「薬学雑誌」
YAKUGAKU ZASSHI
101 (1) 67-71 (1981)

シシウド (*Angelica pubescens* MAXIM.) 果実のクマリン成分

秦 清之,* 西野隆雄, 平井陽市, 和田安弘, 小澤 貢

大阪薬科大学¹⁾

On Coumarins from the Fruits of *Angelica pubescens* MAXIM.

KIYOSHI HATA,* TAKAO NISHINO, YOICHI HIRAI,

YASUHIRO WADA and MITSUGI KOZAWA

Osaka College of Pharmacy,¹⁾ 2-10-65, Kawai, Matsubara, Osaka, 580, Japan

(Received September 12, 1980)

From the fruits of *Angelica pubescens* MAXIM. (Umbelliferae), nine coumarins, osthol (1), byak-angelicin (9), ferulin (14), oxypeucedanin (15), umbelliferone (16), umbelliprenin (17), imperatorin (18), neobyakangelicol (19), 5-methoxy-8-(2-acetoxy-3-hydroxy-3-methylbutoxy)psoralen [*sec*-O-acetylbyakangelicin] (20) were isolated. The major component 17 was isolated for the first time from the plants growing in Japan.

Keywords—*Angelica pubescens*; Umbelliferae; coumarins; umbelliprenin; ferulin; 5-methoxy-8-(2-acetoxy-3-hydroxy-3-methylbutoxy)psoralen [*sec*-O-acetylbyakangelicin]; ¹³C-NMR

シシウド *Angelica pubescens* MAXIM. (Umbelliferae) は、本州、四国、九州の山地に自生する大型多年生草本である。その根は、“巻羌活”、“長羌活”と称し、浴湯料等に民間薬として用いられていた。本植物のクマリン成分として、秦ら²⁾ は、その根から osthol (1), bergapten (2), glabra-lactone (3), angelol (4) を単離報告し、さらに最近、小澤ら³⁾ は、前記 4 種に加え、angelin (5), psoralen (6), xanthotoxin (7), isopimpinellin (8), byak-angelicin (9), coumurrayin (10), 7-methoxy-8-seneciocoumarin (11), scopoletin (12), 8-(3-hydroxy-isovaleryl)-5,7-dimethoxycoumarin (13), ferulin (14) を単離報告している。これらのうち、1, 3 は、シシウドの近縁種で、葉の裏面が無毛種のケナシヤマシシウド (ウドモドキ, *A. pubescens* forma *glabra* (Kornz.) MURATA) の根からも得られている。⁴⁾ 一方、果実の成分に関しては、秦ら⁵⁾ が、ウドモドキから、14, oxypeucedanin (15), umbelliferone (16) の 3 種のクマリン化合物を単離報告しているが、シシウド果実そのものの成分は、未だ明らかにされていない。

今回、著者らは、シシウド果実に含有されるクマリン成分を明らかにすることを目的として、シシウド果実成分の検索を行った結果、日本に自生する植物からは、初めて得られた umbelliprenin (17) の他、8 種のクマリン化合物 (1, 9, 14, 15, 16, 18, 19, 20) を単離同定した。

シシウド果実を実験の部に示す方法で処理して得たヘキサンエキスを、酢酸エチルエステルエキスをそれぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンエキスから 6 種のクマリン化合物 (1, 9, 14, 15, 17, 18) を、酢酸エチルエステルエキスから 5 種のクマリン化合物 (9, 16, 18, 19, 20) を得た。

化合物 1, 9, 14 は、本植物の根から単離されている osthol (1), byak-angelicin (9), ferulin (14) の標品と直接比較により同定した。また、化合物 15, 16 は、ウドモドキ果実から得られている oxypeucedanin (15), umbelliferone (16) の標品と直接比較により同定した。

化合物 17 は、C₂₄H₃₀O₈, mp 62.0—62.5° の無色針状晶で、化合物 14 と共にシシウド果実の主クマリン成分 (ヘキサンエキスからの収率、2.45%) である。17 は、薄層クロマトグラム (TLC) 上、紫外線 (365 nm) 下青色の強い蛍光を発し、赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいてクマリン骨格に特徴的な吸収 (1707, 1613, 1583 (sh.) cm⁻¹) を示すほか、1683 (sh.), 1671 (sh.), 1653 (sh.), 837 cm⁻¹ に三置換二重結合に基づく吸収を示す。17 のプロトン核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトルにおいて、δ 6.24 (d, J=9 Hz), δ 7.63 (d, J=9 Hz) にクマリン環の 3 および 4 位に基づくシグナルが、δ 6.86 (2H, m), δ 7.28 (1H, d, J=3 Hz) に 1, 2, 4 三置換ベンゼ

