

氏 名 (本 籍)	ふし 伏	や 谷	しん 真	じ 二
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬 博 第	7 3	号	
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 5 1 年 3 月 2 5 日			
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当			
研 究 科 専 門 課 程	東 北 大 学 大 学 院 薬 学 研 究 科 (博 士 課 程) 薬 学 専 攻			
学 位 論 文 題 目	ハ ナ ヒ リ ノ キ に 含 ま れ る ジ テ ル ペ ノ イ ド に 関 す る 研 究			

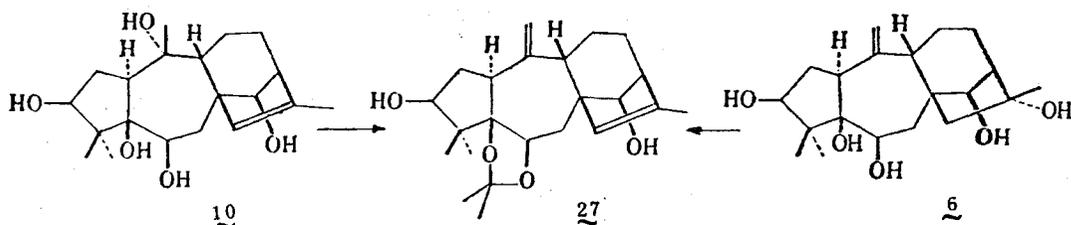
(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 竹 本 常 松 教 授 曳 野 宏
 教 授 山 中 宏

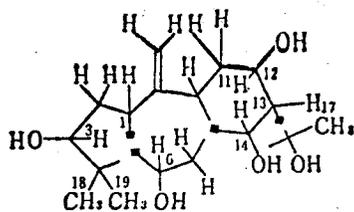
論文内容要旨

筆者はツツジ科植物の有毒成分研究の一環としてハナヒリノキ *Leucothoe grayana* Max. の有毒成分および類似化合物の検索をおこなった。その結果有毒物質として grayanotoxin VI, VII, VIII, XIII と名づけたグラヤナン骨格を有する新物質を、また類似化合物として leucothol B, D および grayanol A, B と名づけた新骨格を有するジテルペノドを単離し、化学的および物理化学的諸性質よりそれらの立体構造を明らかにした。

第1章 Grayanotoxin VI は mp 219–221°, 分子式 $C_{20}H_{32}O_5$ を有する。IR では水酸基、ビニル基に基づく吸収を示す。その $^1\text{HNMR}$ はビニルメチル基 (1.65 ppm) とビニル水素 (5.12 ppm) に基づくシグナルを除くと grayanotoxin III (7a) のそれとよく類似しており、grayanotoxin VI は grayanotoxin III (7a) から1分子脱水したものと考えられた。そこで grayanotoxin VI をアセトン中無水硫酸銅と加熱還流したところ dehydroacetone (27) が得られ、それは grayanotoxin II (6) を同じ条件で処理して得られた生成物の一つと一致した。また NMR より C-20 メチル水素と C-1 α 水素が遠隔結合していることがわかった。従って、grayanotoxin VI の立体構造は 10 式で表わされると結論した。



第2章 Grayanotoxin VII は mp 176–177°, 分子式 $C_{20}H_{32}O_6$ を有する。IR では水酸基、末端メチレン基に基づく吸収を示す。その $^1\text{HNMR}$ は grayanotoxin II (6) のそれとよく類似しているがカルビニル水素に基づくシグナル (4.30 ppm) が1つ多い。この事実とその組成から grayanotoxin VII は grayanotoxin II (6) より二級水酸基が1つ多い化合物であると予想された。そこで grayanotoxin VII の $^1\text{HNMR}$ を NMR より解析したところ図のような部分構造をもつことが明らかとなった。また 14-dehydrotriacetate (32) の ORD, CD が 14-dehydrograyanotoxin II diacetate (35) のそれらとよく類似しており grayanotoxin VII がグラヤナン骨格を有することを示している。ここでさきの部分構造をグラヤナン骨格にあてはめると grayanotoxin VII は



