



Title	ノダケAngelica decursiva Fr, et Sav. のクマリン成分decursin, decursidinの構造研究
Author(s)	佐野, 清教
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31284
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

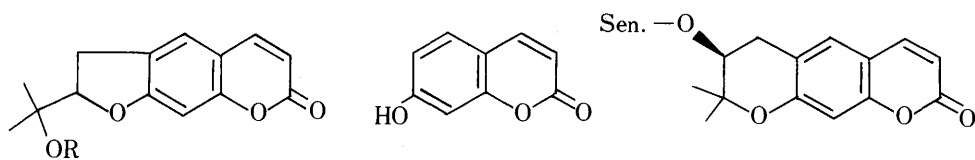
氏名・(本籍)	佐 野 清 教
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 1 9 2 号
学位授与の日付	昭和49年9月19日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	ノダケ <i>Angelica decursiva</i> Fr, et Sav. のクマリン 成分 decursin, decursidin の構造研究
論文審査委員	(主査) 教授 吉岡 一郎 (副査) 教授 滝浦 潔 教授 池原 森男 教授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

ノダケ *Angelica decursiva* Fr. et Sav. は本邦各地に自生するセリ科の大形多年草で、その根を乾燥したものは従来我国では『前胡』として感冒、気管支炎などに用いられて来た。そのクマリン成分に関しては以前有馬¹⁾ が配糖体 nodakenin を単離し、そのアグリコン nodakenetin の構造式を提出したがのちに Späth ら²⁾ により訂正された。

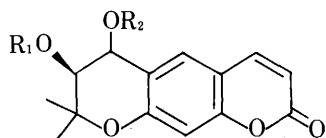
筆者は乾燥根のエーテルエキスから nodakenetin, marmesin, umbelliferone など既知クマリンのほか、に4種の新クマリン誘導体を単離し、それらのうち2種を decursin, decursidin と命名し、他を AD-I, AD-II と仮称し、それらの構造を明らかにした。



nodakenin R = D-Glucose
nodakenetin R = H (2'R)
marmesin R = H (2'S)

umbelliferone

decursin



decursidin R₁ = senecieryl (3'S)
R₂ = senecieryl (4'R)
AD-I R₁ = angeloyl (3'S)
R₂ = isovaleryl (4'R & 4'S)
AD-II R₁ = angeloyl (3'S)
R₂ = senecieryl (4'R)

本 論

§ 1 クマリン成分の抽出, 分離

ノダケ乾燥根をエーテルで冷浸, エーテルエキスの石油エーテル不溶部を silicic acid (Mallinckrodt) でカラムクロマトグラフィーを行い chart I に示す如く, nodakenetin, marmesin, umbelliferone, decursin, decursidin, AD-I, AD -II を得た。

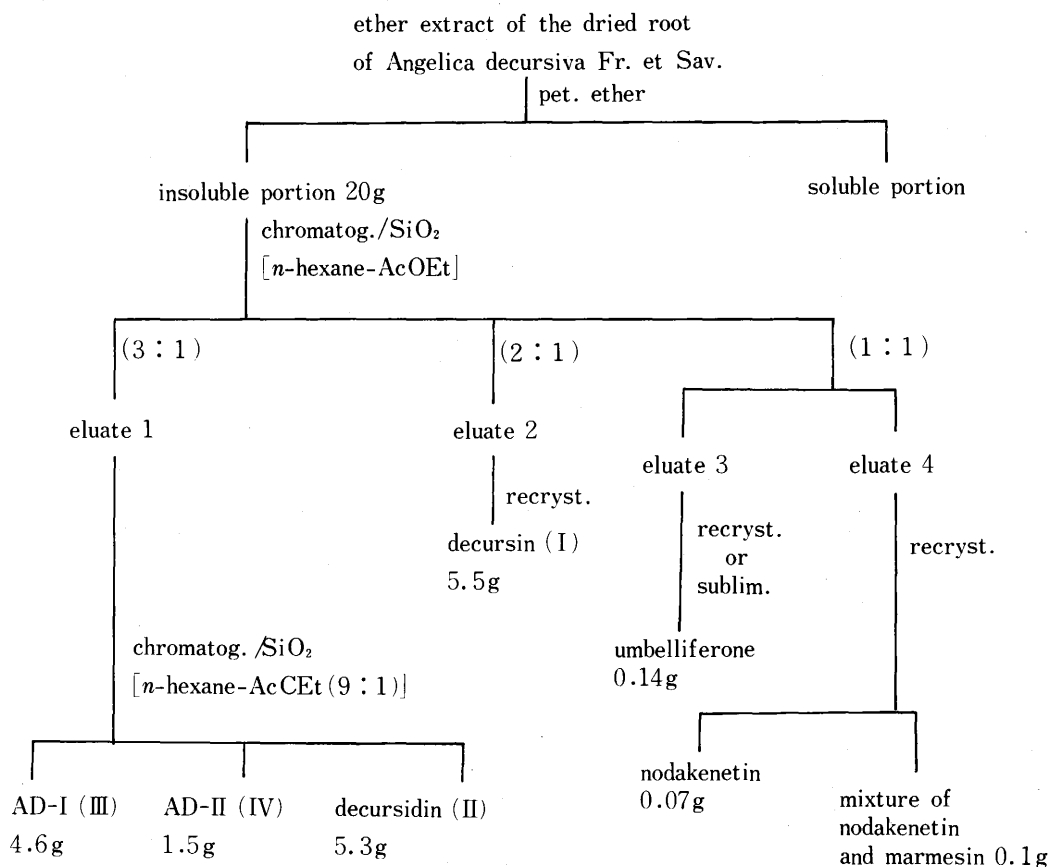


Chart 1

§ 2 umbelliferone, nodakenetin, marmesin

eluate 3 を水から再結晶又は真空昇華すると mp 227~228°, C₉H₆O₃ の無色針状結晶を得る。組成, IR, PMR スペクトルおよび標品との混融により umbelliferone と同定した。

