

氏 名	内 田 逸 郎 うち だ いつ お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 114 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	ツルニガクサのノルジテルペン Teucvin, Teucvidin の 構造研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 栄 一 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 大 崎 健 次

論 文 内 容 の 要 旨

欧州, アジアに於て, 薬用にされているシソ科 *Teucrium* 属植物の成分研究の歴史は浅く, 1967年, 初めて, *Teucrium Polium* から一連の結晶性苦味物質が単離され, その主成分 **Pikropolin** の平面構造が決定された。著者は, この **Clerodane** 型ジテルペン **Pikropolin** の化学構造と生合成に関心を抱き苦味を有する邦産の同属植物ツルニガクサ, *Teucrium viscidum* var. *Miquelianum* (Max.). Hara の成分検索に着手した。その結果, 中性部より二種の結晶性新ノルジテルペンを単離し, それぞれ **teucvin**, 及び **teucvidin** と命名した。著者は, これらの化学構造を以下に示す化学的及び物理的研究により, その絶対配置も含めて解明することに成功した。

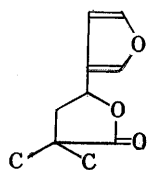
1. **Teucvin** の構造

Teucvin (1) は, 分子式 $C_{19}H_{20}O_5$, m. p. 207–208° を示す結晶である。まず, IR, NMR 及び Ehrlich 反応から β -置換フラン環の存在が判った。又, NMR から 2 級メチル基の存在が確認され, ラクトン滴定から dilactone と知られた。さらに Mass スペクトル及び諸種の反応データから部分構造 (A) が推定された。著者は, この段階で, 天然物の量的問題から分解反応が困難な為, 分子の基本骨格を決定する方法として, 重原子法による X 線結晶解析を行い, 併せもって絶対配置を決定することを企てた。**teucvin** を Na_2CO_3 , MeOH と加熱還流すると, Ketoester 体 (2) を好収率で与える。(2) の $NaBH_4$ 還元体 (3) の Bromoacetate (4) は orthorhombic の単結晶に成長した。本結晶は, $P2_12_12_1$, $a=12.34$, $b=29.76$, $c=6.12$ Å, $Z=4$, $D_m=1.408$ の結晶定数を持ち, 等傾角 Weissenberg 写真法により強度を測定した 1,372 個の独立な反射に対し, 重原子法により構造を解析し, Block-diagonal least squares 法により R 因子 0.14 まで精密化した。分子の絶対配置は, 重原子の異常分散効果を用いた Bijovet の方法に従って決定した。

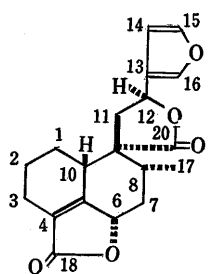
この (4) を Na_2CO_3 , MeOH で処理すると (3) を再生し, (3) は Jones' 酸化で Ketoester 体に戻るため, Ketoester は, (2) の絶対構造をもつことが判明した。次に UV の精査により **teucvin** 217 nm ($\epsilon=17300$) の極大吸収を α , β -不飽和 γ -ラクトンに帰属し得, 一方 OsO_4 酸化反応や呈色反応により,

この butenolide の存在を確認し, C(6), C(10) の立体配置を除き, teucvin は (1) 式で示される絶対構造をもつことを明らかにした。

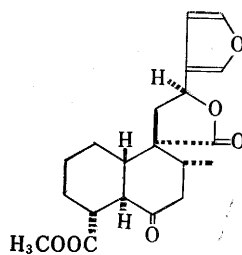
C(10) 位の立体配置は, (1)→(2) 生成反応の反応機構を, 重水素(D)を用いた実験で説明することにより, この反応途中, 立体配置が保持されることが判り, 推定することが出来た。又, 残る, C(6) の, 及び推定した C(10) の立体配置の確立は Birch 還元を主とする反応により達成された。即ち, teucvin を Birch 還元にして得られた生成物 (5) は, X線解析に基づく研究から構造の明らかな Diol (6) を同様の条件下 Birch 還元した生成物と完全に同定された。又, 同時に, Birch 還元途中, C(6), C(10) の立体配置に逆転があり得ないことを重水素を用いた反応実験で明らかにした。以上により, teucvin は (1) 式の絶対構造で示されることが確立した。



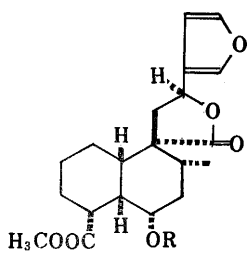
(A)



