203. 秦 清之, 田中安男: セリ科植物成分の研究 (第3報)

ししうど根の成分 その 1*

Kiyoshi Hata and Yasuo Tanaka: Studies on the Chemical Components of Umbelliferous Plants. III.

Components of the Root of *Angelica pubescens* MAXIM. (1).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

In addition to the two components reported previously, another substance was isolated from the root of *Angelica pubescens* MAXIM. (Umbelliferae) as white micro-needles, m.p. 256~257°, $C_{11}H_8O_4$; U.V. $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 257, 309, 332 m μ ; I.R. $\lambda_{\max}^{Nujol}$ 5.7, 5.95 μ . Oxime, m.p. 225°, $C_{11}H_8O_4N$. The substance (II) obtained on opening of the lactone ring formed a 2,4-dinitrophenylhydrazone, m.p. 275°(decomp.). The substance possesses one methoxyl but no hydroxyl. (I) is a new substance as a plant component but is similar to the substance obtained by Späth³⁾ as the decomposition intermediate product of ostruthin methyl ether. The structure of (I) was established in a different manner. Clemmensen-Martin reduction of (I) afforded white needles (III), m.p. 134~134.5°, $C_{11}H_{10}O_3$, and a substance, $C_{11}H_{12}O_3$, of m.p. 93~94°. The lactone ring in (III) was opened to afford a substance (IV) which was decomposed with potassium permanganate, yielding white needles, m.p. 119~121°, $C_{10}H_{12}O_3$. This substance was found to be identical with 2,4-dimethoxy-5-methylbenzaldehyde, which was synthesized by another route from cresorcinol. Therefore, (II) is 6-methyl-7-methoxycoumarin and (I) would be 7-methoxy-6-coumarinaldehyde, which was named angelical. The glabra-lactone obtained earlier from *Angelica glabra* MAKINO was not obtained from the present material.

(Received April 22, 1957)

古来漢薬で頭痛, 歯痛, 風邪, 浮腫に発汗, 鎮痛剤として用いられている独活は, その原植物にシンウド, ウドモドキ, ウド (*Aralia cordata* THUMB. ウコギ科) 等がえてられており, 定説をみないが, 小野蘭山¹⁾によれば城州貴船に産するシンウドを以て独活に当てている。

シンウド (*Angelica pubescens* MAXIM. = *A. polyclada* FRANCH. セリ科) はウドモドキと極めて類似するが広江²⁾によれば, 葉の裏面に細毛のある点でウドモドキと区別される。ウドモドキについては, 第1報²⁾, 第2報³⁾に於いて glabra-lactone を分離, その構造を推定したが, 著者らはこれら近縁関係にある両植物の成分を比較検討する目的で本研究を行つた。

シンウド根成分については先にそのエーテルエキスより mp 304~306°, $(C_{16}H_{12}O_5)_n$ に一致するフラボン様物質と思われる微黄色微細針状晶 (A) 及び中性部分より mp 260°(decomp), 白色粉末状結晶 (B) の2成分を分離した⁴⁾。今回は同じく京都貴船産シンウドより更に mp 256~257° の白色結晶を分離し, その構造を推定し得たので報告する。

即ち実験の部並びに Fig. 1 に示される如く根のエーテルエキスより前記2種の結晶成分(A), (B) を分離した後, 黒色粘稠物質を高度真空蒸留に付し, 黄色粘稠物質の留出とともに白色結晶が昇華される。本物質はエタノール, クロロホルムより再結晶すれば mp 256~257°(corr) の白色微細針状晶 (I) となり, 元素分析, 分子量測定の結果 $C_{11}H_8O_4$ に一致する。石油エーテル, エーテル, エタノール, アセトン, 酢酸エチルには冷時熱時共難溶であるが, クロロホルム, 氷酢酸, ピリジンには熱時溶解する。アルカリには冷時不溶であるが加熱すれば溶解

