―総説―

ミカン科アワダン属植物の成分に関する研究

中島健一[a)]，大山雅義[b)*]，飯沼宗和[b)]

要約：アワダン属（*Melicope*）植物は、東南アジア、オセアニア等に約 230 種が分布しているミカン科植物（Rutaceae）である。本属植物の一部は皮膚疾患や創傷の治療などの目的で伝承薬として用いられており、過去の研究において、多様で特異的な二次代謝産物が多数報告されている点から成分研究の対象として着目した。そこで我々は、国内外の２種のアワダン属植物について成分精査を行った。その結果、沖縄県に生育するアワダン（*M. triphylla*）の果実から、8-geranyloxy-5-methoxypsoralen の酸化代謝産物であり、水酸基あるいはヒドロペルオキシ基を有する４種の新規フラノクマリン誘導体 melicotriphyllin A-D を単離した。また、インドネシア等に生育する *M. denhamii* の葉部からは、新規化合物として、８種のキノリノンアルカロイド melicodenine A – H、２種のフェニルプロパノイド melicodin A および B、クマリノリグノイド melicodin C を、地下部からは５種のグアイアン型あるいはジエラン型の骨格を有するセスキテルペノイド melicodenone A – E を単離した。Melicodenine A – H および melicodin C は、Diels-Alder 環化付加反応または［2 + 2］環化付加反応により２分子が重合した過去に報告例のない骨格を有していた。さらに、その構成単位となる分子として、キノリノンアルカロイドである *N*-methylflindersine を中心に、アセトフェノン、フェニルプロパノイド、フラノクマリンのように多岐に及ぶ成分が重合に関与しており、非常に稀有な成分であるといえる。また、melicodenone A および B は、天然から２例目および３例目となるジエラン型セスキテルペノイドであった。

索引用語：*Melicope triphylla*、*Melicope denhamii*、フラノクマリン、ビスキノリノンアルカロイド、セスキテルペン

Chemical Constituents of *Melicope* Species (Rutaceae)

Ken-ichi NAKASHIMA[a)], Masayoshi OYAMA[b)*], Munekazu IINUMA[b)]

Abstract: ***Melicope*** **(Rutaceae) consists of approximately 230 species and ranges from the Malagacy region east to the Pacific basin and south to New Zealand. A huge variety of secondary metabolites were isolated from the plants of *Melicope* genus, acetophenones, quinolinone- and furoquinoline-alkaloids, coumarins, and polymethoxyflavonoids. In the current study, two species of *M. triphylla* (Lam.) Merr. and *M. denhamii* (Seem.) T. G. Hartley were investigated to obtain four new furanocoumarins melicotriphyllins A–D, eight novel alkaloids melicodenines A–H, three new phenylpropanoids melicodins A–C, and five new sesquiterpenes melicodenones A–E. These structures were established by spectroscopic analyses, including extensive 1D and 2D NMR experiments. Melicotriphyllins A–D were linear-types of furanocoumarins bearing a hydroxyl or a hydroperoxy group on the geranyloxy side chain. Melicodenine A was a bisquinolinone alkaloid comprised of two *N*-methylflindersine, while melicodenines B–H were composed of single molecular *N*-methylflindersine with acetophenones or furanocoumarin or phenylpropanoids. These novel quinolinone alkaloids were presumed to form through the Diels-Alder or [2+2] cycloaddition. Furthermore, melicodenones A and B were the first bicyclic zierane-type sesquiterpenes obtained from plant resources by the isolation of zierane.**

Key phrases: *Melicope triphylla, Melicope denhamii,* furanocoumarin, bisquinolinone alkaloid, sesquiterpene

a) 愛知学院大学薬学部薬用資源学講座（〒464-8650 名古屋市千種区楠元町 1-100）
Laboratory of Medicinal Resources, School of Pharmacy, Aichi Gakuin University (1-100 Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8650, JAPAN)
b) 岐阜薬科大学機能分子学大講座生薬学研究室（〒501-1196 岐阜市大学西 1 丁目 25-4）
Laboratory of Pharmacognosy, Gifu Pharmaceutical University (1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, JAPAN)

1．緒言

ミカン科植物（Rutaceae）は、熱帯から温帯にかけて155属1600余種が分布しており[1]、果実が食用となるミカン属（*Citrus*）、カラタチ属（*Poncirus*）等の柑橘類や、香辛料として使用されるサンショウ属（*Zanthoxylum*）などが一般に知られている。さらに、薬用としても古来より重用されており、キハダ（*Phellodendron amurense*）、ヘンルーダ（*Ruta graveolens*）など数多くの薬用植物が本科に属している。

ミカン科植物の二次代謝産物については多くの研究が行われており、アルカロイド、フラボノイド、クマリン等様々な成分が知られている[2]。また、アルカロイドに関しては、アクリドンアルカロイド、カルバゾールアルカロイド、キノリンアルカロイドなど様々な骨格を有する化合物が報告されている。当研究室ではこれまでに、メキシコ原産のミカン科植物ホップノキ（*Ptelea trifoliata*）からHIF-1α転写阻害活性を有するキノリノンアルカロイドを単離し報告している[3]。また、アクリドンアルカロイドには幅広い抗がん活性スペクトルが報告されており、創薬に向けての研究が盛んに行われている[4]。古川らは、いずれもミカン科であるミカン属およびハナシンボウギ属（*Glycosmis*）の植物からアクリドンアルカロイド二量体およびアクリドン–クマリン二量体を[5-7]、ゲッキツ属（*Murraya*）およびワンピ属（*Clausena*）からカルバゾールアルカロイド二量体を多数単離し[8), 9)]、ヒト前骨髄性白血病由来細胞株HL-60に対するアポトーシス誘導活性を見出している[10-12]。さらに大山らはオオバゲッケイ属（*Acronychia*）よりアセトフェノン二量体を単離し、その抗がん活性を明らかとしている[13]。以上のようにミカン科植物には、アルカロイドを中心とした多様な二量体化合物に抗がん活性物質の報告例が多数ある。

このような背景から、DNA塩基配列情報に基づいた分子系統学的分類によって、オオバゲッケイ属と近縁に分類されているアワダン（*Melicope*）属に着目し研究を行った[14]。本属植物は、マダガスカル、インド–ヒマラヤ太平洋地域、オセアニア、ハワイ諸島などに約230種が分布している[15]。これまでに報告されている本属植物の主な単離成分についてChart 1にまとめた。本属植物の主要成分の1つであるアルカロイドは他のミカン科植物でも多く報告されているキノリン系アルカロイドが中心であるが、*M. pteleifolia*からは3種の二量体が報告されている[16]。また、

