薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (9) 887-890 (1982)

Rabdosia ternifolia (D. DON) HARA の成分：

新ジテルペン Isodonoic Acid の構造

孫 漢董,^a 林 中文,^a 南 慶典,^b 武田美雄,^c 藤多哲朗*,^c

中国科学院昆明植物研究所,^a 大鵬薬品工業(株)技術本部研究部,^b 徳島大学薬学部^c

On the Constituents of *Rabdosia ternifolia* (D. DON) HARA : The Structure of a New Diterpenoid, Isodonoic Acid

HAN-DONG SUN,^a ZHONG-WEN LIN,^a YOSHINORI MINAMI,^b
YOSHIO TAKEDA^c and TETSURO FUJITA*,^c

Kunming Institute of Botany, Academia Sinica,^a Kunming, Yunnan, China, Research
Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.,^b Kawauchi-cho, Tokushima,
771-01, Japan, and Faculty of Pharmaceutical Sciences,^c The
University of Tokushima, Tokushima, 770, Japan

(Received April 9, 1982)

From the leaves of *Rabdosia ternifolia* (D. DON) HARA (Labiateae), a new diterpenoid, isodonoic acid (1) was isolated and the structure was established by spectroscopic and chemical evidence. Three known diterpenoids, isodonal (2), longikaurin E (3) and longikaurin A (4) were also isolated together with oleanolic acid and stearic acid.

Keywords—*Rabdosia ternifolia*; Labiateae; isodonoic acid; isodonal; longikaurin E; longikaurin A; diterpene; oleanolic acid; stearic acid; structure determination

Rabdosia ternifolia (D. DON) HARA は中国雲南省、貴州省、広東省、広西省の熱帯、亜熱帯を中心に分布するシソ科植物である。中国では本植物は牛尾草と呼ばれ、民間薬としてその全草を消炎、殺菌、解熱、解毒の目的で使用されてきたが、その成分については未だ検討されていない。我々はシソ科 *Rabdosia* 属植物の生物活性物質研究の一環として、今回、中国雲南省潞西県にて採集した上記植物葉の成分につき検討を加えた。本報においてはその結果につき報告する。

風乾した葉部のエーテルエキスを Chart 1 に示すように処理し、oleanolic acid, stearic acid の他に4種のジテルペンを単離した。これらの4種のジテルペンのうち、3種はその各種スペクトルデータより、それぞれ isodonal (2),^{1,2)} longikaurin E (3),³⁾ longikaurin A (4),⁴⁾ と比較同定された。残る1種は各種スペクトルデータより新物質であることが判明したので、本物質に対し isodonoic acid と命名した。

Isodonoic acid (1), 無色針状晶, mp 291–294°C, $[\alpha]_D^{25} +42.6^\circ$ (MeOH), は高分解能マスペクトル (high MS) より分子式 $C_{22}H_{28}O_8$ を示す。紫外吸収スペクトル (UV) (MeOH) で 228 nm (ϵ 6960) に極大吸収を示し、赤外吸収スペクトル (IR) において 1732 および 1640 cm^{-1} に吸収が見られること、および 1H -核磁気共鳴スペクトル (1H -NMR) ($CDCl_3 + CD_3OD$) で δ 6.03 および 5.57 に末端メチレンのプロトンによるシグナル (各 1H, br, s) が観察されることから、本物質は *Rabdosia* diterpene⁵⁾ に通常みられる末端二重結合と共役する5員環ケトンの部分構造を含むことが予想される。また IR スペクトルは 3440 cm^{-1} に水酸基、1732 および 1230 cm^{-1} にエステル、1708 cm^{-1} に6員環ラクトン、1682 cm^{-1} にカルボキシル基による吸収を示した。 1H -NMR スペクトルではさらに、 δ 5.12 と 4.84 にそれぞれ AB 型の doublet ($J=12$ Hz) のシグナル、 δ 5.12 に6員環ラクトンの付け根のプロトンによるシグナル (1H, m), δ 3.95 に水酸基の付け根のプロトンによるシグナル (1H, m), δ 2.02 にアセチル基によるシグナルが観察された。 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル (Table I) においては6個の sp^2 炭素 [δ 119.1 (t), 149.8 (s) ($>C=CH_2$), 200.5 (s) ($C=O$), 175.1 (s) ($COOH$), 170.3 (s) および 170.4 (s) (δ -