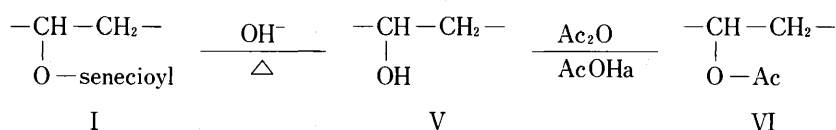
eluate 4 をエタノールから再結晶すると mp 184°, $C_{14}H_{14}O_4$, $[\alpha]_D^{23} -23.1^\circ$ (MeOH) の無色針状結晶を得る。IR, PMR スペクトルおよび標品との混融により nodakenetin と同定した。

nodakenetin を得た母液を濃縮すると mp 150~160°, $[\alpha]_D^{23} -8^\circ$ (MeOH) の無色針状結晶を得た。組成, IR, PMR スペクトルは nodakenetin に一致するが再結晶をくり返すに従って $[\alpha]_D$ は 0° に近づき, かつ nodakenetin と混融すると両者の中間の値を示すことにより nodakenetin とその対掌体 marmesin との混晶と考えられる。

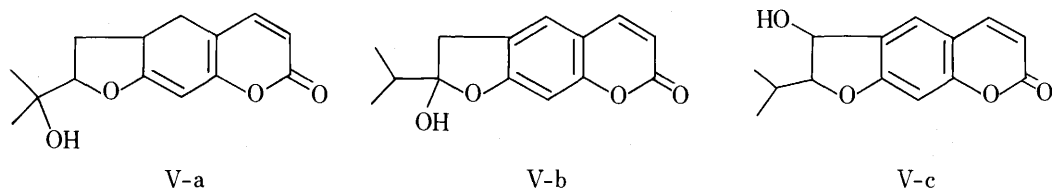
marmesin の単離はまだ成功していない。

§ 3 decursin (I) の平面構造

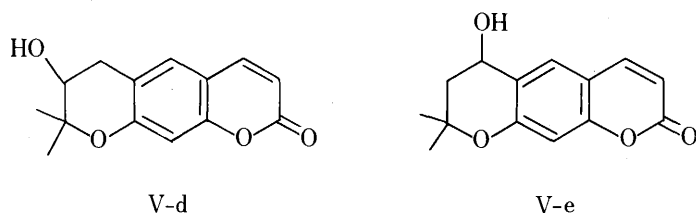
decursin (I) は mp 110~111° の無色プリズム状結晶で組成は $C_{19}H_{20}O_5$ に一致し, Mass スペクトルにより分子量 328.35, $[\alpha]_D^{15} +172.9^\circ$ ($CHCl_3$) を示す。UV スペクトルは 7-methoxy coumarin (=herniarin) 類似の吸収を示す。IR および PMR スペクトルから 6,7 置換クマリンと推定される。アルカリによる加水分解では senecioic acid およびアルコール体 decursinol (V) を得る。V は IR スペクトルで OH の吸収が認められ, 常法により monoacetate (VI) を与える。I の PMR スペクトルにおいては $-CH-CH_2-$ に基づく ABX 型 signal が見られ, その X 成分は加水分解により約 70 Hz 高磁場側に移っている。しかし VI では再び元の位置近くにもどる。従って V の OH 基は 2 級水酸基と考えられ³⁾。I は V の水酸基に senecioic acid がエステル結合したもので, 次の部分構造を持つことが判明する。



V を氷醋酸中, 臭化水素酸で処理すると anhydronodakenetin (VII) を得る。脱水反応により anhydronodakenetin を与える可能性のある構造としては先ず V-a, V-b, V-c の三つが考えられるが, これらはいずれも V の部分構造に一致しない。



次に脱水反応の途中で縮環が起ったものとすれば, さらに V-d, V-e 式が考えられる。



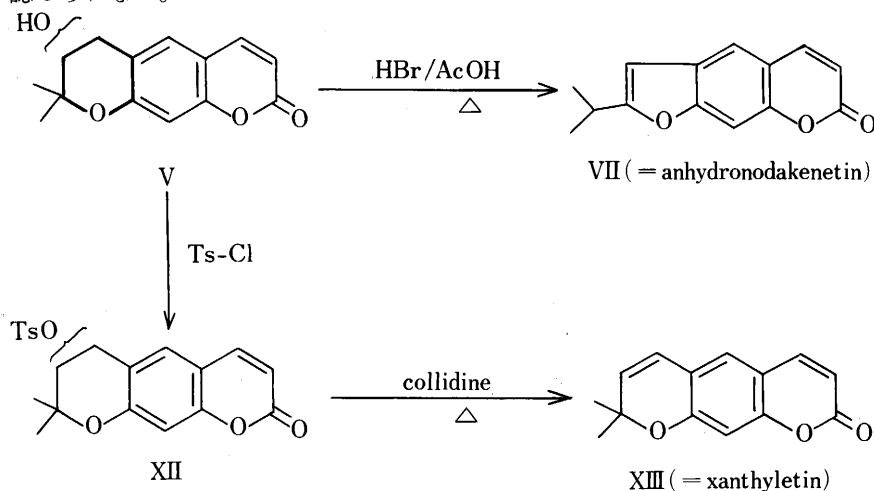
そこで V を tosylate (XII) に導き, 無水 collidine 中で加熱する⁴⁾ と xanthyletin (XIII) を得た。このこ

