環状ホスホニウム塩を用いる Douglas Fir Tussock Moth 性フェロモンの合成¹⁾²⁾

(1986年10月30日受理)

山本 巖*・田中 聰・藤本 哲也・太田 和親・松崎 啓

1,1-ジフェニルホスホリナニウムブロミド〔1〕を出発物質として、二硫化ジメチルによる α -位へのメチルチオ基の導入、それにつづくデカナルとの Wittig 反応を行ない、対応するビニルスルフィド〔4〕を収率 56% で得た。つぎに〔4〕を、ヘキサナルと Wittig-Horner 反応すると、アルコール〔5〕が収率 67% で得られた。ついで、〔5〕を水素化ナトリウムで処理すると、Douglas Fir Tussock Moth (*Orgyia pseudotsugata*) の性フェロモン前駆体であるジエン〔6〕が収率 31% で得られた。さらに、〔6〕を塩酸水溶液で加水分解し、目的の性フェロモン〔7〕を収率 82% で得た。

1 緒 言

Wittig 反応、および Wittig-Horner 反応は、炭素-炭素二重結合を導入する上で有用であり、有機合成化学上重要な反応となっている。しかし、従来の Wittig 反応は、そのほとんどが一つのリン原子で一つの二重結合を導入するものであり、環状ホスホニウム塩を出発物質とする同一リン原子による2回の Wittig 反応は、これまでに著者らの知るかぎり、数報³⁾あるのみである。

著者らは、さきに、六員環の環状ホスホニウム塩の合成と、それを出発物質とする同一リン原子による2回の Wittig 反応を、様々なアルデヒドについて行ない、炭素-炭素二重結合が二つ導入された 1,6-ジエン誘導体が、収率よく得られることを報告した²⁾。

今回はこの方法を応用し、直鎖状化合物である Douglas Fir Tussock Moth の性フェロモン〔7〕の合成について報告する。

Douglas Fir Tussock Moth は、北西アメリカに生息し、森林資源を荒らす害虫として知られているが、近年有機化学者達により、その性フェロモンの合成が様々な手法により行なわれてきた^{4)~6)}。その構造は、直鎖アルキル中にカルボニル基と C-C 二重結合がそれぞれ一つずつ存在するものであり、その Z-体にも E-

体にも活性があることが報告されている⁷⁾。著者らは、そのカルボニル基の合成等価体としてビニルスルフィド部位を1段めの Wittig 反応によって、また残る一つのオレフィン部位を2段めの Wittig-Horner 反応によって、環状ホスホニウム塩から導入することを試みた。その結果、首尾よく目的物である Douglas Fir Tussock Moth の性フェロモンの合成に成功した。

2 結果と考察

2.1 環状ホスホニウム塩〔1〕の α -位へのメチルチオ基の導入と、6-(ジフェニルホスフィニル)-2-(メチルチオ)-1-フェニル-1-ヘキセン〔3〕の合成

フェロモン〔7〕の構造中に含まれるカルボニル基の合成等価体として、アルキルチオ基、あるいはフェニルチオ基をホスホニウム塩の α -位に導入することを試みた。さきに報告したように²⁾、〔1〕を、室温でブチルリチウムと処理すると、容易にイリドが発生し、種々のアルデヒド、あるいはケトンなどの求電子体と Wittig 反応を行なう。当初、このイリドに二硫化ジメチル、あるいはベンゼンスルフェニル=クロリドを求電子的に付加させ、 α -位にそれらの置換基が入ったホスホニウム塩の単離を種々の反応条件のもとに行なった。しかし、いずれの場合にも目的物は得られず、解析不可能なタール状物質が得られたのみであった。これはおそらく α -位にアルキルチオ基、あるいはフェニルチオ基が付加した目的物が、不安定なためであろうと考えた。そこで、目的物である α -置換ホスホニウム塩〔2〕を単離せずに、アルキルチオ基の導入、それにつづく Wittig 反応を、one pot で行なった。

5) K. K. Wang, K.-H. Chu, *J. Org. Chem.*, **49**, 5175 (1984).

6) G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1433(1980); R. G. Smith, G. D. Daves, Jr., G. E. Daterman, *J. Org. Chem.*, **40**, 1593(1975).

7) R. G. Smith, G. E. Daterman, G. D. Daves, Jr., *Science*, **188**, 63(1975).

信州大学繊維学部機能高分子学科, 386 上田市常田

1) この報文を“環状リン化合物の化学(第2報)”とする。

2) 前報(第1報), I. Yamamoto, T. Fujimoto, K. Ohta, K. Matsuzaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 印刷中。

3) D. Lednicer, *J. Org. Chem.*, **36**, 3473(1971); J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *ibid.*, **46**, 459(1981).

