

生理活性を有する
キラルなジヒドロピラノン類の研究

村山 哲也

博士学位論文

生理活性を有する
キラルなジヒドロピラノン類の研究

東北大学大学院農学研究科
農芸化学専攻

村山 哲也

指導教官 山下 恭平 教授

昭和62年度

目次

	頁
第一章 序論	1
第二章 合成についての方法論	7
第三章 合成各論	21
第一節 2,3- <u>O</u> -シクロヘキシリデン-D-グリセル アルデヒドへの各種求核試薬の反応の 立体選択性、およびケトン誘導体の還 元反応の立体選択性	21
第二節 (<u>S</u>)-2-ベンゾイロキシアルデヒド類の合成	25
第三節 Osmundalctone(1)及び5-エピマー5 の合成	29
第四節 Phomalactone(2)及びその5-エピ マーの合成	33
第五節 Acetylphomalactone(4)及びasperlin(3) それらの異性体の合成	35
第四章 各種機器分析によるジヒドロピラノン類の 特性	37
第一節 ¹ H-NMR及び ¹³ C-NMR スペクトル	37
第二節 IRスペクトル	53
第三節 円偏光二色性スペクトル	53

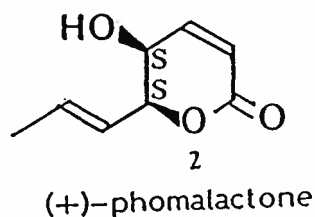
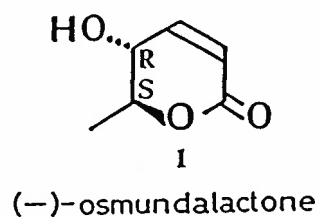
第四節	融点及び比旋光度	6 1
第五章	合成についての総合考察	6 3
第六章	ジヒドロピラノン類の化学構造と 生理活性の関係	6 9
第一節	イネ及びレタスの幼植物に対する 生育阻害活性	6 9
第二節	抗腫瘍活性	7 5
第三節	抗菌活性及び抗糸状菌活性	7 5
第四節	活性発現機構の解明	8 0
第七章	生理活性と化学構造に関する考察	8 8
第八章	要約	9 1
第九章	実験の部	9 5
文献		1 7 5
謝辞		1 7 8

< 第一章 序論 >

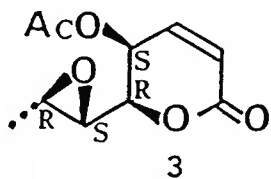
生物は、生物体を構成する基本的物質はもとより、他の生物活性を有する低分子性化合物を生産し、周囲との関係を調節しつつ、その生存圏を確保している。この生物活性を有する低分子性化合物（以下、生理活性物質という。）の、物理化学的及び生物化学的特性を追求することは、生物の機能を理解する上で、重要なことである。この生理活性物質の特性の研究が、単に天然物に限らず、その構造類縁体までをも含む場合、合成化学的手法を展開することによって初めて可能となってくる。

本研究では、このような観点から、一群の類似の基本構造を有する生理活性物質を対象として、その光学活性体を合成し、物理化学的及び生物化学的機能を追求することを目的とした。

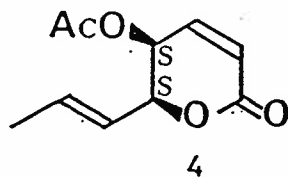
対象とした化合物群は、5位に酸素官能基を有するジヒドロピラノン類であり、次のような経歴をもつ。



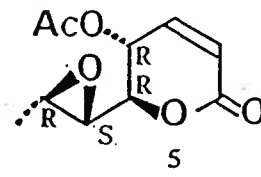
Osmundalactone (1)¹⁾ は Osmunda japonica (アカボシゼンマイ) より単離され、キチョウ幼虫に対し摂食阻害作用がある。また、osmundalactoneは配糖体osmundalin²⁾のaglycon部分としても知られその絶対立体は(5R,6S)と決定されている。Phoma属(IFO-9114株)、ある種のNigrospora属が生産するphomalactone(2)は5位に水酸基、6位にE-プロペニル基を有し抗菌活性、抗腫瘍活性を示すことが報告され、その絶対立体配置は(5S,6S)^{3,4)}である。Aspergillus nidulans, Aspergillus carneusより単離され、抗生物質(U-13,933)として登録されているasperlin(3)^{3,4)}は5位にアセトキシル基、6位にエポキシプロピル基を持ちphomalactone同様抗菌活性及び抗腫瘍活性、イネ及びレタスの幼植物の生育阻害活性を示し、その絶対立体配置は(5S,6R,1'S,2'R)⁵⁾と決定されている。更にAspergillus caespitosusはacetylphomalactone(4), asperlin(3), asperlinの5位のエピマー⁵⁾(5R,6R,1'S,2'R)の3種のdihydropyranone類を生産すると言ふ報告もある⁶⁾。



(+)-asperlin



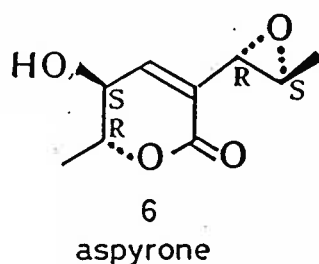
(+)-acetylphomalactone



5-epimer of (+)-asperlin

これらのジヒドロピラノン類は、上述したように幅広い生物活性を持っており、その他の生物活性も期待される。また、低分子の割りには多官能であり、且つ、酸性では五員環ラクトンに転位し、アルカリ性では分解してしまうと言う化学的側面も有する。

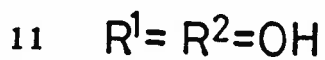
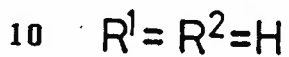
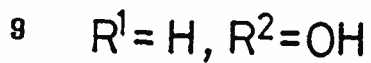
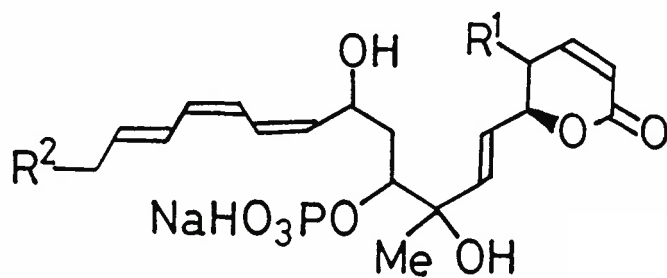
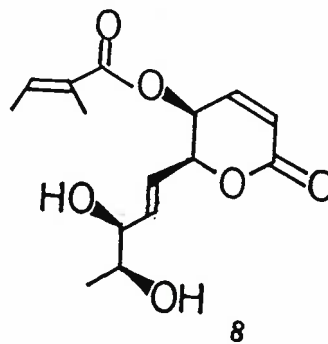
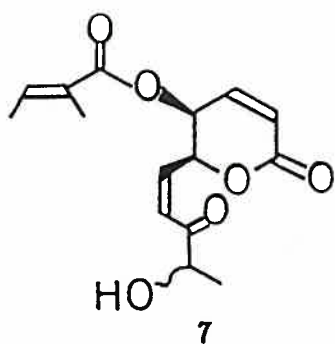
合成目標とした上記のジヒドロピラノン類の他にも、類似の構造を持つものとして、aspyrone (6) がある。これは、*Aspergillus melleus* が生産し、抗菌活性を有するが6位の立体が、⁷⁾ 上記の物とは逆である。



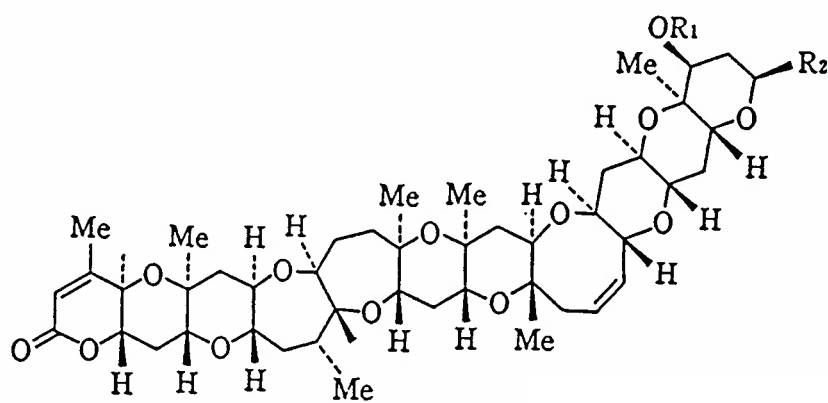
最近になり、ジヒドロピラノン骨格を有する化合物が続々と分離されている。

Phomopsis oblonga は、榆と共生するカビの一種であり、榆の害虫であるニレノクイムシの摂食阻害物質を分泌する。その摂食阻害物質の代表的なものの中に phomopsolide A (7) と phomopsolide B (8) がある。⁸⁾

抗白血病活性を有する抗生物質 CI-920 (9), PD 113 270 (10), PD 113 271 (11) が Streptomyces pulveraceus の亜種から単離され部分的な立体を含む平面構造が決定された。⁹⁾

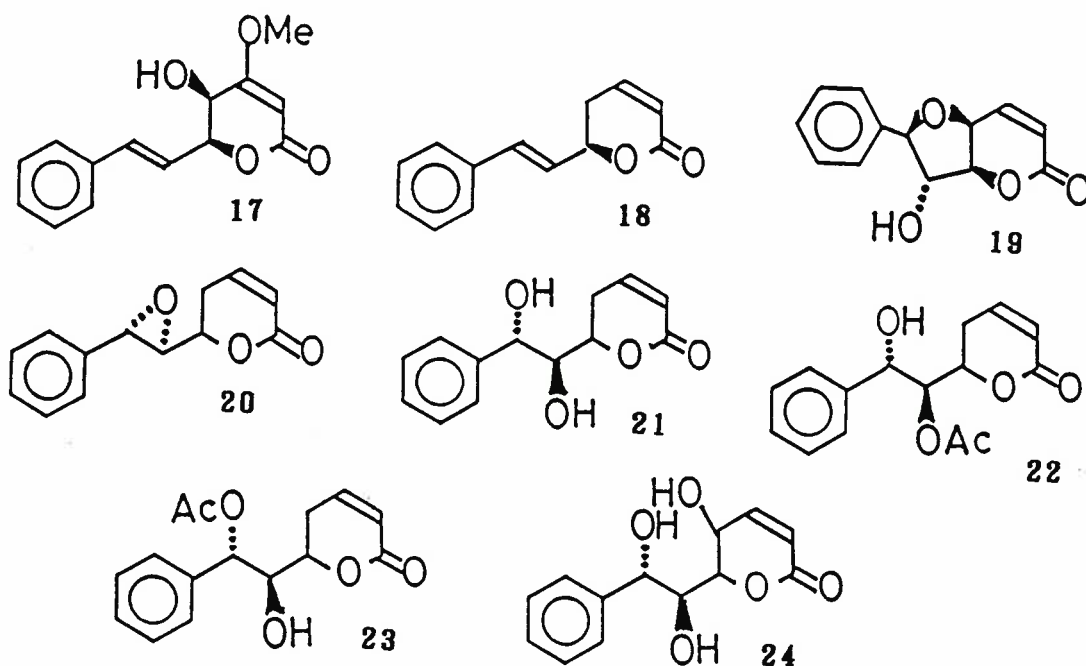


フロリダ沿岸の赤潮の原因となっている渦鞭毛藻の Ptychodiscus brevis から単離され、生化学試薬 (Naチャンネルの研究) として用いられている魚毒成分のうち brevetoxin B(12), C(13), GB-3(14), GB-5(15), GB-6(16) はそのポリエーテル環の末端にジヒドロピラノン骨格を有している。¹⁰⁾



- | | | |
|----|----------------------|--|
| 12 | ブレベトキシンB (GB-2 トキシン) | $R_1=H, R_2=CH_2C(=CH_2)CHO$ |
| 13 | ブレベトキシンC | $R_1=H, R_2=CH_2COCH_2Cl$ |
| 14 | GB-3 トキシン | $R_1=H, R_2=CH_2C(=CH_2)CH_2OH$ |
| 15 | GB-5 トキシン | $R_1=Ac, R_2=CH_2C(=CH_2)CHO$ |
| 16 | GB-6 トキシン | $R_1=H, R_2=CH_2C(=CH_2)CHO$
27, 28-β-epoxide |

北マレーシアで古くから墮胎剤として用いられてきた Gonio-
thalamus giganteus (モクレン目バンレイシ科) からは kuwa-
in-5-ol (17) 様の数多くのジヒドロピラノン類が単離され、い
ずれも胚毒活性を有している (18~24) 。



このように、幅広い生物活性を持つジヒドロピラノン類が続
々と単離されており、その有効利用が期待され、現在最も注目
すべき化合物群の一つである。

< 第二章 合成についての方法論 >

< 光学活性体を合成する意義 >

天然物を合成するにあたり、何故、光学活性体でなければならぬか、ラセミ体ではいけないのか、と言う疑問が浮かぶ。生物を構成している重要な有機化合物であるアミノ酸や糖は光学活性体の最たる物であり、我々人間にとっても切っても切れない関係にある。

鏡像体間で生物活性が異なる例は多数上げられる。最も身近な物としては、L-グルタミン酸とD-グルタミン酸である。L-グルタミン酸は人間にとって旨味を与えるが、D-グルタミン酸は旨味を与えない。戦後の薬害としては最大の惨事の一つであるサリドマイドについては、(S)-体は催奇性を持つが、(R)-体は催奇性を持たない。つまり悲劇をもたらした原因は、(S)-体と(R)-体の両鏡像体を持つラセミ体を薬品として使用したことにある。昆虫の性フェロモンの多くは、片方の鏡像体は活性はあるが、もう一方の鏡像体は、活性が全く無いか、あるいは非常に弱い活性しか持たない物がほとんどである。

これらのことは、我々人間をも含めた生物を構成している有

機化合物のほとんどが光学活性体であり、生物はその有機化合物の平面構造のみを認識するのではなく、三次元構造、つまり絶対立体配置をも含めて認識することを反映しているものである。

このように、生物と有機化合物を結び付けて考える場合、光学活性体を合成することは非常に重要な役割を果たすことになる。

<これまでの合成例>

本研究で対象としたジヒドロピラノン類の幾つかは、他の研究者らによっても合成が試みられた。

(-)-Osumundalactone (1) は K. H. Hollenbeak らにより、L-ラムノースから合成されたが (Fig. 1)、5 位の水酸基の保護基がエステル (アセタート) であったため、ラクトンと区別して脱保護するのは困難であり、ジイソプロピルアミンによる脱保護反応では 19% と低収率であった。²⁾

山際、宇田らのグループは、Pummerer 反応を用い、5 位に酸素官能基を導入し acetylosmundalactone のラセミ体を合成したが、Fig. 2 に示したように三種の混合物であった。¹⁶⁾

Fig. 1

K.H. Hollenbeak et al.

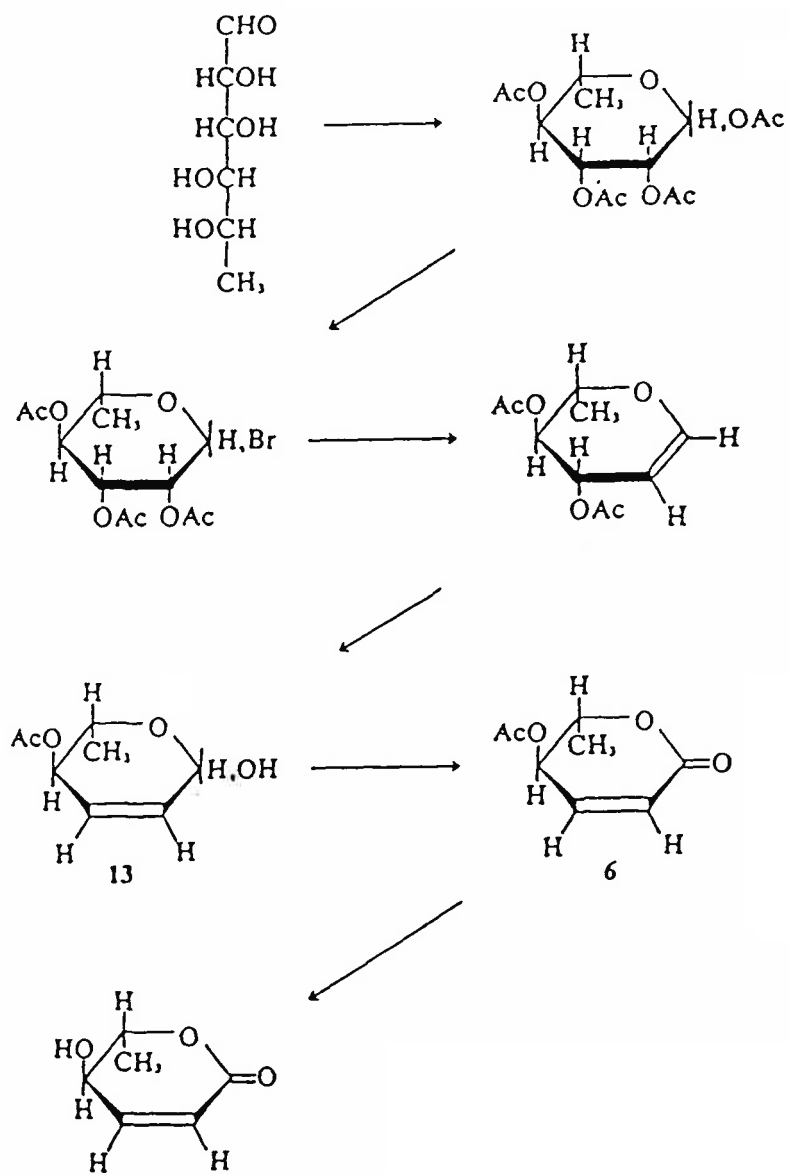


Fig. 2

S.Yamagiwa. H.Uda et al.

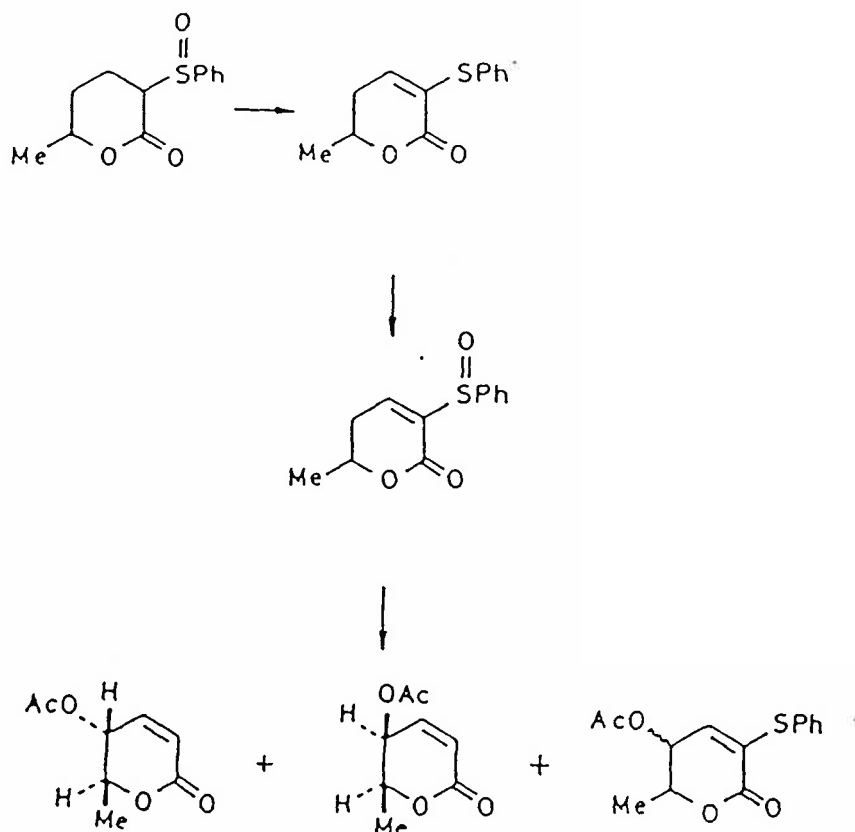
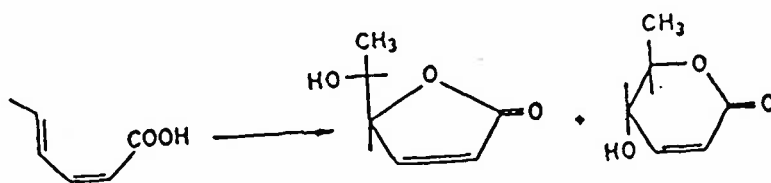


Fig. 3

K.Torssell et al.



K. Torssellらは、パラソルビン酸から osmundalactone のラセミ体を合成したが、Fig. 3 に示したように五員環ラクトンと六員環ラクトンとの混合物であった。¹⁷⁾

S. Lesage, A. S. Perlinらは、¹⁸⁾ D-ガラクトースから acetylphomalactone と asperlin のエナンチオマーを合成したが (Fig. 4)、acetylphomalactone は結晶化しておらず、また、asperlin のエポキシド部分は 3 種の異性体の混合物であり、融点、比旋光度等の物理恒数は一切記載されておらず、合成方法の光学純度に疑問が持たれた。また、彼らは、糖から誘導した化合物 (Fig. 5) の ORD, CD, 比旋光度を基に、asperlin の 5, 6 位の絶対立体配置を論じているが、直接の比較ではなく、エナンチオマーを用いていること、ORD, CD の 280nm 付近のコットン効果は 6 位の立体を反映するものであり、5 位の立体を反映する知見は論じられていなかった。

山本らは、有機チタン化合物を利用して asperlin の立体選択的な合成を試みているが、5 位と 6 位の相対立体配置は天然物とは逆のエリスロ体が高選択的に得られており、その後 5 位を光延反転して、ラセミ体ではあるが、asperlin へと誘導した。¹⁹⁾

更に本研究を進めている間にも asperlin の合成の報告があったが、出発原料として D 糖を用いたため、asperlin のエナンチ

Fig. 4

S. Lesage et al.

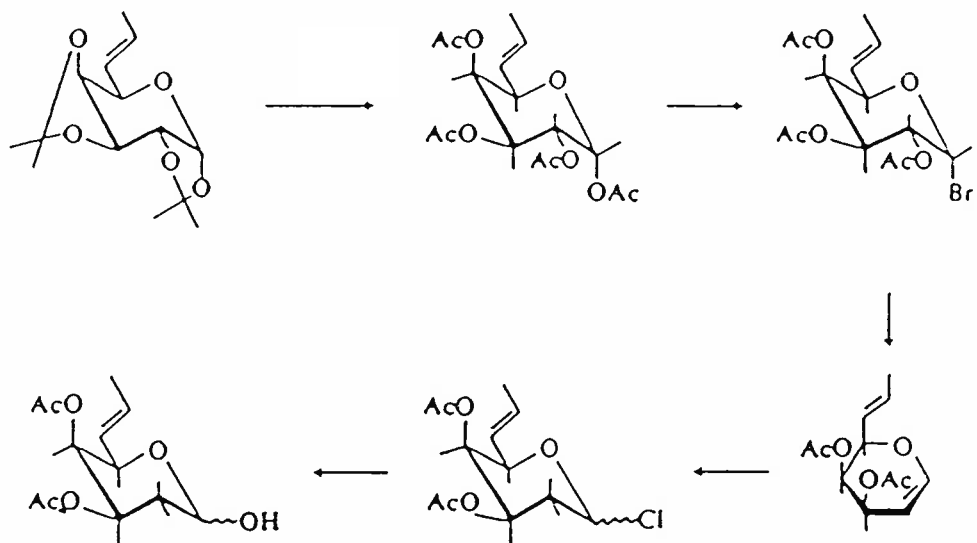
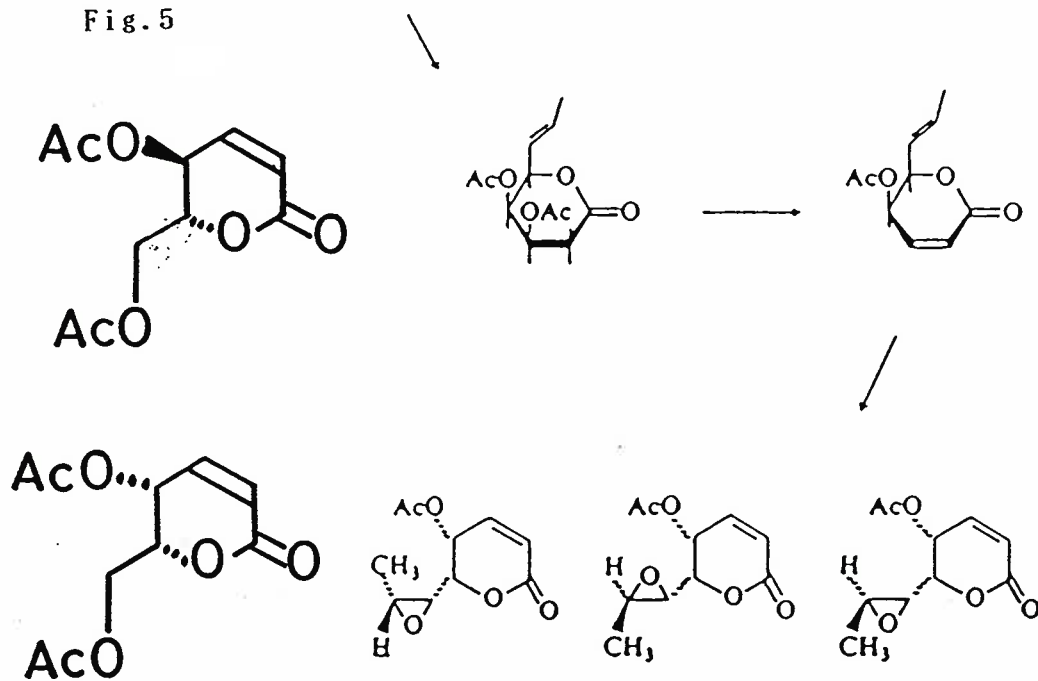


Fig. 5



オマーを合成しているにすぎなかった。

このように、他の研究者らによる合成研究があり、その優れた方法論に学ぶべき点が多数あったが、低収率の改善、五員環ラクトンへの転位、光学純度の問題、合成された物が天然物のエナンチオマーやラセミ体であり、天然物そのものを合成するには、まだまだ数多くの問題を抱えたものであった。

また、本研究に先立つ修士論文においても、上記した諸問題（5位の保護基、脱保護の問題、五員環ラクトンへの転位）を抱えたものであった。

<合成方法について>

上記した他の研究者らの問題、及び修士論文での問題をふまえ、本研究でのキラルなジヒドロピラノン類合成の方法論を記す。

光学活性体の合成法には、①キラルな原料を用いる、②ラセミ体を光学分割する、③不斉誘導法の3つが考えられる。酵素法、化学触媒などを用いる効率性の高い③と既存の不斉中心を活用し、複数の不斉中心を構築する①が現在では主流となってきた。高度に酸化され、多数の不斉中心を持つ化合物の合

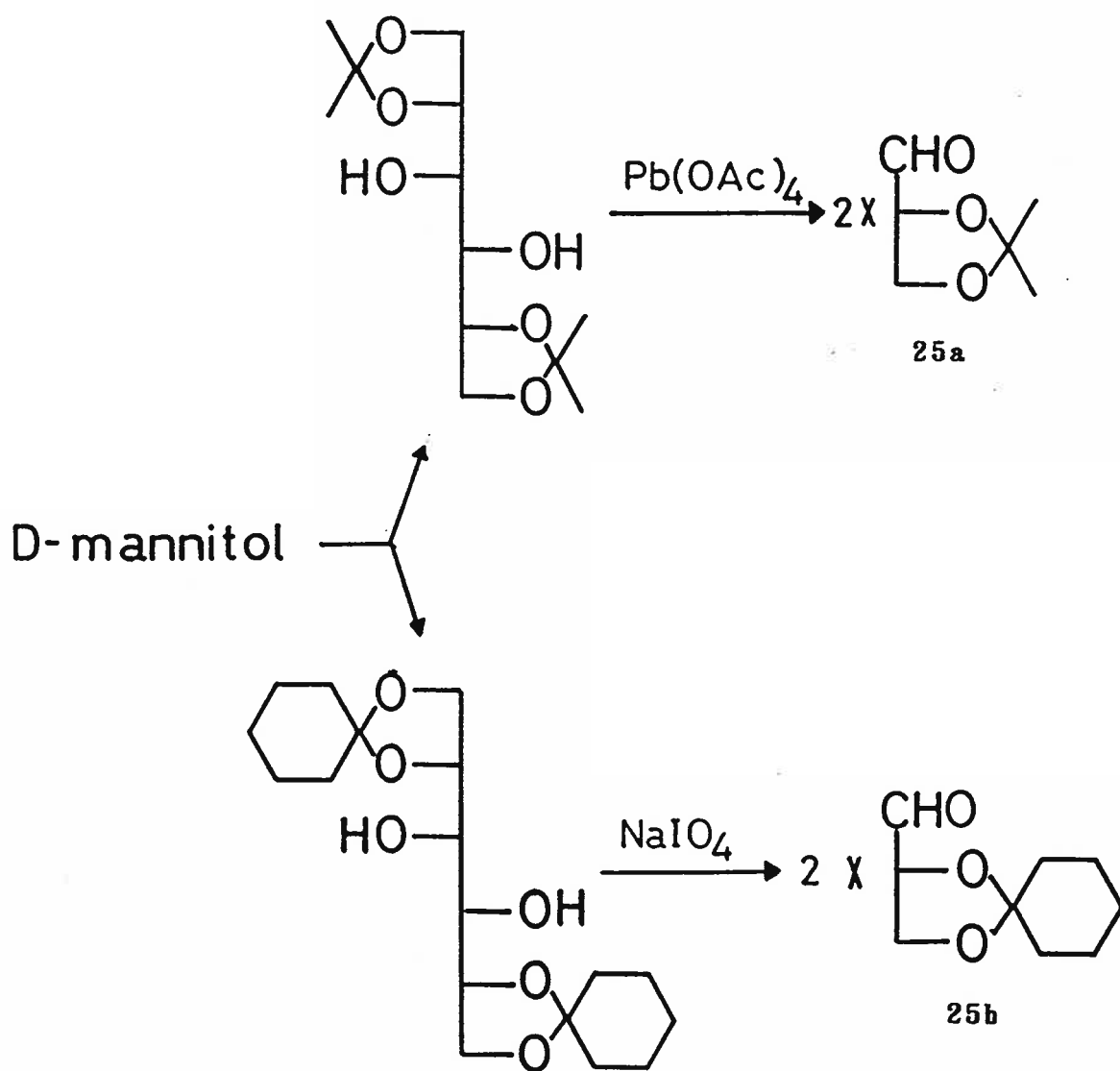
成には、単独の方法ではなく、①、②、③のすべての方法を組み合わせ、効率の良い合成を行なう例も少なくはない。つまりそれぞれの化合物に良くマッチした方法を選択し、あるいは組み合わせ、効率良く、且つ光学収率良く合成することが課題となるわけである。

本研究では、より確実性が高く、十分な量を扱える①の方法を選択した。既存の不斉中心を持つ化合物、特に安価で且つ機能性（反応性）に富む化合物としては、アミノ酸、乳酸、酒石酸、糖等が最も良く利用されている。

糖としては最も簡単な構造ではあるが、化学的に多種多様に修飾できる水酸基を2個、反応性に富むアルデヒド基を1個持ち合わせているグリセルアルデヒドは、光学活性な化合物の最も基本的な単位を持ち、且つ、増炭反応や官能基の改変のためには最も有効な原料の一つと考えられた。

D-グリセルアルデヒド誘導体としては、2,3-O-イソプロピリデン-D-グリセルアルデヒド (²¹⁾25a)と2,3-O-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒド (²²⁾25b)が古くから知られている。いずれもD-マンニトールから誘導されるものでその一般的な合成方法は Fig.6に示すとうりである。25a は水に溶け易いことから、含水系の溶媒を避けなければならず、隣接ジオール部分の

Fig. 6



酸化開裂には四酢酸鉛が用いられている。この四酢酸鉛から副生する酢酸によってイソプロピリデン-アセタールが分解され、収率の低下を招いている。一方、25b は、大きな疎水基であるシクロヘキシリデン-アセタールを有し、25a に比べ水に難溶性であることから、含水系溶媒を使うことができ、25a に比べ扱いやすく、数グラムから数十グラムの量を容易に得ることができ、本研究のキラルな原料として最も適していると考えられた。

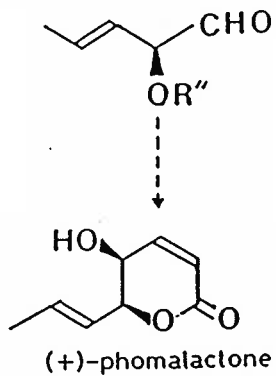
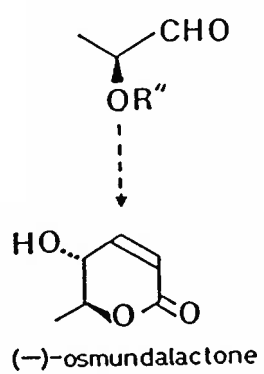
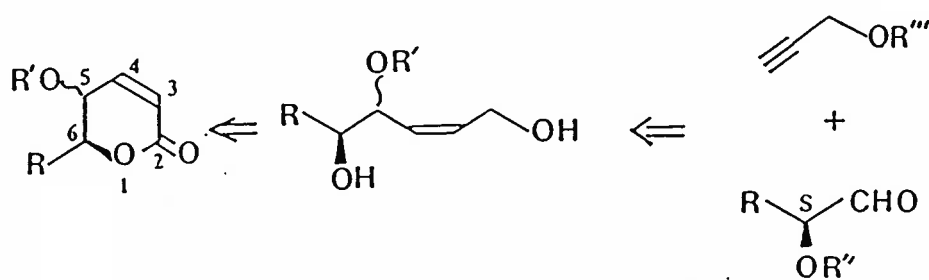
<ジヒドロピラノン構築の方法について>

ジヒドロピラノンの逆合成を考えると (Fig.7) (S)-2-hydroxy-aldehyde 誘導体へ、プロバルジルアルコール誘導体を求核付加させることにより炭素骨格を構築し、三重結合をシスの二重結合に還元後、一級の水酸基を選択的に酸化することによりジヒドロピラノンが構築できると考えた。更に、この方法を用いれば、2-hydroxy-aldehyde の側鎖を変えることにより種々のジヒドロピラノン類が合成できることが期待された。

ここで先ず最初に考えなければならないのは水酸基の保護基の問題である。他の研究者ら、及び修士論文における重要な問題の一つであったジヒドロピラノンの5位の水酸基にあたる保

Fig. 7

Retro Synthesis



保護基を優先して考えなければならない。より穏和な条件でラク
トンと区別して脱保護できる保護基として、弱酸で脱保護でき
るテトラヒドロピラニルエーテル、フッ素イオンの存在下で脱
保護できるシリルエーテルを候補とした。次に、2-hydroxy-
aldehydeの水酸基の保護基は、エーテルと区別して脱保護でき
るエステル、しかも水に難溶で有機溶媒中で扱いやすい大きな
疎水基を有するベンゾアートを候補とした。ベンゾアートとす
れば、2-hydroxy-aldehydeの合成に用いられる2,3-O-シクロヘ
キシリデン-D-グリセルアルデヒド(25b)のシクロヘキシリデ
ン-アセタールとも区別して脱保護できると考えた。最後にプ
ロパルジールアルコールの水酸基の保護基であるが、先ず、アセ
チリドを生成する際に分解又は反応する可能性のあるものは除
かなければならない。このことから、エステル系の保護基は避
け、しかもテトラヒドロピラニルエーテルと区別して脱保護でき
るシリルエーテルを選択した。これで最初に考えたジヒドロピ
ラノンの5位の水酸基の保護基として、テトラヒドロピラニル
エーテルが候補として残った。これにより保護基と脱保護の問
題は解決できると考えた。

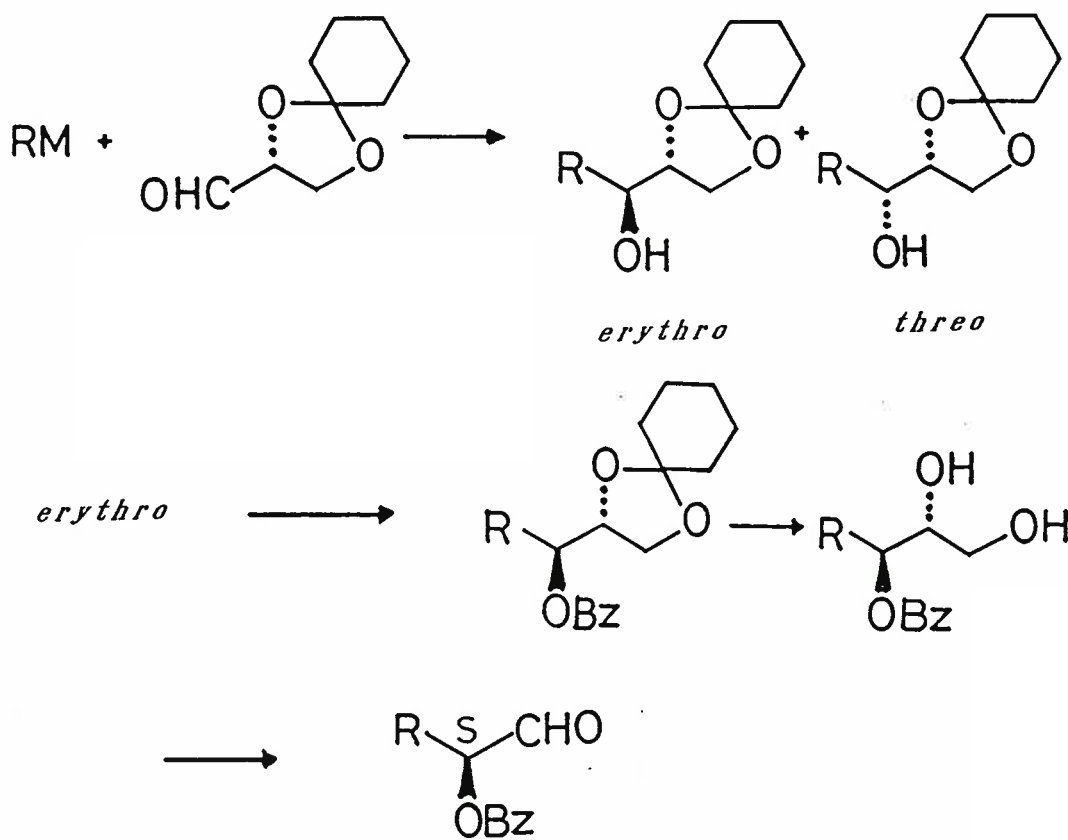
次にラクトン化反応の条件が問題である。遊離の水酸基は二
つあるが、一級の水酸基を選択的に酸化しなければならない。

酸化力の強い試薬だと、二級の水酸基まで酸化されてラクトン骨格を構築できない。また、酸性条件の強い反応だとテトラヒドロピラニルエーテルが分解したり、シス二重結合がトランス二重結合に異性化する可能性が高い。そこで一級の水酸基がアリル位であり、活性化された水酸基であることに着目し、アリル位の水酸基を選択的に酸化し、更に中性条件下で反応が進められる活性二酸化マンガン⁽¹⁾を酸化剤として選択した。活性二酸化マンガンを用いたラクトン化反応の初発において、先ず、アリル位の一級水酸基が酸化され、アルデヒドになると同時にヘミアセタールとなる。このヘミアセタールの水酸基はアリル位に位置することから引き続き酸化を受けてラクトン化が起こることが期待された。

また、2-hydroxy-aldehydeの立体はSでなければならない。2,3-O-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒド (25b)への各種求核付加反応では、Fig.8 に示したように両ジアステレオマー (erythro, threo) の生成が予想される。しかし、しかるべき条件を整えることにより、一方を立体選択的に得ることが可能である。もしも erythro のみを得ることができるのなら、遊離の水酸基をベンゾアートとして保護、シクロヘキシリデン-アセタールを除去、隣接ジオール部分を酸化的に開裂させれば望む (S)-2-benzoyloxy aldehyde が得られるものと考えた。

上記した考えを基に合成研究を進めた。

Fig. 8



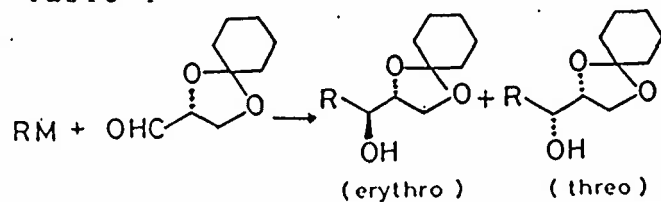
< 第三章 合成各論 >

< 第一節 2,3-0-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒド への各種求核試薬の反応の立体選択性、およびケト ン誘導体の還元反応の立体選択性 >

キラルな原料としてD-マンニトールより容易に得られる2,3-0-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒド(25b)を候補とした。

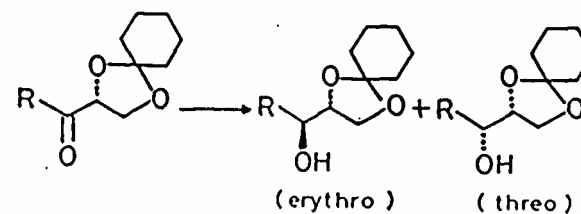
そこで、2,3-0-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒド(25b)の性質を知るために各種求核試薬による付加反応の条件と立体選択性を検討し(Table 1)、更に付加体から容易に得られるケトン類の還元反応の条件及び還元剤による立体選択性をも検討した(Table 2)。各々のジアステレオマーの生成比は、ガスクロマトグラフィー(GC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、または¹H-NMRスペクトルにより求めた。付加反応においては水酸基に関して(2,3)-エリスロ-体が、またケトンの還元反応においては(2,3)-スレオ-体が優先して生成した。また付加反応では反応系にZnCl₂またはZnBr₂を添加することによって、ジアステレオマーの生成比は(2,3)-エリスロ-体が優先する方向に傾いた。

Table 1



R	M	Condition	Y.	E/T
Me	MgI	Et ₂ O-HMPA -40°~-50°	quant	4/1
Et	MgBr	Et ₂ O, -78°	94	6/1
		THF, -78°	81	3.6/1
MeC≡C	Li	THF, -78°	quant	1.4/1
	Li •	THF, -78°	76	2.3/1
	ZnCl ₂			
CH ₂ =CHCH ₂	MgBr	Et ₂ O, -30°	quant	1.5/1
	ZnBr	THF, -70°	65	5.9/1
n-Bu	MgBr	THF, -70°	quant	4.3/1
n-C ₅ H ₁₁	MgBr	THF, -70° HMPA	quant	12/1

Table 2



R	(H)	Condition	Y.	E/T
Me	Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O -78°	quant	1/3
Et	NaBH ₄ + CeCl ₃	MeOH, rt.	66	1/3
	Zn(BH ₄) ₂ NaBH ₄ + CeCl ₃	Et ₂ O, -20° MeOH, -5°	92 90	1/2.3 1/2.1
MeC=CH	Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O, -20°	92	1/4.6
	NaBH ₄ + CeCl ₃	EtOH, -5°	90	1/5.5
	"	MeOH, -5°	quant	1/3.5
BzlO~	NaBH ₄	EtOH, -10°	quant	1/2.3
	NaBH ₄ + CeCl ₃	EtOH, -10°	quant	1/6.7

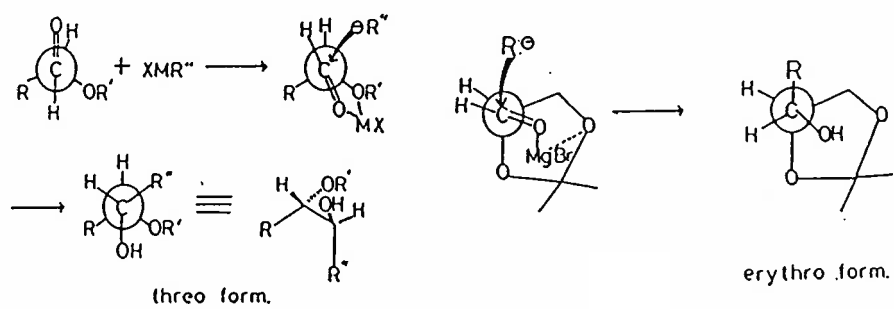
ケトン誘導体の還元反応においても、還元剤の NaBH_4 に CeCl_3 を加えたり、 NaBH_4 を $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ に変えることにより (2,3)-スレオ体の生成比が高まった。これは多価カチオンである Zn^{2+} , 等の方が Li^+ や Na^+ よりキレート能が高いことと、その原子半径が大きいため α -キレーションよりも β -キレーションの方が取りやすくなるためと考えられた (Fig. 9)。

このようにより安価な試薬によっても立体選択性が現れることが判明した。また各反応によって生成した各々のジアステレオマーはシリカゲルクロマトグラフィー及び結晶性誘導体による分別結晶化を併用することによって、付加反応成績体からは (2,3)-エリスロ-体が、またケトンの還元反応成績体からは (2,3)-スレオ-体のみが容易に得られることも判明した。

この結果から、(2,3)-0-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒド (25b) を用いれば望む立体を持つ化合物の合成が可能であると判断し、本研究のキラルな原料として用いることとした。

Fig. 9

Mechanism of diastereoselectivity
in Grignard reaction.



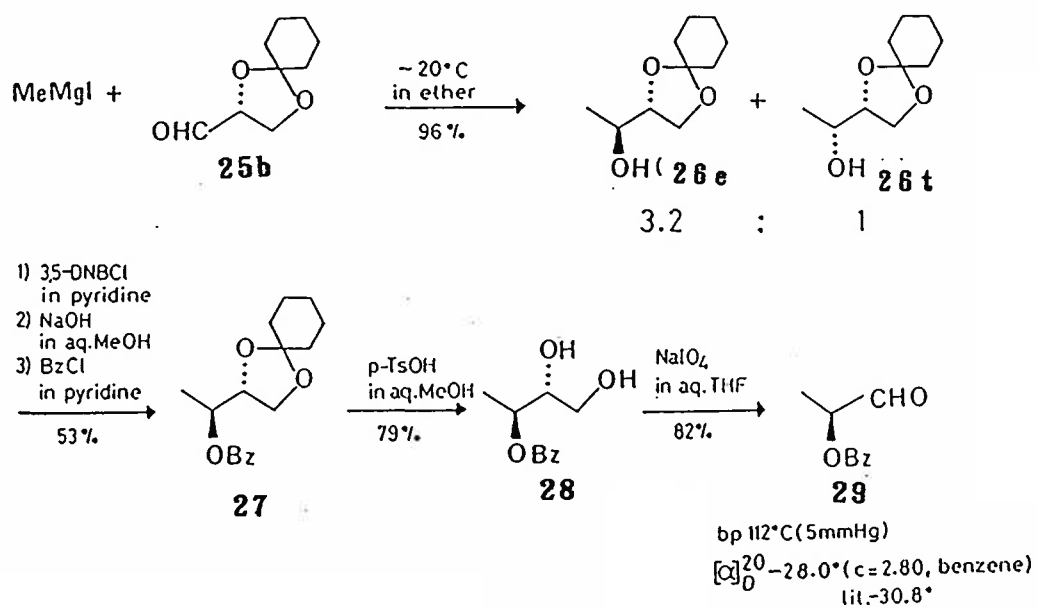
< 第二節 (S)-2-ベンゾイロキシアルデヒド類の合成 >

25b と MeMgI との反応で生成したジアステレオマーの混合物 26 (26e : 26t = 3.2 : 1) を、その 3,5-dinitrobenzoate の分別結晶化、ケン化することにより 26e のみを得た。26e の遊離の水酸基を benzoate として保護し、シクロヘキシリデン-アセタールを酸で加水分解して diol 28 とした。この際、ベンゾイル基の隣接水酸基への転位は、極めてわずかであった。28 の vic-diol 部を NaIO₄ で酸化開裂することにより、望む (S)-1-methyl-2-oxoethyl benzoate (29) を得た (Scheme 1)。このアルデヒドは水一分子が付加し、容易に水和物になる性質を示したが、蒸留することによってラセミ化することなく水和物を熱分解でき、アルデヒド体のみを得ることができた。

一方 (S,E)-1-formyl-2-butenyl benzoate (34) は次のようにして合成した (Scheme 2)。1-lithiopropyne と 25b との付加反応で得たアセチレン化合物の三重結合をトランスの二重結合に還元後、シリカゲルクロマトグラフィーによってステレオ体とエリスロ体を大まかに分け、3,5-dinitrobenzoate の再結晶後、ケン化することにより 31 のみを得、この 31 を用いてアルデヒド 29 と同様な反応を経由し (S,E)-1-formyl-2-butenyl benzoate

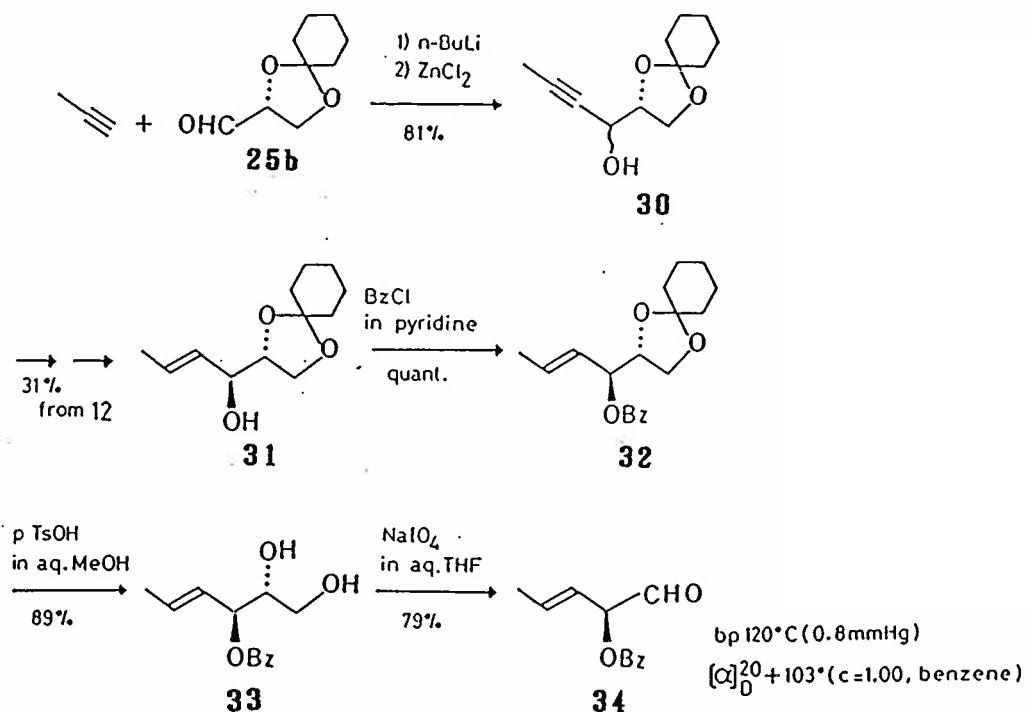
Scheme 1

Synthesis of (S)-1-methyl-2-oxoethyl benzoate



Scheme 2

Synthesis of (*S,E*)-1-formyl-2-butenyl benzoate



(34)を得た。

アルデヒド 29及び 34 は、光学活性シフト試薬 ($\text{Eu}(\text{tfc})_3$)を用いた $^1\text{H-NMR}$ による分析の結果、いずれも95%以上の光学純度を持つことを確認した。

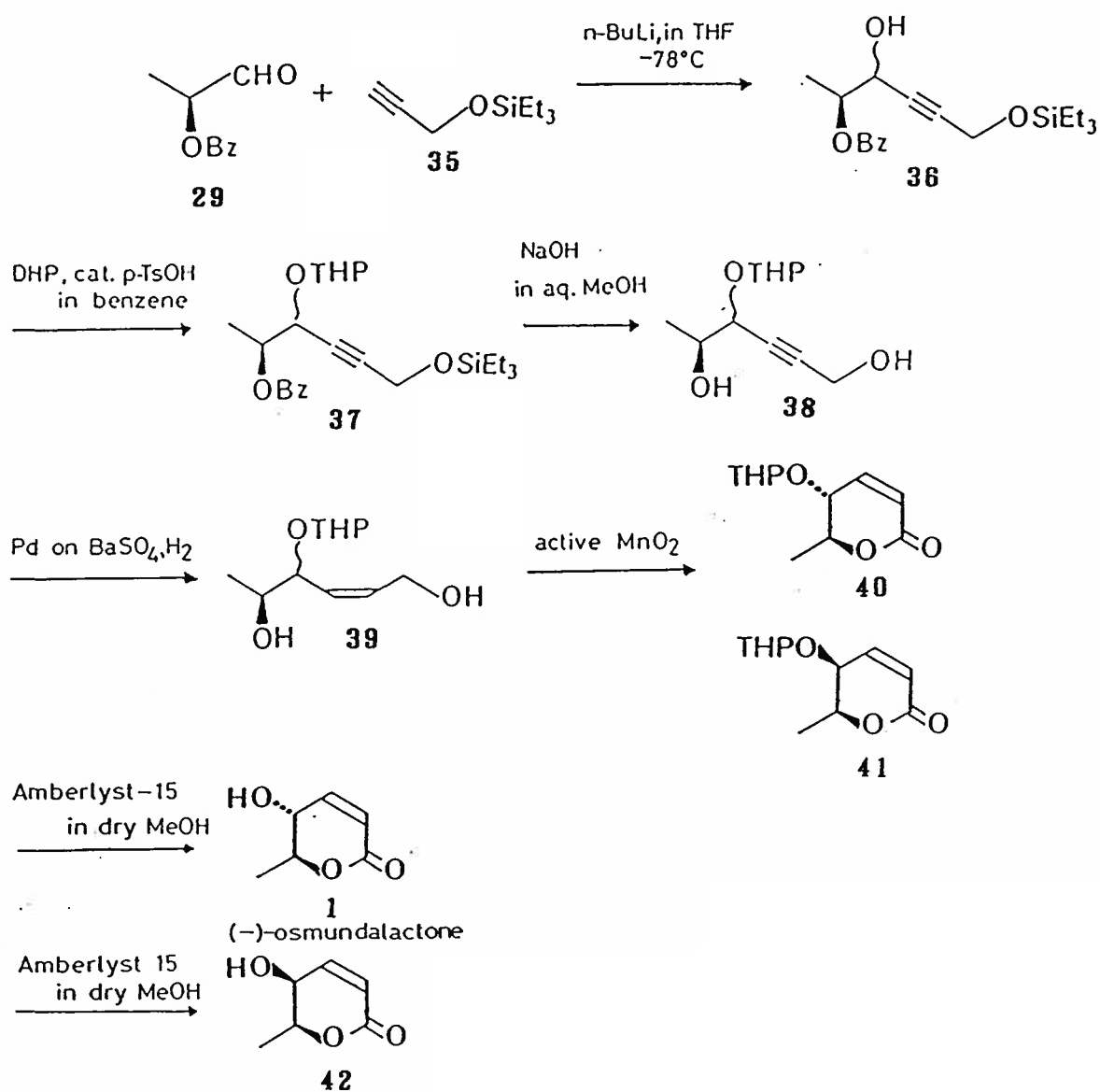
< 第三節 Osmundalactone(1), 及び 5-エピマー 5 の合成 >