- 1: $R^1=R^2=-H$, $R^3=-OCH_3$, $R^4=-CH_2-CH=C(CH_3)_2$
 3: $R^1=R^3=-OCH_3$, $R^2=-H$, $R^4=CO-CH=C(CH_3)_2$
 4: $R^1=R^4=-H$, $R^3=-OCH_3$, $R^2=-\underset{\text{O-angeloyl}}{\text{CH}}-CH(OH)-C(OH)(CH_3)_2$
 5: $R^1=-OCH_2-CH=C(CH_3)_2$, $R^2=-H$, $R^3=-OCH_3$, $R^4=-CO-CH=C(CH_3)_2$
 10: $R^1=R^3=-OCH_3$, $R^2=-H$, $R^4=-CH_2-CH=C(CH_3)_2$
 11: $R^1=R^2=-H$, $R^3=-OCH_3$, $R^4=-CO-CH=C(CH_3)_2$
 12: $R^1=R^4=-H$, $R^2=-OCH_3$, $R^3=-OH$
 13: $R^1=R^3=-OCH_3$, $R^2=-H$, $R^4=-CO-CH_2-C(OH)(CH_3)_2$
 16: $R^1=R^2=R^4=-H$, $R^3=-OH$

- 2: $R^1=-OCH_3$, $R^2=-H$
 6: $R^1=R^2=-H$
 7: $R^1=-H$, $R^2=-OCH_3$
 8: $R^1=R^2=-OCH_3$
 9: $R^1=-OCH_3$, $R^2=-OCH_2-CH(OH)-C(OH)(CH_3)_2$
 14: $R^1=-OCH_3$, $R^2=-OCH_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-C(CH_3)_2$
 15: $R^1=-OCH_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-C(CH_3)_2$, $R^2=-H$
 18: $R^1=-H$, $R^2=-OCH_2-CH=C(CH_3)_2$
 19: $R^1=-OCH_3$, $R^2=-OCH_2-C(OH)-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}-CH_3$
 20: $R^1=-OCH_3$, $R^2=-OCH_2-CH(OAc)-\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}(OH)(CH_3)_2$

Chart 1

ン環に基づくシグナルが、それぞれ認められる。さらに、 δ 5.11 (2H, br. s), δ 5.47 (1H, br. t, $J=6$ Hz) に 3 個のオレフィンプロトンのシグナル、 δ 4.61 (2H, d, $J=6$ Hz) にオレフィンプロトンとカップリングしたメチレンプロトンのシグナルが、認められる。また、 δ 1.61 (6H, s), δ 1.69 (3H, s), δ 1.79 (3H, s) にアリルメチル 4 個分のシグナル、 δ 1.99 (4H, br. s), δ 2.11 (4H, br. s) にメチレン 4 個分のシグナルが、観測される。以上のデータから、**17** は、クマリン環の 7 位にファルネシルオキシ基が結合した化合物と推定され、酢酸-濃硫酸分解により、umbelliferone (**16**) を与えることから、このファルネシルオキシ基は、7 位に結合していると決定した。また炭素 13 核磁気共鳴 (^{13}C -NMR) スペクトルにおいて、クマリン環の 7 位に帰属されるシグナルが、 δ_c 161.1 (s) と低磁場に大きくシフトしていることから、7 位にファルネシルオキシ基が存在することが、支持される。⁶⁾ さらに、Fig. 1 に示すように、 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて、側鎖の二重結合周辺部のそれぞれの炭素のケミカルシフトが、1,4-polyisoprene の *E* 体のそれぞれの炭素のケミカルシフト⁷⁾ と良く一致することから、このファルネシルオキシ基は、(*E,E*) ファルネシルオキシ基と決定した。以上の結果および文献記載の各種データ⁸⁾ との比較により、**17** は umbelliprenin と同定された。本化合物は、すでにヨーロッパに自生する *Angelica archangelica* L. の種子,^{8a)} 北アメリカに自生する *Thamnosma montana* Torr. et Frem. の枝,^{8b)} エジプトで古くから白斑病の治療薬として用いられている *Ammi majus* L. の果実^{8c)} などから単離報告されているが、日本産植物から得られたのは、今回が初めてである。

