

フェニルエタノイド配糖体及び関連化合物の構造解析学的研究

菊地 正雄

Structural Analysis of Phenylethanoid Glycosides and Related Compounds

Masao KIKUCHI

(Received November 20, 2009)

はじめに

フェニルエタノイドは、ベンゼン核 (C₆, phenyl) に炭素数2個からなる側鎖 (C₂, ethane) が結合した C₆-C₂ 化合物の総称であり, L-フェニルアラニンあるいはL-チロシンのいずれかからフェニルプロピル単位 (C₆-C₃) を経由して生合成される (Fig. 1). ¹⁾フェニルエタノイドは, 糖類と結合した配糖体として天然に広く分布しており, その代表的な例として acteoside ²⁾ や echinacoside ³⁾ が知られている (Fig. 2). これらの化合物には抗酸化作用, ⁴⁾ 抗炎症作用, ⁵⁾ 肝保護作用 ⁶⁾ など, 種々の生物活性が報告されている. また, 最近, acteoside にアミロイド β タンパク質により誘発される細胞障害に対し

て神経保護作用を有することが明らかとなり, アルツハイマー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. ⁷⁾

このように, フェニルエタノイド配糖体は生物活性の面から興味をもたれる化合物であり, それらを含む植物より新規な分子構造を有する化合物を探索することは, 創薬の基本となるリード化合物の検索の見地から重要であると考えられる.

以上の観点から著者らはこれまでに, 新規のフェニルエタノイド配糖体を多くの植物から検索し, それらの分子構造解析に取り組んできた. 本稿では, これまでに行ってきた分子構造解析学研究の中から, 代表的な化合物についてその化学構造の特徴に

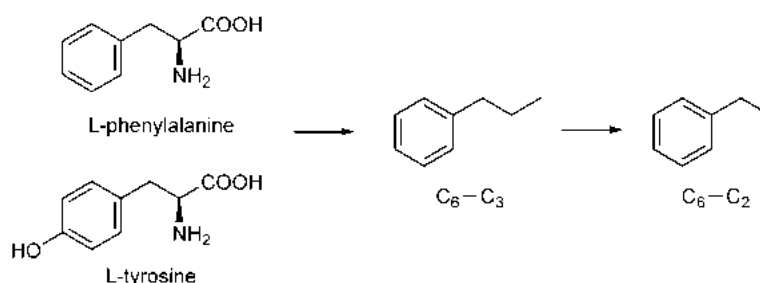


Fig. 1. Biosynthetic Pathway of C₆-C₂ Unit

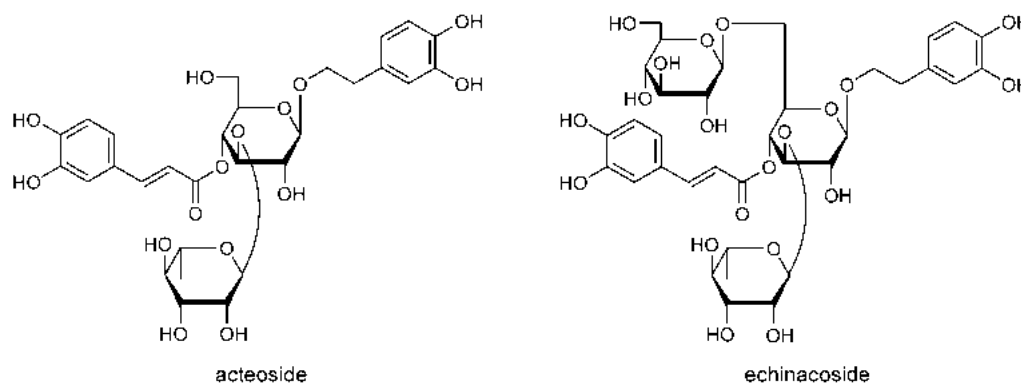


Fig. 2. Structures of Representative Phenylethanoid Glycosides

関して概説する。また、フェニルエタノイド配糖体の関連化合物であるフェニルプロパノイド配糖体、フェノール配糖体並びにポリアルコール配糖体についても紹介する。

1) フェニルエタノイド配糖体

モクセイ科 (Oleaceae) 植物は主として温帯及び熱帯に分布する植物であり、その花冠、葉、果実の形状からモクセイ属 (*Osmanthus*)、ハシドイ属 (*Syringa*)、イボタノキ属 (*Ligustrum*) などに分類される。著者らは、モクセイ科、モクセイ属の植物であるキンモクセイ (*Osmanthus fragrans* LOUR. var. *aurantiacus* MAKINO) の葉のフェニルエタノイド配糖体について検討を行い、acteoside⁸⁾と共に osmanthuside A (1) 及び C (2) と命名した2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. 3).^{9,10)} 化合物 1 は β -(*p*-hydroxyphenyl) ethyl β -D-glucopyranoside の 4' 位に *trans-p*-coumaric acid がエステル結合しており、この結合位置につい

