Streptomyces luteoreticuli KATO et ARAI の代謝産物について (第2報¹⁾)Luteoreticulin の構造²⁾

小山泰正, 深草佑一, 興村伸夫, 山岸三郎

千葉大学薬学部³⁾On the Metabolites of *Streptomyces luteoreticuli* KATO et ARAI. II.¹⁾The Structure of Luteoreticulin²⁾YASUMASA KOYAMA, YUICHI FUKAKUSA, NOBUO KYOMURA
and SABURO YAMAGISHIFaculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University³⁾

(Received March 6, 1975)

Luteoreticulin, mp 184.5—185°, is a new nitro-containing metabolite which has been isolated from the mycelial cake of *Streptomyces luteoreticuli* KATO et ARAI along with the known nitro-containing metabolite, aureothin (I). Chemical and spectroscopic investigations have shown that luteoreticulin has the structure shown by formula II.

著者らは前報¹⁾において *Streptomyces luteoreticuli* KATO et ARAI の代謝産物として構造既知の化合物 aureothricin, thiolutin, aureothin (I), 1-methoxyphenazine, 1,6-dimethoxyphenazine および methyl phenazine-1-carboxylate とともに新化合物 luteoreticulin および luteothin を単離したことを報告した。

今回そのうちの1つ luteoreticulin の構造が II 式で表わされることを明らかにし得たので報告する。

新化合物 luteoreticulin は mp 184.5—185° の輝黄色柱状晶であり, その元素分析値および高分解能質量分析の結果から, その分子式は $C_{19}H_{19}O_5N$ と決定された。その紫外吸収 (UV) スペクトルは 223 nm ($\log \epsilon$ 4.11) および 368 nm ($\log \epsilon$ 4.16) に吸収極大を示し, 258 nm に肩をもつ。その赤外線吸収 (IR) スペクトルは 3005, 1600, 1520 cm^{-1} に芳香族に相当する吸収, 1635 cm^{-1} に二重結合に相当する吸収, 1688 cm^{-1} に共役カルボニル基に相当する吸収を示す。また 1348 cm^{-1} の鋭い吸収および 1550 cm^{-1} の吸収はニトロ基の存在を強く示唆する。しかし本化合物の第一鉄塩による還元, HCl-Zn または HCl-Sn による還元はいずれも原料回収に終わった。Luteoreticulin の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルには δ 8.12 および δ 7.38 にそれぞれ coupling constant (J) 9.0 Hz の 2H-doublet がみられ, 1 個の *para* 置換 phenyl 基の存在を示し, かつ aromatic proton による signal のかかる低磁場への shift は, その置換基が強い極性置換基であることを示している。 δ 7.15 の 1H-broad singlet, δ 6.58 の 1H-broad singlet および δ 6.19 の 1H-singlet はそれぞれ二重結合上の proton に帰属される。 δ 3.87 の 3H-singlet は 1 個の methoxyl 基の存在を示し, δ 1.90 の 3H-singlet は二重結合上の methyl 基に帰属される。 δ 2.10 の broad signal は 6H 分に相当し, 2 個の methyl 基によると考えられるが, その signal の上部が 4 本に分裂していることから long range coupling の存在が推定された。そこで δ 2.10 の methyl 基の proton を照射すると, δ 7.15 の signal の半値幅は 4.3 Hz から 2.4 Hz に変化し, δ 6.58 の signal の半値幅は 4.3 Hz から 3.1 Hz に変化する。一方 δ 7.15 および δ 6.58 の olefinic proton をそれぞれ照射した結果, δ 2.10 の broad signal が 2 個の doublet, すなわち δ 7.15 の proton と allyl coupling している methyl 基による doublet ($J=1.2$ Hz) および δ 6.58 の proton と allyl coupling している methyl 基による doublet ($J=1.5$ Hz) よりなることが明らかとなった。これらの spin decoupling データは, luteoreticulin

1) 第1報: 山岸三郎, 小山泰正, 深草佑一, 興村伸夫, 大石洵一, 浜道則光, 新井 正, 薬誌, 91, 351 (1971).