とよりVは pyranocoumarin 型構造(V-d or V-e) を持つことが明らかとなった。

V が pyran 環を持つことはI の Mass スペクトルにおいて benzopyrylium ion に基づく peak が base peak として m/e 213 に現れていることから証明される⁵⁾。

次にVの PMR スペクトルにおいて OH の根元の proton および隣接する CH₂ の chemical shift を見ると CH は τ 6.11 に現われており、これは2級水酸基の根元の proton としては通常的位置である。一方 CH₂ は τ 6.93 および τ 7.12 に現れており、この値は通常の methylene proton の位置よりかなり低磁場側にあり benzyl methylene の位置に適合する^{6), 7), 8)}。

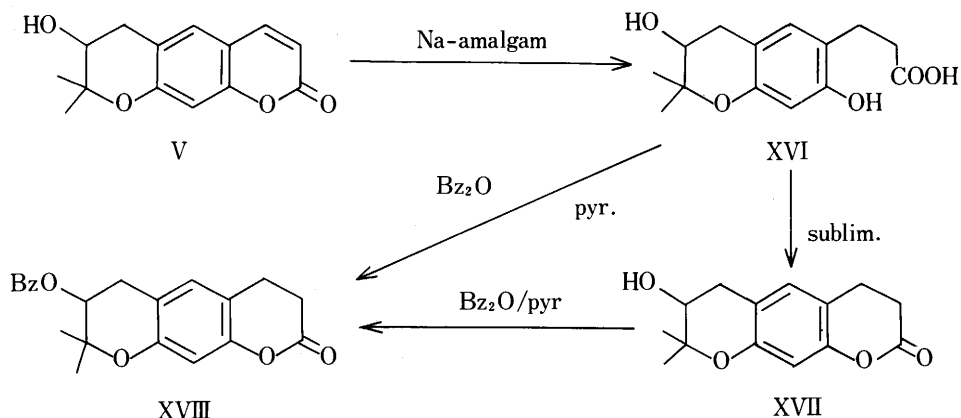
また2級水酸基がbenzyl 位に存在するならばI をメタノール性アルカリで加水分解すると solvolysis を受けOH のかわりに OCH₃ 基が入るはずである。しかしI の加水分解生成物中には OCH₃ の入ったものは全く認められない。



以上のことからVはV-d 式を持ち、脱水反応に際し環縮小を起したことが明らかとなった。このような縮環現象はlomatin においても観察されている⁷⁾。

以上の結果から decursin は3'-seneciyoxy-3',4'-dihydroxanthyletin と表わせる。

§ 4 decursin (I) の立体構造



V を sodium amalgam で還元して得た 3,4-dihydro 体(XVII) を benzoyl 化し benzoate(XVIII) を得る。
 3'OH は通常の 2 級アルコールであるから、これらの一連の反応においてその配置は変化しないもの
 と考えられる。

