綜説と解説

天然物の I. R.: Steroidal Sapogenin の構造とその赤外吸収*

武田 健一**, 松井 芳樹**

I. R. of the Natural Products: Structures and I. R. of Some Steroidal Sapogenins

Kenichi TAKEDA**, Yoshiki MATSUI**

1. 序 論

1947年 Marker 等の研究により Steroidal sapogenin から steroid hormone を合成する極めて簡単な且優れた方法が発見されて以来 steroidal sapogenin に関する化学的、物理化学的な研究が極めて活潑に行われ多数の報告が発表されている。そして現在 diosgenin から非常に安価に工業的にホルモンが合成されつつある事も衆知

の事実である。寧ろ steroidal sapogenin を問題にするには時代遅れの感じすらする訳である。

然しここで敢てこの問題を取りあげたのは第1に steroidal sapogenin が植物より得られる事とその収量も悪くない事は他の steroid 化合物に比しその資源として充分価値がある事。

第2に steroid sapogenin の steroid 核に於ける置換基の位置が他の天然 steroid に比し極めて変化に富んで

Table 1.

* 昭和32年10月13日第4回赤外ラマンスペクトル討論会に於ける総合講演

** 塩野義製薬株式会社研究所

居る事である。この点では胆汁酸より遙に勝れていてその位置も $C_1, C_2, C_3, C_5, C_6, C_{12}, C_{15}, C_{17}$ はすでに知られて居り胆汁酸の C_3, C_6, C_7, C_{12} よりその位置は変化に富んで居るので steriord sapogenin の発見とその構造研究はまだまだ続けて行く価値が充分あると考えたからである。

2. Steroidal Sapogenin の化学

Steroidal sapogenin の研究は古く Kiliani, Windaus 等により1900年頃から開始されたものであるがその構造の概略が明らかとなつたのは Marker 等¹⁾²⁾³⁾の研究によるもので1939年~1942年頃の報告がその主体をなすものである。そしてその特徴は spiroketal 型の E 環及び F*

*環を共通の構造としてその側鎖に持つ事である。

Steroid 母核の方は他の化合物と同様 A/B 環 *cis* 結合及び *trans* 結合の2種がある事勿論である。

天然には E 環 F 環による異性体が2種発見され Marker 等により1を normal 他を iso と命名されたが之については後で説明する (本章 2-iii 参照)。

i. E 環及び F 環の構造決定¹⁾²⁾³⁾

E 環及び F 環は大体次のような分解反応を行つてその構造が推定された。(Table 1 参照)

ii. Pseudosapogenin

Steroidal sapogenin の重要な反応の一つに無酢との反応がある。normal 型及び iso 型共に無酢と200°に加熱すると pseudosapogenin⁴⁾ になる。

この反応は steroid hormone 合成に利用される重要な反応で一挙にプレグナン核が得られると同時に C_{17} に置換基を導入する手掛りも得られる訳である。

iii. Normal 及び iso-sapogenin (C_{25} の配位)

E 及び F 環には C_{20}, C_{22}, C_{25} の3つの不斉炭素があるから理論上は8つの異性体が存在する筈である。然し**

**天然に産するのは normal 及び iso の二種の isomer のみが知られている。そして normal sapogenin は強酸的作用により iso 型に異性化する。

この変化は C_{25} の反転である事が次の実験で明らかとなつた。即ち Mosettig⁵⁾ は F 環を開いて酸化した結果

この結果より normal 及び iso-sapogenin は C_{25} の光学異性体である事が明らかである。

その後 James⁶⁾ は hecogenin (iso 型) を次の如き方法で酸化し (+) メチルコハク酸を得た。このメチルコハク酸は D-glyceraldehyd (図参照) 型である事がすでに

分つている。即ち之等の実験結果から iso 型を 25 D, normal 型を 25 L で表わす事になつた。

この絶対配位によりモデルを組むと, iso 型サボゲニン即ち smilagenin, diosgenin, hecogenin は何れも次の Fig. 2 (A) (B) の何れかになる。

