フタバアオイの精油成分の研究¹⁾

遠藤次郎, 荻野達則, 長沢元夫

東京理科大学薬学部²⁾Studies on the Volatile Oil of *Asarum caulescens*¹⁾

JIRO ENDO, TATSUNORI OGINO and MOTOO NAGASAWA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo²⁾

(Received December 8, 1971)

From the volatile oil of the subterranean part of *Asarum caulescens* (Aristolochiaceae), linalool was isolated and identified. Two kinds of new sesquiterpene alcohols, germacra-1(10), 4,7(11)-trien-9 α -ol and 2-methyl-2-vinyl-3-isopropenyl-5-isopropylidenecyclohexanol, both $C_{15}H_{24}O$, were also isolated and their structures were determined from chemical and spectroscopic evidences. The volatile oil of *A. europaeum* occurring in Europe is known to contain the aromatic compounds largely, and that of *Asiasarum* and *Heterotropa* occurring in the eastern Asia also contains the aromatic compounds mainly, but the volatile oil of *A. caulescens* does not contain them at all.

フタバアオイ *Asarum caulescens* はウマノスズクサ科 Aristolochiaceae, サルマ連 Saumeae に属し本州福島以南, 四国, 九州の山中の木陰に生える多年生草本である。サルマ連の植物は鎮咳, 去痰, 鎮痛, 発汗の効をもって薬用とされるものが多い。すなわちウスバサイシン *Asiasarum sieboldi*, クロフネサイシン *Asiasarum dimidiatum*, ケイリンサイシン *Asiasarum heterotropoides* var. *mandshuricum*, オウシュウサイシン *Asarum europaeum* はいずれも精油成分としてメチルユーゲノール, アサロン, エレミシンなどの芳香族化合物を多く含み, 辛味が強く薬用に供される。しかしフタバアオイの精油には芳香族化合物は全く存在せず, また辛味もなくこれがサイシン類と同様の薬効を期待しない理由と思われる。今回著者らはフタバアオイ地下部精油成分の検討を行った結果新セスキテルペンアルコール I および II を分離し, その構造を明らかにすることができたので報ずる。

山梨県北都留郡小菅村で秋季に採集したフタバアオイ地下部を水蒸気蒸留して得た精油の性状を薄層クロマトグラフィー (以下 TLC), ガスクロマトグラフィー (GLC) を用いて検索しセスキテルペンアルコール成分, およびモノテルペンアルコール成分を検討した。まず TLC により性状を調べた後, シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて分離精製し I および II を得た。I は赤外線吸収 (IR) スペクトルで 3400 cm^{-1} に水酸基の吸収を示し, 油状で分解しやすいため Ac_2O , ピリジンの常法によりアセチル化を行ない mp 79° 無色板状晶のモノアセテート III を得た。III は $C_{17}H_{26}O_2$, IR スペクトルで $1740, 1245\text{ cm}^{-1}$ にエステル基, $1675, 830\text{ cm}^{-1}$ に 3: 置換 2 重結合による吸収が認められ, また核磁気共鳴 (NMR) スペクトルでは 1.55, 1.56, 1.74, 1.79 ppm に 4 個のビニルメチル, 2.06 ppm に 1 個のアセトキシルのメチル, 4.39, 5.10 ppm に 2 個のビニルプロトン, 5.10 ppm にアセトキシルの根元のプロトンに相当するシグナルが認められる。I の PtO_2 , AcOH による接触還元では主成分物ヘキサヒドロ体 (M^+226) IX の他に GLC でセリナン VIII³⁾ と一致するピークを得た。IX は CrO_3 , ピリジンによる酸化でヘキサヒドロケトンを生じ IR スペクトルで 1705 cm^{-1} にカルボニルの吸収を示す。以上の事から I をゲルマクラン型セスキテルペンと推定し, III を $220\text{--}230^\circ$ で Cope 転位⁴⁾ を行なって 2 種の成分物 IVa, IVb を得た。IVa IVb は GLC による定量で 5:3 の割合であった。この 2 種は TLC で R_f 値が非常に近いので厚層クロマトグラフィーにより IVa のみを単離し, 希 MeOH による再結晶で無色針状晶が得られた。

