薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (12) 1489~1492 (1967)

UDC 581.19 : 582.67

250. 竹本常松, 草野源次郎, 山本信子: *Cimicifuga* 属植物の成分研究 (第3報^{*1})
オオバシヨウマの成分 その3 Acerinol の構造

Tsunematsu Takemoto, Genjiro Kusano, and Nobuko Yamamoto: Studies
on the Constituents of *Cimicifuga* spp. III.^{*3} Constituents of
Cimicifuga acerina. (3). Structure of Acerinol.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

Acerinol (I), m.p. 152~153°, $[\alpha]_D^{25} +25.65^\circ$, $C_{30}H_{46}O_5$, is a triterpene alcohol obtained on acid treatment of the glycosidic fraction of *Cimicifuga acerina*. I forms a monoacetate (II) of m.p. 270~272°, $[\alpha]_D^{25} +33.84^\circ$, $C_{32}H_{48}O_6$, a diacetate (III) of m.p. 214~216°, $C_{34}H_{50}O_7$, a monoketo compound (IV) of m.p. 185~187°, $C_{30}H_{44}O_5$, and a dehydrated compound (V) of m.p. 170~172°, $C_{30}H_{44}O_4$. Catalytic reduction of V affords a dihydro compound (VI) of m.p. 169~171°, $C_{30}H_{46}O_4$. I also forms a monoepoxy compound (VII) of m.p. 148~150°, $C_{30}H_{46}O_6$, whose acid treatment produces a diene compound (VIII) of m.p. 138~140°, $C_{30}H_{44}O_5$. From these reactivities and from other observations, it was concluded that I should be a kind of lanostane series compound represented by formula I.

(Received June 8, 1967)

著者等は第1報¹⁾においてオオバシヨウマ *Cimicifuga acerina* (SIEB. et ZUCC.) C. TANAKA から10種の結晶を分離したことを報告した。そのうち m.p. 152~153°, $[\alpha]_D^{25} +25.65^\circ$, $C_{30}H_{46}O_5$ の結晶成分を acerinol と名付け、その構造研究に従事した。^{*3} acerinol (I) はオオバシヨウマの配糖体画分を50% 酢酸と加熱還流後クロマト処理により得られる。I のマススペクトルは m/e 486 に親イオンによるピークを示し、その分子式を支持している。その赤外吸収 (IR) スペクトルでは 3378 cm^{-1} に水酸基による吸収を認めるが、その他には特徴的な吸収はない。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (Fig. 1) では 4.06 p.p.m. に水酸基のつけ根のプロトン1個による一重線の外にその前後にエーテル状酸素のつく炭素上のプロトン5個によると解されるシグナルが認められる。

I はピリジン中無水酢酸でアセチル化すると m.p. 270~272°, $[\alpha]_D^{25} +33.84^\circ$, $C_{32}H_{48}O_6$ のモノアセテート (III) と m.p. 214~216°, $C_{34}H_{50}O_7$ のジアセテート (II) が得られる。II の IR スペクトルでは水酸基による吸収が認められないことから I には水酸基が2個存在していたことになる。また、I はピリジン中でのクロム酸々化により、m.p. 185~187°, $C_{30}H_{44}O_5$ の無色針状晶を与え、モノケトン体 (IV) であることがわかる。IV はそれ以上の酸化に抵抗することから、I の2個の水酸基のうち1個は二級で、他方は三級であると考えられる。IV の IR ス

Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of Acerinol (I) in $CDCl_3$

*1 日本薬学会東北支部9月例会 (1966, 9, 17) で発表。第2報: 竹本, 草野: 本誌, 87, 1569(1967).

*2 Kita-4-bancho, Sendai.

*3 第1報において化合物 (VII), $C_{30}H_{46}O_5$ $[\alpha]_D +55.2^\circ$ として報告した。その後マススペクトルを検討した結果分子式を $C_{30}H_{46}O_5$ と訂正する。また, $[\alpha]_D$ は第1報においては日立旋光計 Hitachi 053-4 を用いたが今回は Model ORD/UV-5 (日本電子) を用いた。

1) 竹本, 草野, 山本: 本誌, 86, 1006 (1966).

