

原 著

キクイモ *Helianthus tuberosus* L. の葉のセスキテルペノイド成分について

馬場 瞳, 八百板康範, 菊地 正雄

Sesquiterpenoids from the Leaves of *Helianthus tuberosus* L.

Hitomi BABA, Yasunori YAOITA, and Masao KIKUCHI

(Received November 22, 2005)

Six sesquiterpenoids, 1 α -acetoxypinnatifidin (**1**), 1 α -hydroxypinnatifidin (**2**), budlein A (**3**), 17,18-dehydroviguiepinin (**4**), 4,15-isoatriplicolide angelate (**5**) and 4,15-isoatriplicolide methylacrylate (**6**), have been isolated from the leaves of *Helianthus tuberosus* L. (Compositae). Their structures were determined on the basis of spectral data. Compound **1** is a new natural product but primarily synthetic substance and compound **2** was obtained from the leaves of *H. tuberosus* for the first time.

Key words — *Helianthus tuberosus*; Compositae; sesquiterpenoid

Helianthus tuberosus L. はキク科 Compositae, ヒマワリ *Helianthus* 属の植物であり, 中国においては薬用として炎症, 発赤, 発熱等の治療に用いられる.¹⁾ その化学成分としては, セスキテルペノイド,²⁻⁴⁾ ジテルペノイド⁵⁾ 並びに脂肪酸誘導体^{6,7)} が報告されている. 今回著者らは, キク科植物のセスキテルペノイド成分研究の一環として,⁸⁾ キクイモの葉の成分について検討を行ったので報告する.

実験の部に詳述したように, 仙台市内で採集したキクイモの葉を MeOH で抽出し, 得られたエキスの CHCl₃ 可溶部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー及び分取 HPLC に付して化合物 **1-6** を得た.

化合物 **1** は比旋光度 +206.9° の無晶形粉末として単離された. 分子式は高分解能 (HR)-電子イオン化 (EI)-MS から C₁₇H₂₀O₅ と決定した. IR スペクトルにおいては, α -メチレン- γ -ラク톤 (1763 cm⁻¹), アセチル基 (1749 cm⁻¹) 及び α , β -不飽和ケトン (1681 cm⁻¹) に基づく吸収が認められる. ¹H-NMR スペクトルにおいては, 三級メチル基 [δ_{H} 1.05 (3H, s, H₃-14)], 二重結合に

直結したメチル基 [δ_{H} 1.97 (3H, dd, J = 1.5, 1.5 Hz, H₃-15)], アセチル基 [δ_{H} 2.10 (3H, s)], 二個のメチレン基 [δ_{H} 1.43 (1H, ddd, J = 13.9, 13.6, 11.7 Hz, H-6 β), 1.78 (1H, dd, J = 15.4, 4.8 Hz, H-9 α), 2.07 (1H, dd, J = 15.4, 1.5 Hz, H-9 β), 2.15 (1H, ddd, J = 13.9, 7.3, 2.6 Hz, H-6 α)], 二個のメチンプロトン [δ_{H} 2.67 (1H, br dd, J = 13.6, 1.5 Hz, H-5), 3.10 (1H, br ddd, J = 11.7, 6.2, 5.1 Hz, H-7)], 二個の酸素官能基の付け根のメチンプロトン [δ_{H} 4.59 (1H, ddd, J = 5.1, 4.8, 1.5 Hz, H-8), 4.91 (1H, s, H-1)], 末端メチレン基 [δ_{H} 5.68 (1H, d, J = 1.1 Hz, H-13a), 6.21 (1H, d, J = 1.1 Hz, H-13b)] 並びに三置換二重結合 [δ_{H} 5.94 (1H, br s, H-3)] に基づくシグナルが認められる. ¹³C-NMR スペクトルにおいては17本のシグナルが観察され, そのうち, δ_{C} 169.4 (CH₃COO), 169.7 (C-12) 及び 192.0 (C-2) にカルボニル基に由来する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 nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy (NOESY) スペクトルにより検討を行った (Fig. 2). その結果, 14位のメチル基と1 β 位, 6 β 位及び9 β 位の水素との間に NOEが認められ, また, 5 α 位の水素と7 α 位及び9 α 位の水素との間に NOE が観察された. これより, 1位のアセトキシル基は α 配置をとることが判明し, 更に, A環とB環は *trans* 結合であることが明らかとなった. また, α -メチレン- γ -ラクトン環の立体配置については, 7 α 位の水素と8 α 位の水素との間に NOE が認められることから *cis* 配置と決定した. 以上のスペクトルデータより本化合物は 1 α -acetoxypinnatifidin と推定され, 文献値 ($^1\text{H-NMR}$ スペクトル)⁹⁾ との比較により同定した.