2) a) 本報告の1部は報告した。Y. Koyama, Y. Fukakusa, N. Kyomura, S. Yamagishi, T. Arai, *Tetrahedron Letters*, 1969, 355; b) 第12回天然物有機化合物討論会で発表, 仙台, 1968年10月。

3) Location: Yayoi-cho, Chiba.

に 2 個の $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 構造の存在することを示している。

Luteoreticulín の Adams 白金触媒による接触還元は、約 5 mole の水素を吸収して質量スペクトル (MS) で親イオン m/e 315 を示す無色油状の還元成績体 (III) を与える。本物質の UV スペクトルは 244 nm および 298 nm に吸収極大を示すが、0.1N HCl の添加によって 244 nm の極大は消失し、298 nm の極大は残る。またその IR スペクトルにおいては、luteoreticulín に存在した 1348 cm^{-1} のニトロ基によると推定される吸収は消失し、 3400 cm^{-1} 付近にアミノ基による吸収が新生する。本物質はまた芳香族アミンの反応陽性であり、アセチル化により monoacetate (M^+ , m/e 357) を与える。Luteoreticulín を acetone 中 KMnO_4 で酸化すると p -nitrobenzoic acid を与える。以上の結果から、luteoreticulín の分子中に 1 個の p -nitrophenyl 基および 2 個の還元されやすい二重結合の存在することが明らかとなった。

Luteoreticulín をアルカリ性 H_2O_2 で酸化すると文献未知のカルボン酸 (IV) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ (M^+ , m/e 247) mp 208—209° を与え、その IR スペクトルは 1342 cm^{-1} にニトロ基による吸収を示し、IV に luteoreticulín に存在した p -nitrophenyl 基が含まれていることを示している。IV を diazoethane でエチル化して得られる ethyl ester (V) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (M^+ , m/e 275) mp 81—83° の NMR スペクトルにおける δ 8.19 および δ 7.75 のそれぞれ 2H 分に相当する doublet ($J=9.0\text{ Hz}$) は 1 個の $para$ 置換 phenyl 基の存在を示し、 δ 7.25 の 1H-broad singlet および δ 6.62 の 1H-broad singlet はそれぞれ二重結合上の proton に帰属される。 δ 2.10 の broad signal は 6H 分に相当し 2 個の二重結合上の methyl 基に帰属される。 δ 2.10 の methyl 基の proton を照射すれば、 δ 7.25 の signal の半値幅は 5.0 Hz から 3.2 Hz に変化し、 δ 6.62 の signal の半値幅は 4.8 Hz から 2.8 Hz に変化する。したがって V には luteoreticulín と同様、2 個の $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 構造の存在することが明らかとなった。V の Adams 白金触媒による接触還元は 5 mole の水素を吸収して芳香族アミン (VI) (M^+ , m/e 249) を与え、その UV スペクトル (λ_{max} 245 nm) は III の UV スペクトルのうち短波長側の極大に相当する吸収のみを示す。また VI の IR スペクトルにおいては、V の IR スペクトルに認められた 1342 cm^{-1} の吸収が消失し、 3400 cm^{-1} にアミノ基による吸収の新生をみることから、V には 1 個の p -nitrophenyl 基が存在すると推定できる。また上述の 2 個の $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 構造部分と p -nitrophenyl 基が共役しているこ

Chart 1

構造未定部分 ($C_7H_7O_3$) に存在すると考えられる不飽和結合に起因する McLafferty 転移により生成したイオンによる peak と考えられる。これらの fragment イオンの生成ならびに V の NMR スペクトルをもっともよく説明する luteoreticulic acid の還元成績体の構造は、Chart 2 に示した III' 式であり、他の可能な構造式ならば m/e 153 または m/e 154 に peak の出現が予想されるが、III の MS にはそれらの peak は認められなかった。さらに IV の AcOH 中 CrO_3 による酸化で微量ながら α -methyl-*p*-nitrocinnamaldehyde (VII) を得たことから上記の推定は支持される。以上の結果から V の構造は ethyl 2,4-dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)-2,4-pentadienoate と推定できる。そこで V を合成するため、 α -methyl-*p*-nitrocinnamaldehyde をベンゼン中 (1-ethoxycarbonyl-ethylidene)triphenylphosphorane (VIII) とおだやかに還流して、86% の収率で mp 81—83° の黄色板状晶 ($C_{15}H_{17}O_4N$, M^+ , m/e 275) を得た。本品の各種スペクトルデータは、ethyl 2,4-dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)-2,4-pentadienoate の生成を示しており、本品を天然物由来の V と混融および UV, IR, NMR スペクトルの比較を行なったところ完全に一致した。また本品を 50% EtOH 中 1*N* Ba(OH)₂ で加水分解して得られるカルボン酸は、天然物由来の IV と混融して融点降下を示さなかった。

