トコフェロール類の酸化に関する研究 (第 2 報¹⁾) トコフェロール類モデル
化合物の酸素-金属錯体による酸化生成物について

南 法夫, 貴島静正

エーザイ株式会社研究所²⁾Studies on Oxidation of Tocopherols. II.¹⁾ Oxidation Products of Tocopherol
Model Compounds with Oxygen-Metal Complex

NORIO MINAMI and SHIZUMASA KIJIMA

Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.²⁾

(Received August 23, 1977)

Oxidation of the model compounds of tocopherols with bis(salicylidene)ethylene-diiminocobalt (1) was examined. Oxidation of 6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethylchroman (2) in methanol gave 12.8% of trimer (3), 8.3% of spirodienonedimer (4), 3.7% of 1-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman-5-yl)-2-[5,6-dimethyl-2-(3-hydroxyisoamyl)-*p*-benzoquinon-3-yl]ethane (5), and 20.3% of 2-(3-hydroxyisoamyl)-3,5,6-trimethyl-*p*-benzoquinone (6), while that of 6-hydroxy-2,2,5,8-tetramethylchroman (9) gave 21.2% of 6-hydroxy-2,2,5,8-tetramethyl-7-(2,2,5,8-tetramethyl-6-chromanyloxy)chroman (10) and 8.9% of 3,6-dimethyl-2-(3-hydroxyisoamyl)-*p*-benzoquinone (11). The reaction of 6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman (12) in methanol afforded 49.6% of 2,2,7,8-tetramethyl-5,6-chromandione (13), 5.3% of 8-methoxymethyl-2,2,7-trimethyl-5,6-chromandione (14), and 6.2% of 1,2-bis(2,2,7-trimethyl-5,6-chromandion-8-yl)ethane (15). The structure of 13 and 14 was determined by deriving them to phenazine derivatives, 2,3-dihydro-3,3,5,6-tetramethyl-1*H*-pyrano[3,2-*a*]phenazine (16) and 2,3-dihydro-5-methoxymethyl-3,3,6-trimethyl-1*H*-pyrano[3,2-*a*]phenazine (17), respectively. The reaction of 12 in benzene or dimethylformamide gave 6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-5-(2,2,7,8-tetramethyl-6-chromanyloxy)chroman (18) (28.6% from benzene, 13.8% from dimethylformamide), 6-hydroxy-5-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman-5-yl)-2,2,7,8-tetramethylchroman (19) (15.2 and 3.5%), 13 (24.3 and 40.9%), and 15 (1.9 and 10.0%). Oxidation of 6-hydroxy-2,2,8-trimethylchroman (21) gave 4.8% of 6-hydroxy-2,2,8-trimethyl-5-(2,2,8-trimethyl-6-chromanyloxy)chroman (22), 4.8% of 6-hydroxy-5-(6-hydroxy-2,2,8-trimethylchroman-5-yl)-2,2,8-trimethylchroman (23), 2.7% of trimer (24), and 19.7% of 2,2,8-trimethyl-5,6-chromandione (25). The structure of 25 was determined by deriving it to the phenazine derivative, 2,3-dihydro-3,3,5-trimethyl-1*H*-pyrano[3,2-*a*]phenazine (26). The reaction of 2,2-dimethyl-6-hydroxychroman (27) afforded 3.5% of 5-(2,2-dimethyl-6-chromanyloxy)-6-hydroxychroman (28), 2.1% of 2,2-dimethyl-5-(2,2-dimethyl-6-chromanyloxy)-6,7-chromandione (29), and 1.3% of 2,2-dimethyl-6-hydroxy-5-(6-hydroxy-2,2-dimethylchroman-5-yl)chroman (30). Thus, oxidation with 1 resulted in the simultaneous progress of introduction of oxygen and carbon-oxygen or carbon-carbon coupling.

Keywords—tocopherols; oxidation products; oxygen-metal complex; 6-hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethylchroman; 6-hydroxy-2,2,5,8-tetramethylchroman; 6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman; 6-hydroxy-2,2,8-trimethylchroman; 6-hydroxy-2,2-dimethylchroman

第 1 報¹⁾ でトコフェロール類の光酸化について報告したが、今回、コバルトとシッフ塩基の錯体である bis(salicylidene)ethylenediimino-cobalt (一般名, サルコミン) (1)³⁾ を使用し、トコフェロール類のモデル化合物の酸化を検討した。すなわち、サルコミンは酸素分子と 2:1 の錯体を形成し、酸素を活性化し、フェノール類の酸化に対しては homogenous catalyst として作用して、キノン体やフェノールカップリングした生成物を与

1) 第 1 報: 南 法夫, 貴島静正, 薬誌, 98, 426 (1978).

2) Location: 4 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo.