Chart 1

TABLE I. ^{13}C Chemical Shifts of Compounds 1 and 2^{a)}

Carbon No.	1	2
C-1	76.6	76.0
C-2	24.7	24.4
C-3	39.7	40.1
C-4	34.3	34.5
C-5	58.5	61.1
C-6	175.1	204.9
C-7	170.4 ^{b)}	170.4
C-8	58.4	58.4
C-9	49.2	46.7
C-10	44.2	44.4
C-11	65.5	65.1
C-12	41.5	41.1
C-13	34.5	34.5
C-14	29.8	29.9
C-15	200.5	200.8
C-16	149.8	150.4
C-17	119.1	119.3
C-18	34.1	33.1
C-19	24.1	24.5
C-20	67.8	67.1
C-CH ₃ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$	170.3 ^{b)} and 21.4	170.4 and 21.4

a) Compounds 1 and 2 were measured in $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$, using TMS as internal standard. The assignments are based on a combination of PND, off-resonance decoupling and comparison with each other.

b) May be reversed.

lactone と OCOCH_3] の存在が認められた。以上のスペクトルデータより isodonolc acid (1) は 4 環性ジテルペンであり、同植物から単離同定された isodonol (4) の近縁物質であることが示唆された。

そこで isodonolc acid (1) と isodonol (2) の ^1H -NMR を比較検討した。すなわち isodonol (2) の C-5 位の

プロトンシグナルは δ 3.70 に doublet ($J=4$ Hz) として観察されるのに対し, isodonoic acid (1) の対応するシグナルは δ 3.50 に singlet として観察され, また, 2 で見られるアルデヒド基のシグナル (δ 9.83, d, $J=4$ Hz) は, 1 では見られなかった. この相違点と, 1 が 2 より酸素 1 個多い組成を有することを考え合わせて, 1 は 2 に対応する酸であると推定された. そこで, 2 と 1 を化学的に関連づけることを試みた. すなわち, 2 を 50% 酢酸中, 白金を触媒とし, 接触酸素酸化反応に付した. 得えられた生成物は, 混融および各種スペクトルデータの比較により, 天然の isodonoic acid (1) と同定された.

実験の部⁶⁾

抽出と分離 本研究において使用した *Rabdosia ternifolia* (D. DON) HARA は, 中国雲南省潞西県にて 1979 年 10 月中旬採集したものである. その乾燥葉 (3.3 kg) をソックスレー型抽出装置を使用し, エーテル 9 l で抽出. エーテル抽出液を濃縮乾固し, 残渣 (354 g) を得た. これをメタノール 9 l に溶解し, 活性炭 100 g と共に 1 時間煮沸還流後活性炭を濾去. この操作をさらに 2 回繰り返し, 得られた黄色のメタノールエキスを約 1 l まで減圧濃縮後, 室温にて一夜放置. 生じた oleanolic acid の粗結晶 (95 g) を濾別した. 濾液を減圧濃縮し, シロップ 170 g を得た. これを石油エーテル (2 l) で洗浄. 石油エーテル洗液より粗 stearic acid (0.7 g) を得た. 石油エーテル不溶部 (160 g) を 200 ml のベンゼンに溶解し, アルミナ (1.5 kg)・カラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼン, ベンゼン-エーテル混合液, エーテルにより順次溶出した.

ベンゼン溶出液 2.3 l を分取し濃縮後静置して isodonoic acid (1) および isodonal (2) の混合粗結晶 (1.7 g) を得た. 次にこの 80 mg を 10 ml のメタノールに溶解し, 分取用高速液体クロマトグラフィー [機種: Waters Prep-LC/system 500 A, 使用カラム: μ -Bondapak C₁₈, 移動相: メタノール/水 (60:40), 流速: 250 ml/min, 検出器: 示差屈折計] に付した. 保持時間が 1.2—2.0 min の画分を 230 ml 分取し, 濃縮乾固して isodonoic acid (1) の無色針状晶 (20 mg) を得た. また, 保持時間 2.8—4.3 min の画分を 400 ml 分取し, 濃縮乾固後メタノールより再結晶して, isodonal (2) の無色針状晶 (30 mg) を得た. ベンゼン-エーテル (8:2) の混合液溶出部から longikaurin E (3) (0.45 g) を, またベンゼン-エーテル (4:6) の混合液溶出部から longikaurin A (4) (3.1 g) を得た.

