

氏名(本籍)	村 山 哲 也
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	農 博 第 3 7 3 号
学位授与年月日	昭 和 6 3 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院農学研究科 (博士課程) 農芸化学専攻
学位論文題目	生理活性を有するキラルなジヒドロピラ ノン類の研究
論文審査委員 (主 査)	教授 山下 恭平 教授 目黒 熙 教授 一島 英治

〈第一章 序論〉

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

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

対象とした化合物群は、5位に酸素官能基を有するジヒドロピラノン類であり、次のような経歴をもつ (Fig. 1)。

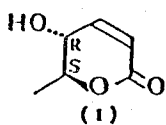
Osmundalactone(1)は *Osmunda japonica* (アカボシゼンマイ) より単離され、キチョウ幼虫に対し摂食阻害作用がある。また、osmundalactoneは配糖体osmundalinのaglycon部分としても知られその絶対立体は(5*R*6*S*)と決定されている。Phoma 属(IFO-9114株)、ある種の *Nigrospora* 属が生産するPhomalactone(2)は5位に水酸基、6位に*E*-プロベニル基を有し抗菌活性、抗腫瘍活性を示すことが報告され、その絶対立体配置は(5*S*6*S*)である。*Aspergillus nidulans*, *Aspergillus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

これらのジヒドロピラノン類は、上述したように幅広い生物活性を持っており、その他の生物活性も期待される。

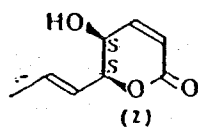
また、低分子の割には多官能であり、且つ、酸性では五員環ラクトンに転移し、アルカリ性では分解してしまうという化学的側面も有する。

Fig. 1

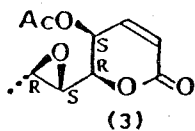
6-Substituted-5,6-dihydro-5-hydroxy(or acyloxy)-
2H-pyran-2-ones.



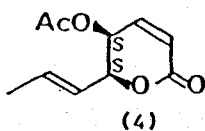
(-)-osmundalactone
isolated from
Osmunda japonica



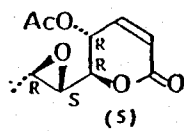
(+)-phomalactone
isolated from
Phoma sp. and Nigrospora sp.



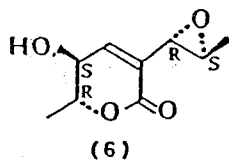
(+)-asperlin



(+)-acetylphomalactone 5-epimer of (+)-asperlin



isolated from Aspergillus sp.



aspyrone

isolated from Aspergillus melleus

〈第二章 合成各論〉

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

光学活性体の合成法としては①キラルな原料を用いる、②ラセミ体を光学分割する、③不斉誘導法の3つが考えられる。本研究では①のキラルな原料を用いる方法を選択し、キラルな原料として*D*-マンニトールより容易に得られる2,3-*D*-シクロヘキシリデン-*D*-グリセルアルデヒド(7)を候補とした。

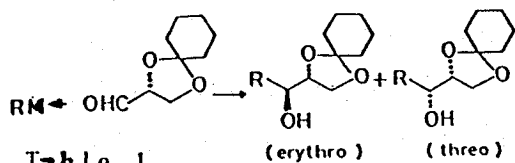
そこで、2,3-*D*-シクロヘキシリデン-*D*-グリセルアルデヒド(7)の性質を知る為に各種求核試薬による付加反応の条件と立体選択性を検討し(Table 1)、更に付加体から容易に得られるケトン類の還元反応の条件及び還元剤による立体選択性をも検討した(Table 2)。

付加反応においては水酸基に関して(2,3)-*E*リスロ体が、またケトンの還元反応においては(2,3)-*S*レオ体が優先して生成し、より安価な試薬によっても立体選択性が現れることが判明した。また各反応によって生成した各々のジアステレオマーはシリカゲルクロマトグラフィー及び結晶性誘導体による分別結晶化を併用することによって、付加反応成績体からは(2,3)-*E*リスロ体が、またケトンの還元反応成績体からは(2,3)-*S*レオ体のみが容易に得られることも判明した。この結果から、2,3-*D*-シクロヘキシリデン-*D*-グリセルアルデヒド(7)を用いれば望む立体を持つ化合物の合成が可能であると判断し、本研究のキラルな原料として用いることとした。

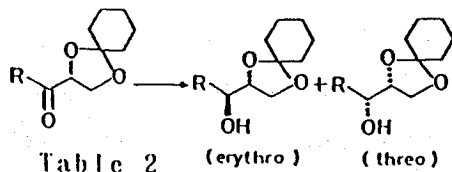
〈第二節 (*S*)-2-ベンゾイロキシアルデヒド類の合成〉

Osmundalactone(1)、phomalactone(2)、asperlin(3)、acetylphomalactone(4)及びasperlinの5エピマー 5 の6位の絶対立体配置がすべて同じであることより、(*S*)-2-hydroxy-aldehyde誘導体へのプロバルジルアルコール誘導体の付加反応によってジヒドロピラノン骨格が構築できると考え(Fig. 2)、(*S*)-2-benzoyloxy-aldehyde類の合成を行なった(Scheme 1)。

7とMeMgIとの反応で生成したジアステレオマーの混合物8を3,5-dinitrobenzoateの分別結晶化、ケン化することにより8eのみを得た。8eの水酸基をbenzoateとして保護し、cyclohexylidene-acetalを除去しdiol 9とした。9の*vic*-diol部を酸化開裂することにより、



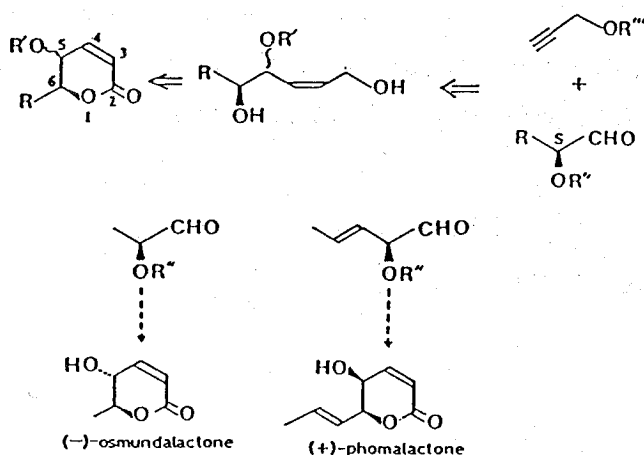
R	M	Condition	Y.	E / T
Me	MgI	Et ₂ O-HMPA -40°~-50°	quant	4 / 1
Et	MgBr	Et ₂ O, -78° THF, -78°	94 81	6 / 1 3.6 / 1
MeC≡C	Li Li • ZnCl ₂	THF, -78° THF, -78°	quant 76	1.4 / 1 2.3 / 1
CH ₂ =CHCH ₂	MgBr ZnBr	Et ₂ O, -30° THF, -70°	quant 65	1.5 / 1 5.9 / 1
n-Bu	MgBr	THF, -70°	quant	4.3 / 1
n-C ₅ H ₁₁	MgBr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



