薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (7) 753-756 (1984)

セスキテルペンラクトン類の研究 (第 12 報¹⁾) ヤマヨモギの成分について

松枝 澄,* 長岐正彦

弘前大学教養部

Studies on Sesquiterpenelactones. XII.¹⁾ Chemical Constitution of *Artemisia montana* (NAKAI) PAMP.

SUMU MATSUEDA* and MASAHICO NAGAKI

Faculty of General Education, Hirosaki University,
Bunkyo-cho, Hirosaki, Aomori, 036, Japan

(Received February 6, 1984)

From the mature plants of *Artemisia montana*, a new sesquiterpenelactone, yamayomoginin (I) was isolated together with the two known sesquiterpenelactones, yomogiartemin (II) and yomogin (III), and a coumarin, scopoletin (IV). The structures of I and its related compound, feddeinin (VI) which was isolated from *A. feddei*, were also established.

Keywords—*Artemisia montana*; Compositae; sesquiterpenelactone; yamayomoginin; yomogiartemin; yomogin; scopoletin; *Artemisia feddei*; feddeinin; antimicrobial

著者は既に福島県産ヤマヨモギ, *Artemisia montana* (NAKAI) PAMP.²⁾ (Compositae) の成熟植物の根を除く全草に含まれる sesquiterpenelactone 類について薄層クロマトグラフィー (TLC) で検討した結果を述べた。³⁾ 今回, 本種より新たに yamayomoginin (I), C₁₇H₂₂O₇, orthorhombic, mp 261–262°C を既知の yomogiartemin (II)⁴⁾ および yomogin (III)⁴⁾ と共に得た。

I の infrared spectrum (IR; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) は 3420 (OH), 1770 (γ -lactone) および 1735 (acetate) を示し, かつ I は無水酢酸ピリジンによる通常の条件でアセチル化されないのでその水酸基は第 3 報と推定された。Proton nuclear magnetic resonance spectrum (¹H-NMR, CDCl₃, ppm) δ : 1.19 (3H, s, -O-C-Me), 1.56 (3H, s, -O-C-Me), 1.39 (3H, d, $J=7$ Hz, H-C-Me) および 4.25 (1H, t, $J=10$ Hz) から C-11 位が飽和された γ -lactone 環を有する guaianolide の monoacetate (δ : 2.10 (3H, s, OAc)) と推定し, その上 δ : 5.20 (1H, dt, $J=10, 7$ Hz, $W_{1/2}=14$ Hz) の解析よりその OAc 基は C-8 に equatorial に結合しているものと推定され, さらに, δ : 3.28 (1H, d, $J=1.2$ Hz) および 3.61 (1H, d, $J=1.2$ Hz) は epoxide に結合している proton と推定され既知の II と近似を示した。

一般に sesquiterpenelactone acetate 類の mass spectrum (MS) において容易に脱酢酸がおこって M⁺-AcOH が base peak となって観測され, molecular ion peak が不明の場合がある。⁵⁾ したがって, I に chemical ionization mass spectrum (CIMS) (isobutane 添加) を適用して分子量, M⁺+1=339 を得, さらに high resolution MS (HRMS) により, m/z , 278.1145 (Calcd, C₁₅H₁₈O₅; 278.1154), M⁺-AcOH, base peak, から I の組成式を C₁₇H₂₂O₇ と決定した。

I および II の ¹³C-NMR において, II の C-11 (137.50) および exocyclic methylene (C-13) に帰属される 121.45 に対して, I のそれらは, C-11 (41.88) および C-13 (15.13) を示し, 他のピークは II とよく一致する値を示したことから I は既に X 線解析⁶⁾ で conformation を含めた化学構造が知られている II と同類と推定された。II を Adams の触媒で接触還元して得た生成物を I と混融して融点降下を認めず, また, それぞれの IR, NMR が一致したことから I の構造を Chart 1 に示した通り決定した。なお, II の還元生成物および I のいずれも C-11 に結合する Me (C-13) の配置は Narayanan⁷⁾ らの方法に従って測定したところ, β -配置を示した, すなわち, NMR における C-13, Me の chemical shift は重クロロホルム溶液中では δ : 1.39 (3H, d, $J=7$ Hz) およびベンゼン溶液中では δ : 1.03 (3H, d, $J=7$ Hz) でその差 $\Delta\delta$: 0.36 からこの Me の配置を決めた, なお, こ

Chart 1

TABLE I. Effects of I and II on Bacteria

Bacterial sp.	Surviving number of bacteria (ml ⁻¹)							
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P				<i>Escherichia coli</i> K12 W2252			
Start of test	3.4 × 10 ⁸				0.8 × 10 ⁸			
Conc. of II (μg/ml)	0	400	800	1600	0	400	800	—
Surviving number	1.9 × 10 ⁹	1.6 × 10 ⁷	1.8 × 10 ⁶	1.3 × 10 ⁵	0.7 × 10 ⁸	0.8 × 10 ⁷	0.4 × 10 ⁷	—
Start of test	2.0 × 10 ⁸				0.4 × 10 ⁸			
Conc. of I (μg/ml)	0	400	800	1600	0	400	800	1600
Surviving number	1.2 × 10 ⁹	4.1 × 10 ⁹	4.8 × 10 ⁹	1.9 × 10 ⁹	2.2 × 10 ⁷	2.8 × 10 ⁷	2.8 × 10 ⁸	1.2 × 10 ⁸

