ネジキ *Lyonia ovalifolia* DRUDE var. *elliptica* HAND.-MAZZ. の成分研究
(第 18 報¹⁾) Diterpenoid, Lyoniol-D の構造および Lyoniol-A
(Lyoniatoxin) と Grayanotoxin-I の関連について

榊原仁作, 猪飼勝重, 安江政一
名古屋市立大学薬学部²⁾

Studies on the Constituents of *Lyonia ovalifolia* DRUDE var. *elliptica*
HAND.-MAZZ. XVIII.¹⁾ Structure of Diterpenoid, Lyoniol-D
and Correlation of Lyoniol-A (Lyoniatoxin)
with Grayanotoxin-I

JINSAKU SAKAKIBARA, KATSUSHIGE IKAI and MASAITI YASUE
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University²⁾

(Received April 11, 1974)

Along with previously reported lyoniol-A and -B, the toxic principles of *Lyonia ovalifolia* var. *elliptica*, a new toxic diterpene named lyoniol-D was isolated and the structure (I) has been proposed on the basis of spectral data, chemical reactions, and correlation with lyoniol-A. Lyoniol-A (II) was chemically correlated with grayanotoxin-I (XI) through the conversion of both to a common substance, 3,6-dioxo-5,10,16-trihydroxygrayanane (XX=XXII). Therefore, the structures of lyoniol-A and -D have been unambiguously established as II and I, respectively, since the structure of grayanotoxin-I was already determined as XI by the X-ray structural study. Several hitherto undescribed derivatives of were also prepared in the course of the attempted correlation of above described lyoniols.

ネジキ *Lyonia ovalifolia* var. *elliptica* の有毒成分として著者らはすでに lyoniol-A (lyoniatoxin), lyoniol-B を単離, 構造決定をした³⁾ が, 今回有毒画分よりさらに 1 新 diterpenoid を単離したので lyoniol-D と命名し, その構造を lyoniol-A との関連づけによって決定した。

Lyoniol-A の構造は grayanotoxin との比較, すなわち原料植物の近縁関係, 生理作用の類似, 化学的性質と誘導体の物理的性質の対応的な関係から両者は同一の炭素骨格を持つものという推定の上で結論した。最近 grayanotoxin-I の構造が X 線回折により確定された⁴⁾ ので, 著者らは両者の関連づけを企て両者から同一の誘導体を得ることに成功し, これによって lyoniol-A, -B, -D の構造を最終的に決定したので報告する。

Lyoniol-D (I) は $C_{22}H_{36}O_8$ なる組成を持ち, 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は lyoniol-A と同様 1 個の acetyl 基, 4 個の三置換炭素上の methyl 基の存在を示すが, lyoniol-A (II) における epoxide 環酸素のつけ根の proton の signal が見られないことから epoxide が開いた構造を持つと考えられる。

I をアセチル化すると diacetate (III) と monoacetate (IV) が得られる。III は II を温時アセチル化して得られる 2-acetoxydihydrolyoniol-B tetraacetate (V)³⁾ の加水分解物 (VI) を室温で再びアセチル化して得られる成績物に一致する。したがって lyoniol-D は 2,3,5,6,7,10,16-heptahydroxygrayanane (VI) の monoacetate ということができる。さらに I, III, IV の NMR を検討すると Table I のように C_7-H は I, III, IV の順に δ 3.96 (d. $J=9.0$ Hz), 3.64 (d. $J=10.0$ Hz), 4.11 (d. $J=10.0$ Hz) を示し, III, IV における C_7-OH もアセチル化されていないことがわかる。一方 C_1-H , C_2-H , C_3-H はそれぞれ I では δ 2.80 (d. $J=6.0$ Hz), 4.95 (q.

1) 第 17 報: 榊原仁作, 堀田芳弘, 安江政一, 薬誌, 94, 170 (1974).

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

3) 加藤 武, 榊原仁作, 安江政一, 薬誌, 91, 1194 (1971).

4) P. Narayanan, M. Röhrli, K. Zechmeister, W. Hopper, *Tetrahedron Letters*, 1970, 3943.

TABLE I. NMR Data of Lyoniol and Grayanotoxin Derivatives (δ ppm)

