総 説

ワモンゴキブリ (American Cockroach) の主性 フェロモン, ペリプラノン-B の全合成

北 原 武*・森 謙 治*

Total Syntheses of Periplanone-B, Major Sex Excitant and Attractant Pheromone of American Cockroach, *Periplaneta americana* L.

Takeshi KITAHARA* and Kenji MORI*

It has been known that females of the American cockroach, *Periplaneta americana* L. produce potent sex excitant and attractant pheromone. Extensive efforts have been made to isolate, characterize and synthesize its active components along with biochemical and behavioral studies for over 30 years, and culminated in several total syntheses of the major sex pheromone, periplanone-B with potent activity (threshold: 10^{-13} g). These syntheses can be divided into two classes by the strategy on the preparation of its skeleton, germacrene-type ten-membered ring system; the use of oxy-Cope rearrangement or the intramolecular alkylation. This review deals mainly with these syntheses especially focussing on practically first synthesis of optically active periplanone-B by us. Proper base treatment of substituted α -phenylthioacrylate gave the desired cyclodecene ring system in good yield and reductive elimination of vicinal phenylthio-benzoate with sodium naphthalenide cleanly gave the conjugated diene. Including these key steps, the synthesis was accomplished in overall 0.5% yield through 28 steps.

1. はじめに

ゴキブリは、祖先が約三億年前(古生代石炭紀)から地球上に姿を見せており、人間の百倍もの歴史を誇っている昆虫である。本来熱帯の屋外に棲息していたものが一部人間の居住区域へ徐々に入りこんできたようである。分類学的には一応直翅目のゴキブリ科として、扱われており、現在約 450 属、3500 種以上が知られている。その中で家屋に居住する種はわずか 1 パーセント程度にすぎない。学名 *Periplaneta* (Peri……あちこち, planeta……惑星=地球) が示すように地球上至る所に棲息し、動き廻り、様々な病原菌、ウイルス等を身につけて運び歩く衛生害虫である。人々が忌み嫌い、防除を工夫する所以である。その中でもワモンゴキブリ

(American cockroach, *Periplaneta americana* Linne) はチャバネゴキブリ (German cockroach) と共に代表的なコソボリタンで、体長 30~40mm、頭部に白い輪紋のある比較的大型のゴキブリである¹⁾。図 1 に雄のワモンゴキブリの写真を示す。

本稿では、このワモンゴキブリの処女雌が放出し、性興奮作用と誘引作用を持つ性フェロモンの単離構造決定の長いいきさつについて簡単に触れ、著者らが行った主性フェロモン、ペリプラノン-B の光学活性体の全合成ならびに他の研究グループによるいくつかの(±)-体の合成について述べてみよう。

2. 性フェロモン研究の略史

ワモンゴキブリの性誘引物質の存在が Roth と Willis によって確かめられたのは 30 年以上も前の 1952 年のことである²⁾。その後 Wharton らはその単離に力を注ぎ³⁾、1962 年までに 28 μ g 程度得たと報告しているが、構造提出までには至らなかった⁴⁾。翌 1963 年 Jacobson らは処女雌約 10,000 頭相当の揮発性画分から 12.2mg

*東京大学農学部農芸化学科 ()

*Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, The University of Tokyo ()

A : Without Pheromone

B : With Pheromone [$10^{-7} \mu\text{g}$ of Synshetic (–)-Periplanone-B]Fig. 1 Male American Cockroach, *periplaneta americana* L.

の純粋な誘引物質を得て構造解析を行い2の構造を提出した⁵⁾。しかしながら GLC などのデータの食い違いから Wharton ら⁶⁾との間に論争が生じた⁷⁾。翌 1964 年に Day および Whiting が2の合成を行い⁸⁾、活性が無いことを証明したためこの構造が誤りであったことが明らかになった。後に Jacobson の得た物質は性フェロモンとは全く異なる物質であることが判明した^{9,10)}。以後いくつかのグループにより単離-構造研究がなされたが¹¹⁻¹³⁾、十分な量が得られぬために仲々進展せず十年程の空白期間が生じた。この間、1971 年 Bowers らはボルネオール 3 およびボルニルアセテート 4 が¹⁴⁾、また 1976 年高橋、水谷らは(–)-ゲルマクレン-D 5 が¹⁵⁾ワモンゴキブリに対して弱いながらも性興奮作用を持ついわゆるミミック (mimic)であることを見出ししている(図 2)。

Fig. 2

1974 年、オランダ TNO の Persoons らは性フェロモンの単離に成功し、活性本体が二種類の物質であることを明らかにした¹⁶⁾。彼らは大量飼育法、抽出法、生物検定法などを工夫し、75,000 頭以上もの処女雌から主フ

ェロモン成分約 200 μg と不安定なマイナーフェロモン成分約 20 μg を得た。単離された主性フェロモンは閾値が 10^{-9}mg 以下という強力な活性を持つフェロモンであった¹⁷⁾。構造研究の結果、1976 年、主成分ペリプラノン-B に I の平面構造を^{18,19)}、1977 年、マイナー成分ペリプラノン-A に II の平面構造を²⁰⁾提出した。ペリプラノン-A の構造については未だ不確定要素があるが²¹⁾、ペリプラノン-B に関しては以下に述べる合成研究を通じて絶対立体配置も含め 1 の構造が確定し、Persoons らの提出した平面構造が正しかったことが証明された。以下、ペリプラノン-B の全合成について順を追って述べる。

3. Still の(±)-体の全合成……可能なジアステレオマーの合成と相対立体配置の決定²²⁾

1979 年 Still は(±)-1 の最初の全合成に成功した。平面構造 I において環内のエポキシドおよび二重結合はそれぞれシスおよびトランス置換であると推定されていた。ところで Still は可能な四種のジアステレオマーを

Fig. 3

合成し相対立体配置の決定を行うべく合成研究を開始した。彼の計画は共通の10員環中間体6を用いて周到な配座解析と選択的反応の組み合わせによりジアステレオマーを立体選択的に一種類ずつ合成しようというものであった(図3)。

中間体6は3,5-ジヒドロキシ安息香酸から四段階で得られるエノン9を出発物質としてスキーム1に示す

Scheme 1 Preparation of the intermediate 6.

