

Neue Xanthon Glykosid, Dillanosid, aus Dill, die Frucht der *Anethum graveolens* L.

MITSUGI KOZAWA, KIMIYE BABA, TOMOKO ARIMA, und KIYOSHI HATA

*Osaka Pharmazeutische Hochschule*¹⁾

(Eingegangen am 21. Mai 1975)

A xanthone glucoside, dillanoside, was isolated from the ethyl acetate extract of a crude drug, dill (Zira), the fruits of *Anethum graveolens* L. (Umbelliferae), and it was elucidated as 9,11-dihydroxy-2-methoxybenzo[*a*]xanthone 9-O- β -D-glucoside (I).

Für die Inhaltsstoffe der Dill, die Frucht der *Anethum graveolens* L. (Umbelliferae), sind bisher die zahlreichen Untersuchungen berichtet worden, die zum großen Teil über die flüchtige Substanz und die Fette, außerdem einige Flavonoide und Ascorbinsäure usw. handelt werden. Weiter die Cumarinderivate sind von den ganzen Kräuter isoliert worden.²⁾

In Rahmen unserer Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Umbelliferen haben wir nun dieser Droge untersucht und neue Xanthon Glykosid isoliert, daher sprechen im folgenden Aufsatz über die Konstitution dieser Verbindung.

Die Drogen wurden zermalmt und mit Äthyläther sowie Äthylacetat extrahiert und auf die in dem experimentellen Teil beschriebene Weise aufgearbeitet. Dabei erhielt man aus dem Äthylacetat-Extrakt eine Substanz von hellgelbes fein Nadelchen, die aus den folgenden beschriebene Ergebnisse als eine Xanthon Glykosid ermittelt worden und nach seinem Vorkommen als Dillanosid (I) bezeichnet worden.

I ist hellgelbes fein Nadelchen vom Schmp. 250° (Zerst.), $C_{24}H_{22}O_{10}$, $[\alpha]_D^{18} -44.0^\circ$ ($c=0.5$). Es reagiert mit dem Ferrichlorides Reagens dunkelgrün und mit dem Magnesium-Salzsäure hellrote. Das Infrarot(IR)-Spektrum zeigt das Vorhandensein der Hydroxylgruppen, der aromatisierten Ringe und der Carbonylgruppe. Das Ultraviolett(UV)-Spektrum zeigt die Maxima der Absorptionen bei 219 nm, 266 nm, 352 nm, die durch die Addition der Aluminiumchlorid die bathochromischen Bewegung, 222 nm, 285 nm, 376 nm zeigen, daher ist es offenbar, daß im Molekül eine phenolischen-Hydroxylgruppe mit einer Carbonylgruppe die Wasserstoffbindung bildet. Das Protonmagnetischresonanz(PMR)-Spektrum³⁾ zeigt ein Methoxyl-Singlett bei τ 6.08, sieben aromatischen Proton-Signale, die als die paarig-Dubletten bei τ 3.52, τ 3.32 (2H, $J=2.5$ Hz), ein Doppeldublett bei τ 2.78 (1H, $J=2.5$ und 9.5 Hz), ein Dublett bei τ 2.65 (1H, $J=9.5$ Hz), ein Dublett bei τ 2.09 (1H, $J=9.5$ Hz), ein Dublett bei τ 1.82 (1H, $J=9.5$ Hz) und ein Dublett bei τ 0.83 (1H, $J=2.5$ Hz) erscheinen, und einer Hydroxylgruppe-Signal bei $\tau-3.25$, die die Wasserstoffbindung mit der Carbonylgruppe bildet.

I bildet sich mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat ein Acetat (II) vom Schmp. 227—229°, Zusammensetzung $C_{34}H_{32}O_{15}$. Das Massenspektrum des II zeigt das Maximal- m/e 638 (M-42) sowie das Base- m/e 308 (M-372), aber kein M^+ , und das PMR-Spektrum zeigt fünf Acetoxyl-Signale bei τ 7.96, τ 7.93, τ 7.92, τ 7.88 und τ 7.47, die vier alkoholischen und ein phenolischen-Hydroxylgruppe entsprechen.

