

# ヤチヤナギからのジアリールヘプタノイド及びトリテルペノイド成分

著者	森原 元彦
学位名	博士(薬学)
学位授与機関	星薬科大学
学位授与年度	1996年度
学位授与番号	32676甲第67号
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1240/00000287/">http://id.nii.ac.jp/1240/00000287/</a>

氏名(本籍)	森原元彦 (東京都)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	第67号
学位授与年月日	平成9年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	ヤチヤナギからのジアリールヘプタノイド及びトリテルペノイド成分
論文審査員	主査 教授 永井正博 副査 教授 高橋浩 副査 教授 本多利雄

### 論文内容の要旨

ヤマモモ科(Myricaceae)植物は3属、約56種が全世界、特に熱帯地方に多く分布する。日本ではヤマモモ *Myrica rubra* 及びヤチヤナギ *Myrica gale* var. *tomentosa* の2種が自生し、ヤマモモの樹皮は漢名を楊梅皮といい、収斂及び利尿の目的で使用される。ヤマモモから数種のジアリールヘプタノイドが得られているが、近縁のヤチヤナギは成分未検索であった。今回、著者はヤチヤナギ茎メタノールエキス(A)のベンゼン可溶弱酸性画分からジアリールヘプタノイド、porson(1)、porson誘導体(2,3)、myricanone(4)及びgaleon(5)、Aの水可溶画分からmyricatomentoside I (6)及びmyricatomentoside II (7)、茎のベンゼンエキスからトリテルペノイドmyricalactone(8)を単離し、porson(1)の構造修正、galeon(5)の絶対配置の決定、と共に新規化合物2, 3, 6, 7及び8の構造を決定した。

化合物1, 無色針状晶, mp 186-187°C,  $[\alpha]_D -1.8^\circ$ ,  $C_{22}H_{26}O_6$  は標品と直接比較し、porsonと同定した。2及び3は各種スペクトル及び誘導体データから、それぞれ1のketo体及び5-demethyl体であった。構造決定の途中で、著者はporsonに対してAnthonsenらにより提出されていた13-OH( $\beta$ -ketol)式(1e)は誤りであり、12-OH( $\alpha$ -ketol)式、即ち12-hydroxy-5-O-methylmyricanone(1)であると提案した(Chart 1)。1eが誤りであると考えた理由は、1及び2のUVスペクトルが似ていること、及び $^{13}C$ -NMRスペクトルで1のC-14位の化学シフトは4の場合より5.5 ppmだけ高磁場シフトしていたことである。

Porson (1)は重水素化により、 $C_{22}H_{23}D_3O_6$  (1a)を与えた( $C_{22}H_{22}D_4O_6$ ではない)。また1の diol体の1つ、1cは $^1H$ - $^1H$  COSYスペクトルにおいて、11-Hと12-Hのシグナルに相関を認めた。Porson (1)の修正構造式に基づき、2及び3の構造は、必然的にそれぞれ12-dehydroporson及び12-hydroxymyricanoneであるということとなり、かつこのように命名した(Chart 1)。

化合物5は無色板状晶、mp 178-180°C、 $C_{20}H_{22}O_4$ であった。5は標品のgaleonと比較し、旋光度を除き、一致した。標品のgaleonは $[\alpha]_D -16^\circ$ であり、今回得たgaleon (5)は $[\alpha]_D +24.9^\circ$ であった。Galeonは不斉炭素がなく、不斉軸もないが、不斉面をもった化合物である(Chart 2)。5の*p*-bromobenzoate(5a)、無色板状晶、mp 146-147°C、 $C_{27}H_{25}O_5Br$ のX線結晶解析を行い、5の絶対配置が*R*配置であることを明らかとした(Fig.1)。

