R*)-1 and (b)(6*R*,12*S*)-1.

a) (6*R*,12*R*)-1 (25MHz, C₆D₆).



b) (6*R*,12*S*)-1 (25 MHz, C₆D₆).

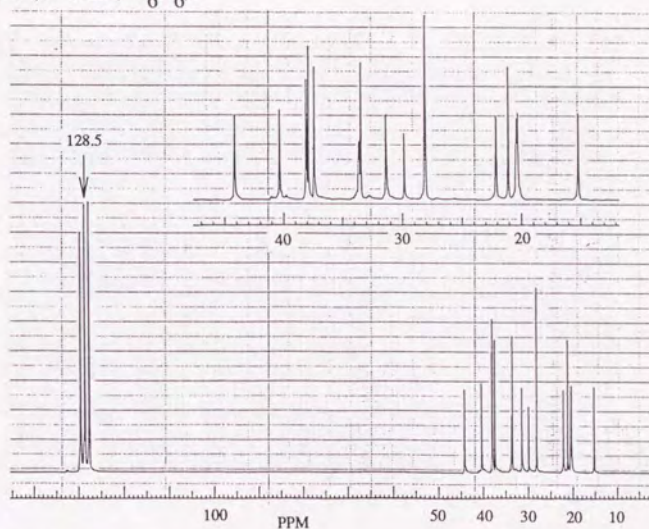


Fig.11. ¹³C NMR spectra of synthetic (a) (6*R*,12*R*)-1 and (b) (6*R*,12*S*)-1.

a)(6*R*,12*R*)-1.



b)(6*R*,12*S*)-1.

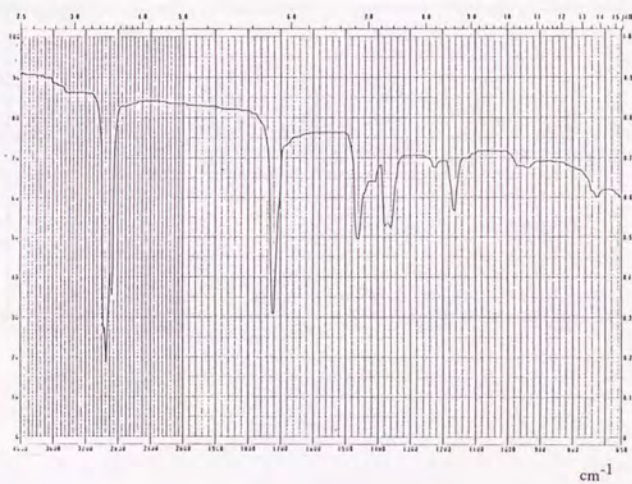
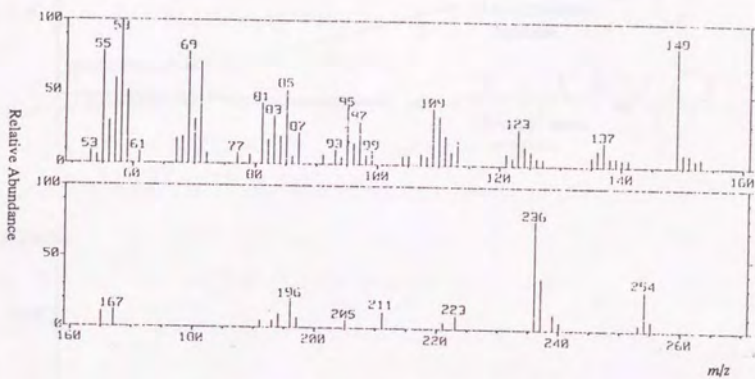


Fig.12. IR spectra of synthetic (a)(6*R*,12*R*)-1 and (b)(6*R*,12*S*)-1.

a)(6*R*,12*R*)-1.



b)(6*R*,12*S*)-1.

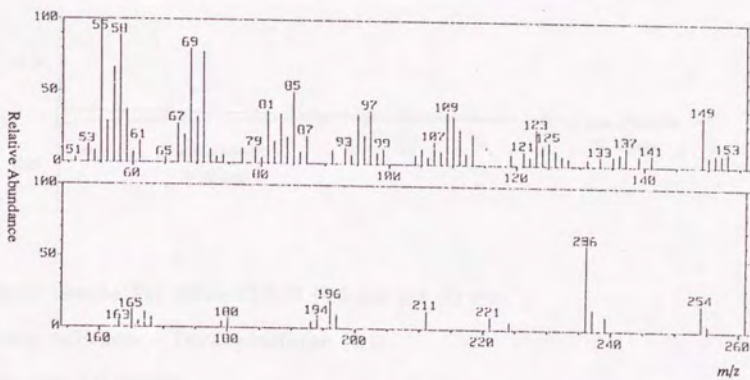
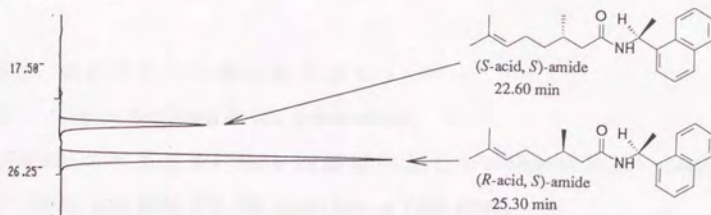
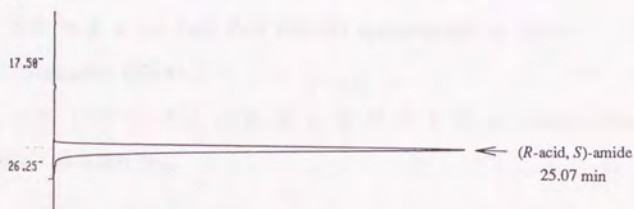


Fig.13. MS of synthetic (a)(6*R*,12*R*)-1 and (b)(6*R*,12*S*)-1.

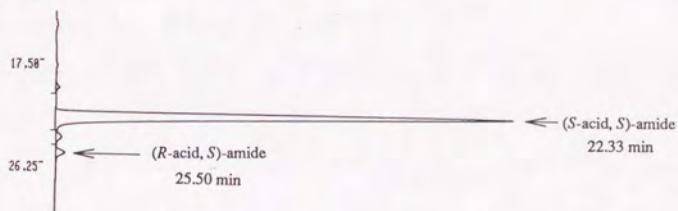
a) Co-injection.



b) (R)-acid.



c) (S)-acid.



Column: Senshu Pak Silica-1251-N (4.6 mm ϕ x 25 cm).

Solvent: *n*-Hexane—Tetrahydrofuran (8:1).

Flow rate: 1.0 ml/min.

Detector: UV 254 nm.

Fig.14. Determination of the enantiomeric purity of citronellic acid by HPLC analysis.

実験の部

沸点: 補正されていない値である。

IR スペクトル: Jasco A-102 spectrometer.

^1H NMR スペクトル (TMSを内部標準とした): Hitachi R-24A spectrometer (60 MHz), Jeol JNM GX-400 spectrometer (400 MHz).

^{13}C NMR スペクトル: Jeol JNM FX-100 spectrometer (25 MHz).

比旋光度: Jasco DIP-140 polarimeter.

マススペクトル: Jeol JMS DX-303 spectrometer at 70 eV.

GC: Shimadzu GC-9A.

クロマトグラフィーに用いたシリカゲル: Merck Kieselgel 60 (Art. 7734); 0.63-0.200 mm.

10,10-Ethylenedioxy-2,6-dimethyl-2-undecene **24**

(1)(S)-体

(S)-6,10-Dimethyl-9-undecen-2-one **23** [b.p. 89-90°C / 0.4 Torr, $n_D^{22.5}$ 1.4425, $[\alpha]_D^{23}$ -0.6 ($c=1.02$, CHCl_3)]は既知の方法⁸に従い(R)-シトロネロール(-100% e.e.)より調製した。(S)-**23**(6.00 g, 31 mmol)にメタノール(2 ml)、2-メトキシ-1,3-ジオキソラン(11.6 g, 61 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物(5 mg, 0.026 mmol)を加えた。これを50-60°Cで12時間攪拌した後、減圧濃縮し、水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[150 g, *n*-ヘキサナーエーテル(19:1)]により精製した後、蒸留により(S)-**24**(6.86 g, 93%)を無色液体として得た。

b.p. 108-109°C / 0.45 Torr;

$n_D^{23.5}$ 1.4479;

$[\alpha]_D^{24.5}$ -0.4 ($c=1.04$, CHCl_3);

IR ν_{max} (film) 1045(s), 940(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CCl_4) 0.86(d, 3H, $J=5$ Hz), 1.00-2.20(m, 11H), 1.20(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.65(s, 3H), 3.77(s, 4H), 4.98(t, 1H, $J=7$ Hz);

(Found: C, 75.00; H, 11.71. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 74.95; H, 11.74%).

(2)(R)-体

(R)-**23**[b.p. 84-93°C / 0.16 Torr, n_D^{23} 1.4431, $[\alpha]_D^{23}$ +0.5 ($c=1.02$, CHCl_3)]は既知の方法⁸に従い(S)-シトロネロール(96% e.e.)より調製した。上記と同様にして(R)-**23**より(R)-**24**を収率92%で得た。

b.p. 101-105°C / 0.30 Torr;

$n_D^{23.5}$ 1.4481;

$[\alpha]_D^{23.5}$ +0.4 ($c=1.02$, CHCl_3);

(Found: C, 74.73; H, 11.64. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 74.95; H, 11.74%).

8,8-Ethylenedioxy-4-methyl-1-nonanol **25**

(1)(S)-体

(S)-**24**(8.32 g, 35 mmol)のメタノール(100 ml)溶液に炭酸水素ナトリウム(0.80 g, 9.5 mmol)を加え、攪拌下-65℃で35分間オゾン吹き込んだ。次に溶解しているオゾンを除くために10分間窒素を吹き込んだ。これに攪拌下-10℃以下で水素化ホウ素ナトリウム(1.43 g, 38 mmol)を少しずつ加えた後、12時間室温で攪拌した。これを減圧濃縮し、水で希釈し、希塩酸で中和した後、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル濾過した後、蒸留により(S)-**25**(6.81 g, 91%)を無色液体として得た。

b.p.110-113℃ /0.45 Torr;

n_D^{25} 1.4497;

$[\alpha]_D^{25}$ -1.1($c=1.10$, CHCl_3);

IR ν max (film) 3450(s), 1050(s), 950(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CCl_4) 0.88(d, 3H, $J=5$ Hz), 1.00-1.85(m, 11H), 1.22(s, 3H), 3.07(s, 1H, OH), 3.50(t, 2H, $J=7$ Hz), 3.81(s, 4H);

(Found: C, 66.24; H, 10.98. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 66.63; H, 11.18%).

(2)(R)-体

上記と同様にして(R)-**24**より(R)-**25**を収率90%で得た。

b.p.129-133℃ /0.55 Torr;

$n_D^{24.5}$ 1.4488;

$[\alpha]_D^{24.5}$ +0.7($c=1.06$, CHCl_3);

(Found: C, 65.99; H, 11.05. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 66.63; H, 11.18%);

HR-MS Found 216.1699. Calcd 216.1725.

8,8-Ethylenedioxy-4-methyl-1-nonanyl Tosylate **26a**

(1)(S)-体

(S)-**25**(3.16 g, 15 mmol)の無水ピリジン(20 ml)溶液に攪拌下0-5℃で塩化p-トルエンスルホニル(3.90 g, 20 mmol)を加えた。同温度で6時間攪拌した後、氷-希塩酸に注ぎエーテル抽出した。有機層を水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮し(S)-**26a**(5.48 g, 定量的)を無色液体として得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

IR ν max (film) 1595(m), 1355(s), 1185(s), 1175(s), 1145(m), 1045(m), 665(m) cm^{-1} .

(2)(R)-体

上記と同様にして(R)-**25**より(R)-**26a**を定量的に得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

8,8-Ethylenedioxy-4-methyl-1-nonanyl Iodide 26b

(1)(S)-体

(S)-**26a**(5.48 g, 15 mmol)のアセトン(50 ml)溶液に炭酸水素ナトリウム(1.84 g, 22 mmol)、ヨウ化ナトリウム(3.28 g, 22 mmol)を加え、加熱還流下2時間、室温で12時間攪拌した。これを減圧濃縮し、水で希釈し、エーテル抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[100 g, *n*-ヘキサン-エーテル(20:1)]により精製した後、蒸留により(S)-**26b**(3.90 g, 82%)を無色液体として得た。

b.p. 132-135℃ /0.25 Torr;

n_D^{23} 1.4919;

$[\alpha]_D^{23} +4.7(c=1.04, \text{CHCl}_3)$;

IR ν max (film) 1050(s) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CCl_4) 0.88(d, 3H, $J=5$ Hz), 1.00-2.15(m, 11H), 1.21(s, 3H), 3.12(t, 2H, $J=7$ Hz), 3.81(s, 4H);

(Found: C, 43.97; H, 7.09. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{IO}_2$: C, 44.18; H, 7.11%).

(2)(*R*)-体

上記と同様にして(*R*)-**26a**より(*R*)-**26b**を収率82%で得た。

b.p.117-122°C /0.15 Torr;

$n_{\text{D}}^{24.5}$ 1.4920;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -4.0($c=1.05$, CHCl_3);

(Found: C, 43.69; H, 7.04. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{IO}_2$: C, 44.18; H, 7.11%).

8,8-Ethylenedioxy-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)nonane **26c**

(1)(*S*)-体

(*S*)-**26b**(5.15 g, 16 mmol)の無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド(25 ml)溶液にベンゼンスルフィン酸ナトリウム一水和物(3.80 g, 19 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。これに水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[140 g, *n*-ヘキサナーエーテル(4:1-2.5:1)]により精製し(*S*)-**26c**(5.06 g)を無色液体として得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

IR ν_{max} (film) 3050(w), 1305(s), 1145(s), 1085(m), 1045(m), 730(m), 690(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CCl_4) 0.82(d, 3H, $J=5$ Hz), 1.00-1.85(m, 11H), 1.16(s, 3H), 2.87(t, 2H, $J=7$ Hz), 3.75(s, 4H), 7.32-8.00(m, 5H).

(2)(*R*)-体

上記と同様にして(*R*)-**26b**より(*R*)-**26c**を得た。このものはこれ以上の

精製は行わずに次の反応に用いた。

14,14-Ethylenedioxy-4,10-dimethyl-7-(phenylsulfonyl)pentadecane 27

(1)(4*R*,7*RS*,10*S*)-体

アルゴン雰囲気下、(S)-**26c**(2.08 g, 約 6.1 mmol)とトリフェニルメタン(指示薬, 1 mg)の無水THF(24 ml)と無水ヘキサメチルホスホリクトリアミド(4 ml)との溶液に、攪拌下-60~-70℃で*n*-ブチルリチウム*n*-ヘキサン溶液(1.54 M, 4.8 ml, 7.4 mmol)を滴下した。20分間かけて温度を-30℃まで昇温させ、再び-70℃に冷却した後、これに(R)-**20**(1.45 g, 6.4 mmol)の無水THF(8 ml)溶液を滴下した。周囲の温度で12時間攪拌した後、氷-飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[70 g, *n*-ヘキサン-エーテル(6:1)]により精製し(4*R*,7*RS*,10*S*)-**27**(2.15 g)を無色液体として得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

IR ν_{\max} (film) 3060(w), 1370(m), 1295(s), 1140(s), 1045(m), 725(m), 690(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CCl_4) 0.82(m, 9H), 1.18(s, 3H), 1.00-1.95(m, 20H), 2.40-2.80(m, 1H), 3.72(s, 4H).

(2)(4*S*,7*RS*,10*S*)-体

上記と同様にして(S)-**26c**と(S)-**20**から(4*S*,7*RS*,10*S*)-**27**を得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

(3)(4*R*,7*RS*,10*R*)-体

上記と同様にして(R)-**26c**と(R)-**20**から(4*R*,7*RS*,10*R*)-**27**を得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

(4)(4*S*,7*RS*,10*R*)-体

上記と同様にして (*R*)-**26c**と (*S*)-**20**から (4*S*,7*RS*,10*R*)-**27**を得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

2,2-Ethylenedioxy-6,12-dimethylpentadecane **7**

(1)(6*R*,12*R*)-体

(4*R*,7*RS*,10*S*)-**27** (2.00 g, 約 4.6 mmol) の無水エタノール (24 ml) 溶液を攪拌下室温でナトリウムアマルガム [ナトリウム (2.1 g, 91 mmol) と水銀 (36.4 g, 182 mmol) から調製した] に滴下した。室温で2日間攪拌した後、セライト濾過し、残渣をエーテルで洗浄した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [40 g, *n*-ヘキサン-エーテル (10:1)] により精製した後、蒸留により (6*R*,12*R*)-**7** [1.06 g, (*S*)-**26b**より 59%] を無色液体として得た。

b.p. 126-129°C / 0.23 Torr;

$n_D^{21.5}$ 1.4444;

$[\alpha]_D^{21.5}$ -1.1 ($c=1.14$, CHCl_3);

IR ν_{max} (film) 1045 (m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CCl_4) 0.86 (m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.00-1.70 (m, 22H), 3.82 (s, 4H);

(Found: C, 76.35; H, 12.54. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2$: C, 76.45; H, 12.83%).

(2)(6*R*,12*S*)-体

上記と同様にして (4*S*,7*RS*,10*S*)-**27** から (6*R*,12*S*)-**7** を (*S*)-**26b** より収率 52% で得た。

b.p. 118-128°C / 0.32 Torr;

$n_D^{21.5}$ 1.4443;

$[\alpha]_D^{20}$ +1.7 ($c=1.06$, CHCl_3);

(Found: C, 76.29; H, 12.61. Calcd for $C_{19}H_{38}O_2$: C, 76.45; H, 12.83%).

