



Title	生合成モデルとしての光化学反応 : Spergulagenic acidからEupteleogeninへの変換
Author(s)	北沢, 清
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27720
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

[1]

氏名・(本籍)	北	沢	清
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	2234	号
学位授与の日付	昭和	46年	3月25日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻		
	学位規則第5条第1項該当		
学位論文題目	生合成モデルとしての光化学反応—Spergulagenic acid からEupteleogeninへの変換—		
論文審査委員	(主査) 教授 吉岡 一郎		
	(副査) 教授 堀井 善一 教授 池原 森男 教授 田村 恭光		

論文内容の要旨

〔緒 論〕

天然有機化合物の研究分野において、これまで主流を占めてきた、それら化合物の構造解析に要する時間は物理化学的分析の急速な発達と共に、非常に短縮されてきている。その結果、単なる化学構造決定はその主流となり得ず、新しい生理活性物質の探求、生合成生理活性を、あるいはユニークな構造を有する化合物の合成等が盛んにおこなわれているのが現状である。

著者は、生合成経路を考慮に入れた、植物成分の化学変換のいくつかの過程に光化学反応を用い種々の反応を試みてきたが、その内、主として oleanane 系 triterpenoid で得た知見について述べる。

〔本 論〕

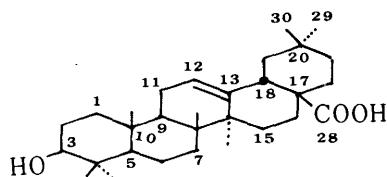
§ 1. Oleanolic acid の光酸化反応

1965年 Murata らにより、フサザクラ、Euptelea polyandra SIEB et ZUCC (Eupteleaceae) の抗菌性配糖体 eupteleoside の aglycone として oleanane 型 nor triterpene, eupteleogenin (II) が得られている。II は $11\alpha, 12\alpha$ -epoxy- 13β , 28-lactone 構造と、E環に末端メチレンを有する nor 体である点に特徴があり、これら官能基の生合成を考察してみると、両者共恐らく骨格の形成後に酸化的に導入されたと思われる。同じ頃 Corey らは β -amyrin (V) の光酸化反応で、 $11\alpha, 12\alpha$ -epoxy-taraxerol (VI) が生成することを報告している。そこで oleanolic acid (I) の光酸化では中間体に VII が期待され eupteleogenin (II) と同様な $11\alpha, 12\alpha$ -epoxy- $13\beta, 28$ -lactone 構造の one step 導入が可能と考えられる。この推測は以下の実験によって実証された。

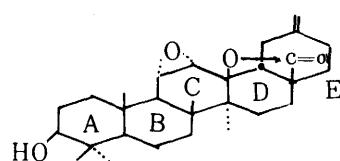
Pylex tube 中の oleanolic acid (I) の 95% EtOH 溶液 ($\text{pH} \approx 2$, conc. HCl) に酸素を通じながら、500 W の高圧水銀 lamp を約 80 hr 外部照射、粗生成物をシリカゲルの preparative TLC で分離精製し、0-1(8.5%)、0-3(10%) と仮称する化合物を oleanolic lactone (IX), 原料回収(26%)と共に、それぞれの収率で得た。

主成績体0-3(Xa) $C_{30}H_{48}O_4$ mp 274-278°は種々のphysical dataより 12α -hydroxy-oleanolic-lactone (Xa) と推定し、別途合成することにより、その構造を確認した。

