薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (10) 1030-1042 (1984)

ミカン科植物成分の研究 (第 59 報¹⁾) 台湾産テリハザンショウ, *Xanthoxylum nitidum* (ROXB.) D.C. (*Fagara nitida* ROXB.), の成分 その 1

皮部のアルカロイド含有部の検索

石井 永,^{*,a} 石川 勉,^a 赤池美砂子,^a 東條俊明,^a 豊城正直,^a
石川宗一,^a 陳 益昇,^b 盧 盛徳^b
千葉大学薬学部,^a 高雄医学院薬学系^b

Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. LIX.¹⁾ The Chemical Constituents of *Xanthoxylum nitidum* (ROXB.) D.C. (*Fagara nitida* ROXB.) (1) Examination of the Alkaloidal Fraction of the Bark

HISASHI ISHII,^{*,a} TSUTOMU ISHIKAWA,^a MISAKO AKAIKE,^a TOSHIAKI TOHJOH,^a
MASANAO TOYOKI,^a MUNEKAZU ISHIKAWA,^a IH-SHENG CHEN,^b
and SHENG-TEH LU^b

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,^a 1-33, Yayoi-cho, Chiba, 260,
Japan and School of Pharmacy, Kaohsiung Medical College,^b
Shih-chaun 1st. Road, Kaohsiung, Taiwan

(Received April 20, 1984)

Chemical constituents in the alkaloidal fraction of the bark of Formosan *X. nitidum* (ROXB.) D. C. (*F. nitida* ROXB.) (Japanese name: Teriha-Zansho), Rutaceae, which was collected in the area of Ping-Tung Hsien, were examined. Twelve alkaloids [nitidine (1), oxynitidine (2), 6-methoxy-5,7-dihydrochelerythrine (4), oxychelerythrine (6), des-*N*-methylchelerythrine (7), chelerythrine (14), arnottianamide (24), liriodenine (25), bocconoline (26), decarine (27), integriamide (28), and isoarnottianamide (13)] and three lignans [*l*-asarinin (20), *l*-sesamin (21), and *l*-syringaresinol (29)], a coumarin, aesculetin dimethyl ether (22), together with β -sitosterol (23) were isolated. Other than the above seventeen known compounds a new phenolic benzo[*c*]phenanthridone alkaloid designated as oxyterihanine (30a) was also isolated as a minor component.

While the past three groups reported that nitidine (1) was a sole quaternary benzo[*c*]phenanthridine alkaloid in the same plants collected in the areas of Hong-Kong and of China mainland (Gauanx and Gauantung), in our case, chelerythrine (14) was isolated as a major component. Nitidine (1) was isolated from the plant collected at March as a second component, but chelecyrthrine (14) was essentially a sole benzo[*c*]phenanthridine alkaloid in the case of the plant collected at July and at September. The seasonal variation of the contents of the quaternary benzo[*c*]phenanthridine alkaloids is discussed.

Keywords—Rutaceae; *X. nitidum* alkaloid content; benzo[*c*]phenanthridine alkaloid; chelerythrine; nitidine; bocconoline; oxyterihanine; benzo[*c*]phenanthridone alkaloid natural occurrence

テリハザンショウ (別名クメザンショウ), *Xanthoxylum nitidum* (ROXB.) D.C. (*Fagara nitida* ROXB.), はアジアの亜熱帯地方に分布する有刺のつる状植物であるが、我国では沖縄県に自生している。本植物は、台湾では「双面刺」という名で蛇に咬まれた場合などの化膿性疾患に対する民間薬として用いられる。1953 年、楊ら²⁾ は、この植物の使用目的に着目し、本植物のエタノールエキスの抗菌活性を調べたところ、*Staphylococcus aureus* に対して弱いながらも活性を示したと報告した。

その後、1959 年にいたり、Arthur ら³⁾ は香港産本植物の成分を検索し、一種の新塩基を単離して、これを nitidine (1) と命名したが、このアルカロイドは、それまで知られていたベンゾ[*c*]フェナンスリジン型アルカロイドはすべて 2, 3, 7, 8 位に酸素官能基を持つものであったにもかかわらず、2, 3, 8, 9 位に酸素官能基を持つ新型

Chart 1

の第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型塩基であることを示した。その後, Wall ら⁴⁾ は実験腫瘍である L1210 に強い活性を示す *F. macrophylla* の含有成分を検索して, その活性を示す物質が nitidine (1) であることを明らかにした。以上の事実により, nitidine (1) は, ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドの分野においては当然のこととして, 多くの分野の研究者の注目を浴びたものである。

本植物の含有成分に関する研究としては, 上記のもの以外に, 中国大陸の広西省産⁵⁾ 及び広東省産,⁶⁾ さらに我が国の沖縄県久米島産⁷⁾ の植物に関する研究が見られる。これらの研究で報告されている植物成分のうち, nitidine (1) 以外のアルカロイド成分としては, 6種のベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイド [oxynitidine^{8,5,6)} (2), dihydronitidine^{8,5)} (3), 6-methoxy-5,6-dihydrochelerythrine⁵⁾ (4), 6-ethoxy-5,6-dihydrochelerythrine^{6,8)} (5), oxychelerythrine⁶⁾ (6), des-*N*-methylchelerythrine⁶⁾ (7)] 並びに他の2種のアルカロイド [α -allocryptopine⁶⁾ (8), skimmianine^{5,6)} (9)] が単離されており, アルカロイド以外の成分としては, 2種のフラボン [diosmin⁹⁾ (10), vitexin⁷⁾ (11)] が報告されている (Chart 1)。