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

Fig. 2

Retro Synthesis



望む(*S*)-1-methyl-2-oxoethyl benzoate(11)を得た。一方(*S,E*)-1-formyl-2-butenyl benzoate(16)は次のようにして合成した(Scheme 2)。1-lithiopropyneと7との付加反応で得たアセチレン化合物の三重結合をトランスの二重結合に還元後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、3,5-dinitrobenzoateの再結晶後、ケン化することにより13eのみを得、この13eを用いてaldehyde 11と同様な反応を経由し(*S,E*)-1-formyl-2-butenyl benzoate(16)を得た。aldehyde 11及び16は、光学活性シフト試薬を用いた¹H-NMRによる分析の結果、いずれも95%以上の光学純度を持つことを確認した。

〈第三節 ジヒドロピラノン類の合成〉

〈 I Osmundalactone(1)、phomalactone(2)及びそれらの5-エピマーの合成〉

Scheme 3

プロバルジルアルコール誘導体17にaldehyde 11, 16をそれぞれ反応させ、新たに生成した水酸基をTHP etherとして保護した。C-4位とC-5位に関するエリスロ体：スレオ体はRがメチルの場合は1：1、Rがプロベニルの場合は1：2であった。次にbenzoyl基、triethylsilyl基をアルカリで同時に加水分解して1,5-diolとしLindlar触媒を用いて三重結合を部分還元して(*Z*)-オレフィンとした。更に活性二酸化マンガンを用いた酸化的ラクトン化を行なった。この方法は、中性条件下で反応が進められたので、保護基の分解や五員環ラクトンへの異性化を防ぐことができた。ラクトン化後、無水MeOH中、Amberlyst-15を用いてTHP基を除去し、Rがメチル基の場合は(-)-osmundalactone(1)とその5-エピマー23を、Rがプロベニル基の場合は(+)-phomalactone(2)とその5-エピマー29をそれぞれ得た。この反応の際、含水系の溶媒を用いると、生成物はすべて五員環ラクトンになった。

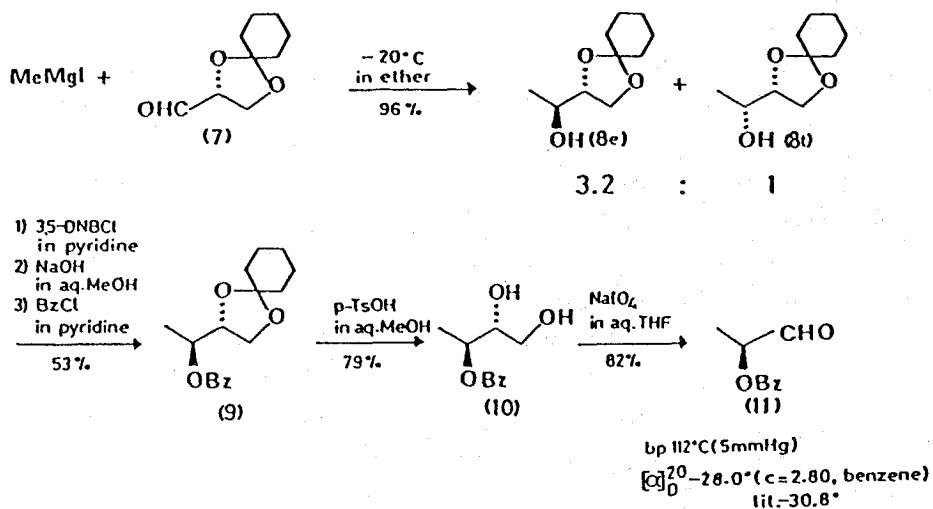
〈 II (+)-Acetylphomalactone(4)、(+)-asperlin(3)及びそれらの立体異性体の合成〉

Scheme 4

(+)-Phomalactone(2)とその5-エピマー29をそれぞれアセチル化して(+)-acetylphomalactone(4)とその5-エピマー31とした後、*m*-CPBAで側鎖の(*E*)-オレフィン部分をエポキシドとし、(+)-asperlin(3)とそのエポキシドの立体異性体30、(+)-asperlin(3)の5-エピ