Comp.	Solv. ^{a)}	C-Me	OCOMe ^{b)}	C ₁ -H	C ₂ -H	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₇ -H	C ₁₄ -H	Others
I	B	1.43, 1.48, 1.48, 1.69, (s) (s) (s) (s)	2.18	2.80 (d, ^{c)} 6.0 ^{d)}	4.95 (q, 2.5, 6.0)	3.88 (d, 2.5)	5.41 (d, 9.0)	3.96 (d, 9.0)		
III	A	1.15, 1.34, 1.34, 1.44 (s) (s) (s) (s)	2.14, 2.14, 2.20	2.60 (d, 4.0)	5.47 (d, 4.0)	4.82 (s)	5.03 (d, 10.0)	3.64 (d, 10.0)		
IV	B	1.48, 1.48, 1.72, 1.85 (s) (s) (s) (s)	1.92, 2.16	3.28 (d, 4.0)	6.10 (d, 4.0)	3.92 ^{e)} (d, 5.0)	5.73 (d, 10.0)	4.11 (d, 10.0)		7.37 (C ₃ -OH) ^{f)}
VII	A	1.10, 1.12, 1.54, 1.71 (s) (s) (s) (d, 2.0)		2.43 (br-s)	5.45 (s)	5.43 (d, 12.0)	4.25 (d, 12.0)			5.2-5.3 (1H, m, C ₁₄ -H)
IX	A	1.17, 1.27, 1.47, 1.55 (s) (s) (s) (s)	2.12	2.77 (d, 3.0)	5.78 (d, 3.0)	5.04 (s)	4.98 (d, 9.0)	3.68 (d, 9.0)		7.20-8.20 (10H, aromatic H)
X	B	1.25, 1.50, 1.52, 1.92 (s) (s) (s) (s)	2.46	3.15 (s)	4.32 (d, 3.0)	3.45 (d, 3.0)	5.34 (d, 9.0)	6.09 (d, 9.0)		3.28 (3H, s, SO ₂ Me)
XIII	A	1.20, 1.20, 1.32, 1.32 (s) (s) (s) (s)	2.15			5.10 (br-d, (m)	3.55-3.90 (m)		5.70 (s)	7.35-8.05 (5H, aromatic H)
XIV	A	1.04, 1.18, 1.34, 1.40 (s) (s) (s) (s)	2.40			5.05-5.45 (m)	5.05-5.45 (m)		5.83 (s)	7.30-8.30 (10H, aromatic H)
XV	A	0.90, 1.20, 1.37, 1.50 (s) (s) (s) (s)	2.44			3.75 (br-d, (m)	4.90-5.30 (m)		5.80 (s)	7.30-8.20 (5H, aromatic H)
XVI	A	0.98, 1.14, 1.37, 1.41 (s) (s) (s) (s)	2.15, 2.42			4.92 (br-d, (m)	5.05-5.40 (m)		5.87 (s)	7.35-8.25 (5H, aromatic H)
XVII	A	1.00, 1.15, 1.32, 1.37 (s) (s) (s) (s)	2.10			4.85 (br-d, (m)	5.05-5.35 (m)		4.45 (s)	7.20-8.15 (5H, aromatic H)
XVIII	A	1.07, 1.15, 1.29, 1.42 (s) (s) (s) (s)	2.15			4.82 (br-d, (m)	5.55-5.90 (m)			7.30-8.20 (5H, aromatic H)
XXI	A	1.10, 1.10, 1.47, 1.67 (s) (s) (s) (s)	2.03, 2.20					5.60 (s)		
XXIII	A	0.86, 1.09, 1.35, 1.35, 1.43, 1.49 (s) (s) (s) (s) (s) (s)	2.10			3.63 (br- d, ca 7.5)	4.27 (br- d, ca 6.0)		5.85 (s)	
XXIV	A	0.96, 1.05, 1.30, 1.34, 1.40, 1.46 (s) (s) (s) (s) (s) (s)	2.08				4.26 (m)		5.85 (br-s)	
XXV	A	0.95, 1.00, 1.35, 1.36, 1.37, 1.46 (s) (s) (s) (s) (s) (s)					4.33 (br- d, ca 5.0)		4.41 (s)	
XXVI	A	0.90, 0.94, 1.32, 1.32, 1.37, 1.46 (s) (s) (s) (s) (s) (s)	2.03, 2.06			4.72 (t, 8.0)	4.12 (br- d, 4.0)		5.76 (s)	
XXVII	A	0.98, 1.08, 1.38, 1.38, 1.44, 1.52 (s) (s) (s) (s) (s) (s)				3.60-3.70 (m)	4.24 (br-d, (m)			
XVIII	C	0.90, 1.24, 1.42, 1.60, 1.60, 1.74 (s) (s) (s) (s) (s) (s)				3.89 (br-t, ca 7.5)	4.52 (br- d, ca 6.0)		5.18 (s)	
XXIX	A	1.09, 1.10, 1.35, 1.35, 1.45, 1.47 (s) (s) (s) (s) (s) (s)					4.46 (d, 6.0)			
XXX	A	0.92, 1.00, 1.34, 1.36, 1.39, 1.48 (s) (s) (s) (s) (s) (s)					4.16 (d-d, 6.0, 1.5)			
XXXI	C	0.89, 1.83, 1.52, 1.52 (s) (s) (s) (s)	2.06			3.85 (m)	5.82 (q, 6.0, 8.0)		4.92 (br-s)	
XXXIV	A+B	0.95, 1.14, 1.56, 1.81 (s) (s) (s) (s)			4.05 (d, 3.0)	3.29 (d, 3.0)				

a) solvent: A=CDCl₃, B=C₆D₆N, C=C₆H₆N

b) All signals are singlet.

c) type of signal: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, br=broad

d) coupling constant Hz

e) on D₂O addition→sf) on D₂O addition→disappearance

$J=2.5$ Hz, 6.0 Hz), 3.88 (d, $J=2.5$ Hz), III では 2.60 (d, $J=4.0$ Hz), 5.47 (d, $J=4.0$ Hz), 4.82(s) に, IV では 3.28 (d, $J=4.0$ Hz), 6.10 (d, $J=4.0$ Hz), 3.92 (d, $J=5.0$ Hz) を示し, この IV の δ 3.92 の signal は D₂O の添加によって singlet になることから, III は 2,3-diacetate, IV は 2-monoacetate と結論できる.