経路により合成した。立体選択的に置換シクロヘキセノール12とし, *oxy-Cope* 転位²³⁾を鍵反応とする非可逆のプロセスにより収率良く(2*Z*, 6*E*)-シクロデカジエン系を得て6に導いた(スキーム1)。

6から推定構造への変換は, 基本的には10員環系への試薬の攻撃がより立体障害の少ない方向から云々する“peripheral attack”で起こることを前提として行っている²⁴⁾。まず第一番目のジアステレオマー7は6の安定な配座6*S*への $\ominus\text{OOH}$ の攻撃による α -エポキシケトン13を経て, スルホニウムメチリドと反応させてビスエポキシド14とし, さらに共役ジエン系の導入, アルコールの酸化により得られた(スキーム2a)。得られた7のNMRスペクトルは天然物のものと類似してはいたが一致しなかった。第二のジアステレオマー8は7とはC₉-位の*exo*-cyclicなエポキシドの立体配置が逆になったエピマーである。これはルートAにおける中間体13を用い, Peterson-Chan 反応により²⁵⁾*exo*-メチレンをまず導入し, つぎにC₁₀-水酸基を利用した directed epoxida-

Scheme 2 Still's synthesis of (±)-Periplanone-B and its diastereomers.

tion によりルート A とは逆方向からエポキシド酸素を導入して 17 を得, 前と同様な変換を行って 8 を得た (ルート B, スキーム 2b)。しかしながら, 8 も天然物とは一致しなかった。

第三のジアステレオマーを得るには C₂-C₃ エポキシドの立体配置を逆転しなければならない。そのためには反応する 6 の配座の反転が必要となる。そこで先に共役ジエンを導入した化合物 18 について配座解析を行って見ると 1,3-ジエンがより有利な S-トランス型²⁶⁾になった配座 18S が 18U (6S と同型の配座) より優先的に存在すると考えられる。18 に対しルート A と同様な反応を行ったところ予想通り第三のジアステレオマー 1 が得られた (ルート C, スキーム 2c)。この物が天然物と完全に一致したことから相対立体配置を決定すると共に, (±)-ペリプラノン-B の最初の全合成が完成した。Still の全合成は要所で 10 員環の立体配座を正確に解析し, その特性を巧みに利用して高い立体選択性を持たせ反応を行っている点が特徴である。その結果, 夫々のジアステレオマーが純粋に得られたため, 少ない情報から天然物の相対立体配置を決定したエレガントな合成である。

4. 絶対立体配置の決定²⁷⁾

Still の合成中間体 (±)-ペリプラノール-B 21a の X 線結晶解析により相対立体配置を完全に確定させた後, (+)-MTPA エステル 21b (約 1mg) とし, HPLC-によりジアステレオマーを分取した。加水分解および酸化により得られたペリプラノン-B の両鏡像体の一方のみが強いフェロモン活性を示した。このものを水素化ホウ素ナ

トリウムで還元し主生成物として得られたエビ-ペリプラノール-B のベンゾエート 22 の CD スペクトルを励起子キラリティー法²⁸⁾によって解析した結果, 天然物の構造を絶対立体配置も含めて 1 と決定した。アリリックキラリティー法²⁹⁾をペリプラノン-B の CD スペクトルに適用した場合でも同じ結論が得られた (図 4)。

5. Schreiber らによる (±)-1 の合成³⁰⁾

1984 年, Schreiber らは歪みのかかった系での *oxy*-Cope 転位を利用して (±)-1 の短工程合成に成功した。4-イソプロピルシクロヘキセン-1-オン 23 とアレンの光環状付加反応により得られるシクロブタン異性体混合物 24²⁵⁾ をアリルアルコール 26 に変換した。26 をアニオン型の *oxy*-Cope 転位により橋状シクロブテン中間

Fig. 4 Determination of the absolute configuration of natural Periplanone-B.

a; CH₂=C=CH₂/Et₂O, hν. b; CH₂=CHMgBr/Et₂O. c; KH, 18-Cr-6/THF, 65°C/25min. d; toluene, 175°C/20h. e; benzene, hν. f; LiN(TMS)₂, PhSSO₂Ph/THF, -78°C. g; NaIO₄/MeOH. h; toluene, 110°C. i; Bu^tOOH, KH/THF, 0°C. j; LiN(TMS)₂, PhSeBr/THF, -78°C. k; 30% H₂O₂/THF. l; Ac₂O-AcONa; K₂CO₃/MeOH. m; Me₂S=CH₂

Scheme 3 Schreiber's synthesis of (±)-Periplanone-B.

