

희침의 Diterpene 에 관한 研究 (IV)

Kaurane Skeleton 을 가진 Diterpene 의 化學構造

韓 龜 東 · 金 濟 勳 · 吳 世 宗

서울대학교 생약연구소

Studies on the Diterpenes from *Siegesbeckia pubescens* MAKINO (IV)

A diterpene with kaurane skeleton

Koo Dong HAN, Jae Hoon KIM and Sea Jong OH

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea

A component, $C_{20}H_{32}O_3$, m.p. 207.5°, was isolated from *Siegesbeckia pubescens* MAKINO. This compound was identified as 17-hydroxy-16 β -(—)-kauran-19-oic acid, using spectroscopies and synthesizing various derivatives of the compound.

著者들은 희침(*Siegesbeckia pubescens* MAKINO)에서 compound A,¹⁾²⁾ compound B³⁾ 및 diterpene glycoside (compound C)⁴⁾⁵⁾를 각각純粹分離하여 그들의化學構造를 究明하고 특히 compound B에 대하여는 그의生理作用(血壓降下作用, 消炎作用)을 아울러 檢討하여 그 結果를 이미 發表한 바 있다.

著者들은 그후 本植物에서 또 다른 3種의 成分을 分離하였으므로 이들에 對한 化學構造 및 生理作用을 밝히고자 實驗檢討한 結果 compound D(I)에 對하여 그 結果를 얻었기에 이를 報告코자 한다. 實驗部에 記載한 抽出分離精製法에 依하여 無色柱狀結晶 (I) ($C_{20}H_{32}O_3$, m.p. 207.5°, $[\alpha]_D -105.8^\circ$ (c, 1% in EtOH), *Anal.* Calcd. for $C_{20}H_{32}O_3$: C; 75.0, H; 10.0, Found: C; 74.4, H; 9.94, $ir \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 3,340 (OH), 1,700 (COOH), $n_{mr}(\tau)$; 8.75 (3H, C_4-CH_3), 9.05 (3H, $C_{10}-CH_3$), 3.4 (H, COOH))을 얻었다.

또 Fig. 1에 表示한 各種 誘導體들을 合成하였다. 즉 本物質(I)을 acetic anhydride와 anhydrous sodium acetate로 acetylation하여 acetate (II) ($C_{22}H_{34}O_4$, m.p. 170°, *Anal.* Calcd. for $C_{22}H_{34}O_4$: C; 72.93, H; 9.39, Found: C; 72.75, H; 9.32, $ir \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 1745(ester), 1695((carboxyl), 1236(acetoxy))를 얻었으며 또 methyl ester (III)를 acetylation하여 methyl esteracetate (IV)

($C_{23}H_{36}O_4$, m.p. 105°, *Anal.* Calcd. for $C_{23}H_{36}O_4$: C; 73.4, H; 9.57, Found: C; 73.32, H; 9.23, $ir \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 1738 (ester), 1236 (acetoxy))을 얻었다.

本物質을 diazomethane으로 methylation하여 methyl ester (III) ($C_{21}H_{34}O_3$, m.p. 113.5°, *Anal.* Calcd. for $C_{21}H_{34}O_3$: C; 75.45, H; 10.18, Found: C; 75.13, H; 10.28)을 얻었다.

또한 本物質의 methyl ester (III)을 Fig. (I)에 表示한 바와 같이 Sarret oxidation하여 生成된 aldehyde (V)에다 $NH_2NHC_6H_3(NO_2)_2$ 을 作用시켜 2,4-dinitrophenylhydrazone(VI)을 針狀結晶(m.p. 183~4°)으로 얻었다.

한편 compound B (VII)에 對하여 pinacolic rearrangement⁶⁾를 實施하여 生成된 aldehyde에 $NH_2NHC_6H_3(NO_2)_2$ 를 作用시켜 2,4-dinitrophenylhydrazone을 얻었다. 이 phenylhydrazone은 前記한 2,4-dinitrophenylhydrazone (VI)과 混融試驗에서 融點降下가 없으므로 同一한 物質임을 알 수 있다.

또한 이 diterpene (I)은 그의 NMR 所見에서 前記한 바와 같이 C_4-CH_3 과 $C_{10}-CH_3$ 의 chemical shift가 8.75 τ 와 9.05 τ 를 나타내고 있으며 이것은 Jefferies의 Table I과 같은 研究結果⁷⁾를 參考할 때 —COOH radical은 C_4 에 結合되어 있음을 認定할 수 있다.