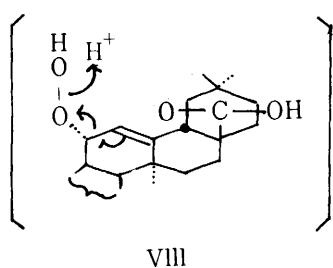
0-1(Xla) $C_{30}H_{46}O_4$, mp. 269-271.5°は、そのIR (KBr, cm^{-1})において、3536に水酸基、1771に5員環lactoneに由来する吸収を示し、更にeupteleogenin (II)にもみられるepoxy ringの逆対称伸縮振動に由来する870の顕著な吸収がみられる。同様にNMRでも、 τ 7.05のsinglet (2H, $W_{1/2}^H=3\text{cps}$)は 11β -H、 12β -Hに帰属される。以上のようなphysical dataの解析から0-1に対し、この反応で目的とした、 11α 、 12α -epoxy-oleanolic lactone (Xla)を推定するに至ったが、最終的には、0-1(Xla)を酸処理により、12-keto-oleanolic lactone (XII)に導き、Xbから得たもの



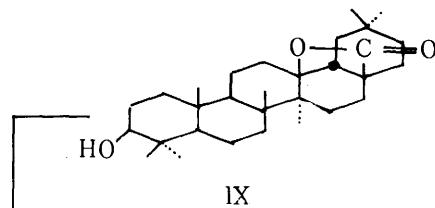
oleanolic acid (I)



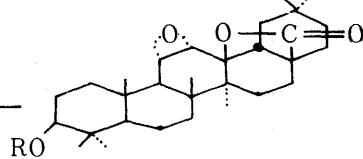
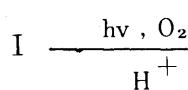
eupteleogenin (II)