(3)(6*S*,12*R*)-体

上記と同様にして(4*R*,7*RS*,10*R*)-**27**から(6*S*,12*R*)-**7**を(*R*)-**26b**より収率50%で得た。

b.p.120-129°C /0.29 Torr;

n_D^{21} 1.4441;

$[\alpha]_D^{21}$ -1.3($c=1.02$, $CHCl_3$);

(Found: C, 76.08; H, 12.59. Calcd for $C_{19}H_{38}O_2$: C, 76.45; H, 12.83%).

(4)(6*S*,12*S*)-体

上記と同様にして(4*S*,7*RS*,10*R*)-**27**から(6*S*,12*S*)-**7**を(*R*)-**26b**より収率41%で得た。

b.p.132-134°C /0.35 Torr;

n_D^{24} 1.4429;

$[\alpha]_D^{24}$ +0.9($c=1.09$, $CHCl_3$);

(Found: C, 76.10; H, 12.36. Calcd for $C_{19}H_{38}O_2$: C, 76.45; H, 12.83%).

6,12-Dimethyl-2-pentadecanone **1**

(1)(6*R*,12*R*)-体

(6*R*,12*R*)-**7**(975 mg, 3.8 mmol)のメタノール(20 ml)溶液に6規定塩酸(1.5 ml)を加え、室温で12時間攪拌した。これに過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え減圧濃縮し、残渣に水を加え、エーテル抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[50 g, *n*-ヘキサノン-エーテル(20:1)]により精製した後、蒸留により(6*R*,12*R*)-**1**(765 mg, 92%)を無色液体として得た。

b.p.108-111°C /0.29 Torr;

n_D^{22} 1.4388;

$[\alpha]_D^{22}$ -0.5 ($c=1.13$, CHCl_3);

IR ν max (film) 1715(s), 1460(m), 1410(w), 1370(m), 1355(m), 1225(w), 1165(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (400 MHz, C_6D_6) 0.88(d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.91(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.91(t, 3H, $J=7.1$ Hz), 0.95-1.62(m, 20H), 1.66(s, 3H), 1.93(t, 2H, $J=7.3$ Hz);

^{13}C NMR δ (25 MHz, C_6D_6) 15.1, 20.3, 20.4, 21.1, 22.2, 28.1, 29.8, 31.3, 33.5, 33.6, 37.4, 37.9, 38.1, 40.3, 44.2, 206.6;

MS (70 eV) $m/z(\%)$ 254(29, M^+), 236(77), 211(13), 196(21), 165(11), 110(35), 95(40), 85(53), 71(72), 58(100), 57(59);

GC (column, SE 30, 2 m x 4 mm at 200°C; carrier gas nitrogen, 1.1 kg/cm^2)

$R_t=3.3$ min(99.3 % purity);

(Found: C, 80.04; H, 13.23. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}$: C, 80.24; H, 13.47%);

HR-MS Found 254.2591. Calcd 254.2610.

(2)(6*R*,12*S*)-体

上記と同様にして (6*R*,12*S*)-7 から (6*R*,12*S*)-1 を収率 89% で得た。

b.p. 104-107°C / 0.29 Torr;

n_D^{20} 1.4392;

$[\alpha]_D^{20}$ +1.9 ($c=1.16$, CHCl_3);

IR ν max (film) 1720(s), 1460(m), 1410(w), 1375(m), 1360(m), 1225(w), 1165(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (400 MHz, C_6D_6) 0.88(d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.91(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.91(t, 3H, $J=7.1$ Hz), 0.95-1.62(m, 20H), 1.66(s, 3H), 1.93(t, 2H, $J=7.3$ Hz);

^{13}C NMR δ (25 MHz, C_6D_6) 15.2, 20.3, 20.4, 21.1, 22.1, 28.1, 29.8, 31.4, 33.5, 33.6, 37.4, 37.9, 38.1, 40.4, 44.2, 206.6;

GC(上記と同条件) $R_t=3.3$ min (99.1% purity);

(Found: C, 79.96; H, 13.29. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}$: C, 80.24; H, 13.47%);

HR-MS Found:254.2632. Calcd 254.2610.

(3)(6*S*,12*R*)-体

上記と同様にして(6*S*,12*R*)-**7**から(6*S*,12*R*)-**1**を収率93%を得た。

b.p.114-117°C /0.28 Torr;

$n_D^{19.5}$ 1.4392;

$[\alpha]_D^{20}$ -1.9($c=1.14$, CHCl_3);

GC (上記と同条件) $R_t=3.3$ min (単一ピーク);

(Found: C, 79.85; H, 13.18. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}$: C, 80.24; H, 13.47%);

HR-MS Found 254.2632. Calcd 254.2610.

(4)(6*S*,12*S*)-体

上記と同様にして(6*S*,12*S*)-**7**より(6*S*,12*S*)-**1**を収率86%で得た。

b.p.108-113°C /0.20 Torr;

n_D^{21} 1.4393;

$[\alpha]_D^{21}$ +0.5($c=1.06$, CHCl_3);

GC (上記と同条件) $R_t=3.3$ min (98.8% purity);

(Found: C, 80.01; H, 13.12. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}$: C, 80.24; H, 13.47%);

HR-MS Found 254.2613. Calcd 254.2610.

Determination of the enantiomeric purity of citronellol 15 by HPLC analysis

シトロネロール **15**の両鏡像体をJones試薬によりシトロネル酸 **14**に酸化した後、(*S*)-1-(1-ナフチル)エチルアミンと縮合させ対応するアミドとして下記の条件でHPLC分析した結果、以下のようになった。

(1)(*R*)-**14**

(*S* acid, *S*)-amide:Not detected、(*R* acid, *S*)-amide: $R_t=25.07$ min(97.6%)

(2)(*S*)-**14**

(*S* acid, *S*)-amide: $R_t=22.33$ min(92.8%)、(*R* acid, *S*)-amide: $R_t=25.50$ min(1.8%)

従って、光学純度は(R)-体がほぼ100%e.e.、(S)-体が96.2%e.e.であると決定した。

Column: Senshu Pak Silica-1251-N (4.6 mm ϕ x 25 cm);

Solvent: *n*-Hexane—Tetrahydrofuran (8:1);

Flow rate: 1.0 ml/min;

Detector: UV 254 nm.

引用文献

1. T. Chuman, P. L. Guss, R. E. Doolittle, J. R. McLaughlin, J. L. Krysan, J. M. Schalk, J. H. Tumlinson, *J. Chem. Ecol.*, **13**, 1035 (1988).
2. 類似の方法論による脂肪族昆虫フェロモンの合成例:
a) K. Mori, H. Harada, P. Zagatti, A. Cork, D. R. Hall, *Liebigs Ann. Chem.*, 259 (1991).
b) K. Mori, J. Wu, *Liebigs Ann. Chem.*, 783 (1991).
3. J. B. Jones, C. J. Francis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1579 (1984) and refs. cited therein.
4. a) J. Hasegawa, M. Ogura, S. Hamaguchi, M. Shimazaki, H. Kawaharada, K. Watanabe, *J. Ferment. Technol.*, **59**, 203 (1981).
b) 大橋武久, 長谷川淳三, 有合化, **45**, 331 (1987).
5. (R)-ブレゴン由来の(R)-シトロネル酸を不斉源とした昆虫フェロモン合成例:
a) K. Mori, S. Masuda, T. Suguro, *Tetrahedron*, **37**, 1329 (1981).
b) K. Mori, S. Kuwahara, H. Z. Levinson, A. R. Levinson, *Tetrahedron*, **38**, 2291 (1982).
c) 本章引用文献2a, 2b。
6. H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1596 (1987).
7. 本章引用文献5a, 5b参照。
8. R. Azerad, M. -O. Cyrot, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3740 (1965).
9. S. Senda, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 795 (1983).
10. K. Mori, Y. Igarashi, *Liebigs Ann. Chem.*, 717 (1988).
11. J. R. McLaughlin, J. H. Tumlinson, K. Mori, *J. Econ. Entomol.*, **84**, 99 (1991).
12. 本章引用文献11より引用。

第二章

キクイムシの香気成分である α -Phellandren-8-ol(*p*-Mentha-1,5-dien-8-ol)の両鏡像体の合成

序

キクイムシが宿主となる樹木に食害を加えると、植物は揮発性で有毒なモノテルペン類を含む樹脂を分泌し防衛しようとする。一方キクイムシは集合フェロモンを放ち仲間を呼び寄せ集団で植物を攻撃しようとする。松を宿主とする *Ips* 属のキクイムシには Ipsdienol1、Ipsenol2、(+)-*cis*-Vervanol3 の3つの集合フェロモン成分(図1)が存在することが確かめられている¹。しかしながらまだ解明され

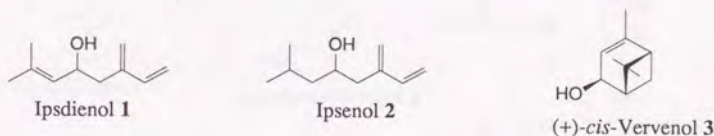


Fig.1. Components of the aggregation pheromone of *Ips* genus.

ていないこともいくつかあり、例えば *Ips sexdentatus* は野外試験において(±)-Ipsdienol1により誘引されたが、コロニー形成としての植物への飛来接触、食害を促進されることはなかった²。また *I. paraconfusus* の集合フェロモンの3成分を合成フェロモンにより再現したにもかかわらず、野外試験においては大量誘引に成功していない³。それらの事実を考慮すると *Ips* 属には上記3種の成分以外にも集団行動を誘発する物質が存在する可能性があると考えられることより、W.Franckeらは *I. acuminatus*、*I. sexdentatus*、*I. lecontei* の香気成分を分析した。その結果 *I. acuminatus*、*I. sexdentatus* にはキクイムシの香気成分としては新規な α -Phellandren-8-ol7が高濃度で存在することがわかった²。また7は樹脂中に検出されることは稀であり、検出されるとし

でも微量成分としてである。従ってキクイムシが代謝生産している可能性が非常に高い。ところでやはり松を宿主とするキクイムシの一種である *Dendroctonus ponderosae* HOPKINSの雌のモノテルペン代謝に関する研究が報告されており⁴、それによると樹脂から取り込んだ(-)- α -ピネン4、(+)-3-カレン8が7の前駆体であると考えられる(図2)。すなわち(-)-4がアリル酸化を受け(-)-*trans*-ベルベノール5となり、それが直接あるいは間接的に転位により(+)-7になるか、(+)-8がアリル酸化を受けた後、転位を起こし(+)-7になるというものである。おそらく *Ips*属においても類似の代謝系が働いていると想像される。7

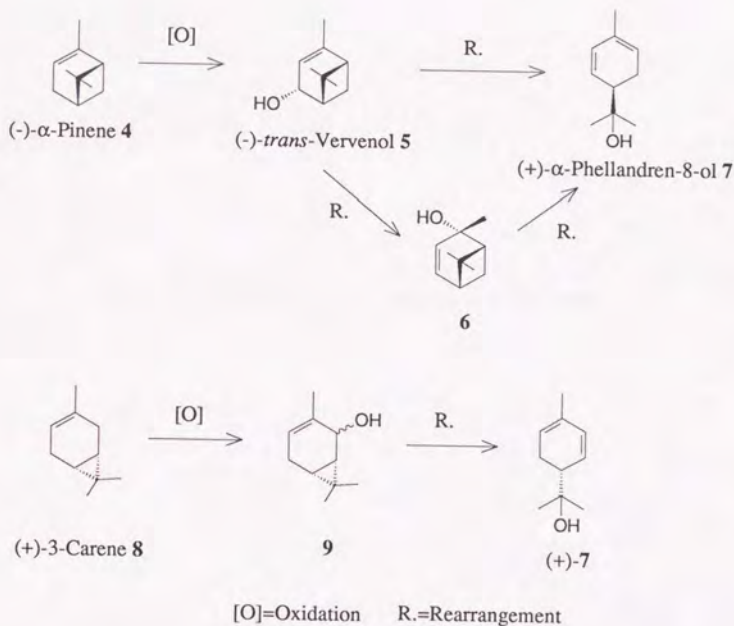
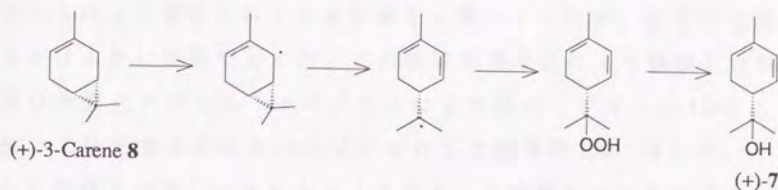


Fig.2. Possible metabolism pathways to α -phellandren-8-ol.

合成計画

Isaevaらは(+)-**7**を(+)-3-カレン**8**の酸化生成物として単離しているが(図3)⁵、いわゆる合成は皆無であった。**7**は*p*-Menthane骨格を有しているので、両鏡像体が高光学純度(>95%e.e.)で入手可能な*p*-Menthane骨格を持つモノテルペンの中からカルボン**10**を出発原料として選んだ⁶。(R)-**10**からの(R)-**13**の合成は2つの官能基変換により可能である。すなわち末端二重結合への水分子のマルコフニコフ付加とカルボニル基の還元的な二重結合への変換である(図4)。



Reagent: $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, 142-155°C, 3.5-4h.

Fig.3. Oxidation of (+)-3-Carene with $\text{Hg}(\text{OAc})_2$.

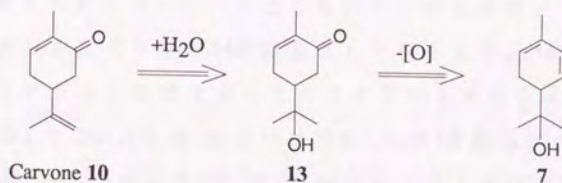


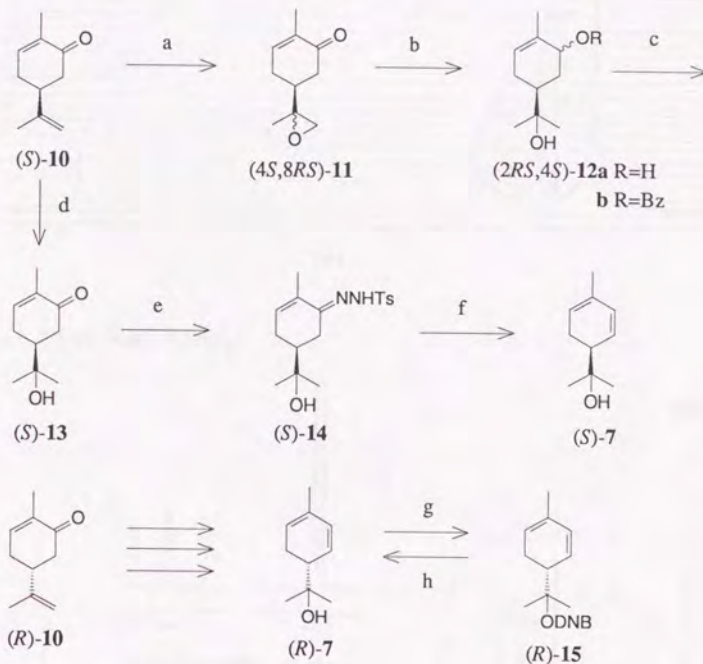
Fig.4. Synthetic plan of α -phellandren-8-ol.

合成

原料として用いたカルボン**10**の両鏡像体の光学純度は比旋光度の値より(*R*)-体が97.4%e.e.、(*S*)-体が96.7%e.e.であると暫定的に決定した⁶。**10**への水分子の付加は既知の反応であり、Büchiらは(*R*)-**10**を50%硫酸水溶液中で反応させ(*R*)-**13**を結晶として得ていた⁷。この方法による**10**から**13**への変換の収率は最高63%であったので、収率向上のため他の経路を検索した。**10**を*m*-クロロ過安息香酸により選択的にエポキシ化し**11**を得た。**11**は水素化アルミニウムリチウムにより還元されジオール**12a**を与えた。**12a**を二酸化マンガンにより酸化し**10**より81%[(*R*)-体]あるいは85%[(*S*)-体]の総収率で得た。これはBüchiらにより報告されている収率を上回っていたが、彼らの方法の方がはるかに安価であった。この段階で再結晶により精製した**13**を再び水素化アルミニウムリチウムにより還元しジオール**12a**とした後、二級水酸基のみをベンゾイル化した誘導体**12b**に対して、キラルな担体を充填したカラムによるHPLC分析を行い光学純度を検定した。**12a**は*cis,trans*-混合物であったが主生成物と考えられる*trans*-体に由来する**12b**の鏡像体が、CHIRALCEL OD⁸(ダイセル化学工業株式会社製)により分離され両鏡像体ともに99.5%e.e.以上であることを確認した(図8、実験の部を参照)。

さて次にShapiroオレフィン化反応^{9,10}を行うことになる。**13**をTHF中モレキュラーシーブとともにトシルヒドラジンと加熱還流するとトシルヒドラゾン**14**が結晶として得られた。**14**をエーテル中メチルリチウムと処理することにより目的とするジエノール**7**をカルボン**10**より23%[(*R*)-体]あるいは37%[(*S*)-体]の総収率で得ることができた(図5)。合成した**7**の¹H NMRスペクトルはW.Francke教授より送られてきたものとよく一致した(図6)。(R)-**7**に対してそれをさらに既知である結晶性の3,5-ジニトロベンゾアート(R)-**15**⁵に誘導して精製を試みた。(R)-**7**の塩化3,5-ジニトロベンゾイルによるアシル

化を行い粗生成物を数回再結晶することにより純粋な(R)-**15**を得た。純粋な(R)-**15**を水素化アルミニウムリチウムにより還元し(R)-**7**を再生したが、比旋光度は元の(R)-**7**の値と比較して向上は見られなかった。この事実から元の(R)-**7**が光学的にはほぼ純粋であったと考えられる¹¹。現在**7**の両鏡像体はFrancke教授のもとで活性試験中である。



Ts=SO₂C₆H₄p-CH₃

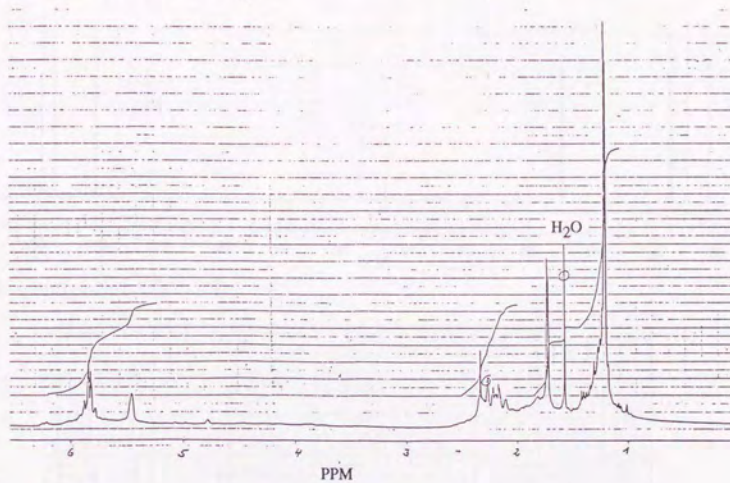
DNB=3,5-Dinitrobenzoyl

Bz=Benzoyl

Reagents: (a) MCPBA, CH₂Cl₂, 0°C-r.t. (quant.); (b) LiAlH₄, Et₂O, 5°C-r.t. (quant.); (c) MnO₂, CHCl₃, r.t. (62%); (d) 50% H₂SO₄, r.t. (63%); (e) TsNHNH₂, conc. HCl, MS4A, THF, reflux (65%); (f) MeLi, Et₂O, -5°C-r.t. (67%); (g) 3,5-DNBCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, r.t. (31%); (h) LiAlH₄, Et₂O, 0°C-r.t. (47%).