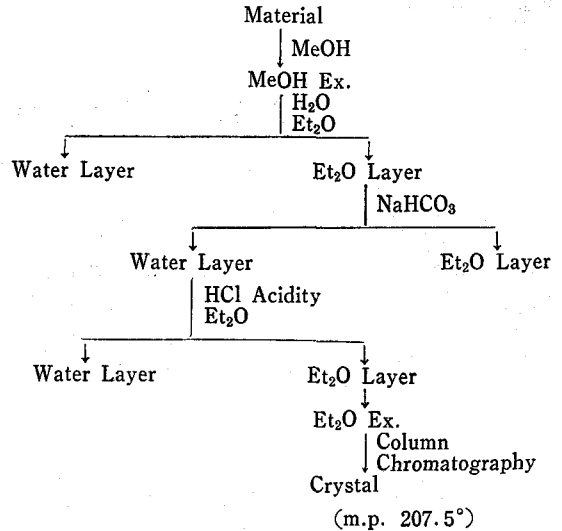
Table 1. Chemical shifts of Methyl groups in Kaurane Derivatives (τ values in $CDCl_3$)

Axial C_4 group	C_4 -Methyl	C_{10} -Methyl
CH_3	9.15, 9.19	8.99-9.00
CH_2OH	9.04-9.05	9.01
CH_2OAc	9.06	8.96-8.98
CHO	9.01	9.14
COOMe	8.83	9.18-9.19
COOH	8.76-8.77	9.06-9.07
CH_2OTs	9.10-9.11	9.14-9.18

以上 各誘導體의 生成 特히 構造既知의 compound B로부터 pinacolic rearrangement 에 依하여 誘導된 2,4-dinitrophenylhydrazone 과 本物質(I)에서 誘導된 2,4-dinitrophenylhydrazone 이 同一하다는 事實 및 本物質(I)의 NMR 所見에 依하여 -COOH radical 이 C_4 에 結合되어 있다는 事實等으로 本物質(I)은 17-hydroxy 16 β -(-)-kanran-19-oic acid 임을 決定하였다.

실험

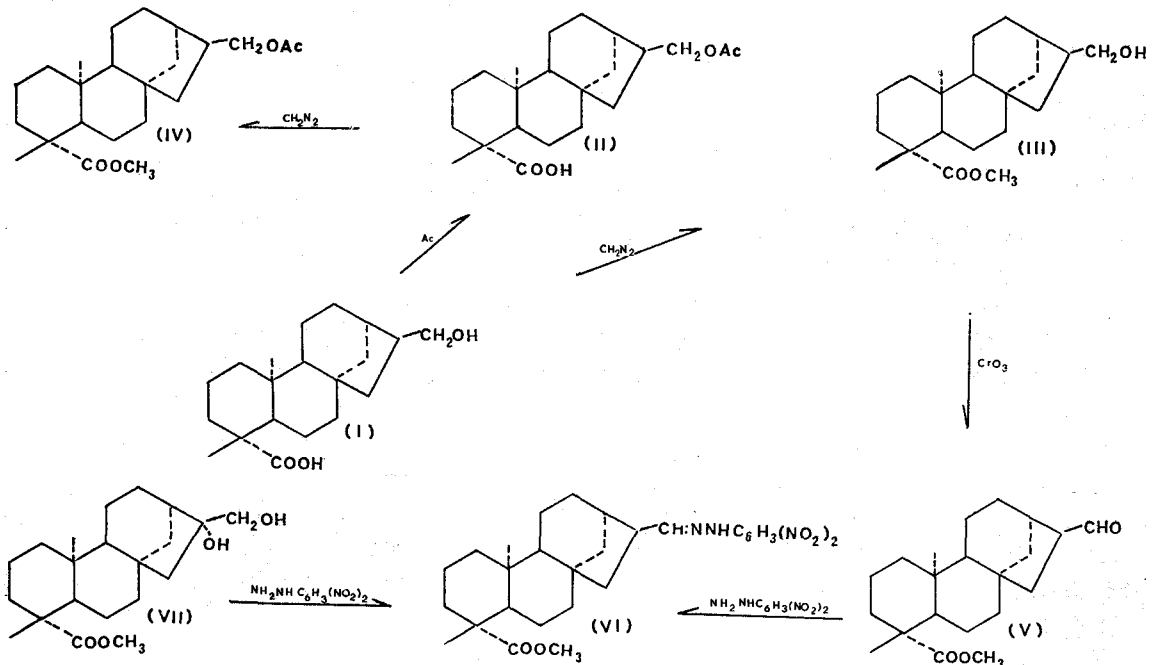
Isolation and Purification (I): Material 의 MeOH Ex.를 물에 浮液시키고 Et_2O 로 抽出한다. Et_2O 층을 分取하여 飽和 $NaHCO_3$ 水로 抽出하고 水층을 HCl 酸性으로 하여 Et_2O 로 抽出한다. Et_2O 층을 分取하여 물로 洗



Scheme I. Isolation Procedure

滌한 다음 Et_2O 를 溜去한 後 殘留物을 silica gel column chromatography (solvent system; $CHCl_3$: MeOH = 9 : 1)에 依하여 純粹分離하였다. (Scheme I).