18, **19** は、シシウドと同属植物である *A. dahurica* Benth. et Hook. var. *dahurica* Benth. et Hook. の根 (和白芷) から得られている imperatorin (**18**), neobyakangelicol (**19**)⁹⁾ の標品との直接比較により同定した。

Fig. 1. ^{13}C -NMR Data (δ_c) of Umbelliprenin (17) and 1,4-Polyisoprene⁷⁾

化合物 **20** は、 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8$, mp 140.0—141.0°, $[\alpha]_D^{25}$ -15.0° の黄色針状晶である。IR スペクトルにおいて、フラノクマリンに特徴的な吸収以外に、水酸基 (3470 cm^{-1}) とエステルカルボニル (1736 cm^{-1}) の存在を示す。 ^1H -NMR スペクトルにおいて、**9** で認められたシグナルが、ほぼ同様に認められ、**9** の水酸基に基づくシグナル 1 個に変わり、アセチル基に基づくシグナルが、 δ 2.19 (3H, s) に観測されることから、**20** は、**9** のモノアセテート体と考えられる。また、 ^1H -NMR スペクトルにおける **20** のアセチル基の付け根のプロトンが、**9** に比べて δ 5.21 と低磁場にシフトしていることから、このアセチル基は、2 級の水酸基に結合していることが、明らかである。以上より、**20** は、5-methoxy-8-(2-acethoxy-3-hydroxy-3-methylbutoxy)psoralen [*sec*-O-acetylbyakangelicin] (**20**) であると決定した。本物質は、先に秦ら¹⁰⁾ により、和白芷からも単離されている。

なお化合物 **9**, **19**, **20** は、**14** から抽出分離の過程で二次的に生成した可能性が考えられる。そこで、シシウド果実のエーテル冷浸エキスとメタノール冷浸エキスをそれぞれの成分と TLC 上比較したところ、**19**, **20** のスポットは認められなかった。酢酸エチルエステル抽出液が、pH 3 を示すことから、**19**, **20** は、抽出の過程で生成した artifact と考えられる。また、**9** に関してもスポットが、痕跡としてしか認められず、大部分、**19**, **20** 同様に二次的に生成したものと考えられる。

以上、今回シシウドの果実から、**1**, **9**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**, **20** の 9 種のクマリン化合物を得た。このうち umbelliprenin (**17**) は、日本産植物から単離されたのは初めてであり、また、**15**, **16**, **18**, **19**, **20** は、シシウド含有クマリンとしては、初めてのものである。

実験の部¹¹⁾

抽出・分離 1978 年秋、京都市郊外北山で採集したシシウド (*A. pubescens* MAXIM.) の乾燥果実 2.8 kg を hexane 18 l で 3 回加熱抽出し、hexane エキス 137 g を得た。残渣をさらに、AcOEt 15 l で 3 回加熱抽出し、抽出液を濃縮後、10% NaHCO_3 水溶液 1.6 l で処理し、AcOEt エキス 167 g を得た。

Hexane エキスは冷所にて放置すると、粗結晶 6 g を与える。この粗結晶を hexane-AcOEt より再結晶し **14** を得た。粗結晶ろ去後の hexane エキスをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (以下クロマトと略す) (シリカゲル 1.2 kg, 展開溶媒: hexane-AcOEt) にかき、**17**, **1**, **18**, **15**, **9** の順でそれぞれを含有するフラクションを得、それぞれ再クロマト (シリカゲル) を行い、**1**, **9**, **15**, **17**, **18** を得た。一方 AcOEt エキスからは、シリカゲルクロマト (シリカゲル 2 kg, 展開溶媒: hexane-AcOEt) により、**18**, **16**, **19** の順でそれぞれを含有する

フラクションと 9 と 20 の混合フラクションを得た。前者は、再クロマト（シリカゲル）を行うことにより、16, 18, 19 を与え、後者は、MeOH, 50% EtOH より分別再結晶を行うことにより、9 および 20 を与えた。

Osthonol (1) Et₂O から再結晶し、無色針状晶を得た。mp 82.5—84.0°。標品との混融において融点降下を示さず、¹H-NMR スペクトル (CDCl₃) においても一致する。収率¹²⁾: 0.013%。

