

イボタノキ属植物の成分研究 (第 19 報¹⁾) トウネズミモチの
葉の新規イリドイド配糖体の構造

菊地正雄,* 角田利枝
東北薬科大学

Studies on the Constituents of *Ligustrum* Species. XIX.¹⁾ Structures of
Iridoid Glucosides from the Leaves of *Ligustrum lucidum* AIT.

Masao KIKUCHI* and Rie KAKUDA

Tohoku Pharmaceutical University, 4-1 Komatsushima 4-chome,
Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

(Received January 29, 1999)

Two new iridoid glucosides, named iso-8-epikingiside and 8-demethyl-7-ketologanin, were isolated together with 8-epikingiside, kingiside, ligustroside, 10-hydroxyligustroside, ligustalose A and ligustalose B from the leaves of *Ligustrum lucidum* AIT. (Oleaceae). The stereochemical structures of these new compounds were elucidated on the basis of spectroscopic evidence.

Key words—*Ligustrum lucidum*; Oleaceae; iridoid glucoside; iso-8-epikingiside; 8-demethyl-7-ketologanin

著者らは先に、トウネズミモチ *Ligustrum lucidum* AIT. (Oleaceae) の果実 (女貞子) 及び葉 (女貞葉) から、フェニルプロパノイド配糖体,²⁾ セコイリドイド配糖体,^{2, 3)} フラボノイド配糖体⁴⁾ を単離し、それらの構造について報告した。今回更に葉のイリドイド配糖体について検討したところ、kingiside, 8-epikingiside, ligustroside, 10-hydroxyligustroside, ligustalose A, ligustalose B などの既知セコイリドイド配糖体の他に新規化合物 2 種を単離し、iso-8-epikingiside (1), 8-demethyl-7-ketologanin (2) と命名し、それらの構造について検討したので報告する。

Iso-8-epikingiside (1) は無晶形粉末で左旋性 ($[\alpha]_D -80.0^\circ$) を有し、UV スペクトルでは共役エノン (λ_{\max} 230 nm) に基づく吸収が認められる。FAB-MS では m/z 405 ($M+H$)⁺, 427 ($M+Na$)⁺ が認められたこと及び ¹³C-NMR スペクトルのシグナルから分子式は C₁₇H₂₄O₁₁ と決定した。

1 の ¹H-NMR スペクトルではカルボメトキシを有するイリドイド配糖体を示唆する特徴的なシグナル、H-1 (δ 5.45, d, $J=7.7$ Hz), H-3 (δ 7.65, d, $J=1.5$ Hz), OCH₃ (δ 3.73, s), グルコースのアノメリックプロトン (δ 4.71, d, $J=8.1$ Hz) が観察された。 δ 4.27 (1 H, dd, $J=11.0, 9.9$ Hz) 及び δ 4.44 (1 H, dd, $J=11.0, 3.7$ Hz) に認められる 2 個のプロトンシグナルは ¹H-¹H correlation spectroscopy (COSY) スペクトルにおいて H-5 との間にクロスピークが認められていること及び結合定数 (J) から、それぞれ H _{α} -6 (H-5 とねじれ角約 180°) 及び H _{β} -6 と帰属される。 δ 2.69 (1 H, m) のシグナルは H-9 との間にクロスピークが認められているので H-8 と帰属される。

