報 文

クロスカップリング反応によるテルペン化合物の合成

宮腰 哲雄・高沢 肇・萩本 光広

明治大学理工学部工業化学科 (〒214 川崎市多摩区東三田 1-1-1)

Synthesis of Terpenoids such as Geraniol and Farnesol by
Cross Coupling Reactions

Tetsuo MIYAKOSHI, Hazime TAKAZAWA, and Mitsuhiro HAGIMOTO

Department of Industrial Chemistry, Meiji University

(1-1-1, Higashimita, Tama-ku, Kawasaki-shi, 〒214)

The ene-type chlorination of benzyl prenyl ether (1 a) and benzyl geranyl ether (1 b) with hypochlorous acid gave allylic chlorides (2) in good yields. Allylic chlorides (2) reacted with Grignard reagents such as isoamylmagnesium bromide (2 a) and *n*-butylmagnesium bromide (2 b) in the presence of CuCl to give γ -cross coupling products (5) and (6) in high regioselectivities. Reactions of allylic chlorides (2) with prenylmagnesium chloride (2 c) were subsequently conducted in the presence of CuI to obtain the cross coupling products (4), (5) and (6).

1 緒 言

テルペン類の Head 方向に塩素を導入するエン型塩素化法については種々の方法が開発されている^{1)~3)}。これらのなかでもさらし粉・ドライアイスを用いる Hedge らの方法^{4)・5)}は簡便な操作で特別な装置や特殊な試薬などを必要としないで塩化物が得られることから有用な方法である。一方、アリールアルコール誘導体と Grignard 試薬を用いるクロスカップリング反応については数多くの研究報告がある⁶⁾。アリールアルコール誘導体としてリン酸エステル^{7)・8)}、酢酸エステル^{9)・10)}、スルホン¹¹⁾及びベンゾチアゾール^{12)~14)}の各誘導体がクロスカップリングの相手として利用されている。

そこで著者らはベンジルプレニル (3-メチル-2-ブテニル) 及びゲラニルエーテルのエン型塩素化反応を Hedge らの方法を応用し、すなわち、さらし粉・ホウ酸を用いて検討した。その結果塩化物 (2) が収率良く得

られた。そのうちこの塩化物 (2) とイソアミルプロミド、*n*-ブチルプロミド及びプレニルクロリドの Grignard 試薬 (3) とのクロスカップリング反応を検討した。その結果塩化物 (2) の γ 位でクロスカップリング反応が進行し、塩素の位置を Grignard 試薬が攻撃した α 位カップリング生成物 (4) の生成が少ないことを確かめた。このように比較的短い工程でテルペン骨格の Head 位置でアルキル基を伸長できることはテルペン化合物の合成に有用な反応になると思われるので報告する。

2 実 験

2.1 分 析

ガスクロマトグラフは Hewlett Packard 社製 5890 A を、カラムには Ultra-1 (0.32 mm id×25 m) キャピラリーカラムを用いて分析した。IR スペクトルは島津製 IR-435 を用い、NaCl セルにより液膜法で測定した。¹H-NMR スペクトルは Varian 社製 EM-390 (90 MHz) を使用し、四塩化炭素または重クロロホルム溶媒中で TMS を内部標準として測定した。また NOE 差スペクトルは Varian 社製 VXR-300 (300 MHz) を用いて測定した。MS スペクトルは日本電子製 JMS-DX 300 型で測定した。

2.2 反応生成物の分離、確認

クロスカップリング生成物を分留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、分取ガスクロマトグラフィーあるいは液体クロマトグラフィー (TSK-gel G 1000 H,

Fig.-1 Ene-type chlorination of benzyl prenyl ether and benzyl geranyl ether.

Fig.-2 Cross coupling reaction of allylic chlorides
(2) with Grignard reagents (3).