4) G. L. Larson, D. Hernandez, I. Montes de Lopez-Cepero, L. E. Torres, *J. Org. Chem.*, **50**, 5260(1985); E. Wenkert, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, M. Tingoli, *ibid.*, **50**, 719(1985); Y. Murata, K. Inomata, H. Kinoshita, H. Kotake, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 2539(1983); P. J. Kocienski, G. J. Cernigliaro, *J. Org. Chem.*, **41**, 2927(1976) and references cited therein.

Scheme 1

すなわち、室温で発生させたイリドを、 -78°C に冷却し、二硫化ジメチルで処理し、つづいてブチリチウムを塩基としてベンズアルデヒドと Wittig 反応を行なったところ、ビニルスルフィド〔3〕が、79% の収率で得られた (式(1))。

Fig. 1 a: $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ b: $\text{R}=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$

生成したビニルスルフィドの立体化学については、 $^1\text{H-NMR}$ におけるオレフィンプロトンの化学シフトから考察を行なった。

Corey らは、図 1 に示した化合物〔8a〕($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) 中のオレフィンプロトンは、*E*-体が $\delta 6.12$ に、また *Z*-体では $\delta 6.40$ に、それぞれ幅広い一重線として現われることを報告している⁸⁾。

今回得られたビニルスルフィド〔3〕の $^1\text{H-NMR}$ を解析したところ、 $\delta 6.10$ と $\delta 6.44$ に幅広い一重線が認められ、それらはそれぞれ *E*-体と *Z*-体のオレフィンプロトンに対応するピークであると帰属した。また、それらのピークの面積比は、93:7 であり、この one pot 反応で得られたビニルスルフィドは、*E*-体が優先的に生成していることが明らかとなった。著者らは、前報で、ブチリチウムで発生させたこの環状ホスホニウム塩〔1〕のイリドと、芳香族アルデヒドとの室温での反応は、いずれの場合においても *E*-体が優先的に生成することを報告したが²⁾、今回のように、メチルチオ基によって活性化されたイリドとの反応においても *E*-体が優先的に生成することがわかった。

2.2 Douglas Fir Tussock Moth 性フェロモンの合成

以上のように、環状ホスホニウム塩〔1〕の α -位にメチルチオ基を導入したのち、連続的に Wittig 反応を行なうことによって、ビニルスルフィド誘導体が、容易に得られることが明らかとなった。そこで著者らは、メチルチオ基の導入ののち、ベンズアルデヒドの代わりにデカナールを反応させ、フェロモン中間体であるビニルスルフィド〔4〕の合成を試みた。その結果、〔4〕をシロップ状物質として収率 56% で得た (立体化学については後に述べる)。

つぎに、アルコール〔5〕への Wittig-Horner 反応を、さきに報告した方法²⁾と同様にして試みた。すなわち〔4〕をブチリチウムで処理し、 -78°C でヘキサナールと反応させたところ、アルコール〔5〕が収率 67% で白色結晶として得られた。

ついで、得られたアルコール〔5〕について、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 中、水素化ナトリウムと 50°C で 3 時間反応させたところ、フェロモン前駆体であるジエン〔6〕が収率 31% で得られた。

生成した〔6〕の立体化学について、 $^1\text{H-NMR}$ のオレフィン

Scheme 2

プロトンの化学シフトから考察を行なった。Corey らは、図 1 に示した〔8b〕($\text{R}=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$) の *E*-体、*Z*-体のオレフィンプロトンのピークは、それぞれ幅広い三重線として、 $\delta 5.17$ と $\delta 5.45$ に現われると報告している。得られた〔6〕の $^1\text{H-NMR}$ を解析したところ、 $\delta 5.11$ に三重線が、また $\delta 5.38$ に多重線が観察されたが、その面積比が 1:2 であることから、 $\delta 5.38$ のピークの中にはビニルスルフィドのオレフィンプロトンは存在せず、2 段階の Wittig-Horner 反応によって生成したオレフィンプロトンのみからなるピークであることが明らかとなった。したがって、ジエン〔6〕のビニルスルフィド部位は、特異的に *E*-体が生成していると判断した。2.1 で得られた生成物の立体化学の考察の結果と、これらの結果から考え、環状ホスホニウム塩の活性イリドにおける Wittig 反応は、ブチリチウム-テトラヒドロフラン (THF)-室温の条件下では、アルデヒドの種類に関係なく *E*-体を優先的に生成することがわかった。また、もう一方のオレフィン部分については、*E*-体と *Z*-体のオレフィンプロトンのピークが重なっているため、 $^1\text{H-NMR}$ からは、その異性体比について考察できなかった。また、リン原子団を脱離させ、1,6-ジエン〔6〕を生成する段階の収率が 31% と低かったが、反応温度、溶媒などの反応条件の検討により、改善できると考えている。

