

メタカラコウ属植物の成分研究 (第5報¹⁾) メタカラコウの根及び 葉の新規化学成分について

豊田 一貴, 八百板康範, 菊地 正雄

Chemical Constituents of the Genus *Ligularia* Plants. V. New Constituents from the Roots and Leaves of *Ligularia stenocephala* MATSUM. et KOIDZ.

Kazuki TOYODA, Yasunori YAOITA, and Masao KIKUCHI

(Received November 21, 2006)

Three new benzofuran derivatives, 6-hydroxy-3 α -methoxytremetone (**1**), 2,2'-(1'',1''-dimethyl-3''-methoxy-3''-methyl-1'',3''-propanediyl) bis(5,6-dimethoxybenzofuran) (**2**) and 7,8-dimethoxy-1,4-dimethyldibenzofuran (**3**), have been isolated from the roots of *Ligularia stenocephala* MATSUM. et KOIDZ. (Compositae). A new triterpenoid, 24-chlorocycloart-25-en-3 β -ol (**4**), has been isolated from the leaves of the plant. The structures of new compounds were determined on the basis of their spectral data.

Key words — *Ligularia stenocephala*; Compositae; benzofuran derivative; triterpenoid

先に著者らは, キク科 Compositae, メタカラコウ *Ligularia* 属植物の化学成分研究の一環として, メタカラコウ *L. stenocephala* MATSUM. et KOIDZ. の根より ligulacephalin A, B 及び C と命名した3種の新規ベンゾフラン二量体を単離し, それらの化学構造について報告した.²⁾ 今回, 更に, メタカラコウの根及び葉の成分検索を行ったところ, 根から3種の新規ベンゾフラン誘導体 (**1**–**3**) を, また, 葉から1種の新規トリテルペノイド (**4**) を単離することができたので, それらの化学構造について報告する.

化合物**1**は無色油状物として得られた. 分子式は高分解能 (HR)-電子イオン化 (EI)-MS より $C_{14}H_{16}O_4$ と決定した. 1H -NMR スペクトルにおいては, イソプロペニル基 [δ_H 1.89 (3H, br s, H_3 -12), 5.13 (1H, br s, H -11a), 5.26 (1H, br s, H -11b)], アセチル基 [δ_H 2.59 (3H, s, H_3 -14)], メトキシ基 [δ_H 3.35 (3H, s, 3-OCH₃)], 酸素官能基の付け根のメチンプロトン [δ_H 4.82 (1H, d, J = 6.2 Hz, H -3), 5.01 (1H, d, J = 6.2 Hz, H -2)], 芳香環 [δ_H 6.46 (1H, s, H -7), 7.74 (1H, s, H -4)] 並びに水酸基 [δ_H 13.01 (1H, s, 6-OH)] に基づくシグナルが認められ, こ

れらは本植物の根より報告されている 6-hydroxy-3 β -methoxytremetone (**5**)³⁾ に類似している. しかし, 2位及び3位の水素間に nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy (NOESY) スペクトルにおいて NOE が観察されること, 並びに両水素間の結合定数が 6.2 Hz であること⁴⁾ から, 本化合物は**5**の3位メトキシ基に関するエピマーである 6-hydroxy-3 α -methoxytremetone と決定した.

化合物**2**は無晶形粉末として得られた. 分子式は HR-EI-MS から $C_{27}H_{32}O_7$ と決定した. 本化合物の 1H -NMR スペクトルは, 本植物の根より報告されている stenocephalin A (**6**)⁵⁾ に類似しているが, **6**に認められた3''位のエキソメチレンに由来するシグナルが消失し, 新たに三級メチル基 [δ_H 1.26 (3H, s, 3''-CH₃)] 及びメトキシ基 [δ_H 3.02 (3H, s, 3''-OCH₃)] に基づくシグナルが認められる. EI-MS 及び HR-EI-MS においては m/z 436.1857 (Δ -2.9 mmu, $C_{26}H_{28}O_6$) に1分子のメタノールの脱離に由来するフラグメントイオンピーク, m/z 218.0944 (Δ -0.1 mmu, $C_{13}H_{14}O_3$) に McLafferty 転位を伴ったフラグメントイオンピークが観察されることから, 三級メチル基及びメトキシ基は共に3''位に結