ベクトルで新生カルボニルの吸収が 1763 cm^{-1} に認められることから、I の二級水酸基は隣接炭素上に酸素官能基を有する五員環上に存在すると推定される。³⁾ また、I の NMR スペクトルで上記二級水酸基のつけ根のプロトンは一重線としてあらわれているから、その環境は部分式 (A) のようになる。一方、I をピリジン中オキソ塩化リンで脱水反応に付すと m.p. $170\sim 172^\circ$, $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4$ の脱水体 (V) が得られる。その NMR スペクトルを見るとイソプロペニル基が新生されている以外に I で 3.43 p.p.m. に一重線としてあらわれているエーテル酸素のつく炭素上のプロトンが 4.00 p.p.m. に細分裂を伴った一重線になる。さらに、V をパラジウム炭を触媒として水素化すると m.p. $169\sim 171^\circ$, $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ の水素化体 (VI) が得られる。VI の NMR スペクトルではイソプロペニル基が消失すると共に、さきの一重線が 3.25 p.p.m. に $J=8.5\text{ c.p.s.}$ の二重線としてあらわれる。これらのことは I に部分式 (B) が存在していることを示す。以上のことで I の 5 個の酸素のうち 2 個は水酸基で部分式 (A) と (B) として存在することがわかる。ところで、I に部分式 (B) が存在することはトリテルペンの基本骨格からみて、I は四環性トリテルペンの一種であろうと推定される。後述するように I には二重結合が 1 個存在するので、 $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5$ の組成式からみてエーテル環 3 個が存在することになる。事実 I の NMR スペクトル (Fig. 1) でエーテル酸素のつく炭素上のプロトン 5 個によると解されるシグナルが認められる。

そのうち前述のように 3.43 p.p.m. に認められる一重線は部分式 (B) に関与するものである。部分式 (B) は四環性トリテルペンの側鎖におかなければならない。従って、部分式 (B) の先についているメチレンのうち少なくとも 1 個の水素が何かで置換されていなければならない。すなわち、部分式 (C) のように部分式 (B) に接続する炭素上にもエーテル酸素が 1 個つき、残る 1 個の水素 H_b が H_a と 90° の角をなし、カップリングを示さないと解釈せざるを得ない。このように考えると H_b に対応するシグナルが認められるはずであるが、事実 I の NMR スペクトルで 4.58 p.p.m. に $J_1=9\text{ c.p.s.}$, $J_2=1\text{ c.p.s.}$ の四重線が認められる。一方 I に部分式 (A) が存在することから、部分式 (D) のように五員環の α -ケトールと側鎖の *vic*-ジオールがアセタール結合をした構造を考えると好都合である。すなわち、部分式 (D) をモデルで組んでみると H_a と H_b の dihedral angle は 90° になる。 H_b と隣りのメチレンとでは一方は 95° , 他方は 15° となり、先の 4.58 p.p.m. の四重線がよく説明される。結局 I の 5 個の酸素のうち 4 個は部分式 (D) に関与していると結論される。残る 1 個の酸素についてはつぎのようにして部分式 (E) が導かれる。I およびその誘導体の NMR スペクトルを解析すると三級メチル基 6 個と二級メチル基 1 個が存在することがわかる。I が四環性トリテルペンの誘導体であることと部分式 (D) が存在することを考えると、7 個存在すべき三級メチル基のうち 1 個が他の形に変形していることになる。また、I はトリ

Chart 1.

3) S. Corsano, J. M. Mellor, G. Ourisson : Chem. Comm., 1965, 185.

テルペンの通常の3位に水酸基が認められない。その代りに I の NMR スペクトルで約 3.8 p.p.m. に $J=4.5$ c.p.s. の細分裂を伴った 1H 相当の二重線と 3.12 p.p.m. に $J=14$ c.p.s. の 1H 相当の二重線が認められる。後者のシグナルは AB 型四重線の片割れと推定され、デカップリングの実験から、もう一方の片割れは 1.65 p.p.m. に二重線として存在していることが確認された。そのケミカルシフトの値から、これら3個のプロトンは I で残る1個の酸素と関係があると考えられ、部分式 (E) が出される。AB 型四重線の位置がエーテル酸素のつくメチレンとしては高磁場すぎるように思われるが、近くにある二重結合の上部に位置されるためと解される。部分式 (E) をモデルで組むと H_a は隣りのメチレンの一方の水素と約 80° , 他方と 35° の dihedral angle を有し, 3.8 p.p.m. のシグナルのカップリング状態をよく説明できる。以上で I の5個の酸素は部分式 (D) と (E) に関与していることになる。