Scheme 3

アルデヒド 29 にプロパルジルアルコール誘導体 35 を求核付加反応させた。29の分子中には、アルデヒド基、エステル基の二種のカルボニル基が存在していたが、35のリチウム誘導体との反応を低温下 (~-78 °C) に行なうことにより、エステル基に影響を与えずに、アルデヒド基とのみ反応させることができた。新たに生成した水酸基の立体に関しては、エリスロ体とスレオ体の双方の生成が予想されたが、この段階では両ジアステレオマーは分離しなかったため混合物のまま以後の反応に供した。遊離の水酸基をテトラヒドロピラニル (THP) エーテルとして保護した。THP-エーテルを用いたのは、ベンゾイル基及びトリエチルシリル基と区別して脱保護する必要があったからである。次にベンゾイル基とトリエチルシリル基をアルカリで同時に加水分解し、1,5-ジオール 38 とした。38の三重結合部分を Lindlar 触媒を用いた接触水素添加により部分還元し、(Z)-オレフィンとした。更に活性二酸化マンガン (active MnO₂) による二段階の酸化反応を経たラクトン化を行ない、ジヒドロピラノン骨格を構築した。この段階で初めてジアステレオマー (40,

Scheme 3

Syntheses of (-)-osmundalactone and its epimer

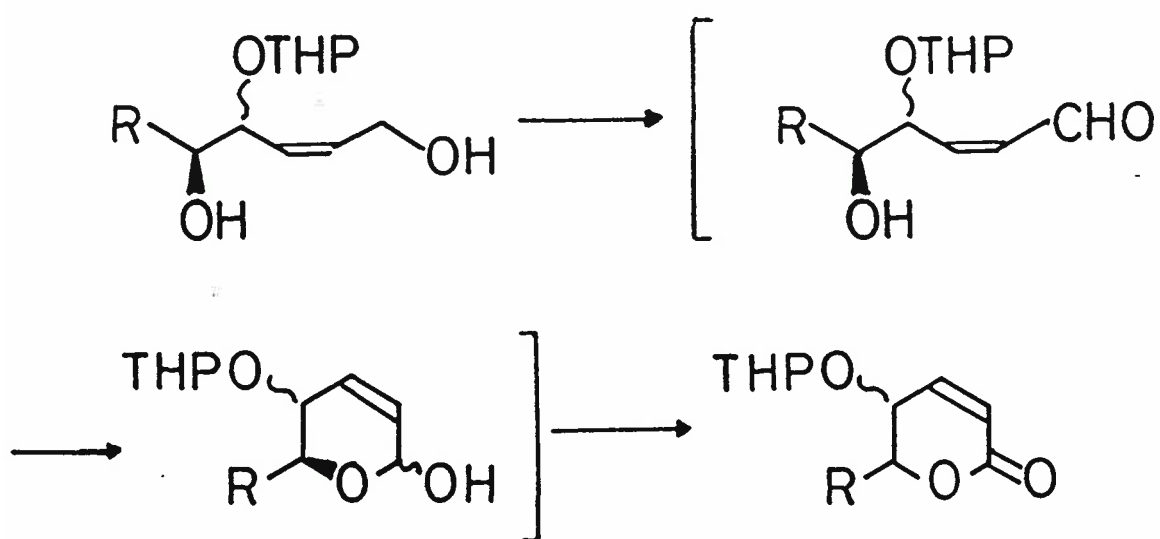


41) が分離したので、各々を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーで分取し、以後の反応に供した (40 : 41 = 1 : 1)。次に、無水メタノール中、陽イオン交換樹脂である Amberlyst-15 を用い、THP-エーテルのメタノリシスを行なうと、望む (-)-osmundalactone (1) とその 5 位のエピマー 42 をそれぞれ得ることができた。

この二酸化マンガンによるラクトン化反応は、Fig. 10 に示した反応機構によるものであり、アリル位の一級の水酸基が先ず酸化されアルデヒドになり、その結果 α , β -不飽和のヘミアセタールとなった後、引き続き酸化を受けジヒドロピラノンとなる。このラクトン化反応は中性条件下で行なうことができたので、保護基である THP-エーテルの分解や、五員環ラクトンへの異性化反応を防ぐことができた。また、アリルアルコールの酸化の際、シスの二重結合が熱力学的に安定なトランス二重結合に異性化しやすいが、この場合、一段階目の酸化反応後ただちに六員環のヘミアセタールを形成するため、上述したような異性化反応が起こらないものと考えた。

次の THP エーテルの除去反応を種々検討したが、含水系の溶媒 [水-メタノール、水-テトラヒドロフラン (THF)] を用いると、反応生成物は五員環ラクトンに異性化したものであった。

Fig. 10



無水メタノール中、陽イオン交換樹脂である Amberlyst-15を用いたメタノリシスでは、異性化反応は起こらず、望む5位に水酸基を持ったジヒドロピラノンを得ることができた。

＜第四節 (+)-phomalactone(2) 及びその5-エピマー 50 の^{24,26,27)}合成＞ Scheme 4

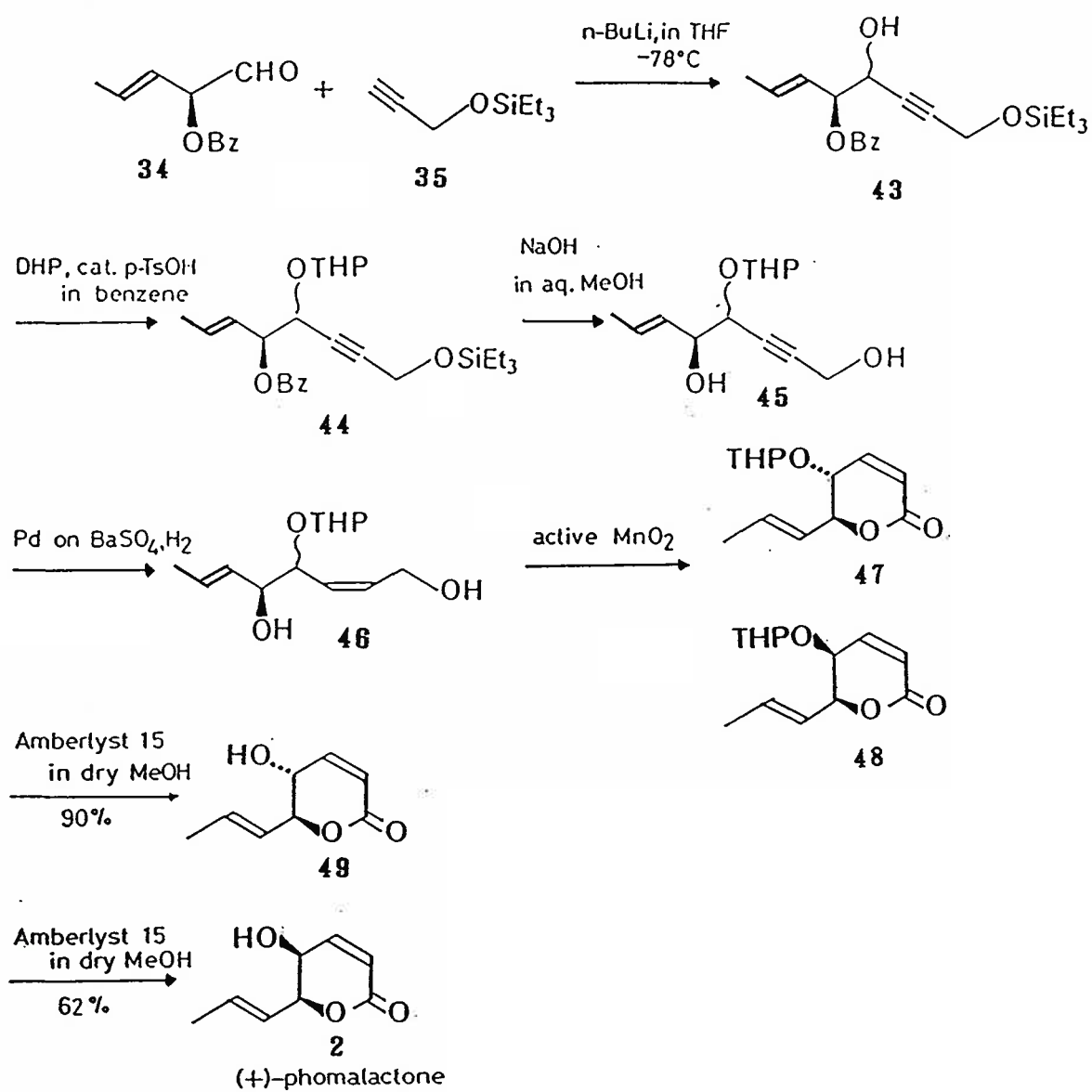
上記した一連の反応系は、アルデヒド 29 をアルデヒド 34 に変えるだけで (+)-phomalactone(2) の合成に拡張できるものと期待された。

アルデヒド 34 を用い (-)-osmundalactone(1) と同様な反応で (+)-phomalactone(2) とその5-エピマー 50 をそれぞれ合成した。

アルデヒド 34 への 35 の求核付加反応の際のジアステレオマーの生成比はラクトン化後その収量から求め、エリスロ-体 : スレオ-体 = 1 : 2であった。

Scheme 4

Syntheses of (+)-phomalactone and its epimer



＜ 第五節 (+)-Acetylphomalactone(4), (+)-asperlin(3)及び
それらの異性体の合成^{24,26,27)} ＞ Scheme 5

Phomalactone(2) から asperlin(3) へは、既に R. H. Evans らによって誘導されていたが、詳しい反応条件や生成物の物理恒数は報告されていなかった。

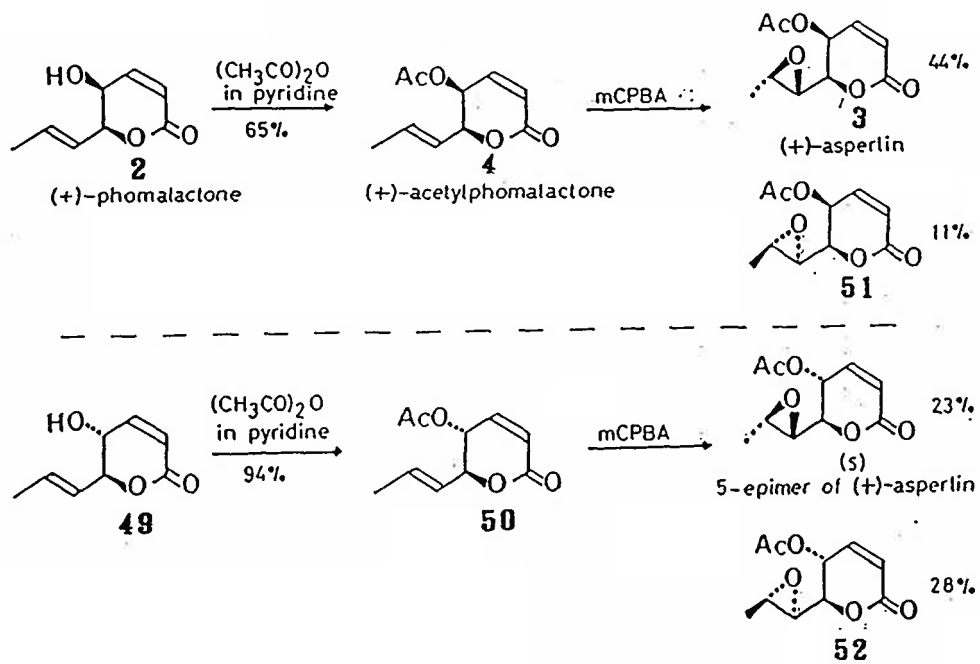
前節で合成した (+)-phomalactone(2) とその 5-エピマー 50 を出発物質として用いた。

(+)-Phomalactone(2) とその 5-エピマー 50 をそれぞれアセチル化して (+)-acetylphomalactone(4) 及び 52 とした後、metachloroperbenzoic acid(mCPBA)で側鎖の(E)-オレフィン部分を選択的にエポキシドとし、(+)-asperlin(3) とそのエポキシドの立体異性体 51、(+)-asperlin(3) の 5-エピマー 52 とそのエポキシドの立体異性体 53 の計 4 種のジヒドロピラノンを作成した。

エポキシドの各々の立体化学については、後述の NMR におけるジヒドロピラノン環上の 6 位の水素のケミカルシフトと 1' 位の水素とのカップリング定数から考察し、しかるべく立体配置を決定したが、これらの結果のうち、既存の asperlin(3) については矛盾無く一致した。他の立体異性体についても満足できる結果が得られた。

Scheme 5

Syntheses of (+)-acetylphomalactone, (+)-asperlin and their isomers



< 第四章 各種機器分析によるジヒドロピラノン類の特性 >

本研究に於いて、天然物を含め5位と6位の二個所に不斉中心を持つジヒドロピラノン類を多数合成した。そこで各種の機器分析 (IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $[\alpha]_D$ 及びCD) による差異、特にジアステレオマー間の差異について検討した。

< 第一節 $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (核磁気共鳴スペクトル) > Fig.11~Fig.15

$^1\text{H-NMR}$ での最大の特徴は3位のプロトンと5位のプロトン間のアリル位のカップリングの有無である。(5S)-体にはアリル位のカップリングが観察されない(42, 2, 3, 4)か非常に小さなスピнкаップリング($J_{3-5} = 0.5 \text{ Hz}$)(51)しか観察されないが、(5R)-体(1, 50, 52, 5, 53)からは明瞭なアリル位のカップリング($J_{3-5} = 1.0\sim 1.7 \text{ Hz}$)が観察された(Fig.16)。このことは(5R)-体の5位のプロトンと炭素が作るC-H面と環内二重結合の作るH-C=C-H面の二面角がより 90° に近いことを示すものであり、(5R)-体の5位のプロトンは擬アキシアルに、また(5S)-体のプロトンは擬エカトリアルに配座している

Fig. 11

$^1\text{H-NMR}$ spectra of (-)-osmundalactone
and its 5-epimer.

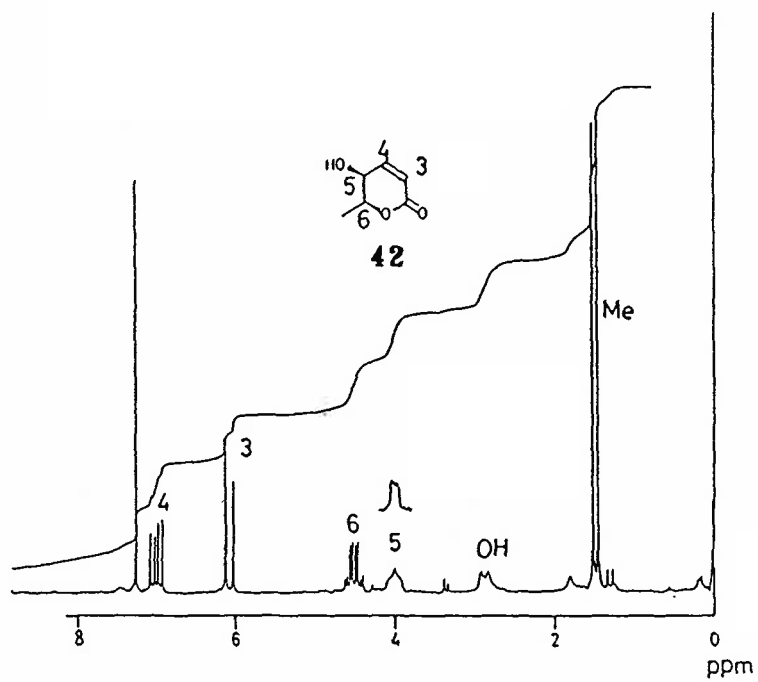
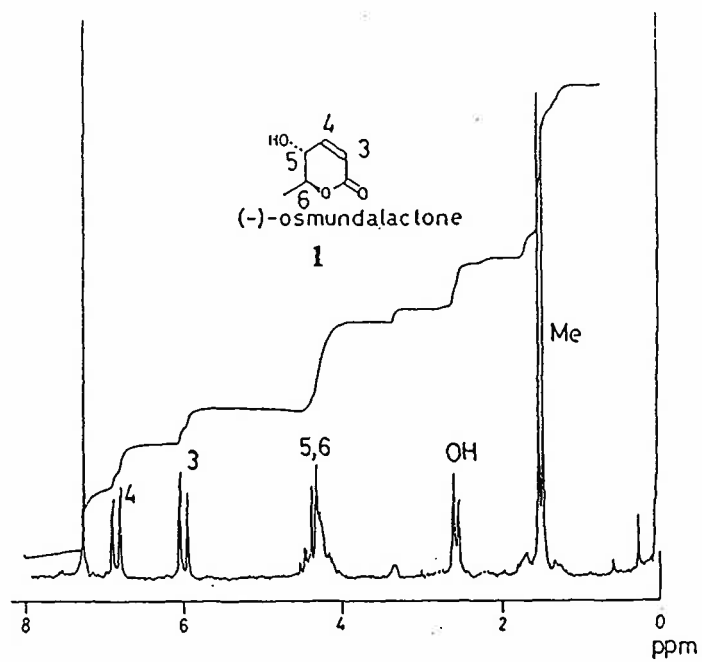


Fig. 12

$^1\text{H-NMR}$ spectra of (+)-phomalactone and its 5-epimer.

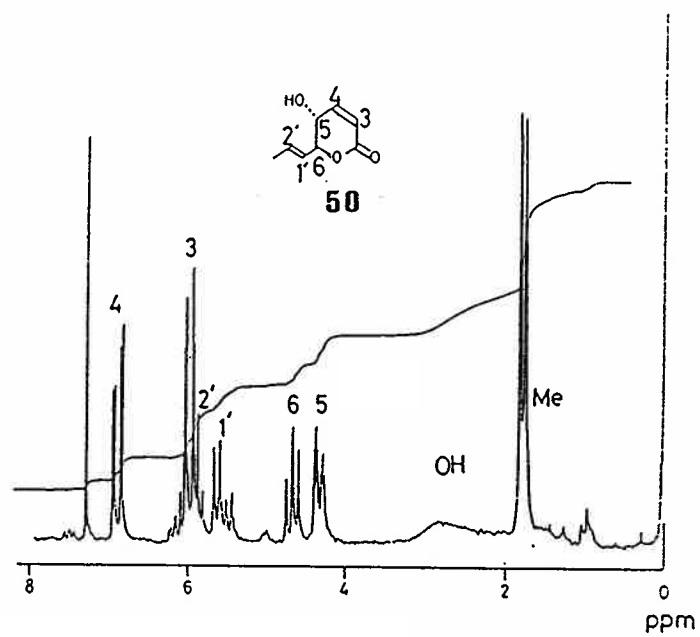
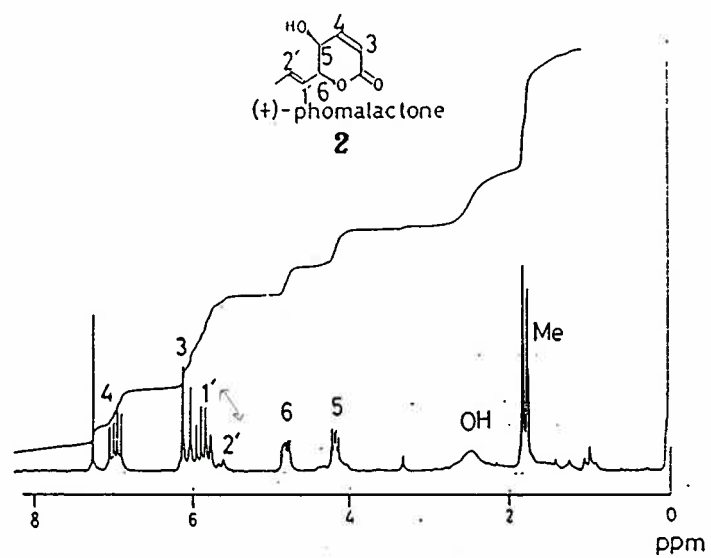


Fig. 13

$^1\text{H-NMR}$ spectra of (+)-acetylphomalactone
and its 5-epimer.

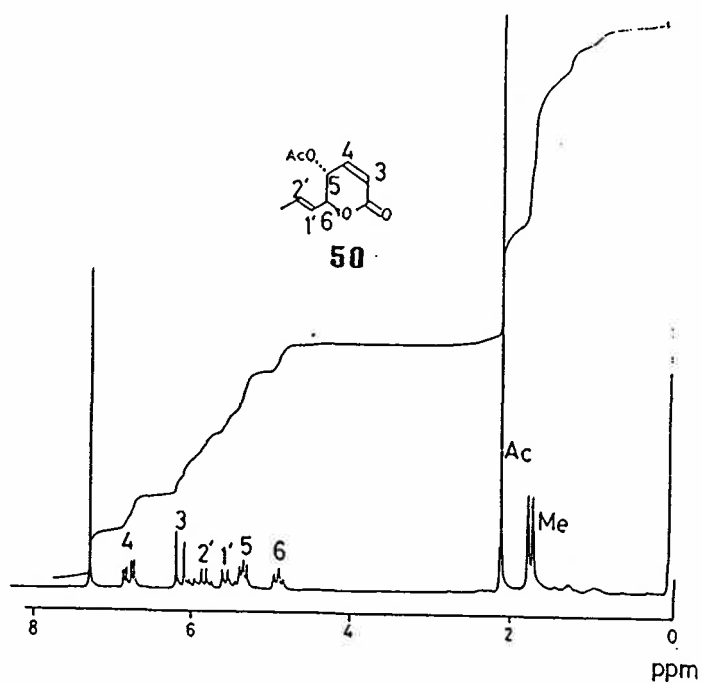
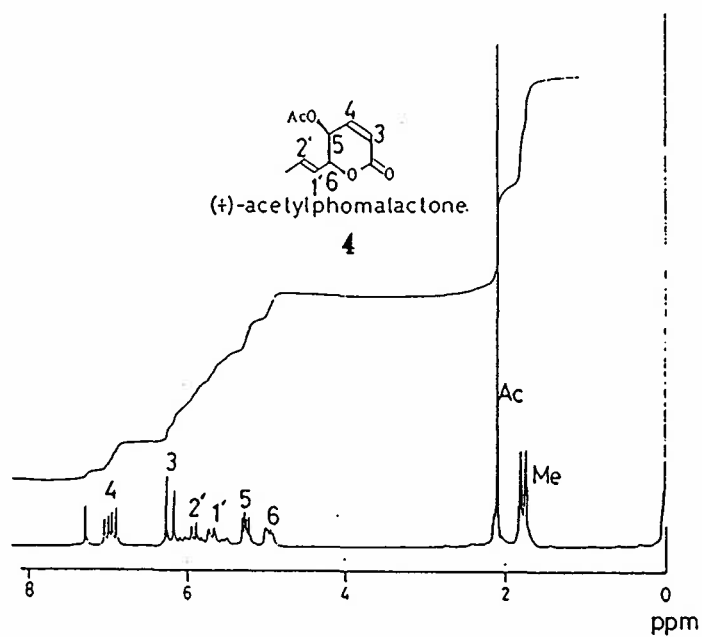


Fig. 14

$^1\text{H-NMR}$ spectra of (+)-asperlin
and its 5-epimer.

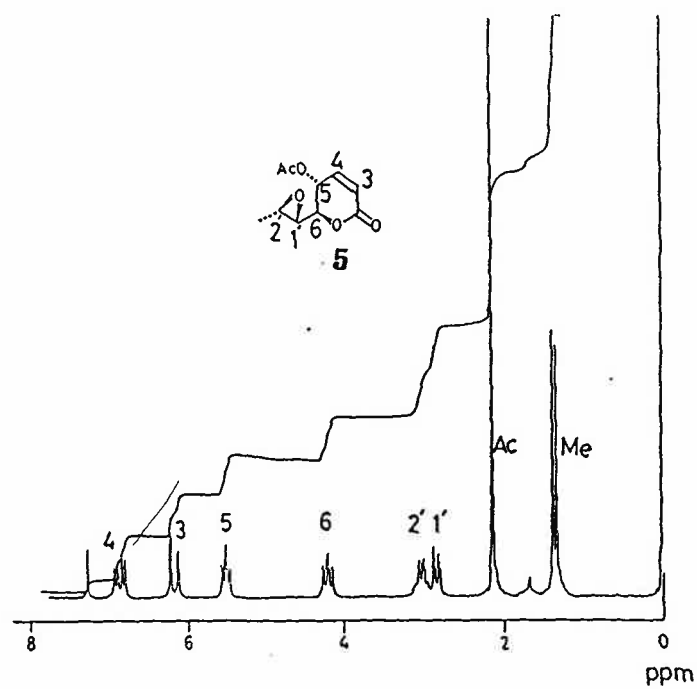
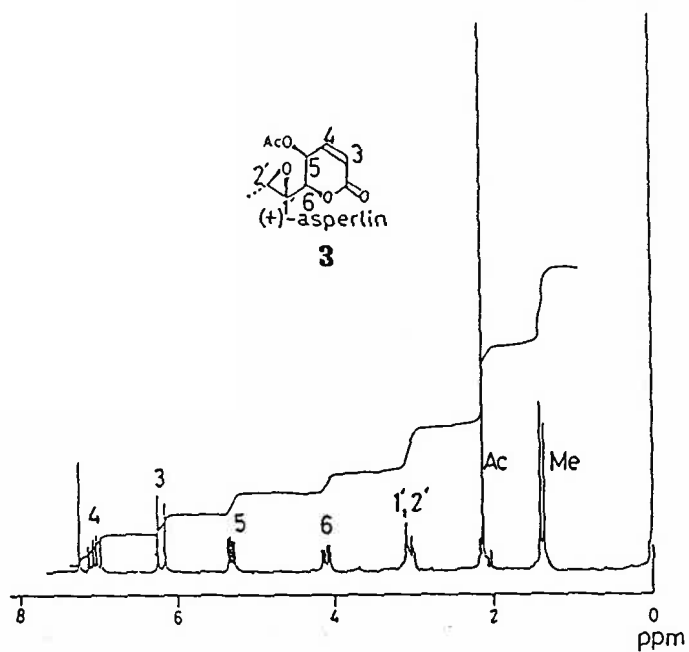


Fig. 15

$^1\text{H-NMR}$ spectra of (1'R,2'S)-isomer of (+)-asperlin
and its 5-epimer.

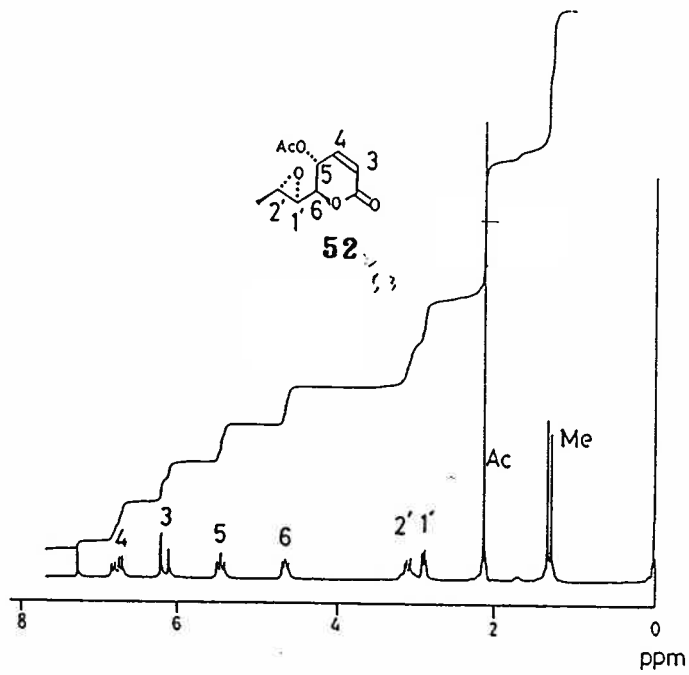
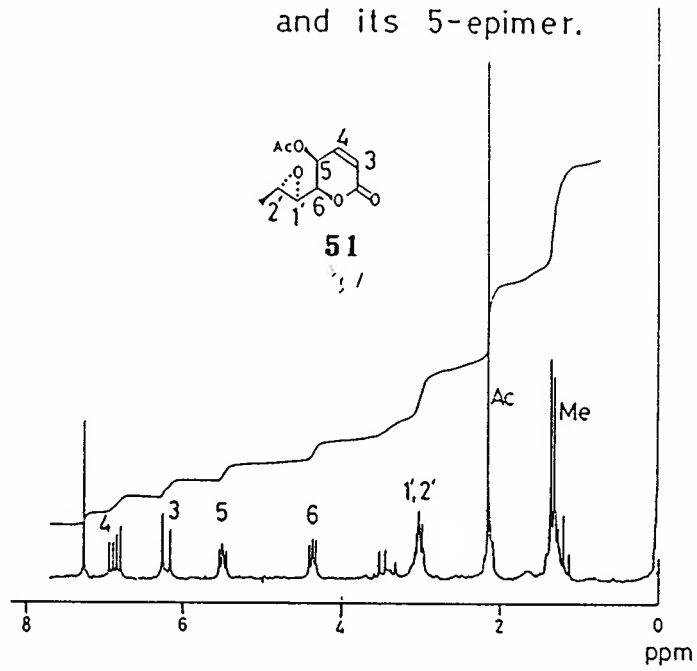


Fig. 16

The feature of dihydropyranones in $^1\text{H-NMR}$ spectra

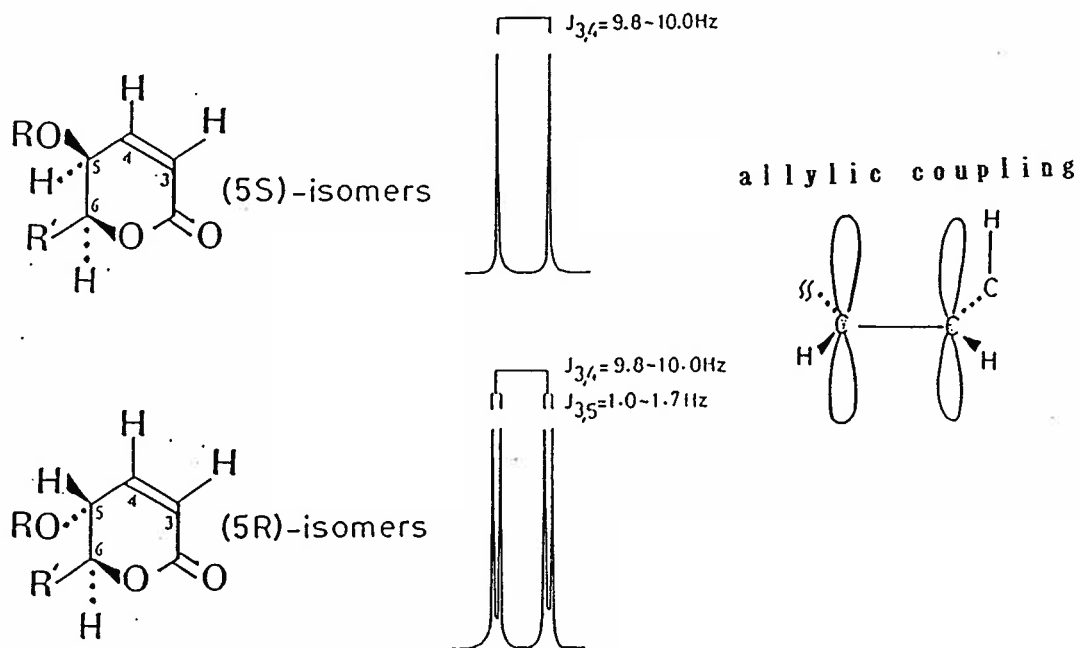


Fig. 17

$^1\text{H-NMR}$ spectra of epoxide protons

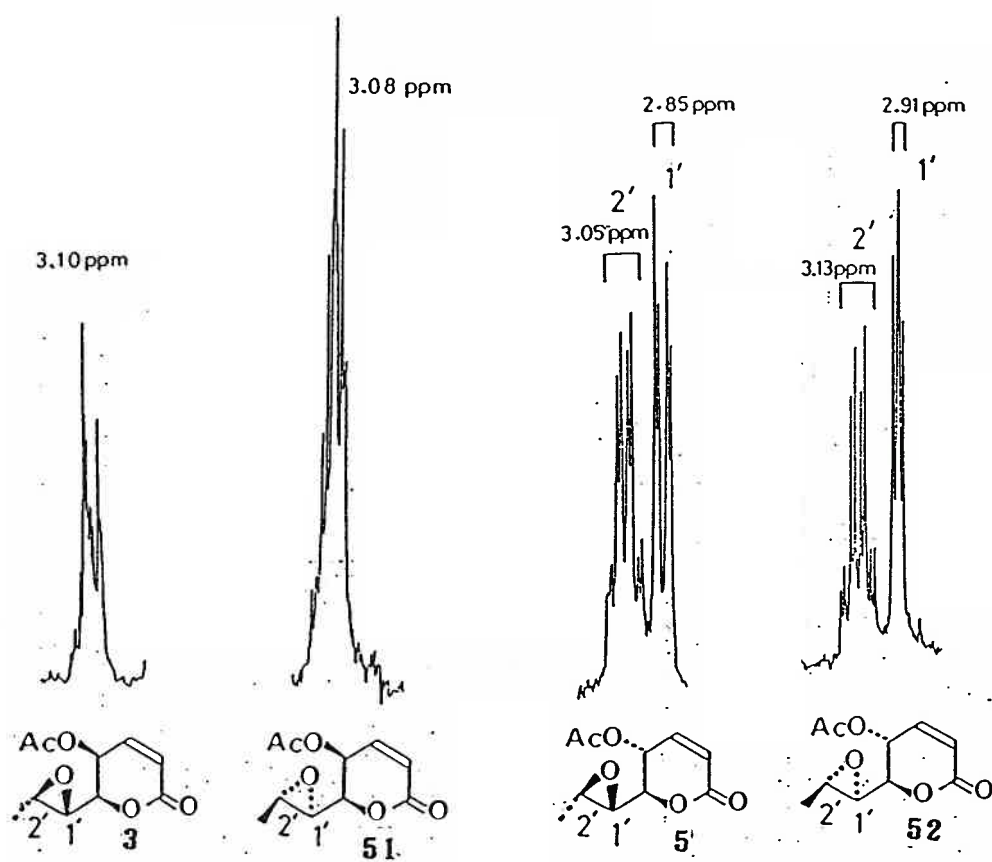
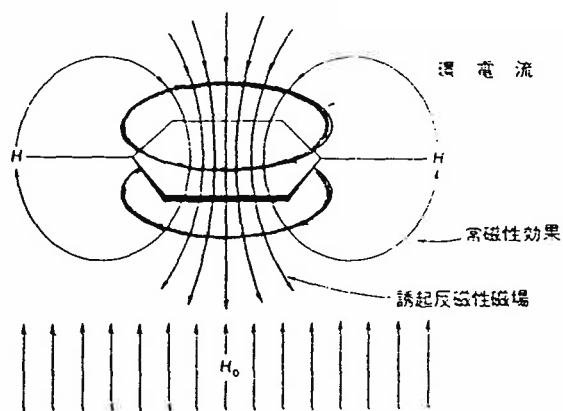
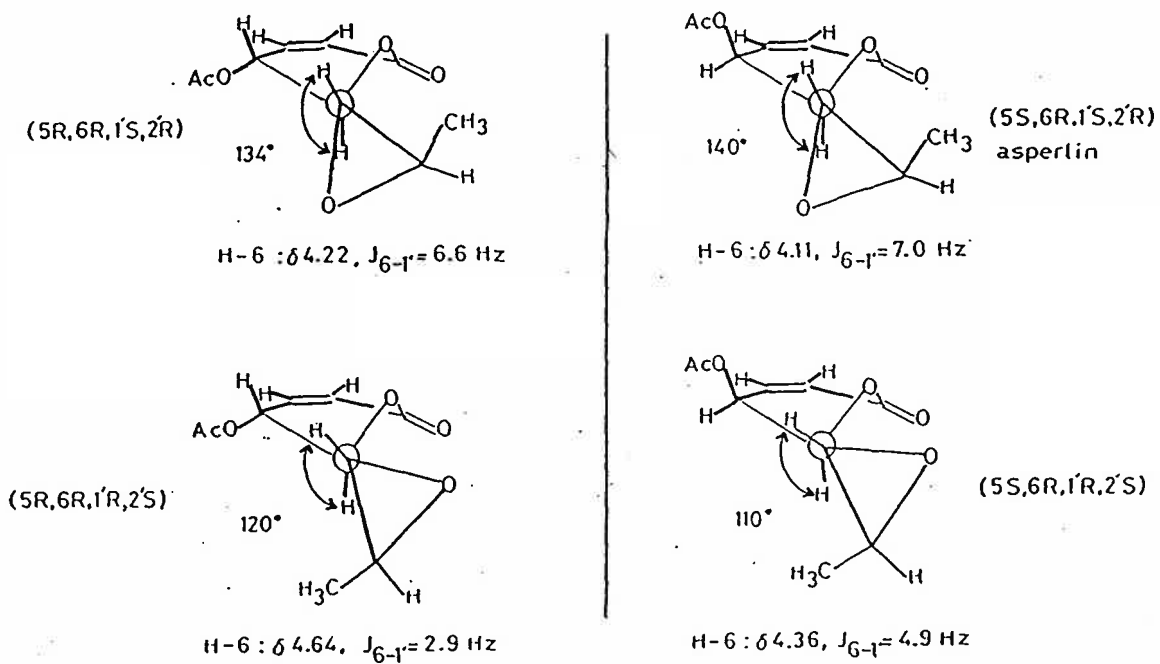


Fig. 18



Conformational analysis of dihydropyranones.



ことが判明した。

5位と6位のカップリング定数は、(5S)-体では2.7~3.7 Hzであったのに対し、(5R)-体では4.6~9.0 Hzと(5S)-体に比べかなり大きい値を示した。これは(5R)-体の5位と6位のプロトンが互いにトランスジアキシャルの関係に近いことを示し、また、(5S)-体はアキシャル-エクatorialもしくはエクatorial-アキシャルの関係であることを示唆するものであり、それぞれの相対立体配置を良く支持する結果であった。

エポキシプロピル基を持つジヒドロピラノン 3, 51, 5, 53のうち 3 と 5 の6位のプロトンは 51 と 53 の6位のプロトンよりもそれぞれ0.25, 0.42 ppm 高磁場へシフトしている (Fig. 14, 15)。また、1'位のプロトンのケミカルシフトは、3 と 51 は2'位のプロトンのケミカルシフトと変わらない所に観察されているが、5 と 53 の場合は、1'位のプロトンが約0.2 ppm だけ高磁場に観察された (Fig. 17)。Karplus の式 ($J = 4.22 - 0.5 \cos \phi + 4.5 \cos^2 \phi$) から H-6 と H-1' との二面角を求め、この角度とエポキシドの三員環との関係を検討した (Fig. 18)。これによると、化合物 3 と 5 の6位のプロトンは、エポキシドの三員環の作る面の下に重なるが、51 と 53 は三員環の作る面からずれている。通常シクロプロパン環やベンゼン環は、

外部磁場 H_0 の作用により、この環に大きな反磁性電流が誘起する。この誘起反磁性磁場により、環の作る平面の上又は下にあるプロトンは遮蔽を受けて高磁場にシフトする。以上のような知見よりエポキシプロトンを持つジヒドロピラノン 3, 5, 5₁, 5₃ の ^1H -NMR スペクトルでの 6 位のプロトンの挙動は、エポキシドの作る三員環の環電流による遮蔽効果によるものであると考えた。また、Fig. 18 に示したコンフォーメーション、特に六員環に対するエポキシドの相対立体配置が正しいことを支持するものとして、前記した Fig. 17 の結果が上げられる。つまり、1' 位のプロトンが、六員環に対して 5 位のアセトキシル基がシスの 3 と 5 は、1' 位のプロトンが 5 位のアセトキシル基の持つ酸素原子により低磁場シフトされ、2' 位のプロトンとケミカルシフトに違いが無くなっているのに対し、1' 位のプロトンが 5 位のアセトキシル基とトランスである 5 と 5₃ の 1' 位のプロトンは、アセトキシル基の影響を受けず、その結果として 1' 位のプロトンは 2' 位のプロトンに比べ高磁場に観察されたと考えられる。この Fig. 17 と Fig. 18 の結果は、それぞれのエポキシドの六員環に対する相対立体配置を含め、エポキシドの絶対立体配置を良く反映するものであった。

^{13}C -NMR スペクトルでは (Fig. 19~23) (5R)-体の 5 位と 6 位の

Fig. 19 ^{13}C -NMR spectra of 1 and 42

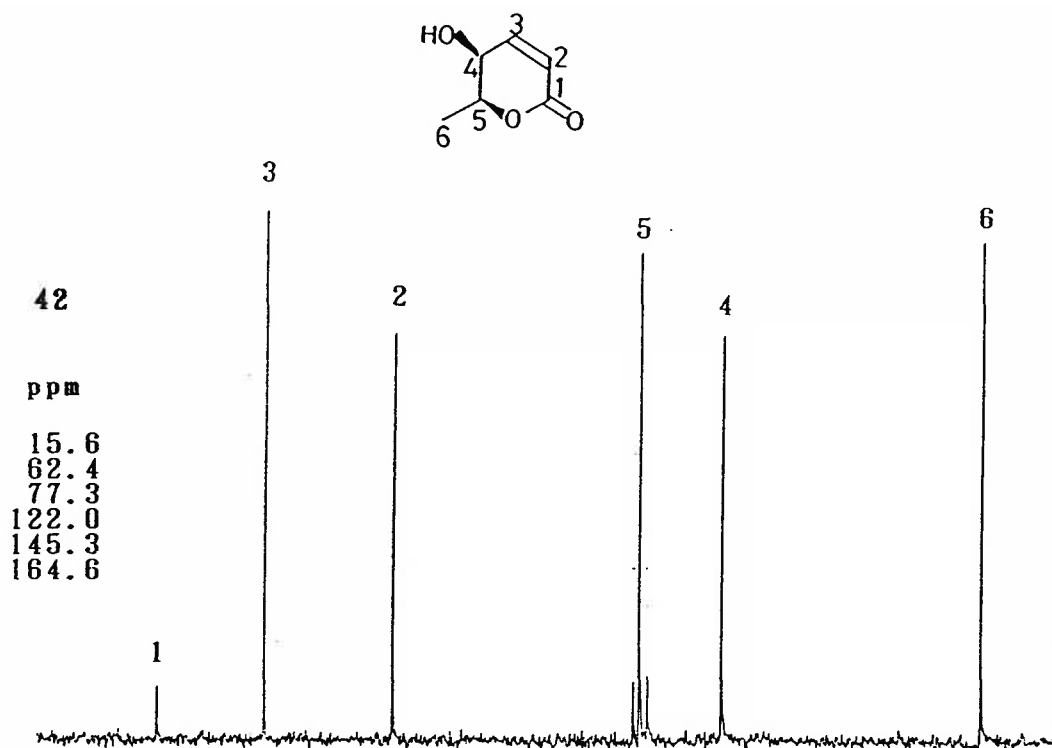
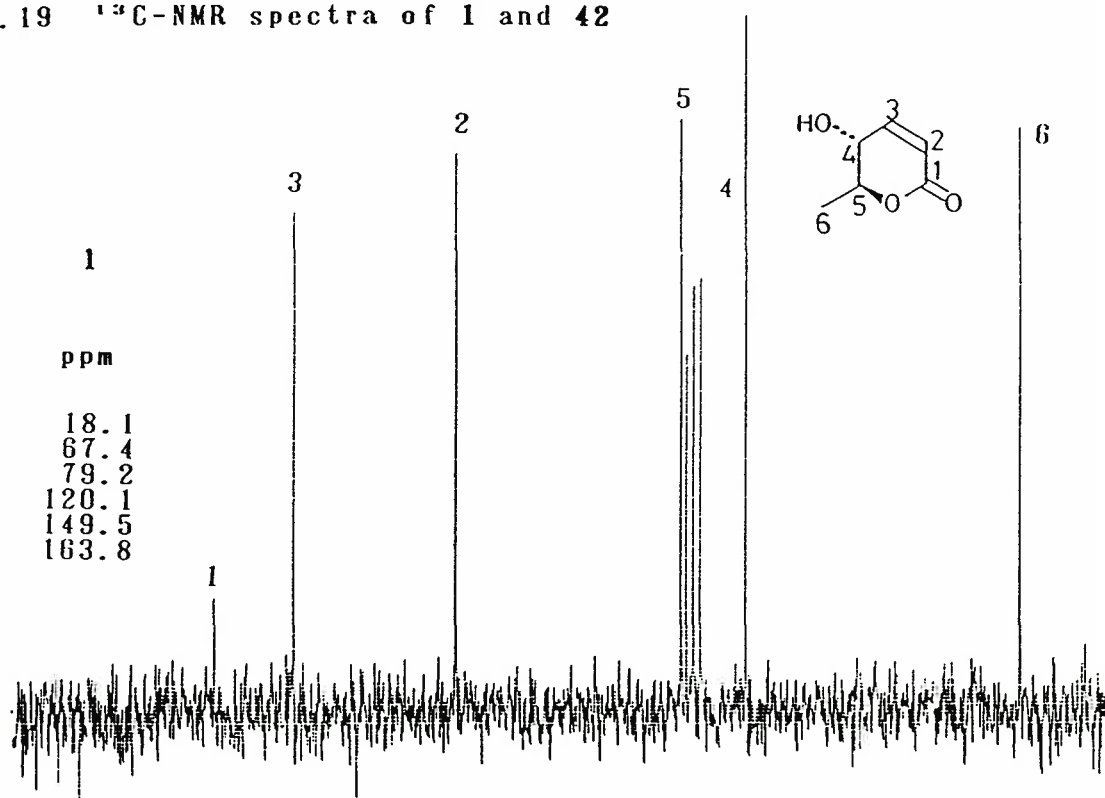


Fig. 20 ^{13}C -NMR spectra of 49 and 2

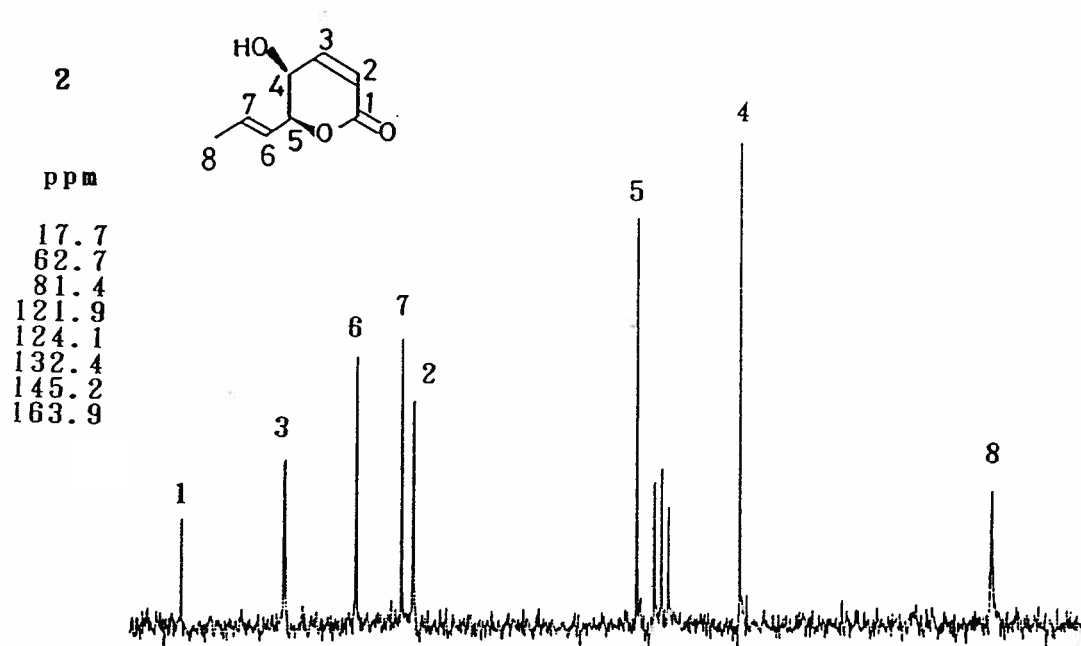
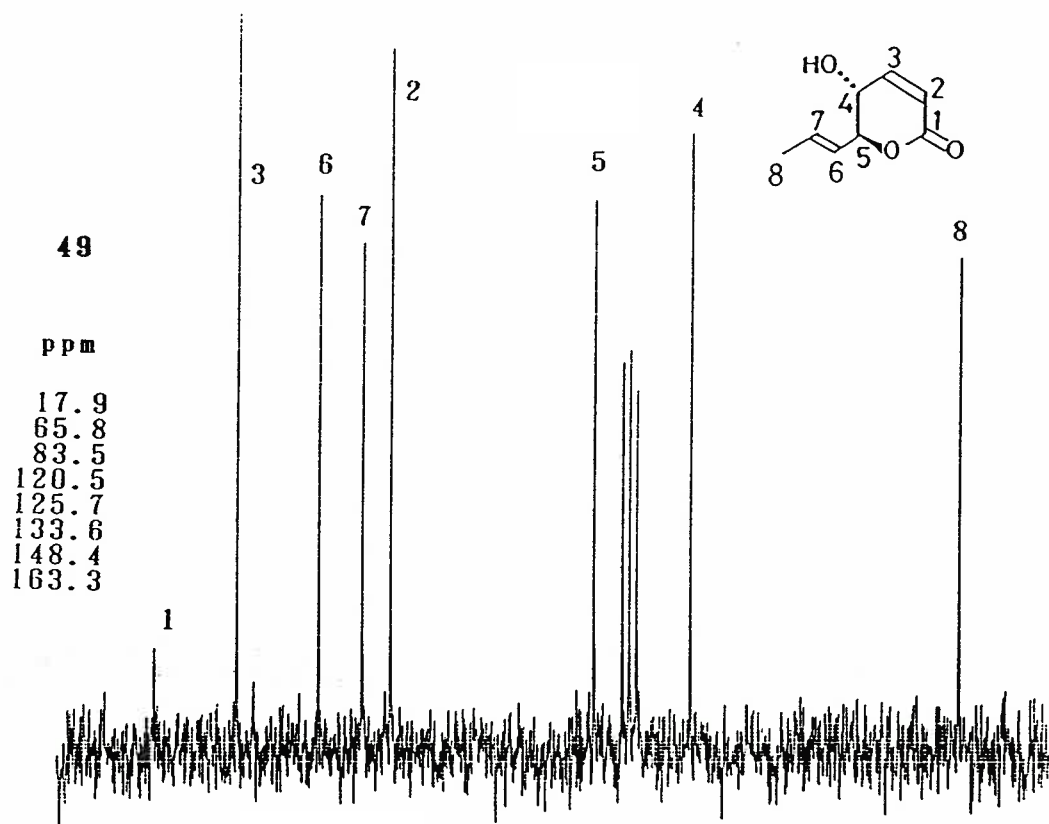


