



Title	イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物の合成とその絶対構造
Author(s)	廣瀬, 良樹
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27716
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ

天然フェノール性化合物の合成と

その絶対構造

1972年8月

廣瀬良樹

目 次

緒 論

1

第 1 章 蛇牀子の成分とエズルテンの 絶対構造

9

はじめに

9

第 1 節 蛇牀子のメタノール抽出成分の構造

10

第 2 節 エズルテンおよびアタマンテンの

絶対構造

22

第 3 節 考 察

38

第 4 節 実験の部

42

第 2 章 光学活性マルメシンの合成とその 関連化合物の絶対構造

51

はじめに

51

第 1 節 光学活性 6-ベンジルオキシクマラン-

2-カルボン酸

53

第 2 節 (+)-マルメシンの合成

57

第 3 節 考 察

62

第 4 節 実験の部

65

第 3 章 光学活性ヒドロキシトレメトンの 合成とその絶対構造

72

はじめに

72

第 1 節 (+)- および (-)-ヒドロキシトレメトンの 合成

73

第 2 節 考 察

78

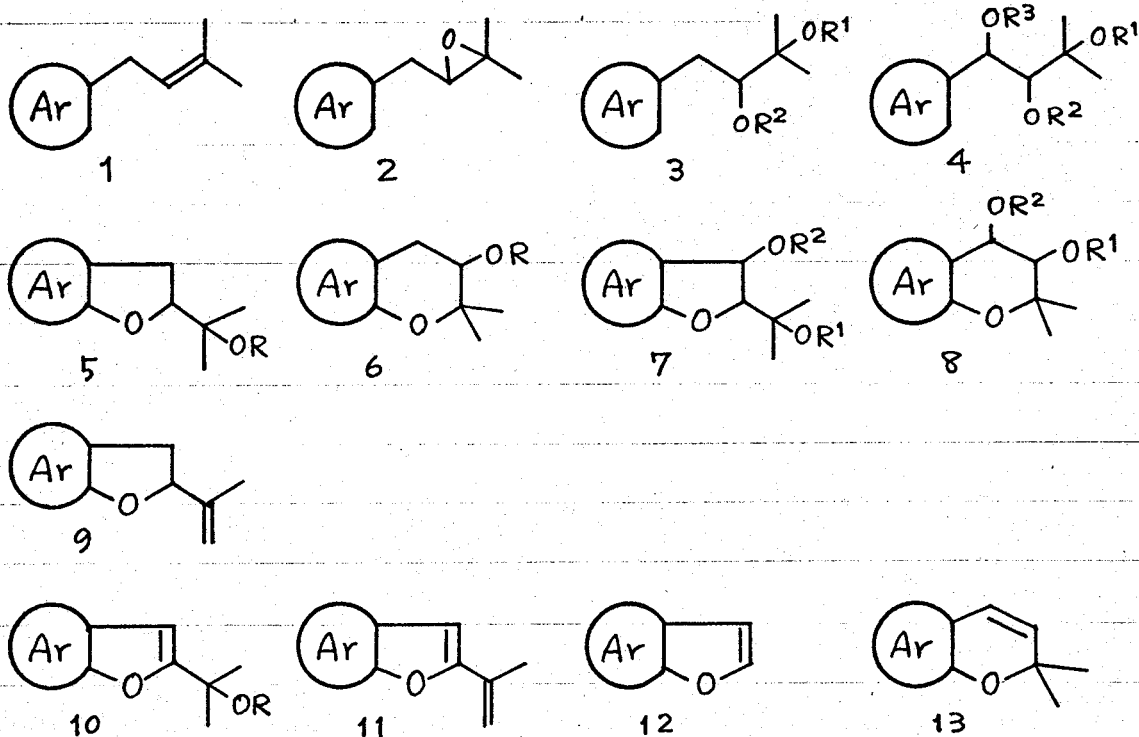
第 3 節 実験の部

80

第 4 章	光学活性 3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-	
	バレリアン酸 γ -ラク톤の絶対構造	83
	はじめに	83
第 1 節	光学活性 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-	
	クマランのオゾン分解	86
第 2 節	考 察	88
第 3 節	実験の部	91
第 5 章	光学活性 コロンビアネチンの合成	95
	はじめに	95
第 1 節	光学活性 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-	
	4-ヒドロキシクマランの合成と	
	その絶対構造	97
第 2 節	光学活性 コロンビアネチンの合成	104
第 3 節	考 察	108
第 4 節	実験の部	110
第 6 章	討 論	120
	はじめに	120
第 1 節	合 成	121
第 2 節	生合成	124
第 3 節	絶対構造	126
謝 辞		133
文 献		134
付 表		147

緒 論

天然には炭素数5個のイソフレン称の側鎖(イソフレンノイド側鎖)を有するフェノール性化合物が数多く存在している。¹⁾これらの化合物の多くは高等植物の第二次代謝産物として見出されるもので主としてクマリン、クロモン、ロテノイド、フラボノイド、キサントン等 α - または γ -ベンゾピロン誘導体; ベンゼン、及びナフタレン誘導体; ならびにキノリンおよびキノロンアルカロイド; 等である。これらの母核フェノールに結合するイソフレンノイド側鎖の形態としては一般に次のようなものがある(Ar : フェノール性母核, R : H または アシル基)。



(第 1 図)

イソフレンノイド側鎖として最も始源的と考えられるものは 3,3-ジメチルアリル残基(化合物1)であるが、自然界からは

この側鎖が酸化された 2, 3, 4 型の化合物, そしてそれが芳香環上に隣接するフェノール性水酸基と脱水閉環した 5, 6 型の化合物等もまた数多く見出されてきている。この時化合物 3 ($R=H$) における二つの水酸基のうちいずれが閉環に関与するかによって化合物 5 (ジヒドロフラン環) を与えるか, 化合物 6 (ジヒドロピラン環) を生成するかの差異が生じてくる。化合物 5 および 6 のベンジル位がさらに酸化を受けた形態のものがそれぞれ化合物 7 および 8 である。また天然には化合物 5, 6, 7 または 8 (それぞれ $R=H$) の側鎖の水酸基が隣接炭素上の水素と脱水した形の 9, 10, 11 または 13 も広く分布している。化合物 12 はその側鎖にもはや C_5 単位を構わないが, これは化合物 7 から C_3 単位がアセトンとして脱離したものと考えることができ, 後に述べる如く, 生合成的には化合物 13 と共に生体内におけるこれらの化合物の最終代謝物質とみなされるものである。

さて化合物 2~9 はイソプレノイド側鎖に不整炭素原子を有しておりキラール^{2), *}である。さらに非常に興味あることに自然界から見出されるこれらの化合物は殆んど³⁾の場合, 二つの対掌体のうち片方のみを与え, 光学的に活性である。

先に挙げた多くのフェノール性母核のうちイソプレノイド側鎖に不整中心を有するのは主としてクマリン^{3, 4, 6)}, クロモン⁶⁾, ベンゼン誘導体, ロテノイド⁵⁾ ならびにキノリンおよびキノロンアルカロイドである。巻末に現在までに報告されているこれらのフェノール性化合物を列举したがその中から代表的なものを抜粋して第 1 表 および 第 2 表に掲げる。

* *chiral* および *chirality* の単語はまだその邦訳語がないため本稿ではそれぞれキラール, キラリティーと表示する。また化合物名を表わす固有名称は日本化学会化合物命名専門委員会による「化合物名字訳基準」〔化学と工業, 25, 276 (1972)〕に従ってカナ書きし初めにその英字綴を付した。

第1表 クマリン誘導体

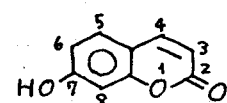
型*	区分**	構造式	名称, 融点, 比旋光度
屈曲型 2,3'-ジヒドロフラノクマリン	A		コロンビ"アネチン (15) 融点 162.8-163.3° $[\alpha]_D^{24} + 250^\circ$ (メタノール)
	B		アタマンテン (34) 融点 60° $[\alpha]_D^{22} + 96^\circ$ (メタノール)
屈曲型 3,4'-ジヒドロピラノクマリン	A		ロマチン (16) 融点 187-188° $[\alpha]_D^{25} + 74.8^\circ$ (エタノール)
	B		サミジン 融点 135° $[\alpha]_D + 100^\circ$ (ジオキサン)
直線型 2,3'-ジヒドロフラノクマリン	A		マルメシン (4)-17 融点 189.5-190° $[\alpha]_D^{34} + 26.8^\circ$ (クロロホルム)
直線型 3,4'-ジヒドロピラノクマリン	A		デ"クルシノール (4)-18 融点 178° $[\alpha]_D^{17} + 103.8^\circ$ (ヒオリジン)
閉環していないイソプレノイド側鎖をもつクマリン			ホイセダノール (28) 融点 174-175° $[\alpha]_D^{20} + 31.2^\circ$ (エタノール)
			メランジヒトラート 融点 128° $[\alpha]_D^{20} - 53.3^\circ$ (エタノール)

* 本研究で主としてその対象とするクマリン誘導体のうち

閉環したイソプレノイド側鎖を持つものについてはその閉環

様式によって, 即ち母核となるウンベリフェロン (14, umbelliferone) の

大阪大学基礎工学部論文用

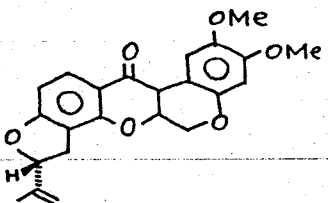
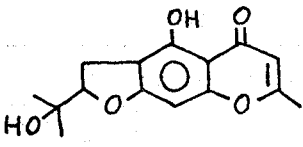
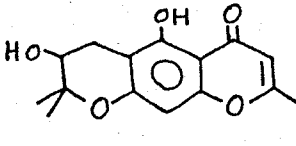
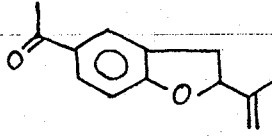
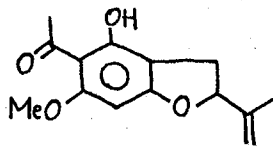
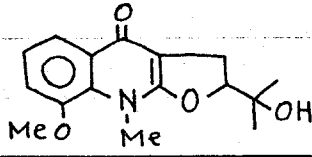
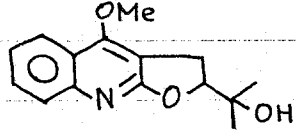


ウンベリフェロン (14)

7-8 位で閉環しているか、6-7 位で閉環しているかによって便宜的にそれぞれ“屈曲型 (angular)”および“直線型 (linear)”の区別をあたえた。⁴⁾

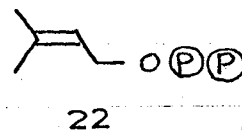
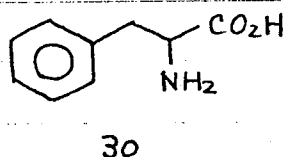
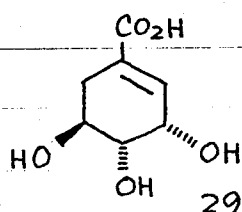
** さらに それらのうち 第1圖 5, 6 型のただ 1 個のアシルオキシ基 (または水酸基) を有する化合物には A, また 第1圖 7, 8 型の 2 個のそれをもつものには B なる記号を付した。

第 2 表 その他のフェノール性化合物およびアルカロイド

化 合 物	構 造 式	名 称, 融 点, 比 旋 光 度
ロテノイド		ロテノン (19) 融点 167-168° (又は 185-186°, 2 形) $[\alpha]_D^{20} - 228^\circ$ (C, 2.22, ベンゼン)
クロモン		ビスミノール (21) 融点 160-160.5° $[\alpha]_D + 93^\circ$ (クロロホルム)
		ハマウトール (94) 融点 197-197.5° $[\alpha]_D^{32} - 18^\circ$
ベンゼン誘導体		トレメトン (20) 油状物 $[\alpha]_D^{28} - 59.6^\circ$ (エタノール)
		レミノール 融点 76.5-77° $[\alpha]_D^{25} + 66.5^\circ$
アルカロイド		バルフォロジン 融点 188-189° $[\alpha]_D^{25} + 49^\circ$ (エタノール)
		フロラデスミン 融点 138-139° $[\alpha]_D + 47^\circ$ (クロロホルム)

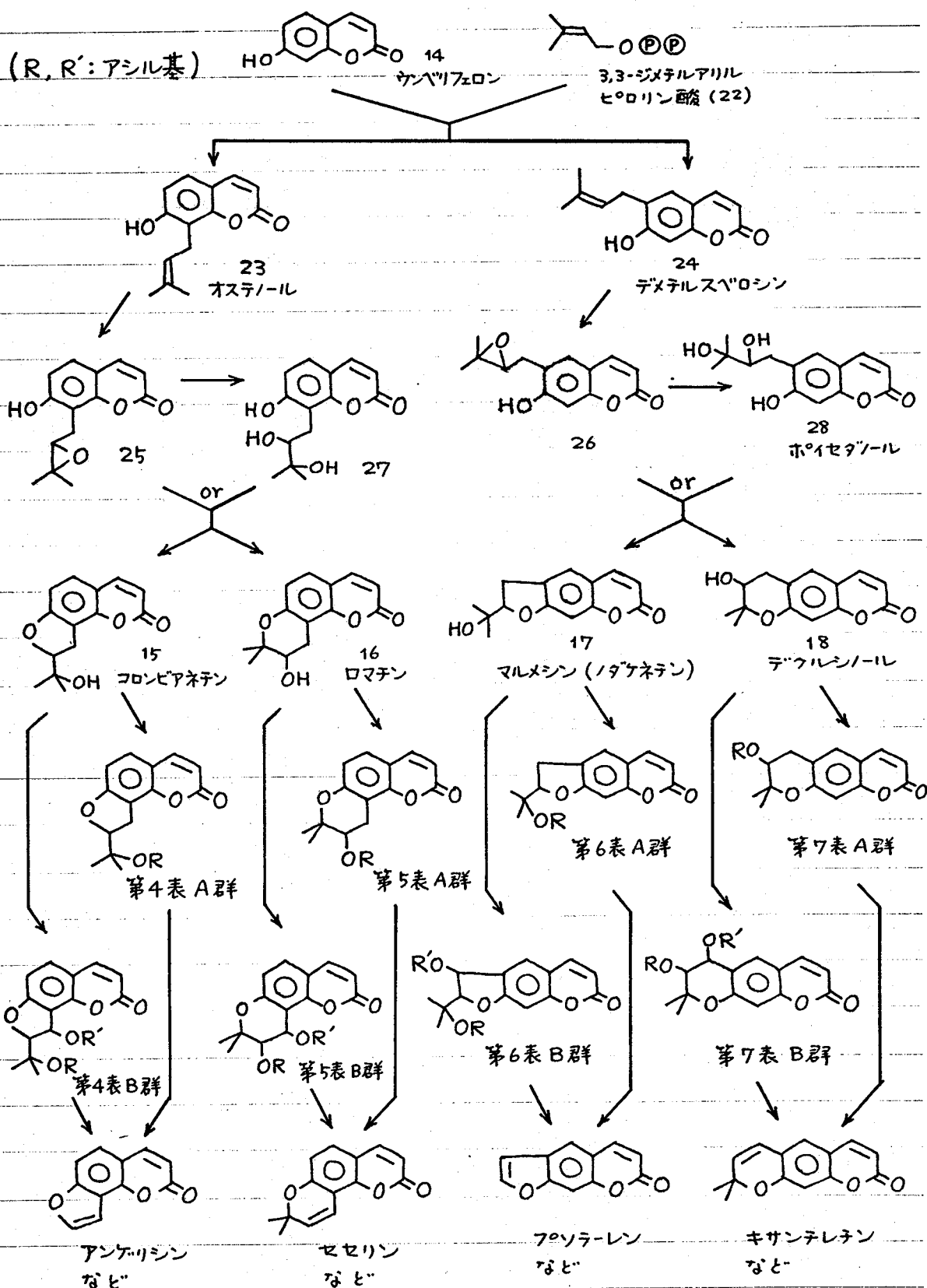
第1表に示す如き複雑なイソフロノイド側鎖をもつクマリン誘導体は稀にはミカン科 (Rutaceae) 植物 その他から単離される場合もあるが、セリ科 (繖形科, Umbelliferae) 植物から見出されることが殆んどで、これらの植物は生薬として古くから本邦でも薬用に供されてきたものが多い。¹⁰⁾

数多くのイソフロノイド側鎖に不整中心をもつフェノール性化合物のうち特にクマリン誘導体の生合成に関しては最近になって第1表に示したような種々の酸化状態ならびに閉環様式をもつ多くの化合物が報告されるに至り、実験的裏付けなしに第2図のように考えられてきた。第2図に示した生合成中間体の多くがそれ自身自然界から単離されてきている。出発物であるクマリン母核即ちウンベリフェロン(14)はシキミ酸(29)を前駆物質としてフェニルアラニン(30)を経て生合成される(シキミ酸経路)ことが実験的に確かめられている⁷⁾ また、イソフロノイド側鎖となる3,3-ジメチルアリルピロリン酸エステル(22)はステロイドやテルペン等とも共通の前駆物質であってこれがメバロン酸経路によって生合成されることは周知の事実である。⁸⁾



その他のフェノール性母核をもつ化合物のイソフロノイド側鎖に関してもクマリン誘導体と同様の生合成経路をとるものと考えることができる。また同一植物からクマリン誘導体とクロモン誘導体が、稀にはクマリン誘導体とアルカロイドが同時に単離される場合もあり、このことはそれらの母核フェノール自身も共通の前駆物質をもつなど互いに近縁的な関係にあることを示唆するものと考えられる。

第2図 イソフロノイド側鎖に不整中心をもつ
典型的なクマリン誘導体の生合成(仮説)



さてイソプレノイド側鎖に不整中心をもち従ってキラールな天然クマリン誘導体の大部分即ちミカン科植物から単離されているキラールなクマリンの一部およびセリ科植物からのそれのすべては二つの対掌体のうちの片方のみで光学的に活性である。これは第2図において3,3-ジメチルアリール側鎖が酸化を受けてエポキシドになる過程(23→25 および 24→26)ならびにそのエポキシドがジヒドロフラン環またはジヒドロピラン環に閉環する過程(たとえば25→(27)→15)の立体選択性(分子内 enantio 差別性⁹⁾)が非常に高いことを示唆している。これは特に興味ある現象であってそれらの高等植物の生体内における酵素支配下の酸化、脱水反応等第二次代謝ひいては第一次代謝の作用機序を知る上で重要な意味を有するものと考えられる。

そのためにはまずキラールなイソプレノイド側鎖を有する個々のフェノール性化合物の絶対構造を知らなければならない。そこで本研究ではクマリン誘導体を中心にその絶対構造の解明を試みることにした。これらの化合物の絶対構造を知ることによって第2図に示した生合成経路の立体化学的相関性が明確になるものと考えられる。

またこれらのキラールなイソプレノイド側鎖を有するフェノール性化合物は高等動物に対して特異な生理作用を示すものも多く、その絶対構造を明らかにすることによって分子のキラリティーと生理作用との関連性の有無についても何らかの知見が得られるのではないかと期待される。

これらの化合物の絶対構造を解明するにはいくつかの方法が考えられるが本研究では主として純粋に合成化学的手段によった。即ち絶対構造既知の中間体を経てこれらのフェノール性化合物の光学活性体を合成し、それに至る多くの中間体の立体化学的相関々係を明らかにしつつあわせてその絶対構造を解明するという方法である。

しかレ本研究に着手した時矣では知るかぎり、このような
観念に立つたフェノール性化合物の研究は殆んどなされて
おらず、その絶対構造も大部分が不明の状態であつた。
最近この種イソプレノイド側鎖をもつフェノール性化合物が
多くの研究者の関心を寄せるところとなり、稿末に示す如く
その単離ならびに構造決定が数多く報告されてきている。
それらの化合物のキラリティー中心の絶対構造の解明に関
しても B. E. Nielsen らを始め二三の研究グループによる
いくつかの報告があるが上に述べて合成化学的な方法
による研究はまだその例がなく、この矣でも本研究の結果
が今後この分野の研究の進展に寄与するところがある
ものと考えられる。

以上述べてきた観念に立つて以下第1章に
蛇牀子の成分とエズルチン(edultin)の絶対構造、
第2章に光学活性マルメシン(marmesin)の合成と
その関連化合物の絶対構造、第3章に光学活性
ヒドロキシトレメトン(hydroxytremetone)の合成とその
絶対構造、第5章に光学活性コロンビアネチン(colum-
bianetin)の合成について述べ、第4章ではこれらの
キラールなイソプレノイド側鎖を有する多くの化合物の
絶対構造を知る上での鍵となる化合物について報告
する。

第 1 章

蛇牀子の成分とエズルチンの絶対構造⁵⁰⁾

はじめに

ジャシオン蛇牀子は中國大陸に産するセリ科植物 蛇牀 *Selinum monnieri* L. の果実であつて 古くから薬用として用いられてきた。¹⁰⁾ 本邦に産する和蛇牀子は やぶじらみ *Torilis japonica* DC. の果実で その形態は蛇牀子のそれと類似しており やはり薬用として用いられている。¹¹⁾ 中崎, 近松ら¹²⁾ は この和蛇牀子から グアイアン骨格をもつ 新しいセスキテルペンエステル トリリン (torilin) を単離し その構造を明らかにしている。蛇牀子の有効成分に関しても 和蛇牀子のそれと比較検討する意味で そのメタノール抽出成分について 以前より 中崎, 池松によって研究されてきた。¹³⁾

本章の研究はこの池松の研究に引き続いて行なつたものである。池松の単離した物質ならぬに本研究で新しく単離した物質について その構造の解明 および それらの成分のうち 光学的に活性な一化合物 エズルチン (edultin) の絶対構造の解明を行なつた。

なお かつて 中尾¹⁴⁾ は 蛇牀子の精油成分について 研究し それらは (−)-ビネン, カンフェン, (−)-ボルネオール等であると報告している。

第 1 節 蛇 牀 子 の メ タ ノ ー ル 抽 出 成 分 の 構 造

1. 蛇 牀 子 の メ タ ノ ー ル 抽 出

池松¹³⁾は蛇牀子をメタノールに温浸し、その抽出物から分別結晶 および アルミナのクロマトグラフィー などの精製手段により 第3表に示す諸性質を有する4種の化合物 A, B, C および D を単離した。さらに池松は これら4種類の化合物がいずれも紫外線照射下に蛍光を発すること、紫外線吸収スペクトル、紫外線吸収スペクトル および 核磁気共鳴吸収スペクトル^{*)}の考察 その他簡単な定性試験によりこれらはいずれもクマリン誘導体であることを示唆し かつ それらのうち化合物 B の構造を解明した。

第 3 表

化合物	形 状, 融 点 (再結晶溶媒: エタノール)	[α] _D (濃度 C, 温度) (溶媒: ベンゼン)	薄層クロマトグラフ (アルミナ, ベンゼン)	
			蛍 光	R _f 値
A	無色針状, 144-146°	+106.7° (1.71, 23°)	青 紫 色	0.30
B	無色ワスズメ状, 84°	± 0° (1.96, 20.4°)	青 白 色	0.57
C	無色ワスズメ状, 100-101°	+ 3.3° (2.01, 9°)	橙 色	0.51
D	無色針状, 184°	- 5.0° (2.44, 9°)	黄 色	0.32
E	無色針状, 177-177.5°	—————	黄 色	0.75

しかし本研究を始めるにあたり新しく入手した蛇牀子をメタノールに温浸し、池松の場合と同様の手段によってその成分の単離、精製を試みた結果、化合物 A のみを与える試料、化合物 A, C, D を含有せず化合物 B および

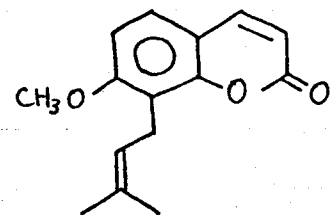
* 以下 それぞれ IR スペクトル, UV スペクトル および NMR スペクトル と 略す。

新しく化合物 E 少量を与える試料, さらに顕著な成分を含有しないものなど, その結果は必ずしも一定ではなかった。

このような現象は他のセリ科植物の成分の研究の際にも広く観測されている。¹⁵⁾ 植物の採集時期の差およびその生育する地方の気象条件の違い等によって, 生体内におけるこれらの成分の酸化, 脱水反応等生合成の進行に差が生じてくるためと考えられる。

2 化合物 B の構造

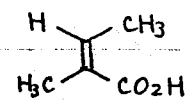
池松¹³⁾は種々のスペクトルデータの考察ならびに化学的分解反応の結果から化合物 B が以前に Peucedanum ostruthium (L.) C. Koch (Imperatoria ostruthium L.) (セリ科) の根から単離され E. Späth ら¹⁶⁾により構造の解明されたオストール (31, osthol) であることを確認している。



オストール (31)

3 化合物 A の構造

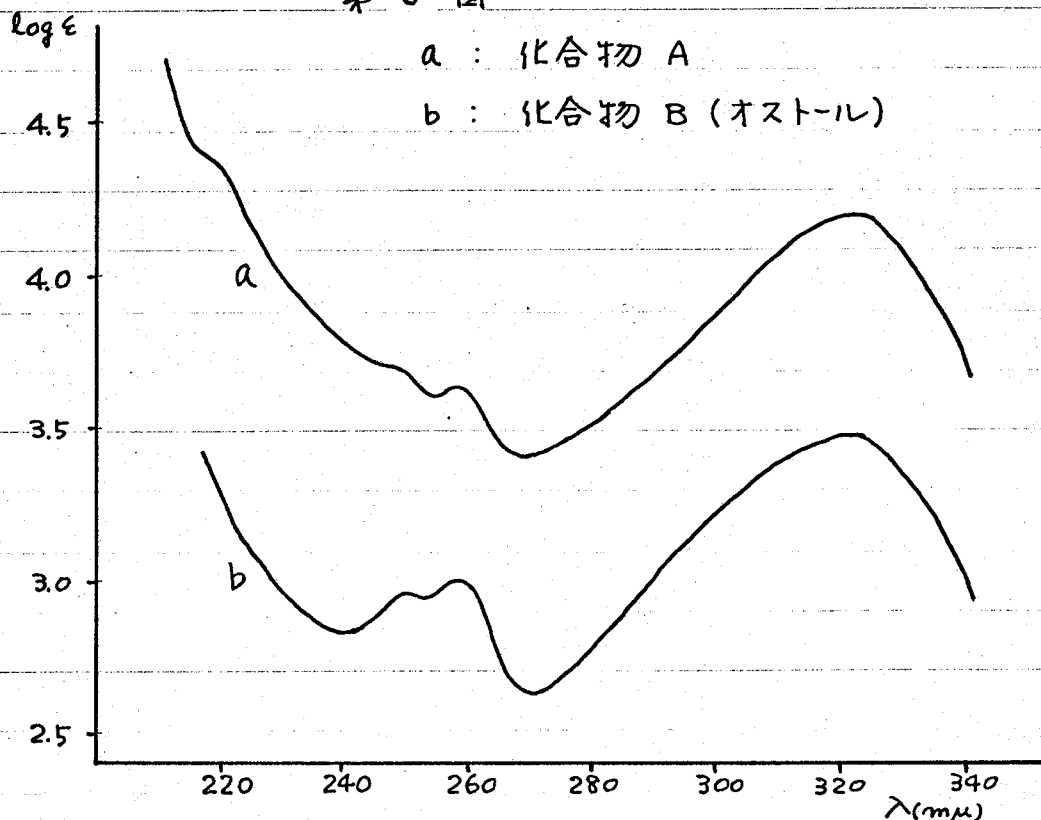
化合物 A に関して池松¹³⁾は i) 元素分析, 分子量測定の結果 $C_{21}H_{22}O_7$ なる分子式を有すること. ii) U.V. スペクトルおよび I.R. スペクトルの考察の結果から クマリン誘導体と考えられること. ならびに iii) 温和な条件下に加水分解するとアンゲリカ酸 (32) が得られることから化合物 A はアンゲリカ酸のエステルと考えられることを報告している。



アンゲリカ酸 (32)

化合物 A の UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}} 322 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.17$),
259 (3.63), 246 (肩, 3.70), 217 (肩, 4.38) に極大値をもつ (第3図a)。

第3図



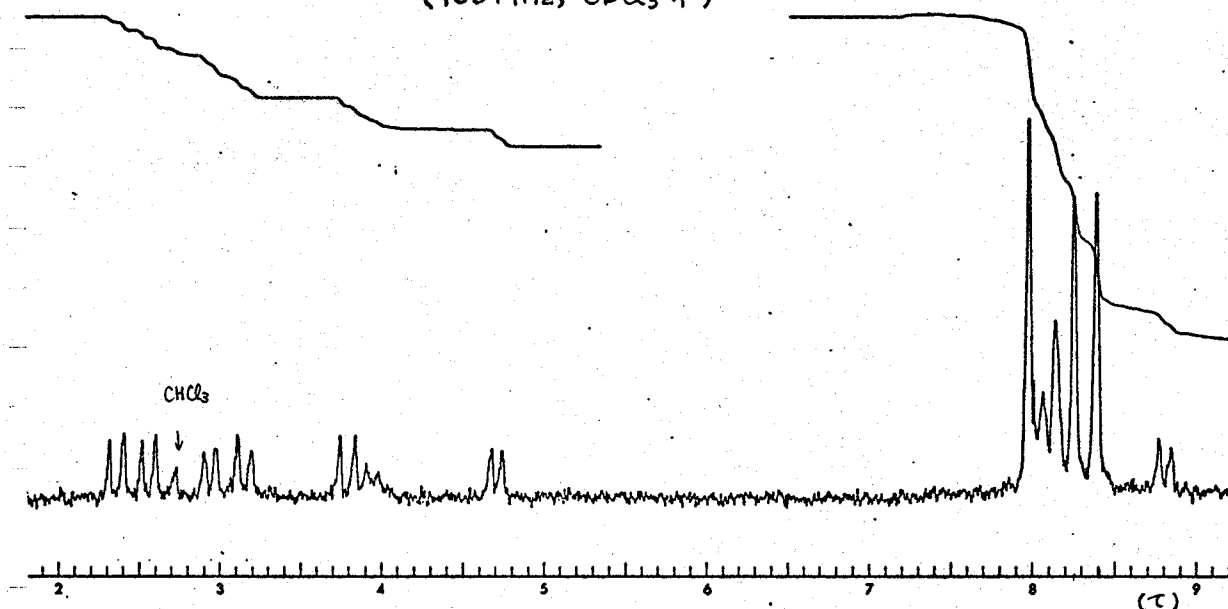
これは化合物 B オストールのそれ (第3図 b) に類似しており
化合物 A が オストール (31) と同様の発色団をもつことを示唆
している。

化合物 A の NMR スペクトル (第4図) は $\delta 7.63$ (1H, d, $J=9 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8 \text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7 \text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8 \text{ Hz}$), 6.26 (1H, d, $J=9 \text{ Hz}$), 6.06 (1H, m), 5.29 (1H, d, $J=7 \text{ Hz}$), 2.02 (3H, s), これに重なり $\delta 1.97$ 付近に (2~3H, d), 1.86 (3~2H, 中ない s), 1.74 および 1.60 (それぞれ 3H, s) および 1.19 (1H, d, $J=8 \text{ Hz}$) である。これらのうち $\delta 6.26$ および 7.63 の吸収はそれぞれ クマリン環の 3 位, 4 位の隣接プロトン, また $\delta 7.44$ および 6.84 の d はそれぞれ 5 位, 6 位の隣接プロトンである。¹⁷⁾ $\delta 2.02$ の s は明らかに アセチル基の

メチルプロトンと考えられる。またこの化合物には水素を挟まない炭素原子に結合したメチル基 (δ 1.74 および 1.60 の S) が 2 個 存在することがわかる。

第4図 化合物AのNMRスペクトル

(100MHz, CDCl_3 中)

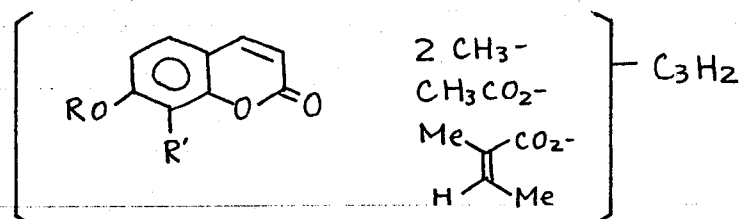


化合物 A をエタノール中塩酸マ性下に加熱加水分解すると白色の結晶が析出し、溶液は強いエステル臭を放つ。種々の条件下でこの溶液部分のガスクロマトグラフを行なうと、4種類のピークが認められる。これらはそれぞれ標品と保持時間が一致することから同時に注入実験の結果、酢酸および酢酸エチル、アンゲリカ酸及びアンゲリカ酸エチルと考えられる。すなわち加水分解と同時に、酸の存在下にアセトキシ基およびアンゲロイルオキシ基が一部エステル交換を起してそれぞれのエチルエステルを生成したものと考えられ、更に池松の報告¹³⁾ならびに NMR スペクトルの考察の結果を加えると化合物 A にアセトキシ基およびアンゲロイルオキシ基が存在することが確信される。

ここで化合物 A の IR スペクトルに注目すると 1710-

1730 cm^{-1} に α -ヒロン, 酢酸エステル および α, β -不飽和カルボン酸エステルに基づく $\text{C}=\text{O}$ 伸縮振動の巾なく強い吸収が認められる他, 1625, 1490 cm^{-1} に α -ヒロン および ベンゼン環の $\text{C}=\text{C}$ 伸縮振動, 850 cm^{-1} に 1,2,3,4 置換ベンゼンによる面外変角振動の吸収が認められる。また 1260 cm^{-1} に アセチル基特有の $\text{C}-\text{O}$ 伸縮振動による強い吸収が存在し, 1225 cm^{-1} には 芳香族エーテルの $\text{C}-\text{O}$ 伸縮による鋭い吸収が現われる。

上に述べてきた結果を総合すると この化合物は次のような部分構造を持つことが推定される

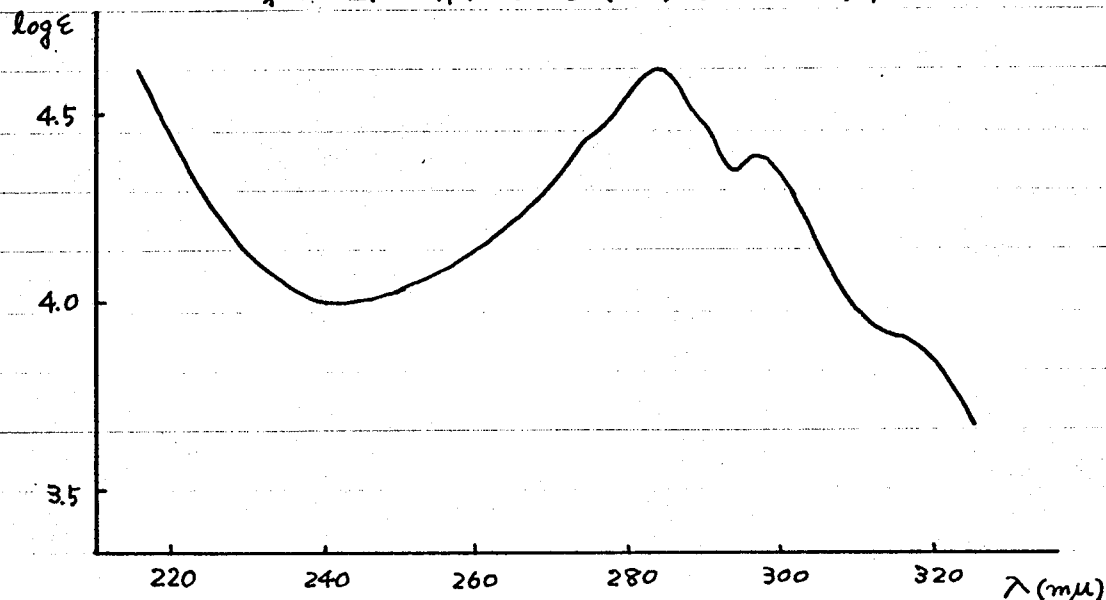


芳香環上エーテル結合の位置は i) 上述の NMR スペクトルにおいて 芳香族性隣接プロトン 2 個の存在が認められること。ii) UV スペクトル が 7 位に 酸素官能基をもつ クマリン 特有のものであること, 更に iii) 生合成的な見地から, 7 位に存在するものと考えられる。

化合物 A の塩酸加水分解の際 析出する中性部の無色の結晶, 融点 177.5-179.3° は そのアルカリに対する挙動, UV スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}}$ 284 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.60), 297 (4.51), 316 (肩, 3.90), (第 5 図) および IR スペクトル 1725 cm^{-1} (カルボニル), 1620 cm^{-1} (α -ヒロン および ベンゼン環) などの吸収から やはり クマリン誘導体と考えられる。OH は存在しない。元素分析の結果から 分子式 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$ とすることができ これは 化合物 A から アセトキシ基 および

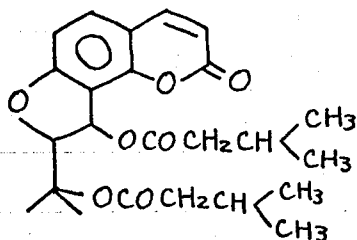
アングロイルオキシ基が加水分解され更に2分子の水が脱離したものに相当する。

第5図 オロセロン(33)のUVスペクトル

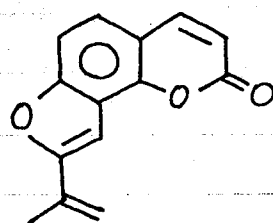


これらの性質はフロクマリン オロセロン (33, oroselone), $C_{14}H_{10}O_3$, 融点 $188-190^\circ$ (真空中), UVスペクトル $\lambda_{\max}^{\text{エタノール}}$ 284 m μ ($\log \epsilon$ 4.58), 297 (4.50), 315 (痛, 4.1) に酷似しており同一物と考えられた。

オロセロンは 1844年 G. Schnederman らによって *Athamanta oreoselinum* L. の根より単離され アタマンチン (athamantin) と命名された化合物について, 1940年, E. Späth,



アタマンチン(34)



オロセロン(33)

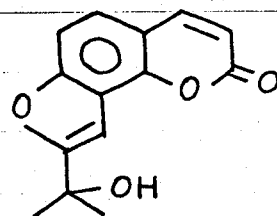
H. Schmid ら¹⁸⁾ がその構造を研究した際, この塩酸加水
大阪大学基礎工学部論文用

分解によって 2 分子の イソバレリアン酸 と共に 初めて 得られた化合物である。なお アタマンチン は その後 1957 年に至り H. Schmid ら¹⁹⁾ によって 34

の構造を持つことが明らかにされている。またこの時 Schmid ら

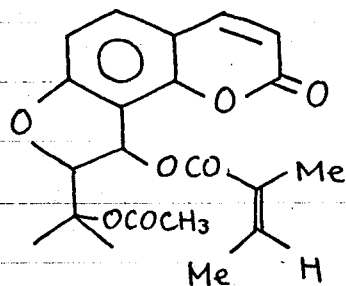
は先の Athamanta oreoselinum L. の根より、アタマンチン、オロセロール (35) の他に 直接 オロセ

ロン (33) を単離したと報告している。



オロセロール (35)

一方、三橋ら²⁰⁾ は 北日本地方 特に北海道に自生するセリ科植物 あまにう (まるばえぞにう) Angelica edulis Miyabe の根より単離した新クマリン エズルチン (edultin), $C_{21}H_{22}O_7$, 融点 $136-142^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 41.5^\circ$ (c. 26.8, セリジン), UV スペクトル; $\lambda_{max}^{エタノール} 219 m\mu$ ($\log \epsilon 4.50$), 248 (3.83), 259 (3.76), 299 (肩, 3.97), 323 (4.32), について研究し、種々の分解反応から エズルチンが 36 の構造を持つことを明らかにした。



エズルチン (36)

この時 エズルチンの塩酸加水分解によってやはり オロセロン (33), 融点 180.5° , が酢酸 および アンテリカ酸 と共に得られている。

ところで 化合物 A はこの エズルチン (36) と同一の分子式を有し、融点, UV および IR スペクトル等の物理的性質, ならびに加水分解に対する挙動等 化学的性質が類似

している。そこで化合物 A および 2 の加水分解によって得られたクマリン体と、エスルテン および オロセロンの標品とをそれぞれ混融試験、IR スペクトル および 薄層クロマトグラフィーから比較した結果、化合物 A はエスルテン (36) と、他はオロセロン (33) と同一物であることが判明した。

三橋らの得たエスルテンは UV スペクトル および 比旋光度のデータから、化合物 A よりも少し純度が低いと考えられるが、その旋光方向が一致することから上記 2 種の植物から単離されたエスルテンは立体化学的にも同一の構造を有していることは明白である。

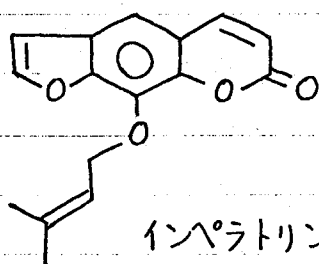
ここに先の NMR スペクトルのうち残る吸収は次の如く解釈することができ、 δ 7.06 および 5.29 の d ($J = 7$ Hz) はそれぞれ ジヒドロフラン環の 2' 位 および 3' 位のプロトン、また δ 6.06 の m (1H) は アンゲロイルオキシ基の β -炭素に結合したプロトンである。 δ 1.74 および 1.60 の鋭い s (それぞれ 3H) は イソプレノイド 側鎖の二つのメチルプロトン、ならびに δ 1.86 の巾広い s (3H) は アンゲロイルオキシ基の α -炭素に結合したメチルプロトン、ならびに δ 1.97 の d は 同様に β -炭素のメチルプロトンである。

4 化合物 C の構造

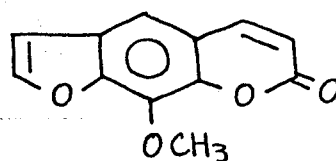
化合物 C は 無色の結晶、融点 $100-101^\circ$ で 薄層クロマトグラフィー (アルミナ、ベンゼン) の R_f 値 0.51、紫外線照射下に 橙色の螢光を発する。この化合物は 元素分析、UV、IR、NMR スペクトルの検討の結果 著名な直線型フラノクマリンである インペラトリン (37, Imperatorin)²¹⁾ であることが判った。

即ち元素分析ならびにマスペクトルの測定の結果、分子式 $C_{16}H_{14}O_4$ となる。NMRスペクトルでは δ 6.31, 7.72 (それぞれ 1H, d, $J=9$ Hz) にそれぞれフマリン環の 3 位および 4 位のプロトン, δ 7.33 (1H, s) に 5 位のプロトン, δ 7.65, 6.77 (それぞれ 1H, d, $J=2$ Hz) にフラン環特有の小さい結合定数を示す 2H, δ 5.54 (1H, 複雑な三重線) にビニルプロトン, δ 4.98 (2H, d, $J=7$ Hz) にメチレンプロトン および δ 1.72 (6H, s) に二つのメチル基のプロトンが現われている。

また UV スペクトルは $\lambda_{\max}^{\text{エタール}}$ 218 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.48), 243 (肩, 4.42), 249 (4.44), 264 (肩, 4.23), 300 (4.16) (第 6 図) で;

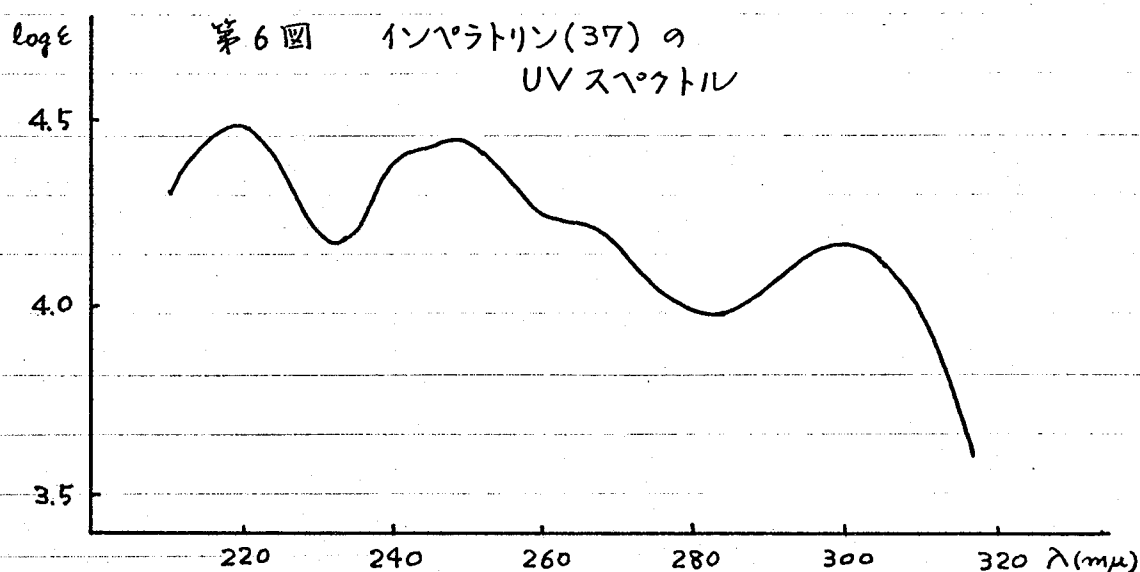


インペラトリン(37)



キサントトキシシン

これはキサントトキシシン (xanthotoxin) など 8 位にエーテル結合をもつ直線型フラノクマリンに特有の吸収スペクトルである。

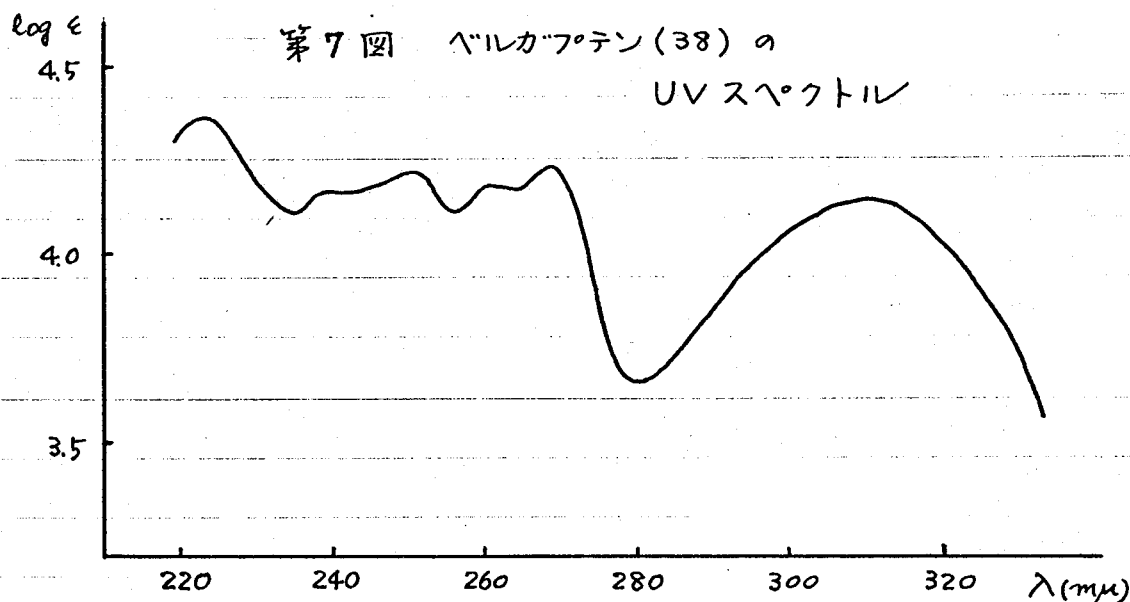


標品との直接比較は行なっていないが、その融点、UV

及び NMR スペクトルの値が文献値^{21, 22)}によく一致していることから化合物 C は インペラトリン (37) であると結論される。

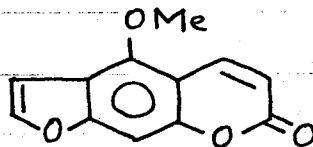
5 化合物 D の構造

化合物 D, 融点 183.5-185°, は薄層クロマトグラフィ- (アルミナ, ベンゼン) の R_f 値 0.32, 紫外線照射下に灰黄色の螢光を放つ無色の結晶である。元素分析の結果, 分子式は C₁₂H₈O₄ である。IR スペクトルで 1730 cm⁻¹, 1620, 1580, 1460 等に吸収を示しやはりクマリン誘導体と考えられた。UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}}$ 310 m μ (log ϵ 4.16), 268 (4.23), 260 (4.18), 250 (4.21), 238 (log 4.16), 222 (4.36) (第7図), である。



この化合物のこれらの物理的性質はベルカプテン²³⁾ (38, bergapten) のそれに非常によく似ている。NMR スペクトルのデータもこれを支持している。即ちクマリン環の3位および4位のプロトンはそれぞれ δ 6.21, 8.06 (それぞれ 1H, d, J=9 Hz) に、ベンゼン環上に孤立したプロトンは δ 7.02 に鋭い s として

現われている。フラン環上の二つのプロトンは δ 7.52, 6.96 (それぞれ 1H, d, $J=2$ Hz) に、またメキシ基のプロトンは δ 4.24 (3H, s) に認められる。