最近, 著者ら¹⁰⁾ は, サンショウ属植物のなかには, 植物体内でベンゾ [c] フェナンスリジニウム骨格のイミニウム部分が Baeyer-Villiger 型の酸化を受けて生成したと考えられる一般式 12 で示されるアルカロイドが存在することを明らかにして来た。本研究の途上, isoarnottianamide (13) の構造研究^{10d)} を行うために比較的多量の nitidine (1) を必要とした。そこで, 1973年3月, 1975年7月並びに同年9月の3回にわたり, 同じ台湾屏東県のほぼ同じ場所にて採集した本植物の皮部のアルカロイド含有部について成分検索を行ったところ, 興味ある知見が得られたので報告する。

抽出分離操作は Chart 2 に示す方法にて行い, 常法にて製したメタノールエキスを 5% 酢酸水溶液に不溶性中性部分 (Fr. A) と可溶性アルカロイド含有部に分離した。後者については, さらに非フェノール性第3級塩基部 (Fr. B), フェノール性第3級塩基部 (Fr. C), 及び水溶性塩基含有部 (Fr. D) に分画した。このうち前二者について種々分離精製を行った。

ここに得られた Fr. B については, さらにクロロホルム-塩酸¹¹⁾ にて処理し, chloride として結晶化する第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドフラクション (Fr. E) と他のアルカロイドフラクション (Fr. F) とに分画した (Chart 3)。

Chart 2. Flow Sheet of Separation for the Bark of *X. nitidum* (ROXB.) D. C. (*F. nitida* ROXB.)

Chart 3. Flow Sheet of Separation of Tertiary Base Fractions (Fr. B or Fr. C)

別に、フェノール性第3級塩基部 (Fr. C) についても、Fr. B と同様の処理を行い、フェノール性ベンゾ [c]-フェナンスリジン型アルカロイドフラクション (Fr. G) と他の型のアルカロイドを含むフラクション (Fr. H) とに分画した。

上記 Fr. E—H の4画分のうち、Fr. E は、1973 年 3 月、1975 年 7 月及び同年 9 月に採集した植物から得られたものについて、Fr. F—H は、1973 年 3 月のものについてのみ、それぞれ下記のように成分の検索を行った。

I. 非フェノール性第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイド画分 (Fr. E) の処理

Fr. E として得られる非フェノール性第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドの chloride はメタノールより再結晶をくり返して単離精製した。上記3回にわたる検索の結果は、Table I に示した通りである。前述のように、著者らが台湾産本植物の成分検索を行う以前に、4つの地方の成分検索が行われていたが、これらのうち、アルカロイド成分を検索したグループは3グループ^{8,5,6)}であるが、これらすべてのグループは第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドとして、nitidine (1) のみが含有されると報告しており、chelerythrine (14) に関する記載は全く見られない。これに反して我々が行った台湾産の植物の検索では、3回共主塩基は chelerythrine (14) であり、nitidine (1) は3月に採集した植物のみから得られただけであり、しかもその量は chelerythrine (14) の半量以下であった。

また、1975 年 7 月及び同年 9 月の採集品については、nitidine (1) は全く得られなかったが、本塩基が微量成分

TABLE I. The Isolated Yield (%) of Quaternary Benzo[c]phenanthridine Alkaloid as a Chloride from *X. nitidum* (ROXB.) D. C. (*F. nitida* ROXB.)

Location (Season)	Alkaloid	
	Nitidine (1)	Chelerythrine (14)
China, Taiwan, Ping-Tung Hsien (1973, March)	0.0222	0.0548
China, Taiwan, Ping-Tung Hsien (1975, July)	—	0.1557 ^{a)}
China, Taiwan, Ping-Tung Hsien (1975, September)	—	0.3754
China, Hong-Kong (not reported)	0.1075 ^{b)}	—
China, Mainland, Gauanxi ^{c)} (not reported)	0.0149	—
China, Mainland, Gauantung ^{d)} (not reported)	0.25	—

a) Reduction of the residue obtained from the mother liquor gave three dihydrobases, dihydrochelerythrine (15), dihydroavicine (16), and dihydronitidine (3), the yields of which were 0.0439, 0.0016, and 0.0005%, respectively, when these bases were regarded as the corresponding quaternary ones.

b) Actually, this alkaloid was isolated as the corresponding dihydro- and oxybases.

c) 広西省.

d) 広東省.

として存在するのではないかと考え、1975年7月の採集品に関して、chelerythrine (14) を再結晶にて除去した母液部分より得られる粗塩基を、そのまま水素化ホウ素ナトリウムにて還元し、ジヒドロ体へ誘導し、これをカラムクロマトグラフィーを用いて精査したが、主成分は dihydrochelerythrine^{10b,12)} (15) であって、これ以外に dihydroavicine¹³⁾ (16) と dihydronitidine^{10a)} (3) を極く微量単離したのみであった。この両者を原塩基の avicine^{18a)} (17) chloride 並びに nitidine (1) chloride に換算して収量を計算してみると、それぞれわずか 0.0016% 及び 0.0005% に過ぎなかった。前述のように、3月に採集した植物には、主塩基は chelerythrine (14) であったにしろ、なお相当量の nitidine (1) が含有されていたが、7月及び9月の採集品には、本質的に nitidine (1) は含有されていないと考えてよい。この結果は、chemotaxonomy 的な見地からは、3月採集品と7月並びに9月採集品との間には変種 (Varietas) または品種 (Forma) の差があると結論づけることも可能であるし、一方、単なる植物の生育地の差による成分の差とみなすことも可能である。しかしながら、この3回の植物採集は、著者らの一人である陳¹⁴⁾によって行われたものであり、さらにその採集範囲はたかだか 50 平方メートル以内であることを考えると、上記の可能性は全く否定され、むしろこのアルカロイドの含量の変化は、季節的な変動によるものと考えた方が理解し易い。さらに、今仮りに、台湾産の本植物に含有されるオーダーで、chelerythrine (14) が他の3つの研究グループ^{8,5,6)}が用いた材料植物にも含有されていたと仮定しても、nitidine (1) や chelerythrine (14) の化学的性質から考えて、chelerythrine (14) のみが単離されてこないということは甚だ考え難いから、台湾産以外の本植物には、本質的な意味で chelerythrine (14) が含有されていなかったのではないかと推定する方が自然であると考えている。

