

hydroxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**5**) や 7-*O*-*p*-hydroxybenzoylovaltol 1-*O*-(6'-*O*-*p*-hydroxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**6**) を含む 5 種の新規化合物を得ることができた (Fig. 4).^{14,15} これらの化合物の特徴としては分子内に *p*-hydroxybenzoyl 基を有する点があげられる. また, 化合物 **3** 及び **4** は分子内に塩素を有する catalposide の類似体である. 一方, モクセイ科 (Oleaceae), イボタノキ属 (*Ligustrum*) の植物であるトウネズミモチ (*L. lucidum* AIT.) の

葉の成分検索を行ったところ,¹⁶ イリドイド骨格の 10 位の炭素が欠如した 8-demethyl-7-ketologanin (**7**) を単離することができた (Fig. 4).¹⁷

C₁₀-Iridoids

アカネ科 (Rubiaceae) の植物であるクチナシ (*Gardenia jasminoides* ELLIS) の果実はサンシシと称され, 日本薬局方に収載されている. その主成分としてはイリドイド配糖体の geniposide が知

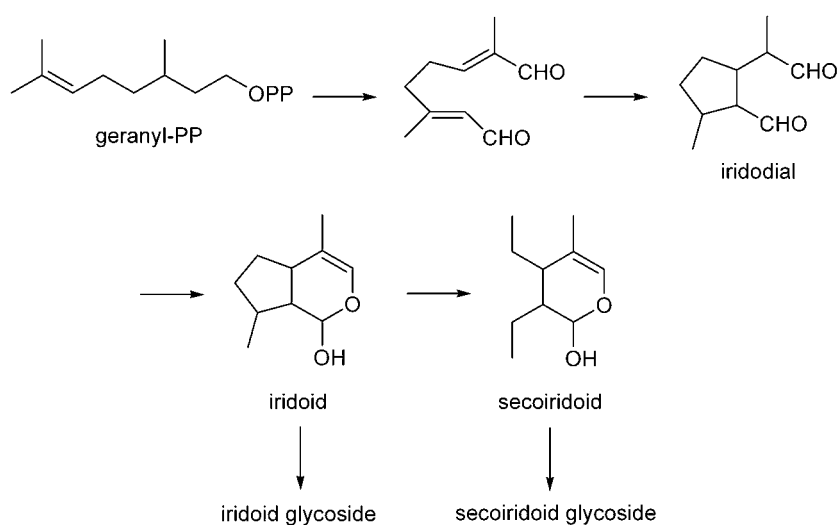


Fig. 2. Biosynthetic Pathway of Iridoid and Secoiridoid

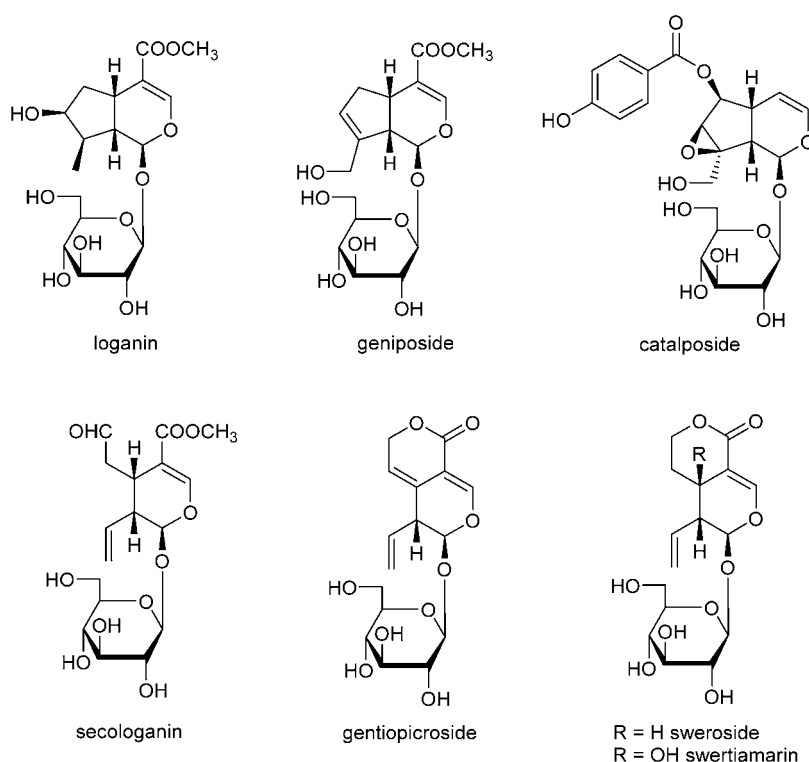


Fig. 3. Structures of Representative Iridoid Glycosides and Secoiridoid Glycosides

られている。¹⁸⁾ 著者らは、サンシシのイリドイド成分の検索を行い、gardenate A (**8**), gardenamide (**9**), 6''-O-*p*-*cis*-coumaroylgenipin gentiobioside (**10**) を含む6種の新規化合物を単離し、それらの化学構造を明らかにした (Fig. 5).^{19,20)} このうち、化合物**9**は分子内に δ -ラクタム構造を有するイリ

ドイドである。また、クチナシの八重咲園芸品種であるオオヤエクチナシ (*G. gasminoides* ELLIS cv. *fortuneana* HARA) の葉のイリドイド成分について検討したところ、geniposideの類似体である7 β ,8 β -epoxy-8 α -dihydrogeniposide (**11**) 及び8-epiapodantheroside (**12**) を新規化合物として得

