

博士學位論文

モノテルペン誘導体の合成と生物活性に関する研究

平成 20 年 3 月

近畿大学大学院農学研究科
環境管理学専攻
(指導: 坂上吉一教授)

立花 伸哉

モノテルペン誘導体の合成と生物活性に関する研究

近畿大学大学院農学研究科

環境管理学専攻

立花伸哉

(指導:坂上吉一教授)

Synthesis and Physiological Activities of
Monoterpene Derivatives

Shinya Tachibana

March, 2008

Graduate School, Kinki University
Division of Agricultural Science
Program in Environmental Management
(Advisor : Prof. Yoshikazu Sakagami)

Submitted to the Graduate School, Kinki University, to fulfill the
requirement for the Doctorate Degree.

目 次

第 1 章	序論	1
第 2 章	モノテルペノイドを母格とする新規化合物の 合成と生物活性の研究	5
第 1 節	フラン環を導入した化合物	5
1.	緒言	5
2.	合成実験	5
3.	生物活性評価	17
4.	結果および考察	19
5.	要約	30
第 2 節	鎖式チオール類を導入した化合物	32
1.	緒言	32
2.	合成実験	32
3.	生物活性評価	38
4.	結果および考察	39
5.	要約	46
第 3 節	アミン類を導入した化合物	47
1.	緒言	47
2.	合成実験	47
3.	生物活性評価	53
4.	結果および考察	55
5.	要約	62
第 4 節	ピロン類を導入した化合物	63
1.	緒言	63
2.	合成実験	63
3.	生物活性評価	75
4.	結果および考察	76
5.	要約	79

第 3 章 総括	81
謝辞	87
Summary	88
引用文献	94

第 1 章 序 論

アレルギー性疾患患者は増加の一途をたどり、厚生労働省の統計によるとその罹患率は全国民の約 30%である⁽¹⁾。その原因物質（アレルギー、Allergen）の約 80%は、室内塵中に存在するダニ類であるといわれている⁽²⁾。

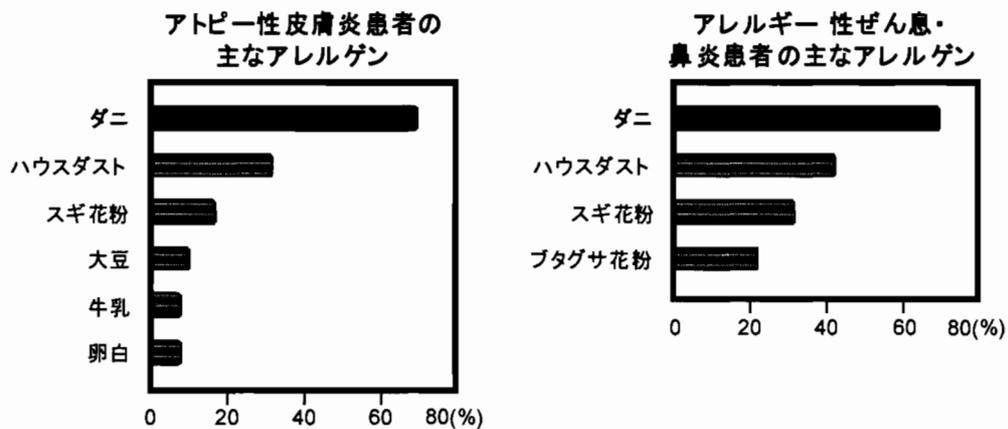


Figure 1 Allergen of *Atopic Dermatitis*, *Bronchial Asthma* and *Allergic Rhinitis*.

アレルギー性疾患の増加の原因として、戦後の急速な工業化にともなう大気汚染、生活環境および自然環境の変化にともなうアレルギーの増加および人々の食生活の変化にともなう体質の変化（免疫力の低下）などがあげられる。最近の住宅環境は、昔の和風建築住宅に比べ 7.5 倍の機密性をもつ住宅が建設されるようになり、年間を通して温度ならびに湿度がほぼ一定に調節されており、人間を含む生物にとって住みやすい環境になっている⁽³⁾。これは衛生害虫で家屋内に生息するダニの一つであるケナガコナダニおよびコナヒョウヒダニにとっても同様であり、大変繁殖しやすい環境になっている。これらダニ類の死骸や糞はその個体と共にアレルギーであると考えられており、皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎あるいは結膜炎などを引き起こし、その被害は年々増加している^(4,5)。とくに、

乳幼児や小児は免疫能力が低いため、成人に比べてダニが原因となるアレルギー症状を受けやすく、深刻な問題となっている。また、アレルギー性疾患は、I型アレルギー反応により発症する症状であり、ある特定のアレルギーに対して身体の防御機構が反応した結果、過敏反応により生体へ障害を引き起こすことが確認されている(6~8)。現在の医療において、これらのアレルギー性疾患を完治する手段は、減感作療法による体質の改善、化学伝達物質の遊離を抑える薬剤あるいは化学伝達物質と拮抗する薬剤の投与が主流である。しかし、これら是对症療法的な治療であり、最も重要なことはアレルギー性症状が現れる以前に住宅内のダニの増殖を効果的に抑え、防除しておくことである。ダニを防除する方法には、風通しを良くして屋内の湿度を下げるか、あるいは日光などで乾燥させる物理的処理方法と、殺ダニ剤ならびに忌避剤などの薬剤の散布による化学的処理方法がある(3,9,10)。物理的処理方法は安全ではあるが作業に手間がかかる一方、化学的処理方法は手軽ではあるが人体や環境への悪影響が懸念されている。現在、主に使用されている殺虫剤としては、有機リン系、カーバメート系およびピレスロイド系殺虫剤などがある(11~13)。これらを多用することにより、有機リン系殺虫剤は人体に対して遅発性神経毒性(14,15)を、また、カーバメート系殺虫剤は遅発性末梢神経障害(16)を発症するおそれがあることが明らかにされ、代替品への切り替えがささやかれている。一方、ピレスロイド系殺虫剤は有機リン系殺虫剤やカーバメート系殺虫剤よりも安全性が高いことから市販品として多用されているが、少量でも気管に入った場合などには、石油系溶剤により化学性肺炎を発症するおそれなどがあるとされている。また、市販品に配合されている薬剤である DEET (*N,N*-ジエチル-*m*-トルアミド)には、幼児の皮膚に対する中毒症状が見られ、大人の場合は精神的な混乱やイライラ、不眠の症状、アレルギー発症、中毒性脳障害などの症状を発症すること(17,18)が知られている。したがって、これらに代わる薬剤の開発が重要な課題となっている。

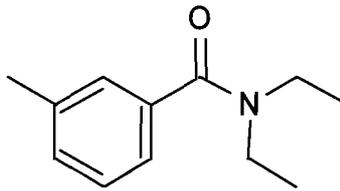


Figure 2 Structural formula of DEET
(*N,N*-diethyl-*m*-toluamide).

また、日本は戦時中から戦後にかけて深刻な食糧不足に見舞われ、戦後の復興はまず食糧の増産から始まった。ことに、穀物振興政策においては、荒廃した農地の整備をはじめ、農業機械の導入あるいは耐病虫性や倒伏に強く、草丈が低い優良品種の開発が行なわれた。化学工業界においても化学肥料の増産を努め、複合化学肥料の開発が行なわれた。また、欧米で開発された有機合成農薬の導入も行なわれ、農林水産省の統計によると 1955 年からの 30 年間でコメの収量は 1.3 倍に増加するなど、食糧の増産に貢献したが、これに伴い農業の省力化が進み、近年の“土日農家”の増加は、さらなる労働生産性の向上、つまり除草労力の軽減が期待されることにつながった⁽¹⁹⁾。その結果、速効性を有する農薬の開発を助長し、現在では環境問題が取りだたされるようになり、農薬の地球環境や生態系に対する安全性が一段と問われるようになった。したがって、より効果的で毒性の低い薬剤の開発が重要な課題となっている。

そこで、天然物由来成分の低毒性をふまえて、安価で安定供給可能な植物由来精油成分中に存在する C₁₀ のモノテルペノイドから誘導される種々の化合物を合成し、家屋衛生害虫に対する新たな薬剤と成り得る化合物および従来品より効果的な農薬と成り得る化合物のスクリーニングを行なった。第 1 節では、主鎖として用いたテルペニル基の相違による殺ダニ活性の強弱について検討した。また、活性発現が期待されるメルカプタン系およびアミン系化合物の殺ダニ効果に対する官能基相違による構造相関性についても併せ

て検討した。第 2 節では、側鎖にチオエステル基を導入した化合物による構造相関性について検討した。また、母格であるモノテルペニル化合物のジアステレオマーの相違による活性発現の強弱についても併せて検討した。第 3 節では、ジアルキルアミド基を導入した化合物の光学異性による構造相関性について検討した。また、側鎖の置換基の相違による殺ダニ活性の強弱についても検討した。一方、第 4 節では、ピロン類を導入したカルボエステル化合物の殺ダニ効果に対する構造相関性について検討した。また、各節において得られた新規化合物の生物活性スクリーニング試験の結果、得られた良好な項目についても、それぞれの活性発現について併せて検討した。

第2章 モノテルペノイドを母格とする新規化合物の合成と生物活性の研究

第1節 フラン環を導入した化合物

1. 緒言

世界中で最もポピュラーな嗜好飲料の一つであるコーヒーの健康に対する安全性の問題は、古くから世界のコーヒーの歴史の中で繰り返され、そのたびに安全性が確認されている^(20~22)。また、コーヒーブリューは数百種の成分を含んでおり、その多くは一般の食品にも存在する成分であり、その他の幾つかは潜在的に活性のある成分⁽²³⁾ではあるが、生理学的重要性については十分に研究されていない。一方、コーヒー飲用の効果に関する疫学的研究ではカフェインによる血圧の上昇⁽²⁴⁾、血清カテコールアミンの濃度の増加⁽²⁵⁾、血漿中のレニン活性などの増加と排尿の促進および胃液分泌の促進が認められている。そこで今回、生物活性物質合成に関する研究の一環⁽²⁶⁾として、薬理学的作用について明らかにされていないコーヒーの揮発成分の一つであるフルフリルメルカプタン（別名：コーヒーメルカプタン）⁽²⁷⁾を側鎖に導入した天然物由来の各種モノテルペニル基を母格として有する化合物について、新たな用途開発を目的に本研究を行なった。また、構造相関性に関する検討を目的に、代表的な鎖式あるいは環式モノテルペノイドおよびその類縁化合物を母格に用いた。すなわち、鎖式モノテルペノイドには、レモングラス (*Cymbopogon citratus*, *C. flexuosus*) の精油成分である前駆体（アルデヒド体）から誘導した化合物である (*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸 1C、レモン (*Citrus limon* (L.) *Burm. f.*) の精油成分である前駆体（アルデヒド体）から誘導した化合物である (*R*)-(+)-および (*S*)-(-)-3,7-ジメチル-6-オクテン-1-カルボン酸 2C および 3C を用いた。ついで、単環式モノテルペノイ

ドには、クスノキ (*Cinnamomum camphora*) の精油成分である (+)-カンファーから既報⁽²⁸⁾の方法に従って合成した (+)- α -および (\pm)- β -カンフォレンニトリル 4B および 5B、ブルガリアローズ (*Rosa damascena* Mill. forma *trigintipetala* Dieck) の精油成分^(29,30)である (+)-1-*p*-メンテン-9-アール 6A、アオジソ (*Perilla frutescens* var. *crispa*, Decne. forma *viridis* Makino) の精油成分⁽³¹⁾である (*S*)-(-)-ペリラアルデヒド 7A を用いた。また、複素環式モノテルペノイドとしては、ユーカリ (*Eucalyptus globulus labill*) の精油成分である (*1R*)-(-)-ミルテナール 8A および (+)-カンファーの類縁化合物である (+)-2-オキソ-3-ボルナンカルボン酸 9C、(-)-2-オキソ-3-ボルナンカルボン酸 10C および (\pm)-2-オキソ-3-ボルナンカルボン酸 11C を用いた。さらに、石油中に存在するアダマンタン誘導体の一つである 1-アダマンタンカルボン酸 12C および 1-アダマンタン酢酸 13C を用いた。一方、側鎖についても官能基の相違による相関性に関する検討を目的に、調合香料の素材として多用されているフルフリルメルカプタン D と類似した骨格を有するフルフリルアミン E も用いた。これらの化合物の縮合反応を行ない、合計 32 種類の新規化合物の合成を行なった。得られた縮合生成物について、殺ダニ活性試験および殺虫活性試験を実施した。

2. 合成実験

2.1. 試料の調製

(*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸 1C は市販品 (Fulka 製) を、(*R*)-(+)-および (*S*)-(-)-3,7-ジメチル-6-オクテン-1-カルボン酸 2C および 3C は、市販品 (Aldrich 製) を用いた。また、(+)- α -および (\pm)- β -カンフォレンニトリル 4B および 5B は、(+)-カンファー (和光純薬工業株式会社製) を用い、既報の方法⁽²⁸⁾に従って合成した。(+)-1-*p*-メンテン-9-アール 6A は、(+)-リモネン (東京化成株式会社製) を用い、既報の方法^(32,33)に従って合成し

た。ついで、(S)-(-)-ペリラアルデヒド 7A は、市販品（日本テルペン化学株式会社製）を、(1R)-(-)-ミルテナール 8A は、市販品（三栄源エフ・エフ・アイ株式会社製）を用いた。(+)・2-オキソ・3-ボルナンカルボン酸 9C は市販品（Aldrich 製）を、(-)・2-オキソ・3-ボルナンカルボン酸 10C は市販品（Aldrich 製）を、(±)・2-オキソ・3-ボルナンカルボン酸 11C は市販品（Sigma-Aldrich 製）を用いた。また、1-アダマンタンカルボン酸 12C、1-アダマンタン酢酸 13C、2-フェニルプロピオンアルデヒド 14A、3-フェニルプロピオンアルデヒド 15A および 3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 16C は、市販品（東京化成工業株式会社製）を用いた。一方、フルフリルメルカプタン D およびフルフリルアミン E は市販品（東京化成株式会社製）を用いた。なお、化合物 1C~16A、D および E の特性を以下に示した。

- 1C : bp 156~158°C/15mmHg, $n_D^{20}=1.469$, $d_4^{20}=1.040$
 2C : bp 119°C/3mmHg, $n_D^{20}=1.4534$, $d_4^{25}=0.926$,
 $[\alpha]_D^{25}=+8^\circ$ (neat)
 3C : bp 115~120°C/0.4mmHg, $n_D^{20}=1.453$, $d_4^{25}=0.926$,
 $[\alpha]_D^{25}=-8^\circ$ (neat)
 4B : bp 63~64°C/4mmHg, $n_D^{20}=1.4674$, $d_4^{20}=0.8555$,
 $[\alpha]_D^{20}=+11^\circ$ (neat)
 5B : bp 69~70°C/5mmHg, $n_D^{20}=1.4720$, $d_4^{20}=0.9962$,
 $[\alpha]_D^{20}=0^\circ$ (neat)
 6A : bp 61~62°C/10mmHg, $n_D^{25}=1.4762$, $d_4^{25}=0.9403$,
 $[\alpha]_D^{31}=+88.5^\circ$ (c=1 in CHCl₃)
 7A : bp 108~110°C/12mmHg, $n_D^{20}=1.5053$, $d_4^{25}=0.9664$,
 $[\alpha]_D^{20}=+133.5^\circ$ (c=10 in EtOH)
 8A : bp 220~221°C, $n_D^{20}=1.5559$, $d_4^{20}=1.108$,
 $[\alpha]_D^{20}=-10.02^\circ$ (c=1 in CHCl₃)
 12C : mp 173°C
 13C : mp 137°C

14A : bp 105°C/20mmHg, $d_4^{25}=1.00$

15A : bp 223°C, $d_4^{25}=1.02$

16A : bp 194°C/15mmHg

D : bp 152~155°C, $n_D^{25}=1.5312$, $d_4^{25}=1.1375$

E : bp 144~146°C, $n_D^{25}=1.4921$, $d_4^{25}=1.0894$

2.2. 機器分析

各縮合生成物の物理定数については旋光度計（株式会社アタゴ製，デジタル偏光計 AA-5 型）および屈折光度計（株式会社アタゴ製，ILLUMINATOR）を用いて測定した。また、IR スペクトルは日本分光工業株式会社製 IR-810 型により、KBr セルを使用し液膜で測定した。¹H-NMR スペクトルは日本電子株式会社製 JNM-EX400 型（400MHz）により、テトラメチルシラン（TMS）を内部標準として、重クロロホルム溶媒中で測定した。元素分析値は株式会社柳本製作所製 CHN コーダ MT-5 型（付：イオウ分析アタッチメント MSU-31）を用いて測定し、縮合生成物の構造を確認した。

2.3. 合成実験

2.3.1. ニトリル体 6B~8B、14B および 15B の合成

（(+)-1-*p*-メンテン-9-ニトリル 6B の合成を例にあげる。）

(+)-1-*p*-メンテン-9-アール 6A (5.0g, 3.3×10^{-2} mol) と *N,N*-ジメチルヒドラジン (2.0g, 3.3×10^{-2} mol) の混合物を乾燥ベンゼン 70mL に溶解したのち、3 時間加熱還流し理論量（約 0.6g）の水を留去した。反応液を冷却後、ヨウ化メチル (7.0g, 4.9×10^{-2} mol) を加え 4 時間加熱還流した。その後、生成したヒドラゾニウム塩をろ別したのち、0.6M 水酸化カリウム-メタノール混合溶液 50mL を加え 10 時間加熱し加水分解した。反応終了後、油分をヘキサン抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：エーテル=9：1）で分離精製し、(+)-1-*p*-メンテン-9-ニトリル 6B (4.7g, 収率 96%) を得た。なお、化合物 6B の特性を以下に示した。

6B : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 2240 (-CN).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 1.31 (3H, d, $J=7.32\text{Hz}$, -CHCH₃), 1.48, 1.81 (each 2H, m, -CCH₂CH₂-), 1.65 (3H, s, =CCH₃), 1.69 (1H, m, >CH-), 1.97, 2.13 (2H, m, -CCHCH₂-), 2.00 (2H, m, =CCH₂-), 2.56 (1H, m, -CHCH₃), 5.34, 5.37 (1H, dd, $J=0.97, 0.98\text{Hz}$, =CH-).

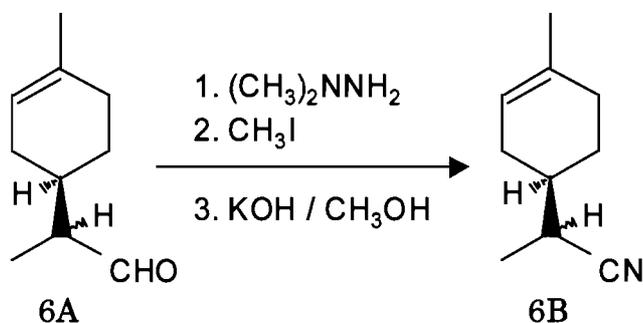


Figure 3 β -Elimination reaction of 6A.

また、同様の操作により、(S)-(-)-ペリラアルデヒド 7A から (S)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボニトリル 7B を 87% の収率で、(1R)-(-)-ミルテナール 8A から (1R)-(-)-ミルテニルニトリル 8B を 78% の収率で、2-フェニルプロピオンアルデヒド 14A から 2-フェニルプロピオンニトリル 14B を 84% の収率で、また、3-フェニルプロピオンアルデヒド 15A から 3-フェニルプロピオンニトリル 15B を 57% の収率で得た。なお、化合物 7B、8B、14B および 15B の特性を以下に示した。

7B : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 2210 (-CN).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 1.73 (3H, s, =CCH₃), 2.07, 2.35 (2H, m, >CHCH₂CH-), 2.16 (1H, m, >CH-), 2.29, 2.30 (2H, dd, $J=3.14, 3.42\text{Hz}$, -CCH₂CH₂-), 4.71, 4.78 (each, 1H, s, =CH₂), 6.63, 6.64 (1H, dd, $J=1.47, 1.95\text{Hz}$, =CH-).

8B : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1789 (-CN), 1195 (*gem*-CH₃).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 0.89, 1.33 (each 3H, s, *gem*-CH₃),

1.26 (1H, d, $J=9.30\text{Hz}$, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHC}=\text{C}$), 2.17 (1H, m, $-\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 1.38 (1H, m, $-\text{CHC}(\text{CN})$), 2.43 (2H, m, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.51 (1H, td, $J=5.80, 9.30\text{Hz}$, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHC}=\text{C}$), 6.56 (1H, m, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})$).

14B: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2250 ($-\text{CN}$), 1500, 1610 ($-\phi$).

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 1.63 (3H, d, $J=7.33\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$), 3.89 (1H, q, $J=7.33\text{Hz}$, $>\text{CH}$), 7.30~7.38 (5H, m, $-\phi$).

15B: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2300 ($-\text{CN}$), 1500, 1600 ($-\phi$).

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 2.60 (2H, t, $J=7.33\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$), 2.94 (2H, t, $J=7.33\text{Hz}$, $\phi\text{-CH}_2$), 7.21~7.35 (5H, m, $-\phi$).

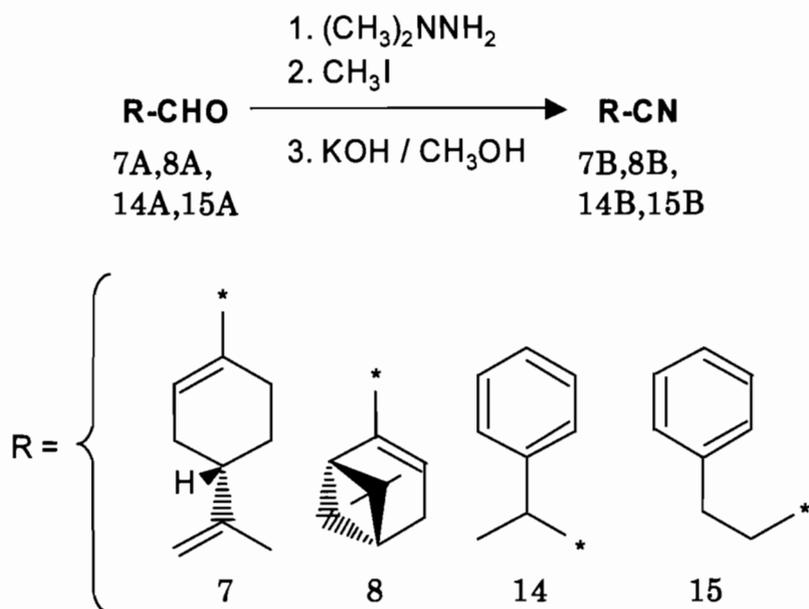


Figure 4 β -Elimination reaction of 7A, 8A, 14A and 15A.

2.3.2. カルボン酸 4C~8C, 14C および 15C の合成

($(+)$ - α -カンフォレンニル酸 4C の合成を例にあげる。)

($(+)$ - α -カンフォレンニトリル 4B (5.0g, $3.4 \times 10^{-2}\text{mol}$) に 1.7M 水酸化カリウム-メタノール混合溶液 50mL を加えたのち、72 時間加熱還流した。反応終了後、油分に 1M 塩酸水溶液を加え酸性にしたのち、エーテルで抽出した。エーテル油分を飽和食塩水で水洗後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝8：2）で分離精製し、(+)- α -カンフォレンニル酸 4C (5.0g, 収率 87%) を得た。なお、化合物 4C の特性を以下に示した。

4C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3600~2200 (-COOH), 1735 (-CO-).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 0.78, 1.01 (each 3H, s, *gem*-CH₃), 2.25 (2H, m, -CH₂-), 2.35 (2H, m, -CH₂COOH), 5.23 (1H, m, =CH-), 11.70 (1H, br.s, -COOH).

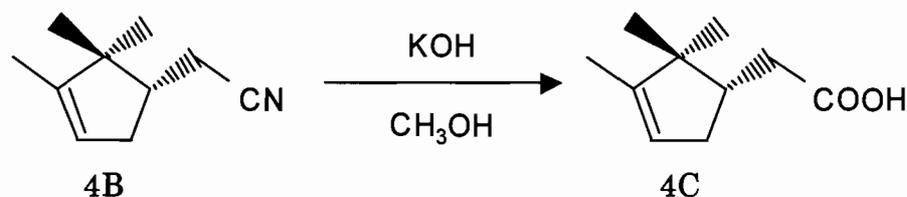


Figure 5 Hydrolysis reaction of 4B.

また、同様の操作により、(±)- β -カンフォレンニトリル 5B から (±)- β -カンフォレンニル酸 5C を 89%の収率で、(+)-1-*p*-メンテン-9-ニトリル 6B から (+)-1-*p*-メンテン-9-酸 6C を 57%の収率で、(*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボニトリル 7B から (*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸 7C を 92%の収率で、(*1R*)-(-)-ミルテニルニトリル 8B から (*1R*)-(-)-ミルテニル酸 8C を 86%の収率で、2-フェニルプロピオンニトリル 14B から 2-フェニルプロピオン酸 14C を 94%の収率で、また、3-フェニルプロピオンニトリル 15B から 3-フェニルプロピオン酸 15C を 99%の収率で得た。なお、化合物 5C~8C、14C および 15C の特性を以下に示した。

5C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3600~2200 (-COOH), 1735 (-CO-).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 1.02 (6H, s, *gem*-CH₃), 1.64 (2H, m, -CH₂-), 2.29 (1H, m, -CH₂C=), 3.06 (2H, m, -CH₂COOH), 11.54 (1H, br.s, -COOH).

- 6C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3600~2500 (-COOH), 1710 (-CO-).
 $^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: 1.18 (3H, d, $J=7.32\text{Hz}$, -CHCH₃),
 1.33 (1H, d, $J=5.86\text{Hz}$, -CCH₂CH₂-), 1.63 (3H, s, =CCH₃),
 1.79 (1H, m, -CCHCH₂-), 1.79 (1H, m, -CCH₂CH₂-), 1.79
 (2H, m, >CH-), 1.95 (2H, t, $J=18.07\text{Hz}$, =CCH₂-), 2.04
 (1H, d, $J=2.44\text{Hz}$, -CCH₂CH₂-), 2.34 (1H, m, -CHCH₃),
 5.30~5.40 (1H, br.m, =CH-), 11.21 (1H, br.s, -COOH).
- 7C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3600~2500 (-COOH), 1695 (-CO-).
 $^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: 1.48, 1.90 (each 2H, m, -CCH₂CH₂-),
 1.75 (3H, s, =CCH₃), 2.12, 2.45 (2H, m, >CHCH₂CH=),
 2.15 (1H, m, >CH-), 2.23, 2.49 (each 2H, m, -CCH₂CH₂-),
 4.72, 4.76 (each 1H, s, =CH₂), 7.14, 7.15 (1H, dd, $J=0.97$,
 1.96Hz, =CH-), 12.27 (1H, br.s, -COOH).
- 8C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3600~2730 (-COOH), 1695 (-CO-),
 1380(*gem*-CH₃).
 $^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: 0.89, 1.34 (each 3H, s, *gem*-CH₃),
 2.44 (2H, m, -CH₂CH=C-), 2.47 (2H, td, $J=3.40$, 8.30Hz,
 -CH₂CHC=), 1.69 (1H, dd, $J=1.50\text{Hz}$, =C(COOH)CH-),
 6.99 (1H, m, =CH-), 7.26 (1H, br.s, -COOH).
- 14C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2500~3000 (-COOH), 1710 (-CO-), 1500,
 1605 (-φ).
 $^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: 1.50 (3H, d, $J=6.84\text{Hz}$, -CH₃), 3.72
 (1H, q, $J=7.32\text{Hz}$, >CH-), 7.24~7.32 (5H, m, -φ).
- 15C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2500~3000 (-COOH), 1700 (-CO-), 1400,
 1580 (-φ).
 $^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: 2.68 (2H, t, $J=7.81\text{Hz}$, -CH₂COOH),
 2.95 (2H, t, $J=7.81\text{Hz}$, φ-CH₂-), 7.19~7.30 (5H, m, -φ).