一方、過去の生合成による研究¹⁵⁾では、ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドは reticuline (18) を前駆体とし、テトラヒドロベルベリン型アルカロイド (19) を経て生成することが知られているが、この reticuline (18) がテトラヒドロベルベリン型アルカロイドへ閉環する際に、reticuline (18) の窒素と 2' 位の炭素の間にベルベリン橋が導入されたテトラヒドロベルベリン型塩基 (19a) からは、chelerythrine (14) 型のベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドが得られ、reticuline (18) の窒素と 6' 位の炭素の間に導入された塩基 (19b) からは niti-

Chart 4

dine (1) 型アルカロイドが得られると説明される (Chart 4). 著者らの得た結果と以上の考察を併せて考えると、テリハザンショウは季節や生育地によってこの閉環方向が大きく左右され、特に、季節によって nitidine (1) の含量に消長のあることは、nitidine (1) が本植物のエネルギー代謝に重要な地位を占めている可能性があるものとして、その抗腫瘍活性と共に注目しなければならない事実であろう。

II. 非フェノール性第3級アルカロイド画分 (Fr. F) の処理

つぎに、非フェノール性第3級アルカロイドを含有する画分である Fr. F については、種々カラムクロマトグ

Chart 5

ラフィーや分取薄層クロマトグラフィー (以下 p-TLC と略記) 等をくり返し, 11 種の結晶を得た. これらのうち, 4 種の結晶は既に本植物に存在することが報告されている oxynitidine^{18b)} (2), 6-methoxy-5,6-dihydrochelyerythrine⁵⁾ (4), oxychelerythrine^{10b)} (6), 並びに des-*N*-methylchelyerythrine^{10b)} (7)であることを標品との比較によって確認した. さらに, 7 種の結晶は, 著者らが他のサンショウ属植物より得ている *l*-asarinin¹⁰⁾ (20), *l*-sesamin^{10b)} (21), aesculetin dimethyl ether¹⁷⁾ (22), β -sitosterol^{10a)} (23), arnottianamide^{10b)} (24), liriodenine^{10a)} (25), 及び著者ら¹⁸⁾によって構造決定された bocconoline (26)であることを, やはりそれぞれの標品と比較することにより確認した (Chart 5). なお, この最後の bocconoline (26) については, 我国のケシ科 (Papaveraceae) 植物のチャンパギク (別名タケニグサ), *Bocconia cordata* WILLD [*Macleaya cordata* (WILLD) R. Br.], より単離されたアルカロイド¹⁹⁾であるが, ケシ科由来の本塩基は 6 位にキラル中心が存在するにもかかわらず, 旋光分散 (以下 ORD と略記) 並びに円二色性 (以下 CD と略記) スペクトルにおいて光学活性を示さず, ラセミ体であった. 今回, 著者らがテリハサンショウから単離した bocconoline (26) もまた種々検討したが, やはりラセミ体であると結論づけられた. 過去に, bocconoline (26) が天然から得られた例は 2 例^{19,20)}のみであり, いずれの場合もケシ科植物からの単離報告であった. したがって, 今回の著者らの例はミカン科植物にも bocconoline (26) が分布することを示した最初の例となった.

III. フェノール性ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイド画分 (Fr. G) の処理

Fr. G から得られた淡褐色プリズム晶, mp 245—248°C (lit.^{10b)} mp 246—249°C), は著者らがイワサンショウ, *X. arnottianum* MAXIM., より得ている decarine (27) の塩酸塩であることを確認した.

IV. フェノール性第 3 級アルカロイド画分 (Fr. H) の処理

Fr. H からは 6 種の結晶を得たが, これらのうち, 2 種の結晶は既に Fr. F から得ている arnottianamide (24) 及び liriodenine (25) であり, 3 種の結晶は著者らが他のサンショウ属植物から単離している integriamide^{10c)} (28), *l*-syringaresinol²¹⁾ (29), isoarnottianamide^{10a)} (13)であることを確認した.

残る無色プリズム晶, mp > 300°C, は得量がわずかなため, 元素分析は行っていないが, 高分解能マスペクトル (以下 high resolution MS と略記) において m/z 349 に最大質量数のピークを基準ピークとして与え, その組成式は $C_{20}H_{15}NO_5$ に一致することが判明した. 赤外部吸収スペクトル (以下 IR と略記) では 3100 cm^{-1} に水酸基, 1630 cm^{-1} にアミドカルボニル基の吸収を示す. さらに, 270 MHz のプロトン核磁気共鳴スペクトル (以下 $^1\text{H-NMR}$ と略記) において δ 3.98 及び 4.11 にメトキシ基あるいは *N*-メチル基に帰因するシグナルを, δ 6.11 にメチレンジオキシ基に帰因するシグナルを示す他, 6 ケの芳香族プロトンのシグナルを示した. 6 ケの芳香族プロトンのうち, 4 ケは singlet (δ : 7.20, 7.61, 7.63, 7.82) として, 2 ケは doublet [δ : 7.60, 8.02 ($J=8.6\text{ Hz}$)] として観察される.

