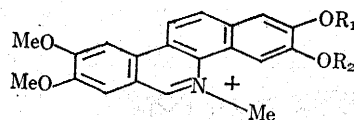


氏名 石川勉
いしかわ つとむ
学位の種類 薬学博士
学位記番号 論薬博第232号
学位授与の日付 昭和55年5月23日
学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
学位論文題目 ミカン科 *Xanthoxylum* 属植物の成分研究

論文調査委員 (主査) 教授 犬伏康夫 教授 井上博之 教授 藤田栄一

論文内容の要旨

ミカン科植物にはキハダをはじめとして薬用に供される植物が多い。ミカン科 *Xanthoxylum* 属植物も抗腫瘍性を示す nitidine (I) や fagaronine (II) などの benzo-[C] phenanthridine 型アルカロイドを含むことから注目されている。



(I) : $R_1 + R_2 = CH_2$
(II) : $R_1 = H, R_2 = Me$

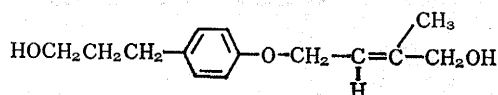
著者は *Xanthoxylum* 属植物である台湾産ツルザンショウおよび小笠原産イワザンショウの成分を詳細に検索し、多くの既知化合物とともに新しいアルカロイド、クマリン、phenyl propanoid を単離し、ついでそれらの構造研究を行った。

(1) 成分の抽出・分離

ツルザンショウからは nitidine など12種の既知アルカロイドとともに des-N-methylavicine, arnottianamide および isoarnottianamide の新アルカロイドを単離した。その他本植物より新 monomeric な phenyl propanoid である cuspidiol をも単離した。

イワザンショウからはアルカロイド成分として chelerythrine など8種の既知アルカロイドとともに arnottianamide および iwamide の2種の新アルカロイドを単離した。さらにクマリンとして S-marmesin など7種の既知物質とともに S-rutaretin methyl ether, R-columbianetin, arnottinin, xanthoarnol, arnottianin, arnocoumarin, arnottiacoumarin および arnottianol の8種の新クマリンを単離した。

(2) Cuspidiol の構造

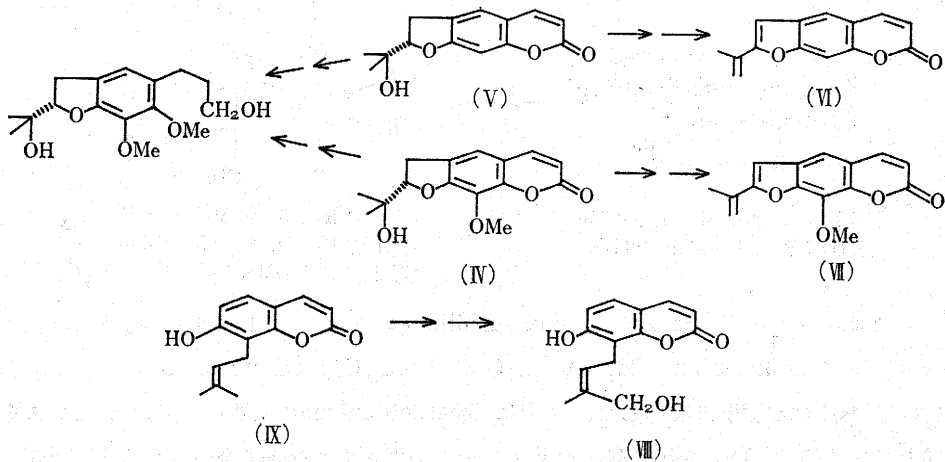


(III)

ツルザンシヨウから得た新 monomeric phenyl propanoid, cuspidiol, の構造は (III) 式で示されることを各種機器によるスペクトルデータならびに合成により明らかにした。

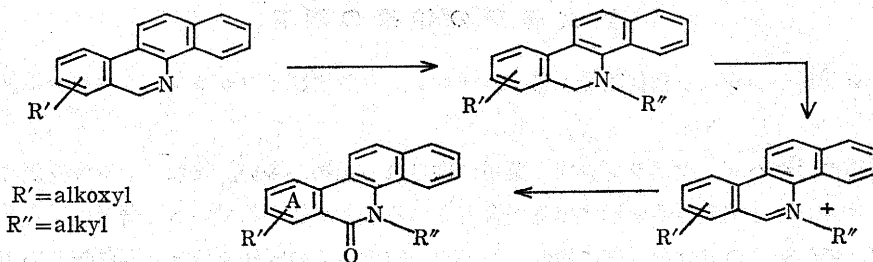
(3) 新クマリン類の構造

イワザンシヨウ木質部から得た新クマリンのうち、S-rutaretin methyl ether (IV) は既知の S-marmesin (V) と化学的に関連づけることによりその構造および絶対配置を確定した。Arnocoumarin (VI) ならびに arnottiacoumarin (VII) は既知の S-marmesin (V) およびここに構造を決定した S-rutaretin methyl ether (IV) とそれぞれ化学的に関連づけることによりそれらの構造を確定した。さらに arnottinin (VIII) は既知の osthenol (IX) と化学的に関連づけることにより構造を確定した。又、イワザンシヨウから得た多くのクマリン類の生合成的位置づけについても論じた。



