

メタカラコウ属植物の成分研究 (第10報¹⁾) マルバダケブキの根の新規セスキテルペノイドの化学構造について

馬場 瞳, 八百板康範, 菊地 正雄

Chemical Constituents of the Genus *Ligularia* Plants. X. New Sesquiterpenoids from the Roots of *Ligularia dentata* HARA

Hitomi BABA, Yasunori YAOITA, and Masao KIKUCHI

(Received November 20, 2008)

Two new sesquiterpenoids, (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2,8-diangelyloyloxy-1,3,5-trihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one (**1**) and (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-5-acetoxy-2,8-diangelyloyloxy-1,3-dihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one (**2**), have been isolated from the roots of *Ligularia dentata* HARA (Compositae). The structures of these new compounds were determined on the basis of their spectral data.

Key words — *Ligularia dentata*; Compositae; sesquiterpenoid

先に著者らは、キク科 Compositae, メタカラコウ属 *Ligularia* 属植物の化学成分研究の一環として、マルバダケブキ *Ligularia dentata* HARA の根より 11 種の新規セスキテルペノイド,^{2,3)} 3 種の新規ノルセスキテルペノイド,¹⁾ 2 種の新規ラクトン誘導体²⁾ 並びに 2 種の新規芳香族化合物⁴⁾ を単離し、それらの化学構造について報告した。今回、更に成分検索を行ったところ、2 種の新規セスキテルペノイド (**1**, **2**) 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、 $[\alpha]_D^{25} + 27.0^\circ$ の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 $C_{25}H_{36}O_8$ と決定した。¹H-NMR スペクトル (Table 1) においては、三級メチル基 [δ_H 1.22 (3H, s, H₃-15)], 二重結合に直結したメチル基 [δ_H 1.64 (3H, s, H₃-13), 1.69 (3H, s, H₃-12)],

angeloyl 基 [δ_H 1.85 (3H, dq, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H₃-5'), 1.89 (3H, dq, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H₃-5''), 1.95 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H₃-4'), 1.97 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H₃-4''), 6.16 (2H, m, H-3', H-3'')], 酸素官能基の付け根のメチンプロトン [δ_H 4.55 (1H, dd, $J = 11.0, 2.9$ Hz, H-1), 4.92 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-5), 5.16 (1H, dd, $J = 9.2, 3.3$ Hz, H-8), 5.40 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-2)], 三置換二重結合 [δ_H 5.20 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-10)] 並びに末端メチレン基 [δ_H 5.29 (1H, s, H-14a), 5.36 (1H, s, H-14b)] に基づくシグナルが認められる。また、¹H-NMR スペクトルを C_5D_5N 中で測定したところ、3 個の水酸基に由来するシグナル [δ_H 6.60 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, OH-1), 6.74 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, OH-5), 8.45 (1H, s, OH-3)] が認められた。⁵⁾ ¹³C-NMR スペクトル (Table 1) においては、酸素官能基の付け根の四級炭素 [δ_C

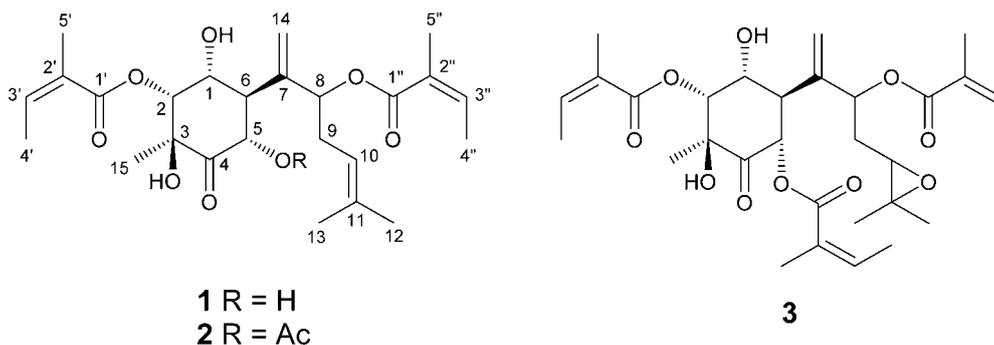


Chart 1

Table 1. ^1H - and ^{13}C -NMR Data for Compounds **1** and **2** (CD_3OD)

