

クチキゴケに含まれる環境調節ジテルペノイドの立体化学
—重要な生合成中間体ドラベラ-3E, 7E-ジエノイドのコンホーメーション解析—

松尾 昭彦*・吉田健一郎**

Stereochemistry of the Biologically Active Diterpenoid from the Liverwort
Odontoschisma denudatum
—Conformational Analysis of the Important Intermediate Dolabella-3E, 7E-dienoid—

Akihiko Matsuo* and Ken-ichiro Yoshida**

In the course of our phytochemical investigation of the liverworts, many kinds of terpenoids having some biological activities were isolated to clarify their chemical characters. Previously, five anti-fungal active diterpenoids have been isolated from the liverwort *Odontoschisma denudatum* to determine their structures and absolute configurations as a 11,5-bicyclic dolabellane framework.

Conformational analysis of the dolabella-3E,7E-dienoid containing a 1,5-undecadiene system offers a great worth in postulating a stereoselective transannular cyclization to the 6,7,5-tricyclic dolastane and 5,8,5-tricyclic fusicoccane skeletons. The endocyclic trans double bonds in medium ring compounds should be almost perpendicular to the average plane of the rings to minimize the transannular nonbonding interaction. Thus, for the dolabella-3E,7E-dienoid four variations of the strain minimum conformers, $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$ and $\beta\beta$, are expected by a combination of orientations of the two double bonds.

The conformational behavior has been achieved by means of molecular mechanics calculations (MM2) as well as ^1H NMR and CD spectrometry. Possible conformers of the 6β -acetoxydolabella-3E,7E-dienoid [1] were judged to be $\alpha\alpha$ form (91.4%, population) and $\alpha\beta$ form (8.6%, population). It is generally known that an allylic substituent in medium rings controls the conformation of the double bond ($A^{1,3}$ -strain). The major conformer of 6α -hydroxydolabella-3E,7E-diene [8] which was transformed from 6β -hydroxydolabella-3E,7E-diene [2] was suggested to be a mixture of $\alpha\beta$ conformer and $\beta\beta$ conformer in a relation of 11 to 9.

Key Words (キーワード)

Bryophyte (蘚苔植物), Anti-fungal activity (抗菌活性), Diterpenoid (ジテルペノイド), Dolabella-3E,7E-dienoid (ドラベラ-3E,7E-ジエノイド), Conformational analysis (配座解析), Molecular mechanics calculations (分子力場計算), Vicinal coupling constants (ビシナルカップリング定数)

*呉大学社会情報学部 (Faculty of Social Information Science, Kure University)

**大鵬薬品工業株式会社代謝分析研究所 (Pharmacokinetics Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.)

1. 緒 言

地球が誕生してから約10億年間にわたる化学物質の化学進化によって原始生命体が出現した。その後さらに30数億年の年月をかけた生物進化により、現在の地球上に成育している多種多様な生物種が誕生したといわれている。生物は最初に海水中で生まれ、水中での永い生物進化の過程を経て、光合成能や酸素呼吸能を獲得し進化の進んだ生物に変革していった。その結果として、大気中にも酸素が拡散して蓄積し、今から約4億年前に成層圏にオゾン層が形成された。そのため、紫外線によるDNAの損傷が少なくなり、水棲の生物は陸上へ進出し、変化に富んだ地上の環境で多種多様な生物種へ大きく進化し、現在の生物の繁栄がある。

我々人間を含めた地球上の全ての生物（動物・植物・微生物）は、直接的あるいは間接的な関係を保ちながら持続的に生活している。すなわち、多様な生物種が全体としての均衡を保ちながら共生して繁殖を繰り返しており、これで生態系のバランスが保持されている。このような関係の維持には、多くの因子が介在していると考えられるが、生命活動を続けるためには栄養源（素）および調節機能のための化学物質が必須である。このように、多種多様な生活様式で同種間あるいは異種間で係わり合いながら共生している生態系の中では、生物情報の伝達手段としても化学物質が演じる役割は非常に大きい。

独立栄養生物としての植物も各種の植物ホルモンを代謝生産し、その作用によって自己の生長・分化・生殖などの複雑な生理現象を巧妙に制御している。さらに、個々の植物は種特異性のある様々な生理活性物質を生産し、他の生物と互いに影響し合いながら生育している。すなわち、植物対植物、植物対動物、それに植物対微生物の間で、ある生物種とは互惠関係にあったり、また別の生物種とは生存競争を行っている。

さて、水中から陸上へ最初に進出した植物が、藓苔植物（Bryophyta）だといわれている。した

がって、藓苔植物は陸上植物の中では最も古い植物であり、分類学的には藻類（Algae）と種子植物（Spermatophyta）との中間に位置づけられている。通常的高等植物の体が複相（ $2n$ ）の孢子体（sporophyte）であるのに対し、藓苔類は単相（ n ）の配偶体（gametophyte）で複相の孢子体は孢子が受精した直後の短期間に見られるだけである。植物界において藓苔植物門（Bryophyta）は3綱からなり、藓綱（Musci）が14,000種で、苔綱（Hepaticae）が6,000種そしてツノゴケ綱（Anthocerotae）の300種が地球上の各地のいろいろな場所（樹上・岩上・土上あるいは水中）で生育している。藓苔植物も他の生物と関わり合って、自然環境に適合した広範囲の場所で自らの生活圏をつくって生息している。著者らは藓苔植物を研究材料にして生理活性物質の研究を続けているが、自然界に生育している藓苔植物やその採集標本が昆虫や菌類に害を受けている事実に出会ったことがなく、これらの苔植物には独特な生理活性物質の存在が示唆される。実際、著者らは苔植物から環境調節作用物質などの種々の生理活性物質を数多く単離してその化学構造を決定して報告している。^{1), 2)}

林床の朽ち木の上に生育しているクチキゴケ *Odontoschisma denudatum* (Nees) Dum. には、生育環境から考えて、抗菌物質の存在が予測される。著者らはその苔の成分研究を行って5種のドラベラン型ジテルペノイド、[1]–[5]、を単離し、化学的および分光学的手法を用いて立体化学を含めてその化学構造を11員環と5員環から成る構造と決定した（図1）。³⁾ (+)-Acetoxyodontoschismenol [1] と命名された主成分の化学構造および絶対配置はこの化合物を *p*-bromobenzoate 誘導体に変換してそのX線結晶解析によって確認された。今回単離したドラベラン化合物 [1]–[5] は、野菜に病気を引き起こす植物病原菌（カビ類）（*Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*, *Phytophthora debaryanum*）に対して、成長阻害活性を示した。³⁾

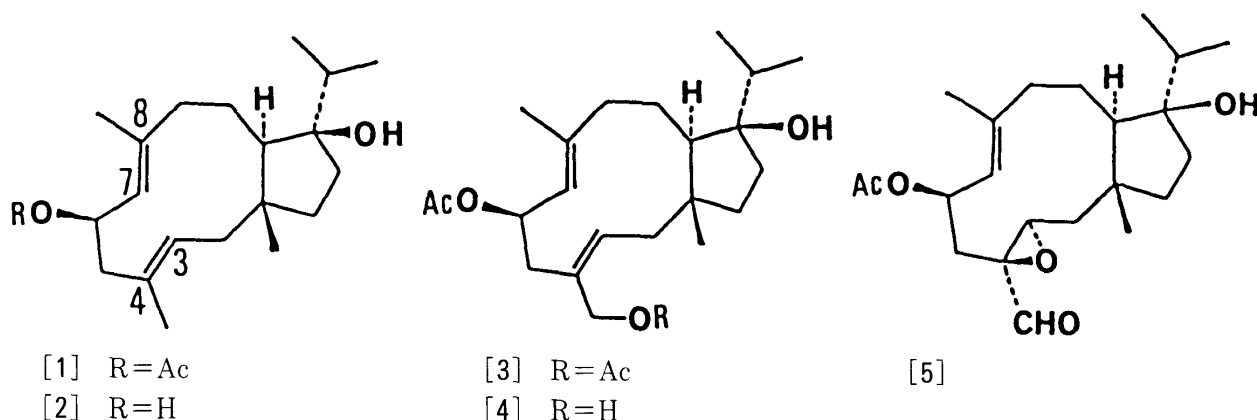


図1. クチキゴケの抗菌活性ドラベラン型ジテルペノイドの化学構造

ドラベラノイドのような中大環状化合物の多くは立体選択性の高い反応を行うことが知られており、その豊かな反応性は多くの化学者を魅了してきた。同様な立体選択性はしばしば生体内でも見出されており、そのメカニズムを明らかにすることは生合成仮説を考える場合に大きな助けになるものと思われる。今回報告するクチキゴケのドラベラン型ジテルペノイドは、いくつかの3環性および4環性ジテルペノイドの生合成前駆体であると考えられている。その立体配座は環化生成物の立体化学に大きな影響を与えるので非常に重要であるが、これまでその立体配座に関する詳しい研究例はほとんどない。その原因の一つは、最安定配座を予測および決定する困難さにある。一般に、中大環状化合物は非常に柔軟な分子で、しばしば複数の安定配座が混在する。このような場合、分子モデルによる考察からだけでは配座解析が困難であるだけでなく、誤った結論に導かれる恐れもある。この問題を克服するためには、従来の配座解析法に分子力場計算を組み合わせることが有効であると考えられる。本論文では、ドラベラジエノイドの立体化学、特に11員環構造のコンホーメーション解析について詳報する。⁴⁾

2. 結果および考察

11員環内に1,5-ジエン構造を有するドラベ

ラノイドは、二重結合の関与によって新たに環が形成されて、3環性および4環性ジテルペノイドに変換される。すなわち、図2に示すように、ドラベラノイドの3位と7位で環化が起これば、5,8,5-員環からなる3環性構造を有するフシコカノイド^{5),6)}が生成し、また、ドラベラノイドの3位と8位で環化し生合成されると6,7,5-員環からなる3環性構造を有するドラスタノイド^{7),8)}がつくられる。さらに、3,6,6,5-員環からなる4環性構造のベルコサノイドは、^{9),10)}ドラベラノイドの4,10位および6,8位で環化することにより生合成される。

ところで、これらの3環性および4環性ジテルペノイドの複雑な立体化学は生体内でどのようにして構築されるのであろうか。ドラベラノイドからの環化反応によって生成される環接合部の立体配置については、前駆体であるドラベラノイドの立体配座が大きな影響を与えられられる。したがって、ドラベラノイドの立体配座を明らかにすることはドラスタノイド、フシコカノイド、ベルコサノイドの生合成仮説を考える上で非常に重要である。

一般に、中環状や大環状化合物は柔軟な分子であり、極めて多数の安定配座が考えられる。しかし、環内に二重結合が存在する場合、その二重結合は渡環立体反発を減少させるために、環平均平面に対してほぼ垂直に配向する傾向がある。¹¹⁾特