Develosil 60-5) により分取を併用して分離し, IR, ^1H -NMR, MS スペクトルなどにより確認を行った。

2-3 ベンジルプレニルエーテル (1 a) の合成

市販の 60% 水素化ナトリウム (鉱油中に分散している試薬を用いた) 9 g に乾燥 n -ヘキサン 30 mL を加え, よくかくはんした。そののち上層の n -ヘキサン溶液をピペットで除いた。この操作を 3 回繰り返して行ったのち減圧下で n -ヘキサンを留去し, 以下の反応に用いる水素化ナトリウム 5 g を得た。

水素化ナトリウム 4.9 g (0.204 mol) のベンゼン (50 mL) 分散溶液にベンジルアルコール 22 g (0.204 mol) のベンゼン (50 mL) 溶液を氷冷下で滴下し, 2 h 室温でかくはんした。これにプレニルクロリド 14.2 g (0.136 mol) を氷冷下で滴下し, そののち 2 h 加熱かくはんした。これを希塩酸で中和したのちベンゼン溶液を分離し, 炭酸カリウム (無水物) で乾燥後低沸点物を留去した。残留分をワコーゲル (c-200) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, n -ヘキサンより目的のベンジルプレニルエーテル (1 a) 19.7 g (収率 82%) を得た。

bp 130~132°C/19 mmHg, IR (neat): 1670, 1600, 1500, 1380, 1090, 730, 695 cm^{-1} , ^1H -NMR (CCl_4): δ 1.58 (s, 3 H, CH_3), 1.70 (s, 3 H, CH_3), 3.85 (d, 2H, CH_2O , $J=6.6$ Hz), 4.33 (s, 2H, PhCH_2O), 5.23 (t, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=6.6$ Hz), 7.13 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %): 176 (M^+ , 7), 107 (12), 161 (8), 132 (8), 91 (100), 85 (30)。

同様にゲラニオールとベンジルクロリドからベンジルゲラニルエーテル (1 b) を得た (収率 74%)。

bp 172~174°C/19 mmHg, IR (neat): 1665, 1500, 1380, 1060, 830, 730, 700 cm^{-1} , ^1H -NMR (CDCl_3): δ 1.60 (s, 6 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.67 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.0 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.93 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.38 (s, 2H, PhCH_2O), 5.06 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.33 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.20 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %): 244 (M^+ , 1), 153 (5), 136 (8), 107 (9), 91 (100), 69 (93)。

2-4 ベンジルプレニルエーテル (1 a) のエン型塩素化反応

ベンジルプレニルエーテル (1 a) 1.0 g (5.7 mmol), さらし粉 (有効塩素 60%) 0.7 g (2.9 mmol), ホウ酸 0.7 g (11.3 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液を氷冷下, かくはんし, これに水 4 mL を加え, 2 h かくはんした。反応後, 沈殿物を汫別し, 汫液のジクロロメタン溶液を分離した。抽出液を水洗後, 炭酸水素ナトリウムの水溶液で中和した。この溶液を硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥したのち溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, n -ヘキサン:ベンゼン=2:8 から 4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-メチル-1-ブテン (2 a) を 0.96 g (収率 80%) を得た。

IR (neat): 1650, 1600, 1500, 1375, 1110, 905, 740, 695, 610 cm^{-1} , ^1H -NMR (CCl_4): δ 1.72 (s, 3H, CH_3), 3.56 (d, 2H, CH_2O , $J=6.8$ Hz), 4.36 (t, 1H, CHCl , $J=6.8$ Hz), 4.42 (s, 2H, PhCH_2O), 4.86 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.98 (s, 1H $\text{CH}=\text{C}$), 7.14 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %): 210 (M^+ , 3), 175 (25), 107 (65), 92 (100)。

同様にベンジルゲラニルエーテル (1 b) から 8-ベンジルオキシ-3-クロロ-2, 6-ジメチル-1, 6 (E)-オクタジエン (2 b) を収率 86% で得た。

IR (neat): 1670, 1645, 1600, 1500, 1380, 1110, 1080, 1065, 905, 810, 790, 735, 695 cm^{-1} , ^1H -NMR (CCl_4): δ 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.76 (s, 3H, CH_3), 2.0 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.84 (d, 2H, CH_2O , $J=7.2$ Hz), 4.2 (m, 1H, CHCl), 4.32 (s, 2H, PhCH_2O), 4.74 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.88 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.26 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7.2$ Hz), 7.20 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %): 278 (M^+ , 2), 242 (4), 187 (7), 170 (21), 151 (36), 134 (70), 119 (100), 107 (82), 91 (100)。

2-5 クロスカップリング反応

窒素気流中, 金属マグネシウム 0.72 g (0.03 グラム原子), イソアミルブロミド 4.53 g (0.03 mol) 及びテトラヒドロフラン (THF) 20 mL から Grignard 試薬を調製した。これにベンジルプレニルエーテルのエン型

