



Title	新しいMigrated Hopane系Sapogenol : Spergulagenin Aの構造
Author(s)	鈴木, 英世
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31216
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【7】

氏名・(本籍)	鈴 木 英 世
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 3 2 6 号
学位授与の日付	昭 和 50 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	新しいMigrated Hopane系Sapogenol： Spergulagenin Aの構造
論文審査委員	(主査) 教 授 吉 岡 一 郎 (副査) 教 授 池 原 森 男 教 授 枡 井 雅 一 郎 教 授 田 村 恭 光

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

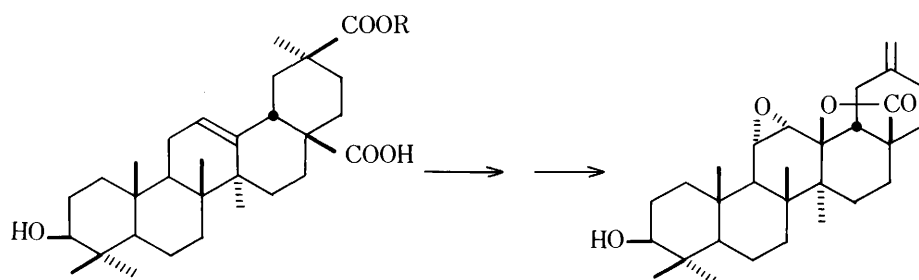
Mollugo spergula L. (Molluginaceae) はインド、スリランカなどに自生する草本植物で、インドの間では健胃剤、緩下剤、防腐剤として、あるいは悪露、耳痛、皮膚病の治療に用いられている。またわが国では以前、セネガの偽品としてインド・セネガの名で市場に出たことがある。

当研究室では、これまでにその根の sapogenol の一つとして methyl spergulagenate (1a) を単離し、そのケン化物 spergulagenic acid (1) から eupteleogenin (2) への生合成モデルとしての構造変換に成功しているが、その研究途上一つの新しい sapogenol を単離した。この sapogenol について2, 3の誘導体を合成し、物理データを検討したところ、それはインドの二つのグループによって同植物から既に単離されている構造未知の spergulagenin A と考えられた (標品との直接の比較は出来なかったが) ので、sapogenol 研究の一環としてその構造研究を行なった。

そして以下に述べるように化学的に spergulagenin A の構造として、新しい migrated hopane 系 triterpenoid [I] 式を推定するに至った。

しかし、対応する migrated lupane 系の [II] 式の可能性を否定できなかったこと、および21位の絶対配置が未定であるため、spergulagenin A の誘導体の一つ 5a の直接法によるX線結晶解析を依頼した。そして、それらの結果および旋光分散によるデータをもとに spergulagenin A の立体構造を 3 のように決定することができた。

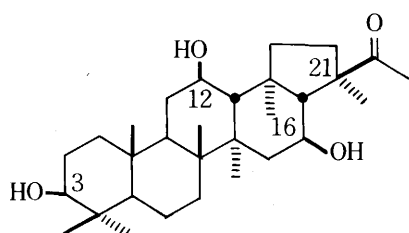
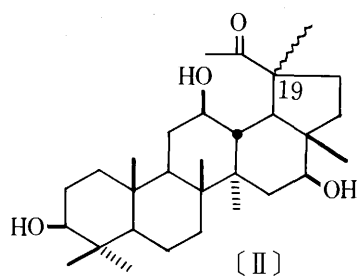
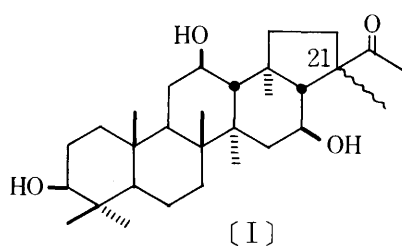
続いて spergulagenin A (3) を天然の hopane 系化合物と化学的に関連づけるため tridésoxy-spergulagenin A (9) の光化学反応を行ない成功した。