体 27³¹⁾ とし、熱ならびに光異性化を経て目的のシクロデセノン 29 を得た。29 は速度論的条件下で位置選択的にエノラートを形成し、スルフィド 30 を経て酸化・脱離によりトリエノン 31 を与えた。Still と同様な条件での選択的エポキシ化で 32 に変換し、セレン化および Seleno-Pummerer 転位³²⁾によりジケトン 34 を得た。最後に位置ならびに立体選択的なエポキシ環形成により (±)-1 を合成した。この合成では、中間体 29 以降で位置ならびに立体選択的に不安定な官能基導入が可能なことを見出したため、合成を短段階かつ効率良く完成させている点が斬新である。ただ後述するが Seleno-Pummerer 転位は再現性が難しく(事実我々の手では複雑な混合物を与え、目的物の収率は非常に低かった。)最後の官能基導入法には一工夫が必要であろう(スキーム 3)。

6. Hauptmann らによる (±)-1 の合成³³⁾

最近 Hauptmann らはやはり *oxy*-Cope 転位を用いて (±)-1 の合成を報告している。基本的には Still の合成をほとんど踏襲しており、*oxy*-Cope 転位のための原料調製を簡略化したものである。即ち 35 と 36 を Diels-Alder 反応して得られるアルデヒド 37 に Wittig 反応でオレフィン側鎖を導入後 Still の中間体の類縁体 39 を得ている。なお、彼らは (±)-1 を結晶で得て X 線結晶解析を行っている(スキーム 4)。

7. 高橋・辻らによる (±)-1 の合成³⁴⁾

やはり最近高橋、辻らはシアンヒドリンアセタールの

Scheme 4 Hauptmann's synthesis of (±)-Periplanone-B.

分子内アルキル化^{35,36)}による 10 員環形成反応を利用して (±)-1 の合成を報告している。塩化物 41 と β-ケトエステル 42 から得られるエステル 43 から十数段階を経て合成した環化前駆体 46 を分子内アルキル化により 10 員環中間体 47 に変換した。分子力学的計算から β-エポキシドが優先的に得られると予測されたが実際に 19/1 の高い比率で β-体 48 を得た。これは Still や Schreiber の場合の比 4/1 よりかなり良い選択性であった。以下はエノラートの酸素酸化による水酸化を経て Schreiber と同様な経路で (±)-1 を得た(スキーム 5)。

8. 著者らの光学活性体合成

我々は、高度に官能基化された中員環化合物の合成という化学的な興味に加えて、生物学的研究に寄与するという重要な見地から天然型の光学活性ペリプラン-8

Scheme 5 Takahashi-Tsuji synthesis of (±)-Periplanone-B.

を充分量合成することを主眼として合成研究を開始した。

8.1. 10 員環形成法の検討 ペリプラノン-B 合成を目指すには、まずその骨格であるゲルマクレン型 10 員環の構築が問題となる。我々は、光学活性体の高効率な合成という点から考察の結果、分子内のアルキル化反応により 10 員環を形成するルートを選択した。この場合、基質 A を用いれば環化成績体 B には活性水素が存在しないため B は反応系には関与しない。即ちアルキル化が速やかに進行し得る条件を設定すれば、この不可逆反応においては中・大環状化合物の合成につきものの長時間、高希釈を余り考慮する必要がなくなるであろう。さらに、B の官能基変換により *exo*-二重結合の導入が可能と思われる (図 5)。以上を基本構想としてまず

Fig. 5 Basic strategy.

手はじめに 10 員環を持つジヒドロゲルマクレン-D³⁷⁾ の合成に着手した。

8.1. a. (−)-ジヒドロゲルマクレン-D の合成³⁸⁾ (+)-ジヒドロリモノエン 50 を酸化的に開裂後増炭して数段階で得られるアセトキシブロミド 51 (*E*, *Z* 混合物) を相間移動触媒下に ArSCH_2CN (Ar は C_6H_5 , *p*- MeOC_6H_4 ,

2-pyridyl および 2-pyrimidyl) と反応させ 52 とした⁴⁰⁾。フェニル基の場合が最も反応も速やかで収率も良かったので以後はフェニル基を用いた。鍵となる環化反応については、溶媒および塩基の種類と量(濃度)、反応温度および滴下時間を種々検討の結果、最適条件を以下のように設定した。即ち、基質 52a の DME 溶液を 2 当量の $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ の還流 DME 溶液中に 2 時間で滴下することにより約 80% の好収率でモノマー 53 を得た。基質濃度は 1g/60ml 程度が最適であった。濃度を 1g/40ml 以上にあげたり、滴下時間を短縮すると二量体の形成が増加する。また、塩基のカウンターカチオンを Li や K に変えると収率が低下した。残るは官能基変換である。ニトリル 53 の加水分解は非常に過酷な条件を必要とするが可能であった。幸運なことに (*E*)-アルコール 54 が結晶であったため(二重結合の幾何については NOE により決定)再結晶精製により純粋な 54 を得た。メシル化後過剰のヨウ化ソーダと反応させたところ、一気に還元脱離反応が進行し、(−)-ジヒドロゲルマクレン-D 55 を合成することができた(スキーム 6)。この結果、10 員環系の調製がこの型の分子内アルキル化により効率良く行えることが判明した。

8.1. b. シクロデセン形成のモデル反応⁴¹⁾ ペリプラノン-B に存在する共役ジエン系を組み込むためには、もう一つ二重結合の導入が必要である。そこで 56 のようなモデルについて検討した。この場合、塩基存在下では ambident anion D が生成するであろう。ここで問題が二点生ずる。第一に、アルキル化が望むニトリルの α 位でのみ選択的に起こるであろうか。第二に、その場合移動

Scheme 6 Synthesis of (−)-Dihydrogermacrene-D.