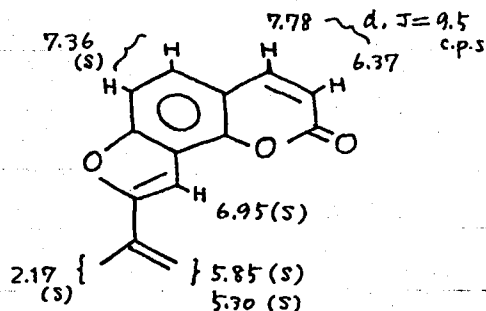
更にベルガモット油より単離したベルガフテン標品と化合物 D とを混融試験、薄層

ベルガフテン (38)

クロマトグラフィー、UV, NMR スペクトルによって比較検討した結果、化合物 D はベルガフテン (38) であることが明らかとなった。

6 化合物 E の構造

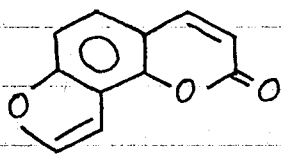
化合物 E, 融点 $177.5-180^\circ$ は標品との混融試験、元素分析 および IR スペクトルの比較の結果、先にエスルテンの加水分解の際に得られたオロセロン (33) と同一物であることが判った。NMR スペクトルのデータもこれを支持している。オロセロン



や アンゲリシン (39) の如き屈曲型フラノクマリンにおい

オロセロン (33) の NMR (δ 値)

てはベンゼン環に共役した二重結合をもつフラン環の反磁性異方性により 5 位のプロトンが高磁場に、6 位のプロトンが低磁場にそれぞれシフトして、この二つのプロトンは s として現われる。²⁴⁾

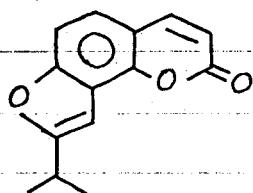


アンゲリシン (39)

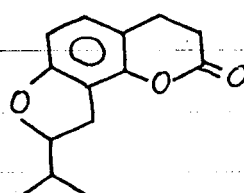
またアリル性メチル基のプロトンが通常よりかなり低磁場へシフトしていること、および末端メチレンの

2プロトンの化学シフトの差が 0.55 ppm と大きくなっていることも同じ原因に基づくものである。²⁵⁾

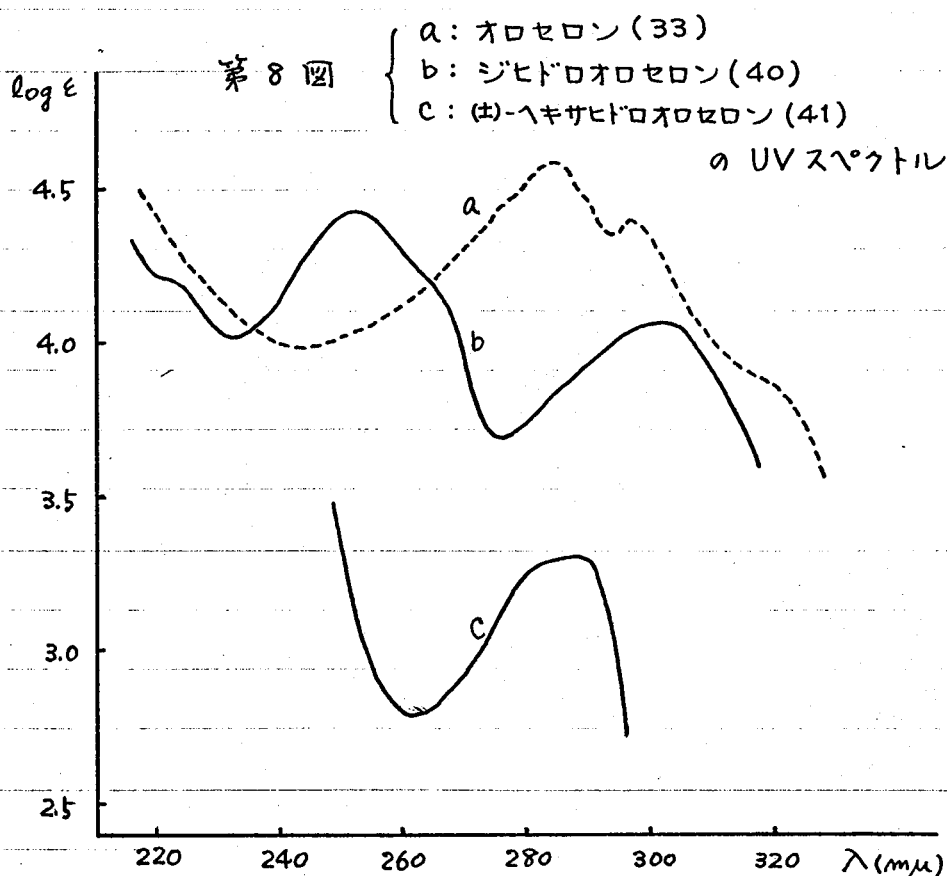
オロセロン(33)を酢酸エチル中10%パラジウム/活性炭(以下Pd/Cと略す)を触媒として接触水素添加すると、ジヒドロオロセロン(40)、融点 139.8-140°, を得る。UVスペクトル; $\lambda_{\max}^{\text{エチル}}$ 219 m μ (肩, $\log \epsilon$ 4.23), 224 (肩, 4.18), 252 (4.43), 263 (肩, 4.22), 301 (4.07) (第8図b)。



ジヒドロオロセロン(40)



(±)-ヘキサヒドロオロセロン(41)

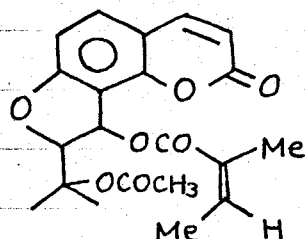


またオロセロンは 酢酸中 10% Pd/C による接触水素添加によって (±)-ヘキサヒドロオロセロン [(±)-41], 融点 96.8-98° を与える。UV スペクトル; $\lambda_{\max}^{\text{エチル}}$ 288 m μ ($\log \epsilon$ 3.31) (第8図c)。

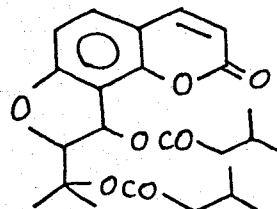
第2節 エズルチンおよびアタマンチンの絶対構造

1 光学活性 テトラヒドロオロセロール

エズルチン(36)は、その2'位および3'位に2個の不斉炭素原子を持っているためキラルであり、かつ光学的に活性である。そのうちC-3'の絶対配置に関してはこの炭素に結合した置換基がベンジル位に当り種々の試剤に対して、



エズルチン(36)
 $[\alpha]_D^{24} + 106.7^\circ$ (ベンゼン)



アタマンチン(34)
 $[\alpha]_D^{22} + 60^\circ$ (メタノール)

不安定で容易に脱離を起すため、これを直接的な方法で解明することは困難である。しかしこのC-3'の絶対配置はC-2'の置換基との幾何学的な相関々係によって推定することができる。

C-2'の絶対配置は同様の部分構造を有し、その絶対構造既知のロテノン

(19, rotenone)と関係づけて

解明することにした。この

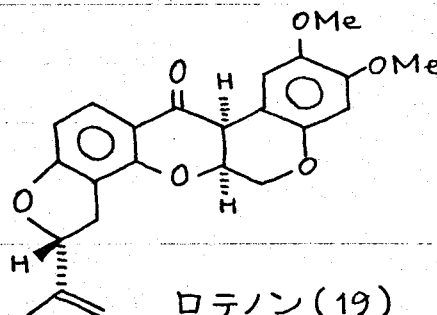
ロテノンのイソプレノイド側鎖

の絶対配置は1961年に

中崎ら²⁶⁾ Bu. G. Büchi, L. Crombie

ら²⁷⁾によってそれぞれ独立

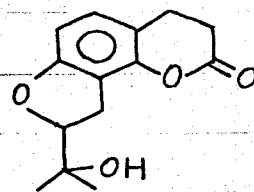
に5'(R)であることが明らかにされている。



ロテノン(19)

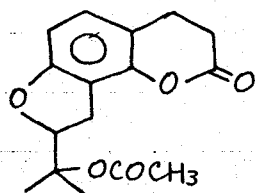
H. Schmid ら¹⁹⁾ によると アタマンチン(34)はこれを酢酸中、

酸化パラジウム (PdO) 触媒により接触還元するとベンジル位のイソバレリルオキシ基が加水素分解され、生成物を引きつづきアルカリで加水分解すると (+)-テトラヒドロオロセロール [(+)-42], 融点 112-113°, $[\alpha]_D^{19} + 66.5^\circ$ (c. 0.62, クロホルム), UVスペクトル; $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}}$ 280 mμ (log ε 3.30), 289 (3.32) を与える。

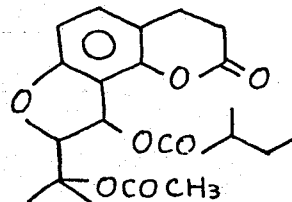


(+)-テトラヒドロオロセロール
(42)

これに注目し エスルテン を同様に酢酸中, PdO 触媒により常温, 常圧下に接触水素添加した。得られた油状物質中に酸性部として 2-メチル酪酸が存在することガスクロマトグラフィーにより確認される。中性部は無色の油状物である。薄層クロマトグラフィーによるとテトラヒドロエスルテン (44) と考えられる少量の副生成物が認められ, 単一な物質ではないが, その NMR, UV および IR スペクトルの考察から主生成物は目録とする O-アセチルテトラヒドロオロセロール (43) であると考えられる。



O-アセチルテトラヒドロオロセロール
(43)



テトラヒドロエスルテン
(44)

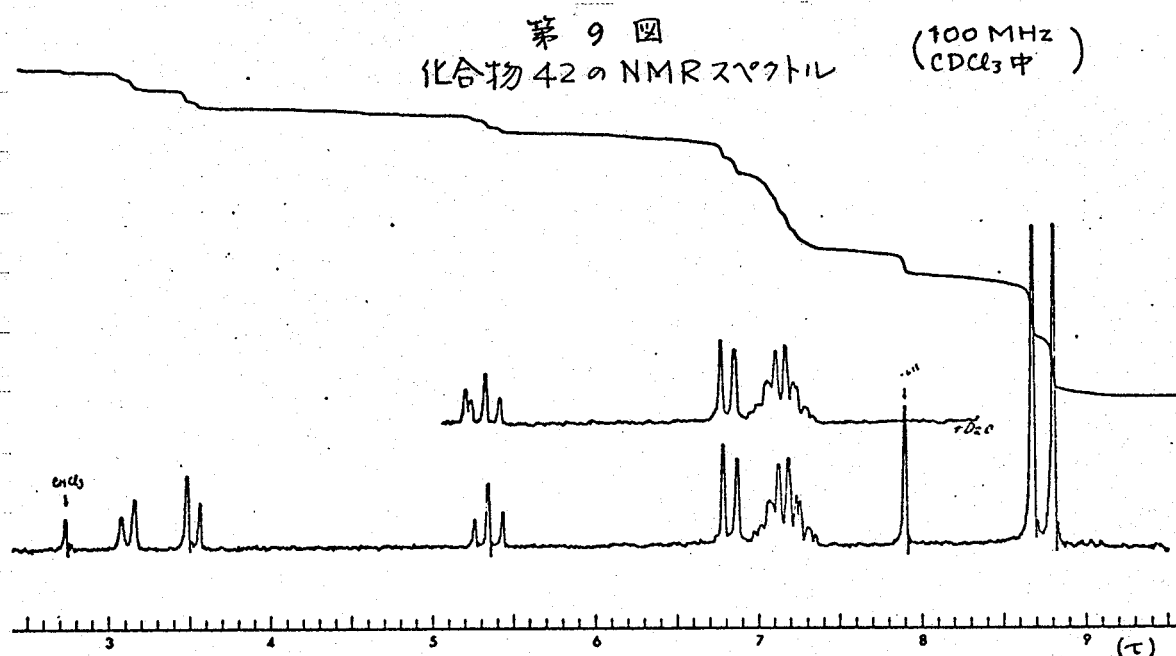
この加水素分解反応は 10% Pd/C, 酢酸系では起らず テトラヒドロエスルテン (44), 融点 134-135°, を与えるにとどまる。

上に得た O-アセチルテトラヒドロオロセロール は油状物であるうえ, これ以上精製することが困難なため 引きつづきこれをアルカリで加水分解した。得られた無色油状物を蒸溜するとラクトン化が起って無色結晶, 融点 113.5-114.2°, となる。

IR スペクトル; (KBr), 3530 cm^{-1} (OH), 1755 cm^{-1} (C=O)。

UV スペクトル; $\lambda_{\max}^{\text{エタノール}} 288 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.30$), $280 (3.28)$.

以上の諸性質は Schmid らの得たテトラヒドロオロセロール(42)のそれによく一致する。さらに NMR スペクトル(第9図)から、この構造が確信される。すなわち OH プロトンが $\delta 2.10$ に現われる他 $\delta 6.91$, 6.52 (それぞれ 1H , d , $J=9 \text{ Hz}$) に隣接芳香族プロトン

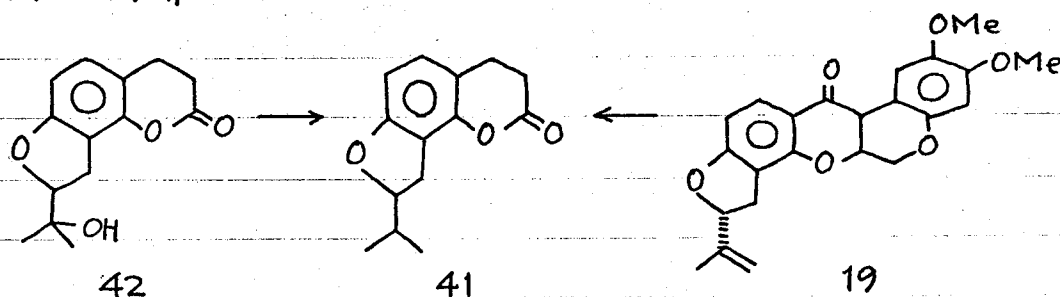


$\delta 4.67$ (1H , d , $J=9 \text{ Hz}$), $\delta 3.18$ (2H , d , $J=9 \text{ Hz}$) にそれぞれジヒドロフラン環の $2'$ および $3'$ 位の 3 プロトンの特徴的な吸収が認められる。また $\delta 2.82$ を中心とする m (4H) はジヒドロマリン環の 3 位, 4 位のメチレンプロトン, $\delta 1.34$, 1.22 (それぞれ 3H , s) は 2 つのメチル基のプロトンである。

さらにこのエステルテンから誘導されるテトラヒドロオロセロール(42)の比旋光度 $[\alpha]_D^{27} +68.0^\circ$ ($c. 1.11$, クロロホルム) は Schmid らの得た値, $[\alpha]_D^{19} +66.5^\circ$ ($c. 0.62$, クロロホルム) にその方向、絶対値ともに一致している。このことから エステルテン(36) および アタマンテン(34)の $2'$ 位の絶対配置は同一であることがわかる。

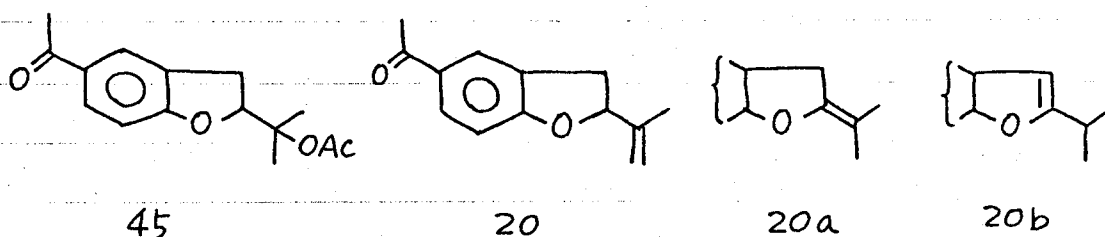
2 光学活性ヘキサヒドロオロセロンの誘導

次に、この(+)-テトラヒドロオロセロール(42)のC-2'位の絶対配置を5(R)と絶対配置既知のロテノン(19)と関連づけて説明するために、それぞれから光学活性ヘキサヒドロオロセロン(41)を誘導し、その比旋光度を比較する。



まず(+)-テトラヒドロオロセロール(42)からの光学活性ヘキサヒドロオロセロンの誘導は次の如くした。

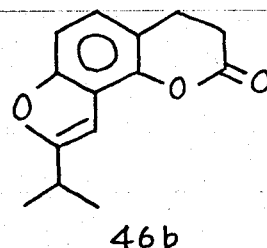
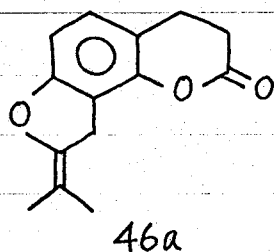
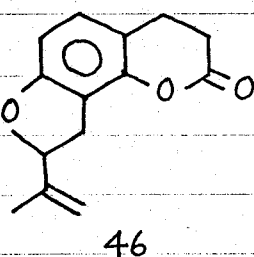
Bonnerら²⁸⁾は光学活性トレメトン(20, tremetone)の合成の際、アセテート(45)を熱分解して側鎖に目的とするイソプロペニル基を導入している。この時(20a)および(20b)と考えられる物質も副生しているが生成物の77%が目的物(-)-トレメトンであった。



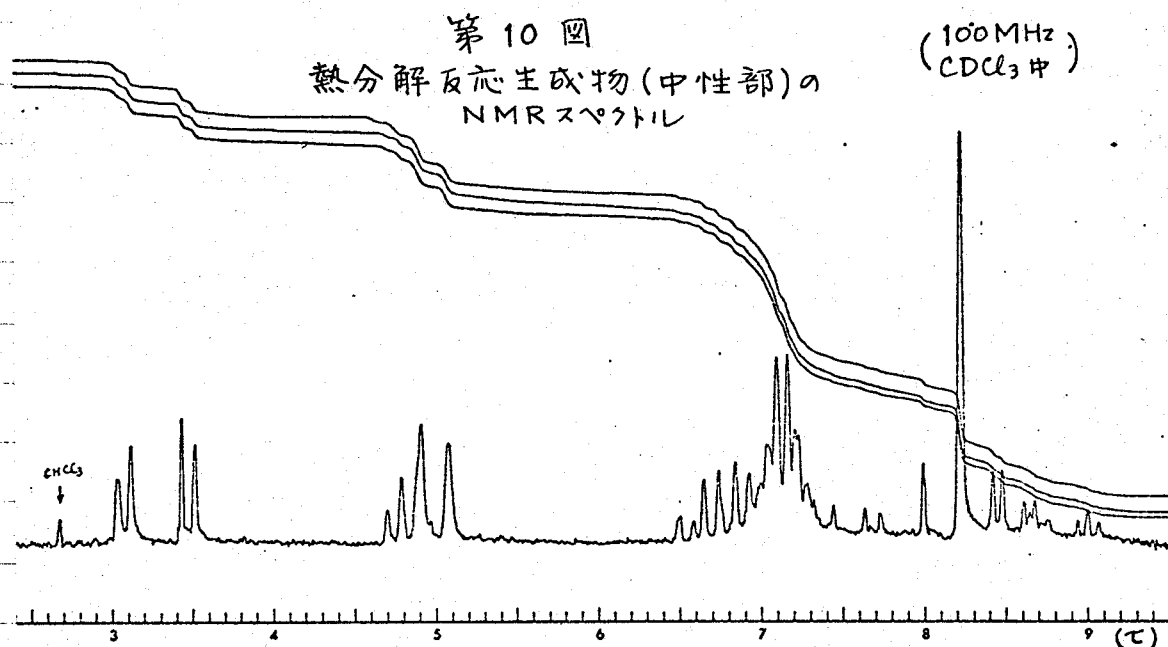
(+)-テトラヒドロオロセロール(42)の場合にもそのアセテート(43)を加熱脱酢酸することによりその側鎖をロテノンと同じイソプロペニル基に変わることが可能と考えられる。そこで結晶(42)を精製した後再びアセテート(43)、油状物とし、これを310°に5分間加熱した。この時トラップされた少量の

無色の液体が酢酸であることは誘導体 p-トルイタイト²⁹⁾、融点 148-148.5° に導いて確認している。熱分解生成物(中性部)は無色油状物、 $[\alpha]_D^{23} + 43.6^\circ$ (c. 1.44, クロホルム)である。

その IR スペクトルにおいて 1735 cm^{-1} のアセチル基の C=O の吸収が消失して小さな肩となり、新たに 900 cm^{-1} に末端メチレンによる鋭い吸収が現われることから目印とする (46) が生成しているものと推定される。



また NMR スペクトル (第 10 図) をみると、 $\delta 1 \sim 2$ 付近に (46a)、および (46b) 等の副生成物のものと思われる小さい吸収が



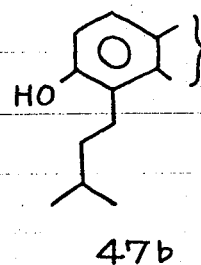
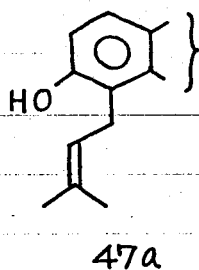
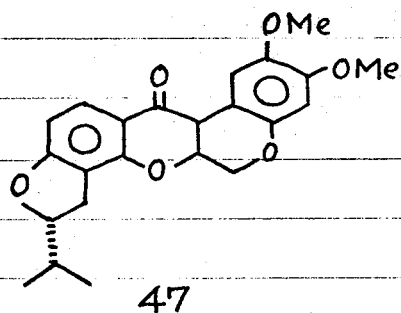
多数認められまた微量の出発物質が残存するが生成物は単一なものではないが、(+)-テトラヒドロオロセロールで 2 本の S として現われていた二つのメチル基の吸収は 1 本が消失し $\delta 1.78$ に 1 つに

1本のSとして現われること および δ 5.10, 4.93 (それぞれS) に新しく末端メチレンのプロトン2個が認められることから目的物(46)が主生成物であることが確信される。この時芽香環プロトンに対する δ 1.78 のメチルプロトンの面積強度から熱分解生成物中の(46)の含有率は63%と求められる。

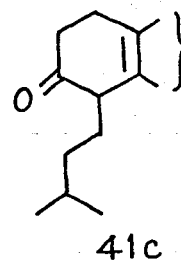
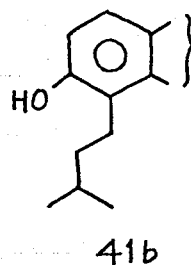
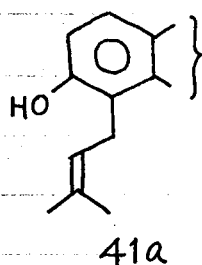
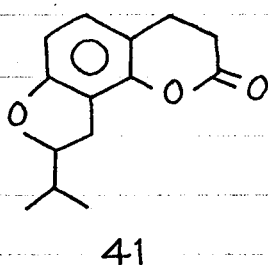
しかしこの段階で(46)を単離することは、これが考えられる副生成物(46a), (46b)等と類似した構造をもっているため困難と考えられる。そこで混合物のままこれを接触還元しヘキサヒドロオロセロン(41)に導くことにした。この時アキラル(achiral)な熱分解生成物(46a), (46b)も接触還元によってヘキサヒドロオロセロン(ラセミ体)を与えるのでその光学純度が低下することは当然予想される。

接触還元はエタノール中酸化白金を触媒として常温、常圧下に行なった。生成物は予想に反して油状物質であって、これは放置により一部結晶化するが再結晶によって単離することはできない。しかしこの物質のIRスペクトル(CCl_4 溶液)は 1713 cm^{-1} に鋭い1本の吸収が認められる以外は (+)-ヘキサヒドロオロセロン(41)に近似している。 $[\alpha]_D^{24} + 38.2^\circ$ (C. 3.35, エタノール)であってこの値を後述のロテノンから誘導される (-)-ヘキサヒドロオロセロンのそれと比較すると (+)-(41)の含有率は53%と求められる。

生成物が結晶として得られずかつ上述のIRスペクトルで 1713 cm^{-1} に吸収が現われることは次のように解釈することができる。同様の部分構造をもつロテノンの末端メチレン結合を i) Ni 触媒—酸性または中性溶媒系, あるいは ii) 白金または Pd 触媒—酸性溶媒系, で接触還元すると通常の1,2付加が起りジヒドロロテノン(47)が生成するのに対し, iii) Pt または Pd 触媒—中性溶媒系で行なうと1,2付加物以外に水素が1,4付加した(47a), 更にそのジヒドロ体(47b)が生成する³⁰⁾。



したがって 酸化白金 中性溶媒系を用いた本実験でも通常の
1,2 付加物 ヘキサヒドロオロセロン (41) 以外に 1,4 付加物である
フェノール (41a), そのジヒドロ体 (41b), 更にこれに 1 分子の水素が
付加しケトン化した (41c) 等が生成していることが考えられるので
ある。



以上の様な 副反応を伴うのは 熱分解生成物のうち 光学
活性物質 (46) だけで (46a) および (46b) はそのエーテル
結合が アリル 位 不在のため 正常な 水素 添加 をうけて
(±)-ヘキサヒドロオロセロン を与える。

そこで カラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により (±)-ヘキサヒド
ロオロセロン (41) を精製することにした。 その結果 得られた 無色の
結晶の IR スペクトル (CCl_4 溶液) は 2950 cm^{-1} (CH_2) および
 1470 cm^{-1} (芳香環) の吸収が 相対的に大きい他は (±)-ヘキサ
ヒドロオロセロンのそれ (CCl_4 溶液) と一致した。

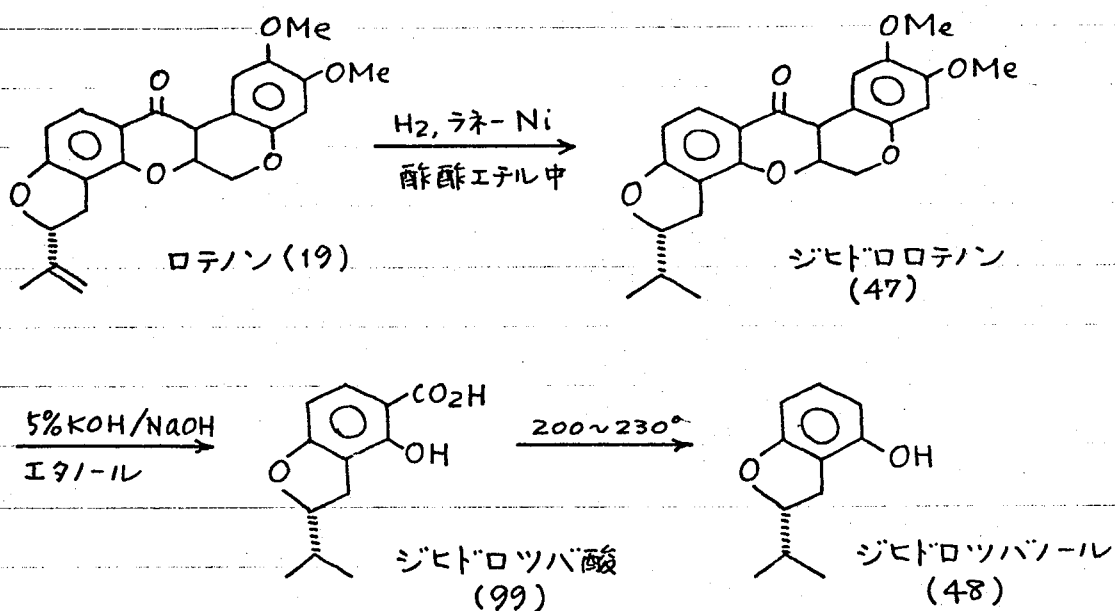
$[\alpha]_D^{25} + 25.4^\circ$ (c. 1.02, エタノール) で 光学純度 35.3% である。

やはり 半固体の状態で再結晶等は 試料量の関係からし
て困難である。 しかし エスルテンから誘導されるこの光学

活性ヘキサヒドロオロセロン(41)が正の比旋光度をもつことは明白である。

3 ロテノンからの光学活性ヘキサヒドロオロセロンの誘導

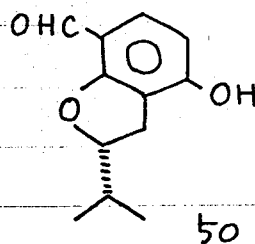
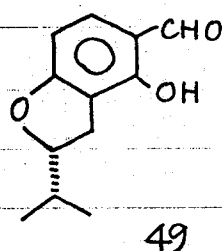
次にロテノン(19)から光学活性ヘキサヒドロオロセロンを誘導し、その旋光方向を上にて得たエスルテンからのそれと比較する訳である。まず出発物質となる(R)-(-)-ジヒドロツバノール(48, dihydrotubanol), 融点 $62.5-63.5^\circ$, $[\alpha]_D^{25} -45.5^\circ$ (c, 1.76, クロホルム) はロテノンから文献記載の方法^{30, 31)}により下図の如く得た。



この(R)-(-)-ジヒドロツバノール(48)に塩化アルミニウムの存在下、青化亜鉛、塩化水素ガスと作用し、カッターマン反応³²⁾(アダムスの改良法)を行なった。中间体として得られるイミン塩酸塩の無色固体を加水分解すると、淡黄色油状物が得られる。薄層クロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィーから二つの生成物が認められるが、その比は約10:1である。

この二つの生成物はともにカルボニル試薬に陽性で、さらに主生成物

のみが種々のサリチルアルデヒド特有の呈色^{29, 33)}を行なうことから主生成物が目的とする (R)-2-イソプロピル-4-ヒドロキシ-5-ホルミルクマラン (49) であり副生成物がその 7-ホルミル体 (50) であることがわかる。

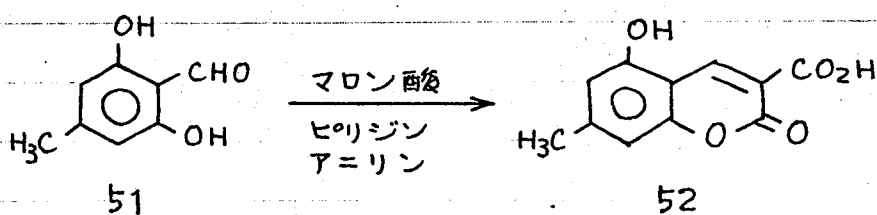


更にこれらは減圧蒸溜によってそれぞれの成分に分離することができる。目的物 *o*-アルデヒド (49) は油状物、セミカルバゾン

の融点 $219-220^\circ$, $[\alpha]_D^{23} -148.6^\circ$ (c. 1.04, エタノール), IR スペクトル;

$\nu_{C=O}$ 1660 cm^{-1} , であるのに対し, *p*-アルデヒド (50) は無色結晶, 融点 $131.5-132.5^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +9.0^\circ$ (c. 0.88, エタノール) として得られる。

次に Adams ら³⁴⁾ が アトラノール (51, atranol) から (52)

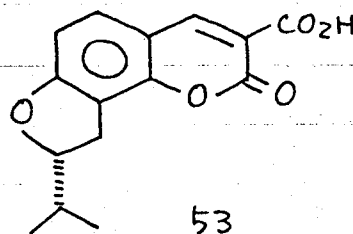


を得た時の条件に従って 上に得た (R)-(-)-49 にピリジンおよび少量のアニリンの存在下 マロン酸を作用させるとほぼ収率 (83%) で クマリン-3-カルボン酸 [(R)-(+)-

53] が得られた。これは溶液状態で強い青白色の蛍光を発する淡黄色結晶, 融点 $187.5-187.8^\circ$ である。 $[\alpha]_D^{22} -210.9^\circ$ (c. 1.43, クロ

ホルム)。 UV スペクトル; $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}}$

$342\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.67), 264 (4.20), 254 (4.20) (第 15 図 a)。

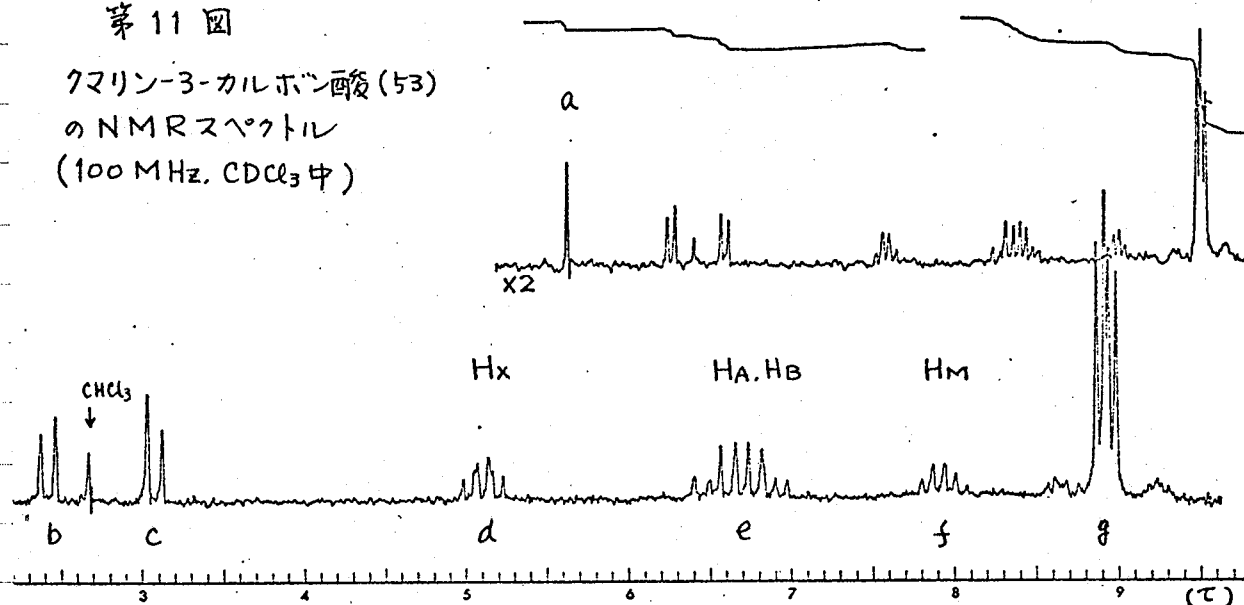


この化合物のNMRスペクトルを第11図に示す。各吸収は主として化学シフトの考察から次のように帰属される。

吸収a (δ 8.80, 1H, s) は3位のカルボキシル基の遠隔シヤヘイ効果により通常より低磁場へシフトした4位のプロトン, 吸収b, c (δ 7.58, 6.93, それぞれ 1H, d, $J=8$ Hz) は AB型を示す5位および6位の芳香族隣接プロトン, また吸収g (δ 1.04, 1.09, それぞれ 3H, d, $J=7.5$ Hz) はニつのメチル基のプロトンである。

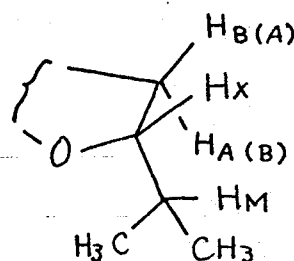
第11図

クマリン-3-カルボン酸(53)
のNMRスペクトル
(100 MHz, $CDCl_3$ 中)



さらに吸収d (2'位のメチンプロトン), e (3'位のメチレンプロトン), およびf (イソプロピル基のメチンプロトン) については二重照射実験の結果 次のことが明らかとなった。

前述のテトラヒドロオロセロール(42)など側鎖に水酸基をもつ化合物では2'位のメチンプロトンがdに、また3'位のメチレンプロトンがeに現われて全体



として A_2X 型の分裂を示すことが多い。これは側鎖の水酸基の影響で3'位のメチレンプロトン2個が磁気的に等価となる ($\delta_{AB}=0$, $J_{AB}=0$) にめと考えられる。

一方この化合物53の如く側鎖にイソプロピル基をもつものはベンジル位の二個のプロトン H_A , H_B は非等価となり, δ_{AB} , J_{AB} ともにある値をもつようになる。この結果, 全体として ABMX 型^{35,36)}に近い分裂を示している。

まず H_X を照射すると, 吸収 c (H_A , H_B , 第12図(i))は同図(ii)のように変化する。

これは典型的な AB 型の 4 重線であり, この結果 $J_{AB} = 17.5 \text{ Hz}$,

$\delta_A 3.38$, $\delta_B 3.08$ と求められる。

この H_A , H_B は J に隣接する 2' 位のメチンプロトン H_X とスピン結合 ($J_{AX} = 9 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 8.5 \text{ Hz}$) してそれぞれピークが 2 本に分裂し全体として 8 重線 (第12図(i))を与えるのである。

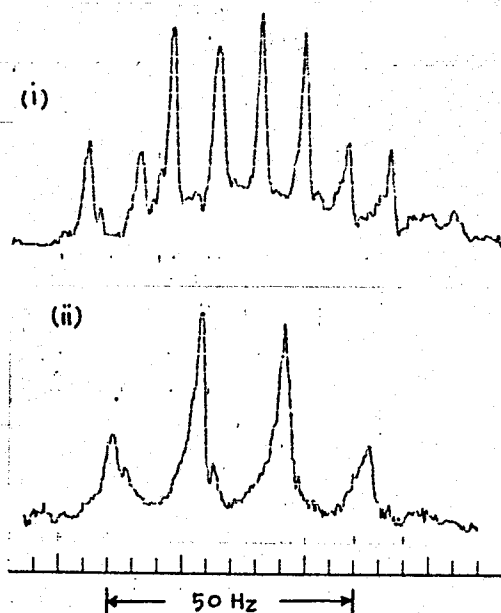
吸収 d ($= H_X$, $\delta_X 4.86$, 第13図(i))は複雑な 4 重線であるが H_A , H_B を照射すると同図(ii)の如く d ($J_{MX} = 7.5 \text{ Hz}$) となる。

またこの吸収は H_M を照射する時, 同図(iii)の如くなり, J_{AX} , J_{BX} が似た値をもつためとなる。

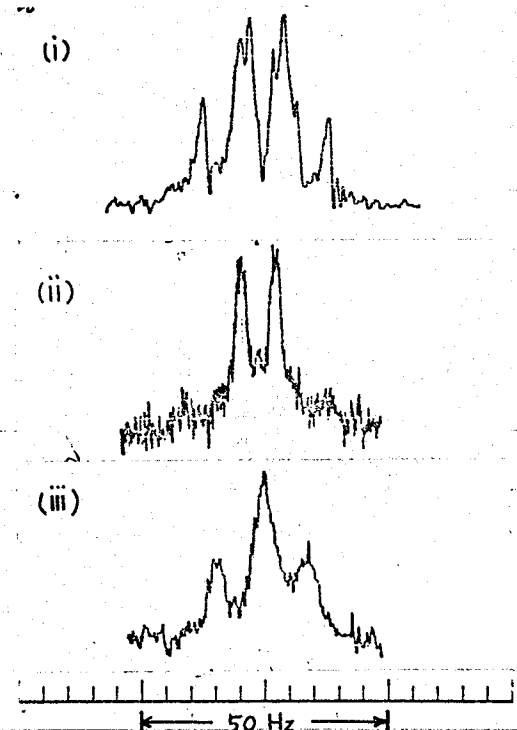
しかしこの吸収 d に関しては, これが 4 スピン系 ABMX 型の X に当り第1次の解析でこれ以上詳細なことを議論することは困難である。

次に吸収 f ($= H_M$, $\delta_M 2.06$, 第14図(i))は観測し得る限りでは 6 重線を示している。 H_X を照射すると 5 重線 (同図(ii))と

第12図



第13図



なり各ピークは照射前のピークの中央に現われている。HMは二つのメチル基の70プロトンにより

7本に分裂するがこの時 $J_{M-Me} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{MX} = 7.5 \text{ Hz}$ とほぼ等しいスピン結合定数をもっているため吸収は本来、1:7:21:35:35:21:7:1の面積強度

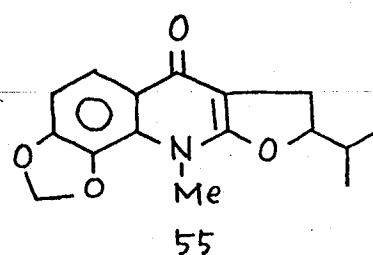
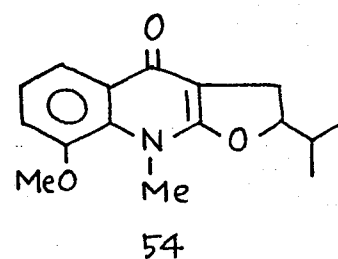
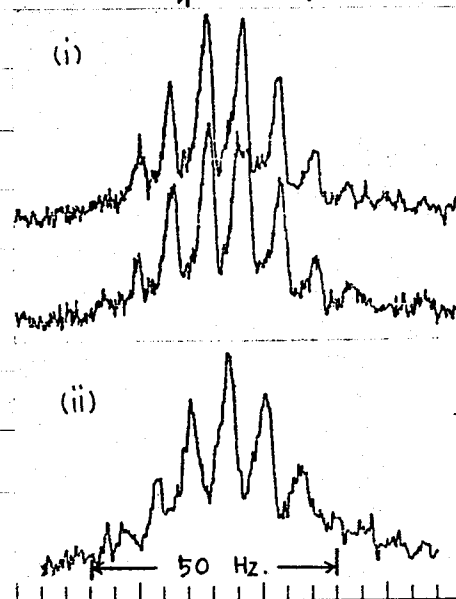
を示す8重線を与えるものと考えられる。同図(i)で中央の2本が同じピークの高さを示している

のもこのことを支持している。(i)および(ii)では面積強度の小さい両翼のピーク数本がノイズのために観測されないものと考えられる。以上考察してきたようにこのNMRスペクトルは化合物53の構造をすべて支持している。

なお同じイソクマリン側鎖をもつアルカロイド、ルナクリン(54, lunacrine)およびルニン(55, lunine)の場合にも化合物53とよく似たABMX型のNMRスペクトルが観測されている。^{37,38)} この二つの

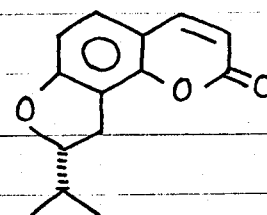
アルカロイドの場合はHA, HBの化学シフトが $\delta_{AB} = 16.7 \text{ c.p.s. (60 MHz)}$ と小さいため、HA, HBの吸収は互いに接近して殆んど7重線となっているのに対し、化合物53 ($\delta_{AB} = 30 \text{ c.p.s. , 100 MHz}$) ではこれが完全な8重線に分裂しているところが顕著な違いである。

第14図



つぎにこの(R)-(-)-クマリン-3-カルボン酸(53)をキノリン中銅クロム酸化物触媒の存在下に加熱し、3位のカルボキシル基を

脱炭酸した。³⁹⁾ 生成物をアルミナの
カラムクロマトグラフィーにより精製すると
(R)-(-)-フマリン(56)の無色結晶, 融点



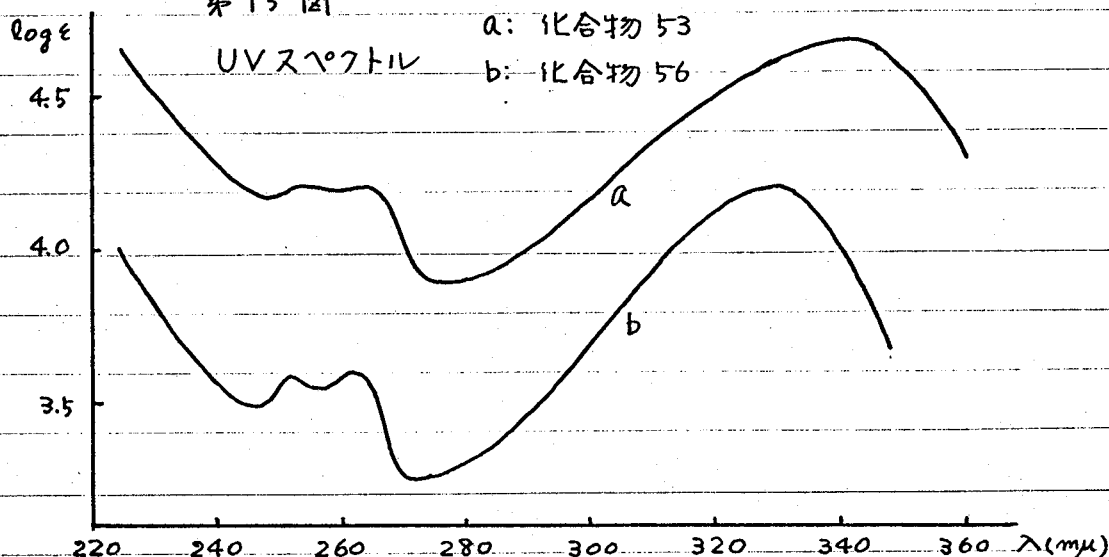
56

110.5-111°, $[\alpha]_D^{22} - 97.8^\circ$ (C, 1.22, エタ
ノール)を得る。元素分析結果, IR

スペクトル, UVスペクトル; $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}}$ 329

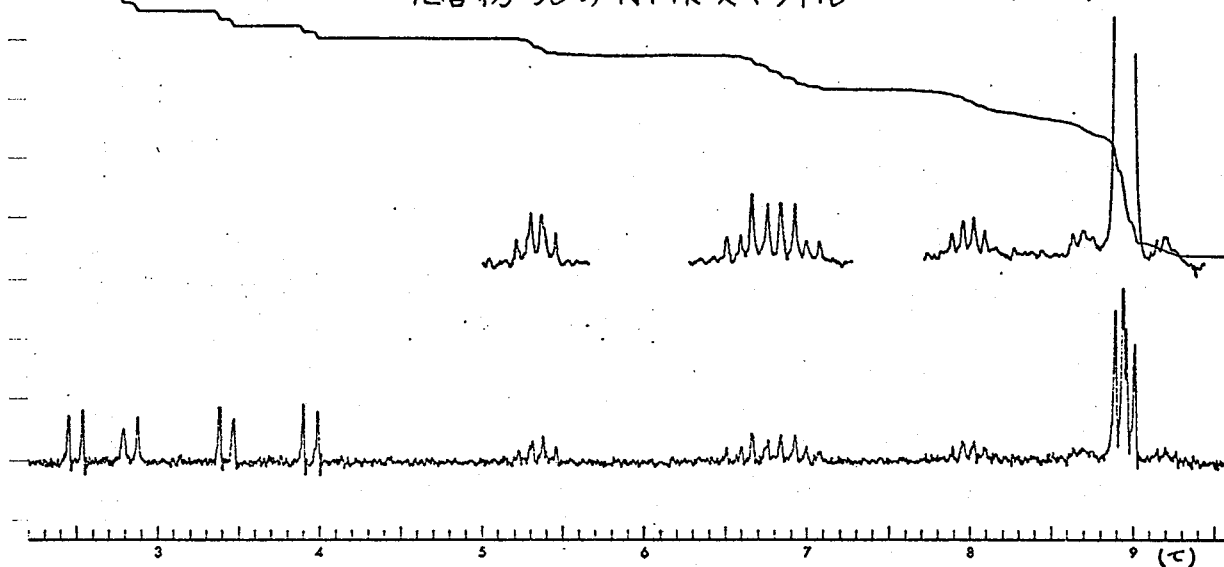
m μ (log ϵ 4.20), 262 (3.61), 252 (3.58) (第15図b) および ^1H -NMR
スペクトル (第16図) もこの構造を支持している。

第15図



第16図
化合物 56 の NMR スペクトル

(100 MHz)
(CCl₄ 中)



最後に (R)-(-)-56 をエタール中 10% Pd/C 触媒の存在下に 接触水素添加すると

無色結晶, 融点 $105.5-106.2^\circ$,

$[\alpha]_D^{20} -72.0^\circ$ (C, 1.23, エタール)

の (R)-(-)-ヘキサヒドロオロセロン

(41) が得られた。その UV

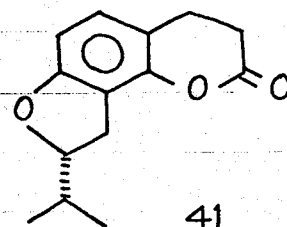
スペクトルは $\lambda_{\max}^{\text{エタール}} 288 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$

3.31) で文献値¹⁹⁾ および

先にオロセロン(33)の接触還元によって得た (±)-ヘキサヒドロオロセロン(41)のデータと全く一致

している。またこの化合物の CCl_4 溶液中での IR スペクトル

は (±)-41 のそれと全く一致した。



41

4 エズルテン および アタマンテンの絶対構造

上述の如く 5'-(R)-ロテノンから 負の旋光度をもつ (R)-(-)-ヘキサヒドロオロセロンが誘導された。先に述べた エズルテンから誘導される光学活性ヘキサヒドロオロセロンは不純物を含み、その光学純度も低い (35.3%) が 正の旋光度を有している。この結果、エズルテンの C-2' 位は S の絶対配置をもつことがわかった。このことは さらに 次のように確かめられる。

22.2 mg の (±)-41 (±)-ヘキサヒドロオロセロンの含有量 7.8 mg) の石油エーテル溶液に 7.8 mg の (-)-41 ((-)-ヘキサヒドロオロセロン 100%) を加え、活性炭処理した後、再結晶すると、13.5 mg の無色板状結晶が得られる。融点 $97.5-99.0^\circ$ でこれが (±)-ヘキサヒドロオロセロンであることは 標品との混融試験、および IR スペクトル (KBr) の比較により確認した。この場合 溶液中に少なくとも

15.6 mg の (±)-41 が存在する。すなわち エズルテンより誘導されるヘキサヒドロオロセロンが (±)-体を全く含んでいなかったと

すると存在する (±)-ヘキサヒドロオロセロンは 15.6 mg である。

ここで $(22.2 - 7.8 =) 14.4 \text{ mg}$ が最初から (±)-ヘキサヒドロオロセロンであって再結晶によって得た 13.5 mg の全てがこれに由来したものとは考えられない。むしろ生成物が半固体であったから (±)-ヘキサヒドロオロセロンは極く少量であったとするのが妥当である。したがって再結晶によって 13.5 mg の (±)-ヘキサヒドロオロセロンを単離したことは (±)-41 を加えることによって形成された (±)-41 の大部分を単離したことを意味する。