化合物6は白色無晶形粉末、 $C_{26}H_{32}O_{10}$ 、 $[\alpha]_D +8.6^\circ$ は塩化第二鉄反応に陽性であった。6の $^1H$ -NMRスペクトル(methanol- $d_4$ )では $\delta$  6.79及び7.02にAB型、 $\delta$  6.73、6.57及び5.56にABX型のシグナルが認められ、Xに相当するシグナルは芳香環の水素としては著しく高磁場に認められた。 $^{13}C$ -NMRスペクトルから、6は2個の芳香環、6個のメチレン基、1個の $\beta$ -D-glucopyranosyloxy基、1個のケトン性カルボニル基、1個のメトキシ基に由来する26個の炭素によるシグナルを認めた。

$^1H$ - $^1H$  COSY及びHMQCスペクトル(いずれもpyridine- $d_5$ )から、6のヘプタン鎖はカルボニル基を挟んでエチレンとテトラメチレンに分れることが明らかとなった。6のHMBCスペクトルでは、A環5位及び9位のカルボニル基の炭素シグナルとエチレン水素シグナルの間、また7位の水素シグナルの内の1つのシグナルとA環6位の炭素シグナルに遠隔カップリングが認められた。以上から6ではヘプタン鎖の9位にカルボニル基が存在することが分かった。また、B環の $\delta$  7.03の水素シグナルと13位の炭素シグナルに相関を認めた。

NOE差スペクトルから、B環上のメトキシ基のオルト位、もしくは空間的に近い位置に存在する水素はA環6位の水素のみしかなく、この6位の水素はメトキシ基及びB環上の芳香族水素の一つとも空間的に近接して存在すると結論された。6は酸加水分解によりmyricatomentogenin (6a)、白色無晶形粉末、 $C_{20}H_{22}O_{10}$ 、 $[\alpha]_D -50^\circ$ を与えた。6aはGibbs試薬に対

し陽性を示し、配糖体 6 自体は陰性であったので、6a は新生したフェノール性水酸基のパラ位に置換基をもっていないことがわかった。以上のことから、6 は *metapara-cyclophane* 構造をもつと結論し、その他のジフェニルエーテル構造として考えられる *orthometa-cyclophane* [C] 及び *metameta-cyclophane* [D] の可能性は否定された (Chart 2)。

化合物 6 は新規ジフェニルエーテル型ジアリールヘプタノイド *myricatomentogenin 15-O-β-D-glucopyranoside* であると決定し、*myricatomentoside I* と命名した (Chart 2)。

化合物 7 は無色針状晶，mp 148-150 °C， $C_{27}H_{34}O_6$ ， $[\alpha]_D + 31.3^\circ$  であった。7 を酵素モルシンで加水分解し、アグリコン7a，白色粉末， $C_{21}H_{24}O_6$ ， $[\alpha]_D + 15.5^\circ$  を得た。7a は 3 本の TLC，IR 及び<sup>1</sup>H-NMR スペクトルを比較し，旋光度を除き一致した。糖の結合位置については HMBC スペクトルより，C-5 のシグナルと糖の1-H シグナルにクロスピークが認められたことから，5 位のフェノール性水酸基に結合していることがわかった。7 は *12-hydroxymyricanone 5-O-β-D-glucopyranoside* と決定し，かつ *myricatomentoside II* と命名した (Chart 1)。

化合物 8 は無色針状晶，mp 288-291°C， $C_{30}H_{40}O_4$ ， $[\alpha]_D + 148.0^\circ$  で L. B. 反応陽性であった。8 の IR スペクトル (KBr) では  $1772\text{ cm}^{-1}$  に γ-ラクトン基， $1730, 1705\text{ cm}^{-1}$  に 2 つのケトン基による吸収を認めた。UV スペクトルは複雑な吸収を示し，255 nm に ε 29600 の極大吸収，260 及び 285 に肩が認められた。アルカリ (NaOH) 添加で 260 nm の肩は消失し，285 nm の極大吸収が大きくなり，255nm 及び 245 nm の極大吸収が残った。酸の添加では 285 nm の肩は消失し，255 nm の吸収が大きくなると同時に 260 nm の肩も大きくなった。8 には 二つの発色団があり，そのうち一つは酸・アルカリ添加で吸収位置が変化する酸性発色団であると推定した。