合していることが明らかとなった (Fig. 1). なお, 3''位の立体配置については試料が微量のため決定することができなかった. これより本化合物の構造を 2,2'-(1'',1''-dimethyl-3''-methoxy-3''-methyl-1'',3''-propanediyl) bis (5,6-dimethoxybenzofuran) と決定した.

化合物 **3** は無晶形粉末として得られ, HR-EI-MS から分子式を $C_{16}H_{16}O_3$ と決定した. UV スペクトルにおいては 222, 257, 292, 306, 311 及び 318 nm にジベンゾフラン誘導体に特徴的な吸収が認められる.⁶⁾ 本化合物の 1H -NMR スペクトルは, 本植物と同属の植物である *Ligularia intermedia* NAKAI の地下部から報告されている 7,8-dimethoxy-4-methyldibenzofuran-1-carbaldehyde (**7**)⁷⁾ に類似しているが, **7** に認められた 1 位のアルデヒド基が消失し, 新たに芳香環に直結したメチル基 [δ_H 2.50 (3H, s, 1-CH₃)] のシグナルが認められる. これより **3** の構造を 7,8-dimethoxy-1,4-dimethyldibenzofuran と決定した.

化合物 **4** は EI-MS において, M^+ 及び $[M+2]^+$ が m/z 460 及び 462 に約 3 : 1 の強度比で観察されることから, 分子内に 1 個の塩素を有することが判明した. 分子式は HR-EI-MS から $C_{30}H_{49}ClO$ と決定した. EI-MS 及び HR-EI-MS においては m/z 320.2256 (Δ -1.4 mmu, $C_{21}H_{33}^{35}Cl$) 及び 322.2249 (Δ +0.8 mmu, $C_{21}H_{33}^{37}Cl$) にシクロアルタン型トリテルペノイドに特徴的な 9, 10 位間の開裂と, それに伴う A 環の脱離に由来するフラグメントイオンピークが認められる (Fig. 2).⁸⁾ 本化合物の 1H -NMR スペクトルは側鎖部分を除いて本植物の葉から報告されている cycloartanol (**8**)^{9,10)} に類似しているが, 文献値¹¹⁾ との比較により 24-chloro-25-methylene 構造 [δ_H 0.89 (3H, d, J = 5.5 Hz, H-21), 1.80 (3H, br s, H-27), 4.34 (1H, dd, J = 13.9, 6.6 Hz, H-24), 4.89 (1H, br s, H-26a), 5.00 (1H, br s, H-26b)] を有することが明らかとなった. このことは 1H -detected heteronuclear multiple-bond coherence (HMBC) スペクトルにおいて, 26 位の末端メチ

