薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (8) 839-847 (1984)

α -Alkylidene- γ -butyrolactone 類の合成

糸川秀治,* 大島俊幸, 松本 一, 三橋 進
東京薬科大学

Synthesis of α -Alkylidene- γ -butyrolactones

HIDEJI ITOKAWA,* TOSHIYUKI OSHIMA, HAJIME MATSUMOTO,
and SUSUMU MIHASHI

Tokyo College of Pharmacy, 1432-1, Horinouchi,
Hachioji-shi, Tokyo, 192-03, Japan

(Received December 14, 1983)

The stereoselective synthesis of several α -alkylidene- γ -butyrolactones from oxetanes obtained by photoaddition of aldehydes to furan is described. (*E*)-, and (*Z*)- selectivity was demonstrated at the elimination reaction of the final stage.

Keywords— α -alkylidene- γ -butyrolactone; γ -butyrolactone; elimination; solvent effect; α,β -unsaturated lactone

緒 言

近年, 多くの合成法が開発された α -alkylidene- γ -butyrolactone (以下 ABL と略す) 類は,¹⁾ その構造より, aldol 縮合の立体制御のモデルとして用いられてきた。²⁾ また, Chart 1 に示したように, クスノキ科 (Lauraceae) の植物より抗菌活性を示す ABL 誘導体である litsenolide 類 (*Litsea japonica*),^{3a)} obtusilactone 類 (*Lindera obtusiloba*),^{3b)} (*Phytophthora cinnamomi* に感染された *Persea* 属植物),^{3c)} maubanolide 類 (*Clinostemora maubana*)^{3d)} などが単離されており, 全合成の標的物質としても興味をもたれている。⁴⁾ また, Howie らは, 数種の ABL 類の合成を行い, 抗腫瘍活性の検定を行っている。⁵⁾

我々は独自の方法で (*Z*)-体と (*E*)-体の ABL 類を合成し, 各種の腫瘍について活性を調べたので報告する。

Chart 1

Chart 2

結 果 と 考 察

ABL 類の合成ルートとしては, Chart 1 に示すように, [A]: aldol 体の脱離による方法. [B]: α,β -不飽和カルボン酸誘導体の閉環反応 (ヨードラクトン化反応) による方法の 2 種が多く行われてきた.^{1,2,4,5)}

[A] の方法を用いる際には, Chart 2 に示したように, aldol 体の脱離基の相対配置とその脱離機構とを組み合わせることで, 側鎖の配置を制御することが可能である.

我々は ABL の前駆体として *threo* の aldol [D]⁹⁾ を, またその原料としては, furan と aldehyde 類の光付加反応によって得られる oxetane 化合物 (Ia—e)⁹⁾ を選んだ. Paterno-Büchi 反応で作られる Ia—e は, *threo* である [D] 型の aldol に導くための良い原料になると考えられる.

まず, その出発物質であるが, 桜井らの方法^{9b)}に準じ, furan と各 aldehyde 類との光付加反応により, 対応する各 oxetane 化合物 (Ia—e) を高収率で得た. 化合物 Ia をベンゼン中接触還元すると, 対応するジヒドロ体が得られたが, これは不安定でメタノール中で直ちに開環して IIa になった. したがって化合物 Ib—e をそれぞれメタノール中接触還元して, 一段階で対応する IIb—e へと変換した.

化合物 IIa および IIb をそれぞれアセテート (IIIa, b) としたのち, Grieco らの方法¹⁰⁾により, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を触媒にして, *m*-クロロ過安息香酸 (以下 *m*-CPBA と略す) で酸化し, 目的とする aldol-acetate IVa, b へと誘導した. IVa, b を 140°C に加熱すると容易に *cis* 脱離がおり, (*E*)-ABL (VIIa, b) が生成した (Chart 5).

次に (*Z*)-体の生成であるが, このためには *trans* 脱離を行わなければならない. IVa, b の脱離反応を種々の酸ならびに塩基を触媒に用いて検討した結果を Table I にまとめた. しかし示したように, (*Z*)-ABL (VIIIa または VIIIb) は DBU を ether 中働かせたときにわずかに生成するのみで, その他の条件では生成しなかった.

