UDC 615.93 : 582.912.4

218. 廻 治雄*：アセビの葉より Desacetylandromedotoxin (Grayanotoxin III)
および Pieristoxin C の抽出分離**

Haruo Meguri* : Isolation of Desacetylandromedotoxin (Grayanotoxin III)
and Pieristoxin C from the Leaves of *Pieris japonica*.

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka*)

Toxic desacetylandromedotoxin (grayanotoxin III) and pieristoxin C were isolated from the leaves of *Pieris japonica* D. DON. Extraction and isolation of grayanotoxin III from a plant is the first example.

(Received January 31, 1959)

1882 年, Eijkman¹⁾ はアセビ *Pieris japonica* D. DON. (*Ericaceae*) の葉の有毒成分の抽出分離を試み、毒性の強い無晶形物質を得て asebotoxin と名づけた。続いて 1883 年, Plugge²⁾ も有毒成分について研究したが Eijkman 以上の知見は得られなかった。しかし 1886 年, Plugge および Zaayer³⁾ は *Rhododendron maximum* L. の葉より有毒成分を結晶状に分離し andromedotoxin と名づけた。Plugge⁴⁾ はジャクナゲ科植物の示す毒性はいづれもこの andromedotoxin と同様であることから、andromedotoxin は広くジャクナゲ科植物に含有されており、アセビの葉の有毒成分も無晶形ではあるが、その化学的性状ならびに薬理作用からみて andromedotoxin に外ならないとした。その後、高橋⁵⁾、林⁶⁾、武藤⁷⁾、小華和⁸⁾ らの研究はあるが、いずれも純度不明の無晶形物質を用いてその薬理作用を検討しているにすぎない。

著者はさきにアセビの植物体各部について毒性を比較検討した結果、樹皮、根皮、種子、葉、花、幹および根の木部の順に毒性が弱まる傾向をみとめた。そこで採集容易な樹皮および葉を用いて、水で浸出し、鉛塩処理により不要物を除いた後、クロロホルムで抽出し、活性アルミナを用いてクロマト処理し、顕著な毒性を示す mp 135~136°, Rf 0.84, MD-16 の白色結晶性粉末を分離した⁹⁾。その後も引続いてジャクナゲ科植物の有毒成分について検討を加えてきたが、ハナヒリノキ¹⁰⁾、ツクシジャクナゲ¹¹⁾、レンゲツツジ¹¹⁾、ヒカゲツツジ¹¹⁾ の葉からは有毒成分が比較的容易に結晶状に抽出分離されたのに反し、アセビの葉からは有毒成分を結晶状に抽出分離し得なかった。ところが、たまたまアセビの花をメタノールで冷浸し、活性アルミナを用いてクロマト処理し、案外容易に pieristoxin A, B および C の 3 有毒成分を結晶状に抽出分離し得た¹²⁾。この抽出分離法をアセビの葉に適用し、Fig. 1 および Fig. 2 に掲げた分離行程にしたがつて処理した結果、pieristoxin C のほかに mp 218°(decomp), 組成 $C_{20}H_{34}O_6 \cdot \frac{1}{2}CH_3COOC_2H_5$ の無色針状結晶成分を単離し、desacetylandromedotoxin (grayanotoxin III) と同定した。

desacetylandromedotoxin (grayanotoxin III) はさきに武居¹³⁾ により andromedotoxin (grayanotoxin I)

* Hotarugaike, Toyonaka, Osaka-fu.

** 本報を竹本：ジャクナゲ科植物の成分研究 (第 5 報) (T. Takemoto : Studies on the Constituents of Fricaceae. V.) とする。本報の要旨については日本薬学会近畿支部 2 月例会 (1958) で発表した。第 4 報：本誌 79, 1052(1959)。

1) J. F. Eijkman : Rec. trav. chim. 1, 225(1882); 2, 99(1883); 本誌 2, 508, 646(1883).

2) P. C. Plugge : Arch. Pharm. 221, 1, 813(1883).

3) H. G. de Zaayer, P. C. Plugge : Rec. trav. chim. 5, 313(1886).

4) P. C. Plugge : Arch. Pharm. 223, 905(1885). 5) 高橋：中外医 258, 1313 (日化総 1, 141(1890)).

6) 林：東京医会誌 24, 15(1901).

7) 武藤：陸獣団報 109, 567(1918).

8) 小華和：日薬理誌 52, 5, 190(1956).

9) 村上, 竹本, 高橋, 廻, 片山：第 8 回日本薬学会大会 (1955) 発表。

10) 竹本, 西本, 廻, 片山：本誌 75, 1441(1955). 11) 竹本, 西本, 廻, 片山：本誌 78, 110(1958).

12) 廻：本誌 79, 1052(1959).

13) 武居, 宮島：農化 10, 1093(1934); 12, 497(1935).