Table-1 Cross coupling reaction of allylic chloride (2) with isoamylmagnesium bromide (3 a)

Allylic chloride (2)	Molar ratio (3 a) : (2)	Catalyst MLX (mol%)	Solvent	Conditions (°C/h)	Yield ^{a)} (%)	Product ratio α (4)/ γ (5)(6)	Z (5)/E (6)
(2 a)	3 : 1	CuCl (1)	THF	reflux/3	76	14/86	46/54
(2 a)	3 : 1	CuCl (1)	THF	r.t/6	89	16/84	46/54
(2 a)	3.7 : 1	CuCl (1)	Et ₂ O	reflux/3	43	10/90	52/48
(2 a)	3.4 : 1	Li ₂ CuCl ₄ (1)	THF	0/3	59	6/94	48/52
(2 a)	3 : 1	Ni (PPh ₃) ₂ Cl ₂ (1)	THF	r.t/6	29	6/94	13/87
(2 a)	3 : 1	Ni (PPh ₃) ₂ Cl ₂ (1)	Et ₂ O	r.t/6	20	29/71	40/60
(2 a)	3 : 1	Ni (Ph ₂ PCH ₂ CH ₂ PPh ₂) Cl ₂ (1)	THF	r.t/6	30	4/96	20/80
(2 a)	3 : 1 ^{b)}	CuCl (1)	THF	r.t/6	78	19/81	45/55
(2 b)	3 : 1	CuCl (1)	THF	r.t/6	73	10/90	59/41
(2 b)	3 : 1	CuCl (1)	THF	reflux/3	75	10/90	58/42

a) Based on (2).

b) *n*-Butylmagnesium bromide (3 b) was used in stead of (3 a).

塩化物 (2 a) 2.11 g (0.01 mol) の THF (10 mL) 溶液, 塩化銅 (I) 10 mg を加え, 室温下で 6 h かきまぜた。そのち反応溶液を水で分解し, 有機層を分離し, 炭酸カリウム (無水物) で乾燥した。低沸点物を留去したのち残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ベンゼンより反応生成物 2.2 g (収率 89%) を得た (Table-1)。これをさらに分留, 液体クロマトグラフィー及び分取ガスクロマトグラフィーを併用して (4 a), (5 a), (6 a) を分離し, IR, ¹H-NMR, MS スペクトル及び NOE 差スペクトルによりそれぞれの構造を決定した。

3-ベンジルオキシメチル-2, 6-ジメチル-1-ヘプテン (4 a)

IR (neat) : 1670, 1600, 1500, 1380, 1360, 1110, 890, 740, 700 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.84 (d, 6H, CH₃, *J*=7 Hz), 1.2 (m, 5H, CH, CH₂), 1.60 (s, 3H, CH₃), 2.1 (m, 1H, CHC=C), 3.36 (d, 2H, CH₂O, *J*=7 Hz), 4.45 (s, 2H, CH₂O), 4.68 (s, 1H, CH=C), 4.75 (s, 1H, CH=C), 7.26 (s, 5H, C₆H₅), EI-MS (*m/z*, %) : 246 (M⁺, 1), 157 (1), 91 (100)。

1-ベンジルオキシ-3, 7-ジメチル-2 (Z)-オクテン (5 a)

IR (neat) : 1667, 1600, 1500, 1380, 1365, 1095, 735, 700 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.80 (d, 6H, CH₃, *J*=7 Hz), 1.2 (m, 5H, CH, CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃C=C), 1.95 (t, 2H, CH₂C=C, *J*=8 Hz), 3.94 (d, 2H, CH₂O, *J*=7 Hz), 4.44 (s, 2H, PhCH₂O), 5.34 (t, 1H, CH=C, *J*=7 Hz, Difference NOE+6%), 7.26 (s, 5H, C₆H₅), EI-MS (*m/z*, %) : 246 (M⁺, 0.3), 202 (1), 138 (26), 108 (40), 91 (100)。

1-ベンジルオキシ-3, 7-ジメチル-2 (E)-オクテン

(6 a)