Byak-angelicin (9) Hexane-AcOEt から再結晶し、黄色針状晶を得た。mp 125.5—126.5°。[α]_D²⁵+23.2° (c=0.9, pyridine)。標品との混融において融点降下を示さず、IR スペクトル (Nujol) も一致した。¹H-NMR (CDCl₃-d₆-DMSO, δ): 1.29, 1.33 (each 3H, s, -C-(CH₃)₂), 2.68, 3.53 (each 1H, br, s, -OH×2, D₂O 処理シグナル消失), 4.19 (3H, s, -OCH₃), 3.75—4.72 (3H, m, by ABX pattern, -CH₂-CH(OH)-), 6.28 (1H, d, J=10, -C₍₃₎-H), 7.01 (1H, d, J=2, -C₍₃₎-H), 7.64 (1H, d, J=2, -C₍₂₎-H), 8.13 (1H, d, J=10, -C₍₄₎-H)。収率: 0.131% (hexane エキス), 0.037% (AcOEt エキス)。

Ferulin (14) Hexane-AcOEt から再結晶し、黄色針状晶を得た。mp 86.0—86.5°。[α]_D²⁵+30.0° (c=1.0, acetone)。標品との混融において融点降下を示さなかった。IR スペクトル (Nujol), ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃) も標品と一致した。収率: 0.876%。

Oxypeucedanin (15) 石油エーテル (bp 30—60°) から再結晶し、無色板状晶を得た。mp 135.0—137.0°。標品との混融において融点降下を示さず、IR スペクトル (Nujol), ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃) も標品と一致した。収率: 0.005%。

Umbelliferone (16) Hexane-AcOEt から再結晶し、無色針状晶を得た。mp 228.0—229.0°。標品との混融において融点降下を示さず、IR スペクトル (Nujol) も標品と一致した。収率: 0.008%。

Umbelliprenin (17) 石油エーテル (bp 30—60°) より再結晶し、無色針状晶を得た。mp 62.0—62.5°。Anal. Calcd C₂₄H₃₀O₃: C, 78.65; H, 8.25. Found: C, 78.66; H, 8.09. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ε): 206 (4.43), 242 (3.40), 254 (3.23), 295 (sh.) (3.78), 324 (4.05). IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 1707 (C=O), 1683 (sh.), 1671 (sh.), 1653 (sh.) (C=C), 1613, 1583 (sh.) (arom.), 837 (>C=C<H)。¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.61 (6H, s, -C-(CH₃)₂), 1.69, 1.79 (each 3H, s, -CH₃×2), 1.99, 2.11 (each 4H, br. s), 4.61 (2H, d, J=6, -C₍₁₎-H₂), 5.11 (2H, br.s, W_{h/2}=11, >C=C<H×2), 5.47 (1H, br.t, J=6, >C=C<C₍₂₎-H), 6.24 (1H, d, J=9, -C₍₃₎-H), 6.86 (2H, m, -C₍₅₎-H, -C₍₆₎-H), 7.28 (1H, d, J=3, -C₍₈₎-H), 7.63 (1H, d, J=9, -C₍₄₎-H)。収率: 2.45%。

17 の CH₃COOH-H₂SO₄ による分解 17 50 mg に CH₃COOH 2 ml, H₂SO₄ 3 滴を加え水浴上で 5 分間加熱し、常法により処理し、16 9 mg を得た。mp 225.0—228.0°。Umbelliferone の標品との混融により融点降下を示さない。

Imperatorin (18) Hexane-AcOEt から再結晶し、黄色針状晶を得た。mp 98.5—99.0°。標品との混融において融点降下を示さず、IR スペクトル (Nujol), ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃) も標品と一致した。収率: 0.084% (hexane エキス), 0.071% (AcOEt エキス)。

Neobyakangelicol (19) Hexane-AcOEt から再結晶し、黄色針状晶を得た。mp 104.0—105.0°。[α]_D²⁵-12.5° (c=0.8, pyridine)。標品との混融において融点降下を示さない。IR スペクトル (Nujol), ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃) は、標品と一致した。収率: 0.098%。