して新たに形成される二重結合は、期待通り (*E*)-体のみになるのか、という点である。第一の点については、アルキル化が一般に電子密度の高い位置で優先的に起こる分子間反応を参考にすれば8員環を除いては期待し得る。第二に関しては、反応条件が熱力学的支配であるのでより安定な異性体が出るであろうと予測し、8.1. a. で述べた方法に準じて環化反応を種々のモデルで行った。その結果、いずれの場合もアルキル化は位置選択的に α -位で進行した。注目すべきは8員環の場合で、生成物は 58 のみで有利な6員環構造にもかかわらず 59 は得られなかった。また、二重結合の幾何異性に関しては、予想通り8員環のみ (*Z*)-体を与え、9員環以上では (*E*)-体を与えた。環化収率は 58~88% と満足すべきものであった。(図6)。

Fig. 6 Model cyclization of substrates with unsaturated system.

8.1. c. (−)-ゲルマクレン-D の合成⁴²⁾ モデル反応の結果を踏まえてペリプラノン-B1 と同じ共役ジエン系を持つ (−)-ゲルマクレン-D5 の合成を検討した。5 は、典型的なゲルマクレン型セスキテルペンで、植物成分 (特に菊科植物に多く含まれる) として 1969 年に単離されている⁴³⁾。先に述べたようにワモンゴキブリに対し興奮作用を持つ性フェロモンミミックであることは 1 との骨格構造の類似性の点から興味深い。

(+) -ジヒドロリモノン 50 をオゾン化、Horner-Wittig 反応および LAH 還元によりアリルアルコール (*E*/*Z*=46/1) とし、中圧カラムクロマトグラフィーにより 95% 以上の純度の (*E*)-体 61 を得た。Corey らの方法⁴⁴⁾ により立体選択的に一炭素増炭しヨードアセタール 63 とした。これをアルデヒドを経て、PhSCH₂CO₂Me と縮合・脱水し環化前駆体 64 を得た。ここで活性化基としてニトリルに代えてメトキシカルボニル基を用いたのは以下の理由による。8.1. b. で述べたモデル系においてニトリルの加水分解が非常に困難で、アリル位のフェニ

ルチオ基の脱離により重合するものが多く、目的とするカルボン酸の収率は極端に低下した (~20%)。そこで、その工程を避けるためにメトキシカルボニル基を用いた。この場合、環化反応に使用する塩基および溶媒の選択はモデル反応と同様であったが、反応時間 (滴下時間) が収率に大きく影響した。従来ニトリル系では 2 時間程度が最も良い結果を与えていた。しかしながらエステル系では長時間の反応においては環化生成した Non-enolizable なエステル結合が系内に存在する過剰な塩基 [NaN(TMS)₂ や (TMS)₂NH] により分解したり、これらと反応する (アミドの形成?) ため収率の低下を招いた。一方、滴下時間を 30 分以内にすると 90% 前後の高収率でダイマーが生成した。結局、1g/70ml DME の濃度で 45~50 分間に滴下し直ちに反応を終結する条件で、目的のモノマー 65 を約 65% の収率で得ることが出来た。*exo*-二重結合の導入は、共役ジエン系であるため先のジヒドロ体 55 の合成の際に用いた方法は適用出来なかった。そこで Kocienski ら⁴⁵⁾ の vicinal phenylsulfinyl-benzoate の Na-Hg による還元的共役ジエン形成法を適用することにした。スルフィド 66 を (PhSe)₂-H₂O₂ で温和に酸化したところ、スルホキシド 67 を得たが、スルホンへの酸化は三置換の二重結合のエポキシ化が優先してしまった。67 を Na-Hg を用い -20°C で還元的脱離させたところ、低収率ではあるが (−)-ゲルマクレン-D5 を得ることが出来た。後にペリプラノン-B 合成の項で詳述するが、Coates らの開発した vicinal phenylthio-benzoate の還元的脱離による孤立二重結合形成法⁴⁶⁾ をこの共役ジエン系形成に応用したところ、収率が大幅に改善された (スキーム 7)。こうして、10 員環の形成とジエン系の導入が具現化し、いよいよペリプラノン-B1 の合成を目指した。なお Schreiber らは彼らの (±)-1 合成中間体であるジエノン 29 から (±)-ゲルマクレン-D の合成を報告している⁴⁷⁾。

8.2. (−)-ペリプラノン-B の合成

8.2. a. 合成計画(1): Still 中間体へのアプローチ これまでの結果から F のような環化前駆体を閉環すれば Still の中間体 E へ導くことが可能であろう。光学活性な F を得るには bifunctional な 68 の両端に C₄-および C₂-単位を延長すれば良い。既に我々は、(−)-カルボンから 8 段階、通算 65% の好収率で大量に得られるアルデヒド 68 を用い、ある種のカビの無性胞子形成因子、スクレロスポリン⁴⁸⁾ の両鏡像体合成に成功している⁴⁹⁾。ここではこの 68 を利用することにした。また、C₄-単位としては、必要な官能基をすべて都合良く内包するフリルアニオンを用いた (図 7)。

a: O_3/MeOH ; Me_2S , p-TsOH. b: $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, MeH/THF. c: LiAlH_4 . d: MPLC. e: n-BuLi, TSCl, LiBr. f: $\text{PhSCH}_2\text{Cu}/\text{THF}$, $-20^\circ\text{C}/16\text{h}$. g: MeI(xs), NaI(xs), Hg, CaCO_3 , $65^\circ/22\text{h}$. h: 35% HClO_4 -THF(1:1), $0^\circ\text{C}/5\text{min}$. i: $\text{PhSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, LDA/THF. j: Ac_2O -AcONa, $130^\circ\text{C}/30\text{min}$. k: NaN(TMS) $_2$ /DME, 50min ; LiAlH $_4$ -MeH, PhCOCl, DMAP, Py/THF. n: $\text{Na-C}_{10}\text{H}_8$ /THF, $-70^\circ\text{C}/5\text{min}$. o: $(\text{PhSe})_2\text{-H}_2\text{O}$, $1/5\text{mole Na-Hg}/\text{THF}$ -MeH, -20 to $-10^\circ\text{C}/2\text{h}$.