IV を酸化すると赤外線吸収スペクトル (IR) において 1760 cm⁻¹ に五員環ケトンを示す 2-acetoxy-3-keto 体 (VII) が得られる. このものの旋光分散曲線 (ORD) は 2-chloro-3,7-diketodihydrolyoniol-A (VIII)³⁾ のそれによく似ており, さらに大きな負の Cotton 効果を示すから, 2-acetoxy 基は VIII の塩素原子と同様 α 配置と考えられる.

I をベンゾイル化すると dibenzoate (IX) が得られる. IX の円二色性 (CD) を測定し, これに dibenzoate chirality rule⁵⁾ を適用すると負の chirality になり C₂ 位, C₃ 位の glycol は 2 α , 3 β と結論され, さきの ORD の結果とよく一致する. また I はイソプロピリデン化されないことも C₂-OH と C₃-OH は *trans* の関係にあることを支持し, 同時に acetyl 基が II と同様 C₆ 位の水酸基上にあることを示す,

先に V の化合物について 2 β , 3 α -の構造を NMR データから推定した³⁾ が, 今回の以上の結果から lyoniol-A の epoxide の開環も 2 α 側からアセテートアニオンが入って 2 α , 3 β -誘導体を生じたと結論される.

さらに, I をメシル化すると C₂-C₃ 間に epoxide 環を生じて lyoniol-A および 7-mesylylyoniol-A (X) を生じ, それぞれ標品の lyoniol-A, 7-mesylylyoniol-A と混融, IR において完全に一致した. 以上の事実から lyoniol-D は構造式 I で示すことができる.

5) N. Harada, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 3989 (1969).

次に lyoniol-A (II) と grayanotoxin-I (XI) の官能基の差は C_7 位と C_{14} 位の差である. すなわち II の 2, 3-epoxide を 3-OH とした dihydrolyoniol-B (XII)⁶⁾ から C_7 -OH を消去すれば, XI の C_{14} -OAc を消去したものに一致するはずである. ところが II の C_7 -OH は酸化によってケトンにすることはできるが, このケトンを経メチレンにまで還元することは種々試みたがいずれも成功しなかった. 一方 XI を冷時ベンゾイル化し, 成績物を Al_2O_3 カラムクロマトで分離すると 3-benzoyl G-I (XIII),⁷⁾ 3,6-dibenzoyl G-I (XIV)⁸⁾ とともに 6-

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
I	OH	OH	OAc	OH	H	OH
III	OAc	OAc	OAc	OH	H	OH
IV	OAc	OH	OAc	OH	H	OH
V	OAc	OAc	OAc	OAc	H	OAc
VI	OH	OH	OH	OH	H	OH
IX	OBz	OBz	OAc	OH	H	OH
XI	H	OH	OH	H	OAc	OH
XII	H	OH	OH	OH	H	OH
XIII	H	OBz	OH	H	OAc	OH
XIV	H	OBz	OBz	H	OAc	OH
XV	H	OH	OBz	H	OAc	OH
XVI	H	OAc	OBz	H	OAc	OH
XVII	H	OAc	OBz	H	OH	OH
XIX	H	OH	OH	H	H	OH
XXXI	H	OH	OAc	H	OH	OH

	R_1	R_2	R_3	R_4
II	OAc	H	OH	H
X	OAc	H	OMs	H
XXXIV	H	H	=O	

	R_1, R_2	R_3, R_4	R_5, R_6
XVIII	H, OAc	OH, OBz	=O
XXIII	H, OH	O(Me)C(Me)O	OAc, H
XXIV	=O	O(Me)C(Me)O	OAc, H
XXV	H, H	O(Me)C(Me)O	OH, H
XXVI	H, OAc	O(Me)C(Me)O	OAc, H
XXVII	H, OH	O(Me)C(Me)O	H, H
XXVIII	H, OH	O(Me)C(Me)O	OH, H
XXIX	=O	O(Me)C(Me)O	=O
XXX	H, H	O(Me)C(Me)O	H, H
XXXII	=O	OH, OAc	=O

Bz=benzoyl

Bz = benzoyl

Fig. 1

6) 安江政一, 加藤 武, 榊原仁作, 薬誌, 90, 893 (1970).

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

8) 竹本常松, 西本喜重, 廻 治雄, 片山和子, 薬誌, 78, 112 (1958).

Fig. 2. ORD Curve of VII and VIII

このものはマスマスペクトロメトリー (MS) により $M^+ m/e$ 350 を示し IR では $1735, 1705 \text{ cm}^{-1}$ にそれぞれ五員環ケトンおよび七員環ケトンを示す。

一方 II から誘導される 7,16-diacetyldihydrolyoniol-B³⁾ を酸化して得られる diketone 体 (XXI) を液体アンモニア中金属カルシウムを用いて還元し、生成物を直ちに加水分解、ついで酸化し、 SiO_2 -薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて分離精製し、diketone 体 (XXII) を得た。XXII は G-I より得た XX に完全に一致した。