* 前回に報告せるものを予報とし, 本研究を以てその1とする。

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

*** 京都大学理学部植物分類学教室講師。

1) 小野蘭山: 本草綱目啓蒙。 2) 刈米, 秦: 本誌 76, 649(1956)。 3) 秦: 本誌 76, 666(1956)。

4) 刈米, 秦, 田中: 本誌 75, 357(1955)。

し、酸性にすれば析出。これは原物質と混融するも融点降下を示さない。紫外線下螢光を発しないが濃硫酸には鮮黄色に溶解し、かつ紫外線下黄色螢光を発する。U.V. $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 257, 309, 332 m μ , I.R. $\lambda_{\max}^{\text{Nujol}}$ 5.7, 5.95 μ を示し δ -lactone, aromatic -CO- の存在が予想される。FeCl₃ 反応は陰性、常法によるアセチル化、メチル化は何れも原料を回収し -OH 基の存在は認められない。Zeisel 法によりメトキシ基 1 個が検出される。(I) は NH₂OH·HCl により mp 225° の oxime C₁₁H₉O₄N を生じ、また (I) を 10% NaOH で鹼化後ジメチル硫酸でメチル化、再び鹼化すれば mp 182~184° 白色針状晶の遊離酸 (II) C₁₂H₁₂O₅ を得。これは 2,4-dinitrophenylhydrazine により mp 275°(decomp), エタノール難溶性の赤色 hydrazone をつくとところから本物質にはカルボニル基が存在する。

かつて Späth⁵⁾ 等は欧州産セリ科植物 *Peucedanum ostruthium* Koch (インペラトリア根) の成分 ostruthin の構造研究に際し、ostruthin methyl ether をクロム酸酸化して 7-methoxy-6-coumarinaldehyde を得、これをオキシムを経て 6-cyano-7-methoxycoumarin とし、KMnO₄ 酸化によりオキシ酸を得。更に脱炭酸の後メチル化して 2,4-dimethoxybenzonitrile を得ることにより ostruthin の構造を決定した。

著者等の得た物質 (I) およびそのオキシムの組成、融点より本物質は上記の過程に得られた 7-methoxy-6-coumarinaldehyde に一致するものの如く考えられるが、天然植物成分として本物質に該当するものが分離せられた例は未だ見当たらない。故に著者等は Späth 等とは別個の方法で本物質の構造を究明した。

先ず (I) について Clemmensen-Martin 還元⁶⁾ を行えば反応時間 1 時間で mp 134~134.5°, C₁₁H₁₀O₃ (III) に一致する白色針状晶を得た。反応時間を長くすれば、他に mp 93~94°, C₁₁H₁₂O₃ に一致する還元成績体を得る。(III) を 10% NaOH で加熱鹼化し、ジメチル硫酸でメチル化後再び鹼化して得られる mp 175~176°, C₁₂H₁₄O₄ (IV) の遊離酸を 3% NaOH に溶解し、常温下慎重に KMnO₄ 酸化すれば mp 119~121°, C₁₀H₁₂O₃ に一致する

5) E. Späth, K. Klager : Ber. **67**, 859(1934).

6) E. L. Martin : Org. Reactions **I**, 164.

白色針状品を得た。本品は 2,4-dimethoxy-5-methylbenzaldehyde⁷⁾ に一致するものと考えられ, 別に実験の部に記載する方法により本品を合成し, 混融の結果同一物なることを確認した。

以上の結果より (III) は 7-methoxy-6-methylcoumarin であり, もとの (I) は 7-methoxy-6-coumarinaldehyde でなければならない。本物質は上記の如く ostruthin のメチル化物の分解産物として文献にみられるものであるが, 天然物として分離されたのは今回が最初であり, 著者等はこれを angelical と命名する。なおシシウド根成分を分離中ウドモドキより得られた glabra-lactone に相当する物質は全く検出されず, 両者の成分の差異を示すものとして興味ある事と思われる。

Fig. 1. Experimental Process on Isolation of the Compounds from *Angelica pubescens* MAXIM.

本研究に当り終始御指導御鞭撻を賜わつた 恩師刈米達夫博士並びに 京大教授木村康一博士に謹謝する。赤外スペクトル測定の労をとられた大日本製薬の諸氏, 元素分析を担当された京都大学元素分析センター 岩田, 馬野両嬢に深謝する。

