

主論文



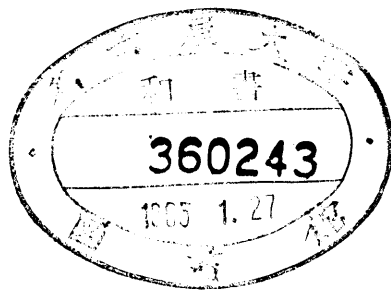
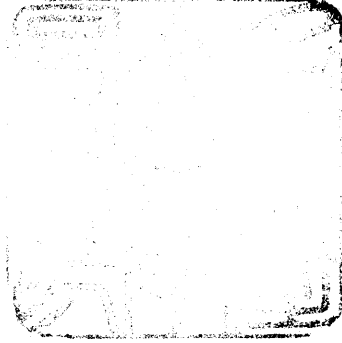
報告番号 ※甲第 211 号

フグ毒の構造 —— 特にアンヒドロテトロド酸
及びプロモアンヒドロテトロド酸ラクトンの構造

高橋 敬

図大図
098
T₂
3-1

075
Ta



1. 概要

ツグの有毒成分 Tetrodotoxin (I) の誘導体 Anhydro-tetrodoic acid (II) 及び Bromo anhydrotetrodoic lactone (III) は, (I) の構造決定に際し極めて大きな意義をもっており, 殊に (III) の臭化水素酸塩に於いて X-線による構造解析が成功したことから, (I) の構造の大部分も (立体構造をも含めて) 確定することが可能となった。ここでは X-線による (III) の構造解析とは独立に, 化学的或いは赤外線・紫外線・高分解能核磁気共鳴吸収スペクトルなどのような物理化学的手段による (I), (II), (III) の構造の推定を中心に^{1,2)} X-線解析および他の誘導体で得られた諸結果を用いて Tetrodotoxin (I) の構造を確定するに至った経過を述べたい。

1) 高橋・後藤・平田, 日化, 印刷中。

2) T. Goto, S. Takahashi, Y. Kishi and Y. Hirata, Tetrahedron Letters, 2115 (1953).

2. 緒言

2.1. Tetrodotoxin の抽出・精製³⁾

Tetrodotoxin に関しては、わが国で古くからフグの著しい毒性の原因として多くの研究がなされてきたが、結晶に毒成分が結晶として得られるようになったのは比較的近年で昭和24年のことである⁴⁾。初期の研究に於て、フグの毒成分を結晶としてとり出すことが如何に困難であったかは実験化学講座中の横尾による総説に明らかである⁵⁾。

始め横尾はアルミナによるカラムクロマトグラフィーで結晶 Tetrodotoxin を得たが、その後津田・河村は粗毒を Celite - デンポンによる分配クロマトグラフィー、活性炭による吸着クロマト、更にクロマトパイル法で精製して結晶毒を得^{6,7)}、また荒川⁸⁾は電解^気透析およびイオン

3) 後藤・高橋・岸・平田, テトロトキシンの抽出と精製 (テトロトキシン第4報) 日化, 印刷中.

4) 横尾, 日化, 111, 590 (1950). 横尾は始めステロイシンと命名した.

5) 横尾, "フグ毒の抽出分離", 日本化学会編 実験化学講座, 丸善(東京) 1958 第22巻 p.381.

交換樹脂，アルミナクロマトを行って，柿澤⁹⁾は活性炭による吸着クロマトを行って何れも結晶 Tetrodotoxin を得た。更にその後はイオン交換樹脂による精製法も報告されている^{10,11)}が，これらは何れも大変困難な方法で，大量に精製結晶 Tetrodotoxin を得るには適まなかつた。著者はこれに就き，フグ卵巣の水抽出液を加熱してタンパクを変性させて除き，その濾液をアンバーライト IRC-50 (アンモニウム形) のカラムに通して毒を吸着させ，これを酢酸で溶離后溶離液をアンモニア水で pH ~ 8.5 とし活性炭を加え，活性炭に吸着した毒を酢酸少量を含む 20% アルコールで溶離し濃縮することによって比較的簡単且つ大量に結晶 Tetrodotoxin を得ることができた³⁾。得られた結晶 Tetrodo-

6) K. Tsuda and M. Kawamura, J. Pharmacol. Soc. Japan, 72, 187; 771 (1952).

7) K. Tsuda and M. Kawamura, Chem. pharm. Bull. (Japan) 1, 112 (1953).

8) 荒川, 日化, 77, 1295 (1956).

9) 柿澤・奥村・平田, 日化, 80, 1483 (1959).

10) J. Nagai, J. Physiol. Chem., 306, 104 (1956).

toxin は酢酸にとかしてアンモニア水を加えて
 再次澱を行い、更にヒコクリン酸塩が良好結晶性
 であるのでこれを再結晶して精製する^{3,12)} 結晶
 Tetrodotoxin の収量は卵巣 200 kg から月々 2~6 g
 (卵巣の生育度, 或いは腐敗の程度で左右さ
 れる) であって LD₁₀₀ は 0.008 μg/g である (シロネズミ)。
 また津田らは活性炭のカラムクロマトを行って
 大量処理をしているようである¹³⁾。Tetrodotoxin は
 融臭をもたない (220°C で炭化する) ので純度の
 検定は大変困難であって、致死量, IR スペク
 トル^{3,12)}, NMR スペクトル³⁾, 比旋光度¹³⁾ 等が用
 いられるが、現在のところ NMR を用いるのが
 一番良いように思われる。^{*1)}

*1) Tetrodotoxin を酢酸にとかし、アンモニア水を加えて沈澱させるいわゆる再
 沈澱法では、Tetrodotoxin に共存してくる Anhydroepitetrodotoxin¹⁴⁾ を除く
 ことができないが、NMR も鋭いシグナルを与えず、ヒコクリン酸塩を精製する方
 法によればこれを除くことができる^{3,12)}。

11) E.A. Murtha, Exp. therap., 122, 246 (1958).

12) T. Goto, S. Takahashi, Y. Kishi and Y. Hirata, Bull. Chem. Soc. Japan
37, 283 (1964).

13) 津田, 自然 18, No. 1, p. 51 (1963) 中央公論社.

Tetrodotoxin が存在すると最近迄考えられていたのはフグの類の魚類のみであつたが、Mosher は最近カリフォルニア州に産するイモリ的一种 *Taricha torosa* の卵から *Tarichatoxin* と命名した毒成分を単離し¹⁵⁾、毒自身および Acetates を Tetrodotoxin のそれと比較したところ、両者は完全に一致することか明らかになつた。¹⁶⁾

2.2. Tetrodotoxin の構造研究に関するこれまでの知見

精製 Tetrodotoxin が結晶として得られて以来、その構造研究も本格的に始められたといえるであらうが、著者が研究を始めた頃途に得られていた知見は、適当な溶媒がない為に反応物の精製が極めて困難であつた。で多数の人々の努

14) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi and Y. Hirata, *Tetrahedron Letters*, 779 (1964).

15) M.S. Brown and H.S. Mosher, *Science*, 140, 295 (1963).

16) H.S. Mosher, IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products (1964, April, 京都) 講演.

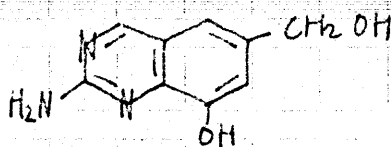
力にも拘らず次に示すように僅かなものであ
 り、重要なものではあつたけれども構造の推
 定に就いてはそれほどの寄与をなし得なかつ
 た。最近になつて Tetrodotoxin の構造を明らか
 にすることが出来るようになったのは、近時発
 展した各種の物理化学的方法の適用——IR, UV
 NMR, X-線による結晶解析, pH自動滴定装置,
 質量分析計等——に大なる恩恵を蒙つてゐる。
 またこれまで報告されてきた Tetrodotoxin 誘導体
 は、何れもアルカリ分解乃至は酸分解物であ
 り、相当激しい条件下での反応生成物である
 ところに大なる問題があつた。

始め河村は Tetrodotoxin のアルカリ分解 (KOH 水
 溶液中で加熱) で、その後の研究で C₉-塩基
 と呼ばれるようになった化合物とシュウ酸を
 得¹⁷⁾、前者は津田^{18,19)}、後藤²⁰⁾によつて夫々
 独立に 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-hydroxyquinazoline

17) M. Kawamura, chem. pharm. Bull. (Japan), 8, 262 (1960).

18) K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, R. Tachikawa, Y. Baba and
 T. Miyadera, Chem. pharm. Bull. (Japan), 10, 247, 856 (1962).

(IV) であることが明らかにされた。津田らは (IV) の誘導体の合成によって、後藤らはモデル化合物との UV 吸収の比較および NMR スペクトルによって夫々のことを結論している。



2-Amino-6-hydroxymethyl-8-hydroxy-
quinazoline.

(IV)

津田²¹⁾らは更にヨウ化水素—赤リンによる Tetrodotoxin の還元分解で 2-Amino-6-methylquinazoline を得

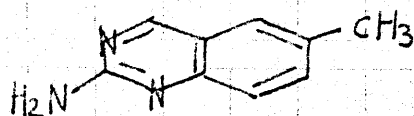
19) K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, R. Tachikawa and T. Miyadera, Chem. pharm. Bull. (Japan), 10, 865 (1962).

20) T. Goto, Y. Kishi and Y. Hirata, Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1045 (1962).

21) K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, R. Tachikawa and T. Miyadera, Chem. pharm. Bull. (Japan), 10, 868 (1962).

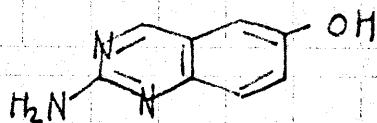
たかこれも合成により確認されている。

後藤らは Tetrodotoxin を濃硫酸中に室温3日間放置することによって "C₈-塩基" と呼ばれる物質を得、これが 2-Amino-6-hydroxyquinazoline (VI) であることをモデル化合物との UV の比較及び NMR スペクトルから明らかにしている。²²⁾



2-Amino-6-methylquinazoline

(V)



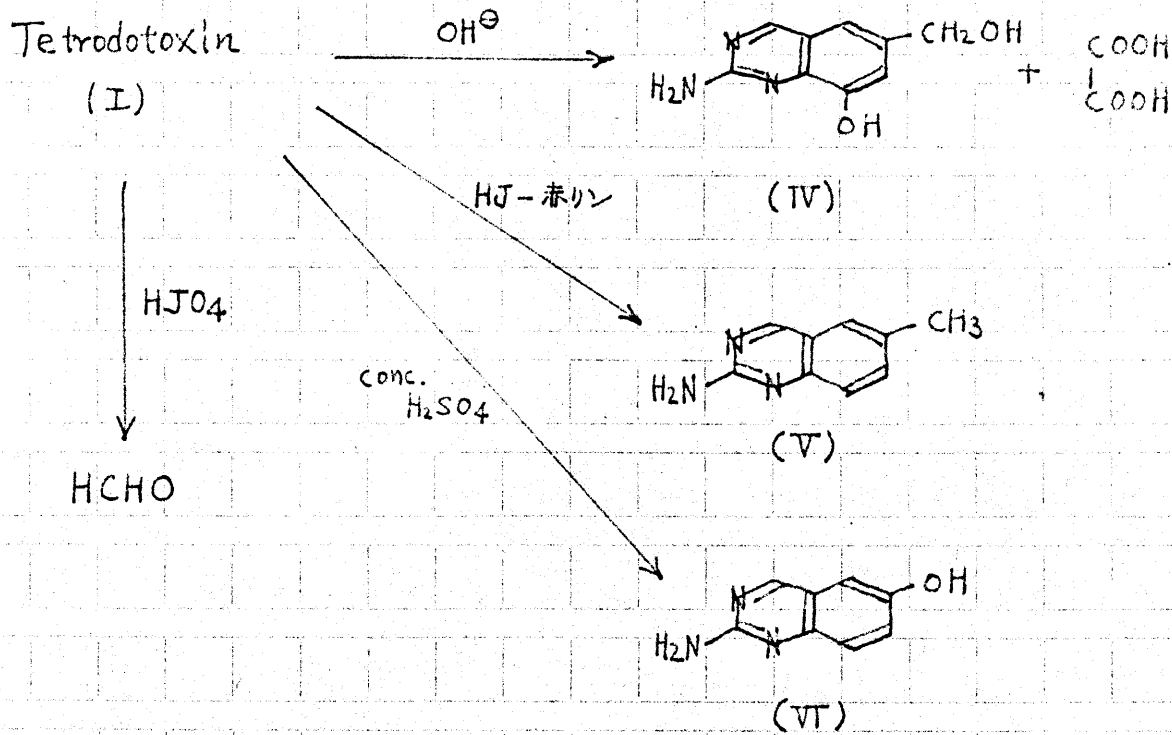
2-Amino-6-hydroxyquinazoline

(VI)

22) T. Goto, Y. Kishi and Y. Hirata, Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1244 (1962).

柿澤らは Tetrodotoxin の 過ヨウ素酸酸化を行ひ、
 0.1N 硫酸中では 5°C で 2 モルを、pH 4 の酢酸
 緩衝液中では同様に 5°C で 3 モルを消費し、
 酸化の生成物として 1 モルのホルムアルデヒド
 を確認した⁹⁾。

以上 Tetrodotoxin (I) に関して知られていた確
 実な誘導体を纏めて示すと次のようになる。



[才一圖]

上述したもうな Tetrodotoxin の各誘導体は、その生成条件が極めて激しい為に芳香族化し安定化してしまった化合物であつて、ほたして始めからこれらのキナゾリン骨核が存在していたかどうかにも疑問があり、ひまゝにけ緩やかな反応条件下での反応生成体の確認が大変望ましいことであつた。しかも (IV), (V), (VI) 何れも芳香族化してゐる為に、Tetrodotoxin に存在してゐた酸素官能基は大部分失われており、アルカリ分解で炭素数 9 個の (IV) とシュウ酸が得られたことは、Tetrodotoxin の構成炭素数 11 個 (次節参照) を満足させはするけれども、両者相互の結合状態に關しては何等の知見とも与へ得ない。この意味から (I) → (IV) の中間段階の物質をつかまえることが要求される。しかしながら Tetrodotoxin が酸にしか溶けないこと、アセチル化等のアシル化反応以外の反応生成物は大部分有機溶媒に溶解せず水溶性の物質であつて用いた試薬からの分離と之非常困難なこと、従つて反応が制限されるこ

と、結晶性が良く存りこと存いは問題も大変難かしくしていった。

著者らは幸いにも3以下に示すような反応を行って好収量で Tetrodotoxin 誘導体を ~~導~~^{つく} ことに成功し、その構造を明らかにすることか出来、従って Tetrodotoxin 自体の構造を決定することか可能に存った。

2.3. Tetrodotoxin の分子式¹²⁾

始め横尾は Tetrodotoxin に対し、元素分析値と分子量測定 (氷臭降下法及び塩基性基の滴定) とから $C_{12}H_{17}O_{10}N_3$ なる分子式を与えた^{5, 23)} 後に柿沢ら⁹⁾ はこれを $C_{12}H_{19}O_9N_3$ にあらため、津田ら²⁴⁾ もこの式を採用している。

しかし、精製 Tetrodotoxin のピロリン酸塩の分析、Tetrodotoxin を p-トルエンスルホン酸と無水

23) A. Yokoo, Proc. Japan Acad., 28, 200 (1952).

24) K. Tsuda, M. Kawamura and R. Hayatsu, Chem. pharm. Bull. (Japan), 8, 257 (1960).

酢酸でアセチル化することによって得た Tetra-acetyl anhydroepi tetrodotoxin p-toluenesulfonate (XXIII), 更にそれをピロリン—無水酢酸でアセチル化して得た Pentaacetyl anhydroepi tetrodotoxin p-toluenesulfonate (XXIV) の元素分析値, 後者の Osmometer による分子量測定等から, 著者らは新しく Tetrodotoxin に対し $C_{11}H_{17}O_8N_3$ の式を提出した¹²⁾。この式によればこの他の誘導体の分析値もうまく説明できるし, 誘導体の X-線解析から得られた値とも全く矛盾しないことが明らかになった。

3. Anhydrotetrodoic acid (II) 及び Bromoanhydrotetrodoic lactone (III) の生成・性質・構造^{1,2)}

3.1. (II), (III) の生成, その誘導体乃至分解物.