1) 日本薬学会, 第 91 年年会で発表, 福岡, 1971 年 4 月。

2) Location: Ichigayafunagawara-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

3) I. Ognjanov, D. Ivanov, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **23**, 2033 (1958).4) G.H. Kulkarni, G.R. Kelkar, S.C. Bhattacharyya, *Tetrahedron*, **20**, 1301 (1964); K. Takeda, K. Tori, I. Horibe, M. Ohtsuru, H. Minato, *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2697.

IVa は mp 40.5°, $C_{17}H_{26}O_2$, IR スペクトルで 1740, 1240 cm^{-1} にエステル基, 3090, 1640, 890 cm^{-1} にイソプロペニル, 910 cm^{-1} に末端ビニルの吸収が認められ, また NMR スペクトルでは 1.13 ppm に 1 個の 3 級メチル, 1.70—1.74 ppm に 3 個のビニルメチル, 1.99 ppm に 1 個のアセトキシルのメチル, 4.68—5.06 ppm に 4 個のビニルプロトン, 5.52—5.81 ppm に 1 個のアリルプロトン, 4.72 ppm にアセトキシルの根元のプロトンが double of doublet で現われる. このことからアセトキシルの位置は 8 位あるいは 9 位と考えられる. しかし 8 位にアセトキシルが存在する germacranyl acetate の IR スペクトルは指紋領域において III と一致しないため, III はアセトキシルが 8 位に存在しない. IVa では IR スペクトルで III に見られた 3 置換 2 重結合は消失し, イソプロペニル, 末端ビニルの吸収がみられて, ゲルマクラン型からエレマン型への転位がおこったと考えられる. なお, 先に分離した II は夾雑物があり単離困難なため Ac_2O , ピリジンでアセチル化し, 得られたモノアセテートは IR スペクトル, NMR スペクトル, 旋光度が IVa と一致した. IVa を $CHCl_3$ に溶かし PtO_2 , EtOH で接触還元を行なったところへキサヒドロ体 Va が得られた. Va は NMR スペクトルで 4.75 ppm にアセトキシルの根元のプロトンが double of doublet で現われ, アセトキシルが 9 位に存在することがわかる (8 位の場合はシグナルが multiplet). Va は $LiAlH_4$ で脱アセチルされた後, CrO_3 , ピリジン酸化でへキサヒドロケトン VIIa となる. VIIa の旋光分散曲線は (+) Cotton 効果を示し, epi- δ -elemenol⁵⁾ から誘導されたへキサヒドロケトン⁶⁾ と IR スペクトルおよび旋光分散曲線が一致した. この結果 VIIa は (+) Cotton 効果より Chart 1 に示すように 10 位に存在するメチルは α 配位であると考えられ IVa のアセトキシルもまた根元のプロトンが double of doublet を示すことから α 配位をとると考えられる. それゆえに I における水酸基もまた α 配位をとる. また Cope 転位の際に得られる IVa は単離困難であるため $LiAlH_4$ で脱アセチルしてアルコール体 Vb とし厚層クロマトグラフィーにより分離精製した. Vb は IR スペクトルで 3450 cm^{-1} に水酸基, 3100, 1640, 890 cm^{-1} にイソプロペニル, 910 cm^{-1} に末端ビニルの吸収を認め, NMR スペクトルでは 1.07 ppm に 1 個の 3 級メチル, 1.72 ppm に 3 個のビニルメチル, 3.51 ppm に水酸基の根元のプロトンが triplet, 4.68—5.12 ppm に 4 個のビニルプロトン, 6.01—6.29 ppm に 1 個のアリルプロトンのシグナルが現われる. Vb を $CHCl_3$ に溶かし PtO_2 , EtOH で接触還元した後, CrO_3 , ピリジンで酸化してへキサヒドロケトン VIIb を得た. VIIb の旋光分散曲線は (−) Cotton 効果を示し, δ -elemenol⁵⁾ から誘導されたへキサヒドロケトン⁶⁾ と IR スペクトル, 旋光分散曲線が一致した. VIIb は (−) Cotton 効果より 10 位メチルは β 配位をとる また Vb の水酸基は根元のプロトンが triplet