Fig.5. Synthesis of α-phellandren-8-ol.

a) natural **7** (230 MHz, CDCl_3).



b) (S)-(-)-**7** (500 MHz, CDCl_3).

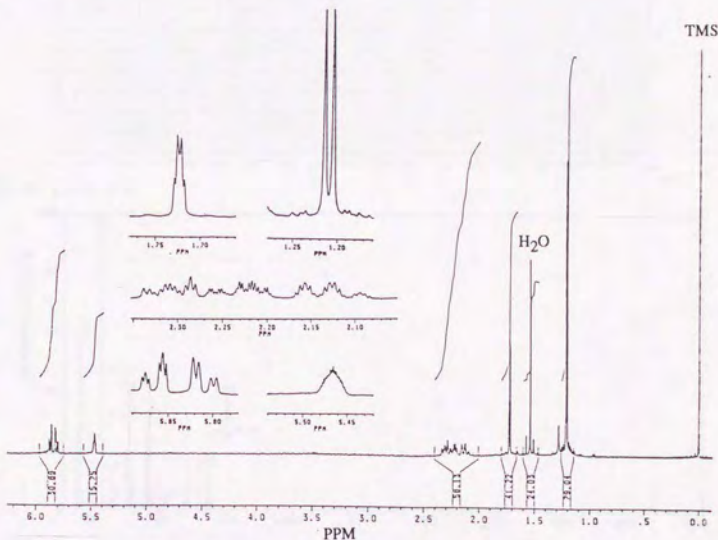
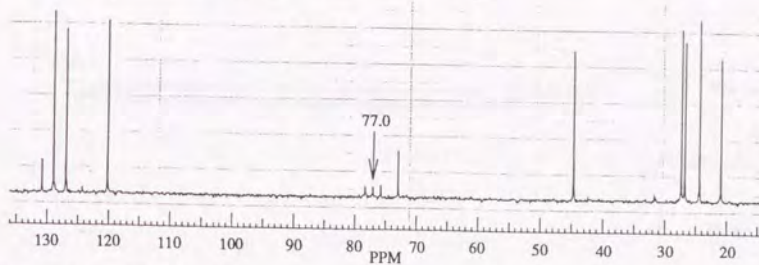


Fig.6. ^1H NMR spectra of (a) natural **7** and (b) synthetic (S)-(-)-**7**.

a) ^{13}C NMR spectrum of (*S*)-(-)-7 (25 MHz, CDCl_3).



b) IR spectrum of (*S*)-(-)-7.



c) MS of (*S*)-(-)-7.

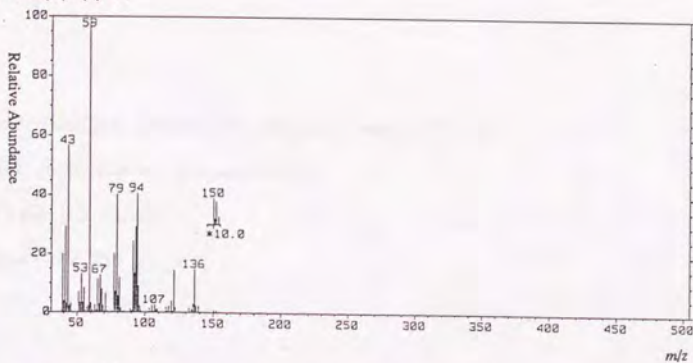
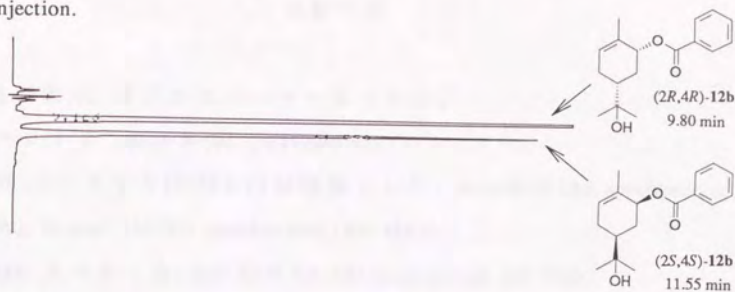
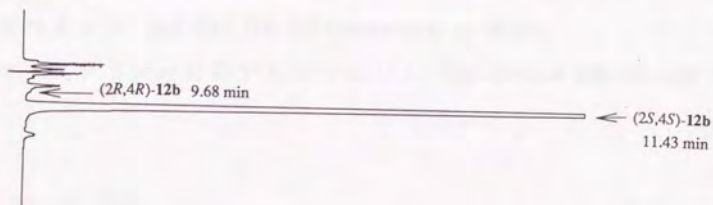


Fig. 7. ^{13}C NMR (a) and IR spectra (b), and MS (c) of (*S*)-(-)-7.

a) Co-injection.



b) (2*R*,4*R*)-**12b**.



c) (2*R*,4*R*)-**12b**.



Column: DAICEL CHIRALCEL OD (4.6 mm ϕ x 25 cm).

Solvent: *n*-Hexane— 2-Propanol (9:1).

Flow rate: 0.5 ml/min.

Detector: UV 254 nm.

Fig.8. Determination of the enantiomeric purity of **12b** by HPLC analysis.

実験の部

沸点及び融点: 補正されていない値である。

IR スペクトル: Jasco A-102 spectrometer.

^1H NMR スペクトル (TMSを内部標準とした): Hitachi R-24A spectrometer (60 MHz), Bruker AM-500 spectrometer (500 MHz).

^{13}C NMR スペクトル: Jeol JNM FX-100 spectrometer (25 MHz).

比旋光度: Jasco DIP-140 polarimeter.

マススペクトル: Jeol JMS DX-303 spectrometer at 70 eV.

クロマトグラフィーに用いたシリカゲル: Fuji Davison BW-820-MH.

8,9-Epoxy-*p*-menth-6-en-2-one **11**

(1)(4*S*,8*RS*)-体

原料の (*S*)-カルボン **10** (96.7% e.e., b.p. 65-67°C / 0.7 Torr, $[\alpha]_D^{24} + 60.4$ (neat), $d_4^{24} = 0.947$) は使用前に蒸留した。 (*S*)-**10** (33.0 g, 220 mmol) の無水塩化メチレン (1200 ml) 溶液に攪拌下 0-5°C で *m*-クロロ過安息香酸 (純度 80%, 49.3 g, 231 mmol) を少しずつ加えた。室温で 12 時間攪拌した後、セライト濾過した。残渣をエーテルで洗浄し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [450 g, *n*-ヘキサン-エーテル (3:1-1:1)] により精製し (4*S*,8*RS*)-**11** (36.5 g, 定量的) を無色液体として得た。一部を蒸留し分析用サンプルを得た。

b.p. 97.0-98.5°C / 0.75 Torr;

$n_D^{22} 1.4926$;

$[\alpha]_D^{18.5} + 36.6$ ($c = 1.10$, MeOH);

IR ν_{\max} (film) 1675(s), 1245(w), 1105(w), 900(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CCl_4) 1.27(s, 3H), 1.69(d, 3H, $J = 1.2$ Hz), 1.81-2.88(m, 7H), 6.46-6.72(br., 1H);

(Found: C, 72.07; H, 8.52. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 72.26; H, 8.49%).

(2)(4*R*,8*RS*)-体

上記と同様にして、(*R*)-カルボン **10** (97.4% e.e., b.p. 74-75°C / 0.45 Torr, $[\alpha]_D^{25} - 60.9$ (neat), $d_4^{25} = 0.954$) より (4*R*,8*RS*)-**11** を収率 99% で得た。

b.p. 85.0-86.0°C / 0.2 Torr;

$n_D^{22} 1.4927$;

$[\alpha]_D^{20} - 36.6$ ($c = 1.04$, MeOH);

(Found: C, 71.89; H, 8.34. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 72.26; H, 8.49%).

p-Menth-6-ene-2,8-diol **12a**

(1)(2*RS*,4*S*)-体

水素化アルミニウムリチウム (8.34 g, 220 mmol) の無水エーテル (1500 ml) 懸濁液に攪拌下 5-10℃ で (4*S*,8*RS*)-**11** (36.5 g, 220 ml) を滴下した。滴下漏斗に付着した少量の (4*S*,8*RS*)-**11** を無水エーテルで洗い、反応液に滴下した。室温で1時間攪拌した後、0-5℃ に冷却し、水 (9 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml)、水 (27 ml) を順次加えた。室温で30分間攪拌した後、セライト濾過した。残渣を熱 THF-塩化メチレンに懸濁させ、セライト濾過した。濾液を硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮し、(2*RS*,4*S*)-**12a** (40.0 g, 定量的) を固体として得た。クロロホルムより再結晶を行い分析用サンプルを無色針状晶として得た。
m.p. 109.5-110.0℃;

$[\alpha]_D^{24} +20.6 (c=0.99, \text{CHCl}_3);$

IR ν_{max} (nujol) 3280(s), 1040(s) $\text{cm}^{-1};$

^1H NMR δ (60 MHz, CDCl_3) 1.20(s, 6H), 1.75(s, 3H), 1.35-2.42(m, 7H), 3.92-4.38(m, 1H), 5.36-5.59(br., 1H);

(Found: C, 70.74; H, 10.44. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 70.55; H, 10.66%).

(2)(2*RS*,4*R*)-体

上記と同様にして、(4*R*,8*RS*)-**11** より (2*RS*,4*R*)-**12a** を定量的に得た。エーテルより再結晶を行い分析用サンプルを無色針状晶として得た。

m.p. 109.0-110.0℃;

$[\alpha]_D^{24.5} -19.5 (c=0.97, \text{CHCl}_3);$

(Found: C, 70.68; H, 10.69. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 70.55; H, 10.66%).

8-Hydroxy-*p*-menth-6-en-2-one **13**

(1)(*S*)-体

(2*RS*,4*S*)-**12a** (40.0 g, 220 mmol) のクロロホルム (1700 ml) 溶液に二酸化マン

ガン (500 g, 5.75 mol)を加え、室温で17時間激しく攪拌した。これをセライト濾過し、残渣をエーテルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [450 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (3:1-3:2)]により精製し、(S)-**13** [31.4 g, (4*S*,8*RS*)-**11**より85%]を結晶として得た。エーテルより再結晶を行い純粋な(S)-**13** [22.9 g, (4*S*,8*RS*)-**11**より62%]を無色プリズム状晶として得た。

m.p. 37.5-40.5°C;

$[\alpha]_D^{24} +43.1$ ($c=6.93$, EtOH);

IR ν_{\max} (film) 3360(m), 1660(s) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CDCl_3) 1.22(s, 6H), 1.52(s, 1H, OH), 1.76(d, 3H, $J=1.2$ Hz), 1.87-2.83(m, 5H), 6.66-6.86(m, 1H);

(Found: C, 71.31; H, 9.47. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 71.39; H, 9.59%).

(2)(R)-体

上記と同様にして、(2*RS*,4*R*)-**12a**より(R)-**13**を収率82%で得た。エーテルより再結晶を行い純粋な(R)-**13**を収率61%で無色プリズム状晶として得た。

m.p. 37.0-40.0°C (ref.⁷ 42°C);

$[\alpha]_D^{24} -42.7$ ($c=6.94$, EtOH) [ref.⁷ $[\alpha]_D^{25} -42$ ($c=6.9$, EtOH)];

(Found: C, 71.09; H, 9.41. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 71.39; H, 9.59%).

Tosylhydrazone of 8-Hydroxy-*p*-menth-6-en-2-one **14**

(1)(S)-体

p-トルエンスルホニルヒドラジド (27.1 g, 146 mmol)、(S)-**13** (22.9 g, 136 mmol)、濃塩酸 (数滴)、モレキュラシーブ (4Å, 40 g) の THF (140 ml) 混合物を攪拌下15時間還流した。これをセライト濾過し、残渣をエーテルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残渣を熱トルエンに溶解させ、放置すると(S)-**14** (44.7 g, 98%)が粗結晶として得られた。トルエンより

再結晶を6回行い、純粋な(S)-**14**(29.6 g, 65%)を無色プリズム状晶として得た。

m.p. 141.5-143.0°C;

$[\alpha]_D^{23} +57.7(c=1.00, \text{MeOH})$;

IR ν max (KBr) 3410(s), 3220(m), 3070(m), 1640(w), 1595(m), 1330(s), 1160(s), 1030(s), 810(s), 740(s) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CDCl_3) 1.11(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.74(s, 3H), 2.35(s, 3H), 5.83-6.09(m, 1H), 7.22(d, 2H, $J=9$ Hz), 7.85(d, 2H, $J=9$ Hz);

(Found: C, 60.66; H, 7.16; N, 8.29. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 60.69; H, 7.19; N, 8.33%).

(2)(R)-体

上記と同様にして(R)-**13**より(R)-**14**の粗結晶を収率73%で得た。トルエンより再結晶を3回行い純粋な(R)-**14**を収率58%で無色プリズム状晶として得た。

m.p. 139.5-140.0°C;

$[\alpha]_D^{21} -53.3(c=0.97, \text{MeOH})$;

(Found: C, 60.50; H, 7.17; N, 8.13. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 60.69; H, 7.19; N, 8.33%).

α -Phellandren-8-ol(*p*-Mentha-1,5-dien-8-ol) **7**

(1)(S)-体

メチルリチウムのエーテル溶液(1.42 M, 88.6 ml, 126 mmol)をアルゴン雰囲気下、攪拌しながら-5~0°Cで(S)-**14**(11.1 g, 33 mmol)の無水エーテル溶液(200 ml)に滴下した。室温で2時間攪拌した後、氷冷し、水を加えエーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥し、常圧で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[70 g, *n*-ペンタン-エーテル(3:1)]により精製し、蒸留により(S)-**7**(3.35 g, 67%)を揮

発性無色液体として得た。

b.p.116.0-117.0°C /33 Torr;

n_D^{23} 1.4931;

d_4^{23} = 0.9458;

$[\alpha]_D^{23}$ -161.5(neat);

$[\alpha]_D^{23}$ -198(c=1.06, MeOH);

IR ν max (film) 3410(s), 3050(m), 3000(s), 2950(m), 2890(m), 1660(w), 1450(m), 1375(s), 1260(w), 1210(m), 1165(s), 1130(s), 1105(m), 1040(w), 950(w), 925(m), 915(m), 850(w), 830(m), 795(m), 775(m), 735(m), 730(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (500 MHz, CDCl_3) 1.21(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.72(dt, 3H, J =1.8, 2.0 Hz), 2.08-2.34(m, 3H), 5.45-5.48(br.m, 1H), 5.81(dd, 1H, J =3.2, 10.1 Hz), 5.86(dt, 1H, J =1.8, 10.1 Hz);

^{13}C NMR δ (25 MHz, CDCl_3) 21.0, 24.4, 26.8, 27.4, 44.7, 73.0, 120.2, 127.0, 129.0, 130.9;

MS (70 eV) $m/z(\%)$ 152(0.8, M^+), 150(2), 135(12), 119(9), 94(47), 93(27), 92(14), 91(48), 79(55), 77(38), 59(100);

(Found: C, 77.84; H, 10.57. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 78.90; H, 10.59%);

HR-MS Found 152.1212. Calcd 152.1201.

(2)(R)-体

上記と同様にして(R)-**14**より(R)-**7**を収率48%で得た。

b.p.107.0-109.0°C /33 Torr (ref.⁵ 71-72°C /4 Torr);

n_D^{25} 1.4898 (ref.⁵ n_D^{20} 1.4980);

d_4^{24} = 0.9402 (ref.⁵ d_4^{20} = 0.9497);

$[\alpha]_D^{24}$ +159(neat) [ref.⁵ $[\alpha]_D$ +163.21(neat)];

$[\alpha]_D^{24}$ +208(c=1.32, MeOH);

(Found: C, 77.94; H, 10.55. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 78.90; H, 10.59%);

HR-MS Found 152.1237. Calcd 152.1201.