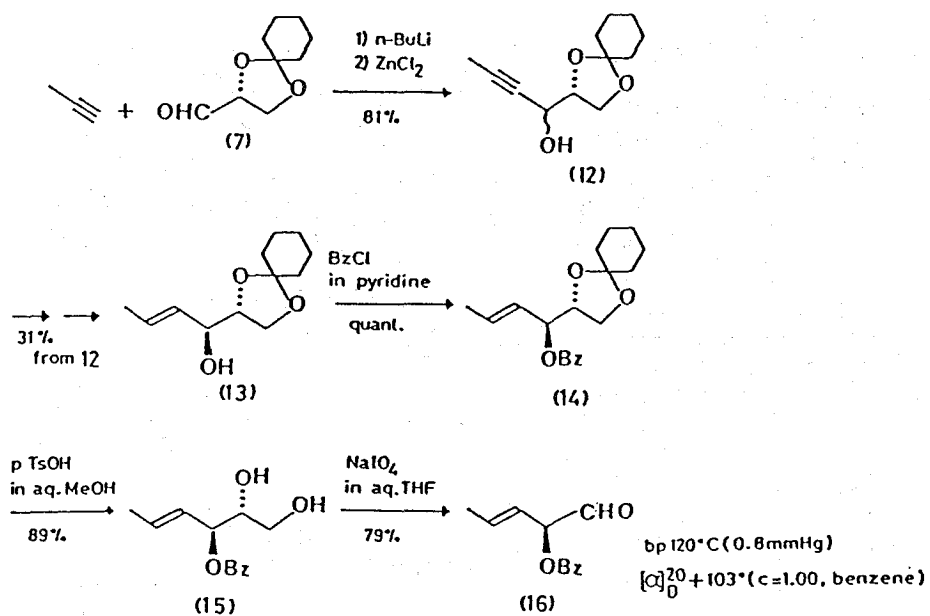
Scheme 1

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



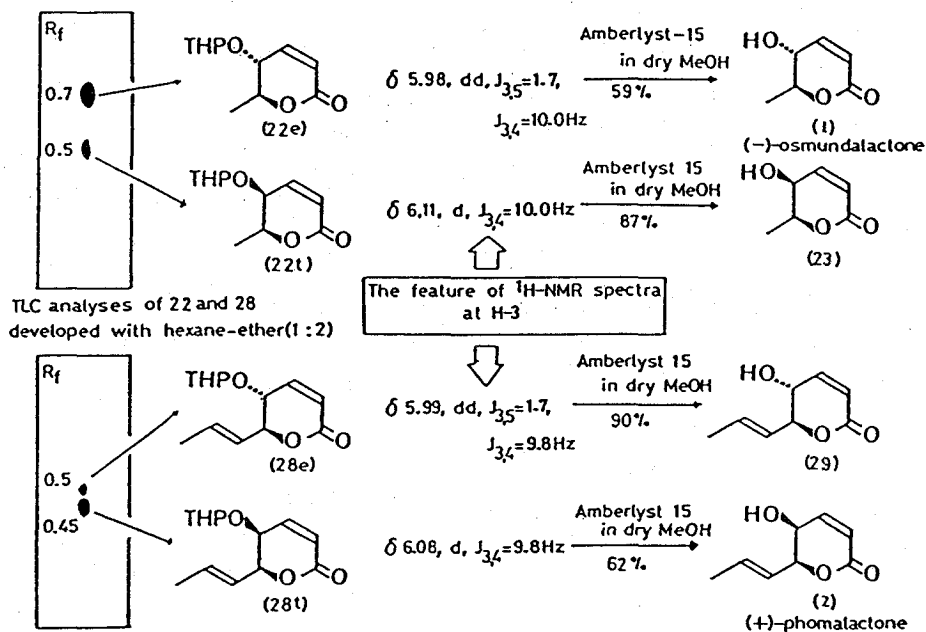
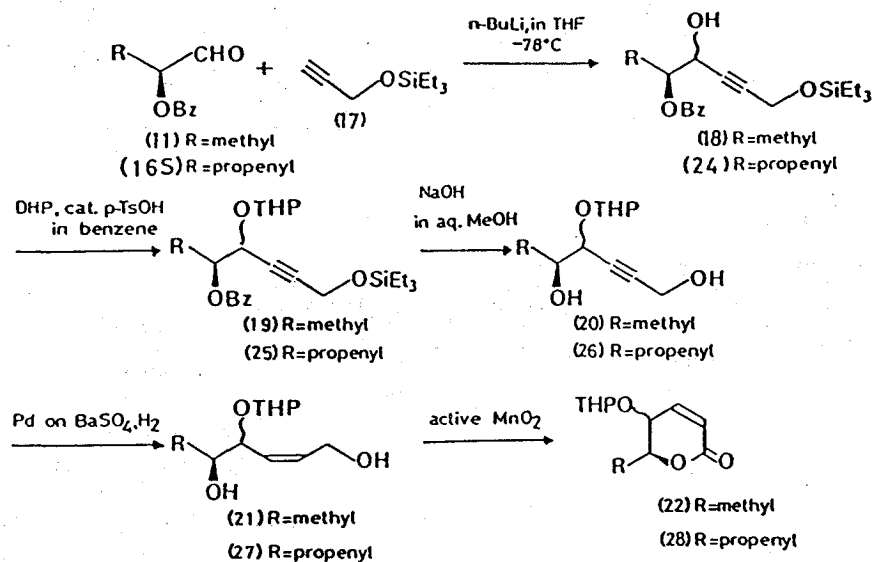
Scheme 2

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



Scheme 3

Syntheses of (-)-osmundalactone (+)-phomalactone and their isomers.



Scheme 4

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

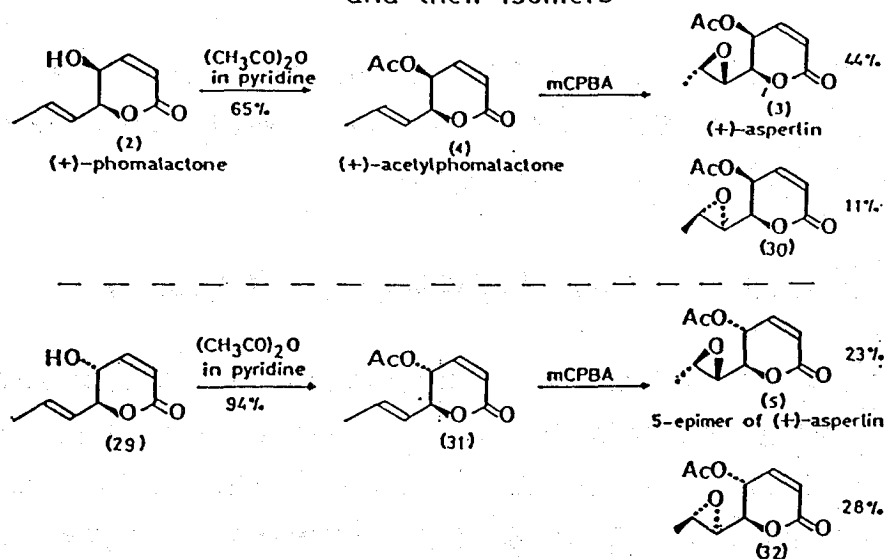
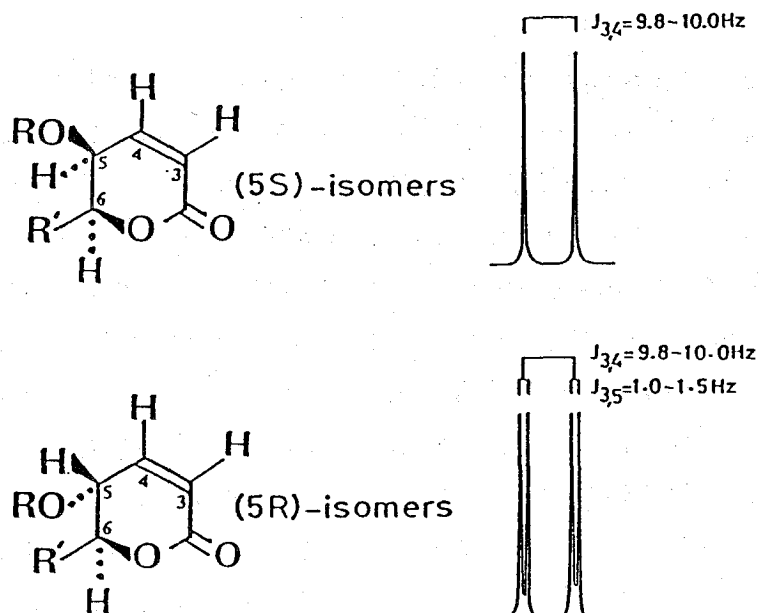


