

[*YAKUGAKU ZASSHI*  
87 (9) 1076 ~ 1078 (1967)]

UDC 547.597.02.07 : 582.949.2

182. 藤田栄一, 藤多哲朗, 渋谷雅之: Terpenoids (第6報<sup>\*1</sup>) ヒキオコシ  
*Isodon japonicus* HARA から Enmein および Enmein  
 3-acetate の分離について

Eiichi Fujita, Tetsuro Fujita, and Masayuki Shibuya: Terpenoids. VI.<sup>\*1</sup>  
 Isolation of Enmein and its 3-Acetate from *Isodon japonicus* HARA.

(Institute of Chemical Research, Kyoto University<sup>\*2</sup>)

Enmein (I) is a diterpenoid bitter principle which has been isolated from *Isodon trichocarpus* Kudo. The present paper deals with isolation of enmein and a related diterpene from *Isodon japonicus* HARA. The latter proved to have the structure of enmein 3-acetate (II) on the basis of spectral and chemical evidence.

(Received February 27, 1967)

クロバナヒキオコシ *Isodon trichocarpus* Kudo の葉に含まれるジテルペノイド苦味質 enmein は、1958 年最初の発見者である池田, 金友<sup>1)</sup>により命名されてから、大阪市大グループ、東大、金沢大、静岡大グループ、および京大、京都府立医大グループの共同研究<sup>2)</sup>ならびに飯高、夏目<sup>3)</sup>による X 線解析の研究により、その化学構造の全貌が明らかにされた。またその後、岡本等<sup>4)</sup>と藤田等<sup>5)</sup>は独立に enmein から (-)-kaurane への化学的変換を完成し、enmein の絶対配置に対して化学的な確証をえた。以上の結論として enmein の構造は絶対配置を含めて I 式であらわされることが確立した。

著者等はひきつづきクロバナヒキオコシおよびヒキオコシ *I. japonicus* HARA の成分について研究中であるが、今回後者の葉から enmein および enmein 3-acetate (II) を分離証明したので報告する。

高知地方において 1965 年 8 月に採集したヒキオコシの葉を風乾し、これを実験の部記載のように分離精製の結果、主成分として m.p. 308~312°(decomp.),  $[\alpha]_D^{25} -136^\circ$  の結晶を得た。本物質は元素分析ならびにマススペクトル測定の結果  $C_{20}H_{26}O_6$  の分子式をもち、IR, UV, NMR スペクトルその他の諸性質からこれが enmein であることが確認された。従来 enmein の分離はクロバナヒキオコシからのみの記載があるにすぎない。しかも常に dihydroenmein (IV) が伴い、両者の純粋の単離は非常に困難であった。今回著者等によってヒキオコシから分離された enmein は dihydroenmein をともなわず、容易に純粋な結

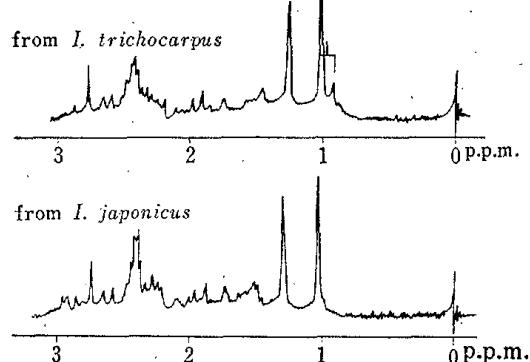


Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectra  
 of Enmein

\*1 第 5 報、藤田、藤多、鈴木: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 投稿中。本報告の要旨は速報として発表された。E. Fujita, T. Fujita, M. Shibuya: Chem. Comm., 1966, 297.

\*2 Daigaku-machi, Takatsuki, Osaka-fu.

1) 池田、金友: 本誌, 78, 1128 (1958).