一方 Wall 等⁷⁾は sarsapogenin (normal 型) と smilagenin (iso 型) の赤外を比較し之が異なる事から之等 2つのサポゲニンに C-25 のメチルと共に F 環 O の配位も異なるだろうと推論している。然し Callow 等⁸⁾は normal から iso への反応条件を検討し F 環が用いて反転したのでなく O のプロトネーションによるもので単*

*なる C₂₅ の反転のみであると説明しているが更に彼等は⁹⁾ 昨年 C₂₅ の不斉炭素をなくするような化学操作を行つて得た誘導体は normal から得たものも iso から得たものも同一である事を明らかにし F-環の酸素の位置は同一である事を明らかにしている。

Table 2.

之等化合物の配位に変化のない事は、プロムケトンでは亜鉛アルコールの還元で元のケトンに戻りこのケトンは Huany-Minlon 法で原料の sapogenin に戻る事で証明している。

何れにせよ normal sapogenin から iso sapogenin への変化は C₂₅-L から C₂₅-D への変化に他ならず且之により不安定な axial-methyl が安定な equatorial-methyl への変換と考えられる。従つて 25-D には Fig. 2 の (A) を、又 25-L には同図 (C) を当てるのが妥当である。

iv. 20-iso (又は Cyclopseudo-) sapogenin (C₂₀ 配位)

Pseudosapogenin を緩やかな条件で酸で処理すると別の化合物に変化し之を更に酸で処理すると始めの sapogenin に戻る事が判りこの中間の化合物は Cyclopseudo-, neo-, 又は ana-sapogenin と呼ばれていたが最近 M. E. Wall 等¹⁰⁾によりこの物質は C₂₁-methyl が β-配位をとる事が明らかにされた。従つてこの物質は 20 iso sapogenin と呼ぶのが適当である。Wall 等の実験については後述する (4-i, 例 2 参照)。

Sapogenin

20 iso sapogenin

尚天然の sapogenin の C₂₁-methyl の配位はコレステリンと同様 α-配位である事が Marker 等¹¹⁾により明らかにされている。

v. C₂₂ の配位

C₂₂ の配位即ち橋状酸素が α か β かを決定するのは*

*最も困難な問題であるが前述の如く C₂₅ の絶対配位とその conformation を考えると 25-D 型 (iso) 及び 25-L 型 (normal) sapogenin では Callow 等の推論の如く C₂₂ の酸素の配位は α-位が適当であると考えられる。

25-D 型

25-L 型

然し 20 iso sapogenin に於ては問題が更に複雑になる。

D. H. A. Taylor¹²⁾ は pseudosapogenin が閉環するとき nucleophilic attack が trans に行われると考えて△

25 L-Pseudosapogenin

25 L-20 iso sagogenin

△酸素の配位は上の反応式の如く β 位であると推定し Ziegler 等¹³⁾も同じくこの β-配位の構造式を支持している。

然し C. W. Shoppee¹⁴⁾ は dihydro pseudosapogenin*

*と dihydro-20 iso-sapogenin とが全く同一物である事に着目し還元は rare side から cis に行われるからその結果より 20-iso 体の酸素の配位は α であると考えている。即ち

25 L-Pseudosapogenin

Dihydropseudosapogenin

25 L-20 iso sapogenin

3. Nomenclature of Steroidal Sapogenin

W. E. Rosen¹⁵⁾ は Chem. & Ind., 703 (1957) に理論上考えられる 8 ケの異性体を図示し次の如く分類し

ているから御参考迄にここに表として掲げて置く、

尚 F-環が E-環に対して ring inversion を行つた形即ち最下端の 2 式も一応考えられるがこの場合は C₂₁-methyl の位置障害があるために一般に除外されている。

Fig. 3

4. Steroidal Sapogenin の赤外スペクトル

一般に天然産の 25 D 及 25 L 型 sapogenin に於ける E 及 F 環は steroid 母核にある置換基の特有吸収に

は何等影響を与えない。

又後述するように 25 D 及 25 L 型 sapogenin の E 及 F 環の特有吸収が指紋領域に現われるが、之等の吸収も亦 steroid 母核の置換による影響は受けないとされている。