この benzoate の conformation としては Fig. 1 に示すとおり α -a, α -e, β -a, β -e の 4 が考えられる。

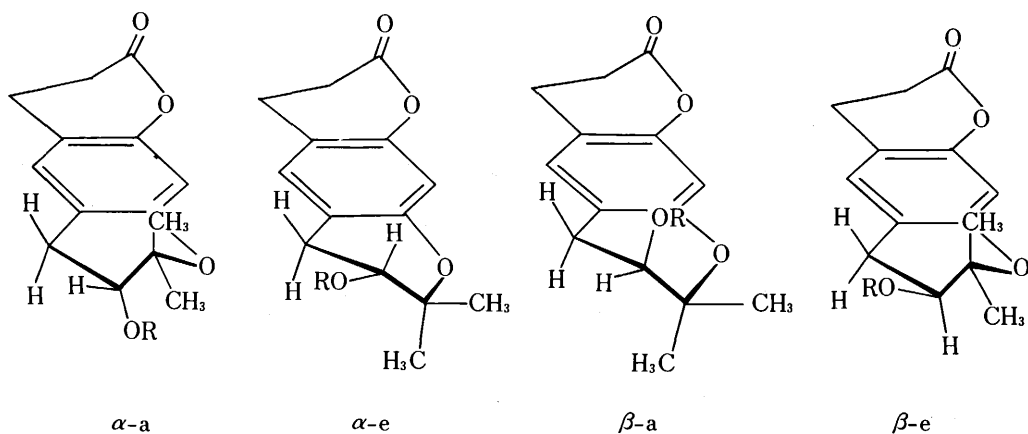


Fig. 1

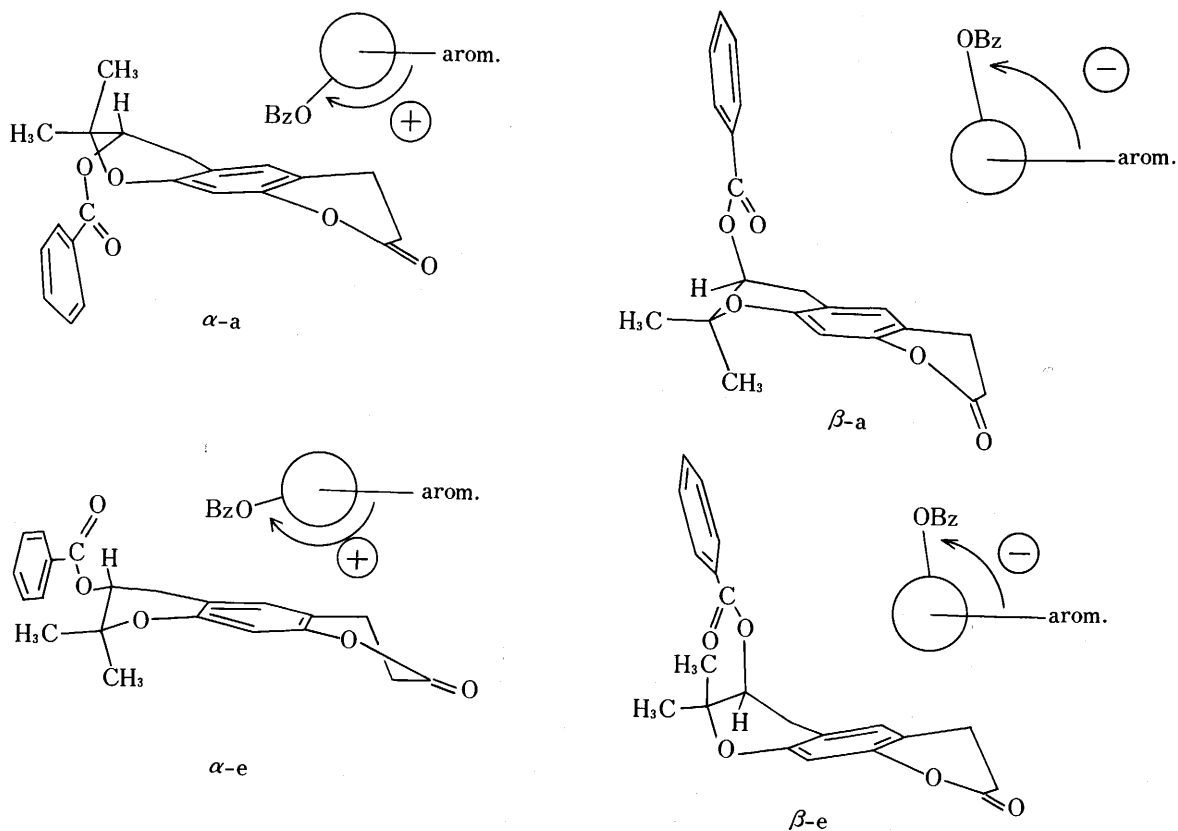


Fig. 2

これらの comormation を中西らの aromatic chirality method¹²⁾ および benzoate sector rule¹³⁾ に適応させると Fig. 2 および Fig. 3 の様になり、いずれの場合も α 配位の場合は (+), β 配位の場合は (-) となる。

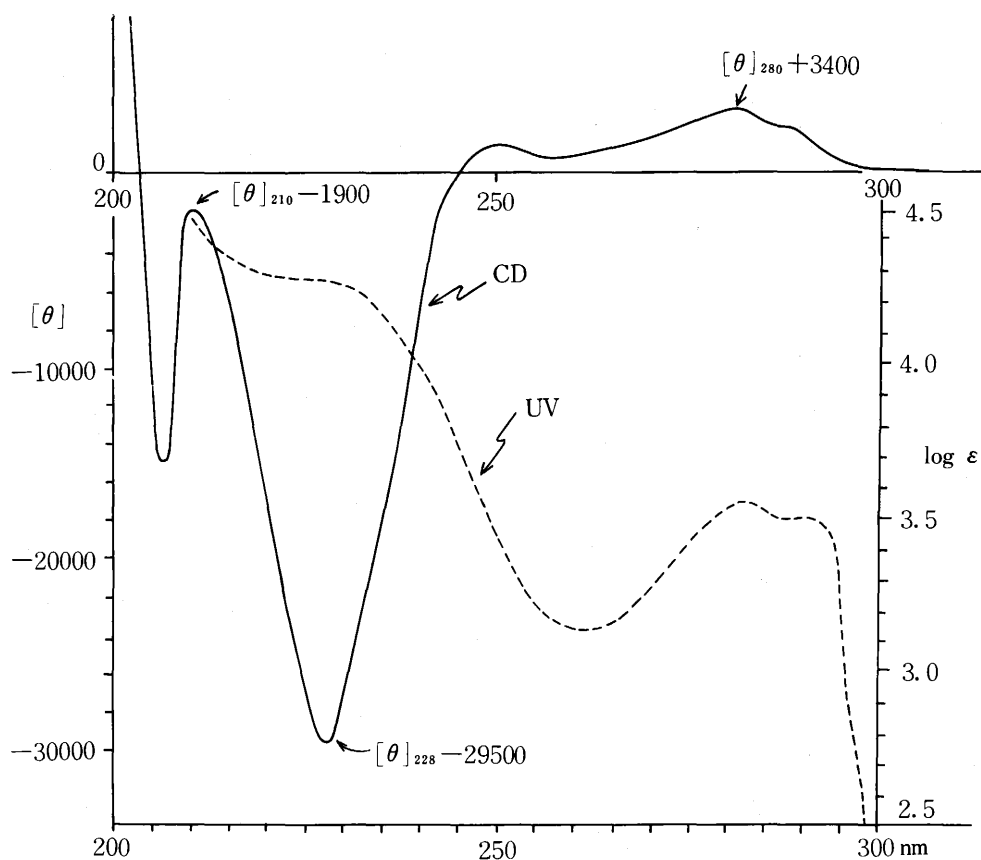
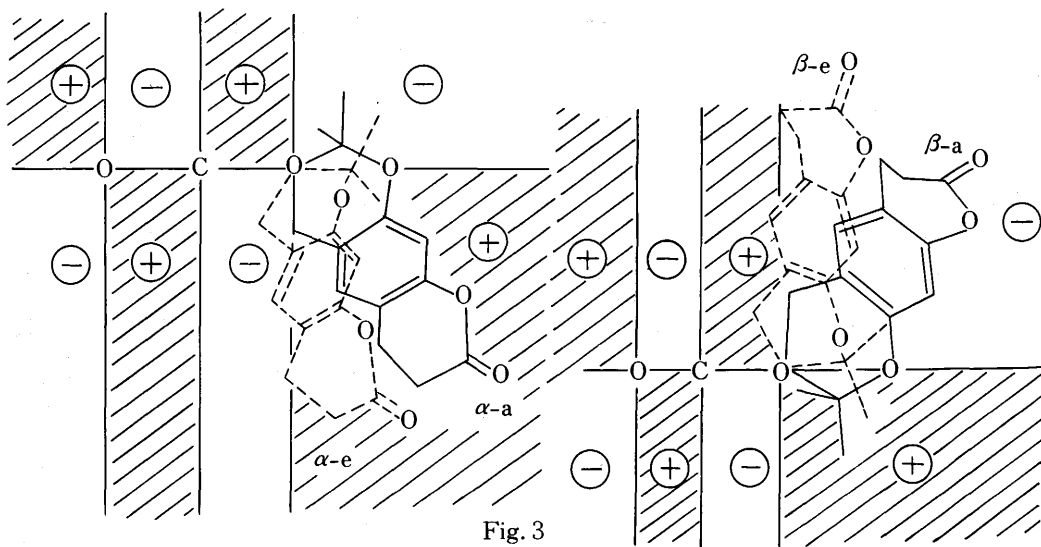
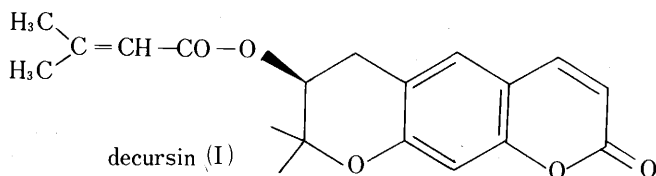