IR (neat) : 1670, 1600, 1500, 1385, 1370, 1100, 735, 700 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.83 (d, 6H, CH₃, *J*=7 Hz), 1.2 (m, 5H, CH, CH₂), 1.57 (s, 3H, CH₃C=C), 1.94 (t, 2H, CH₂C=C, *J*=8 Hz), 3.97 (d, 2H, CH₂O, *J*=7 Hz), 4.44 (s, 2H, PhCH₂O), 5.33 (t, 1H, CH=C, *J*=7 Hz, Difference NOE 0%), 7.26 (s, 5H, C₆H₅), EI-MS (*m/z*, %) : 246 (M⁺, 0.3), 202 (1), 138 (21), 108 (41), 91 (100)。

ベンジルプレニルエーテルのエン型塩化物 (2 a) と *n*-ブチルプロミドの Grignard 試薬 (3 b) の反応は先と同様に THF 溶媒中, 塩化銅 (I) を触媒に用いて行った。その結果クロスカップリング生成物 (4 b), (5 b), (6 b) を得た (Table-1)。

3-ベンジルオキシメチル-2-メチル-1-ヘプテン (4 b)

IR (neat) : 1670, 1600, 1500, 1380, 1360, 1100, 890, 740, 700 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (deformed t, 3H, CH₃), 1.2 (m, 6H, CH₂), 1.62 (s, 3H, CH₃C=C), 3.34 (d, 2H, CH₂O, *J*=7 Hz), 4.60 (s, 2H, PhCH₂O), 4.68 (s, 1H, CH=C), 4.76 (s, 1H, CH=C), 7.25 (s, 5H, C₆H₅), EI-MS (*m/z*, %) : 232 (M⁺, 4), 202 (20), 161 (3), 141 (9), 126 (100), 91 (100)。

1-ベンジルオキシ-3-メチル-2 (Z)-オクテン (5 b)

IR (neat) : 1670, 1600, 1500, 1380, 1360, 1090, 730, 700 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.90 (deformed t, 3H, CH₃), 1.2 (m, 6H, CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃C=C), 1.96 (t, 2H, CH₂C=C, *J*=7 Hz), 3.92 (d, 2H, CH₂O, *J*=7 Hz), 4.40 (s, 2H, PhCH₂O), 5.28 (t, 1H, CH=C, *J*=7 Hz, Difference NOE+4.3%), 7.18 (s, 5H, C₆H₅), EI-MS (*m/z*, %) : 232 (M⁺, 0.2), 141

(22), 124 (69), 108 (100), 91 (96).

1-ベンジルオキシ-3-メチル-2 (*E*)-オクテン (**6 b**)

IR (neat) : 1670, 1600, 1500, 1100, 740, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.88 (deformed t, 3H, CH_3), 1.3 (m, 6H, CH_2), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.00 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 3.96 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.40 (s, 2H, PhCH_2O), 5.32 (t, 2H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz, Difference NOE 0%), 7.20 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 232 (M^+ , 0.3), 141(23), 141(23), 124 (58), 107 (100), 91 (98).

ベンジルゲラニルエーテルのエン型塩化物 (**2 b**) とイソアミルプロミドの Grignard 試薬 (**3 a**) との反応は先と同様に THF 溶媒中、塩化銅 (I) を触媒に用いて行った。その結果クロスカップリング生成物 (**4 c**), (**5 c**), (**6 c**) を収率 73~75% で得た (Table-1)。

8-ベンジルオキシ-2, 6-ジメチル-3-(3-メチルブチル)-1, 6 (*E*)-オクタジエン (**4 c**)

IR (neat) : 1670, 1600, 1500, 1380, 1360, 1100, 890, 740, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 (d, 6H, CH_3 , $J=7\text{Hz}$), 1.2(m, 5H, CH_2), 1.52(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.9-2.0 (m, 5H, CH , CH_2), 3.95 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.50 (s, 2H, CH_2O), 4.70 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.78 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.38 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.30 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS(m/z , %) : 314(M^+ , 0.1), 135 (20), 107 (60), 91 (100).

1-ベンジルオキシ-3, 7, 11-トリメチル-2 (*E*), 6 (*Z*)-ドデカジエン (**5 c**)

IR (neat) : 1640, 1600, 1500, 1350, 1100, 970, 740, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.86 (d, 6H, CH_3 , $J=7$ Hz), 1.2(m, 5H, CH_2), 1.64 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.66 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.9-2.2 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 4.05 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.50 (s, 2H, CH_2O), 5.10 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz, Difference NOE +5%), 5.40 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.30 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 314 (M^+ , 0.1), 121 (50), 98 (100).

