

氏名(本籍)	小川秀子
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬第17号
学位授与年月日	昭和43年7月10日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当

学位論文題目 天然alkylhydroxybenzoquinone類，特に
ヤブコウジ科植物のbenzoquinone誘導体
に関する化学的研究

(主査)

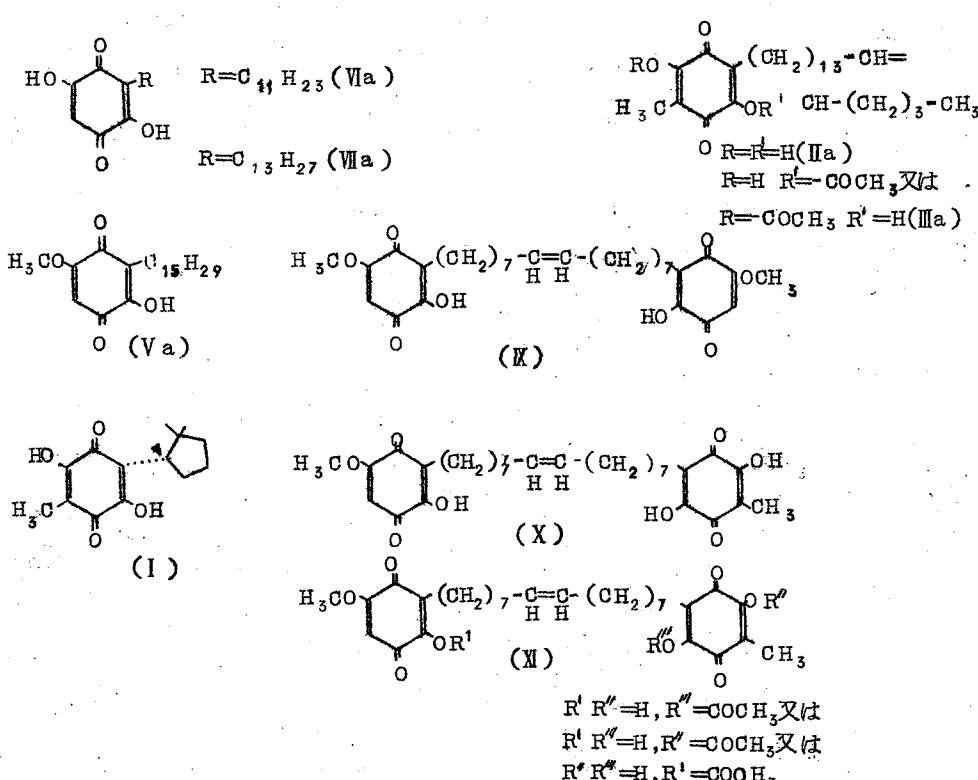
論文審査委員 教授 竹本常松 教授 小澤光

教授 南原利夫

論文内容要旨

Ubiquinone, Plastoquinoneの発見により, quinone類の生体内での役割が注目されるようになった。

すでに高等植物, 菌類から多くのalkylhydroxybenzoquinoneが知られているが, これらの生化学的研究と平行して, 従来, それらがもつとも多く発見されているヤブコウジ科植物について検索をおこない, 既知のembelin(VIa), rapanone(VIIa), maesaquinone(IIa)のほか, 新quinoneとしてacetylmaesaquinone(IIIa), 2-hydroxy-5-methoxy-3-pentadecenylbenzoquinone(Va), ardisiaquinone A(K), B(X), C(XI)をえた。これら新quinoneおよび菌類よりえたhelicobasidin(I), 構造に若干の不確かさがあるとされていたmaesaquinone(IIa)の構造研究をおこない, スペクトルデータとアルカリ性過酸化水素酸化によりえられた酸の確認, 合成的方法等により, alkylhydroxybenzoquinone類の構造研究の一般的方法を確立した。

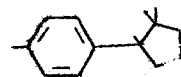


Helicobasidin の構造 (第1章)