Fig. 4

i. 25 D-及 25 L-sapogenin (iso 及 normal) のスペクトル

Jones¹⁶⁾ は之等 2 種の sapogenin に共通な 20 数個の吸収を上記 E 及 F-環に原因する特有吸収として assign している。(実験例 3 及 Fig. 4 参照)

この中で特に重要な吸収は 980, (Q) 920, (T) 900 (U) 及 860 cm^{-1} (カッコ内は Jones の assign による) の 4 つの吸収で且この中の 920 と 900 cm^{-1} の 2 つの吸収はその sapogenin が 25 D に属するか 25 L に属するものかを判別するに必要な吸収である¹⁷⁾。

即ち 25 L (normal) の場合には

920 > 900 cm^{-1} (3~4倍)

25 D (iso) の場合には

920 < 900 cm^{-1} (1.5倍)

この規則は今迄発見された天然 sapogenin には何れも例外なしあてはまる重要な規則であり且上述の如く steroid 母核の置換によつても左右されていない。

次に 2, 3 の実験例を示すと、

例 1.

Elks 等²⁰⁾ は hecogenin に Banford 反応を試み C₁₁-C₁₂ 間に二重結合を導入せんとした場合の副産物として (F), (G), (H) の 3 種の D-homo 化合物を分離しているがこのように steroid 母核に大きな変化が起つたにも拘らず, sapogenin の特有吸収はそのまま保持されていて何等の変化も見られない。Elks 等は逆にこの事実により E, F 環には変化が起つていない事を推定している。

Table 3.

例 2.

次に述べる例は M. E. Wall 等¹⁰⁾ が 20-iso-sapogenin の C₂₁ の methyl 基の配位を決める為に行つた実験である。彼等は tigogenin acetate から pseudo 体を経由して 20-iso-sapogenin (L) となし之をクロム酸酸化で C₂₀-oxy 体 (M) を得、SOCl₂-ピリジンで脱水し、この C₂₀-C₂₁ 不飽和体 (N) から再びそれぞれ (L) 及 C₂₀-oxy 体 (M) に誘導して之等の反応が何れも rare side から攻撃される点から C₂₁-methyl 基の配位を決定した。

この中 (N) 及び (Q) の赤外データを掲げて置く

(N) の赤外には steroidal sapogenin の特有吸収の外

に 903 cm^{-1} に exocyclic の methylene の吸収が現われている。且 Wall 等はこの物質の吸収が tigogenin acetate の吸収と非常によく似ているので之等物質の F-環は tigogenin と同じ配位をとると考えて図示の如き部分式で表わしている。又 (Q) には 1762 cm^{-1} にアセタートの吸収, 1735 cm^{-1} に 5 員ケントの吸収が認められる。

例 3.

この例は E, F-環と 3,5-dien-7-one の 2 種の置換基のそれぞれの特有吸収が何れもお互に何等影響を受けていない例である。3,5-dien-7-one の吸収は先に松井

Table 4.

(N) の I. R. = 984 (s), 938 (w), 923 (m), 903 (s) (>=CH_2), 897 (s), 863 cm^{-1} (w)

例 3

等²¹⁾により assign されたものである。

即ち 3,5-dien-7-one の特有吸収としては A-N の 14ケの吸収が認められ spirostan の吸収として A-D の 18ケ吸収が挙げられているがこの何れもが明らかに現われている。即ち 25 D-spirost-3,5-dien-7-one の吸収は次の (I) 群と (II) 群の吸収を合せたものである。

(I) 群 3,5-dien-7-one の吸収

3030 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1663 ($\nu_{\text{C=O}}$), [1626, 1592 ($\nu_{\text{C=C}}$)], 1337(A), 1295(B), 1266(C), 1215(D), 1018(E), 949(F), 934(G), 883(H), 844(I), 824(J), 777(K), 733(L), 650(M), 622(N)