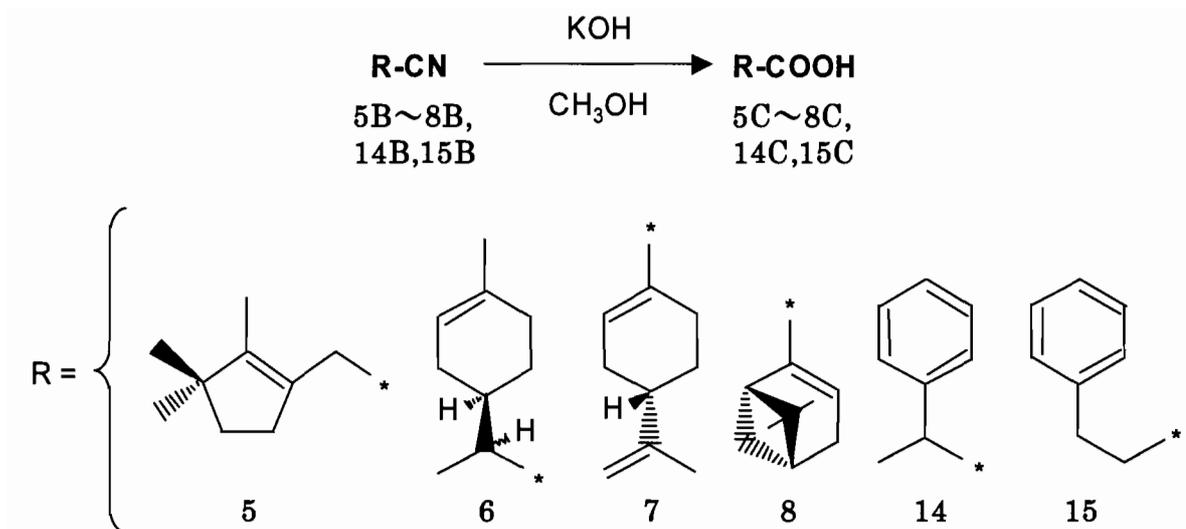


Figure 6 Hydrolysis reaction of 5B~8B, 14B and 15B.

2.3.3. チオエステル化合物 1D~16D およびアミド化合物 1E~16E の合成

((*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエンチオ酸 *S*-フルフリル 1D の合成を例にあげる。)

(*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン酸 1C (1.0g, 6.0×10^{-3} mol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解したのち、フルフリルメルカプタン D (0.8g, 7.2×10^{-3} mol) とジエチルホスホリルシアニド (DEPC) (1.1g, 6.6×10^{-3} mol) を添加後、氷冷下で激しく攪拌しながら、トリエチルアミン (0.7g, 6.6×10^{-3} mol) を 30 分間を要して滴下した。ついで、同温度で 3 時間攪拌したのち、さらに室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、1M 塩酸水溶液を加え酸性にしたのち、油分をエーテル抽出、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5) で分離精製し、(*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエンチオ酸 *S*-フルフリル 1D (0.8g, 収率 51%) を得た。

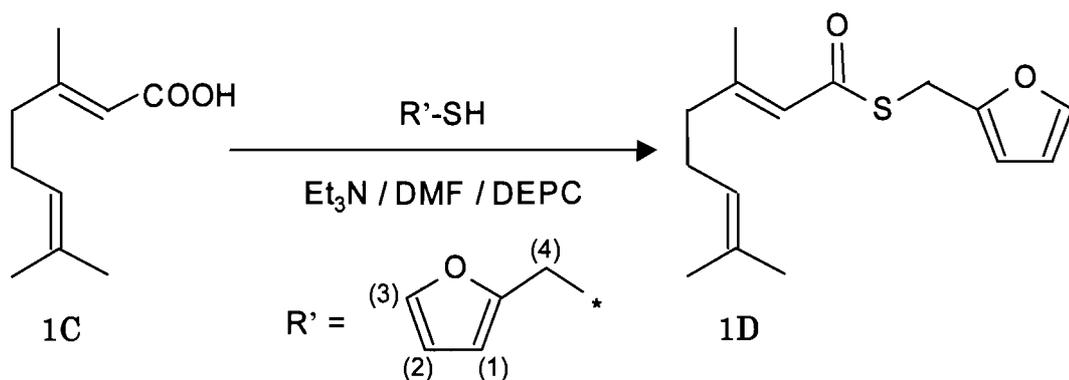


Figure 7 Condensation reaction of 1C.

Table 1 Physical Constants and Yields of 1D~16D.

Com- pounds	n_D^{20}	d_4^{20}	Anal.						Yeild (%)
			C (%)		H (%)		S (%)		
			Calcd.	Found	Calcd.	Found	Calcd.	Found	
1D	1.5012	1.0082	69.06	69.02	7.91	7.51	11.51	11.61	51
2D	1.5008	1.0102	67.67	67.74	8.27	8.30	12.03	11.97	79
3D	1.4997	0.9992	67.67	67.59	8.27	8.21	12.03	12.01	79
4D	1.5009	1.0092	68.18	67.98	7.58	7.47	12.12	11.98	83
5D	1.5012	1.0112	68.18	68.01	7.58	7.56	12.12	11.99	57
6D	1.4992	0.9989	68.18	67.99	7.58	7.49	12.12	12.03	64
7D	1.4996	0.9986	68.70	68.54	6.87	6.84	12.21	12.19	76
8D	1.5013	1.0121	68.70	68.58	6.87	6.81	12.21	12.17	76
9D	1.5007	1.0092	65.75	65.79	6.85	6.88	10.96	10.82	83
10D	1.5004	1.0102	65.75	65.58	6.85	6.84	10.96	10.91	33
11D	1.5007	1.0097	65.75	65.71	6.85	6.81	10.96	10.87	74
12D	1.5014	1.0107	69.57	69.61	7.25	7.09	11.59	11.60	92
13D	1.5012	1.0114	70.34	70.28	7.59	7.52	11.03	10.98	81
14D	1.4989	0.9994	68.29	68.32	5.69	5.59	13.01	12.97	63
15D	1.4982	0.9992	68.29	68.08	5.69	5.62	13.01	12.99	63
16D	1.4987	0.9989	65.22	65.09	5.80	5.74	11.59	11.62	71

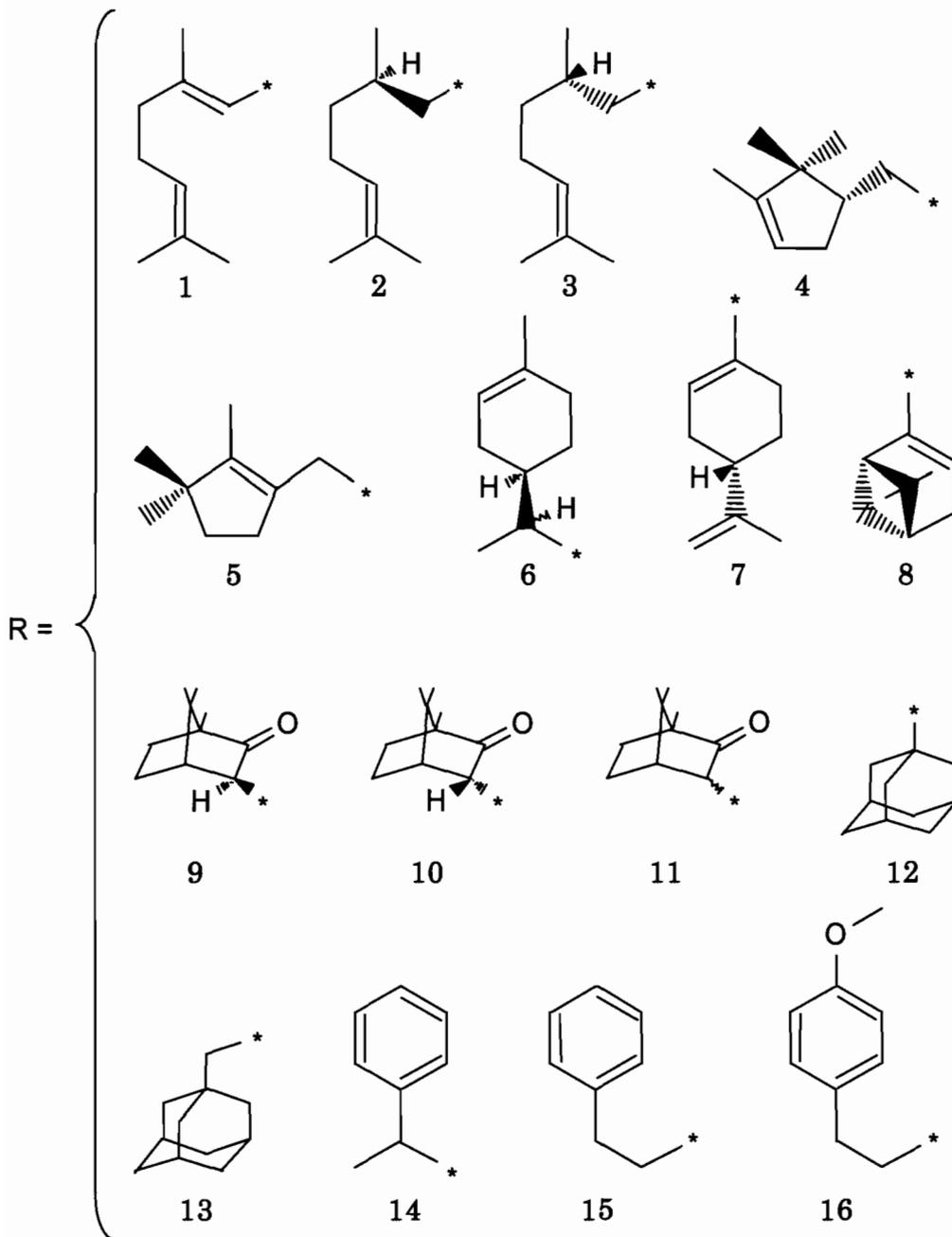
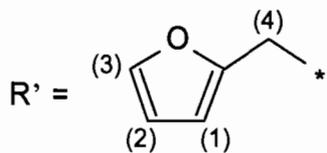
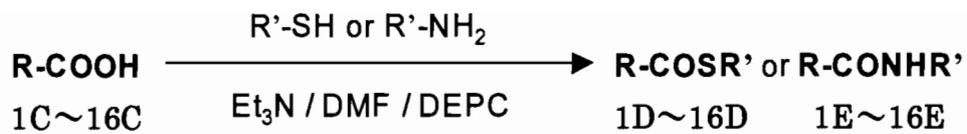


Figure 8 Condensation reaction of 2D~16D and 1E~16E.

また、同様の操作により、フルフリルメルカプタン **D** とカルボン酸 **2C**~**16C** との縮合反応を行ない、それぞれ対応するチオエステル化合物 **2D**~**16D** を得た。さらに、同様の操作で、フルフリルアミン **E** との縮合反応についても行ない、それぞれ対応する各アミド化合物 **1E**~**16E** を得た。なお、合成した化合物 **1D**~**16D** の物理定数および収率を **Table 1** に、また、縮合生成物として特徴ある IR および $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータを **Table 2** に示した。

Table 2 IR and $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopic Properties of **1D**~**16D**.

Com- pounds	IR ^{a)} ν_{max} (cm ⁻¹)		$^1\text{H-NMR}^{\text{b)}$ δ_{TMS} (ppm)				
	$\nu_{\text{-CO}}$	=CHCOS-	-COSC ₍₄₎ H ₂ -	-CH ₂ COSC ₍₄₎ H ₂ -	Furane ring		
					=C ₍₁₎ H-	=C ₍₂₎ H-	=C ₍₃₎ H-
1D	1680(vs)	5.95(s)	4.16(s)	—	6.22(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=1.95Hz)	7.31(bs)
2D	1695(vs)	—	4.15(d) (J=4.40Hz)	2.39(d) (J=5.85Hz) 2.59(d) (J=5.86Hz)	6.21(bs)	6.28(bs)	7.27(d) (J=1.46Hz)
3D	1695(vs)	—	4.14(m)	2.39(d) (J=8.30Hz) 2.55(d) (J=5.86Hz)	6.20(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=2.93Hz)	7.31(d) (J=1.46Hz)
4D	1680(vs)	—	4.15(s)	2.52(d) (J=4.39Hz) 2.66(d) (J=3.91Hz)	6.20(d) (J=2.93Hz)	6.29(d) (J=1.96Hz)	7.32(d) (J=1.95Hz)
5D	1690(vs)	—	4.09(s)	3.26(s)	6.19(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=2.44Hz)	7.31(d) (J=1.95Hz)
6D	1690(vs)	—	4.14(d) (J=3.91Hz)	—	6.19(d) (J=2.44Hz)	6.28(d) (J=1.95Hz)	7.31(d) (J=1.96Hz)
7D	1690(vs)	—	4.18(m)	—	6.16(d) (J=2.93Hz)	6.21(d) (J=2.93Hz)	7.30(d) (J=1.95Hz)
8D	1660(vs)	—	4.18(d) (J=1.46Hz)	—	6.22(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=2.93Hz)	6.83(bs)
9D	1680(vs)	—	4.44(dd) (J=26.85Hz)	—	6.19(d) (J=2.93Hz)	6.30(d) (J=2.93Hz)	7.34(d) (J=1.95Hz)
10D	1690(vs)	—	4.17(dd) (J=35.65Hz)	—	6.21(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=2.93Hz)	7.31(bs)
11D	1680(vs)	—	4.17(dd) (J=34.69Hz)	—	6.21(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=2.93Hz)	7.31(d) (J=0.97Hz)
12D	1675(vs)	—	4.09(s)	—	6.18(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=2.93Hz)	7.31(d) (J=1.95Hz)
13D	1700(vs)	—	4.12(s)	—	6.20(d) (J=2.45Hz)	6.28(d) (J=1.95Hz)	7.31(d) (J=1.95Hz)
14D	1695(vs)	—	4.09(dd) (J=41.99Hz)	—	6.15(d) (J=2.93Hz)	6.25(d) (J=2.93Hz)	7.32(d) (J=1.47Hz)
15D	1690(vs)	—	4.15(s)	—	6.20(d) (J=2.93Hz)	6.29(d) (J=2.93Hz)	7.32(d) (J=1.95Hz)
16D	1695(vs)	—	4.14(s)	—	6.19(d) (J=2.93Hz)	6.28(d) (J=2.44Hz)	7.31(d) (J=1.96Hz)

a) vs, very strong.

b) s, singlet ; d, doublet ; dd, double doublet ; m, multiplet ; bs, broad singlet.

3. 生物活性評価

3.1. 殺ダニ活性試験（ろ紙接触試験法）

化合物 1D～16D および 1E～16E をアセトンを用いて所定濃度に希釈し、その検液 1mL をろ紙（Advantec No.5A φ 90mm）に滴下塗布したのち、1 時間風乾した。風乾後、ろ紙を薬剤処理面を内側に 2 つ折りにし、内側に各供試ダニ約 50 匹を目安として放虫し、3 方をクリップにて封じた。室温 25℃にてケナガコナダニ（*Tyrophagus putrescentia*）およびイエダニ（*Ornithonyssus bacoti*）は飽和塩化カリウム水溶液で湿度を 84%R.H.（relative humidity）に、コナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*）は飽和塩化ナトリウム水溶液で湿度を 75%R.H.に調整したアクリル製容器内に保存した。24 時間後にクリップを開き、実体顕微鏡下にて有柄針で虫体を軽く刺激し供試ダニ数および生存ダニ数を調査した。また、無処理区として薬剤を暴露していないろ紙で同様の操作を行ない死亡率の平均を求め、下記の計算式により補正死亡率を算出した。

$$\text{補正死亡率 (\%)} = \frac{\text{処理区の死亡率} - \text{無処理区の死亡率}}{100 - \text{無処理区の死亡率}} \times 100$$

（補正死亡率がマイナスの場合、補正死亡率=0% とする）

また、半数致死濃度（LC₅₀, 50% Lethal Concentration）は、プロビット法⁽³⁴⁾を採用し評価した。

なお、供試ダニは日本環境衛生センターから入手し、フマキラー株式会社においてオリエンタル酵母工業株式会社製粉末試料 M を餌とし、累代飼育しているものを使用した。

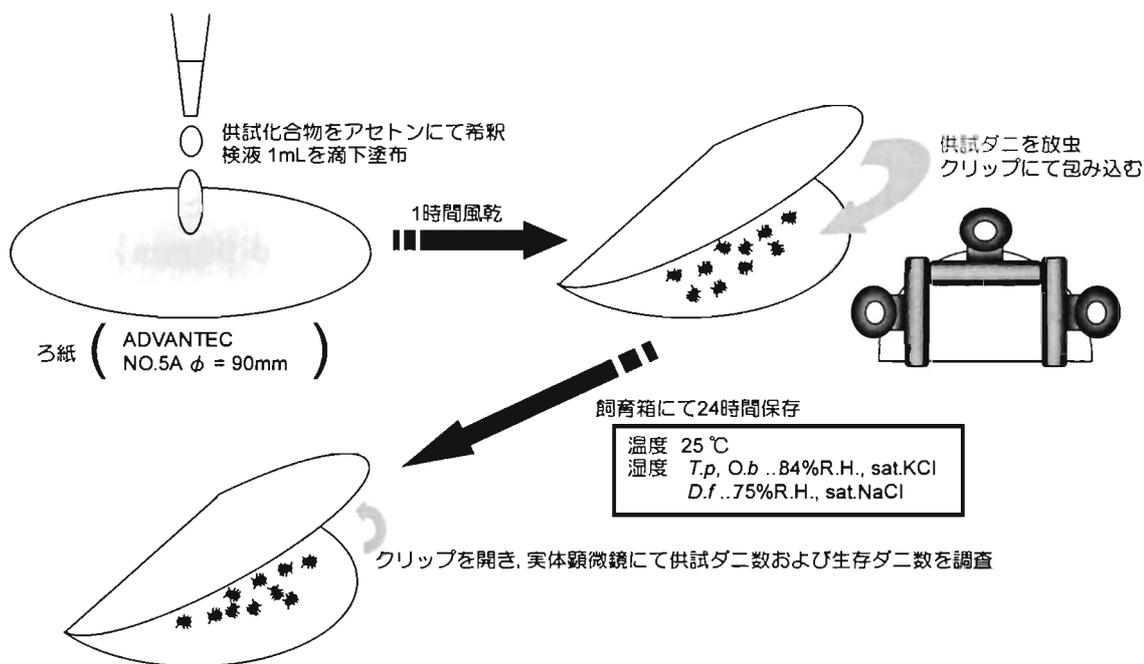


Figure 9 Test of miticidal activity.

3.2. 殺虫活性試験（微量滴下試験法）

化合物 1D～16D および 1E～16E をアセトンを用いて所定濃度に希釈し、その検液 0.768 μL をマイクロシリンジを用いて、麻酔した供試虫の胸部背面に 1 匹ずつ直接滴下した。室温 25℃ にて 5% 砂糖水を浸した脱脂綿と共にアクリル製容器内に保存した。24 時間後に供試虫数および生存虫数を調査した。また、無処理虫として薬剤を暴露していない供試虫で同様の操作を行ない死亡率の平均を求め、下記の計算式により補正死亡率を算出した。

$$\text{補正死亡率 (\%)} = \frac{\text{処理虫の死亡率} - \text{無処理虫の死亡率}}{100 - \text{無処理虫の死亡率}} \times 100$$

（補正死亡率がマイナスの場合、補正死亡率=0%とする）

また、供試虫は広島県内にて採集し、フマキラー株式会社において幼虫期には粉末試料 MF (オリエンタル酵母工業株式会社製) を、成虫中期には 5% 砂糖水を餌とし、室温 27±2℃ の条件下、累代飼育しているアカイエカ (*Culex pipiens pallens*) の雌成虫を使用した。

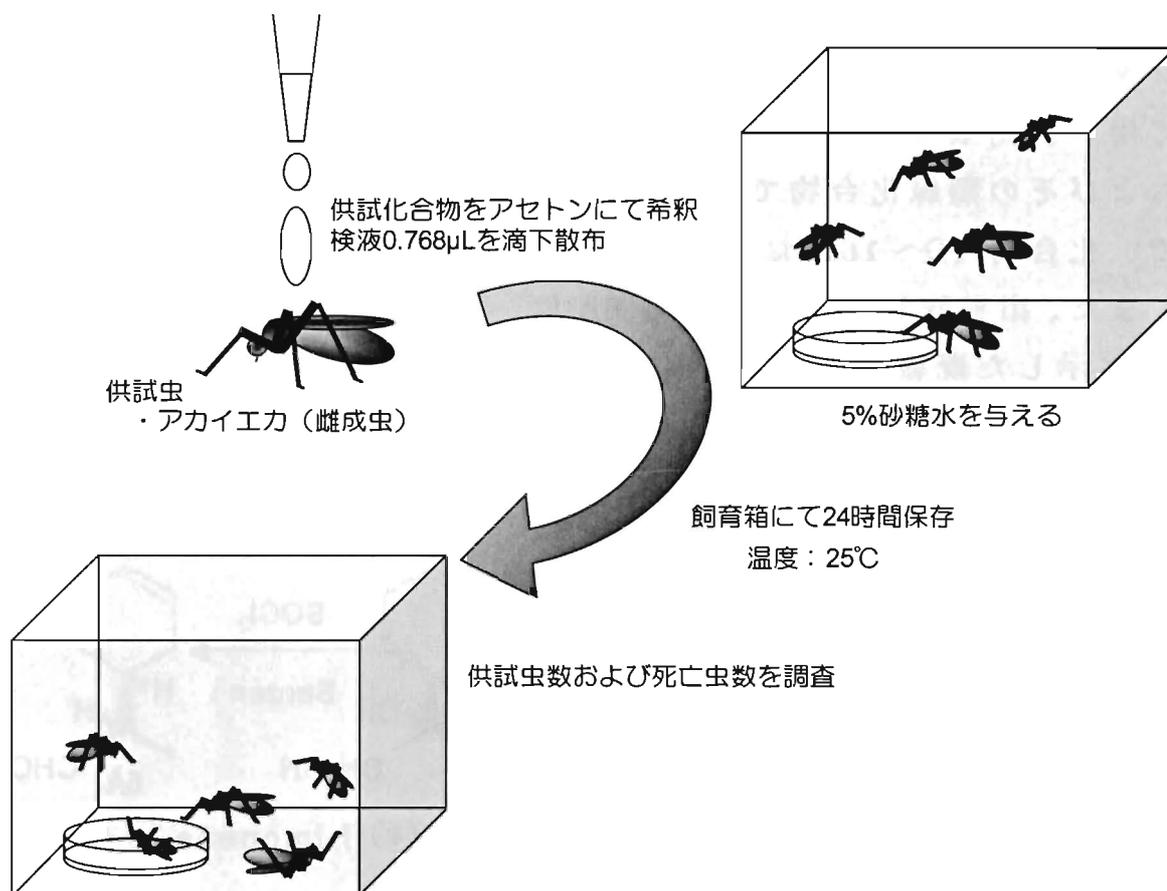


Figure 10 Test of insecticidal activity.

4. 結果および考察

4.1. 合成実験

バイオマス資源の有効利用の一つとして、天然物由来の化合物である (*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン酸 1C (レモングラスの精油成分である前駆体のアルデヒド体から誘導)、(*R*)-(+)-および (*S*)-(-)-3,7-ジメチル-6-オクテン-1-カルボン酸 2C および 3C (レモンの精油成分である前駆体のアルデヒド体から誘導)、(+)-カンファー (クスノキの精油成分)、(+)-1-*p*-メンテン-9-アール 6A (ブルガリアローズの精油成分)、(*S*)-(-)-ペリラアルデヒド 7A (アオジソの精油成分)、(1*R*)-(-)-ミルテナール 8A (ユーカリの精油成分) お

よび石油中に存在するアダマンタン誘導体の一つである 1-アダマンタンカルボン酸 12C および 1-アダマンタン酢酸 13C を母格として用い、側鎖にフルフリルメルカプタン D (コーヒーの香気成分) およびその類縁化合物であるフルフリルアミン E を導入することで、化合物 1D~16D および 1E~16E を合成した。

また、出発物質の一つである 6A は、(+)-リモネンを用い、Figure 11 に示した既報の方法^(32,33)に従って合成し、得られた粗反応油を分離精製したものをを用いた。

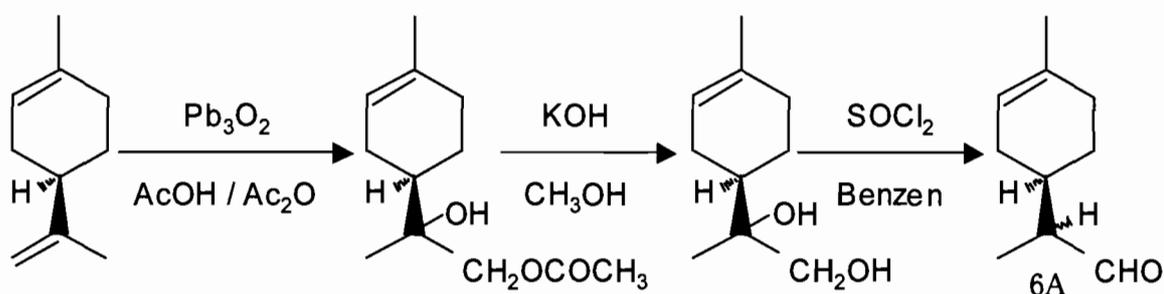


Figure 11 Process of Synthesis from (+)-Limonene to 6A.