Fig.21 ¹³C-NMR spectra of 50 and 4

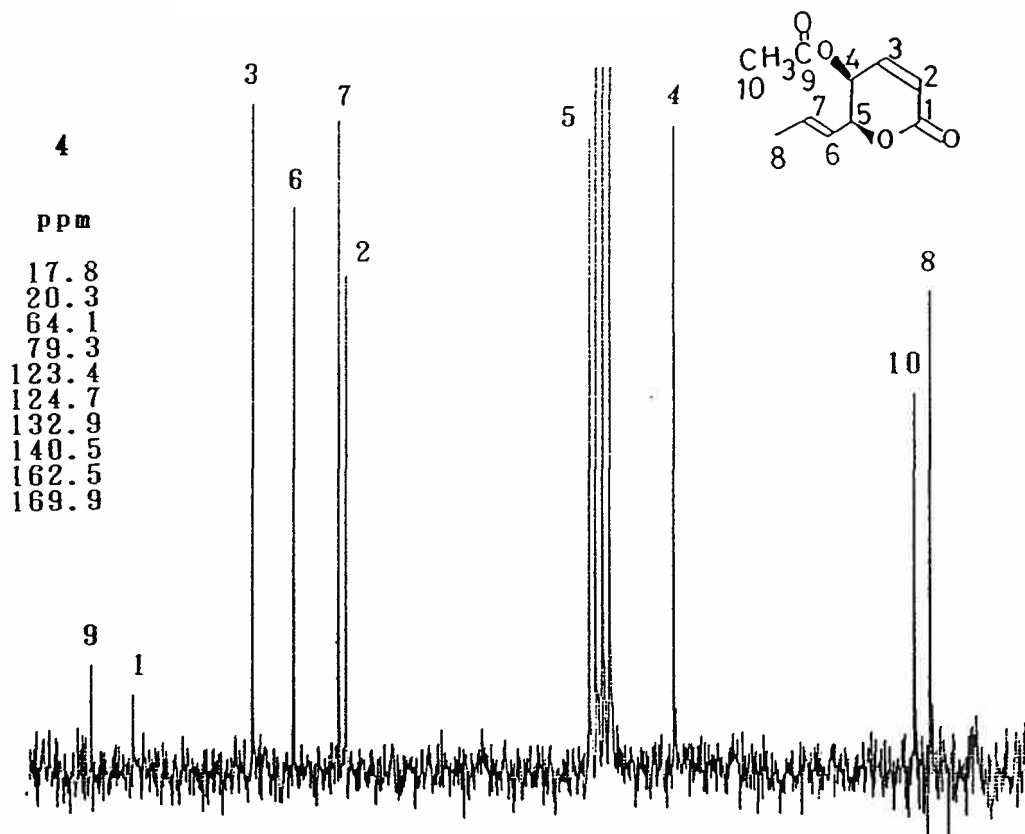
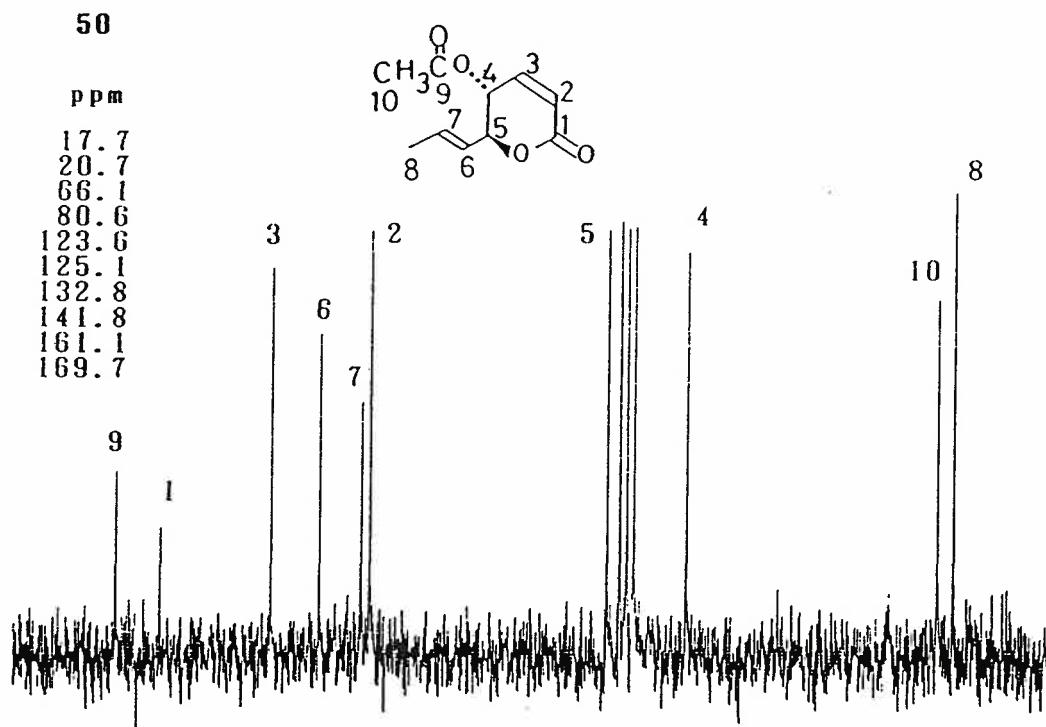
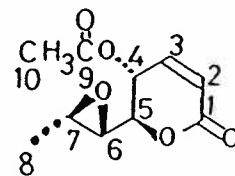
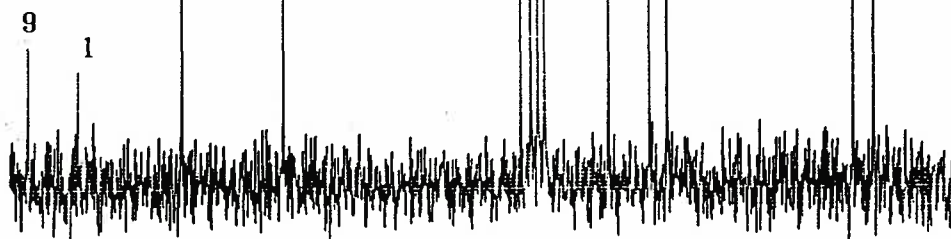


Fig.22 ^{13}C -NMR spectra of 5 and 3

5

ppm

17.0
20.7
53.8
57.0
64.1
80.1
123.3
141.9
160.8
169.7



3

ppm

18.1
21.6
55.6
56.1
63.2
79.9
126.0
141.5
162.5
170.8

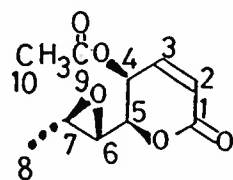
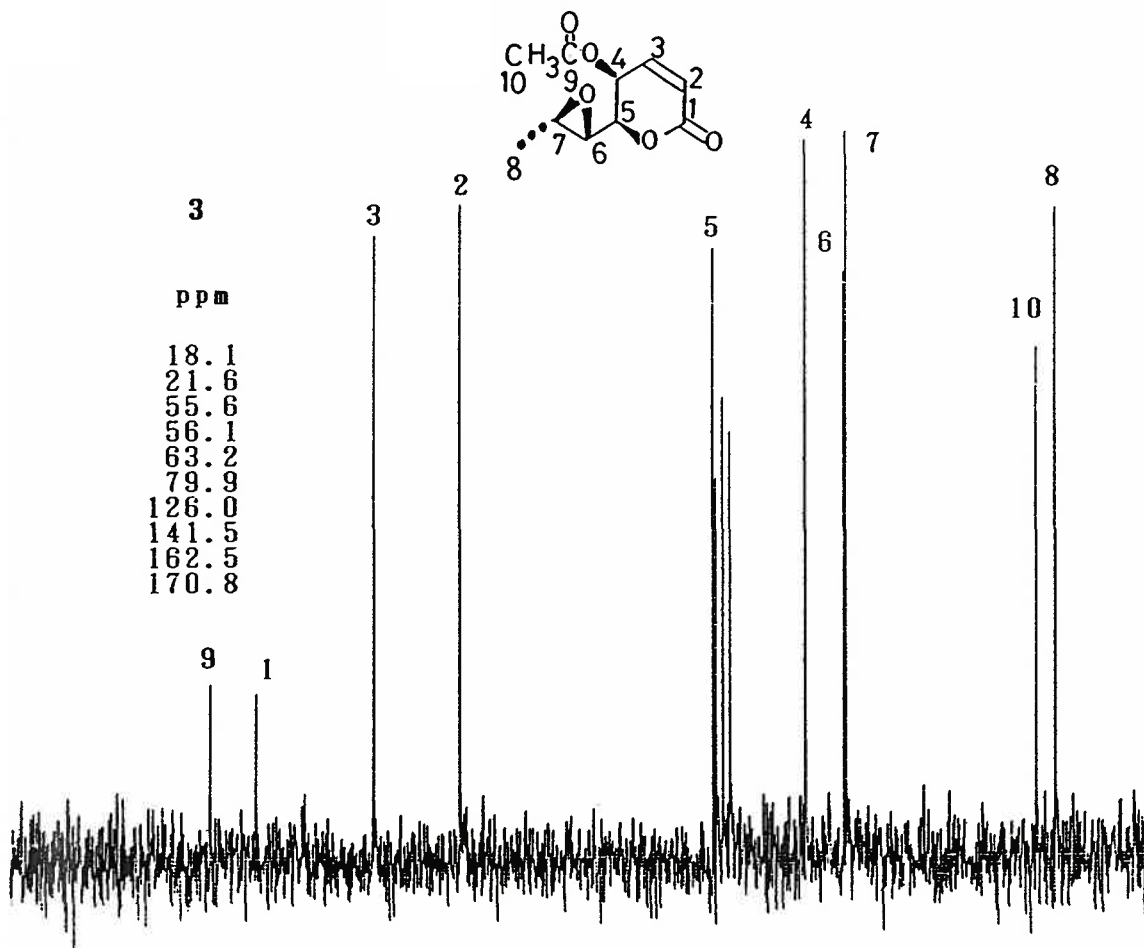
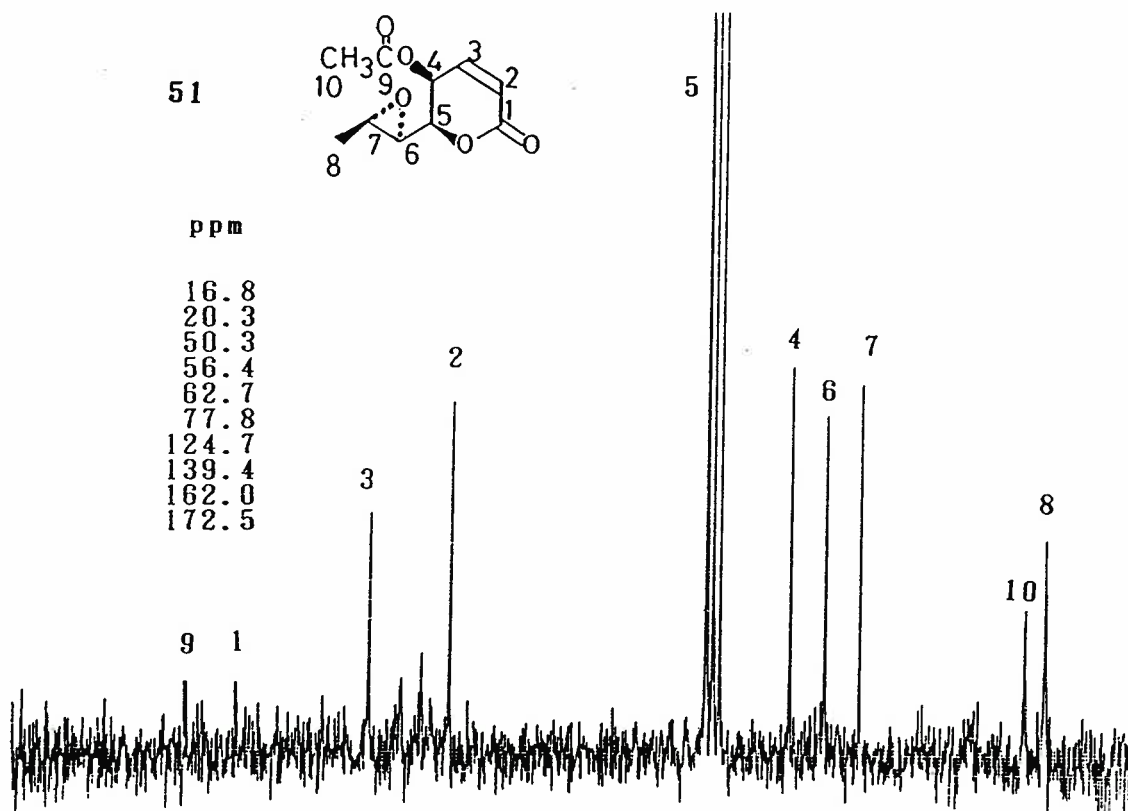
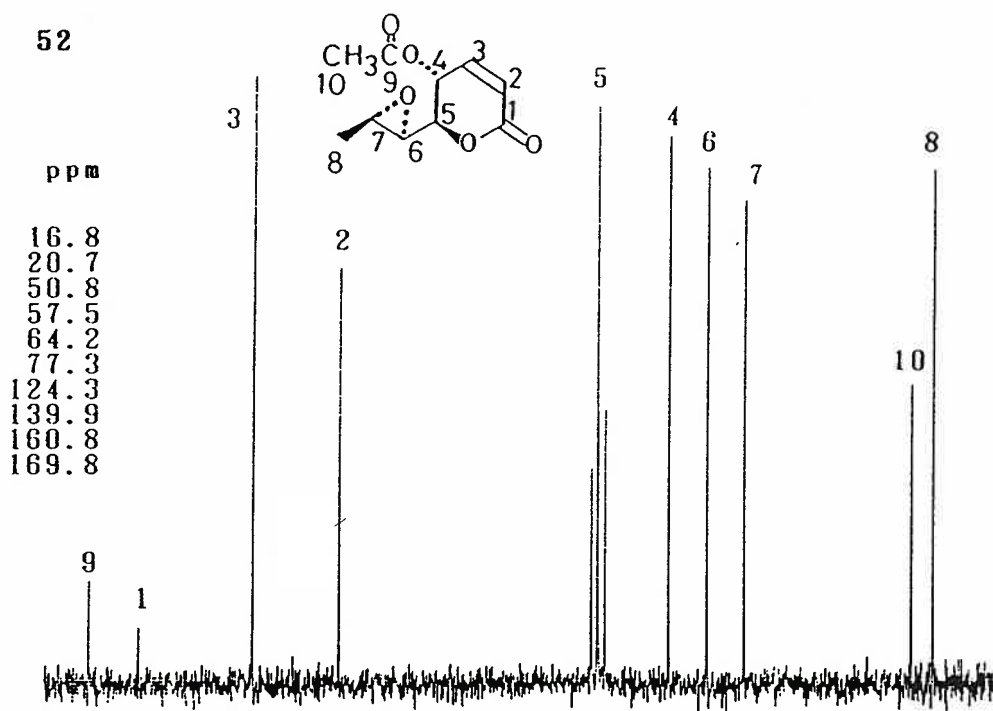


Fig.23 ¹³C-NMR spectra of 52 and 51



カーボンシグナルが(5S)-体よりも低磁場に観察される以外に顕著な差異は認められなかった。

< 第二節 IRスペクトル (赤外吸収スペクトル) >

(Fig.24~Fig.28)

IRスペクトルに於いて顕著な差が見られたのは 1200cm^{-1} ~ 1300cm^{-1} 付近に観察されるラクトンのC-O伸縮振動由来の吸収位置である。(5S)-体((5,6)-シス)は 1240cm^{-1} ~ 1260cm^{-1} に、(5R)-体((5,6)-トランス)は 1235cm^{-1} ~ 1250cm^{-1} に吸収が観察され、(5S)-体((5,6)-シス)の方が高波数(短波長)側にC-O伸縮振動の吸収が観察されることが判明した。これは、側鎖が同じ側にある(5S)-体の方が、環構造の歪みが大きいことが反映したものと考えた。

ラクトンカルボニルC=Oの伸縮振動由来の吸収(1720cm^{-1} 付近)には顕著な差は観察されなかった。

< 第三節 CD (円偏光二色性スペクトル) >

Fig.29

260~270nm 付近に観察された6位の絶対立体配置由来の正の

Fig.24 IR spectra of 1 and 42

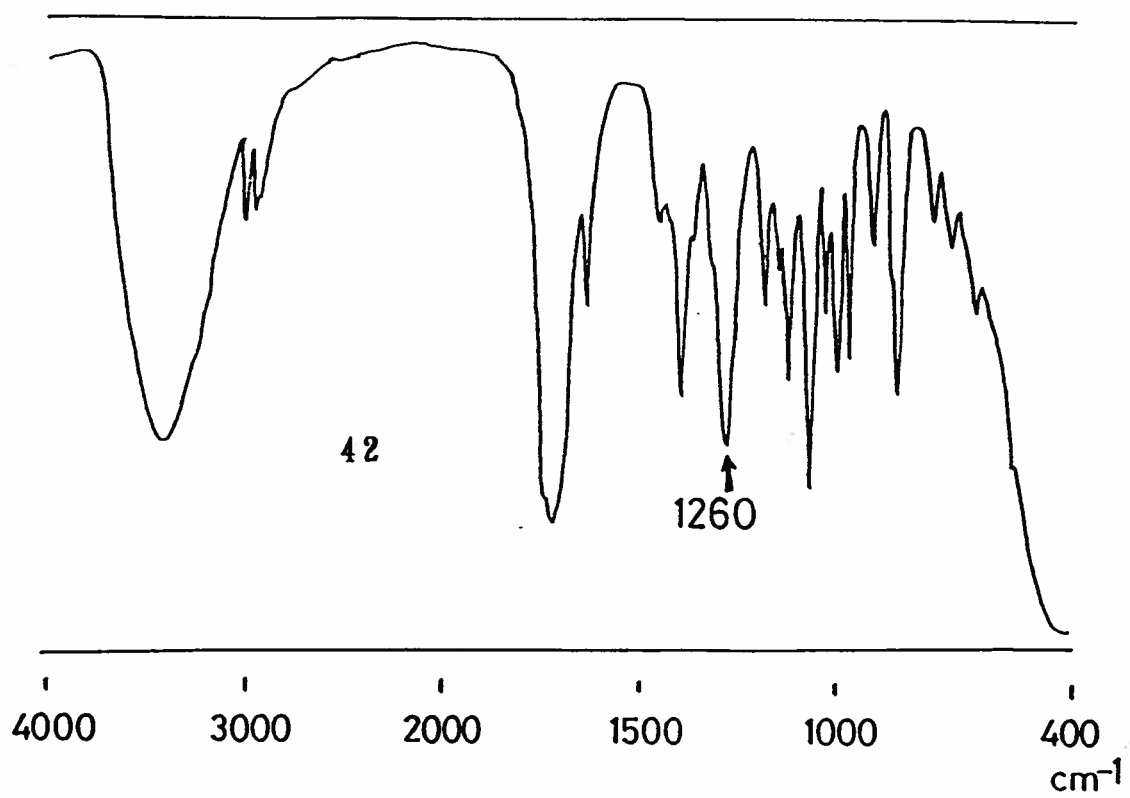
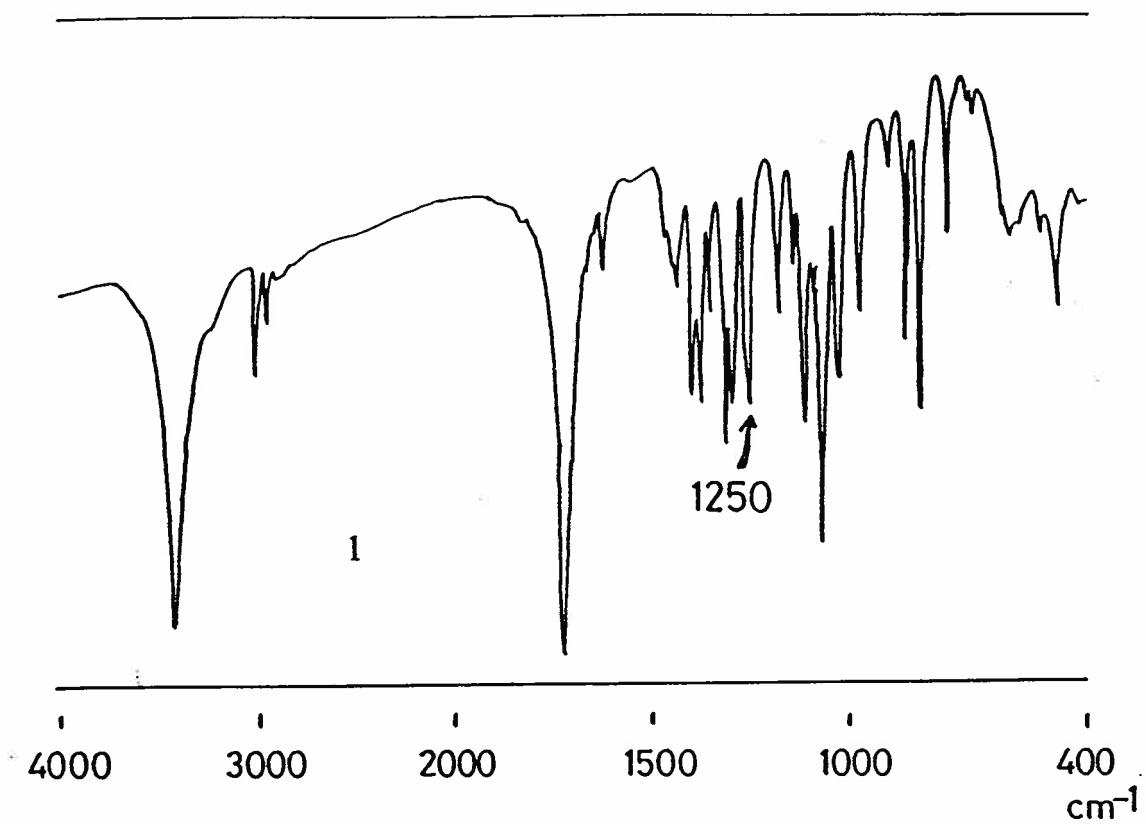


Fig. 25 IR spectra of 49 and 2

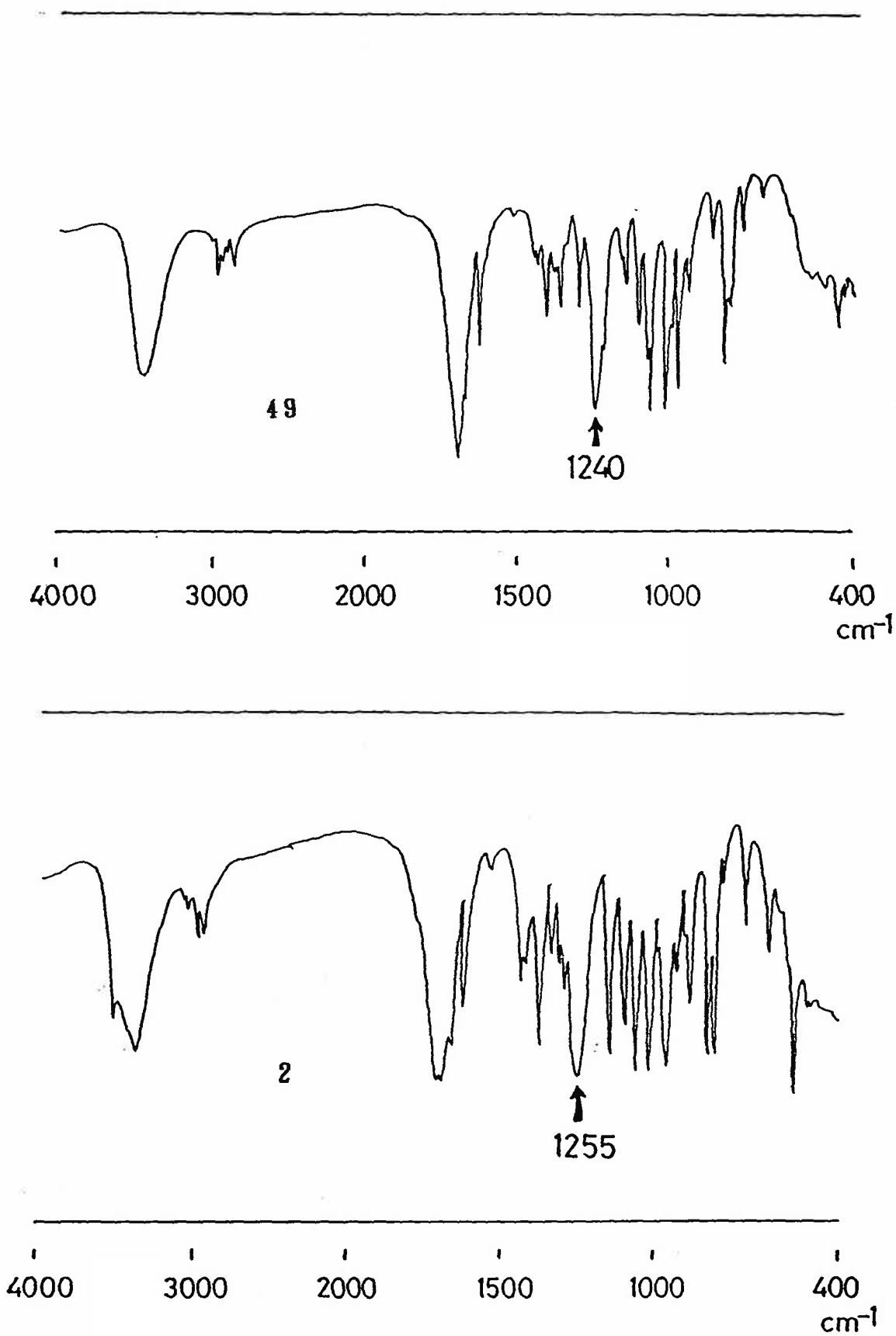


Fig.26 IR spectra of 50 and 4

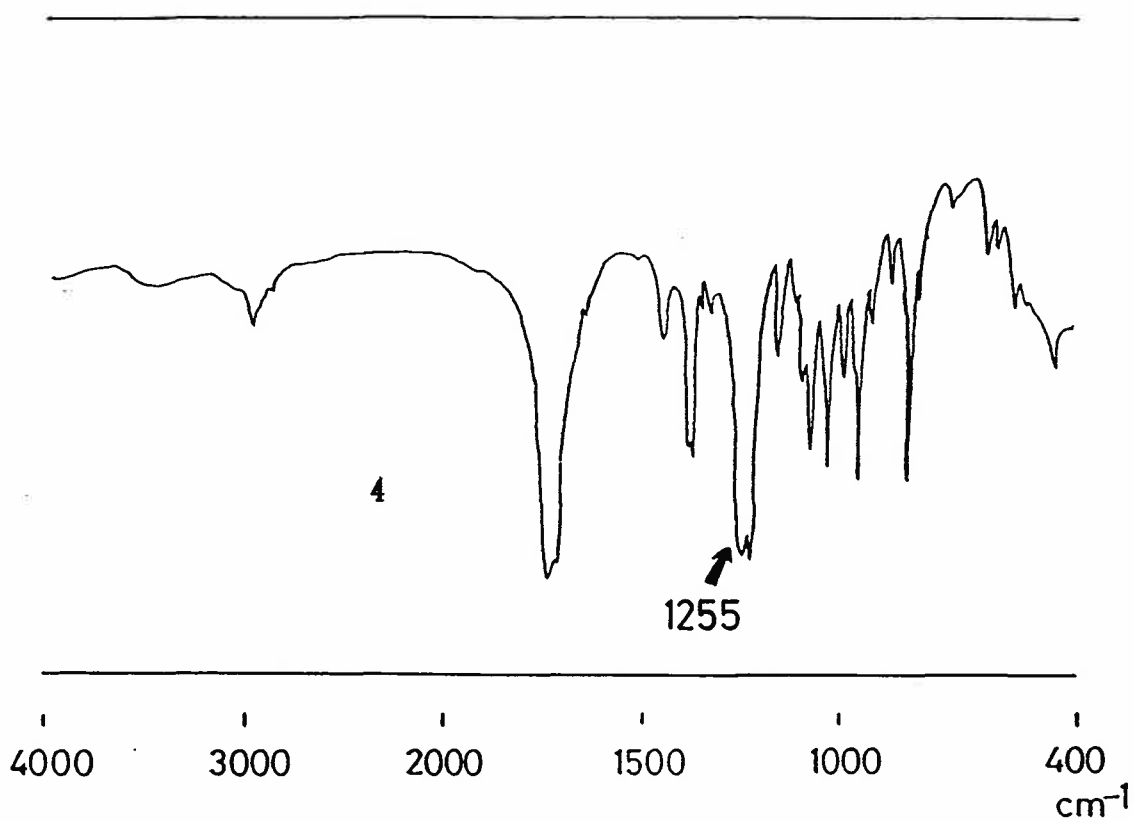
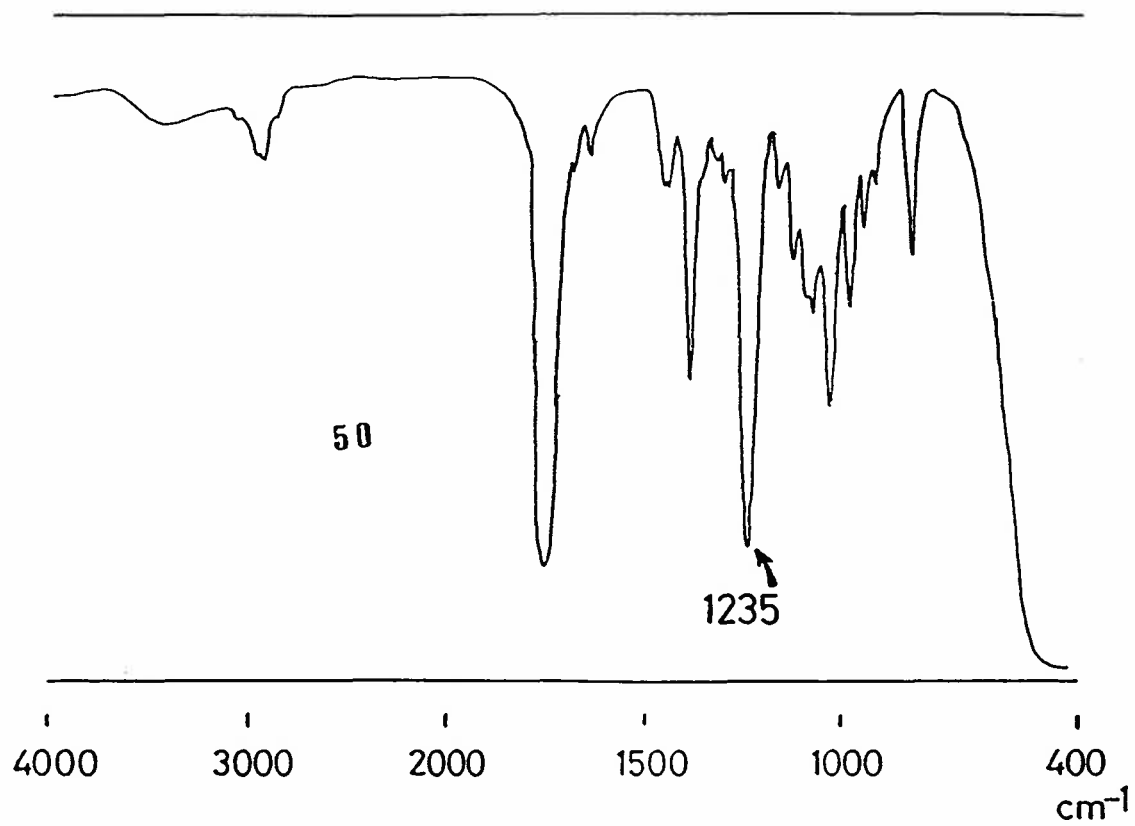


Fig.27 IR spectra of 5 and 3

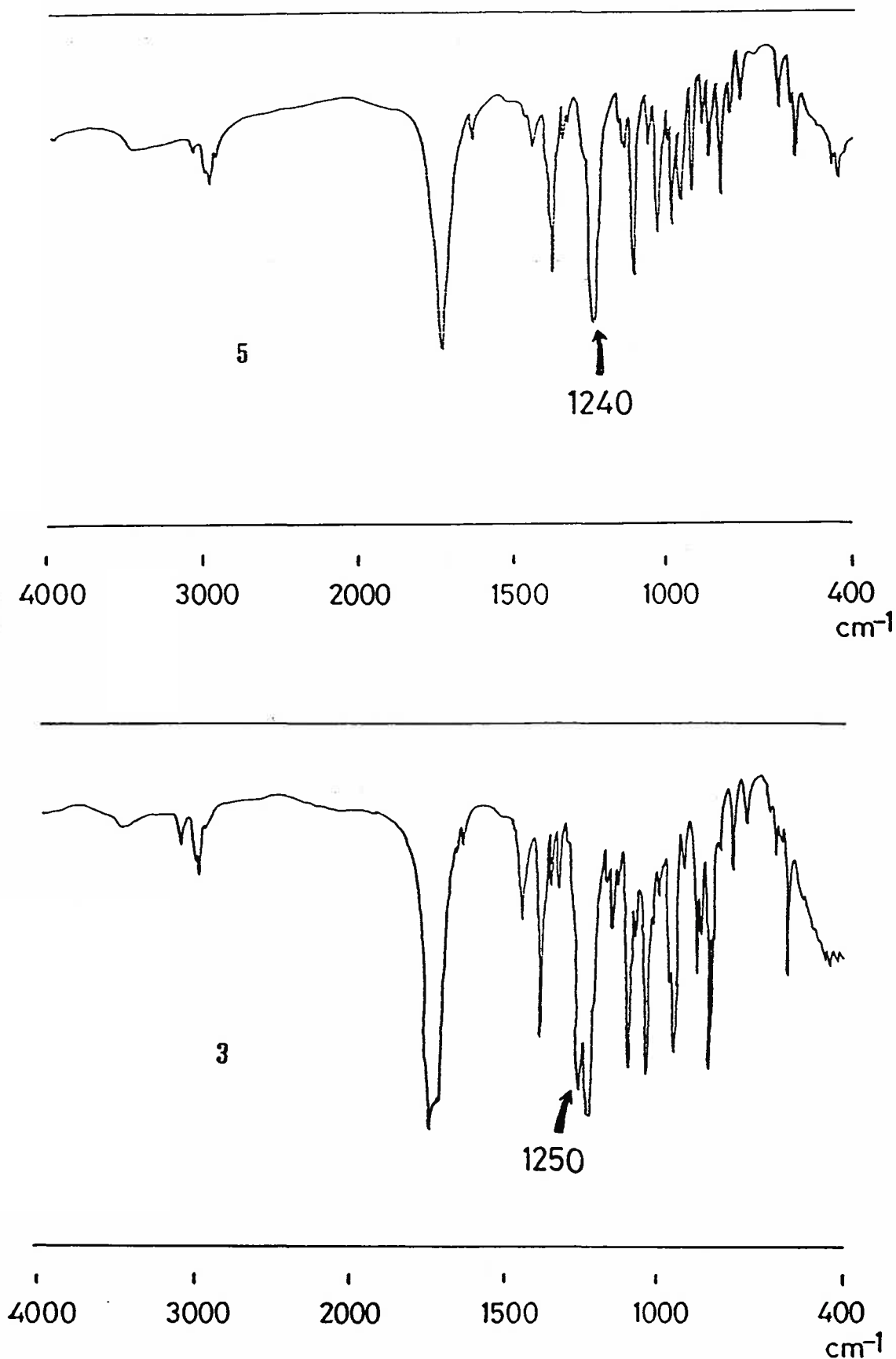


Fig.28 IR spectra of 52 and 51

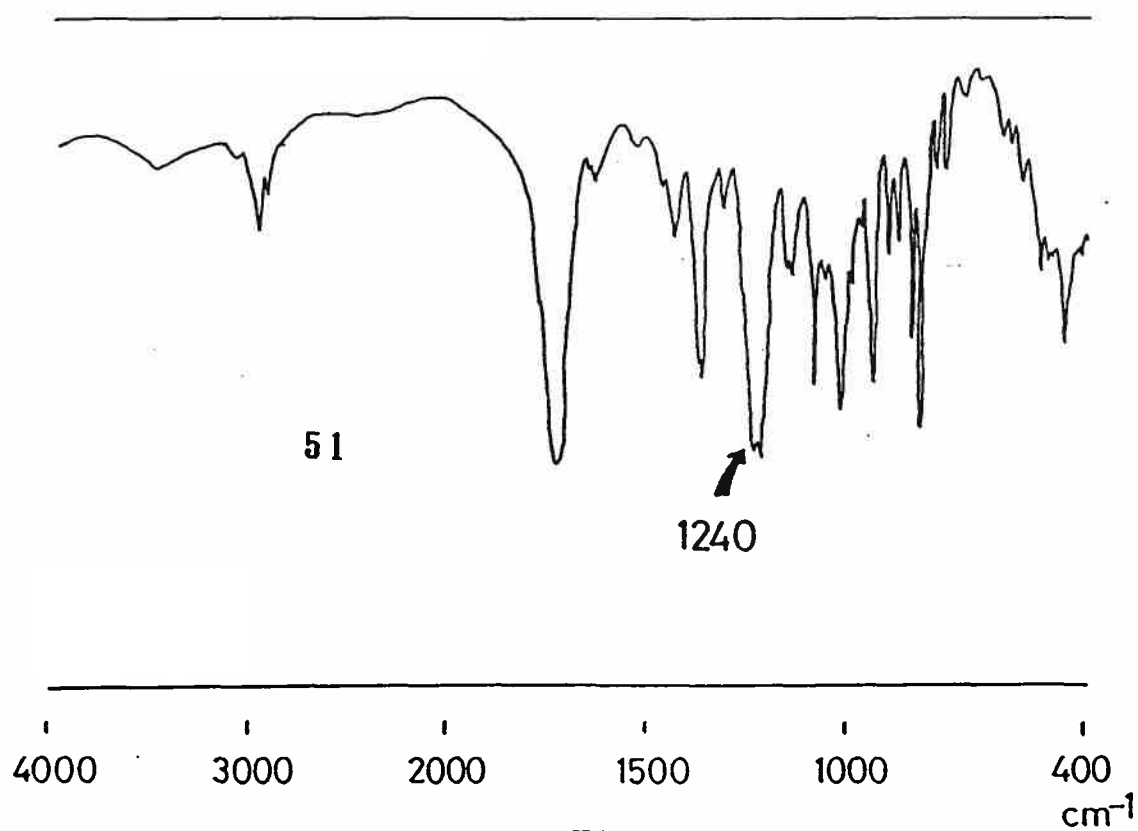
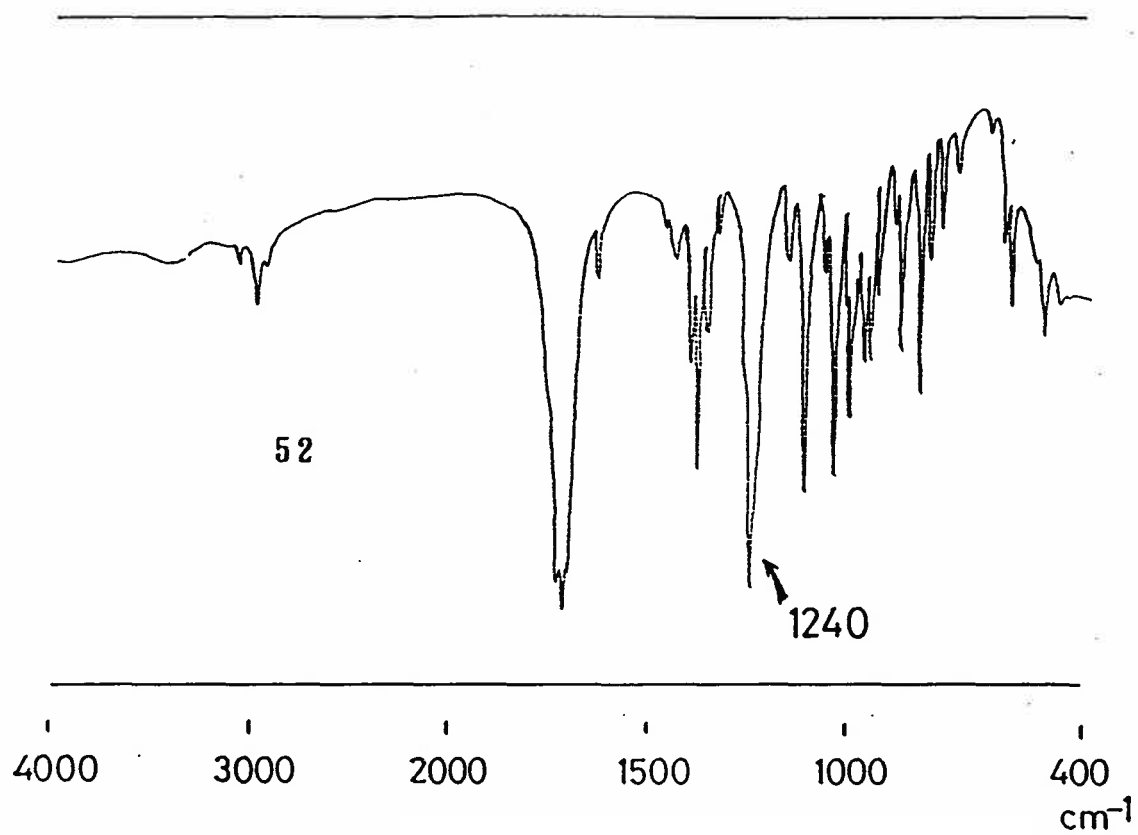


Fig. 29

CD spectra of dihydropyranones.

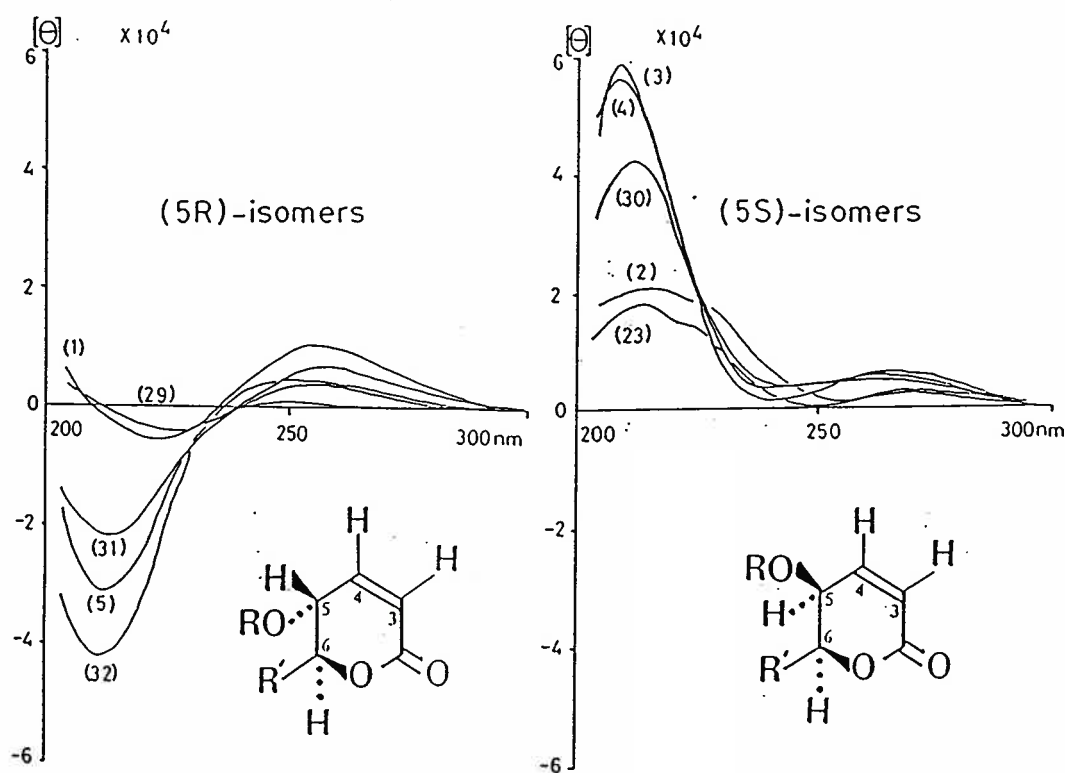
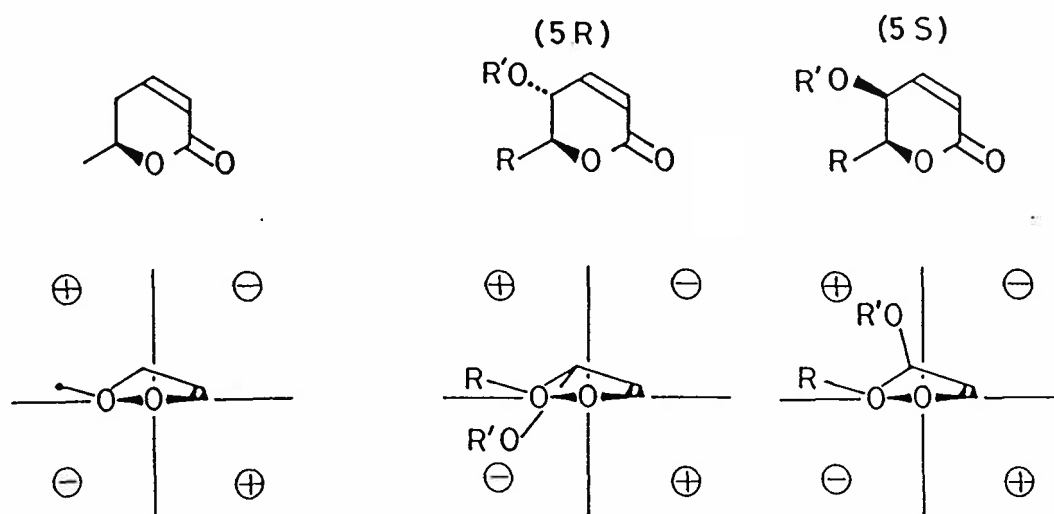


Fig. 30

Octant rule in CD spectra.



G. Snatzke, Angew. Chem., 7, 14, 1968

コットン効果は(5S)-体及び(5R)-体に共通したものであったが、210 nm付近に観察される5位由来のスペクトルは(5S)-体と(5R)-体とでは大きく異なり、(5S)-体は正のコットン効果を示し、(5R)-体は負のコットン効果を示すことが判明した。

²⁸⁾
G. Snatzke は6位に置換基があるジヒドロピラノンのCDスペクトルは、オクタント則に合うことを報告している。今回合成した、5位と6位に置換基があるジヒドロピラノンもオクタント則に合致することが判明した (Fig.30)。

< 第四節 融点及び比旋光度 >

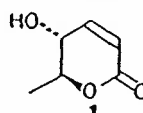
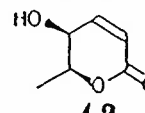
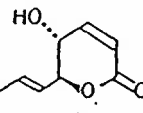
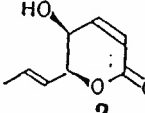
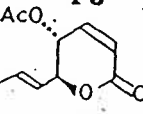
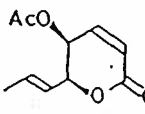
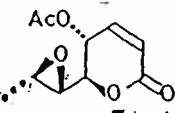
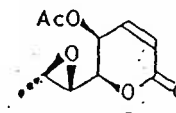
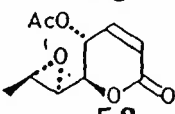
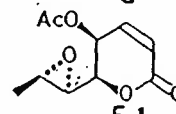
(Table 3)

本研究に於いて合成したジヒドロピラノン類の比旋光度の符号は5位の絶対立体配置によって大きく左右され、(5S)-体はプラスの、(5R)-体はマイナスの比旋光度を示すことが判明した。

また、S. Mizubaらによって5の構造を持つと報告されていた *Asp. caespitosus* の代謝産物の一種は、融点、比旋光度の比較から、5ではなく51の構造を有している可能性が濃厚となった。

Table 3

Physical data of dihydropyranonones

(Lit.)					
(5R)	mp °C	$[\alpha]_D$	(5S)	mp °C	$[\alpha]_D$
	82.5 (82.5)	-70.3° (-70.6°)		/	+143°
	77.0	-68.6°		56.5 (57.0)	+178° (+175°)
	/	-175°		54.5 (54.0)	+300° (+311°)
	81.5 (64.0)	-185° (+224°)		71.0 (71.0)	+332° (+331°)
	83.0	-240°		63.5	+211°

< 第五章 合成についての総合考察 >

1,2-0-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒドへの求核付加反応では、 Zn^{2+} を添加することにより立体選択性が向上した。これは、 Li^+ や Mg^{2+} よりもキレート能が高く、原子半径も大きい Zn^{2+} が β キレーションを起こし易いためと考えられた (Fig.9)。

また、ケトン誘導体の還元反応では、 Zn^{2+} の添加で立体選択性が向上したが、 Ce^{3+} の添加でも立体選択性が向上した。 Ce^{3+} の場合、溶媒がアルコールであるので、キレーションコントロールは考えられない。化合物によって多少のずれはあるが、溶媒をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールと変えてゆくにつれ、立体選択性が高くなる傾向にあった。このことから、溶媒自身が還元反応の立体選択性に直接関与していることが示唆された。大畠²⁹⁾ は、 α 、 β -不飽和ケトンの還元反応に $CeCl_3$ を添加すると、ヒドリドの1,2-付加反応のみが起こることを報告している。この中で、 Ce^{3+} の効用として、 $NaBH_4$ とアルコール(溶媒)の反応を促進し $NaBH_4-n(OR)_n$ を生成し、このアルコキシヒドリドがケトンを還元すると言う報告している。つまり、 Ce^{3+} を添加した反応系の初発では、先ず、 $NaBH_4$ と

溶媒のアルコールの反応が優先してアルコキシヒドリドが生成し、このアルコキシヒドリドのヒドリドがケトンカルボニルに1,2-付加するのである。このような反応機構と、還元反応成績体の立体選択性がCram則に合致することを考慮すると、より嵩高いアルコキシドとなるイソプロピルアルコールが溶媒の 때가、最も立体選択性が高くなることが理解できる。

これまでのことをまとめると、 Zn^{2+} の場合はキレーションコントロールが、 Ce^{3+} の場合はキネティックコントロールが、その立体選択性を支配していると言える。

2-ベンゾイロキシアルデヒドの合成でポイントとなったのは、ラセミ化の防止と水和物の問題であった。

アルデヒド基の導入方法としては、一級の水酸基の酸化、エステルの半還元、アルデヒド等価体（アセタール）からの導入、Pummerer転位による導入、二重結合の切断、1,2-ジオールの酸化的開裂等が考えられた。最後の1,2-ジオールの酸化的開裂が最も穏和な条件であり、グリセルアルデヒドの2位と3位の水酸基を利用できると考えた。残りは水和物の問題である。ベンゼン、又は塩化メチレン等との共沸、シリカゲルのカラムを通す方法を試みたが、いずれも満足できる結果は得られず、

直接蒸留するのが最も効率的であり、安全であった。この種のアルデヒドの蒸留には限界があるが、分子量が大きくなれば、ベンゾアートをアセタート等に替えることにより、ある程度の分子量まで適用できるものと考えられた。事実、共同実験者の鈴木は、2,3-O-シクロヘキシリデン-D-グリセルアルデヒドから、(S,E)-1-formyl-2-butenyl benzoate と (R,E)-1-formyl-2-butenyl benzoateの両鏡像異性体をそれぞれ合成し、イネいもち病菌毒素である pyricurol の全立体異性体の合成に用い、pyricurol の絶対立体配置を(3'R,4'S)と決定するのに利用された。^{30,31)}

本研究で合成の対象としたジヒドロピラノン類は、有機化合物としては低分子化合物の部類にはいるが、低分子の割りには酸化度が高く、多官能であると言える。また、酸性及び塩基性条件下では、容易に五員環ラクトンに転位したり、分解反応が起こる性質を持つものであった。修士論文においては、この五員環ラクトンに転位したもの、特に(5S)-体とHPLC,TLCでの分離ができなかった。5位に水酸基を持つ六員環ラクトンと五員環ラクトンは互変異性があると言われていたが、THP-エーテルの除去反応の際、含水系の溶媒を用いると、その生成物は五員

環ラク톤のみであった。つまり、五員環ラク톤への転位反応は速やかに進むが、逆の、五員環ラク톤から六員環ラク톤への転位反応は、非常に遅いか、全く起こっていないと考えられた。いったん五員環ラク톤へ転位したものを六員環ラク톤へ逆に転位させるのは困難極まることであり、五員環ラク톤への転位反応は完全に抑えなければならなかった。THP-エーテルの除去反応の際、含水系溶媒中で五員環ラク톤へ転位した理由として、酸触媒が解離して生成した H^+ の転位触媒としての作用が考えられた。そこで遊離の H^+ が生成しない系である無水条件下のメタノリシスが必要と考えた。事実、この条件では五員環ラク톤は生成せず、望むジヒドロピラノンのみを得ることができた。

各々のジアステレオマーを比較した場合、 1H -NMR, $[\alpha]_D$, CDにおいて明瞭な差異が現れた。 1H -NMRでは、5位のプロトンが、3位のプロトンからアリル位のカップリングを示すか示さないか、また、5位と6位のプロトンのカップリング定数の値の大きさから、5位と6位の置換基の相対立体配置が決定できるデータを蓄積することができた。つまり、5位のプロトンが3位のプロトンからのアリル位のカップリングが明瞭に観察さ

れるものは(5,6)-トランスであり、アリル位のカップリングが無いものは(5,6)-シス体であった。更に、5位と6位のプロトンのカップリング定数の値は、(5,6)-トランス < (5,6)-シスの関係が成り立った。

比旋光度の符号は、5位の絶対立体配置に大きく依存し、5位がSの場合はプラス、5位がRの場合はマイナスを示した。このことより、比旋光度の符号から5位の絶対立体配置が決定されると考えた。その応用範囲は、5位が水酸基、アセタート、ベンゾアート等の水酸基の各種誘導体であれば、本研究のデータと一致する結果が得られるものと期待された。

CDスペクトルにおける6位の絶対配置については、G. Snatzkeらの報告と一致し、6位がSの場合260~280 nm付近に正のコットン効果が観察された。このデータの他に、新たに205 nm付近に5位由来のコットン効果が観察されることが判明した。5位の絶対立体配置がSの場合は正のコットン効果が、Rの場合は負のコットン効果が観察されることが判明した。いずれもオクタント則に良く一致する結果でありCDスペクトルを測定することにより、ジヒドロピラノン類の5位と6位の絶対立体配置を決定することができるデータを蓄積できた。

このようように、本研究で合成したジヒドロピラノン類の各種スペクトルデータは、今後、新たに単離されるジヒドロピラノン類の絶対立体配置を含めた構造解析を微量且つ容易にするものであり、本研究でのデータを、他の研究者に大いに活用してもらいたいものである。

< 第六章 ジヒドロピラノン類の化学構造と生理活性の関係 >

合成したジヒドロピラノン(5S)-体(42, 2, 3, 4, 51, 41, 49)、(5R)-体(1, 50, 52, 5, 53, 40, 48)を用い、種々の生理活性試験を行ない、生理活性と化学構造の相関関係を調べることにした。

< 第一節 イネ及びレタスの幼植物に対する生育阻害活性 >

(Fig. 31~34)

イネの第二葉鞘及び根に対しての生育阻害活性、レタスの胚軸及び根に対する生育阻害活性をそれぞれ10ppm, 100ppm, 500ppmの濃度で調べた。低濃度ではいずれも顕著な阻害活性を示すものはなかったが、100ppm以上の濃度では○印の(5S)-体の方が阻害活性が強いことが示された。特異な活性としてレタスの根を伸長させるものが現れたが(48)、顕微鏡による観察では根毛が生えておらず、根の伸長促進と言うよりも異常伸長であると判断した(写真1、2)。

Fig. 31

Effects of dihydropyranonones on the growth of rice (*Oryzae sativa* L.var. Sasaminori) seedlings.