Chart 3

a: $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, b: $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, c: $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_{11}$, d: $\text{R}=\text{C}_9\text{H}_{19}$, e: $\text{R}=\text{C}_{13}\text{H}_{27}$

Chart 4

a: $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, b: $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$

Chart 5

TABLE I. Elimination of IVa and IVb in Acid or Base Catalysis

Compound	Reaction condition			Result
IVa	Glacial acetic acid	rt		N ^{e)}
	<i>p</i> -TsOH ^{a)} -AcOH	50—60°C	20 min	N
	<i>p</i> -TsOH-benzene	Reflux	2.5 h	A ^{d)}
	BF ₃ ·OEt ₂ -CH ₂ Cl ₂	Reflux	3.5 h	A
	Pyridine	Reflux	3.5 h	N
	Et ₃ N-benzene	Reflux		N
	Et ₃ N-pyridine	100°C		N
	<i>tert</i> -Butylamine-pyridine	rt	24 h	B ^{e)}
	DBU ^{b)} -Et ₂ O	0°C	0.5 h	B
IVb	BF ₃ ·OEt ₂ -CH ₂ Cl ₂	rt		N
	<i>p</i> -TsOH-CaCl ₂ -benzene	Reflux	3 h	N
	Et ₃ N-benzene	rt	24 h	N
	Et ₃ N-pyridine	rt	24 h	N
	<i>tert</i> -Butylamine-benzene	rt	24 h	N
	<i>tert</i> -Butylamine-pyridine	rt	24 h	N
	DBU-Et ₂ O	0°C	15 min	C ^{f)}

a) *p*-Toluenesulfonic acid, b) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene, c) starting material was recovered, d) VIIa was formed partly, e) only VIIa was formed, f) VIIIb and VIIIb were formed.
rt: room temperature.

これは、脱離反応が協奏的な *E2* 機構で進行するのではなくて、酸条件下では *E1* 機構を、塩基触媒下では *E1CB* 機構をとり、立体的により安定な (*E*) 体が生成するためであると考えられる。そこでアセチル基に比べより容易に脱離できるメタンスルホニル基 (以下メシル基と略す) について検討した。常法により IIb—e をメシル化し、さらに酸化してメシル-aldol 体 (VIb—e) を得た。VIb—e を ether 中、0°C で DBU と反応させると、それぞれ (*Z*)-ABL (VIIIb—e) と (*E*)-ABL (VIIb—e) の両者が得られた。VIIb と VIIIb の構造については、Ohga らが報告している VIIIf と VIIIIf の ¹H-NMR のデータ¹¹⁾とよく対応している。すなわち、VIIIIf では二重結合上のプロトンは δ 6.36 ppm に現われるのに対して、VIIIf では δ 6.81 ppm と、カルボニル基の異方性のため、低磁場シフトしている。他方、VIIb でも同様に δ 6.74 ppm と VIIIb のその δ 6.18 ppm に比べて低磁場シフトしている。

この反応においても、(*Z*)-ABL と (*E*)-ABL の両者が生成しており、メシル基の脱離反応においても *E1CB* 機構が関与していることが明らかである。

そこで、(*Z*)-体の生成比を増加させるため、溶媒および VIe の濃度の検討をした。Ether に比べ aprotic で、

Chart 6

TABLE II. Elimination of IVb—e in Several Solvents

Compound	Solvent	(Z) : (E) ratio	Yield (%)
IVb	Ether	41 : 59	73
	<i>n</i> -Hexane ^{a)}	58 : 42	38
	CH ₂ Cl ₂	33 : 67	58
IVc	Ether	28 : 72	64
	<i>n</i> -Hexane ^{a)}	52 : 48	91
	CH ₂ Cl ₂	44 : 56	86
IVd	Ether	11 : 89	98
	<i>n</i> -Hexane	38 : 62	71
	CH ₂ Cl ₂	36 : 64	53
IVe	Ether	—	—
	<i>n</i> -Hexane	26 : 74	83
	CH ₂ Cl ₂	40 : 60	80
	Benzene	17 : 83	84
	<i>n</i> -Pentane	32 : 68	73
	CCl ₄	16 : 84	87
	CHCl ₃	27 : 73	84

^{a)} Refluxed condition.

carbanion の安定化がおこりにくい *n*-hexane を溶媒として用いた場合には, ether を用いた場合よりも (Z)-体の生成比が高くなったが, アルキル側鎖が延長されるに従ってそれが低下する傾向がみられた. それに対し, CH₂Cl₂ を用いた場合には, アルキル側鎖の長さにはほとんど影響されることなく, ほぼ一定の比で (Z)-体が生成した (Table II). また, 溶媒として CH₂Cl₂ を用いた場合の VIe の濃度による (Z)-体の生成比を Table III に示した. 0.05 M では若干 (Z)-体の収率が低下したが, 0.2 M 以下の濃度では, ほぼ一定の生成比であり, 濃度による生成

TABLE III. Concentration of VIe in CH₂Cl₂

Concentration (M)	(Z) : (E) ratio	Yield (%)
0.01	38 : 62	84
0.05	38 : 62	83
0.1	39 : 61	84
0.2	39 : 61	88
0.5	45 : 55	75