ムラサキモンパ病の病原菌, *Helicobasidium mompa* TANAKA の産生する helicobasidin 橙赤色, m. p. 190~192°, $C_{15}H_{20}O_4$ は, 呈色反応, UV, IR から alkyloxyhydroxybenzoquinone である。I は接触還元で 1 mol の水素を吸収し, hydroquinone になるが, 空气中で酸化を受け, もとの I になる。diacetate, dimethyl ether を生ずることから 2 個の -OH を有すること, I のアルカリ性過酸化水素酸化により CH_3COOH と (-)-camphonic acid を生ずることから methyl 基と (is)-1, 2, 2-trimethylcyclopentyl 基の存在を知ることができる。

NMR は, quinone 核上の -CH₃ 1 個, 4 級炭素につく -CH₃ 3 個の存在を示す。

多くの dihydroxybenzoquinone の UV, IR 測定の結果, 2, 3-dihydroxy 体, 2, 3-dimethoxy 体の短波長側の λ_{max} は, 2.5- 2.6- μ に比べてより短波長側にあり, 後 2 者と区別できる。2,5-, 2,6- のいずれかは, IR の $\nu_{CO}(C=C)$ の吸収の分岐の有無から区別される。以上の経験則から I をみると 2,5-dihydroxy 体である。また, I を亜鉛未熔融すると, cuparene (g) を生ずることも (ガスクロマトグラフィー, 以下, G. C. と略, により確認), 2,5-dihydroxy 体であることを示す。I は生合成的には, mevalonic acid 経路による一種のセスキテルペンであり, カビ類よりえられた isoprenoid quinone としては, はじめての例である。



(g)

maesaquinone の構造の再確認と acetylmaesaquinone (第2章)

maesaquinone (IIa) の構造式は平本により II a 式が支えられているが, 近代的方法による再確認が必要とされていた。IIa の NMR は, 置換基として CH_3 1 個, -OH 2 個, 接触還元により消失する 2 重結合 1 個を持つ n-alkenyl 基 1 個の存在を示す。アルカリ性過酸化水素酸化で, IIa の dihydro 体 (II b) は C_{20} の arachidic acid を生ずる。IIa からは, m. p. 30-32° の不飽和酸を生じ, このものはオゾン分解, 酸化銀酸化により tridecane-dicarboxylic acid と valeric acid を生ずるので, n-alkenyl 基は, $-(CH_2)_{13}-CH=CH-(CH_2)_3-CH_3$ である。UV, IR のデータは, 2,5-dihydroxy 体であることを示す。以上で平本の II a 式の正しいことを確認した。

II a は, 生鮮果実中には, 多量に存在せず, そのプロト体が多量に存在する。果実の酢エス抽出エキスを薄層クロマトグラフィーにより分離精製し, m. p. 28~41° の黄色ロウ様物質 (IIIa)

としてこれを分離した。NMRその他からプロト体(IIIa)はIIaのmonoacetateである。

2-Hydroxy-5-methoxy-3-Pentadecenyl benzoquinone の構造(第3章)

Ardisia japonica (Thunb.) Blume., ヤブコウジの根莖, 果実に存在する m. p. 66.5~67° の黄色板状晶(Va)は, 接触還元により dihydro 体, m. p. 90-91° (Vb)となる。Va, VbのNMRは, Vaに-OH1個, -OCH₃1個接触還元により消失する2重結合1個を有するn-alkenyl基1個, quinone核上の水素1個の存在を示す。Vbのアルカリ性過酸化水素酸化により, palmitic acidをうる。したがってVaのn-alkenyl基は, C₁₅で2重結合を1個もつものである。Vaの脱methyl化によりえられたdihydroxy体のUV, IRは2,5-dihydroxy体である。Vaの-OCH₃が, 2,5のいずれであるかは, VaのacetateのNMRによりしることができるが, Vaが少量のため, Vaと同じ置換様式をもつ rapanone monomethyl etherをmodel化合物としacetyl化し, NMRを測定した結果, quinone核上の水素は, 低磁場へshiftしなかつたのでVaの構造式は(Va)式で示される。天然のenbelin(VIa), rapanone(VIIa)が多くの場合両者混在することが知られているが(第6章), Vaにはアルカリ性過酸化水素酸化によりえられた酸のmethyl esterのG. C. とMassから, -O₁₃H₂₅, -O₁₃H₂₇の側鎖をもつ少量の同族体の混在が認められた。