れは X 線による配座解析の結果を支持している。

今回、福島県産の *A. montana* より I と同時に単離した sesquiterpenelactone 類は yomogiartemin (II), C₁₇H₂₀O₇, および yomogin (III), C₁₅H₁₆O₃, coumarin 類の scopoletin (IV), C₁₀H₈O₄, steroid 類の β-sitosterol (V), C₂₉H₅₀O, であり、それぞれ標品と混融、各種機器分析などによって同定した。

Sesquiterpenelactone 類の生物活性、特にその抗菌性については、α-methylene-γ-lactone や epoxide の存在が活性を発現すると提唱されている。⁸⁾ これに関連して I と II の構造相関とその活性発現の有無について調べた。常法の plating broth dilution method によってグラム陽性菌、黄色ブドウ球菌, *Staphylococcus aureus* 209P⁹⁾ およびグラム陰性菌、大腸菌, *Escherichia coli* K12 W2252 を使用して抗菌力を測定した結果を Table I に示した。前者に対しては、α-methylene-γ-lactone の構造を持つ II はかなり高濃度ではあるが、薬剤投与量の増加に比例して生菌数が減じているにもかかわらず I はその程度の濃度では無効であった。また、グラム陰性菌に対しては I, II 共に無効であった。

著者らは既報¹⁾において、四国の内陸部と土佐湾岸で採集したヒメヨモギ, *A. feddei* に含まれる sesquiterpenelactone 類の相違について述べた。同種でも生育地域の相違による habitat variation⁸⁾ や収穫時期による seasonal variation¹⁰⁾ のあることは既に報告した。高知市吉田町より採集したヒメヨモギの成熟植物に含まれる sesquiterpenelactone 類については既にそれらの部分構造を報告した。^{10,11)} 今回, feddeinin (VI), C₁₇H₂₂O₅, 無色葉状結晶, mp 178—179°C (既報¹¹⁾で compd. A としたものの) の構造を決定したので追補する。

VI は IR で 3420 (OH), 1775 (γ -lactone), 1745 (acetate) 1665 および 1620 (それぞれ $>C=C<$) を示し, かつ, NMR で δ : 1.30 (3H, d, $J=6$ Hz, Me), 1.90 (3H, s, $=C-Me$), 4.19 (1H, t, $J=10$ Hz, $-\dot{C}H-O-CO-$), 5.40 および 6.20 (ともに 1H, d, $J=3$ Hz, $-O-CO-\dot{C}=CH_2$) および 5.7 (1H, m, $=CH-$) を示したことから典型的な α -methylene- γ -lactone をもつ cumambrinolide¹²⁾ の母核をもつことが分った. VI の水酸基は通常条件では無水酢酸ピリジンでアセチル化されないことから第 3 級の水酸基と, また, δ : 2.12 (3H, s, OAc) および 5.39 (1H, dt, $J=11, 7$ Hz, $W_{1/2}=12$ Hz, $-\dot{C}H-OAc$) を示したことから, VI は C-8 に equatorial に OAc が置換しているものと推定された. VI の HRMS は, m/z , 246.1267 (Calcd, $C_{15}H_{18}O_8$; 246.1256), M^+-AcOH , base peak, から VI の組成式を $C_{17}H_{22}O_8$ と決定した. VI を Adams の触媒を用いて接触還元すると定量的に既知の tetrahydroglobicin¹³⁾ を生成し, 融点および IR の指紋領域その他機器分析が一致したことから VI の構造を決定した.

実 験 の 部

融点は三田村理研 MRK 一視野式微量融点測定装置 (未補正); IR は日立赤外分光光度計 260-10 形; 1H -NMR および ^{13}C -NMR は日本電子 Fx 60Q FT-NMR スペクトロメーター (TMS 内部標準); MS は日本電子 JMS-D100 マススペクトロメーターを用いて測定した. Singlet は s, doublet は d, triplet は t, double triplet は dt, multiplet は m と略した.

ヤマヨモギより Yamayomoginin (I) の単離 福島県会津地方より 9 月, 13.5 kg を採集し根を除く全草を風乾粉碎し, クロロホルムで室温抽出し, 黒色タール状物を得た. 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, 溶媒を留去して, 151 g の抽出物を得た. このものをクロロホルムを展開溶媒としシリカゲル (G, 200 mesh, 5×100 cm) カラムクロマトグラフィーを行い, 各フラクションは 100 ml ずつ採取した. Fr. 174—201 の部分を集め, ベンゼン: AcOEt, 1:1 v/v を展開溶媒とし, さらにシリカゲル (Kiesel gel 60, Art 9385, 230—400 mesh) フラッシュクロマトグラフィーを行い, Fr. 26—30 より溶媒を留去し, AcOEt より再結晶し 10 mg の I を, Fr. 38—42 より同様に 4 mg の II を得た. 上記 Fr. 202—274, Fr. 275—291 よりもそれぞれ同様にして I および yomogiartemin (II) を得た.

