

日本化学会誌 90巻 6号

1969年6月

— 總 與 論 文 —

マタタビ, オニク, およびミツガシワの生物活性な C_9^- , C_{10}^- , および C_{11}^- -テルペンの化学的研究

(昭和43年11月8日受理)

目 武雄^{*1}・村井不二男^{*2}・磯江幸彦^{*1}・玄 駆培^{*1}・林 雄二^{*1}

表題のネコ科動物の嗜好植物から著者らは 2 種の塩基(アクチニジンとボシュニアキン)を, C_9 -ラクトンとしてボシュニアラクトン, オニクラクトンおよびミツガシワラクトンを, C_{10} -ラクトンとしてイリドミルメシン, イソイリドミルメシン, ジヒドロネペタラクトン, イソジヒドロネペタラクトン, ネオネペタラクトン, *cis,cis*-イリドミルメシン, *cis,cis*-イソイリドミルメシン, *cis,cis*-ジヒドロネペタラクトンと *cis,cis*-イソジヒドロネペタラクトンを, C_{11} -ラクトンとしてアクチニジオリドとジヒドロアクチニジオリドを単離した。これらの塩基, ラクトン類はいずれもネコ科動物に対して顕著な興奮作用を持っている。

一方、クサカゲロウの一種、ヨツボシクサカゲロウの雄もまたマタタビに強く誘引されることが知られており、著者らは虫果および葉から7種のイリドイド-アルコール類を単離した。これらのアルコールは、ネオマタタビオールでは $10^{-6}\mu\text{g}$ で、マタタビオールおよびデヒドロイリドジオールは $10^{-3}\mu\text{g}$ で、またイリドジオール、5-ヒドロキシマタタビエーテル、7-ヒドロキシヒドロマタタビエーテル、アロマタタビオールは $1\mu\text{g}$ でそれぞれクサカゲロウを誘引する。著者らは上に述べた活性物質のすべての構造を化学的およびスペクトル的方法により決定し、かつ、それらを立体特異的に、あるいは合成的経路で合成に成功した。また C_{11} -ラクトン合成の途上ジエンからアレン-アルコールが光増感酸化でえられることを見いだした。

C₉-モノテルペンの立体化学は、ボシュニアリン酸のすべての異性体を確実に合成することにより確立された。

1 緒 言

ネ科動物に対するマタタビ *Actinidia polygama* Miq. の特異な生物活性成分が、アクチニジンとマタタビラクトンであることは、すでに報告¹⁾したとおりである。アクチニジン[1]は五員環モノテルペソニ酸基の天然の最初の例^{*3}であって、McElvainら²⁾

*1 Takeo SAKAN, Sachihiko ISOE, Suong Be HYEON, Yuji HAYASHI 大阪市立大学理学部化学教室, 大阪市住吉区
杉本町

*2 Fujio MURAI 現在 株式会社資生堂研究所、横浜市港北区新羽町

1) 目 武雄, 藤野 明, 村井不二男, 日化, 81, 1320(1960); 村井不二男, 日化, 81, 1324(1960); 藤野 明, 日化, 81, 1327(1960); 目 武雄, 藤野 明, 村井不二男, 日化, 81, 1444(1960); 目 武雄, 藤野 明, 鈴井明男, 仏願保男, 日化, 81, 1445(1960); 目 武雄, 藤野 明, 村井不二男, 仏願保男, 寺島 豊, 日化, 81, 1447(1960).

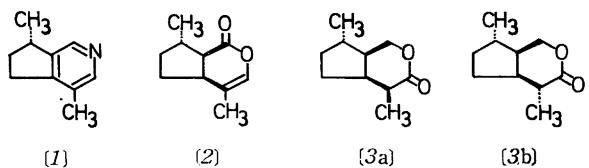
*3 モノテルペン塩基としては、カクシン(chaksine)が *Cassia absus* L. から単離されたのが最初である。

K. Wiesner, Z. Valenta, B. S. Hurleert, F. Brickelhaupt, L. R. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1522 (1958).

2) S. M. McElvain, R. D. Bright, P. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1558(1941); S. M. McElvain, P. M. Walters, R. D. Bright, *ibid.*, **64**, 1828(1942); S. M. McElvain, E. J. Eisenbraun, *ibid.*, **77**, 1599(1955); J. Meinwald, *ibid.*, **76**, 4571(1954); R. B. Bates, E. J. Eisenbraun, S. M. McElvain, *ibid.*, **80**, 3420(1958).

が欧米産のネコの嗜好植物であるイヌハッカ *Nepeta cataria* L. の精油から分離したネペタラクトン[2]と同一骨格を持っている。

マタタビラクトンは、Pavan³⁾ がアルゼンチンアリ *Iridomyrmex humilis* Mayr. の働きアリの肛門腺の分泌物から取りだしたイリドミルメシン^[3a] とイソイリドミルメシン^[3b]⁴⁾⁵⁾ の混合物で、動植物に共通して存在し、アチニジンなどと同じ炭素骨格をもち、特有の生理作用を示すことで、注目を引いてきた。すなわち〔1〕～〔3〕の化合物は、いずれもネコ科動物^{**}の強烈な嗜好を呼ぶばかりでなく、独特的の“マタタビ反応”¹⁾を惹起させる不思議



3) M. Pavan, *Ricerca Sci.*, 19, 1011 (1949); 20, 1853 (1950); *Chimica e Industria (Milan.)*, 37, 625, 714 (1955).

4) R. Fusco, R. Trave, A. Vercellone, *Chimica e Industria (Milan.)*, 37, 251, 958 (1955).

5) G. W. K. Cavill, D. L. Ford, H. D. Locksley, *Australian J. Chem.*, 9, 128 (1956); G. W. K. Cavill, H. D. Locksley, *ibid.*, 10, 352 (1957).

*4 天王寺動物園でのテストでは、アクリニジンはトラ、ライオン、ヒョウ、ピューマ、ジャコウネコなどのネコ科動物はもちろん、イヌ、タヌキ、ハイエナ、イタチなどにも、軽重はあるが、マタタビ反応を起こす。

な作用物質である。羽野⁵らの薬理学的研究によると、アクチニシンなどは雌雄のラッテに発情作用もあるという。

イリドミルメシン類[3]は、アリの防禦物質として外敵に接触毒として作用し、抗菌性もあり、植物にも特殊な生理作用⁶をおよぼすことが知られている。この新しい炭素骨格をもつ五員環モノテルペーン(cyclopentanoid monoterpenes)が、最近、自然界から多数発見され、興味深い生理作用を持つものが多い。これらを総称して、イリドイド(iridoid)と呼ぶこともある。著者らの研究室で、その後引きつづいて研究してきたマタタビ、オニク、ミツガシワなどの生物活性成分も、ほとんどこの種の化合物であったので総括して報告する。

2 マタタビの生物活性成分

2.1 ネコ科動物誘引嗜好成分

2.1.1 マタタビラクトン類

(1) マタタビラクトンの再検討: さきに、著者らがマタタビの葉や実から分離したネコに対する活性な成分の一つ、マタタビラクトン⁶は明らかに混合物で、このうちでイソイリドミルメシン[3b]が純品として同定できたにすぎなかつた。したがって、マタタビラクトンの正確な成分を知ることがつぎの研究目標であった。マタタビラクトンは比旋光度から判断すると、イリドミルメシン[3a]とイソイリドミルメシン[3b]⁷の混合物と考えられ⁸、赤外吸収の $\nu_{C=O}$ よりは、[3a, b]とは違って、むしろジヒドロネペタラクトン[4]⁹がこのラクトン混合物の主体のように考えられた⁸。この点を明確にするため、マタタビの葉および実から常法どおりにしてえられた中性成分をアルカリで加水分解し、ついで室温下に酸性にしてえられるラクトン部をくり返しシリカゲルクロマトグラフィーで成分の分離を行なった結果、イリドミルメシン[3a]、イソイリドミルメシン[3b]のほかに、新しく3種のラクトン、ジヒドロネペタラクトン[4a]、イソジヒドロネペタラクトン[4b]およびネオネペタラクトン[5]を単離することができた。これらの化合物にネコは強い嗜好を示し、はげしいマタタビ反応が観察された。

(2) イリドミルメシン[3a]、イソイリドミルメシン[3b]¹⁰: 粗マタタビラクトンのガスクロマトグラフィーでは、図1のように4個のピークが認められた。このうちAピークが[3a, b]であることが赤外吸収で明らかとなった⁹。その面積から考えて[3]

6) 羽野 寿、蛋白質・核酸・酵素、12, 10(1967); およびその引用文献。

*5 コルヒチン、あるいは γ -BHC と併用すると、マメ科に特有な根瘤の形成を阻止し、ネギ試験で細胞有系分裂を停止させる。

*6 bp₂ 106~109°C, d_4^{25} 1.0474, n_D^{25} 1.4771, $[\alpha]_D^{28} +31.9$ ($c=1.82$, CHCl₃), $\nu_{C=O}$ 1736 cm⁻¹.

*7 イリドミルメシン $[\alpha]_D^{20} +210^\circ$, $\nu_{C=O}$ 1757 cm⁻¹; イソイリドミルメシン $[\alpha]_D^{20} -62^\circ$, $\nu_{C=O}$ 1761 cm⁻¹.

7) T. Sakan, A. Fujino, F. Murai, A. Suzui, Y. Butsugan, Bull. Chem. Soc. Japan, 32, 1154(1959).

*8 S. M. McElvain 教授の私信によると、ネペタラクトン[2]の接触還元でえられるジヒドロネペタラクトンの $\nu_{C=O}$ は 1735 cm⁻¹ である。

8) T. Sakan, A. Fujino, F. Murai, Y. Butsugan, A. Suzui, Bull. Chem. Soc. Japan, 32, 315(1959).

*9 この部分を分取し、アルカリ性で過マンガン酸カリウム酸化すると、2種のネペタリン酸 mp 84~85°C, $[\alpha]_D^{20} +32^\circ$, mp 117~118°C, $[\alpha]_D^{20} +15.6^\circ$ がえられ、[3a]と[3b]の混合物であることが実証できた。

がマタタビラクトンの副成分であることになる。

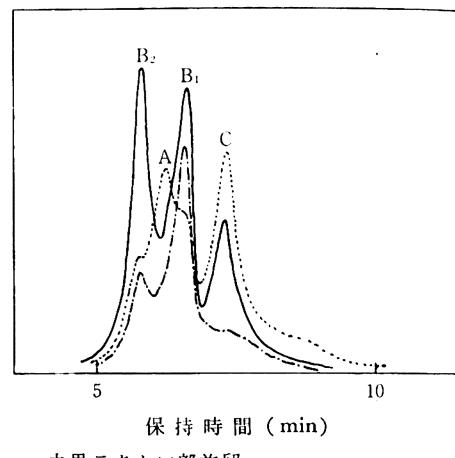
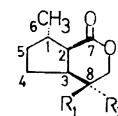
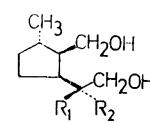


図1 ラクトン部のガスクロトグラム

(3) ジヒドロネペタラクトン[4a]、イソジヒドロネペタラクトン[4b]¹⁰: ガスクロマトグラム(図1)で B₁ と B₂ のピークに相当し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィー分取で 2 個のラクトン、[4a]、 $[\alpha]_D^{25} +72^\circ$, [4b], $[\alpha]_D^{25} +2.73^\circ$ を単離した。いずれも C₁₀H₁₆O₂(M⁺ 168), $\nu_{C=O}$ 1725 cm⁻¹ を示し、六員環ラクトンと考えられる。おのおのを水素化アルミニウムリチウムで還元すると、[4a]からは δ -イリドジオール[6a]¹¹が、[4b]からは α -イリドジオール[6b]¹²がえられることから、これらはジヒドロネペタラクトン[4a, b]であることになる。



[4a]: R₁=CH₃, R₂=H
[4b]: R₁=H, R₂=CH₃



[6a]: R₁=CH₃, R₂=H
[6b]: R₁=H, R₂=CH₃

NMR(表1)、および質量スペクトル¹¹の結果も、つぎのようになこれらの構造でよく説明できる。

9) T. Sakan, S. Isoe, S. B. Hyeon, R. Katsumura, T. Maeda, J. Wolinsky, D. Dickerson, M. Slabaugh, D. Nelson, Tetrahedron Letters, 1965, 4097.

*10 δ -イリドジオール、ビス-*p*-ニトロベンゾアート, mp 138~139°C, α -イリドジオール, mp 79~80°C: T. Sakan, S. Isoe, S. B. Hyeon, T. Ono, T. Takagi, Bull. Chem. Soc. Japan, 37, 1888(1964); E. J. Eisenbraun, T. George, B. Riniker, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 82, 3684(1960); E. J. Eisenbraun, A. Bright, H. H. Appel, Chem. Ind., 1962, 1232.

*11 分子イオン M⁺, m/e 168 のほか, 153, 139, 113, 95, 81(基本イオン)および 67 を示す。

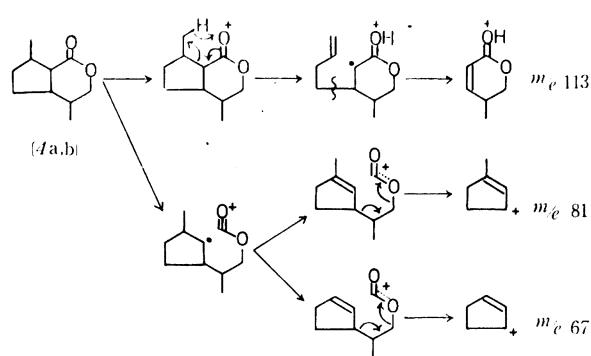


表 1 マタタビラクトン類の NMR スペクトル

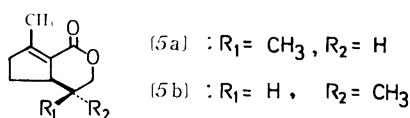
名 称 式	NMR (ppm)		
	C-1メチル	C-8メチル	-CH ₂ -O-
ジヒドロネベタ [4a]	1.15	0.88	4.00
ラクトン	3H, d ^{a)} , 6 ^{b)}	3H, d, 6	2H, d
イソジヒドロネ [4b]	1.10	0.98	4.00
ベタラクトン	3H, d, 6	3H, d, 6	2H, m ^{a)} (ABX)
			J_{AX} 3.8
			J_{BX} 9.7
			J_{AB} 11.3
ネオネベタラク [5b]	2.20	0.95	4.20
トン	3H, bs ^{a)}	3H, d, 6	2H, m

注 a) s: 一重線, d: 二重線, m: 多重線, bs: 幅広い一重線.

b) スピン結合定数, 単位 cps.

ネベタラクトン [2]を接触還元($PtO_2-H_2-AcOEt$)すると, [4a]と[4b]が約 20:1 の割合で生成する。水素の付加が, 立体障害の最小の方向, すなわち α 側から起こりやすいとすると, 多量にえられる方が [4a]の構造をとるべきであるが, これも上にえられた事実と一致する。

(4) ネオネベタラク [5b]⁹⁾: ネオネベタラク [5], $C_{10}H_{14}O_2$, M^+ 166, $\nu_{C=O}$ 1710, $\nu_{C=C}$ 1645 cm^{-1} , λ_{max} 241 $m\mu$ は, 明らかにシスオイド形の α , β -不飽和ラクトンであると推定され, また還元(PtO_2 , H_2-Et_2O)で [4b]の生成する事実から [5b]の構造が与えられた。この構造はその NMR スペクトルでも支持される(表 1)。後述するように, 合成によってさらに確定された。



2.1.2 生物活性ラクトン類の合成: 上述したように, 五員環モノテルペンラクトン類は, 興味深い生理作用を持つ化合物であるので, これらが動植物から発見, 構造が決定されてくると, 全合成の研究が方々で計画され, 1959 年には Robinson ら¹⁰⁾, および Korte ら¹¹⁾によりそれぞれ独立に合成された。著者ら¹²⁾も,

10) K. J. Clark, G. I. Fray, R. H. Jager, R. Robinson, *Tetrahedron*, 6, 217(1959).

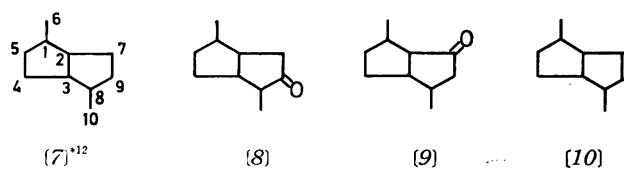
11) F. Korte, J. Falbe, A. Zschocke, *ibid.*, 6, 201(1959).

12) 目 武雄, 藤野 明, 村井不二男, 鈴井明男, 仏願保男, 第 3 回天然有機化合物討論会, 講演要旨集(1959) p. 226;

目 武雄, 化学と工業, 14, 1010(1961); 目 武雄, 化学の領域増刊, 74, 95(1966); 磯江幸彦, 化学, 20, 145(1965).

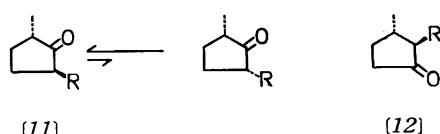
ほとんど同時に別法により合成した。その後も, Wolinsky ら¹³⁾や, Cavill ら¹⁴⁾などの合成法も相ついで発表された。ここでは著者らの立体特異的全合成について述べる。

(1) 合成計画とその鍵物質の合成¹²⁾: マタタビから最初に単離したのが, イソイリドミルメシン [3b] であったので, まずこの化合物の合成に着手した。つきの諸点にとくに注目して合成計画を立てた。(i) [3b]には 4 個の不整炭素があるので, できるだけ立体特異的に合成すること。(ii) [3b]と立体構造もよく似ているイリドミルメシン [3a] や, ネペタラクトン [2] なども, [3b]の合成中間体を利用して合成できることである。[2] や [3] の立体構造で共通な点は, シクロペンタン環に対して, C-1 のメチル基が C-7 や C-8 の炭素と, おたがいにトランスであり, したがって C-7 と C-8 の炭素相互はシス配置をとっていることである。いま, 仮りに [7] のようなビシクロ [3.3.0] オクタンを考



えてみると, 2 個の環はその熱力学的な安定性のため, シス結合を取りやすいであろう。また, これを所要のラクトンに導くには, 7-位と 9-位の炭素結合を選択的に酸化開裂することができればよい。そのためには, [8], [9], [10] などが適当であろう。また, C-1 メチル基が C-7 や C-8 とトランス配置になるように, [7] 型の化合物を合成するとすれば, [11] か, [12] のケト化合物を出発物質とするのが最適であろう。それはケトン基の存在するため, ケト-エノール中間体を経て, より安定なトランス体ができやすく, このトランス体, 自体が [7] の合成のための立体的要因を満足しているためである。

こう考えて, 著者らはより合成の簡単な出発物質として, 3-メチル-2-オキソ-シクロペンタンカルボン酸エチル ([11], $R=CO_2Et$)¹⁵⁾ をえらび, つきのように^{*13}, 2,6-ジメチル-ビシクロ



[3.3.0]-オクタン-3-オン [8], bp_2 72~75°C を合成することができた。

[8] でケトンの隣りのメチル基の立体配置は, 模型で考えると, 図示したような配置を取ったとき, 環に対して準赤道位を占

13) J. Wolinsky, T. Gibson, D. Chen, H. Wolff, *Tetrahedron*, 21, 1247(1965).