(4) Benzo[C]phenanthridine 型塩基の構造研究に用いる化学反応の検討と NMR シフト試薬の塩基の構造決定への応用

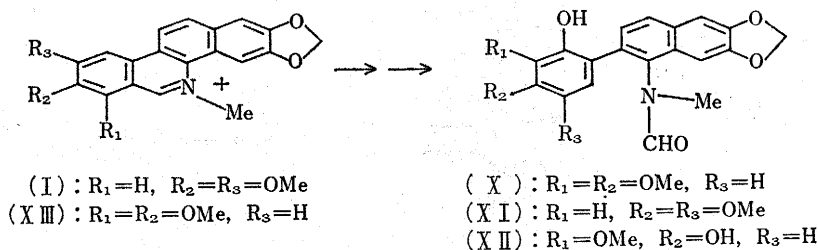
構造既知の benzo[C]phenanthridine 型アルカロイドを用いてこの型の塩基の構造研究として用いられる基本的でかつ一般的な化学反応を検討し、ここに得られた結果を応用して benzo[C]phenanthridine 骨格の A 環上の酸素官能基の位置を簡便にかつ確実に決定する方法を見出した。すなわち、第 3 級 benzo[C]phenanthridine 型塩基 (norbase) から第 4 級塩基へと効率的に変換する方法として、還元的アルキル化 ($\text{NaBH}_4 + \text{RCOOH}$ 又は HMPA 中 $\text{Me}_2\text{SO}_4 + \text{NaBH}_4$) を行って N-alkyldihydro 体とし、ついで Jones 酸化をするという新しいルートを確立した。さらに第 4 級塩基を (i) KCN により ϕ -cyanide とし、(ii)



ついでその carbanion を空気酸化するという新しいルートで oxy 塩基に誘導した。又、ここに得た oxy 塩基の NMR スペクトルをシフト試薬を用いて測定し、その検討から A 環上の酸素官能基の位置を決定するという新しい方法を確立した。

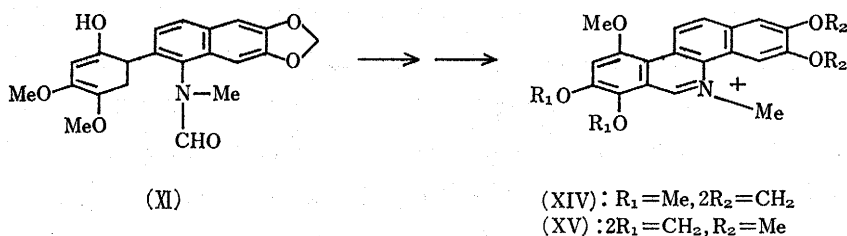
(5) 新アルカロイドの構造

新アルカロイドである arnottianamide (X), isoarnottianamide (XI) および iwamide (XII) の 3 種の amide は植物体内で対応する第 4 級 O₄-benzo[C]phenanthridine 型塩基が Baeyer-Villiger 型酸化をうけて生成したものと考えられる。そこで、arnottianamide (X) および isoarnottianamide (XI) はそれぞれ同じ植物から得られた chelerythrine (XIII) および nitidine (I) の immonium 基部分を過酸化するという植物生体内反応にならった反応経過で誘導し、それらの構造を確定した。又、iwamide (XII) は先きに述べた新しい第 4 級化法で得た相当する第 4 級塩基から誘導し構造を確定した。



(6) 新アルカロイドより O₅-Benzo[C]phenanthridine 型アルカロイドへの化学変換

新アルカロイドの isoarnottianamide (XI) から O₅-benzo[C]phenanthridine 型アルカロイドの chelilutine (XIV) への化学変換に成功した。すでに isoarnottianamide (XI) は O₄-塩基である nitidine より誘導されているので、O₅-塩基は O₄-塩基より新アルカロイドを経て合成されるという新ルートを確立することに成功したことになる。又、O₅-塩基の sanquirubine (XV) を新アルカロイドに相当するアミドを経た合成法によって合成することによりその構造を確定した。



論文審査の結果の要旨

本論文はミカン科サンショウ属植物であるツルザンショウおよびイワザンショウの成分に関する研究である。

ミカン科植物にはキハダ、ヤボランジなど薬用に供される植物が多い。またサンショウ属植物にもニチジンやファガロニンなど抗腫瘍性を示す塩基が含有されることが知られている。著者は新化合物を探索する目的で上記 2 種の植物の成分を詳細に検索した。その結果多くの既知成分とともに新しい塩基、クマリ

ン、フェニルプロパノイドを単離しそれぞれの構造を決定した。すなわち、8種の既知塩基とともにアロチアナマイド、イワナマイドの新塩基、またクマリン成分では7種の既知物質とともに8種の新クマリンまた中性成分としてクスピダイオールを単離し構造を決めた。

これら化合物の構造決定のうち特にベンゾ〔C〕フェナンスリジン型塩基の構造研究に新手法がみられる。すなわち、ノル塩基から還元的アルキル化反応による効率的な第4級塩基への変換、新しいルートによるオキシ塩基への誘導とオキシ塩基のシフト試薬を用いる NMR 測定によるA環上の酸素官能基の位置決定、イムモニウム塩基へのバイヤー・ビリガー型反応の適用とこの方法による酸素官能基4個もつ塩基より酸素官能基5個もつ塩基への化学変換などである。

以上の成果はミカン科植物の成分に関して新知見を加えるとともに特にベンゾ〔C〕フェナンスリジン型塩基の化学に貢献するところが多い。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。