No.	1		2	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	4.55 dd (11.0, 2.9)	70.9	4.62 dd (10.6, 2.9)	71.0
2	5.40 d (2.9)	80.1	5.40 d (2.9)	80.0
3		76.3		76.6
4		210.2		204.4
5	4.92 d (11.4)	73.3	5.96 d (12.5)	75.8
6	2.59 dd (11.4, 11.0)	53.4	2.89 dd (12.5, 10.6)	48.2
7		147.9		148.2
8	5.16 dd (9.2, 3.3)	78.0	5.27 dd (9.2, 3.7)	77.4
9A	2.37 m	33.2	2.40 m	33.2
B	2.64 m		2.50 m	
10	5.20 dd (7.3, 7.3)	121.3	5.15 dd (7.3, 7.0)	120.9
11		134.7		135.2
12	1.69 s	26.0	1.69 s	26.0
13	1.64 s	18.1	1.64 s	18.1
14A	5.29 s	113.3	5.29 s	114.0
B	5.36 s		5.36 s	
15	1.22 s	20.0	1.19 s	19.7
1'		168.0		167.8
2'		128.8 ^{b)}		128.7
3'	6.16 m ^{a)}	139.7	6.17 m ^{c)}	139.9
4'	1.95 dq (7.3, 1.5)	16.0	1.96 dq (7.3, 1.5)	16.1
5'	1.85 dq (1.5, 1.5)	20.7	1.85 dq (1.5, 1.5)	20.8 ^{d)}
1''		168.4		168.8
2''		128.8 ^{b)}		128.8
3''	6.16 m ^{a)}	140.0	6.17 m ^{c)}	140.3
4''	1.97 dq (7.3, 1.5)	16.2	1.97 dq (7.3, 1.5)	16.2
5''	1.89 dq (1.5, 1.5)	20.8	1.89 dq (1.5, 1.5)	20.8 ^{d)}
COCH ₃			2.01 s	20.4
COCH ₃				171.4

Coupling constants (J in Hz) are given in parentheses. ^{a-d)} Signals overlapped.

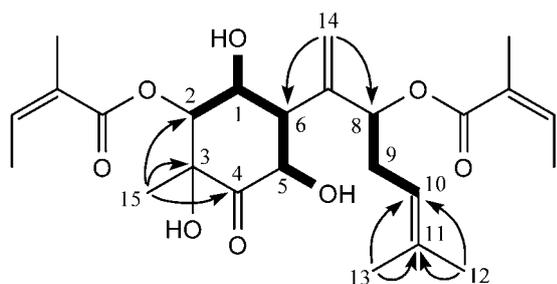


Fig. 1. ^1H - ^1H COSY (Bold Lines) and HMBC (Arrows) Correlations for **1**

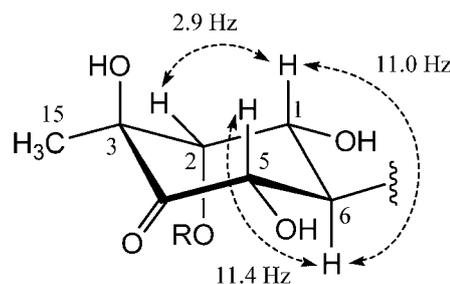


Fig. 2. Selected J -Values in **1**

76.3 (C-3)] 及びカルボニル炭素 [δ_{C} 210.2 (C-4)] に基づくシグナルが認められる. 更に, ^1H - ^1H shift correlation spectroscopy (^1H - ^1H COSY) 並びに ^1H -detected heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) スペクトルを検討することにより, 本化合物の平面構造を Fig. 1 に示すように決定した. 次に, 立体構造について検討を行った. すなわち, ^1H -NMR スペクトルにおいて, 1β 位の水素と 2β 位

の水素との間の結合定数が 2.9 Hz, 6α 位の水素と 1β 位並びに 5β 位の水素との間の結合定数が, それぞれ, 11.0 Hz 及び 11.4 Hz であることから, 1 位及び 5 位の水酸基と 2 位の angeloyloxy 基は共に α 配置を, 6 位の側鎖は β 配置をとることが判明した (Fig. 2). また, 3 位の水酸基については, その付け根の炭素並びに 15 位のメチル基の化学シフト値を, 本植物の根より報告されている $1\alpha, 3\beta$ -

dihydroxy-10,11-epoxy-2 α ,5 α ,8-triangelyoxybisabol-7(14)-en-4-one (**3**)²⁾ のそれら [δ_{H} 1.21 (3H, s, H₃₋₁₅); δ_{C} 19.7 (C-15), 76.7 (C-3)] と比較することにより β 配置と決定した. 更に, これらの置換基の絶対配置を検討する目的で circular dichroism (CD) スペクトルの測定を行った. その結果, 4位のカルボニル基に由来する正のコットン効果 [$\Delta\epsilon$ (nm): +2.6 (304.1)] が観察され, これをオクタント則⁶⁾に適用することにより 1位, 2位, 3位, 5位及び6位の絶対配置を, それぞれ, *R*, *R*, *S*, *S* 及び *R* 配置と決定した. なお, 8位の立体配置については未決定である. 以上のことから, 本化合物の構造を (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2,8-diangelyoxy-1,3,5-trihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one と決定した.

