薬用資源の研究 (第30報¹⁾) *Chrysosplenium* 属植物の Flavonoids について
ネコノメソウおよびツルネコノメソウのフラボノイド配糖体

森田直賢, 清水岑夫, 竹崎孝行
富山大学薬学部²⁾

Studies on Medical Resources. XXX.¹⁾ The Flavonoids of Domestic
Chrysosplenium Genus Plants. The Flavonoid Glycosides of
Chrysosplenium grayanum MAXIM. and
C. flagelliferum FR. SCHM.

NAOKATA MORITA, MINEO SHIMIZU, and TAKAYUKI TAKEZAKI
Faculty of Pharmacy, University of Toyama²⁾

(Received June 4, 1968)

A new glycoside (I), $C_{24}H_{26}O_{13} \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$, mp 274—275°, was isolated from *Chrysosplenium grayanum* MAXIM. (Japanese name "Nekonomesō"), and a glycoside (II), $C_{24}H_{26}O_{12} \cdot 2H_2O$, mp 175—176°, from *C. flagelliferum* FR. SCHM. (Japanese name "Tsurunekonomesō"). I was determined as oxyyanin-A (5,2',5'-trihydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone)-2'-glucoside, and was named chrysosplenoside-A, and II as pendulin (5,4'-dihydroxy-3,6,7-trimethoxyflavone-4'-glucoside).

ネコノメソウ (*Chrysosplenium*) 属植物はユキノシタ科 (Saxifragaceae) に属する多年生小草で, 山地の溪側その他の陰湿地に自生し, 本邦には変種を含めると 20 数種を数える。さきにヤマネコノメソウ *C. japonicum* MAKINO について報告³⁾ したが, 今回ツルネコノメソウ *C. flagelliferum* FR. SCHM とネコノメソウ *C. grayanum* MAXIM について報告する。すなわち前者からは pendulin を得, 後者から一新配糖体 oxyyanin-A-2'-glucoside を得, chrysosplenoside-A と命名した。

ツルネコノメソウの flavonoid

4—5 月に採集した生の地上部をメタノールで抽出し, 酢酸鉛法で処理して黄色の結晶を得た, メタノールで再結晶すると淡黄色針状晶 mp 175—176° を得る。本品は塩化第二鉄反応暗緑色, フラボン反応陽性, ペーパークロマト (PPC) R_f 0.58, 紫外線吸収 (UV) スペクトルは 272, 332 $m\mu$ に極大を示し, 希酸分解液はフェーリング液を還元する。分子式は $C_{24}H_{26}O_{12} \cdot 2H_2O$ に一致する。本品は 10% 硫酸で加水分解するに黄色のアグリコン 61.0% を与える。メタノールで再結晶するに淡黄色針状晶 mp 216—217° を得。本アグリコンは塩化第二鉄反応緑褐色, Zircon-citric acid test⁴⁾ 陰性, PPC R_f 0.95, UV スペクトルは 271, 341 $m\mu$ に極大を示し, 分子式は $C_{18}H_{16}O_7 \cdot 1.5 H_2O$ に一致する。糖は常法により PPC およびオサゾン生成の結果 glucose と決定した。アグリコンは常法によりアルカリ分解すると酸部から *p*-hydroxybenzoic acid を得。またアグリコンを完全メチル化するに無色針状晶 mp 152—153° を得, アセチル化するに無色針状晶 mp 156—157° を得。本アセテートの核磁気共鳴 (NMR) スペクトルはアセチル基 2 個, メトオキシ基 3 個, B 環に由来する A_2B_2 型の一対の doublet および C_8 プロトンに基づく singlet を示す。つぎにアグリコンに 0.02 mole の塩化アルミニウム添加による UV スペクトルの移動をみるに,⁵⁾ 吸収極大が約 10 $m\mu$ 長波長に移動し, 5 位水酸基の存在を示す。さらにアグリコンを脱メチル化するに黄色針状晶 mp 290—320° を得。Zircon-citric acid test 陽性であり, アグリ

1) 第 29 報: 森田直賢, 清水岑夫, 有沢宗久, 薬誌, 88, 1214 (1968).

2) Location: Gohuku 3190, Toyama.

3) 中沖太七郎, 森田直賢, 薬誌, 76, 320 (1956).

4) L. Härhammer, R. Hansel, Arch. Pharm., 286, 425 (1953).