Ardisiaquinone A, B, Cの構造(第4章, 第5章)

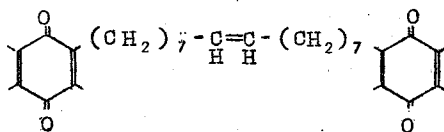
Ardisia sieboldii Miq., モクダチバナの根皮より, ardisiaquinone A(K), m. p. 154°, 黄色, C₃₀H₄₀O₈, B(X) m. p. 119°, 赤色, C₃₀H₄₀O₈, C(K) m. p. 69~70°, 黄色, C₃₂H₄₂O₉をえた。

NMRその他よりK, X, Nの置換基はつぎの通りである。K: -OH2個(diacetateの生成), -OCH₃2個, quinone核上の水素2個, 末端methylのないaliphatic chain1個, X: -OH3個(triacetateの生成), -OCH₃1個, quinone核上の水素, -CH₃各1個, 末端methylのないaliphatic chain1個, Nはacetoxyyl基1個の存在を示し-OH2個となつているほかは, Xと全く同じである。

Nのdemethyl-deacetyl体がXのdemethyl体になること等から, ardisiaquinone C(X)は, ardisiaquinone B(N)のmonoacetateである。

X, Nのアルカリ性過酸化水素酸化により, それぞれより, cis-octadec-9-ene-1, 18-dioic acidをうる。このえられた不飽和酸は, オゾン分解, 酸化銀酸化により, 唯一

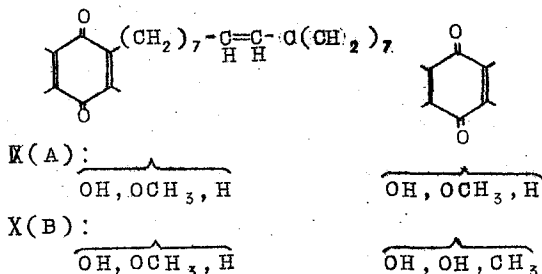
の酸化成績体として azelaic acid をうる。以上から、 KX の部分構造式として次式を考えることができる。



$\text{K(A)}: 2 \times \text{OH}, 2 \times \text{OCH}_3, 2 \times \text{H}$

$\text{X(B)}: 3 \times \text{OH}, 1 \times \text{OCH}_3, 1 \times \text{CH}_3, 1 \times \text{H}$

上記 K , X の置換基の両核への配分は Mass により推定できる。alkyl hydroxybenzoquinone 類の Mass スペクトルでは、 $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$ 等の置換基を保持したまゝの benzylium ion (d) と benzylium ion+1 (d+1=e) とスペクトルメーター中で生じた $\text{M}+2$ にもとづく benzylium ion (d+2=f) の 3 本の強いピークがみられるのが特徴的である。 K , X , X の脱methyl体 (XVI) の Mass スペクトルをみると d, e, f の 3 本は K (m/e 167, 168, 169), X (m/e 167, 168, 169), XVI (m/e 153, 154, 155; 167, 168, 169) である。そこでそれぞれの m/e を満足するように上記置換基を両核に配分するとつぎのようになる。



K , X の脱methyl体 UV , IR のデータは、25-dihydroxy 体のものに一致するが、monomen でえられた経験則を ardisiaquinone 類に適用することは、2つのquinone核の分子内での影響に疑点があるので、25-dihydroxy 体であることを確めるために合成的確認をおこなった。(第5章, p. 58). *p*-dimethoxybenzene と thapsic acid chloride を Friedel-Crafts 反応により縮合させ、1,14-bis(25-dimethoxybenzoyl) tetradecane とし、ついで還元、脱methyl、酸化の工程をへて bisbenzoquinone とし、monomethylamine を作用させ、1,16-bis(25-dimethylaminobenzoquinon-3-yl) hexadecane とした。一方、dihydroardisiaquinone A をmethyl化してえた dimethyl ether に monomethylamine を作用させ、tetrakis(methylamins) 体とし、合成によりえた amino 体と IR、