以上の事実より, 本物質は nitidine (1) と同じ位置の 2, 3, 8, 9 位に酸素官能基を有すフェノール性オキシベン

Chart 6

ゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドであると考えられた。文献上、現在までにこのようなアルカロイドは全く知られておらず、著者らはこのものに対して植物の和名、テリハザンショウ、にちなみ、oxyterihanine と命名した。その構造に関しては4種の可能な構造式 (30a—d) が挙げられる (Chart 6) が、スペクトルデータだけではこれ以上の推察は出来なかった。

最近、著者ら²²⁾はフェノール性第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドの一般的な合成法の開発に成功し、Farnsworth ら²³⁾によって同じミカン科の *F. zanthoxyloides* LAM. から単離され、nitidine (1) 同様強い抗腫瘍性を示すことが報告されている fagaronine (31) を高収率で合成することに成功しているが、著者ら²⁴⁾はこの方法に準拠して 30a 式で示される化合物の合成を行い、それが oxyterihanine と一致することを明らかにした。第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型塩基は、容易に空気酸化をうけて対応するオキシ体を生成することが知られているので、別に抗腫瘍性試験を目的として oxyterihanine (30a) に対応する第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型塩基をも合成したが、これらの詳細については別途に報告する予定である。

結 語

以上、台湾産のテリハザンショウ皮部のアルカロイド部について成分検索を行った結果、新アルカロイドである oxyterihanine (30a) を含む 13 種のアルカロイド、3 種のリグナン、1 種のクマリン並びに 1 種のステロールの、合計 18 種の物質を単離することが出来た (Table I, II)。アルカロイドは、第4級ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドの占める割合が多く、かつその主成分は nitidine (1) ではなく chelerythrine (14) であることが明らかとなった。さらに、14 種のアルカロイドのうち、13 種までがベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドかその誘導体であり、本植物のアルカロイド成分はベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドであると言っても過言ではない。

TABLE II. The Yield (%) of the Isolated Product from the Tertiary Base Fractions (Fr. F, G, and H) of the Bark of *X. nitidum* (ROXB.) D. C. (*F. nitida* ROXB.)

Product	Fraction			
	Fr. F	Fr. G	Fr. H	Total
(I) Alkaloid				
(a) Benzo[c]phenanthridine type				
Oxynitidine (2)	0.00053	—	—	0.00053
6-Methoxy-5,6-dihydrochelerythrine (4)	0.00077	—	—	0.00077
Oxychelerythrine (6)	0.00294	—	—	0.00294
Des-N-methylchelerythrine (7)	0.00023	—	—	0.00023
Bocconoline (26)	0.00034	—	—	0.00034
Decarine ^{a)} (27)	—	0.00221	—	0.00221
Oxyterihanine (30a)	—	—	0.00015	0.00015
(b) Amide type				
Arnottianamide (24)	0.01147	—	0.00070	0.01217
Integriamide (28)	—	—	0.00014	0.00014
Isoarnottianamide (13)	—	—	0.00028	0.00028
(c) Aporphine type				
Liriodenine (25)	0.01613	—	0.00009	0.01622
(II) Lignan				
<i>l</i> -Asarinin (20)	0.00831	—	—	0.00831
<i>l</i> -Sesamin (21)	0.00543	—	—	0.00543
<i>l</i> -Syringaresinol (29)	—	—	0.00020	0.00020
(III) Coumarin				
Aesculetin dimethyl ether (22)	0.00094	—	—	0.00094
(IV) Others				
β -Sitosterol (23)	0.00084	—	—	0.00084

a) This alkaloid was isolated as hydrochloride.

また、新アルカロイドの oxyterihanine は、酸素官能基を nitidine (1) と同じ 2, 3, 8, 9 位に持つフェノール性ベンゾ [c] フェナンスリジン型アルカロイドで、その構造は 30a 式で表されることを明らかにした。

一方、現在までのミカン科植物成分の研究で、一般に多量のクマリンを中心とする中性物質が含まれることが明らかとなっているが、これらが多量に含まれる画分である Fr. A については、現在検討中であり、いずれ報告する予定である。

実 験 の 部

融点は微量融点測定器 (柳本製作所製) にて測定し、すべて未補正。IR は日立 215 型又は G-III 型にて測定。¹H-NMR は特記しない限り日立 R-24B 型にて内部標準 (tetramethylsilane) にて測定し、測定溶媒は CDCl₃ を使用。High resolution MS は日本電子 JMS-D-300 にて、chamber voltage は 70 eV、加速電圧 3 kV にて測定。旋光度, [α]_D, は日本分光 JASCO-DIP-140, ORD 及び CD は日本分光 J-20 型にて測定。カラムクロマトグラフィーに用いた SiO₂ は特記しない限り Merck 社製, Art 7734, Kieselgel 60 (70—230 mesh) を、フラッシュクロマトグラフィー²⁵⁾に用いた SiO₂ は Merck 社製, Art 9385, Kieselgel 60 (230—400 mesh) を使用。TLC には Merck 社製, Art 7730, Kieselgel GF₂₅₄ (Typ 60) を用い、検出は UV ランプ (2536, 3650Å) による照射、及び 1% Ce(SO₄)₂ in 10% H₂SO₄ aq. soln. を噴霧後加熱による発色。標品との同定は IR 及び TLC にて行った。

植物皮部の抽出分離

1973 年 3 月, 1975 年 7 月並びに同年 9 月に台湾屏東県高樹郷尾山地にて採集したテリハザンショウ皮部を、それぞれ別々に常法に従ってメタノールエキスをし、温時 5% AcOH aq. を加え不溶部 (Fr. A) と可溶部とに分画。不溶部 (Fr. A) は少量の CHCl₃-MeOH に溶解後、Celite 545 と混和し、風乾。可溶部はアンモニアアルカリ性とした後、CHCl₃ にて抽出。クロロホルム抽出液 (第 3 級塩基部) は 5% NaOH aq. にてフェノール部を除去した後、無水 K₂CO₃ にて乾燥し、溶媒を留去し、残渣 (Fr. B) を得。5% NaOH aq. 溶液は NH₄Cl を加え、再びアンモニアアルカリ性とした後、CHCl₃ にて抽出。クロロホルム抽出液は乾燥 MgSO₄ にて乾燥後、溶媒を留去し、残渣 (Fr. C) を得。最初に第 3 級塩基を抽出した NH₄OH aq. 抽出母液は未だ Meyer 試薬が陽性のため、AcOH にて酸性とした後、NH₄-Reineckate aq. を加え、base-Reineckate (Fr. D) を得。