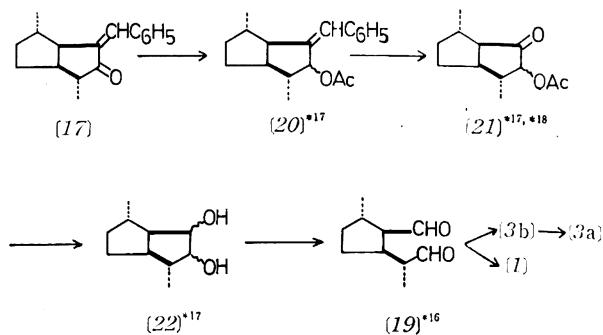
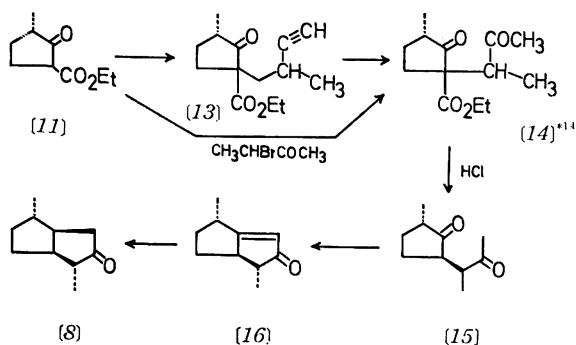
14) S. A. Achmad, G. W. K. Cavill, *Austral. J. Chem.*, 18, 1989(1965).

*12 便宜上, これらの化合物にイリドトイド系で使用しているものと対応した番号をつけてある。

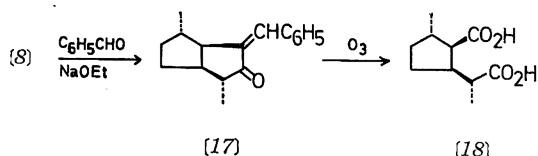
15) W. Dieckmann, *Ann.*, 317, 27(1903).

*13 ここでもっとも参考になったのは Stork らのセドレンの全合成である。

G. Stork, F. H. Clark, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1072(1955).



めることになるので、その異性体より安定であろうと考えられる。このような立体化学的考察の正しいことはつきのようにして立証した。すなわち[8]のベンシリデン誘導体[17]*15をつくり、オゾン酸化すると $\text{mp} 124.5\sim126^\circ\text{C}$ のジカルボン酸がえられた。これは、Robinson ら¹⁰の報告している *dl*-ネペタリン酸、 $\text{mp} 127^\circ\text{C}$ に類似し、イソイリドミルメシン[3b]からえられる α -ネペタリン酸[18]¹⁹、 $\text{mp} 85^\circ\text{C}$ と IR の比較で完全に一致した。



こうして立体特異的に合成できた[8]を鍵物質として、つぎに述べるようなラクトン類やアクチニジンなどを合成できた。

(2) *dl*-イリドジアール、*dl*-イリドミルメシン、*dl*-イソイリドミルメシンおよび*dl*-アクチニジンの合成¹⁸: [8]のベンシリデン誘導体[17]を出発物質とし、以下に図示したような方法で、まず *dl*-イリドジアール[19]*16を合成した。この化合物は、マタタビからはえられていないが、Cavill らが *Iridomyrmex* 属などのアリから防禦物質として単離¹⁰、構造決定¹⁷したものである。[19]から、イソイリドミルメシン[3b]にはすでに誘導されており¹⁶、[3b]はまたイリドミルメシン[3a]へと異性化できる¹⁸ので、これらのラクトン類が合成されたわけである。[19]はまたアンモニアと処理すると、アクチニジン[1]がえられる¹⁷ので、このモノテルペン塩基の別の合成法ができたことになる。

*14 [13] $\text{bp}_1 97\sim115^\circ\text{C}$; [14] $\text{bp}_1 110\sim123^\circ\text{C}$; [15] $\text{bp}_1 80\sim87^\circ\text{C}$; [16] $\text{bp}_1 66\sim70^\circ\text{C}$; 1700, 1665 cm^{-1} , 240 $\text{m}_{\mu} (\epsilon=21400)$; セミカルバゾン、 $\text{mp} 188\sim189^\circ\text{C}$; 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン、 $\text{mp} 213^\circ\text{C}$; [8] $\text{bp}_2 72\sim75^\circ\text{C}$, 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン $\text{mp} 87\sim88^\circ\text{C}$.

*15 [17]: $\text{bp}_{0.005} 110\sim120^\circ\text{C}$; $\lambda_{\text{max}} 303 \text{m}_{\mu}$, $\epsilon=13000$; $\nu_{\text{C=O}} 1705 \text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} 1618 \text{cm}^{-1}$; 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン、 $\text{mp} 181\sim182^\circ\text{C}$.

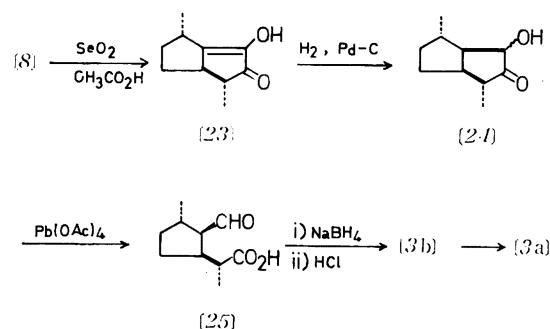
*16 ピス-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン、 $\text{mp} 211^\circ\text{C}$ (分解)。

16) G. W. K. Cavill, D. L. Ford, H. D. Locksley, *Chem. Ind.*, 1956, 465.

17) G. W. K. Cavill, D. L. Ford, *Austral. J. Chem.*, 13, 296 (1960).

18) S. M. McElvain, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.*, 22, 976 (1957).

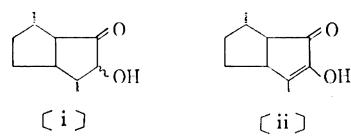
また[8]を二酸化セレンで酸化すると、エノロン[23]*19がえられる¹⁹。接触還元でヒドロキシケトン[24]*20とし、四酢酸鉛で酸化開裂すると、アルデヒドカルボン酸[25]*20を与える。このナトリウム塩を水素化ホウ素ナトリウムでオキシカルボン酸に還元し、塩酸でラクトン化すると *dl*-イソイリドミルメシン[3b]*21がえられた。



(3) *dl*-ネペタラクトンの合成¹⁹: Catnip 油の生物活性成分であるネペタラクトンには[2]の構造が提出されていたが^{22, 18}、まだ合成されていなかったので、その全合成を同じく[8]を原料として完成した¹⁹。すなわち、[8]から上述のようにしてえられ

*17 [20]: $\text{bp}_{0.015} 110\sim128^\circ\text{C}$, 1730, 1616, 1227, 760, 696 cm^{-1} , 257 m_{μ} ; [21]: $\text{bp}_2 145\sim155^\circ\text{C}$, 1730 cm^{-1} ; [22]: 3450~3330, 1375 cm^{-1} .

*18 [21]をアルカリで加水分解すると、ケトアルコール[i] (3450, 1730 cm^{-1} , フェーリングおよびトレング試薬を還元する)と、酸化をうけたジケトン[ii] ($\text{mp} 84.5\sim85.5^\circ\text{C}$, 3300, 1690, 1645 cm^{-1})になる。これは[23]の異性体と考えられる。



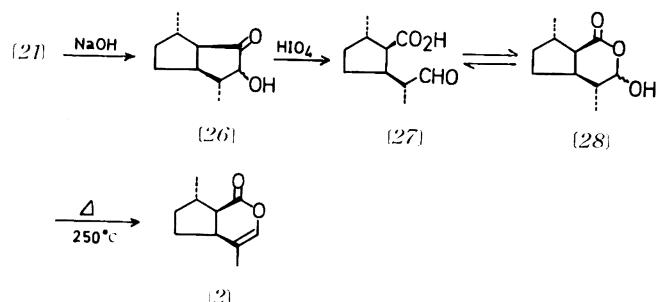
*19 [23]: $\text{mp} 130\sim134^\circ\text{C}$, 266 m_{μ} , 3330, 1690, 1645 cm^{-1} , 塩化鉄(III)反応、紫; これは脚注 *18 の[ii]と異性体で、[23]の構造は[3b]に導くことで明らかになった。

*20 [24]: フェーリング液、Tollens 試薬を還元する, 3450, 1730 cm^{-1} ; [25]: 1730, 1712, 1695 cm^{-1} .

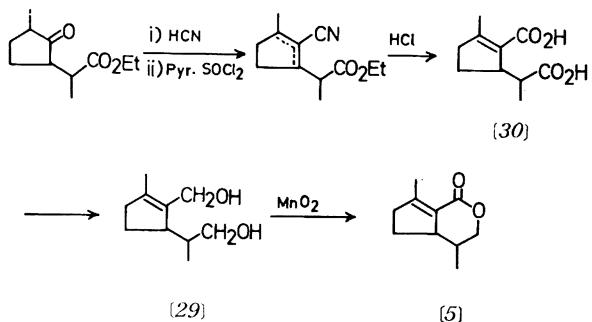
*21 $\text{bp}_1 120\sim130^\circ\text{C}$, IR スペクトルで[3b]とほとんど一致した。ただしこの方法では[23]の異性体(脚注 *18 の[ii])が混在し、したがって[25]でアルデヒドとカルボン酸の入れ変わった異性体が生じ、その結果、ジヒドロネペタラクトン[4]類が[3b]に混った生成物となる。

19) T. Sakan, A. Fujino, F. Murai, A. Suzui, Y. Butsugan, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 33, 1737 (1960); 鈴井明男, 博士論文(大阪市立大学), (1959) p. 37; 仏原保男, 博士論文(大阪市立大学), (1960) p. 45.

[21]を希アルカリで加水分解すると, α -ケトール-[26]^{*22}がえられた。これを過ヨウ素酸酸化し, アルデヒドカルボン酸[27]を分離した。赤外吸収からラクトール[28]^{*22}として存在すると思われる。[28]を 250°C 付近に加熱して脱水すると, ラクトン[2]²³, bp₃ 148~149°C がえられた。天然のネペタラクトン[2]と, IR スペクトルでほとんど完全に一致した^{*23}。したがってネペタラクトンも立体特異的に全合成でき, その構造も確定した。



(4) ネオネペタラクトンとジヒドロネペタラクトン類の合成²⁴: ネオネペタラクトン[5b]は, 著者らの研究室と, Purdue 大学の Wolinsky 教授のところで, ほとんど同時に合成したので共同で発表した²⁴。著者らの方法は, デヒドロイリドジオール[29], これはすでにアクチニジンの合成中間体として単離していた不飽和酸[30]^{*24}の水素化アルミニウムリチウム還元で容易にえられる, を活性二酸化マンガンで酸化して[5]をえるものである。



なお後述するようにマタタビ成分の一つ, マタタビエーテルの分解で[29]ができることがわかり²⁵, マタタビエーテルとネオネペタラクトン, イソジヒドロネペタラクトンとの立体構造上の相関関係が明らかになってくる。

Wolinsky ら²⁴の合成は, リモネンモノオキシドからえられる不飽和アルデヒド²⁶を出発物質とした, つきの式のようなものである。この場合は L-リモネンが原料であるから, えられたのは[5b]の対称体[5b']である。

*22 [26]: 3460, 1730 cm⁻¹; [28]: 3400, 1725 cm⁻¹; [2]: 1760, 1686 cm⁻¹.

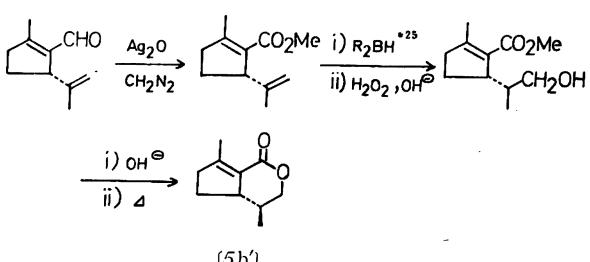
*23 ネペタラクトンの IR チャートを借与してくださった S. M. McElvain 教授に深謝する。

*24 鈴井明男, 博士論文(大阪市立大学), (1959) p. 28, [30]: mp 196~197°C.

20) S. Isoe, T. Ono, S. B. Hyeon, T. Sakan, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5319.

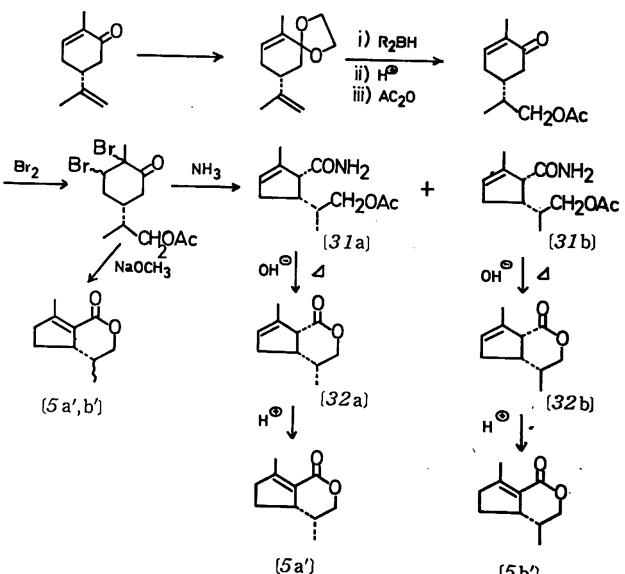
21) J. Wolinsky, H. Slabaugh, T. Gibson, *J. Org. Chem.*, 29, 3740(1964).

22) 村井不二男, 古市公彬, 岩田佑平, 目武雄, 第 11 回香料, テルペンおよび精油化学に関する討論会講演(1967); 古市公彬, 修士論文(大阪市立大学), (1968) p. 6.



著者ら²²は, 別に L-カルボンから出発して, ネオネペタラクトン[5b]およびその異性体[5a]を, つきのように合成することができた。L-カルボンのカルボニル基を保護したのち, ヒドロボレーションを行ない, つづいて残留する二重結合に臭素を付加して, 二臭化物をえる。これをアミルアルコール中, 氷と食塩で冷却下にアンモニアガスを通じると, Favorski 転位生成物と考えられる 2種の化合物[31a] mp 168~169°C と[31b] mp 111~112°C がえられた。ビニルメチル(1.80 ppm), ビニルプロトン(5.7 ppm, 1 H)の存在と, 酸アミド^{*26}, アセトキシ基^{*26}を持つことから[31a, b]がえられた。[31a, b]はアルカリで加水分解後, 150°C に加熱するとアロネペタラクトン[32a]^{*27}とイソアロネペタラクトン[32b]^{*27}がえられる。[32b]を酸で処理すると, ネオネペタラクトンの対称体[5b']がえられ, 天然品と IR, NMR で同定した。[32a]からは同様にしてネオネペタラクトンの異性体(対称式)の[5a']が生成した。[5b]の立体構造が確定しているので, 図のように転位生成物[31a]と[31b]の立体構造も決定された。なおアロネペタラクトン[32a, b]はまだマタタビから見いだされていない。しかし, 後述するようにオニクの成分である *cis, cis*-ジヒドロネペタラクトンの合成に重要となった。

二臭化物の Favorski 転位をアンモニアのかわりにナトリウムメトキシドで行なうと収量は悪いが, 一度にネオネペタラクトン



*25 このヒドロボレーションで, 環内二重結合の水素化も一部起こり, ジヒドロネペタラクトン[4]の異性体が混在してくる。

*26 [31]: 3420, 3320, 3330, 3230~3220, 3040, 1724, 1665~1655, 1622 cm⁻¹.

