ネジキ *Lyonia ovalifolia* DRUDE var. *elliptica* HAND.-MAZZ. の成分研究 (第 13 報¹⁾)
Diterpenoid, Lyoniol-A (Lyoniatoxin) の構造 その 2²⁾

安江政一, 榊原仁作, 加藤 武
名古屋市立大学薬学部³⁾

Studies on the Constituents of *Lyonia ovalifolia* DRUDE var. *elliptica* HAND.-MAZZ.

XIII. ¹⁾ Structure of Diterpenoid, Lyoniol-A (Lyoniatoxin). (2)²⁾

MASAITI YASUE, JINSAKU SAKAKIBARA, and TAKESHI KATO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University³⁾

(Received October 29, 1970)

To determine the configuration of A, B-ring juncture in lyoniol-A, examinations were made on the stereomodels and octant diagrams of 3- and 10-keto compounds derived from lyoniol-A, grayanotoxin-II, and analogous compounds, and it was found that only the 10-keto compounds (Fig. 2) and not 3-keto compounds (Fig. 1) are suitable for this purpose. The optical rotatory dispersion (ORD) curves of 10-keto compounds derived from lyoniol-A (Fig. 3) and grayanotoxin-II (Fig. 4) have typical negative Cotton effect. Thus, the A, B-ring juncture of these two compounds must be *trans*.

ツジ科植物に含有される有毒成分はいずれもよく似た薬理作用と化学構造を有しており, その中で特に含有量の多い grayanotoxin 類について, ここ数年来その立体化学が論議されている. 柿沢ら⁴⁾は 3-ketograyanotoxin 体の旋光分散 (ORD) を測定し, 3-ketoperhydroazulene 誘導体の ORD との比較から, A-B 環は *cis* 結合であり, grayanotoxin の C₁ 位の配置は β -H であると結論した. 最近松本ら⁵⁾はステロイド骨格をもつ *cis*-perhydro-5-azulene の 3-keto 誘導体を合成し, その ORD が上の 3-ketograyanotoxin 類と類似していることから, grayanotoxin 類の C₁ 位は β -H であることを支持している.

しかし, Dreiding model を用いて 3-ketodiethylidenegrayanotoxin-III (I) のオクタント投影図 (Fig. 1) を検討すると A-B 環が *trans* 結合している場合 Ia も, *cis* 結合している場合 Ib も, ともに負の Cotton 効果が予想される.

一方, 熊沢ら⁶⁾岩佐ら⁷⁾は最近にいたり grayanotoxin-II (II) の立体構造に対して化学的な方法により C₁ 位を α -H とした構造を提出し, 竹本ら⁸⁾は asebotoxin 類および rhodojaponin 類の C₁₄-acetoxyl 基のつけ根の水素との NOE を測定して C₁ 位は α -H と訂正した.

一般に単環性, 双環性の七員環ケトンの conformation は固定されていないために, それらの ORD から立体構造を論ずることは問題が残されている. しかし grayanan 骨格では七員環の両側に 2 つのかなり固定した環が結合しているだけでなく D 環がスピロ形に結合しているために問題のカルボニルを含む七員環はほとんど一定した conformation をとっており, オクタント則を適用して立体構造を論ずることができる.

著者らはさきにネジキの有毒成分 lyoniol-A (lyoniatoxin) (III) の構造について報告^{2,9)}したが, 今回 C₁ 位の

1) 第 12 報: 安江政一, 榊原仁作, 加藤 武, 薬誌, **91**, 194 (1971).

2) その 1 安江政一, 加藤 武, 榊原仁作, 薬誌, **90**, 893 (1970).

3) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

4) H. Kakisawa, T. Kozima, M. Yanai, K. Nakanishi, *Tetrahedron*, **21**, 3091 (1965).

5) T. Okuno, T. Matsumoto, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 4077.

6) Z. Kumazawa, R. Iriye, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 927.

7) J. Iwasa, Y. Nakamura, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3973; 中村幸人, 岩佐順吉, 小野博史, 農化, **44**, 130 (1970).

8) H. Hikino, M. Ogura, T. Ohta, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1071 (1970).

9) M. Yasue, T. Kato, J. Sakakibara, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 854 (1970).

