和白芷のクマリン類について¹⁾

齋木保久, 森永邦夫, 桶川 修, 酒井幸子, 天谷義正, 上野 明, 福島清吾
静岡薬科大学²⁾

On the Coumarins of the Roots of *Angelica dahurica* BENTH. et Hook.¹⁾

YASUHISA SAIKI, KUNIO MORINAGA, OSAMU OKEGAWA, SACHIKO SAKAI,
YOSHIMASA AMAYA, AKIRA UENO and SEIGO FUKUSHIMA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received June 9, 1971)

The chemical components of Japanese Baizhi (Byakushi), the root of *Angelica dahurica* BENTH. et Hook. (Umbelliferae), were investigated. As coumarin components, xanthotoxin, marmesin, scopoletin, anhydrobyakangelicin (isobyakangelicol), and neobyakangelicol (I) were newly isolated, in addition to byakangelicol, byakangelicin, phellopterin, oxypeucedanin, and imperatorin reported previously.

The structure of I was elucidated as 5-methoxy-8-(2'-hydroxy-3'-methyl-buten-3'-yl)-oxypsoralen from the following reasons.

- 1) Its ultraviolet (UV) spectrum resembles one of byakangelicin.
- 2) The elementary analysis and the mass spectrum suggest the molecular formula of $C_{17}H_{16}O_6$, corresponding to an isomer of byakangelicol and anhydrobyakangelicin.
- 3) Its nuclear magnetic resonance (NMR) (Fig. 1) and infrared (IR) spectra show that I possesses a methyl, a hydroxyl, and a vinyl methylene groups.
- 4) Treatment of I with formic acid produces 5-methoxy-8-hydroxy-psoralen (II). Furthermore, alloisimperatorin and II were isolated from the distillation residue of petroleum-ether extract of the root.

白芷は古来, 感冒薬, 浴湯料などに用いられる漢薬で, 日本産の和白芷といわれるものと, 中国産の唐白芷といわれる2種の生薬がある。和白芷は, ヨロイグサ *Angelica dahurica* BENTH. et Hook. (セリ科 Umbelliferae に所属) の根を起源とし,³⁾ 九州に野生品が知られるが, 一般には奈良県などで栽培されたものが市場品となっている。

和白芷の成分については, 野口ら⁴⁾ は2種のフロクマリン, byakangelicol および byakangelicin を分離し, その構造を明らかにし, また秦ら⁵⁾ は, さらに imperatrin, phellopterin および oxypeucedanin を追加確認している。著者らは, 和白芷の香気成分を調べる目的で, 抽出を行なったところ, 香気成分以外の成分について, 特にクマリン類について, 以下に述べる知見を得た。

すなわち, 石油エーテル抽出物の減圧蒸溜残渣より, 2種のフロクマリンを得た。その1つは, 紫外線吸収 (UV) スペクトルが bergaptol に酷似し, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは, τ 8.29 および τ 8.16 に二重結合をもつ炭素に結合した2個のメチル基による singlet, τ 6.23 ($J=7$ cps) の doublet を示す隣接炭素に水素1原子をもつメチレンプロトンのシグナル, τ 4.7 付近に隣接炭素に水素2原子をもつ二重結合についた1原子の水素に基因する分裂した triplet ($J=7$ cps) のシグナルを, それぞれ示すフロクマリンであり, これらの結果から文献未知の化合物 5-hydroxy-8-(3'-methyl-buten-2'-yl)-psoralen(alloisimperatorin と新たに命名) と確認した。^{1a)} また他の一つは, 5-methoxy-8-hydroxy-psoralen であることをスペクトルデータより証明した。

- 1) 本研究の一部は, a) 日本薬学会東海支部大会 (1968年7月) および b) 日本薬学会第90年会(札幌) (1970年7月) に発表した。
- 2) Location: Oshika 2-2-1, Shizuoka.
- 3) 木村康一, 秦 清之, 顔 焜熒, 生薬, 14, 24 (1960).
- 4) 野口敏身, 河南 実, 薬誌, 58, 370, 578, 1052 (1938); 61, 77 (1941).
- 5) 秦 清之, 小沢 貢, 顔 焜熒, 薬誌, 83, 606 (1963).