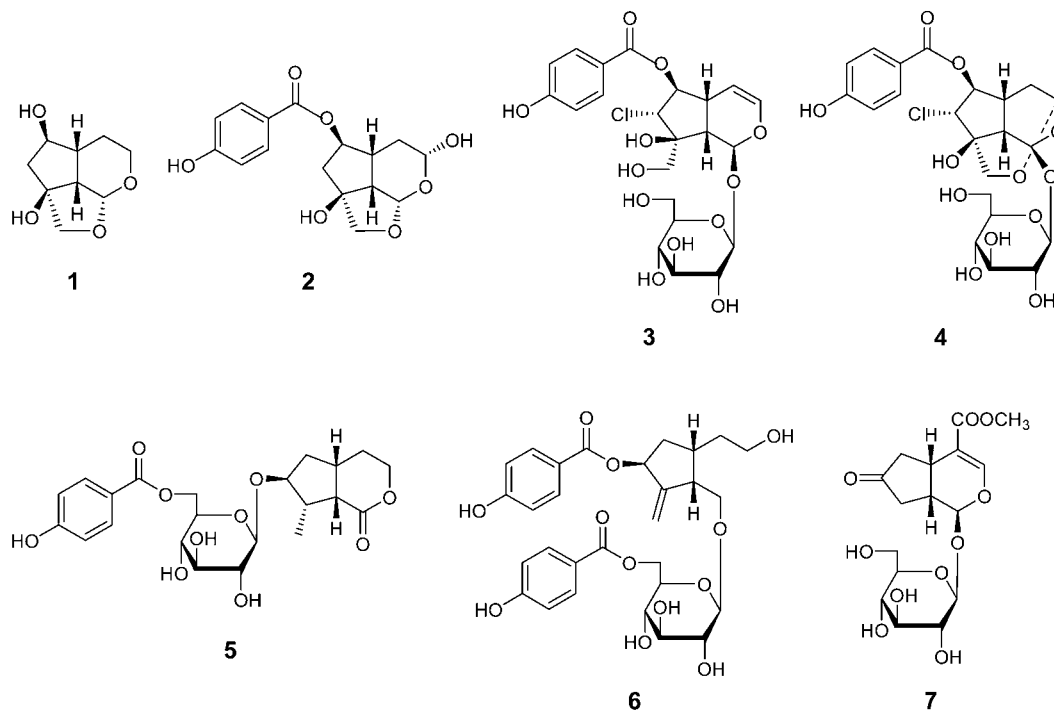


Fig. 4. Structures of Compounds **1** – **7**

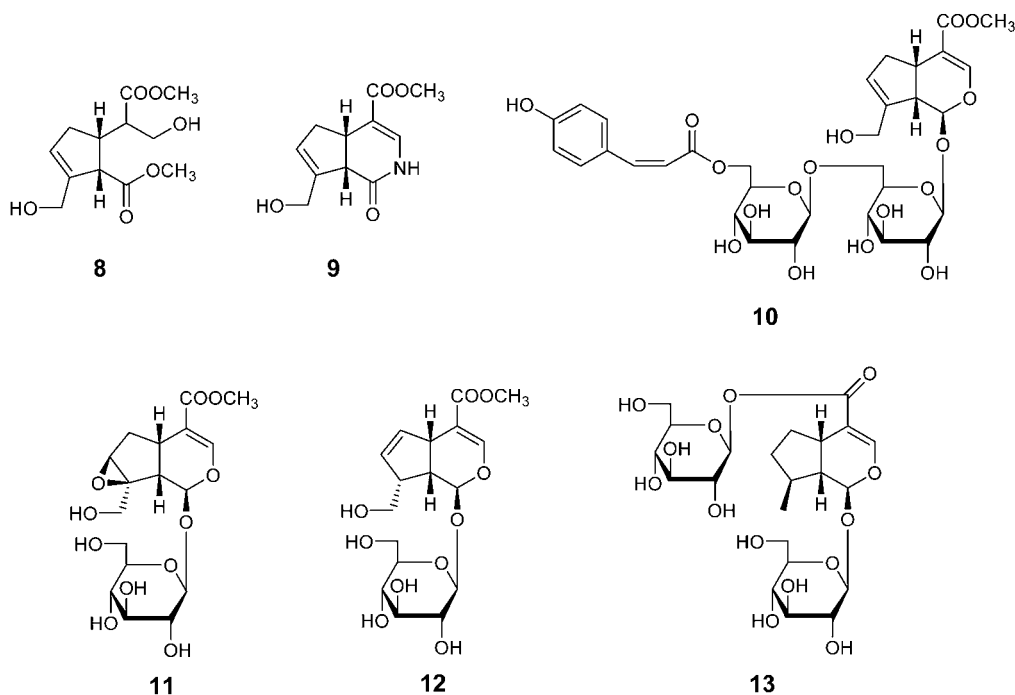


Fig. 5. Structures of Compounds **8** – **13**

nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy (NOESY) 及び nuclear Overhauser effect (NOE) 差スペクトルにより決定した。

セコイリドイドの構造上の特徴としてその他に、7位及び11位間で δ -ラクトン環を形成する点がある。その代表例は gentiopicroside や swertiamarin である。著者らは、日本薬局方に収載されているセンブリから swertiamarin のグルコース部分に、更に糖が結合した 6'-O- α -L-arabinopyranosylswertiamarin や 6'-O- α -D-mannopyranosylswertiamarin (19) を含む7種の新規二糖配糖体を単離し、それらの化学構造を明らかにした (Fig. 6)。^{27,28)} 特に、arabinopyranose や mannopyranose が結合したセコイリドイド配糖体の例は珍しい。また、センブリからは、swertiajaposides C - F (20 - 23) と命

名した化合物を得ることができた (Fig. 6)。²⁹⁾ このうち、化合物 20 は8位及び9位間の二重結合の幾何異性が従来の *E* 配置ではなく *Z* 配置をとる特徴を有している。このことは NOESY スペクトルにおいて、10位のメチル基と1 α 位のプロトンとの間に NOE が認められることから明らかとなった。また、化合物 21 - 23 はこれまでのセコイリドイド配糖体では前例のない、3位及び8位間で環を形成している点特徴的である。更に、化合物 23 については NOE 差スペクトル並びに CD スペクトルからその絶対配置を決定することができた。一方、著者らは日本薬局方に収載されているゲンチアナ及びリュウタンから、gentiopicroside のグルコース部分の6位に β -D-glucopyranose が1,6結合により2個~4個結合した、これまでに全く例のない多