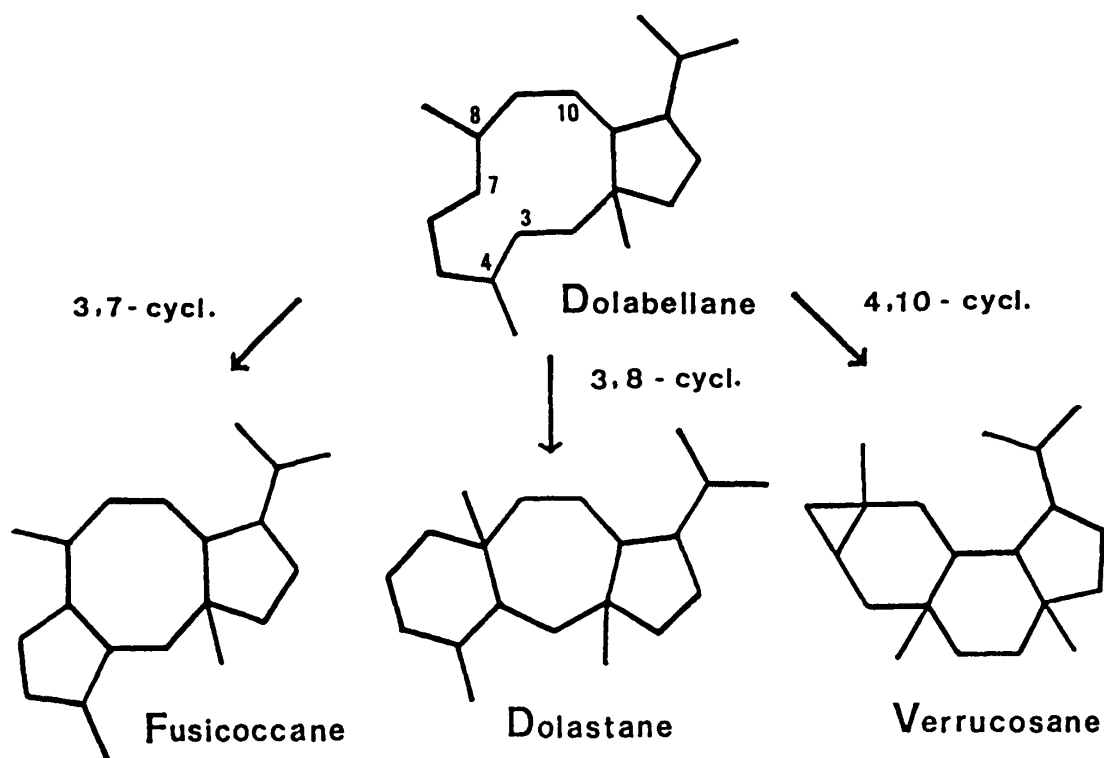


図 2. ドラベランジテルペノイドとフシコカン, ドラスタンおよび
ベルコサンジテルペノイドとの相互関係

に, 13員環程度までのE型オレフィンにはこの傾向が強いようである. この中大環状化合物の立体化学的性質から, 反応における特異な立体選択性が導き出される. すなわち, 二重結合の2つの面は全く異なる環境にあり, 面識別反応が容易に行われるのである. 二重結合の一方の面は環の外側を向いており open な状態になっているのに比べて, もう一方の面は環の内側を向いており環の反対側のアルキル鎖によって closed な状態になっている. したがって, 二重結合に対する求電子付加反応では環の外側から, 分子内渡環反応では環の内側から反応が進行するので極めて高い立体選択性が期待できる.¹²⁾ さて, 以上に述べた中大環状化合物の立体化学的性質と, それから期待できる反応の立体選択性を考慮して, ドラベラ-3E, 7E-ジエンの立体配座を二重結合の配向の組み合わせに従って分類すると, 図3に示した4つのタイプの配座が考えられる. これら4つのタイプの立体配座は二重結合の反転によって相互に交換される. これらに4位と8位のメチル基の配向に従っ

て名称を与えると, それぞれ $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$ そして $\beta\beta$ となる. 二重結合の他にも回転の自由度のある結合がいくつかあるので, これらのタイプに属する配座はさらに多量の立体構造が考えられる. しかし, 二重結合に対する反応の立体選択性については, 同じタイプに属する配座は同じ結果を与えるだろう.

実際に, ドラベラノイド [1] は溶液中でどのような立体配座をとっているのだろうか. 分子模型による考察だけでは, 極めて多数の安定配座が考えられるので, その安定配座を推定するのは困難であった. そこで, [1] の安定配座の予測を目的として, 分子力場計算を行った. 初期座標の発生には深沢らによる MMRS (Molecular Mechanics for Ring System)¹³⁾ を用い, 立体エネルギーの計算および構造の最適化にはアリンジャーの MM2¹⁴⁾ を利用した. 計算方法の概略を以下に説明する. まず, [1] のアセトキシル基を水素に置換したモデル化合物 [6] について, 表1に示す条件で初期座標を発生させた. 得られた301

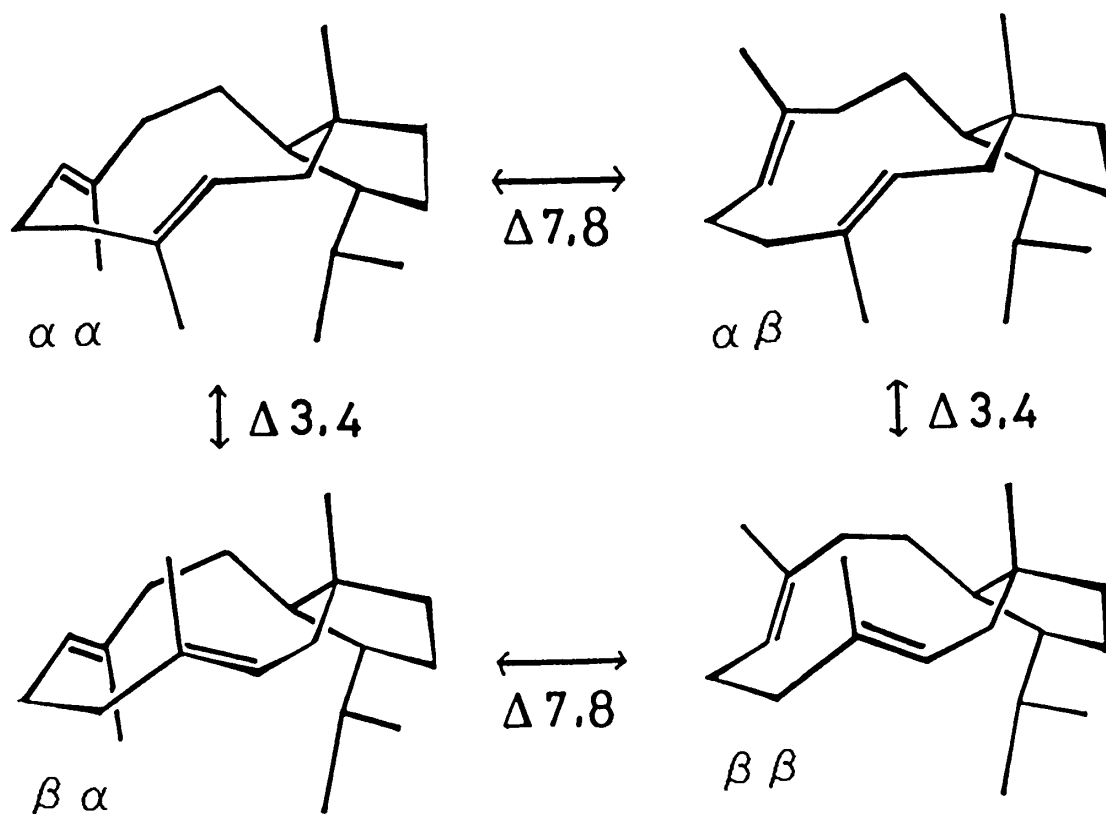


図3. ドラベラ-3E, 7E-ジエンの4種の基本配座

表1. 分子力場計算における初期座標の発生条件

Criteria on MMRS

Closure bonding distance	1.0–2.0 Å
Closure bond angle	90° – 130°
Transannular closest contact	2.0 Å
Resolution angle	30°

Torsional parameters on MM2

CO–O–Csp3–Csp2	V1	–2.030
	V2	0.400
	V3	–1.400

個の初期座標から構造の最適化を行い、58個の独立な、エネルギーに極小を有する構造を得た。次に、エネルギーの低い方から25個の配座にアセトキシ基を取り付け、再び構造の最適化を行ったところ、図4に示しているように、室温で1%以

上の存在率を示す5個の配座が得られた。これらのうちで同じタイプに属している配座には、エネルギーの低い方から番号付けを行った。それらの立体エネルギーおよび室温での存在率を表2に、11員環と5員環部分の二面角の値を表3に示した。

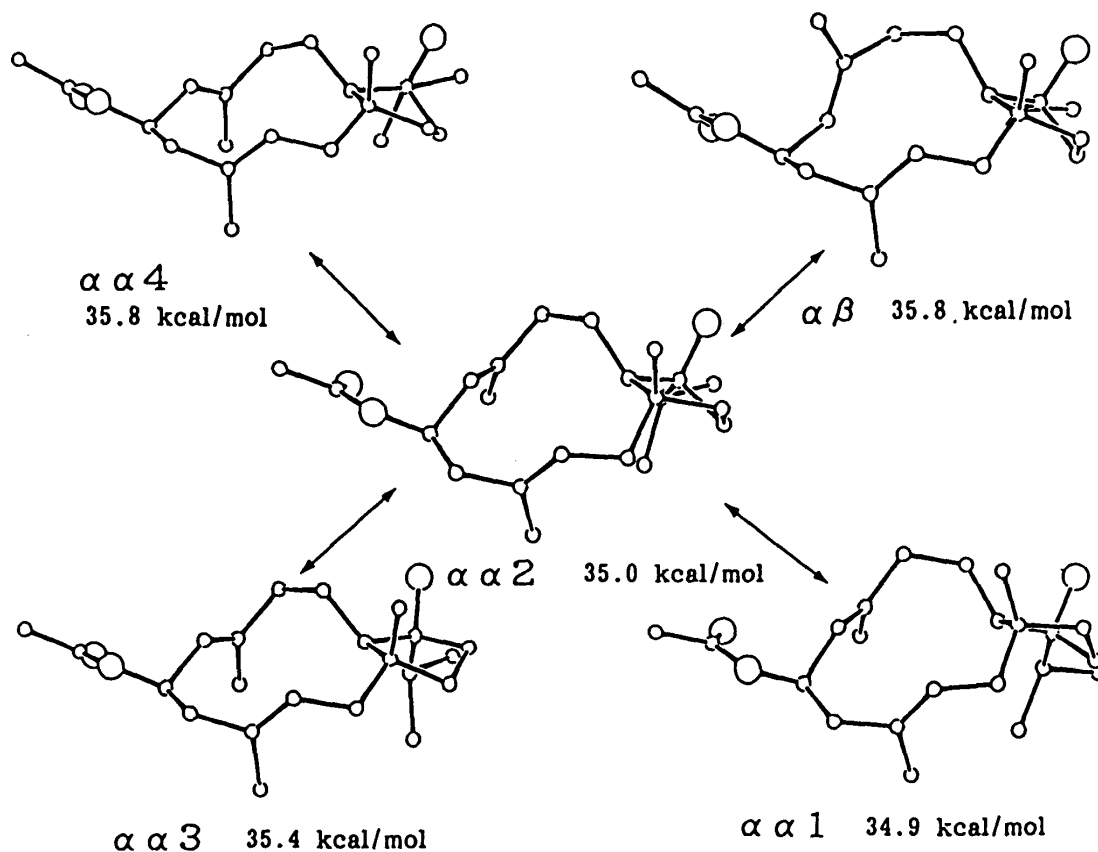


図4. 6- β -アセトキシドラベラ-3E,7E-ジエノイド [1] の5種の安定配座

表2. 6- β -アセトキシドラベラ-3E,7E-ジエノイド [1] の5種の安定配座の立体エネルギーと室温での存在率

Steric energies and relative populations

Conformer	S.E. (kcal/mol)	Population (% at 25°C)
$\alpha\alpha 1$	34.9030	35.96
$\alpha\alpha 2$	34.9887	31.12
$\alpha\alpha 3$	35.3628	16.54
$\alpha\beta$	35.7501	8.60
$\alpha\alpha 4$	35.8097	7.78