Yamayomoginin (I) $C_{17}H_{22}O_7$, orthorhombic, mp 261—262°C, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 1770, 1735, 1H -NMR ($CDCl_3$, ppm) δ : 1.19 (3H, s), 1.39 (3H, d, $J=7$ Hz), 1.56 (3H, s), 1.91 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.31 (1H, d, $J=7$ Hz), 2.73 (1H, m), 2.80 (1H, d, $J=10$ Hz), 3.28 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 3.61 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 4.25 (1H, t, $J=10$ Hz), 5.20 (1H, dt, $J=10, 7$ Hz, $W_{1/2}=14$ Hz). ^{13}C -NMR (^{13}C -DMSO- d_6 , ppm) δ : 15.13, 19.48, 20.65, 26.36, 39.42, 41.88, 45.84, 50.78, 56.36, 56.75, 68.37, 70.38, 70.97, 77.20, 77.92, 169.21, 177.78. HRMS m/z : 278.1145 (Calcd, $C_{15}H_{18}O_8$; 278.1154), M^+-AcOH , base peak. CIMS (isobutane) m/z : 339, M^++1 , base peak.

Yomogiartemin (II) より Yamayomoginin (I) の合成 20 mg の II を含む 15 ml のアセトン溶液に Adams の触媒 5 mg を加え常温, 常圧下で 10 分間接触還元を行う. 触媒をろ過し, 溶媒を留去して理論量の I を得た. 標品と混融して融点降下を認めず, IR, 1H -NMR が一致した.

β -Sitosterol (V) の単離 上記 Fr. 38—43 を集めエーテルより再結晶した. 収量 27 mg, $C_{29}H_{50}O$, mp 136—137°C.

Yomogin (III) と Scopoletin (IV) の単離 Fr. 50—74 を集めさらにクロロホルムを展開溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い, 先に IV が流出し, つづいて III が得られる. IV, 収量 73 mg, $C_{10}H_8O_4$, mp 201—203°C, III, 収量 65 mg, $C_{15}H_{18}O_8$, mp 204—205°C.

Feddeinin (VI) $C_{17}H_{22}O_8$, 無色葉状結晶, mp 177—178°C, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 1775, 1745, 1665, 1620. 1H -NMR ($CDCl_3$, ppm) δ : 1.30 (3H, d, $J=6$ Hz), 1.90 (3H, s), 2.13 (3H, s), 4.19 (1H, t, $J=10$ Hz), 5.39 (1H, dt, $J=11, 7$ Hz, $W_{1/2}=12$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=3$ Hz), 5.7 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J=3$ Hz). HRMS m/z : 246.1267 (Calcd, $C_{15}H_{18}O_8$; 246.1256), M^+-AcOH , base peak.

謝辞 本研究全般にわたって御指導を賜った明治薬科大, 柴田承二教授, 抗菌性試験を行った須々田寛氏, 菌の御恵与を賜った東北大農学部, 伊崎和夫教授および本学医学部, 福土主計教授に感謝します.

引用文献および注

- 1) 第 11 報: 松枝 澄, 長岐正彦, 是枝正人, 薬誌, **100**, 615 (1980).
- 2) 種別判定は明治薬科大 柴田承二教授による.

- 3) 松枝 澄, 薬誌, **90**, 1024 (1970).
- 4) T. A. Geissman, *J. Org. Chem.*, **31**, 2533 (1966).
- 5) 松枝 澄, 軽部昭夫, 佐々木慎一, 薬誌, **97**, 1046 (1977).
- 6) M. Koreeda, S. Matsueda, T. Satomi, K. Hirotsu, J. Clerdy, *Chem. Lett.*, **1979**, 81.
- 7) C. R. Narayanan, N. K. Venkatasubramanian, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5865.
- 8) Kuo-Hsiung Lee, T. Ibuka, Rong-Yang Ww, T. A. Geissman, *Phytochemistry.*, **16**, 1177 (1977).
- 9) 発育阻止試験に際し, 日本化学療法学会の指定した対照菌である.
- 10) 松枝 澄, 佐藤節子, 里見義裕, 薬誌, **93**, 822 (1973).
- 11) 松枝 澄, 大滝義博, 薬誌, **90**, 1140 (1970).
- 12) J. Romo, A. Romo de Vivac, E. Diaz, *Tetrahedron*, **24**, 5625 (1968).
- 13) Z. Cekan, V. Prochazka, V. Herout, F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 2559 (1960); V. Prochazka, Z. Cekan, R. B. Bates, *ibid.*, **28**, 1202 (1963).