■ denotes a quaternary carbon

C-12位の配位を除いて15式で表わされる。また¹HNMRにおいて $J_{11\alpha,12}$, $J_{11\beta,12}$, $J_{12,13}$ がそれぞれ6, 10, 4Hzであること、およびC-17メチル水素に基づくシグナルがgrayanotoxin II (6)に比較して0.51 ppm低磁場シフトしていることからC-12水酸基はβ配位をとっていることになりgrayanotoxin XIIの立体構造は15式で表わされると結論された。

Grayanotoxin XIIIはmp 150-151°, 組成C₂₂H₃₄O₇を有し, そのIR, ¹HNMRからgrayanotoxin XI (15)の14-monoacetateと予想された。そこでgrayanotoxin XIIIをケン

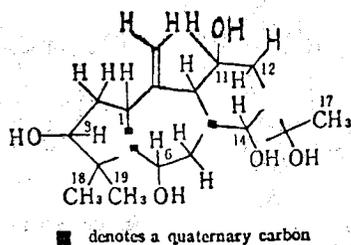
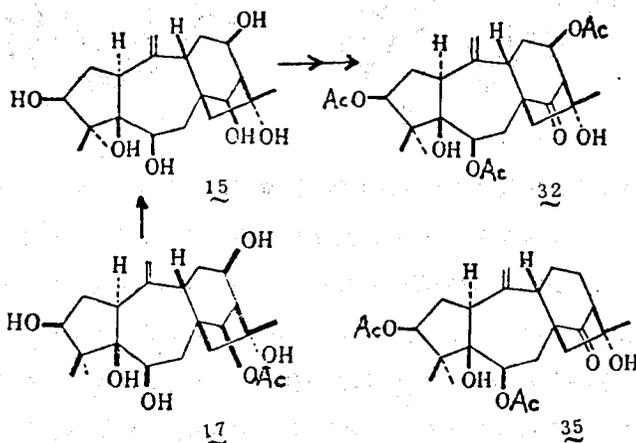
化したところ得られたdeacetyl体はgrayanotoxin XI (15)に一致した。従ってgrayanotoxin XIIIは17式で表わされると結論した。

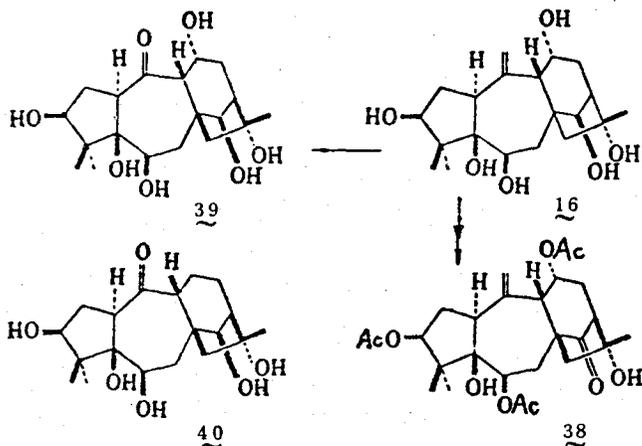
第3章 Grayanotoxin XIIはmp 208-209°, 分子式C₂₀H₃₂O₆を有する。IRでは水酸基, 末端メチレン基に基づく吸収を示す。¹HNMRでは3個の三級メチ

ル基, 4個のカルビニル水素, 1個の末端メチレン水素に基づくシグナルが認められる。これらのシグナルをNMDRにより解析した結果grayanotoxin

XIIは図に示した部分構造を有することが明らかとなった。一方14-dehydrotriacetate (38)のORD, CDは14-dehydrograyanotoxin II diacetate (35)のそれらと類似しており, 20-norketone (39)のORD, CDは20-norketograyanotoxin II (40)のそれらとよく類似している。従ってgrayanotoxin XIIはグラヤナン骨格を有していることになる。