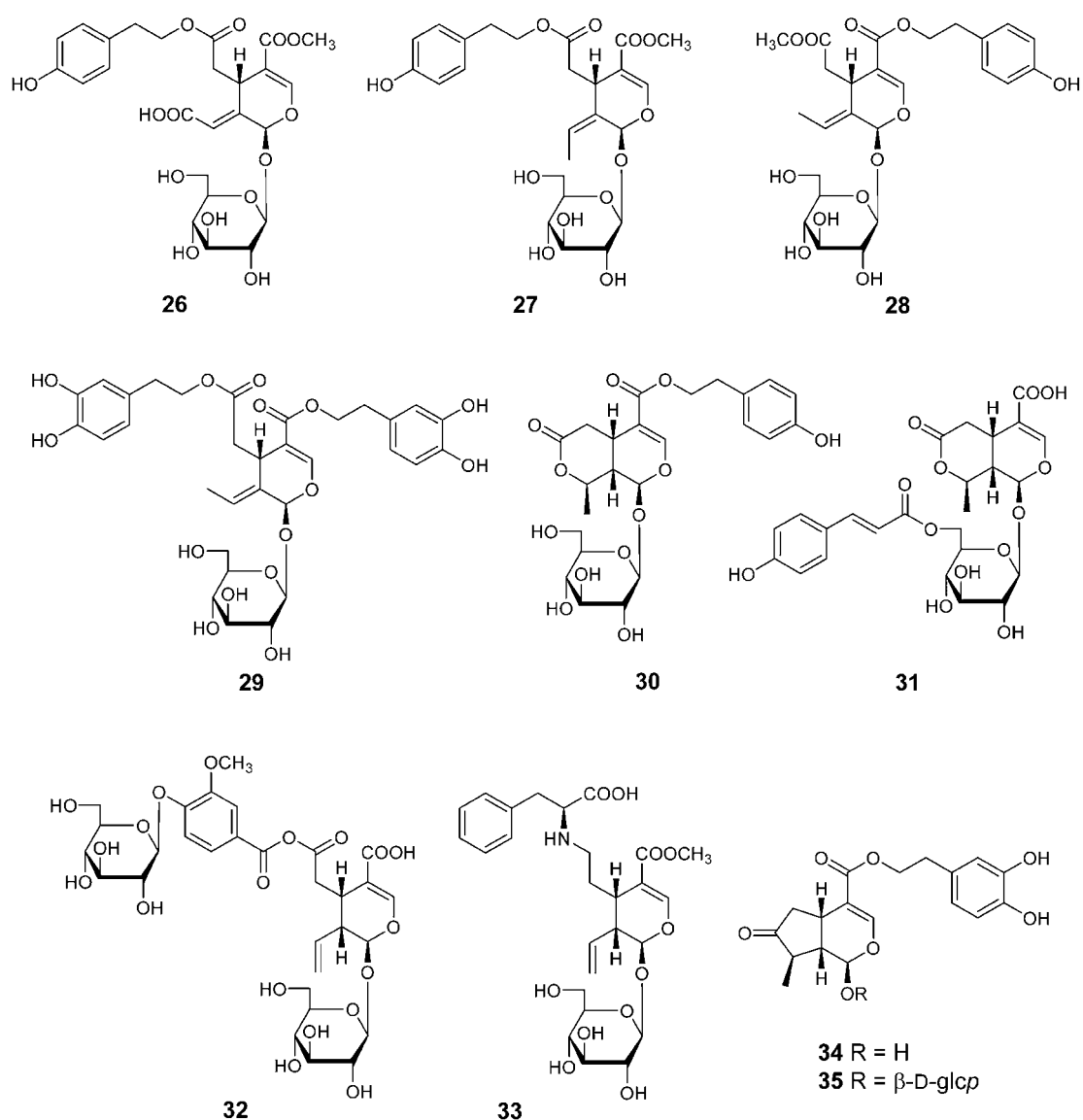


Fig. 7. Structures of Compounds 26 - 35

糖配糖体 (例: 化合物 **24**) の存在を明らかにした (Fig. 6).³⁰⁻³³ また, トウネズミモチの葉からは iso-8-epikingiside (**25**) が単離された (Fig. 6).¹⁷