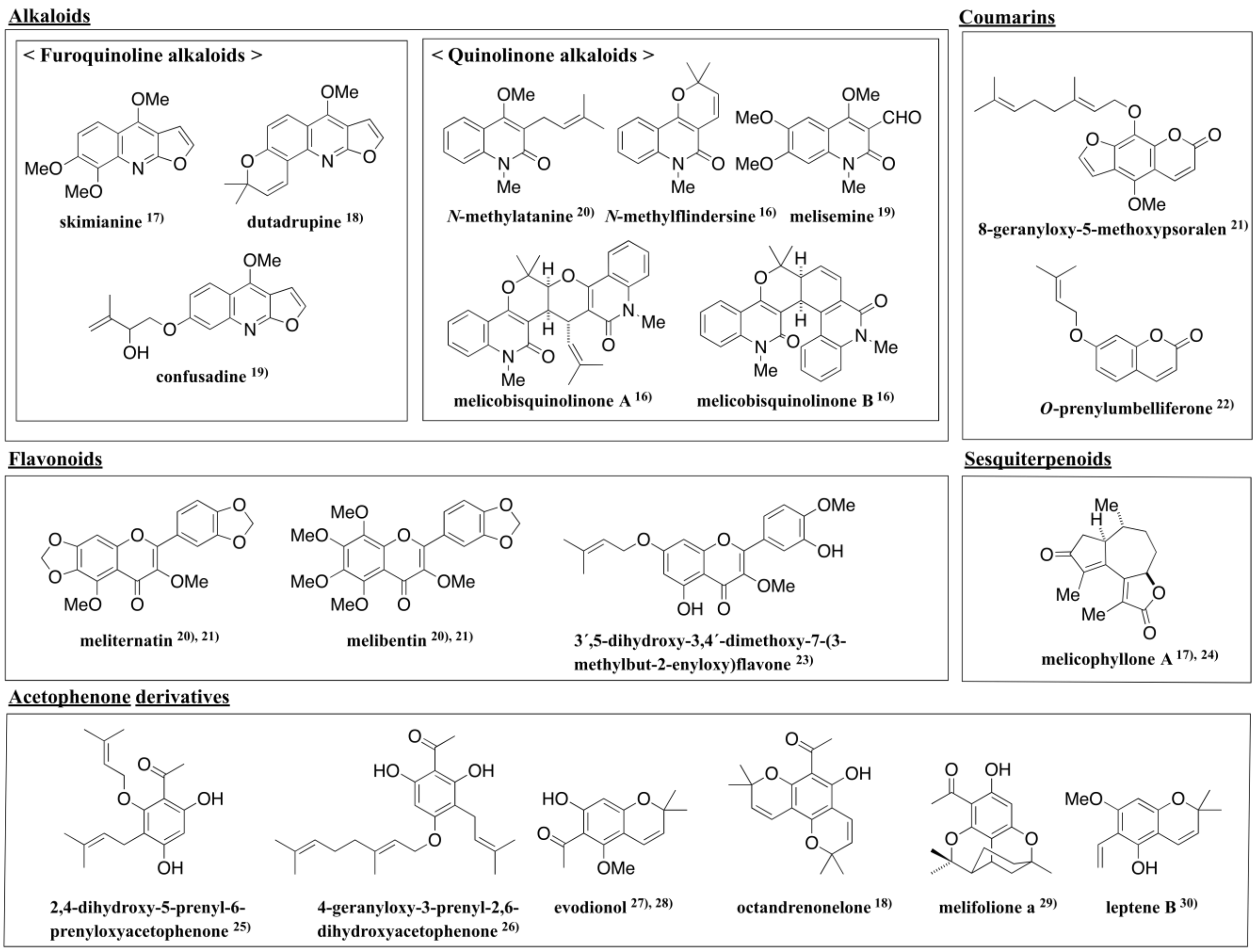


Chart 1.　An epitome of the constituents isolated from *Melicope* species

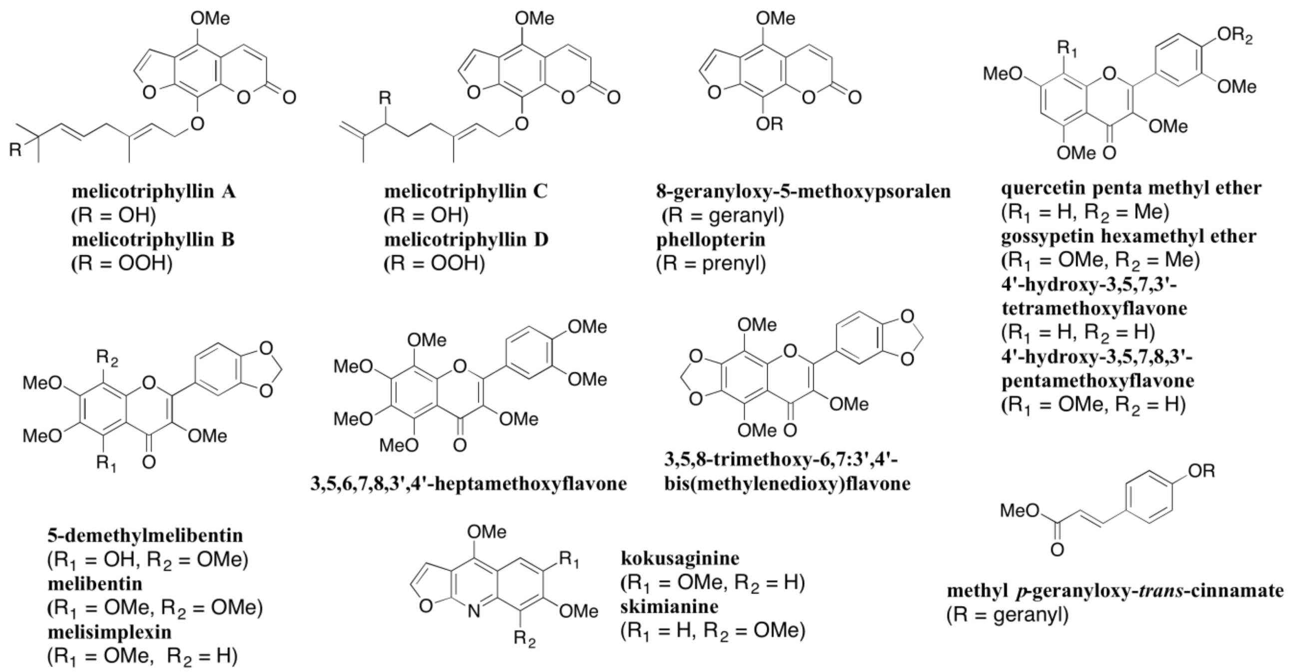


Chart 2. Structures of the compounds isolated from the fruits of *Melicope triphylla*

本属植物に特徴付けられる成分として、ポリメトキシフラボノイドおよびプレニルアセトフェノンが挙げられる。ポリメトキシフラボノイドはミカン科植物から多く単離報告があるが、本属から単離されているメチレンジオキシ基およびプレニルオキシ基等を有する化合物は、他のミカン科植物では報告例が少ない。また、プレニルアセトフェノンはオオバゲッケイ属[13),31),32)]、*Acradenia* 属[33),34)]、*Boronia* 属など[35),36)]、一部のミカン科植物のみに限局している化合物群であり植物化学分類学の観点においても注目されている。さらに、フラノクマリン、テルペノイド等の単離報告もあり、本属植物に含有される化合物の骨格は非常に多岐に及ぶ。このようにアワダン属植物の多様かつ特徴的な二次代謝産物は、成分研究の対象として非常に興味深い。そこで本研究では、国内で入手可能なアワダン（*M. triphylla*）の果実と地下部および成分未詳であるインドネシア産 *M. denhamii* の葉部と地下部について成分精査を行い、単離成分の構造について考察を行った。