TABLE IV. Antitumor Activity

Sarcoma 180A						
Sample	Dose (mg/kg)	BWC	PCV/TV	GR (%)	Judge	
VIIa	100	+1.3	0.31	98.6	—	
VIIb	100	−0.9	0.33	81.1	—	
VIIIb	100	−0.7	0.35	106.1	—	
VIIc	100	+2.7	0.39	110.5	—	
VIIIc	100	+3.5	0.37	100.0	—	
VIIId	100	+3.8	0.36	101.0	—	
VIIIId	100	+5.0	0.38	94.0	—	
VIIe	100	+2.6	0.29	97.8	—	
VIIIe	100	+1.9	0.35	81.3	—	
Sample	Dose (mg/kg)	Ehrlich		L-1210		Judge
		R ^{a)}	D ^{b)}	R	D	
VIIb	2.5	97.7	13.0	104.6	7.67	—
VIIIb	2.5	110.5	14.5	95.5	7.00	—
VIIc	2.5	95.5	12.7	100.0	7.33	—
VIIIc	2.5	100.0	13.3	100.0	7.33	—
VIIId	1					96.2 10.00
	5					6.3 7.00
VIIIId	1					88.9 9.33
	5					95.2 10.00
VIIe	1					95.2 10.00
	5					104.8 11.00
VIIIe	1					92.1 9.67
	5					98.1 10.30

^{a)} Survivor ratio, ^{b)} survivor time (d).

比の変化はないことがわかった。

以上述べたように、原料として furan と aldehyde 類との光付加反応によって得られる oxetane 化合物 (Ia—e) を利用する合成ルートで ABL 類の選択的合成が達成されたので、各々の生成物について、Sarcoma 180A, L-1210, Ehrlich, P-388 の各腫瘍を用い、^{6,7)} 抗腫瘍活性の検定を行った。

その結果、どの化合物にも活性が認められず、アルキル側鎖の長さおよび配置だけでその活性が発現するものではないことが明らかになった。したがって、抗腫瘍活性の活性部位は α -alkylidene- γ -butyrolactone 部だけにあるのではなくて、 β 位、 γ 位の置換基によるものと予想されるため、今後、これらの点についても検討を行いたい。

実 験 の 部

融点は Yanaco MP-3 を用い、すべて未補正である。UV スペクトルは Shimadzu UV-210 および Hitachi 557 を用い、EtOH 溶液にて測定した。IR スペクトルは、Hitachi EPI-G3 および JASCO IRA-1 を用いて測定した。Mass スペクトルは、Hitachi RMU-7L を用いて測定した。¹H-NMR スペクトルは Varian S-60T および JEOL JNM-PS-100 を用い、CDCl₃ 溶液にて測定した。GLC は Yanaco G-80 を用い、固定相は 10%-PEG-20M, 1.5 m×4 mm i.d. のガラスカラムを用い、移動相は N₂ (25 ml/min) で FID を検出器として測定した。光照射装置は光源に 100 W 高圧水銀灯 (ウシオ UM-102 および SEN HL-100) を用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは (以下 LC と略す)、固定相として、Merck Kieselgel 60 (70—230 mesh) を用いた。高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC と略す) は、草野科学、300 mm×22 mm I.D. カラムを用い、固定相としてワコー 50 μ 破砕状シリカゲルを使用した。

化合物 Ia—e の Methanol 中での接触還元 Ia—e を 1—6 g とり、約 30 倍量の methanol に溶解し、約 1/15 量の Pd-C を加え、室温、一気圧で接触還元を行った。反応終了後、触媒を濾過により除き、溶媒を留去し、HPLC にて分離精製した。生成した IIa—e はすべて anomer 混合物であった。物理恒数はすべて *trans* 体の値であり、収率は anomer 混合物として求めた。

IIa (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Hydroxybenzyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 95%, 無色針状晶。mp 49°C. MS *m/z* (%): 208 (M⁺, 0.7), 176 (4), 148 (14), 120 (100), 107 (50), 79 (43), 71 (45). UV $\lambda_{\max}$ nm: 215, 252, 258, 264. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 3060, 3010, 2920, 1620, 1450, 1100. ¹H-NMR δ : 1.64 (2H, m), 2.48 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.84 (2H, m), 4.38 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 5.12 (1H, d, *J*=2 Hz), 7.32 (5H, br s). Anal. Calcd C₁₂H₁₆O₃: C, 69.21; H, 7.74. Found: C, 69.02; H, 7.50.

IIb (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Hydroxypropyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 87%, 無色油状物質。MS *m/z* (%): 160 (M⁺, 0.5), 131 (11), 129 (8), 99 (13), 71 (100). IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3400, 2930, 1455, 1380, 1195, 1105, 1060, 1025, 975, 935. ¹H-NMR δ : 0.90 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 1.33—1.77 (3H, m), 1.88—2.28 (2H, m), 2.43 (1H, br s), 3.60 (4H, m+s), 3.88 (2H, m), 4.92 (1H, d, *J*=2 Hz). Anal. Calcd C₈H₁₆O₃: C, 59.98; H, 10.07. Found: C, 60.24; H, 10.36.