1-ベンジルオキシ-3, 7, 11-トリメチル-2 (*E*), 6 (*E*)-ドデカジエン (**6 c**)

IR (neat) : 1640, 1600, 1500, 1350, 1100, 970, 740, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.85 (d, 6H, CH_3 , $J=7$ Hz), 1.2(m, 5H, CH_2), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.9-2.2(m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 3.95 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.50 (s, 2H, CH_2O), 5.10 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz, Difference NOE 0%), 5.45 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.30 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 314 (M^+ , 0.1), 121 (50), 98 (100).

同様にベンジルプレニルエーテルのエン型塩化物 (**2 a**) とプレニルクロニドの Grignard 試薬 (**3 c**) は THF 溶媒中、ヨウ化銅 (I) を触媒に用いて行った。その結果クロスカップリング生成物 (**4 d**), (**5 d**), (**1 b**) を得た (Table-1)。

3-ベンジルオキシメチル-2, 6-ジメチル-1, 5-ヘプタジエン (**4 d**)

IR (neat) : 1650, 1500, 1465, 1380, 1100, 890, 840, 730, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.70 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.0-2.4 (m, 3H, CH , CH_2), 3.35 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.50 (s, 2H, PhCH_2O), 4.70 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.75 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.06 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.20 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 244 (M^+ , 0.6), 153 (15), 136 (14), 123 (26), 107 (18), 91 (100).

1-ベンジルオキシ-3, 7-ジメチル-2 (*Z*), 6-オクタジエン (**5 d**)

IR (neat) : 1665, 1500, 1380, 1090, 1060, 830, 730, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.55 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.65(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.70(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.0 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.85 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.35 (s, 2H, PhCH_2O), 5.00 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.30 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.20 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 244 (M^+ , 3), 153 (11), 136 (15), 107 (12), 91 (100), 69 (76).

ベンジルゲラニルエーテル (**1 b**)

IR (neat) : 1665, 1500, 1380, 1060, 830, 730, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.60(s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.67 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.0(m, 4H, CH_2CH_2), 3.93 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.38(s, 2H, PhCH_2O), 5.06 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.33 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.20 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 244 (M^+ , 1), 153 (5), 136 (8), 107 (9), 91 (100), 69 (93).

ベンジルゲラニルエーテルのエン型塩化物 (**2 b**) とプレニルクロリドの Grignard 試薬 (**3 c**) は THF 溶媒中、ヨウ化銅 (I) を触媒に用いて行った。その結果クロスカップリング反応生成物 (**4 e**), (**5 e**), (**6 e**) を得た (Table-2)。

1-ベンジルオキシ-3, 9-ジメチル-6-イソプロペニル-2 (*E*), 8-デカジエン (**4 e**)

IR (neat) : 1660, 1500, 1460, 1100, 890, 740, 700 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.55(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.70 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.9-2.1 (m, 7H, CH_2CH_2), 4.00 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.50 (s, 2H, PhCH_2O), 4.65 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.75 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.05 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.40 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.25 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 314 (M^+ , 0.1), 206

Table-2 Cross coupling reaction of allylic chloride (2) with prenylmagnesium chloride (3 c)

Allylic chloride (2)	Molar ratio (3 c) : (2)	Catalyst MLX (mol %)	Solvent	Conditions (°C/h)	Yield ^{a)} (%)	Product ratio α (4)/ γ (5)(6)	Z (5)/E (6)
(2 a)	5 : 1	CuCl (2)	THF	r.t/7	6	10/90	36/74 ^{b)}
(2 a)	5 : 1	CuCl (2)	THF	reflux/2	9	12/88	34/66
(2 a)	5 : 1	CuBr (2)	THF	r.t/7	11	13/87	38/62
(2 a)	3 : 1	CuI (2)	THF	-70-r.t/3	25	6/94	45/55
(2 a)	5 : 1	CuI (2)	THF	r.t/7	42	12/88	37/63
(2 a)	5 : 1	CuI (2)	THF	reflux/2	28	9/91	45/55
(2 a)	5 : 1	CuI (2)	THF	-70-r.t/5	70	7/93	48/52
(2 b)	5 : 1	CuI (2)	THF	-70-r.t/6	77	8/92	35/65

a) Based on (2).

b) (6 d) is the same compound as benzyl geranyl ether (1 b).