表3. 化合物 [1] の5種の安定配座の二面角の値

Dihedral angles (deg)

Atoms	$\alpha\alpha 1$	$\alpha\alpha 2$	$\alpha\alpha 3$	$\alpha\beta$	$\alpha\alpha 4$
C 1-C 2-C 3-C 4	113.91	115.72	120.85	132.32	136.42
C 1-C11-C10-C 9	- 72.96	-153.19	-153.23	-138.05	-141.79
C 1-C11-C12-C13	16.19	23.41	- 1.56	32.10	39.41
C 1-C14-C13-C12	42.57	39.72	- 36.42	39.58	32.45
C 2-C 1-C11-C10	128.55	112.30	92.96	107.18	93.77
C 2-C 1-C11-C12	-105.40	-116.87	-137.46	-124.14	-136.59
C 2-C 1-C14-C13	86.18	93.65	155.34	99.35	111.55
C 2-C 3-C 4-C 5	-176.16	-175.97	-178.16	-174.09	-178.00
C 3-C 2-C 1-C11	- 68.68	- 56.36	- 49.63	- 51.80	- 60.45
C 3-C 2-C 1-C14	178.20	-171.14	-163.67	-166.19	-174.89
C 3-C 4-C 5-C 6	93.95	102.76	102.85	102.93	96.90
C 4-C 5-C 6-C 7	-49.29	- 49.13	- 54.71	- 46.10	- 54.05
C 5-C 6-C 7-C 8	118.12	122.95	113.26	-68.22	107.68
C 6-C 7-C 8-C 9	-172.81	-174.01	-171.15	173.90	-173.60
C 7-C 8-C 9-C10	121.11	53.62	63.44	-100.05	65.82
C 8-C 9-C10-C11	- 45.35	56.69	67.48	77.67	68.96
C 9-C10-C11-C12	163.01	81.32	80.79	97.41	93.87
C10-C11-C 1-C14	-116.38	-130.24	-149.66	-136.65	-149.28
C10-C11-C12-C13	147.76	152.96	128.20	163.02	169.73
C11-C 1-C14-C13	- 32.33	- 24.69	34.56	- 19.38	- 7.73
C11-C12-C13-C14	- 35.85	- 38.78	23.10	- 44.03	- 44.00
C12-C11-C 1-C14	9.67	.59	- 20.08	- 7.96	- 19.64

4つの $\alpha\alpha$ タイプの配座は二重結合の配向に関しては全て共通しているが、部分的には大きな構造の違いがある。ほぼ同じ程度に安定な $\alpha\alpha 1$ 配座と $\alpha\alpha 2$ 配座はC 8-C 9-C10-C11の成す二面角について大きく異なっている。 $\alpha\alpha 1$ 配座はその値が負であり、それに対し $\alpha\alpha 2$ 配座においてその二面角は正の値を示す。 $\alpha\alpha 1$ および $\alpha\alpha 2$ よりも約0.4kcal/mol不安定な $\alpha\alpha 3$ 配座は、 $\alpha\alpha 2$ 配座と5員環部分に関する配座異性体の関係にあり、11員環部分はほとんど変わらない。さらに約0.5kcal/mol不安定な $\alpha\alpha 4$ 配座は

$\alpha\alpha 2$ 配座といくつかの部分が少しづつ異なっている。 $\alpha\beta$ 配座は、 $\alpha\alpha 4$ 配座とほぼ同じ程度に安定であるが、この配座は $\alpha\alpha 2$ 配座の7, 8-二重結合が反転したものである。

さらに、分子力場計算を用いて5つの配座の変換経路とそのエネルギー障壁についても検討した。¹⁵⁾図5に示した配座変換経路のうち、最も高いエネルギー障壁は11.3kcal/molであった。したがって、これら5つの立体配座は室温では速やかに交換が行われているものと予想される。しかし、MM2におけるエネルギーの精度を考えれば、こ

これらの配座の正確な存在比を議論することは現実的ではない。そこで、計算結果を仮説としてNM

Rにおける実測値との比較・対応を行った。

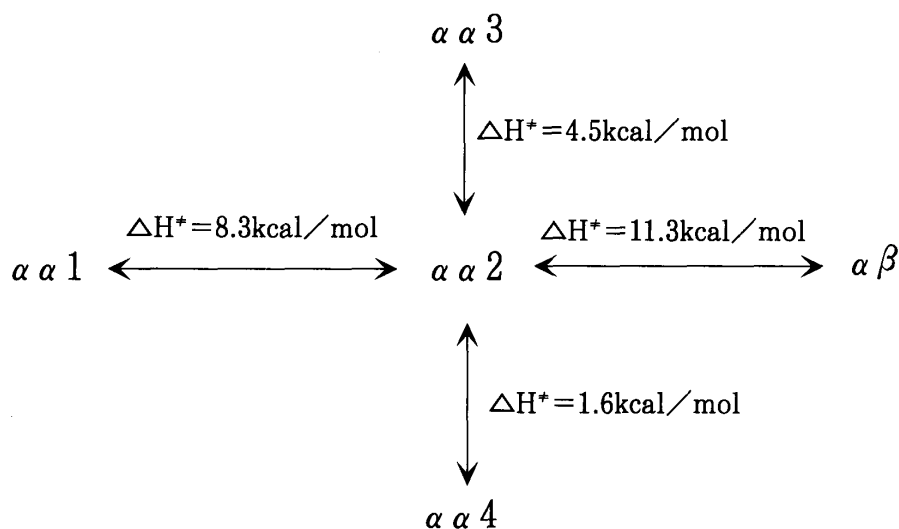


図5. ドラベラ-3E, 7E-ジエノイド [1] の安定配座間の相互変換経路

ドラベラ-3E, 7E-ジエン [1] の室温での¹H NMRおよび¹³C NMRではシグナルの広幅化や分裂は見られず、1組のシグナルのセットを与えた。力場計算の結果から、[1]は配座異性体の混合物であると考えられたので、温度変化NMRの測定を試みた。高温での測定では1 Hz程度の小さな結合が明瞭となったが、シグナルに大きな形状の変化は見られなかった。低温での測定では全体的にシグナルの広幅化がみられ、特にイソプロピル基において顕著であった。しかし、シグナルは広幅化したのみでその分裂は認められず、コアレンポイントの測定には至らなかった。[1]は各配座間のエネルギー障壁が分子力場計算で示されたように小さいため、低温においても配座変換が固定されなかったものと考えられる。室温でのスペクトルで得られたシグナルのセットは、分子力場計算で示された5つの配座の加重平均されたものであると予想される。

そこで、¹H NMRにおけるビシナル結合定数について、計算値と実測値の比較を行い表4に示している。¹⁶⁾ビシナル結合定数の実測値は分子力場計算で得られたいずれの配座の計算値とも一致しなかったが、立体エネルギーをもとにして算

出した各配座の存在率で、加重平均をとることによって良好な一致が得られた。表5には差NOEの相対強度についても同様な処理を行い加重平均により求めた計算値と実測値を示しているが、両者間に良好な一致が見られている。¹⁷⁾差NOEの相対強度の計算値は、NOE効果が核間距離の6乗に反比例すると近似し、分子力場計算から得られた構造に基づいて算出した。この近似は非常に粗いものであるにもかかわらず、NOEの相対的な強度の比較には非常に有効であることがわかった。

以上に述べた温度変化NMR、¹H NMRにおけるビシナル結合定数およびNOE相対強度の結果は、分子力場計算によって推定された配座平衡を支持するものであった。[1]は溶液中で単一の立体配座を取っているのではなく、分子力場計算で示された5つの立体配座間で平衡状態にあると結論される。さらに、それら5つの配座の存在比は $\alpha\alpha 1 : \alpha\alpha 2 : \alpha\alpha 3 : \alpha\alpha 4 : \alpha\beta = 3 : 3 : 2 : 1 : 1$ であり、立体エネルギーの値から算出される値と良く一致している。

次に、この結論を確かめる目的で、[1]のアセチル基をp-プロモベンゾイル基に置換した化合

表4. 化合物 [1] の5種の安定配座の¹H NMRにおけるビシナル結合常数の計算値と実測値の比較¹HNMR vicinal coupling constants

Proton	Jcalc						Jobs
	$\alpha\alpha 1$	$\alpha\alpha 2$	$\alpha\alpha 3$	$\alpha\beta$	$\alpha\alpha 4$	Average	
H 2 α -H 3	12.6	12.9	13.0	12.5	12.6	12.7	12.5
H 2 β -H 3	4.6	4.1	3.5	2.3	2.3	3.9	0.0
H 5 α -H 6	5.7	5.8	5.0	5.7	5.1	5.6	5.3
H 5 β -H 6	12.3	12.2	12.6	12.3	12.6	12.3	10.7
H 6-H 7	13.0	12.9	13.0	10.6	12.8	12.7	10.2
H 9 α -H10 α	6.1	4.1	2.9	2.3	3.0	4.4	3.7
H 9 α -H10 β	3.2	12.8	13.0	12.7	13.0	9.4	6.1
H 9 β -H10 α	11.8	4.6	5.9	7.4	6.0	7.7	11.3
H 9 β -H10 β	5.9	4.5	3.4	2.5	3.3	4.5	4.8
H10 α -H11	2.6	12.0	12.1	9.2	10.1	8.3	4.0
H10 β -H11	12.9	2.0	2.0	2.7	2.3	6.0	9.6
POPULATION (%)	36.0	31.1	16.5	8.6	7.8		

表5. 化合物 [1] の5種の安定配座の差のNOEの相対強度の計算値と実測値の比較

Relative NOE intensities

Proton	Calc						Obs
	$\alpha\alpha 1$	$\alpha\alpha 2$	$\alpha\alpha 3$	$\alpha\beta$	$\alpha\alpha 4$	Average	
Me 1-H 3	88	71	54	66	84	75	75
Me 4-H 2 α	95	98	108	116	97	100	92
Me 4-H 5 α	93	84	88	81	93	88	56
Me 4-H 6	52	63	67	70	55	60	71
Me 4-H 7	6	7	5	26	4	8	23
Me 8-H 6	95	94	94	8	102	87	100

物 [7] のX線結晶解析および温度変化CDスペクトルの測定を行った。[7] は [1] の6位の置換基が立体的にやや大きくなっただけであるので、その配座平衡の状態は本質的に [1] とは変化しないものと考えられる。[7] のX線結晶解析の結果を図6に、そして [1] の分子力場計算から求められた5つの配座と [7] の結晶構造における1