しかるに、新たに抽出分離を検討したところ、減圧蒸溜を行なわないで分離をするときには、これらの2種のフロクマリンは得られないので、これらは減圧蒸溜の際の加熱により生じた反応産物と思惟される。すなわち、alloisoimperatorin は加熱時の Claisen 転位により生じたものと考えられるが、転位を起こす前駆物質とみられる isoimperatorin はこの植物中に検出されないで、この植物中に含まれる isoimperatorin に移行可能な物質 oxypeucedanin より由来したものとみられる。また 5-methoxy-8-hydroxy-psoralen はこの植物中の主要フロクマリンである byakangelicin の8位の長い側鎖のエーテル結合が熱時切断されて生じたものとみられる。

次に、新たに抽出分離を行なった結果、従来この植物中に存在を確認されていない物質の存在と、文献未知の物質の存在を明かにしたので、ここに報告する。すなわち、ここに新たに分離したものは、xanthotoxin, marmesin, scopoletin, anhydrobyakangelicin (=isobyakangelicol)³⁾ および mp 106—107°, $[\alpha]_D^{20}$ -2.0 (EtOH) の黄色針状晶の物質 (I) であり、いずれも収量は低い。

この内、anhydrobyakangelicin および I は天然物として始めて単離されたものである。Xanthotoxin, marmesin, scopoletin および anhydrobyakangelicin の同定は UV, 赤外線吸収 (IR), NMR および質量スペクトル (MS と略記) により行ない、xanthotoxin および anhydrobyakangelicin においては標品と比較検討した。また marmesin⁶⁾ については、その光学異性体である nodakenetin⁷⁾ と各種スペクトルを比較したのち、 $[\alpha]_D$ の測定により marmesin と同定した。

今回得たこれらクマリン類と、従来この植物より報告されたものを一括して構造を示せば Chart 1 のようである。

Chart 1. The Structures of Coumarins Occuring in the Root of *Angelica dahurica*

次に I の構造について述べる。この物質の MS は親イオン MW 316 を与え、元素分析値より $C_{17}H_{16}O_6$ の分子式が考えられる。すなわち byakangelicin より水 1 分子少ないものに相当し、byakangelicol および anhydrobyakangelicin (=isobyakangelicol) のいずれとも、分子式、融点⁴⁾ 共に一致するのである。しかし、いずれとも

6) E.A. Abu-Mustafa, M.B.E. Fayez, *J. Org. Chem.*, **26**, 161 (1961); *idem*, *Tetrahedron*, **23**, 1305 (1967).

7) 有馬純三, 日化, **48**, 88, 457 (1927); J. Arima, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **4**, 16, 113 (1929).

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 1—3. NMR Spectra of Neobyakangelicol (1), Anhydrobyakangelicin (2) and Byakangelicol (3) (60Mc, in CDCl_3 ; (3) by Prof. K. Hata)

Fig. 4. UV Absorption Spectra of Neobyakangelicol and Byakangelicin

—: neobyakangelicol (I)
: byakangelicin

NMR スペクトル (Fig. 1—3) は一致しない。

すなわち、 τ 8.20 のわずかに先の割れた 3H 相当の Singlet はビニル基に結合したメチルプロトンに、 τ 6.87 の 1H 相当の Singlet はアルコール水酸基に、 τ 5.86 の 3H 相当の singlet はメトキシル基のメチルプロトンに、 τ 5.4—5.9 の 3H 相当の複雑なシグナルは $-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}$ に、 τ 5.05 および τ 4.85 の 1H ずつの細かく分裂した singlet はビニルプロトンに、 τ 3.80 および τ 1.95 の 2 個の 1H 相当の doublet ($J=12$ cps) はクマリン環の隣接した 2 個の水素に、 τ 3.00 および τ 2.38 の 1H ずつの 2 個の doublet ($J=3$ cps) はフラン環の 2 個の水素に、それぞれ基因すると考えれば、構造は A および B のいずれかとなる。

UV スペクトルは、Fig. 4 に示すように、byakangelicin にきわめてよく似ているが、psoralen に対する酸素結合の位置は A も B も同様であるので、このことから A か B のいずれの構造であることは支持されるが、このいずれかを決定するのは困難である。