Fig. 4 UV and CD spectrum of 3,4-dihydrodecursinol benzoate

そこで XVIII の CD 曲線を見ると Fig. 4 のごとく 228 nm に負の極大値 $[\theta] -29500$ を示している。このことから XVIII は β 配位, すなわち β -a 又は β -e の構造すなわち 3'S 配置となる。

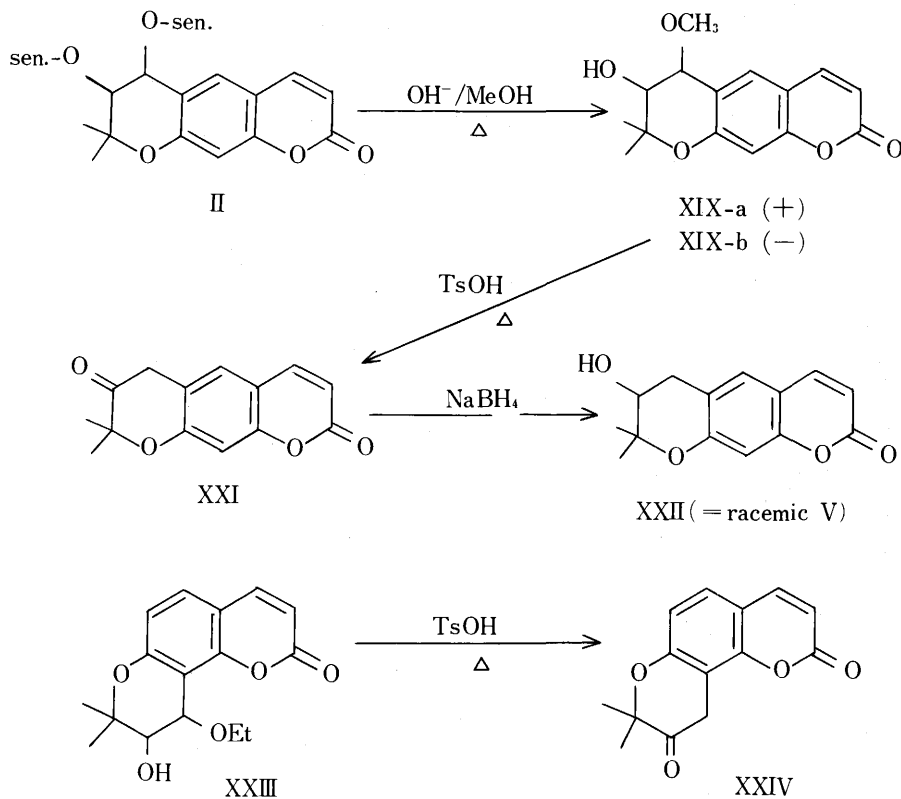
一般に大きな基が equatorial に位置している方が安定であるが decursin の場合は seneciyoxy 基と隣りの dimethyl との間の立体障害(skew interaction)を考えねばならない。Fig. 1 からわかるとおり, β -e type の方が大きな立体障害が考えられるので decursin は β -a type すなわち seneciyoxy 基は qu-axial 配位を取っていると推定される。また, このことは XVIII の PMR スペクトルにおける 3'H, 4'H の coupling constant ($J=5.0$ Hz in CDCl_3 & CD_3OD) によっても支持される。

以上の結果から decursin (I) は 3'(S)-seneciyoxy-3',4'-dihydroxanthyletin と表わせる。



§ 5 decursidin (II) の平面構造

decursidin (II) は無色水アメ状物質で真空昇華するとガラス状になる。組成は $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7$ に一致し, $[\alpha]_D^{25} -44.8^\circ$ (MeOH), UV, IR スペクトルならびに諸性質は decursin (I) に類似している。PMR スペクトルでは I で見られた $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ の ABX type の signal のかわりに $\text{CH}-\text{CH}$ の AB type の signal が見られ, さらに 2 分子の seneciyoxy 基も認められる。II をメタノール性アルカリで加水分解する



