[薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (12) 1524 ~ 1528 (1967)]

UDC 581.19 : 582.651 : 543.544.25

256. 斎木保久, 斎藤照代, 佐々木久子, 福島清吾 : ガスクロマトグラフィー
による天然精油の検討 (第1報) 細辛の精油について

Yasuhisa Saiki, Teruyo Saito, Hisako Sasaki, and Seigo Fukushima :
Gas-chromatographical Studies on Natural Volatile Oils. I.
On the Volatile Oil of Chinese Drug "Xixin".

(Shizuoka College of Pharmacy*1)

Chemical examinations were made on the essential oil of Korean Xixin (Saishin), a radix of *Asiasarum heterotropoides* var. *seoulensis*. Kakuol, saishinone, asaricin, methyleugenol, safrole, eucaryone, and two undetermined substances, F and G, were isolated from this oil. The structure of kakuol was determined as formula (I). Saishinone is considered to be a new terpene derivative but its structure has not been elucidated as yet. Asaricin is a new substance obtained as a natural product and its structure was determined as 2-methoxy-4,5-methylenedioxy-1-allylbenzene.

(Received June 24, 1967)

細辛 Xixin は古くから知られた重要な漢薬の一つで, 原植物としてはウマノスズクサ科 *Aristolochiaceae* (学者によってはカンアオイ科 *Asaraceae* として分ける.¹⁾) に属するウスバサイシン属 *Asiasarum*¹⁾ (学者によっては *Asarum* に包含される.²⁾) の諸種が当てられ,³⁾ 最近の中国の文献⁴⁾ によれば東北 (旧満州) 産のものにはケイリンサイシン *Asiasarum heterotropoides* F. MAEK. var. *mandshuricum* F. MAEK. が, 陝西, 山東などの地方に産するものにはウスバサイシン *Asiasarum sieboldii* F. MAEK. が当てられている,

細辛の精油に関しては, これまで高橋および加来等の研究があり, 高橋⁵⁾ は日本産ウスバサイシンについて, 加来等⁶⁾ は朝鮮産京城ウスバサイシン (=ウスバサイシン *Asiasarum heterotropoides* var. *seoulense* F. MAEK.) について研究を行ない, いずれよりも主成分としてメチルオイゲノール, 副成分としてサフロール, β -ピネン, オイカルボン (アサリルケトン) および $C_{10}H_{10}O_4$ の分子式をもつフェノールを検出している.

近年, 長沢⁷⁾ は赤外線スペクトルを用いて精油成分を研究し, ウスバサイシンなどが産地によって精油成分を異にし, オイカルボン, メチルオイゲノール, 1,8-ジネオールおよびサフロールなどの含量の変化と産地との間にある程度平行関係があることを述べている.

著者等⁸⁾ は数年来, ガスクロマトグラフィー (以下 GC と略記) を用い, これらの精油を検討しており, その結果は主として本報および次報⁹⁾ 以下に述べるが, 精油は多数の成分よりなるため, 第6報¹⁰⁾ で述べたフェニルプロペン類化合物の保持時間との比較の他, 精油の成分分離を試み, 各成分について化学的に調べまたは GC を行なって保持時間を測定した所, ガスクロマトグラムに現れるピークをかなり同定することができた.

精油成分の分離においては分取 GC が最も有力であるが, 量的には扱い難い点があるので, シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーを行ない, 分離状態を薄層クロマトグラフィー (以下, TLC と記す) にて追跡しつつ実験を行なった所, ほぼ満足すべき結果を得た.

*1 Oshika, Shizuoka-shi.

1) 前川 : 植研, **9**, 39, 96, 174, 281, 364, 505 (1933).

2) 大井 : 日本植物誌 **450** (1953), 至文堂

3) 原田 : 本誌, **70**, 277 (1950); 東, 郭 : 生薬, **3**, 6 (1949).

4) 中国医学科学院外“中薬志” **III**, 108 (1960) 人民衛生

5) 高橋 : 日化, **51**, 432 (1930).

6) 加来, 近藤 : 本誌, **51**, 8 (1931); 加来, 張, 折田 : 本誌, **51**, 862 (1931).

7) 長沢 : 本誌, **81**, 129 (1961).

8) 本研究の一部は日本生薬学会 (1962), 年会および日本薬学会東海支部例会 (1965) に講演.

9) 斎木, 赤堀, 野呂, 森永, 平良, 福島, 原田 : 本誌, **87**, 1529 (1967).

10) 斎木, 上野, 佐々木, 森田, 鈴木, 斎藤, 福島 : 本誌投稿中.