Fig. 3

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



マー 5 とそのエポキシドの立体異性体 32 の計4種のジヒドロピラノンを合成した。

〈第三章 機器分析によるジヒドロピラノン類の特性〉

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

〈第一節 IRスペクトル (赤外吸収スペクトル) 〉

IRスペクトルに於いて顕著な差がみられたのは 1200cm^{-1} - 1300cm^{-1} 付近に観察されるラクトンの C-O 伸縮振動由来の吸収位置である。(5*S*)-体((5,6)-シス)は 1240cm^{-1} - 1260cm^{-1} に、(5*R*)-体((5,6)-トランス)は 1235cm^{-1} - 1250cm^{-1} に吸収が観察され、(5*S*)-体((5,6)-シス)の方が高波数(短波長)側にC-O伸縮振動の吸収が観察されることが判明した。

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

〈第二節 $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (核磁気共鳴スペクトル) 〉

$^1\text{H-NMR}$ での最大の特徴は3位のプロトンと5位のプロトン間のアリル位のカップリングの有無である。(5*S*)-体にはアリル位のカップリングが観察されない(23, 2, 3, 4)が非常に小さなカップリング($J_{3-5}=0.5\text{ Hz}$) (30)しか観察されないが、(5*R*)-体(1, 29, 31, 5, 32)からは明瞭なアリル位のカップリング($J_{3-5}=1.0$ - 1.7 Hz)が観察された(Fig. 3)。このことは(5*R*)-体の5位のプロトンと炭素が作るC-H面と環内二重結合の作るH-C=C-H面の二面角が、より90度に近いことを示すものであり(5*R*)-体の5位のプロトンは擬アキシカルに、また(5*S*)-体の5位のプロトンは擬エカトリアルに配座していることが判明した。5位と6位のカップリング定数は(5*S*)-体では2.7-3.7 Hzであったのに対し(5*R*)-体では4.6-9.0 Hzと(5*S*)-体に比べかなり大きい値を示した。これは(5*R*)-体の5位と6位のプロトンが互いにトランスジアキシカルの関係に近いことを示し、また、(5*S*)-体はアキシカル-エカトリアルもしくはエカトリアル-アキシカルの関係であることを示唆するものであり、それぞれの相対立体配置を良く支持する結果であった。エポキシプロピル基を持つ

ジヒドロピラノン 3, 30, 5, 32 のうち 3 と 5 の6位のプロトンは 30 と 32 の 6位のプロトンよりもそれぞれ0.25、0.42ppm高磁場へシフトしている。これはエポキシドの作る三員環の環電流による遮蔽効果によるものであり、それぞれのエポキシドの絶対立体配置を反映するものであった。

^{13}C -NMRスペクトルでは(5*R*)-体の5位と6位のカーボンシグナルが(5*S*)-体よりも低磁場に観察される以外に顕著な差異は認められなかった。

〈第三節 融点及び比旋光度〉

Table 3

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

〈第四節 CD (円偏光二色性スペクトル)〉

Fig. 4

260-270nm付近に観察された6位の絶対立体配置由来の正のコットン効果は(5*S*)-体および(5*R*)-体に共通したものであったが、210nm付近に観察される5位由来のスペクトルは(5*S*)-体と(5*R*)-体とは大きくことなり、(5*S*)-体は正のコットン効果を、(5*R*)-体は負のコットン効果を示すことが判明した。

〈第四章 ジヒドロピラノン類の化学構造と生理活性の関係〉

合成したジヒドロピラノン(5*S*)-体(23, 2, 3, 4, 30, 22*t*, 28*t*)、(5*R*)-体(1, 29, 31, 5, 32, 22*e*, 28*e*)を用い種々の生理活性試験を行ない、生理活性と化学構造の相関関係を調べることにした。

〈第一節 イネ及びレタスの幼植物に対する生育阻害活性〉

Fig. 5

Table 3

Physical data of dihydropyranones

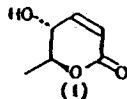
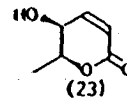
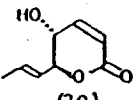
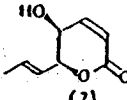
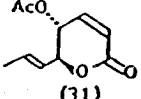
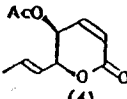
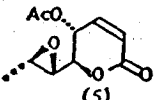
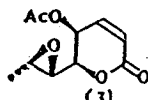
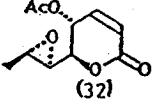
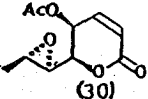
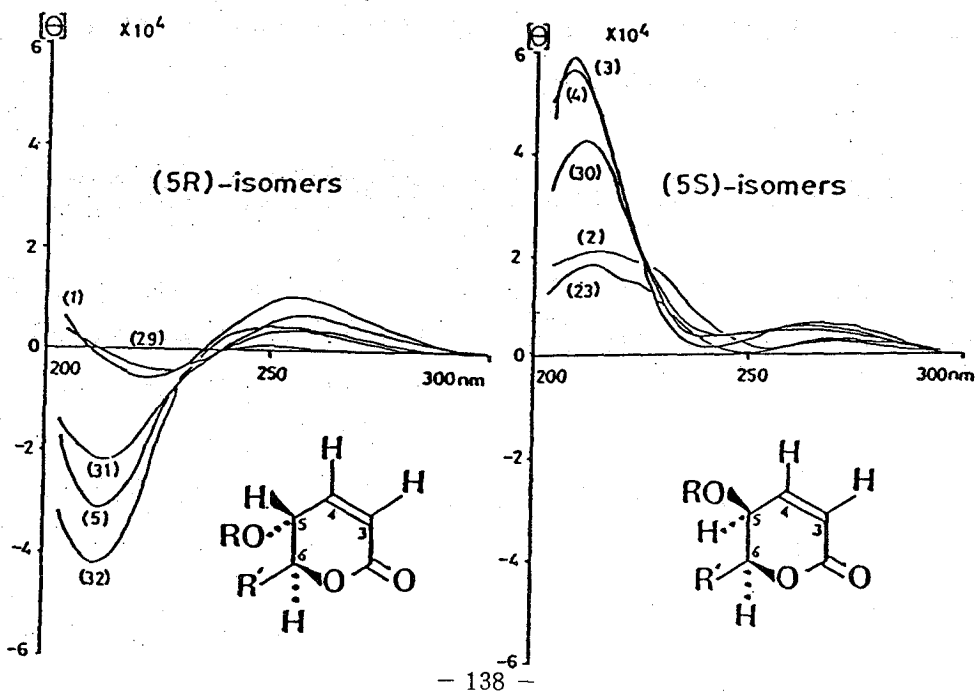
(Lit.)			(Lit.)		
(5R)	mp °C	$[\alpha]_D$	(5S)	mp °C	$[\alpha]_D$
	82.5 (82.5)	-70.3° (-70.6°)		—	+143°
	77.0	-68.6°		56.5 (57.0)	+178° (+175°)
	—	-175°		54.5 (54.0)	+300° (+311°)
	81.5 (64.0)	-185° (+224°)		71.0 (71.0)	+332° (+331°)
	83.0	-240°		63.5	+211°

