

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

D104

出口 潤

目次

略語表	1
序論	3
本論	5
第 1 章 <i>Cassia siamea</i> の成分研究	5
第 1 節 研究背景	5
第 2 節 抽出・分離	9
2.1 <i>Cassia siamea</i> 花部の抽出・分離	9
2.2 <i>Cassia siamea</i> 葉部の抽出・分離	10
第 3 節 Cassiarin F の構造解析	11
第 4 節 Cassiarin G、H、J、K の構造解析	14
4.1 Cassiarin G の構造解析	14
4.2 Cassiarin H の構造解析	17
4.3 Cassiarin J の構造解析	19
4.4 Cassiarin K の構造解析	22
第 5 節 Cassibiphenol A と B の構造解析	24
5.1 Cassibiphenol A の構造解析	24
5.2 Cassibiphenol B の構造解析	27

第 6 節 推定生合成経路	30
第 7 節 生物活性	31
第 8 節 小括	32
第 2 章 Cassiarin F の全合成と cassibiphenol A と B の部分合成	33
第 1 節 研究背景	33
第 2 節 Cassiarin F の全合成	37
第 3 節 Cassibiphenol A と B の部分合成	42
第 4 節 小括	47
結語	48
謝辞	50
実験の部	51
第 1 章に関する実験	55
第 2 章 第 2 節に関する実験	62
第 2 章 第 3 節に関する実験	67
化合物の NMR チャート	75
参考文献	119
主論文目録	125

略語表

本論文中においては以下の略号を使用する。

試薬及び溶媒

DCM	dichloromethane
DIPEA	diisopropylethylamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DME	1,2-dimethoxyethane
DMSO	dimethylsulfoxide
LAH	lithium aluminum hydride
MOMCl	chloromethyl methyl ether
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphine)palladium
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TfOH	trifluoromethanesulfonic acid
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

官能基及び保護基

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
Et	ethyl
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
Pr	propyl
Ph	phenyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

その他

aq.	水溶液
$[\alpha]_D$	比旋光度
BODIPY	boron-dipyrromethene
CD	circular dichroism
ED ₅₀	50% effective dose
ESITOFMS	electrospray ionization mass spectrometry
ext.	extract
¹ H-NMR	proton nuclear magnetic resonance
¹ H- ¹ H COSY	proton-proton correlation spectroscopy
¹³ C-NMR	carbon-13 nuclear magnetic resonance
1D-NMR	one-dimensional nuclear magnetic resonance
2D-NMR	two-dimensional nuclear magnetic resonance
ESIMS	electrospray ionization mass spectrometry
HMBC	¹ H-detected multiple-bond heteronuclear multiple quantum coherence
HSQC	hetronuclear single quantum coherence
HPLC	high performance liquid chromatography
HR	high resolution
HL60	ヒト前骨髄性白血病細胞
IR	infrared
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
i.p.	intraperitoneal injection
<i>J</i>	結合定数
LR	low resolution
M ⁺	分子イオンピーク
<i>m/z</i>	質量単位
NOESY	nuclear Overhauser effect correlated Spectroscopy
ROESY	rotating frame nuclear Overhauser effect spectrometry
ODS	octadesylsilane
partit.	partition
quant.	quantitative
rt	room temperature
sat.	saturated
TLC	thin layer chromatography
<i>t_R</i>	retention time
UV	ultraviolet
y.	yield

序論

生薬学、植物学、有機化学の発展に伴い、天然資源より単離・構造決定された morphine、taxol などの天然有機化合物は、現代の医療において欠くことのできない存在である。これまでに生産性、品質の安定性の確保しやすい植物資源が医薬品の素材として多く用いられてきた。しかし、近年では、抽出物の分離技術、NMR、MS などの解析機器の性能向上から微量有効成分の発見と構造決定が可能となったため、植物資源に限らず、海洋、動物資源に研究対象が広げられ、多種多様な生理活性物質が相次いで発見されている。さらに、有効成分については有機合成による構造活性相関研究が積極的に展開され、薬理活性団の特定やより高活性な化合物の開発が試みられている。

平田らにより海洋資源クロイソカイメン *Halichondria okadai* から見出された halichondrin B¹⁾は、有機合成により活性発現に重要な構造を特定、さらに最適化することで halaven²⁾として誘導化され、新抗がん剤の上市につながった (Fig. 1)。Engらは、動物資源アメリカドクトカゲ *Heloderma suspectum* の唾液より exendin-4³⁾を見出し、それは、新規抗糖尿病薬である exenatide⁴⁾のシーズとなった。

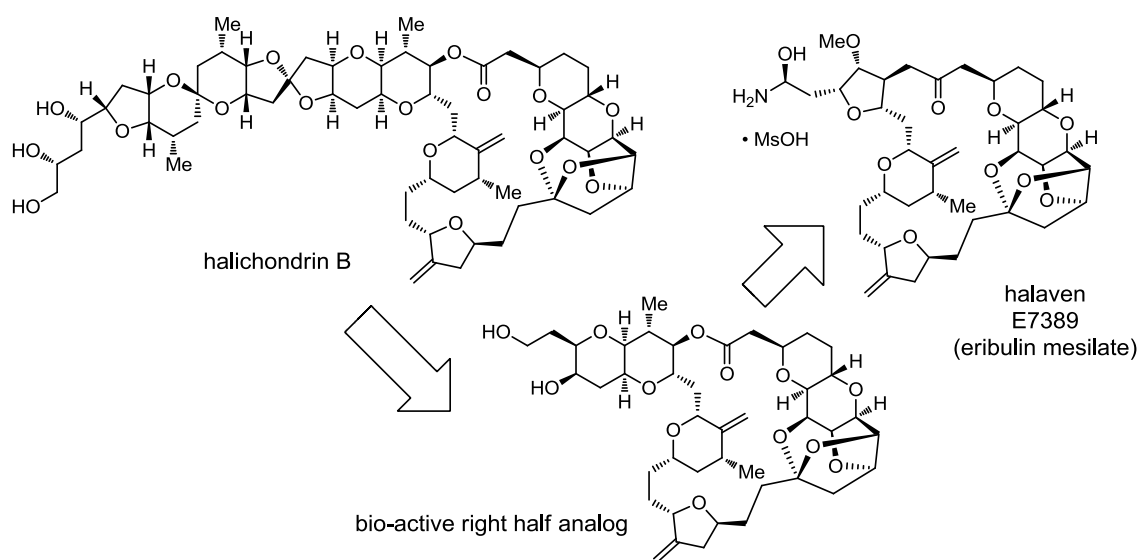


Fig. 1 Halichondrin B from *H. okadai* and anti-cancer reagent, halaven.

前者は、チューブリンの重合を新しい機構で阻害し⁵⁾、後者は、GLP-1 受容体アゴニスト⁶⁾でそれぞれ既存医薬品とは、異なった特性を発現する。また、天然由来低分子化合物が示すユニークな生理活性から標的分子の解明を目的として BODIPY、ベン

ゾフェノン我代表とする蛍光プローブやビオチン標識プローブなどが盛んに合成されるとともに標的分子とそれに関連する生命現象が解明されつつある⁷⁾ (Fig. 2)。

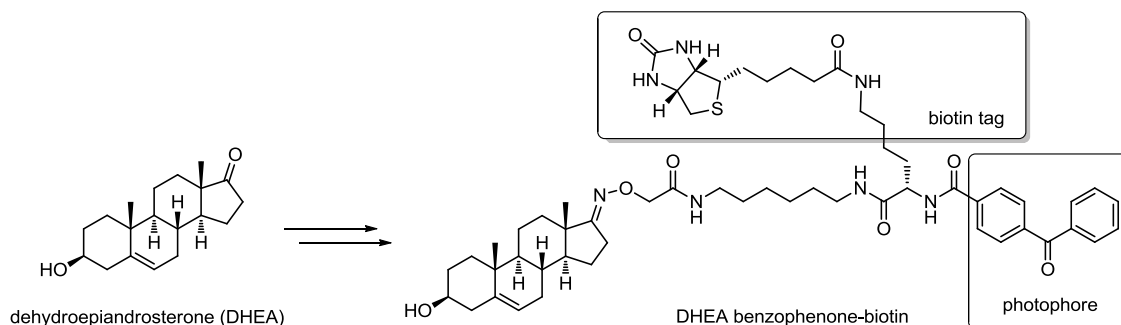


Fig. 2 Synthesis of a chemical probe based on dehydroepiandrosterone (DHEA).

上記のようにこれからの天然物化学の領域では、構造的にユニークな成分の単離、構造決定のみだけではなく、有機合成を用いた構造研究に加え、生物学的手法を組み合わせた構造活性相関研究、天然由来低分子化合物のプローブ化がより一層加速していくと考えられる。

このような背景の下、著者を含む研究グループはこれまでに植物資源を研究素材として新規有機化合物、生理活性成分の発見を目的に成分研究を行ってきた。マメ科 *Cassia siamea* からは、クロモン由来アルカロイド cassiarin A を発見し、それが抗マラリア活性や血管弛緩作用を示すことを見出してきた。Cassiarin A に続く抗マラリア性新規化合物の発見を目指し、*C. siamea* の探索研究や有機合成を用いた構造研究、構造活性相関研究へと展開させ、多角的な研究を推し進めてきた。本学位論文では、下記に示す 7 種の新規クロモン関連化合物 **1-7** の単離・構造決定、部分合成と全合成について論ずる (Fig. 3)。

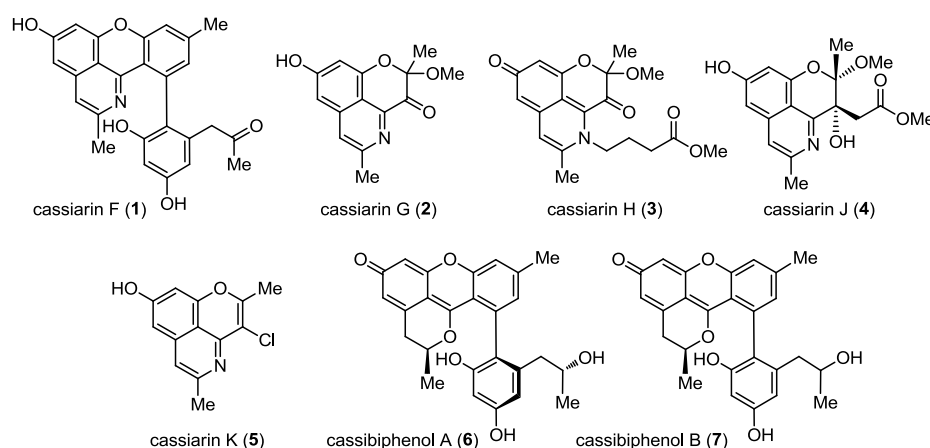


Fig. 3 Structures of new chromone related natural products from *C. siamea*.

本論

第 1 章 *Cassia siamea* の成分研究

第 1 節 研究背景

Cassia siamea (Fig. 4) は、マメ科カワラケツメイ属に属し、和名は鉄刀木 (タガヤサン)、インドネシアでは Johar と呼ばれる。東南アジア原産で、アジア全域に分布している。高さ 15~25 m の高木で、花は黄色く、広葉樹である。黒檀・紫檀とともに三大唐木とよばれている。木材が重くて硬いため、日本では建材として使用される。同属植物の生薬としてセンナやケツメイシなどが存在し、インドネシアでは葉が伝統的に抗マラリア薬として使用されている⁸⁾。本植物の過去の成分研究では、数多くの芳香族ポリケチドが見出されている。クロモン、クマリン骨格を有する 5-acetonyl-7-hydroxy-2-methylchromone⁹⁾、*S*-(+)-6-hydroxymellein¹⁰⁾、barakol¹¹⁾、anhydrobarakol¹²⁾、アントラキノン骨格の 1,1',3,8,8'-pentahydroxy-3,6'-dimethyl(2,2'-bianthracence)-9,9',10,10'-tetron¹³⁾ など天然有機化合物の単離報告があり、アルカロイド成分としては、siamine¹⁴⁾、siaminine A、B¹⁵⁾、cassiadinine¹⁰⁾ が単離・構造決定されている (Fig. 5)。しかし、伝統的に用いられているマラリアに対して活性を示す成分に関する報告はなかった。



Fig. 4 Pictures of *Cassia siamea*.

aromatic polyketides

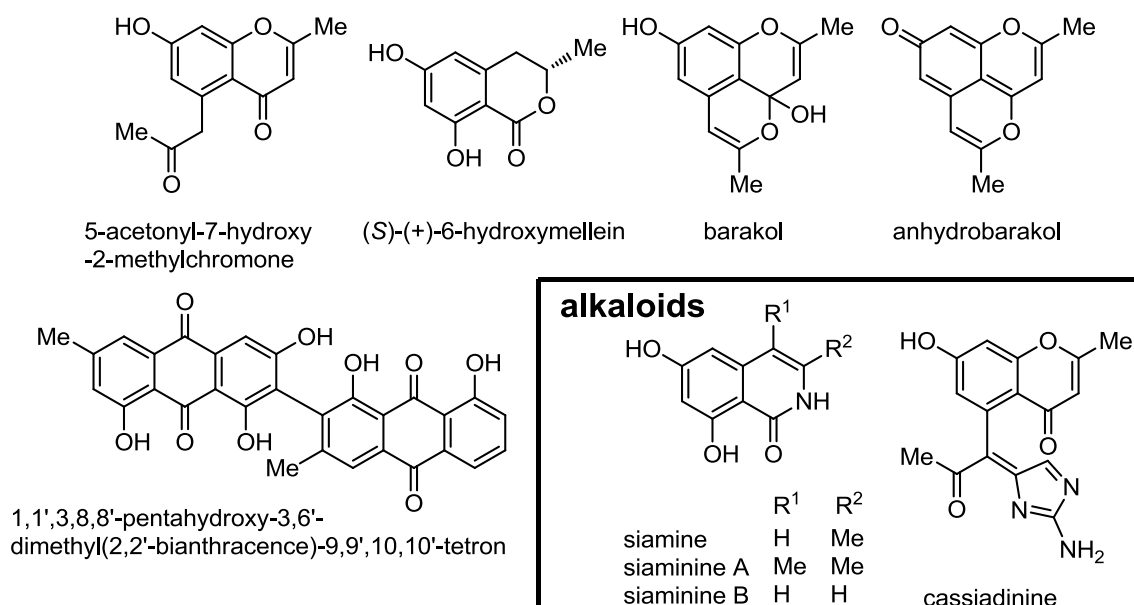


Fig. 5 Known aromatic polyketides and alkaloids from *C. siamea*.

2007 年、Morita らは抗マラリア活性を指標にした *C. siamea* 葉部の成分研究を行った結果、強力な抗マラリア活性を有する新規アルカロイド cassiarin A (**8**) とその類縁体である cassiarin B (**9**) の発見に成功した¹⁶⁾。**8** は、イソキノリンとピラン環が縮環したユニークな新規骨格のアルカロイドである。

8 は、その構造上、フェノール性水酸基を有するヒドロキノン型とカルボニル基を有するキノン型の平衡混合物であると考えられる (Fig. 6)。

8 は、クロロキン感受性ヒトマラリア原虫 *Plasmodium falciparum* 3D7 株に対し、IC₅₀

0.023 μM で原虫の増殖抑制活

性を示し、現在臨床で使用されている chloroquine (IC₅₀ 0.011 μM) と同程度の活性を示した。また、ネズミマラリア (*P. berghei*) を用いた *in vivo* における抗マラリア活性試験において **8** は、化学修飾を行わなくても ED₅₀ 0.17 mg/kg の活性を示し、chloroquine (ED₅₀ 0.21 mg/kg) と同等の活性を示した¹⁷⁾。さらに、*ex vivo* でのラット大動脈に対する血管弛緩作用の検討から **8** は、血管内皮細胞での NO 産生を介して血管

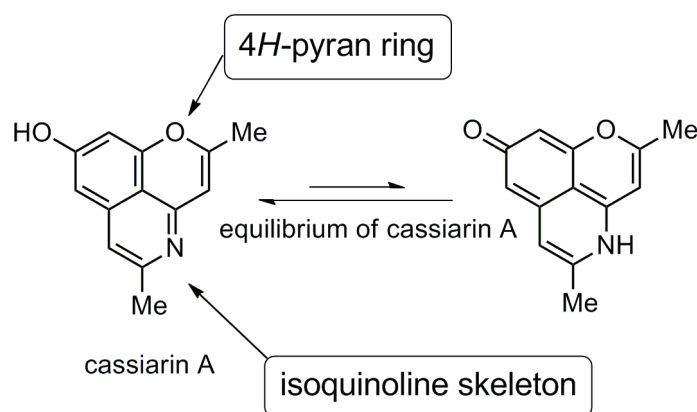


Fig. 6 Structure of cassiarin A (**8**).

弛緩作用を示すことが明らかとなった¹⁸⁾。以上のように **8** は、創薬の観点からリード化合物として非常に有用であると考えられる。

これまでに *C. siamea* の葉部と花部の成分探索から **8** の 2,3 位還元体である cassiarin C (**10**)、二量体アルカロイド cassiarin D (**11**) や E (**12**)¹⁹⁾、クロモン二量体である chrobisiamone A (**13**)²⁰⁾が単離・構造決定され、構造と抗マラリア活性の関係について考察されてきた (Fig. 7)。

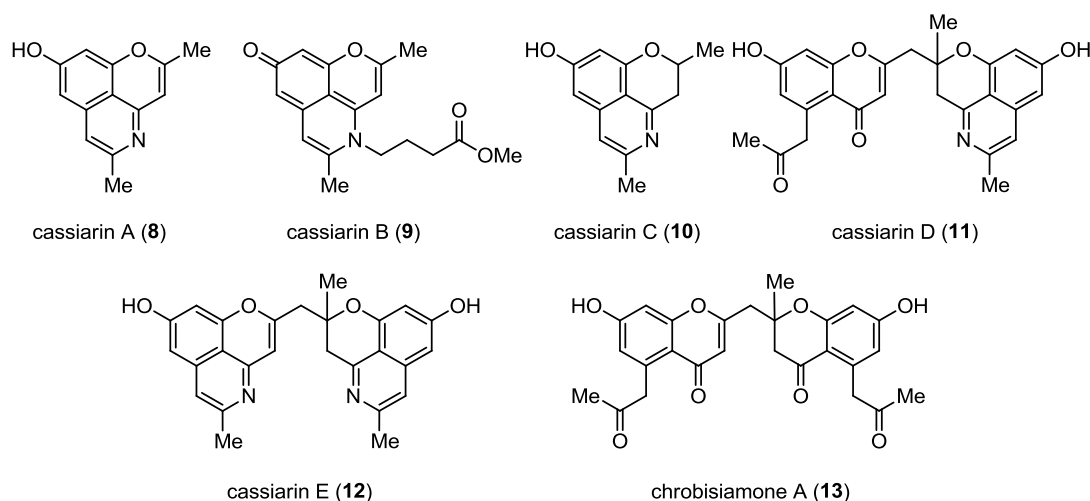


Fig.7 Structures of a series of cassiarins and chrobisiamone A from *C. siamea*.

さらに近年の研究成果としては、Ajaiyeoba ら²¹⁾は、抗マラリア活性を指標とした成分研究より中性・酸性画分より emodin と lupeol を見出した。Hu らと Gao らは、抗タバコモザイクウイルス活性を指標とした成分研究から新規クロモン siamchromones A–G²²⁾と新規アウロン siamaurones A と B²³⁾を単離、構造決定した。また、Yang ら²⁴⁾は、*Staphylococcus aureus* と *S. epidermidis* に対する抗微生物活性を指標とした成分検索により、同族植物 *C. spectabilis* に多く含まれるピペリジンアルカロイド spectraline 類²⁵⁾を見出している (Fig. 8)。このように近年 *C. siamea* から多様な生物活性を有する様々な骨格の化合物が報告されている。

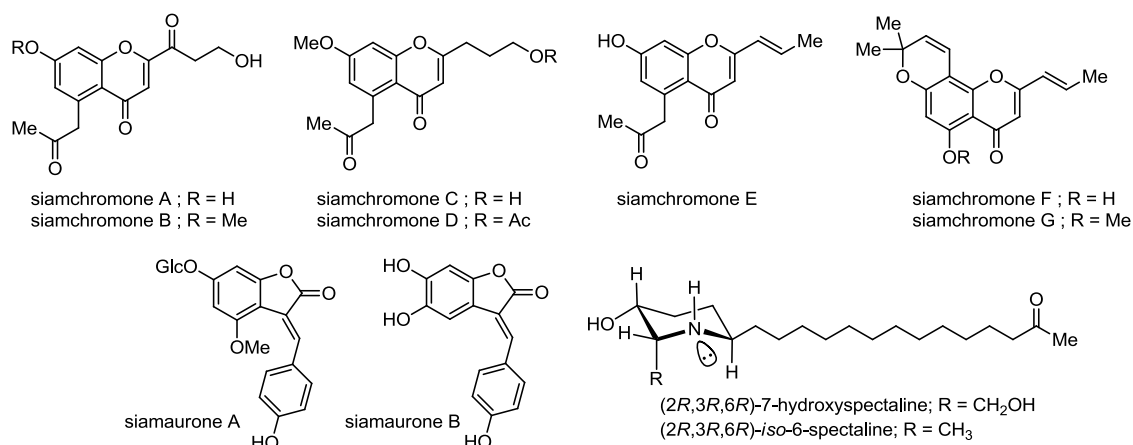


Fig. 8 Bioactive natural products from *C. siamea* (reported in 2008-2013).

以上の成分研究、含有される化合物の生物活性より、*C. siamea* から得られる芳香族ポリケチド、アルカロイドなどの構造研究は、新規抗マラリア薬を始めとして多方面の医薬リードの発見に貢献することが期待される。本研究では、MS、NMR などの各種分析機器の情報を基に割り出した未報告有機化合物に焦点を当て、さらなる新規抗マラリア性化合物の発見を目指し研究を始めた。第2節から *C. siamea* の葉、花部より得られた新規クロモン関連化合物の構造の詳細について論ずる。

第2節 抽出・分離

2.1 *Cassia siamea* 花部の抽出・分離

インドネシア産マメ科植物 *Cassia siamea* の花部 (1.0 kg) を MeOH で抽出し、これを 3% 酒石酸水溶液と EtOAc で分配し、Na₂CO₃ により pH を 9~10 に調整した後、CHCl₃ で分配した。得られた CHCl₃ 画分をシリカゲルカラム、ODS カラム、LH-20、ODS HPLC を用いて分離し、既知化合物 **8**、**10-12**、10,11-dihydroanhydrobarakol (**14**)¹⁹⁾ とともに新規化合物 cassiarin F (**1**, 0.00017%)、cassibiphenol A (**6**, 0.00002%) と B (**7**, 0.00002%) を単離した (Fig. 9)。

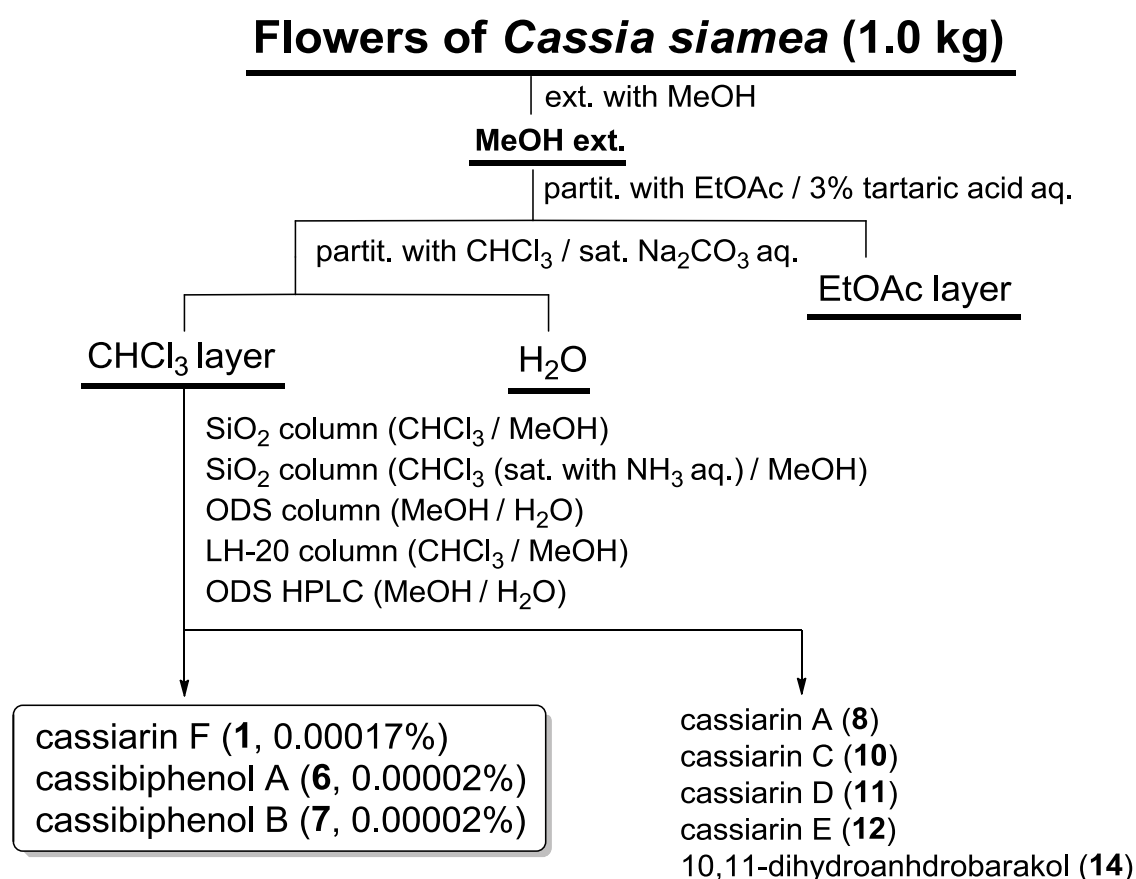


Fig. 9 Isolation scheme of cassiarin F (**1**), cassibiphenols A (**6**), and B (**7**) from flowers of *C. siamea*.

2.2 *Cassia siamea* 葉部の抽出・分離

インドネシア産 *C. siamea* の葉部 (0.5 kg) を MeOH で抽出し、これを花部と同様な液液分配操作により酸性・中性画分と塩基性画分とに分離した。得られたアルカロイド画分をシリカゲルカラム、ODS HPLC を用いて分離・精製し、既知化合物 **8**、5-acetonyl-7-hydroxy-2-methylchromone (**15**) とともに新規化合物 cassiarin G (**2**, 0.0064%)、cassiarin H (**3**, 0.00008%)、cassiarin J (**4**, 0.0022%)、cassiarin K (**5**, 0.0012%) を単離した (Fig. 10)。

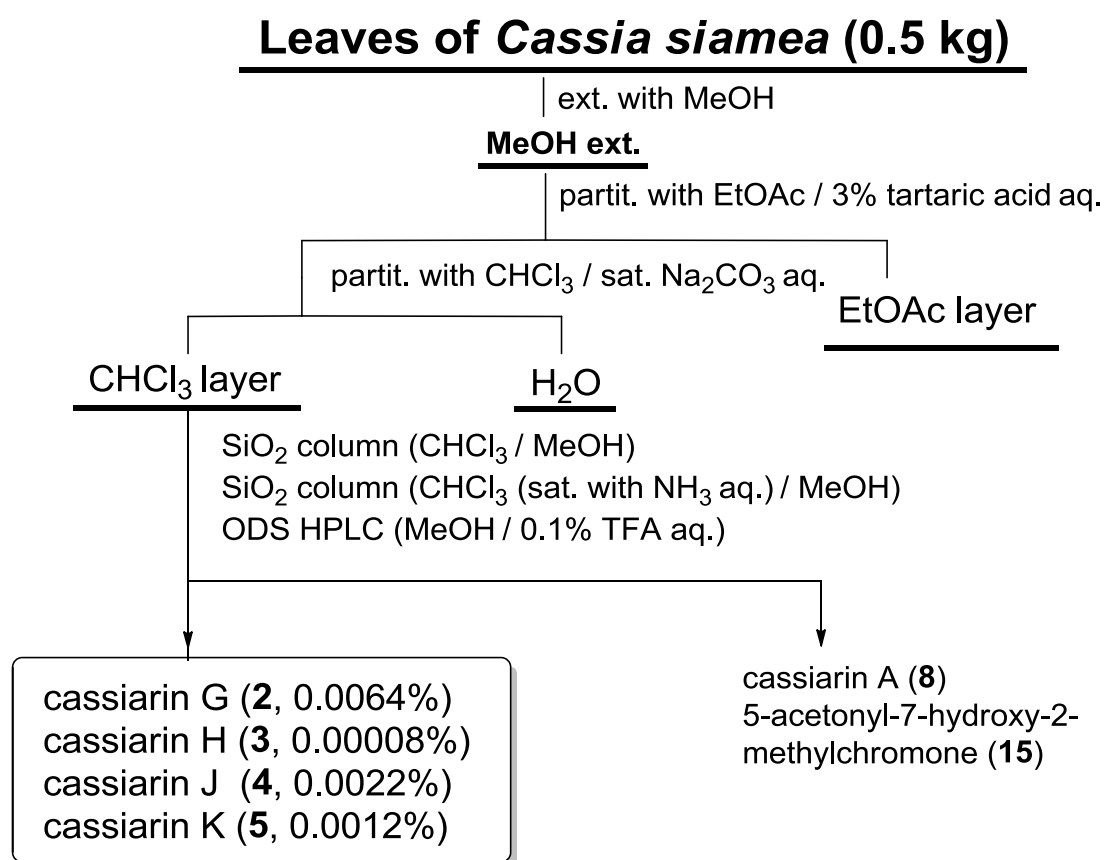


Fig. 10 Isolation scheme of cassiarins G (**2**), H (**3**), J (**4**), and K (**5**) from leaves of *C. siamea*.

第3節 Cassiarin F の構造解析

Cassiarin F (**1**) は、光学不活性な黄色非結晶性固体として得られた。ESIMS より、 m/z 428 に擬似分子イオンピーク $(M+H)^+$ が観測され、IR スペクトルから、水酸基 (3420 cm^{-1}) とカルボニル基 (1710 cm^{-1}) の存在が示唆された。HRESITOFMS から分子式 $C_{26}H_{21}NO_5$ であると決定した。 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルより、1 個のカルボニル、14 個の sp^2 4 級炭素、7 個の sp^2 メチン、1 個の sp^3 メチレン、3 個のメチルの存在が明らかとなった。そのうち 7 個の 4 級炭素 (δ_{C} 148.3, 153.1, 154.1, 155.7, 157.2, 158.7, 161.8) は、低磁場シフトした ^{13}C NMR スペクトルのケミカルシフト値より、酸素原子もしくは窒素原子に隣接している不飽和結合の炭素であると示唆された (Fig. 11, Table 1)。

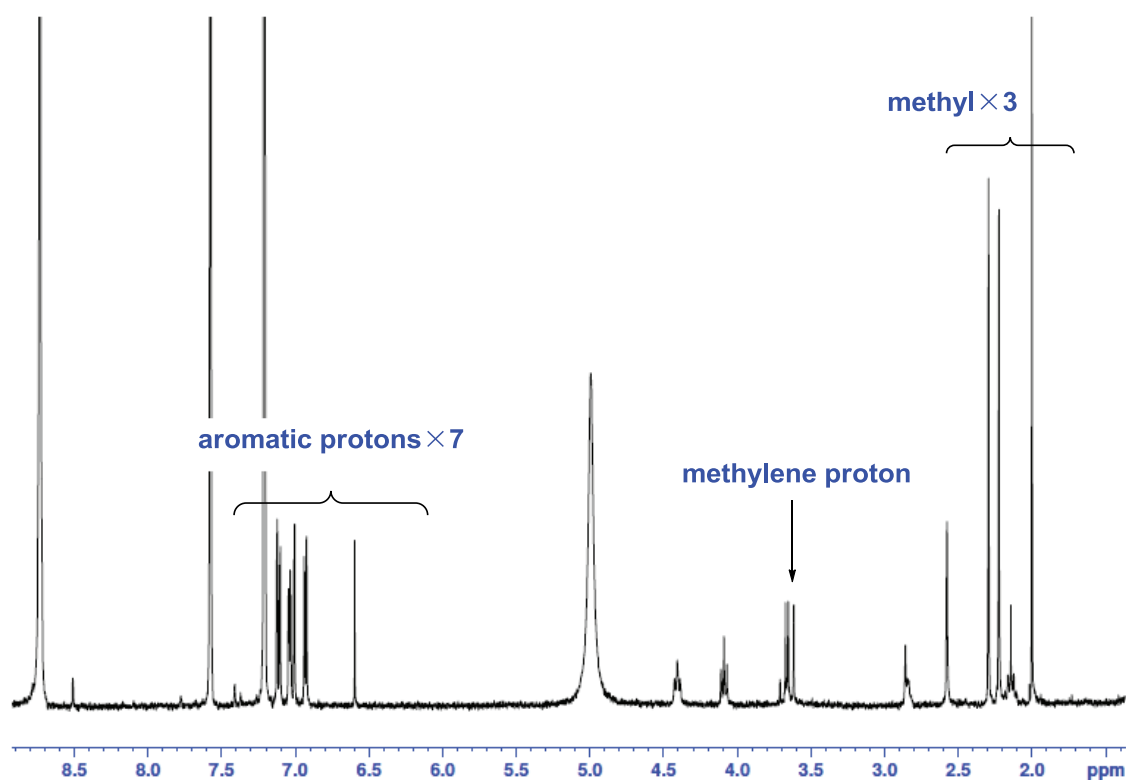


Fig. 11 ^1H -NMR spectrum of cassiarin F (**1**) in pyridine- d_5 .

^1H - ^1H COSY、HSQC スペクトルより、2 つの部分構造 **a** (C-11~C-13)、**b** (C-3'~C-14', C-14) が明らかとなった。H-6 (δ_{H} 6.91) から C-10 (δ_{C} 111.6)、C-7 (δ_{C} 161.8)、C-8 (δ_{C} 100.1) と H-8 (δ_{H} 6.98) から C-10、C-7、C-9 (δ_{C} 154.1) への HMBC 相関と C-7 と C-9 の ^{13}C NMR スペクトルのケミカルシフト値より、フェノール性水酸基を有する 4 置

換ベンゼン環の存在が示唆された。部分構造 **a** と 4 置換ベンゼン環との結合は、H-6 から C-11 (δ_{C} 114.2) への HMBC 相関により決定した。また、H-14 (δ_{H} 7.01) から C-2 (δ_{C} 155.7)、C-3 (δ_{C} 119.1) と H-3' (δ_{H} 7.09) から C-3 への HMBC 相関により、部分構造 **b** を含むもう一つの 4 置換ベンゼン環の存在が示唆された。さらに、H₂-11' (δ_{H} 3.60, 3.65) から C-5' (δ_{C} 134.7)、C-6' (δ_{C} 108.6)、C-10' (δ_{C} 124.3) への HMBC 相関によりアセトニル基が 5' 位に結合した dihydroxyacetonylbenzene の存在が明らかとなり、部分構造 **b** と dihydroxyacetonylbenzene との結合は H-3' から C-10' (δ_{C} 120.0) への HMBC 相関により決定した (Fig. 12)。

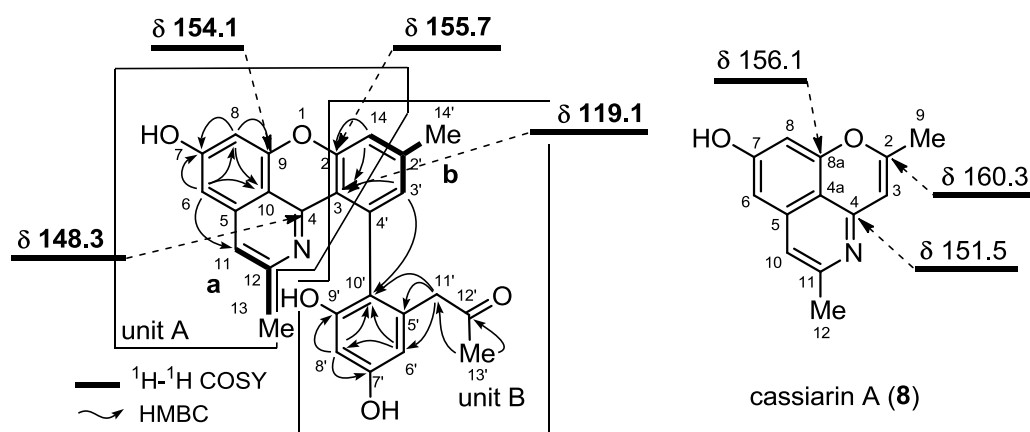


Fig. 12 Selected 2D-NMR correlations and comparison of chemical shift values in pyridine-*d*₅ of cassiarin F (**1**) and cassiarin A (**8**).

スペクトル解析により得られた 2 つの部分構造の結合位置については、既知化合物である cassiarin A の ¹³C NMR スペクトルのケミカルシフト値の比較により推定した (Fig. 12)。すなわち、C-2 と C-9 においてエーテル結合、さらに、C-3 と C-4 (δ_{C} 148.3) が結合し、6 員環を形成していると考えた。

これらのデータから、**1** の構造は、unit A と B に示すように **8** (C-2 ~ C-14) と 2-acetonyl-4,6-dihydroxy-3'-methylbiphenyl 骨格 (C-2' ~ C-14'、C-2~C-3、C-14) の 2 つの unit よりなると推定した。なお、**1** は、光学不活性であることと CD スペクトルが得られなかったことから 4'位と 10'位間での軸不斉は、2 つの鏡像体の混合物である可能性が高いと考えられる。

Table 1. ^1H NMR Data [δ_{H} (J , Hz)] and ^{13}C NMR Data [δ_{C}] of Cassiarin F (**1**) in Pyridine- d_5 at 300K.

Position	δ_{H}	δ_{C}	Position	δ_{H}	δ_{C}
2		155.7	2'		141.2
3		119.1	3'	7.09 (1H, d, 1.0)	130.5
4		148.3	4'		138.0
5		139.9	5'		134.7
6	6.91 (1H, d, 2.2)	101.2	6'	6.99 (1H, d, 2.4)	108.6
7		161.8	7'		158.7
8	6.98 (1H, d, 2.2)	100.1	8'	7.08 (1H, d, 2.4)	102.6
9		154.1	9'		157.2
10		111.6	10'		124.3
11	6.89 (1H, s)	114.2	11'a	3.60 (1H, d, 13.3)	49.8
12		153.1	11'b	3.65 (1H, d, 13.3)	
13	2.34 (3H, s)	24.6	12'		206.0
14	7.01 (1H, d, 1.0)	117.0	13'	1.97 (3H, s)	29.2
			14'	2.20 (3H, s)	21.0

第4節 Cassiarin G、H、J、K の構造解析

4.1 Cassiarin G の構造解析

Cassiarin G (**2**) は、光学不活性な黄色針状結晶として得られた (mp 213-218 °C)。ESIMS より、 m/z 260 に擬似分子イオンピーク ($M+H$)⁺ が観測され、IR スペクトルから、カルボニル基 (1673 cm⁻¹) の存在が示唆された。HRESITOFMS から分子式 C₁₄H₁₃NO₄ であると決定した。¹H および ¹³C NMR スペクトルより、1 個のカルボニル、6 個の sp² 4 級炭素、3 個の sp² メチン、1 個の sp³ 4 級炭素、3 個のメチルの存在が明らかとなった。そのうち 4 個の sp² 4 級炭素 (δ_c 144.0, 152.0, 155.4, 168.9)、1 個の sp³ 4 級炭素 (δ_c 106.8)、1 個のメチル基 (δ_c 50.5) は、低磁場シフトした ¹³C NMR スペクトルのケミカルシフト値より酸素原子もしくは窒素原子に隣接している炭素であると示唆された (Fig. 13, Table 2)。

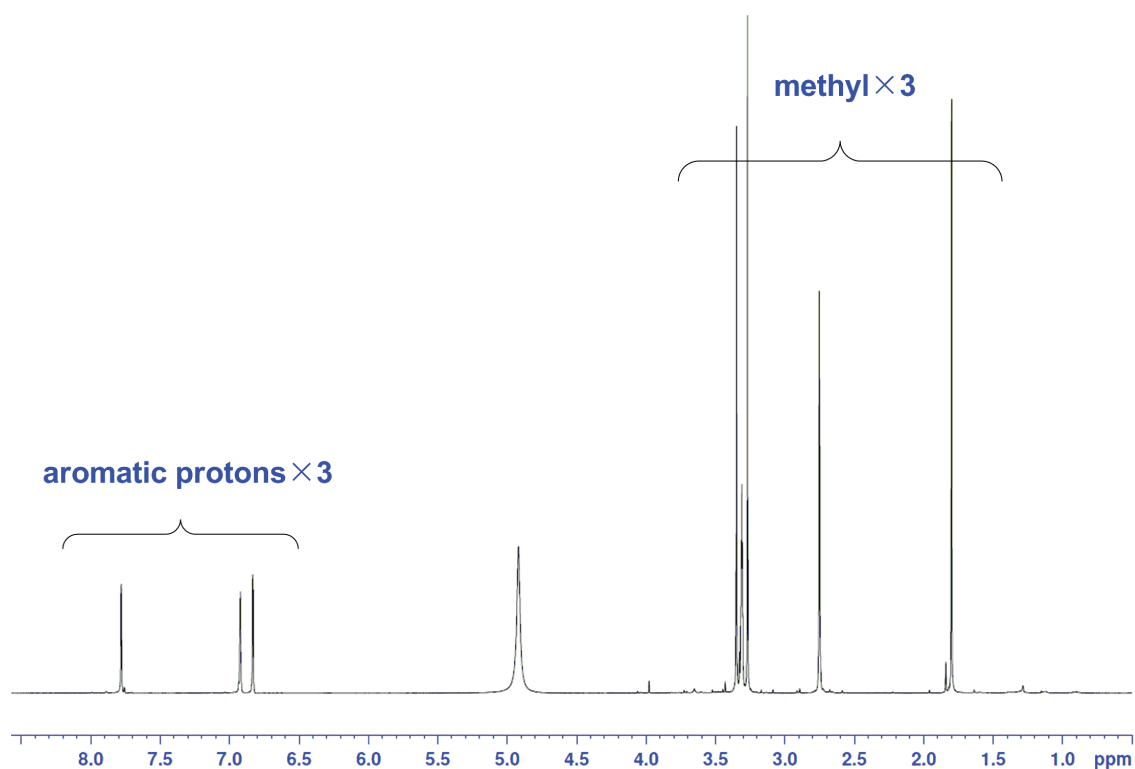


Fig. 13 ¹H-NMR spectrum of cassiarin G (**2**) in CD₃OD.

¹H-¹H COSY、HSQC スペクトルを解析することにより、部分構造 **a** (C-10~C-12) が明らかとなった。次に、H-10 (δ_H 7.70) から C-4a (δ_c 110.2) と C-5 (δ_c 142.0) へ、H-6 (δ_H 6.88) から C-10 (δ_c 121.7) へ、H-8 (δ_H 6.89) から C-4a、C-6 (δ_c 103.0) と C-7 (δ_c 168.9) への HMBC 相関により **8** の部分構造である 3-methylisoquinolin-6-ol (C-4, C-4a, C-5~C-8,

C-8a, C-10~C-12) が **2** に含まれていると推定した。残りの部分構造については、H₃-9 (δ_{H} 1.71) と H₃-13 (δ_{H} 3.25) から C-2 (δ_{C} 106.8) へ、H₃-9 から C-3 (δ_{C} 189.0) への HMBC 相関と C-2 (δ_{C} 106.8)、C-8a (δ_{C} 155.4)、C-4 (δ_{C} 152.0) の低磁場シフトしたケミカルシフト値より C-2 と C-8a 間でエーテル結合を介して、2-methoxy-2-methyl-2*H*-pyran-3(4*H*)-one (C-2~C-4, C-4a, C-8a, C-9, C-13) を形成していると推定した。これらの結果より、**2** は、3-methylisoquinolin-6-ol と 2-methoxy-2-methyl-2*H*-pyran-3(4*H*)-one が縮環した 3 環性アルカロイドであると推定した (Fig. 14)。

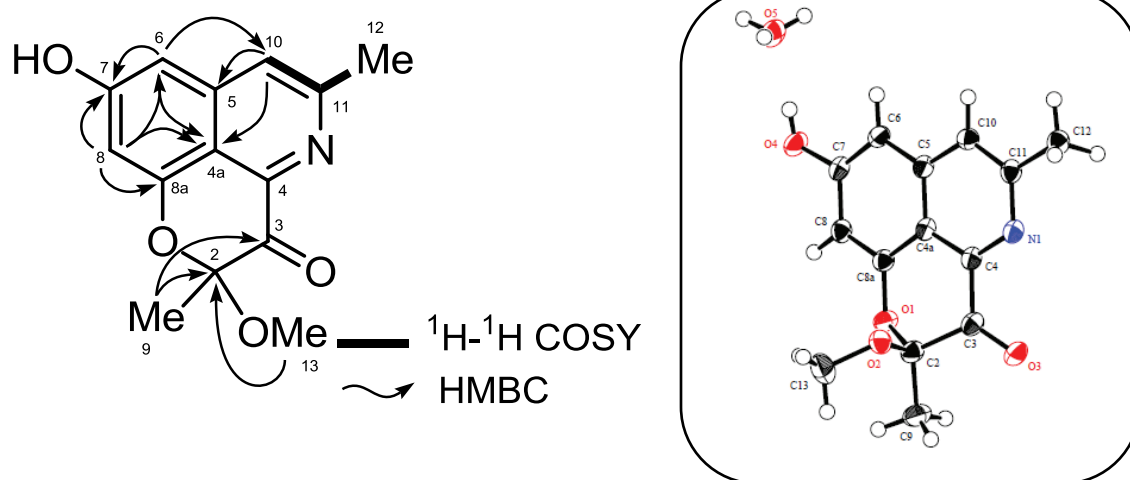


Fig. 14 Selected 2D NMR correlations and an ORTEP drawing for cassiarin G (**2**).

2 は、幸運なことに MeOH による結晶化に成功し、スペクトルデータにより推定した構造を、X 線結晶構造解析により確認した (Fig. 14)。なお **2** は、光学不活性体であったことからラセミ体である可能性が示唆された。これは、X 線結晶構造解析により **2** の結晶が三斜晶系の中でも対称中心が存在する P-1(#2)において妥当な構造が得られたことからラセミ体であることが確認できた。

Table 2. ^1H NMR Data [δ_{H} (J , Hz)] and ^{13}C NMR Data [δ_{C}] of Cassiarin G (**2**) in CD_3OD at 300K.

Position	δ_{H}	δ_{C}
2		106.8
3		189.0
4		152.0
4a		110.2
5		142.0
6	6.88 (1H, brs)	103.0
7		168.9
8	6.89 (1H, brs)	107.6
8a		155.4
9	1.71 (3H, s)	14.9
10	7.70 (1H, s)	121.7
11		144.0
12	2.73 (3H, s)	19.7
13	3.25 (3H, s)	50.5

4.2 Cassiarin H の構造解析

Cassiarin H (**3**) は、光学不活性な黄色非結晶性固体として得られた。IR スペクトルから、カルボニル基 (1726 cm^{-1}) の存在が示唆され、HRESITOFMS から分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ であると決定した。 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルより、3 個のカルボニル、5 個の sp^2 4 級炭素、3 個の sp^2 メチン、3 個の sp^3 メチレン、1 個の sp^3 4 級炭素、4 個のメチルの存在が明らかとなった。そのうち 3 個の sp^2 4 級炭素 (δ_{C} 137.5, 145.1, 153.2)、1 個の sp^3 4 級炭素 (δ_{C} 102.2)、1 個の sp^3 メチレン (δ_{C} 49.9)、2 個のメチル基 (δ_{C} 51.3, 52.3) は、低磁場シフトした ^{13}C NMR スペクトルのケミカルシフト値より、酸素原子もしくは窒素原子に隣接している炭素であると示唆された (Fig. 15, Table 3)。

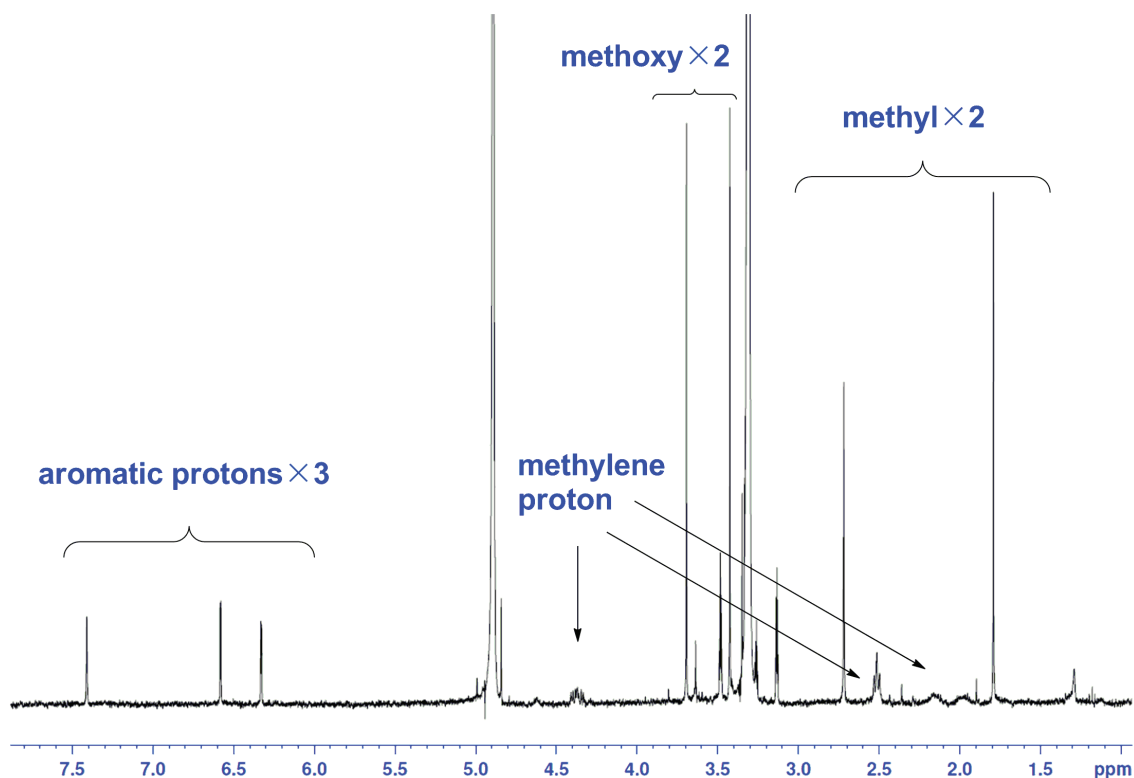


Fig. 15 ^1H -NMR spectrum of cassiarin H (**3**) in CD_3OD .