3) H. Diehl, C. C. Hach, *Inorg. Syn.*, 3, 196 (1950).

行ない、4 をエタンダイマー 7 とし、3 (収率 12.8%) と 7 (収率 8.3%) を分離した。3 は第 1 報¹⁾ で報告したトライマー 3 にスペクトルデータが一致し、7 のスペクトルデータも W.A. Skinner ら⁷⁾ の報告に一致した。したがって 4 はスピロジエノンダイマー 4 と考えられる。5 (収率 3.7%) は融点 155—157° の淡赤色の結晶で、Emmerie-Engle 反応が陽性であり、質量スペクトル (以下 MS と略す) において分子イオン (以下 M⁺ と略す) が 454 にあらわれ、赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略す) において、水酸基の吸収が 3570 cm⁻¹ と 3425 cm⁻¹ に、カルボニル基の吸収が 1640 cm⁻¹ にあらわれ、また核磁気共鳴スペクトル (以下 PMR と略す) においては二重結合についたメチル基 4 個分 (δ : 2.04, 2×-CH₃; δ : 2.10; δ : 2.18) とメチレン基 2 個分 (δ : 2.64) の吸収を示したことから、1-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman-5-yl)-2-[2-(3-hydroxyisoamyl)-5,6-dimethyl-*p*-benzoquinon-3-yl]ethane (5) と推定できる。なお、D.R. Nelan ら⁸⁾ は α -トコフェロールのスピロジエノンダイマーを塩酸処理して、化合物 8 を得ている。6 (収率 20.3%) は第 1 報¹⁾ で報告した 2-(3-hydroxyisoamyl)-3,5,6-trimethyl-*p*-benzoquinone (6) であった。以上、サルコミンによる α -トコフェロールモデル化合物の酸化反応は Chart 1 に示すように、カップリング反応と酸素挿入反応が同時に進行している結果を与えた。

6-Hydroxy-2,2,5,8-tetramethylchroman (9) とサルコミンとの反応

β -トコフェロールのモデル化合物 (9) のメタノール溶液中における生成物の TLC は連続したスポットを与え、複雑であった。TLC で剥離精製し、第 1 報¹⁾ で報告した 6-hydroxy-2,2,5,8-tetramethyl-7-(2,2,5,8-tetramethyl-6-chromanyloxy)chroman (10) (収率 21.2%) と 2-(3-hydroxyisoamyl)-3,6-dimethyl-*p*-benzoquinone (11) (収率 8.9%) を得た。原料回収は 1.1% であった。その他の生成物については単一品を得ることはできなかった。 β -トコフェロールモデル化合物においても、10 と 11 が得られたことから、カップリング反応と酸素挿入反応が同時に進行したことが明らかである。

6-Hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman (12) とサルコミンとの反応

α -トコフェロールのモデル化合物 (12) とサルコミンとの反応については、溶媒としてメタノール、ベンゼン、およびジメチルホルムアミドを使用して検討を行なった。最初、メタノールを溶媒として検討した。反応の進行を TLC で追跡していくと、原料のスポットは比較的速やかに消失し、赤色の 13 のスポットがメインスポットとしてあらわれた。さらに反応を続行していると、14 と 15 のスポットがあらわれた。13 の化合物を単離し、同様な条件で反応を行なうと、14 と 15 のスポットがあらわれた。このことより、13 は 14 と 15 の前駆体と考えられる。反応生成物を TLC で剥離精製し、13, 14, 15 をそれぞれ単離した。13 は赤色固体、融点 106—108° (収率 49.6%) で IR において、水酸基の吸収は消失し、カルボニル基に起因する吸収が 1655 cm⁻¹, 1635 cm⁻¹ にあらわれること、MS で M⁺ を 220 に示すこと、および元素分析の結果より、分子式は C₁₃H₁₆O₃ であること、さらに PMR で 12 に認められた水酸基および芳香核プロトンの吸収は消失し、 δ : 1.42 (6 H, s) にメチル基 2 個分、 δ : 1.78 (2 H, t, $J=6$ Hz) と δ : 2.50 (2 H, t, $J=6$ Hz) にメチレン基 2 個分、 δ : 2.00 (3 H, s) と δ : 2.08 (3 H, s) にメチル基 2 個分の吸収を示すことより、2,2,7,8-tetramethyl-5,6-chromandione (13) と推定した。12 をメタノール中硝酸酸化して得られる 13 と融点、IR, PMR が一致した。⁹⁾ 14 は赤色粘稠物で (収率 5.3%), MS で M⁺ が 250 にあらわれ、これは 13 にメトキシ基が 1 個導入された化合物に一致する。PMR では 13 に認められた δ : 2.00 の吸収のかわりに、 δ : 3.48 (3 H, s) と δ : 4.40 (2 H, s) に新たな吸収があらわれた他は同じであった。これらのことは、13 の 7 位あるいは 8 位のメチル基がメトキシメチル基に変化したものと考えられる。このことを明確にするために、13 と 14 をそれぞれ、*o*-phenylenediamine と反応させ、フェナジン誘導体 16 と 17 に導き、PMR を比較し、決定した。フェナジン体 16 では 6 位のメチル基は δ : 2.86 に、5 位のメチル基は δ : 2.42 にあらわれ、フェナジン体 17 ではメチル基は δ : 2.96 にあらわれていることより、メトキシメチル基は 17 の 5 位についていると考えられ、したがって 14 は 8-methoxymethyl-2,2,7-trimethyl-5,6-chromandione と推定できる。15 は赤色固体、融点 200—202° (収率 6.2%) で、IR でカルボニル基の吸収が 1670 cm⁻¹ と 1635 cm⁻¹ に認められること、MS で M⁺ が 438 にあらわれ、これは 13 が 2 分子カップリングした分子量に一致すること、PMR で δ : 1.42 (12 H, s) にメチル基 4 個分、 δ : 1.80 (4 H, t, $J=6$ Hz) と δ : 2.50 (4 H, t, $J=6$ Hz) におのおのメチレン基が 2 個分、 δ : 2.68 (4 H, s) にメチレン基が 2 個分認