化合物2はHR-EI-MS から $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ の分子式を有することが明らかとなった. IR スペクトルにおいては, 水酸基 ($3599, 3490\text{ cm}^{-1}$), α -メチレン- γ -ラクトン (1762 cm^{-1}) 並びに α, β -不飽和ケトン (1681 cm^{-1}) に基づく吸収が認められる. $^1\text{H-}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは化合物1に類似しているが, 2においては1に認められたアセチル基のシグナルが消失している. これより本化合物は 1 α -hydroxypinnatifidin と推定され, 文

献値 (EI-MS, $^1\text{H-}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル)⁹⁾ との比較により同定した.

化合物3-6は既にククイモの葉より報告されている budlein A,^{4,10)} 17,18-dehydroviguiepinin,^{4,11,12)} 4,15-isoatriplicolide angelate⁴⁾ 及び4,15-isoatriplicolide methylacrylate⁴⁾ と推定され, 文献値 ($^1\text{H-NMR}$ スペクトル) との比較により同定した.

以上, ククイモの葉のセスキテルペノイド成分について検討を行い, 6種の化合物(1-6)の存在を確認した. このうち, 化合物1は合成品として報告されているが,⁹⁾ 植物から単離されたのは今回が初めてである. また, 化合物2はククイモと同属の植物である *Helianthus grosseserratus* MARTENS の地上部の成分として報告されているが,⁹⁾ ククイモの葉より単離されたのは今回が初めてである. 近年, Siedle らにより化合物3などの 1-keto-2,3-unsaturated furanoheliangolide 類について, 炎症性サイトカインや接着分子などの遺伝子発現を活性化する転写因子である NF- κ B の阻害活性が明らかにされている.¹³⁾ 今回, これらと類似の化学構造を有する成分がククイモの葉に確認されたことは生物活性の面からも興味を持たれる.

