

Title	Kogagenin及びその誘導体の構造研究
Author(s)	久保田, 徳夫
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28348
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

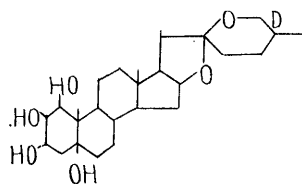
Osaka University

【14】

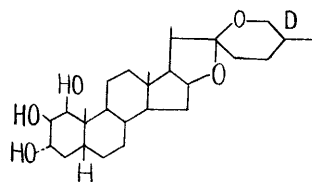
氏名・(本籍)	久保田徳夫 くばた とくお
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 119 号
学位授与の日付	昭和 35 年 4 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	Kogagenin 及びその誘導体の構造研究 (主査) (副査)
論文審査委員	教授 上尾庄次郎 教授 吉岡 一郎 教授 堀井 善一

論文内容の要旨

ヤマノイモ科に属するオニドコロ (*Dioscorea Tokoro Makino*) の地上部分から単離した Kogagenin $C_{27}H_{44}O_6, m, p318\sim 322^\circ$ (decomp) の構造について研究をおこない、その構造を 25D-spirostane-1 β , 2 β , 3 α , 5 β -tetrol であると決定すると共に、その構造決定の過程において得られた誘導体についてそれぞれ検討を加えてその構造を解明し polyhydroxy 化合物に特異的な興味ある反応が行なわれたことを明らかにした。又同植物から西川、森田等によって単離せられた Tokorogenin に対して森田がその反応性を論挙として提出した 25D-5 β -Spirostane-1 β , 2 β , 3 α -triol の構造を Kogagenin の種々の反応により別途に確実に証明した。



Kogagenin



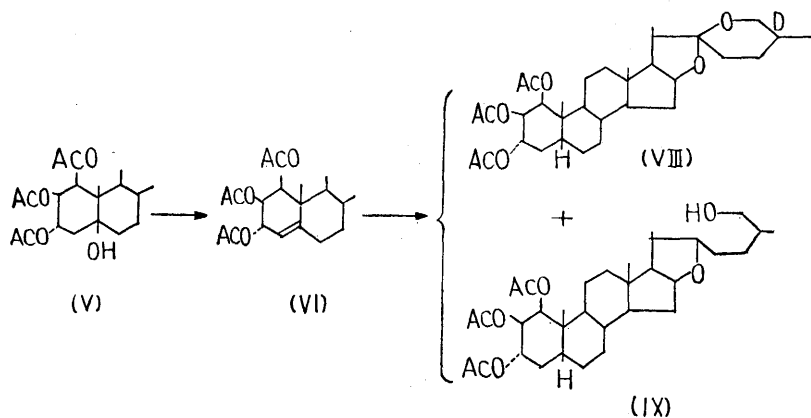
Tokorogenin

〔1〕 Kogagenin の構造

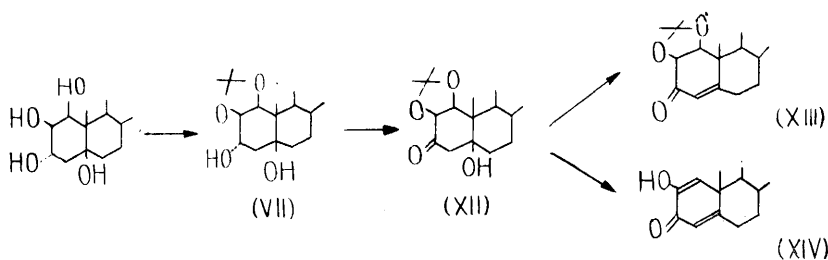
Kogagenin を無水酢酸—ピリジンと還流加熱してアセチル化すると triacetate (V) を与える。このものは IR スペクトルでなお水酸基の存在を示すが無水クロム酸—ピリジンによる酸化を受けず、又ピリジン中で塩化チオニルと処理すると容易に脱水して anhydrokogagenin triacetate (VI) となるので、Kogagenin の有する 4 個の水酸基の内 3 個は 2 級 (又は 1 級)、1 個は 3 級であることが明らかとなった。