Fig. 4

CD spectra of dihydropyranones.



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

〈第二節 抗腫瘍活性〉

Table 4

HeLa S₃ 細胞への抗腫瘍活性を調べた。イネ及びレタスへの活性と同様に(5*R*)-体よりも(5*S*)-体の方が強い活性を示す傾向がみられた。中でも化合物4と32は比較的強い活性を示しそれぞれ0.83μg/ml、0.92μg/mlの濃度でHeLa S₃ 細胞の増殖を50%阻害した。

〈第三節 抗菌活性及び抗糸状菌活性〉

Fig.6, Table 5

検定菌としてグラム陰性の*Escherichia coli* 6038株(大腸菌)とグラム陽性の*Staphylococcus aureus* 6243株(ブドウ状球菌)の二種類のバクテリアと各種の植物病原菌に対して生育阻害活性を調べた。バクテリアに対しては(5*S*)-体の方が(5*R*)-体よりも活性が強く、大腸菌に対してはasperlin(3)が最も増殖阻害活性が強いことが判明した。更に大腸菌よりもブドウ状球菌に対して増殖阻害活性が強いことが判明した。植物病原菌に対してはこれまでのような傾向はみられなかったが、病原菌に対して高い選択性がみられた。また、化合物28*t*と28*e*は小麦うどんこ病菌に対して強い増殖阻害活性を示し、100ppmの濃度でそれぞれ100%、91%増殖を阻害した。これはポリオキシシンA1やミルディオマイシンに劣らぬ活性の強さであり、実用農業として今後の発展が期待される。

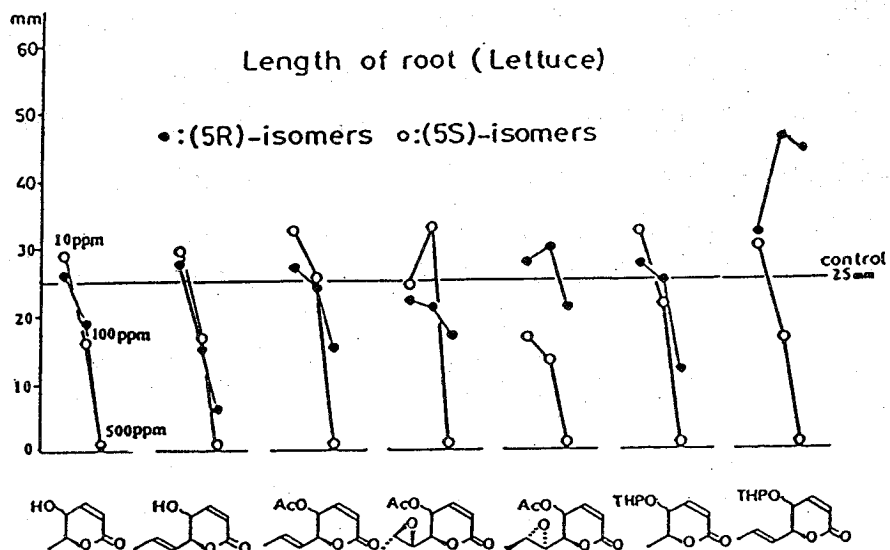
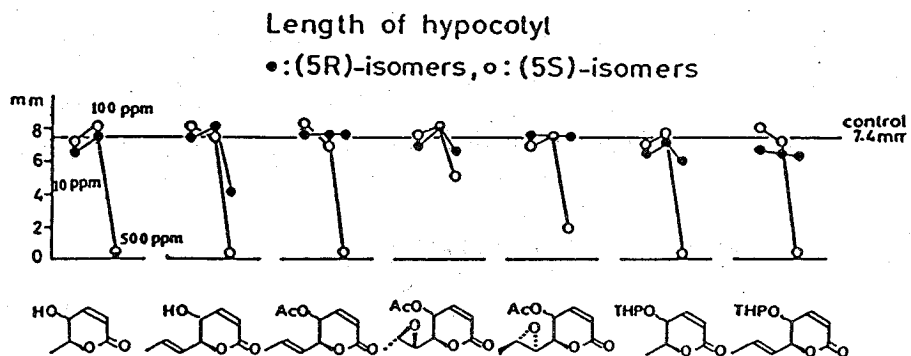
〈第四節 活性発現機構の解明〉

α、β-不飽和カルボニルを持った化合物にSII化合物や酵素のSII基等の生体内求核種がマイケル付加することにより様々な阻害活性を示すことが知られている。そこで以下の実験結果からジヒドロピラノン類も同様な作用機構を持ち、(5*S*)-体と(5*R*)-体の活性の差は主にSII基のマイケル付加速度の差が反映していること、更に活性発現には六員環構造を

Fig. 5

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

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

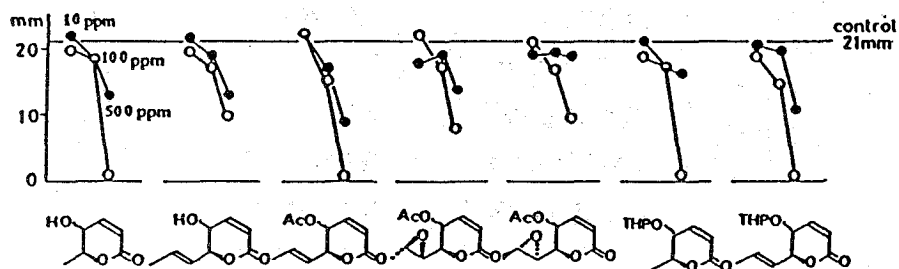


Effects of dihydropyranones on the growth of rice (*Oryza sativa* L. var. Sasaminori) seedlings.