(10), 135 (20), 107 (55), 91 (100), 79 (95).

1-ベンジルオキシ-3, 7, 11-トリメチル-2 (E), 6 (Z), 10-ドデカトリエン (5 e)

IR (neat) : 1660, 1500, 1460, 1100, 740, 700 cm^{-1} ,
¹H-NMR (CDCl_3) : δ 1.60 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.9-2.2 (m, 8H, CH_2CH_2), 4.00 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.50 (s, 2H, PhCH_2O), 5.10 (m, 2H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.40 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.30 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS(m/z , %) : 314 (M^+ , 0.4), 206 (15), 193 (10), 121 (50), 107 (40), 93 (100), 79 (90).

1-ベンジルオキシ-3, 7, 11-トリメチル-2 (E), 6 (E), 10-ドデカトリエン (6 e)

IR (neat) : 1660, 1500, 1460, 1100, 740, 700 cm^{-1} ,
¹H-NMR (CDCl_3) : δ 1.55(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.70(s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.0-2.2 (m, 8H, CH_2CH_2), 4.00 (d, 2H, CH_2O , $J=7$ Hz), 4.50 (s, 2H, PhCH_2O), 5.10 (m, 2H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.40 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J=7$ Hz), 7.30 (s, 5H, C_6H_5), EI-MS (m/z , %) : 314(M^+ , 0.4), 206 (15), 193 (10), 121 (50), 107 (40), 93 (100), 79 (90).

なお (6 e) の GLC 保持時間, IR, ¹H-NMR, MS スペクトルは *trans*, *trans*-フェルネソールをベンジル化して得た標品のそれらと完全に一致した。

3 結果と考察

ベンジルプレニル及びゲラニルエーテル (1) を塩化メチレン溶媒中, さらし粉-ホウ酸の水溶液を用いてプレニル基のエン型塩素化反応を行った。その結果それぞれ収率 80, 86% で塩化物 (2) が得られた。そこで塩化物 (2 a) とイソアミルプロミドの Grignard 試薬 (3 a) のクロスカップリング反応を触媒に塩化銅 (I) を用いて検討した。その結果を Table-1 に示した。この反応では主

な生成物として (4 a), (5 a) 及び (6 a) が得られた。これらの生成物はいずれも MS スペクトルで m/z 246 (M^+) が認められたことからクロスカップリング反応生成物と推定された。これらの生成物のうち (5 a) と (6 a) の MS スペクトルのフラグメントパターンが極めて良く似ていることから立体異性の関係に, (4 a) とは位置異性の関係にあることが推測された。(4 a) の IR スペクトルでは 890 cm^{-1} にエンドメチレンの C-H 変角振動に基づく特性吸収が認められ, ¹H-NMR スペクトルでは 4.68 (1 H, s, $\text{CH}=\text{C}$) と 4.75 (1 H, s, $\text{CH}=\text{C}$) にエンドメチレンのそれぞれのオレフィンプロトンが認められた。これらのことから (4 a) は (2 a) の塩素の位置でイソアミルプロミドの Grignard 試薬がクロスカップリングした α 位クロスカップリング生成物であることがわかった。(5 a) と (6 a) は IR 及び ¹H-NMR スペクトルなどから共に γ 位カップリング生成物であり, これらは二重結合に対する立体異性体の関係にあることがわかった。そこで二重結合に結合したオレフィンプロトンとメチル基の間の NOE 差スペクトルを測定したところ (6 a) は変化が認められなかった。しかしながら (5 a) は 6% の増加が認められたことから先の (6 a) は E 体, (5 a) は Z 体であることがわかった。

つぎに塩素化物 (2 a) とイソアミルプロミドの Grignard 試薬 (3 a) の反応において触媒などの反応条件がクロスカップリング反応に及ぼす影響を検討した (Table-1)。

Table-1 に示したように溶媒としてエーテルや THF を用い触媒として銅系 (CuCl , Li_2CuCl_4) やニッケル系 [$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Ni}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)\text{Cl}_2$] の触媒を選びクロスカップリング反応を検討した。その結果, いずれの場合も γ 位カップリング生成物 (5 a), (6 a) が主生成物であった。THF 溶媒中, 塩化銅 (I) を触媒に用いると収率よくカップリング生成物が得られ