また、ジアステレオマーの混合割合については、アセトニトリルを用い、Figure 12 に示した方法⁽³³⁾に従って分別再結晶による光学活性のジアステレオマーの分別を行なった。その結果、混合割合は (+)-(4*R*,8*S*)-1-*p*-メンテン-9-アールと (+)-(4*R*,8*R*)-1-*p*-メンテン-9-アールが 7:3 であることを確認した。しかしながら、本研究ではそれぞれのジアステレオマーに分別せずに用いた。これは、著者が目的としている生物活性では、既報⁽³⁵⁾のように (+)-1-*p*-メンテン-9-アールから誘導したシンメチリン化合物に対する除草活性試験を実施した結果、水田雑草であるタマガヤツリ (*Cyperus difformis* L.) に対して薬剤濃度 50g/10a において相対評価 5 (完全枯殺) の判定が得られるなど、ジアステレオマー混合物に対しても顕著な生物活性評価が認められている。このことから、活性発現は光学異性の相違よりも (+)-1-*p*-メンテン-9-アールの母格と側鎖に導入した官能基との組み合わせにより生じていることを確認し

ているので、今回はジアステレオマー混合物として使用することにしました。また、工業的利用価値を視野に入れた場合には、低価格で入手容易である (+)-リモネンから誘導する際の合成工程の簡略化あるいはコストダウンも期待することもでき、今回はあえてジアステレオマーの分別を避けた。

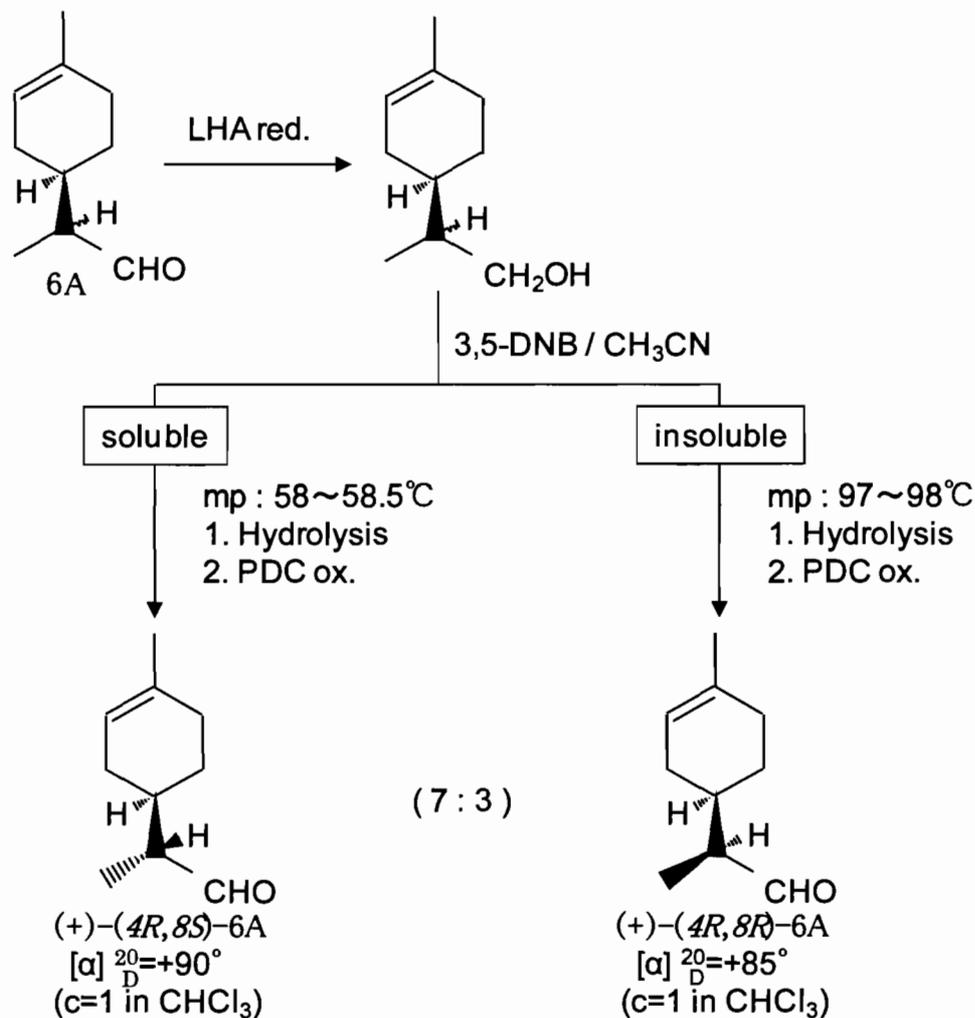


Figure 12 Diastereomer separation of 6A.

目的化合物を合成する際に重要な中間体であるカルボン酸は、出発物質であるアルデヒド体を *N,N*-ジメチルヒドラジンとの反応で、ヒドラゾンを形成したのち、Hofmann 分解類似の β -脱離反応を行ない、対応するニトリル体に変換したのち、加水分解することによ

り、対応するカルボン酸へ誘導することができた。すなわち、まず、ニトリル体の合成では塩基性窒素化合物によるカルボニル炭素への求核攻撃⁽³⁶⁾を用いて行なった。すなわち、(+)-1-*p*-メンテン-9-アール 6A、(*S*)-(-)-ペリラアルデヒド 7A、(*1R*)-(-)-ミルテナール 8A、2-フェニルプロピオンアルデヒド 14A、および 3-フェニルプロピオンアルデヒド 15A を *N,N*-ジメチルヒドラジンを用いて脱水縮合し、アルデヒドヒドラゾンを形成したのち、ヨウ化メチルとの付加反応により安定な *N,N,N*-トリメチルヒドラゾニウム塩とした。その後、水酸化カリウム・メタノール溶液中で Hofmann 分解類似の E1cB 型の β -脱離反応⁽³⁷⁾が生起することにより、対応するニトリル体 (+)-1-*p*-メンテン-9-ニトリル 6B、(*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボニトリル 7B、(*1R*)-(-)-ミルテニルニトリル 8B、2-フェニルプロピオンニトリル 14B および 3-フェニルプロピオンニトリル 15B を、収率 77%~86%で得ることができた。ついで、カルボン酸の合成ではテルペノイドが熱あるいは酸により、分解あるいは異性化しやすいという性質を併せ持っていることから、(+)- α -カンフォレンニトリル 4B、(\pm)- β -カンフォレンニトリル 5B、(+)-1-*p*-メンテン-9-ニトリル 6B、(*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボニトリル 7B、(*1R*)-(-)-ミルテニルニトリル 8B、2-フェニルプロピオンニトリル 14B および 3-フェニルプロピオンニトリル 15B を温和な条件である水酸化カリウム・メタノール溶液中でアルカリ加水分解反応を行なった。その後、(+)- α -カンフォレンニル酸 4C、(\pm)- β -カンフォレンニル酸 5C、(+)-1-*p*-メンテン-9-酸 6C、(*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸 7C、(*1R*)-(-)-ミルテニル酸 8C、2-フェニルプロピオン酸 14C および 3-フェニルプロピオン酸 15C を収率 63%~72%で得ることができた。本反応は酸アミドが生成したのち連続的に反応が進行しカルボン酸が生成する反応であるが、酸アミドの求核置換反応性が低いこと⁽³⁷⁾と、置換基がかさ高いことによる立体障害により反応速度が遅くなり、反応が完結せず、大部分が中間体である酸アミドの状態

得られた。なお、反応時間の経時変化（24、48 および 72 時間）を検討したが、カルボン酸の収率に著しい向上は見受けられなかった。そこで、生成した酸アミドを繰り返し加水分解させることで収率の向上が認められた。一方、酸アミドが強い水素結合により分子間会合し、溶媒中の水と水素結合し反応性を低下させること⁽³⁸⁾に着目し、溶媒（水：メタノール＝1：2）を減量したところ、カルボン酸の収率に向上が見受けられた。

つぎに、これらのカルボン酸 1C～16C とフルフリルメルカプタン D およびフルフリルアミン E との縮合反応の条件を種々検討した。非プロトン性極性溶媒である *N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）中、脱水縮合剤としてジエチルホスホリルシアニド（DEPC）存在下、塩基であるトリエチルアミンを添加する方法を用いて行うことにより、縮合化合物である 1D～16D および 1E～16E を収率良く合成することができた。今回の目的化合物である 1D～16D および 1E～16E の物理定数および収率を Table 1 に示した。また、Table 2 に示した特徴あるスペクトルデータからそれぞれの化合物の構造を確認した。

4.2. 生物活性評価

得られた縮合生成物について、以下の衛生害虫に対する生物活性評価を行なった。

ダニは 7 亜目に分類されており、その一つである無気門亜目に属するケナガコナダニ（コナダニ科）は食品類を汚染する頻度が一番高いダニである。また、コナヒョウヒダニ（チリダニ科）は家屋内の塵中に生息するダニ類の約 74% を占め、アレルギー症を発症する原因となっている。そこで、ケナガコナダニおよびコナヒョウヒダニに対する殺ダニ活性評価を実施し、得られた結果を Table 3～5 および 6 に示した。

まず、合成した各種メルカプタン系およびアミン系化合物の殺ダニ効果について検討した。アミド化合物 1E～16E では 2 種類のダニに対して高濃度領域（薬剤濃度 1.0g/m²）においても良好な殺ダ

Table 3 Miticidal Activities of 1D-16D for *Tyrophagus putrescentiae*.

Com- pounds	Revised death rate (%)						LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	
1D	97.0	40.2	7.7	—	—	—	0.489
2D	100.0	96.9	92.9	57.7	16.8	—	0.089
3D	100.0	100.0	90.2	73.4	37.7	—	0.059
4D	100.0	100.0	100.0	87.5	38.7	—	0.057
5D	100.0	100.0	85.5	92.7	39.4	—	0.053
6D	100.0	100.0	87.2	78.4	20.7	—	0.076
7D	72.9	71.9	23.4	—	—	—	0.385
8D	85.1	43.9	2.3	—	—	—	0.560
9D	13.4	—	—	—	—	—	>1.0
10D	21.0	—	—	—	—	—	>1.0
11D	88.0	54.8	49.5	—	—	—	0.248
12D	100.0	97.1	82.0	40.9	25.8	12.0	0.091
13D	83.8	89.9	84.6	63.5	7.3	—	0.097
14D	100.0	100.0	100.0	70.1	19.4	—	0.076
15D	100.0	100.0	91.5	59.0	35.1	—	0.073
16D	5.6	—	—	—	—	—	>1.0
DEET ^{b)}	45.5	20.5	7.2	1.2	—	—	1.464

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-Diethyl-*m*-toluamide.

ニ効果は認められず、現在ダニ忌避剤として利用されている DEET と同等もしくはそれ以下の効果であった。一方、チオエステル化合物 1D~8D および 10D~15D は、いずれのダニに対しても著しい殺ダニ効果を示した。とくにケナガコナダニに対して、化合物 2D~6D および 12D~15D は高濃度領域 (1.0~0.5g/m²) において、補正死亡率が 83.8~100.0%を示した。その中でも化合物 3D~6D および 14D は薬剤濃度を 0.1g/m²に希釈しても補正死亡率が 70.1~92.7%の値を示し、強い殺ダニ効果が保持されていた。つぎに、半数致死濃度 (LC₅₀) について検討したところ、化合物 2D~6D および 12D~15D は 0.053~0.097g/m² (2.00~3.57×10⁻⁴mol/m²) であり、市販品の DEET (薬剤濃度 1.464g/m², 76.54×10⁻⁴mol/m²)

Table 4 Miticidal Activities of 1D-16D for *Dermatophagoides farinae*.

Com- pounds	Revised death rate (%)						LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.8	0.5	0.2	0.1	0.05	
1D	93.2	—	72.8	41.0	—	—	0.256
2D	96.4	—	64.3	7.2	1.7	—	0.407
3D	96.8	—	87.8	12.4	1.0	—	0.325
4D	100.0	—	97.9	55.7	14.4	6.3	0.173
5D	98.1	—	92.5	20.5	—	—	0.283
6D	100.0	—	98.3	55.0	18.1	—	0.176
7D	8.4	—	7.4	0.6	—	—	>1.0
8D	100.0	—	72.1	11.3	—	—	0.364
9D	30.9	—	—	—	—	—	>1.0
10D	36.4	—	—	—	—	—	>1.0
11D	10.7	—	—	—	—	—	>1.0
12D	95.2	47.2	41.0	11.4	—	—	0.573
13D	93.0	—	95.7	40.0	—	—	0.221
14D	100.0	—	98.7	42.1	2.5	2.6	0.213
15D	100.0	—	100.0	65.4	26.5	5.2	0.146
16D	7.8	—	—	—	—	—	>1.0
DEET ^{b)}	67.1	—	18.9	0.0	—	—	0.793

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-Diethyl-*m*-toluamide.

の 1/25 程度の薬剂量で同等の効果が発現することが確かめられた。また、殺ダニ剤として利用されている安息香酸ベンジル（薬剂濃度 0.050g/m², 2.36×10⁻⁴mol/m²）と同等の優れた殺ダニ活性を発現することも確かめられた。コナヒョウヒダニに対しては、ほとんどの化合物で、LC₅₀ 値が DEET（薬剂濃度 0.793g/m², 4.15×10⁻³mol/m²）よりも優れた値が得られ、高い殺ダニ効果を示した。その中でも化合物 4D、6D および 13D~15D は薬剂濃度が 0.146~0.221g/m²（6.66~8.65×10⁻⁴mol/m²）であり、DEET の 1/4 程度の薬剂量で同等の殺ダニ活性を発現することが確かめられた。このように導入した置換基の相違による活性発現の強弱が認められた要因としては、薬剂の接触頻度の差が考えられる。今回合成したチオエステル

Table 5 Miticidal Activities of 1E-16E for *Tyrophagus putrescentiae*.

Compounds	Revised death rate (%)			LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.5	0.2	
1E	11.9	—	—	>1.0
2E	8.1	—	—	>1.0
3E	35.9	—	—	>1.0
4E	22.7	—	—	>1.0
5E	43.7	—	—	>1.0
6E	0.0	—	—	>1.0
7E	43.7	—	—	>1.0
8E	27.8	—	—	>1.0
9E	48.7	—	—	>1.0
10E	55.7	35.4	15.0	0.794
11E	54.9	41.3	34.4	0.783
12E	19.8	—	—	>1.0
13E	26.4	—	—	>1.0
14E	54.4	44.8	32.2	0.738
15E	30.0	—	—	>1.0
16E	27.8	—	—	>1.0
DEET ^{b)}	45.5	20.5	7.2	1.464

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-Diethyl-*m*-toluamide.

化合物は常温において液状で存在するが、アミド化合物の大部分は結晶の状態で存在する。このことより、チオエステル化合物の方がダニの体内に浸透しやすいことが考えられることから、活性の発現が向上し、顕著な相違が現れたものと思われる。また、チオエステル化合物の中でも構造中にオキソ基 (=O) あるいはエーテル基 (-O-) のような酸素原子を含有する化合物 9D~11D および 16D に殺ダニ効果が認められなかった。この点については、低極性の特性を有するテルペニル基中に酸素原子が導入されることにより、親水性が向上し、昆虫の体液への離脱移行が容易となる反面、皮膚への浸透が困難となり、作用点への到達が阻害された結果であると考

Table 6 Miticidal Activities of 1E-16E for *Dermatophagoides farinae*.

Compounds	Revised death rate (%)			LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.5	0.2	
1E	28.2	—	—	>1.0
2E	6.6	—	—	>1.0
3E	12.3	—	—	>1.0
4E	0.0	—	—	>1.0
5E	18.0	—	—	>1.0
6E	0.0	—	—	>1.0
7E	7.4	—	—	>1.0
8E	0.0	—	—	>1.0
9E	3.9	—	—	>1.0
10E	13.0	—	—	>1.0
11E	61.1	15.0	7.0	0.895
12E	0.0	—	—	>1.0
13E	0.0	—	—	>1.0
14E	0.0	—	—	>1.0
15E	0.0	—	—	>1.0
16E	7.4	—	—	>1.0
DEET ^{b)}	67.1	18.9	0.0	0.793

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-Diethyl-*m*-toluamide.

えられる。つぎに、化合物の構造と活性発現に対する相関性について検討した。既に報告^(39,40)している化合物も含めて考慮すると、ケナガコナダニに対してはチオエステル基を含有する化合物の中でも、今回合成した化合物 1D、7D および 8D のようにテルペニル基とフルフリルメルカプタンとの縮合反応により形成された =CH-COS-基が存在する化合物では効果が低下することが明らかになった。

ダニ類の中でも中気門亜目でワクモ（サシダニ）科のイエダニ（*Ornithonyssus bacoti*）はネズミの巢内で特に春秋に発生し、人などにも移ることが知られている。そこで、イエダニに対する殺ダ

ニ活性評価について、薬剤濃度 5.0g/m² で 95%以上の補正死亡率が得られた化合物 3D、 6D、 7D、 9D および 11D~13D についての結果を Table 7 に示す。

Table 7 Miticidal Activities of 3D, 6D, 7D, 9D and 11D~13D for *Ornithonyssus bacoti*.

Compounds	Revised death rate (%)	
	5.0 ^{a)}	1.0
3D	100.0	29.0
6D	100.0	29.0
7D	95.0	14.0
9D	98.0	19.0
11D	100.0	32.0
12D	95.0	14.0
13D	99.0	24.0

a) Dose (g/m²).

鎖式、単環式あるいは複素環式化合物には関係なく、いずれの化合物も薬剤濃度 5.0g/m² においては補正死亡率が 95%以上を示した。一方、薬剤濃度 1.0g/m² でも補正死亡率が 14~32%を示した。忌避剤である DEET は、イエダニに対して殺ダニ効果を発現しないことから、これらの化合物は良好な殺ダニ効果を発現することを確認した。

チャタテムシ (*Reuterella helvimacula*) は、家屋内では乾燥食品、医薬品、書籍などの紙類、動植物の標本、畳などのわら製品、その他木製家具に発生し、多湿なところに生じるカビ類を食する食菌性の昆虫である。人体に対して直接被害は及ぼさないが、チャタテムシが大量発生することでツメダニが大発生し、人への刺咬被害が多くなる。そこで、化合物 5D についてチャタテムシに対する殺虫効果の評価をろ紙接触試験法を用いて行なった。結果を Table 8 に示した。

Table 8 Insecticidal Activities of 5D
for *Reuterella helvimacula*.

Compound	Revised death rate (%)		
	1.0 ^{a)}		
5D	20.0		

a) Dose (g/m²).

化合物 5D は薬剤濃度 1.0g/m²において 20.0%の補正死亡率を示した。DEET は、チャタテムシに対しても殺虫効果を発現しないことから、化合物 5D は良好な殺虫効果を発現することを確認した。

最後に、家庭汚水の水溜まりに発生し、人を好んで吸血し日本脳炎などを媒介する、アカイエカ (*Culex pipiens pallens*) に対する殺虫活性評価を行なった。薬剤濃度 5.0 μg/one mosquito に対して、殺虫効果が認められた化合物として、1D、5D、11D および 15D についての結果を Table 9 に示した。

Table 9 Insecticidal Activities of 1D, 5D, 11D and 15D
for *Culex pipiens pallens*.

Compounds	Revised death rate (%) ^{a)}		
	5.0 ^{b)}	2.5	1.25
1D	65.0	—	—
5D	100.0	70.0	20.0
11D	20.0	—	—
15D	25.0	—	—

a) After 24h.

b) Dose (μL/one mosquito).

その結果、とくに化合物 5D は薬剤処理量 $1.25 \mu\text{g}/\text{one mosquito}$ ($4.73 \times 10^{-9} \text{mol}/\text{one mosquito}$) においても補正死亡率が 20.0%を示し、極めて低薬剤量でも、高い殺虫効果を示すことが認められた。

以上のように、今回合成した化合物のうちフルフリルメルカプタンを導入した化合物 1D~16D は種々の衛生害虫および不快害虫、特に屋内塵性ダニ類に対して幅広い殺ダニ効力および殺虫効力を有し、しかも低薬剤量で極めて優れた駆除効果を示すことが認められた。

5. 要約

著者らはすでに、多くのモノテルペノイドを母格とした生物活性物質の合成を行ない、生物活性の発現に関与していると思われるチオエステル基およびフラン環に注目している。そこで、本研究ではコーヒーの香気成分であるフルフリルメルカプタンを用い、数種のモノテルペニルカルボン酸との縮合反応を行ない、チオエステル化合物の合成を行なった。また、活性発現の相違について、類似骨格を持つアミド化合物の合成も行なった。得られた化合物について、ケナガコナダニ、コナヒョウヒダニおよびイエダニに対する殺ダニ活性試験、チャタテムシおよびアカイエカに対する殺虫活性試験を実施し、生物活性の比較を行ない、以下の結果を得ることができた。

(1) チオエステル化合物のみに活性発現が確認され、ケナガコナダニに対しては化合物 2D~6D および 12D~15D は LC_{50} が $0.053 \sim 0.097 \text{g}/\text{m}^2$ を示した。コナヒョウヒダニに対しては化合物 4D、6D および 13D~15D は LC_{50} が $0.221 \sim 0.146 \text{g}/\text{m}^2$ であり、非常に優れた殺ダニ活性を発現することを見いだした。

(2) 構造中に酸素原子を含んだチオエステル化合物 9D~11D および 16D は、良好な殺ダニ効果を発現しないことが明らかになった。

(3) チオエステル化合物 1D~16D は衛生害虫および不快害虫、

とくに屋内塵性ダニ類に対して、良好な殺ダニ効力および殺虫効力を有し、しかも低薬剤量で極めて優れた駆除効果を示すことが認められた。

第 2 節 鎖式チオール類を導入した化合物の生物活性

1. 緒言

先に野村らはアオジソ (*Perilla frutescens* var. *crispa*, Decne. forma *viridis* Makino) の主成分である (*S*)-(-)-ペリリルアルコールから誘導したウレア化合物 (-CON<) に抗菌活性 [枯草菌 (*Bacillus subtilis*)、黒かび (*Aspegillus niger*)]⁽⁴¹⁾が、さらにチオエステル化合物 (-COS-) には殺ダニ活性 [コナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*)]⁽³⁹⁾があることを報告した。これらはいずれも *l*-体 (*S*) から誘導した化合物であり、*d*-体 (*R*) から誘導した化合物については検討していない。

そこで今回、母格としてアオジソの主成分である (*R*)-(+)-ペリリルアルコールから誘導したカルボン酸を用い、その側鎖に 6 種類のアルキル基あるいは 4 種類のアルキルエステル結合を有するチオール類を導入する縮合反応により 10 種類のチオエステル化合物を合成した。これらの化合物の殺ダニ活性試験を実施し、(*S*)-(-)-ペリリルアルコールから誘導した化合物⁽³⁹⁾との活性の相違について検討した。また、*d*-体 (*R*) および *l*-体 (*S*) から誘導したチオエステル化合物の新たな用途開発を目的として、5 種類の植物病原菌に対する生育阻害試験を実施した。

2. 合成実験

2.1. 試料の調製

(*R*)-(+)-ペリラアルデヒド (*R*)-1 は (*R*)-(+)-ペリリルアルコール (Fluka 社製) を PDC (ピリジニウムジクロメート) 試薬^(41,42)により酸化して得られたものを減圧蒸留して用いた。なお、化合物 (*R*)-1 の特性を以下に示した。

(*R*)-1 : bp 108~110 °C/12mmHg, $n_D^{20}=1.5053$, $d_4^{20}=0.9664$,

$$[\alpha]_D^{20} = +133.5^\circ \quad (c=10 \text{ in EtOH})$$

2.2. 機器分析

各縮合生成物の物理定数については旋光度計（株式会社アタゴ製、デジタル偏光計 AA-5 型）および屈折光度計（株式会社アタゴ製、ILLUMINATOR）を用いて測定した。また、IR スペクトルは日本分光工業株式会社製 IR-810 型により、KBr セルを使用し液膜で測定した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは日本電子株式会社製 JNM-EX400 型（400MHz）により、テトラメチルシラン（TMS）を内部標準として、重クロロホルム溶媒中で測定した。MS スペクトルは日本電子社製 JMS-HX 100 型により、EI（Electron Impact Ionization）法（70eV）で測定し、縮合生成物の構造を確認した。

2.3. 合成実験

2.3.1. ニトリル体(R)-2 の合成

(R)-(+)-ペリラアルデヒド(R)-1 (5.0g, $3.3 \times 10^{-2} \text{mol}$) と *N,N*-ジメチルヒドラジン (3.0g, $5 \times 10^{-2} \text{mol}$) の混合物を乾燥ベンゼン 100mL に溶解したのち、3 時間加熱還流し、理論量の水を留去した。反応液を冷却後、ヨウ化メチル (9.4g, $6.6 \times 10^{-2} \text{mol}$) を加え 4 時間加熱還流した。ついで生成したヒドラゾニウム塩をろ別したのち、0.6M 水酸化カリウム-メタノール溶液を加えて 10 時間加水分解した。反応終了後、油分をヘキサン抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：エーテル = 9：1）で分離精製し、(R)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンニトリル(R)-2 を収率 85% で得た。なお、化合物(R)-2 の特性を以下に示した。

(R)-2 : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2210 (-CN).

$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 1.51, 1.85 (2H, m, $-\text{CCH}_2\text{CH}_2-$),
1.73 (3H, s, $=\text{CCH}_3$), 2.08, 2.35 (2H, m, $>\text{CHCH}_2\text{CH}-$),
2.16 (1H, m, $>\text{CH}-$), 2.30, 2.31 (2H, dd, $J=3.14, 3.42\text{Hz}$,
 $-\text{CCH}_2\text{CH}_2-$), 4.71, 4.79 (each 1H, s, $=\text{CH}_2$), 6.63,

6.64 (1H, dd, $J=1.95, 1.96\text{Hz}$, =CH-).

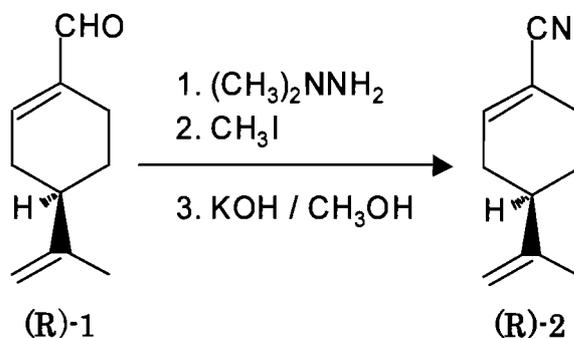


Figure 13 β -Elimination reaction of (R)-1.

2.3.2. カルボン酸(R)-3の合成

(R)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンニトリル(R)-2 (5.0g, $3.4 \times 10^{-2}\text{mol}$)に 1.7M 水酸化カリウム-メタノール溶液 100mLを加えたのち、72 時間加熱還流した。反応終了後、油分を酢酸エチル抽出し、水層に 1M 塩酸を加え酸性にしたのち、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフイー(展開溶媒;ヘキサン:エーテル=8:2)で分離精製し、(R)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸(R)-3 を収率 77%で得た。なお、化合物(R)-3 の特性を以下に示した。

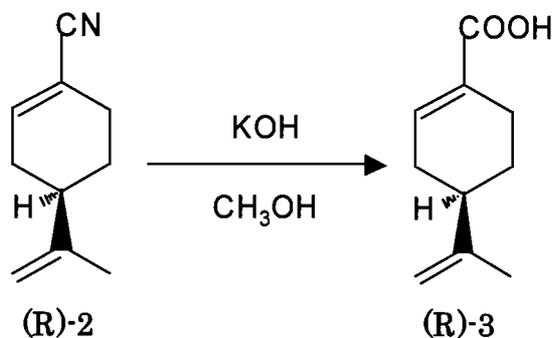


Figure 14 Hydrolysis reaction of (R)-2.

(R)-3 : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) : 3600~2500 (-COOH), 1715 (-CO-).

$^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 1.47, 1.90 (2H, m, $-\text{CCH}_2\text{CH}_2-$), 1.75 (3H, s, $=\text{CCH}_3$), 2.11, 2.44 (2H, m, $>\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.15 (1H, m, $>\text{CH}-$), 2.29, 2.48 (2H, m, $-\text{CCH}_2\text{CH}_2-$), 4.73, 4.76 (each 1H, s, $=\text{CH}_2$), 7.14, 7.15 (1H, dd, $J=2.44, 2.93\text{Hz}$, $=\text{CH}-$), 11.68 (1H, br.s, $-\text{COOH}$).