ては円二色性(CD)スペクトルにおいて負の Cotton 効果が観察されたことから決定した。¹¹⁾ また、化合物 2 は 1 の *trans-p*-coumaroyl 基が *cis-p*-coumaroyl 基となった構造であるが、これは、¹H-NMR スペクトルにおいて 7' 位及び 8' 位間の結合定数が 12.6 Hz であることから明らかとなった。

次に著者らは、モクセイ科、ハシドイ属の植物であるハシドイ [*Syringa reticulata* (BLUME) HARA] の葉の化学成分について検討を行った。その結果、syringalide-A (3) 及び -B (4) と命名した新規化合物を単離することができた (Fig. 3).¹²⁾ 化合物 3 及び 4 は 1 の 3' 位に、それぞれ、水酸基及びメトキシ基を有する構造であることが判明した。また、ハシドイと同属の植物であるムラサキハシドイ (*S. vulgaris* L.) の葉からは、化合物 4 の 3 位に水酸基が結合した syringalide-C (5) を得ることができた (Fig. 3).¹³⁾ 一方、モクセイ科、イボタノキ属の植物であるイボタノキ (*Ligustrum obtusifolium* SIEB. et ZUCC.) の葉から、¹⁴⁾ neosyringalide (6) と命名した

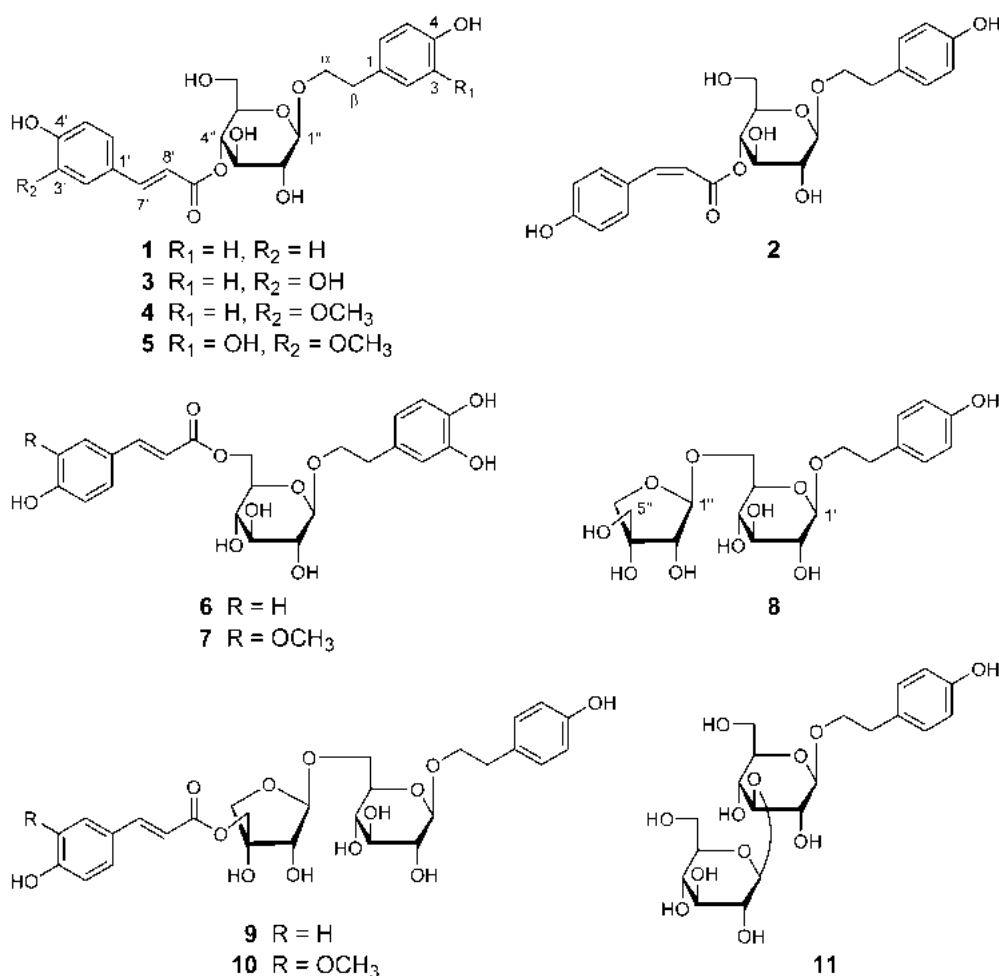


Fig. 3. Structures of Compounds 1–11

新規配糖体を単離した (Fig. 3).¹⁵⁾ 本化合物は 3,4-dihydroxyphenethyl β -D-glucopyranoside の 6'' 位に *trans*-*p*-coumaroyl 基が結合した構造であるが、この結合位置は CD スペクトルにおいて正の Cotton 効果が観察されたことから決定した.¹¹⁾ また、モクセイ科、モクセイ属の植物であるギンモクセイ (*O. asiaticus* NAKAI) の葉から、¹⁶⁾ 化合物 6