Aromatic conjugated secoiridoids

著者らはネズミモチ (*Ligustrum japonicum* THUNB.) の果実から *p*-hydroxyphenethyl 基を有する ligustrosidic acid (**26**) を含む 3 種の新規化合物を単離し, それらの化学構造を明らかにした (Fig. 7).³⁴ また, モクセイ科, ハシドイ属 (*Syringa*) の植物である ハシドイ [*S. reticulata* (BLUME) HARA] の葉の成分研究を行い, 8 位及び 9 位間の二重結合が *Z* 配置をとる (8*Z*)-ligstroside (**27**) や syringopicrogenin-B (**34**) 並びにその配糖体である syringopicroside-B (**35**)

をはじめ 12 種の新規化合物を得ることができた (Fig. 7).³⁵⁻³⁷ 更に, ハシドイと同属の植物である ムラサキハシドイ (*S. vulgaris* L.) についても検討したところ, isoligustroside (**28**), neooleuropein (**29**), syringalactone A (**30**) と命名したセコイリド配糖体を含む 5 種の新規化合物を単離することができた (Fig. 7).^{38,39} 一方, モクセイ科植物のイボタノキ (*Ligustrum obtusifolium* SIEB. et Zucc.) の葉からは ibotalactone A (**31**) 及び B が単離された (Fig. 7).⁴⁰ また, 日本薬局方に収載されているニンドウから 7-*O*-(4- β -D-glucopyranosyloxy-3-methoxybenzoyl)secologanolic acid (**32**) 及び L-phenylalaninosecologanin (**33**) を得ることができた (Fig. 7).⁴¹ このうち, 化合物 **33** は分子内に