2.3.3. チオエステル化合物(R)-3a~(R)-3jの合成

((*R*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボチオ酸-*S*-エチル(R)-3aの合成を例にあげる。)

(*R*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸(R)-3 (1.0g, $6 \times 10^{-3}\text{mol}$) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解したのち、エタンチオール a (0.5g, $7.2 \times 10^{-3}\text{mol}$) とジエチルシアノホスホナート (DEPC) (1.1g, $6.6 \times 10^{-3}\text{mol}$) を添加後、氷冷下で激しく攪拌しながら、トリエチルアミン (0.7g, $6 \times 10^{-3}\text{mol}$) を 30 分間を要して滴下した。ついで同温度で 3 時間さらに室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、油分を 1M 塩酸水溶液および 1M 水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄したのち、エーテル抽出し水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: エーテル = 9:1 あるいは 8:2) で分離精製し、(*R*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボチオ酸-*S*-エチル(R)-3a を収率 71% で得た。

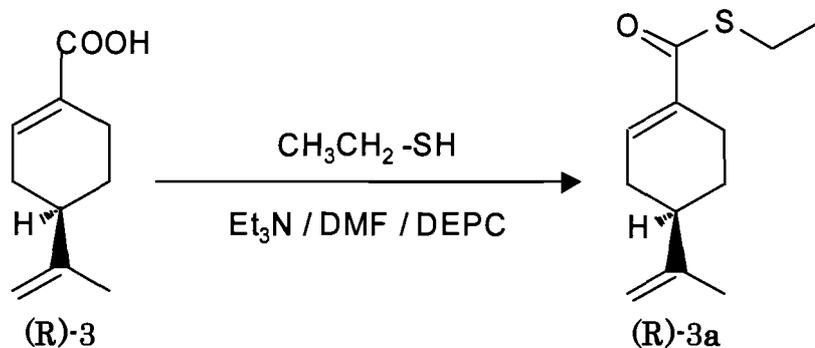


Figure 15 Condensation reaction of (R)-3.

また、同様の操作により (R)-3 とチオール類である 1-プロパンチオール **b**、2-プロパンチオール **c**、1-ブタンチオール **d**、2-ブタンプロパンチオール **e**、2-メチル-1-プロパンチオール **f**、メチル-2-メルカプトエタノアート **g**、エチル-2-メルカプトエタノアート **h**、メチル-3-メルカプトプロパノアート **i** およびエチル-3-メルカプトプロパノアート **j** との縮合反応を行ない、それぞれ対応するチオエステル類 (R)-3b~(R)-3j を得た。合成した 10 種類の化合物の物理定数および収率を Table 10 に、それぞれのスペクトルデータを Table 11 に示した。また、構造相関性を考察する為に、既報⁽³⁹⁾の方法に準じて (S)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸 (S)-3 から対応するチオエステル類 (S)-3a~(S)-3j を合成した。

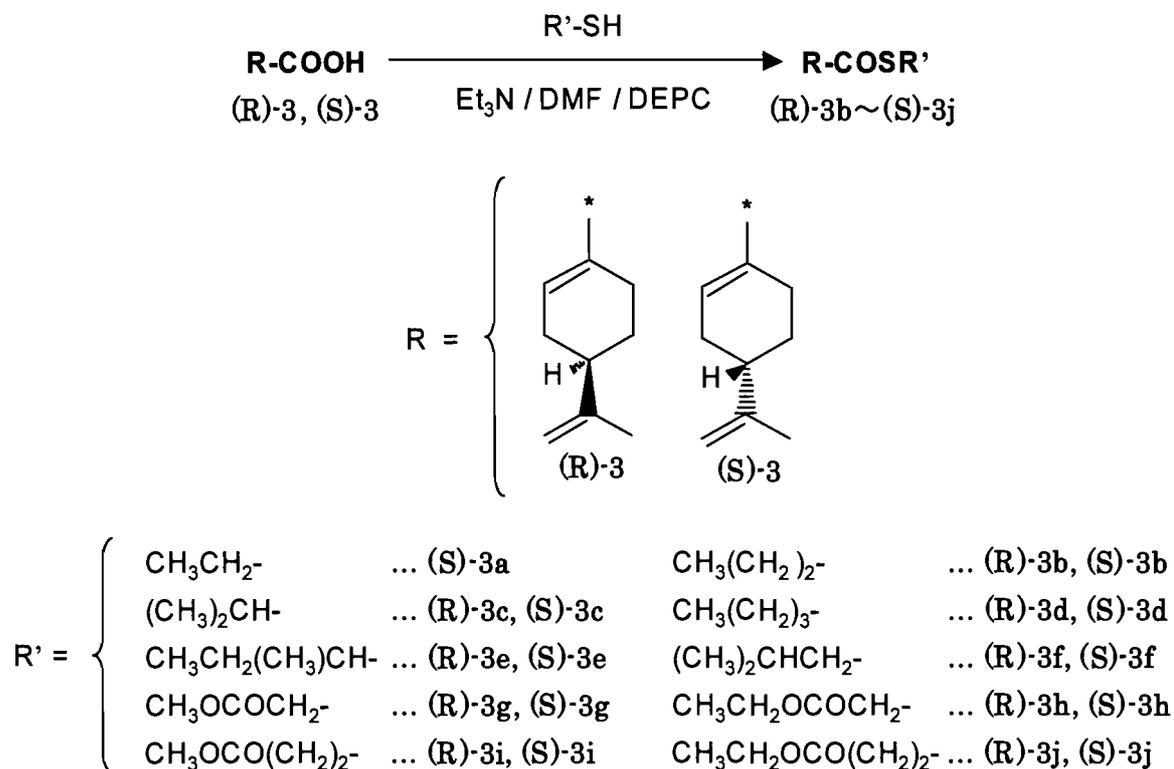


Figure 16 Condensation reaction of (R)-3b~(R)-3j and (S)-3a~(S)-3j.

Table 10 Physical Constants and Yields of (R)-3a~(R)-3j.

Com- pounds	$[\alpha]_D^{20}$ ^{a)}	n_D^{20}	d_4^{20}	Yield ^{b)} (%)
(R)-3a	+72.60	1.5310	1.0419	45
(R)-3b	+53.84	1.5278	1.0296	56
(R)-3c	+76.08	1.5259	1.0265	56
(R)-3d	+47.61	1.5212	1.0128	49
(R)-3e	+54.54	1.5175	1.0067	43
(R)-3f	+60.00	1.5182	1.0079	52
(R)-3g	+86.95	1.5332	1.1489	24
(R)-3h	+50.00	1.5261	1.1232	23
(R)-3i	+60.86	1.5303	1.1307	15
(R)-3j	+52.63	1.5231	1.1066	30

a) c=10 in EtOH.

b) Total yield.

Table 11 IR, ¹H-NMR and MS Spectroscopic Properties of (R)-3a~(R)-3j.

Com- pounds	IR ^{a)} ν_{\max} KBr (cm ⁻¹)		¹ H-NMR ^{b)} δ CDCl ₃ (ppm)					MS ^{c)} (m/z)
	ν -CO	ν -COS	=CH-	=CH ₂ -	-S-CH<	-S-CH ₂ -	gem-CH ₃	
(R)-3a	—	1700(vs)	6.97(d) (J=2.45Hz)	4.70(s) 4.76(s)	—	2.90(d) (J=7.33Hz)	—	210(M ⁺ ,12),149(100),131(4), 121(13),105(6)
(R)-3b	—	1700(vs)	6.99(d) (J=2.44Hz)	4.70(s) 4.76(s)	—	2.88(m)	—	224(M ⁺ ,15),181(3),149(100), 131(4),121(13),105(5)
(R)-3c	—	1690(vs)	6.95(d) (J=2.44Hz)	4.70(s) 4.76(s)	3.65(m)	—	1.30(m)	224(M ⁺ ,15),149(100),131(3), 121(10),105(5)
(R)-3d	—	1700(vs)	6.98(d) (J=2.44Hz)	4.72(s) 4.76(s)	—	2.89(m)	—	238(M ⁺ ,10),131(3),121(10), 105(5)
(R)-3e	—	1690(vs)	6.97(d) (J=2.44Hz)	4.70(s) 4.76(s)	3.51(m)	—	—	238(M ⁺ ,13),181(4),149(100), 131(3),121(13),105(5)
(R)-3f	—	1690(vs)	7.00(d) (J=2.44Hz)	4.72(s) 4.76(s)	—	2.80(m)	0.98(m)	238(M ⁺ ,11),181(3),149(100), 131(3),121(4),105(5)
(R)-3g	1750(vs)	1700(vs)	7.06(d) (J=2.44Hz)	4.72(s) 4.77(s)	—	3.73(m)	—	254(M ⁺ ,1),223(5),181(0.5), 149(100),131(3),121(8),105 (6)
(R)-3h	1745(vs)	1700(vs)	7.06(d) (J=2.44Hz)	4.72(s) 4.77(s)	—	3.72(m)	—	268(M ⁺ ,1),240(0.6),223(9), 213(0.2),181(2),149(100),131 (3),121(10),105(5)
(R)-3i	1745(vs)	1660(vs)	6.99(d) (J=2.93Hz)	4.72(s) 4.76(s)	—	3.15(t) (J=6.83Hz)	—	268(M ⁺ ,2),240(0.8),149(100), 120(39),105(13)
(R)-3j	1740(vs)	1660(vs)	6.99(d) (J=2.93Hz)	4.72(s) 4.76(s)	—	3.15(t) (J=6.84Hz)	—	282(M ⁺ ,2),252(0.5),237(1), 149(100),131(3),121(9),105 (4)

a) vs, very strong.

b) s, singlet ; d, doublet ; t, triplet ; m, multiplet.

c) Principal ions and relative abundance (% of base peak).

3. 生物活性評価

3.1. 殺ダニ活性試験（ろ紙接触試験法）

化合物(R)-3a～(R)-3j および(S)-3a～(S)-3j をアセトンを用いて所定濃度に希釈し、その検液 1mL をろ紙（Advantec No.5A φ 90mm）に滴下塗布したのち、1時間風乾した。風乾後、ろ紙を薬剤処理面を内側に2つ折りにし、その内側に各供試ダニ約50匹を目安として放虫し、3方をクリップにて封じた。室温 25℃にてケナガコナダニ（*Tyrophagus putrescentia*）は飽和塩化カリウム水溶液で湿度を 84%R.H.（relative humidity）に、コナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*）は飽和塩化ナトリウム水溶液で湿度を 75%R.H.に調整したアクリル製容器内に保存した。24時間後にクリップを開き、実体顕微鏡下にて有柄針で虫体を軽く刺激し供試ダニ数および生存ダニ数を調査した。また、無処理区として薬剤を暴露していないろ紙で同様の操作を行ない死亡率の平均を求め、下記の計算式により補正死亡率を算出した。

$$\text{補正死亡率 (\%)} = \frac{\text{処理区の死亡率} - \text{無処理区の死亡率}}{100 - \text{無処理区の死亡率}} \times 100$$

（補正死亡率がマイナスの場合、補正死亡率=0% とする）

また、半数致死濃度（LC₅₀, 50% Lethal Concentration）は、プロビット法⁽³⁴⁾を採用し評価した。

なお、供試ダニは日本環境衛生センターから入手し、フマキラー株式会社においてオリエンタル酵母工業株式会社製粉末試料 M を餌とし、累代飼育しているものを使用した。

3.2. 抗菌活性試験

（糸状菌菌糸生育阻害試験、平板希釈法、*in vitro*）

化合物(R)-3a～(R)-3j および(S)-3a～(S)-3j をアセトンを用いて所定濃度に希釈し、供試化合物を含有するポテト・デキストロース寒天（Potato Dextrose Agar；PDA）平板培地に、あらかじめ各平

板培地で培養した被検菌の先端部をコルクボーラーで打ち抜いたディスクを接種し、25℃で7日間培養した。培養後の菌糸生育を菌の直径を測定することにより求めた。また、菌糸生育阻害率は無処理区に生育した菌の直径との比較により算出した。

$$\text{菌糸生育阻害率 (\%)} = \frac{\text{無処理区の菌の直径} - \text{処理区の菌の直径}}{\text{無処理区の菌の直径} - \text{被検菌の菌の直径}} \times 100$$

なお、供試菌にはイネいもち病菌 (*Pyricularia oryzae*)、トマト疫病菌 (*Phytophthora infestans*)、イネ紋枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)、シバ苗立枯病菌 (*Pythium debaryanum*) およびキュウリ灰色かび病菌 (*Botrytia cinerea*) を用いた。

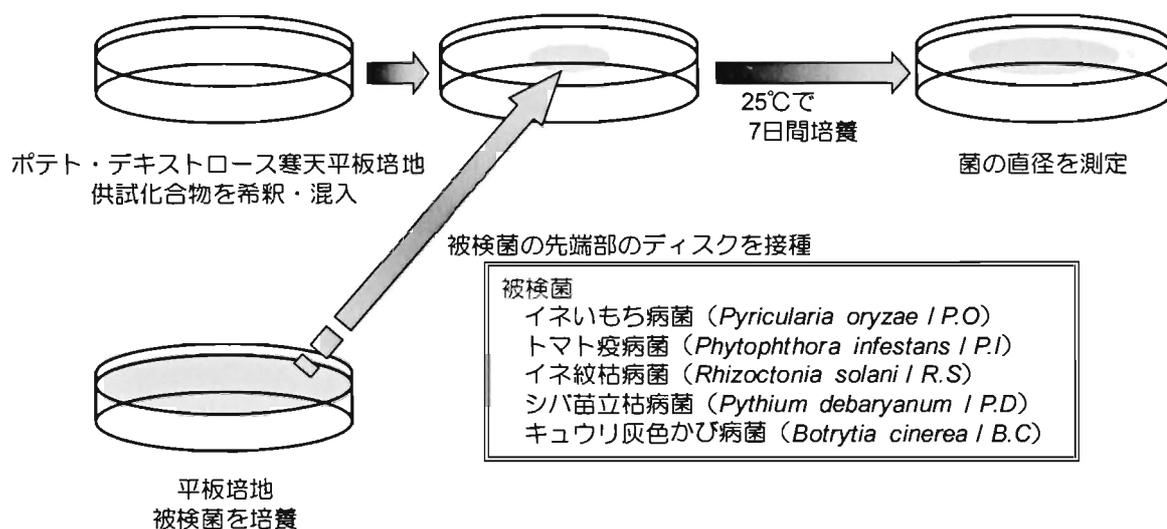


Figure 17 Test method of antimicrobial activity.

4. 結果および考察

4.1. 合成実験

出発物質として用いた (R)-(+)-ペリラアルデヒド(R)-1 (アオジソの精油成分) を、N,N-ジメチルヒドラジンとヨウ化メチルとの反応によりヒドラゾニウム塩としたのち、水酸化カリウム-メタノール溶液で Hofmann 分解類似の β-脱離反応が生起することによ

り対応するニトリル体(R)-2を得ることができた。さらに、得られたニトリル体(R)-2は水酸化カリウム-メタノール溶液を用いて加水分解することにより、対応するカルボン酸(R)-3へ誘導することができた。ついで、10種類のチオール類との縮合反応を種々検討したところ、縮合剤として DEPC 存在下、トリエチルアミンを添加する方法を用いて行うことにより、目的物であるチオエステル類(R)-3a~(R)-3jを収率よく合成することができた。各縮合生成物の物理定数および収率を Table 10 に示した。なお、Table 11 に示した特徴あるスペクトルデータからそれぞれの構造を確認した。また、既報⁽³⁹⁾に従って、(S)-(-)-ペリラアルデヒド(S)-1 (アオジソの精油成分)についても同様の反応を行ない、化合物(S)-3a~(S)-3jを得た。

4.2. 生物活性評価

得られた化合物について衛生害虫であるダニに対する殺ダニ活性試験および糸状菌に対する生育阻害試験を実施し、その効果を明らかにした。

まず、ケナガコナダニおよびコナヒョウヒダニに対する殺ダニ活性試験を実施した結果を Table 12 に示した。

d-体(R)のペリラアルデヒド(R)-1 から誘導した化合物(R)-3a~(R)-3jについて、殺ダニ効果を検討したところ、ダニの種類による顕著な相違が認められた。すなわち、(R)-1 から誘導した化合物はいずれもケナガコナダニに対してはほとんど殺ダニ効果がなかったが、コナヒョウヒダニに対しては、化合物(R)-3a および(R)-3g に著しい殺ダニ効果が認められた。なお、薬剤濃度を 1.0g/m² から 0.2g/m² に希釈しても補正死亡率は 70%以上の数値を示し殺ダニ効果が保持された。また、化合物(R)-3g は薬剤濃度 0.1g/m² でも補正死亡率が 30%以上を示し、LC₅₀についても 0.11g/m²を示し、非常に高い殺ダニ活性を保有していることが確認された。この値は、現在ダニ忌避剤として市販されている DEET の効果よりも非常に低く、優れた殺ダニ効果を発現することがわかった。また、これらの

Table 12 Miticidal Activities of (R)-3a~(R)-3j and (S)-3a~(S)-3j for *Tyrophagus putrescentiae* and *Dermatophagoides farinae*.

Com- pounds	<i>T.p.</i>		<i>D.f.</i>				LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	LC ₅₀ (g/m ²)	1.0 ^{a)}	0.5	0.2	0.1	
(R)-3a	21.4 ^{b)}	>1.0	100.0 ^{b)}	96.8	70.8	2.9	0.17
(R)-3b	9.0	>1.0	78.5	19.3	3.8	—	0.70
(R)-3c	14.7	>1.0	16.2	—	—	—	>1.0
(R)-3d	4.8	>1.0	9.5	—	—	—	>1.0
(R)-3e	0.0	>1.0	90.3	44.7	26.2	9.6	0.40
(R)-3f	4.6	>1.0	94.7	64.7	12.5	0.4	0.40
(R)-3g	4.8	>1.0	100.0	100.0	87.5	32.3	0.11
(R)-3h	0.0	>1.0	57.1	10.3	0.4	—	0.61
(R)-3i	8.1	>1.0	95.4	68.6	18.2	7.0	0.34
(R)-3j	0.0	>1.0	8.3	—	—	—	>1.0
(S)-3a	15.4	>1.0	100.0	100.0	91.1	18.7	0.11
(S)-3b	3.8	>1.0	61.0	22.7	1.6	—	0.82
(S)-3c	3.2	>1.0	48.0	17.0	—	—	>1.0
(S)-3d	0.0	>1.0	26.6	2.5	—	—	>1.0
(S)-3e	0.0	>1.0	87.8	58.0	28.9	—	0.36
(S)-3f	30.6	>1.0	87.0	59.7	13.2	—	0.43
(S)-3g	2.5	>1.0	100.0	100.0	47.7	10.1	0.19
(S)-3h	0.0	>1.0	77.3	7.4	0.1	—	0.79
(S)-3i	0.0	>1.0	64.3	48.7	19.5	—	0.58
(S)-3j	23.1	>1.0	33.0	9.1	—	—	>1.0
DEET ^{c)}	45.5	1.464	67.1	18.9	0.0	—	0.79

a) Dose (g/m²). b) Revised death rate (%). c) *N,N*-Diethyl-*m*-toluamide.

結果について、すでに報告⁽³⁹⁾した *I*-体(S)のペリラアルデヒド(S)-1から誘導した化合物と比較すると、ケナガコナダニに対しては *d*-体(R)および *I*-体(S)のいずれの化合物からも殺ダニ活性を発現する化合物は見いだすことはできなかった。しかし、コナヒョウヒダニに対しては活性発現基の一つとして考えているアルキル基がエチル基である化合物(R)-3aでは、薬剤濃度(0.1g/m²)が低くなると殺ダニ効果が極端に低下し、*d*-体(R)では補正死亡率が2.9%を示し、

ほとんど効果のないことを明らかにした。一方、*l*-体(S)では補正死亡率 38.7%の数値が得られ、*l*-体(S)から誘導した化合物に高い殺ダニ効果が保持されていた。一方、メチルエステル結合を含有している化合物(R)-3gでは、薬剤濃度を 0.2g/m²あるいは 0.1g/m²に希釈した場合は *l*-体(S)から誘導した化合物(S)-3gの殺ダニ効果(47.7%, 10.1%)よりも 2~3 倍高い効果を示すなどの知見が得られた。このことより、低濃度領域において *d*-体(R)から誘導した化合物に著しい殺ダニ活性が保有されていることを明らかにすることができた。また、類似化合物(R)-3iでは高濃度領域(1.0~0.5g/m²)において、*d*-体(R)の方が *l*-体(S)に比べて、いずれも約 30%ほど高い殺ダニ活性を示すことも明らかにした。

つぎに、化合物(R)-3a~(R)-3jについて、殺ダニ効果の作用機構における化学構造と活性発現に対する相関性について検討した。チオエステル化合物は構造上有機リン系あるいはカーバメート系などと類似していることから、活性発現はアセチルコリンエステラーゼの阻害に由来すると考えられる。すなわち、薬剤の作用点と考えられるコリン作動性シナプスに着目すると、シナプス間隙に到達したチオエステル化合物、あるいは体内移行中に加水分解されたチオール化合物は、アセチルコリンエステラーゼと安定な複合体を形成する。ついで、アセチルコリンエステラーゼの本来の作用であるアセチルコリンの加水分解を阻害し、シナプス前膜より放出されたアセチルコリンがシナプス間隙に蓄積し、興奮の伝達が阻害され死に至らしめるものと思われる。

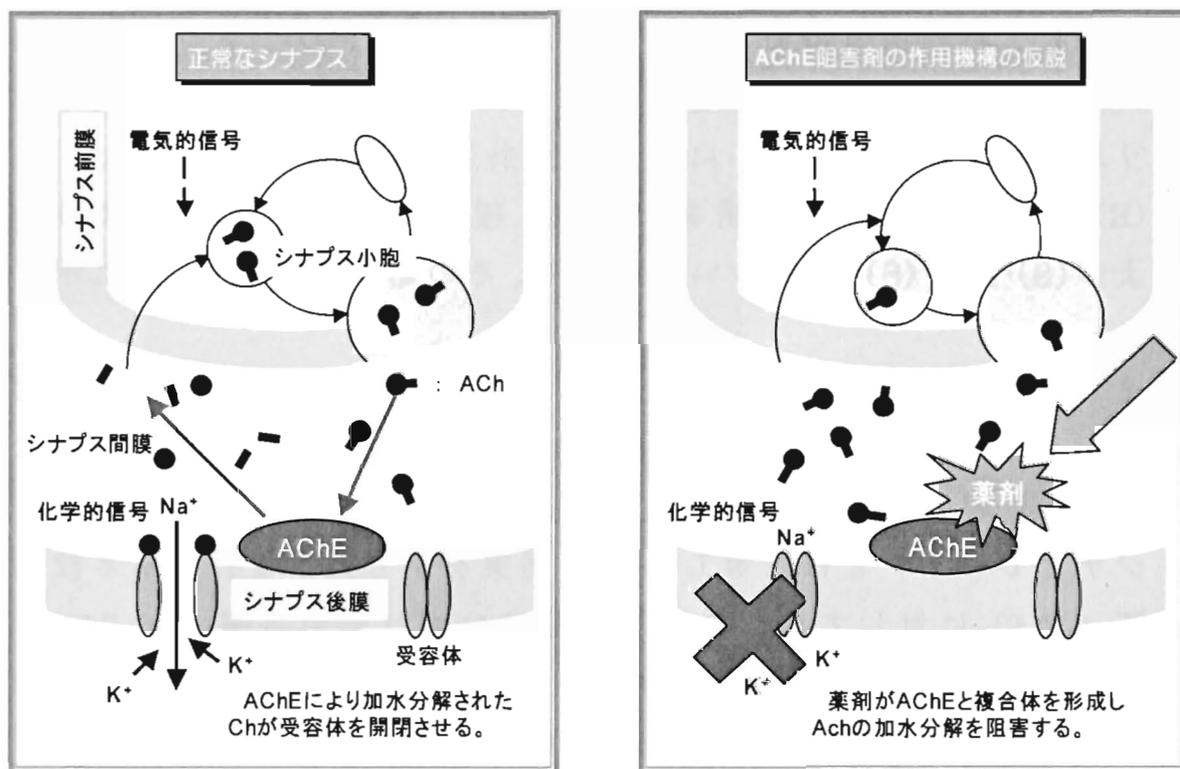


Figure 18 Action mechanism in Synapse.

つぎに、薬剤のダニの体内への侵入経路に着目すると、選択毒性の観点から皮膚浸透性が注目される。皮膚は表皮とクチクラ層によって形成されており、親油性化合物ほど表皮のワックス層に対する吸着が大きい。表皮には水分が多いため油/水の分配性が良い化合物ほど浸透しやすい。しかし、皮膚から体液への薬剤の離脱移行は逆に親水性が大きいほど容易であると考えられる(43)。このようなことから、側鎖のアルキル基の炭素数が増加するにともない殺ダニ効果が低くなった要因として、低極性であるテルペニル基の母格に側鎖のアルキル基の炭素数の増加により親油性が向上し、皮膚への浸透を困難にすると同時に、体液への離脱移行が困難となり、作用点への到達が阻害された結果であると考えられる。また、化合物(R)-3hおよび(R)-3jにも高い活性が認められなかったことから、側鎖に導入したエステル基に結合しているアルキル鎖(-CH₂-)の増加によっても、親油性が上がるなどの要因により活性が低下したも

のと思われる。

つぎに、植物病原菌であるイネいもち病菌 (*P.O*)、トマト疫病菌 (*P.I*)、イネ紋枯病菌 (*R.S*)、シバ苗立枯病菌 (*P.D*) およびキュウリ灰色かび病菌 (*B.C*) に対する菌糸生育阻害効果について、*d*-体(R)および *l*-体(S)から誘導した 20 種類の化合物(R)-3a~(R)-3j および(S)-3a~(S)-3j について検討し、その結果を Table 13 に示した。

まず、イネいもち病菌 (*P.O*) に対しては化合物(R)-3a および(S)-3a が薬剤濃度 $4.75 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$ において 80%以上の阻害率を示し、対照薬剤として用いた EDDP (*o*-エチル-*S,S*-ジフェニルホスホロジチオレート) とほぼ等しい阻害効果を示した。また、イネ紋枯病菌 (*R.S*) に対してもこれら 2 成分はいずれも阻害率 68~77%を示し、抗菌活性があることがわかった。一方、トマト疫病菌 (*P.I*) に対しては化合物(R)-3g、(S)-3g、(R)-3h および(S)-3h が阻害率 80%以上を示し、対照薬剤として用いたメタラキシル (*N*-(メトキシアセチル)-*N*-(2,6-ジメチルフェニル)アラニンメチルエステル) に類似した阻害効果を示した。また、シバ苗立枯病菌 (*P.D*) に対しては *l*-体(S)から誘導した化合物(S)-3g に 72%の阻害率が認められたが、同一の *d*-体(R)から誘導した化合物(R)-3g には著しい阻害効果は認められなかった。チオエステル化合物は構造上ジチオカーバメート系と類似していることから、活性発現は SH 基を含有する酵素の触媒機能阻害に由来するものであると思われる⁽⁴⁴⁾。薬剤は作物表面の胞子に付着したのち、発芽後付着部位より体内に取り込まれ、細胞質およびミトコンドリアへ運ばれる。ついで、細胞質およびミトコンドリアにおける炭化水素代謝の過程において、SH 基を活性触媒基として含有する酵素に対し、今回合成したチオエステル化合物が電子受容体として作用し、酵素を酸化、不活性化し、酵素としての触媒作用を低下させているものと思われる⁽⁴⁵⁾。SH 基を含有する酵素はペントースリン酸経路、解糖 (EMP) 経路および TCA 回路中の数ヶ所で触媒として機能している。今回合成した化合物が

Table 13 Antimicrobial Activities of (R)-3a~(R)-3j and (S)-3a~(S)-3j.