^1H - ^1H COSY、HSQC スペクトルを解析することにより、部分構造 **a** (C-10~C-12) と **b** (C-14~C-16) が明らかとなった。H-6 (δ_{H} 6.33)、H-8 (δ_{H} 6.58)、H-10 (δ_{H} 7.40) から C-4a (δ_{C} 115.9) への HMBC 相関から部分構造 **a** を含む、2 個の 6 員環が縮環した構造を推定した。H₂-16 (δ_{H} 2.51) と H₃-18 (δ_{H} 3.69) から C-17 (δ_{C} 174.5) に対する HMBC 相関からは、部分構造 **b** を含む methyl butanoate の存在が示唆された。さらに、H₂-14 (δ_{H} 4.40) から C-4 (δ_{C} 137.5)、C-11 (δ_{C} 145.1) に対する HMBC 相関が観測されたこと

により **9** の部分構造である 3-methyl-6-oxoisoquinolin butanoate (C-4, C-4a, C-5~C-8, C-8a, C-10~C-12, C-14~C-18) の構造を推定した。さらなる各種 2 次元 NMR の解析により **2** の部分構造の 2-methoxy-2-methyldihydro-2*H*-pyran-3(4*H*)-one (C-2~C-4, C-4a, C-8a, C-9, C-13) の存在を明らかにした。以上の結果と C-4 (δ_{C} 137.5)、C-8a (δ_{C} 153.2)、C-4 (δ_{C} 137.5) の4級炭素のケミカルシフト値より、**3**は、3-methyl-6-oxoisoquinolin butanoate と 2-methoxy-2-methyldihydro-2*H*-pyran-3(4*H*)-one が縮環した 3 環性アルカロイドであると推定した (Fig. 16)。なお、**3**は、光学不活性であることと CD スペクトルを示さないことからラセミ体であると推定した。

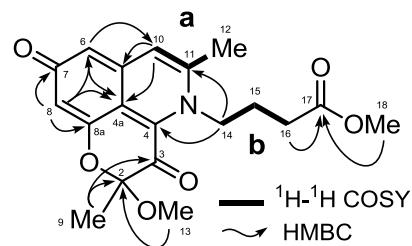


Fig. 16 Selected 2D NMR correlations for cassiarin H (**3**).

Table 3. ^1H NMR Data [δ_{H} (*J*, Hz)] and ^{13}C NMR Data [δ_{C}] of Cassiarin H (**3**) in CD_3OD at 300K.

Position	δ_{H}	δ_{C}
2		102.2
3		187.0
4		137.5
4a		115.9
5		141.4
6	6.33 (1H, d, 1.8)	106.5
7		183.5
8	6.58 (1H, d, 1.8)	116.6
8a		153.2
9	1.79 (3H, s)	17.4
10	7.40 (1H, s)	121.8
11		145.1
12	2.72 (3H, s)	20.1
13	3.42 (3H, s)	51.3
14	4.40 (2H, t, 8.5)	49.9
15a	1.90 (1H, m)	27.0
15b	2.14 (1H, m)	
16	2.51 (2H, m)	31.2
17		174.5
18	3.69 (3H, s)	52.3

4.3 Cassiarin J の構造解析

Cassiarin J (**4**) は、光学不活性な黄色非結晶性固体として得られた。IR スペクトルから、カルボニル基 (1632 cm^{-1}) の存在が示唆され、HRESITOFMS から分子式 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ であると決定した。 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルより、1 個のエステルカルボニル、5 個の sp^2 4 級炭素、3 個の sp^2 メチン、1 個の sp^3 メチレン、2 個の sp^3 4 級炭素、3 個のメチルの存在が明らかとなった。そのうち 4 個の sp^2 4 級炭素 (δ_{C} 141.0, 154.4, 156.9, 167.9)、2 個の sp^3 4 級炭素 (δ_{C} 107.1, 76.1)、1 個のメチル基 (δ_{C} 52.4) は、低磁場シフトした ^{13}C NMR スペクトルのケミカルシフト値より酸素原子もしくは窒素原子に隣接している炭素であると示唆された (Fig. 17, Table 4)。

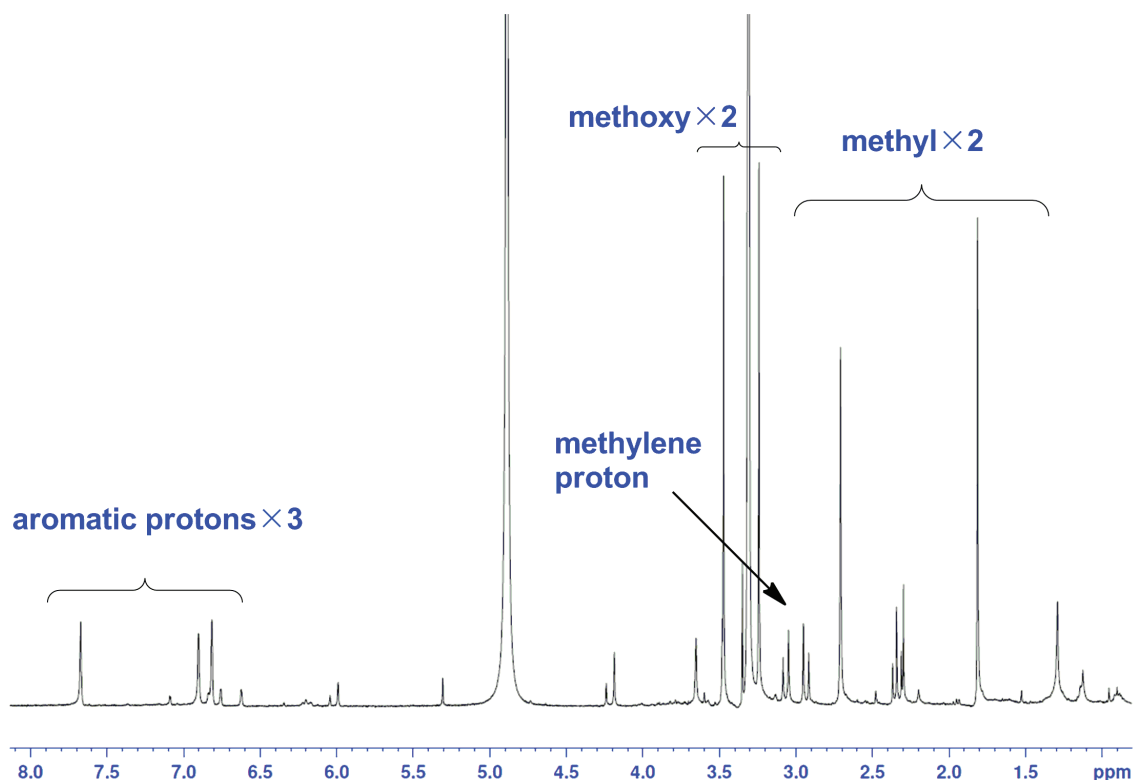


Fig. 17 ^1H -NMR spectrum of cassiarin J (**4**) in CD_3OD .

各種 2 次元 NMR の解析により **4** の平面構造は、3 位カルボニル基を除き、**2** と類似することがわかった。異なる部分構造については、 H_2 -14 (δ_{H} 2.87, 3.00) から C-2 (δ_{C} 107.1)、C-3 (δ_{C} 76.1)、C-4 (δ_{C} 156.9)、C-15 (δ_{C} 170.7) へ、 H_3 -16 (δ_{H} 3.40) から C-15 (δ_{C} 170.7) への HMBC 相関と C-3 (δ_{C} 76.1) のケミカルシフト値により 3 位結合する水酸基と methylacetate の存在を推定した。以上より、**4** は、3-methylisoquinolin-6-ol (C-4, C-4a, C-5~C-8, C-8a, C-10~C-12) と methyl

2-(3-hydroxy-2-methoxy-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetate (C-2~C-4, C-4a, C-8a, C-9, C-13~C-16) とが縮環したアルカロイドであると推定した (Fig. 18)。

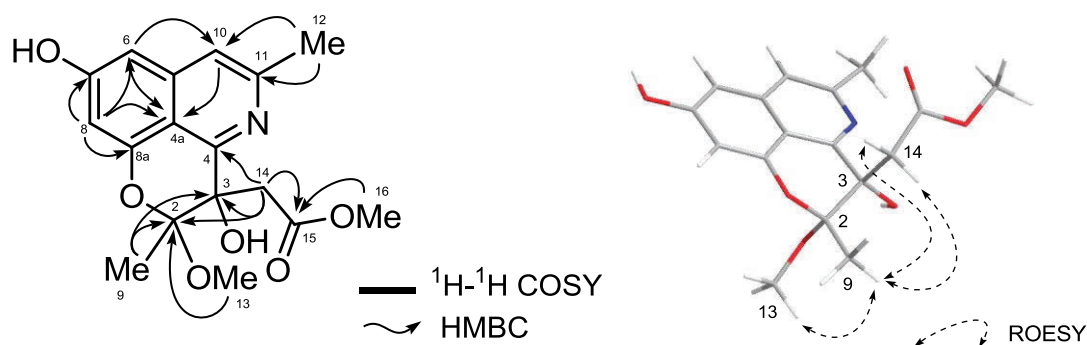


Fig. 18 Selected 2D NMR Correlations for cassiarin J (**4**) and most stable conformation of **4** found in the Monte Carlo conformational search with the observed ROESY correlations.

C-2、C-3 の相対立体配置は、H₃-9 (δ_{H} 1.76) から H₃-13 (δ_{H} 3.20) と H₂-14 (δ_{H} 2.87、3.00) への ROESY 相関から 2 位メチル基と 3 位水酸基は擬エクアトリアル配置、2 位メトキシ基と 3 位 methyl acetate は擬アキシナル配置であると推定した。この立体配座は、Macro Model による Monte Carlo 法²⁶⁾により導いた最安定配座と同一であることから支持された。**4** は、**2** と同様に光学不活性であることからラセミ体であると推定した。

Table 4. ^1H NMR Data [δ_{H} (J , Hz)] and ^{13}C NMR Data [δ_{C}] of Cassiarin J (**4**) in CD_3OD at 300K.

Position	δ_{H}	δ_{C}
2		107.1
3		76.1
4		156.9
4a		111.0
5		141.0
6	6.83 (1H, brs)	103.1
7		167.9
8	6.74 (1H, brs)	107.3
8a		154.4
9	1.76 (3H, s)	15.5
10	7.57 (1H, s)	120.3
11		141.0
12	2.65 (3H, s)	20.3
13	3.20 (3H, s)	50.6
14a	2.87 (1H, d, 13.2)	43.6
14b	3.00 (1H, d, 13.2)	
15		170.7
16	3.40 (3H, s)	52.4

4.4 Cassiarin K の構造解析

Cassiarin K (**5**) は、光学不活性な黄色非結晶性固体として得られた。IR スペクトルから、水酸基またはアミノ基 (3420 cm^{-1}) の存在が示唆され、HRESITOFMS から分子式 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ であると決定した。 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルより、8 個の sp^2 4 級炭素、3 個の sp^2 メチン、1 個のメチルの存在が明らかとなった。そのうち 5 個の sp^2 4 級炭素 (δ_{C} 148.4, 155.2, 153.8, 157.4, 163.0) は、低磁場シフトした ^{13}C NMR スペクトルのケミカルシフト値より、酸素原子もしくは窒素原子に隣接している炭素であると示唆された (Fig. 19, Table 5)。

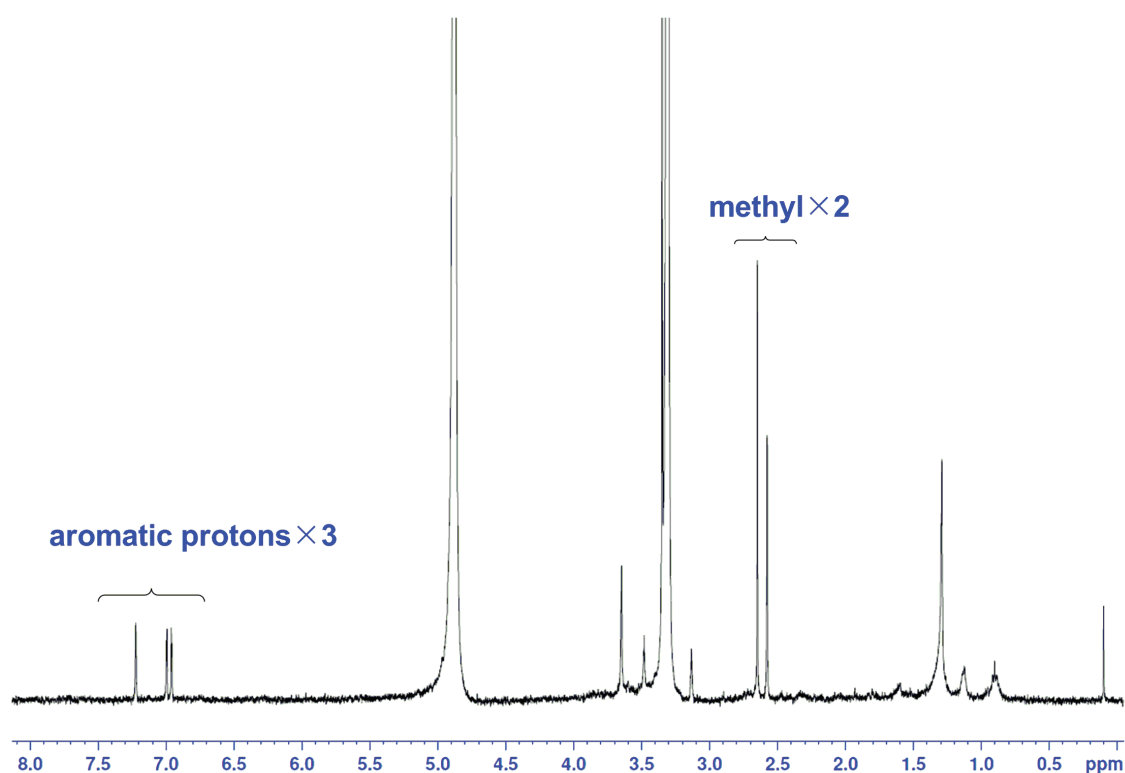


Fig. 19 ^1H -NMR spectrum of cassiarin K (**5**) in CD_3OD .

^1H - ^1H COSY、HSQC スペクトルを解析することにより、部分構造 **a** (C-10~C-12) が明らかとなった。HMBC スペクトルを解析することにより、**5** は、**8** と同様、3-methyloisoquinolin-6-ol (C-4, C-4a, C-5~C-8, C-8a, C-10~C-12) と pyran 環 (C-2~C-4, C-4a, C-8a, C-9, C-13~C-16) よりなるアルカロイドであると示唆された。H-9 (δ_{H} 2.41) から sp^2 4 級炭素 C-3 (δ_{C} 113.7) への HMBC 相関と高分解能 MS スペクトルによって得られた同位体ピーク 248 と 250 の強度比が 3 : 1 であったことから 3 位に塩素原子が結合していると推定した。以上より、**5** は、**8** の 3 位に塩素原子が結合した 3 環

性アルカロイドであると推定した (Fig. 20)。

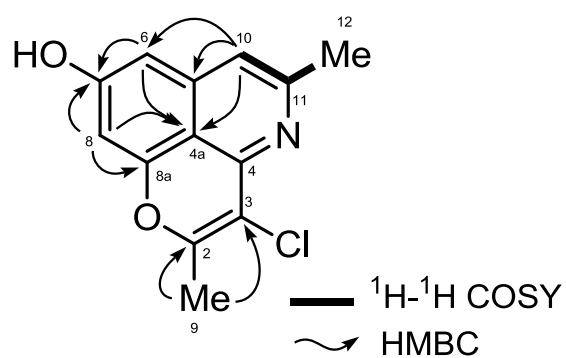


Fig. 20 Selected 2D NMR correlations for cassiarin K (**5**).

Table 5. ^1H NMR Data [δ_{H} (J , Hz)] and ^{13}C NMR Data [δ_{C}] of Cassiarin K (**5**) in CD_3OD at 300K.

Position	δ_{H}	δ_{C}
2		157.4
3		113.7
4		148.4
4a		112.8
5		139.9
6	6.57 (1H, brs)	102.5
7		163.0
8	6.54 (1H, brs)	100.5
8a		155.2
9	2.41 (3H, s)	18.2
10	6.91 (1H, s)	115.3
11		153.8
12	2.45 (3H, s)	23.9

第5節 Cassibiphenol A と B の構造解析

5.1 Cassibiphenol A の構造解析

Cassibiphenol A (**6**) は、黄色非結晶性固体として得られた。得られた収量が微量であったことから光学活性の有無については、CD スペクトルの測定により確認した。その結果、**6** は、209 と 231 nm でコットン効果を示す光学活性体であることがわかった (CD (MeOH, 0.00046 M) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 202 (-2.7), 209 (+10.3), 231 (-11.5), 257 (+3.4) nm)。ESIMS より、 m/z 433 に擬似分子イオンピーク ($M+H$)⁺ が観測され、IR スペクトルから、水酸基 (3742 cm^{-1}) とカルボニル基 (1673 cm^{-1}) の存在が示唆された。HRESIMS から分子式 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_6$ であると決定した。¹H および ¹³C NMR スペクトルより、1 個のカルボニル、12 個の sp^2 4 級炭素、6 個の sp^2 メチン、2 個の sp^3 メチン、2 個の sp^3 メチレン、3 個のメチルの存在が明らかとなった。そのうち 5 個の sp^2 4 級炭素 (δ_{C} 156.7, 158.1, 159.0, 164.5, 166.8)、2 個の sp^3 メチン (δ_{C} 68.6, 79.0) は、低磁場シフトした ¹³C NMR スペクトルのケミカルシフト値より、酸素原子もしくは窒素原子に隣接している炭素であると示唆された (Fig. 21、Table 6)。

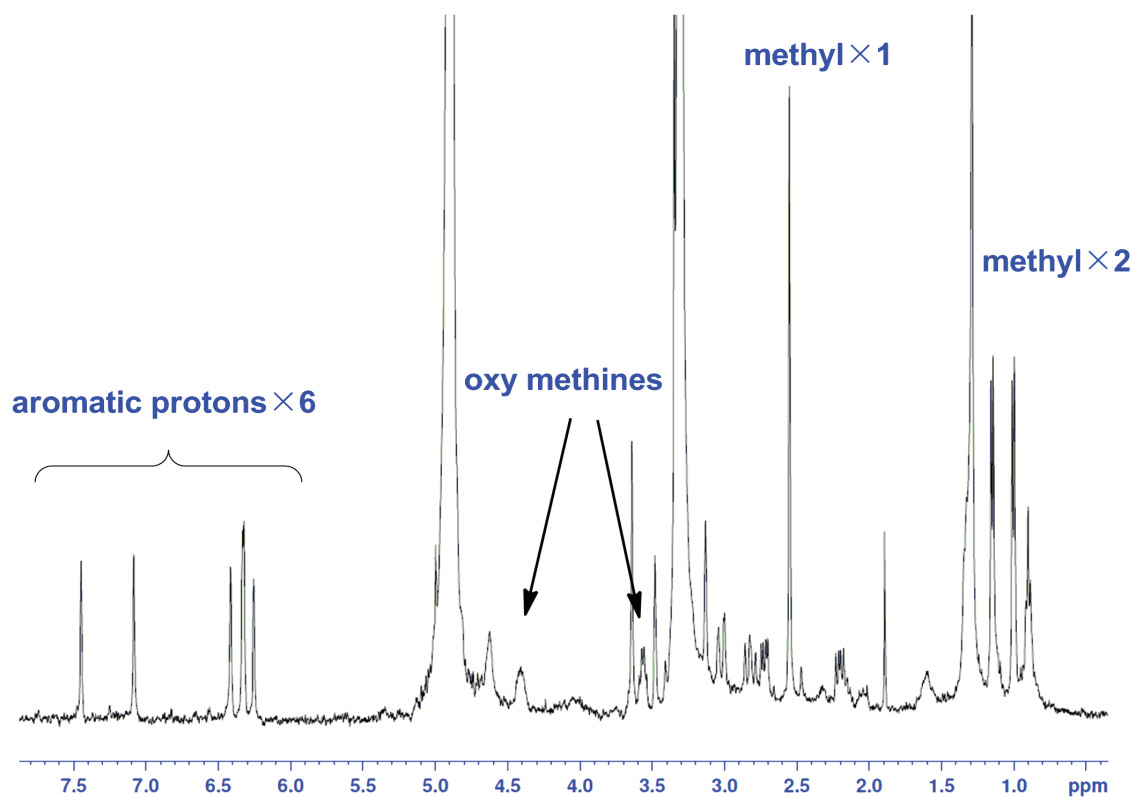


Fig. 21 ¹H-NMR spectrum of cassibiphenol A (**6**) in CD_3OD .

¹H-¹H COSY、HSQC スペクトルより、3 つの部分構造 **a** (C-11~C-13)、**b** (C-3'~C-14',

C-14)、**c** (C-11~C-13) が明らかとなった。部分構造 **a** と dienone 環の結合は、H-6 (δ_{H} 6.41) から C-8 (δ_{C} 103.3)、C-10 (δ_{C} 103.3)、C-11 (δ_{C} 34.3) への HMBC 相関、H-8 (δ_{H} 6.32) から C-7 (δ_{C} 186.0)、C-9 (δ_{C} 164.5)、C-10、さらに C-4 (δ_{C} 166.8) への 4 結合を含めた HMBC 相関、H-11 (δ_{H} 3.01) から C-5 (δ_{C} 137.5) と C-10 (δ_{C} 103.3) への HMBC 相関により推定し、**14** の部分構造である 3-methyl-3*H*-isochromen-6(4*H*)-one (C-4 ~ C-13) が **6** の構造中に含まれていると推定した。

H-14 (δ_{H} 7.44) から C-2 (δ_{C} 158.1)、C-3 (δ_{C} 113.5) へと H-3' (δ_{H} 7.08) から C-3、C-4' (δ_{C} 139.0) への HMBC 相関により、部分構造 **b** を含む 3 置換トルエン (C-2, C-3, C-14, C-2'~C-4', C-14') の存在が示唆された。さらに、C-2 (δ_{C} 158.1) と C-9 (δ_{C} 164.5) の低磁場シフトした ^{13}C NMR ケミカルシフト値と C-4 (δ_{C} 166.8)、C-3 (δ_{C} 113.5) の sp^2 4 級炭素の ^{13}C NMR ケミカルシフト値よりこれら 2 つの部分構造は、C-2 と C-9 間でのエーテル結合と C-3 と C-4 間での結合により 6 員環介して 4 縮合環式の骨格を形成していると推定した。部分構造 **c** を含む 5-(2-hydroxypropyl)benzene-1,3-diol (C-5'~C-13') の存在は、 ^1H と ^{13}C NMR のケミカルシフト値 (δ_{H} 3.58, 6.26, 6.34; δ_{C} 68.6, 101.6, 109.4, 122.0, 138.3, 156.7, 159.0) と H₂-11'a (δ_{H} 2.21) から C-5' (δ_{C} 138.3)、C-6' (δ_{C} 109.4)、C-10' (δ_{C} 122.0) への HMBC 相関により明らかにし、C-4' と C-10' との結合は、H-3' から C-10' (δ_{C} 122.0) への HMBC 相関により決定した (Fig. 22)。

これらのデータから、**6** は、3-methyl-3*H*-isochromen-6(4*H*)-one と 6-(2-hydroxypropyl)-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2,4-diol (C-2, C-3, C-14, と C-2'~C-14') が縮環した多環性化合物であると推定した。

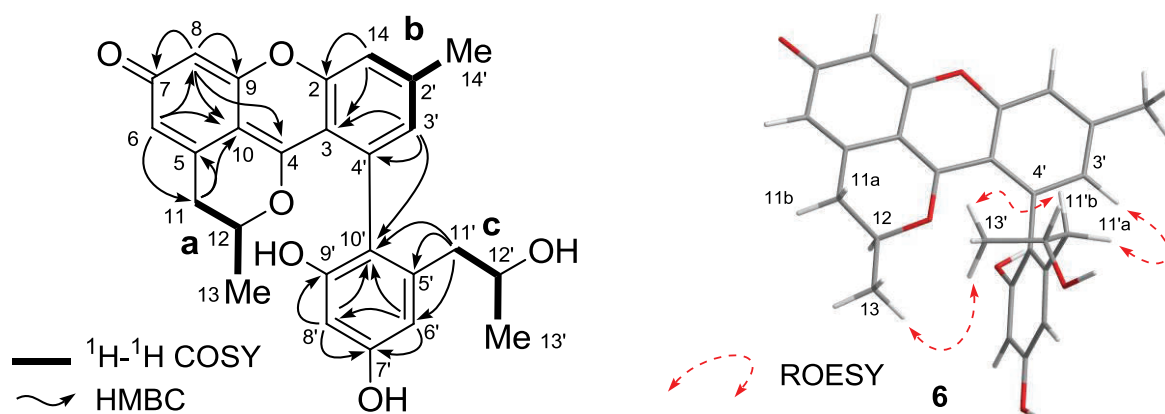


Fig. 22 Selected 2D NMR correlations for cassibiphenol A (**6**).

H-12 とビシナルカップリングしている H₂-11 (δ_{H} 2.82, 3.01) の非等価なメチレンプロトンの結合定数 (H-11a; dd, $J = 16.3$ Hz, 16.3 Hz, H-11b; d, $J = 16.3$ Hz) より、H-11a は擬アキシアル配置、H-11b は擬エクアトリアル配置であると推定した。また、ROESY

スペクトルの解析により、H-3'/ H-11'b、H-11'a/H₃-13'、H₃-13/H₃-13'で相関が観測されたことから **6** の相対立体配置は、12 位メチル基が *S**配置、4'位ビフェニル結合が *S**配置、12'位水酸基が *R**配置であると推定した (Fig. 22)。

Table 6. ¹H NMR Data [δ_{H} (*J*, Hz)] and ¹³C NMR Data [δ_{C}] of Cassibiphenol A (**6**) in CD₃OD at 300K.

Position	δ_{H}	δ_{C}	Position	δ_{H}	δ_{C}
2		158.1	2'		148.5
3		113.5	3'	7.08 (1H, s)	131.9
4		166.8	4'		139.0
5		137.5	5'		138.3
6	6.41 (1H, s)	123.1	6'	6.34 (1H, s)	109.4
7		186.0	7'		159.0
8	6.32 (1H, s)	103.3	8'	6.26 (1H, s)	101.6
9		164.5	9'		156.7
10		103.3	10'		122.0
11a	2.82 (1H, dd, 16.3, 16.3)	34.3	11'a	2.21 (1H, dd, 13.0, 5.4)	44.3
11b	3.01 (1H, d, 16.3)		11'b	2.71 (1H, dd, 13.0, 5.4)	
12	4.41 (1H, m)	79.0	12'	3.58 (1H, m)	68.6
13	1.16 (3H, d, 6.1)	20.2	13'	1.01 (3H, d, 5.9)	22.9
14	7.44 (1H, s)	117.7	14'	2.55 (3H, s)	22.0

5.2 Cassibiphenol B の構造解析

Cassibiphenol B (**7**) は、黄色非結晶性固体として得られた。収量が微量であったことから光学活性の有無については、CD スペクトルの測定により確認した。その結果、**7** は **6** と同様な CD スペクトルを示す光学活性体であることが明らかとなった (CD (MeOH, 0.00046 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 203 (-0.7), 214 (+8.8), 228 (-6.1), 242 (+3.7) nm)。ESIMS より、 m/z 433 に擬似分子イオンピーク ($M+H$)⁺ が観測され、IR スペクトルから、水酸基 (3730 cm⁻¹) とカルボニル基 (1683 cm⁻¹) の存在が示唆された。HRESIMS から分子式 C₂₆H₂₄O₆ であると決定し、**6** と同じ分子式であった (Fig. 23, Table 7)。

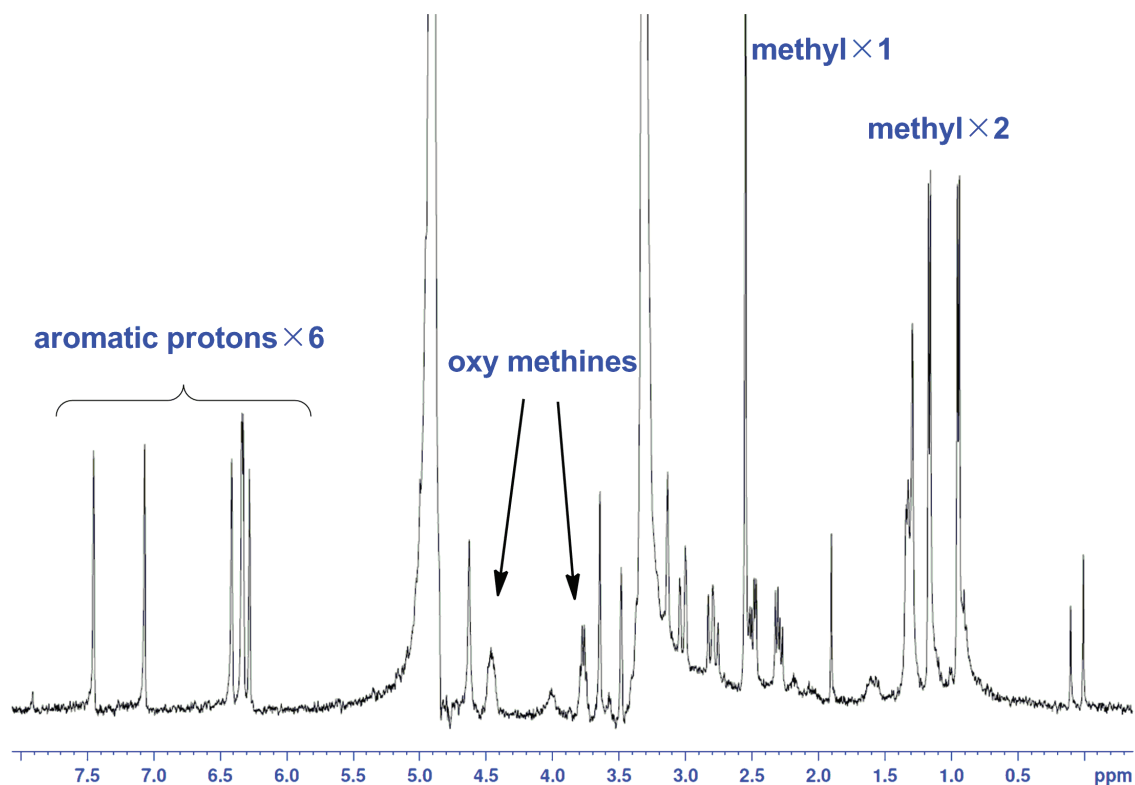


Fig. 23 ¹H-NMR spectrum of cassibiphenol B (**7**) in CD₃OD.

各種 2 次元 NMR (¹H-¹H COSY、HSQC、HMBC スペクトル) の解析により、**7** は、**6** と同一の平面構造を有していることが明らかとなった (Fig. 24)。H-12 とビシナルカップリングしている H₂-11 (δ_H 2.79, 3.01) の非等価なメチレンプロトンの結合定数 (H-11a; dd, J = 16.3 Hz, 13.4 Hz, H-11b; d, J = 16.3 Hz, 2.9 Hz) より、H-11a は擬アキシヤル配置、H-11b は擬エクアトリアル配置であると推定した。相対立体配置については、ROESY スペクトルの解析により H-3'/H-11'a、H-11'a/H₃-13' で相関が観測されたこと

と **6** と **7** の ^1H NMR のケミカルシフト値の差が H-11' から H-13' において特に大きいことから次の 2 つの可能性を考えた (Fig. 24)。

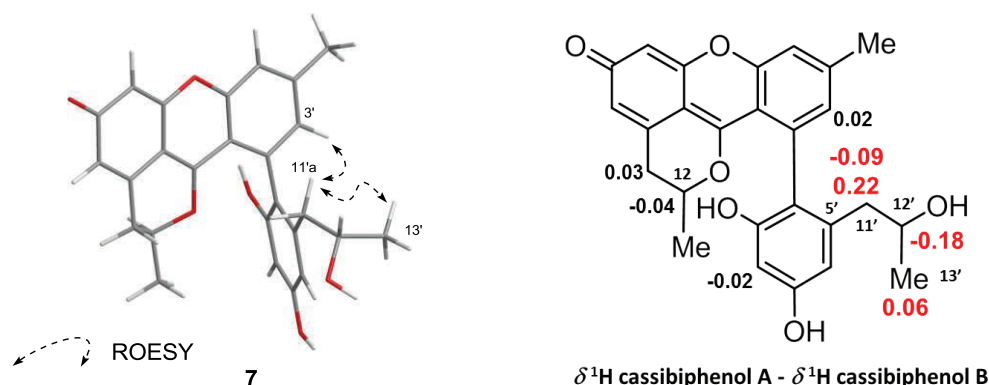


Fig. 24 Selected ROESY correlations for cassibiphenol B (**7**) and selected $\Delta\delta$ values (in ppm, CD_3OD).

すなわち、**6** ($12S^*, 4'S^*, 12'R^*$) の 12' 位立体異性体 ($12S^*, 4'S^*, 12'S^*$) または、ビフェニル結合の回転異性体 ($12S^*, 4'R^*, 12'R^*$) であると推定した (Fig. 25)。この 2 つの立体異性体の判別は、12' 位 2 級水酸基への改良 Mosher 法を適応することにより推定が可能であると考えられるが、その単離収量から化学変換によるさらなる検討を行うことができなかった。

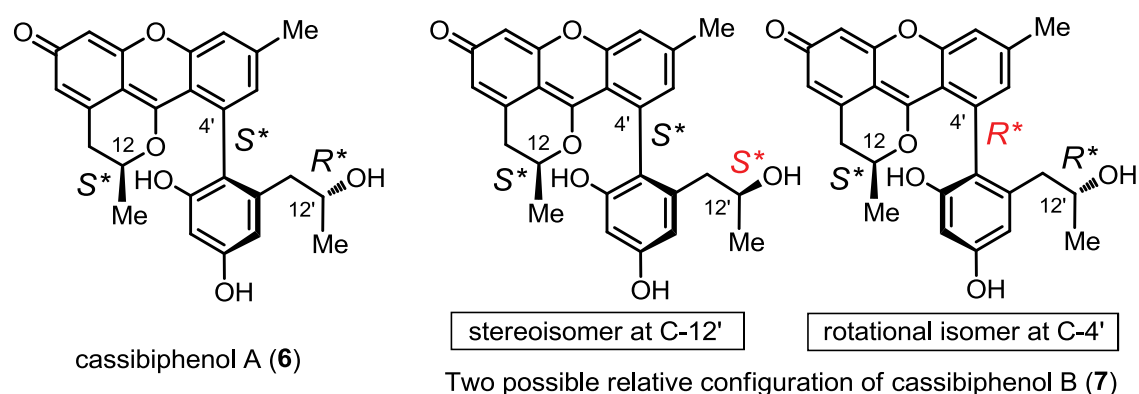


Fig. 25 Relative configuration of cassibiphenol A (**6**) and two possible relative configuration of cassibiphenol B (**7**).

Table 7. ^1H NMR Data [δ_{H} (J , Hz)] and ^{13}C NMR Data [δ_{C}] of Cassibiphenol B (**7**) in CD_3OD at 300K.

Position	δ_{H}	δ_{C}	Position	δ_{H}	δ_{C}
2		157.7	2'		148.2
3		113.3	3'	7.06 (1H, s)	132.4
4		166.8	4'		139.2
5		137.5	5'		139.3
6	6.41 (1H, s)	123.3	6'	6.34 (1H, d, 2.0)	109.1
7		185.9	7'		158.9
8	6.32 (1H, d, 1.4)	103.3	8'	6.28 (1H, d, 2.0)	101.3
9		161.7	9'		156.5
10		103.3	10'		121.8
11a	2.79 (1H, dd, 16.6, 13.4)	34.5	11'a	2.30 (1H, dd, 13.6, 6.2)	44.1
11b	3.01 (1H, dd, 16.6, 2.9)		11'b	2.49 (1H, dd, 13.6, 6.2)	
12	4.45 (1H, m)	79.5	12'	3.76 (1H, m)	68.9
13	1.16 (3H, d, 6.3)	20.2	13'	0.95 (3H, d, 6.1)	22.9
14	7.44 (1H, s)	117.7	14'	2.54 (3H, s)	22.0

第 6 節 推定生合成経路

8、9、13 はこれまでに 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone (**15**) を共通の前駆体として生合成されていると提唱されている^{16), 20)}。すなわち、**8** と **9** は、アミノ化と脱水により 3 環性骨格が構築され、**13** の 2 量体の結合部分は、**8** が同一分子間でマイケル付加²⁷⁾することにより生成すると考察されている。今回、*C. siamea* の葉部と花部より単離した新規クロモン関連化合物は、これら 3 つの化合物 **8、9、13** より生合成されていると考えられる。**1** は、**13** の 2' 位炭素原子と酸素原子間のエーテル結合が開裂し、続いて、環化と芳香環化し、1,3,6,8 位 4 置換キサントン誘導体 **16** を経て、最後にアミノ化を介した環化により生成され则认为られる。また、**6** と **7** は **1** と同様、**16** のアセトニル基とカルボニル基間での脱水的な環化と二重結合とカルボニル基の還元により生成されていると考えた。**2-5** は、**8** と **9** より生成していると推定されるが、詳細な生成機構は不明である (Fig. 26)。

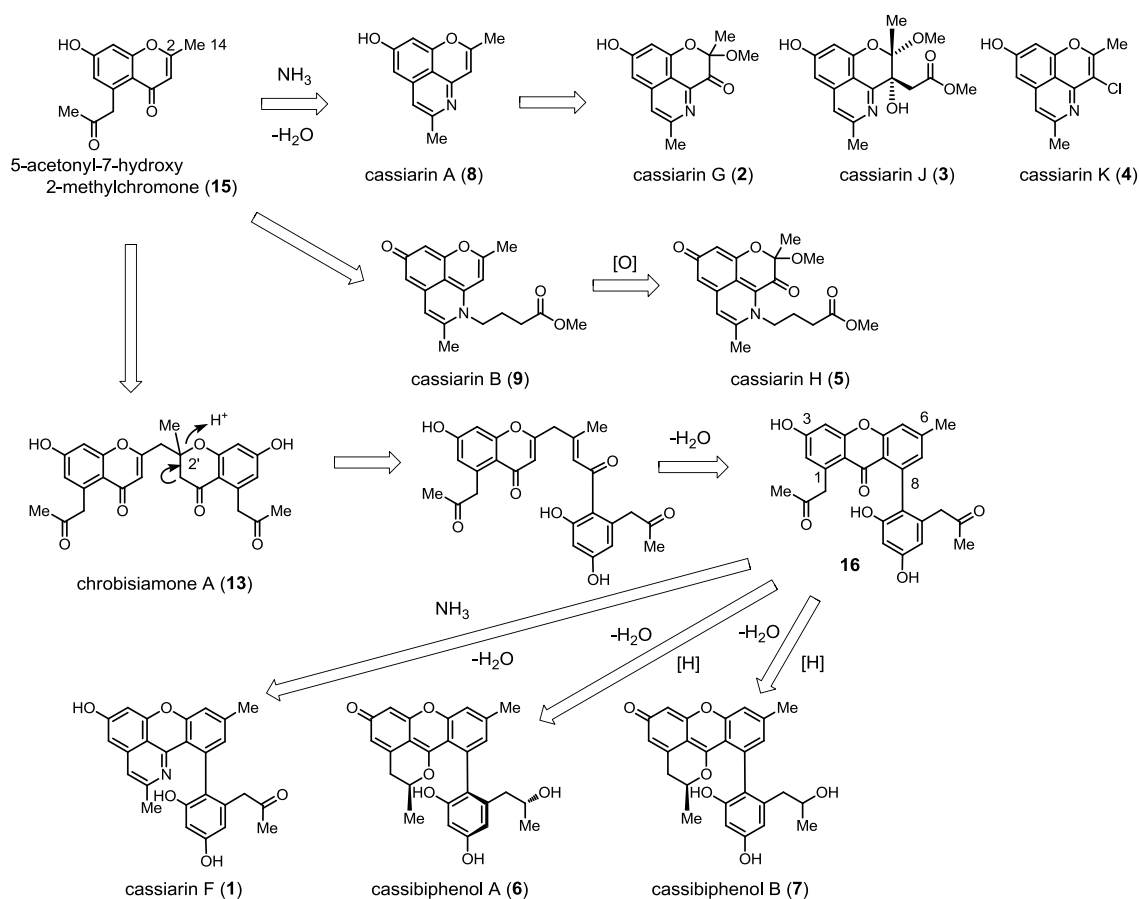


Fig. 26 Plausible biogenetic pathway for 1-7.

第 7 節 生物活性

単離したアルカロイド **1-5** について *Plasmodium falciparum* に対する抗マラリア活性²⁸⁾と HL-60 (ヒト前骨髄性白血病細胞) に対する細胞毒性²⁹⁾を検討した。その結果、**1-5** は、HL-60 には細胞増殖阻害活性を示さず ($IC_{50} > 50 \mu M$)、**1**、**4**、**5** が、 IC_{50} 3.3 μM 、0.3 μM 、1.4 μM の抗マラリア活性を示した。

第 8 節 小括

著者は、*C. siamea* の葉部と花部に含まれる新規化合物の探索研究により葉部から cassiarin G (2)、H (3)、J (4)、K (5) の 4 種と、花部から cassiarin F (1)、cassibiphenol A (6) と B (7) の 3 種の新規クロモン関連化合物の単離に成功した (Fig. 3)。

各種スペクトルデータを用いて構造解析を行ったところ、2-5 は、8 と 9 の新規類縁アルカロイドであり、1、6、7 は、8 または 14 の部分構造を含む 4 環性化合物であると推定した。単離したアルカロイドの抗マラリア活性を評価したところ、1、4、5 が抗マラリア活性を示すことが明らかとなった。今回、スペクトル解析の結果から導いた 1、6、7 の 4 環性骨格とビフェニルからなる構造は、他に例がないことから合成的手法を用いた構造確認が必要であると考えられる。構造確認と絶対立体配置の決定と詳細な活性の評価を目的に 1、6、7 の合成研究に着手した。合成研究について第 2 章にて論ずる。

第2章 Cassiarin F の全合成と cassibiphenol A と B の部分合成

第1節 研究背景

C. siamea より単離に成功した新規化合物が有するクロモン骨格は、創薬研究において privileged structure と捉えられ、クロモンやクロマンの構造が薬理活性団として医薬品開発に多く用いられている (Fig. 27)。中でも **15** が構造中に有する 2-メチルクロモンは、フラボンと構造が類似しているもののそのメチル基は、塩基処理により求核性を示し、2 量化するなどフラボンとは異なった反応性を示すことが特徴である³⁰⁾。

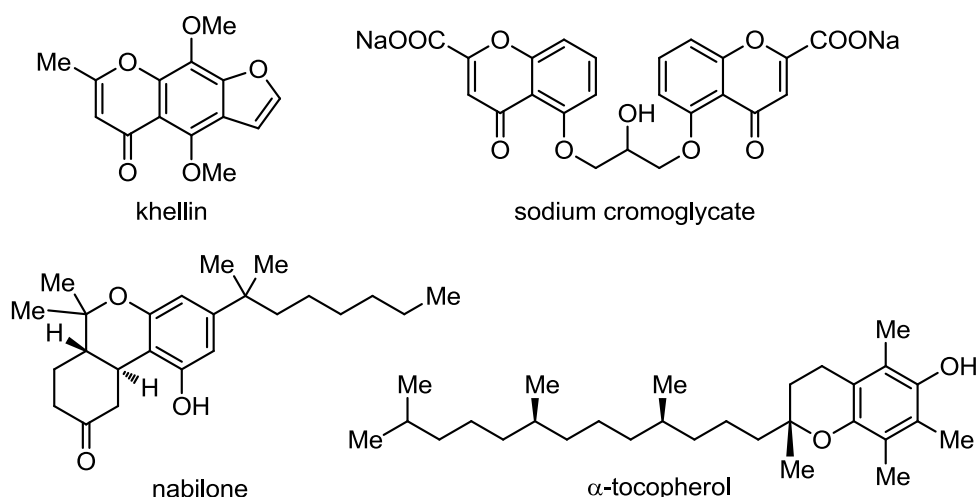
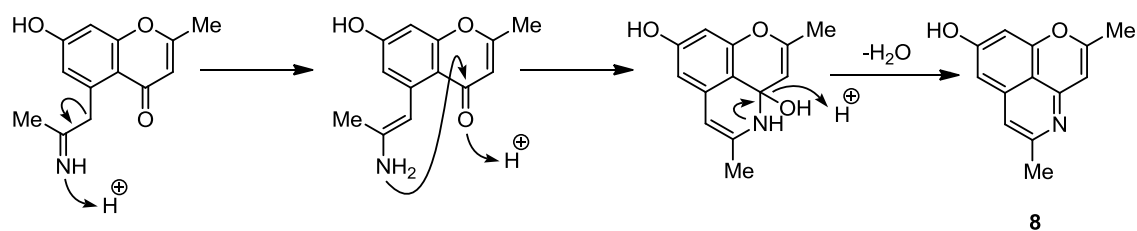
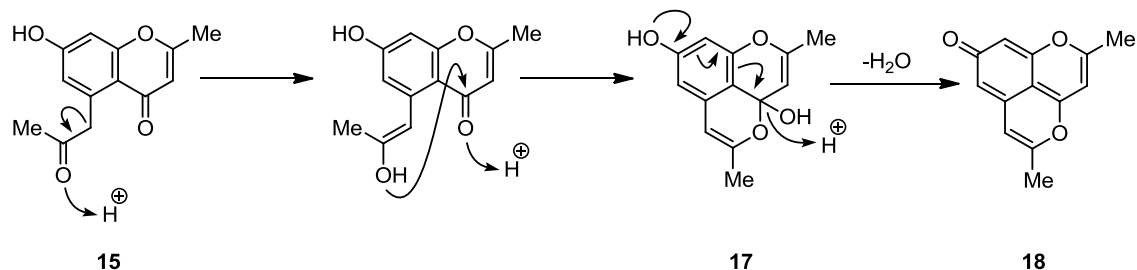


Fig. 27 Structures of khellin, sodium cromoglycate, and nabilone, clinically used chromone and chroman derivatives and α-tocopherol, a naturally occurring antioxidant in food.