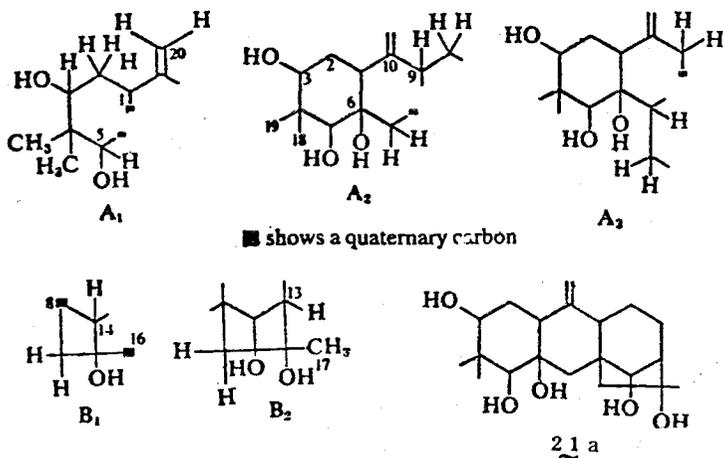
ここでさきの部分構造をグラヤナン骨格にあてはめるとgrayanotoxin XIIはC-11位の配位を除いて16式で表わされる。つぎに¹HNMRにおいて $J_{9,11}$, $J_{11,12\alpha}$, $J_{11,12\beta}$ がそれぞれ7, 6, 6 Hzであること, C-11水素とC-9水素の間, C-11水素とC-17メチル水素の間それぞれNOEが観察されたこと, およびC-1水素とC-14水素に基づくシグナルがgrayanotoxin II (6)に比較してそれぞれ0.56, 0.84 ppm低磁場シフトしていることからC-11位の水酸基はβ配位をとっていることになる。従ってgrayanotoxin XIIの立体構造は16式で表わされると結論された。





第4章 Leucothol Bは mp 257-258°, 分子式 $C_{20}H_{32}O_5$ を有する。IR では水酸基, 末端メチレン基に基づく吸収を示す。 1H NMR では 3 個の三級メチル基, 3 個のカルビニル水素, 1 個の末端メチレン水素に基づくシグナルが認められる。また ^{13}C NMR から leucothol B の炭

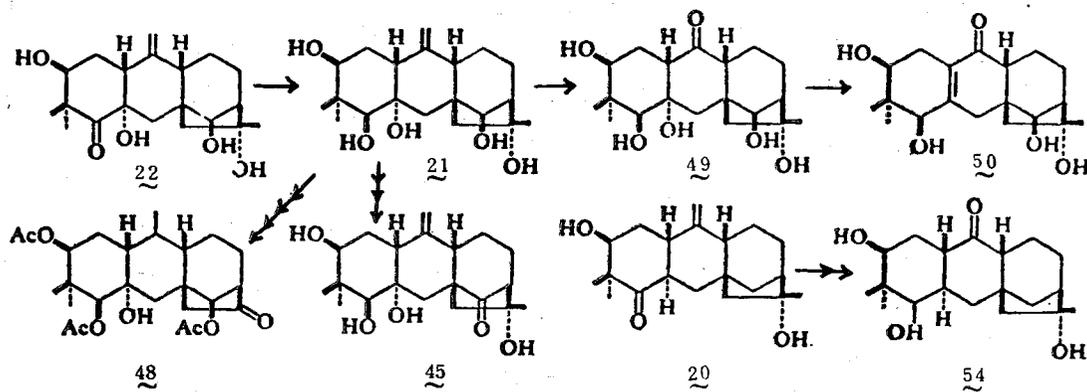
素 20 個は末端メチレン基 1 個, 水酸基のつく炭素 5 個 (三級 3 個, 四級 2 個), メチル基 3 個, メチレン基 5 個, メチン基 3 個, 四級炭素 2 個に帰属された。以上の事実と不飽和度から leucothol B は四環性である。つぎに 1H NMR を NMR D により解析した結果, leucothol B は部分構造 A_1, B_1 をもつことがわかった。また leucothol B をオゾン酸化し, さらに脱水して得られた enone (50) は四置換 α, β -不飽和ケトンを有している。その 1H NMR では C-1 水素に基づくシグナルが消失しており C-5 水素に基づくシグナルは 1.7 ppm 低磁場シフトしている。また 2.84, 3.40 ppm (A B 四重線), 3.37 ppm にアリル性のメチレン, メチン水素に



基づくシグナルが認められる。これらのことから部分構造 A_1 は A_2 または A_3 に延長される。つぎに 14-dehydro 体 (45) 17-nor-ketone (48) はともに五員環ケトン (1724, 1740 cm^{-1}) を有しており, また 46 の脱水

