

原 報

ヘクソカズラの果実の成分研究  
新規イリドイド Paederia lactone の構造

鈴木 稠徳, 遠藤 泰之

Studies on the Constituents of the Fruits of *Paederia scandens*.

Structure of A New Iridoid, Paederia lactone

Shigenori SUZUKI and Yasuyuki ENDO

(Received November 22, 2004)

Paederia lactone (**1**), a new iridoid, was isolated from the fruits of *Paederia scandens* (LOUR.MERR.) (Rubiaceae). The structure of **1** was elucidated by analysis of spectroscopic data and confirmed by single-crystal X-ray diffraction analysis.

Key words — *Paederia scandens*; Rubiaceae; Paederia lactone; NMR; CD Spectrum; Single-crystal X-ray diffraction analysis

ヘクソカズラは、アカネ科 (Rubiaceae) に属する植物で、晩秋には赤黄色の実をつける。その搾汁は、悪臭を有するが、霜焼けに効果があると言われている。また、ベトナム、タイ、ミャンマーでは、歯痛、胸の痛み、痔、利尿性およびリウマチ性の関節炎並びに細菌性の赤痢の治療に処方されている。ヘクソカズラの化学成分としてはこれまでに井上らにより、paederoside (**2**), asperuloside, paederosidic acid (**3**), deacetylasperuloside, 及び scandoside が単離報告<sup>1),2),3),4)</sup> されている。また、最近浅川らは、ベトナム産のヘクソカズラから新規イリドイド配糖体の二量体を報告<sup>5)</sup> している。先に、著者らは、ヘクソカズラのエーテルエキスから精油成分及びトリテルペンを報告<sup>6)</sup> し、また、メタノールエキスからイリドイド配糖体を報告<sup>7)</sup> した。今回更に、エーテルエキスについて成分検索を行い、paederia lactone (**1**) と命名した新規イリドイドを単離することが出来たのでその化学構造について報告する。化合物 **1** は、低分解能 (LR) MS から  $m/z$  284 に分子イオンピークが観察され、高分解能 (HR) MS から  $C_{12}H_{12}O_6S$  の分子式が示された。IR スペクトルから  $1770\text{ cm}^{-1}$  に

ラクトン、 $1702\text{ cm}^{-1}$  にエステルの存在が観察された。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトルにおいては  $\delta$  2.37 のメチル基のシグナルから methylthiocarbonyl 基をもつことが示唆された。Distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) スペクトルからは、メチン基7個、メチレン基1個、メチル基1個、および3個の四級炭素が明らかとなり、このことから化合物 **1** の分子式が支持される。

次に化合物 **1** の水素の連結性を  $^1\text{H-}^1\text{H}$  shift correlation spectroscopy ( $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY) スペクトル (Fig.1) より考察した。すなわち、 $\text{H}_1\text{-H}_9$ ,  $\text{H}_3\text{-H}_4$ ,  $\text{H}_6\text{-H}_7$ ,  $\text{H}_7\text{-H}_{10}$  に相関が観察されたことから化合物の部分構造が示された。Heteronuclear multiple-bond connectivity (HMBC) スペクトル (Fig.1) においては  $\text{C}_8\text{-H}_7$ ,  $\text{C}_8\text{-H}_{10}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}_9$ , エステルの  $\text{C}=\text{O}$  と  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{H}_{10}$  とエステルの  $\text{C}=\text{O}$ , ラクTONのカルボニル基の  $\text{C}_{11}$  と  $\text{H}_1$  に相関が認められている。以上から、化合物 **1** の平面構造は、Fig.1 に示す式であることが明らかとなった。

次に立体構造を検討するために nuclear overhauser enhancement spectroscopy (NOESY) スペクトル (Fig.1) を測定した。その結果、 $\text{H}_4$

とH<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>とH<sub>6</sub>, H<sub>1</sub>とH<sub>9</sub>,及びH<sub>3</sub>とH<sub>4</sub>に相関が認められた. 特にH<sub>4</sub>とH<sub>6</sub>に相関が認められたことは, 五員環とテトラヒドロピラン環の結合部位(H<sub>5</sub>とH<sub>9</sub>)の配置が, シスβ配置であることが示され, 化合物**1**は, Fig.1に示した立体構造をとっていると考えられる.

更に, 化合物**1**をメタノールから再結晶することにより得た単結晶のX線結晶解析により, その構造が正しいことを実証することができた.