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

Length of second leaf sheath.

● : (5R)-isomers, ○ : (5S)-isomers



Length of root (Rice)

● : (5R)-isomers, ○ : (5S)-isomers

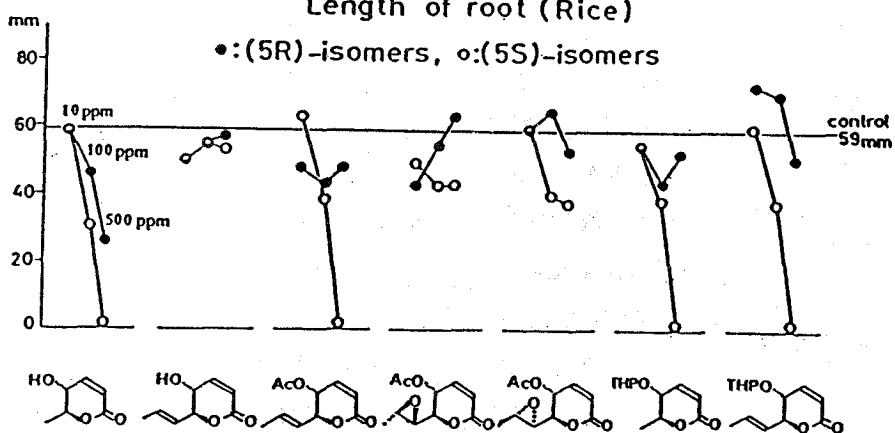
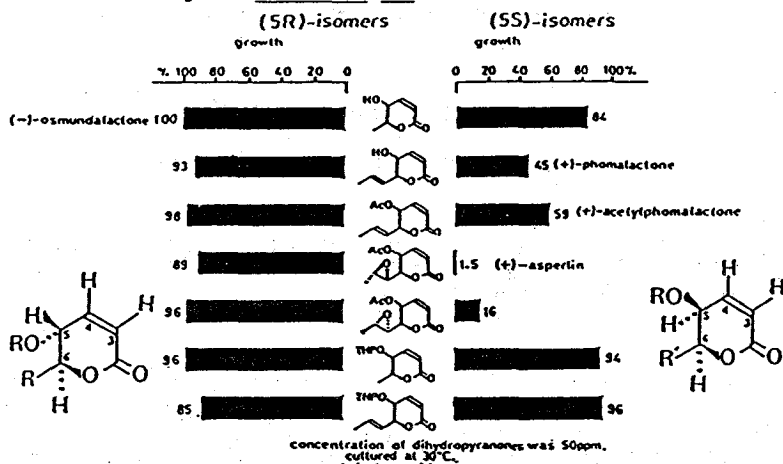


Fig. 6

Antimicrobial activity of dihydropyranones against *Escherichia coli* 6038.



Antimicrobial activity of dihydropyranones against *Staphylococcus aureus* 6243.

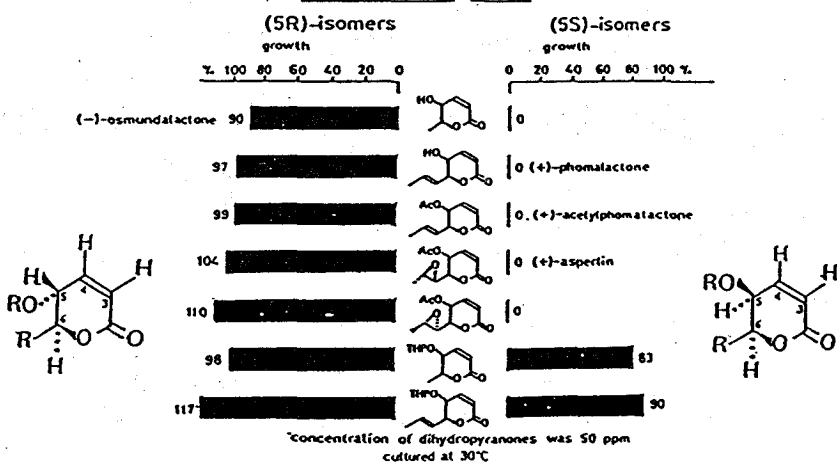


Table 4

Results of cytotoxicity test on HeLa S₃ cells

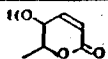
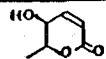
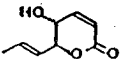
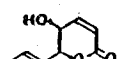
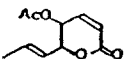
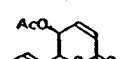
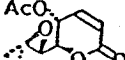
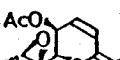
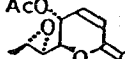
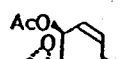
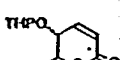
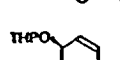
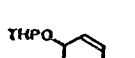
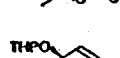
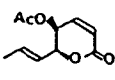
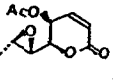
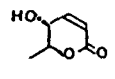
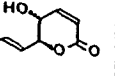
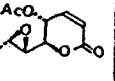
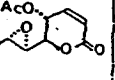
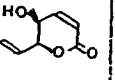
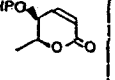
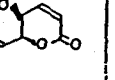
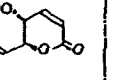
Sample	ID ₅₀ (μ g/ml)	Sample	ID ₅₀ (μ g/ml)
	2.70		1.75
	2.95		1.16
	4.90		0.83
	2.26		1.39
	0.92		1.36
	5.47		2.32
	5.25		1.56
(5R)-isomers		(5S)-isomers	