以上の結果, luteoreticulin に 1,3-dimethyl-4-(*p*-nitrophenyl)-1,3-butadienyl 構造の存在することが明らかとなったが, その構造未定部分 ($C_7H_7O_3$) には, luteoreticulin の IR および NMR スペクトルから明らかなごとく, methoxyl 基 1 個, allyl methyl 基 1 個, 二重結合上の水素 1 個および共役カルボニル基 1 個を含んでいる。III の UV スペクトルにおいて, 0.1N HCl の添加によって消失しなかった 298 nm の吸収極大がこの構造未定部分によることは明かであるが, これは文献既知の 4-methoxy-2-pyrone 類の UV 吸収 (280—300 nm)⁴⁾ とよく適合している。また luteoreticulin および III の MS において m/e 139 および m/e 83 に比較的強い peak が認められるが, そのイオン組成は高分解能 MS により $C_7H_7O_3^+$ (m/e 139.037) および $C_5H_7O^+$ (m/e 83.049) と決定された。⁵⁾ 2-Pyrone 類, 特に 4-methoxy-6-methyl-2-pyrone の開裂に関する知見⁶⁾ に基づいて, luteoreticulin に 4-methoxy-2-pyrone 構造を推定すれば, m/e 139 はその側鎖の脱離によって生じたイオン (IX) による peak, m/e 83 は IX からさら

COc1cc(C)c(=O)c(R)c1=O
 II : m/e 341 (M)

COc1cc(C)c(=O)[O+]c1=O
 IX : m/e 139

COc1cc(C)cc1[CH+]
 X : m/e 83

Chart 4

4) a) D. Herbst, W.D. Mors, O.R. Gottlieb, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2427 (1959); b) R.L. Edwards, D.G. Lewis, D.V. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4995; c) J.D. Búlock, P.R. Leening, H.G. Smith, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2085.

5) 理論値: $C_7H_7O_3^+$, m/e 139.040; $C_5H_7O^+$, m/e 83.050.

6) a) H. Nakata, Y. Hirata, A. Tatematsu, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 123; b) W.H. Pirkle, M. Dines, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2318 (1968).

に C_2O_2 が脱離して生じた cyclopropenium cation (X) による peak と解釈すれば容易に説明がつく。一方 luteoreticuln の IR スペクトルにおける $1688, 1635, 1550\text{ cm}^{-1}$ の各吸収は, III の IR スペクトルにおいても $1688, 1643, 1570\text{ cm}^{-1}$ に存在し, これらの吸収は, 2-pyrone 環による 3 本の特性吸収帯と考えることができる。一般に 2-pyrone 類のカルボニル基による吸収は $1700\text{--}1740\text{ cm}^{-1}$ に存在し, 4-pyrone 類のカルボニル基による吸収は $1640\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ に存在するとされているが,⁴⁾ 3,6-dimethyl-4-methoxy-2-pyrone (XIII) および 6-ethyl-4-methoxy-3-methyl-2-pyrone (XV) の IR スペクトルにおいて,⁷⁾ 前者は 1693 cm^{-1} に, 後者は 1690 cm^{-1} にカルボニル基による吸収を示し, 一方, 対応する 3,6-dimethyl-2-methoxy-4-pyrone (XIV) および 6-ethyl-2-methoxy-3-methyl-4-pyrone (XVI) の IR スペクトルでは⁷⁾ いずれも 1670 cm^{-1} にカルボニル基による吸収を示すことから, luteoreticuln の IR スペクトルにおける 1688 cm^{-1} の吸収を, 4-methoxy-2-pyrone 構造の存在によるものと推定することは妥当であると考えられる。また luteoreticuln を EtOH 中 conc. HCl で加水分解することを試みたが原料回収に終った。しかしながら, 2-methoxy-4-pyrone 構造をもつ aureothin (I)⁸⁾ が同様の処理により容易に desmethyloaureothin⁹⁾ を与え, 一方 4-methoxy-2-pyrone 構造をもつ iso-aureothin⁹⁾ が同様の処理に強く抵抗する事実は, luteoreticuln が 4-methoxy-2-pyrone 構造をもつとする推定を支持する。