生合成の立場からすれば、同一植物中に含まれる byakangelicol, byakangelicin および phellopterin のいずれも A の型に属し、この植物の中に B の型のものは見いだせず、これら同系統のフロクマリンが同一径路で合成されるものと当然考えられるので、I の構造は A と思惟される。

しかし、これだけの根拠では確実性に乏しいので、byakangelicin の脱水により I を導くことを予想し、byakangelicin をギ酸にて処理したところ、予想に反し I を得ることができず、mp 215—217° の淡黄色結晶 (II) を得た。II の NMR スペクトルは I にみられる側鎖に起因するプロトンのシグナルが見られないため 5-methoxy-8-hydroxy-psoralen と考えられる。すなわち、この反応によりメトキシル基は損われずに長い側鎖のエーテル結合のみが切れることが判る。

そのため、I および phellopterin を用いて同様の反応を試みたところ、成積体としていずれも II を得た。

よって I の構造は A が支持され、5-methoxy-8-(2'-hydroxy-3'-methul-buten-3-yl)oxy-psoralen である。ここに I に対し neobyakangelicol と命名する。

Neobyakangelicol と同様の側鎖をもつクマリンは、ダイダイ *Citrus aurantium* LINN subsp. *amara* LINN より auraptanol⁸⁾ が見いだされているのみであり、しかも auraptanol では C-C 結合である。ところが、neobyakangelicol はエーテル結合をもち、しかもフロクマリンであるゆえ、このような構造のものは本物質が最初に単離された例となる。

実験の部

抽出および物質の分離 市販（清水市にて購入）の和白芷 3 kg を挫切し、acetone にて室温で 10 日浸出、浸出液を濃縮し約 100 g の抽出物を得る。これを室温に約 10 日間放置すると徐々に黄白色結晶を析出するので、これをろ取り少量の acetone で洗ったのち、benzene, EtOH, 水の順に再結晶を行なうと byakangelicin 約 5g を得る。

結晶母液および洗液を合併し、Celite 545 と練って室温にて乾燥させたのち、pet. ether, benzene, ether, acetone および MeOH にて順次抽出を行ない、それぞれのフラクションを濃縮すると、pet. ether Fr. (28 g), benzene Fr. (30 g), ether Fr. (17 g), acetone Fr. (16 g) および MeOH Fr. (1 g) を得る。

これらの各フラクションをそれぞれ、SiO₂ (Mallincrodt 製) のカラムを用いて、展開剤として最初 benzene, 次いで徐々に CHCl₃ を増量した溶媒にてクロマトグラフィーを行なった。いずれのフラクションも同様のクマリン類を含有するが、benzene Fr. が特に多種類のものを含有するので、これについて記す。Benzene Fr. をカラムクロマトグラフィーにて分離すると、最初に蠟様の結晶塊（主として palmitic acid よりなる）を得、次いで β -sitosterol と芳香性の油状物よりなる混合物、続いて imperatorin と甘い香気をもつごく微量の油状物質との混合物、そのつぎに phellopterin, oxypeucedanin および xanthotoxin の混合物、ピーナットバター臭をもつタール, anhydrobyakangelicin, neobyakangelicol, marmesin および scopoletin とタール状物質の混合物、続いて byakangelicin などが順次流下する。

これらの流下物を、薄層クロマトグラフィー (TLC と略記) (保持層: SiO₂, 展開溶媒: benzene+acetone, 任意混合) にて精製しそれぞれの結晶を得た。著者等の用いた材料からは byakangelicol は全然得られない。

Xanthotoxin mp⁹⁾ 144.5—145.5°, 淡黄色針状晶, 収量 0.2 g. IR, UV スペクトルは標品と一致。標品と混融するも融点降下を示さない。NMR¹⁰⁾ (in CDCl₃): τ 5.62 (3H, s), τ 3.48 (1H, d, 10 cps), τ 3.02 (H, d, 2 cps), τ 2.47 (1H, s), τ 2.12 (1H, d, 2 cps), τ 2.05 (1H, d, 10 cps). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 218.5 (4.40), 244 (sh, 4.37), 249.5 (4.39), 262.5 (sh, 4.17), 299.5 (4.10). Mass Spectrum m/e (%): 216 (100), 201 (28), 188 (12), 173 (59), 145 (24). IR (cm⁻¹): 3100, 1705, 1580, 1390, 1325, 1290, 1180, 1150, 1120, 1095, 1020, 990, 870, 760, 575, 495.

