

## マメ科 *Cassia siamea* 由来新規クロモン関連化合物の構造と合成

Structures and synthesis of new chromone related natural products from *Cassia siamea*

D104 出口潤 (Deguchi, Jun)

### 論文内容の要旨

#### 研究背景

マメ科 *Cassia siamea* は、東南アジア全域に分布し、インドネシアでは伝統的に抗マラリア薬として使用されている薬用植物である。今までに *C. siamea* からクロモン由来アルカロイド cassiarin A (8) と cassiarin B (9) やクロモン二量体 chrobisiamone A (10) が発見されている (Fig.1)。8 は、イソキノリンとピラン環が縮環したユニークな骨格を有しており、クロロキン感受性マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* 3D7 株に対し、強力な増殖抑制活性を示した。8 の三環性骨格は同植物に含まれている 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone (11) が閉環することで生合成されると考えられている。申請者は、これらの特異な環骨格の構造とクロモン由来と考えられる生合成経路、および生物活性に興味を持ち、*C. siamea* を素材として新規創薬シードの探索研究を行った。

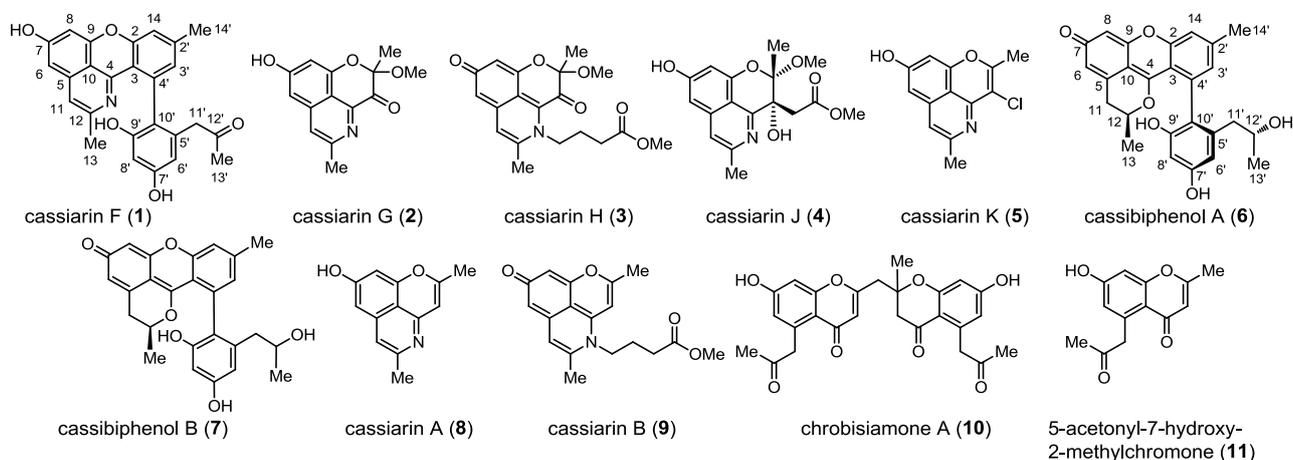


Fig. 1

その結果、7種の新規クロモン関連化合物 (**1-7**) を発見し、それらの構造解析、**1** の全合成と **6**、**7** の部分合成を達成した (Fig. 1)。

### Cassiarin F(**1**)の構造解析

各種 NMR スペクトルの詳細な解析から **1** は、**8** (unit A, C-2~C-14) と 2-acetyl-4,6-dihydroxy-3'-methylbiphenyl (unit B, C-2~C-3, C-14, C-2'~C-14') が縮環したアルカロイドであると推定した (Fig. 2)。なお、軸不斉については **1** が旋光性を示さず、CD スペクトルにおいてコットン効果が観測されなかったことからラセミ体であると考えた。すなわち、**1** は抗マラリア活性を示す **8** の構造とビフェニルを含んだユニークな新規化合物であると推定した。

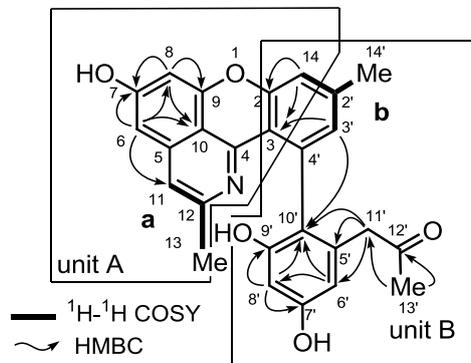
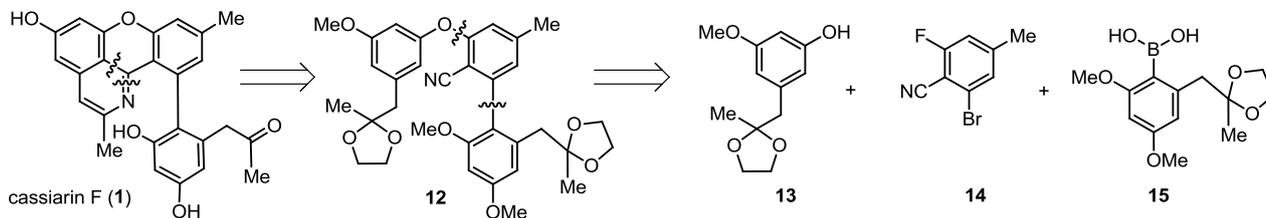


