

氏名（本籍）	MORINA ADFA（インドネシア）
学位の種類	博士（工学）
学位授与番号	甲第 421 号
学位授与日付	平成 24 年 3 月 25 日
専攻	物質工学専攻
学位論文題目	Isolation of secondary metabolites from <i>Protium javanicum</i> Burm. f. and structure-activity relationship of coumarin derivatives on antitermite properties (<i>Protium javanicum</i> Burm. f. からの二次代謝産物の単離と抗シロアリ効果に対するクマリン誘導体の構造活性相関)
学位論文審査委員	(主査) 教授 竹内 豊 英 (副査) 教授 額 額 守 教授 松居 正 樹

論文内容の要旨

イエシロアリ(学名: *Coptotermes formosanus* Shiraki)は木材の腐朽や食害の主要な害虫である。イエシロアリの餌は、住宅および商業施設や生育している植物を含む木質繊維である。シロアリの侵入を低減する手段として化学的処理が最も重要であり最も広く使用されている。化学的処理は、シロアリを撃退するか殺すために化学物質を用いる。有機塩素系化合物などの殺虫剤の使用を抑え毒性が低くより環境に優しい昆虫の制御物質の開発の必要性が求められている。したがって、より安全で効果の強いシロアリ防除剤の開発のため既存のものとの代替として植物由来の活性化合物を検索したり、シロアリに対する構造活性相関(SAR)を検討するための構造改変を行う必要がある。

Protium javanicum Burm. f. (Burseraceae, カンラン科)は、インドネシアのスマトラ島ベンクル州では kayu bawang や kayu pahit として知られている。その幹の皮は、皮膚病や潰瘍の治療に使用されている。この広葉樹木材は、高い耐久性やシロアリの被害に対して抵抗性を持つことから家具や建築材料に広く用いられている。本研究では *P. javanicum* Burm からイエシロアリに対するバイオアッセイの結果を確認しながら活性化合物の分画を進めその活性化合物の単離精製を行った。さらに、本研究では各種クマリン誘導体を合成し抗シロアリ活性に対する構造活性相関(SAR)を検討した。

P. javanicum Burm の葉の抽出物から 6-デアセチルニルビン(1)、スチグマステロール(2)、ケルセチン(3)、スコボレチン(4)、ケルシトリン(5)およびニリトリン(6)を単離した。すべての化合物は、この植物から初めて単離された化合物である。また、カンラン科からのリモノイド(6-デアセチルニルビン)の単離の最初の報告例である。すべての化合物は、各種スペクトルデータにより構造決定した。さらに、6-デアセチルニルビンの結晶構造は、X 線回折によって確認した。イエシロアリに対する 1 から 6 の化合物試験区のシロアリ死亡率と摂食阻害活性を評価した結果、スコボレチン(4)が 6 種の化合物の中で最も強い活性を示した。

クマリン骨格の C-6 と C-7 の位置のメキシ基およびヒドロキシ基の構造活性相関(SAR)を検討するために、スコボレチンに類似のいくつかのクマリン誘導体を合成した。スコボレチン(4)およびクマリン誘導体(4a-4i)のシロアリ死亡率を比較したところ、試験した 10 種類の誘導体の中でスコボレチン(4)が最も強いシロアリ死亡率を示し、次いで 6-メキシクマリン(4b)、6-ヒドロキシクマリン(4f)およびウンベリフェロン(4g)であった。他の化合物は弱い活性を示した。さらに、クマリン(4h)以外のすべての化合物は、摂食阻害活性を示した。これらの結果は、クマリン骨格の C-6 および/または C-7 の位置のメキシ基またはヒドロキシ基がシロアリ死亡率と摂食阻害活性にとって重要であることが示唆された。スコボレチンと構造が類似したクマリン誘導体は、植物に豊富に含まれまた簡便な方法で合成できることからシロアリ防除剤には有用である。

さらに強い活性を有する化合物を探索するため、クマリン骨格の C-6 と C-7 位の酸素上の様々な置換基の効果を検討した。6-アルコキシクマリン誘導体およびそれらの類縁体(23 化合物)及び 7-アルコキシクマリン誘導体(23 化合物)を合成した。