Anhydrobyakangelicin mp 108—109°, 黄色板状晶, 収量 0.1 g, TLC, IR, MS は byakangelicin を P₂O₅ にて処理して得た標品と一致。Mass Spectrum m/e (%): 316 (53), 301 (2), 245 (35), 231 (100), 217 (16), 203 (8), 188 (6), 173 (3), 145 (3.5). IR (cm⁻¹): 1710, 1600, 1490, 1440, 1360, 1340, 1173, 1005, 825. NMR: Fig. 3 に示す。

Marmesin mp 184°, 白色小板状晶, 収量 0.1 g, IR, NMR スペクトルは marmesin の光学異性体の nodakenetin のそれと一致。[α]_D²⁰ = +37° (EtOH), により marmesin と判定。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ : 225.5, 249.5, 259.5, 300 (sh), 336. NMR (in CDCl₃): τ 8.75 (3H, s), τ 8.61 (3H, s), τ 8.13 (1H, s), τ 6.78 (2H, d, 9 cps), τ 5.25 (1H, t, 9 cps), τ 3.82 (1H, d, 9.5 cps), τ 3.28 (1H, s), τ 2.80 (1H, s), τ 2.42 (1H, d, 9.5 cps). Mass Spectrum m/e (%): 246 (41), 213 (21), 187 (100), 175 (18), 160 (35), 131 (17), 105 (8), 77 (13). IR cm⁻¹:

8) W.L. Stanley, A.C. Waiss, Jr., R.E. Lundin, S.H. Vannier, *Tetrahedron*, **21**, 89 (1965).

9) すべての融点は未補正である。

10) NMR スペクトルは 60 megacycle で測定。

3500, 2910, 1695, 1625, 1570, 1490, 1365, 1265, 1230, 1130, 955, 890, 827.

Scopoletin mp 193—195° (微量融点法), 収量 0.2 g マススペクトル NMR スペクトルは scopoletin と矛盾しない. 常法によるアセチル化は mp 180° (文献値 178—179¹¹⁾) の monoacetate を与えるので isoscapoletin¹²⁾ の可能性は除外される. NMR (CDCl₃+C₅D₅N): τ 6.23 (3H, s), τ 3.90 (1H, s), τ 3.80 (1H, d, 9 cps), τ 3.04 (1H, s), τ 3.00 (1H, s), τ 2.37 (1H, d, 9 cps). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ : 229.5, 254, 261 (sh), 299, 347. Mass Spectrum m/e (%): 192 (100), 177 (68), 164 (35), 121 (22). IR cm⁻¹: 3400, 1700, 1610, 1570, 1510, 1295, 1265, 1190, 1140, 1018, 923, 860.

Neobyakangelicol (I) mp 106—107°, 黄色針状晶 (benzene+hexane にて再結晶). 収量 0.2 g. Anal. Calcd. C₁₇H₁₆O₆: C, 64.50; H, 5.10. Found: C, 64.64; H, 5.17. $[\alpha]_D^{20}$ -2.0 (EtOH). Mass Spectrum m/e (%): 316 (12), 232 (100), 217 (98), 202 (17), 189 (14). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 224 (4.41), 242 (4.14), 249.5 (4.14), 271 (4.25), 314 (4.06). IR cm⁻¹: 3420 (OH), 3100 (CR₁R₂=CH₂), 1715 (CO), 1585 (arom.), 1480, 1438, 1353, 1148, 1070, 897 (CR₁R₂=CH₂), 821, 741. NMR (in CDCl₃): Fig. 1 に示す.