以上の推定を裏づけ, さらに 4-methoxy-2-pyrone 環上の各置換基の位置を明らかにする目的で, luteoreticuln を 50% EtOH 中 1N Ba(OH)₂ で 30 分間おだやかに加熱加水分解して, mp $82\text{--}83^\circ$ の橙黄色針状晶として XII, $C_{17}H_{19}O_4N$ (M^+ , m/e 301) ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 237, 351 nm) を得た。XII の IR スペクトルは $2800\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ に水素結合した水酸基, 1720 cm^{-1} にカルボニル基, 1590 cm^{-1} に水素結合したカルボニル基, 1340 cm^{-1} にニトロ基による吸収を示し, また XII の FeCl₃ 反応は陽性である。XII の NMR スペクトルは, luteoreticuln の 1,3-dimethyl-4-(*p*-nitrophenyl)-1,3-butadienyl 部分に由来すると考えられる signal のほかに, δ 2.45 に 2H-quartet ($J=7.8\text{ Hz}$) および δ 1.20 に 3H-triplet ($J=7.8\text{ Hz}$) を示し, 末端 propionyl 基の存在を示している。 δ 5.80 に存在する 1H-singlet は, β -diketone の enol 型の olefinic proton に帰属される。また β -diketone の keto 型の存在に伴う methylene の proton は, δ 3.88 に δ 5.80 の signal の約 5% の強度の signal として現われ, さらに keto 型の存在に伴う末端 propionyl 基の各 proton の signal も δ 2.60 の quartet および δ 1.12 の triplet として, それぞれ強度は小さいが認めることができる。一方 XII の MS は, m/e 301 に親イオンを示すほか, $M-C_2H_5$ イオン (m/e 272), $M-CH_3CH=C=O$ イオン (m/e 245), $M-C_2H_5CO$ イオン (m/e 244, 基準 peak), $M-CH_2COC_2H_5$ イオン (m/e 230), $M-COCH_2COC_2H_5$ イオン (m/e 202) および propionyl cation (m/e 57) にそれぞれ相当する peak を示し, $M-CH_3CO$ イオン (m/e 258) および $M-CH_2=C=O$ イオン (m/e 259) に相当する peak は認められない。したがって XII に $-COCH_2COC_2H_5$ 構造の存在することは明らかであり, その生成は, Chart 5 に示すごとく, luteoreticuln に推定しうる 4-methoxy-2-pyrone 環の加水分解により生じた XI の脱炭酸によると考えるのが妥当である。したがってまた, luteoreticuln の pyrone 環上の methyl 基の位置は C₃-位, 1,3-dimethyl-4-(*p*-nitrophenyl)-1,3-butadienyl 側鎖の位置は C₆-位であることが明らかとなった。

Chart 5

7) 実験の部参照。

8) Y. Hirata, H. Nakata, Y. Yamada, K. Okuhara, T. Naito, *Tetrahedron*, **14**, 252 (1961).