無肢選択式テストにおいて、6-(2-ペンチニロキシ)クマリン(7v)、6-(2-ブチニロキシ)クマリン(7u)、6-(2-オクチニロキシ)クマリン(7w)および 6-メキシクマリン(4b)は、10 μmol の濃度で高いシロアリ死亡率を示した。5 μmol の濃度では、6-(2-ブチニロキシ)クマリン(7u)が試験した化合物の中で最も高い死亡率を示した。一方、5 μmol の濃度の 6-オクタデシロキシクマリン(7j)を除いたすべての 6-アルコキシクマリン誘導体が、両方の濃度で摂食阻害活性を示した。試験した 23 種類の化合物の中で、6-エトキシクマリン(7b)、6-イソプロポキシクマリン(7d)および 6-イソブトキシクマリン(2f)は、10 μmol の濃度でペーパーディスクの質量損失(0.0%)が最も少なく強い活性を示した。今回の結果からアルケニルオキシ基およびアルキニルオキシ基の存在は、シロアリ死亡率に対して重要であることを確認した。一方、より長いアルキル鎖を有するアルコキシ基の導入はシロアリ死亡率と摂食阻害活性の両方を低減させる傾向があった。また、短鎖アルコキシ基およびアリールアルコキシ基を導入することは良好な摂食阻害活性を示すがベンゼン環上のメキシ基は効果を示さなかった。

5 μmol の濃度で 23 種類の化合物のうち 7-シクロヘキシロキシクマリン(8k)が、無肢選択式テストにおいて最も強いシロアリ死亡率を示し、続いて 7-(4-ニトロフェノキシ)クマリン(8q)と 7-(2-ブチニロキシ)クマリン(8u)であった。一方、7-ヘキサデシロキシクマリン(8i)と 7-オクタデシロキシクマリン(8j)以外のすべての 7-アルコキシクマリン誘導体は、摂食阻害活性を示したが、その中で 7-エトキシクマリン(8b)が最も強い摂食阻害活性を示した。これは、7 位へのシクロヘキシロキシ基とアリロキシ基の存在がシロアリ死亡率と摂食阻害活性において重要であることを示唆した。ベンゼン環にメキシ基を有するアリルア

ルコキシ基やアルケノキシ基やアルキノキシ基は、良好なシロアリ死亡率であった。一方、長鎖アルキル基を有するアルコキシ基の導入はシロアリ死亡率と摂食阻害活性を低減する傾向にあった。

クマリン誘導体のシロアリに対する構造活性相関を検討した結果、シロアリ駆除剤としての 6-アルコキシクマリン誘導体および 7-アルコキシクマリン誘導体の有効性を確認した。

論文審査結果の要旨

イエシロアリ(学名:*Coptotermes formosamus* Shiraki)は木材の腐朽や食害の主要な害虫である。イエシロアリの餌は、住宅および商業施設や生育している植物を含む木質繊維である。シロアリの侵入を低減する手段としてより安全で効果の強いシロアリ防除剤の開発のため既存のものとの代替として植物由来の活性化合物を検索したり、シロアリに対する構造活性相関(SAR)を検討するための構造改変を行った。

Protium javanicum Burm. f. (Burseraceae, カンラン科)の葉の抽出物から 6-デアセチルニンビン(1), スチグマステロール(2), ケルセチン(3), スコボレチン(4), クエルシトリン(5)およびニリシトリン(6)を単離した。すべての化合物は、この植物から初めて単離された化合物である。また、カンラン科からのリモノイド(6-デアセチルニンビン)の単離の最初の報告例である。すべての化合物は、各種スペクトルデータにより構造決定した。イエシロアリに対する 1 から 6 の化合物試験区のシロアリ死亡率と摂食阻害活性を評価した結果、スコボレチン(4)が 6 種の化合物の中で最も強い活性を示した。