一方 I はその IR および NMR スペクトルからは二重結合が認められない。しかし, I に過安息香酸を作用させると m.p. $144\sim 150^\circ$, $C_{30}H_{46}O_6$ のモノエポキサイド (VII) を与えることから, 1個の四置換二重結合の存在が考えられる。VII をメタノール中塩酸と加熱すると m.p. $138\sim 140^\circ$, $C_{30}H_{44}O_6$ のジエン体 (VIII) が得られる。その UV スペクトルでは 238, 246.5, 255 m μ にそれぞれ $\log \epsilon$ 4.58, 4.59, 4.41 の極大吸収が認められる。この極大吸収は euphol 型の 7,9(11)-diene のそれとは明らかに異なり, lanostane 型の 7,9(11)-diene のそれと類似している。²⁾ 以上の諸性質は I が lanostane 型の化合物で, 8(9) 位に四置換二重結合を有し, しかも部分式 (D) と (E) を含む化合物 (I 式) であることを示している。C-15 位水酸基の立体配位および基本骨格の化学的証明についてはさらに検討中である

実験の部^{*4}

Acerinol (I) の単離 1965年6月宮城県宮城郡泉町で採集したオオバシウマの地下部を乾燥後細削し, その2kg. に MeOH 5L. を加えて 3~5 hr. 加熱還流。溶媒を更新して繰返し5回抽出, 同様にして地下部 11.4 kg. を抽出。抽出液を合し 5L. まで濃縮放冷後, 析出した沈殿 500 g. を 50% AcOH と加熱還流。冷後 AcOEt で抽出 AcOEt エキスのうち 32 g. をベンゼンに溶かしアルミナ 500 g. 充填塔に通導。ベンゼン-AcOEt (9:1) 溶出部をシリカゲル 250 g. カラムに通導。ベンゼン-AcOEt (9:1) 溶出部から粗結晶 220 mg. を得。イソプロピルエーテルから再結晶, 無色針状晶 m.p. $152\sim 153^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +25.65^\circ$ ($c=0.59$, $CHCl_3$). $C_{30}H_{46}O_5$ Anal. Calcd.: C, 74.03; H, 9.53; mol. wt., 486.67. Found: C, 73.86; H, 9.61; mol. wt., 486 (mass). IR λ_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3378, 1170 (OH). NMR ($CDCl_3$) δ : 0.88~1.00 p.p.m. (15H, $5\times CH_3$), 1.18 (6H, $-C(OH)(CH_3)_2$), 1.65 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.12 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.43 (1H, s, C-24H), 3.81 (1H, bd, $J=4.7$ c.p.s., C-3H), 4.06 (1H, s, C-15H), 4.58 (1H, q, $J_1=9$ c.p.s., $J_2=1$ c.p.s., C-23H). NMR (ベンゼン) δ : 0.76 (3H, d, $J=6$ c.p.s., 二級メチル基), 0.86, 0.98, 1.08 (18H, $6\times CH_3$), 3.20 (1H, d, $J=13$ c.p.s., C-19H), 3.23H (1H, s, C-24H), 3.65 (1H, d, $J=4.4$ c.p.s., C-3H), 4.23 (1H, s, C-15H), 4.27 (1H, q, $J_1=9$ c.p.s., $J_2=1$ c.p.s., C-23H). mass: M^+ , 486; M^+-18 , 468; $M^+-(18+15)$, 453.

Acerinol diacetate (II) の生成 I 99 mg. をピリジン 5 ml. に溶かし, Ac_2O 2 ml. を加え 10 日間室温放置, 水を加えて析出する沈殿をベンゼンに溶かし, 乾燥後シリカゲル 10 g. を用いてクロマト, ベンゼン-AcOEt (19:1) 溶出部をイソプロピルエーテルから再結晶, 無色針状晶 10.7 mg. を得る。m.p. $214\sim 216^\circ$, IR λ_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1730. NMR (CCl_4) δ : 0.89~1.07 p.p.m. ($7\times CH_3$), 1.89 (3H, s, $OCOCH_3$), 2.00 (3H, s, $OCOCH_3$), 3.01 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.53 (1H, s, C-24H), 3.59 (1H, bd, $J=4$ c.p.s., C-3H), 4.25 (1H, q, $J_1=9$ c.p.s., $J_2=1$ c.p.s.), 5.39 p.p.m. (1H, s, C-15H).