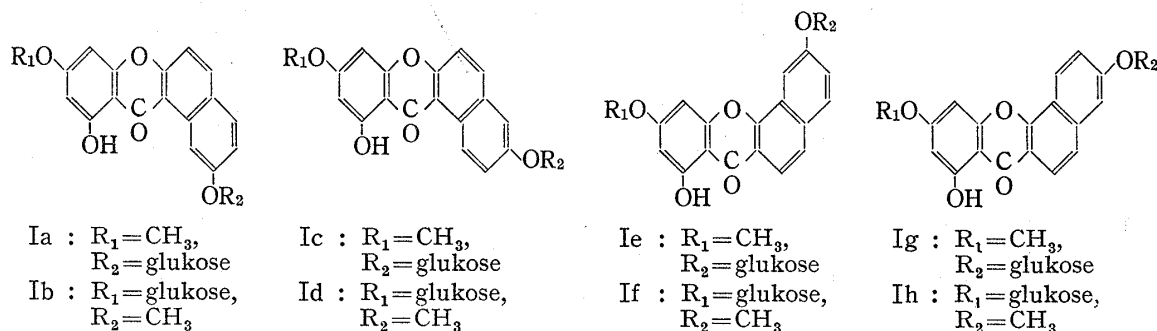
Dieser PMR- und Massenspektrum, im das Base- m/e 308 dem aus II ein Tetraacetylhexose und ein C_2H_2O abspaltenden Aglykon entspricht, deutet zu II ein Pentacetat des Monoglykosid an.

1) Lokalität: Kawai 2-chome, Matsubara, Osaka.

2) R.T. Aplin und C.B. Page, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 2593.

3) Dieses Spektrum wurde in DMSO- d_6 gemessen.

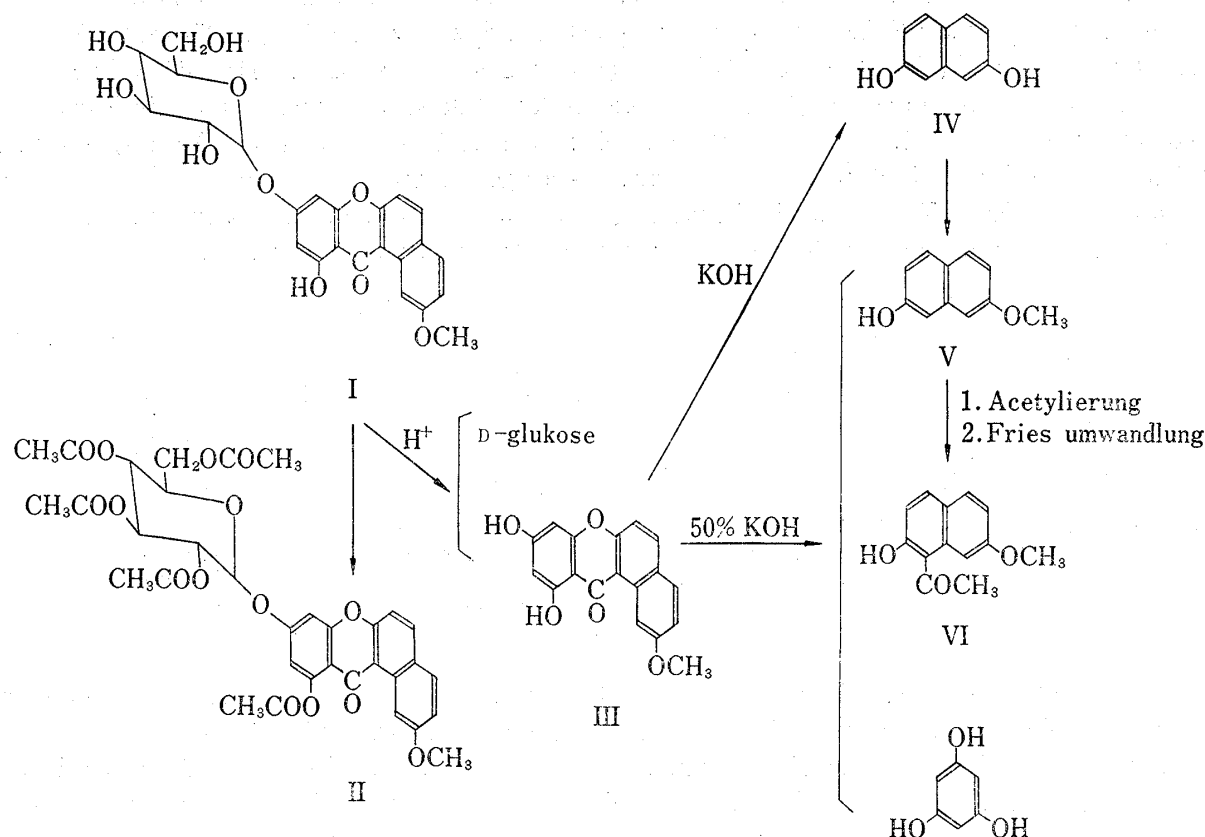
I liefert bei der Behandlung mit 10 proz. Schwefelsäure oder β -D-Glukosidase D-Glukose und ein mit Magnesium-Salzsäure hellrote reagierten Aglykon vom Schmp. 235—236°, Zusammensetzung $C_{18}H_{12}O_5$ (M^+ 308), die Dillanol (III) bezeichnet worden. Das PMR-Spektrum des III ist ähnlich dem des I außer daß das Signal der Glukose verschwand und ein Signal der Hydroxylgruppe auftrat. Aus dem PMR-Spektra des I, II und III sowie Massenspektrum und der Magnesium-Salzsäure Reaktion wurde es angenommen, daß III und I ein Xanthon-derivat sowie dieses Monoglukosid beziehungsweise waren, und als die Konstitution des I werden die folgenden acht möglichen Formeln Ia—Ih in Betracht gezogen.