(II) 群 25-D-spirostan の吸収

1344(A), 1305(B), 1239(E), 1215(F), 1172(G), 1157(H), 1136(J), 1099(K), 1076(L), 1062(M), 1053(N), 1018(O), 1004(P), 981(Q), 954(R), 949(S), 918(T), 898(U), 863(-),

(下線は 2 群に共通の吸収) (何れも CS_2 溶液)

ii. 20-iso sapogenin のスペクトル

20-iso sapogenin 即ち cycloseudosapogenin の赤外吸収に関しては Callow 等²²⁾ 及び Ziegler 等¹³⁾ の詳細な検討の結果が報告されている。そのスペクトルは大体 25 D 及び 25 L sapogenin と似ているが 920 と 900 cm^{-1} の関係はもとの sapogenin 程判然としていない。

然し 20-iso smilagenin (25 D 型) と 20-iso sarsasapogenin (25 L 型) の 2 つの赤外を比較して見ると (Fig. 4 参照) 前者では smilagenin 又は 20-iso sarsasapogenin 等に見られる 982 cm^{-1} の吸収が消失して新しく

Fig. 5

974 cm^{-1} に吸収が現われている。之に反し 20-iso sarsasapogenin では 982 cm^{-1} 附近の吸収には余り変化がないが sarsasapogenin に見られる 896 cm^{-1} の吸収は 905 cm^{-1} に移動している。Ziegler 等は之等の変化の原因について論及し之は C_{21} -methyl と C_{18} -methyl の相互関係が E 及び F-環の strain に与える影響及び C_{27} -methyl の axial 配位による影響の為に起つたものと考えている。

iii. Pseudosapogenin 及びその他の誘導体のスペクトル

Pseudosapogenin に於ては Jones により assign された steroidal sapogenin の特有吸収は何れも弱くなる。唯 1030 cm^{-1} 附近に C-O stretching vibration による吸収が単一の強い吸収となつて現われる外 1690 cm^{-1} に olefine ether の double bond stretching vibration による吸収が認められる²⁴⁾。(Fig. 5 参照)

尚 Dihydro sapogenin (25 D, 25 L 共) 及び dihydro-20 iso-sapogenin に於ても 1030 cm^{-1} 附近に C-O の振縮振動による強い吸収の外は sapogenin の特有吸収は弱り特有の吸収を示さない。

以上之等の結果を Table 5 に示した。

Table 5.²⁵⁾

25 D-Sapogenin	981-976, 920-916, 899-897 cm^{-1}
25 L-Sapogenin	987-984, 920-915, 899-894 cm^{-1}
25 D-20 iso Sapogenin	922-917, 895-892, 857-854, 788-784 cm^{-1}
25 L-20 iso Sapogenin	985-979, 919-916, 902-900, 869-865 cm^{-1}
	(in CS_2 solution)

5. 実験例

次に sapogenin の構造決定に赤外スペクトルを応用した例につき 2, 3 述べる。

1. Yonogenin の構造決定²⁶⁾

Yonogenin はおにどころ(*Dioseorea tokoro* MAKINO) の地上部より Tokorogenin と共に分離された新しい sapogenin である。

○Yonogenin の I. R.

920 < 900 cm^{-1} , 3425, 3356 cm^{-1} に吸収あり

従つて 25 D 型の水酸基を有する sapogenin である事が分つた。

○Yonogenin の酸化

Yonogenin を酸化すると samogenic acid が得られ且 Yonogenin は acetonide を作らないから A/B 環 cis で水酸基の位置は 2 と 3 にあり且 trans と考えられる。

○Yonogenin の cathylation

Yonogenin は容易に cathyl 化され、このものの吸収には OH 基の吸収なく次に示す cathyl 基の吸収が現われる。

Cathyl 基の吸収²⁷⁾: 1742 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1682 (790 の overtone band), 1282 > 1252 ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$), 1007, 790 cm^{-1} (Nujol)

以上の根拠から Yonogenin は 25 D, 5 β -spirostane-2 β , 3 α -diol と推定されるので次の実験を行つて之を証明した。

Table 6.