Tetrodotoxin (I) $C_{11}H_{17}O_8N_3$ は水にとけないうが、5% 水酸化バリウム水溶液中に放置すると漸次溶解し、反之混合物を炭酸ガスで中和し濃縮すると Anhydrotetrodoic acid (II) を好収量で得ることが出来た。後述するよりに酸素を全く除いた条件下で全反之を行えば (II) の収量は 95% 以上である。このアンヒトロ酸 (II) は (I) からアルカリによつてキナゾリン誘導体 (IV) が生成する時の中間体と考えられることが出来、事実 (II) を (I) に対すると同一条件下で水酸化アルカリと加熱すると (IV) が高収量で得られるし、濃硫酸処理によつても (I) 同様 2-Amino-6-hydroxyquinazoline (VI) を与える。

アンヒトロ酸 (II) をピリジン—無水酢酸でアセチル化すると、極めて高収量で結晶性の Acetate (VII) が得られ、これはその IR スペクトル

トル おまひ融臭から判断すると、Tetrodotoxin (I) 自体をピリジン—無水酢酸でアセケル化した場合に得られる Acetate とおもしろく一致するか或いは極めて良く似た物質であると考えられる。また (II) を過ヨウ素酸と化すると消費量が伸び一定値に収束しないが、約 2~3 モルを消費して 1 モルのホルムアルデヒドを生成する。

(II) は水溶液中臭素塩処理すると直ちに反応して 1 モル (この値は分子式に関連して後述する) の臭素を消費し、良好結晶性の Bromo-anhydrotetrodoic lactone 臭化水素酸塩 (IIIa) が殆ど定量的に得られる。このブロモラクチンの他の塩—硝酸塩 (IIIb), 過塩素酸塩 (IIIc), とともに良好結晶性である。(IIIa) をピリジン—無水酢酸でアセケル化すると Pentaacetate (VII) が得られる。(III) は水酸化アルカリと加熱しても (IV) のような結晶性 2-アミノキナゾリン誘導体は得られない。(IIIa) を炭酸カルシウム存在下に水溶液中 Pd-C/H₂ で接触還元すると、1モ

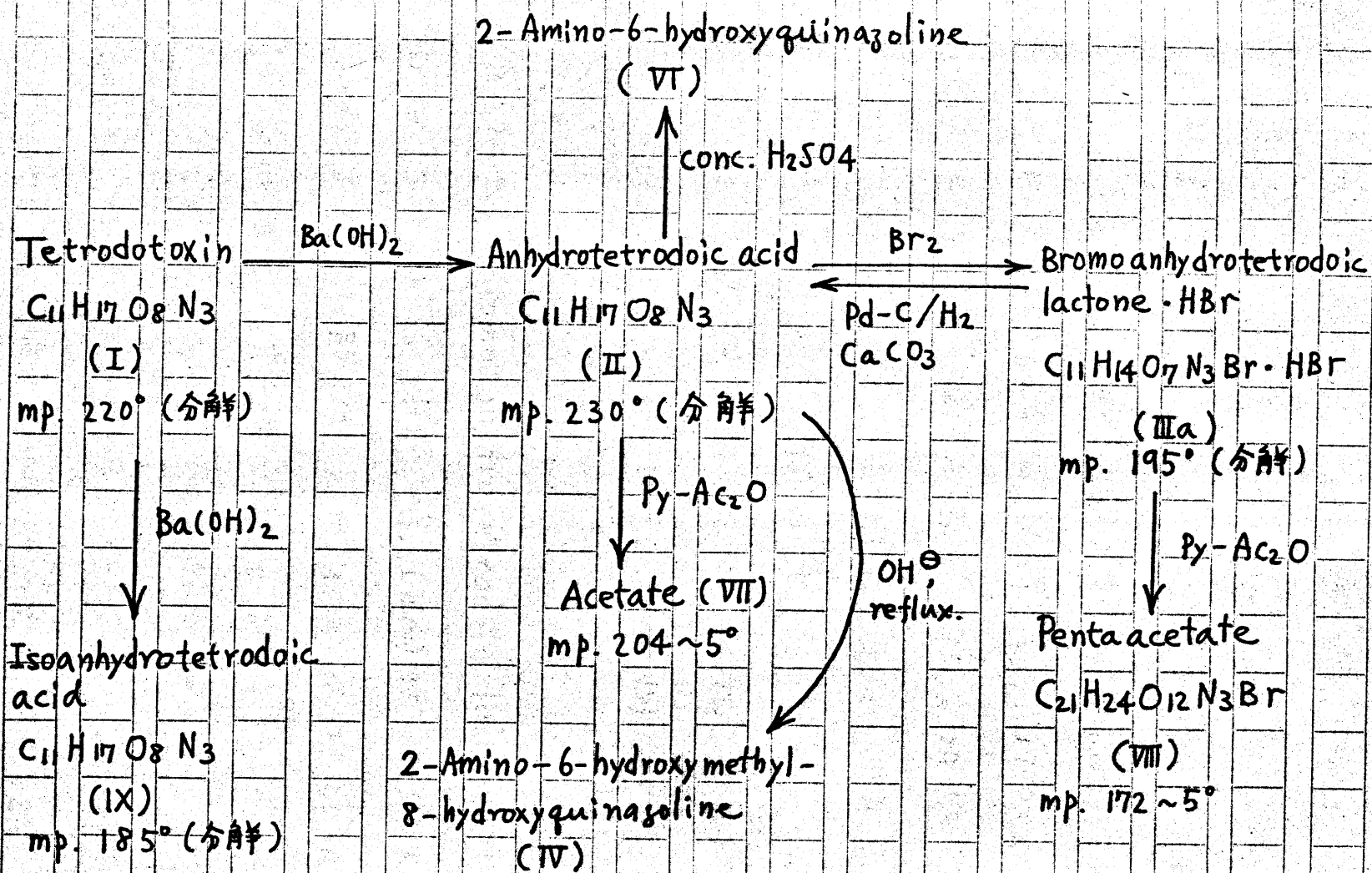
ルの水素を吸収して約70%の収率で Anhydro-tetrodoic acid (II) に戻す。

こゝろ諸化合物間の関係を図示すると次のようになる(才=図)。 Isoanhydrotetrodoic acid (IX) は Tetrodotoxin から アンヒドロ酸 (II) が得られる際極く少量副生したものである。

3.2. 各誘導体の性質

3.2.1 Anhydrotetrodoic acid (II)

Anhydrotetrodoic acid (II) は水に適度に溶解 (再結晶が可能)、酸・アルカリ水溶液に易溶である。融点も不明、 210° 付近で炭化する。酸性・中性或いはアルカリ水溶液中過ヨウ素酸滴定を行、たか、値が収束せず2~3モルを消費し、生成物も結晶として得ることはない。但し0.1N硫酸中 0°C で過ヨウ素酸の化を行、た際、0.6モルのホルムアルデヒドを2,4-Dinitrophenylhydrazoneとして検出することが出た。 pK'_a は2.5と10.9を有し、2.5は



[才 2 圖]

カルボキシル基, 10.9 はグアニシル基によるものと考えられ, 中性では従って両性イオンの形で存在する。赤外線吸収スペクトル (才3図) にもこれに對して 1580 cm^{-1} にカルボキシルレートに起因する吸収帯を, 1700 cm^{-1} と 1590 cm^{-1} にグアニルムに起因する吸収帯を示す* NMR スペクトルは才4.図のようであつて,*3) 水中で測定すると7個の水素原子の存在を示す。(II) は赤外外部に吸収極大も有し, 特徴ある濃性変化を示す (才5図)。

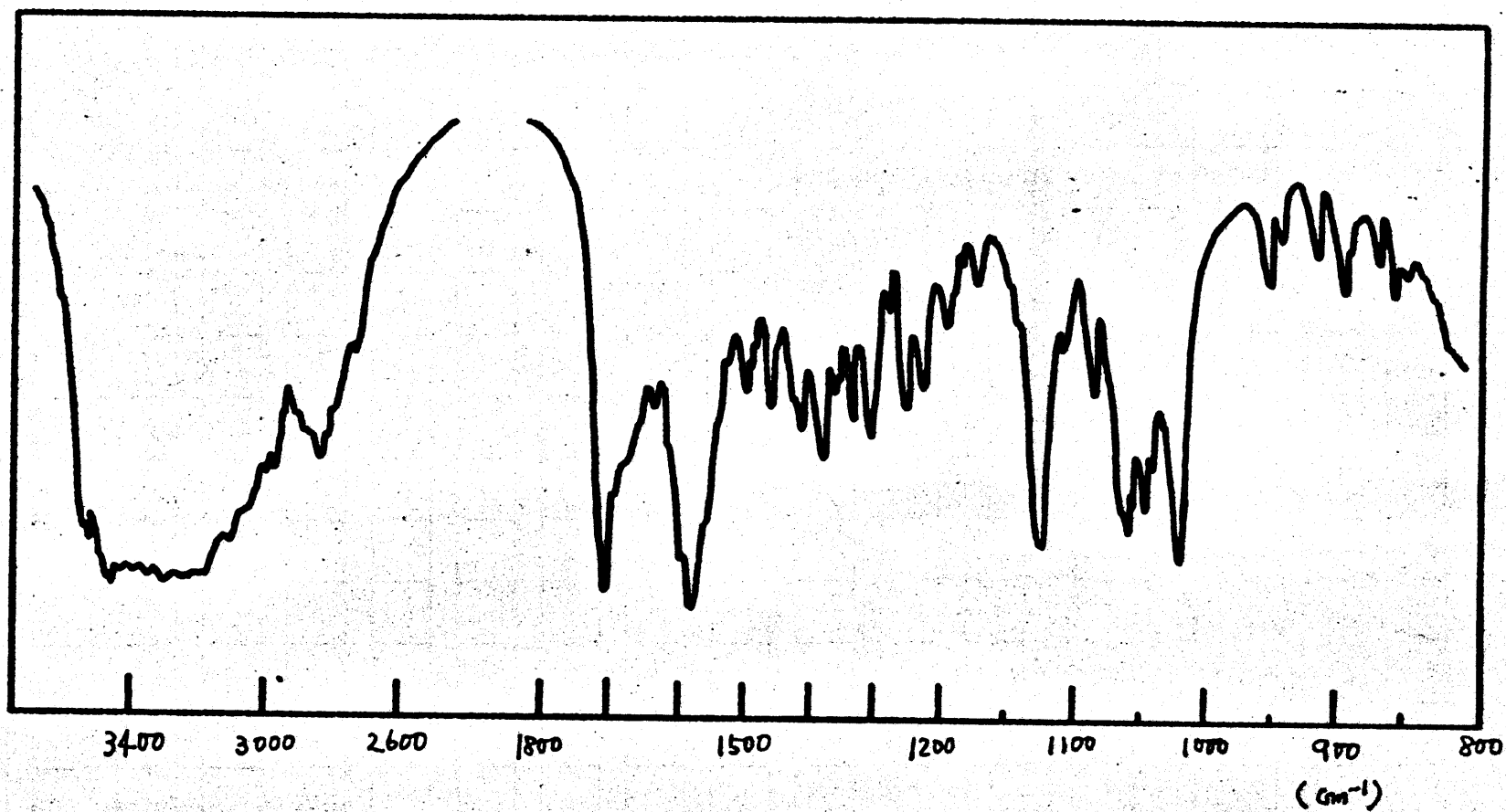
3.2.2. Bromoanhydrotetrodoic lactone · HBr 塩 (IIIa)

ブロモラクトン · HBr 塩 (IIIa) は水に良く溶けるが再結晶は可能で, サイコロ状の大まな結晶が得られる。X-線により決定²⁵⁾された結晶の

*2) グアニルム吸収帯とカルボキシル吸収帯が重なり合つておられるが, このことについては後述する。

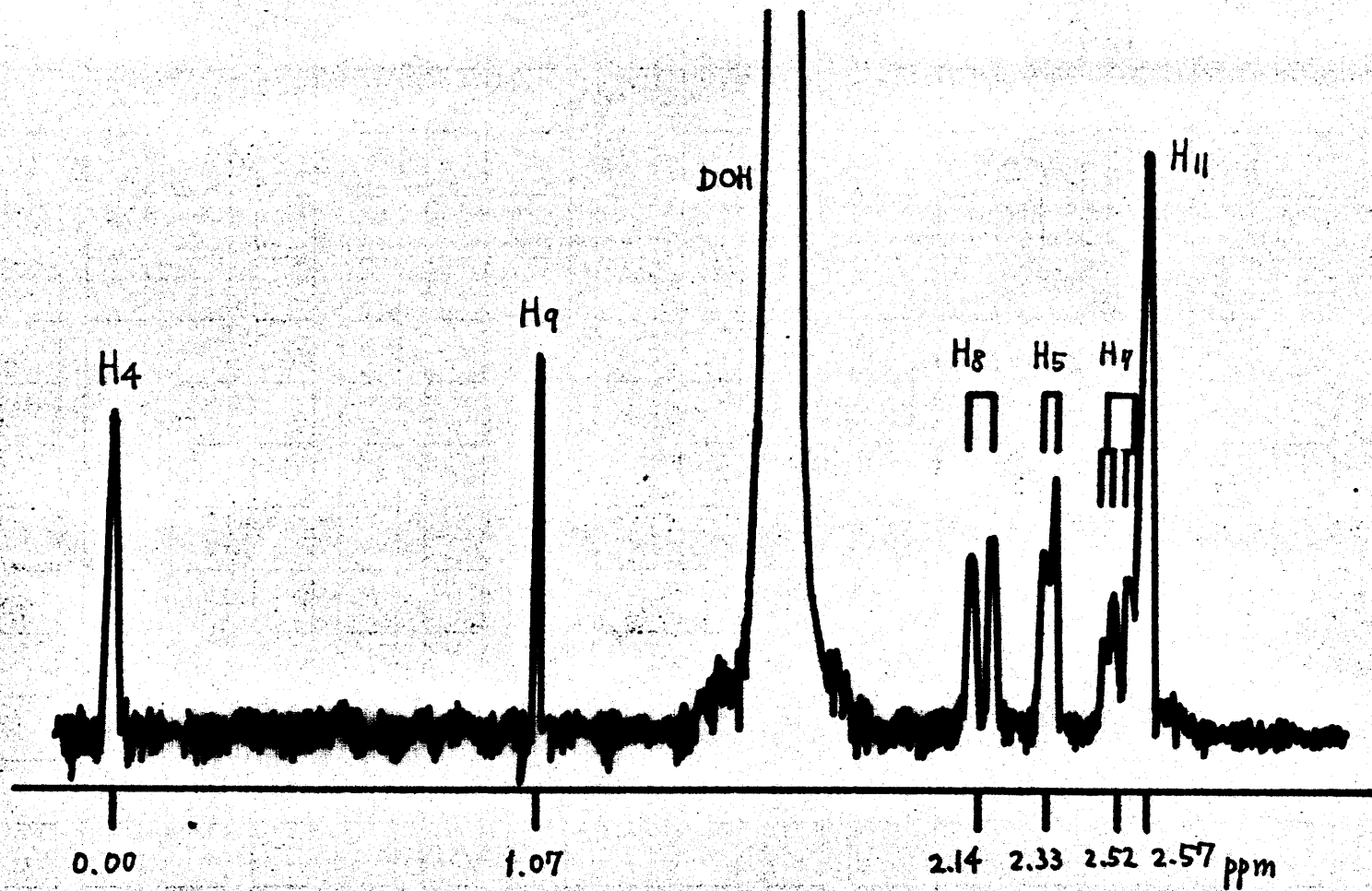
*3) 60 Mc. 化学シフトの値は外部ベンゼンを 0 ppm とした。

25) Y. Tomie, A. Furusaki, K. Kasami, N. Yasuoka, K. Miyake, M. Halsa and I. Nitta, Tetrahedron Letters, 2101 (1963)



Anhydrotetrodoic acid (II) の IR スペクトル (KBr)

[3 図]

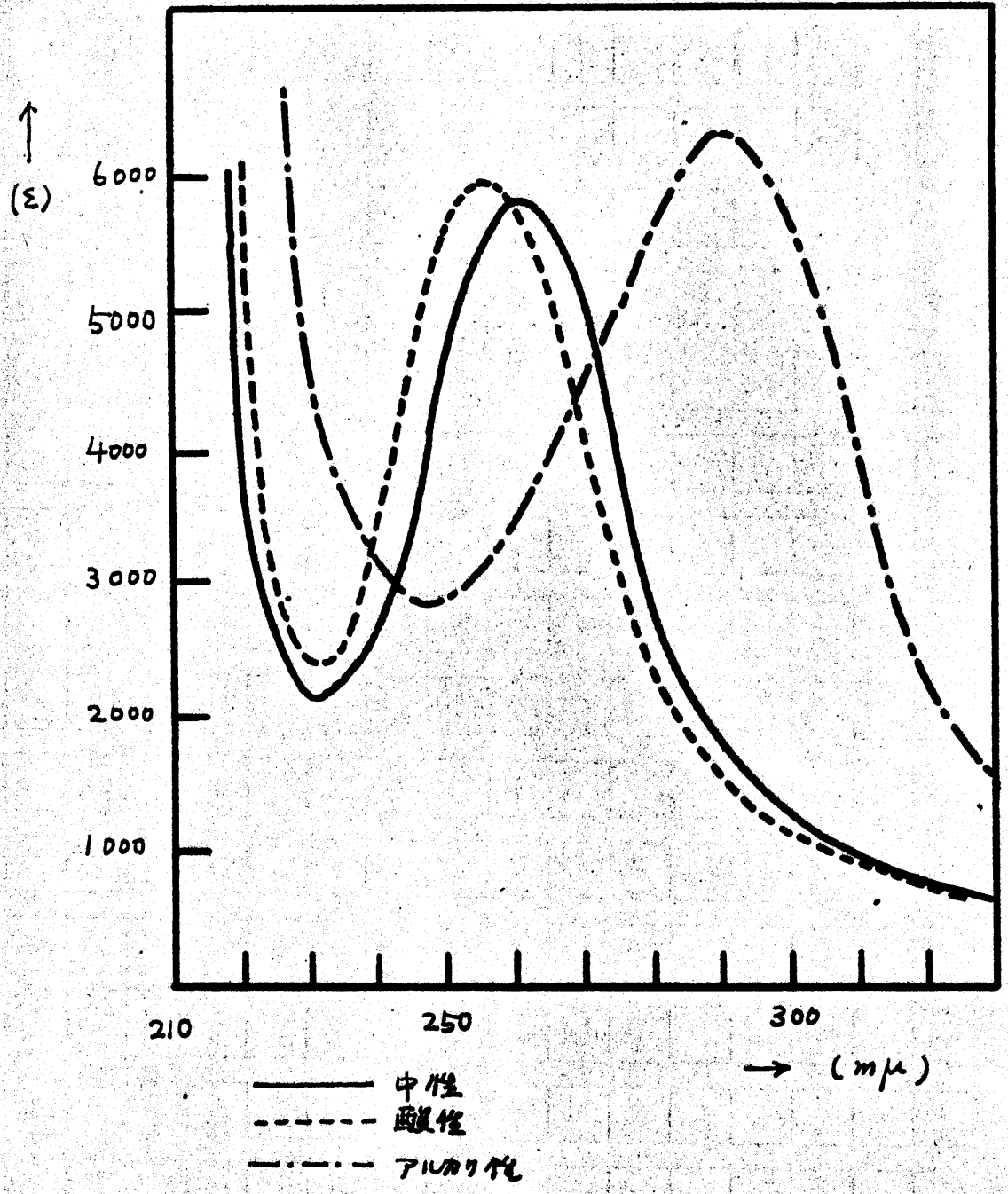


Anhydrotetroic acid (II) の NMR スペクトル
 ・(60 Mc. 水中. 外部ベンゼン標準)

[4]

[第 5 圖]

Anhydrotetroic acid の
UV スペクトル (H₂O)