The length of second leaf sheath and root was measured after growing at 30°C under 5200 lux for 5 days.

Length of second leaf sheath:

● : (5R)-isomers, ○ : (5S)-isomers

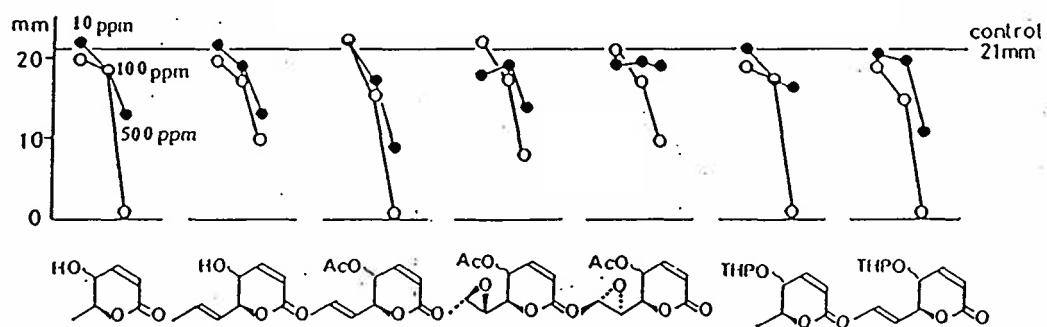


Fig. 32

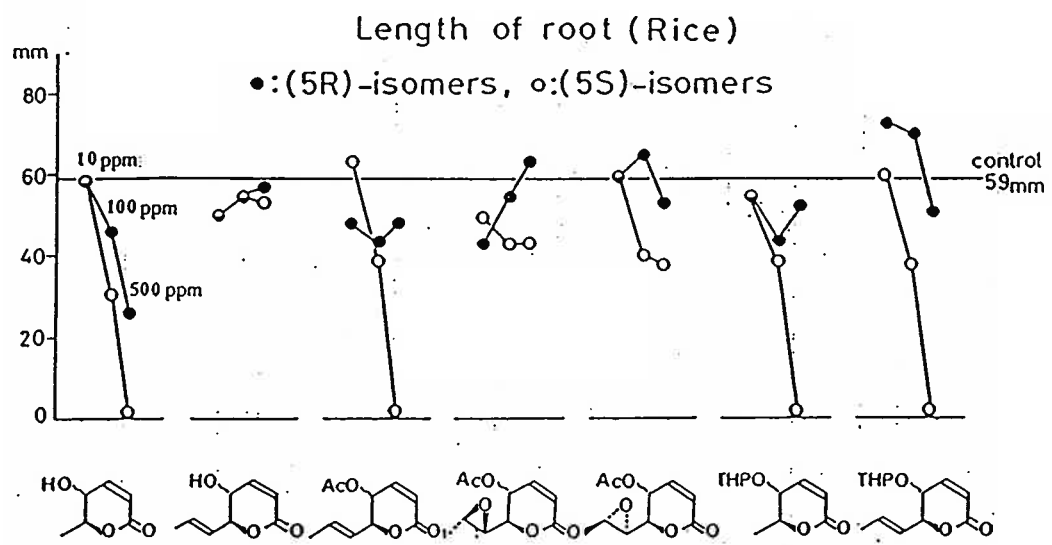


Fig. 33

Effects of dihydropyranones on the growth of Lettuce
(*Lactuca sativa* L. cv. Green Lakes)
seedlings.

The length of hypocotyl and root was measured
after growing at 25°C under 5600 lux for 5 days.

Length of hypocotyl

•: (5R)-isomers, ○: (5S)-isomers

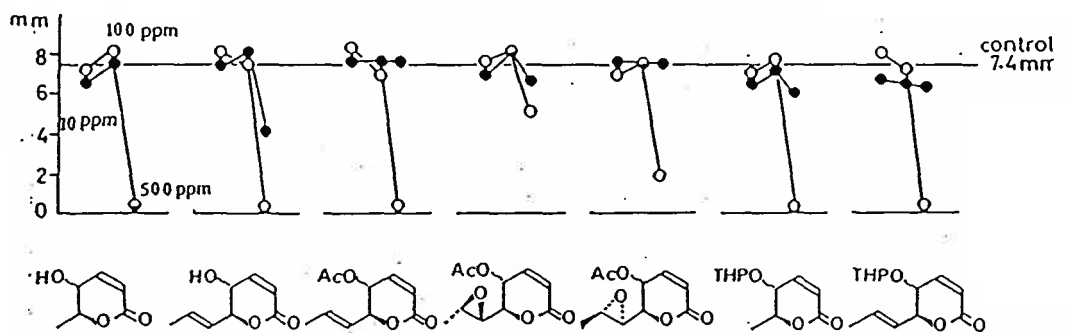
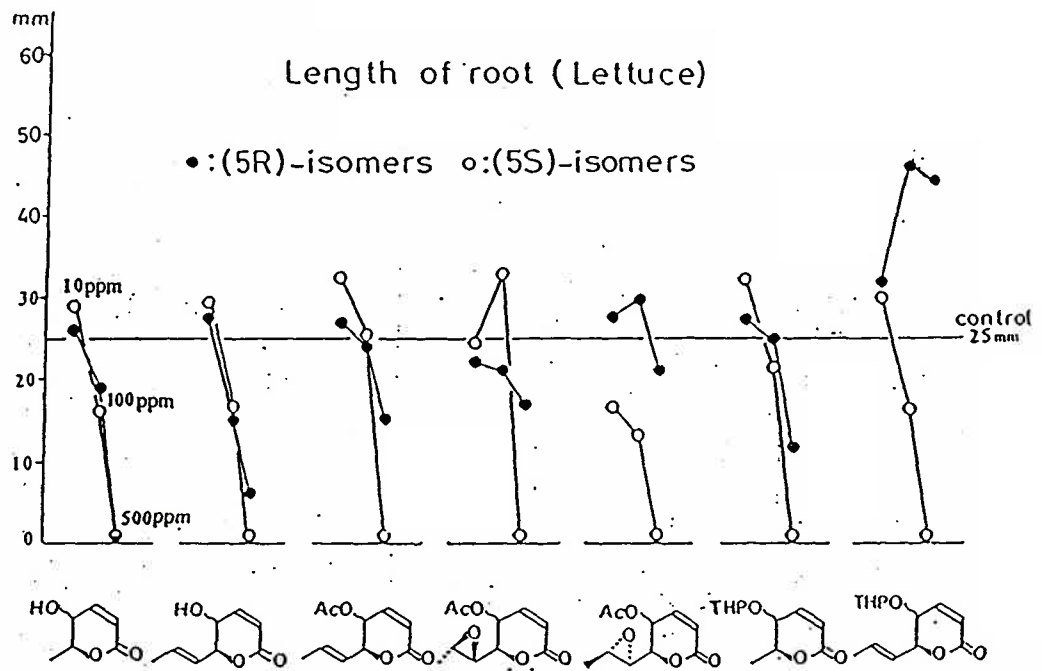
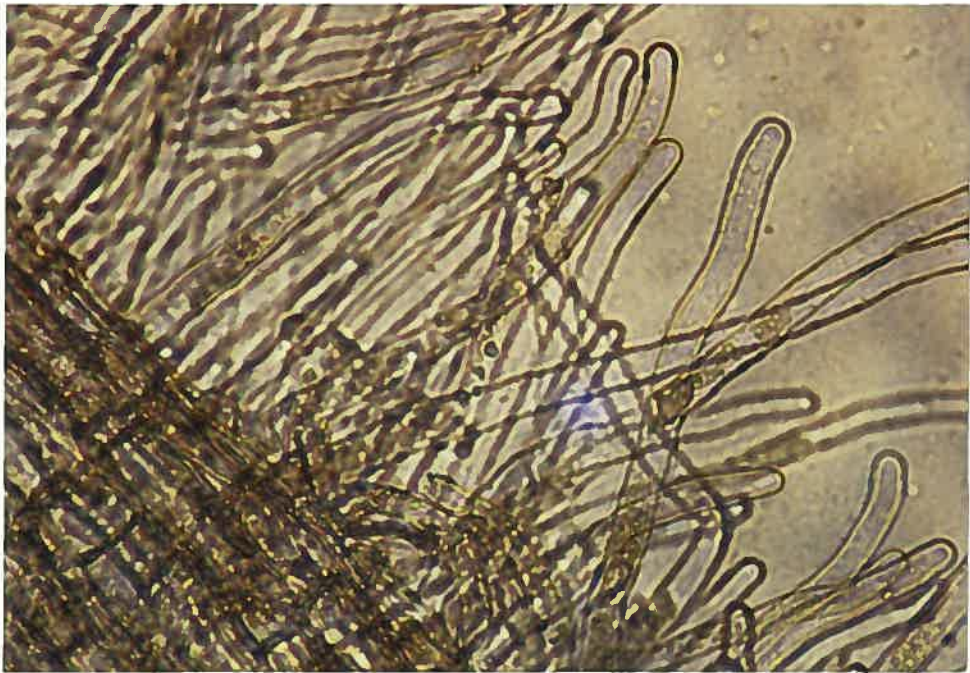


Fig. 34



レタスの根の顕微鏡写真



1) 対照 (無処理)



2) ジヒドロピラノン48(100 ppm)処理

< 第二節 抗腫瘍活性 >

(Table 4)

HeLa S₃ 細胞への抗腫瘍活性を調べた。イネ及びレタスへの活性と同様に (5R)-体よりも (5S)-体の方が強い活性を示す傾向が見られた。中でも化合物 (4) と (53) は比較的強い活性を示し、それぞれ 0.83 μg/ml, 0.92 μg/ml の濃度で HeLa S₃ 細胞の増殖を 50% 阻害した。

< 第三節 抗細菌活性及び抗糸状菌活性 > (Fig. 35, 36, Table 5)

検菌としてグラム陰性の *Escherichia coli* 6038 株 (大腸菌) とグラム陽性の *Staphylococcus aureus* 6243 株 (ブドウ状球菌) の二種類のバクテリアと各種の植物病原菌に対して生育阻害活性を調べた。

バクテリアに対しては (5S)-体の方が (5R)-体よりも活性が高く、大腸菌に対しては asperlin (3) が最も増殖阻害活性が高いこと、更に大腸菌よりも黄色ブドウ状菌に対して増殖阻害活性が強いことが判明した。この活性の差は、グラム陽性菌とグラム陰性菌との細胞膜の構造の違いに由来するものと考えた。つまり、グラム陰性菌 (*E. coli*) は膜表層に LPS (リポポリサッカ

Table 4

Results of cytotoxicity test on HeLa S₃ cells

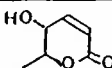
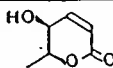
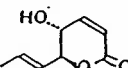
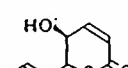
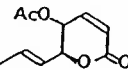
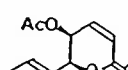
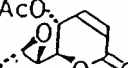
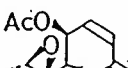
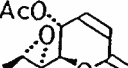
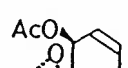
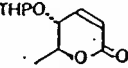
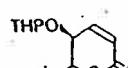
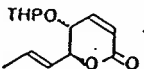
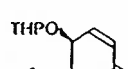
Sample	ID ₅₀ (μ g/ml)	Sample	ID ₅₀ (μ g/ml)
	2.70		1.75
	2.95		1.16
	4.90		0.83
	2.26		1.39
	0.92		1.36
	5.47		2.32
	5.25		1.56
(5R)-isomers		(5S)-isomers	

Fig. 35

Antimicrobial activity of dihydropyranones against *Escherichia coli* 6038.

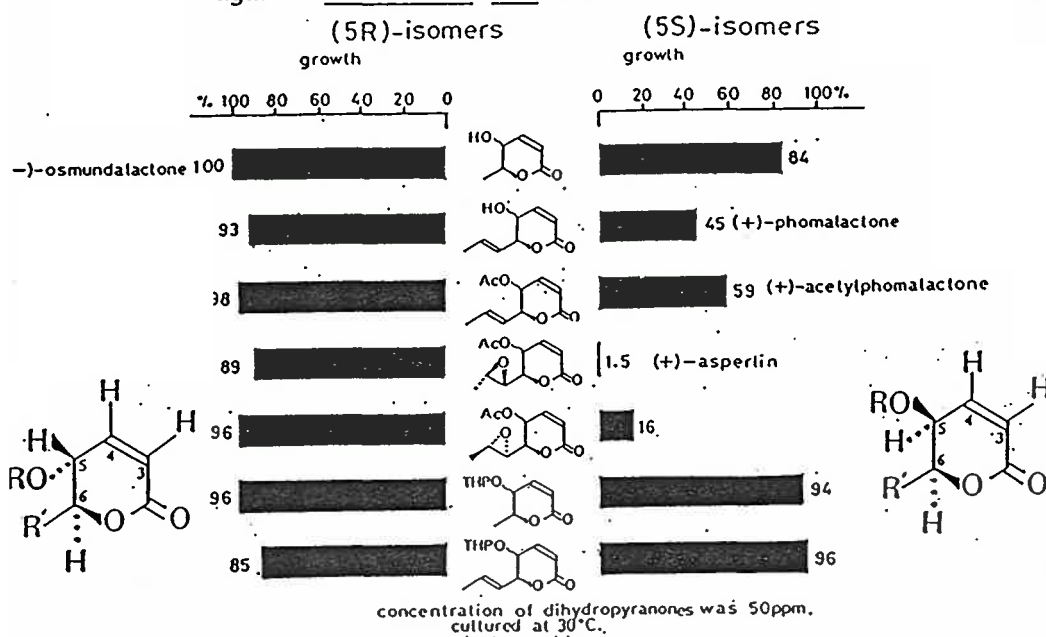


Fig. 36

Antimicrobial activity of dihydropyranones against *Staphylococcus aureus* 6243.

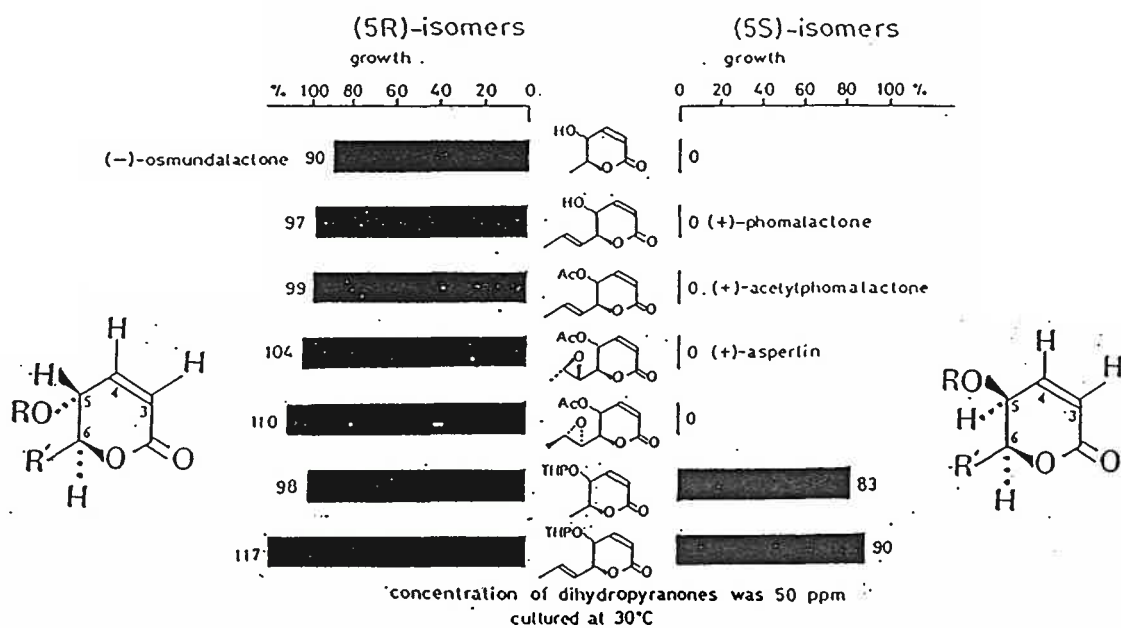
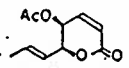
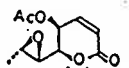
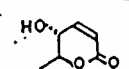
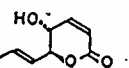
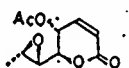
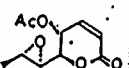
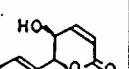
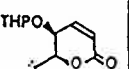
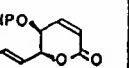
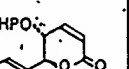


Table 5

Antifungal activity of dihydropyranones

構造式	イネ いもち病	イネ 紋枯病	トマト 疫病	コムギ 赤さび病	コムギ 白点病
	11 %	0 %	73 %	0 %	0 %
	6.7	0	45	0	0
	46	0	59	0	0
	46	0	21	0	0
	33	0	31	0	0
	44	0	75	0	0
	0	0	0	0	0
	26	0	66	0	0
	44	0	37	0	100
	22	0	57	0	91

concentration of dihydropyranones
was 100 ppm

ライド)、LPP(リボポリプロテイン)などが多く存在し、化合物の膜透過性を弱めていると考えられた。

植物病原菌に対してはこれまでのような傾向は見られなかったが、病原菌に対して高い選択性が見られた。また、化合物48と49はコムギうどんこ病菌に対して強い増殖阻害活性を示し、100ppmの濃度でそれぞれ100%、91%増殖を阻害した。これはポリオキシシンALやミルディオマイシンに劣らぬ活性の強さであり、実用農薬として今後の発展が期待される。

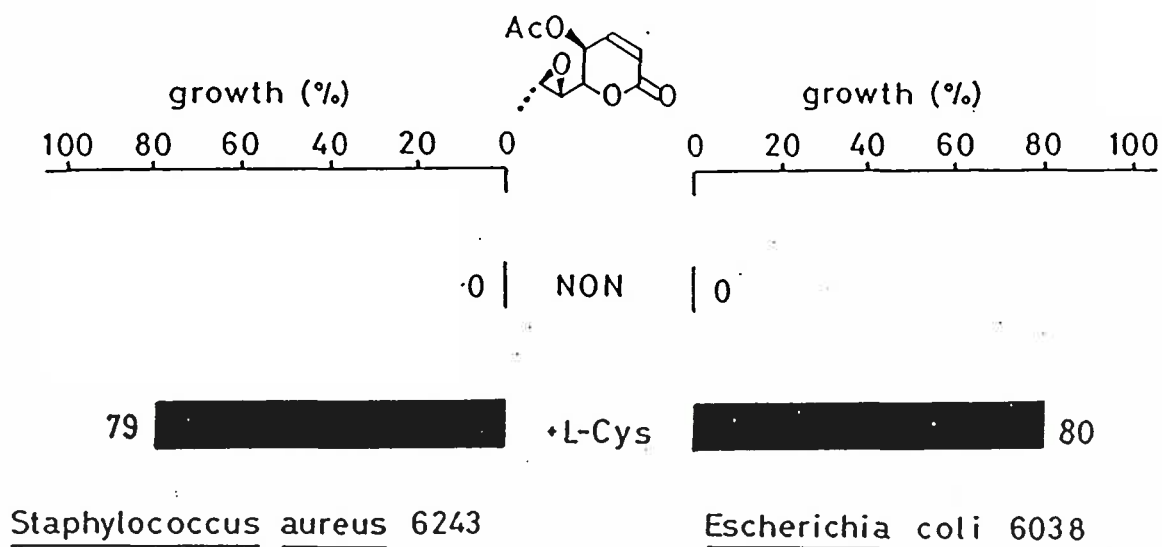
< 第四節 活性発現機構の解明 >

α 、 β 不飽和カルボニルを持った化合物にSH化合物や酵素のSH基等の生体内求核種がマイケル付加することにより様々な阻害活性を示すことが知られている。³²⁾ 今回合成したジヒドロピラノンも、同様の部分構造を有しており、類似の活性発現の機構が考えられた。そこで以下の実験結果から、ジヒドロピラノン類も同様な作用機構を持ち、(5S)-体と(5R)-体の活性の差が、主にSH基のマイケル付加速度の差が反映していること、更に活性発現には六員環構造を持っていることが重要であることを証明した。

- 1) 培地にL-システインを加えることにより活性が失われた (Fig. 37)。
- 2) チオフェノールとの反応でマイケル付加物が得られた (Fig. 38)。付加物の立体は、Fig. 39に示した¹H-NMRスペクトルにより決定した。53、54、55が最も安定なコンフォメーションをとった場合、ラクトンカルボニル、3位の2つのプロトン、4位のプロトンの関係は図に示したようになる。53と54の場合、ラクトンカルボニルと3位の一方向のプロトンが重なり、磁気異方性効果により高磁場にシフトし、3位の2つのプロトンはケミカルシフトが異なって観察されるはずである。また、54と55の場合、3位の一方向のプロトンと4位のプロトンはトランスジアキシャルの関係となり、そのスピнкаップリング定数は10 Hz 前後になるはずである。実測の¹H-NMRスペクトルでは、53と54の3位の2つのプロトンのケミカルシフト値は異なり、55はほぼ同じケミカルシフト値であった。更に、54と55の3位の一方向のプロトンと4位のプロトンのスピнкаップリング定数は、それぞれ9.5 Hz, 10.6 Hz とトランスジアキシャルの値を示した。以上の結果から53、54、55のそれぞれの立体を決定した。

Fig. 37

Detoxication effect of L-Cysteine
against (+)-Asperlin



concentration of compounds was 100 ppm.
cultured at 30°C

Fig. 38

Michael addition of thiophenol

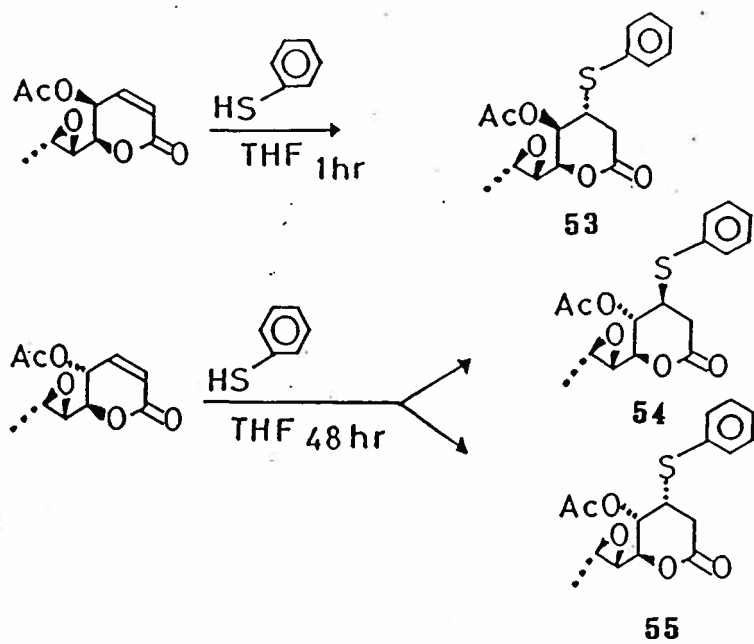
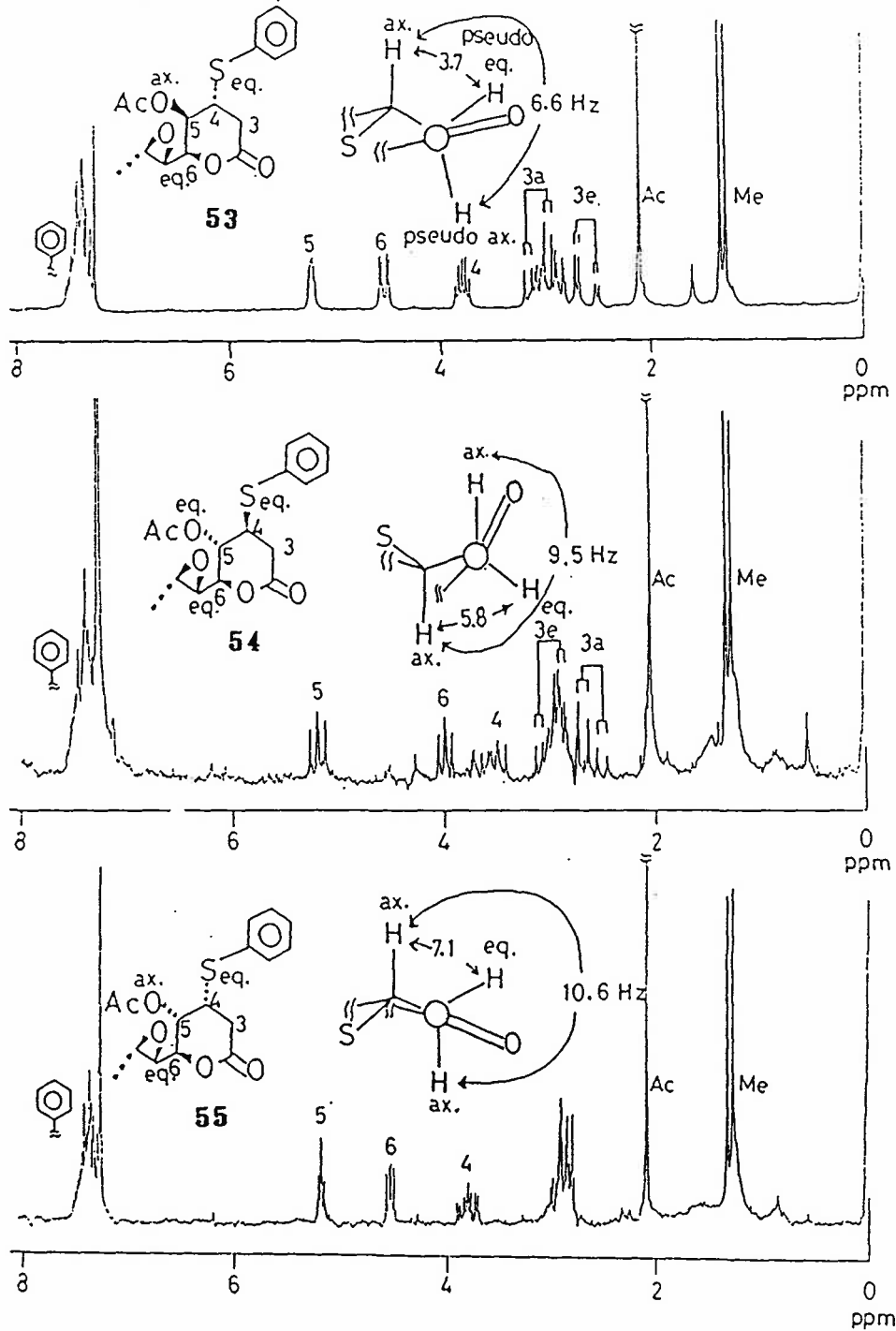


Fig. 39

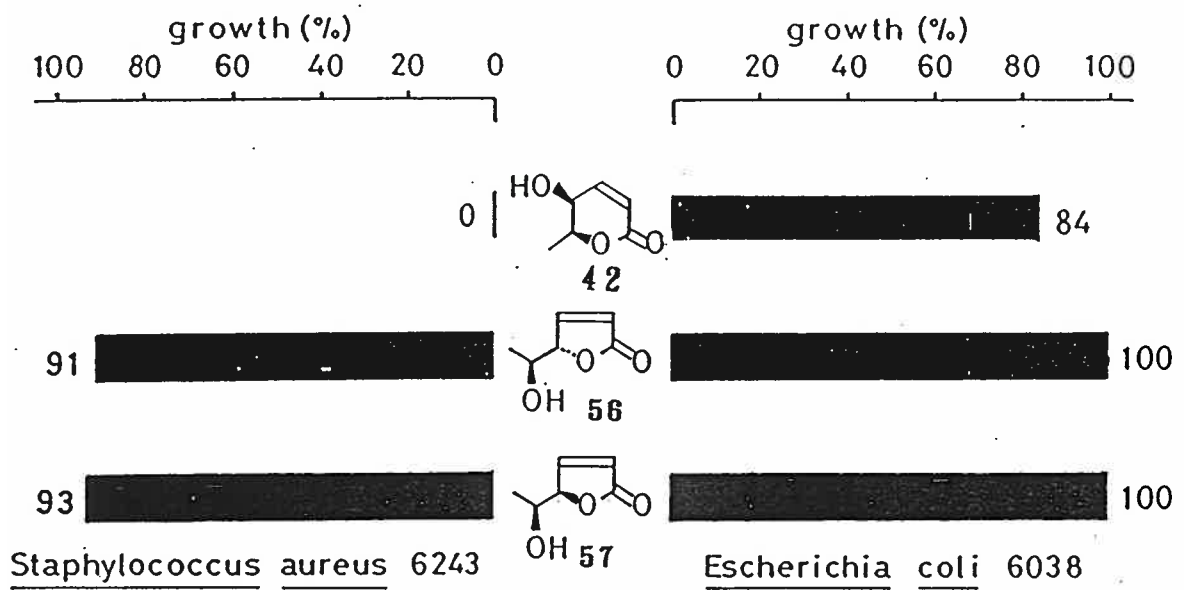
¹H-NMR spectra of Michael adducts.



- 3) 五員環に異性化したものは活性が失われた (Fig. 40)。
- 4) L-システインのマイケル付加速度は (5S)- 体がもっとも速く、以下 (5R)- 体、五員環ラクトンの順で遅くなった (Fig. 41)。α 位にエキソメチレンを持つチュウリパリン様の化合物は二重結合が環外に飛び出した形になっているため、速やかにマイケル付加反応を起こす。エンド形の二重結合を持つ五員環ラクトンのマイケル付加反応が遅いのは六員環ラクトンに比べ、環構造がよりコンパクトになっているため、側鎖の立体障害が、六員環ラクトンよりも大きく働くためと考えた。

Fig. 40

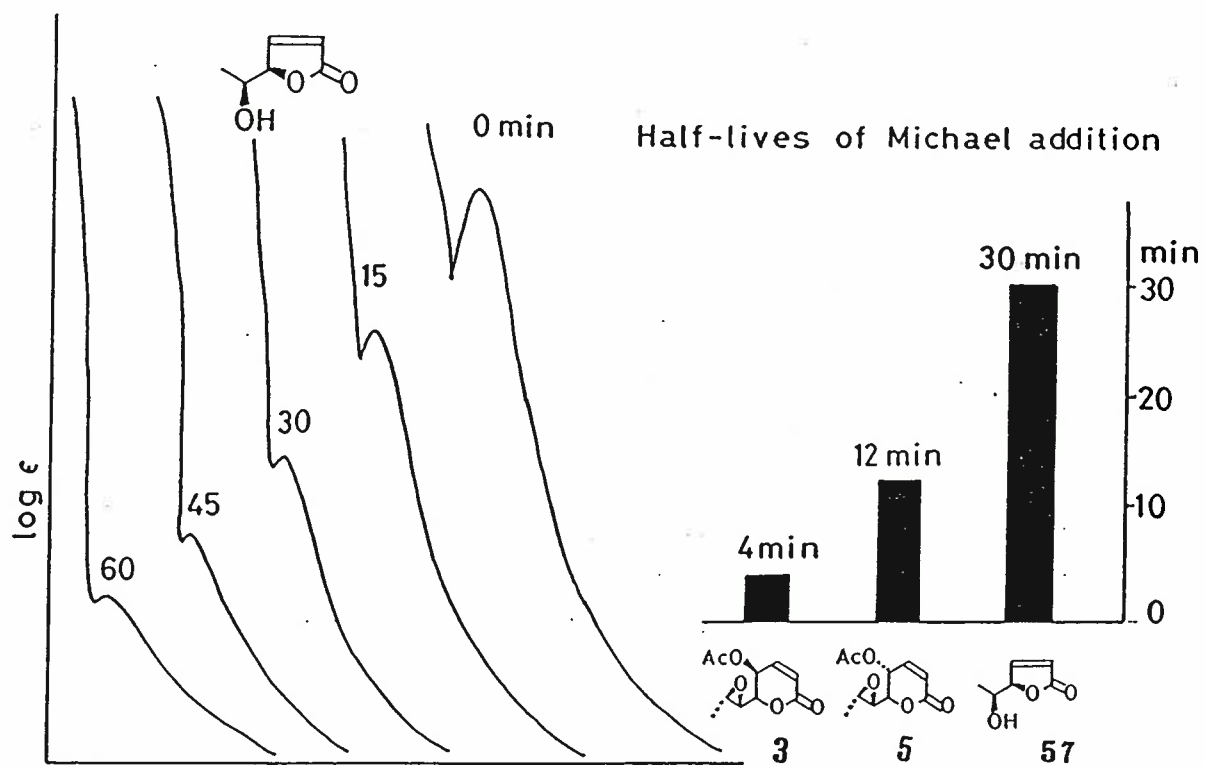
Antimicrobial activity of 5,6-dihydropyranone (42)
and 4,5-dihydrofuranones (56, 57)



concentration of compounds was 100 ppm.
cultured at 30°C

Fig. 41

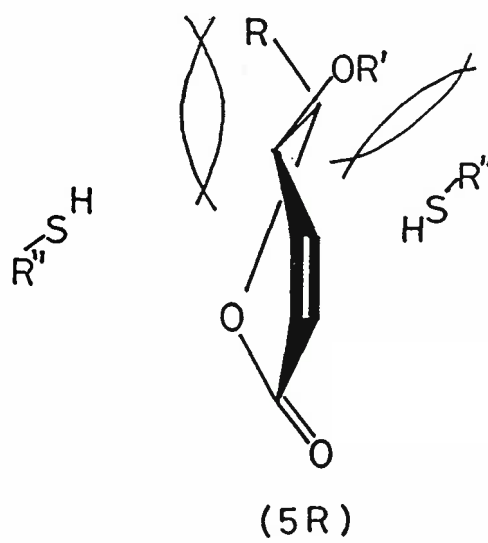
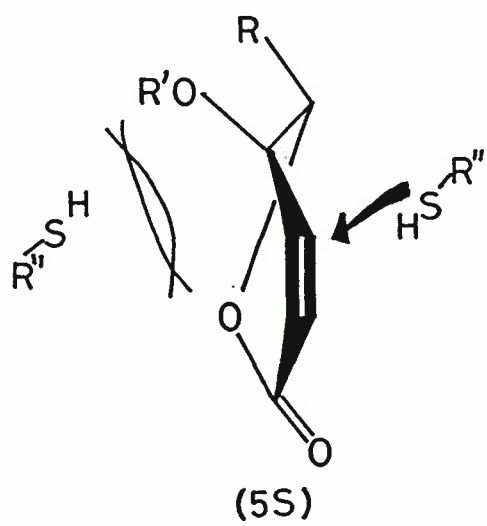
Time course in UV spectra



<第七章 生理活性と化学構造に関する考察>

本研究で合成したジヒドロピラノン類を用い各種の生理活性試験を行なった。その中で、植物病原菌に対する活性以外は、(5S)-体の方が生育阻害活性が高かった。 α -メチレンカルボニル骨格を有する化合物に、生体内の、SH化合物や酵素のSH基等の生体内求核種がマイケル付加し、種々の生物活性を示すことが知られている。このような化合物は、L-システインを添加することにより活性が失われる。本研究で合成したジヒドロピラノン類も同様なマイケル受容基を有していることより、 α -メチレンラクトン同様の活性発現の機構が考えられた。種々の生物活性試験で(5S)-体と(5R)-体で生物活性に差が生じたのは5位と6位の相対立体配置が活性発現に大きく関与したものと考えられた。六員環ラクトン骨格に対して、5位と6位がシス又はトランスでは、環内の二重結合に近づく際の立体障害に大きな差ができていることが考えられた。Fig. 42に示したように、(5,6)-シス体[(5S)-体]の場合、環の左側からは、両置換基の立体障害が大きく近づけないが、置換基の立体障害がほとんどない右側からは容易に近づける。しかし、(5,6)-トランス体[(5R)-体]の場合は、左側から近づくには6位の置換基から

Fig. 42



の立体障害があり、また、右側から近づくには5位の立体障害が大きく働いている。事実チオフェノールを実際にマイケル付加させた反応では、(5S)-体からは右側からマイケル付加した化合物が、(5R)-体からは両サイドからマイケル付加した化合物が生成し、その反応時間も(5S)-体の方がかなり速かった。つまり、(5R)-体の場合は、両サイドに立体障害が働いており、環内の二重結合に求核種が近づけないようになっている。(5S)-体と(5R)-体の活性の差は、上記した立体障害の差が大きく関与していると考えられた。大腸菌と黄色ブドウ状球菌に対しての活性の差は、それぞれの細胞膜表層の違いによるものと考えられたが、それを確かめるためには、細胞膜構成成分の欠損した変異株などを用いた抗菌活性試験を行なう必要があると思われる。植物病原菌(糸状菌)に対する増殖阻害活性では、天然に存在する化合物で強力な阻害活性を示すものは報告されていなかったが、本合成研究で初めて得られた48と49は小麦うどん粉病菌に対して強い増殖阻害活性を示した。これら2つの化合物は細菌には活性がほとんど無く、また、レタスの根に対しては異常伸長活性を示した。このことより、これら2つの化合物に関しては、他のジヒドロピラノン類とは異なる作用点があることが考えられ、非常に興味ある化合物であると思われた。

< 第八章 要約 >

- 1) ただ一個のキラル中心を持つ原料から、複数のキラル中心を持つ化合物へと導き、天然物を含めた種々の光学活性体を光学収率良く合成する方法を確立した。
- 2) キラルな phomalactone(2), acetylphomalactone(4), asperlin(3) および、それらのアナログの、世界に先駆けた合成に成功した。
- 3) 天然物とそれらの立体異性体を合成したことにより、IR, NMR, $[\alpha]_D$, CDの各機器分析による微量且つ正確な絶対立体構造決定への貴重なデータを蓄積することができた。
- 4) 蓄積したデータを基に *Aspergillus caespitosus* が生産する三番目のジヒドロピラノン₃は、asperlin(3)の5-エピマー₅ではなく、asperlin(3)のエポキシドの立体異性体₅₁の絶対立体配置を持つことを明らかにした。
- 5) 合成したジヒドロピラノン類を用いた構造活性相関では総じて(5S)-体の方が(5R)体よりも活性が高く、酵素などのSH基のマイケル付加速度に比例することを明らかにした。
- 6) 合成により今回初めて得られたジヒドロピラノン誘導体に強い抗うどんこ病菌活性が認められ、実用農薬としての発展が期待された。

7) 本研究で合成した2-ベンゾイロキシアルデヒドは、他の光学活性体の合成に応用でき、鈴木らは、(S,E)-1-formyl-2-butenyl benzoate と (R,E)-1-formyl-2-butenyl benzoate から、イネいもち病菌毒素である pyriculol の側鎖の全立体異性体を合成し、天然物の絶対立体配置を(3'R, 4'S)と決定した (Fig. 43~44)^{30,31)}。

Fig. 43

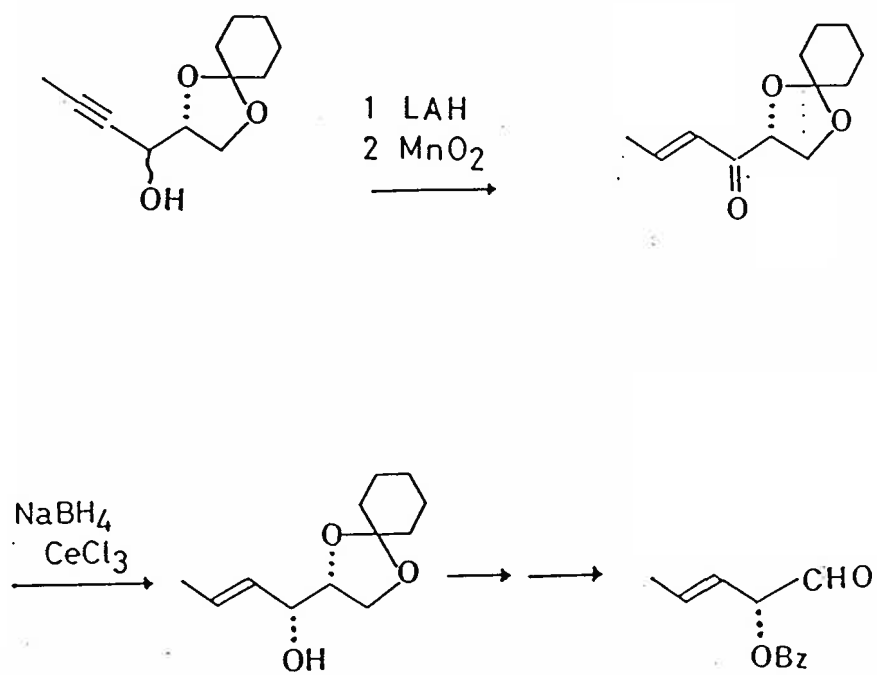
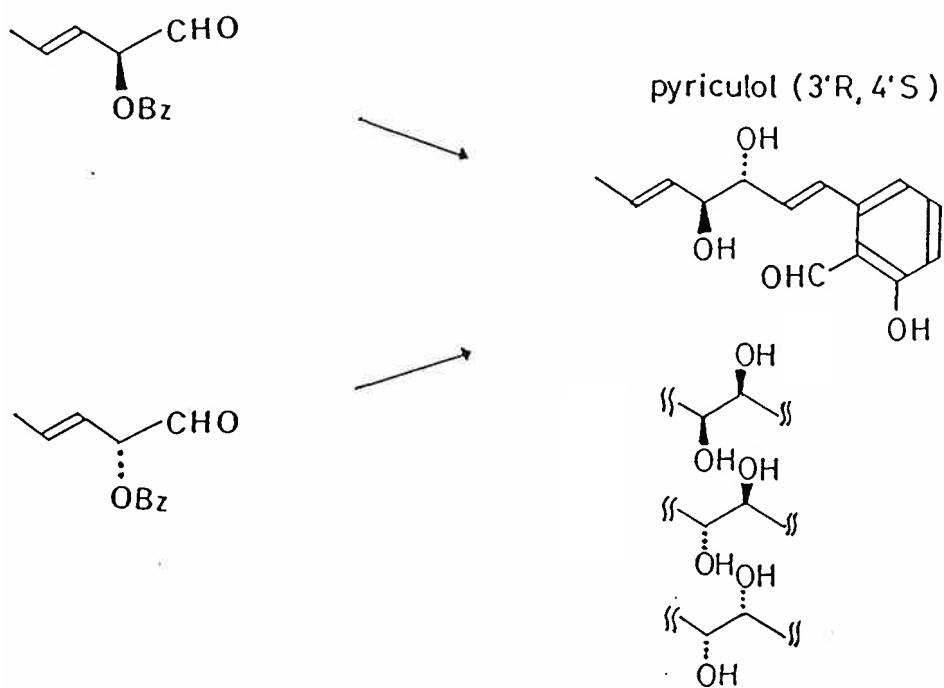


Fig. 44



< 第九章 実験の部 >

測定した融点、及び沸点の補正は行なっていない。

機器分析は次の各機種によった。

IR : 日本分光 JASCO IR-810

$^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$: 日本電子 JEOL JNM FX
-100

比旋光度 : 日本分光 JASCO DIP-4

GLC : 柳本製作所 YANACO G-3800

HPLC : 日本分光 JASCO TRI ROTAR

検出器 : JASCO UVIDEC-100- II
UV Spectrophotometer

濁度計 : 平沼産業 EPO-B 光電光度計
フィルター 3 (660nm)

CD : Dichrograph Mark III -J

薄層クロマトグラフィー

分析用 : ガラスプレート (2.5 × 10 cm, 5 × 20 cm) に Kiesel
gel 60 PF₂₅₄ (Merck) を 0.25 mm の厚さに塗布し
たもの。

分取用：ガラスプレート(20 × 20 cm)にKieselgel 60

PF₂₅₄ (Merck) を0.5mmの厚さに塗布したもの。

シカゲルカラムクロマトグラフィー

関東化学 クロマト用シリカゲル(100~200 mesh)

半井化学 カラムクロマトグラフ用Silca gel 60 (70~230
mesh)

アルミナカラムクロマトグラフィー

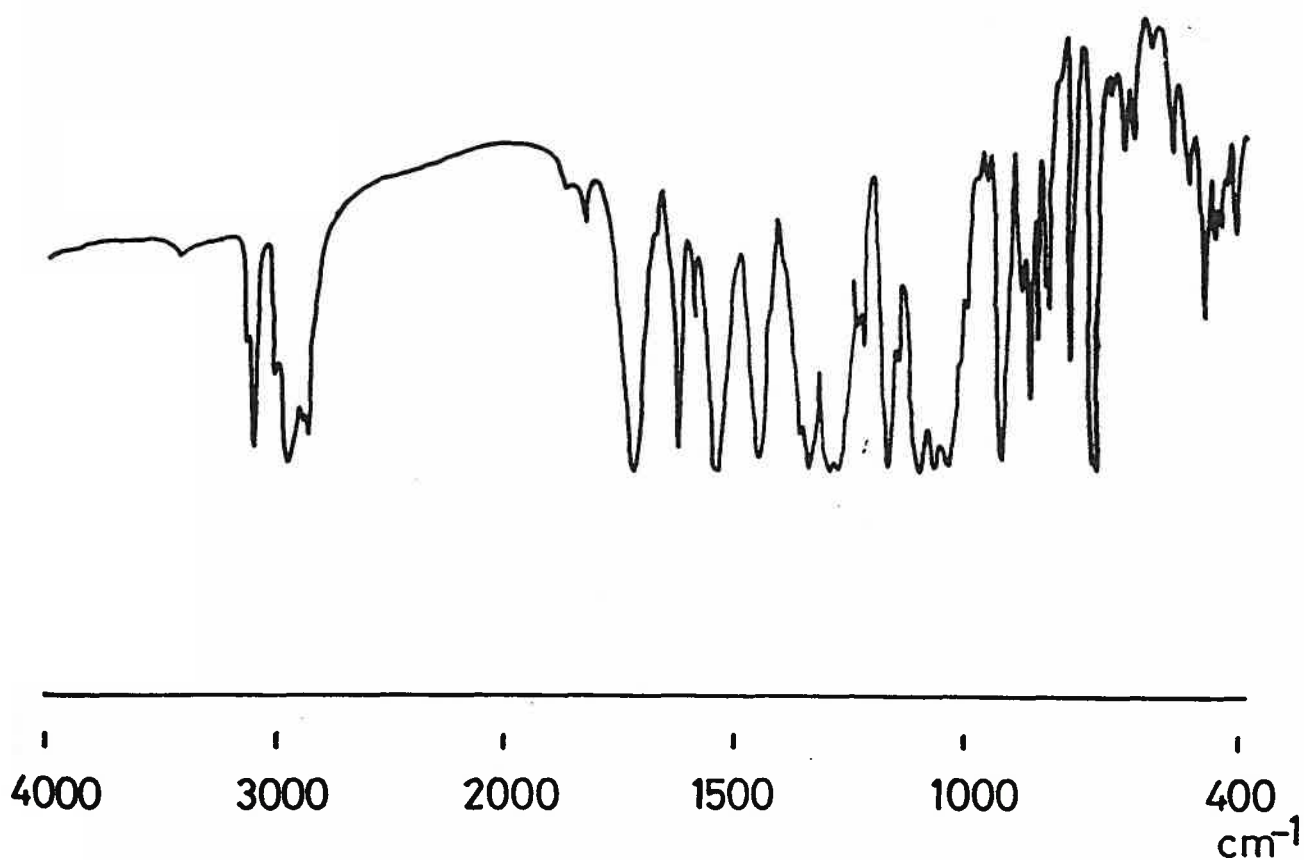
国産化学 クロマトグラフ用活性アルミナ

(2R,3S)-1,2-O-Cyclohexylidene-1,2,3-butanetriol (26e).

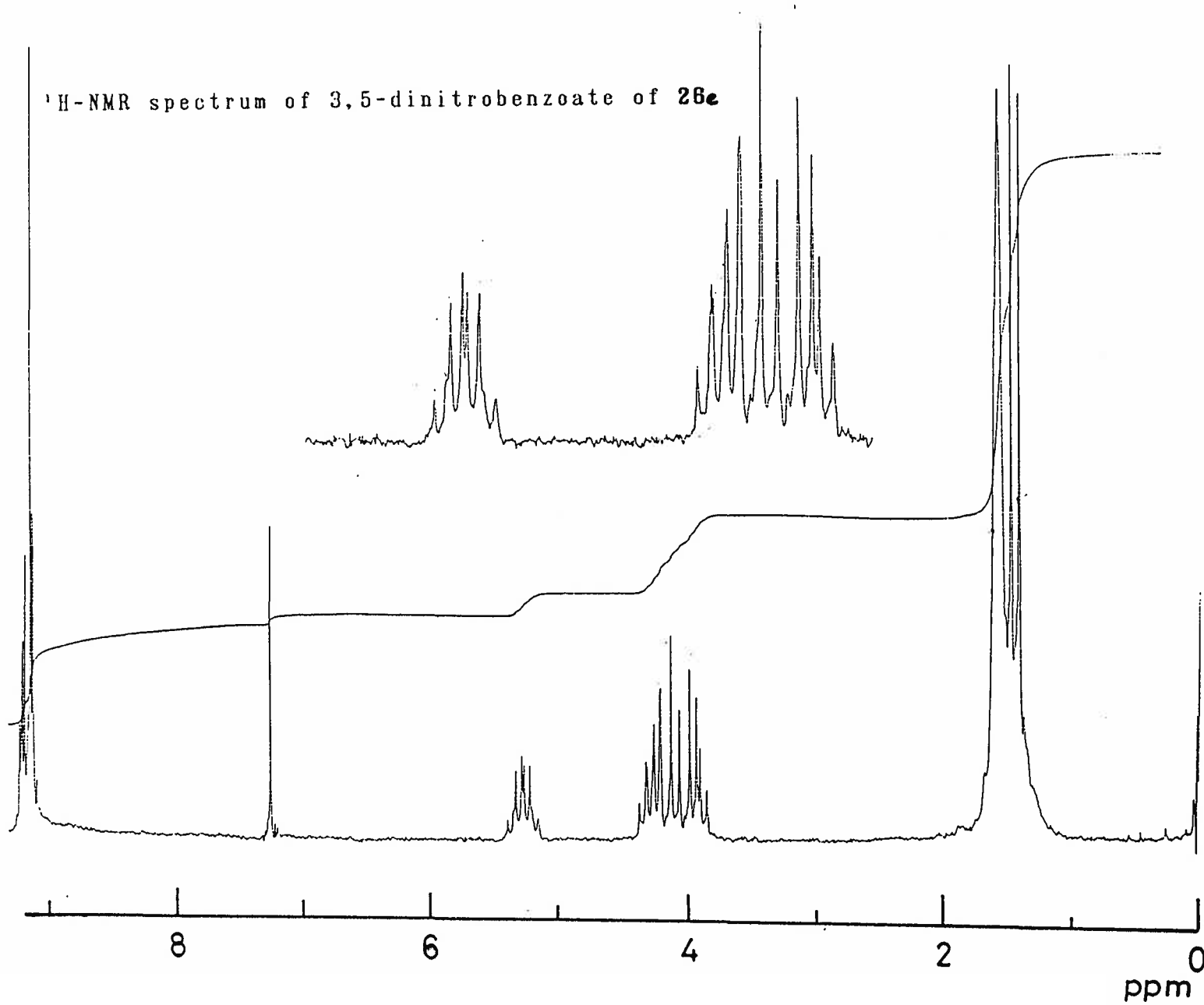
MeI (9.0 g, 63 mmol) と Mg (1.3 g, 53 mmol) から調製した MeMgI のエーテル (200 ml) 溶液で -20 °C に冷却した。8.5 g のグリセルアルデヒド誘導体 25 (50 mmol) を -20 °C を N₂ ガス気流下に滴下した。2 時間攪拌後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液にあけ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を合わせ、水、飽和 NaHCO₃、水、飽和食塩水で順次洗浄した。エーテル層を無水 Na₂SO₄ で乾燥後、エーテルを留去した。残渣を減圧蒸留し無色油状物質 (2R,3RS)-1,2-O-cyclohexylidene-1,2,3-butanetriol を 9.0 g を得た (96 %)。(bp 101 °C (2.7 mmHg), (2R,3R)-体 (26t) と (2R,3S)-体 (26e) の比は GLC により決定した (26t/26e = 1/3.2, 26t : 26e : t_R = 7.0 min, 26e : t_R = 9.6 min, column: 5% Carbowax 20M on Diasolid M 2m × 3mm, temp. 140 °C, N₂ flow rate: 20 ml/min.)。ジアステレオマーの混合物を結晶性誘導体である 3,5-ジニトロベンゾアートとしメタノールから結晶化した。得られた結晶をアルカリで加水分解し、更に蒸留することにより無色油状の 26e のみを 4.7 g 得た (50 %) (bp 102 °C / 2.8 mmHg)。 26e の 3,5-ジニトロベンゾアート : mp 104~105 °C ; [α]_D²⁰ + 31.0 ° (c = 1.20, CHCl₃) ; IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹ : 3125, 3100, 1730, 1630, 1600, 1550, 1460,

1350, 1280, 1170, 1100, 1070, 1040, 930, 730, 720. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.59 (10H, br. s), 4.25 (2H, ddd, $J = 5.3, 6.4, 8.0$ Hz), 4.30 (1H, m), 5.30 (1H, dq, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 9.17 (3H, m). Anal. Found: C, 53.71; H, 5.39; N, 7.31. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2$: C, 53.68; H, 5.39; N, 7.38 %.