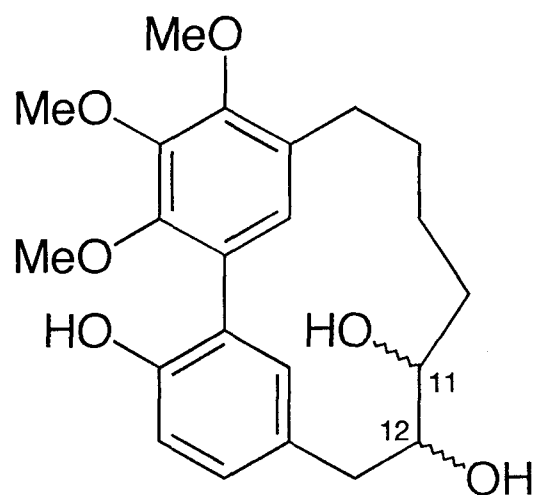
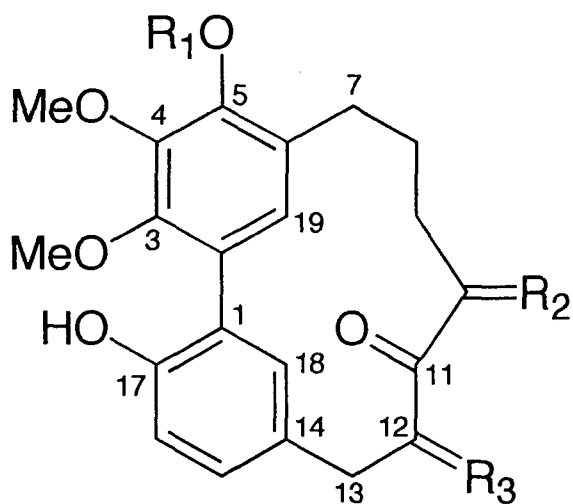
<sup>1</sup>H-NMR スペクトルで二重結合上のプロトンによるシグナルは 2 個認められ，<sup>13</sup>C-NMR 及び <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY スペクトルの検討から 8 には部分式 A が存在していることが判明した (Chart 3)。これが酸・アルカリに中性な発色団である。

8 の重クロロホルム中での <sup>1</sup>H-NMR スペクトルでは，メチレンによる AB 型の四重線 ( $J=19\text{ Hz}$ ) が認められ，それは D<sub>2</sub>O 添加で消失した。重ピリジン中での測定では先の AB 型のシグナルは認められず，1 H 分の二

重結合上の水素が新しく認められた。8 をメチル化し、2 個のモノメチルエーテル、主としてより極性の弱い 8a (3-methoxy-1-oxo 体), 無色針状晶, mp 261-263°C 及びより少量で極性の強い 8b (1-methoxy-3-oxo 体), 無色針状晶, mp 259-262°C を得た。8 はアセチル化で主生成物として, アセテート(8c, 3-O- acetyl-1-keto 体), 白色粉末,  $C_{32}H_{42}O_5$  を与えた。以上より, 8 は酸性発色団として, A 環に 1, 3-diketo 構造 (部分式 B) を有すると推定した (Chart 3)。

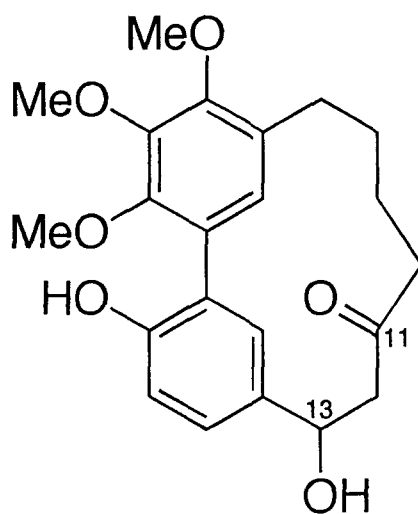
8 および誘導体の  $^1H$ - $^1H$ -COSY からは C, D, E の部分式が推定され, 8c の HMBC スペクトルより, 8 はオレアナン骨格を有し, 部分式 F を持つと推定された (Chart 3)。