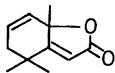
*27 [32a]: $[\alpha]_D + 123.4^\circ (\text{CCl}_4)$; [32b]: $[\alpha]_D + 78.0^\circ (\text{CCl}_4)$; いずれにも NMR でビニルメチルとビニルプロトンが存在する。

[5]がえられる。しかし、この場合は異性体混合物であることが、その接触還元生成物の分析から判明した*28。

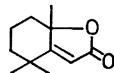
2.1.3 アクチニジン、およびフェニルエチルアルコール：マタタビの葉および果実から、乾留法と抽出法とによって単離できた活性塩基で構造[1]の決定や、合成法についてはすでに報告した¹¹。なお、マタタビから単離した2-フェニルエタノールも、羽野¹²らの実験によるとネコに催吐作用をおよぼし、脳波に独特の影響を与えるなど、アクチニジンやマタタビラクトンとよく類似した薬理作用が認められている。アクチニジンに特有なのは、雌雄のラッテに発情作用を呈したことである。

2.1.4 C₁₁-、およびC₁₃-テルペン類²³

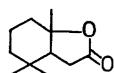
(1) C₁₁-テルペン：アクチニジオリドおよびジヒドロアクチニジオリド：マタタビのネコ科動物に対する作用物質として、アクチニジンやマタタビラクトン類のほかに、新しく2種のC₁₁-ラクトン、アクチニジオリド(actinidiolide)とジヒドロアクチニジオリド(dihydroactinidiolide)を単離することができた。マタタビの葉のメタノール抽出エキスを水蒸気蒸留し、えられた精油の中性部を減圧蒸留し、bp_{0.18} 85~170°Cの部分を集め、これからアルカリ可溶のラクトン部を除いた残りをアルミナカラムクロマトグラフ法で分離する。ベンゼン溶出部をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフにかけると、アクチニジオリド[33]、C₁₁H₁₄O₂、[α]_D²⁵ +7.7°、M⁺ 178と、ジヒドロアクチニジオリド[34]、C₁₁H₁₆O₂、mp 40~41°C、[α]_D²⁵ +7.1°、M⁺ 180がえられた。[34]はまた[33]を接触還元(パラジウム黒-炭素)するとえられ、両者とも赤外吸収でν_{C=O} 1745cm⁻¹、ν_{C=C} 1630cm⁻¹、gem-ジメチル 1360~1380cm⁻¹が認められる。紫外吸収λ_{max}^{EtOH} 214mμ(ε=10000)も観察されるが、これは[34]を酢酸中で酸化白金で水素化してえられるテトラヒドロアクチニジオリド[35]ではみられない。[35]はC₁₁H₁₈O₂、mp 81~83°C、[α]_D²⁵ -3.5°で、ν_{C=O}が1770cm⁻¹に移動し、[33]や[34]と違いアルカリ可溶である。これらの事実は、[33]、[34]にα、β-不飽和γ-ラクトン、[35]にγ-ラクトンを持った構造を推定させる。[34]のNMRでは、gem-ジメチルに相当するシグナル(1.28、1.21ppm)のほかに、酸素の結合する炭素上の第三級メチルのそれ(1.53ppm)と思われる吸収が認められる。ほかにα、β-不飽和ラクトンのα-位のビニルプロトン(5.62ppm)が特徴的であることなど[34]式で満足に説明できる。したがって[35]はその飽和体である。[33]のもう一つの



(33)

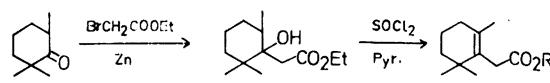


(34)

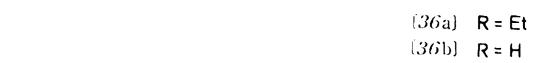


(35)

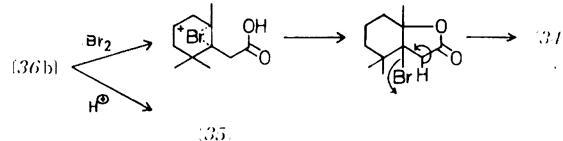
二重結合²⁹の位置は、最終的には、あとで述べる合成によって決定した。[34]と[35]は下式のような方法で合成し³⁰、その構造を確定した。



(36a) R = Et

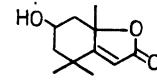


(36b) R = H



(35)

アクチニジオリド[33]やジヒドロアクチニジオリド[34]は優雅な芳香をもっているが、最近、後者は紅茶から Bricout¹³、酒井ら²⁵により緑茶から福島ら²⁶によって分離され、また煙草の葉からも発見されて²⁷、香気成分として脚光を浴びてきた。これらと近縁の化合物、ロリオリド(loliolide)[37]は和田、佐藤²⁸により Digitalis purpurea L. から、Hodges ら²⁹が Lolium perenne L. から分離している。酒井ら³⁰も最近ミツガシワ Menyanthes trifoliata L. からも単離した。



(37)

(2) C₁₃-テルペン：アクチニドール²³：(1)で述べたC₁₁-テルペン類の生合成機構についてはいままで論議されていない。著者らはマタタビからこの問題を解く鍵となる物質を少量ではあるが単離することができた。すなわち、マタタビの精油中性部を大量に蒸留し、bp₁ 90~130°Cの部分を集め、温アルカリ処理でラクトンを除去した油状物40gをPodobilniak 蒸留にかけ、30mmHgで112~121°Cで留出する3.5gを分取する。これを活性度Ⅱのアルミナカラムクロマトグラフィーを行ない、ベンゼン溶出部から300mgの粗アクチニドール(actinidiol)[38]がえられた。さらにシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると90mgの純粋なアクチニドール[38]、C₁₃H₂₀O₂、M⁺ -1 m/e 207がえられた。大変不安定な化合物で、空気中に放置すると酸化されて

*30 23)の論文では[36b]から[34]生成の機構としてラクトンのエノール体を考えたが、臭素添加の条件下にあるので、ここではβ-ブロムラクトンよりのE₁脱離をとった。

24) J. Bricout, R. Viani, F. Müggler-Chavan, J. P. Marion, D. Raymond, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta*, 50, 1517(1967).

25) K. Ina, Y. Sakato, H. Fukami, *Tetrahedron Letters*, 1968, 2777.

26) 福島清吾、赤堀幸男、恒屋知之、葉誌, 88, 646(1968).

27) W. C. Bailey, Jr., A. K. Bose, R. M. Ikeda, R. H. Newman, H. V. Secor, C. Varsel, *J. Org. Chem.*, 33, 2819(1968); H. Kaneko, K. Iijichi, *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)*, 32, 1337(1968).

28) T. Wada, D. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 752(1964); T. Wada, *ibid.*, 12, 1117(1964); T. Wada, *ibid.*, 13, 43(1965).

29) R. Hodges, A. L. Porte, *Tetrahedron*, 20, 1463(1964).

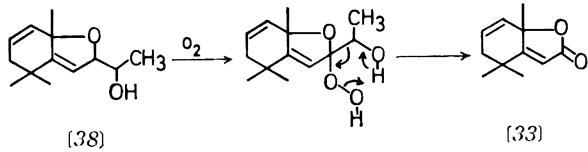
30) 酒井邦和、船水誠、北原喜男、村井不二男、仮谷登、目武雄、第12回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会要旨集、(1968)p. 29.

*28 玄亟培、前田貢、仮谷登、磯江幸彦、村井不二男、目武雄、日本化学会第20年会講演予稿集、(1967)p. 161; 前田貢、修士論文(大阪市立大学)、(1967)p. 7; [5]の接触還元では、イソジヒドロネベタラクトン[4b]のほかにC-8メチルの異性体であるcis,cis-ラクトンも生成している。

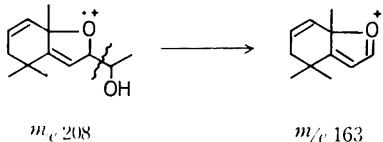
23) T. Sakan, S. Isoe, S. B. Hyeon, *Tetrahedron Letters*, 1967, 1623; 目武雄、磯江幸彦、玄亟培、小野貞一、高木一郎、勝村竜一、日本化学会第18年会講演要旨集、(1965)p. 217; 玄亟培、博士論文(大阪市立大学)、(1966)p. 29.

*29 NMRで[34]に対応するシグナルのほかに、2個のビニルプロトン(5.62ppm)の存在がみられる。

アクチニジオリド[33]***1 になる。赤外吸収で水酸基(3452, 1075 cm^{-1})および不飽和結合(1660, 1640 cm^{-1})の存在が推定されたが、カルボニル基は見あたらない。NMR では3個の第三級メチル基(1.15, 1.25, 1.40 ppm), メチレン基(2.05 ppm, 2 H, m), ビニルプロトン(5.75 ppm, 2 H, m)があるほかに、第二級メチル基(1.1 ppm, 3 H, d), アルコールの付根のプロトン(2.60 ppm, 1 H, m)と、いま1個のビニルプロトン(5.40 ppm, 1 H, d)が現われる。以上の事実から、アクチニドールに[38]を与えた。アク



チニジオリドへの変化も上式で理解される。この構造は、質量スペクトルの基準ピーク (m/e 163)*32 からも強く支持される。



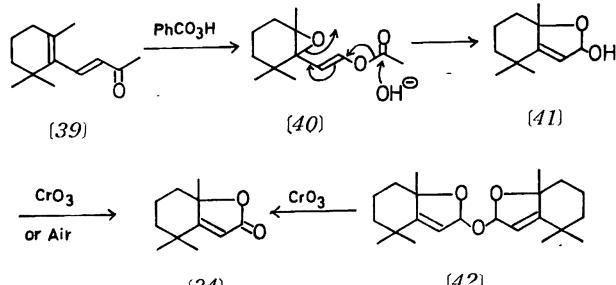
(3) **C₁₁-およびC₁₃-テルペンの合成:** 以上の結果、アクチニジオリドなど C₁₁-テルペンの生合成前駆物質がアクチニドールなど C₁₃-テルペンである可能性が多いので、著者らは C₁₃-化合物を出発原料として、できるだけ生合成過程に近い方法で C₁₁-テルペンの合成を試みた³¹⁾。茶類の芳香微量成分でもあるジヒドロアクチニジオリド^[34]は、上述のように 2,2,6-トリメチルシクロヘキサンノンから合成したが、Mousseron-Canet ら^[32]および Demole ら^[33]もそれぞれ独立に^[34]の合成を報告している。著者らは^[34]のいっそう簡単な合成法を引きつづき研究し、以下に示す方法を確立した^{*33}。すなわち、著者らの C₁₁-テルペンの生合成仮説にしたがって、β-イオノン^[39]から出発し、これに 2 mol の過安息香酸を作用させると、エポシキ化と Baeyer-Villiger 酸化が同時に起きて、^[40]のエポキシエノールアセタートをほぼ定量的に与えた。これをアルカリ加水分解すると不安定なヘミアセタール^[41]を与える。^[41]はクロム酸酸化により好収率でジヒドロアクチニジオリド^[34]を生ずる。^[40]をアルカリ中で空気を吹き込みつつ加水分解を行なうと、^[40]から直接に^[34]が好収量でえられる。このとき空気の量が不足すると^[42]ができるが、これは、酢

*31 たとえば、アクチニドールを室温で1週間放置すると、約40~60%のアクチニジオリドが生成する。

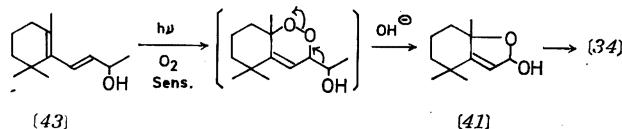
32 準安定ピーク M^ の計算値 127.7, 実測値 128.

31) 目 武雄, 磯江幸彦, 玄 亟培, 市川 博, 勝村成雄,
植田泰次, 第 12 回天然有機化合物討論会講演要旨集,
(1968) p. 125; S. Isoe, S. Be Hyeon, H. Ichikawa, S.
Katsumura, T. Sakan, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5561.
32) M. Mousseron-Canet, J. C. Mani, J. P. Dalle, *Bull.
Soc. Chim. France*, 1967, 608.
33) E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta*, 51, 481
(1968).
*33) [40]: 1760, 1670, 1220cm⁻¹, 0.94(3 H, s), 1.02(3 H
s), 1.16(3 H, s), 2.07(3 H, s), 5.45(1 H, d, $J=12$
cps), 7.01(1 H, d, $J=12$ cps) ppm; [41]: 3350, 1650
1070, 1000cm⁻¹; [42]: 1650, 975, 955cm⁻¹, 1.15
(6 H, s), 1.20(6 H, s), 1.44(6 H, s), 5.40(2 H, d,
 $J=2$ cps), 5.85(2 H, d, $J=2$ cps) ppm,

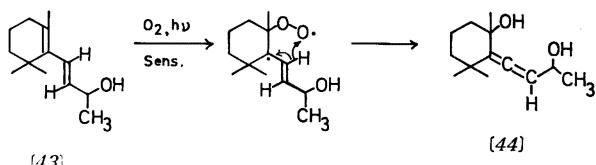
酸中、クロム酸で容易にジヒドロアクチニジオリドになる。合成品の[34]は mp 42~43°C で、天然品とガスクロマトグラフィー(GLC)、赤外吸収スペクトル(IR)、核磁気共鳴スペクトル(NMR)など完全に一致するのみでなく、その香りも天然品とはほとんど変わらない。



つぎに、これら C_{11} -テルペノンの生合成がジエン体への光増感酸素付加反応を含んでいるとの仮説を設定し、以下述べるようにアクリチニジオリド、ジヒドロアクリチニジオリドおよびアクリチニドールの合成に成功した。すなわち、 β -イオノール[43]を出発原料とし、光増感酸化^{*34}を行なったところ、次式の機構により主成分として、ジヒドロアクリチニジオリド[34]がえられたが、このさい、副産物としてアレン結合を有する結晶 mp 125~127°C がえられ



た。このものの IR は 1955cm^{-1} にアレン特有の吸収を示すほか, ν_{OH} が 3200cm^{-1} にあり, アセチル化により $\nu_{\text{C=O}}$ が 1725cm^{-1} に現われるが, なお ν_{OH} が 3450cm^{-1} にあること, アセチル体の NMR*35 と元素分析値から[44]の構造を推定した。 β -イオノールから[44]の生成は次式の機構で説明される。



これは光増感酸素酸化でのアレン生成の最初の例である。

[44]はちょうど Cornell 大学の Meinwald ら³⁴⁾が単離したイナゴの防禦物質の推定構造式[45]と、きわめて類似した構造を有しているほか、天然カラチノイド色素中にも、これに似た部分構造式を有するものとして、folianxanthin[46]³⁵⁾と fucoxanthin[47]³⁶⁾が見いだされていることから、天然アレン化合物の牛体内

*34 光増感剤にローズベンガルを用いたが、クロロフィルでも同じ結果がえられる。

*35 δ ppm 1.10(3 H, s), 1.33(3 H, s), 1.36(3 H, s), 1.45(3 H, d, 6), 2.1(3 H, s), 5.35(2 H, m), 3.15(1 H, OH).

34) J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C.

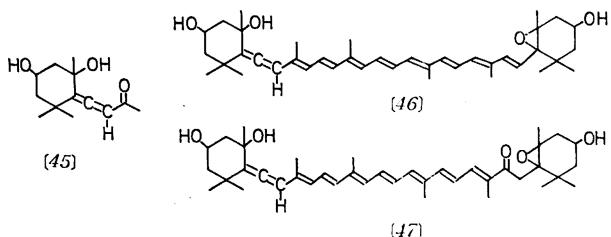
Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Letters*, 1968, 2959.

35) A. K. Mallams, E. S. Waight, B. C. L. Weedon, L.

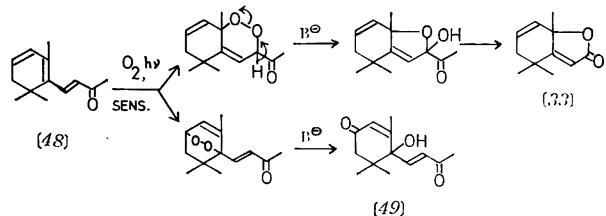
Cholnoky, K. Györgyfy, T. Szaboks, N. I. Krinsky, B. P. Schimmer, G. O. Chichester, T. Katayama, L. Lowry, H. Yokoyama, *Chem. Commun.*, 1967, 484.

36) R. Bonnet, A. K. Mallams, J. L. Tee, B. C. Weddon, A. McCormick, *ibid.*, 1966, 515.

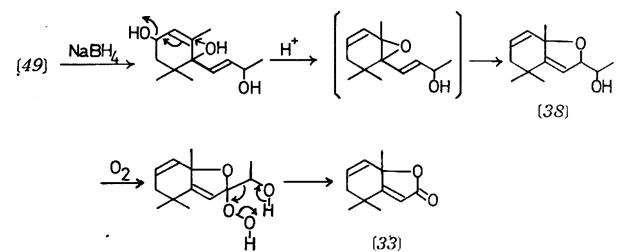
生成に、光増感酸化が関与している可能性が、十分に考えられる。



光増感酸化を巧みに利用した天然物合成に Mousseron-Canet ら³⁷⁾の abscisin の合成があるが、著者らはデヒドロ- β -イオノン^[48]を原料とし、エタノール中で光増感酸化を行ない、生成物をアルミナのカラムクロマトグラフにかけ、主成分として mp 108 ~ 109°C の結晶^[49]*³⁶ をえた。副生成物として少量のアクチニジオリド^[33] mp 40 ~ 41.5°C もえられた。これは天然品と GLC, IR ともに完全一致した。



[49]はさらに水素化ホウ素ナトリウムで還元後、希硫酸で処理し、エーテル可溶部のガスクロマトグラフィー分取により、アクチニドール^[38]とアクチニジオリド^[33]を単離することができた。いずれも、天然品と GLC および IR で完全に一致し、前報告²⁹⁾で不確であったアクチニドールの二重結合の位置も図のよう決定した。



こうしてマタタビに含まれる C₁₁- および C₁₃-テルペンを、すべて β -イオノンから出発して合成したが、実際天然の C₁₁- および C₁₃-テルペンの多くは共通して β -イオノンもしくはその誘導体から、あるいは直接カロチノイドから光増感酸化類似の反応³⁸⁾を経て合成されるものと考えられる。

2.2 マタタビエーテルおよびマタタビジエーテル

葉および虫果からえられた芳香性の液体で、生物活性はなにも認められていないが、2.3 で述べるクサカゲロウ誘引成分の化学

37) M. Mousseron-Canet, J. C. Mani, J. L. Olive, J. P. Dalle, *Compt. Rend.*, 262, 1397(1966).

*36 IR 3480, 1670, 1630cm⁻¹, $\lambda_{\text{max}}^{\text{ECD}} 242 \text{m}\mu (\epsilon=21900)$, δ ppm 1.04(3 H, s), 1.11(3 H, s), 1.95(3 H, d, $J=1.5$ cps), 2.35(3 H, s), 2.5(2 H, d, $J=3$ cps), 3.26(1 H, OH), 6.1(1 H, bs), 6.6(1 H, d, $J=16$ cps), 7.1(1 H, d, $J=16$ cps).

38) 松浦輝男, 有機合成化学, 26, 217(1968); S. Isoe, S. B. Hyeon, T. Sakan, *Tetrahedron Letters*, 1969, 279.