5) L. Jurd, T.A. Geissman, J. Org. Chem., 21, 1395 (1956).

コンの 3 位にメトオキシ基の存在を示す。また本品の完全メチル化物 mp 152—153° はさきに述べたアグリコンのメチル化物 mp 152—153° と混融するに融点降下を示さず、赤外線吸収 (IR) スペクトルの比較も全く一致した。この事実は脱メチル化の際に Wessely-Moser 転位⁶⁾ は起こり得なかったことを示し、アグリコンの 8 位にメトオキシ基の存在を否定する。

以上の事実から本アグリコンは 5,4'-dihydroxy-3,6,7-trimethoxyflavone すなわち penduletin なることを確認した。したがって本配糖体は penduletin-monoglucoside であり、本品も塩化アルミニウムの添加により UV スペクトルの吸収極大が約 10 m μ 長波長に移動することから、糖の結合位置は 4' 位、すなわち pendulin なることを確認した。直接の比較はできなかったが文献記載の IR スペクトル⁷⁾ と比較するに全く一致した。なお邦産植物から pendulin の発見は今回が最初である。

ネコノメソウの Flavonoid

4—5 月に採集した生の地上部をメタノールで抽出し酢酸鉛法で処理して黄色の結晶を得た。メタノールから再結晶すると淡黄色針状晶 mp 274—275° を得る。本品は塩化第二鉄反応暗緑色、フラボン反応陽性、PPC Rf 0.85, UV スペクトルは 256, 300, 341 m μ に極大を示し、希酸分解液はフェーリング液を還元する。分子式は C₂₄H₂₆O₁₃•1.5 H₂O に一致する。

本品は 10% 硫酸で加水分解するに黄色のアグリコン 58.5% 量を与える。これをメタノールから再結晶すると淡黄色針状晶 mp 225—226° を得る。本アグリコンは塩化第二鉄反応緑褐色、Zircon-citric acid test 陰性、塩化ストロンチウム反応⁸⁾ 陰性、PPC Rf 0.64, UV スペクトルは 258, 302, 350 m μ に極大を示し、分子式は C₁₈H₁₆O₈•1.5 H₂O に一致する。

糖は常法により処理し PPC およびオサゾン生成の結果 glucose と決定した。

アグリコンは常法によりアルカリ分解するにフェノール部から phloroglucinol monomethyl ether を得る。

またアグリコンを完全メチル化するに無色針状晶 mp 195—196° を、アセチル化するに無色プリズム晶 mp 183—184° をそれぞれ得る。本アセチル化物の NMR スペクトルはアセチル基 3 個、メトオキシ基 3 個、A 環に由来する AB 型の一対の doublet および 2 個の aromatic proton に基づく singlet をそれぞれ示している。

つぎに B 環の置換基の位置を知るためにアグリコンの完全メチル化物をアルカリ分解して酸部から無色針状晶 mp 144—145° を得た。本品は NMR スペクトルを測定するにメトオキシ基 3 個と、2 個の aromatic proton に基づく 2 本の singlet を示すことから asaronic acid (2,4,5-trimethoxybenzoic acid) を予想し、合成によって確認した。したがって置換基の位置は 2', 4', 5' 位である。

また本アグリコンは *p*-benzoquinone により赤褐色の沈殿を生じる⁹⁾ ことから、B 環には 2', 5' 位に水酸基が存在し、したがって 4' 位にはメトオキシ基の存在が明らかである。

さらに水酸基の位置の確認のために塩化アルミニウム、酢酸ソーダ、ナトリウムエチラートの添加によりアグリコンの UV スペクトルの吸収極大の移動をみるに、^{10,11)} 塩化アルミニウムでは約 12 m μ 長波長に移動して 5 位水酸基の存在を示し、酢酸ソーダでは移動がみられず 7 位水酸基は否定される。またナトリウムエチレートでも移動はみられず 4' 位水酸基の存在は認められない。

以上の事実から本アグリコンは 2',5,5'-trihydroxy-3,4',7-trimethoxyflavone (oxyyanin-A) なることを確認した。

したがって本配糖体は oxyyanin-A-monoglucoside であり、糖の結合位置は配糖体も塩化アルミニウム添加により UV スペクトルの移動がみられることから 5 位でないことは明らかである。そこでさらに確認のため配糖体を完全メチル化後、加水分解して得たアグリコンをアルカリ分解するに酸部から黄褐色針状晶 mp 198—200° を得る。本品は塩化第二鉄反応青藍色、NMR スペクトルはメトオキシ基 2 個、2 個の aromatic proton に基

6) F. Wessely, G.H. Moser, *Monatsh.*, **56**, 97 (1930).

