薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (6) 615-618 (1980)

セスキテルペンラクトン類の研究 (第 11 報¹⁾) ヒメヨモギの成分について

松枝 澄, 長岐正彦,^{2a)} 是枝正人^{2b)}

弘前大学教養部,^{2a)} ミシガン大学化学科^{2b)}

Studies on Sesquiterpenelactones. XI.¹⁾ Chemical Constitution of *Artemisia feddei* LEV. et VAN.

SUMU MATSUEDA, MASAHIKO NAGAKI^{2a)} and MASATO KOREEDA^{2b)}

Faculty of General Education, Hirosaki University^{2a)} and Department
of Chemistry, the University of Michigan^{2b)}

(Received December 26, 1979)

From the mature plants of *Artemisia feddei* were isolated two new sesquiterpenelactones, meridianone(I) and yomogiartemin(II), and their structures were established.

Keywords—*Artemisia feddei*; Compositae; sesquiterpenelactones; meridianone; yomogiartemin; yomogin; coumarins; scopoletin; herniarin

著者らはヨモギ類 *Artemisia* sp. の成分には同種でも生育地域の相違による habitat variation³⁾ や収穫時期による seasonal variation⁴⁾ のあることを既に報告した。今回、高知県の内陸部より 6 月下旬に採集したヒメヨモギ *Artemisia feddei* から新たに meridianone (I), C₁₅H₂₀O₄, 無色針状結晶, mp 182—184° および yomogiartemin (II),⁵⁾ C₁₇H₂₀O₇, 無色針状結晶, mp 240—242° を既知の yomogine (III)⁶⁾ と共にえたので報告する。

I の infrared spectrum (IR; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) は 3350 (OH) および 1750 (γ -lactone) を示し, かつ proton nuclear magnetic resonance spectrum (¹H-NMR, CDCl₃, ppm) δ : 4.50 (1H, ddd, $J=2, 4.5, 5.2$ Hz) および 5.67 と 6.21 (ともに 1H, d, $J=1$ Hz) を示したことから I は典型的な α -methylene- γ -lactone をもつ alantolide⁷⁾ の母核をもつことが分かった。なお, ¹H-NMR の主な吸収は 1.05 (3H, s, C₁₀-Me), 1.20 (3H, s, C₄-Me) および 3.4 (1H, m, C₁- α (ax) H) を示し, 特に C₁-H のそれは ivangustin (IV)⁸⁾ に一致したことから I の水酸基は C₁-equatorial 結合と推定された。I の mass spectrum (MS) の比較的高質量部のフラグメントイオンピークは 264 (M⁺), 249 (M⁺-Me), 248 (M⁺-O, basepeak), 234 (M⁺-2Me), 230 (M⁺-O-H₂O) を示した。ここで m/e 248 が base peak を示したことは, I が epoxide であることを支持し, ¹H-NMR から C₄/C₅ と推定された。I はピリジン, 無水酢酸によって monoacetate (IA), C₁₇H₂₂O₅, 無色板状結晶, mp 113° を与えた。IA は IR; 1760 (γ -lactone) および 1718 (alcoholic acetate) を示し, ¹H-NMR, δ : 1.05 (3H, s, C₁₀-Me), 1.23 (3H, s, C₄-Me), 2.08 (3H, s, C₁-OAc), 4.5 (H, ddd, $J=2, 4.5, 5.2$ Hz, C₈-H), 5.59 と 6.21 (それぞれ 1H, d, $J=1$ Hz, C₁₁-exocyclic methylene) を示し, その上 4.7 (H, m, $W_{1/2}=13$ Hz) を示したことから C₁-H は α -axial 結合であって, したがって C₁-OAc は β -equatorial と考えられた。そこで steroid 合成において epoxide のみを選択的に還元する Berkovz らの方法⁹⁾ によって I から既知の ivangustin⁶⁾ を誘導し, 標品と IR および ¹H-NMR が一致したことから I の構造を決定した。

1) 第 10 報: 松枝 澄, 軽部昭夫, 佐々木慎一, 薬誌, 97 1046 (1977).

2) Location: a) Bunkyo-cho, Hirosaki, Aomori, Japan; b) Ann Arbor, Michigan 48109, U.S.A.

3) 松枝 澄, 薬誌, 90, 1024 (1970).

4) 松枝 澄, 佐藤節子, 里見義裕, 薬誌, 93, 822 (1973).

5) 概要をつぎの Letters に掲載した; M. Koreeda, S. Matsueda, T. Satomi, K. Hirotsu, J. Clardy, Chem. Letters, 1979, 81.

6) T.A. Geissman, J. Org. Chem., 31, 2533 (1966).

7) J.A. Marshall, N. Cohen, J. Org. Chem., 29, 3727 (1964); H. Minato, I. Horibe, J. Chem. Soc., 1967, 1575; W. Herz, N. Kumar, Phytochem., 18, 1743 (1979).

8) W. Herz, Y. Sumi, V. Sudarsanam, D. Raulais, J. Org. Chem., 32, 3658 (1967).

9) B. Berkovz, A.D. Cross, M.E. Adame, H. Capio, A. Bowers, J. Org. Chem., 28, 1976 (1963).