Compounds	Conc.(mol/L)	Molds ^{a)}				
		<i>P.O</i>	<i>P.I</i>	<i>R.S</i>	<i>P.D</i>	<i>B.C</i>
(R)-3a	4.75×10^{-4}	83 ^{b)}	33	68	—	31
(R)-3b	4.46×10^{-4}	52	44	—	—	—
(R)-3c	4.46×10^{-4}	52	39	—	—	—
(R)-3d	4.19×10^{-4}	48	33	5	—	—
(R)-3e	4.19×10^{-4}	43	17	—	—	—
(R)-3f	4.19×10^{-4}	48	39	—	—	—
(R)-3g	3.39×10^{-4}	30	83	25	23	17
(R)-3h	3.73×10^{-4}	48	83	23	17	29
(R)-3i	3.73×10^{-4}	48	67	46	—	28
(R)-3j	3.54×10^{-4}	48	56	42	—	18
(S)-3a	4.75×10^{-4}	96	50	77	—	34
(S)-3b	4.46×10^{-4}	57	28	—	—	—
(S)-3c	4.46×10^{-4}	39	39	—	—	—
(S)-3d	4.19×10^{-4}	17	33	—	—	—
(S)-3e	4.19×10^{-4}	35	22	—	—	—
(S)-3f	4.19×10^{-4}	13	17	—	—	—
(S)-3g	3.39×10^{-4}	35	83	25	72	35
(S)-3h	3.73×10^{-4}	48	78	34	49	26
(S)-3i	3.73×10^{-4}	52	61	51	28	20
(S)-3j	3.54×10^{-4}	30	50	34	—	23
EDDT ^{c)}	3.22×10^{-4}	100	—	—	—	—
Metalaxyl ^{d)}	3.58×10^{-4}	—	100	—	100	—
Iprodione ^{e)}	3.09×10^{-4}	—	—	100	—	—
Flutolanil ^{f)}	2.90×10^{-4}	—	—	—	—	100

- a) *P.O* ; *Pyricularia oryzae*, *P.I* ; *Phytophthora infestans*,
R.S ; *Rhizoctonia solani*, *P.D* ; *Pythium debaryanum*, *B.C* ; *Botrytia cinerea*.
b) Inhibition rate (%).
c) *o*-ethyl-*S,S*-tdiphenyl phosphorodithiolate.
d) *N*-(2,6-dimethylphenyl)-*N*-(methoxyacetyl)alanine methyl ester.
e) *N*-(3-(1-dimethylethoxy)phenyl)-2-(trifluoromethyl)benzamide.
f) 3-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-(methylethyl)-2,4-dioxo-1-imidazolidinecarboximide.

これらを阻害する働きがあるものと考えており、菌が成長し繁殖増殖するのに必要な菌体構成成分の生合成に使用されるエネルギーの供給源を断つことにより抗菌活性が発現したものと思われる。また、有機硫黄剤に属することから、農薬として散布した際、栽培作物の茎葉部の表面に被膜を形成し、病原菌が植物体内に侵入するのを防ぐ予防効果があるものと考えられる。

5. 要約

著者らはすでに多くのテルペノイドを母格とした生物活性物質を合成し、その生物活性の発現に関与すると推定される *p*-メンテン骨格に注目している。そこで、本研究では(*R*)-(+)-ペリラアルデヒド(*R*)-1を出発物質として用い、チオール類との縮合反応によるチオエステル類の合成を行なった。これら *d*-体(*R*)と、先に合成し報告した *l*-体(*S*)からの縮合生成物について、2種類のダニに対する殺ダニ活性試験と5種類の糸状菌に対する菌糸生育阻害試験について検討し、以下の結果を得ることができた。

(1) *d*-体(*R*)および *l*-体(*S*)から誘導した化合物は、いずれもコナヒョウヒダニに対してのみ活性が発現し、しかも、チオエステル基の種類によっては、*l*-体(*S*)の誘導体よりも今回新たに *d*-体(*R*)から誘導した化合物(*R*)-3g および(*R*)-3i に著しい殺ダニ活性が発現することを見いだすことができた。

(2) イネいもち病菌、トマト疫病菌、イネ紋枯病菌、シバ苗立枯病菌およびキュウリ灰色かび病菌に対する菌糸生育阻害試験では、とくにイネいもち病菌およびトマト疫病菌に対して、いずれも *d*-体(*R*)および *l*-体(*S*)から誘導した化合物(*R*)-3a、(*S*)-3a、(*R*)-3g、(*S*)-3g、(*R*)-3h および(*S*)-3h に良好な阻害効果があることを明らかにすることができた。

第 3 節 アミン類を導入した化合物の生物活性

1. 緒言

自然界に広範囲にわたって分布している植物は、人類が生薬として見出したものが多くあり、現代医療においても汎用されている(46,47)。近年、植物から得られる複雑な化学構造を持つ天然有機化合物の中で、テルペノイドあるいはアルカロイドなどの二次代謝産物が植物本来の科学生態学的役割を持っていることが明らかにされ、生命現象に関与しているとの考え方が普及してきた(48~52)。

著者らも天然有機化合物の多くが生理活性を発現する(53,54)ことに着目し、とくに本研究と関連のある食品添加物あるいは香粧品などの原料として使用されている単環式モノテルペン骨格を有するアミド系および尿素系化合物の合成を行なった。生物活性物質として成り得るか否かの試験(抗菌, 防かび, 殺ダニ活性, 除草活性, 発芽抑制, 生長阻害)を行なったところ、いずれも良好な結果を得ることができ、すでにこれらの結果については報告した(41,55~58)。

そこで今回、これらの関連研究の一環として、代表的なモノテルペン化合物であり、キャラウエー(*Carum carvi* L.)の精油成分である(*S*)-(+)-カルボン(1)と、その光学異性体でスペアミント(*Mentha spicata* L.)の精油成分である(*R*)-(-)-カルボン(2)の新たな用途開発を目的に、側鎖にジアルキルアミドを導入し、10種類のウレア系およびアミド系化合物を合成し、ダニに対する殺虫活性の発現と水田および畑地雑草に対する除草活性の発現の有無を検討した。

2. 合成実験

2.1. 試料の調製

(*S*)-(+)-カルボン(1)および(*R*)-(-)-カルボン(2)は市販品(東京化

成工業株式会社製)を用いた。なお、化合物(1)および(2)の特性を以下に示した。

(1) : bp230°C/755mmHg, $d_4^{19}=0.9611$, $n_D^{25}=1.495$,
 $[\alpha]_D^{20}=+62.32^\circ$ (neat)

(2) : bp230~231°C/755mmHg, $d_4^{19}=0.9611$, $n_D^{25}=1.495$,
 $[\alpha]_D^{20}=-62.46^\circ$ (neat)

2.2. 機器分析

各縮合生成物の物理定数については旋光度計(株式会社アタゴ製, デジタル偏光計 AA-5 型)を用いて測定した。また、IR スペクトルは日本分光工業株式会社製 IR-810 型により、KBr セルを使用し液膜で測定した。¹H-NMR スペクトルは日本電子株式会社製 JNM-EX400 型 (400MHz) により、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として、重クロロホルム溶媒中で測定した。MS スペクトルは日本電子社製 JMS-HX 100 型により、EI(Electron Impact Ionization)法(70eV)で測定し、縮合生成物の構造を確認した。

2.3. 合成実験

2.3.1. アミン体(3)および(4)の合成

((1*S*,5*S*)-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニルアミン(3)の合成を例にあげる。)

100mLの水にヒドロキシルアミン塩酸塩(10.0g, 1.4×10^{-2} mol)と(*S*)-(+)-カルボン(1)(5.0g, 3.3×10^{-2} mol)および1M-水酸化ナトリウム水溶液100mLを加えた後、エタノール150mLで均一化させ、油浴上で24時間加熱還流を行なった。反応終了後、減圧下でエタノールを留去し、粗反応油をジエチルエーテルで抽出および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、(5*S*)-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセノンオキシムを5.0g(収率91%)得た。

つぎに氷冷下、40mLのテトラヒドロフランに水酸化アルミニウムリチウム(2.8g, 7.5×10^{-2} mol)を懸濁し、内温4°C以下で(5*S*)-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセノンオキシム(5.0g, 3.0

×10⁻²mol) を溶解したテトラヒドロフラン溶液 40mL を 30 分間を要して滴下した。その後、油浴上で 24 時間加熱還流を行なった。反応終了後、未反応の水酸化アルミニウムリチウムを含水ジエチルエーテルで分解し、反応油をジエチルエーテルで抽出した。1M-塩酸水溶液、1M-水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=9:1、ヘキサン: 酢酸エチル=8:2、ヘキサン: 酢酸エチル=7:3 を順次使用) で分離精製し、(1*S*,5*S*)-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニルアミン(3)3.7g (収率 82%) 得た。なお、化合物(3)の特性を以下に示した。

(3) : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3325 (-NH₂).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 1.29 (1H_(a), ddd, $J=10.4, 12.0, 12.4$ Hz, -CH₂_(a, b)-CH-NH₂), 1.72 (2H, m, -NH₂), 1.73 (3H, s, -CH-C-CH₃), 1.74 (3H, s, -CH=C-CH₃), 1.91, 2.09 (each 1H, m, =CH-CH₂-), 2.01 (1H_(b), m, -CH₂_(a, b)-CH-NH₂), 2.24 (1H, ddt, $J=2.4, 4.8, 12.0$ Hz, -CH₂-CH-CH₂-), 3.35 (1H, m, -CH-NH₂), 4.72 (2H, s, =CH₂), 5.46 (1H, m, -C=CH-).

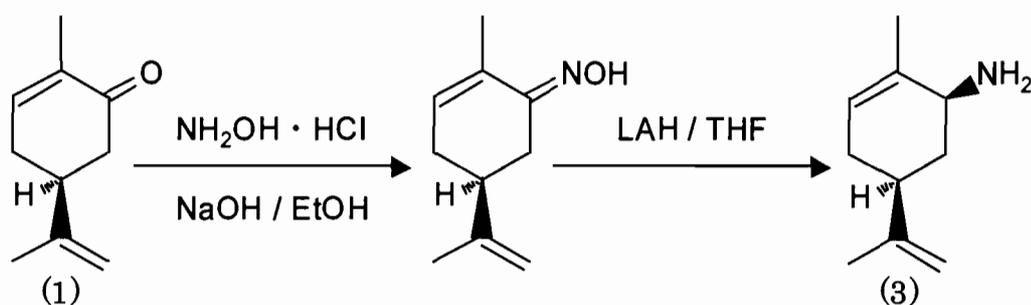


Figure 19 Synthesis of (3).

また、同様の方法により、(*R*)-(-)-カルボン(2)から(1*R*,5*R*)-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニルアミン(4) (収率 86%) を得た。なお、化合物(4)の特性を以下に示した。

(4) : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3325 (-NH₂).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 1.29 (1H_(a), ddd, $J=10.4, 12.0, 12.4$ Hz, -CH₂_(a, b)-CH-NH₂), 1.72 (2H, m, -NH₂), 1.73 (3H, s, -CH-C-CH₃), 1.74 (3H, s, -CH=C-CH₃), 1.91, 2.09 (each 1H, m, =CH-CH₂-), 2.01 (1H_(b), tdd, $J=2.4, 5.6, 12.4$ Hz, -CH₂_(a, b)-CH-NH₂), 2.24 (1H, ddt, $J=2.4, 4.8, 12.0$ Hz, -CH₂-CH-CH₂-), 3.35 (1H, m, -CH-NH₂), 4.72 (2H, s, =CH₂), 5.46 (1H, m, -C=CH-).

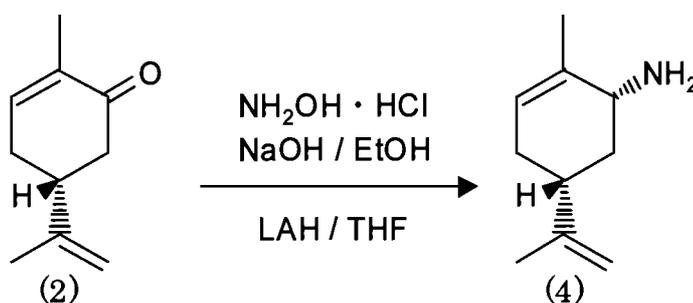


Figure 20 Synthesis of (4).

2.3.2. ウレアおよびアミド体(3a)~(3e)および(4a)~(4e)の合成

((1*S*,5*S*)-*N*-(5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニル)-*N*',*N*'-ジメチルウレア(3a)の合成を例にあげる。)

(1*S*,5*S*)-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニルアミン(3) (1.0g, 6.0×10^{-3} mol) およびトリエチルアミン (3.3g, 3.3×10^{-2} mol) (DMF) を 10mL のヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) に溶解したのち、氷冷下で激しく攪拌しながら、*N,N*-ジメチルカルバミン酸クロリド a (1.1g, 1.0×10^{-2} mol) を 30 分間を要して滴下した。ついで、同温度で 3 時間攪拌したのち、さらに室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、油分を酢酸エチル抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1、ヘキサン: 酢酸エチル = 8:2、ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3 を順次使用) で分離

精製し、(1*S*,5*S*)-*N*-(5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニル)-*N*',*N*'-ジメチルウレア(3a)0.43g (収率 33.8%) 得た。

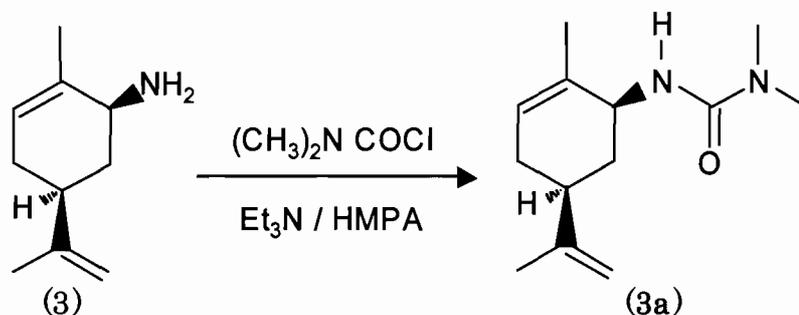


Figure 21 Condensation reaction of (3a).

また、同様の操作により、(1*S*,5*S*)-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニルアミン(3)と酸塩化物(*N,N*-ジエチルカルバミン酸クロリド **b**, *N,N*-ジイソプロピルカルバミン酸クロリド **c**, *N,N*-ジフェニルカルバミン酸クロリド **d** および *o*-クロロベンジル酸クロリド **e**)との縮合反応を行ない、それぞれ対応するウレアおよびアミド化合物(3b)~(3e)を得た。さらに、同様の操作で、(1*R*,5*R*)-5-イソプロペニル-2-メチル-2-シクロヘキセニルアミン(4)と酸塩化物との縮合反応を行ない、それぞれ対応するウレアおよびアミド化合物(4a)~(4e)を得た。なお、合成した化合物(3a)~(3e)および(4a)~(4e)の物理定数および収率を Table 14 に示した。また、構造については Table 15 に示した特徴あるそれぞれの吸収スペクトルにより確認した。

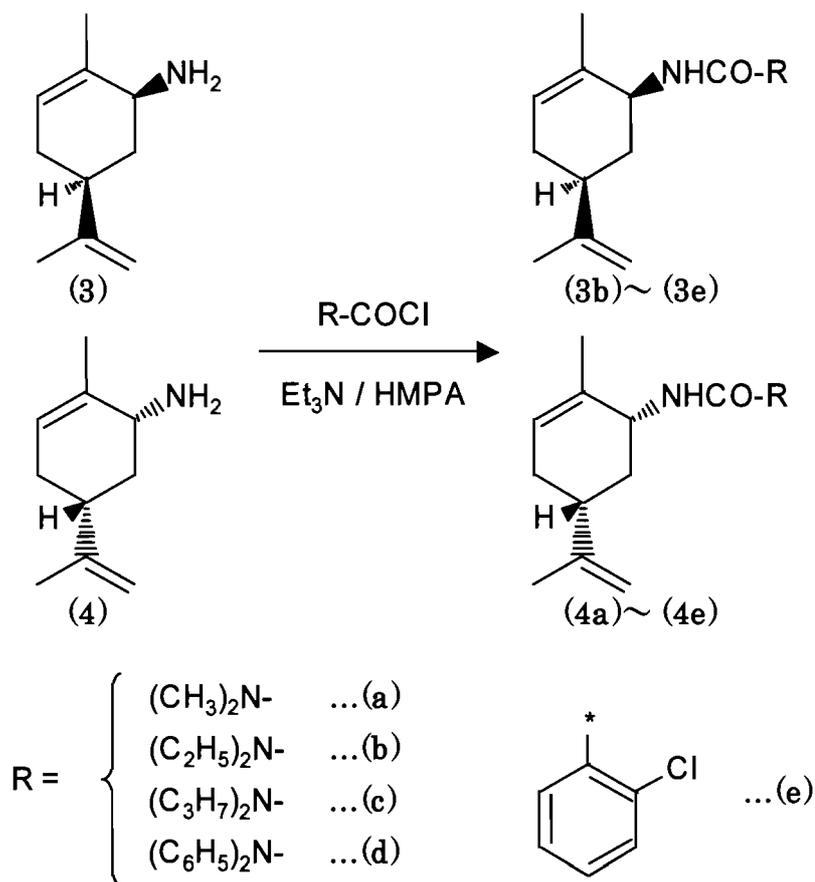


Figure 22 Condensation reaction of (3b)~(3e) and (4a)~(4e).

Table 14 Physical Constants and Yields of (3a)~(3e) and (4a)~(4e).

Compounds	m.p.(°C)	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ^{a)}	Yield(%)
(3a)	59.8~ 61.8	10.0	33.8
(3b)	117.3~132.1	-30.0	53.8
(3c)	131.9~118.1	-20.0	27.0
(3d)	86.3~ 87.0	10.0	64.9
(3e)	151.2~152.2	-60.0	31.1
(4a)	71.4~ 72.6	-10.0	40.5
(4b)	116.2~117.9	30.0	65.9
(4c)	137.9~138.2	10.0	21.6
(4d)	89.4~ 90.3	-10.0	30.3
(4e)	155.5~156.6	60.0	20.7

a) c=0.1 in EtOH.

Table 15 IR, ¹H-NMR and MS Spectroscopic Properties of (3b)~(3e) and (4a)~(4e).

Com- pounds	IR ^{a)} ν _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^{b)} δ _{TMS} ^{CDCl₃} (ppm)						MS ^{c)} (m/z)
	ν -NHCO	=CH-	-NHCO-	-NCH ₃	-NCH ₂ -	-NCH-	φ	
(3a)	1640(vs)	5.55(t) (J=1.80Hz)	4.32(s)	2.90(s)	-	-	-	222(M ⁺ ,58),179(40),150(20),72(100)
(3b)	1640(vs)	5.54(m)	4.25(s)	-	3.20(m)	-	-	250(M ⁺ ,70),207(25),100(100),72(31)
(3c)	1620(vs)	5.54(m)	4.10(s)	-	-	3.89(m)	-	278(M ⁺ ,88),128(81),86(100)
(3d)	1640(vs)	5.49(m)	4.44(s)	-	-	-	7.18~7.37(m)	346(M ⁺ ,25),169(100)
(3e)	1640(vs)	5.62(m)	6.07(s)	-	-	-	7.27~7.65(m)	289(M ⁺ ,23),274(18),246(67), 139(100),111(31)
(4a)	1680(vs)	5.54(m)	4.35(s)	2.90(s)	-	-	-	222(M ⁺ ,51),179(40),150(20),72(100)
(4b)	1640(vs)	5.55(m)	4.24(s)	-	3.25(m)	-	-	250(M ⁺ ,70),207(25),100(100),72(31)
(4c)	1620(vs)	5.54(m)	4.10(s)	-	-	3.89(m)	-	278(M ⁺ ,88),128(81),86(100)
(4d)	1660(vs)	5.49(m)	4.45(s)	-	-	-	7.18~7.36(m)	346(M ⁺ ,28),169(100)
(4e)	1640(vs)	5.61(m)	6.10(s)	-	-	-	7.27~7.64(m)	289(M ⁺ ,32),246(94),139(100),111(22)

a) vs ; very strong, b) s ; singlet, t ; triplet, m ; multiplet, c) Principal ions and relative abundance (% of base peak).

3. 生物活性評価

3.1. 殺ダニ活性試験（ろ紙接触試験法）

化合物(3a)~(3e)および(4a)~(4e)をアセトンを用いて所定濃度に希釈し、その検液 1mL をろ紙 (Advantec No.5A φ 90mm) に滴下塗布したのち、1時間風乾した。風乾後、ろ紙を薬剤処理面を内側に2つ折りにし、その内側に各供試ダニを約 50 匹を目安として放虫し、3方をクリップにて封じた。室温 25°Cにてケナガコナダニ (*Tyrophagus putrescentia*) は飽和塩化カリウム水溶液で湿度を 84%R.H. (relative humidity) に、コナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) は飽和塩化ナトリウム水溶液で湿度を 75%R.H.に調整したアクリル製容器内に保存した。24時間後にクリップを開き、実体顕微鏡下にて有柄針で虫体を軽く刺激し供試ダニ数および生存ダニ数を調査した。また、無処理区として薬剤を暴露していないろ紙で同様の操作を行ない平均死亡率を求め、下記の計算式により補正死亡率を算出した。

$$\text{補正死亡率 (\%)} = \frac{\text{処理区の死亡率} - \text{無処理区の死亡率}}{100 - \text{無処理区の死亡率}} \times 100$$

(補正死亡率がマイナスの場合、補正死亡率=0% とする)

また、半数致死濃度 (LC₅₀, 50% Lethal Concentration) は、プロビット法⁽³⁴⁾を採用し評価した。

なお、供試ダニは日本環境衛生センターから入手し、フマキラー株式会社においてオリエンタル酵母工業株式会社製粉末試料 M を餌とし、累代飼育しているものを使用した。

3.2. 除草活性試験 (水田雑草)

表面積 60cm² のプラスチック製ポットに代かき状態の水田土壌をつめ、供試草種の種子を播種し、2葉期の水稻苗を2本移植後2cmの湛水条件とした。3日後、供試化合物(3a)~(3e)および(4a)~(4e)の水和剤を水で所定薬剂量に希釈し、pre 処理 (水面に滴下処理) したのち、温室内にて育成管理した。20 日後に除草効果の評価を目視により無処理区との10段階相対評価 (評価値 0: 活性なし~ 評価値 9: 完全枯殺) で行なった。

なお、供試草種にはノビエ (*Echinochloa crusgalli*: イネ科) (EC)、ホタルイ (*Scirpus juncooides*: カヤツリグサ科) (SJ) およびコナギ (*Monochoria vaginalis*: ミズアオイ科) (MV) を用いた。

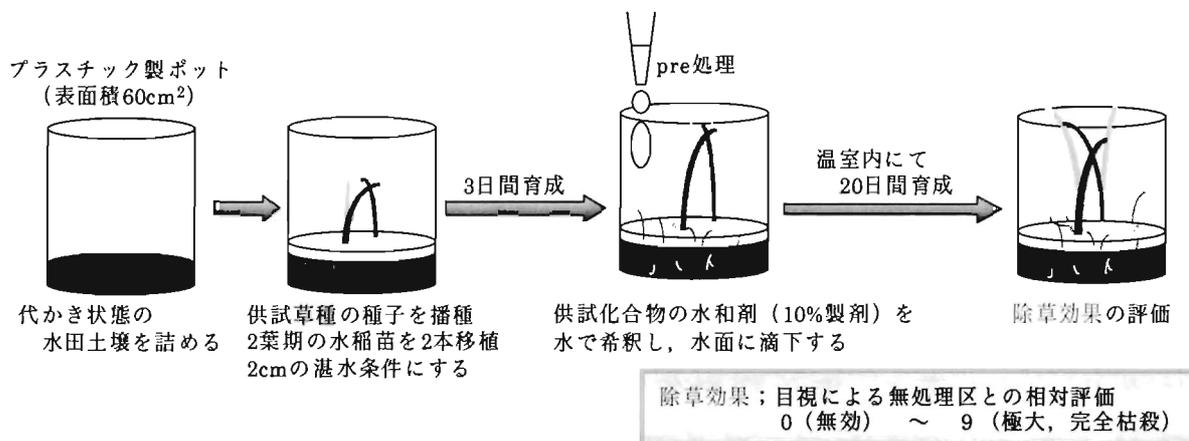


Figure 23 Test of herbicidal activity in the paddy field.

3.3. 除草活性試験 (畑地雑草)

表面積 100cm² のプラスチック製ポットに畑土壌をつめ、供試草種の種子を播種し、これらが見えなくなる程度に覆土したのち、温

室内にて 1.5～2 葉期まで育成した。その後、供試化合物(3a)～(3e) および(4a)～(4e)の水和剤を水で所定薬剂量に希釈し、pre 処理(土壌処理)あるいは post 処理(茎葉処理)したのち、温室内にて育成管理した。2 週間後に除草効果の評価を目視により無処理区との 10 段階の相対評価(評価値 0: 活性なし～評価値 9: 完全枯殺)で行なった。

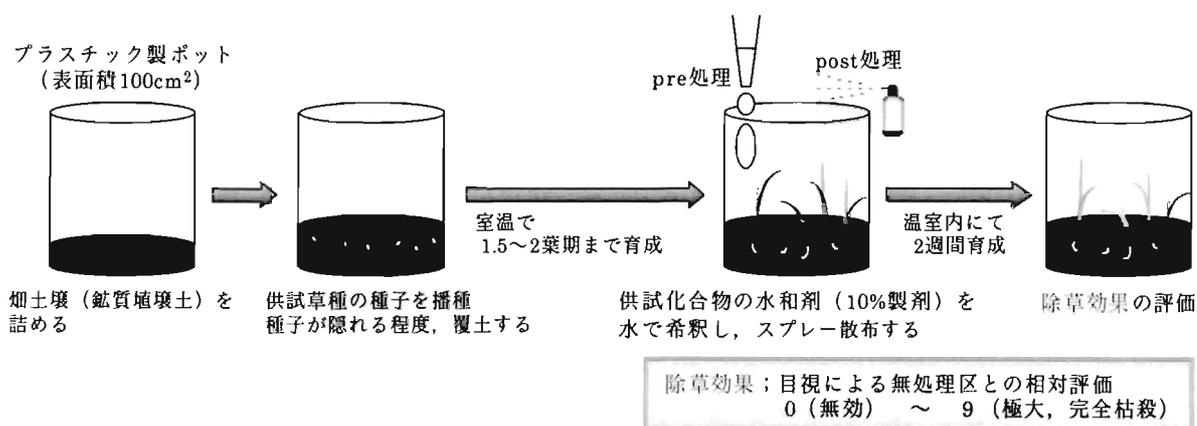


Figure 24 Test of herbicidal activity in the field.