IR spectrum of 3,5-dinitrobenzoate of 26a



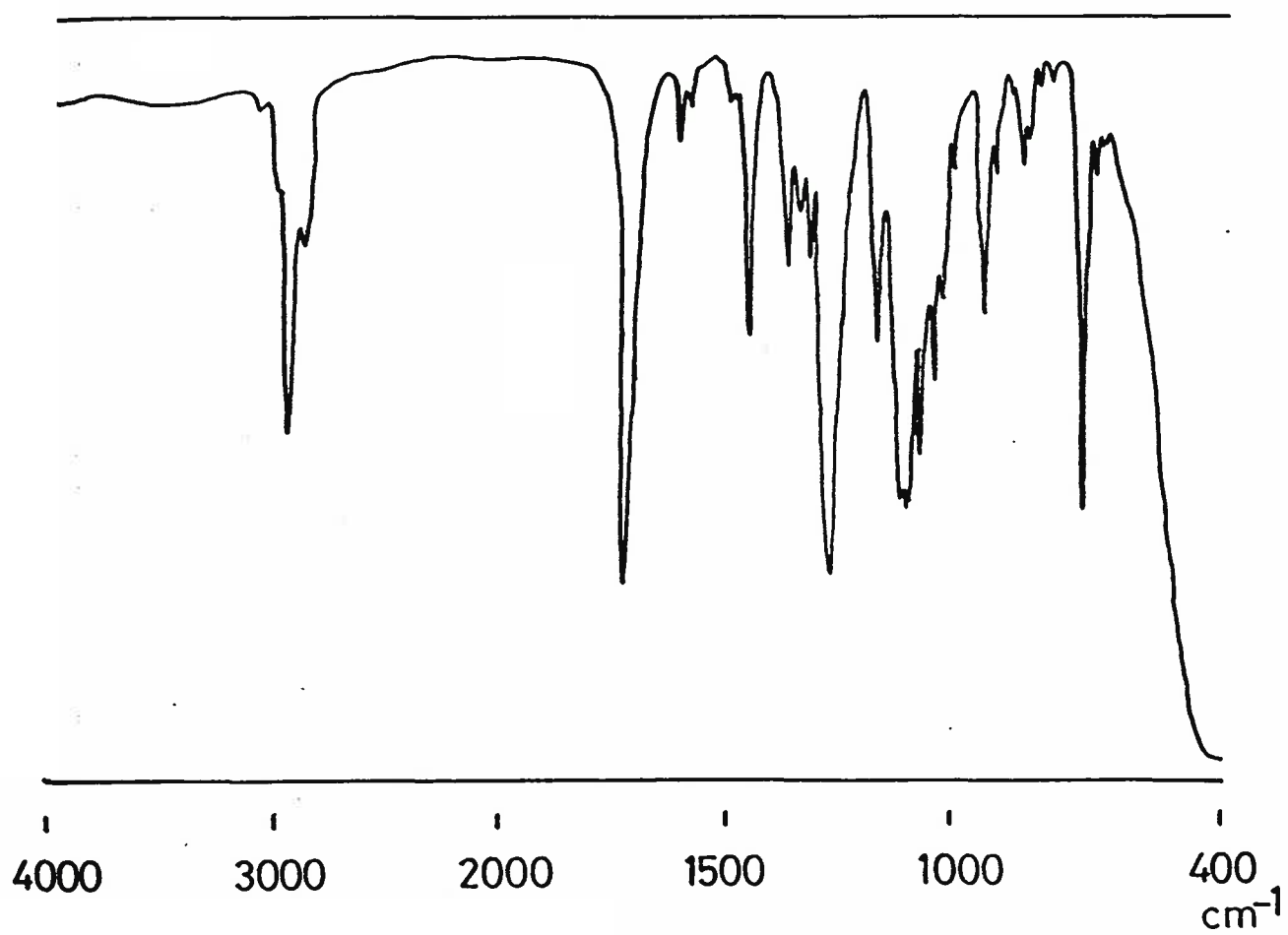
¹H-NMR spectrum of 3,5-dinitrobenzoate of **26e**



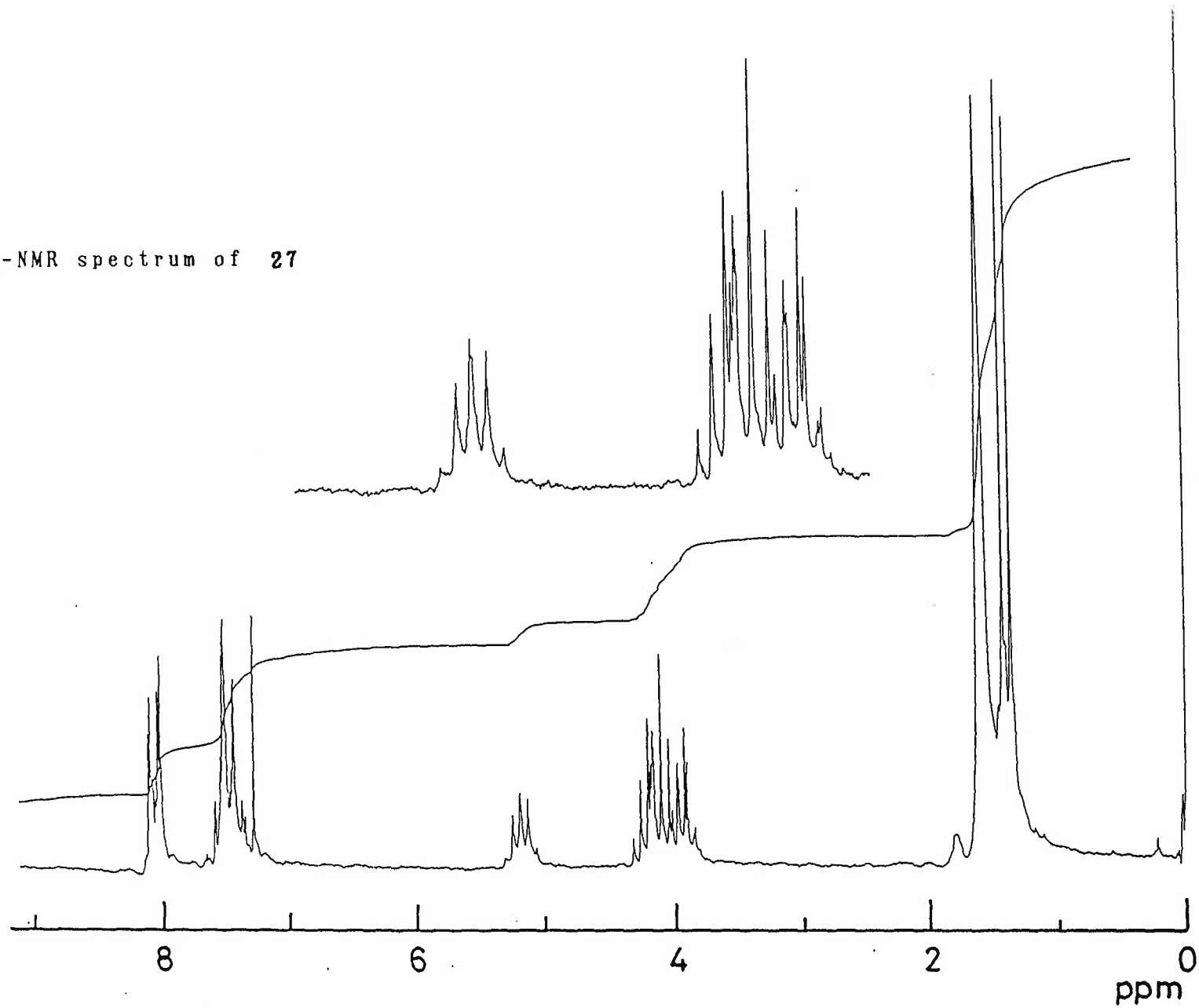
96

(2R,3S)-1,2-O-Cyclohexylidene-1,2,3-butanetriol 3-benzoate (27). ピリジン 50 ml に 26e (4.7 g, 25 mmol) を溶かし、氷冷下でベンゾイルクロリド (3.7 g, 26 mmol) を滴下した。30分間氷冷下に攪拌した後、反応混合物を 100 ml の水にあけ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を合せ、飽和シュウ酸溶液、水、飽和 NaHCO₃ 溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。エーテル層を Na₂SO₄ で乾燥した後、エーテルを留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに供し、ベンゼンで溶出した。溶媒を留去して無色油状の 27 を 7.2 g 得た (99 %)。 [α]_D²⁰ +39.0° (c = 1.53, CHCl₃)。 IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3060, 1720, 1600, 1585, 1450, 1270, 1160, 1118, 1100, 1070, 1040, 930, 720. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.59(10H, br. s), 3.83~4.30 (3H, m), 5.19 (1H, quint, J = 6.4 Hz), 7.26~8.10 (5H, m). Anal. Found: C, 70.50; H, 7.63. Calcd. for C₁₇H₂₂O₄: C, 70.32; H, 7.64 %.

IR spectrum of 27



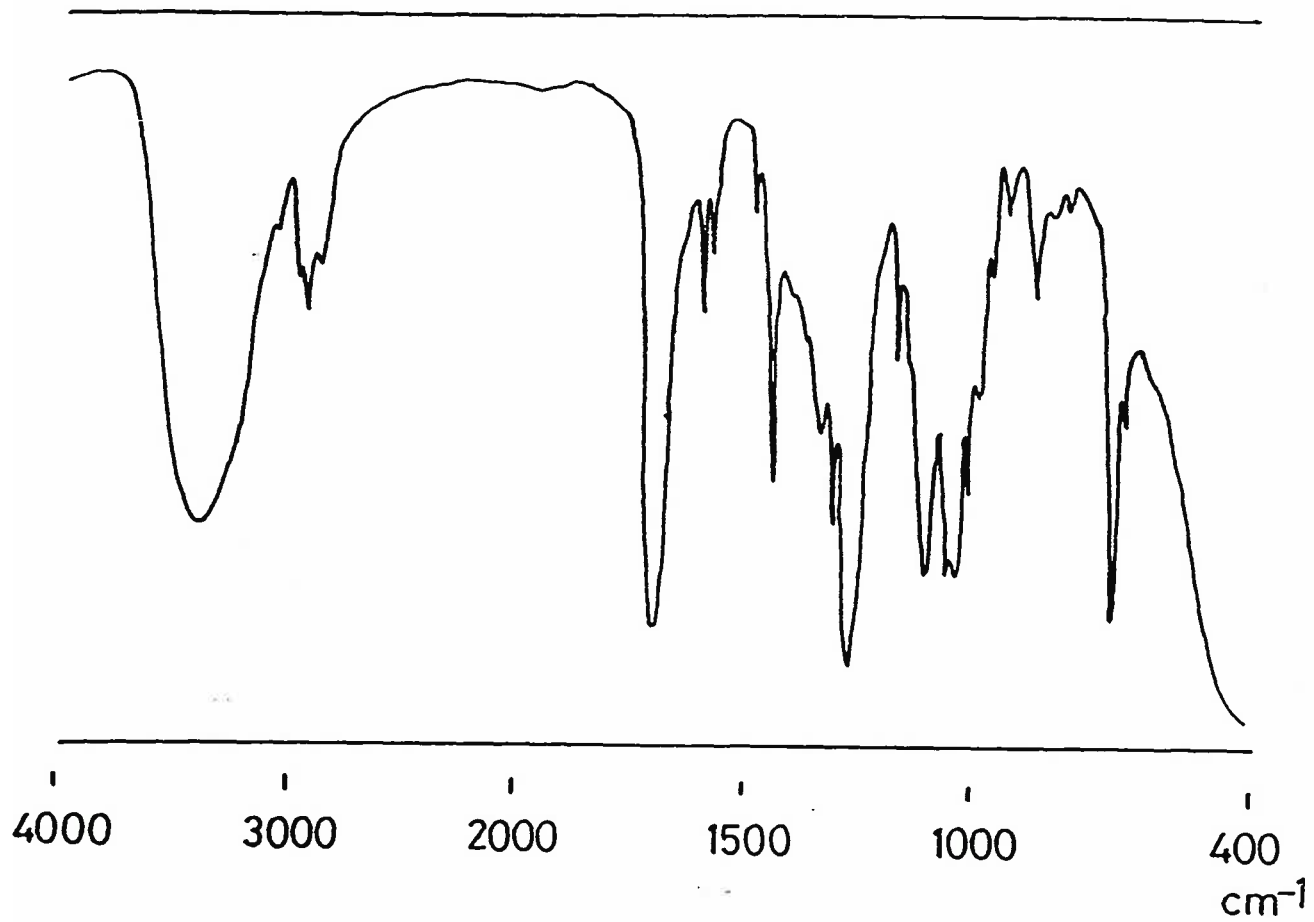
¹H-NMR spectrum of 27



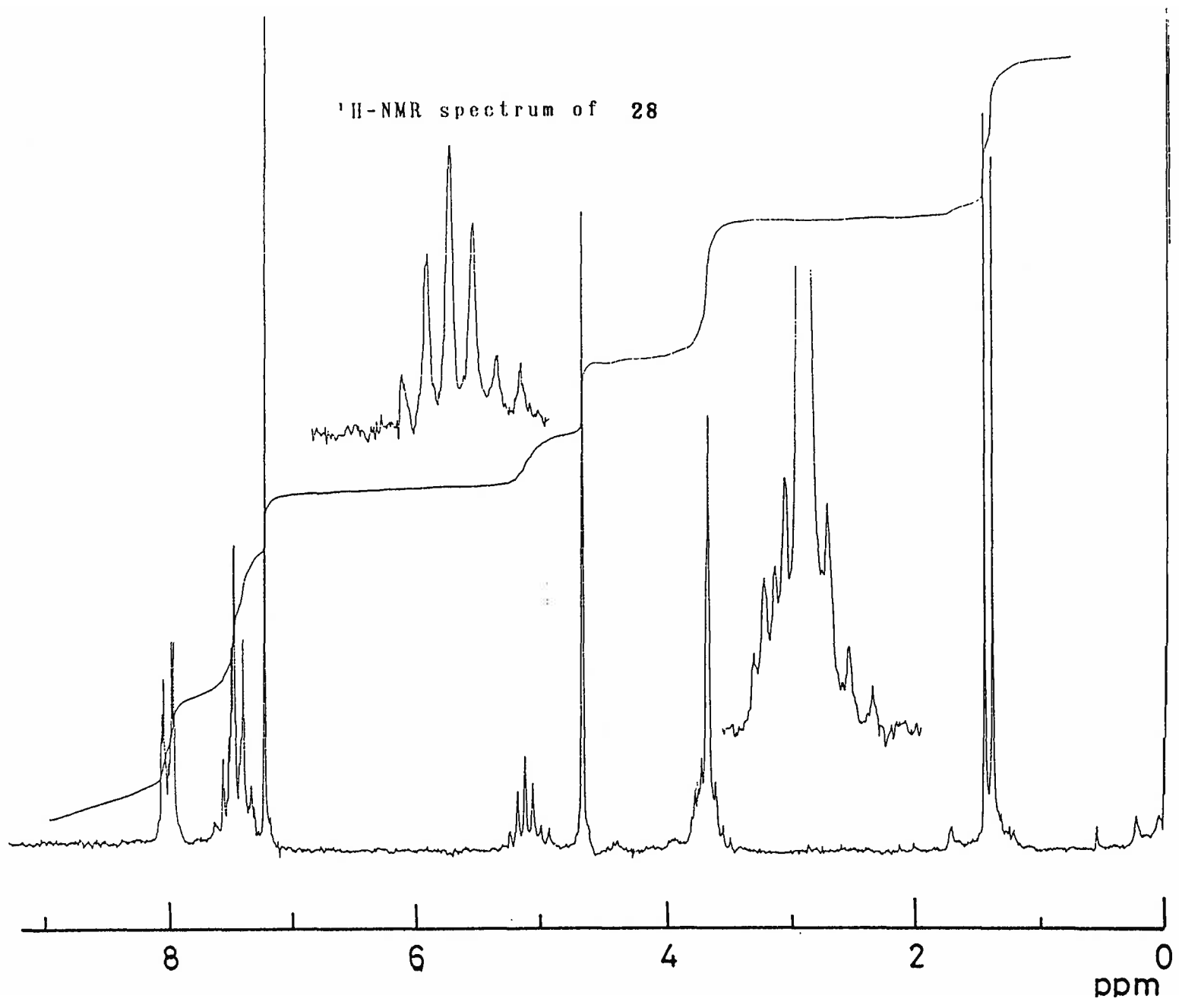
201

(2R,3S)-1,2,3-Butanetriol 3-benzoate (28). 27 (7.1 g, 25 mmol) と p-トルエンスルホン酸 (0.5 g) を含水メタノールに溶かし、1時間加熱還流した。反応混合物を飽和NaHCO₃-氷水にあけ、酢酸エチルで数度抽出した。酢酸エチル層をNa₂SO₄で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供した。溶媒を留去して無色油状の28を3.8 g 得た (79%)。[α]_D²⁰ +18.9° (c = 1.20, CHCl₃)。IR ν_{max}(film) cm⁻¹: 3400, 3070, 1720, 1600, 1580, 1450, 1280, 1120, 1070, 1050, 1030, 880, 720。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.60 (1H, br. t, J = 6.6 Hz), 2.75 (1H, br. d, J = 6.6 Hz), 3.69 (3H, m), 5.17 (1H, quint, J = 6.3 Hz), 7.34~8.08 (5H, m)。Anal. Found: C, 62.54; H, 6.83. Calcd. for C₁₁H₁₄O₄: C, 62.84; H, 6.71 %.

IR spectrum of 28



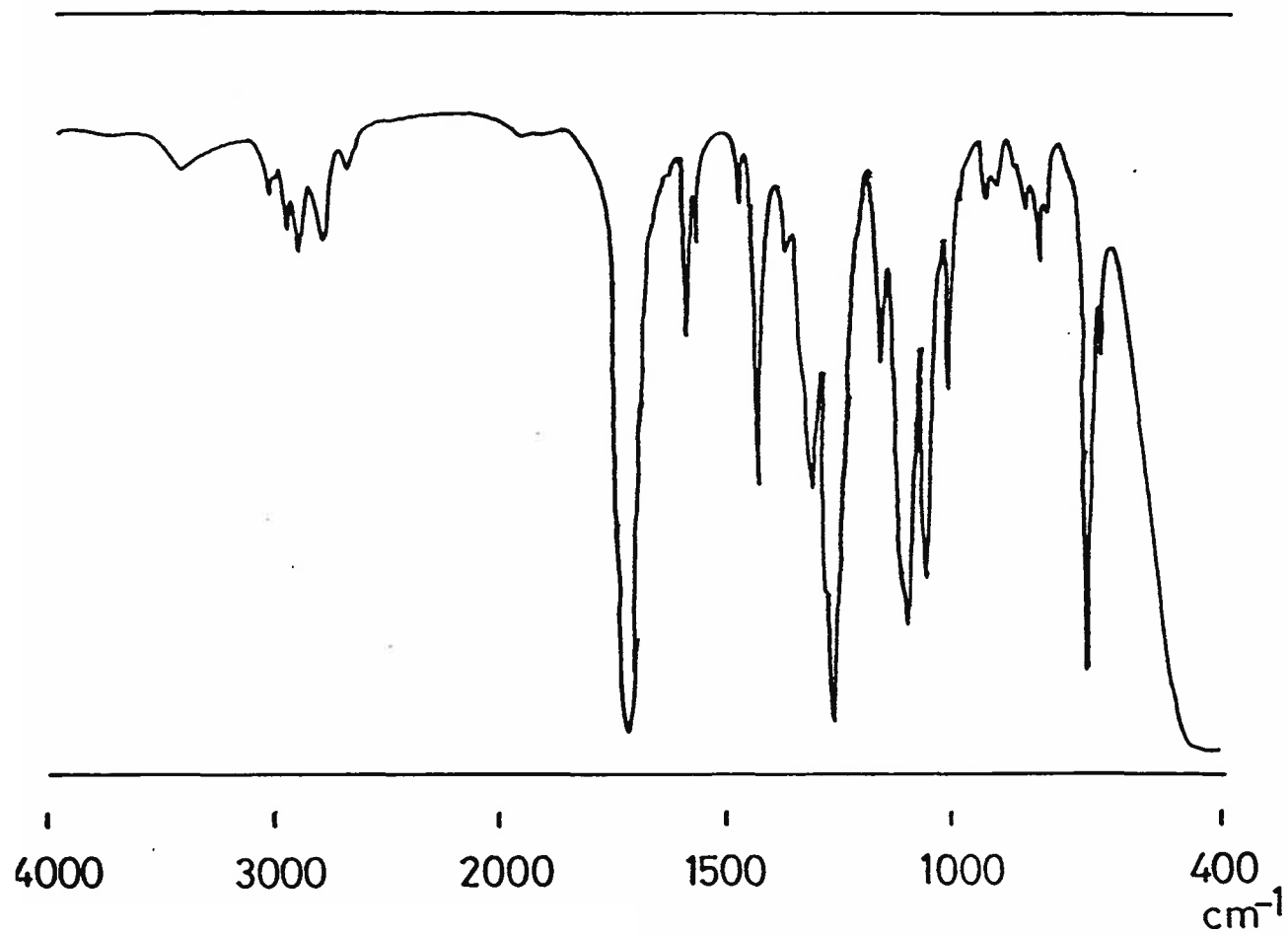
¹H-NMR spectrum of 28



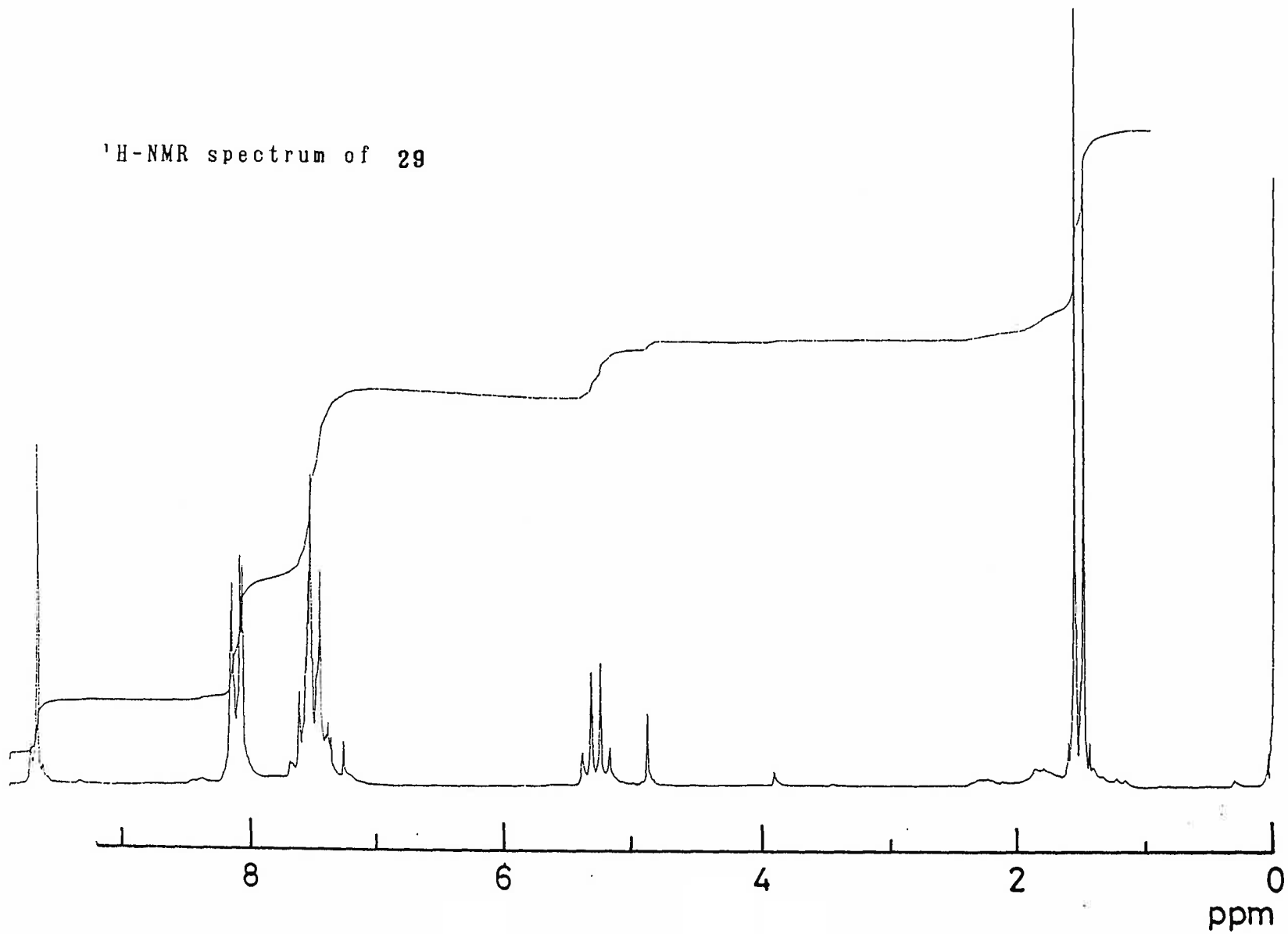
105

(S)-1-methyl-2-oxoethyl benzoate(29), 28(3.6g, 17 mmol)
と NaIO_4 (4.0 g, 19 mmol) を THF 50ml, エーテル 100 ml, 水
100 ml の混合溶媒に溶かし、1 時間室温で攪拌した。反応混合
液を 200 ml の水にあけエーテルで数度抽出した。エーテル層を
 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去し、残渣を減圧蒸留し、無色油状
の 29 を 2.5 g 得た (82%)。bp 112°C / 5 mmHg. $[\alpha]_D^{20} -28.0^\circ$
($c = 2.8$, benzene), [lit.²⁴⁾ $[\alpha]_D^{20} -30.8 \pm 1^\circ$ (benzene)]. IR
 ν_{max} (film) cm^{-1} : 2740, 1730, 1605, 1590, 1455, 1324,
1270, 1115, 1072, 1030, 715. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H,
d, $J = 7.3$ Hz), 5.29 (1H, quint, $J = 7.3$ Hz), 7.30~8.10
(5H, m), 9.66 (1H, s). Anal. Found: C, 67.39; H, 5.67.
Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 67.40; H, 5.66 %.

IR spectrum of 29



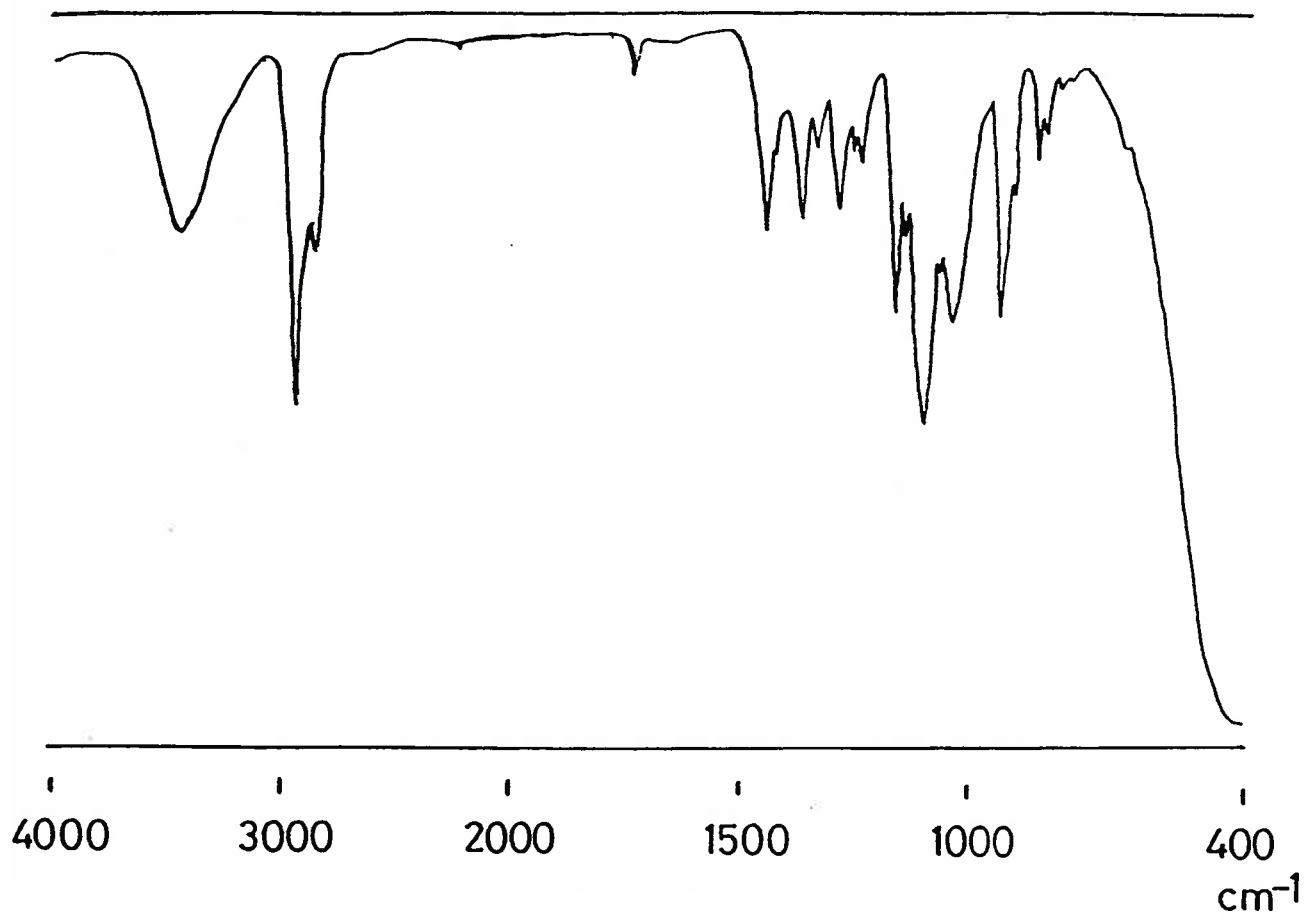
¹H-NMR spectrum of 29



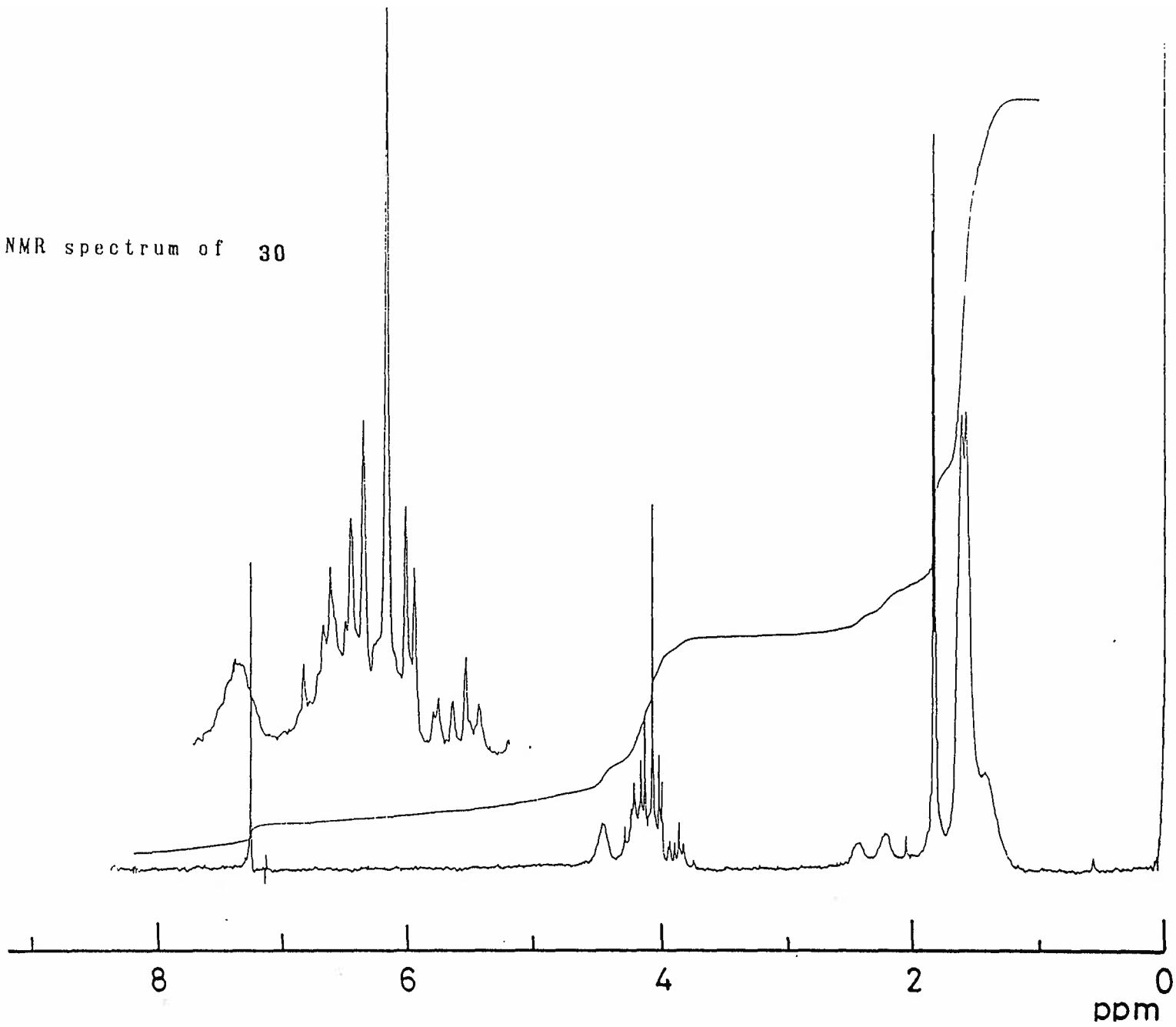
106

(2R,3RS)-1,2-O-Cyclohexylidene-4-hexyne-1,2,3-triol (30). 1,2-ジブロムプロパン (50.0 g, 248 mmol) を加熱還流している 20%KOH-*n*-ブタノール溶液に滴下し、プロピンを発生させた。発生させたプロピンは、固形の CaCl₂ を充填した乾燥管を通し、-78 °C に冷却した無水 THF にトラップした。プロピンの発生が終了してから、*n*-butyllithium (1.56M 溶液, 109 ml) をプロピンの THF 溶液に滴下した。30分攪拌後 ZnCl₂ (27 g, 170 mmol) を含む THF 溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後 -10 °C まで反応温度を上げた。1時間 -10 °C で攪拌後、再度反応温度を -78 °C まで下げ、アルデヒド 25 (27.0 g, 160 mmol) を滴下した。3時間攪拌後、-10 °C まで反応温度を上げ、一夜攪拌した。反応混合液を NaHCO₃ 溶液にあけ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を留去後、残渣を減圧蒸留して無色油状の 30 を 27 g 得た (81 %)。bp 147~148 °C / 0.5 mmHg. IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3450, 2240, 1450, 1370, 1280, 1100, 1040, 930, 850, 830. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.40~1.80 (10H, m), 1.85 (3H, d, J = 2.0Hz), 2.20~2.50 (1H, two broad peaks), 3.83~4.47 (4H, m). Anal. Found: C, 68.59; H, 8.79. Calcd. for C₁₂H₁₈O₃: C, 68.54; H, 8.63 %.

IR spectrum of 30



¹H-NMR spectrum of 30



11

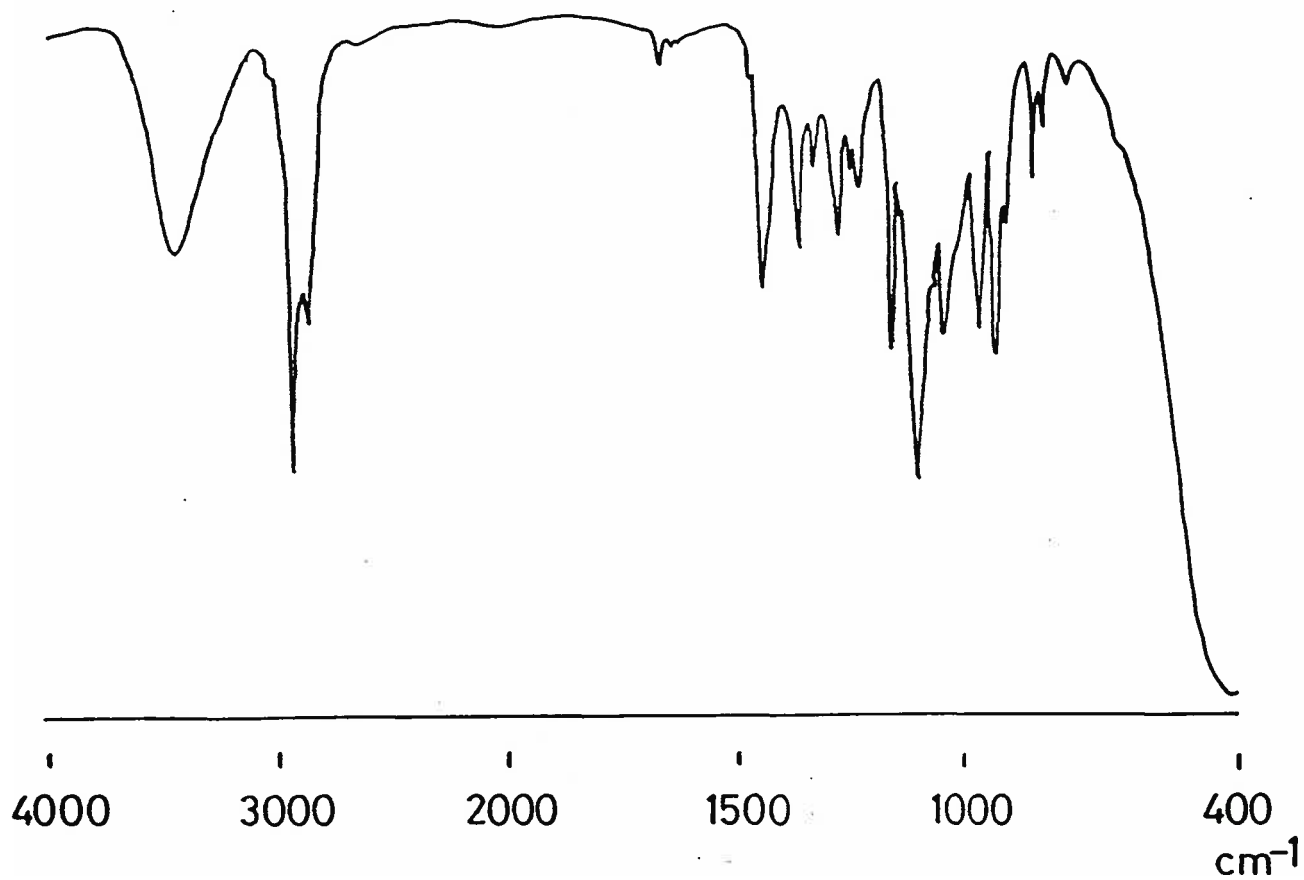
(2R,3S,E)-1,2-O-Cyclohexylidene-4-hex-ene-1,2,3-triol
(31e). LiAlH₄ (2.8 g, 74 mmol)を 100 ml の無水THF に懸濁し、氷水にて冷却した。30(27.0 g, 129 mmol) を溶解させた無水 THFを氷冷下に滴下した。滴下後、反応混合液を2時間加熱還流した。反応液を冷却し、水でアルミニウム錯体を分解し、吸引濾過に供した。濾過物をエーテルで数度洗浄し、濾液と合わせてNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を減圧蒸留して無色油状の31t と 31e を 29 g 得た (92 %)。bp 112~114 °C / 2.5 mmHg. (2R,3R)-体 (31t) と (2R,3S)-体 (31e) の生成比は GLC分析で行なった [31t/31e = 1/2.3, (31t):t_R = 10.8 min., (31e):t_R = 12.1 min., ratio = 1 : 2.3, column: 5 % PEG 20 M (2 m × 3 mm), temp. 175 °C, N₂ flow rate: 20 ml/min.]。この異性体混合物をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、塩化メチレン-ヘキサン (1: 1) で溶出し、(2R,3R)-体 rich画分を 9.1 g と 31e rich画分を 13.8 g 得た。

31e を常法に従い、結晶性誘導体の 3,5-ジニトロベンゾアートとしエーテル-ヘキサン系溶媒から再結晶化し 13.8 g の 3,5-ジニトロベンゾアートの結晶を得た。mp 112°C. [α] _D²⁰ +1.6° (c = 1.0, CHCl₃). IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3110, 1735, 1625, 1545, 1440, 1340, 1270, 1170, 1100, 920, 850, 830,

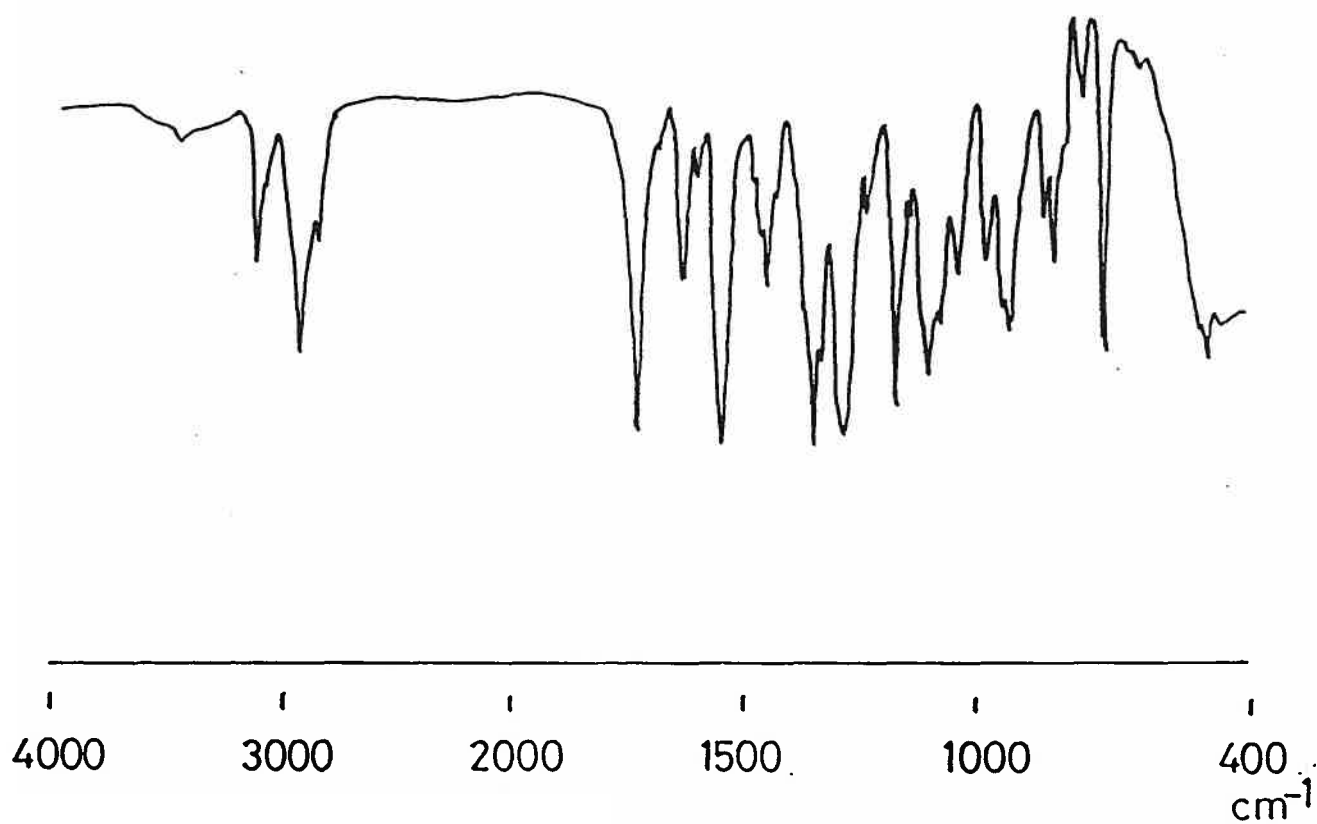
720. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.56 (10H, m), 1.77 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 5.9, 8.3$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 6.4, 8.3$ Hz), 4.34 (1H, ddd, $J = 4.2, 5.9, 6.4$ Hz), 5.22~6.15 (43H, m), 9.17 (3H, m). Anal. Found: C, 56.10; H, 5.18. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_2$: C, 56.12; H, 5.46; N, 6.89 %.

3,5-ジニトロベンゾアートをアルカリで加水分解し望む(2R, 3S)-アリルアルコール 31e を定量的に得た。bp 130°C / 4 mmHg. $[\alpha]_D^{20} +20.5^\circ$ ($c = 1.77, \text{CHCl}_3$). IR $\nu_{\text{max}}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3450, 1680, 1160, 1100, 1045, 965, 930. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.55~1.65 (10H, m), 1.72 (3H, dd, $J = 1.5, 6.4$ Hz), 2.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.87~4.13 (4H, m), 5.38 (1H, ddq, $J = 1.5, 6.4, 15.1$ Hz), 5.83 (1H, ddq, $J = 1.0, 6.4, 15.1$ Hz). Anal. Found: C, 68.02; H, 9.73. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 67.89; H, 9.50 %.

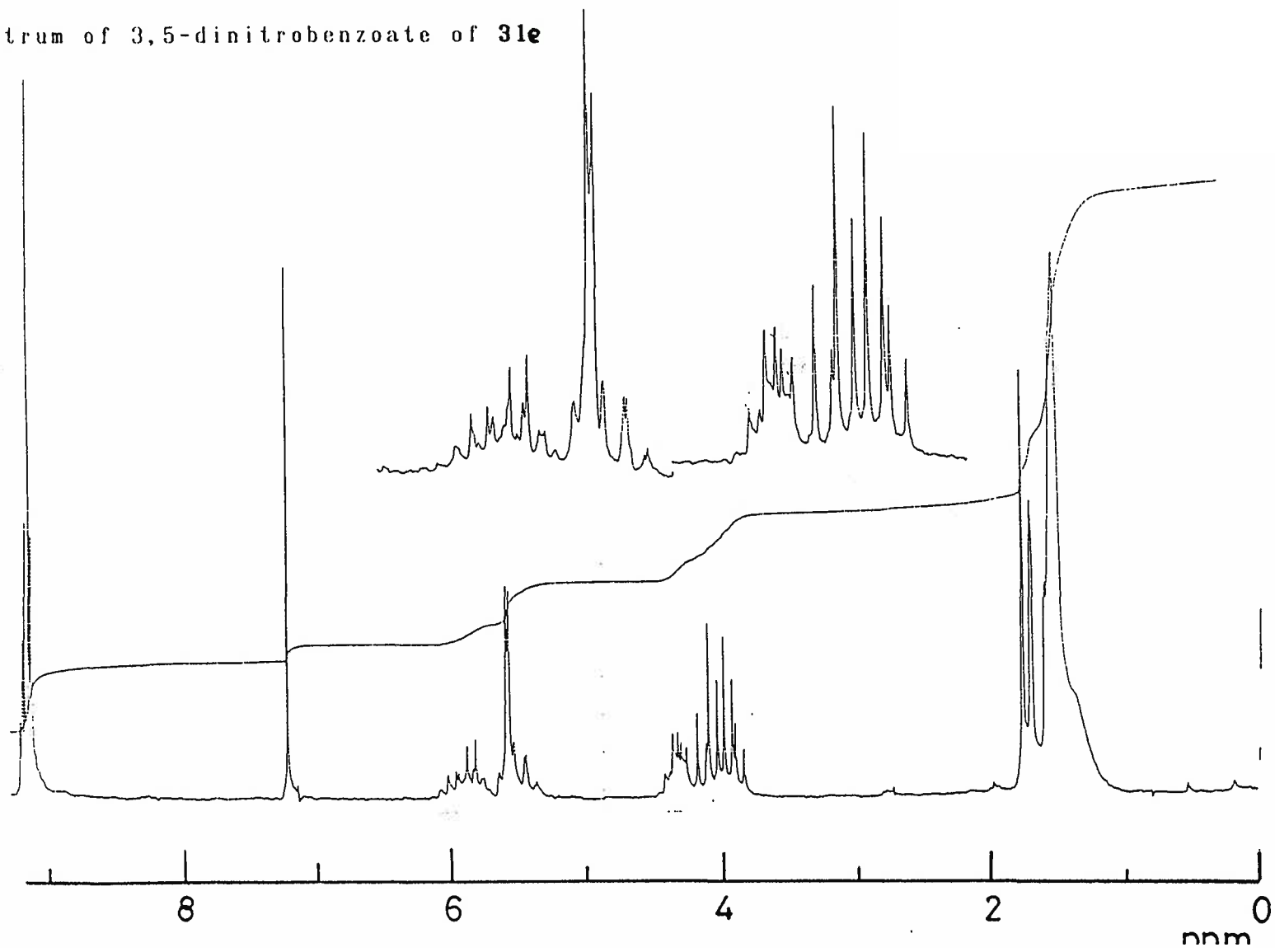
IR spectrum of 31



IR spectrum of 3,5-dinitrobenzoate of 31e



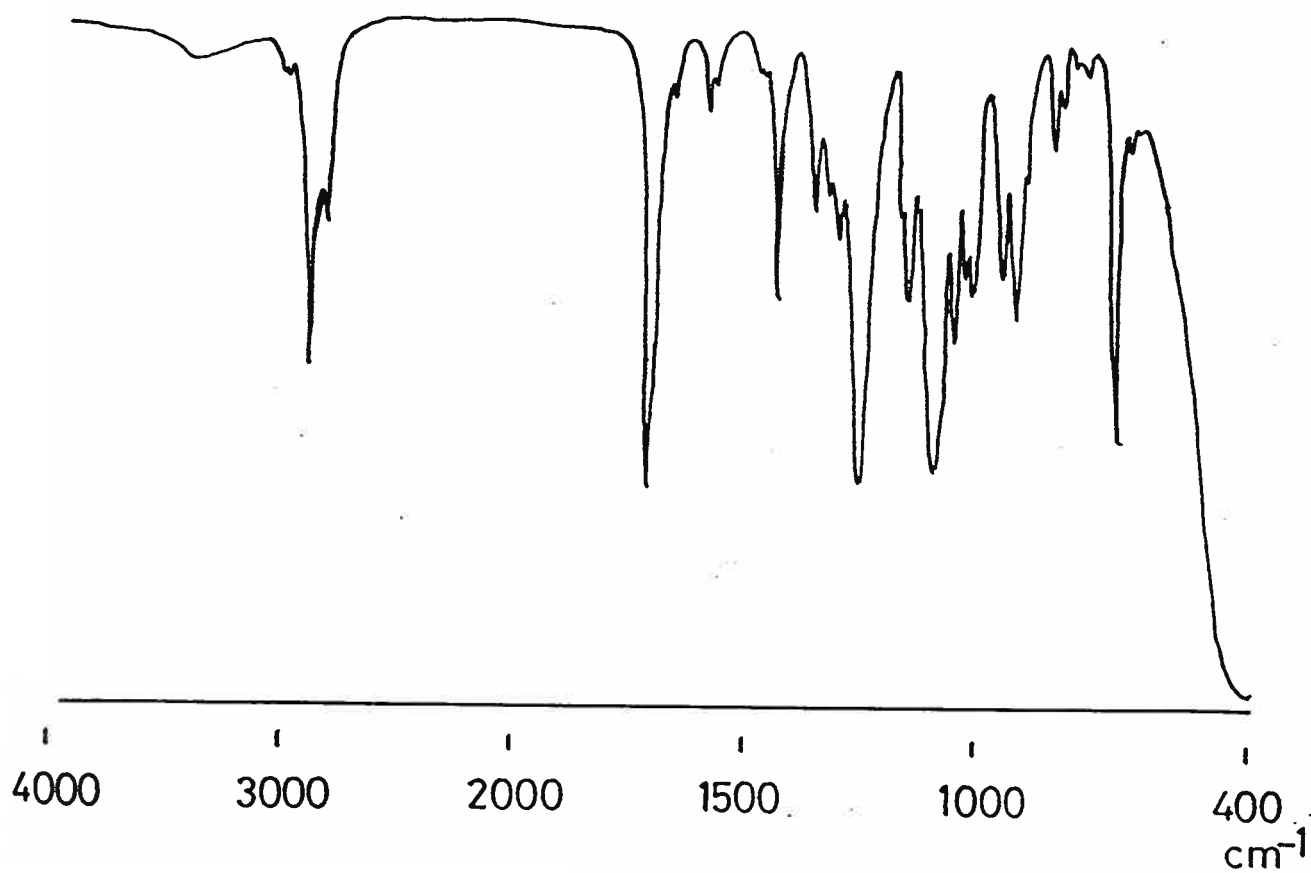
¹H-NMR spectrum of 3,5-dinitrobenzoate of **31e**



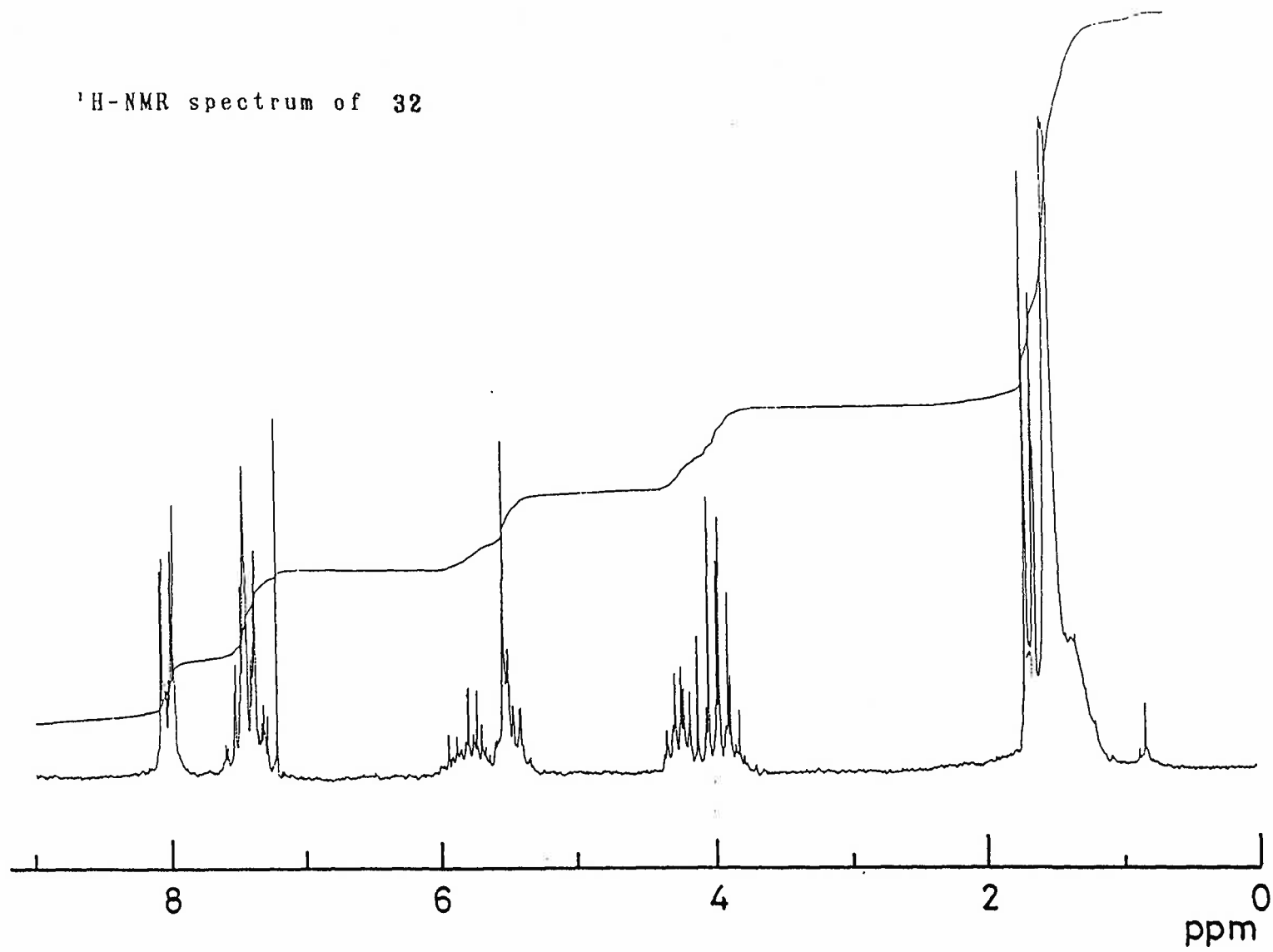
110

(2R,3S,E)-1,2-O-Cyclohexylidene-4-hexene-1,2,3-triol
3-benzoate (32). 31 (8.2 g, 39 mmol) を含むピリジン溶液 (50 ml) を氷水で冷却し、ベンゾイルクロリド (6.0 g, 43 mmol) を滴下した。0℃で2時間攪拌後反応混合液を200 mlの水にあげ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を合わせ、水、飽和シュウ酸溶液、水、飽和NaHCO₃溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに供した。溶媒を留去して無色油状の32を13 g得た(99%)。[α]_D²⁰ -4.6° (c = 0.88, CHCl₃)。IR_ν max (film) cm⁻¹: 3075, 3040, 1720, 1675, 1605, 1585, 1450, 1365, 1270, 1160, 1110, 1100, 965, 915, 850, 815。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.57 (10H, m), 1.73 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 6.4, 8.0 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 6.1, 8.0 Hz), 4.31 (1H, ddd, J = 4.6, 6.1, 6.4 Hz), 5.40~6.00 (3H, m), 7.33~8.11 (5H, m). Anal. Found: C, 72.25; H, 7.73. Calcd. for C₁₉H₂₄O₄: C, 72.12; H, 7.65 %.