1員環および5員環部分の二面角の値を表6に示している。[7] は結晶中、 $\alpha\alpha 4$ に相当する立体配座をとっていることがわかった。いくつかの安定配座のエネルギー準位が近接しているため、それらのうちから結晶のパッキングに都合の良いものが結晶化したものと思われる。

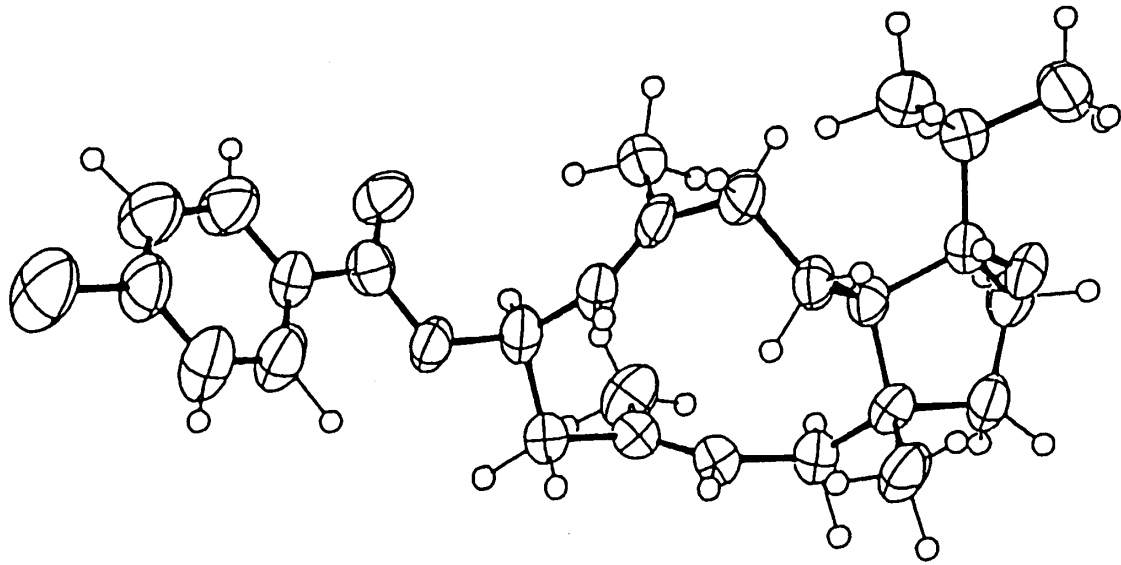
図6. 6 β -*p*-ブロモベンゾエート [7] のX線結晶解析図

表6. 化合物 [1] の5種の安定配座の二面角と [7] の結晶構造の二面角の比較

Dihedral angles (deg)

Atoms	$\alpha \alpha 1$	$\alpha \alpha 2$	$\alpha \alpha 3$	$\alpha \beta$	$\alpha \alpha 4$	[7]
C 1-C 2-C 3-C 4	113.9	115.7	120.8	132.3	136.4	131.9
C 1-C11-C10-C 9	- 72.9	-153.1	-153.2	-138.0	-141.7	-146.6
C 1-C11-C12-C13	16.1	23.4	- 1.5	32.1	39.4	39.9
C 1-C14-C13-C12	42.5	39.7	- 36.4	39.5	32.4	29.9
C 2-C 1-C11-C10	128.5	112.3	92.9	107.1	93.7	95.8
C 2-C 1-C11-C12	-105.4	-116.8	-137.4	-124.1	-136.5	-137.8
C 2-C 1-C14-C13	86.1	93.6	155.3	99.3	111.5	114.0
C 2-C 3-C 4-C 5	-176.1	-175.9	-178.1	-174.0	-178.0	-175.1
C 3-C 2-C 1-C11	- 68.6	- 56.3	- 49.6	- 51.8	- 60.4	- 61.7
C 3-C 2-C 1-C14	178.2	-171.1	-163.6	-166.1	-174.8	-174.9
C 3-C 4-C 5-C 6	93.9	102.7	102.8	102.9	96.9	102.7
C 4-C 5-C 6-C 7	-49.2	- 49.1	- 54.7	- 46.1	- 54.0	- 61.5
C 5-C 6-C 7-C 8	118.1	122.9	113.2	-68.2	107.6	110.3
C 6-C 7-C 8-C 9	-172.8	-174.0	-171.1	173.9	-173.6	-167.3
C 7-C 8-C 9-C10	121.1	53.6	63.4	-100.0	65.8	64.2
C 8-C 9-C10-C11	- 45.3	56.6	67.4	77.6	68.9	70.9
C 9-C10-C11-C12	163.0	81.3	80.7	97.4	93.8	92.7
C10-C11-C 1-C14	-116.3	-130.2	-149.6	-136.6	-149.2	-148.1
C10-C11-C12-C13	147.7	152.9	128.2	163.0	169.7	166.5
C11-C 1-C14-C13	- 32.3	- 24.6	34.5	- 19.3	- 7.7	- 4.4
C11-C12-C13-C14	- 35.8	- 38.7	23.1	- 44.0	- 44.0	- 43.1
C12-C11-C 1-C14	9.6	.5	- 20.0	- 7.9	- 19.6	- 21.7

温度変化CDスペクトルでは、低温になるにしたがってベンゾエートカイラリティーに基づく負のコットン効果が増大した(図7).¹⁸⁾この現象は[7]が、負のコットン効果を示す配座すなわち $\alpha\alpha$ タイプの配座と、正のコットン効果を示す配座すなわち $\alpha\beta$ タイプの配座間で平衡状態にあることを示している。低温になるにしたがってよ

り優位な $\alpha\alpha$ タイプの存在比が大きくなり、負のコットン効果が増大したと考えて矛盾しない、2サイトモデルに近似して測定値から計算した自由エネルギー差は約0.6kcal/molであった。¹⁹⁾[1]の分子力場計算から求められた $\alpha\alpha$ タイプと $\alpha\beta$ タイプ間の立体エネルギーの差は0.9kcal/molであるので良く対応していると思われる。

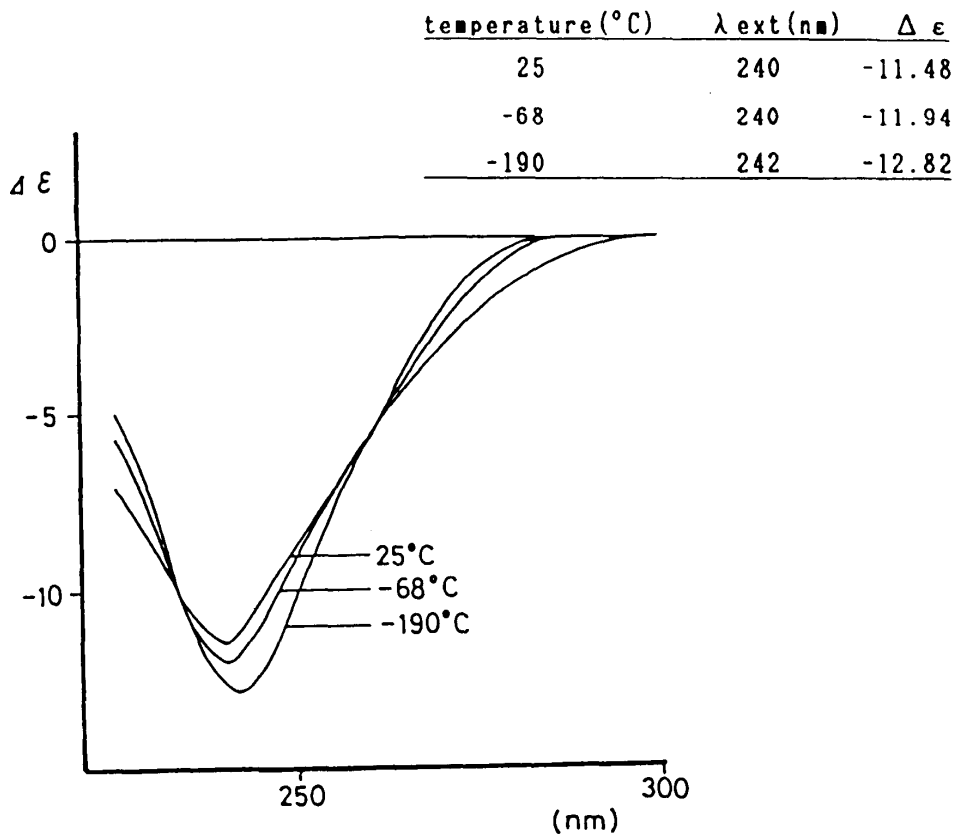


図7. 6- β -*p*-ブロモベンゾエート [7] の温度変化CDスペクトル

これらの[7]に関する結果は、[7]が[1]と同様な配座平衡の状態にあることを示しており、[1]について得られた結論を支持するものであった。

さて、ドラベラノイドのような中員環にビニルメチルのある構造においては、アリル位の置換基を操作することにより、アリル位の置換基とビニルメチル基の間に生じる大きな $A^{1,3}$ -Strain により一番結合の配向が制御可能となることが知ら

れ、8-二重結合が逆の配向になり、そのコンホーメーションがどのように変化するか検討した。

アセテート [1] は水素化アルミニウムリチウム(LAH)で還元することにより、対応するヒドロキシル体 [2] に誘導された。[2] の6位に関する立体異性体 [8] は光延反応²¹⁾を利用して合成した。[2] にトリメトキシ安息香酸と光延反応²²⁾を行い、引き続きLAH還元したところ、目的物である [9] の他に6位の立体配座が逆位

比は [8] : [2] : [9] : [10] = 2 : 3 : 1 : 5 であった。この結果は、光延反応が中間体であるカチオン [11] を経由していることを示唆している。²³⁾ 反応条件や求核試薬についても検討を行ったが目的物 [8] の収率は改善されなかった。光延反応の他にも、脱離基の導入—S_N2型の求核置換反応、あるいは酸化—還元による種々の経路を検討したが、いずれも成功しなかった。アリル位の酸素官能基の立体配置を反転させることは意外に困難である場合が多く、立体配座制御を行うにあたって、今後大きな課題として残されることになった。

次に、両アルコール体 [2] と [8] について、

その立体配座の比較を行った。まず、天然物の β 体 [2] について述べる。[2] は [1] のアセトキシル基が水酸基に変換されただけであるので、ほとんど [1] に近似した配座平衡であろうと予想される。分子力場計算の結果からは、[1] と同様に $\alpha\alpha 1$, $\alpha\alpha 2$, $\alpha\alpha 3$, $\alpha\alpha 4$, $\alpha\beta$ の 5 配座の間で平衡状態にあると考えられた。それらの存在比は [1] と同様に約 3 : 3 : 2 : 1 : 1 である。¹H NMR におけるビシナル結合定数の計算値と実測値を表 7 に示した。計算値と実測値の一致の度合は良好であるので、[2] は [1] と同様な配座平衡の状態にあると結論される。