Fig.-3 Cross coupling reaction products

た。しかし、この触媒では立体選択性は認められなかった。一方 THF 溶媒中ニッケル系の触媒を用いると位置及び立体選択性がやや高いことが認められた。しかしながらクロスカップリング生成物の収率は低かった。この触媒を用いると塩化物 (2 a) のエーテル結合の開裂反応や塩素の脱離反応も進行していることが認められた。これらのことがクロスカップリング反応の収率を低下させている原因の一つと考えている。

さらにイソアミルプロミドの代わりに *n*-ブチルプロミドの Grignard 試薬 (3 b) を用いる塩化物 (2 a) との反応についても検討した (Table-1)。その結果、 α 位カップリング生成物 (4 b) と δ 位カップリング生成物 (5 b), (6 b) の生成を確認した。このうち (5 b) と (6 b) の立体構造は 1H -NMR スペクトル, NOE 差スペクトルを用いて決定した。(5 b) のオレフィンプロトンとオレフィンメチルの間の NOE を測定したところオレフィンプロトンで 4.3% の増加が認められ、(6 b) にはそれが認められなかった。これらのことから (5 b) は Z 体、(6 b) は E 体であることがわかった (Fig.-3)。THF 溶媒中、塩化銅 (I) を触媒に用いた実験では収率 78% でクロスカップリング生成物が得られた。この反応条件では γ 位カップリング生成物が優先的に得られた。しかしながら Z : E の比は 45 : 55 でやや E 体が多く生成していることがわかった。これらの結果はイソアミルプロミドの Grignard 試薬を用いた場合とよく似た結果が得られた。

さらに、ベンジルゲラニルエーテルの塩化物 (2 b) とイソアミルプロミドの Grignard 試薬との反応に塩化銅 (I) を触媒に用いて検討した (Table-1)。その結果クロスカップリング反応生成物を収率 73~75% で得た。この場合も γ 位カップリング生成物が主反応生成物として得られた。しかしながら立体選択性はなく Z : E は

6 : 4 であった。

次にエン型塩素化反応によって得られた塩化物 (2) とプレニルクロリドの Grignard 試薬 (3 c) とのクロスカップリング反応を検討した。まずベンジルプレニルエーテルの塩化物 (2 a) と (3 c) の反応を塩化銅 (I)、臭化銅 (I) 及びヨウ化銅 (I) を触媒に用いて検討した。それらの結果を Table-2 に示した。いずれの触媒を用いても α 位カップリング生成物と γ 位カップリング生成物が得られた。なおこれらの構造は IR, 1H -NMR 及び MS スペクトルにより確認すると共にラバンジュロール、ネロール及びゲラニオールのベンジル化により合成した標品の GLC 保持時間及び各種スペクトルと生成物のそれらとの比較により同定した (Fig.-3)。(2 a) と (3 c) の反応では塩化銅 (I) や臭化銅 (I) よりヨウ化銅 (I) を用いて、 $-70^\circ C$ で 3 h、そののち室温で 2 h 反応を行うと主反応生成物として γ 位カップリング生成物 (5 d), (1 b) が収率よく得られた。Z : E の比は (5 d) : (1 b) = 48 : 52 であった。

さらにベンジルゲラニルエーテルのエン型塩化物 (2 b) とプレニルクロリドの Grignard 試薬 (3 c) の反応は THF 溶媒中、ヨウ化銅 (I) を用いて行った (Table-2)。この場合も α 位カップリング生成物 (4 e) の生成量は少なく、 γ 位カップリング生成物 (5 e) : (6 e) が主反応生成物として得られた。Z : E の比は (5 e) : (6 e) = 35 : 65 で E 体がやや多く生成していることが認められた。

以上のようにイソアミルプロミドの Grignard 試薬 (3 a) を用いる場合は塩化銅 (I) を触媒に、プレニルクロリドの Grignard 試薬 (3 c) を用いる場合はヨウ化銅 (I) を触媒に用いるとエン型塩化物 (2) とのクロスカップリング反応が進行し、良好な結果を得た。このクロスカップリング反応は S_N2 型の反応より S_N2' 型の反応が優先して進行することを認めた。その結果イソブレン骨格の Head 位置に炭素鎖を伸長することができた。これらのクロスカップリング生成物は液体アンモニア中ナトリウムアミドとの処理¹³⁾により容易に脱ベンジル化し、種々のテルペンアルコール類を合成することができた。