II は ultraviolet spectrum (UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (ϵ)): 218 (11000), IR, 3390 (OH), 1760 (γ -lactone), 1735 (alcoholic acetate), 1655 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) および $^1\text{H-NMR}$, δ : 2.15 (3H, s, OAc) および γ -lactone に関与する 4.27 (1H, t, $J=10$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.55 と 6.23 (それぞれ 1H, d, $J=3$ Hz, C_{11} -exocyclic methylene) から II は α -methylene- γ -lactone をもつ guaianolide の monoacetate と推定された. 一般に sesquiterpenelactone acetate 類の MS において容易に脱酢酸がおこって molecular ion peak が不明の場合がある.¹⁰⁾ これらの点を考慮して chemical ionization mass spectrum (CIMS) (NH_3 添加) を適用して II の分子量 $M^+ + 18 = 354$ をえ, これと元素分析から II の組成を $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_7$ とした. その他の主な $^1\text{H-NMR}$, δ : 1.02 (3H, s, $\text{C}_{10}\text{-Me}$), 1.58 (3H, s, $\text{C}_4\text{-Me}$), 1.99 (1H, d, $J=1.5$ Hz, $\text{C}_9\text{-}\beta\text{H}$), 2.40 (1H, d, $J=1.5$ Hz, $\text{C}_9\text{-}\alpha\text{H}$), 2.87 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.28 と 3.68 (それぞれ 1H, d, $J=1.2$ Hz, C_2 および $\text{C}_3\text{-H}$), 3.74 (1H, t, $J=10$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 5.27 (1H, m, $W_{1/2}=12$ Hz, $\text{C}_8\text{-}\alpha\text{H}$) および $^{13}\text{C-NMR}$ 値 (実験の部) から II は rupin B¹¹ の 1.2 および 3.4 位に 2 個のエポキシ環がそれぞれ α -結合しているのに対してそれらが β -結合している stereoisomer と推定された. さらに X-線解析⁵⁾ によって II の conformation を決定した.

本研究において同時に単離した既知物質は steroid 類の β -sitosterol (V), $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$, coumarin 類の herniarin (VI), $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ および scopoletin (VII), $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$ などでありそれぞれ標品と混融, 機器分析などによって同定した.

一方, habitat variation の比較のため同じ方法で, 同時期, 高知県土佐湾岸から採集したヒメヨモギの成分を検討した. 内陸部産と共通するものは sesquiterpenelactone 類の II と III および steroid 類の V であり, 海岸産にのみ含有されていたものは coumarin 類の isoscooletin (VIII) および steroid 類の ergosterol (IX) お

Chart 1

- 10) 松枝 澄, 佐々木慎一, 第 9 回マスマススペクトロメトリー討論会, 仙台 (1974); 松枝 澄, 軽部昭夫, 佐々木慎一, 薬誌, **97**, 1046 (1977).
11) M.A. Irwin, T.A. Geissman, *Phytochem.*, **12**, 2863 (1973).
12) A. Windaus, J. Brunken, *Ann.*, **466**, 225 (1928).

よびその 5,8-peroxide (X), $C_{28}H_{44}O_3$ であった. X は標品入手し難く IX を Windaus らの方法¹³⁾ で酸化して合成同定した. 同時期の X の収量は乾燥材料の $0.6 \times 10^{-3}\%$ を示したが, 越冬し枯れた材料からは $3 \times 10^{-3}\%$ と収量が増加する. これは oxidase free の空気酸化と考えられたので, 石英管に IX を詰めて屋外で日光にさらして越冬させ X の生成を確認した.

実験の部¹³⁾

ヒメヨモギより Meridianone (I) および Yomogiartemin (II) の単離 高知県内陸部より 6 月下旬全草 17.7 kg を採集風乾粉碎しクロロホルムで室温抽出, 黒色タール状物をえた. これから 20% エタノール水溶液で冷浸し, セライト助剤でろ過し, ろ液をクロロホルム抽出し硫酸ナトリウム上乾燥後, 溶媒を留去し淡褐色結晶 134.2 g をえた. シリカゲル (60—80 mesh) 2 kg でカラムクロマトグラフィーを行い展開溶媒として, クロロホルム 16 l, アセトン 6 l の順に溶出し, 各フラクションは 100 ml ずつ採取した. 各フラクション毎に TLC で検討し, Fr. 170—193 の部分を集め, さらにシリカゲルクロマトグラフィー (2.5×50 cm); クロロホルム展開剤, を行って Fr. 5—6 からえた結晶を酢酸エチルより再結晶して I を, また Fr. 30—50 の部分からえた結晶を酢酸エチルより再結晶して II をそれぞれえた.