の基礎となるものであるから少し詳細に記述する。

2.2.1 マタタビエーテル³⁹⁾

(1) 構造: マタタビの虫果および葉のメタノール抽出エキスを水蒸気蒸留し、留出物の減圧蒸留によってマタタビ精油の主成分³⁷の一つとしてえられる。bp₁₆ 67 ~ 68°C, n^{16} 1.4771, $[\alpha]^{17}_D$ -150°, 元素分析、質量スペクトルから C₁₀H₁₆O が与えられた。マタタビエーテルに[50]式の構造を与えたが、その理由をつぎに挙げる。テトラニトロメタン、臭素水、Ehrlich 試薬や Liebermann 試薬に対して陽性である。IR では末端メチレン基(3100, 1675, 890cm⁻¹)とエーテル結合(1045, 1085cm⁻¹)の存在が推定できた。そこで 10% パラジウム-炭素を触媒としてメタノール中で水素添加すると、マタタビエーテルは 1 mol の水素を吸収して加水素分解を起こし、不飽和アルコール[51], C₁₀H₁₈O, bp₂₇ 121.5°C となる。[51]は還元を続行すると飽和アルコール[52], C₁₀H₂₀O, bp₁₂ 105°C を与える。[52]は IR から第一アルコール(1045cm⁻¹)と考えられ³⁸⁾、トシリ化後、水素化アルミニウムリチウムで還元すると、炭化水素[53], C₁₀H₂₀ を与えた。[53]には[52]になかったイソプロピル基の存在が 1360 と 1380 cm⁻¹ にうかがえたので、[52]では CH₃C-CH₂OH 基がなければならないことになる。[53]の IR や質量スペクトルは、プレゴンから出発して、次式のように合成した炭化水素、1,2-ジメチル-3-イソプロピルシクロヘキサンとよく一致した³⁹⁾。

マタタビエーテルが容易に加水素分解を受けて[51]になる事実は、マタタビエーテルのエーテル結合が二重結合、すなわち末端メチレン基のアリル位に結合していることを示し、いいかえるとマタタビエーテルでは[51]式の二重結合で、そのどちらかの端にエーテル結合が、別の端に末端メチレン基が結合している必要がある。これを満足させるマタタビエーテルの構造式としては、[50]あるいは[54]のいずれかでなければならない。

マタタビエーテルの NMR は、第二級メチル(0.75 ppm, 3 H, d, $J=7$ cps), 第三級メチル(1.2 ppm, 3 H, s), 末端メチレン(4.6 ppm, 2 H, s), -O-CH₂-CH- 基のメチレン(3.75 ppm, 2 H, m)のプロトンのシグナルが認められる。これはマタタビエーテルの構造として、[50]も[54]も適当であることを示すにすぎない。

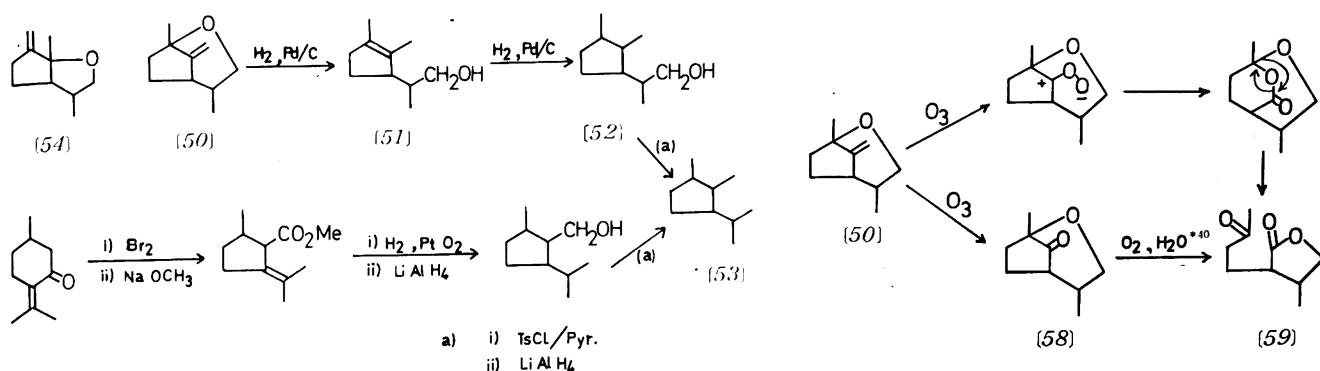
一方、マタタビエーテルの接触還元を加水素分解ができるだけ

39) S. Isoe, T. Ono, S. Be Hyeon, T. Sakan, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5319; 目 武雄, 磐江幸彦, 玄 亟培, 小野貞一, 高木一郎, 第 8 回香料, テルペンおよび精油に関する討論会講演要旨集, (1964) p. 189.

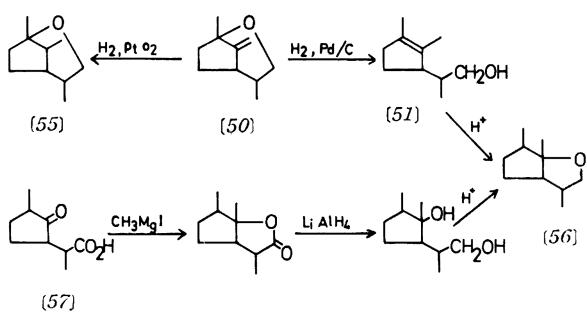
*37 このマタタビは富山県東礪波郡平で採集したものである。翌年同じ庄川の上流の岐阜県側で採集したマタタビからは、このマタタビエーテルが単離できなかった。ただし、この場合は植物自体を直接水蒸気蒸留する方法をとった点が異なっている。

*38 第一アルコールであることは、アルデヒドを経てカルボン酸として証明した。

*39 ここに還元でえられた[52], [53]などは立体異性体混合物である。プレゴンから誘導した[53]もガスクロマトグラフィーで調べると接近した 3 本のピークとして表われる。そのうちの 2 本のピークが、マタタビエーテルからのものと一致した。質量分析では、大体立体異性体に影響されることが少ないので、この場合にも異性体混合物のままで同定に使用できた。



避けるため、非極性溶媒中、酸化白金を用いて行なったところ、末端メチレン基の飽和されたジヒドロマタタビエーテル[55]、 $C_{10}H_{18}O$ がえられた。ところで不飽和アルコール[51]にベンゼン中で触媒量の p -トルエンスルホン酸を作用すると、新しい別のエーテル[56]、 $C_{9}H_{14}O_2$, bp_{27} 87~88°C が生成した。この構造はケトカルボン酸[57]⁴⁰から次式のように合成して確立した。



[56]のIR吸収はジヒドロマタタビエーテルのそれとまったく異なったもので、後者の複雑な赤外吸収はその構造が橋状二環性であることを示している⁴¹。したがって、マタタビエーテルの構造は[54]ではなくて[50]であることになる。

マタタビエーテル[50]をクロロホルム中で-35°Cでオゾン酸化し、ついで熱水で分解するとホルムアルデヒドのコン跡とケトン混合物を与える。このケトン部をクロマトグラ法で精製すると、まず $C_9H_{14}O_2$ の組成のケトン(1750cm^{-1})がえられる。IR、NMRなどから、マタタビエーテルの末端二重結合が酸化切断されたケトエーテル[58]と考えられる。ついで主成分として $C_9H_{14}O_3$ の組成の化合物がえられる。これはメチルケトン(1700cm^{-1} 、ヨードホルム反応陽性)、 γ -ラクトン(1760cm^{-1})、2個のメチル基(0.05 ppm, 3 H, d, $J=6$ cps; 2.11 ppm, 3 H, s), $-O-CH_2-CH-$ 基(4.0 ppm, 2 H, m)などの存在から、[59]の構造を持つと考えられる。[59]はまたケトエーテル[58]をながく空気中に放置しても生成する⁴⁰。このオゾン酸化の結果はつぎのように説明できる⁴²。

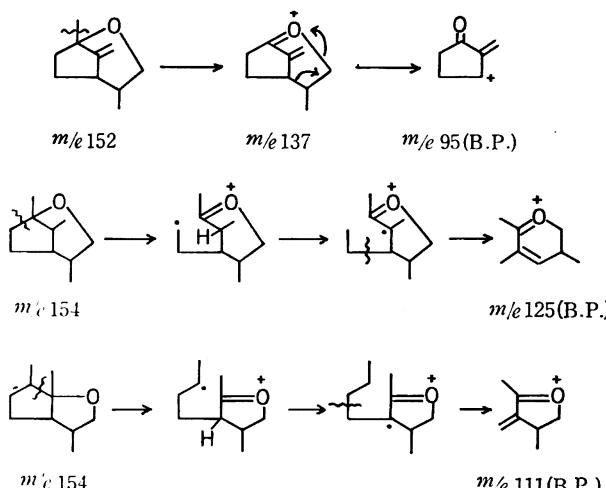
40) R. L. Jones, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, 1936, 616.

41) G. M. Barrow, S. Searles, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1175 (1953); M. L. Maheshwari, T. C. Jain, R. B. Bates, S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron*, 19, 1079 (1963).

*40 酸素またはそれによって生ずる過酸化物で、Baeyer-Villiger型の酸化を受けると考える。

42) W. G. Young, A. C. McKinnis, D. Webb, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 293 (1946); P. S. Bailey, *Chem. Revs.*, 58, 925 (1958).

マタタビエーテル[50]、ジヒドロマタタビエーテル[55]、およびエーテル[56]の構造は、つぎのように質量分析からも支持される。



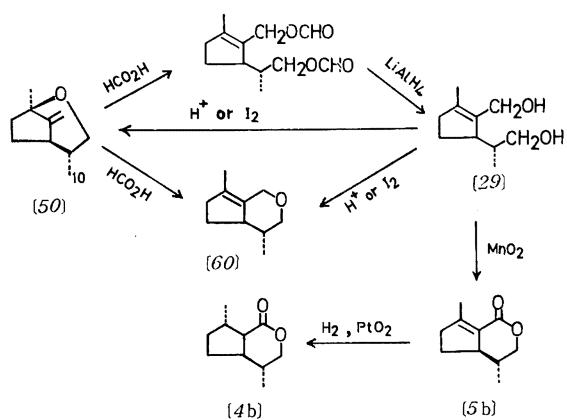
(2) 全合成: マタタビエーテル[50]は冷時ギ酸と反応して、第三の新しいエーテル[60]、 $C_{10}H_{16}O$, δ ppm 0.88(3 H, d), 1.64(3 H, s), 4.39(1 H, d), 3.55(3 H, m)と、ギ酸エステル、 $C_{12}H_{18}O_4$, $\nu_{C=O}$ 1720cm^{-1} , ν_{C-O} 1170cm^{-1} を与えた。後者は加水分解されて不飽和ジオールを生成する。このジオールは、すでに合成、構造の確定している不飽和カルボン酸[30]の還元でえられたデヒドロイリドジオール[29]とIRやGLCの比較で完全に一致した。

この不飽和ジオール[29]に酸を作用させるとエーテル結合が起こり、マタタビエーテル[50]、エーテル[60]などの混合物が生成するであろうと想像できる。実際に[29]に無水ベンゼン中で p -トルエンスルホン酸か、ヨウ素を作用するとエーテル混合物がえられ、これからアルミナのカラムクロマトグラフィーでマタタビエーテル[50]とエーテル[60]をそれぞれ単離することができた。こうしてマタタビエーテルの全合成ができたことになる。

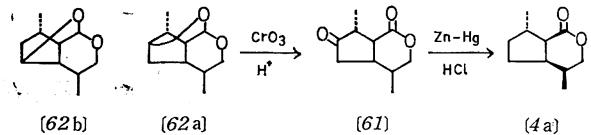
マタタビエーテルの立体化学は、これからえられたデヒドロイリドジオール[29]を二酸化マンガンで酸化することにより、ネオネペタラクトン[5b]を経て、立体構造の確定しているイソジヒドロネペタラクトン[4b]に転換することによって次式のように決定した⁴³。

*41 さきには[50]式のC-10のエピマーをマタタビエーテルの立体構造式としていたことがある。

たとえば、目・武雄、『化学の領域増刊74号』、南江堂(1965)p. 78, 83, 84, 88, 91; 目・武雄、磯江幸彦、玄・畠培、高木一郎、勝村竜一、小野貞一、天然有機化合物討論会講演要旨集、(1965)p. 127.



2.2.2 マタタビジエーテル：マタタビの葉の中性精油のアルミナカラムクロマトグラフィーで単離した。元素および質量分析から分子式 $C_{10}H_{16}O_2$ が与えられた。IR ではエーテル結合以外にほかの官能基の存在が認められない。二重結合の存在も呈色反応や NMR⁴² から否定されるので、その組成から三環性と考えられる。マタタビジエーテルをクロム酸-硫酸で酸化すると、ケトラクトン^[61]がえられる。IR スペクトルから五員環ケト-六員環ラクトン $(1745, 1715\text{cm}^{-1})$ と考えられる。ついでこのケトラクトンを Clemmensen 還元すると、ジヒドロネペタラクトン^[4a]がえられたので、その構造は^[62a]か^[62b]と考えられる。生合成的考察から前者がより適当と考えられる。



マタタビ精油中には、まだエーテル成分が数種含有されているが微量のため精査していない。

2.3 クサカゲロウ誘引物質⁴³

1931年、石森⁴³、矢野⁴⁴が、また1932年に高木⁴⁵がそれぞれ、ヨツボシクサカゲロウ *Chrysopa septempunctata* Wesmael の雄がマタタビの葉や果実に群って、これを喰うという興味ある事実を報告している。その後も同様の観察が毛塚⁴⁶や古川⁴⁷によってなされ、とくに古川は上記のクサカゲロウがマタタビの果実に強く誘引されることを指摘している。石井⁴⁸は最近、マタタビ果実の中性抽出物にこの昆虫誘引性の作用があることを報告している。クサカゲロウは、その幼虫も成虫もともにアリマキの体液を好んで吸って生存するのであるが、高木⁴⁵の京城近郊、清涼里の林業試験所での観察によると、マタタビの木の周囲にアブラムシの巣窟となりそうな植物が多数あったのに、その害のかつて起こ

⁴² δ ppm 0.85(3 H, d), 0.90(3 H, d), 3.35(1 H, s), 3.5(1 H, d), 4.0(1 H, bs), 5.22(1 H, bs).

⁴³ 石森直人、昆虫、5, 96(1931).

⁴⁴ 矢野宗幹、昆虫、5, 96(1931).

⁴⁵ 高木五六、動物学雑誌、44, 477(1932); 農業、No. 802, 33(1950).

⁴⁶ 毛塚栄五郎、私信(1958).

⁴⁷ 古川晴男、私信(1960); 每日新聞(大阪)9月4日朝刊(1964).

⁴⁸ 石井象二郎、日本応用昆虫動物学会講演(1964); S. Ishii, *Japan J. Appl. Entomology, Zool.*, 8, 334(1964).

らなかったのはマタタビに集まるヨツボシクサカゲロウの手柄として、新しい害虫駆除の方向を暗示している。

マタタビ成分の徹底的検索を行なっていた著者らの研究室にもクサカゲロウの飛来をよく見るようになり、幸いにもその強力な誘引物質群を単離、構造確定、合成することができた。

2.3.1 誘引物質の単離：マタタビの葉のメタノール抽出物の揮発性中性成分に誘引性のあることを、予備実験で承知したので、シリカゲル薄層クロマトグラフ法で純粋な活性物質を分離しようと試みた。試料を展開したクロマト板を夜間戸外に放置しておくと、ある R_f 値のところに飛来したクサカゲロウの咬跡がみられた。これを目印にした薄層クロマトグラフ法で強力な誘引物質を極少量えることができた。これがあとで述べる有効物質の大半での分離操作の場合の標準試料である。

(1) **虫果より：**虫果⁴⁴のメタノール抽出物を水蒸気蒸留し、えられた揮発性油状物から中性部を集め減圧下に蒸留する。主留分 bp_2 80~130°C を熱アルカリと処理してラクトン部を除き、残部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかける。最初にイリドジオールがえられる。これは明らかにクサカゲロウ誘引性を示すが、標準試料よりも弱く、薄層クロマトグラフィーでの R_f 値もこれと一致しない。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーをくり返し、ついでガスクロマトグラフ分取法を利用してより活性な成分を追求した結果、誘引力の強いアルコール類、すなわちマタタビオール、5-ヒドロキシマタタビエーテル、7-ヒドロキシジヒドロマタタビエーテル、アロマタタビオールなどをそれぞれ単離することができた。薄層クロマトグラムでみるとマタタビオールの R_f 値は標準サンプルのそれと大変接近しているが、濃硫酸で発色した場合、両者の色調が少し違っていた。なおいっそう強力な誘引物質の含まれていることが推測された。

(2) **葉より：**虫果よりと同様にしてえられる $bp_{0.18}$ 85~170°C の留分から常法によりラクトンを除き、アルミナのカラムクロマトグラフィーを行なう。各溶出部分をガスクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーでさらに分離精製するとマタタビオールと5-ヒドロキシマタタビエーテルがえられるが、そのほかにきわめて少量であるが大変誘引性の強いネオマタタビオールと命名した活性アルコールを単離できた。これの R_f 値やその発色調が標準試料のそれらにまったく一致した。

(3) **多量の葉からネオマタタビオールの分離：**風乾した葉を直接水蒸気蒸留し、留出物中の酸性成分をアルカリ処理で除き、えられた中性成分の油をアルミナでカラムクロマトグラフィーす

49) 目 武雄、磯江幸彦、玄 亟培、高木一郎、小野貞一、第8回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集、(1964)p. 191; 目 武雄、磯江幸彦、玄 亟培、高木一郎、勝村竜一、小野貞一、第9回天然有機化合物討論会講演要旨集、(1965)p. 127; 目 武雄、"化学の領域増刊第74号", 南江堂(1966)p. 76; T. Sakan, S. Ise, S. B. Hyeon, T. Ono, I. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 37, 1888(1964); T. Sakan, S. Ise, S. B. Hyeon, The Proceedings of the Conference on Control of Insect Behavior by Natural Products, ed. by D. L. Wood, R. M. Silverstein, M. Nakajima, Academic Inc., in press.

*43 マタタビには正常の果実のほかに虫果がある。これはマタタビアブラムシ *Asphondylia matatabi* Yuasa et Kumazawa の寄生したもので、熱湯処理後、乾燥し、木天蓼(もくてんりょう)と称して市販、薬用にしている。

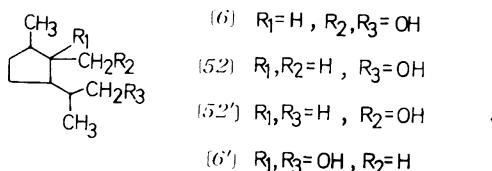
る。こうして数グラムに達する活性の強い粗アルコール成分が約 1t の生葉からえられた。これをくり返しカラムクロマトグラフィーすることによって、少量ではあるが純粋なネオマタタビオールと、さらに微量ではあるがイソネオマタタビオールとを分離できた。このさい、マタタビ成分の生合成上重要な鍵物質と考えられるデヒドロイリドジオールも少量単離することができた。

2.3.2 誘引性のテスト: 分離した各成分の誘引性の有無、強弱はつきのようにして知った。秤量した試料を十倍希釈法で希薄な一定濃度にうすめ、これをロ紙の中央部に直径約 1cm の円形につける。このロ紙を夜間戸外に放置する。適当な濃度の試料のときは数分にしてクサカゲロウが誘引され、ロ紙上に飛来して試料を付けた部分を咬みだす。ロ紙のセルロースが肉眼で見て毛羽立っているとき誘引力が認められたとした。

マタタビからえられたモノテルペンアルコール類では、イリドジオール、5-ヒドロキシマタタビエーテル、7-ヒドロキシヒドロマタタビエーテル、アロマタタビオールが 1 μg で、マタタビオール、デヒドロイリドジオールが $10^{-3}\mu\text{g}$ で、ネオ-およびイソネオ-マタタビオールが $10^{-6}\mu\text{g}$ で十分に誘引力があり、いずれもヨツボシクサカゲロウ *Chrysopa septempunctata* Wesmael とクモンクサカゲロウ *C. japonica* Okamoto の雄のみを誘引することは大変興味深い。

2.3.3 誘引物質の化学構造

(1) イリドジオールおよびデヒドロイリドジオール: イリドジオール[6]は虫果から最初に単離できた誘引成分で⁴⁹、薄層クロマトグラフィーで 2 個のスポット、ガスクロマトグラフィーで 3 個のピークを示し明らかに混合物である。その分離は困難であったが、さいわいにも混合物のままで構造を決定することができた。IR スペクトルで第一アルコール($\nu_{\text{OH}} 3350\text{cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C}-\text{O}} 1030\text{cm}^{-1}$)と推定できたので、手元にあった第一アルコール類について昆虫テストを行なった。その結果、下にあげたアルコール類([52], [52'], [6'])に弱いながら誘引性が認められた。なかでもジオール[6']は相当強い作用があったので、マタタビから分離した生物活性なアルコールの構造を考えるのに強い示唆をえること

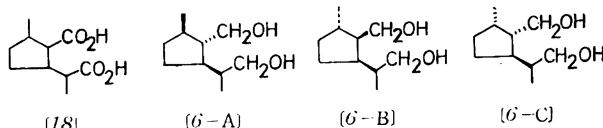


ができた。そこでイソイリドミルメシン[3b]を水素化アルミニウムリチウムで還元して、 α -イリドジオール[6b]⁴⁴ mp 80~81°C をつくってみたところ、これが強い誘引性をもつばかりでなく、その IR が全領域にわたってマタタビからえられたアルコールとほとんど一致することを知った。それゆえ、このアルコールはおそらくイリドジオール類[6]の立体異性体の混合物であろうと推定できた。そこで立体異性にはあまり関係なく、分子の骨格に大きく左右される質量分析を行なった。そのスペクトルは α -

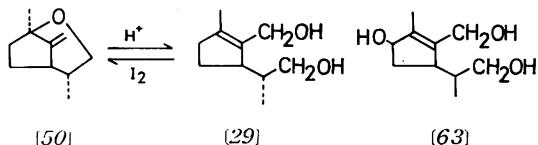
*44 イリドジオール、ネペタリン酸などにつけたギリシャ文字の接頭語は、スキタンチンで使用されているのと同じ定義で使用した。

E. J. Eisenbraun, T. George, B. Riniker, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3648(1960); E. J. Eisenbraun, A. Bright, H. H. Appel, *Chem. Ind.*, 1962, 1242.