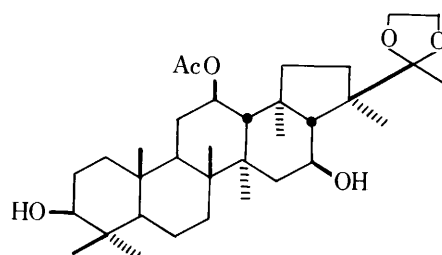
1 : R = H spergulagenic acid

1a : R = CH₃

2 : eupteleogenin



3 : spergulagenin A

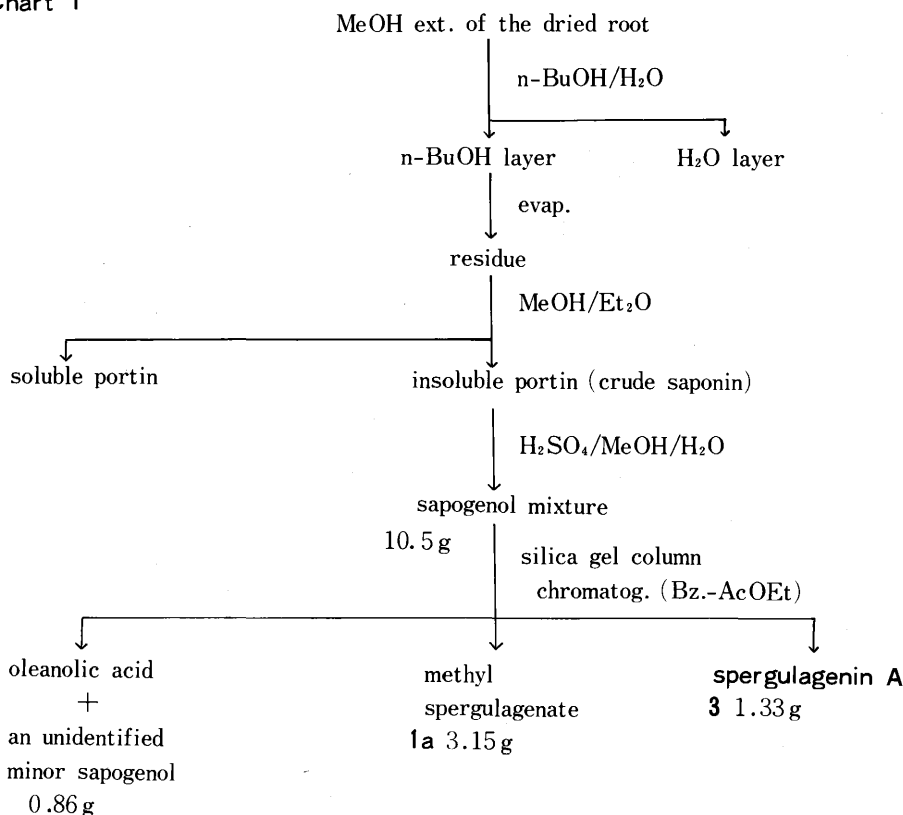


5a

第一章 Spergulagenin A の単離

Mollugo spergula L. 乾燥根の MeOH エキスから Chart 1 の経路で sapogenol mixture (収率 11.5%) を得た。ついでその 10.5 g をカラムクロマトで分離精製し、最も極性の高い sapogenol fraction から spergulagenin A (3) (1.33 g) が得られた。

Chart 1



第二章 Spergulagenin A の官能基と基本炭素骨格

Spergulagenin A (**3**) は $C_{30}H_{50}O_4$, mp 278-279.5°, $[\alpha]_D -21.8^\circ$, * Liebermann-Burchard 反応 (+), tetranitromethane test (—), IR (KBr)* : 3445 (OH), 1688 cm^{-1} (CO) を示し, PMR スペクトル d_5 -Py.)* から 7 個の 3 級 methyl 基, 1 個の methyl ketone (3H, s, δ 2.31), 3 個の carbiny proton (1H, δ 3.42; 2H, δ 3.8-4.4) の存在がわかる。その内 δ 3.42 (t-like) のシグナルは通常の triterpenoid によく見られる 3β -OH の付け根の 3α -H に帰属される。

Spergulagenin A (**3**) を Ac_2O -pyridine で処理すると容易に triacetate (**3a**), $C_{36}H_{56}O_7$, mp 239-240°, $[\alpha]_D +57.7^\circ$, IR : 1729 cm^{-1} , PMR (δ) : 1.89, 1.99, 2.02 (3H each, s) を与える。

3a の ^{13}C -NMR スペクトルでは 36 個の炭素シグナルが認められ, その内で 1 個の ketone 炭素 (212.5 ppm), 3 個の acetoxyl 基の carbonyl 炭素 (170.6, 170.1, 170.0 ppm), 3 個の 2 級 acetoxyl 基の付け根の炭素 (80.3, 71.5, 69.6 ppm) が観測された。

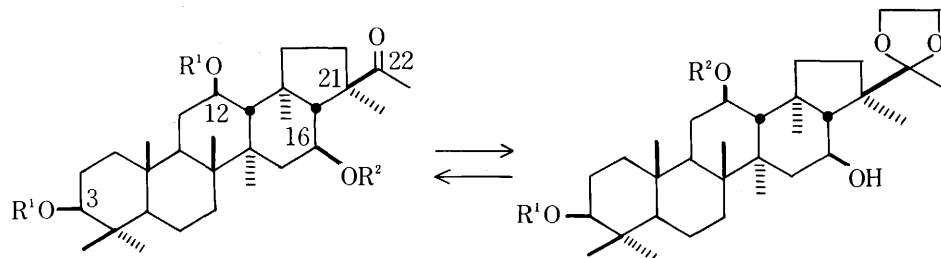
3 はまた p-bromobenzoyl-chloride-pyridine でも容易に tri-p-bromobenzoate (**3b**) を与えた。