8) D.R. Nelan, C.D. Robeson, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2963 (1962).

9) C.E. Swift G.E. Manu, G.S. Fisher, *Oil and Soap*, **21**, 817 (1944).

TABLE I. Yield of Reaction Products of 6-Hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman

	Yield (%)		
	in MeOH	in C ₆ H ₆	in DMF
18	0	28.6	13.8
19	0	15.2	3.5
13	49.6	24.3	40.9
14	5.3	0	0
15	6.2	1.9	10.0
12 ^{a)}	0	1.5	6.5

a) Recovered.

Chart 2. Reaction Products of 6-Hydroxy-2,2,5,8-tetramethylchroman

められ、これらのうち δ : 2.68 のメチレン基の吸収を除けば、13, 14 に認められた吸収であり、14 が生成したことと考え合えると 15 の構造は 13 が 8 位—8 位のメチル基でカップリングしたダイマーである 1,2-bis(2,2,7-trimethyl-5,6-chromandion-8-yl)ethane と推定できる。メタノール中と同様な条件で、ベンゼン中およびジメチルホルムアミド中で反応を行なった。ベンゼンおよびジメチルホルムアミド中での反応生成物の TLC は Fig. 1 に示したように類似しているが、メタノール中において認められた 14 のスポットは認められず、新たに 18 と 19 のスポットがあらわれ、その他に未反応の原料のスポットが認められた。ベンゼン中およびジメチルホルムアミド中で行なった反応生成物を TLC で剥離精製し、スペクトルデーターを比較検討した結果、18 は第 1 報⁹⁾で報告した 6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-5-(2,2,7,8-tetramethyl-6-chromanyloxy)chroman であり、19 は 6-hydroxy-5-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman-5-yl)-2,2,7,8-tetramethylchroman であることがわかった。18 は無水酢酸-ピリジンでアセチル化し、20 として確認した。各溶媒中における 13, 14, 15, 18, 19 の生成割合を示すと Table I のようになる。Table I からわかるように、溶媒による大きな違いはメタノール中では、主として酸素挿入反応が起こるが、非プロトン性溶媒であるベンゼン、ジメチルホルムアミド中ではカップリング反応が平行して起こっていることである。また、無極性溶媒であるベンゼン中よりも極性溶媒であるジメチルホルムアミド、メタノール中の方が 13 の生成量が多かった。新規酸化生成物である 14 と 15 が生成する要因は 13 の 8 位メチル基が活性であり、メチレンラジカルになりやすいのが原因と考えられる。このことは、13 が大豆油に対して抗酸化作用を有し、また油脂の過酸化の連鎖反応を防止するという Komoda ら¹⁰⁾の報告に一致する。Komoda らは、13 とリノール酸メチルを減圧下で加熱し、13 の 7 位に脂肪酸ラジカルが結合したと報告

10) M. Komoda, I. Harada, *J. Am. oil. chem.*, **46**, 18 (1969); *ibid.*, **47**, 249 (1970).