Chart 1

5) K. Morikawa, Y. Hirose, *Tetrahedron Letters*, **24**, 2899 (1968).

6) K. Morikawa, Y. Hirose, *Tetrahedron Letters*, **11**, 869 (1969).

であることから α 配位をとる。それゆえにこの方からも I における水酸基は α 配位をとることがわかる。以上の事から I は germacra-1 (10), 4, 7 (11)-trien-9 α -ol, II は 2-methyl-2-vinyl-3-isopropenyl-5-isopropylidenecyclohexanol とそれぞれ構造が証明できた。

さらに GLC の検索から 20 数種のモノテルペン、セスキテルペンの存在が認められ、モノテルペンではリナロールの含有が最も多く、約 17 % におよび、これは厚層クロマトグラフィーにより単離され IR スペクトルで比較同定された。またセスキテルペンアルコールは約 52 % 含有されることが確認された。なお Cope 転位の際に生成するエレマン型セスキテルペンの 10 位-メチル基の絶対配置は出発原料の 10 員環の立体配座により左右されているという推定⁷⁾ が出されている。今回われわれがとったゲルマクラン型セスキテルペンのように Cope 転位成績物が 2 種とれることはきわめてめずらしいことである。天然からの δ -elemenol, epi- δ -elemenol の割合およびわれわれの Cope 転位の際に生じる 2 種のエレマン型セスキテルペンの割合から 9 位-水酸基の存在は今までの概念のような成績体が normal elemene type (C-10 メチルが β 配位) あるいは antipodal elemene type (C-10 メチルが α 配位) のいずれか一種ではなく、同時にこの 2 種が生成し得る 10 員環の立体配座をとっていると考えられる。すなわち germacrane 骨格上の 10 位メチルが分子平面上の上部にあるか下部にあるかによって生成する elemene の立体配座が決まるのであるが 10 位メチルが分子平面上の上部にあっても下部にあっても安定性はかわらず生成物は 50:50 であると考えられる。しかしながら生成するシクロヘキサン環の水酸基が ax 配位になるか eq 配位になるかでは、おのずから安定性に差がでてくるのであって水酸基が eq 配位の elemene が多く生成すると推定できる。

Chemotaxonomie 的考察

ウマノスズクサ科植物の大部分は Aristolochieae 連と Sarumaeae 連に分類されていて、Aristolochieae 連は子房下位、花被合生であり、精油成分はモノテルペン、セスキテルペンを含み、Sarumaeae 連の多くの植物が所属する *Asiasarum* (ウスバサイシン属), *Heterotropa* (カンアオイ属) などは子房上位、花被合生であるが、*Asarum* (フタバアオイ属) だけが子房下位である。*Asarum* 属ではオウシュウサイシンが花被合生で芳香族化合物を主とする精油を含み、*Asiasarum* 属、*Heterotropa* 属と同様であるのにフタバアオイが花被離生で精油成分は芳香族化合物を全く含まず、Aristolochieae 連と同様にモノテルペン、セスキテルペンアルコールを主とすることは注目すべき点である。かつて植物分類学の立場から中井猛之進博士がフタバアオイに対して *Japonasarum* 節をもうけたこと、および前川文夫博士が *Japonasarum* 属をもうけたことは成分の面からも意味のあることが解明できた。東京大学東部ヒマラヤ植物調査団が 1967 年 5 月に Bhutan の Barshong-Nala 間で採集した *Asarum himalaicum* の精油はフタバアオイの精油に類似したガスクロマトグラムを示し、材料が少ないためそれ以上の検討は不可能であったが、これによりわが国のフタバアオイおよび中国の陝西省、四川省に分布する *Asarum caulescens* var. *suchuense*, ヒマラヤ地区に分布する *Asarum himalaicum* は著しく近縁であることがわかる。しかもこれらは花被離生であることが、成分の面では原始型に多いとされるリナローロをフタバアオイが多量に含むことに対応し、子房下位という進化した形質をもつことが、セスキテルペンアルコールを主成分とすることに対応していると見ることができ、*Asarum* 属の中でもこれらだけが別な方向に進化した群をなしているとみなすことができる。