7) S.E. Flores, J. Herran, *Tetrahedron*, **2**, 308 (1958).

8) 入谷信彦, 滝野吉雄, 中野豊子, 風間舜介, 薬誌, **84**, 1119 (1964).

9) A.G. Perkin, *J. Chem. Soc.*, 103, 650 (1913).

10) L. Jurd, R.M. Horowitz, *J. Org. Chem.*, **22**, 1618 (1957).

11) L. Jurd, "The Chemistry of Flavonoid Compound," ed. by T.A. Geissman, Pergamon Press, 1962, p. 124.

づく singlet と 1 個のカルボン酸の proton に基づく signal を示している。一方 2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzoic acid mp 200—201° を合成し、上記の酸と混融するに融点降下を示さず、IR の比較も全く一致した。

したがって本配糖体は oxyyanin-A-2'-glucoside でいまだ文献に存在しないところから chrysosplenoside-A と命名せんとする。なお 2' 位配糖体の発見はフラボノイドの中でも今回がはじめてで興味ある事実である、

さらに同属植物のタチネコノメソウ、ムカゴネコノメソウ、ツクシネコノメソウ、エゾネコノメソウなどのフラボノイドの検索を続行の予定である。

実験の部¹²⁾

ツルネコノメソウ配糖体 (a) 配糖体 (Pendulin) の抽出および性状——ツルネコノメソウの生の地上部を MeOH で 3 回温浸抽出、MeOH を留去後残渣に 5% 酢酸鉛液を加えて生ずる沈殿を除き、母液を脱鉛後減圧濃縮し ether を飽和して氷室に放置するに黄色の結晶を得。MeOH より再結晶 mp 175—176° を得。収率 0.2%, FeCl₃→暗緑色。Mg+HCl→黄色。Zn+HCl→橙黄色, $[\alpha]_D^{20}$ —35° (pyridine)。PPC Rf 0.58 (BuOH-AcOH-H₂O=4:1:2)¹³⁾。UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ) 272 (4.34) 332 (4.34)。Anal. Calcd. C₂₄H₂₆O₁₂·2H₂O: C, 53.14; H, 5.54。Found: C, 53.12; H, 5.23。

(b) Pendulin の加水分解——i) Aglycone (Penduletin) の生成および性状: Pendulin を 10% H₂SO₄ で 2 hr 煮沸するに黄色の aglycone を得。これを MeOH で再結晶、淡黄色針状晶 mp 216—217° を得。収率 62.5%, FeCl₃→緑褐色。Mg+HCl→黄色。Zn+HCl→橙黄色。Zircon-citric acid test→-。PPC Rf 0.95 (4:1:2)。UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 271 (4.30) 341 (4.37)。Anal. Calcd. C₁₈H₁₆O₇·1.5H₂O: C, 61.19; H, 4.56。Found: C, 61.51; H, 4.75。Penduletin を常法により Ac₂O, conc. H₂SO₄ でアセチル化し MeOH から再結晶。無色針状晶 mp 156—157° を得。FeCl₃→-, NMR¹⁴⁾ (CDCl₃) τ : 7.68 (3H, OCOCH₃), 7.51 (3H, OCOCH₃), 6.21 (3H, OCH₃), 6.14 (3H, OCH₃), 6.04 (3H, OCH₃), 3.18 (1H, singlet, C₈-H), 2.72 (2H, doublet, J=9 cps, C₃', C₅'-H), 1.98 (2H, doublet, J=9 cps, C₂', C₆'-H)。

ii) 糖の確認: Penduletin を分離した母液は常法により処理し PPC で検するに Rf 0.20 (4:1:2), 0.32 (BuOH—C₆H₅N—H₂O=6:4:3), (0.1N-aniline hydrogenphthalate) 黄褐色。また osazone は黄色針状晶 mp 203—204°。Glucosazone mp 206° と混融。降下なし。

(c) Penduletin のメチル化——Penduletin 200 mg, acetone 20 ml, K₂CO₃ 1 g, Me₂SO₄ 1 g を油浴上 25 hr 煮沸還流、冷後母液を留去。残渣を MeOH で再結晶。無色針状晶 mp 152—153° を得。収量 130 mg。FeCl₃→-。Anal. Calcd. C₂₀H₂₀O₇: C, 64.52; H, 5.38。Found: C, 64.48; H, 5.40。