Scheme 7 Synthesis of (–)-Germacrene-D.

Fig. 7 Synthetic planning to the Still's intermediate.

8.2. b. 合成の実際と問題点 アルデヒド **68** にフリリルチウムを付加して得られる不安定なフリルカルビノールを mCPBA 酸化して **70** に変換した。還元・保護基変換および酸化を行ってアルデヒド **71** とした。従来通り二炭素増炭をしたが、脱水反応は保護基 (*EE*) の存在下では条件を変えざるを得ず、この段階はレトロアルドール型の副反応のために低収率であった。メシラートを持つ閉環前駆体 **73a** は非常に不安定で、従来の環化条件(還流下に 50 分で滴下)では分解物を与えるのみであった。種々検討したが、 -78°C で塩基中に **73a** を加え直ちに温度を上昇させて 10 分間還流という条件で目的物 **74** を

a; 2-furyl lithium/THF. b; m-CPBA. c; $\text{NaBH}_4/\text{THFaq}$. d; $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2\text{-p-TsOH}$. e; $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$, PPTS. f; MeONa/MeOH . g; PCC-NaOAc . h; $\text{PhSCH}_2\text{CO}_2\text{Me, LDA/THF}$. i; $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{C}_6\text{H}_6$. j; PPTS/MeOH . k; $\text{MsCl, Et}_3\text{N/CH}_2\text{Cl}_2$. l; $\text{Me}_2\text{S-NCS}$. m; $\text{NaN(TMS)}_2/\text{DME}$.

Scheme 8 Synthetic route to the Still's intermediate.

10% 以下の収率で生成したに過ぎなかった。一方, Corey 法を用いて⁵⁰⁾脱離基 Cl を導入した 75b はより安定で常法の環化条件で最高 32% の収率で 74 を与えた。74 を前と同様に処理して共役ジエンを導入すれば Still の中間体 18 への誘導が可能と考えられた。しかしながら, このスキームは中間体のいくつかが不安定であり, 特に環化の収率が一定せず再現性に乏しいこと等収率の点でも問題が多いため, 別途ルートの開発を検討した (スキーム 8)。

8.2.c. 合成計画(2): Schreiber 中間体へのアプローチ
前記の合成における問題点は, 必要な官能基すべてを導入するために中間体および環化前駆体が不安定となり環化の収率が低下した点にある。そこで, 環化後 1 に必要な官能基の導入が可能ならばこの問題を克服出来るであろう。即ちジエン 29 に導くことにより達成出来ることになる。図 8 に示すような逆合成的考察から, 既に

(-) -ゲルマクレン-D 合成に用いたケトアセタール 60 の両端に二炭素ずつ増炭して環化前駆体に導くルートを選び合成を開始した。

8.2.d. (-)ペリプラノン-B の全合成⁵¹⁾ 著者らの合成の全スキームをスキーム 9 に示す。

Fig. 8 Synthetic planning to the Schreiber's intermediate.

a: O_3 /MeOH; Me_2S , p-TsOH. b: $CO(OMe)_2$, NaH/dioxane, reflux/24h; $CH_2=CHCH_2Br$, reflux/2h. c: 5%KOH/MeOHaq, 90°C/2h. d: $LiAlH_4$. e: MEMCl, EtN(Pr^1)₂/CH₂Cl₂, 40°C/20h. f: OsO_4 -NaIO₄, Et₂O-H₂O. g: Ac_2O -Py. h: 75%AcOHaq, 40°C/1h. i: $PhSCH_2CO_2Me$, LDA/THF. j: Ac_2O -AcONa, 130°C/30min. k: $MeONa$ /MeOH. l: p-TsCl/Py. m: $NaH(TMS)_2$ /DME, reflux/50min. n: $PhCOCl$, DMAP, Py/THF. o: $TMSCl$ -NaI/MeCN, -8°C/40min. p: $Na-C_{10}H_8$ /THF, -70°C/6min. q: PCC-MS3A/CH₂Cl₂. r: $LiN(TMS)_2$, $PhSO_2Ph$ /THF, -10°C/15min. s: $NaIO_4$ /MeOHaq. t: $CaCO_3$, BHT/toluene, reflux/4h. u: Bu^tOOH , KH/THF. v: $LiN(TMS)_2$ /THF, -70°C/30min. w: MeO_5 -HMPA-Py, -22°C/15min. x: Bu^tMe_2SiCl , 1M/DHF, 40°C/16h. y: $Me_3S^+I^-$, Bu^tLi /THF, -5°C/30min. z: Bu^tNF /THF.

Scheme 9 Overall synthetic scheme of (-)-Periplanone-B.