5-Methoxy-8-(2-acetoxy-3-hydroxy-3-methylbutoxy)psoralen [sec-O-acetylbyakangelicin] (20) 30% EtOH から再結晶し、黄色針状晶を得た。mp 140.0—141.0°。[α]_D²⁵-15.0° (c=1.0, pyridine)。Anal. Calcd C₁₉H₂₀O₈: C, 60.63; H, 5.36. Found: C, 60.39; H, 5.38. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3470 (OH), 3130 (furan), 1736, 1707 (C=O), 1605, 1589 (arom.)。¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.31, 1.36 (each 3H, s, -C-(CH₃)₂), 2.19 (3H, s, -O-C(=O)-CH₃), 2.43 (1H, s, -OH), 4.16 (3H, s, -OCH₃), 4.40 (1H, A part in ABX, J_{AB}=10, -C_(1')-H), 4.75 (1H, B part in ABX, J_{AB}=10, -C_(1')-H), 5.21 (1H, X part in ABX, J_{AX}=7, J_{BX}=4, -C_(2')-H), 6.25 (1H, d, J=10, -C₍₃₎-H), 6.99 (1H, d, J=2, -C₍₃₎-H), 7.62 (1H, d, J=2, -C₍₂₎-H), 8.10 (1H, d, J=10, -C₍₄₎-H)。収率: 4.15%。

シシウド果実冷浸エキスの TLC¹³⁾ シシウド果実約 3 g を Et₂O, MeOH それぞれ 10 ml と一夜室温放置し、各冷浸エキスを得た。それぞれの冷浸エキスと 9, 14, 16, 17, 19, 20 とを以下の展開溶媒を用い、TLC で比較検討を行った。Benzene-acetone (3: 1): 9 (R_f 0.27)¹⁴⁾, 14 (0.64), 16 (0.47), 17 (0.75), 19 (0.52), 20 (0.43); CHCl₃-MeOH (30: 1): 9 (0.21), 14 (0.67), 16 (0.24), 17 (0.74), 19 (0.51), 20 (0.31); hexane-AcOEt (1: 2): 9 (0.23), 14 (0.48), 16 (0.47), 17 (0.65), 19 (0.45), 20 (0.30)。

謝辞 NMR スペクトルを測定された, 本学 沼田 敦 助教授, 竹村佳子氏, 元素分析をされた, 本学 塚本好子氏に感謝します.

引用文献および注

- 1) Location: 2-10-65, Kawai, Matsubara, Osaka, 580, Japan.
- 2) 秦 清之, 小澤 貢, 薬誌, 88, 283 (1968).
- 3) M. Kozawa, K. Baba, Y. Matsuyama, K. Hata, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 1782 (1980).
- 4) 秦 清之, 新田あや, 薬誌, 77, 941 (1957).
- 5) 秦 清之, 野村新太郎, 高野哲夫, 薬誌, 80, 892 (1960).
- 6) a) S.A. Sojka, *J. Org. Chem.*, 40, 1175 (1975); b) N.J. Cussans, T.N. Huckerby, *Tetrahedron*, 31, 2719 (1975).
- 7) a) M.W. Duch, D.M. Grant, *Macromolecules*, 3, 165 (1970); b) J.B. Stothers, "¹³C-NMR Spectroscopy," Academic Press, New York, 1972, p. 453.
- 8) a) E. Späth, F. Vierhapper, *Ber.*, 71, 1667 (1938); b) J.P. Kutney, A.K. Verma, R.N. Young, *Tetrahedron*, 28, 5091 (1972); c) E.A. Abu-Mustafa, F.K.A. El-Bay, M.B.F. Fayez, *J. Pharm. Sci.*, 60, 788 (1971).
- 9) a) 秦 清之, 小澤 貢, 顔 焜熒, 薬誌, 83, 606 (1963); b) 斎木保久, 森永邦夫, 桶川 修, 酒井幸子, 天谷義正, 上野 明, 福島清吾, 薬誌, 91, 1313 (1971).
- 10) 秦 清之, 奥田恵子, 福本登士子, 馬場きみ江, 第28回日本薬学会近畿支部大会講演要旨集, 神戸, p.55, 1978年.
- 11) 各 physical data は, 次の装置を用いて測定した. 融点: Büchi 510 Melting Point Determinator (未補正), 旋光度: アタゴ偏光計ポーラックス (光路長 10 cm), IR: 日立 260-10 型, UV: 島津 UV-200 S 型, ¹H-NMR: 日立 R-40 (90 MHz), ¹³C-NMR: 日立 R-26 (15 MHz), NMR は, tetrametylsilane (TMS) を内部標準として測定.
- 12) 収率は, 各エキスからの収率を示す.
- 13) Plate: Merck, DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, 0.25 mm. スポットは, UV (365 nm) により検出.
- 14) 以下括弧内に R_f 値を示す.