(d) Penduletin の脱メチル化——Penduletin を HI (比 1.7) と油浴上 160° で 5 hr 煮沸。冷後水中に投じ NaHSO₃ で処理すると黄色ゲル状物質を得る。MeOH で再結晶 mp 290—320° (不完全) を得。FeCl₃→暗緑色。Zircon-citric acid test→橙黄色。これを常法によりアセチル化するに無色針状晶 mp 232—233° を得。またメチル化すると無色針状晶 mp 152—153° を得。Penduletin dimethyl ether mp 152—153° と混融。降下なし。IR (KBr) の比較も全く一致。

(e) Penduletin のアルカリ分解——Penduletin を 30% KOH に溶解し直火 2 hr 煮沸。冷後 20% HCl で中和し数回 ether で抽出、ether 層は飽和 NaHCO₃ 液で振り、常法にしたがい酸部とフェノール部に分離、酸部は PPC Rf 0.87 (4:1:2)。0.82 (60% AcOH) 呈色 (diazot 試薬) 橙黄色で p-hydroxybenzoic acid に一致。

ネコノメソウ配糖体 (a) 配糖体 (Chrysosplenoside-A) の抽出および性状——4—5 月に採集した生の地上部を MeOH で 3 回温浸抽出。MeOH を留去した残渣に 5% 酢酸鉛液を加えて生ずる沈殿を除き、母液を脱鉛後濃縮し ether を飽和して氷室に放置するに黄色結晶を得る。これを MeOH で再結晶。淡黄色針状晶 mp 274—275° を得。収率 0.02%。FeCl₃→暗緑色。Mg+HCl→橙赤色。Zn+HCl→無色, $[\alpha]_D^{20}$ —37.5° (pyridine)。PPC Rf 0.85 (15% AcOH)。UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 256 (4.47), 300 (3.93), 341 (4.07)。Anal. Calcd. C₂₄H₂₆O₁₃·1.5H₂O: C, 52.46; H, 5.31。Found: C, 52.83; H, 5.51。

(b) Chrysosplenoside-A の加水分解——i) Aglycone (Oxyyanin-A) の生成および性状: Chrysosplenoside-A を 10% H₂SO₄ で 1 hr 煮沸すると黄色の aglycone を生ずる。これを MeOH から再結晶。淡黄色針状晶 mp 225—226° を得。収率 58.5%。FeCl₃→紫褐色。Mg+HCl→赤紫色。Zn+HCl→紫紅色。Zircon-citric acid test→-。SrCl₂ 反応→-。PPC Rf 0.64 (15% AcOH)。UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ) 258 (4.39) 302 (3.81) 350 (3.97)。Anal. Calcd. C₁₈H₁₆O₈·1.5H₂O: C, 58.53; H, 4.61。Found: C, 58.24; H, 4.71。

Oxyyanin-A を常法によりアセチル化し MeOH から再結晶、無色プリズム晶 mp 183—184° を得。FeCl₃

12) mp はすべて未補正。

13) 以後 (BuOH-AcOH-H₂O=4:1:2) を (4:1:2) と略す。

14) 内部標準として TMS を使用。

→—. NMR (CDCl_3) τ : 7.82 (3H, OCOCH_3), 7.70 (3H, OCOCH_3), 7.58 (3H, OCOCH_3), 6.43 (3H, OCH_3), 6.17 (6H, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.47 (1H, doublet, $J=3$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.33 (1H, doublet $J=3$ cps, $\text{C}_8\text{-H}$), 3.23 (1H, singlet, $\text{C}_9\text{'-H}$), 2.72 (1H, singlet, $\text{C}_6\text{'-H}$).

ii) 糖の確認: Oxyaynin-A を分離した母液は常法により処理し, PPC を行なう. R_f 0.21 (4:1:2), 0.32 ($\text{BuOH}-\text{C}_6\text{H}_5\text{N}-\text{H}_2\text{O}=6:4:3$) 呈色 (0.1N aniline hydrogenphthalate) 黄褐色. また osazone は黄色針状晶 mp 207° . Glucosazone mp 206° と混融. 降下なし.