表 7. β -ヒドロキシ体 [2] の 5 種の安定配座の¹H NMR におけるビシナル結合定数の計算値と実測値の比較

¹HNMR vicinal coupling constants

Proton	Jcalc						Jobs
	$\alpha\alpha 1$	$\alpha\alpha 2$	$\alpha\alpha 3$	$\alpha\beta$	$\alpha\alpha 4$	Average	
H 2 α -H 3	12.6	12.9	13.0	12.5	12.5	12.7	12.5
H 2 β -H 3	4.7	3.9	3.6	2.3	2.3	3.8	0.0
H 5 α -H 6	5.8	5.8	5.3	5.9	5.9	5.7	5.5
H 5 β -H 6	12.3	12.2	12.5	12.2	12.2	12.3	10.3
H 6-H 7	13.0	12.9	12.9	10.5	10.5	12.7	9.9
H 9 α -H10 α	6.1	4.1	2.9	2.3	2.3	4.3	3.7
H 9 α -H10 β	3.2	12.8	13.0	12.8	12.8	9.5	6.1
population (%)	34	29	18	10	9		

これに対して、 α 体 [8] は分子力場計算の結果から $\alpha\beta$ 配座が安定であると考えられた。 $\alpha\beta$ 配座の次に安定な $\beta\beta$ 配座の立体エネルギーの値は $\alpha\beta$ 配座に比べて約 2 kcal/mol ほど大きく、 α 体 [8] は溶液中ではほぼ $\alpha\beta$ 配座のみを取っていると考えられる。しかしながら、表 8 に示すように、[8] の¹H NMR におけるビシナル結合定数の計算値と実測値は一致しなかった。2, 3, 5, 6 位に関するビシナル結合定数で、計算値と実測値の間に大きなずれが見られるが、その他の部分に関しては良い一致を示している。したがって、

分子力場計算の結果と実際の配座平衡の状態は 3, 4 一二重結合の配向に関してくい違っていると考えた。表 8 に示したビシナル結合定数の計算値と実測値を詳細に検討すると、 $\alpha\beta$ 配座と $\beta\beta$ 配座がほぼ同じ程度に存在すると考えれば、加重平均された値と実測値との間に良い一致が得られることがわかった。したがって、[8] は $\alpha\beta$ と $\beta\beta$ の配座混合体であると考えた。数値的には配座の存在比が $\alpha\beta : \beta\beta = 11 : 9$ の時に最大的一致が得られる。しかし、カープラスの式自体に定量性が無いため、²⁴⁾ その正確な存在比を決定することは

できなかった。 α 体 [8] のX線結晶解析の結果では, [8] は結晶中 $\beta\beta$ 配座をとっていることがわかった (図8)。結晶中の構造が常に溶液中の

最安定構造と一致するとは限らないが, $\beta\beta$ 配座が $\alpha\beta$ 配座に比べて安定なのではないかと考えた。

表8. α -ヒドロキシ体 [8] の2種の安定配座の ^1H NMRにおけるビシナル結合常数の計算値と実測値の比較

$^1\text{HNMR}$ vicinal coupling constants

Proton	Jcalc			Jobs
	$\alpha\beta$	$\beta\beta$	Average	
H 2 α -H 3	12.7	2.0	12.3	5.9
H 2 β -H 3	2.4	10.7	2.7	6.4
H 5 α -H 6	2.7	12.2	3.1	5.3
H 5 β -H 6	6.4	5.9	6.4	7.9
H 6-H 7	7.3	12.4	7.5	8.1
H 9 α -H10 α	2.3	2.1	2.3	0.0
H 9 α -H10 β	12.7	12.3	12.7	11.7
H 9 β -H10 α	7.3	8.1	7.4	8.2
H 9 β -H10 β	2.5	2.2	2.5	0.0
H10 α -H11	9.2	9.0	9.2	7.0
H10 β -H11	2.6	2.8	2.6	0.0
POPULATION (%)	96			

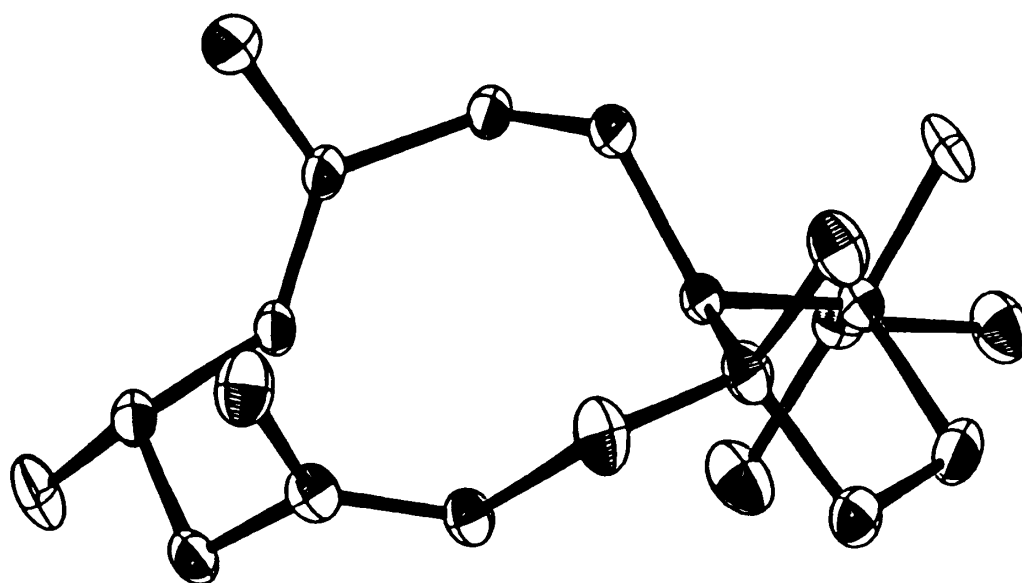


図8. 6 α -ヒドロキシドラベラ-3E,7E-ジエノイド [8] のX線結晶解析図

以上に述べた β 体 [2] と α 体 [8] の安定配座の構造は、予想されたように7, 8一二重結合の配向に関して完全に逆転しており、さらに予想できなかった3, 4一二重結合の反転も観測された。水酸基のような比較的小きな置換基であっても、その立体配置の1つが異なるだけで、ドラベラノイドの立体配座は劇的に変化することがわかった。本研究により、ドラベラノイドのコンホーメーションが、これから環形成を通じて生合成される3環性および4環性ジテルペノイドの環接合部の立体化学を決定する重要な役割を果たしていることが明らかになった。また、ドラベラノイドから生合成される3環性のドラスタノイドやフシコカノイドの環接合部の立体化学の調節が、出発物質としてのドラベラノイドの配座制御により達成可能であることを予備的に実験している。この結果については別の機会に報告する。

3. 計算方法

環状化合物の初期座標発生プログラムとして、深沢らによるMMRS (Molecular Mechanics for Ring System)¹³⁾のパーソナルコンピュータ用に修正したものを用いた。構造の最適化および立体エネルギーの計算には、アリンジャーによるMM2のパーソナルコンピュータバージョンであるQCMPO04/MM2²⁵⁾を修正したものを用いた。エステル結合の酸素、水酸基の酸素に対してローンペアは使用しなかった。配座の存在比、二面角、の¹H NMRの結合定数、NOE相対強度の計算には、著者らが作成したMM2用データ処理プログラム、SOTACを利用した。

3.1. (1R, 11R, 12R)-12-Hydroxydolabella-3(E), 7(E)-diene [6] の分子力場計算

MMRSを用い、以下の条件で初期座標を発生させた。

Closure bonding distance	1.0-2.0 Å
Closure bonding angle	90-130°
Transannular closest contact	2.0 Å

Resolution angle

30°

得られた301個の初期座標について、MM2を用いて構造の最適化を行い、58個の独立したそれぞれエネルギーに極小を有する立体配座を得た。これら58個の立体配座のうちで、その立体エネルギーの値が最低のものから8 kcal/molの範囲にある30個の配座を回転異性体の計算に用いた。1つの5, 11員環部分の配座に対して、イソプロピル基およびヒドロキシル基の回転異性体は9通り考えられる。30個の配座の全てについて、9通りの回転異性体の計算を行い、1つの配座の中で最も立体エネルギーの小さい回転異性体をその配座の代表の構造とした。この段階で、いくつかの独立でない配座が明らかとなったので、それらは計算からは除くことにした。最終的に25個の安定配座が得られた。これら25個の立体配座の立体エネルギー値、および室温での存在率を次の表9に示す。配座の存在率は、その立体エネルギーからボルツマン分布式に従って計算した。各配座の名称についてはその構造から、 $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$, $\beta\beta$ の4つのタイプに分類した。さらに立体エネルギーの小さいものから順に番号付を行った。

これら25個の配座のうち、室温で1%以上の存在率を示す配座は5つであった。これら5つの配座の非水素原子が成す二面角の値を表10に示す。

3.2. (1R, 6R, 11R, 12R)-6-Acetoxy-12-hydroxydolabella-3(E), 7(E)-diene [1] の分子力場計算

初期座標としては [1] の脱アセトキシル体である [6] の25個の安定配座にアセトキシル基を取り付けたものを用いた。アセトキシル基の部分構造は、エステル酸素のローンペアがカルボニル酸素に対してアンチに配向するとして計算を行った。アセトキシル基に関する回転異性体は、C5-C6結合軸に対してゴーシュ、トランス、ゴーシュ'の3通りが考えられる。それぞれの初期座標に対して3通りの回転異性

表9. ドラベラ-3E, 7E-ジエン [6] の25個の配座の立体エネルギー値と室温での存在率

Steric energies and relative populations

No.	CONFORMER	S. E. (kcal/mol)	POPULATION (% at 25°C)
1	$\alpha \alpha 1$	37.1130	31.04
2	$\alpha \alpha 2$	37.1517	29.08
3	$\alpha \alpha 3$	37.3495	20.82
4	$\alpha \alpha 4$	37.8476	8.98
5	$\alpha \beta 1$	37.8881	8.38
6	$\beta \beta 1$	39.6668	.42
7	$\alpha \beta 2$	39.9544	.26
8	$\alpha \beta 3$	40.0096	.23
9	$\beta \beta 2$	40.2603	.15
10	$\beta \beta 3$	40.3683	.13
11	$\alpha \beta 4$	40.4238	.12
12	$\beta \alpha 1$	40.4419	.11
13	$\beta \alpha 2$	40.4732	.11
14	$\beta \alpha 3$	40.8228	.06
15	$\beta \alpha 4$	41.0003	.04
16	$\beta \alpha 5$	41.1872	.03
17	$\alpha \beta 5$	41.3275	.03
18	$\alpha \alpha 5$	42.0683	.01
19	$\beta \alpha 6$	42.1907	.01
20	$\alpha \beta 6$	42.2768	.01
21	$\alpha \alpha 6$	42.5554	.00
22	$\alpha \beta 7$	43.6455	.00
23	$\beta \beta 4$	43.7052	.00
24	$\alpha \alpha 7$	43.7799	.00
25	$\alpha \alpha 8$	43.8016	.00

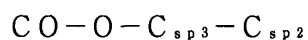
表10. ドラベラ-3E,7E-ジエン [6] の5種の安定配座の二面角値

Dihedral angles (deg)