諸定数は次の通りである。

$$\text{単位格子の大きさ } a = 10.88 \text{ \AA}$$

$$b = 15.95$$

$$c = 8.55$$

空間群 $P_{2,2,2}$ 密度 2.20 g/cm^3

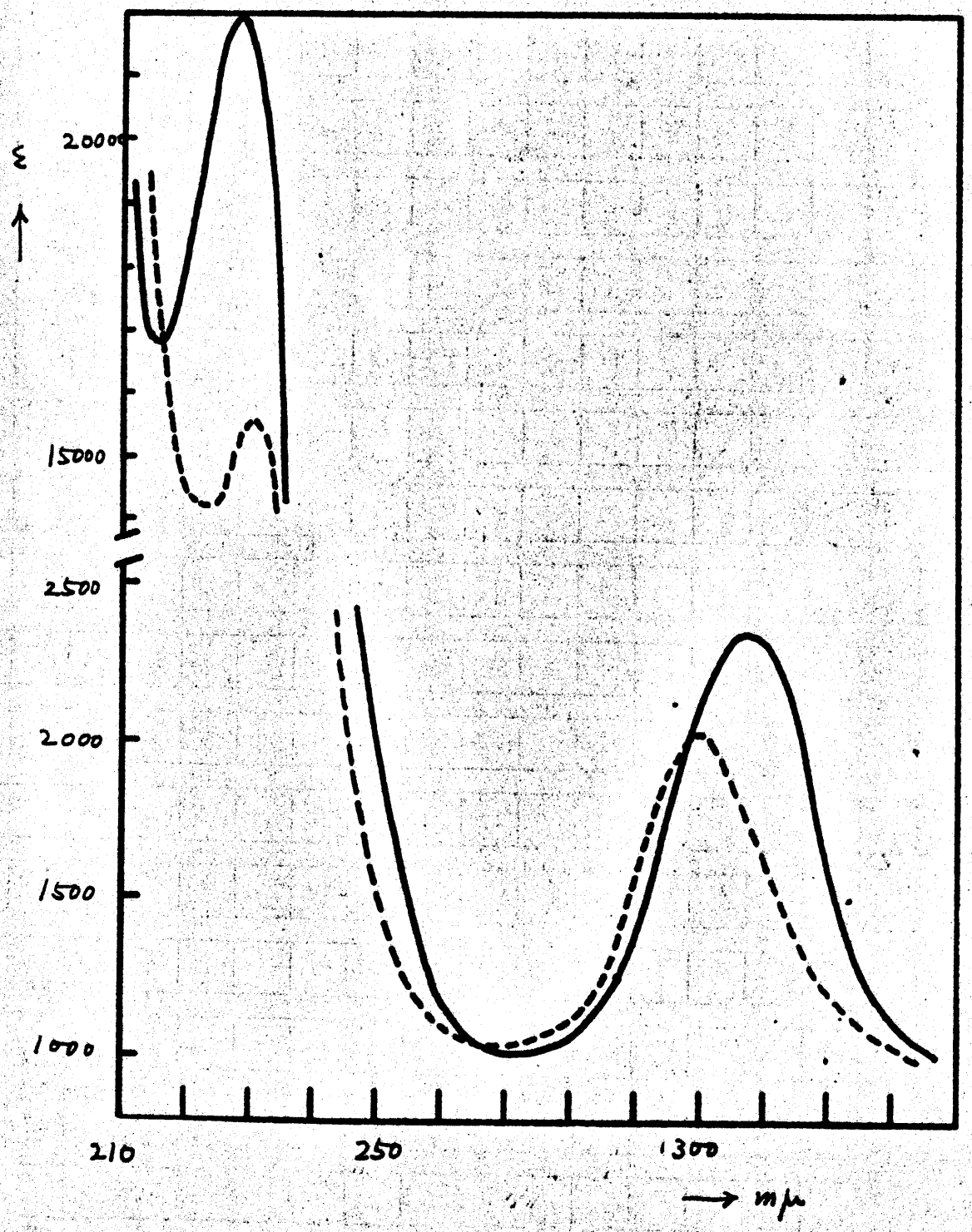
単位格子中の分子数を4として分子量は計算すると約490となる。

(IIIa) は酸に対して非常に安定であつて、稀塩酸と煮沸しても、或いは濃硫酸にとかした後臭素を再び臭化水素酸塩に戻しても何れも変化しない。一方アルカリに対しては極めて不安定で、酸性および中性では(IIIa)は水中で紫外部 $210 \text{ m}\mu$ 以上に吸収極大をもたないが、アルカリ性にあると直ちに $298 \text{ m}\mu$ に吸収極大を示すようになる。この吸収は酸性にしても消失せず、(IIIa)が他の物質に変化(おそらく脱臭素を併せて発色素を生成)したものと考えられる。(IIIa)をアルカリと煮沸すると紫外部 $280 \text{ m}\mu$ に吸収極大をもつ物質に変化し、この物質は結晶としては得られなかつた。

〔オモ圖〕

Bromo Anhydrotetrodic lactone · HBr (IIIa) をアルカリ性にし、後酸性にしたときの UV 変化。

—— 酸性
----- アルカリ性

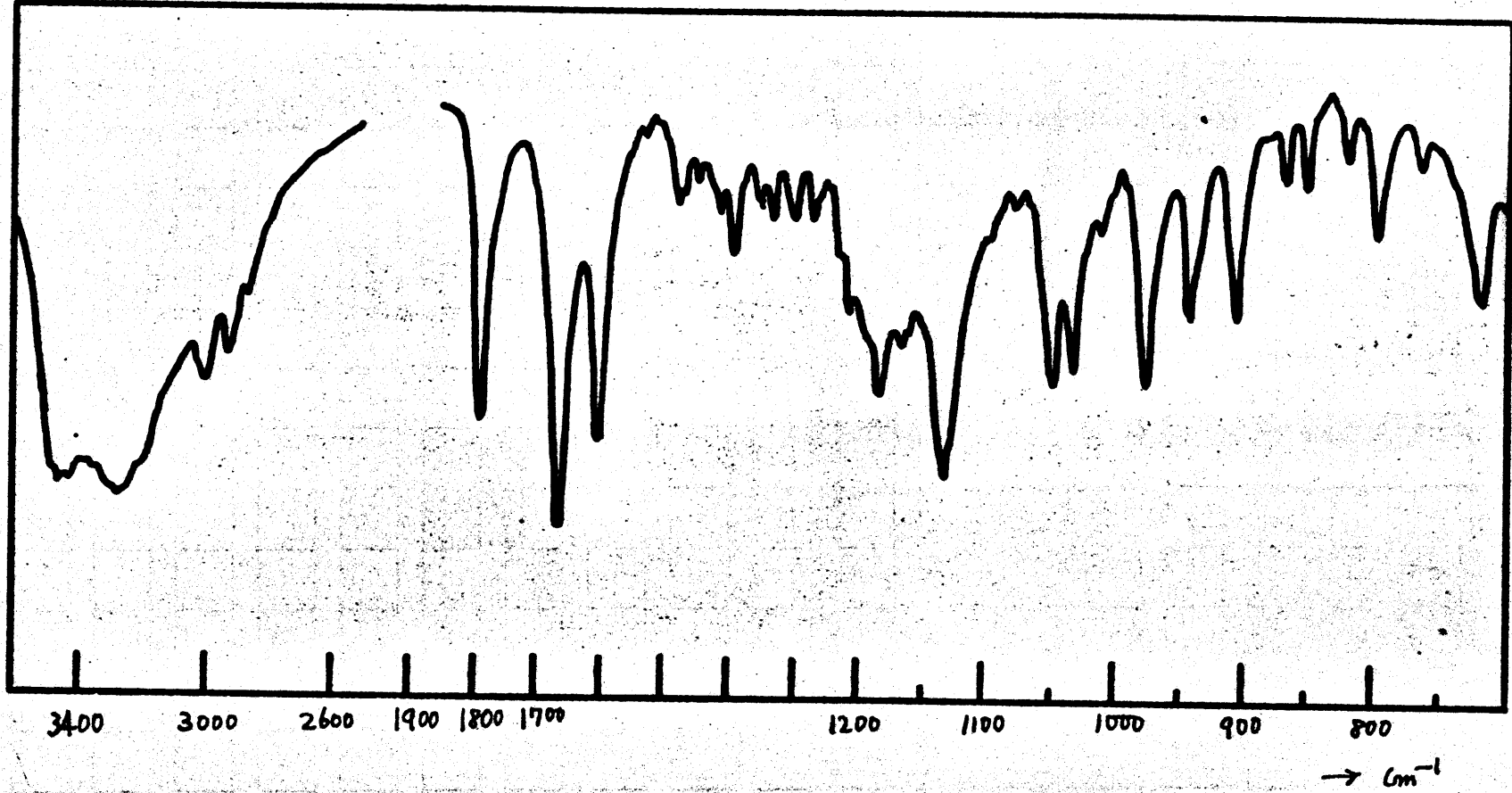


(IIIa) は臭化水素酸塩であるが、これは硝酸塩 (IIIb)、過塩素酸塩 (IIIc) に変えることか出来、これらは赤外吸収スペクトルに NO_3^- による吸収²⁶⁾、 ClO_4^- による吸収²⁷⁾ を新生する以外、全く臭化水素酸塩と変らない (才7図)。また (IIIb) の元素分析に於ても猶一個の臭素を含んでいゝのでブロモラクトン (III) には炭素と共有結合した臭素原子が存在するか、これは安定な系であつて硝酸銀と煮沸しても脱臭素しない。(IIIa) の NMR スペクトルを才8図に示したか、重水中交換されない水素原子は7個で (II) と変らない。また滴定曲線を才9図に示す。才7図から明らかをように (III) の塩は γ-ラクトンをもつていゝか、pH 7.5 迄中和することこのラクトンは開環し、 1605 cm^{-1} に新しくカルボキシルートの吸収帯が表われり。才9図か

26) L. J. Bellamy, "The Infra-red Spectra of Complex Molecules" 2nd. ed. Methuen & Co. Ltd., London (1958), p. 346.

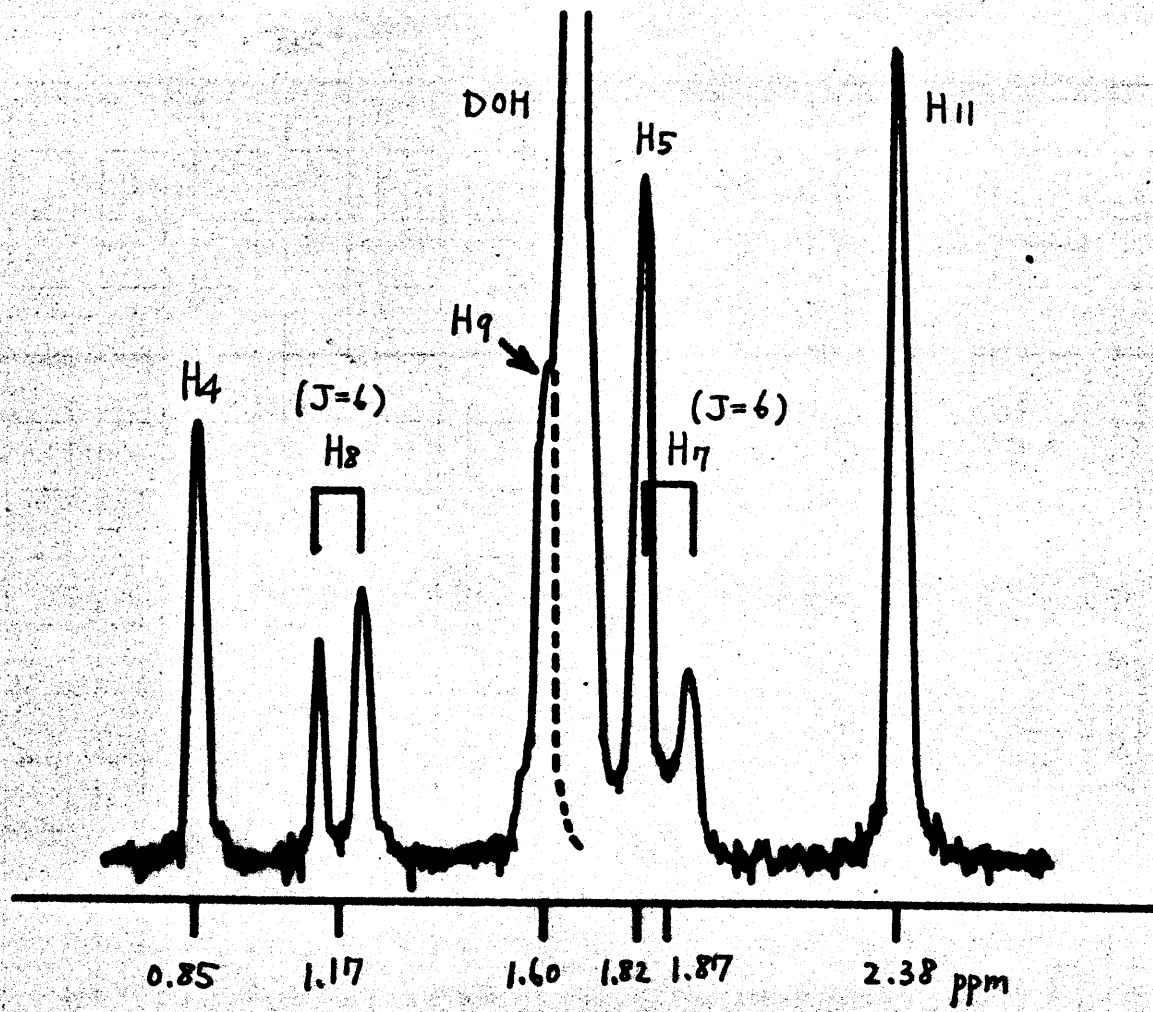
27) F. A. Miller and C. H. Wilkins, Anal. Chem., 24, 1253 (1952).

4



anhydro
Bromotetrodoic lactone · HBr (IIIa) の IR スペクトル
(KBr)

[参考図]



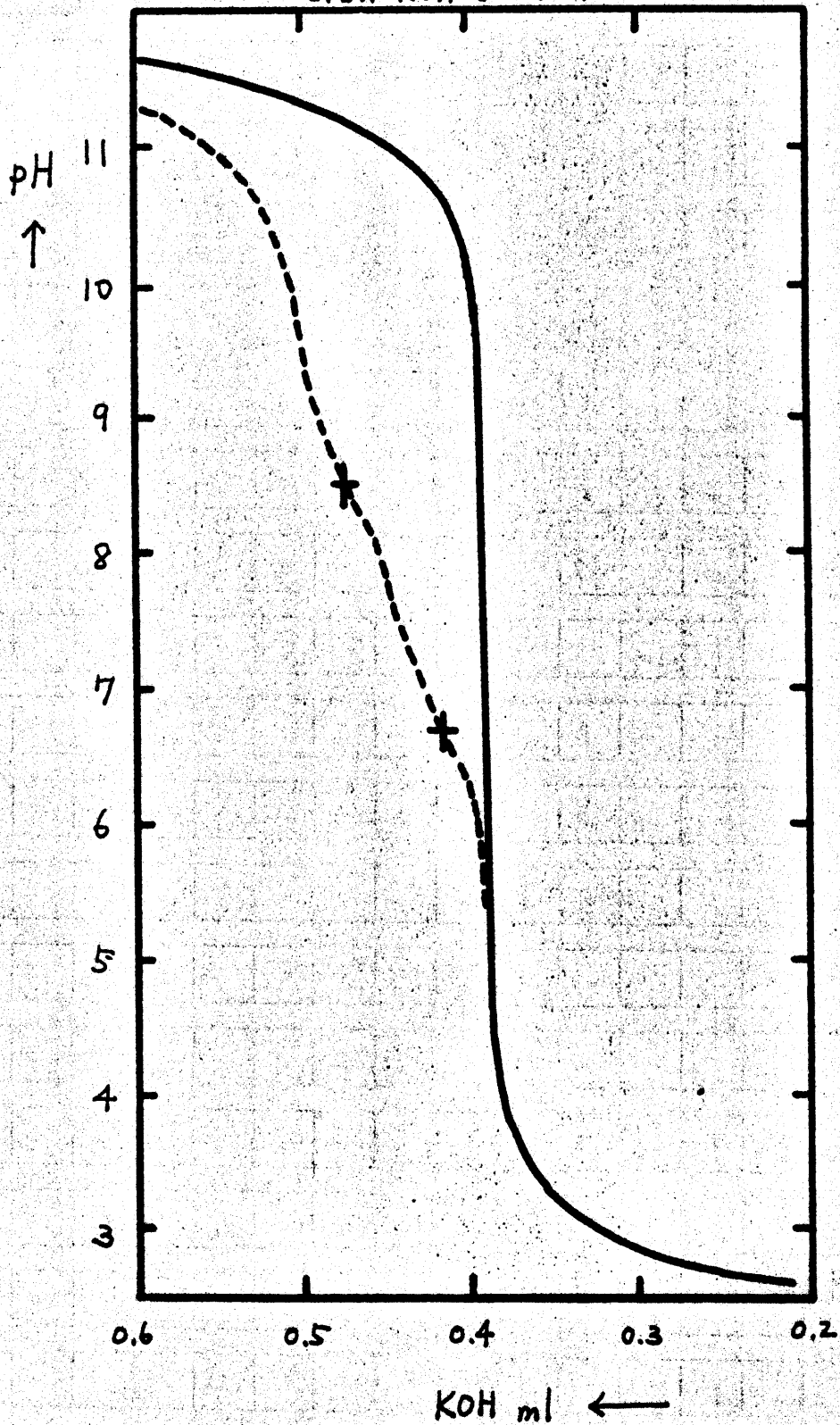
Bromoanhydrotetrodic lactone-HBr の
 NMR スペクトル (60Mc, 重水中, 外部 C₆H₆ 標準)

[第 8 図]

Bromo anhydro tetrodic lactone · HBr (IIIa) の
 滴定曲線.

—— フランク曲線

----- 試料 1.240 mg を 2 ml. の $\frac{1}{100}$ N HCl にとし
 0.2 N KOH で滴定.