VIII

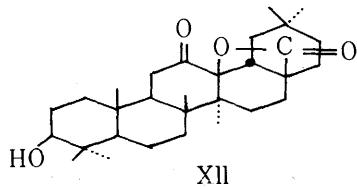


IX

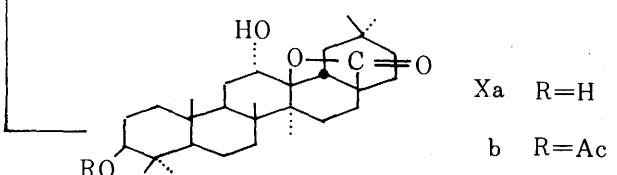


Xla R=H

b R=Ac



XII



Xa R=H

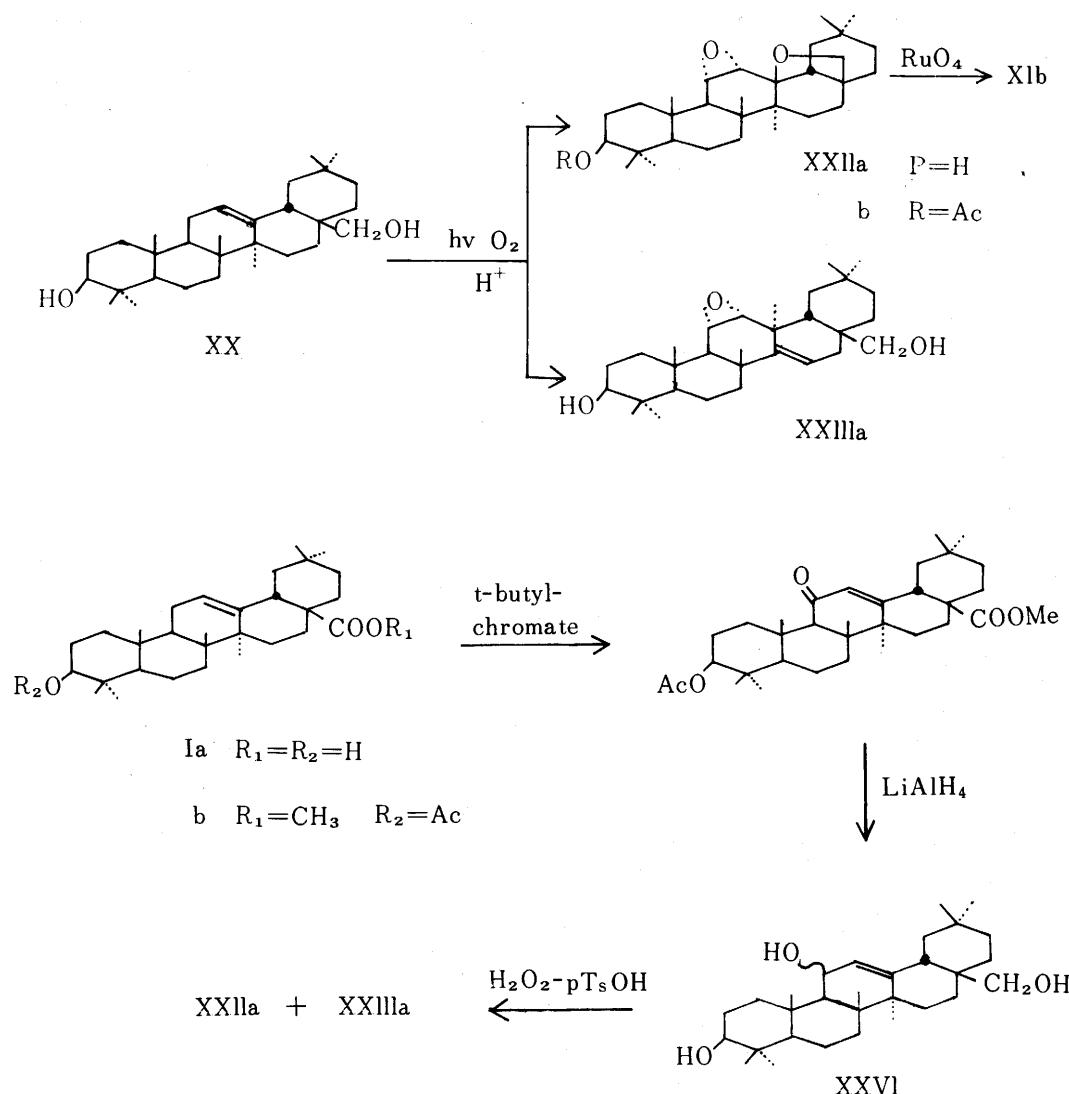
b R=Ac

と、同定することにより、その構造を決定した。又、Xlaのepoxy ring開裂の目的で行ったLiAlH₄還元で若干の興味ある知見を得たので、それについてもあわせて述べる。

§ 2. Erythrodiol の光酸化反応

Oleanolic acid (I) の光酸化反応の中間体 (VII) において 17β -COOH の代りに 17β -CH₂OH が存在する場合の寄与を調べる目的で erythrodiol (XX) の光酸化を行った。このことは 1 方、 13β , 28 - epoxy ring を有する sapogenin が、いくつか明らかにされており、これらとの関連からも興味があった。反応条件は oleanolic acid (I) の場合と同様で、目的物 (XXlla) (5.8%) と共に、taraxerene 型化合物 (XXllla) (5.4%) を得た。

(原料回収 13.2%). XXlla はその acetate (XXlllb) を RuO₄ 酸化して Xlb に誘導して構造を確認した。

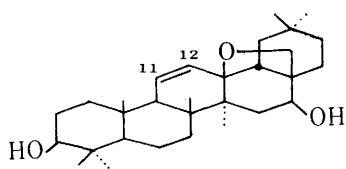


また、*erythrodiol* の光酸化成績体XXIIa、XXIIIbは、上式のrouteで*oleanolic acid* (I) から別途合成にも成功した。