6 位のプロトンは 8-epikingiside と比較すると低磁場シフトし、8 位のプロトンは高磁場シフト

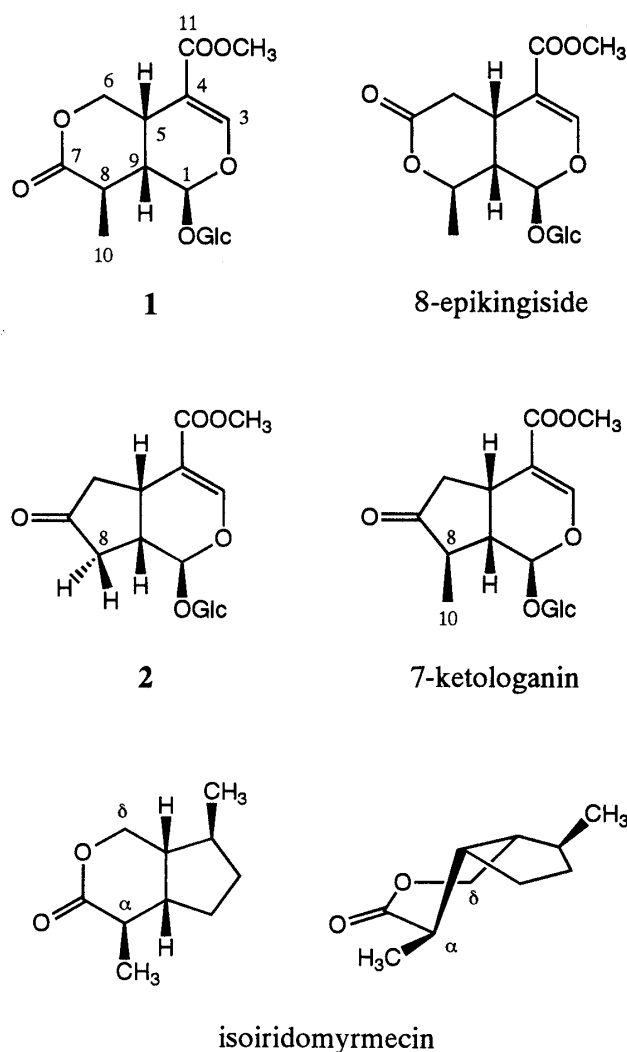


Chart 1. Compounds 1, 2 and Analogous Iridoids

トしているので δ -ラクトン環部分の C=O と-O が 8-epikingiside のそれとは逆に結合していると考えられる (Table 1).

¹³C-NMR スペクトルにおいてはカルボニル炭素が 2 個観察され, 8-epikingiside のデータとの比較 (Table 1) 及び heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) スペクトル (Chart 2) か

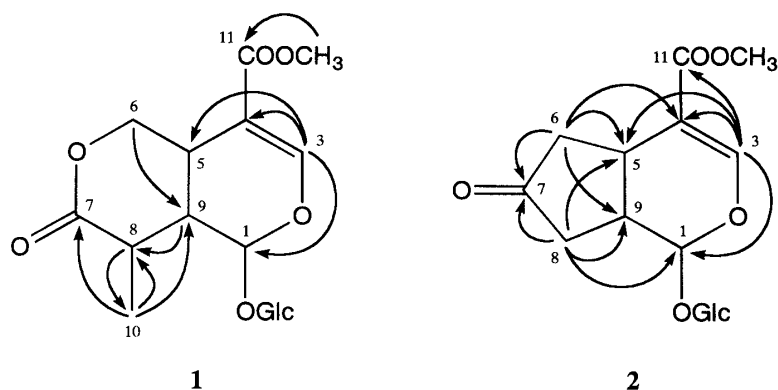


Chart 2. HMBC Correlations of 1 and 2

Table 1. ¹H- and ¹³C-NMR Spectral Data for 1, 8-Epikingside, 2 and 7-Ketologanin in CD₃OD

No.	1			8-Epikingside			2			7-Ketologanin		
	¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C	
1	5.45 (d, 7.7)	98.2		5.49 (d, 7.8)	96.3		5.45 (d, 5.9)	96.7		5.67 (d, 3.3)	95.4	
3	7.65 (d, 1.5)	156.2		7.58 (d, 1.1)	154.4		7.54 (d, 1.2)	153.8		7.58 (d, 1.1)	153.3	
4		105.4			109.6			110.7			111.1	
5	3.05 (m)	32.5		3.08 (m)	28.2			31.5			28.3	
6	α 4.27 (dd, 11.0, 9.9)	69.3		α 2.50 (dd, 16.5, 11.4)	34.6		α 2.32 (dd, 18.7, 4.4)	44.9		α 2.54 (dd, 19.1, 2.3)	34.6	
	β 4.44 (dd, 11.0, 3.7)			β 2.86 (dd, 16.5, 4.0)			β 2.67 ^{a)}			β 2.62 (dd, 19.1, 7.9)		
7		177.0			174.8			219.3			220.8	
8	2.69 (m)	36.2		4.49 (m)	75.8		α 2.24 (dd, 19.1, 6.6)	39.7		2.12 (dq, 10.2, 6.9)	44.7	
							β 2.48 (dd, 19.1, 8.4)					
9	2.01 (br q, 7.0)	40.6		2.13 (m)	41.9		2.67 ^{a)}			2.34 (ddd, 10.2, 7.3, 7.3)	46.6	
10	1.38 (d, 7.0)	17.6		1.50 (d, 6.6)	21.7			38.8		1.16 (d, 6.9)	13.7	
11		168.4			168.3			169.0			168.9	
OCH ₃	3.73 (s)	51.9		3.72 (s)	52.0		3.71 (s)	51.9		3.70 (s)	51.8	
Glc-1'	4.71 (d, 8.1)	100.8		4.70 (d, 7.8)	100.6		4.67 (d, 8.1)	100.5		4.67 (d, 7.8)	100.2	
2'		74.7			74.7			74.7			74.7	
3'		78.5			78.5			77.9			78.0	
4'		71.7			71.7			71.6			71.6	
5'		77.9			77.9			78.4			78.5	
6'-A	3.62 (12.1, 7.0)	62.9		3.62 (12.1, 7.0)	62.9		3.63 (dd, 11.7, 6.2)	62.8		3.65 (dd, 11.9, 5.9)	62.8	
6'-B	3.92 (12.1, 2.2)			3.91 (12.1, 2.2)			3.88 (dd, 11.7, 2.2)			3.90 (dd, 11.9, 2.0)		