以上によりネジキ有毒成分 lyoniol-A, -B, -D の炭素骨格は立体配置を含めて G-I と同一であることが確認され、構造が決定された。

なお上記誘導反応に関連して lyoniol-A および grayanotoxin-I から文献未記載の数種の化合物 (XXIII—XXXV) を誘導した。すなわち grayanotoxin の 5, 6 位の水酸基をイソプロピリデン化して保護したあと 3 位 14 位の水酸基をそれぞれ個別に、および同時に除去したが、これらの化合物では 5, 6 位の保護基を脱離させることが困難であった。また lyoniol では 7 位をケトンにした化合物について液体アンモニア・Ca 還元を行なって 6 位の acetoxyl 基を除去することができた。

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。IR は EPI-G-3⁸⁾ (Hitachi), MS は RMU-6E (Hitachi), 旋光度は OR-10 spectrometer (Yanaco), ORD は ORD-UV-5 spectropolarimeter (Jasco), CD は J-20 (Jasco) で測定した。NMR は JNM-MH-60 (Jeol), JMN-PS-100 (Jeol) を用い TMS を内部標準として測定し、data は Table I にまとめて記載した。

Lyoniol-D (I) 岐阜県東白川村で採集したネジキ乾燥若葉 29 kg を処理し、得られた有毒画分からまず lyoniol-A, lyoniol-B を得た後、残渣を SiO_2 および Al_2O_3 カラムクロマトグラフィーで分離し、 CHCl_3 から再結晶して 1.7 g の lyoniol-D を得た。収率 0.007%。無色微細針状晶。mp $203\text{--}204^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{36}$

Fig. 3

benzoyl G-I (XV) が得られる。XV は結晶化し難いが NMR で構造を確認した後、温時アセチル化して 3-acetyl-6-benzoyl G-I (XVI) とする。XVI を希アルカリで注意深く加水分解すると、もっとも脱離しやすい C_{14} 位の acetyl 基のみ脱離した 3-acetyl-6-benzoyl-14-deacetyl G-I (XVII) になる。XVII を酸化してケトン体 (XVIII) とした後 Wolff-Kishner 還元によりメチレンにまで還元して 14-deacetoxy G-I (XIX) を得た。XIX を再び酸化すると 3,6-diketone 体 (XX) を与える。

$O_8 \cdot 1/2H_2O$: C, 60.46; H, 8.53. Found: C, 60.38; H, 8.49. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3340, 1715, 1250. $[\alpha]_D^{25} + 17.5^\circ$ ($c = 0.3176$, MeOH). Mass Spectrum m/e : 410 ($M^+ - H_2O$, 2%).

Iのアセチル化: 2,3-Diacetyllyoniol-D (III) と 2-Acetyllyoniol-D (IV) の生成 I 200 mg を C_5H_5N 2 ml に溶解し, Ac_2O 1 ml を加えて室温に 3 hr 放置後, 氷水中に注ぎ EtOAc 抽出し, 水洗, 乾燥後溶媒を留去して得た残渣を Al_2O_3 カラムにかけ, EtOAc- C_6H_6 (1: 9) 混液で溶出する部分 III と EtOAc- C_6H_6 (3: 7) 混液で溶出する部分 IV を得た. III: C_6H_6 より再結晶. 無色針状晶. 収量 90 mg. mp 231—233°. Anal. Calcd. $C_{26}H_{40}O_{10} \cdot H_2O$: C, 58.92; H, 7.99. Found: C, 58.82; H, 7.69. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3450, 1720, 1255. IV: EtOAc より再結晶. 無色砂状晶. 収量 45 mg. mp 241—242.5°. Anal. Calcd. $C_{24}H_{38}O_9$: C, 61.26; H, 8.14. Found: C, 60.81; H, 8.17. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3450, 1720, 1710, 1260.

2-Acetoxydihydrolyoniol-B Tetraacetate (V) から 2,3-Diacetyllyoniol-D (III) の生成 II 1.0 g を用い文献³⁾に従って, 50—60° で Ac_2O によりアセチル化し, 粗生成物を直ちに 5% KOH-MeOH 20 ml に溶解し室温に 24 hr 放置する. 反応液を氷冷しながら 5% HCl で中和し, 等量の水を加えた後減圧下濃縮する. 濃縮液を EtOAc 抽出し, 乾燥, 減圧濃縮して粗生成物約 400 mg を得る. このものを Al_2O_3 カラムにかけ EtOAc 溶出部分を TLC で検索しながら集め one spot の部分 130 mg を得た. このものを 1 ml の C_5H_5N に溶解し, Ac_2O 0.5 ml を用いて室温, 5 hr アセチル化し, 常法により処理, 生成物を Al_2O_3 カラムにかけ EtOAc- C_6H_6 (1: 9) 混液で溶出する部分を集め C_6H_6 より再結晶. 無色針状晶, 収量 50 mg. mp 230—236.5° このものは 2,3-diacetyllyoniol-D との混融で融点降下を示さない.