Fig. 1. Octant Diagrams of 3-Ketocompounds derived from Grayanotoxin-1

配置について検討を加え、同時に grayanotoxin-II についても実験を行なって、いずれも C₁ 位は α-H であるとの結論に達した。

上にも述べたように grayanan 骨格自身が相当に固定された構造をもつが、著者らはその七員環上の 2 個の水酸基の間にイソプロピリデン基をつけてさらに構造の固定化をはかって ORD を検討した。すなわち lyoniol-A (III) から二段階で導かれる化合物 IV を酢酸エチル溶液中オゾン酸化すると mp 190—191.5° の 20-nor-10-ketodihydrolyoniol-B acetonide-II (VI) が得られる。その赤外線吸収スペクトル (IR) は 1680 cm⁻¹ に六員環以上の環状カルボニルの吸収を示し、また核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいて 3.33, 3.77 ppm にそれぞれ 1H 分の活性メチンが四重線として、3.85, 4.02 ppm に C₆, C₇ 位のイソプロピリデン基のつけ根のプロトンがそれぞれ二重線として認められることから、この構造が支持される。この VI は Dreiding model を用いてオクタント投影図を作ると A-B 環が *cis* 結合のときは Fig. 2 (VIb) のようになり Cotton 効果は、ほとんどゼロであることが予想され、逆に A-B 環が *trans* 結合であると Fig. 2 (VIa) のように負の Cotton 効果を示すものと考えられる。実際に VI の ORD (Fig. 3) は $a = -131$ と典型的な負の Cotton 効果を示すことから lyoniol-A の A-B 環は *trans* 結合であり、C₁ 位は α-H であると結論される。

また grayanotoxin-II (II) をアセトンとパラトルエンスルホン酸と処理して合成したイソプロピリデン体 mp 164—164.5° (VII) をクロロホルム中オゾン酸化して得た 10-keto 体 (VIII) の実測した ORD は、やはり Fig. 4 のように $a = -123$ と典型的な負の Cotton 効果を示す。すなわち grayanotoxin-II の C₁ 位も lyoniol-A と同じように α-H と結論できた。

なお lyoniol-A については 3-keto 体 (V) も合成したがその ORD は予想どおり $a = -127$ を示し 3-ketograyanotoxin 類と同様の結果を与える。

Fig. 2. Octant Diagrams of 10-Ketocompounds derived from Lyoniol-A

また grayanotoxin-II の誘導体でイソプロピリデン化しない化合物 (IX) についても ORD を測定したが、やはり $a = -156$ を示し、イソプロピリデン化によって conformation はほとんど変化していないことを示している。

以上の結果から lyoniol-A (lyoniatoxin) の立体構造は Fig. 5 で示される。

実験の部

融点はすべて Micro Melting Point Apparatus (Yanaco) により測定した未補正值である。旋光分散は ORD-UV 5 spectropolarimeter (Jasco), IR は IR-S および IR-E spectrometer (Jasco) により測定した。NMR は A-60A (Varian) を用い tetramethylsilane を内部基準として測定した。また NMR の記載は次の略号によった。

Fig. 3. Observed ORD Curve of 20-Nor-10-ketodihydrolyoniol-B Acetonide-II (VI)

Fig. 4. Observed ORD Curve of 20-Nor-10-ketoisopropylidenegrayanotoxin-II (VIII)

lyoniol-A

Fig. 5

s=singlet; d=doublet; t=triplet; q=quartet; m=multiplet; br=broad.

3-Ketodihydrolyoniol-B Anhydroacetonide-II (V) IV から前報²⁾ にしたがって合成した。ORD (in MeOH, $c=0.064$): $[\phi]_{312}^{\text{trough}} -6020^\circ$, $[\phi]_{274}^{\text{peak}} +6700^\circ$.