２．アワダン（*M. triphylla*）果実および地下部の研究

アワダン（*M. triphylla*）は、国内に自生する数少ない本属植物の１種であり、琉球諸島、台湾、東南アジアに分布している。比嘉らはアワダンの葉部から多数のフラボノイドを単離し、その魚毒活性を明らかとしている[37-39)]。また、葉部のほか樹皮および地下部から単離した数種のフラボノイドに関して抗血小板凝集作用、血管拡張作用、細胞毒性などが検討されている[40-42)]。これらフラボノイドは、高度に酸化され、A 環あるいは B 環にメチレンジオキシ基が置換した構造を有している点が他属植物から単離されているポリメトキシフラボノイドと大きく異なっている。本研究では、果実および地下部の成分に関して研究を行った。本植物果実の成分研究は本研究が初例である。エキスは、乾燥試料をクロロホルム–メタノール（1 : 1）混合溶媒により抽出後、減圧下濃縮することで調製した。得られたエキスは、シリカゲルカラムクロマトグラフィーやゲルろ過カラムクロマトグラフィー、分取 HPLC などを駆使することで分離精製を行った。その結果、果実から計 18 種 （Chart 2）、地下部から計 6 種（Chart 3）の化合物を単離した。

２−１． アワダンの果実より単離した新規ゲラニルオキシ化フラノクマリンの構造

ゲラニルオキシ化フラノクマリン melicotriphyllin A – D は、いずれも新規化合物であり、^{1}H-および ^{13}C-NMR スペクトルに併せて heteronuclear multiple bond connectivity spectroscopy （HMBC）、double quantum filtered correlation spectroscopy （DQF-COSY）および nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy（NOESY）スペクトル等の 2D-NMR スペクトルを解析した結果（Fig. 1）、5 位にメトキシ基、8 位にゲラニルオキシ側鎖を有するリニア型フラノクマリン誘導体であることが判明した。さらに、melicotriphyllin A および B はいずれもゲラニルオキシ側鎖の 8 位（8″位）に酸素官能基を有しており、両化合物の構造は非常によく似ていることが示唆された。しかし、^{13}C-NMR における 8″位の炭素原子のケミカルシフト値が melicotriphyllin A においては 70.4 ppm であるのに対し

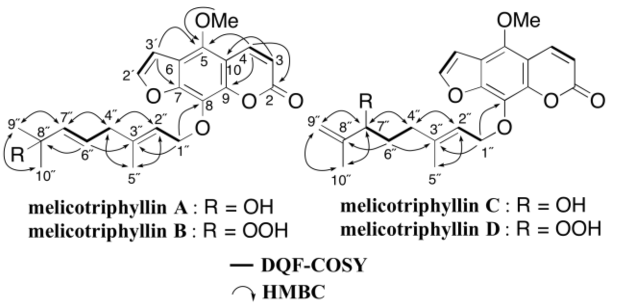


Fig. 1. Selected 2D NMR correlations observed in melicotriphyllins A – D

melicotriphyllin B では 82.0 ppm と明らかな差異が認められた。さらに、HR-ESIMS の結果、melicotriphyllin A に比較し B は、酸素原子が 1 原子多い分子式を有することが判明した。従って、melicotriphyllin A の 8″位には水酸基、melicotriphyllin B においてはヒドロペルオキシ基が置換した構造であると決定した。また、melicotriphyllin C および D は、それぞれ melicotriphyllin A および B の構造異性体であり、いずれもゲラニルオキシ側鎖 7 位（7″位）に酸素官能基を有していた。また、7″位は、melicotriphyllin A および B と同様に、 水酸基あるいはヒドロペルオキシ基がそれぞれ置換していると決定した。

Melicotriphyllin B および D について、トリフェニルホスフィンによりヒドロペルオキシ基の水酸基への還元反応を行った。その結果、それぞれ melicotriphyllin A および C へと構造が変換されたため、ヒドロペルオキシの存在が確認され、決定した構造の妥当性が証明できた。また、これら 4 種のフラノクマリンは、すべて光学不活性であるため、いずれもラセミ体であることが示唆された。これら新規フラノクマリンは、既知化合物である 8-geranyloxy-5-methoxy-psoralen の酸化代謝産物であった。Phellopterin（8-prenyloxy- 5-methoxypsoralen）はセリ科やミカン科植物で多見される成分であるが、8-geranyloxy-5-methoxypsoralen の天然における報告は比較的少ない。また、melicotriphyllin B や D のようにヒドロペルオキシ基を有するゲラニルオキシ化クマリンの存在は、*Phebalium* 属やワンピ属など数種のミカン科植物に限られる [43), 44)]。

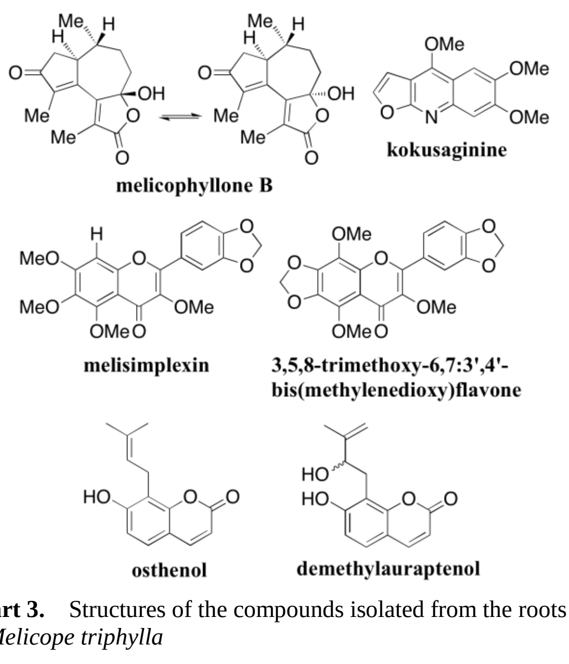


Chart 3. Structures of the compounds isolated from the roots of *Melicope triphylla*

２−２． アワダンにおける部位間の成分差異

本研究では、従来、葉部から報告されている多種のポリメトキシフラボノイドが果実にも含有されていることを明らかとした。当該成分は、地下部にも同様に含まれており、アワダンの各部位に普遍的に含まれる成分であると推察される。翻って、地下部に特徴的な成分として、セスキテルペンラクトン melicophyllone B を単離した。セスキテルペンラクトンは、地下部以外からは報告されておらず、部位特異性があると考えられる。また、葉部と果実の成分について TLC による比較を行ったところ、methyl *p*-geranyloxy-*trans*-cinnamate の含有率は葉部に比べ果実の方が明らかに高いことが判明した。

３． *M. denhamii* 葉部および地下部の研究

３−１． *M. denhamii* 葉部の成分

***M. denhamii* は、ボルネオ島からソロモン諸島にかけて分布しており、その葉部は現地で皮膚疾患の治療に用いられる。これまでに、本植物の成分に関する研究例はなく、その成分は未詳である。我々は、インドネシアボゴール植物園にて採集した本植物の葉部（490 g）についてクロロホルム–メタノール（1: 1）混合溶媒により抽出後、減圧下濃縮することで、各部位のエキス（78.3 g）を調製した。得られたエキスに関し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーやゲルろ過カラムクロマトグラフィー、分取 HPLC など各種分離操作を行った結果、8 種の新規キノリノンアルカロイド melicodenine A – H、2 種の新規フェニルプロパノイド melicodin A および B、新規クマリノリグノイド melicodin C を含む計 17 種の化合物を単離した。本研究で、新たに単離したキノリノンアルカロイドは、全て *N*-methylflindersine を構成単位としており、環化付加反応型の重合様式を有していた。以下、*M. denhamii* の葉部より単離した新規化合物の構造および予想生合成経路について詳述する。**