3a を $NaBH_4$ 還元すると二種の alcohol 体 (**4a**, **4b**) (カラム溶出順) を与え, その spin-decoupling 実

* 以下, 特に断わらない限り, 測定溶媒は次の通りである。

IR, $[\alpha]_D$ …… $CHCl_3$, PMR…… $CDCl_3$

Chart 2



3 : $R^1=R^2=H$

spergulagenin A

3a : $R^1=R^2=Ac$

3b : $R^1=R^2=p\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CO}$

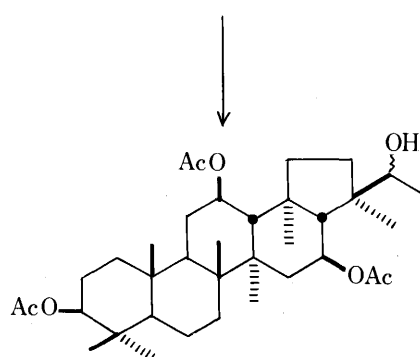
3c : $R^1=Ac, R^2=H$

5 : $R^1=R^2=H$

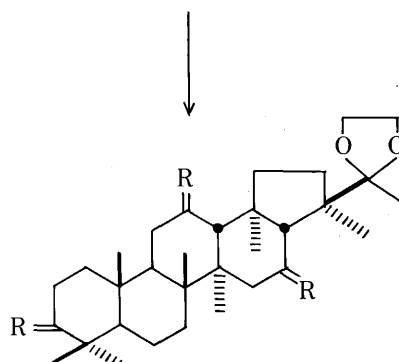
5a : $R^1=H, R^2=Ac$

5b : $R^1=Ac, R^2=H$

5c : $R^1=R^2=Ac$

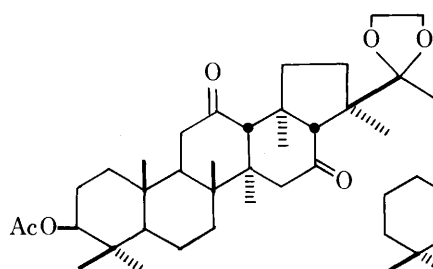


4a, 4b

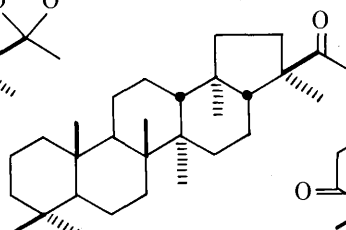


7 : $R=O$

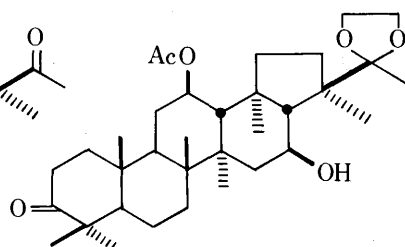
8 : $R=H_2$



6



9

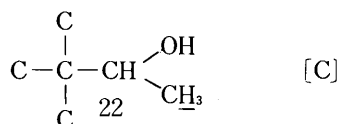


10

験 (Table. I) から部分構造 [C] の存在が明らかとなった。従って **3** における methyl ketone は 4 級炭素に結合していることが判明した。

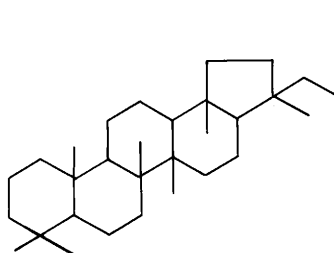
Table I The Spin Decoupling Experiments of 4a and 4b

		4a		4b	
decoupled proton	irradiated at δ	3.73	1.14	3.59	1.13
22-CH ₃	(d)	S	—	S	—
22-H	(q)	—	S	—	S

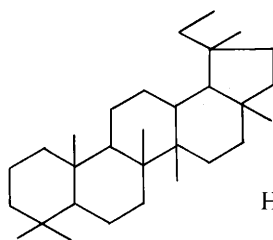


以上の結果, spergulagerin A は7個の3級 methyl 基, 3個の acetyl 化され易い2級 hydroxyl 基 (この内1個は3 β -OH) および4級炭素に結合した1個の methyl ketone を持つ飽和五環性 triterpenoid で一つの環は五員環と推定される。

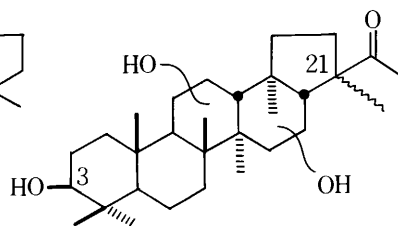
Spergulagerin A の基本炭素骨格として migrated hopane 系 [A] と migrated lupane 系 [B] とが想定されるが, 同属植物 *Mollugo hirta* THUNB. から四種類の hopane 系 sapogenol (mollugogenol A, B, C, E) が単離されていることおよび生合成的見地から [A] の可能性が大きいと考えられる。