이와 같이 하여 分離한 物質(I)은 EtOH에서 再結晶하여 針狀結晶을 얻었다. $C_{20}H_{32}O_3$ (I), m.p. 207.5°, $[\alpha]_D -105.8^\circ$ (c, 1% in EtOH), Anal. Calcd. for $C_{20}H_{32}O_3$: C; 75.0, H; 10.0, Found: C; 74.4, H; 9.94, ir $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$; 3,340 (OH), 1,700 (COOH), nmr (τ);



8.75 (3H, C₄-CH₃), 9.05 (3H, C₁₀-CH₃), 3.4 (H, COOH)

Acetate (II); Compound D Acetate (II);

compound D (I) 200mg 을 常法에 依하여 acetic anhydride 와 anhydrous sodium acetate 로 acetylation 하고 反應物을 氷水中에 投入하여 生成되는 結晶塊을 EtOH 에서 再結晶하여 Acetate (II) {C₂₂H₃₄O₄ (II), m.p. 170°, Anal. Calcd. for C₂₂H₃₄O₄: C; 72.93, H; 9.39, Found: C; 72.75, H; 9.32, ir $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹; 1745 (ester), 1695 (carboxyl), 1,236 (acetoxy)} 無色 針狀 結晶을 얻었다.

Methylester (III). Et₂O—MeOH 混液에 物質 (I) 340mg 을 녹인 다음 diazomethane 으로 methylation 하여 얻은 ester 을 EtOH 로부터 再結晶하여 Ester (III) {C₂₁H₃₄O₃, m.p. 113.5°, Anal. Calcd. for C₂₁H₃₄O₃: C; 75.45, H; 10.18, Found: C; 76.13, H; 10.28} 를 針狀 結晶을 얻었다.

Methylester acetate (IV): methylester (III) 300mg 을 (1)과 同一한 方法에 依하여 acetylation 하여 methylester acetate (IV) {C₂₃H₃₆O₄, m.p. 105°, Anal. Calcd. for C₂₃H₃₆O₄: C; 73.4, H; 9.57, Found: C; 73.32, H; 9.23, ir $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹; 1,738(ester), 1,236(acetoxy)} 를 無色 柱狀 結晶으로 얻었다.

Methylester-2,4-dinitrophenylhydrazone (VI):

Methylester(III) 320mg 을 小量의 pyridine 에 녹인 다음 Sarret-reagent 10ml 을 注加하여 2時間半 放置한다. 反應物을 冷水水中에 注入하고 Et₂O 로 抽出하여 얻은 Et₂O 층을 2% HCl 으로 洗滌한 다음 8%-NaHCO₃ 溶液으로 中和한다. Et₂O 층을 分取하여 水洗 服水한 다음 Et₂O 을 溜去하면 Aldehyde (V)를 얻는다.

이 Aldehyde (V)를 다시 MeOH 30ml 에 溶解한 다음 2,4-dinitrophenylhydrazine 276mg 을 加하여 還流下에 2時間 加熱한 다음 冷却하면 2,4-dinitrophenylhyd-

razone 을 折出한다.

이를 MeOH 과 acetone 으로 再結晶 하여 橙色 針狀 結晶을 얻었다. m.p. 183~4° 이 物質은 다음에 記載하는 方法에 依하여 compound B 에서 誘導合成한 것과의 混融試驗에서 融點降下를 보이지 않았다.

compound B 로부터 2,4-dinitrophenylhydrazone의 合成

1) compound B methylester (VII): Et₂O—MeOH 混液에 物質(B) 350mg 을 녹인 다음 diazomethane 으로 methylation 하여 얻은 ester 을 benzene-light petroleum 으로 再結晶하여 針狀 結晶을 얻었다. m.p. 153~4°

Anal. Calcd. for C₂₁H₃₄O₄: C; 72.0, H; 9.8 Found: C; 71.6, H; 9.6

2) Pinacolic rearrangement of Methylester: Methylester (VII) 350mg 을 MeOH 에 녹이고 여기에 270mg 의 2,4-dinitrophenylhydrazine 과 conc.-H₂SO₄ 1ml 을 加한 다음 還流下에서 2時間 加熱한다. 다음 냉각하면 2,4-dinitrophenylhydrazone (VII)이 折出함으로 MeOH 과 acetone 混液으로부터 2~3回 再結晶시켜 橙色 針狀 結晶을 얻었다. m.p. 183~4°

<1972. 10. 28 접수>

문 헌

- 1) K.D. Han and J.H. Kim: *Tetrahedron Letters* No. 54, 4804 (1969).
- 2) 韓龜東: 綠巖韓龜東博士 回甲記念論文集 p. 53 (1969),
- 3) 韓龜東: *ibid.* p. 59 (1969),
- 4) 金濟勳: 大韓藥學會誌 16, 65, (1972)
- 5) 韓龜東: 東亞自然科學研究論文集, 第2輯 (1972).
- 6) P.R. JEFFRIES: *Aust. J. Chem.*, 18, 1449, (1965).
- 7) P.R. JEFFRIES: *Aust. J. Chem.*, 17, 921. (1964).