Schema 1

Im PMR-Spektra des I, II und III treten aber ein der metakuppelten Signal im ziemlichen Niederfeld bei τ 0.5— τ 0.8 auf, daher sind die Formeln Ic—Ih wenig Möglichkeit, und bleiben hingegen für das Dillanosid zwei möglichen Formeln Ia und Ib. Diese Annahme wurde bei der Kalischmelzen des III bewiesen. Hierbei entstand eine phenolischen Verbindung vom Schmp. 180—184° (Zerst.), die durch Analyse des PMR-Spektrums und Vergleich des IR-Spektrums als 2,7-Dioxynaphthalin (IV) erkannt wurde. Da das 2,7-Dioxynaphthalin als Abbauprodukt des III erhalten werden konnte, scheiden die Formeln Ic—Ih aus und nur mehr werden die Formeln Ia—Ib als die Konstitution des I in die engere Wahl gezogen. Eine Entscheidung zwischen diesem beiden Formeln haben wir durch 50 proz. Kalilauge-Spaltung erbracht. Hierzu wurde III mit 50 proz. Kalilauge erhitzt und dadurch wurden Zweien Verbindung $C_{11}H_{10}O_2$ (V) vom Schmp. 116—117° und $C_{13}H_{12}O_3$ (VI) vom Schmp. 52—53° gewonnen. Das PMR-Spektrum des V zeigt ein Methoxyl-Singlett bei τ 6.12, ein Hydroxyl-Singlett bei τ 4.77 sowie sechs aromatischen Protonsignale bei τ 3.10 (1H, D-D, $J=2.5$ und 9.5 Hz), τ 3.04 (1H, D, $J=2.5$ Hz), τ 3.00 (1H, D-D, $J=2.5$ und 9.5 Hz), τ 2.97 (1H, D, $J=2.5$ Hz) und τ 2.36 (2H, D, $J=9.5$ Hz). Aus diesen Angaben die Konstitution des V wurde die Monomethyläther des IV angenommen. Deshalb stellt man die IV-Monomethyläther her und führt die Vergleich des IR-Spektrums sowie Schmelzpunkts durch, so identifiziert sich es mit V. VI zeigt auch auf dem PMR-Spektrum ein Acetyl-Singlett bei τ 7.15, ein Methoxyl-Singlett bei τ 6.07, ein Hydroxyl-Singlett bei τ 3.48 sowie fünf aromatischen Protonsignale bei τ 3.06 (1H, D, $J=9.5$ Hz), τ 2.99 (1H, D-D, $J=2.5$ und 9.5 Hz), τ 2.57 (1H, D, $J=2.5$ Hz), τ 2.34 (1H, D, $J=9.5$ Hz), τ 2.22 (1H, D, $J=9.5$ Hz), und daher die Konstitution des VI wurde als 1-Acetyl-2-oxy-7-methoxynaphthalin angenommen. Diese Konstitution wurde durch Vergleich mit der authentischen Probe des 1-Acetyl-2-oxy-7-methoxynaphthalin bewiesen, die man durch Acetylierung des V und nachfolgenden Fries Umwandlung erhalten. Außerdem wurde Phloroglucin und IV von diesem Reaktionsprodukt auf dem Dünnschichtchromatogramm an Kieselgel entdecken. Da bei 50 proz. Kalilauge-Spaltung des III Phloroglucin, V und VI als Abbauprodukt erhalten werden konnte, ließ sich die Stellung des Methoxylgruppe in III beschließen werden und das Vorhandensein des Phloroglucinkerns bewiesen werden.