Byakangelicin より 5-Methoxy-8-hydroxy-psoralen (II) の生成 Byakangelicin 490 mg を H·COOH 20 ml に溶かし 15 hr, reflux する. 冷後, 多量の氷水に注ぎ, 析出する結晶をろ取し, benzene にて再結晶すると mp 215—217° (文献値 212¹⁴⁾) の淡黄色針状晶を得る. 収量 250 mg (収率 74%). Anal. Calcd. C₁₂H₈O₅: C, 62.07; H, 3.47. Found: C, 61.81; H, 3.54. NMR (in CDCl₃+C₅D₅N): τ 6.00 (3H, s, -OCH₃), τ 3.85 および 1.94 (それぞれ 1H, d, 8 cps, H of coumarin ring), τ 3.07 および 2.44 (それぞれ 1H, d, 3 cps, furan). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ : 223.5, 240.5 (sh), 249 (sh), 274, 317. IR cm⁻¹: 3415 (-OH), 1700 (CO), 1595 (arom.), 1480, 1355, 1260, 1150, 1095 (arom.), 1070, 1000, 830, 809, 747.

I および Phellopterin より II の生成 同様の反応により, I 20 mg より II 11 mg (収率 69%), phellopterin 100 mg より II 58 mg を得る. いずれも byakangelicin より得た II と IR も一致し, 混融するに融点降下を示さない.

減圧蒸留残渣より Alloisimperatorin と II の分離 和白芷 3 kg を pet. ether にて 10 日, 室温にて浸出し, 得た浸出液を減圧にて濃縮したタール状塊 100 g を 5 mmHg の減圧にて 150° まで加熱し蒸留を行なう. 次いで残渣をとり MeOH で抽出し, 可溶部を濃縮し放置すると粗結晶を析出するので, これを MeOH にて再結晶すれば alloisimperatorin を得る. 次いでこの結晶母液を濃縮し放置すると別の結晶を得るが, このものは 2 種の物質の混晶であるので TLC にて分離すると alloisimperatorin と II を得る. II は IR により byakangelicin より得た標品と比較同定した.

Alloisimperatorin (III) mp 228—230° (昇華性), 淡黄色板状晶. Anal. Calcd. C₁₆H₁₄O₄: C, 71.10; H, 5.22. Found: C, 71.17; H, 5.36. IR cm⁻¹: 3380 (-OH), 1715 (CO), 1590 (arom), 1478, 1430, 1270, 1170, 1130, 1034, 995, 850, 807, 750. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 224 (4.58), 244 (4.25), 253 (4.27), 267 (4.37), 274 (4.38), 317 (4.17). NMR (in C₅D₅N): τ 8.29 (3H, s), τ 8.16 (3H, s), τ 6.23 (2H, d, 7 cps), τ 4.7 (1H, splitted t, 7 cps), τ 3.47 (1H, d, 10 cps), τ 2.90 (1H, d, 3 cps), τ 1.95 (1H, d, 3 cps), 1.85 (1H, d, 10 cps), τ 0—1.5 (1H, s, broad). FeCl₃ 反応: 緑色.

Alloisimperatorin-monoacetate III を常法によりアセチル化するに mp 134—135° の monoacetate が得られる. Anal. Calcd. C₁₈H₁₆O₅: C, 69.22; H, 5.16. Found: C, 69.17; H, 5.64. NMR (in C₅D₅N): τ 8.28 (3H, s), τ 8.17 (3H, s), τ 7.48 (3H, s), τ 6.25 (2H, d, 7 cps), τ 4.82 (1H, splitted t, 7 cps), τ 3.60 (1H, d, 10 cps), τ 3.09 (1H, d, 3 cps), τ 2.32 (1H, d, 3 cps), τ 1.98 (1H, d, 7 cps).

謝辞 終りに臨み byakangelicol および nodakenetin のスペクトルデータにつき種々御教示を賜った大阪薬大 秦 清之教授, フロクマリンのサンプルを戴いた Prof. L. Hörhammer, 養命酒製造株式会社の木下 剛氏, 種々のスペクトル測定および元素分析を担当された本学分析センターの成田九州男, 野呂和子, 片山誠二, 内田三夫, 鈴木孝子, 坪井雅子の諸氏に感謝します.

11) R.M. Horowitz, B. Gentili, *J. Org. Chem.*, **25**, 2183 (1960).

12) T. Nakano, S. Terao, Y. Saeki, K. D. Jin, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1805.