最後に、ジエン〔6〕を加水分解し、目的物質であるケトン〔7〕への誘導を行なった。すなわち、 60°C 、20% 塩酸水溶液でジエン〔6〕を処理したところ⁹⁾、収率 82% で容易に目的物質であるケトン〔7〕が得られた。Wang らは⁵⁾、この〔7〕の *Z*-体および *E*-体それぞれについての $^{13}\text{C-NMR}$ 、また、IR のスペクトルデータを報告している。それによると、 $^{13}\text{C-NMR}$ において、*Z*-体のオレフィン炭素のピークが $\delta 128.81$ 、 $\delta 131.00$ に、カルボニル炭素のピークが $\delta 210.43$ に、また *E*-体では、オレフィン炭素のピークが $\delta 129.32$ 、 $\delta 131.53$ に、カルボニル炭素のピークが $\delta 210.82$ にそれぞれ現われている。今回得られた〔7〕の $^{13}\text{C-NMR}$ を検討したところ、*Z*-体の各炭素に対応すると考えられるピークが、それぞれ $\delta 128.71$ 、 $\delta 130.92$ 、 $\delta 210.42$ に、また *E*-体の各炭素に対応すると考えられるピークが、それぞれ $\delta 129.22$ 、 $\delta 131.44$ 、 $\delta 210.51$ に観察された。加えて、IR のスペクトルデータについても、Wang らが報告している *Z*-体および *E*-体のそれぞれのピークに対応するピークが観察された。以上の結果から

8) E. J. Corey, J. I. Shulman, *J. Org. Chem.*, 35, 777 (1970).

9) J. P. Marino, R. C. Landick, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 4531.

〔7〕は, Douglas Fir Tussock Moth の性フェロモンの *Z*-体と *E*-体の混合物であることがわかった。なお, その混合比は, Inverse Gated Hetero-Nuclear Decoupling ^{13}C -NMR 測定により, オレフィン炭素のピークの強度比から 3:2 であることが明らかとなった。

このように, 環状ホスホニウム塩を用いての同一リン原子による 2 回の Wittig 反応により, 直鎖状フェロモンである Douglas Fir Tussock Moth の性フェロモンを, 容易に合成できることが明らかとなった。

3 実験

^1H -NMR および ^{13}C -NMR は, ブルッカー AC-250 型核磁気共鳴装置で測定し, それぞれテトラメチルシランを内部標準として, シフト値 δ で表わした。また, IR スペクトルは, 日本分光 IRA-100 赤外分光光度計を用いて測定し, ν (cm^{-1}) で表わした。質量スペクトルは, 日本電子 JMS-01 SG-2 型によって行なった。

3.1 (E)-6-(ジフェニルホスフィニル)-2-(メチルチオ)-1-フェニル-1-ヘキセン〔3〕

1,1-ジフェニルホスホリナニウムブロミド〔1〕2 g (6 mmol) を, 乾燥 THF 60 ml に懸濁し, 窒素気流下ブチルリチウム (abt. 15% ヘキサン溶液) 4.2 ml (6.6 mmol) を滴下した。30 分間かきまぜたのち, ドライアイス-アセトン浴で -78°C に冷却し, 二硫化ジメチル 0.62 g (6.6 mmol) の THF 10 ml 溶液を滴下した。そのまま -78°C に温度をたもち, 1 時間反応させた。そしてふたたびブチルリチウム 4.2 ml (6.6 mmol) を滴下し, 30 分間かきまぜたのち, 反応系を徐々に室温に戻した。ついで, ベンズアルデヒド 0.7 g (6.6 mmol) の THF 10 ml 溶液を滴下し, 1 時間反応を行なった。水を加えて反応を停止させたのち, エーテルで抽出, 水洗を行ない, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテル留去後, 減圧下で乾燥を行ない, 粗結晶 1.9 g を得た。収率 79%。クロロホルム-ヘキサンの混合溶媒から再結晶したところ, mp $116\sim 118^\circ\text{C}$ の *E*-異性体のみが得られた。なお, 得られた結晶について硫黄テストを行なったところ, 陽性であった。