クマリン骨格の C-6 と C-7 の位置のメキシ基およびヒドロキシ基の構造活性相関(SAR)を検討するために、スコボレチンに類似のいくつかのクマリン誘導体を合成した。スコボレチン(4)およびクマリン誘導体(4a-4i)のシロアリ死亡率を比較したところ、試験した 10 種類の誘導体の中でスコボレチン(4)が最も強いシロアリ死亡率を示し、次いで 6-メキシクマリン(4b), 6-ヒドロキシクマリン(4f)およびウンベリフェロン(4g)であった。これらの結果は、クマリン骨格の C-6 および/または C-7 の位置のメキシ基またはヒドロキシ基がシロアリ死亡率と摂食阻害活性にとって重要であることが示唆された。スコボレチンと構造が類似したクマリン誘導体は、植物に豊富に含まれまた簡便な方法で合成できることからシロアリ防除剤には有用である。

さらに強い活性を有する化合物を探索するため、クマリン骨格の C-6 と C-7 位の酸素上の様々な置換基の効果を検討した。6-アルコキシクマリン誘導体およびそれらの類縁体(23 化合物)及び 7-アルコキシクマリン誘導体(23 化合物)を合成した。

無肢選択式テストにおいて、6-(2-ペンチニロキシ)クマリン(7v), 6-(2-ブチニロキシ)クマリン(7u), 6-(2-オクチニロキシ)クマリン(7w)および 6-メキシクマリン(4b)は、10 μmol の濃度で高いシロアリ死亡率を示した。5 μmol の濃度では、6-(2-ブチニロキシ)クマリン(7u)が試験した化合物の中で最も高い死亡率を示した。試験した 23 種類の化合物の中で、6-エトキシクマリン(7b), 6-イソプロポキシクマリン(7d)および 6-イソブトキシクマリン(2f)は、10 μmol の濃度でペーパーディスクの質量損失(0.0%)が最も少なく強い活性を示した。5 μmol の濃度で 23 種類の化合物のうち 7-シクロヘキシロキシクマリン(8k)が、無肢選択式テストにおいて最も強いシロアリ死亡率を示し、続いて 7-(4-ニトロフェノキシ)クマリン(8q)と 7-(2-ブチニロキシ)クマリン(8u)であった。

クマリン誘導体のシロアリに対する構造活性相関を検討した結果、シロアリ駆除剤としての 6-アルコキシクマリン誘導体および 7-アルコキシクマリン誘導体の有効性を確認した。

最終試験結果の要旨

本申請者は、*Protium javanicum* Burm. f. (Burseraceae, カンラン科)の葉の抽出物から 6-デアセチルニンビン(1), スチグマステロール(2), ケルセチン(3), スコボレチン(4), クエルシトリン(5)およびニリシトリン(6)を単離した。すべての化合物は、この植物から初めて単離された化合物である。また、カンラン科からのリモノイド(6-デアセチルニンビン)の単離の最初の報告例である。イエシロアリに対する 1 から 6 の化合物試験区のシロアリ死亡率と摂食阻害活性を評価した結果、スコボレチン(4)が 6 種の化合物の中で最も強い活性を確認した。

クマリン骨格の C-6 と C-7 の位置のメキシ基およびヒドロキシ基の構造活性相関(SAR)を検討するために、スコボレチンに類似のいくつかのクマリン誘導体を合成した。クマリン誘導体のシロアリに対する構造活性相関を検討し、それらの 6-アルコキシクマリン誘導体および 7-アルコキシクマリン誘導体のシロアリ駆除剤としての有効性を確認した。

これらの成果は、学術誌 (1) *J. Chem. Ecol.*, 36, 720-726 (2010). (2) *J. Chem. Ecol.*, 37, 598-606 (2011). (3) *Acta Cryst.*, E66, o2190 (2010). (4) *Nat. Prod. Res.*, in press. に公表された。また、国際学会にも以下のように発表された。(1) 6th International Symposium on Molecular Insect Science, Amsterdam, The Netherlands, October 2011, (2) 2nd TCS (Tanzania Chemical Society) International Chemistry Conference, October, 2011 (4) ICENV (International Conference on Environment), December, 2010

これらの内容は、学位論文審査委員会で開催した公聴会にて慎重に審査を行った結果、学位を授与することに値することを確認した。