[A]



[B]



[III]

Spergulagerin A (**3**) を ethylen glycol-p-TsOH 処理し, ethylen ketal (**5**), C₃₂H₅₄O₅, mp 288-291°, [α]_D +16.0°, PMR (δ): 4.03 (4H, s, ethylene ketal), とし, 続いて Ac₂O-pyridine で acetyl 化すると二種の monoacetate (**5a**, **5b**) と一種の diacetate (**5c**) を与える (極性順)。

5a: mp 265°

>CH-OCOCH₃ × 1 (3H, s, δ 2.98; 1H, q-like, δ 5.15)

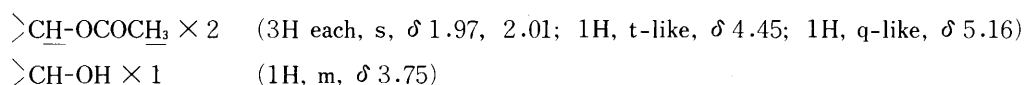
>CH-OH × 2 (1H, t-like, δ 3.15; 1H, m, δ 3.75)

5b: mp 275-279°

>CH-OCOCH₃ × 1 (3H, s, δ 2.02; 1H, t-like, δ 4.45)

>CH-OH × 2 (2H, m, δ 3.0-4.1)

5c: mp 288-291°



ここで ethylene ketal (**5**) の3個の hydroxyl 基の内1個は acethyl 化が進みにくいことがわかった。これは多分近傍に生成した ethylene ketal 基の立体障害のためと考えられる。

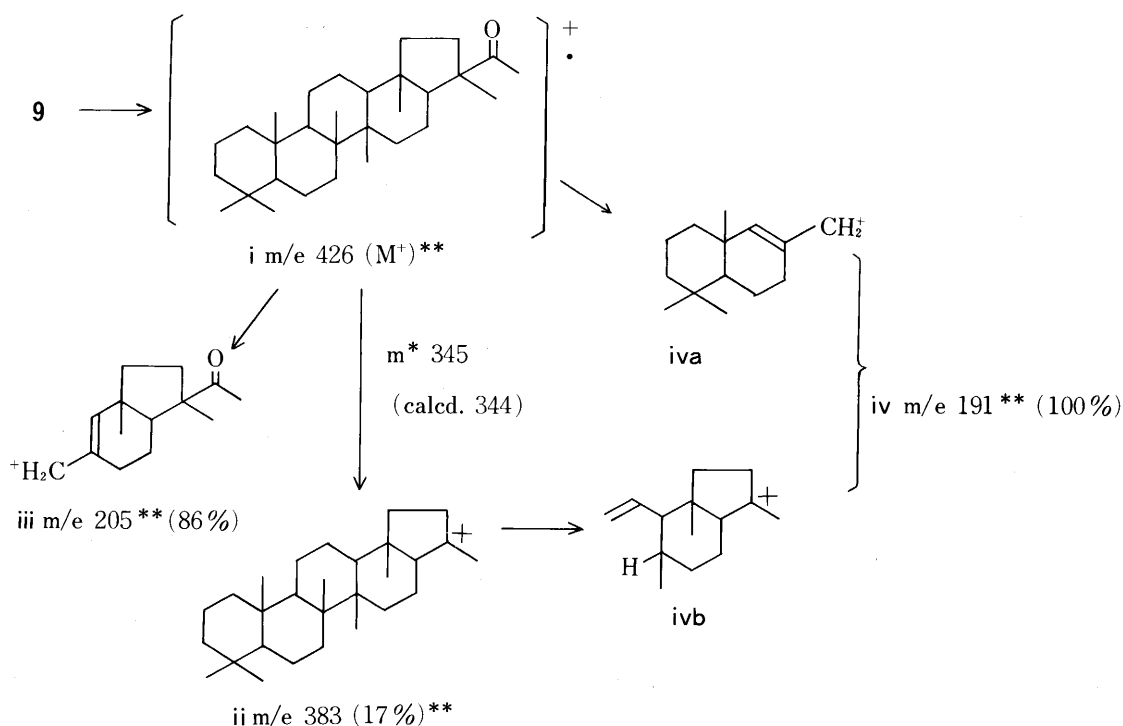
5b の2個の hydroxyl 基は CrO_3 -pyridine で diketone (**6**) を生成することからも確かめられた。

5 を CrO_3 -pyridine で酸化すると好収率で ethylene ketal triketone (**7**), IR: 1703cm^{-1} を与え, **3** の2級 hydroxyl 基は全て六員環上に存在することがわかる。