生合成を模擬した合成研究により **15** は、強力な抗マラリア活性を示す **8**、抗不安活性を示す anhydrobarakol (**18**)³¹⁾、ユニークな二量体結合様式を有する **13** へと変換が可能であり、*C. siamea* に含まれる芳香族ポリケチドの生合成や合成研究を行う上で重要な鍵中間体であると言える。特に **15** から **8** と **18** への変換反応は、広義に捉えるとそれぞれエナミン、エノールとカルボニル基との Pictet-Spengler 型反応 (Scheme 1-1)³²⁾、または oxa-Pictet-Spengler 型反応 (Scheme 1-2)³³⁾ と考えることができる。



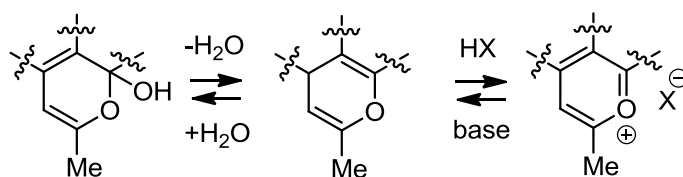
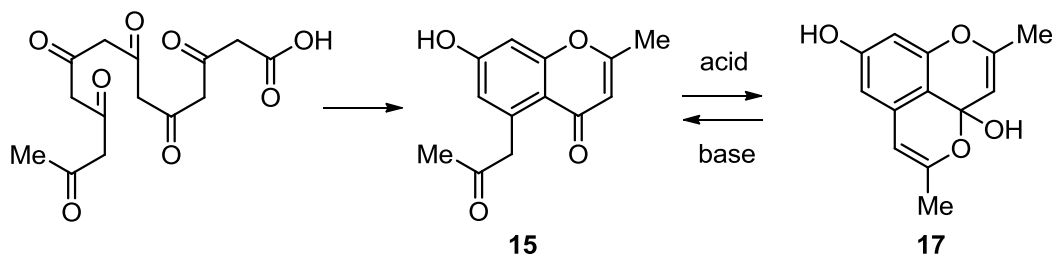
Scheme 1-1



Scheme 1-2

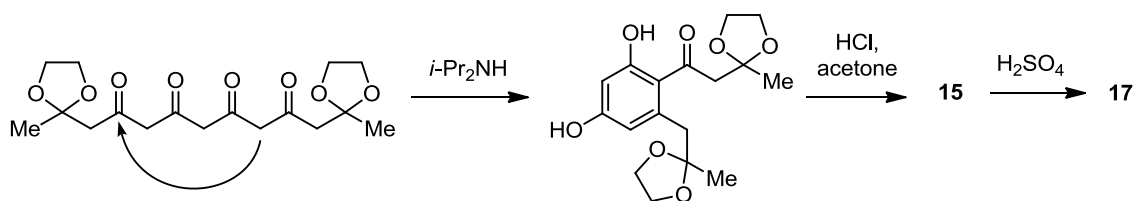
15 やその環化体である barakol (**17**) や **18** の合成としては、これまでに 3 例報告がされている。

Bycroft らは、*C. siamea* の葉から **17** を単離し、その構造をスペクトルデータにより推定した。さらに 3,5-dihydroxyphenylacetic acid からの全合成を行うことで構造確認を行った。**17** の推定生合成経路と **17** が有する dioxaphenalene 骨格の酸塩基による構造の変化について考察している¹²⁾ (Scheme 2)。



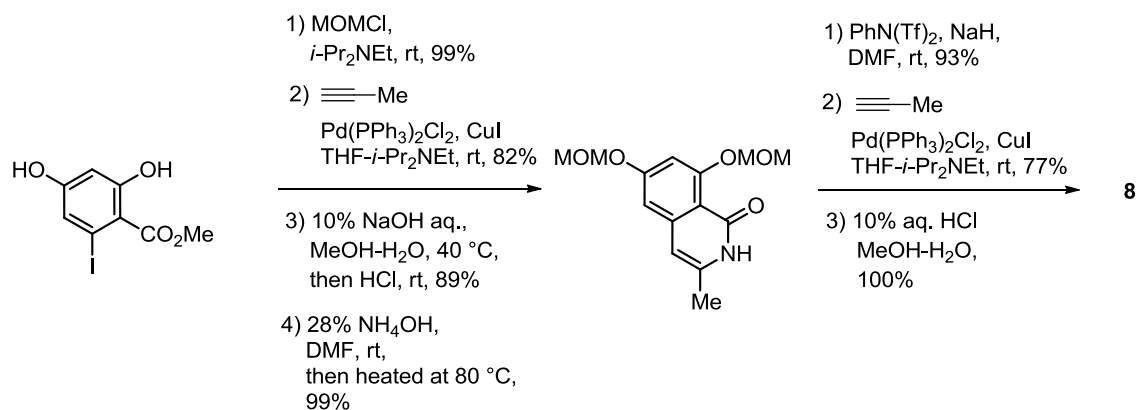
Scheme 2

Harris らと Takeuchi らは、生合成を模倣した合成法をそれぞれ報告している。Harris らは、bis(ethylene ketal)を塩基処理により、resorcinol 誘導体へと変換した後、酸処理により環化させることで **15** を介して **18** へと導くことに成功した³⁴⁾ (Scheme 3)。Takeuchi らは、pyrone 誘導体を用いた変換を報告している³⁵⁾。



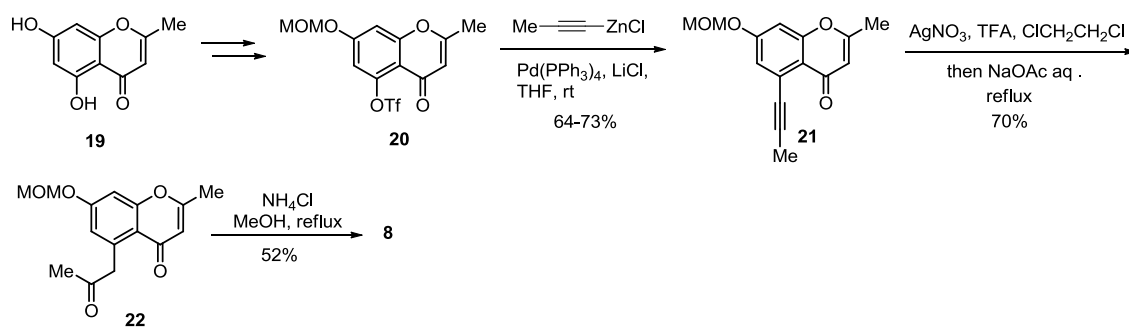
Scheme 3

Morita らが **8** の単離報告をした後、4 つの研究グループが既知化合物または、生合成中間体を経由して cassiarin A の全合成の報告をしている。2008 年、Honda らは、2 回の菌頭カップリング³⁶⁾と 6-*endo*-dig 環化反応を鍵反応とした全合成を報告している³⁷⁾。既知の手法により合成できる methyl 2,4-dihydroxy-6-iodobenzoate³⁸⁾を出発原料として、1 回目の菌頭カップリングと 6-*endo*-dig 環化反応を用いて既知アルカロイド siamine 誘導体を合成した後、2 回目の菌頭カップリングと 6-*endo*-dig 環化反応を行うことによって **8** の合成を 7 工程、総収率 51%と高収率で達成した (Scheme 4)。



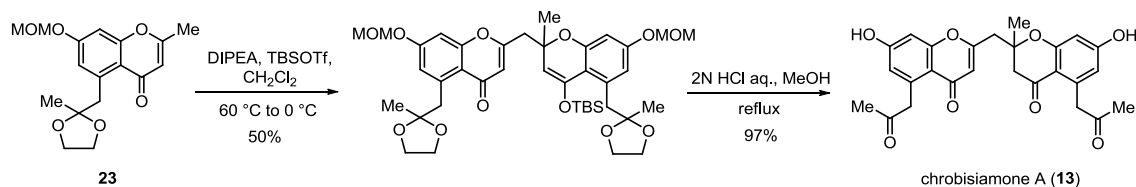
Scheme 4

同年、Yao らは、Morita らが提唱した生合成経路¹⁶⁾に着目し、**15**の誘導体 **22** を經由し、**8** の全合成を報告した³⁹⁾。既知クロモン noreugenin (**19**) を市販原料より得たのち、鍵反応である根岸カップリング反応⁴⁰⁾とアルキンの環化異性化反応⁴¹⁾によりメチルケトン **22** を合成した。最後に **22** と塩化アンモニウムを用いた環化反応を行うことによって **8** を **19** から 5 工程、総収率 25%で合成した (Scheme 5)。



Scheme 5

Morita らは、Yao らの合成ルートを基に各種アナログ合成を行い、cassiarin 類の構造と活性の関係を一部明らかにすることに成功した⁴²⁾。さらに、クロモン 2 量体 **13** についても合成的な手法を用いて、その構造確認を行った⁴³⁾。すなわち、Yao の手法より合成した **19** の水酸基とカルボニル基を保護した **23** を合成した後、同一分子間マイケル付加反応を行うことで **13** のラセミ合成を達成した (Scheme 6)。



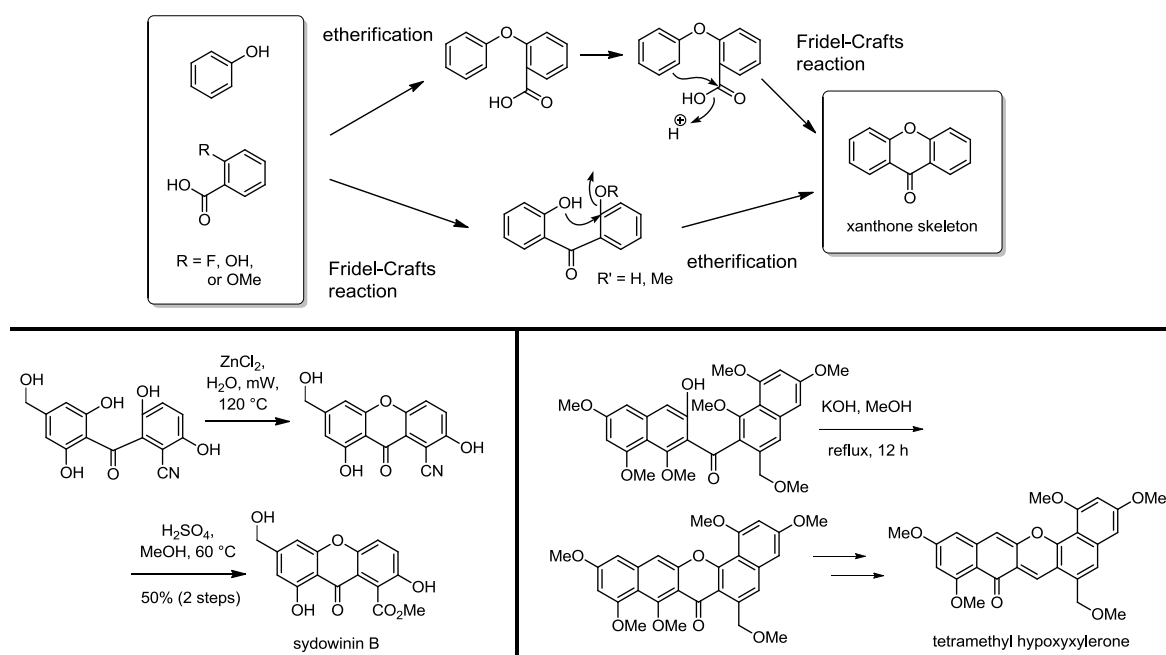
Scheme 6

Thamyongkit らは、**17** より **8** やその誘導体を得られることを見出した⁴⁴⁾。この結果から **8** は、**15** からだけではなく、**17** や **18** を用いた誘導体合成も可能であると示した。

上記で述べたように *C. siamea* より単離された **17**、**18**、**8**、**9** とその誘導体の全合成では、生合成を模倣した合成戦略が積極的に採用されるとともにそれらが有効な合成法であると実証されている。次節より論ずる合成研究においても推定生合成経路、または、これまでに行われてきた生合成模倣的変換を基盤として合成戦略を考えた。

第2節 Cassiarin F の全合成

Cassiarin F (**1**) の合成において課題となるのは、ビフェニル結合と4環性構造の構築、その他の官能基を適切な位置に置換し、合成を展開することである。**1** の生合成前駆体 **16** が有するキサントン骨格は、フェノールと安息香酸誘導体を用いたエーテル化によるビアリール結合形成と Friedel-Crafts 反応⁴⁵⁾によるアシル化により合成が可能であり、天然物の全合成にも広く応用されている⁴⁶⁾ (Scheme 8)。



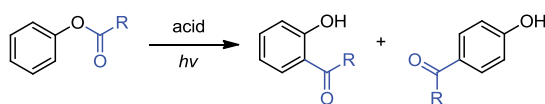
Scheme 8

現在、Friedel-Crafts 型反応と呼ばれる人名反応では、分子内 Friedel-Crafts 反応と捉えることのできる Fries 転位⁴⁷⁾、塩化亜鉛存在下、HCN と HCl を用いて芳香環をホルミル化する Gattermann 反応⁴⁸⁾、さらにその適応範囲を拡張させ、シアン化合物に対し、イミンを介してアシル化する Houben-Hoesch 反応⁴⁹⁾がある (Fig. 28)。

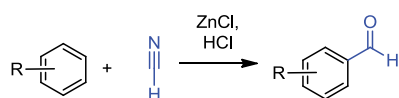
Friedel-Craft Acylation :



Fries Rearrangement :



Gattermann Formylation :



Houben-Hoesch Reaction :

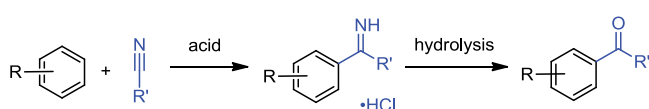
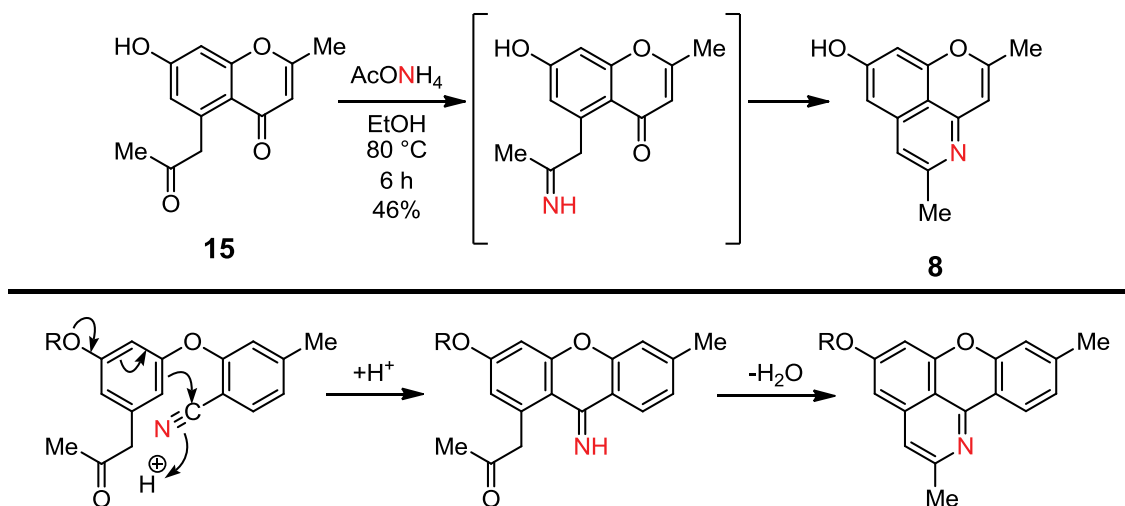


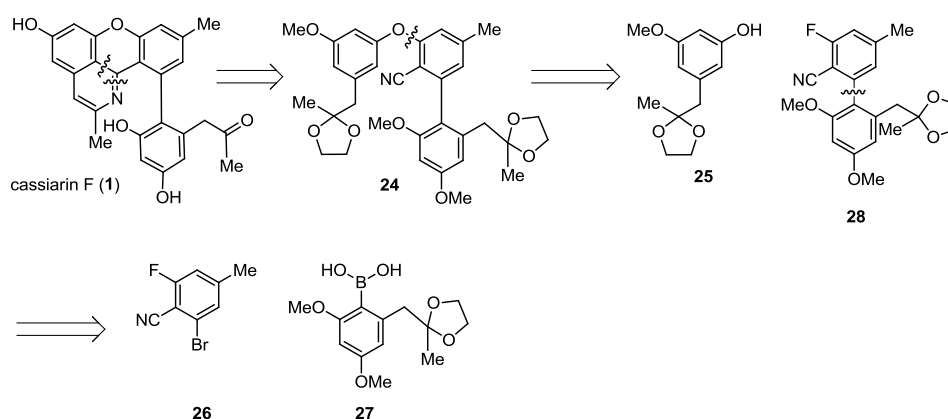
Fig. 28

その中でも著者は、キサントン骨格の合成例がある Houben-Hoesch 反応と前述した **15** から **8** への変換反応との間に以下のような類似性があると考えた (Scheme 9)。すなわち、両者はイミンを介して縮環反応が進行することからそれらを組み合わせ、アルコキシ基、シアノ基、アセトニル基を有するビアリールエーテルを酸性条件に付せば、イミンを介して一挙に 4 環性構造を構築できると考えた。



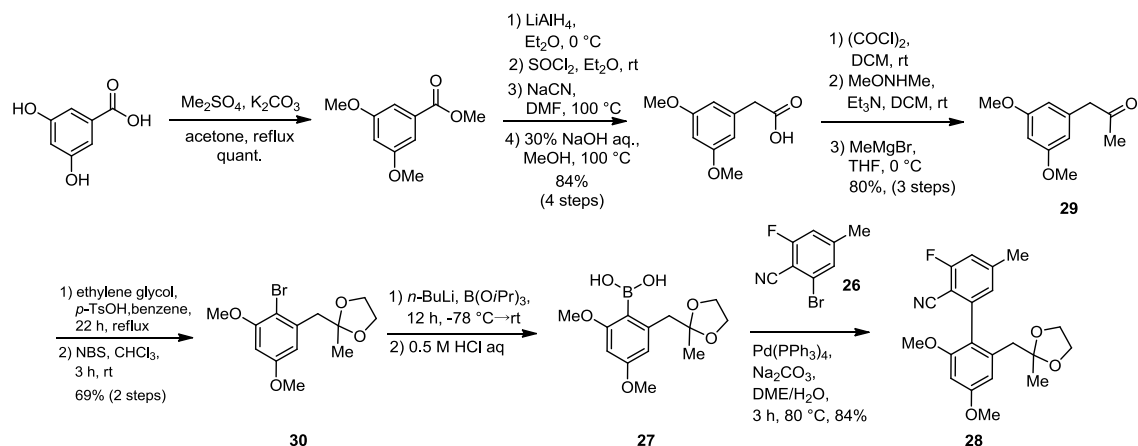
Scheme 9

以上の点を基盤に cassiarin F (**1**) の逆合成解析を行った。Houben-Hoesch 反応による 4 環性骨格の構築を最終段階で行うこととした。**1** のイソキノリン部分、波線で示す結合の切断によりアルコキシ基、シアノ基、アセトニル基、ビフェニルの置換基を有するビアリールエーテルを導き出し、中間体 **24** とした。**24** の波線で示す部分で結合を切断し、合成に必要な化合物としてフェノール **25** とビフェニル **28** を割り出した。**28** は、ベンズニトリル **26** とボロン酸 **27** との鈴木-宮浦クロスカップリング反応⁵⁰⁾により合成できると考え、**25** と **28** 間で芳香族求核置換反応によりエーテル結合を形成できれば **24** へと誘導できると考えた。以上の逆合成解析に従い、**1** の合成を開始した (Scheme 10)。



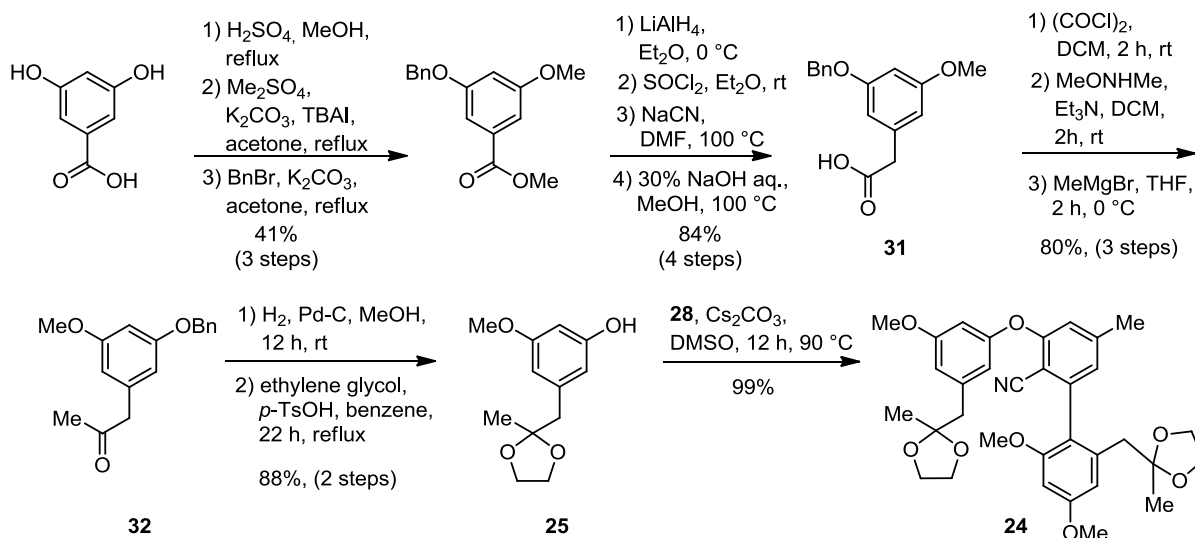
Scheme 10

まず、**28** の合成について述べる。既知プロパノン **29**⁵¹⁾ を市販の 3,5-ジヒドロキシ安息香酸より各種官能基変換より 8 工程総収率 67% で合成した。**29** のカルボニル基をアセタールに変換後、NBS による臭素化により **30** とし、ハロゲン-リチウム交換反応を行った後、 $B(OiPr)_3$ を用いてボロン酸 **27** へ誘導した。**27** は、後処理後精製せずに直ちに次の反応に用いた。既知の手法にて合成したベンゾニトリル **26**⁵²⁾ と **27** を用いて常法に従い鈴木-宮浦クロスカップリング反応を行ったところ、ビフェニル **28** を 84% の収率で合成することに成功した (Scheme 11)。



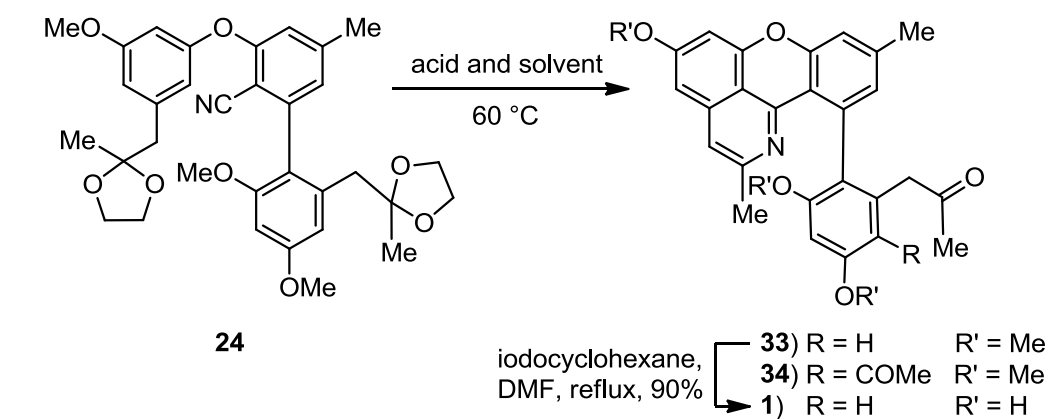
Scheme 11

次に **25** を既知カルボン酸 **31**⁵³⁾ より以下のように合成を行った。まず、**31** を 3,5-ジヒドロキシ安息香酸より 7 工程総収率 34% で合成した後、塩化オキサリルにより酸塩化物を合成し、Weinreb アミド⁵⁴⁾ に変換した。続き、 $MeMgBr$ と反応させることでメチルケトン **32** を得た。**32** は、接触還元によりベンジル基を除去した後、カルボニル基をアセタールに変換し、フェノール **25** へと導いた。得られたフェノール **25** とビフェニル **28** との芳香族求核置換反応では、種々の溶媒・塩基の検討により、DMSO 中、炭酸セシウムを用いることで **24** を高収率で得られることを見出した (Scheme 12)。



Scheme 12

目的のビアリールエーテル **24** を得ることに成功したので、Houben-Hoesch 反応による 4 環性構造の構築を試みることにした。まず、塩化メチレン中、各種 Lewis 酸を用いた場合、アセタールの加水分解のみで、環化成績体 **33** を得ることはできなかった (entry 7, 8)。各種溶媒と Brønsted 酸として塩酸、塩酸ガス、硫酸を用いて検討を行ったところ硫酸を用いたときに環化成績体 **33** を低収率ながらも得られることを見出した。溶媒は、塩化メチレンと酢酸の場合で同程度の収率で **33** を得られることがわかった (entry 1, 2)。より酸性度の高い TfOH を用いた場合には、6' 位がアセチル化された副生成物 **34** が **33** と約 1:1 で得られるものの環化反応の収率が上がることがわかった (entry 4)。酸を硫酸に溶媒を酢酸でさらなる検討を重ねた結果、硫酸の比率を上げ、酢酸を 1:1 で反応をかけた時に最も良好な結果が得られ cassiarin F の骨格構築に成功した (entry 3, 5, 6) (Fig. 29)。



entry	acid	solvent	ratio ^a (acid:solvent)	time (h)	yield (%) ^b	
					33	34
1	H ₂ SO ₄	AcOH	1:4	12	12	0
2	H ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂	1:1	1	12	0
3	H ₂ SO ₄	AcOH	2:1	1	23	17
4	TfOH	AcOH	2:1	1	17	19
5	H ₂ SO ₄	AcOH	1:1	1	30	10
6	H ₂ SO ₄	AcOH	9:10	1	26	7
7	BF ₃ ·OEt ₂ (1 equiv)	CH ₂ Cl ₂		3	0	0
8	TiCl ₄ (1 equiv)	CH ₂ Cl ₂		3	0	0

^aconcentration ; 1 mL for 10 mg of **24**. ^bIsolated yields.

Fig. 29

脱メチル化による **1** への変換では汎用される条件を用いて検討したが、分解物しか得られなかった⁵⁵⁾。種々検討を重ねた結果、DMF 中、ヨードシクロヘキサン⁵⁶⁾を用いて反応をかけたところ、高収率で脱メチル化体である **1** を得ることに成功した。単離した **1** と合成した **1** の TLC の R_f 値、各種スペクトルデータは完全に一致し、**1** の多環性構造を決定することができた。

第3節 Cassibiphenol A と B の部分合成

Cassibiphenol A (**6**)と B (**7**) は、その4環性構造とビフェニルよりなる炭素骨格は**1**と類似しているものの、構造中に3点の不斉点 (C-12, C-4', C-12') を有するより複雑な化合物である。各種2D NMR スペクトル解析により、**6**の平面構造と相対立体配置を明らかにすることができ、**7**は**6**の立体異性体であるところまで推定することができた。**6**と**7**は、210 nm 付近で正のコットン効果を、230 nm 付近で負のコットン効果を示す光学活性体でこれらのコットン効果は、12位メチル基または、ビフェニル結合の絶対立体配置を反映していると考えられる。そこで**6**と**7**の共通する最小構造**35a**と**35b**の合成を行い、CD スペクトルの比較することで**6**と**7**の絶対立体配置について考察を行うこととした。考案したモデル化合物**35a**と**35b**は、キサントンとピラン環からなる4環性化合物である (Fig. 30)。

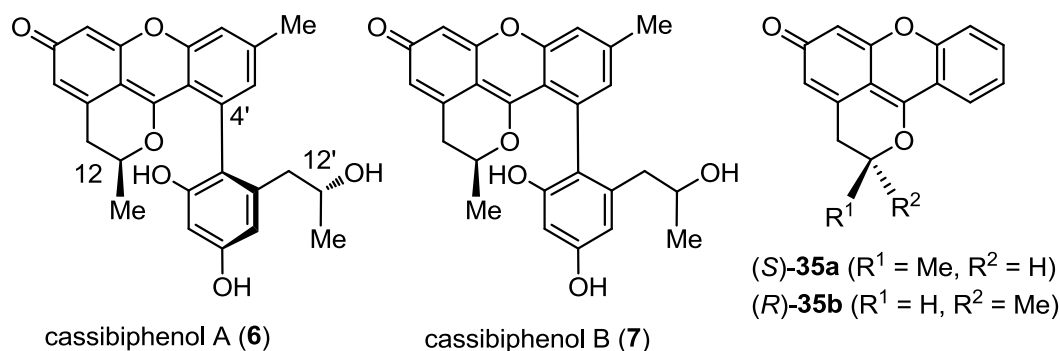
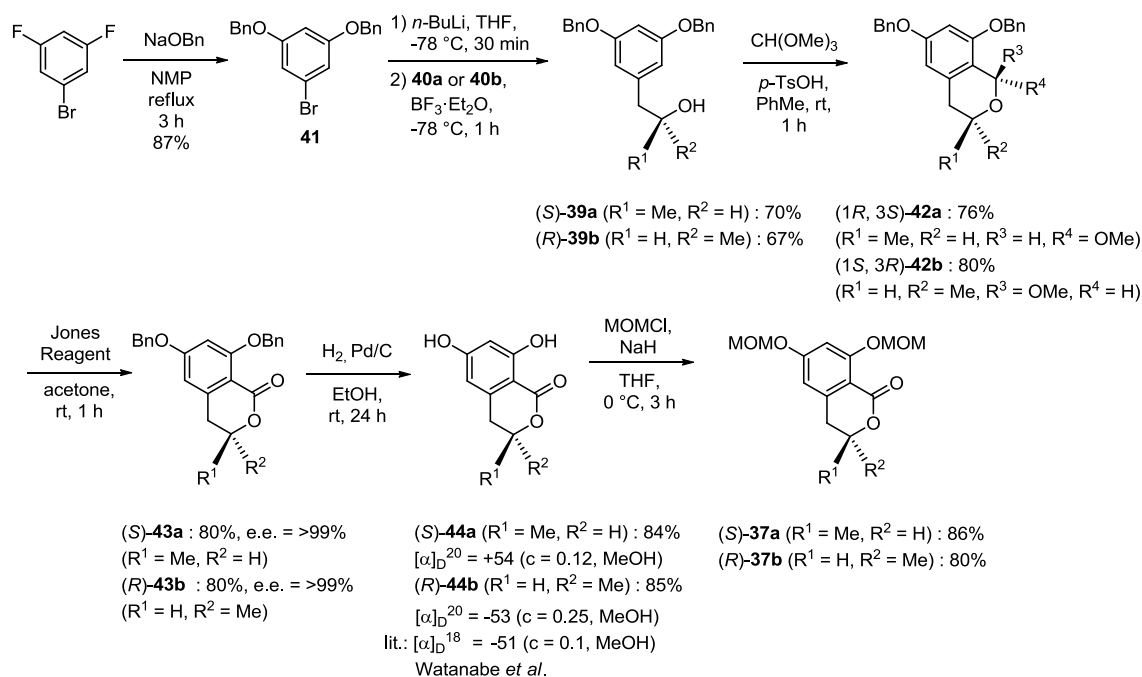


Fig. 30

現在までに **35** の構造に類似する合成例は、ctrinin 誘導体⁵⁷⁾、pulvilloric acid⁵⁸⁾、mangostin⁵⁹⁾、tricitinol B⁶⁰⁾などがあるがどれも目的化合物への応用は難しかった。そこで Bycroft らが行った生合成模倣的変換をヒントに次に示すような合成戦略を考案した。Bycroft らは、**18** を **15** より、3 級水酸基有する **17** を介して得られることを推定している¹²⁾(Scheme 1-2)。この変換反応は **35a** と **35b** の4環性構造にも適応が可能であると考えられ、**36** をその合成等価体として導いた。**36** は、scheme 13 に波線で示す2点の結合切断により dihydroisocoumarin と 2-halophenol を見出すことができ、それらのエーテル化とヘミケタールに由来する3級水酸基の脱水反応を行えば **35** の環構造を構築できると考えた (Scheme 13)。

まず、**37a** と **37b** の合成について述べる。市販原料 1-bromo-3,5-difluorobenzene に対し、ベンジルオキシドを用いて **41**⁶⁵⁾へと導いた後、ハロゲン-リチウム交換を経由し **40a** と **40b** とカップリングすることで **41** のブロモ基を (*S*) または (*R*) の 2-ヒドロキシプロピル基へとそれぞれ 70% と 67% の収率で変換した。得られたアルコール **39a**、**39b** とオルトギ酸トリメチルを Zheng らの条件に付したところ oxa-Pictet Spengler 反応成績体と考えられる *trans*-isochroman acetal **42a** と **42b** を単一のジアステレオマーで得た⁶³⁾。**42a** と **42b** は、Jones 酸化によりラクトン **43a** と **43b** へとそれぞれ **39a** と **39b** より 2 工程で 61% と 64% の収率で変換することができた。原料 1-bromo-3,5-difluorobenzene より短工程で dihydroisocoumarin 骨格をほぼ 100% の光学純度で合成することに成功した。**43a** と **43b** のベンジル基を接触還元により除去することで、*S*-6-hydroxymellein (**44a**) と *R*-6-hydroxymellein (**44b**) を合成し、2 つのフェノール性水酸基を MOM 基で保護することで **37a** と **37b** を得た (Scheme 15)。



Scheme 15

なお、得られた化合物の光学純度については、**43a**、**43b** とそれらのラセミ体を光学異性体分離カラムによる HPLC 分析によって算出した (Fig. 30)。得られた化合物の絶対立体配置の確認は、**44b** と既知化合物 *R*-6-hydroxymellein の旋光度の符号、絶対値ともにより一致を示したこと^{62a)} (Scheme 15)と、**44a** と **44b** の CD スペクトルが既知化合物 *S*-6-hydroxymellein と *R*-6-hydroxymellein のスペクトルとよい一致を示したことからそれぞれの絶対立体配置を確認した (Fig. 31)⁶⁶⁾。

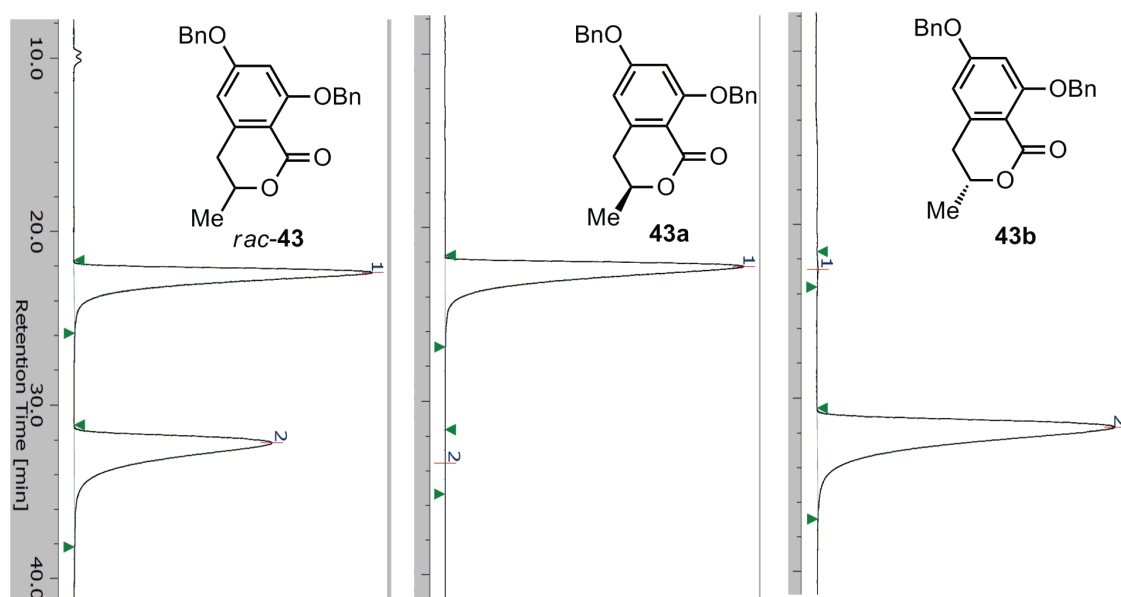


Fig. 30 Chiral HPLC analysis of **43**.

(conditions: CHIRALPAK[®] IB, 20% *i*-PrOH/*n*-hexane, flow rate; 1.0 mL/min, wavelength; 254 nm).

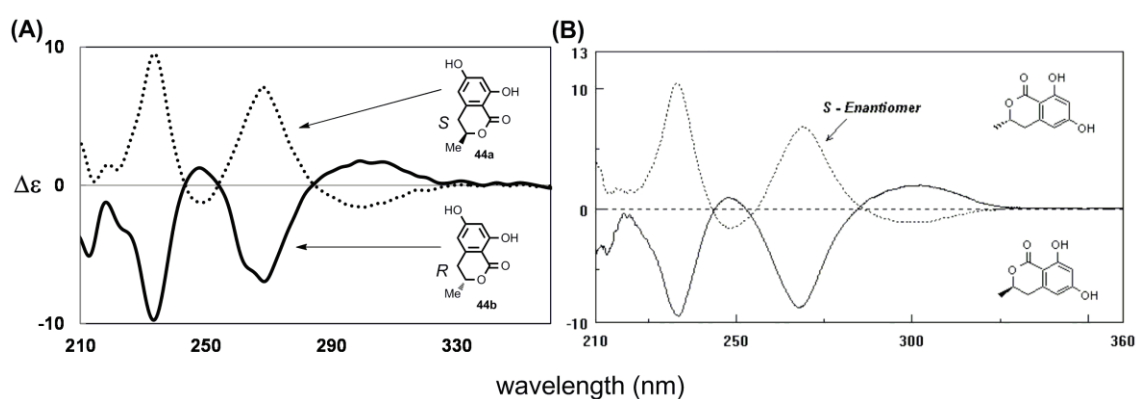
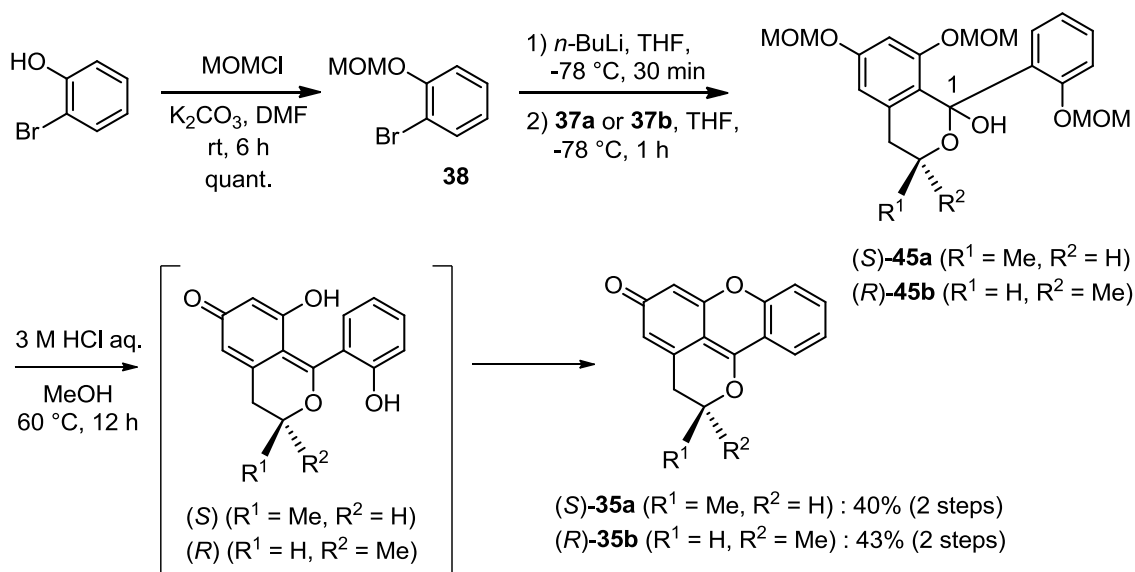


Fig. 31 (A) CD spectra of **44a** and **44b**, and (B) (*S*)- and (*R*)-enantiomer of 6-hydroxymellein.⁶⁶⁾

38 は、2-bromophenol の MOM 保護により定量的に合成した。**38** をハロゲンリチウム交換によりフェニルリチウムとした後、**37a** と **37b** への求核付加反応によりヘミケタール **45a** と **45b** を各々1位のジアステレオマー混合物として得た。エーテル化による閉環反応は、当初次の2段階により行おうと考えた。すなわち、酸性水溶液による MOM 基の除去により脱水成炭体であるイソクロメンを得た後、強酸により脱水環化させ、**35a** と **35b** を得ようとした。実際の反応では、得られた **45a** と **45b** は、塩酸水溶液による MOM 基の除去により予想通りイソクロメンを与えたが、続けて系中で一挙に環化まで進行していることを TLC の反応観察により確認することができた。反応を 12 時間まで延長することにより **35a** と **35b** を単一生成物として得られること

を見出すことに成功し、**35a** と **35b** をそれぞれ市販原料より 8 工程総収率 11% で合成することを達成した (Scheme 16)。



Scheme 16

合成した **35a**、**35b** の CD スペクトルはそれぞれ 230、210 nm 付近でコットン効果を示した。これらのコットン効果は、3*H*-xanthen-3-one の発色団による $\pi \rightarrow \pi^*$ 電子遷移と 2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran 環のヘリシティに起因すると考えられ、メチル基の絶対立体配置を反映していると示唆された。**6** と **7** の CD スペクトルは、(S)-**35a** が示す CD スペクトルと良い一致を示していることが分かった。この結果より、**6** と **7** の 12 位メチル基の絶対立体配置は、*S* であると推定した (Fig. 32)。さらに、**6** については、その相対立体配置から全体の絶対立体配置を 12*S*,4'*S*,12'*R* であると決定した。

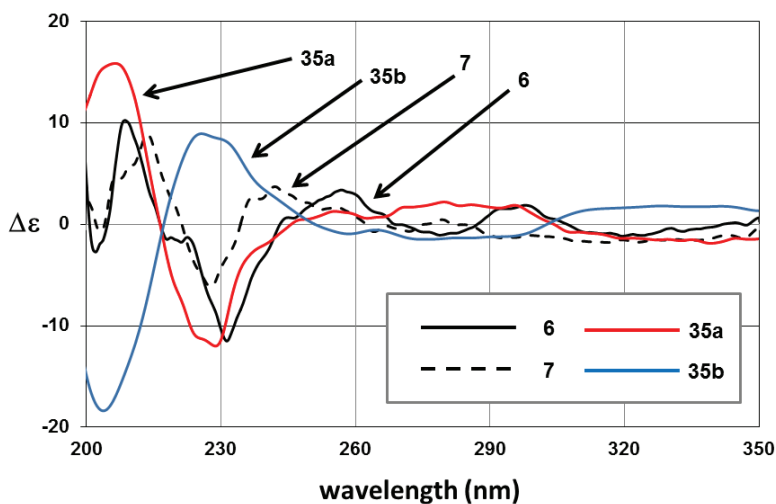


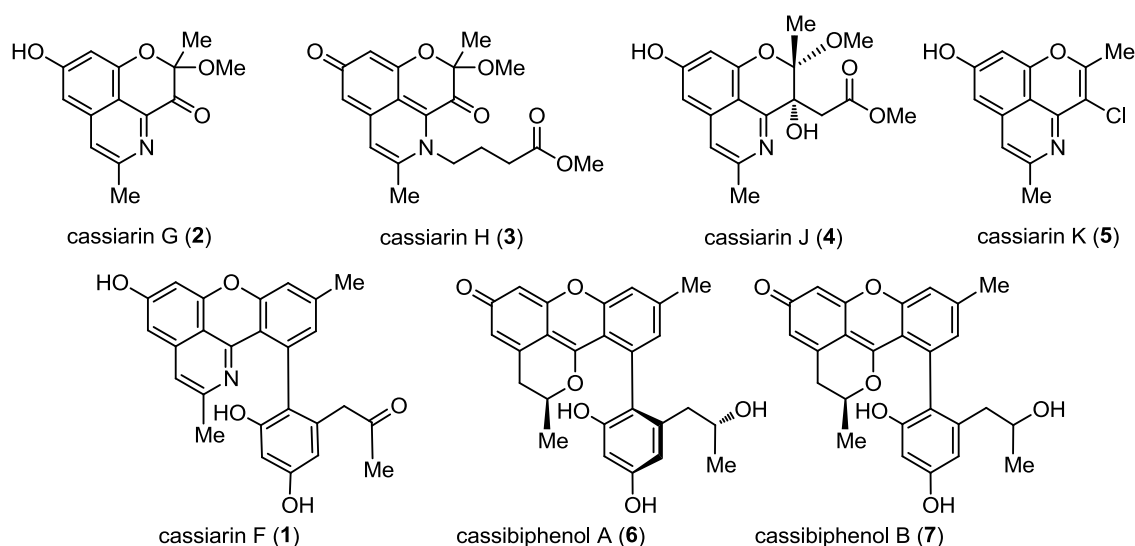
Fig. 32 CD spectra of **6**, **7**, **35a**, and **35b**.