(Fig.2)

次に, 化合物**1**の絶対構造を検討した. 化合物**1**のcircular dichroism (CD) スペクトルは, 224nmに負のコットン効果を示した. (Fig.3)

δラク톤のCDとコンフォメーションの相関についてWolf<sup>8)</sup>やBeecham<sup>9)</sup>らの報告がある. すなわち, δラク톤は, ボート型 または,

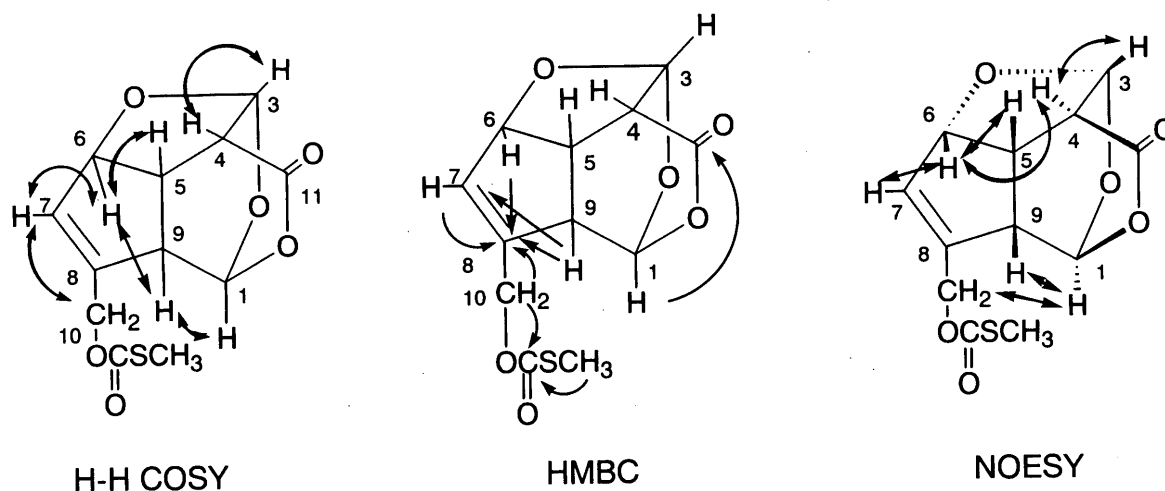


Fig. 1. <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HMBC and NOESY Correlations for **1**

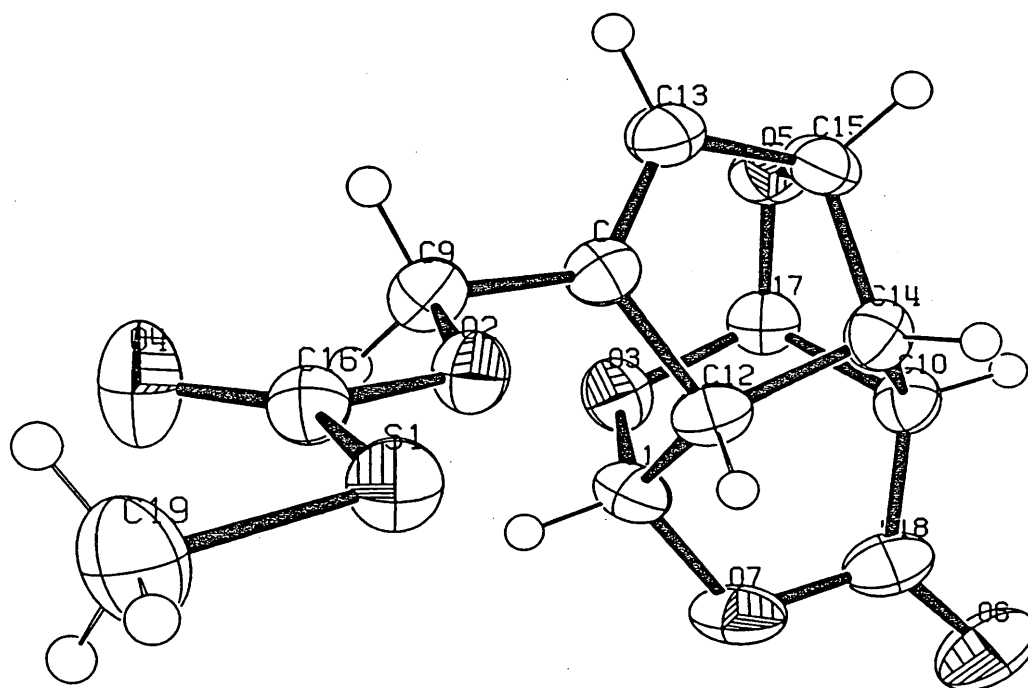


Fig. 2. ORTEP drawing of **1**

ツイスト型のコンフォメーションを取り, Fig.4に示したコットン効果を示すことが報告されている.