Aus obengenannten Ergebnisse wurde die Konstitution des III 2-Methoxy-9,11-dioxybenzo[a]xanthon (III) beschlossen, und da es bewiesen worden, daß I der mit der Carbonylgruppe die Wasserstoffbindung bildende phenolischen Hydroxylgruppe enthält, wurde die



Schema 2

Stelle des Glukoses im I der Stelle 9 entschieden, daher wurde als die Konstitution des I 9-O- β -D-Glukoside des III (Ib) errichten. Es ist merkwürdig, daß solch Benzoxanthontypsverbindung in der Natur von der Pflanze isoliert worden.

Experimentelles

Die UV-Spektren und $[\alpha]_D$ wurden mit dem JASCO ORD/UV-5, die IR-Spektren mit dem HITACHI EPI-G2, die PMR-Spektren mit dem NEVA Model A-60 Analytical Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectrometer (TMS als inner Standard) und die Massenspektren mit dem HITACHI PMU-7L Mass Spectrometer aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind mit dem BÜCHI Schmelzpunktbestimmungs Apparat nach Dr. Tottori bestimmt worden.

Isolierung von Dillanosid (I)—5 kg zermahlte Drogen extrahierte man 20 Tage dreimal mit Äthyläther unter der Raumtemperatur, in der Folge die mit Äthyläther extrahierten Drogen 5 Stdn. dreimal mit Äthylacetat unter dem Rücklauf und erhielt einen schwarzgrünen Äthyläther-Extrakt (155 g) sowie einen schwarzgrünen Äthylacetat-Extrakt (56 g). Der Äthylacetat-Extrakt teilt man mit Hexan im löslich- (35 g) und unlöslich-Teil (24 g). Der unlöslich-Teil wurde an Kieselgel-Säulen mittels Hexan/ÄtOAc chromatographiert und die folgenden Fraktionen (Fraktionsgröße 150 ccm) getrennt: Nr. 1—19 (1:2), Nr. 20—40 (0:1) [() zeigt das Verhältnis des Lösungsmittels, v/v]. Die Fraktionen von Nr. 27—35 ergaben I durch Umkristallisieren aus Äthylalkohol.

Dillanosid (I)—Es ist unlöslich in Hexan, Benzene, Wasser und schwer löslich in ÄtOAc, ÄtOH, Aceton, löst sich aber in Dimethylsulfoxid. Beim Umkristallisieren aus ÄtOH erhielt man es als feine, hellgelbe Nadelchen, Schmp. 250° (Zerst.), $[\alpha]_D^{25} -44.0^\circ$ ($c=0.5$, Pyridin). Es zeigt mit $FeCl_3$ -Lösung eine dunkelgrünen Farbreaktion und gibt mit Mg-HCl eine hellrote Farbreaktion. IR $\frac{Nujol}{max} cm^{-1}$: 3350 (OH); 1655 (C=O); 1620, 1585, 1500 (aromatische Ring). UV $\frac{95\% \text{ÄtOH}}{max} nm$ (log ϵ): 219 (4.65); 237 sch. (4.47); 266 (4.58); 3.02 sch. (3.67); 352 (4.24). UV $\frac{95\% \text{ÄtOH} + AlCl_3 (0.5\%)}{max} nm$ (log ϵ): 222 (4.71); 240 sch. (4.45); 285 (4.52); 320 sch. (3.37); 376 (4.20). Ber. für $C_{24}H_{22}O_{10}$: C, 61.27; H, 4.72. Gef.: C, 61.12; H, 4.90. Ausbeute 950 mg.