得られる = の pK_a 6.7 と 8.5 のうち、前者は
 γ-ラク톤の開環に對して (この pH で開環
 が全く可逆的に起る)、後者は既に分解が始
 まりそれに消費されたアルカリであらうと思わ
 れる。

(IIIb) は過ヨウ素酸を消費しない。

3.3. (II) および (III) の分子式

Anhydrotetrodoic acid (II) は X-線解析がなされた Bromo-
 anhydrotetrodoic lactone · HBr 塩 (IIIa) と Tetrodotoxin を結
 びつける重要な物質であるからその分子式の決
 定は大変重大な意味をもつてゐる。しかし乍
 ら元素分析値は (II) が結晶水をもつた乾燥
 状態の違ひによつて伸々値が一定せず、また
 乾燥温度を高くするなどの強い条件下では分
 解が始まつてくるので、元素分析値から分子
 式の判断をするのは大変困難であつた。従つ
 て組成が決定された Tetrodotoxin の分子式 $C_{11}H_{17}O_8N_3$
 と、(最終的には X-線による結晶解析から確

認められた) Bromoanhydrotetraoic lactone · HBr (IIIa) の分子式との比較を行って (II) の分子式を決定しなければならなかった。この目的のために、(I), (II), (III) の酸化状態の比較を次のように行って、(I) → (II) → (III) 各段階に於て酸化も還元も起っていないことを明らかにした。

(I) → (II). アルカリ性での反応なので空気が酸化が割合に起り易いと考えられるから、実験の部に示したように全反応を酸素を完全に遮断した条件下で行い、95%以上の収量で (II) を得ることができたので、この段階で酸化が起っていないことは確かである。事実、この水酸化バリウムによる反応の際、酸素が存在するとキノン様物質の副生を併い、収率はかえって減少する。

(II) → (III). 臭素による反応なので、臭素で (II) が酸化されている可能性は充分存在する。(IIIa), (IIIb) の分析値の比較からも明らかである。

に、(Ⅲ) は共有結合した臭素一原子を含んでおり、(Ⅱ) に存在した不飽和系が(Ⅲ) で消失していきることから、この一原子の臭素は付加したものである。従ってもしこの段階で臭素による酸化が起っていないとすれば、臭素消費量はこの付加に要する一モル分だけの筈であり、酸化が起る場合には一モルのアノヒト酸(Ⅱ) は二モル以上の臭素を消費する筈である。ところでこの(Ⅱ) → (Ⅲ) の反応は非常に速いことが確かめられたので通常の滴定操作中に充分完結すると考えられるから、(Ⅱ) を臭素で滴定して(Ⅱ) の臭素消費量を求めたことができた。実験の結果は表 1 に示すように臭素消費量は一モルであるから酸化は起っていないと結論される。^{*4)}

*4) 滴定は(Ⅱ)の一定量に過剰の臭素水溶液を加えて反応を行い、ヨウ化カリウムを加えて未反応の臭素をヨウ素にかえ、これを4-チロ硫酸ナトリウムで滴定する方法によった。

表 1. Anhydrotetrodoic acid (II) の臭素消費量

(II) ミリモル数 ^{*a)} : A	臭素消費ミリモル数 : B	B/A
0.00541	0.00573	1.07
0.0113	0.0103	0.93
0.0133	0.0123	0.94

*a) (II) の分子量は $C_{11}H_{17}O_8N_3 \cdot \frac{5}{2}H_2O$ とした値 364 を用いた。

このように Tetrodotoxin から (II) を経て (III) に至る過程では酸化も還元も起っていないから、(III) の分子式は (I) の分子式から単なる脱水乃至は水和、及び臭素による置換だけによつて導かれるものでなくてはならない。(IIIa) の元素分析値に対し一番よくあてはまる分子式は表 2 に示したように $C_{11}H_{14}O_7N_3Br \cdot HBr$ であるが、この式は Tetrodotoxin (I) の分子式 $C_{11}H_{17}O_8N_3$ から一分子の脱水と臭素一個による置換によつ

表 2.

(IIIa) 分析値.

	C	H	N	O	Br
	28.69	3.17	8.93	25.35	33.62
	28.74	3.33	8.85	25.05	33.66

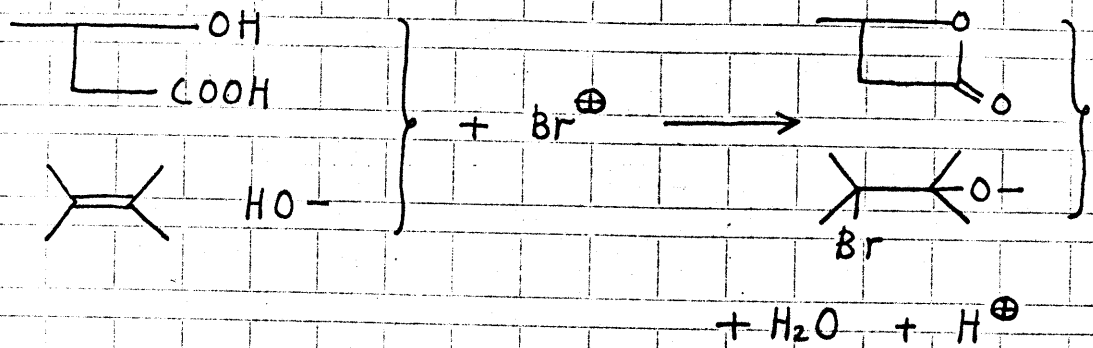
分子式計算値

$C_{11}H_{14}O_8N_3Br \cdot HBr$	27.69	3.17	8.83	27.69	33.49
<u>$C_{11}H_{14}O_7N_3Br \cdot HBr$</u>	28.65	3.28	9.11	24.29	34.66
$C_{11}H_{12}O_7N_3Br \cdot HBr$	28.78	2.85	9.15	24.40	34.81

てみろひかれる式であるから、前記酸化状態の比較をも満足していろ。

(IIIa) は γ -ラクトンをもつていろか、アムヒド酸 (II) には γ -ラクトンは存在せすカルホキシルートが存在し不能和素が (IV) の消失すつ

かゝ (II) \rightarrow (III) の変化は :



のよ う に 理 解 さ れ る 。 (IIIa) を 接 触 還 え す る と (II) に か え る こ と か ら , 他 の 変 化 は 起 っ て い な い と 考 え ら れ , 従 っ て (II) \rightarrow (III) の 変 化 は 一 分 子 の 脱 水 と 臭 素 に よ る 置 換 で あ っ て , (II) の 分 子 式 は $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}_3$ で な く て は な ら ない 。 こ の 式 を 採 用 す る と 表 3 に 示 す よ う に 各 種 乾 燥 条 件 の 変 動 に 対 す る 分 析 値 の 変 化 を 良 く 説 明 で き る 。

表 3. Anhydrotetrodoic acid 分析値

乾燥温度 *a)	C	H	N
50 ~ 70°C	36.63	6.39g	11.24 *b)
	36.48	6.23g	11.31 *b)
	36.02	6.12	11.65 *c)
			11.59 *c)
C ₁₁ H ₁₇ O ₈ N ₃ · 5/2 H ₂ O と 12 の計算値			
	36.26	6.08g	11.54
80 ~ 90°C	39.29	6.13	13.04 *d)
	39.17	6.09	13.22 *d)
C ₁₁ H ₁₇ O ₈ N ₃ · H ₂ O と 12 の計算値			
	39.17	5.68	12.46
100°C	40.16	6.02	13.32 *d)
	39.94	5.96	13.26 *d)
C ₁₁ H ₁₇ O ₈ N ₃ · 1/2 H ₂ O と 12 の計算値			
	40.24	5.53	12.80

*a) 15 mm/Hg, 24 時間乾燥.

*b) 京都大学薬学部分析セ-ク-

*c) Scandinavian Microanalytical

Laboratory

*d) 藤沢薬工大阪研究所有機微量分析室.

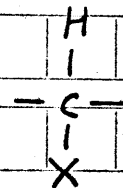
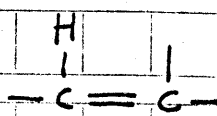
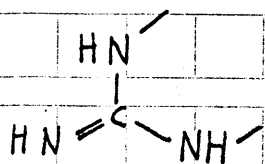
3.4. (II), (III) の構造

アンヒトロ酸 (II) は、キナゾリン誘導体 (IV) (V) の生成、 pK_a の一つが 10.9 にあること、IR スペクトルから、ゲアニル基が存在しており、(II), (III) の相互転換から (III) にも同様に存在している。また他に (II) はカルボキシル基を、(III) ではラクトンを含む。(II) の 17 個の水素のうち重水素中の NMR スペクトルの測定から明らかになるように重水素交換をうける水素原子は 10 個あり、これは NH あるいは OH の水素と考えられるから、 O_8N_3 から $COOH$ による部分を差し引いた O_6N_3 に 9 個の水素を配合すると、酸素官能基は凡そ OH の形で、ゲアニン部分は N_3H_3 、即ち = 置換ゲアニンでなくてはならない。同様に推論すれば、(III) では酸素官能基のうち 2 個はラクトン、4 個は OH、1 個はエーテル酸素である。不飽和数を考えると、(II) では (不飽和系が一個存在するとすれば) 環 2 個が存在すること、(III) ではラクトンを含めて環 4 個が存在するであろう。

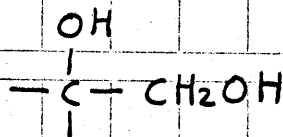
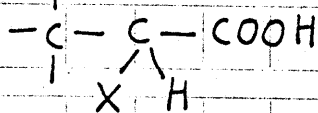
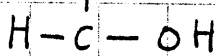
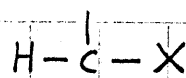
(II) が過ヨウ素酸を消費してホルムアルデヒドも与えることから $\text{>C(OH)-CH}_2\text{OH}$ が存在し、NMR スペクトル (才4回) に於て CH_2OH は singlet であるから隣接炭素に水素原子は存在しない。次に NMR スペクトルに表わゆる水素のシグナルは (II), (III) で夫々一対一に對之してあり (II) で singlet の水素は (III) でも singlet になつてゐる。(II) に於て 2.33 ppm の H と 2.52 ppm の H との coupling は long range coupling と考えられる。このことは立体化学と関連して後述する) 二の事實は、化学変化から予想されるように、(II), (III) 間に大きな骨格変化がないことを推定させると同時に、γ-ラクトンの生成のような全体のかなりの立体構造の変化を併うような場合を問題にしてゐることを考えると、(II) (III) の singlet signal は全く非隣接の H に起因するものであつて、たまたま隣接した 2 H が立体条件が満たされた為に coupling const. が 0 になつたような場合を想像する必要のないことを示す。

NMR スペクトルで化学シフトの値を考慮すると、(II) の 0.00 ppm の 1H は二重結合炭素に置換した H と考えられ、これは炭素系が存在することから考えざるを得ない。炭素系が消滅した (III) では予想の如くこの付随場 H は存在しない。残りの H は OH 及び α -プロテインのつづきの H に帰属される。また (II) に存在する doublet の 1H (2.14 ppm) が、 γ -プロトンとして作られた (III) で 1.17 ppm と付随場側にシフトしたことはこの水素が (III) のプロトンを作る OH の根元にあることを示す。(II) のカルボキシル基は pK_a の値が低く (2.5)、 α -位に求電子置換基の存在を示す²⁸⁾ が、C-H の個数を考えるとこの α -炭素には H がなければならぬ。また一オパールカリ処理或いは加熱によって $\alpha\beta$ -不飽和酸が得られない (IR, UV) からこの α -炭素の求電子置換基が OH であるから β -炭素は OH も H ももっていない。

以上のことから (II) の官能基および部分構造は次のように纏められる。



(或いは N,N'-2 置換)



X: 酸基または窒素

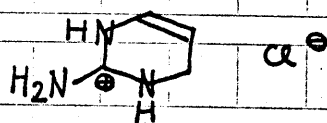
(X)

*28) H.C. Brown, D.H. McDaniel and O. Häfliger, "Dissociation Constants" in "Determination of Organic Structures by Physical Methods" Vol. I, ed. by E.A. Braude and F.C. Nachod, Academic Press Inc., N.Y. (1955), p. 567.

アソトリロ酸 (II) に特徴的なことは紫外吸収があること、この発色系は単独の二重結合とは考えられないが、一つの可能性として二重結合に γ -ピル基が共役したタイプのもの

を考へることか出来る。しかしまだこのよう
な系は文献上にみあたらない。

一般にエナミンは $220 \sim 240 \text{ m}\mu$ に $\log \epsilon = 3$ 程
度の吸収をもつてい^{29~31)}から、 $\text{C}=\text{C}$ と共軛した二重結合が $\text{C}=\text{C}$ 5 個に示したまうな
吸収をもつてい³²⁾ると考へることはおかしくない。
事実、(XI) のような化合物が新しく合成
された³²⁾がその紫外スペクトルを測定したと
ころ全く同様な波長変化を示し、吸収極大の
位置、吸収度とも (II) に良く一致し、この推
論の正しいことを裏つけた。(XI) の UV スペ
クトルを $\text{C}=\text{C}$ 10 個に示す。



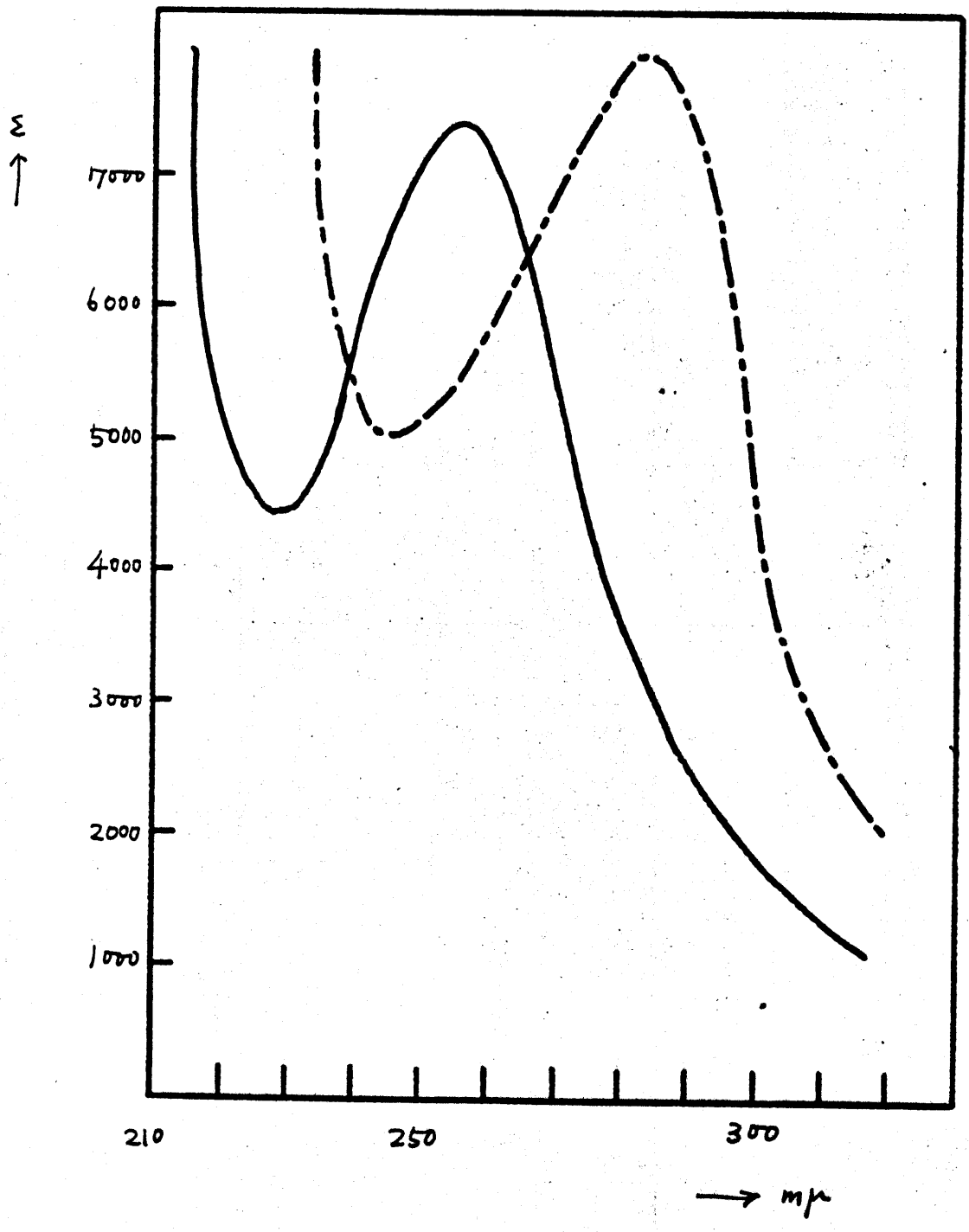
(XI)

- 29) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkojicz and R. Terrell,
J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963)
- 30) J. Szmuszkojicz, in "Advances in Organic Chemistry, Methods and
Results" Vol. II. Interscience Publishers, N.Y. (1963), p. 1.
- 31) 野村, 有機合成化学協会誌 19, 801 (1961)

[第10圖]

化合物 [XI] の UV スペクトル

—— 中性
----- アルカリ性

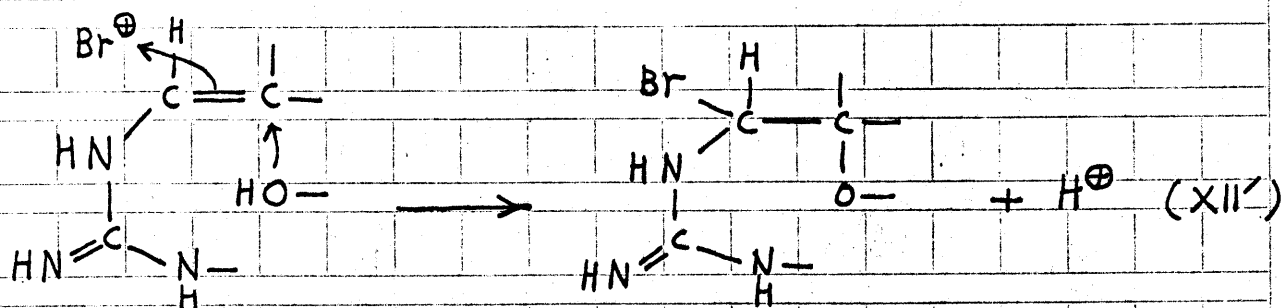
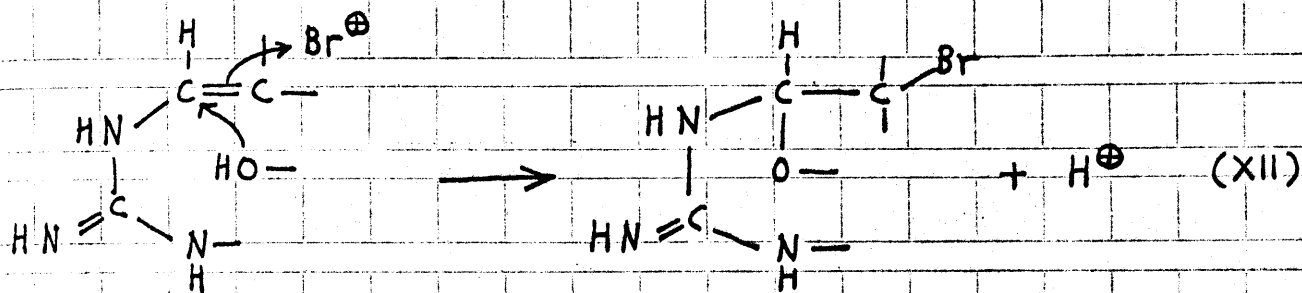