の 3' 位にメトキシ基を有する osmanthuside E (7) が得られた (Fig. 3).¹⁷⁾ 更に、ギンモクセイの樹皮の化学成分について検討したところ、分子内に D-apiose を有する osmanthuside H-J (8-10) を単離することができた (Fig. 3).¹⁸⁾ 化合物 8 は *p*-hydroxyphenethyl β -D-glucopyranoside の 6' 位に β -D-apiose が結合している構造であり、この結合位置

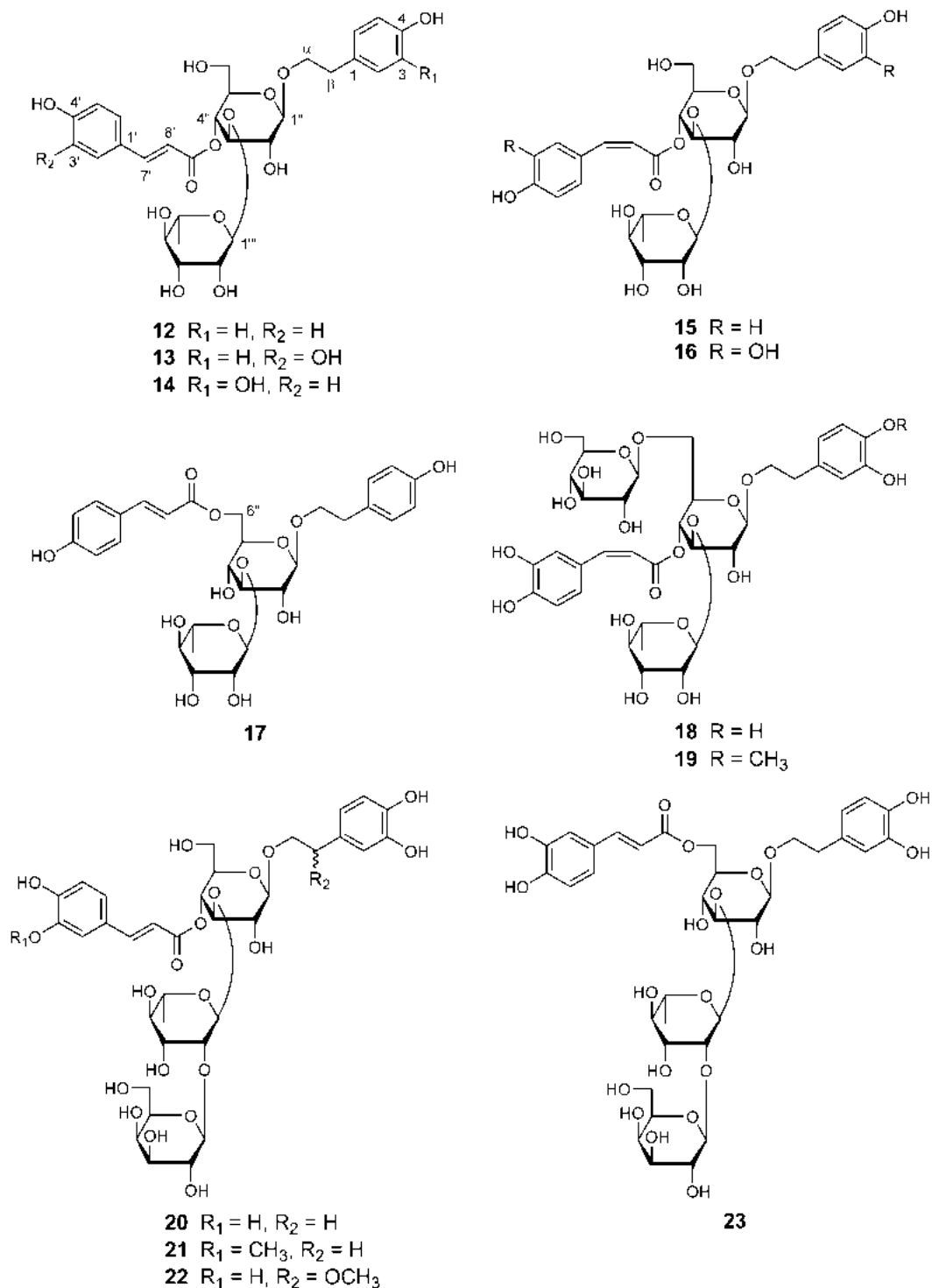


Fig. 4. Structures of Compounds 12-23

は ^1H -detected heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) スペクトルより決定した。また、化合物 **9** の *trans-p*-coumaroyl 基及び化合物 **10** の *trans-feruloyl* 基の結合位置についても同様に HMBC スペクトルから決定した。ハシドイの葉からは $3\text{'-}O\text{-}\beta\text{-D}$ -glucopyranosylalidroside (**11**) を得ることができた (Fig. 3).¹⁹⁾