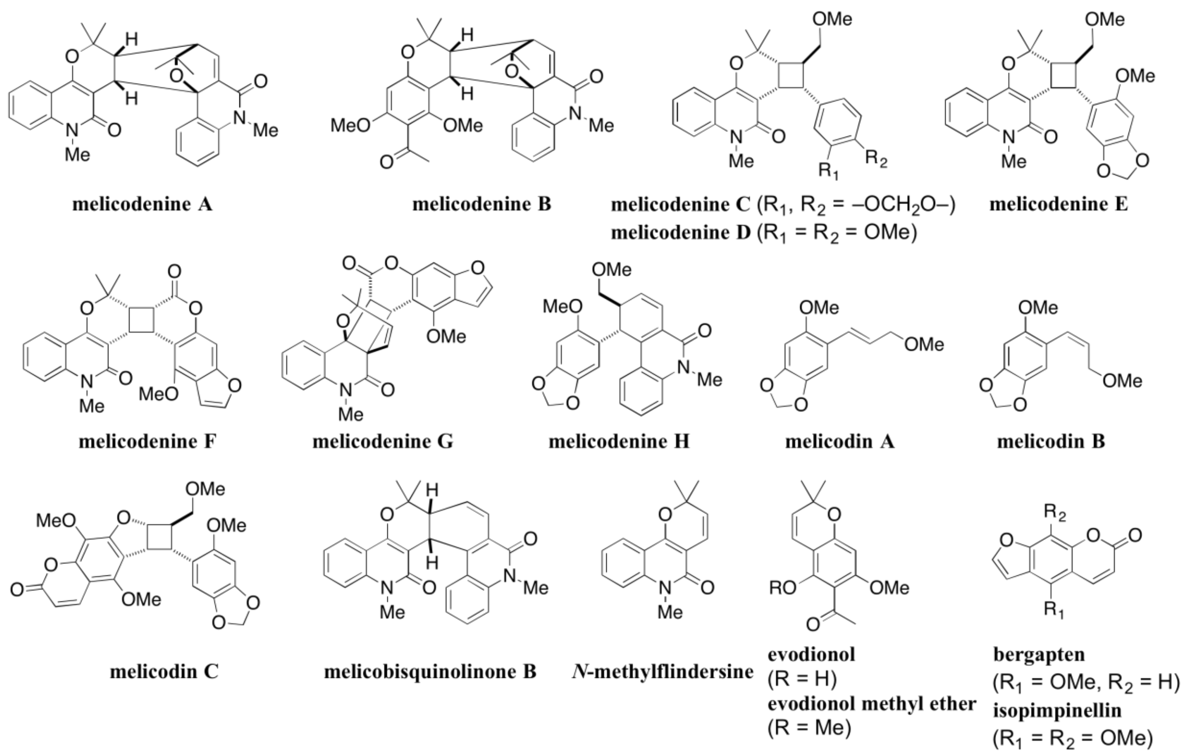


Chart 4. Structures of the compounds isolated from the leaves of *Melicope denhamii*

３−１−１．**Diels–Alder** 型の重合様式を有する新規キノリノンアルカロイド **melicodenine A** および **B**

Melicodenine A は光学不活性な黄色不定形固体として得られ、HR-ESIMS より、その分子式を $C_{30}H_{30}N_2O_4$ であると推察した。^{1}H-NMR スペクトルの結果、4 つのメチル基および 2 つの *N*-メチル基に帰属されるシグナルが全てシングレットとして観察された。さらに、DQF-COSY を併せて解析した結果、2 組のオルト置換型ベンゼンおよび順に結合した 4 つのメチン基の存在が示唆された。また、^{13}C- NMR は 2 個のカルボニル基由来のシグナルを与えた。

HMBC スペクトルにおいて 2 つの *N*-メチル基は、それぞれ異なるカルボニル炭素および 4 級炭素と相関を示したことから、本化合物は 2 組の 1-methylquinolin-2-one 骨格を有すると考えられた。また、Me$_2$-2(2′)/C-3(3′)、H-3(3′)/C-4a(4′a)、H-4(4′)/C-2(2′)に観察された HMBC 相関より、置換基としてイソプレン単位が示唆され、さらに、H-4(4′)/C-5(5′)および H-4(4′)/C-10b(10′b)の相関より、その置換位置は 4a(4′a)位であると判明した。推定分子式から算出される不飽和度を考慮した結果、イソプレン単位はいずれも 2,2-dimethylpyran 環を形成していると考えられ、2 分子の *N*-methylflindersine 由来の骨格を推測した。さらに、DQF-COSY スペクトルにより判明した 3 位および 3′位間の結合に加え、H-4′/C-4a および H-4′/C-10a の HMBC 相関により、10b 位と 4′位との結合が明らかとなった。従って、melicodenine A の平面構造を、Fig. 2 のように決定した。この構造は ESIMS スペクトルにおいて、*retro* Diels-Alder 反応に起因するフラグメントイオンピークが、*N*-methylflindersine の[M+H]$^+$に相当する *m/z* 242 に観測されたことからも支持された。また、NOESY スペクトルの結果、H-10/H-4′、H-4′/Me-2β(2′β)および H-4′/Me-2α(2′α)に相関が観測されたことから、melicodenine A の相対立体配置を Fig. 2 のように決定した。なお、CD スペクトルにおいてコットン効果が観測されず、非旋光性の化合物であった点からラセミ体であると推察した。

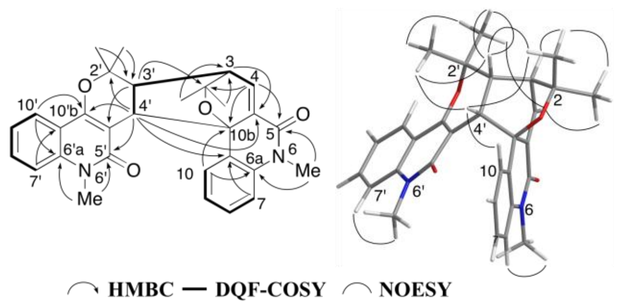


Fig. 2. Selected 2D NMR correlations of melicodenine A

以上のように、melicodenine A はビスキノリノンアルカロイドであり、2 分子の *N*-methylflindersine が重合した構造を有していた。ビスキノリノンアルカロイドの報告は、一部のミカン科植物に限局しており、アワダン属植物においては、台湾などに生育する *M. pteleifolia* から単離されている melicobisquinolinone A および B が、これまでの唯一の報告例であり [16]、melicodenine A が 3 例目となる。Chart 5 に示すように、ビスキノリノンアルカロイドの重合様式として