上記の anhydrokogagenin triacetate (VI) を氷酢酸中で Adams 触媒を用いて接触還元すると、toko-

rogenin triacetate (VIII) 及びその F 環が還元的に開裂した dihydro tokorogenin triacetate (IX) が得られた。したがって Kogagenin における 3 個の 2 級水酸基の位置及び配位は Tokorogenin と同じであることが判明した。しかるに Tokorogenin に対しては森田によって 25D, 5 β -spirostane-1 β , 2 β , 3 α -triol の構造が提出されているので, この式を受入れるならば Kogagenin における 2 級水酸基は 1 β , 2 β , 3 α に位置すると推定される。

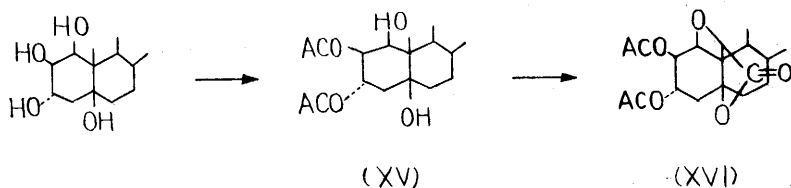


次に 3 級水酸基の位置について考察を加えた結果 C₅ に存在する可能性が最も強いことが判明したので之を証するために, Kogagenin acetonide (VII) の C₃ 水酸基を無水クロム酸—ピリジンで酸化した後 3 級水酸基を水として脱離せしめ Δ^4 -3-ketone 誘導体に導くことを計画し, acetonide-5-ol-3-one (XII) をメタノール性苛性カリで処理したところ 3 級水酸基の脱水とともに acetone も脱離した $\Delta^{1,4}$ -dien-2-ol-3-one (XIV) が得られ, その構造を IR および UV スペクトルならびに o-phenylenediamine との反応によって確かめた。一方上述の acetonide-5-ol-3-one (XII) はシリカゲルのカラムを通すのみで 3 級水酸基の脱離が起って期待した acetonide- Δ^4 -3-one (XIII) が得られたので, Kogagenin における 3 級水酸基の位置は C₅ であることが明らかとなった。



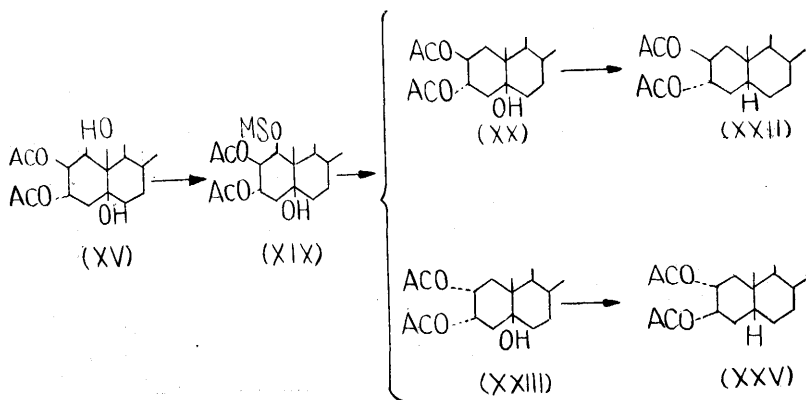
C₅ 水酸基の配位については, 上述した acetonide-5-ol-3-one (XII) の旋光分散 curve が既知の 3-keto-5 β -steroid 及び 3-keto-5 β -hydroxysapogenin ならびに tokorogenin acetonide の酸化によって得た 3-ketone 体の curve と同じく negative Cotton curve を示すので Kogagenin の A/B 環は cis 結合即ち 3 級水酸基は 5 β 配位であると推定せられるが, 更にこれを化学的に立証するため次の反応を行なった。