2-Acetyl-3-keto-15,16-dehydrolyoniol-D (VII) IV 40 mg, C_5H_5N 1 ml の溶液を CrO_3 100 mg, C_5H_5N 1 ml の complex に加え室温で一晩攪拌反応させた後, 氷水中に注ぎ EtOAc で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去して得た成績物を SiO_2 -TLC [展開溶媒 EtOAc- C_6H_6 (8: 2)] で分離精製. 収量 20 mg. Anal. Calcd. $C_{24}H_{34}O_8$: C, 63.98; H, 7.61. Found: C, 63.99; H, 7.44. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3500, 1760, 1710, 1645. ORD (in MeOH, $c = 0.189$): $[\Phi]_{365}^{rough} - 8590^\circ$; $[\Phi]_{265}^{peak} + 16460^\circ$.

2,3-Dibenzoyllyoniol-D (IX) I 100 mg を C_5H_5N 5 ml に溶解し, 冷却攪拌下 1 ml の C_6H_5COCl を滴加. 室温に 1 hr 放置する. 氷水中に注ぎ $CHCl_3$ 抽出し, 水洗, 乾燥後溶媒を留去, 成績物を C_6H_6 溶液とし Al_2O_3 カラムを通して精製, C_6H_6 より再結晶. 無色砂状晶. 収量 55 mg. mp 203—204°. Anal. Calcd. $C_{36}H_{44}O_{10}$: C, 67.91; H, 6.97. Found: C, 67.67; H, 6.94. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3450, 3050, 1720, 1700, 1600, 1580, 1450, 710. CD (in MeOH, $c = 0.0255$): $[\theta]_{300} 0$, $[\theta]_{236} - 64900$, $[\theta]_{222} 0$, $[\theta]_{215} + 8480$, $[\theta]_{207} 0$.

7-Mesyllyoniol-A (X) II 1.0 g を C_5H_5N 10 ml に溶解し, 氷冷下 mesyl chloride 1 ml を加え 0° に 3 hr 放置. 氷水中に注ぎ EtOAc で抽出, dil- H_2SO_4 , 5% Na_2CO_3 , 水の順で洗浄, 乾燥後溶媒を留去. 成績物を EtOAc より再結晶. 無色柱状晶. mp 153—155°. 収量 420 mg. Anal. Calcd. $C_{23}H_{36}O_9S$: C, 56.54; H, 7.43. Found: C, 56.34; H, 7.68. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3510, 3430, 1730, 1370, 1350, 1245, 1170.

Lyoniol-D (I) と Mesyl Chloride の反応: Lyoniol-A (II) および 7-Mesyllyoniol-A (X) の生成 I 150 mg を C_5H_5N 3 ml に溶解し, 氷冷下 0.1 ml の mesyl chloride を滴加し, 0° に 2 hr 放置後氷水中に注ぎ EtOAc で抽出, 水洗, 乾燥, 溶媒を留去. 成績物を SiO_2 -TLC [展開溶媒 EtOAc- C_6H_6 (9: 1)] で展開し Rf 値の大きい部分より 7-mesyllyoniol-A (X) 25 mg を, Rf 値の小さい部分より lyoniol-A (II) 20 mg を得た. II: mp 206—228°. 標品との混融, IR により一致. X: mp 157—158°. 前項において別途合成した標品と混融, IR において一致した.

Grayanotoxin-I (XI) のベンゾイル化: 3-Benzoylgrayanotoxin-I (XIII), 3,6-Dibenzoylgrayanotoxin-I (XIV) および 6-Benzoylgrayanotoxin-I (XV) の生成 Grayanotoxin-I (XI) 1.0 g を C_5H_5N 5 ml に溶解し, 氷冷下 C_6H_5COCl 0.3 ml を滴加し, 0° に一夜放置. 氷水中に注ぎ 3 hr 放置後 EtOAc で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去. 成績物を Al_2O_3 カラムにかけ $CHCl_3 \cdot C_6H_6$ (1: 1) 混液で溶出する部分から XIV を, 次に $CHCl_3$ だけで溶出する部分から XIII, 続いて XV を得た. XIII: hexane-acetone 混液より再結晶. 無色針状晶. 収量 250 mg. mp 209—213° (文献値⁷⁾ 215—218°. Anal. Calcd. $C_{29}H_{40}O_8$ (XIII): C, 67.42; H, 7.80. Found: C, 67.20; H, 7.80. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3550, 3050, 1740, 1725, 1710, 1600, 1580, 1450, 710. XIV: hexane-acetone 混液より再結晶. 無色針状晶. 収量 120 mg. mp 156—158° (文献値⁹⁾ 226—228°. Anal. Calcd. $C_{36}H_{44}O_9 \cdot 1/2H_2O$ (XIV): C, 68.66; H, 7.20. Found: C, 68.88; H, 7.45. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 1745, 1710, 1600, 1580, 1450, 1275, 1230, 710. XV: 種々の溶媒より結晶化を試みたが成功せず, 収量 235 mg. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 1745, 1710, 1600, 1580, 1450, 1280, 1230, 710.

3-Acetyl-6-benzoylgrayanotoxin-I (XVI) 粗製の XV 800 mg を C_5H_5N 6 ml に溶解し, 3 ml の Ac_2O を加え 50° に一夜放置後, 氷水中に注ぎ EtOAc 抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去, 成績物を Al_2O_3 カラムにかけ $CHCl_3 \cdot C_6H_6$ (1: 1) 混液で流して精製し XVI 510 mg を得. 種々の溶媒から結晶化を試みたが成功せず. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 1740, 1710, 1600, 1580, 1450, 1275, 1230, 710.