Isodonoic Acid (1) 無色針状晶. mp 291—294°C (MeOH より再結晶). $[\alpha]_D^{25} +42.6^\circ$ ($c=0.09$, MeOH). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 228 nm (ϵ 6960). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3440, 3050, 1732, 1708, 1682, 1640, 1230. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 6.03, 5.57 (各 1H, br s, 17-H₂), 5.12 (1H, m, 1-H), 5.12, 4.84 (各 1H, d, $J=12$ Hz, 20-H₂), 3.95 (1H, m, 11-H), 3.50 (1H, s, 5-H), 2.02 (3H, s, OAc), 1.24, 0.99 (各 3H, s, 4-Me₂). MS (EI) m/z : 420 (M^+), 361 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$), 360 ($\text{M}^+ - \text{HOAc}$), 342 ($\text{M}^+ - \text{HOAc} - \text{H}_2\text{O}$), 316 (342-CO), 296, 243, 177, 151. High-MS. Calcd C₂₂H₂₈O₈: 420.1784, Found: 420.1760.

Isodonal (2) 無色針状晶. mp 220—222°C (MeOH より再結晶) $[\alpha]_D^{20} +123.6^\circ$ ($c=1.25$, pyridine). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 230 nm (ϵ 5840). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3440, 1734, 1708, 1638, 1233. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.83 (1H, d, $J=4$ Hz, CHO), 6.08, 5.56 (各 1H, br s, 17-H₂), 5.08, 4.84 (各 1H, d, $J=12$ Hz, 20-H₂), ca. 5.0 (1H, m, 1-H), 4.02 (1H, m, 11-H), 3.70 (1H, d, $J=4$ Hz, 5-H), 2.02 (3H, s, OAc), 1.17, 1.10 (各 3H, s, 4-Me₂). MS (EI) m/z : 404 (M^+), 386 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 376 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 362 ($\text{M}^+ - \text{ketene}$), 344 ($\text{M}^+ - \text{HOAc}$), 326 ($\text{M}^+ - \text{HOAc} - \text{H}_2\text{O}$), 316 ($\text{M}^+ - \text{HOAc} - \text{CO}$), 298, 245, 227, 217, 150, 149. Anal. Calcd C₂₂H₂₈O₇: C, 65.33; H, 6.98. Found: C, 65.80; H, 7.12.

Longikaurin E (3) 無色針状晶. mp 246—248°C (MeOH より再結晶). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 1738, 1710, 1640, 1245. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 6.64 (1H, d, $J=12$ Hz, 6-OH), 6.00, 5.32 (各 1H, br s, 17-H₂), 5.45 (1H, dd, $J=5, 6$ Hz, 11-H), 4.42 (1H, dd, $J=2, 9$ Hz, 20-Ha), 4.24 (1H, dd, $J=1.5, 9$ Hz, 20-Hb), 4.24 (1H, dd,

$J=6, 12$ Hz, 6-H), 2.10 (3H, s, OAc), 1.30, 1.08 (各 3H, s, 4-Me₂). MS (EI) m/z : 390 (M^+). 本品は IR, ¹H-NMR および混融により標品と比較同定された。

Longikaurin A (4) 無色針状晶. mp 218—220°C (MeOH より再結晶). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3360, 3200, 1705, 1640. ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 6.40 (1H, d, $J=11$ Hz, 6-OH), 6.10, 5.56 (各 1H, br s, 17-H₂), 5.30 (1H, s, OH), 4.81 (1H, br s, 14-H), 4.58 (1H, s, OH), 4.14, 3.82 (各 1H, d, $J=10$ Hz, 20-H₂), 3.78 (1H, dd, $J=7, 11$ Hz, 6-H), 3.05 (1H, br d, $J=11$ Hz, 13-H), 1.11 (6H, s, 4-Me₂). Anal. Calcd C₂₀H₂₈O₅: C, 68.94; H, 8.10. Found: C, 69.12; H, 8.07. 本品は IR, ¹H-NMR および混融により標品と比較同定された。