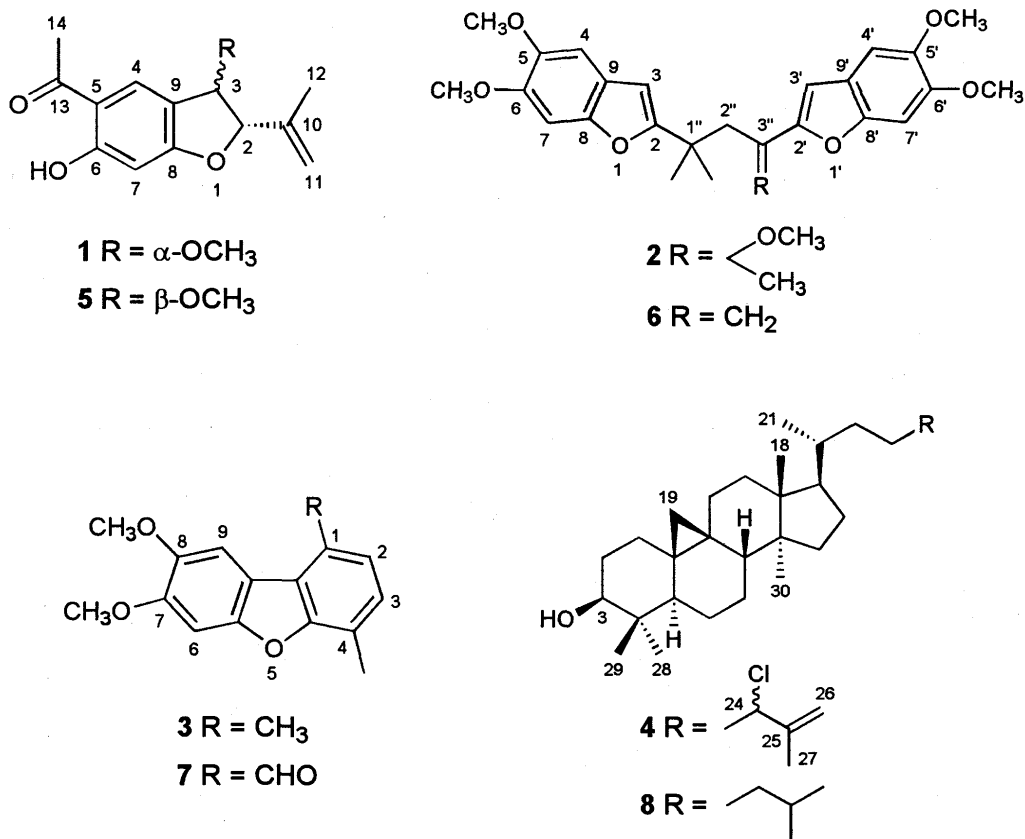


Chart 1

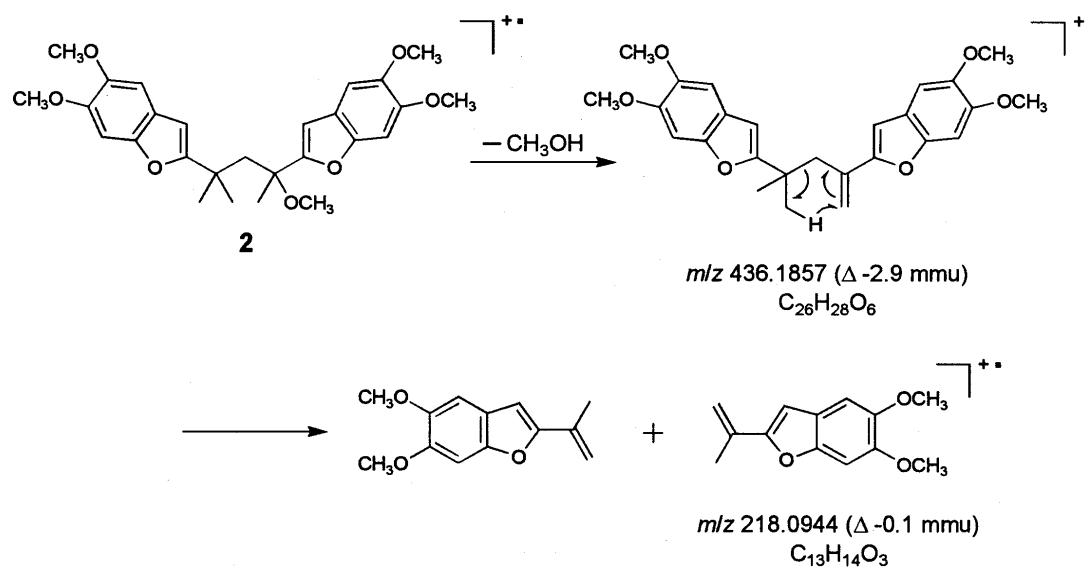


Fig. 1. HR-EI-MS of Fragment Ions Generated from 2

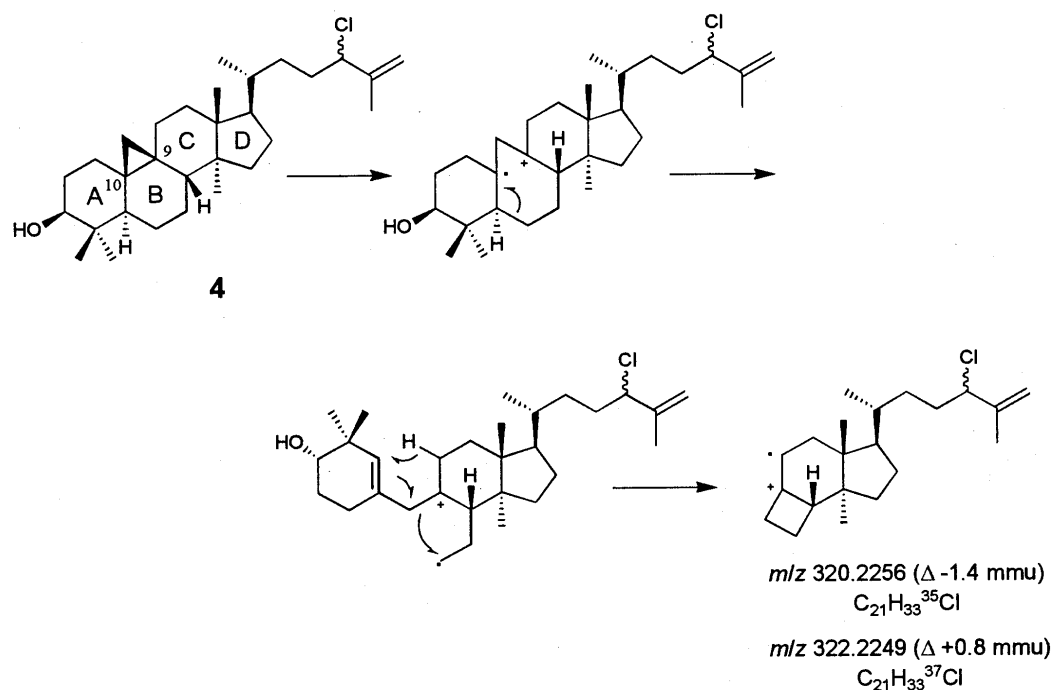


Fig. 2. HR-EI-MS of Fragment Ions Generated from 2

レン基及び27位のメチル基から24位の塩素の付け根のメチン炭素に相関が認められることから支持される。なお、24位の立体配置については試料が微量のため決定することができなかった。これより、本化合物の構造を 24-chlorocycloart-

25-en-3 β -ol と決定した。

実験の部

UV スペクトルは、Beckman DU-64型を用いて

測定した. EI-MS及びHR-EI-MSは日本電子JMS-DX 303型を用いて測定した. NMRスペクトルは日本電子JNM-LA 600型を使用し, 内部標準物質にtetramethylsilane (TMS)を用いて測定した(略語: s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, br = broad). 化学シフトは δ 値(ppm)で示し, 結合定数(J)はHzで表した. シリカゲルカラムクロマトグラフィーには充填剤として Kieselgel 60 (Merck, 230–400 mesh)を使用した. 分取HPLCには, 東ソー製装置(ポンプ, CCPS; 検出器, RI-8020, UV-8020)を使用した.