即ちこれ等の吸収は $\text{G}^{\text{A}} = \text{H}^{\text{N}}$ の窒素原子の
 非共有電子対と二重結合との相互作用によ
 $\text{r} \rightarrow \pi^*$ 遷移によるものであり、従って酸性で
 $\text{G}^{\text{A}} = \text{H}^{\text{N}}$ 基の非共有電子対がプロトン化に
 よって抑えられ、この時よりも $\text{G}^{\text{A}} = \text{H}^{\text{N}}$ 部
 分が中性になつた状態の方がこの遷移に要す
 るエネルギーが低い筈である(波長でいへば吸収
 極大が長波長側に移動する) 第5図及び第10
 図の実験事実をよく説明できる。またアルカ
 リ性の程度が弱いときは第5図に示した 290
 $\text{m}\mu$ の値より短波長で充分アルカリ性にしてい
 と 290 $\text{m}\mu$ 迄伸びないが、これは(II)の $\text{G}^{\text{A}} =$
 H^{N} 基の pK'_{a} が 10.9 で塩基性が強いので G^{A}
 $= \text{H}^{\text{N}}$ 部分を完全に遊離の形にするには、 $\text{pH} 13$
 以上の強アルカリ性にしなければならぬこ
 とを考へれば、上記推論が正しいことの一つ
 の証拠になつてゐる。また酸性での吸収が中
 性溶液中と殆ど同一であることもこれと同じ

* 32) 井上・鈴木・後藤, 未発表

理由によつていふ。

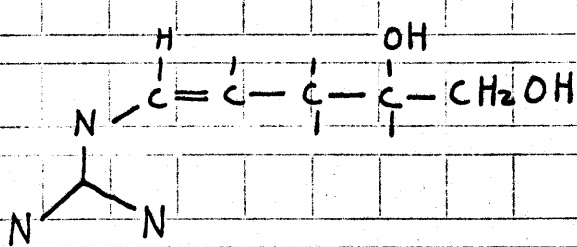
アニヒド酸 (II) から γ-ラク톤 (III) への変化は, (II) の 0.00 ppm の H が 0.85 ppm と高磁場側へシフトし, 新しいアルキル基を表われないこと, -C-Br が新生することから次の (XII) あるいは (XII') のように説明される。



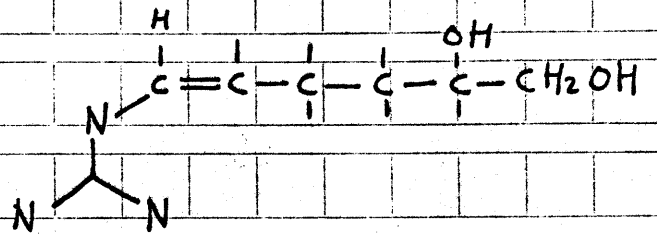
こゝで生成した H^{\oplus} の為に γ-ラク톤の閉環が進行する。C-Br が硝酸銀と煮沸しても全く変化がないことから (XII') の可能性は否定され³³⁾, 更に (III) が酸に溶して極めて安定であることから, 生ずるエーテル環は4員環以下ではあ

*33) E.S. Gould, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry", Henry Holt & Co., Inc. (1959), p. 280.

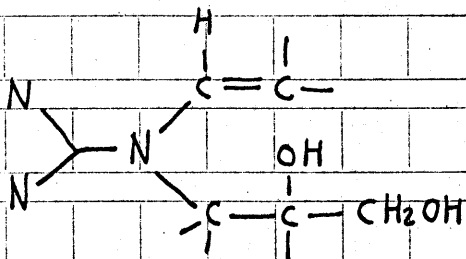
り得ず、5乃至6員環と考へらるゝか、(Ⅲ)
 かもはや過ヨウ素酸を消費しなれりこと、その
 場合も $-\text{CH}_2\text{OH}$ のシグナルが singlet として表わ
 れること、 $\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ の3級のOHがこのエ
 テル環生成に関与することから要求され、従
 つて次の (XII a~e) が可能である。



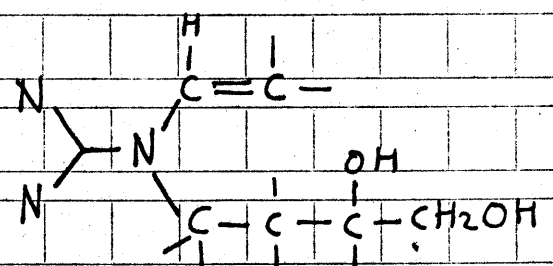
(XII a)



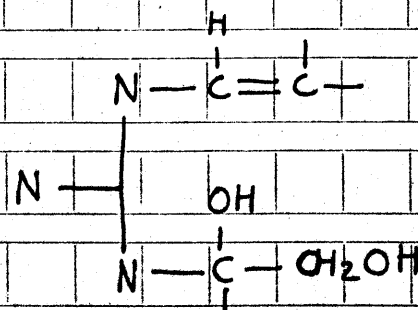
(XII b)



(XII c)

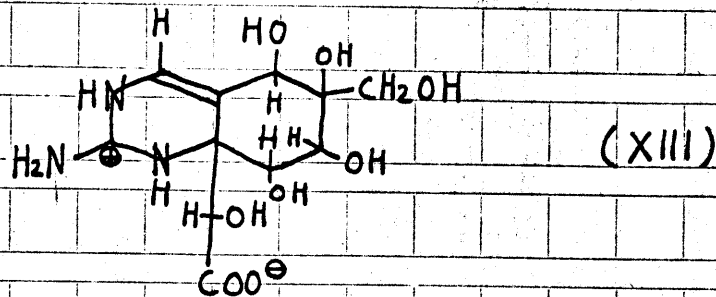


(XII d)

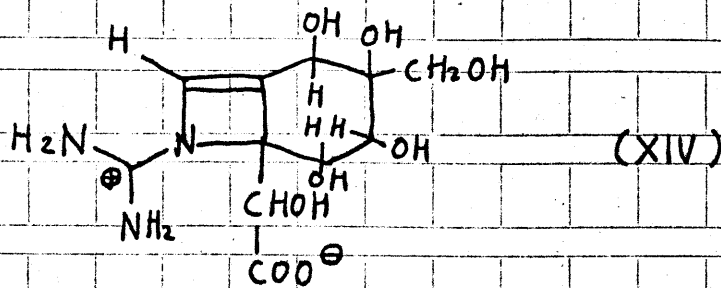


(XII e)

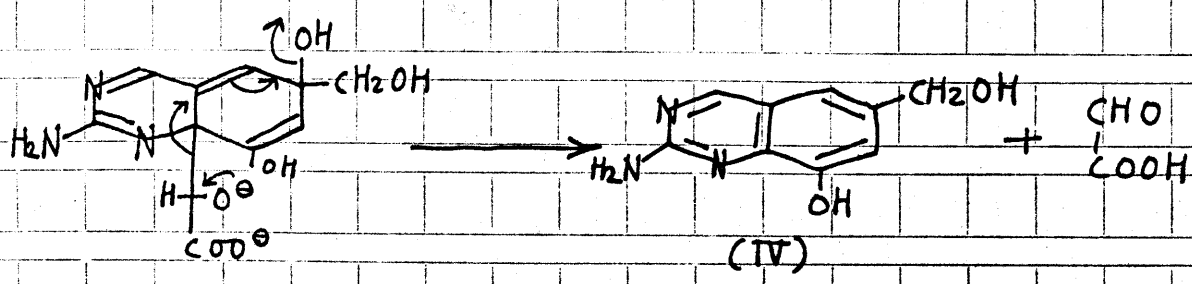
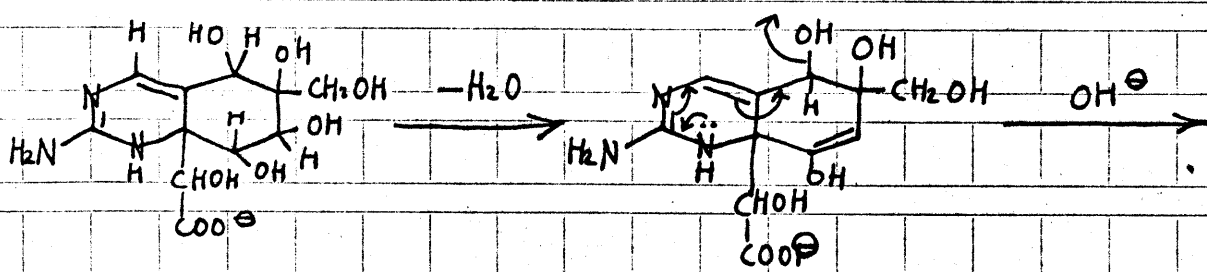
このうち (XIIc) はアルカリにまつてアミン基の OH が脱離してアルデヒドを与えたと考えられるから除外される。また (II) から (IV) (VI) が生成することから CH_2OH とアミン基の相互関係が推定され、これは (XIIa) で満足される。(IV) の収量が非常に高いこと——UV の吸光度の測定から計算すると味々定量的に近い——から (II) \rightarrow (IV) の過程で複雑な転位、骨格の組み換えは起っていないと考えられる) 2 の (XIIa) 式を部分構造式 (X) と組み合わせると (II) にはする可能性は (XIII) だけである。



また (XIII) 以外に (XIV) のような式も可能ではあるが、斯様な 1-azetine は極めて不安定であること、確実な観測物質もないので³⁴⁾ 否定される。

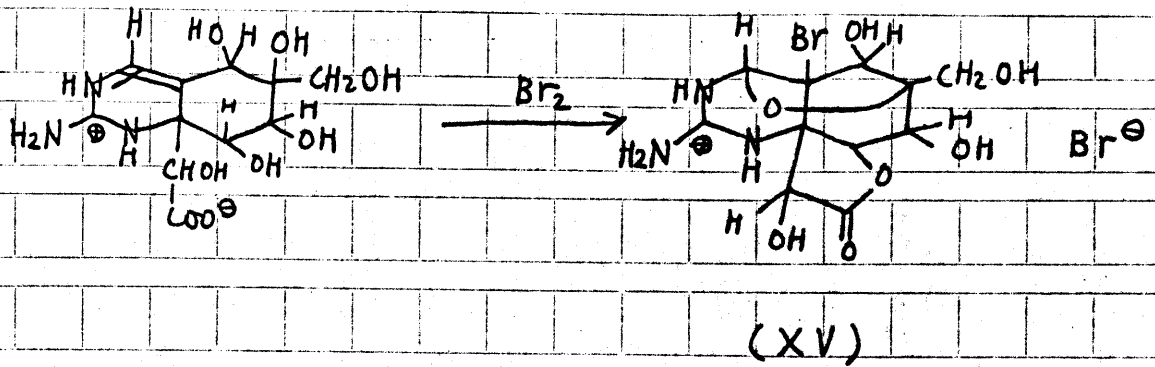


Tetrodotoxin のアルカリ分解に際してシユウ酸が得られており、これは (II) の場合にも得られるものと思われ、これは (XIII) 式の C2 の側鎖の存在から説明できる。アンヒドロ酸 (II) のアルカリ分解は (XIII) 式を用いて次のように現解される。^{*5)} 副生したアリオキゲル酸は酸化されてシユウ酸になる。



*5) 脱離する基は後に不可立体構造から明らかになるように axial 置換基である。

また (II) → (III) の変化は (XII) に示した通りであらうから (III) はほゞ (XV) で表わされる。



3.5. 立体化学

Bromoanhydrotetrodic lactone (III) に対する (XV) の式に於て、化学的事実をもとに以下の立体化学的諸実が結論される。

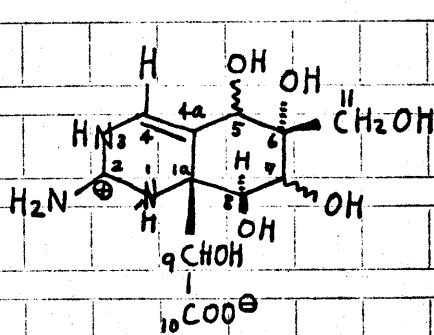
(1). -CHOH-COOH と γ -ラクトンとを構成する水酸基とはシス位に存くは存らぬ。

(2). 臭素とエーテル環酸素とは (附加はトランスで起ると考へるゝのが妥當であるから) トランス位にある。

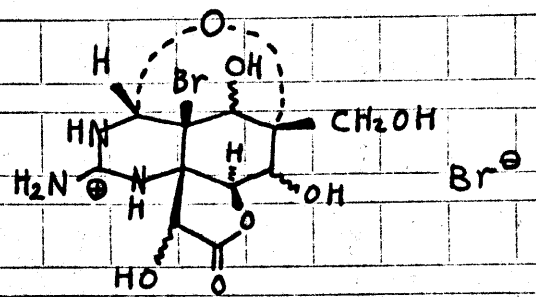
(3). ビシクロ [2.1.3] の系に於て C², C⁷ を 6員環で結ぶことは endo-endo の結合の場合にのみ可能であるから、 γ -ラクトンとエーテル

環とほうんすの関係になくしてはならない。

これらの ~~構造~~ 推論から (XIII) 及び (XV) 式は (XVI), (XVII) のように表わされる (便宜的に, $-CH(OH)COOH$ を β 配置とした)。



(XVI)



(XVII)

次に C^5 , C^7 の配置に関して明確ではないけれども (II), (III) の NMR スペクトルから、何れの水酸基も β 配置であろうことは次のように推測される。即ち第4図からも明らかたように、アンヒトロ酸 (II) のスペクトルに於て C^5-H , C^7-H に相当するプロトンのシグナルは 1 cps ほどの coupling を示しており、これは long range coupling によるものと考えられる。Long

range coupling の起る条件は現在までのとこそ必ずしも明確化されていなか、今迄に得られた資料から判断すると、シクロヘキサン環の 1,3-diequatorial C-H 結合の場合に long range coupling が起る可能性がある^{35~37)}。この場合、C⁸-H と C⁷-H は互い反位と存するか、その時両結合間の角度は (XVI) で 60°, (XVII) で 0~20° と存り、糖或いはサイクリトール類で知られている多数の例^{38~40)}、または Karplus の式^{41,42)} をあてはめ

*35) F. A. L. Anet, *Canad. J. Chem.*, 39, 789 (1961).

36) K. B. Wiberg, B. R. Lowry and B. J. Nist, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1594 (1962).

37) J. Meinwald and Y. C. Meinwald, *ibid.*, 85, 2514 (1963).

これらの例はいずれもヒシロ [2.2.1] 系であり、 $J_{2-exo \sim 6-exo} \approx 1$, $J_{2-exo \sim 7-anti} \approx 1$ cps 程度の値が報告されている。これは水素原子の位置関係はシクロヘキサン環の 1,3-diequatorial C-H 結合に相当する。

38) J. A. Pople, W. G. Schneider and H. J. Bernstein, "High-resolution Nuclear Magnetic Resonance" McGraw-Hill Book Co., Inc., N.Y. (1959) p. 193, 397.

を考之ると, coupling const. の値 (Ⅱに於いては 3 cps, Ⅲに於いては 6 cps. 才 4 回, 才 8 回) を良く説明出来た。もし C^8-H , C^7-H がトランスであれば coupling const. の値の大きさは (Ⅱ), (Ⅲ) の実測値とは逆転するのである。

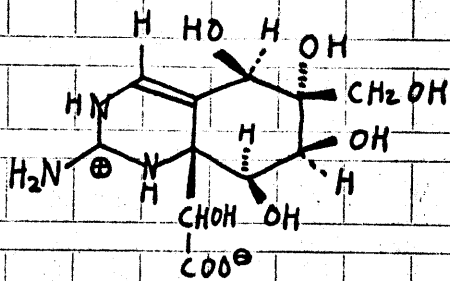
これら関係を総合すれば, Anhydrotetrodoic acid (Ⅱ) には (XVIII), Bromoanhydrotetrodoic lactone (Ⅲ) の塩には (XIX) 式が考え与えられる。 C^9 の配置に因しては何等の情報も得られなかつたが, たか, (Ⅲ) HBr 塩の構造解析 (X-線による) から最終的に決定された。この X-線解析で得られた最終的な (Ⅲ) の構造を (XX) に示す^{25,43)}。猶, 絶対構造も (XX) で表わされたことが判る⁴³⁾。

39) L.M. Jackman, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry" Pergamon Press, London (1959), p. 84 以降。

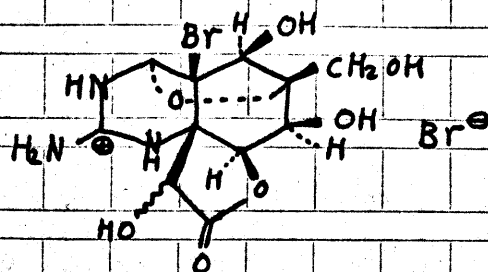
40) H. Conroy, in "Advances in Organic Chemistry, Methods and Results" vol. II, Interscience Publishers, N.Y., (1960), p. 308.

41) M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 11 (1959).

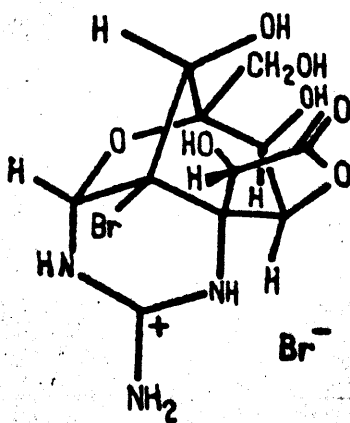
42) 藤原・中川 清水, "高分解能核磁気共鳴, 化学への応用" 丸善, 東京 (1962), 才 4 章。



(XVIII)



(XIX)



(XX)

43) 仁田. IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products
(1964, April, 京都) 講演.