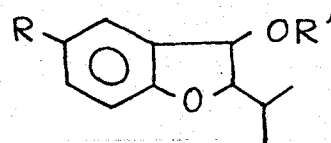
以上のことから (±)-ヘキサヒドロオロセロンは 2' (S) の絶対配置を、また上述の如き誘導によってこの (±)-体を与える (±)-テトラヒドロオロセロール および エスルテン も 2' (S) の絶対配置を持つことが明らかとなった。また先に述べた如くアタマンテン (34) も加水素分解の後、加水分解することによって (±)-テトラヒドロオロセロールを与えることから 2' (S) の絶対配置を有するものと結論される。

次に エスルテン および アタマンテンの 3' 位の絶対配置について考察する。エスルテンの 3' 位に結合しているアングロイルオキシ基はこれがベンジル位に当ることから不安定で種々の試剤によって容易に脱離を起す。このためこのキラリティー中心の絶対配置を化学的な方法で直接説明することは困難である。しかし既に 2' (S) と絶対配置の説明された C-2' 位の置換基との相対的な関係からそれを推定することができる。

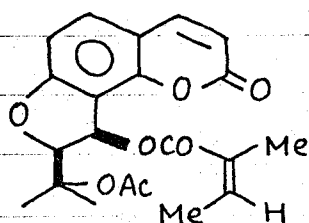
Schmid ら¹⁹⁾ はアタマンテンが熱に対して比較的安定であることから 3' 位のイソバレリルオキシ基が隣接する 2'-H とシス脱離を起しにくいこと、また酸に対しては不安定でイソバレリルオキシ基と 2'-H が遷移状態でアンチ-同一平面上に来て E2 反応を起す結果、容易にイソバレリアン酸が脱離してフラン環が生成することから 2'-H と 3'-H は互いに

シスの関係にあると示唆している。この熱および酸に対する挙動はエスルテンの場合もアタマンテンと全く同じである。さらにエスルテンの NMR スペクトルをみると、2'-H および 3'-H はそれぞれ δ 5.29, 7.06 に d として現われており (二重照射により確認), その結合定数 J は 7 Hz である。このような系に Karplus の式⁴⁰⁾が適用できるものとすると, これから $H-C_2'-C_3'$ と $C_2'-C_3'-H$ の二つの平面のなす角度は約 0° と求められる。一方分子模型からは 2'-H と 3'-H がシスの場合この角度は 0° , トランスの場合 120° とわかる。Karplus の式によると トランスの場合その結合定数は $J = 3 \sim 4$ Hz となるがエスルテンの値は明らかにこれより大きい。したがってこの結果からも 2' 位および 3' 位の二つのプロトンはシス配置にあることが指向される。

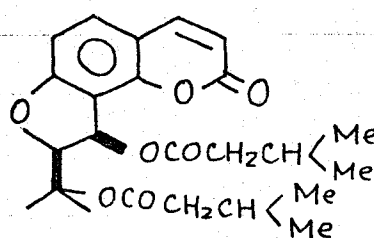
しかし最近 Zalkow ら⁴¹⁾によって右図の如きジヒドロトクソール誘導体について次のようなことが報告されている。



彼らは種々の置換基をもつこの化合物のシス体およびトランス体を合成し, その NMR スペクトルを測定した結果, $J_{シス} = 4$ c.p.s., $J_{トランス} = 6$ c.p.s. であった。すなわちこの場合は $J_{トランス} > J_{シス}$ となりこれは上の結論と異なるものである。したがってエスルテンおよびアタマンテンの 3' 位の絶対配置に関する上の結論は暫定的なものであってさらに多くの類似化合物または 3' 位のエピマー等について詳しく検討することが必要と考えられる。



36



34

以上の結果 エスルテン(36) および アタマンテン(34) は

いずれも $2(S)$ の, また暫定的に $3(R)$ の絶対配置をもつものと結論する。

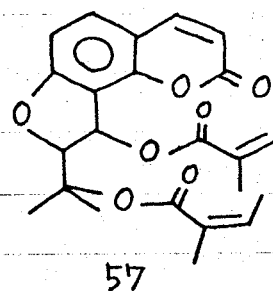
第3節 考 察

本章の研究において中国産蛇床子のクマリン成分を明らかにするとともに, キラルなイソプレノイド側鎖をもつ屈曲型ジヒドロフラノクマリンである エズルテン および アタマンテンの $C-2'$ 位の絶対構造を ロテノン と関係づけることにより 解明し, さらに $C-3'$ 位の それについて 推定した。

また イソプレノイド側鎖に不整中心を有する光学活性クマリン誘導体を 簡単なフェノール性化合物から誘導することに初めて成功した。今後この種の化合物を合成的に得る際の 指針として 寄与するところがあるものとする。

しかし本研究を続行中に エズルテン および アタマンテンと同様の屈曲型 $2,3'$ -ジヒドロフラノクマリンがニミ, 自然界より単離され, さらにその絶対構造に関する報告が発表された。これについて少し考察する。

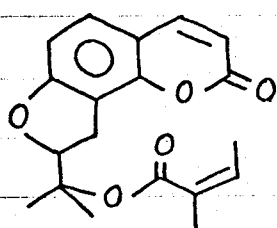
B. E. Nielsen⁴²⁾ は以前に *Angelica archangelica* subsp. *norvegica* の根より単離され構造未知物質であった アークアンゲリシン (57, archangelicin) を *Angelica archangelica* subsp. *litoralis* の根より単離しその構造を研究した。その結果



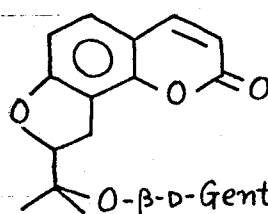
アークアンゲリシン, 融点 $100.5-102^\circ$, $[\alpha]_D^{26} + 112.7^\circ$ (C. 4.5, メタノール) は 57 の構造をもつことがわかった。

— 又 T. O. Soine^{43,44)} は *Lomatium columbianum* Ma-

thias & Const. の根より コロンビアナジン (58, columbianadin), 融点 121-122°, $[\alpha]_D^{27} + 26.5^\circ$ (C. 1.0, ジオキサン) および コロンビアニン (59, columbianin), 融点 275-276°, $[\alpha]_D^{23} + 118^\circ$ (C. 0.25, 水) なる二種の光学活性フラミンを単離し, その構造を明らかにした。この二つの化合物は エズルテンと同じ 屈曲型 2,3'-ジヒドロフラノフラミンであるが, C-3'位には アシル置換基をもっていない。Soine らによると コロンビアナジン および コロンビアニンはいずれも

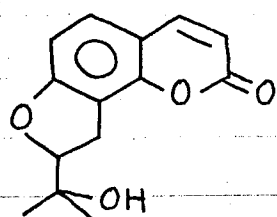


58

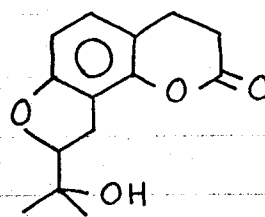


59

加水分解によって コロンビアネテン (15, columbianetin), 融点 164.5-165.0°, $[\alpha]_D^{27} + 20^\circ$ (C. 1.0, ジオキサン) を与え, さらにこれを接触還元すると ジヒドロコロンビアネテン, 融点 111.5-112.5°, $[\alpha]_D^{24} + 300^\circ$ (C. 0.33, メタノール) を与える。その生成経路ならぬに物性から明らかなように このジヒドロコロンビアネテンは (S)-(+)-テトラヒドロオロセロール と同一物であり, その絶対構造も同じである。



15

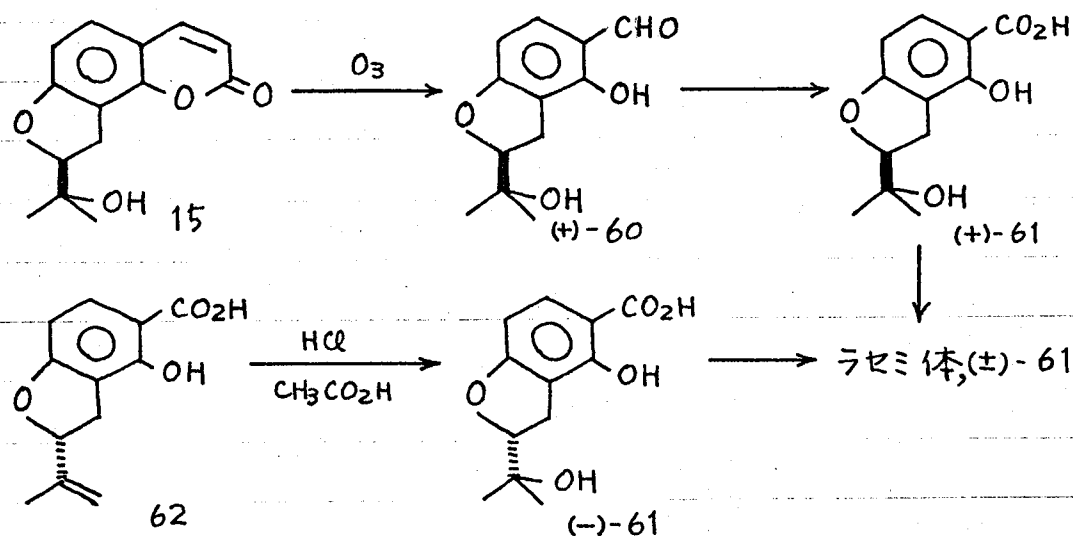


42

この Soine らの報告の後 先の Nielsen ら⁴⁵⁾ は *Peucedanum palstre* の根より $C_{19}H_{20}O_5$, 融点 118.5-119°, $[\alpha]_D^{26} + 227^\circ$ (C. 2.8, クロホルム) なるフラミン体を単離したがこれは コロンビアナジンであることがわかった。この場合 加水分解によって得られる (+)-2,3'-ジヒドロオロセロール, 融点 162.8-163.3°

$[\alpha]_D^{24} + 25.0^\circ$ (c. 0.5, メタノール) は Soine の コロンビアネテンと、更にこれを接触還元して得られる (+)-テトラヒドロオロセロール、融点 $113.7-114.5^\circ$, $[\alpha]_D^{26} + 83^\circ$ (c. 0.5, メタノール) は ジヒドロコロンビアネテンと同一物である。

このように コロンビアナジン および コロンビアニン は加水分解の後 接触還元すると、また アタマンテン および アークアンゲリシン は加水素分解の後 加水分解するといずれも (+)-テトラヒドロオロセロールを与える。このことから Nielsen⁴⁶⁾ はこの4種の化合物が C-2' に関して同一の絶対配置を有すると結論できるとに注目しその絶対配置を次の如く説明した。(+) - コロンビアネテンをオゾン酸化して得られるアルデヒド, (+)-60 を酸化すると (+)-ヒドロキシジヒドロツバ酸 (61) を与える。一オ 5'(R)-(-)-ロテノンの分解産物である



(R)-(-)-ツバ酸 (62) に塩酸 および酢酸を作用すると (R)-(-)-ヒドロキシツバ酸 (61) が得られる。先の (+)-61 は融点範囲が広く ($99-108^\circ$), その再結晶母液中より得られる第二および第三回目の結晶の比旋光度の値が第一回目のそれとは異なることから誘導の途中で一部ラセミ化しにかまには不純物を含んでいるものと考えられるが ロテノン から誘導される (R)-(-)-61 とラセミ体を生成することから、このものは 2(S) の絶対配

置をもっていることが判る。このことから Nielsen らは (+)-コロンビアネテン (15) が $2'(S)$ の, として 共通にこの $(S)-(+) - 42$ を与える アークアンゲリシン (57), アタマンテン (34), コロンビアナジン (58) および コロンビアニン (59) も $2'(S)$ の絶対配置を有するものと結論した。さらに彼らは C-3'位の絶対配置に関して, アタマンテンの二つの置換基の相対配置に関する Schmid らの報告¹⁹⁾ ならびに アタマンテン, アークアンゲリシンとコロンビアネテンとの分子旋光度の変化を K. Freudenberg らによるベンジル位のキラリティー中心の絶対配置に関する経験則^{47, 48)} に適用して, これらが共に $3'(R)$ であると推定した。

前節に述べた本研究の結果はこの Nielsen らの報告と全く一致している。彼らが分解的方法でその絶対構造を解明したのに対し, 本研究ではそれを合成的に試みて同一の結論に達したことになる。得られた結果に確信を持つことができる。なお三橋²⁰⁾ はエスルテンから光学活性テトラヒドロオロセロールを誘導する試みを行っていないため, 上の Nielsen らの結果を適用することは出来ず, 本研究で初めてその絶対構造が解明されることになる。

その後この種の屈曲型 2,3-ジヒドロフラノクマリン誘導体がいくつか報告されているがそれらの絶対構造はこの Nielsen らの報告 および 本研究の結果に基づいてその殆んどが解明されている (付表, 第4表)。

興味あることに 知るかぎり それらは全て $2'(S)$ の絶対配置を有しており, 直線型ジヒドロフラノクマリンに見られるような現象 すなわち 逆のキラリティーをもつ $(R)-(-)$ -コロンビアネテン誘導体の自然界における分布は現在までのところ報告されていない。

第4節 実験の部

本研究におけるすべての化合物の融点および沸点の温度補正は行なっていない。また本研究において使用した機器は次のとおりである。IRスペクトルは日立赤外分光光度計 EPI-2 型で、UV スペクトルは Beckman DB Spectrophotometer で測定した。NMR スペクトルは日本電子 JNM-4H-100 型 (100 MHz) または日本電子 JNM-C-60HL 型 (60 MHz) を用い、テトラメチルシランを内部基準として測定した。本稿で s, d, t および m と表示したのはそれぞれ singlet (一重線), doublet (二重線), triplet (三重線) および multiplet (多重線) の略である。比旋光度の測定は島津旋光計 LP 型 または日本分光自動旋光計 DIP-SL 型を用いて行なった。またガスクロマトグラフィーは柳本ガスクロマトグラフ GCG-3DH 型、日本電子ガスクロマトグラフ JGC-810 型、または日立ガスクロマトグラフ K-23 型によって行なった。

エズルテン (36) の塩酸加水分解

酸性部のガスクロマトグラフィー エズルテン 50mg を 1ml のエタールに溶解し、濃塩酸 0.5ml を加えて直火上 2-3 分間加熱する。溶液は強いエステル臭を放ち、放冷により無色の針状結晶多量を生ずる。この結晶を遠心分離した後、上澄液についてガスクロマトグラフィー (アピエソングリス 3m, He ガス流速 60ml/分) を行なう。

i) カラム温度 105° ; 保持時間 4 分、および約 10 分には二つのピークを認める。酢酸エチル標準試料; 4 $\frac{1}{4}$ 分 酢酸標準試料; 約 10 分。

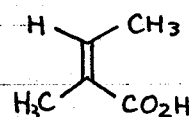
ii) カラム温度 50° ; 約 15 分に一つのピークが現われる。
酢酸エチル標準試料; 約 15 分。

i), ii) の結果はいずれも標準試料との同時注入実験において

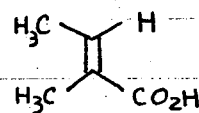
確認した。

iii) カラム温度 130° ; $10\frac{3}{4}$ 分 および $16\frac{1}{2}$ 分に二つのピークが現わ

れる。 アンゲリカ酸を
エタノール/塩酸で一部エ
ステル化した試料も全
く同一の保持時間に二



アンゲリカ酸



チグリン酸

つのピークを示す。 このことから $10\frac{3}{4}$ 分のピークがアンゲリカ酸
エチル、他がアンゲリカ酸であることがわかる。 なおチグリン
酸を同様の条件下にエステル化した試料は $14\frac{1}{2}$ 分に
一つのピークを示すだけでこれは上の二つのピークとは区別でき
同時注入を行っても異なった保持時間を示す。

オロセロン (33) の単離

エステルテン (36) 0.8 gr をメタ

ノール 20 ml に溶解し、これに 10 ml の濃塩酸を加えて湯浴上で
加熱する。 直ちに無色の結晶が析出し溶液は粘性を増して
くるがそのまま 3 hr 還流する。 放冷後無色の結晶をろ過し
集め、水洗、乾燥する。 これは薄層クロマトグラフィー (アルミナ,
ベンゼン) によると約 10 成分を成す。 よってこれをカラムクロマトグ
ラフィー (中性アルミナ 12 gr) により精製する。 展開剤としてベンゼン
を用いた溜分 1 および 2 は薄層クロマトグラフィーからほぼ単一 (R_f 値
0.75 に黄色の螢光を放つ化合物) である。 溶媒を除き、残渣を
メタノールから再結晶するとオロセロンの無色針状結晶を得る。

融点 $177.5-179.5^{\circ}$

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$

計算値 C, 74.33 ; H, 4.46

実測値 C, 73.78 ; H, 4.67

ジヒドロオロセロン (40)

オロセロン (33) 110 mg を酢酸エチル 40 ml に溶解し、これに
10% Pd/C 110 mg を加えて常温、常圧下に接触水素添加する。
24 ml の水素を吸収して止る。 触媒を濾別した後溶媒を溜去

すると無色の結晶 110 mg を得る。カラムクロマトグラフィー（アルミナ 2 gr, エーテルで展開）で精製後 エタノールより再結晶するとジヒドロオロセロンの無色針状結晶 92 mg を得る。融点 $139.8-140^{\circ}$

元素分析 $C_{14}H_{12}O_3$

計算値 C, 73.67 ; H, 5.30

実測値 C, 73.78 ; H, 5.35

(±)-ヘキサヒドロオロセロン (41)

オロセロン (33) 120 mg を酢酸 50 ml に溶解し、これに 10% Pd/C 140 mg を加え常温、常圧下に接触水素添加する。46 ml の水素ガスを吸収して止む。後、触媒をろ別し、溶媒を減圧下に溜去した後残渣をエーテル 70 ml に溶解する。これを 5% $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、水洗、乾燥後エーテルを溜去すると無色の結晶 130 mg を得る。カラムクロマトグラフィー（アルミナ、エーテルで展開）で精製後石油エーテルから再結晶すると(±)-ヘキサヒドロオロセロン (41) の無色板状結晶 75 mg を得る。融点 $96.8-98.0^{\circ}$

元素分析 $C_{14}H_{16}O_3$

計算値 C, 72.39 ; H, 6.91

実測値 C, 72.42 ; H, 6.84

エスルチン (36) の加水素分解

エスルチン 580 mg を酢酸 15 ml に溶解し、これに酸化パラジウム 400 mg を加えて常温、常圧下に接触水素添加、加水素分解を行なう。約 15 hr で 185 ml の水素を吸収したところで止める（理論量 173 ml）。後触媒をろ別、溶媒を減圧下に溜去し、得られた淡黄色油状物 560 mg をエーテルに溶解し 5% $NaHCO_3$ 水溶液で 3 回洗浄する。

酸性部 この水溶層を塩酸々性としエーテルで抽出、水洗、乾燥後エーテルを溜去すると淡黄色油状物 110 mg を得る。カスクロマトグラフィー（シリコンオイル-ステアリン酸 1 m, カラム温度 153° 、

水素ガス, 50 ml/分) を行なうと $4\frac{3}{4}$ 分 および 8 分に二つのピークを認める。標準試料との同時注入実験等から後者が 2-メチル酪酸 (ジヒドロアンテリカ酸), 前者は *n*-酪酸とわかる。

n-酪酸のピークが認められる原因は不明であるが, 同じことはトリリンの接触還元物の加水分解酸性部 (2-メチル酪酸) のガスクロマトグラフィーの際にも観測されている。

中性部 有機層は水洗, 乾燥後溶媒を溜去すると淡黄色油状物を与える。蒸溜 (沸臭 140-150°/0.01 mm) により無色油状物となるがガスクロマトグラフィー (シリコンワックス 20% 1 m, 268°, He ガス 73 ml/分) の結果から単一物ではなく目的物 *O*-アセチルテトラヒドロオロセロール (4.5 分) の他に 8.25 分に副生成物少量の存在が認められる。

(4)-テトラヒドロオロセロール (42)

上に得た加水素分解物 170 mg を 5% メタノール性カリ 15 ml に溶解, 湯浴上で 150 分間加熱還流する。後メタノールを溜去し 50 ml の水を加えて塩酸々性になると淡黄色油状物 160 mg を得る。沸臭 120-145°/0.01 mm (空浴) で無色となり, これは放置により結晶化する。エーテル-石油エーテルより再結晶すると 42 の無色針状結晶を得る。融臭 113.5-114.2°, $[\alpha]_D^{26} +68^\circ$ (C, 1.114, クロロホルム)

テトラヒドロエスルテン(44)

エスルテン 580 mg を酢酸 15 ml に溶解, 10% Pd/C 580 mg を加えて常温, 常圧下に接触水素添加, 加水素分解を試みる。

18 時間後 140 ml の水素ガス (加水素分解に必要な水素の計算量に一致) を吸収して停止。反応後 触媒 および 溶媒を除き 残渣に 50 ml のエーテルを加えて水洗, 5% NaHCO₃ 水溶液で洗浄, 水洗, 乾燥後 エーテルを溜めると無色油状物 380 mg を得る。これは放置により結晶化し エーテル-石油エーテルより再結晶すると 無色針状結晶 330 mg を得る。融点 134-135°。

UV スペクトル; $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタール}}$ 285-290 m μ ($\log \epsilon$ 3.34) λ_{min} 259 (2.57)

NMR スペクトルでは δ 1.67, 1.50 (それぞれ 5) の二つのメチル基の他,

δ 1.1 付近に $-\text{OCOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ の二つのメチル基にもとづく吸収が存在する。また δ 6.57, 5.09 にジヒドロフラン環の二つのメチンプロトンの吸収 (それぞれ d, $J=7$ Hz) が認められる。IR スペクトル; $\nu_{\text{C=O}}^{\text{KBr}}$ 1738, 1770 cm^{-1} 。以上のことからこの化合物はテトラヒドロエスルテン (44) である。 $[\alpha]_{\text{D}}^{14} -28.9^\circ (\text{C}, 1.21, \text{クロロホルム})^{(13)}$

元素分析 C₂₁H₂₆O₇

計算値 C, 64.60 ; H, 6.73

実測値 C, 64.04 ; H, 6.73

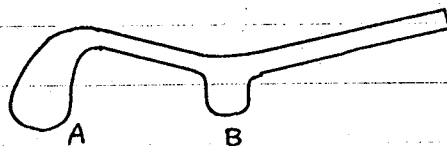
(H)-テトラヒドロオロセロ-ル(42)のアセチル化

(H)-テトラヒドロオロセロ-ル 400 mg を無水酢酸 10 ml に溶解, これに無水酢酸ソーダ 60 mg を加え油浴上で 4.5 時間加熱還流する。反応後 100 ml の水を加えて一夜放置し無水酢酸を分解する。これをエーテルで抽出, 5% NaHCO₃ 水溶液で洗浄水洗乾燥後 溶媒を除くと黄色油状の O-アセチルテトラヒドロオロセロ-ル (43) 380 mg を得る。

O-アセチルテトラヒドロオロセロールの熱分解

43. 380 mg を下図の如きガラス管 A に入れ、これを 310° に 5 分間加熱 (salt-bath) 熱

分解する。突沸激しく白煙を生じ B 部に無色の液体が凝縮



する。この刺戟臭のある液体は誘導体 p-トルイタイトに導いて酢酸であることを確認した。アセト-p-トルイタイト、融点 148-148.5°

元素分析 $C_9H_{11}ON$

計算値 C, 72.45 ; H, 7.43 ; N, 9.39

実測値 C, 72.66 ; H, 7.33 ; N, 9.36

A 部に残った熱分解生成物 (暗赤色) を蒸溜 (沸点 130-145°/0.01 mm ; 空気浴) すると無色油状物 230 mg を得る。

$[\alpha]_D^{23} + 43.6^\circ$ (C, 1.44, クロロホルム)

(+)-ヘキサヒドロオロセロン ((+)-41)

熱分解生成物 230 mg をエタール 35 ml に溶解、酸化白金 ($PtO_2 \cdot 2H_2O$) 76 mg を加えて常温、常圧下に接触還元する。

水素ガス 58 ml を吸収したところで止める。触媒および溶媒を除くと黄色油状物 230 mg を得る。一部は放置により結晶化する。

これを蒸溜 (沸点 120-130°/0.01 mm) して得られる帯黄色油状物は一部結晶化するがやはり半固体で再結晶できない。そこでさらに

カラムクロマトグラフィー (活性度 3 の中性アルミナ, 5 gr) を行なう。

石油エーテルで展開した溜分 3 および 4 は薄層クロマトグラフィーからほぼ単一と見られた。溶媒を溜去すると無色の結晶 (33 mg, 半固体, 再結晶不能) を与え、このものの CCl_4 中での IR スペクトルは (+)-ヘキサヒドロオロセロンにほぼ一致する。 $[\alpha]_D + 25.4^\circ$ (C, 1.02, エタール)。

(-)-ジヒドロツバノールのホルミル化

攪拌棒, 還流冷却器, 塩化水素ガス導入管を装着した

200 ml三口フラスコに ジヒドロツバノール (48) 2.66 gr, 無水青化亜鉛 3.7 gr, 無水塩化アルミニウム 4.2 gr を入れ, 無水エーテル 120 ml を加える。はげしく攪拌しながら, これに塩化水素ガスをかなり
 の速度で 6 時間 通じる。青化亜鉛は徐々に溶解し液は
 ピンク色を帯びてくる。さらに塩化水素ガスを通じると再び
 白いに白濁し, 無色の沈殿が生じてくる。後, 生じたこの無色の
 固体をろ過して集め 200 ml の水に溶解する。これを 10 分間
 加熱 (直火上) すると黄色油状物が遊離する。これをエーテル
 で抽出し, 水洗, 乾燥後 エーテルを溜去すると 淡黄色油状物
 2.1 gr を得る。薄層クロマトグラフィー (シリカゲル, ベンゼン (3)
 - アセトン (1)) および ガスクロマトグラフィー (シリコングリース 20%, 1 m,
 267°, He ガス, 55 ml/分) の結果から 5-ホルミル体 (49) および
 7-ホルミル体 (50) の二つの生成物 (R_f 値それぞれ 0.66, 0.52,
 保持時間それぞれ 4 分および 8 分) が認められる。これらは
 減圧蒸溜により分離することができる。

5-ホルミル体: 沸臭 95-107°/0.1 mm, 無色油状, 収量

1.24 gr, n_D^{29} 1.5649, $[\alpha]_D^{23}$ -148.6° (C. 1.036, エタノール).

元素分析 $C_{12}H_{14}O_3$

計算値 C, 69.88 ; H, 6.84

実測値 C, 69.77 ; H, 6.79

セミカルバゾン の融臭 219-220°, $[\alpha]_D^{22}$ -106.0° (C. 0.30,
 ピリジン)

元素分析 $C_{13}H_{17}O_3N$

計算値 C, 59.30 ; H, 6.51 ; N, 15.96

実測値 C, 59.12 ; H, 6.49 ; N, 16.15

7-ホルミル体: 沸臭 150°/0.1 mm, 放冷により結晶化する。

アルミナのカラムクロマトグラフィー (展開剤, エーテル, ベンゼン) に
 より精製後 エーテル-石油エーテルから再結晶する。

無色柱状結晶, 融臭 131.5-132.5°, $[\alpha]_D^{25}$ +9.0° (C.
 0.88, エタノール), 収量 155 mg.

元素分析 $C_{12}H_{14}O_3$

計算値 C, 69.88 ; H, 6.84

実測値 C, 69.58 ; H, 6.84

(一)-クマリン-3-カルボン酸 (53)

上に得た (一)-2-インプロピル-4-ヒドロキシ-5-ホルミルフラワン (49) 1.5 gr (7 mmol), マロン酸 1.6 gr (15 mmol) の混合物に ヒリジン 4.5 ml, アニリン 0.15 gr を加え, これを 55° に 7 時間 加熱する。後 放冷すると 53 の ヒリジン または アニリン 塩 の無色針状結晶が析出する。これに 1N-塩酸 200 ml を加え, 生じた粘性黄色固体をガラス棒ですりつぶし塩を分解する。水層をデカントによって除き, この操作を更にくり返す。のち 1N-苛性ソーダ水溶液 150 ml に溶解, 活性炭処理して精製した後再び酸性にもどし析出した黄色結晶をろ過によって集め水洗, 乾燥する。収量 1.53 gr (77%)。このクマリン-3-カルボン酸の粗結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶すると黄色粒状結晶, 融点 $187.5-187.8^{\circ}$ を得る。 $[\alpha]_D^{22} -210.9^{\circ}$ (c. 1.43, クロロホルム)。IR スペクトル (KBr): 1740 cm^{-1} (α -ピロンの $C=O$), 1680 cm^{-1} ($C=C-CO_2H$: 2 量体), $1620, 1600, 1570\text{ cm}^{-1}$ (α -ピロンの $C=C$)。

元素分析 $C_{15}H_{14}O_5$

計算値 C, 65.69 ; H, 5.15

実測値 C, 65.82 ; H, 5.15

(一)-クマリン体 (56)

上に得た クマリン-3-カルボン酸 (53) 700 mg をキノリン 4.5 ml に溶解, これに銅クロム酸化物触媒 850 mg を加え, キノリンがゆるやかに還流する程度に加熱 (直火上) する。10 分間。放冷後 エーテル 200 ml を加えて希釈し, 触媒をろ別する。薄層クロマトグラフィー (アルミナ) によると キノリンの他に 青白色の蛍光を

放った物質が認められるが出発物質は残存していない。

2N-塩酸で3回洗浄し、5% NaHCO_3 水溶液で洗浄(2回)。

水洗、乾燥後エーテルを溜去すると赤褐色油状物 0.54 gr
(放置により一部結晶化する)を得る。このものの石油エーテル

可溶部 (0.34 gr) についてカラムクロマトグラフィー (アルミナ 15 gr, エーテル

で展開)を行なって精製し、エーテル-石油エーテルから再結晶すると

クマリン誘導体 (56) の無色針状結晶 230 mg (収率 57.5%) を得る。

融点 $111.0 - 111.2^\circ$, $[\alpha]_D^{22} - 97.8^\circ$ (c. 1.224, エタノール)

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$

計算値 C, 73.02 ; H, 6.13

実測値 C, 72.60 ; H, 6.09

73.06 ; 6.19

(-) - γ -キサヒドロオロセロン (41)

クマリン (56) 200 mg をエタノール 40 ml に溶解, 10% Pd/C

120 mg を加え, 常温, 常圧下に接触水素添加する。48 ml の

水素を吸収して止る。後, 触媒および溶媒を除き, 得られた

無色の結晶 (85 mg) を石油エーテルより再結晶する。

融点 $105.5 - 106.2^\circ$, $[\alpha]_D^{20} - 72.0^\circ$ (c. 1.230, エタノール)

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$

計算値 C, 72.39 ; H, 6.94

実測値 C, 72.53 ; H, 6.81

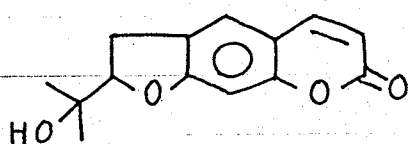
第 2 章

光学活性マルメシンの合成と

その関連化合物の絶対構造^{73,74)}

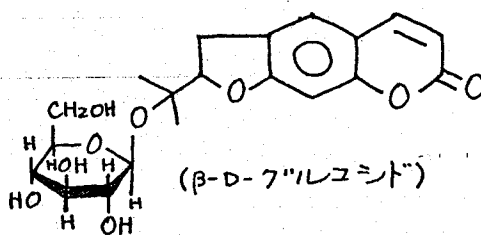
はじめに

ノダケネテン ((-)-17, nodakenetin), 融点 186.5° , $[\alpha]_D^{30} - 22.4^{\circ}$ (c. 1.5, クロロホルム) は 1927 年 有馬⁵¹⁾ により セリ科植物 'のたけ' *Angelica decursiva* Fr. et Sav. (*Peucedanum decursivum* Maxim.) の根 (前胡) から単離されたノダケニン (63, nodakenin), 融点 215° , $[\alpha]_D^{30} + 56.6^{\circ}$ (c. 1.5 水) のアグリコンとして初めて報告された化合物で, その構造は後に E. Späth ら⁵²⁾ により明らかにされた。



(-)-17: ノダケネテン

(+)-17: マルメシン



(β-D-グルコシド)

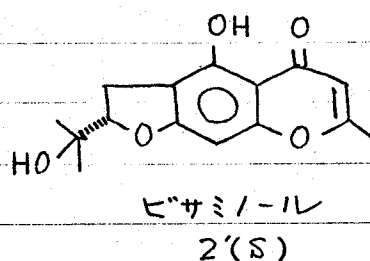
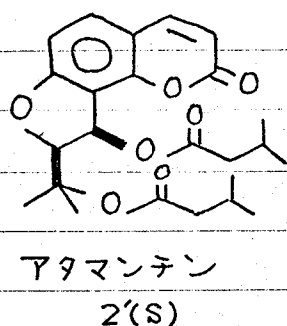
63: (+)-ノダケニン

64: (-)-マルメシニン

一方, マルメシン ((+)-17, marmesin), 融点 189.5° , $[\alpha]_D^{34} + 26.8^{\circ}$ (クロロホルム), はノダケネテンの対掌体であって A. Chatterjee ら⁵³⁾ により *Aegle marmelos* Corrêa (ミカン科) から初めて単離された。またこの化合物の配糖体, (-)-マルメシニン (64, marmesinin), 融点 $259-260^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} - 60^{\circ}$ (50% エタノール), も報告されている^{54, 55)}

上述の如く マルメシン および ノタケネチンは 互いに 対掌体の関係にある が、このように 自然界から二つの対掌体の双方が見出されるというのは 前章で 扱った 屈曲型ジヒドロフラノクマリン や 屈曲型ジヒドロピラノクマリン では 観測されていない 直線型のフラノ およびピラノクマリンに 特有の興味ある現象である。

これらの絶対構造に関しては H. Schmid ら¹⁹⁾ が K. Freudenberg らによる ベンジル位のキラルティー中心の絶対配置に関する経験則⁴⁷⁾を適用して マルメシン [(+)-17], アタマンチン (34) および ビサミノール¹⁶³⁾ (21, visamminol), 融点 160-160.5°, $[\alpha]_D +93^\circ$ (クロロホルム) の対応する不整中心の絶対配置が同一であると推測している。さらに アタマンチン (34) の絶対構造が前章に述べた如く 2'(S) と 解明されたことから



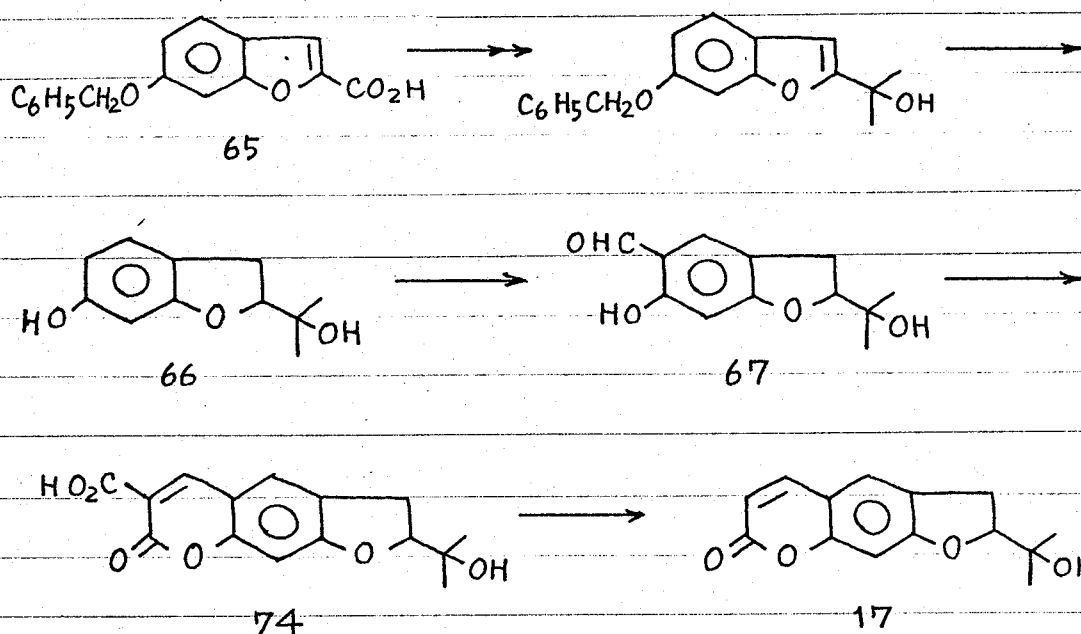
Nielsen ら⁴⁶⁾ は マルメシン [(+)-17] も 2'(S) の絶対配置を有しているものと推定している。しかしジヒドロフラン環の如き立体配座の固定された化合物に Freudenberg の経験則を適用することには検討の余地があり、更に別の方法によってこれらの化合物の絶対構造を解明することが必要と考えられる。

そこで本章の研究では 絶対構造 既知の中間体を経て (+)-マルメシン または (-)-ノタケネチンを合成するという、より直接的な方法によってそれらの絶対構造を解明することを試みた。

なお 1963 年に中島ら⁵⁶⁾は (+)-マルメシン および (-)-ノダケネチンを全合成しているが それらの 絶対構造については考慮していない。

第 1 節 光学活性 6-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸

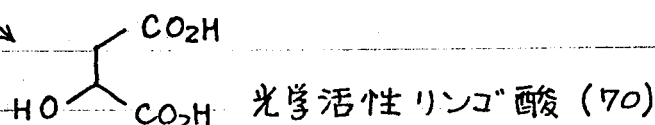
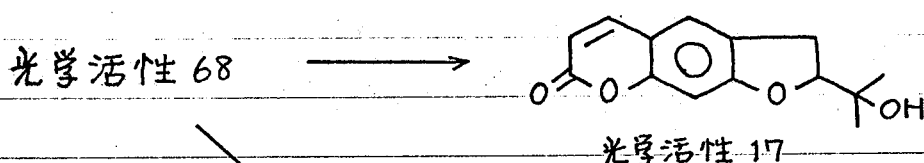
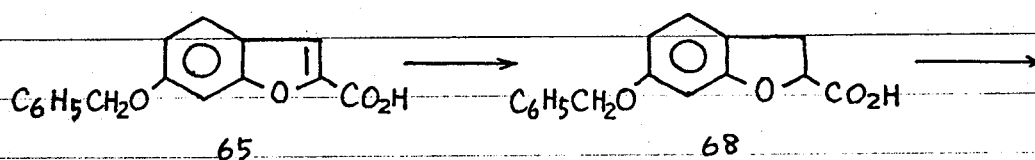
中島ら⁵⁶⁾による (+)-マルメシン および (-)-ノダケネチンの合成経路を下図に示す。これから明らかなように中島らはクマリン骨格を生成した後に初めて光学分割して



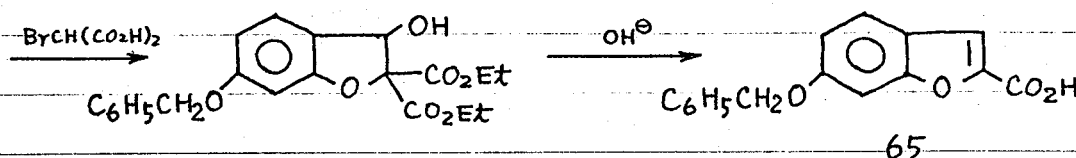
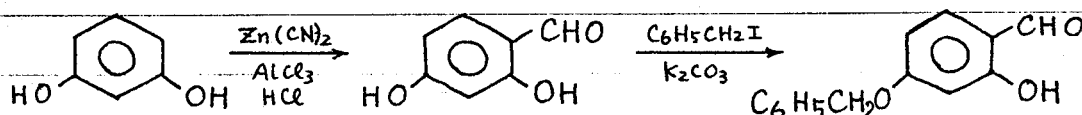
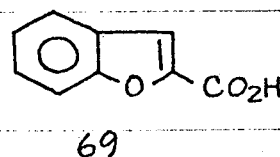
光学活性体 (+)-74 および (-)-74 を得、それぞれを (+)-マルメシン および (-)-ノダケネチンに導いているため、この合成経路によってそれらの絶対構造を知ることは困難である。

そこで本研究では中島らの合成中間体 6-ベンジルオキシクマロン-2-カルボン酸 (65) を還元してキラルな化合物 6-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 (68) とした後、

光学分割し 68 の光学活性体を得て、その絶対構造を
リンゴ酸と関係つけて説明することにした。

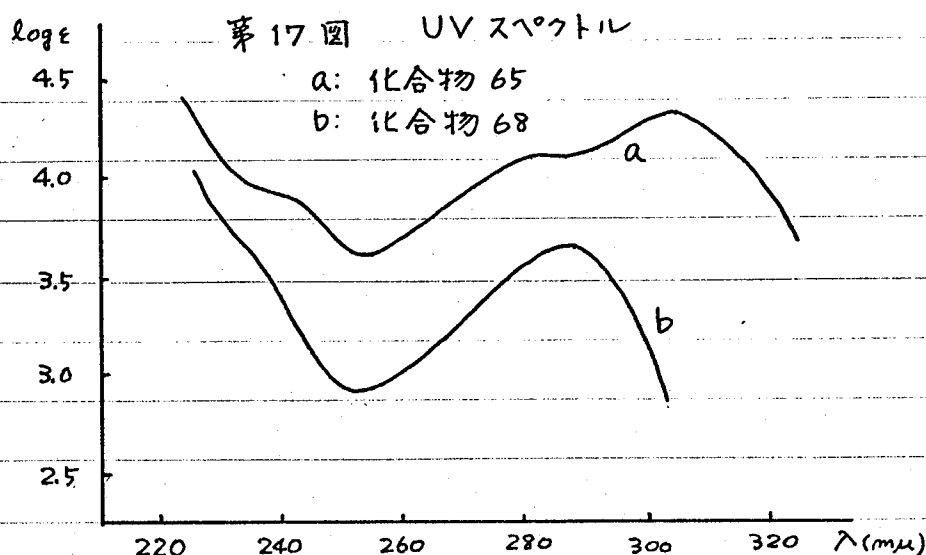


まず出発物質 クマロンカルボン酸 (65) は中島ら⁵⁶⁾の
場合と同様に松本ら⁵⁷⁾の方法によって次図の経路で得た。
塩基の存在下 サリチルアルデヒド誘導
体に臭化マロン酸エステルを縮合させた
後 加水分解、脱炭酸と同時に脱
水を起こさせて クマロン-2-カルボン酸
を得るというこの方法は 以前に田中⁵⁸⁾によって クマロン-2-カル
ボン酸 自身 (69, coumarilic acid) の合成の際に初
めて用いられた方法である。

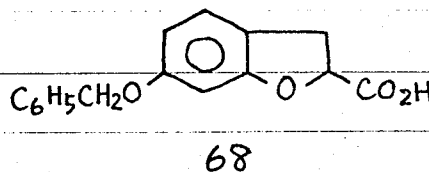


次にこのクマロンカルボン酸 (65) を還元し クマラン
カルボン酸 (68) にするには W.A. Bonner ら²⁸⁾ がトレメトン

(20)の合成の際 69 の還元に用いたナトリウムアマルガム による方法によった。 UVスペクトルの測定によって追跡しつつ反応を進めると、(±)-6-ベンジルオキシマラン-2-カルボン酸 (68), 融点 $127.5-128.5^\circ$, が殆んど定量的に得られる。 UVスペクトル; $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}} 287 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3.68$) (第17図 b)。 IRスペクトルでは出発物 (65) において認められた $\nu_{\text{C=O}} 1680 \text{ cm}^{-1}$ の吸収 (=量体) は 68 では共役系が切れたため高波数にシフトして 1715 cm^{-1} に現われている。

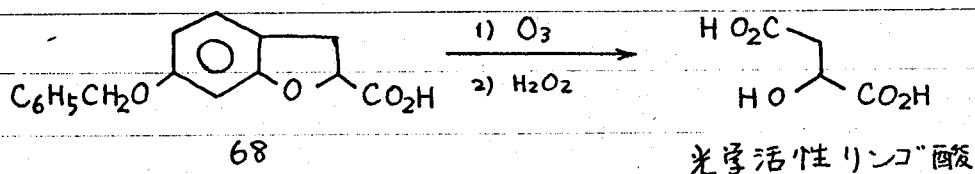


68 の光学分割は、これを (-)-α-フェニルエチルアミン⁵⁹⁾ の塩とし、アセトン中で分別再結晶を繰り返すことにより行なった。得られた塩、融点 $172-173^\circ$, $[\alpha]_D^{23} -72.4^\circ$ (c. 1.70, メタノール) を分解すると 68 の (-) 体, 融点 116° , $[\alpha]_D^{21} -64.8^\circ$ (c. 1.01, メタノール) が得られる。 また分別再結晶の際の母液より回収される塩を分解しベン



ゼンより 再結晶すると 68 の (+) 体, 融点 $118-118.5^\circ$, $[\alpha]_D^{19} +60.9^\circ$ (c. 1.10, メタノール) が得られる。

上に得た光学活性 6-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 (68) の絶対構造を知るために、これをオゾン酸化して絶対構造既知の光学活性リンゴ酸⁶⁰⁾に導く



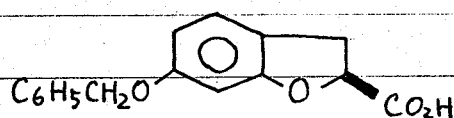
(-) - 68, 2.58 g の酢酸溶液を振とうしつつ、これに 2% オゾンを含む酸素を常温で 29 時間導入し徹底的にオゾン酸化する。生成したオゾニドを過酸化水素水を加えて分解し、常法^{26, 61)}に従って精製すると無色シロップ状物質 1.5 g を得る。生成物中の主成分が目的物リンゴ酸 (70) であることは市販リンゴ酸を標品としてペーパークロマトグラフィーにより確認した。またこれをジアゾメタンで処理したものは、リンゴ酸標品より同様に導かれるリンゴ酸ジメチルエステルとそのガスクロマトグラフィーにおける保持時間が一致する。

さらにこれを次の如く結晶性誘導体に変えた。

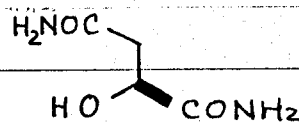
先のリンゴ酸ジメチルと考えられる無色油状物を液体アンモニアに溶解し封管(オートクレーブ)中常温で一晩放置する。生成物をジメチルホルムアミド—エタノールより再結晶すると無色プリズム状結晶、融点 156-158°, $[\alpha]_D^{18} -36.7^\circ$ (c. 3.08, 水) を得る。この物質が L-(-)-リンゴ酸ジアミド (71, malamide) であることは市販リンゴ酸から同様にして誘導される L-(-)-リンゴ酸ジアミドと混融試験并直接比較して確認した。なおラセミ体 [(±)-68] についても同様にオゾン分解し (±)-リンゴ酸ジアミドに導いて確認している。

上に得た L-(-)-リンゴ酸ジアミド (71) は S の絶対配置をもっている。したがってオゾン酸化によってこの

(S)-(-)-リンゴ酸ジアミドを与える (-)-6-ベンジルオキシフマラン



(S)-(-)-68



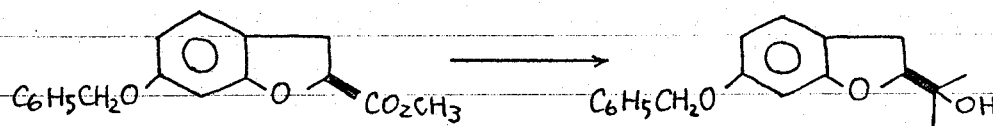
(S)-(-)-リンゴ酸ジアミド

2-カルボン酸は上に示す 2(S) の絶対配置を有することが判る。

第 2 節 (+)-マルメシンの合成

上述の如く絶対構造の判明した光学活性 6-ベンジルオキシフマラン-2-カルボン酸を用いて以下に記す方法により、中島ら⁵⁶⁾がそのラセミ体について報告している中間体(66)を経てこれを(+)-マルメシンに誘導した。

(S)-(-)-68 をメチルエステル[(S)-72], 油状物, $[\alpha]_D^{25} -50.7^\circ$ (C, 0.6, メタノール) (ラセミ体, 融点 48.5-50.5 $^\circ$) に変え, これに臭化メチルマグネシウムを作用して (S)-(+)-73, 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6-ベンジルオキシフマラン, 油状物, $[\alpha]_D^{24} +7.02^\circ$ (C, 1.5, メタノール) (ラセミ体, 油状物) とする。