さて著者等がここに用いた材料は、原植物はウスゲサイシン *Asiasarum heterotropoides* var. *seoulense* F. MAEKAWA と考定される品で葉の下面には毛が多く花のついた朝鮮産の市場品である。これより水蒸気蒸溜で精油を得た。乾燥生薬からの収率は 1.5~13% である。

この精油を常法により酸性部、フェノール部および中性部に分けると、大部分は中性部よりなり他は僅少であった。

フェノール部は氷室に放置するに僅少量の結晶性物質を析出するので、この結晶性物質を精査した所、m.p. 110° を示し、アセテートは m.p. 125~127°, 元素分析値 $C_{10}H_{10}O_4$ によく一致することから、さきに同一操作で、高橋⁵⁾によりウスバサイシン *Asiasarum sieboldii* F. MAEKAWA より、加来等⁶⁾により京城ウスバサイシンより得られたフェノール性物質の一種とよく一致するので同一物と考えられる。

加来等⁶⁾はこの物質の構造を研究しているが官能基を追求したのみで明かにしていない。

加来等の研究によれば、塩化第二鉄反応は陽性でメチレンジオキシ基の呈色を示すことから、フェノール性水酸基 1 ケとメチレンジオキシ基の 2 ケの酸素を検出し、残りの 1 ケの酸素はセミカルバゾンを与えないことからエーテル結合とみて Chart 1 の部分構造を示しているがこれらの置換基の位置は材料少きためか明かにしていない。

著者等はたまたまこの結晶を少量得たので、再検討した。すなわち、メチレンジオキシ基およびフェノールの呈色反応を試みいづれも陽性であることを確認し、ついで、IR、および NMR スペクトルを調べた所 Table I に示す結果を得た。

IR スペクトルは、ケトン基の存在を示し、水酸基はキレート結合しているを示している。ゆえに加来等⁶⁾がセミカルバゾンの生成困難であることからカルボニルの存在を否定したのは早計で、キレート結合のため生成困難なるにより、2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンの生成を試みた所、果して生成した。この事からの C_3 の側鎖はケトンにより核に結合し、隣接フェノールをもつことが推論される。

Chart 1.

TABLE I. Physical Constants of Kakuol

m.p.	110°			
IR (KBr) (cm^{-1})	$\nu_{C=O}$	1620	(broad) chelated arylketone	
	$\nu_{OH \cdots CO}$	2900	(very broad) chelated phenol	
	$\nu_{C=C}$	1610		
	$\nu_{C-O-C-O-C}$	1040		
UV	λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ)	240 (4.14)	276 (3.80)	347 (3.88)
	λ_{min}^{EtOH} m μ (log ϵ)	223 (3.88)	256 (3.40)	296 (3.01)
NMR (τ , in $CDCl_3$)	8.6~8.9	(3H, triplet)	$-CH_2-\underline{CH}_3$	
	6.9~7.3	(2H, quartet)	$-\underline{CH}_2-CH_3$	
	4.03	(2H, singlet)	$-O-\underline{CH}_2-O-$	
	3.58	(1H, singlet)	Benzene nucleus	
	2.95	(1H, singlet)	ditto	
	-3.01	(1H, singlet)	$\underline{OH}$ chelated	

NMR のデータは Table I に示すがこれから I の構造がこの物質に対し与えられる。この物質の構造を I とすれば、以上の諸性質も矛盾なく説明ができるのでこの構造であることは明かである。

ゆえに、セサモールを出発物質として、下記の反応経路により合成を試みた所、このものは諸性質すべて一致したので、I の構造は確立された。このフェノール性物質は未だ名称がないゆえ、新たに kakuol と命名した。

中性部は分溜するに、既報^{5,6)}と同様の溜分を得るが、これらはいずれも TLC により混合物であることが判る。それゆえ、シリカゲルを用い溶媒に石油系炭化水素、ベンゼン、アセトンを用い、順次混合したもので展開し、分離状態を TLC で検査しながらカラムクロマトグラフィーを行なった所、TLC により 1 ケのスポットを与える Fr. A~E を得た。また分離困難な混合フラクションを得た。

それぞれの性質および同定は Table II に示す

TABLE II. The Nature of Each Fractions

Fr.	R.R.T.		TLC		Assign
	DEGS	SE-30	Color (H ₂ SO ₄)	R _f	
A	1.00	1.00	brown-violet	0.40	methyleugenol
B	1.89	1.50	brown	0.80	asaricin
C	0.62	0.72	violet	0.93	safrole
D	0.62	0.63	yellow	0.75	saishinone
E	0.20	0.49	{ yellow (centre) purple (margin)	0.40	eucarvone
F	1.21	1.00	green	0.27	unidentified
G	1.41	0.70	brown	0.15	unidentified

The conditions of gas-chromatography are same of Fig. 1, 2.