以上のデータから、新ニトロ化合物 luteoreticuln の構造が II 式で表わされることが明らかとなった。

なお側鎖部分の幾何異性についてはモデル化合物の NMR スペクトルデータより、*trans-trans* と推定できたが、^{2b)} これについては別に報告する予定である。

天然より得られる *p*-nitrophenyl-(C-C)_n-pyrone 型化合物は、*Streptomyces thioluteus* および *Streptomyces luteoreticuli* より得られる aureothin⁸⁾ および *Streptovercillium orinoci* より得られる neo-aureothin⁹⁾ について 3 番目の例である。

実験の部¹⁰⁾

Luteoreticuln (II)¹⁾ 輝黄色柱状晶 (AcOEt). mp 184.5—185°. *Anal.* Calcd. C₁₉H₁₉O₅N: C, 66.85; H, 5.61; N, 4.10. Found: C, 66.61; H, 5.60; N, 4.12. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 223 (4.11), 258 (肩)(3.78), 368 (4.16). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3005, 1688 (C=O), 1635, 1550, 1520, 1348 (C-NO₂). NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 8.12 (2H, d., $J=9.0$ Hz, arom. H), 7.38 (1H, d., $J=9.0$ Hz, arom. H), 7.15 (1H, b.s., $1/2W=4.3$ Hz, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 6.58 (1H, b.s., $1/2W=4.3$ Hz, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 6.19 (1H, s., C₅-H), 3.87 (3H, s., OCH₃), 2.10 (6H, b., $1/2W=4.1$ Hz, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 1.90 (3H, s., C₃-CH₃). Mass Spectrum m/e : 341.124 (Calcd. C₁₉H₁₉O₅N: 341.126), 326.108 (Calcd. C₁₈H₁₆O₅N: 326.103), 312.126 (Calcd. C₁₈H₁₈O₄N: 312.124), 298.111 (calcd. C₁₇H₁₆O₄N: 298.108), 238.088 (Calcd. C₁₅H₁₂O₂N: 238.087), 139.073 (Calcd. C₈H₁₁O₂: 139.076), 139.037 (Calcd. C₇H₇O₃: 139.040), 83.049 (Calcd. C₅H₇O: 83.050). Zn-HCl および Sn-HCl による還元を試みたが芳香族アミンの反応陰性, EtOH 中 FeSO₄-conc. NH₄OH によるニトロ基の還元を試みも原料回収に終わった. Aureothin の例⁸⁾ にならった EtOH 中 conc. HCl による加水分解の試みも原料回収に終わった. Dragendorff 試薬による呈色は橙褐色。

Luteoreticuln (II) の接触還元 MeOH (50 ml) に PtO₂ (50.8 mg) を加え予め還元した後, II 101.8 mg を加え接触還元すれば, H₂ 5.3 mole (35.3 ml, 標準状態) を消費して吸収はやむ. 触媒をろ別, ろ液から減圧下溶媒を留去して無色油状物 (III) を得る. III は芳香族アミンの定性反応 (ジアゾ化後, β -naphthol とカップリング) 陽性. Mass Spectrum m/e : 315 (M⁺), 181, 168, 139, 134, 106 (base peak), 83. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 244, 298; 0.1N HCl 添加後 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ nm: 298. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3400 ($-\text{NH}_2$), 1688 (C=O), 1643, 1570. III を常法により Ac₂O-pyridine で acetyl 化し, 減圧濃縮後 CHCl₃ に溶かし SiO₂ カラムを通過, 減圧濃縮して無色油状物 (monoacetate) を得る. Mass Spectrum m/e : 357 (M⁺).

Luteoreticuln (II) の KMnO₄ 酸化 II 100 mg を acetone (100 ml) に溶かし攪拌下 KMnO₄ の acetone 飽和溶液を除々に滴下. 滴下 10 分後においても KMnO₄ の色が消失しない点で反応を中止. 反応液に H₂O (100 ml) を加え, dil. H₂SO₄ で酸性とし, SO₂ ガスを MnO₂ の沈殿が消失するまで通じる. 減圧下 acetone を留去した後 AcOEt で抽出. 抽出液を水洗後 0.5N NaOH で抽出, アルカリ層を 10% H₂SO₄ で酸性とし AcOEt で抽出, 抽出液を無水 Na₂SO₄ で一夜乾燥. 減圧濃縮後残渣を acetone-H₂O の混液, ついで ether で再結晶, mp 163.5—165° の無色結晶 14 mg を得る. *Anal.* Calcd. C₇H₅O₄N: C, 50.31; H, 3.02; N, 8.38. Found: C, 50.61; H, 2.95; N, 8.28. 本品は *p*-nitrobenzoic acid の標品と混融, IR の比較により同一物質と確認。