実験の部

融点は未補正、IR スペクトルは日立赤外分光光度計 215 型を使用し結晶物質は KBr 錠剤法、油状物質は塩化ナトリウムの板の間にはさんで直接測定。NMR スペクトルは日本電子 4H-100 型、100Mc で測定、tetramethylsilane を内部基準とした。厚層クロマトグラフィーは Kiesel gel G nach Stahl (Merck) を用い、プレートに厚さ 1 mm に塗布し、風乾 1 hr して 80°, 30 min 加熱後、120°, 45 min 活性化したものを用いた。呈色剤は 10% H_2SO_4 使用。

抽出・分離 1969 年秋季、山梨県北都留郡小菅村で採集したフタバアオイ地下部 1.8 kg を水蒸気蒸留し、得た精油層をエーテルに溶かし、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去、得られた精油 7 g をシリカゲルを用い石油エーテル- $CHCl_3$ (1:1) で展開、TLC でチェックしながら分画 (I) および (II) を得る。収量；分画 I (4.1 g) II (0.7 g)。

I 分画 I を Ac_2O , ピリジンでアセチル化の後カラムクロマトグラフィー、展開溶媒；石油エーテル- $CHCl_3$ (1:1) で精製、これを無水エーテル中 $LiAlH_4$ で脱アセチルし、エーテル層を水洗、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒留去後

7) 武田健一, 日化, 91, 675 (1970)。

カラムクロマトグラフィー, 展開溶媒; CHCl_3 で精製, bp 62—63°/13 mm. $[\alpha]_D^{25} + 53.4^\circ$ ($c=1.311$). IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400 (hydroxyl), 1675, 830 (trisubstituent double bond). NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (6H), 1.73 (3H), 1.79 (3H), 各 singlet, $4 \times >\text{C}=\text{C}<\text{CH}_3$, 4.08 (1H, quartet, $J=10$ cps, $>\text{C}<\text{CH}_2$), 4.35, 4.94 (各 1 H, broad, $2 \times >\text{C}=\text{C}<\text{H}$).

linalool 分画 I より厚層クロマトグラフィー, 展開溶媒; CHCl_3 で単離精製し, TLC および IR で標品と同定. IR, $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400 (hydroxyl), 3100, 1640, 920 (terminal vinyl).

II 分画 II を Ac_2O , ピリジンでアセチル化の後カラムクロマトグラフィー, 展開溶媒; 石油エーテル- CHCl_3 (1:1) で精製, これを無水エーテル中 LiAlH_4 で脱アセチルし, エーテル層を水洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去後カラムクロマトグラフィー, 展開溶媒; CHCl_3 で精製, bp 46—47°/13 mm. $[\alpha]_D^{25} + 3.3^\circ$ ($c=2.110$). IR, $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3450 (hydroxyl), 3090, 1640, 890 (isopropenyl), 910 (terminal vinyl). NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (3H, singlet, $>\text{C}-\text{CH}_3$), 1.69, 1.71, 1.73 (各 3H, singlet, $3 \times \text{C}=\text{C}<\text{CH}_3$), 3.28 (1H, double of doublet, $J_1=10$ cps, $J_2=5$ cps, $>\text{C}<\text{CH}_2$), 4.68—5.25 (4H, multiplet, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $>\text{C}=\text{CH}_2$), 5.74 (1H, quartet, $J=17$ cps, $-\text{CH}=\text{CH}_2$).