IR spectrum of 32



¹H-NMR spectrum of 32

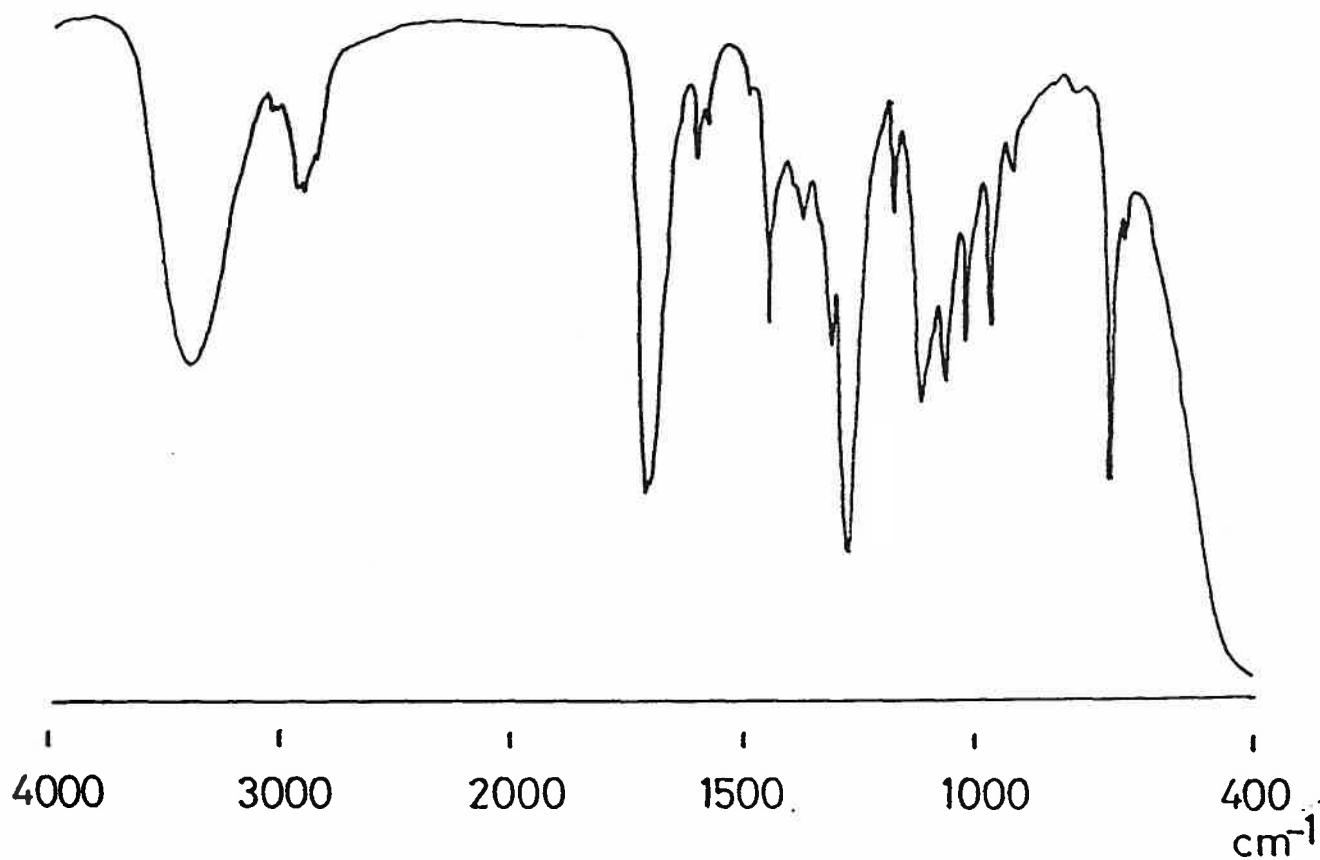


FTIR

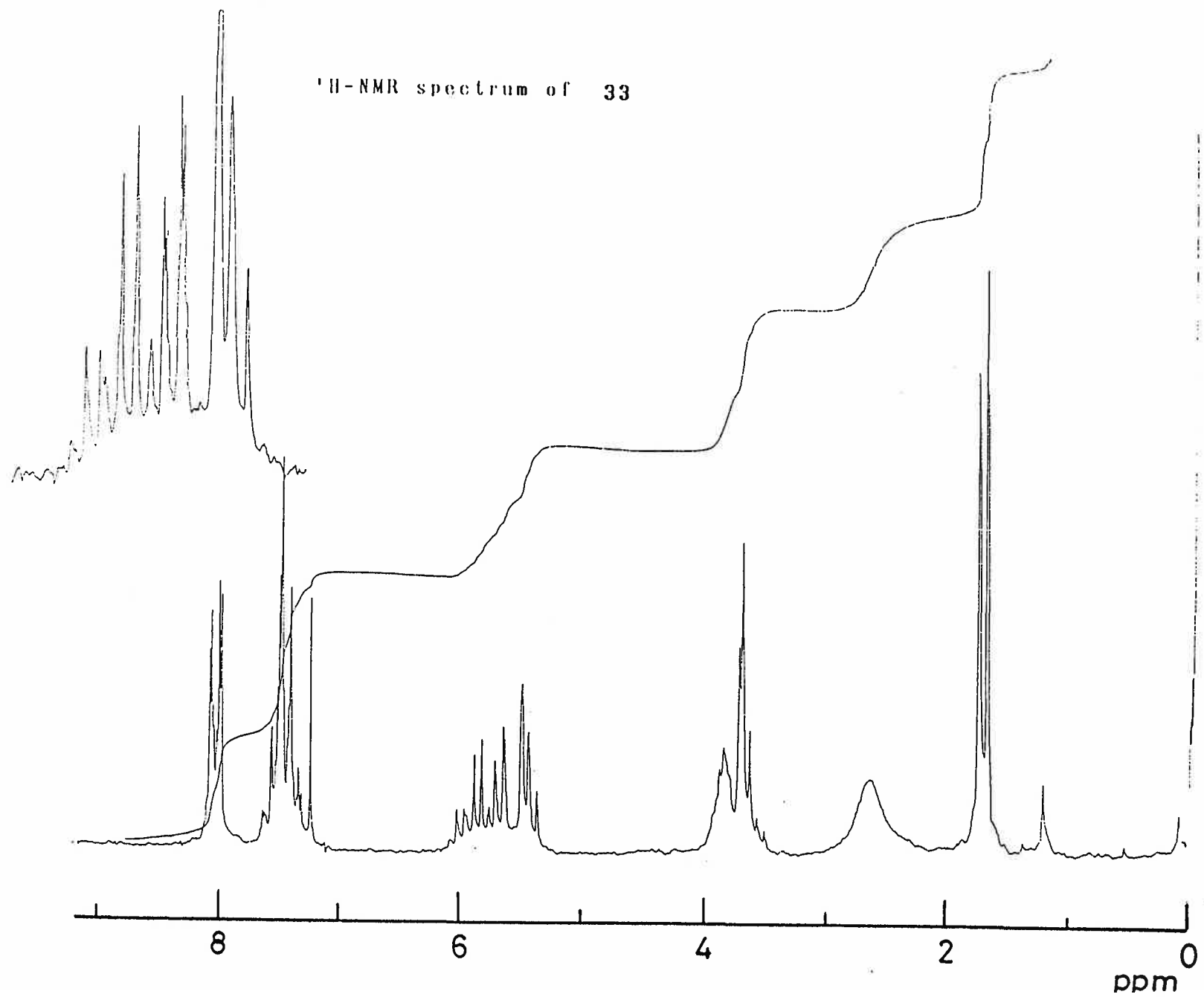
(2R,3S,E)-4-Hexene-1,2,3-triol 3-benzoate (33). 32(

11.0 g, 35 mmol) を含水メタノールに溶かした。触媒量の p-トルエンスルホン酸を加え、1時間加熱還流した。反応混合液を飽和 NaHCO_3 溶液 - 氷にあけ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を飽和 NaHCO_3 溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して精製した。無色油状の 33 を 7.4 g 得た (89%)。 $[\alpha]_D^{20} -37.8^\circ$ ($c = 1.00$, EtOH). IR ν_{max} (film) cm^{-1} : 3420, 3060, 3040, 1720, 1600, 1585, 1450, 1280, 1120, 1070, 1030, 970, 815. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (3H, dd, $J = 1.0, 6.4$ Hz), 2.68 (2H, br. s), 3.53~3.90 (3H, m), 5.47 (1H, dd, $J = 5.7, 7.0$ Hz), 5.60 (1H, ddq, $J = 1.0, 7.0, 14.9$ Hz), 5.88 (1H, dq, $J = 6.4, 14.9$ Hz), 7.33~8.09 (5H, m). Anal. Found: C, 65.72; H, 6.81. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 66.08; H, 6.83 %.

IR spectrum of 33



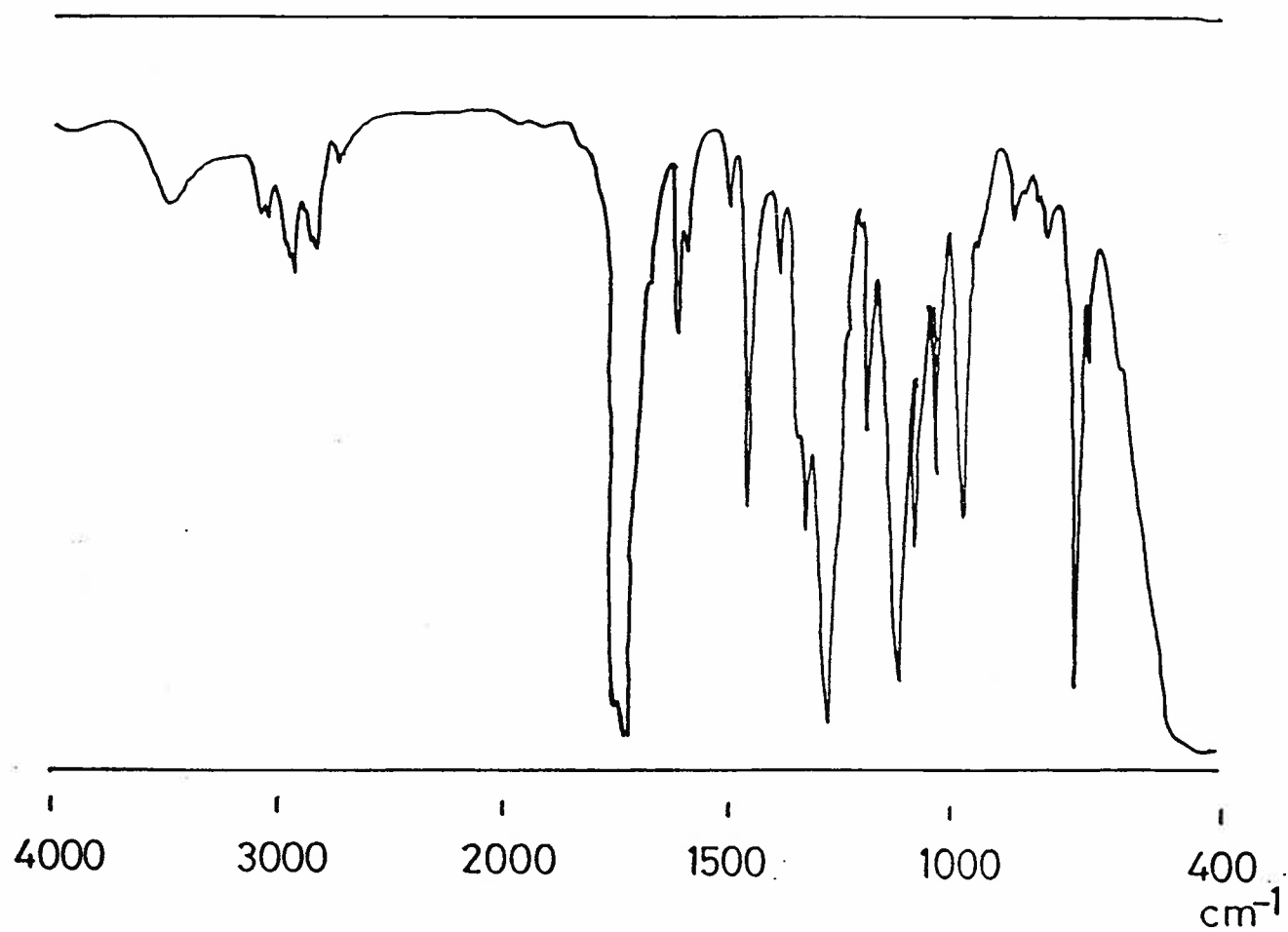
¹H-NMR spectrum of 33



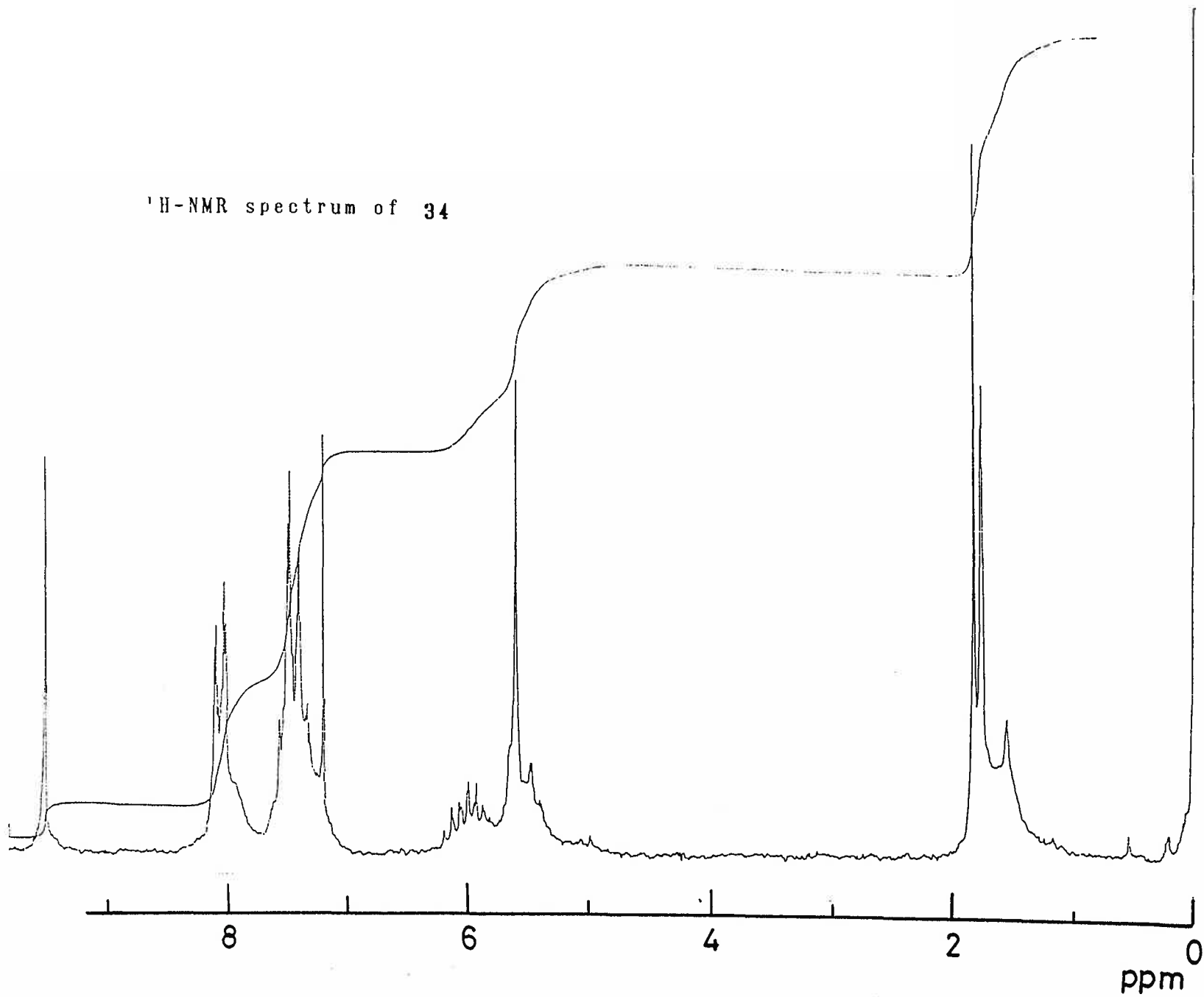
222

(S,E)-1-Formyl-2-butenyl benzoate (34). 33 (7.4 g, 31 mmol), NaIO_4 (8.0 g, 37 mmol), 水 (50 ml), THF (50 ml), エーテル (100 ml) を混合して室温で1時間攪拌した後、反応混合液に NaCl を加えエーテルで数度抽出した。エーテル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後、残渣を減圧蒸留して無色油状の 34 を 5.0 g 得た (79%)。bp 120 °C / 0.8 mmHg. $[\alpha]_D^{20} +103^\circ$ (c = 1.00, benzene). IR $\nu_{\text{max}}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3060, 3040, 2725, 1720, 1670, 1600, 1450, 1275, 1110, 965, 715. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.83 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.53~5.71 (2H, m), 6.11 (1H, dq, J = 6.4, 14.1 Hz), 7.26~8.16 (5H, m), 9.67 (1H, s). Anal. Found: C, 70.84; H, 5.92. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 70.57; H, 5.92 %.

IR spectrum of 34



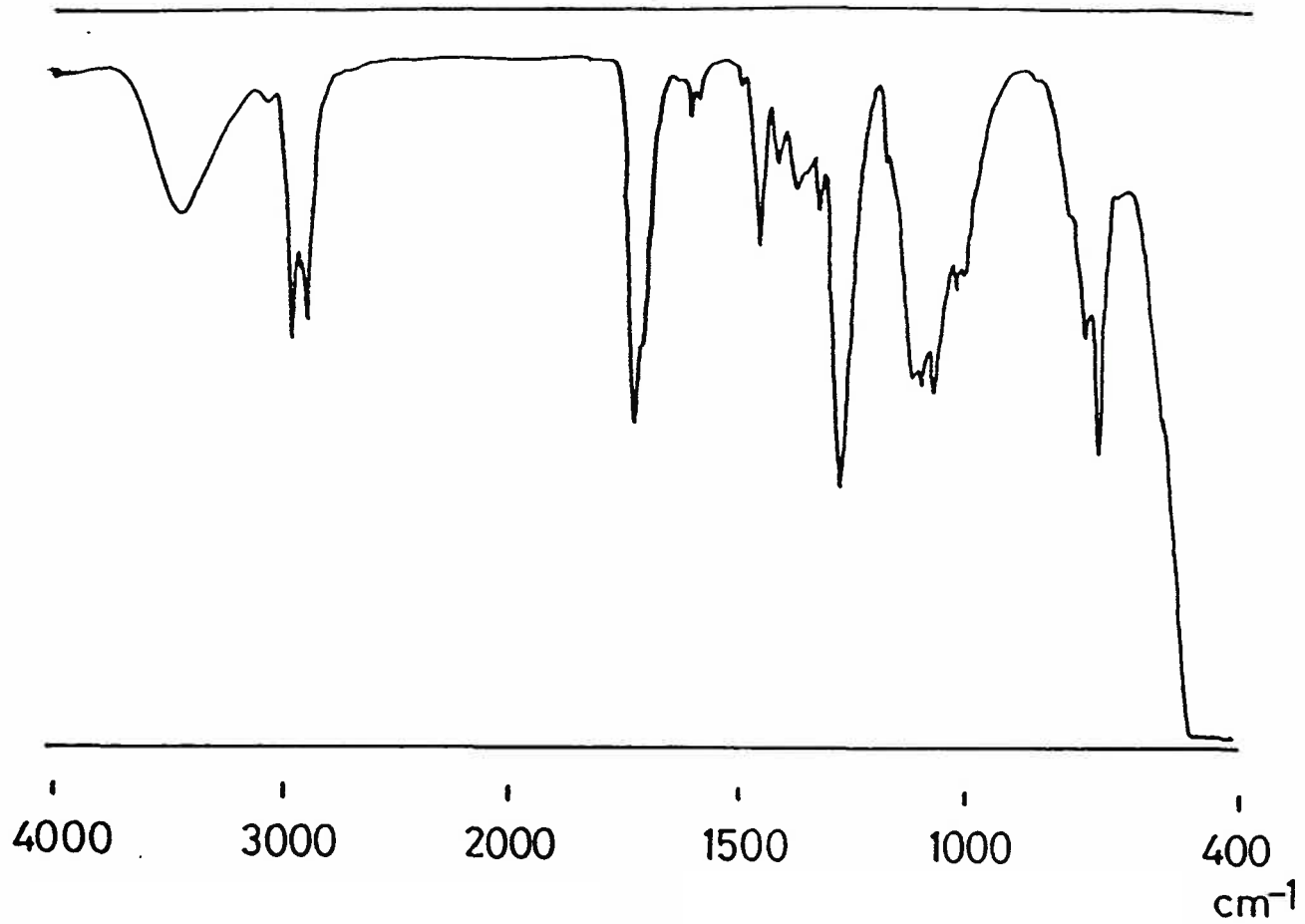
¹H-NMR spectrum of 34



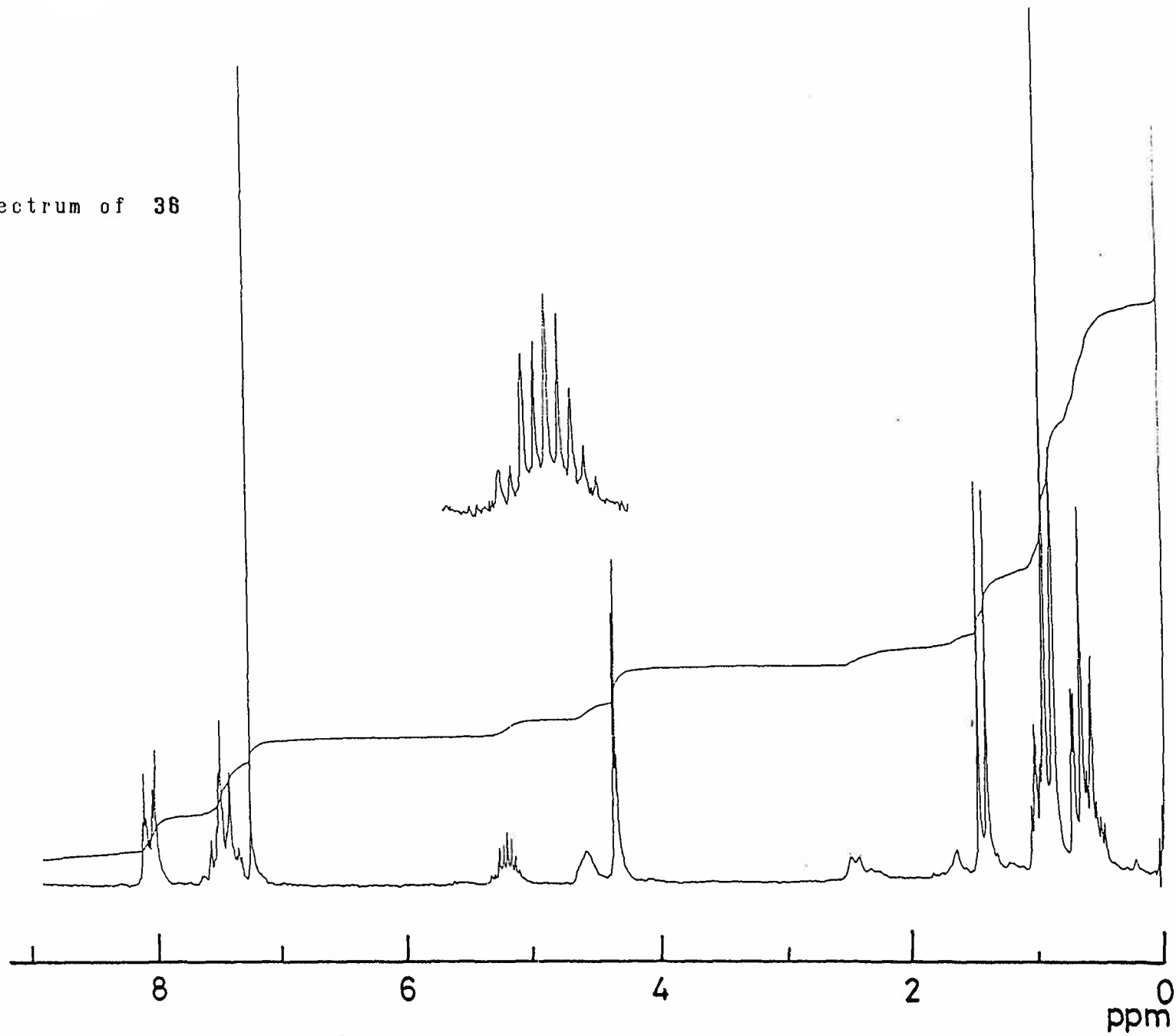
125

(4R,5S)-(Triethylsiloxy)-2-hexyne-1,4,5-triol 5-benzoate (36). 35 (2.7 g, 16 mmol) の THF 溶液を -78 °C に冷却した。n-butyllithium の 1.56 M 溶液を 10 ml を加え 1 時間攪拌後、29 を 2.5 g 加えた。2 時間 -78 °C で攪拌した後、温度を室温まで上げた。反応混合液を水にあげ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を合せ、水、飽和 NaHCO₃ 溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。エーテルを Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、無色油状の 36 を 4.1 g 得た (82 %)。¹H-NMR ではジアステレオマーの混合物であったが、この段階では分離できなかったため、混合物のまま以下の反応に供することにした。IR ν_{\max} (film) cm⁻¹: 3425, 1725, 1710, 1600, 1455, 1275, 1120, 1100, 1070, 1030, 730, 715. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (6H, m), 0.97 (9H, m), 1.46 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.68 (1H, br. d, J = 6.8 Hz), 4.36 (3H, d, J = 1.7 Hz), 4.58 (1H, dt, J = 3.4, 1.7 Hz), 5.22 (1H, dq, J = 3.4, 4.6 Hz), 7.33~8.12 (5H, m). Anal. Found: C, 65.08; H, 7.90. Calcd. for C₁₉H₂₈O₄Si: C, 65.48; H, 8.10 %.

IR spectrum of 36

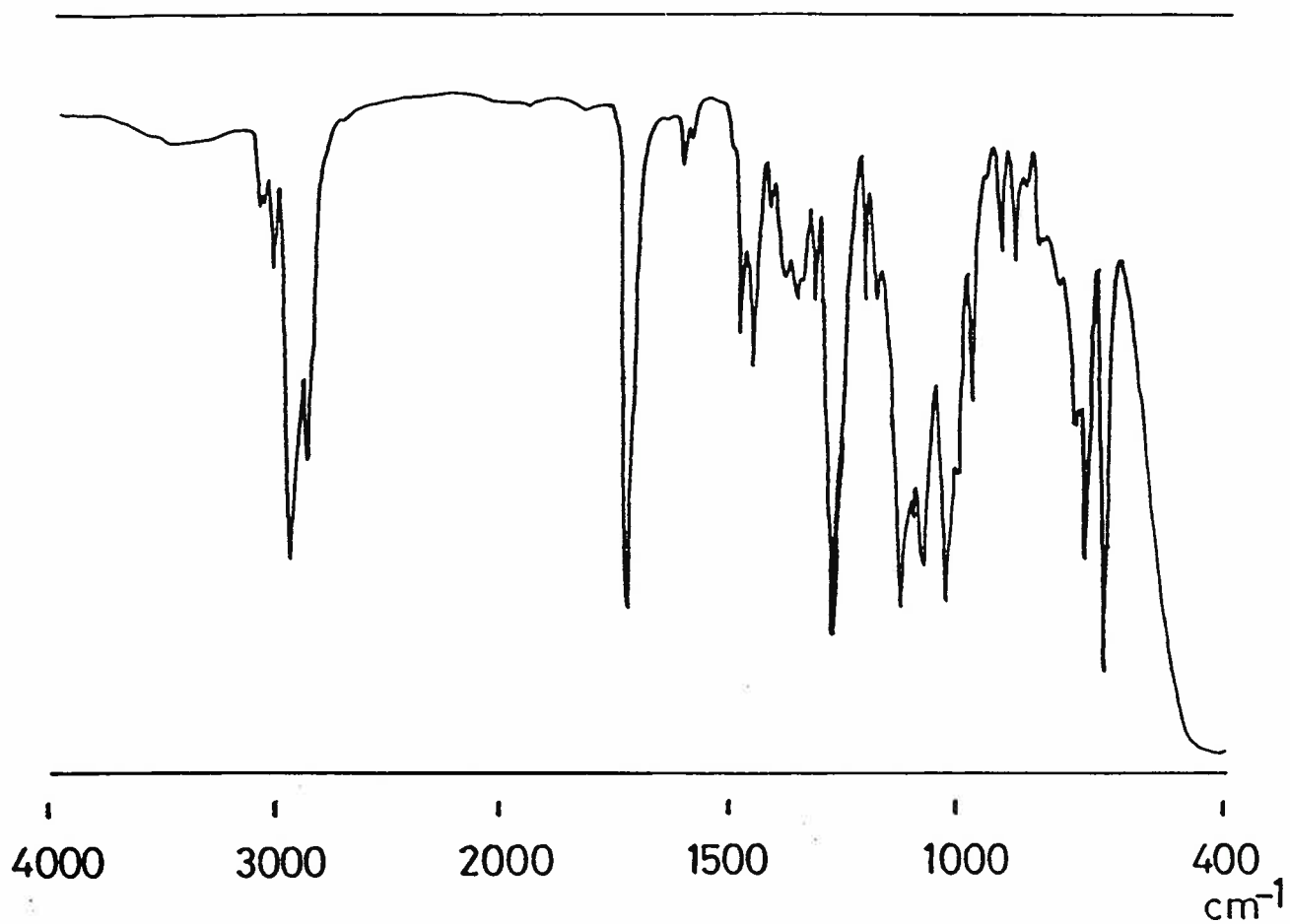


¹H-NMR spectrum of 36

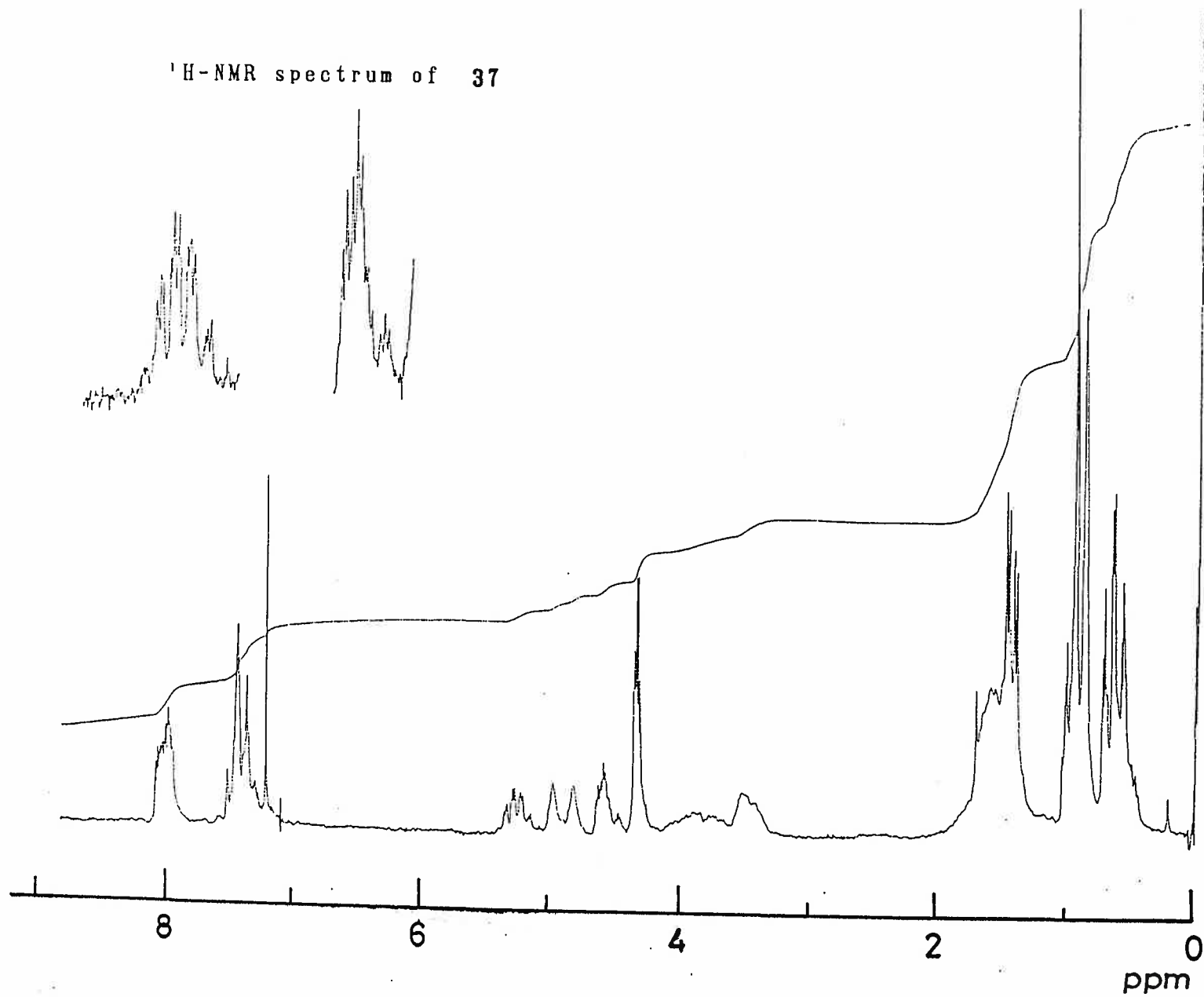


(3RS,2S)-3-Tetrahydropyranyloxy-6-triethylsiloxy-4-hexyn-2-ol benzoate (37). 50 ml の無水ベンゼンに 36 (2.8 g, 8.0 mmol), ジヒドロピラン (0.8 g, 9.5 mmol), 触媒量の p-トルエンスルホン酸を溶かし、3 時間室温で攪拌した。反応混合液に少量のエーテルを加えてから飽和 NaHCO₃ 溶液にあげエーテルで数度抽出した。エーテル層を、飽和 NaHCO₃ 溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。エーテル層を Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、無色油状の 37 を 3.2 g 得た (93 %)。IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3040, 1605, 1480, 1460, 1275, 1200, 1120, 1025, 970, 905, 870, 715, 680. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.67 (6H, m), 0.94 (9H, m), 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.45~1.90 (6H, m), 3.30~4.20 (2H, m), 4.63 (1H, m), 4.80~5.03 (1H, m), 5.32 (1H, m), 7.32~8.12 (5H, m). Anal. Found: C, 66.60; H, 8.39. Calcd. for C₂₄H₃₆O₅Si: C, 66.63; H, 8.39 %.

IR spectrum of 37



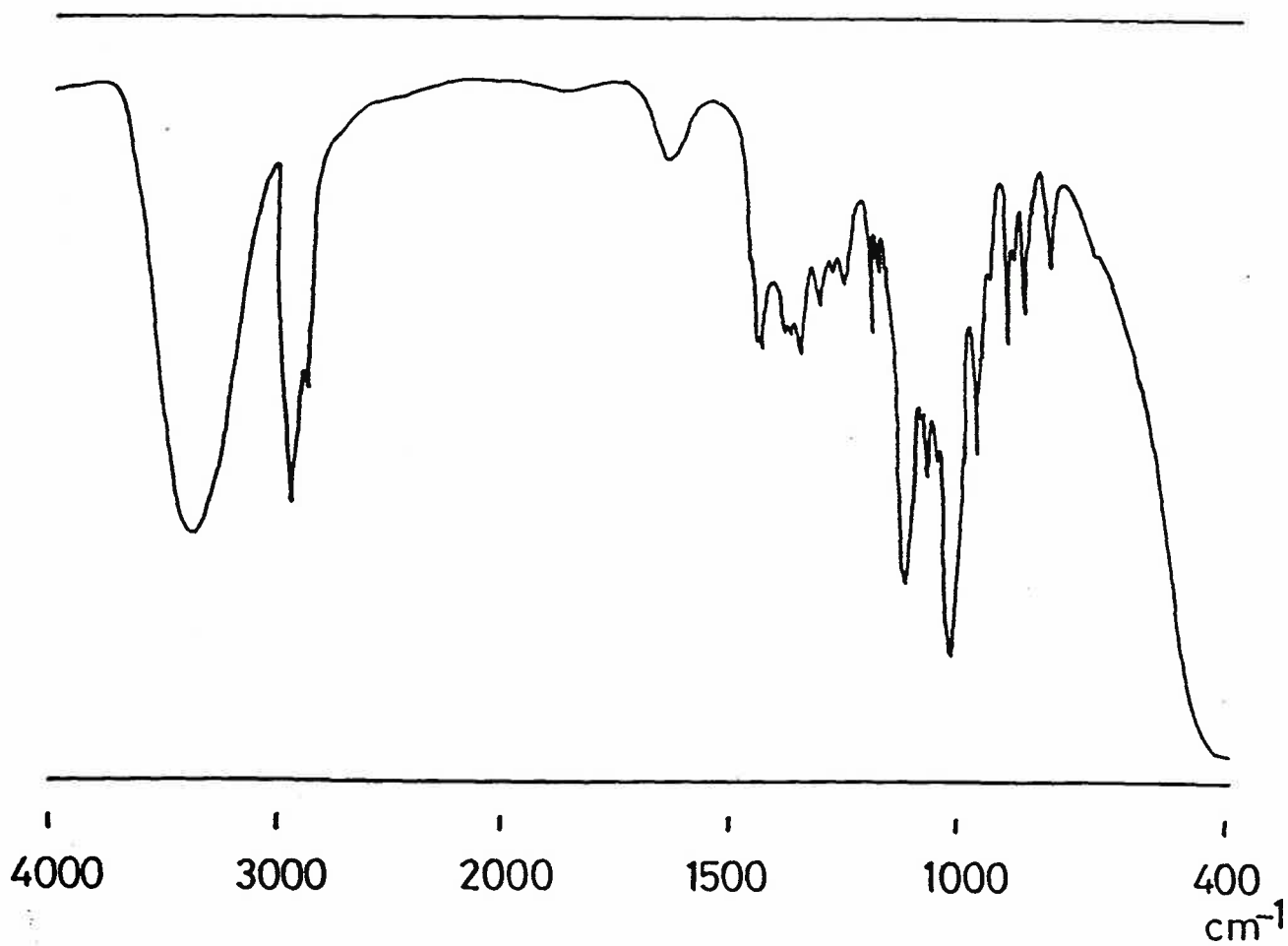
¹H-NMR spectrum of 37



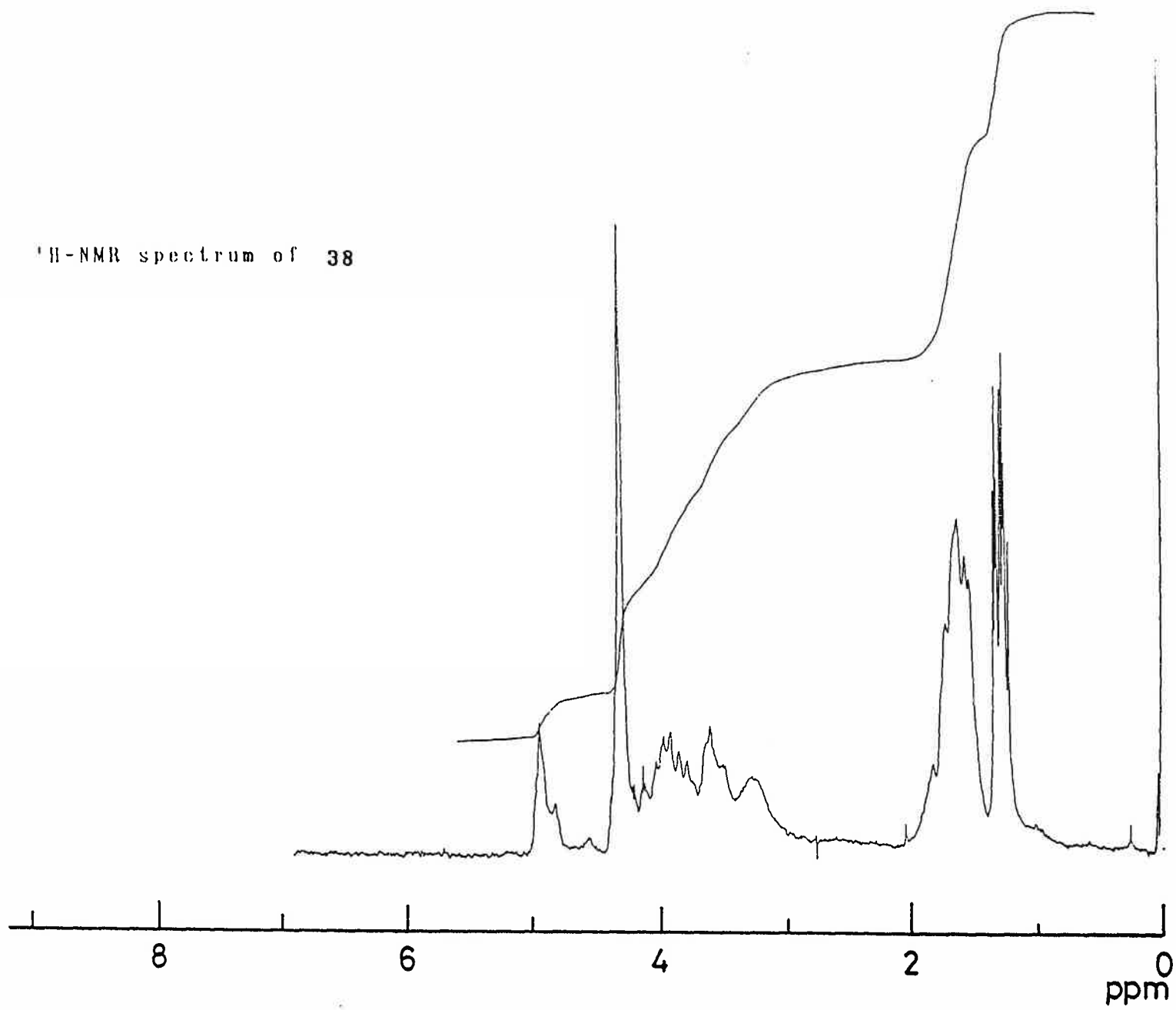
(4R,5S)-4-Tetrahydropyranyloxy-2-hexyne-1,5-diol (38)

30 ml の 5% NaOH-メタノール溶液に 37 (3.2 g, 7.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を 200 ml の水に加え、エーテルで数度抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、無色油状の 38 を 1.2 g 得た (76 %)。IR $\nu_{\text{max}}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3400, 1445, 1360, 1205, 1120, 1020, 975, 905, 870, 815. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.53 (6H, m), 3.30 (1H, br. s), 3.40~4.20 (5H, m), 4.28 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 4.80 (1H, m). 38 のジアセタート: IR $\nu_{\text{max}}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 1740, 1440, 1370, 1230, 1115, 1070, 1020, 965, 900, 870, 815. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.69 (6H, m), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.40~4.20 (2H, m), 4.34~4.55 (1H, m), 4.69~4.73 (2H, m), 4.95~5.15 (2H, m). Anal. Found: C, 60.25; H, 7.86. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 60.39; H, 7.43 %. Ms m/z : 299 (M^++1 , 1 %), 211 (18), 197 (37), 113 (23), 85 (100). Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6 = 298$