I-Acetat (II)—60 mg I wurde in 4 ccm Ac_2O bei Gegenwart 100 mg $AcONa$ 1.5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wurde in H_2O gegossen und nach einigen Stunden ausgeschiedene Kristalle filtriert. Durch Umlösung aus ÄtOAc-Hexan bildeten sie weißes Nadelchen vom Schmp. $227-229^\circ$. Mass-spektren: Max. m/e 638; Base m/e 308. PMR ($CDCl_3$) τ : 7.96, 7.93, 7.92, 7.88, 7.47 (3H $\times$ 5, Singletten, $COCH_3 \times 5$); 5.97

(3H, singlett, OCH_3); 5.75—4.70 (7H, Multipletten, $\text{CH-O} \times 7$); 2.31, 3.02 (1H $\times$ 2, Dubletten, $J=2.5$ Hz, aromatisch H $\times$ 2); 2.80 (1H, Dublett-Dublett, $J=2.5$ und 9.5 Hz, aromatisch H); 2.78, 2.24, 2.02 (1H $\times$ 3, Dubletten, $J=9.5$ Hz, aromatisch H $\times$ 3); 0.50 (1H, Dublett, $J=2.5$ Hz, aromatisch H). Ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$: C, 60.00; H, 4.71. Gef.: C, 59.81; H, 4.75. Ausbeute 65 mg.

Hydrolyse der I mit 5% H_2SO_4 —800 mg I wurde in 200 ccm 5% H_2SO_4 3 Stdn. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen ausgeschiedene Substanz filtriert. Beim Umkristallisieren aus ÄtOAc/Hexan erhielt man 420 mg hellgelbe Nadelchen (III) vom Schmp. 235—236.5°. Die wässrige Schicht, die Zuckerlösung, wurde zu PPC und der Herstellung der Osazon geboten. Zum PPC Test der Zuckerlösung dienten als Laufmittel $n\text{-BuOH}/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}=4:1:5$ ($R_f=0.38$, D-Glukose=0.39). Die Zuckerlösung wurde mit Phenylhydrazinhydrochlorid und Natriumacetat 1 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen ausgeschiedene Substanz filtriert. Durch Umlösung aus ÄtOH bildet sie gelbes Nadelchen vom Schmp. 205° (Zerst.), der Mischschmelzpunkt mit Glukosazon zeigt keine Erniedrigung, das IR-Spektrum stimmte mit dem der Glukosazon überein.

Hydrolyse der I mit β -Glukosidase—30 mg I wurde in 10 ccm AcOH/AcONa Pufferlösung (pH 5.25) mit 15 mg β -Glukosidase 72 Stdn. unter 37° reagierte. Aus dem Reaktionsgemisch entdeckte man auf dem Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel und Cellulose) III und D-Glukose.

Dillanol (III)—Hellgelbes Nadelchen aus Hexan/ÄtOAc, Schmp. 235—236.5°. Es zeigt mit FeCl_3 -Lösung eine dunkelgrünen Farbreaktion und gibt mit Mg-HCl eine hellrote Farbreaktion. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3340 (OH); 1640 (C=O); 1610, 1590, 1575, 1560, 1520 (aromatische Ring). PMR ($\text{DMSO}-d_6$) τ : 6.06 (3H, Singlett, OCH_3); 3.75, 3.60 (1H $\times$ 2, Dubletten, $J=2.5$ Hz, aromatisch H $\times$ 2); 2.77 (1H, Dublett-Dublett, $J=2.5$ und 9.5 Hz, aromatisch H); 2.62, 2.06, 1.79 (1H $\times$ 3, Dubletten, $J=9.5$ Hz, aromatisch H $\times$ 3); 0.72 (1H, Dublett, $J=2.5$ Hz, aromatisch H); -0.9, -3.33 (1H $\times$ 2, Singletten, OH $\times$ 2). Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 70.13; H, 3.92; Mol. Gew. 308. Gef.: C, 69.91; H, 4.19; M^+ 308. Ausbeute 420 mg.

Kalischmelze der III—100 mg III wurde mit 0.4 ccm H_2O und 1 g KOH 4 Stdn. erhitzt. Das Gemisch wurde in H_2O gebracht und nach dem Ansäuern sie mit Äthyläther extrahiert. Aus dem Äther-Extrakt erhielt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/ÄtOAc kristallinische Substanz (IV).