[平成元年 (1989) 7 月 18 日受理]

文 献

- 1) S. Torii, K. Uneyama, T. Nakai, T. Yasuda, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 2291
- 2) W. Sato, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Chem. Lett.*, 1982, 141
- 3) S. Torii, H. Tanaka, N. Tada, S. Nagao, M. Sasaoka, *Chem. Lett.*, 1984, 877
- 4) S.D. Hege, M.K. Vogel, J. Saddler, T. Hrinyo, N. Rockwell, H. Haynes, M. Oliver, J. Woli-

- nsky, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 441
- 5) S.G. Hegde, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.*, 47, 3148 (1982)
 - 6) E. Erdik, *Tetrahedron*, 40, 657 (1984)
 - 7) S. Araki, Y. Butsugan, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1984, 969
 - 8) S. Araki, T. Sato, H. Miyagawa, Y. Butsugan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 3523 (1984)
 - 9) G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Edn.*, 13, 82 (1974)
 - 10) S. Suzuki, M. Shiono, Y. Fujita, *Synthesis*, 1983, 804
 - 11) M. Julia, A. Righini, J.-O. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2393
 - 12) V. Calo, L. Lopez, G. Pesce, A. Calianno, *J. Org. Chem.*, 47, 4482 (1982)
 - 13) V. Calo, L. Lopez, W.F. Carlucci, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1983, 2953
 - 14) V. Calo, L. Lopez, G. Pesce, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1985, 1357
 - 15) C. M. McCloskey, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 12, 137 (1957)

書 評

油脂の栄養と疾病

監修 原 一郎

編集 島崎弘幸・町田芳章

A 5判 446 ページ

定 価 8,900 円

幸 書房 発行

油脂の栄養及び心臓病やがんなどの疾病との関係については、最近、学界だけでなく一般消費者間にも非常に関心が高まっている。この分野の研究では、ここ 20~30 年の間に多くの発見や知見が得られているが、まだ結論が得られないまま、学者、研究者間でも意見を異にする問題も多い。特に油脂栄養における最適脂肪酸組成、臨床医学における各種不飽和脂肪酸の影響などは、今後の研究に期待される分野が多い。このような現状において本書が刊行されたことは、まことに時宜を得たものであり、その意義は大きい。

本書は内外の医学・生化学・栄養・分析などの学界、業界のなかで、本テーマに関連のある研究に携わる 38 名の権威者により執筆され、帝京大学医学部島崎 弘幸氏と、昭和産業株式会社町田芳章氏により編集、東京医科歯科大学名誉教授原 一郎氏により監修されたものである。

本書の内容は 5 編から成る。第 1 編は特別寄稿で、高度不飽和脂肪酸の代謝異常とその制御 (R.T. Holman 著、島崎弘幸訳)に関する論文が掲載されている。第 2 編油脂・脂肪酸の生化学は、各種脂肪酸の化学、生合成、細胞刺激応答と高度不飽和脂肪酸、動物生体機能と不飽和脂肪酸、脂肪酸関連の分析法について解説されている。第 3 編油脂の栄養と必須脂肪酸の代謝物は、油脂の栄養はいかにあるべきか、必須脂肪酸のバランスと疾病及び臨床医学との関連、高度不飽和脂肪酸とイコサノイド及び抗血栓、抗動脈硬化抗炎症、免疫調節作用について臨床例を含めて解説されている。第 4 編脂質の代謝異常と疾病は、脂質代謝と病気や肥満との関連、加齢、動脈硬化と脂肪酸組成の変化、高度不飽和脂肪酸と脂質代謝、がん、脳虚血の改善、長期経腸栄養と生体脂質、脂溶性ビタミンと脂質代謝、動脈硬化予防のための食用油脂の意義につき詳述されている。第 5 編食用油脂は食用植物油及び魚油・魚肝油の脂肪酸組成について最新情報が掲載されている。

上記のように、本書は油脂の栄養と疾病に関連する最新の知見を折り込んで解説した専門書であり、この分野の研究・開発に携わる研究者・技術者にとって座右の書であるばかりでなく、企業や学校、研究所などにおいても大いに役立つものと確信する。

[吉富和彦 日清製油(株)、本会事務局常任幹事]