Fig. 2

### Cassiarin F(**1**)の全合成

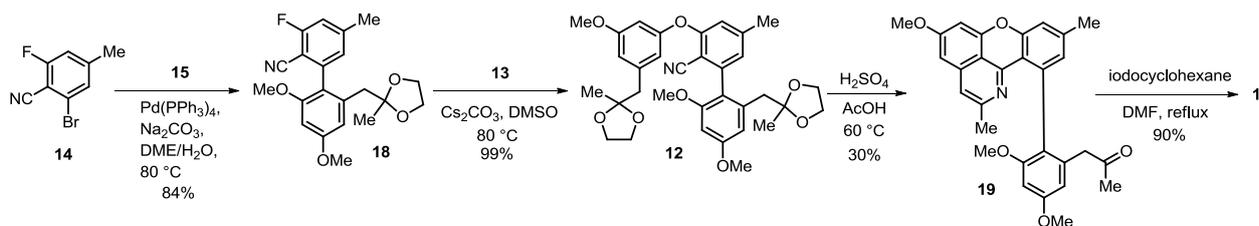
合成的手法を用い、新規炭素骨格を有する **1** の構造確認を行った。申請者が着目したのは、**11** のケトイミンを介した **8** への環化反応であり、**1** の4縮合環式骨格にも応用できると考え、逆合成解析を行った (Scheme 1)。



Scheme 1

環構築を行なう前駆体を **12** とし、**12** は、3つの部分構造 (フェノール **13**、ベンズニトリル **14**、ボロン酸 **15**) を用いて合成できると考えた。

3,5-ジヒドロキシ安息香酸を原料として **13** と **15** を合成した後、既知の手法により得た **14** と **15** を鈴木カップリング反応によりビフェニル **18** とした。**18** は **13** と  $S_NAr$  反応を行うことによって **12** を合成した。**12** は、酸により4縮合環式骨格を構築できることを見出し、最後にメチル基を除去して **1** の全合成を達成した (Scheme 2)。<sup>1)</sup>



Scheme 2

### Cassibiphenol A(6)と B(7)の構造解析

各種 NMR スペクトルの詳細な解析から **6** と **7** は、同一の平面構造を有し、3-methyl-3*H*-isochromen-6(4*H*)-one (C-4~C-13) と 6-(2-hydroxypropyl)-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2,4-diol (C-2~C-3, C-14, C-2'~C-14') が縮環した化合物であると推定した (Fig. 3)。**6** の相対立体配置については、H<sub>2</sub>-11 の結合定数より 12 位メチル基は擬エクアトリアル配置であると推定し、観測された ROESY スペクトルより 12*S*<sup>\*</sup>, 4'*S*<sup>\*</sup>, 12'*R*<sup>\*</sup>であると推定した (Fig.

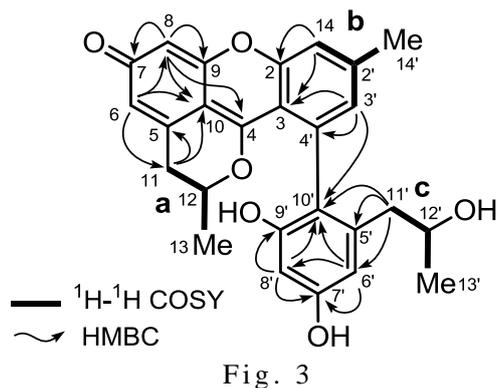


Fig. 3

4)。すなわち、**6** の構造は **1** とは異なり 2 つのピラン環を含む 4 縮合環式の新規炭素骨格とビフェニルより構成され、3 箇所の不斉点を有すると結論付けた。