Table 5

Antifungal activity of dihydropyranones

構造式	イネ いもち病	イネ 紋枯病	トマト 疫病	コムギ 赤穂病	コムギ 花に病
	11 %	0 %	73 %	0 %	0 %
	67	0	45	0	0
	46	0	59	0	0
	46	0	21	0	0
	33	0	31	0	0
	44	0	75	0	0
	0	0	0	0	0
	26	0	66	0	0
	44	0	37	0	100
	22	0	57	0	91

concentration of dihydropyranones

was 100 ppm

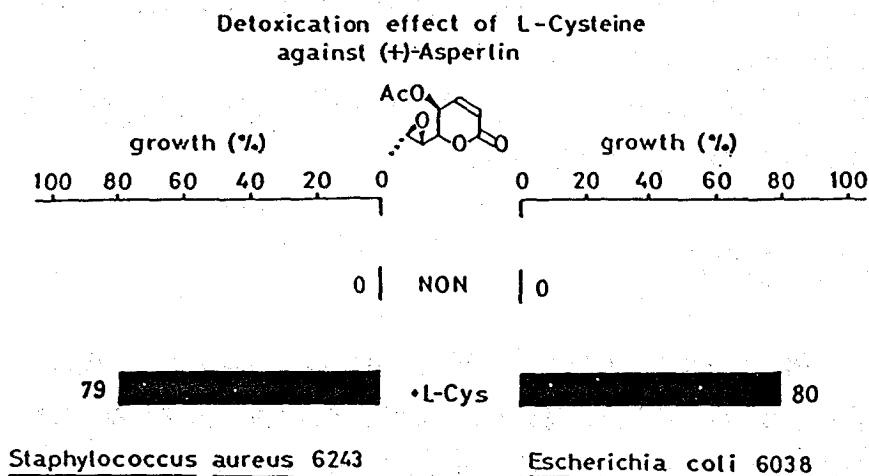
持っていることが重要であることを証明した。

- 1) 培地にL-システインを加えることにより活性が失われた(Fig. 7)。
- 2) チオフェノールとの反応でマイケル付加物が得られた(Fig. 8)。
- 3) 五員環に異性化したものは活性が失われた(Fig. 9)。
- 4) L-システインのマイケル付加速度は(5*S*)-体が最も速く、以下(5*R*)-体、五員環ラク톤の順で遅くなった(Fig. 10)。

〈第五章 要約〉

- 1) ただ一個のキラル中心を持つ原料から、複数のキラル中心を持つ化合物へと導き、天然物を含めた種々の光学活性体を光学収率良く合成する方法を確立した。
- 2) キラルなphomalactone(2), acetylphomalactone(4), asperlin(3)及び、それらのアナログの、世界に先駆けた合成に成功した。
- 3) 天然物とそれらの立体異性体を合成したことにより、IR, NMR, $[\alpha]_D$, CDの各機器分析による微量且つ正確な絶対立体構造決定への貴重なデータを蓄積することができた。
- 4) 蓄積したデータをもとに *Aspergillus caespitosus* が生産する三番目のジヒドロピラノン、asperlin(3)の5-エピマー5ではなく、asperlin(3)のエポキシドの立体異性体30の絶対立体配置を持つことを明らかにした。
- 5) 合成したジヒドロピラノン類を用いた構造活性相関では、(5*S*)-体の方が(5*R*)-体よりも活性が強く、酵素などのSH基のマイケル付加速度に比例することを明らかにした。
- 6) 合成により今回初めて得られたジヒドロピラノン誘導体に強い抗うどんこ病菌活性が認められ、実用農業としての発展が期待された。
- 7) 本研究で合成した2-ベンゾイロキシアルデヒドは、イネいもち病菌毒素である pyriculol の側鎖の全立体異性体を合成し、天然物の絶対立体配置を(3'*R*4'*S*)と決定するのに利用され、他の光学活性体の合成にも応用できるものであった(Fig. 11, 12)。