7 の Huang-Minlon 還元で **8** を得, 続いて AcOH で脱 ketal 化すると tridesoxy-spergulagenin A (**9**), mp 250° , $[\alpha]_D +37.5^\circ$, IR: 1691cm^{-1} (COCH_3), を与える。**9** の Mass スペクトル (Chart 3) で m/e 426 (i, M^+), 383 (ii, M^+-COCH_3) の他に DE 環由来の iii, ivb, AB 環由来の iva などの fragment イオンが観測され, それらの元素組成は high Mass スペクトルでも確認した (**印)。

以上により spergulagenin A の基本炭素骨格として [III] が推定される。

Chart 3 Mass Fragmentation of **2**



第三章 Spergulagenin A の立体構造

前章で述べたように spergulagenin A (**3**) の3個の hydroxyl 基は容易に acetyl 化される equatorial 配置を持ち, 全て六員環上に存在する。

それぞれの位置と配置は次のようにして推定した。

第一の hydroxyl 基 ethylene ketal monoacetate (**5a**) を CrO_3 -pyridine で氷冷下反応させ, monoketone

(10), IR: 1701 cm^{-1} , を得た。10 の PMR スペクトルは $3\alpha\text{-H}$ に由来するシグナル[5a では $\delta 3.15$ (t-like)] が消失しているが, $\delta 3.75$ (1H, br, m, >CH-OH) および $\delta 5.15$ (1H, br, m, >CH-OAc) のシグナルが観測されることから生成した carbonyl 基の位置は3位と決められる。10 の ORD 曲線は正の Cotton 効果 [$[\phi]_{303} +1592^\circ$ (peak), $[\phi]_{265} +251^\circ$ (trough)] を示し, 通常の triterpenoid (hopane, lupane, oleanane, dammarane 等) の 3-keto 体と同じ A, B ring system を持つことがわかる。

更に spergulagenin A (3) の $3\beta\text{-OH}$ は次のようにして確めた。

i) Mass spectra (m/e): (Chart 4)

207 (vi, $\text{R}^1=\text{H}$, OH) 3; 205 (vi, $\text{R}^1=\text{O}$) 10

ii) PMR spectra (δ):

4.45 (1H, t-like, $3\alpha\text{-H}$) 3a, 5b, 5c

3.15 (1H, t-like, $3\alpha\text{-H}$) 5

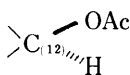
第二の hydroxyl 基 ethylene ketal diacetate (5c) を AcOH で脱 ketal 化すると spergulagenin A diacetate (3c), mp 266° , $[\alpha]_D -14.0^\circ$, IR: 3460 (OH), 1720 (AcO), 1690 cm^{-1} (COCH_3), が得られる。3c の PMR スペクトルで $\delta 3.73$ (1H, d, d, d, $J=4.5, 9.0, 11.0$) に2級 hydroxyl 基の付け根の proton のシグナルが見られる。これは地衣成分 leucotylin の構造研究の際誘導された 16-O-acetyl-6-dehydro-leucotylin の $16\alpha\text{-H}$ の coupling pattern (d, d, d, $J=4.0, 9.0, 12.0$) とよく類似している。

更に 3, 3a, 4a, 4b, 5, 5c, 10 の Mass および high Mass スペクトル (Chart 4) で m/e 121 (vii) の fragment イオンが見られ, 4a, 4b で McLafferty 転位 ($\text{ix} \rightarrow \text{x}$) に由来すると推定されるイオン (x) が観測されることから, 3 の第二の hydroxyl 基は 16β 配位と推定される。

第三の hydroxyl 基 前述のように ethylene ketal triketone (7) の IR スペクトルから carbonyl 基は全て六員環上に存在することがわかっており, 3, 3a, 4a, 4b, 5, 5c, 10 の Mass スペクトルで vi, vii 型の fragment イオンが見られる (Chart 4) ので第三の hydroxyl 基の位置はC環上ということになる。7 は普通の Huang-Minlon 還元条件で 8 に誘導されたので, 3 の第三の hydroxyl 基の位置としては11位より12位が妥当と考えられ, 更に以下の事実も 12β 配置を支持している。