抽出及び分離 根: 2001年8月に, 福島県会津山間部において採集したメタカラコウの根0.2 kgをEt₂Oで抽出し, Et₂Oエキスを6.4 gを得た. これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [*n*-hexane – AcOEt (4:1–1:4), AcOEt, MeOH]に付し, fr. 1–30に分画した. このうちのfr. 5を分取HPLC [column, TSKgel ODS-120T (7.8 mm i.d.×30 cm, Tosoh); mobile phase, MeOH; flow rate, 1.0 ml/min; column temperature, 40 °C; detector, RI, UV (at 205 nm)]に付すことにより化合物**1** (0.1 mg)を単離した. また, fr. 16を分取HPLC [column, TSKgel ODS-120T (7.8 mm i.d.×30 cm, Tosoh); mobile phase, MeOH–H₂O (4:1); flow rate, 1.0 ml/min; column temperature, 40 °C; detector, RI, UV (at 295 nm)]に付すことにより化合物**2** (0.1 mg)及び化合物**3** (0.1 mg)を単離した.

葉: 2001年8月に, 福島県会津山間部において採集したメタカラコウの葉0.2 kgをEt₂Oで抽出し, Et₂Oエキスを14.6 gを得た. これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [*n*-hexane – AcOEt (4:1–1:4), AcOEt, MeOH]に付し, fr. 1–41に分画した. このうちのfr. 11を分取HPLC [column, TSKgel ODS-120T (7.8 mm i.d.×30 cm, Tosoh); mobile phase, MeOH; flow rate, 1.0 ml/min; column temperature, 40 °C; detector, RI, UV (at 205 nm)]に付すことにより化合物**4** (0.2 mg)を単離した.

6-Hydroxy-3 α -methoxytremetone (1) 無色油状物. UV λ_{\max} (MeOH) nm: 217, 235, 275, 317. EI-MS m/z (rel. int., %): 248 (M^+ , 100), 233 ($M^+ - CH_3$, 18), 217 ($M^+ - OCH_3$, 43), 216 ($M^+ - CH_3OH$, 44), 201 ($M^+ - CH_3 - CH_3OH$, 50), 173 (24), 161 (21), 149

(22), 131 (11), 115 (18), 105 (15), 91 (19), 83 (28), 69 (13), 43 (78). HR-EI-MS m/z : 248.1053 (M^+ , Calcd for C₁₄H₁₆O₄; 248.1049). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.89 (3H, br s, H₃-12), 2.59 (3H, s, H₃-14), 3.35 (3H, s, 3-OCH₃), 4.82 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-3), 5.01 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-2), 5.13 (1H, br s, H-11a), 5.26 (1H, br s, H-11b), 6.46 (1H, s, H-7), 7.74 (1H, s, H-4), 13.01 (1H, s, 6-OH).

2,2'-(1'',1''-Dimethyl-3''-methoxy-3''-methyl-1'',3''-propanediyl)bis(5,6-dimethoxybenzofuran) (2) 無晶形粉末. UV λ_{\max} (MeOH) nm: 205, 246, 294. EI-MS m/z (rel. int., %): 468 (M^+ , 3), 436 ($M^+ - CH_3OH$, 10), 421 ($M^+ - CH_3 - CH_3OH$, 3), 218 (100), 203 (57), 175 (15), 160 (7). HR-EI-MS m/z : 468.2147 (M^+ , Calcd for C₂₇H₃₂O₇; 468.2148). ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 1.26 (3H, s, 3''-CH₃), 1.39, 1.43 (each, 3H, s, 1''-CH₃), 2.29 (1H, d, J = 14.3 Hz, H-2''a), 2.59 (1H, d, J = 14.3 Hz, H-2''b), 3.02 (3H, s, 3''-OCH₃), 3.77, 3.78 (each 3H, s, 5'-OCH₃, 6'-OCH₃), 3.79 (6H, s, 5-OCH₃, 6-OCH₃), 5.92 (1H, s, H-3), 6.26 (1H, s, H-3'), 6.64 (1H, s, H-4'), 6.71 (1H, s, H-7'), 6.74 (1H, s, H-4), 6.77 (1H, s, H-7).