Oleanolic Acid 無色針状晶. mp >300°C (EtOH より再結晶). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 2950, 2870, 2750—2500, 1695, 1635. ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 5.27 (1H, t, $J=4$ Hz, 12-H), 3.04 (1H, t, $J=8$ Hz, 3-H), 2.84 (1H, dd, $J=4, 14$ Hz, 18 β -H), 1.13, 0.99, 0.77, 0.75 (各 3H, s, 4 $\times$ CH₃), 0.92 (9H, s, 3 $\times$ CH₃). Anal. Calcd C₃₀H₄₈O₃: C, 78.95; H, 10.52. Found: C, 78.47; H, 10.32. 本品は TLC, IR, ¹H-NMR および混融により標品と比較同定された。

Stearic Acid 無色針状晶. mp 69—70°C (EtOH より再結晶), IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2750—2500, 1700. ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 2.35 (2H, t, $J=7.5$ Hz, -CH₂COOH), 1.64 (2H, t, $J=7.5$ Hz, -CH₂-CH₂COOH), 1.25 (28H, br s, CH₃(CH₂)₁₄CH₂CH₂-COOH), 0.89 (3H, t, $J=7$ Hz, CH₃). Anal. Calcd C₁₈H₃₆O₂: C, 75.99; H, 12.76. Found: C, 76.17; H, 12.85.

Isodonal (2) より Isodonoic Acid (1) への誘導 PtO₂ (5 mg) を 50% HOAc (1.5 ml) 中, 水素気流下 15 分間攪拌して製した Pt-50% HOAc 懸濁液に, isodonal (2) (20 mg) の 50% HOAc 溶液 (2 ml) を加え, 酸素気流下 51 時間攪拌した. 触媒を濾去後, 溶媒を減圧濃縮し結晶性残渣 (20.5 mg) を得た. この残渣を分取用 TLC (展開溶媒, クロロホルム: アセトン=8:2, 2回) に付し, 分離画分 (14.7 mg) を得た. これを MeOH より再結晶, 無色針状晶を得た. mp 297—299°C. $[\alpha]_D^{20} +43.6^\circ$ ($c=0.13$, MeOH). Anal. Calcd C₂₂H₂₈O₈·1/2-H₂O: C, 61.52; H, 6.80. Found: C, 61.59; H, 6.75. 本品の IR, ¹H-NMR は天然の isodonoic acid (1) のそれと完全に一致し, 混融するも融点降下を認めなかった。

謝辞 本研究に際し御便宜頂いた大鵬薬品工業(株) 鈴江崇志, 南 博両氏に厚く御礼申し上げると共に, 元素分析, MS を測定して頂いた徳島大学薬学部中央機器室および大鵬薬品工業(株)研究部の諸氏に深謝する。

引用文献および注

- 1) I. Kubo, T. Kamikawa, T. Kubota, *Tetrahedron*, **30**, 615 (1974).
- 2) E. Fujita, T. Fujita, M. Taoka, H. Katayama, M. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1357 (1973).
- 3) T. Fujita, Y. Takeda, T. Shingu, *Heterocycles*, **16**, 227 (1981).
- 4) T. Fujita, Y. Takeda, T. Shingu, *Chem. Commun.*, 205 (1980).
- 5) E. Fujita, Y. Nagao, M. Node, *Heterocycles*, **5**, 793 (1976).
- 6) 融点はすべて微量融点測定器(柳本製作所)で測定し, 未補正である. IR スペクトルは日立 285 型で測定した. ¹H および ¹³C-NMR スペクトルは日本電子 JNM-FX-100 型でテトラメチルシランを内部標準として測定した. MS スペクトルは日本電子 JMS-D-300 型, UV スペクトルは島津 210 型, 旋光度は日本分光 DIP-180 型で測定した。