之等化合物の中 (T) は 25 D-spirost-2-ene と呼ばれるものでこの物質の I. R. には Δ^2 の 2 重結合と spiro-stane の特有吸収の 2 群が明らかに認められる。即ち

Δ^2 の吸収: 3021 (ν_{C-H}), 1664 ($\nu_{C=C}$), 782, 664 cm^{-1} (C-H の面外変角)

Spirostane の吸収: 1340 (A), 1300 (B), 1238 (E), 1203 (F), 1172 (G), 1155 (H), 1129 (J), 1096 (K), 1074 (L), 1057 (M), 1050 (N), 1027 (O), 1010 (P), *

*982 (Q), 961 (R), 952 (S), 917 (T), 898 (U), 864 cm^{-1} (CS_2 溶液)

2. Ruscogenin

Ruscogenin は Lapin²⁸⁾ により 19-hydroxy 体と推定されたがその後 Lapin, Petrow 等²⁹⁾により spirost-5-en-1 β , 3 β -diol と推定されたがその根拠は Ruscogenin の Oppenauer 酸化で (W) を得た事にある。

そこで tigogenin より (W) を合成した処が ruscoge-

nin より得た (W) とは一致せず特に 920 と 900 cm^{-1} の吸収の点が異なっていた。

即ち Digogenin よりの (W) 921 < 898

Ruscogenin " (W) 921 > 898

そこで原料の ruscogenin を検討した処之が不純な混合物である事が分つた。

最近 Benn³⁰⁾ 等は化学的な方法で ruscogenin が 25 D-spirost-5-ene-1 β , 3 β -diol であると推定している。結局現在では 25 D-型が ruscogenin, 25 L 型が neoruscogenin と呼ばれこの 2 者を各々全く純粋に分離する事は非常に困難であると報告されている³¹⁾。何れにせよこの場合でも 920 と 900 cm^{-1} の判読には極めて慎重を期する事が必要である事を示している。

結 語

以上の如く 25 D 型及び 25 L 型 sapogenin については特有吸収も assign され構造決定にも充分利用されている状態である。然し之等 sapogenin 及びその誘導体の spiroketal 環について特にその酸素の配位については未だ不明の点も多く又最も困難な問題となつている。この点の解明には数多くの困難が予想されるが赤外の領域でもケタールに関する文献は未だ数も少く殆んどその資料もない位であるからこの方面からの基礎的な追求が行われれば案外容易に解決し得るのではないかと思うし又それを望むものである。

文 献

- 1) *J. Amer. Chem. Soc.*, **61**, 2072 (1939).
- 2) " **64**, 147 (1942).
- 3) " **64**, 180 (1942).
- 4) " **64**, 1655 (1942).
- 5) " **75**, 4871 (1953).
- 6) *Chem. & Ind.*, **1953**, 1388.
- 7) *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1230 (1955).
- 8) *J. Chem. Soc.*, **1955**, 1671.
- 9) *Chem. & Ind.*, **1956**, 1147.
- 10) " **1957**, 818.
- 11) *J. Amer. Chem. Soc.*, **63**, 767 (1947).
- 12) *Chem. & Ind.*, **1954**, 1066.
- 13) *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1223 (1955).
- 14) *Chem & Ind.*, **1956**, 467.
- 15) " **1957**, 703.
- 16) *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 158 (1953).
- 17) *Anal. Chem.*, **24**, 1337 (1952).
- 18) " **25**, 266 (1953).
- 19) " **27**, 1067 (1955).
- 20) *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1739.
- 21) 第三回赤外ラマン討論会にて発表。
- 22) *J. Chem. Soc.*, **1955**, 1966.
- 23) *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1230 (1955).
- 24) *Anal. Chem.*, **26**, 550 (1954).
- 25) *Chem. & Ind.*, **1957**, 58.
- 26) 薬誌, **77**, 822 (1957).
- 27) 松井, データは未発表。
- 28) *Bull. Soc. Chim. France* **1955**, 1552.
- 29) 第16回国際純粋及び応用化学会。
- 30) *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 3920 (1957).
- 31) " **79**, 4814 (1957).