なお、供試草種にはイチビ (*Abutilon theophrasti*: アオイ科) (*AT*)、アオゲイトウ (*Amaranthus retroflexus*: ヒユ科) (*AR*)、メヒシバ (*Digitaria ciliaris*: イネ科) (*DC*) およびエノコログサ (*Setaria viridis*: イネ科) (*SV*) を用いた。

4. 結果および考察

4.1. 合成実験

植物由来の数多くのモノテルペノイドの中でも、カルボニル基を持つ化合物は非刺激性および非感作性を有し、その安全性が確認されており、飲料用香料および香粧品原料として利用されている。そこで、キャラウエーおよびスペアミントなどの精油成分中に含まれている (*S*)-(+)-カルボン(1)および (*R*)-(-)-カルボン(2)の新たな有効

利用の一つとして、今回環境にやさしい殺虫剤および除草剤の合成を主目的に本研究を行なった。まず、表題化合物の合成に重要な中間体であるアミン体(3)および(4)を既報⁽⁵⁷⁾に記載した方法に準じて得た。つぎに、酸塩化物との縮合反応を種々検討したところ、塩基性触媒として HMPA (ヘキサメチルホスホルアミド) およびトリエチルアミンを用いて行うことにより、10 種類の縮合生成物(3a)~(3e)および(4a)~(4e)を取率良く得ることができた。

4.2. 生物活性評価

得られた化合物(3a)~(3e)および(4a)~(4e)について、衛生害虫であるケナガコナダニおよびコナヒョウヒダニに対する殺ダニ活性試験を実施した。その結果を Table 16 および 17 に示した。

Table 16 Miticidal Activities of (3a)~(3e) and (4a)~(4e).
for *Tyrophagus putrescentia*

Compounds	Revised death rate (%)			LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.5	0.1	
(3a)	30.1	-	-	>1.0
(3b)	4.1	-	-	>1.0
(3c)	46.9	-	-	>1.0
(3d)	6.8	-	-	>1.0
(3e)	14.6	-	-	>1.0
(4a)	19.6	-	-	>1.0
(4b)	5.1	-	-	>1.0
(4c)	25.7	-	-	>1.0
(4d)	12.7	-	-	>1.0
(4e)	11.6	-	-	>1.0
DEET ^{b)}	45.5	20.5	1.2	1.464

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-diethyl-*m*-toluamide.

Table 17 Miticidal Activities of (3a)~(3e) and (4a)~(4e)
for *Dermatophagoides farinae*.

Compounds	Revised death rate (%)					LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.5	0.2	0.1	0.05	
(3a)	74.6	86.3	14.6	-	-	0.372
(3b)	49.1	-	-	-	-	>1.0
(3c)	24.7	-	-	-	-	>1.0
(3d)	92.6	85.9	67.7	73.8	37.1	0.063
(3e)	43.4	-	-	-	-	>1.0
(4a)	38.0	-	-	-	-	>1.0
(4b)	66.1	10.4	5.5	-	-	0.858
(4c)	37.0	-	-	-	-	>1.0
(4d)	35.9	-	-	-	-	>1.0
(4e)	4.0	-	-	-	-	>1.0
DEET ^{b)}	67.1	18.9	0.0	-	-	0.793

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-diethyl-*m*-toluamide.

その結果、今回合成した化合物は経口ではなく皮膚浸透型の薬剤であることが推測され、いずれの化合物も常温においては結晶性であるため、ケナガコナダニが有する胴後線部の7対の剛毛に阻まれ、皮膚にまで薬剤が到達されにくかったものと思われる。

一方、コナヒョウヒダニに対しては、化合物(3a)および(3d)に良好な活性が見受けられ、薬剤濃度 0.2g/m²において、補正死亡率が85%以上の値を示した。市販品である DEET よりも良好な殺ダニ活性を有することを認めた。半数致死濃度である LC₅₀ についても検討したところ、化合物(3a)および(3d)は DEET よりも良好であった。とくに、化合物(3d)は薬剤濃度が 0.063g/m²を示し、市販品である DEET よりも非常に良好な半数致死値を示した。このように、良好な殺ダニ効果が発現した要因としては、化合物(3a)および(3d)の融点が他の化合物よりも低いことから、ダニの体内に比較的容易に吸収・浸透したものと考えられる。また、今回の殺ダニ活性効果を著者らが行っている一連の研究結果と比較したところ、これまでと同

様に(*S*)-(+)-体の方が(*R*)-(-)-体よりも良好な活性を示す傾向にあることから、光学異性の相違が活性発現に影響を及ぼしているとも思われる。

つぎに、除草剤としての使用可否を目的に水田用および畑作用雑草に対する除草活性試験を行なった結果を Table 18 および 19 に示す。

まず、水田用雑草であるノビエ (*EC*)、ホタルイ (*SJ*) およびコナギ (*MV*) に対する除草活性試験では、いずれも(*S*)-(+)-体のカルボンの側鎖にベンジル酸クロリドを誘導した化合物(3e)のみに良好な生育阻害活性が発現した。薬剤濃度 20g/a において、生育阻害を確認する目的から同一条件下で 2 度反復して試験を行なった。その結果、ノビエ (*EC*) に対しては 3~4 の相対評価が得られ、ホタルイ (*SJ*) に対しては相対評価が 2 であった。また、コナギ (*MV*) に対しては黄化の症状が認められ、相対評価は 2~6 であり、高い除草効果を有することを確認できた。そこで、化合物(3e)の作用機構について検討したところ、光学活性な(*S*)-(+)-体のカルボン(1)を母格としており、その化学構造は DCPA (3,4-ジクロロプロピオアニリン) に類似し、水田用除草剤に適している酸アミド系除草剤に分類される⁽⁵⁹⁾。殺草機構は Hill 反応阻害に由来する光合成阻害が生起したものと考えられる。また、既報⁽⁵⁷⁾で側鎖にトルオイルクロリド類を導入した際のベンゼン環に存在するメチル基よりも、今回導入したベンジル酸クロリドを導入した際のベンゼン環に存在するクロリドの方が植物の成長に及ぼす阻害が高く、二酸化炭素固定経路中における阻害作用に影響が現れたものと推察した。

Table 18 Herbicidal Activities of (3a)~(3e) and (4a)~(4e) in the Paddy Field.

Com- pounds	Treat- ment	Conc. (g/a)	Weeds ^{a)}		
			EC	SJ	MV
(3a)	pre	20 ^{b)}	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(3b)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(3c)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(3d)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(3e)	pre	20	3	2	6
	pre	20	4	2	2
(4a)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(4b)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(4c)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(4d)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0
(4e)	pre	20	0	0	0
	pre	20	0	0	0

a) EC ; *Echinochloa crus-galli*,
 SJ ; *Scirpus juncooides*,
 MV; *Monochoria vaginalis*.

b) Herbicidal Activity:9(max)-0(min).

つぎに、畑作用雑草であるイチビ (AT)、アオゲイトウ (AR)、メヒシバ (DC) およびエノコログサ (SV) に対する除草活性試験を pre 処理および post 処理を用いて行なった。その結果 (S)-(+) 体のカルボン(1)の側鎖に *N,N*-ジメチルカルバミン酸クロリドを導入した化合物(3a)のみに顕著な除草活性が発現することを認めた。すなわち、pre 処理において、今回用いた 4 種類の畑作用雑草の中でもアオゲイトウ (AR) およびエノコログサ (SV) に対しては、薬

Table 19 Herbicidal Activities of (3a)~(3e) and (4a)~(4e) in the Field.

Com- pounds	Treat- ment	Conc. (g/a)	Weeds ^{a)}			
			AT	AR	DC	SV
(3a)	pre	50	3 ^{b)}	8	6	8
	post	50	0	0	4	2
(3b)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	1	0	0	0
(3c)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	0	1	0	0
(3d)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	0	0	0	0
(3e)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	0	2	0	0
(4a)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	1	1	0	0
(4b)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	0	0	0	0
(4c)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	0	0	0	0
(4d)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	0	0	0	0
(4e)	pre	50	0	0	0	0
	post	50	0	0	0	0

a) AT; *Abutilon theophrasti*, AR; *Amaranthus retroflexus*, DC; *Digitaria ciliaris*, SV; *Setaria viridis*.

b) Herbicidal Activity:9(max)-0(min).

剤濃度 50g/a において相対評価は 8 を示し、メヒシバ (DC) に対しては、相対評価 6 が得られた。いずれの場合も奇形および濃緑化症状が認められ、著しい生育阻害効果が発現していることを確認できた。一方、post 処理による除草活性の有無を検討したところ、アオゲイトウ (AR) に対しては化合物(3e)が弱い除草活性 (相対評価 2) を示した。また、メヒシバ (DC) およびエノコログサ (SV) に対してはいずれも化合物(3a)に中程度の除草活性 (相対評価 4 および 2) があることを確認できた。

つぎに、良好な効果を発現した化合物(3a)の除草作用機構について検討した。本品は PMU (3-フェニル-1,1-ジメチルウレア)、CMU (3-(3-クロロフェニル)-1,1-ジメチルウレア) および DCMU (3-(3,4-ジクロロフェニル)-1,1-ジメチルウレア) に化学構造が類似していることから、尿素系除草剤に分類され、その殺草機構は Hill 反応阻害に由来する光合成阻害であると推定される⁽⁵⁷⁾。また、一般的に尿素系除草剤は post 処理よりも pre 処理した方が良好な効果を示す薬剤である。このことは今回の試験結果とも合致していることから pre 処理することにより、薬剤の雑草に対する接触および吸収などに優れた効果が現れ、生育阻害効果を発現したものと考えられる。

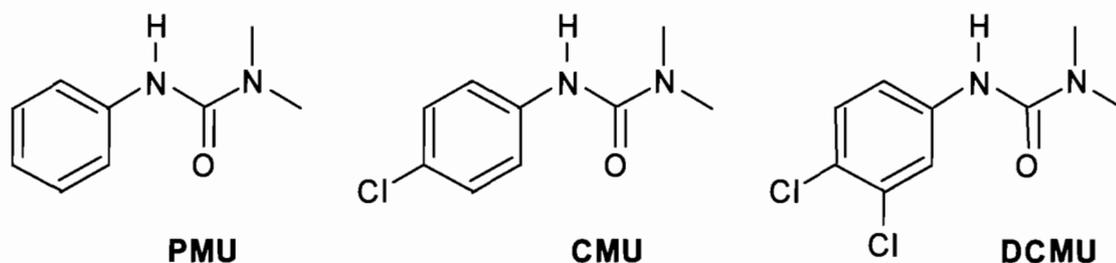


Figure 25 Structural formula of Urea herbicide.

5. 要約

著者らはすでに多くのテルペノイドを母格とした生物活性物質を合成し、その生物活性の発現に関与していると思われる *p*-メンテン骨格に注目している。そこで、本研究では(*S*)-(+)-カルボン(1)と光学異性体である(*R*)-(-)-カルボン(2)を出発物質として用い、ジアルキルアミド類との縮合反応を行ない 10 種類のアミド系およびウレア系化合物を合成した。得られた縮合生成物について、2 種類のダニに対する殺ダニ活性試験と水田雑草および畑地雑草に対する除草活性試験を実施した。

(1) (*S*)-(+)-体および(*R*)-(-)-体はいずれもケナガコナダニに対して、活性を発現しなかったが、コナヒョウヒダニに対しては良好な活性を発現することを認めた。化合物(3d)は LC_{50} が 0.063g/m^2 を示し、市販品である DEET よりも非常に優れた殺ダニ効果を有していた。

(2) 化合物(3e)は、水田雑草であるコナギに対して、薬剤濃度 20g/a で相対評価は 2~6 の範囲を得ることができ、高い除草効果があることを確認できた。また、化合物(3a)は、pre 処理において、畑作用雑草であるアオゲイトウ、メヒシバおよびエノコログサに対しては、薬剤濃度 50g/a において相対評価は 6~8 が得られ、著しい生育阻害効果が発現することを確認できた。

第4節 ピロン類を導入した化合物の生物活性

1. 緒言

古くから、てんかん、不安感、不眠症およびパニック障害による発作などの治療に使用されているハーブサプリメントの一つであるパッションフラワー (*Passiflora incarnata* L.) は、血圧低下作用があり、習慣性のない穏やかな精神安定剤としてリラックスを促進するが中毒性はなく、また、その効果は一般に鎮静作用を有する睡眠薬とは異なることが確認されている。また、パッションフラワーの葉にはアルカロイド類およびフラボノイド類などの成分を含んでおり、その多くは一般の食品にも存在する成分であり、その他の幾つかは潜在的に活性のある成分ではあるが、生理学的重要性については十分に研究されていない。

そこで今回、生物活性物質合成に関する研究の一環として、パッションフラワーの成分の一つであり鎮静・弛緩作用を有する 3-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピロン (別名：マルトール) について、新たな用途開発を目的に本研究を行なった。

すなわち、天然物由来の各種モノテルペノイドとして代表的な鎖式あるいは環式の化合物である (*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸 1、(*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸 2、(*1R*)-(-)-ミルテニル酸 3 および (+)- α -カンフォレニル酸 4 を用いた。その母格の側鎖にカラメル様フレーバーで調合香料の素材として多用されているマルトールとその類似化合物を導入し、12種類のカルボエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。

2. 合成実験

2.1. 試料の調製

(*E*)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸 1 は市

販品 (Aldrich 社) を用いた。(S)-(-)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸 2 および 6,6-ジメチルビスシクロ[3,1,1]ヘキサ-2-エン-2-カルボン酸 3 は、それぞれの前駆体である市販 (Aldrich 社) のアルデヒド体 ((S)-(-)-ペリラアルデヒド, (1R)-(-)-ミルテナール) を用いて、前述 (第 2 章第 1 節) と同様に合成した。また、2-(2,2,3-トリメチルシクロペント-3-エン)イルエタン酸 (α -カンフォレニル酸) 4 は市販品の *d*-カンファー (関東化学) を出発原料に用いて、前述 (第 2 章第 1 節) と同様に合成した。

2.2. 機器分析

各縮合生成物は、Merck 製シリカゲル (70~230mesh) を充填したカラムクロマトグラフィー ($\phi 32\text{mm} \times 300\text{mm}$) を使用して分離精製を行なった。物理定数については、屈折率は、屈折光度計 (株式会社アタゴ製, ILLUMINATOR) で、比旋光度は、P-1020 型 (日本分光工業株式会社製) でそれぞれ測定した。融点は Buchi535 型 (LABORATORIUMS-TECHNIK 社製) を使用した。各縮合生成物の構造決定は IR-8100A (SHIMAZU CORPORATION)、 ^1H -および ^{13}C -NMR スペクトルは JAM-EX400WB 型 FT (日本電子株式会社製) を用いて測定した。GC/MS スペクトルは GC/MS9P-5050A1 (島津製作所製) を用いて、カラム DB-1 ($\phi 0.25\text{mm} \times 30\text{cm}$) で測定し、縮合生成物の構造を確認した。

2.3. 合成実験

2.3.1. エステル化合物 1A~4C の合成

(1-(2'メチル-4'-ピロン-3'-イル)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエノイックアシド 1A の合成を例にあげる。)

アルゴン雰囲気下、マグネチックスターラー上で、50mL の三口フラスコに、氷冷下で (*E*)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸 1 (0.67g, $4.0 \times 10^{-3}\text{mol}$)、マルトール A (0.76g, $6.0 \times 10^{-3}\text{mol}$) とジクロロメタンを溶媒として加えた。ついで、4-ジメチルアミノピリジン (0.05g, $2.8 \times 10^{-4}\text{mol}$) を添加した。最後に *N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.16 g, $5.6 \times 10^{-3}\text{mol}$)

を溶解したジクロロメタン溶液 (20mL) をゆっくり滴下したのち、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム (20mL×3) を用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その後、減圧下で溶媒を留去し、得られた粗反応油をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: エーテル = 9: 1) を用いて分離精製し、3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン酸-2-メチル-4-ピロン-3-イル 1A を 1.01g 得た。また、¹H-NMR 解析より、*E*-体: *Z*-体の存在比は 6: 4 であることを確認した。なお、化合物 1A の特性を以下に示した。

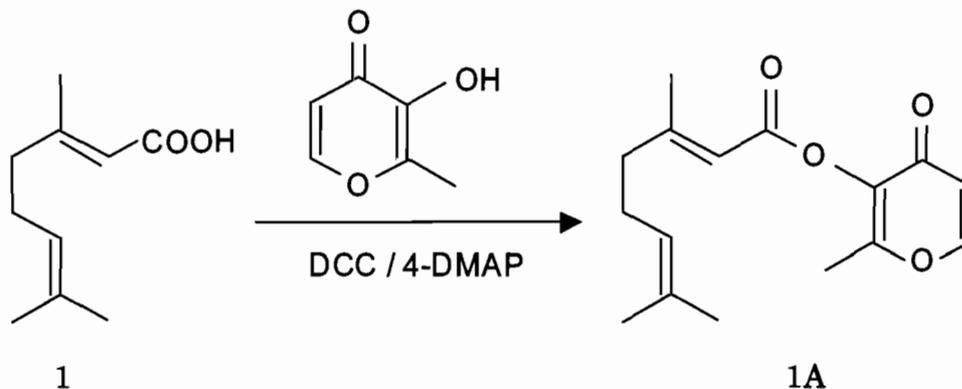


Figure 26 Condensation reaction of 1A.

1A: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1748, 1669 (C=O), 1173, 1119 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 7.67 ((1×6/10)H, d, $J=5.9\text{Hz}$,

E-pyrone-C=CH-O), 7.66 ((1×4/10)H, d, $J=5.6\text{Hz}$,

Z-pyrone-C=CH-O), 6.41 ((1×6/10)H, d, $J=5.6\text{Hz}$,

E-pyrone-CO-CH=C), 6.40 ((1×4/10)H, d, $J=5.6\text{Hz}$,

Z-pyrone-CO-CH=C), 5.96 (1H, s, CO-CH=C), 5.16~5.07

(1H, m, C-CH=C), 2.26~2.16 (10H, m, -CH₂-×2 and

CH₃ and pyrone-CH₃), 1.70 ((3×6/10)H, s, *E*-C(CH₃)₂),

1.69 ((3×4/10)H, s, *Z*-C(CH₃)₂), 1.63 ((3×6/10)H, s,

E-C(CH₃)₂), 1.60 ((3×4/10)H, s, *Z*-C(CH₃)₂).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): [*E*-form 171.96 (C_(4')), 164.67 (C₍₁₎),

162.44 (C_(1')), 158.79 (C_(2')), 153.53 (C₍₃₎), 138.13 (C₍₇₎),
132.42 (C_(3')), 122.46 (C₍₆₎), 116.51 (C₍₂₎), 113.01 (C_(5')),
41.13 (C₍₄₎), 25.90 (C₍₅₎), 25.61 (C₍₉₎), 19.34 (C₍₈₎),
17.68 (C₍₁₀₎), 15.01 (C_(7')), [*Z*-form] 171.96 (C_(4')), 165.10
(C₍₁₎), 162.44 (C_(1')), 158.79 (C_(2')), 153.53 (C₍₃₎), 138.13
(C₍₇₎), 131.97 (C_(3')), 123.09 (C₍₆₎), 116.51 (C₍₂₎), 113.75
(C_(5')), 41.13 (C₍₄₎), 26.62 (C₍₅₎), 25.68 (C₍₉₎), 19.34
(C₍₈₎), 17.59 (C₍₁₀₎), 15.01 (C_(7')).

MS m/z (relative intensity %) : [*E*-form] 261 ([M-methyl]
+, 3), 151(48), 123(19), 69(100), [*Z*-form] 261([M-methyl]
+, 1), 151 (100), 123 (34), 69 (75).

また、同様の方法により、(*E*)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸 1、(*S*)-(-)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸 2、6,6-ジメチルビスシクロ[3,1,1]ヘキサ-2-エン-2-カルボン酸 3 および 2-[2,2,3-トリメチルシクロペント-3-エン]イルエタン酸 4 とピロン類 (マルトール A, 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン B およびエチルマルトール C) との縮合反応を行ない、それぞれ対応するエステル化合物 1B~4C を得た。合成した 12 種類の化合物の物理定数および収率を Table 20 に示した。また、1B および 1C については、¹H-NMR 解析より、*E*-体 : *Z*-体の存在比は 6 : 4 であることを確認した。

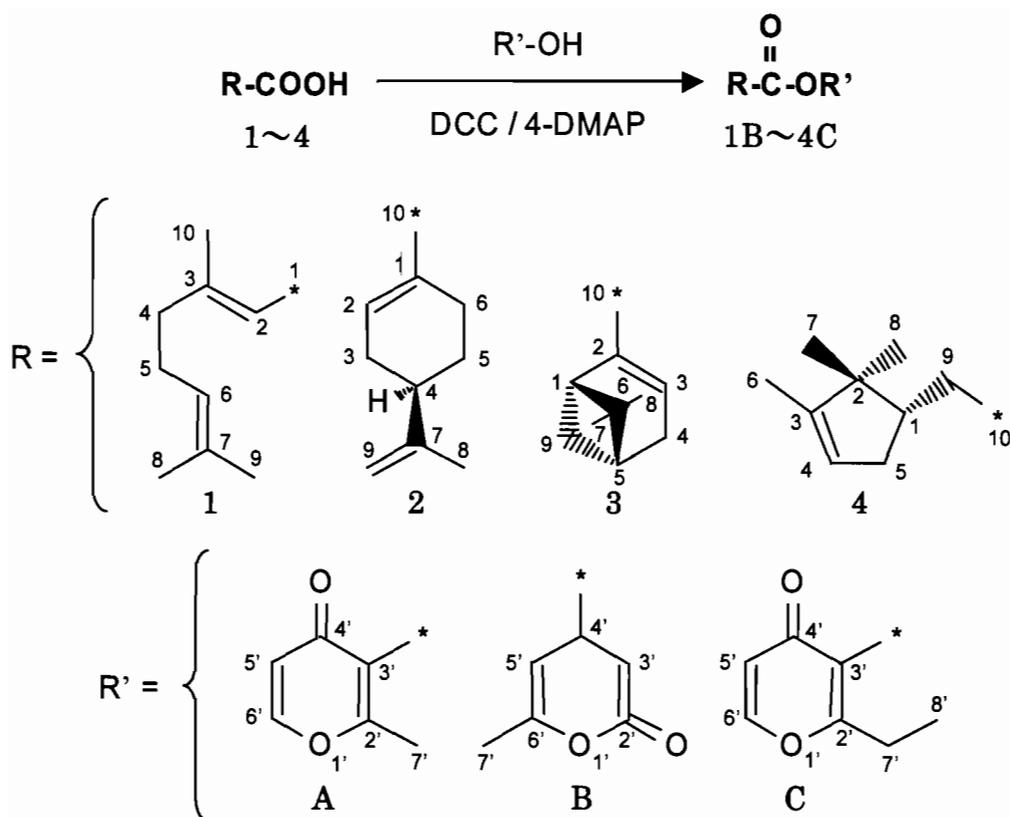


Figure 27 Condensation reaction of 1B~4C.

Table 20 Physical Constants and Yields of 1A~4C.

Compounds	n_{D}^{20}	d_4^{20}	$[\alpha]_{\text{W}}^{20}$	m.p.(°C)	Yeild(%) ^{a)}
1A	1.525	1.147	-	-	52.0
1B	1.533	1.162	-	-	67.6
1C	1.522	1.129	-	-	61.4
2A	-	-	-63.9999	85.2~89.1	59.9
2B	-	-	-65.2619	62.2~64.0	47.1
2C	-	-	-56.1098	85.3~87.5	68.0
3A	1.531	1.191	-27.5293	-	58.9
3B	1.546	1.219	-24.2764	-	66.6
3C	-	-	-28.1107	85.4~87.5	56.1
4A	1.513	1.125	+7.3252	-	56.2
4B	1.519	1.136	+3.5461	-	65.0
4C	1.511	1.109	+7.7976	-	59.6

a) Isolated yield.

1B : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1750, 1734 (C=O), 1154, 1100 (C-O).

$^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: 6.05 (1H, s, pyrone-CO-CH=C),
6.00 (1H, s, CO-CH=C), 5.79 (1H, s, pyrone-C-CH=C),
5.15~5.06 (1H, m, C-CH=C), 2.29~2.16 (10H, m, -CH₂-
× 2 and CH₃ and pyrone-CH₃), 1.71 ((3×6/10)H, s,
E-C(CH₃)₂), 1.69 ((3×4/10)H, s, *Z*-C(CH₃)₂), 1.64 ((3
× 4/10)H, s, *Z*-C(CH₃)₂), 1.62((3×6/10)H, s, *E*-C(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: [*E*-form] 166.78 (C₍₁₎), 163.59
(C_(4')), 162.47 (C_(2')), 161.40 (C₍₃₎), 137.84 (C_(6')), 132.71
(C₍₇₎), 122.10 (C₍₆₎), 113.11 (C₍₂₎), 106.44 (C_(5')), 101.35
(C_(3')), 41.22 (C₍₄₎), 25.86 (C₍₉₎), 25.62 (C₍₅₎), 20.06
(C_(7')), 19.48 (C₍₈₎), 17.69 (C₍₁₀₎), [*Z*-form] 166.78 (C₍₁₎),
163.06 (C_(4')), 162.47 (C_(2')), 160.95 (C₍₃₎), 137.84 (C_(6')),
132.71 (C₍₇₎), 122.66 (C₍₆₎), 113.67 (C₍₂₎), 106.42 (C_(5')),
101.33 (C_(3')), 41.22 (C₍₄₎), 25.86 (C₍₉₎), 25.62 (C₍₅₎),
20.06 (C_(7')), 19.48 (C₍₈₎), 17.59 (C₍₁₀₎).

MS m/z (relative intensity %) : [*E*-form] 276 (M⁺, 2),
151 (56), 123 (17), 69 (100), [*Z*-form] 276(M⁺, 2),
151 (100), 123 (45), 69 (94).

Anal. Found : C (68.97%), H (7.09%). Anal. Calcd for
C₁₆H₂₀O₄ : C (69.56%), H (7.25%).

1C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1748, 1653 (C=O), 1167, 1119 (C-O).

$^1\text{H-NMR } \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}(\text{ppm})$: 7.71 ((1×6/10)H, d, $J=5.6\text{Hz}$,
E-pyrone-C=CH-O), 7.70 ((1×4/10)H, d, $J=5.6\text{Hz}$,
Z-pyrone-C=CH-O), 6.42 ((1×6/10)H, d, $J=5.6\text{Hz}$,
E-pyrone-CO-CH=C), 6.41 ((1×4/10)H, d, $J=5.6\text{Hz}$,

Z-pyrone-CO-CH=C), 5.95 (1H, s, CO-CH=C), 5.15~5.07 (1H, m, C-CH=C), 2.61 ((2×6/10)H, q, *J*=7.6Hz, *E*-CH₂-CH₃), 2.59 ((2×4/10)H, q, *J*=7.6Hz, *Z*-CH₂-CH₃), 2.26~2.16 (7H, m, -CH₂-×2 and CH₃), 1.71 ((3×6/10)H, s, *E*-C(CH₃)₂), 1.69 ((3×6/10)H, s, *E*-C(CH₃)₂), 1.63 ((3×4/10)H, s, *Z*-C(CH₃)₂), 1.60 ((3×4/10)H, s, *Z*-C(CH₃)₂), 1.23 ((3×6/10)H, t, *J*=7.6Hz, *E*-CH₂-CH₃), 1.22 ((3×4/10)H, t, *J*=7.6Hz, *Z*-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR δ_{TMS}^{CDCl₃} (ppm): [*E*-form] 172.14 (C_(4')), 164.54 (C₍₁₎), 162.75 (C_(6')), 162.01 (C₍₃₎), 153.68 (C_(2')), 137.34 (C₍₇₎), 132.42 (C₍₆₎), 122.49 (C_(3')), 116.42 (C₍₂₎), 113.11 (C_(5')), 41.13 (C₍₄₎), 25.69 (C₍₉₎), 22.20 (C₍₈₎), 25.60, 19.35 (C₍₁₀₎), 17.68 (C_(7')), 10.78 (C_(8')), [*Z*-form] 172.09 (C_{4'}), 165.60 (C₁), 162.58 (C₃), 162.01 (C_{2'}), 153.68 (CH), 132.42 (C₍₇₎), 132.34 (C₍₆₎), 123.10 (C_(3')), 116.42 (C₍₂₎), 113.80 (C_(5')), 41.13 (C₍₄₎), 25.69 (CH₍₉₎), 25.60 (C₍₅₎), 22.20 (C₍₈₎), 19.35 (C₍₁₀₎), 17.58 (C_(7')), 10.78 (C_(8')).