Coupling constants (*J* in Hz) are given in parentheses.

a) Overlap with sugar methine protons.

ら δ 168.4 は C-11, δ 177.0 は C-7 とアサインされる。

相対立体配置は nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy (NOESY) スペクトル及び nuclear Overhauser effect (NOE) 差スペクトルにより明らかにした。その NOE は H-1 と H $_{\alpha}$ -6, H-1 と H-8, H-5 と H-9, H-5 と H $_{\beta}$ -6, H-9 と H $_3$ -10 に主な相関を示し, H-5 と H $_{\alpha}$ -6, H-5 と H $_3$ -10, H-8 と H-9, H-1 と H $_3$ -10 には相関を示さない (Chart 3)。したがって 8 位の H は α , CH $_3$ は β 配置で, δ -ラクトン環部分は舟形構造を形成していることが示唆される。

絶対立体配置は旋光度が 8-epikingiside と同様, 左旋性を示すこと及び CD スペクトルのデータより決定した。

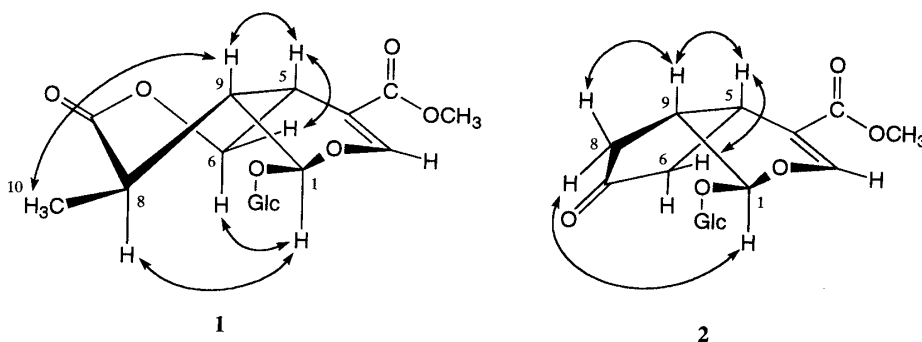


Chart 3. NOE Correlations and Conformation of **1** and **2**

イリドイド配糖体の多くは 5 及び 9 位の H は β 位で左旋性を示し, α 位の場合は右旋性^{5,6)}を示すことが知られているが, **1** は左旋性を示しているので 5,9 位は β 位で表すことができる。次に CD スペクトルのデータと δ -ラクトン環部分のコンホメーションについて考察した。**1** と類似の部分構造を有する isoiridomyrmecin (Chart 1) や iridomyrmecin の δ -ラクトン環は X 線回折法により舟形をとることが知られている。^{7,8)} δ -ラクトン環の CD スペクトルとコンホメーションの関係については Beecham ら^{8,9)}が $n \rightarrow \pi^*$ の Cotton 効果の符号は δ -ラクトン環の舟形又は半椅子形のコンホメーションのキラリティーによって決定され, そのラクトン面の向上き又は下向きは, α 位の置換基の配置によって決定される。例えば isoiridomyrmecin ($\Delta\epsilon_{215\text{nm}} -4.95$) では α 位の CH $_3$ 基はほとんど平面に横たわり, 環が形成され, コットン効果の符号は C $_{\beta}$ と C $_{\gamma}$ の置換基の配置とは無関係であるということを報告している。