Meridianone (I) $C_{15}H_{20}O_4$, 無色針状結晶, mp 182—184°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350; 1750. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ : 1.05 (3H, s); 1.20 (3H, s), 3.4 (1H, m), 4.50 (1H, ddd, $J=2, 4.5, 5.2$), 5.67 (1H, d, $J=1$ Hz), 6.21 (1H, d, $J=1$ Hz). MS: m/e 264 (M^+), 245 ($M^+-\text{Me}$), 248 (base peak) ($M^+-\text{O}$), 234 ($M^+-\text{Me} \times 2$), 230 ($M^+-\text{O}-\text{H}_2\text{O}$)

Meridianone Acetate (1a) 200 mg の I を 2 ml の無水酢酸に溶解し 1 ml のピリジンを氷冷の下に加え, 一夜氷冷下反応させ, 水で希釈し, エーテル抽出後, 1 滴の塩酸を含む水で洗浄し, さらに水洗 3 回後硫酸ナトリウム上乾燥し, 溶媒留去後エーテルより再結晶しほぼ理論収量のアセテートをうる. 無色板状結晶, mp 113°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1718. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; ppm) δ : 1.05 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.08 (3H, s), 4.5 (1H, m), 4.7 (1H, m, $W_{1/2}=13$ Hz), 5.59 (1H, d, $J=1$ Hz), 6.21 (1H, d, $J=1$ Hz).

Meridianone (I) より Ivangustin (IV) の合成 20 mg の I を含む 5 ml の酢酸中に 0.375 g の NaI, 0.1 g の新たに焼いた $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$, 70 mg の精製 Zn 末の順序に加え室温で 6 時間攪拌する. その後 5 ml の水を加えクロロホルムで抽出し, これを 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し, つづいて水洗 2 回後, 硫酸ナトリウム上乾燥し溶媒を留去した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い精製して既知物質 IV をえた. 無色針状結晶, mp 119—121°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1660, 1640. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ : 0.90 (3H, s), 1.58 (3H, s), 3.40 (1H, t, $J=4$ Hz), 4.43 (1H, m), 5.65 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.38 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

Yomogiartemin (II) $C_{17}H_{20}O_7$, 無色板状結晶, mp 240—242°, 収量 25.5 mg, Anal. Calcd for $C_{17}H_{20}O_7$: C, 60.71; H, 5.99. Found: C, 60.35; H, 6.09%. UV, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (ϵ): 218 (11000), IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3390, 1760, 1735, 1655. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ : 1.02 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.99 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.40 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 2.87 (1H, d, $J=10$ Hz), 3.28 と 3.68 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 3.74 (1H, t, $J=10$ Hz), 4.27 (1H, t, $J=10$ Hz), 5.27 (1H, m, $W_{1/2}=12$ Hz), 5.55 (1H, d, $J=3$ Hz), 6.23 (1H, d, $J=3$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 20.31, 21.31, 26.71, 29.72, 44.06, 44.77, 49.00, 56.94, 58.59, 70.06, 71.35, 71.59, 76.47, 121.45, 137.50, 169.21, 169.90. CIMS (NH_3): m/e 354.

β -Sitosterol (V) の単離 上記 Fr. 5—22 を集めエーテルより再結晶した. 収量 5 g, $C_{29}H_{50}O$, mp 136—137°

Herniarin (VI) の単離 Fr. 41—118 を集めエタノール, 続いて酢酸エチルより再結晶した. 収量 5 g, $C_{10}H_{10}O_3$, mp 114—116°.

Scopoletin (VII) の単離 Fr. 119—165 を集めさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い主成分をエタノール再結晶した. 収量 500 mg, $C_{16}H_8O_4$, mp 201—203°.

Yomogin (III) の単離 Fr. 166—169 を集め酢酸エチルより再結晶した. 収量 300 mg, $C_{15}H_{16}O_3$, mp 204—205°

海浜地区採集ヒメヨモギの成分単離 土佐湾辺より 6 月採集風乾粉碎した材料 8 kg を上述と全く同じ方法に従ってその成分を単離した. 精製の際, 微量のために単離しえなかったものを含有しなかったと誤認しないように繰返し TLC による比較に留意した. 本実験において IX の存在は TLC 法によって確認した. 単離したものの収量は, V, 300 mg; X, 50 mg; VIII, 300 mg; III, 30 mg; II, 40 mg であった.

Ergosterol (IX) よりその 5,8-Peroxide (X) の生成 1 g の IX を石英管に入れ屋外校舎南壁に固定し日光

13) 融点は未補正. IR は日本分光 IR-E 型; UV は日本分光 UVDEC-1 型; MS は日立 RML-7 型. $^1\text{H-NMR}$ は日本電子 60 MHz spectrometer で tetramethylsilane を内部標準とした, 略号は s, singlet; d, doublet; ddd, double double doublet; m, multiplet. TLC は Kiesegel, 展開剤は 20% アセトンを含むクロロホルム, 発色は 50% 硫酸噴霧後 110° で加熱発色させた.

にさらしながら 10 月より翌年 4 月まで放置した。その後クロロホルムを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。IX の展開後に X が流出した。収量 70 mg (約 7%), mp 178—178.5°, 合成品と TLC, IR, $^1\text{H-NMR}$ および MS で一致した。

謝辞 本研究全般におよぶ御指導を賜った明治薬科大 柴田承二教授, 種名判定を依頼した本学 石川茂雄教授, 試料の採集管理に御協力を賜った里見義裕先生と高知学研の各位に深謝します。