MS *m/z* (relative intensity %): [*E*-form] 290 (M⁺, 2), 151 (44), 141 (14), 69 (100), [*Z*-form] 290 (M⁺, 4), 151 (100), 141 (45), 69 (88).

2A: IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1734, 1657 (C=O), 1227, 1169 (C-O).

¹H-NMR δ_{TMS}^{CDCl₃} (ppm): 7.69 (1H, d, *J*=5.9Hz, pyrone-C=CH-O), 7.31~7.28 (1H, m, cyclohexene-C=CH-C), 6.41 (1H, d, *J*=5.9Hz, pyrone-CO-CH=C), 4.78 (1H, t, *J*=1.5Hz, >C=CH₂), 4.75 (1H, s, >C=CH₂), 2.61~2.55 (1H, m, cyclohexene-CH₂-), 2.44~2.31 (2H, m, cyclohexene-CH₂-), 2.26 (3H, s, pyrone-CH₃), 2.25~2.14

(2H, m, cyclohexene-CH₂- and >CH-), 1.97~1.91 (1H, m, cyclohexene-CH₂-), 1.77 (3H, s, -CH₃), 1.59~1.47 (1H, m, cyclohexene-CH₂-).

¹³C-NMR δ_{TMS}^{CDCl₃} (ppm): 171.80 (C_(4')), 163.29 (C_(6')), 158.70 (C₍₁₀₎), 153.61 (C₍₇₎), 148.24 (C_(2')), 142.35 (C₍₂₎), 138.39 (C₍₁₎), 128.11 (C_(3')), 116.55 (C_(5')), 109.07 (C₍₉₎), 39.81 (C₍₄₎), 31.29 (C₍₅₎), 26.86 (C₍₃₎), 24.62 (C₍₆₎), 20.65 (C₍₈₎), 14.97 (C_(7')).

MS m/z (relative intensity %): 274 (M⁺, 1), 149 (100), 121 (13), 93 (88).

2B: IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1734, 1716 (C=O), 1188, 1146 (C-O).

¹H-NMR δ_{TMS}^{CDCl₃} (ppm): 7.25 ~ 7.23 (1H, m, cyclohexene-C=CH-C), 6.05 ~ 6.04 (1H, s, pyrone-CO-CH=C), 6.00~5.99 (1H, s, pyrone-C=CH-C), 4.80 (1H, t, J=1.5Hz, >C=CH₂), 4.74 (1H, m, >C=CH₂), 2.54~2.38 (2H, m, cyclohexene-CH₂-), 2.39~2.28 (1H, m, cyclohexene-CH₂-), 2.27 (3H, s, pyrone-CH₃), 2.22~2.15 (2H, m, cyclohexene-CH₂- and >CH-), 1.98~1.92 (1H, m, cyclohexene-CH₂-), 1.77 (3H, s, -CH₃), 1.57~1.47 (1H, m, cyclohexene-CH₂-).

¹³C-NMR δ_{TMS}^{CDCl₃} (ppm): 163.43 (C_(4')), 163.24 (C₍₁₀₎), 162.66 (C_(2')), 161.34 (C₍₇₎), 147.75 (C_(6')), 143.65 (C₍₂₎), 128.11 (C₍₁₎), 109.32 (C₍₉₎), 101.25 (C_(5')), 100.64 (C_(3')), 39.62 (C₍₄₎), 31.35 (C₍₅₎), 26.68 (C₍₃₎), 24.30 (C₍₆₎), 20.66 (C_(7')), 20.07 (C₍₈₎).

MS m/z (relative intensity %) : 274 (M⁺, 43), 149 (100),
121 (12), 93 (78).

Anal. Found : C (69.87%), H (6.53%). Anal. Calcd for
C₁₆H₁₈O₄ : C (70.07%), H (6.57%).

2C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1734, 1653 (C=O), 1227, 1165 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 7.71 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$,
pyrone-C=CH-O), 7.30 ~ 7.28 (1H, m,
cyclohexene-C=CH-C), 6.41 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$,
pyrone-CO-CH=C), 4.78 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$, >C=CH₂), 4.75
(1H, s, >C=CH₂), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$, -CH₂-CH₃),
2.55 ~ 2.53 (1H, m, cyclohexene-CH₂-), 2.44 ~ 2.30 (2H,
m, cyclohexene-CH₂-), 2.26 ~ 2.13 (2H, m,
cyclohexene-CH₂- and >CH-), 1.97 ~ 1.91 (1H, m,
cyclohexene-CH₂-), 1.78 (3H, s, -CH₃), 1.58 ~ 1.47 (1H,
m, cyclohexene-CH₂-), 1.23 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 171.97 (C_(4')), 163.43 (C_(6')), 162.66
(C₍₁₀₎), 153.73 (C₍₇₎), 148.27 (C_(2')), 142.27 (C₍₂₎), 137.61
(C₍₁₎), 128.15 (C_(3')), 116.46 (C_(5')), 109.07 (C₍₉₎), 39.83
(C₍₄₎), 31.30 (C₍₅₎), 26.88 (C₍₃₎), 24.64 (C₍₆₎), 22.90
(C₍₈₎), 20.65 (C_(7')), 10.80 (C_(8')).

MS m/z (relative intensity %) : 288 (M⁺, 3), 149 (100),
141 (12), 93 (90).

3A : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1734, 1669 (C=O), 1235, 1171 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 7.67 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$,
pyrone-C=CH-O), 7.15 ~ 7.12 (1H, m, myrtenyl-C=CH-C),

6.39 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, pyrone-CO-CH=C), 2.87 (1H, dt, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, myrtenyl-CH<), 2.58~2.43 (3H, m, myrtenyl-CH₂-), 2.25 (3H, s, pyrone-CH₃), 2.19~2.14 (1H, m, myrtenyl-CH<), 1.35 (3H, s, -CH₃), 1.23 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, myrtenyl-CH₂-), 0.87 (3H, s, -C(CH₃)₂).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 171.79 (C_(4')), 162.19 (C_(6')), 158.65 (C_(10')), 153.57 (C_(2')), 139.76 (C₍₃₎), 138.46 (C₍₃₎), 138.13 (C_(3')), 116.55 (C_(5')), 41.22 (C₍₅₎), 40.07 (C₍₁₎), 37.73 (C₍₆₎), 31.49 (C₍₄₎), 31.15 (C₍₉₎), 22.59 (C₍₇₎), 20.86 (CH₍₈₎), 14.93 (C_(7')).

MS m/z (relative intensity %): 288 (M⁺, 39), 149 (89), 121 (25), 93 (100).

3B: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1741, 1743 (C=O), 1190, 1013 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 7.09 (1H, m, myrtenyl-C=CH-C), 6.06 (1H, s, pyrone-CO-CH=C), 6.01 (1H, s, pyrone-C-CH=C), 2.82 (1H, dt, $J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, myrtenyl-CH<), 2.59~2.45 (3H, m, myrtenyl-CH₂-), 2.26 (3H, s, pyrone-CH₃), 2.21~2.16 (1H, m, myrtenyl-CH), 1.36 (3H, s, -CH₃), 1.16 (1H, d; $J=9.0\text{Hz}$, myrtenyl-CH₂-), 0.82 (3H, s, -C(CH₃)₂).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 163.48 (C_(4')), 163.28 (C₍₁₀₎), 162.57 (C_(2')), 161.42 (C_(6')), 141.27 (C₍₄₎), 138.26 (C₍₃₎), 101.24 (C_(5')), 100.48 (C_(3')), 41.08 (C₍₁₎), 39.93 (C₍₅₎), 37.67 (C₍₆₎), 32.54 (C₍₉₎), 31.21 (C₍₂₎), 25.67 (C₍₈₎), 20.92 (C₍₉₎), 20.06 (C_(7')).

MS m/z (relative intensity %) : 274 (M⁺, 58), 149 (100),
121 (21), 93 (68).

Anal. Found : C (69.92%), H (6.54%). Anal. Calcd for
C₁₆H₁₈O₄ : C (70.07%), H (6.57%).

3C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1725, 1667 (C=O), 1235, 1161 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 7.71 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$,
pyrone-C=CH-O), 7.13 (1H, m, C=CH-C), 6.40 (1H, d,
 $J=5.6\text{Hz}$, pyrone-CO-CH=C), 2.87 (1H, dt, $J_1=5.6\text{Hz}$,
 $J_2=1.5\text{Hz}$, myrtenyl-CH<), 2.58 (2H, q, $J=5.6\text{Hz}$, -CH₂-CH₃),
2.57~2.43 (3H, m, myrtenyl-CH₂-), 2.19~2.14 (1H, m,
myrtenyl-CH<), 1.35 (3H, s, -CH₃), 1.23 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$,
myrtenyl-CH₂-), 1.22 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$, -CH₂-CH₃), 0.87
(3H, s, -C(CH₃)₂).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 171.98 (C_(4')), 162.59 (C_(6')), 162.32
(C₍₁₀₎), 153.72 (C_(2')), 139.66 (C₍₃₎), 138.17 (C₍₂₎), 137.70
(C_(3')), 116.45 (C_(5')), 41.22 (C₍₅₎), 40.06 (C₍₁₎), 37.73
(C₍₆₎), 32.40 (C₍₄₎), 31.15 (C₍₉₎), 25.75 (C₍₈₎), 22.20
(C₍₇₎), 20.84 (C_(7')), 10.74 (C_(8')).

MS m/z (relative intensity %) : 288 (M⁺, 52), 149 (87),
141 (26), 93 (100).

4A : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1765, 1663 (C=O), 1246, 1169 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 7.67 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$,
pyrone-C=CH-O), 6.40 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$, pyrone-CO-CH=C),
5.26 (1H, m, cyclopentene-C=CH-C), 2.76 (1H, dd,
 $J_1=14.9\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, cyclopentene-CH₂-), 2.55 (2H, dd,

$J_1=14.9\text{Hz}$, $J_2=11.2\text{Hz}$, 2H, -CO-CH₂-C), 2.41~2.33 (1H, m, cyclopentene-CH<), 2.26 (3H, s, pyrone-CH₃), 2.06~1.98 (1H, m, cyclopentene-CH₂-), 1.63 (3H, s, -CH₃), 1.05 (3H, s, -C(CH₃)₂), 0.83 (3H, s, -C(CH₃)₂).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 171.90 (C_(4')), 170.01 (C₍₁₀₎), 158.53 (C_(6')), 153.67 (C₍₃₎), 147.34 (C_(2')), 138.61 (C_(3')), 121.38 (C₍₄₎), 116.54 (C_(5')), 46.81 (C₍₂₎), 46.02 (C₍₁₎), 35.41 (C₍₉₎), 34.70 (C₍₅₎), 25.53 (C₍₇₎), 19.94 (C₍₈₎), 14.99 (C₍₆₎), 12.62 (C_(7')).

MS m/z (relative intensity %): 276 (M⁺, 81), 151 (6), 127 (100), 108 (76).

4B: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1775, 1740 (C=O), 1152, 1094 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 6.03 (1H, s, pyrone-CO-CH=C), 5.96 (1H, s, pyrone-C-CH=C), 5.25 (1H, m, cyclopentene-C=CH-C), 2.65 (1H, dd, $J_1=15.1\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, cyclopentene-CH₂-), 2.48 (2H, dd, $J_1=15.1\text{Hz}$, $J_2=10.5\text{Hz}$, -CO-CH₂-C), 2.33~2.28 (1H, m, cyclopentene-CH<), 2.27 (3H, s, pyrone-CH₃), 2.02~1.95 (1H, m, cyclopentene-CH₂-), 1.63 (3H, s, -CH₃), 1.04 (3H, s, -C(CH₃)₂), 0.83 (3H, s, -C(CH₃)₂).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm): 169.39 (C₍₁₀₎), 163.25 (C_(4')), 162.84 (C_(2')), 162.74 (C₍₃₎), 147.41 (C_(6')), 121.04 (C₍₄₎), 100.99 (C_(5')), 100.59 (C_(3')), 49.87 (C₍₂₎), 45.97 (C₍₁₎), 35.49 (C₍₉₎), 25.41 (C_(7')), 20.04 (C₍₇₎), 19.81 (C₍₈₎), 12.57 (C₍₆₎).

MS m/z (relative intensity %) : 276 (M⁺, 11), 151 (36),
123 (13), 109 (100).

4C : IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1767, 1663 (C=O), 1244, 1163 (C-O).

¹H-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 7.70 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$,
pyrone-C=CH-O), 6.40 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$, pyrone-CO-CH=C),
5.26 (1H, m, cyclopentene-C=CH-C), 2.76 (1H, dd,
 $J_1=15.0\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, cyclopentene-CH₂-), 2.59 (2H, q,
 $J=7.6\text{Hz}$, -CH₂-CH₃), 2.55 (2H, dd, $J_1=14.9\text{Hz}$, $J_2=11.2\text{Hz}$,
CO-CH₂-C), 2.41~2.35 (1H, m, cyclopentene-CH<), 2.06
~1.98 (1H, m, cyclopentene-CH₂-), 1.63 (3H, s, -CH₃),
1.24 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$, -CH₂-CH₃), 1.05 (3H, s, -C(CH₃)₂),
0.84 (3H, s, -C(CH₃)₂).

¹³C-NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) : 171.74 (C_(4')), 170.15 (C₍₁₀₎), 162.52
(C_(6')), 153.80 (C_(2')), 147.35 (C₍₃₎), 137.50 (C_(3')), 121.32
(C₍₄₎), 116.48 (C_(5')), 46.81 (C₍₂₎), 46.01 (C₍₉₎), 35.39
(C₍₁₎), 34.71 (C₍₅₎), 25.53 (C₍₇₎), 22.17 (C₍₈₎), 19.95
(C_(7')), 12.62 (C₍₆₎), 10.79 (C_(8')).

MS m/z (relative intensity %) : 290 (M⁺, 66), 151 (5),
141 (100), 108 (60).

3. 生物活性評価

3.1. 殺ダニ活性試験 (ろ紙接触試験法)

化合物 1A~4C をアセトンを用いて所定濃度に希釈し、その検液
1mL をろ紙 (Advantec No.5A ϕ 90mm) に滴下塗布したのち、1
時間風乾した。風乾後、ろ紙を薬剤処理面を内側に 2 つ折りにし、
内側に各供試ダニ約 50 匹を目安として放虫し、3 方をクリップに

て封じた。室温 25℃において、ケナガコナダニ (*Tyrophagus putrescentia*) は飽和塩化カリウム水溶液で湿度を 84%R.H. (relative humidity) に、コナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) は飽和塩化ナトリウム水溶液で湿度を 75%R.H. に調整したアクリル製容器内に保存し、24 時間後にクリップを開き、実体顕微鏡下にて有柄針で虫体を軽く刺激し供試ダニ数および生存ダニ数を調査した。また、無処理区として薬剤を暴露してないろ紙で同様の操作を行ない死亡率の平均を求め、下記の計算式により補正死亡率を算出した。

$$\text{補正死亡率 (\%)} = \frac{\text{処理区の死亡率} - \text{無処理区の死亡率}}{100 - \text{無処理区の死亡率}} \times 100$$

(補正死亡率がマイナスの場合、補正死亡率=0% とする)

また、半数致死濃度 (LC₅₀, 50% Lethal Concentration) は、プロビット法⁽³⁴⁾を採用し評価した。

なお、供試ダニは日本環境衛生センターから入手し、フマキラー株式会社においてオリエンタル酵母工業株式会社製粉末試料 M を餌とし、累代飼育しているものを使用した。

4. 結果および考察

4.1. 合成実験

すでに著者らは有機リン系およびカーバメート系殺ダニ剤に類似した構造を有する化合物の合成を目的に、数種のモノテルペノイドの側鎖にピロリジンおよびピペリジン⁽⁶⁰⁾を導入した化合物を合成した。その結果ケナガコナダニおよびコナヒョウヒダニに対し、著しい殺虫活性効果を発現することを報告した。しかし、これらは既存の殺ダニ剤 (エチオン, チオメトン, キノメチオネートなど) に見られるように、残効性のある接触毒型や浸透移行型である。とくに、ダニ類は年間発生回数が 10 世代以上に及ぶことが考えられるので、同一薬剤をくり返し使用すると、その薬剤に抵抗性を持つ

系統が現れてくる。このことから、ダニの防除、殺虫については、薬剤のみならず、多方面から進める必要がある。

そこで、今回新たな薬剤として、カラメル様フレーバーとして食品香料に使用され、また、一部ストレプトマイシン検定用として streptose の分析に利用されるマルトール A とその類似化合物である 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン B およびエチルマルトール C を、モノテルペノイドの代表的な骨格を有する化合物である 1~4 の側鎖に、Figure 27 に示したエステル化反応により導入した。

4.2. 生物活性評価

得られた化合物 1A~4C について、衛生害虫であるケナガコナダニおよびコナヒョウヒダニに対する殺ダニ活性試験を実施した。結果を Table 21 および 22 に示した。

Table 21 Miticidal Activities of 1A~4C for *Tyrophagus putrescentia*.

Compounds	Revised death rate (%)				LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.5	0.2	0.1	
1A	5.0	-	-	-	>1.0
1B	69.2	47.5	13.1	0.4	0.47
1C	13.4	-	-	-	>1.0
2A	8.4	-	-	-	>1.0
2B	5.7	-	-	-	>1.0
2C	0.0	-	-	-	>1.0
3A	26.3	18.0	3.4	0.0	3.35
3B	25.9	23.3	14.1	11.8	9.11
3C	6.5	-	-	-	>1.0
4A	0.0	-	-	-	>1.0
4B	0.0	-	-	-	>1.0
4C	0.0	-	-	-	>1.0
DEET ^{b)}	45.5	20.5	7.2	-	1.46

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-diethyl-*m*-toluamide.

Table 22 Miticidal Activities of 1A~4C for
Dermatophagoides farinae.

Compounds	Revised death rate (%)				LC ₅₀ (g/m ²)
	1.0 ^{a)}	0.5	0.2	0.1	
1A	7.7	-	-	-	>1.0
1B	100.0	100.0	58.6	3.3	0.18
1C	26.0	-	-	-	>1.0
2A	0.6	-	-	-	>1.0
2B	95.1	7.2	0.0	0.0	0.60
2C	0.6	-	-	-	>1.0
3A	0.1	-	-	-	>1.0
3B	99.2	31.6	0.0	0.0	0.49
3C	0.0	-	-	-	>1.0
4A	0.0	-	-	-	>1.0
4B	0.0	-	-	-	>1.0
4C	30.0	-	-	-	>1.0
DEET ^{b)}	67.2	18.9	0.0	-	0.79

a) Dose (g/m²).

b) *N,N*-diethyl-*m*-toluamide.

化合物 1B は、ケナガコナダニに対して、薬剤濃度 0.2g/m²において、補正死亡率が 13.1%を示し、市販品である DEET よりも良好な殺ダニ活性があることを認めた。一方、化合物 1B は、コナヒョウヒダニに対しても、非常に良好な殺ダニ活性を発現し、薬剤濃度 0.2g/m²においても補正死亡率が 58.6%と高い値を示し、著しい殺ダニ活性があることを認めた。その他の化合物の中でも、化合物 2B および 3B はコナヒョウヒダニに対して、市販品である DEET よりも良好な殺ダニ活性があることを認めた。この結果より、ケナガコナダニに対しては化合物 1B が薬剤濃度 0.47g/m²を示し、DEET よりも良好な半数致死値を示した。また、コナヒョウヒダニに対しては化合物 1B、2B および 3B が DEET よりも良好であり、とくに、化合物 1B は薬剤濃度が 0.18g/m²の値を示し、市販品である DEET よりも非常に良好な半数致死値を示した。今回の化合物に対する殺ダニ活性効果を従来著者らが行なった一連の研究結

果と比較したところ、一部の化合物において、2種類のダニに対して同等の良好な活性が発現することを明らかにすることができた。また、母格となる構造はモノテルペノイドを代表する鎖式あるいは二環式化合物であり、殺ダニ活性作用に及ぼす構造の関連性を特定することができ、化学構造と活性発現に対する相関性の面からも興味あることが示唆された。すなわち、今回合成した化合物の中でも、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン B との縮合生成物に、良好な活性を発現する傾向があることがわかった。このことは、分子内にもエステル結合を有するラクトン構造が活性の発現を示唆しているものと考えている。また、化合物 B はファイトアレキシン効果を持つ化合物^(61,62)に類似していることから、ダニに対してエネルギー阻害を引き起こし、死に至らしているのではないかと推定している。今回合成した化合物はハロゲンなどの活性基を含有しないことから、従来の殺ダニ剤よりも代謝分解される過程においても安全性が示唆される。とくに、化合物 1B については、ケナガコナダニおよびコナヒョウヒダニの両方のダニに対して良好な殺ダニ活性が認められたことから、室内殺ダニ剤としての利用が期待できるものと思われる。

5. 要約

モノテルペノイドを代表する 4 種類 (1~4) を母格とし、側鎖に食品香料などに使用され、より安全性の高い 3 種のピロン類 (A~C) を導入したカルボエステル化合物 1A~4C の合成を行なった。得られた縮合生成物について 2 種のダニ類に対する殺ダニ活性試験を実施し、以下の結果を得ることができた。

(1) 化合物 1B はケナガコナダニに対して LC_{50} が $0.47g/m^2$ を示した。また、コナヒョウヒダニに対しては LC_{50} が $0.18g/m^2$ を示した。また、化合物 3B はコナヒョウヒダニに対しては LC_{50} が $0.49g/m^2$ を示した。忌避剤として市販されている DEET より優れ

た殺ダニ活性を発現することを見いだすした。

(2) 高い殺ダニ効果が認められた化合物は、側鎖に 2-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロンを導入した化合物であり、殺虫活性発現の強弱には、側鎖に導入したエステル結合と新たに形成されたラクトン構造の関与が必要であることが示唆された。

第 3 章 総 括

天然物由来成分の低毒性をふまえて、安価で安定供給可能な植物精油成分中に存在する C₁₀ のモノテルペノイドを母格とし、種々の官能基を導入した新規化合物を合成した。さらに新規用途開発を目的に、家屋衛生害虫に対する殺虫活性試験をはじめ抗菌活性試験ならびに除草活性試験などの生物活性スクリーニングを実施した。また、それぞれの活性発現に対する構造相関性についても併せて検討した。

I. フラン環を導入した化合物の生物活性

基本構造であるモノテルペノイドの違いによる殺ダニ効果に対する構造相関性について明らかにすることを目的に検討を行なった。すなわち、母格として代表的な鎖式あるいは環式モノテルペノイドおよびその類縁化合物を用い、側鎖の官能基変換として、コーヒーの香气成分であるフルフリルメルカプタン（別名：コーヒーメルカプタン）を導入した 16 種類のチオエステル化合物の合成を行ない、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、母格にオキソ基あるいはエーテル基のような含酸素原子を有する化合物に良好な殺ダニ効果が発現することは認められなかった。一方、母格の側鎖にフルフリルアミン基を導入した 16 種類のアミド系化合物を合成し殺ダニ活性試験を実施し、置換基の相違による殺ダニ効果に対する発現の構造相関性についても併せて検討したところ、メルカプタン系化合物の方が、アミン系化合物より良好な殺ダニ効果を発現することが明らかになった。その他、アカイエカなどに対するスクリーニングにおいてもメルカプタン系化合物は、同様に良好な殺虫活性を発現する化合物を見いだした。

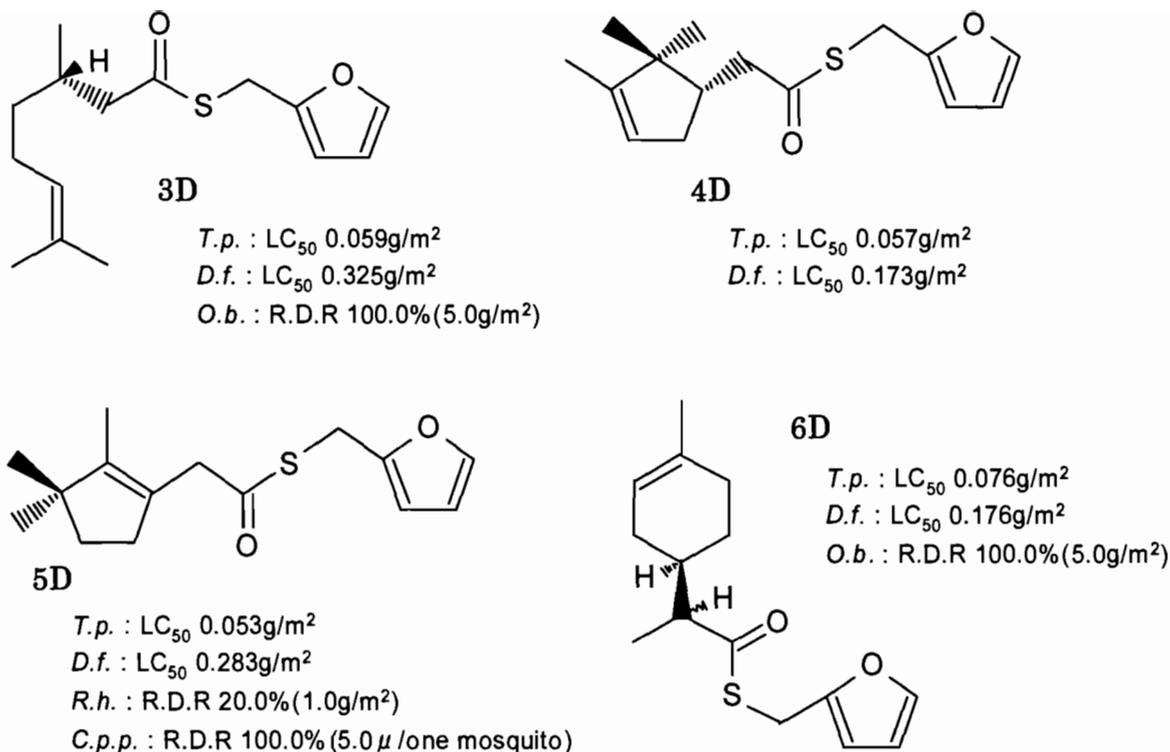
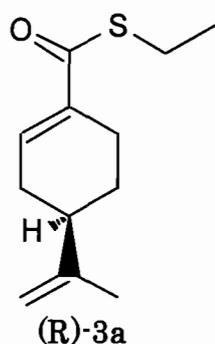


Figure 28 The compound which expresses good physiological activation.