8-Epikingiside は CD スペクトルにおいて, 241 nm に正 ($\Delta\epsilon +1.6$), 218 nm に負 ($\Delta\epsilon -1.9$) の Cotton 効果を示し, kingiside は正の Cotton 効果は認められず負の値を示すので, ラクトン面は 8-epikingiside では上向き, kingiside では下向きとなる。**1** の CD スペクトルは正の Cotton 効果は認められず, isoiridomyrmecin と同様 215 nm に負の値 ($\Delta\epsilon_{215\text{nm}} -6.3$) を示すので 8 位の CH $_3$ 基は横たわり, ラクトン面は下向き (構造式の正面から見ると上向き) であることが示唆され, これらの結果は NMR における NOE 実験及び旋光度の結果を裏づけるものである (Fig. 1)。なお, 224 nm 付近 ($\pi \rightarrow \pi^*$ 遷移) の負の Cotton 効果は 3 位の二重結合と 11 位のカルボニル基のねじれ性により生じるキラリティーによるものと考えられ,¹⁰⁾ loganin ($\Delta\epsilon_{224\text{nm}} -3.6$) の CD スペクトルデータから支持される。ジヒドロピラン環部分のコンホメーションは ¹H-NMR における H-1 の結合定数が $J_{1,9} = 7.7\text{ Hz}$ を示していること及び H-1 と H $_{\alpha}$ -6 及び H $_{\alpha}$ -8 との間に NOE 相関が認められることから, 1 位の H が α 位に擬アキシアル結合した半椅子形構造をとっていると考えられる。¹¹⁾

以上のことから, iso-8-epikingiside の立体構造式は **1** 式 (Chart 3) と決定される。

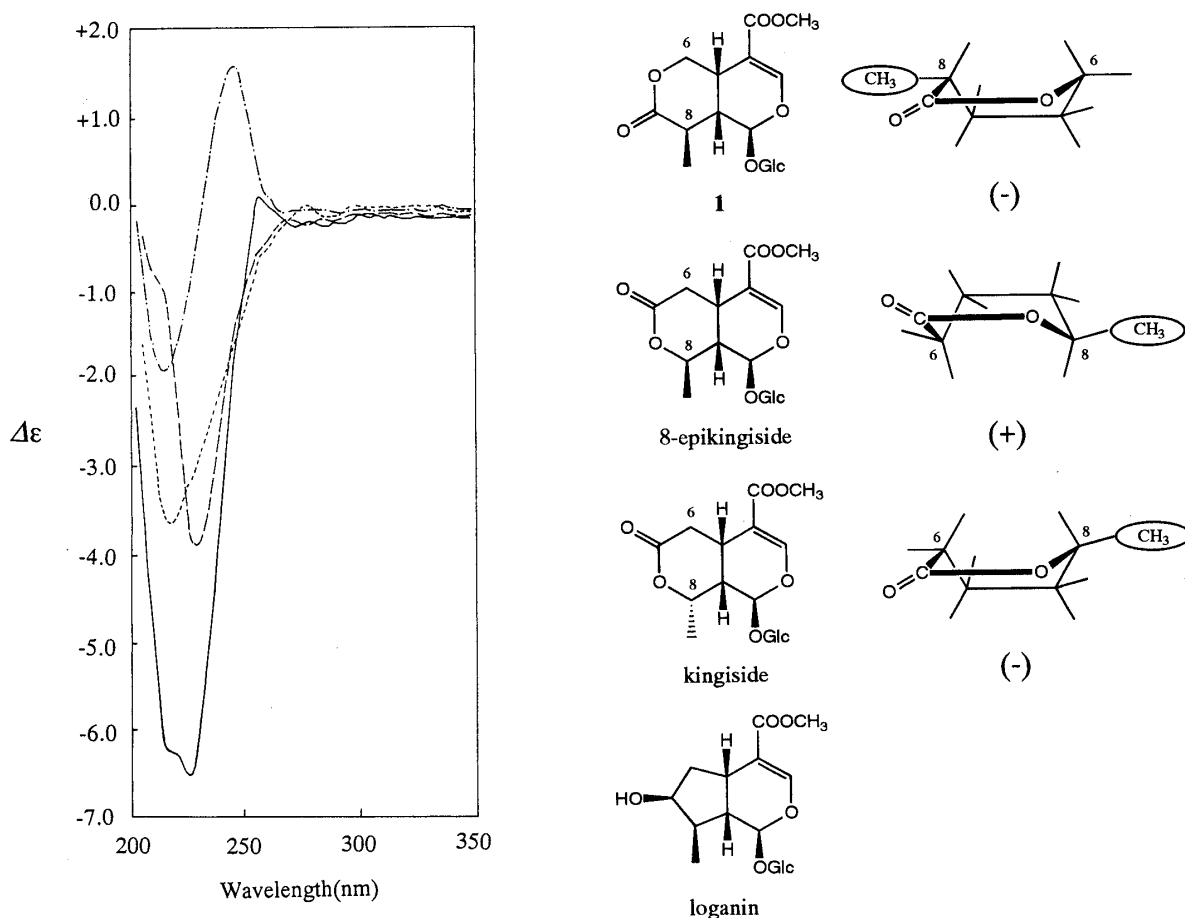


Fig. 1. CD Spectra and Conformation of **1** and Analogous Iridoid Glucosides
1 (—), 8-epikingiside (— · —), kingiside (-----), loganin (— · —)