著者らは、キンモクセイの葉のフェニルエタノイド配糖体について更に検索を行った。その結果、化合物 **1** の 3' 位に $\alpha\text{-L}$ -rhamnose が結合した新規化合物、osmanthuside B (**12**) を単離することができた (Fig. 4).^{9,10)} また、ハシドイの葉から化合物 **12** の 3' 位及び 3' 位に、それぞれ、水酸基を有する syringalide-A- $3\text{'-}\alpha\text{-L}$ -rhamnoside (**13**) 及び isosyringalide-A- $3\text{'-}\alpha\text{-L}$ -rhamnoside (**14**) を単離し、それらの化学構造を明らかにした。 (Fig. 4)¹²⁾ ギンモクセイの葉からは化合物 **2** の 3' 位に $\alpha\text{-L}$ -rhamnose が結合した osmanthuside D (**15**) が得られた (Fig. 4).¹⁷⁾ 本化合物は *p*-coumaroyl 基の 7' 位及び 8' 位間の二重結合において *cis* 体と *trans* 体が互いに平衡状態にあり、それぞれの単離が困難であった。¹⁷⁾ また、この *cis/trans* 異性化はパラ位の水酸基をアセチル基で保護することにより抑えられることが判明した。¹⁷⁾ 一方、モクセイ科、モクセイ属のヒイラギ [*O. ilicifolius* (HASSK.) MOUILLEFERT] の葉のフェニルエタノイド配糖体について検討したところ、acteoside の *trans*-caffeoyl 基が *cis* 型となった *cis*-acteoside (**16**) を得ることができた (Fig. 4).²⁰⁾ これは、 ^1H -NMR スペクトルにおいて 7' 位及び 8' 位間の結合定数が 12.6 Hz であることから明らかとなった。本化合物はヒイラギと同属の植物であるヒイラギモクセイ (*O. fortunei* CARR.) の葉からも確認された。²¹⁾

著者らは、ギンモクセイの葉について再度検討を行い、化合物 **12** の 4' 位の *p*-coumaroyl 基が 6' 位に転位した osmanthuside B₆ (**17**) を単離することができた (Fig. 4).¹⁷⁾ また、ハシドイの葉から echinacoside の *trans*-caffeoyl 基が *cis* 型となった *cis*-echinacoside (**18**) を単離した (Fig. 4).¹⁹⁾ この構造は化合物 **16** と同様に ^1H -NMR スペクトルの結合定数 ($J_{7,8} = 12.9$ Hz) より明らかとなった。一方、シソ科 (Labiatae) 植物のヒメオドリコソウ (*Lamium purpureum* L.) の全草の化学成分について検討したところ、化合物 **18** の 4' 位の水酸基がメトキシ基に置き換わった lamiuside E (**19**)、分子内に $\beta\text{-D}$ -galactose、 $\beta\text{-D}$ -glucose 及び $\alpha\text{-L}$ -rhamnose を有する

lamiuside A–D (**20–23**) を単離し、それらの化学構造を明らかにすることができた (Fig. 4).²²⁾

著者らは、ハシドイの葉の配糖体成分について再度、詳細な検討を行った。その結果、acteoside 及び echinacoside の $\alpha\text{-L}$ -rhamnose の 4' 位に、セコイリド配糖体である oleoside 11-methyl ester が結合した新規フェニルエタノイド配糖体、oleoacteoside (**24**) 及び oleoechinacoside (**25**) を単離することができた (Fig. 5).^{23,24)} 化合物 **24** は、無水酢酸–ピリジンを用いてアセチル化を行うと dodecaacetate 体を与える。この dodecaacetate 体の正イオンモード FAB-MS [m/z : 1664 (M+H+TEA)⁺] より、分子式は $\text{C}_{70}\text{H}_{82}\text{O}_{37}$ であることが判明した。また、化合物 **25** についても同様にアセチル化を行い、得られた pentadecaacetate 体の正イオンモード FAB-MS [m/z : 1952 (M+H+TEA)⁺] より、分子式を $\text{C}_{82}\text{H}_{98}\text{O}_{45}$ と決定した。一方、イボタノキの葉からは *p*-hydroxyphenethyl $\beta\text{-D}$ -glucopyranoside の 2' 位及び 6' 位に、それぞれ、oleoside 11-methyl ester が結合した oleonuezhenide (**26**) を単離することができた (Fig. 5).²⁵⁾

これまでに述べてきたフェニルエタノイド配糖体は、フェニルエタノイド部分の α 位のアルコール性水酸基と糖が結合していたが、イボタノキの葉からフェニルエタノイド部分の 4' 位のフェノール性水酸基と糖が結合している des-*p*-coumaroylibotanolid (**27**)、ibotanolid (**28**) 及び ibotanolid B (**29**) を見いだすことができた (Fig. 6).^{15,26)} また、ギンモクセイの葉から化合物 **29** の 3' 位の水酸基がメトキシ基に置き換わった ibotanolid C (**30**)²⁷⁾ 及び化合物 **27** の位置異性体である osmanthuside F (**31**)²⁸⁾ を得た (Fig. 6)。化合物 **31** の糖の結合位置については nuclear Overhauser effect (NOE) 差スペクトルにより決定した。すなわち、 1' 位の水素を照射したとき、 2' 位の水素に NOE が認められることから糖は 3' 位に結合していることが判明した。