2) (a) T. Kubota, T. Matsuura, T. Tsutsui, S. Uyeo, M. Takahashi, H. Irie, A. Numata, T. Fujita, T. Okamoto, M. Natsume, Y. Kawazoe, K. Sudo, T. Ikeda, M. Tomoeda, S. Kanatomo, T. Kosuge, K. Adachi: Tetrahedron Letters, 1964, 1243. (b) T. Kubota, T. Matsuura, T. Tsutsui, S. Uyeo, H. Irie, A. Numata, T. Fujita, T. Suzuki: Tetrahedron, 22, 1659 (1966).

3) Y. Iitaka, M. Natsume: Tetrahedron Letters, 1964, 1257.

4) K. Shudo, M. Natsume, T. Okamoto: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 1019 (1965).

5) E. Fujita, T. Fujita, K. Fuji, N. Ito: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 1023 (1965); *Idem*: Tetrahedron, 22, 3423 (1966).

晶として得られた。Fig. 1 に従来の enmein と今回得られた純粋の enmein の NMR スペクトル<sup>\*3</sup>を示すが、δ 0.99 p.p.m. に doublet ( $J=7.0$  c.p.s.) として従来見られた混在する dihydroenmein (IV) の C-16 位のメチルプロトシグナルは今回の enmein には全然認められない。

つぎに著者等は 1 副成分として m.p. 267~271°(decomp.),  $[\alpha]_D^{25} -112^\circ$  の結晶を捕捉した。本物質は分子式  $C_{22}H_{28}O_7$  に相当する元素分析値を示す。UV スペクトルが  $233 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon$  9100) に極大吸収を示し、IR スペクトル (KBr) において  $1750$  および  $1635 \text{ cm}^{-1}$  に吸収が見られ、NMR スペクトルで δ 5.33 および 5.99 p.p.m. に末端メチレン上のプロトンの singlet のシグナルがあらわれることなどから、本物質が enmein と同様、exocyclic methylene と共に五員環ケトンを含むことが予想される。また δ 4.81 と 4.54 p.p.m. にそれぞれ doublet ( $J=9.0$  c.p.s.) が AB 型にあらわれ、enmein の C-20 位のメチレンと類似のメチレン構造の存在が予想されるが、さらに  $3400 \text{ cm}^{-1}$  の IR 吸収と δ 5.82 p.p.m. に singlet としてあらわれる NMR スペクトルのプロトンシグナルなどを考察に加えると、enmein と同様の五員環ヘミアセタール部の存在が推定される。enmein の NMR と比較しての主な相違点は、本物質のスペクトルにはアセチルのメチルのシグナルが δ 2.19 p.p.m. にあらわれ、enmein の C-3 位の水酸基のつけねのプロトンシグナル ( $\delta$  3.84 p.p.m., broad) に対応してアセトキル基のつけねのプロトンシグナルが、C-1 位のプロトンシグナルとかさなりはするが、δ 5.07 p.p.m. に見出される点である。また IR スペクトルにおいても  $1710$  と  $1265 \text{ cm}^{-1}$  に acetate の吸収があらわれる。以上のデータおよび、エンメインと本物質の分子式の比較

から、本物質は enmein 3-acetate (II) であろうと推定された。

そこで enmein をアセチル化して得られる diacetate (III) をシュウ酸で部分加水分解して、enmein 3-acetate (II) に誘導した。<sup>1)</sup> このものと天然物とを比較の結果同一物であることが確認された。さらに天然物を接触水素添加して得られるジヒドロ体は dihydroenmein diacetate (V) から上述と同様に部分加水分解して得られる既知の dihydroenmein 3-acetate (VI)<sup>2,5)</sup> と比較同定された。

enmein 3-acetate は、enmein の構造研究の初期にすでに enmein から誘導されてはいる<sup>1)</sup>が、天然物として単離されたのは今回が最初である。