**7** の相対立体配置は、**6** の 12' 位立体異性体、またはビフェニル結合の回転異性体であると帰属した。

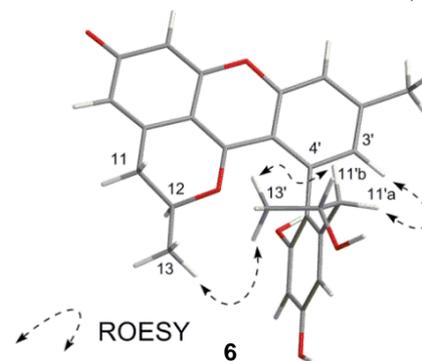
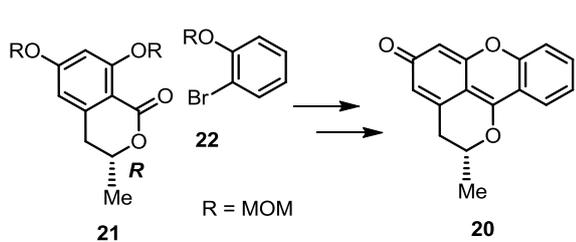


Fig. 4

### Cassibiphenol A(6)と B(7)の部分合成

**6** と **7** の 12 位メチル基の絶対立体配置を推定するため最小構造モデル **20** の合成を行った。**20** は、光学活性な 3,4-dihydroisocoumarin 誘導体 **21** と bromophenol 誘導体 **22** の求核的付加とエーテル化により合成に成功した (Scheme 3)。(R)-**20**、(S)-**20** の CD スペクトルを測定したところそれぞれは 210、230 nm 付近でコットン効果を示した (Fig.5)。**6** と **7** の CD スペクトルは、(S)-**20** が示す曲線と良い一致を示していることから **6** と **7** の 12 位メチル基の絶対立体配置は *S* であると示唆された。よって、**6** の全絶対立体配置を 12*S*, 4'*S*, 12'*R* と推定した。<sup>2)</sup>



Scheme 3

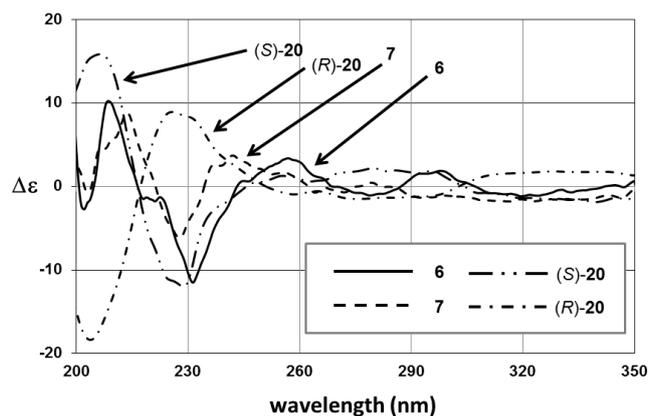


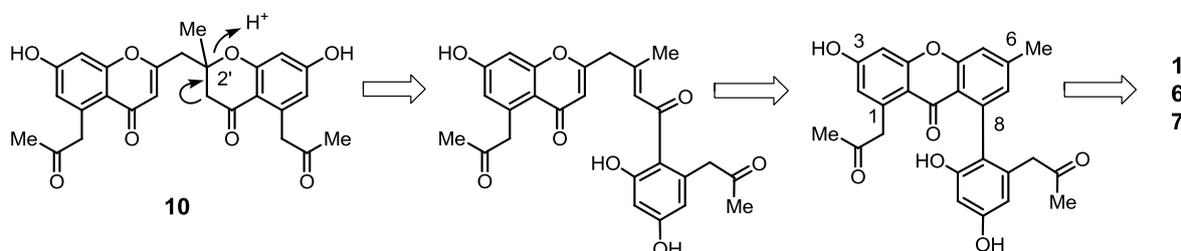
Fig. 5. CD spectra of 6, 7, (R)-20, (S)-20.

### Cassiarin G, H, J, K (2 - 5) の構造解析

2 - 5 の分子式を高分解能 ESITOFMS により明らかにし、各種 NMR スペクトルによる構造解析と X 線結晶構造解析から 2 - 5 は、8 と 9 の新規類縁化合物であり、Fig.1 に示すように決定した<sup>3)</sup>。

### 生合成推定経路

本研究により発見した新規 4 縮合環式クロモン関連化合物は 10 より生合成されると推定した。すなわち、1、6、7 は、10 のエーテル結合開裂後、環化と芳香化により生成するキサントン誘導体を経由し、閉環することにより生合成されると考えた (Scheme 4)。



Scheme 4

### 生物活性

1-5 について *P. falciparum* 3D7 株に対する抗マラリア活性を検討した。その結果、1、4、5 が、それぞれ IC<sub>50</sub> 3.3 μM, 0.3 μM, 1.4 μM の抗マラリア活性を示した。

### 主論文

- 1) J. Deguchi, *et al.*, *Org. Lett.*, **13**, 4344 (2011).
- 2) J. Deguchi, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, submitted.
- 3) J. Deguchi, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 219 (2012).