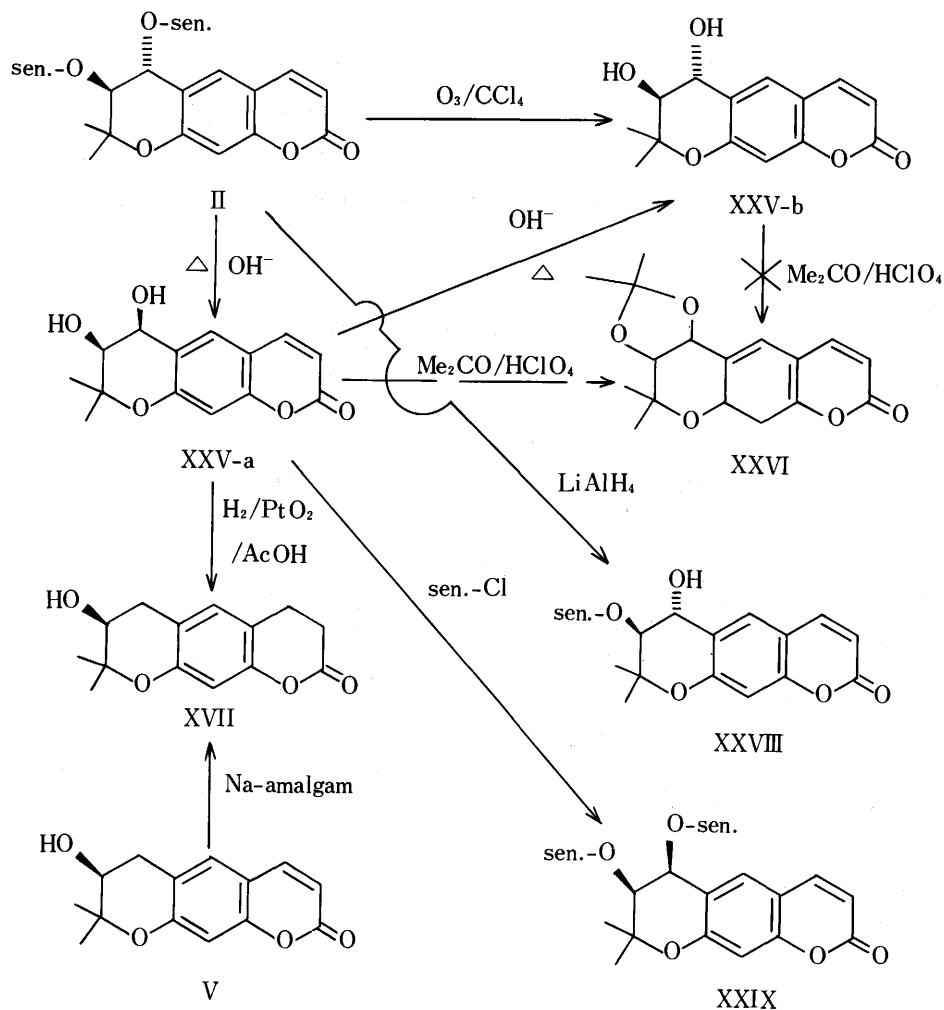
と senecioic acid と共に benzyl 位の配置のみを異にする 2 種の diastereoisomer, (+) methyldecursidinol (XIX-a) mp 94~96° $C_{15}H_{16}O_5$, $[\alpha]_D^{20}$ 92.3°, (−) methyldecursidinol (XIX-b) mp 71.5°, $C_{15}H_{16}O_5$, $[\alpha]_D^{20}$ −59.9° を得た。^{9), 10), 11)} XIX-a を無水ベンゼン中 p-toluenesulfonic acid と加熱するとケトン体 (XXI) を得た。これを $NaBH_4$ で還元すると decursinol のラセミ体 (XXII) を得た。従って XXI は 3'-oxo-3',4'-dihydroxanthyletin であることが判明する。

Soine ら⁷⁾ は ethylkhellactone (XXIII) を p-toluenesulfonic acid で処理して 3'-oxo-3',4'-dihydroseselin (XXIV) を得たと報告している。従ってケトン体 (XXII) の前駆物質 XIX-a は 3'-hydroxy-4'-methoxy-3',4'-dihydroxanthyletin であることが判明する。

以上の事実から decursidin (II) は 3',4'-diseneciolyoxy-3',4'-dihydroxanthyletin と表わせる。

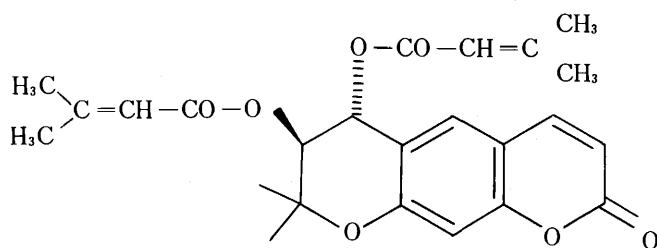
§ 6 decursidin (II) の立体構造

II を水性アルカリで加水分解すると mp 226~228°, $C_{14}H_{14}O_5$, $[\alpha]_D^{20}$ −43.8° (MeOH) の glycol (XXV-a) を得る。XXV-a を更に水性アルカリで加熱をつづけると mp 229~231°, $[\alpha]_D^{20}$ +144.2° (MeOH)



(XXV-b) になる。XXV-a および XXV-b は methanolysis の場合と同じく 4' 位の配置のみを異にする diastereoisomer である。そしてアセトナイドの生成および PMR スペクトルから XXV-a は cis, XXV-b は trans であることが判明する。XXV-a を醋酸中酸化白金を触媒にして接触還元すると 3,4-dihydro-decursinol (XVII) が得られた。本品は decursinol から得られたものと IR, PMR スペクトルおよび旋光度が一致し混融によっても融点降下は見られなかった。従って decursidin (II) の 3' 位は decursin (I) と同じく S 配置と決定される。次に II の四塩化炭素溶液に短時間オゾンを通じて酸化すると XXV-b が得られ XXV-a は全く得られなかった。従って II は XXV-b の disenecioate となる。一般に diacylpyranocoumarin の PMR スペクトルにおいて 4'H の chemical shift は cis のものに比べ trans 体のものの方が高磁場に現われることが秦ら¹⁴⁾ によって観察されている。