Chart 3. Reaction Products of 6-Hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman

しているが、7位であるという証明はなく、また13のダイマーを得たと報告しているが、その構造式も示されていない。γ-トコフェロールモデル化合物についての反応生成物を示すとChart 3のようになる。

6-Hydroxy-2,2,8-trimethylchroman (21) とサルコミンとの反応

ベンゼン核上にメチル基1個を有する21のメタノール中における反応生成物のメインスポットはFig. 1のようである。シリカゲルカラムクロマトにて分離し、さらにTLCにて剥離精製を行ない、22, 23, 24, 25, をそれぞれ単離した。22は第1報¹⁾で報告した6-hydroxy-2,2,8-trimethyl-5-(2,2,8-trimethyl-6-chromanyloxy)chroman (収率4.8%)に、23は6-hydroxy-5-(6-hydroxy-2,2,8-trimethyl-chroman-5-yl)-2,2,8-trimethyl-chroman (収率4.8%)にそれぞれ一致した。24 (収率2.7%)は融点181—182°の結晶で、IRで水酸基に起因する吸収を3475 cm⁻¹に示し、MSでM⁺を572に示し、元素分析の結果から分子式はC₃₆H₄₄O₆となり、21のトリマーに一致する。PMRで芳香核プロトンの吸収をδ: 6.68, 6.60, 6.28に3個分、水酸基プロトンの吸収をδ: 5.50, 4.80 (D₂Oで消失)に2個分、芳香核メチル基の吸収をδ: 2.16, 2.10, 2.06に3個分示すこと、および22の5位が最も活性が高いことを考え合せると、23に21が一分子カップリングした24の構造ではないかと推定されるが、これ以上の追求は行なわなかった。25 (収率19.7%)は融点109°の赤色結晶で、IRは13は類似し、水酸基に起因する吸収は消失し、かわりに1680 cm⁻¹と1645 cm⁻¹にキノンに起因する吸収があらわれること、MSでM⁺を206に示すこと、PMRでδ: 6.14 (1H, s) δ: 2.42 (2H, t, J=6 Hz)とδ: 1.72 (2H, t, J=6 Hz)にメチレン基2個分、δ: 2.06 (3H, s)に核メチル基1個分、δ: 1.36 (6H, s)にメチル基2個分の吸収を示すことなどより、2,2,8-trimethyl-5,6-chromandione (25)と推定できる。25の構造を確認するため、13の場合と同様に、o-phenylenediamineと反応させて、フェナジン誘導体26を合成した。26のPMRにおいては、5位のメチル基はδ: 2.40にあらわれた。このことは、フェナジン体17のメトキシメチル

Chart 4. Reaction Products of 6-Hydroxy-2,2,8-trimethylchroman

基は 5 位であることを示している。TLC では 25 よりも R_f 値の小さい赤色のスポットが認められたが、単離できなかった。この R_f 値のスポットのものが 25 のダイマーではないかと考えられる。δ-トコフェロールモデル化合物についての反応生成物を示すと Chart 4 のようになる。

6-Hydroxy-2,2-dimethylchroman (27) とサルコミンとの反応

最後にベンゼン核上にメチル基のない 27 について検討を行なった。溶媒はメタノール、ベンゼンおよびジメチルホルムアミドについて検討したが、生成物の TLC はいずれの溶媒もほぼ同じであり (Fig. 1), 酸化速度も遅く、特にジメチルホルムアミド中では遅かった。メタノール中での反応生成物を TLC で剥離精製を行なった。28 (収率 3.5%) は融点 139—141° の結晶で、MS で M^+ が 354 にあらわれ、元素分析の結果と合すると分子式は $C_{22}H_{26}O_4$ になり、27 のダイマーに一致すること、IR で水酸基の吸収を 3450 cm^{-1} に示すこと、PMR で水酸基の吸収が δ : 4.94 に 1 個分 (D_2O で消失)、芳香核部分のプロトン 5 個分は原料 27 に認められたのと同じ吸収が δ : 6.66—6.80 にあらわれ、残りのプロトンは AB タイプとして δ : 6.88 と δ : 6.98 ($J=10\text{ Hz}$) にあらわれ (AB タイプの他の 2 本の吸収は先の吸収に重なっている)、これは芳香核水素がオルトカップリングしていることを示すことより、28 は 27 が 5 位と 6 位で炭素—酸素カップリングした 5-(2,2-dimethyl-6-chromanyloxy)-6-hydroxychroman (28) と考えることができる。28 を J.L.G. Nilsson ら¹¹⁾ は 27 の *p*-benzoquinone 酸化で得ているが、dark oil として報告している。29 (収率 2.1%) は融点 155—157° の赤色結晶で、MS で M^+ が 368 にあらわれ、元素分析の結果と合すると分子式は $C_{22}H_{24}O_5$ に一致した。IR では水酸基の吸収はなく、カルボニル基の吸収が 1640 cm^{-1} に認められた。PMR では δ : 1.36 (6H, s) と δ : 1.46 (6H, s) にそれぞれメチル基 2 個分、 δ : 1.84 (4H, t, $J=6\text{ Hz}$) にメチレン基 2 個分、 δ : 2.50 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$) と δ : 2.80 (2H, t,

11) J.L.G. Nilsson, H. Sievertsson, H. Selander, *Acta. Chem. Scand.*, **23**, 859 (1969).