IIc (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Hydroxyhexyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 87%, 無色油状物質。MS *m/z* (%): 202 (M⁺, 2), 171 (19), 131 (72), 99 (100), 71 (72), 69 (54), 55 (46). IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3400, 2925, 1470, 1380, 1190, 1105, 1050, 935. ¹H-NMR δ : 0.90 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 1.17—1.67 (9H, m), 1.84—2.30 (2H, m), 1.86 (1H, br s), 3.34 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.88 (2H, m), 4.99 (1H, d, *J*=2). Anal. Calcd C₁₁H₂₂O₃: C, 65.31; H, 10.96. Found: C, 65.53; H, 11.03.

IId (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Hydroxydecyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 90%, 無色油状物質。MS *m/z* (%): 228 (2), 208 (7), 131 (15), 109 (67), 99 (30), 81 (37), 71 (83), 70 (100), 57 (59). IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3400, 2920, 2845, 1460, 1375, 1105, 1045, 930. ¹H-NMR δ : 0.88 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.27 (16H, br s), 2.07 (3H, br s+m), 3.35 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.87 (2H, m), 5.00 (1H, d, *J*=2 Hz). Anal. Calcd C₁₅H₃₀O₃: C, 69.72; H, 11.70. Found: C, 66.90; H, 11.84.

IIe (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Hydroxytetradecyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 86%, 無色無定形。MS *m/z* (%): 264 (18), 228 (6), 168 (10), 109 (100), 97 (39), 83 (57), 81 (49), 69 (43), 55 (43). IR $\nu_{\max}^{\text{chloroform}}$ cm⁻¹: 3400, 2920, 2845, 1465, 1375, 1100, 1040, 925. ¹H-NMR δ : 0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.28 (22H, br s), 1.98 (1H, br s), 1.86—2.20 (3H, m), 3.34 (4H, s+m), 3.78—3.94 (2H, m), 4.97 (1H, d, *J*=2 Hz). Anal. Calcd C₁₉H₃₈O₃: C, 72.56; H, 12.18. Found: C, 72.27; H, 11.97.

化合物 IIa, b のアセチル化 Anomer 混合物の IIa (844 mg) [IIb (300 mg)] をピリジン 2 ml (1 ml) に溶かし、無水酢酸 5 ml (2 ml) を加え、50°C で 5 時間 (1 時間) アセチル化した。反応終了後、氷水にあげ CHCl_3 で抽出した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去し、LC にて生成物を単離した。収量 IIIa: 971 mg, 収率 96%, IIIb, 369 mg, 97%。

IIIa (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Acetoxybenzyl)-2-methoxytetrahydrofuran—無色油状物質。MS m/z (%): 250 (M^+ , 1.6), 219 (5), 190 (46), 159 (52), 130 (100), 120 (87), 107 (44), 91 (62), 77 (39). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2920, 1720, 1600, 1450, 1240, 1110. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.60 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.74 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.92 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 5.54 (1H, d, $J=10$ Hz), 7.30 (5H, m). Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 67.18; H, 7.25. Found: C, 66.94; H, 7.20.

IIIb (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Acetoxypropyl)-2-methoxytetrahydrofuran—無色油状物質。MS m/z (%): 171 (9), 158 (11), 142 (33), 113 (75), 111 (100), 100 (70). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2960, 1740, 1460, 1375, 1245, 1105, 1060, 1025, 960, 935. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.90 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.64 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.22 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.84 (1H, d, $J=2$ Hz), 4.86 (1H, m). Anal. Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 59.39; H, 8.97. Found: C, 59.10; H, 9.01.

化合物 IIIa, b の酸化反応 IIIa (345 mg) [IIIb (369 mg)] と *m*-CPBA 350 mg を CH_2Cl_2 (8 ml) に溶かし、窒素雰囲気下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 0.05 ml (1 ml) を 1 時間かけて滴下し、室温で 20 時間 (3 時間) 攪拌した。反応終了後、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ を入れ、ether を加えて転層させたのち、sat. NaHCO_3 soln., sat. NaCl soln. で数次洗浄した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去し、LC で単離し、IVa 200 mg (IVb 211 mg) を得た。収率 62%。

IVa (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Acetoxybenzyl)-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色立方晶, mp 117–118.5°C. MS m/z (%): 234 (M^+ , 5), 191 (100), 174 (7), 164 (10), 146 (13), 128 (13), 107 (66), 105 (69), 86 (82). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{chloroform}}$ cm^{-1} : 3000, 1770, 1740, 1378, 1215, 1168, 1030. $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.16 (5H, s+m), 3.14 (1H, dt, $J=6, 9$ Hz), 4.00 (2H, m), 6.12 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.26 (5H, m). Anal. Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 66.66; H, 6.02. Found: C, 66.51; H, 6.06.