元素分析: 分析値 C 73.65%, H 6.67%

計算値 C 73.86%, H 6.70%

IR (KBr): 1610, 1580 (共役 C=C)

^1H -NMR (CDCl_3): 7.65~7.73 (m, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$ の *o*-位, 4 H), 7.44~7.50 (m, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$ の *m*-, *p*-位, 6 H), 7.11~7.28 (m, C=CPh, 5 H), 6.10 (s, C=CHPh, 1 H), 2.43 (t, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$, 2 H), 2.29 (s, SCH_3 , 3 H), 2.14~2.25 (m, PCH_2 , 2 H), 1.63~1.71 (m, CH_2CH_2 , 4 H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 140.54 (C_2), 133.06 ($J_{\text{PC}}=98.1$ Hz, C_8), 131.64 ($J_{\text{PC}}=2.5$ Hz, C_P), 130.77 ($J_{\text{PC}}=8.8$ Hz, C_6), 128.60 ($J_{\text{PC}}=11.3$ Hz, C_m), 137.49, 128.34, 128.30, 126.14,

(芳香族 C) 120.75 (C_1), 31.75 (C_8), 30.36 ($J_{\text{PC}}=15.1$ Hz, C_4), 29.48 ($J_{\text{PC}}=71.7$ Hz, C_6), 21.05 ($J_{\text{PC}}=3.8$ Hz, C_5), 14.79 (C_7)

MS (m/e): 406 (M^+)

3.2 (E)-15-(ジフェニルホスフィニル)-11-(メチルチオ)-10-ペンタデセン〔4〕

乾燥した THF 110 ml に懸濁しているホスホニウム塩 6.6 g (19.8 mmol) に, ブチルリチウム (abt. 15% ヘキサン溶液) 14 ml (22 mmol) を窒素気流下で滴下し, 30 分間かきまぜた。反応系を -78°C に冷却したのち, 二硫化ジメチル 2.0 g (22 mmol) の THF 20 ml 溶液を滴下し, そのままの温度で 1 時間反応を行なった。つづいてふたたび, ブチルリチウム 14 ml (22 mmol) を滴下し, 30 分間かきまぜた。さらに, 反応系を徐々に室温に戻し, デカナール 3.4 g (22 mmol) の THF 20 ml 溶液を滴下し, 1 時間反応を行なった。エーテルで抽出を行ない, 水洗いしたのち, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテル留去後, 残留物をシリカゲル上, 酢酸エチルを溶出溶媒として, カラムクロマトグラフィーによる精製を行なったところ, ホスフィンオキシド〔4〕5.0 g をシロップ状物質として得た。収率 56%。なお, 得られたシロップについて硫黄テストを行なったところ, 陽性であった。

IR (neat): 1620 (C=C)

MS (m/e): 456 (M^+)

3.3 (E)-7-(ジフェニルホスフィニル)-11-(メチルチオ)-11-ヘンイコセン-6-オール〔5〕

ホスフィンオキシド〔4〕1.5 g (3.3 mmol) の乾燥 THF 40 ml 溶液を, ドライアイス-アセトン浴で -78°C に冷却し, 窒素気流下, ブチルリチウム (abt. 15% ヘキサン溶液) 2.7 ml (4.2 mmol) を滴下し, 1 時間かきまぜた。つづいてヘキサナール 0.45 g (4.5 mmol) の THF 10 ml 溶液を滴下し, 30 分間反応を行なった。反応系を徐々に室温に戻したのち, 水を加えて反応を停止した。そして, エーテルで抽出を行ない, 水洗いののち, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを留去して得られたシロップをシリカゲル上, 酢酸エチルを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーにより精製したところ, mp $48.5\sim 49.5^\circ\text{C}$ の白色結晶〔5〕を 1.23 g 得た。収率 67%。

IR (neat): 3370 (OH), 1625 (C=C)

MS (m/e): 556 (M^+)

3.4 (6*E*, 11*E*)-および (6*Z*, 11*E*)-11-(メチルチオ)-6, 11-ヘンイコサジエン〔6〕

水素化ナトリウム (60% オイルディスパーション) 0.12 g (3.0 mmol) を, 乾燥ヘキサンで洗浄し, 活性化したのち, 溶媒として乾燥 DMF 10 ml を加えた。つづいてその懸濁溶液の中に, アルコール〔5〕1.1 g (2.0 mmol) の DMF 25 ml 溶液を滴下し, 窒素気流下, 50°C で 3 時間反応を行なった。反応混合物を室温に戻したのち, 水を加えて反応を停止した。さらに, 食塩水で希釈し, エーテルで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテル留去後, 得られたシロップを, まず, クーゲルロールによる減圧蒸留 (0.4 mmHg/ 155°C) で精製し, さらに, シリカゲル上, ヘキサンを溶出溶媒とするカラムクロマトグラフィーによって精製を行なったところ, 無色透明のシロップ状物質〔6〕を 0.21 g 得た。収率 31%。