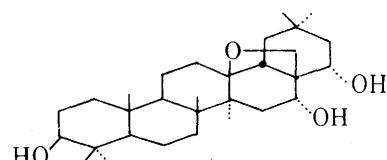
§ 3. Priverogenin B の部分合成

天然に存在する*oleanane* 型 triterpene として、これまでに柴胡のsapogeninに見られる $\Delta^{11}-13\beta$, 28-epoxy 構造を有するsaikogenin E, F, Gやサクラソウ科植物の真正sapogenin として知られるpriverogenin B (XXVII)、cyclamiretin A, B など 13β 、28-epoxy 構造を有する化合物がいくつか知られている。これらの部分構造はいずれも酸に不安定で、saikogenin E type のものは Δ^{11} , $^{13(18)}$ 17-CH₂OH、priverogenin B (XXVII) type のものは Δ^{12} -17-CH₂OH 型の安定な化合物に容易に変化する。そしてこれまでの所、まだこの不安定な部分構造の導入には成功していなかった。ところで、XXIIa、XXIIIa の*oleanolic acid* (I) からの別途な合成の中間体triol (XXVI) は非常に不安定な化合物である。MeOH で再結晶を行うと triol は消失し、diene 体 (XXVIII) を1%含有する(UVで確認) saikogenin E 型化合物 (XXIXa) に変化する。くりかえし再結晶して得られた純粋なXXIXa 及びそのacetate (XXIXb) のNMRは $\Delta^{11}-13\beta$ 、28-epoxy 構造の存在を示し、その帰属は sapogenin E の場合と良い一致を示している。このことから、saikogenin E, F, G など、現在柴胡の真正sapogenin といわれているものは、11-OH- Δ^{12} -17-CH₂OH 型化合物から二次的に生成したものでないかという疑問が残る。

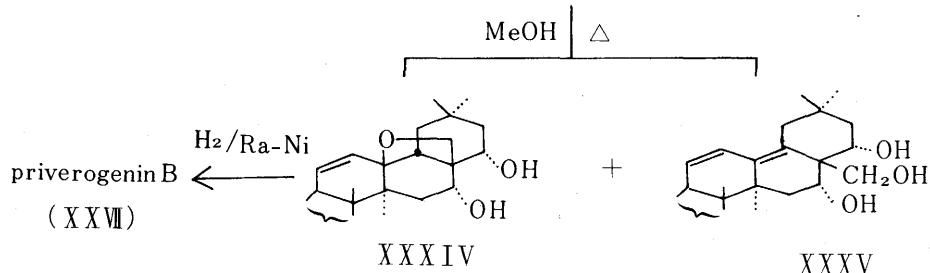
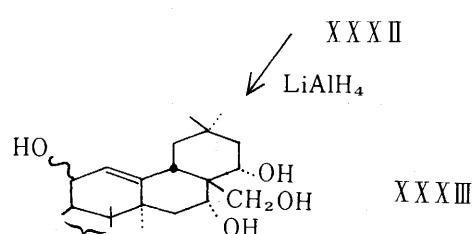
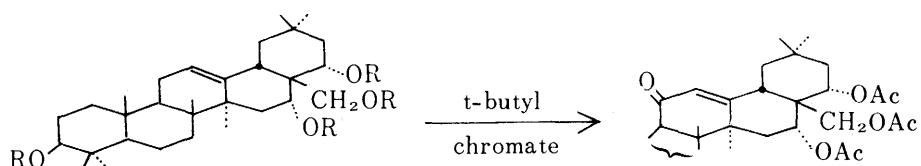
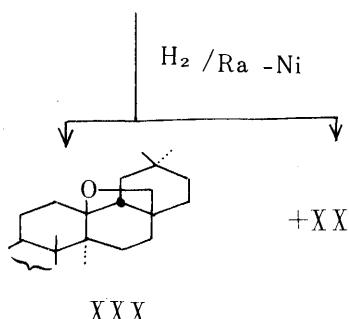
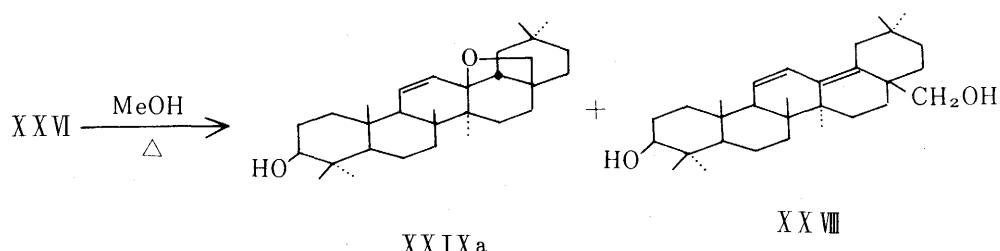
ところで著者は上述の如く、11-OH 体を経由することにより、saikogenin E type の化合物 (XXIXa) を得ることに成功したが、このstep を経由して、11, 12位の二重結合の還元されたpriverogenin B (XXVII) への変換を行った。saikogenin E はAcOH 中 PtO₂による接触還元で容易にhydrogenolysis を受け epoxy ring が開裂することが知られている。そこで11, 12位の二重結合を選択的に還元するモデル実験として、XXIXa を用い種々な条件で検討した所、Ra-Ni、常圧、EtOH 中還元で目的物 (XXX) と*erythrodiol* (XX) を3:2の割合で得た。次いでこのモデル実験をもとに、dihydropriterogenin A (XXXIa) (camelliagenin A) を用いて同様の変換を行った。tetraacetate (XXXIb) をt-butyl chromate 酸化し、 α 、 β -不飽和ケトン (XXXII) とし、そのLiAlH₄還元で11-OH 体 (XXXIII) を得、これをMeOH と処理して、XXXIVaを得、XXXVを副生した。XXXIVa をEtOH 中 Ra-Ni で接触還元し、75%の収量で priverogenin B (XXVII) が得られ、標品と同定した。このようにdihydropriterogenin A (XXXIa) から熱力学的により不安定な異性体と考えられる priverogenin B (XXVII) への変換にも成功した。