IVb (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Acetoxypropyl)-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色油状物質。MS m/z (%): 186 (M^+ , 1.4), 157 (12), 143 (38), 126 (98), 115 (48), 86 (100). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2980, 1765, 1735, 1460, 1375, 1165, 1110, 1015, 955. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.94 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.80 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.30 (2H, m), 2.90 (1H, dt, $J=5, 7$ Hz), 4.20 (2H, m), 5.10 (1H, dt, $J=5, 7$ Hz). Anal. Calcd $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 58.05; H, 7.58. Found: C, 57.92; H, 7.60.

熱脱離反応 IVa (116 mg) [IVb (50 mg)] を油浴中、240°C で 15 分間加熱した。冷後 ether に溶かし、sat. NaHCO_3 , sat. NaCl で順次洗浄し、有機層を乾燥後、溶媒を留去し、LC で分離精製し、VIIa 48 mg [VIIb 9 mg, 30 mg を回収] 得た。収率 56% (69%)。

VIIa (*E*)-3-Benzylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色針状晶, mp 118.5–119°C. MS m/z (%): 174 (100), 146 (14), 129 (40), 116 (71), 115 (65). UV λ_{max} nm (ϵ): 218 (12900), 283 (22400). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{chloroform}}$ cm^{-1} : 3000, 2920, 1750, 1655, 1500, 1455, 1392, 1365, 1188, 1060, 1035, 972, 940. $^1\text{H-NMR}$ δ : 3.22 (2H, dt, $J=3, 7$ Hz), 4.40 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.40 (5H, s), 7.54 (1H, t, $J=3$ Hz). Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 75.84; H, 5.79. Found: C, 75.63; H, 5.75.

VIIb (*E*)-3-Propylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色油状物質。MS m/z (%): 126 (100), 98 (3), 81 (25), 67 (83). UV λ_{max} nm (ϵ): 222 (11400). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2960, 1755, 1680, 1215, 1040, 1010. $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.10 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.20 (2H, m), 2.88 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J=8$ Hz), 6.74 (1H, tt, $J=3, 7$ Hz). Anal. Calcd $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 66.64; H, 7.99. Found: C, 66.40; H, 8.08.

酸ならびに塩基触媒による脱離反応 a) *p*-Toluenesulfonic Acid による脱離—IVa 50 mg を benzene 20 ml に溶解し、*p*-toluenesulfonic acid 41 mg を加え、2.5 時間還流した。反応後 LC にて分離精製し、VIIa 5 mg を得、IVa 38 mg を回収した。

b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ による脱離反応—IVa 50 mg を CH_2Cl_2 20 ml に溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 0.1 ml を加え、3.5 時間還流した。反応後 LC にて分離精製し、VIIa 7 mg を得、IVa 39 mg を回収した。

c) *tert*-Butylamine-Pyridine による脱離反応—IVa 63 mg を pyridine 5 ml に溶解し、*tert*-butylamine 2 ml を加え、室温で 24 時間反応させた。反応後、LC にて分離精製し、VIIa 34 mg を得た。

d) DBU による脱離反応—i. IVa 50 mg を ether 5 ml に溶解し、氷冷下 DBU を 0.1 ml 加え、30 分間攪拌した。反応後、有機層を sat. NaCl で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、LC にて分離精製し、VIIa 36 mg を

得た。

ii. IVb 459 mg を ether 20 ml に溶解し、氷冷下 DBU を 0.8 ml 加え、15 分間攪拌した。有機層を sat. NaCl で洗浄後乾燥し、溶媒を留去して、LC にて分離精製し、VIIb 194 mg, VIIIb 11 mg を得。IVb 112 mg を回収した。

VIIIb (Z)-3-Propylidene-dihydro-2(3H)-furanone—無色油状物質。MS m/z (%): 126 (M^+ , 100), 97 (7), 81 (33), 67 (23)。UV $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 224 (10200)。IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2960, 1755, 1675, 1450, 1380, 1215, 1115, 1035。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.04 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.70 (2H, m), 2.88 (2H, m), 4.28 (2H, t, $J=8$ Hz), 6.18 (1H, tt, $J=2, 8$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 66.64; H, 7.99。Found: C, 66.35; H, 8.26。

I Ib—e のメシル化 I Ib—e 1—11 g を約 20 倍量の CH_2Cl_2 に溶解し、約同量の triethylamine を加え、窒素雰囲気下等モルの mesyl chloride を氷冷下で攪拌しながら徐々に滴下した。滴下後 15 分間反応させた。終了後 ether を加え希釈した後、氷水に入れ、有機層をさらに 10% HCl, sat. NaHCO_3 , sat. NaCl で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、HPLC にて分離精製した。生成物は不安定で MS スペクトルの測定はできなかった。