一方、シソ科植物のカキドオシ (*Glechoma hederacea* L.) の全草から 4-allyl-2-hydroxyphenyl $1\text{-}O\text{-}\beta\text{-D}$ -apiosyl-($1\rightarrow 6$)- $\beta\text{-D}$ -glucopyranoside (**32**) が単離された (Fig. 6).²⁹⁾ また、スイカズラ科 (Caprifoliaceae) の植物であるガマズミ (*Viburnum dilatatum* THUNB.) の葉から、化合物 **32** の 4' 位の水酸基がメトキシ基に置き換わった 4-allyl-2-methoxyphenyl $1\text{-}O\text{-}\beta\text{-D}$ -apiosyl-($1\rightarrow 6$)- $\beta\text{-D}$ -glucopyranoside (**33**) を得ることができた (Fig. 6).³⁰⁾

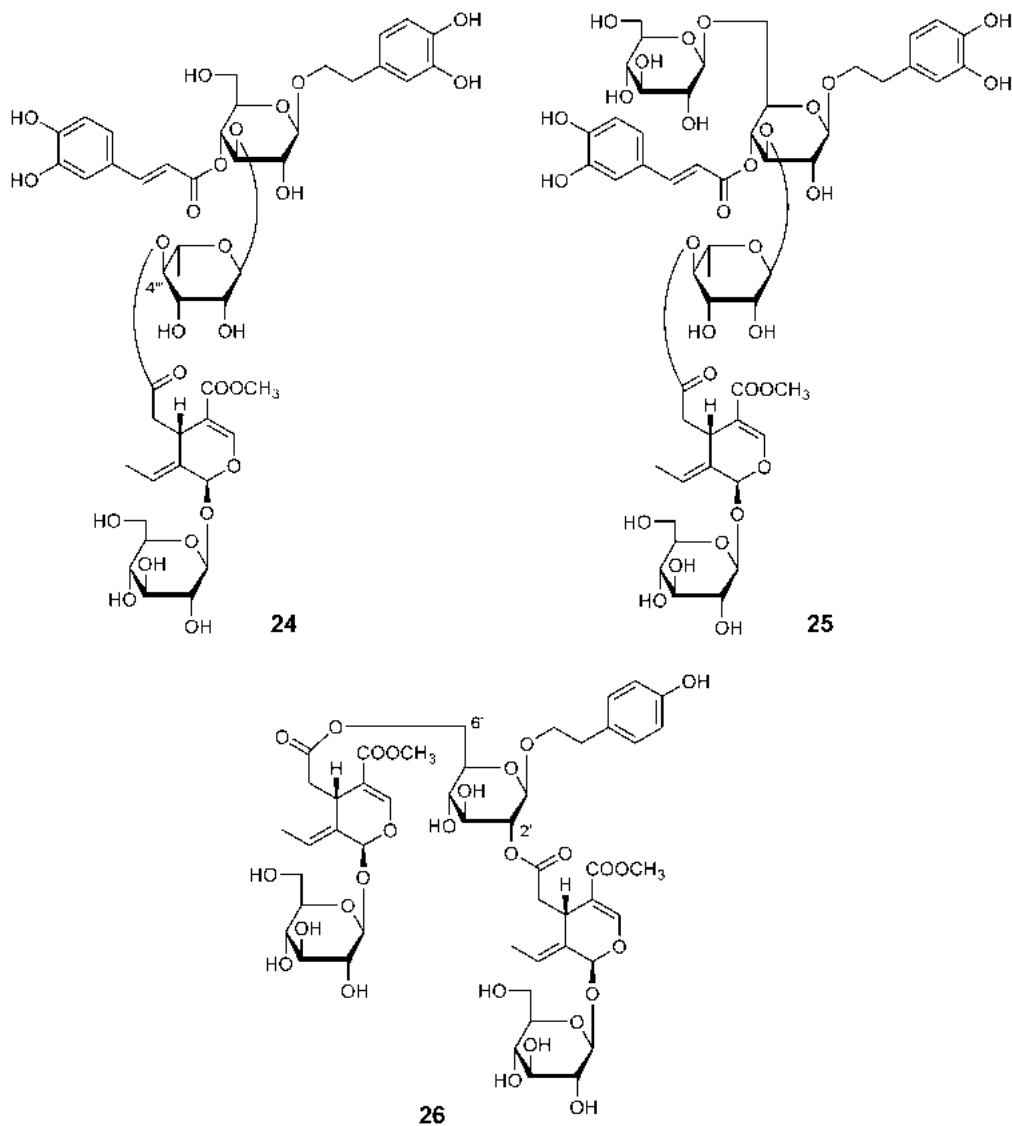


Fig. 5. Structures of Compounds 24 – 26

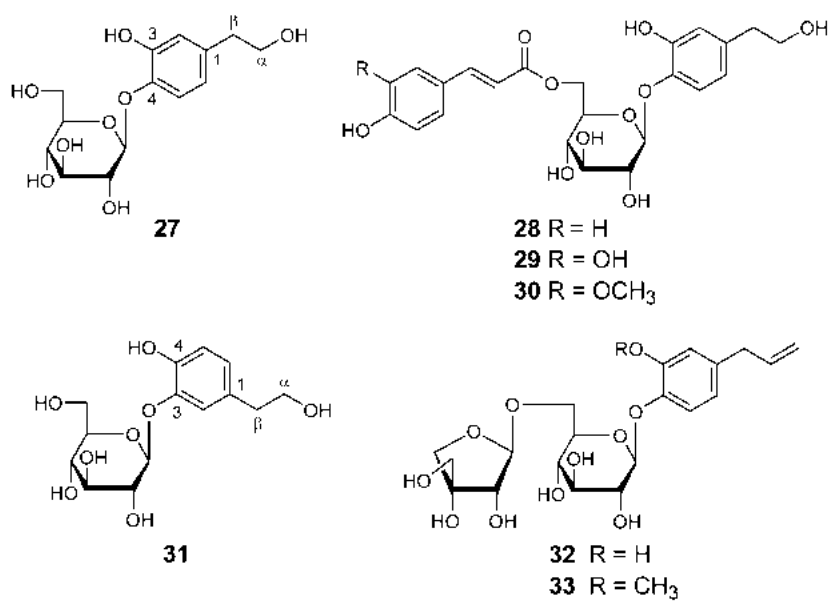


Fig. 6. Structures of Compounds 27 – 33

2) フェニルプロパノイド配糖体

著者らは、ギンモクセイの葉から osmanthuside G (34) と命名した新規フェニルプロパノイド配糖体を単離し、その化学構造を明らかにした (Fig. 7).