8 の分子式から不飽和度は 11 であり, オレアナン骨格の環 5 個, ジケトン, 共役ジエンの計 9 個を差し引くと, 残りは 2 つになる。この不飽和度 2 を説明するものとして, ジケトン以外の酸素 2 個は  $19\beta$ , 28- $\gamma$ -ラク톤を形成すると推定した。8c の HMBC スペクトルでラクトンカルボニル基と 16-H 及び 19-H に相関が認められ, 推定の正しさを支持した。最終的に推定構造式の正しさはモノメチルエーテル体 (8a) の X 線結晶解析を行い, 8a は Fig. 2 の構造であると確証された。従って myricalactone (8) は  $19\beta$ -hydroxy-1, 3-dioxo-oleane-11, 13 (18)-diene-28-oic acid  $19, 28$ -lactone であると決定した (Chart 4)。



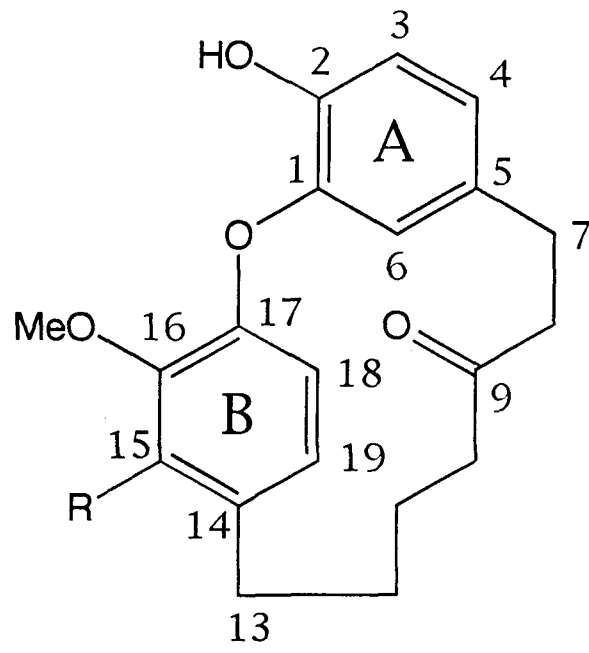
**1b, 1c**

	$R_1$	$R_2$	$R_3$
porson (1)	Me	$H_2$	H, OH
<b>1a</b>	Me	$D_2$	D, OH
12-dehydroporson (2)	Me	$H_2$	=O
12-hydroxymyricanone (3)	H	$H_2$	H, OH
myricanone (4)	H	$H_2$	$H_2$
myricatomentoside II (7)	$\beta$ -D-glc(p)	$H_2$	H, OH



**1e**

Chart 1



	R
myricatomentoside I (6)	O-β-D-glc (p)
myricatomentogenin (6a)	OH
galeon (5)	H

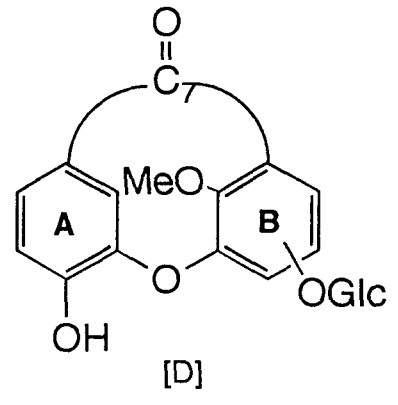
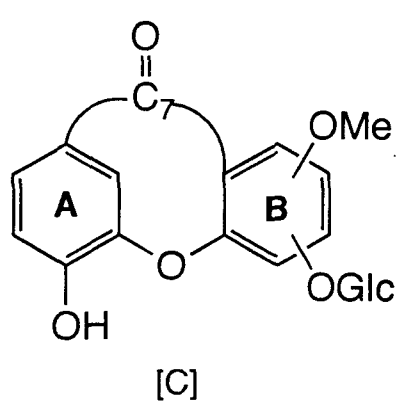