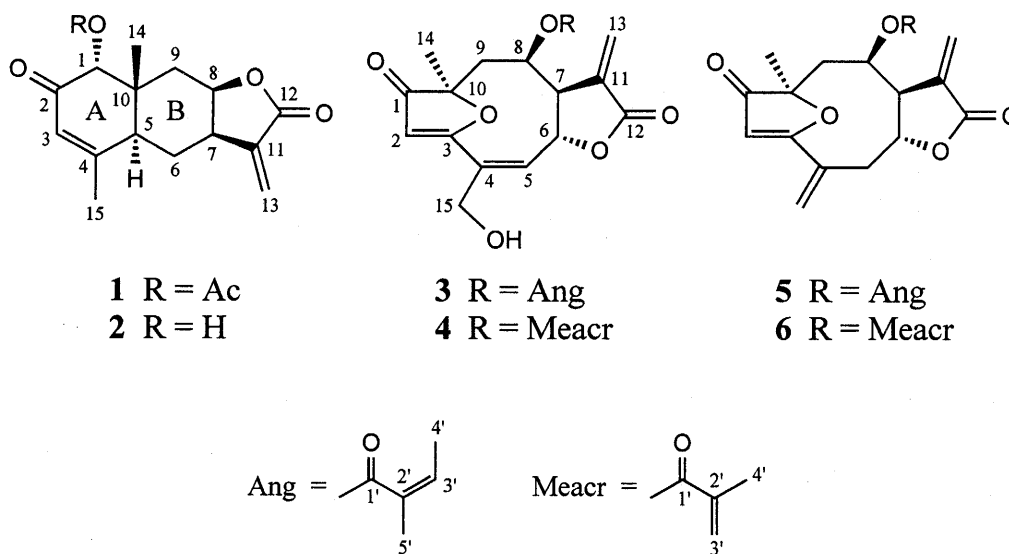


Chart 1

実験の部

IR スペクトルは Perkin Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer を用いて測定した。UV スペクトルは Beckman DU-64 型、比旋光度は日本分光 DIP-360 型を用いて測定した。HR-EI-MS は日本電子 JMS-DX 303 型を用いて測定した。¹H-及び ¹³C-NMR スペクトルは日本電子 JNM-LA 600 型、JNM-LA 400 型または JNM-EX 270 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, dddd = double double double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, qq = quartet quartet, m = multiplet, 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。また、ODS カラムクロマトグラフィーには充填剤として Cosmosil 75C₁₈-OPN (Nacalai Tesque) を用いた。分取 HPLC には、東ソー製装置 (ポンプ, CCPS; 検出器, RI-8020) を使用した。

抽出及び分離 2002 年 10 月に仙台市内で採集したキクイモの葉 0.7 kg を MeOH で抽出し、MeOH エキス 69.6 g を得た。これに少量の水を

加えて CHCl₃ で抽出し、CHCl₃ 可溶部 19.1 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)] に付して分画を行い、フラクション (fr.) 1–18 を得た。次に、fr. 12 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)] に付すことにより化合物 **5** (5.0 mg) を得た。また、fr. 13 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)] に付して化合物 **6** (6.0 mg) を得た。更に、fr. 16 を ODS カラムクロマトグラフィー [MeOH – H₂O (3 : 1), MeOH, CHCl₃] に付すことにより fr. 16-1 – fr. 16-7 を得た。このうち、fr. 16-3 を分取 HPLC [column, TSKgel ODS-120T (7.8 mm i.d. × 30 cm, Tosoh); mobile phase, MeOH – H₂O (3 : 2); flow rate, 1.0 ml/min; column temp., 40 °C; detection, RI] に付して化合物 **1** (0.6 mg), 化合物 **2** (2.2 mg), 化合物 **3** (0.5 mg) 及び化合物 **4** (0.4 mg) を得た。

1 α -Acetoxypinnatifidin (1) 無晶形粉末。[α]_D²⁶ + 206.9° ($c = 0.06$, CHCl₃)。UV λ_{\max} (MeOH) nm (log ϵ): 223 (3.9), 240 (4.0)。IR ν_{\max} (CHCl₃) cm⁻¹: 1763, 1749, 1681。HR-EI-MS m/z : 304.1293 (M⁺, Calcd for C₁₇H₂₀O₅; 304.1311)。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.05 (3H, s, H₃-14), 1.43 (1H, ddd, $J = 13.9, 13.6, 11.7$ Hz, H-6 β), 1.78 (1H, dd, $J = 15.4, 4.8$ Hz, H-9 α), 1.97 (3H, dd, $J = 1.5, 1.5$