先ず kogagenin acetonide (VII) と phosgene との反応が原料回収に終わったので、C₃ と C₅ の水酸基は cis ではない。即ち C₅ 水酸基は α 配位ではないと推定した。他方 Kogagenin を緩和な条件でアセチル化すると好収量で diacetate のみが見られることを見出したので、この容易にアセチル化される2個の水酸基は equatorial であろうと想像し、2級水酸基が 1β, 2β, 3α にあるとするとその内2個が equatorial 配置であるためには A/B 環が cis 結合即ち 5β 水酸基であることが必要で、diacetate は 2β, 3α-diacetate (XV) であろうと推定されるので、之を phosgene と反応させると期待した様に diacetate-



carbonate (XVI) が得られて C₅ 水酸基は 1β 水酸基と cis で β 配位であることが殆んど確実となった。之を更に確かめる為に Kogagenin を先ず phosgene と反応させて Kogagenin carbonate とした後にアセチル化して同じ diacetate-carbonate (XVI) が得られるかどうかを確かめようとしたが、この場合には phosgene が 1β, 2β の cis-α-diol と優先的に反応して目的を達しなかった。

そこで diacetate-carbonate の構造を確認するために Kogagenin diacetate の構造を確かめんとし、これをメタンスルホン酸クロライドで diacetate-mesylate (XIX) に変え、水素化リチウムアルミニウムで還元脱離して得た生成物を再びアセチル化して後にクロマトグラフィーにより分離精製すると2種の生成物を得た。之等をそれぞれ塩化チオニルピリジンで3級水酸基の脱離を行なわしめた後に接触還元すると構造の確定している Yonogenin diacetate (25D, 5β-spirostane-2β, 3α-diol diacetate)(XXII) 及び 25D, 5β-spirostane-2α, 3α-diol diacetate (XXV) が得られて Kogagenin diacetate は構造 (XV) であったことが立証された。



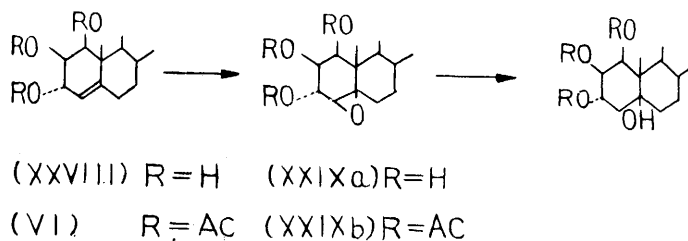
したがって本品を phosgene と反応させて得た前記 diacetate-carbonate は C₁ と C₅ の diaxial-1,3-diolの間で閉環した構造 (XVI) でなければならない。依って C₅ 水酸基は C₁ と cis で C₁ と同じく

β 配位であることが明らかとなった。更にこの反応結果は Kogagenin が 25D-Spirostane 核を有し、 3α 水酸基をもっていることを確実に証明したので、既述の acetonide- Δ^4 -3-ketone (XIII) の生成によって Kogagenin acetonide が C_1 , C_2 -acetonide であることを示したと相俟って、今や Kogagenin の構造は Tokorogenin 構造と無関係に 25D-Spirostane- 1β , 2β , 3α , 5β -tetrol であると決定できた。

よってさきに森田が Tokorogenin に対して 25D, 5β -Spirostane- 1β , 2β , 3α -triol の構造を提出するに当り、その水酸基の配位については単に反応経過より見た類推的論議にのみ頼り、その解釈は一応妥当な様に見受けられるが構造既知の物質と直接的に関係づけた確実な証拠がなかったのに反し、上述の Kogagenin の諸種の反応は, anhydrokogagenin triacetate (VI) が接触還元によって tokorogenin triacetate (VIII) に導かれる以上, Tokorogenin の構造に逆に有力な証拠を与えたものといえることができる。

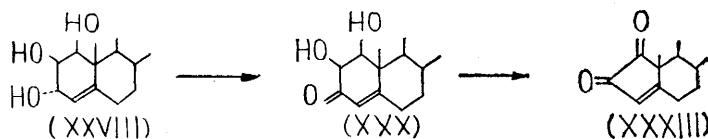
(2) anhydrokogagenin の 2重結合の位置

上述した Kogagenin の構造決定において重要な役割を果たした androkogagenin triacetate (VI) は果してその 2重結合を Δ^4 に有すか又は Δ^5 にあるかという問題について検討を行ない、anhydrokogagenin triacetate (VI) を過安息香酸で酸化して得た epoxide を水素化リチウムアルミニウムで還元的に開裂したところ 5β 水酸基をもった Kogagenin のみが得られるので triacetate-epoxide は 4β , 5β -epoxide (XXIXb) であろうと考えられたが、アセチル基を鹼化した anhydrokogagenin (XXVIII) の epoxy 化