²⁸⁾ また、ヒラギモクセイの葉から本化合物と類似の構造を有する guaiacylglycerol-4-*O*- β -D-glucopyranoside (35) を echinacoside と共に得た (Fig. 7).³¹⁾ 一方、ギンモクセイの樹皮から isosyringinoside (36) 及び isoconiferinoside (37) を単離した (Fig. 7).³²⁾ 化合物 36 及び 37 はフェニルプロパノイド部分の4位のフェノール性水酸基と9位のアルコール性水酸基に糖が結合している点特徴的である。

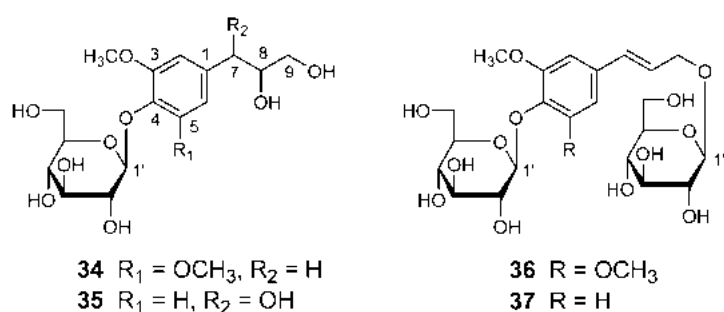


Fig. 7. Structures of Compounds 34–37

3) フェノール配糖体

著者らは、ガマズミの葉の化学成分について再度、詳細な検討を行った。その結果、2種の新規配糖体、*p*-hydroxyphenyl 6-*O*-*trans*-caffeoyl- β -D-glucoside (38) 及び *p*-hydroxyphenyl 6-*O*-*trans*-caffeoyl- β -D-alloside (39) を単離することができた (Fig. 8).³⁰⁾ 特に、化合物 39 のように D-allose が結合した配糖体の例は珍しい。また、ガマズミと同属の植物であるミヤマガマズミ (*V. wrightii* Miq.) の葉の成分検索を行い、3種の新規フェノール配糖体、*p*-hydroxyphenyl 4-*O*-*trans*-caffeoyl- β -D-glucopyranoside (40), *p*-hydroxyphenyl 2-*O*-*cis*-*p*-coumaroyl- β -D-