イリドジオール[6b]のそれとほとんど一致し、推定の正しいことがわかった。そこで立体化学既知のネペタリン酸類[18]^{*45} を水素化アルミニウムリチウムで還元し、対応するイリドジオール



類としてガスクロマトグラムでみられる 3 個のピークと比較検討した結果、上記の 3 種のイリドジオールにガスクロマトグラフィーの保持時間で完全に一致した^{*46, *47}。合成したイリドジオール類はその誘引性も天然のジオールとほとんど同程度である。一方、乾燥葉の直接水蒸気蒸留でえられる精油の中性成分を精留し、 bp_5 130~150°C の留分を活性 II のアルミナでクロマトグラフィーし、エーテル-メタノールが 97:3 で溶出される部分を集め。さらにアルミナおよびシリカゲルのカラムクロマトグラフィーをくり返し、少量のデヒドロイリドジオールを無色の液体として単離できた^{*48}。 $[\alpha]_D^{20} -16.7^\circ$ 、強い誘引性を示した。その構造はマタタビエーテル[50]の酸による分解物として構造が明らかにされ、合成もできていたデヒドロイリドジオール[29]と、IR およびガスクロマトグラフィーの保持時間などで完全に一致し決定された。[29]はマタタビ成分の大多数の生合成中間体と考えられる重要な成分である^{*49}。



(2) 5-ヒドロキシマタタビエーテル: このアルコールは葉および虫果、とくに後者からえられる無色の液体で、元素分析と質量分析から $C_{10}H_{16}O_2$ がえられ、 bp_1 100~103°C, $[\alpha]_D -134.5^\circ$ で臭素水を脱色する。IR でアルコール(3400, 1045cm⁻¹)、末端メチレン(3080, 1680, 895cm⁻¹)、エーテル(1130, 1110, 1090, 1020cm⁻¹)の存在を知る。NMR で、第二級メチル(0.9 ppm, 3 H, d, $J=6$ cps), 第三級メチル(1.3 ppm, 3 H, s), 水酸基(3.5 ppm, 1 H, s), $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基(3.5 ppm, 2 H, m, ABX 型シグナルの AB 部, $J_{\text{AX}}=11.8$, $J_{\text{BX}}=6.2$, $J_{\text{AB}}=11.3$ cps),

*45 α -、 β -、 γ -および δ -ネペタリン酸を分与していただいた E. J. Eisenbraun 教授に感謝する。

*46 イリドジオール[6]の 8 個のジアステレオマーは、ガスクロマトグラフィーで 8 個のピークに分離でき、したがってそれを容易に同定できるようになった。

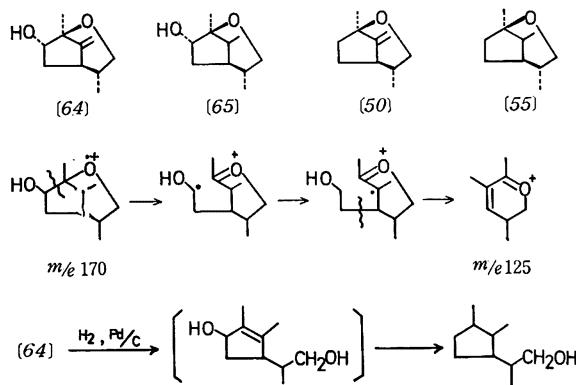
村井不二男, 古市公彬, 岩田佑平, 目武雄, 第 11 回香料, テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, (1967) p. 152.

*47 *trans, trans*-イリドジオール[6-A]は、前には *cis, cis*-イリドジオールと誤って発表した(T. Sakan, S. Isoe, S. B. Hyen, T. Ono, I. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 37, 1888(1964))。これは *trans, trans*-ネペタリン酸を、*cis, cis*-ネペタリン酸と誤認したためで、本文のように訂正する。

*48 前田 貢, 修士論文(大阪市立大学), (1967) p. 1.

*49 生合成的に重要な、いま一つのジオール、すなわち 5-ヒドロキシイリドジオール[63]は、当然マタタビの成分の 1 個であると考えられるが、現在までには単離できていない。

-CH-O- 基(4.23 ppm, 1 H, dd, $J=3$ cps), $\text{CH}_2=\text{C}$ 基(4.9 ppm, 2 H, s)の存在がわかる。接触還元(酸化白金)するとジヒドロ体[65]がえられ、その NMR 吸収では 4.9 ppm の末端メチレンによるシグナルが 0.8 ppm の第二級メチルに変わったほかは、5-ヒドロキシマタタビエーテルと同じである。また、その IR, NMR がすでに構造が確定しているマタタビエーテル[50]^{*50}のそれらと大変類似しているので、5-ヒドロキシマタタビエーテルの骨格構造がマタタビエーテルと同じであろうと推論できる。実際、ジヒドロ体[65]のトリラートを水素化アルミニウムリチウムで還元することによって、ジヒドロマタタビエーテル[55]^[55]に導くことができ、その推測の正しいことを証明した。また、ジヒドロ体[65]と[55]の質量スペクトルは m/e 125 以下のフラグメントで両者同一である。ついで 5-ヒドロキシマタタビエーテルをパラジウム黒で水素添加すると、ジヒドロ体のほかに構造既知の 9-ヒドロキシイリダン[66]^{*51} を与える。これらの事実はこのアルコールに[64]の構造を与えてはじめて満足に説明できる。

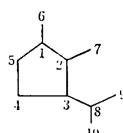


その立体構造もマタタビエーテル[50]との相関関係で、水酸基の方向を除いて[64]のように決まる。トリル化物が水素化アルミニウムリチウムでの還元に相当抵抗を示す事実や^{*52}、[64]と[65]とで NMR の水酸基プロトンが 3.38 から 3.70 ppm に、その吸収シグナルをシフトしている事実^{*53} などから、[64]のように水酸基を *exo* 形と考える。なお後述するように全合成によってこの構造を確定した。

(3) 7-ヒドロキシヒドロマタタビエーテル: 虫果から微量えられた誘引成分で、元素および質量分析から $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ が与えられた。

*50 マタタビエーテルの単離、構造、合成については 2.2.1 で述べる。

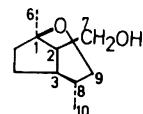
*51 五員環モノテルペンの母体である炭化水素をイリダン(iridane)と呼ぶことを提案する。



*52 水素化アルミニウムリチウムの還元が S_N2 機構で起こり、この場合、その立体的接近が反応速度の支配的要素であることを考え合わせると、[64]のようにカルビノール炭素が背面より還元を受けにくい立体構造をとっていると考えられる。

*53 できるだけ同一条件下での測定である。水酸基を *exo* 形にとると、末端メチレンとの分子内距離が比較的接近し、ジヒドロ体と差がいちじるしくなるものと考える。

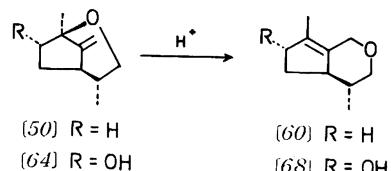
られた。無色液体で $[\alpha]_D^{23} -16^\circ$ 。IR で水酸基(3400, 1020 cm^{-1})の存在を知り、NMR ではジヒドロマタタビエーテル[55]に酷似する。すなわち[55]での第二級メチル(1.00 ppm, 3 H, d, $J=6$ cps)が、ヒドロキシメチレン基(3.82 ppm, $-\text{CH}_2\text{OH}$, d, $J=6.8$ cps)と水酸基(2.75 ppm, 1 H, s)に変わっているだけである。以上の事実と、生合成的な見地から[67]を 7-ヒドロキシヒドロマタタビエーテルの構造式と考えた。質量分析^{*54} や全合成によってこの式は確立された。



[67]

C-1 および C-8 メチル基の立体配位については、NMR 吸収から^{*55}、マタタビエーテル[50]や 5-ヒドロキシマタタビエーテル[64]と同一と考えられるが、C-7 位については、その合成でマタタビエーテル[50]の末端二重結合にヒドロボレーションして[67]としているので、試薬の接近の難易から[67]式のように決定したにすぎない。

(4) アロマタタビオール: 虫果から単離できた微量成分で、 $[\alpha]_D^{23} -91.2^\circ$ の無色液体、元素および質量分析から $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ が与えられた。臭素を脱色し、IR で水酸基のほかエーテル結合が認められた。これと NMR を合わせて調べると、マタタビエーテル[50]にギ酸の作用で生成したエーテル[60]のデータと、水酸基関係の吸収以外はよく類似している。試みに 5-ヒドロキシマタタビエーテル[64]を 4N 塩酸で処理したところ、アロマタタビオール[68]がえられ、一挙に立体構造も含めて解明された。



(5) マタタビオール: 葉、虫果どちらからもえられた。無色液体、 $[\alpha]_D^{23} -16.2^\circ$ 。元素、および質量分析($\text{M}^+ 168$)から $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ と決定した。臭素を脱色し、IR で水酸基と三置換二重結合(3040, 1650, 865, 820 cm^{-1})の存在が推測される。パラジウム-炭素で水素添加すると、まず 1 mol 吸収して四置換不飽和アルコール[70]となり、さらに還元をつづけると、いま 1 mol を吸収して構造既知のアルコール[52]を与えた^{*56}。酸化白金で接触還元すると 1 mol の吸収でとどまり、ジヒドロマタタビオール[71]がえられた。これをトリル化後、水素化アルミニウムリチウムで還元すると、大部分はジヒドロマタタビオールにとどまるが、少量はエーテル[56]となった^{*56}。[56]は合成もしている構造明確化

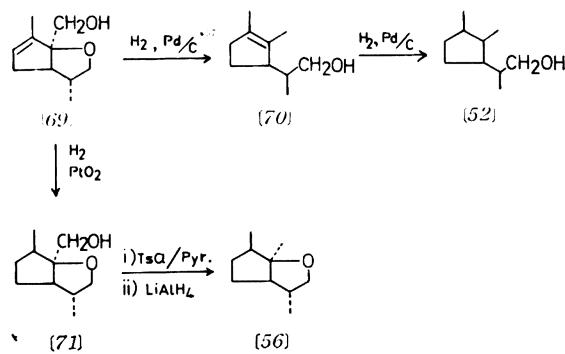
*54 さきに述べた[55]あるいは[65]の開裂と同様の開裂を行ない、基準ピークは m/e 141 である。

*55 C-9 位のプロトンが 3.1 と 3.58 ppm に ABX 系の AB 部シグナルとして現われ、結合定数が $J_{\text{AX}}=11.4$, $J_{\text{BX}}=6.6$, $J_{\text{AB}}=11.3$ cps であって、[50]や[64]の相当するプロトン間の結合定数とその大きさがよく対応する。したがって立体構造の相似を示している。

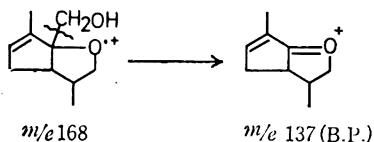
*56 立体異性体混合物であるので、同定、比較には質量分析を用いた。

合物であるので、マタタビオールの二環性の骨格が明らかになった。

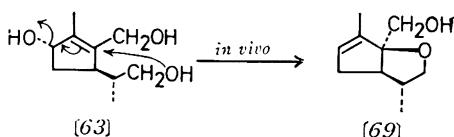
マタタビオールに $\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}=\text{CH}-$ と $\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$ の存在することは、NMR で 1 個の第二級メチル(0.88 ppm, 3 H, d, $J=6$ cps)のほかに、ビニルメチル(1.60, 3 H, bs), ビニルプロトン(5.5, 1 H, bs)が認められるのが、ジヒドロ体[71]では 2 個の第二級メチル(0.83, 6 H, d)になっていること、また両者とも水酸基プロトン各 1 個のほかに、AB 型の四重線 2 H 分が、3.65 と 3.30 ppm にそれぞれ現われることから推定できる。以上のこととはマタタビオールに[69]の構造を与えることによってのみ満足に説明できる。



この[69]の構造は、つぎのように質量スペクトルからも支持される。



立体構造は合成的見地から[69]のように考えている。すなわち、[63]のようなトリオールから合成されると考えると、その立体構造は当然デヒドロイリドジオール[29]や、5-ヒドロキシマタタビエーテル[64]などと同一と考えられる。

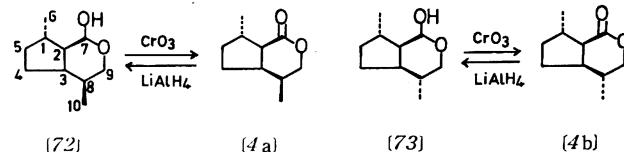


(6) ネオマタタビオール、イソネオマタタビオール⁵⁰⁾: もっとも誘引力が強い成分で、葉のみから微量えられる。10⁻⁶μg で *Chrysopa septempunctata* Wesmael と *C. japonica* Okamoto の雄のみを誘引する。ネオマタタビオール[72]は bp₅ 95°C, $[\alpha]_{D}^{25} +21.3^{\circ}$ の無色液体で、元素および質量分析から C₁₀H₁₈O₂ と決定した。Tollens 試薬に陽性であり、IR では水酸基の吸収があるがカルボニルのそれは認めがたい。潜在的カルボニル基が考えられる。クロム酸酸化ではジヒドロネペタラクトン[4a]を与える。

*57 水素とパラジウム-炭素による加水素分解は、マタタビエーテル系でよくみられる。アリルエーテルに対して特有で、1,4-水素付加に始まる反応と考えられる。

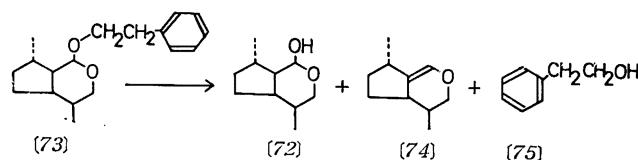
50) S. B. Hyeon, S. Isoe, T. Sakan, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5325; 玄 亟培, 前田 貴, 仮谷 登, 磯江幸彦, 村井不二男, 目 武雄, 日本化学会第 20 年会講演要旨集Ⅲ, (1967) p. 611.

た。したがって[72]の構造が考えられるが、これは NMR からもつぎのようによく支持される。すなわち、2 個の第二級メチル(0.80, 0.98, 6 H, d, $J=6$ cps), $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$ (3.0~3.7, 2 H, ABX 型の AB 部, $J_{\text{AX}}=10.9$, $J_{\text{BX}}=4.1$, $J_{\text{AB}}=11.2$ cps), $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ (4.3, 1 H, d, $J=8$ cps)などである。この構造の正しいことは、ジヒドロネペタラクトン[4a]を低温下、温和に水素化アルミニウムリチウムで還元してネオマタタビオールのえられたことで明らかである^{*58}。



イソネオマタタビオール[73]は、その含量がきわめて少なく、ごく微量分離できたにすぎない。イソジヒドロネペタラクトン[4b]を還元すると、主としてイソネオマタタビオール[73]を与える。これはまたクロム酸酸化でイソジヒドロネペタラクトン[4b]となるので、その構造が決定された^{*59}。質量分析ではネオマタタビオールと同一の分解様式を示す。

(7) エーテル類^{50,51)}: マタタビの乾燥葉を直接に水蒸気蒸留してえられる精油から酸性部を除き、蒸留で bp₄ 130°C までに出る留分を除いた残留物を活性Ⅱのアルミナでカラムクロマトグラフィーを行なった。溶媒を変えて溶出した結果を一例として表 2 に示した。活性なエーテル類、ラクトン類、ネオマタタビオール、デヒドロイリドジオールなどをえることができた。そのうちのエーテル部をくり返してシリカゲルでカラムクロマトグラフィーすることにより、エーテル A および B を大体单一に分離することができた。A は薄層クロマトグラフィーでほぼ単一のスポットを与えるのに、GLC では 3 本のピークとなる。IR でフェニル基(1600, 1500, 750, 700 cm⁻¹)とエーテル(1150~950 cm⁻¹)の吸収が認められる。質量スペクトルでは M⁺ 274 と、今までより高分子であることを示している。ゆえに GLC で現われる 3 種類の分解物を分取同定しようと試みた。その中の 2 種はフェニルエチルアルコール[75]と不飽和エーテル[74]であった。前者はすでに述べたように、ネコに強い催吐作用を起こし、後者はネオマタタビオール[72]を酸の存在で減圧蒸留したとき生成する化合物である。



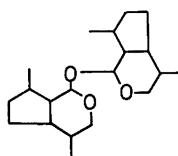
*58 目 武雄, 磯江幸彦, 玄 亟培, 高木一郎, 勝村竜一, 小野貞一, 第 9 回天然有機化合物討論会要旨集, (1965) p. 131; および、目 武雄, “化学の領域増刊 74 号, 天然物化学”, 南江堂(1966) p. 88 で、ネオマタタビオールについて異なる構造式を発表したが、これを[72]のように訂正する。

*59 7-位, すなわちアノメリックな炭素の立体配置については、C-7 上のプロトンと C-2 上のプロトン間の結合定数が 72 と 73 で、それぞれ 8 と 2 cps であること、六員環がイス形で、メチル基と水酸基が赤道結合をとっている立体配座をとると考えて図のように与えたものである。

51) 前田 貴, 修士論文(大阪市立大学), (1967) p. 3.