3,5-Dinitrobenzoate of (R)- α -Phellandren-8-ol [(R)-15]

無水塩化メチレン (90 ml) に (R)-7 (4.86 g, 32 mmol)、トリエチルアミン (26.4 ml)、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン (391 mg, 3.2 mmol)、塩化3,5-ジニトロベンゾイル (37.0 g, 144 mmol) を加え、室温で2日間攪拌した。これを水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 g, ペンゼン) により精製し粗結晶を得た。これをさらにシリカゲルクロマトグラフィー [110 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (7:1)] により精製し (R)-15 (5.6 g) を結晶として得た。これを *n*-ヘキサン-酢酸エチル (15:1) より繰り返し再結晶を行い純粋な (R)-15 (3.46 g, 31%) を黄色針状晶として得た。

m.p. 91.5-93.0°C (ref.⁵ 90-92°C);

$[\alpha]_D^{26} +69.5 (c=0.99, \text{CHCl}_3)$

IR ν max (KBr) 1715(s), 1630(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (60 MHz, CDCl_3) 1.69(s, 6H), 1.74(s, 3H), 1.96-2.48(br.m, 2H), 2.88-3.36(br, 1H), 5.35-5.94(br.m, 3H), 9.06-9.35(m, 3H);

(Found: C, 59.03; H, 5.13; N, 8.10. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 58.95; H, 5.24; N, 8.09%).

Regeneration of (R)-7 from (R)-15

水素化アルミニウムリチウム (1.52 g, 40 mmol) の無水エーテル (100 ml) 懸濁液に (R)-15 (3.46 g, 10 mmol) の結晶を攪拌下 0-5°C で一度に加えた。室温で2時間攪拌した後、0-5°C で水 (1.6 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 ml)、水 (4.8 ml) を順次加えた。室温で30分間攪拌した後、セライト濾過した。残渣をエーテルで洗浄し、濾液を硫酸マグネシウム上乾燥し、常圧で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [20 g, *n*-ペンタン-エーテル (3:1)] により精製し、蒸留により (R)-7 (720 mg, 47%) を無色液体として得た。

b.p. 85.0-90.0°C /45 Torr;

n_D^{25} 1.4914;

d_4^{25} = 0.9592;

$[\alpha]_D^{25}$ +157(neat);

$[\alpha]_D^{24}$ +198(c=1.00, MeOH).

元の (R)-**7** の $[\alpha]_D$ 値と比較して上昇は全く認められなかった。

Determination of the enantiomeric purity of 12b by HPLC analysis

下記の条件で **12b** の鏡像体を HPLC 分析した結果、以下のようになった。

(1) (2*RS*, 4*S*)-体

(2*R*, 4*R*)-体 : R_t = 9.68 min (<0.2%)、(2*S*, 4*S*)-体 : R_t = 11.43 min (87.7%)

(2) (2*RS*, 4*R*)-体

(2*R*, 4*R*)-体 : R_t = 9.71 min (94.2%)、(2*S*, 4*S*)-体 : R_t = 11.43 min (0.16%)

従って、光学純度は (2*RS*, 4*S*)-体が 99.5% e.e.、(2*RS*, 4*R*)-体が 99.7% e.e. であると決定した。

Column: CHIRALCEL OD (4.6 mm ϕ x 25 cm; DAICEL Chemical Industries, Ltd.);

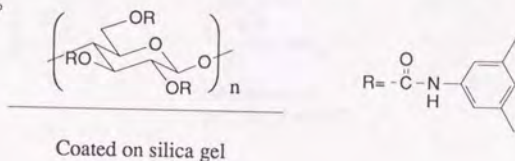
Solvent: *n*-Hexane—2-Propanol (9:1);

Flow rate: 0.5 ml/min;

Detector: UV 254 nm.

引用文献

1. R. M. Silverstein, J. O. Rodin, D. L. Wood, *Science*, **154**, 509 (1966).
2. W. Francke, M. -L. Pan, J. Bartels, W. A. König, J. P. Vité, S. Krawielitzki, U. Kohnle, *J. Appl. Entomol.*, **101**, 453 (1986).
3. D. M. Light, "Chemoreception in the bark beetle *Ips paraconfusus* (Coleoptera:Scolytidae)", (doctoral dissertation), Dept. of Entomology, Univ. of California, Davis (1980).
4. H. D. Pierce, Jr., J. E. Conn, A. C. Oehlschlager, J. H. Borden, *J. Chem. Ecol.*, **13**, 1455 (1987).
5. Z. G. Isaeva, B. A. Arbuzov, V. V. Ratner, I. P. Povodyreba, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 466 (1965). [Chem. Abstr., **63**, 633g (1965)].
6. T. Kitahara, H. Kurata, T. Matsuoka, K. Mori, *Tetrahedron*, **41**, 5475 (1985).
7. G. Büchi, H. Wüest, *J. Org. Chem.*, **44**, 546 (1979).
8. シリカゲル上にセルロース誘導体をコーティングさせた担体を用いている。



9. W. G. Dauben, M. E. Lorber, N. D. Vietmeyer, R. H. Shapiro, J. H. Duncan, K. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4672 (1968).
10. R. H. Shapiro in *Organic Reactions* (W. G. Dauben, Ed.), vol. 23, p. 405, John Wiley, New York 1976.
11. K. Mori, Y. Igarashi, *Liebigs Ann. Chem.*, 93 (1988).

第三章

Persoonsのペリプラノン- A の転位生成物である PA 22-VII のラセミ体の合成

序

1974年に Persoonsらはワモンゴキブリ (*Periplaneta americana*) の性フェロモンとして2種類の活性な物質を単離し¹、ペリプラノン- A、ペリプラノン- B と命名した²。後者の推定構造^{1,3,4}は多くの合成により相対構造⁵⁻⁹、絶対構造 $[(+)\text{-}1]$ ¹⁰⁻¹³とも確定された(図1)。しかし化学的に不安定なペリプラノン- A の構造は不明のま

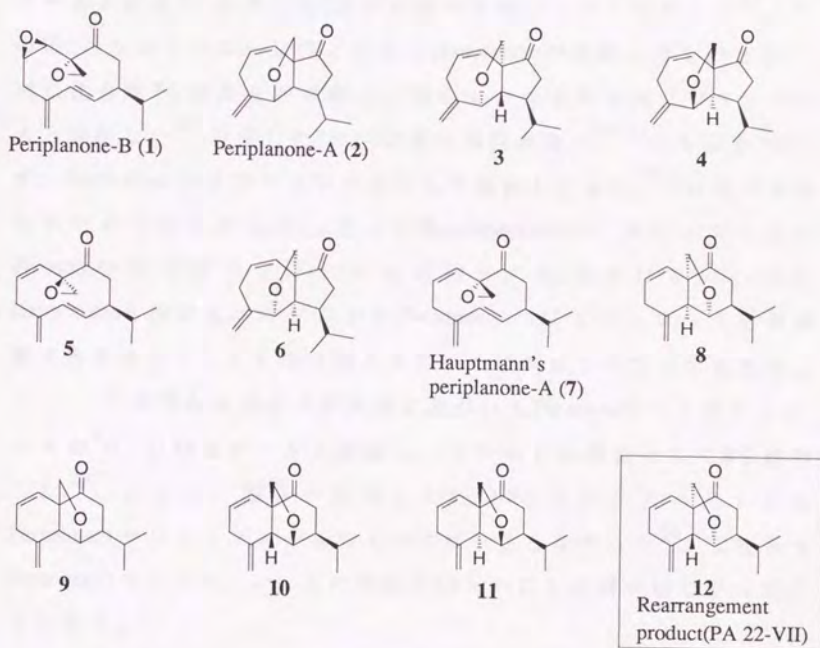


Fig.1. Periplanone-B and Periplanone-A.

までであった。Persoonsらによりはじめに提出されたペリプラノン-Aの推定構造^{2^{14,15}}に対して、志津里らが2つのヒドロアズレノン(±)-**3**¹⁶と(±)-**4**¹⁷を合成したがどちらのスペクトルもPersoonsが単離したものの¹⁵とは異なるものであった。Macdonaldらは彼らが合成した(±)-**5**が活性を示すと思われたことからペリプラノン-Aの構造は**5**であると主張した¹⁸。また彼らは、Persoonsが単離したフェロモンの構造は、**5**が渡環環化したと思われる**6**ではないかと考えた¹⁸。しかしながら後に合成された(±)-**5**の活性が極めて弱いことが明らかになった^{19,20}。従って**5**もペリプラノン-Aではあり得なかった。

一方Hauptmannらはワモンゴキブリから**7**を単離しペリプラノン-Aと命名し、合成した(±)-**7**が活性を持つことを確認した²¹。その後、ペリプラノン-B(**1**)とともにHauptmannが単離したものと全く同じ化合物**7**を西野らが単離し、彼らもまたそれをペリプラノン-Aと呼称した²²。合成した(±)-**7**は高い活性を持つ¹⁹⁻²¹にもかかわらず、Persoonsがペリプラノン-Aとして報告したものの¹⁵とは全く異なるスペクトルを示した。従ってHauptmannのペリプラノン-AはPersoonsのペリプラノン-Aとは同一のものではない。またHauptmannも西野もゴキブリからPersoonsのペリプラノン-Aを再単離できなかったことを付け加えておかねばならないであろう。

志津里らは分子力学計算に基づいてPersoonsのペリプラノン-Aの¹H NMRデータを解析し、その正しい構造として**8**を提唱した²³。しかし、彼らが合成した(±)-**8**のNMRスペクトルはPersoonsのペリプラノン-Aのものには一致しなかった²⁴。すなわちPersoonsのペリプラノン-Aの構造を明らかにした研究はなかったことになる。

筆者らはこの問題に取り組むにあたり次のような戦略を計画した。(1) Hauptmannのペリプラノン-A [(±)-**7**]の効率のよいエナンチオ選択的合成法を確立し、**7**の反応性の研究を可能にする。(2)

Persoonsのペリプラノン-Aは化学的に不安定であることが報告されているので、その安定な転位生成物 **12** を合成し Persoonsの構造研究の少なくとも一部を確認する。(3) Hauptmannのペリプラノン-A (7) が真のフェロモンであると仮定して、Persoonsのペリプラノン-Aへの転位の可能性を検証する。以上のような方針に従って研究が開始されたが、筆者は(2)の安定な転位生成物 **12** の合成に関与したので、その結果についてここで論ずる。なお(1)と(3)に関する研究結果は後述する。

1978年のPersoonsの報告によると不安定なペリプラノン-Aは、安定で生物学的に不活性な転位生成物(コードネーム PA 22-VII)を与える¹⁴。事実、2週間 0℃で保存すると50%のペリプラノン-AがPA 22-VIIへと変化してしまった¹⁴。また-20℃でさえも転位が起こることが観察された¹⁵。転位生成物の構造は**9**であると推定され¹⁴、後に**10**のような立体構造が提出された¹⁵。Macdonaldらは(±)-**11**を合成し、PA 22-VIIとして報告されている¹H NMRデータと比較した¹⁸。その結果転位生成物PA 22-VIIの構造は**12**であると新たに推定された¹⁸。また同様の結論が志津里らによっても得られていた²³。そこでその推定を確認するために**12**の合成を行うこととした。

合成計画

転位生成物である PA 22-VII(**12**)は生理活性を持たないことが判明していたため^{14,15}、相対立体配置を決定すれば目的は達成されることになる。すなわち光学活性体を合成する必要性はない。従ってラセミ体の合成を前提として合成計画を立てた(図2)。

目的物(±)-**12**の非共役ジエン系はそれぞれの二重結合を導入する時機あるいは方法により、二重結合が異性化する可能性があるため、より危険の少ない方法を考慮し前駆体として **A** を想定した。**A** のケトール構造は、必要とされる三環性構造を正しい立体化学で備えた鍵中間体であるエノン **B** より合成可能であると考えた。エノン **B** は、**C** を経て三環性構造を構築した後適当な段階で *i*-プロピル基を共役付加させることにより得られると予想された。ジケトエステル **C** は 1,3-ブタジエンとキノン **D** との Diels-Alder 反応により得られることが既知²⁵であり、また **B** へ変換するにあたり必要な官能基をすべて有したものである。

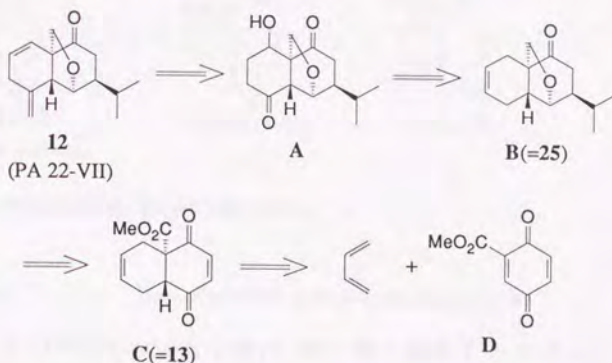
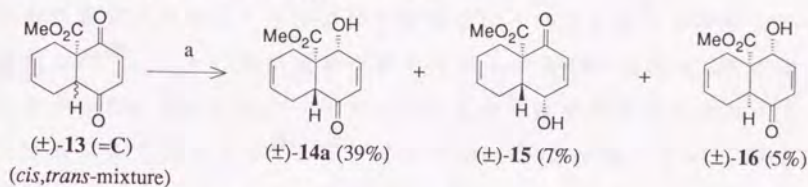


Fig.2. Synthetic plan of (±)-PA 22-VII.

合成

Diels-Alder付加物(±)-**13**(*cis,trans*-混合物)はアセトニトリル中 0℃で四塩化スズを触媒として反応を行うと *cis*-体と *trans*-体が4:1の比で得られることがKojimaらにより報告されていた²⁵。筆者はこの反応を室温で行うことにより *cis:trans*比を1:1.2へと目的とする *trans*-**13**の生成比を高めることができた。四塩化スズを用いずに高圧下で反応を行うと *cis*-**13**が生成せずに構造未確認の異常生成物を与えた²⁶。また混合物**13**を通常のシリカゲルクロマトグラフィーにより分離することはできなかった。*trans*-**13**が望ましいものであるから、混合物**13**を塩基と処理することにより *cis*-**13**を *trans*-**13**へと異性化させようと考えた。塩基としてアルミナ(Al_2O_3)、炭酸カリウム(K_2CO_3)、ナトリウムメチラート(NaOMe)、トリエチルアミン(Et_3N)などを試みたがいずれも *cis*-**13**が塩基性条件下で分解しやすいためにうまくいかなかった。ゆえにルイス酸触媒Diels-Alder反応により得た**13**(*cis,trans*-混合物)をそのまま使用せざるを得なかった。



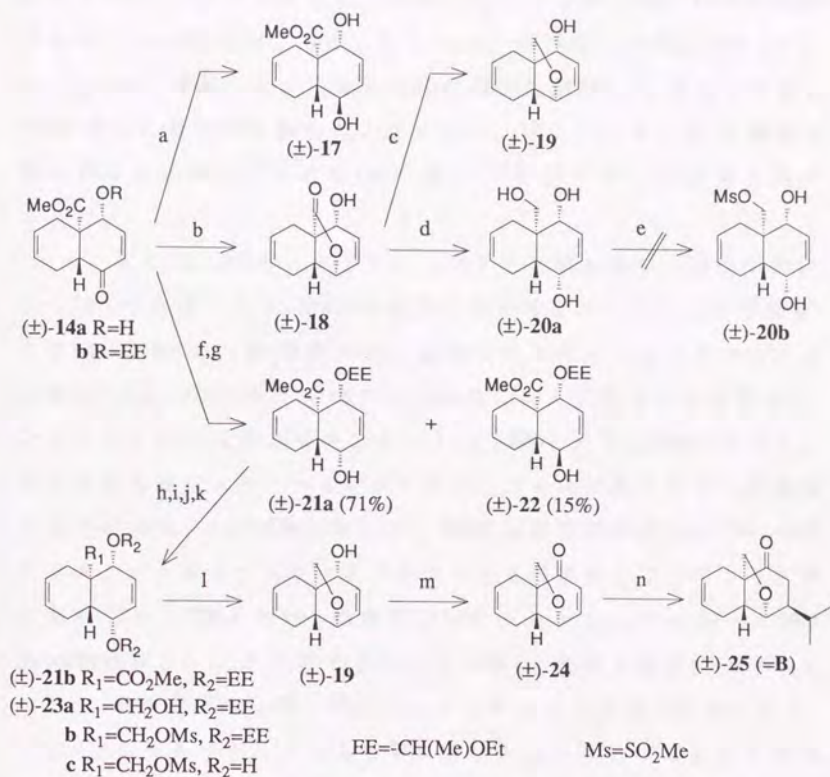
Reagents: (a) $\text{LiAl}(\text{O}i\text{-Bu})_3\text{H}$, THF, 0-5°C.

Fig.3. Reduction of Diels-Alder adduct (±)-**13**.