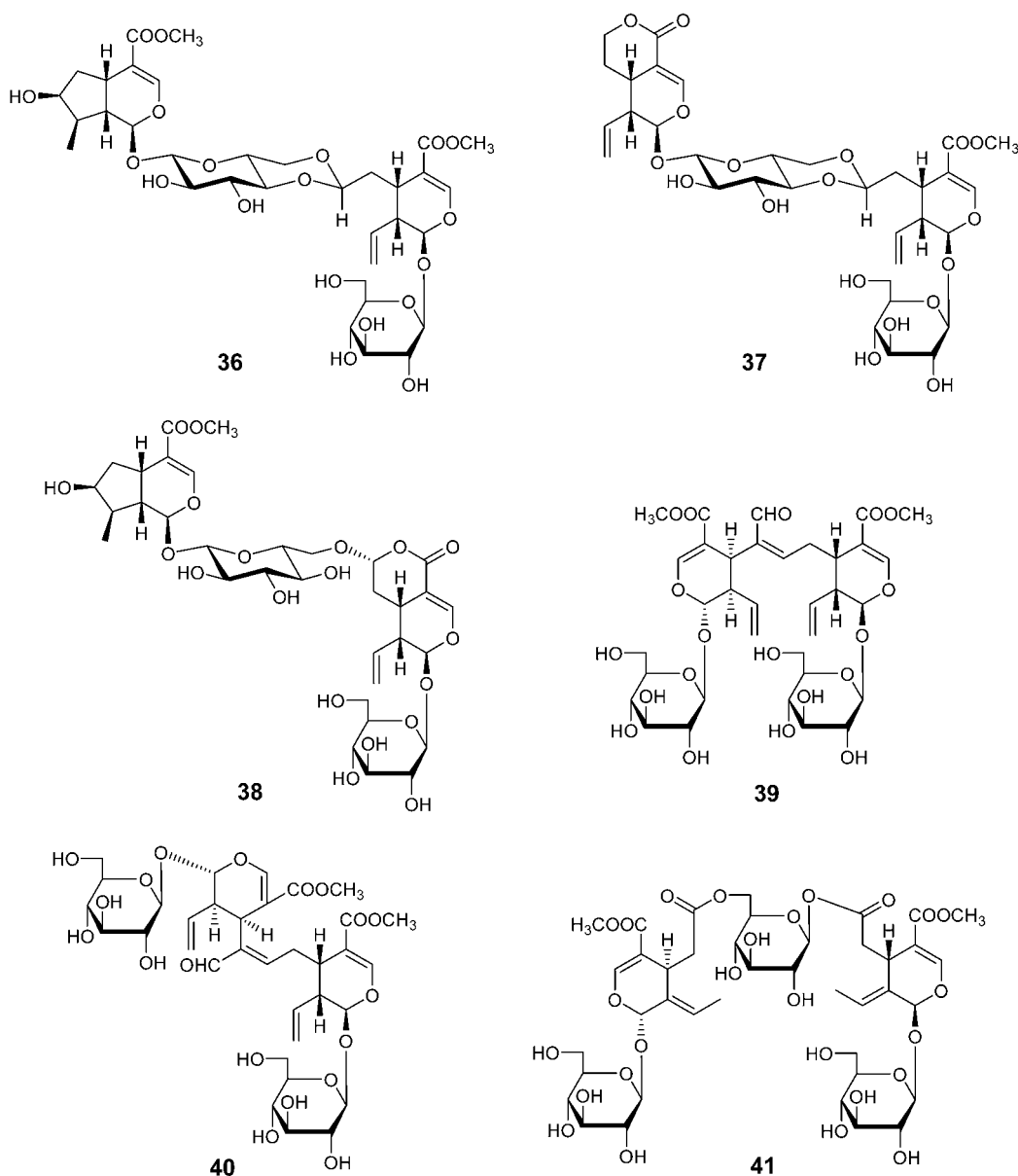


Fig. 8. Structures of Compounds **36** – **41**

α -アミノ酸を有するセコイリドイド配糖体の最初の例であり、その絶対配置は、secologanin と L-または D-phenylalanin を還元的アミノ化反応に付すことにより得られた標品との直接比較により決定した。

Bisiridoids

イリドイドまたはセコイリドイドが二量体を形成している化合物群を bisiridoids と称する。著者らはスイカズラ科植物のクロミノウグイスカグラ (*Lonicera caerulea* L. var *emphyllocalyx* NAKAI) の葉から caeruleoside A (**36**) 及び B (**37**) と命名した2種の新規イリドイド二量体を単離することができた (Fig. 8).^{42,43)} 化合物 **36** は loganin のグルコース部分の4位及び6位と secologanin の7位がアセタール構造を介して二量体を形成しており、また、化合物 **37** は **36** の loganin 部分が sweroside に置き換わった構造を有している。これらの化合物のアセタール部分の構造は、HMBC, NOESY 並びに heteronuclear single quantum coherence (HSQC) - rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy (ROESY) スペクトルにより決定した。更に、前述したニンドウからは 6'-O-(7 α -hydroxyswerosyl)loganin (**38**), (*Z*)-aldosecologanin (**39**), (*E*)-aldosecologanin (**40**) を得ることができた (Fig. 8).⁴¹⁾ このうち、化合物 **39** 及び **40** は