Chart 2

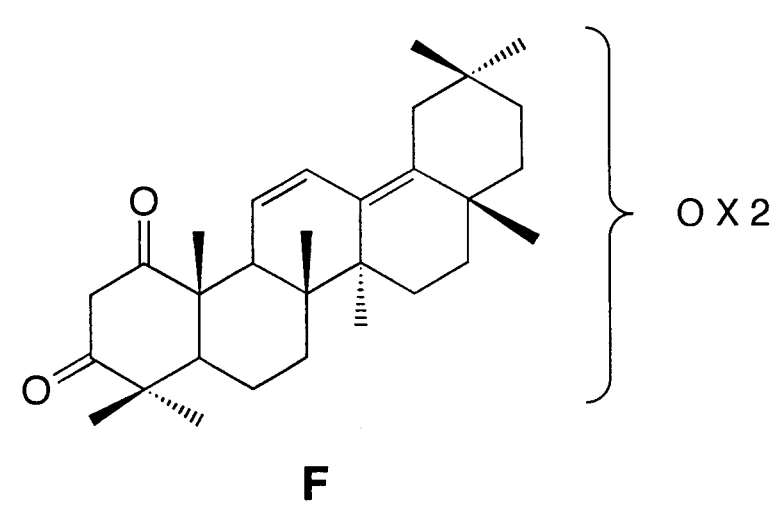
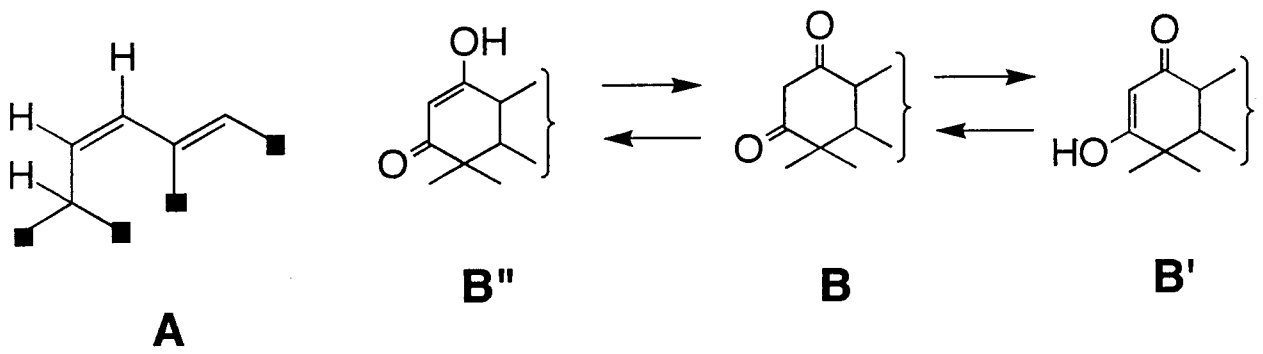
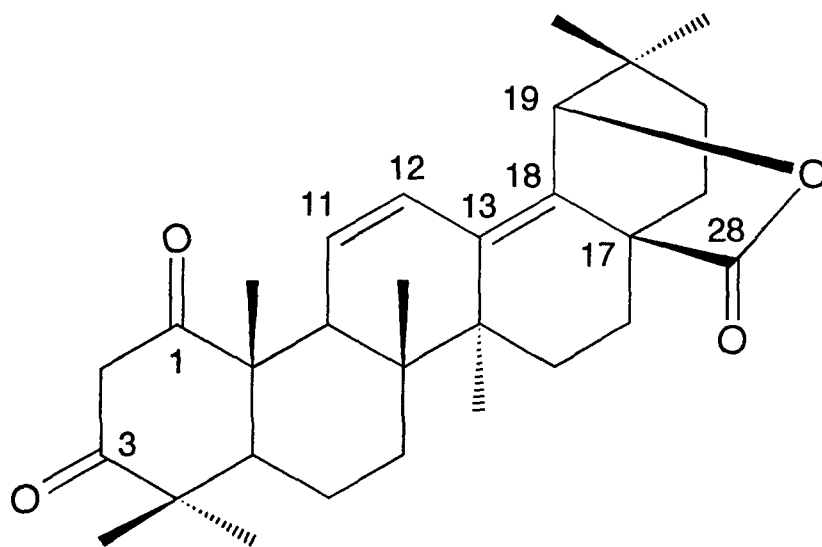
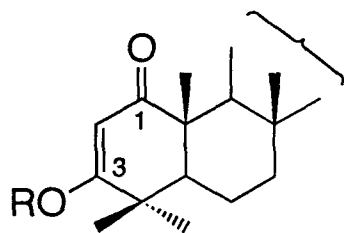