混融により比較同定, dihydroardisiaquinone Aが, 2, 5-hydroxymethoxy体であることを証明することができた。2, 5-のいずれが-OCH₃であるかは, Vaの-OCH₃の位置を決定したと同じ方法で, K, Xをacetyl化し, NMRを測定, quinone核上の水素のτ値はacetyl化により低磁場にshiftしなかつたので, -OCH₃は5位である。A, B, Cの構造は(K), (X), (X)式の通りである。

日本産ヤブコウジ科植物における alkyhydroxybenzoquinone の分布 (第6章)

日本産のヤブコウジ科植物としては, ardisia (7種), myrsine属(2種), maesa属(2種)と Ardisiaに属する1変種, 1品種がある。これらについて, 根, 莖, 果実のベンゼンまたは, 酢エスキスの検索をおこなつた結果, alkyhydroxybenzoquinoneは, ほとんどのものに存在し, 既知の embelin (VIa), rapanone (VIIa)が, Ardisia, myrsine属に, maesaquinone (IIa)がmaesa属に分布しており, 新quinone類は, maesa属クズセンリヨウ, シマイズセンリヨウに IIIa, Ardisia属のヤブコウジ, ホソバヤブコウジ, シシアクチマンリヨウ, オオツルコウジにVaまたはVaの同族体, Ardisia属のモクタチバナにK, X, Xが存在する。

embelin (VIa), rapanone (VIIa)の区別, および混在の証明は, 古典的方法では困難であるが, IR850~1000 cm⁻¹の吸収パターンの相違, 酸化によりえた酸の methyl esterのG. C.によりおこない, 通常これらが共存することを明かにした。

alkyhydroxybenzoquinoneは, acetate-malonate経路で生合成されると考えられるので, 天然にすでにしられているC₁₁, C₁₃, C₁₉, C₂₁ (polygonaquinone) 以外の奇数個の側鎖をもつものの存在を予想したがC₁₅のVaをうることができた。ardisiaquinone A, B, Cも同じ生合成経路と思われるが, 2個の芳香環が2個以上の長い炭素鎖で結ばれた構造は, 生合成的に興味のあるものである。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、著者が天然alkylhydroxybenzoquinone類の生理活性、特にubiquinone様活性について協同研究する上においてbenzoquinone誘導体が必要となり、標題の研究を実施するにいたつたもので、得られた化学的知見をまとめて論述したものである。

天然alkylhydroxybenzoquinone類としては、すでに菌類および高等植物から発見されているが、それらを最も多く含むとみられるヤブコウジ科植物に着目し、日本産の同科植物全種にわたつて詳細に検索した結果、新化合物としてacetylmaesaquinone, 2-hydroxy-5-methoxy-3-pentadecenylbenzoquinone, ardisiaquinone A, B, C を単離してその化学構造の解明に成功している。また、同科のヤブコウジ属(Ardisia) ツルマンリヨウ属(Myrsine), イズセンリヨウ属(Maesa) におけるalkylhydroxybenzoquinone類の分布状況を明らかにし、chemotaxonomyの観点からも興味ある知見を加えている。

なお、これまででその構造に若干の疑点を残していたmaesaquinone およびカビ類より単離され、構造未知であつたhelicobasidinについても、UV, IR, NMR, MS 等のスペクトルデータの組合せ、アルカリ性過酸化水素酸化により得られる酸のメチルエステルのガスクロマトグラフィーおよび一部合成的方法により検討し、alkylhydroxybenzoquinone類の構造決定の一般的方法を設定した。

以上、著者の研究はplastquinone, ubiquinone の発見より明らかに生体内での役割が注目されるにいたつたalkylhydroxybenzoquinone類の化学に新知見を加えたもので、今後、quinone類の生化学的研究、電子、エネルギー伝達系での作用に関する研究等を推進する上でも大いに寄与するものと期待される。

よつて、博士論文として価値あるものと認める。