3-Acetyl-6-benzoyl-14-deacetylgrayanotoxin-I (3-Acetyl-6-benzoylgrayanotoxin-III) (XVII) 粗製の XVI 160 mg を 10 ml の MeOH に溶解し, 5% K_2CO_3 液 2.5 ml を加え室温に 30 min 放置. 5% HCl で中和し, 水を加え, 減圧濃縮. 濃縮液を EtOAc で抽出. 乾燥後溶媒を留去. 成績物を Al_2O_3 カラムにかけ $CHCl_3$ で流

して精製し 115 mg を得る。C₆H₆ より再結晶。無色針状晶。mp 243—245°. *Anal.* Calcd. C₂₉H₄₀O₈: C, 67.42; H, 7.80. Found: C, 67.45; H, 7.51. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 1740, 1710, 1600, 1580, 1450, 1270, 1230, 715.

3-Acetyl-6-benzoyl-14-ketograyanotoxin-III (XVIII) XVII 200 mg を C₅H₅N 2 ml に溶解し, CrO₃ 400 mg, C₅H₅N 4 ml の complex に加え, 24 hr 室温で攪拌後, 濾過し, 残渣を C₅H₅N, つづいて EtOAc で洗い, 濾液, 洗液を合せて, 水洗, 乾燥後溶媒を留去。成績物を Al₂O₃ カラム, EtOAc·C₆H₆ (1:1) 混液で精製し XVIII 150 mg を得る。Hexane-acetone 混液から再結晶。無色微細針状晶。mp 203—205°. *Anal.* Calcd. C₂₉H₃₈O₈: C, 67.68; H, 7.44. Found: C, 67.38; H, 7.41. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 1730, 1725, 1705, 1600, 1580, 1450, 1255, 710.

14-Deacetoxygrayanotoxin-I (XIX) XVIII 150 mg を ethyleneglycol 6 ml に溶解し, 100% NH₂·NH₂·H₂O 2 ml, NH₂·NH₂·2HCl 200 mg を加え 4 hr 130° に加熱する。KOH 400 mg を加えさらに加熱して水, 過剰の NH₂·NH₂ を留去し, 210° でさらに 3 hr 加熱反応させる。冷後多量の水中に注ぎ, EtOAc で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去, 成績物を SiO₂-TLC [展開溶媒 EtOAc·MeOH (20:1)] で分離精製, 10 mg. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420. 結晶化成功せず。

3,6-Diketo-14-deacetoxygrayanotoxin-I (XX) 粗製の XIX 10 mg を 2 ml の C₅H₅N に溶解し, CrO₃ 100 mg, C₅H₅N 1 ml の complex に加え室温で 24 hr 攪拌反応させた後濾過し, 残渣を C₅H₅N, つづいて EtOAc で洗い, 濾液と洗液を合せて水洗, 乾燥して溶媒を留去。成績物を EtOAc より再結晶。収量 5 mg. 無色針状晶。mp 254—259° (decomp.). *Anal.* Calcd. C₂₀H₃₀O₅: C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.15; H, 8.33. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3480, 1735, 1705. Mass Spectrum *m/e*: 350 (M⁺, 1%).

3,6-Diketo-7,16-diacetyldihydrolyoniol-B (XXI) 文献³⁾に従って II より誘導した 7,16-diacetyldihydrolyoniol-B 200 mg を C₅H₅N 4 ml 中, CrO₃ 400 mg, C₅H₅N 4 ml の complex を用い室温で酸化, 常法に従い処理。SiO₂-TLC [展開溶媒 CHCl₃·EtOAc (1:2)] で分離精製後, C₆H₆ より再結晶。無色微細針状晶。mp 183—185°. 収量 55 mg. *Anal.* Calcd. C₂₄H₃₄O₈: C, 63.98; H, 7.61. Found: C, 63.68; H, 7.80. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3480, 1740, 1730, 1710, 1265.

3,6-Diketo-7-dehydroxydihydrolyoniol-B (XXII) [=3,6-Diketo-14-deacetoxygrayanotoxin-I (XX)] liq. NH₃ 約 100 ml 中に金属 Ca 200 mg を溶解した溶液に -67° で攪拌しながら XXI 78 mg を tetrahydrofuran (THF) 5 ml に溶解して滴加。15 min 後 MeOH 2 ml を滴加し, さらに NH₄Cl 2 g を加え, しばらく攪拌した後, 一夜ドラフト中に放置して NH₃ を揮散せしめる。残渣を水に溶解し EtOAc 抽出, 乾燥後, 溶媒を留去。成績物を 5% KOH-MeOH 液 10 ml に溶解し, 30 min 加熱還流する。5% HCl で中和し, 水を加え, 減圧濃縮する。濃縮液を EtOAc で抽出し, 乾燥後溶媒を留去。残渣を C₅H₅N 2 ml に溶解し, CrO₃ 100 mg, C₅H₅N 1 ml の complex に加え一夜室温に放置。濾過し, 残渣を C₅H₅N, EtOAc で洗浄, 濾液, 洗液を合せ, 水洗, 乾燥して溶媒を留去, 成績物を SiO₂-TLC [展開溶媒 EtOAc] で精製。EtOAc より再結晶。無色針状晶。mp 252—256° (decomp.). 収量 3 mg. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3480, 1735, 1705. Mass Spectrum *m/e*: 350 (M⁺, 1%). 本品は混融, IR および MS パターンにおいて grayanotoxin-I から誘導した XX に完全に一致した。