Chart 3

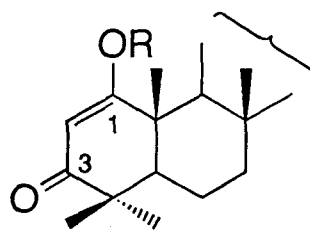




myricalactone (8)



**8** : R=H (in alkaline solution)  
**8a** : R=Me  
**8c** : R=COCH<sub>3</sub>



**8** : R=H (in alkaline solution)  
**8b** : R=Me

Chart 4

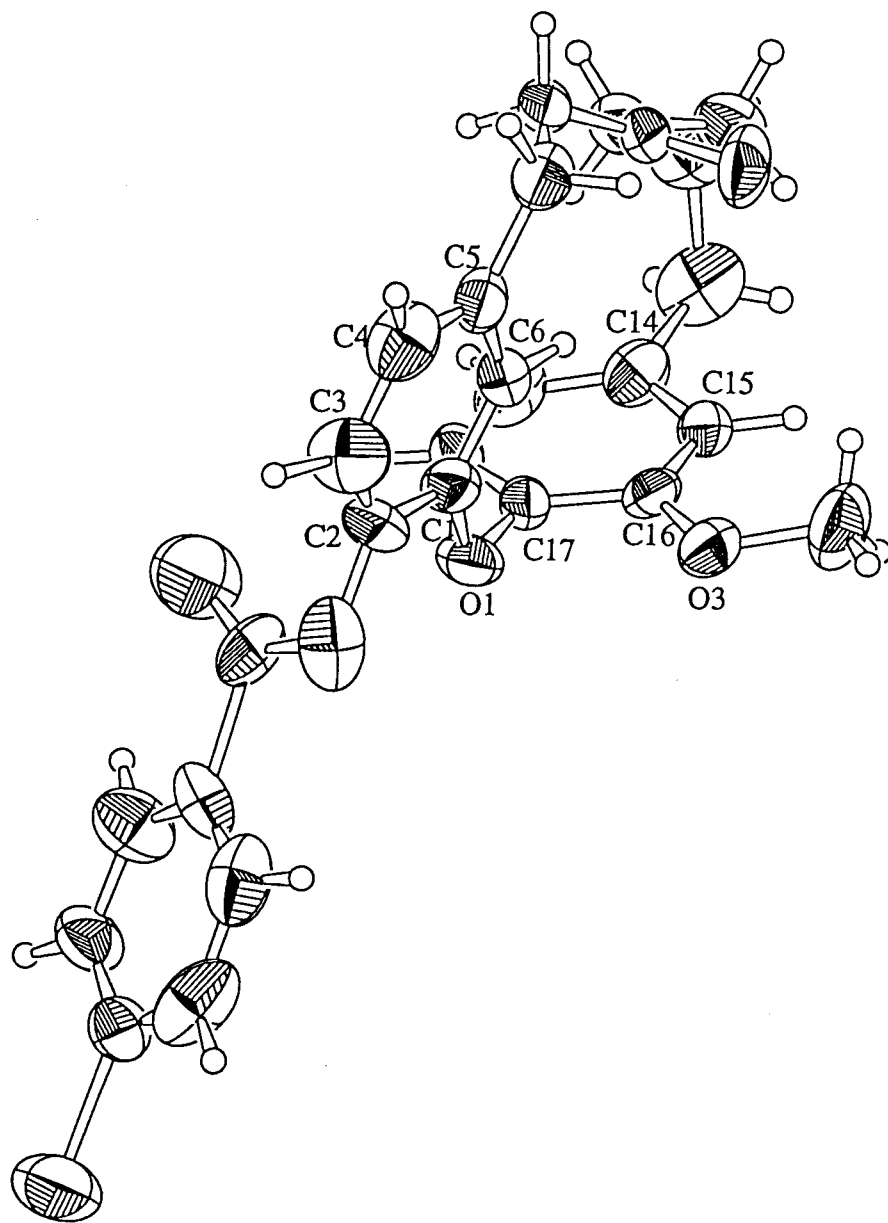


Fig. 1. ORTEP Drawing of **5a** with Atomic Numbering

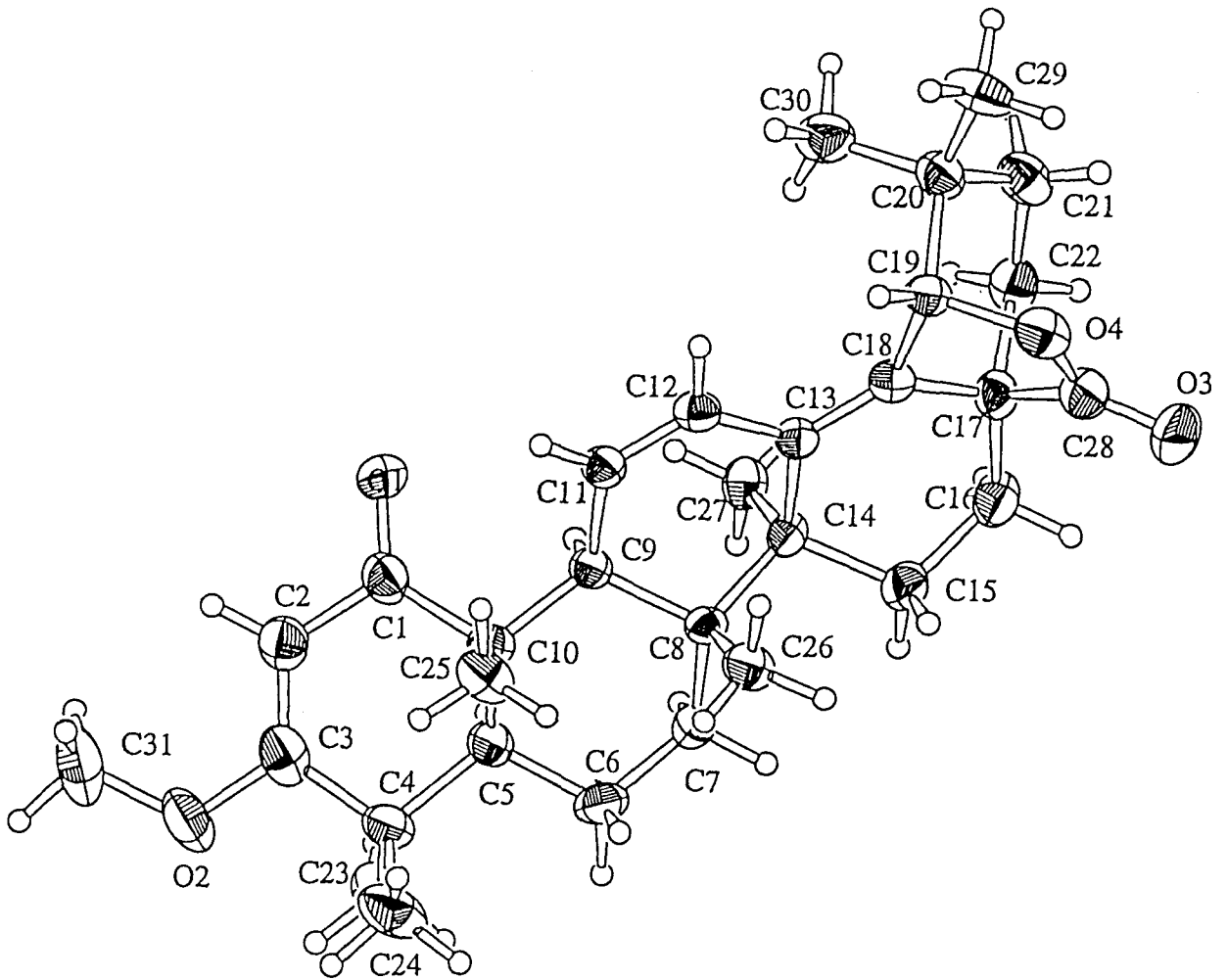


Fig. 2. ORTEP Drawing of **8a** with Atomic Numbering

## 論文審査の結果の要旨

我が国のヤマモモ科植物には暖地に産するヤマモモと北部沼地に生育するヤチヤナギの2種がある。前者は樹皮を漢方薬に、後者は北欧の類似植物がハーブとされる。