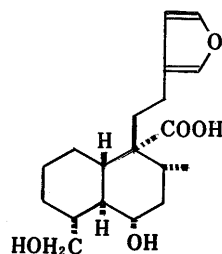
(1)



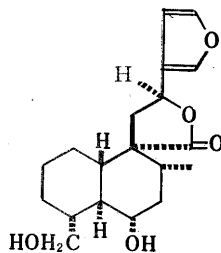
(2)



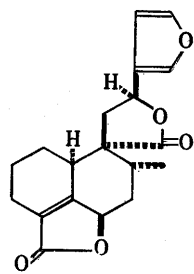
R=H (3)
R=COCH₂Br (4)



(5)



(6)



(7)

2. Teucvidin の構造

Teucvin の再結母液から単離された微量成分 teucvidin は、teucvin と同じ分子組成 $C_{19}H_{20}O_5$ を有する結晶 m. p. 214° である。IR, UV, Mass, NMR の各スペクトルデータを、teucvin のそれらと比較検討することにより、teucvidin は、teucvin の立体異性体との推察が可能となった。次に NMR の NOE 実験により、C(6), C(8), C(9), C(10) 間の相対配置を推定し、これら推定された平面構造及び立体構造を NMR の新しい技術 INDOR 法を適用することにより裏付けし、確認した。尚、INDOR signal の解析に際し、energy level diagram を作製することによって、その根拠を証明した。以上のスペクトルを中心とする研究により、teucvidin は C(12) 位の立体化学を除き、(7) 式又はその対掌体の立体構造を有することが推定出来た。

著者は、さらに、C(12) 位の立体化学の解明と同時に上記推定した立体構造に誤りがないことを証明する為、teucvidin 自身の X 線結晶解析を行った。主な結晶データは、Orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a=11.599$, $b=16.893$, $c=8.239$ Å, $Z=4$ である。

四軸型自動回折計により、 $Mo-K\alpha$ 線を用い、 $2\theta \leq 55^\circ$ の範囲の独立な反射 2,128 個の強度を測定し、構造解析は、1.40 以上の $|E|$ 値を用いた直接法によった。Symbolic addition 法では解けなかったが、最終的に Woolfson らにより開発された自動化された Programme MULTAN を用い、“Figures of merit” の最も大きい値をもつ組の E-map から、水素以外の全原子を抽出することに成功した。この近似構造は、Block-diagonal least squares 法により、R 因子 0.047 まで精密化された。本 X 線解析により解かれた teucvidin の分子構造は、(7) 式又はその antipode である。Teucvidin の絶対構造の決定は、teucvin との CD スペクトルの比較より行い、結局、(7) 式の絶対構造をもつことが判り、teucvidin は、teucvin の C(6), C(10), diastereomer であるという結論に導くことが出来た。

上記の如く、構造解明された teucvin、及び teucvidin は、共に C(19)-nor clerodane 骨格を有する数少ない norditerpene である。最後に、これらの生合成仮説にも論及した。

論文審査の結果の要旨

本論文はシソ科植物ツルニガクサに含有される新ノルジテルペン二種の分離と構造決定に関するものである。

そのうち teucvin と命名した成分については、まずそのメタノール中炭酸ソーダとの反応により得られるケトエステル体を $NaBH_4$ で還元してアルコールとし、このアルコールの bromoacetate を単結晶として捕捉し、これについての X 線結晶分析を行った。その結果、本 bromoacetate の構造と絶対配置を決定した。次いでこの誘導体の構造をもとにして、天然物 teucvin 自身の構造と絶対配置を種々の分光学的手段と化学的手段とを併用して合理的に解明した。

また第二の成分 teucvidin の構造については、まず teucvin と各種スペクトルデータを比較検討し、teucvidin が teucvin の立体異性体であろうとの推論を行い、C-12 位以外の不整中心の立体化学を含む構造と相対配置を推定した。次いで C-12 位の立体化学を解明し、またこの推定構造を証明するために、teucvidin 自身の X 線結晶分析を行った。その結果、teucvidin の構造と相対立体配置がすべて明らかにな

り、上述の推定構造の正しいことが確認された。teucvidin の絶対配置の決定は teucvin と CD スペクトルを比較することにより行われた。結論として、予測したように teucvidin は teucvin の diastereomerであることを証明した。

以上のように、ツルニガクサの新二成分の絶対構造を物理的手段と化学的手段とを有効に併用して合理的に解明した。これらの成分はノルクロダン骨格を含む新しい構造を有し、本研究は天然物化学に新発見を加えたものであるといえることができる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。