Fr. B 及び Fr. C は少量の CHCl₃ に溶解し、氷冷攪拌下 10% HCl aq. を加え、析出する結晶 (Fr. E 及び Fr. G) を濾取。濾液はアンモニアアルカリ性とした後、CHCl₃ にて抽出し、乾燥 (無水 K₂CO₃ 及び乾燥 MgSO₄) 後、溶媒を留去し、残渣 (Fr. F 及び Fr. H) を得。

1973 年 3 月に採集した植物について 1973 年 3 月に採集した植物 (6.230 kg) より Fr. E, Fr. F, Fr. G, Fr. H としてそれぞれ 9.23 g, 30.10 g, 0.303 g, 3.296 g を得。

1975 年 7 月に採集した植物について 1975 年 7 月に採集した植物 (5.885 kg) より Fr. E, Fr. F, Fr. C²⁶⁾ としてそれぞれ 24.85 g, 32.94 g, 3.665 g を得。

1975 年 9 月に採集した植物について 1975 年 9 月に採集した植物 (11.16 kg) より Fr. E, Fr. F, Fr. C²⁶⁾ としてそれぞれ 48.35 g, 84.10 g, 4.90 g を得。

Fr. E の処理

1973 年 3 月に採集した植物について Nitidine (1) Chloride—Fr. E (9.23 g) は MeOH にて再結晶をくり返し、淡黄色針状晶 (1.385 g), mp 279—283°C (lit.¹⁷⁾ mp 273—289°C), を得。本物質は nitidine (1) chloride の標品¹⁷⁾と完全に一致。

Chelerythrine (14) Chloride—上記 nitidine (1) chloride を得た再結晶母液より溶媒を留去後、得られる黄色結晶について MeOH より再結晶をくり返し、黄色微細針状晶 (3.16 g), mp 200—204°C (lit.^{10b)} mp 203—206°C), を得。本物質は chelerythrine (14) chloride の標品^{10b)}と完全に一致。

1975 年 7 月に採集した植物について: Chelerythrine (14) Chloride Fr. E (24.85 g) は MeOH より再結晶をくり返し、黄色微細針状晶 (9.161 g), mp 198—200°C (lit.^{10b)} mp 203—206°C), を得。本物質は chelerythrine (14) chloride の標品^{10b)}と完全に一致。

再結晶母液部についての分離精製 上記 chelerythrine (14) chloride を得た再結晶母液部を濃縮後、得られた残渣 (14.16 g) を MeOH (100 ml) に溶解し、NaBH₄ (14.53 g) を加え、室温にて 3 h 攪拌。反応終了後、反応混合物は水に注加し、CHCl₃ にて抽出。クロロホルム抽出液は無水 K₂CO₃ にて乾燥後、溶媒を留去。

Dihydrochelerythrine (15) 上記反応にて得られた残渣 (10.46 g) を、CHCl₃-MeOH より再結晶をくり返し、淡黄色プリズム晶 (1.995 g), mp 168—170°C (lit.^{10b)} mp 167—170°C), を得。本物質は dihydrochelerythrine (15) の標品^{10b)}と完全に一致。

この再結晶母液は濃縮後、 Al_2O_3 , SiO_2 , Flousil カラムクロマトグラフィーをくり返して分離精製し、3種の結晶性フラクション (Fr. 1: 0.156 g, Fr. 2: 0.030 g, Fr. 3: 0.806 g) を得。これらのうち、TLC²⁷⁾ にて最も小さな R_f 値 ($R_f=0.29$) を示す Fr. 3 よりは、さらに dihydrochelerythrine (15) (0.354 g, 合計収量: 2.349 g) を得。

Dihydroavicine (16) 最も大きな R_f 値 ($R_f=0.60$) を示す Fr. 1 については、 CHCl_3 -MeOH より再結晶をくり返し、淡黄色プリズム晶 (0.084 g), mp 222—224°C (lit.^{18b)} mp 223—224°C), を得。このものは dihydroavicine (16) の標品^{18b)}と完全に一致。

Dihydronitidine (3) 中間の R_f 値 ($R_f=0.41$) を示す Fr. 2 については、 CHCl_3 -MeOH より再結晶をくり返し、淡黄色プリズム晶 (0.026 g), mp 220—223°C (lit.^{10a)} mp 219—222°C), を得。このものは dihydronitidine (3) の標品^{10a)}と完全に一致。

1975 年 9 月に採集した植物について: Chelerythrine (14) Chloride Fr. E (48.35 g) は MeOH より再結晶をくり返し、黄色微細針状晶 (41.89 g), mp 198—202°C (lit.^{10b)} mp 203—206°C), を得。本物質は chelerythrine (14) chloride の標品^{10b)}と完全に一致。

Fr. F の処理

1973 年 3 月に採集した植物の Fr. F (30.10 g) のうち 10.79 g について、 SiO_2 カラムクロマトグラフィー並びに p-TLC を併用して分離精製し、TLC²⁷⁾ にて極性の小さな順に Fr. F-1 から Fr. F-11 までの 11 種の結晶性フラクションを得た。

***l*-Asarinin (20)** R_f 0.38 を示す F-1 (0.411 g) は Et_2O にて洗浄後、 Et_2O より再結晶をくり返し、無色プリズム晶 (0.186 g, 換算収量: 0.518 g), mp 123—123.5°C (lit.¹⁸⁾ mp 120—121°C), を得。Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 67.79; H, 5.12. Found: C, 67.92; H, 5.17. $[\alpha]_D^{18} -105.3^\circ$ ($c=0.82$, CHCl_3) [lit.¹⁸⁾ $[\alpha]_D^{22} -113^\circ$ ($c=0.463$, CHCl_3)]. 本物質は *l*-asarinin (20) の標品¹⁸⁾と完全に一致。