secologanin が二量化した化合物の幾何異性体の関係にあり、NOESY スペクトルによる検討からそれらの構造を明らかにすることができた。一方、モクセイ科、モクセイ属 (*Osmanthus*) の植物のヒイラギ [*O. ilicifolius* (HASSK.) MOUILLEFERT] の葉からは ilicifolioside A (**41**) 及び B と命名した2種の新規セコイリドイド二量体を単離することができた (Fig. 8).^{44,45)} これらは、oleoside 11-methyl ester 二分子が糖を介して二量体を形成している点特徴的である。

Geniposide 関連化合物の神経突起誘導作用

近年、イリドイド配糖体の geniposide 及びそのアグリコンである genipin に、種々の神経系細胞に対する神経突起誘導作用、アミロイド β タンパク質毒性及びストレス障害に対する防護作用が見出され、それらは、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経疾患の治療改善薬開発のための素材として注目されている。⁸⁾ 著者らは、geniposide と比較して、更に、安定かつ高い活性を有する化合物を探索する目的で geniposide 関連化合物について神経突起誘導作用の検討を行った (Fig. 9).⁴⁶⁾ その結果、オオヤエクチナシの葉から得られた 6 α -hydroxygeniposide (**42**), 6 β -hydroxygeniposide (**43**), 6 α -methoxygeniposide (**44**) 及び 6 β -methoxygeniposide (**45**),²¹⁾ クロミノウグイスカグラの葉から単離された 7-ketologanin (**46**),⁴⁷⁾