(±)-**13**(*cis,trans*-混合物)を**25**(= **B**)へ変換するためにまず問題となるのが如何にして *trans*-縮環二環性中間体を得るかという点である。**13**(*cis,trans*-混合物)を水素化リチウムトリ-*t*-ブトキシアルミニウムにより還元したところ結晶性の(±)-**14a**が主生成物として39%収率で得られた(図3)。これはクロマトグラフィーと再結晶により他の

2つの生成物(±)-**15**(収率7%)、(±)-**16**(推定構造式²⁷、収率5%)から容易に分離された。主生成物(±)-**14a**の構造は対応するアセタートの¹H NMRにおいてアセタートの付け根のプロトン(CHOAc)と核間位のプロトンとの間にカップリングが観察されなかったことと、**14a**を二酸化マンガンにより酸化すると元の *trans*-**13**に戻ることでより推定した。また実際に**14a**が(±)-**25**へと変換されたことでより推定構造が正しかったことが確認された。

次に必要とされる変換が**14a**のカルボニル基の α -水酸基への還元であり、それによって鍵中間体(±)-**25**の α -配向のテトラヒドロフラン環構築のための足掛りができるわけである。**14a**を塩化セリウム(III)存在下に水素化ホウ素ナトリウムにより還元すると望ましくない β -水酸基を持つ(±)-**17**が選択的に得られた。一方、**14a**に水素化トリ β -ブチルホウ素リチウム(L-Selectride[®])による還元を行うとラクトン(±)-**18**を与えたので、(±)-**19**への変換を試みた。すなわち**18**を水素化ジ β -ブチルアルミニウムによりラクツールとした後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の存在下にトリエチルシランにより還元した²⁸。しかし副生成物が多く目的とする**19**の収率は10%に満たなかった。**18**をTHF-メタノール混合溶媒中水素化ホウ素ナトリウムにより還元する²⁹とトリオール(±)-**20a**が生成したが、**20a**を選択的にメシル化して(±)-**20b**を得ることはできなかった。最終的にこの問題を解決するためには**14a**の水酸基をエチルビニルエーテル(以下EEエーテル)として保護しなければならなかった。それにより塩化セリウム(III)存在下の水素化ホウ素ナトリウム還元で生成物を(±)-**21a**(71%)と(±)-**22**(15%)の混合物として得ることができた。**21a**と**22**はシリカゲルクロマトグラフィーにより容易に分離可能であった。主生成物の構造を(±)-**21a**であるとした根拠として次の2点が挙げられる。(1)(±)-**21a**はアキシアル配向の水酸基のために、(±)-**22**より極性が小さい。(2)IRスペクトルにおいて 3490 cm^{-1} に鋭



Reagents: (a) $NaBH_4$, $CeCl_3$, $MeOH$, $0-5^\circ C$; (b) $LiB(s-Bu)_3H$, THF , $-78^\circ C$; (c) (i) $DIBAL$, Toluene, $-78^\circ C$; (ii) Et_3SiH , $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; (d) $NaBH_4$, THF , $MeOH$, reflux; (e) $MsCl$, $DMAP$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0-5^\circ C$; (f) Ethyl vinyl ether, $PPTS$, CH_2Cl_2 , r.t. (quant.); (g) $NaBH_4$, $CeCl_3$, THF , $0-5^\circ C$; (h) Ethyl vinyl ether, $PPTS$, CH_2Cl_2 , r.t. (77%); (i) $LiAlH_4$, Et_2O , $0^\circ C$ -r.t. (87%); (j) $MsCl$, Py , CH_2Cl_2 , $DMAP$, $0-5^\circ C$; (k) $PPTS$, $MeOH$, $40-45^\circ C$; (l) 2.5% $NaOMe$ in $MeOH$, r.t.- $40^\circ C$ (81% in 3 steps); (m) $(COCl)_2$, $DMSO$, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$ then Et_3N , $-20^\circ C$ (92%); (n) $i\text{-PrMgI}$, $CuCN$, Et_2O , $-78-0^\circ C$ (75%).

Fig.4. Synthesis of the tricyclic intermediate $(\pm)\text{-25}$.

いOHの吸収と、 1710 cm^{-1} に $\nu_{\text{C=O}}$ 由来の吸収が観測されたことより水酸基(OH)とメトキシカルボニル基(CO_2Me)との間に分子内水素結合があることは明らかである。ところで、異性体(±)-**22**は 1725 cm^{-1} に $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収を示した。ゆえに還元を選択性が**14a**の水酸基を保護し**14b**に変えただけで逆転したことになる。望ましくない β -水酸基を持つ**22**はSwern酸化³⁰により**14b**へ戻すことができ、再利用可能であった。

次に(±)-**21a**の、テトラヒドロフラン環を持つ三環性中間体(±)-**19**への変換である。**21a**の水酸基を再びE E エーテルとして保護して(±)-**21b**とした後(収率77%)、水素化アルミニウムリチウムにより還元し(±)-**23a**を得た(収率71%)。**23a**はDMA P触媒下に塩化メタンスルホニルと反応させメシラート(±)-**23b**とした。**23b**のE E エーテルの脱保護はメタノール中

-トルエンスルホン酸ピリジン塩触媒により行われ、(±)-**23c**を与えた。**23c**の三環性中間体(±)-**19**への環化はメタノール中ナトリウムメチラートと処理することにより円滑に進行した。**23a**より**19**への収率は81%であった。アルコール**19**はSwern酸化により α, β -不飽和ケトン(±)-**24**へと変換された(収率92%)。

鍵中間体(±)-**25**(= **B**)はエーテル中シアン化銅(I)存在下にヨウ化*n*-プロピルマグネシウムを**24**に共役付加させることにより得ることができた。すなわち予想した通り試薬のアキシャル面からの攻撃が優先し β -付加物(±)-**25**が主生成物として75%の収率で生成した(図4)³¹。異性体である α -付加物は5%以下の収率であった。主生成物の構造はX線結晶解析により間違いなく(±)-**25**であることが判明した。SHEL XS 86を用いて構造は解析され、最終的に $R=0.042$ 、 $R_w=0.065$ であった。(±)-**25**のORTEP図を図5に示す³²。

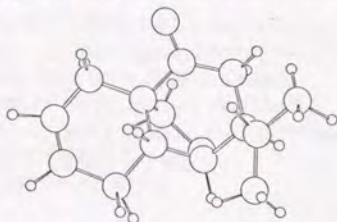
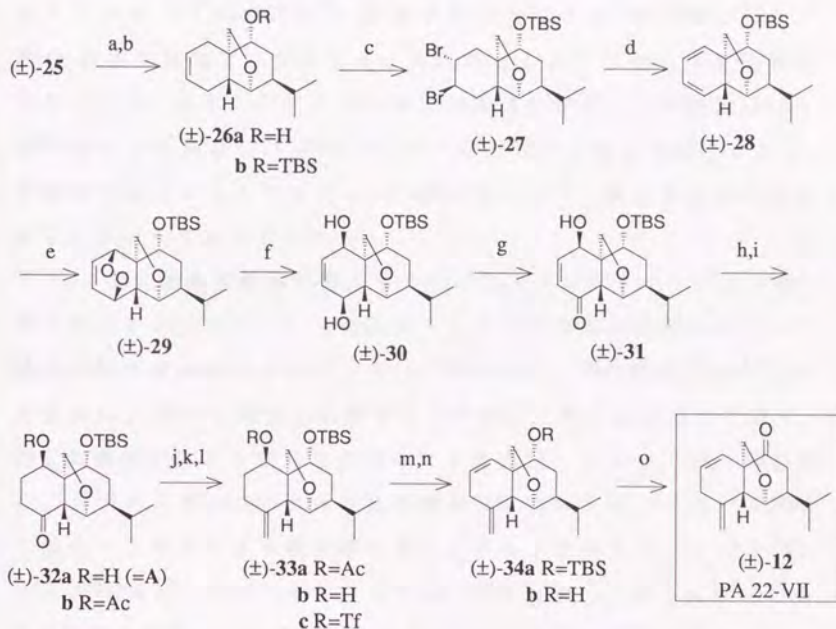


Fig.5. The molecular structure of (±)-**25**.

三環性鍵中間体(±)-**25**への経路が確立されたので、**25**のシクロヘキセン環の修飾によるケトール **A**(= **32a**)を経由する PA 22-VII (=**12**)への変換が残された作業である。**A**をメチレン化した後、脱水化することにより(±)-**12**の非共役ジエン系を構築するのがより確実であろうと考えたわけである(図6)。



TBS=Si(Me)₂*t*-Bu

Tf=SO₂CF₃

Reagents: (a) Li, NH₃, THF, *t*-BuOH, -78-0°C (91%); (b) TBSOTf, 2,6-Lutidine, CH₂Cl₂, 0-5°C (quant.); (c) C₅H₅N·HBr₃, THF, 0-5°C (quant.); (d) DBU, acetone, HMPA, 40-45°C; (e) O₂, *hν*, Methylene blue, MeOH, 5-10°C; (f) LiAlH₄, THF, 0-5°C (15% in 3 steps); (g) MnO₂, CHCl₃, r.t. (83%); (h) H₂, 10% Pd/C, EtOH, r.t. (99%); (i) Ac₂O, Py, CH₂Cl₂, DMAP, r.t. (98%); (j) Ph₃PMeBr, *n*-BuLi, DME, 0°C-r.t. (56%); (k) MeLi, Et₂O, 0-5°C (94%); (l) TfCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C-r.t.; (m) DBU, PhH, 70°C (78% in 2 steps); (n) (*n*-Bu)₄NF, THF, r.t. (quant.); (o) PDC, CH₂Cl₂, MS 3A, r.t. (81%).

Fig.6. Synthesis of (±)-**12** (PA 22-VII).

従ってここでもまず要求されることが**25**から**A**の合成である。
後の各反応条件を考慮し、**25**のカルボニル基($C=O$)は保護することとした。すなわち**25**をt-ブチルアルコールをプロトン源としてTHF中リチウム/アンモニアにより還元した後(収率91%)、生成するアルコール(±)-**26a**を2,6-ルチジン/塩化メチレン中t-ブチルジメチルシリルトリフラート(TBSOTf)³³と処理することにより(±)-**26b**とした。**26b**を過臭化臭化ピリジニウムと反応させるとジプロミドを定量的に与えたが、臭素のジアキシャル付加機構を考慮し立体構造は(±)-**27**であろうと推定した。**27**をアセトン-HMPA混合溶媒中DBUと処理することによりジエン(±)-**28**を得たが³⁴、構造未確認の副生成物をわずかに含んでいた。

28に酸素官能基を導入するために、タングステンランプ照射下にメチレンブルーを光増感剤として一重項酸素を**28**のジエンに協奏付加させendo-ペルオキシド(±)-**29**を得た。**29**の構造は分子のより空いたβ-面から酸素が攻撃すると予想して得られたものである。**29**を水素化アルミニウムリチウムにより還元しジオール(±)-**30**を得た。ジプロミド(±)-**27**からの総収率は15%であった。ジオール**30**は二酸化マンガンにより選択的に酸化されヒドロキシケトン(±)-**31**を与えた(83%)。endo-ペルオキシド(±)-**29**を直接(±)-**31**へ異性化しようと試みたがうまくいかなかった。(±)-**31**の構造は対応するアセタートを¹H NMRにより解析して確認した。すなわちアセチル基の付け根のプロトン($CHOAc$)と核間位のプロトンとの間にカップリングが観測されなかった(実験の部を参照)。**31**をパラジウム/炭素を触媒として接触水素化を行い(±)-**32a**(= **A**)を収率99%で得た。

次に(±)-**32a**のカルボニル基をメチレン基へと変換しなければならない。**32a**に対してTHF中Wittig試薬 $Ph_3P=CH_2$ と反応を行うと目的とする(±)-**33b**の収率は30%以下であった。オレフィン化反応試薬である $TMSCH_2CeCl_2$ ³⁵と $Cp_2TiCH_2 \cdot ZnI_2$ ³⁶を試みたがどちらも良い

結果を与えなかった。しかしながら(±)-**32a**の水酸基をアセタート(±)-**32b**として、**32b**をDME中 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ とWittig反応を行い収率を56%までわずかであるが改善することができた。(±)-**33a**の脱保護はメチルリチウムと処理することにより行われた(収率94%)。

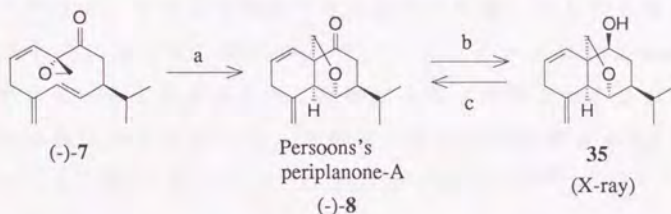
(±)-**33b**の脱水はBurgess試薬($\text{MeOCON}^-\text{SO}_2\text{N}^+\text{Et}_3$)³⁷によっても可能であったが、収率が10~89%と再現性に問題があった。次の方法がより再現性もあり効率も高かった。すなわち(±)-**33b**をまずトリフラート(±)-**33c**へ変換した後、DBUと処理することにより(±)-**33b**より総収率78%で(±)-**34a**を得た。**34a**の脱シリル化をフッ化テトラ n -ブチルアンモニウムを用いて行いアルコール(±)-**34b**とし、PDC酸化³⁸により、融点118.0-118.5℃の(±)-**12**を得た(収率81%)。¹H NMRスペクトルと質量スペクトルを図8、9に示す。PersoonsのPA22-VIIとして報告されているものに完全に一致している³⁹。

結論

今回の(±)-**12**の合成によってPA 22-VIIの構造が、Macdonaldら¹⁸、志津里ら²³により推定されていた**12**であることを明らかにし、生物活性を持たないことを確認した⁴⁰。またPA 22-VIIに関する限りはPersoonsによるワモンゴキブリの性フェロモンの副成分についての研究は正しかったことになる。さて、ここでPersoonsのペリプラノン-Aの構造を決定するに到った桑原らの研究⁴¹について簡単に触れることとする。Persoonsの博士論文⁴²を含めてペリプラノン-AとBの単離に関する報告^{1-4,14,15,21,22}を詳細に調べると、Persoonsらがペリプラノン-Aを最終的にGLCにより精製していた^{14,15,42}のに対してHauptmannらはサンプルをそのような高温には触れさせずHPLCにより精製していたことがわかった²¹。これはPersoonsのペリプラノン-AがHauptmannのペリプラノン-Aの熱転位生成物である可能性を示唆している。同様の推測が西野ら²²とHauptmannら⁴³によってもなされていた。この疑問を解くためにまずはじめに桑原らが試みたことは、合成したHauptmannのペリプラノン-A [(−)-**7**]を3%OV-17を充填したカラムで180℃でGC-MS分析することであった⁴¹。ガスクロマトグラムは2つの主なピークを与えた。質量スペクトルにおいてより大きいピークの方は(−)-**7**自身に由来するものであったが、保持時間のより長いもうひとつのピークはPersoonsがペリプラノン-Aとして報告しているもの^{14,15}に極めて類似したスペクトルを示した。分解生成物を単離するために80mgの(−)-**7**をGLCにより熱分解を行った(カラム:3% OV-17, 2m x 6mm. インジェクション 260℃. キャリアガス N₂, 45 ml/min)。この条件下では分解は非常に効率的に進行した。TLCにより精製し、分解生成物を71%の収率で単離した。その¹H NMRスペクトルはPersoonsのペリプラノン-Aのものと一致した。さらにIRスペクトルもPersoonsのペリプラノン-Aのもの⁴²と全く同一であった。ゆえにHauptmannのペリプラノン-Aの

熱分解により得られた主生成物が Persoons の ペリプラノン-A であったことになる。

熱分解生成物の構造解明は次のように行われた(図7)。熱分解生成物を水素化ホウ素ナトリウムにより還元すると結晶性のアルコールを与え、その構造はX線結晶解析により**35**であることが判明した。**35**はSwern酸化により再び熱分解生成物(=Persoonsのペリプラノン-A)へと再生された。従ってPersoonsのペリプラノン-Aの構造は最終的に**8**であると決定された。これは志津里らによりすでに



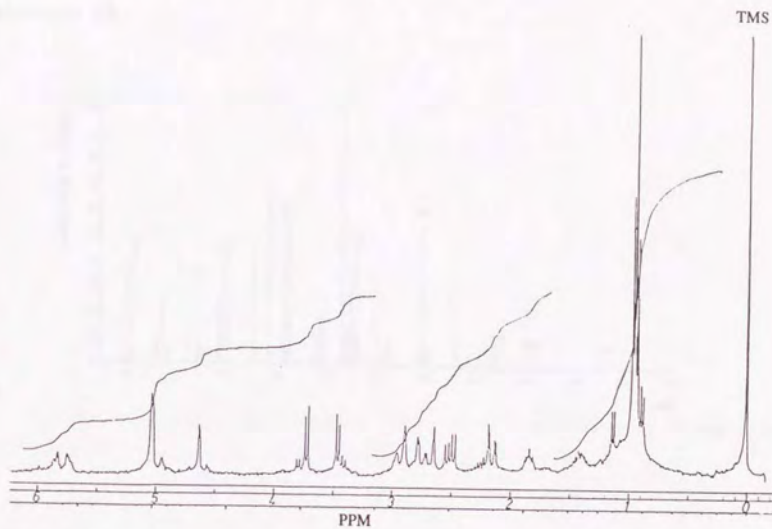
Reagents: (a) 220°C (77%); (b) NaBH₄, MeOH, -10°C (80%); (c) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -60°C-r.t. (87%).

Fig.7. Structure elucidation of Persoons's periplanone-A.

推定されていた構造である²³。すなわち分子力学計算による志津里の構造解析は正しかったことになる。しかしながら前述したように(±)-**8**の合成に関する志津里らの報告によると、その¹H NMRスペクトルはPersoonsのペリプラノン-Aのものとは異なるものであった²⁴。桑原らの構造決定は疑問をはさむ余地のないものであることから、志津里の結果は合成の過程においてなんらかのあいまいな部分があり、そのためにおそらくは(±)-**8**の異性体を得てしまったのではないかと考えられる。熱分解生成物をTLCにより精製したPersoonsのペリプラノン-A [(−)-**8**]はPersoonsが報告していたように10⁻³ μgで活性を示した。しかしながら純粋な結晶**35**のSwern酸化によ

り得た純粋な(-)-**8**は10 μ gでさえも不活性であった。TLCにより精製しただけの(-)-**8**は300MHz ^1H NMR上でさえもみかけ上純粋であったことは付記しなければならないであろう。生物活性試験は微量に混入している(-)-**7**を検知するほど感度が高いものであったわけで、従ってPersoonsらにより報告されている(-)-**8**のフェロモン活性¹⁴は微量の(-)-**7**または(-)-**1**の混入に起因していると思われる。(-)-**8**の安定性に関しては、**8**は不安定で次第にPA 22-VII(**12**)へ変化してしまうというPersoonsの観察¹⁴とは対照的に安定であった。サンプル中のなんらかの不純物がある変化を促進したものと考えられる。以上のことより、Persoonsのペリブラノン-AはHauptmannのペリブラノン-Aに由来する人工産物であると結論した。なお、フェロモン活性は持たなかった。その後、命名法が改訂され**7**はペリブラノン-A、**8**はイソペリブラノン-Aとされた^{44,45}。

a) natural PA 22-VII **12** (300 MHz, CS₂).



b) (±)-**12** (300 MHz, CS₂).