Acerinol monoacetate (III) の生成 II を得たのち, ベンゼン-AcOEt (9:1) で溶出される画分をイソプロピルエーテルから再結晶, 無色針状晶 42 mg. を得。m.p. $270\sim 272^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +33.84^\circ$ ($c=1.18$, $CHCl_3$). $C_{32}H_{48}O_6$ Anal. Calcd.: C, 72.69; H, 9.15. Found: C, 73.03; H, 9.29. IR λ_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3520 (OH), 1735 (OAc). NMR ($CDCl_3$) δ : 0.89, 0.93, 0.95, 1.04, 1.10 (21H, $7\times CH_3$), 2.13 (3H, s, $OCOCH_3$), 3.11 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.37 (1H, s, C-24H), 3.69 (1H, q, $J_1=9$ c.p.s., $J_2=1$ c.p.s., C-23H), 5.33 (1H, s, C-15H).

モノケトン体(IV) の生成 I 98 mg. をピリジン 4 ml. に溶かし, 無水クロム酸 100 mg. を加えて 32 hr. 攪拌, その後反応液に AcOEt を加えアルミナカラムに通導, 通過部を dil. H_2SO_4 , 水を用いて洗い, Na_2SO_4 乾燥。AcOEt 留去, 残渣をベンゼンに溶かしシリカゲル 10 g. を用いてクロマト処理。ベンゼン溶出部を石油ベンジン-エーテルから再結晶。無色針状晶, m.p. $185\sim 187^\circ$, $C_{30}H_{44}O_5$ Anal. Calcd.: C, 74.34; H, 9.15. Found: C, 74.27; H, 9.06. IR λ_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1763. NMR (CCl_4) δ : 3.13 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.43 (1H, C, s,

*4 融点は未補正。NMR スペクトルは Varian 社 A-60 と日立製作所 Model H-6013 で測定し, 内部基準として TMS を用い, それからの δ 値 (p.p.m.) であらわした。

2) D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan, S. A. Knight: J. Chem. Soc., 876 (1955).

24H), 3.73 (1H, bd, $J=4.5$ c.p.s., 3-H), 4.60 (1H, q, $J_1=1$ c.p.s., $J_2=9$ c.p.s., C-23H).

脱水体 (V) の生成 I 200 mg. をピリジン 3 ml. に溶かし氷冷下 POCl_3 を 3 滴加え, 24 hr. 冷蔵庫放置, 水を加え生じた析出物をろ取, ベンゼンに溶かし, ベンゼンを留去することにより脱水後シリカゲル 12 g. を用いてクロマト, ベンゼン溶出部を EtOH から再結晶, 無色針状晶, 137 mg. を得. m.p. $170\sim 172^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +60.4^\circ$ ($c=3.50$, CHCl_3). $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 76.88; H, 9.46. Found: C, 76.54; H, 9.22. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3571, 1180 (OH), 1620, 907 (末端メチレン) NMR (CCl_4) δ : 0.89, 0.99, 1.03 (15H, $5\times\text{CH}_3$), 1.75 (3H, bs, ビニルメチル), 3.06 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.59 (1H, d, $J=3.8$ c.p.s., C-3H), 3.94 (1H, s, C-15H), 4.19 (1H, q, $J_1=9$ c.p.s., $J_2=1$ c.p.s., C-23H), 4.80, 4.91 (おのおの 1H, d, $J=1$ c.p.s., 末端メチレン) NMR (ベンゼン) δ : 0.78 p.p.m. (3H, d, $J=6$ c.p.s., 二級メチル基), 0.86 (3H, s, 三級メチル基), 0.88 (3H, s, 三級メチル基), 0.95 (3H, s, 三級メチル基), 1.05 (3H, s, 三級メチル基), 1.69 (3H, bs, ビニルメチル基), 2.86 (1H, d, $J=8$ c.p.s., C-15 OH), 3.19 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.62 (1H, bd, $J=4$ c.p.s., C-3H), 3.99 (1H, q, $J_1=1$ c.p.s., $J_2=9$ c.p.s., C-23H), 4.30 (1H, d, $J=8$ c.p.s., C-15H), 4.76, 4.94 (おのおの 1H, d, $J=1$ c.p.s., 末端メチレン).