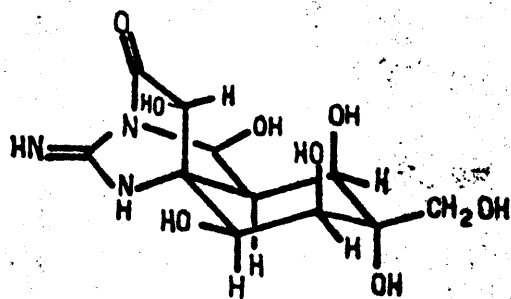
4. Tetrodotoxin の構造^{1, 2, 14)}

4.1. 構造の可能性^{1, 2, 44)}

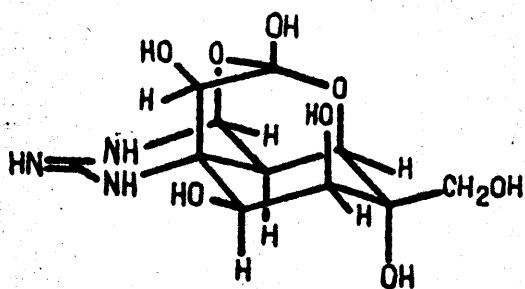
Bromoanhydrotetrodoic lactone (III), Anhydrotetrodoic acid (II) の構造が確定したので, Tetrodotoxin (I) の構造を推定することが出来る。猶, これは (I) の別の誘導体 Tetrodoic acid の系列からも同様に推論された。⁴⁴⁾

Tetrodotoxin (I) は pK_a が 8.7 であること, 酸素または窒素で置換されているアルキル水素の NMR シグナルが 4.07 ppm ($J=10$ cps) に doublet として表われること, 紫外部に吸収極大をもたないことから, 構造の可能性として次の (Ia, b, c, d) の 4 つの式が考えられるが, (I) には 1800 ~ 1700 cm^{-1} に吸収がないことから (Ib) は除くことができ, また (Id) では前記 NMR シグナルの $J=10$ cps が説明出来ない³⁸⁻⁴²⁾ のでこれも除き得る。従って Tetrodotoxin は (Ia) または (Ic) で表わさる。

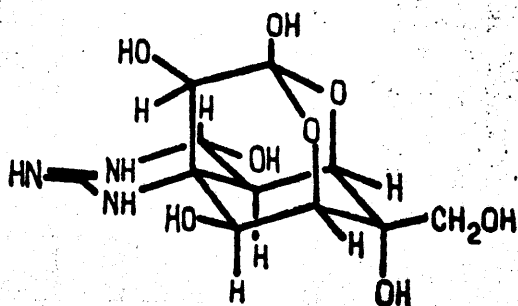
44) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi and Y. Hirata, Tetrahedron Letters, 2105 (1963).



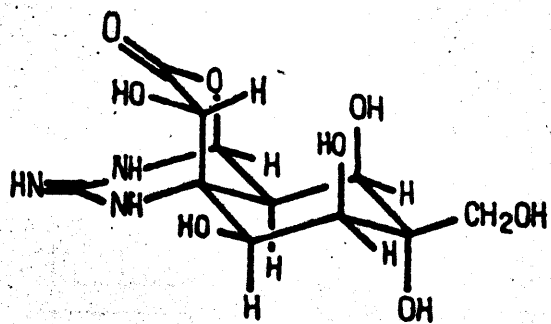
(Ia)



(Ib)

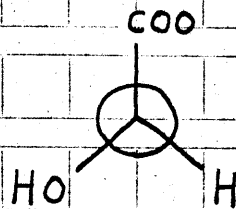


(Ic)

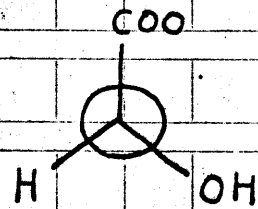


(Id)

この際一つ問題に存するのは C⁹位の立体配置のことである。プロモラクトン(III)の X-線解析から決定された C⁹位の立体配置は次式の(α)で表わされ、これが Tetrodotoxin から途中反転せずにそのまま(III)迄導かれたものである。Tetrodotoxin 自身の C⁹もこの(α)配置をとっている筈である。



(α)

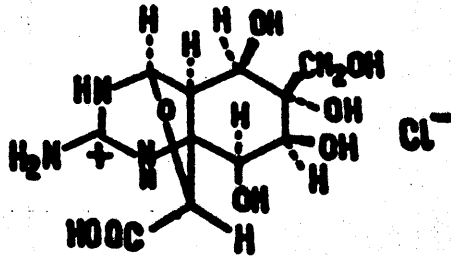


(β)

ところが津田^{45, 46)}は Tetrodotoxin を水と加熱して得た "Tetrodonsäure" のヨウ化水素酸塩の X-線による構造解析を行って(XXI)の構造を与えたが、この結果では C⁹位は(OHがエーテル環を結んでいゝか) (β)型の配置をとっており、

45) K. Tsuda, C. Tamura, R. Tachikawa, K. Sakai, O. Amakasu, M. Kawamura and S. Ikuma, Chem. pharm. Bull. (Japan) 11, 147. (1963).

46) 津田, 第19回日本薬学会大会講演(1964, Apr. 東京). 同講演集 p. 20x20.



(XXI)

彼等が提出した Tetrodotoxin の構造式はいずれも C⁹位がこの (β) 型に在り、これにて、著者の式 (Ia~d) が (α) 型であるのと違つてゐる。即ち二つの相反する立体配置が C⁹で見られることは、Tetrodotoxin が Anhydro acid (II) に在る過程か、或いは (XXI) に在る過程か何れかで C⁹位の反転が起つてゐることに在る。この何れの経路で反転を起してゐるかを決定する為には、重水中で (I) の二つの反応を行かせ、生成物を NMR で調べたところ、重水中で得られた (II) のプロトンは才4個と全く同一であるか、Tetrodonsäure の方は最低磁場の 1H (0.95 ppm) が消失すること加明に在る。た¹⁴⁾

従、 γ -Tetrodotoxin \rightarrow Tetrodonsäure の反応過程ではエ) - ル型の中同族を通るものと思われ、 α 位の反転が生起する。この結果、Tetrodotoxinの立体構造は(α)式をもつ(Ia, Ic)の方が正しい。

4.2. (Ic)式の決定

Tetrodotoxinは pK_a' 8.76を示すが、アルカリ性でTetrodotoxinがとけないのでpH 7.5以上では沈澱が析出し始め、それ以上の滴定が出来ない。

この8.76という値がもし γ -アミール基に由来するものとする、一般に γ -アミール類の pK_a' は10以上である⁴⁷⁾から、求電子置換基が存在して塩基性を弱めていると考えなくてはならない。この可能性を考えると(Ia)式が得られる。またもし8.76の値を示す解離基を酸性基によるものと考え、 γ -アミール基の pK_a' は前

47) T.V. Parke and W.W. Davis, Anal. Chem., 26, 642 (1954)

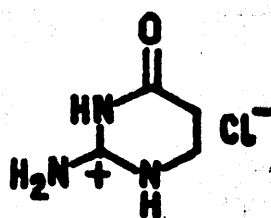
述の 実験操作 上 測定 出来 なかった もの と 考 え
れ は (Ic) 式 が 可能 と 存 在。 即 ち (Ic) 式 は オル
ト 酸 の ヘ ミ エ ス テ ル で あ り、 $C^{10}-OH$ は、 水
電 子 置 換 基 で あ る 酸 素 2 個 が 置 換 し て い る 為
に、 酸 性 を 示 す こ と は 充 分 考 え ら れ る こ と で
あ る。

こ れ が 二 つ の 可 能 性 (Ia), (I^c) を 区 別 可 能 為
に 次 の よ う な 実 験 が 行 わ れ た¹⁴⁾ が、 何 れ の 結
果 も (Ic) を 支 持 す る こ と が 明 示 可 能 に な っ た。

(1). ア ル コ ー ル - 水 の 混 合 溶 媒 の 系 で 滴 定
を 行 う と し、 滴 定 に よ っ て 得 ら れ る pK_a' の 値
は、 酸 性 基 で あ れ ば 水 中 で の 値 よ り 増 加 し、
塩 基 性 基 の 場 合 減 少 す る こ と が 一 般 則 と し て
知 ら れ て い る。^{28,47)} Tetrodotoxin の pK_a' は 水 中 で は 8.76
で あ る が、 50% ア ル コ ー ル 中 で は 9.42、 従 っ
て 酸 性 基 に よ る も の で あ る こ と (よ り 正 確 に
云 之 は 解 離 に よ っ て 荷 電 イ オ ン の 数 に 変 化 が
起 る よ う な 基) を 支 持 す る。

(2). Tetrodotoxin 自 体 は 赤 外 領 域 $1800 \sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ に 吸
収 を も た 存 在。 (Ia) 式 の 如 く ア ミ ノ の カ ル ボ

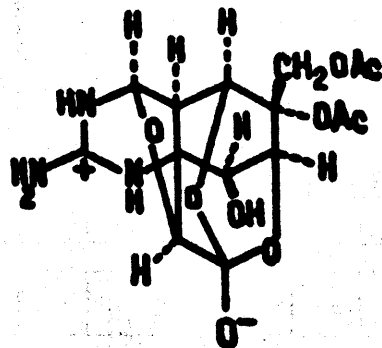
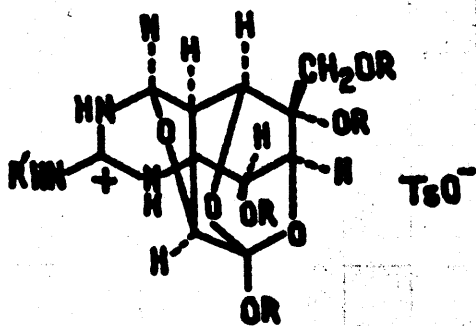
ニル基が存在する場合、その吸収は $1500 \sim 1600 \text{ cm}^{-1}$ の $\nu_{\text{C=O}}$ = ニル基の吸収に重なるといふと考へることも出来るが、 $\nu_{\text{C=O}}$ = ニル基の陽電荷の爲に C=O の吸収極大の位置は高波数側にずれる筈で、 1700 cm^{-1} 以上に吸収が表われともよい。事實、化合物 (XXII) では 1732 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収が表われるが、Tetrodotoxin 臭化水素酸塩³⁾ では強い吸収はこの領域に無く、(Ia) 式の可能性を否定する。



(XXII)

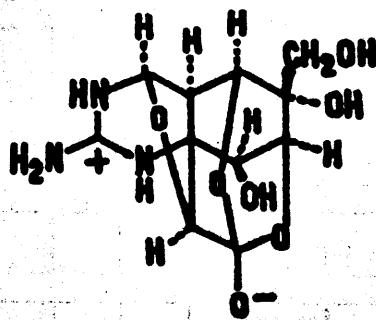
(3). Tetrodotoxin のアセチル化に於て、ピリン
 ン—無水酢酸で行うと非結晶性のホリアセチ
 ン—トが得られ、これをアセチル—アセチル—水で部分加
 水分解すると Diacetyl anhydroepi tetrodotoxin (XXV)
 が得られる。これはまた Tetrodotoxin を β -トルエン

ニスルホン酸—無水酢酸でアセチル化して得
 られる Tetraacetylanhydroepitetrodotoxin (XXIII), 更にこ
 れをヒドリビ—無水酢酸でアセチル化して得
 られる Pentaacetylanhydroepitetrodotoxin (XXIV) の夫々
 からアセチル基を加水による部分加水分解で得
 ることが出来る。この Diacetate (XXV) を加水分
 解すると Anhydroepitetrodotoxin (XXVI) を与えるが、
 これは該化合物の構造は (Ic) 式を基にした次
 の式で最も良く説明される。



(XXIII) R=Ac R'=H

(XXIV) R=R'=Ac



(XXV)

(XXVI)

そこで Anhydroepitetrodotoxin が (XXVI) の構造をもちたう、C¹⁰ の水酸基は Tetrodotoxin 同様酸性を示す筈であつて、 $\text{C}=\text{N}$ 基と合はせて 2 つの pK_a 値を示す筈であつた。実験の結果、7.95 と 11.5 の 2 つの値が得られたことは (Ic) 式を支持する決定的な根拠となつた。

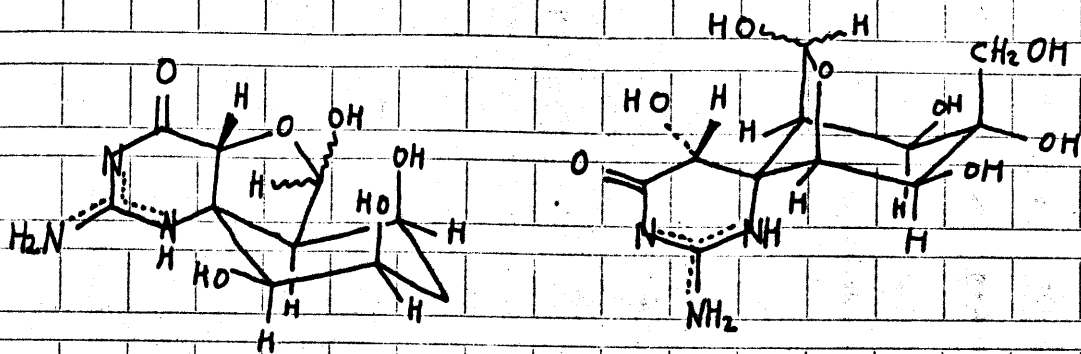
Woodward⁴⁸⁾ Mosher^{16, 49)} の両方とも全く吾々と同一の結論に達した。しかし乍ら津田は初め次の 3 つの式を提出^{*6) 45)} し、後にこれをあらためて^{50) 46)} (Ic) の dimeric form を提出した。その根拠は、(XXIII), (XXIV) を濃アミン水で加水分解して得られる Aminodesoxytetrodotoxin (XXVII) の分析値がアミノ窒素と共有する形の二量体と一致するとし、(XXVII) と Tetrodotoxin の X-線粉末

48) R. B. Woodward, IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products. (1964, April, 京都) 講演

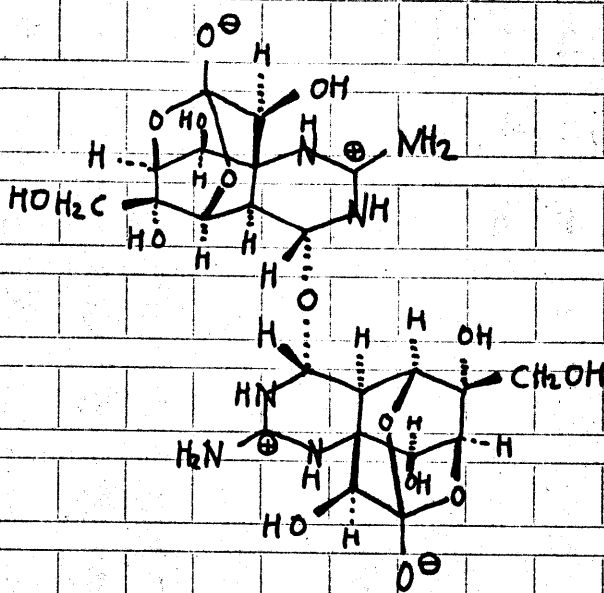
49) H. S. Mosher et al., Science, 1100 (1964).

50) 津田, IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products (1964, April, 京都) 講演.

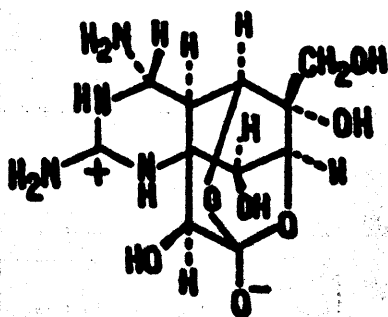
*6) これは吾々の (Ia) 式と同じ。



津田の Tetrodotoxin 式 (文献 45)



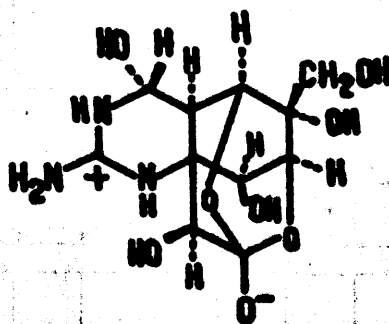
津田の Dimer 式 (文献 50)



(XXVII)

末回折写真 (テハイシ = - ラ - 写真) が極めて良く似ていることから, Tetrodotoxin もやはり二量体であるというのであるが, 吾々が得た結果では⁽⁴⁾ Aminodesoxytetrodotoxin は単量体の分析値に一致し, (XXVII) の構造があるはずだと考えている。二量体かは吾々は滴定実験からこれを否定することができた。即ちピコウラ一法によって精製した Tetrodotoxin を用いて滴定を行うと, 滴定値は一酸塩基または一塩基酸の場合に予想される理論曲線に殆ど完全に一致する。理論的に二塩基酸または二酸塩基であるときには pK_a' は少なくとも 0.6 異なる筈で, 滴定の理論曲線は相当地異なる。

上述した如く Tetrodotoxin は (Ic) 式で表すのが最も妥当である。



(Ic)

5. Tetrodotoxin 誘導体に於ける $\nu = \nu$ の基の赤外線吸収スペクトル⁵¹⁾

Tetrodotoxin 誘導体の構造研究の過程で $\nu = \nu$ の基の赤外線吸収に關して少し興味ある2, 3の事實が得られたのでそれについて簡単に小けておきたい。

$\nu = \nu$ 類の吸収帯については、ごく簡単な誘導体を除けば多少の資料が報告されていようであるが、一般的に $1690 \sim 1655$ ⁵²⁾ cm^{-1} 或いは $1720 \sim 1590$ ⁵³⁾ cm^{-1} に吸収帯をもつことが認められており^{*7)}、一は $\text{C}=\text{N}$ の伸縮振動または NH_2 のはさみ変角振動の混合に帰属がなされてい⁵⁴⁾る。

51) 高橋・後藤・平田、日化印刷中。

52) P.L. Pickard and G.W. Polly, J. Am. Chem. Soc., 76, 5169 (1954).

53) E. Lieber, D.R. Leveling and L.J. Patterson, Anal. Chem., 23, 1594 (1951).

54) L.J. Bellamy, "The Infra-red Spectra of Complex Molecules" 2nd. ed., Methuen & Co. Ltd., London (1958), p. 269.