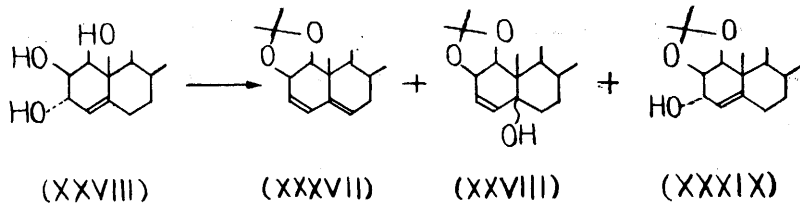
も前記 triacetate-epoxide (XXIXb) を鹼化したものと同じ β -epoxide を与えたので、allylic 水酸基をもつ環状化合物の epoxy 化は水酸基に対して cis 配位の epoxide を与えるとの Henbest の知見と矛盾する結果を得た。

依って次に anhydrokogagenin を二酸化マンガで酸化すると容易に酸化がおこなわれて短時間酸化では dihydroxy- Δ^4 -3-ketone (XXX) が単離でき、之は既述の acetonide- Δ^4 -3-ketone (XIII) を酸で加水分解した標品と一致したので anhydrokogagenin は Δ^4 に 2重結合をもつことが殆んど確実となった。しかし乍ら二酸化マンガ酸化を数時間続けると別の化合物、 $C_{26}H_{36}O_4$ が生成し、この分析値、IR スペクトル、ならびに無水酢酸-ピリジンによるアセチル化、O-phenylenediamine との反応、氷酢



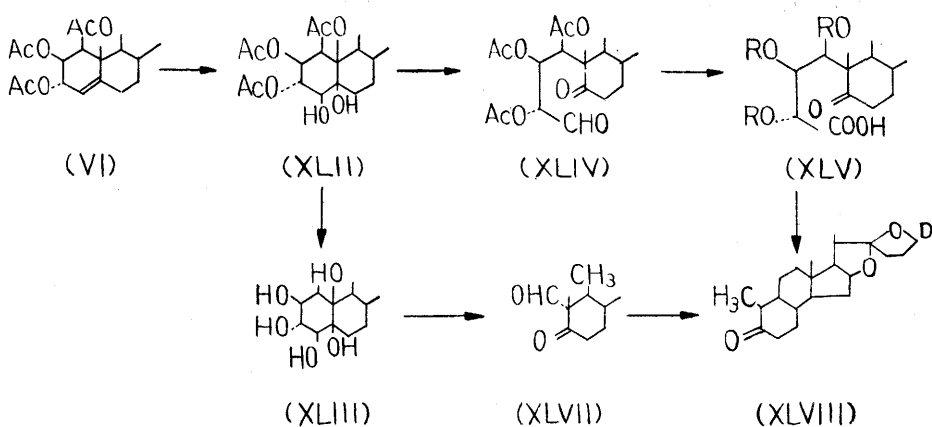
酸-亜鉛による還元、の反応成績体の検討からその構造を A-nor- Δ^3 (5)-1, 2-dione (XXXIII) と推定

し、その生成機作は dihydroxy- Δ^4 -3-ketone (XXX) における隣接水酸基が更に酸化されて Δ^4 -trione となり、それが加水体を形成した後に benzilic acid 転位ならびに脱炭酸を経たのであろうと考察したが、この経過が複雑であるので、反応を簡素化するために anhydrokogagenin を acetonide 化した後に二酸化マンガン酸化しようとした。anhydrokogagenin (XXVIII) をアセトン中で少量の P-トルエンスルホン酸と加熱し、生成物をクロマトグラフィーで分離すると C₃ 水酸基の脱離した少量の acetonide- $\Delta^{3,5}$ -diene (XXXVII) と共に、anhydrokogagenin acetonide の組成を有する 2 種の異性体が得られた。之等を UV 及び IR スペクトルで検討すると主生成物はその水酸基が allylic 転位した Δ^3 -5-ol 体 (XXXVIII) であろうと推定されるに至り、之は諸種酸化反応、アセチル化において全く反応しなかった。