ATOM CONNECTION	$\alpha \alpha 1$	$\alpha \alpha 2$	$\alpha \alpha 3$	$\alpha \alpha 4$	$\alpha \beta 1$
C 1-C 2-C 3-C 4	115.25	116.34	118.09	137.10	131.44
C 1-C11-C10-C 9	- 72.96	-153.40	-154.12	-141.45	-138.86
C 1-C11-C12-C13	16.65	23.62	- 2.28	39.43	31.06
C 1-C11-C12-C18	144.41	148.51	123.58	165.36	157.79
C 1-C11-C12-O21	- 94.25	- 88.59	-115.59	- 71.74	- 81.78
C 1-C14-C13-C12	42.48	39.61	- 36.41	32.11	39.81
C 2-C 1-C11-C10	128.01	112.06	93.69	93.51	108.01
C 2-C 1-C11-C12	-105.90	-117.15	-136.79	-136.80	-122.99
C 2-C 1-C14-C13	86.62	93.95	155.00	111.97	98.34
C 2-C 3-C 4-C 5	-176.09	-175.75	-179.27	-177.84	-174.58
C 2-C 3-C 4-C16	- .13	.83	- .40	.21	1.24
C 3-C 2-C 1-C11	- 68.66	- 56.23	- 48.70	- 60.82	- 52.23
C 3-C 2-C 1-C14	178.16	-171.03	-162.95	-175.24	-166.59
C 3-C 2-C 1-C15	61.60	73.10	78.91	67.72	76.78
C 3-C 4-C 5-C 6	93.29	102.37	103.77	96.39	103.04
C 4-C 5-C 6-C 7	- 50.14	- 49.97	- 53.02	- 54.03	- 43.60
C 5-C 6-C 7-C 8	118.63	123.93	110.93	107.42	- 72.03
C 6-C 5-C 4-C16	- 83.09	- 74.56	- 75.22	- 81.85	- 73.18
C 6-C 7-C 8-C 9	-171.96	-173.09	-170.37	-173.07	173.65
C 6-C 7-C 8-C17	7.00	5.88	5.36	4.25	- 3.53
C 7-C 8-C 9-C10	120.91	52.93	63.71	65.62	- 99.03
C 8-C 9-C10-C11	- 45.38	56.86	67.11	69.18	78.36
C 9-C10-C11-C12	162.98	81.10	79.98	94.10	96.34
C10-C 9-C 8-C17	- 58.14	-126.14	-112.39	-111.92	78.36
C10-C11-C 1-C14	-116.93	-130.48	-148.92	-149.56	-135.81
C10-C11-C 1-C15	.95	- 13.36	- 32.31	- 32.79	- 17.86
C10-C11-C12-C13	148.31	153.21	127.45	169.91	162.05
C10-C11-C12-C18	- 83.93	- 81.90	-106.70	- 64.15	- 71.22
C10-C11-C12-C21	37.41	41.00	14.14	58.75	49.21
C11-C 1-C14-C13	- 31.95	- 24.45	34.16	- 7.37	- 20.23
C11-C12-C13-C14	- 36.08	- 38.85	23.57	- 43.79	- 43.53
C11-C12-C18-C19	- 63.02	- 70.15	- 66.08	- 62.78	- 60.87
C11-C12-C18-C20	172.52	165.39	168.53	172.90	174.82
C12-C11-C 1-C14	9.16	.31	- 19.41	- 19.87	- 6.81
C12-C11-C 1-C15	127.04	117.42	97.20	96.90	111.14
C13-C12-C18-C19	60.26	50.36	55.11	56.62	59.62
C13-C12-C18-C20	- 64.20	- 74.10	- 70.28	- 67.69	- 64.69
C13-C14-C 1-C15	-155.39	-148.26	- 85.77	-129.04	-143.54
C14-C13-C12-C18	-165.33	-167.01	-102.20	-172.43	-171.51
C14-C13-C12-O21	77.33	74.47	139.81	68.92	68.72
C19-C18-C12-O21	175.59	167.43	171.89	174.23	179.26
C20-C18-C12-O21	51.13	42.97	46.50	49.91	54.95

体の計算を行い、それらの内で最も低エネルギーの回転異性体をその配座を代表する構造として考えた。

MM2にはアリル位に結合するエステルのねじれエネルギーのパラメーターが欠如しているので、次の値を用いた。



$$V_1 = -2.030 \quad V_2 = 0.400 \quad V_3 = -1.400$$

得られた25個の立体配座の内、室温で1%以上の存在率を示す配座は5個であった。これら5つの配座の立体エネルギー値と室温における存在比を表11に、そして非水素原子の成す二面角の値を以下の表12に示している。

表11. 化合物 [1] の5種の安定配座の立体エネルギー値と室温での存在率

Steric energies and relative populations

No.	CONFORMER	S. E. (kcal/mol)	POPULATION (% at 25°C)
1	$\alpha \alpha 1$	34.9030	35.96
2	$\alpha \alpha 2$	34.9887	31.12
3	$\alpha \alpha 3$	35.3628	16.54
4	$\alpha \beta$	35.7501	8.60
5	$\alpha \alpha 4$	35.8097	7.78

表12. 化合物 [1] の5種の安定配座の二面角値

Dihedral angles (deg)

ATOM CONNECTION	$\alpha \alpha 1$	$\alpha \alpha 2$	$\alpha \alpha 3$	$\alpha \beta$	$\alpha \alpha 4$
C 1-C 2-C 3-C 4	113.91	115.72	120.85	132.32	136.42
C 1-C11-C10-C 9	- 72.96	-153.19	-153.23	-138.05	-141.79
C 1-C11-C12-C13	16.19	23.41	- 1.56	32.10	39.41
C 1-C11-C12-C18	144.09	148.30	124.37	158.93	165.36
C 1-C11-C12-O21	- 94.59	- 88.81	-114.90	- 80.69	- 71.76
C 1-C14-C13-C12	42.57	39.72	- 36.42	39.58	32.45
C 2-C 1-C11-C10	128.55	112.30	92.96	107.18	93.77
C 2-C 1-C11-C12	-105.40	-116.87	-137.46	-124.14	-136.59
C 2-C 1-C14-C13	86.18	93.65	155.34	99.35	111.55
C 2-C 3-C 4-C 5	-176.16	-175.97	-178.16	-174.09	-178.00
C 2-C 3-C 4-C16	- .07	.84	.05	1.34	.23
C 3-C 2-C 1-C11	- 68.68	- 56.36	- 49.63	- 51.80	- 60.45
C 3-C 2-C 1-C14	178.20	-171.14	-163.67	-166.19	-174.89
C 3-C 2-C 1-C15	61.58	72.98	78.19	77.14	68.05
C 3-C 4-C 5-C 6	93.95	102.76	102.85	102.93	96.90
C 4-C 5-C 6-C 7	- 49.29	- 49.13	- 54.71	- 46.10	- 54.05
C 4-C 6-C 7-O55	-168.74	-168.31	-173.82	-170.80	-173.64

C 5-C 6-C 7-C 8	118.12	122.95	113.26	- 68.22	107.68
C 5-C 6-O55-C56	-171.30	-165.84	-170.09	-176.93	-171.29
C 6-C 5-C 4-C16	- 82.53	- 74.37	- 75.55	- 72.92	- 81.51
C 6-C 7-C 8-C 9	-172.81	-174.01	-171.15	173.90	-173.60
C 6-C 7-C 8-C17	6.70	5.50	5.42	- 3.74	4.19
C 6-O55-C56-O57	.99	.14	.60	3.49	.84
C 6-O55-C56-O58	-178.98	-179.85	-179.36	-175.94	-179.12
C 7-C 6-O55-C56	71.59	76.35	73.01	59.93	70.73
C 7-C 8-C 9-C10	121.11	53.62	63.44	-100.05	65.82
C 8-C 7-C 6-O55	-124.02	-119.43	-128.89	54.23	-134.30
C 8-C 9-C10-C11	- 45.35	56.69	67.48	77.67	68.96
C 9-C10-C11-C12	163.01	81.32	80.79	97.41	93.87
C10-C 9-C 8-C17	- 58.45	-125.94	-113.43	77.80	-112.14
C10-C11-C 1-C14	-116.38	-130.24	-149.66	-136.65	-149.28
C10-C11-C 1-C15	1.56	- 13.12	- 33.24	- 18.65	- 32.47
C10-C11-C12-C13	147.76	152.96	128.20	163.02	169.73
C10-C11-C12-C18	- 84.34	- 82.14	-105.87	- 70.14	- 64.32
C10-C11-C12-C21	36.98	40.74	14.86	50.23	58.56
C11-C 1-C14-C13	- 32.33	- 24.69	34.56	- 19.38	- 7.73
C11-C12-C13-C14	- 35.85	- 38.78	23.10	- 44.03	- 44.00
C11-C12-C18-C19	- 60.30	- 69.04	- 66.68	- 61.39	- 62.32
C11-C12-C18-C20	175.23	166.63	168.00	174.30	173.42
C12-C11-C 1-C14	9.67	.59	- 20.08	- 7.96	- 19.64
C12-C11-C 1-C15	127.60	117.71	96.34	110.04	97.17
C13-C12-C18-C19	63.16	51.57	54.64	59.02	57.12
C13-C12-C18-C20	- 61.31	- 72.77	- 70.69	- 65.28	- 67.15
C13-C14-C 1-C15	-155.83	-148.55	- 85.34	-142.60	-129.45
C14-C13-C12-C18	-165.36	-167.12	-102.93	-171.96	-172.73
C14-C13-C12-O21	77.55	74.50	139.23	68.16	68.66
C19-C18-C12-O21	178.24	168.54	171.39	178.78	174.71
C20-C18-C12-O21	53.78	44.20	46.07	54.48	50.44

3.3. (1R, 6R, 11R, 12R)-6, 12-Dihydroxydolabella-3(E), 7(E)-diene [2] 分子力場計算

初期座標としては [2] の脱アセトキシル体である [6] の25個の安定配座にヒドロキシル基を取り付けたものを用いた。後から取り付けたヒドロキシル基の回転異性体はC 5-C 6結合に対してゴーシュ, トランス, ゴーシュ'の3通りが考えられる。25個の初期座標について, それぞれ3通りの回転異性体のエネルギーを計算し, 最も低エネルギーの回転異性体をもってその配座を代表させる構造とした。室温にお

いて1%以上の存在率を示す配座は5個であった。それら5種の配座に対する立体エネルギーの値, 室温における存在率および非水素原子の成す二面角の値を表13および表14に示している。

3.4. (1R, 6S, 11R, 12R)-6, 12-Dihydroxydolabella-3(E), 7(E)-diene [8] の分子力場計算

初期座標としては [8] の脱アセトキシル体である [6] の25個の安定配座にヒドロキシル基を取り付けたものを用いた。後から取り付けたヒドロキシル基の回転異性体はC 5-C 6結

表13. β -ヒドロキシ体 [2] の5種の安定配座の立体エネルギー値と室温での存在率

Steric energies and relative populations

No.	Conformer	S. E. (kcal/mol)	POP (%) (% at 25°C)
1	$\alpha \alpha 1$	36.6856	34.45
2	$\alpha \alpha 2$	36.7959	28.59
3	$\alpha \alpha 3$	37.0791	17.72
4	$\alpha \beta$	37.4174	10.01
5	$\alpha \alpha 4$	37.4659	9.22