Luteoreticuln (II) の H₂O₂ 酸化 II 600 mg を EtOH (200 ml) に溶かし, 攪拌下室温で 30% H₂O₂ と 2.4% EtOH 性 KOH を交互に除々に滴下. TLC¹¹⁾ 上 II の spot を認めなくなる点 (7 日後) をもって反応中止. 反応液に H₂O (200 ml) を加え 100 ml まで減圧濃縮. 再び水 (200 ml) を加え減圧濃縮した後 10% HCl で酸性とし, AcOEt で抽出, 抽出液を水洗後飽和 NaHCO₃ で抽出. 10% HCl で酸性として AcOEt で抽出. AcOEt 層を水洗後無水 Na₂SO₄ で一夜乾燥. 減圧下溶媒を留去. 残渣を ether で再結晶. mp 201—202° の黄色柱状晶として IV 82 mg を得る. AcOEt で再結晶 mp 208—209°. *Anal.* Calcd. C₁₃H₁₃O₄N: C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67. Found: C, 62.80; H, 5.27; N, 5.62. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 334 (4.19). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1667, 1343 ($-\text{NO}_2$). Mass Spectrum m/e : 247 (M⁺), 230 (M-OH), 217 (M-NO), 202 (M-COOH), 172 (M-COOH-NO), 156 (M-COOH-NO₂, base peak).

IV の Diazoethane によるエステル化 (Ethyl 2,4-Dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)-2,4-pentadienoate, V) IV 200 mg を含む ether (50 ml) に diazoethane の ether 溶液 (nitrosoethylurethane 10 ml から作製) 50 ml を

9) C. Cardani, D. Ghiringhelli, A. Selva, F. Arcamone, B. Camerino, G. Cassinelli, *Chim. Ind. (Milan.)*, 52, 793 (1970).

10) 融点は未補正, UV スペクトルは日立 EPS-3T, IR スペクトルは日立 IR-215 または EPI-G3 により測定した. NMR スペクトルは日本電子 JNM-4H-100 を使用し, tetramethylsilane を内部標準とし, chemical shift は δ 値で示した. NMR の記載は次の略号によった. s.=singlet; d.=doublet; t.=triplet; q.=quartet; b.=broad. MS は日立 RMU-6E により測定. 高分解能 MS は日本電子 JMS-OISG 型により, 直接導入法, 電子加速電圧 40 eV, 試料加熱温度 200° で測定した.

11) 薄層クロマト (TLC) は Kieselgel G (Merk) を使用. 展開溶媒は benzene-methylethylketone (5:1) 系を使用した.

加え1時間室温放置後 ether 留去。残渣を EtOH 30 ml に溶解。冷後析出する無色不溶物を除去した後, EtOH から再結晶。mp 81—83° の黄色板状晶として V (ethyl ester) 73 mg を得る。Anal. Calcd. $C_{15}H_{17}O_4N$: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 65.55; H, 6.10; N, 5.14. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (log ϵ): 332 (4.28). IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1705 (C=O), 1632, 1342 ($-NO_2$). NMR $\delta_{ppm}^{CDCl_3}$: 8.19 (2H, d., $J=9$ Hz, arom. H), 7.75 (2H, d., $J=9$ Hz, arom. H), 7.25 (1H, b.s., $1/2W=5.0$ Hz, $-CH-C(CH_3)-$), 6.62 (1H, b.s., $1/2W=4.8$ Hz, $-CH-C(CH_3)-$), 4.24 (2H, q., $J=7$ Hz), 2.10 (6H, b.s., $1/2W=3.3$ Hz, $-CH-C(CH_3)-$), 1.33 (3H, t., $J=7$ Hz). Mass Spectrum m/e : 275 (M^+), 202 ($M-COOEt$, base peak).