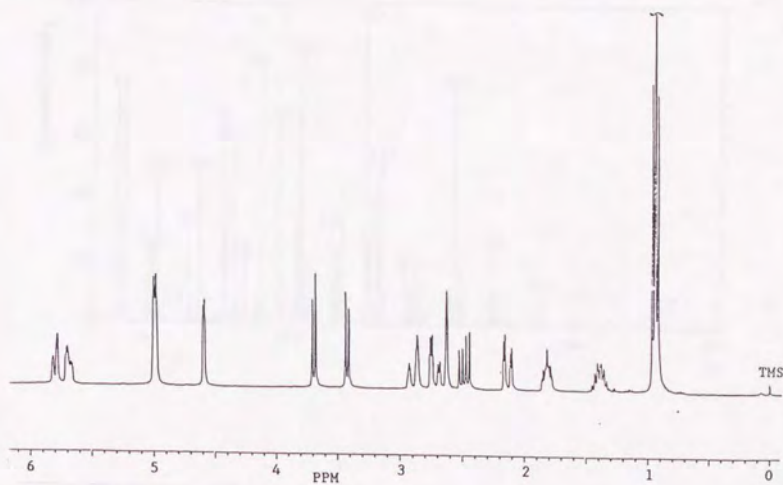
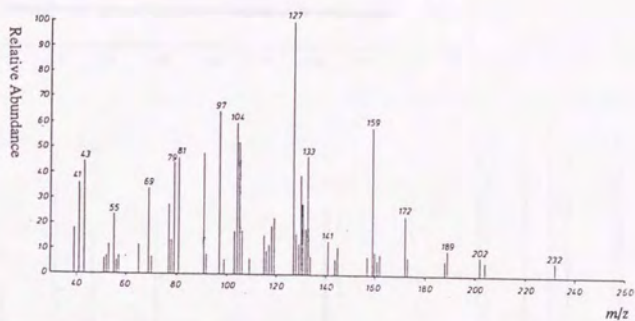


Fig.8. ¹H NMR spectra of (a) natural PA 22-VII **12** and (b) synthetic (±)-**12**.

a) natural **12**



b) (\pm)-**12**

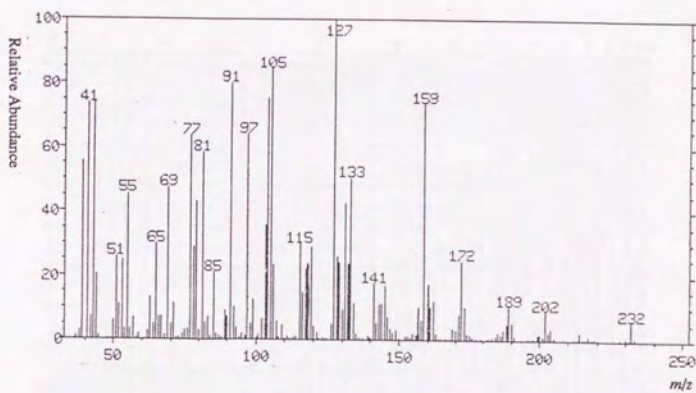
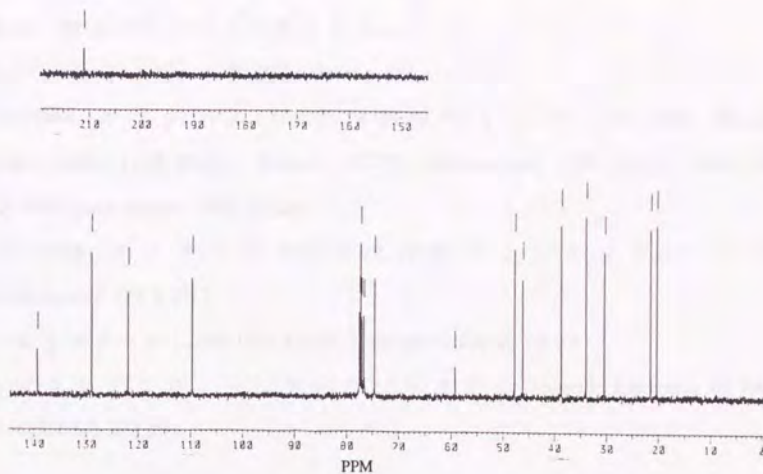


Fig.9. MS of (a)natural **12** and (b)(\pm)-**12**.

a) ^{13}C NMR spectrum of (\pm) -**12** (75 MHz, CDCl_3).



b) IR spectrum of (\pm) -**12**.

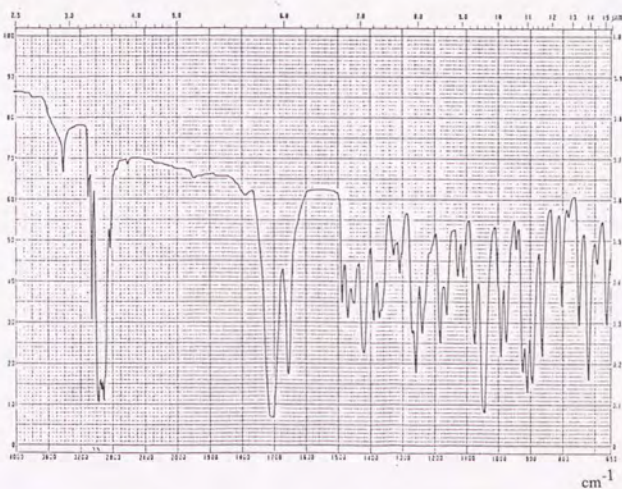


Fig.10. ^{13}C NMR (a) and IR (b) spectra of (\pm) -**12**.

実験の部

融点: 補正されていない値である。

IR スペクトル: Jasco A-102 spectrometer.

^1H NMR スペクトル (TMSを内部標準とした): Jeol JNM FX-100 spectrometer (100 MHz), Bruker AC-300 spectrometer (300 MHz), Jeol JNM GX-400 spectrometer (400 MHz).

^{13}C NMR スペクトル (TMSを内部標準とした): Bruker AC-300 spectrometer (75 MHz).

マスマスペクトル: Jeol JMS DX-303 spectrometer at 70 eV.

クロマトグラフィーに用いたシリカゲル: Merck Kieselgel 60 (Art. 7734); 0.63-0.200 mm.

(4R*,4aS*,8aR*)-4,4a,5,8-Tetrahydro-4-hydroxy-4a-methoxycarbonyl-1(8aH)-naphthalenone **14a**

(±)-**13**は既知の方法²⁵に従い調製した。(±)-**13**(*cis:trans*=1:1.2, 105.0 g, 0.477 mol)の無水THF溶液(2000 ml)に攪拌下0-5℃でLiAl(O*t*-Bu)₃H(125.0 g, 0.492 mmol)を少しずつ加えた。同温度で2時間攪拌した後、溶液が中性を示すまで希塩酸を加えた。これをセライト濾過し、残渣をTHFで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[1.1 kg, *n*-ヘキサン-酢酸エチルーメタノール(20:10:1)]により精製し、無色粘性液体**16**(5.8 g, 5%)、無色結晶**15**(8.3 g, 7%)、黄色粘性液体**14a**(約60 g)を得た。ベンゼン-*n*-ヘキサンより結晶化を行い**14a**(41.7 g, 39%)を無色結晶として得た。*i*-プロピルアルコールより再結晶を行い分析用サンプルを無色葉状晶として得た。

m.p. 89.0-90.0℃;

IR ν max (KBr) 3520(s), 3460(s), 3230(s), 3060(w), 1720(s), 1690(s), 1670(s), 1660(m), 1640(w), 1085(m), 1050(m), 730(w), 685(m) cm⁻¹;

¹H NMR δ (100 MHz, d₅-pyridine) 2.18-2.96(m, 3H), 3.15-3.95(m, 2H), 3.55(s, 3H), 4.95(br.s, 1H), 5.76(m, 2H), 6.28(dd, 1H, *J*=3.0, 10.5 Hz), 6.91(dd, 1H, *J*=2.5, 10.5 Hz);

(Found: C, 65.03; H, 6.36. Calcd for C₁₂H₁₄O₄: C, 64.85; H, 6.35%).

Acetate of **14a**

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) 2.15(s, 3H), 2.21(dm, 1H, *J*=20.0 Hz), 2.52(dm, 1H, *J*=20.0 Hz), 2.69(dd, 1H, *J*=5.5, 10.5 Hz), 2.90(dd, 1H, *J*=5.5, 16.0 Hz), 3.66(s, 3H), 5.66(dm, 1H, *J*=10.2 Hz), 5.69(dm, 1H, *J*=10.2 Hz), 5.88(dd, 1H, *J*=2.0, 2.5 Hz, AcOCH), 6.16(dd, 1H, *J*=2.5, 10.4 Hz, CH=CHC=O), 6.45(dd, 1H, *J*=2.0, 10.4 Hz, CH=CHC=O).

(4R^{*},4aS^{*},8aR^{*})-4-(1-Ethoxy)ethoxy-4,4a,5,8-tetrahydro-4a-methoxycarbonyl-1(8aH)-naphthalenone **14b**

14a(41.7 g, 0.188 mol)の無水塩化メチレン(300 ml)溶液に

-トルエンスルホン酸ピリジニウム(1 g, 0.004 mol)、エチルビニルエーテル(25.2 g, 0.349 mol)を室温で加えた。室温で6時間攪拌した後、塩化メチレン溶液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[300 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(4:1-3:1)]により精製し、**14b**(57.0 g, 定量的)を無色液体として得た。(このものは室温に放置しておくとき結晶となった。)

$n_D^{21.0}$ 1.4959;

IR ν max (film) 3040(w), 2990(w), 1720(s), 1685(s), 1650(w), 1210(s), 1060(s), 810(m), 720(m), 675(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 1.21 and 1.23 (each t, total 3H, $J=7.5$ Hz), 1.36 and 1.37(each d, total 3H, $J=5.5$ Hz), 1.98-2.72(4H, m), 3.13(d, 1H, $J=15.0$ Hz), 3.61(s, 3H), 3.63 and 3.64(each dq, total 2H, $J=7.5, 10.5$ Hz), 4.54 and 4.57(each dd, total 1H, $J=2.5, 2.5$ Hz), 4.89(q, 1H, $J=5.5$ Hz), 5.68(s, 2H), 6.09(ddd, 1H, $J=2.5, 2.5, 10.5$ Hz), 6.63(ddd, 1H, $J=2.0, 2.5, 10.5$ Hz);

(Found: C, 65.22; H, 7.53. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 65.29; H, 7.53%).

(1S^{*},4R^{*},4aS^{*},8aR^{*})-4-(1-Ethoxy)ethoxy-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1-hydroxy-4a-methoxycarbonylnaphthalene **21a** and its (1R^{*})-isomer **22**

14b(46.0 g, 0.156 mol)のTHF(800 ml)溶液に攪拌下室温で塩化セリウム(III)七水和物(69.6 g, 0.188 mol)を加えた。これに攪拌下0-5℃で水素化ホウ素ナトリウム(6.64 g, 0.175 mol)を少しずつ加えた。同温度で1時間攪拌した後、酢酸(20 ml)を滴下した。次にこれを氷-炭酸水素ナトリウム水溶液-エーテルに注ぎエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄

し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(630 g)により精製した。*n*-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)により溶出し**21a**(32.9 g, 71%)を無色液体として得た。さらに同一溶媒系(1:1)により溶出し**22**(7.1 g, 15%)を無色液体として得た。

21a:

$$n_D^{20.5} \quad 1.4891;$$

IR ν max (film) 3490(sh.s), 3050(m), 3000(s), 1710(s), 1655(w), 1220(s), 1135(s), 1075(s), 720(m), 670(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 1.19 and 1.21(each t, total 3H, $J=7.5$ Hz), 1.30 and 1.32(each d, total 3H, $J=5.5$ Hz), 1.80-2.65(m, 4H), 3.11(dm, 1H, $J=16.0$ Hz), 3.40-3.77(m, 2H), 3.69 and 3.70(each s, total 3H), 4.07 and 4.10(each dd, total 1H, $J=2.5, 2.5$ Hz), 4.22 and 4.33(each d, total 1H, $J=4.0$ Hz), 4.82 and 4.85(each q, 1H, $J=5.5$ Hz), 5.52-5.85(m, 3H), 6.01(dm, 1H, $J=10.0$ Hz);

(Found: C, 64.89; H, 8.18. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C, 64.85; H, 8.16%).

22:

$$n_D^{20.5} \quad 1.4899;$$

IR ν max (film) 3440(s), 3040(m), 2990(m), 1725(s), 1655(w), 1205(s), 1100(s), 730(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 1.18 and 1.20(each t, total 3H, $J=7.5$ Hz), 1.29 and 1.30(each d, total 3H, $J=5.5$ Hz), 1.72-2.13(m, 3H), 2.51(m, 1H), 3.07(dm, 1H, $J=15.0$ Hz), 3.38-3.85(m, 2H), 3.65(s, 3H), 4.18 and 4.20(each t, total 1H, $J=2.0$ Hz), 4.36(m, 1H), 4.81 and 4.82(each q, total 1H, $J=5.5$ Hz);

(Found: C, 64.92; H, 8.23. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C, 64.85; H, 8.16%).

Oxidation of 22 to 14b

塩化オキサリル(9.26 ml, 108 mmol)の無水塩化メチレン(150 ml)溶液に攪拌下-78℃で無水ジメチルスルホキシド(15.3 ml, 216 mmol)の無水塩化メチレン(50 ml)溶液を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、

22(15.9 g, 54.0 mmol)の無水塩化メチレン(100 ml)溶液を滴下した。同温で1.5時間攪拌した後、トリエチルアミン(33.1 ml, 238 mmol)を加え1時間かけて-20℃まで昇温させた。次にこれを水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[250 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(4:1-2:1)]により精製し**14b**(14.6 g, 92%)を無色液体として得た。

(1*S**,4*R**,4*aR**,8*aR**)-1,4-Bis-(1-ethoxy)ethoxy-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-4*a*-methoxycarbonylnaphthalene **21b**

21a(31.4 g, 0.106 mol)の無水塩化メチレン(240 ml)溶液に攪拌下室温で

-トルエンスルホン酸ピリジニウム(1 g, 0.004 mol)、エチルビニルエーテル(18.9 g, 0.261 mol)を加えた。10時間攪拌した後、塩化メチレン溶液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[540 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(5:1-4:1)]により精製し**21b**(30.2 g, 77%)を無色液体として得た。

$n_D^{23.0}$ 1.4777;

IR ν max (film) 3050(m), 3000(s), 1730(s), 1665(w), 1225(s), 1130(s), 1060(s), 720(w), 680(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 1.17, 1.18, 1.20 and 1.28(each t, total 6H, $J=7.5$ Hz), 1.25, 1.33 and 1.34(each d, total 6H, $J=5.5$ Hz), 1.73-2.27(m, 3H), 2.74(d, 1H, $J=16.0$ Hz), 3.36-3.79(m, 4H), 3.58 and 3.59(each s, total 3H), 3.85 and 3.92(each dd, total 1H, $J=3.5, 3.5$ Hz), 4.00 and 4.01(each, dd, total 1H, $J=3.0, 3.0$ Hz), 4.67, 4.80 and 4.83(each q, total 2H, $J=5.5$ Hz), 5.56-6.12(m, 4H);

(Found: C, 65.14; H, 8.73. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C, 65.19; H, 8.75%).

(1*S**,4*R**,4*aR**,8*aR**)-1,4-Bis-(1-ethoxy)ethoxy-1,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-4*a*-

hydroxymethylnaphthalene 23a

水素化アルミニウムリチウム (3.00 g, 79.1 mmol) の無水エーテル (300 ml) 懸濁液に攪拌下 0-5°C で **21b** (29.4 g, 79.8 mmol) の無水エーテル (170 ml) 溶液を滴下した。同温度で 1 時間、室温で 30 分間攪拌した後、水 (3 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、水 (9 ml) を順次氷冷下加えた。これを室温で 30 分間攪拌した後、セライト濾過し、残渣を THF で洗浄した。濾液を硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [560 g, *n*-ヘキサノン-酢酸エチル (4:1)] により精製し **23a** (23.6 g, 87%) を無色液体として得た。

$n_D^{23.0}$ 1.4817;

IR ν_{\max} (film) 3570(s), 3050(m), 3000(s), 1660(w), 1130(s), 1050(s), 710(w), 680(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 1.20 and 1.21 (each t, total 6H, $J=7.5$ Hz), 1.35(d, 6H, $J=5.5$ Hz), 1.60-2.29(m, 5H), 3.08-3.83(m, 6H), 3.98 and 4.09(each s, total 2H), 4.68, 4.76 and 4.84(each q, total 2H, $J=5.5$ Hz), 5.63(d, 1H, $J=10.0$ Hz), 5.70(d, 1H, $J=10.0$ Hz), 5.85(d, 1H, $J=9.0$ Hz), 5.90(d, 1H, $J=9.0$ Hz);

(Found: C, 66.66; H, 9.31. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_5$: C, 67.03; H, 9.47%).