TLC: Developer: benzene, Plate: SiO₂ (Silica gel G acc. to Stahl).

Fr. A, C および E は IR, UV スペクトルの比較, TLC による呈色, R_f 値, GC の保持時間, 誘導体などの比較から、それぞれ既報^{5,6)}のメチルオイゲノール, サフロールおよびオイカルボンであることを確認した。

Fr. B は第6報¹⁰⁾にて合成した 1-allyl-2-methoxy-4,5-methylenedioxybenzene であることを、同様の課程に

Fig. 1 The Gas-chromatograms of Korean Xixin Oil

20% DEGS on C-22, 0.4 cm × 75 cm.
C.B.: 165°, D.B.: 210°,
Carrier gas: N₂ 50 ml./min.
H.F.I.D. H₂ 82 ml./min.

Abbreviations: Cin: 1,8-cineole, Pi: α or β-pinene, Ec: eucarvone, Bo: borneol, Es: estragole, Saf: safrole, Sai: saishinone, ME: methyleugenol, Asi: asaricin, Cr: coveacin, F and G: unidentified compounds.

The standard material of retention time is methyleugenol

1,8-Cineole, pinene, borneol or estragole and coveacin were detected gas-chromatographically.

Fig. 2. The Gas-chromatograms of Korean Xixin Oil

10% SE-30 on C-22, 0.4 cm. × 75 cm.
C.B.: 178°, D.B.: 190°,
Carrier gas: N₂ 17 ml./min.
H.F.I.D. H₂ 50 ml./min.

より証明した。因みに本物質は B. H. Alexander 等¹¹⁾ により始めて合成された物質であるが、天然に植物成分として始めて存在が証明されたので Asaricin と命名しておく。

Fr. D は極めて精製困難で、空气中に放置すると変化し易く、収量も悪いので構造を明かにし得なかったが、元素分析値はよく一致しないが $C_{10}H_{14}O_2$ とみられ IR スペクトルによりカルボニルとエーテル酸素を認める。UV スペクトルはオイカルボンに似ているのでオイカルボン型化合物で分子内エーテルをもつものと思惟されるが、この構造を明かにするには至らなかった。

この構造については今後、材料を得て追求の予定である。なお本物質は文献未知の物質とみられるので saish-inone と命名する。

混合フラクションの内、今まで述べてきた成分と異なるスポットを与えるものがあり、混合のまま GC を行ない保持時間を測定したところ、それぞれピークの面積比から2種のガスクロマトグラムにおけるそれぞれの保持時間を明かにした。しかし、これらは、いずれも既知の手元にあるサンプルと一致せず、同定不能である、次報以下に、これらの物質を仮に F および G と記すことにする。

以上の結果を、本材料のガスクロマトグラムに当てはめると Fig. 1 および 2 のようになる。

実験の部

精油の抽出ならびに成分の分離 朝鮮産市販の細辛（原植物の *Asiasarum heterotropoides* var. *seoulense* F. MAEK.）地下部約 3 kg. を acetone にて浸出し、浸液を濃縮したのち、水を加え、減圧水蒸気蒸留し、蒸留液を石油エーテルにて抽出し、石油エーテルを揮散させたものを精油とした。収量約 50 g. 常圧にて直接水蒸気蒸留したときは収量はよい。

精油 40 g. を 5% Na_2CO_3 水溶液、および 5% NaOH 水溶液にて抽出しそれぞれ酸性部約 1 g.、フェノール性部約 1 g. を得、非抽出部（中性部）は 37.5 g. である。

Kakuol の分離とその性状 前記フェノール部は氷室中に放置するに結晶 0.2 g. を析出するをもって、汙過し石油ベンジンにて再結晶をすると無色板状晶、m.p. 110° となる。元素分析 $C_{10}H_{10}O_4$ Anal. Calcd.: C, 61.85; H, 5.19. Found: C, 62.02; H, 5.25.