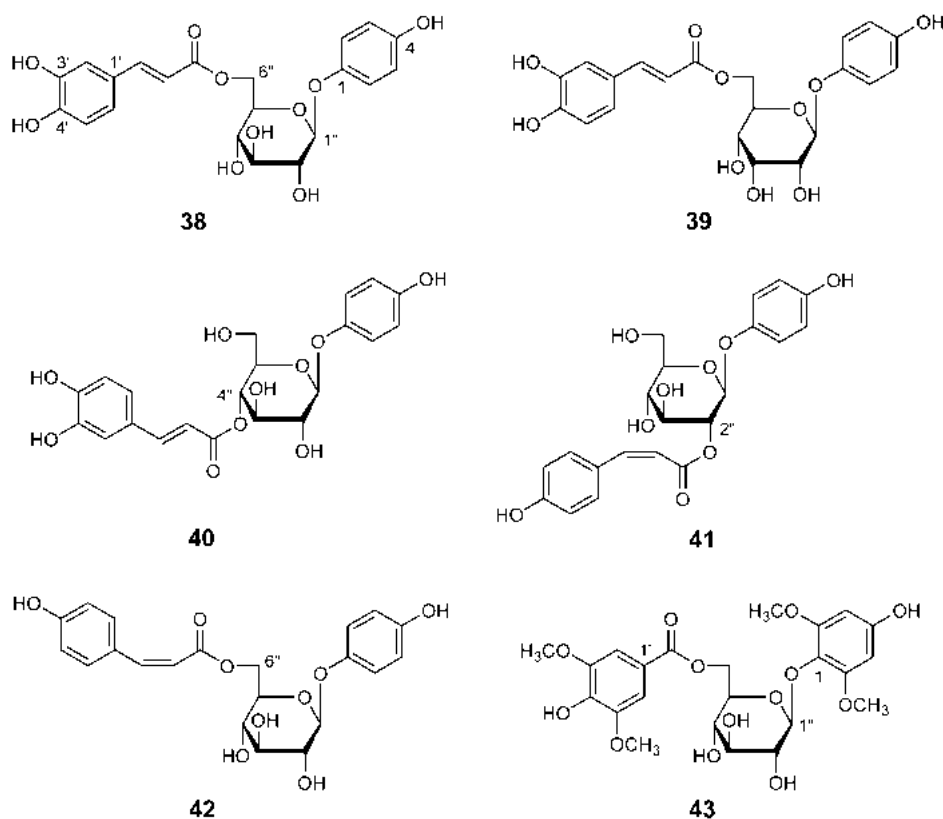


Fig. 8. Structures of Compounds 38–43

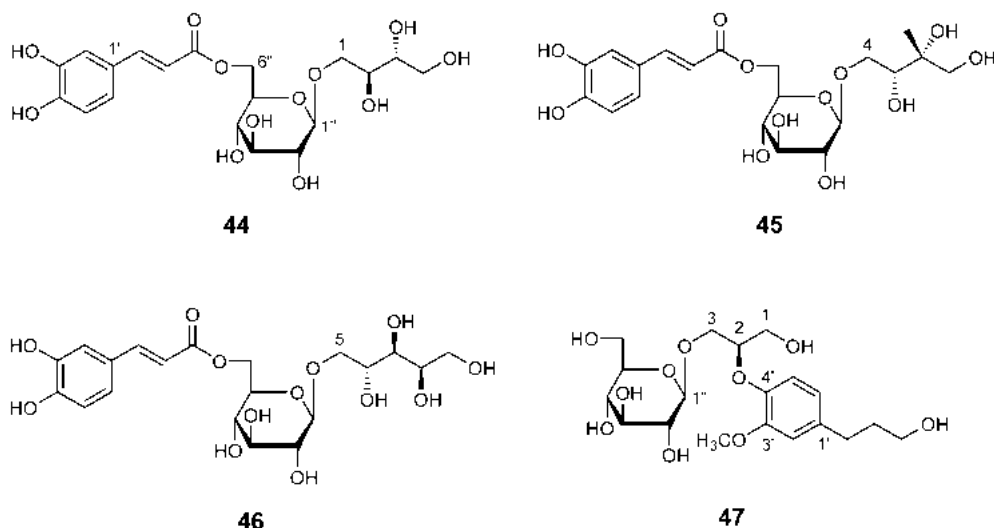


Fig. 9. Structures of Compounds 44 – 47

glucopyranoside (41) 及び *p*-hydroxyphenyl 6-*O*-*cis*-*p*-coumaroyl- β -D-gluco-pyranoside (42) を単離した (Fig. 8).³³⁾ 先に, 化合物 15 の *p*-coumaroyl 基に関する *cis*/*trans* 異性化について, *cis* 体と *trans* 体が互いに平衡状態にあり, それぞれの単離が困難であることを述べたが,¹⁷⁾ 化合物 41 及び 42 が *p*-coumaroyl 基を有していることから, 再度, この問題について検討を行った. *cis*/*trans* 異性化には光の関与が考えられるので, 蛍光灯下及び日光下において検討した. その結果, 蛍光灯下では異性化は認められなかったが, 日光下においては異性化が認められた. これより, これまで困難とされていた *cis* 体及び *trans* 体の単離は, 日光を避けて行えば蛍光灯下においても可能であることが明らかとなった.³³⁾

一方, クルミ科 (*Juglandaceae*) 植物のオニグルミ (*Juglans mandshurica* MAXIM. var. *sieboldiana* MAKINO) の樹皮から 4'-hydroxy-2',6'-dimethoxyphenol 1-*O*- β -D-(6-*O*-syringoyl) glucopyranoside (43) を単離し, その化学構造を明らかにすることができた (Fig. 8).³⁴⁾

4) ポリアルコール配糖体

著者らは, スイカズラ科の植物であるミヤマウグイスカグラ (*Lonicera gracilipes* var. *glandulosa* MAXIM.) の葉の成分について検討を行い, 3 種の新規ポリアルコール配糖体, erythritol-1-*O*-(6-*O*-*trans*-caffeoyl)- β -D-glucopyranoside (44), 1,2,3,4-tetrahydroxy-2-methyl-butane-4-*O*-(6-*O*-*trans*-caffeoyl)- β -D-glucopyranoside (45) 及び arabitol-5-*O*-(6-*O*-*trans*-caffeoyl)- β -D-glucopyranoside (46) を単離し, 各種