化合物**1**は, 負のコットン効果を示していることから化合物**1**のラクトン環のコンフォメーションは, 1<sub>B</sub>-b形をとり, 化合物**1**の絶対構造は, Fig.1に示した様になる.

化合物**1**の生合成は, 次のように考察される. (Fig.5) すなわちこの植物に含有している paederoside (**2**) の C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>位のラクトン環が開裂し, paederosidic acid (**3**) となり, 次に糖が脱離し, C<sub>1</sub>位のヘミアセタールが開裂してC<sub>1</sub>位がアルデヒドとなり, C<sub>3</sub>位は, エノール水酸基のためアルデヒドとなる. そして, C<sub>3</sub>位アルデヒドにC<sub>6</sub>位のα位の水酸基がヘミアセタールを形成し, C<sub>3</sub>位のヘミアセタール水酸基がC<sub>1</sub>のアルデヒドと更にヘミアセタールを形成する. そして生成したC<sub>1</sub>位のβ位のヘミアセタール水酸基にC<sub>4</sub>位β位のカルボン酸がエステル結合してラクトン環を形成するものと考えられる.

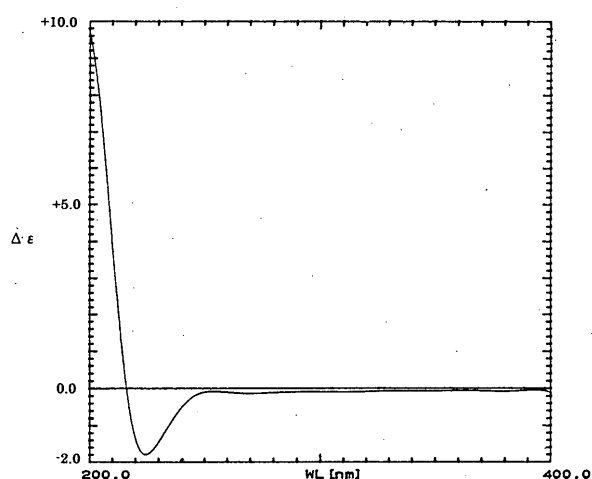


Fig. 3. CD Spectrum of **1** (MeOH)