IR spectrum of 38

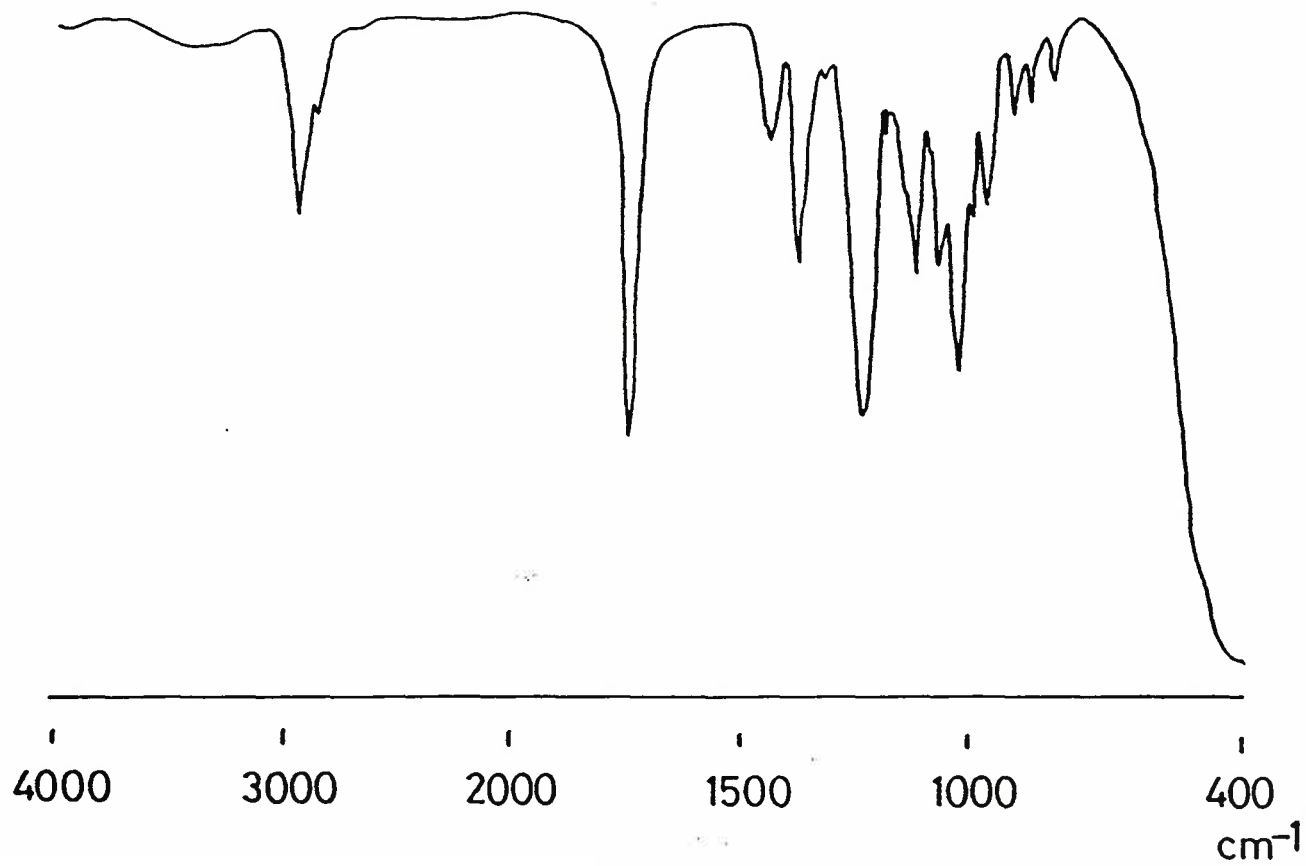


¹H-NMR spectrum of 38

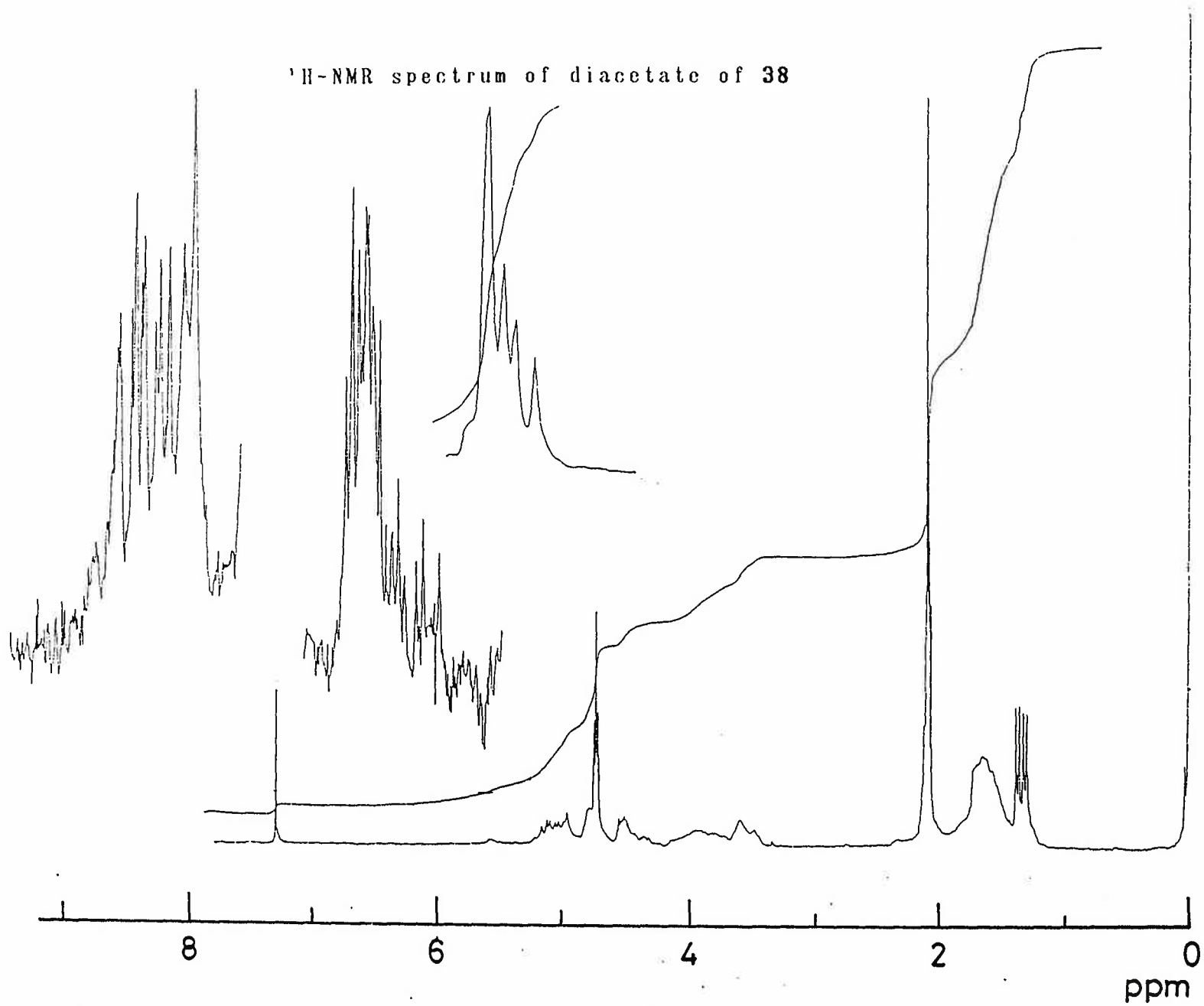


134

IR spectrum of diacetate of 38



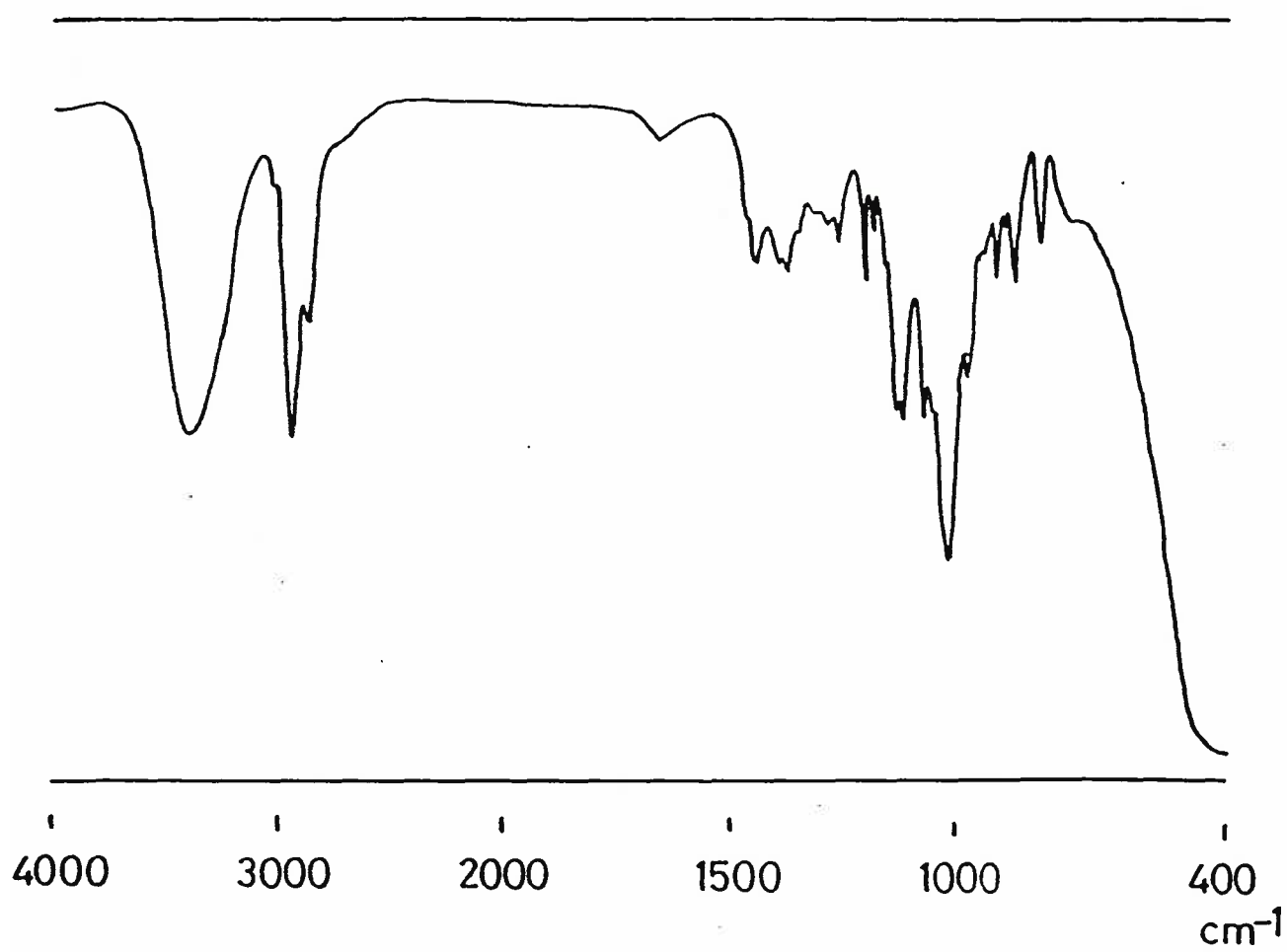
¹H-NMR spectrum of diacetate of 38



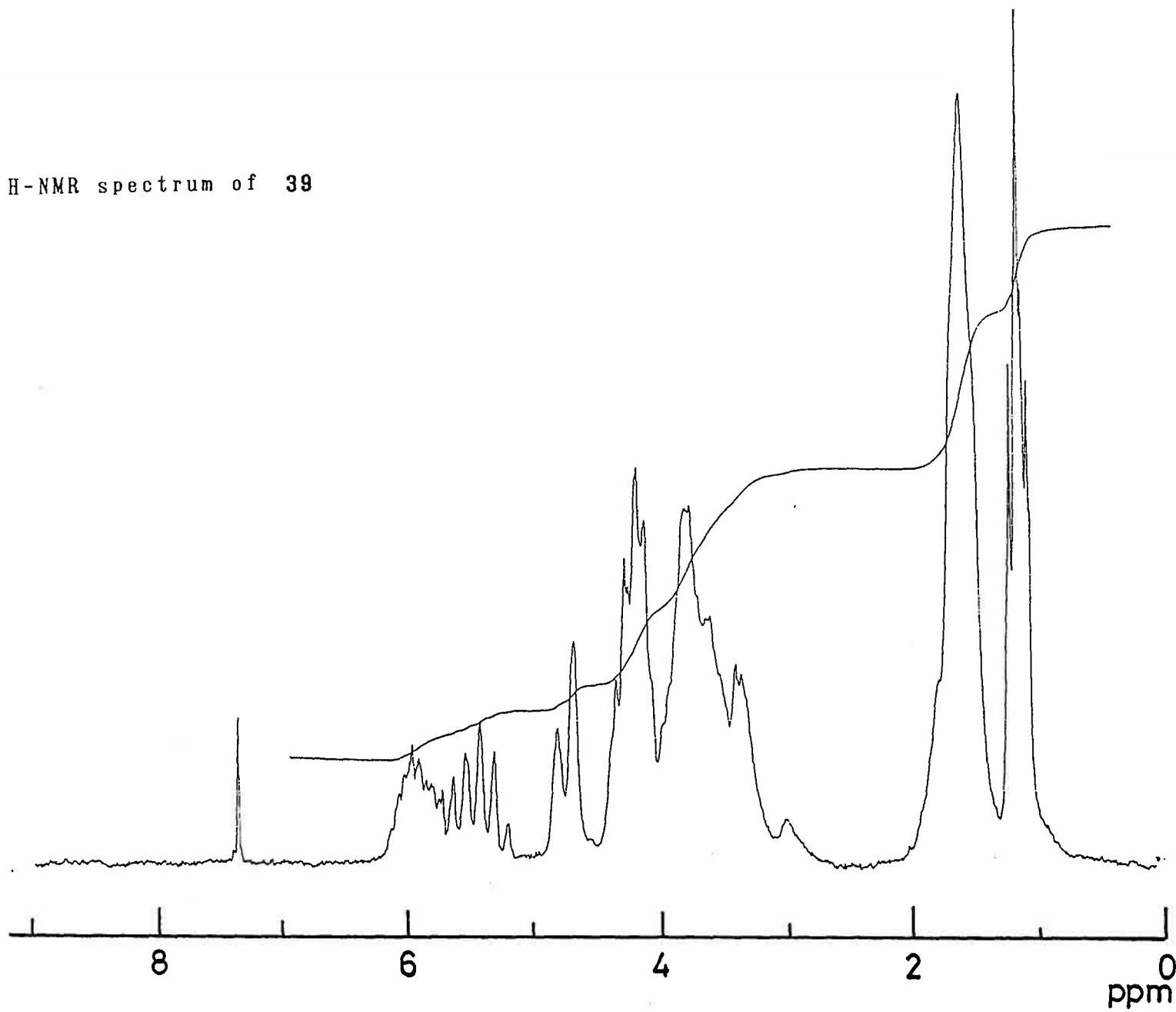
130

(4RS,5S,Z)-4-Tetrahydropyranyloxy-2-hexene-1,5-diol (39). 38 (0.9 g, 4.4 mmol), 5% の Pd/BaSO₄, 0.1 ml のキノリン、50 ml のエタノールを丸底フラスコに入れ、Hershberg の常圧接触水素添加装置を用い、還元反応を行なった。94 ml (4.2 mmol) の水素が吸収された時点で反応を止め、セライトをのせたガラスフィルターで吸引濾過した。濾液を合わせ、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し精製した。溶媒を留去して無色油状の 39 を 0.8 g 得た (88%)。IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3390, 1200, 1130, 1120, 1020, 975, 905, 865, 810. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.16 (3H, m), 1.62 (6H, m), 3.34~3.80 (5H, m), 4.12~4.35 (3H, m), 4.68~4.81 (1H, m), 5.21~6.20 (2H, m). Anal. Found: C, 60.41; H, 9.41. Calcd. for C₁₁H₂₀O₄: C, 61.09; H, 9.32%.

IR spectrum of 39



¹H-NMR spectrum of 39



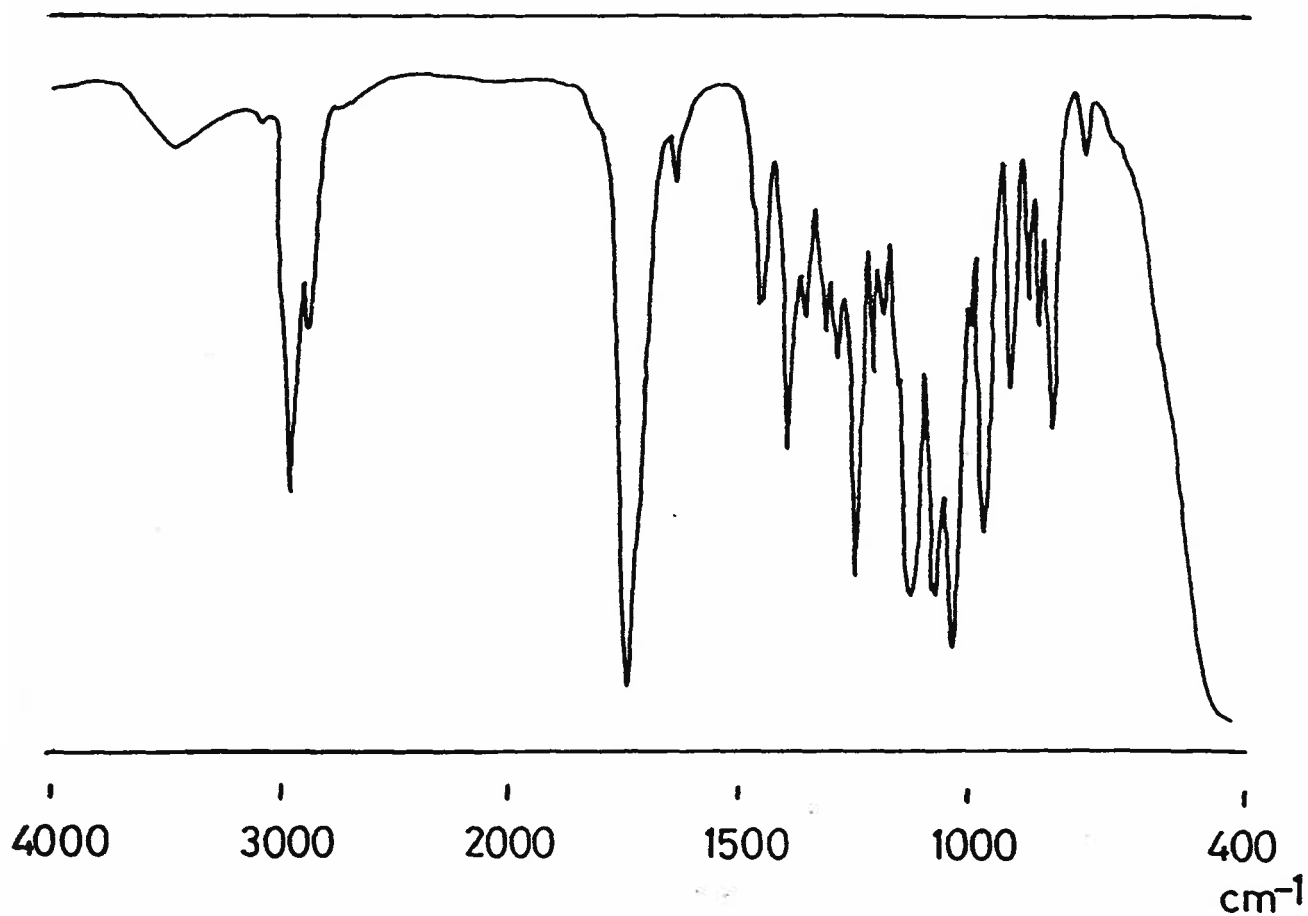
13J

(5R,6S)-and (5S,6S)-5,6-Dihydro-5-tetrahydropyranyl-
oxy-6-methyl-2H-pyran-2-one(40 and 41). active MnO₂ (5.6 g
, 65 mmol) を 50 ml の塩化メチレンに懸濁した。39 (0.7 g, 3.
2 mmol) を加え、12 時間振盪した。反応混合物をセライトを
のせたガラスフィルターで濾過した。セライトをエーテルで数
度洗浄し、洗液と濾液を合わせて溶媒を減圧留去した。淡黄色
の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、40 と 41
の混合物を得た後、薄層クロマトグラフィー (展開溶媒、エー
テル) でそれぞれの異性体を分離精製し、40 を 0.33 g (Rf:
0.7, 49%), 41 を 0.31 g (Rf: 0.5, 46%) 得た。40. IR ν_{\max} (
film) cm^{-1} : 3070, 1735, 1630, 1455, 1390, 1240, 1200, 1120,
1060, 1035, 965, 910, 870, 850, 820, 750. ¹H-NMR (CDCl₃)
 δ : 1.48 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.30~1.83 (6H, m), 3.60~
3.85 (2H, m), 4.73~4.84 (1H, m), 5.98 (1H, dd, J = 1.7,
10.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.5, 10.0 Hz). Anal. Found:
C, 62.10; H, 7.62. Calcd. for C₁₁H₁₆O₄: C, 62.25; H, 7.60
%.

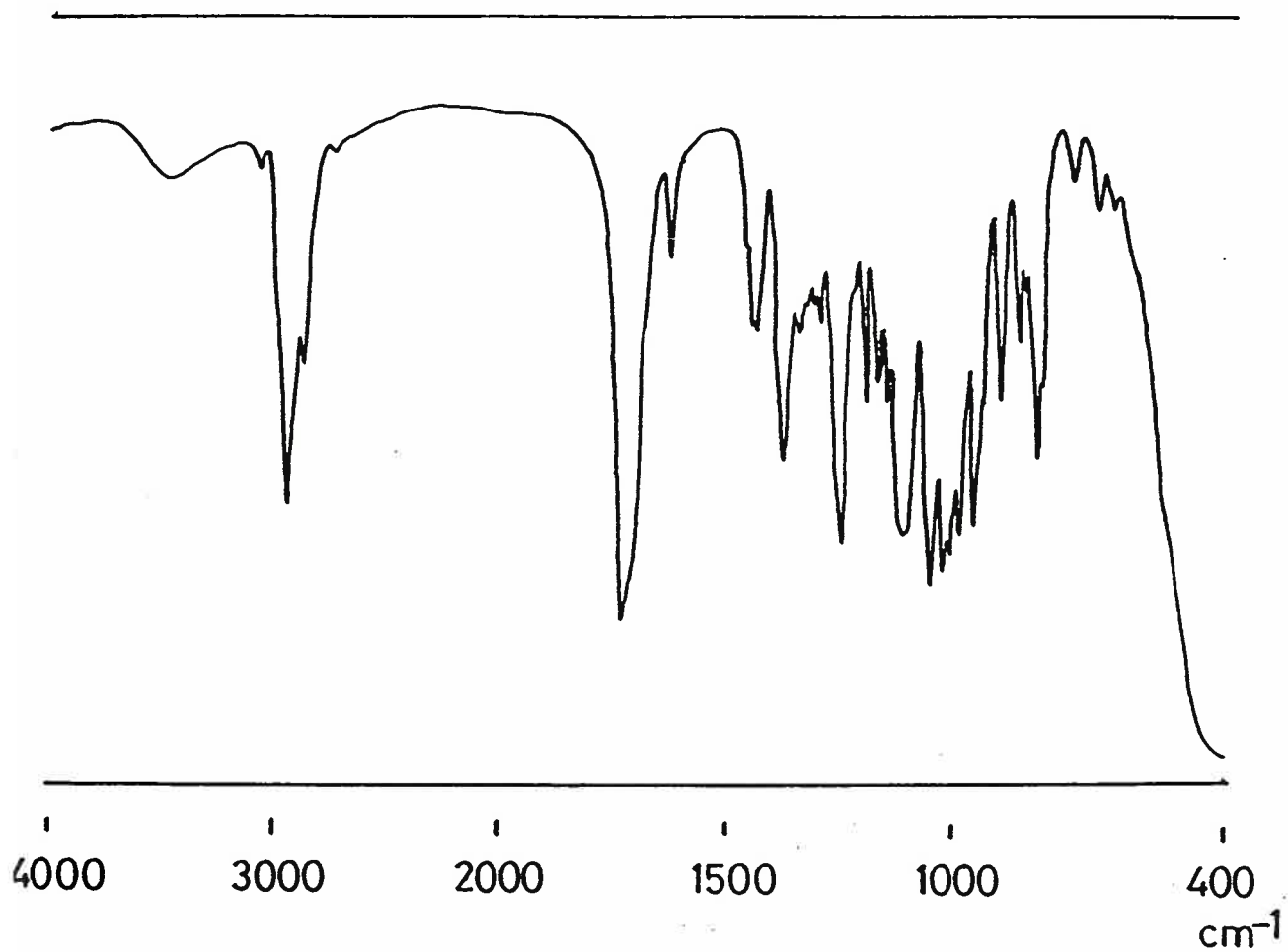
41. IR ν_{\max} (film) cm^{-1} : 3070, 1735, 1720, 1630, 1440,
1380, 1255, 1200, 1120, 1060, 1035, 1020, 1000, 965, 910
, 830, 750. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, d, J = 6.8 Hz),

1.30~2.00 (6H, m), 3.42~3.90 (2H, m), 3.95~4.27 (1H, m),
4.45~4.75 (2H, m), 6.11 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.11 (1H,
dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz). Anal. Found: C, 61.86; H, 7.58.
Calcd. for $C_{11}H_{16}O_4$: C, 62.25; H, 7.60 %.

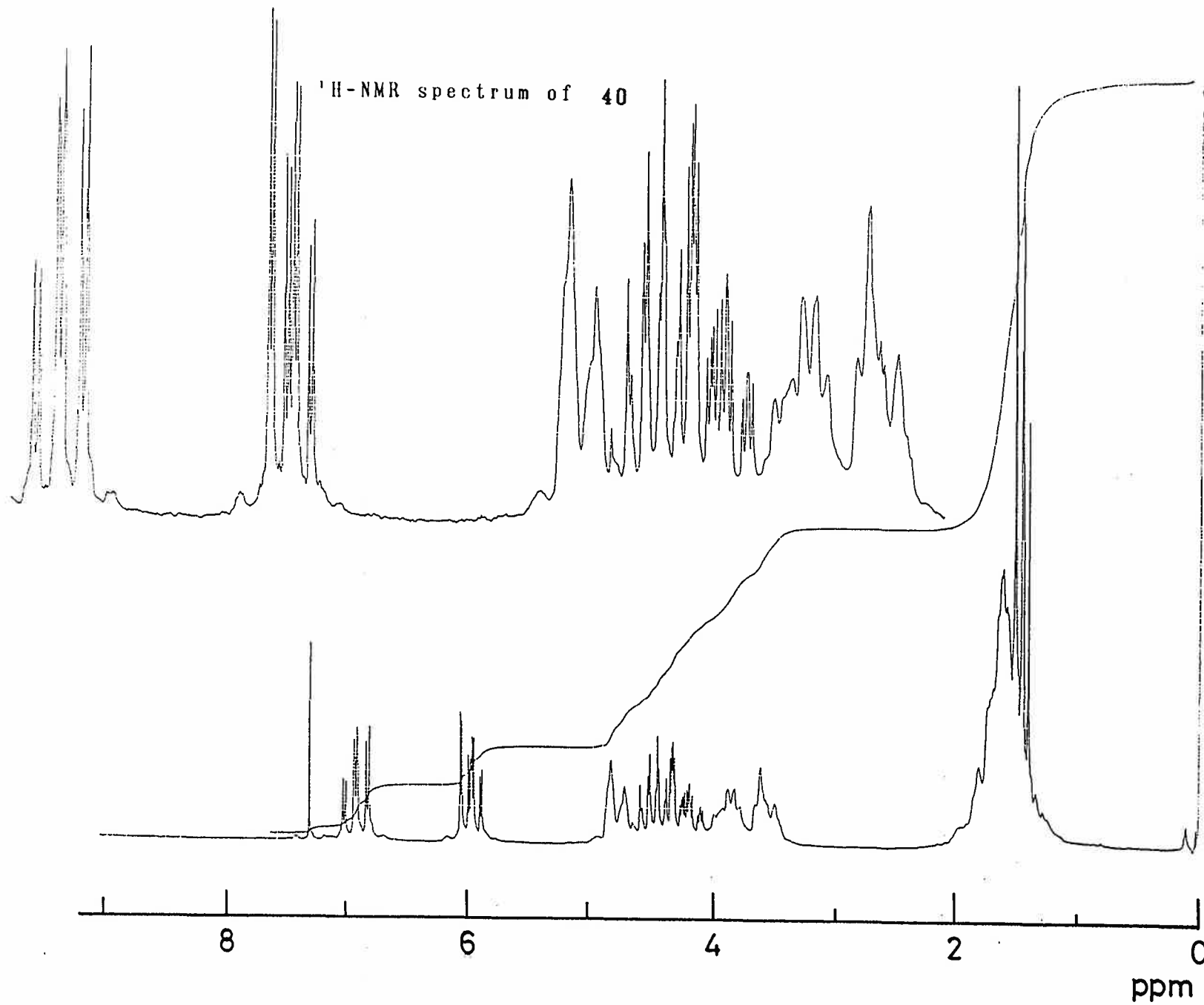
IR spectrum of 40



IR spectrum of 41

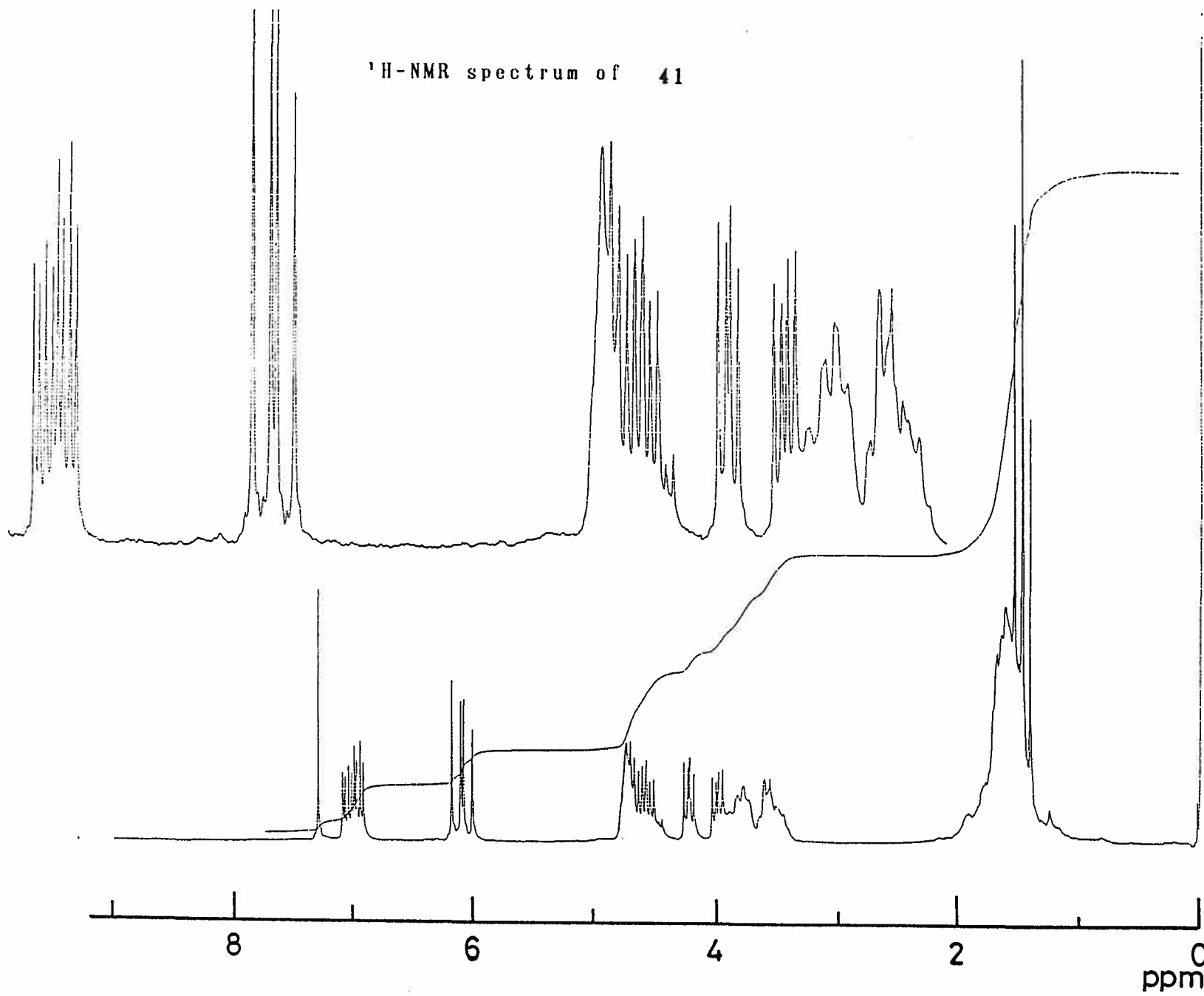


¹H-NMR spectrum of 40



40

¹H-NMR spectrum of 41



114

(5R,6S)-5,6-Dihydro-5-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

(1, osmundalactone). 40 (0.17 g, 0.8 mmol) を 5 ml の無水メタノールに溶かし、更に触媒量の陽イオン交換樹脂 Amberlyst-15 (スルホン酸型) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、樹脂を酢酸エチルで数度洗浄した。濾液を合わせて溶媒を減圧下に留去した。残渣を薄層クロマトグラフィーに供し [展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン (1:1)] 精製した。無色板状結晶が 60 mg 得られ (59%) エーテル-ヘキサン系溶媒から再結晶化した。mp 82.5°C (lit.²⁾ 82~82.5°C)。

[α] _D²⁰ -70.3° (c = 0.56, H₂O) [lit.²⁾ -70.6° (c = 2.0, H₂O)]. IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 3380, 1705, 1620, 1390, 1305, 1280, 1250, 1170, 1105, 1060, 1020, 965, 850, 810, 745. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.56 (1H, br. d, J = 6.4 Hz), 4.00~4.50 (2H, m), 5.98 (1H, dd, J = 1.7, 10.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.2, 10.0 Hz). Anal. Found: C, 56.00; H, 6.39. Calcd. for C₆H₈O₃: C, 56.24; H, 6.29%.

(5S,5S)-5,6-Dihydro-5-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

(42). 41 (0.15 g, 0.7 mmol) を用い、前記の方法に従い、THP
エーテルを除去、精製し、無色油状の42を78 mg 得た(87%)。

$[\alpha]_D^{20} + 142.8^\circ$ (c = 0.53, H₂O). IR ν_{\max} (film) cm^{-1} :
3400, 1710, 1105, 1060, 1020, 965, 850, 810, 745. ¹H-NMR
(CDCl₃) δ : 1.50 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.90 (1H, br. d,
J = 10.0 Hz), 4.20 (1H, ddd, J = 2.7, 5.6, 10.0 Hz),
4.54 (1H, dq, J = 2.7, 6.6 Hz), 6.09 (1H, d, J = 10.0
Hz), 7.02 (1H, dd, J = 5.6, 10.0 Hz).

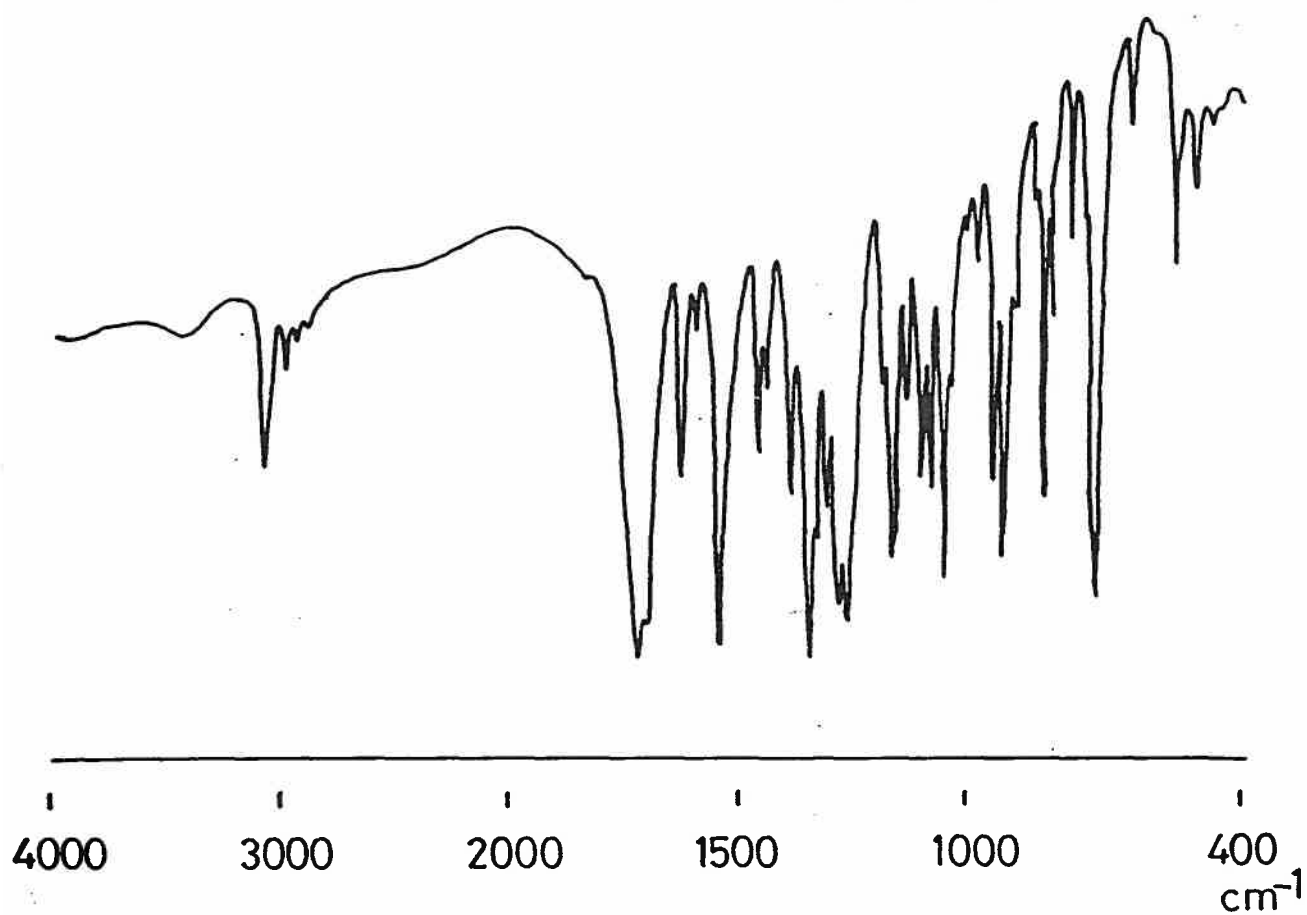
42の3,5-ジニトロベンゾアート。

mp 229~230°C. $[\alpha]_D^{20} + 273.6^\circ$ (c = 0.8, CH₃CN). IR ν_{\max} (
KBr) cm^{-1} : 3080, 1730, 1705, 1630, 1550, 1350, 1285, 1260,
1170, 1100, 1080, 1060, 950, 925, 840, 720. ¹H-NMR (CDCl₃)
 δ : 1.51 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.00 (1H, dq, J = 2.4, 6.4
Hz), 5.70 (1H, dd, J = 2.4, 5.9 Hz), 6.30 (1H, d, J =
9.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 5.9, 9.8 Hz), 9.14 (3H, m).

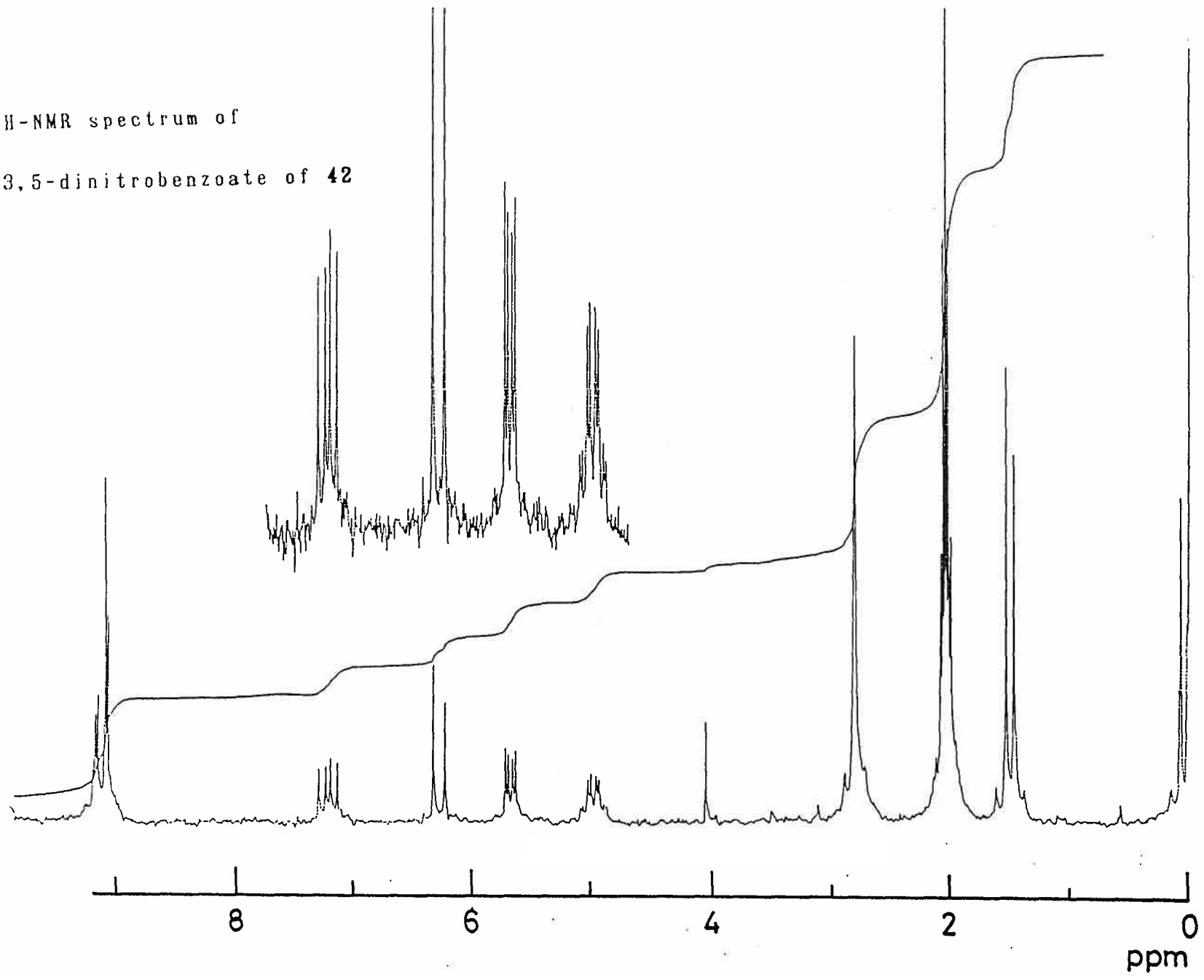
Anal. Found: C, 48.15; H, 3.14; N, 9.03. Calcd. for

C₁₃H₁₀O₈N₂: C, 48.45; H, 3.13; N, 8.69%.

IR spectrum of 3,5-dinitrobenzoate of 42



¹H-NMR spectrum of
3,5-dinitrobenzoate of 42



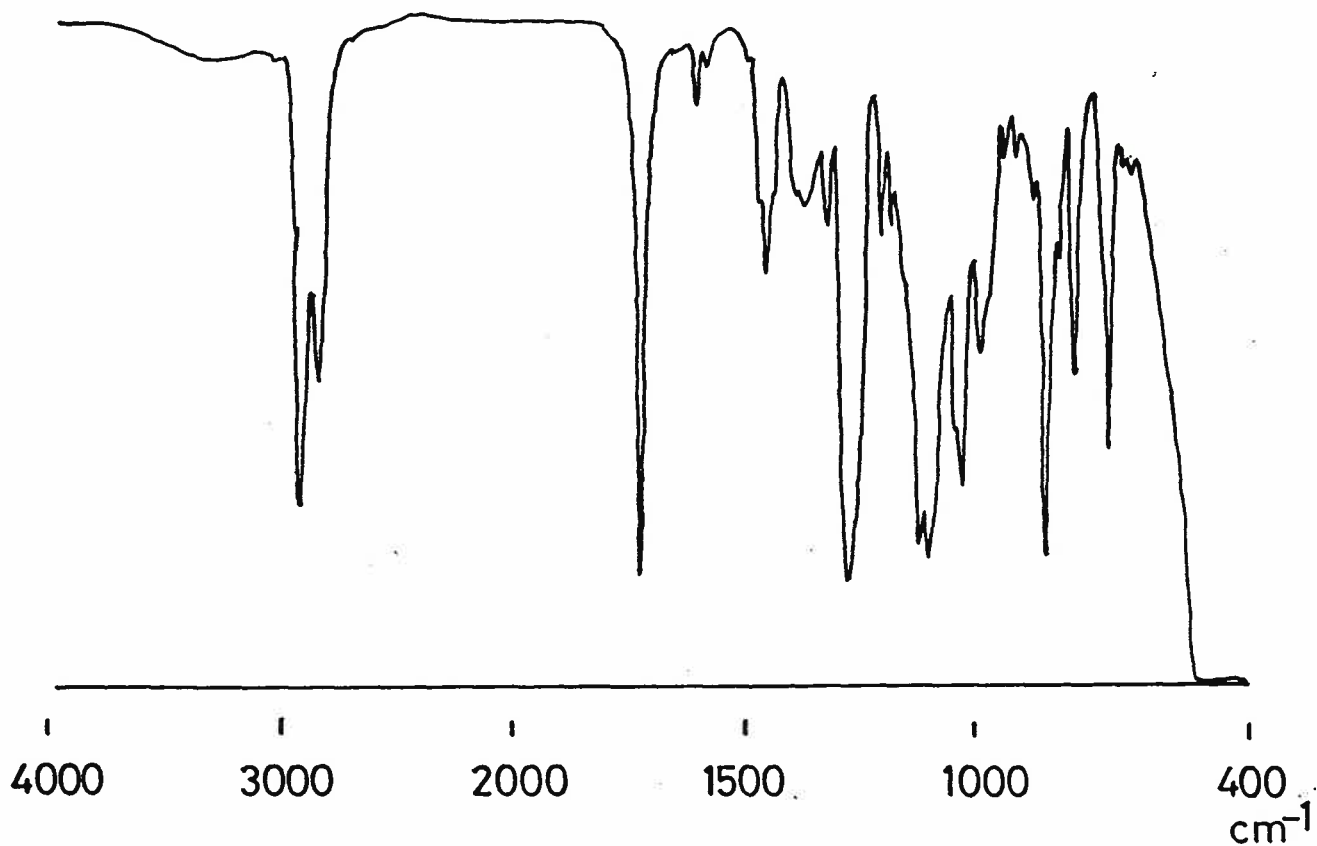
145

(1S, 2RS, E)-1-(1'-Propenyl)-2-tetrahydropyranyloxy-5-triethylsiloxy-3-pentynyl benzoate (44). 3-Triethylsiloxypropyne (35, 4.6 g, 26 mmol)を含む無水THF(100 ml)に、1.56M n-BuLi(17 ml, 27 mmol)を-78℃で滴下し、1時間攪拌した。アルデヒド 34(5.0 g, 24 mmol)を滴下し、3時間-78℃で攪拌した。反応温度を-10℃まで上げてから反応混合液を100 mlの水にあけ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。溶媒を留去して無色油状の 43を6.8 g得た(76%)。43は以下の方法で直ちにTHPエーテルとした。

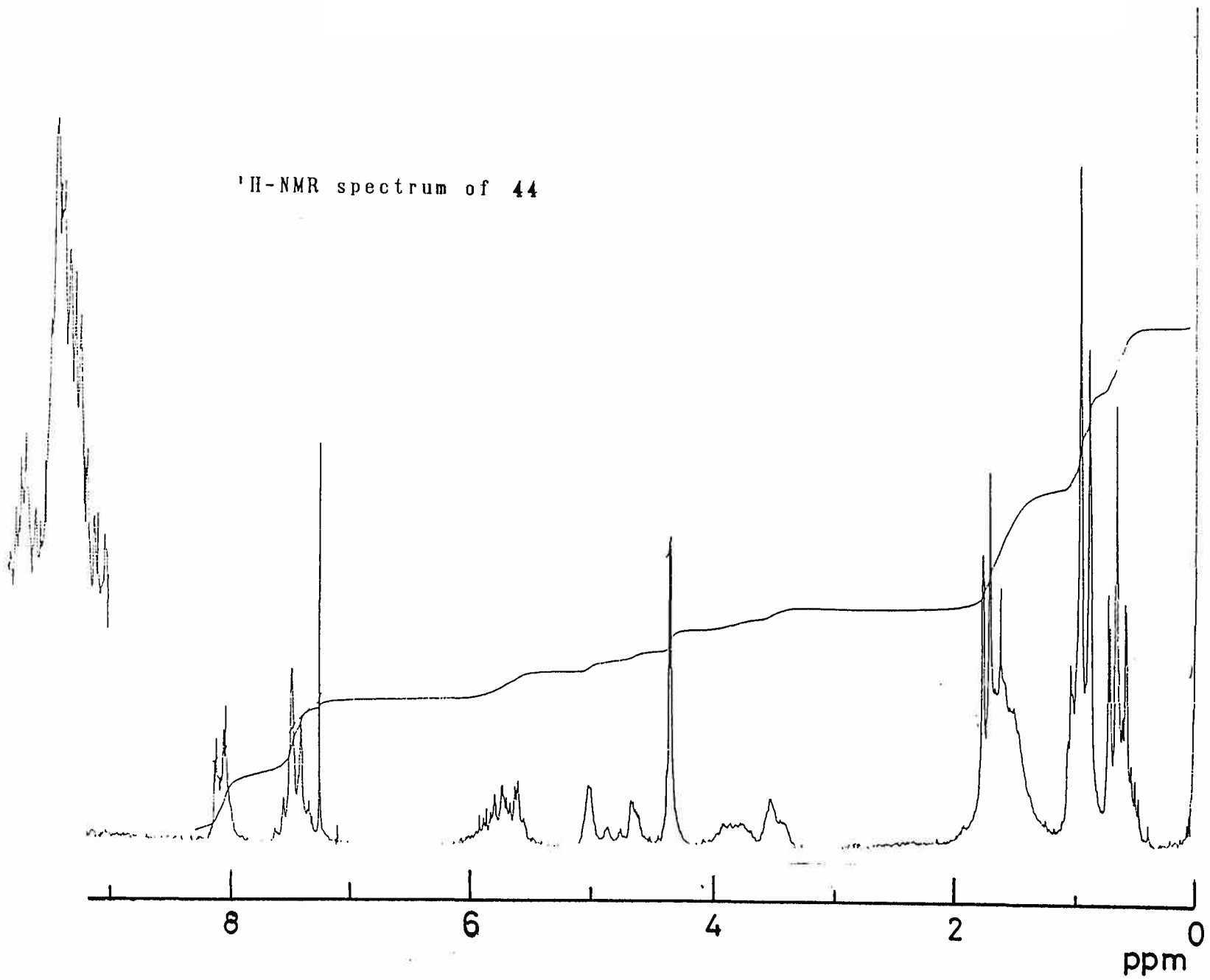
43(6.8 g, 18 mmol), ジヒドロピラン(1.7g, 20 mmol)を無水ベンゼンに溶かし、触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え室温で3時間攪拌した。反応混合液に少量のエーテルを加えてから飽和NaHCO₃溶液にあけ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を飽和NaHCO₃溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。無色油状の 44を6.5 g得た(79%)。IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 1730, 1680, 1635, 1440, 1380, 1255, 1120, 1080, 1030, 975, 920, 875, 820. ¹H-NMR(CDCl₃) δ :

0.67 (6H, m), 0.96 (9H, m), 1.40~1.90 (6H, m), 1.74 (3H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.40~3.93 (2H, m), 4.35 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.68 (1H, m), 5.04 (1H, m), 5.57~5.94 (3H, m), 7.32~8.15 (5H, m). Anal. Found: C, 67.88; H, 8.46. Calcd. for $C_{26}H_{38}O_5Si$: C, 68.08; H, 8.36 %.

IR spectrum of 44



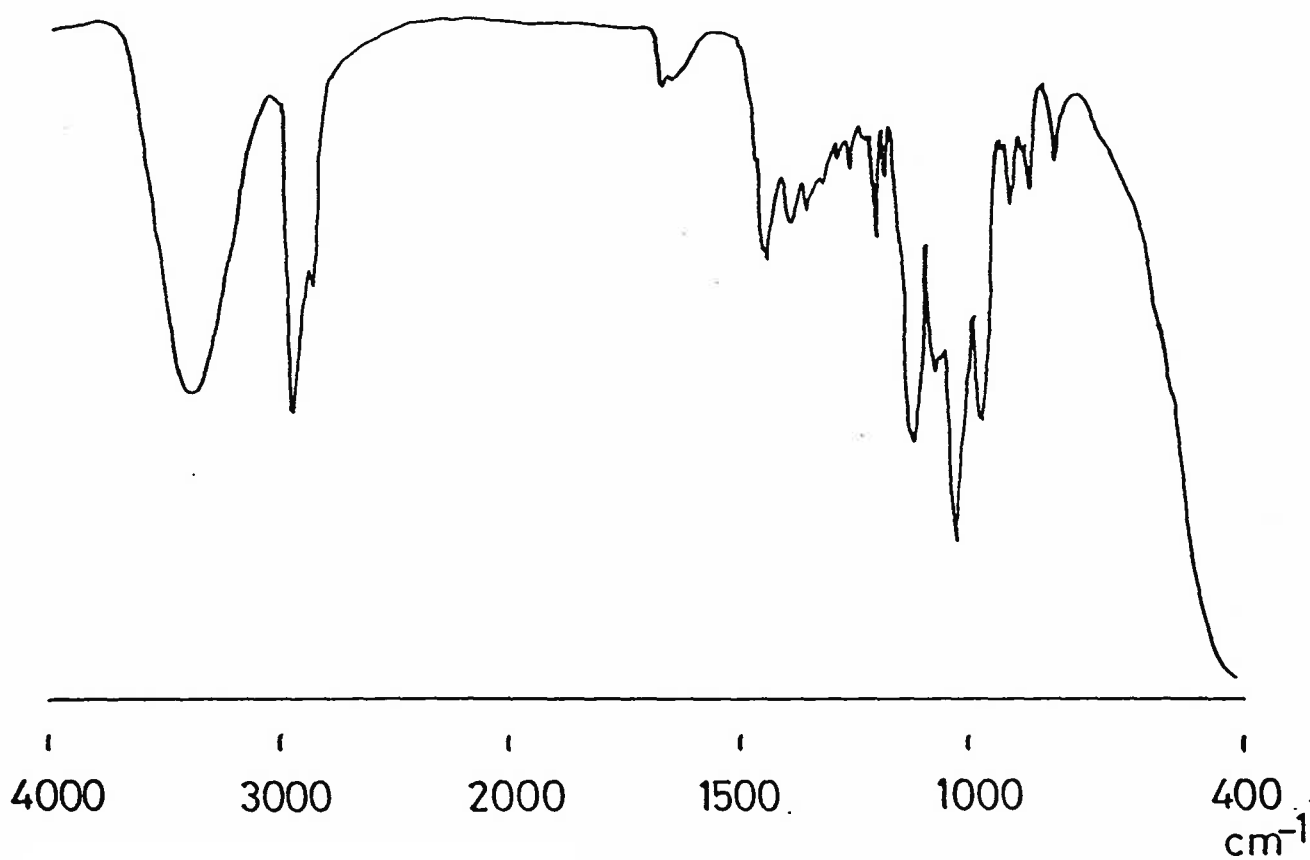
¹H-NMR spectrum of 44



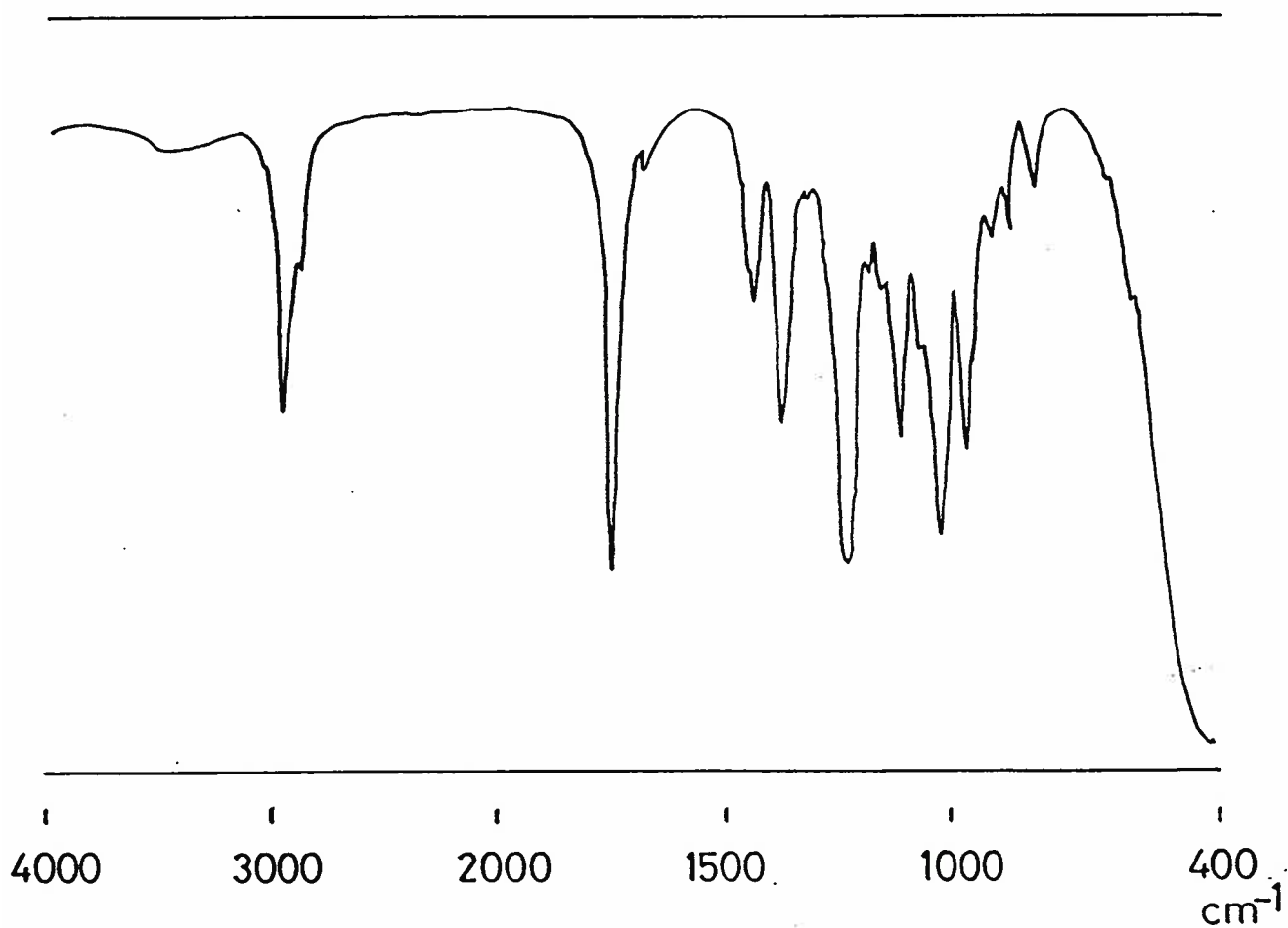
1.51

(4R,5S,E)-4-Tetrahydropyranyloxy-6-octen-2-yne-1,5-diol (45). 2.5 gのNaOHを50mlの含水メタノールに溶かし、更に44(6.5g, 14 mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合液を300 mlの水にあけ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を5%酢酸溶液、水、飽和NaHCO₃溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し精製した。無色油状の45を3.3 g得た(98%)。IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3400, 1675, 1440, 1200, 1120, 1020, 975, 910, 870, 815. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.49~1.90 (6H, m), 1.74 (3H, d, J = 5.6 Hz), 2.64 (2H, br.s), 3.58~3.95 (2H, m), 4.19~4.94 (4H, m), 5.40~6.00 (2H, m)
45のジアセタート. IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 1750, 1675, 1440, 1370, 1230, 1120, 1025, 970, 910, 870, 815. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.31~1.93 (6H, m), 1.74 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.09 (6H, s), 3.48~3.93 (3H, m), 4.44~5.00 (3H, m), 5.25~6.08 (3H, m). Anal. Found: C, 63.17; H, 7.58. Calcd. for C₁₇H₂₄O₆: C, 62.95; H, 7.46%.