***l*-Sesamin (21)** R_f 0.29 を示す Fr. F-2 (0.221 g) は Et_2O にて再結晶を行い、無色プリズム晶 (0.121 g, 換算収量: 0.339 g), mp 123.5—125°C (lit.^{10b)} mp 129.5—131.5°C), を得。Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 67.79; H, 5.12. Found: C, 67.75; H, 5.13. $[\alpha]_D^{12} -63.2^\circ$ ($c=0.665$, CHCl_3) [lit. $[\alpha]_D^{23} -14.3^\circ$ ($c=0.53$, CHCl_3)^{10b)}; $[\alpha]_D^{19} -68.6^\circ$ ($c=0.53$, CHCl_3)²⁸⁾]. 本物質は *l*-sesamin (21) の標品^{10b)}と完全に一致。

Des-*N*-methylchelerythrine (7) R_f 0.27 を示す Fr. F-3 (0.098 g) は CHCl_3 -MeOH より再結晶を行い、淡黄色微細針状晶 (0.005 g, 換算収量: 0.014 g), mp 223—225°C (lit.^{10b)} mp 223.5—225°C), を得。本物質は des-*N*-methylchelerythrine (7) の標品^{10b)}と完全に一致。

Aesculetin Dimethyl Ether (22) R_f 0.25 を示す Fr. F-4 (0.052 g) は MeOH にて洗浄後、MeOH より再結晶を行い、淡黄色プリズム晶 (0.021 g, 換算収量: 0.059 g), mp 148—149°C (lit.¹⁷⁾ mp 148—148.5°C), を得。Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 64.07; H, 4.89. Found: C, 63.86; H, 4.87. 本物質は aesculetin dimethyl ether (22) の標品¹⁷⁾と完全に一致。

β -Sitosterol (23) R_f 0.22 を示す Fr. F-5 (0.032 g) は MeOH より再結晶を行い、無色プリズム晶 (0.019 g, 換算収量: 0.052 g), mp 140—141°C (lit.^{10c)} mp 142—143°C), を得。本物質は β -sitosterol (23) の標品^{10c)}と完全に一致。

Bocconoline (26) R_f 0.21 を示す Fr. F-6 (0.016 g) は CHCl_3 -MeOH より再結晶をくり返し、無色プリズム晶 (0.008 g, 換算収量: 0.021 g), mp 228—229°C (lit.¹⁸⁾ mp 232—233°C), を得。Anal. Calcd $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{NO}_5$: C, 69.64; H, 5.58; N, 3.69. Found: C, 69.07; H, 5.64; N, 3.57. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450 (OH). $^1\text{H-NMR}$ δ : 2.73 (3H, s, NMe), 3.18 (1H, t, $J=10.0$ Hz, $-\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 3.30—3.80 (1H, m, $-\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 3.90, 3.92 (each 3H, s, OMe), 4.68 (1H, dd, $J=10.0$, 5.0 Hz, $\text{ArCH}(\text{N})\text{CH}_2$), 6.04 (2H, s, OCH_2O), 6.93, 7.44, 7.56, 7.68 (each 1H, d, $J=9.0$ Hz, C_9 -, C_{12} -, C_{10} -, C_{11} -H), 7.10, 7.62 (each 1H, s, C_1 -, C_4 -H). ORD ($c=0.31$, CHCl_3) $[\alpha]_D^{20}$ (nm): 0° (400, 250). 本物質は bocconoline (26) の標品¹⁸⁾と完全に一致。

Oxynitidine (2) R_f 0.17 を示す Fr. F-7 (0.015 g) は CHCl_3 -MeOH より再結晶を行い、無色針状晶 (0.012 g, 換算収量: 0.033 g), mp 288—289.5°C (lit.^{18b)} mp 283—285°C), を得。Anal. Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 69.41; H, 4.72; N, 3.86. Found: C, 69.03; H, 4.67; N, 3.79. 本物質は oxynitidine (2) の標品^{18b)}と完全に一致。

Oxychelerythrine (6) R_f 0.15 を示す Fr. F-8 (0.079 g) は CHCl_3 -MeOH より再結晶を行い、無色プリズム晶 (0.066 g, 換算収量: 0.183 g), mp 202.5—204°C (lit.^{10b)} mp 200—203°C), を得。Anal. Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 69.41; H, 4.72; N, 3.86. Found: C, 69.35; H, 4.89; N, 3.74. 本物質は oxychelerythrine (6) の標品^{10b)}と完全に一致。

6-Methoxy-5,6-dihydrochelerythrine (4) R_f 0.10 を示す Fr. F-9 (0.039 g) は MeOH にて洗浄後、 CHCl_3 -

MeOH より再結晶を行い、淡桃色プリズム晶 (0.017 g, 換算収量: 0.048 g), mp 240—244.5°C [lit.⁵⁾ mp 226°C (softened at 190°C)], を得. *Anal.* Calcd $C_{22}H_{21}NO_5$: C, 69.64; H, 5.58; N, 3.69. Found: C, 69.62; H, 5.58; N, 3.65. 1H -NMR δ : 2.75 (3H, s, NMe), 3.44 (3H, s, C_6 -OMe), 3.89, 3.94 (each 3H, s, OMe), 5.52 (1H, s, C_6 -H), 6.00 (2H, s, OCH_2O), 6.98, 7.42, 7.59, 7.75 (each 1H, d, $J=9.0$ Hz, C_8 -, C_{12} -, C_{10} -, C_{11} -H), 7.09, 7.68 (each 1H, s, C_1 -, C_4 -H). 本物質は下記のごとく chelerythrine (14) chloride より合成した標品と完全に一致.