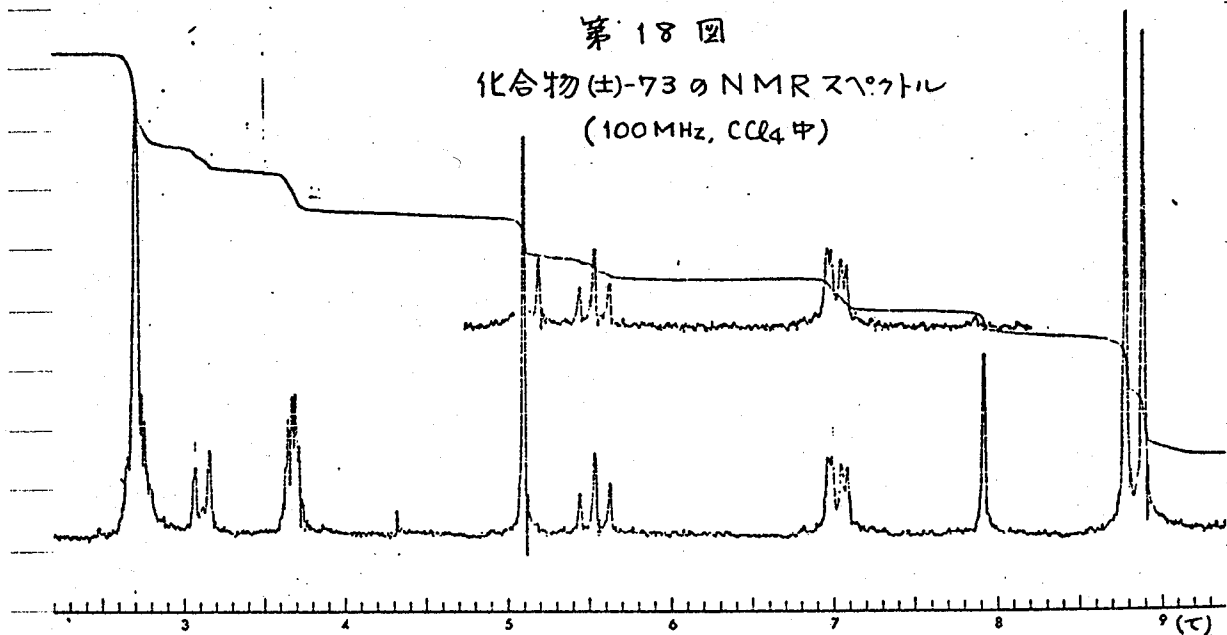


(S)-(-)-72

(S)-(+)-73

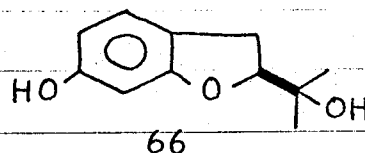
この (S)-(+)-体と (+)-体の IR スペクトルは全く同一であり, また (+)-体の NMR スペクトル (第 18 図) はこの構造を支持している。すなわち δ 1.10, 1.21 (それぞれ 3H, s) に二つのメチル基のプロトン,

$\delta 2.08$ に OH プロトン (重水置換により確認), $\delta 2.98$ (2H, 複雑な四重線) に クマリン環のベンジルプロトン, $\delta 4.47$ (1H, t, $J=9\text{ Hz}$) に 同じく メチンプロトン が認められる。



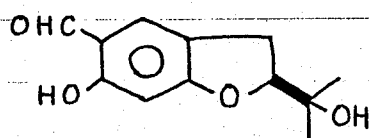
次にこの (S)-(+)-73 を 5% Pd/C を触媒としてベンジリエーテル結合を加水素分解し⁶²⁾ フェノール (S)-(+)-66 とした。融点 $129-130^\circ$, $[\alpha]_D^{24} +21.3^\circ$ (c, 1.3, メタノール)。

同様にして得たラセミ体の融点 $158-159^\circ$ は中島らの報告している値に一致している。

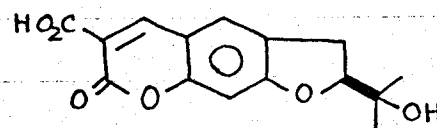


光学活性 クマリン-3-カルボン酸 [(S)-74] は中島らがそのラセミ体の誘導について報告している方法によって次の如く得た。上に得た フェノール [(S)-(+)-66] を第 1 章に述べた Gattermann 反応 (Adams の改良法)³²⁾ によってアルデヒド [(S)-(+)-67], 融点 $106-7^\circ$, $[\alpha]_D^{21.5} +79.7^\circ$ (c, 0.85, メタノール) とし, 続いてこれも第 1 章の場合と同じく, ピリジン および 少量のアニリンの存在下にマロン酸を作用すると

いう Adams らの方法³⁴⁾ によって (S)-(+)-クマリン-3-カルボン酸 (74) を得た。これは前章で述べた屈曲型クマリンカルボン酸 (53) と同じく溶液中で非常に強い青白色の螢光を発する黄色結晶, 融点 244-245°, $[\alpha]_D^{24} + 51.8^\circ$ (c. 0.55, ヒロジン) である。同様の反応に



(S)-(+)-67



(S)-(+)-74

より得られるラセミ体, (±)-アルテヒド (67) および (±)-クマリンカルボン酸 (74) の融点値, それぞれ 117-118° および 221.5-222°, は文献値⁵⁶⁾ (それぞれ 117-118°, および 223-224°) に一致している。

中島らはこのクマリン-3-カルボン酸 (74) のラセミ体をフルシンで光学分割し, 得られる (+)-74, 融点 236-237°, $[\alpha]_D^{17} + 91^\circ$ (クロロホルム) および (-)-74, 融点 241°, $[\alpha]_D^{17} - 94^\circ$ (クロロホルム) を脱炭酸してそれぞれから (+)-マルメシン および (-)-ノダゲネチン を合成している。しかし本研究で得たクマリン-3-カルボン酸 [(S)-(+)-74] は中島らの報告とは異なり, クロロホルム には難溶で, この溶液として比旋光度を測定することはできない。溶媒が異なるため中島らの得たクマリン-3-カルボン酸 (74) とその比旋光度の値を比較することはできないが本研究で得た (S)-(+)-74 が光学的に純粋であることは, この化合物のフルシン塩を生成して分別再結晶を繰り返してもその融点, 比旋光度の値ともに変化がないことから確信される。

クマリンカルボン酸 (74) の (+)-体から (+)-マルメシンが誘導されるという中島らの報告を考慮すると (+)-マルメシンは 2'(S) の絶対配置をもつことになる。しかし上述の如く物性が少し異なるため, これを脱炭酸して (+)-マルメシンの生成を確認することにした。

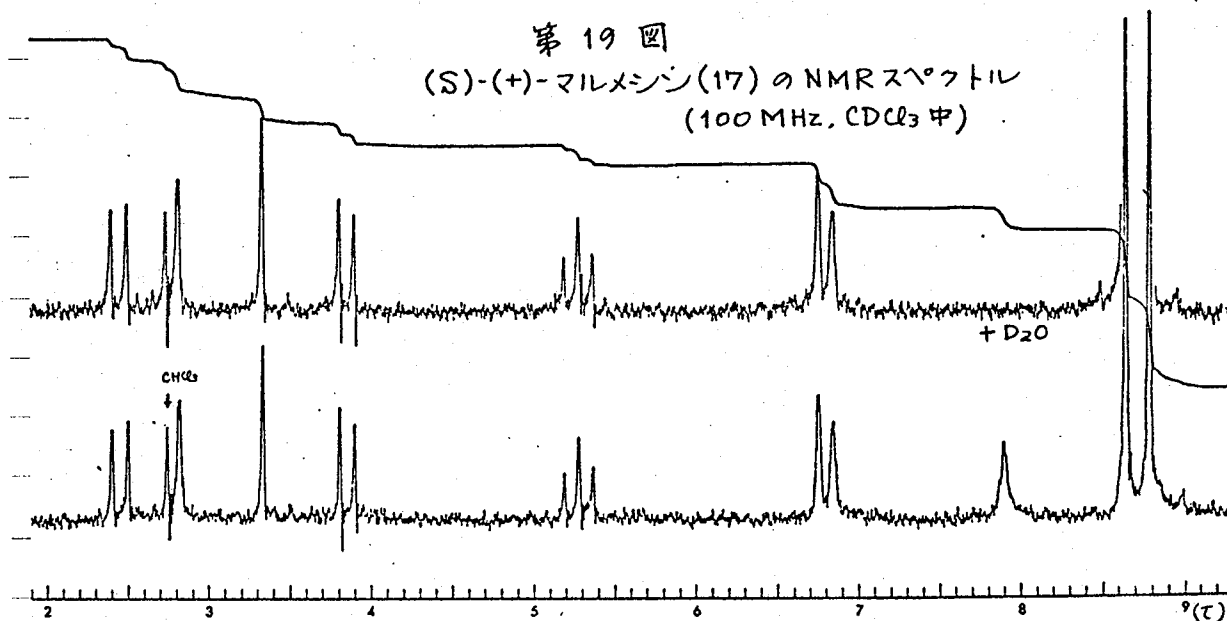
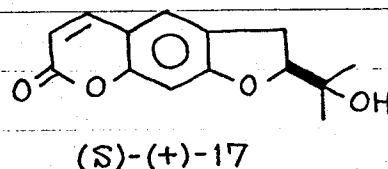
中島らは 74 に亜硫酸水素ナトリウム—水酸化カリウムを

作用させてそのカルボキシル基を脱炭酸しているが、ここではこのキノリン溶液を銅フロム酸化物触媒と共に加熱するという³⁹⁾前章に述べた方法を採用した。

反応後触媒およびキノリンを除き、ベンゼンから再結晶すると無色ワニス状結晶、融点 186-186.5°;

$[\alpha]_D^{23} +20.3^\circ$ (c. 1.2, フロロホルム) が

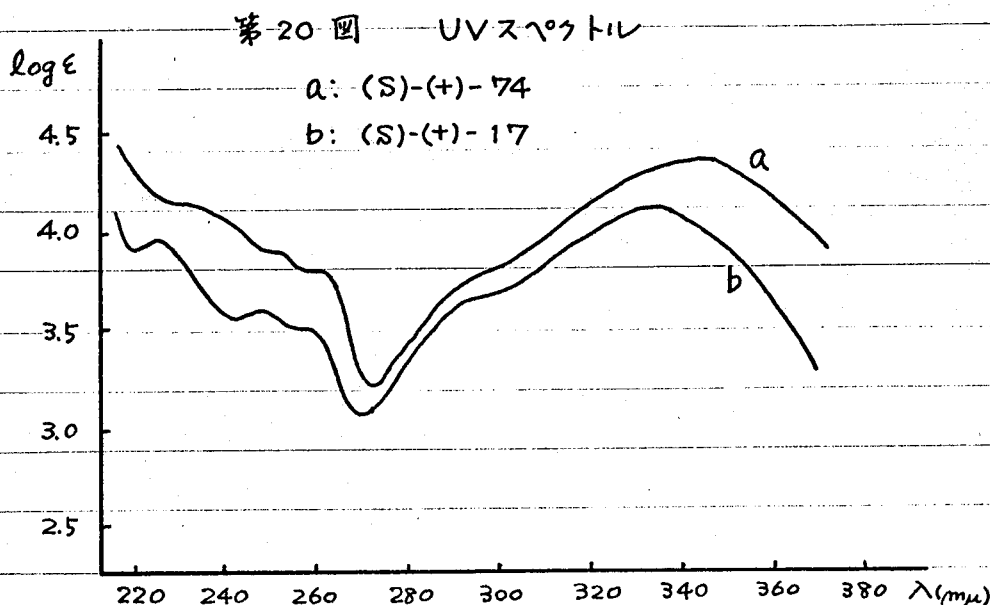
得られる。これは天然 (+)-マルメシンの融点および比旋光度の値とよく一致しており元素分析の結果もこの構造を支持している。この化合物の NMR スペクトル (第19 図) では $\delta 6.15, 7.54$ (それぞれ 1H, d, $J=10\text{Hz}$) に AB 型を示すクマリン環の 3 位



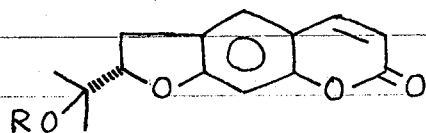
および 4 位, $\delta 7.12, 6.67$ (それぞれ 1H, s) に同じくそれぞれ 5 位および 9 位のプロトン, $\delta 3.20$ (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.72 (1H, t, $J=9\text{Hz}$) にジヒドロフラン環のメチレンおよびメチンプロトン, $\delta 2.11$, (1H, s) に OH プロトン, $\delta 1.27, 1.36$ (それぞれ 3H, s) に二つのメチル基のプロトンが認められる。これらの値は天然 (+)-マルメシンの文献値⁶³⁾によく一致しており, 17 の構造が支持される。

また UV スペクトル; $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}} 335\text{m}\mu$ ($\log \epsilon 4.13$), 302 (肩, 3.73),

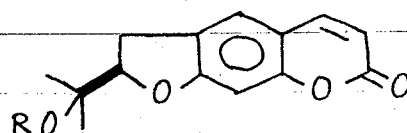
259 (3.50), 249 (3.57), 225 (3.96) (第20図 b) も天然物の文献値⁵⁵⁾に合致している。これらのことからこの化合物が (+)-マルメシンであることが確認される。



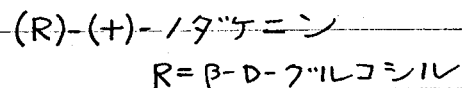
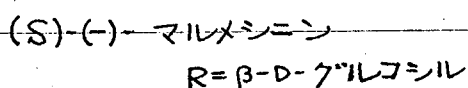
以上の結果 (S)-(-)-6-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 (68) から そのキラリティー を 変えることなく (+)-マルメシンが合成されたことになり (+)-マルメシンは 2'(S) の絶対配置を持つことが明らかとなった訳である。したがってその対掌体 (-)-ノタケネチンは 2'(R) の絶対配置を有している。



(S)-(+)-マルメシン R=H



(R)-(-)-ノタケネチン R=H



さらにこれらの配糖体 (-)-マルメシニン および (+)-ノタケニンもそれぞれ 2'(S), および 2'(R) の絶対配置を有していることが判った。

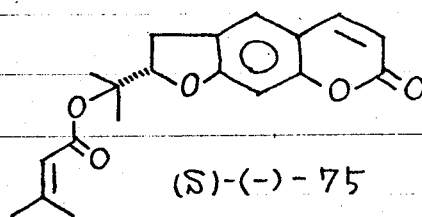
第3節 考 察

本章の研究において以前に中島ら⁵⁶⁾が報告しているのは異なる経路によって典型的な直線型 2,3'-ジヒドロフラノクマリンである光学活性マルメシンの合成が達成された。また同時に (+)-マルメシン および (-)-ノダケネテン ならびにそれぞれそれらの配糖体である (-)-マルメシニン および (+)-ノダケニンの絶対構造を解明することができた。

最近このマルメシンまたはノダケネテンの水酸基が簡単なカルボン酸でエステル化されたいくつかの化合物が自然界から単離されている。次にそれらの直線型 2,3'-ジヒドロフラノクマリンの絶対構造について考察する。

1966年 G.A. Kuznetsova⁶⁴⁾により *Prangos tschimganica* の根より フランテムギン (75, prantschimgin), 融点 138-140°, $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (c. 0.87, クロロホルム) が単離されその構造が解明された。Kuznetsovaらはこれをアルカリ加水分解すると 3-メチルクロトン酸 (senecioic acid) と共に光学的に不活性なオキシラクトン, 融点 187-8°, が得られたと報告している。このオキシラクトン

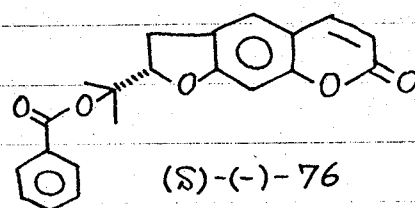
は、その生成過程から (+)-マルメシンまたは (-)-ノダケネテンであろうと考えられる。天然マルメシンの融点は 189.5° であり また (+)-マルメシンのそれは 153-154°



であるので 融点値からいってもこれは光学活性マルメシン (またはノダケネテン) でなければならぬ。彼らがこれをマルメシン (またはノダケネテン) のラセミ体と報告しているのは理解に苦しむところである。したがってこの Kuznetsovaらの報告だけでは本研究の結果と結びつけてフランテムギンの絶対構造を知ることはできないわけである。

しかるに最近 Ogniyarov⁶⁵⁾ は Ferulago meoides (L.) Boiss の根より この フランテムキン, 融点 $139-140^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} -38.7^{\circ}$ (C, 0.3%, クロロホルム) を単離した。その旋光方向が一致することからこれは Kuznetsova らの得た フランテムキンと同じ絶対構造を持つことが明白である。Ogniyarov らはこれをアルカリ加水分解して (+)-マルメシン, 融点 $188-189^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} +27.3^{\circ}$ (C, 0.2%, クロロホルム) を得た。この結果 フランテムキン (75) は 2'(S) の絶対配置を持つことが明らかとなった。

またこの時彼らは同じ植物から フェラメジン (76, felamedin), 融点 $132-4^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} -98.9^{\circ}$ (C, 0.2%, クロロホルム) を単離している。



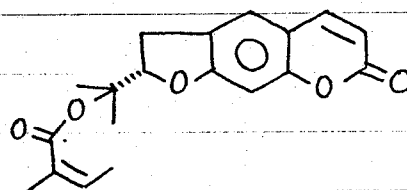
この化合物は加水分解により安息香酸と共にやはり (+)-マルメシンを与える。したがってフェラメジン (76) もまた 2'(S) の絶対配置を持つことが判る。デルトイン (77, deltoin), 融点 106.5° , $[\alpha]_D^{16} -51.2^{\circ}$

(C, 1.0, クロロホルム) は 1964 年 G.K. Nikonov⁶⁶⁾ により Peucedanum deltoideum Makino の根から初めて単離された。その後 Nielsen⁶⁷⁾ も Seseli gummiferum Pall. subsp. gummiferum よりこの化合物を単離しているがこれはアルカリ加水分解によって中性物質として

(S)-(+)-マルメシンを与える。

したがってデルトインもまた

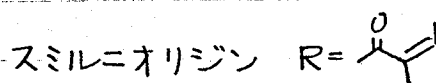
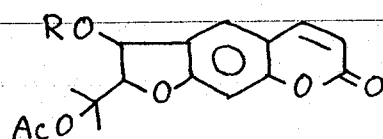
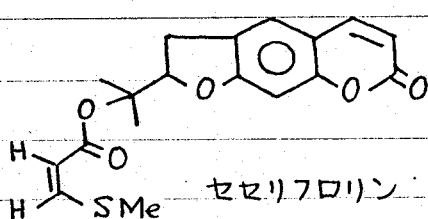
2'(S) の絶対配置を有していることになる。



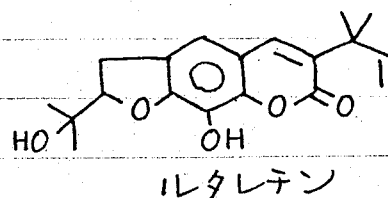
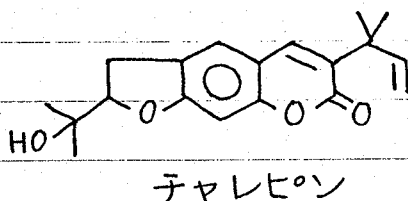
その他にこの型のクマリン誘導体としては最近 G.K. Nikonov らによって Seseli sessiflorum より セセリフロリン⁶⁸⁾ (Seseliflorin) が単離されているがこれが如何なる絶対

構造をもつか不明である。

また彼らは *Smirniopsis aucheri* より 3'位にも置換基を有する新しい型の クマリン体, スミルニオリン⁶⁹⁾ (Smirniorin), 融点 143-145°, $[\alpha]_D^{20} -138^\circ$, および スミルニオリジン⁷⁰⁾ (Smirnioridin), 融点 126-128°, $[\alpha]_D^{20} -229^\circ$ (クロロホルム) を単離している。これらの絶対構造は現在のところ 解明されていない。



ミカン科植物から単離される チャレピン⁷¹⁾ (Chalepin) 融点 118-119°, $[\alpha]_D +28^\circ$, および ルタレチン⁷²⁾ (Rutaletin), 融点 192-193°, $[\alpha]_D^{24} -33.6^\circ$ (C, 0.97, クロロホルム) も同様の閉環標式のイソフロノイド側鎖をもつクマリン体であるが,



これらの化合物は マルメシンとは その炭素骨格を異にするため本章の結果を適用して簡単にその絶対構造を知ることにはできない。現在のところこれらの化合物の絶対構造はまだ 解明されていない。

第4節 実験の部

(土)-6-ベンジルオキシクマロン-2-カルボン酸 (68)

6-ベンジルオキシクマロン-2-カルボン酸 (65) 10 gr を 150 ml の水に浮し 6-N NaOH 水溶液で中和 (フェニールフタレイン) して溶解させる。これを 2%-ナトリウムアマルガム 175 gr と共に肉厚ガラス容器に入れ 1 時間 激しく振とうする。後水層をテカントにて水銀から分離し、自然ろ過して不純物を除く。これを塩酸々性にして一夜放置後析出した無色の結晶を集めベンゼンから再結晶する。収量 9 gr (88%)。無色微細針状結晶、融点 127.5-128.5°, UV スペクトル: $\lambda_{\max}^{\text{エタノール}}$ 287 m μ ($\log \epsilon$ 3.68)。

(土)-6-ベンジルオキシクマロン-2-カルボン酸 (68) の光学分割

上に得たジヒドロカルボン酸 (68) 42 gr (0.156 モル) と (-)- α -フェニルエチルアミン, $[\alpha]_D^{26.5} -27.1^\circ$ (c. 2.6, メタノール) 23.5 gr (0.194 モル) を混合すると発熱し樹脂状の塩を生成する。これをアセトンに溶かし分別再結晶を繰り返すと 13.5 gr の (+)-塩, 融点 172-173°, $[\alpha]_D^{23} +72.4^\circ$ (c. 1.70, メタノール), を得る。得られた (+)-塩を 300 ml の水に溶解し 1N-NaOH 水溶液を加えて塩を分解する。これをエーテルで抽出してアミンを回収した後水層を塩酸々性とし、エーテル抽出、水洗、乾燥する。エーテルを溜ましベンゼンから再結晶すると (-)-68, 8.4 gr を得る。無色羽毛状結晶, 融点 116°, $[\alpha]_D^{21} -64.8^\circ$ (c. 1.01, メタノール)。UV スペクトル: $\lambda_{\max}^{\text{エタノール}}$ 285 m μ ($\log \epsilon$ 3.66)

元素分析 $C_{16}H_{14}O_4$

計算値 C, 71.10 ; H, 5.22

実測値 C, 70.78 ; H, 5.17

分別再結晶母液より回収される塩を上と同様にアルカリで分解して (+)-68 6.4 gr を得た。無色羽毛状結晶, 融点 118-118.5°, $[\alpha]_D^{19} +60.9^\circ$ (c. 1.10, メタノール)

ペーパークロマトグラフィーの結果も市販リンゴ酸を上と同様にエステル化、アミド化して導いたリンゴ酸アミドと一致する。

溶媒: n -ブタノール: 酢酸: 水 (4:1:2) R_f 値 0.10

フェノール: 酢酸: 水 (75:1:25) " 0.73

検出法: 塩酸ヒドロキシルアミンのエタノール溶液を噴霧, 100° に加熱し放冷後 塩化第二鉄水溶液で検出。

クマラン-2-カルボン酸の(±)-体からも同様にオゾン分解して(±)-リンゴ酸アミドを誘導した。融点 $157-163^\circ$ 標品との混融点 $159-161^\circ$

6-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 メチルエステル (72)

(±)-ジヒドロカルボン酸 (68) 5.0 gr の無水メタノール (70 ml)

溶液に パラトルエンスルホン酸 1.0 gr を加え 80 分加熱還流する。後、常法により後処理して 4.4 gr (84%) の油状(±)-メチルエステルを得る。減圧蒸溜 (沸点 $160-162^\circ/0.01\text{ mm}$) により結晶化し

元素分析 $C_{17}H_{16}O_4$

計算値 C, 71.82 ; H, 5.67

実測値 C, 71.84 ; H, 5.67

(S)-(-)-68, 8.4 gr を同様にエステル化して (S)-(-)-72 を得る。収量 8.5 gr (96%), 無色油状物, 沸点 $158-175^\circ/0.02\text{ mm Hg}$ (空気浴), $n_D^{21.5}$ 1.5752, $[\alpha]_D^{25} -50.7^\circ$ (c. 0.6, メタノール)。

(R)-(+)-68, 7.3 gr を同様にエステル化して (R)-(+)-72, 7.2 gr (94%) を得る。これは減圧蒸溜 (沸点 $180-200^\circ/1\text{ mm}$) により無色の結晶となる。融点 $32.5-35^\circ$, $[\alpha]_D^{21} +45.7^\circ$ (c. 1.01, メタノール)

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6-ベンジルオキシクマラン (73)

マグネシウム箔 2.0 gr, 無水エーテル 100 ml の混合物に、攪拌しながら 臭化メチルをマグネシウムがほとんど溶解するまで吹き込み、グリニャール試薬を調製する。これを氷冷下、上に得た(±)-エステル (72) 4.4 gr の無水エーテル溶液を 20 分かけて滴下

する。後湯浴上で1時間還流し反応を完結させる。一夜放置後これに濃塩酸10ml, 氷水100mlの混合物中に注ぎ、エーテルで抽出する。水洗、乾燥後エーテルを溜去すると無色油状の(±)-73, 4.0gr(90%)を得る。沸臭145-155°/0.1mm.

$n_D^{21.5}$ 1.5734, IRスペクトル(neat): 3450 cm^{-1} (OH), C=Oの吸収なし。

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$

計算値 C, 76.03 ; H, 7.09

実測値 C, 75.54 ; H, 7.28

(S)-(-)-72, 8.5grを同様にグリニャール反応して(S)-(+)-73, 8.0gr(96%)を得た。無色油状物, 沸臭160-164°/0.1mm.

$[\alpha]_D^{24} + 70.2^\circ$ (C, 1.5, メタノール),

(R)-(+)-72, 7.0grより同様の反応で(R)-(-)-73, 6.6gr(94%)を得た。

無色油状物, 沸臭160-165°/0.1mm, $[\alpha]_D^{20.5} - 61.2^\circ$ (C, 1.39, メタノール)。

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6-ヒドロキシクマラン(66)

上に得た(±)-アルコール(73) 3.8grをエタノール35mlに溶解し、これに5% Pd/C 1.5grを加えて接触水素添加する。440ml(計算量の1.5倍の水素)を吸収したところで止める。薄層クロマトグラフィー(シリカゲル)で出発物質の残存しないのを確認後触媒をろ別、溶媒を溜去して得られた無色の結晶2gr(81%)を酢酸から2回再結晶する。無色板状結晶, 融臭157.5-159°(文献値⁵⁶⁾ 158-159°)

(S)-(+)-73, 7.8grを同様に加水素分解して(S)-(+)-66, 4.6gr(92%)を得た。

無色板状結晶, 融臭129-130°, $[\alpha]_D^{24} + 21.3^\circ$ (C, 1.3, メタノール)。

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$

計算値 C, 68.02 ; H, 7.27

実測値 C, 67.93 ; H, 7.21

(R)-(-)-73, 6.5grより同様にして(R)-(-)-66, 4.1gr(99%)を得た。

無色板状結晶, 融臭128.5-129.5°, $[\alpha]_D^{22} - 22.3^\circ$ (C, 1.77, メタノール)。

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-ホルミル-6-ヒドロキシマラン (67)

上に得た (S)-(+)-フェール (66) 1.6gr, 青化亜鉛 4.0gr, 無水塩化アルミニウム 0.2gr および 無水エーテル 250ml の混合物を氷冷下, 攪拌する中に 塩化水素ガスを 4 時間 かなりの速度で通じる。この間に無色の固体が析出する。後 1 時間 常温で, 更に 1 時間 湯浴上で 温め 常温で一晩放置する。上層のエーテルを傾斜において 除き, 無水エーテル 100ml を加えて 固体をすすぎ棄てる。これに水 100ml を加えて 湯浴上で 30 分 加熱, 塩を分解し, 熱時ろ過し, 後ろ液を放冷すると 無色の結晶が析出する。これをろ過して 集め 水洗, 乾燥する。収量 1.2gr (65%)。石油エーテルから再結晶すると (S)-(+)-アルデヒド (67) の 無色針状結晶, 融点 $106-7^{\circ}$ を得る。IR スペクトル (KBr); $\nu_{C=O}$ 1635 cm^{-1} (サリチルアルデヒド特有の分子内水素結合のために非常に低波数に現われる)。

$[\alpha]_D^{25} + 79.7^{\circ}$ (c, 0.85, メタノール)

元素分析 $C_{12}H_{14}O_4$

計算値 C, 64.85 ; H, 6.35

実測値 C, 64.78 ; H, 6.41

ラセミ体, (±)-66 1.3gr を同様にホルミル化して 0.75gr (50%) の (±)-アルデヒド (67) を得た。無色針状結晶, 融点 $117-118^{\circ}$ (文献値⁵⁶⁾ $117-118^{\circ}$)

7マリン-3-カルボン酸 (74)

上に得た (S)-(+)-アルデヒド (67) 1.1gr, マロン酸 0.67gr, ピリジン 5ml, アニリン 3 滴 の混合物を 30 分間 $60-70^{\circ}$ に加熱 (溶液は黄色に着色し, マロン酸は溶解する) し 後 常温で一晩放置する。2N-塩酸 50ml を加えて 析出する黄色結晶をろ過して 集め 水洗, 乾燥する。収量 1.25gr (82%)。これをメタノールから 2 回 再結晶し 帯黄色微細針状結晶, 融点 $244-5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{24} + 51.8^{\circ}$ (c, 0.55, ピリジン) の (S)-(+)-7マリン-3-カルボン酸 (74) を得る。

UVスペクトル: $\lambda_{\max}^{\text{メタノール}}$ 345 m μ ($\log \epsilon$ 4.37), 261 (3.78), 251 (3.85),
(第20図a)。

元素分析 $C_{15}H_{14}O_6$

計算値 C, 62.06 ; H, 4.86

実測値 C, 62.15 ; H, 4.98

ラセミ体, (±)-67, 0.5 gr を同様にマロン酸 0.67 gr と縮合させて (±)-74
0.58 gr (84%) を得た。帯黄色針状結晶, 融点 223-223.5°
(文献値⁵⁶⁾ 223-224°)。

(S)-(+)-クマリンカルボン酸のフルシン塩

(S)-(+)-クマリンカルボン酸 (74), $[\alpha]_D^{24} + 51.8^\circ$ (C, 0.55, ヒオリジン)

300 mg のメタノール (30 ml) 溶液にフルシン 0.48 gr を加え 暫時加
熱還流 (湯浴) する。メタノールを溜去して得られる黄色油状物に
水 40 ml を加えこれを加温して溶解させる。2日間放置後析出した
結晶を更に水から分別再結晶する。得られた塩, 融点 158°
(発泡, 分解), $[\alpha]_D^{23} + 11^\circ$ (C, 0.95, メタノール) に 2N-塩酸を加えてこれを
分解し, 130 mg の結晶を得る。メタノールから再結晶, 融点 244-245°
 $[\alpha]_D^{22} + 50.7^\circ$ (C, 0.70, ヒオリジン)

(S)-(+)-マルメシン (17)

先に得た (S)-(+)-クマリン-3-カルボン酸 (74) 204 mg, 銅クロム
酸化物触媒 240 mg, キノリン 3.5 ml の混合物を直火上, キノリンが
ゆるやかに還流する程度に加熱する。放冷後 エーテルおよびクロロ
ホルム (40 ml) を加え, 塩酸酸性にしてキノリンを塩酸塩とする。
これをエーテル, クロロホルムの混合溶媒 (1:1) で10回抽出し, 有機
層を 5% 塩酸, ついで水で洗浄し乾燥する。溶媒を溜去すると
褐色の固体を得る。これをベンゼンから2回再結晶すると (S)-(+)-
マルメシンの無色プリズム状結晶 160 mg (92%) を得る。

融点 186-186.5°, $[\alpha]_D^{23} + 20.3^\circ$ (C, 1.23, クロロホルム) (文献値⁵⁶⁾
188-189°, $[\alpha]_D^{18} + 24.5^\circ$ (C, , クロロホルム); 文献値⁵³⁾, 189.5°, $[\alpha]_D^{23} + 26.8^\circ$

(C, クロロホルム)。

元素分析 $C_{14}H_{14}O_4$

計算値 C, 68.28 ; H, 5.73

実測値 C, 68.26 ; H, 5.72

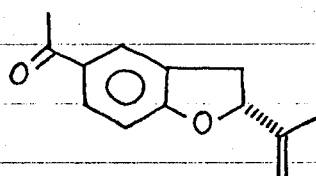
第 3 章

光学活性 ヒドロキシトレメトンの合成と

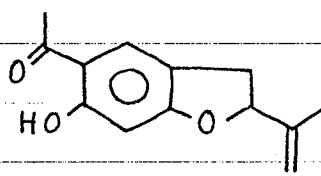
その絶対構造^{73,74)}

はじめに

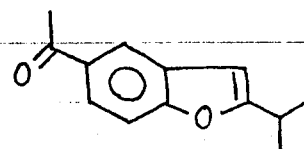
アメリカ大陸中部に自生し高等動物に対し特異な毒性を示す white snakeroot, *Eupatorium urticaefolium* の有効成分として知られる“トレメトール (tremetol)”は古くから興味をもたれ多くの化学者によって研究がなされてきた。⁷⁵⁾ 1961年 W.A. Bonnerら⁷⁶⁾はこのトレメトールをケトン成分とステロール成分とに分離しケトン成分より (-)-トレメトン (20, tremetone), 油状物, $[\alpha]_D^{24} - 59.6^\circ$ (エタノール), (-)-ヒドロキシトレメトン (78, hydroxytremetone), 融点 $70-71^\circ$, $[\alpha]_D^{24} - 50.7^\circ$ (エタノール) および デヒドロトレメトン (79, dehydrotremetone), 融点 $87.5-88.5^\circ$ を単離してそれらの構造を解明した。



(R)-(-)-20



78

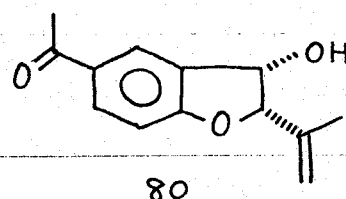


79

さらに Bonnerら^{28,77)} はこれらのうち (-)-トレメトン (20) を絶対構造既知の中間体を経て合成し、それが 2(R) の絶対配置を持つことを明らかにしている。しかし (-)-ヒドロキシトレメトンに関しては合成化学的には出発原料がトレメトンの場合とは異なるという困難さもあってその絶対構造が

解明されるには至らなかった。

トレメトン(20)、ヒドロキシトレメトン(78)もまたイソフレノイド側鎖にキラリティー中心を有するフェノール性化合物であるが、自然界からはこの他に(-)-トクソール(80, toxol), 融点 $52-53^{\circ}$, $[\alpha]_D^{27} -25.1^{\circ}$ (c, 0.44, メタノール)⁷⁸⁾ など同様の生理活性を示す構造類似物質が数多く見出されてきている(付表 第10表)。



これらの化合物の絶対構造を知ることはイソフレノイド側鎖を有するフマリン誘導体の場合と同様にそれらの生合成経路ならびに生理活性の作用機作を考慮する上で意義あることと考える。そこで本章の研究では光学活性ヒドロキシトレメトン(78)の合成とその絶対構造の解明を試みることにした。

1966年に中島ら⁸⁰⁾は(±)-ヒドロキシトレメトンの合成を報告しているが、その光学活性体の合成ならびにこの化合物の絶対構造の解明はまだなされていない。

なお(-)-トクソール(80)の絶対構造はW.A. Bonnerら⁷⁷⁾およびL.H. Zalkowら⁷⁹⁾により独々に2(R), 3(S)であることが明らかにされている。

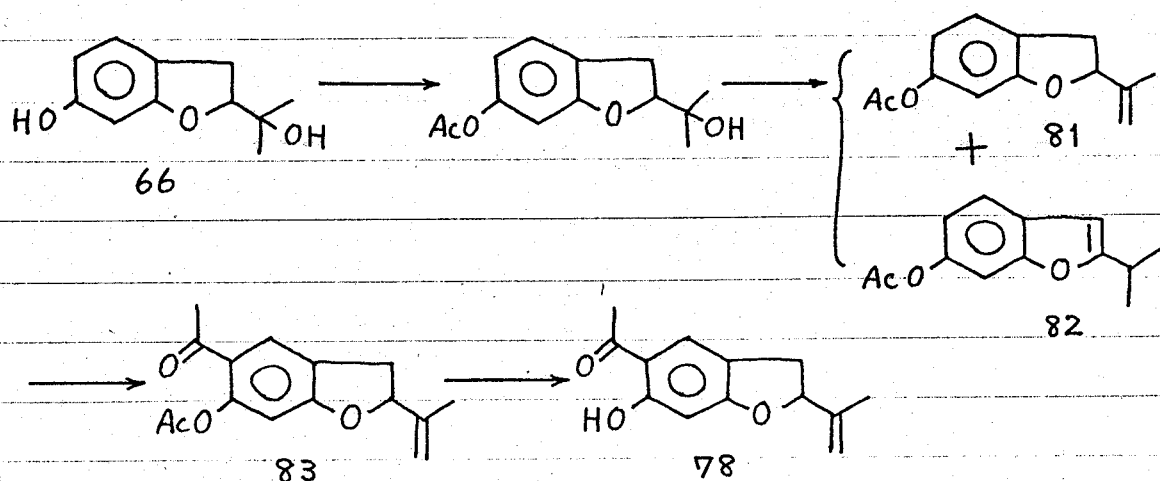
第1節 (±)-および(-)-ヒドロキシトレメトンの合成

中島ら⁸⁰⁾はマルメシン(17)を合成する際の中间体であるフェノール(66)を用いて次頁に示す経路によりヒドロキシトレメトンのラセミ体を合成したと報告している。

すなわち66に三臭化リンを作用させると81の他に82少量の存在がNMRスペクトルから認められる混合物を得る。

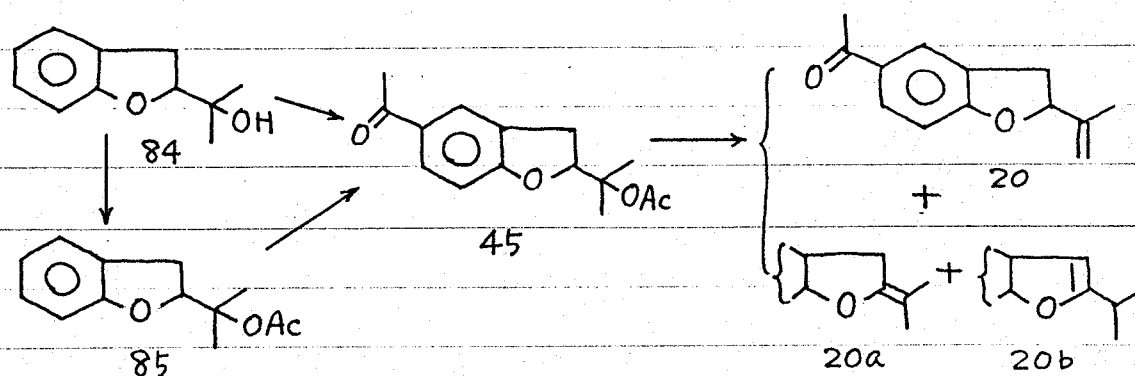
これを混合物のまま 無水トリフルオル酢酸 — 酢酸 を作用させてアシル化すると 目的とする 83 のみが少量結晶化する。

これを加水分解すると 66 より 4% の収率で (±)-ヒドロキシトレトン (78) が得られる。



しかしこの方法を 第 2 章の実験で得た 66 の光学活性体に応用して、光学活性ヒドロキシトレトンの合成を試みることは量的関係ならびに光学活性 83 がラセミ体の場合の如く首尾よく単離されるかどうか不明であることの 2 点から適用することはできない。

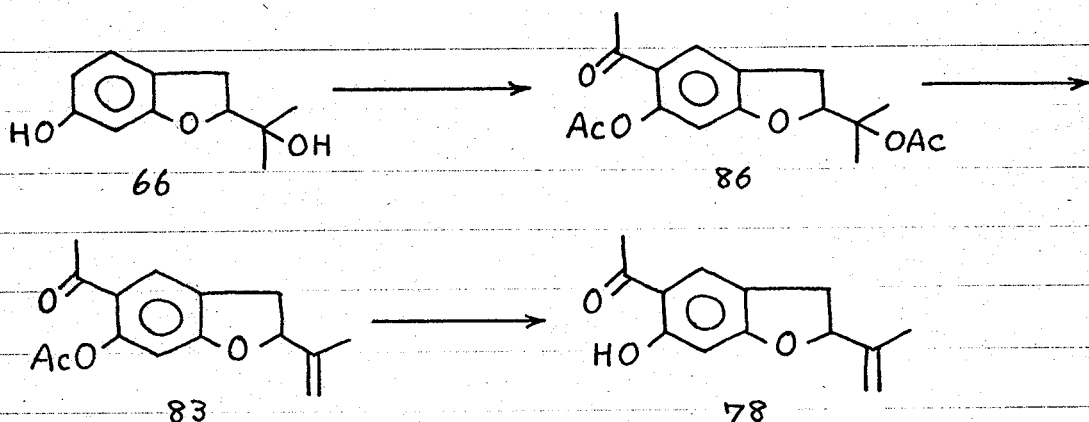
一方 W.A. Bonner^{28a)} は (-)-トレトンの合成の際、84 または 85 を 無水酢酸中 塩化第ニスズ を作用させて 45 とし、この化合物のイソプロピル側鎖のアセチル基を加熱



脱酢酸して (-)-トレトン (20) に導いている。この時 20a および 20b と考えられる物質も副生するが 第 1 章でも述べた如く、

生成物の77%が目的物(-)-トレメトンであった。

そこで本研究ではこのBonnerらの方法を下図の如く光学活性レゾルシン誘導体, (-)-66に適用することにした。

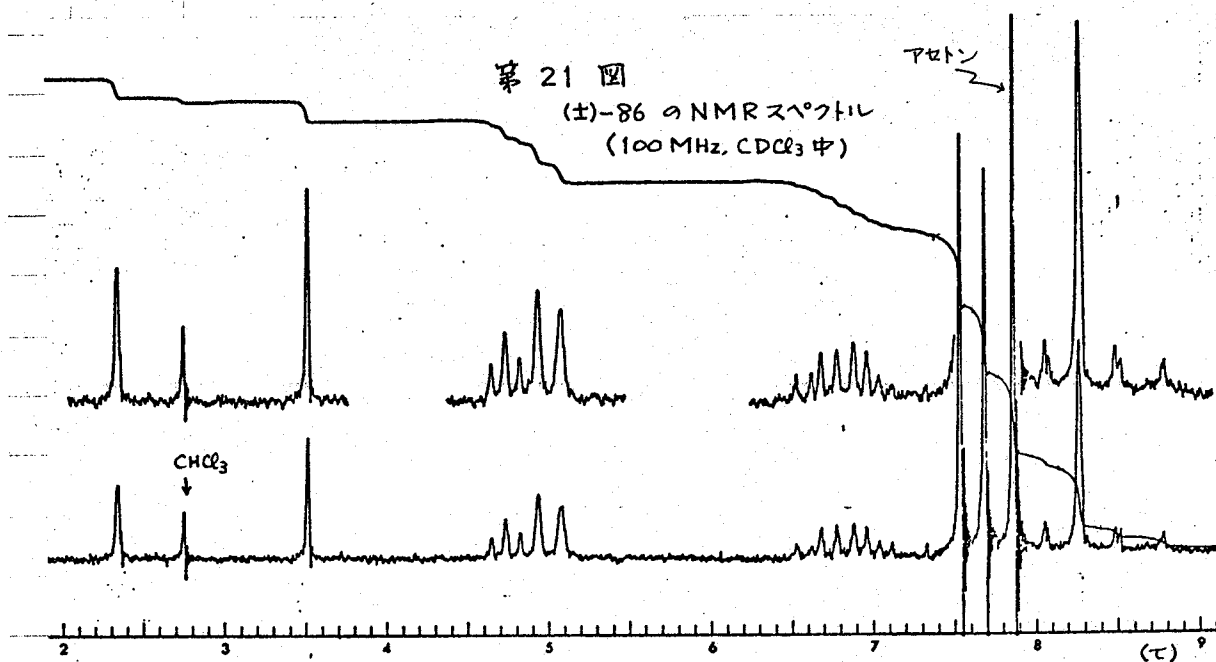


まず前章に述べた(+)-マルメシンの合成の際の中間体(S)-(+)-66に塩化第二スズおよび無水酢酸を作用させるとアシル化と同時に二つの水酸基がアセチル化されて(S)-(+)-メチルケトン(86), 融点 $102-103.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{21.5} + 76.3^{\circ}$ (c. 1.05, メタノール)が得られる。

(±)-66から同様にして得たラセミ体, (±)-86の融点 $107-108^{\circ}$ は中島らの文献値($107-108^{\circ}$ ⁸⁰⁾)に一致しており, そのNMRスペクトルも86の生成を支持している。

(S)-(+)-メチルケトン(86)の加熱脱酢酸は種々の条件を検討した結果, これを $320-330^{\circ}$ に1分30秒程度加熱する場合に最も収率よく(78%), イソプレノイド側鎖のアセチル基が脱離することが判った。生成物をメタノール続いて石油エーテルから再結晶し精製すると(S)-(+)-O-アセチルヒドロキシトレメトン(83), 融点 $89-90^{\circ}$, $[\alpha]_D^{22} + 47.2^{\circ}$ (c. 1.17, メタノール)が得られる。(±)-86を同様に熱分解して得た(±)-83, 融点 $111.5-112^{\circ}$, のNMRスペクトル(第21図)は中島らの報告記載のそれによく一致している。

この化合物, (S)-(+)-83のアセチル基はそのエーテル溶液を稀薄な水酸化ナトリウム水溶液と暫時振とうすることにより容易に加水分解され, 生成物をシリカゲルのカラムクロマト

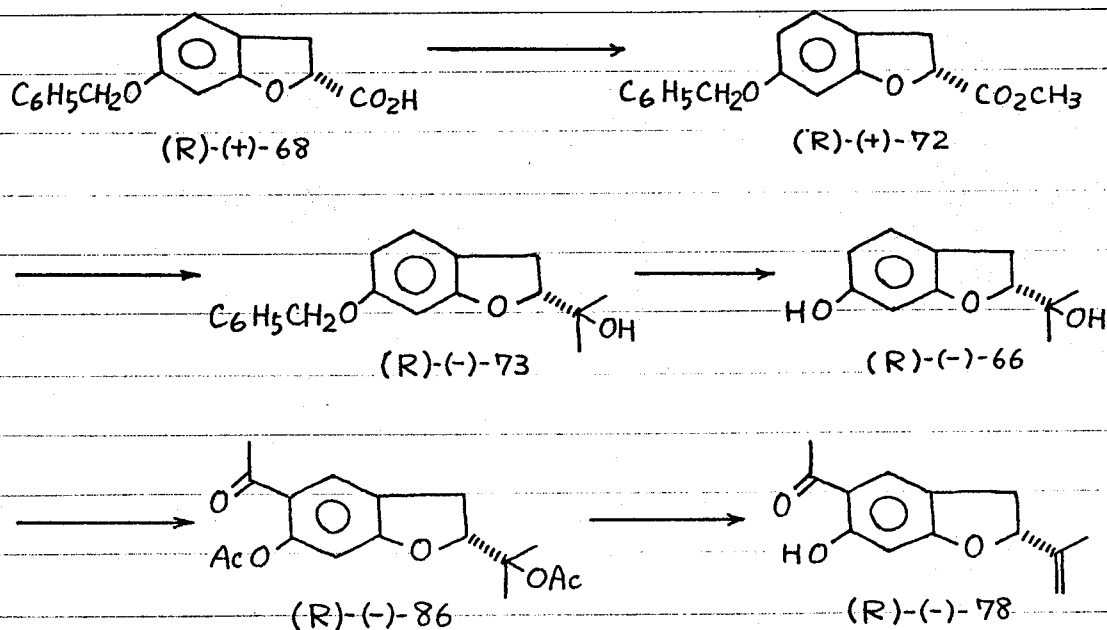


グラフィーにより精製すると (S)-(+)-ヒドロキシトレメトン (78), 融点 68.5-70°, $[\alpha]_D^{23} + 48.7^\circ$ (c. 1.12, メタノール) が得られる。なお同様にして得たラセミ体, (±)-78 の融点は 71.5-72° であってこれは中島らの文献値, 融点 39-40° とは大きく異なっている。