saikogenin E



priverogenin B (XXVII)

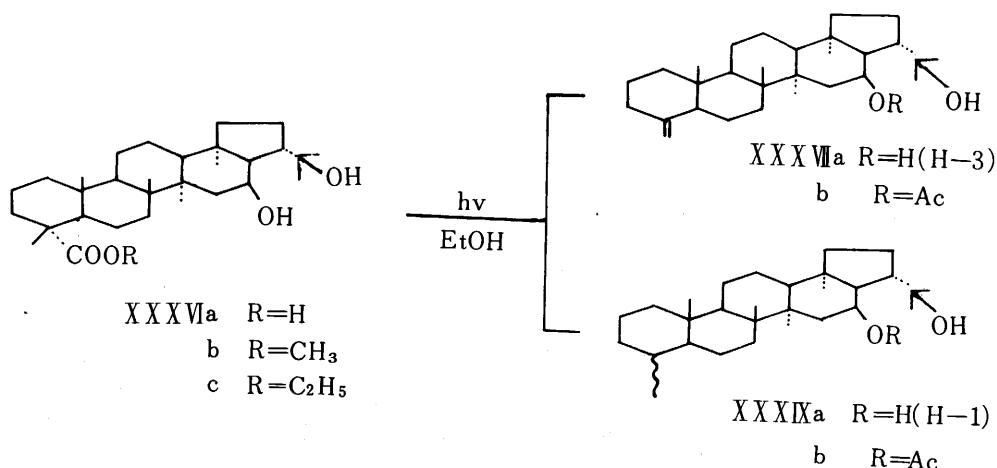


§ 4. Leucotylic acid 誘導体の光脱炭酸反応

eupteleogenin(II)のE環末端メチレン基を decarboxylationによって導入するモデル研究として、地衣 triterpene, leucotylic acid((XXXVla))の光分解を検討した。