Chelerythrine (14) Chloride より 6-Methoxy-5,6-dihydrochelerythrine (4) への誘導 Chelerythrine (14) chloride (0.100 g) を H_2O (25 ml) に溶解し, KOH (0.25 g) を H_2O (10 ml) に溶解した溶液を加え, 析出する結晶を濾取. 本結晶を $CHCl_3$ -MeOH より再結晶をくり返し, 淡桃色プリズム晶 (0.057 g), mp 243—246°C [lit.⁵⁾ mp 226°C (softened at 190°C)], を得. *Anal.* Calcd $C_{22}H_{21}NO_5$: C, 69.64; H, 5.58; N, 3.69. Found: C, 69.33; H, 5.49; N, 3.66.

Arnottianamide (24) $Rf^{29)}$ 0.36 を示す Fr. F-10 (2.359 g) は MeOH にて洗浄後, $CHCl_3$ -MeOH より再結晶を行い, 無色プリズム晶 (0.256 g, 換算収量: 0.714 g), mp 273—274.5°C (lit.^{10b)} mp 267—269°C), を得. *Anal.* Calcd $C_{21}H_{19}NO_6$: C, 66.13; H, 5.02; N, 3.67. Found: C, 66.03; H, 5.30; N, 3.64. 本物質は arnottianamide (24) の標品^{10b)}と完全に一致. このものは, また, 後述の Fr. H から 0.043 g 得られている.

Liriodenine (25) $Rf^{29)}$ 0.08 を示す Fr. F-11 (1.773 g) は MeOH にて洗浄後, $CHCl_3$ -Et₂O より再結晶をくり返し, 黄色針状晶 (0.360 g, 換算収量: 1.005 g), mp 288—288.5°C (lit.^{10a)} mp 285—290°C), を得. *Anal.* Calcd $C_{17}H_9NO_3$: C, 74.18; H, 3.30; N, 5.09. Found: C, 74.05; H, 3.33; N, 4.95. 本物質は liriodenine (25) の標品^{10a)}と完全に一致.

Fr. G の処理: Decarine (27) Hydrochloride 1973 年 3 月に採集した植物の Fr. G (0.303 g) は $CHCl_3$ -MeOH より再結晶を行い, 淡褐色微細針状晶 (0.138 g), mp 245—248°C (lit.^{10b)} mp 246—249°C), を得. 本物質は decarine (27) hydrochloride の標品^{10b)}と完全に一致.

さらに, 本結晶の一部を少量の MeOH を含む $CHCl_3$ に溶解し, NH_4OH aq. を加え振とう. 有機層を分取後, 乾燥 $MgSO_4$ にて乾燥し, 溶媒を留去. 淡褐色微細針状晶, mp 245—249°C (lit.^{10b)} mp 246—249°C), を得. *Anal.* Calcd $C_{19}H_{13}NO_4$: C, 71.47; H, 4.10; N, 4.39. Found: C, 71.30; H, 4.27; N, 4.28. 本物質は decarine (27) の標品^{10b)}と完全に一致.

Fr. H の処理

1973 年 3 月に採集した植物の Fr. H (3.296 g) についても, SiO_2 カラムクロマトグラフィー, フラッシュクロマトグラフィー,²⁵⁾ p-TLC を併用して分離精製し, TLC²⁹⁾ にて極性の小さな順に Fr. H-1 から Fr. H-6 までの 6 種の結晶性フラクションを得た. このうち, Fr. H-1 からは既に Fr. F より得ている arnottianamide (24) (0.043 g) を, また, Fr. H-6 からは liriodenine (25) (0.006 g) を得, それぞれ標品と比較同定した.

Integriamide (28) Fr. H-2 (0.033 g) は MeOH より再結晶をくり返し, 無色プリズム晶 (0.009 g), mp >300°C (lit.^{10c)} mp 302—304°C), を得. *Anal.* Calcd $C_{20}H_{15}NO_6$: C, 65.75; H, 4.14; N, 3.83. Found: C, 65.50; H, 4.32; N, 3.73. 本物質は integriamide (28) の標品^{10c)}と完全に一致.

***l*-Syringaresinol (29)** Fr. H-3 (0.095 g) は MeOH より再結晶を行い, 無色プリズム晶 (0.013 g), mp 174—182°C (lit.²¹⁾ mp 175.5—180°C), を得. *Anal.* Calcd $C_{22}H_{26}O_8$: C, 63.15; H, 6.26. Found: C, 62.95; H, 6.22. $[\alpha]_{D}^{25} -4.1^\circ$ ($c=0.965$, $CHCl_3$) [lit.²¹⁾ $[\alpha]_{D}^{20} -9.6^\circ$ ($c=2.06$, $CHCl_3$)]. 本物質は *l*-syringaresinol (29) の標品²¹⁾と完全に一致.

Oxyterihanine (30a) Fr. H-4 (0.220 g) は MeOH にて洗浄し, 無色プリズム晶 (0.009 g), mp >300°C, を得. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3100 (OH), 1630 (CO). 1H -NMR³⁰⁾ ($CDCl_3+CD_3OD$) δ : 3.98, 4.11 (each 3H, s, OMe 又は NMe), 6.11 (2H, s, OCH_2O), 7.20, 7.61, 7.63, 7.82 (each 1H, s, Ar. H), 7.60, 8.02 (each 1H, d, $J=8.6$ Hz, C_{12} -, C_{11} -H). High resolution MS (m/z): Calcd $C_{20}H_{15}NO_6$: 349.0951. Found: 349.0962.

Isoarnottianamide (13) Fr. H-5 (0.021 g) は $CHCl_3$ -MeOH より再結晶を行い, 淡黄色プリズム晶 (0.018 g), mp 257—260° (dec.) [lit.^{10a)} mp 254—257°C (dec.)], を得. *Anal.* Calcd $C_{21}H_{19}NO_6$: C, 66.13; H, 5.02; N, 3.67. Found: C, 66.01; H, 5.05; N, 3.67. 本物質は isoarnottianamide (13) の標品^{10a)}と完全に一致.