本品の EtOH 溶液は $FeCl_3$ 反応、緑色を呈し (+), Labat 法によるメチレンジオキシ反応は (+) にて青色、UV, IR, NMR スペクトルの数値は Table I に示す。

Kakuol acetate kakuol 20 mg. をピリジン 0.2 g. に溶かし、外部を氷水で冷却し 0.1 g. の Ac_2O を滴下したのち、密栓し常温に 3 日放置し、生成体を氷水中に注ぎ、析出した結晶を汙過し、2% HCl 水溶液にて洗浄し、水洗したる後、MeOH にて再結晶、無色針状晶、m.p. $125\sim 127^\circ$. 文献⁹⁾による mp. と一致。

Kakuol 2,4-dinitrophenylhydrazine kakuol 20 mg. を 1 ml. の EtOH に溶かし室温にて 2,4-dinitrophenylhydrazine 試薬を加え、24 hr. 放置したのち、析出せる結晶を汙過し、EtOH にて洗った後、EtOAc にて再結晶する。赤色針晶 m.p. $229\sim 230^\circ$ 収量不良のため元素分析は行なわなかった。

2-Hydroxy-4,5-methylenedioxypropionophenone (kakuol) の合成 sesamolyl propionate¹²⁾ 0.42 g. を CS_2 に溶かし、 $AlCl_3$ 0.33 g. を粉碎して入れ 1 hr. 還流させた後、室温にて密栓し放置する。12 hr. 後、反応物より溶媒留去し、残留物に 20% HCl を加え溶かした後、5% NaOH にてアルカリ性とし ether にて可溶部を去り、ついで 10% HCl で酸性とし、再び ether にて振取する。ether 抽出部は乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒留去し、残留物を SiO_2 (Mallinckrodt 製) カラムにて溶媒 $CHCl_3$ にてカラムクロマトグラフィーを行ない、分離状態を TLC にて調べると H_2SO_4 にて褐色スポットを与える部分より僅少量の結晶を得る。Pet. ether にて再結晶し m.p. 110° . 細辛油より得た kakuol の標品と混融するに融点降下なく IR スペクトルも一致、収量悪く僅微のため元素分析は行なわなかった。

中性部の分離 精油の中性部 35 g. を、減圧蒸留するにつぎのような留分を得た。

b.p ₂₀ 62~84°	1.2 g.	b.p ₂₀ 84~90°	2.0 g.
b.p ₂₀ 90~111°	5.2 g.	b.p ₂₀ 111~120°	5.4 g.
b.p ₃ 80~90°	6.5 g.	b.p ₃ 90~100°	6.4 g.

残留物 若干量

これらの各留分はすべて混合物よりなるため、 SiO_2 (Mallinckrodt) にて、展開溶媒には Pet. benzine, benzene および acetone を順次混合して用いカラムクロマトグラフィーを行ない、TLC にて同一部分を集め再びクロマトグラフィーを行ない、Table II に示す各フラクションを得た。

Fr. A の同定 UV および IR スペクトルより methyleugenol と同定。

Fr. C の同定 同様にて safrole と同定。

11) B. H. Alexander, S. I. Gertler, R. T. Brown, T. A. Oda, M. Beroza: J. Org. Chem., **24**, 1504 (1959).

12) W. A. Gersdorff, P. G. Piquett, M. Beroza: J. Agr. Food Chem., **4**, 858 (1956) (C. A., **51**, 3906 (1957)).

Fr. E の同定 常法により製造した semicarbazone m.p. 185~186°, oxime m.p. 104~106° にて eucarvone と同定. $UV_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 302 (3.82), 225 (sholder) (3.24) IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1660; $\delta_{gem} (CH_3)_2$ 1390, 1365.

Fr. B の同定 (Asaricin) 本品は Labat 法によるメチレンジオキシ基反応(+), ブロム化により dibromide を与えこのものは m.p. 119~120° 無色針晶, $C_{11}H_{13}O_3Br_2$ Anal. Calcd.: C, 37.53; H, 3.43; Br, 45.40. Found: C, 37.59; H, 3.37; Br, 45.33.

第6報にて合成せる 1-allyl-2-methoxy-4,5-methylenedioxybenzene の UV, IR スペクトルと一致, ブロム化物の IR の比較, および混融により融点降下なく同一物と決定.

Fr. D の性質 (Saishinone) 本品は b.p. 227°, の無色液体で, $C_{10}H_{14}O_2$ Anal. Calcd.: C, 72.26; H, 8.49. Found: C, 73.30; H, 8.47. UV $\lambda_{\max}$ $m\mu$ (log ϵ): 225 (sholder) (4.68), 281 (sholder) (4.48), 302 (4.59).

IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1657, $\nu_{C=O}$ 1600, $\delta_{gem} (CH_3)_2$ 1390, 1367. ν_{C-O-C} 1071. 常法により semicarbazone および 2,4-dinitrophenylhydrazone の生成を試みるにいずれも生成物を与えない.

ガスクロマトグラフィー 機器: 島津 GC1-B. 条件は Fig. 1 および 2 に示す.

終わりにのぞみ, NMR 測定をされた本学 赤堀幸男 博士, 元素分析を担当された本学元素分析センター, 成田九州男氏ほかの諸氏に深謝します.

静岡薬科大学