i) Mass spectrum of 7 (Chart 5)⁹⁾

ii) PMR (δ): 5.15 (q-like)⁹⁾ 5a
 5.20 (q-like) 3c

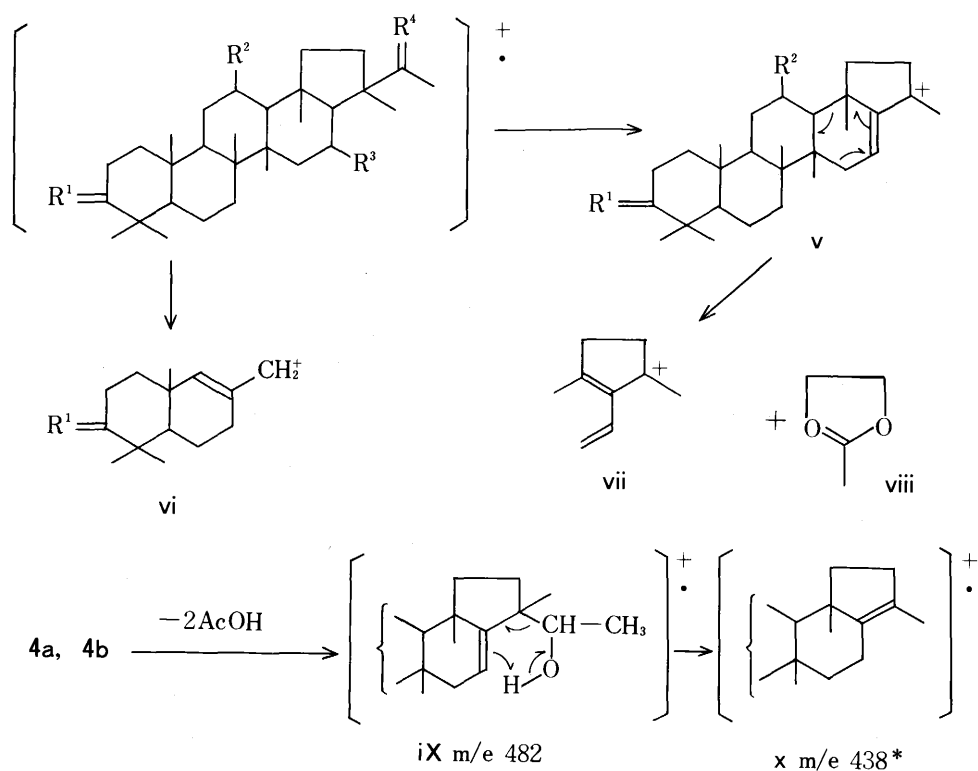


以上の事実から spergulagenin A の構造を [I] 式とすると全てのデータは合理的に説明される。しかしこれだけでは21位の絶対配置は未確定であり, また migrated lupane 系 [B] の可能性も否定できない。

そこで spergulagenin A の完全な立体構造を知るために 5a の直接法による X 線構造解析を依頼し, 5a 式が決定された (絶対構造は未定)。

一方, 前述のように 10 の ORD データから spergulagenin A の絶対構造 (特に AB 環部分) が明らかにされているので X 線構造解析の結果と合せて, spergulagenin A の立体構造は絶対配置も含めて 3 式のように確立された。すなわち spergulagenin A は新しい型の migrated hopane 系炭素骨格を持ってい

Chart 4



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m/e (%)		
					v	vi	vii
3	H, OH	OH	OH	O	413 (100)*	207 (47)*	121 (50)
3a	H, OAc	OAc	OAc	O	497 (83)*	249 (14)*	121 (47)
4a	H, OAc	OAc	OAc	H, OH	497 (3)**	249 (10)*	121 (15)*
4b	H, OAc	OAc	OAc	OH, H	497 (<1)**	249 (27)*	121 (37)*
5	H, OH	OH	OH	-O(CH ₂) ₂ O-	413 (13)*	207 (25)*	121 (64)
5c	H, OAc	OAc	OH	-O(CH ₂) ₂ O-	497 (5)	249 (5)	121 (22)*
10	O	OAc	OH	-O(CH ₂) ₂ O-	453 (2)*	205 (2)*	121 (3)*

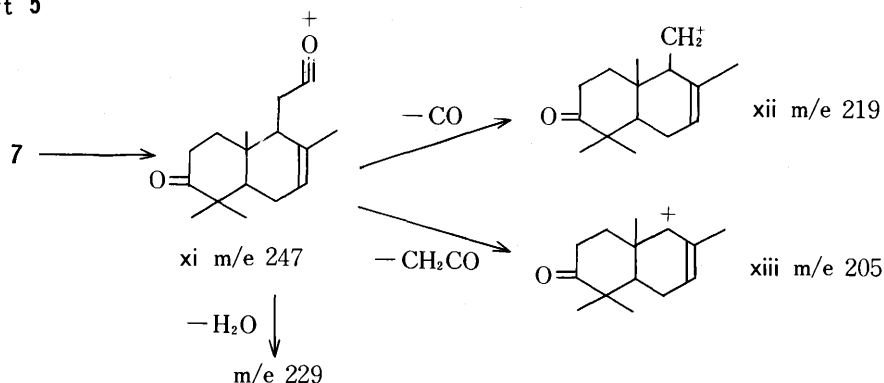
* The elemental compositions were determined by high resolution mass spectrometry.