*7) 勿論、 3000 cm^{-1} 領域には NH が、 1500 cm^{-1} 以下にも $\nu = \nu$ に帰属する振動が存在するが、こゝでは $1500 \sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ にあるもの強い吸収のみを(同)題とする。

一方後藤⁵⁵⁾はいくつかのグア = シン誘導体塩酸塩の、主として KBr 鏡割での赤外吸収を測定し、 $1500 \sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ の領域に着目すると、次のような規則が認められることに注意した。

(1) グア = シン (塩酸塩, 沃化水素酸塩^{56, 57)} では 1540 cm^{-1} 付近にある弱い吸収を除外すれば 1650 cm^{-1} 付近に一本の強い吸収を尋す。

(2) モノ置換グア = シ = ウム。この領域に二本の強い吸収を尋す (1660 ^{および} 1630 cm^{-1} 付近)。高波数側の吸収を便宜的にグア = シ = ウム I, 低波数側の吸収をグア = シ = ウム II 吸収帯と名づけた。

(3) N, N' - ヲ置換グア = シ = ウム。 (2) 同様にグア = シ = ウム I, II の強い吸収帯を尋す。
(1595 及 1680 cm^{-1} 付近)

(4) N, N', N'' - トリ置換グア = シ = ウム。 (1) と同じく 1635 cm^{-1} 付近に唯一本の吸収帯のみが認められる。(弱い吸収が 1550 cm^{-1} 付近に存在する)

55) T. Goto, K. Nakahishi and M. Ohashi, Bull. Chem. Soc. Japan 30, 723 (1957).

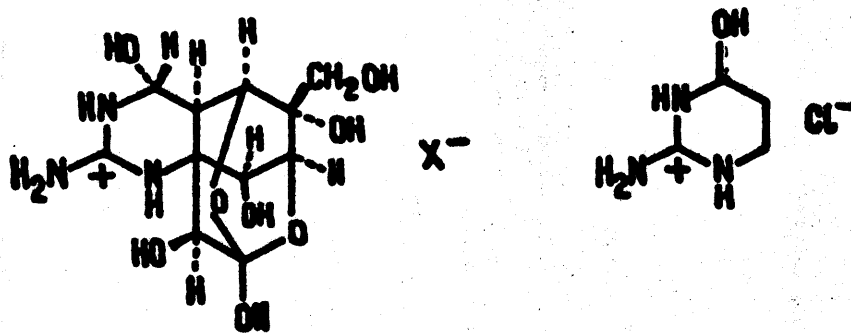
56) 山口, 日化 78, 672, 694, 1319 (1957).

57) C. L. Angell, N. Sheppard, A. Yamaguchi, T. Shimanouchi, T. Miyazawa and S. Mizushima, Trans. Faraday Soc. 53, 589 (1957).

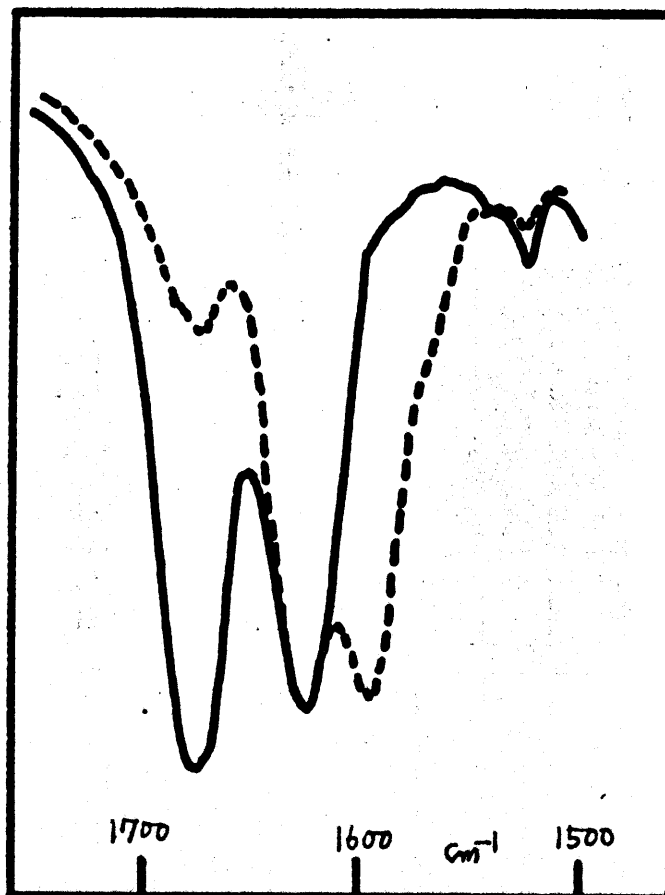
またこの $\nu_{\text{C-N}}$ の吸収帯の帰属
 に関しては NH_2 変角の混、た C-N の非対称伸
 縮振動であるとしている。

テトロトトキレン A 及びその誘導体はいずれ
 も N, N' - $\nu_{\text{C-N}}$ 置換 $\nu_{\text{C-N}}$ 誘導体であり、アセ
 テル化物を除くものは、いずれも $1700 \sim 1500 \text{ cm}^{-1}$
 の領域に明らかな $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収帯を示しこれは
 上述の $\nu_{\text{C-N}}$ I 及び II 吸収帯と考え
 ることが出来る。(COO^\ominus を含む誘導体ではこ
 のカルボキシルートによる吸収帯が $\nu_{\text{C-N}}$
 $\nu_{\text{C=O}}$ II 吸収帯に重なり、て出現する。) 今化合
 物毎にこの 2 本の吸収帯のみに着目してみ
 と、 $\nu_{\text{C-N}}$ I 吸収帯及び II 吸収帯の
 波数の差 $\Delta \tilde{\nu}_{\text{cm}^{-1}}$ に一群が存在すること
 が明かである。すなわち、まず $\Delta \tilde{\nu}$ の比較的
 小な一群が存在し、この群では $\Delta \tilde{\nu}_{\text{cm}^{-1}}$ は 40 cm^{-1} か
 り大きくても 60 cm^{-1} をこえない。吸収帯の位
 置と $\Delta \tilde{\nu}_{\text{cm}^{-1}}$ を表 4 にまとめた。代表的な例と
 して Tetrodotoxin (I), Bromoanhydrotetrodoic lactone $\cdot \text{HNO}_3$
 (IIIb), 及び大さの重水素化合物の $1500 \sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ での

スノクトルを第11, 12図に示す。



[第11図]



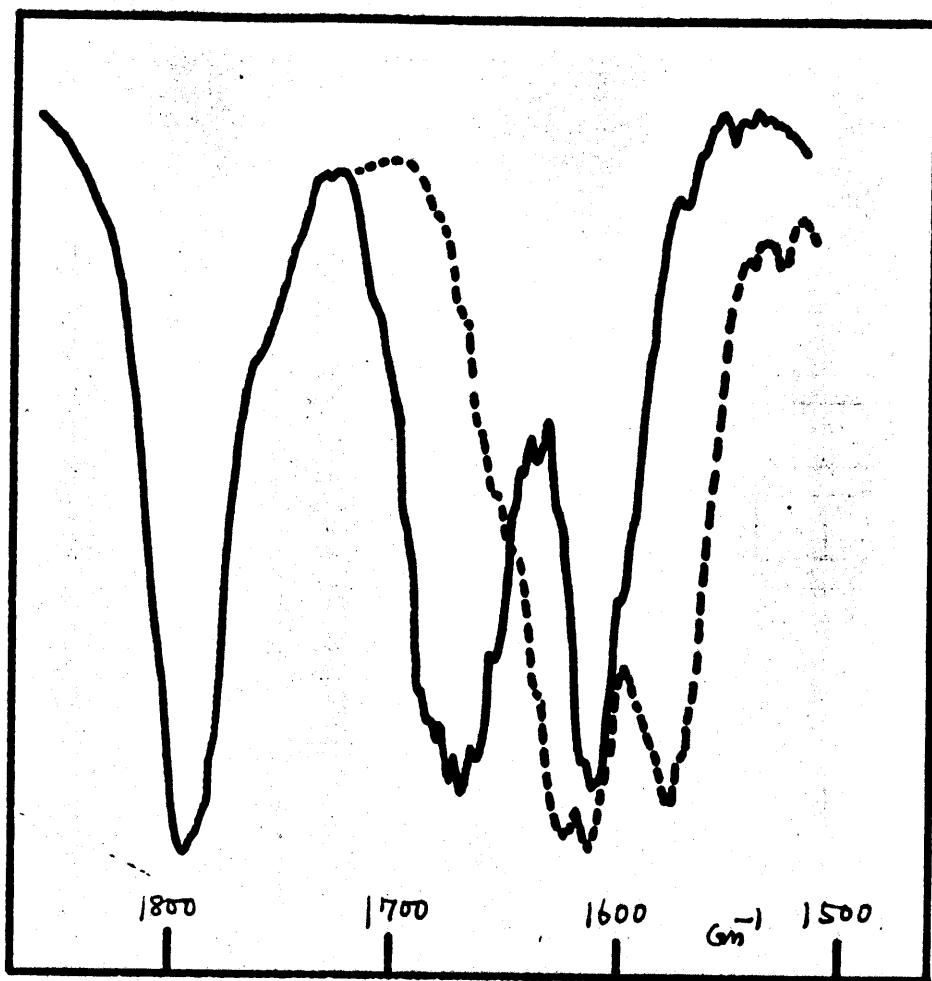
— Tetrodotoxin
- - - 同量素化物
(nujol)

[表 4]

化合物	測定法	1700 cm^{-1}	1600 cm^{-1}	$\Delta \nu$ cm^{-1}
Tetrodotoxin (I)	KBr	1670	1614	56
" · HBr (XXVIII)	KBr	1658	1620	38
" · HBr (XXVIII)	DMSO	1666	1628	38
" · HCl (XXIX)	KBr	1665	1620, 1580	45
(XXX)	KBr	1666	1628	38
Aminodesoxy Tetrodotoxin (XXVII)	KBr	1676	1625	51
Iso - " (XXVII') ^{*a)}	KBr	1673	1619	54
Bromoanhydrotetrodoic lactone · HBr (IIIa)	KBr	1671	1615	56
" · HBr	DMSO	1680, 1591, 7	1598, 1491, 7	82
" · HNO ₃ (IIIb)	KBr	1675	1615	60
" · HClO ₄ (IIIc)	KBr	1675	1615	60

*a) XXVII, XXVII' は結晶系のみ。

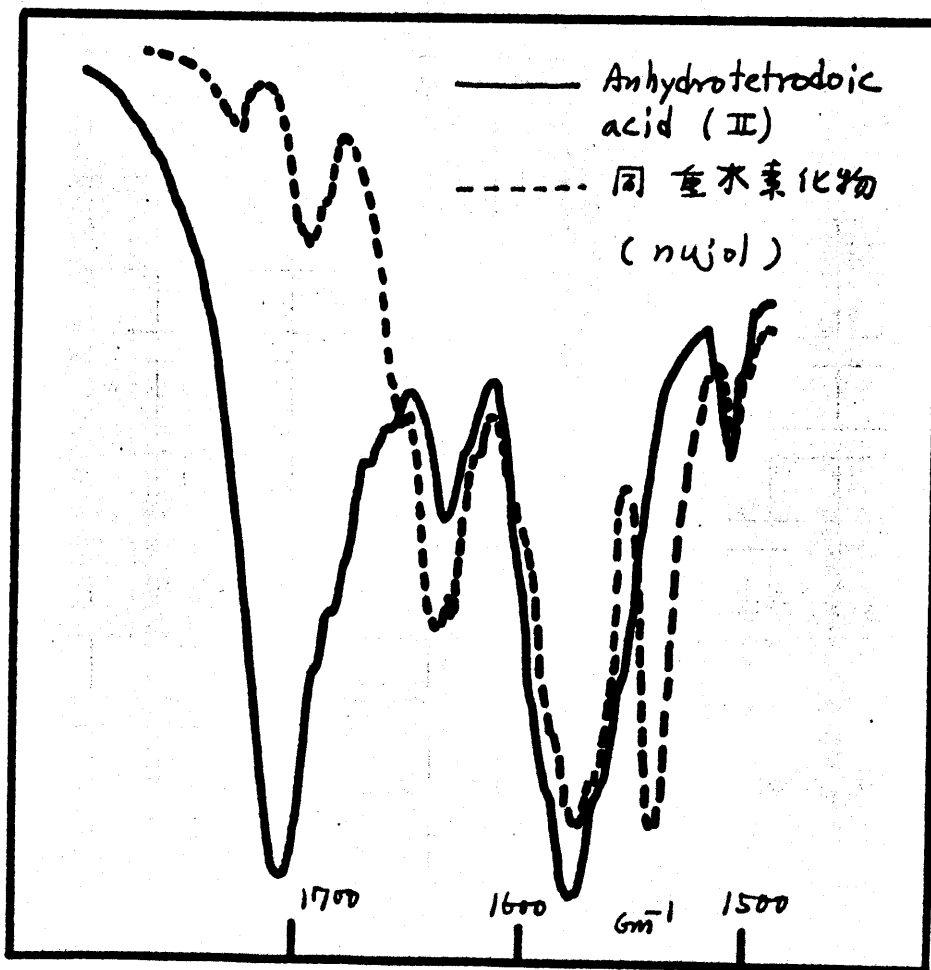
[第 12 图]



—— Bromoanhydrotetrodic lactone · HNO₃ (IIIb)
----- 同 ^水 重氮化物
(nujol)

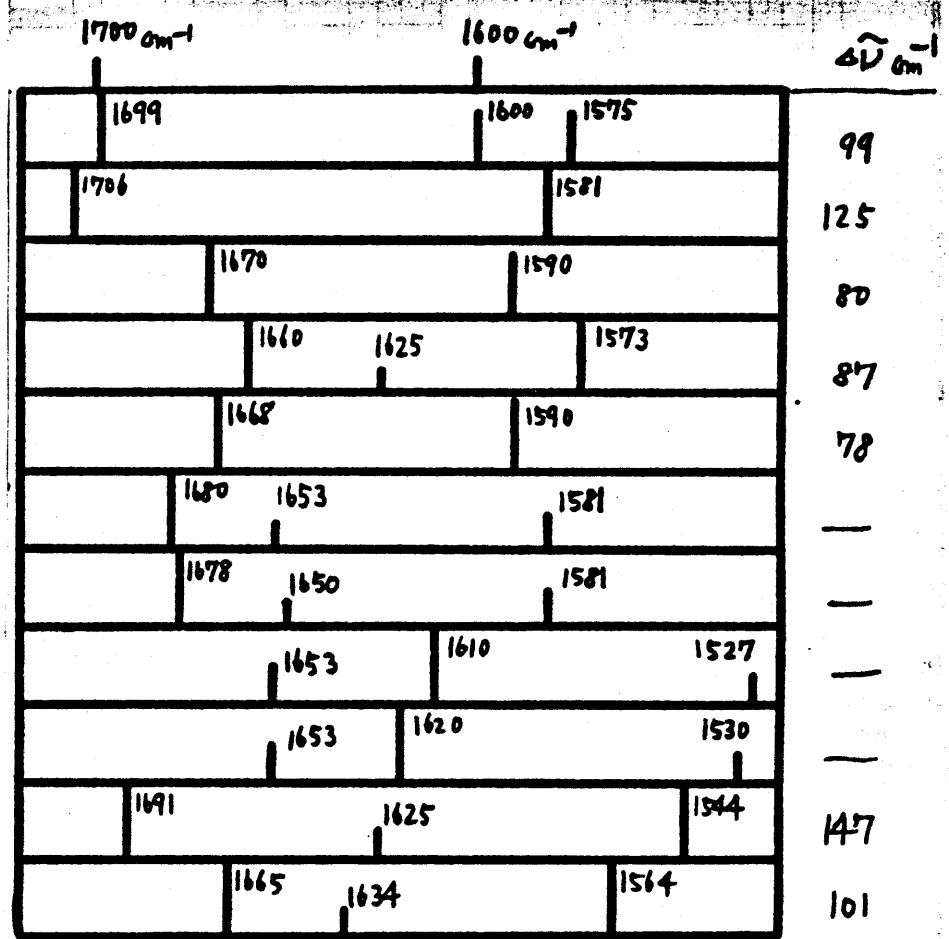
$\nu =$ 群はこれと対照的に $\Delta \nu$ の大まかに一群であつて、 80 cm^{-1} 以上、通常 100 cm^{-1} 程度の値を示す (表 5)。その一例として、Anhydrotetrodoic acid (II) を ν 13 図に示す。これはカルボキシレートを含んでいゝので解析が稍々困難であるが、酸塩の形にしても猶 1580 cm^{-1} の吸収は得るので ν $\nu = \nu = \nu$ の吸収帯がこの位置に存在するものと思われろ。

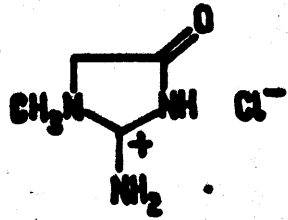
[ν 13 図]



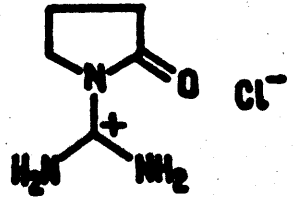
[表 5]

化合物	測定法
(XXII)	KBr
(XXI) (II)	KBr
Anhydroepitetrodotoxin (XXVI)	KBr
Tetroboic acid · HCl (XXI)	KBr
Diacetyl anhydroepitetrodotoxin (XXV)	KBr
Tetraacetyl anhydroepitetrodotoxin - p-TsOH (XXIII)	KBr
"	DMSO
Pentaacetyl anhydroepitetrodotoxin · p-TsOH (XXIV)	DMSO
"	KBr
(XXXI)	
(XXXII)	





(XXXI)



(XXXII)

α-群とα=群の差はα=シンの周辺の構造変化に起因するものと考えられるが、これは次のように認めることが出来る。

α-群 ($\Delta\bar{\nu} = 40 \sim 60 \text{ cm}^{-1}$) に属する化合物に於てはα=シンの基のα-置換基は大部分OH或いはNH₂であつて、例外はブロモラクトン(III)である。この化合物は両群の化合物の構造的な特徴の比較からすれば、むしろα=群に属するべきものであると考えられるが、どうしてこの系統だけが $\Delta\bar{\nu}$ が小さくなつてα-群に属すようになつたのか原因は明かでない。唯(IIIa)をメチルホルムシト溶液で測定するとα=シンの吸収帯は1680と1598(cm^{-1})

に現われ、 $\Delta\tilde{\nu} = 82 \text{ cm}^{-1}$ となつて $\nu =$ 群に含まれるように存在。他の誘導体で DMSO 溶液として測定できるものでは、斯様に大きな変化はみられない。