(1*S**, 2*R**, 7*R**, 8*R**)-11-Oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-4,9-dodecadien-8-ol **19**

23a (13.0 g, 38.2 mmol) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液に攪拌下 0-5°C で無水ピリジン (40 ml)、塩化メタンスルホン (39.3 g, 343 mmol)、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン (4.67 g, 3.82 mmol) を加えた。同温度で 10 時間攪拌した後、氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮し、粗 **23b** を無色液体として得た。このものはこれ以上の精製は行わずに速やかに次の反応に用いた。

粗 **23b** のメタノール (100 ml) 溶液に *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム

(0.8 g, 3.2 mmol)を加え、40-45℃で2時間攪拌した。これにクロロホルムを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮し、粗**23c**を無色液体として得た。**23c**は不安定であったため、速やかに次の反応を行った。

粗**23c**のメタノール(80 ml)溶液に攪拌下室温で28%ナトリウムメチラートメタノール溶液(8 ml, 41.5 mmol)を加えた。発熱反応が起こり約40℃まで温度が上昇した。これをそのまま2時間攪拌した後、水で希釈し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[100 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1-2:1)]により精製し**19**(5.50 g, 81%)を無色液体として得た。このものはこれ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

(1*S**,2*R**,7*R**)-11-Oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-4,9-dodecadien-8-one **24**

塩化オキサリル(4.97 ml, 58.0 mmol)の無水塩化メチレン(60 ml)溶液に攪拌下-78℃で無水ジメチルスルホキシド(8.24 ml, 116.0 mmol)の無水塩化メチレン(30 ml)溶液を滴下した。同温度で30分間攪拌した後、**19**(5.17 g, 29.0 mmol)の無水塩化メチレン(50 ml)溶液を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(17.8 ml, 127.6 mmol)を加え、30分かけて-20℃まで昇温させた。次にこれを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[85 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(8:1-3:1)]により精製し**24**(4.68 g, 92%)を結晶として得た。*n*-ヘキサン-*i*-プロピルエーテルより再結晶を行い分析用サンプルを無色柱状晶として得た。

m.p.49.0-49.5℃;

IR ν max (KBr) 3050(w), 3040(m), 1685(s), 1670(s), 1655(m), 1620(w), 1060(s),

730(w), 700(m), 680(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 1.88-2.63(m, 5H), 3.56(d, 1H, $J=9.5$ Hz), 3.92(d, 1H, $J=9.5$ Hz), 4.37(d, 1H, $J=6.0$ Hz), 5.66(m, 2H), 6.13(dd, 1H, $J=1.0, 10.0$ Hz), 7.28(dd, 1H, $J=6.0, 10.0$ Hz);

(Found: C, 75.02; H, 6.84. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 74.98; H, 6.86%).

(1*S**, 2*R**, 7*R**, 10*S**)-10-Isopropyl-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-4-dodecen-8-one **25**

シアン化銅(I)(2.28 g, 25.5 mmol)の無水エーテル(80 ml)懸濁液にヨウ化*i*-プロピルマグネシウム[57.0 ml, 51.3 mmol:マグネシウム(1.65 g, 68.0 mmol)とヨウ化*i*-プロピル(6.79ml, 68.0 mmol)とから無水エーテル(80 ml)中で調製した]を10℃で滴下した。10℃で20分間攪拌した後、-78℃で**24**(3.00 g, 17.0 mmol)の無水エーテル(15 ml)溶液を加えた。攪拌下4時間かけて温度を0℃まで昇温させた。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過し、エーテル抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[110 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(20:1)]により精製し**25**(2.81 g, 75%)を結晶として得た。*n*-ペンタン-エーテルより再結晶を行い分析用サンプルを無色板状晶として得た。

m.p.64.0-65.0℃;

IR ν_{max} (KBr) 3040(m), 1705(s), 1655(w), 1080(w), 1050(m), 725(w), 700(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (400 MHz, CDCl_3) 0.92(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.96(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.44(dqq, 1H, $J=6.5, 6.5, 9.5$ Hz), 1.87(m, 1H), 1.90(m, 1H), 2.13-2.31(m, 4H), 2.35(ddd, 1H, $J=1.0, 2.5, 16.5$ Hz), 2.71(dd, 1H, $J=8.5, 16.5$ Hz), 2.71(m, 1H), 3.81(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.87(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.20(d, 1H, $J=3.0$ Hz), 5.66(m, 2H);

(Found: C, 76.25; H, 9.19. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 76.33; H, 9.15%).

X-ray crystallographic data of (±)-25

$C_{14}H_{20}O_2$	M.W.=220.31
monoclinic	C2
$a=22.159(2) \text{ \AA}$	$\beta=99.39(1)^\circ$
$b=6.395(1) \text{ \AA}$	$V=2488.0 \text{ \AA}^3$
$c=17.196(2) \text{ \AA}$	$Z=8$
$D_X=1.176 \text{ g cm}^{-3}$	$F(000)=960$
$\mu (\text{Cu K}\alpha)=5.71 \text{ cm}^{-1}$	

(1S^, 2R^*, 7R^*, 8R^*, 10S^*)-10-Isopropyl-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-4-dodecen-8-ol*

26a

液体アンモニア(約 50 ml)に攪拌下 -78℃ でリチウムの小片 (1.24 g, 179 mmol)を少しずつ加えた。同温度で 20 分間攪拌した後、**25** (1.96 g, 8.90 mmol)の無水 THF (8 ml)と無水 *t*-ブチルアルコール (5 ml)との溶液を滴下した。-78℃ で 4 時間、周囲の温度で 16 時間攪拌した後、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [75 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (10:1-3:1)]により精製し **26a** (1.79 g, 91%)を結晶として得た。*n*-ヘキサン-*i*-プロピルエーテルより再結晶を行い分析用サンプルを無色プリズム状晶として得た。

m.p. 85.5-86.5℃ ;

IR ν_{max} (KBr) 3560(s), 3060(m), 1665(w), 1070(s), 1045(s), 705(m) cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ δ (100 MHz, CDCl_3) 0.86(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.98(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.32-2.27(m, 9H), 3.52(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.59(dd, 1H, $J=6.0, 6.0$ Hz), 3.94(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.95(d, 1H, $J=3.0$ Hz), 5.62(d, 1H, $J=11.0$ Hz), 5.70(d, 1H, $J=11.0$ Hz);

(Found: C, 75.43; H, 10.00. Calcd for $C_{14}H_{22}O_2$: C, 75.63; H, 9.97%).

(1S*,2R*,7R*,8R*,10S*)-8-*t*-Butyldimethylsilyloxy-10-isopropyl-11-oxatricyclo-
[5.3.2.0^{2,7}]-4-dodecene **26b**

26a(1.40 g, 6.29 mmol)の無水2,6-ルチジン(3.96 ml, 34.0 mmol)と無水塩化メチレン(5 ml)との溶液に攪拌下0-5℃で*t*-ブチルジメチルシリルトリフラート(2.60 ml, 11.3 mmol)を滴下した。同温度で5分間攪拌した後、氷-アンモニア水溶液に注ぎエーテル抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[70 g, *n*-ヘキサン-エーテル(10:1)]により精製し**26b**(2.13 g, 定量的)を無色液体として得た。

$n_D^{19.5}$ 1.4794;

IR ν max (film) 3045(w), 1660(w), 1250(m), 1085(m), 690(w) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 0.03(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.87(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 0.90(s, 9H), 0.97(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.33-2.22(m, 8H), 3.48(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.53(dd, 1H, $J=8.5, 8.5$ Hz), 3.92(d, 1H, $J=3.5$ Hz), 3.99(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.62(d, 1H, $J=12.0$ Hz), 5.66(d, 1H, $J=12.0$ Hz);

(Found: C, 70.94; H, 10.70. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$: C, 71.37; H, 10.78%).

(1S*,2R*,4R*,5R*,7R*,8R*,10S*)-8-*t*-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dibromo-10-isopropyl-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-dodecane **27**

26b(2.65 g, 7.87 mmol)の無水THF(70 ml)溶液に攪拌しながら過臭化臭化ピリジニウム(3.74g, 11.7 mmol)を0℃で加えた。0℃で2時間、室温で8時間攪拌した後、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液で希釈しエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[40 g, *n*-ヘキサン-エーテル(10:1)]により精製し**27**(3.98 g, 定量的)を結晶として得た。99%エタノールより再結晶を行い分析用サンプルを無色板状晶として得た。

m.p. 89.5-91.5°C;

IR ν max (KBr) 1250(m), 1090(s) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 0.04(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.87(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 0.90(s, 9H), 0.96(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.40-2.61(m, 9H), 3.50(ddd, 1H, $J=0.5, 6.0, 9.5$ Hz), 3.98(d, 1H, $J=3.5$ Hz), 4.00(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.52(dd, 1H, $J=0.5, 8.5$ Hz), 4.72(m, 1H), 4.82(m, 1H);

(Found: C, 48.07; H, 7.24. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiBr}_2$: C, 48.39; H, 7.31%).

(1R*, 2R*, 5S*, 6S*, 7S*, 8S*, 10R*)-10-*t*-Butyldimethylsilyloxy-8-isopropyl-11-oxatri-cyclo[5.3.2.0^{1,6}]-3-dodecene-2,5-diol **30**

27 (2.70 g, 5.44 mmol) をヘキサメチルホスホリクトリアミド (30 ml) とアセトン (10 ml) との混合溶媒に溶解させ室温で 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-ウンデセ-7-エン (14.6 g, 95.9 mmol) を加えた後、40-45°C で 16 時間撹拌した。次にこれを水で希釈しエーテル抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [17 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (10:1)] により精製し粗 **28** (0.80 g) を無色液体として得た。

タングステンランプ (185 W) 照射下、粗 **28** (0.75 g) とメチレンブルー (14 mg, 0.037 mmol) のメタノール (40 ml) 溶液に撹拌下 5-10°C で 12 時間、水酸化カリウムを詰めた管を通じて酸素を吹き込んだ。これを水で希釈し、エーテル抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮し粗 **29** (0.88 g) を無色液体として得た。

粗 **29** (0.88 g) の無水 THF (15 ml) 溶液に撹拌下 0-5°C で水素化アルミニウムリチウム (120 mg, 3.16 mmol) を少しずつ加えた。0-5°C で 1 時間、室温で 1 時間撹拌した後、水 (0.12 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.12 ml)、水 (0.36 ml) を加えた。さらに 1 時間室温で撹拌した後セライト上

濾過した。濾過残渣を熱THF-塩化メチレンで4回洗浄した。濾液と洗液をあわせて硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[11 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(4:1-2:1)]により精製し、**30**(319 mg, **27**より15%)を結晶として得た。*i*-プロピルエーテルより再結晶を行い分析用サンプルを無色針状晶として得た。

m.p.164.0-166.0°C;

IR ν max (KBr) 3480(m), 3320(s), 3050(w), 1250(m), 1090(s) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 0.14(s, 3H), 0.16(s, 3H), 0.90(s, 9H), 0.90(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 0.97(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.37-1.98(m, 4H), 2.39(d, 1H, $J=5.0$ Hz), 3.23(dd, 1H, $J=1.5, 8.5$ Hz), 3.90-4.23(m, 3H), 4.02(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.33(d, 1H, $J=3.0$ Hz), 5.88(m, 2H);

(Found: C, 65.15; H, 9.83. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$: C, 65.17; H, 9.84%).

(1*S**, 2*R**, 6*R**, 7*R**, 8*R**, 10*S**)-8-*t*-Butyldimethylsilyloxy-6-hydroxy-10-isopropyl-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-4-dodecen-3-one **31**

30(286 mg, 0.776 mmol)のクロロホルム(15 ml)溶液に二酸化マンガン(1.32 g, 15.2 mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。セライト上濾過し、残渣をエーテルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[8 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)]により精製し**31**(235 mg, 83%)を結晶として得た。*n*-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶を行い分析用サンプルを無色針状晶として得た。

m.p.130.5-131.0°C;

IR ν max (KBr) 3310(s), 1680(s), 1260(m), 1105(s), 1065(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3) 0.14(s, 3H), 0.15(s, 3H), 0.91(s, 9H), 0.95(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.99(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.37(dtt, 1H, $J=6.5, 6.5, 11.0$ Hz), 1.70(ddd, 1H, $J=6.5, 11.0, 13.5$ Hz), 1.98(dd, 1H, $J=1.0, 8.5$ Hz), 2.17(br.s, 1H), 2.49(s, 1H), 3.38(dd, 1H, $J=1.0, 8.5$ Hz), 4.10(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.24(ddd, 1H,

$J=1.0, 6.0, 11.0$ Hz), 4.29(d, 1H, $J=6.0$ Hz), 4.82(d, 1H, $J=4.5$ Hz), 6.13(d, 1H, $J=10.0$ Hz), 6.91(dd, 1H, $J=6.0, 10.0$ Hz);

(Found: C, 65.09; H, 9.21. Calcd for $C_{20}H_{34}O_4Si$: C, 65.53; H, 9.35%).

Acetate of **31**

1H NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$) 0.02(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.86(s, 9H), 0.98(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.00(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.40(dtt, 1H, $J=6.5, 6.5, 10.3$ Hz), 1.57(ddd, 1H, $J=3.9, 7.0, 10.3$ Hz), 1.65(ddd, 1H, $J=7.0, 10.5, 13.5$ Hz), 1.96(dd, 1H, $J=6.0, 13.5$ Hz), 2.08(s, 3H), 2.54(s, 1H), 3.51(dd, 1H, $J=1.0, 8.5$ Hz), 4.15(d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.16(ddd, 1H, $J=1.0, 6.0, 10.5$ Hz), 4.78(d, 1H, $J=3.9$ Hz), 5.21(d, 1H, $J=5.6$ Hz, $AcOCH$), 6.11(d, 1H, $J=10.3$ Hz, $CH=CHC=O$), 7.13(dd, 1H, $J=5.6, 10.3$ Hz, $CH=CHC=O$).

(1S*, 2R*, 6R*, 7R*, 8R*, 10S*)-8-*t*-Butyldimethylsilyloxy-6-hydroxy-10-isopropyl-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-3-dodecanone **32a**

31 (220 mg, 0.600 mmol) の 95% エタノール (10 ml) 溶液に 10% バラジウム炭素 (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 10 時間攪拌した。これをセライト上濾過し、残渣をエーテルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [5 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] により精製し **32a** (218 mg, 99%) を結晶として得た。*i*-プロピルエーテルより再結晶し分析用サンプルを無色針状晶として得た。

m.p. 151.5–153.0°C;

IR ν_{max} (KBr) 3410(s), 1710(s), 1245(m), 1095(s), 1085(m) cm^{-1} ;

1H NMR δ (100 MHz, $CDCl_3$) 0.14(s, 6H), 0.85(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.92(s, 9H), 0.96(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.38–2.38(m, 7H), 2.55(s, 1H), 2.79(m, 1H), 3.37(dd, 1H, $J=1.5, 9.0$ Hz), 4.00(d, 1H, $J=9.0$ Hz), 4.12(ddd, 1H, $J=2.5, 2.5, 3.5$ Hz), 4.76(ddd, 1H, $J=1.5, 6.0, 10.0$ Hz), 4.85(d, 2H, $J=3.0$ Hz);

(Found: C, 65.26; H, 9.68. Calcd for $C_{20}H_{36}O_4Si$: C, 65.17; H, 9.84%).

(1*S*^{*}, 2*R*^{*}, 6*R*^{*}, 7*R*^{*}, 8*R*^{*}, 10*S*^{*})-6-Acetoxy-8-*t*-butyldimethylsilyloxy-10-isopropyl-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-3-dodecanone **32b**

32a (181 mg, 0.49 mmol)の無水塩化メチレン (3 ml)溶液に無水ピリジン (0.6 ml, 7.4 mmol)、無水酢酸 (0.35 ml, 3.7 mmol)、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン (11 mg, 0.090 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。これを氷水で希釈しエーテルで抽出した。有機層を飽和硫酸銅水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [5 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (6:1-5:1)]により精製し、**32b** (196 mg, 98%)を結晶として得た。*n*-ヘキサン-*i*-プロピルエーテルより再結晶し分析用サンプルを無色板状晶として得た。

m.p. 111.0-113.5°C;

IR ν max (KBr) 1740(s), 1720(s), 1240(s), 1090(s) cm⁻¹;

¹H NMR δ (100 MHz, CDCl₃) 0.01(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.87(s, 9H), 0.87(d, 3H, *J*=6.0 Hz), 0.98(d, 3H, *J*=6.0 Hz), 1.35-2.62(m, 8H), 2.16(s, 3H), 2.54(s, 1H), 3.45(dd, 1H, *J*=1.5, 9.0 Hz), 4.06(d, 1H, *J*=9.0 Hz), 4.13(ddd, 1H, *J*=1.5, 7.0, 10.0 Hz), 4.88(d, 1H, *J*=3.0 Hz), 5.15(dd, 1H, *J*=2.0, 2.0 Hz);

(Found: C, 64.55; H, 9.21. Calcd for C₂₂H₃₈O₅Si: C, 64.35; H, 9.33%).

(1*R*^{*}, 2*R*^{*}, 6*R*^{*}, 7*S*^{*}, 8*S*^{*}, 10*R*^{*})-2-Acetoxy-10-*t*-butyldimethylsilyloxy-8-isopropyl-5-methylene-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{1,6}]-dodecane **33a**

臭化メチルトリフェニルホスフィン (3.10 g, 8.68 mmol)の無水ジメトキシエタン (20 ml)溶液に攪拌下 0-5°C で *n*-ブチルリチウム *n*-ヘキサン溶液 (1.57 M, 4.15 ml, 6.52 mmol)を滴下した。同温度で2時間攪拌した後、塩を沈澱させるため1時間放置した。**32b** (161 mg, 0.45 mmol)の無水ジメトキシエタン (5 ml)溶液に攪拌下 0-5°C で前述のイリド (17.0 ml, 4.59 mmol)を滴下した。0-5°C で4時間、室温で12時間攪拌した後、氷水で希釈しエーテル抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液

で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [17 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (20:1-10:1)] により精製し、**33a** (89 mg, 56%) を無色結晶として得た。

m.p. 63.0-66.0°C;

IR ν max (KBr) 3090(w), 1740(s), 1645(w), 1245(s), 1090(m), 1040(m), 890(w), 770(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 0.01(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.83(s, 9H), 0.85(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.99(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.35-2.38(m, 8H), 2.47(s, 1H), 2.60(s, 3H), 3.50(dd, 1H, $J=1.5, 8.0$ Hz), 3.95(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 4.07(ddd, 1H, $J=1.5, 6.5, 9.5$ Hz), 4.60(d, 1H, $J=3.0$ Hz), 4.93(s, 2H), 5.01(dd, 1H, $J=2.5, 2.5$ Hz);

(Found: C, 67.40; H, 9.83. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$: C, 67.60; H, 9.87%).