出発物質 50 の光学純度は対応するアセタールカルボン酸 84 の (*S*)-および (*R*)-1-ナフチルエチルアミド (85a, b) を HPLC 分析することにより 98.2% e.e. であると決定した。合成の後半において結晶することが期待出来るので出発物の光学純度としては充分であると考えた (図 9)。まず、二炭素増炭のために常法通り 60 にメト

Fig. 9 Determination of optical purity of 50.

キシカルボニル基を導入し、生じたエノラートをプロモ酢酸メチルで捕捉してケトジエステル 86 を定量的に得た。ところが、Krapcho 法⁵²⁾による脱メトキシカルボニル化は予想に反して酸分解物 88 を主として与え、目的のケトエステル 87 は高々 34% の低収率でしか得られなかった (スキーム 10)。そこでエノラートの捕捉剤をア

Scheme 10

a; $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4/\text{Et}_2\text{O-H}_2\text{O}$. b; LiAlH_4 . c; $\text{Ac}_2\text{O, Py}$; HCl aq . d; $\text{PhSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, LDA/THF . e; $\text{Ac}_2\text{O-AcONa}$, 130°C . f; MeONa/MeOH , reflux/20min. g; $\text{TsCl, DMAP, Et}_3\text{N/THF}$, -15°C/4h . h; $\text{DHP, p-TsOH/Et}_2\text{O}$, 0°C . i; $\text{NaN(TMS)}_2/\text{DME}$.

Scheme 11

リルプロマイドに変える事によって不飽和ケトン 75 を収率良く得た。酸化的切断を含む三工程でジアセトキシアルデヒド 89 とし、前と同様に、二炭素増炭してジオール 90 に変換した。環化前駆体 91 を得るには一級アルコールのみの選択的トシル化が必要である。通常の場合では (TsCl-Py , -0°C) ジトシル体 92 およびモノトシル体が環化したフラン誘導体 93 の副成を抑制出来ず、反応は複雑な混合物を与えた。しかしながら温度 -15°C で THF 中 TsCl-DMAP , Et_3N の系で反応させ、直ちに THP 化すると 5g スケールでは目的の 91 を 80% 以上の好収率で得ることが出来た。ここでは反応温度と低温で反応を促進するための DMAP の存在が重要であった。ところが、大量合成 (20g 以上のスケール) の際には副成物 92, 93 の生成が増加し、収率は 50% 以下となってしまった。得られた環化前駆体 91 は環化反応により 40~45% の収率でシクロデセン 94 を与え、1 の合成に用いられたが、大スケールでの調製に関しては改善の余地があった (スキーム 11)。

そこで二個の水酸基の保護基を区別することにした。二級アルコールの保護基は環化後共役エン形成直前に容易に脱保護出来て、しかもそれ以前の例えばジメチルアセタールの温和な酸加水分解には安定なものでなければならない。そこで MEM 基を用いて条件を検討した。改善前の経路で既に得ていたアルコール 81 を常法により MEM 化して 95 を得た。95 に通常の酸処理 (TsOH-MeOH , THF-aqHCl) を行うとネオペンチル型のベンゾエートの離脱が起きやすく 81 の再生収率は低い。一方, Rigby らの方法⁵³⁾を改変しアセトニトリル中 TMSCl-NaI で 95 を処理した所 86% の好収率で 81 を再

Fig. 10

生した(図10)。

以上の結果から不飽和ケトン 75 を二工程で MEM エーテル 76 とし、二重結合を切断し異なる保護基を有するアセタール 77 に導いた。75% 含水酢酸中 40°C, 1 時間という温和な条件でアルデヒド 78 を選択的に得、大スケールでも問題なく閉環前駆体 79 を得ることが出来た。環化反応は 20g のスケールでも速やかに進行し (80 の単離収率 50%), 一部加水分解されたカルボン酸を含むため、単離せずに LAH 還元した場合は 79 から 56% の好収率でアルコールを得、還元的脱離反応の前駆体 81 へ誘導した。Coates の方法⁴⁶⁾を適用して液体アンモニア中リチウムで還元 (-70°C/10min) したところ、過剰還元されたジヒドロ体 94 が主成分となり、目的とするジエノール 82 の収率は 25% 程度であった。そのため、ナトリウムサンドとナフタレンから調製したナトリウムナフタレナイドの THF 溶液で -70°C, 5 分間反応させて、完全に単一の目的物 82 を好収率で得た。本反応は、小スケールでは非常にきれいで、速やかに進行した。一方、基質 81 を 10g 程度用いる調製スケールの場合には約 1l 近い THF を必要とする。この場合も還元反応は速やかで 82 を TLC 上単一スポットとして与える。しかしながら NH₄Cl 末で反応を終結したのち、後処理するために反応混合物をそのまま減圧濃縮したところ (20 ~ 30°C で 3 ~ 40 分要する) 生成物は複雑な混合物となり主成分は 82 でなく (Z)-体 95 で、収率も低下した。この不幸な出来ごとのためにかなりの量の還元前駆体を浪費するという残念な結果になった。種々原因を追求したところ、反応終了時には -20°C 以下であった反応混合物が濃縮中には室温付近まで上昇するために、その中に存在するチオフェノールが触媒として働き、ラジカル的にジエンの (E) → (Z) 異性化や重合化を引き起こしていることが判明した。結局濃縮操作を行わず塩析で分離した後アルカリ水溶液で直ちにチオフェノールを混合物から除去することによりこの問題は解決し、(E)-ジエノール 82 のみを 86% の収率で得ることが出来た。こ

Fig. 11 Formation of the conjugated diene and its isomerization.