る。したがってエーテルAには構造式[73]が与えられ、これがGLC操作中に分解して[72], [74], [75]になったと考えた。実際、ネオマタタビオールとフェニルエチルアルコールをp-トルエンスルホン酸の存在下で縮合させると、エーテルAがえられる構造が確定した*60。

エーテルBは、IR, NMRでフェニル基が認められず、ネオマタタビオール2分子よりの脱水生成物ではないかと考え、Aと同様にして、ネオマタタビオール[72]2分子から脱水することにより合成、同定したので[76]の構造が決定した。



[76]

表2 マタタビ中性精油蒸留残留物の
アルミニナクロマトグラフィー^{a)}

留分	展出溶媒	溶媒量 (ml)	溶出量 (g)	展出成分
1	n-ヘキサン	600	7.3	
2	"	5200	13.6	エーテル類
3	n-ヘキサン:エーテル 9:1	1000	3.3	エーテル類
4	"	500 ^{c)}	2.3	ラクトン類
5	エーテル	4700	微量	粗ネオマタタビオール
6	エーテル:メタノール 97:3	500	微量	"
7	"	2000	1.8	粗デヒドロイリド ジオール
8	メタノール	1000	4.0	"

注a) 600 kg のマタタビ葉からのもので、留分 bp₄ 130°C までを除いた残留物 62 g.

b) Woelm 製中性アルミニナに水 3% を含ませた活性度Ⅱのもの 1 kg を使用した。

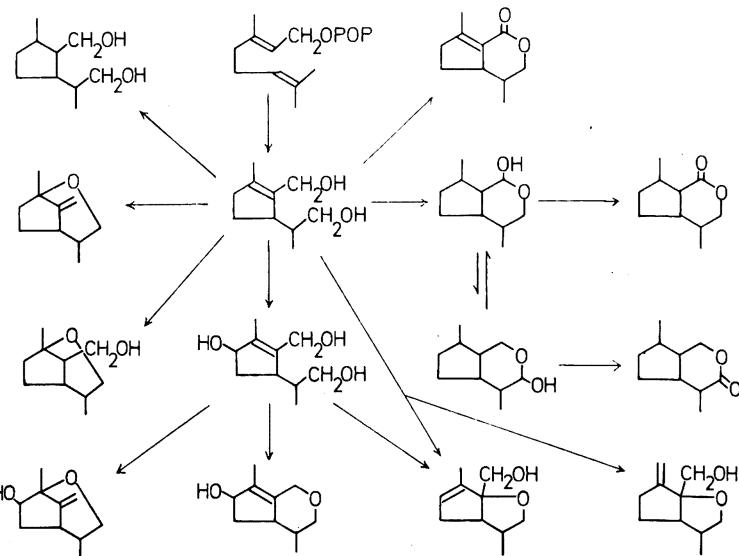
c) 正確量不明であるが、大体 500 ml 以上である。

2.3.4 誘引物質の生合成操作と合成⁵³⁾: いくつかの生物活性な成分がマタタビから単離できたが、これらは、たとえばつぎのようにゲラニルピロホスファートから生成されるとすると、デヒドロイリドジオールとヒドロキシデヒドロイリドジオールとが、これら諸成分の鍵物質であることになる。そこでこれらの不飽和ジオールを合成し、生合成経路と考えたのと同じ手段で各成分に導き、これらを合成した。

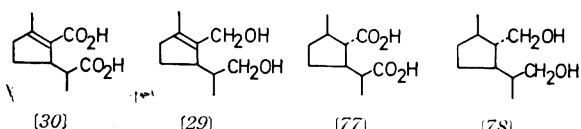
(1) *dl*-デヒドロイリドジオール[29]の合成⁵²⁾: すでに述べたように、アクリチニジン合成の副産物である不飽和二塩基酸[30]の還元で合成した。なお、この酸のメチルエステルを酸化白金で接触還元し、加水分解すると mp 138~139°C のネペタリン酸[77]がえられる。水素化アルミニウムリチウムで *trans*, *trans*-イ

*60 エーテル A の NMR, δ ppm 0.77(3 H, d, $J=7$ cps), 0.96(3 H, d, $J=5$ cps), 2.85(2 H, t, $J=7$ cps), 3.44(2 H, t, $J=7$ cps), 3.11, 3.64(1 H, t; 1 H, q; $J_{AX}=10.9$, $J_{BX}=4.9$, $J_{AB}=11.2$ cps), 4.05(1 H, d, $J=7$ cps), 7.2(5 H, s).

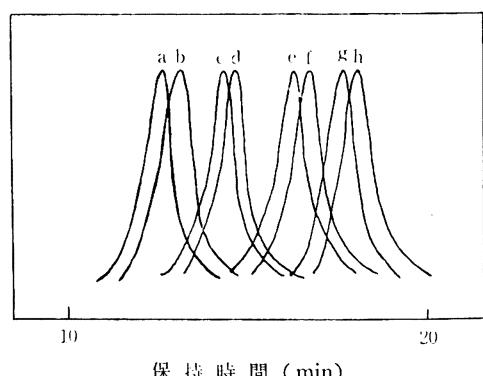
52) 2.1.1(4)および2.2.1(2)参照。



リドジオール[78]がえられる。これはマタタビのクサカゲロウ誘引成分の一つである。またこのネペタリン酸もトランス, トランス体であることがわかった。



ここでえた *trans*, *trans*-イリドジオール[78]など、イリドジオールの立体異性体は、図2に示すように、ガスクロマトグラフィーでおのおのを十分明確に同定できることが、村井ら²²⁾により見いだされた。したがって、ネペタリン酸類、ラクトン類、その他五員環モノテルペンでイリドジオールに導きうる化合物の立体構造は容易に決定されるようになった。



保持時間 (min)

充てん剤: Apiezon L, カラム温度: 180°C,
流速(H₂): 100 ml/min

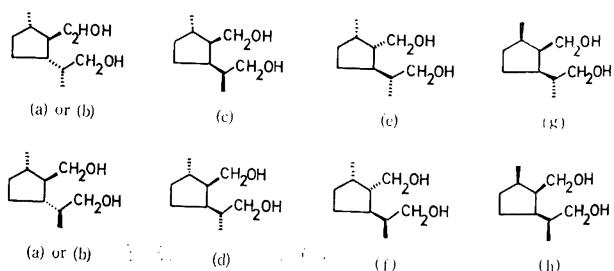
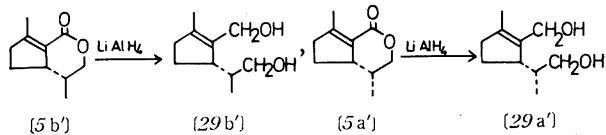
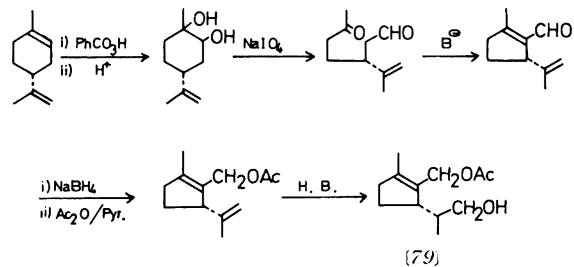


図2 イリドジオール異性体のガスクロマトグラム

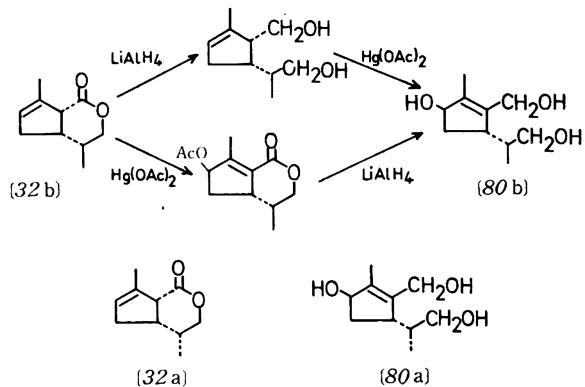
(2) L-カルボンからデヒドロイリドジオールの合成²²⁾²⁵⁾: ネオネペタラクトン[5b']とその異性体[5a']が, L-カルボンから容易に合成できるようになったので, これらの還元でデヒドロイリドジオールの二つのジアステレオマーも純粋に合成できた。



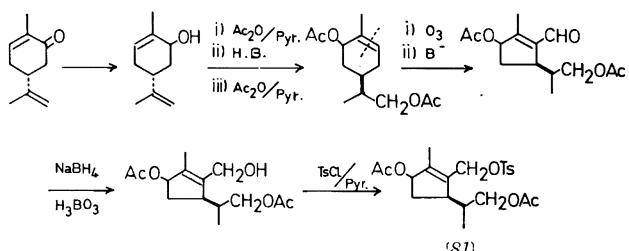
(3) L-リモネンからデヒドロイリドジオールアセタート[79]の合成⁵³⁾



(4) ヒドロキシデヒドロイリドジオール[80]の合成⁵³⁾: アセトキシカルボン二臭化物の Favorski 転位²²⁾でえられた 2 種の不飽和ラクトン[32a, b]に, 酢酸水銀酸化, 水素化アルミニウムリチウム還元を図示したように併用して, 目的のヒドロキシデヒドロイリドジオールの二異性体[80a, b]を合成することができた。



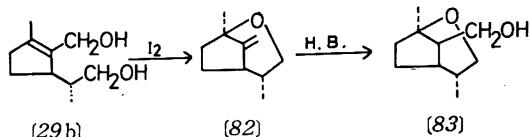
なお別法⁵⁴⁾として, L-カルボンからつぎの式のとおりにして, ヒドロキシデヒドロイリドジオールの誘導体[81]を合成した。特定の水酸基がトシリ化されていて, つぎの反応を選択的に行ないうる利点がある。



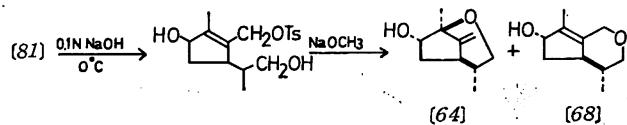
53) 目 武雄, 村井不二男, 磯江幸彦, 玄 駆培, 古市公彬, 岩田佑平, 日本化学会第 21 年会講演要旨集, (1968) p. 2149.

54) 玄 駆培, 磯江幸彦, 目 武雄, 未発表。

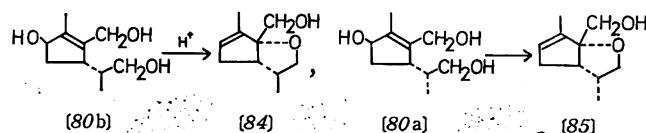
(5) 7-ヒドロキシジヒドロマタタビエーテルの合成⁵³⁾: デヒドロイリドジオール[29b']に酸またはヨウ素を作用するとマタタビエーテル[82]がえられる。これをハイドロボレーションすると 7-ヒドロキシジヒドロマタタビエーテル[83]が生成し, それぞれ天然物と IR や GLC の保持時間など一致した^{*61}。



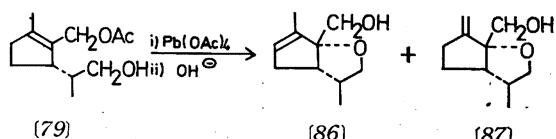
(6) 5-ヒドロキシマタタビエーテルの合成⁵³⁾: [81]を 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液中で 2 日間, 室温に放置後取り出し, ナトリウムメトキシドを作用すると, 5-ヒドロキシマタタビエーテル[64]や, アロマタタビオール[68]などの混合物がえられる。これをガスクロマトグラフィーで精製分取して, それぞれ天然物と同定した^{*62}。



(7) マタタビオールの合成⁵³⁾: ヒドロキシデヒドロイリドジオール[80a, b]に, それぞれ酸を温和な条件で作用させると, マタタビオールの対称体[84]とその異性体[85]が生成する。[84]は天然のマタタビオールと IR, NMR で完全に一致した。生成の予想された[64]や[68]はまったく生成しなかった。



一方, [79]にベンゼン中で四酢酸鉛を作用させるとアセタートの混合物がえられる。これをガスクロマトグラフィーでおののを分取後, 加水分解すると, マタタビオール[86]とイソマタタビオール[87]——いずれも天然物の対掌体——をえることができ, 天然品と IR, NMR, GLC の保持時間を比較することにより同定した。なおイソマタタビオール[87]は, マタタビ精油からきわめて少量えられ強い誘引性を示すが, その構造はここで合成品と比較することにより始めて確定した。



*61 水素化ジアルキルホウ素のマタタビエーテルへの接近の難易から考えて, 7-ヒドロキシジヒドロマタタビエーテルのヒドロキシメチレン基の立体配置を[83]式のように考えている。

*62 [81]が立体異性体混合物であろうと考えられるのに, 生成する[64]および[58]は, ほとんど純品で天然物とよく一致した。この理由は, [81]がこの合成に望ましい異性体を多く含んでいたか, あるいは, [64], [68]への環化反応の速度がジアステレオマーによって大きく異なっているかであろう。

このように始め各成分の生合成操作を想定し、それにのっとってデヒドロイリドジオール、ヒドロキシデヒドロイリドジオールを鍵物質として、各誘引成分を合成することができた。

3 オニクの生物活性成分

オニク *Boschniakia rossica* Hult. はミヤマハンノキ *Alnus Maximowiczii* Call. の根に寄生するハマウツボ科の多年草で、全草を乾燥したものは強壯薬として珍重される。ネコはこれをマタタビ以上に好んで喰べ、強いマタタビ反応を起こす。さいわい富士山で相当量の本植物を採集できたので、その作用成分などを研究できた。その結果、ネコに有効な成分としては、マタタビと同様にモノテルペンラクトンと塩基をえることができた。とくに C₉ の五員環モノテルペンが多く含まれているのが興味深い点である。

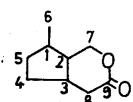
3.1 ネコ科動物誘引嗜好成分

3.1.1 C₉-ラクトン類

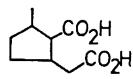
(1) ボシュニアラクトン⁵⁵⁾

(a) 分離と構造⁵⁶⁾: 富士山で開花期に採集したオニクの地中部を乾燥し、そのメタノール抽出エキスを水蒸気蒸留し、留出中性油をアルミナ上でカラムクロマトグラフィーをくり返すと、ベンゼン-エーテル(4:1)混合展出溶媒で純粋なラクトンがえられる。無色液体、bp₆ 105~112°C, [α]_D²⁵ -18.2°, C₉H₁₄O₂ で強いマタタビ反応を示した。これにボシュニアラクトン *Boschnialactone* と命名した。

ボシュニアラクトンは IR で 1743cm⁻¹ にカルボニルの吸収があり、過マンガン酸カリウム酸化では、飽和ジカルボン酸、ボシュニアリン酸 C₉H₁₄O₄, mp 82~83°C を与える。NMR で第二級メチル(1.05 ppm, 3 H, d)と、2.40 と 4.12 ppm に各 2 H, d のシグナルが認められた。これらのデータとともに、マタタビ反応の強いことを考慮すると、このラクトンの構造式として[88]が適当であることになり、ボシュニアリン酸には[89]式が与えられる。



[88]



[89]

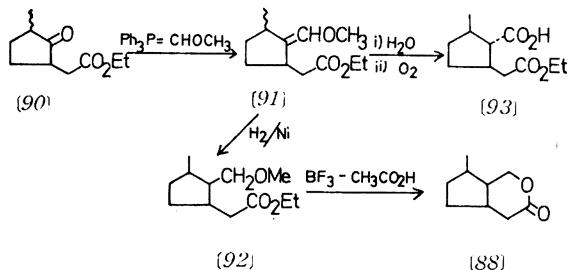
(b) 合成⁵⁷⁾: ボシュニアラクトン[88]の構造はつぎの合成によって確認した。ケトエステル[90]⁵⁸⁾にジメチルスルホキシド中、トリフェニルメトキシメチレンホスホラン⁵⁹⁾を作用させると、

55) T. Sakan, F. Murai, Y. Hayashi, R. Honda, T. Shono, M. Nakajima, M. Kato, *Tetrahedron*, 23, 4635 (1967).
 56) 目 武雄, 村井不二男, 日本化学会第 16 年会講演要旨集, (1963) p. 82.
 57) 目 武雄, 林 雄二, 本田良也, 中嶋正明, 日本化学会第 18 年会講演要旨集, (1965) p. 217.
 58) A. E. Bradfield, E. M. Francis, A. R. Penfold, J. L. Simmonson, *J. Chem. Soc.*, 1936, 1619.

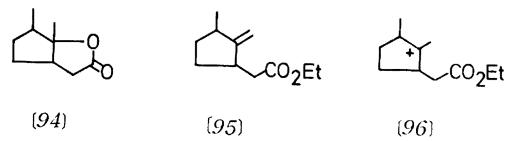
ガスクロマトグラフィーで单一スポットを示すが、NMR で第二級メチルが 1.07, 1.10 ppm に 1:2 の比で現われる。したがって一応立体異性体混合物と考えている。

59) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 866 (1962).

メトキシメチレン化合物[91]⁶⁰⁾を与える。これを水素添加するとジヒドロ体[92]が立体異性体混合物(1:1)としてえられる。これに三フッ化ホウ素を作用するとガスクロマトグラフィーで 3 ピークを示すラクトン部が油状物として生成し、シリカゲルカラムクロマトグラフで精製すると、DL-ボシュニアラクトン[88]がえられ、IR, NMR で天然のラクトンとまったく一致した。[92]よりのラクトン化が容易なことから、[88]の二つの環結合はシスと考えられる⁶⁴⁾。メチル基のつき方や絶対構造はあとで述べる。



[92]に三フッ化ホウ素を作用したときにできた残り 2 個のラクトンは 1760cm⁻¹ の吸収のほか、NMR で第二級メチル(1.1 ppm, 3 H, d, J=5 cps)のほかに第三級メチル(1.4 ppm, 3 H, s)の存在を示す。ゆえに五員環ラクトン[94]の立体異性体であろう。このラクトン混合物[94]は、(i) [90]にヨウ化メチルマグネシウムの作用、(ii) エキソ-メチレンエステル[95]⁶⁰⁾に酸の作用、(iii) ボシュニアラクトン[88]に酸の作用、で生成し、混合比も大体同一であるので、炭素陽イオン[96]か、その相当体を経て生成すると考えている⁶⁵⁾。



(2) ボシュニアリン酸の立体異性体の合成とボシュニアラクトンの立体構造^{55,61)}: オニクの成分にはノルモノテルペン、とくにボシュニアラクトンの酸化生成体、ボシュニアリン酸[89]と同一炭素骨格をもつ成分が多く、この酸の立体化学を確立することが必要となった。そこで、つぎのように光学活性な異性体 4 個を合成し、それらの立体構造を決定した。

(a) 異性体の合成と構造: d-プレゴンからプレゲン酸メチル

*63 [91]は分離操作中、一部加水分解、酸化を受けて半エステル[93]となる。[93]は加水分解すると mp 123~124°C の dl-ボシュニアリン酸の一種を与える。

*64 [91]は酸と処理するとアルデヒドエステルとなり、水素化ホウ素ナトリウム還元してえられるオキシ酸は、酸によってなかなかラクトン化せず、蒸留してはじめてラクトンとなる。ゆえにこうして生成したラクトンはトランス環結合をしたものであろう。

60) K. Sisido, K. Utimoto, T. Isida, *J. Org. Chem.*, 29, 3361 (1964).