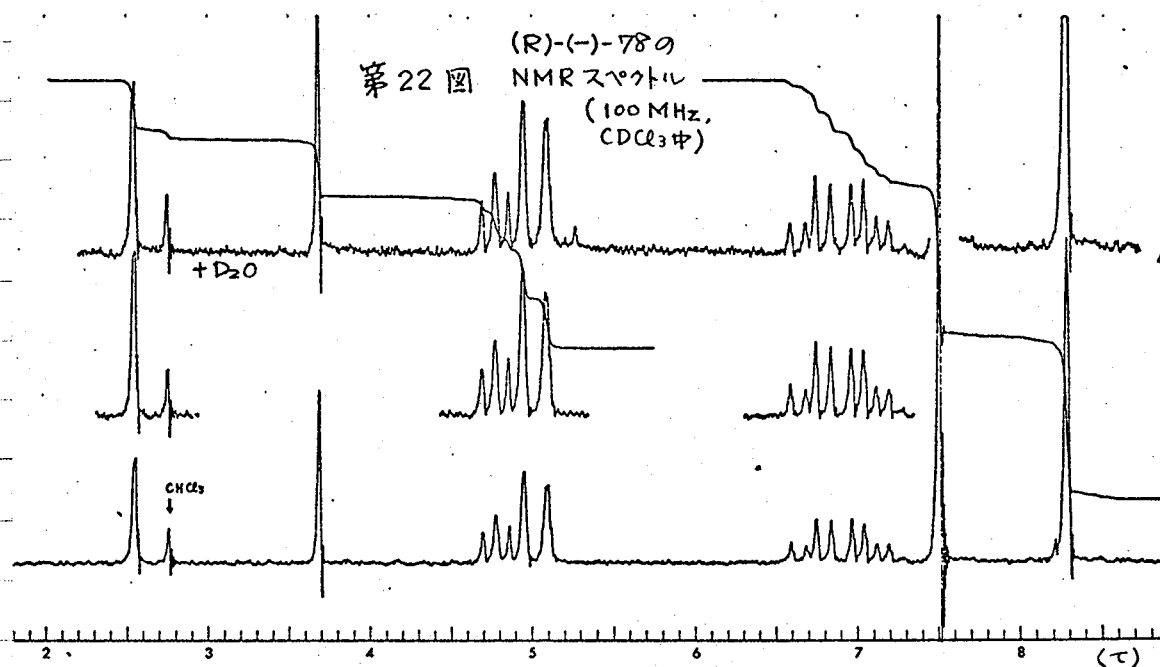
この結果 (S)-(-)-66 から出発して天然物とは逆の旋光方向を有する (+)-ヒドロキシトレメトン (78) が合成されたことになり天然の (-)-ヒドロキシトレメトンは 2(R) の絶対配置をもつことが明らかとなった。このことは更に天然型の絶対配置をもつ (R)-(-)-ヒドロキシトレメトンを同様の方法で次の如く合成することにより確認した。

前章に述べた 6-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 (68) の光学分割の際, 分別再結晶母液中より得られる (R)-(+)-68, 融点 118-118.5°, $[\alpha]_D^{19} + 60.9^\circ$ (c. 1.10, メタノール) を (R)-(+)-メチルエステル (72), 融点 32.5-35°, $[\alpha]_D^{21} + 45.7^\circ$ (c. 1.01, メタノール) に変える。このものはグリニヤール反応により三級アルコール, (R)-(-)-73, 無色油状物, $[\alpha]_D^{20.5} - 6.12^\circ$ (c. 1.32, メタノール) を与える。これを (S)-体の場合と同様に加水素分解してフェノール, (R)-(-)-66, 融点 128.5-129.5°, $[\alpha]_D^{22} - 22.3^\circ$ (c. 1.77, メタノール) として後,

無水酢酸, 塩化第二スズの作用によりメチルエトン, (R)-(+)-86, 融点 102.5-103.5°, $[\alpha]_D^{20.5} -77.3^\circ$ (c, 1.03, メタノール) に変えた。



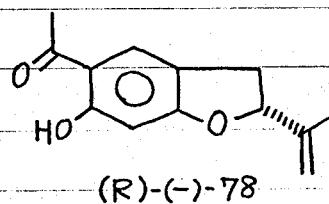
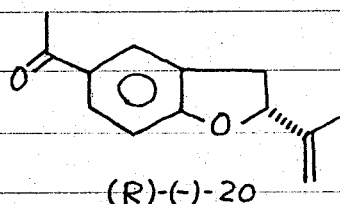
この化合物の脱酢酸は 330° で 1 分 15 秒間 行ない 精製することなく
つづいて加水分解し生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって



精製して (R)-(-)-ヒドロキシトレメトン (78), 融点 70-71°, $[\alpha]_D^{21} -46.4^\circ$ (c, 0.89, エタノール) を得た。その NMR スペクトル (第22図) は文献⁸⁰⁾

記載のそれによく一致している。UVスペクトルの極大値 $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}}$ 327m μ ($\log \epsilon$ 3.95), 280(4.10), 239(4.08)も天然ヒドロキシトレメトンの文献値に一致している。

なおフェノール性水酸基の水素はメチルケトンのカルボニル酸素と強く水素結合していることがIRスペクトルおよびNMRスペクトルの考察から推定される。⁸¹⁾



以上の結果 天然 (-)-ヒドロキシトレメトン(78)は (-)-トレメトン(20)と同じく 2(R)の絶対配置を有することが明らかとなった。

第2節 考 察

本研究において以前に中島ら がヒドロキシトレメトンのラセミ体 [(±)-20]の合成の際に通ったと同じ平面構造をもつ中間体, 光学活性 66 を経て, 彼らとは別の経路によって, 光学活性ヒドロキシトレメトン [(+)-, および (-)-78]が合成され, 同時にその絶対構造を解明することができた。

第1章に述べた ロテノン (19) も同じ部分構造をもつ化合物であるが, 最近 自然界からはこれらの化合物の他に付表, 第10表に掲げる如く 同様のイソプレノイド側鎖すなわち イソフロペニルフラマン骨格を有する ベンゼン, ベンゾキノン および ヒドロキノン誘導体が多数単離されてきている。そのうち F. Bohlman ら⁸¹⁾ によって報告された ジヒドロオイパリン (78,

dihydroeuparin), 融点 69° , $[\alpha]_{578}^{25} - 50^\circ$ (c. 1.56. エーテル) は

その融点値 および比旋光度の値

からみて (-)-ヒドロキシトレトンと同一

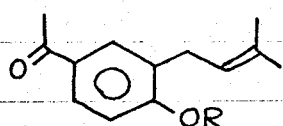
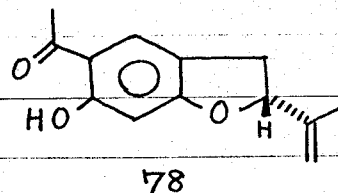
物と考えられる。よってこのジヒドロ

オイパリン (78) もまた 2(R) の絶対

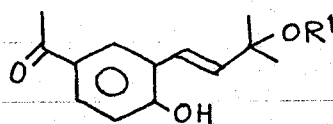
配置を有している。

さらに

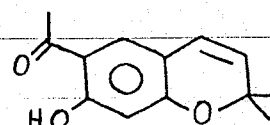
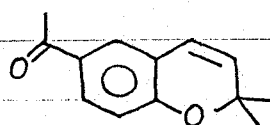
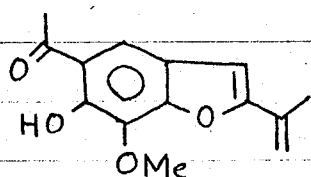
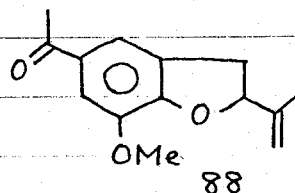
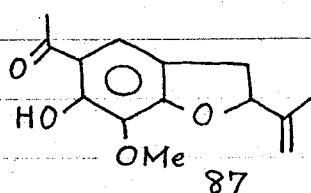
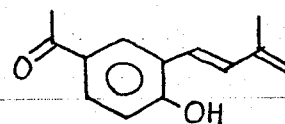
Bohlman⁸¹⁾ はこの78以外に同時に同じ *Helianthella uniflora* より次のような化合物を単離している。



R=H および Me



R¹=H および Me



したがってこれらの化合物においてもそのイソプレノイド側鎖は
フマリル誘導体の場合と同様の生合成経路を進むものと考え
られる。このうち87 および88 はジヒドロオイパリン (78) と同じく
キラルなイソプレノイド側鎖を有している。

ところで現在までに報告されているところでは同一時期に
同一植物より二つ以上のキラルなイソプレノイド側鎖を有する
化合物が単離される場合にはそれらは同じ絶対配置をもって
いる。このことはその生合成過程を考えても容易に推定できる。
以上のことから87 および88 も 2(R) の絶対配置を有しているものと

推測される。

ロテノン(19), トレメトン(20), ヒドロキシトレメトン(78), トクソール(80) 等 高等動物に特異な生理活性を示す化合物が全て 2(R) の絶対配置をもっているのは興味ある一致である。付表, 第10表に掲げたその他の化合物の絶対構造は現在不明のまま残されているが, 今後それらが解明されさらにその高等動物に対する生理活性等が研究されれば この点についても興味ある知見が得られる可能性がある。

第3節 実験の部

本章の実験の部の一部は記述の都合上 既に第2章第4節に述べてい。

2-(1-アセトキシ-1-メチルエチル)-5-アセチル-6-アセチルオキシクマラン(86)

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6-ヒドロキシクマランの (R)-(-)-体 (66) 2.3gr (11.9 mmol) を粉細したものに無水酢酸 9ml, ベンゼン 10ml を加え, これを氷冷攪拌する中に塩化第ニス 9.5gr (36.5 mmol) のベンゼン(3ml) 溶液を5分間かけて滴下する。反応液は赤色から暗赤色に着色する。そのまま10分間攪拌を続けに後これを NaHCO_3 35gr/水 200ml の中へ注ぎ込む。激しく発泡し黄色のベンゼン層が遊離する。これを分離し水層はさらにエーテルで抽出, 有機層を合わせて 5% KOH 水溶液, つづいて水で洗浄後乾燥する。エーテルを溜去して得られる結晶をメタノールから再結晶すると (R)-(-)-メチルケトン(86) 2.3gr (60%) を得る。

無色針状結晶, 融点 $102.5-103.5^\circ$, $[\alpha]_D^{20.5} = -77.3^\circ$ (c. 1.03, メタノール)。IR スペクトル; $\text{C}=\text{O}$ 伸縮振動の領域では $1770, 1735, 1675 \text{ cm}^{-1}$

にそれぞれ鋭い吸収を示す。これらはそれぞれフェノールのエステル、第三級アルコールのエステル、およびアセトフェノン、の $C=O$ に基づく吸収である。

元素分析 $C_{17}H_{20}O_6$

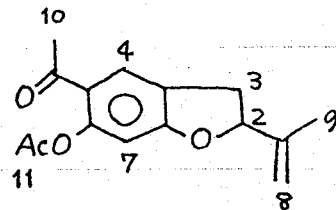
計算値 C, 63.74 ; H, 6.29

実測値 C, 63.66 ; H, 6.23

(S)-(+)-66, 2.45 gr より同様にして (S)-(+)-86, 2.4 gr (60%) を得た。無色針状結晶, 融点 $102.5-103.5^\circ$, $[\alpha]_D^{21.5} +76.3^\circ$ (C, 1.05, メタノール) またラセミ体, (±)-66, 2.47 gr より同様にして (±)-メチルケトン (86), 2.8 gr (70%) を得た。無色針状結晶 (n-ヘキサンから再結晶), 融点 $107-108^\circ$ (文献値⁸⁰⁾ $107-108^\circ$)

O-アセチルヒドロキシトレメトン (83) および ヒドロキシトレメトン (78)

(±)-メチルケトン (86) 790 mg を試験管に入れ、これを 320° に1分35秒間加熱 (salt bath) 脱酢酸する。放冷後エーテルを加え、5% $NaHCO_3$ 水溶液、5% $NaOH$ 水溶液で洗浄し、水洗、乾燥後エーテルを溜去すると (±)-O-アセチルヒドロキシトレメトン (83) の無色の結晶 500 mg (78%) を得る。これをメタノール続いて石油エーテルから再結晶すると無色針状結晶, 融点 $111.5-112^\circ$ (文献値⁸⁰⁾ $107-108^\circ$) となる。IRスペクトル; $\nu_{C=O}^{KBr}$ $1765, 1670\text{ cm}^{-1}$ 。NMRスペクトル ($CDCl_3$ 中, 100 MHz); δ_4 7.66 (1H, s), δ_7 6.49 (1H, s), δ_2 5.27 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), δ_3 3.2 (2H, 8重線), δ_8 5.07, 4.92 (それぞれ 1H, 広い s), δ_{10} 2.32 (3H, s), δ_{11} 2.47 (3H, s), δ_9 1.75 (3H, s)。



元素分析 $C_{15}H_{16}O_4$

計算値 C, 69.21 ; H, 6.20

実測値 C, 69.41 ; H, 6.14

上の5% $NaOH$ 水溶液層を塩酸酸性としこれをエーテルで抽出する。

水洗, 乾燥後 エーテルを溜去する。残渣に石油エーテルを加え不溶のものを除く。石油エーテルを溜去して得られる無色の結晶をメタノールから数回再結晶する。無色板状結晶, 融点 $71.5-72^{\circ}$; (文献値⁸⁰⁾ $39-40^{\circ}$) IRスペクトル: $\nu_{C=O}^{KBr} 1640\text{ cm}^{-1}$

元素分析 $C_{13}H_{14}O_3$

計算値 C, 71.54 ; H, 6.47

実測値 C, 71.55 ; H, 6.53

(S)-(+)-86, 1.0gr をラセミ体の場合と同様に加熱脱酢酸して

(S)-(+)-O-アセチルヒドロキシトレメトン 540mg を得た。

融点 $89-90^{\circ}$. (文献値⁷⁶⁾ $89-89.5^{\circ}$ = 天然(-)-ヒドロキシトレメトンのアセチル化物)。 $[\alpha]_D^{22} +47.2^{\circ}$ (c. 1.16, メタノール)

この時のアルカリ洗液を塩酸酸性にして得られる結晶をカラムクロマトグラフィーによって精製し (S)-(+)-ヒドロキシトレメトンの帯黄色柱状結晶, 融点 $68.5-70^{\circ}$, $[\alpha]_D^{23} +48.7^{\circ}$ (c. 1.12, メタノール) を得る。

(R) 体の場合は (R)-(-)-86, 1.1gr を 330° に1分15秒間加熱して脱酸した。O-アセチル体は単離することなく 5% KOH 水溶液で10回洗浄し加水分解する。水層を塩酸酸性とし (R)-体の場合と同様に後処理する。収量 600mg. これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20gr) (展開溶媒, ベンゼン: クロロホルム 3:1 $\rightarrow$ 1:1) によって精製し石油エーテルから再結晶すると (R)-(-)-ヒドロキシトレメトンの無色針状結晶を得る。融点 $70-71^{\circ}$ (文献値⁷⁶⁾ $70-71^{\circ}$), $[\alpha]_D^{21} -46.4^{\circ}$ (c. 0.89, エタノール) (同, $[\alpha]_D^{24} -50.7^{\circ}$)

元素分析 $C_{13}H_{14}O_3$

計算値 C, 71.54 ; H, 6.47,

実測値 C, 72.04 ; H, 6.45,

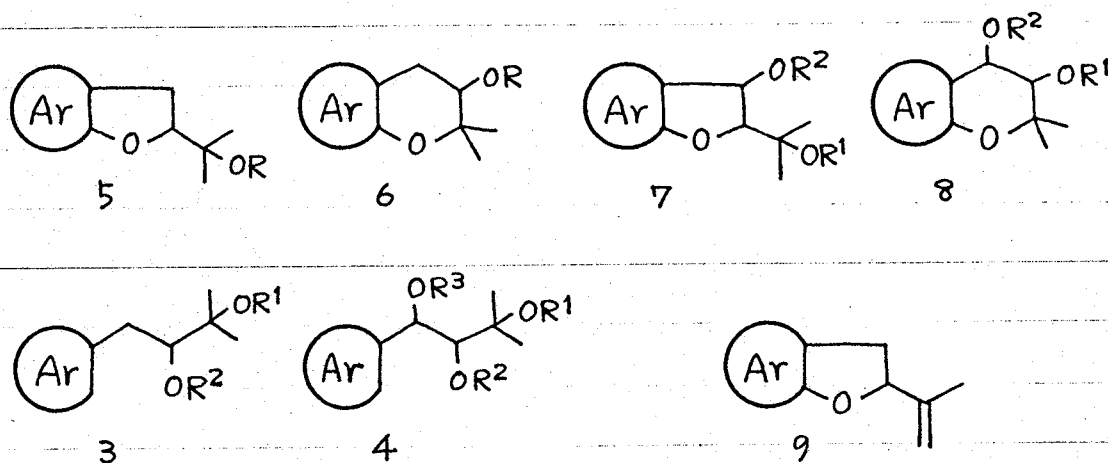
第 4 章

光学活性 3,4-ジヒドロキシ-4-メチル

バレリアン酸 γ -ラク톤の絶対構造^{73,92)}

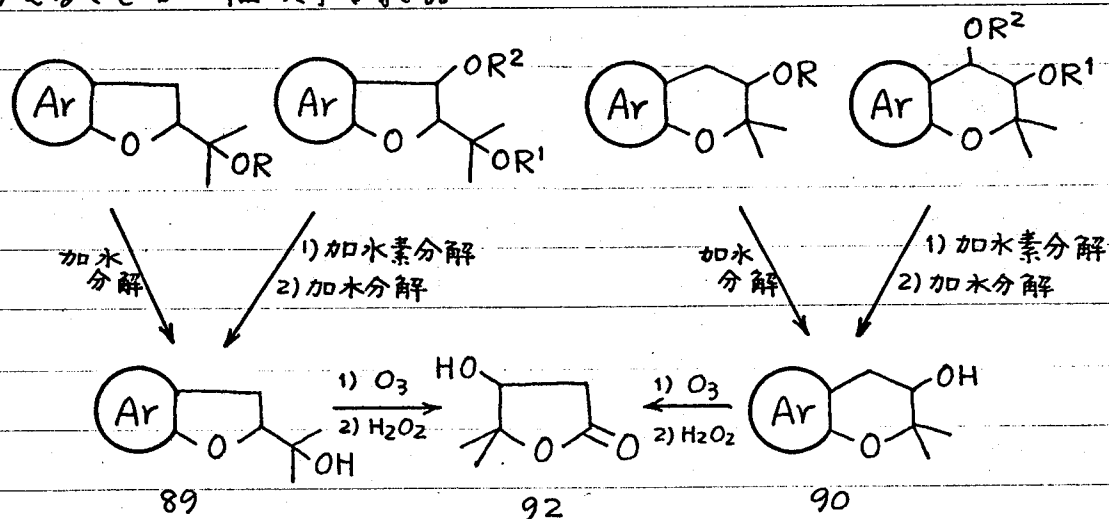
はじめに

緒論に述べたようにイソプレノイド側鎖にキラリティー中心をもつ天然フェノール性化合物は一般に次のように表わすことができる。

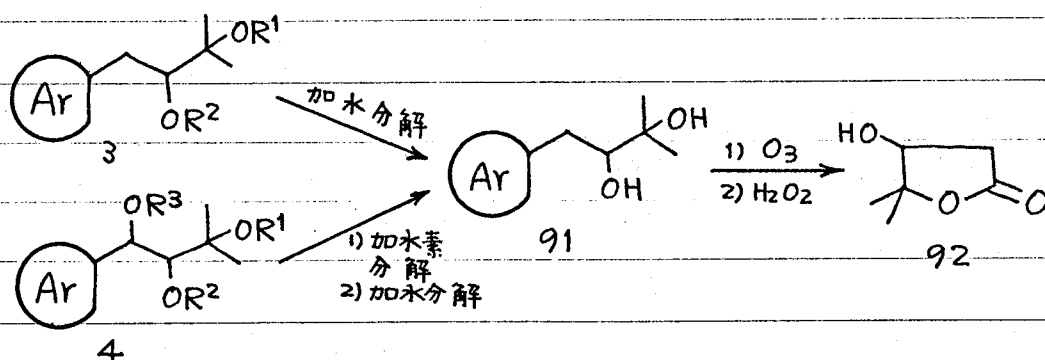


これらのうち 5 および 6 の形態のイソプレノイド側鎖をもつ化合物は側鎖のエステル結合を加水分解することにより、また 7 および 8 の型の化合物はベンジル位の置換基 ($-OR^2$) を加水素分解した後、加水分解 (いずれも $R^1=H$ の場合加水分解は不要) することによりそれぞれ 5 および 7 は化合物 89 に、また 6 および 8 は化合物 90 に導くことができる。

さらに化合物 89 および 90 は オゾン酸化 によって 共通に 光学活性 4-メチル-3,4-ジヒドロキシバレリアン酸 γ -ラクトン (92) を与えることが推測される。



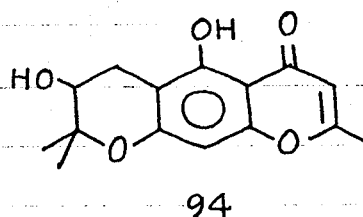
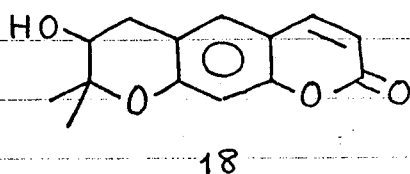
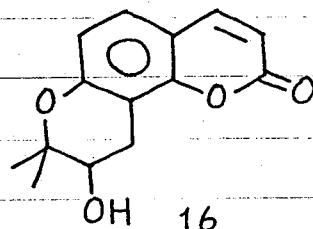
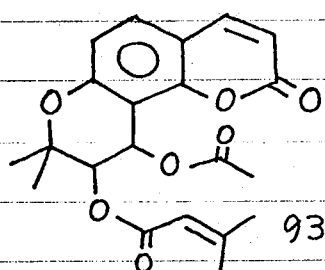
このことは 3 および 4 の閉環していないイソプレノイド側鎖を有する化合物についても同様であって 3 は加水分解により、また 4 は加水素分解の後、加水分解すると光学活性ジオール (91) を与える。91 は更にオゾン酸化することにより光学活性 4-メチル-3,4-ジヒドロキシバレリアン酸 γ -ラクトン (92) に導かれる。



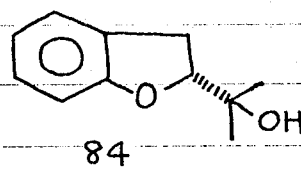
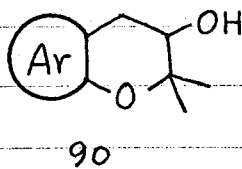
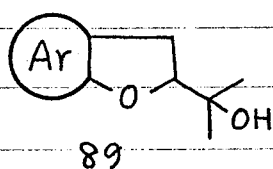
すなわち 4-メチル-3,4-ジヒドロキシバレリアン酸 γ -ラクトン (92) はイソプレノイド側鎖に不整中心をもつ多くの天然フェノール性化合物の絶対構造を解明する鍵となる化合物である。

この方法を利用すれば 今まで 直接にはその絶対配置を解明する

こゝが困難で、種々議論されてきた⁸²⁾化合物のおおむね8, すなわち6員環(3,4'-ジヒドロピラン環)に閉環したイソプレノイド側鎖をもつ化合物、たとえばサミジン⁸³⁾(93, samidin), ロマチン⁸⁴⁾(16, lomatin), デクルシノール⁸⁵⁾(18, decursinol), おおむねハマウドール⁸⁶⁾(94, hamaudol)等の絶対構造を比較的簡単に、またより直接的に知ることができる。



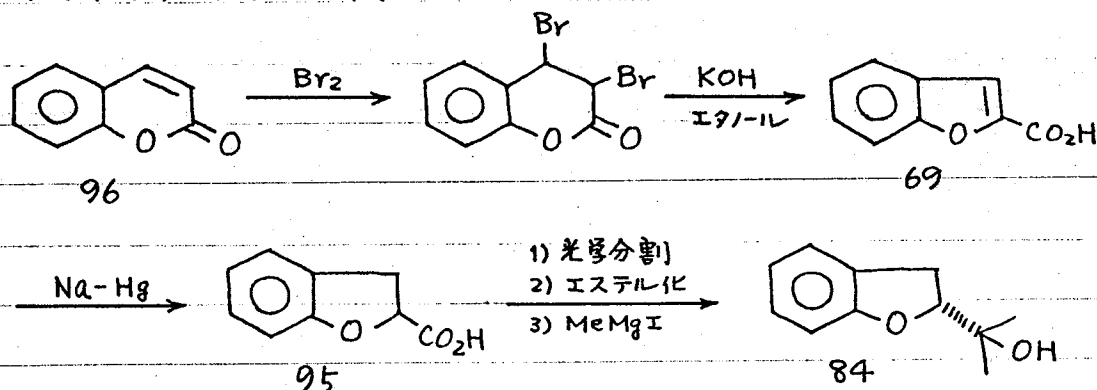
このキラールなラクトン、4-メチル-3,4-ジヒドロキシバレリアン酸 γ -ラクトンの絶対構造を解明しておくことは今後この分野の研究に大きな意義をもつものと考え本章の研究に着手した。既に絶対構造の解明されている化合物89 または90をオゾン分解して光学活性92を得ればその絶対構造を知ることができる。本研究ではその絶対構造既知物質としてフマラン



(84)を用いることにした。この2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-フマラン(84)の絶対構造はW.A. Bonner²⁸⁾による(-)-トレトンの合成の際に既に解明されておりこの(-)-体は2(R)である。

第1節 光学活性 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-フマラン(84)のオゾン分解

(±)-フマラン-2-カルボン酸(95, coumarillic acid)はフマリン(96)より文献記載のオゾン法⁸⁸⁾によって次の如く得た。



W.A. Bonner^{28a)}はこのカルボン酸(95)を(+)-アンフェタミンを用いて光学分割し(+)-95, 融点 $92-96^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} + 20.0^{\circ}$ (c. 6.1, エタノール), を得ている。本研究では光学分割剤として(+)- α -フェニルエチルアミンを用いた。得られた光学活性フマラン-2-カルボン酸(95)は融点 $105-105.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{27} + 52.5^{\circ}$ (c. 1.6, エタノール)である。

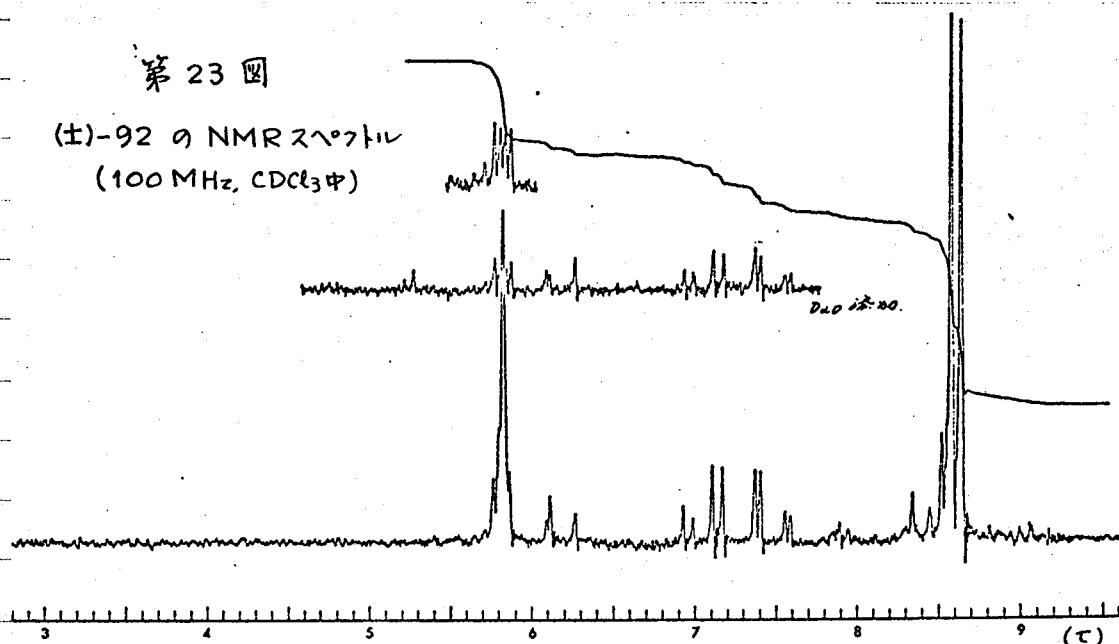
次にこの(R)-(+)-95より目的とするアルコール, (R)-(-)-84の誘導はBonner^{28a)}の場合と同様, このメチルエステルに臭化メチルマグネシウムを作用させて行なった。得られた(R)-(-)-84, 無色油状物, の比旋光度は $[\alpha]_D^{29} - 44.6^{\circ}$ (c. 1.7, エタノール), [文献値 $[\alpha]_D^{25} - 34.4^{\circ}$ (c. 1.6, エタノール)]である。

上に得た(R)-(-)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-フマラン(84), 2.8gの酢酸溶液に2%オゾンを含む酸素を265時間導入し完全にオゾン酸化する。生成したオゾン酸を過酸化水素水で分解し, 常法^{26, 61)}により後処理したのを減圧蒸溜すると1.6gの無色油状物, $[\alpha]_D^{26} + 9.5^{\circ}$ (c. 3.7, エタノール)を得る。

同様にして得た(±)-92のNMRスペクトルを第23図に示す。 δ 1.30, 1.41 (それぞれ3H, s)に化学シフトの異なる二つの

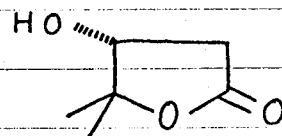
メチル基のプロトン, δ 4.20 (1H, s) に水酸基のプロトン (重水置換) が認められる他, δ 4.2 (1H, 四重線) にメチンプロトン,

第23図
(±)-92 の NMR スペクトル
(100 MHz, CDCl_3 中)



δ 2.8 (2H, 二重の四重線) を中心にメチレンプロトンが認められる。これは典型的な ABX 型を示しており 92 の生成が支持される。(±)-92 は NMR スペクトル および シリカゲルの薄層クロマトグラフによると、まだ少量の シュウ酸 および 副生成物が混入している。しかしこれ以上精製することが困難なためつづいてこれを結晶性誘導体に導くことにした。

上に得た (±)-92 のエタノール溶液にフェニルヒドラジンを加え加熱するとまず シュウ酸の フェニルヒドラジド が析出してくる。これを除いた後更に加熱を続ける。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し酢酸エチルより再結晶すると (R)-(+)-フェニルヒドラジド; 融点 120-120.5°, $[\alpha]_D^{23} + 16.8^\circ$ (c. 1.6, メタノール) を得る。元素分析結果, IR, および NMR スペクトル もこの構造を支持している。



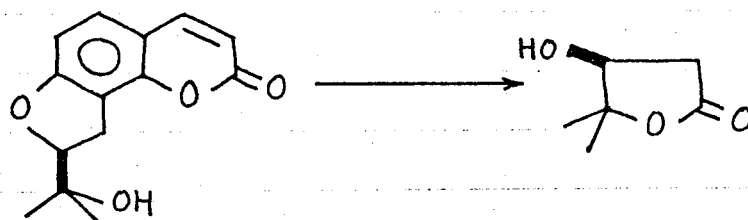
(R)-(+)-92

この結果 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロキシバレリアン酸 γ-ラク

トンは正の旋光度を有することが明らかとなった。したがって今後化合物 3~8 の絶対構造を知るためには第84頁に示す如き経路によって光学活性92, すなわち (R)-(+)-92, または (S)-(-)-92 を誘導し, さらにそのフェニルヒドラジドを生成して確認すればよいわけである。

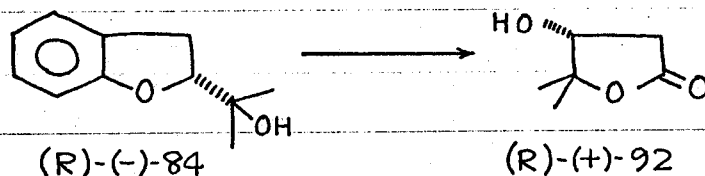
第2節 考察

本章の研究が完了しさらにこれを利用して光学活性デクルシノール(18)の合成とその絶対構造の解明を試みていた1969年1月に B. E. Nielsen⁸⁹⁾によって本章と全く同一の研究結果が報告されることとなった。すなわち彼らは既に絶対構造の解明された (S)-(+)-コロンビアネチン(15)をオゾン分解して (S)-92 を得, その旋光度の符号を知っておけば, すべての関連化合物の絶対構造を同じ方法で解明できることを示唆し, その実験結果を報告したのである。

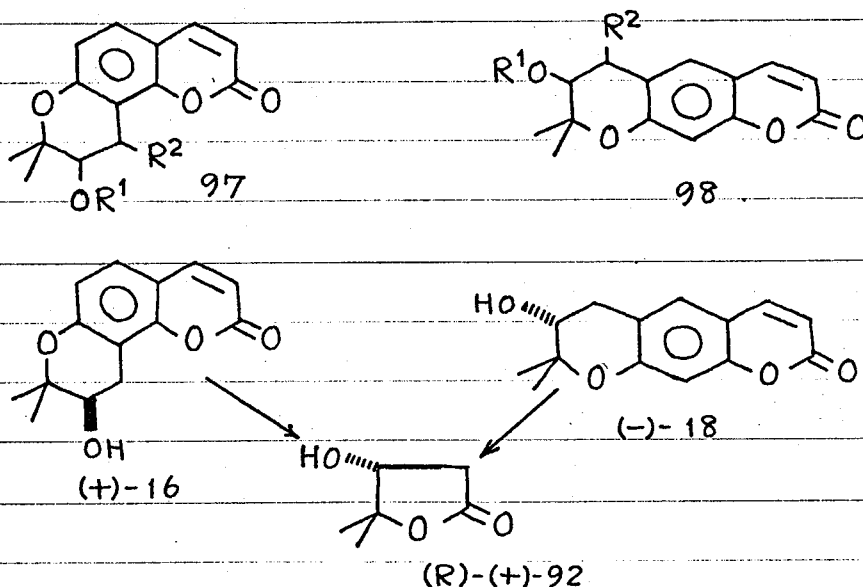


それによると (S)-(+)-コロンビアネチンからは (S)-(-)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸 γ -ラクトン(92), 油状物, $[\alpha]_D^{23} -11^\circ$ (c. 1.5, クロロホルム), 3,5-ジニトロベンゾエートの融点 $151.0-151.5^\circ$, $[\alpha]_D^{23} -5.4^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} -15.4^\circ$ (c. 1.7, クロロホルム) が得られている。

本研究では絶対構造既知物質として Bonner²⁸⁾による (R)-(-)-84 を用いたが、この二つの研究結果は同一の結論を得ている。したがってこれらの間の立体化学的相関関係ならびに第1章の実験結果が確信される訳である。



さらに Nielsen^{89,90)} はこのことを利用して それまでその絶対構造が明確でなかった屈曲型および直線型シトロピラノマリン(それぞれ97 および98)の絶対構造を解明した。すなわちそれぞれの基本化合物である天然(+)-ロマチン(16), ならびに テクルシノール(18)の対掌体^{*}, (-)-18⁹¹⁾, より (R)-(+)-ラクトン(92)を誘導し、両者がともに3'(R), したがって (+)-テクルシノールが3'(S)の絶対配置をもつことを示したのである。

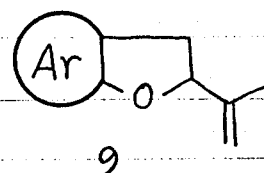


^{*}) 秦⁸⁵⁾ が初めて報告した テクルシノール は $[\alpha]_D^{17} +103.8^\circ$ (ヒリジン) であるが、その後 Nielsen⁹¹⁾ によりこの対掌体 (-)-テクルシノール, $[\alpha]_D^{23} -102^\circ$ (ヒリジン) も天然より得られている。

97と(+)-ロマチン(16), および98と(+)-または(-)-テフルシノール(18)の立体化学的な相関性は殆んどの場合既に知られているので, この結果多くの6員環に閉環したイソプレノイド側鎖をもつアマリン誘導体の絶対配置が明らかになったわけである。したがって本章の研究はNielsenらとは全く独立に遂行したものであるが, その創始性において彼らに一步もゆずらざるを得ない。

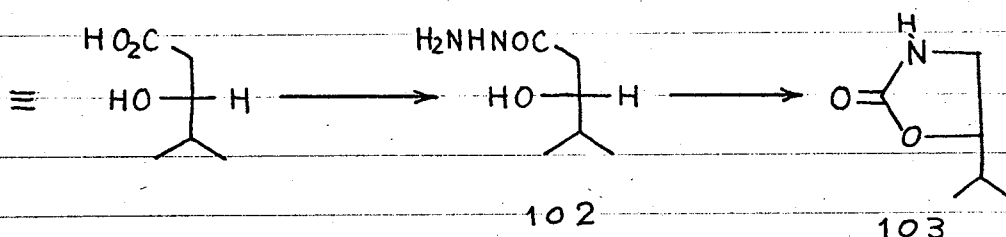
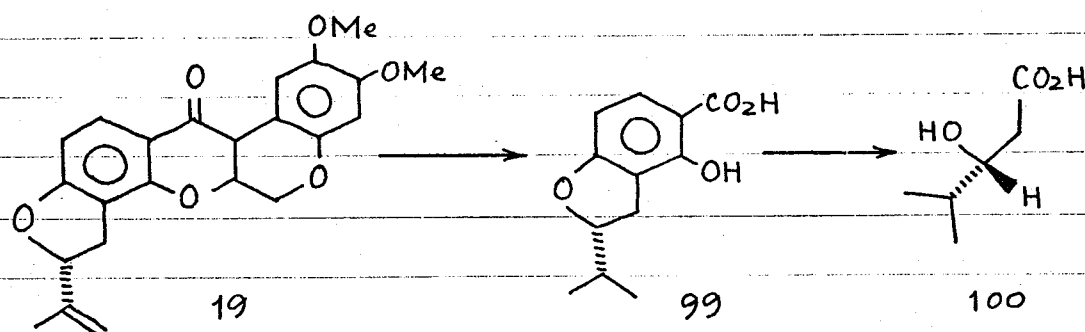
なお第3章にも述べて如く自然界には一般式9で示される形態のイソプレノイド側鎖をもつ光学活性フェノールも数多い(付表, 第10表)。

これらの化合物の絶対構造を知るためには, 以前に中崎ら²⁶⁾によって



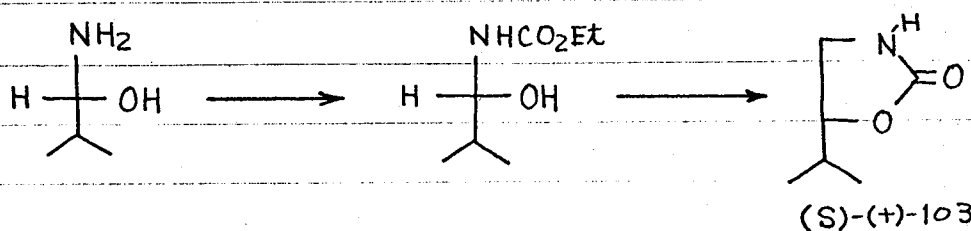
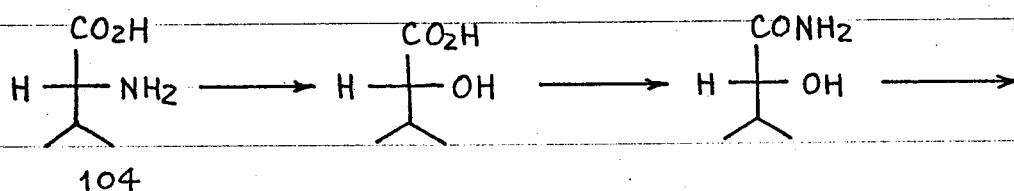
9の型の化合物の一つである(-)-ロテノン(19)の絶対構造の解明の際

に用いられた方法および結果をそのまま適用することができる。中崎らによるその絶対構造解明の経路を次に示す。



すなわちロテノンから得られる(-)-ジヒドロツバ酸(99)をオゾン分解すると3-ヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸(100), 油状物, を得る。

このメチルエステル [(+)-101], 油状物, $[\alpha]_D^{20} + 19.0^\circ$ (c. 5.7%, エタノール) を (+)-ヒドラジド (102), 融点 $152-153^\circ$, $[\alpha]_D^{19} + 43^\circ$ (c. 1.01, エタノール) とした後, 亜硝酸を作用させると (-)-5-イソプロピルオキサソリトーン (103), 融点 $113-114^\circ$, $[\alpha]_D^{18} - 44.5^\circ$ (c. 1.01, エタノール) を与える。この (-)-103 はその対掌体, (+)-103 が D-バリン (104) から次のように誘導されることから 5(R) の絶対配置をもつことが判明したのである。



したがって今後 化合物 9 のジヒドロ体から 前頁と同様に光学活性 5-イソプロピルオキサソリトーンを誘導すればその絶対構造を解明することができる。

第3節 実験の部

(±)-クマラン-2-カルボン酸の光学分割

文献記載の方法⁸⁸⁾ によって得た (±)-クマラン-2-カルボン酸 (95), 融点 $115-118^\circ$, 10.5 gr と (-)- α -フェニルエチルアミン,⁵⁹⁾ $[\alpha]_D^{28.5} - 29.5^\circ$ (c. 5.0, エタノール) 10.0 gr を混合し, 組み合わせると少し発熱し種々脂状の塩が生成する。これをベンゼンから分別再結晶を繰り返して, 最も純粋なものとして 融点 $182-184^\circ$, $[\alpha]_D^{24} - 57.5^\circ$ (c. 2.56,

メタノール) の (-)-塩 少量を得た。これを別の (-)-塩, 融点 $179-181^{\circ}$, $[\alpha]_D^{22.5} - 39.9^{\circ}$ (C. 2.8, メタノール) 4.1 gr と合わせ, 稀薄な NaOH 水溶液で塩を分解して (-)- α -フェニルエチルアミンを回収した後, 塩酸々性としエーテル抽出する。水洗, 乾燥後エーテルを溜まし残渣をベンゼンから再結晶して (-)-クマラン-2-カルボン酸 (95) の無色針状結晶 2.9 gr を得る。融点 $99-100^{\circ}$, $[\alpha]_D^{27.5} - 19.2^{\circ}$ (C. 1.6, メタノール) 分別再結晶母液より回収されるクマラン-2-カルボン酸 9.1 gr と (+)- α -フェニルエチルアミン, $[\alpha]_D^{27.5} + 23.3^{\circ}$ (C. 3.0, メタノール) 10.0 gr とから塩を生成し, 上と同様にして (+)-塩, 融点 $179-180^{\circ}$, $[\alpha]_D^{26.5} + 42.4^{\circ}$ (C. 1.4, メタノール) を得た。これをアルカリで分解すると (R)-(+)-クマランカルボン酸 (95) が得られる。無色針状結晶, 融点 $105-105.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{27} + 25.5^{\circ}$ (C. 1.6, メタノール) (文献値²⁸⁾, 融点 $100-104^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} + 22.6^{\circ}$ (C. 7.3, エタノール)。

クマラン-2-カルボン酸メチルエステル (105)

上に得た (R)-(+)-クマラン-2-カルボン酸 3.5 gr を無水メタノール 70 ml に溶解しこれに p-トルエンスルホン酸 0.5 gr を加えて油浴上 4 時間還流しエステル化する。常法により後処理し無色油状のクマラン-2-カルボン酸メチルエステルの (R)-(-)-体 3.7 gr (98%) を得た。沸点 $140^{\circ}/3\text{ mm}$, $[\alpha]_D^{26} - 1.19^{\circ}$ (C. 2.5, メタノール) $n_D^{26} 1.5300$,

ラセミ体, (±)-95, 3.0 gr を同様にエステル化し殆んど定量的に (±)-105 を得た。これは薄層クロマトグラフィーで単一物であることを確認しこれ以上精製することなく次のグリニヤール反応に供した。

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-クマラン (84)

無水エーテル中マグネシウム 2.5 gr (100 mmol) と臭化メチルとで調整したグリニヤール試薬を氷冷攪拌する中に, 上のエステル, (R)-(-)-105, 3.3 gr (18.6 mmol) の無水エーテル (50 ml) 溶液を 15 分間かけて滴下する。氷冷下に 1 時間攪拌を続けた後湯浴上で

30分還流, 反応を完結する。後反応液を氷水 100 ml, 濃塩酸 15 ml の混合液に注ぎ込み エーテル抽出, 水洗, 乾燥する。

エーテルを溜去し 残渣を減圧下に蒸溜して 無色油状の (R)-(-)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-クマラン (84) 3.0 gr (91%) を得る。

沸臭 112-113°/3 mm, n_D^{27} 1.5329, $[\alpha]_D^{27} -44.6^\circ$ (c. 1.7, メタノール) (文献値²⁸⁾ $[\alpha]_D^{25} -34.4^\circ$ (c. 1.6, エタノール)。

元素分析 $C_{11}H_{14}O_2$

計算値 C, 74.13 ; H, 7.92

実測値 C, 73.27 ; H, 7.95

ラセミ体, (±)-105, 3.3 gr も同様に反応して (±)-84, 3.0 gr (91%) を得た。無色油状物, 沸臭 80-81°/1 mm, n_D^{23} 1.5340

IR スペクトル (oil) は (R)-(-)-84 に一致 (C=O の吸収なし)。

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-クマラン (84) のオゾン分解

上に得た (R)-(-)-84, 2.8 gr を氷酢酸に溶かし 振とうしつこれに 2% オゾンを含む酸素を 26.5 時間導入する。後 30% 過酸化水素水 9 ml を加えて一夜放置 オゾニドを分解し, 水を加えて希釈後 Pd/C 少量を加えて 6 時間攪拌 過酸化物をこわす。Pd/C を除いた後 減圧下に溶媒を溜去する。酢酸を除くために水を加えて減圧濃縮するという操作をくり返す。後クロロホルムに不溶のものをろ過して除き, 溶媒を溜去すると 1.6 gr の油状物を得る。薄層クロマトグラフィーから目的物以外に少量のシユウ酸が含まれていることがわかるが, 減圧蒸溜してもこれを完全に除くことはできない。沸臭 128-135°/1 mm, $[\alpha]_D^{26} +9.5^\circ$ (c. 3.7, メタノール)。IR スペクトル (neat): 3450 cm^{-1} (OH), 1760 cm^{-1} (飽和 γ -ラクトン)。その nmr スペクトルは 同様に (±)-84 をオゾン分解して得た (±)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸 γ -ラクトン (92) のそれ (第23図) にほぼ一致する。

3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸のフェニルヒドラジド

上の油状物 (R)-(+)-92, 1.3 gr (10 mmol) のエタノール溶液にフェニルヒドラジン 1.1 gr (10 mmol) を加え加温すると シュウ酸のフェニルヒドラジド が析出する。これをろ過して除き 溶液を9時間還流する。後 エタノールを溜去し 残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにかける。ベンゼン, クロロホルム, 酢酸エチル, メタノールで溜出し, 酢酸エチル, メタノール溜去によって得られた無色の結晶を酢酸エチルから再結晶する。収量 120 mg.

無色針状結晶, 融点 $120-120.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{22} +16.8^{\circ}$ (c.1.6, メタノール)

元素分析 $C_{12}H_{18}O_3N_2$

計算値 C, 60.48; H, 7.61; N, 11.76

実測値 C, 60.51; H, 7.60; N, 11.90

同様に調整したラセミ体, (±)-92 のフェニルヒドラジドの融点 $129.5-130^{\circ}$.

元素分析 $C_{12}H_{18}O_3N_2$

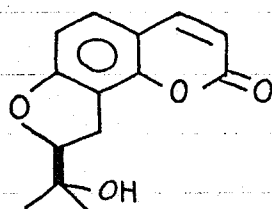
実測値 C, 60.80; H, 7.59; N, 11.95.