第 4 節 小括

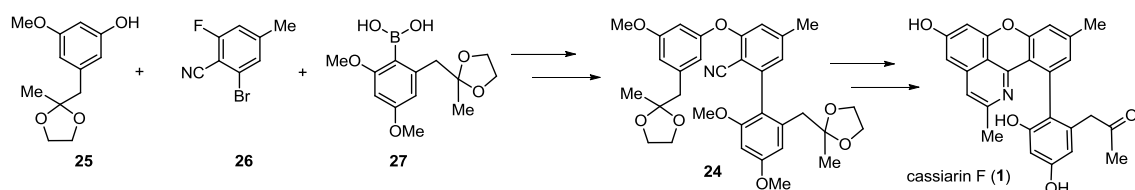
著者は、*C. siamea* の花部より発見した 4 環性化合物 cassiarin F (**1**)、cassibiphenol A (**6**) と B (**7**) の合成研究を行った結果、全合成と部分合成を達成し、**1** の構造確認と **6** の全絶対立体配置、**7** の 12 位絶対立体配置を明らかにすることに成功した。それぞれは、推定生合成経路をヒントにした合成戦略を基に逆合成解析を行うことで合成に成功し、その合成戦略の有用性を証明した。特に 4 環性構造の構築は、分子内 Houben-Hoesch 反応と脱水的環化反応の 2 通りの手法により達成した。本合成を応用すれば、cassiarin 誘導体に不斉炭素、ビフェニル、4 環性骨格を導入することができると考えられる。新たな誘導体とそれらの抗マラリア活性や血管弛緩作用の構造と活性の関係に興味を持たれることから今後、見出した合成法による誘導体合成研究、また、**6** と **7** の全合成による構造確認、全絶対立体配置の決定と生物活性の評価を目的にさらなる合成研究を展開させる予定である。

結語

筆者は、インドネシア産マメ科 *Cassia siamea* の葉と花部を素材として新規化合物の探索研究を行い、3 環性、4 環性構造を有する新規クロモン関連化合物の発見に成功した。葉部からはメトキシ基、カルボニル基、酢酸メチル、塩素原子を構造中に有する 3 環性アルカロイド cassiarin G (2)、H (3)、J (4)、K (5) の 4 種を単離し、花部からは構造中にビフェニル結合と cassiarin A (8)、10,11-dihydroanhydrobarakol (14) の部分構造を有する化合物 cassiarin F (1) と cassibiphenol A (6) と B (7) の単離に成功した。それらの特異な環構造から *C. siamea* に含有されるアルカロイドと芳香族ポリケチドの生合成に関する新たな知見を得られた。また、それらの抗マラリア活性の評価から *C. siamea* が示す抗マラリア活性の新たな構成成分を明らかにすることができた。

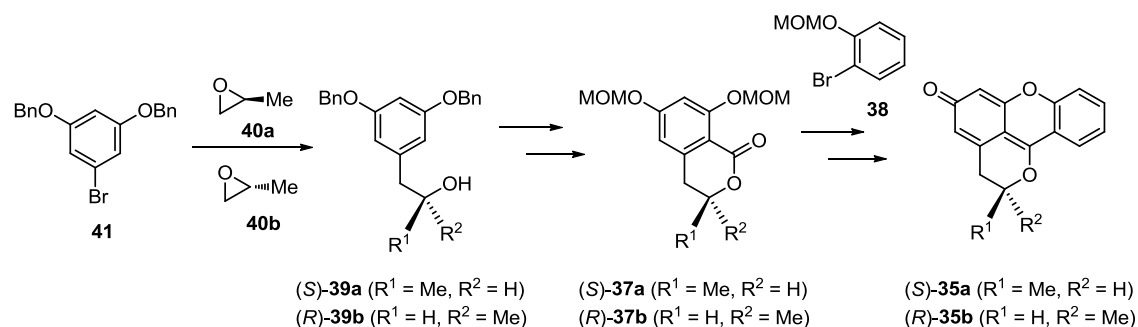


さらに 4 環性構造を有する 1、6、7 に関して生合成模倣的合成戦略を軸に合成研究を展開し、1 の全合成を Houben-Hoesch 反応を鍵反応として既知化合物より 10 工程、総収率 10% で達成し、構造確認と新たな骨格合成法を見出すことに成功した。



また、6 と 7 のモデル合成では、生合成を模倣した脱水環化反応を鍵反応として市

販原料より 8 工程総収率 11%で達成し、**6** の全絶対立体配置と **7** の 12 位絶対立体配置を決定に成功した。



新たに見出すことに成功した本合成法は、cassiarin 類の誘導体合成に加え、様々な天然資源より見出される多環性芳香族化合物の構造研究、生合成に関する知見、生物活性に関する構造活性相関研究に大いに寄与することが期待できる。今後は、cassiarin 類の作用機序の解明を目指し、さらなる誘導体合成とともにプローブ化に重点を置き、生物学的手法と合成を組み合わせた研究に展開させていきたい。

謝辞

本研究を行うに際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました森田博史 教授に衷心より感謝致します。

また本研究に際し、貴重なる御助言と御指導を賜りました本多利雄 星薬科大学名誉教授、並びに多くの有益なる御助言を頂きました金田利夫 博士、平澤祐介 博士、高橋万紀 博士、細谷孝博 博士に深く感謝致します。

種々の御助言と御討論を頂きました星薬科大学生薬学教室の皆様に感謝致します。

Cassia siamea の採取、同定に協力してくださいましたインドネシア Airlangga 大学薬学部のスタッフの方々に厚く御礼申し上げます。

抗マラリア活性を評価して頂きました Airlangga 大学薬学部 Aty Widyawaruyanti 氏、Wiwied Ekasari 氏に深く感謝致します。

機器データ (NMR、HRESITOFMS) を測定していただきました徳島文理大学香川薬学部生薬・天然物化学講座 代田修 教授に深く感謝致します。

X 線結晶構造解析行っていただきました株式会社リガク 城始勇 博士に深く感謝致します。

実験の部

特に記載のない限り、測定機器、試薬等は以下のものを使用した。

TLC プレート

SiO₂ Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck 社)

ODS RP-18 F_{254s} (Merck 社)

TLC スポット検出

SLUV-6 (254 nm) (アズワン株式会社)

カラムクロマトグラフィー用担体

SiO₂ Silica gel 60 (40 ~ 63 μm) (Merck 社)

ODS Cosmosil 140C₁₈-PRTP (40~63 μm) (ナカライテスク株式会社)

LH SephadexTM LH-20 (GE Healthcare)

高速液体クロマトグラフィー

カラム CAPCELL PAK C18 MG-II

(φ4.6 mm×25 mm, 5 μm) (資生堂株式会社)

キラルカラム

CHIEALPAK[®] IB (φ4.6 mm×25 mm, 5 μm) (株式会社ダイセル)

ポンプ JASCO PU-2089 Plus 型送液システム (日本分光株式会社)

検出器 JASCO UV-2075 Plus UV 分光光度計検出器 (日本分光株式会社)

CD

JASCO J-820 円二色性分散計 (日本分光株式会社)

旋光度

JASCO DIP-1000 旋光計 (日本分光株式会社)

IR

FTIR フーリエ変換赤外分光光度計

JASCO FT/IR-200, FT/IR-4100 (日本分光株式会社)

(吸収極大は波数で、cm⁻¹を単位として示した)

UV

Ultrospec 2100 pro 紫外・可視分光光度計

(GE ヘルスケア・ジャパン株式会社)

¹H-、¹³C-NMR、2D-NMR

Bruker AV-400 (ブルカー・エイエックスエス株式会社)

Inova 500 (アジレント・テクノロジー)

Bruker AV-700 (ブルカー・エイエックスエス株式会社)

(内部標準として、残留している溶媒のシグナルを用いた。

δ 値を ppm で示し、スピン結合定数は J 値で示した。

$^1\text{H-NMR}$ CH_3OH (δ_{H} 3.31)、 CHCl_3 (δ_{H} 7.26)、pyridine (δ_{H} 7.21)

$^{13}\text{C-NMR}$ CH_3OH (δ_{C} 49.0)、 CHCl_3 (δ_{C} 77.0)、pyridine (δ_{C} 135.5)、
acetone (δ_{C} 29.8)

開裂様式は、s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet,
br=broad と略した。)

Mass

ESIMS Waters ZQ-2000 Spectrometer (日本ウォーターズ株式会社)

HRESIMS JMS-T100LP (JEOL 社)

反応溶媒

特に記載のない限り、全て市販の脱水溶媒を用いた。

反応試薬

特に記載のない限り、全て市販品をそのまま用いた。

細胞増殖阻害活性試験 (Cell Growth Inhibitory Assay; MTT method)

細胞株

HL60 細胞 (ヒト前骨髄性白血病細胞, Human blood premyelocytic leukemia)

RPMI1640 (Wako) +10% FBS (Fetal Bovine Serum, Biowest) + Penicillin (200 unit/mL)
/ Streptomycin (200 µg/mL) (Wako)

HL60 細胞は、東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センターより譲与頂いた。

培養と試薬

Fetal Bovine Serum (FBS, Biowest) は、補体を失活させるため、56°C、30 分間の加熱処理を行い、非動化を行ったものを使用した。細胞の剥離には、Trypsin-EDTA (0.25% Trypsin-EDTA, Gibco) を用いた。細胞計測は、0.4% Trypan Blue (Invitrogen) を用い、血球計測板にて顕微鏡下で計測をした。

抗生物質は、Penicillin (10,000 unit/mL) / Streptomycin (10,000 µg/mL) (Wako) を用いた。

細胞の培養は、CO₂ インキュベーター (HERA cell 150, Thermo electron corporation) にて、37°C、5% CO₂ にて行った。細胞培養の操作は、安全キャビネット (BIOLOGICAL SAFETY CABINET CLASS II TYPE A/B3, SANYO) 内で行った。

細胞毒性試験(MTT 法)

細胞 (1×10^4 cells/well for HL60) を 96-well plate に 90 µL/well になるように加え、CO₂ インキュベーター (37°C, 5% CO₂) 内で 24 時間培養した。それぞれの濃度に調製した試料を 10 µL 添加し、(最終濃度の 10 倍の溶液) 48 時間作用させた後、MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, SIGMA) をそれぞれ 15 µL 添加し、CO₂ インキュベーター (37°C, 5% CO₂) 内で、1~2 時間インキュベートした。ホルマザンの生成を確認後、それぞれ 100 µL の Stop Solution (10% SDS-HCl) を加え、ホルマザンを溶解させた後、マイクロプレートリーダー (Benchmark Plus microplate spectrometer, BIO-RAD) にて、550 nm および 700 nm を測定した。

細胞生存率 (%) および細胞毒性 (%) は、DMSO のみを添加したものをコントロールとし、下記の計算式で求めた。

$$\text{サンプルのOD強度} = \text{OD}_{550 \text{ nm}} - \text{OD}_{700 \text{ nm}}$$

$$\text{細胞生存率(\%)} = \frac{\text{サンプルのOD強度}}{\text{コントロールのOD強度}} \times 100$$

$$\text{細胞毒性(\%)} = \left[1 - \frac{\text{サンプルのOD強度}}{\text{コントロールのOD強度}} \right] \times 100$$

第 1 章に関する実験

《花部からの抽出・分離》

インドネシア産マメ科植物タガヤサン *Cassia siamea* の花 (1.0 kg) を細断、ミキサーで粉碎後、MeOH で抽出し、得られた抽出物を濃縮することで MeOH エキスを調製した。これを 3% 酒石酸水溶液で懸濁させ、EtOAc で分配した。Na₂CO₃ により pH を 9~10 に調整した後、CHCl₃ で分配した。得られたアルカロイド画分をシリカゲルカラム (CHCl₃/MeOH, 1:0→0:1) を用いて粗分画を行った。

CHCl₃/MeOH (9:1) 溶出画分について、MeOH で懸濁させ、遠心分離を行い溶解性物質と不溶性物質とに分離した。溶解性物質をさらに LH-20 (CHCl₃/MeOH, 1:1) で 8 つのフラクションに分けた。そのうち、LRMS 測定により、428 (ESI⁺) のピークが得られたフラクションについて MeOH で再結晶し、cassiarin F (**1**, 1.7 mg, 0.00017%) を得た。

さらに、433 (ESI⁺) のピークが得られたフラクションについて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH, 1:0→0:1)、ODS HPLC (MeOH/H₂O, 45:55)を行った結果、cassibiphenol A (**6**, 0.2 mg, 0.00002%) と B (**7**, 0.2 mg, 0.00002%) を得た。

《葉部からの抽出・分離》

インドネシア産マメ科植物タガヤサン *Cassia siamea* の葉 (0.5 kg) を細断、ミキサーで粉碎後、MeOH で抽出し、得られた抽出物を濃縮することにより、MeOH エキスを得た。これを 3% 酒石酸水溶液で懸濁させ、EtOAc で分配した。Na₂CO₃ により pH を 9~10 に調整した後、CHCl₃ で分配した。得られたアルカロイド画分をシリカゲルカラム (CHCl₃/MeOH, 1:0→0:1) を用いて 7 つのフラクションに粗分画した。

CHCl₃/MeOH (10:1) 溶出画分について、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH, 1:0→0:1) と ODS カラムクロマトグラフィー (MeOH/H₂O, 0:1→1:0) により分離を行い、ODS HPLC (MeOH/0.1% TFA aq., 40:60) で精製することによって cassiarin G (**2**, 32 mg, 0.0064%)、cassiarin H (**3**, 0.4 mg, 0.00008%)、cassiarin J (**4**, 11 mg, 0.0022%)、cassiarin K (**5**, 0.6 mg, 0.0012%) を得た。

Cassiarin F (**1**).

yellow amorphous solid; IR (KBr) ν_{\max} 3430, 3270, 1710, 1600 cm^{-1} ; UV (MeOH); λ_{\max} 290 (ϵ 1400), 245 (3200), 202 (13000) nm; ^1H and ^{13}C NMR, see Table 1; ESIMS m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRESITOFMS m/z 428.1473 [calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 428.1498].

Cassiarin G (**2**).

yellow crystal solid; IR (KBr) ν_{\max} 3116, 2316, 1673 cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{\max} 325 (ϵ 2100), 269 (10900), 243 (19600), 213 (16300) nm; ^1H and ^{13}C NMR, see Table 2; ESIMS m/z 260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRESITOFMS m/z 260.0921 [calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 260.0923].

Cassiarin H (**3**).

yellow amorphous solid; IR (Zn-Se) ν_{\max} 1726, 1683 cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{\max} 496 (ϵ 310), 387 (443), 312 (1424), 238 (1978), 215 (2135) nm; ^1H and ^{13}C NMR, see Table 3; ESIMS m/z 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRESITOFMS m/z 360.1441 [calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 360.1447].

Cassiarin J (**4**).

yellow amorphous solid; IR (Zn-Se) ν_{\max} 3370, 1632 cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{\max} 327 (ϵ sh, 1600), 289 (2600), 242 (16100) nm; ^1H and ^{13}C NMR, see Table 4; ESIMS m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRESITOFMS m/z 332.1127 [calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, 332.1107].

Cassiarin K (**5**).

yellow amorphous solid; IR (KBr) ν_{\max} 3420 cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{\max} 336 (ϵ 1500), 219 (7300), 201 (sh, 5500) nm; ^1H and ^{13}C NMR, see Table 5; ESIMS m/z 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRESITOFMS m/z 248.0474 [calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 248.0478].

Cassibiphenol A (**6**).

yellow amorphous solid; IR (Zn-Se) ν_{\max} 3742, 3366, 2923, 1678, 1604, 1558 cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{\max} 423 (ϵ 11240), 366 (6050), 268 (12220), 231 (23410), 204 (30860) nm; CD (MeOH, 0.00046 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 257 (+3.4), 231 (-11.5), 209 (+10.3), 202 (-2.7) nm; ^1H and ^{13}C NMR, see Table 6; ESIMS m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRESIMS m/z 433.1655 [calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 433.1651].

Cassibiphenol B (**7**).

yellow amorphous solid; IR (Zn-Se) ν_{\max} 3730, 3260, 2952, 1683, 1597, 1544 cm^{-1} ; UV (MeOH) λ_{\max} 423 (ϵ 12943), 359 (5931), 270 (12554), 231 (23117), 203 (31688) nm; CD (MeOH, 0.00046 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 242 (+3.7), 228 (-6.1), 214 (+8.8), 203 (-0.7) nm; ^1H and ^{13}C NMR, see Table 7; ESIMS m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HRESIMS m/z 433.1653 [calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 433.1651].

Cassiarin G (2) の X 線結晶構造解析結果

A. Crystal Data

Empirical Formula	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅
Formula Weight	277.28
Crystal Color, Habit	yellow, block
Crystal Dimensions	0.12 X 0.12 X 0.05 mm
Crystal System	triclinic
Lattice Type	Primitive
Indexing Images	3 oscillations @ 36.0 seconds
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
Lattice Parameters	a = 7.22313(13) Å b = 9.79354(18) Å c = 10.3279(7) Å α = 62.249(8) ° β = 78.329(7) ° γ = 89.632(6) ° V = 629.94(5) Å ³
Space Group	P-1 (#2)
Z value	2
D _{calc}	1.462 g/cm ³
F ₀₀₀	292.00
μ (CuK α)	9.428 cm ⁻¹

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Rigaku RAXIS-RAPID
Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$) graphite monochromated
Detector Aperture	460 mm x 256 mm
Data Images	270 exposures
ω oscillation Range ($\chi=54.0, \phi=0.0$)	80.0 - 260.0 $^\circ$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi=54.0, \phi=90.0$)	80.0 - 260.0 $^\circ$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi=0.0, \phi=0.0$)	80.0 - 260.0 $^\circ$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi=54.0, \phi=180.0$)	80.0 - 260.0 $^\circ$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi=54.0, \phi=270.0$)	80.0 - 260.0 $^\circ$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi=54.0, \phi=30.0$)	80.0 - 260.0 $^\circ$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi=54.0, \phi=120.0$)	80.0 - 260.0 $^\circ$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^\circ$

ω oscillation Range ($\chi=0.0$, $\phi=30.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
ω oscillation Range ($\chi=54.0$, $\phi=210.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
ω oscillation Range ($\chi=54.0$, $\phi=300.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
ω oscillation Range ($\chi=54.0$, $\phi=60.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
ω oscillation Range ($\chi=54.0$, $\phi=150.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
ω oscillation Range ($\chi=0.0$, $\phi=60.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
ω oscillation Range ($\chi=54.0$, $\phi=240.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
ω oscillation Range ($\chi=54.0$, $\phi=330.0$)	80.0 - 260.0 $^{\circ}$
Exposure Rate	20.0 sec./ $^{\circ}$
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{\max}$	136.4 $^{\circ}$
No. of Reflections Measured	Total: 21093
	Unique: 2292 ($R_{\text{int}} = 0.026$)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.754 - 0.954)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Function Minimized	$\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0558 \cdot P)^2 + 0.2222 \cdot P]$ where $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$
$2\theta_{\text{max}}$ cutoff	136.4°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	2292
No. Variables	195
Reflection/Parameter Ratio	11.75
Residuals: R1 ($I > 2.00\sigma(I)$)	0.0371
Residuals: R (All reflections)	0.0405
Residuals: wR2 (All reflections)	0.1068
Goodness of Fit Indicator	1.088
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.25 e-/Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.19 e-/Å ³

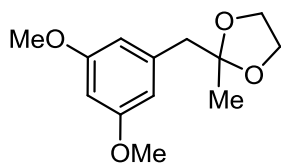
Table 1. Atomic coordinates and B_{iso}/B_{eq} and occupancy

atom	x	y	z	B _{eq}	occ
O1	0.63307(14)	0.23359(11)	0.36177(11)	2.23(2)	
O2	0.92893(15)	0.35960(11)	0.20458(11)	2.39(2)	
O3	0.66022(16)	0.62702(12)	0.11548(12)	2.80(2)	
O4	0.63158(16)	-0.04949(12)	0.87324(12)	2.71(2)	
O5	0.80079(18)	-0.05042(13)	1.08480(13)	3.26(2)	
N1	0.76605(17)	0.65398(13)	0.35269(13)	2.08(2)	
C2	0.7319(2)	0.36139(16)	0.21994(16)	2.26(2)	
C3	0.7001(2)	0.51673(17)	0.22058(16)	2.18(2)	
C4	0.7283(2)	0.51860(16)	0.35865(16)	2.00(2)	
C4a	0.71049(19)	0.37429(16)	0.48845(16)	1.94(2)	
C5	0.7332(2)	0.37025(16)	0.62342(16)	2.03(2)	
C6	0.7088(2)	0.22668(17)	0.75615(16)	2.22(2)	
C7	0.6603(2)	0.09312(16)	0.75253(16)	2.17(2)	
C8	0.6356(2)	0.09606(16)	0.61836(16)	2.10(2)	
C8a	0.66225(19)	0.23352(17)	0.48928(16)	2.01(2)	
C9	0.6550(2)	0.34696(19)	0.10114(18)	3.08(3)	
C10	0.7764(2)	0.51555(17)	0.61391(17)	2.14(2)	
C11	0.7911(2)	0.65157(16)	0.48114(17)	2.10(2)	
C12	0.8379(2)	0.80640(17)	0.46952(18)	2.45(2)	
C13	1.0092(2)	0.2351(2)	0.1836(2)	3.43(3)	
H4O	0.6827	-0.0482	0.9389	3.25	
H5O	0.7909	-0.1417	1.1577	3.91	
H5P	0.9172	-0.0203	1.0411	3.91	1/2
H5Q	0.7312	0.0056	1.1128	3.91	1/2
H6	0.7256	0.2225	0.8468	2.66	
H8	0.6006	0.0026	0.6186	2.52	
H9A	0.6674	0.2423	0.1128	3.70	
H9B	0.7269	0.4234	0.0015	3.70	
H9C	0.5207	0.3658	0.1119	3.70	
H10	0.7957	0.5198	0.7003	2.57	
H12A	0.7379	0.8733	0.4348	2.94	
H12B	0.9597	0.8545	0.3979	2.94	
H12C	0.8468	0.7925	0.5683	2.94	
H13A	1.1454	0.2403	0.1812	4.12	
H13B	0.9908	0.2441	0.0886	4.12	
H13C	0.9463	0.1357	0.2667	4.12	

$$B_{eq} = 8/3 \pi^2 (U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}(aa^*bb^*)\cos \gamma + 2U_{13}(aa^*cc^*)\cos \beta + 2U_{23}(bb^*cc^*)\cos \alpha)$$

第2章 第2節に関する実験

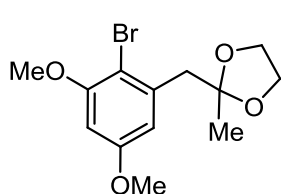
2-Bromo-3,5-dimethoxybenzyl-2-methyl-1,3-dioxolane (30).



ketal

3,5-Dimethoxyphenylpropan-2-one (**29**) (1.5 g, 7.7 mmol) を benzene (50 mL) に溶解し、ethylene glycol (1.8 mL, 33 mmol) と *p*-TsOH (450 mg, 2.36 mmol) を加え、一晩加熱還流を行った。室温に戻した後、EtOAc を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液と H₂O で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 10:1) で精製することにより ketal (1.8 g, 99%) を無色油状物として得た。IR (CHCl₃) ν_{\max} 2949, 1602, 1464, 1153, 947, 840 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.35 (dd, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.86 (s, 2H), 1.32 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 139.0, 109.4, 108.3, 98.1, 64.5, 54.9, 45.3, 24.0; HRESIMS *m/z* 261.10983 [calcd. for C₁₃H₁₈NaO₄ (M+Na)⁺, 261.11028].

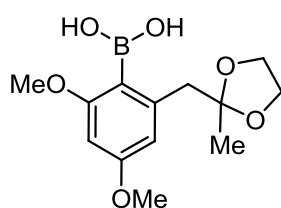


30

ketal (630 mg, 2.64 mmol) を CHCl₃ (20 mL) に溶かし、NBS (424 mg, 2.4 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に Na₂CO₃ (500 mg) と H₂O (10 mL) を加えて、さらに 1 時間攪拌した。EtOAc で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 10:1→9:1) で精製することにより **30** (575 mg,

70%) を白色非結晶性固体として得た。IR (CHCl₃) ν_{\max} 2840, 1590, 1460, 1106, 955, 900 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 1.38 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 156.1, 138.2, 109.6, 108.1, 106.3, 97.7, 64.5, 55.9, 55.1, 43.9, 23.9; HRESIMS *m/z* 339.0217 [calcd. for C₁₃H₁₇BrNaO₄ (M+Na)⁺, 339.0208].

2,4-Dimethoxy-6-((2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)phenylboronic acid (27).

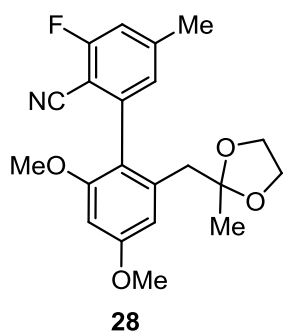


27

30 (1 g, 3.2 mmol) の無水 THF 溶液 (16 mL) を -78 °C に冷却し、*n*-BuLi (1.6 M in hexane, 3 mL, 4.8 mmol) を加え、同温度で、1 時間攪拌した。B(O*i*Pr)₃ (1.1 mL, 4.8 mmol) をゆっくり滴下し、室温に昇温し、一晩攪拌した。反応混合物に 0.5 M HCl 水溶液 (5 mL) を加え、有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去し、

粗ボロン酸 **27** (800 mg) を得た。得られた粗ボロン酸は精製せずに次の反応に用いた。
IR (KBr) ν_{\max} 3464, 3319, 2939, 1303 cm^{-1} .

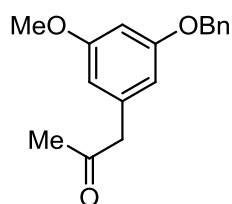
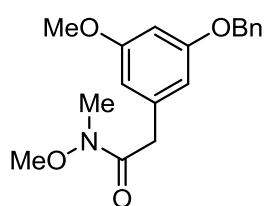
3-Fluoro-2',4'-dimethoxy-5-methyl-6'-((2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile (**28**).



27 (170 mg) と **26** (102 mg, 0.48 mmol) を DME (10 mL) に溶解し、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) を加えた。反応容器をアルゴンで脱気しながら置換した後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.024 mmol) を加えた。反応容器を再度脱気し、3 時間加熱還流した、反応容器を室温に戻した後、 CHCl_3 と H_2O を加えて、有機層を分離した。有機層を H_2O で再度洗浄した後、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(hexane:EtOAc = 4:1) で精製することにより **28** (150 mg, **26** より 84%) を無色結晶性固体として得た。mp 172-173 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) ν_{\max} 2942, 2236, 1612, 1581, 1472, 1299, 1201, 829 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.74 (m, 3H+1H), 3.53 (m, 1H), 2.87 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 257$ Hz), 160.3, 157.5, 145.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.0$ Hz), 143.4, 136.9, 128.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 120.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 114.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.2$ Hz), 113.9, 109.5, 107.8, 101.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 14.2$ Hz), 97.1, 64.8, 64.7, 55.7, 55.3, 41.5, 24.8, 21.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz). HRESIMS m/z 394.1450 [calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FNNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 394.1431].

3-Benzoyloxy-5-methoxyphenylpropan-2-one (**32**).

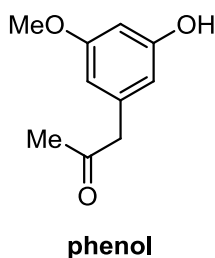


31 (4.3 g, 15.3 mmol) を CH_2Cl_2 (45 mL) に溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ にて、DMF (2 滴) と $(\text{COCl})_2$ (2.0 mL, 23.7 mmol) を滴下し、室温に戻しながら 2 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、塩化アシル体 (4.4 g) を得た。*N*-methoxy-*N*-methylamine hydrochloride (2.3 g, 23.7 mmol) と Et_3N (3.5 mL, 25.3 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ にて、 CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解した塩化アシル体 (4.4 g) を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を Et_2O で希釈し、 H_2O 、10% NaHSO_3 水溶液と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 により乾燥し、溶媒を留去し、Weinreb アミド (4.94 g) を得た。この混合物は精製せずに次の反応に用いた。

ESIMS 316 (M+H)⁺.

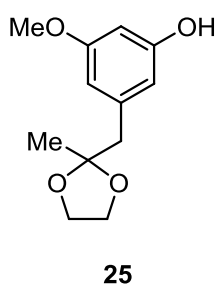
Weinreb アミド (4.9 g, 15.6 mmol) を無水 THF (60 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °C にて、MeMgBr (3 M in Et₂O, 11 mL, 33 mmol) を滴下し、同温度にて、2 時間撹拌した。反応終了後、MeOH (2.5 mL) と 2M HCl 水溶液 (25 mL) を加え、溶媒を留去した。残渣に飽和 NH₄Cl 水溶液と Et₂O を加え、有機層を分けた後、水層を Et₂O で 2 回抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄ により乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 9:1) で精製することにより、**32** (3.4 g, 80%) を黄色油状物として得た。IR (CHCl₃) ν_{\max} 1710, 1600, 1461, 1154 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.40 (m, 5H), 6.46 (dd, *J* = 2.2, 2.2 Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.0, 160.8, 160.0, 136.6, 136.2, 128.4, 127.8, 127.4, 108.0, 107.6, 99.7, 69.8, 55.1, 51.0, 28.9; HRESIMS *m/z* 293.1175 [calcd. for C₁₇H₁₈NaO₃ (M+Na)⁺, 293.1154].

3-Hydroxy-5-methoxybenzyl-2-methyl-1,3-dioxolane (**25**).



32 (3.33 g, 12.2 mmol) を MeOH (150 mL) に溶かし、5% Pd-C (0.46 g) を加える。反応容器を水素で置換し、12 時間室温で激しく撹拌した。反応混合物をセライトでろ過した後、セライト上の残渣を MeOH でよく洗浄する。ろ液と洗浄液を減圧留去し、無色油状物の phenol (2.0 g, 90%) を得た。この混合物は精製せずに次の反応に

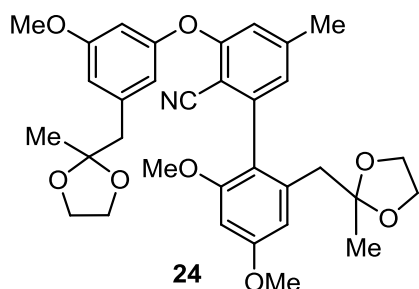
用いた。



得られた phenol (2.0 g, 11.1 mmol) を benzene (60 mL) 中、ethylene glycol (2.5 mL, 44.4 mmol) と *p*-TsOH (636 mg, 3.33 mmol) を加え、一晚加熱還流を行った。室温に戻した後、EtOAc を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液と H₂O で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 7:3) で精製することにより **25** (2.4 g, 88%) を無色油状物として得た。

IR (CHCl₃) ν_{\max} 3594, 3324, 2941, 1605, 1461, 1151 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.30 (dd, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 1.32 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 156.6, 138.9, 110.0, 109.9, 108.4, 99.6, 64.6, 55.0, 45.1, 24.2; HRESIMS *m/z* 223.0952 [calcd. for C₁₂H₁₅O₄ (M-H)⁻, 223.0970].

2',4'-Dimethoxy-3-(3-methoxy-5-((2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)phenoxy)-5-methyl-6'-((2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile (24**).**

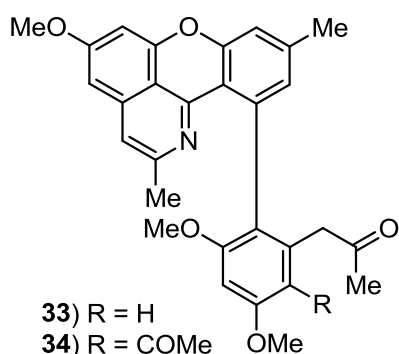


24

25 (72 mg, 0.32 mmol) の DMSO 溶液 (4 mL) に、**28** (120 mg, 0.32 mmol) と Cs₂CO₃ (210 mg, 0.64 mmol) を加えた。アルゴン雰囲気下、90 °C で、12 時間攪拌する。室温に戻した後、H₂O を加え、CHCl₃ で抽出した。合わせた有機層を H₂O と飽和食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 3:1) で精製することにより **24** (182 mg, 99%) を淡黄色油状物として得た。IR (CHCl₃) ν_{\max} 2887, 1604, 1434, 1308, 1048 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (brs, 1H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.66 (brs, 1H), 6.62 (brs, 1H), 6.55 (dd, J = 2.1, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 3×3H+5H), 3.63 (m, 1H), 2.92 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.69 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 160.2, 159.7, 157.7, 155.9, 143.4, 144.0, 139.8, 137.0, 126.7, 121.0, 115.9, 115.8, 114.5, 112.8, 109.8, 109.5, 107.6, 104.1, 103.9, 97.2, 64.9(C2), 64.8, 64.7, 55.9, 55.5, 55.3, 45.4, 41.5, 24.7, 24.5, 22.0; HRESIMS m/z 576.2594 [calcd. for C₃₃H₃₈NO₈ (M+H)⁺, 576.2597].

1-(3,5-Dimethoxy-2-(5-methoxy-2,9-dimethylchromeno[2,3,4-*ij*]isoquinolin-11-yl)phenyl)propan-2-one (33**) and 1-(2-acetyl-3,5-dimethoxy-6-(5-methoxy-2,9-dimethylchromeno-[2,3,4-*ij*]isoquinolin-11-yl)phenyl)propan-2-one (**34**).**



33 R = H

34 R = COMe

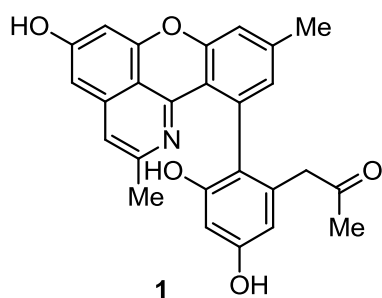
24 (20 mg, 0.035 mmol) を AcOH (2 mL) に溶解させ、5 – 10 °C に冷却し、H₂SO₄ (2 mL) を滴下した。反応混合物を 60 °C で 30 分間攪拌した。反応後、室温に戻し、H₂O を加えた。飽和 Na₂CO₃ 水溶液で pH 8 – 9 に調整後、CHCl₃ で抽出した。有機層を合わせて、H₂O と飽和食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(hexane:EtOAc = 4:1) で精製することにより、**33** (4.9 mg, 30%) と **34** (1.7 mg, 10%) を黄色非結晶性固体として得た。**33** ; IR (CHCl₃) ν_{\max} 2974, 1638, 1608, 1422, 1045 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (brs, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (1H, brs), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.88

(s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 207.5, 161.8, 159.6, 158.7, 155.1, 153.4, 152.9, 147.3, 141.0, 138.9, 136.0, 132.9, 128.9, 126.4, 117.8, 117.1, 114.2, 111.8, 105.1, 98.8, 97.31, 97.27, 55.9, 55.53, 55.49, 49.1, 29.2, 24.2, 21.4; HRESIMS m/z 470.1968 [calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 470.1968].

34; IR (CHCl_3) ν_{max} 1638, 1607, 1591, 1462, 1420, 1354, 1322 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (brs, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.62 (d, $J = 2.2$, 1H), 6.51 (d, $J = 2.2$, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.1, 204.8, 161.9, 159.4, 158.3, 155.0, 153.3, 152.9, 147.1, 141.1, 138.9, 135.8, 132.4, 128.8, 126.9, 117.5, 117.2, 114.2, 111.9, 111.8, 98.9, 97.3, 93.9, 55.9 (C2), 55.5, 45.3, 32.5, 29.8, 24.2, 21.4; HRESIMS m/z 512.2071 [calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 512.2073].

1-(3,5-dihydroxy-2-(5-hydroxy-2,9-dimethylchromeno[2,3,4-*ij*]isoquinolin-11-yl)phenyl)propan-2-one (cassiarin F) (1).

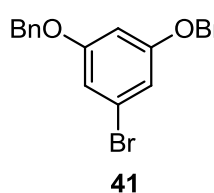


33 (2.0 mg, 0.0043 mmol) を無水 DMF (50 μL) に溶解し、iodocyclohexane (16.5 μL , 0.129 mmol) を加えて48時間加熱還流した。室温に戻した後、反応溶液を H_2O に加え、 CHCl_3 -MeOH (4:1) の混合溶液で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 :MeOH = 4:1) で精製する

ことにより **1** (1.7 mg, 90%) を黄色非結晶性固体として得た。IR (KBr) ν_{max} 3270, 1711, 1602, 1173, 853 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5) δ 7.12 (brs, 1H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.05 (brs, 1H), 7.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, pyridine- d_5) δ 206.9, 162.6, 162.5, 159.0, 157.2, 155.7, 154.1, 147.9, 141.8, 139.8, 137.9, 134.9, 130.5, 120.9, 117.1, 114.4, 111.2, 108.9, 108.6, 102.6, 101.6, 100.4, 49.6, 29.3, 24.0, 21.1; HRESIMS m/z 428.1487 [calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 428.1498].

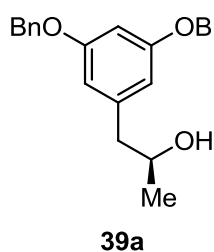
第2章 第2節に関する実験

(((5-Bromo-1,3-phenylene)bis(oxy))bis(methylene))dibenzene (**41**).



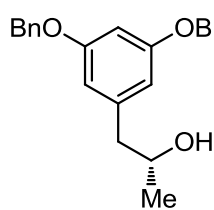
n-hexane で洗浄した NaH (4.85 g, 60%, 121 mmol) を NMP (67 mL) に溶解し、0 °C にて、BnOH (14 mL, 136 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。再度、0 °C に冷却し、1-bromo-3,5-difluorobenzene (4 mL, 35 mmol) を加え、100 °C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻した後、Et₂O と H₂O を加えた。有機層を分けた後、水層を Et₂O で 2 回抽出した。有機層を合わせて、5% KOH 水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 30:1) で精製することにより、**41** (11.2 g, 87%) を白色粉末として得た。IR (Zn-Se) ν_{\max} 3033, 2915, 2871, 1596, 1576, 1439, 1378, 1157, 1052, 1027, 817, 737, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.36 (m, 10H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.57 (dd, *J* = 2.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 136.2, 128.6, 128.1, 127.5, 122.9, 111.0, 101.3, 70.2; HRESIMS *m/z* 368.0307 [calcd. for C₂₀H₁₇BrNaO₂ (M+Na)⁺, 368.0310].

(*S*)-1-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-2-ol (**39a**)



41 (3.5 g, 9.5 mmol) の無水THF溶液 (48 mL) を -78 °C に冷却し、*n*-BuLi (1.6 M in hexane, 7.2 mL, 11.5 mmol) を加え、30分攪拌した。(S)-(-)-propylene oxide (1.0 ml, 14.2 mmol) を加えた後、BF₃·Et₂O (1.2 ml, 14.6 mmol) をゆっくり滴下し、同温中で、さらに1時間攪拌した。反応混合物に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 4:1) で精製することにより、**39a** (2.3 g, 70%) を無色非結晶性固体として得た。[α]_D²² = +23 (c = 0.2, MeOH); IR (Zn-Se) ν_{\max} 3394, 3033, 2928, 2872, 2360, 1594, 1453, 1155 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.31 (m, 10H), 6.51 (dd, *J* = 2.2 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 4H), 4.00 (m, 1H), 2.76 (dd, *J* = 4.6 Hz, 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 4.6 Hz, 13.5 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 140.8, 136.8, 128.6, 128.0, 127.5, 108.5, 100.1, 70.0, 68.6, 46.0, 22.7; HRESIMS *m/z* 349.1808 [calcd. for C₂₃H₂₅O₃ (M+H)⁺, 349.1804].

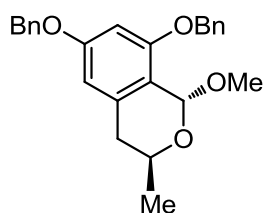
(*R*)-1-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-2-ol (39b)



39b

以下に示す試薬を用いて、**41**から**39a** への実験操作と同じ手法により **39b** (1.95 g, 70%, 無色非結晶性固体) を合成した。 **10** (2.95 g, 8.0 mmol)、 *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 6 mL, 9.6 mmol)、 BF₃·Et₂O (0.98 mL, 12.0 mmol)、 (*R*)-(+)-propylene oxide (0.84 mL, 12.0 mmol)、 THF (40 mL). $[\alpha]_D^{22} = -26$ (*c* = 0.5, MeOH), IR, ¹H, and ¹³C NMR スペクトルについては、 **39a** のデータとよく一致した。 HRESIMS *m/z* 349.1804 [calcd. for C₂₃H₂₅O₃ (M+H)⁺, 349.1804].

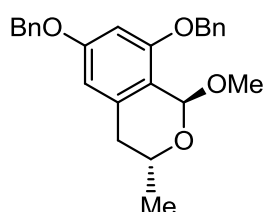
(1*R*,3*S*)-6,8-Bis(benzyloxy)-1-methoxy-3-methylisochroman (42a)



42a

39a (1.36 g, 3.9 mmol) と trimethyl orthoformate (9.6 mL) の toluene 溶液 (45 mL) に、室温にて *p*-TsOH (78 mg, 0.39 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 10:1) で精製することにより、 **42a** (1.16 g, 76%) を無色非結晶性固体として得た。 $[\alpha]_D^{22} = +21$ (*c* = 0.4, CHCl₃); IR (Zn-Se) ν_{\max} 3033, 2927, 2901, 1606, 1152, 1044 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.37 (m, 10H), 6.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 156.9, 137.0, 136.7, 136.6, 128.4, 128.3, 127.8, 127.6, 127.3, 126.9, 116.2, 105.1, 98.6, 95.7, 69.9, 69.8, 62.3, 55.1, 35.6, 21.2; HRESIMS *m/z* 413.1748 [calcd. for C₂₅H₂₆NaO₄ (M+Na)⁺, 413.1729].

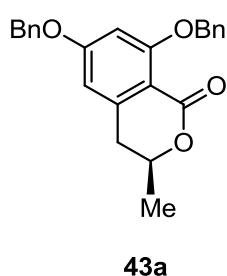
(1*S*,3*R*)-6,8-Bis(benzyloxy)-1-methoxy-3-methylisochroman (42b)



42b

以下に示す試薬を用いて、 **39a** から**42a** への実験操作と同じ手法により **42b** (1.22 g, 80%, 無色非結晶性固体) を合成した。 **39b** (1.35 g, 3.9 mmol)、 trimethyl orthoformate (9.6 mL)、 *p*-TsOH (78 mg, 0.39 mmol)、 toluene (24 mL). $[\alpha]_D^{22} = -21$ (*c* = 0.56, CHCl₃), IR, ¹H, and ¹³C NMR スペクトルについては、 **42a** のデータとよく一致した。 HRESIMS *m/z* 413.1730 [calcd. for C₂₅H₂₆NaO₄ (M+Na)⁺, 413.1729].

(S)-6,8-Bis(benzyloxy)-3-methylisochroman-1-one (43a)

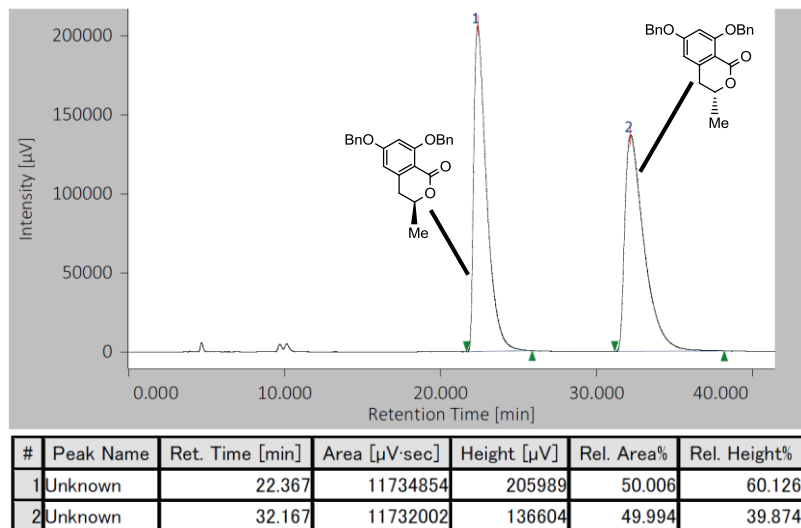


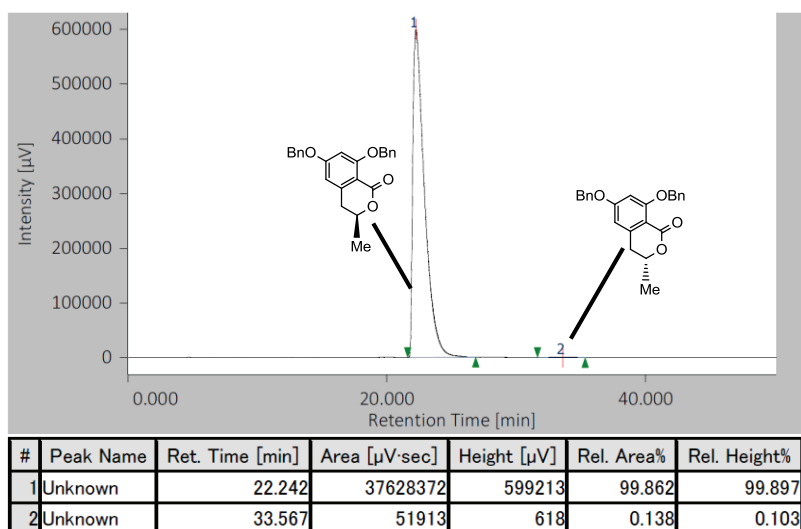
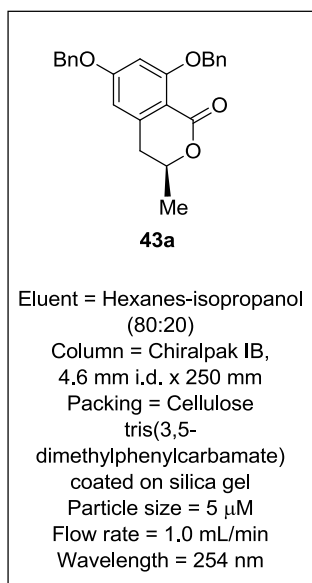
42a (3.2 mmol, 1 g) の acetone 溶液 (16 mL) を 0 °C に冷却し、2.5 M に調整した Jones 試薬を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌した。注意しながら反応混合物に H₂O を加え、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄ で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 7:3) で精製することにより、**43a** (1.35 g, 80%) を無

色非結晶性固体として得た。e.e. = >99% (HPLC, CHIRALPAK® IB, hexanes/isopropanol (80/20), flow = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t¹(S) = 22.24 (99.86%), t²(R) = 33.57 (0.14%); [α]_D²⁴ = +62 (c = 0.58, MeOH); IR (Zn-Se) ν_{max} 3033, 2933, 2339, 1715, 1604, 1244, 1166 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.39 (m, 10H), 6.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 11.4 Hz, 16.3 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 3.3 Hz, 16.3 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 162.3, 161.8, 143.7, 136.3, 135.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.5, 127.4, 126.5, 107.4, 105.0, 100.0, 73.3, 70.3, 70.1, 36.3, 20.5; HRESIMS m/z 397.1416 [calcd. for C₂₄H₂₂NaO₄ (M+Na)⁺, 397.1416].

43
(racemate)

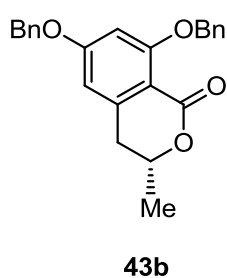
Eluent = Hexanes-isopropanol (80:20)
 Column = Chiralpak IB, 4.6 mm i.d. x 250 mm
 Packing = Cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) coated on silica gel
 Particle size = 5 μm
 Flow rate = 1.0 mL/min
 Wavelength = 254 nm





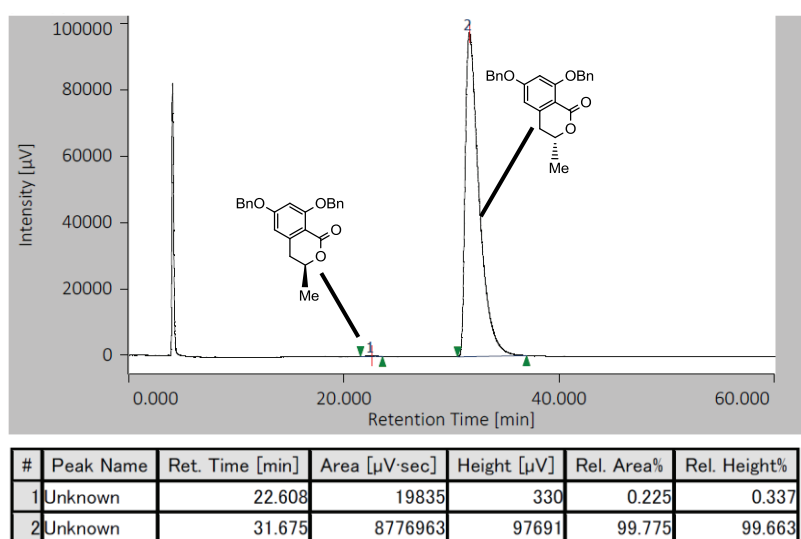
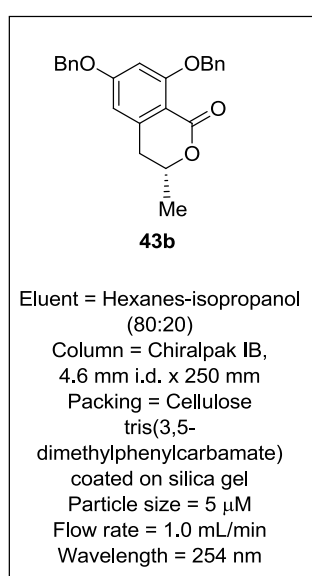
$$e.e. = 99.862 - 0.138 = >99\% (S)$$

(R)-6,8-Bis(benzyloxy)-3-methylisochroman-1-one (43b)



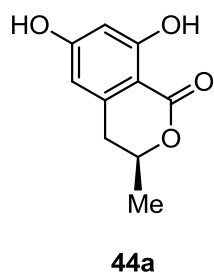
以下に示す試薬を用いて、**42a** から**43a** への実験操作と同じ手法により**43b** (1.05 g, 80%, 無色非結晶性固体) を合成した。**42b** (1.37 g, 3.5 mmol)、2.5 M Jones 試薬 (4.2 mL, 10.5 mmol)、acetone (20 mL). *e.e.* = >99% (HPLC, CHIRALPAK® IB, hexanes/isopropanol (80/20), flow = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, $t^1(S) = 22.61$ (0.23%), $t^2(R) = 31.68$ (99.78%) $[\alpha]_D^{24} = -63$ (c = 0.45, MeOH), IR, 1H , and ^{13}C NMR スペクトルにつ

いては、**43a** のデータとよく一致した。HRESIMS m/z 397.1417 [calcd. for $C_{24}H_{22}NaO_4$ (M+Na) $^+$, 397.1416].



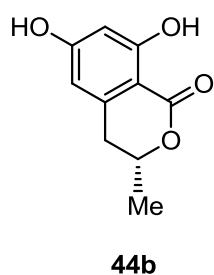
$$e.e. = 99.775 - 0.225 = >99\% (R)$$

(S)-3-Hydroxy-5-methoxybenzyl-2-methyl-1,3-dioxolane (44a).



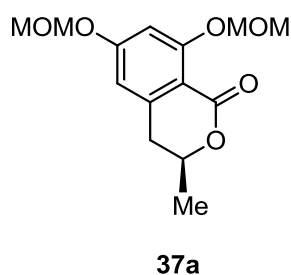
43a (965 mg, 2.58 mmol) を EtOH (38 mL) に溶かし、10% Pd-C (96 mg) を加えた。反応容器を水素で置換し、12時間室温で激しく攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した後、セライト上の残渣を MeOH でよく洗浄する。ろ液と洗浄液を減圧留去し、白色粉末の **44a** (420 mg, 84%) を得た。この混合物はさらなる精製せずに次の反応に用いた。CD (MeOH, 0.0005 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 300 (-1.6), 268 (+7.1), 248 (-1.2), 234 (+9.5) nm; $[\alpha]_D^{20} = +54$ ($c = 0.12$, MeOH); IR (Zn-Se) ν_{\max} 3207, 2360, 1631, 1476, 1385, 1256 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.2 (brs, 1H), 6.32 (brs, 1H), 6.21 (brs, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ 170.6, 165.2, 143.1, 107.4, 101.9, 101.5, 76.3, 35.0, 20.8; HRESIMS m/z 195.0657 [calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 195.0657].

(R)-3-Hydroxy-5-methoxybenzyl-2-methyl-1,3-dioxolane (44b).



以下に示す試薬を用いて、**43a** から**44a** への実験操作と同じ手法により**44b** (247 mg, 85%, 白色粉末) を合成した。**43b** (560 mg, 1.5 mmol)、10% Pd-C (56 mg)、EtOH (22 mL). CD (MeOH, 0.0005 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 299 (+1.8), 269 (-7.0), 248 (-1.3), 233 (-9.7) nm; $[\alpha]_D^{22} = -53$ ($c = 0.25$, MeOH), IR, ^1H , and ^{13}C NMR スペクトルについては、**43a** のデータとよく一致した。HRESIMS m/z 195.0684 [calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 195.0657].