8-Demethyl-7-ketologanin (**2**) は無晶形粉末で左旋性 ($[\alpha]_D -97.4^\circ$) を有し, UV スペクトルでは共役エノン (λ_{\max} 233 nm) に基づく吸収が認められる. FAB-MS で m/z 375 ($M+H$)⁺, 397 ($M+Na$)⁺ が認められたこと及び ¹³C-NMR スペクトルのシグナルから分子式は C₁₆H₂₂O₁₀ と決定した.

¹H-NMR スペクトルではイリドイド配糖体を示唆する H-1 (δ 5.45, d, $J=5.9$ Hz), H-3 (δ 7.54, d, $J=1.2$ Hz), OCH₃ (δ 3.71, s), グルコースのアノメリックプロトン (δ 4.67, d, $J=8.1$ Hz) などのシグナルが認められる. HMBC スペクトルでは Chart 2 に示した相関が認められ, NOESY スペクトル及び NOE 差スペクトルでは Chart 3 に示した相関が認められる.

2 の ¹H- 及び ¹³C-NMR スペクトルを 7-ketologanin¹²⁾ のそれと比較すると, 10 位のメチルプロトン及びメチルカーボンのシグナルは認められず, H-8 はメチレンプロトン, C-8 はメチレンカーボンとして観察される.

2 と 7-ketologanin の CD スペクトルを五員環ケトンの Octant 則 ($n \rightarrow \pi^*$ Cotton 遷移) により比較すると, 7-ketologanin で 296 nm に見られる比較的強い負の Cotton 効果 ($\Delta\epsilon -1.0$) は **2** では 290 nm に弱い負の Cotton 効果 ($\Delta\epsilon -0.3$) が認められる. このことは **2** の五員環ケトン部分はメチル基が存在しないために, ねじれが少なく平面に近いコンホメーションをとっていることを示唆する.¹³⁾ ジヒドロピラン環部分は H-1 のカップリング定数 ($J_{1,9}=5.9$ Hz) 及び H-1 と H-9 に NOE 相関が認められないことから **1** と同様に 1 位の H が α 位に擬アキシャル結合した

半椅子形構造をとっていることを示唆している。¹⁴⁾

以上のことから、8-demethyl-7-ketologanin の立体構造式は Chart 3 に示した 2 式と決定される。

実 験 の 部

旋光度は日本分光, DIP-360 型, UV スペクトルは Beckman DU-64 型 CD スペクトルは日本分光 J-700 型, FAB-MS は日本電子 JMS-DX303 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-LA600 (各々 600 及び 150 MHz) を使用し, 内部標準物質に tetramethylsilane を用い, CD₃OD 中で測定した; 略語: s=singlet, d=doublet, dd=double doublet, q=quartet, m=multiplet, br=broad. 分取 HPLC (prep. HPLC) は Tosoh HPLC システム [column: ODS-Cosmosil (10 mm i.d.×25 cm, Nacalai Tesque), solvent: MeOH-H₂O (1:1), flow rate: 1.5 ml/min, wavelength: 255 nm] を使用した。

分離 トウネズミモチの葉 (2.5 kg) の MeOH エキスを CHCl₃ (40.3 g), Et₂O (10.2 g), AcOEt (20.0 g), BuOH (39.2 g) 及び H₂O (65.3 g) の順に各可溶部に分画した。次に, BuOH 可溶部 (39.2 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [CHCl₃-MeOH-H₂O (30:10:1)] に付し, Fr. A—G に分画し, このうちの Fr. C—E を更にセファデックス (LH-20) カラムクロマトグラフィー (50% MeOH) 及び prep. HPLC に付して, 1 (1.2 mg), 2 (2.3 mg), 8-epikingiside¹⁵⁾ (5.5 mg), kingiside¹⁶⁾ (3.6 mg), ligustroside¹⁷⁾ (2.2 mg), 10-hydroxyligustroside¹⁵⁾ (3.1 mg), ligustalloside A¹⁸⁾ (55.6 mg), ligustalloside B¹⁸⁾ (18.3 mg), flavonoid 配糖体,⁴⁾ lignan 配糖体¹⁾を得た。