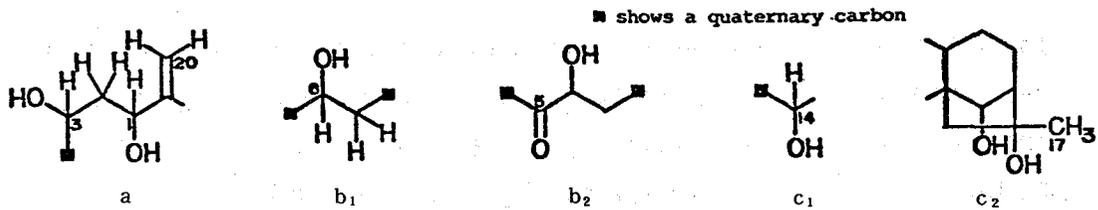
によりアリルアルコールが生成しない。さらに C-14 水素は 1H NMR で常に一重線としてあらわれる。これらのことからさきの部分構造 B_1 は B_2 に延長される。ここで生成を考慮に入れて二つの部分構造を結合させると leucothol B の平面構造としては 21a が妥当である。つぎに 1H NMR において $J_{1,2\alpha}, J_{1,2\beta}, J_{2\alpha,3}, J_{2\beta,3}$ がそれぞれ 2, 11, 2, 4 Hz であり C-1 水素はアキシャル, C-3 水素はエクソリアル配位である。また $J_{3,5}$ が 1.5 Hz であり C-5 水素もエクソ

リアル配位である。一方 5-dehydro 体 (22) と leucothol A (20) の CD を比較することにより C-6 水酸基は α -アキシシャル配位であることがわかる。また 20-norketone (49) の ORD, CD は 20-norketodihydroleucothol A (54) のそれらとよく類似しており C-1, C-9 水素はともに β 配位である。さらに 17-norketone (48) の CD から C/D 環の ピシクロ [3・2・1] オクタン の絶対配位は 8(S), 13(R) ということがわかる。また $^1\text{HNMR}$ で $J_{13,14}$ が常に 0 であり C-14 水酸基は β 配位である。さらに種々の誘導体の C-17 メチル水素の化学シフトから 17-メチル基は β 配位であることがわかった。従って leucothol B の立体構造は 21 式で表わされると結論された。



Leucothol D は mp 259-260°, 組成 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ を有し, その IR, $^1\text{HNMR}$ から leucothol B (21) の 5-dehydro 体と考えられた。そこで LiAlH_4 で還元したところ生成物の一方は leucothol B (21) に一致した。従って leucothol D は 22 式で表わされると結論した。

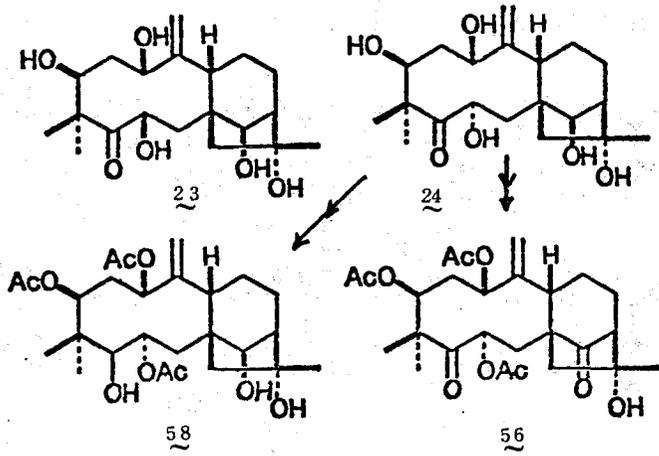
第 5 章 Grayanol A は mp 174-175°, 分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$ を有する。grayanol B は mp 195-196°, 分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$ を有する。両者の IR, $^1\text{HNMR}$, $^{13}\text{CNMR}$ は極めて類似しており, MS も各ピークの相対強度の差を除き一致している。また grayanol A をアルカリで処理すると grayanol B に変換する。従って両者は立体異性体の関係にあると考えられる。そこでより安定な grayanol B の構造解析をおこなった。 $^1\text{HNMR}$ の NMR による解析から grayanol B は部分構造 a, b₁, c₁ をもつことがわかった。また dihydrotriacetate (58) の $^1\text{HNMR}$ で C-5 水素に基づくシグナルが二重線として認められることから部分構造 b₁ は b₂ に延長される。つぎに triacetate (55), 14-dehydrotriacetate (56) の $^1\text{HNMR}$ における 17-メチル水素の化学シフトを grayanotoxin II (6), leucothol B (21) の対応する誘導体のそれらと比較した結果, および C-14 水素に基づくシグナルが常に一重線であること, さらに 56 の C-14 カルボニル基に基づくコットン効果が負であることから部分構造 c₁ は c₂ に延長される。ここで grayanal B がその不飽和度から三環性であることと, 生合成を考慮にいれて部分構造 a, b₂, c₂