Fig. 1. Isolation Process of Toxic Components

Fig. 2. Chromatographical Separation of Extract

	ex. dissolved in AcOEt developed with AcOEt											
fraction No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
cc. of solvent	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	200	300
				yellow-brownish								
form of eluate	—	prisms	prisms		resine		needles	needles	needles	needles	—	—
m.p. (°C)		250	250				175	214	185	182		
yield (mg.)		50	50				200	300	300	100		
		↓ recryst.					↓ recryst.	↓ recryst.	↓ recryst.	↓ recryst.		
		colorless prisms					210	218	214	214		
		m.p. 262°(decomp.)					↓ recryst.					
		$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_9$					colorless needles					
		Pieristoxin C					m.p. 218°(decomp.)					
							$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8 \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$					
							Desacetylandromedotoxin					
							(Grayanotoxin III)					

の脱アセチルにより製せられたものであるが、植物体から抽出分離された例はない。

なお、この際植物体中に andromedotoxin (grayanotoxin I) として含有されていたものが、分離行程中に脱アセチルされ、二次的に生じた desacetylandromedotoxin (grayanotoxin III) を分離したのではないかとの疑問も一応生ずるが、著者の経験からすれば、これまで他のシャクナゲ科植物成分の抽出分離行程中に andromedotoxin (grayanotoxin I) は脱アセチルされなかつたし、現に2個のアセチル基を分子中に保有する pieristoxin C が同時に抽出分離されているので、この疑問は解消し得られよう。

本研究に当たり、元素分析を実施された本学部福田 稊講師に深謝する。

Fig. 3. Infrared Absorption Spectra of Desacetylandromedotoxins (in Nujol)
I : from leaves II : desacetylandromedotoxin

実験の部

1957 年 10 月上旬、六甲山 (兵庫県) で採集したアセビの葉 7 kg を細刻し、MeOH 30 L を用いて 10 日間冷浸、MeOH を更新して浸出操作をくりかえし、両浸液を合し 10 L まで濃縮、水 2 L を加え、 $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ 飽和液を十分注加、生じた沈殿を遠心分別、溶液を NH_3 アルカリ性となし、再び生じた沈殿を分別、淡黄色の溶液 15 L を得た。これに H_2S を飽和して脱鉛、得られた微黄色の浮液を減圧濃縮、 CHCl_3 で反覆抽出、抽出液を合し溶媒を留去、暗褐色の残留物 8 g を得た。これを AcOEt にとかし、活性 Al_2O_3 150 g を充填した塔に通導し、AcOEt で展開、流下液を 100 cc ずつ分画採取、各画分を濃縮放置した。画分 1 からは析出物を認めず。画分 2 および 3 からは mp 250° の稜柱状結晶約 0.1 g を得、これを AcOEt から再結晶、無色稜柱状結晶、mp 262°(decomp). $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_9$ 計算値 C 61.26, H 8.14, 実験値 C 61.62, H 8.21. さきに著者がアセビの花から抽出分離した pieristoxin C と混融して融点降下を示さず、また IR スペクトルでも完全に一致することをみとめた。本品 15 mg を MeOH 0.5 cc にとかし、10% KOH 液 1 cc を加えて水浴上で 30 分間加熱還流した後、減圧濃縮放置、析出した結晶を浮取、水洗、AcOEt から再結晶、無色針状結晶、mp 248~252°(decomp), desacetylpieristoxin C の標品と混融して融点の降下をみとめなかつた。また IR スペクトルでも両者完全に一致、本品は著しい刺激味を有する。画分 4 ないし 6 からは黄褐色樹脂様物質が得られ、結晶成分は分離されなかつた。画分 7 からは mp 175°(decomp) の針状結晶 0.2 g が得られ、AcOEt から再結晶、無色針状結晶、mp 210°(decomp), また画分 8 からは mp 214°(decomp) の針状結晶 0.3 g が得られ、AcOEt から再結晶、無色針状結晶、mp 218°(decomp). 画分 9 からは mp 185°(decomp) の針状結晶 0.3 g が得られ、AcOEt から再結晶、無色針状結晶、mp 214°(decomp). 画分 10 からは mp 182°(decomp) の結晶成分 0.1 g が得られ、AcOEt から再結晶、無色針状結晶、mp 214°(decomp). これらは混融の結果すべて同一物質とみなされたので合一し、AcOEt から再結晶、無色針状結晶、mp 218°(decomp), $[\alpha]_D^{25} : -12.04^\circ (c=2.325, \text{EtOH})$, $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 計算値 C 63.74, H 9.23, CH_3CO (0.5 個) 5.19, 実験値 C 63.46, H 9.10, CH_3CO 5.22. 本品は conc H_2SO_4 により暗赤色、希鉍酸と加温して赤色、Liebermann-Burchard 反応では暗赤色、Rf 0.85 (東洋浮紙 No. 50, BuOH·AcOH·水 (4:1:1)), MD-18 (東洋浮紙 No. 50, 0.02 M Sørensen 磷酸塩緩衝液, pH 7.0, 5~8 mA, 620~610 V, 2 時間泳動). 本品 15 mg を時計皿上にとり水 2 cc を加え、水浴上で蒸発乾固して mp 230~235° の結晶性粉末を得た。 $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 63.32, H 9.23, 実験値 C 63.24, H 9.16.

以上の所見は、すべて desacetylandromedotoxin のそれと一致、混融試験、IR スペクトル測定結果からも desacetylandromedotoxin (grayanotoxin III) と判定された。

本品 100 mg をピリジン 1 cc にとかし、 Ac_2O 0.5 cc を加え、水浴上で 24 時間加熱後、溶媒を留去、氷水中に投入して 1 日放置、析出物を dil MeOH から再結晶、無色柱状結晶、mp 227~228°(decomp), $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_{10}$ 計算値 C 62.43, H 7.86, 実験値 C 62.74, H 7.76. triacetylandromedotoxin の標品と混融して融点の降下をみとめなかつた。