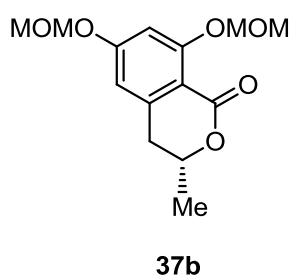
(S)-6,8-Bis(methoxymethoxy)-3-methylisochroman-1-one (37a)



44a (669 mg, 3.45 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °C にて、NaH (60% in oil, 518 mg, 13 mmol) を加え、30分間攪拌した。続いて、MOMCl (1.0 mL, 13.4 mmol) を加え、室温に戻しながら3時間攪拌した。反応後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na_2SO_4 で乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 4:1) で精製することにより、**37a** (837 mg, 86%) を淡橙色非結晶性固体として得た。CD (MeOH, 0.00035 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 267 (+15.6), 247 (-4.8), 224 (+16.7), and 210 (-1.1) nm; $[\alpha]_D^{24} = +82$ ($c = 0.34$, MeOH); IR (Zn-Se) ν_{\max} 2935, 2907, 1718, 1605, 1475, 1328, 1247, 1152, 1060, 930 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz,

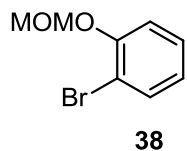
CDCl₃) δ 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.53, (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.85 (dd, J = 11.3 Hz, 16.2 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 3.7 Hz, 16.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 161.7, 160.6, 143.5, 108.6, 107.4, 103.5, 95.0, 94.1, 73.7, 56.5, 56.4, 36.4, 20.6; HRESIMS m/z 305.1001 [calcd. for C₁₄H₁₈NaO₆ (M+ Na)⁺, 305.1001].

(*R*)-6,8-Bis(methoxymethoxy)-3-methylisochroman-1-one (37b)



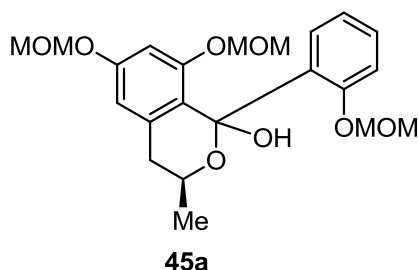
以下に示す試薬を用いて、**44a** から **37a** への実験操作と同じ手法により **37b** (278 mg, 80%, 淡橙色非結晶性固体) を合成した。**44b** (239 mg, 1.23 mmol)、NaH (60% in oil, 185 mg, 4.65 mmol)、MOMCl (0.37 mL, 4.94 mmol)、THF (20 mL). CD (MeOH, 0.00043 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 267 (-17.5), 247 (+5.0), 224 (-17.5), and 214 (+2.5) nm; $[\alpha]_D^{24} = -79$ (c = 0.28, MeOH), IR, ¹H, and ¹³C NMR スペクトルについては、**37a** のデータとよく一致した。HRESIMS m/z 305.1001 [calcd. for C₁₄H₁₈NaO₆ (M+Na)⁺, 305.1001].

1-Bromo-2-(methoxymethoxy)benzene (38)



2-bromophenol (513 mg, 3 mmol) を、DMF (3 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °Cにて、K₂CO₃ (1.65 g, 12 mmol) と MOMCl (0.35 mL, 4.5 mmol) を加え、8時間室温で撹拌した。反応後、H₂O を加え、Et₂O で抽出した。有機層を合わせて、H₂O で2回洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去することで得られた無色油状物の純度は、十分であり、さらなる精製は必要でなかった。IR (Zn-Se) ν_{\max} 2926, 1588, 1478, 1238, 1155, 991, 751 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, J = 1.3 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 1.3 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.3 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 1.3 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.53 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 133.3, 128.4, 123.0, 116.1, 112.7, 94.9, 56.3; HRESIMS m/z 238.9690 [calcd. for C₈H₉BrNaO₂ (M+Na)⁺, 238.9684].

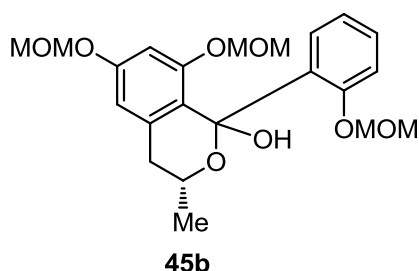
(3*S*)-6,8-Bis(methoxymethoxy)-1-(2-(methoxymethoxy)phenyl)-3-methylisochroman-1-ol (45a)



38 (60 mg, 0.27 mmol) の THF 溶液 (1 mL) を -78 °C に冷却し、窒素雰囲気下で、*n*-BuLi (1.6 M in hexane, 0.36 mmol, 0.23 mL) を加え、1時間攪拌した。 -78 °C に冷却した **37a** の THF 溶液 (1 mL) に対し、得られた phenyllithium をゆっくりと滴下し、同温で1時間攪拌した。反応後、室温へ昇温し、H₂O と EtOAc を加えた。

有機層を分離後、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせて、H₂O と飽和食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた hemiketal **45a** と副生成物である (methoxymethoxy)benzene は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc) で分離が困難であったため、混合物の状態で次の反応に用いた。得られた **45a** の構造は、混合状態での ¹H NMR と LRMS により確認した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, *J* = 1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 1.8 Hz, 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.48 (a, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.82 (dd, *J* = 3.9 Hz, 13.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 9.0 Hz, 13.7 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); ESIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ 443.1.

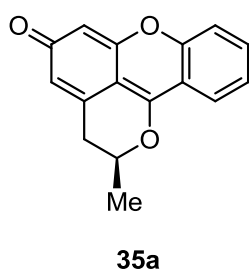
(3*R*)-6,8-Bis(methoxymethoxy)-1-(2-(methoxymethoxy)phenyl)-3-methylisochroman-1-ol (14b)



以下に示す試薬を用いて、**37a** と **38** から **45a** への実験操作と同じ手法により **45b** と (methoxymethoxy)benzene の混合物 (98 mg) として合成した。**38** (81 mg, 0.38 mmol)、*n*-BuLi (240 μL, 0.38 mmol)、**37b** (70 mg, 0.25 mmol)、THF (2 mL). 主生成物の ¹H NMR スペクトルと LRMS については、**45a** の

データとよく一致した。

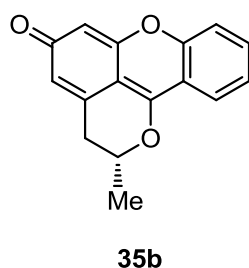
(S)-2-Methyl-2H-pyrano[4,3,2-kl]xanthen-5(3H)-one (35a)



45a と(methoxymethoxy)benzene の混合物 (70 mg) を、MeOH (4 mL) に溶解し、3M HCl 水溶液 (4 mL) を加え、60 °C で12時間 攪拌した。反応後、溶媒を留去し、得られた残渣に、CHCl₃ – MeOH (4:1)と飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、水層をCHCl₃ – MeOH (4:1)で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(CHCl₃:MeOH = 10:1) で精製することにより、**35a** (18 mg, 40%, 2 工程) を黄色非結晶性固体として得た。CD (MeOH, 0.0004 M) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 280 (+2.2), 229 (-12.2), and 207 (15.9) nm; $[\alpha]_D^{23} = -99$ (c = 0.2, MeOH); IR (Zn-Se) ν_{\max} 2930, 1638, 1599, 1515, 1499, 1303, 1181 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (dd, $J = 2$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.83 (ddd, $J = 2$ Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 2$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.70-5.00 (m, 1H, overlapped), 3.19 (dd, $J = 3.3$ Hz, 16.9 Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 2.2$ Hz, 12.3 Hz, 16.9 Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 186.5, 164.1, 161.9, 156.3, 137.6, 136.7, 126.1, 125.2, 123.8, 118.6, 115.8, 103.9, 103.7, 80.1, 34.5, 20.4; HRESIMS m/z 253.0853 [calcd. for C₁₆H₁₃O₃ (M+H)⁺, 253.0865].

(R)-2-Methyl-2H-pyrano[4,3,2-kl]xanthen-5(3H)-one (35b)



以下に示す試薬を用いて、**45a** と(methoxymethoxy)benzene の混合物から **35a** への実験操作と同じ手法により **35b** (27 mg, 40%, 2 工程, 黄色非結晶性固体) を合成した。**45b** and (methoxymethoxy)benzene (98 mg)、3M HCl 水溶液 (4 mL)、MeOH (4 mL). CD (MeOH, 0.0006) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) 273 (-1.6), 225 (+10.6), and 203 (-19.9) nm; $[\alpha]_D^{20} = +100$ (c = 0.25, MeOH); IR, ¹H, and ¹³C NMR スペクトルについては、**35a** のデータとよく一致した。HRESIMS m/z

253.0864 [calcd. for C₁₆H₁₃O₃ (M+H)⁺, 253.0865].

化合物の NMR チャート

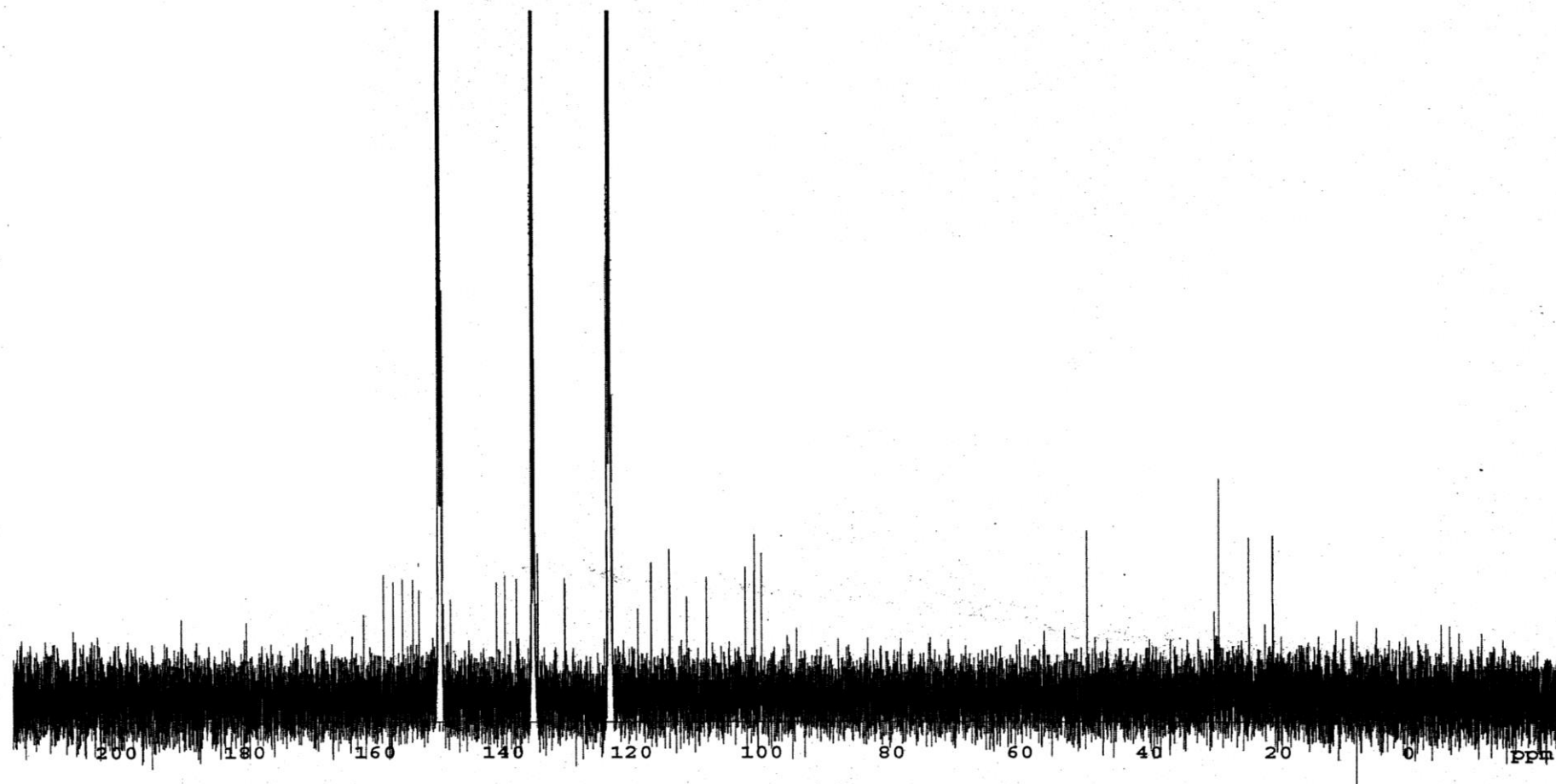


Chart 1. ^{13}C NMR spectrum of cassiarin F (**1**) in pyridine- d_5 .

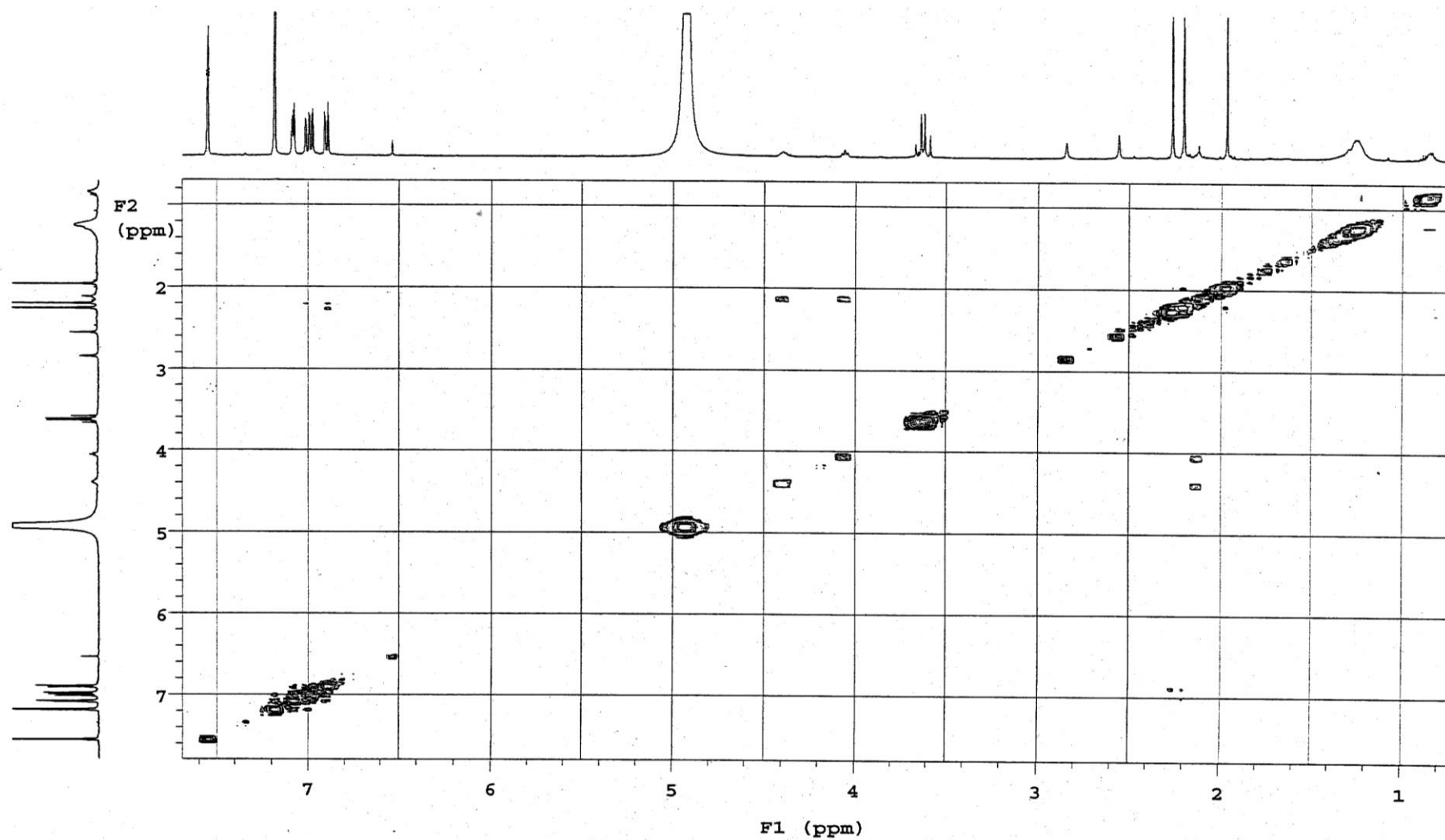


Chart 2. ^1H - ^1H COSY spectrum of cassiarin F (**1**) in $\text{pyridine-}d_5$.

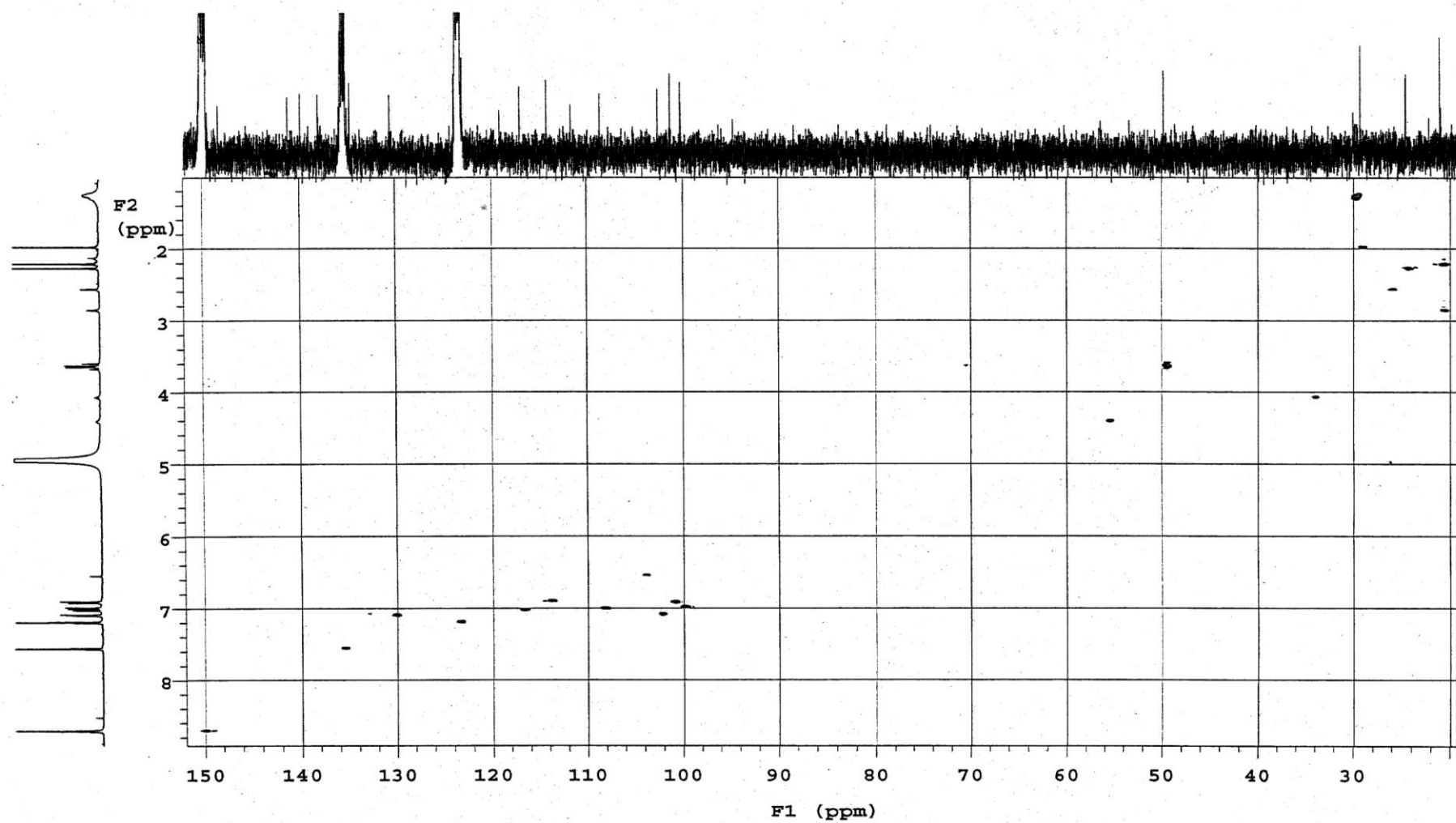


Chart 3. HSQC spectrum of cassiarin F (1) in pyridine- d_5 .

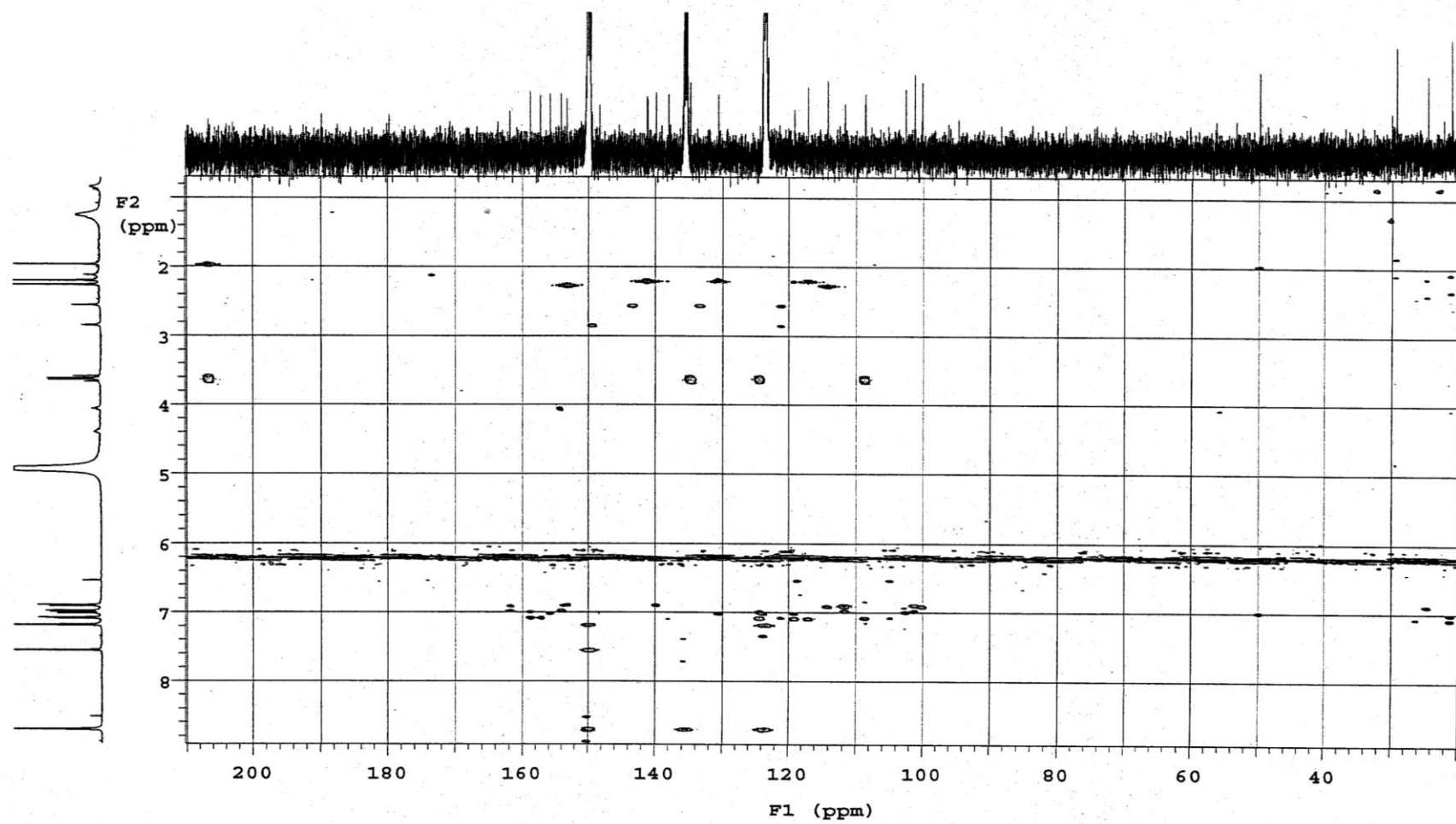


Chart 4. HMBC spectrum of cassiarin F (**1**) in pyridine- d_5 .

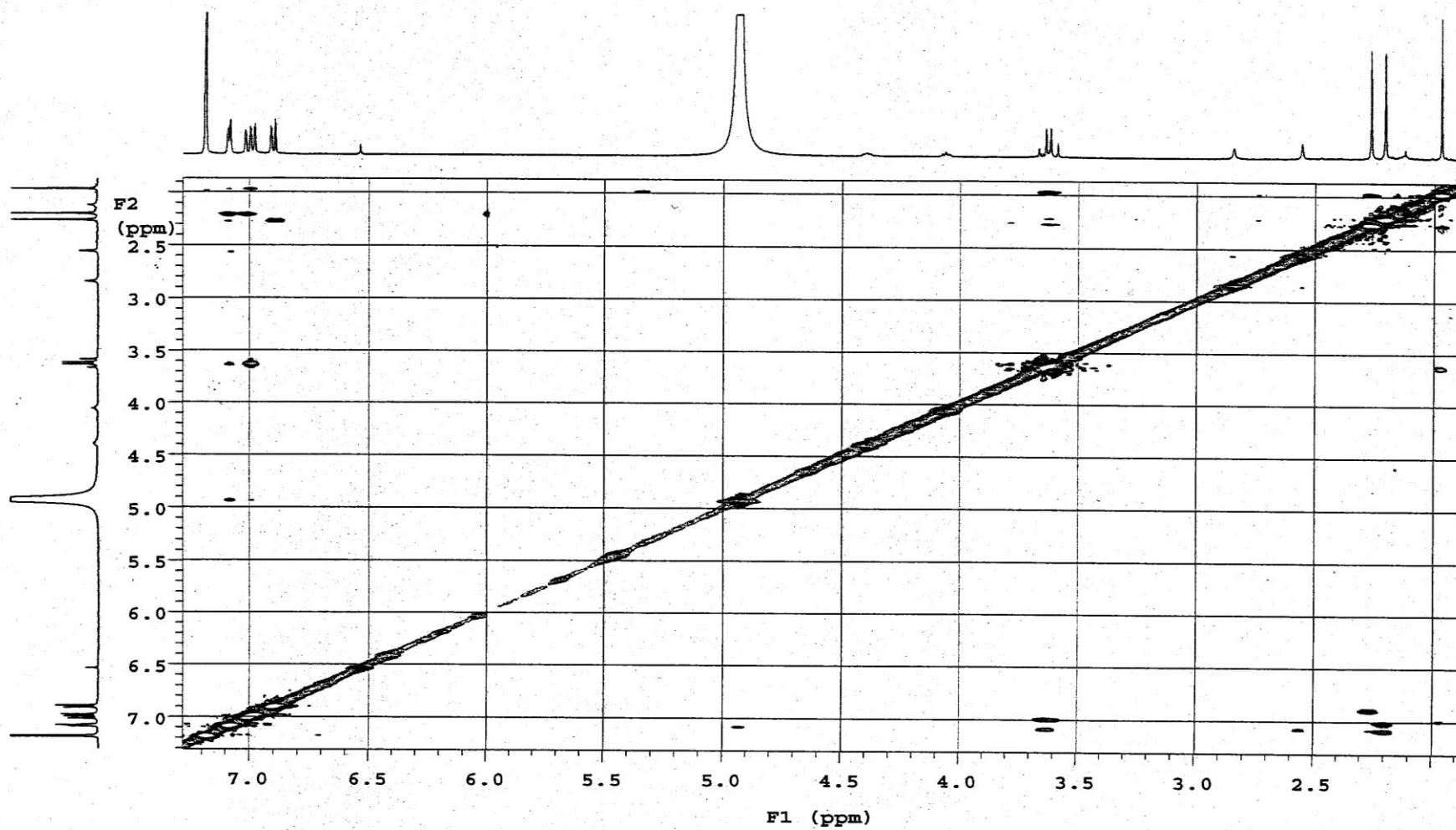


Chart 5. ROESY spectrum of cassiarin F (**1**) in pyridine- d_5 .

cmwc4-3-3-1 in CD3OD

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CD3OD

Temp. 27.0 C / 300.1 K

Operator: vnmr1

INOVA-500 "civarian"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.048 sec

Width 8000.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 499.8072126 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 2 min, 9 sec

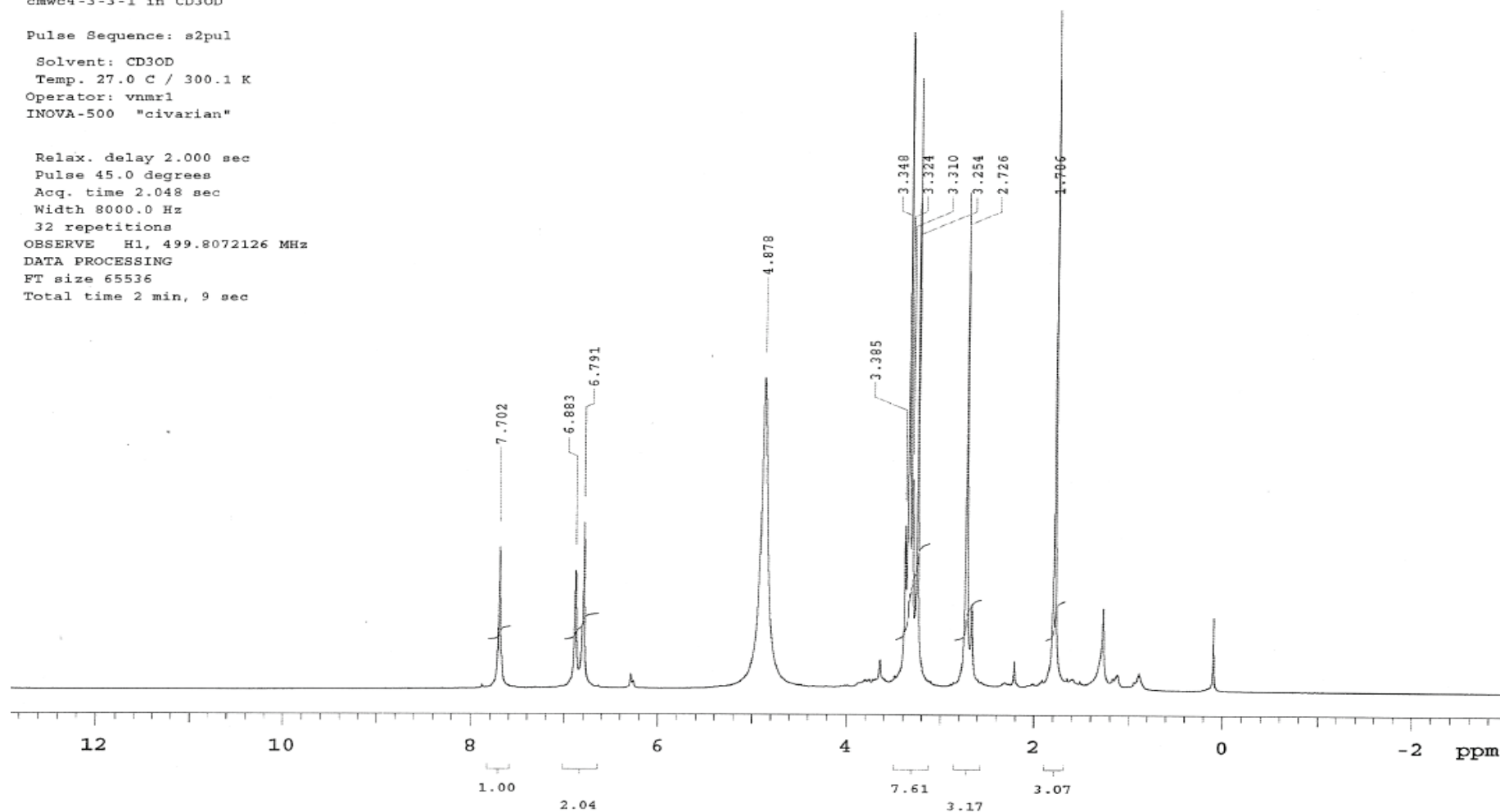


Chart 6. ¹H NMR spectrum (500 MHz, CD₃OD) of cassiarin G (2).

STANDARD CARBON PARAMETERS

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CD3OD

Temp. 27.0 C / 300.1 K

Operator: vnmr1

INOVA-500 "civarian"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.300 sec

Width 30165.9 Hz

65200 repetitions

OBSERVE C13, 125.6764489 MHz

DECOUPLE H1, 499.8097039 MHz

Power 26 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 131072

Total time 65 hr, 41 min, 20 sec

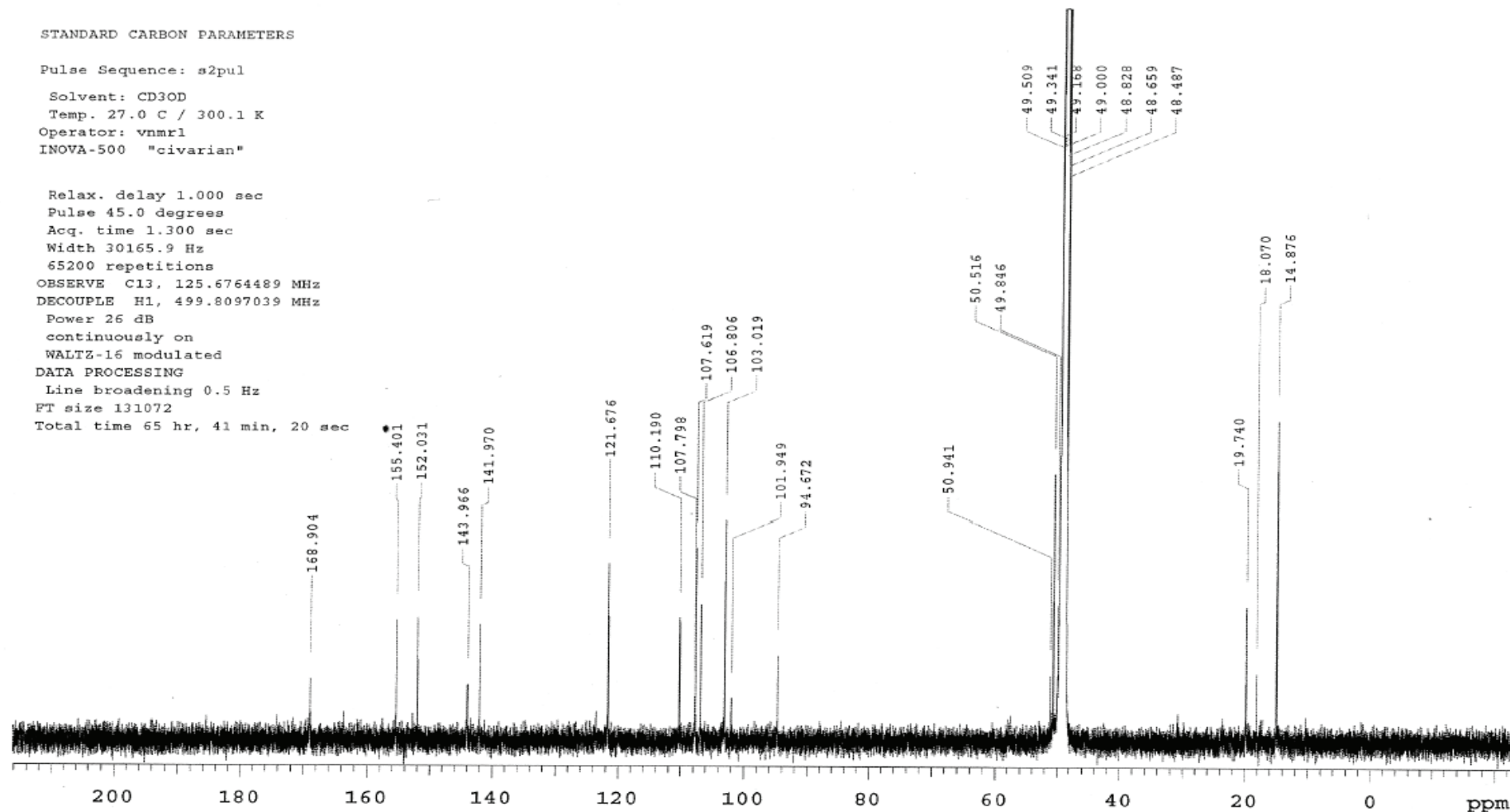


Chart 7. ^{13}C NMR spectrum (500 MHz, CD_3OD) of cassiarin G (2).

cmwc4-3-3-1 in CD3OD

Pulse Sequence: gCOSY

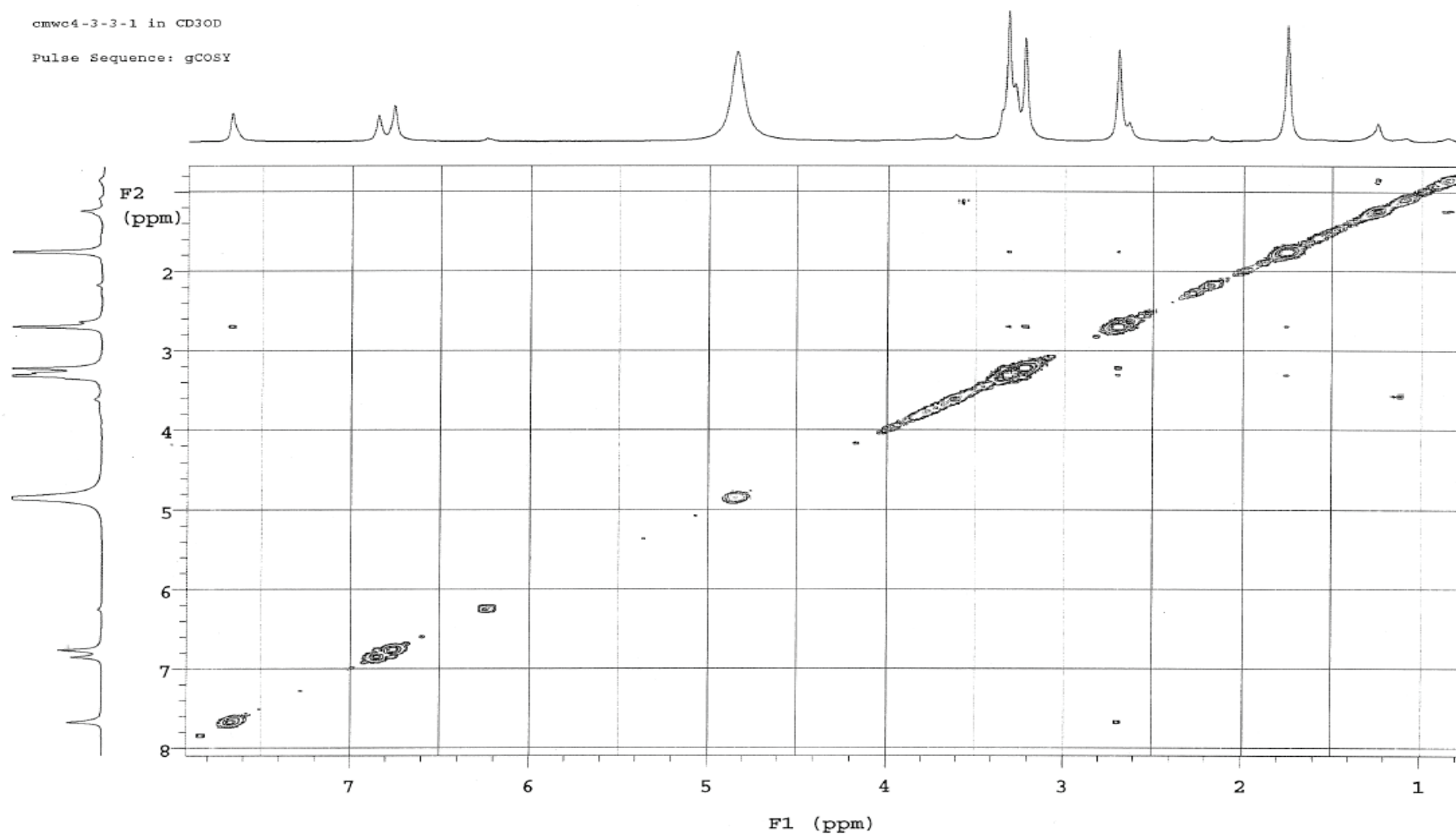


Chart 8. ^1H - ^1H COSY spectrum of cassiarin G (**2**) in CD_3OD .

cmwc4-3-3-1 in CD3OD
Pulse Sequence: gHSQC

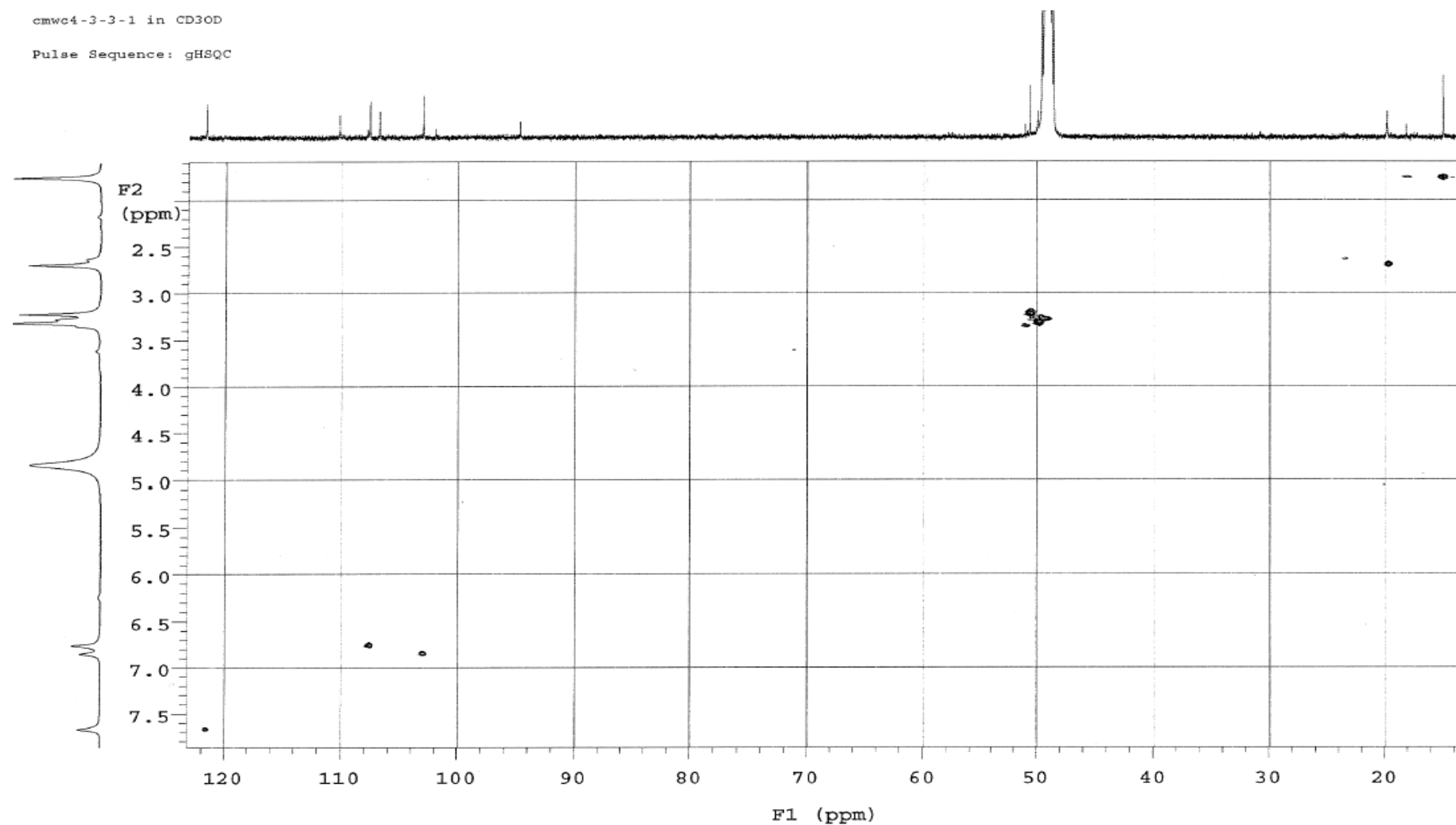


Chart 9. HSQC spectrum of cassiarin G (2) in CD₃OD.

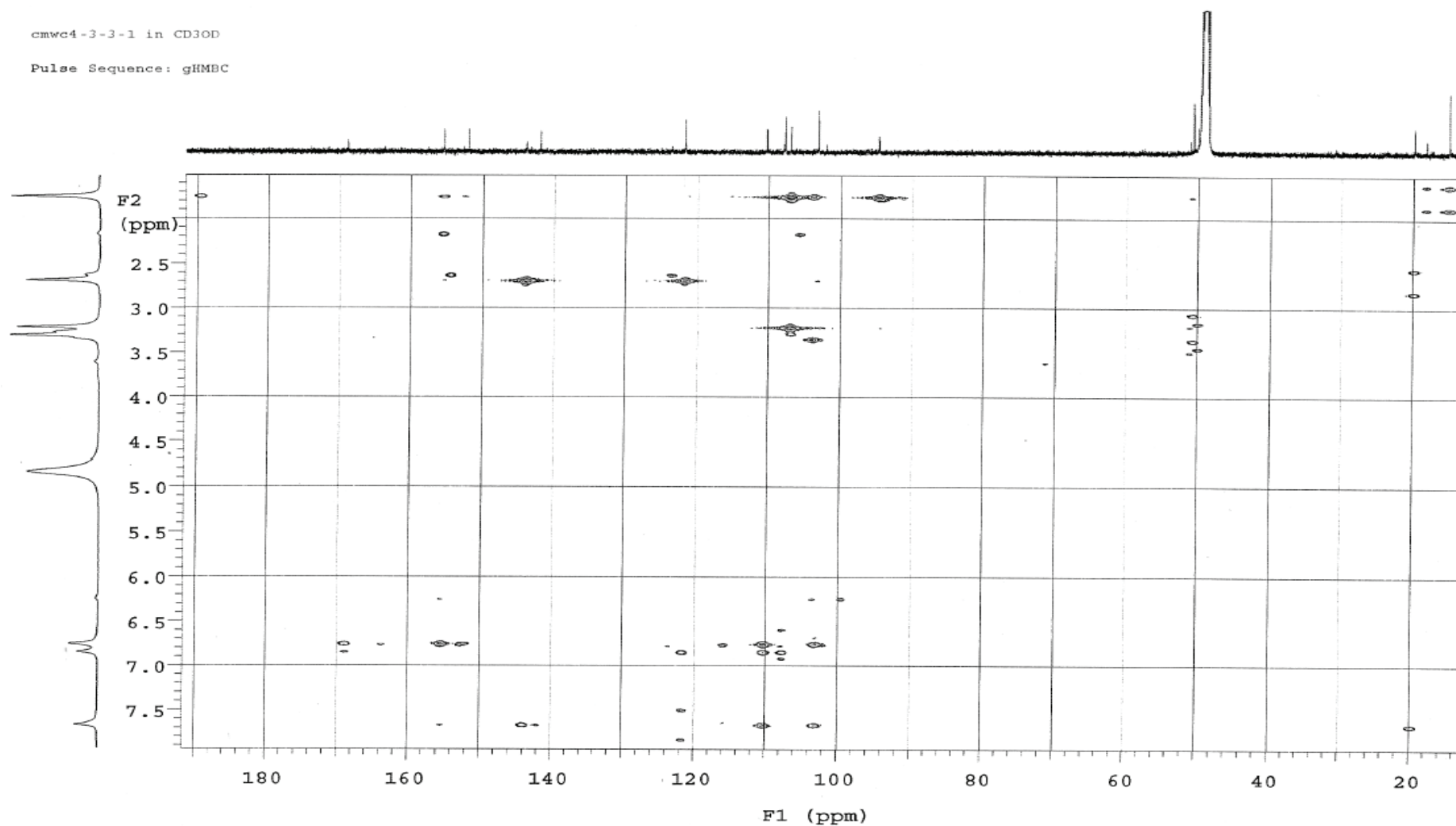


Chart 10. HMBC spectrum of cassiarin G (**2**) in CD₃OD.

cmwc4-3-3-1 in CD3OD

Pulse Sequence: ROESY

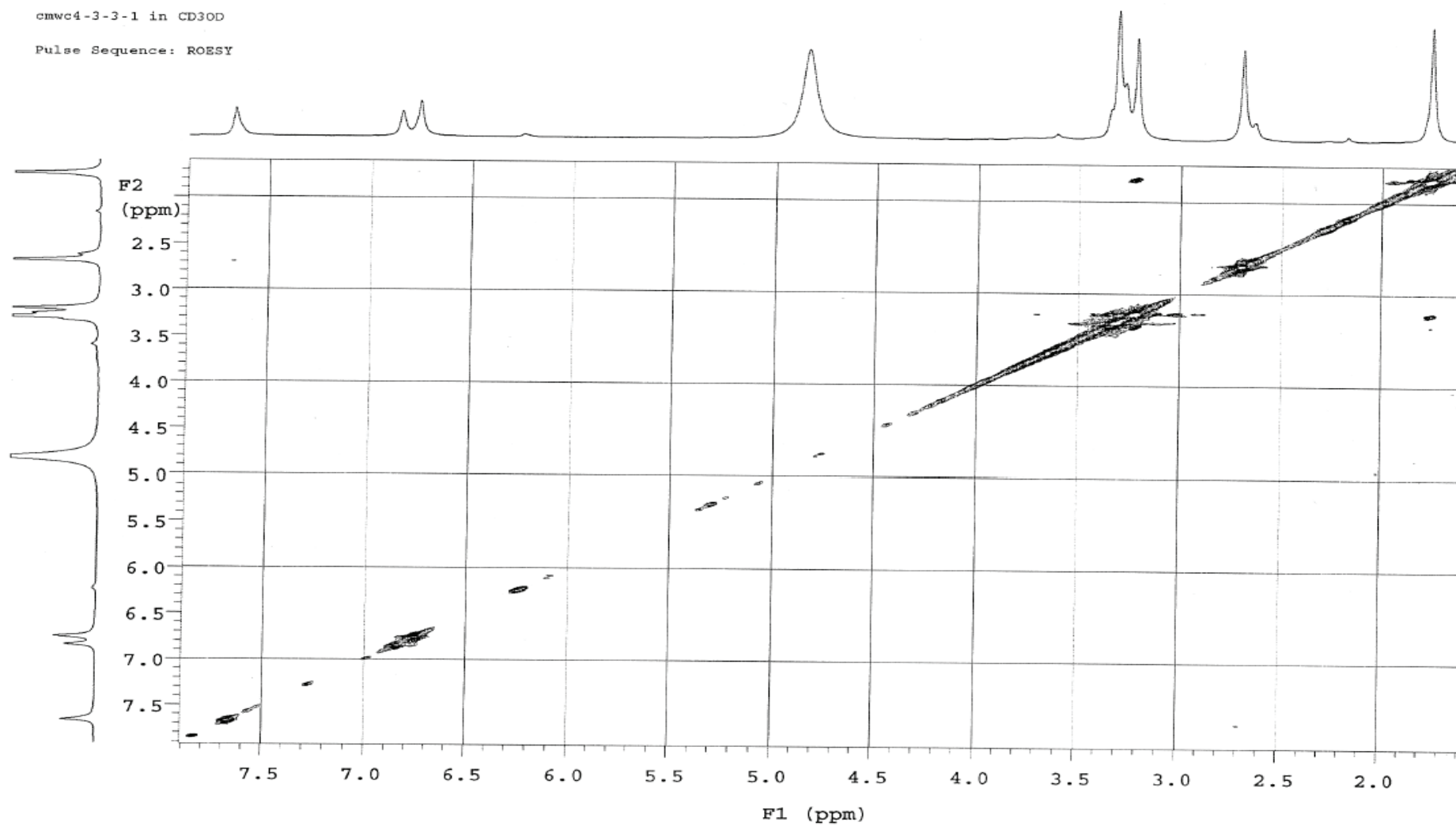


Chart 11. ROESY spectrum of cassiarin G (**2**) in CD₃OD.