$J=6$ Hz) にそれぞれメチレン基 1 個分があらわれており, これはクロマン環のピラン環 2 個分に相当する吸収である. これ以外に芳香核プロトンが δ : 6.90 (3H, s) に, オレフィン性プロトンが δ : 5.50 (1H, s) にあらわれた. 以上のことから **29** は **28** がさらに酸化を受けた新規化合物, 2,2-dimethyl-5-(2,2-dimethyl-6-chromanyloxy)-6,7-chromandione (**29**) と考えられる. **30** (収率 1.3%) は融点 $217-219^\circ$ の白色結晶で, MS で M^+ が 354 にあらわれ, これは **27** のダイマーに一致し, PMR では芳香核プロトン 4 個分が δ : 3.00 に singlet に, 水酸基プロトン 2 個分が δ : 4.46 に singlet にあらわれており, これは **27** が同位置で炭素—炭素カップリングした化合物と考えられる. J.L.G. Nilsson ら¹¹⁾ は **27** の *p*-benzoquinone 酸化で 6-hydroxy-5-(6-hydroxy-2,2-dimethylchroman-5-yl)-2,2-dimethylchroman (**30**) と推定されるものを得たと報告しているが, 融点は記載されていない. 5 位が活性であることを考慮すると, ここに得た化合物は J.L.G. Nilsson らが得たと同一の化合物 **30** ではないかと推定できる. なお, **27** の回収率は 55% であった. トコールモデル化合物についての反応生成物は Chart 5 のようになる.

Chart 5. Reaction Products of 6-Hydroxy -2,2,-dimethylchroman

総括

サルコミンによるトコフェロール類の酸化生成物をながめてみると, J.L.G. Nilsson らが *p*-benzoquinone 酸化や, $K_3[Fe(CN)_6]$ 酸化で得たと同じような炭素—酸素カップリングしたあるいは炭素—炭素カップリングした生成物を与えると同時に, 酸素が導入されたオルトキノン体あるいはパラキノン体を与えた. α -トコフェロールモデル化合物 **2** ではカップリング体の **3, 4** および **5** と, α -トコフェロールの生体内代謝産物のひとつである α -トコフェリルキノンのモデル化合物 **6** が得られた. α -トコフェロールモデル化合物と同じように 5 位にメチル基のある β -トコフェロールモデル化合物 **9** ではカップリング体 **10** とパラキノン体 **11** を得た. γ -トコフェロールモデル化合物 **12** ではプロトン性溶媒のメタノール中では酸素が 5 位に導入された **13, 14** および **15** が得られ, また非プロトン性溶媒のベンゼンやジメチルホルムアミド中ではカップリング反応生成物, **18** と **19** も得られた. γ -トコフェロールモデル化合物と同じように 5 位にメチル基のない, δ -トコフェロールモデル化合物 **21** ではメタノール溶媒中でオルトキノン体 **25** とカップリング体の **22, 23** および **24** が同時に得られた. ベンゼン核上にメチル基のないトコールモデル化合物 **27** では反応性が低く, 原料回収が多かったが, 反応生成物はカップリング体の **28** および **29** と, **28** にさらに酸素が導入された **30** であった. 以上のように, 5 位にメチル基のある α -トコフェロールモデル化合物 **2** や β -トコフェロールモデル化合物 **9** ではクロマン核の 8a 位に酸素が導入されたパラキノン体 **6** と **9** が得られ, 5 位にメチル基のない γ -トコフェロールモデル化合物 **12** や δ -トコフェロールモデル化合物 **21** では 5 位に酸素が導入されたオルトキノン体 **13, 14, 15** および **25** が得られた. また, α -トコフェロールモデル化合物 **2** では第 1 報¹⁾ と同様に 5 位がベンジルラジカルになって反応が進行し

たとえられる 3, 4 および 5 が得られた。6 位の水酸基のオルト位が空いている β -トコフェロールモデル化合物 9, γ -トコフェロールモデル化合物 12, δ -トコフェロールモデル化合物 21 およびトコールモデル化合物 27 では、炭素-酸素カップリングおよび炭素-炭素カップリングした生成物が得られたが、両オルト位の空いている δ -トコフェロールモデル化合物 21 やトコールモデル化合物 27 では、7 位よりも 5 位が活性のため、5 位でカップリングした生成物が得られた。

実験の部

融点はすべて未補正。PMR は日本電子 JEOLC-100 Hc を使用し、TMS を内部標準とした。MS は日本電子 JMSOISG-2 を、また IR は日立-215 型を使用した。剥離用シリカゲルプレートは 0.65 mm 厚 Silicagel GF₂₅₄ (MerckAG) を 105°, 1.5 時間乾燥して使用した。