I のアセチル化 (III の生成) I を Ac_2O , ピリジンの常法によりアセチル化し, 希 MeOH で再結晶, 無色板状晶, mp 79°. $[\alpha]_D^{25} + 59.7^\circ$ ($c=1.559$). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 77.81; H, 9.99. Found: C, 77.68; H, 9.84. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1245 (acetoxyl), 1675, 830 (trisubstituent double bond). NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.55, 1.56, 1.74, 1.79 (各 3H, singlet, $4 \times >\text{C}=\text{C}<\text{CH}_3$), 2.00 (3H, singlet, OCOCH_3), 4.39, 5.10 (各 1H, broad, $2 \times >\text{C}=\text{C}<\text{H}$), 5.10 (1H, quartet, $J=10$ cps, $>\text{CH}-\text{OAc}$).

IVa (Cope Rearrangement of III) III (300 mg) を N_2 気流中 220—230° で 30 分 Cope 転位を行なって得られる生成物 (200 mg) を厚層クロマトグラフィー, 展開溶媒; 石油エーテル- CHCl_3 (1:1) で上部を単離精製する. また II の Ac_2O , ピリジンの常法によるアセチル化で得られる. 希 MeOH で再結晶, 無色針状晶, mp 40.5°. $[\alpha]_D^{25} + 23.3^\circ$ ($c=0.994$), IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1240 (acetoxyl), 3090, 1640, 890 (isopropenyl), 910 (terminal vinyl). NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (3H, singlet, $>\text{C}-\text{CH}_3$), 1.70 (6H), 1.74 (3H) (各 singlet, $3 \times >\text{C}=\text{C}<\text{CH}_3$), 1.99 (3H, singlet, OCOCH_3), 4.69 (1H, double of doublet, $J_1=10$ cps, $J_2=5$ cps, $>\text{CH}-\text{OAc}$), 4.68—5.06 (4H, multiplet, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $>\text{C}=\text{CH}_2$), 5.67 (1H, quartet, $J=17$ cps $-\text{CH}=\text{CH}_2$). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 262.193252. Found: 262.195968.

Va (Catalytic Reduction of IVa) IVa (100 mg) を CHCl_3 (5 ml) に溶かし, EtOH (20 ml) PtO_2 (25 mg) で 72 hr 接触還元. 反応後, 濾過, 溶媒を留去. NMR (CDCl_3) δ (ppm): 0.75—0.92 (18H, $-\text{CH}_3$), 2.02 (3H, singlet, OCOCH_3), 4.75 (1H, double of doublet, $J_1=10$ cps, $J_2=5$ cps, $>\text{CH}-\text{OAc}$).

Hexahydroketone (VIIa) Va (70 mg) を無水エーテル中 LiAlH_4 (20 mg) で脱アセチルし, エーテル層を水洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去し VIIa を得る. VIIa に CrO_3 (100 mg), ピリジン (1 ml) の complex を加え, 一夜放置後, 氷水にわけエーテルで抽出, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去, カラムクロマトグラフィー, 展開溶媒; 石油エーテル- CHCl_3 (1:1) で精製. $[\alpha]_D^{25} + 19.7^\circ$ ($c=0.275$), IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1710 (carbonyl). ORD ($c=0.356$, dioxane) $[\alpha]^{24}$ (m μ): +5° (400), +28° (350), +70° (330), +104° (318) (peak), +56° (306) (trough), 0° (300), -84° (290) (trough), -129° (274) (peak), -112° (260), -84° (244). Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$: 224.213986. Found: 224.216523.