第 5 章

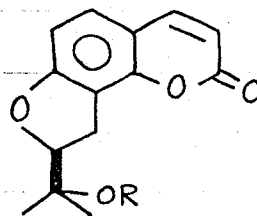
光学活性コロンビアネチンの合成¹⁰⁵⁾

はじめに

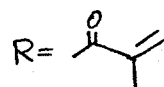
コロンビアネチン (15), 融点 $162.8-163.3^\circ$; $[\alpha]_D^{24} +250^\circ$ (C, 0.5, メタノール), は第1章に述べた如く T.O. Soine^{43,44)} によって *Lomatium columbianum* Mathias & Const. (セリ科) の根より単離されたコロンビアナジン (58) および コロンビアニン (59) の加水分解生成物として初めて報告された化合物である。その後 このコロンビアネチンを天然から直接単離したという報告もある⁹³⁾。



コロンビアネチン(15)



コロンビアナジン

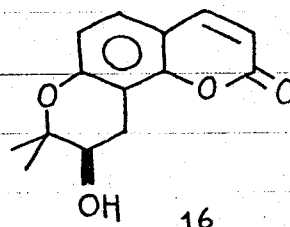


コロンビアニン R=β-D-グルコシル

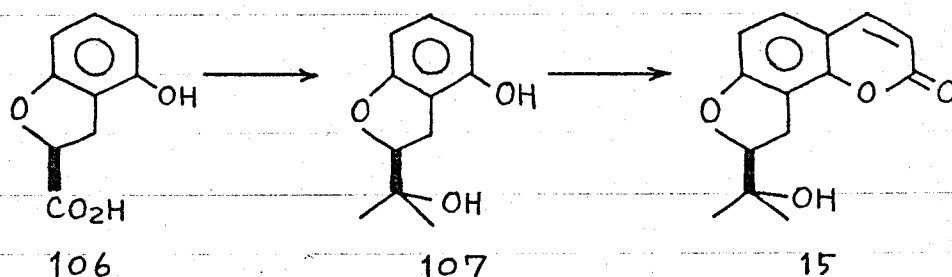
その絶対構造に関しては前述の如く Nielsen⁴⁶⁾ の報告 および 本研究⁵⁰⁾ の結果により 既に 8(S) であることが明らかとなっている。

ところでコロンビアネチンは多くの屈曲型 2',3'-ジヒドロフラノクマリンの基本となる化合物であり, 生合成仮説(第2図)の上からもすべての屈曲型 2',3'-ジヒドロフラノクマリンおよび屈曲型フラノクマリンの前駆物質とみなされる重要な化合物である。

しかしロマチン(16)や、このコロンビアネチンなど、屈曲型に内環上にキラールなイソプレノイド側鎖をもつクマリン誘導体の合成は直線型のものに比して多少の困難が予想されることもあってまだその例がない。



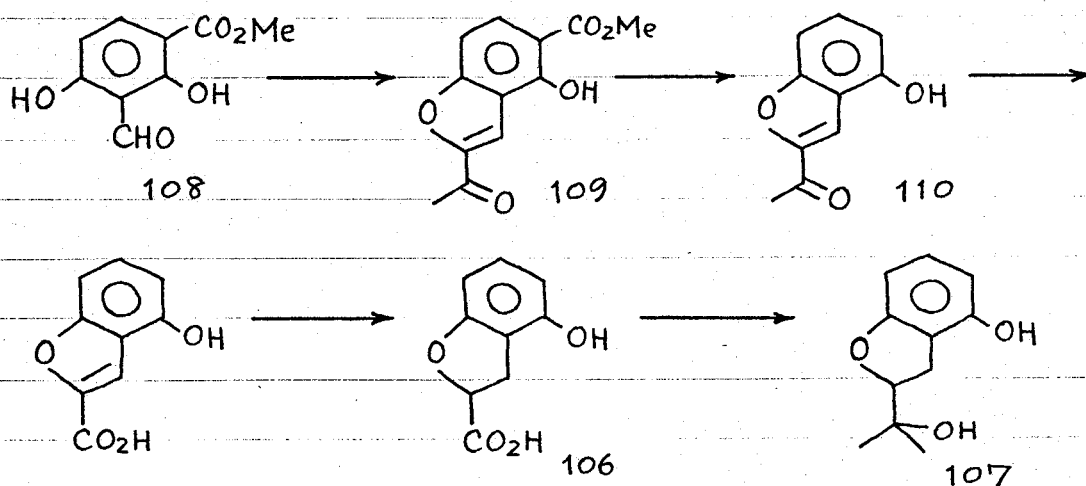
本章では天然型の 2'(S) の絶対配置をもつ光学活性コロンビアネチンの合成を試み、初めてそれに成功したのでその結果について述べる。光学活性コロンビアネチンを合成するにはいくつかの経路が考えられる。本研究では 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシクマラン(107)の光学活性体を得て、その絶対構造を明らかにした上、これをコロンビアネチンに導くという第2章に述べたと同様の方法をとった。



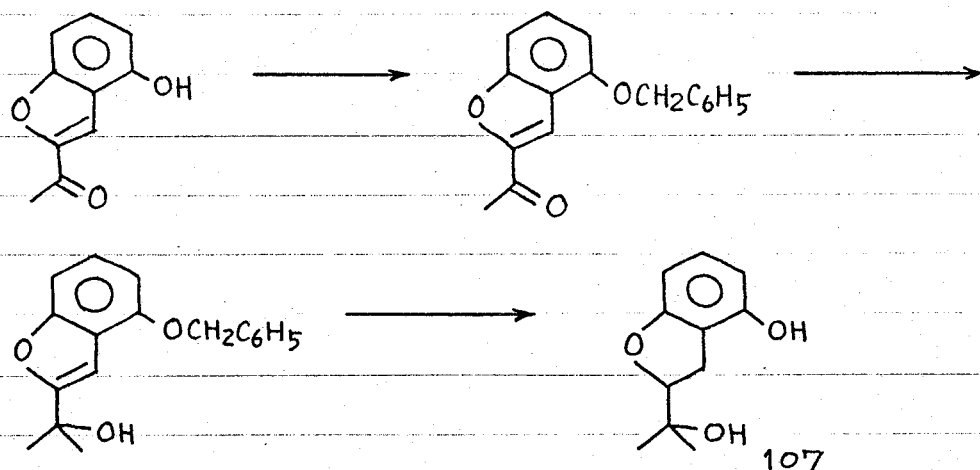
これによって光学活性コロンビアネチンの絶対構造が確認されると共に、それに至るキラールな中間体の立体化学的相関関係を明らかにすることができ、今後類似の置換様式をもつ光学活性フェノール性化合物を合成する際の指針としてこの分野の研究の進展に寄与するところがあるものと考えられる。

第 1 節 光学活性 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシクマラン(107)の合成とその絶対構造

この光学活性中间体, 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシクマラン(107)を合成するために本研究で最初に企図したのは次のような経路である。



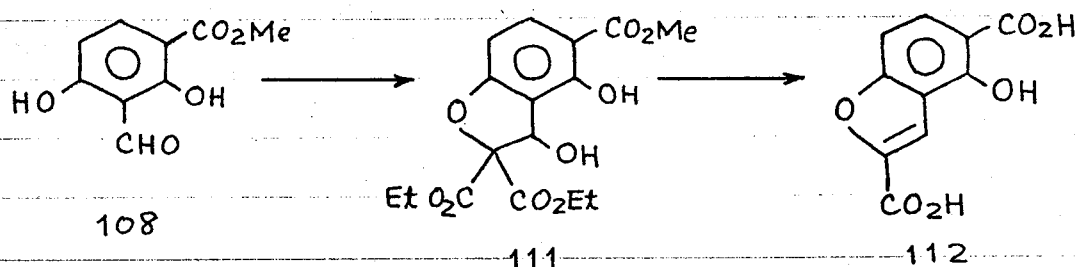
化合物107のラセミ体, 融点 $150-151^{\circ}$, は以前に松井ら⁹⁴⁾によって(±)-ツバ酸(62, tubaic acid)の合成の際に次のようにして得られている。



しかしこの合成経路は光学分割に適した中间体, たとえば化合物106, を経ていないため, 107の光学活性体を必要とする本研究にこのまま適用することはできない。

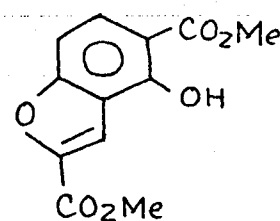
出発物アルデヒド(108)はレゾルシンから3段階の反応で文献記載の方法^{95,96)}によって得た。Shamshurin⁹⁷⁾はこれにナトリウムエトキシドの存在下クロル(またはブロム)アセトンを用いて109としこれを加水分解、脱炭酸して110を得たと報告している。また松井ら⁹⁶⁾はこのShamshurinの方法を改良し水酸化ナトリウムの存在下にクロルアセトンを経過させて109を得ている。本研究ではこの松井らの方法にしたがって109を得、これをアルカリで加水分解、さらにキノリン中銅ブロム酸化物触媒の存在下に加熱脱炭酸して文献記載の物性を示す2-アセチル-4-ヒドロキシフマロン(110)、融点 177.5-179°, を得た。しかしこの一連の反応は収率が低く、またフェノール、110の精製が困難なことからこの経路によって光学分割が可能な量のカルボン酸(106)を得ることは困難と考えられる。

かつて松本ら⁵⁷⁾はアルデヒド(108)とブロムマロン酸ジエチルとの塩基存在下における反応で26.6%の収率で111を得、これを加水分解すると112を与えると報告している。



そこでこの松本らの場合と同一の条件で、メチルエチルケトン(還流=80°)を溶媒とし炭酸カリウムの存在下アルデヒド(108)にブロムマロン酸ジエチルを用いた。薄層クロマトグラフィーにより追跡しながら反応を進めると二種類の生成物が認められる他にかなりの量の未反応物が残存している。さらに長時間の加熱によっても反応はこれ以上進行しない。これは松本らの文献にも報告されている現象であってこのアルデヒド(108)のカルボニル基の反応性が、第2章でマルメシン

の合成に用いた 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド のそれよりも低いためと考えられる。そこでさらに反応温度を上げ、溶液中の塩基性度を上げるため、溶媒をイソアミルアルコール(沸臭 132°) に変えて同様の実験を行なった。条件を種々変えて縮合を試みると、この系では溶媒還流下のような高温では短時間のうちにハルツ様の物質が多量生成して望ましい結果は得られない。しかし比較的低温(80-110°)ではこのような副生成物も少なく、松本らの場合よりもその収率を向上させることができた(46-62%)。最も収率の良いのは 100°, 45 分間の加熱、攪拌という条件である。粗生成物は赤色油状物でその薄層クロマトグラフィーは種々の生成物の存在を示しているが、これ以上精製することなく引き続いてアルカリで加水分解し、脱炭酸と同時にベンジル位の水酸基を脱水する。生成物をメタノール-水から再結晶を繰り返して精製すると 2,5-ジカルボキシ-4-ヒドロキシクマロン(112)の無色の結晶、融臭 284-287°(分解) [文献値⁵⁷⁾ 287-9°(分解)] を得る。この化合物のジメチルエス



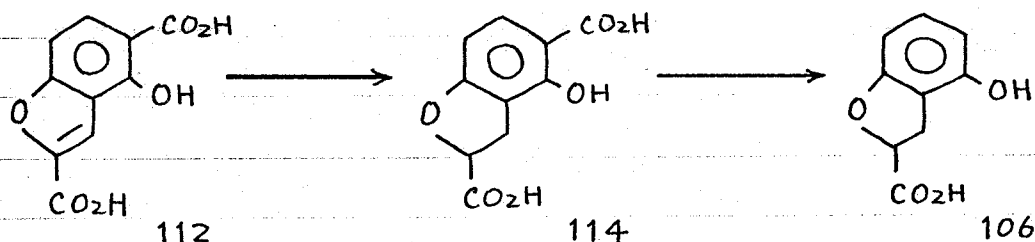
113

テル(113), 融臭 188.5-189.5° の NMR スペクトル(60 MHz, CDCl_3 中) はその構造を支持している。すなわち δ 3.97 (6H, s) に二つの OMe, δ 7.65 (1H, s) に 3 位のプロトン, δ 7.07, 7.85 (それぞれ 1H, d, $J=9$ Hz) に AB 型を示す 6 位および 7 位の芳香族隣接プロトン, δ 11.47 (1H, s) に OH プロトンが認められる。

水酸基のプロトンがこのように低磁場に現われるのは以前に述べたツバ酸などこの種の閉環様式をもつサリチル酸誘導体に特有の現象である。

次にこの 2,5-ジカルボキシ-4-ヒドロキシクマロン(112) を 2% ナトリウムアマルガムにより還元して 2,5-ジカルボキシ-4-ヒドロキシクマラン(114), 融臭 235-237°, とした。

このクマランジカルボン酸 (114) にジアソメタンを作用すると二つのカルボキシル基のみがメチル化されてジメチルエステル、融点 $88-90^{\circ}$ を与える。同様のことは以前にツバ酸 (62) の場合にも観測されている⁹⁸⁾。クマランジカルボン酸 (114) はこれを $280-285^{\circ}$ に5分間加熱すると5位のカルボキシル基が脱炭酸して4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸 (106), 融点 $169.5-171^{\circ}$, を与える。



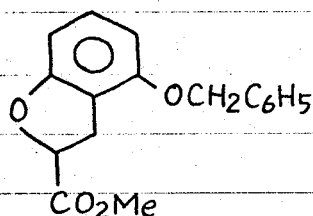
化合物 106 の光学分割は (-)- α -フェニルエチルアミンと α 塩をメタノール中で繰りかえし分別再結晶することにより行なった。この時、1,2-ジフェニルエチルアミン⁹⁹⁾ は化合物 106 とは結晶性塩を生成せずこれを光学分割剤として用いることはできない。得られた塩の無色結晶、融点 $219-222^{\circ}$ (分解), $[\alpha]_D^{26} -19.7^{\circ}$ (C, 1.44, メタノール) をアルカリで分解すると (-)-106 が、また分別再結晶母液中より得られる塩を分解すると (+)-106 が無色の結晶 (融点 100° 以上) として得られる。しかしこれらはいずれもあらゆる溶媒からの再結晶が困難で、また加熱に対してあまり安定でないため (-)-塩から得られる化合物 106 が (-) の旋光方向を有することを確認した後、粗結晶のまま次の反応に供することにした。

まずこの (-)-クマランカルボン酸 (106) を無水メタノール中 p-トルエンスルホン酸でエステル化して (+)-メチルエステル (115), 融点 $113-113.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{24} +43.3^{\circ}$ (C, 1.12, メタノール) を得る。

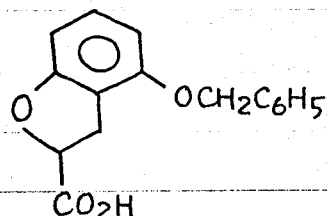
(+)-106 を同様にエステル化して得られる (+)-115 の融点 $97-97.5^{\circ}$ である。

次にこの (+)-4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸メチルエステル (115) のフェノール性水酸基を保護するために無水炭酸カリウムの存在下ヨウ化ベンジルを作用させてベンジリエーテル化する。

反応生成物は黄色油状物で残存する少量の未反応ヨウ化ベンジルのために結晶化させることができない。減圧蒸溜等の精製手段によってもこれを除くことが困難なため一旦これを加水分解してカルボン酸に導くことにした。



116

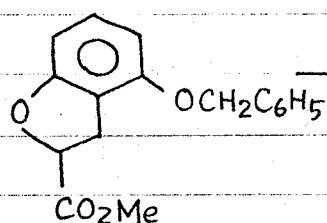


117

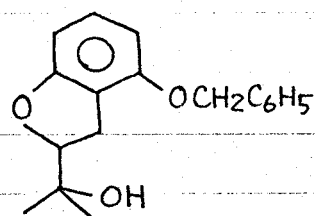
(+)-4-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 (117) は無色の結晶、融点 $121.5-122.5^\circ$, $[\alpha]_D^{31} + 50.8^\circ$ (C. 1.57, メタノール) である。同様にして得た (±)-117 の融点 $130-130.5^\circ$ であった。

結晶として精製した (+)-117 にジアソメタンを作用させて (+)-4-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸メチルエステル (116) にもどす。これは無色の結晶で融点 $65.5-66.0^\circ$, $[\alpha]_D^{27} + 73.3^\circ$ (C. 1.96, メタノール) である。同様にして得たラセミ体, (±)-116 は粘稠な無色油状物であった。

次にこのメチルエステル, (+)-116 に臭化メチルマグネシウムを作用させて目的物 コロンヒアネチンと同じイソプロレノイド側鎖を有する (+)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ベンジルオキシクマラン (118) を得た。これは粘稠な無色油状物, $[\alpha]_D^{27} + 68.9^\circ$ (C. 1.17, メタノール) である。



116

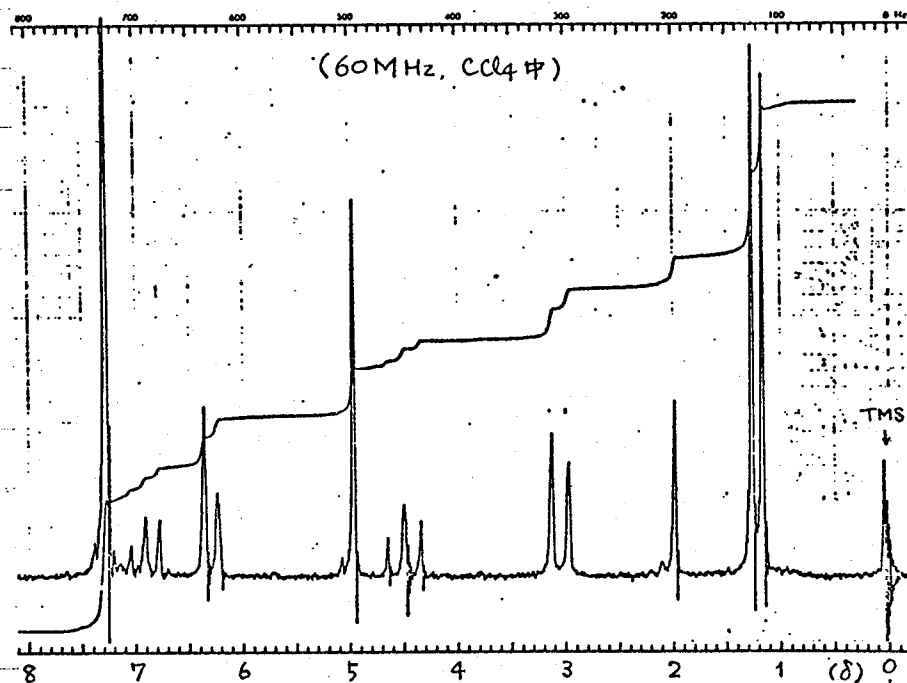


118

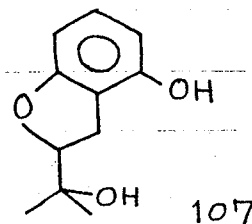
同様にして得たラセミ体, (±)-118, 無色油状物 (数週間の放置により結晶化), は (+)-118 と全く同一の IR スペクトルを与え, その

NMR スペクトル (第24図) をみると, δ 7.28 (5H, s) のベンジルオキシ基の芳香族プロトン, δ 6.2-7.0 の 5, 6 および 7 位の芳香核 3 プロトンの他に δ 1.17, 1.27 (それぞれ 3H, s) に化学シフトの異なる二つのメチル基のプロトン, δ 1.98 (1H, s) に水酸基のプロトン (重水置換により確認), δ 3.05 (2H, d, $J=9$ Hz) にジヒドロフラン環のメチレン, δ 4.50 (1H, t, $J=9$ Hz) に同メチンプロトン, および δ 4.97 (1H, s) にベンジルオキシ基のメチレンプロトンが認められ 118 の構造を支持している。

第24図 (±)-118 の NMR スペクトル



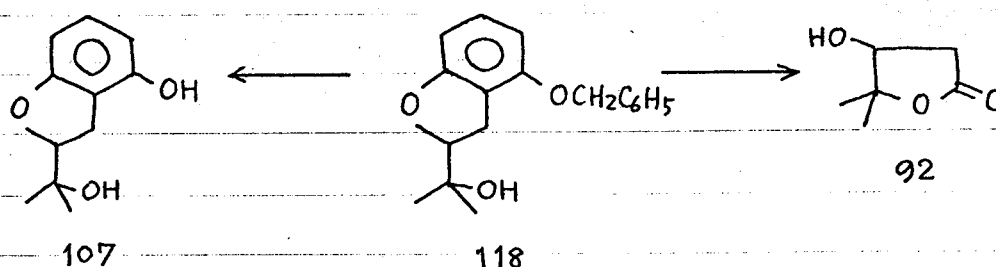
目的とする中間体 (±)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシクマラン (107) は上に得た (±)-118 をエタノール中 5% Pd/C を触媒としてそのベンジルエーテル結合を加水素分解することによって得た。



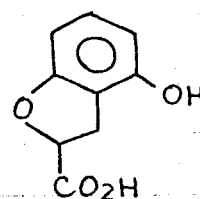
融点 $107.5-108.5^\circ$, $[\alpha]_D^{21} +73.2^\circ$ (C, 1.14, エタノール)

同様にして得たラセミ体, (±)-107 の融点 $149-150^\circ$ は以前に松井らが報告している値に一致している。⁹⁴⁾

上に得た光学活性 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシクマラン(107)の絶対構造をこの段階で直接的に知っておくためにこれを第4章に述べて光学活性 3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸 γ -ラクトンに関係づけることにした。



そのために先に述べてクマランカルボン酸(106)の光学分割の際に分別再結晶母液中より得られる(+)-4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸, (+)-106 から, (-)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ベンジルオキシクマラン, (-)-118 を, 上に述べてきた(+)-118 の場合と全く同様の方法で誘導し, これ



をオゾン分解する。即ち(-)-118, 無色油

状物, $[\alpha]_D^{22} -57.7^\circ$ (C, 1.04, メタノール) 1.30 gr の酢酸溶液に 16% オゾンを含む酸素を 9 時間導入し完全にオゾン酸化する。

後生成したオゾニドを過酸化水素で分解し, 常法によって後処理すると淡黄色油状物 1.0 gr を得る。この油状物中

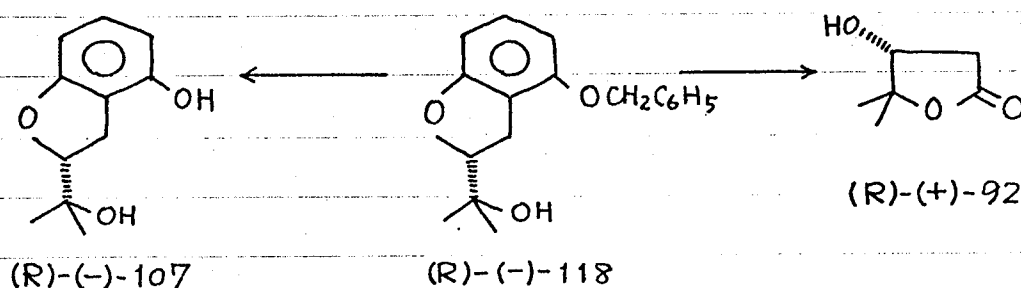
には シュウ酸 および 副生成物が含まれていることが薄層クロマトグラフィー および ガスクロマトグラフィー から認められるためこれを次の如き方法で精製した。すなわちこの淡黄色油状

物に稀薄な炭酸水素ナトリウム水溶液を加えこれをエーテルで 50 時間連続抽出する。こうしてシュウ酸を完全に除

いた後 シリカゲルのカラムクロマトグラフィーを行なって無色油状物 226mg (収率 38%) を得た。これはガスクロマトグラフィー

によると単一な化合物であり, その IR スペクトルは第4章の

実験で得た化合物92のそれに全く一致する。こうして得た3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸 γ -ラク톤は正の旋光度を有し $[\alpha]_D^{24} + 10.83^\circ$ (c, 1.92, クロロホルム)である。さらにこの化合物の3,5-ジニトロ安息香酸エステル、融点 $150-150.5^\circ$ 、 $[\alpha]_D^{23} + 6.11^\circ$ (c, 0.72, クロロホルム)はNielsenらの文献値⁸⁹⁾と一致している。



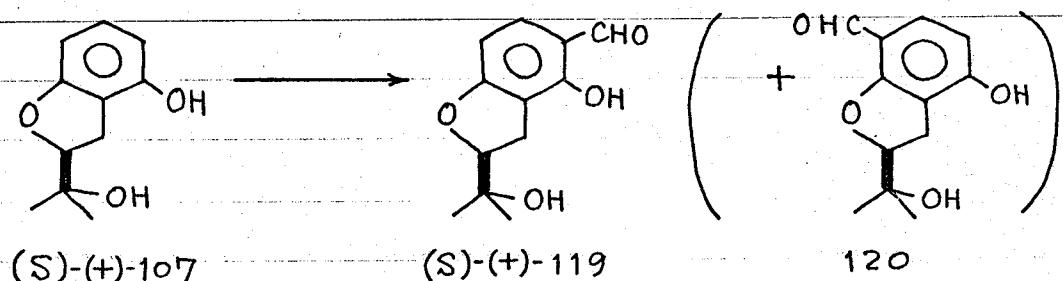
以上の結果 (R)-(+)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸 γ -ラク톤(92)を与える(-)-118は2(R)の絶対配置を有することがわかる。したがってその対掌体(S)-(+)-118から得られる中間体(S)-(+)-107からは天然物と同じ(+)-コロンビアネチンが誘導されるはずである。

第2節 光学活性コロンビアネチンの合成

前節に得た(S)-(+)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシクマラン(107)から天然物と同じ絶対構造を有する(S)-(+)-コロンビアネチンを次のようにして合成した。

まず(S)-(+)-107に第1章および第2章に述べたGattermann法によるアルデヒド合成を行なう。粗生成物は無色油状物であって薄層クロマトグラフィーによると第1章の場合と同じく目的物のサリチルアルデヒド(119)以外に化合物120と考えられるカルボニル試薬陽性の生成物少量の存在が認め

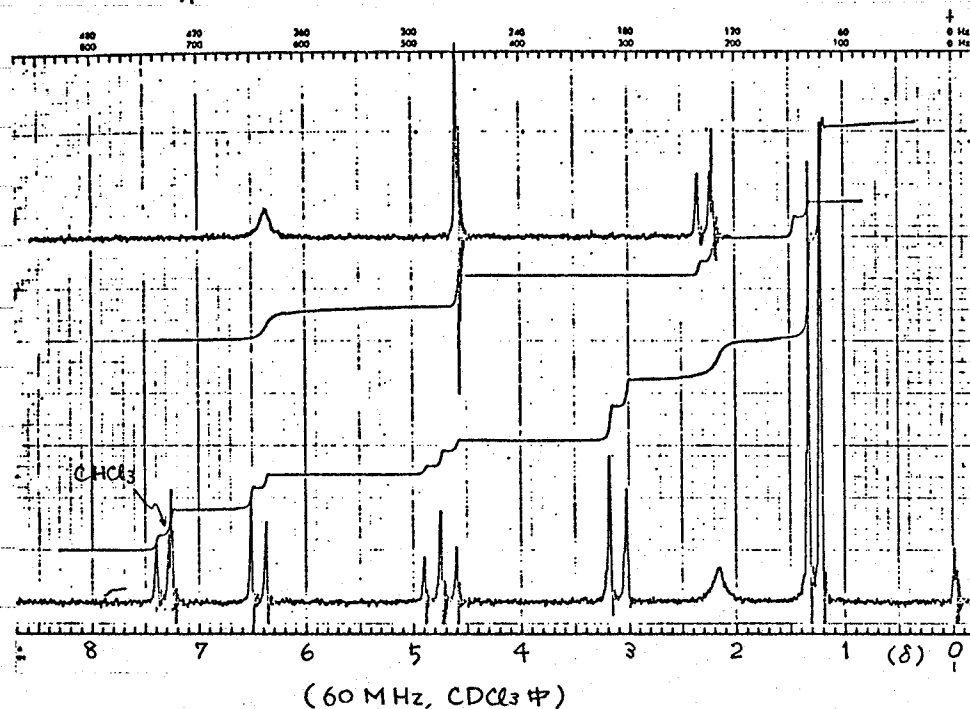
られる。目的とするサリチルアルデヒド(119)はこの粗生成物を減圧蒸溜することによって単離することができ、さらにこの溜出物



は放置によって結晶化する。これを再結晶によって精製すると(46)
 $(S)-(+)-2-(1\text{-ヒドロキシ-1-メチルエチル})-4\text{-ヒドロキシ-5-ホルミル}$
 クマラン(119), 融点 $93-93.5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} +195.5^\circ$ (C.1.12, メタノール)が得られる。同様にして得られるラセミ体, (±)-119は無色油状物(セミカルバソンの融点 $203-205^\circ$ (分解))である。

(S)-(+)-119のNMRスペクトルを第25図に示す。

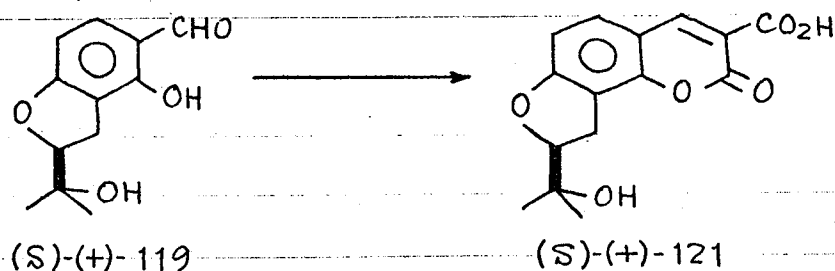
第25図 (S)-(+)-119のNMRスペクトル



$\delta 1.21, 1.32$ (それぞれ 3H, s) に 2つのメチル基, $\delta 3.10$ (2H, d, $J=9\text{ Hz}$) に 3位, $\delta 4.75$ (1H, t, $J=9\text{ Hz}$) に 2位, $\delta 6.45, 7.32$

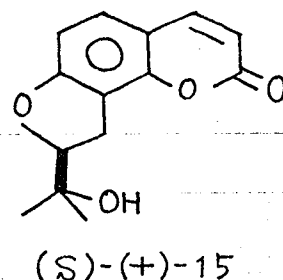
(それぞれ 1H, d, $J=8\text{ Hz}$) にそれぞれ 7 位 および 6 位の AB 型 プロトン, $\delta 9.63$ (1H, s) にホルミル基のプロトン, $\delta 2.15$ (中ない s, 1H) に 3 級水酸基の, また $\delta 11.35$ (中ない s, 1H) にフェノール性水酸基のプロトンが認められ 119 の構造と合致する。フェノール性水酸基のプロトンが非常に低磁場に現われるという現象がこのサリチルアルテヒド誘導体の場合にも観測される。

次にこの (S)-(+)-サリチルアルテヒド (119) にヒンジンおよびアニリンの存在下 マロン酸を縮合させた。生成物, (S)-(+)-クマリン-3-カルボン酸 (121) は 第 1 章の化合物 53 および 第 2 章 化合物 74 と同じく非常に強い青白色の蛍光を発する黄色結晶, 融点 $163.5-164.5^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 317.8^\circ$ (c. 1.07, メタノール) である。



同様にして (±)-119 より (±)-121, 融点 $185.5-186.5^\circ$ も得た。その UV スペクトルを 第 27 図 に示す。

最後にこの (S)-(+)-クマリン-3-カルボン酸 (121) をキノリン中, 銅クロム酸化物触媒とともに加熱, 3 位のカルボキシル基を脱炭酸し精製すると光学活性 (S)-(+)-コロンビアネチンが無色の針状結晶として得られる。その融点 $158.5-159.5^\circ$ は天然物の文献値に一致しており また比旋光度の値 $[\alpha]_D^{24} + 279.4^\circ$ (c. 0.34, メタノール) は, 現

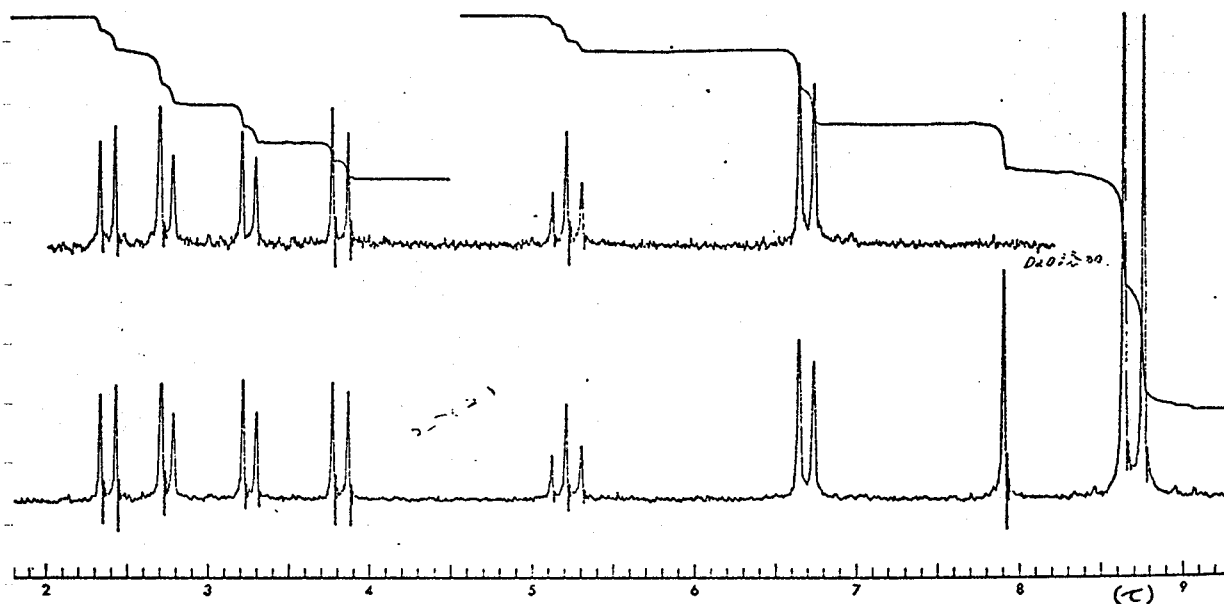


在までに報告されているうちで最も大きい絶対値を示している。また元素分析結果, IR スペクトル, マススペクトル, NMR スペク

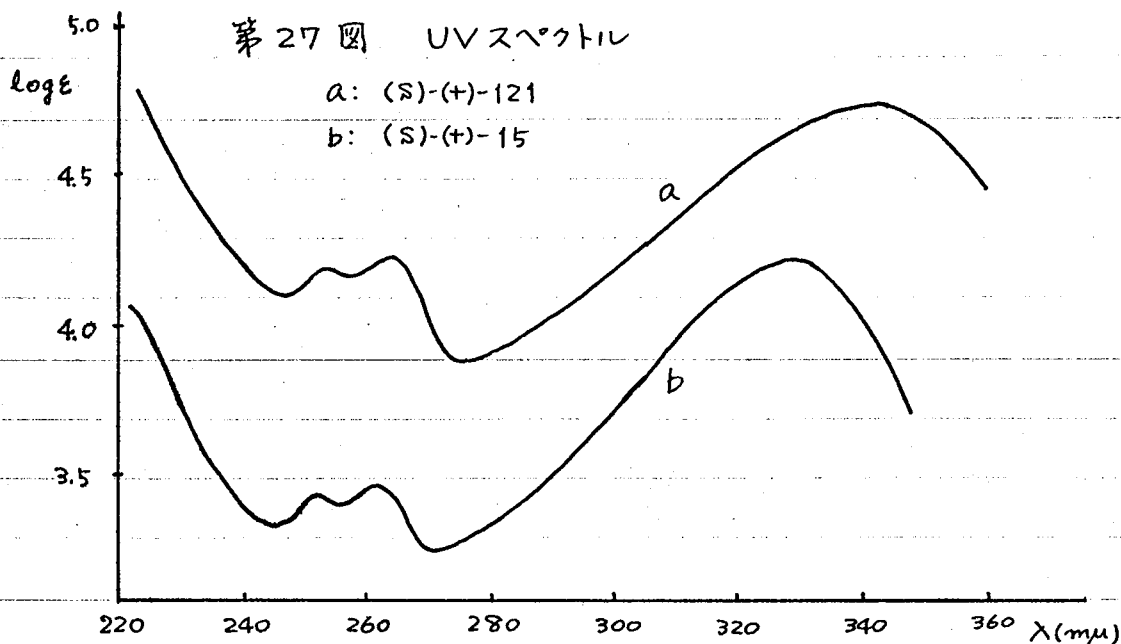
トル (第26図)⁴⁵⁾ および UV スペクトル (第27図b)⁴⁵⁾ もこの構造を支持しており, それぞれ文献記載の値に一致している。

第26図 (S)-(+)-コロンビアネテン(15)のNMRスペクトル

(100 MHz, CDCl_3 中)



第27図 UVスペクトル



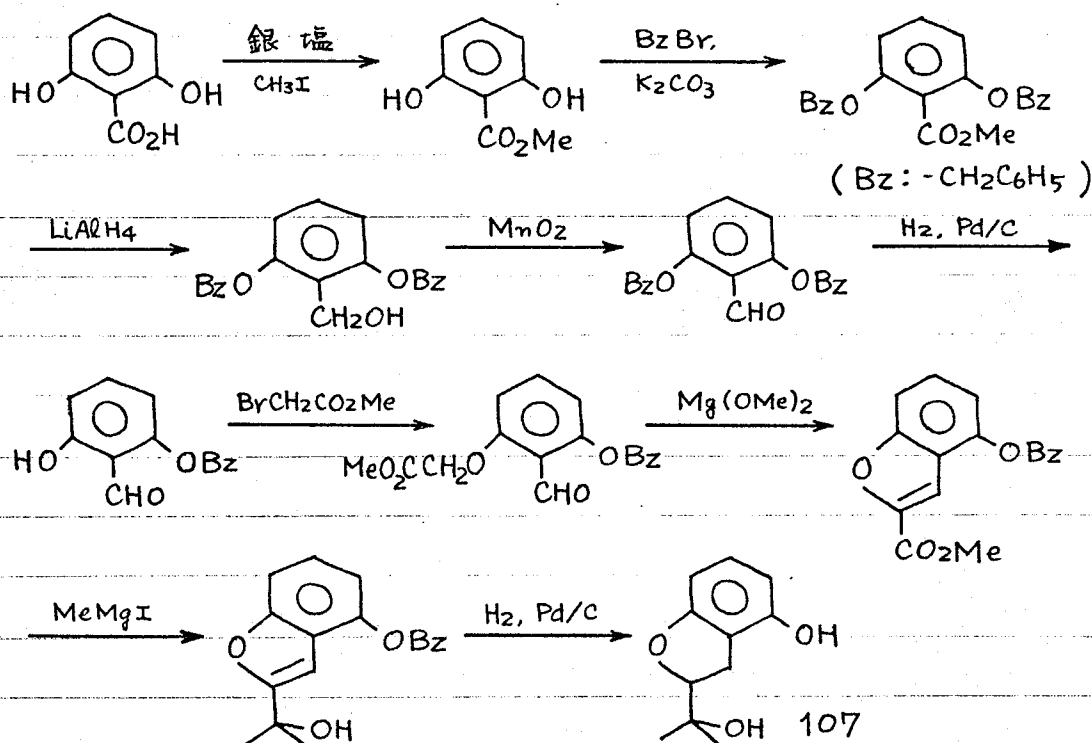
またラセミ体, (±)-121 を同様に脱炭酸して得た (±)-コロンビアネテン (15) は 融点 170-171° でそのクロロホルム溶液中での IR スペクトルは上に得た (S)-(+)-コロンビアネテンのそれに全く一致した。

第3節 考 察

以上の如く本章の研究において天然型の絶対配置を有する光学活性 (S)-(+)-コロンビアネテンの合成に初めて成功しその絶対構造を確認するとともに,それに至る多くのキラルな中間体の立体化学的相関々係を明らかにした。

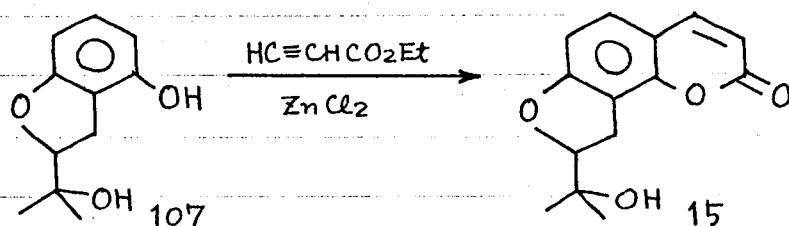
しかしコロンビアネテンのラセミ体については,本章の研究を続行中に T.O. Soine¹⁰¹⁾ら, F. Bohlman¹⁰²⁾ら, および W. Steck¹⁰³⁾ によってそれぞれ独立に,本研究とは異なる経路による合成が報告された。後二者による(±)-コロンビアネテンの合成は第6章で述べるが,ここでは T.O. Soine¹⁰¹⁾らの報告について簡単に触れ,本研究結果と対比してみたい。

T.O. Soine¹⁰¹⁾らは(±)-コロンビアネテンの合成において中間体として(±)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシマラン(107)を経ている。これは本研究における同一の化合物であって,彼らはこの(±)-107を得るために本研究第2章の結果⁷⁴⁾に着眼し次に示す合成経路を選んだ。



本研究における合成経路と共通な中間体はこのフェノール
(±)-107 に一つである。こうして得られた (±)-107 は融点 $150-152^{\circ}$ で
あり、本研究で得た (±)-107 の融点 $149-150^{\circ}$ であって いずれも
以前に松井らが報告している値にほぼ一致している。

本研究ではこの中間体から3段階でコロンビアネチンを誘導
したのに対し、Soineらはこれを1段階で次のように行なっている。



すなわち (±)-107 に、Kaufman らの方法 にしたがって 塩化亜鉛
の存在下 $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ を 90° で 1 時間 作用し、生成物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー、シリカゲル薄層クロマトグラフィー、
さらにアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製して (±)-コロンビア
ネチン、融点 $170-171^{\circ}$ を 16% の収率で得た。その融点値
は本研究によって得た (±)-コロンビアネチンの融点 $170-171^{\circ}$ に
全く一致している。

本研究においては (±)-107 からの 3 段階の反応の収率は
約 29% である。Soine らの用いたクマリン環合成法は 1 段
階反応ではあるが その収率の低い点で、この方法を本研究
における如き光学活性体に適用することは妥当ではない。

また彼らの用いた 中間体 (±)-107 の合成法は 途中に光学分割
に適当な官能基を有する化合物を経ないため、この方法を
光学活性 2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシクマラン
(107) の合成に応用することは困難である。

第4節 実験の部

2,4-ジヒドロキシ-3-ホルミル安息香酸メチルエステル(108)

Shah ら⁹⁵⁾ および 松井 ら⁹⁶⁾ による合成法を次の如く改良した。3ℓ ミロフラスコ(かきませ機, 還流冷却管, 塩化水素ガス導入管)に無水塩化アルミニウム 320 gr (2.4 mol) を入れ -20° に冷却しつつ, 別に -20° に冷却した無水エーテル 1.5ℓ を一度に加える。はげしく発熱し無水塩化アルミニウムは溶解する。これに 200 gr (1.2 mol) の乾燥 2,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル¹⁰⁴⁾ および 280 gr (2.4 mol) の乾燥青化亜鉛を加える。この混合物を -20° に冷却, 攪拌しつつ塩化水素ガスをかなりの速度で吹きこむ。約 1 時間を経て青化亜鉛は溶解し溶液は黄色一茶色に着色する。約 5 時間後より泥状の固体が析出し攪拌が困難となってくる。10 時間塩化水素ガスを導入した後常温にもとし一夜放置する。析出した固体を約 10ℓ の水に低温で溶解, エーテルで洗浄し水層を湯浴上 $80-90^{\circ}$ に 30 分間加熱する。析出した無色の結晶をろ過して集め水洗, 乾燥する。収量 145 gr (62%) クロロホルムまたはアセトンより再結晶すると無色針状結晶, 融点 $137.5-139^{\circ}$ を得る。

2,5-ジカルボキシ-4-ヒドロキシマロン(112)

上に得たアルテヒド(108) 24.5 gr (0.125 モル) をイソミルアルコール 400 ml に加温, 溶解し, 粉碎無水炭酸カリウム 70 gr (0.5 モル) を加えてこれを 100° に加熱攪拌する中へ臭化マロン酸ジエテル 36 gr (0.15 モル) を加える。反応混合物はしだいに黄色→橙色に着色する。45 分後反応液を常温にもとし稀塩酸を注意深く加えて炭酸カリウムを溶解する。上層(イソミルアルコール層)を分離し, 水洗後減圧下に溶媒を溜去する。赤色油状物約 38 gr を得る。

これに 5% KOH/エタノール-水 (1:1) 350 ml を加えて湯浴上で 2 時間 還流, 加水分解する。後エタノールを溜去し, 塩酸酸性にして析出する結晶をろ過して集める。水洗, 乾燥すると黄土色固体 16.7 gr を得る。次の反応にはこの粗結晶をそのまま用いるがその NaHCO_3 溶液を活性炭処理し, メタノール-水から再結晶をくり返すと 112 の無色粉末状結晶 融点 $284-287^\circ$ (文献値⁵⁷⁾ $287-289^\circ$ (分解) を得る。誘導体として調整したジメチルエステル, 無色針状結晶, 融点 $188.5-189.5^\circ$ (文献値⁵⁷⁾ $193-195^\circ$) である。

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_6$

計算値 C, 57.60 ; H, 4.03

実測値 C, 57.71 ; H, 4.01

2,5-ジカルボキシ-4-ヒドロキシクマラン (114)

上に得たクマロンジカルボン酸 (112) の粗結晶 15 gr を 5% KOH 水溶液 300 ml に溶解 (褐色), 肉厚ガラス容器に入れる。これに 2% ナトリウムアマルガム 300 gr を加えて密栓して 2 時間 はげしく振とうする。反応液は無色透明となる。一夜放置後遊離した水銀をろ別し, ろ液を塩酸々性にとると無色の結晶が析出する。これをろ過して集め水洗, 乾燥する。収量 12.2 gr。次の反応にはこの粗結晶をそのまま用いるがこれをメタノール-水から再結晶すると 114 の無色粉末状結晶を得る。融点 $235-237^\circ$

誘導体として調整したジメチルエステル, 無色針状結晶, 融点 $88-90^\circ$

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6$

計算値 C, 57.14 ; H, 4.80

実測値 C, 57.29 ; H, 4.75

(±)-4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸 (106)

上に得たクマランジカルボン酸 (114) 5 gr を容量 30 ml の首長フラスコに入れ, 280-285° に 5 分間加熱 (salt-bath), 脱炭酸する。後, 得られた赤紫色粘稠な無状物を減圧蒸溜 (沸気 200-210°/1 mm) すると結晶化し, エーテル-ベンゼンから再結晶すると (±)-4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸 (106) の無色粒状結晶融点 169.5-171° を得る。NMR スペクトル (60 MHz, CD_3COCD_3 中), δ 8.86 (2H, 広い s) 水酸基, カルボキシル基の 2 プロトン; δ 6.92 (1H, t, $J=8$ Hz), 6.3 (2H, m) 芳香族 3 プロトン; δ 5.22 (1H, 四重線, $J=9.5, 7.5$ Hz) メチンプロトン; δ 5.3 (2H, 8 重線) メチレンプロトン (δ 5.22 の吸収とともに典型的な ABX 型を示す)。

元素分析 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$

計算値 C, 60.00; H, 4.48

実測値 C, 60.09; H, 4.46

(±)-4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸 (106) の光学分割

上に得た (±)-106 20.1 gr のメタノール溶液に (-)- α -フェニルエチルアミン, $[\alpha]_D^{25} -28^\circ$ (c. 0.92, メタノール) 13.6 gr を加えるとき少し発熱して塩が生成する。これをメタノールより分別再結晶をくり返して (-)-塩の無色針状結晶, 融点 219-222°, $[\alpha]_D^{26} -17.5^\circ$ (c. 1.44, メタノール) 9.2 gr を得る。またこの母液中より (+)-塩, 融点 194-196°, $[\alpha]_D^{26} +4.0^\circ$ (c. 1.52, メタノール) 6.2 gr が得られる。(-)-塩のメタノール溶液に 2N-NaOH 水溶液を加えて塩を分解し, 常法によってカルボン酸部をエーテル抽出すると (-)-106, 5.8 gr を得る。(+)-塩から同様に (+)-106, 3.9 gr を得た。通常の有機溶媒 (混合溶媒を含む) およびメタノール, エタノール-水等から (+) または (-)-106 を再結晶することは不成功に終わった。この化合物 (無色), (粗結晶の融点 100° 以上) のエタノール-水溶液を約 2 時間湯浴上に加熱すると黄褐色のハルツ様物質を分離する。

4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸 メチルエステル (115)

光学分割によって得たクマランカルボン酸 (106) の (-)- 体を、第4章化合物 105 を得た際と全く同様の条件でエステル化し、98% の収率で正の旋光度を有する (+)-4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸 メチルエステル (115) を得た。無色針状結晶 融点 $113-113.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{27} + 43.3^{\circ}$ (C, 1.12, メタノール)

元素分析 $C_{10}H_{10}O_4$

計算値 C, 61.85 ; H, 5.19

実測値 C, 61.85 ; H, 5.11

(±)-106 を同様にエステル化して得た (±)-115 は無色針状結晶 (エーテル-*n*-ヘキサンより再結晶), 融点 $97.0-97.5^{\circ}$ である。

4-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 (117)

上に得た (+)-エステル 2.53 gr (13 mmol) のアセトン溶液と無水炭酸カリウム 5.5 gr の混合物を氷冷, 攪拌する中へ, 別にヨウ化ナトリウム 3.0 gr (20 mmol) と塩化ベンジル 2.6 gr (20 mmol) から調整したヨウ化ベンジルのアセトン溶液を 1 時間を経て滴下する。のち室温で 2 時間さらに薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で追跡しつつアセトン還流下 15 時間攪拌を続けるのを待たせ結晶させる。稀塩酸を加えて炭酸カリウムを溶解しエーテルで抽出する。エーテル層を常法にしたがって処理すると淡黄色油状物を得るが, 残存するヨウ化ベンジルのために臭気強く, 空気にさらすと赤色に着色する。このためについて 5% KOH / メタノール-水 (1:1) 200 ml を加えて湯浴上で 90 分還流, 加水分解する。常法によってカルボン酸を単離し, 生成物をアセトン-*n*-ヘキサンから再結晶すると (+)-117 の無色針状結晶 2.35 gr (67%) を得る。融点 $121.5-122.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{31} + 50.83^{\circ}$ (C, 1.57, メタノール)

元素分析 $C_{16}H_{14}O_4$

計算値 C, 71.34 ; H, 5.28

実測値 C, 71.10 ; H, 5.22

同様にしてラセミ体, (±)-117, 無色りん片状結晶 (メタノール-水から再結晶) を得た。融点 $130-130.5^{\circ}$

元素分析 実測値 C, 70.91 ; H, 5.10

4-ベンジルオキシクマラン-2-カルボン酸 メチルエステル (116)

上に得た (+)-カルボン酸 (117) 3.7 gr のメタノール溶液にジソマトンのエーテル溶液を滴下しエステル化する。常法によって後処理し, 減圧蒸溜 (沸点 $172-178^{\circ}/0.3\text{ mm}$) によって精製すると結晶化する。エーテル-*n*-ヘキサンから再結晶すると (+)-116 の無色針状結晶, 融点 $65.5-66.0^{\circ}$, を得る。収量 3.23 g, $[\alpha]_D^{27} +73.26^{\circ}$ (C, 1.96, メタノール)

元素分析 $C_{17}H_{16}O_4$

計算値 C, 71.82 ; H, 5.67

実測値 C, 71.78 ; H, 5.57

(±)-116, 無色粘稠油状物を同様にして得た。

元素分析 実測値 C, 71.66 ; H, 5.63

(±)-116 の NMR スペクトル (60 MHz, CCl_4 中); δ 7.24 (5H, s) ベンジルオキシ基の芳香族 5 プロトン; δ 6.93 (1H, t, $J=9\text{ Hz}$), 6.33 (2H, m) 芳香族 3 プロトン; δ 4.94 (2H, s) ベンジルオキシ基のメチレン; これに重なり δ 5.02 (1H, 4重線) メチン; δ 3.67 (3H, s) エステルメチル; δ 3.3 (2H, 多重線) 3位メチレン。