6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethylchroman (2) とサルコミン (1) との反応 2.44 g をメタノール 60 ml に溶解し、これに 1.330 g を加え、通気下、10—20° で 2.25 hr 攪拌後、水で希釈し、エーテル抽出。エーテル層は水洗、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、4.5 g (褐色粘稠物) の残留物を得る。この中の 2.0 g を取り、TLC (展開溶媒、*n*-ヘキサン: エーテル=7:3) にて剥離し、3, 4 を含むフラクションと 5, 6 を含むフラクションに分ける。3, 4 を含むフラクションにエーテル 15 ml, エタノール 100 ml, 水 5 ml, と ascorbic acid 4 g を加え、室温で 7 hr 攪拌する。水で希釈後、エーテル抽出、水洗、Na₂SO₄ 乾燥。エーテルを減圧下に留去し、淡褐色固体 590 mg を得る。これを TLC にて剥離精製 (展開溶媒、ベンゼン: エーテル=7:3) し、トライマー 3 を 248 mg (収率 12.8%), エタンダイマー 7 を 162 mg (収率 8.3%) を得る。3 の IR は第 1 報¹⁾ で報告したトライマー 3 に一致する。7: mp 186—188° (エーテル-*n*-ヘキサン)。IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3425. PMR (CDCl₃) δ : 1.30 (12H, s, 4 $\times$ -CH₃), 1.82 (4H, t, *J*=6 Hz, 2 $\times$ >CH₂), 2.15 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 2.18 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 2.75 (4H, s, 2 $\times$ >CH₂), 2.75 (4H, t, *J*=6 Hz, 2 $\times$ >CH₂), 5.50 (2H, s, 2 $\times$ -OH, D₂O で消失)。5, 6 を含むフラクションをさらに TLC にて剥離精製 (展開溶媒、ベンゼン: エーテル=7:3) を行ない、5 を 75 mg (収率 3.7%), 6 を 425 mg (収率 20.3%) 得る。6 は第 1 報で報告したキノン体 6 に一致する。5: mp 155—157° (エーテル-*n*-ヘキサン), IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3570, 3425, 1640. PMR (CDCl₃) δ : 1.28 (12H, s, 4 $\times$ -CH₃), 1.60 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 1.80 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 2.04 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 2.10 (3H, s, -CH₃), 2.18 (3H, s, -CH₃), 2.56—2.90 (5H, m, 2 $\times$ >CH₂, -OH), 2.64 (4H, s, 2 $\times$ >CH₂), 6.04 (1H, s, -OH)。MS *m/e*: 454 (M⁺)。

6-Hydroxy-2,2,5,8-tetramethylchroman (9) とサルコミン (1) との反応 9 4.12 g をメタノール 60 ml に溶解し、これに 1.330 g を加え、通気下、22—24° で 45 min 攪拌後、2 の場合と同様に後処理を行ない、4.2 g (黄褐色ワックス状) の残留物を得る。この中の 1.3 g を取り、TLC (展開溶媒、*n*-ヘキサン: エーテル=7:3) にて剥離精製を行ない、10 を 270 mg (収率 21.2%), 11 を 123 mg (収率 8.9%) 得る。10, 11 の IR は第 1 報で報告した IR にそれぞれ一致した。

6-Hydroxy-2,2,7,8-tetramethylchroman (12) とサルコミン (1) との反応 メタノール溶媒—12 1.0 g をメタノール 30 ml に溶解し、これに 1.100 g を加え、通気下、10—20° で 2 hr 攪拌後、2 の場合と同様に後処理を行ない、1.19 g (赤褐色固体) の残留物を得る。これを TLC (展開溶媒、ベンゼン: エーテル=1:1) で剥離精製を行ない、13 を 530 mg, 14 を 65 mg, 15 を 65 mg 得る。13: mp 106—108° (赤色板状晶, エーテル-*n*-ヘキサン), IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1665, 1635. MS *m/e*: 220 (M⁺), PMR (CDCl₃) δ : 1.42 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 1.78 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 2.50 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 2.00 (3H, s, -CH₃), 2.08 (3H, s, -CH₃)。Anal. Calcd. C₁₃H₁₆O₃: C, 70.89; H, 7.32 Found: C, 70.85; H, 7.34. 14: 赤色粘稠な油。IR $\nu_{\max}^{\text{LiCl}}$ cm⁻¹: 1675, 1635. PMR (CDCl₃) δ : 1.42 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 1.78 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 2.50 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 2.08 (3H, s, -CH₃), 3.48 (3H, s, -OCH₃), 4.40 (2H, s, >CH₂)。MS *m/e*: 250 (M⁺)。15: mp 198—200° (深赤色板状晶, クロホルムエーテル)。IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1670, 1635. PMR (CDCl₃) δ : 1.42 (12H, s, 4 $\times$ -CH₃), 1.80 (4H, t, *J*=6 Hz, 2 $\times$ >CH₂), 2.50 (4H, t, *J*=6 Hz, 2 $\times$ >CH₂), 2.10 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 2.68 (4H, s, 2 $\times$ >CH₂)。MS *m/e*: 438 (M⁺)。