Vb (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxypropyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 94%, 無色油状物質。IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2930, 1460, 1340, 1180, 1105, 1055, 970, 915。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.02 (3H, t, $J=8$ Hz), 1.48—2.22 (4H, m), 2.48 (1H, dq, $J=2, 7$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.87 (2H, m), 4.68 (1H, dt, $J=6, 7$ Hz), 4.94 (1H, d, $J=2$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 45.36; H, 7.61; S, 13.46。Found: C, 45.63; H, 7.72; S, 13.30。

Vc (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxyhexyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 93%, 無色油状物質。IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2930, 1490, 1350, 1180, 1105, 1050, 970, 915。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.89 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.18—1.54 (6H, m), 1.58—2.22 (4H, m), 2.49 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.88 (2H, m), 4.78 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=2$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$: C, 51.41; H, 8.63; S, 11.44。Found: C, 51.56; H, 8.78; S, 11.31。

Vd (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxydecyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 91%, 無色油状物質。IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2920, 2845, 1460, 1355, 1180, 1105, 1055, 970, 910。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.88 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.27 (14H, br s), 1.56—2.20 (4H, m), 2.49 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.88 (2H, m), 4.79 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=7$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}$: C, 57.11; H, 9.59; S, 9.53。Found: C, 57.01; H, 9.63; S, 9.54。

Ve (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxytetradecyl)-2-methoxytetrahydrofuran—収率 95%, 無色針状晶, mp 31—32°C。IR $\nu_{\max}^{\text{chloroform}}$ cm^{-1} : 2920, 2845, 1460, 1325, 1170, 1095, 1040, 965, 910。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.88 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.28 (24H, br s), 3.03 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.76 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J=2$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{S}$: C, 61.19; H, 10.27; S, 8.17。Found: C, 61.39; H, 10.17; S, 8.05。

Lactone Mesylate への酸化反応 Vb—e (4—13 g) と m-CPBA (1.5 当量) を約 15 倍量の CH_2Cl_2 に溶解し、窒素雰囲気下一当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を順次滴下し、4 時間攪拌した。反応終了後、ether で希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, sat. NaHCO_3 , sat. NaCl で順次洗浄し、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去し、HPLC で分離精製した。

VIb (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxypropyl)-dihydro-2(3H)-furanone—収率 66%, 無色油状物質。MS m/z (%): 193 (1), 156 (10), 139 (9), 126 (59), 115 (18), 97 (20), 86 (39), 67 (100)。IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2965, 1765, 1460, 1345, 1175, 1025, 930, 780。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 1.04 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.88 (2H, m), 2.12—2.48 (2H, m), 2.98—3.26 (1H, m), 3.08 (3H, s), 4.10—4.50 (2H, m), 4.88 (1H, dt, $J=4.5, 7.5$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$: C, 42.43; H, 6.35; S, 14.43。Found: C, 43.51; H, 6.46; S, 14.24。

VIc (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxyhexyl)-dihydro-2(3H)-furanone—収率 73%, 無色油状物質。MS m/z (%): 168 (12), 156 (17), 152 (25), 139 (16), 125 (37), 115 (17), 109 (44), 99 (71), 86 (100), 81 (47), 67 (25)。IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2920, 1770, 1460, 1360, 1180, 1025, 910。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.90 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.20—1.52 (6H, m), 1.70—1.92 (2H, m), 2.40 (2H, m), 3.07 (4H, s+m), 4.30 (2H, m), 4.96 (1H, dt, $J=4.6$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$: C, 49.98; H, 7.63; S, 12.13。Found: C, 49.87; H, 7.62; S, 12.05。

VId (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxydecyl)-dihydro-2(3H)-furanone—収率 68%, 無色油状物質。MS m/z (%): 224 (5), 139 (5), 125 (23), 115 (21), 99 (52), 86 (100), 55 (39)。IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2920, 2845, 1770, 1460, 1355, 1180, 1025, 915。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.88 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.27 (14H, br s), 1.82 (2H, m), 2.41 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.16 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.97 (1H, dt, $J=4, 7$ Hz)。Anal. Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$: C, 56.22; H, 8.81; S, 10.01。Found: C, 56.04; H, 8.86; S, 10.05。

VIe (3*RS*, 1'*RS*)-3-(1'-Methanesulfonyloxytetradecyl)-dihydro-2(3H)-furanone—収率 68%, 無色立方晶, mp 35—38°C。MS m/z (%): 280 (6), 164 (2), 141 (3), 125 (11), 113 (16), 97 (55), 86 (100), 69 (16)。IR $\nu_{\max}^{\text{chloroform}}$

cm^{-1} : 2920, 2845, 1765, 1450, 1330, 1170, 1015, 905. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.27 (22H, br s), 1.66–1.91 (2H, m), 2.19–2.50 (2H, m), 2.96–3.24 (1H, m), 3.08 (3H, s), 4.15–4.43 (2H, m), 4.94 (1H, dt, $J=4, 7$ Hz). *Anal.* Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$: C, 60.61; H, 9.64; S, 8.51. Found: C, 60.73; H, 9.75; S, 8.27.