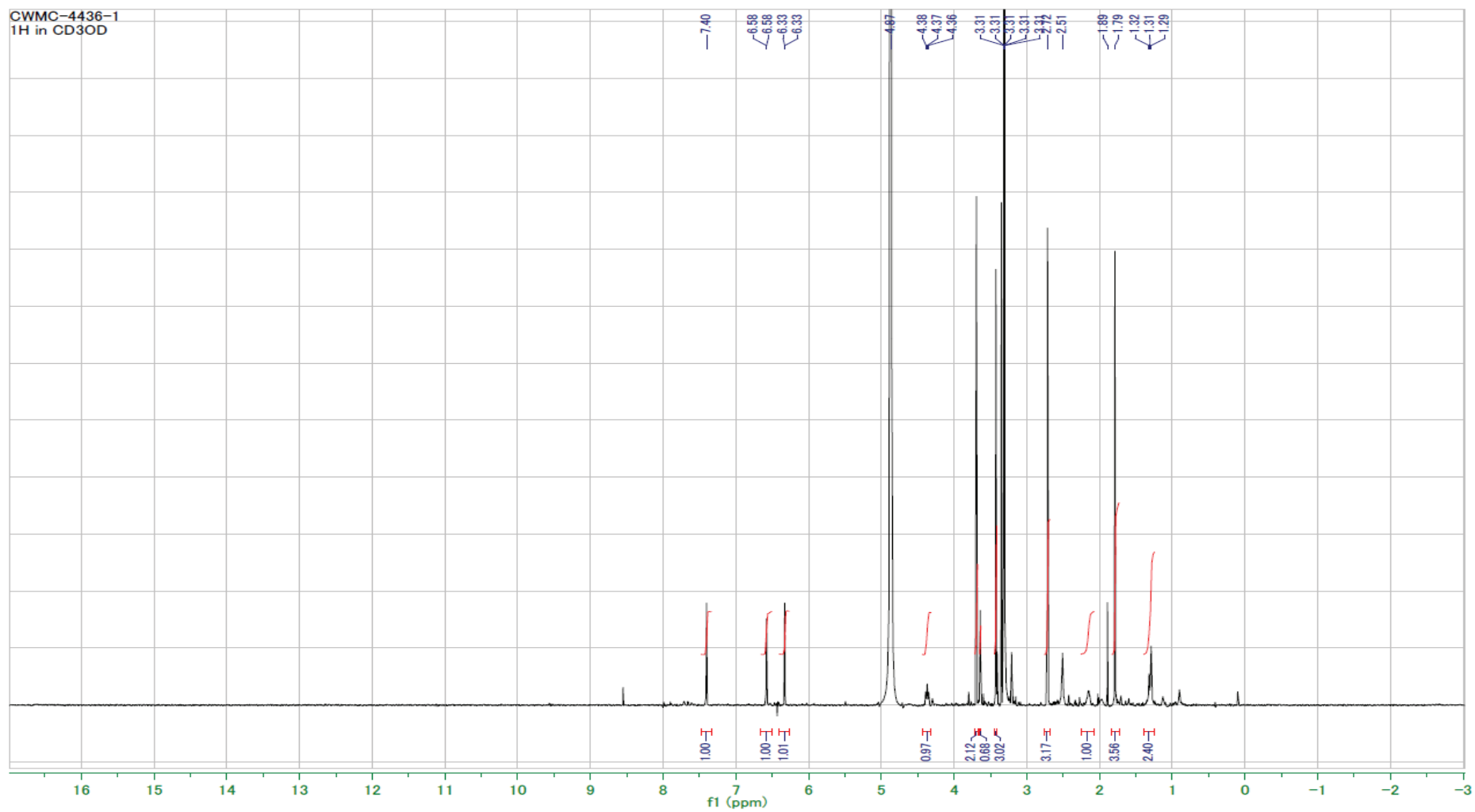


Chart 12. ^1H NMR spectrum (500 MHz, CD_3OD) of cassiarin H (**3**).

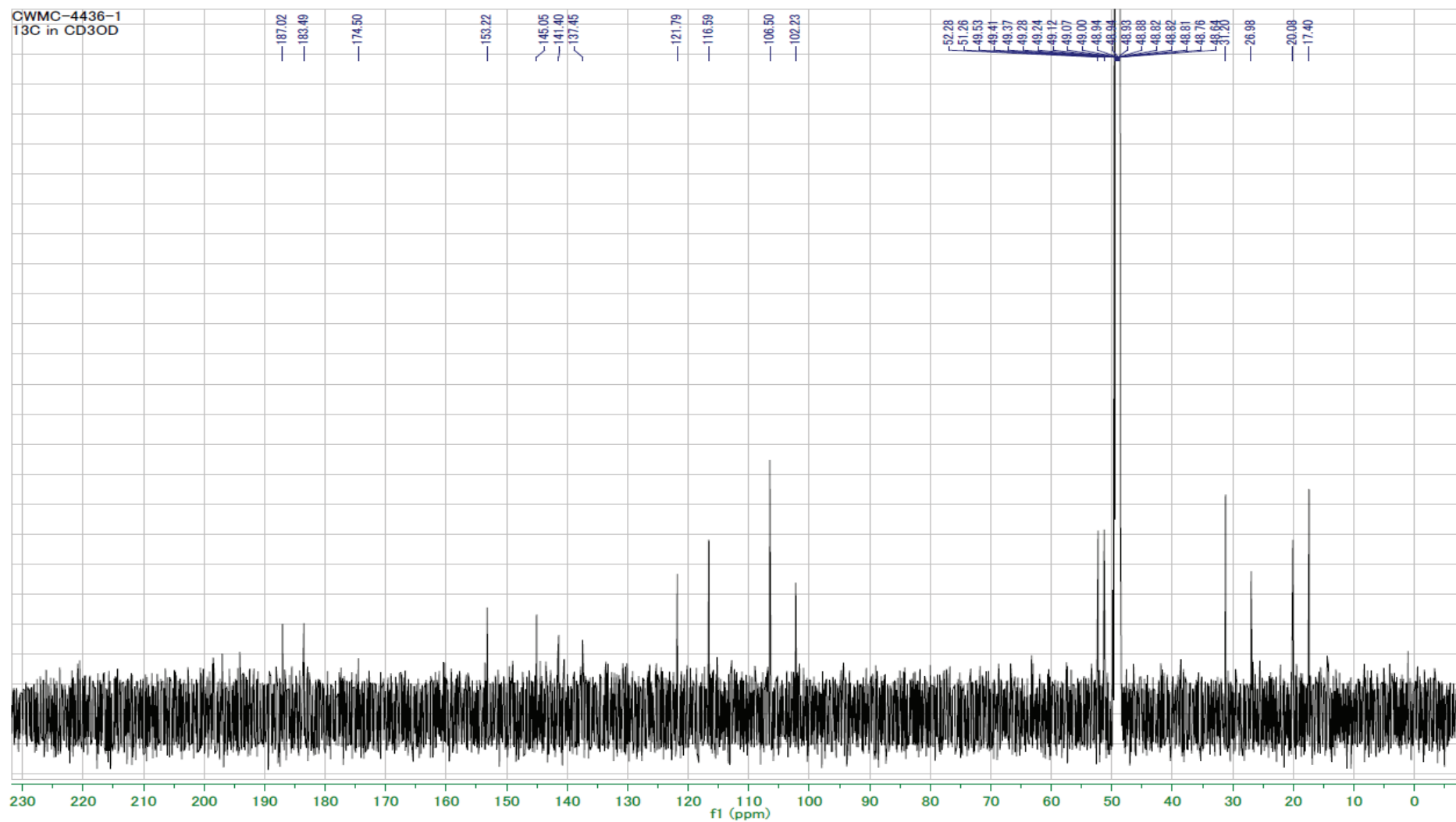


Chart 13. ^{13}C NMR spectrum (500 MHz, CD_3OD) of cassiarin H (**3**).

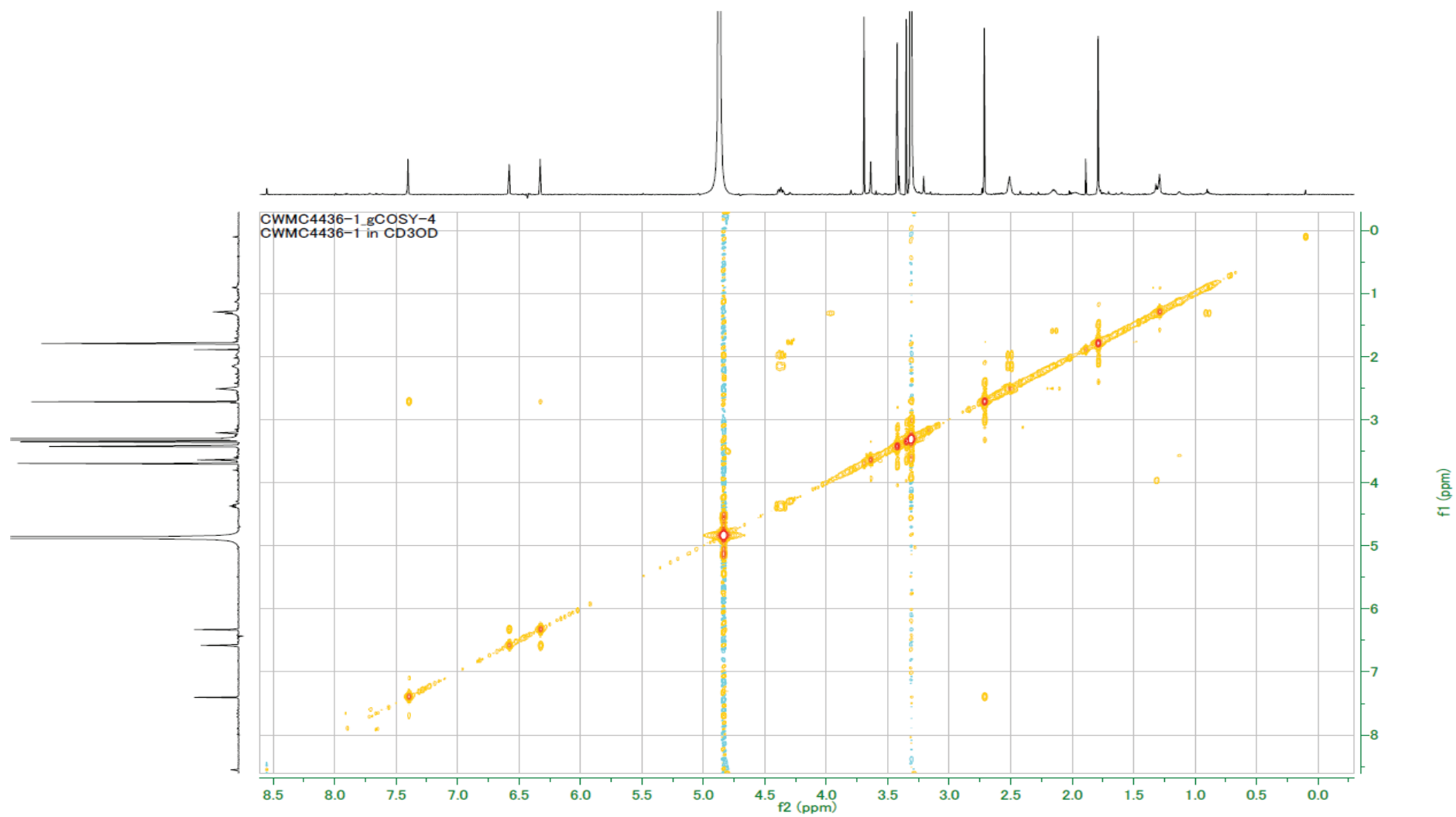


Chart 14. ^1H - ^1H COSY spectrum of cassiarin H (**3**) in CD_3OD .

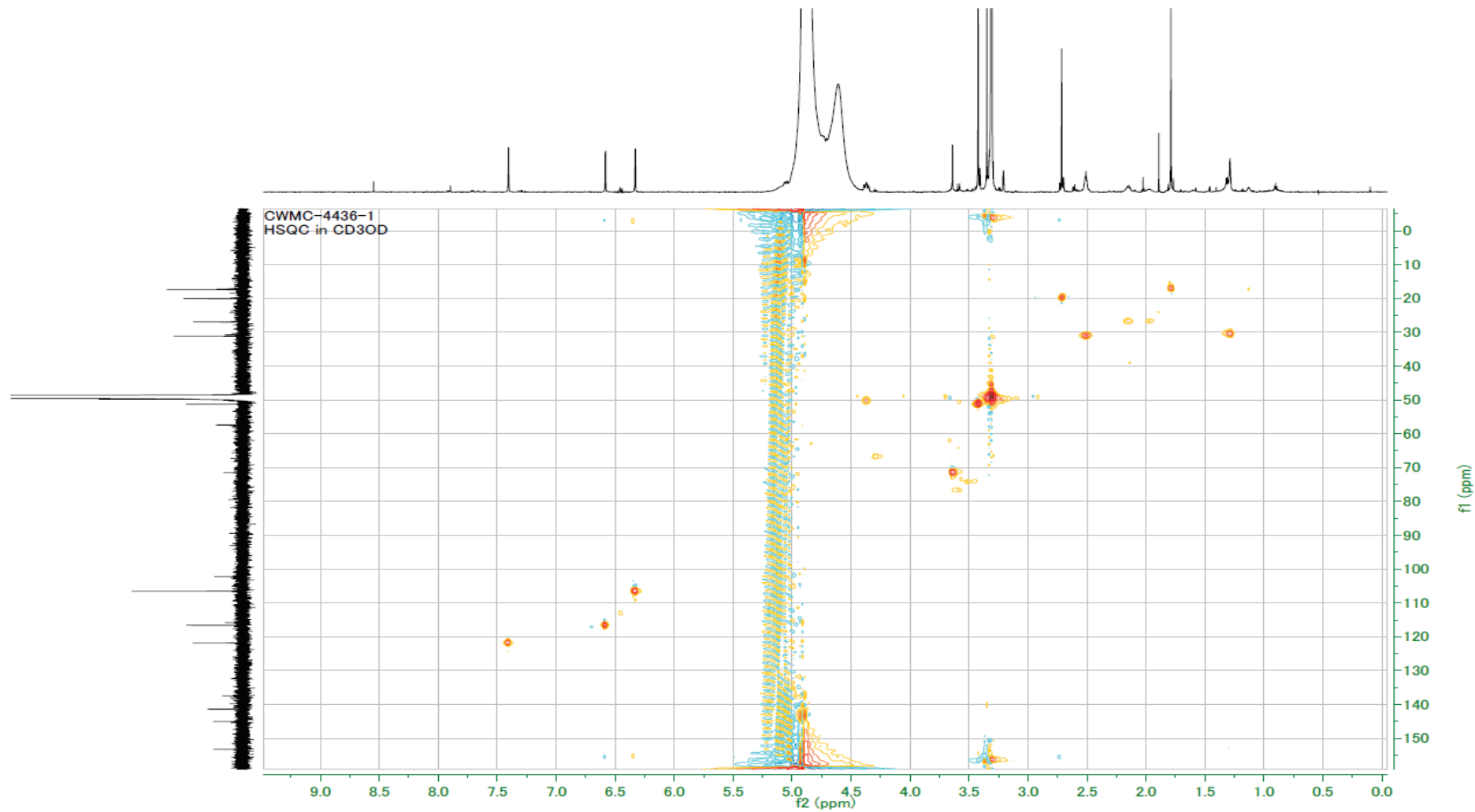


Chart 15. HSQC spectrum of cassiarin H (**3**) in CD₃OD.

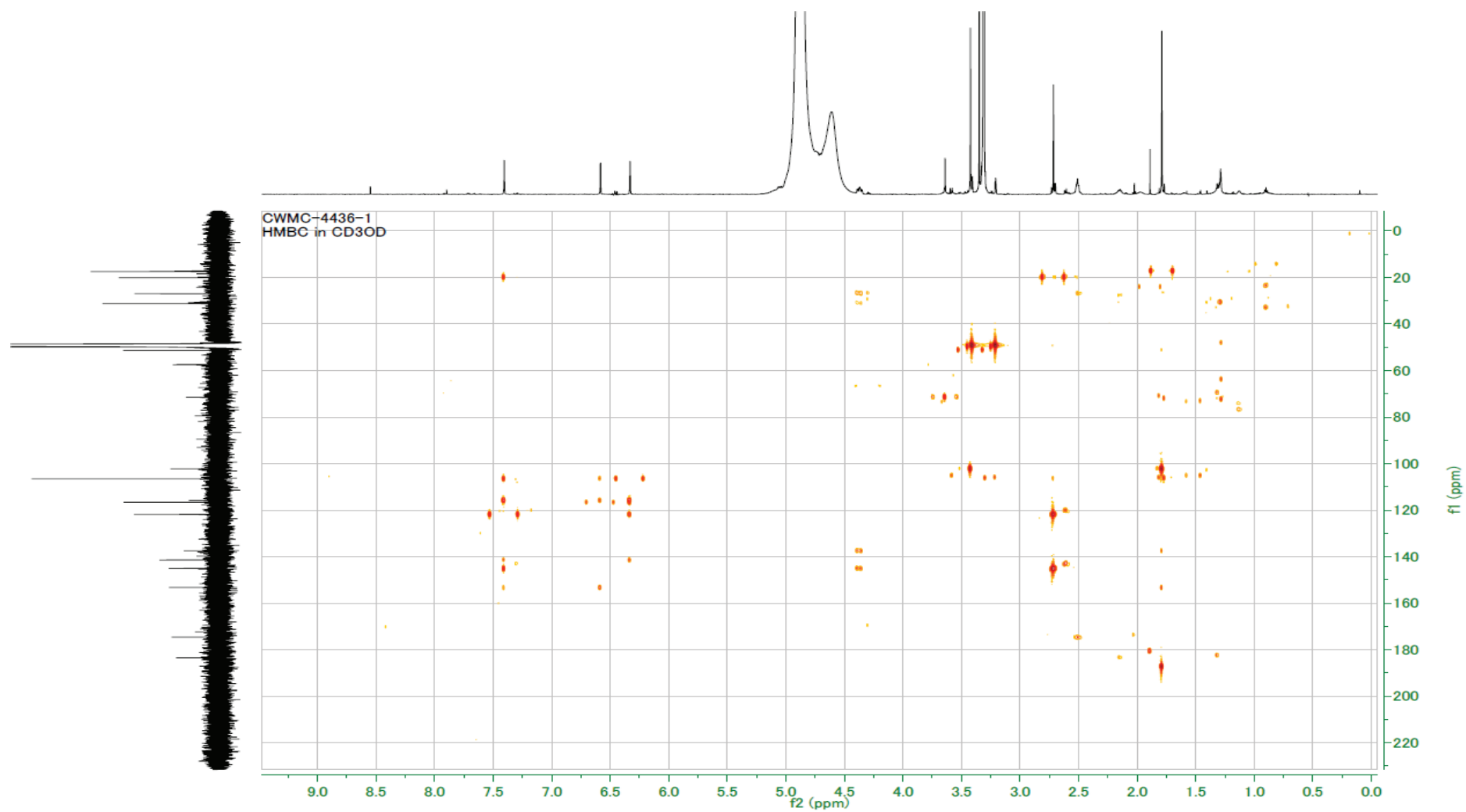


Chart 16. HMBC spectrum of cassiarin H (**3**) in CD₃OD.

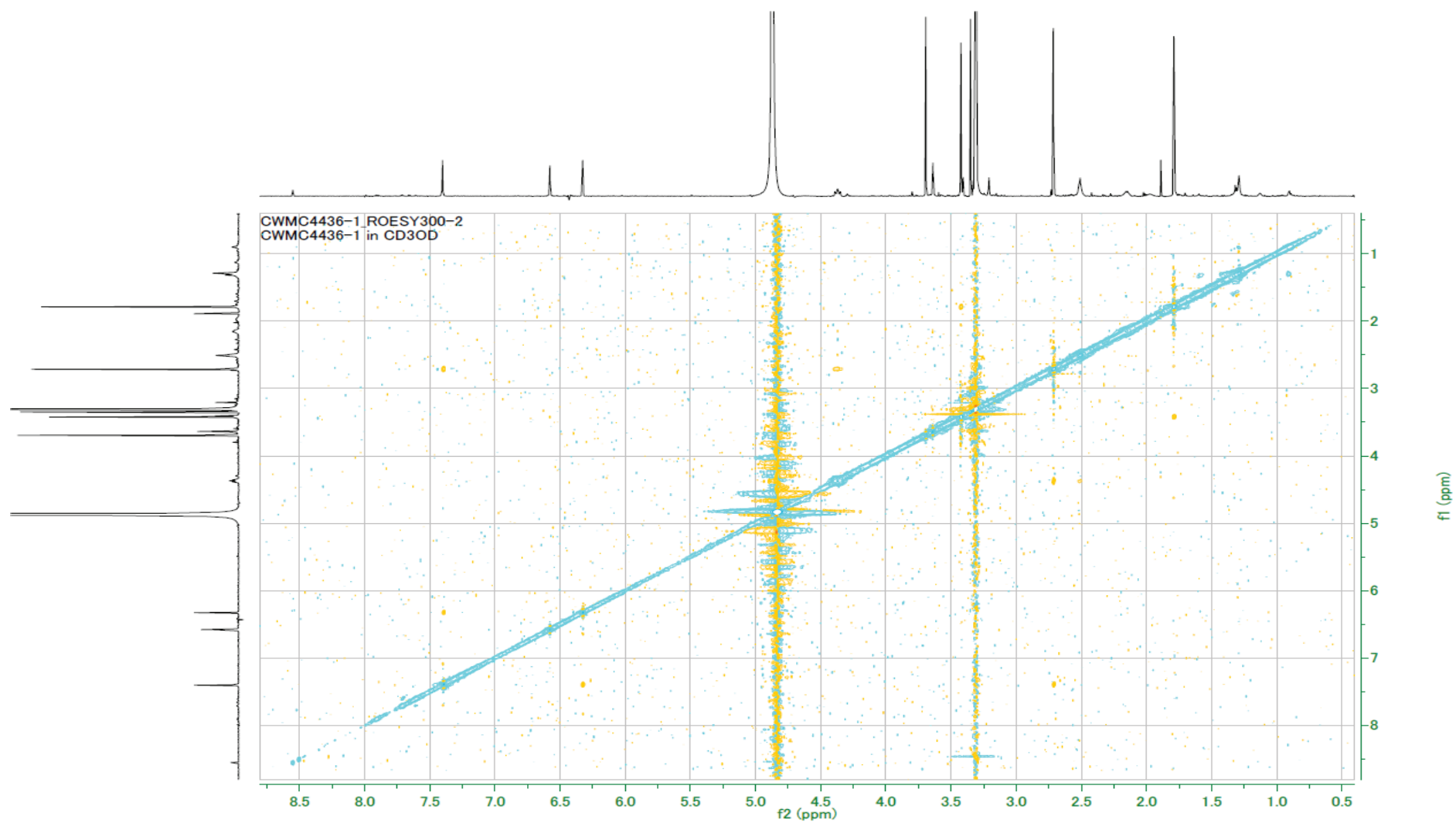


Chart 17. ROESY spectrum of cassiarin H (**3**) in CD₃OD.

cmwc4-3-3-2 in CD3OD

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CD3OD

Temp. 27.0 C / 300.1 K

Operator: vnmr1

INOVA-500 "civarian"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.048 sec

Width 8000.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 499.8072317 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 2 min, 9 sec

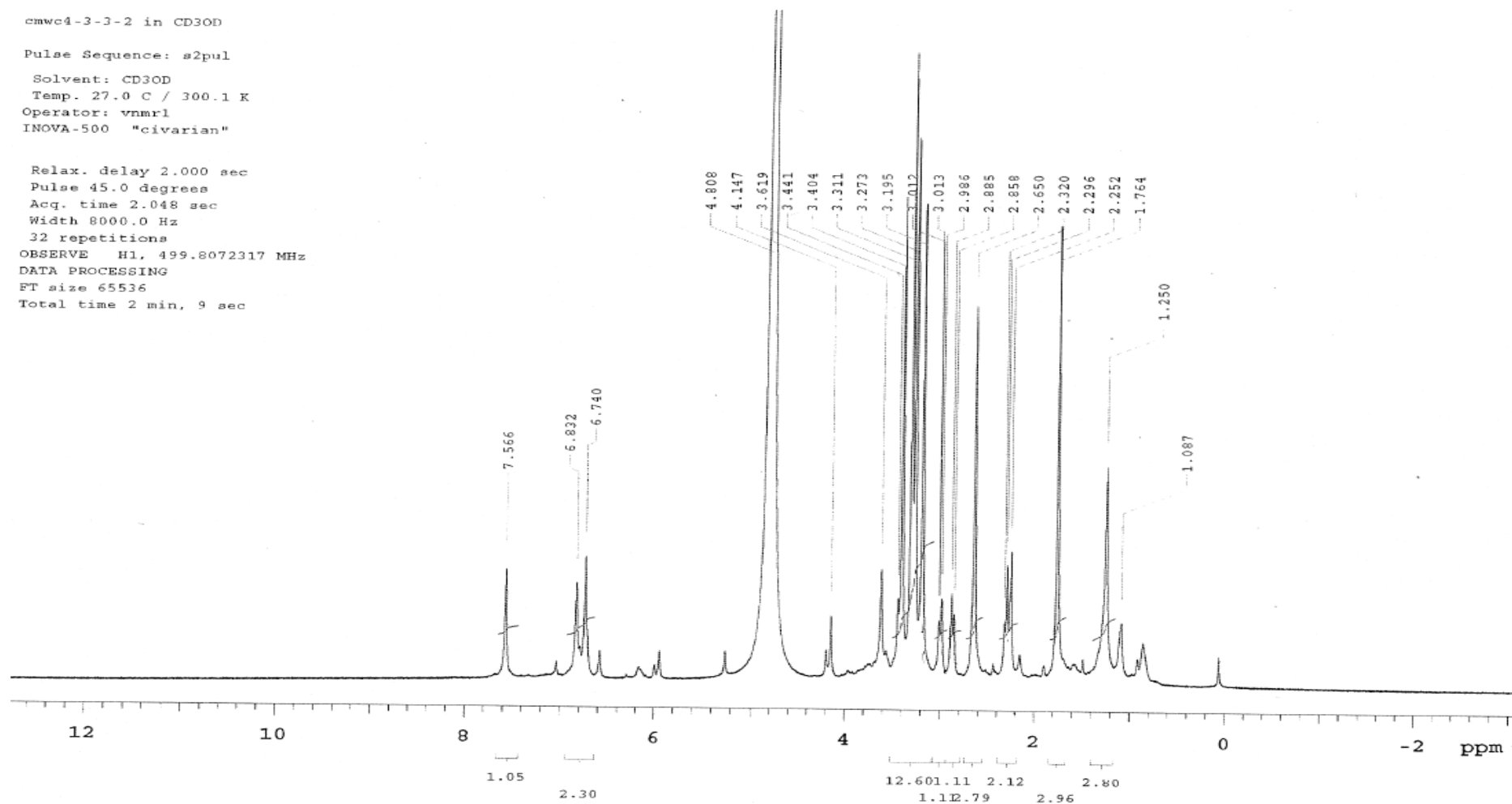


Chart 18. ^1H NMR spectrum (500 MHz, CD_3OD) of cassiarin J (**4**).

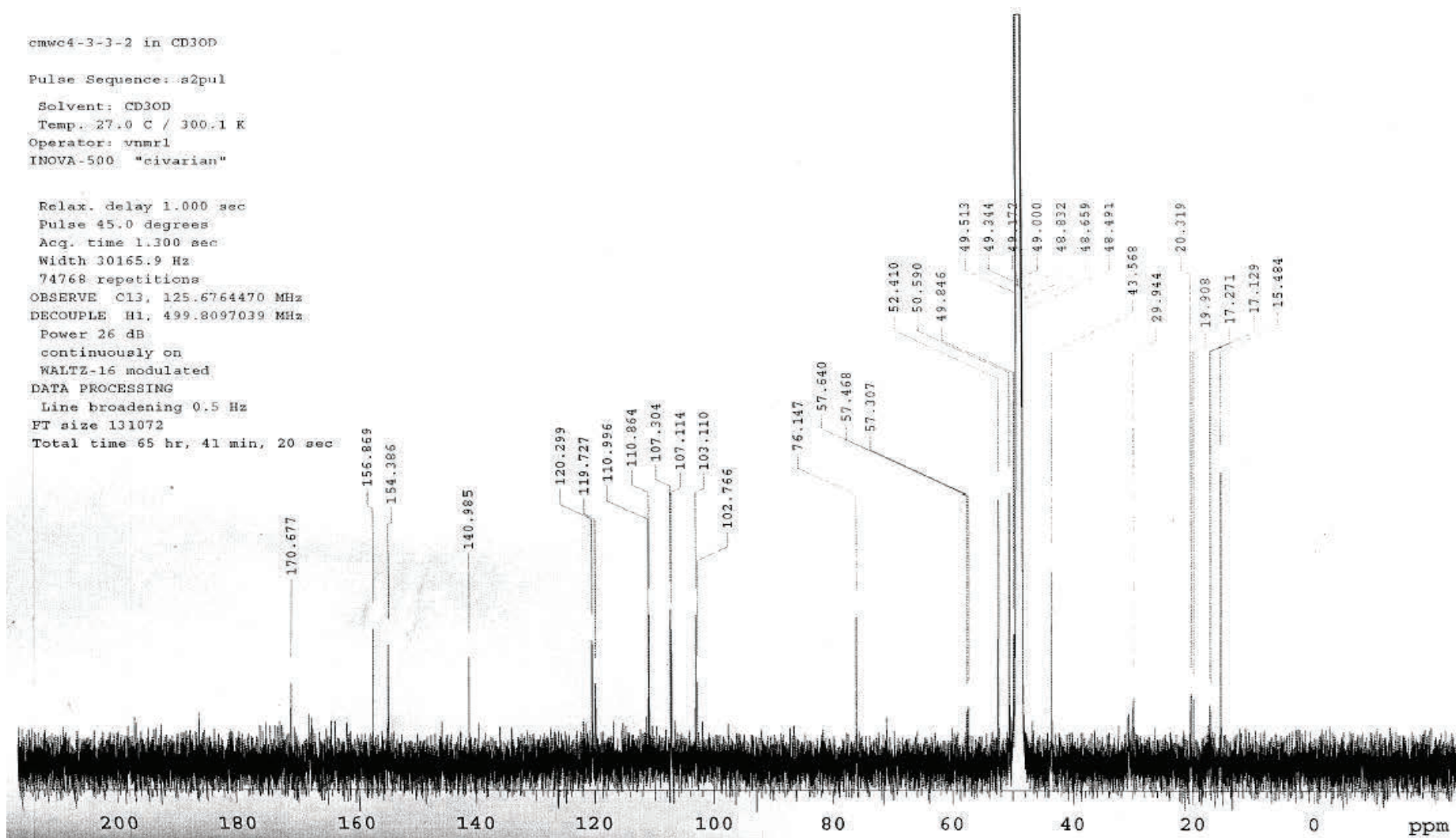


Chart 19. ^{13}C NMR spectrum (500 MHz, CD_3OD) of cassiarin J (**4**).

cmwc4-3-3-2 in CD3OD

Pulse Sequence: gCOSY

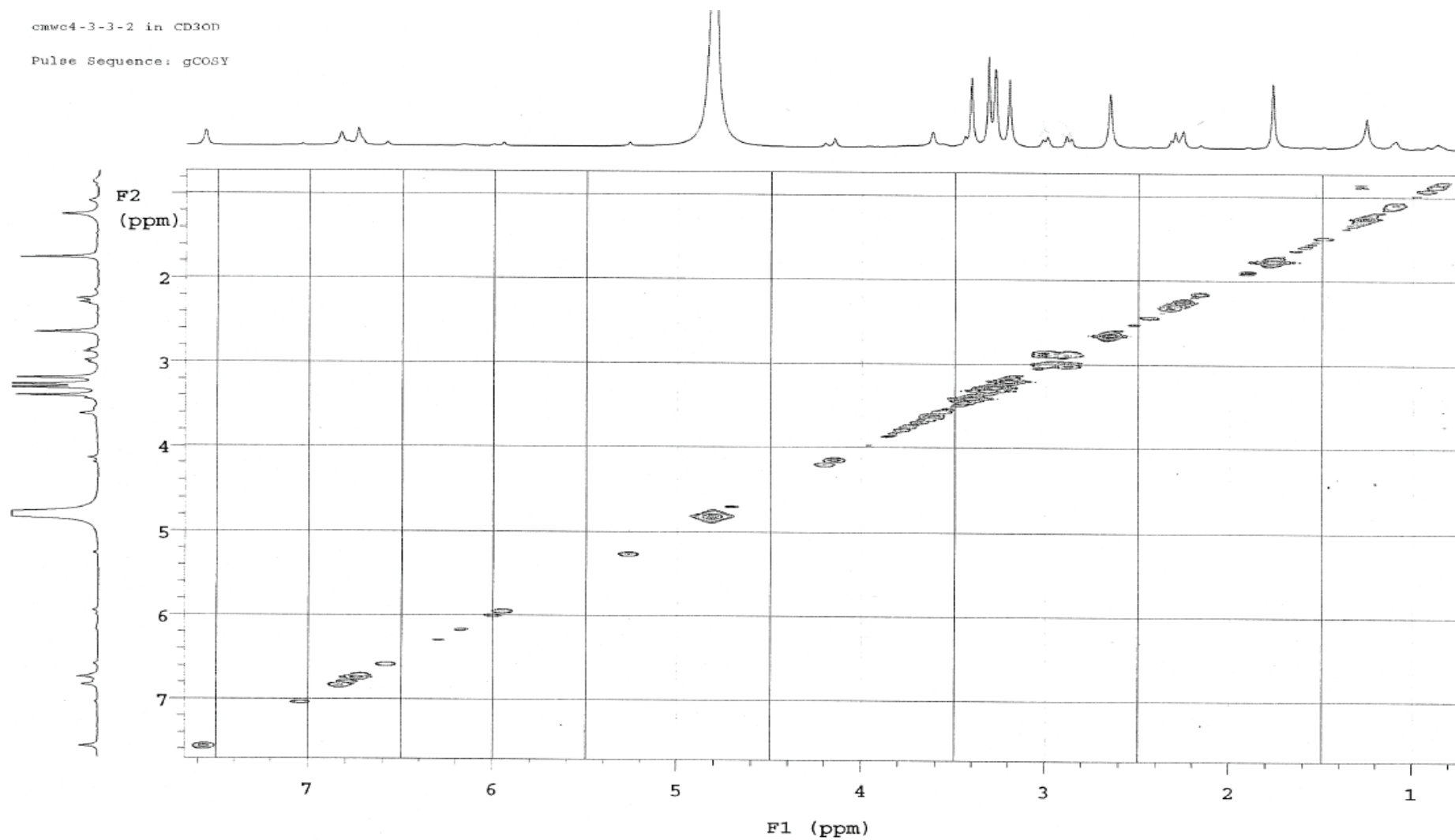


Chart 20. ^1H - ^1H COSY spectrum of cassiarin J (**4**) in CD_3OD .

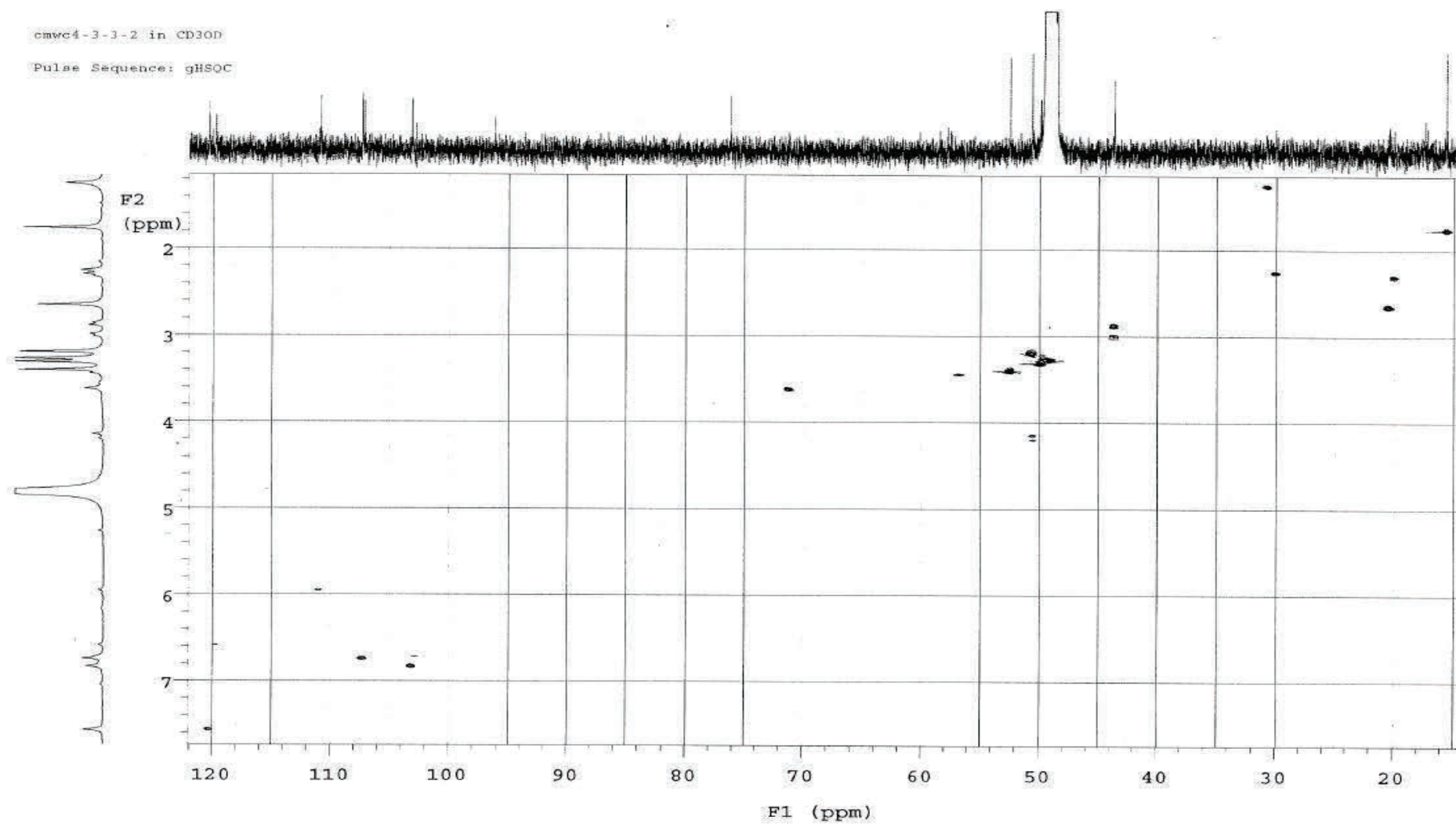


Chart 21. HSQC spectrum of cassiarin J (**4**) in CD₃OD.

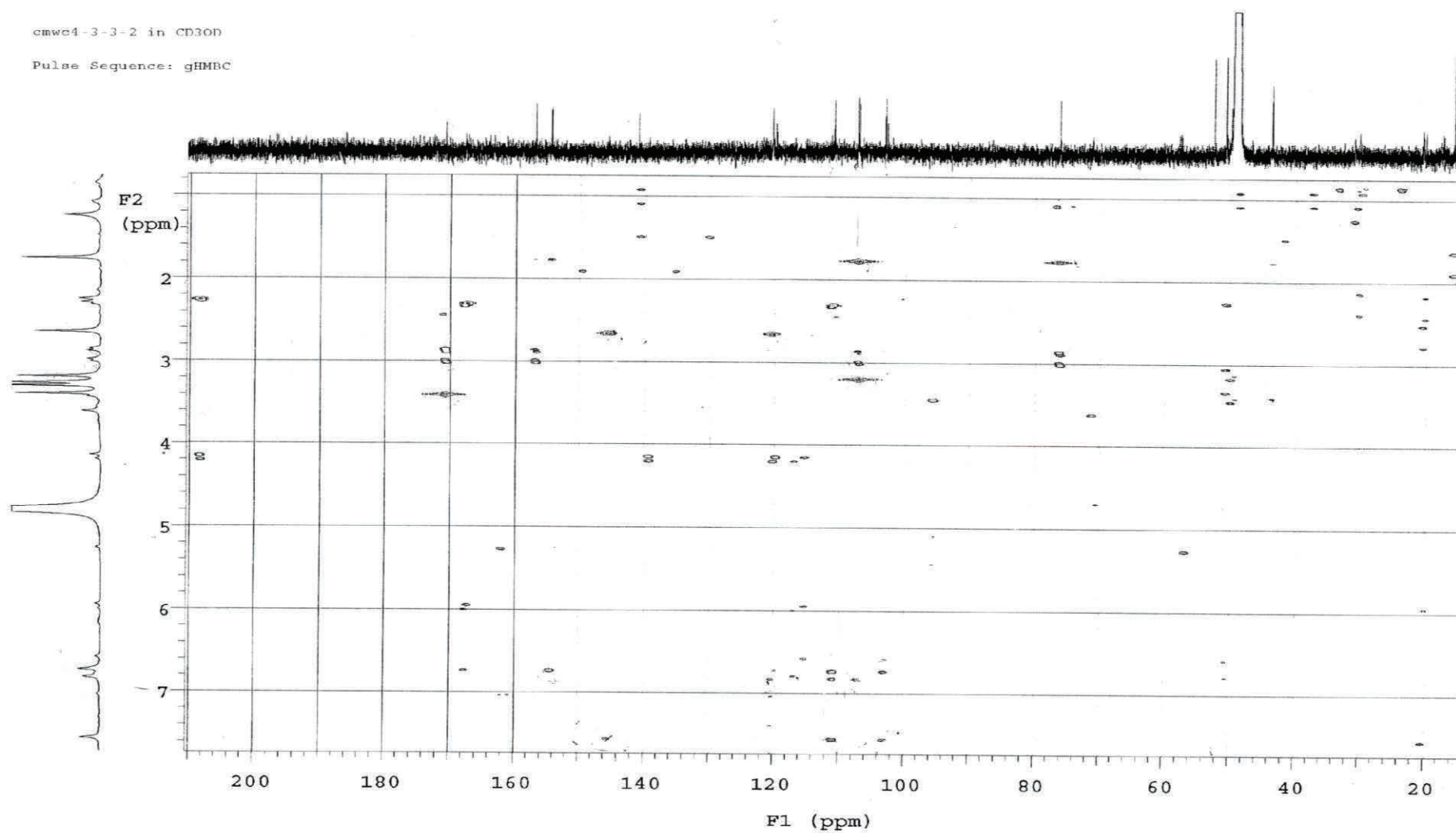


Chart 22. HMBC spectrum of cassiarin J (**4**) in CD_3OD .

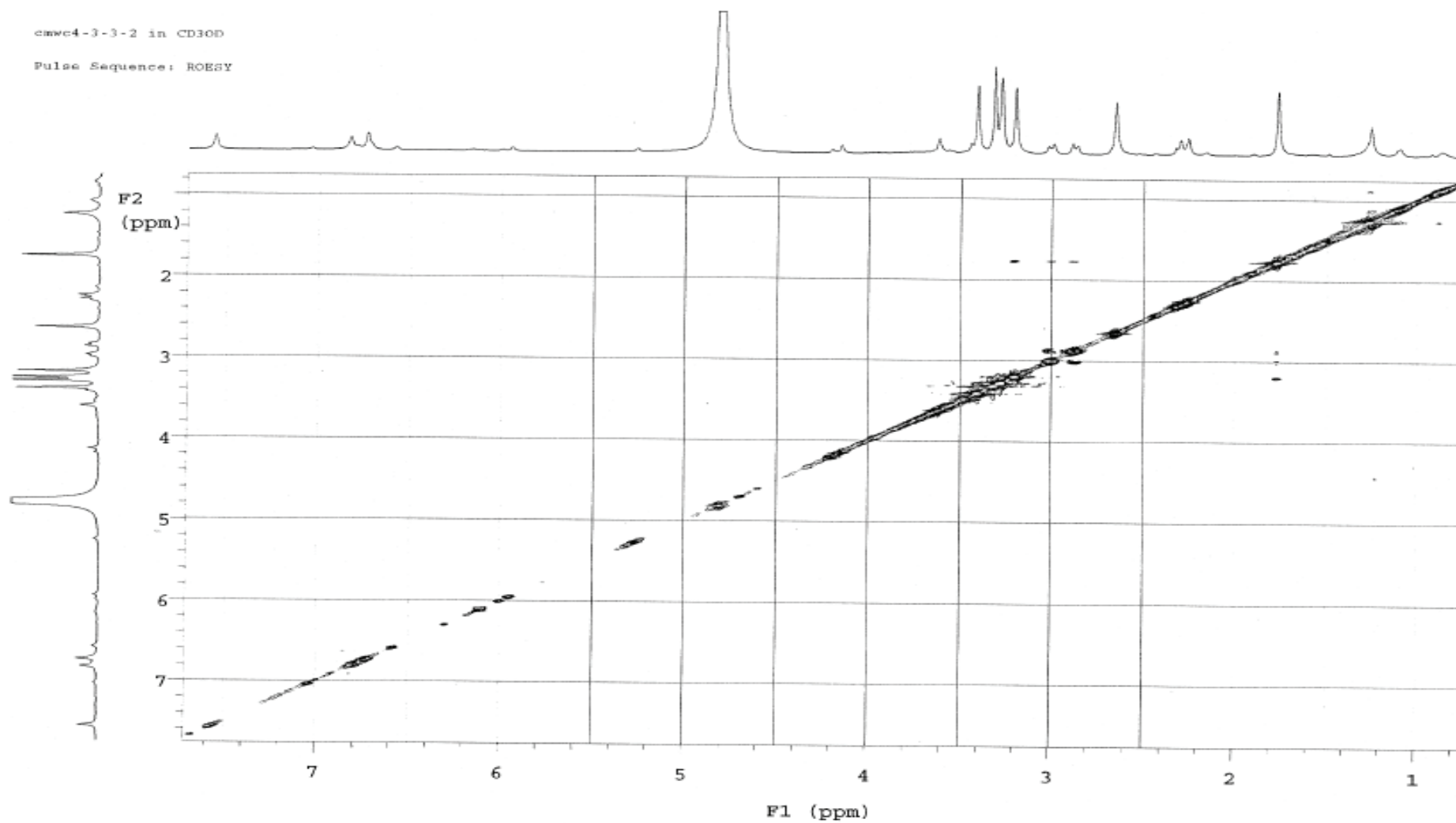


Chart 23. ROESY spectrum of cassiarin J (**4**) in CD₃OD.