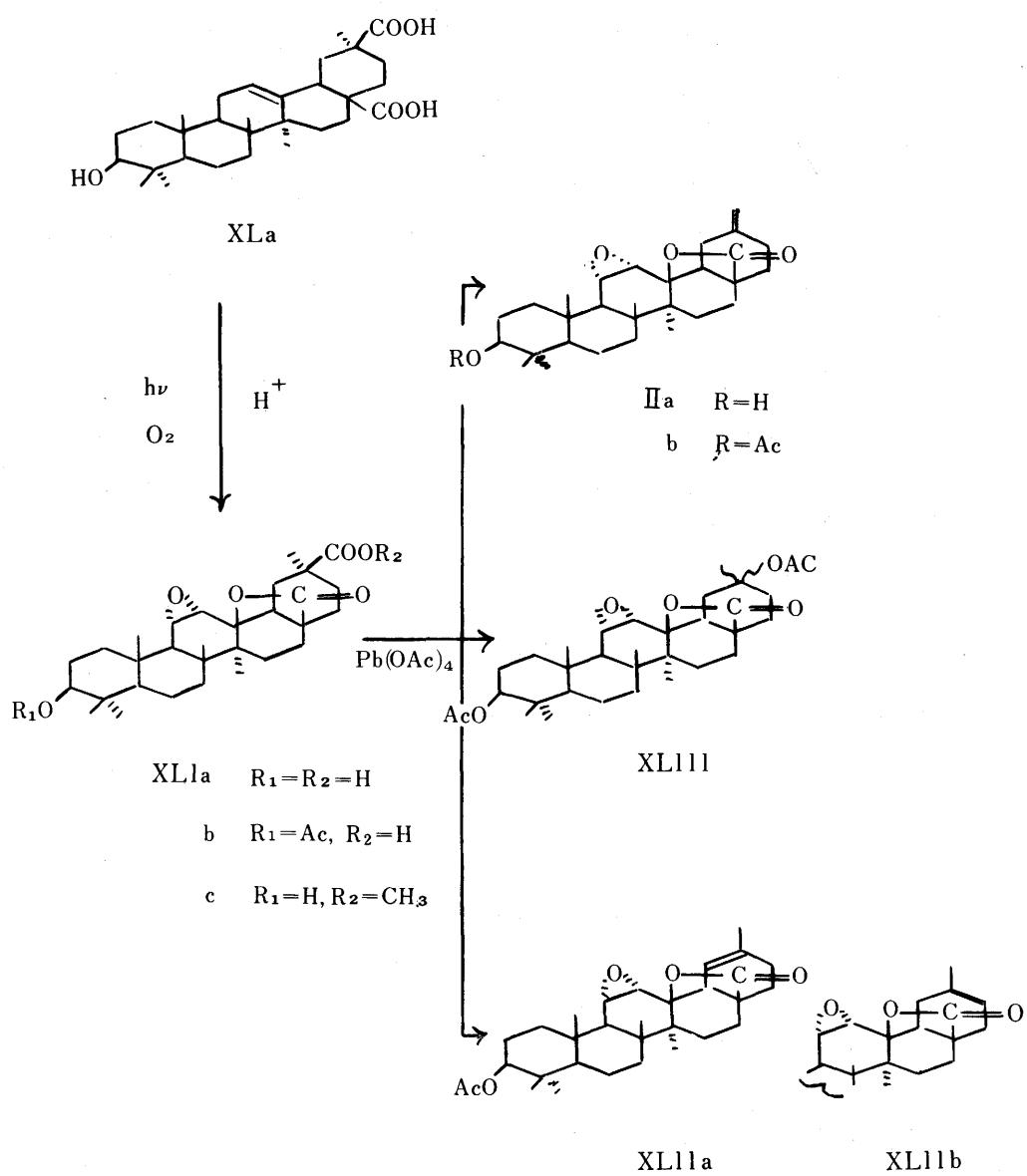
Methyl leucotylate(XXXVlb)のEtOH溶液に30W低圧水銀ランプを照射すると、TLC上原料のすぐ上に spot を与える。このものは leucotylic acid(XXXVla)、ethyl leucotylate(XXXVlc)を同一条件で照射しても得られる。生成物を acetyl 化後、シリカゲルクロマトで分離精製し、12%の収率で TLC 上(SiO₂) one spot の生成物を得た。(原料回収34%)。この生成物は AgNO₃ 处理した SiO₂ のカラムクロマトで、更に H-1-Ac(8.3%), H-2-Ac(0.6%), H-3-Ac(2.6%)と仮称する3種の化合物に分離される。