ABL の合成 VIb–e を各溶媒 5 ml に溶かし、氷冷下 DBU を滴下し、30 分間反応させた。終了後 ether を加え、sat. NaCl で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥したのち、溶媒を留去し、HPLC で分離精製した。詳細を Table V に記した。

TABLE V. Elimination of IVb–e in Several Solvents

Compound	Solvent	Sample (g)	DBU (ml)	(Z) : (E) ratio	Total (g)	Yield (%)	Moving phase
IVb	Ether	5.3	8.0	41 : 59	2.2	73	2 : 3
	<i>n</i> -Hexane ^{a)}	0.107	0.5	58 : 42	0.023	38	
	CH_2Cl_2	0.107	0.5	33 : 67	0.035	58	
IVc	Ether	6.9	8.5	28 : 72	2.8	64	9 : 1
	<i>n</i> -Hexane ^{a)}	0.103	0.5	52 : 48	0.058	91	
	CH_2Cl_2	0.106	0.5	44 : 56	0.058	86	
IVd	Ether	0.073	0.1	11 : 89	0.050	98	9 : 1
	<i>n</i> -Hexane	0.151	0.15	38 : 62	0.075	71	
	CH_2Cl_2	0.104	0.5	36 : 64	0.039	53	
IVe	<i>n</i> -Hexane	0.103	0.25	26 : 74	0.064	83	9 : 1
	CH_2Cl_2	0.102	0.5	40 : 60	0.061	80	
	Benzene	0.101	0.5	17 : 83	0.064	84	
	<i>n</i> -Pentane	0.101	0.5	32 : 68	0.055	73	
	CCl_4	0.103	0.5	16 : 84	0.067	87	
	CHCl_3	0.102	0.5	27 : 73	0.064	84	

a) Refluxed condition.

溶媒濃度についての検討

VIe を約 100 mg とり、 CH_2Cl_2 を加えて規定の濃度にし、DBU 0.5 ml を加え、室温で 30 分間反応させた。終了後、大量の *n*-hexane を加え、sat. NaCl で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥したのち、溶媒を留去し、残渣を LC で処理した後、GLC (カラム温度 258°C) で定量した。詳細を Table VI に記した。

TABLE VI. Concentration of VIe in CH_2Cl_2

Conc. (M)	Solv. (ml)	Sample (mg)	(Z) : (E) ratio	Product (mg)	Yield (%)
0.01	26	100	38 : 62	62	84
0.05	5.3	101	38 : 62	62	83
0.1	2.6	101	39 : 61	63	84
0.2	1.3	102	39 : 61	67	88
0.5	0.53	100	45 : 55	56	75

VIIC (*E*)-3-Hexylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone——無色油状物質。MS m/z (%): 168 (M^+ , 5), 125 (24), 99 (100), 86 (80), 67 (19), 53 (24). UV λ_{max} nm (ϵ): 223 (13400). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2920, 2840, 1760, 1680, 1470, 1380, 1215, 1190, 1030. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.88 (3H, t, $J=6$ Hz), 1.20–1.64 (6H, m), 2.20 (2H, m), 2.87 (2H, m), 4.36 (2H, t, $J=8$ Hz), 6.72 (1H, tt, $J=3, 8$ Hz). *Anal.* Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 71.39; H, 9.59. Found: C, 71.63; H, 9.88.

VIIIc (*Z*)-3-Hexylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone——無色油状物質。MS m/z (%): 168 (M^+ , 31), 126 (100), 99 (13), 86 (12), 79 (20), 67 (13). UV λ_{max} nm (ϵ): 226 (10800). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2920, 1840, 1755, 1670, 1380, 1185, 1130, 1030. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.89 (3H, t, $J=6$ Hz), 1.20–1.56 (6H, m), 2.72 (2H, m), 2.92 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 6.24 (1H, tt, $J=2, 8$ Hz). *Anal.* Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 71.39; H, 9.59. Found: C, 71.69; H, 9.88.

VIIId (*E*)-3-Decylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色油状物質. MS m/z (%): 224 (M^+ , 3), 125 (16), 112 (14), 99 (100), 86 (89). UV $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 223 (13200). IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2910, 2860, 1755, 1675, 1205, 1030. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.88 (3H, t, $J=6$ Hz), 1.27 (14H, m), 2.08–2.32 (2H, m), 2.88 (2H, m), 4.36 (2H, t, $J=8$ Hz), 6.72 (1H, tt, $J=3, 8$ Hz). Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 74.95; H, 10.78. Found: C, 75.02; H, 10.82.