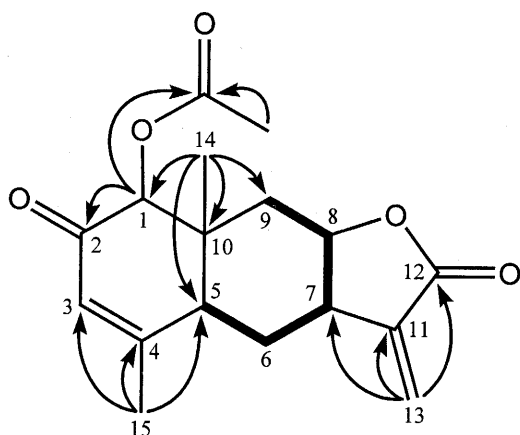


Fig. 1. ¹H-¹H COSY (Bold Lines) and HMBC (Arrows) Correlations for **1**

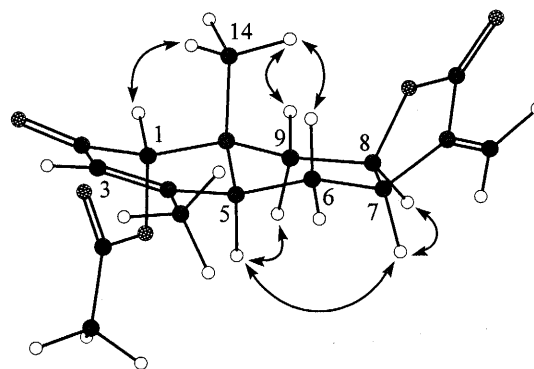


Fig. 2. NOEs Detected for **1**

Hz, H₃-15), 2.07 (1H, dd, $J = 15.4, 1.5$ Hz, H-9 β), 2.10 (3H, s, CH₃COO), 2.15 (1H, ddd, $J = 13.9, 7.3, 2.6$ Hz, H-6 α), 2.67 (1H, br dd, $J = 13.6, 1.5$ Hz, H-5), 3.10 (1H, br ddd, $J = 11.7, 6.2, 5.1$ Hz, H-7), 4.59 (1H, ddd, $J = 5.1, 4.8, 1.5$ Hz, H-8), 4.91 (1H, s, H-1), 5.68 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-13a), 5.94 (1H, br s, H-3), 6.21 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-13b). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 16.8 (C-14), 20.9 (CH₃COO), 22.2 (C-15), 26.2 (C-6), 34.0 (C-9), 38.2 (C-10), 39.4 (C-5), 40.5 (C-7), 75.7 (C-8), 77.3 (C-1), 121.3 (C-13), 125.6 (C-3), 141.0 (C-11), 160.8 (C-4), 169.4 (CH₃COO), 169.7 (C-12), 192.0 (C-2).

1 α -Hydroxypinnatifidin (2) 無色油状物. $[\alpha]_D^{25} + 179.7^\circ$ ($c = 0.22$, CHCl₃). UV λ_{\max} (MeOH) nm (log ϵ): 215 (4.0), 239 (4.0). IR ν_{\max} (CHCl₃) cm⁻¹: 3599, 3490, 1762, 1669. HR-EI-MS m/z : 262.1202 (M⁺, Calcd for C₁₅H₁₈O₄; 262.1205). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.95 (3H, s, H₃-14), 1.42 (1H, ddd, $J = 13.7, 13.4, 11.7$ Hz, H-6 β), 1.95 (3H, dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, H₃-15), 1.97 (1H, dd, $J = 16.3, 1.5$ Hz, H-9 β), 2.13 (1H, ddd, $J = 13.7, 7.1, 2.7$ Hz, H-6 α), 2.39 (1H, dd, $J = 16.3, 4.9$ Hz, H-9 α), 2.77 (1H, br d, $J = 13.4$ Hz, H-5), 3.09 (1H, br ddd, $J = 11.7, 7.1, 5.1$ Hz, H-7), 3.48 (1H, br s, H-1), 4.64 (1H, ddd, $J = 5.1, 4.9, 1.5$ Hz, H-8), 5.67 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-13a), 5.89 (1H, dq, $J = 1.5, 1.2$ Hz, H-3), 6.19 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-13b). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.2 (C-14), 22.2 (C-15), 26.1 (C-6), 33.7 (C-9), 38.4 (C-10), 38.5 (C-5), 40.7 (C-7), 76.4 (C-8), 78.0 (C-1), 121.0 (C-13), 124.6 (C-3), 141.4 (C-11), 161.7 (C-4), 170.0 (C-12), 196.9 (C-2).

Budlein A (3) 無色油状物. ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.50 (3H, s, H₃-14), 1.80 (3H, dq, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H₃-5'), 1.94 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H₃-4'), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2, 3.5$ Hz, H-9a), 2.55 (1H, dd, $J = 15.2, 5.6$ Hz, H-9b), 3.76 (1H, m, H-7), 4.42 (2H, br s, H₂-15), 5.27 (1H, m, H-8), 5.39 (1H, m, H-6), 5.68 (1H, s, H-2), 5.71 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-13a), 6.12 (1H, qq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-3'), 6.23 (1H, dt, $J = 4.3, 1.6$ Hz, H-

5), 6.37 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-13b).