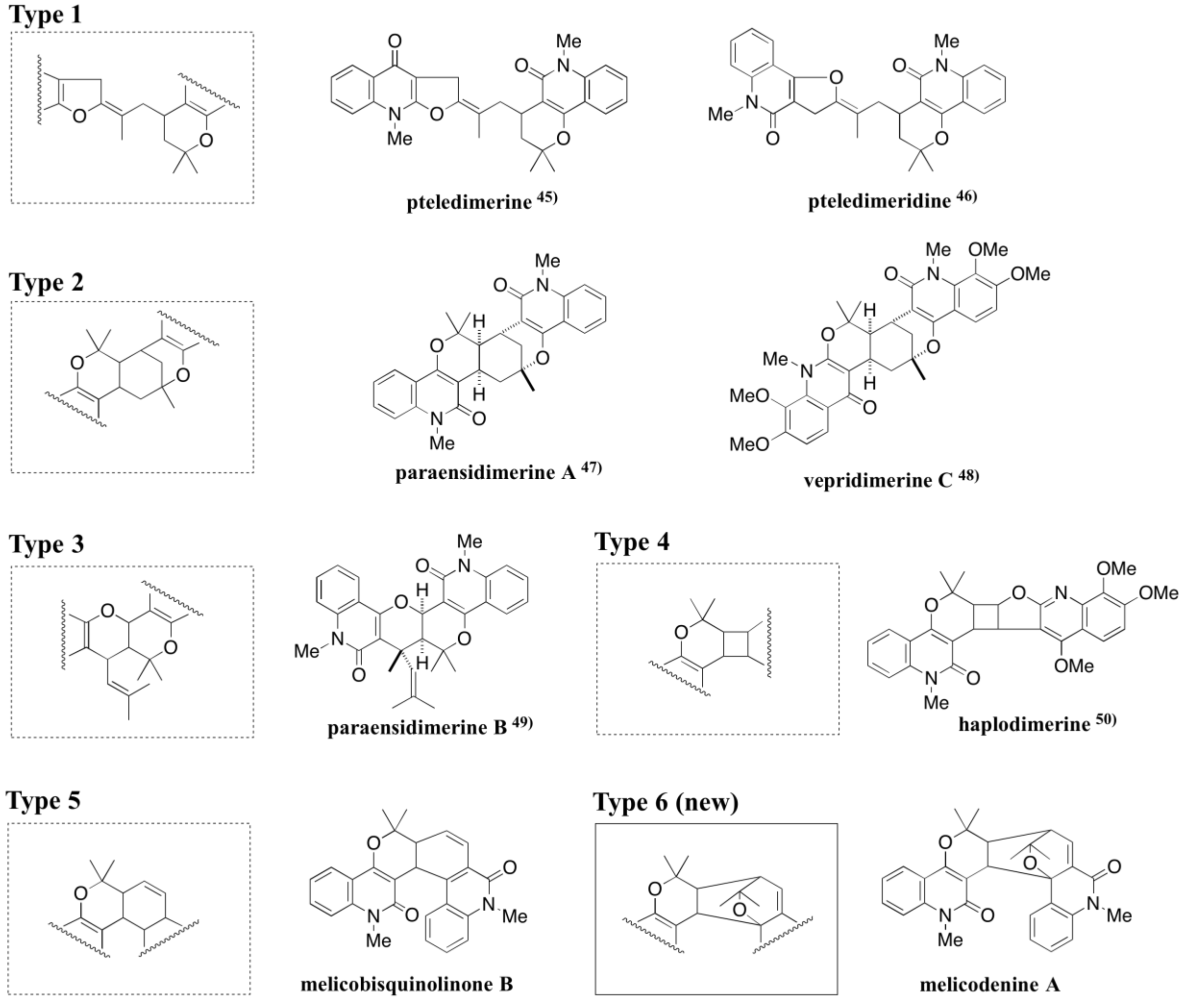


Chart 5. Types of dimerization in the molecules of dimeric quinolinone alkaloids (Bessonova らの一部改変 [51])

は、5 種の類型が見出されている。しかし、melicodenine A の構造は、いずれにも属さず、新規な重合様式によるものであった。また、その生合成経路として、Diels-Alder 環化付加重合によるものが推察された（Fig. 3）。

また、各種スペクトルデータ解析の結果、melicodenine B も同様の Diels-Alder 環化付加型の重合様式を有する化合物であると決定した。本化合物は、*N*-methylflindersine とアセトフェノン誘導体 evodionol methyl ether のヘテロ二量体で

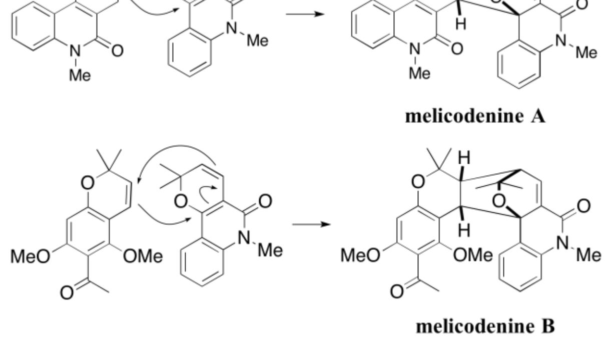


Fig. 3. Plausible biosyntheses of melicodenines A and B

あり、*N*-methylflindersine がジエン、evodionol methyl ether がジエノフィルとして構成単位となった構造を有していた。ミカン科植物において、アセトフェノン誘導体は、アワダン属のほか、オオバゲッケイ属、アクラデニア属、ボロニア属など、少数のグループで存在しているが、melicodenine B のようにキノリノンアルカロイドと二量化した例は本例が初めてである。

３−１−２．［2＋2］環化付加型の重合様式を有する新規キノリノンアルカロイド melicodenine C – G の構造

Melicodenine C は光学不活性な黄色不定形固体として得られた。HR-ESIMS スペクトルの結果、分子式を $C_{26}H_{27}NO_5$ と予想した。本化合物の ^{1}H-NMR スペクトルにおいて、1 組のオルト置換型ベンゼン環、*N*-メチル基、2 個のメチル基、4 個のメチン基、および 1 個のオキシメチレン基に由来するシグナルが観測された。さらに、DQF-COSY スペクトルの解析を行った結果、オキシメチレン基は 4 つのメチン基で構成されるシクロブタン環に置換していることが明らかになった。また、HMBC スペクトルにおける

H-4/C-5、H-4/C-10b、Me-6/C-5、Me-6/C-6a、H-10/C-10b の相関から、1-methylquinolin-2-one 骨格の存在が示唆され、さらに H-4/C-2、Me_2-2/C-3 の相関が観察されたことから本化合物も *N*-methylflindersine 由来の部分構造を有すると考えた。残るプロトンシグナルは，カテコール型の酸化様式を有するベンゼン環、メチレンジオキシ基、およびメトキシ基に帰属された。メチレンジオキシ基のプロトンシグナルは C-4′および C-3′の 4 級炭素と相関を示したため、3,4-methylenedioxyphenyl 基の存在が示唆された。さらに H-2′/C-7′, H-6′′C-7′および MeO-9′/C-9′に観測された HMBC 相関より、3,4-methylenedioxyphenyl 基は 7′位に、メトキシ基は 9′位に、それぞれ置換していると判明した。以上より、melicodenine C の平面構造を Fig. 4 のように決定した。また、差 NOE スペクトルにおける H-3/H-4、H-3/H_2-9′、H-4/H-7′、H-8′/H-2′、H-8′/H-6′に観測された NOE より、本化合物は Fig. 4 に示す相対立体配置を有することが明らかとなった。