$\nu =$ 群 ($\Delta\tilde{\nu} = 80 \sim 125 \text{ cm}^{-1}$)、 $\nu =$ 群の α -置換基はカルボニル、二重結合、5員環エーテルであり、 $\nu =$ 群も電子吸引性の強い $\nu =$ 群の $\nu =$ 群に立体的に固定された系である。

表 5 には $\nu =$ 群の化合物 (XXV) 以外の Tetrodoxin acetates, 及び 5員環の $\nu =$ 群誘導体 (XXXI), (XXXII) をも含めてある。アセチル化合物 (XXIII), (XXIV) では $\nu =$ 群の吸収帯は必ずしも明瞭ではなく、これまで述べてきた化合物群で略々強度が等しい $\nu =$ 群 I, II が観測されたと異なり、強い吸収は一本しか存在しない。殊に (XXIV) では $\nu =$ 群はトリ置換であつて NH_2 をもたず、後藤⁵⁵⁾の前述の規則を援用すると強い吸収は一本といふことになり、こゝに於て、こゝに於て今の場合のようにアセチル置換のよき場合にも同様になりたつても

のかとうかは猶議河の余地があつてあつた。

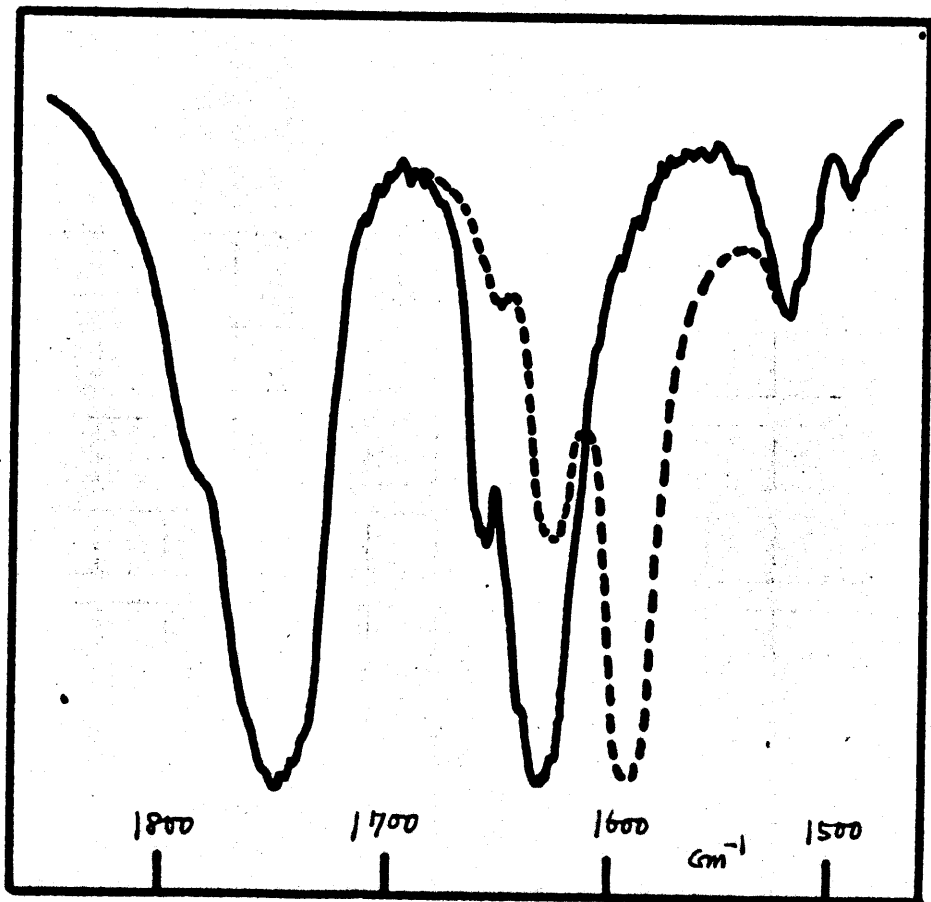
實際 (XXIV) の重水素化したもの、スポットル

を (XXIV) 自身と比較してみると、1500~1700 領域

域での変化はかなり複雑で、簡單な実験だけ

からでは解釈が困難である (才14回)。

———— Penta acetyl anhydroepitetrodotoxin p-toluene sulfonate
[才14回] ----- 同重水素化物 (nujol)



5 員環の $\nu = \text{in}$ 誘導体に 関しては充分
 な実験はできていないが, (XXXI), (XXXII) のよう
 な場合, 表 5 に示したように 6 員環の同類と
 大体一致する結果が得られている。

$\nu = \text{in} = \text{u} \mu \text{I}$, II 吸収帯の生因につい
 て正確なことは今猶不明であるが, 図 11, 12,
 13 の重水素化の実験が明らかな如く重水素化
 によって $\nu = \text{in} = \text{u} \mu \text{I}$ 吸収帯は低波数に
 シフトするが, II 吸収帯の方は殆ど変化しな
 い ($\nu = \text{in}$ 塩酸塩では重水素化によって
 1670 及び 1640 cm^{-1} の吸収帯が 1565 cm^{-1} にシフトする⁵⁶
 また $\nu = \text{in}$ 群と $\nu = \text{in}$ 群を比較すると, I 吸収帯
 の位置は両群で余り差がなく, II 吸収帯の方
 が $\nu = \text{in}$ 群で低波数にずれることによつて, 両群
 の $\Delta \nu$ の差が生じているように思われる。

6. 実験の部 (本文(3.1)~(3.5)に關係あるもののみを記した)

IR スペクトルは日本合光工業製 IRS (ポリ
 24) 型及び DS 402 G (回折格子) 型分光器
 を用い、KBr 錠剤またはピメチルスルホキシ
 ド (DMSO) 溶液をついてカルシウムのフーレ
 トにはさんだ試料について測定した。UV ス
 ペクトルは Beckman DK-2 を用いた。NMR は日本
 電子製 JNM-3 (60 Mc) より、 pK_a は自動記
 録装置付 Radiometer 社製 TTT-1C 型を用いて測
 定を行い、空試験をさしひいた曲線の半中和
 点の pH を pK_a とした。また融点・分解点は凡
 そ未補正の値である。元素分析用試料は約 15
 60~70°C で 20~24 時間乾燥した。

5.1. Anhydrotetrodoic acid (II)

ピロウ - ト法により、で精製した Tetrodotoxin
 1g. を 5% 水酸化バリウム水溶液 50 ml に懸濁
 させ、酸素を除いた窒素^{*8)} を通い乍ら室温で

*8) 反応に使用する Tetrodotoxin は前より窒素ガス中に保存し、水酸化バリウム水
 溶液も窒素ガス中を~~通過~~ 通いて充分に酸素を除いておく。本報告は酸素を除いた條
 件下の方が (II) の収量が多い。窒素はホウ酸から得られたものを三酸化チタン水溶液
 一水銀及びアルカリ性ヒドロキシルを通過して用いた。
 LIFE No. 151 20x20

36時間攪拌する。得る水は淡黄色の透明溶液に炭酸ガスを通いて過剰の水酸化バリウムを除き、溶液を減圧で濃縮する。析出した無色鱗片状の結晶を水かき再結晶する。mp. 230° (分解)。収量 1g. (理論値の95%以上)。無水酢酸、アルコールに易溶、アルコール・水酢酸等有機溶媒に不溶。

NMR (第4図), UV (第5図), IR (第3図), 分析値 (表3) 参照。

6.2. (II) のアセチル化.

Acetate (VII). (II) 444 mg を乾燥ピリジン 15 ml. 無水酢酸 12 ml に溶解し, 38°C で4日間放置すると淡黄の透明溶液が得られる。これを40°C 以下で減圧濃縮してピリジン, 無水酢酸を完全に除き, クロロホルムにかしてシリカゲルでクロマトする。一番初めの fraction からおよそ 10 mg の Acetate (VII) が無色針状晶として得られる。アルコールかき再結晶。mp. 204~5°C.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3400 (w), 1765, 1710, 1642 (w), 1250~1180 cm^{-1}

メタノールのエーテル = 1 : 19

fraction 部分から数 mg の結晶性アセテートが得

られる。 mp. 189 ~ 193° ν_{\max}^{KBr} 3550 (m), 1745, 1655, 1250 ~

1220 cm^{-1} .

6.3. (II) のエステル化, 亜硝酸分解及びその他の反応の試み。

(II) のエステル化の試み (メタノール—塩⁵⁸⁾酸, メタノール—クロルスルホン酸⁵⁹⁾, ピクニル硫酸等) は結晶性生成物を与えず, 3% (II) を 0.1 N 塩酸にとかし, 減圧乾固したものはやはり結晶にならないうち水中での UV 吸収は (II) の酸性でのそれと一致し, ν_{\max}^{KBr} 3450 ~ 2900, 1730 (m) 1700 (sh), 1666 (s), 1600 (m), 1560 (m) cm^{-1} .

(II) の 2 N 硫酸溶液に亜硝酸ナトリウムを加えると淡緑色となり, 亜酸化窒素の発生がおまわり。水酸化ナトリウムで過剰の硫

* 58) F. E. King and P. C. Spensley, J. Chem. Soc., 1950, 3159.

アミノ酸をエステル化する条件。

59) J. Erdős and M. M. Tovar, Ciencia (Mex.) 18, 183 (1958).

酸を pH 5 迄中和し、減圧濃縮すると (II) がほぼ定量的に回収される。猶、(II) と種々の条件下で各種酸化剤と作用させ、或いはフネーニッケルによる高圧接触還元などを試みたが何れも成功しなかつた。

6 8.4. 2-Amino-6-hydroxymethyl-8-hydroxyquinazoline

(IV)

(II) 50 mg を 5% 水酸化カリウム水溶液にとかし、封管中で 2 時間 100°C に加熱する。放冷すれば (IV) の黄色針状晶 7 mg が析出する。

既に報告された⁶⁰⁾この値から反之溶液中の (IV) の生成量を計算すると約 90% の収量である。

6 8.5. (II) の過ヨウ素酸と化

過ヨウ素酸滴定法 Fleury 法⁶⁰⁾によつて行った。

60) J. R. Dyer, in "Biochemical Analysis" vol. 3. Interscience Publishers, N. Y. (1954), p. 111.

(II) 5~10 mg を 0.1 N 硫酸 或いは緩衝溶液 (pH 4.1 酢酸 - , pH 9.2 アンモニアの緩衝液) にとかし 0.2 N の過ヨウ素酸 またはメタ過ヨウ素酸 + トリウムの 1 ml を加え、緩衝液でさすめ 10 ml とする。3~4°C に放置し、定時毎に 1 ml おつと、二重炭酸 + トリウムの飽和水溶液 10 ml を加え、 $\frac{1}{100}$ N 亜硫酸 + トリウム 7~10 ml、ヨウヒカリを加えて室温で 20 分放置し、標準の $\frac{1}{100}$ N ヨード溶液で滴定する。24 時間 2~3 ml を消費し、猶暫時消費して仲を一定値に達しない。反之溶液を水蒸気蒸留して溜出物を 2,4-dinitrophenylhydrazone とし、て捕捉するとホルムアルデヒドのヒドラゾンが得られた (IR, mp. より確認)。収量 0.7 ml 当量。ホルムアルデヒド以外の酸化生成物は結晶として得られなかった。

5.6. Bromoanhydrotetrodoic lactone (III)

臭化水素酸塩 (IIIa)

(a). Anhydrotetrodoic acid (II) の水溶液に臭素の色

加減を以て臭素水を加え、減圧濃縮すれば、
 (IIIa)の無色柱状晶が析出する。収量は定量的。
 水から再結晶する。mp. 195° (分解)。水・酸に
 易溶。一度結晶に存すとアルコール等有機溶
 媒に不溶。DMSOには可溶。水中或いは0.1N塩
 酸中215 m μ 以上にUV吸収極大を認めぬ。
 215 m μ での $\epsilon^{H_2O} = 2250$ 。IR (才7回), NMR (才8回)
 pK $_a$ 6.7 (γ-ラクトン開環), 8.5? (分解)。

(2). 反之に要する臭素の当量の決定。

(II) から (III) の反之は速いので、次のよう
 に滴定を行って反之に要する臭素の当量を
 求めた。臭素水 ($1/100$ N. 100 ml の水に 10 g. の臭化
 カリをとかし、必要量の臭素を加えて直ちに
 用いる) に (II) をとかし、5分後ヨウ化カリ
 ヲムを加えて未反之の臭素をヨウ素に
 変換し、これを $1/100$ N の標準チオ硫酸ナトリウム
 で滴定する。空試験を行って差を臭素消費量とす
 る。結果を表1を参照。

(c). (IIIa) はなお (II) に水溶液で N-Bromsuccinimide
 を室温乃至熱時作用させても全く同様高収量

で得られた。

硝酸塩 (IIIb) (IIIa) を水にとかし、硝酸銀水溶液を加えて沈澱可な臭化銀を除き、過剰の銀イオンを硫化水素で除去する。得られた溶液を減圧濃縮すれば無色サイコロ状の硝酸塩が晶出する。出来た後少量の熱水にとかし、10倍量のアルコールを加えて放置。mp. 約180° (分解)。 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1380 (s), 840 (w) cm^{-1} に NO_3^- による成分の吸収を認め他 (IIIa) に一致。水に易溶。この硝酸塩は 20% 硝酸銀水溶液中で5時間煮沸しても全く変化しなかった。

過塩素酸塩 (IIIc) (5.11) に庄へる Bromoanhydrotetroic acid 分子内塩の水溶液に稀過塩素酸を加えて pH 2 とし、減圧濃縮してアルコール中に放置すると無色板状の過塩素酸塩の結晶を得る。mp. 160° (分解)。 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1130~1075 cm^{-1} の数本の ClO_4^- の強い吸収帯を除けば、(IIIa) に全く一致する。

6.7. (IIIb) の過ヨウ素酸への化

(6.5) に示したと同様に過ヨウ素酸滴定を行
った。3°C で行ったが、24 時間后も過ヨウ素
酸消費量は 0.01 モル以下であった。

6.8. (IIIa) の還元

(IIa) 320 mg を水 30 ml とかき、Pd-C 300 mg、
沈降炭酸カルシウム 500 mg を加えて攪拌し乍
常圧で接触還元を行す。約 3 時間の 1.5 モル
の水素を吸収す。猶そのまゝ 20 時間放置し
濾過、濾液を減圧濃縮すると半固体が得ら
る。これをパーコールで洗い、水と加して
半量のパーコールを加えて放置すれば降ろし
Anhydrotetroic acid (II) の結晶が析出してくる。
母液は更にパーコールを加えて (II) を析出さ
せる。最終的に (II) の収量は 160 mg (理論値の
約 65%)。炭酸カルシウムを加えずに Pd-C に
行て還元を行すと生成物は混合物らしく、 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$
1780, 1730, 1670, 1615 cm^{-1} を示す。

6.9 (IIIa) のアセチル化

(IIIa) 400 mg を乾燥コリシニ 10 ml に懸濁させ、無水酢酸 5 ml. を加えた。室温で 6 時間放置すると黄色透明溶液が得られた。減圧濃縮後水を加えてそのドロホルムで抽出し、抽出物をシリカゲルでクロマトする。約 30 ml のドロホルムで流したあと、エーテルで溜去するものの無色微針状結晶を得た。アルコールから再結晶する。メタノール及び酢酸の易溶の吸湿性結晶。UV 215 m μ 以上に吸収極大をもたない。

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3500~3200 (m), 1802, 1750, 1696 (sh), 1655, 1530 (m) cm^{-1}

分析値 C: 39.98, 40.27, 39.99

H: 4.65, 4.75, 4.36

N: 6.50, 6.48, 6.44

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_7\text{N}_3\text{Br}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ とはの計算値

C 40.26 H 4.50 N 6.71

6.10 (III) に対する酸・アルカリの作用

酸. (IIIa) は酸に対しては安定で室温で濃塩酸にかかしたものの、2 N 塩酸中 3 時間加熱還流

したもののかゝは何かも (IIIa) を回収した。濃硫酸にとかすと臭素が発生するようであるが、再び臭素を加えるともとの (IIIa) が得られた。アルカリ。アルカリには非常に不安定であつて、0.1N 程度のアルカリでも直ちに分解する。室温で (IIIa) を 0.1N の NaOH にとかしたものを、UV スペクトルは才6回に示した。2N-NaOH に (IIIa) をとかし (一瞬液は黄色となり、直ちに無色になる) 1 時間加熱還流すると液は黄褐色になり、 $\lambda_{max}^{OH^-}$ 281 m μ を示す。

6.11 Bromoanhydrotetracarboxic acid 分子内塩

- (a). (IIIa) 水洗液に大過剰の炭酸銀を加え、室温で 1 日攪拌する。沈澱を除き減圧乾固すると (III) の γ -ラクトンが閉環し、分子内塩となったものが得られる。
- (b). (IIIa), (IIIb) をアンバーライト IR4B (OH形) のカラムに通して得られる。
- (c). (III) の塩を水酸化ナトリウムで pH 7.7 迄中和しても得られるが、何かの方法によつて

も結晶としては得られなから、水に易溶、
 アルコールその他の有機溶媒には不溶。215 μ m
 以上に UV の吸収極大あり。 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3500~2900,
 1680 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ I), 1605 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ II 及び COO^\ominus) cm^{-1}
 の分子内塩は酸にまると再びもとの γ -ラク
 トンが閉環した (III) の塩に戻り。

終りにあた、て、この研究を御指導下さった平田義正教授・後藤後夫助教授に心かゝお礼を申し上げます。また、Tetrodotoxinの協同研究者であつた岸義人氏にもお世話になり、同様

に心かゝ感謝いたします。つぎの卵巣を集めて下さった藤沢薬工大阪研究所の方と、元素分析をお願ひした同研究所有様微量分析室の方と、および田辺製薬東京研究所の方にも厚くお礼を申し上げます。

寄贈者 高橋 敏
昭和 40 年 1 月 27 日

副 論 文

- ① テトロドトキシンの誘導体アンヒドロテトロド酸及ヒドロアンヒドロテトロド酸ラクトンの構造
- ② テトロドトキシン誘導体に於けるグアニウム基の赤外線吸収スペクトル
- ③ The Structure and Stereochemistry of Tetrodotoxin.

高 橋 尚

NO. 3002



096
T
3-2