実 験 の 部

結晶成分の分離 京都貴船口貴船川畔に群生するシシウド根約 30 kg を採集, 粗切して約 1 カ月風乾す。これを更に粗粉となしエーテルにて連続抽出を行う。抽出液よりエーテルを留去, 黒褐色特異臭ある粘稠性液体約 800 g を得。これを石油エーテルにて充分抽出すれば赤褐色に溶解する精油成分を得るが, 更に水蒸気蒸留するも結晶性成分は得られず。石油エーテル不溶部を約 300 cc のエーテルに溶かし 0.5% KOH 500 cc を加えて振盪, 酸性物質はアルカリ側に移行する。エーテル層よりエーテルを留去し 5% メタノール性 KOH 500 cc を加えて室温にて 2 昼夜放置酸化後 3 倍量の水を加えてエーテルにて数回抽出し中性物質をエーテルに移行せしめ, エーテルを留去, 結晶析出, メタノールより 3 回再結晶, mp 260°C(decomp) の白色粉末状結晶 (B) 少量を得。エーテル不溶部を希 HCl 酸性にすれば黄色沈澱物と共に黒色油状物を生ず。黄色沈澱物は再三エタノールにて洗浄, ピリジンより再結晶, mp 304~306°C, 微黄色微細針状結晶 (A) を得。収量約 0.5 g。これは $C_{16}H_{12}O_5$ 計算値 C 67.60, H 4.27, 実験値 C 67.57, H 4.22 に一致するが, 各種有機溶媒に難溶のため分子量測定出来ず。黒色油状物質を分取し浴温 180~220°/0.7 mmHg にて蒸留すれば黄色粘稠性物質の留出と共に白色結晶昇華。エタノールにて洗浄クロロホルムより数回再結晶, 昇華により mp 256~257°C (corr), 白色微細針状品 (I) を得。収量乾燥根の約 0.1%。 $C_{11}H_8O_4$ 計算値 C 64.70, H 3.95, CH_3O 15.27, 分子量 204.2, 実験値 C 64.49, H 4.01, CH_3O 15.20, 分子量 218 (Rast 法)。

(I) の oxime 生成 (I) 30 mg をエタノール・ピリジン (3:7) 混液 10 cc に溶解, $NH_2OH \cdot HCl$ 20 mg の水溶液を加えて水浴上 1 時間加温, 冷後減圧にて溶媒留去すれば結晶析出。メタノール, 含水メタノールより 4 回再結晶, mp 225°, 白色針状品約 10 mg を得。 $C_{11}H_8O_4N$ 計算値 C 60.27, H 4.14, N 6.39, 実験値 60.49, H 4.40, N 6.25。

(II) の生成 (I) 150 mg に 10% NaOH 5 cc を加え 1 時間水浴上加温, 冷後 15 cc の $(CH_3)_2SO_4$ を加え 50° に加温しつつ充分振盪。後 10% NaOH 10 cc を追加し 1 時間加温, 冷後希 HCl にて徐々に酸性とすれば結晶析出。濾取, 含水エタノールより 3 回熱湯 2 回再結晶, mp 182~184°, 白色針状品 (II) を得。 $C_{12}H_{12}O_5$ 計算値 C 61.01, H 5.12, 分子量 236, 実験値 C 61.17, H 5.16, 分子量 224 (滴定)。

(II) の 2,4-dinitrophenylhydrazone 生成 (II) 15 mg をエタノール 1 cc に溶かし 2,4-dinitrophenylhydrazine 硫酸塩エタノール飽和溶液 5 cc を加えれば赤色結晶直ちに生成, エタノールより 1 回含水ピリジンより 3 回再結晶, mp 275°C(decomp), 橙赤色結晶状粉末少量を得。

7) Gattermann: Ann. 357, 372(1907).

(I) の Clemmensen-Martin 還元⁸⁾ Zn 12 g, HgCl_2 1.2 g に 濃 HCl 0.6 cc, H_2O 18 cc を加えよく振盪して作った亜鉛アマルガム及び (I) 2.5 g を三頸コルベンに入れ, トルエン 20 cc, 15% HCl 24 cc を加えよく攪拌しつつ水浴上 1 時間加温すれば反応物はほぼトルエン層に吸収される。冷後トルエン層を分取, 水層をエーテル抽出しそれぞれ少量の水にて洗浄。両者合一。減圧にて溶媒留去, 褐色粘稠物を得。真空昇華により白色結晶を得。含水エタノール, 含水アセトンよりそれぞれ 2 回, 昇華により mp 134~134.5°, 白色針状結晶 (III) 0.9 g を得。 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ 計算値 C 69.46, H 5.30, 実験値 C 69.56, H 5.06。昇華残渣を溶媒にて処理すれば未反応原料若干を得。別に同一量同条件にて上記反応を 10 時間延長し同処理すれば白色結晶昇華, エタノールより再結, 再昇華, mp 134~134.5°, (III) 0.2 g 及び mp 93~94°, 純白色長針状結晶 0.7 g を得。 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 計算値 C 68.73, H 6.29, 実験値 C 69.00, H 6.31。なお両反応を通じてエタノール難溶低融点結晶副生するが, 少量のため精査せず。