($1R^*, 2R^*, 6R^*, 7S^*, 8S^*, 10R^*$)-10-*t*-Butyldimethylsilyloxy-8-isopropyl-5-methylene-11-oxatricyclo[5.3.2.0 1,6]-2-dodecanol **33b**

33a (132 mg, 0.323 mmol) の無水エーテル (6 ml) 溶液に攪拌下 0-5°C でメチルリチウムのエーテル溶液 (1.19 M, 0.75 ml, 0.893 mmol) を滴下した。同温度で30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えエーテル抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [10 g, *n*-ヘキサン-酢酸エチル (8:1-6:1)] により精製し、**33b** (111 mg, 94%) を結晶として得た。*n*-ヘキサン-*i*-プロピルエーテルより再結晶を行い分析用サンプルを無色針状晶として得た。

m.p. 161.0-162.0°C;

IR ν max (KBr) 3420(s), 1640(w), 1245(m), 1090(s), 1080(s), 900(m), 770(m) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 0.12(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.85(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 0.90(s, 9H), 0.97(d, 3H, $J=6.0$ Hz), 1.36-2.68(m, 9H), 3.43(dd, 1H, $J=1.0, 8.0$ Hz), 3.87(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.98(m, 1H), 4.17(ddd, 1H, $J=1.0, 7.0, 10.5$ Hz), 4.57(d,

1H, $J=3.0$ Hz), 4.89(m, 1H);

(Found: C, 68.79; H, 10.39. Calcd for $C_{21}H_{38}O_3Si$: C, 68.80; H, 10.45%).

(1S*, 2R*, 7R*, 8R*, 10S*)-8-*t*-Butyldimethylsilyloxy-10-isopropyl-3-methylene-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-5-dodecene **34a**

33b(65.0 mg, 0.177 mmol)の無水塩化メチレン(20 ml)溶液に攪拌下0-5℃で4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン(432 mg, 3.54 mmol)、塩化トリフルオロメタンスルホニル(0.188 ml, 1.77 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、水で希釈しエーテル抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮し粗**33c**を無色液体として得た。このものはこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

粗**33c**と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデセ-7-エン(5 ml, 33.4 mmol)の無水ベンゼン(10 ml)溶液を70℃で12時間攪拌した。これを水で希釈しエーテル抽出した。残渣を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[10 g, *n*-ヘキサナーエーテル(20:1)]により精製し**34a**(48.4 mg, 78%)を無色結晶として得た。このものはこれ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

(1S*, 2R*, 7R*, 8R*, 10S*)-10-Isopropyl-3-methylene-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-5-dodecen-8-ol **34b**

34a(32.5 mg, 0.0932 mmol)の無水THF(1.5 ml)溶液にフッ化テトラ*n*-ブチルアンモニウムの無水THF(1.0 M, 1.5 ml, 1.5 mmol)溶液を室温で加え2時間攪拌した。これに酢酸エチルを加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[5 g, *n*-ヘキサナー酢酸エチル(4:1-2:1)]により精製し**34b**(22.2 mg, 定量的)を結晶として得た。*i*-プロ

ビルエーテルより再結晶を行い分析用サンプルを無色針状晶として得た。

m.p.127.0-130.0°C;

IR ν max (KBr) 3430(s), 3050(m), 1660(w), 1475(w), 1080(m), 1035(s), 730(w), 700(s) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (100 MHz, CDCl_3) 0.88(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 0.99(d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.40-2.10(m, 4H), 2.30(s, 1H), 2.76(dd, 1H, $J=3.5, 19.0$ Hz), 2.94(dm, 1H, $J=19.0$ Hz), 3.38(dd, 1H, $J=0.5, 8.0$ Hz), 3.71(dd, 1H, $J=5.0, 8.5$ Hz), 3.99(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 4.58(d, 1H, $J=3.5$ Hz), 4.99(s, 2H), 5.77(dm, 1H, $J=10.0$ Hz), 5.84(d, 1H, $J=10.0$ Hz);

(Found: C, 76.83; H, 9.32. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 76.88; H, 9.32%).

(1S*, 2R*, 7R*, 8R*, 10S*)-10-Isopropyl-3-methylene-11-oxatricyclo[5.3.2.0^{2,7}]-5-dodecen-8-one [(±)-PA 22-VII] **12**

粉末モレキュラーシーブ 3Å (0.9 g) と **34b** (24.9 mg, 0.106 mmol) の無水塩化メチレン (4 ml) 懸濁液に攪拌下室温で二クロム酸ピリジニウム (純度 98%, 169 mg, 0.440 mmol) を加えた。室温で3時間攪拌した後、フロリジル濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [2 g, *n*-ヘキサナー酢酸エチル (9:1)] により精製し **12** (20.0 mg, 81%) を結晶として得た。*n*-ヘキサナー酢酸エチルより再結晶を行い分析用サンプルを無色プリズム状晶として得た。

m.p.118.0-118.5°C;

IR ν max (KBr) 3100(w), 3060(m), 2980(s), 2940(s), 2910(s), 2890(m), 2840(w), 1710(s), 1655(m), 1490(w), 1470(w), 1450(w), 1420(w), 1390(w), 1370(w), 1330(w), 1310(w), 1270(w), 1260(m), 1240(w), 1185(m), 1160(w), 1130(w), 1110(w), 1080(w), 1045(s), 995(w), 975(m), 945(w), 930(m), 910(m), 895(m), 875(m), 830(w), 805(w), 780(w), 750(w), 720(m), 690(w), 665(w) cm^{-1} ;

^1H NMR δ (300 MHz, CS_2) 0.93 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.95(d, 3H, $J=6.6$ Hz),

1.39(dtt, 1H, $J=6.6, 6.6, 9.3$ Hz), 1.82(dddd, 1H, $J=2.9, 3.4, 8.6, 9.3$ Hz), 2.14(dd, 1H, $J=3.4, 16.5$ Hz), 2.49(ddd, 1H, $J=0.9, 8.6, 16.5$ Hz), 2.63(s, 1H), 2.73(dd, 1H, $J=4.6, 19.0$ Hz), 2.89(d, 1H, $J=19.0$ Hz), 3.43(d, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.69(d, 1H, $J=7.8$ Hz), 4.60(d, 1H, $J=2.9$ Hz), 5.00(m, 2H), 5.69(dm, 1H, $J=10.8$ Hz), 5.80(d, 1H, $J=10.8$ Hz);

^{13}C NMR δ (75 MHz, CDCl_3) 20.18, 21.39, 30.29, 33.82, 38.57, 45.99, 47.58, 59.06, 74.52, 77.16, 109.47, 121.60, 128.79, 139.24, 210.83;

MS (70 eV) m/z (%) 232(M^+ , 6), 202(9), 189(11), 172(25), 159(74), 145(17), 141(18), 133(50), 127(100), 105(85), 104(75), 97(64), 91(80), 81(58), 79(43), 77(64), 69(48), 55(46), 43(74), 41(74);

(Found: C, 77.23; H, 8.70. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.55; H, 8.68%).

引用文献

1. C. J. Persoons, F. J. Ritter, W. J. Richtendonk, *Proc. Kon. Ned. Acad. Wetensch.*, **C77**, 201 (1974).
2. F. J. Ritter, C. J. Persoons, *Neth. J. Zool.*, **25**, 261 (1975).
3. C. J. Persoons, P. E. J. Verwiel, F. J. Ritter, E. Talman, P. J. F. Nooijen, W. J. Nooijen, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 2055 (1976).
4. C. J. Persoons, P. E. J. Verwiel, E. Talman, F. J. Ritter, *J. Chem. Ecol.*, **5**, 221 (1979).
5. W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2493 (1979).
6. S. L. Schreiber, C. Santini, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4038 (1984).
7. H. Hauptmann, G. Mühlbauer, M. P. C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1315 (1986).
8. T. Takahashi, Y. Kanda, H. Nemoto, K. Kitamura, J. Tsuji, Y. Fukazawa, *J. Org. Chem.*, **51**, 3393 (1986).
9. S. G. Cauwberghs, P. J. DeClercq, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6501 (1988).
10. M. A. Adams, K. Nakanishi, W. C. Still, E. V. Arnold, J. Clardy, C. J. Persoons, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2495 (1979).
11. T. Kitahara, M. Mori, K. Koseki, K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1343 (1986).
12. T. Kitahara, M. Mori, K. Mori, *Tetrahedron*, **43**, 2689 (1987).
13. S. Kuwahara, K. Mori, *Heterocycles*, **28**, 167 (1989).
14. E. Talman, P. E. J. Verwiel, F. J. Ritter, C. J. Persoons, *Isr. J. Chem.*, **17**, 227 (1978).
15. C. J. Persoons, P. E. J. Verwiel, F. J. Ritter, W. J. Nooyen, *J. Chem. Ecol.*, **8**, 439 (1982).
16. Y. Shizuri, S. Yamaguchi, Y. Terada, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1791 (1987).

17. Y. Shizuri, S. Yamaguchi, S. Yamamura, M. Ishihara, S. Ohba, Y. Saito, M. Niwa, Y. Terada, M. Miyazaki, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3831 (1987).
18. T. L. Macdonald, C. M. Delahunty, J. S. Sawyer, *Heterocycles*, **25**, 305 (1987).
19. S. Takahashi, H. Takegawa, T. Takahashi, T. Doi, *J. Pesticide Sci.*, **13**, 501 (1988).
20. Y. Shizuri, K. Matsunaga, K. Tamaki, S. Yamaguchi, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1971 (1988).
21. H. Hauptmann, G. Mühlbauer, H. Sass, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6189 (1986).
22. C. Nishino, K. Kobayashi, M. Fukushima, M. Imanari, K. Nojima, S. Kohno, *Chem. Lett.*, 517 (1988).
23. Y. Shizuri, S. Yamaguchi, Y. Terada, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1795 (1987).
24. Y. Shizuri, K. Matsunaga, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3693 (1989).
25. Y. Kojima, N. Kato, *Tetrahedron*, **37**, 2527 (1981).
26. 高圧下の Diels-Alder 反応は東北大学の金子教授、片桐博士のもとで行われた。
27. (±)-**16**を MnO_2 酸化すると (±)-*cis*-**13**を与えることと、(±)-**16**を NaOMe と処理すると (±)-**14a**を与えることから推定した。
28. G. A. Kraus, K. A. Frazier, B. D. Roth, M. J. Taschner, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.*, **46**, 2417 (1981).
29. K. Soai, H. Oyamada, M. Takase, A. Ookawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1948 (1984).
30. A. J. Mancuso, S. -L. Huand, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **43**, 2480 (1978).
31. $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ を用いると収率は α -付加物が30%、 β -付加物が40%であった。
32. X線結晶解析は住友化学工業(株)の三浦等、近石一弘両博士

により行われた。

33. E. J. Corey, H. Cho, Ch. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3455 (1981).
34. NaNH_2 を用いると(±)-**26b**が主生成物として得られた。
35. T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.*, **49**, 3904 (1984).
36. J. J. Eisch, A. Piotrowski, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2043 (1983).
37. E. M. Burgess, H. R. Penton Jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.*, **38**, 26 (1973).
38. J. Herscovici, K. Antonakis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 561 (1980).
39. a) K. Mori, Y. Igarashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5145 (1989).
b) K. Mori, Y. Igarashi, *Tetrahedron*, **46**, 5101 (1990).
40. 生物活性試験は日本たばこ産業(株)岡田健太郎氏により行われた。
41. S. Kuwahara, K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7447 (1989).
42. C. J. Persoons, "Structure Elucidation of Some Insect Pheromones" (doctoral dissertation), Wageningen, 1977.
43. H. Hauptmann, personal communication to K. Mori.
44. C. J. Persoons, F. J. Ritter, P. E. J. Verwiel, H. Hauptmann, K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1747 (1990).
45. ペリプラノン論争に関する総説:
a) K. Mori, S. Kuwahara, Y. Igarashi, *Pure and Appl. Chem.*, **62**, 1307 (1990).
b) 森 謙治, 化学, **45**, 72 (1990).
c) 森 謙治, 化学, **46**, 2 (1991).

結論

これまで昆虫フェロモン関連諸物質の合成研究と題して論じてきたが、ここでその結果をまとめる。

第一章ではBanded cucumber beetle (*Diabrotica balteata* LeConte)の性フェロモンとして6,12-ジメチル-2-ペンタデカノンの全立体異性体を高光学純度のシトロネロールの両鏡像体から合成した。生物活性試験を行うことにより(6*R*,12*R*)-体が天然物であると結論した(図1)。

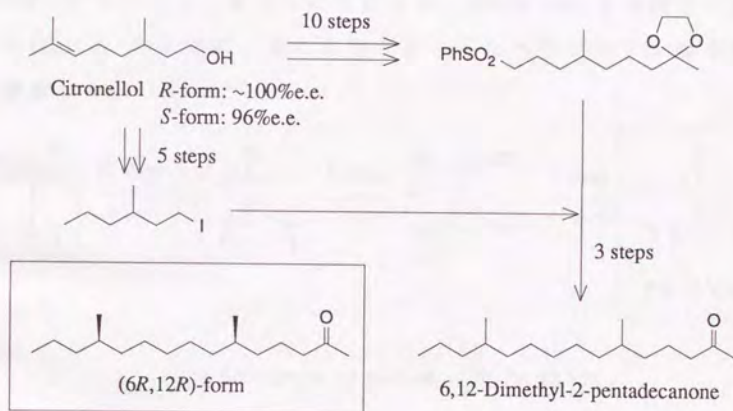


Fig.1. Summary of the synthesis of 6,12-dimethyl-2-pentadecanone.

第二章ではククイムシの香気成分である α -Phellandren-8-olの両鏡像体を高光学純度で合成した。カルボンの両鏡像体を出発原料として用い、5工程を23~37%の総収率で目的物を得た(図2)。生物活性試験はHamburg大学W.Francke教授のもとで現在行われている。

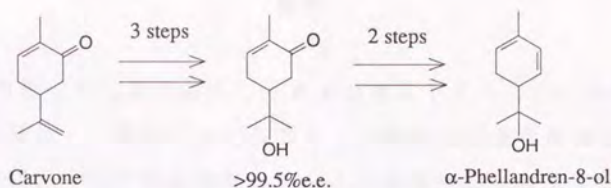


Fig.2. Summary of the synthesis of α-phellandren-8-ol.

第三章ではワモンゴキブリ (*Periplaneta americana*) の性フェロモン関連物質である、Persoonsのペリプラノン-A の転位生成物 PA 22-VII のラセミ体を合成することにより、PA 22-VII の立体構造を確定した(図3)。後の桑原、森らの研究とともにペリプラノン論争解決に貢献した。

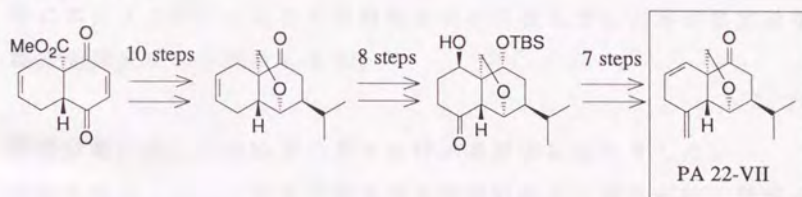


Fig.3. Summary of the synthesis of (±)-PA 22-VII.

以上の各合成を通じて、有機合成が昆虫フェロモンの構造決定においてどのような役割を担っているのか、その数例を示すことができた。フェロモン合成の技術と方法論が構造決定に終止するのではなく、自然保護を含めた環境問題の解決に寄与されることを願ってやまない。

謝 辞

有機合成化学のおもしろさをお教え下さり、また興味深いテーマを研究する機会をお与え下さった東京大学農学部農芸化学科有機化学研究室教授森謙治先生に心より感謝申し上げます。

終始、叱咤激励して下さいました本研究室助教授北原武先生に深く感謝申し上げます。

卒論学生であった私に一から実験指導をして下さいました本研究室助手桑原重文先生（現、茨城大学農学部助手）、恵畑隆先生（現、日本たばこ産業株式会社）、須貝威先生（現、慶応大学理工学部助手）に感謝致します。

常に新しい可能性を示して下さいました本研究室助手渡辺秀典先生、特に本論文の作成にあたり御面倒をおかけ致しました本研究室助手藤原光彦先生に感謝致します。

機器分析に関しては以下の方々に特にお世話になりました。

NMR測定：東京大学農学部農芸化学科分析化学研究室助手降旗一夫博士並びに生物有機化学研究室助手中山二郎氏、日本たばこ産業株式会社古関幸史博士、大塚製薬株式会社古賀康雄氏。

MS測定：茨城大学農学部助手（当時、東京大学農学部助手）桑原重文博士、本研究室大学院生鈴木紀生氏、石倉正治氏、原田博規氏。

X線結晶解析：住友化学工業株式会社、永野榮喜氏、三浦等並びに近石一弘両博士。

元素分析：内藤洋子氏。

キラルセル（ダイセル化学工業株式会社製）：三共株式会社原島達氏。

合成原料を頂くにあたり以下の方々に特にお世話になりました。

カルボンの両鏡像体：塩野香料株式会社谷田嘉市博士。

(R)-プレゴン及び(S)-シトロネラル：高砂香料株式会社桜井和俊博

士。

以上の皆様に心より御礼申し上げます。。

Banded cucumber beetleの合成フェロモンの活性試験を行って下さいましたアメリカ農務省J.R.McLaughlin、J.H.Tumlinson両博士に感謝致します。

α -Phellandren-8-olの ^1H NMRスペクトルを送付して下さいましたHamburg大学W.Francke教授に感謝致します。

高圧Diels-Alder反応の検討を行って下さいました東北大学金子教授、片桐博士に感謝致します。

PA 22-VIIの生物活性試験を行って下さいました日本たばこ産業株式会社岡田健太郎氏に感謝いたします。

本研究室におきまして6年間滞りなく研究ができましたことを、ここまで名前を挙げる事ができませんでした過去と現在の研究室の皆様に感謝致します。

最後になりましたが今日まで私のわがまを許し、不自由なく研究生活を送らせてくれた私の両親に心からの感謝の気持ちを込めて、この論文を捧げます。