5,6-O-Isopropylidenegrayanotoxin-I (XXIII) XI 1 g 少量の MeOH に懸濁し, これに無水 (CH₃)₂CO 80 ml を加え溶解する。この溶液に *p*-TsOH 1 g を加え氷冷下 6.5 hr 放置後, 反応液を K₂CO₃ 液に注ぎ中和, 減圧濃縮して MeOH, (CH₃)₂CO を除き残液を EtOAc 抽出, 抽出液を水洗後減圧下溶媒を留去し, 成績物を EtOAc より再結晶。mp 175—176°. 無色板状晶。収量 860 mg. *Anal.* Calcd. C₂₅H₄₀O₇·H₂O: C, 63.80; H, 9.00. Found: C, 63.88; H, 9.07. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3380—3480, 1718, 1255.

3-Keto-5,6-O-isopropylidenegrayanotoxin-I (XXIV) XXIII 500 mg と C₅H₅N 中 CrO₃ 1 g を用い室温, 3.5 hr 酸化。常法により処理。(C₂H₅)₂O 抽出, 成績物を EtOAc-hexane 混液より再結晶。mp 192—194°. 無色針状晶。収量 330 mg. *Anal.* Calcd. C₂₅H₃₈O₇: C, 66.64; H, 8.50. Found: C, 66.41, H, 8.63. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3435, 1746, 1721, 1240.

3-Dehydroxy-5,6-O-isopropylidenegrayanotoxin-III (XXV) XXIV 170 mg を ethyleneglycol 8 ml に溶解し, NH₂·NH₂·H₂O 5 ml, NH₂·NH₂·2HCl 250 mg を加えて 130° で 3 hr 加熱還流後, KOH 2.5 g を加え徐々に 180° に温度を上げ過剰の NH₂·NH₂ を留去後, 3 hr 加熱し, さらに KOH 2 g を加え 10 hr 加熱還流する。冷却後多量の水を加え, EtOAc 抽出し, 水洗後減圧下で溶媒を留去。成績物を SiO₂ カラムにかけ EtOAc で溶出させて精製後 (CH₃)₂CO より再結晶。mp 233.5—234.5°. 無色針状晶。収量 20 mg. *Anal.* Calcd. C₂₃H₃₈O₅: C, 70.01; H, 9.71. Found: C, 69.83; H, 9.85. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3405.

3-Acetyl-5,6-O-isopropylidenegrayanotoxin-I (XXVI) XXIII 500 mg を 4 ml の C₅H₅N 中 2 ml の Ac₂O を用いてアセチル化し常法により処理。成績物を hexane-acetone 混液から再結晶。無色針状晶。mp 220—221°. *Anal.* Calcd. C₂₇H₄₂O₈: C, 65.56; H, 8.56. Found: C, 65.26; H, 8.64. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3530, 1745, 1730.

5,6-O-Isopropylidene-14-dehydroxygrayanotoxin-III (XXVII) XXVI 300 mg を 1% KOH-MeOH 30 ml に溶解し, 室温に 45 min 放置。反応液を 5% HCl で中和し, EtOAc で 3 回抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去。成績物を Al₂O₃ カラムにかけ EtOAc·MeOH (99:1) 混液で分離し, 3-acetyl-5,6-O-isopropylidenegrayanotoxin-III の粗結晶 160 mg を得る。この結晶を 3 ml の C₅H₅N に溶解し, CrO₃ 200 mg, C₅H₅N 2 ml の complex で酸化, 常法により処理, 成績物を Al₂O₃ カラム [展開溶媒 EtOAc] で分離し 3-acetyl-5,6-O-isopr-

opylidene-14-ketograyanotoxin-III の粗結晶 145 mg を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1735, 1730, 1255. この粗結晶 115 mg を直ちに ethyleneglycol 10 ml に溶解し, $\text{NH}_2\cdot\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 3 ml, $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot 2\text{HCl}$ 100 mg を加え 2 hr 130° は加熱, KOH 1 g を加え NH_2NH_2 の過剰を留去し, 210° に温度を上げて 8 hr 加熱還流. 常法により処理 SiO_2 -TLC [後展開溶媒 EtOAc] で精製 XXVII 68 mg を得る. Hexane-acetone 混液より再結晶. 無色針状晶. mp $165-168^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5$: C, 70.01; H, 9.71. Found: C, 69.91; H, 9.76. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420, 1380.

5,6-O-Isopropylidenegrayanotoxin-III (XXVIII) XXVIII 500 mg を 5% KOH-MeOH に溶解し, 室温で 1 hr 放置後, dil-HCl 中和し, 水を加えて EtOAc 抽出. 水洗, 乾燥後溶媒を減圧下留去, 成績物を EtOAc より再結晶. mp $218-220^\circ$. 無色針状晶. 収量 290 mg. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_6\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 64.46; H, 9.41. Found: C, 64.61; H, 9.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3380.