### 実験の部

**ヒキオコシ葉の抽出と分離** 1965年8月、高知市内で採集したヒキオコシを風乾し、その乾燥葉 29.3 kg. に 99% MeOH 1000 L. を加え、1夜室温放置後、18 hr. 加熱還流させ、抽出液を常圧で 30 L. まで濃縮し、濃縮液を2日間室温で放置すると、クロロフィルを含んだワックスが析出する。これを除去し、汎液を減圧濃縮し、シロップ 6.5 kg. を得る。さらに完全に MeOH を留去した後、20 g. を CHCl<sub>3</sub> に溶かし、シリカゲルカラム (1 kg.) に注入、CHCl<sub>3</sub>-アセトン (8:2) の混液でクロマトグラフィーを行ない、2種の画分を得た。これらはシリカゲル TLC<sup>\*4</sup> でおのおの Rf 0.4 および 0.5 を示す。

**Enmein (I)** TLC で Rf 0.4 を示す粗結晶を MeOH から再結晶、無色柱状晶 120 mg. m.p. 308~312°(decomp.),  $[\alpha]_D^{25} -136^\circ$  ( $c=1.0$ , ピリジン)。UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 233 (8200)。IR, NMR の比較により、enmein (I) の純品であることが確認された。C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> Anal. Calcd.: C, 66.28; H, 7.23. Found: C, 66.55; H, 7.45; mol. wt. (mass spectrum<sup>\*5</sup>) 362.