Fig. 7



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

Fig. 8

Michael addition of thiophenol

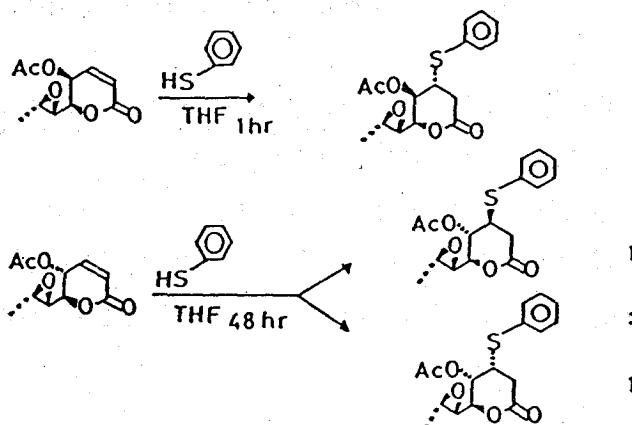


Fig. 9

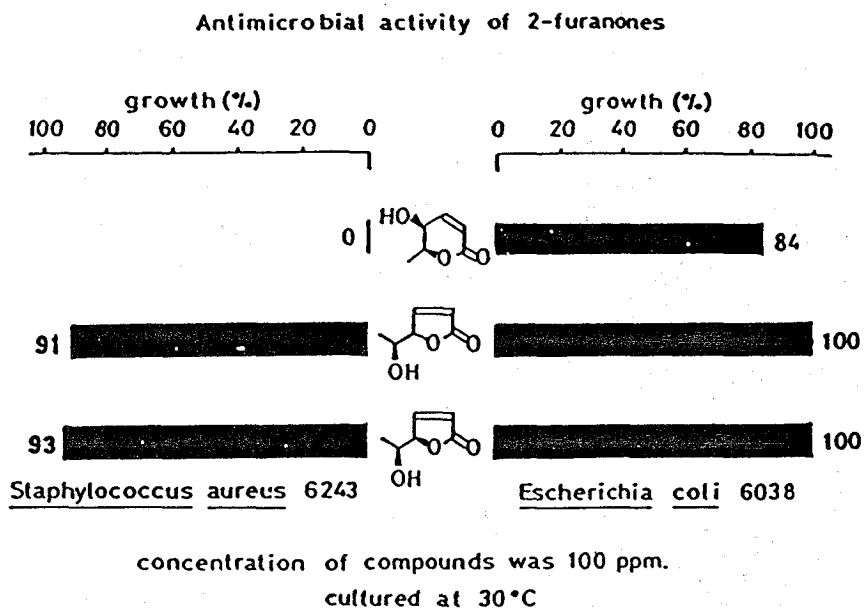


Fig. 10

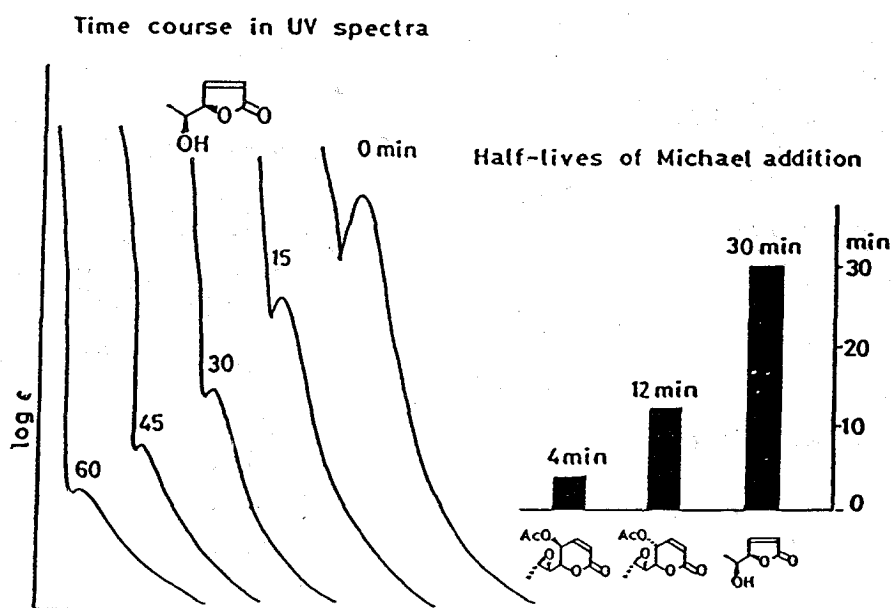


Fig. 11

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

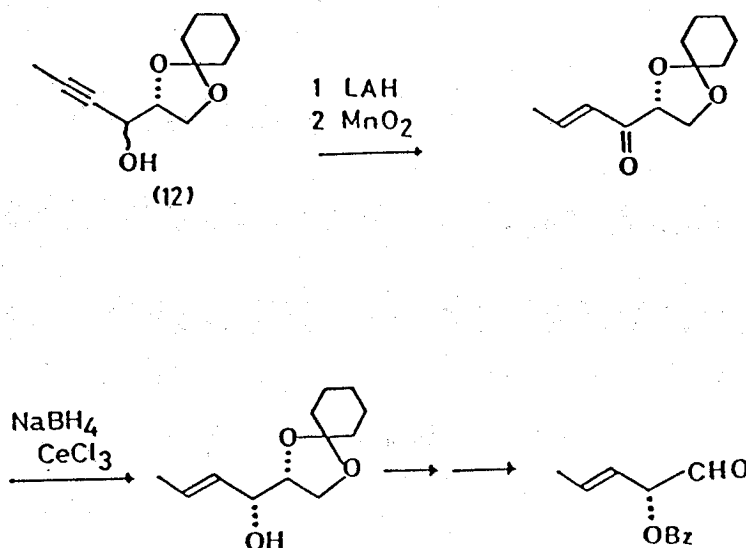
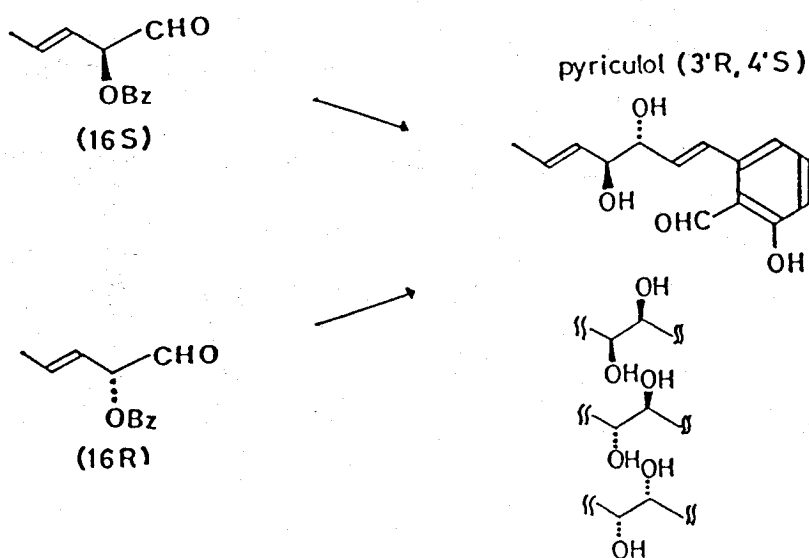


Fig. 12

Synthesis of pyriculol



審査結果の要旨

天然には生理活性を有する光学活性体が多数存在し生物の機能上重要な役割を果たしており、その化学的特性や生物活性の追求が行われている。著者の研究はアカボシゼンマイの成分で摂食阻害活性のある osmundalactone, Phoma 属の抗菌物質 phomalactone, Aspergillus 属の生産する抗生物質 asperlin など、5 位に酸素官能基、6 位に側鎖置換基を持ち、2 つのキラル中心を有するジヒドロピラノン型天然物を対象として光学活性体の合成法の開発と構造活性相関についての知見を取りまとめたものである。

これらの一群は極めて容易に 5 員環ラクトンに転移する性質があり、しかも酸素官能基が多いためキラルな天然物の合成が困難であった。著者は cyclohexylidene-D-glyceraldehyde から出発して立体化学を制御しつつキラル中心を導入してジヒドロピラノンに導く経路を開発して、天然の (-)-osmundalactone を合成し、次いで同様の手法を用いて天然型の (+)-phomalactone, (+)-acetylphomalactone, (+)-asperlin などの世界で初めての合成に成功した。更に著者は合成した天然物や異性体類のスペクトルデータや物性の検討からジヒドロピラノン類の絶対構造決定に有用な多くのデータを蓄積し、また、その結果、Aspergillus 属の生産する類似化合物に対して提出されていた立体化学を訂正することができた。

合成したジヒドロピラノン類について抗菌活性、植物生長抑制活性、抗腫瘍活性等を調べた結果一般に (5S) 体の方が (5R) 体より活性が強いことを見出し、これらの活性が SH 基に対する化合物のマイケル付加速度に比例することを明らかにした。合成品の中には特異的にウドソコ病菌に活性の強いものも見出された。

これらの結果はキラルな天然物の最初の全合成や方法論の確立、立体化学や構造活性相関などについて多くの知見を与えたものであり、審査委員一同は著者が農学博士の学位を授与される十分な資格があると判定した。