*65 反応温度が高く、反応時間が長いほど五員環ラクトンが多く生成する。たとえば、[92]に 48% 臭化水素酸か、濃硫酸を作用すると[94]のみが生成する。

61) 林 雄二, 大坪 皓, 村井不二男, 目 武雄, 日本化学会第 19 年会講演要旨集 IV, (1966) p. 15.

表 3 ボシュニアリン酸無水物およびジメチルエステルの立体異性体間の平衡関係

出発物質

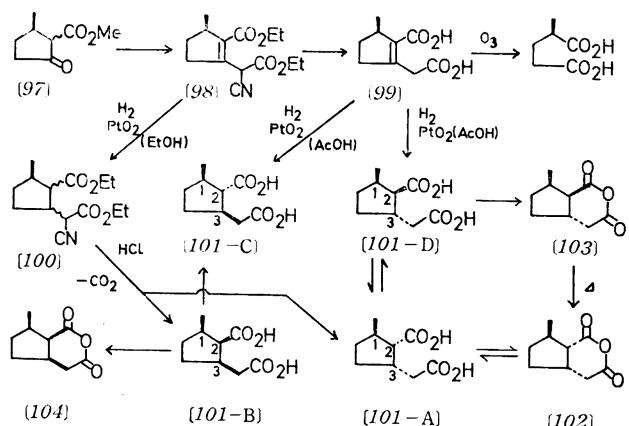
平衡混合物

無水物	ジメチルエステル	方法	シス-シス	トランス-トランス	トランス-シス	シス-トランス
DL-トランス-トランス酸[101-C]		a	61	39		
1(R)-シス-トランス酸[101-D]		a			100	0
1(R)-シス-シス酸[101-B]		b	5	95		
DL-トランス-トランス酸[101-C]		b	0	100		
1(R)-トランス-シス酸[101-A]		b			40	60
1(R)-シス-トランス酸[101-D]		b			43	57

注 a: 200~250°C に加熱する.

b: メタノール中でナトリウムメトキシドと煮沸する.

を経てえられるケトエステル[97]⁶²と、シアノ酢酸エチルを縮合すると、不飽和シアニジエステル[98]がえられる。その構造は類似反応⁶³からの類推と、加水分解で生じる不飽和ジカルボン酸[99]⁶⁴の NMR⁶⁵から支持される。[98]を酸化白金で接触還元すると飽和ジエステル[100]がえられ、これを加水分解、脱炭酸すると、A酸[101-A], mp 113°C, $[\alpha]_D -41.1^\circ$ と B酸[101-B], mp 85°C, $[\alpha]_D -33.7^\circ$ とを与える。天然のボシュニアラクトンの酸化でえられたボシュニアリン酸は、このうち、B酸に混融法、IR の比較で完全に一致した。



B酸ジメチルエステルは、メタノール性ナトリウムメトキシドと煮沸すると、全部異性化して C酸[101-C]⁶⁷, mp 110~111°C, $[\alpha]_D -65.4^\circ$ となる。A酸ジメチルエステルは、この条件で A酸エステルと新しいD酸[101-D], mp 103~105°C, $[\alpha]_D -25.1^\circ$ のジメチルエステルの平衡混合物に変わる。A酸エステルとD酸エステルの比は 40:60 である。D酸ジメチルエステルからも、同様にして同じ平衡混合物になる。以上の事実から、A酸とB酸の 2,3-位の関係はシスであり、C酸とD酸のそれはトランスであろうと推定できる。これらの酸の無水物の熱平衡⁶⁴の結果も、

62) 目 武雄, 藤野 明, 村井不二男, 佐藤保男, 寺島 豊, 日化, 81, 1447(1960).

63) G. G. Ayerst, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 1958, 4097; M. Protiva, V. Mychajlyszyn, J. O. Jilek, *Chem. Listy*, 49, 1045(1955); V. Prelog, O. Metzler, *Helv. Chim. Acta*, 29, 1170(1946).*66 [99]の NMR では、第二級メチル(1.12 ppm, 3 H, d, $J=7$ cps)と側鎖上のアリル位のメチレン(3.7 ppm, 2 H, s)が特徴的で、ビニルプロトンはない。

*67 脚注*63 の mp 123~124°C のボシュニアリン酸はこの C酸のラセミ体であった。

64) A. H. Cook, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, 1934, 956.

上の推論と矛盾しない。すなわち、D酸無水物[103]を 180~200°C に加熱し、のち加水分解すると完全に A酸に変化している。また、C酸無水物を 240~250°C に加熱すると、シスとトランス(2,3-位)との比が 61:39 の平衡混合物が生成した。

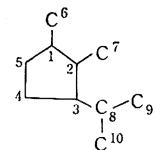
一方、不飽和ジカルボン酸[99]を酢酸中、酸化白金の存在下に水素化すると、水素のトランス付加した 2 個のトランス酸、すなわち、C酸と D酸がえられる。

上の平衡混合物中での 1-位のメチル基の立体的效果を考えてみると、まずジエステルの場合には、2,3-シスジエステル⁶⁸に塩基が作用した場合、1,2-シス-2,3-シス体[101-B] (以後、1,2-および2,3-を略して、シス-シス体のように記述する)は2-位で反転して、トランス-トランス体[101-C]と平衡に入るであろう。またトランス-シス体[101-A]では、同様にしてシス-トランス体[101-D]と平衡するであろう。いま置換基間の非結合相互作用を考察すると、シス-シス化合物 \rightleftharpoons トランス-トランス化合物の平衡では、大きく後者に傾むであろう。一方、トランス-シス体 \rightleftharpoons シス-トランス体では、両化合物の比がそんなに大きくなはないであろう。2-位のエステル基と、1-位あるいは3-位の置換基との間の相互作用に、そんなに大きい差があるとは考えられないからである。さらに酸無水物の熱による平衡では、シス-トランス酸無水物[103]は、トランス-トランス酸無水物よりもはるかに容易に2-位で反転し、したがって2,3-シス無水物の生成率はよりいっそう大きいと考えられる。

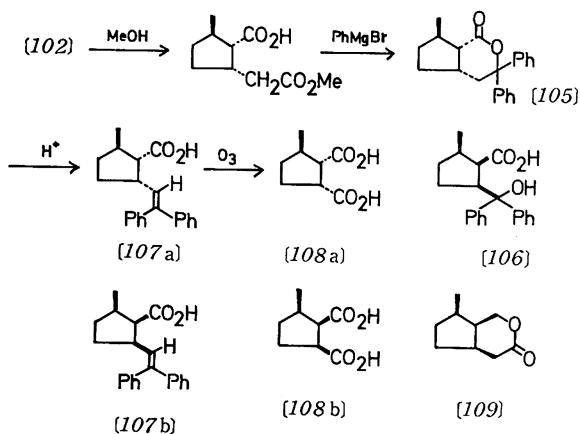
これを表3にまとめてみると、明らかに1-位のメチル基の効果がわかり、mp 85°C の B酸[101-B]がシス-シス酸であり、mp 113°C の A酸[101-A]がトランス-シス酸であり、また mp 110~111°C の C酸[101-C]がトランス-トランス酸であり、mp 103~105°C の D酸[101-D]がシス-トランス酸であることがわかる。

(b) ボシュニアリン酸のネペチ酸への転換: 上の結論を確実にするため、2個のシス酸、[101-A]と[101-B]を立体構造の確立しているネペチ酸に転換した。A酸とB酸の無水物[102], [104]をメタノリシスし、生成する半エステルに臭化フェニルマグネシウムを作用すると、A酸からはラクトン[105]が、B酸からはオキシ酸[106]がえられる。[105], [106]を 70% 硫酸と処理

*68 [101]につけた番号は、文献 55)にあげたものと異なっているので注意する必要がある。ここでは五員環モノテルペンと統一してつぎのような番号にしている。



すると、不飽和酸[107a, b]を生成する*69。これをオゾン分解すると、ジカルボン酸[108a] mp 132~133°C が[107a]から、ジカルボン酸[108b] mp 137~138°C が[107b]からえられた。これらのジメチルエステルのIRは、それぞれネペチ酸のトランス-シス体[108a]およびシス-シス体[108b]のジメチルエステルのIRと完全に一致した。したがって、ボシュニアリン酸、AおよびBの立体構造が著者らの推論したとおりであることになり、C, D酸もしたがって確実に決定されたことになる。



(c) ボシュニアラクトンの立体構造: 天然のボシュニアラクトンからえられるボシュニアリン酸が、1(R)-シス-シス酸*70 [101-B]に一致したこと、天然のラクトンの絶対構造は、1-位がR配置のシス-シス構造[109]をとることに決定された。これは、同じマタビ反応を示す他のラクトン類が五員環上のメチルの配置がS配置をもつとの対比して興味深い。

(d) イリドトイドの構造決定への利用: 以上のように、ボシュニアリン酸の立体化学が明らかとなつたので、最近しばしば動植物界から見いだされるイリドトイドの構造研究が一段と容易かつ正確なものとなつた。たとえば、井上ら*5はモノトロペイン[110]からジカルボン酸 mp 104~106°C, $[\alpha]_D +34.1^\circ$ をえて、1(R)-トランス-シスボシュニアリン酸[101-A]の対掌体である[111]式を与えていた。この正しいことは、直接[101-A]と比較同定することでわかった。また、Djerassi ら*6は、ゲニピン[112]の分解物としてジカルボン酸 mp 104.5~107.5°C, $[\alpha]_D +20^\circ$ をえ、これに1(R)-シス-シス構造[101-B]を与えていた。一方、Briggs ら*7

は、アスペルロンド[113]から mp 107.5~108°C の酸をえ、これがDjerassiの酸と一致したと報告している。ところが、これらの酸は明らかに著者らのえた1(R)-シス-シス酸と異なつてゐるようと思われた。幸いにも、Briggsの酸と合成のそれを直接比較同定したところ、この酸は1(R)-トランス-トランス酸[101-C]と混融、IR、比旋光度*71などまったく一致をみた。したがってアスペルロンドはその分解課程で、安定な中間体、トランス-トランスジアルデヒド[114]を経ていると考えられる。Djerassiの酸とは直接比較できなかつたが、そのジメチルエステルのIR*72は、トランス-シス酸[101-A]のジメチルエステルのIRにほとんど一致することがわかった。

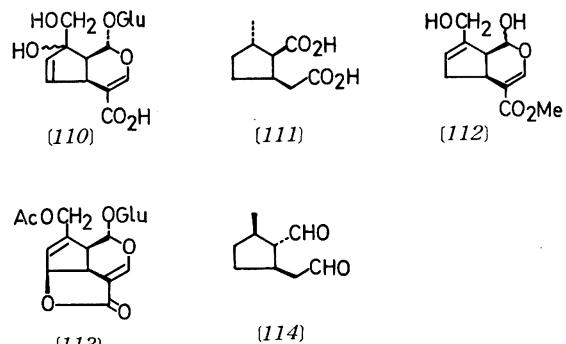
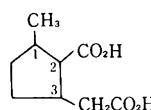


表4 DL-および1(R)-ボシュニアリン酸の立体構造と融点および比旋光度

ボシュニアリン酸	立体配置		融点 (°C)	$[\alpha]_D$ (°)
	C-1 : C-2	C-2 : C-3		
1(R)-cis, cis-	シス	シス	85	-33.7
DL-cis, cis-	シス	シス	113~114	
1(R)-trans, trans-	トランス	トランス	110~111	-65.4
DL-trans, trans-	トランス	トランス	123~124	
1(R)-trans, cis-	トランス	シス	113	-41.1
1(R)-cis, trans-	シス	トランス	103~105	-25.1
DL-cis, trans-	シス	トランス	108~111	

注 a)



(3) オニクラクトン²²: オニクに含まれるラクトン類を徹底的に検討することにし、その精油中のラクトン部を集め、シリカゲルクロマトグラフィーをくり返した。ボシュニアラクトンが主成分としてえられるほか、新たにC₉-ラクトンと、C₁₀-ラクトンの数種が見いだされた。このC₉-ラクトンをオニクラクトンと命名した。C₉H₁₄O₂, $[\alpha]_D -40.8^\circ$, $\nu_{C=O} 1740\text{cm}^{-1}$, NMRでは第二級メチル(1.00 ppm, 3 H, d), -CO-CH₂(1.60, 1 H, m), -O-CH₂- (4.22, 2 H, m)などの存在が考えられ、酸化すると、1(R)-cis, cis-ボシュニアリン酸[101-B]、還元でcis, cis-ノルイ

*71 Briggs ら*7はその比旋光度を $[\alpha]_D +18^\circ$ と報告しているが、Briggs教授から送付されてきた粗製の酸を、著者らのところで精製して測定すると $[\alpha]_D -46.5^\circ$ であった。

*72 Djerassiの酸のメチルエステルのIRのコピーを送つて下さったBriggs教授に深謝する。

69 [107a, b]の構造はNMRでビニルプロトン δ ppm 6.2 (1 H, d, $J=10$ cps); UVで1,1-ジフェニルエチレン形の吸収 λ_{max} 253 m μ , $\log \epsilon=4.2$ を示すことで決定した。

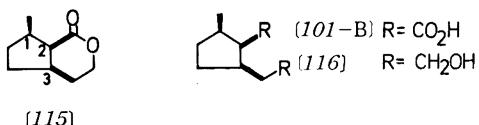
70 ここで合成したボシュニアリン酸[101-A~D]は(+)-ブレゴンを原料としているが、これがR配置をとることは、Freudenbergらにより決定されている[K. Freudenberg, W. Hohmann, Ann., 584, 54(1953)]. 念のため、著者らは合成中間体である不飽和ジカルボン酸[99]をオゾン分解し、(-)-2(R)-メチルグルタル酸、mp 81~82°C, $[\alpha]_D -21.1^\circ$ (文献値; mp 82~83°C, $[\alpha]_D -20.4^\circ$)をえて、そのR配置を再確認した。

65) H. Inoue, T. Arai, Chem. Pharm. Bull., 12, 968(1964).

66) C. Djerassi, T. Nakano, A. N. James, L. H. Zalkow, E. J. Eisenbraun, J. N. Shoolery, J. Org. Chem., 26, 1192(1961).

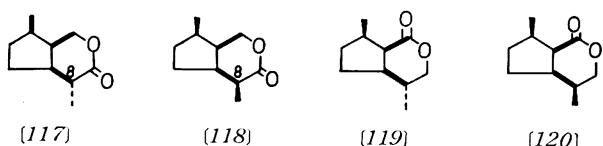
67) L. H. Briggs, B. F. Cain, P. W. Le Quesne, J. N. Shoolery, J. Chem. Soc., 1965, 2595.

リドジオール[116]^{*73} を与えるので, [115]の構造が考えられる。これは合成^{*74}によって実証した。



3.1.2 C_{10} -ラクトン類

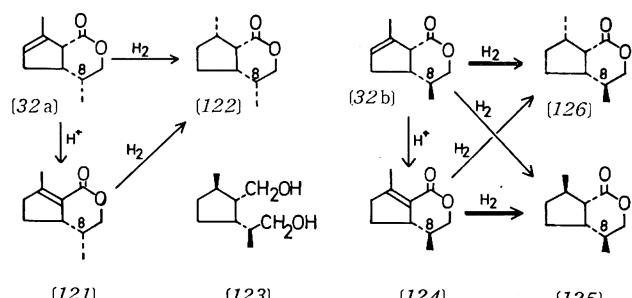
(1) イリドミルメシンおよびジヒドロネペタラクトンのシス, シス異性体の単離と構造²²⁾: C_{10} -ラクトンとして4種の新しいラクトンを単離, もしくは存在を推定できた。その第一は mp 30°C, $[\alpha]_D +255.8^\circ$, $C_{10}H_{18}O_2$ で, これは Wolinsky ら¹³⁾の合成した *cis, cis*-イソイリドミルメシン[117]と一致した。第二のラクトンは mp 61~63°C, $[\alpha]_D -44.5^\circ$ で, これも *cis, cis*-イリドミルメシン¹³⁾[118]と IR で同定できた^{*75}。



Wolinsky の論文¹³⁾では, C-8 の立体配置が, あとで述べる理由で[117]と[118]に入れ変わっているので, ここには正しい構造式を使用してある。

オニクの第三の C_{10} -ラクトンは, $[\alpha]_D -51^\circ$ の油状物質であるが, あとで述べる合成によって *cis, cis*-ジヒドロネペタラクトン[120]と決定した。また合成品との比較で, ガスクロマトグラフィーで分取したものに[119]のラクトンの存在することも推測できた。いずれもその C-6, 7, 8 が五員環に全部シス結合をしており, 1-位が R-配置をとっているのが, オニクのモノテルペノンの特徴である。

(2) *cis, cis*-ジヒドロネペタラクトンおよび *cis, cis*-イソジヒドロネペタラクトンの合成²²⁾: ネオネペタラクトンの合成で述べたように, 立体特異的にアロネペタラクトン[32 a]およびその異性体[32 b]と, ネオネペタラクトン およびその異性体(天然品の対掌体[121]と[124])をえている。このうち[124]を接触還元すると, 主成分としてラクトン[125], $[\alpha]_D +6.3^\circ$ と少量のラクトン[126], $[\alpha]_D -89.2^\circ$ が生成する。[32 b]を同様に還元すると, 主成分として[126]が, 副生成物として[125]が生成する。ラクトン[125]の構造はつぎのようにして決定した。[125]を水素化