2,3-Dihydro-3,3,5,6-tetramethyl-1H-pyrano[3,2-*a*]phenazine (16) の合成 13, 220 mg, *o*-phenylenediamine 324 mg を酢酸 15 ml に溶解し、2 hr, 95—100° で加熱攪拌する。反応液を水で希釈し、エーテル抽出。エーテル層を水洗、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、残留物を TLC 15 枚 (展開溶媒、ベンゼン: エーテル=1:1) にて剥離精製を行なう。収量, 250 mg. 収率, 85.6%。mp 153—154° (メタノール-エーテル)。IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1620. PMR (CDCl₃) δ : 1.44 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 1.96 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 2.42 (3H, s, -CH₃), 2.86 (3H, s, -CH₃), 3.36 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 7.76—7.92 (2H, m, 2 $\times$ aromaticH), 8.94—8.40 (2H, m, 2 $\times$ aromaticH)。MS *m/e*: 292 (M⁺)。Anal. Calcd. C₁₉H₂₀N₂O: C, 78.05; H, 6.90; N, 9.58. Found. C, 77.80; H, 6.88; N, 9.58.

2,3-Dihydro-3,3,6-trimethyl-5-methoxy-methyl-1H-pyrano[3,2-*a*]phenazine (17) の合成 14, 65 mg, *o*-phenylenediamine 84 mg を酢酸 10 ml に溶解し、13 と同様な条件で反応を行なう。収量, 15 mg. 収率, 17.9%。mp 100° IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1620. PMR (CDCl₃) δ : 1.48 (6H, s, 2 $\times$ -CH₃), 2.00 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 2.96 (3H, s, -CH₃), 3.34 (2H, t, *J*=6 Hz, >CH₂), 3.46 (3H, s, -OCH₃), 4.80 (2H, s, >CH₂), 7.68—7.82 (2H, m, 2 $\times$

aromaticH), 8.14—8.40 (2H, m, 2× aromaticH). MS m/e : 322 (M^+).

2,2,7,8-Tetramethyl-5,6-chromandione (13) より 14, 15 の生成確認 13 200 mg をメタノール 20 ml に溶解し, これに 1 100 mg を加え, 通気下 15—20° で 2 hr 攪拌を行なう. 同様に後処理を行ない, 14 を 65 mg, (収率 28.6%), 15 を 20 mg (収率 10.1%) 得る.

ベンゼン溶媒——12 1 g をベンゼン 30 ml に溶解し, これに 1 100 mg を加え, 通気下, 10—20° で 2 hr 攪拌後, 同様に後処理を行ない, 残留物 1.12 g (赤色固体) を得る. これを最初, 展開溶媒ベンゼン: エーテル=1:1 にて TLC で剥離精製を行ない, 12 を 15 mg, 13 を 260 mg, 15 を 20 mg と 18 と 19 を含むフラクションを 640 mg. 得る. さらにこれを展開溶媒 *n*-ヘキサン: エーテル=7:3 にて TLC にて剥離精製を行ない, 18 285 mg と 19 151 mg を得る. 18 と 19 のスペクトルデータは第 1 報¹⁾ のそれに一致した.

6-Acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-5-(2,2,7,8-tetramethyl-6-chromanyloxy)chroman (20) の合成 18 103 mg, 無水酢酸 3 ml, ピリジン 1 ml を 2 晩放置後, 第 1 報¹⁾ と同様に後処理を行ない, 20 75 mg (66.0%) を得る. mp 183—184° 20 の IR, NMR は第 1 報¹⁾ のそれに一致した.

ジメチルホルムアミド溶媒——12 2.0 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し, これに 1 200 mg を加え, 通気下 10—20° で 2 hr 攪拌後, 同様に後処理を行ない, 残留物 3.04 g [赤色固体] を得る. ベンゼン溶媒の場合と同様に精製を行ない, Table I のような結果を得る.