謝辞 本研究に際し, high resolution MS の測定をして頂いた名城大学薬学部 鈴木真言教授並びに原田健一博士に深く感謝致します. また, 中国の文献を入手して下さった本学薬学部大学院生 劉進軍氏に厚く御礼申し上げます. さらに, 元素分析並びに 270 MHz の 1H -NMR の測定をして頂いた本学分析センター関宏子助手並びに原律子技官に御礼申し上げます.

引用文献及び注

- 1) 第 58 報: H. Ishii, T. Ishikawa, T. Watanabe, Y.-I. Ichikawa, E. Kawanabe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 印刷中.
- 2) H.-C. Yang, H.-H. Chang, T.-C. Wang, *J. Formosan Med. Assoc.*, **52**, 109 (1953) [*Chem. Abstr.*, **47**, 8175 d (1953)].
- 3) H. R. Arthur, W. H. Hui, Y. L. Ng, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1840.
- 4) M. E. Wall, M. C. Wani, Y. L. Taylor, Abstracts of Papers, 162 nd National Meeting of American Chemical Society, Washington, D. C., 1971, MEDI 34; Abstracts of Papers, The 3rd International Congress of Heterocyclic Chemistry, Sendai, Japan, 1971, B, p. 29.
- 5) 黄 治勋, 李 志和, 化学学报, **38**, 535 (1980) [Z.-X. Huang, Z.-H. Li, *Hua Hsueh Hsueh Pao*, **38**, 535 (1980)]; [*Chem. Abstr.*, **94**, 99773 e (1980)].
- 6) 王 玫馨, 药学通报, **16**, 48 (1981) [M.-H. C. Wang, *Yao Hsueh T'ung Pao*, **16**, 48 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 192260 r (1981)].
- 7) 森田直賢, 清水岑夫, 有沢宗久, 薬誌, **88**, 1214 (1968).
- 8) *Chem. Abstr.*, によれば, 王⁶⁾ は式 (A) で示されるアルカロイドを単離したように記載されているが, 原報の記載をみると, このアルカロイドは 6-ethoxy-5,6-dihydrochelerythrine (5) であって, *Chem. Abstr.* が抄録の際に誤りを犯したものである.
- 9) H. R. Arthur, W. H. Hui, C. N. Ma, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 632.
- 10) a) 石井 永, 石川 勉, 盧 盛徳, 陳 益昇, 薬誌, **96**, 1458 (1976); b) 石井 永, 石井 勉, 萩庭丈寿, 薬誌, **97**, 890 (1977); c) 石井 永, 陳 益昇, 赤池美砂子, 石川 勉, 盧 盛徳, 薬誌, **102**, 182 (1982); d) H. Ishii, T. Ishikawa, S.-T. Lu, I.-S. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1203; H. Ishii, T. Ishikawa, S.-T. Lu, I.-S. Chen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 1769; e) T. Ishikawa, H. Ishii, *Heterocycles*, **5**, 275 (1976); H. Ishii, I.-S. Chen, T. Ishikawa, M. Ishikawa, S.-T. Lu, *ibid.*, **12**, 1037 (1979).
- 11) 例えば, 文献 10a.
- 12) この dihydrochelerythrine (15) を chelerythrine (14) chloride として換算して収率を計算すれば, 0.0439% となる.
- 13) a) H. R. Arthur, W. H. Hui, Y. L. Ng, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 4007; b) 石井 永, 大井田宏子, 萩庭丈寿, 薬誌, **92**, 118 (1972).
- 14) 陳は植物学分類上で台湾にて 2 つの新種を発見し, 報告している. [ミカン科 (Rutaceae): *Xanthoxylum wutaiense* CHEN (ムタイザンショウ), I.-S. Chen, *Formosan Science*, **26**, 56 (1972);バラ科 (Rosaceae): *Spiraea takakaensis* CHEN (塔塔峠繡線菊), I.-S. Chen, *ibid.*, **32**, 53 (1978)].
- 15) A. R. Battersby, J. Staunton, *Tetrahedron*, **30**, 1707 (1974); A. R. Battersby, J. Staunton, H. R. Wiltshire, R. J. Francis, R. Southgate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1147; A. R. Battersby, J. Staunton, H. R. Wiltshire, B. J. Bircher, C. Funganti, *ibid.*, **1975**, 1162; N. Takao, K. Iwasa, M. Kamigauchi, M. Sugiura, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2859 (1976).
- 16) 石井 永, 細谷勝弘, 石井 勉, 萩庭丈寿, 薬誌, **94**, 309, (1974).
- 17) 石井 永, 村上佳子, 武石啓子, 石川 勉, 萩庭丈寿, 薬誌, **101**, 504 (1981).
- 18) H. Ishii, K. Hosoya, N. Takao, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2429; H. Ishii, T. Ishikawa, K. Hosoya, N. Takao, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 166 (1978).
- 19) 谷 千秋, 高尾檜雄, 薬誌, **82**, 755 (1962).
- 20) H. Itokawa, A. Ikuta, N. Tsutsui, I. Ishiguro, *Phytochemistry*, **17**, 839 (1978).
- 21) 石井 永, 石川 勉, 三原真理, 赤池美砂子, 薬誌, **103**, 279 (1983).
- 22) H. Ishii, I.-S. Chen, T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2963 (1983).
- 23) W. H. Messmer, M. Tin-Wa, H. H. S. Fong, C. Bevelle, N. R. Farnsworth, D. J. Abraham, J. Trojanek, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1858 (1972).
- 24) 石井 永, 陳 益昇, 未発表データ.
- 25) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).
- 26) このフラクションについては, クロロホルム-塩酸処理はしていない.

-
- 27) 展開溶媒は CHCl_3 を使用.
 - 28) 阿部フミ子, 古川まゆみ, 野中源一郎, 岡部 完, 西岡五夫, 薬誌, **93**, 624 (1973).
 - 29) 展開溶媒は CHCl_3 : $\text{AcOEt} = 5 : 1$ (v/v) を使用.
 - 30) 日本電子 FX-270 にて測定.