二次元 NMR スペクトルからそれらの化学構造を決定した (Fig. 9).³⁵⁾ また, 本植物からは 2 種の新規化合物, (2*R*)-*O*-[4'-(3''-hydroxypropyl)-2'-methoxyphenyl]-3-*O*- β -D-glucopyranosyl-*sn*-glycerol (47) 及び (2*S*)-*O*-[4'-(3''-hydroxypropyl)-2'-methoxyphenyl]-1-*O*- β -D-glucopyranosyl-*sn*-glycerol を得ることができた (Fig. 9).³⁶⁾ これらは, 糖の結合位置が異なることにより 2 位の絶対配置が逆となるグリセロール配糖体であり, その天然からの単離は珍しい.

おわりに

本稿では, 著者らがこれまでに行ってきた新規フェニルエタノイド配糖体及びその関連化合物の検索と構造解析について概説した. これらの化合物には, 近年新たな生理活性が報告されている. 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

- 1) Dewick P. M., "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, Second Edition," John Wiley & Sons, New York, 2002, pp. 10–11.
- 2) Birkofer L., Kaiser C., Thomas U., *Z. Naturforsch., B, Chem. Sci.*, **23**, 1051–1058 (1968).
- 3) Stoll A., Renz J., Barack., *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1877–1893 (1950).
- 4) Chiou W., Lin L., Chen C., *J. Pharm. Pharmacol.*, **56**,

- 743–748 (2004).
- 5) Diaz A., Abad M., Fernandez L., Silvan A., De Santos J., Bermejo P., *Life Sci.*, **74**, 2515–2526 (2004).
- 6) Xiong Q., Hase K., Tezuka Y., Namba T., Kadota S., *Life Sci.*, **65**, 421–430 (1999).
- 7) Wang H., Xu Y., Yan J., Zhao X., Sun X., Zhang Y., Guo J., Zhu C., *Brain Res.*, **1283**, 139–147 (2009).
- 8) Kikuchi M., *Yakugaku Zasshi*, **104**, 535–539 (1984).
- 9) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Yakugaku Zasshi*, **105**, 411–414 (1985).
- 10) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **31**, 99–104 (1984).
- 11) Cooper R., Solomon P. H., Kubo I., Nakanishi K., Shoolery J. N., Occolowitz J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7953–7955 (1980).
- 12) Kikuchi M., Yamauchi Y., Tanabe F., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 350–354 (1987).
- 13) Kikuchi M., Yamauchi Y., Sugiyama M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **35**, 113–118 (1988).
- 14) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **56**, 939–941 (1982).
- 15) Kikuchi M., Yamauchi Y., Nagaoka I., Sugiyama M., Takahashi Y., *Yakugaku Zasshi*, **108**, 647–652 (1988).
- 16) Sugiyama M., Kikuchi M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **38**, 59–64 (1991).
- 17) Sugiyama M., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2953–2955 (1990).
- 18) Sugiyama M., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **32**, 1553–1555 (1993).
- 19) Machida K., Ohkawa N., Ohsawa A., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **63**, 192–194 (2009).
- 20) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Yakugaku Zasshi*, **105**, 442–448 (1985).
- 21) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Yakugaku Zasshi*, **105**, 542–546 (1985).
- 22) Ito N., Nihei T., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 1705–1708 (2006).
- 23) Kikuchi M., Yamauchi Y., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **33**, 63–68 (1986).
- 24) Kikuchi M., Yamauchi Y., Takahashi Y., Sugiyama M., *Yakugaku Zasshi*, **109**, 366–371 (1989).
- 25) Kikuchi M., Yamauchi Y., Takahashi Y., Sugiyama M., *Yakugaku Zasshi*, **109**, 460–463 (1989).
- 26) Kikuchi M., Yamauchi Y., Sugiyama M., Takahashi Y., *Yakugaku Zasshi*, **109**, 496–498 (1989).
- 27) Sugiyama M., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **30**, 3147–3149 (1991).
- 28) Sugiyama M., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 325–326 (1992).
- 29) Yamauchi H., Kakuda R., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 346–347 (2007).
- 30) Machida K., Nakano Y., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **30**, 2013–2014 (1991).
- 31) Kikuchi M., Yamauchi Y., Anzai K., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **32**, 59–62 (1985).
- 32) Sugiyama M., Nagayama E., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **33**, 1215–1219 (1993).
- 33) Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 248–251 (1993).
- 34) Machida K., Yogiashi Y., Matsuda S., Suzuki A., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **63**, 220–222 (2009).
- 35) Matsuda N., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1049–1051 (1995).
- 36) Matsuda N., Kikuchi M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **43**, 75–78 (1996).