V の接触還元 MeOH (30 ml) に PtO_2 (10 mg) を加え予め還元した後 V 30 mg を加え接触還元すれば H_2 5.2 mole (12.7 ml, 標準状態) を消費して吸収はやむ。触媒をろ別, ろ液から減圧下溶媒を留去して無色油状物 (VI) を得る。VI は芳香族アミンの定性反応 (ジアゾ化後, β -naphthol とカップリング) 陽性。Mass Spectrum m/e : 249 (M^+), 174, 158, 147, 106. UV $\lambda_{\max}^{CHCl_3}$ nm: 244. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400 ($-NH_2$).

IV の CrO_3 酸化 IV 43 mg に氷醋酸 5 ml を加え, CrO_3 10 mg を含む氷酢酸を注ぎ, 室温 24 時間放置後 MeOH 15 ml を加えて CrO_3 を分解。水 75 ml を加え $CHCl_3$ 抽出。水洗, $CHCl_3$ 抽出液を 5% Na_2CO_3 で洗滌, 水洗, 無水 Na_2SO_4 で一夜乾燥後溶媒を留去。Preparative TLC¹¹⁾ で単離。 $CHCl_3$ に溶かし, Al_2O_3 の短いカラムを通過後溶媒を留去し, 残渣を EtOH から再結晶。mp 109—113° の淡黄色針状晶として VII 3 mg を得る。Mass Spectrum m/e : 191 (M^+), 174, 144, 115, 89. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm: 297. 本品は α -methyl-*p*-nitrocinnamaldehyde の標品と UV, MS および TLC の比較により同一物と確認。

Ethyl 2,4-Dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)-2,4-pentadienoate (V) 西海枝らの方法¹²⁾ にしたがって合成した (1-ethoxycarbonyl-ethylidene)triphenylphosphorane (VIII) (mp. 160—163°, lit.¹²⁾ 161—164°) 1.0 g を無水ベンゼン (50 ml) に溶かし, 平田らの方法⁸⁾ にしたがって合成した VII 485 mg を加え N_2 気流中攪拌下おだやかに 5 時間還流。冷後溶媒を減圧下留去。残渣を EtOH から再結晶。mp 81—83° の黄色板状晶として V 0.6 g (収率 86%) を得る。Anal. Calcd. $C_{15}H_{17}O_4N$: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 65.33; H, 6.13; N, 5.12. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (log ϵ): 330 (4.29). IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1705 (C=O), 1342 ($-NO_2$). Mass Spectrum m/e : 275.116 (Calcd. $C_{15}H_{17}O_4N$, 275.116). 本品は天然物由来の V と混融して融点降下せず, IR, MS, NMR において完全に一致した。

2,4-Dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)-2,4-pentadienoic Acid (IV) V 120 mg を 50% EtOH 性 1N $Ba(OH)_2$ (30 ml) に加え, 水浴上 5 時間加熱, 冷後 H_2O (100 ml) を加え, 10% HCl で酸性とし, AcOEt で抽出。水洗後飽和 $NaHCO_3$ 水で抽出, 水層を酸性とした後 AcOEt で抽出。水洗後無水 Na_2SO_4 で一夜乾燥後溶媒を留去。残渣を AcOEt から再結晶。mp 208—209° の黄色柱状晶として IV 98 mg (収率 94%) を得る。本品は天然物由来の IV と混融して融点降下を示さず同一物と確認。

モデル化合物 XIII, XIV, XV および XVI 1) 3,6-Dimethyl-4-methoxy-2-pyrone (XIII)¹³⁾: Acker らの方法¹³⁾ にしたがって合成。mp 88—89°. Anal. Calcd. $C_8H_{10}O_3$: C, 62.32; H, 6.54. Found: C, 62.55; H, 6.59. Mass Spectrum m/e : 154 (M^+). UV $\lambda_{\max}^{CHCl_3}$ nm: 298. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1693.

2) 3,6-Dimethyl-2-methoxy-4-pyrone (XIV)¹³⁾: XIII 合成の中間体 3,6-dimethyl-4-hydroxy-2-pyrone¹³⁾ を diazomethane で methyl 化したのち活性を落した Al_2O_3 カラムに付し, XIII と分離。mp 47—50°. Anal. Calcd. $C_8H_{10}O_3$: C, 62.32; H, 6.54. Found: C, 62.64; H, 6.54. Mass Spectrum m/e : 154 (M^+). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm: 260. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1670.