を組みあわせると grayanol B の平面構造として 24a が考えられる。この推定を確認するため monobromobenzoate をつくり X 線解析をおこないそれが 24b の立体構造を有することを明らかにした。従って grayanol B の立体構造は 24 式で表わされると結論した。ここで grayanol

A は grayanol B (24) の C-6 エピマーと考えられ 23 式で表わされると結論した。

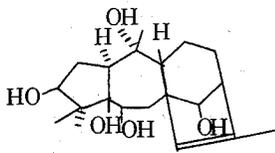
以上述べたように筆者はハナヒリノキの有毒成分として grayanotoxin VI, VII, VIII, XIII の 4 種を新たに加えることができた。さらにハナヒリノキにはこれまでグラヤナン骨格を有するジテルペノイド



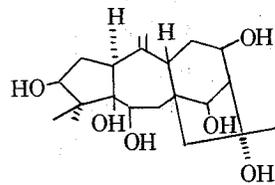
しか知られていなかったが、今回その近縁化合物として新しい骨格を有する 4 種のジテルペノイド leucothol B, D および grayanol A, B を単離し、構造決定することができた。これら新骨格を有する化合物は grayanotoxin から生合成されるものと考えられる。また leucothol 類、grayanol 類は grayanotoxin 類とは異なり毒性をもたず構造と毒性に関して興味もたれる。

審査結果の要旨

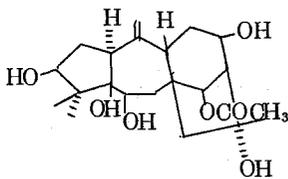
著者はハナヒリノキ *Leucothoe grayana* MAXIM. (ツツジ科, Ericaceae) の葉の有毒物質および類縁化合物について検討を加え, grayanotoxin VI, grayanotoxin XI, grayanotoxin XII および grayanotoxin XIII と名付けたグラヤナン骨格を有する4種の新有毒物質を単離し, 化学的ならびに物理化学的実験事実に基づいてその化学構造を Chart 1 に示す如く解明した。



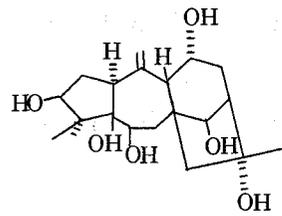
grayanotoxin VI



grayanotoxin XI



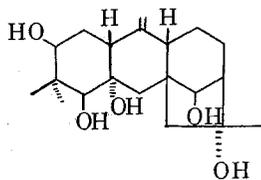
grayanotoxin XIII



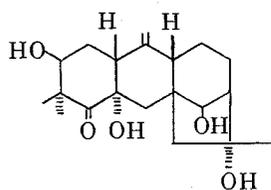
grayanotoxin XII

Chart 1

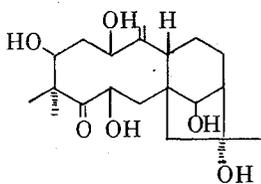
また, grayanotoxin 類縁物質としては, leucothol B および leucothol D と名付けた A-ホモ, B-ノル骨格をもつ2種の新ジテルペノイドと, grayanol A および grayanol B と名付けた A/B-セコ骨格を有する2種の新化合物を単離し, それらの立体構造を Chart 2 に示す如く明らかにした。



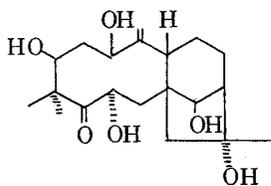
leucothol B



leucothol D



grayanol A



grayanol B

Chart 2

上述の leucothol 類および grayanol 類はいずれも $LD_{50} > 100 \text{ mg/Kg}$ で、毒性を示さなかった。

これらの知見を詳述した本論文は学位論文として価値あるものと認める。