ヤマモモの成分として、特異な構造を持つビフェニル型ジアリールヘプタノイドと通常及び転位オレアナン系トリテルペノイドが知られている。本論文は未調査であった北海道産ヤチヤナギの化学成分を追求した。即ち、ヤチヤナギ茎抽出物から、化学的処理、続いて各種クロマト操作を経て、ジアリールヘプタノイド7種、トリテルペノイド8種、その他2種を得た。

ジアリールヘプタノイド成分については次のような成果を得た。Myricanoneはヤマモモ科植物成分としてよく知られており、標品と直接同定した。Porson, 12-dehydroporson, 12-hydroxymyricanoneは各種スペクトル解析により推定構造式を立てると同時に、化学反応によりすべてporsonに誘導した。Porsonは既知物質で、すでに構造式も提案されているが、本論文では、その推定構造式に疑問をもち、独自に、信頼の置ける化学反応とスペクトル解析により新しい構造式を提出するに到っている。この新構造式に基づき、他2種新規化合物の構造式をも確定した。セイヨウヤチヤナギから分離されていた(-)-galeonは平面構造が知られるが、不整面の絶対配置は未定であった。ヤチヤナギから分離された本物質は、施光度が逆であったが、これを臭素含有誘導體とし、X線結晶解析によりR(+)と決定した。Myricatomentoside IとIIは共にブドウ糖1分子が結合した新配糖体である。配糖体IIの非糖部は12-hydroxymyricanoneだが、Iのそれはmyricatomentogeninで新規ジフェニルエーテル型ジアリールヘプタノイドであり、ヤマモモ科植物成分として珍しい型のものである。その不整面の配置は未決定であるが、各種スペクトルデータと呈色反応について議論を尽し、妥当性のある平面構造式に到達した。

トリテルペノイド成分については次のような成果を得た。7種は既知物質で、その中にはシダ植物以外では稀有なセラタン系化合物が含まれる。新規のmyricalactoneは3種の官能基を持ち、その構造決定に当たって、各種スペクトル分析法の長所と短所を知り、各官能基に最適な方法を応用し、化学反応による裏付けをも行うという説得力のある議論で結論に達している。

以上のことより、本論文は内容として新規性に富み、記述は正確である。従って博士(薬学)の学位論文として合格と判定する。