表14. β -ヒドロキシ体 [2] の5種の安定配座の二面角値

Dihedral angles (deg)

ATOM CONNECTION	$\alpha \alpha 1$	$\alpha \alpha 2$	$\alpha \alpha 3$	$\alpha \beta$	$\alpha \alpha 4$
C 1-C 2-C 3-C 4	113.56	116.77	120.13	132.76	137.13
C 1-C11-C10-C 9	- 72.99	-153.26	-153.50	-136.83	-141.20
C 1-C11-C12-C13	16.51	23.96	- 2.19	31.05	39.43
C 1-C11-C12-C18	144.38	148.84	123.75	158.00	165.39
C 1-C11-C12-O21	- 94.27	- 88.22	-115.49	- 81.63	- 71.72
C 1-C14-C13-C12	42.78	39.68	- 36.44	39.80	32.32
C 2-C 1-C11-C10	128.67	111.87	93.56	108.03	93.60
C 2-C 1-C11-C12	-105.40	-117.39	-136.90	-122.96	-136.63
C 2-C 1-C14-C13	86.25	94.16	155.02	98.64	111.73
C 2-C 3-C 4-C 5	-176.09	-175.70	-178.81	-174.29	-178.13
C 2-C 3-C 4-C16	- .29	.76	- .24	1.33	.13
C 3-C 2-C 1-C11	- 68.71	- 56.16	- 49.26	- 52.04	- 60.80
C 3-C 2-C 1-C14	178.20	-170.97	-163.43	-166.36	-175.20
C 3-C 2-C 1-C15	61.45	73.21	78.57	77.17	67.77
C 3-C 4-C 5-C 6	94.07	101.88	102.25	101.61	96.05
C 4-C 5-C 6-C 7	- 49.62	- 50.28	- 53.60	- 45.58	- 53.58
C 4-C 5-C 6-O28	-169.47	-170.30	-173.04	-170.11	-173.43
C 5-C 6-C 7-C 8	118.05	124.89	112.53	- 67.81	106.51
C 6-C 5-C 4-C16	- 82.16	- 74.94	- 76.48	- 74.42	- 82.39
C 6-C 7-C 8-C 9	-172.02	-172.99	-170.48	173.78	-173.11
C 6-C 7-C 8-C17	6.82	5.89	5.56	- 3.80	4.28
C 7-C 8-C 9-C10	121.12	52.56	62.93	-100.72	66.12
C 8-C 7-C 6-O28	-123.03	-115.92	-128.98	55.54	-134.63
C 8-C 9-C10-C11	- 45.38	56.76	67.22	76.50	69.07
C 9-C10-C11-C12	163.05	81.34	80.55	98.19	94.30
C10-C 9-C 8-C17	- 57.82	-126.42	-113.46	77.07	-111.48

C10-C11-C 1-C14	-116.43	-130.72	-149.02	-135.84	-149.52
C10-C11-C 1-C15	1.70	- 13.61	- 32.58	- 17.99	- 32.73
C10-C11-C12-C13	148.11	153.46	127.52	162.34	169.95
C10-C11-C12-C18	- 84.02	- 81.66	-106.55	- 70.71	- 64.10
C10-C11-C12-O21	37.33	41.28	14.21	49.66	58.80
C11-C 1-C14-C13	- 32.37	- 24.31	34.20	- 20.19	- 7.58
C11-C12-C13-C14	- 36.18	- 39.11	23.50	- 43.46	- 43.92
C11-C12-C18-C19	- 61.11	- 69.79	- 67.17	- 61.40	- 62.81
C11-C12-C18-C20	174.47	165.81	167.45	174.25	172.88
C12-C11-C 1-C14	9.50	.04	- 19.48	- 6.83	- 19.75
C12-C11-C 1-C15	127.63	117.12	96.96	111.02	97.05
C13-C12-C18-C19	62.23	50.72	54.09	59.20	56.60
C13-C12-C18-C20	- 62.19	- 73.68	- 71.28	- 65.15	- 67.70
C13-C14-C 1-C15	-155.80	-148.11	- 85.80	-143.46	-129.28
C14-C13-C12-C18	-165.44	-167.38	-102.46	-171.50	-172.61
C14-C13-C12-O21	77.28	74.17	139.66	68.78	68.75
C19-C18-C12-O21	177.44	167.74	170.85	178.74	174.20
C20-C18-C12-O21	53.02	43.33	45.48	54.39	49.90

合に対してゴーシュ, トランス, ゴーシュ' の 3通りが考えられる. 25個の初期座標について, それぞれ3通りの回転異性体のエネルギーを計算し, 最も低エネルギーな回転異性体をもってその配座を代表させる構造とした.

室温において1%以上の存在率を示す配座は7個であった. それら7つの配座の立体エネルギー値および室温における存在率を表15に示す. また非水素原子の成す二面角の値は表16に示されている.

表15. α -ヒドロキシ体 [8] の7個の配座の立体エネルギー値と室温での存在率

Steric energies and relative populations

No.	CONFORMER	S. E. (kcal/mol)	Population (% at 25°C)
1	$\alpha \beta 1$	37.1749	87.65
2	$\beta \beta 1$	39.1027	3.38
3	$\beta \beta 2$	39.2526	2.62
4	$\alpha \beta 2$	39.3999	2.05
5	$\alpha \beta 3$	39.4166	1.99
6	$\alpha \beta 4$	39.6867	1.26
7	$\alpha \alpha 1$	39.7939	1.05

表16. α -ヒドロキシ体 [8] の5個の配座の二面角値

Dihedral angles (deg)

ATOM CONNECTION	$\alpha \beta 1$	$\beta \beta 1$	$\beta \beta 2$	$\alpha \beta 2$	$\alpha \beta 3$
C 1-C 2-C 3-C 4	130.43	-146.53	-141.30	122.69	104.54
C 1-C11-C10-C 9	-137.80	-136.14	-140.28	-150.19	-152.31
C 1-C11-C12-C13	30.54	27.31	16.83	- 8.55	2.08
C 1-C11-C12-C18	157.45	154.26	142.47	117.63	127.57
C 1-C11-C12-O21	- 82.15	- 85.14	- 96.42	-121.98	-111.53
C 1-C14-C13-C12	39.92	- 20.87	- 30.80	- 36.75	- 37.20
C 2-C 1-C11-C10	108.44	68.54	72.00	98.49	87.38
C 2-C 1-C11-C12	-122.39	-159.54	-154.67	-131.84	-142.55
C 2-C 1-C14-C13	98.05	159.47	163.01	151.43	160.21
C 2-C 3-C 4-C 5	-174.83	171.25	170.15	-174.08	-178.89
C 2-C 3-C 4-C16	1.20	- 4.46	- 5.35	1.94	- .34
C 3-C 2-C 1-C11	- 52.05	39.47	37.45	- 40.67	- 19.05
C 3-C 2-C 1-C14	-166.33	- 74.61	- 76.72	-155.79	-133.34
C 3-C 2-C 1-C15	77.16	166.48	163.77	86.74	108.14
C 3-C 4-C 5-C 6	102.27	- 94.36	- 97.23	104.46	103.36
C 4-C 5-C 6-C 7	- 41.62	49.60	49.46	- 45.09	- 40.74
C 4-C 5-C 6-O27	79.50	170.01	169.83	75.95	80.48
C 5-C 6-C 7-C 8	- 72.23	-105.55	-108.22	- 73.74	- 72.03
C 6-C 5-C 4-C16	- 74.10	81.73	78.67	- 71.92	- 75.32
C 6-C 7-C 8-C 9	174.15	174.27	173.45	170.12	169.98
C 6-C 7-C 8-C17	- 3.49	- 3.21	- 3.44	- 4.49	- 4.74
C 7-C 8-C 9-C10	-100.47	- 99.42	- 95.11	- 91.11	- 89.69
C 8-C 7-C 6-O27	167.77	135.05	132.38	166.26	167.76
C 8-C 9-C10-C11	77.24	82.18	81.87	84.30	79.53
C 9-C10-C11-C12	97.12	97.54	92.12	83.29	81.56
C10-C 9-C 8-C17	77.36	78.31	82.10	83.93	85.46
C10-C11-C 1-C14	-135.43	-171.44	-168.33	-142.98	-154.07
C10-C11-C 1-C15	- 17.52	- 55.71	- 52.44	- 26.66	- 38.36
C10-C11-C12-C13	161.78	158.93	148.81	121.64	131.64
C10-C11-C12-C18	- 71.30	- 74.12	- 85.56	-112.18	-102.87
C10-C11-C12-C21	49.09	46.48	35.56	8.21	18.02
C11-C 1-C14-C13	- 20.62	36.79	40.26	30.44	37.43
C11-C12-C13-C14	- 43.22	- 4.01	8.41	27.59	21.20
C11-C12-C18-C19	- 61.02	- 59.19	- 63.68	- 66.56	- 68.02
C11-C12-C18-C20	174.64	175.78	171.18	167.99	166.81
C12-C11-C 1-C14	- 6.26	- 39.51	- 35.00	- 13.31	- 24.00
C12-C11-C 1-C15	111.66	76.22	80.89	103.01	91.72
C13-C12-C18-C19	59.63	62.77	57.87	54.25	53.14
C13-C12-C18-C20	- 64.71	- 62.25	- 67.26	- 71.19	- 72.03
C13-C14-C 1-C15	-144.00	- 82.18	- 77.85	- 90.01	- 80.85
C14-C13-C12-C18	-171.31	-132.24	-118.75	- 98.25	-105.05
C14-C13-C12-O21	69.04	109.89	123.16	143.91	137.13
C19-C18-C12-O21	179.09	179.85	174.97	171.42	170.08
C20-C18-C12-O21	54.75	54.82	49.83	45.98	44.91

4. 実験方法

記載の融点は未補正である。IRは日立260-10型赤外分光光度計を使用し、クロロホルムを溶媒として溶液法で測定した。MSはイオン化電圧70eVで測定した。¹H NMRはテトラメチルシランを内部標準として測定し、化学シフトの値は δ 値で示した。

¹³C NMRは日立R-42FT (22.63MHz) 核磁気共鳴装置を用いた。比旋光度は柳本OR-50で測定した。UVの測定は日立124分光光度計を使用した。薄層クロマトグラフィー (TLC) はシリカゲル (Merk 60 PF254) で調製したプレート (0.7mm, 200×200mm) を用いて行った。

4.1. 6 β -アセテート (1R, 6R, 11R, 12R)-6-Acetoxy-12-hydroxydolabella-3E, 7E-diene [1] のLAHによる還元反応

水素化リチウムアルミニウム (LAH) (85mg) の無水エーテル (3 ml) 懸濁液中に、氷冷・攪拌下でアセテート [1] (407.9mg) の無水エーテル (2 ml) 溶液を滴下した。室温で2時間攪拌した後、氷冷攪拌下において、10%硫酸水溶液を滴下した。反応混合物をエーテルで抽出し、溶媒を留去した。得られた粗生成物は、酢酸エチルを結晶溶媒として再結晶し、[1] に対

応するヒドロキシル体 [2] (328.1mg) を91%の収率で得た。生成物である [2] の物理的性質および全ての分光学的数据は、先に単離した天然物に一致した。