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ベンジルオキシクマラン (118)

上に得た (+)-エステル 2.60 gr (9.2 mmol) の無水エーテル溶液を, 乾燥マグネシウム屑 1.1 gr (45 mmol) と臭化メチルとから調整した臭化メチルマグネシウムの無水エーテル溶液に 20 分間を要して滴下する。室温で 1 時間, エーテル還流下 1 時間, 反応をつづけた後 常法にしたがって後処理し (+)-118 の無色粘稠油状物 2.54 gr (98%) を得る。沸点 $155-157^{\circ}/10^{-2}\text{ mm}$. $[\alpha]_D^{27} +68.89^{\circ}$ (C, 1.17, メタノール)。IR スペクトルで $C=O$ の吸収を

認めず。

元素分析 $C_{18}H_{20}O_3$

計算値 C, 76.03 ; H, 7.09

実測値 C, 75.62 ; H, 7.03

同様の反応で (±)-118 を収率 96% で得た。無色粘稠油状物, 沸臭 188-196°/3 mm。IR スペクトル; (±)-118 に一致。

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシマラン (107)

(+)-ベンジルエーテル (118) 2.2 gr のエタノール (50 ml) 溶液に氷酢酸 2 ml, 5% Pd/C 2.5 gr を加え, 常温, 常圧下に接触水素添加する。16 時間を経て 220 ml の水素 (加水素分解に必要な計算量 175 ml) を吸収したところで止める。

薄層クロマトグラフィーによるとまだ少量の出発物質が残存している。触媒を除き, エタノールを溜ましこれをエーテル溶液として, 水についで 5% 炭酸ナトリウム水溶液で各 2 回洗浄後, 5% 水酸化カリウム水溶液で 3 回洗浄する。この水酸化カリウム水溶液層を常法にしたがって後処理しフェノール, (+)-107 の無色油状物を得る。これは放置により結晶化しクロロホルム-*n*-ヘキサンから再結晶すると無色針状結晶, 融臭 107.5-108.5° となる。

収率 91%. $[\alpha]_D^{21} +73.16^\circ$ (C, 1.14, メタノール)

元素分析 $C_{11}H_{14}O_3$

計算値 C, 68.02 ; H, 7.27

実測値 C, 67.96 ; H, 7.25

同様にして (±)-118 より (±)-107 を収率 90% で得た。

無色板状結晶 (エタノール-水より再結晶)。融臭 149-150°

元素分析 実測値 C, 68.23 ; H, 7.39

(-)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ベンジルオキシクマラン(118)の オゾン分解

上に述べてきた (+)-118 の誘導の場合と同様にして (+)-4-ヒドロキシクマラン-2-カルボン酸(106)より誘導される (-)-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ベンジルオキシクマラン(118), 無色油状物, $[\alpha]_D^{22} - 57.7^\circ$ (C, 1.04, メタノール) を用いた。 (-)-118, 1.30 gr の酢酸 50 ml 溶液に 16% オゾンを含む酸素を導入する。 9 時間後 (薄層クロマトグラフィーによると未反応物は残っていない), 30% 過酸化水素 2 ml を加えてオゾニドを分解し, 第4章のオゾン分解の場合と同様に後処理して淡黄色油状物 1.04 gr を得る。 ガスクロマトグラフィー (カラム: SE-30 10%, 2m, 温度: 140°, キャリヤガス: N₂, 流速 120 ml/分 FID 検出) および薄層クロマトグラフィーより副生成物 および シュウ酸 が認められる。 このためこれを 2% 炭酸水素ナトリウム 50 ml に浮べ エーテルで 50 時間連続抽出する。 エーテル層を水洗, 乾燥後 エーテルを溜めると無色油状物 487 mg を得る。 この油状物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない, クロロホルム-酢酸エチルで溜出した溜分より無色油状物 226 mg (38%) を得た。 これはガスクロマトグラフィー (上の条件) および薄層クロマトグラフィー (シリカゲル, 展開液: 酢酸エチル) によると単一物 (保持時間: 2.0 分, R_f 値: 0.37) である。 さらにこれを減圧蒸溜 (沸臭, 130-135°/1 mm) によって精製し (R)-(+)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸 γ -ラクトン (92) 140 mg, 無色油状物, $[\alpha]_D^{24} + 10.83^\circ$ (C, 1.92, クロロホルム) を得る。 その IR スペクトルは第4章の実験で得た標品のそれに全く一致する。

誘導体 3,5-ジニトロ安息香酸エステル: 無色針状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン について エタノールより再結晶), 融臭 150-150.5°, $[\alpha]_D^{23} + 6.11^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} + 8.61^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} + 20.0^\circ$ (C, 0.72, クロロホルム) (文献値⁸⁹⁾) (S)-(-)-92, 油状物, $[\alpha]_D^{23} - 11^\circ$ (C, 1.5, クロロホルム): (R)-(+)-92 の 3,5-ジニトロ安息香酸エステル, 融臭 150-151°

$[\alpha]_D^{23} + 5^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} + 16^\circ$ (クロロホルム)。

元素分析 $C_{13}H_{12}O_8N_2$

計算値 C, 48.15 ; H, 3.73 ; N, 8.64

実測値 C, 48.04 ; H, 3.71 ; N, 8.68

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-ヒドロキシ-5-ホルミルクマラン (119)

(S)-(+)-107, 1.06 gr (5.5 mmol), 無水酢化亜鉛 2.6 gr (22 mmol), 無水塩化アルミニウム 2.9 gr (22 mmol), 無水エーテル 150 ml の混合物を $-15 \sim -20^\circ$ に冷却し, これに塩化水素ガスを5時間通じて Gattermann 法によるアルデヒド合成を行なう。後, 第1章化合物の実験と同様に後処理して淡黄色油状物 1.15 gr を得る。これを減圧下に蒸溜すると結晶化し (沸点 $140-160^\circ/0.01\text{ mm}$: 空気浴), エーテル-*n*-ヘキサンから2回再結晶すると (S)-(+)-119 の無色針状結晶, 790 mg (61%) を得る。融点 $93-93.5^\circ$, $[\alpha]_D^{20} + 195.53^\circ$ (C, 1.12, メタノール)。IR スペクトル (KBr): $\nu_{C=O}$ 1650 cm^{-1} 。

元素分析 $C_{12}H_{14}O_4$

計算値 C, 64.85 ; H, 6.35

実測値 C, 64.90 ; H, 6.32

同様にしてラセミ体, (±)-119 を 58% の収率で得た。無色油状物。

元素分析 実測値 C, 64.67 ; H, 6.23

(±)-119 のセミカルバゾン ; 無色針状結晶 (エタノールより再結晶)

融点 $203-205^\circ$ (分解)

元素分析 $C_{13}H_{17}O_4N_3$

計算値 C, 55.90 ; H, 6.14 ; N, 15.05

実測値 C, 55.45 ; H, 5.93 ; N, 15.04

クマリン-3-カルボン酸 (121)

上に得た (S)-(+)-サリチルアルデヒド (119) 310 mg (1.4 mmol), 乾燥粉末マロン酸 290 mg (2.8 mmol) をセリジン 4 ml に溶し, これにア=リン 160 mg (新しく蒸溜したもの) を加えて $55-60^\circ$ に8時間

間, のち $65-70^{\circ}$ に 7 時間 油浴上で加温する。薄層クロマトグラフにより未反応物が残っていないのを確かめた後 反応液を 2N-塩酸 100 ml の中へ注ぎこむ。析出した固体をクロロホルムで抽出, のち 5% 炭酸ナトリウム水溶液で 3 回洗浄する。水層を塩酸性としクロロホルムで抽出, 水洗, 乾燥後 溶媒を溜去すると 345 mg (77%) の黄色結晶を得る。 (S)-(+)-コロンビアネテン-3-カルボン酸 (121): 淡黄色粒状結晶 (クロロホルム-ベンゼンから 2 回再結晶), 融点 $163.5-164.5^{\circ}$ 。 $[\alpha]_D^{25} +317.76^{\circ}$ (C, 1.07, エタノール)。 UV スペクトル (第 27 図 a): $\lambda_{\max}^{\text{エタノール}} 345 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.64), 263 (4.18), 255 (4.15)。

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$

計算値 C, 62.06 ; H, 4.86

実測値 C, 61.90 ; H, 4.80

同様の反応で (±)-121 を 70.5% の収率で得た。淡黄色粒状結晶 (エタノール について クロロホルム-ベンゼンより再結晶), 融点 $185.5-186.5^{\circ}$ 。

元素分析 実測値 C, 62.08 ; H, 4.79.

コロンビアネテン (15)

上に得た (S)-(+)-クマリン-3-カルボン酸 (121) 151 mg, 銅クロム酸化物触媒 182 mg, キリン 4 ml の混合物を直火上 3 分間加熱, キリンを還流させる。薄層クロマトグラフにおいて出発物質の残存しないのを確かめた後, 稀塩酸を加えて酸性にしこれを エーテル-酢酸エチル (1:1) の混合溶媒で抽出する。5% 炭酸水素ナトリウム水溶液, 水で洗浄, 乾燥後 溶媒を溜去すると 121 mg の暗赤色油状物を得る。これは放置により結晶化する。このアセトン溶液を活性炭処理, アセトン-*n*-ヘキサンより再結晶, の操作をくり返すと (S)-(+)-コロンビアネテン (15) の無色針状結晶 77 mg を得る。収率 61%, 融点 $158.5-159.5^{\circ}$, $[\alpha]_D^{24} +279.41^{\circ}$ (C, 0.34, エタノール)。

UVスペクトル (第27図b); $\lambda_{\text{max}}^{\text{エタノール}}$ 329 m μ (4.20),
 262 (3.49), 252 (3.44), 218 (4.18) (肩) 文献値⁴⁵⁾ 329
 (4.16), 262 (3.39), 252 (3.33), 218 (4.14) (肩)

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$

計算値, C, 68.28 ; H, 5.73

実測値, C, 68.38 ; H, 5.71

同様にして (±)-フマリル-3-カルボン酸 (121) 135 mg より (±)-コロン
 ビアネチン (15) 61 mg を得た。 (±)-15, 無色板状結晶 (メタ
 ノールより再結晶), 融点 170-171°。 このもののクロロホルム
 溶液中での IR スペクトルは (±)-体の同溶液中でのそれと
 全く一致する。 またマススペクトルでは親ピークは m/e 246
 に現われ (コロンビアネチンの分子量 246.3), この構造を支持
 する他, 文献記載の値¹⁰⁰⁾ に合致した開裂を示す。

元素分析

実測値 C, 68.26 ; H, 5.68

第 6 章

討 論

第1章から第5章に述べてきた如く本研究ではイソプレノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物について大要次の結果を得た。

1. 中国産蛇牀子にはクマリン成分としてオストール、ベルガフテン、オロセロン、インプラトリン および 光学活性化合物 エズルテンが含有されることを明らかにしたこと。
2. エズルテンは他の屈曲型 2,3'-ジヒドロフラノクマリンと同様に 2'(S), 3'(R) なる絶対配置を有することを明らかにしたこと。
3. 直線型 2,3'-ジヒドロフラノクマリンの基本化合物である (+)-マルメシン および (-)-ノタケネテン はそれぞれ 2'(S), および 2'(R) の絶対配置を持つことを明らかにし、それらの関連化合物の絶対構造を解明したこと。
4. (-)-ヒドロキシトレメトン は 2(R) の絶対配置をもつことを明らかにしたこと。
5. 光学活性 3,4-ジヒドロキシ-4-メチルバレリアン酸- γ -ラクトンが多くのイソプレノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物の絶対構造を解明する鍵となる化合物であることを示し、その絶対構造の確認を行なったこと。
6. 天然 (+)-コロンビアネテン が 2'(S) の絶対配置をもつことを確認したこと。
7. ロテノンよりの光学活性ヘキサヒドロオロセロンの誘導,

光学活性マルメシンの全合成、光学活性ヒドロキシトレメトンの全合成、および光学活性コロンビアネチンの全合成にいずれもその中間体の絶対構造を明らかにしつつ成功したこと。

以上である。

緒論でも触れた如くこの分野の研究は著者らが本研究に着手した時点ではまだ殆んど未開の状態であったが最近天然有機化合物の単離手段、種々の機器による構造決定の手法が進歩するにつれ、多くの有機化学者によってこの方面の研究が手がけられてきており、イソプレノイド側鎖に不整中心をもつフェノール性化合物が数多く単離されその構造が解明されてきている。

本章ではこれらの化合物についてまとめ、さらに最近発表された二つの報告を中心に現在のこの分野の現況を概観して本研究結果の意義について考察を加えてみる。

第1節 合成

イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ化合物の合成は最近まで殆んどなされておらず M.F. Grundon⁽¹⁸²⁾による(±)-バルフォロジン (Balfourodine) 等の合成および松井^(5c)によるロテノン (19) の合成以外は Bonner⁽²⁸⁾ によって(±)-および(±)-トレメトン (20) が、また中島^(56, 80) によって(±)-マルメシン (17)、(±)-ノダケネチン (17) および(±)-ヒドロキシトレメトン (78) が全合成されていただけである。

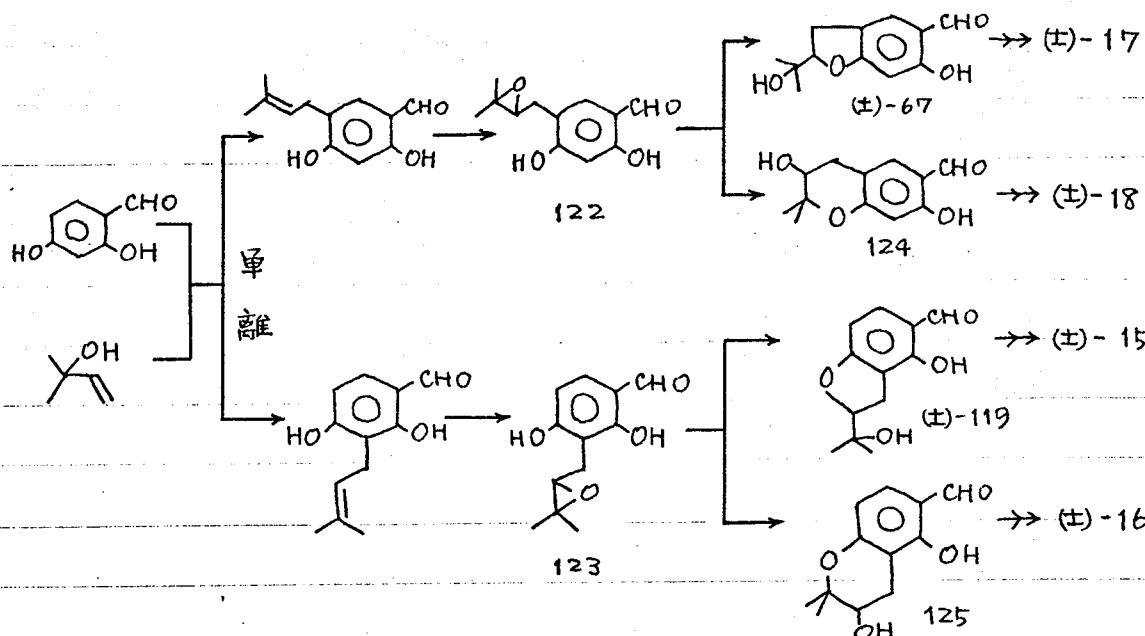
既に触れた如く、中島らの(±)-マルメシンの合成法は最後の中間体で光学活性体を得たものである。

Bonnerらが光学活性トレメトンの合成の際にフェノール誘導体について行なったと同様の、中間のキラルな化合物の立体化学を明らかにしたのは レゾルシン誘導体では本研究が最初である。

上に述べたフェノール性化合物の合成は、第5章に触れた Soine ら¹⁰¹⁾ による (±)-コロンビアネチン (15) の合成を含めて純粋に有機合成化学的な手法によるものであるが最近 F. Bohlman ら¹⁰²⁾ および W. Steck¹⁰³⁾ によって '生合成仮説に基いた' クマリン誘導体の合成が報告された。

いずれも第1章第2図に示したような経路にしたがってイソフレイノイド側鎖にキラルイ中心を導入するのに成功している。

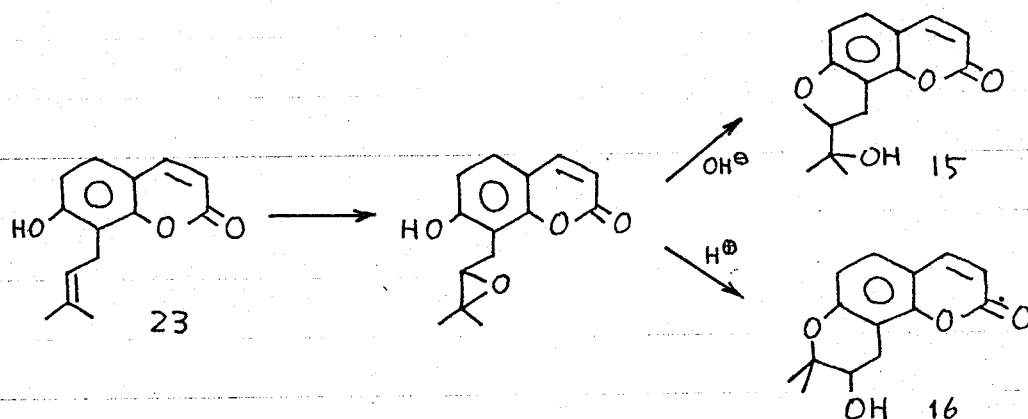
W. Steck¹⁰³⁾ は以下に図示する経路によって閉環したイソフレイノイド側鎖をもつ基本クマリンである (±)-コロンビアネチン (15), (±)-マルメシン (17), (±)-ロマテン (16) および (±)-テタクルニール (18) 等を合成した。



エポキシド 122 および 123 はこれを中性または塩基性条件下に生成する時 ジヒドロフラン環をもつ化合物 67 および 119 を、また酸性条件下に生成する時 ジヒドロピラン環をもつ化合物 124 および

125をそれぞれ与えるのである。このようにして得られたインゾレノイド側鎖に不整中心をもつ(±)-サリチルアルデヒドからのそれぞれ(±)-クマリン体への誘導は本研究第1章および第2章の結果^{50,74)}に基づいて塩基の存在下にマロン酸を縮合させてそれぞれのクマリン-3-カルボン酸とした後これを加熱脱炭酸して行なわれている。即ち(±)-マルメシン(17)および(±)-コロンビアネチンに至る化合物67および119ならびにそれぞれから誘導されるクマリン-3-カルボン酸は本研究第2章および第5章で述べた化合物のうちそれぞれのラセミ体と同一物であるが融点値等、両者の物性はいずれも合致している。このSteckの合成法はクマリン環の生成に関して有機化学的な誘導を行なった点では真に生合成的とはいえない。

これに対してBohlmanらの方法¹⁰²⁾は、より生合成的仮説に近いものである。すなわち彼らはそれ自身天然から単離されるオステノール(23)を出発物とし次に示す経路で(±)-コロンビアネチンおよび(±)-ロマチンを合成するのに成功した。



やはりエポキシドは基基性条件で開くと5員環を、また酸性条件で開くと6員環を与える結果となっている。

得られた化合物15, 16は当然ラセミ体であるがこれは非常に明解な実験結果であって更に今後不整合成等の手段によって光学活性体を得る研究がなされるものと推測される。むしろ高分子量物質の作用下にある

生体内での複雑な作用機作をそれによって簡単に論ずることはできないが、スクアレンオキシドの立体選択的環化反応等を思い起す時、この Bohlman らの報告は興味ある実験結果を得ているといえる。

第2節 生合成

イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ化合物の生合成に関しては M. F. Grundon⁽¹⁸³⁾ によって行なわれてきたアルカロイド類の、また P. G. Harrison⁽¹⁸⁴⁾ によってなされたフロモン誘導体の生合成がある。

一オクマリン誘導体の生合成に関しては ウンベリフェロン(14)、オステノール(23)等の単純なものについては比較的古くから数多くなされてきている^(7,8)。より複雑なイソプレノイド側鎖を有するもの等については殆んど手がけられていなかったが、最近 S. A. Brown⁽¹⁸⁵⁾ は第2図に示した生合成仮説の一部を確認する次のような実験結果を報告している。

すなわち彼らは二三のセリ科植物およびミカン科植物において ウンベリフェロン(14)およびスキミン(126, skimmnin)が マルメシン(17)、フソラーレン(psoralen)等、マルメシンがフソラーレン、ベルカフテン等、更にフソラーレンがベルカフテン、キサントクシン、インペラトリンにいずれも効率よくとり込まれることをそれぞれ ^{14}C , ^3H を使った生合成実験の結果示し第28図の如き生合成経路がより確実になったと報告している。(図中で $\square$ に入れたのはこの実験で証明された前駆物質。) この時彼らは本研究の結果等に基づいてその立体化学的推移についても考慮を払っている。

これによって コロンビアネテン(15) および マルメシン(17)が第2回の生合成経路(仮説)における以後の化合物の先駆物質であることが明確にされたわけである。しかし Brownらのこれらの報告では 主としてその論及が イソフレイノイド側鎖のC3単位が脱離して不整中心を失ったフロクマリン(Furo-coumarine)に絞られており、それ以前の テメチルスベロシン(24)→化合物 127, オステノール(23)→化合物 128 に至る詳細な生合成経路は依然 明確でないところがある。たとえば 彼らは エポキシド 26 および 25 が ジオール 28 および 27 に開いた後に ジヒドロフラン環に閉環した経路を示しているがこれには議論の余地がある。むしろこのエポキシドは 直接 ジヒドロフラン環に閉環すると考える方が妥当である。また 化合物 127 および 128 においてそのベンジル位の炭素(3'位)が酸化される時期についても更に詳しく検討することが必要と考えられる。

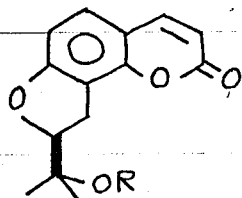
第3節 絶対構造

現在までに報告されている イソフレイノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物 および アルカロイドを 母核の種類別に、またそのうち最も数多いクマリン誘導体については イソフレイノイド側鎖の形態別に 巻末の付表にまとめた。

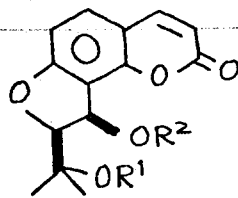
これらのうち クマリン誘導体の絶対構造は Nielsenらの報告^{46,89)} および 本研究の結果^{50,74)} に基いてその多くが既に 解明されている。それをまとめると次のようになる。

屈曲型 2,3'-ジヒドロフラノクマリン:

すべての化合物は 2'(S), (群 A) ならびに 2'(S), 3'(R) (群 B) の絶対配置をもつ。



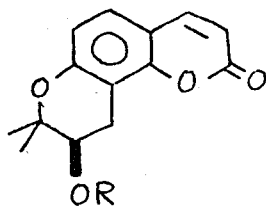
A : 2'(S)



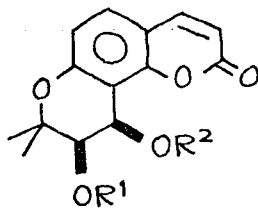
B : 2'(S), 3'(R)

屈曲型 3,4'-ジヒドロフラノクマリン:

下記の二つの化合物以外は 3'(R) (群 A), 3'(R), 4'(R) (群 B) の絶対配置をもつ。



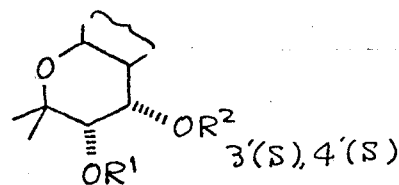
A : 3'(R)



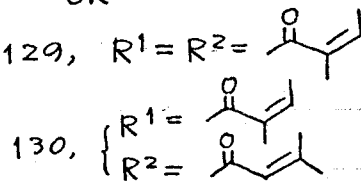
B : 3'(R), 4'(R)

(+)-アノマリン (129, anomalin) および ホイフォルモシン (130, peuformosin) は 3'(S), 4'(S) の絶対配置をもつ。

この二つの化合物は 秦ら¹³⁸によって *Peucedanum formosum* Hayata (タイワンカラホウフウ) より同時に単離された。この植物は台湾地方で解熱、鎮痛作用をもつ生薬として「前胡」(*Angelica de-*



129, R¹ = R² = 3'(S), 4'(S)

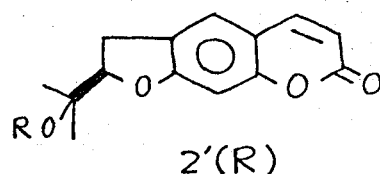
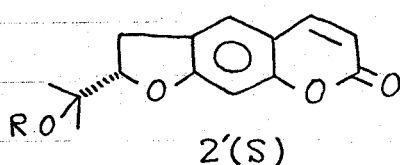


130, { R¹ = R² =

cursiva Fr. et Sav. 'ノダケ'の根: ノダケネテン、ノダケニンを含む解熱、鎮痛作用をもつ)の代用品として用いられている。類似の薬理作用をもつ二種の植物からいずれも通常とは逆の絶対構造をもつ化合物が単離されるのは興味ある現象といえる。

直線型 2',3'-ジヒドロフラノクマリン:

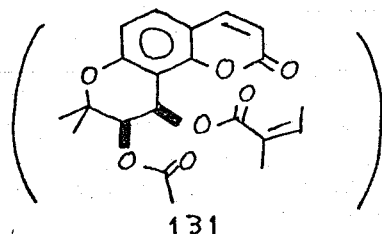
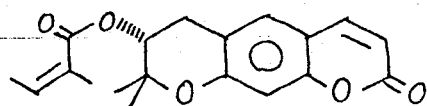
(+)-マルメシン (17), マルメシニン (64), フランテムギン (75) フェラメジン (76) および テルトイン (77) は 2'(S) の絶対配置をもつ。 また (-)-ノタケネテン (17), ノタケニン (63) は 2'(R) の絶対配置をもつ。



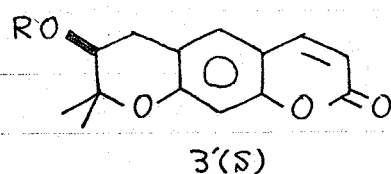
直線型 3',4'-ジヒドロピラノクマリン

この型のものはまた数少ない。

Nielsen⁹¹⁾ によって *Seseli libanotis* (L.) subsp. *eulibanotis* から フォトリキシン (131, Pteryxin) 等とともに単離された 3'-アンゲロイルオキシ-3',4'-ジヒドロキサンテレン (132), $[\alpha]_D^{25} -130^\circ$ (クロロホルム) は 3'(R) の絶対配置をもつ。



また秦らによって「前胡」から ノタケネテン と共に単離された テクルシン (133, Decursin) および *Angelica gigas* Nakai より テクルシン と共に単離された (+)-テクルシノール は 3'(S) の絶対配置をもつ。



(+)-テクルシノール; R=H

テクルシン R=

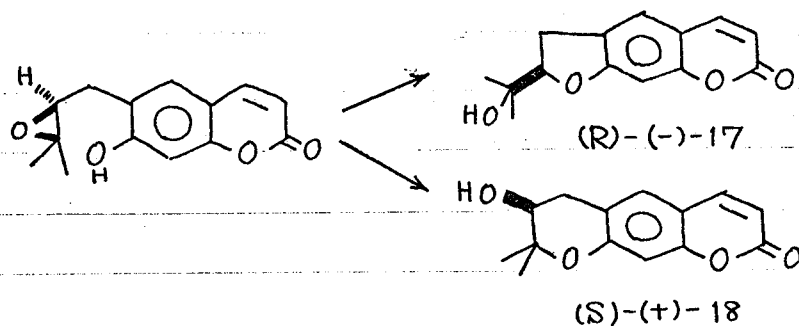
次に S.A. Brown らによる先の生合成過程の立体化学的
相関性を考慮しつつこれらの化合物の絶対構造について
考察する。

稿末に示した付表を総合すると 次の4項の事実が
観測される。

1. 生育場所および採集時期が異なっても同一の植物
から互いに対掌体の関係にある化合物が見出される
ことはない。その成分の種類、比等
が異なることはしばしば見受けられる。
2. 同一の形態のイソプレノイド側鎖をもつクマリン(例え
ば屈曲型 2,3'-ジヒドロフラノクマリン)が2つ以上
同一時期に* 同一植物から単離される場合には
それらは同一の絶対構造を有している。

(例.) 先に示したタイワンカワラボウフウより単離される
(+)-アノマリン, ポイフォルモシンは共に絶対配置 3(S), 4(S)。

3. 同一時期* に同一植物から屈曲型の2種類の閉環
梯式のクマリン(フラノ体およびピラノ体)が単離される
場合、それらは同一の絶対構造の前駆物質(エポキ
シドまたはジオール)(共通の前駆物質)から誘導される
絶対構造をもつ。直線型のものも全く同様である。

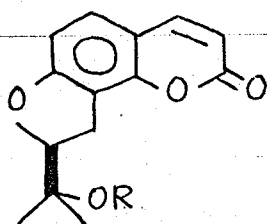


* この条件は安全のために加えた。これが満足されなくても
結論が異なる例は現在のところ見当らない。

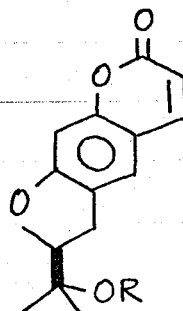
(例.) 先に示した秦らによる「前胡」からの
(R)-(-)-ノダケネテン および (S)-(+)-テヅルシノールの
アンゲリカ酸エステル (テヅルシン) の単離。

4. 同一時期に同一植物から屈曲型 および直線型の
2,3'-ジヒドロフラノマリンが単離される場合 それらは
同じ絶対構造をもつ。

(例.) G.K. Nikonov ら^{66, 71, 115} による *Zozimia*
absinthifolia (Vent.) D.C. からの コロンビアナジン
(R: ) および テルトイン (R: ) の単離



コロンビアナジン



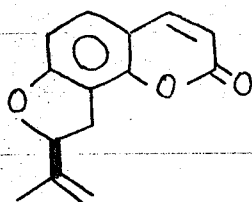
テルトイン

以上の事実は先に S.A. Brown らによる 生合成経路
の考察からも支持される。

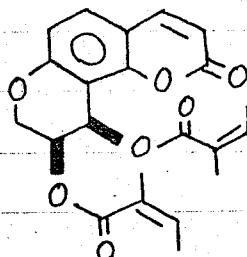
この事実を演繹すると、現在実験的には解明されて
いない 三つの化合物について次のような推定をすることが可能
である。

① アンゲノマリンの絶対構造

アンゲノマリン (134, Angenomalin), 融点 105-106°,



134



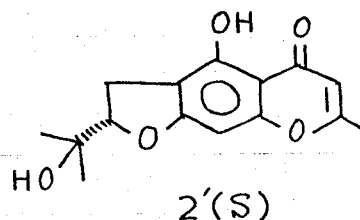
(-)-129

$[\alpha]_D^{20} + 39.0^\circ$ (エタノール), は秦ら¹²¹⁾によって *Angelica anomala* Lam. より 3'(R), 4'(R)-(-)-アノマリン(129)と共に初めて単離された。したがってこの化合物は先の事実 3. によれば 2'(S)の絶対配置を有するものと推定される。

② ビサミノール(21)の絶対構造

ビサミノール(21)は1956年 H. Schmid ら¹⁶³⁾によって *Ammi visnaga* (L.) Lam. から単離・構造の解明されたクロモン誘導体である。

この植物からはやはり Schmid らによって 3'(R), 4'(R)の絶対配置をもつ屈曲型 3,4'-ジヒドロセラノ



クマリンである サミジン(93),

ジヒドロサミジン, ビスナジン が単離されている。

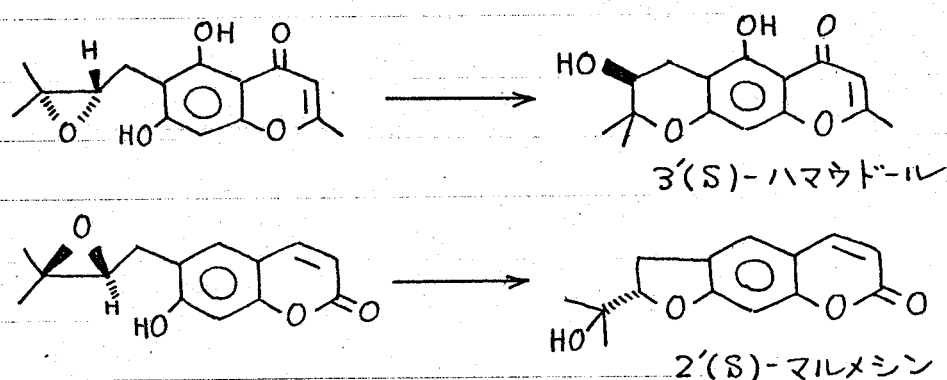
上にクマリン誘導体について観測された事実がクロモン誘導体にも適用できるとすると このビサミノールは 2'(S)の絶対配置をもっていることになる。このことは先に第2章に述べた Schmid らの ビサミノールの絶対構造に関する推定の結果と合致している。

③ ハマウドール(135)の絶対構造

ハマウドール(135, Hamaudol), 融点 $197-197.5^\circ$, $[\alpha]_D^{32} - 18^\circ$, は新田ら⁸⁶⁾によって *Angelica japonica* A. Gray の根から初めて単離された直線型 3,4'-ジヒドロセラノクロモンである。この時同時に マルメシンも単離されている。またこの化合物のアセートが 秦ら¹⁶⁵⁾によって *Angelica hirsutiflora* Liu, Chao et Chung からやはり マルメシンとともに得られている。

ハマウドールの絶対構造は新田ら⁸⁷⁾によって, 'ベンゾエート則'の考察ならびに 'Horeau の方法'によって 3'(S)と推定

されている。新田らによるこの推定が正しいものとする
ハマウドール（およびそのアセテート）とマルメシンとは互いに
逆の絶対配置をもつ前駆物質（エポキシドまたはジオール）
をもつことになる。



すなわち互いに近縁的な化合物であるクマリン誘導体と
フロモン誘導体は上記二植物の生体内で異なった
立体経路の酸化反応を受けるという非常に興味ある
結果が引き出されるのである。この実をより明確にする
ためには本研究で採用した如きより直接的な方法で
ハマウドールの絶対構造を解明することが必要と考えられる。

以上イソフロレノイド側鎖に不斉中心をもつ天然フェノール
性化合物の合成とその絶対構造に関する本研究の結果が
最近のこの分野の研究の進展に果してきて意義について
考察した。

クマリン誘導体は最近その特異な薬理作用によって
見なおされてきている^{3,4)}。それらの研究はまだ単純な
フロクマリンの範囲に限られているが、今後この方面においても
本研究の結果が寄与するところがあるものと信ずる。

謝 辞

本研究は大阪大学基礎工学部合成化学科において中崎昌雄教授御指導のもとに行なったもので、終始御懇篤な御指導御鞭達を賜りました。同先生に心から深く感謝申し上げます。

また本研究を行なうにあたり数々の貴重な御助言をいただきました近松啓明助教授、苗村浩一郎博士、山本浩司博士に深謝致します。また蛇肝子の成分研究に際し貴重な試料と多くのデータを提供された池松潔氏、協同研究者として多大の御協力をいただいた原田一郎氏ならびに研究を行なう上でいろいろ御援助下さった中崎研究室の方々に厚くお礼申し上げます。

エスルチンおよびオロセロンの貴重な試料をいただいた北海道大学の三橋博教授に感謝致します。

最後になりましたが元素分析をして下さった原田義孝氏、丸毛幸子氏、NMRスペクトルを測定していただいた寺脇義男氏、奥田寛氏、ならびに複雑な文献の探索にあたり種々便宜をはかられた同学理学部および基礎工学部両図書室の皆様にお礼申し上げます。

文 献

- 1) W. D. Ollis, I. O. Sutherland, 'Isoprenoid Units in Natural Phenolic Compounds', W. D. Ollis (ed.), "Chemistry of Natural Phenolic Compounds", Pergamon Press, Oxford, 1961, P74.
- 2) R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, **5**, 585 (1966)
中崎昌雄, "分子のかたちと対称 — その表示法", 南江堂, 1969
- 3) T. O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 231 (1964)
- 4) B. E. Nielsen, *Dansk Tidsskrift for Farmaci*, København, **44**, 111 (1970)
- 5) a) 武尾三吉, 宮島式郎, "テリス", 朝倉書店, 1944.
b) L. Crombie, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, **21**, 275 (1963)
c) 松井正直, 宮野真光, *化学の領域*, **14**, 823 (1960)
- 6) W. Karrer, "Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe", Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1958 p 531, 568
- 7) a) S. A. Brown, *Phytochem.*, **2**, 137 (1963); *Can. J. Biochem.*, **43**, 199 (1965)
b) D. J. Austin, *Phytochem.*, **4**, 245, 255 (1965);
D. J. Austin, M. B. Meyers, *Tetrahedron Letters*, 765 (1964) ; c) K. G. Edwards, J. R. Stoker, *Phytochem.*, **7**, 73 (1968) ; d) H. G. Floss, H. Paikert, *Phytochem.*, **8**, 589 (1969)
- 8) a) 柴田承二, 山崎幹夫, "植物成分の生合成", (第2版) 東京化学同人, 1970 P109

- b) J.D. Bu'lock, 野副重男訳, "生合成", 丸川書店, 1967, P54.
 c) 磯井廣一郎, "植物成分の生合成", 丸川書店, 1970, P65.
- 9) 中崎昌雄, "化学の領域", 26, 529 (1972)
- 10) a) 藤田直市, 細川信澄, 薬学雑誌, 56, 761 (1936)
 b) 刈米達夫, 木村雄四郎, "和漢薬用植物" 丸川書店, 1965, P144
- 11) a) 藤田直市, 細川信澄, 薬学雑誌, 56, 770 (1936)
 b) 文献 10b) P145
- 12) H. Chikamatsu, M. Maeda, M. Nakazaki, *Tetrahedron Letters*, 4499 (1966); *Tetrahedron*, 25, 4751 (1969)
- 13) 池松 潔, 大阪市立大学理工学研究科 修士論文, 1964
- 14) 中尾万三, 薬学雑誌, 40, 689 (1920), 日本化学総覧, 5, 263 (1920-1921)
- 15) E.A. Abu-Mustafa, F.K.A. El-Bay, M.B.E. Fayed, *Planta Medica*, 18, 90 (1970)
- 16) E. Späth, O. Pesta, *Chem. Ber.*, 66, 754 (1933)
 E. Späth, H. Holzen, *Chem. Ber.*, 67, 264 (1934)
- 17) S.S. Dharmatti, et al, *Proc. Indian Acad. Sci.*, 56, 71 (1962); S.N. Shanbhag, C.K. Mesta, M.L. Maheshwari, S.K. Paknikar, S.C. Bhattacharyya, *Tetrahedron*, 20, 2605 (1964)
- 18) E. Späth, N. Platzer, H. Schmid, *Chem. Ber.*, 73, 709 (1940); E. Späth, H. Schmid, *Chem. Ber.*, 73, 1309 (1940)
- 19) O. Halpern, P. Waser, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, 40, 758 (1957)
- 20) H. Mitsunashi, T. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 170 (1961); 10, 511, 514 (1962)
- 21) E. Späth, H. Holzen, *Chem. Ber.*, 66, 1137 (1933); 68, 1123 (1935); E. Späth, F. Vierhapper, *Chem. Ber.*, 70, 248 (1937)

- 22) K.H. Lee, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 681 (1969)
- 23) E. Späth, F. Wessely, G. Kubiczek, *Chem. Ber.*, **70**, 478 (1937)
- 24) T.J. Batterham, J.A. Lamberton, *Austr. J. Chem.*, **17**, 1305 (1964)
- 25) L.M. Jackman, 清水博訳, "核磁気共鳴" 東京化学同人, 1962, P 86, 91
- 26) M. Nakazaki, H. Arakawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 453 (1961)
- 27) G. Büchi, L. Crombie, P.J. Godin, J.S. Kaltenbronn, K.S. Siddalingaiah, D.A. Whiting, *J. Chem. Soc.*, 2843 (1961)
- 28) D.M. Bowen, J.I. DeGraw, Jr, V.R. Shah, W.A. Bonner, *J. Med. Chem.*, **6**, 315 (1963) ; J.I. DeGraw, Jr, D.M. Bowen, W.A. Bonner, *Tetrahedron*, **19**, 19 (1963)
- 29) H.D. Cheronis, "Identification of Organic Compounds," Interscience, New York, 1963
- 30) a) S. Takei, S. Miyajima, M. Ono, *Chem. Ber.*, **66**, 479 (1933) ; 理研報, **12**, 239 (1933)
b) 文献 5a) P 85
- 31) a) S. Takei, M. Koide, *Chem. Ber.*, **62**, 3030 (1929), 理研報, **8**, 519 (1929), 文献 5a) p 100.
b) A. Butenandt, *Ann.*, **464**, 253 (1928)
- 32) *Org. Reactions*, **2**, 37 (1957)
- 33) F. Feigl, "Spot Tests in Organic Analysis", (7th ed.) Elsevier, Amsterdam, 1966, P 275, 647
- 34) R. Adams, J. Mathieu, *J. Amer. Chem. Soc.*, **70**, 2120 (1948)
- 35) J.A. Pople, W.G. Schneider, H.J. Bernstein, "High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance", McGraw Hill, New York, 1959, J.W. Emsley, J. Feeney, "High-Resolution NMR Spectroscopy", Pergamon Press, Oxford 1965

- 36) F.A. Bovey, "N.M.R. Data Tables for Organic Compounds", Interscience, New York, 1967, P425, 428
- 37) S. Goodwin, J.N. Shoolery, L.F. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 3065 (1959)
- 38) L. Crombie, J.W. Lown, *J. Chem. Soc.*, 975 (1962),
- 39) R.T. Foster, A. Robertson, A. Bushra, *J. Chem. Soc.*, 2254 (1948)
- 40) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 30, 11 (1959)
- 41) L.H. Zalkow, M. Ghosal, *Chem. Commun.*, 922 (1967)
- 42) B.E. Nielsen, J. Lemmich, *Acta. Chem. Scand.*, 18, 932 (1964)
- 43) a) R.E. Willette, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 53, 275 (1964)
b) M. Shipchandler, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 56, 661 (1967) ; 57, 747 (1968)
c) T.O. Soine, K.-H. Lee, *J. Pharm. Sci.*, 56, 655 (1967)
- 44) P.K. Gupta, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1543 (1964)
- 45) B.E. Nielsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.*, 18, 1379 (1964)
- 46) B.E. Nielsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.*, 18, 2111 (1964)
- 47) a) K. Freudenberg, F. Brauns, H. Stiegel, *Chem. Ber.*, 56, 193 (1923) ; b) K. Freudenberg, L. Markert, *Chem. Ber.*, 58, 1753 (1925) ; c) K. Freudenberg, F. Nikolai, *Ann.*, 510, 223 (1934)
- 48) V. Prelog, Häfliger, *Helv. Chim. Acta*, 33, 2021 (1950)
- 49) H.D. Schroeder, W. Bencze, O. Halpern, H. Schmid, *Chem. Ber.*, 92, 2338 (1959)
- 50) 中崎昌雄, 廣瀬良樹, 池松潔, "第10回天然有機化合物討論会講演要旨集" 1966 P.139 ; *Tetrahedron Letters*, 4735 (1966), 96 (1967)

41 進) L.H. Zalkow, M. Ghosal, *J. Org. Chem.*, 34, 1646 (1969)

- 51) 有馬 純三, 日本化学会誌, 48, 88, 457 (1927), 49, 530 (1928),
Bull. Chem. Soc. Japan, 4, 113 (1929)
- 52) E. Späth, E. Tyray, *Chem. Ber.*, 72, 2089 (1939)
- 53) A. Chatterjee, S. S. Mitra, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 606 (1949)
- 54) N. A. Starkowsky, N. Badran, *J. Org. Chem.*, 23, 1818 (1958)
- 55) E. A. Abu-Mustafa, B. E. Fayez, *J. Org. Chem.*, 26, 161 (1961)
- 56) M. Nakajima, J. Oda, H. Fukami, *Agr. Biol. Chem. Japan*, 27, 695 (1963)
- 57) T. Matsumoto, K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 30, 3 (1957)
- 58) S. Tanaka, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 872 (1951)
- 59) *Org. Syn.*, coll. vol. II, p 503, 506 (1943)
日本化学会編, 実験化学講座, 18上, 丸善, 1963, p 539
- 60) 荒川 久雄, 大阪市立大学 博士學位論文, (1960)
- 61) H. Arakawa, M. Nakazaki, *Liebigs Ann.* 636, 111 (1960)
- 62) *Org. Reactions*, 7, p 263 (1953); *Org. Syn.* coll. vol II, p. 566 (1943)
- 63) E. A. Abu-Mustafa, M. B. E. Fayez, *Tetrahedron*, 23, 1305 (1967)
- 64) G. A. Kuznetsova, L. M. Belenovskaya, *Khim. Priir. Soedin.*, 2, 235 (1966), *Chem. Abstr.* 66, 2438 (1967)
- 65) I. Ognyanov, D. Botcheva, *Z. Naturforsch.*, 22 B, 1231 (1967); *Planta Medica*, 17, 65 (1969)
- 66) G. K. Nikonov, *Doklady Akad. Nauk, SSSR*, 156, 1210 (1964),
G. K. Nikonov, D. I. Baranaukaite, *Zh. Obshch. Khim.*, 34, 3854 (1964), *J. Gen. Chem.*, 34, 3912 (1964)
- 67) B. E. Nielsen, P. K. Larsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.*, 24, 2863 (1970)
- 68) A. A. Savina, G. K. Nikonov, A. I. Ban'kovskii, *Khim. Priir. Soedin.*, 6, 522 (1970), *Chem. Abstr.* 74, 50519 (1971)

- 69) A.A. Savina, M.E. Perel'son, G.K. Nikonov, *Khim. Prir. Soedin.*, 5, 592 (1969), *Chem. Abstr.*, 73, 25337 (1970)
- 70) A.A. Savina, M.E. Perel'son, G.K. Nikonov, *Khim. Prir. Soedin.*, 6, 185 (1970), *Chem. Abstr.*, 73, 87813 (1970)
- 71) R.M. Brooker, J.N. Eble, N.A. Starkovsky, *Lloydia*, 30, 73 (1967)
- 72) G. Schneider, H. Müller, P. Pfaender, *Archiv. Pharm.*, 300, 73 (1967)
- 73) 原田一郎, 大阪大学基礎工学研究科修士学位論文, 1969
- 74) I. Harada, Y. Hirose, M. Nakazaki, *Tetrahedron Letters*, 5463 (1968), "日本化学会第21年会講演予稿集" P 2188 (1968).
- 75) J.F. Couch, *J. Amer. Chem. Soc.*, 51, 3617 (1929), *J. Agr. Res.*, 35, 547 (1927), *J. Amer. Med. Assoc.*, 91, 234 (1928)
- 76) W.A. Bonner, J.I. DeGraw, Jr., D.M. Bowen, V.R. Shah, *Tetrahedron Letters*, 417 (1961),
W.A. Bonner, J.I. DeGraw, Jr., *Tetrahedron*, 18, 1295 (1962), *J. Org. Chem.*, 27, 3917 (1962)
- 77) W.A. Bonner, N.I. Burke, W.E. Fleck, R.K. Hill, J.A. Joule, B. Sjöberg, L.H. Zalkow, *Tetrahedron*, 20, 1419 (1964)
- 78) L.H. Zalkow, N. Burke, G. Cabat, E.A. Grula, *J. Med. Pharm. Chem.*, 5, 1342 (1962)
- 79) L.H. Zalkow, N. Burke, *Chem. & Ind.*, 292 (1963)
- 80) J. Oda, H. Fukami, M. Nakajima, *Agr. Biol. Chem.*, 30, 59 (1966)
- 81) F. Bohlman, M. Grenz, *Chem. Ber.*, 103, 90 (1970)
- 82) a) 文献 83) ; b) 文献 49) ; c) 文献 91) ; d) T.R. Seshadri, M.S. Sood, K.L. Handa, Vishwapaul, *Tetrahedron*, 23, 1883 (1967), T.R. Seshadri, M.S. Sood, *Curr. Sci.*, 36, 563 (1967) ; e) H. Bernotat-Wulf, A. Niggli, L. Ulrich, H. Schmid,

- Helv. Chim. Acta*, 52, 1165 (1969)
- 83) E. Smith, N. Hosansky, W. G. Bywater, E. E. van Tamelen,
J. Amer. Chem. Soc., 79, 3534 (1957)
- 84) T. O. Soine, F. H. Jawad, *J. Pharm. Sci.*, 53, 990 (1964)
- 85) 秦清之, 佐野清教, 薬学雑誌, 89, 549 (1969),
Tetrahedron Letters, 1461 (1966)
- 86) 新田あや, 薬学雑誌, 85, 55 (1965)
- 87) 新田あや, 入江寛, 薬学雑誌, 88, 1168 (1968)
- 88) *Org. Syn. coll. vol III*, p209 (1955)
日本化学会編, 実験化学講座, 21, F, p59 (1963)
- 89) J. Lemmich, B. E. Nielsen, *Tetrahedron Letters*, 3 (1969)
- 90) J. Lemmich, P. A. Pederson, B. E. Nielsen, *Tetrahedron Letters*, 3365 (1969)
- 91) J. Lemmich, E. Lemmich, B. E. Nielsen, *Acta Chem. Scand.*,
20, 2497 (1966).
- 92) 中崎昌雄, 廣瀬良樹, 原田一郎, 未発表
- 93) K. Hata, M. Kozawa, K. Baba, K-Y. Yen, *Chem. Pharm. Bull.*, 19, 640 (1971)
- 94) M. Miyano, M. Matsui, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*,
24, 218 (1960), *Chem. Ber.*, 93, 1194 (1960)
- 95) R. C. Shah, M. C. Laiwalla, *J. Chem. Soc.*, 1828 (1938)
- 96) M. Miyano, M. Matsui, *Chem. Ber.*, 93, 54 (1960)
- 97) A. A. Shamshurin, *Zhur. Obshei Khim.*, 21, 2068
(1951), *Chem. Abstr.*, 46, 6638 (1952)
- 98) a) A. Butenandt, *Liebigs Ann.*, 464, 253 (1928)
b) S. Takei, M. Koide, *Chem. Ber.*, 62, 3030 (1929),
理研報, 8, 599 (1929)
- 99) M. Nakazaki, *Chem. & Ind.*, 1577 (1962), *Bull. Chem. Soc. Japan*, 36, 161 (1963).

