

## 学位論文題名

Studies on New Taxoids from Japanese  
*Yew Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc.

(日本産イチイ由来の新規タキソイドの構造研究)

## 学位論文内容の要旨

本研究では新しい構造や薬理活性をもつタキソイドを探索する目的で、日本産イチイの成分探索を行い、枝部ならびに種子より新規タキソイドTaxuspine K~M, Q~T, X~Z およびTaxezopidine A~Hを単離した。本論文では、これらの新規タキソイドの単離、構造決定、ならびに生物活性について報告する。

単離と構造解析

日本産イチイ *Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc. の枝部および種子のメタノール抽出物をトルエンと水で分配し、得られたトルエン可溶部またはクロロホルム可溶部を各種クロマトグラフィーで分離し、枝部より14個の新規タキソイドTaxuspine K~M, Q~T, X~Z (1~10) およびTaxezopidine E~H (15~18)、また種子より4個の新規タキソイドTaxezopidine A~D (11~14) を、34個の既知タキソイドとともに単離した。

Taxuspine K (1) の分子式は $C_{30}H_{42}O_{13}$ であり、2D NMRデータよりA環が6員環、B環が8員環、C環が6員環のタキサン骨格を有していることが推定された。HMBC相関ピークより、2, 3, 4および20位の間でテトラヒドロフラン環を形成していることが示唆された。そこで、既知タキソイド10-Deacetylbaaccatin IIIを用いて誘導反応を行い、得られた誘導体と1のスペクトルデータを比較することにより、2, 3, 4および20位の間でテトラヒドロフラン環を形成していることを確認した。2D NMRデータより、Taxuspine L (2) およびR (5) はともに6/8/6員環の骨格をもっていることが示唆された。とくに4位にヒドロキシメチル基を有していることがわかり、既知タキソイドTaxchin AとNMRデータを比較することにより、それぞれの構造を帰属した。Taxuspine S (6) およびT (7) は、ともに分子式が $C_{37}H_{44}O_{14}$ であり、NMRデータより既知タキソイドTaxagifineと類似構造をもつことが示唆された。これらの化合物はTaxagifineとは異なり、19位がオキシメチレンとなっており、9位と19位のアセチル基が互いに置き換わった構造であると帰属した。Taxuspine Z (10) は、2D NMRデータより、5位にウインタースタイン酸を有する6/8/6員環のタキソイドであることがわかった。NOESYスペクトルより、母核の相対配置は帰属できたが、ウインタースタイン酸部分の立体化学については、NMRでは帰属できなかった。

た。そこで、光学活性なウインタースタイン酸を調製し、これらと10の加水分解物とのキラルHPLC分析により、その絶対配置を*R*と決定した。Taxezopidine E～H (15～18)は、6/8/6員環のタキソイドであり、Taxezopidine F (16)を除いて他の3つの化合物には、5位にシンナモイル基の存在が示唆された。2D NMRデータならびに既知タキソイドとのNMRデータの比較により、それぞれの構造を帰属した。

Taxuspine Q (4)は、C環部にオキセタン環をもつ5/7/6員環のタキサン化合物であると推定した。FDMSのフラグメントイオンピークおよび2D NMRスペクトルから10位にチグリン酸エステルの存在ならびに1位にヒドロキシイソプロピル基を結合している化合物と帰属した。Taxuspine M (3)およびY (9)は、既知タキソイドTaxuspine Jと類似しており、NMRデータの比較によりそれぞれの構造を帰属した。

Taxuspine X (8)の分子式は $C_{41}H_{50}O_{14}$ であり、2D NMRスペクトルの詳細な解析により、8は通常のタキサン骨格と異なり、B環が12員環となった6/12員環の2環性構造であることが判明した。また、NOESYスペクトルより、エノールオレフィンおよび3置換オレフィンはともにE配置であり、5位のシンナモイル基が母核の内側に入り込んだ構造であると帰属した。

Taxeopidine A (11)はHMBC相関ピークより、A環はオキサビシクロ[2.2.2]オクテンをもつことが示唆された。また、 $^{13}C$ NMR化学シフト値より、13位はヘミケタール炭素であることが示唆された。Taxezopidine B (12)の分子式は $C_{26}H_{36}O_9$ であり、2D NMRデータにより、A環は11位に水酸基、13位にケトン基を有しているシクロヘキサノンであり、C環は3位、4位に二重結合を有しているシクロヘキセンであることが判明した。Taxezopidine C (13)およびD (14)の分子式はともに $C_{22}H_{32}O_6$ であり、Taxinine Hと類似していることがわかった。両化合物をアセチル化してTaxinine Hへ誘導することにより、それらの構造を帰属した。

これらの新規化合物の相対立体配置はNOESYスペクトル、 $^1H$ - $^1H$ 結合定数、あるいは既知化合物との比較により推定した。

## 生物活性

多剤耐性ヒト卵巣癌細胞において、Taxuspine X (8)およびZ (10)にベラパミルとほぼ同程度のビンクリスチン蓄積増強作用が認められた。一方、Taxuspine S (6) およびT (7)は弱いながら微小管脱重合阻害活性を示し、Taxuspine Q (4), S (6) およびT (7)にはヒト上皮がん細胞KBに対する殺細胞活性が認められた。

## まとめ

日本産イチイの枝部および種子から18個の新規タキソイドを単離し、その構造を明らかにした。これらの中には通常の6/8/6員環をもつタキサン化合物とは異なる骨格または修飾された構造をもつ化合物が含まれている。Taxuspine K (1)はB環とC環部の間で、Taxuspine S (6) およびT (7)はA環上でテトラヒドロフラン環を形成している構造を持っている。Taxuspine Q (4)、M (3)およびY (9)は、A環部が転位して5員環になった5/7/6員環を形成してお