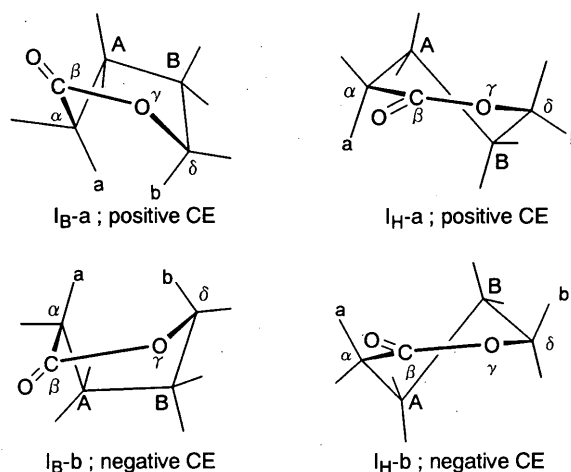


Fig. 4. Correlation of Cotton Effect and Conformation of  $\delta$ -lactone

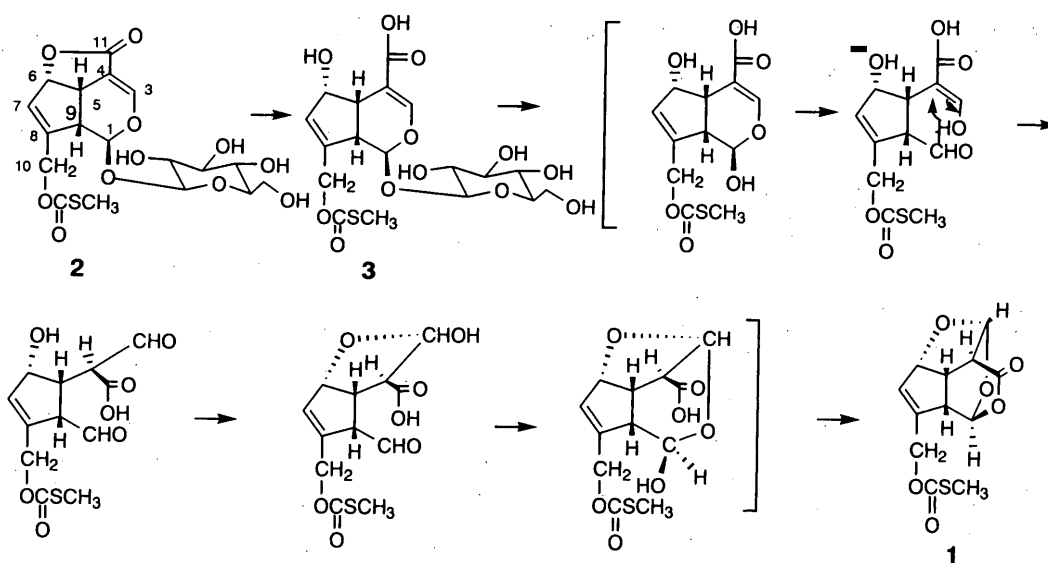


Fig. 5. Possible Biogenetic Pathway of **1**

## 実験の部

融点測定は, BÜCHI535 融点測定装置を使用し, 未補正. IR スペクトルは, Perkin elmer 1600 series FT-IR spectrophotometer を用いて測定した. 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 型を使用し, 測定した. 電子イオン化 (EI) および (HR) -MS スペクトルは, JEOL JMS-DX303/JMA-DA 5000 spectrometer を用いて測定した.  $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルは, JEOL JNM-LA600 型を使用した. 化学シフトは, tetramethylsilane  $[(\text{CH}_3)_4\text{Si}]$  を内部標準物質とし,  $\delta$  値 (ppm) で示した. 結合定数 ( $J$ ) は, Hz で示した.  $^1\text{H}$ -NMR の略語として s (singlet), d (doublet), dd (double doublet), ddd (double double doublet) および br (broad) を用いた. シリカゲルカラムクロマトグラフィーは充填剤に Merk Silica gel 60 (230-400 mesh) を使用した. X線結晶構造解析装置は, Rigaku RAXIS-RAPID を使用した.

### Paederia lactone (1) の単離

2002年の11月仙台北郊で採集したヘクソカズラの果実2.4 kgをエーテルで数回冷浸し, エーテル抽出液を濃縮. エーテルエキスを40.5gを得た. シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane : 酢酸エチル = 7 : 3) に付すことにより, 化合物 1 (240 mg) を得た.

Paederia lactone, 無色結晶, mp 187 °C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1770, 1702. HR-MS Calcd. 284.0345 Found 284.0340  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{S}$  EI-MS ( $m/z$ ) (%): 284 ( $\text{M}^+$ , 3%), 227(4), 212(4), 192(10), 183(4), 164(100), 147(10), 136(42), 119, (72) 108 (13), 91(93), 75(56), 65(30), 47(23), 32 (8).  $[\alpha]_D^{23} = +9.0^\circ$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). UV  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) nm ( $\log \epsilon$ ): 204 (3.65). CD ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $\Delta \epsilon$  (nm) ( $c = 3.64 \times 10^{-4} \text{M}$ ): -1.78 (224.0).  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 3.20 (1H, dd,  $J = 3.3, 5.1$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 3.23 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 3.33 (1H, ddd,  $J = 4.7, 5.1, 8.0$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 4.83 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 4.89 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 5.01 (1H, dd,  $J = 1.5, 4.7$

Hz,  $\text{H}_6$ ), 5.54 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 5.77 (1H, br s,  $\text{H}_1$ ), 6.23 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{H}_7$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$  150 MHz): 13.6 ( $\text{SCH}_3$ ), 42.0 ( $\text{C}_5$ ), 47.1 ( $\text{C}_4$ ), 52.1 ( $\text{C}_9$ ), 63.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 84.7 ( $\text{C}_6$ ), 96.4 ( $\text{C}_1$ ), 100.5 ( $\text{C}_3$ ), 133.9 ( $\text{C}_7$ ), 141.6 ( $\text{C}_8$ ), 168.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 171.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  150 MHz): 13.6 ( $\text{SCH}_3$ ), 43.3 ( $\text{C}_5$ ), 48.3 ( $\text{C}_4$ ), 53.4 ( $\text{C}_9$ ), 64.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 86.4 ( $\text{C}_6$ ), 98.3 ( $\text{C}_1$ ), 102.0 ( $\text{C}_3$ ), 134.7 ( $\text{C}_7$ ), 143.6 ( $\text{C}_8$ ), 171.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 173.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