20-Nor-10-ketodihydrolyoniol-B Acetonide-II (VI) IV 50 mg を EtOAc 5 ml に溶解し、氷冷下、薄層クロマト (TLC) で原料を検出しなくなるまで O_3 を通ずる (約 10 min). 反応液に少量の水を加えて放置した後、減圧下溶媒を留去する。残渣を C_6H_6 より再結晶して mp 190—191.5° の無色針状晶, 31 mg を得る。Anal. Calcd. $C_{22}H_{34}O_6$: C, 66.98; H, 8.69. Found: C, 66.81; H, 8.72. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}}$ cm^{-1} : 3400—3500, 1680. NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 1.02 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.42 (6H, s), 3.33 (1H, q, $J=8.8, 6.5$ Hz), 3.77 (1H, q, $J=4.7, 1.8$ Hz), 3.85, 4.02 (each 1H, ABq, $J=9.0$ Hz). ORD (in MeOH, $c=0.23$): $[\phi]_{314}^{\text{trough}} -7520^\circ$, $[\phi]_{273.5}^{\text{peak}} +5570^\circ$.

Isopropylidenegrayanotoxin-II (VII) II 200 mg に無水アセトン 10 ml, p -TsOH 50 mg を加えて室温下、攪拌 5 hr 反応させる。反応液を K_2CO_3 水溶液中に注ぎ、減圧下濃縮後 EtOAc 抽出し、抽出液を水洗、溶媒を留去する。残渣は SiO_2 カラムに吸着させ、 C_6H_6 -EtOAc (1:1) 混液により溶出する部分を n -hexane- $CHCl_3$ 混液から再結晶すれば mp 164—164.5° の無色砂状晶 170 mg を得る。Anal. Calcd. $C_{23}H_{36}O_5$: C, 70.37; H,

9.24. Found: C, 70.54; H, 9.42. IR $\nu_{\max}^{\text{KCl}}$ cm^{-1} : 3340, 1622, 884. NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 0.96 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.38 (6H, s), 3.58 (1H, br-s), 3.5—3.7 (1H, m), 4.32 (1H, q, $J=5.0, 1.7$ Hz), 5.05 (2H, m).

20-Nor-10-ketoisopropylidene-grayanotoxin-II (VIII) VII 70 mg を CHCl_3 20 ml に溶解し, 寒剤により冷却しながら O_3 を通ずると 30 min 後, TLC 上原料のスポットは認められなくなる. 反応完結後少量の水を加えてしばらく放置し, 減圧下溶媒を留去する. 残渣を SiO_2 のカラムおよび薄層クロマトグラフィーを用いて分離, 精製する. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3400, 1695. NMR: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 0.95 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.35 (6H, s), 1.40 (3H, s), 3.41 (1H, br-s), 3.61 (1H, m), 4.46 (1H, m). ORD (in MeOH, $c=0.193$): $[\phi]_{313.4}^{\text{trough}} -6230^\circ$, $[\phi]_{272}^{\text{peak}} +6070^\circ$.

20-Nor-10-ketograyanotoxin-II (IX) II 150 mg を EtOAc 20 ml に溶解し, 寒剤を用いて冷却しながら O_3 を 30 min 通ずると TLC において原料のスポットは認められなくなる. 少量の水を加え, しばらく放置し, 減圧下溶媒を留去する. 残渣を EtOAc より再結晶して mp $228.0\text{—}230.0^\circ$ の無色針状晶を得る. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6$: C, 64.38; H, 8.53. Found: C, 64.13; H, 8.61. IR $\nu_{\max}^{\text{KCl}}$ cm^{-1} : 3300—3500, 1690. NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3+\text{C}_5\text{H}_5\text{N}}$: 1.02 (3H, s), 1.39 (6H, s), 3.41 (1H, q, $J=8.7, 5.0$ Hz), 3.77 (1H, br.-d, $J=ca\ 4.5$ Hz), 4.00 (1H, br.-s), 4.36 (1H, q, $J=8.6, 5.0$ Hz). ORD (in MeOH, $c=0.197$): $[\phi]_{312}^{\text{trough}} -8430^\circ$, $[\phi]_{273}^{\text{peak}} +7180^\circ$.

謝辞 本研究において元素分析は本学総合機器分析施設 山岸民枝, 伊藤節子両氏に施行して頂いた. NMR 測定は名城大学薬学部 古川宏博士に, ORD 測定は本学医学部 村地孝博士と名古屋大学工学部 兼松顕博士の御厚意によった. また東京教育大学理学部 柿澤 寛博士には貴重な試料を分与して頂いた. 費用の一部は文部省科学研究費によって支弁した. 以上に対して厚く感謝いたします.