り、Taxuspine X (8) は、6/12員環より成る稀な二環性の化合物であり、生合成的にも興味もたれる。一方、Taxezopidine A (11)のA環部はオキサビシクロ[2.2.2]オクテンを有しており、Taxezopidine B (12)は、3,4位に二重結合をもつ初めてのタキソイドである。これらの化合物のうち、Taxuspine X (8)およびZ (10) にベラパミルと同程度の抗癌剤蓄積増強作用が認められた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 淳 一  
副 査 教 授 森 美和子  
副 査 助 教 授 濱 田 辰 夫  
副 査 教 授 石 橋 正 己

学 位 論 文 題 名

## Studies on New Taxoids from Japanese Yew *Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc.

(日本産イチイ由来の新規タキソイドの構造研究)

イチイ属植物からはこれまでに、タキサン型ジテルペン類（総称 タキソイド）が数多く単離、報告され、その代表的化合物であるタキソールは新しいタイプの抗癌剤として臨床に用いられている。

本研究では新しい構造や薬理活性をもつタキソイドを探索する目的で、これまであまり研究されていない日本産イチイの成分探索を行い、枝部ならびに種子より新規タキソイド Taxuspine K-M, Q-T, X-Z および Taxezopidine A-H を単離し、これらの立体化学を含めた化学構造の解明を行った。

### 1) 単離と構造解析

日本産イチイ *Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc. の枝部より14個の新規タキソイド Taxuspine K-M, Q-T, X-Z および Taxezopidine E-H を、また種子より4個の新規タキソイド Taxezopidine A-D を単離し、これらの構造を最新の分光学的方法により明らかにした。

Taxuspine K は、2D NMR データより通常の6/8/6員環のタキサン骨格に加えて、2,3,4 および20位の間でテトラヒドロフラン環を形成していることが推定された。この推定構造は、既知タキソイド 10-Deacetylbaicatin III を用いて誘導反応を行い、得られた誘導体とのスペクトルデータを比較することにより確認した。2D NMR データより、Taxuspine L および R はともに4位にヒドロキシメチル基を有し、6/8/6員環の骨格をもつ構造と帰属した。Taxuspine S および T は、NMR データ

より既知タキソイドTaxagifineと類似の構造をもつが、Taxagifineとは異なり、19位がオキシメチレンとなっており、9位と19位のアセチル基が互いに置き換わった構造であると帰属した。Taxuspine Zは、2D NMRデータより、5位にウインタースタイン酸を有する6/8/6員環のタキソイドであることがわかった。ウインタースタイン酸部分の立体化学については、光学活性なウインタースタイン酸を調製し、これらと天然物の加水分解物とのキラルHPLC分析により、その絶対配置を*R*と決定した。Taxezopidine E~Hは、6/8/6員環のタキソイドであり、Taxezopidine Fを除いて他の3つの化合物には、5位にシンナモイル基をもつ構造と帰属した。

Taxuspine Qは、C環部にオキセタン環をもつ5/7/6員環のタキサン化合物であり、10位にチグリン酸ならびに1位にヒドロキシイソプロピル基を結合している化合物と帰属した。Taxuspine MおよびYは、既知タキソイドTaxuspine Jと類似しており、NMRデータの比較によりそれぞれの構造を帰属した。

Taxuspine Xは、2D NMRスペクトルより、通常のタキサン骨格と異なり、B環が12員環となった6/12員環の2環性構造であることが判明した。また、NOESYスペクトルより、エノールオレフィンおよび3置換オレフィンとともにE配置であり、5位のシンナモイル基が母核の内側に入り込んだ構造であると帰属した。

Taxezopidine Aは、A環がオキサビシクロ[2.2.2]オクテン構造をもち、13位でヘミケタール環を形成していることが推定された。Taxezopidine Bは、2D NMRデータにより、A環は11位に水酸基、13位にケトン基を有しているシクロヘキサノンであり、C環は3位、4位に二重結合を有しているシクロヘキセンであることが判明した。Taxezopidine CおよびDは、ともにアセチル化してTaxinine Hへ誘導することにより、それらの構造を帰属した。

これらの新規化合物の相対立体配置はNOESYスペクトル、 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ 結合定数、あるいは既知化合物との比較により推定した。

## 2) 生物活性

多剤耐性ヒト卵巣癌細胞において、Taxuspine XおよびZにベラパミルとほぼ同程度のビンクリスチン蓄積増強作用が認められた。一方、Taxuspine SおよびTは弱いながら微小管脱重合阻害活性を示し、Taxuspine Q, SおよびTには、ヒト上皮がん細胞KBに対する殺細胞活性が認められた。

以上本研究では、日本産イチイより単離した18個の新規タキソイドについて、主に分光学的手法を用いて相対立体配置を含め構造を明らかにしている。類似の構造をもつ多数の関連化合物の中から、これらの新規化合物を分離するのはなかなか困難であるが、分離条件を工夫しながら単離に成功している。また、通常の6/8/6員環のタキサン骨格とは異なる関連化合物をいくつも分離し、それらの構造を2次元NMRの詳細な解析と既知化合物のデータとの比較から解明している。さらに分離した新規タキソイドについて、P-糖蛋白質や微小管に対する作用、殺細胞活性を明らかにしている。本研究は、構造と活性の両面から注目されているタキサン型ジテルペンについて、これまで報告されていない、あるいはきわめて稀な新規タキサン関連化合物を分離し、それらの物理化学的性質ならびに構造と活性との関連を明らかにした点で、天然物化学の分野で優れた研究成果を遂げたものといえる。本研究成果は、既に多くの国際学術誌に発表されており、博士（薬学）の学位を受けるに値する業績と判断された。