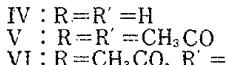
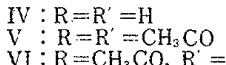
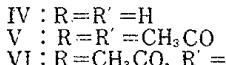
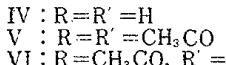
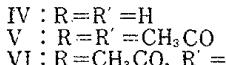
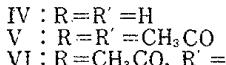
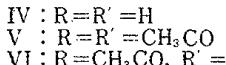
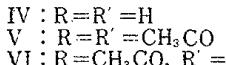
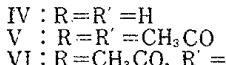
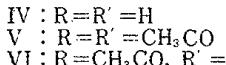
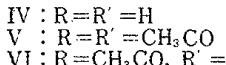
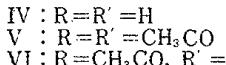
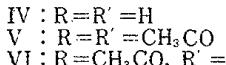
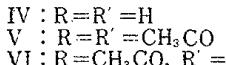
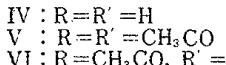
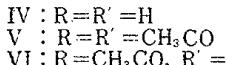
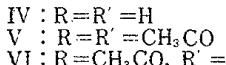
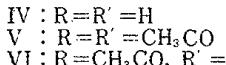
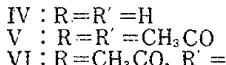
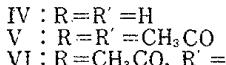
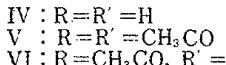
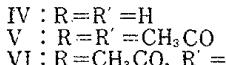
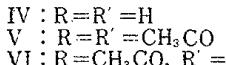
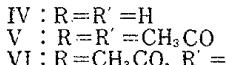
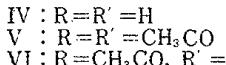
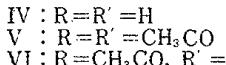
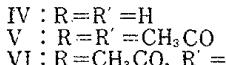
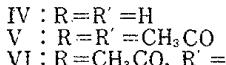
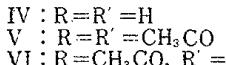
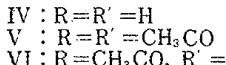
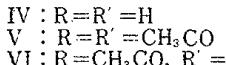
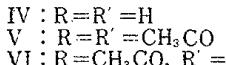
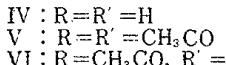
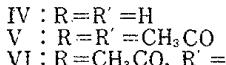
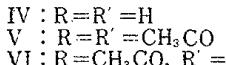
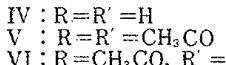
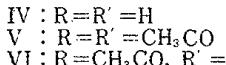
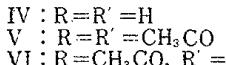
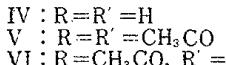
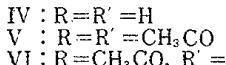
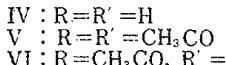
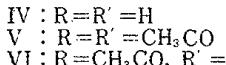
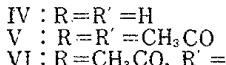
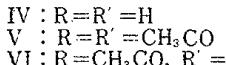
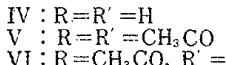
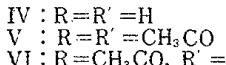
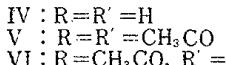
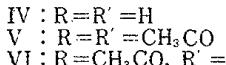
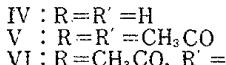
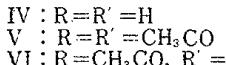
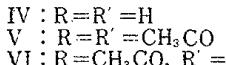
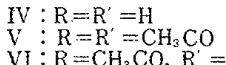
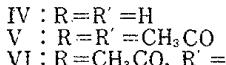
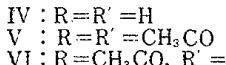
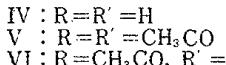
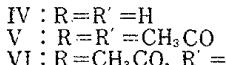
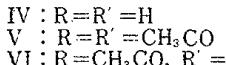
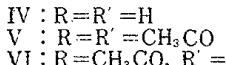
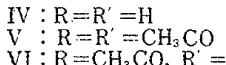
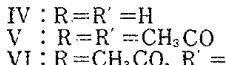
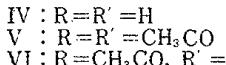
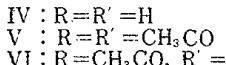
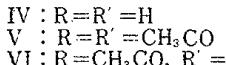
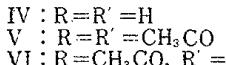
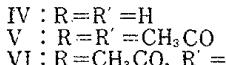
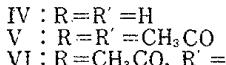
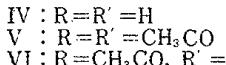
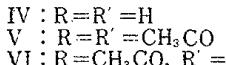
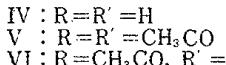
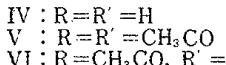
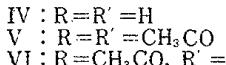
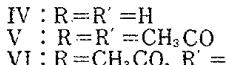
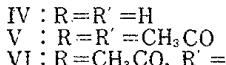
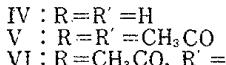
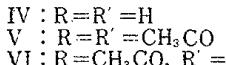
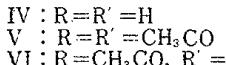
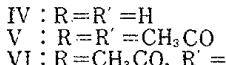
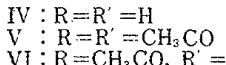
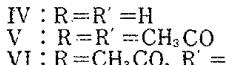
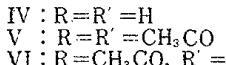
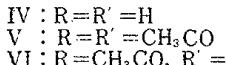
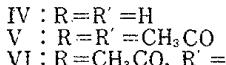
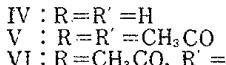
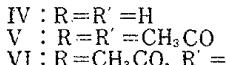
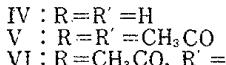
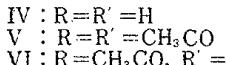
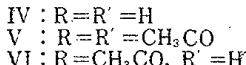
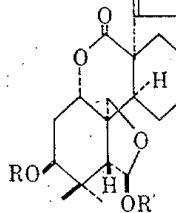
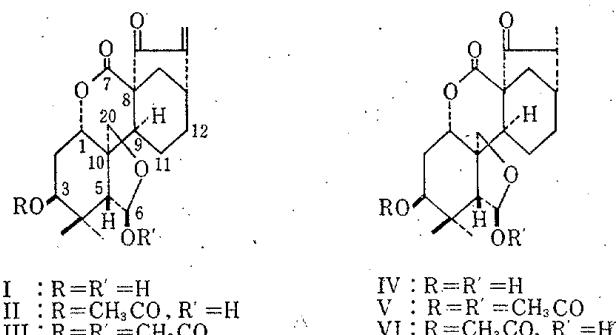
**Enmein 3-acetate (II)** TLC で Rf 0.5 を示す粗結晶を MeOH から再結晶、無色板状晶 20 mg. m.p. 267~271°(decomp.),  $[\alpha]_D^{25} -112^\circ$  ( $c=1.0$ , ピリジン)。UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 233 (9100)。IR  $\text{cm}^{-1}$  (KBr): 3400, 1750, 1710, 1635。NMR<sup>\*3</sup> (p.p.m.): 1.06 (6H); 2.19 (3H, OAc); 4.42 (2H, AB type,  $J=9.0$  c.p.s.); 5.07 (2H, C-1-H と C-3-H); 5.33, 5.99 (各 1H, 末端メチレン); 5.82 (1H, singlet, C-6-H)。C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> Anal. Calcd.: C,