-
- 100) M. Shipchandler, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 57, 741 (1968)
- 101) M. Shipchandler, T.O. Soine, P.K. Gupta, *J. Pharm. Sci.*,
59, 67 (1970)
-
- 102) F. Bohlman, H. Franke, *Chem. Ber.*, 104, 3229 (1971)
- 103) W. Steck, *Can. J. Chem.*, 49, 2297 (1971)
- 104) R. Robinson, R.C. Shah, *J. Chem. Soc.*, 1491 (1934)
- 105) 中崎昌雄, 廣瀬良樹, 未発表
- 106) B.E. Nielsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.*, 19, 1810
(1965)
- 107) K-H. Lee, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 57, 865 (1968)
- 108) B.E. Nielsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.*, 19, 601 (1965)
- 109) A. I. Ban'kovskii, N.E. Ermatov, M.E. Perel'son,
Khim. Prir. Soedin., 5, 52 (1969), *Chem. Abstr.* 71, 770
(1969)
- 110) J. Lemmich, P.A. Pederson, B.E. Nielsen, *Acta Chem.*
Scand., 25, 344 (1971)
- 111) N.E. Ermatov, A.I. Bankovskii, M.E. Perel'son, *Khim.*
Prir. Soedin., 5, 222 (1969), *C.A.* 72, 63616 (1970)
- 112) F. Bohlman, M. Grenz, *Chem. Ber.*, 102, 1673 (1969)
- 113) J. Lemmich, E. Lemmich, B.E. Nielsen, *Acta Chem.*
Scand., 24, 2893 (1970)
- 114) G.K. Nikonov, D.I. Barauauskaite, *Khim. Prir.*
Soedin., 1, 220 (1965), *C.A.*, 63, 13701 (1965)
- 115) A.A. Savina, V.V. Vandyshov, M.E. Perel'son,
M. G. Pimenov, *Khim. Prir. Soedin.*, 7, 116 (1971)
Chem. Abstr., 75, 16129 (1971)
- 116) A.B. Svendsen, E. Ottestad, G. Blyberg, *Planta Medica*,
7, 113 (1959)
-

- 117) A.P. Prokopenko, *J. Gen. Chem.*, **34**, 4171 (1964), *Khim. Prir. Soedin.*, **3**, 344 (1967), *Chem. Abstr.*, **68**, 113852 (1968)
- 118) K. Rajendran, C.K. Mesta, S.K. Paknikar, S.C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.*, **8**, 200 (1970)
- 119) A.P. Prokopenko, *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, 215 (1965), *Chem. Abstr.* **63**, 14638 (1965)
- 120) G.K. Nikonov, *J. Gen. Chem.*, **34**, 1350 (1964), *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, 48 (1968), *C.A.*, **69**, 77062 (1968)
- 121) 秦清之, 小沢貢, 池城安正, *薬学雑誌*, **87**, 1118 (1967), *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 94 (1966)
- 122) E.A. Abu-Mustafa, F.K.A. El-Bay, M.B.E. Fayez, *Tetrahedron Letters*, 1657 (1971)
- 123) W. Bottomley, *Austr. J. Chem.*, **16**, 143 (1963)
- 124) G.K. Nikonov, *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, 623 (1970), *Chem. Abstr.*, **74**, 76262 (1971)
- 125) S.N. Shanbhag, C.K. Mesta, M.L. Maheswari, S.C. Bhattacharya, *Tetrahedron*, **21**, 35, 91 (1965)
- 126) N.Ye. Yermatov, A.I. Bankovskii, M.E. Perel'son, G.P. Sirova, *Khim. Prir. Soedin.*, **4**, 145 (1968)
- 127) T.R. Seshadri, M.S. Sood, *Phytochem.*, **4**, 445 (1967)
- 128) T.R. Seshadri, M.S. Sood, K.L. Handa, *Tetrahedron Letters*, 3367 (1964)
- 129) B.E. Nielsen, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 184 (1967)
- 130) F. Bohlman, K.-M. Rode, *Chem. Ber.*, **101**, 2741 (1968)
- 131) F. Bohlman, V.S.B. Rao, M. Grenz, *Tetrahedron Letters*, 3947 (1968)
- 132) G.K. Nikonov, G.Yu. Pek, V.V. Vandyshev, *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, 119 (1969), *C.A.*, **71**, 61256 (1969)
- 133) E. Späth, W. Gruber, O. Matzke, *Can. J. Chem.*, **31**, 715 (1953)

- 134) W. Bencze, O. Halpern, H. Schmid, *Experientia*, 12, 137 (1956)
- 135) F.V. Babilev, G.K. Nikonov, *Khim. Priir. Soedin.*, 1, 353 (1965)
- 136) R.E. Willette, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 51, 149 (1962)
- 137) G.K. Nikonov, F.V. Babilev, N.E. Ermatov, *Khim. Priir. Soedin.*, 2, 214 (1966)
- 138) 蔡清之, 小沢貢, K-Y. Yen, *藥學雜誌*, 88, 513 (1968)
Chem. Pharm. Bull., 14, 442 (1966)
- 139) E.B. Zorin, G.K. Nikonov, G. Yu. Pek, *Khim. Priir. Soedin.*, 3, 3 (1967), *Chem. Abstr.*, 67, 64175 (1967)
- 140) A.I. Sokolova, G.K. Nikonov, *Rast. Resur.*, 6, 573 (1970),
Chem. Abstr., 74, 21329 (1971)
- 141) B.E. Nielsen, P.K. Larsen, J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.*, 25, 529 (1971)
- 142) F. Bohlman, E. Clausen, *Chem. Ber.*, 103, 3619 (1970)
- 143) A.A. Savina, M.E. Perel'son, G.K. Nikonov, A.I. Ban'kovskii, *Khim. Soedin.*, 6, 517 (1970), *Chem. Abstr.*, 74, 84002 (1971)
- 144) F. Bohlman, W. Thefeld, *Tetrahedron Letters*, 3577 (1970)
- 145) K. Hata, M. Kozawa, *Tetrahedron Letters*, 4557 (1965)
- 146) 中林利平, 久保伊佐夫, *日本化学雜誌*, 85, 558 (1964)
- 147) L. von Reppel, *Pharmazie*, 2, 278 (1954)
- 148) K-H. Lee, T.O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, 58, 675 (1969)
- 149) B.S. Joshi, D.H. Gawad, *Phytochem.*, 10, 480 (1971)
- 150) H. Pozzi, E. Sánchez, J. Comin, *Tetrahedron*, 23, 1129 (1967)
- 151) J. Reisch, I. Novak, K. Szendrei, E. Minker, *Acta Pharm. Suecica*, 4, 179 (1967), *Chem. Abstr.*, 67, 54057 (1967)
- 152) W. Steck, B.K. Bailey, J.P. Shyluk, O.L. Gamborg, *Phytochem.*, 10, 191 (1971)

- 153) G. Schneider, H. Müller, P. Pfaender, *Archiv. Pharm.*, 300, 73 (1967)
- 154) K. Hata, M. Konoshima, H.-J. Chi, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 1139 (1968)
- 155) N. I. Sokolova, G. K. Nikonov, M. E. Perel'son, G. P. Silova, Yu. N. Sheinker, *Khim. Prir. Soedin.*, 4, 280 (1968), *Chem. Abstr.*, 70, 77713 (1969); A. I. Sokolova, G. K. Nikonov, *Khim. Prir. Soedin.*, 6, 14 (1970), *Chem. Abstr.*, 73, 35157 (1970)
- 156) L. G. Avramenko, G. K. Nikonov, M. G. Pimenov, *Khim. Prir. Soedin.*, 6, 190 (1970), *Chem. Abstr.*, 73, 87814 (1970)
- 157) A. Zheleva, L. Buveba-Ivanova, S. L. Spassov, *Z. Naturforsch.*, 26 b, 113 (1971)
- 158) J. Pondest, B. C. Das, M.-N. Ricroch, C. Kan-Fan, P. Potier, J. Polonsky, *Phytochem.*, 7, 1019 (1968)
- 159) G. A. Kuznetsova, A. Z. Abyshev, *Khim. Prir. Soedin.*, 1, 283 (1965),
- 160) P. W. Austin, T. R. Seshadri, M. S. Sood, Vishwapaul, *Tetrahedron*, 24, 3247 (1968)
- 161) L. Crombie, D. E. Games, N. J. Haskins, G. F. Reed, *Tetrahedron Letters*, 3975, 3979 (1970)
- 162) I. Carpenter, E. J. McGarry, F. Scheinmann, *Tetrahedron Letters*, 3983 (1970)
- 163) W. Bencze, J. Eisenbeiss, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, 39, 923 (1956)
- 164) F. M. Dean, B. Parton, A. W. Price, N. Somvichien, *Tetrahedron Letters*, 2737 (1967)

- 165) 秦 清之, 小沢貢, 池城安正, 薬学雑誌, 85, 656, (1965),
87, 464 (1967)
- 166) G. K. Nikonov, A. M. Aminov, *Khim. Prir. Soedin*, 6, 624
(1970), *Chem. Abstr.*, 74, 50525 (1971)
- 167) A. A. Savina, M. E. Perel'son, A. A. Ban'kovskii, G. K. Niko-
nov, *Khim. Prir. Soedin*, 6, 412 (1970), *Chem. Abstr.*,
74, 10341 (1971)
- 168) M. M. Badawi, M. B. E. Fagez, *Planta Medica*, 15, 140
(1967)
- 169) A. Chatterjee, S. Dutta, *Indian J. Chem.*, 6, 415 (1968)
- 170) F. Bohlmann, C. Zdero, *Tetrahedron Letters*, 3575
(1970)
- 171) F. Bohlmann, C. Zdero, *Chem. Ber.*, 104, 964 (1971)
- 172) R. D. Allan, R. L. Correll, R. J. Wells, *Tetrahedron*
Letters, 4669, 4673 (1969), R. D. Allan, R. J. Wells,
J. K. MacLeod, *Tetrahedron Letters*, 3945 (1970)
- 173) H. Rapoport, K. G. Holden, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 3738
(1959), 82, 4395 (1960)
- 174) S. Goodwin, E. C. Horning, J. N. Shoolley, *J. Amer.*
Chem. Soc., 81, 1908, 3065, 3736, 6209 (1959)
- 175) F. Werny, P. J. Scheuer, *Tetrahedron*, 19, 1293 (1963)
- 176) S. R. Johns, J. A. Lamberton, *Austr. J. Chem.*, 19, 1991
(1966)
- 177) R. A. Corral, O. O. Orazi, *Tetrahedron*, 21, 909 (1965)
- 178) S. R. Johns, J. A. Lamberton, A. A. Sioumis,
Austr. J. Chem., 20, 1975 (1967)
- 179) M. Terasaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 8, 523 (1960)
- 180) 秦 清之, 小沢貢, 薬学雑誌, 88, 293 (1968)
- 181) J. F. Collins, M. F. Grundon, *Chem. Commun.*, 1078 (1969)

182) E.A. Clarke, M.F. Grundon, *J. Chem. Soc.*, 438, 4190, 4196 (1964)

M.F. Grundon, R.M. Bowman &, *Chem. Commun.*, 334 (1965), 1137 (1967)

183) M.F. Grundon, R.M. Bowman, J.F. Collins &, *Chem. Commun.*, 1131 (1967), 621 (1969), 1311 (1971)

184) P.G. Harrison, B.K. Bailey, W. Steck, *Can. J. Biochem.*, 49, 964 (1971)

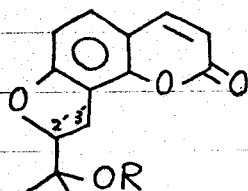
185) S.A. Brown, M. El-Dakhakhny, W. Steck, & *Can. J. Biochem.*, 48, 863 (1970), 48, 872 (1970)

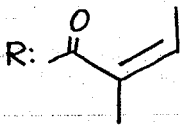
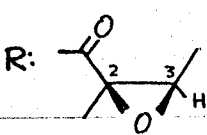
(付表)*

第4表 A

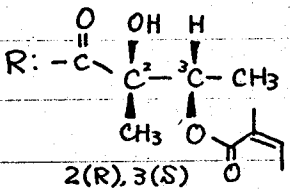
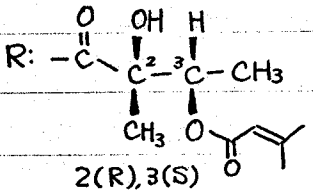
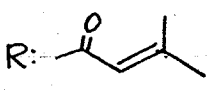
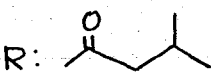
屈曲型 2,3-ジヒドロフラノクマリン

A



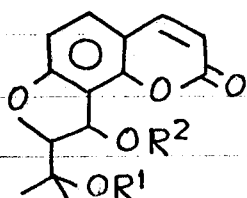
アシル基, 絶対配置	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
R: H	Columbianetin (Zosimol) ⁶⁶⁾	43a, 45, 66 (以上, フロレバアサジンの加水分解生成物)
2'(S)	融点 162.8-163.3° [α] _D ²⁴ + 250° (c. 0.5, メタノール)	93 (14)
R:  (angeloyl)	Columbianadin (Zosimin) ⁶⁶⁾	43a (33), 45 (44), 66 (69), 44 (88), 106 (44), 93 (14)
2'(S)	融点 118.5-119° [α] _D ²⁶ + 227° (c. 2.8, クロロホルム)	
R: β-D-Gentiobiosyl	Columbianin	43a (33)
2'(S)	融点 275-276° [α] _D ²³ + 118° (c. 0.25, 水)	44 (22) (34) 107 (35)
R:  2(R), 3(R)	Columbianadinoxide	106 (44)
2'(S)	融点 97.0° [α] _D ²⁸ + 305° (c. 0.4, メタノール)	

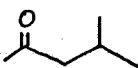
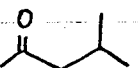
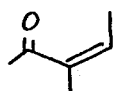
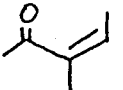
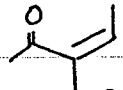
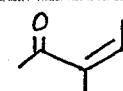
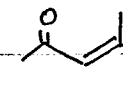
* 第4表～第11表(付表)では化合物名は英字綴で示した。

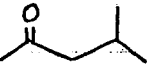
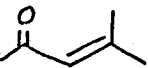
 2(R), 3(S) 2'(S)	Peulustrin 融点 129.5° $[\alpha]_D^{25} + 278^\circ$ (c. 3.0, 91-1L)	106, 108 (44)
 2(R), 3(S) 2'(S)	Isopeulustrin 融点 137.5-138° $[\alpha]_D^{25} + 273^\circ$ (c. 0.4, 91-1L)	106 (44)
R: -COCH₃ 2'(S)	Columbianetin acetate 融点 134.5-135.5° $[\alpha]_D^{20} + 263^\circ$ (c. 0.4, 91-1L)	109 (28) 93 (14) 110 (32)
 (senecieryl) 2'(S)	Columbianetin senecioate (Libanorin) 融点 80.5-82° $[\alpha]_D^{20} + 303^\circ$ (c. 0.3, 91-1L)	111 (28) 112 (31) 113 (42)
 (isovaleryl) 2'(S)	Columbianetin isovalerate 融点 76.5-77.5° $[\alpha]_D^{20} + 305^\circ$ (c. 0.4, 91-1L)	113 (42) 110 (32)

第 4 表 B

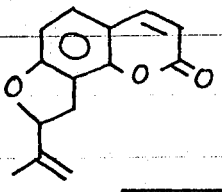
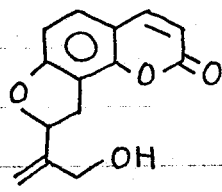
B



アシル基, 絶対構造	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
R^1 :  R^2 :  2'(S), 3'(R)	Athamantin 融点 58-60° $[\alpha]_D^{22} + 96^\circ$ (c, 4.17, メタノール)	19, 18 (42)
R^1 : -COCH ₃ R^2 :  2'(S), 3'(R)	Edultin 融点 144-146° $[\alpha]_D^{23} + 106.7^\circ$ (c, 1.71, ベンゼン)	20 (10) 50 (56)
R^1 :  R^2 :  2'(S), 3'(R)	Archangelicin 融点 100.5-102° $[\alpha]_D^{26} + 112.7^\circ$ (c, 4.5, メタノール)	42 (6) 116 (7)
R^1 :  R^2 : -COCH ₃	Libanotin 融点 160-161° $[\alpha]_D^{20} + 75^\circ$ (c, 1.0, メタノール)	119 (30) 120 (20)
R^1 :  R^2 : -COCH ₃ 8(S), —	Peucenidin 融点 126-126.5° $[\alpha]_D^{20} - 48^\circ$ (c, 1.2, メタノール)	112 (31) 113 (42) 110 (32) 117 (42)

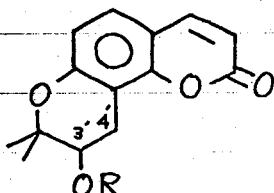
R^1 :  R^2 : $-\text{COCH}_3$	3'-acetoxy- O-isovaleryl- 2,3'-dihydrooroselol 融点 $88-88.5^\circ$ $[\alpha]_D^{20} + 49^\circ$ (c. 0.6, $\times 91-14$)	112 (31) 113 (42) 110 (32)
8(S) —		
R^1 :  R^2 : $-\text{H}$	3'-hydroxy- O-senecieryl- 2,3'-dihydrooroselol 融点 $132-135^\circ$ $[\alpha]_D^{20} + 113^\circ$ (c. 0.6, $\times 91-14$)	113 (42)
2'(S), 3'(R)		
R^1 : $-\text{H}$ R^2 : 	3'-isovaleryl-2,3'-dihydro- oroselol (Vaginidine) 融点 $138.5-139^\circ$ $[\alpha]_D^{20} + 172^\circ$ (c. 0.4, $\times 91-14$)	113 (42) 82d (57)
2'(S), 3'(R)		
R^1 : $-\text{H}$ R^2 : $-\text{H}$	Vaginol 融点 $164-165^\circ$ $[\alpha]_D^{24} + 127.6^\circ$ (c. 0.04, $\pm 91-14$)	118 (57)
R^1 : $-\text{COCH}_3$ R^2 : $-\text{COCH}_3$	3'-acetoxy- O-acetyl- 2,3'-dihydrooroselol 融点 123°	112 (31)

第 4 表 C

構造, 絶対構造	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
	Angenomalin ⁽¹²¹⁾ (Majurin) ⁽¹²²⁾ 融点 105-106°, 95-96° ⁽¹²¹⁾ $[\alpha]_D^{20} + 39.0^\circ (c. 0.5, \text{EtOH})$ ⁽¹²¹⁾	121 (4) 122 (2)
	Disscophoridin (Sachalinin) 融点 134-135° $[\alpha]_D^{20} + 20.4^\circ (c. 3.3, \text{EtOH})$	123 (66) 124 (17)

第 5 表 A

屈曲型 3,4'-ジヒドロピラノクマリン

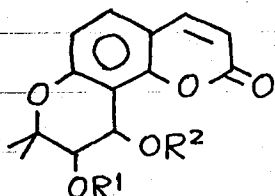


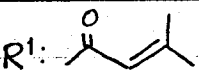
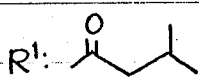
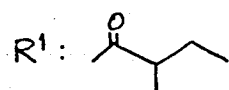
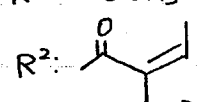
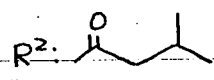
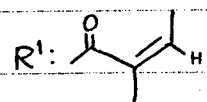
アシル基, 絶対構造	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
R: -H	Lomatin (Selinetin, Xanthogallol)	84, 107 (35)
3'(R)	融点 187-188° [α] _D ²⁵ +74.8° (エタノール)	82d (57) 125 (57) 126 (25)
R:	Selinidin (Xanthogallin)	128, 82d (57)
3'(R)	融点 97-98° [α] _D ²⁹ +20.3° (c. 1.5, ジオキサン)	129 (55) 107 (35) 130 (24) 131 (18)
R: 同上	Agasyllin (Jatamansin)*	17 (57)*
	融点 97-98° [α] _D ²⁴ -44° (c. 0.91, 70% エタノール) ¹⁷⁾	132 (1)
R:	Nuttallin	107 (35)
3'(R)	融点 58-62° [α] _D ²⁰ +75.0° (c. 1.0, 70% エタノール)	130 (24) 126 (25) 129 (55)

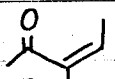
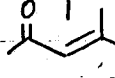
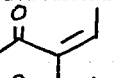
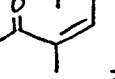
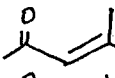
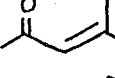
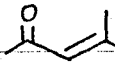
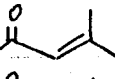
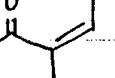
* Jatamansin は S.C. Bhattacharyya ら¹⁷⁾ により *Nardostachys jatamansi* より単離されたが, 彼らは植物を 57 と混同しているとの Seshadri ら¹²⁷⁾ の指摘がある。

$R: \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})-$ $3'(R)$	$3'$ -Isovaleryloxy- $3',4'$ - dihydroseselin 油状物 $[\alpha]_D^{22} + 30^\circ (c, 0.54, \text{四氯化碳})$	130 (24)
$R: -\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ $3'(R)$	$3'$ -Hexanolyloxy- $3',4'$ -dihydrosselin 油状物 $[\alpha]_D^{20} + 30.1^\circ (c, 1.1, \text{四氯化碳})$	67 (59)
$R: -\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ $3'(R)$	$3'$ -Octanoyloxy- $3',4'$ -dihydroseselin 油状物 $[\alpha]_D^{20} + 32.5^\circ (c, 1.0, \text{四氯化碳})$	67 (59)
$R: \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})-$ $3'(R)$	$3'$ -cis-4-Octenoyloxy- $3',4'$ -dihydroseselin 油状物 $[\alpha]_D^{20} + 30.7^\circ (c, 1.0, \text{四氯化碳})$	67 (59)

第 5 表 B



アシル基, 絶対構造	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
R^1 :  R^2 : $-\text{COCH}_3$ $3'(R), 4'(R)$	Samidin 融点 $135-137^\circ$ $[\alpha]_D +100^\circ$ (c. 1.0, ジオキサン)	83 (3) 133 (3) 134 (3) 49 (3)
R^1 :  R^2 : $-\text{COCH}_3$ $3'(R), 4'(R)$	Dihydrosamidin 融点 $117-119^\circ$ $[\alpha]_D +63^\circ$ (c. 1.0, ジオキサン)	49 (3) 83 (3) 135 (46)
R^1 :  R^2 : $-\text{COCH}_3$ $3'(R), 4'(R)$	Visnadin 融点 $84-86^\circ$ $[\alpha]_D +38^\circ$ (c. 1.0, ジオキサン)	83 (3) 134 (3) 49 (3)
R^1 : $-\text{COCH}_3$ R^2 :  $3'(R), 4'(R)$	Pteryxin 融点 $81.5-82.5^\circ$ $[\alpha]_D^{22} +10^\circ$ (c. 0.65, エタノール)	107 (35) 137 (26) 131 (18, 61)
R^1 : $-\text{COCH}_3$ R^2 :  $3'(R), 4'(R)$	Suksdorfin 融点 $140.5-141^\circ$ $[\alpha]_D^{24} +4^\circ$ (c. 0.50, エタノール)	136 (36, 54)
R^1 :  R^2 : $-\text{COCH}_3$ $3'(R), 4'(R)$	Isopteryxin 融点 $135-135.5^\circ$ $[\alpha]_D^{24} -39^\circ$ (c. 2.0, エタノール)	129 (55)

R^1 :  R^2 :  3'(R),4'(R)	Calipteryxin 融虫臭 147.5-148° $[\alpha]_D^{25} - 55^\circ$ (c.0.8, 700ナイルム)	129(55)
R^1 } 同上 R^2 } 3'(S),4'(S)	Peuformosin 融虫臭 155-156° $[\alpha]_D^{27} + 67.3^\circ$ (c.1.2, 700ナイルム)	138(40)
R^1 :  R^2 :  3'(R),4'(R)	(-)-Anomalin 融虫臭 173-174° $[\alpha]_D^{27} - 37.0^\circ$ (c.1.0, 700ナイルム)	121(4,8) 129(55) 139(4) 140(68)
R^1 } 同上 R^2 } 3'(S),4'(S)	(+) - Anomalin 融虫臭 171-172° $[\alpha]_D^{24} + 34.6^\circ$ (700ナイルム)	138(40)
R^1 :  R^2 :  3'(R),4'(R)	3',4'-Diseneciyoxy- 3',4'-dihydroseselin 融虫臭 108-108.5° $[\alpha]_D^{25} + 15.8^\circ$ (c.0.3, 700ナイルム)	91(60)
R^1 : -COCH ₃ R^2 :  3'(R),4'(R)	3'-Acetoxy-4'-seneciyoxy- 3',4'-dihydroseselin 融虫臭 120.5-121° $[\alpha]_D^{25} - 11.9^\circ$ (c.0.4, 171-172)	91(60) 141(59)
R^1 :  R^2 :  3'(R),4'(R)	3'-Seneciyoxy-4'-angeloyl- oxy-3',4'-dihydroseselin 融虫臭 78.0-79.5° $[\alpha]_D^{21.8} + 17.9^\circ$ (c.0.9, 700ナイルム)	141(59)

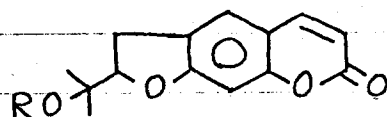
$R^1: H$ $R^2: H$ $3'(R), 4'(R)$	$(+)$ -cis-Khellactone 融点 $174.5-175.0^\circ$ $[\alpha]_D^{25} +82.1^\circ (c.0.6, \text{クロロホルム})$	141(59)
$R^1: \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ $R^2: \text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}-$ $3'(R), 4'(R)$	$3'$ -Isovaleryloxy- $4'$ -angeloyl- Oxy- $3,4'$ -dihydroseselin 油状物 $[\alpha]_D^{24.8} +21.4^\circ (c.0.8, \text{クロロホルム})$	141(59)
$R^1: -\text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ $R^2: -\text{COCH}=\text{CHSCH}_3$	Floroseselin	143(62)
$R^1: -\text{COCH}_3$ $R^2: \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3$	Epoxypteryxin 油状物	142(23, 19)

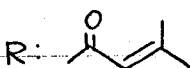
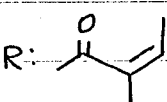
以下の5種類の化合物はスペクトル的にその存在が推定されているものの、構造は確定はしていない。いずれも比旋光度の値等不明である。

$R^1: H$ $R^2: \text{angeloyl}$	$R^1: \text{angeloyl}$ $R^2: H$	文献 131(18)
$R^1: \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3$ $R^2: \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3$	cis $trans$	融点 211° 融点 179°
$R^1: \text{angeloyl}$ $R^2: \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3$		144(23)

第 6 表 A

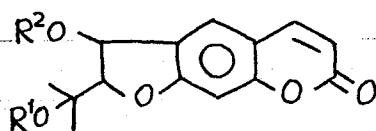
直線型 2,3'-ジヒドロフラノクマリン



アシル基, 絶対構造	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
R: H 2'(S)	Marmesin 融点 189.5° $[\alpha]_D^{34} +26.8^\circ$ (70%エタノール)	55 (2) 54 (3) 145 (12) 65 (21)
R: H 2'(R)	Nodakenetin 融点 186.5° $[\alpha]_D^{30} -22.4^\circ$ (c.2.1, 70%エタノール)	51 (38) 85 (9) 147 (43)
R: β -D-Glucosyl 2'(S)	Marmesinin 融点 259-260° $[\alpha]_D^{25} -60^\circ$ (50%エタノール)	55 (2) 54 (2)
R: β -D-Glucosyl 2'(R)	Nodakenin 融点 215° $[\alpha]_D^{30} +56.6^\circ$ (c.1.5, 水)	51 (9) 148 (65)
R:  2'(S)	Prantschimgin 融点 138-140° $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (70%エタノール)	64 (52) 65 (21)
R:  2'(S)	Deltoin 融点 105-105.5° $[\alpha]_D^{16.1} -38.5^\circ$ (c.0.8, 70%エタノール)	66 (39, 69) 67 (59)

$R: -COC_6H_5$	Felamedin	65(21)
$2'(S)$	融臭 132-134° $[\alpha]_D^{20} -98.9^\circ$ (c. 0.2% 700nm)	
$R: -COCH = \overset{cis}{CHSCH_3}$	Seseliflorin	68(62)

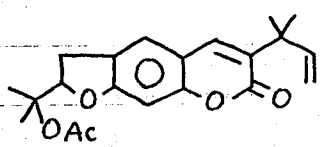
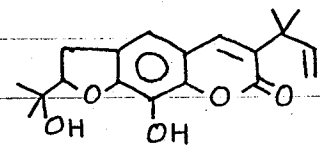
第 6 表 B



アシル基	名称, 融臭, 比旋光度	文献(植物)
$R^1: -COCH_3$ $R^2: -COCH_3$	Smirniorin 融臭 134-135° $[\alpha]_D^{20} -138^\circ$	69(64)
$R^1: -COCH_3$ $R^2: \text{isopentenyl}$	Smirnioridin 融臭 126-128° $[\alpha]_D^{20} -229^\circ$ (700nm)	70(64)

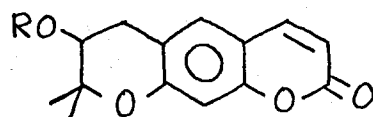
第 6 表 C

構造	名称, 融臭等	文献
	Chalepin 融臭 118-119° $[\alpha]_D +28^\circ$	71 149

chalepin に 同じ	Heliettine 融点 165.5-166° $[\alpha]_D^{20} \pm 0.0^\circ$ (= (±)-chalepin)	150
	Rutamarin 融点 107-108° $[\alpha]_D$	151, 71, 152.
	Rutaretin 融点 192-193° $[\alpha]_D^{24} - 33.6^\circ$ (C.0.97, クロホルム)	72

第 7 表 A

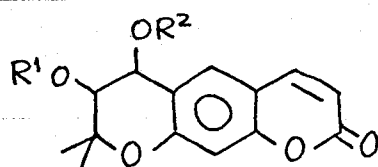
直線型 3,4'-ジヒドロピラノクマリン



アシル基, 絶対構造	名称, 融点 比旋光度	文献(植物)
R: -H 3'(S)	(+)-Decursinol 融点 176-177° $[\alpha]_D^{17} + 103.8^\circ$ (ヒリジン)	85 154(11)
R: 同上 3'(R)	(-)-Decursinol 融点 180.5-181.5° $[\alpha]_D^{23} - 102^\circ$ (C.0.5, ヒリジン)	91

$R: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $3'(S)$	Decursin 融点 $110-111^\circ$ $[\alpha]_D^{15} +172.9^\circ (c.7.45, \text{クロロホルム})$	85 (9) 154 (11)
$R: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $3'(R)$	3'-Angeloyloxy-3,4'- dihydroxanthyletin 油状物 $[\alpha]_D^{25} -130^\circ (c.0.5, \text{クロロホルム})$	91 (60)

第 7 表 B

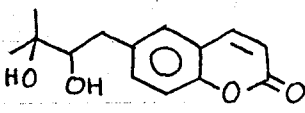
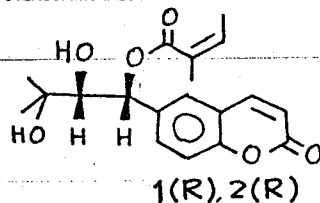
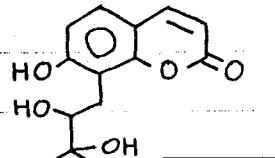
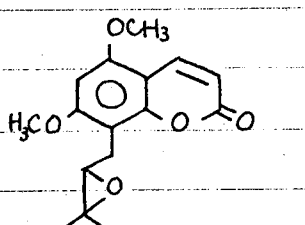


アシル基, 絶対構造	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
$R^1: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $R^2: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	Decursidin 融点 $60-62^\circ$ $[\alpha]_D^{23} -44.8^\circ (c.2.01, \text{メタノール})$	85 (9)
$R^1: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $R^2: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	Xanthalin 融点 $111-113^\circ$ $[\alpha]_D^{20} -164.2^\circ (c.0.97, \text{エタノール})$	155 (67)
$R^1: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $R^2: \text{CH}_3\text{C}(=\text{CH})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	Andelin $[\alpha]_D^{20} -28.0^\circ (\text{クロロホルム})$	156 (9)

$\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \left\{ : \left\{ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array} \right. \right.$	Peuarenarine 融臭 114-116° $[\alpha]_D^{25} - 75.8^\circ (\text{C}, 0.29, 700\text{nm})$	157 (37)
$\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \left\{ : \left\{ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array} \right. \right.$	----- 油状物, $[\alpha]_D 0^\circ$ にたいして ORD は + の単純曲線	85 (9)

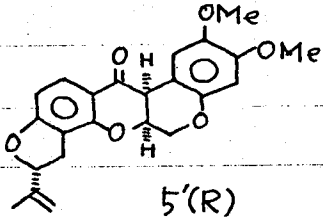
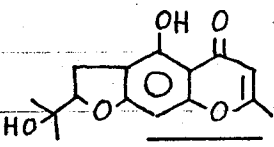
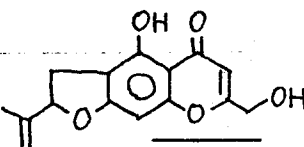
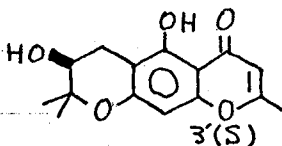
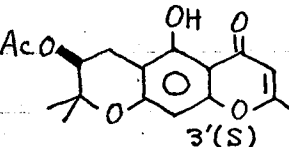
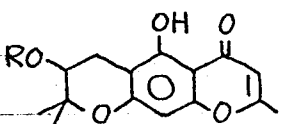
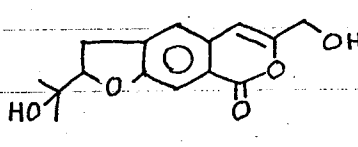
第 8 表

イソプレノイド側鎖が閉環していないケマリン

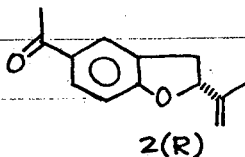
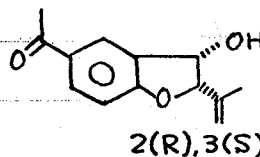
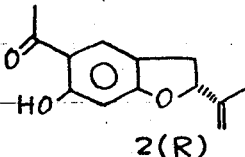
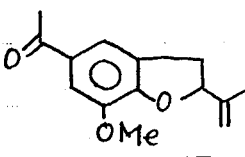
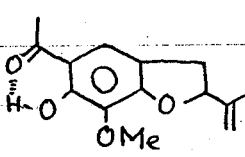
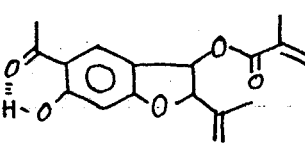
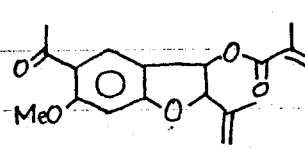
構造, 絶対構造	名称, 融臭, 比旋光度	文献(植物)
	Peucedanol 融臭 174-175° $[\alpha]_D^{20} + 31.2^\circ (\text{エタノール})$	138 (41)
同上	(-)-Peucedanol 融臭 175° $[\alpha]_D - 47^\circ (\text{C}, 0.68, \text{エタノール-水})$	158 (<i>Erodia belae</i> Bailon (ミカン科))
	Angelol 融臭 104-105° $[\alpha]_D^{23} - 112.9^\circ (\text{メタノール})$	145 (16) 絶対構造 180
	Meranzin hydrate 融臭 128° $[\alpha]_D^{20} - 53.0^\circ (\text{エタノール})$	159 (48)
	Sibricin 融臭 152-153° $[\alpha]_D^{30} + 60.4^\circ (\text{ジオキサン})$	130 (24) 160 (63)

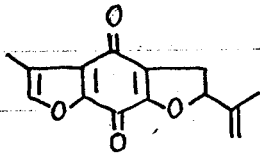
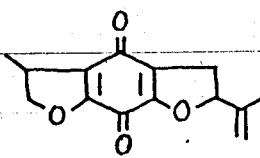
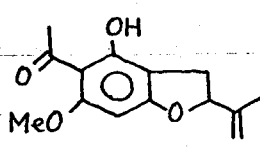
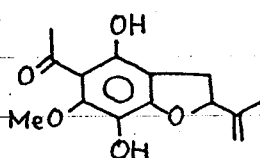
第 9 表

その他のフェノール

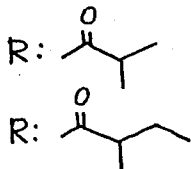
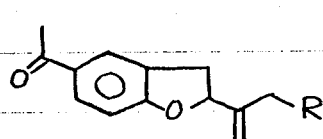
構造, 絶対構造	名称, 融点, 比旋光度	文献(植物)
ロテノイド (Rotenoid)		
 5'(R)	ロテノン (Rotenone) 融点 167-168° (又は 185-186°, 2#) $[\alpha]_D -228^\circ$ (c.2.22, ベンゼン)	c.f. 5
クロモン (Chromone)		
	Visamminol 融点 160-160.5° $[\alpha]_D +93^\circ$ (クロロホルム)	163(3)
	Umatin 融点 178° $[\alpha]_D^{21} -56.3^\circ$ (c.0.15, クロロホルム)	
 3'(S)	Hamaudol 融点 197-197.5° $[\alpha]_D^{32} -18^\circ$	86, 87(13)
 3'(S)	Hamaudol acetate 融点 125-126.5°	165(12, 15) 166(27)
 R = COCH=CHSCH₃	Seselirin	167
イソクマリン (Isocoumarine)		
	Angelicain 融点 194° $[\alpha]_D^{30} +283^\circ$ (メタノール)	169(5)

第 10 表
ベンゼン誘導体

構造, 絶対構造	名称, 融点等	文献
 2(R)	Tremetone 油状物 $[\alpha]_D^{28} - 59.6^\circ$ (c. 5.52, エタール)	76
 2(R), 3(S)	Toxol 融点 $52-53^\circ$ $[\alpha]_D^{27} - 25.1^\circ$ (c. 0.44, エタール)	78, 79
 2(R)	Hydroxytremetone 融点 $70-71^\circ$ $[\alpha]_D^{24} - 50.7^\circ$ (c. 0.74, エタール)	76
同上 2(R)	Dihydroeuparin 融点 69° $[\alpha]_{578}^{25} - 50^\circ$ (c. 1.56, エタール)	81
 OMe	Methoxytremetone 融点 $68-69^\circ$ $[\alpha]_D$	81
 OMe	Dihydromethoxyeuparin 油状物 $[\alpha]_{578}^{25} - 18.5^\circ$ (c. 3.9, エタール)	81
	Cistifolin 油状物 $[\alpha]_D$	171
 MeO	Cistifolin methylether 融点 96° $[\alpha]_{578}^{24} + 136^\circ$ (c. 2.565, エタール)	171

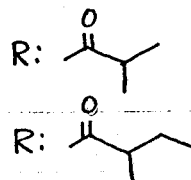
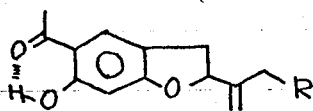
	Dihydrocyperaginone 融点 113-114 (orange) $[\alpha]_D -35^\circ$ (クロロホルム)	172
	Tetrahydrocyperaginone 融点 138-140° (maroon) $[\alpha]_D +210^\circ$ (クロロホルム)	172
	Reminol 融点 76.5-77° (pale yellow) $[\alpha]_D^{25} +66.5^\circ$	172
	Remiridiol 融点 97-97.5° (pale yellow) $[\alpha]_D +62.6^\circ$ (クロロホルム)	172

以下の4種の化合物はスペクトル的にその存在が推定されているがいずれも物性等は現在のところ不明である。



} 混合物

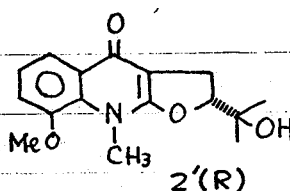
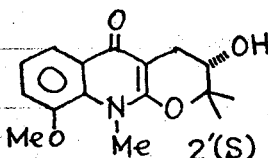
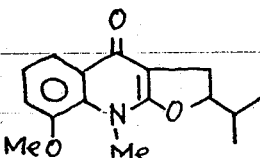
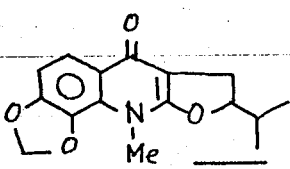
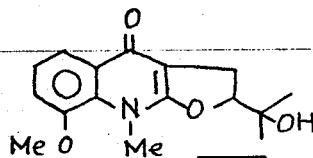
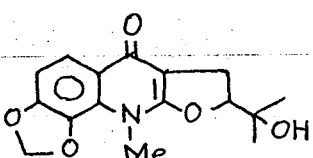
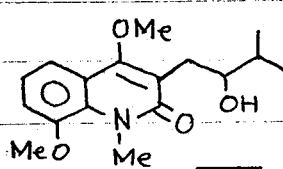
170

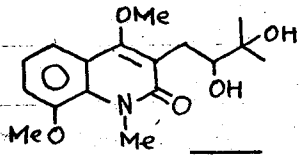
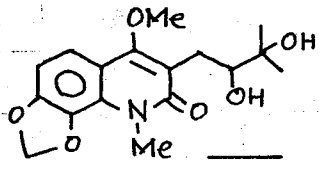
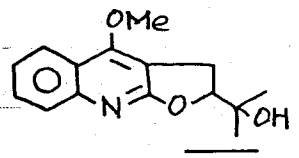
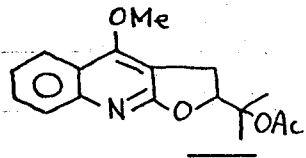
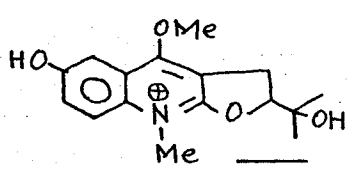
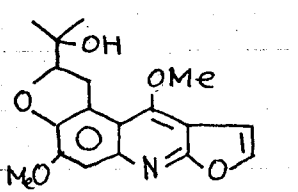
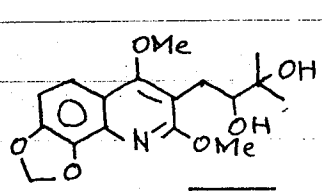


} 混合物

170

第 11 表 アルカロイド

構 造	名 称, 融 点, 比 旋 光 度	文 献
 2'(R)	Balfourodine 融 点 188-189° $[\alpha]_D^{25} + 49^\circ$ (c, 1%, Et₂O)	173 絶対構造 181
 2'(S)	Isobalfourodine 融 点 204-205° $[\alpha]_D^{25} + 15^\circ$ (c, 1.0% Et₂O)	173 絶対構造 181
	Lunacrine 融 点 117-118° $[\alpha]_D^{25} - 50.4^\circ$ (c, 0.81, abs. Et₂O)	174
	Lunine 融 点 228-229° $[\alpha]_D^{25} - 38.5^\circ$ (c, 0.93, 70°C, Et₂O)	174
	Hydroxylunacrine 融 点 201-203° $[\alpha]_D$ 負, ただし 不定	174
	Hydroxylunine 融 点 228-230° $[\alpha]_D^{25} - 59^\circ$ (c, 0.28, abs. Et₂O)	174
	Lunacridine 融 点 86-87° $[\alpha]_D^{25} + 28.1^\circ$ (c, 0.94, abs. Et₂O)	174

	Hydroxylunacridine 融点 100-102° $[\alpha]_D^{24} + 31.5^\circ$ (c, 0.70, 乙醇)	174
	Hydroxylunidine 融点 124-125° $[\alpha]_D^{23} + 27.6^\circ$ (c, 0.82, 乙醇, ^{abs.} ± 91-14)	174
	Platydesmine 融点 138-139° $[\alpha]_D + 47^\circ$ (c, 0.26%, 乙醇)	175 176
	Platydesmine acetate 融点 126-127° $[\alpha]_D + 23^\circ$ (c, 1.8%, 乙醇)	176
	Ribalinium 融点 188-190° $[\alpha]_D^{24} + 40^\circ$ (c, 1.25, 乙醇)	177
	Choisyine 融点 189-190° $[\alpha]_D \pm 0^\circ$ (乙醇)	178
	Orixine 融点 152.5° $[\alpha]_D + 83.29^\circ$	179

植 物

- 1) *Agasyllis latifolia* (M.B.) Boiss.
- 2) *Ammi majus* L.
- 3) *Ammi visnaga* (L.) Lam.
- 4) *Angelica anomalla* Lall.
- 5) *Angelica archangelica* L.
- 6) *Angelica archangelica* L. subsp *litoralis* (Fr.) Thell.
- 7) *Angelica archangelica* L. subsp *norvegica* (Rupr.) Nordh.
- 8) *Angelica cartilaginomarginata* (Makino) Nakai
- 9) *Angelica decursiva* Fr. et Sav. (*Peucedanum decursivum* (Miq.))
- 10) *Angelica edulis* Miyabe
- 11) *Angelica gigas* Nakai
- 12) *Angelica hirsutiflora* Liu, Chao et Chung
- 13) *Angelica japonica* A. Gray
- 14) *Angelica laxiflora* Diels.
- 15) *Angelica polymorpha* Maxim.
- 16) *Angelica pubescens* Maxim.
- 17) *Angelica sacchalinensis* Maxim.
- 18) *Angelica ursina*
- 19) *Capnophyllum peregrinum* (L.) Lange
- 20) *Cnidium monnieri* (L.) Cuss.
- 21) *Ferulago moides* (L.) Boiss.
- 22) *Leptotaenia multifida* Nuttall.
- 23) *Laserpitium archangelica* Wulf.
- 24) *Libanotis buchtormensis*
- 25) *Libanotis buchtormensis* (Fisch) D.C.
- 26) *Libanotis condensata* (L.) Crantz.

- 27) *Libanotis lehmanniana*
- 28) *Libanotis schrenkiana*
- 29) *Libanotis seseloides*
- 30) *Libanotis transeaucasia* Schischk.
- 31) *Ligusticum pyrenaicum* Koch
- 32) *Ligusticum seguieri* Koch
- 33) *Lomatium columbianum* Mathias et Const.
(*Leptotaenia purpurea* Coult et Rose.)
- 34) *Lomatium dissectum* var. *multifidum* (Nutt.)
Mathias et Const.
- 35) *Lomatium nuttalli* (A. Gray). Macbr.
- 36) *Lomatium suksdorfii* (Wats.) Coult et Rose.
- 37) *Peucedanum arenarium* W.K.
- 38) *Peucedanum decursivum* Maxim.
- 39) *Peucedanum deltoideum* Makino
- 40) *Peucedanum formosanum* Hayata
- 41) *Peucedanum japonicum* Thunb.
- 42) *Peucedanum oreoselinum* (L.) Moench.
- 43) *Peucedanum ostruthium* (L.) C. Koch (*Imperatoria*
ostruthium L.)
- 44) *Peucedanum palstre* L.
- 45) *Peucedanum terebinthaceum* Fisch.
- 46) *Phlojodicarpus villosus* Turcz.
- 47) *Prangos fedtschenkoi* (Rgl. et Schmalh.) Eug. Korov.
- 48) *Prangos ferulacea* (L.) Lindl.
- 49) *Prangos isphairamica* B. Fedtsch.
- 50) *Prangos Lipskyi* Korov.
- 51) *Prangos ornata* Kuzm.
- 52) *Prangos tschimganica* B. Fedtsch.
- 53) *Prangos uroptera* D.C.

- 54) *Pteryxia terebinthina* (Hook.)
- 55) *Pteryxia terebinthina* var. *californica* (Coul. et Bose) Mathias
- 56) *Selinum monnieri* L.
- 57) *Selinum vaginatum* C. B. Clarke
- 58) *Seseli campestre* L.
- 59) *Seseli gummiferum* Pall.
- 60) *Seseli libanotis* (L.) Koch subsp. *eu-libanotis*
- 61) *Seseli libanotis*
- 62) *Seseli sessiflorum*
- 63) *Seseli sibiricum* (Benth.)
- 64) *Smirniopsis aucheri*
- 65) *Sphenosciadium capitellatum* (A. Gray)
- 66) *Velleia discophora* F. Muell.
- 67) *Xanthogalum purpurascens* Lall.
- 68) *Xanthogalum tatianae*
- 69) *Zozimia absinthifolia* (Vent.) D. C.