### Paederia lactone の X線単結晶解析

Crystal size 0.10 × 0.10 × 0.10 mm. Other crystal data  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{S}$ , colorless, needles, orthorhombic, lattice type Primitive, space group  $\text{P}2_12_12_1$ ,  $Z = 4$ ,  $a = 6.1618(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.3749(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.288(6) \text{ \AA}$ ,  $V = 1211.72(7) \text{ \AA}^3$ ,  $D_{\text{calc}} = 1.558 \text{ g/cm}^3$ ,  $F_{000} = 592.00$  and  $\mu$  ( $\text{MoK} \alpha$ ) =  $2.88 \text{ cm}^{-1}$ .

Intensity Measurements were Diffractometer ; Rigaku RAXIS-RAPID, Radiation  $\text{MoK} \alpha$  ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ) graphite monochromated, Detector Aperture 270 mm × 256 mm, Data Images 44 exposures,  $\omega$  oscillation Range ( $\chi = 45.0, \phi = 0.0$ )  $130.0\text{-}190.0^\circ$ , Exposure Rate 6.0  $\text{sec./}^\circ$ , Detector Swing Angle  $0.00^\circ$ ,  $\omega$  oscillation Range ( $\chi = 45.0, \phi = 180.0$ )  $0.00\text{-}160.0^\circ$ , Exposure Rate 6.0  $\text{sec./}^\circ$ , Detector Swing Angle  $0.00^\circ$ , Pixel Size 0.100 mm,  $2\theta$  max  $54.9^\circ$ , No. of Reflections Measured Total: 11636 Unique: 1611 ( $R_{\text{int}} = 0.086$ ) and Corrections Lorenz-polarization absorption (trans, factors : 0.3384-1.5750). Structure solution and Refinement were Structure Solution Direct Methods (SIR92), Refinement Full-matrix least-squares on  $F^2$ , Function Minimized  $\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$ , Least Squares Weights  $1/[0.003F_o^2 + 1.000 \sigma^2(F_o)]/(4F_o^2)$ , Anomalous Dispersion All non-hydrogen atoms, No. Observations ( $I > -10.00 \sigma(I)$ ) 1602, No. Variables 184, Reflection/Parameter Ratio 8.71, Residuals:  $R_1; wR_2$  0.045; 0.129, Goodness of Fit Indicator 1.01, Max Shift/Error in Final Cycle 0.00, Maximum peak in Final Diff. Map  $0.26 \text{ e-/} \text{ \AA}^3$  and Minimum peak in Final Diff. Map  $-0.34 \text{ e-/} \text{ \AA}^3$ .

**謝辞** 本研究にあたり、NMR および Mass スペクトルを測定して頂いた本学中央機器室、佐藤真一、松本智之 両氏に深謝致します。また UV、CD スペクトルを測定して頂きました本学第二薬品分析学教室、町田浩一講師に深謝致します。

#### REFERENCES

- 1) Inoue H., Inoue S., Shimokawa N., Okigawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1942-1948 (1969).
- 2) Inoue H., Inoue S., Shimokawa N., *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1949 - 1954 (1969).
- 3) Suzuki S., Hisamichi K., Endo K., *Heterocycles*, **35**, 895-900 (1993).
- 4) Kapadia G. J., Shukla Y. N., Bose A. K., Fujiwara H., Lloyd H. A., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1937-1938 (1979).
- 5) Quang D.N., Hashimoto T., Tanaka M., Dung N. X., Asakawa Y., *Phytochemistry*, **60**, 505-514 (2002).
- 6) Suzuki S., Kurihara T., *Yakugaku Zasshi*, **95**, 1380-1383 (1975).
- 7) Suzuki S., Endo K., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **40**, 73-78 (1993).
- 8) Wolf H., *Tetrahedron Lett.*, 5151-5156 (1966).
- 9) Beecham A.F., *Tetrahedron Lett.*, 2355-2360 (1968).