** The assignments are still uncertain.

る。

また **5a** の X 線解析の結果, 16β-OH と ethylene ketal 酸素原子は分子内水素結合をしていると予想され, **5c** について CCl₄ 溶液で希釈濃度 (1×10⁻¹, 1×10⁻², 1×10⁻³ mole) を変えて IR スペクトルを測定したところ 3443-3445 cm⁻¹ の範囲に分子内水素結合をした hydroxyl 基の吸収が認められた。

Chart 5

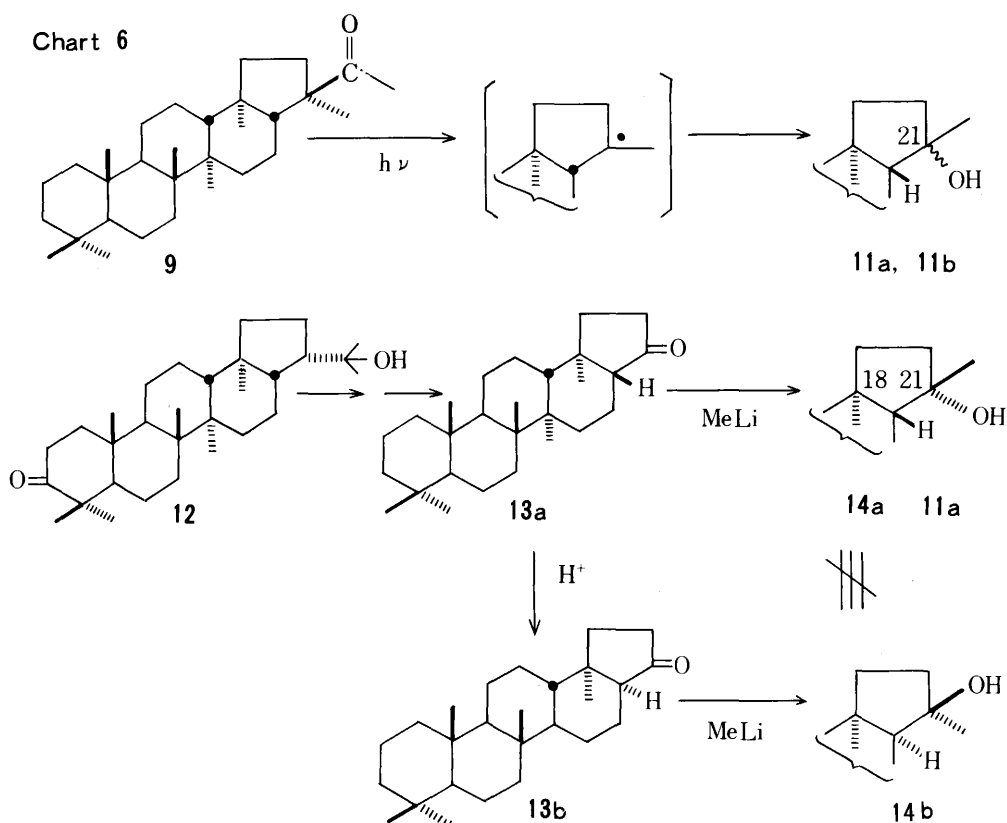


第四章 既知 Hopane 系 triterpenoid 関連化合物への誘導

以上のように spergulagenin A (**3**) は新しい型の migrated hopane 系炭素骨格を持つことが判明したが、**3** を既知の hopane 系化合物と化学的に関連づけるため以下の実験を行なった。

Tridesoxy-spergulagenin A (**9**) の水飽和 n-hexane 溶液を Pyrex tube 中、500W 高圧水銀ランプで光照射すると二種類の生成物 (**11a**, **11b**) が得られた。

11a, **11b** はいずれも IR スペクトル (CCl_4) でそれぞれ 3600 , 3608cm^{-1} に hydroxyl 基の吸収が観測され、その他の物理データから Chart 6 のような経路で生成したものと推定された。



これらの生成物を既知 hopane 系化合物から誘導して構造証明するため Dammar 樹脂から単離した hydroxy-hopanone (12) から数工程を経て 13a, 13b とし、それぞれに MeLi を反応させ 14a, 14b を得た。

14a, C₂₈H₄₈O, Mass (m/e) : 400 (M⁺), mp 233 - 236°, [α]_D + 37.4°, は 11a と m. mp, IR, TLC で一致した。14a の 21-CH₃ は反応機構の考察 (β 方向からの attack) と PMR スペクトルから β 配置と決定された。

また 14a の PMR を CDCl₃ および d₅-pyridine で測定すると 18-CH₃ のシグナルは δ 0.90 から δ 1.20 へ低磁場 shift して、18-CH₃ が 21-OH と 1,3-diaxial 様の関係にあることを裏付けている。

14b での 21-CH₃ は MeLi が立体障害のより少ない α 側から攻撃すると考えられるから α 配位と推定される。

11b は IR, PMR, Mass (m/e) : 400 (M⁺) から 11a の 21-epimer と考えられる。

14a : 0.79, 0.82, 0.85, 0.90 (3H each, s), 0.97 (6H, s), 1.27 (3H, s, 21-CH₃)