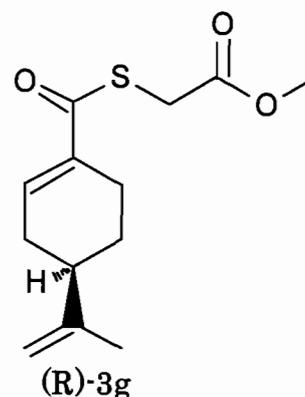
II. 鎖式チオール類を導入した化合物の生物活性

母格であるモノテルペニル化合物の側鎖に導入した置換基の相違による構造相関性について検討した。母格には、アオジソの主成分である (*R*)-(+)-ペリラアルデヒドを用いた。その側鎖に 6 種類のアルキル基あるいは 4 種類のアルキルエステル結合を有するチオール類を導入し、10 種類のチオエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、(*R*)-(+)-ペリラアルデヒドから誘導したチオエステル化合物は、側鎖の置換基がアルキル基、もしくはアルキルエステル基であっても、殺ダニ活性発現の強弱には影響を及ぼさないことがわかった。また、ジアステレオマーの相違による活性の強弱の検討を目的に、(*R*)-(+)-ペリラアルデヒドの光学異性体で、ジアステレオマーの関係にある (*S*)-(-)-ペリラアルデヒドを用いたチオエステル化合物が示す活性との比較を行なった。その結

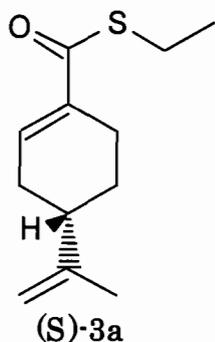
果、低濃度領域（0.2～0.1g/m²）においても光学活性体である（R）-(+)-ペリラアルデヒドから誘導した化合物の方が、高い殺ダニ活性を発現することが明らかになった。その他、イネいもち病菌などに対するスクリーニングにおいても、（R）-(+)-ペリラアルデヒドから誘導したチオエステル化合物は、トマト疫病菌などに対して良好な抗菌活性を発現することを見いだした。



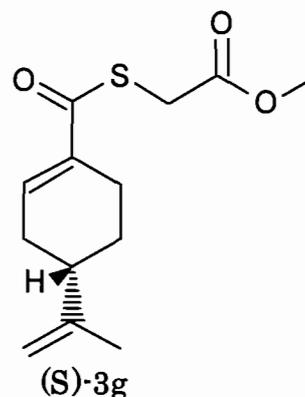
D.f. : LC₅₀ 0.17g/m²
P.O : inhibition rate 83%(Conc.100ppm)
R.S : inhibition rate 68%(Conc.100ppm)



D.f. : LC₅₀ 0.11g/m²
P.I : inhibition rate 83%(Conc.100ppm)



D.f. : LC₅₀ 0.11g/m²
P.O : inhibition rate 96%(Conc.100ppm)
R.S : inhibition rate 77%(Conc.100ppm)



D.f. : LC₅₀ 0.19g/m²
P.I : inhibition rate 83%(Conc.100ppm)
P.D : inhibition rate 72%(Conc.100ppm)

Figure 29 The compound which expresses good physiological activation.

Ⅲ. アミン類を導入した化合物の生物活性

キャラウエーの精油成分である(*S*)-(+)-カルボンと光学異性体でスペアミントの精油成分である(*R*)-(-)-カルボンを用いて、その側鎖にジアルキルアミドを導入し、光学異性を有する10種類のウレア系およびアミド系化合物の合成を行ない、その殺ダニ活性効果を検討した。その結果、光学的に活性な(*S*)-(+)-体を有する化合物が、(*R*)-(-)-体よりも良好な殺ダニ活性を示す傾向にあることを見いだした。また、側鎖に導入した置換基の相違による殺ダニ活性の強弱は、側鎖の蒸気圧に起因することが示唆された。その他のスクリーニングとして、除草活性試験を行なったところ、アオゲイトウなどに対して良好な除草活性を示す化合物を見いだすことができた。

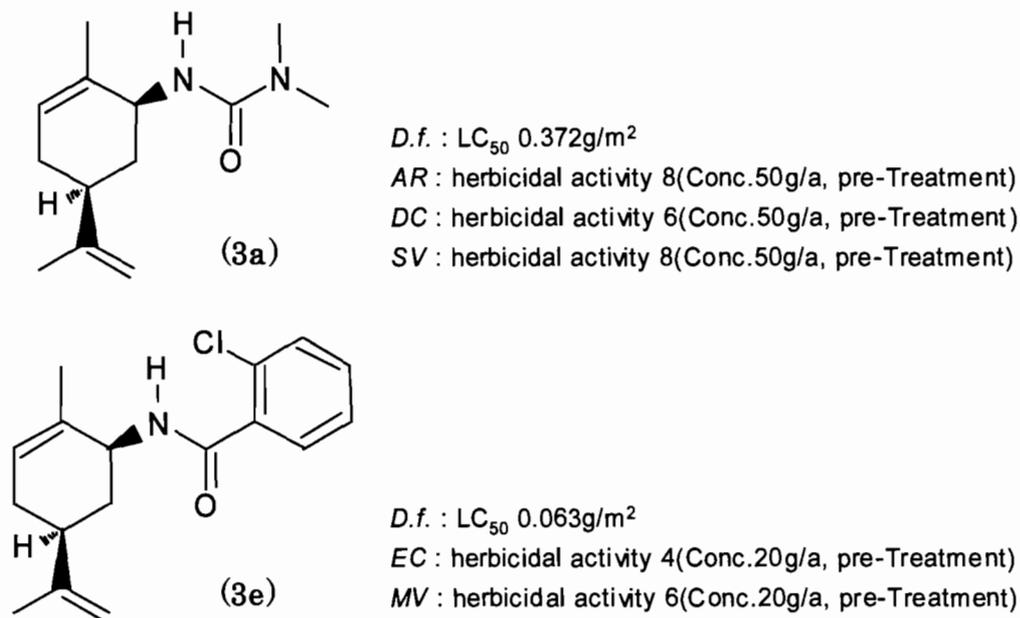


Figure 30 The compound which expresses good physiological activation.

Ⅳ. ピロン類を導入した化合物の生物活性

モノテルペノイドとして代表的な鎖式あるいは環式の化合物で

ある(*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸、(*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸、(*1R*)-(-)-ミルテニル酸および(+)- α -カンフォレニル酸を用い、その母格の側鎖にカラメル様フレーバーで食品香料として使用されているマルトールとその類似化合物との反応で、12種類のピロン類を導入したカルボエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、殺虫活性発現の強弱には、側鎖に導入したエステル結合と新たに形成されたラクトン構造が関与することが示唆された。

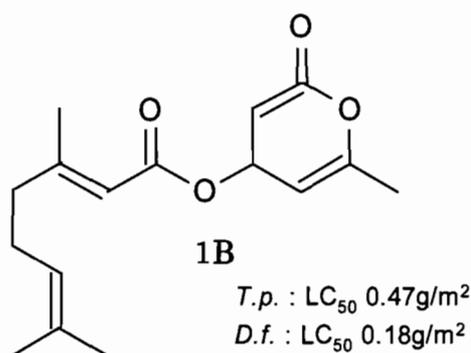


Figure 31 The compound which expresses good physiological activation.

以上、今回出発物質として用いた C₁₀ のモノテルペノイドは、植物精油中に含まれており、何千年にわたってアロマテラピー療法に利用されてきた。その中で、安全性が確立された精油から得られる化合物は食品香料の調合素材として使用しているのが現状である。本研究では、安全性が確認されている C₁₀ のモノテルペノイドを母格とした化合物から新規化合物を誘導し、現在効果の確定な殺虫剤として市販されている DEET よりも低濃度領域で、良好な殺虫活性を発現する化合物を見出すことができた。貴重な天然香料あるいは合成香料を用いた高付加価値のある香粧品への新規用途の開発においても、これらの結果は重要な情報と成り得ることが示唆された。また、安全性の問題からも食品香料の調合素材である天然物由

来成分を化学修飾することで、従来の殺虫剤の使用量がより軽減され、薬剤に対する用量障害などを抑えることが可能となることが示唆された。このように、香料の新たな使用用途が拡大し、今後の天然資材を利用した薬剤開発における化学構造の構築の指針として、重要な情報の一つに成り得るものであると思われる。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、終始御指導御鞭撻を賜りました近畿大学農学部教授・坂上吉一博士、近畿大学工学部教授・野村正人博士、近畿大学名誉教授・藤原義人博士、近畿大学農学部教授・米虫節夫博士に深謝いたします。

本論文の作成にあたり、有益な御助言を賜り、校閲の労を御取り頂きました近畿大学農学部教授・櫻谷保之博士、近畿大学農学部教授・岸本憲明博士に深謝いたします。

また、本研究を遂行するにあたり、各種評価にご協力を賜りました近畿大学農学部准教授・澤辺昭義博士、フマキラー株式会社開発研究部・杉浦正昭氏、日産化学工業株式会社化学品事業本部ファインテック事業室・濱田敏正氏に深謝いたします。

そして、本研究を遂行するにあたり、暖かい御支援を頂きました近畿大学工学部天然物機能化学研究室の大学院生、学生諸氏に深謝いたします。

最後に、本研究にご理解を頂き、終始御支援を賜りました甲南化工株式会社代表取締役会長・大谷武彦氏、甲南化工株式会社代表取締役社長・亀澤誠博士、甲南化工株式会社取締役・田島耕一郎氏に心より御礼申し上げます。

Summary

Through the year, temperature and humidity in recent residence environment are kept constant. For human being, this is an environment which is easy to live. In the same way, one of the sanitation vermin in the house, *Tyrophagus putrescentiae* and *Dermatophagoides farinae* can breed very easily in this environment. It is considered that the bodies and excrement of these vermin includes Allergen which is a cause material of allergy disease. Allergen causes dermatitis, asthma and allergic coryza or conjunctivitis and this effect is yearly increasing. Especially, these symptoms are serious problems for babies and infants since they have poorer immunity ability than adults. Therefore, finding a way to restrain multiplication of ticks effectively in residences is urgent. There are physical way and chemical way, to restrain ticks. The physical way is to lower temperature inside of the residence by improving airflow or dry the residence by sun. The chemical way is an extermination by 'sprinkling medicine such as evasion medicine. The physical way is safe but takes time and effort and the chemical way is handy but there is a concern of harmful effect to human body and environment. Recently, organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticide are the mainly used insecticide. However, using large amount of organophosphorus insecticides and carbamate insecticide repeatedly has a possibility to cause nerve toxicity. So that switching to the substitutive goods will be needed. Also, pyrethroid insecticide is often seen on the market since they have higher safety than organophosphorus insecticides or carbamate. However, there is a danger that if even very small quantity of pyrethroid gets into trachea, it

might cause pneumonia. Furthermore, DEET (*N,N*-Diethyl-*m*-toluamide) which is also a chemical contained in goods on market causes toxic symptoms to the skin of infants and mental illness to adults. For these reasons, developing a new chemical which can substitute these chemicals mentioned above is an important issue.

Therefore, with considering the low toxicity of natural product origin element, a compound which is led by monoterpenoids was synthesized. Monoterpenoids is taken from the essential oils element; it can be supplied steadily with a low charge. And a screening of the compound was done to see the possibility to create a new medicine against the house sanitation harmful insects. In the first knot, the expression of the miticidal effect by the difference in terpenyl frame which is a main chain exerts on the tick was examined from the structure correlation. And also, the structure correlation to the effect by the functional group difference of mercaptans and amines which are expected to show an activated expression was examined as well. In the second knot, the structure correlation of compounds which were introduced thioesters in the side chain was examined. As well the power of the activated expression by the difference of diastereomer which is a main skeleton in monoterpen compounds was examined. In the third knot, the structure correlation by the optical isomerism which was introduced dialkylamides was examined. Furthermore, the power of miticidal activation by the difference in the functional group of the side chain was examined as well. In the fourth knot, the structure correlation to the miticidal effect of the carboesters which was introduced pyrones was examined. Moreover, each activated expression of the good result, which I had expected,

from the physiological activated screening toward the new compounds which were obtained in each knot was also examined.

I . Physiological Activity of the compound which introduced Furans

A research to clear the structure correlation to the miticidal effect by the difference in the basic structure monoterpenoids was done. For the main skelton, typical open-chain or cyclic monoterpenoids and that analogy compound were used. 16 kinds of thioesters which introduced furfuryl mercaptan (coffee mercaptan) which is the incense mind element of coffee were synthesized, and miticidal activated examination was done as a functional group change of the side chain. As a result, good miticidal effect was not recognized in the compound which had oxygen atom such as oxo or methoxy groups in the main skeleton. Also miticidal activated examination of a 16 kinds of amide compounds which was introduced furfurylamines in the side chain was done. And the structure correlation of the expression of miticidal effect by the difference in the substituent was analyzed as well. It emerged that thioesters expresses better miticidal effect than amines. In the screening of *Culex pipiens pallens*, a compound wich expresses good insecticidal activation was found as well.

II . Physiological Activity of the compound which introduced open-chain Thiols

The structure correlation by the difference in the substituent which was introduced in the side chain of the main skelton,

monoterpenoids, was examined. For the main skeleton, (*R*)-(+)-perilla aldehyde which was the chief ingredient of *Perilla frutescens* was used. 10 kinds of thioesters were synthesized by the response with thiols which contain 6 kinds of alkyl group or 4 kinds of alkylester group in that side chain, and miticidal activated examination was done. As a result, thioesters led from (*R*)-(+)-perilla aldehyde was not influenced its power of miticidal activated expression by substituent of the side chain if it was alkyl group or alkylester group. Moreover, to see the examination of the miticidal activated power by the optical isomerism, the activation of (*R*)-(+)-perilla aldehyde and (*S*)-(-)-perilla aldehyde which was related to diastereomer, and thioesters led from (*S*)-(-)-perilla aldehyde were compared. Consequently, high miticidal activation was observed in the compound led from (*R*)-(+)-perilla aldehyde in the low concentration area (0.2-0.1g/m²). And in the screening to *Pyricularia oryzae*, good anti-fungus activation was found in thioesters led from (*R*)-(+)-perilla aldehyde toward *Phytophthora infestans*.

III. Physiological Activity of the compound which introduced Amines

Dialkylamides were introduced in the side chain of (*S*)-(+)-carvone and (*R*)-(-)-carvone which is the essential oils element of *Carum carvi*, and amides and ureas with 10 kinds of optical opposite sex was synthesized. And their effect on miticidal activation was examined. As a result, a compound with optical activation which has (*S*)-(+)-derivative has a tendency to show better miticidal activation than a compound of

(*R*)-(-)-derivative. Also, it was suggested that the power of miticidal activation by the difference in the substituent which was introduced in the side chain was originated in the vapor pressure of the side chain. For herbicidal activated examination, a compound which showed good herbicidal activation to *Amarmnthus retroflexus* was found in other screening.

IV. Physiological Activity of the compound which introduced Pyrones

Carboesters which introduced twelve kinds of pyrones were synthesized, from compounds of the typical open-chain or cyclic as monoterpenoid, (*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienoic acid, , (*S*)-4-isopropenyl-1-cyclohexenic acid, (*1R*)-(-)-myrtenyl acid and (+)- α -camphorenyl acid were reacted with the side chain, maltol which is used as flavor and the resemblance compound of maltol. And miticidal activated examination was done. As a result, it was suggested that to the power of insecticidal activated expression, ester combination need to be introduced in the side chain, and a newly formed lactone structure was necessary.

Monoterpenoids, the starting material in this time, is contained in essential oil, and had been used as a medical treatment for several thousand years as aromatherapy. In the present condition, compounds from the essential oils which their safety are established are used as a mixing material of the flavor. By this research, a new compound was led from monoterpenoids which its safety was confirmed. It was found that the compound expressed good insecticidal activation in the

lower concentration area than DEET, the goods on the present market. Furthermore these results could be important information for the development of new use to the high value added fragrance with precious natural aromatic or composition aromatic as well. Also, from the safety point of view, it was suggested that chemically modified natural origin element, which is the mixing material of the flavor, have possibilities to reduce and restrain the amount of usual insecticide. Thus, this research widens the new use of aromatic spreads and suggests one of the important information as a guideline on building chemical structure in the development of medicine from natural material in future.

引用文献

- (1) 厚生労働省：平成 15 年保健福祉動向調査の概況「アレルギー様症状」
- (2) 渡辺弘司：染色工業，色染社，41，pp.118-139 (1993).
- (3) 吉川翠，狩野文雄：効果抜群！ダニ・カビ退治法，共同印刷，1994，pp.2-132.
- (4) L.H.M.RIJSSENBEEK-NOUWENS, A.J.OOSTING, J.G.R.De MONCHY, I.BREGMAN, D.S. POSTMA, M.S.De BRUIN-WELLER : *Clin Exp.Allergy*, 32, 117-125 (2002).
- (5) H.BIBI, D.SHOSEYOV, D.FEIGENBAUM, P.NIR, R.SHIACHI, S.SCHARFF, R.PELED : *Ann.Alergy Asthma.Immunol.* , 88, 416-420 (2002).
- (6) 塙正義，渋谷一郎：化学と工業，日化，51，pp.325-327 (1998).
- (7) 松下敏夫，橋口和志：化学と工業，日化，50，pp.1653-1656 (1997).
- (8) 奥平博一：図解アトピー アレルギーの治し方，主婦の友，1996，pp.14-23.
- (9) A.SHIRASAKA, J.MIYAMOTO, K.MIZUTANI, Y.WADA, I.TANAKA, M.MIYAZAKI, K.IMANAKA, S.HIRAKOSO : *Med., Ento., and Zoology*, 22, 210-212 (1971).
- (10) S.HIRAKOSO, K.MIZUTANI, J.MIYAMOTO, M.MIYAZAKI, T.HOKUMURA, K.IMANAKA, S.SHIRASAKA : *Med., Ento., and Zoology*, 26, 221-224 (1975).
- (11) A.LANG, Gibberellins : *Rev. Plant Physiol.*, 21, 537-570 (1970).
- (12) V.GO, J.GAREY, M.S.WOLFF, B.G.T.POGO : *Envi.Health Pers.*, 107, 173-177 (1970).
- (13) F.DIEL, B.HORR, H.BORCK, H.SAVTCHENKO, T.MITSCHKE, E.DIEL : *Toxi. Lett.*, 107, 65-74 (1999).

- (14) E.MUTCH, P.G.BLAIN, F.M.WILLIAMS: *Hum. Exp. Toxicol.*, 11, 109-116 (1992).
- (15) C.J.WINROW, M.L.HEMMING, D.M.ALLEN, G.B.QUISTAD, J.E.CASIDA, C.BARLOW: *Nature Genetics*, 33, 477-485 (2003).
- (16) B.M.FRANCIS, L.G.HANSEN, R.A.METCALF, R.L.METCALF: *J. Environ. Sci. Health B*, 17, 611-633 (1982).
- (17) E.H.ROLAND, J.E.JAN, J.M.RIGG: *Can. Med. Asso. Journal*, 132, 155-156 (1985).
- (18) J.W.SNYDER, R.O.POE, J.F.STUBBINS, L.K.GARRETTSON: *J. Toxi. - Chi., Toxi.*, 24, 429-439 (1986).
- (19) 金澤純: 農薬の環境科学, 合同出版, 1994, pp.11-14.
- (20) Sperling.A., Looshi.J.K., Barnes.L.L., McCay.C.M.: *J. Gerontol.*, 1, 426-432 (1946).
- (21) McCay.C.M., Lovelace.F., Sperling.G., Barnes,L.L., Lin.C.H., Smith.C.A., Saxton.J.A.: *J. Gerontol.*, 7, 161-172 (1952).
- (22) Nolen.G.A.: *Toxicol. Pharmacol.*, 58, 171-183 (1981).
- (23) Gilbert.R.M., Marshmann.J.A., Schwieder,M., Berg,R.: *Can. Med. Assoc. J.*, 114, 205-208 (1976).
- (24) Curatolo.P.W., Robertson.D.: *Ann. Int. Med.*, 98, 641-653 (1983).
- (25) Izzo.J.L., Ghosal.A., Kwong.T., Freeman,R.B., Jaenike.J.R.: *Am. J. Cardiol.*, 52, 769-773 (1983).
- (26) 糸村一夫, 野村正人, 立花伸哉, 藤原義人: 油化学, 49, 501-504 (2000).
- (27) Clarke,R.J., Macrae,R.: *COFFEE vol.3 Physiology*, Chapman & Hall, 1988, pp.12-14.
- (28) 野村正人, 前田崇博, 藤原義人, 山本亮, 杉浦正昭, 柴田光信: 油化学, 44, 309-315 (1995).

- (29) G.Ohloff, W.Giessch, K.H.Scholte-Elte : *Helv.Chim.Acta*, 52, 1531-1536 (1969).
- (30) E.sz.Kovats : *Journal of Chromatography*, 406, 185-222 (1987).
- (31) 日本香料協会 : 香りの総合事典, 朝倉書店, 1998, p.135.
- (32) 野村正人, 藤原義人, 松原義治 : 日化, 1978, 1182-1183.
- (33) 野村正人, 藤原義人, 松原義治 : 日化, 1979, 305-307.
- (34) 深谷昌次, 石井象二郎, 山崎輝男 : 昆虫実験法, 日本植物防疫協会, 1959, pp.700-707.
- (35) 野村正人, 藤原義人, 広川隆志, 大坪英二 : 農化, 66, 891-897 (1992).
- (36) 中西香爾, 黒野昌庸, 中平靖弘 : モリソン・ボイド有機化学 (中), 東京化学同人, 1994, pp.866,1075-1078.
- (37) 亀岡弘, 園田昇 : 有機化学 (上), 産業図書, 1992, pp.198-207.
- (38) 亀岡弘, 園田昇 : 有機化学 (下), 産業図書, 1992, pp.79-92.
- (39) 野村正人, 朝倉正路, 藤原義人, 杉浦正昭, 柴田光信 : 農化, 71, 1153-1163 (1997).
- (40) 野村正人, 立花伸哉, 紘村一夫, 藤原義人 : 近畿大学工業技術研究所研究報告, 1, 14-21 (2001).
- (41) 野村正人, 多田貴広, 広川隆志, 藤原義人, 山本亮 : 油化学, 43, 409-415 (1994).
- (42) E.J.Corey, G.Schmidt : *Tetrahedron Lett.*, 5, 399-402 (1979).
- (43) 宮本純之 : 新しい農薬の科学, 廣川書店, 1994, pp.120-126.
- (44) 松中昭一 : 新農薬学, ソフトサイエンス社, 1998, pp.135-136.
- (45) 山下恭平, 水谷純也, 藤田稔夫, 丸茂晋吾, 江藤守総, 高橋信孝 : 新版農薬の科学, 文永堂出版, 1996, pp.72-83,174-183.
- (46) K.NAGATA, *Prog Med.*, 18, 662-666 (1998).
- (47) T.TANI : *WAKAN-YAKU*, 1-2 (2004).
- (48) I.KITAGAWA : *Yakushigaku zasshi*, 32, 102-109 (1997).
- (49) SPRINSON.DB. : *Adv Carbohydr Chem.*, 15, 235-270

- (1960).
- (50) LYNEN.F., HENNING.H. : *Angew. Chemie*, 72, 820-829
(1960).
- (51) K.NAKANISHI : *Recent Adv. Phytochem.*, 9, 283-298
(1975).
- (52) BRAND.J.M, YOUNG.J.C., SILVERSTEIN,R.M.: *Chem. Org.
Naturst.*, 37, 1-190 (1979).
- (53) ASPLUND.R.O. : *Phytochemistry*, 7, 1995-1997(1968).
- (54) OWENS.L.D. : *Science*, 165, 18-25 (1969).
- (55) 野村正人, 榊山利明, 瀧下昌良, 藤原義人 : 日化, 1997, 46-52
(1997).
- (56) 野村正人, 岡増信幸, 前田崇博, 藤原義人, 柴田光信, 高木
滋樹, 杉浦正昭 : 日化, 1998, 346-353 (1998).
- (57) 野村正人, 前川義文, 藤原義人 : 油化学, 50, 583-591 (2001).
- (58) 野村正人, 新谷聡一, 藤原義人, 杉浦正昭, 高木滋樹, 山本
亮 : 農化, 70, 453-463 (1996).
- (59) 山下恭平, 水谷純也, 藤田稔夫, 丸茂晋吾, 江藤守総, 高橋
信孝 : 新版農薬の科学, 文永堂出版, 1996, pp.301-314.
- (60) 糸村一夫, 藤田慎司, 岡田芳治, 藤原義人, 野村正人 : 油化
学, 52, 41-46 (2003).
- (61) J.E.KING, J.R.COLEY-SMITH : *Annals of Appl.Boil.*, 61,
407-414 (1968).
- (62) N.ZHOU, T.L.TOOTLE, J.GLAZEBROOK : *Plant cell*, 11,
2419-2428 (1999).

【主論文】

1. 野村正人, 立花伸哉, 山田康裕, 藤原義人,
(S)-*d*-ペリラルデヒドから誘導されるチオエステル化合物の
合成と生物活性 (その 2),
日本農芸化学会誌, 73, 605-611 (1999).
2. 立花伸哉, 紘村一夫, 大谷武彦, 藤原義人, 杉浦正昭, 野村正
人,
S-フルフリルチオエステル類の合成とその生物活性,
日本農芸化学会誌, 76, 962-969 (2002).
3. Shinya TACHIBANA, Yuki OHNO, Yoshihito FUJIHARA,
Yoshiharu OKADA, Masaaki SUGIURA, Shigeki TAKAGI and
Masato NOMURA,
Synthesis and Physiological Activity of Monoterpene
Carboxylic Acid Esters with Pyrones.,
J. Oleo Sci., 55, 181-189 (2006).
4. Shinya TACHIBANA, Yoshihumi MAEGAWA and Masato
NOMURA,
Synthesis and Physiological Activity of Ureas and Amides
with Carvone Residues.,
J. Oleo Sci., 56, 303-307 (2007).

【参考論文】

1. 野村正人, 山川泰弘, 立花伸哉, 藤原義人, 服部文弘, 下村健
次,
5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールとその類縁化合物を出発
原料としたトルイル酸エステル誘導体の合成とそれらの生物

- 活性評価，
日本油化学会誌， 48， 339-346 (1999).
2. 糸村一夫， 野村正人， 立花伸哉， 藤原義人，
側鎖にジアルキルアミド基を導入したモノテルペニル化合物
の除草活性（その2），
日本油化学会誌， 49， 501-504 (2000).
 3. 野村正人， 立花伸哉， 糸村一夫， 藤原義人，
(+)-1-*p*-メンテン-9-アールから誘導されるチオエステル化合物
の合成と生物活性，
近畿大学工学部研究報告， 34， 1-8 (2000).
 4. 野村正人， 立花伸哉， 糸村一夫， 藤原義人，
(+)-1-*p*-メンテン-9-アールから誘導されるチオエステル化合物
の合成と生物活性，
近畿大学工業技術研究所研究報告， 1， 14-21 (2001).
 5. 野村正人， 立花伸哉， 後藤隆志，
3-および4-メトキシアセトフェノンから誘導されるチオフェ
ンおよびフラン化合物の合成と生物活性，
近畿大学工業技術研究所研究報告， 7， 1-8 (2007).
 6. Shinya TACHIBANA， Takashi GOTOU and Masato
NOMURA，
Synthesis and Physiological Activity of Thiophenes and
Furans with 3- and 4-Metoxyacetophenone Derivatives.，
J. Oleo Sci.， 57， 107-113 (2008).

【特許】

1. 野村正人，立花伸哉，杉浦正昭，
チオエステル化合物並びにそれを含有する害虫駆除剤及び殺
ダニ活性
特許出願 2000-204076，特許公開 2002-20378.

2. 野村正人，大谷武彦，亀澤誠，山本久生，立花伸哉，
皮膚外用剤組成物
特許出願 2007-316171.

3. 野村正人，大谷武彦，亀澤誠，山本久生，立花伸哉，
爪外用剤組成物
特許出願 2007-316172.