\*3 NMR はすべて Varian A-60 High Resolution NMR Spectrometer で測定。溶媒はすべてピリジンを用い、chemical shift は TMS を内部基準とした δ 値であらわした。

\*4 半井 Silica-Layer G を使用。展開溶媒: CHCl<sub>3</sub>-アセトン (8:2) の混液。ヨードで顯色。

\*5 Hitachi Mass Spectrometer Model RMU 6 D により測定。

Chart 1.



65.33; H, 6.98. Found : C, 65.60; H, 6.89.

**Enmein より enmein 3-acetate (II) の誘導**

enmein 100 mg. にピリジン 2 ml., Ac<sub>2</sub>O 2 ml. を加え 1 夜放置し, 溶媒を減圧留去すると粗結晶が得られる。これを MeOH から再結晶すると enmein diacetate (III), m.p. 230~231°, の鱗片状晶 90 mg. が得られる。この 25 mg. を水 2 ml. に懸濁し, 結晶亜酸 2 mg. を加え, 100°で 1 hr. 加温すると, enmein diacetate は徐々に溶け, 新たに砂状晶が析出する。冷後 CHCl<sub>3</sub> で抽出し, 水洗, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後 CHCl<sub>3</sub> を留去すると結晶性残渣が得られる。これを MeOH から再結晶すると m.p. 267~271°(decomp.) の無色柱状晶 7 mg. を得る。このものの IR は天然から得られた II の IR と完全に一致し, 混融するも融点降下を認めない。また両者の NMR も完全に一致した。

**Dihydroenmein 3-acetate (VI)**

天然より得られた enmein 3-acetate (II) 130 mg. を MeOH に溶かし, 20 mg. の PtO<sub>2</sub> を加え, 室温で 1 hr. 接触還元する。沪過し, MeOH を留去すると, 無色結晶 130 mg. を得る。m.p. 237~238°。IR cm<sup>-1</sup> (KBr) : 3400, 1740, 1710. このものは既知の dihydroenmein 3-acetate と IR が完全に一致し, 混融しても融点降下を示さない。

原料植物からメタノール抽出粗エキスを製していただいた塩野義製薬株式会社抗瀕工場の方々, NMR およびマススペクトルを測定していただいた京大薬学部 新宮徹朗博士, 加藤 旭氏, 元素分析を実施された京大元素分析センターの諸氏に感謝する。

京都大学化学研究所