本化合物は、*N*-methylflindersine と 3,4-methylenedioxy-cinnamyl alcohol methyl ether を構成単位とし、［2+2］環化付加型に重合した構造を有しており、その生合成は Fig. 5 に示す経路によるものと推察された。さらに、melicodenine D および E の各種スペクトルデータを解析した結果、いずれも melicodenine C の類縁体であると判明した。それぞれ、構成単位となるフェニルプロパノイドが異なり、melicodenine D と E は、それぞれ 3,4-dimethoxycinnamyl alcohol methyl ether および melicodin A から成る化合物であった。なお、melicodin A は、我々の研究により本植物から単離した新規化合物である。Melicodenine C – E は、キノリノンアルカロイドとフェニルプロパノイドが二量化した初めての例である。また、melicodenine F および G に関しても、同様に［2+2］環化付加型に二量化した化合物であり、いずれも *N*-methylflindersine とフラノクマリン bergapten を構成単位としていた。しかし、Fig. 6 に示すように、両ユニット間の結合の形成位置が異なっており、melicodenine F は *N*-methylflindersine の C(3)=C(4)により二量化する経路が予想されるのに対し、melicodenine G では C(4a)=C(10b)の結合により二量化していた。キノリノンアルカロイドとクマリンの重合体はサルカケミカン（*Toddalia asiatica*）から報告されている toddacoumalone のみであり [52]、本例のような［2+2］環化付加体は初めてである。

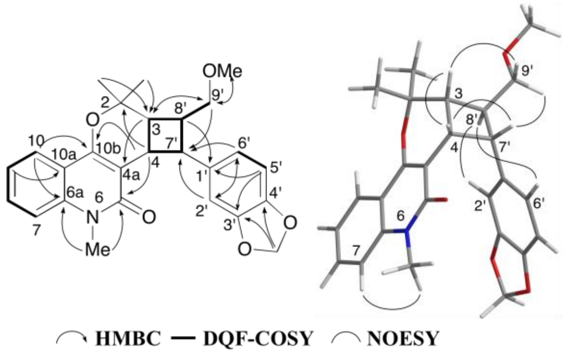
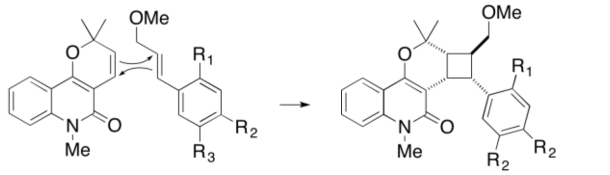


Fig. 4.　Selected 2D NMR correlations of melicodenine C



melicodenine C: R_1 = H, R_2+R_3 = OCH_2O
melicodenine D: R_1 = H, R_2 = R_3 = OMe
melicodenine E: R_1 = OMe, R_2+R_3 = OCH_2O

Fig. 5.　Plausible biosyntheses of melicodenines C – E

３−１−３．新規キノリノンアルカロイド melicodenine H の構造とその生合成経路の考察

Melicodenine H は、高分解能 ESIMS スペクトルにより分子式を $C_{24}H_{23}NO_5$ と推測した。各種 1D-および 2D-NMR スペクトルの結果、本化合物も 1-methylquinolin-2-one 骨格を有すると考えられた。残るプロトンシグナルはいずれもシングレットとして観測された 2 個の芳香族メチン基、1 個のメチレンジオキシ基、2 個のメトキシ基に帰属されるシグナルを与えた。これらプロトンシグナルは HMBC スペクトルにおいて H-6′/C-2′、H-6′/C-4′、H-6′/C-7′、H-3′/C-5′、H-7′/C-2′、H-7′/C-6′、H-8′/C-1′、MeO-2′/C-2、OCH_2O/C-4′、

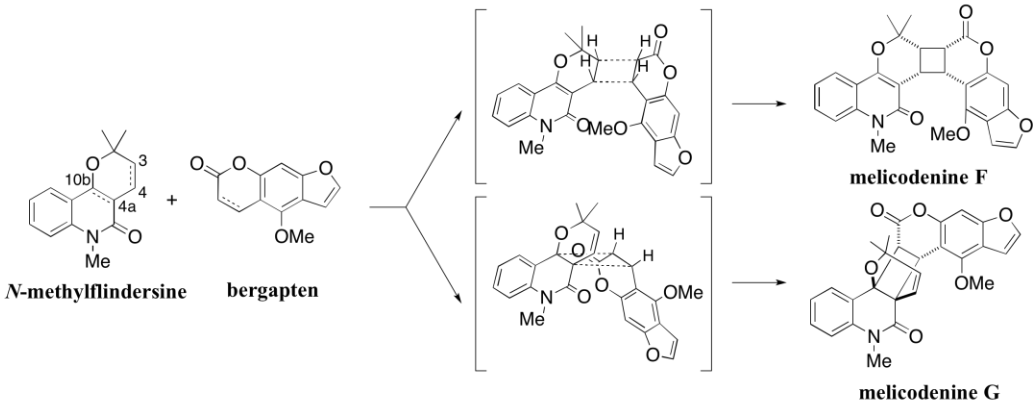


Fig. 6.　Plausible biosyntheses of melicodenines F and G

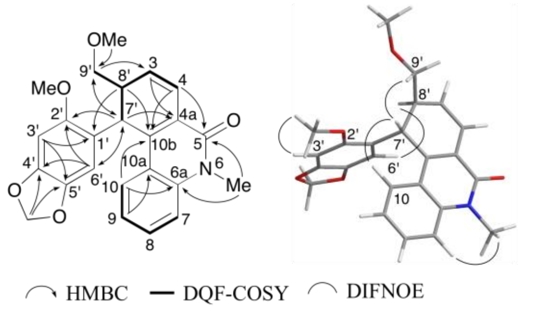


Fig. 7. Selected 2D NMR correlations of melicodenine H

OCH_2O/C-5′の相関を示したため、C-7′の置換基として 2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl 基が考えられた。さらに、H-7/C-2、H-7/C-2b、H-8/C-2a に観察された相関により C-2a と C-7 の結合が、H-7′/C-2a および H-8′/C-2b の相関により C-7′と C-2b の結合がそれぞれ説明された。さらに、NOESY スペクトルにおいて H-7′/H-10 および H-7′/H_2-9′に観測された NOE により、本化合物の構造を Fig. 7 のように決定した。

Melicodenine H は、キノリノンアルカロイドと melicodin A の二量体であると考えられたが、本研究において単離した他の二量体とは異なる結合様式を有していた。その生合成経路を予測するにあたり、本植物から単離したビスキノリノンアルカロイド melicobisquinolinone B が melicodenine H のキノリノンユニットと同様の骨格を有している点に着目した。Melicobisquinolinone B は、*M. pteleifolia* からの単離報告がある既知化合物であるが、過去の研究では生合成経路について言及されていなかった。しかし、我々が単離した Diels-Alder 型のビスキノリノンアルカロイドである melicodenine A の構造を考慮すると、melicodenine A の *retro* Diels–Alder 反応による脱アセトン化により melicobisquinolinone B が生合成される経路が予測された(Fig. 8)。この経路は、melicodenine A の ESIMS スペクトルにおいて、*m/z* 425 に観測された[$M+H^+–Me_2CO$]に相当するフラグメントイオンピークが観測されたことからも支持された。従って、melicodenine H に関しても、*N*-methyl- flindersine と melicodin A を構成単位とした、同様の経路が予測可能である (Fig. 8)。

３-２．*M. denhamii* 地下部の成分

セスキテルペノイドは、植物成分として広く分布する 2 次代謝産物であるが、ミカン科植物から単離された例は極めて少ない。アワダン属植物においても、前述のアワダンの地下部から単離されたセスキテルペンラクトン melicophyllone A – C および *M. elleryana* から単離された zierone の4種のみが過去に報告されているのみであったが [17), 24), 53)]、我々は *M. denhamii* の地下部から５種の新規セスキテルペノイド melicodenone A – E を単離し、構造を決定した（Chart 6）。