17,18-Dehydroviguiepinin (4) 無色油状物. ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.50 (3H, s, H₃-14), 1.87 (3H, dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, H₃-4'), 3.76 (1H, m, H-7), 4.42 (2H, br s, H₂-15), 5.20 (1H, m, H-8), 5.31 (1H, m, H-6), 5.62 (1H, m, H-3'a), 5.68 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-13a), 5.70 (1H, s, H-2), 6.03 (1H, br s, H-3'b), 6.23 (1H, m, H-5), 6.37 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-13b).

4,15-Isoatriplicolide angelate (5) 無晶形粉末. ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (3H, s, H₃-14), 1.75 (3H, dq, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H₃-5'), 1.92 (3H, dq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H₃-4'), 2.26 (1H, dd, $J = 15.2, 2.8$ Hz, H-9a), 2.65 (1H, dd, $J = 15.2, 4.8$ Hz, H-9b), 2.93 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, H-5a), 3.10 (1H, dddd, $J = 14.3, 9.7, 2.0, 2.0$ Hz, H-5b), 3.56 (1H, dddd, $J = 5.4, 3.0, 2.8, 2.3$ Hz, H-7), 4.42 (1H, ddd, $J = 9.7, 5.4, 1.0$ Hz, H-6), 5.28 (1H, ddd, $J = 4.8, 2.8, 2.3$ Hz, H-8), 5.61 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-15a), 5.69 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-13a), 5.71 (1H, s, H-2), 5.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-15b), 6.09 (1H, qq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-3'), 6.36 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-13b).

4,15-Isoatriplicolide methylacrylate (6) 無晶形粉末. ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (3H, s, H₃-14), 1.84 (3H, br s, H₃-4'), 2.27 (1H, dd, $J = 15.0, 2.8$ Hz, H-9a), 2.69 (1H, dd, $J = 15.0, 4.8$ Hz, H-9b), 2.94 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H-5a), 3.10 (1H, m, H-5b), 3.57 (1H, m, H-7), 4.36 (1H, m, H-6), 5.22 (1H, ddd, $J = 4.8, 2.5, 2.3$ Hz, H-8), 5.58 (1H, br s, H-3'a), 5.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-15a), 5.67 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-13a), 5.72 (1H, s, H-2), 5.75 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-15b), 5.93 (1H, br s, H-3'b), 6.36 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-13b).

謝辞 本研究に当たり, 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) "Encyclopedia of Chinese Herbs," ed. by Sho B.,

- Chuokoron-sha, Tokyo, 1993, p.180.
- 2) Morimoto H., Sanno Y., Oshio H., *Tetrahedron*, **22**, 3173 – 3179 (1966).
 - 3) Miyazawa M., Kameoka H., *Phytochemistry*, **22**, 1040 – 1042 (1983).
 - 4) Spring O., *Phytochemistry*, **30**, 519 – 522 (1991).
 - 5) Bohlmann F., Jakupovic J., King R. M., Robinson H., *Phytochemistry*, **19**, 863 – 868 (1980).
 - 6) Matuura H., Yoshihara T., Ichihara A., Kikuta Y., Koda Y., *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1253 – 1256 (1993).
 - 7) Matuura H., Yoshihara T., Ichihara A., *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1492 – 1498 (1993).
 - 8) Iijima T., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 545 – 549 (2003).
 - 9) Herz W., Kumar N., *Phytochemistry*, **20**, 99 – 104 (1976).
 - 10) Romo De Vivar A., Guerrero C., Diaz E., Bratoeff E. A., Jimenez L., *Phytochemistry*, **15**, 525 – 527 (1976).
 - 11) Herz W., Kumar N., *Phytochemistry*, **19**, 593 – 597 (1980).
 - 12) Delgado G., Romo De Vivar A., Herz W., *Phytochemistry*, **21**, 1305 – 1308 (1982).
 - 13) Siedle B., Garcia-Pineros A. J., Murillo R., Schulte-Monting J., Castro V., Rungeler P., Klaas C. A., Da Costa F. B., Kisiel W., Merfort I., *J. Med. Chem.*, **47**, 6042 – 6054 (2004).