Vb (Reduction of IVb) 先に得た Cope 転位生成物 IVa IVb (200 mg) を無水エーテル中 LiAlH_4 で脱アセチルし, エーテル層を水洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去, 厚層クロマトグラフィー, 展開溶媒; CHCl_3 で上部 (IVb の脱アセチル化物) を単離精製する. $[\alpha]_D^{25} - 36.1^\circ$ ($c=0.311$). IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3450 (hydroxyl), 3100, 1640, 890 (isopropenyl), 910 (terminal vinyl). NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (3H, singlet, $>\text{C}-\text{CH}_3$), 1.72 (9H, singlet, $3 \times >\text{C}=\text{C}<\text{CH}_3$), 3.52 (1H, triplet, $J=5$ cps, $>\text{CH}-\text{OH}$), 4.69—5.13 (4H, multiplet, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $>\text{C}=\text{CH}_2$), 6.15 (1 H, quartet, $J=17$ cps, $-\text{CH}=\text{CH}_2$). Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$: 220.182690. Found: 220.184783.

Hexahydroketone (VIIb) Vb (50 mg) を CHCl_3 (5 ml) に溶かし EtOH (10 ml) PtO_2 (15 mg) で 72 hr 接触還元, 反応後, 濾過, 溶媒を留去し VIIb を得る. VIIb に CrO_3 (70 mg), ピリジン (1 ml) の complex を加え, 一夜放置後, 氷水にわけエーテル抽出, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去, カラムクロマトグラフィー, 展開溶媒; 石油エーテル- CHCl_3 (1:1) で精製. $[\alpha]_D^{25} - 33.5^\circ$ ($c=0.251$). IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1710 (carbonyl). ORD ($c=0.264$, dioxane) $[\alpha]^{28}$ (m μ): -14° (400), -34° (350), -76° (330), -106° (318) (peak), -57° (306) (trough), 0° (300), +57° (292) (trough), +85° (286), +103° (276) (peak), +76° (255). Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$: 224.213986. Found: 224.215774.

Selinane (VIII) I (50 mg) を AcOH (20 ml) 中 PtO_2 (15 mg) で 12 hr 接触還元して得られる成績体をカラムクロマトグラフィー, 展開溶媒; 石油エーテルで精製. GLC で標品と同定.

Hexahydroketone (X) 上記の接触還元で得られた主成績体をカラムクロマトグラフィー, 展開溶媒: CHCl_3

で精製. これを CrO_3 (50 mg), ピリジン (1 ml) の complex を加え, 一夜放置後, 氷水にあげエーテルで抽出, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去, カラムクロマトグラフィー, 展開溶媒: 石油エーテル- CHCl_3 (1:1) で精製. IR ν_{max} , cm^{-1} : 1705 (carbonyl).

謝辞 本研究にあたり終始細辛類の成分研究に御配慮をしてくださった東京大学名誉教授, 前川 文夫先生, ヒマラヤで採集された資料をこころよく使用させていただいた東京大学理学部, 山崎 敬博士, 広島大学薬学部, 田中 治教授, 数多くのデータを提供してくださった食品化学研究所, 森川久美子氏, 御教示をいただいた塩野義製薬研究所長, 武田健一博士, 本学教授, 村上孝夫先生に深謝いたします. また旋光分散の測定は北里大学大村研究室の諸氏, mass スペクトルは東京薬科大学教授, 糸川秀治先生, 北里大学薬学部, 生田安喜良氏, 旋光度は理化学研究所, 辰野高司先生, 元素分析は東京大学薬学部助教授, 三川 潮先生, NMR スペクトルは本学, 川名恒子氏にそれぞれ測定あるいは測定の御便宜をはかっていただきました. ここで感謝の意を表します. なお厚生省の昭和 44 年度医療研究助成補助金を研究の一部に使用しました.