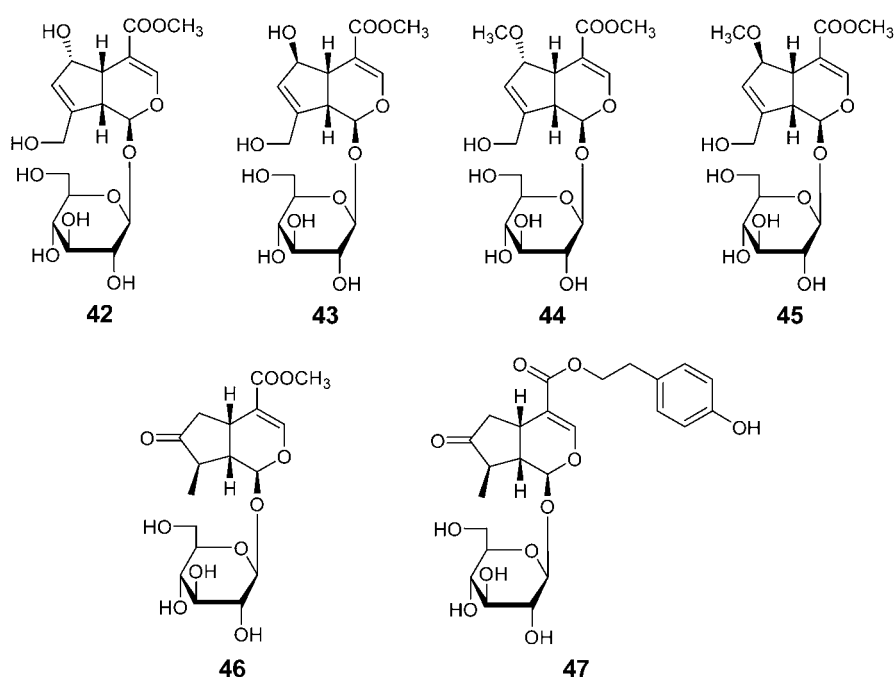


Fig. 9. Structures of Compounds **42** – **47**

ハシドイの葉から得られた syringopicroside (**47**)³⁶⁾ に、神経成長因子 (NGF) 感受性の PC12h 細胞において、濃度依存的に神経突起誘導作用を有することが確認された。特に、化合物 **43** 及び **45** については geniposide より高い活性を示した。現在、その他のセコイリド配糖体についても同様の検討を行っている。

おわりに

本稿では、著者らがこれまでに行ってきた新規イリド配糖体及び新規セコイリド配糖体の検索と構造解析、特に、新規性の高い化合物と生物活性について概説した。これらの化合物及び関連化合物に、近年になってようやく生理活性が明らかにされ始めてきている。近い将来、これらの化合物の新たな生理活性が順次報告されるものと思われ、それと平行して構造解析学的研究も更なる発展を遂げるものと期待している。