れはナトリウムナフタレナイドによる *vic*-チオベンゾエートの還元的脱離が共役ジエン系形成に応用出ること示した最初の例である(図11)。

PCC 酸化により Schreiber の合成中間体ジエノン 29 を光学活性体としてはじめて得た。以下 Schreiber の方法に準じてトリエノン 31 を経てエポキシジエノン 32 ($\beta/\alpha=8/1$) に変換した。残る酸素官能基の導入については、まず Schreiber 法を試みて見たが seleno-Pummerer 転位⁵⁴⁾の工程が非常に複雑な混合物を与え目的のジケトンにはわずかに得られたのみであった。そこで水酸基の導入に切り換えた。Vedejs の方法⁵⁵⁾により調製した Mimoun 試薬⁵⁶⁾を用い 32 のエノラートを水酸化したところ収率良く単一の結晶性ヒドロキシケトンが得られた。シリル化して再結晶精製することによって完全に純粋な (-)-19 に導いた。500MHz ¹H-NMR の詳細な解析により β -OH であることが判明した。19 を二工程で (-)-ペリプラノール-B 21a に導き、MTPA エステルにして HPLC 分析の結果、光学純度は 99.9% e.e. 以上であることが確認された。PCC 酸化により最終物の (-)-ペリプラノン-B 1 を得た。ここにはじめて天然物の 1 を 55mg 結晶として手にすることが出来たのである。

再結晶後の m.p. 57.0 ~ 57.5°C, $[\alpha]_D^{26} -553^\circ$ (c = 0.113, *n*-hexane) であった。これらの物理データは、本合成によっではじめて明らかになった。IR, NMR, MS, UV および CD 等のスペクトルデータも満足すべきものであり、¹H-NMR は Persoons ら¹⁹⁾のそれと完全に一致した。生物検定を詳細に行った結果⁵⁷⁾、合成品は $\sim 10^{-7}$ μ g の閾値で強い活性を示し報告されている天然物の活性とほぼ同等であった。本合成は (+)-ジヒドロリモネンを出発原料として 28 段階を要し、通算収率は 0.5% であった。

9. おわりに

ワモンゴキブリの性フェロモンの発見以来 30 余年を経て、主フェロモンであるペリプラノン-B 1 は光学活

性体も含めて合成が完成した。我々の得た純品数 10 mg はその閾値 ($<10^{-10}$ mg) から見て今後生物学的な面や化学生態学の面の研究のために充分役立てるであろう。なお, 最近未だ構造が確定していなかったマイナーな性フェロモンであるペリプラノン-A についてもいくつかのグループにより興味深い研究報告がなされつつある²¹⁾。ワモンゴキブリの生態を包括的に研究する上でもペリプラノン-A を追究することは必要であり, 今後注意深く検討されるべき重要な課題であると思われる。

終りに, 共同研究者である森正隆博士, 古閑幸史修士およびご協力いただいた内多稔博士の努力に感謝いたします。C. J. Persoons 博士 (T. N. O., Netherland) には学位論文のコピーをいただきました。京都大学の高橋正三教授には生物活性の面で, 特に初期にお世話になりました。原料の (+)-リモネンは長谷川香料 (株) より, また (-)-カルボンは塩野香料よりご供与いただきました。本研究の一部は文部省科学研究費より, また一部は日本たばこ産業 (株) よりご援助いただきました。以上, 深甚の謝意を表したいと存じます。

(昭和 62 年 7 月 8 日受理)