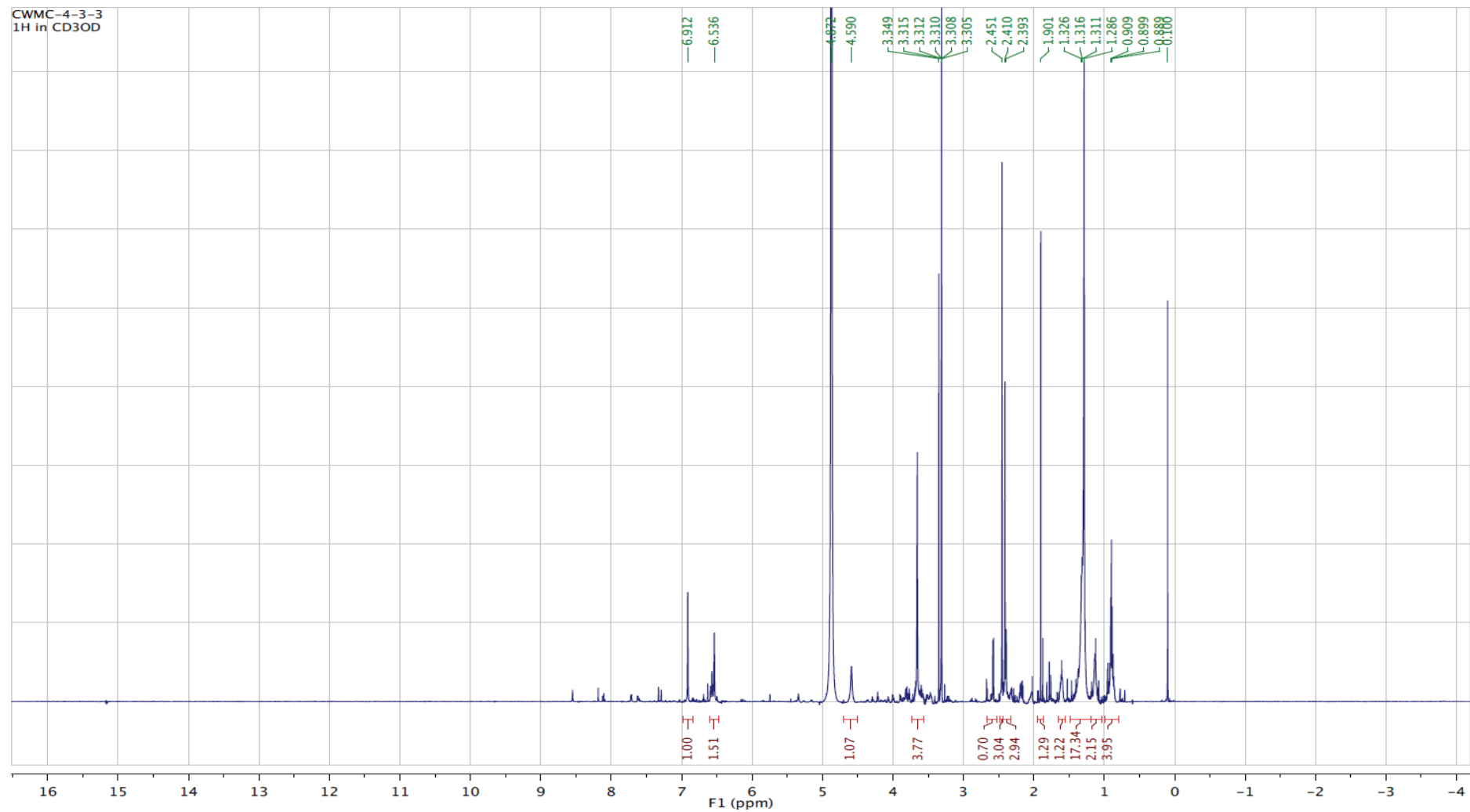


Chart 24. ^1H NMR spectrum (500 MHz, CD_3OD) of cassiarin K (**5**).

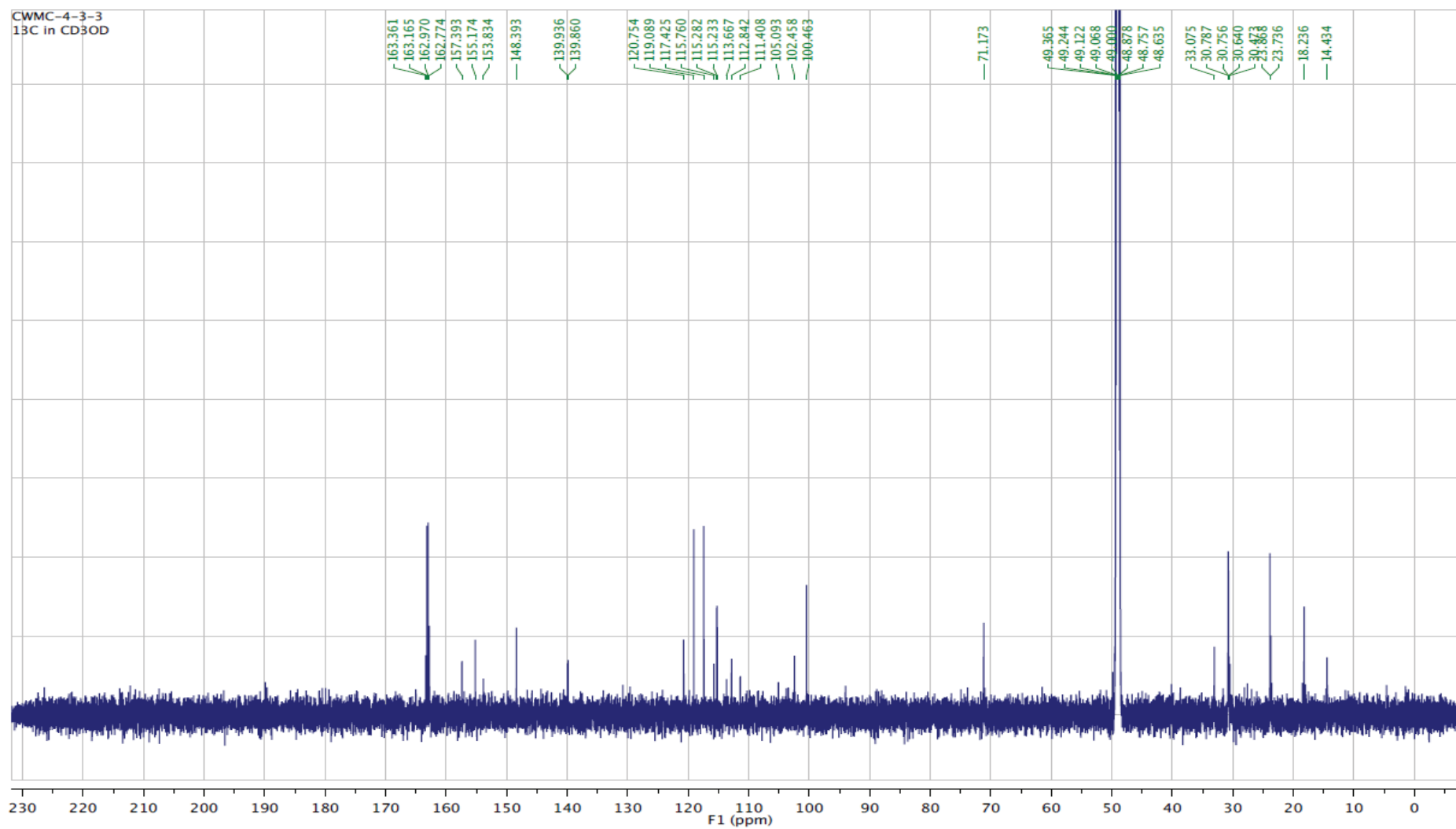


Chart 25. ¹³C NMR spectrum (500 MHz, CD₃OD) of cassiarin K (**5**).

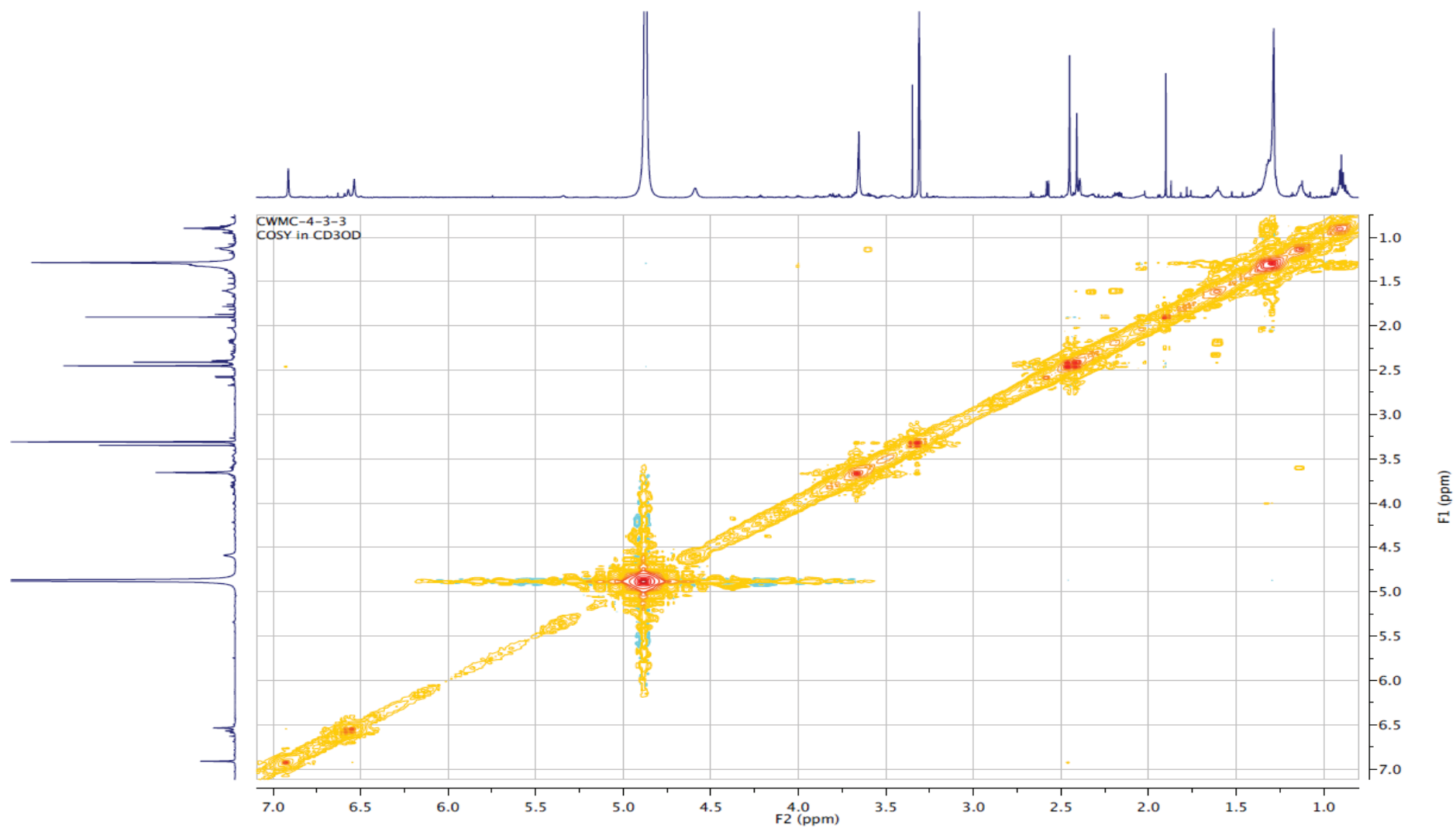


Chart 26. ^1H - ^1H COSY spectrum of cassiarin K (**5**) in CD_3OD .

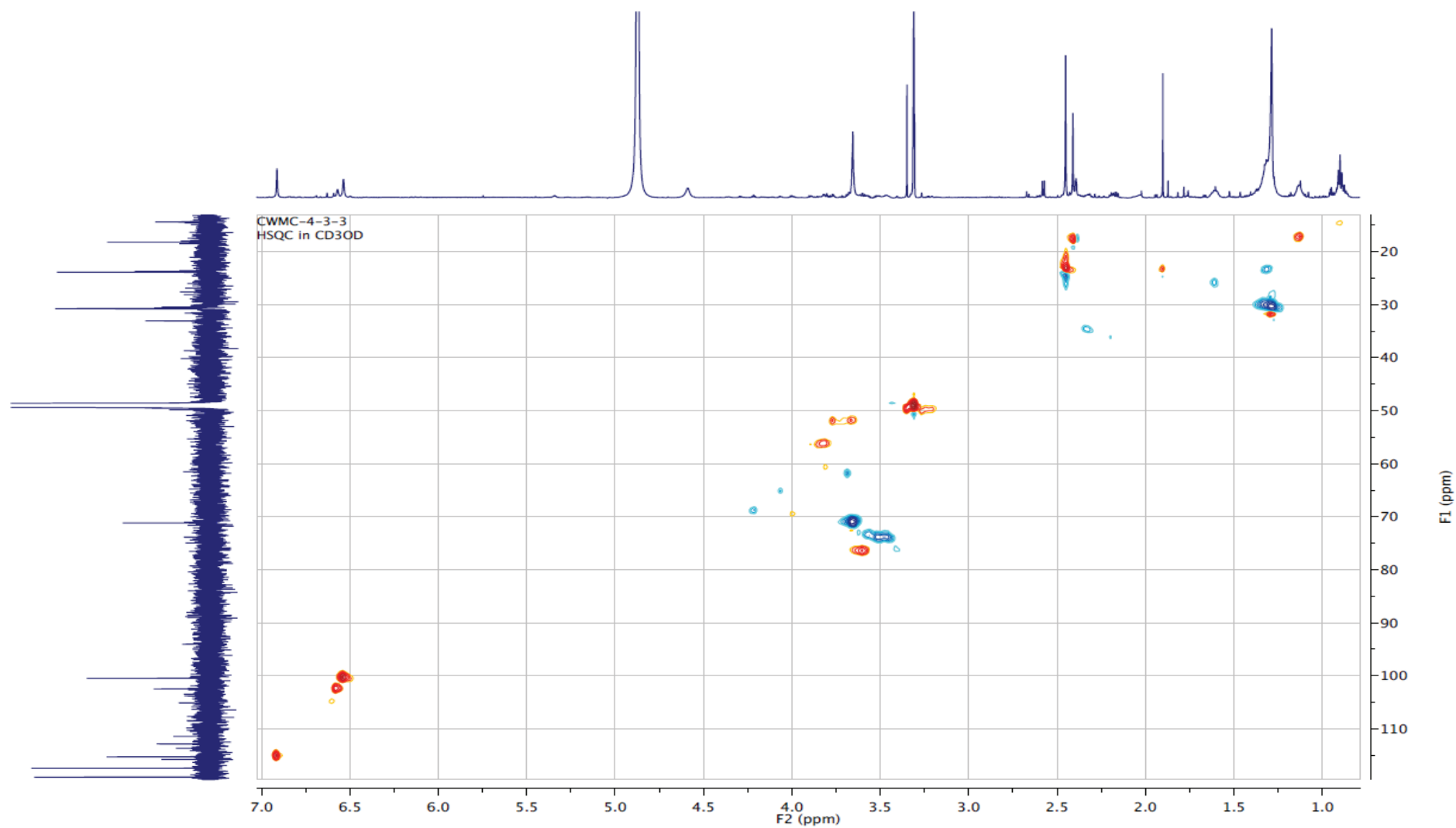


Chart 27. HSQC spectrum of cassiarin K (**5**) in CD₃OD.

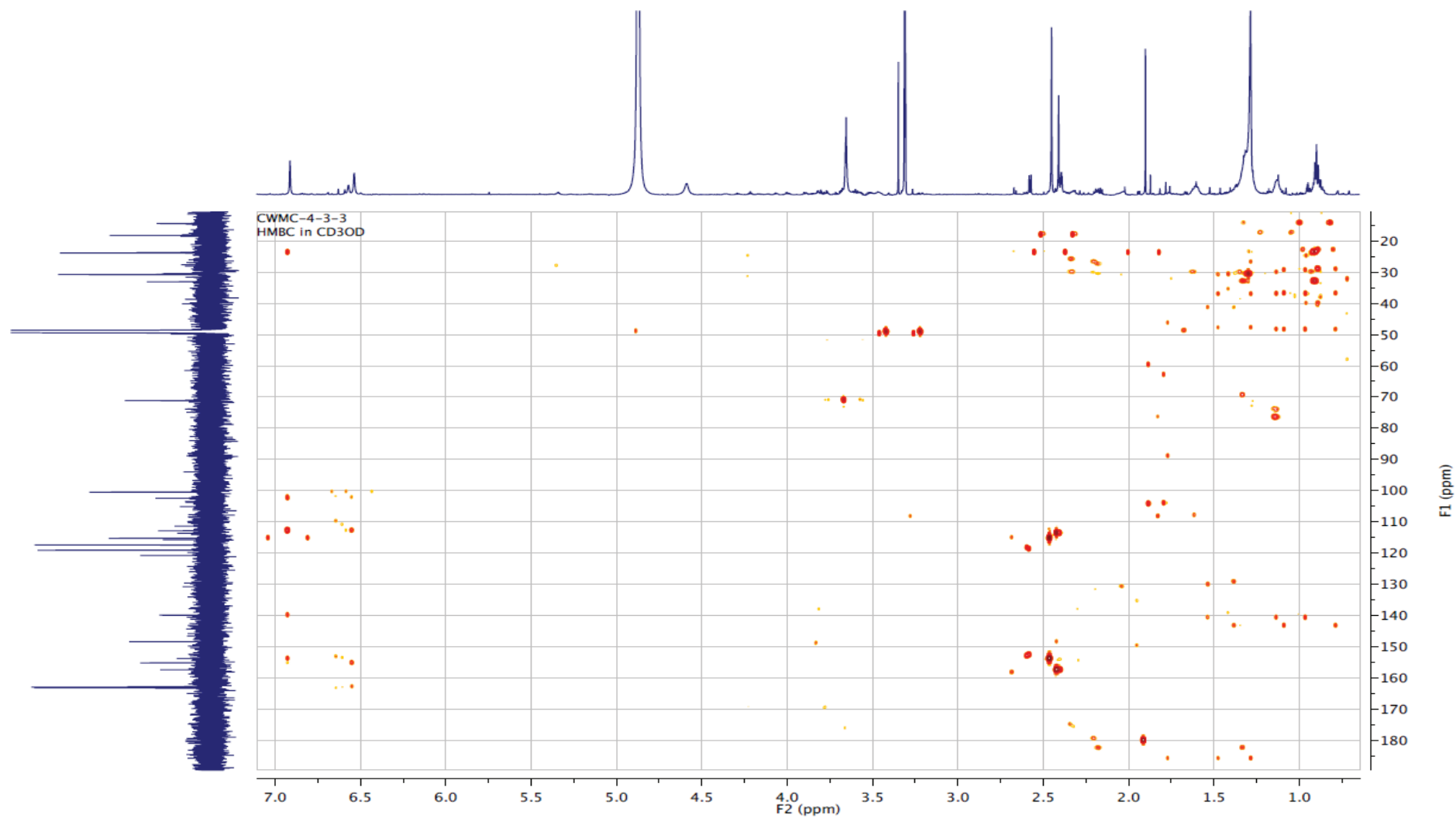


Chart 28. HMBC spectrum of cassiarin K (**5**) in CD₃OD.

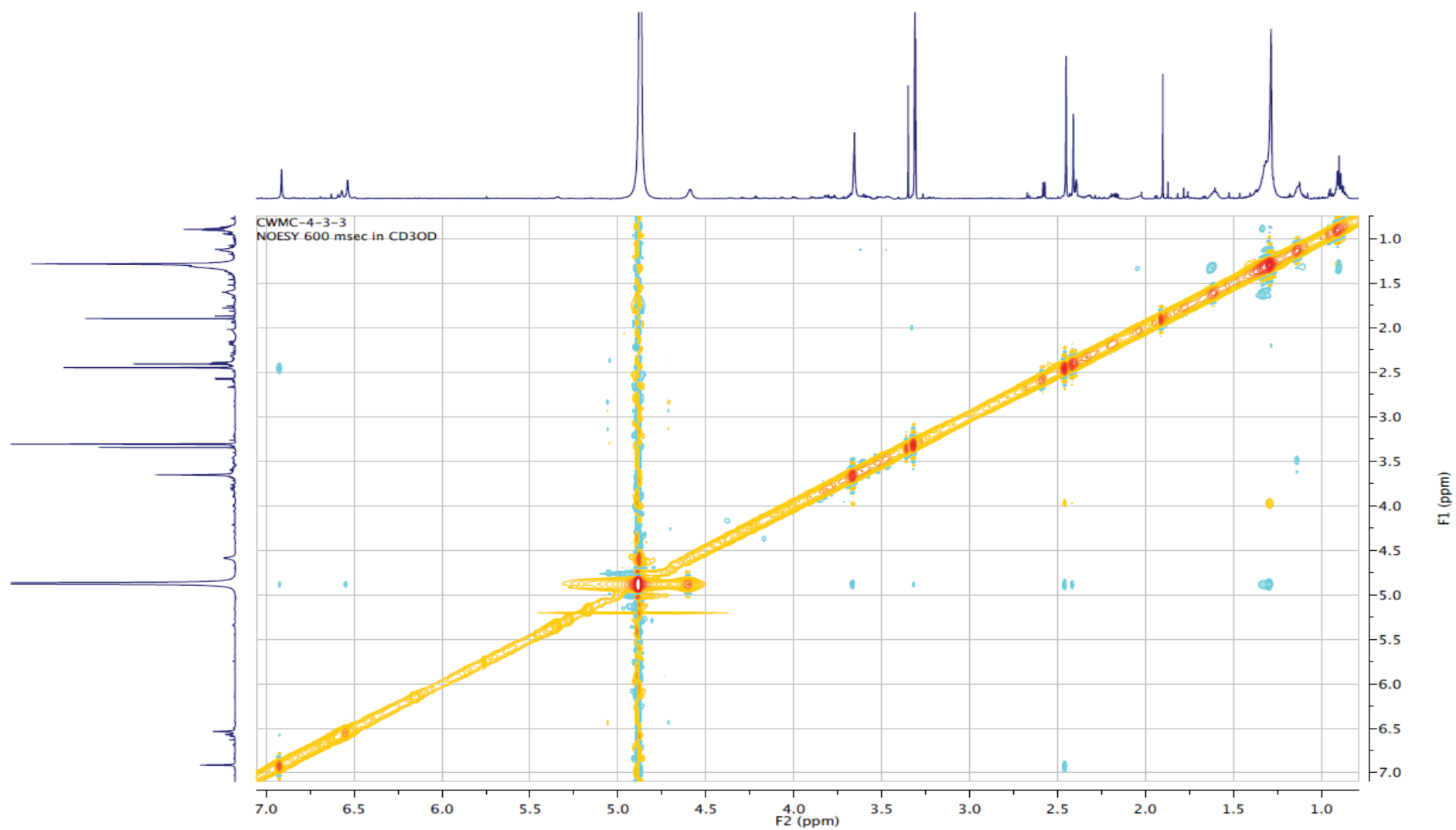


Chart 29. NOESY spectrum of cassiarin K (**5**) in CD₃OD.

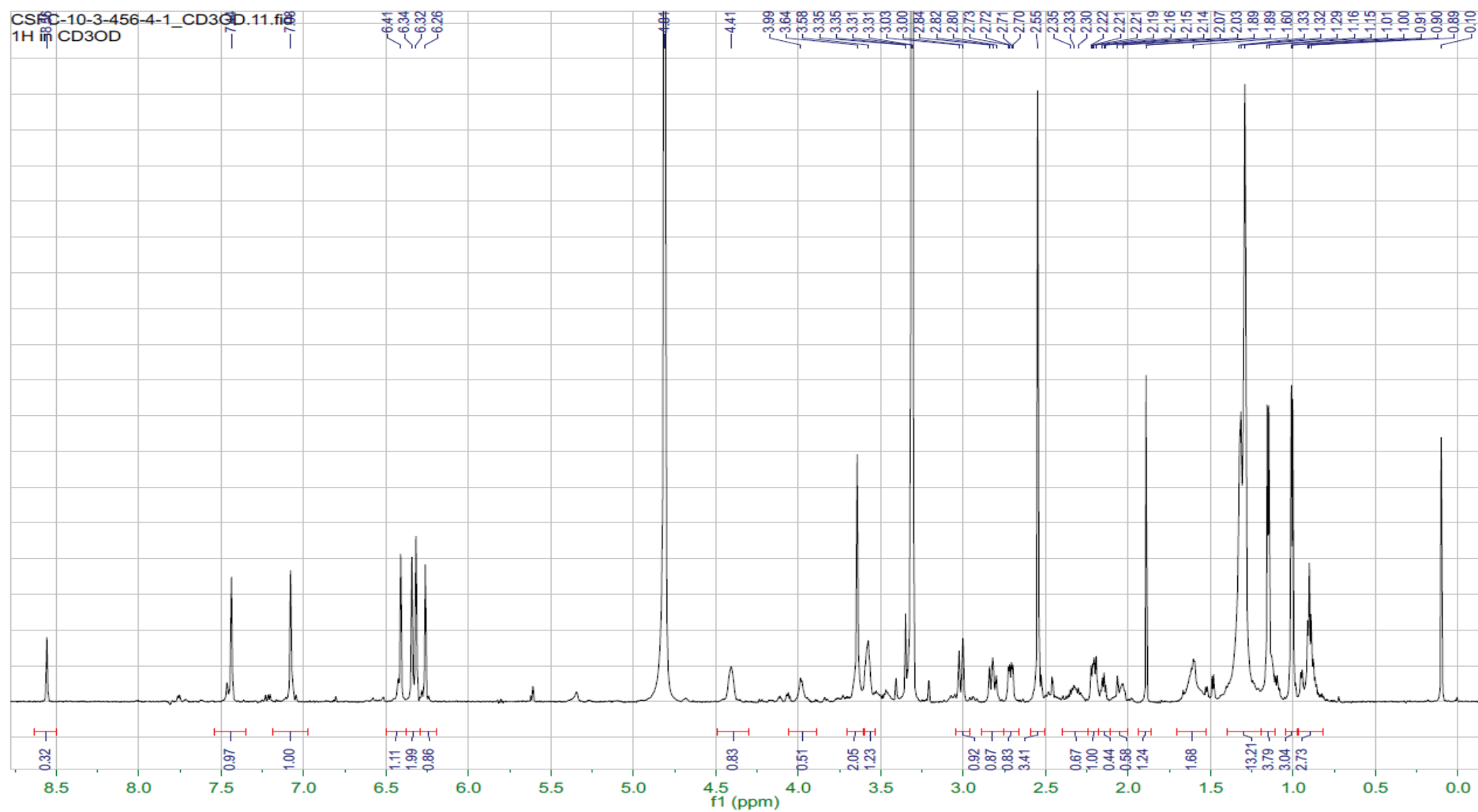


Chart 30. ^1H -NMR (700 MHz, CDCl_3) spectrum of cassibiphenol A (**6**).

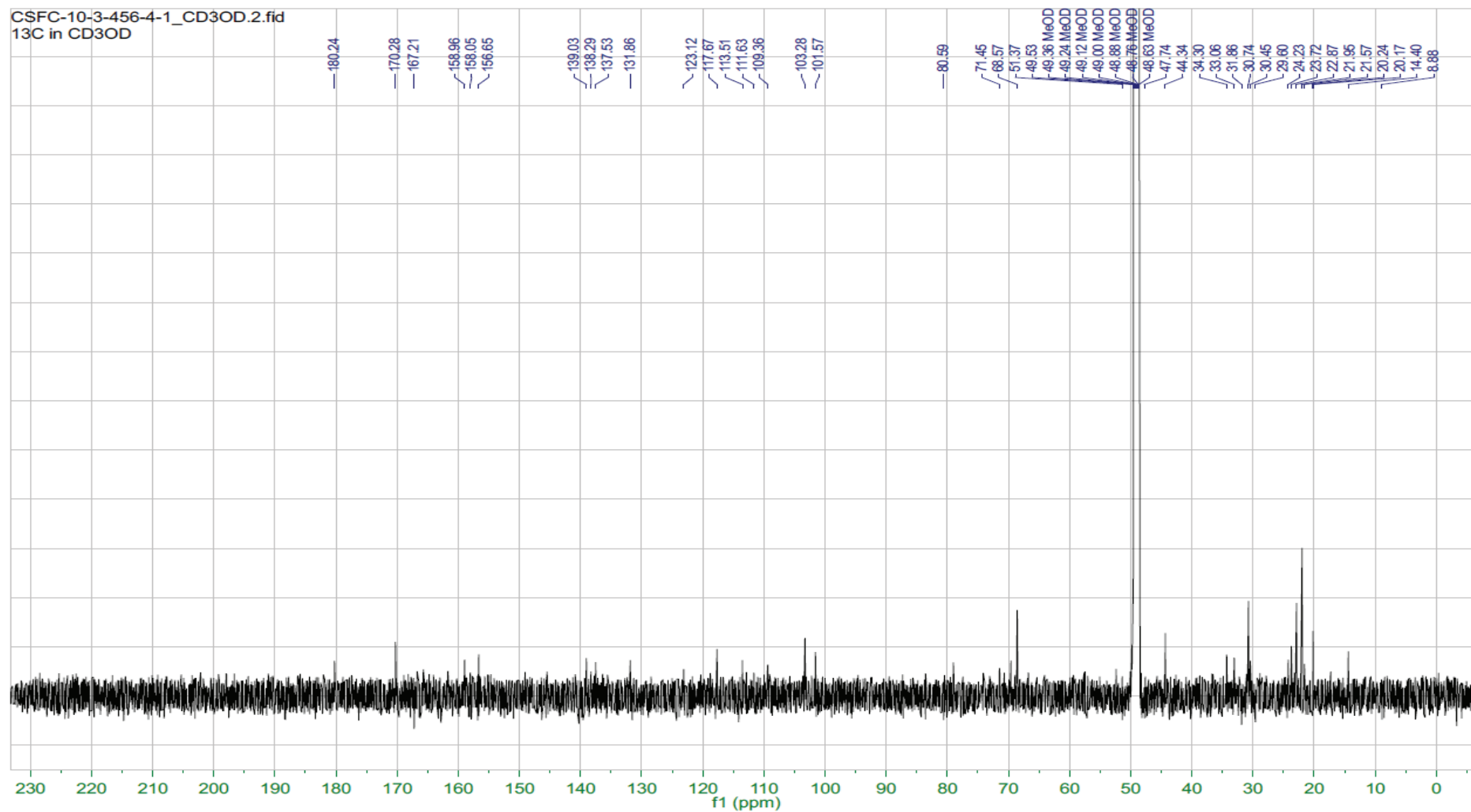


Chart 31. ^{13}C -NMR (175 MHz, CDCl_3) spectrum of cassibiphenol A (**6**).

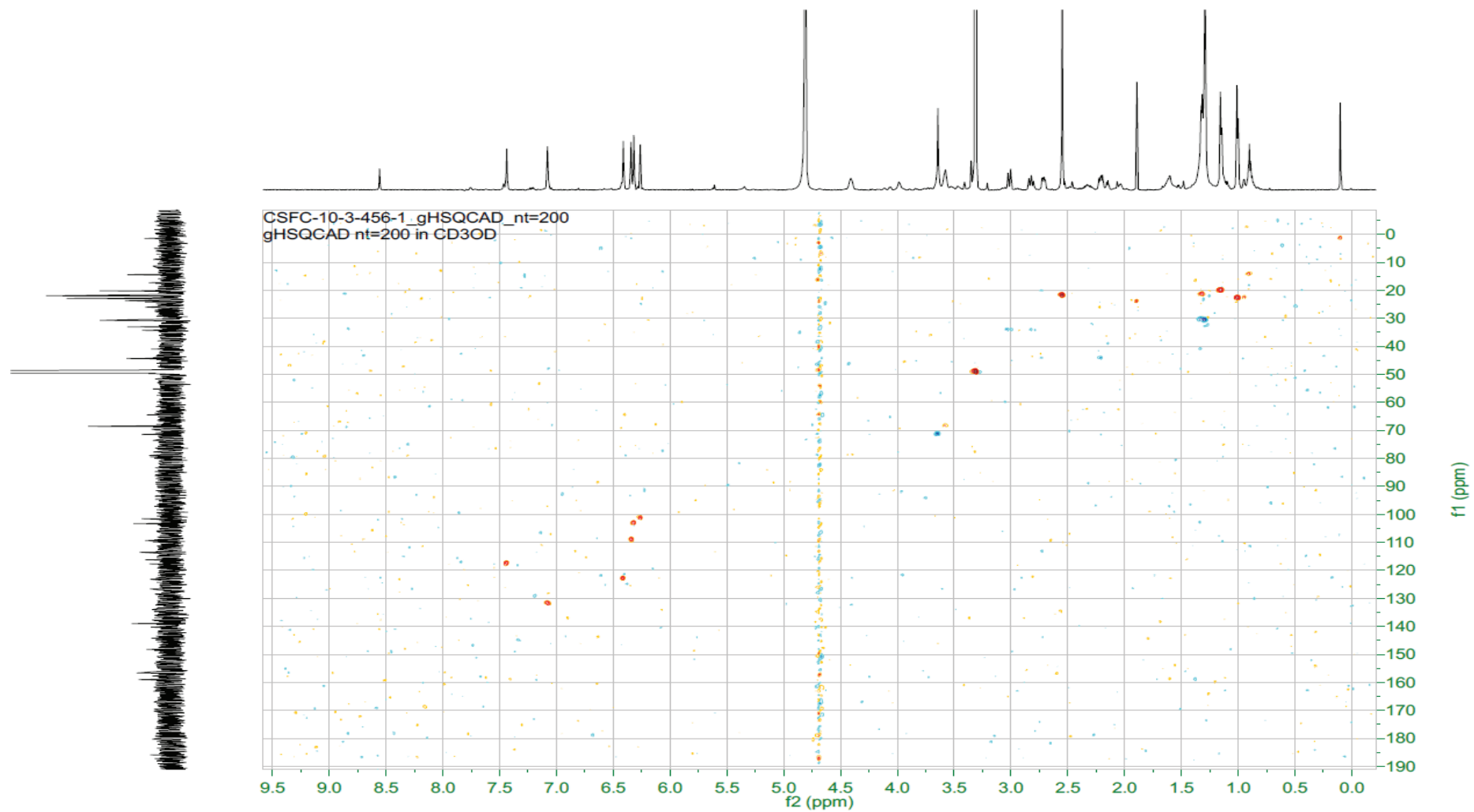


Chart 32. HSQC spectrum of cassibiphenol A (**6**).

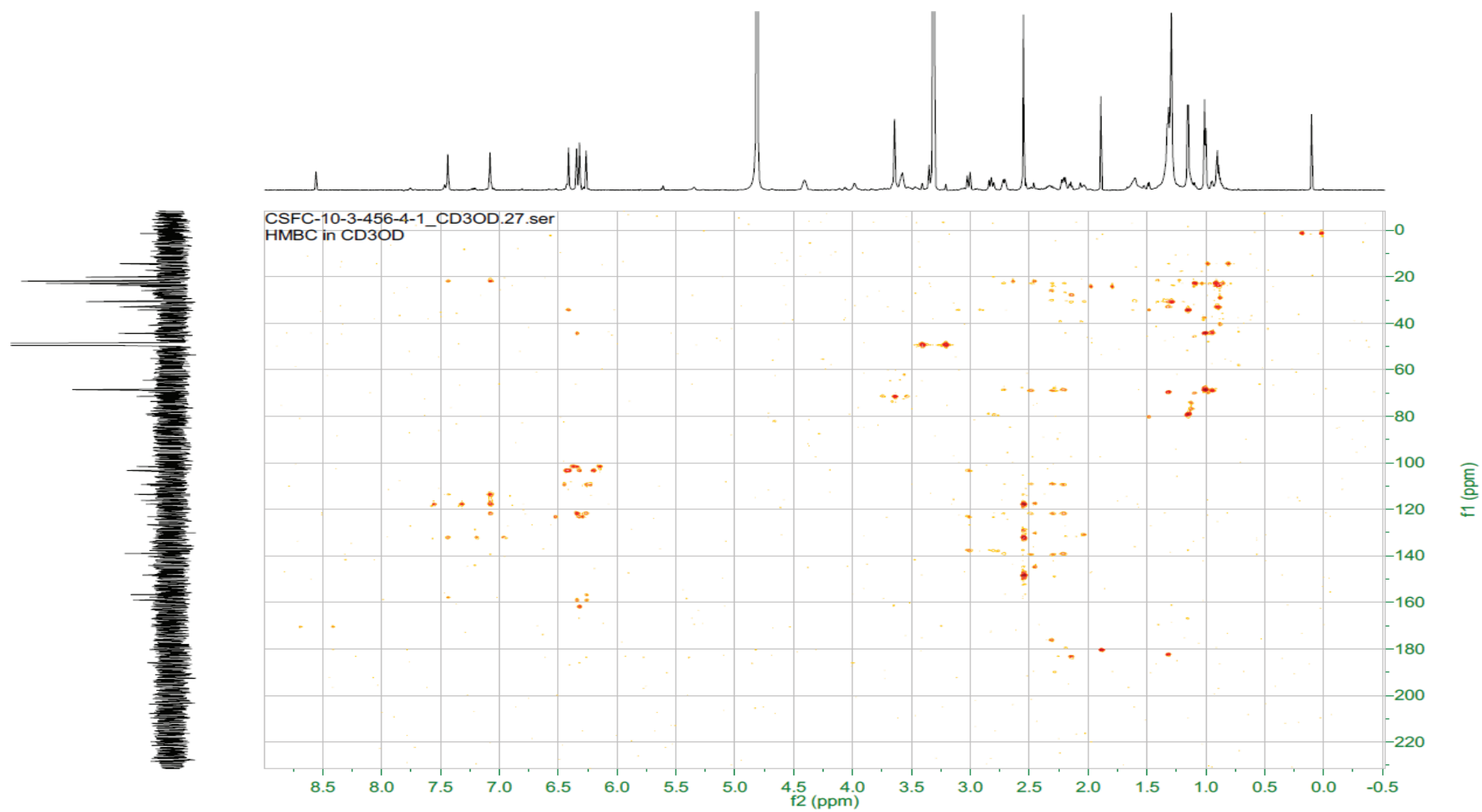


Chart 33. HMBC spectrum of cassibiphenol A (**6**).

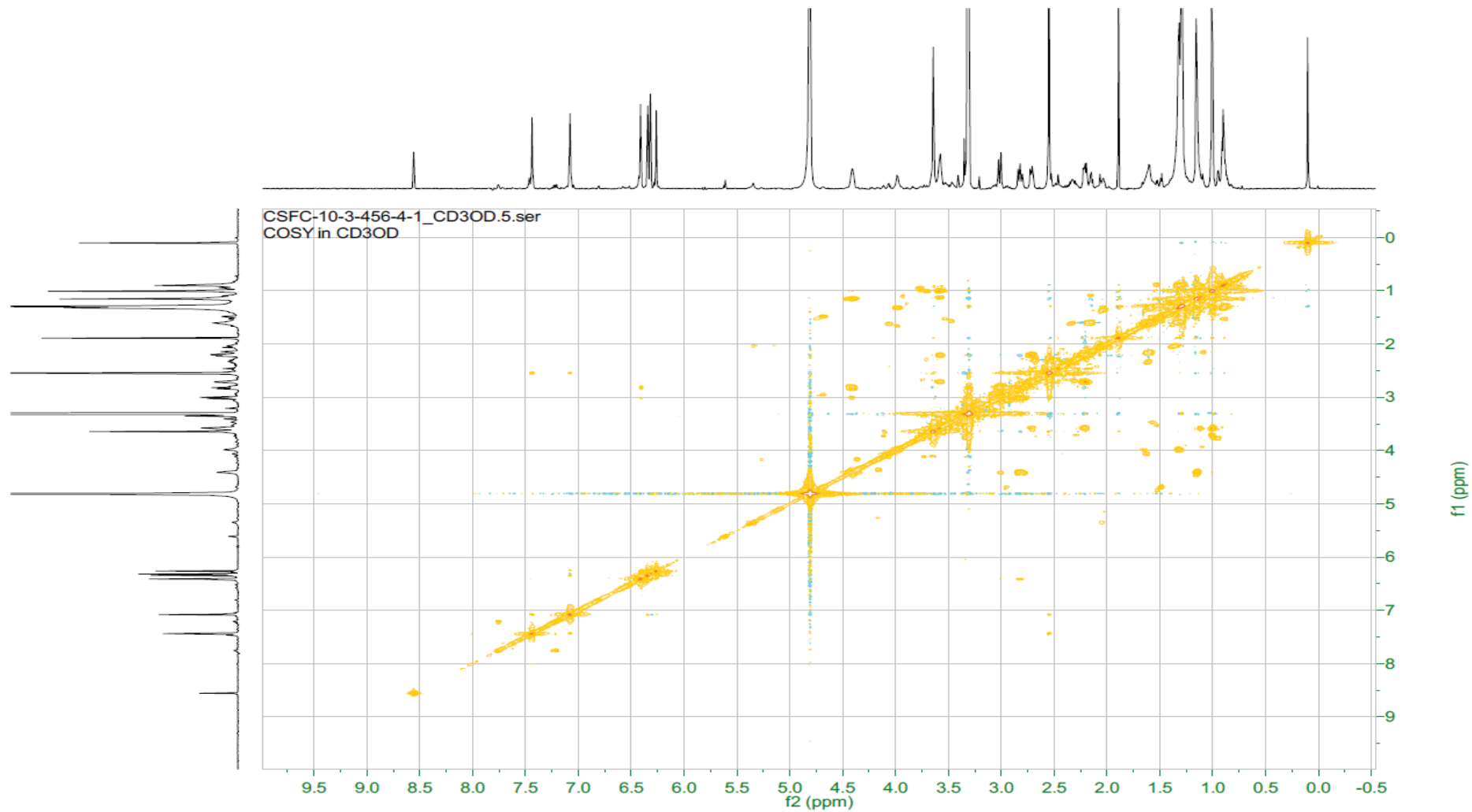


Chart 34. ^1H - ^1H COSY spectrum of cassibiphenol A (**6**).

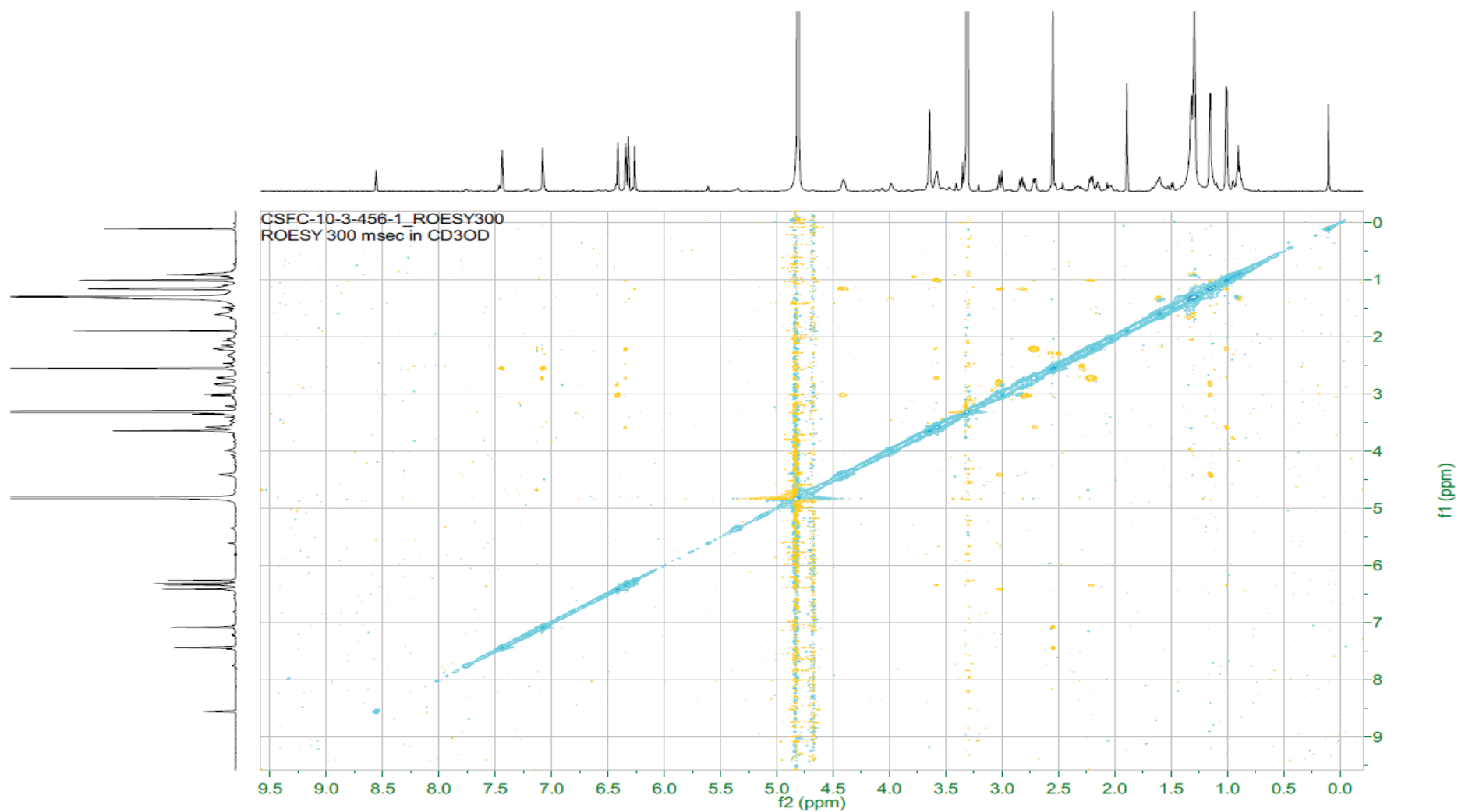


Chart 35. ROESY spectrum of cassibiphenol A (**6**).

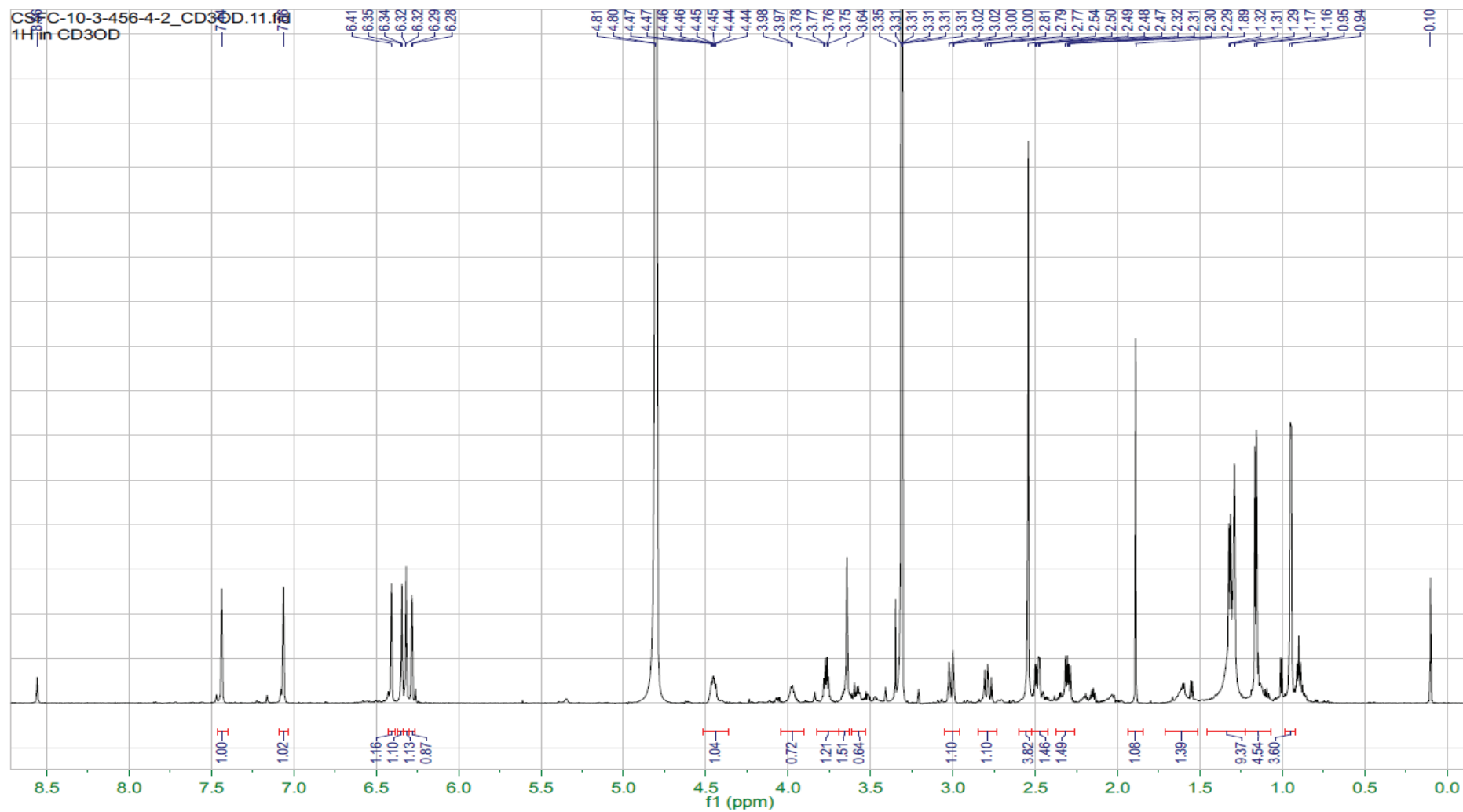


Chart 36. ¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃) spectrum of cassibiphenol B (7).