VIIIId (*Z*)-3-Decylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色油状物質. MS m/z (%): 224 (M^+ , 19), 125 (100), 112 (17), 99 (33), 86 (46). UV $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 224 (11300). IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2920, 2850, 1755, 1665, 1375, 1130, 1030. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.88 (3H, t, $J=6$ Hz), 1.26 (14H, m), 2.58–2.80 (2H, m), 2.90 (2H, m), 4.29 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 6.22 (1H, tt, $J=2, 8$ Hz). Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 74.95; H, 10.78. Found: C, 75.18; H, 10.89.

VIIe (*E*)-3-Tetradecylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色立方晶, mp 41–42°C. MS m/z (%): 280 (M^+ , 7), 125 (51), 112 (18), 99 (100), 86 (89), 55 (24). UV $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 223.5 (13600). IR $\nu_{\max}^{\text{chloroform}}$ cm^{-1} : 2920, 2845, 1745, 1670, 1455, 1375, 1180, 1025. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.28 (22H, br s), 2.17 (2H, m), 2.83 (2H, m), 4.34 (2H, t, $J=8$ Hz), 6.69 (1H, tt, $J=3, 7.5$ Hz). Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C, 77.09; H, 11.50. Found: C, 77.20; H, 11.50.

VIIIe (*Z*)-3-Tetradecylidene-dihydro-2(3*H*)-furanone—無色立方晶, mp 39.5–40.5°C. MS m/z (%): 280 (M^+ , 43), 125 (100), 112 (22), 99 (37), 86 (46), 55 (18). UV $\lambda_{\max}$ nm (ϵ): 226 (11800). IR $\nu_{\max}^{\text{chloroform}}$ cm^{-1} : 2920, 2845, 1745, 1660, 1460, 1370, 1120, 1020. $^1\text{H-NMR}$ δ : 0.88 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.28 (22H, br s), 2.70 (2H, m), 2.88 (2H, m), 4.28 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 6.20 (1H, tt, $J=2.5, 8$ Hz). Anal. Calcd $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C, 77.09; H, 11.50. Found: C, 76.86; H, 11.68.

謝辞 本実験の一部を担当された林 美保, 中島嗣子両氏, ならびに抗腫瘍活性の検定をして下さった本学, 渡辺謹三博士, 東菱薬品工業株式会社, 浜中敏義氏に感謝致します。

引用文献

- 1) a) K. Tanaka, N. Tamura, A. Kaji, *Chem. Lett.*, **1980**, 595; b) K. Yamamoto, Y. Tomo, S. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2861 (1980).
- 2) K. Yamamoto, Y. Tomo, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1997 (1983); *idem*, *Chem. Lett.*, **1983**, 531.
- 3) a) K. Takeda, K. Sakurai, H. Ishii, *Tetrahedron*, **28**, 3757 (1972); b) M. Niwa, M. Iguchi, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1539; *idem*, *ibid.*, **1975**, 4395; *idem*, *Chem. Lett.*, **1975**, 655; *idem*, *ibid.*, **1977**, 581; c) A. I. Zaki, G. A. Zentmyer, J. Pettus, J. J. Sims, N. T. Keen, V. O. Sing, *Physiological Plant Pathology*, **16**, 205 (1980); d) J. C. Martinez V., M. Yoshida, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **20**, 459 (1981).
- 4) a) R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3139 (1980); b) A. Tanaka, K. Yamashita, *Chem. Lett.*, **1982**, 319; c) S. W. Rollinson, R. A. Amos, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4114 (1981); d) R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, *Tetrahedron*, **37**, 3955 (1981); e) A. S. Kende, B. H. Toder, *J. Org. Chem.*, **47**, 163 (1982); f) T. Morimoto, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3513 (1982); g) P. Barbier, C. Benezera, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3513 (1982); h) K. Tanaka, M. Terauchi, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3935 (1982).
- 5) G. A. Howie, P. E. Manni, J. M. Cassady, *J. Med. Chem.*, **17**, 840 (1974).
- 6) a) 星 昭夫, 樽谷和男, *ファルマシア*, **9**, 464 (1973); b) 糸川秀治, 渡辺謹三, 三橋 進, *生薬*, **33**, 95 (1979); 糸川秀治, 渡辺謹三, 三原和彦, 竹谷孝一, *ibid.*, **36**, 145 (1982).
- 7) R. J. Geran, N. J. Greenberg, M. M. McDonald, A. M. Schumacher, B. J. Abott, *Cancer Chemother. Rep.*, **3**, 1 (1972).
- 8) S. L. Schreiber, A. H. Hoveyda, H.-J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 660 (1983).
- 9) a) G. O. Schenck, W. Hartmann, R. Steinmetz, *Chem. Ber.*, **96**, 498 (1963); b) S. Toki, K. Shima, H. Sakurai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **38**, 760 (1965); c) K. Shima, H. Sakurai, *ibid.*, **39**, 1806 (1966); d) E. B. Whipple, G. R. Evanega, *Tetrahedron*, **24**, 1299 (1968).
- 10) P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 419.
- 11) K. Ohga, T. Matsuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2181 (1973).