一方少量に得られた異性体は期待した anhydrokogagenin acetonide (XXXIX) であって、之は別の経路によって合成した標品との一致で確かめ、又このものは二酸化マンガン酸化により、acetonide- Δ^4 -3-ketone (XIII) を与えた。一般に 3-hydroxy- Δ^4 -steroid は酸によって容易に $\Delta^{3,5}$ -diene になることが知られているがこの様に allylic 転位した例は文献に見当たらないので以上の事実は興味あるめずらしい反応例であると考えられる。

更に anhydrokogagenin の構造を 2 重結合の開裂によって最終的に確かめようと四酸化オスmiumで pentol triacetate (XLII) となし、之を四酢酸鉛で 4,5-Seco-aldehyde-ketone (XLIV) に開裂し、酸化して keto-acid (XLV) に変えた後にメタノール性苛性カリと加熱すると retro-aldol 反応によって des-A-5-ketone (XLVIII) を得た。又 pentol triacetate (XLII) を鹼化した pentol (XLIII) を四酢酸鉛で開裂すると A-trisnor-1,5-seco-aldehyde-ketone (XLVII) が得られ、之をアルカリが処理すると前記と同じ des-A-5-ketone (XLVIII) が得られた。之によって anhydrokogagenin の構造は Δ^4 -25D-Spiro



stene-1 β , 2 β , 3 α -triol (XXVIII) であることが確定した。5 β -hydroxysteroidesの脱水成績体については従来多くは暫定的に Δ^5 であるように記載されているに過ぎず、その2重結合の位置を十分に決定した例は見られないが、5 β 水酸基は A 環に対しては axial, B 環に対しては equatorial であるのでこの結果はイオニックな脱離反応は diaxial-trans において最も容易であるという説とよく一致する。

論文の審査結果の要旨

本邦産ヤマノイモ科の植物オニドコロには数種のサポゲニンが含まれているがそのうち Kogagenin のみが未だ構造未決定で残されていた。本論文はこの Kogagenin 並びにその二三の誘導体の化学構造を決定し、又ステリンの A 環に多くの水酸基を有する化合物が行う反応に関する新知見を述べたものである。

Kogagenin の構造研究に於ては先ず最初 Kogagenin triacetate を脱水して Anhydrokogagenin triacetate としこれを還元して Tokorogenin triacetate に導き得たので kogagenin の構造は3級水酸基以外はすべて一応推定することができることとなった。次に3級水酸基が C₅ 位にあることが kogagenin acetamide を酸化して 3-ketone とし、これを脱水反応にかけた時、 Δ^4 -3-ketone 体を与えることから決定された。またその配位は kogagenin diacetate の2個の遊離水酸基がホスゲンによって環状エステルとなることより明かでありこれはまた旋光分散カーブよりも推定される。

よって Kogagenin は 25D-Spirosterane-1 β , 2 β , 3 α , 5 β -tetrol と推定された。Kogagenin の様にステリン核の A 環に4個の水酸基を有するステロイド型化合物は現在に於ては他に類例を見ない所である。

著者は次に Anhydrokogagenin の二重結合の位置を正確に決定するため(1)過安息香酸によるエポキシ化(2)二酸化マンガンによる酸化(3)アセトニド化(4)二重結合の開裂反応等種々な反応を行って二重結合が C₄-C₅ 間にあることを確定した。この様にステロイドの 5 β 水酸基を脱水するとき新生する二重結合の位置を決定したのは著者が最初である。

最後に著者は Kogagenin から導き得るサポゲニン Tokorogenin の化学構造を独自の実験結果によって決定し、さきに森田の提出した構造式をより確実なものとした。

かくして著者は Kogagenin の平面並びに立体構造を決定したばかりでなくこの化合物に関連する化学上の殆んどすべての問題を解決し、ステロイドの化学の進展に寄与したことは学位論文として価値あるものと認められる。