３−２−１．新規ジエラン（zierane）型セスキテルペノイド melicodenone A および B

Melicodenone A および B は、いずれもジエラン型セスキテルペノイド zierone の類縁化合物であり、zierone の 3 位が酸化された構造を有していた。Zierone は、ミカン科植物 *Zieria macrophylla* の精油成分から単離された成分であり [54)]、前記のように *M. elleryana* からの単離報告があるが、天然では稀有な成分である。これまで、zierone に関して種々の化学的な誘導体化が行われているが [55)]、天然物としてジエラン骨格を有する化合物はアワダンと 2 種のコケ植物（*Chandonanthus hirtellus* [56)]、*Saccogyna viticulosa* [57)]）のみでしか見出されていない。さらに、この３種から単離されている化合物は全て３環性のセスキテルペンラクトンであり、我々の知る限りでは、melicodenone A および B は zierone の単離から約半世紀ぶりに見出された高等植物から２例目および３例目の二環性ジエラン型セスキテルペンであった。

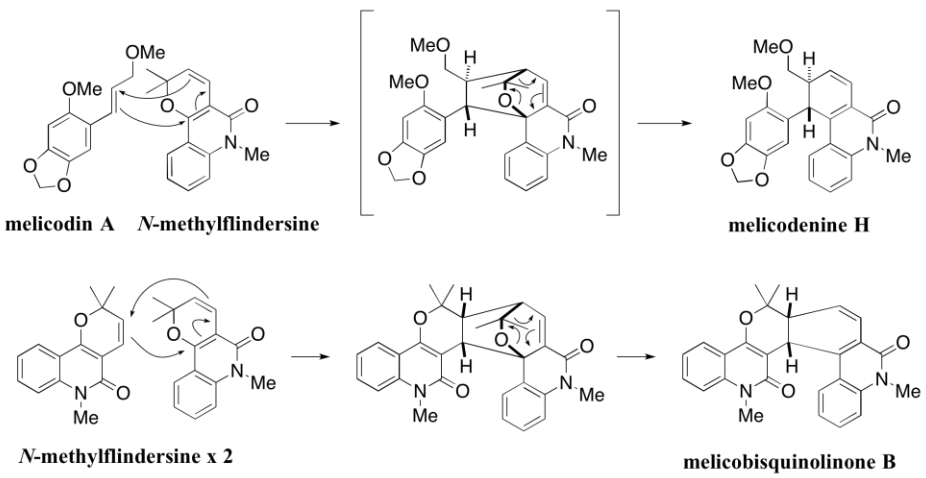


Fig. 8. Plausible biosyntheses of melicodenine H and melicobisquinolinone B

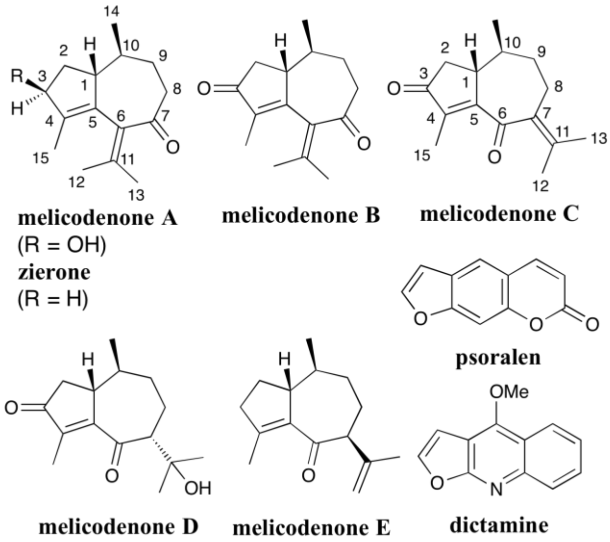


Chart 6. Structures of the compounds isolated from the roots of *Melicope denhamii*

３−２−２．新規グアイアン（guaiane）型セスキテルペノイド melicodenone C – E

Melicodenone C – E は、いずれもグアイアン型セスキテルペノイドであった。従来、グアイアン型セスキテルペノイドは、キク科やショウガ科の植物を中心に非常に多様性に富んだ化合物が単離されている。しかし、melicodenone C – E は、過去に報告されているものと異なり、いずれも 6 位がカルボニル基である点が特徴的であった。

Barton および Gupta は、不規則型セスキテルペンであるジエラン骨格の生合成経路を、グアイアン骨格の 1, 2-転移あるいはアロマデンドラン骨格のジメチルシクロプロパン環の開裂のいずれかの経路によるものと予測している[58]。我々の研究結果から、ジエラン型とグアイアン型のセスキテルペノイドが共存していることが判明したことから、前者の 1, 2-転移による生合成経路が有力であると推察した。

４．結論

我々の研究の結果、アワダン属植物から新たに 20 種の新規化合物を単離し、その構造を明らかとした。Melicodenine A – H のように、環化付加重合により二量化した化合物は、天然において非常に珍しい。アワダン属植物に含有される成分の多様性を考慮すると、二量体の構成単位となりうる化合物は非常に多く、今後も、さらに多様かつ新規性の高い成分の単離が望める。

過去に例のない新規構造あるいは新規骨格を有する化合物は、研究素材の資源としての価値を高めるのみでなく、生物活性試験に供給することで、有望なリード化合物と成る可能性が期待される。昨年来、複数のグループにより、我々の報告した二量体型キノリノンアルカロイドの全合成を目指した研究が、立て続けに行われている[59), 60)]。今後、これらの化合物が医療や健康増進など何らかの形で有効に利用されることを期待する。

５．謝辞

本研究の実施にあたり、種々の貴重な御助言を賜りました岐阜薬科大学専門教育大講座薬用資源学研究室田中稔幸教授に厚くお礼申し上げます。また、植物資源を採集、鑑定、供給頂いた東京大学大学院理学系研究科附属植物園邑田仁教授、摂南大学薬学部生薬学研究室邑田裕子先生、インドネシア科学院 Dedy Darnaedi 博士、並びにインドネシアボゴール植物園 Joko Ridho Witono 博士に深甚なる謝意を表します。最後に実験遂行にあたり、ご指導を賜りました岐阜薬科大学機能分子学大講座生薬学研究室伊藤哲朗助教に感謝致します。

６．引用文献

1) Chase M. W., Morton C. M., Kallunki J. A., *Am. J. Bot.*, **86**, 1191–1199 (1999).
2) Watermann P. G., Grundon M. F., “Chemistry and chemical taxonomy of the Rutales,” Academic Press: London, 1983.
3) Takechi K., Abe N., Nakashima K., Ito T., Oyama M., Iinuma M., Nagasawa H., Okubo S., Yamaura T., In the Abstract papers for the 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmacognosy, Tokushima, September 2010, p. 325.
4) Svoboda G. H., *Lloydia*, **29**, 206–224 (1966).
5) Negi N., Jinguji Y., Ushijima K., Ikeda S., Takemura Y., Ju-ichi M., Wu T.-S., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 362–364 (2004).
6) Takemura Y., Ju-ichi M., Hashimoto T., Kan Y., Takaoka S., Asakawa Y., Omura M., Ito C., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1548–1549 (1994).
7) Takemura Y., Kuwahara J., Ju-ichi M, Omura M., Ito C., Furukawa H., *Heterocycles*, **45**, 1411–1414 (1997).
8) McPhail A. T., Wu T.-S., Ohta T., Furukawa H., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5377–5380 (1983).
9) Ito C., Thoyama M., Kajiura I., Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 2096–2100 (1993).
10) Kawaii S., Tomono Y., Katase E., Ogawa K., Yano M., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *Leukemia Research*, **23**, 263–269 (1999).
11) Kawaii S., Tomono Y., Katase E., Ogawa K., Yano M., Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., *J. Nat. Prod.*, **62**, 587–589 (1999).
12) Ito C., Itoigawa M., Nakao K., Murata T., Tsuboi M., Kaneda N., Furukawa H., *Phytomedicine*, **13**, 359–365 (2006).
13) Oyama M., Bastow K. F., Tachibana Y., Shirataki Y.,

Yamaguchi S., Cragg G. M., Wu T.-S., Lee K.-H., *Chin. Pharm. J.*, **55**, 239–245 (2003).