XXV-a から誘導した 4'-epidecursidin (XXIX) と II とを比較して見ると前者は τ 3.86 に現われ、一方後者は τ 4.08 に現われており、この点からも decursidin (II) が trans 配置を取っていることが支持される。また II が trans 配置であることは次の事実によっても支持される。すなわち II を lithium aluminium hydride で還元すると PMR スペクトルにより benzyl 位のみ還元的に加水分解されたものと判定される生成物 (XXVIII) をごく少量得た。PMR スペクトルにおいて XXVIII は $J_{3-4} = 8.0 \text{ Hz}$ を示す。従って Nielsen らの知見¹⁵⁾ によると XXVIII は trans 配置でなければならない。以上の事実から decursidin (II) は 3'(S), 4'(R)-diseneciocyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin と表わせる。

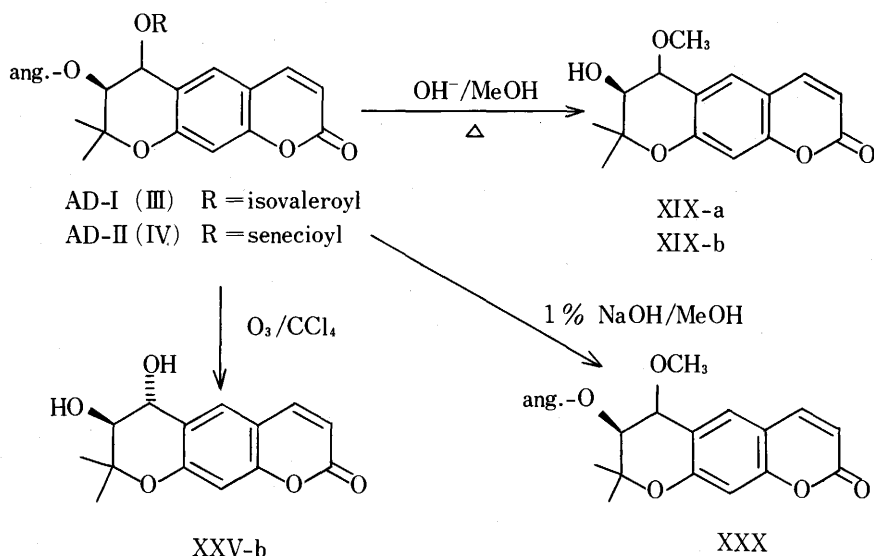


decursidin (II)

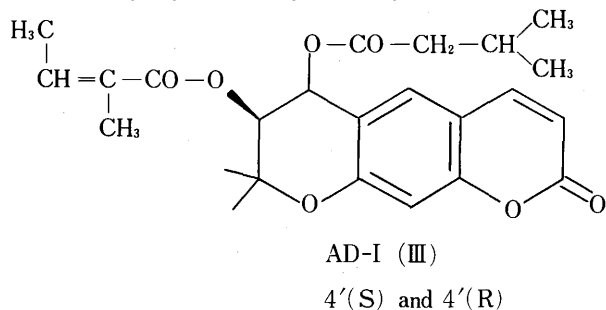
§ 7 AD-I (III) の構造

AD-I は微黄色水アメ状物質で真空昇華するとガラス状となる。組成は $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_7$ に一致し UV, IR スペクトルならびに諸性質は decursidin (II) によく類似している。メタノール性アルカリによる加水分解では酸としては angelic acid および isovaleric acid が得られ、アルコール部分としては decursidin の場合と同じく XIX-a および XIX-b が得られた。また III を 1% メタール性苛性ソーダで部分加水分解すると isovaleric acid と共に部分鹼化物 (XXX) が得られた。このことから III は decursidinol の 3' 位に angelic acid が、そして 4' 位に isovaleric acid がエステル結合したもので 3' 位の絶対配置は decursidin と同じく S 配置であることがわかる。

そして III の PMR スペクトルにおいて 5 位の benzene proton と考えられる signal が τ 2.71 および 2.77 に 2 本に現われ、又 3' 位の proton と考えられる signal が τ 4.71 および 4.78 に 2 組の doublet として現われておりいずれも total で 1H に相当する。そして τ 2.71 および 2.77 の signal の強度比がし



ばしば変化し、その変化に伴って τ 4.71 および 4.78 の doublet も変化する。しかし XXX の PMR スペクトルにおいては 5 位の benzene proton は τ 2.52 に singlet に現われ、また 3' 位 proton も τ 4.67 に一組の doublet として現われている。このことから III は 4' 位の配置を異にする diastereoisomer の混合物と考えられ、従って 3'-(S)-angeloyloxy-4'-(S)-isovaleroyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin および 3'-(S)-angeloyloxy-4'-(R)-isovaleroyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin が提出される。