Iso-8-epikingiside (1) 無晶形白色粉末。[α]_D¹⁷ −80.0° (c=0.2, MeOH). UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ε): 230 (4.38). FAB-MS m/z: 405 (M+H)⁺, 427 (M+Na)⁺. CD: Δε (nm) (c=2.37×10^{−5} M, MeOH): −6.3 sh (215), −6.7 (224). ¹H- and ¹³C-NMR: Table 1.

8-Demethyl-7-ketologanin (2) 無晶形白色粉末。[α]_D¹⁷ −97.4° (c=0.6, MeOH). UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ε): 233 (4.00). FAB-MS m/z: 375 (M+H)⁺, 397 (M+Na)⁺. CD: Δε (nm) (c=2.22×10^{−4} M): −3.6 (225), +0.5 (260), −0.3 (290). ¹H- and ¹³C-NMR: Table 1.

謝辞 本研究にあたり, NMR 及び MS を測定して頂いた本学中央機器室 佐藤真一, 松木智之両氏に感謝致します。

引 用 文 献 及 び 注

- 1) 第 18 報: 角田利枝, 菊地正雄, 東北薬科大学研究年報, 受理.
- 2) 菊地正雄, 山内洋子, 東北薬科大学研究年報, **30**, 33—40 (1983).
- 3) 菊地正雄, 山内洋子, 薬誌, **105**, 142—147 (1985).
- 4) 角田利枝, 菊地正雄, 東北薬科大学研究年報, **44**, 99—103 (1997).
- 5) Takeda Y., Morimoto Y., Matsumoto T., Honda G., Tabata M., Fujita T., Otsuka H., Sezik E., Yesilada E., *J. Nat. Prod.*, **58**, 1217—1221 (1995).
- 6) Takeda Y., Matsumoto T., Oosio Y., Honda G., Tabata M., Fujita T., Otsuka H., Sezik E., Yesilada E., *J. Nat. Prod.*, **59**, 518—519 (1996).
- 7) McConnell J. F., Mathieson A. McL., Schoneborn B. P., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 445—448.
- 8) Beecham A. F., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2355—2360.
- 9) Wolf H., *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5151—5156.

- 10) 小倉文夫, “新実験化学講座 13, 有機構造 (II),” 日本化学会編, 丸善, 東京, 1977, pp. 821—830.
- 11) Inouye H., Tobita S., Akiyama Y., Ito K., Shingu T., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 846—854 (1973).
- 12) Machida K., Kubomoto A., Kikuchi M., *Nat. Medicines*, **52**, 288 (1998); 町田浩一, 浅野順子, 松田則子, 菊地正雄, 東北薬科大学研究年報, **40**, 105—110 (1993); Asai F., Mizuno M., Iinuma M., Tanaka T., Phengklai C., Inada A., Nakanishi T., *Shoyakugaku Zasshi*, **44**, 349—351 (1987).
- 13) Nakanishi K., Berova N., Woody R. W., “Circular Dichroism,” VCH, New York, 1994, pp. 288—291.
- 14) 7-Ketologanin 型イリドイド配糖体の 1 位の H はカップリング定数が $J_{1,9} = \text{br. s} - 3.2 \text{ Hz}$ で, α 位に擬エカトリアル結合をしているのでジヒドロピラン環部分は下向きの半椅子型構造をとっていることが知られている. Gross G. A., Sticher O., Anklin C., *Helv. Chim. Acta*, **69**, 156—162 (1986).
- 15) Sugiyama M., Machida K., Matsuda N., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **34**, 1169—1170 (1993).
- 16) 菊地正雄, 松田則子, 高橋由香, 町田浩一, 東北薬科大学研究年報, **38**, 53—57 (1991).
- 17) 杉山正尚, 菊地正雄, 東北薬科大学研究年報, **37**, 63—66 (1990); Asaka Y., Kamikawa T., Kubota T., Sakamoto H., *Chem. Lett.*, **1972**, 141—144.
- 18) 菊地正雄, 長岡一郎, 田辺文代, 東北薬科大学研究年報, **34**, 59—64 (1987); Inoue K., Nishioka T., Tanahashi T., Inouye H., *Phytochemistry*, **21**, 2305—2311 (1982).