3) 6-Ethyl-4-methoxy-2-methyl-2-pyrone (XV)¹⁴⁾: Acker らの XIII, XIV 合成法¹³⁾ に準じて methylmalonic acid と ethyl propionylacetate から合成。mp 70—71°. Anal. Calcd. $C_9H_{12}O_3$: C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.07; H, 7.13. Mass Spectrum m/e : 168 (M^+), 139, 83. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (log ϵ): 297 (3.93). IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1690.

4) 6-Ethyl-2-methoxy-3-methyl-4-pyrone (XVI)¹⁴⁾: XV 合成の中間体 6-ethyl-4-hydroxy-3-methyl-2-pyrone¹⁴⁾ を diazomethane で methyl 化したのち, 活性を落した Al_2O_3 カラムに付し XV と分離。mp 43—45°. Anal. Calcd. $C_9H_{12}O_3$: C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.31; H, 7.10. Mass Spectrum m/e : 168 (M^+). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm: 260. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1670. XIII, XIV, XV および XVI はいずれも文献既知^{13,14)} であるが IR データを得るために合成した。なお XV および XVI は本研究を速報⁹⁾ した当時は文献未知であった。

Luteoreticulin (II) の加水分解による XII の生成 EtOH (30 ml) 中 II (200 mg) を溶かし, 2N $Ba(OH)_2$ (30 ml) を加え, N_2 気流中水浴上で加熱。II が析出するが次第に淡黄色無晶形の沈殿に変化する。1.5 時間後室温に戻し, 沈殿をろ取。水, EtOH, ether の順にそれぞれ少量で洗滌, 氷冷下 3% HCl で注意深く中和, AcOEt で抽出。抽出液は水洗後飽和 $NaHCO_3$ ついで水で洗滌後, 無水 Na_2SO_4 で一夜乾燥。溶媒を留去した残渣を ether から再結晶。mp 82—83° の橙黄色針状晶として XII (92 mg) を得る。Anal. Calcd. $C_{17}H_{19}O_4N$: C,

12) 西海枝東雄, 谷口陽一, 小川 晴, 薬誌, **82**, 1262 (1962).

13) T.E. Acker, P.E. Brenneisen, S.W. Tanenbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 834 (1966).

14) M. Muto, H. Kohri, H. Ishitani, K. Higaki, *Nagoya Kogyo Daigaku Gakuho*, **1970**, 159 [*C.A.* **76**, 14251 *p* (1972)].

67.76; H, 6.36; N, 4.65. Found: C, 67.44; H, 6.04; N, 4.50. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 237, 351. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2800—3000, 1720, 1590, 1340 ($-\text{NO}_2$). NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 8.20 (2H, d., $J=9$ Hz, arom. H), 7.49 (2H, d., $J=9$ Hz, arom. H), 7.15 (1H, b.s., $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 6.61 (1H, b.s., $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 5.80 (1H, s.), 3.88 (δ 5.80 の signal の約 5% の強度, s.), 2.45 (2H, q., $J=7.8$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.60 (δ 2.45 の signal に比べ強度は極めて小, q., $J=7.8$ Hz), 2.16 (3H, d., $J=2$ Hz, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 2.10 (3H, d., $J=2$ Hz, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 1.20 (3H, t., $J=7.8$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.12 (δ 1.20 の signal に比べ強度は極めて小, q., $J=7.8$ Hz). Mass Spectrum m/e : 301 (M^+), 272 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$), 245 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}=\text{O}$), 244 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}$, 基準 peak), 230 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{COC}_2\text{H}_5$), 202 ($\text{M}-\text{COCH}_2\text{COC}_2\text{H}_5$), 156, 141, 128, 115, 89, 57 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}^+$).

謝辞 本研究に際し種々御助言をいただいた京都大学薬学部 井上博之教授, 本学薬学部 坂井進一郎教授, 本学生物活性研 新井 正教授に深謝する. また元素分析, NMR, MS を担当された本学分析機器室の諸氏, 高分解能 MS を測定していただいた日本電子株式会社の諸氏に謝意を表する.