7,8-Dimethoxy-1,4-dimethyldibenzofuran (3) 無晶形粉末. UV λ_{\max} (MeOH) nm: 222, 257, 292, 306, 311, 318. EI-MS m/z (rel. int., %): 256 (M^+ , 100), 241 ($M^+ - CH_3$, 34), 213 (21), 193 (30), 185 (5), 169 (8), 152 (4), 141 (10), 128 (13), 115 (8), 99 (4), 91 (2), 69 (2), 57 (2), 43 (4). HR-EI-MS m/z : 256.1125 (M^+ , Calcd for C₁₆H₁₆O₃; 256.1100). ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 2.50 (3H, s, 1-CH₃), 2.73 (3H, s, 4-CH₃), 3.95 (6H, s, 7-OCH₃, 8-OCH₃), 6.98 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-3), 7.07 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-2), 7.30 (1H, s, H-6), 7.54 (1H, s, H-9).

24-Chlorocycloart-25-en-3 β -ol (4) 無晶形粉末. EI-MS m/z (rel. int., %): 462 ($[M + 2]^+$, 7), 460 (M^+ , 18), 445 ($M^+ - CH_3$, 14), 442 ($M^+ - H_2O$, 23), 427 ($M^+ - CH_3 - H_2O$, 20), 322 (9), 320 (24), 175 (35). HR-EI-MS m/z : 462.3439 ($[M + 2]^+$, Calcd for C₃₀H₄₉³⁷ClO; 462.3442), 460.3455 (M^+ , Calcd for C₃₀H₄₉³⁵ClO; 460.3472). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.33 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-19a), 0.55 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-19b), 0.81 (3H, s, H₃-29), 0.885 (3H, d, J =

5.9 Hz, H₃-21), 0.892 (3H, s, H₃-30), 0.97 (6H, s, H₃-18, H₃-28), 1.80 (3H, br s, H₃-27), 3.29 (1H, dd, $J = 11.0$, 4.4 Hz, H-3), 4.34 (1H, dd, $J = 14.3$, 6.2 Hz, H-24), 4.89 (1H, br s, H-26a), 5.00 (1H, br s, H-26b).
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 14.0 (C-29), 17.0 (C-27), 18.0 (C-18), 18.3 (C-21), 19.3 (C-30), 20.0 (C-9), 21.1 (C-6), 25.4 (C-28), 26.0 (C-7), 26.1 (C-10), 26.4 (C-11), 28.1 (C-16), 29.9 (C-19), 30.4 (C-2), 32.0 (C-1), 32.9 (C-12), 33.3 (C-22), 33.4 (C-23), 35.5 (C-15), 35.6 (C-20), 40.5 (C-4), 45.3 (C-13), 47.1 (C-5), 48.0 (C-8), 48.8 (C-14), 52.1 (C-17), 67.6 (C-24), 78.8 (C-3), 114.0 (C-26), 144.3 (C-25).

謝辞 本研究にあたり, MS 及び NMR スペクトルを測定して頂いた本学中央機器室の方々に深謝致します.

REFERENCES

- 1) Part IV: Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **53**, 45 – 52 (2006).
- 2) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 1555 – 1558 (2005).
- 3) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **60**, 329 – 330 (2006).
- 4) Mertes M. P., Powers L. J., *J. Org. Chem.*, **36**, 1805 – 1807 (1971).
- 5) Yan F., Wang A., Jia Z., *Pharmazie*, **60**, 155 – 159 (2005).
- 6) Kuroki M., *Nippon Kagaku Zasshi*, **89**, 681 – 686 (1968).
- 7) Zhang M., Wang Z., Qin H., Zhao X., Xu G., Li J., Namba T., *Chin. Chem. Lett.*, **13**, 620 – 622 (2002).
- 8) Aplin R. T., Hornby G. M., *J. Chem. Soc. (B)*, **1966**, 1078 – 1079 (1966).
- 9) Itoh T., Tamura T., Matsumoto T., *Steroids*, **27**, 275 – 285 (1976).
- 10) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **52**, 27 – 32 (2005).
- 11) Ikuina Y., Kanazawa Y., Fujimoto Y., Kakinuma K., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1755 – 1757 (1989).