*73 イリドジオール類と同様に, ノルイリドジオール類もガスクロマトグラフィーで同定できる(2.3.4(1)参照)。

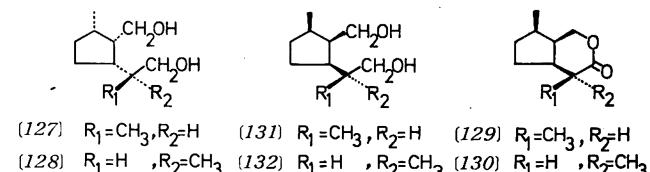
*74 ミツガシワ(4.1.1)を参照のこと。

*75 *cis, cis*-イリドミルメシンと *cis, cis*-イソイリドミルメシンを分与された J. Wolinsky 教授に深謝する。

アルミニウムリチウムで還元して生成するイリドジオール[123]が, α -イリドジオール[6 b]とガスクロマトグラフ分析²²⁾(図2参照)で完全に一致した。したがって[125]の構造が与えられる。ゆえにラクトン[126]の構造は式のように定まつてくる。

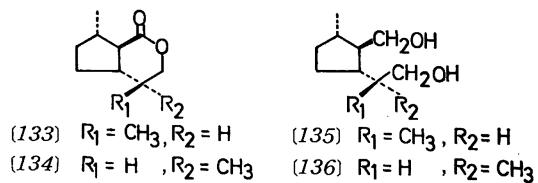
同様の還元を, [32 a]と[121]について行なうと, この場合にはラクトン[122], $[\alpha]_D +61.8^\circ$ のみがえられた。これはオニクから単離したラクトン[120], $[\alpha]_D -51^\circ$ に IR, NMR で完全に一致し, 天然ラクトンは[122]の対掌体, すなわち[120]であることになった。またオニクのいま一つのラクトンは, ここで合成した[126]とガスクロマトグラフィーで比較同定でき, その成分の一つであることを明らかにできた。

これらの *cis, cis*-ジヒドロネペタラクトン[126], [122]は, 常法でそれぞれイリドジオール[127], [128]に導いた。別に Wolinsky からの *cis, cis*-イリドミルメシン[129]および *cis, cis*-イソイリドミルメシン[130]を, 同様にそれぞれイリドジオール[131], [132]に還元した。IR や NMR で比較してみると, [127]と[132], [128]と[131]がまったく一致し, それぞれがおたがいに対掌体であることが判明した。これは明らかに矛盾した結果で, 著者らか, Wolinsky ら¹³⁾か, どちらかが C-8 の立体配置の設定に誤りをしていることになる。彼らは, より右旋性の旋光度をもつ異性体が C-8 でそのメチル基が β -配位(太字)をとるという, 他のイ



リドミルメシン類のデータに基づいて, [129], [130]の割当を行なっている。著者らはさきに述べたように, この点については構造の明確なイソジヒドロネペタラクトンの対掌体[125]に関係づけ, C-8 の立体配置を化学的に決定してきた^{*76}。したがって, コンホーメイションの一様でないおそれのある化合物について, 物理定数の比較をすることは誤った結論に導きやすいことを考え合わせ, [129]と[130], したがって[131]と[132]の構造式の割当はどちらも逆にすべきであると考える。

(3) *trans, trans*-ジヒドロネペタラクトン⁶⁸⁾: *cis, cis*-ラクトン[126], [122]に, それぞれナトリウムメトキシドを作用させると容易に異性化が起こる。鉱酸と処理してオキシカルボン酸とし, これを加熱すると, *trans, trans*-ジヒドロネペタラクトン[133], bp_7 150~200°C(油浴), $[\alpha]_D +80.3^\circ$ と, *trans, trans*-イソジヒドロネペタラクトン[134], bp_6 120~130°C(油浴), $[\alpha]_D +24.3^\circ$ がえられた。水素化アルミニウム還元で, それぞれ相当する *trans, trans*-イリドジオール[135], [136]となる。

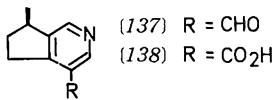


*76 [32 b]および[124]から接触還元で[126]と同時に[125]の生成することから C-8 の立体化学が決定された。

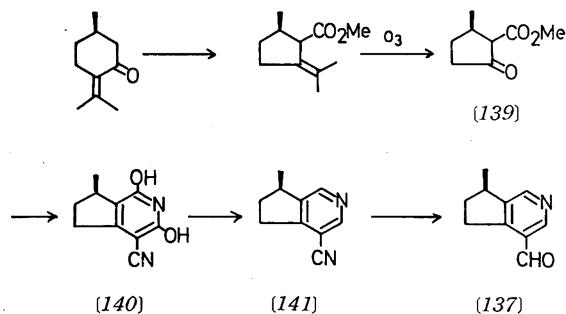
68) 古市公彬, 修士論文(大阪市立大学), (1968) p. 15, 25.

3.1.3 C_{10} -塩基, ボシュニアキンおよびボシュニアキン酸⁵⁵⁾: オニク精油の塩基部をシリカゲルクロマトグラフにかけ, クロロホルム-アセトン(95:5)で溶出する部分を集めると, 芳香のある油状塩基 $C_{10}H_{11}ON$, $bp_3 80\sim90^\circ C$, $[\alpha]_D +20.02^\circ$, ピクレート, $mp 126.5\sim128^\circ C$, セミカルバゾン, $mp 227\sim228^\circ C$ (分解)がえられる。IR(3050, 2725, 1700, 1580cm⁻¹)でアルデヒド基の存在がわかる。これを Huang-Minlon 還元すると, マタタビの活性成分の一つ, アクチジン[1]とIR一致した。UVは λ_{max} 239, 268, 282m μ にあり, このアルデヒドがピリジン核と共に作用することを示しているので, この塩基, ボシュニアキン Boschniakine には[137]の構造が与えられた。

ボシュニアキン酸 Boschniakinic acid[138], $C_{10}H_{11}O_2N$, $mp 215\sim220^\circ C$ (分解)は粗ボシュニアキンを蒸留精製のさい, 高沸点部からえられる。ボシュニアキンの自動酸化で生成したと考えられ, 実際[137]の酸化銀酸化でも容易にできる。



ボシュニアキンは(+)-プレゴン⁷⁰⁾からつぎのようにして合成し, メチル基の絶対配置も含めて構造を決定した。アクチジン



合成中間体⁶²⁾[139]から出発して, ジオキシピリシン誘導体⁶³⁾⁶⁹⁾[140]を経てアンピリシン体[141]とし, これを大過剰の塩化スズ(Ⅰ)で還元し, 生成するアルジミン-塩化スズ(Ⅰ)錯体を水蒸気蒸留すると, 加水分解をともなってボシュニアキン[137]が $[\alpha]_D +28.4^\circ$ の留出物としてえられる。UV, IR, $[\alpha]_D$ ともに天然品と完全に一致した。ボシュニアラクトンなどとともに, このボシュニアキンも, その不整炭素がR-配置を持ち, これらオニク成分は, ほかのイリドトイドがS-配置をもつとのいちじるしい対比をみせている。しかしこの立体配置に無関係に強いマタタビ反応を示す。

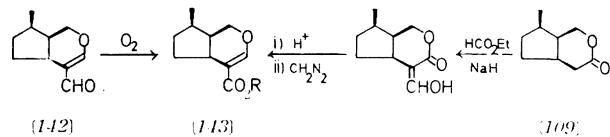
3.2 その他の成分

生理作用の有無は不明であるが, オニクにはなお相当数のイリドトイドが含まれているので, 引きつづきその単離, 化学的研究を行なってきた。すなわち, オニク全草のメタノール抽出エキスを, 水蒸気蒸留し, 留出部について減圧蒸留, カラムおよびガスクロマトグラフィー分取などを行ない, ボシュナール, ボシュナル酸, ボシュナロールメチルエーテル, ボシュナロール酸メチルエーテルを, またオニクの水溶性部からは配糖体ボシュナロサイ

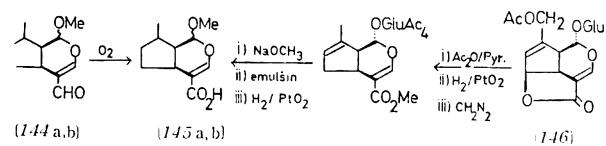
ドをテトラアセタートとして単離し, それらの構造を決定した。

3.2.1 ボシュナール⁷⁰⁾: $C_{10}H_{14}O_2$ の組成の液体で, 非常に空気酸化を受けやすく, $C_{10}H_{14}O_3$, $mp 137\sim138^\circ C$, $[\alpha]_D -27.6^\circ$ のボシュナル酸[143], $R = \text{H}$)になる。

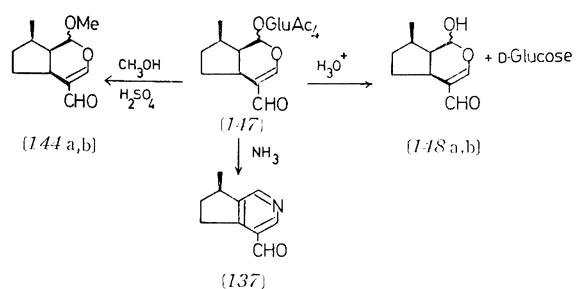
ボシュナル酸メチルエーテル[143], $R = \text{CH}_3$, $[\alpha]_D -31.4^\circ$ ⁷¹⁾は, さきにオニクからえているボシュニアラクトン[109]から, つぎのようにして合成したエーテル, $[\alpha]_D -31.45^\circ$ と完全に一致した。したがってボシュナールの構造は[142]で与えられる。



3.2.2 ボシュナロールメチルエーテル A および B⁷⁰⁾: それぞれ $C_{11}H_{16}O_3$ の組成をもつ液体で, 容易に空気酸化を受けてボシュナロール酸メチルエーテル A および B に変わる。メチルエーテルは $[\alpha]_D +134^\circ$ と -139° をそれぞれ示す。その中の A 酸は, つぎの式のようにしてアスペロシッド[146]⁷¹⁾から誘導することができた。ゆえに, ボシュナロールメチルエーテル, ボシュナロール酸メチルエーテルの構造は, それぞれ[144 a, b], [145 a, b]で表わされることになる。



3.2.3 ボシュナロサイド⁷⁰⁾: オニクの水溶性部からテトラアセタート[147], $C_{24}H_{32}O_{12}$, $mp 144\sim145^\circ C$, $[\alpha]_D -131^\circ$ として単離した。メタノール中で硫酸処理すると高収率で[144 a, b]が生成する。またアンモニア処理では, オニク成分の一つ, ボシュニアキン[137], $[\alpha]_D -22.35^\circ$ をえる。また加水分解では, ボシュナロール[148]とD-グルコースを与えるので, ボシュナロサイドのテトラアセタートの構造は[147]と考えられる。



70) 目 武雄, 村井不二男, 日本化学会第 16 年会講演要旨集, (1963) p. 82; 目 武雄, 村井不二男, 古市公彬, 日本化学会第 20 年会講演要旨集Ⅲ, (1967) p. 612.

*77) ゲニピンの接触還元では[143]の対掌体 $[\alpha]_D +46.7^\circ$ がえられている⁶⁶⁾.

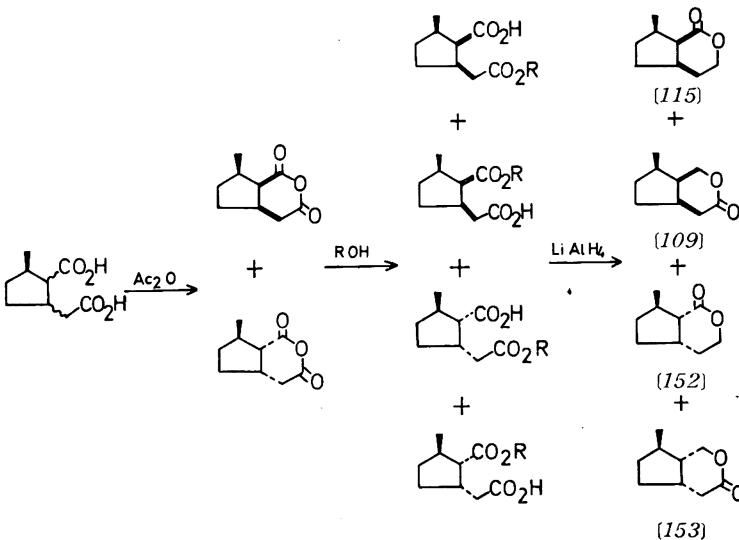
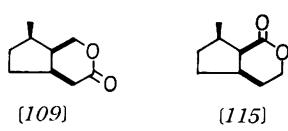
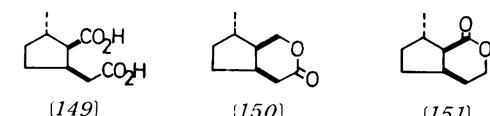
71) H. Inoue, K. Fuji, Chem. Pharm. Bull., 12, 901 (1964).

4 ミツガシワの生物活性成分

4.1 ネコ科動物誘引嗜好成分

ネコがリンドウ科の植物、ミツガシワ *Menyanthes trifoliata* L. を、マタタビのように好むことは、古く徳川時代に菅江真澄⁷²⁾が久保田の落穂という隨筆集にも記述している。最近、元村⁷³⁾はこれを実証するとともに、リンドウ科植物にはネコの好むものが多いことを指摘している。そこで、著者らも東北大学、北原喜男教授らと協同で、興味をもって本植物の成分の検索を行なってきた。

4.1.1 ミツガシワラクトン (*trans*, *cis*-オニクラクトン)⁷⁴⁾: 開花期に採集したミツガシワを風乾し、メタノールで抽出、そのエキスの中性部を蒸留し、 $bp_{0.3}$ 80~125°C の部分を集め、シリカゲルでカラムクロマトグラフィーする。*n*-ヘキサン-エーテル (85: 15) 展開部から、ガスクロマトグラフィーで単一なラクトン、 C₁₀H₁₄O₂, $[\alpha]_D$ +6.4° をえた。強いマタタビ反応があるので、ミツガシワのネコに対する有効成分である。IR で 1730 cm⁻¹, NMR では第二級メチル (1.10 ppm, 3 H, d) と -OCH₂- (4.00, 2 H, m) のシグナルが特徴的である。過マンガン酸カリウム酸化

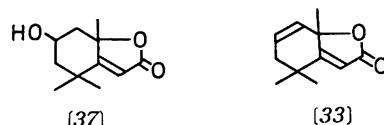


72) 内田武志, 菅江真澄, 未刊文献集 1, 日本常民文化研究, 65, 311(1953); その一節に『…睡菜(ミツガシワ)を探りて, 弟子どもこれを刻けるに, ねうねう鳴て, 猫の尾をふり来りて, 此睡菜を木天蓼(マタタビ)を酢ふかごと, ひたしひに喰ひぬ。…』などとある。

73) 元村 勲, 動物学雑誌, 75, 108(1966); 76, 119(1967).
74) 酒井邦和, 船水 誠, 北原喜男, 村井不二男, 仮谷 登, 目 武雄, 香料, テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, (1968) p. 29.

で, *trans*, *cis*-ボシュニアリン酸[149], mp 104~105°C, $[\alpha]_D$ +31° を与えた⁷⁸⁾。したがってミツガシワラクトンは[150]か[151]ということになる。[143]や[144]の立体異性体である[109]や[115]は、すでにオニクからえられ、それぞれ、ボシュニアラクトン、オニクラクトン⁷⁹⁾と名づけた。[109]と[115]は NMR で -CO-CH₂- のシグナルの有無で容易に区別できるが、ミツガシワラクトンには、この 2.5 ppm 付近の 2 H 分の吸収がない。それゆえ、このラクトンの構造は[151]、すなわち, *trans*, *cis*-オニクラクトンが正しいことになる。これはまた、(+)-プレゴンからえられるボシュニアリン酸を原料とした[151]の対掌体[152]の合成からも証明された。なお前式のような合成で、同時にボシュニアラクトン[109], オニクラクトン[115]も合成でき、それぞれ天然のラクトンと IR, NMR, $[\alpha]_D$ など完全に一致した。

4.1.2 ロリオリド[37]の単離⁷⁴⁾: ミツガシワの葉部から単離同定できた⁷⁵⁾。生理作用は不明であるが、このデヒドロ体がアクチニジオリド[33]としてマタタビからえられ、弱いマタタビ反応を持つことに関係して興味深い。



4.2 その他の成分

ミツガシワが睡菜(ネフリクサ)と古来よばれてきた原因になる成分を探して、つぎのような諸成分の存在を確証できた。しかし催眠作用の本体はまだ不明である。

4.2.1 アルコールおよびフェノール⁷⁶⁾: ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール(これはマタタビにも含有され、マタタビ反応陽性である)、3,4-ジメチルフェノール、オイゲノールおよび *p*-アセトキシフェノールなどで、またクベルセチンも単離同定できた。

4.2.3 ステロイドおよびトリテルペン⁷⁷⁾: α -スピナステロール、ベツリン、ベツリン酸およびオレアノール酸などをえた。

*78 3.1.1(2)参照。

*79 3.1.1(1)および 3.1.1(3)参照。

75) T. Wada, D. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 752, 1117(1964); R. Hodges, A. L. Porte, *Tetrahedron*, 20, 1463(1964).

76) 目 武雄, 村井不二男, 古市公彬, 日本化学会第 20 年会講演要旨集, (1967) p. 612.

77) 酒井邦和, 蒲原重喜, 船水 誠, 北原喜男, 日本化学会第 21 年会講演要旨集, (1968) p. 2169.

この研究は、なが年、多くの人々との協同研究の成果である。すなわち、藤野 明、鈴井明男、仏願保男、永井 八、本田良也、正野敏弘、高木一郎、小野貞一、勝村竜一、前田 貴、古市公彬、仮谷 登、岩田佑平、市川 博、植田泰次、勝村成雄、中嶋正明、加藤正彦の諸君には、深厚な敬意を表したい。

十数年にわたるこの研究のあいだ、終始、御鞭撻いただいた小竹無二雄先生、多くの貴重な御助言をいただいた本学、久保田尚志、三輪外史郎、中村暢夫の諸教授、食品化学研究所の広瀬善雄所長、妹尾四郎博士、和歌山医科大学山口正雄教授に深く感謝いた

たします。また、種々御教示、御便宜をいただいた刈米達夫先生、三木 茂本学名誉教授、名古屋大学平田義正教授、京都大学石井象二郎教授、東北大学北原喜男教授、東洋大学毛塚栄五郎教授、京都大学間 直之助博士に心から御礼申し上げる。

なお、この研究は多くの方々の御厚意によって支えられてきた。サントリー株式会社社長佐治敬三氏、日東化成株式会社会長勝村竜雄博士、参天製薬株式会社研究所長三田 周博士、帝国職器製薬株式会社取締役中馬一操博士、塩野香料株式会社工場長富樫英一氏で、ここに厚く御礼申し上げる。

~~~~~