ジヒドロ体 (VI) の生成 V 101 mg. を MeOH 10 ml. に溶かし, 5% Pd-C 100 mg. を加えて水素化 Pd-C をろ去後 MeOH を留去. 残渣をベンゼンに溶かし, シリカゲル 10 g. に通じ, ベンゼン-AcOEt (9:1) で溶出される部分を EtOH から再結晶, 無色針状晶, 72 mg. を得. m.p. $169\sim 170^\circ$. $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ Anal. Calcd.: C, 76.55; H, 9.85. Found: C, 76.41; H, 9.80. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3570 (OH). NMR (CCl_4) δ : 3.09 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.25 (1H, d, $J=8.5$ c.p.s., C-24H), 3.59 (1H, bd, $J=4$ c.p.s., C-3H), 3.91 (1H, s, C-15H), 4.23 (1H, q, $J_1=1$ c.p.s., $J_2=9$ c.p.s.).

エポキシ体 (VII) の生成 I 207 mg. に過安息香酸 150 mg. 含有の CHCl_3 溶液 30 ml. を加え 25°C で 2 日間放置. その後 CHCl_3 を追加し CHCl_3 層を飽和 NaHCO_3 水で洗い, 水洗後 CHCl_3 留去. 残渣をベンゼンに溶かし, 乾燥後アルミナ 20 g. を用いてクロマト. AcOEt 溶出部をエーテルで再結晶, 無色針状晶 85 mg. を得る. m.p. $148\sim 150^\circ$. $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_6$ Anal. Calcd.: C, 71.68; H, 9.22. Found: C, 71.31; H, 8.96. IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 1075 (OH). NMR (CCl_4) δ : 2.65 p.p.m. (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.05 (1H, s, C-15 OH), 3.37 (1H, s, C-24H), 3.59 (1H, m, C-3H), 4.12 (1H, s, C-15H), 4.27 (1H, q, $J_1=1$ c.p.s., $J_2=9$ c.p.s.). NMR (ベンゼン), δ : 0.73 p.p.m. (3H, d, $J=6$ c.p.s., 二級メチル基), 0.82 (6H, s, 三級メチル基), 0.90 (3H, s, 三級メチル基), 1.15 (6H, s, 三級メチル基), 1.18 (3H, s, 三級メチル基), 2.04 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 2.80 (1H, d, $J=14$ c.p.s., C-19H), 3.28 (1H, s, C-24H), 3.62 (1H, m, C-3H), 4.27 (1H, q, $J_1=1$ c.p.s., $J_2=9$ c.p.s.), 4.36 (1H, s, C-15H). 2.04 p.p.m. のシグナルと 2.80 p.p.m. のそれについてはデカップリング操作により, 対をなしていることを確認.

ジエン体 (VIII) の生成 VII 60 mg. を MeOH 5 ml. に溶かし, conc. HCl 1 滴を加え 30 min. 還流. 溶媒留去後水を加えて AcOEt 抽出. AcOEt 層は NaHCO_3 で中和後水洗, Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒留去後残渣をベンゼンに溶かしアルミナ 10 g. を用いてクロマト. ベンゼン-AcOEt (1:1) で溶出される部分をイソプロピルエーテルから再結晶. 無色針状晶 42 mg. を得. m.p. $138\sim 140^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +87.2^\circ$ ($c=2.6$, CHCl_3). $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_5$ Anal. Calcd.: C, 74.34; H, 9.15. Found: C, 74.07; H, 8.89. NMR (CDCl_3) δ : 0.73 (3H, s, 三級メチル基), 0.97 (3H, d, $J=6$ c.p.s., 二級メチル基), 0.96 (6H, s, 三級メチル基), 1.01 (3H, s, 三級メチル基), 1.17 (6H, s, 三級メチル基), 2.25 (1H, d, $J=14$ c.p.s.), 2.56 (2H, s, OH), 3.13 (1H, d, $J=14$ c.p.s., 2.25 p.p.m. の二重線とともに C-19H), 3.39 (1H, s, C-24H), 3.70 (1H, bd, $J=4$ c.p.s., C-3H), 4.06 (1H, bs, C-15H), 4.43 (1H, q, $J_1=1$ c.p.s., $J_2=9$ c.p.s., C-23H), 5.35 (1H, m, C-7H or C-11H), 6.02 (1H, m, C-7H or C-11H). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$): 238 (4.58), 246.5 (4.59), 255 (4.41).

本研究に当り, 元素分析その他物理恒数の 1 部を測定して頂いた本学薬学科中央分析室, 本学理学部 NMR 測定室, 武田薬工研究所の方々に感謝します.

東北大学医学部薬学科