化合物 **2** は, $[\alpha]_{\text{D}} + 8.0^{\circ}$ の無色油状物として得られ, 分子式は HR-EI-MS から C₂₇H₃₈O₉ と決定した. 本化合物の ¹H- 及び ¹³C-NMR スペクトル (Table 1) は化合物 **1** に類似しているが, 新たに, アセチル基 [δ_{H} 2.01 (3H, s); δ_{C} 20.4 (COCH₃), 171.4 (C=OCH₃)] に基づくシグナルが認められる. その結合位置は, ¹H- 及び ¹³C-NMR スペクトルを **1** と比較した場合, 5位の水素 (+1.04 ppm) 並びに 4位 (-5.8 ppm), 5位 (+2.5 ppm), 6位 (-5.2 ppm) の炭素にアシル化シフトが認められることから 5位と決定した. また, 本化合物の CD スペクトルを測定したところ, 303.8 nm に正のコットン効果 ($\Delta\epsilon$: +2.5) が観察されたことから, シクロヘキサノン環部分の絶対配置は化合物 **1** と同一であることが判明した. なお, 8位の立体配置については未決定である. これより, 本化合物の構造を (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-5-acetoxy-2,8-diangelyoxy-1,3-dihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one と決定した.

実験の部

旋光度は日本分光製 DIP-360 型を用いて測定した. CD スペクトルは日本分光製 J-720 型を用いて測定した. HR-EI-MS は日本電子製 JMS-700 型を用いて測定した. NMR スペクトルは日本電子製 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, ddd = double double doublet, dq = double quartet, m = multiplet). 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, CCPD; 検出器, RI-8010; カラム恒温槽, CO-8010; カラム, TSKgel ODS-120T (7.8 mm i.d. × 30 cm); カラム温度, 40°C] を使用した.

抽出及び分離 2004年5月に, 宮城県仙台市内において採集したマルバダケブキの根 2.3 kg を MeOH で抽出し, MeOH エキス (138.1 g) を得た. これを水に懸濁し, Et₂O で抽出を行い, Et₂O 可溶部 (16.6 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 - 44 に分画した. このうち, fr. 16 を分取 HPLC [mobile phase, MeOH - H₂O (2:1); flow rate, 1.5 ml/min] に付すことにより化合物 **2** (1.3 mg) を単離した. また, fr. 19 を分取 HPLC [mobile phase, MeOH - H₂O (2:1); flow rate, 1.0 ml/min] に付すことにより化合物 **1** (0.4 mg) を単離した.

(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2,8-Diangelyoxy-1,3,5-trihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one (**1**) 無色油状物. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 27.0^{\circ}$ (*c* = 0.04, MeOH). CD (*c* = 1.51 × 10⁻⁵ M, MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm): +2.6 (304.1). HR-EI-MS *m/z*: 464.2410 (M⁺, Calcd for C₂₅H₃₆O₈; 464.2411). ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): see Table 1. ¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 1.60, 1.61 (each 3H, s, H₃₋₁₂, H₃₋₁₃), 1.73 (3H, s, H₃₋₁₅), 1.91, 1.94 (each 3H, dq, *J* = 1.5, 1.5 Hz, H_{3-5'}, H_{3-5''}), 2.00, 2.03 (each 3H, dq, *J* = 7.0, 1.5 Hz, H_{3-4'}, H_{3-4''}), 2.77 (1H, m, H-9a), 3.07 (1H, m, H-9b), 3.35 (1H, dd, *J* = 11.4, 10.6 Hz, H-6), 5.35 (1H, ddd, *J* = 10.6, 4.8, 2.9 Hz, H-1), 5.46 (1H, m, H-10), 5.66 (1H, s, H-14a), 5.67 (1H, s, H-14b), 5.74 (1H, dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, H-5), 5.92 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, H-8), 5.94 (2H, m, H-3', H-3''), 6.20 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-2), 6.60 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, OH-1), 6.74 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, OH-5), 8.45 (1H, s, OH-3). ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): see Table 1.

(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-5-Acetoxy-2,8-diangelyoxy-1,3-dihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one (**2**) 無色油状物. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 8.0^{\circ}$ (*c* = 0.13, MeOH). CD (*c* = 4.64 × 10⁻⁵ M, MeOH) $\Delta\epsilon$ (nm): +2.5 (303.8). HR-EI-MS *m/z*: 506.2520 (M⁺, Calcd for C₂₇H₃₈O₉; 506.2516). ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): see Table 1. ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): see Table 1.

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センターの方々に深謝致します.

REFERENCES

- 1) Part IX: Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **54**, 53 – 56 (2007).
- 2) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *Helv. Chim. Acta*, **90**, 1028 – 1037 (2007).
- 3) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *Helv. Chim. Acta*, **90**, 1302 – 1312 (2007).
- 4) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **61**, 472 – 473 (2007).
- 5) Yaoita Y., Ishizuka T., Kakuda R., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1356 – 1358 (2000).
- 6) Moffitt W., Woodward R. B., Moscowitz A., Klyne W., Djerassi C., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4013 – 4018 (1961).