2,7-Dioxynaphthalin (IV)—Weißes Blättchen aus Hexan/ÄtOAc, Schmp. 180—184° (Zerst.). PMR ($\text{DMSO}-d_6$) τ : 3.15 (2H, Dublett-Dubletten, $J=2.5$ und 9.5 Hz, aromatisch H $\times$ 2); 3.04 (2H, Dubletten, $J=2.5$ Hz, aromatisch H $\times$ 2); 2.41 (2H, Dubletten, $J=9.5$ Hz, aromatisch H $\times$ 2); 0.53 (2H, Singletten, OH $\times$ 2). Der Mischschmelzpunkt mit der authentischen Probe der 2,7-Dioxynaphthalin zeigte keine Erniedrigung, das IR-Spektrum stimmte mit dem der authentischen Probe überein. Ausbeute 20 mg.

Zersetzung der III mit 50% KOH—150 mg III wurde in 10 ccm 50% KOH 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wurde in H_2O gebracht und nach dem Ansäuern sie mit Äthyläther extrahiert. Aus dem Äther-Extrakt erhielt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/ÄtOAc kristallinische Substanzen, V und VI, weiter aus diesem Extrakt wurde IV und Phloroglucin auf dem Dünnschichtchromatogramm an Kieselgel mit Hexan/ÄtOAc entdecken.

2-Oxy-7-methoxynaphthalin (V)—Weißes Blättchen aus Hexan/ÄtOAc, Schmp. 116—117°, PMR (CDCl_3) τ : 6.12 (3H, Singlett, OCH_3); 4.77 (1H, Singlett, OH); 3.10 (1H, Dublett-Dublett, $J=2.5$ und 9.5 Hz, aromatisch H); 3.04 (1H, Dublett, $J=2.5$ Hz, aromatisch H); 3.00 (1H, Dublett-Dublett, $J=2.5$ und 9.5 Hz, aromatisch H); 2.97 (1H, Dublett, $J=2.5$ Hz, aromatisch H); 2.36 (2H, Dubletten, $J=9.5$ Hz, aromatisch H $\times$ 2). Der Mischschmelzpunkt mit der authentischen Probe zeigte keine Erniedrigung, das IR-Spektrum stimmte mit dem der authentischen Probe überein. Ausbeute 10 mg.

1-Acetyl-2-oxy-7-methoxynaphthalin (VI)—Hellgelbes Nadelchen aus Hexan/ÄtOAc, Schmp. 52—53°, PMR (CDCl_3) τ : 7.15 (3H, Singlett, COCH_3); 6.07 (3H, Singlett, OCH_3); 3.06 (1H, Dublett, $J=9.5$ Hz, aromatisch H); 2.99 (1H, Dublett-Dublett, $J=2.5$ und 9.5 Hz, aromatisch H); 2.57 (1H, Dublett, $J=2.5$ Hz, aromatisch H); 2.34 (1H, Dublett, $J=9.5$ Hz, aromatisch H); 2.22 (1H, Dublett, $J=9.5$ Hz, aromatisch H); -3.48 (1H, Singlett, OH). Der Mischschmelzpunkt mit der authentischen Probe zeigte keine Erniedrigung, das IR-Spektrum stimmte mit dem der authentischen Probe überein. Ausbeute 25 mg.

Methylierung der IV (Bildung der V)—5 g IV wurde in 200 ccm Aceton bei Gegenwart 3.5 g Dimethylsulfat und 50 g wasserfreie Kaliumcarbonat 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt erhielt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/ÄtOAc 2.5 g V und 1.7 g 2,7-Dimethoxynaphthalin.

Bildung der VI—1.7 g V-Acetat wurde mit 3.5 g wasserfreier AlCl_3 durch Fries Umwandlung reagiert. Das Gemisch wurde im mit HCl ansauerten Eiswasser gegossen und nach einigen Stunden ausgeschiedene Substanz filtriert. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/ÄtOAc erhielt man 350 mg 1-Acetyl-2-oxy-7-methoxynaphthalin (VI).

Dankesworte Wir danken Frau Magister H. Takeda in unserem Institut für die Durchführung der Mikroanalysen und Herrn Dr. A. Numata, Fräulein R. Watabe und Herrn Dr. S. Matsunaga, Fräulein R. Morita in unserem Institut für die Aufnahme der PMR- und Mass-spektren.