REFERENCES

- Morita H., "Chemistry of Organic Natural Products," Chap. 4, eds. by Ebizuka Y., Morita H., Nankodo, Tokyo, 2007, pp. 142 – 144.
- Suzuki, I. Y., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **60**, 544 – 549 (1964).
- Lei W., Shi Q., Yu S., *Zhongcaoyao*, **13**, 464 – 466 (1982).
- Rojas A., Bah M., Rojas J. I., Gutierrez D. M., *Planta Med.*, **66**, 765 – 767 (2000).
- Kumarasamy Y., Nahar L., Cox P. J., Jaspars M., Sarker S. D., *Phytomedicine*, **10**, 344 – 347 (2003).
- Kumarasamy Y., Nahar L., Sarker S. D., *Fitoterapia*, **74**, 151 – 154 (2003).
- Oeztuerk N., Herekman-Demir T., Oeztuerk Y., Bozan B., Baser K. H. C., *Phytomedicine*, **5**, 283 – 288 (1998).
- Yamazaki M., Chiba K., *Eur. J. Pharmacol.*, **581**, 255 – 261 (2008).
- Franzyk H., "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. 79" eds. by Herz W., Falk H., Kirby G. W., Moore R. E., Springer, New York, 2000, pp. 1 – 114.
- Bobbitt M. J., Kiely E. D., Lam Y. W. A., Snyder I. E., *J. Org. Chem.*, **32**, 1459 – 1461 (1967).
- Kanai E., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1607 – 1609 (1996).
- Machida K., Ogawa M., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1056 – 1057 (1998).
- Machida K., Ikeda C., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **55**, 61 – 63 (2001).
- Machida K., Ando M., Yaoita Y., Kakuda R., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 732 – 736 (2001).
- Machida K., Hishinuma E., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 618 – 621 (2004).
- Kakuda R., Kikuchi M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **45**, 127 – 134 (1998).
- Kikuchi M., Kakuda R., *Yakugaku Zasshi*, **119**, 444 – 450 (1999).
- Inouye H., Saito S., Taguchi H., Endo T., *Tetrahedron Lett.*, 2347 – 2350 (1969).
- Machida K., Onodera R., Furuta K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1295 – 1300 (1998).
- Machida K., Oyama K., Ishii M., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 746 – 748 (2000).
- Machida K., Takehara E., Kobayashi H., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 1417 – 1419 (2003).
- Kikuchi Masao, Kakuda R., Kikuchi Masaf., Yaoita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 610 – 611 (2008).
- Sakai H., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **61**, 226 – 228 (2007).
- Kannno M., Kakuda R., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **54**, 57 – 61 (2007).
- Kikuchi M., Kakuda R., Yaoita Y., *Heterocycles*, **76**, 313 – 320 (2008).
- Kakuda R., Imai M., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **55**, 879 – 881 (2000).
- Kikuchi Masaf., Kikuchi Masao, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 1210 – 1214 (2004).
- Kikuchi Masaf., Kikuchi Masao, *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 48 – 51 (2005).
- Kikuchi Masaf., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi Masao, *Helv. Chim. Acta*, **91**, 1236 – 1243 (2008).
- Kakuda R., Iijima T., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *J. Nat. Prod.*, **64**, 1574 – 1575 (2001).
- Kikuchi M., Kakuda R., Kikuchi M., Yaoita Y., *J. Nat. Prod.*, **68**, 751 – 753 (2005).
- Kyoya T., Kikuchi Masaf., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi Masao, *Natural medicines*, **59**, 178 – 180 (2005).

- 33) Kakuda R., Machida K., Yaoita Y., Kikuchi Masaf., Kikuchi Masao, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 885 – 887 (2003).
- 34) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Yakugaku Zasshi*, **105**, 142 – 147 (1985).
- 35) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 23 – 27 (1987).
- 36) Machida K., Kaneko A., Hosogai T., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 493 – 497 (2002).
- 37) Machida K., Unagami E., Ojima H., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 883 – 884 (2003).
- 38) Kikuchi M., Yamauchi Y., Yanase C., Nagaoka I., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 245 – 248 (1987).
- 39) Kikuchi M., Yamauchi Y., Takahashi Y., Nagaoka I., Sugiyama M., *Yakugaku Zasshi*, **108**, 355 – 360 (1988).
- 40) Kikuchi M., Yamauchi Y., Takahashi Y., Sugiyama M., *Yakugaku Zasshi*, **109**, 460 – 463 (1989).
- 41) Machida K., Sasaki H., Iijima T., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1041 – 1044 (2002).
- 42) Machida K., Asano J., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **39**, 111 – 114 (1995).
- 43) Machida K., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **40**, 603 – 604 (1995).
- 44) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Yakugaku Zasshi*, **105**, 442 – 448 (1985).
- 45) Sakamoto S., Machida K., Kikuchi M., *Heterocycles*, **74**, 937 – 941 (2007).
- 46) Chiba K., Yamazaki M., Kikuchi Masaf., Machida K., Kikuchi Masao, *J. Health Sci.*, **52**, 743 – 747 (2006).
- 47) Machida K., Asano J., Matsuda N., Kikuchi M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **40**, 105 – 110 (1993).