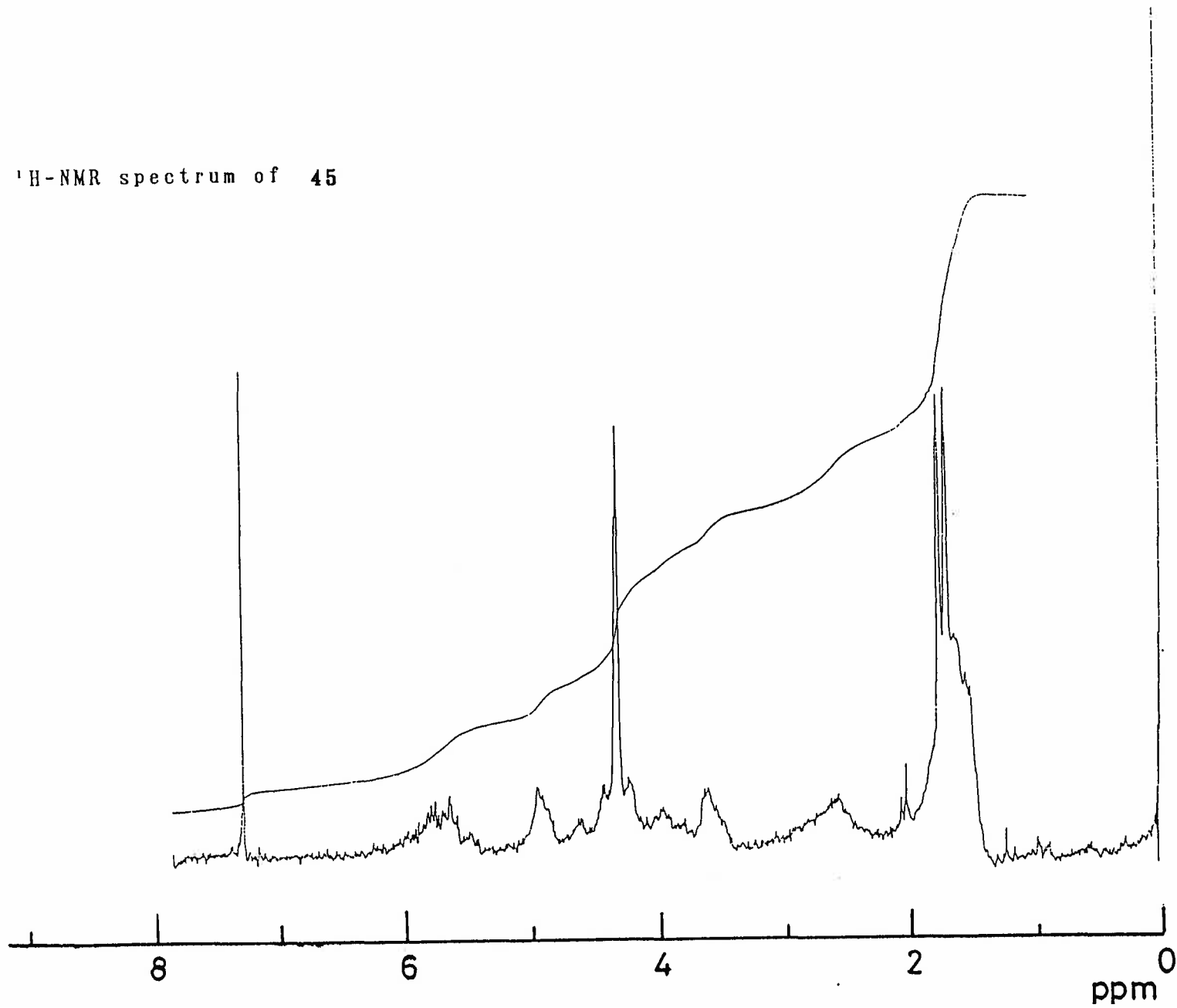
IR spectrum of 45



IR spectrum of diacetate of 45

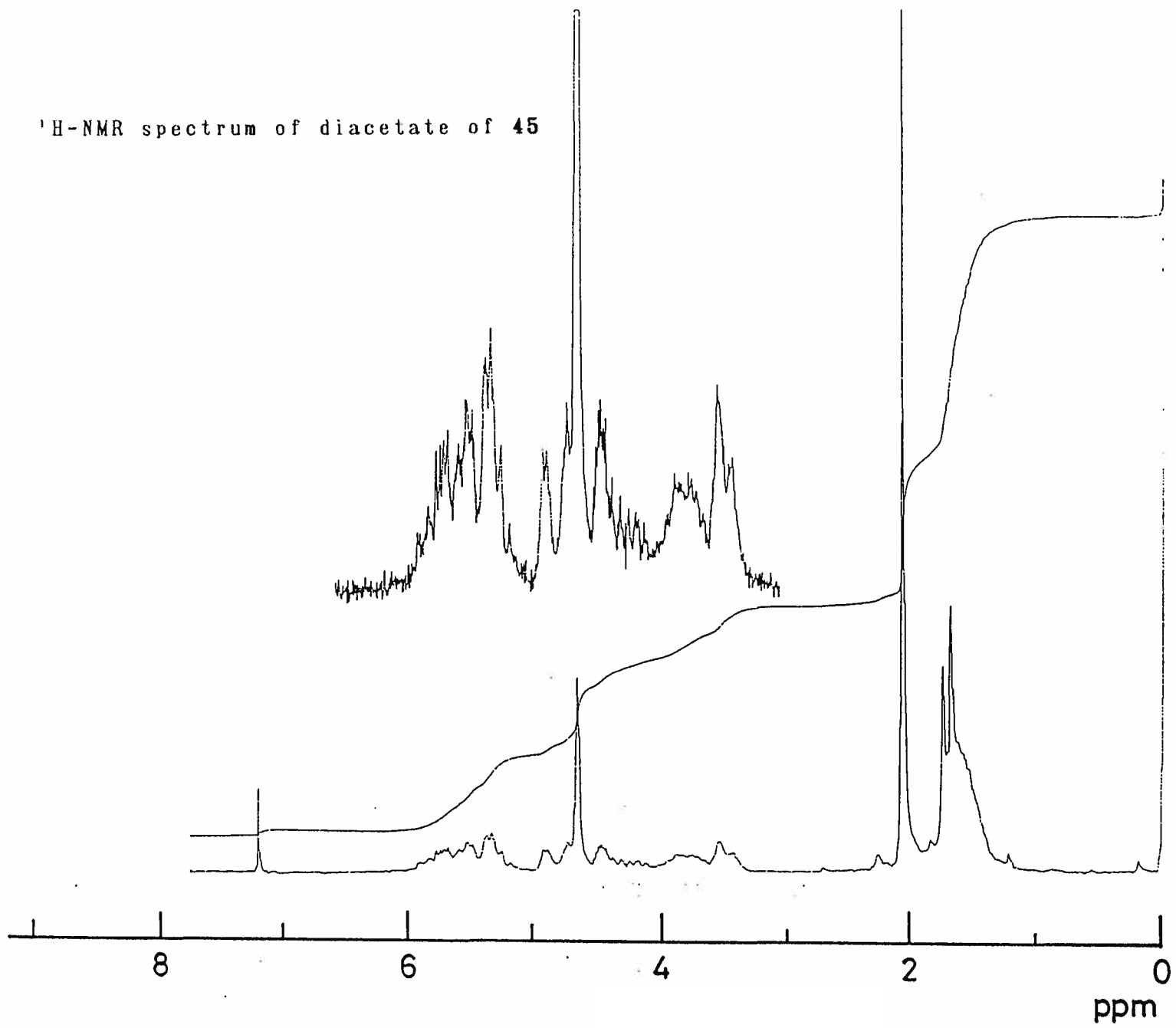


¹H-NMR spectrum of 45



150

¹H-NMR spectrum of diacetate of 45

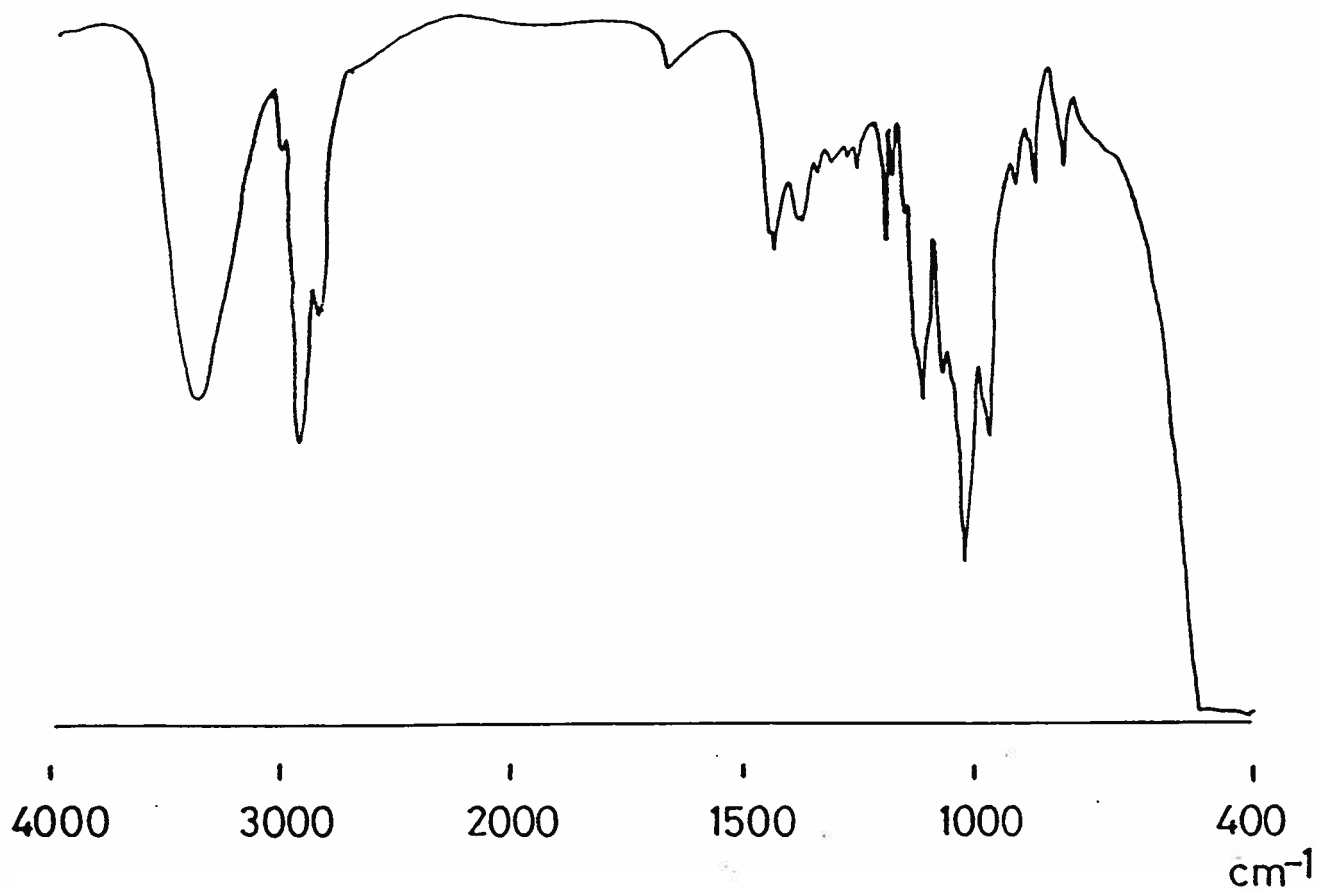


150

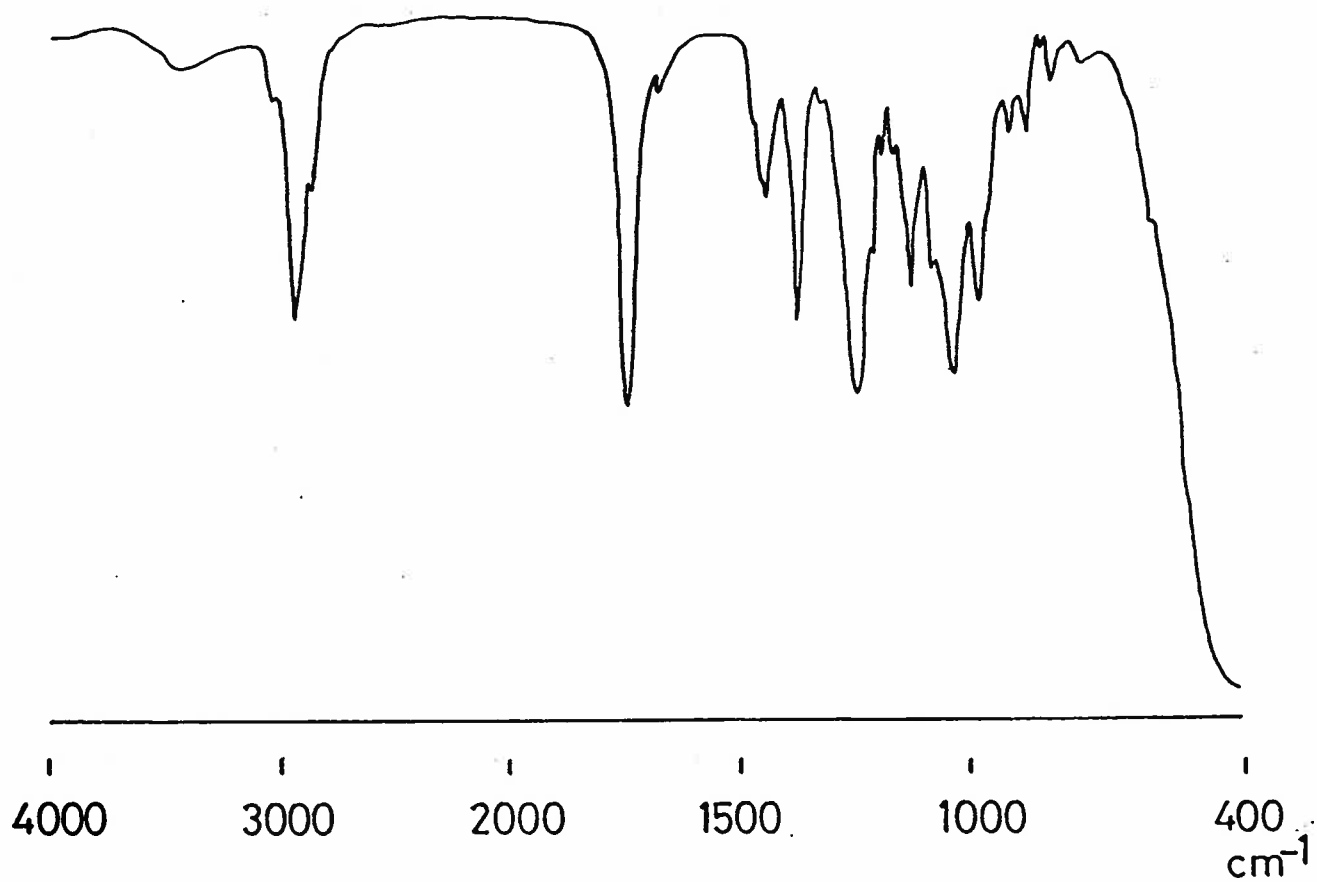
(4RS,5S,6E,2Z)-4-Tetrahydropyranyloxy-2,6-octadiene-1,5-diol (46). 45 (3.3 g, 14 mmol), キノリン (0.1 ml), Pd/BaSO₄ (0.1g) を 50 ml のエタノールに加え Hershberg の常圧接触水素添加装置で部分還元した。300 ml の水素が吸収された時点で反応を止めた。反応混合物をセライトをのせたガラスフィルターで濾過し、セライトを数度エタノールで洗浄した。洗液と濾液を合わせて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。無色油状の 46 を 2.8 g 得た (82%)。IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3390, 3020, 1675, 1440, 1200, 1115, 1030, 975, 910, 870, 815. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50~2.00 (6H, m), 1.71 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.70 (2H, br. s), 3.45~3.85 (2H, m), 3.98~4.53 (4H, m), 4.85 (1H, m), 5.29~6.20 (4H, m).

46 のジアセタート. IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 3020, 1740, 1675, 1440, 1370, 1230, 1120, 1020, 975, 905, 870, 815. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40~1.90 (6H, m), 1.70 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.05 (6H, m), 3.40~4.20 (3H, m), 4.40~5.00 (3H, m), 5.33~5.90 (5H, m). Anal. Found: C, 63.03; H, 8.35. Calcd. for C₁₇H₂₆O₆: C, 62.56; H, 8.03 %.

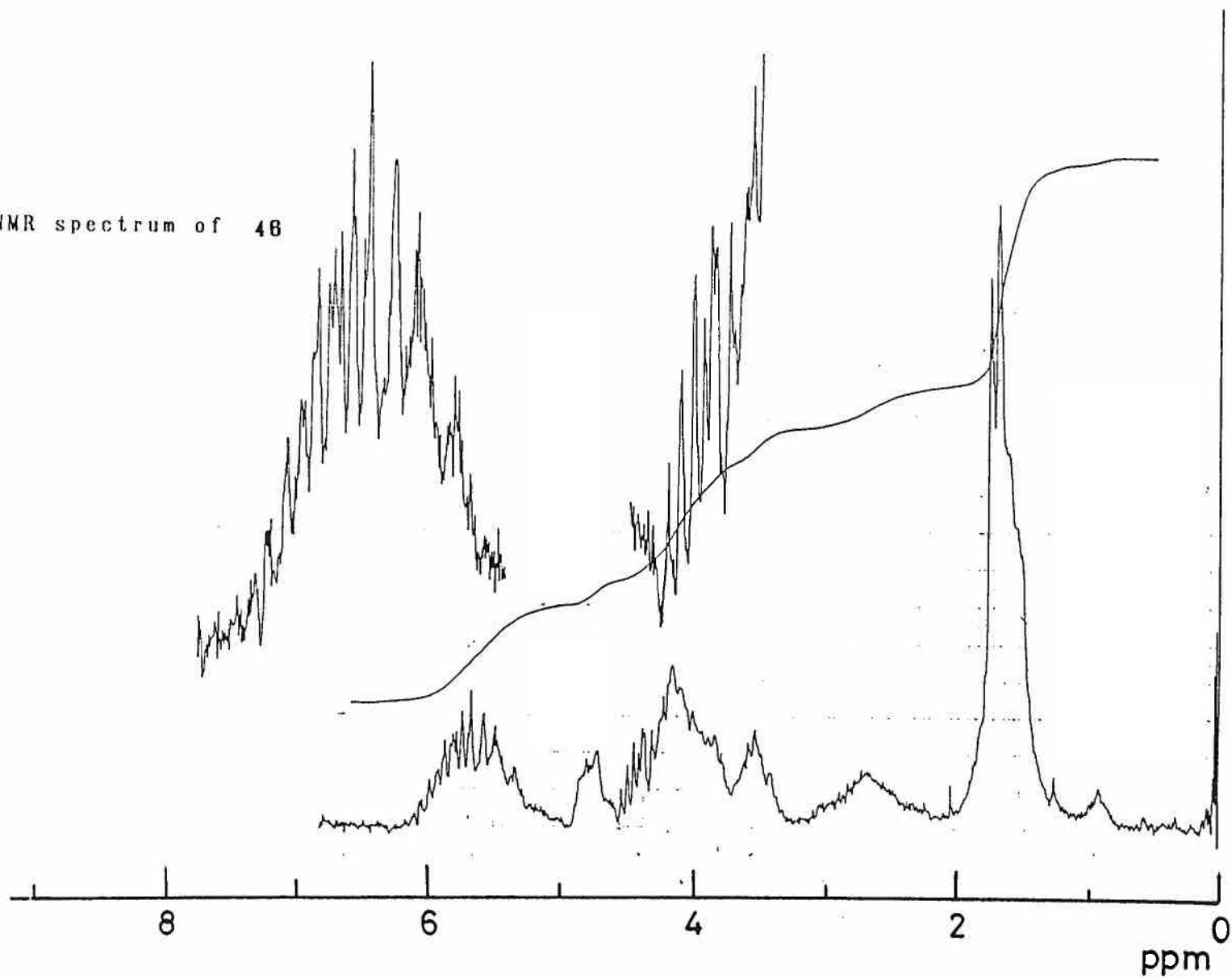
IR spectrum of 46



IR spectrum of diacetate of 46

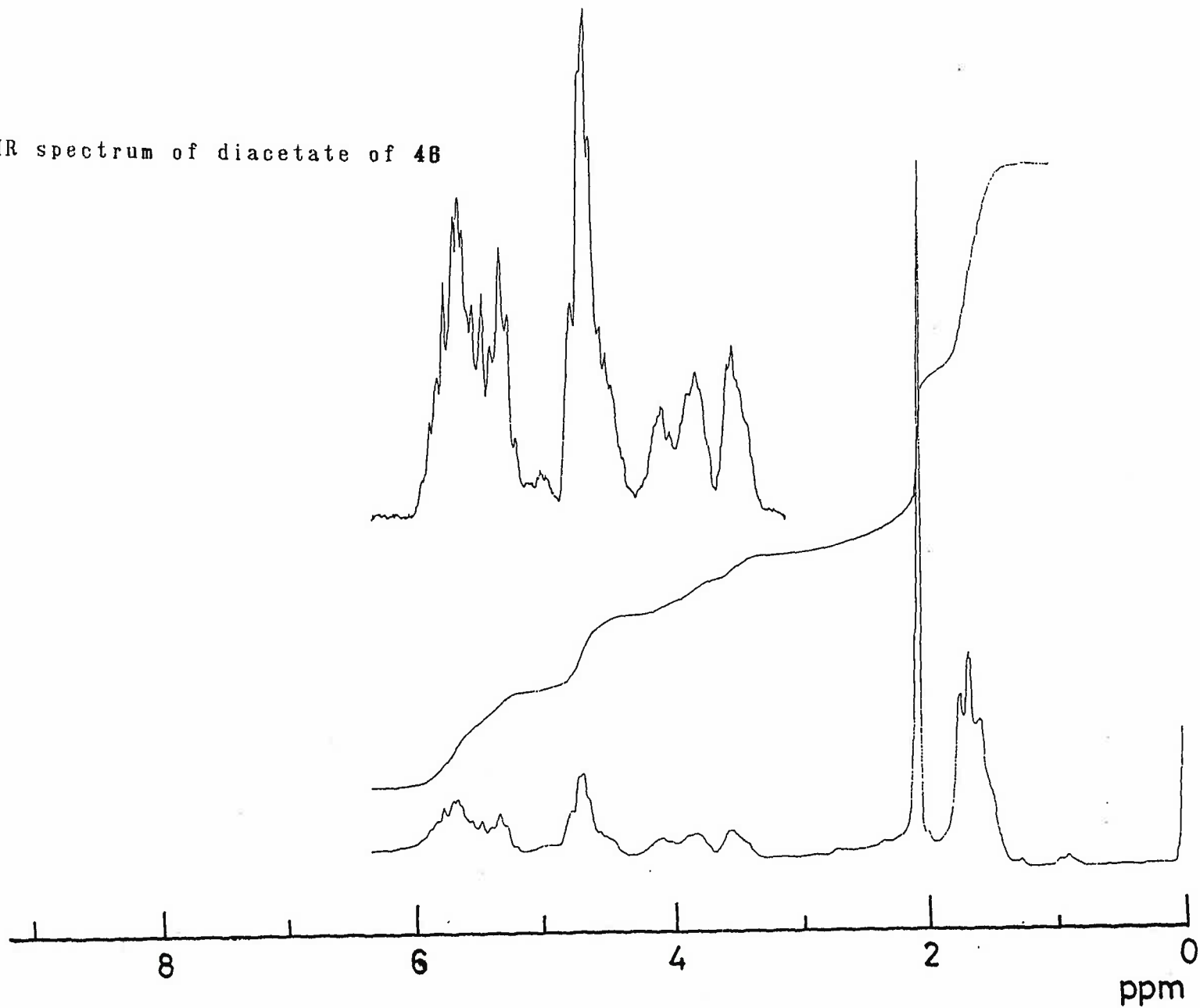


¹H-NMR spectrum of 4B



0.60

¹H-NMR spectrum of diacetate of 4B



104

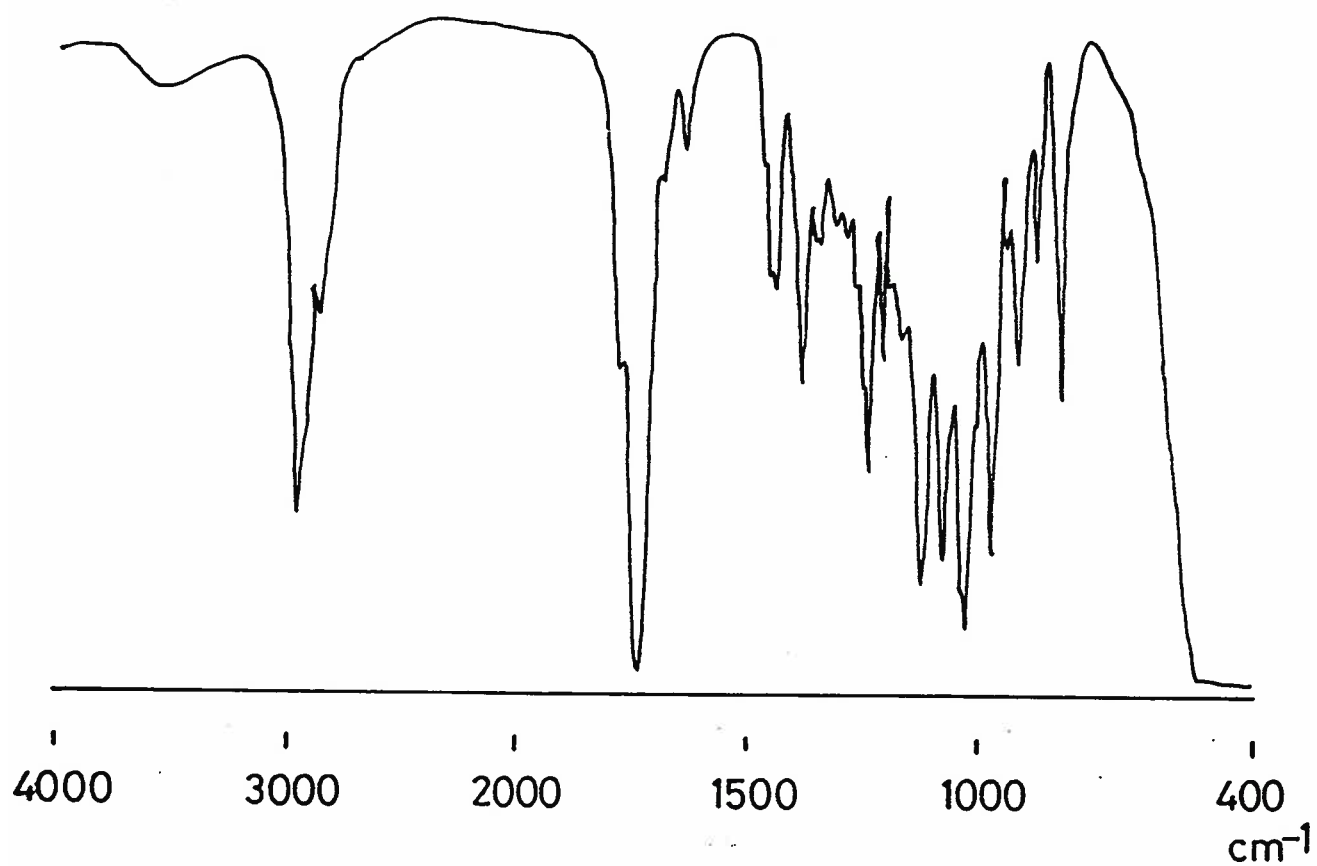
(5R,6S)-and(5S,6S)-5,6-Dihydro-6-((E)-1'-propenyl)-5-tetrahydropyranyloxy-2H-pyran-2-ones (47 and 48). active MnO₂ (19 g, 220mmol) を懸濁した塩化メチレンに 46 (2.7 g, 11 mmol) を加え、20℃で8時間振盪した。反応混合物をセライトをのせたガラスフィルターで濾過した。セライトをエーテルで数度洗浄した。洗液と濾液を合わせて溶媒を留去した。淡黄色の残渣を薄層クロマトグラフィーに供し [展開溶媒：ヘキサン-エーテル (1 : 2)]、47 (0.6g, 23 %) と 48 (1.1 g, 42 %) を分離精製した。

47. IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 1740, 1680, 1640, 1440, 1380, 1235, 1125, 1080, 1030, 970, 875, 820. ¹H-NMR(CDCI₃) δ : 1.60~1.90 (6H, m), 1.75 (3H, dd, J = 1.2, 6.4 Hz), 3.40~4.04 (2H, m), 4.25 (1H, ddd, J = 1.7, 3.2, 7.6 Hz), 4.71~4.84 (2H, m), 5.52 (1H, ddq, J = 1.2, 6.8, 15.4 Hz), 5.88 (1H, dq, J = 6.4, 15.4 Hz), 5.99 (1H, dd, J = 1.7, 9.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.9, 9.8 Hz). Anal. Found: C, 65.42; H, 7.95. Calcd. for C₁₃H₁₈O₄: C, 65.53; H, 7.61 %.

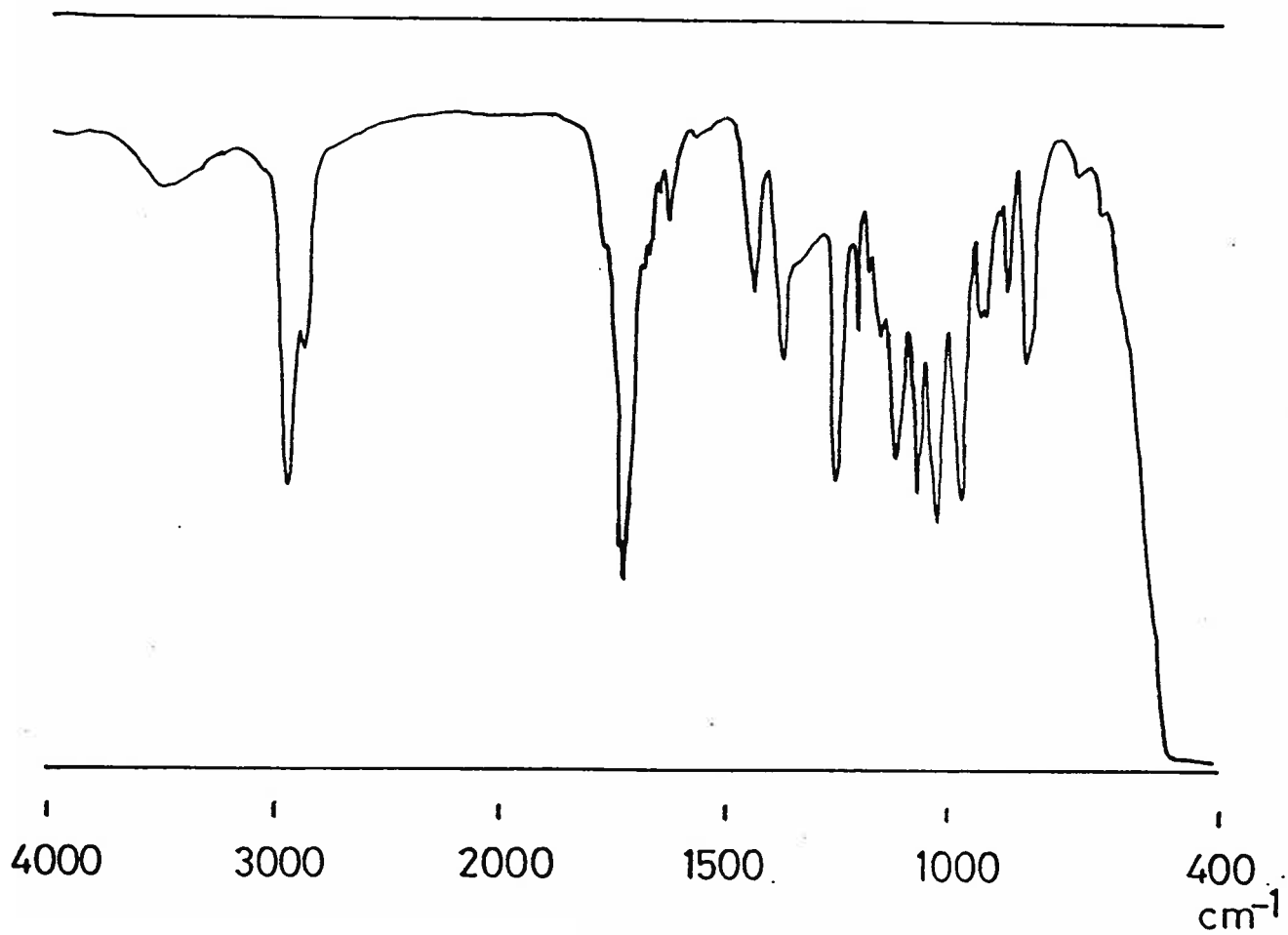
48. IR $\nu_{\max}(\text{film})\text{cm}^{-1}$: 1730, 1720, 1670, 1630, 1440, 1375, 1250, 1115, 1070, 1020, 965, 930, 910, 870, 820. ¹H-NMR(CDCI₃) δ : 1.40~1.90 (6H, m), 1.78 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.45~3.95 (2H, m), 4.08~4.38 (1H, m), 4.71~4.9

5 (2H, m), 5.57~5.96 (2H, m), 6.08 (1H, d, $J = 9.8$ Hz),
6.96 (1H, dd, $J = 5.1, 9.8$ Hz). Anal. Found: C, 65.30;
H, 7.67. Calcd. for $C_{13}H_{18}O_4$: C, 65.53; H, 7.61 %.

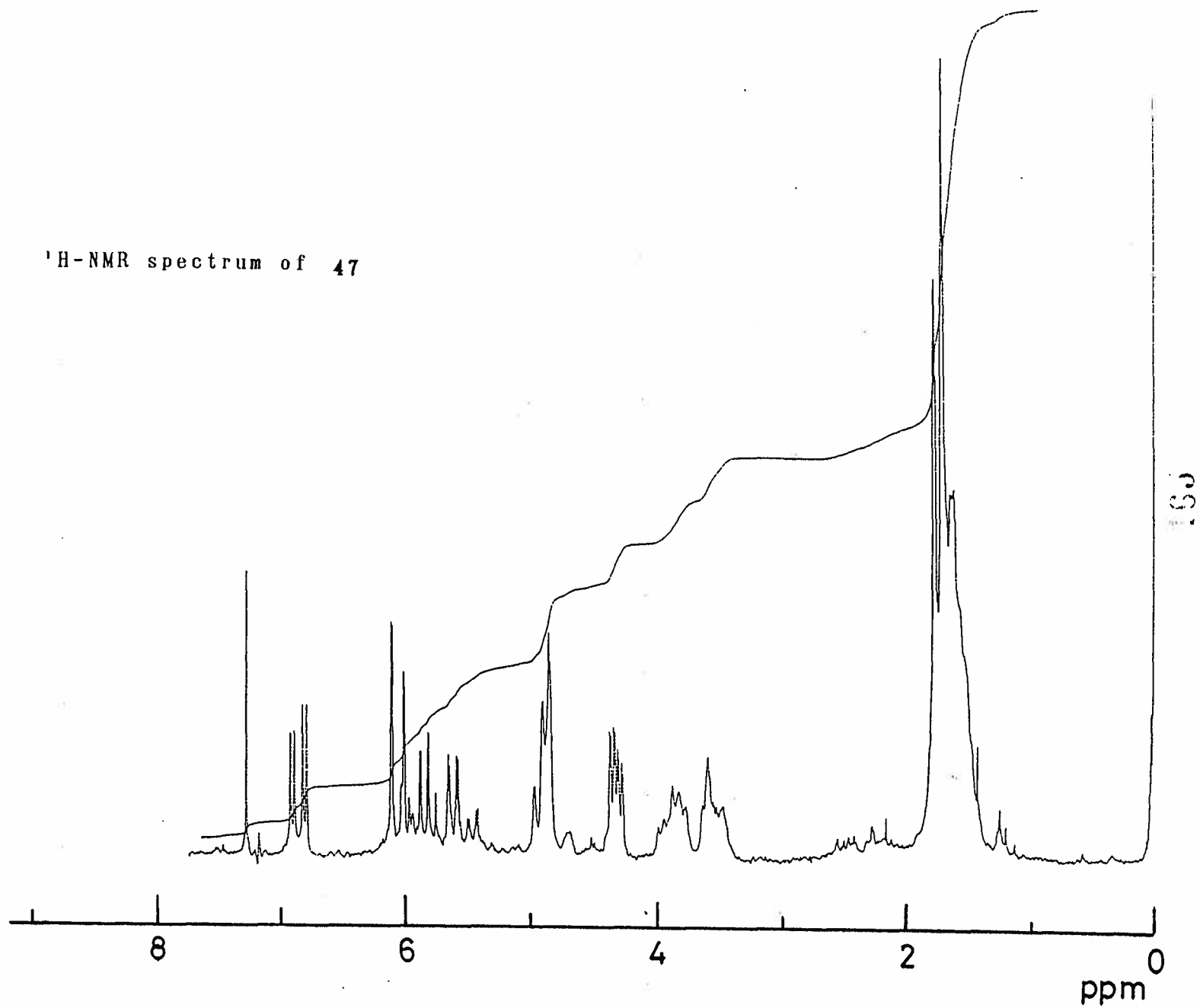
IR spectrum of 47



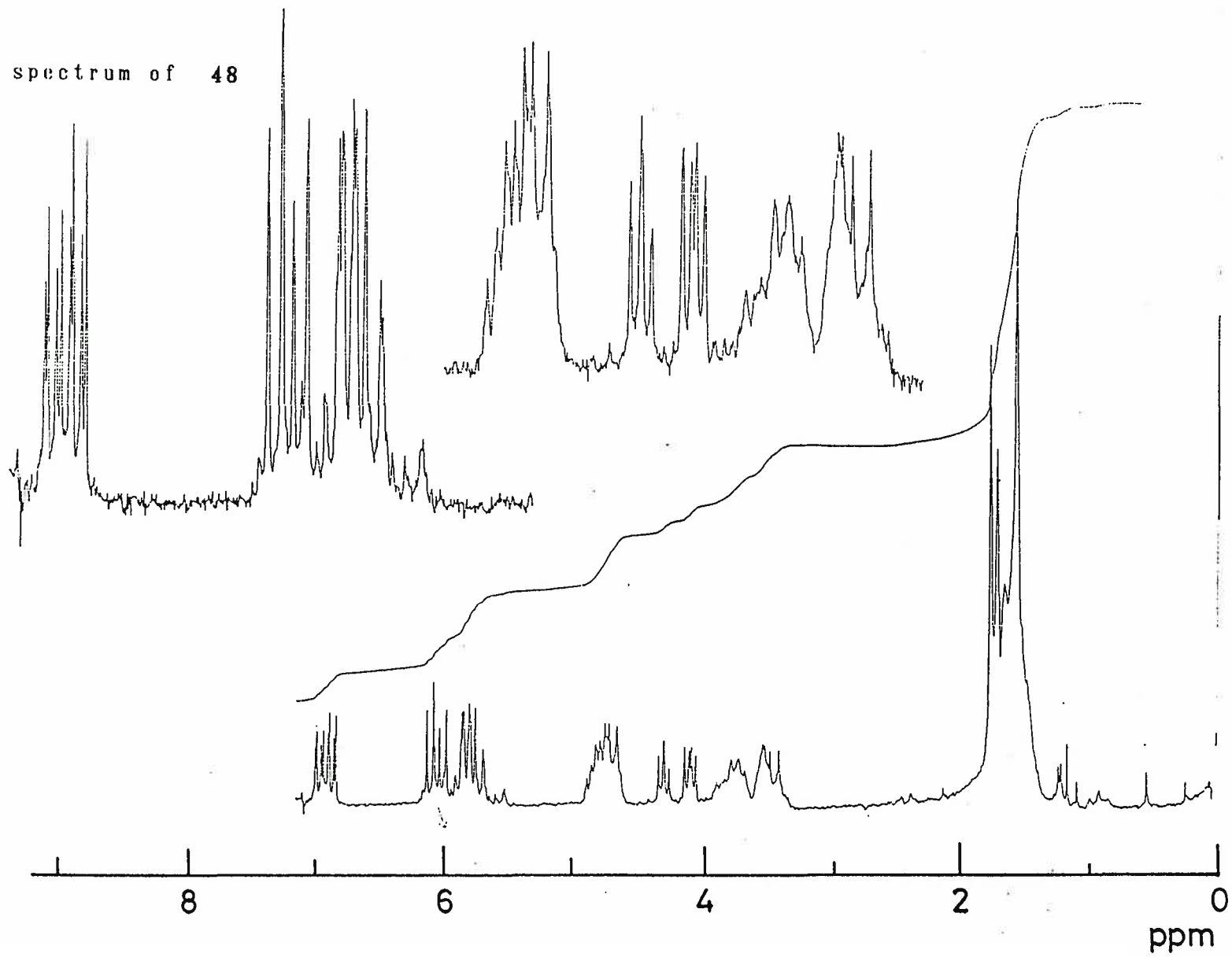
IR spectrum of 48



¹H-NMR spectrum of 47



¹H-NMR spectrum of 48



1.50

(5S,6S)-5,6-Dihydro-5-hydroxy-6-((E)-1'-propenyl)-2H-pyran-2-one (2, phomalactone). 48(1.0 g, 4.2 mmol)を含む無水メタノールに触媒量のAmberlyst-15を加え、室温で3時間攪拌した。その後反応混合液を濾過した。溶媒を留去して残渣を薄層クロマトグラフィーに供して精製し[展開溶媒:ヘキサン:エーテル(1:2)]、0.4 gの2を得た(62%)。mp 56.0~56.5 °C (Lit.⁴⁾ 56.0~57.0 °C). $[\alpha]_D^{20} +178^\circ$ (c = 0.49, EtOH)(Lit.⁴⁾ +179.3 °). IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3510, 3360, 1720, 1700, 1665, 1620, 1380, 1255, 1150, 1100, 1065, 1020, 960, 870, 820, 805. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (3H, dd, $J = 1.2, 5.8$ Hz), 2.50 (1H, br. s), 4.18 (1H, dd, $J = 3.2, 5.8$ Hz), 4.81 (1H, dd, $J = 3.2, 6.1$ Hz), 5.76 (1H, ddq, $J = 1.2, 6.1, 15.4$ Hz), 5.96 (1H, dq, $J = 5.8, 15.4$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 5.4, 9.8$ Hz). Anal. Found: C, 61.99; H, 6.39. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 62.32; H, 6.54 %.

(5R,6S)-5,6-Dihydro-5-hydroxy-6-((E)-1'-propenyl)-2H-pyran-2-one (49). 0.6 g の 47 を、前述の方法に従ってTHP エーテルを除去し、49 を 0.35g 得た (90%)。mp 76.5~77.0°C. $[\alpha]_D^{20} -68.6^\circ$ (c = 0.58, EtOH). IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3450, 2860, 1700, 1680, 1630, 1240, 1100, 1060, 1010, 970, 820. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (3H, dd, J = 1.4, 6.4 Hz), 2.80 (1H, br.s), 4.31 (1H, ddd, J = 1.7, 2.4, 8.5 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 7.3, 8.5 Hz), 5.54 (1H, ddq, J = 1.4, 7.3, 16.0 Hz), 5.92 (1H, dd, J = 1.7, 9.8 Hz), 6.00 (1H, dq, J = 6.4, 16.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 2.4, 9.8 Hz). Anal. Found: C, 62.50; H, 6.82. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 62.32; H, 6.54 %.

(5S,6S)-5-Acetoxy-5,6-dihydro-6-((E)-1'-propenyl)-2H-pyran-2-one (4). 2 (0.26g, 1.7 mmol), ピリジン (1.5 ml) を塩化メチレン (3.0 ml) に溶かし、更に無水酢酸 (1.0 ml) を加え室温で8時間攪拌した。反応混合液を50 mlの水にあげ、エーテルで数度抽出した。エーテル層を、飽和CuSO₄溶液、水、飽和NaHCO₃溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去後、残渣を薄層クロマトグラフィーに供して精製し、無色針状結晶の4を0.20 g得た(65%)。mp 54.0~54.5°C (lit.⁶⁾ 56.0 °C). [α] _D²⁰ +300° (c = 0.44, EtOH) (lit.⁶⁾ +311.8°). IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 1735, 1720, 1635, 1370, 1255, 1230, 1160, 1075, 1030, 980, 820. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (3H, dd, J = 1.2, 6.4 Hz), 2.10 (2H, s), 4.99 (1H, dd, J = 2.9, 6.8 Hz), 5.23 (1H, dd, J = 2.9, 5.4 Hz), 5.59 (1H, ddq, J = 1.2, 6.8, 15.1 Hz), 5.86 (1H, dq, J = 6.4, 15.1 Hz), 6.20 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 5.4, 9.8 Hz). Anal. Found: C, 61.17; H, 6.32. Calcd. for C₁₀H₁₂O₄: C, 61.21; H, 6.17 %.

(5R,6S)-5-Acetoxy-5,6-dihydro-6-((E)-1'-propenyl)-2H-pyran-2-one (50). 0.11 gの49を用いて前述した方法に従ってアセチル化反応を行い、無色油状の50を0.13 g得た(94%)。[α] $^{\text{D}}$ ₂₀ -175° (c = 0.53, EtOH). IR ν_{max} (film) cm^{-1} : 1740, 1680, 1640, 1380, 1235, 1030, 975, 820. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (3H, ddd, J = 0.7, 1.5, 6.4 Hz), 2.11 (3H, s), 4.89 (1H, dddq, J = 0.5, 0.7, 5.6, 6.8 Hz), 5.34 (1H, ddd, J = 1.2, 3.9, 5.6 Hz), 5.51 (1H, ddq, J = 1.5, 6.8, 15.1 Hz), 5.86 (1H, ddq, J = 1.0, 6.4, 15.1 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 1.2, 9.8 Hz), 6.78 (1H, ddd, J = 0.5, 3.9, 9.8 Hz). Anal. Found: C, 61.05; H, 6.45. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 61.21; H, 6.17 %.

(5S,6R,1'S,2'R)- and (5S,6R,1'R,2'S)-5-Acetoxy-5,6-dihydro-6-(1',2'-epoxypropyl)-2H-pyran-2-ones (3, asperlin and 51). 4 (0.10 g, 0.51 mmol) を溶かした塩化メチレン溶液 (5.0 ml) に mCPBA (0.15 g, 0.70 mmol) を加え室温で 48 時間攪拌した。反応後、溶液を活性アルミナをのせたガラスフィルターで素早く濾過し、アルミナをエーテルで数度洗浄した。洗液と溶媒を合わせ留去し、残渣を薄層クロマトグラフィーに供し、精製した [展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] 3. 収量 48 mg, 48 %, R_f : 0.45. mp 70.5~71.0 °C (lit.⁶⁾ 69.5~71.0 °C). $[\alpha]_D^{20}$ +332° (c = 0.47, EtOH) (lit.⁶⁾ +331°). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3080, 1740, 1720, 1635, 1440, 1380, 1250, 1220, 1145, 1100, 1035, 945, 870, 825. 1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.14 (3H, s), 3.01~3.20 (2H, m), 4.11 (1H, dd, J = 2.9, 7.0 Hz), 5.32 (1H, dd, J = 2.9, 5.9 Hz), 6.22 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.9, 9.8 Hz). Anal. Found: C, 56.40; H, 5.81. Calcd. for C₁₀H₁₂O₅: C, 56.60; H, 5.70 %.

51. 収量 12 mg, 12 %, R_f : 0.40. mp 63.0~63.5. $[\alpha]_D^{20}$ +211° (c = 0.35, EtOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3070, 1735, 1635, 1440, 1370, 1240, 1225, 1100, 1030, 945, 845, 820.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.15 (3H, s),
2.99~3.14 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 3.7, 4.9$ Hz),
5.51 (1H, ddd, $J = 0.5, 3.7, 5.2$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J =$
0.5, 9.8 Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 5.2, 9.8$ Hz). Anal. Found:
C, 56.85; H, 5.91. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 56.60; H,
5.70 %.

(5R,6R,1'S,2'R)- and (5R,6R,1'R,2'S)-5-Acetoxy-5,6-dihydro-6-(1',2'-epoxypropyl)-2H-pyran-2-ones (5 and 52).

120 mgの50を用いて前述した方法を用いて50をエポキシ化し、精製した。5. 収量 30 mg, 23 %, R_f : 0.45. mp 81.0~81.5°C.

$[\alpha]_D^{20}$ -185° (c = 0.50, EtOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3080, 1735, 1635, 1240, 1100, 1030, 980, 960, 950, 920, 880, 820. 1H -NMR(CDC1₃) δ : 1.35 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.13 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 2.2, 6.6 Hz), 3.05 (1H, dq, J = 2.2, 5.1 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 5.1, 6.6 Hz), 5.52 (1H, ddd, J = 1.0, 4.1, 5.1 Hz), 6.18 (1H, dd, J = 1.0, 9.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 4.1, 9.8 Hz). Anal. Found: C, 56.75; H, 6.01. Calcd. for C₁₀H₁₂O₅: C, 56.60; H, 5.70 %.

52. 収量 36 mg, 28 %. mp 82.5~83.0°C. $[\alpha]_D^{20}$ -240° (c = 0.50, EtOH). IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3075, 1740, 1720, 1635, 1395, 1375, 1350, 1240, 1105, 1030, 985, 960, 940, 915, 880, 820. 1H -NMR(CDC1₃) δ : 1.33 (3H, d, J = 5.4 Hz), 2.14 (3H, s), 2.91 (1, dd, J = 2.2, 2.9 Hz), 3.13 (1H, dq, J = 2.2, 5.4 Hz), 4.64 (1H, ddd, J = 1.0, 2.9, 4.6 Hz), 5.46 (1H, ddd, J = 1.0, 4.3, 4.6 Hz), 6.16 (1H, dd,

$J = 1.0, 10.0 \text{ Hz}$), 6.77 (1H, ddd, $J = 1.0, 4.3, 10.0 \text{ Hz}$).

Anal. Found: C, 56.18; H, 5.79. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 56.60; H, 5.70 %.

文献

- 1) A. Numata, K. Hokimoto, T. Takemura and S. Fukui, Appl. Ent. Zool., 18, 129 (1983)
- 2) K. H. Hollenbeak and M. E. Kuehne, Tetrahedron, 30, 2307 (1974)
- 3) I. Yamamoto, H. Suide, T. Hemmi and T. Yamano, J. Takeda Res Lab., 29, 1 (1970)
- 4) R. H. Evans, Jr., G. A. Ellestad and M. P. Kunstmann, Tetrahedron Lett., 22, 1791 (1961)
- 5) K. Fukuma, Y. Katsube, A. Noda, T. Hamasaki and A. Hatsuda, Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 3175 (1978)
- 6) S. Mizuba, K. Lee and J. Jiu, Can. J. Microbiol., 21, 1781 (1975)
- 7) S. D. Mills and W. B. Turner, J. Chem. Soc., 2242 (1967)
- 8) J. F. Grove, J. Chem. Soc. Perkin I, 1985, 865
- 9) Gerard C. Hokanson and James C. French, J. Org. Chem., 50, 462 (1985)
- 10) Y. Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. V. Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James and K. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc., 103, 6773 (1981)

- 11) H. Achenbach and G. Wittmann, Tetrahedron Lett., 3259 (1970)
- 12) K. Jewers, J. B. Davis, J. Dougan, A. H. Manchanda, G. Blunden, Aye Kyi and S. Wetchapinan, Phytochemistry, 11, 2025 (1972)
- 13) Jerry L. McLaughlin, Tetrahedron Lett., 26, 955 (1985)
- 14) T. W. Sam, Tetrahedron Lett., 28, 2541 (1987)
- 15) T. Sunil K., B. Dipnkar, D. Tulika, G. Shyamarosed and T. Bani, Indian. J. Chem. Sect. B, 24B, 29 (1985)
- 16) S. Yamagiwa, H. Sato, N. Hoshi, H. Kosugi and H. Uda, J. C. S., Perkin I, 570 (1977)
- 17) K. Torssell and R. P. Tyagi, Acta Chemica Scandinavia, B31, 297 (1977)
- 18) S. Lesage and A. S. Perlin, Can. J. Chem., 56, 2889 (1978)
- 19) H. Hiraoka, K. Fukuma, N. Ikeda and H. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 2777 (1984)
- 20) S. Valverde, B. Herradon, R. M. Rabanal and M. Martin-Lomas Can. J. Chem., 65, 339 (1987)
- 21) S. Takano, E. Goto, M. Hirama and K. Ogasawara, Heterocycles, 16, 381 (1981)
- 22) T. Sugiyama, H. Sugawara, M. Watanabe and K. Yamashita, Agric. Biol. Chem., 48, 1841 (1984)

- 23) C. F. Hobbs and W. S. Knowles, J. Org. Chem., 46, 4422 (1981)
(この中では、低光学純度の29の比旋光度の値から、計算
のよって29の光学純度100% の場合の比旋光度の値を出し
ている)
- 24) 村山哲也、杉山長美、山下恭平天然有機化合物討論会講
演要旨集, 331P
- 25) T. Murayama, T. Suguyama and K. Yamashita, Agric. Biol.
Chem., 50, 2347 (1986)
- 26) T. Murayama, T. Sugiyama and K. Yamashita, Agric. Biol.
Chem., 50, 1923 (1986)
- 27) T. Murayama, T. Sugiyama and K. Yamashita, Agric. Biol.
Chem., 51, 2055 (1987).
- 28) G. Snatzke, Angew. Chem. Internat. Edit., 7, 14 (1968)
- 29) 大畠幸一郎、有機合成化学協会誌、40, 1171 (1982)
- 30) M. Suzuki, T. Sugiyama, M. Watanabe, T. Murayama and
K. Yamashita, Agric. Biol. Chem., 51, 1121 (1987)
- 31) M. Suzuki, T. Sugiyama, M. Watanabe, T. Murayama and
K. Yamashita, Agric. Biol. Chem., 51, 2161 (1987)
- 32) S. M. Kupchan, D. C. Fesseler, M. A. Eakin and T. J.
Giacobbe, Science, 168, 376 (1970)

謝 辞

本研究を進めるにあたり、終始御懇切なる御指導を賜わりました東北大学農学部農芸化学科農薬化学研究室の山下恭平教授及び杉山長美博士に深く感謝致します。また、有益なる御助言を頂きました折谷隆之助教授、田中陽光博士をはじめとする農薬化学研究室の院生、学生の皆様に感謝致します。そして、NMRスペクトルを測定して頂きました山田てい子技官、鈴木千枝子氏、杉山裕子氏に、また、元素分析及びマススペクトルの測定をして頂きました理学部附属化学機器分析センターの皆様々に感謝致します。

CDスペクトルの測定をして頂きました食品分析学研究室の西田芳弘博士に感謝致します。

生物活性試験を行なって頂きました三菱化成工業株式会社の相沢宏保博士に感謝致します。