3,14-Diketo-5,6-I-isopropylidenegrayanotoxin-III (XXIX) XXVIII 65 mg を $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 1 ml 中, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 1 ml, CrO_3 100 mg の complex で 18 hr, 室温酸化. 常法により処理. 成績物を acetone-hexane 混液から再結晶. 無色微細結晶. 収量 32 mg. mp $190-193^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C, 67.93; H, 8.43. Found: C, 67.73; H, 8.63. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3560, 1750. Mass Spectrum m/e : 406 (M^+).

3,14-Bisdehydroxy-5,6-O-isopropylidenegrayanotoxin-III (XXX) XXIX 350 mg を ethyleneglycol 14 ml に溶解し, $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 7 ml, $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot 2\text{HCl}$ 200 mg を加え, 130° で 4.5 hr 加熱還流後, KOH 3 g を加え徐々に温度を上げて過剰の NH_2NH_2 を留去. さらに 210° で 6 hr 加熱還流後さらに KOH 2 g を加え 22 hr 加熱還流する. 冷後多量の水を加えて C_6H_6 抽出さらに EtOAc 抽出し, 抽出液を合して水洗, 乾燥後溶媒を減圧下に留去. 成績物を SiO_2 カラム, $\text{C}_6\text{H}_6\cdot\text{EtOAc}$ (1:1) 混液で精製. 少量の $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ に溶解し hexane を加えて白色沈殿 80mg を得. 白色無晶型粉末. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 71.83; H, 10.14. Found: C, 72.06; H, 10.45. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3595.

6-Acetylgrayanotoxin-III (XXXI) Grayatoxin-III 1 g を $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 60 ml 中 Ac_2O 0.5 ml と室温 64 hr 反応させた後, 氷水中に注ぎ減圧濃縮して粗結晶 700 mg を得る. 含水 MeOH より再結晶. mp $295-299^\circ$. 無色柱状晶. 収量 300 mg. Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_7$: C, 64.05; H, 8.80. Found: C, 63.80; H, 8.97. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3340, 1730, 1265.

3,14-Diketo-6-acetylgrayanotoxin-III (XXXII) XXXI 500 mg を $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 10 ml 中, CrO_3 1 g, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 10 ml の complex と一夜攪拌. 常法によって処理. Al_2O_3 カラム, EtOAc-MeOH (99:1) 混液で精製, MeOH- C_6H_6 混液から再結晶. 無色針状晶. mp $232-234.5^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_7$: C, 64.68; H, 7.90. Found: C, 64.82; H, 7.73. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3470, 3360, 3020, 1740, 1690, 1280. このものはアルカリで加水分解すると IR で, 1735, 1730 cm^{-1} にそれぞれ五員環ケトンの吸収を示す.

6-Ketograyanotoxin-III (XXXIII) XIII 140 mg を 2 ml の $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ に溶解し, CrO_3 200 mg, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 2 ml の complex で酸化, 常法によって処理. 成績物 3-benzoyl-6-ketograyanotoxin-I に直ちに 5% KOH-MeOH 10 ml を加え室温 3 hr 放置. 反応液を 5% HCl で中和, 常法により処理. 成績物を EtOAc から再結晶. 無色針状晶. mp $294-296^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C, 65.19; H, 8.75. Found: C, 65.02; H, 8.66. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 1680.

6-Dehydroxy-7-ketolyoniol-A (XXXIV) liq. NH_3 約 200 ml 中に金属 Ca 1 g を溶解した溶液に -63° で攪拌下 7-ketolyoniol-A⁹⁾ 600 mg を 20 ml の THF に溶解して滴下. 30 min 後 MeOH 5 ml を加え, さらに NH_4Cl 5 g を加え 10 min 攪拌を続けた後, 一夜ドラフト中に放置して NH_3 を揮散させ, 残渣に水を加えて EtOAc で抽出, 乾燥後溶媒を留去. EtOAc より再結晶. 無色針状晶. mp $261-264^\circ$. 収量 210 mg. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.24; H, 8.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450, 1705.

3,7-Diketo-6-dehydroxydihydrolyoniol-B (XXXV) XXXIV 140 mg を 20 ml の無水 THF に溶解し, 氷冷下 LiAlH_4 100 mg を加え, 次に 30 min 加熱還流する. 冷後反応液に EtOAc を加え, さらに少量の水を加えた後沈殿を濾別し, 濾液を減圧濃縮, 成績物 65 mg を得る. このものを直ちに 2 ml の $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ に溶解し, CrO_3 100 mg, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ 1 ml の complex により酸化. 常法により処理. 成績物を SiO_2 -TLC で精製, EtOAc より再結晶. 無色柱状晶. mp $208-227^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.15; H, 8.70. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 1725, 1695.

謝辞 本研究において実験の一部は高部誠一薬学士に協力して頂いた. 元素分析は本学総合機器分析施設の方々にお願いした. マススペクトル測定は千葉大学薬学部 石井 永博士の, NMR 測定の一部は東京理科大学薬学部 梅澤文輔博士, 静岡大学農学部 伊奈和夫博士, エーザイ研究所 田中・悟修士の, ORD 測定は本学医学部 村地 孝博士の, CD 測定は日本分光工業株式会社の御厚意によった. また研究費の一部は福田英臣博士主班の文部省科学研究費により支弁した. 以上に対して厚く感謝いたします.