(c) Oxyaynin-A のメチル化—Oxyaynin-A を acetone 中 Me_2SO_4 と K_2CO_3 で油浴上 25 hr 煮沸し過. Acetone を留去後 MeOH から再結晶. 無色針状晶 mp $195-196^\circ$ を得. $\text{FeCl}_3 \rightarrow -$. Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$: C, 62.68; H, 5.47. Found: C, 62.54; H, 5.63.

(d) Oxayaynin-A のアルカリ分解—Oxyaynin-A を 30% KOH と直火 2 hr 煮沸. 冷後 20% HCl で中和し, ether 抽出. Ether 層は常法により酸, フェノールに分離. フェノール部は $\text{FeCl}_3 \rightarrow$ 紫青色. 松材反応 $\rightarrow$ 紫赤色. PPC R_f 0.81 (4:1:2), 0.78 (60% AcOH) 呈色 (diazot 試薬) 橙黄色で phloroglucinol monomethyl ether に一致.

(e) Oxyaynin-A Trimethyl Ether のアルカリ分解—Oxyaynin-A trimethyl ether を 20% EtOH 性 KOH で水浴上 8 hr 加熱. 冷後中和し常法にしたがい酸, フェノールに分離. 酸部は benzene-light petroleum で再結晶. 無色針状晶 mp $144-145^\circ$ を得. $\text{FeCl}_3 \rightarrow -$. IR (KBr) cm^{-1} : ν_{OH} 3300—3100, $\nu_{\text{C=O}}$ 1690, $\nu_{\text{C=C}}$ 1600. NMR (CDCl_3) τ : 6.10 (3H, OCH_3), 6.02 (3H, OCH_3), 5.92 (3H, OCH_3), 3.45 (1H, singlet, ring proton), 2.42 (1H, singlet, ring proton). Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 56.60; H, 5.66. Found: C, 56.38; H, 5.91. 本酸性物質は別に asaron を KMnO_4 酸化して得た asaronic acid¹⁵⁾ mp 144° と混融試験および IR で同定確認した.

(f) Chrysosplenoside-A の糖の位置確認—Chrysosplenoside-A を acetone 中 Me_2SO_4 , K_2CO_3 でメチル化, 母液後 acetone を留去. 黄色残渣を 10% H_2SO_4 で 1 hr 煮沸し淡黄色の aglycone を得. MeOH 再結晶. 淡黄色針状晶 mp $270-271^\circ$. $\text{FeCl}_3 \rightarrow -$. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$: C, 61.86; H, 5.15. Found: C, 62.14; H, 5.43. 本品を 20% EtOH 性 KOH で水浴上 8 hr 加熱. 常法にしたがい酸部から黄褐色針状晶 mp $198-200^\circ$ を得. $\text{FeCl}_3 \rightarrow$ 青藍色. NMR (CDCl_3) τ : 6.25 (3H, OCH_3), 6.20 (3H, OCH_3), 3.54 (1H, singlet, ring proton), 2.75 (1H, singlet, ring proton), -0.38 (1H, $-\text{COOH}$). 合成 2-hydroxy-4,5-dimethoxy benzoic acid mp $200-201^\circ$ と混融, 降下なし, IR (KBr) の比較も全く一致.

(g) 2-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoic Acid の合成—*p*-Benzoquinone に Ac_2O と conc. H_2SO_4 を作用させてアセチル化し, 加水分解して oxyhydroquinone¹⁶⁾ mp $137-138^\circ$ を得. これに CO_2 中 NaHCO_3 を作用させて 2,4,5-trihydroxybenzoic acid¹⁷⁾ mp $217-218^\circ$ を得. 本品を Me_2SO_4 , NaOH で常法によりメチル化.¹⁸⁾ MeOH から再結晶 (炭末処理). 黄褐色針状晶 mp $200-201^\circ$ を得. $\text{FeCl}_3 \rightarrow$ 青藍色. Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$: C, 54.54; H, 5.09. Found: C, 54.42; H, 5.06.

謝辞 終わりに元素分析, NMR の測定の労をいただいた本学元素分析室の森腰正弘, 高見春男の両氏に深謝致します.

15) R. Fabinyi, T. Széhe, *Chem. Ber.*, **39**, 3680 (1906).

16) J. Thiele, *Chem. Ber.*, **31**, 1247 (1898).

17) J. Thiele, K. Jaeger, *Chem. Ber.*, **34**, 2840 (1901).

18) V. Hemmelmayr, *Monatsh.*, **35**, 6 (1909).