文 献

- 1) 石井象二郎「ゴキブリの話」北隆館
- 2) L. M. Roth, E. R. Willis, *Am. Midl. Nat.*, **47**, 66 (1952)
- 3) D. R. A. Wharton, G. L. Miller, M. L. Wharton, *J. Gen. Physiol.*, **37**, 461 (1954)
- 4) D. R. A. Wharton, E. D. Merritt, Jr., M. L. Wharton, M. Bazinet, J. T. Walsh, *Science*, **137**, 1062 (1962)
- 5) M. Jacobson, M. Beroza, R. T. Yamamoto, *ibid.*, **139**, 48 (1963)
- 6) D. R. A. Wharton, E. D. Black, C. Merritt, Jr., *ibid.*, **142**, 1257 (1963)
- 7) M. Jacobson, M. Beroza, *ibid.*, **142**, 1258 (1963)
- 8) A. C. Day, M. C. Whiting, *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 369
- 9a) M. Jacobson, M. Beroza, *Science*, **147**, 749 (1965)
- b) N. Wakabayashi, *J. Org. Chem.*, **32**, 489 (1967)
- 10) A. C. Day, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.(C)*, **1966**, 464
- 11) S. M. L. Chen, Ph. D. Thesis, Columbia University, New York, pp 95-113 (1974)
- 12) Y. S. Chow, Y. M. Lin, W. Y. Lee, Y. T. Wang, C. S. Wang, *Bull. Inst. Zool. Acad. Sin.*, **15**, 9 (1976)
- 13) C. Kitamura, S. Takahashi, *Appl. Entomol. Zool.*, **11**, 373 (1976)
- 14) W. S. Bowers, W. G. Bodenstein, *Nature*, **232**, 259 (1971)
- 15) S. Tahara, M. Yoshida, J. Mizutani, C. Kitamura, S. Takamura, S. Takahashi, *Agric. Biol. Chem.*, **39**, 1517 (1975)
- 16) C. J. Persoons, F. J. Ritter, W. J. Lichtendonk, *Proc. Kon. Ned. Akad. Wetensch. Amsterdam, C*, **77**, 201 (1974)
- 17) F. J. Ritter, C. J. Persoons, *Neth. J. Zool.*, **25**, 261 (1975)
- 18a) C. J. Persoons, P. E. J. Verwiel, F. J. Ritter, E. Talman, P. J. F. Nooijen, W. J. Nooijen, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2055
- b) C. J. Persoons, P. E. J. Verwiel, E. Talman, F. J. Ritter, *J. Chem. Ecol.*, **5**, 222 (1979)
- 19) C. J. Persoons, Ph. D. Thesis, Agricultural University, Wageningen (1977)
- 20) E. Talman, P. E. J. Verwiel, F. J. Ritter, C. J. Persoons, *Isr. J. Chem.*, **17**, 227 (1978)
- 21a) T. L. MacDonald, C. M. Delahunty, J. A. Sawyer, *Heterocycles*, **25**, 305 (1986)
- b) H. Hauptmann, G. Muhlbauer, H. Saas, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6189 (1986)
- c) Y. Shizuri, S. Yamaguchi, Y. Terada, S. Yamamura, *ibid.*, **28**, 1791, 1795 (1987)
- 22) W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2493 (1979)
- 23) D. A. Evans, A. M. Golob, *ibid.*, **97**, 4765 (1975)
- 24) R. W. Doskotch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 1137
- 25) D. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, **33**, 780 (1968); J. H. Chan, E. Chang, E. Vinokur, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1139
- 26) S. L. Hsu, M. K. Kemp, J. M. Pochan, P. C. Benson, W. H. Flygare, *J. Chem. Phys.*, **50**, 1482 (1969)
- 27) M. A. Adams, K. Nakanishi, W. C. Still, E. V. Arnold, J. Cardy, C. J. Persoons, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2495 (1979)
- 28) N. Harada, K. Nakanishi, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 257 (1972); N. Harada, Y. Takuma, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4029 (1978)
- 29) A. W. Burgstahler, R. C. Barkhurst, J. K. Gawronski, "Modern Methods of Steroid Analysis" E. Heftmann Ed., Academic Press, New York, 1973
- 30) S. L. Schreiber, C. Santini, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4038 (1984)
- 31) S. L. Schreiber, C. Santini, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4651 (1981)
- 32) J. A. Marshall, R. D. Royce, *J. Org. Chem.*, **47**, 693 (1982)
- 33) H. Hauptmann, G. Muhlbauer, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1315 (1986)
- 34) T. Takahashi, Y. Kanda, H. Nemoto, K. Kitamura, J.

- Tsuji, Y. Fukazawa, *J. Org. Chem.*, **51**, 3394 (1986)
- 35) G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5272 (1974)
- 36) T. Takahashi, H. Nemoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2005 (1983)
- 37) C. Nishino, T. R. Tobin, W. S. Bowers, *J. Insects Physiol.*, **23**, 415 (1977)
- 38) T. Kitahara, K. Mori, *J. Org. Chem.*, **49**, 3281 (1984)
- 39) J. D. White, J. F. Ruppert, M. A. Avery, S. Torii, J. Nokami, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1813 (1981)
- 40) M. Makosza, E. Bialecka, M. Ludwikow, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2391
- 41) T. Kitahara, A. Hidaka, H. Hatakeyama, K. Mori, Manuscript to be submitted.
- 42) T. Kitahara, K. Mori, Manuscript to be submitted.
- 43) K. Yoshihara, Y. Ohta, T. Sakai, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2263
- 44) E. J. Corey, M. Jautet, *ibid.*, 1968, 5787
- 45) P. J. Kocienski, B. Lithgoe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1981, 1045
- 46) R. L. Sowerby, R. M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4758 (1972)
- 47) S. L. Schreiber, R. C. Howley, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5971 (1985)
- 48) M. Katayama, S. Marumo, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 1505 (1978) ; *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1703 (1983)
- 49a) T. Kitahara, T. Matsuoka, M. Katayama, S. Marumo, K. Mori, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4685 (1984)
- b) T. Kitahara, H. Kurata, T. Matsuoka, K. Mori, *Tetrahedron*, **23**, 5475 (1985)
- 50) E. J. Corey, C. U. Kim, M. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4339
- 51a) T. Kitahara, M. Mori, K. Koseki, K. Mori, *ibid.*, **27**, 1343 (1986)
- b) T. Kitahara, M. Mori, K. Mori, *Tetrahedron*, **43**, 2689 (1987)
- 52) A. P. Krapcho, A. J. Lavery, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 957
- 53) J. H. Rigby, J. Z. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8217 (1984) ; *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1429 (1984)
- 54) J. A. Marshall, R. D. Royce, *J. Org. Chem.*, **47**, 693 (1982)
- 55a) E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5944 (1974)
- b) E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. E. Telschow, *J. Org. Chem.*, **43**, 188 (1978)
- 56) H. Mimoun, J. Serre de Roche, L. Sajus, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1969, 1481
- 57) K. Okada, M. Mori, T. Chuman, M. Kohno, T. Kitahara, K. Mori, Manuscript in preparation.

本誌広告料金

表紙 2	1 頁	80,000 円	後付 1 頁	50,000 円
表紙 3	1 頁	60,000 円	〃 1 / 2 頁	30,000 円
表紙 4	1 頁 (2 色)	100,000 円	綴込 (1 枚)	100,000 円現物持込
英文目次下 1 / 2 頁		35,000 円		(62. I. 改訂実施)

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共栄通信社

本 社 〒 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
 大阪支社 〒 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)