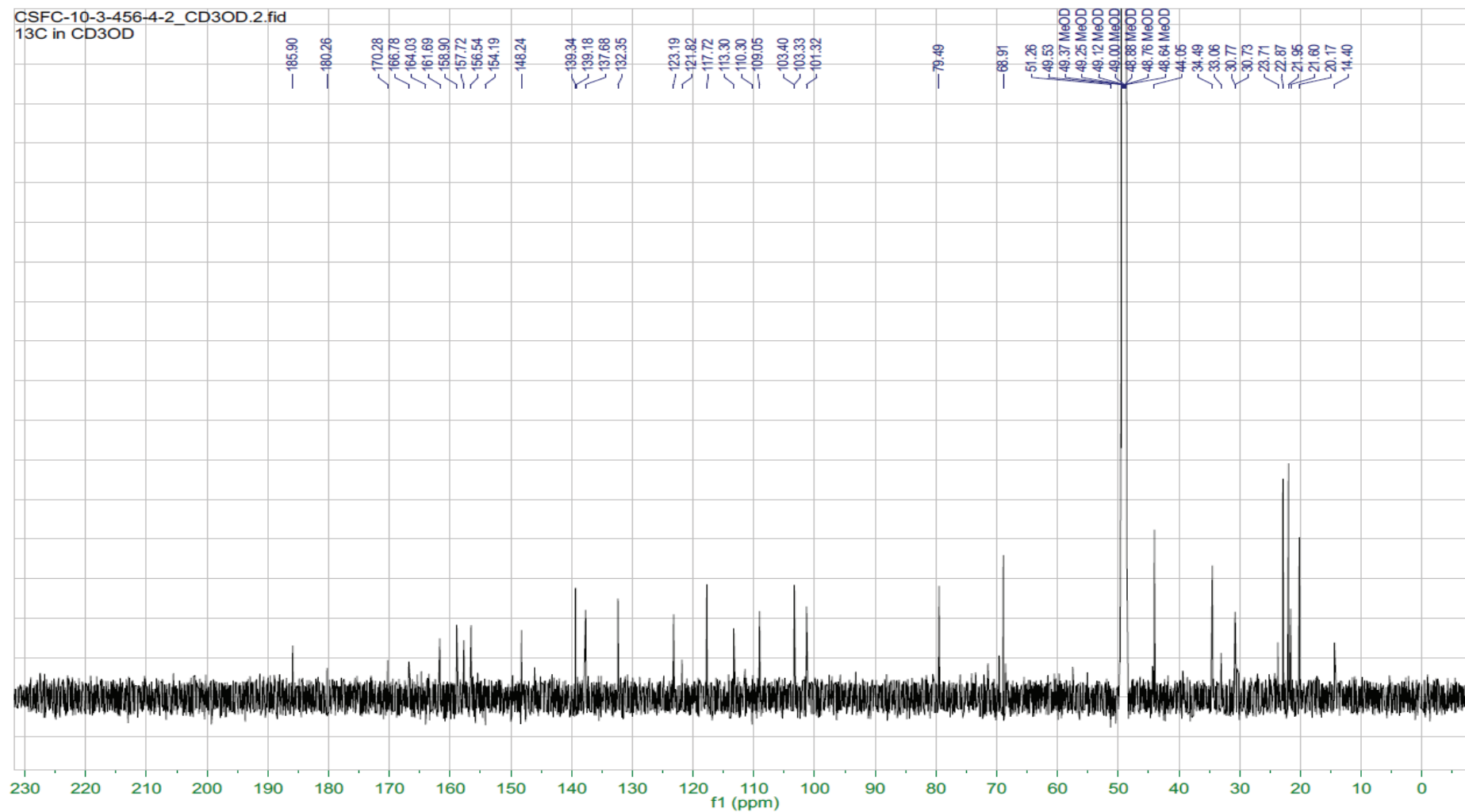


Chart 38. ^{13}C -NMR (175 MHz, CDCl_3) spectrum of cassibiphenol B (7).

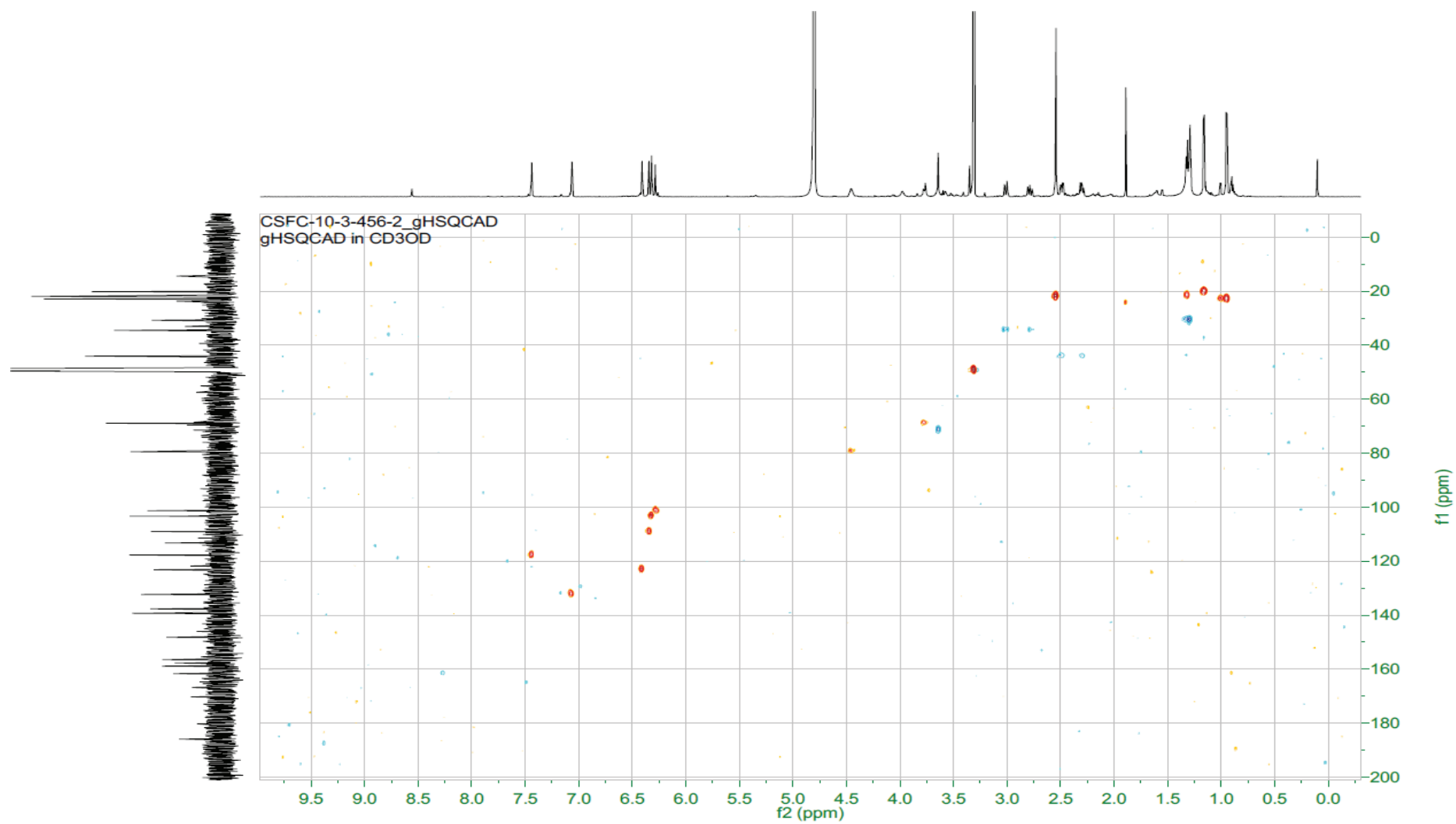


Chart 39. HSQC spectrum of cassibiphenol B (7).

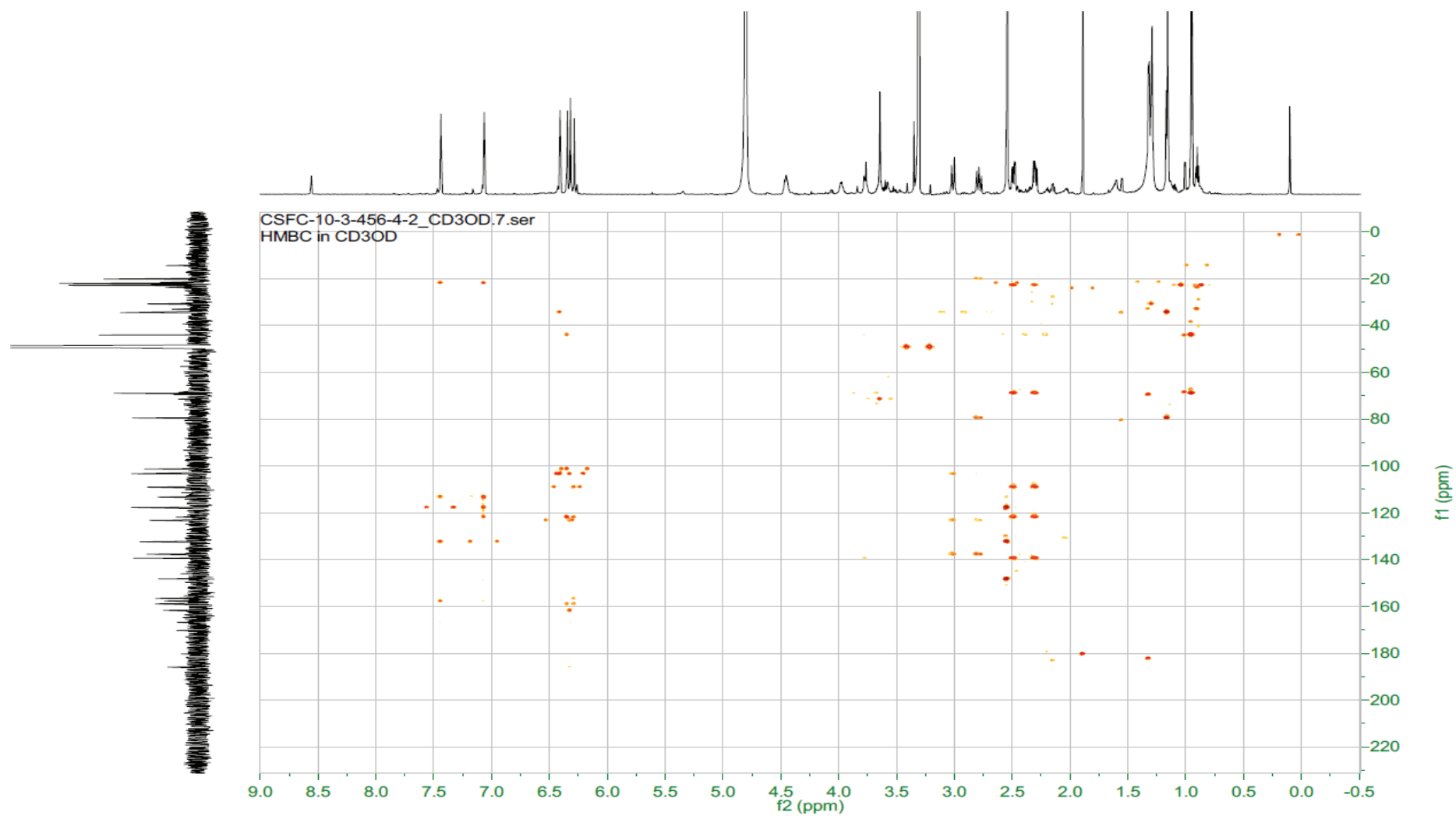


Chart 40. HMBC spectrum of cassibiphenol B (7).

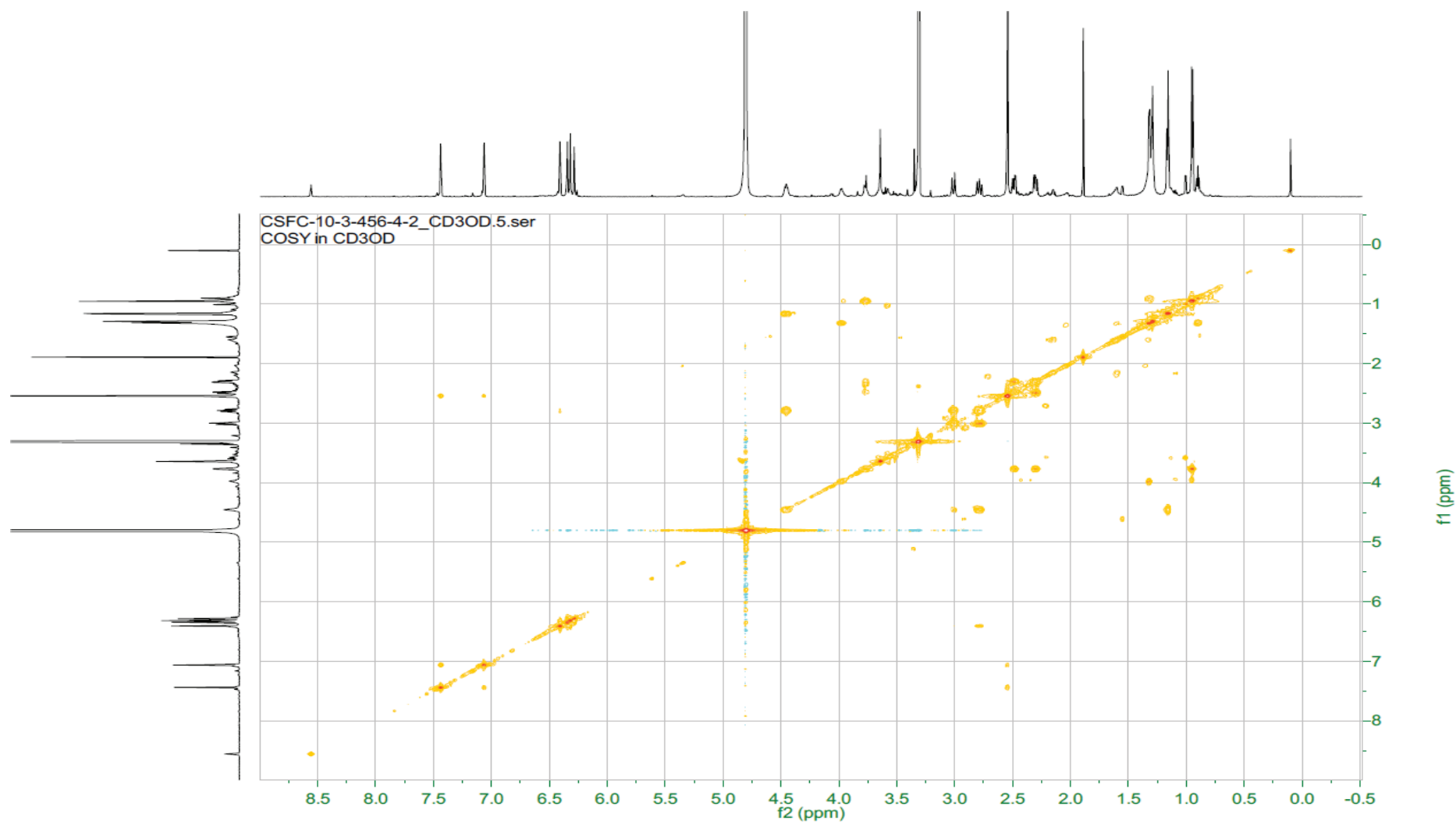


Chart 41. ^1H - ^1H COSY spectrum of cassibiphenol B (7).

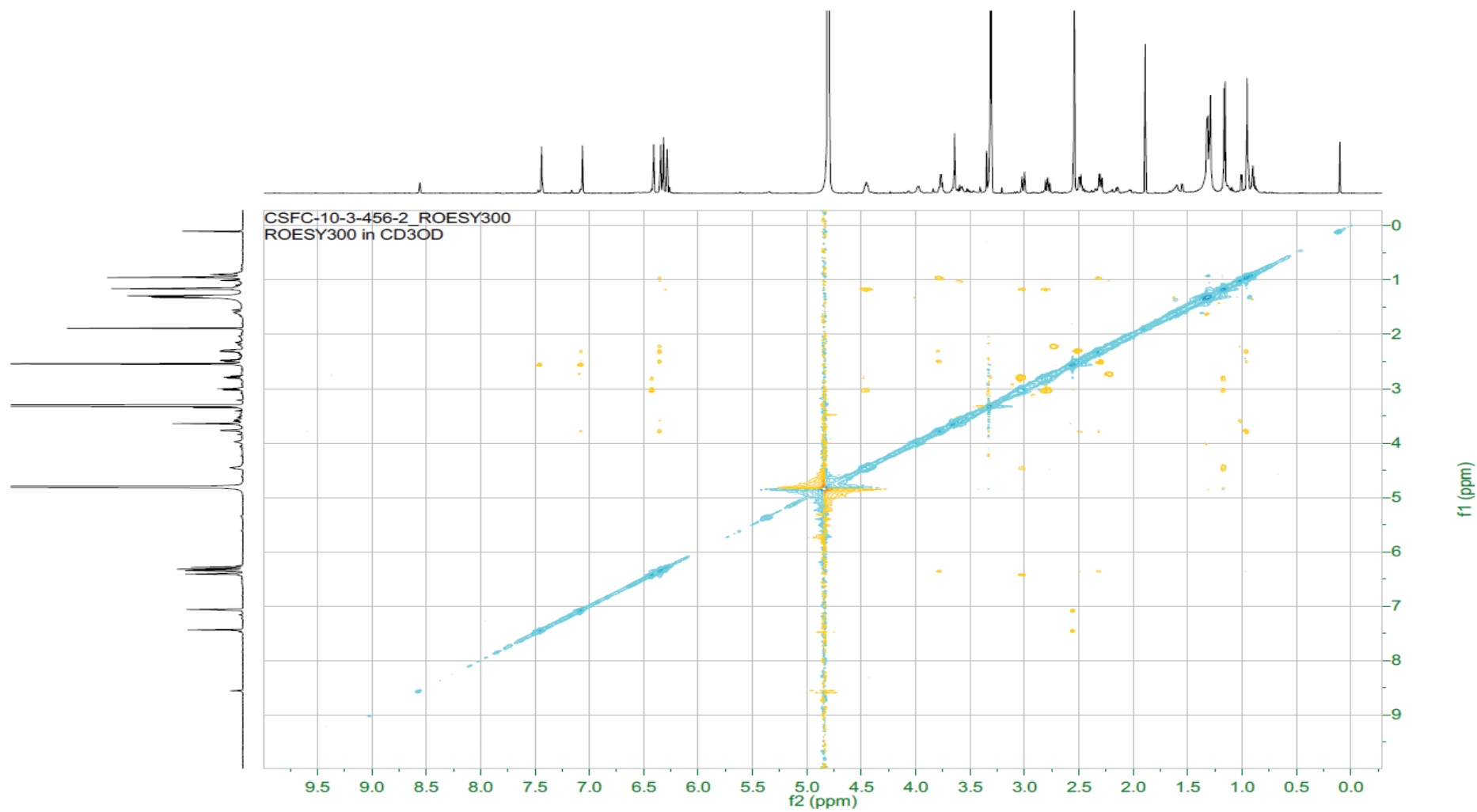


Chart 42. ROESY spectrum of cassibiphenol B (7).

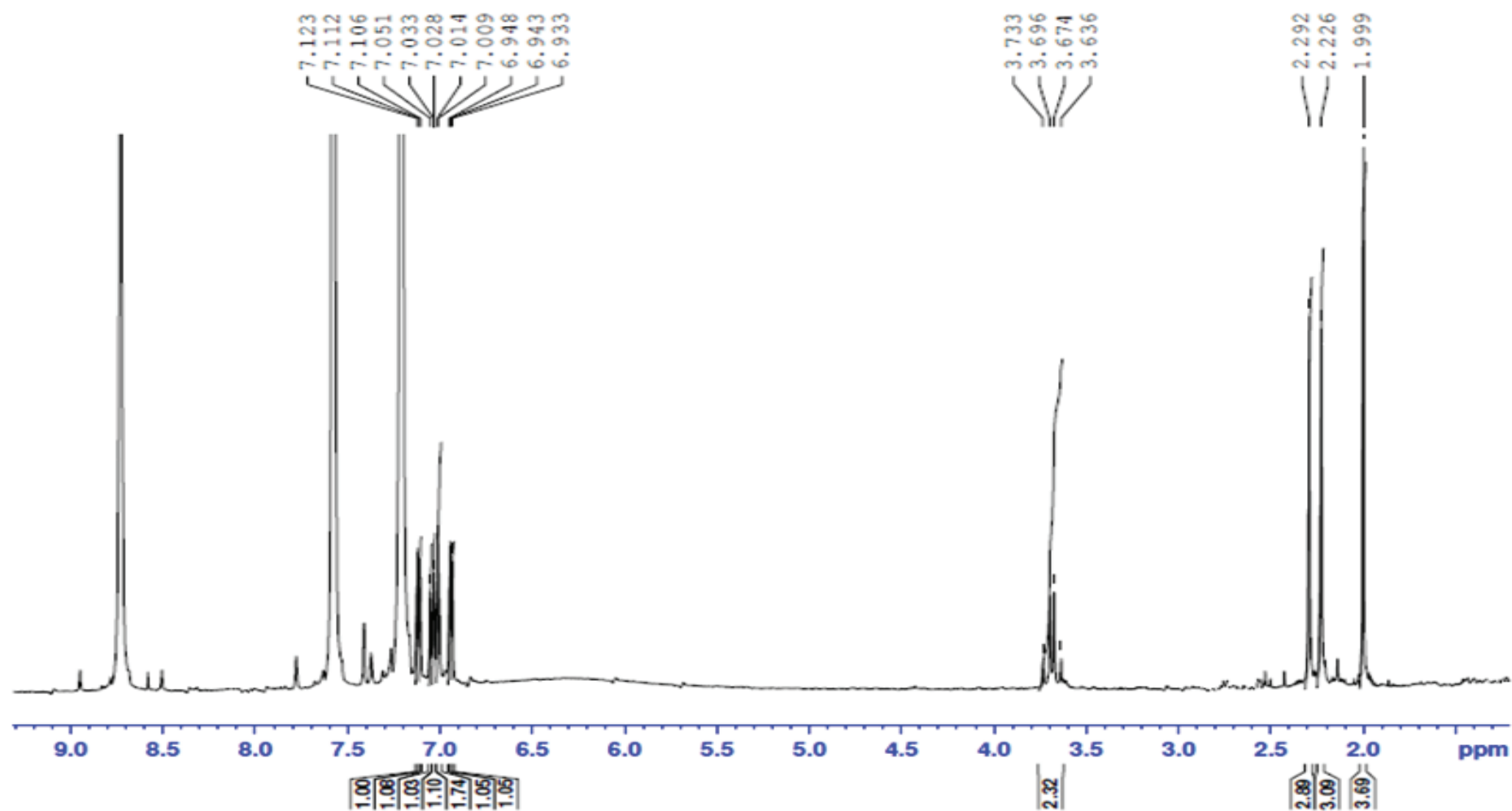


Chart 44. ^1H NMR spectrum (400 MHz, $\text{pyridine-}d_5$) of synthetic cassiarin F (1).

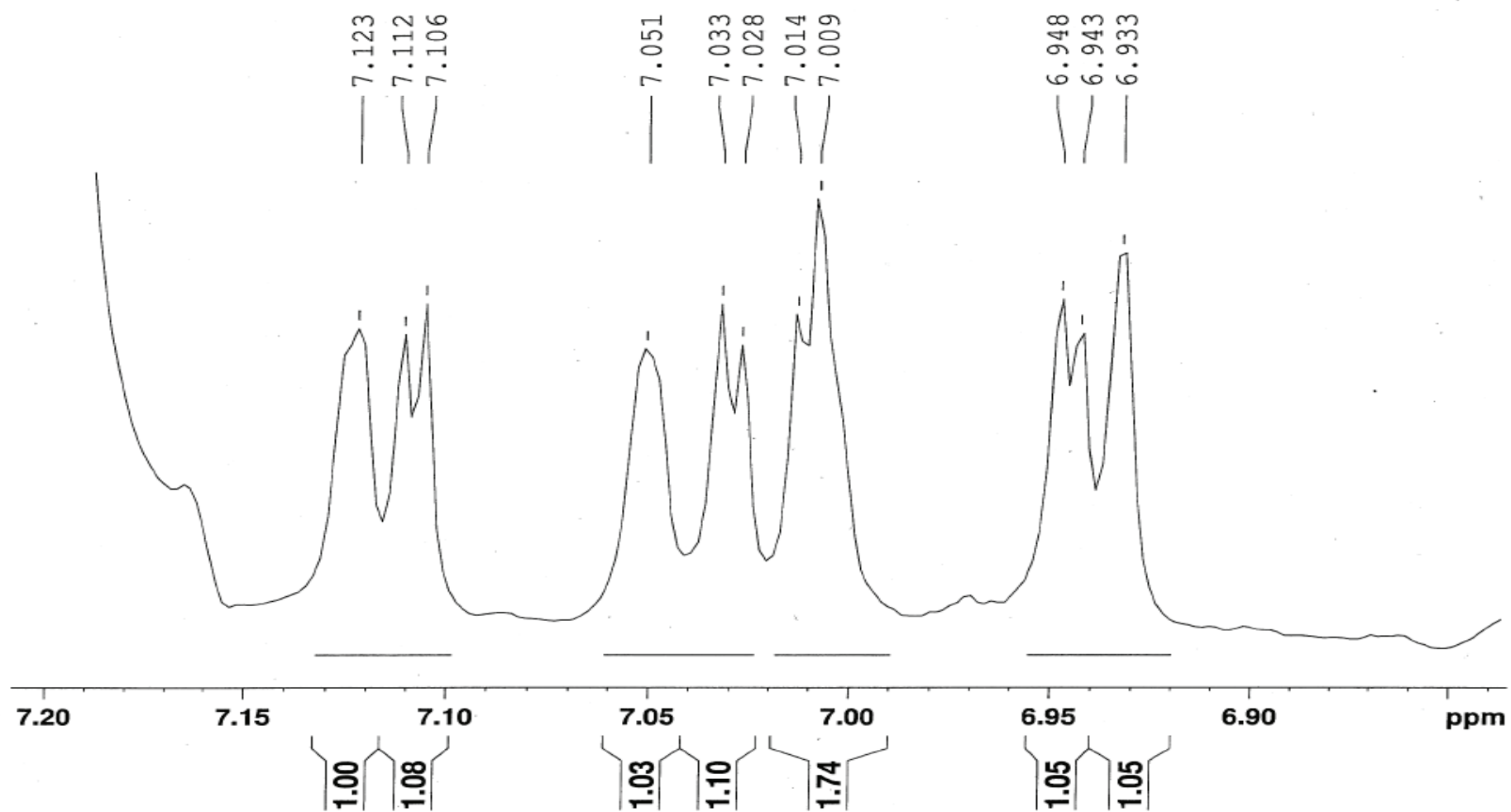


Chart 45. ^1H NMR spectrum (400 MHz, $\text{pyridine-}d_5$) of synthetic cassiarin F (1).

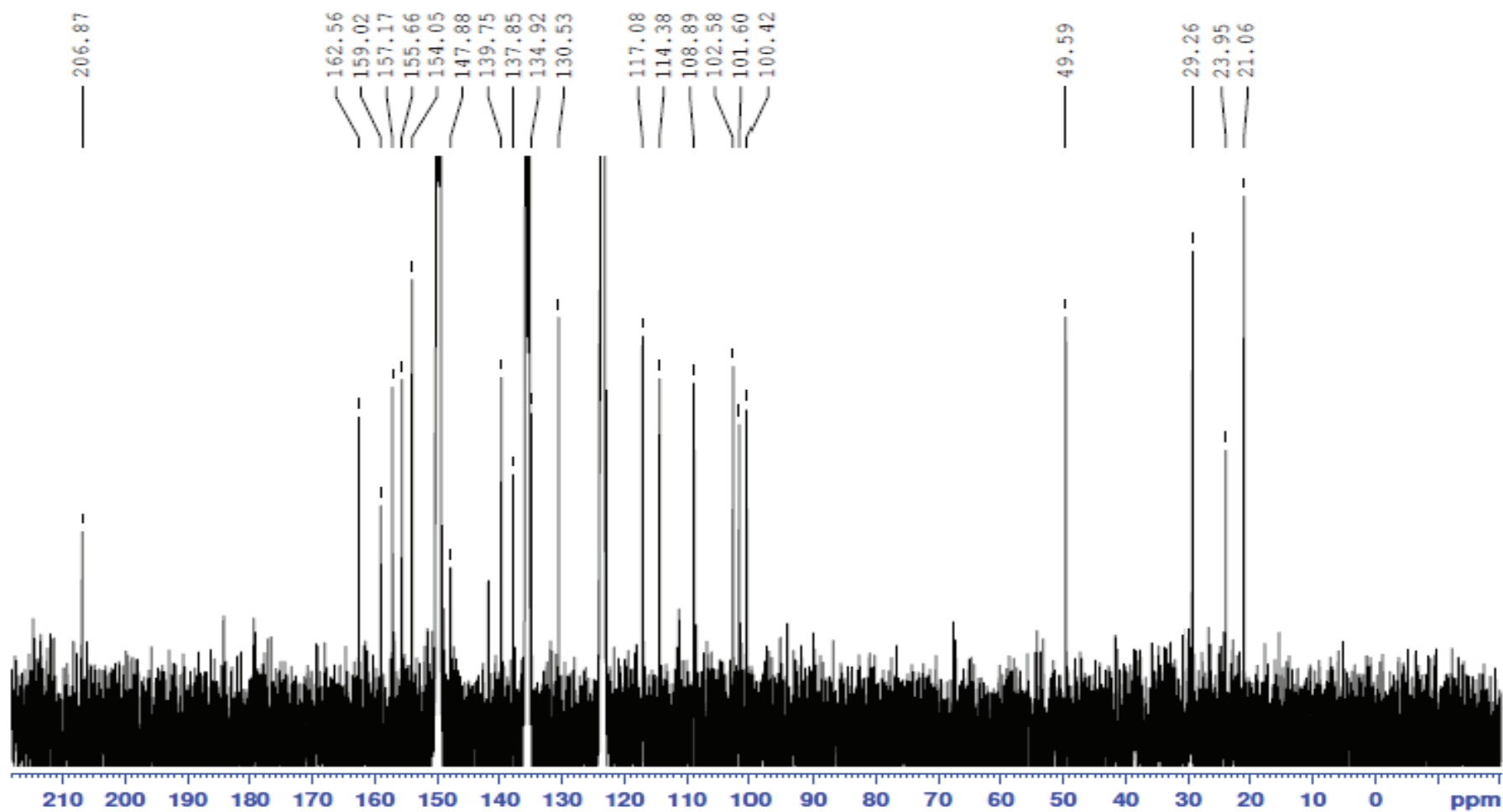


Chart 46. ^{13}C NMR spectrum (400 MHz, $\text{pyridine-}d_5$) of synthetic cassiarin F (**1**)..

参考文献

- 1) Hirata, Y.; Uemura, D., Halichondrins - antitumor polyether macrolides from a marine sponge, *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701-710.
- 2) <http://www.eisai.jp/medical/products/halaven/>
- 3) Eng, J.; Kleinman, W. A.; Singh, L.; Singh, G.; Raufman, J-P., Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas, *J. Biol. Chem.* **1992**, *15*, 7402-7405.
- 4) <http://www.byetta.com/>
- 5) (a) Jordan, M. A.; Kamath, K.; Manna, T.; Okouneva, T.; Miller, H. P.; Davis, C.; Littlefield, B. A.; Wilson, L., The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth, *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1086-1095. (b) Okouneva, T.; Azarenko, O.; Wilson, L.; Littlefield, B. A.; Jordan, M. A., Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase, *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 2003-2011. (c) Smith, J. A.; Wilson, L.; Azarenko, O.; Zhu, X.; Lewis, B. M.; Littlefield, B. A.; Jordan, M. A., Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability, *Biochemistry* **2010**, *49*, 1331-1337.
- 6) Ding, X.; Saxena, N. K.; Lin, S.; Gupata, N.; Anania, F. A., Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice, *Hepatology*, **2006**, *43*, 173-181.
- 7) (a) Olivo, H. F.; Perz-Hernandez, N.; Liu, D.; Iruthayanathan, M.; O'Leary, B.; Homan, L. L.; Dillon, J. S., Synthesis and application of a photoaffinity analog of dehydroepiandrosterone (DHEA), *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1153-1155. (b) Carlson, E. E., Natural products as chemical probes, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 639-653.
- 8) (a) Mbatchi, S. F.; Mbatchi, A.; Banzouzi, J. T.; Bansimba, T.; Nsonde, G. F.; Ouamba, J. M.; Berry, A.; Benoit-Vical, F., In vitro antiplasmodial activity of 18 plants used in Congo Brazzaville traditional medicine. *J. Ethnopharmacol* **2006**, *104*, 168-174. (b) Sanon, S.; Ollivier, E.; Azas, N.; Mahiou, V.; Gasquet, M.; Ouattara, C. T.; Nebie, I.; Traore, A. S.; Esposito, F.; Balansard, G.; Timon-David, P.; Fumoux, F., Ethnobotanical survey and in vitro antiplasmodial activity of plants used in traditional medicine in Burkina Faso, *J. Ethnopharmacol.* **2003**, *86*, 143-147.
- 9) Ingkaninan, K.; IJzerman, A. P.; Verpoorte, R., Luteolin, a compound with adenosine A₁ receptor-binding activity, and chromone and dihydronaphthalenone constituents from *Senna siamea*, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 315-317.
- 10) Biswas, K. M.; Mallik, H., Cassiadine, a chromone alkaloid and (+)-6-hydroxymellein,

- a dihydroisocoumarin from *Cassia siamea*, *Phytochemistry* **1986**, 25, 1727-1730.
- 11) Hassanali-Walji, A.; King, T. J.; Wallwork, S. C., Barakol, a novel dioxaphenylene derivative from *Cassia siamea*, *J. Chem. Soc. D.* **1969**, 678.
 - 12) Bycroft, B. W.; Hassanali-Walji, A. W.; Johnson, A. W.; King, T. J., The Structure and Synthesis of barakol: a novel dioxaphenylene derivative from *Cassia siamea*, *J. Chem. Soc. C.* **1970**, 1686-1689.
 - 13) Koyama, J.; Morita, I.; Tagahara, K.; Aqil, M., Biantraquinones from *Cassia siamea*, *Phytochemistry* **2001**, 56, 849-851.
 - 14) Ahn, B. Z.; Zymalkowski, F., Siamin, ein neues isochinolon-derivat aus *Cassia siamea*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 821-824.
 - 15) El-Sayyad, S. A.; Sayed, H. M., An anthraquinone and three naphthopyrone derivatives from *Cassia pudibunda*, *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 708-710.
 - 16) Morita, H.; Oshimi, S.; Hirasawa, Y.; Koyama, K.; Honda, T.; Ekasari, W.; Indrayanto, G.; Zaini, N. C., Cassiarins A and B, novel antiplasmodial alkaloids from *Cassia siamea*, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3691-3693.
 - 17) Ekasari, W.; Indrayanto, G.; Zaini, N. C.; Syafruddin, D.; Honda, T.; Morita, H., Antimalarial activity of cassiarin A from the leaves of *Cassia siamea*, *Heterocycles*, **2009**, 78, 1831-1836.
 - 18) Matsumoto T.; Kobayashi T.; Ishida K.; Hirasawa Y.; Morita H.; Honda T.; Kamata K., Vasodilator effect of cassiarin A, a novel antiplasmodial alkaloid from *Cassia siamea*, in rat isolated mesenteric artery, *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, 33, 844-848.
 - 19) Oshimi, S.; Deguchi, J.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Wahyuni, T. S.; Zaini, N. C.; Shiota, O.; Morita, H., Cassiarins C-E, antiplasmodial alkaloids from the flowers of *Cassia siamea*, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1899-1901.
 - 20) Oshimi, S.; Tomizawa, Y.; Hirasawa, Y.; Honda, T.; Widyawaruyanti, A.; Rudyanto, M.; Ekasari, W.; Indrayanto, G.; Zaini, N. C.; Morita, H., Chrobisiamone A, a new bischromone from *Cassia siamea* and a biomimetic transformation of 5-acetonyl-7-hydroxy-2-methylchromone into cassiarin A, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3761-3763.
 - 21) Ajaiyeoba, E. O.; Ashidi, J. S.; Okapako, L. C.; Houghton, P. J.; Wright, C. W., Antiplasmodial compounds from *Cassia siamea* stem bark extract, *Phytother. Res.* **2008**, 22, 254-255.
 - 22) Hu, Q. F.; Zhou, B.; Gao, X. M.; Yang, L. Y.; Shu, L. D.; Shen, Y.; Li, G. P.; Che, C. T.; Yang, G. Y., Antiviral chromones from the stem of *Cassia siamea*, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1909-1914.
 - 23) Gao, X. M.; Shu, L. D.; Yang, L. Y.; Shen, Y.; Cui, M. Z.; Li, X. M.; Hu, Q. F., Isoaurones from the stem of *Cassia siamea* and their anti-tobacco mosaic virus (anti-TMV) activity, *Heterocycles* **2013**, 87, 125-131.

- 24) Yang, X.; Zhao, P.; Liu, X.; Mei, Z., Antibacterial piperidine alkaloids from *Cassia siamea* Lam., *Asian J. Chem.* **2012**, *24*, 5222-5224.
- 25) Viegas, C.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Barreiro, E. J.; Young, M. C. M.; Tomazela, D.; Eberlin, M.N., Further bioactive piperidine alkaloids from the flowers and green fruits of *Cassia spectabilis*, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 908-910.
- 26) Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C., An internal coordinate Monte Carlo method for searching conformational space, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379-4386.
- 27) Michael, A., Ueber die Addition von Natriumacetessig- und natriummalonsäureäthern zu den aethern ungesättigter säuren, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349-356.
- 28) Trager, W.; Jensen, J. B., Human malaria parasites in continuous culture, *Science* **1976**, *193*, 673-675.
- 29) Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R., Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827-4833.
- 30) Costa, A. M. S. R. C. S.; Dean, F. M.; Jones, M. A.; Smith, D. A., Kinetic and thermodynamic control in the lithiation of 2,6-dimethylchromone, and selective lithiations in 2-(x-furyl)chromones and in furanochromones related to khellin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1707-1712.
- 31) Thongsaard, W.; Deachapunya, C.; Pongsakorn, S.; Boyd, E. A.; Bennett, G. W.; Marsden, C. A., Barakol: A potential anxiolytic extracted from *Cassia siamea*, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1996**, *53*, 753-758.
- 32) Pictet, A.; Spengler, T., Methylal auf phenyl/ithylamin, phenylalanin und tyrosin, *Ber.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- 33) Giles, R. G. F.; Rickards, R. W.; Senanayake, B. S., Stereoselective isomerisations of 4-(2',5'-dimethoxyphenyl)-2,5-dimethyl-1,3-dioxolanes and their 2'-chloro-5'-methoxyphenyl analogues. Temperature-dependent diastereoselective formation of isochromanes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3361-3370.
- 34) Harris, T. M.; Wittek, P. J., Biogenetic-type syntheses of polycyclic polyketide metabolites using partially protected hexa- and -heptaketones, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3270-3271.
- 35) Takeuchi, N.; Sasaki, Y.; Kosugi, T.; Tobinaga, S., Syntheses of naturally occurring 5-carbonylmethyl-7-hydroxy-2-methyl-chromones and -chromanone (Studies on the β -carbonyl compounds connected with the β -polyketides. X), *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2012-2015.
- 36) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.

- 37) Rudyanto, M.; Tomizawa, Y.; Morita, H.; Honda, T., First total synthesis of cassiarins A and B, naturally occurring potent antiparasitic alkaloids, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1921-1922.
- 38) Kalivretanos, A.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S., Synthesis of β -resorcylic macrolides via organopalladium chemistry. Application to the total synthesis of (S)-searalenone, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883-2894.
- 39) Yao, Y. S.; Yao, Z. J., Biomimetic total syntheses of cassiarins A and B, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5221-5225.
- 40) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E., Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- 41) (a) Wei, W. G.; Yao, Z. J., Synthesis studies toward chloroazaphilone and vinylogous β -pyridones: Two common natural product core structures, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4585-4590. (b) Wei, W. G.; Qian, W. J.; Zhang, Y. X.; Yao, Z. J., Bromoetherification-based strategy towards the spirocyclic chromophore of chlorofusin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4171-4174. (c) Qian, W. J.; Wei, W. G.; Zhang, Y. X.; Yao, Z. J., Total synthesis, assignment of absolute stereochemistry, and structural revision of chlorofusin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6400-6401. (d) Zhu, J. L.; Grigoriadis, N. P.; Lee, J. P.; Porco, J. A., Jr, Synthesis of the azaphilones using copper-mediated enantioselective oxidative dearomatization, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342-9343. (e) Zhu, J. L.; Germain, A. R.; Porco, J. A., Jr, Synthesis of azaphilones and related molecules by employing cycloisomerization of o-alkynylbenzaldehydes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239-1243. (f) Tovar, J. D.; Swager, T. M., Pyrilyum salts via electrophilic cyclization: applications for novel 3-arylisoquinoline syntheses, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6499-6504.
- 42) Morita, H.; Tomizawa, Y.; Deguchi, J.; Ishikawa, T.; Arai, H.; Zaima, K.; Hsoya, T.; Hirasawa, Y.; Matsumoto, T.; Kamata, K.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Wahyuni, T. S.; Zaini, N. C.; Honda, T., Synthesis and structure-activity relationships of cassiarin A as potential antimalarials with vasorelaxant activity, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8234-8240.
- 43) Tomizawa, Y.; Deguchi, J.; Ishikawa, T.; Honda, T.; Morita, H., Biomimetic synthesis of chrobisamone A from *Cassia siamea*, *Heterocycles* **2012**, *86*, 1597-1601.
- 44) Kanputhorn, S.; Petsom, A.; Thamyongkit, P., Transformation of barakol into cassiarins A, B, and their derivatives, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7539-7543.
- 45) Friedel, C.; Crafts, J. M., Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc, *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450-1454.
- 46) (a) Little, A.; Porco, J. A. Jr. Total synthesis of graphisin A and sydownin B, *Org. Lett.*

- 2012**, *14*, 2862-2865. (b) Piettre, A.; Chevenier, E.; Massardier, C.; Gimbert, Y.; Greene, A. E., Synthetic approach to hypoxxylerone, novel inhibitor of topoisomerase I, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3139- 3142.
- 47) Fries, K.; Fink, G., Über homologe des cumaranons und ihre abkömmlinge, *Ber.* **1908**, *41*, 4271-4284.
- 48) Gattermann, L., Darstellung pharmazeutisch bedeutsamer aldehyde, *Ber.* **1898**, *31*, 1149-1152.
- 49) (a) Hoesch, K., Eine neue synthese aromatischer ketone. II. Künstliche darstellung des maclurins und ihm verwandter ketone, *Ber.* **1915**, *48*, 1122-1133. (b) Houben, J., Über die kern-kondensation von phenolen und phenol-äthern mit nitrilen zu phenol- und phenol-äther-ketimiden und -ketonen (I.), *Ber.* **1926**, *59B*, 2878-2891.
- 50) Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- 51) Bringmann, G.; Gulder, T.; Reichert, M.; Meyer, F., Ancisheynine, the first *N,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloid: total synthesis and stereochemical investigations, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1037-1040.
- 52) Kristensen, J. L., Synthesis of RHPS4 via an anionic ring closing cascade, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2351-2354.
- 53) Pearson, A. J.; Belmont, P. O., Ruthenium-promoted diaryl ether synthesis in the construction of the F-O-G ring system of a teicoplanin model, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1671-1675.
- 54) Basha, A.; Lipton, J. L.; Weinreb, S. M., A mild, general method for conversion of esters to amides, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171-4172.
- 55) Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U., Cleavage of ethers, *Synthesis* **1983**, 249-282.
- 56) Zuo, L.; Yao, S.; Wang, W.; Duan, W., An efficient method for demethylation of aryl methyl ethers, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4054-4056.
- 57) Regan, A. C.; Staunton, J., Asymmetric synthesis of (+)-citrinin using an ortho-toluate carbanion generated by a chiral base, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 520-521.
- 58) Rödel, T.; Gerlach, H., Enantioselective synthesis of (*R*)-(+)-pulvilloric Acid, *Liebigs Ann.* **1997**, 213-216
- 59) Mahabusarakam, W.; Pichaet, C. P.; Walter, C. Wiriyachitra.; Brian, W. T.; White, S. A. H., Bicyclomangostin: a new acid-catalysed cyclization product from mangostin, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 249-254.
- 60) Du, L.; Liu, H. C.; Fu, W.; Li, D. H.; Pan, Q. M.; Zhu, T. J.; Geng, M. Y.; Gu, Q. Q., Unprecedented citrinin trimer tricitinol B functions as a novel topoisomerase II α inhibitor, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5796-5810.
- 61) Curtis, R. F.; Harries, P. C.; Hassall, C. H.; Levi, J. D.; Phillips, D. M., The biosynthesis of phenols. Part X. Mutation and radioactive tracer studies relating to the biosynthesis of

- sulochrin, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 168-174.
- 62) (a) Islam, M. S.; Ishigami, K.; Watanabe, H., Synthesis of an insecticidal tetrahydroisocoumarin, (3*R*,4*S*,4*aR*)-4,8-dihydroxy-3-methyl-3,4,4*a*,5-tetrahydro-1*H*-2-benzopyran-1-one, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1074-1079. (b) Michel, B.; Devy, M., Direct isocoumarin synthesis through LDA-promoted addition of acetaldehyde on orsellinate. An abrupt synthesis of 6-hydroxymellein, a fungal phytotoxin, *Synthetic Commun.* **1992**, *22*, 2757-2762. (c) Anderson, K.; Calo, F.; Pfaffeneder, T.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M., Total syntheses of angelicoin A, hericenone J, and hericenol A via migratory prenyl- and geranylation-aromatization sequences, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5748-5750.
- 63) Zheng, H.; Zhao, C.; Fang, B.; Jing, P.; Yang, J.; Xie, X.; She, X., Asymmetric total synthesis of cladosporin and isocladosporin, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5656-5663.
- 64) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L., Researches on acetylenic compounds. Part I. The preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45.
- 65) Huang, S.; Petersen, T. B.; Lipshtz, B. H., Total synthesis of (+)-korupensamine B via an atropselective intermolecular biaryl coupling, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 14021-14023.
- 66) Schlingmann, G.; Roll, D. M., Absolute stereochemistry of unusual biopolymers from *Ascomycete* culture LL-W1278: Examples that derivatives of (*S*)-6-hydroxymellein are also natural fungal metabolites, *Chirality* **2005**, *17*, S48-S51.

主論文目録

- 1) Jun Deguchi, Tomoe Hirahara, Shiori Oshimi, Yusuke Hirasawa, Wiwied Ekasari, Osamu Shiota, Toshio Honda, Hiroshi Morita, Total synthesis of a novel tetracyclic alkaloid, cassiarin F from the flowers of *Cassia siamea*, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4344-4347. (第1章2、3、6、7節、第2章2節)
- 2) Jun Deguchi, Tomoe Hirahara, Yusuke Hirasawa, Wiwied Ekasari, Aty Widyawaruyanti, Osamu Shiota, Shiro Motoo, Hiroshi Morita, New tricyclic alkaloids, cassiarins G, H, J, and K from leaves of *Cassia siamea*, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 219-222. (第1章2、4、6、7節)
- 3) Jun Deguchi, Tadahiro Sasaki, Yusuke Hirasawa, Toshio Kaneda, Idha Kusumawati, Osamu Shiota, Hiroshi Morita, Two novel tetracycles, cassibiphenols A and B from the flowers of *Cassia siamea*, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *in press*. (第1章2、5、6節、第2章3節)