4.2. 6 β -アルコール [2] の塩化*p*-プロモベンゾイルによる*p*-プロモベンゾイル化

6 β -アルコール [2] (138.8mg) と塩化*p*-プロモベンゾイル (230mg) の無水ピリジン溶液 (5 ml) を室温で4日間攪拌した。反応混合物をジクロルメタンで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物はヘキサン-酢酸エチルを展開溶媒としたTLCによって精製し、*p*-プロモベンゾエート [7] (182.0mg) を82%の収率で得た。

4.3. *p*-プロモベンゾエート [7] の温度変化CDスペクトルの測定

試料は、*p*-プロモベンゾエート [7] (1.997mg) をEPA (20ml) の溶液として調製した。25℃, -68℃, -190℃における楕円率は以下の通りであった。

C	2.0400 10 ⁻⁴ M/l
l	1 mm

Temperature (°C)	λ (nm)	$[\theta]$	λ (nm)	$[\theta]$	λ (nm)	$[\theta]$
25	300	0	240	-37900	225	-23500
-68	290	0	240	-39400	225	-18900
-190	290	0	242	-42300	225	-16700

4.4. *p*-プロモベンゾエート [7] のX線結晶解析 *p*-プロモベンゾエート [7] の結晶学的数据は以下の通りである。

Molecular Formula	:C ₂₇ H ₃₇ BrO ₃
Molecular Weight	:489.5
Crystal Class	:Monoclinic
Space Group	:A2
Cell Constant	:a=20.044(6) Å

b	= 8.192(4) Å
c	=17.023(7) Å
β	=94.15 (5)°
Volume	:U=2788 Å ³
No. of Independent	
Molecules in a Unit Cell:Z	=4
X-Ray Source	:Mo-K α
Wave Length	:0.71073 Å

反射強度の測定は Enraf-NoniusCAD 4 回折計を用いて、 $2\theta < 50^\circ$ の2729個の反射について行い、 $I > 2.5\sigma(I)$ の強度を持つ独立な1740個の反射強度を得た。臭素原子の位置はバターソン合成によって決定し、炭素および酸素の位置はフーリエ合成によって決定した。これらの原子に非等方性温度因子を与えて最小自乗法を行った後に、差フーリエ合成によって水素原子の位置を決定した。一部の水素は計算によって位置を決定した。この段階で、電子密度分布から結晶中にランダムに取込まれている溶媒の存在が明らかになった。それらのピークは炭素原子として取扱い、適当な占有率を与えて処理した。非水素原子には異方性温度因子を与え、水素原子と溶媒は等方性温度因子を与えて最小自乗法により構造の精密化を行った。絶対構造については η パラメーター²⁶⁾から決定した。最終的R値は0.061であった。これらの解析はプログラムシステムとしてGXPackage²⁷⁾を用いた。

4.5. 6 β -アルコール [2] の光延反応

6 β -アルコール [2] (100mg), トリフェニルフォスフィン (257mg), トリメトキシ安息香酸 (208mg) の無水ベンゼン (6 ml) 溶液に室温攪拌下, アゾジカルボン酸ジエチル (170.6mg) の無水ベンゼン (2 ml) 溶液を5分間かけて滴下した。室温で30分間攪拌した後に溶媒を留去し, ヘキサン-酢酸エチルを展開溶媒としたカラムクロマトグラフィーによってエステル混合物 (74.5mg) を得た。次に, LAH (23mg) のTHF (2 ml) 懸濁液中に, 得られたエステル混合物のTHF (1 ml) 溶液を滴下し, 室温で1時間攪拌した。氷冷下, 5%硫酸水溶液を滴下し, 反応混合物をエーテルで抽出した。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後, 硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去した。得られた反応混合物はベンゼン-酢酸エチルを展開溶媒とし, TLCで分離精製した。生成物として6 α -アルコール [8] (6.

3mg), 8 β -アルコール [10] (18.0mg) そして, 2つの化合物6 β -アルコール [2] と8 α -アルコール [9] の混合物 (16.6mg) を得た。この混合物は分離が困難であり, ガスクロマトグラフィーにおいてもその比を決定することができなかった。そこで, この混合物にさらにアセチル化を行った。[2] と [9] の混合物を無水酢酸 (40mg) と共に無水ピリジン (1 ml) 溶液とし, 12時間室温で攪拌した。反応混合物をエーテルで抽出し, 有機層を5%炭酸ナトリウム水溶液, 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去した後に, ヘキサン-酢酸エチルを展開溶媒としたTLCによって生成物を分離し, 6 β -アルコール [2] からアセチル化された6 β -アセテート [1] (10.5mg) と共に, 未反応の8 α -アセテート [9] (3.5mg) を純品として得た。原料混合物中の [2] と [9] の比は, 約3 : 1であったと考えられる。

4.6. 6 α -アルコール [8] のX線結晶解析

6 α -アルコール [8] の結晶学的データは以下の通りである。

Molecular Formula	:C ₂₀ H ₃₄ O ₂
Molecular Weight	:306.6
Crystal Class	:Monoclinic
Space Group	:C2
Cell Constant	:a=17.822(3) Å b=11.835(2) Å c= 8.913(2) Å β =96.53 (2)°
Volume	:U=1867.8(6) Å ³
No. of Independent	
Molecules in a Unit Cell:Z=4	
Calculated Density	:D _c =1.090g/cm ³
F(000)	:680
X-Ray Source	:Mo-K α
Wave Length	:0.71073 Å

反射強度の測定はSYNTEX-R 3 四軸回折計を用いて、 $2\theta < 55^\circ$ の2255個の反射について

行い、 $F > 2.5\sigma(F)$ の強度を持つ独立な1840個の反射強度を得た。22個の非水素原子の座標はMULTAN78²⁸⁾をプログラムとして用い、直接法によって決定した。これらの原子に非等方性温度因子を与えて最小自乗法を行った後に、差フーリエ合成によって水素原子の位置を決定した。非水素原子には異方性温度因子を与え、水素原子には等方性温度因子を与えてブロック近似の最小自乗法により構造の精密化を行った。最終的R値は0.072であった。これらの解析はプログラムシステムとしてUNICSIII²⁹⁾を用いた。

本研究における研究費の一部は、平成10年度呉大学共同研究費「地域社会の環境を評価するための新たな指標の検討と環境改善策の提案」の援助によった。ここに記して感謝する。

文献および注

- 1) 「蘚苔植物の生物有機化学的および環境生物化学的研究」第99報：前報，松尾昭彦，松田哲典，関太郎，1996，社会情報学研究，2，43.
- 2) H. Ando and A. Matsuo, 1984, *Applied Bryology, Advances in Bryology* Vol. 2, 133-224, J. Cramer (Germany).
- 3) A. Matsuo, K. Kamio, K. Uohama, K. Yoshida, J.D. Connolly and G.A. Sim, 1988, *Phytochemistry*, 27, 1153.
- 4) 本研究の一部は次の論文に速報している：A. Matsuo, K. Yoshida, Y. Fukazawa, M. Nakayama and K. Kuriyama, 1987, *Chemistry Letters*, 1987, 369.
- 5) K.D. Barrow, D.H.R. Barton, E.B. Chain, U.F.W. Ohnsorge and R. Thomas, 1968, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1968, 1198.
- 6) T. Sessa, 1972, *Agric. Biol. Chem.*, 36, 1097.
- 7) M. Ochi, M. Watanabe, I. Miura, M. Taniguti and T. Tokoroyama, 1980, *Chemistry Letters*, 1980, 1229.
- 8) G.R. Pettit, R.H. Ode, C.L. Herald, R.B.V. Dreele and C. Michel, 1976, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 4677.
- 9) A. Matsuo, H. Nozaki, M. Nakayama, S. Hayashi and D. Takaoka, 1978, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 198.
- 10) A. Matsuo, H. Nozaki, M. Nakayama, D. Takaoka and S. Hayashi, 1980, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 822.
- 11) P.S. Wharton, V-C. Poon and H.C. Kluender, 1973, *J. Org. Chem.*, 38, 735.
- 12) W.C. Still and I. Galynker, 1981, *Tetrahedron*, 37, 3981.
- 13) Y. Fukazawa, S. Usui and Y. Uchio, 1986, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1825.
- 14) N.L. Allinger, 1977, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8127.
- 15) エネルギー障壁の計算はMM2の二面角強制回転オプションを用いて行った。特定の環内に含まれる結合軸の二面角に対して、10刻みで強制回転させ、その部分の二面角を固定したままで構造の最適化を行い、最もエネルギーの高い構造を遷移状態とした。エネルギー障壁はこの遷移状態のエネルギーから出発した配座のエネルギーを差し引くことによって得られる。エネルギー障壁の計算例を述べた総説として次のようなものがある。T. Liljefors and N.L. Allinger, 1976, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2745; E. Osawa, H. Shirahama and T. Matsumoto, 1979, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 4824.
- 16) 結合定数の計算は次のようにして行った：(1)5つの配座それぞれについてMM2から得られた構造をもとにして、カープラの式にスポスナーバイの定数を用いて結合定数を算出する。(2)各配座の存在率はMM2で得られた立体エネルギーから、分布に従って計算する。(3)結合定数に配座の存在率をかけ合せることによって、5つの配座の加重平均を取った。次の論文は結合定数の計算値を実測値と比較した例である。M. Karplus, 1963, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2870.
- 17) NOE相対強度は核間距離の6乗に反比例するも

のとし、MM2で選ばれた構造から各配座におけるNOE相対強度を計算した。これらの値を結合定数と同様に立体エネルギーの値から算出される配座の存在率によって加重平均を行った。ただし、加重平均をとることはどのような平衡系にもあてはまるものではないが、立体配座の寿命がプロトンのスピン緩和時間に比べて極めて短い場合には有効な近似であると考えられる。表5に示した実測値は最大の強度を基準にし、百分率で表したものである。計算値は加重平均した値の最大値を基準にし、同様に百分率で表した。

- 18) N. Harada, J. Iwaguchi, Y. Yokota, H. Uda and K. Nakanishi, 1981, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5590.
- 19) A. Moscovitz, K. Wellman and C. Djerassi, 1963, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3515.
- 20) F. Johnson and S.K. Malhotra, 1965, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5492.
- 21) S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K.B. Sharpless, R.C. Michaelson and T.L. Cutting, 1974, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5254.
- 22) T.G. Back, 1977, *Tetrahedron*, **33**, 3041.
- 23) R. Aneja, A.P. Davies and T.A. Knaggs, 1975, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1033.
- 24) J. Kowalewski, 1977, *Prog. NMR Spec.*, **11**, 1.
- 25) 大沢映二, 望月祐志, 1985, *化学*, **40**, 703.
- 26) D. Rogers, 1981, *Acta Crystallogr. (A)*, **37**, 734.
- 27) C.J. Gilmore, P.R. Mallison, K.W. Muir and D.H.J. White, 1981, *Acta Crystallogr. (A)*, **37**, 340.
- 28) P. Main, S.H. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J.P. Declercq and M.W. Woolson, 1978, "MULTAN 78, A system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data", University of York, England, U.K.
- 29) T. Sakurai and K. Kobayashi, 1979, *理化学研究所報告*, **55**, 69.