..... CH₃ × 7

14b : 0.80 (3H, s), 0.85 (6H, s), 0.98 (3H, s), 1.00 (6H, s), 1.27 (3H, s, 21-CH₃)

..... CH₃ × 7

第五章 Spergulagenin A のアルカリに対する反応

Spergulagenin A (3) を 1% EtOH 性 KOH で加熱還流したところ 3 よりやや極性の増した生成物 (15) が得られた。

これを Ac₂O-pyridine で acetyl 化すると tetraacetate (16), IR (CCl₄) : 1748, 1249cm⁻¹, PMR (δ) : 2.01 (AcO × 3), 2.06 (AcO × 1), を与える (Chart 7)。

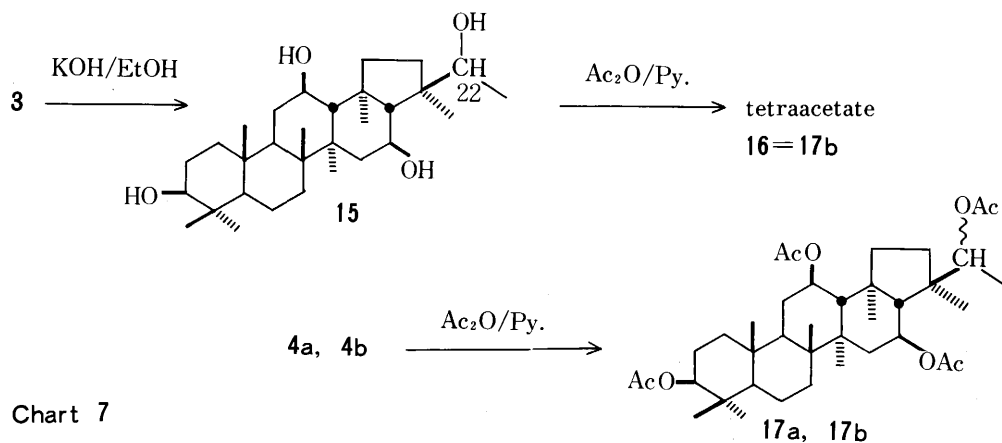
一方, 4a, 4b をそれぞれ Ac₂O-pyridine で acetyl 化すると tetraacetate (17a, 17b) が得られ, この内 17b は 16 と m. mp, IR, PMR, TLC で一致した (Chart 7)。

3 から 15 が生成する機構として Meerwein-Ponndorf 型還元が推定される。

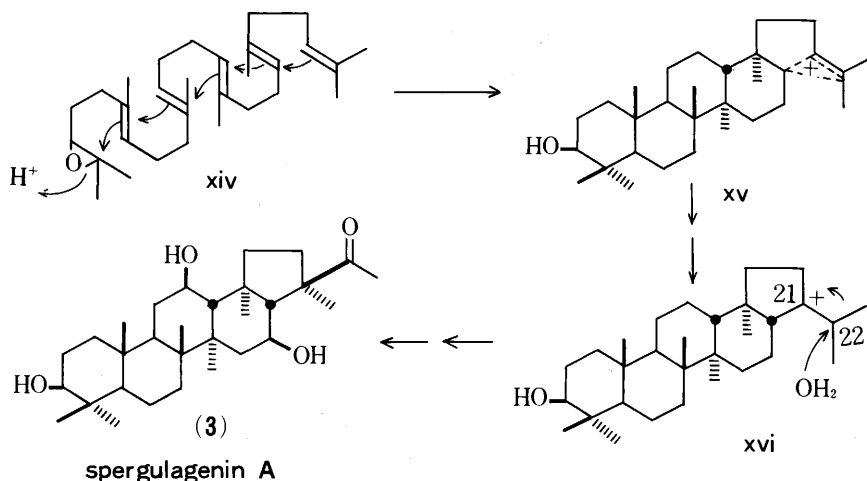
なお 15 の 22 位の絶対配置は未定である。

17a : C₃₈H₆₀O₈, amorphous, [α]_D - 0.51°

17b : C₃₈H₆₀O₈, mp 269-271°, [α]_D + 49.6°



第六章 Spergulagenin A の生合成経路の考察



結 論

Mollugo spergula L. (Molluginaceae) から単離した spergulagenin A の立体構造を **3** のごとく決定した。spergulagenin A (**3**) は hopane 骨格における 22- CH_3 が 21 位へ転位した新しい migrated hopane 系炭素骨格を有する triterpenoid である。

論文の審査結果の要旨

Mollugo spergula より得られる sapogenol, spergulagenin A はメチルケトンをも有する新しい migrated hopane 系 triterpene であることを種々の物理化学的手段および化学反応より明らかにし、その立体構造を X 線解析により決定した。

又、既知の hopane 系化合物より導いた誘導体と spergulagenin A との関連づけに成功した。

以上により本論文は学位論文としての価値があることを認める。