14) Groppo M., Pirani J. R., Sarantino M. L. F., Blanco S. R., Kallunki J. A., *Am. J. Bot.*, **95**, 985–1005 (2008).

15) Hartley T. G., *Allertonia*, **8**, 1–328 (2001).

16) Kamperdick C., Van N. H., Sung T. V., Adam G., *Phytochemistry*, **50**, 177–181 (1999).

17) Jong T.-T., Wu T.-S., *J. Chem. Res., Synop.*, 237 (1989).

18) Muyard F., Bissoue A. N., Bevalot F., Tillequin F., Cabalion P., Vaquette J., *Phytochemistry*, **42**, 1175–1179 (1996).

19) Chen J.-J., Chang Y.-L., Teng C.-C., Chen I.-S., *Planta. Med.*, **68**, 790–793 (2002).

20) Fauvel M. T., Gleye J., Moulis C., Blasco F., Stanislas E., *Phytochemistry*, **20**, 2059–2060 (1981).

21) Chung L. Y., Yap K. F., Goh S. H., Mustafa M. R., Imiyabir Z., *Phytochemistry*, **69**, 1548–1554 (2008).

22) Latip J., Hartley T. G., Waterman P. G. *Phytochemistry*, **51**, 107–110 (1999).

23) Wang E., Bartley J. P., Smith G., Bott R. C., *Aust. J. Chem.*, **54**, 739–741 (2001).

24) Wu T.-S., Jong T.-T., Ju W.-M., McPhail A. T., McPhail D. R., Lee K.-H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 956–957 (1988).

25) Kumar V., Karunaratne V., Sanath M. R., Meegalle K., Macleod J. K., *Phytochemistry*, **29**, 243–245 (1990).

26) Chou C.-J., Lin L.-C., Chen K.-T., Chen C.-F. *J. Nat. Prod.*, **55**, 795–799 (1992).

27) Briggs L. H., Locker R. H., *J. Chem. Soc.*, 2376–2379 (1950).

28) Kirby K. D., Sutherland M. D., *Aust. J. Chem.*, **9**, 411–415 (1956).

29) Goh S. H., Chung V. C., Sha C. K., Mak T. C. W. *Phytochemistry*, **29**, 1704–1706 (1990).

30) Li G. L., Zeng J. F., Zhu D. Y., *Acta Pharm. Sin.*, **32**, 682–684 (1997).

31) Wu T.-S., Wang M.-L., Jong T.-T., Lee K.-H., *J. Nat. Prod.*, **52**, 1284–1289 (1989).

32) Su C.-R., Kuo P.-C., Wang M.-L., Liou M.-J., Damu A. G., Wu T.-S., *J. Nat. Prod.*, **66**, 990–993 (2003).

33) Baldwin M. E., Bick R. C., Komzak A. A., Price J. R., *Tetrahedron*, **16**, 206–211 (1961).

34) Quader A., Armstrong J. A., Gray A. I., Hartley T. G., Waterman P. G., *Biochem. Syst. Ecol.*, **19**, 171–176 (1991).

35) Ahsan M., Armstrong J. A., Gibbons S., Gray A. I., Waterman P. G., *Phytochemistry*, **37**, 259–266 (1994).

36) Ahsan M., Gray A. I., Waterman P. G., *J. Nat. Prod.*, **57**, 673–676 (1994).

37) Higa M., Miyagi Y., Yogi S., Hokama K., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 954–958 (1987).

38) Higa M., Ohshiro T., Ogihara K., Yogi S., *Yakugaku Zasshi*, **110**, 822–827 (1990).

39) Higa M., Imamura M., Shimoji K., Ogihara K., Suzuka T., *Chem. Pharm. Bull.*,**60**, 1112–1117 (2012).

40) Jong T.-T., Wu T.-S., *Phytochemistry*, **28**, 245-246 (1989).

41) Su T.-L., Lin F.-W., Teng C.-M., Chen K.-T., Wu T.-S., *Phytother. Res.*, **12**, S74–S76 (1998).

42) Hou R.-S., Duh C.-Y., Wang S.-K., Chang T.-T., *Phytochemistry*, **35**, 271–272 (1994).

43) Rashid M. A., Gray A. I., and Watermann P. G., *J. Nat. Prod.*, **55**, 851–858 (1992).

44) Ito C., Katsuno S., and Furukawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 341–343 (1998).

45) Reisch J., Mester I., Körösi J., Szendrei K., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3681–3682 (1978).

46) Mester I., Reish J., Szendrei K., Körösi J., *Liebigs Ann. Chem.*, **11**, 1785–1788 (1979).

47) Jurd L., Wong R. Y., Benson M., *Aust. J. Chem.*, **35**, 2505–2517 (1982).

48) Ngadjui T. B., Ayafor J. F., Sondengam B. L., Connolly J. D., Rycroft D. S., Khalid S. A., Waterman P. G., Brown N. M. D., Grundon M. F., Ramachandran V. N., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2041–2044 (1982).

49) Jurd L., Benson M., Wong R. Y., *Aust. J. Chem.*, **36**, 759–768 (1983).

50) Tashkhodzhaev B., Lindeman S. V., Bessonova I. A., Razakova D. M., Tsapkina E. N., Struchkov Y. T., *Chem. Nat. Comp.*, **24**, 714–719 (1988).

51) Bessonova I. A., Yunusov S. Y., *Chem. Nat. Comp.*, **25**, 1–13 (1989).

52) Ishii H., Kobayashi J., Ishikawa T., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6907–6910 (1991).

53) Sutherland M. D., *Aust. J. Chem.*, **12**, 436–441 (1959).

54) Penfold A. R., *J. Proc. Roy. soc. N. S. Wales*, **60**, 104 (1926)

55) Takeshita H., Hirama M., Ito S., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1775–1776 (1972).

56) Komala I., Ito T., Nagashima F., Yagi Y., Kawahara M., Yamaguchi K., Asakawa Y., Phytochemistry, **71**, 1387–1394 (2010).

57) Connolly J. D., Harrison L. J., Rycroft D. S., *J. Chem. Res. Synop.*, 284–285 (1994).

58) Barton D. H. R., Gupta G. S., *J. Chem. Soc.*, 1961–1966 (1962).

59) Holla H., Jenkins I. D., Neve J. E., Pouwer R. H., Simon M. P., Teague S. J., Quinn R. J., *Tetrahedron Lett.*, **53**, 7101–7103 (2012).

60) Li H., Tang Y., Hsung R. P., *Tetrahedron Lett.*, **53**, 6138–6143 (2012).

７．特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 130 号）の内容を中心にまとめたものである。