(IV) の生成 (III) 1.5 g を 15% NaOH 30 cc に加え水浴上 30 分鹼化, 冷後よく振盪しつつ $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 12 g を徐々に加えれば黄色結晶析出。汙取昇華, エタノールより再結 4 回, mp 103.5~104°, 白色針状結晶を得。 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 計算値 C 66.08, H 6.83, 実験値 C 66.36, H 6.62。本物質 1.2 g に 15% NaOH 30 cc を加え水浴上加温するも溶解し難いため, エタノール 5 cc 追加し 3 時間加温, 冷後希 HCl 酸性にすれば白色沈澱物を得。エタノール, エタノール・アセトン混液より再結, 昇華により白色結晶状粉末, mp 175~176°, 収量 0.8 g。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 計算値 C 64.86, H 6.31, 実験値 C 64.60, H 6.11。

(IV) の酸化分解 (IV) 0.7 g を 3% KOH に溶解せしめ, 1.5% KMnO_4 80 cc を攪拌しつつ徐々に加う。生成せる褐石を汙取, 汙液を希 HCl 酸性とすれば白色結晶析出するが未反応原料 (IV) に一致する。汙液及び褐石を酢酸エチルにて 3 回抽出。水洗脱水溶媒留去, 褐色結晶析出。昇華, 含水エタノールより再結, mp 119~121°, 白色針状結晶約 100 mg を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 計算値 C 66.65, H 6.71, 実験値 C 66.37, H 6.62。本品 20 mg をエタノール 2 cc に溶解。 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 10 mg の水溶液を加え少時加温放冷すれば白色結晶析出。昇華, 含水エタノールより再結, mp 143~144° の oxime を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 61.52, H 6.71, N 7.18, 実験値 C 61.80, H 6.56, N 7.14。

2,4-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyde の合成 Adams⁸⁾ らの方法に従い 90° で乾燥せるレゾルシン 15 g 及び $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 14 g に乾燥エーテルを加え攪拌しつつ乾燥 HCl を通ず。油状物を生成するが次第にピンク色に固化。汙取, エーテルにて洗浄, 100 cc の水中に投じ 5 分間直火で加熱, 吸引汙過, 結晶析出。脱色炭を用いて水より再結 4 回, 昇華, mp 135°, 白色結晶 (β -レゾルシンアルデヒド) 8 g を得。 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$ 計算値 C 60.87, H 4.38, 実験値 C 61.10, H 4.39。次に Janet⁹⁾ らの方法により亜鉛アマルガム 24 g, β -レゾルシンアルデヒド 4.2 g を 15% HCl 48 cc 及びエタノール 78 cc 混液中に加え, 沸騰水浴上にはげしく攪拌しつつ 2 時間反応。後 20% NaOH にてほぼ中性となし減圧にて溶媒留去, 水溶液をエーテルにて 3 回振出, 水洗乾燥, 溶媒留去すれば黄色粘稠物となり, これを 4 回昇華, 白色結晶, mp 100~102°, cresorcinol を得。 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ 計算値 C 67.73, H 6.50, 実験値 C 67.51, H 6.78。cresorcinol 2.5 g を 10% NaOH 30 cc に溶解。 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ にてメチル化すれば油状物質生成, これを分取少量の希アルカリ, 水にて洗浄, 減圧にて蒸留すれば無色液体 cresorcinol dimethyl ether 約 2 cc を得。この 1.5 cc に $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 1.5 g, 乾燥エーテル 30 cc を加えて乾燥 HCl を通ず。油状物質生成するが漸次固化す。汙取, エーテル洗浄。蒸留水 50 cc に溶解せしめ水浴上 30 分加温。汙過放冷, 白色結晶析出。含水エタノール再結, 昇華により mp 117.5~118°, 白色針状結晶 (2,4-dimethoxy-5-methylbenzaldehyde) を得。収量 500 mg。 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 計算値 C 66.65, H 6.71, 実験値 C 66.38, H 6.91。本物質は (IV) の酸化成績体と混融するも融点降下せず。2,4-dimethoxy-5-methylbenzaldehyde 90 mg を常法により oxime とし mp 144~144.5° の白色結晶を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 61.52, H 6.71, 実験値 C 61.68, H 6.85, N 7.16。本品は酸化生成物 oxime と混融するも融点降下せず。

京都大学医学部薬学科

8) Adams: J. Am. Chem. Soc. 45, 2373(1923).

9) Janet: J. Chem. Soc. 1937, 1542.