6-Hydroxy-2,2,8-trimethylchroman (21) とサルコミン (1) との反応 21 3.84 g をメタノール 60 ml に溶解し, これに 1 330 mg を加え, 通気下, 10—20° で 1.5 hr 攪拌後, 同様に後処理を行ない, 赤褐色樹脂状物 3.7 g を得る. この中の 2.0 g を取り, シリカゲルクロマト (60—80 mesh, 50 g) にて分離精製 (展開溶媒, *n*-ヘキサン-エーテル系) を行ない, 22, 23, 24, 25 を主に含むフラクションに分離する. 22 を主に含むフラクションを TLC (展開溶媒, *n*-ヘキサン: エーテル=7:3) にて剥離し, 22 を 100 mg (収率 4.8%) 得る. 同様に 23 を 100 mg (収率 4.8%) 得る. 22, 23 の IR は第 1 報¹⁾ のそれに一致した. さらに同様に 24 を 55 mg (収率 2.7%) 得る. 25 はエーテル-*n*-ヘキサンで再結晶し, 270 mg (収率 19.7%) の赤色針状結晶を得る. 24: mp 181—182°. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3475. PMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.30 (15H, s, $5 \times -\text{CH}_3$), 1.60—1.80 (6H, m, $3 \times >\text{CH}_2$), 2.08 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.12 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.16 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.20—2.60 (6H, m, $3 \times >\text{CH}_2$), 4.80 (1H, $-\text{OH}$, D_2O で消失), 5.50 (1H, $-\text{OH}$, D_2O で消失), 6.28 (1H, s, aromaticH), 6.62 (1H, s, aromaticH), 6.68 (1H, s, aromaticH). MS m/e : 382 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C, 75.36; H, 7.91. Found: C, 75.11; H, 7.91. 25: mp 109° (エーテル-*n*-ヘキサン). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1680, 1645. PMR (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, s, $2 \times -\text{CH}_3$), 1.72 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 2.06 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.42 (4H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 6.14 (1H, s, olefinic H). MS m/e : 206 (M^+).

2,3-Dihydro-3,3,5-trimethyl-1H-pyrano[3,2- α]phenazine (26) の合成 25 206 mg, *o*-phenylenediamine, 324 mg を酢酸, 15 ml に溶解し, 21 の場合と同様に行なう. 収量 220 mg. 収率 79.0%, mp 105—107° (エーテル-メタノール). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1620. PMR (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s, $2 \times -\text{CH}_3$), 1.96 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 2.40 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.32 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 7.60—7.80 (3H, m, aromaticH), 8.04—8.20 (2H, m, aromaticH). MS m/e : 278 (M^+). Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 77.67; H, 6.52; N, 10.07. Found: C, 77.48; H, 6.79; N, 9.67.

6-Hydroxy-2,2-dimethylchroman (27) とサルコミン (1) との反応 27 4.0 g をメタノール 60 ml に溶解し, これに 1 500 mg を加え, 通気下, 10—20° で 2 hr 攪拌後, 同様に後処理を行ない, 3.7 g (褐色粘稠物) の残留物を得る. これを TLC (展開溶媒, *n*-ヘキサン: ベンゼン=7:3) にて剥離精製を行ない, 28, 29, 30, 27 (回収率 55.0%) を得る.

28: mp 139—141° (エーテル-石油エーテル). 収量 140 mg. 収率 3.5%. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3450. PMR (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s, $2 \times -\text{CH}_3$), 1.32 (6H, s, $2 \times -\text{CH}_3$), 1.70 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 1.78 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 2.52 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 2.72 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 5.06 (1H, s, $-\text{OH}$, D_2O で消失), 6.60—6.80 (4H, m, aromaticH), 6.93 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, aromaticH). MS m/e : 354 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 74.55; H, 7.39. Found: C, 74.42; H, 7.52.

29: mp 155—157° (エーテル-石油エーテル) 収量 85 mg, 収率 2.1%. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1640. PMR (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, s, $2 \times -\text{CH}_3$), 1.46 (6H, s, $2 \times -\text{CH}_3$), 1.84 (4H, t, $J=6\text{Hz}$, $2 \times >\text{CH}_2$), 2.50 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 2.80 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 5.50 (1H, s, olefinic H), 6.90 (3H, s, aromaticH). MS m/e : 368 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{O}_{24}\text{O}_5$: C, 71.72; H, 6.57. Found: C, 71.67; H, 6.55.

30: mp 217—219° (エーテル-石油エーテル) 収量, 50 mg. 収率, 1.3%. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3480. PMR (CDCl_3) δ : 1.32 (12H, s, $4 \times -\text{CH}_3$), 1.74 (4H, t, $J=6\text{Hz}$, $2 \times >\text{CH}_2$), 2.28 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 2.36 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}_2$), 4.46 (2H, s, $2 \times -\text{OH}$, D_2O で消失), 7.00 (4H, s, aromaticH) MS m/e : 354 (M^+).

謝辞 本研究の発表の機会を与えられたエーザイ株式会社, 内藤祐次取締役社長, 山岸 敦取締役研究開発本部長, また, 元素分析ならびに各種スペクトル分析を担当された当研究所機器分析室の諸氏に深謝します.