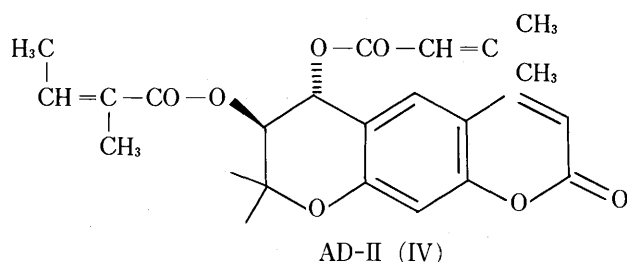
§ 8 AD-II (IV) の平面構造

AD-II (IV) は無色あるいは微黄色水アメ状物質で真空昇華によりガラス状となる。組成は $C_{24}H_{26}O_7$ に一致し、 $[\alpha]_D^{25} -24.2$ (EtOH), UV, IR スペクトルならびに諸性質は decursidin (II) に極めてよく類似している。IV のメタノール性アルカリによる加水分解では酸性部から angelic acid および senecioic acid, 中性部から II の場合と同じく XIX-a および XIX-b が得られた。IV の部分鹼化では senecioic acid と共に III の場合と同じ部分鹼化物 (XXX) を得た。以上のことから IV は 3'-angeloyloxy-4'-senecioidoxy-3',4'-dihydroxanthyletin と表わせる。

§ 9 AD-II (IV) の立体構造

IV を四塩化炭素にとかし、氷冷下オゾン酸化すると decursidin (II) の場合と同じく XXV-b が得ら

れXXV-aは得られなかった。従ってIVはIIと同じく3'(S), 4'(R)配置となり3'(S)-angeloyloxy-4'(R)-seneciyoxyloxy-3',4'-dihydroxanthyletinと表わせる。



§ 10 結論および考察

ノダケ根のエーテルエキスから4種のクマリン誘導体を単離しその構造を明らかにした。すなわち decursin は3'(S)-seneciyoxyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin, decursidin は3'(S),4'(R)-diseneciyoxyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin, AD-I は 3'(S) -angeloyloxy-4'(S)-isovaleroyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin および 3'(S)-angeloyloxy-4'(R)-isovaleroyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin, AD-II は3'(S)-angeloyloxy-4'(R)-seneciyoxyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin と表わせる。

3', 4' 位にエステル結合を持つ dihydropyranocoumarin のうち pyran ring が6,7 位に結合したものは decursin および decursidin が最初である。Nielsen ら¹⁶⁾ は *Seseli libanotis* (L) Koch から decursinol の antipode をアルコール部分とするエステルクマリンを得、アルコール体をオゾン分解し3'(R)なることを報告しているが、著者の結果とよく一致している。diacyl pyranocoumarin は現在のところすべて cis 配位であり、trans 体が見出されたのは decursidin が最初であり、この点でも興味深い。

また Avramenko ら¹⁷⁾ はノダケから新クマリン誘導体 andelin を単離し、その平面構造を3'-seneciyoxyloxy-4'-angeloyloxy-3',4'-dihydroxanthyletin と推定している。しかし andelin の physical data が著者が得ている AD-II (IV) と極めてよく類似していることから、AD-II と andelin の直接比較が出来ていない現状では確定的なことは云えないが、andelin の構造は再検討を要すると思われる。

引用文献

- 1) a) J. Arima, *Yakugaku Zasshi*, 48, 88 (1927) b) *Idem, ibid.*, 48, 457 (1927) c) *Idem, ibid.*, 49, 110 (1928) d) *Idem, ibid.*, 49, 415 (1928) e) *Idem, ibid.*, 49, 530 (1928) f) *Idem, Bull. Chem. Soc. Japan*, 4, 16 (1929) g) *Idem, ibid.*, 4, 113 (1929)
- 2) E. Spath, P. Kainráth, *Ber.*, 69, 2062 (1936)
E. Spath, E. Tyray, *ibid.*, 72, 2089 (1939)
- 3) L. M. Jackman, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry* Pergamon Press, New York, N. Y., 1959 P. 55
- 4) S. N. Shanbhag, C. K. Mesta, M. L. Maheshwari, S. K. Paknikar, S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron*, 20, 2605 (1964)
- 5) C. S. Barnes, J. L. Occolowitz, *Australian J. Chem.*, 17, 975 (1964)

- 6) L. M. Jackman, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Ppctroscopy in Organic Chemistry* Pergamon Press, New York, N. Y., 1959 P. 58
- 7) T. O. Soine, F. H. Jawad, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 990 (1964)
- 8) G. H. Stout, K. L. Stevens, *J. Org. Chem.*, **29**, 3604 (1964)
- 9) R. E. Willette, T. O. Soine, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 149 (1962)
- 10) K. Hata, M. Kozawa, Y. Ikeshiro, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 94 (1966)
- 11) K. Hata, M. Kozawa, K. Y. Yen, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 442 (1966)
- 12) N. Harada, K. Nakanishi, *Accounts Chem. Res.*, **5**, 257 (1972)
- 13) N. Harada, M. Ohashi, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7349 (1968)
- 14) 大阪薬科大学教授秦清之博士からの私信による。
- 15) J. Lemmich, E. Lemmich, B. E. Nielsen, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 2497 (1966)
- 16) J. Lemmich, B. E. Nielsen, *Tetrahedron Letters*, 1969, 3
- 17) L. G. Avramenko, G. K. Nikonov, M. G. Pimenov, *Khim. Prirod. Soedi.*, **6**, 190 (1970) (*Chem. Abstr.*, **73**, 87814x (1970))

論文の審査結果の要旨

本論文はノダケ, *Angelica decursiva* の成分 decursin, decursidin および AD-I, AD-II の構造を決定したものである。

Decursin の構造は種々のスペクトルの測定結果および HBr の作用により ankydronodakenetin が得られること等により xanthyletin 誘導体であることを明らかにし, 又 benzoate sector rule の適用により 3' (S)-seneciyoxy-3',4'-dihydroxanthyletin であることを決定した。

Decursidin は decursin との関連およびオゾン酸化の結果より 3'(S),4'(R)-diseneciyoxy-3',4'-dihydroxanthyletin であることを決定した。その他 AD-I, AD-II も同様に構造を決定した。

以上の研究は学位論文として十分価値あるものと認める。