この様に methyl leucotylate(XXXVlb)の光照射によって得た H-1 及び H-3 は種々の physical-data の解析から、両者共、carbomethoxyl 基の脱離による成績体で、H-1 には XXXIXa, H-3 には XXXVla の構造を推定するに至った。H-3(XXXVla)はこの反応で目的とした末端メチレン基を有する化合物である。



§ 5. Spergulagenic acid から Eupteleogeninへの変換反応

インドセネガ、Mollugo spergula L.(Molluginaceae)の sapogenin の一つ、spergulagenic acid(XLa)は既に A.K.Barua らにより構造決定されている。著者は eupteleogenin(II)の特異な官能基は、生合成的にみて、骨格の形成後に導入されたものであり、その前駆体として、C(28), C(29 or 30)位にカルボキシル基2つを有する△¹²-oleaneneを推定していた。ところで spergulagenic acid(XLa)は28,30位にカルボキシル基2コを有し、著者らの考えた eupteleogenin(II)の前駆体そのものに相当する。そこで oleanolic acid(I)の光酸化反応及び methyl leucotylate(XXXVlb)の光脱炭酸反応を spergulagenic acid(XLa)に応用すれば生合成経路に準じたルートでの eupteleogenin(II)の特異な官能基の導入が可能と考えられ、以下に述べる方法を用いて、eupteleogenin(II)への転換を行った。



即ち spergulagenic acid (XL_a) を oleanolic acid (I) と同条件で光酸化反応を行い、目的物 (XL_{I-a}) を得た。XL_{Ia} 及び XL_{Ic} を methyl leucotylate (XXXVb) と同条件の光照射で脱炭酸反応を行ったが、この場合は成功しなかった。そこで XL_{Ib} を Pb(OAc)₄ を用いて脱炭酸反応を行い、目的とする eupteleogenin acetate (II_b) を得、標品と同定することにより確認した。この反応では eupteleogenin acetate (II_b) 以外に 2 種の化合物を得たが、それぞれに対しその physical data の解析から iso-eupteleogenin acetate (XL_{IIa, b}) と acetoxy 基の導入された (XL_{III}) を推定している。

[研究報告]

(1) Photooxidation of oleanolic acid

Formation of 11 α , 12 α -epoxy and 12 α -hydroxy oleanolic lactone

I. Kitagawa, K. Kitazawa, and I. Yosioka

Tetrahedron Letters 1968, 509

(2) Photooxidation of erythrodiol

I. Kitagawa, K. Kitazawa and I. Yosioka

Tetrahedron Letters 1968, 2643

(3) Partial synthesis of priverogenin B from Camelliagenin A

I. Kitagawa, K. Kitazawa and I. Yosioka

Chem Pharm. Bull. 16, 2304 (1968)

(4) Transformation of spergulagenic acid, a dicarboxylic triterpenoid, to eupteleogenin, a unique nortriterpenoid

I. Kitagawa, K. Kitazawa and I. Yosioka

Tetrahedron Letters 1970, 1905

Photochemical transformation leading to Eupteleogenin

(5) Part I : Photochemical introduction of epoxy-lactone system

I. Kitagawa, K. Kitazawa and I. Yosioka in preparation

(6) Part II : Photochemical and chemical introduction of terminal methylene and transformation of spergulagenic acid to eupteleogenin

I. Kitagawa, K. Kitazawa, K. Aoyama, M. Asanuma and I. Yosioka

in preparation

論文の審査結果の要旨

Oleanolic acid および erythrodiol を光酸化して一段階でエポキシラクトンおよびエポキシエーテルを合成した。

この反応を利用して spergulagenic acid をエポキシラクトン化し、さらに四酢酸鉛で脱炭酸して eupteleogenin の合成に成功した。これらの研究の間に得られた知見に基いて priverogenin B を部分合成した。又 leucotyllic acid が光照射により脱炭酸することを見出した。

以上の結果は天然物化学に寄与するところ大で薬学博士の価値があるものと認める。