IR (neat): 1625 (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.38 (m, $\text{CH}=\text{CH}$, 2H), 5.11 (t, $\text{MeSC}=\text{CH}$, 1H), 2.09~2.25 (m, $\text{MeSC}=\text{CCH}_2$, 2H), 2.19 (s, SCH_3 , 3H), 1.96~2.09 (m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$, $\text{CH}_2(\text{SMe})\text{C}=\text{C}$, 6H), 1.55 (五重線, $\text{C}=\text{CCCH}_2\text{CC}(\text{SMe})=\text{C}$, 2H), 1.26 (m, $-\text{CH}_2-$, 20H), 0.88 (t, CH_3 , 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14.83 (SCH_3), 122.85 ($\text{SC}=\text{C}$), 135.56 ($\text{SC}=\text{C}$), 129.22(*Z*), 129.69(*E*), 130.55(*Z*), 131.03(*E*)($\text{C}=\text{C}$)

MS (*m/e*): 338 (M^+)

3.5 (6*E*)-および(6*Z*)-6-ヘンイコセン-11-オン [7]

1,4-ジオキササン 5 ml に溶かしたビニルスルフィド [6] 0.12 g (0.35 mmol) に, 20% 塩酸水溶液 5 ml を加えた。つづいて 60°C に加温し, そのまま 21 時間反応を行なった。反応系を室温に戻したのち, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液による中和, エーテルによる抽出, 水洗を行ない, 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテル留去後, 得られた残留物をクーゲルロールによる減圧蒸留で (0.25 mmHg/124°C) 精製したところ, 無色透明のシ

ロップ状物質 [7] を 0.09 g 得た。収率 82%。なお, 得られたシロップについて硫黄テストを行なったところ, 陰性であった。また, 得られたシロップ [7] は, Inverse Gated Hetero-Nuclear Decoupling $^{13}\text{C-NMR}$ 測定 [$D_1=13$ s, $AQ=2$ s, $PW=0.5$ μs (90° pulse, 4.5 μs), $LB=2.0$] により, オレフィン炭素のピークの強度比から, $Z:E=3:2$ の混合物であった。

IR (neat): 3020, 1720, 1710 (sh), 1470, 1410, 1380, 970

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.32 (m, $\text{CH}=\text{CH}$, 2H), 2.36 (m, CH_2COCH_2 , 4H), 1.99 (m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$, 4H), 1.59 (m, $\text{CH}_2\text{COCOCCH}_2$, 4H), 1.26 (m, $-\text{CH}_2-$, 20H), 0.88 (t, CH_3 , 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 131.44 (*E*), 130.92(*Z*), 129.22(*E*), 128.71(*Z*)($\text{C}=\text{C}$), 210.51(*E*), 210.42(*Z*)($\text{C}=\text{O}$)

MS (*m/e*): 308 (M^+)

終わりに, NMR 測定にあたり, 惜しめない御協力を頂いた, 信州大学農学部入江鏖三助教授と, トリフェニルホスフィンを提供して頂いた, イハラケミカル工業 K. K. に謝意を表します。

Special Articles on Organic Chemistry of Heteroatoms

Synthesis of Douglas Fir Tussock Moth Sex Pheromone from Cyclic Phosphonium Salt†

Iwao YAMAMOTO*, Satoshi TANAKA, Tetsuya FUJIMOTO,
Kazuchika OHTA and Kei MATSUZAKI

Department of Functional Polymer Science, Faculty of Textile Science & Technology,
Shinshu University; Ueda-shi 386 Japan

Douglas Fir Tussock Moth (*Orgyia pseudotsugata*) sex pheromone has been synthesized as an application of tandem Wittig reactions of 1,1-diphenylphosphorinanium bromide [1].

Methylthio group was introduced into α -position to phosphorus atom of [1]. Subsequent Wittig reaction of the resulting salt with decanal gave vinyl sulfide [4] in 56% yield. The Wittig-Horner reaction of [4] with hexanal followed by treatment with sodium hydride gave the diene [6] (21% yield based on [4]) as a precursor of the pheromone. Treatment of [6] with aqueous hydrochloric acid gave the desired pheromone [7] in 82% yield.

† Chemistry of Cyclic Phosphorus Compounds. II.