

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

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

D104 出口潤 (Deguchi, Jun)

論文内容の要旨

研究背景

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

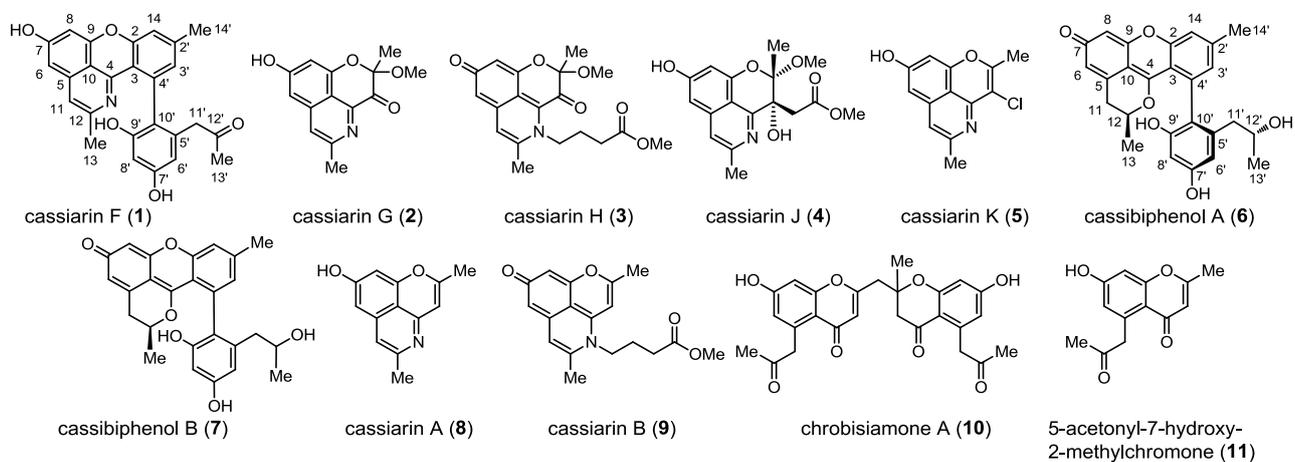


Fig. 1

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

Cassiarin F(**1**)の構造解析

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

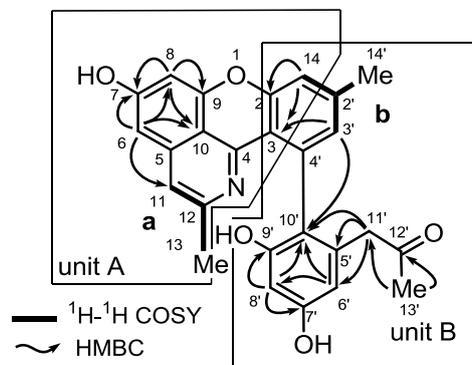
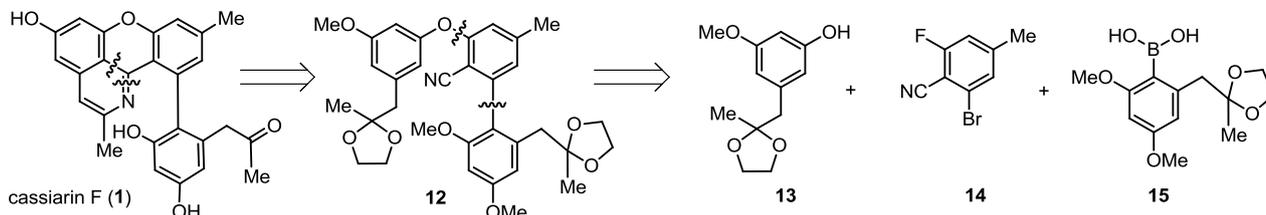


Fig. 2

Cassiarin F(**1**)の全合成

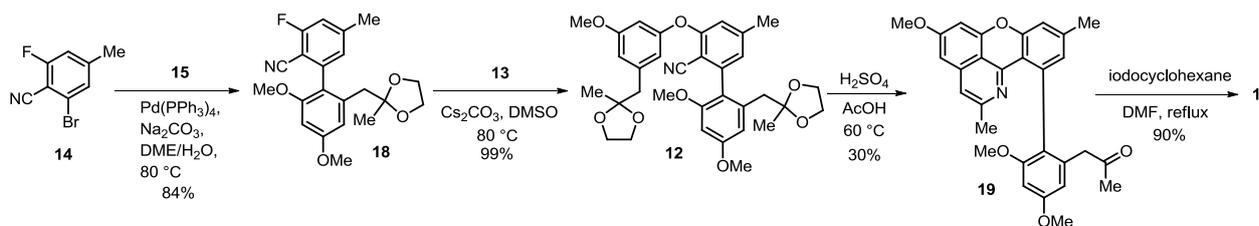
合成的手法を用い、新規炭素骨格を有する **1** の構造確認を行った。申請者が着目したのは、**11** のケトイミンを介した **8** への環化反応であり、**1** の4縮合環式骨格にも応用できると考え、逆合成解析を行った (Scheme 1)。



Scheme 1

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

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



Scheme 2

Cassibiphenol A(6)と B(7)の構造解析

各種 NMR スペクトルの詳細な解析から **6** と **7** は、同一の平面構造を有し、3-methyl-3*H*-isochromen-6(4*H*)-one (C-4~C-13) と 6-(2-hydroxypropyl)-3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2,4-diol(C-2~C-3,C-14, C-2'~C-14') が縮環した化合物であると推定した(Fig. 3)。**6** の相対立体配置については、H₂-11 の結合定数より 12 位メチル基は擬エクアトリアル配置であると推定し、観測された ROESY スペクトルより 12*S*^{*},4'*S*^{*},12'*R*^{*}であると推定した (Fig.

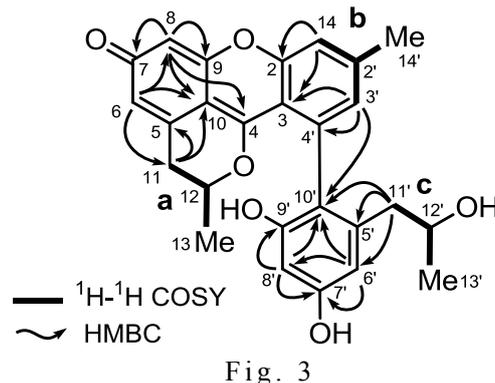


Fig. 3

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

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

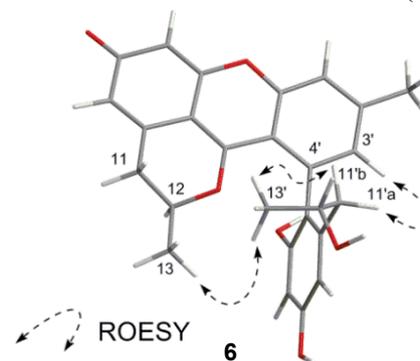


Fig. 4

Cassibiphenol A(6)と B(7)の部分合成

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

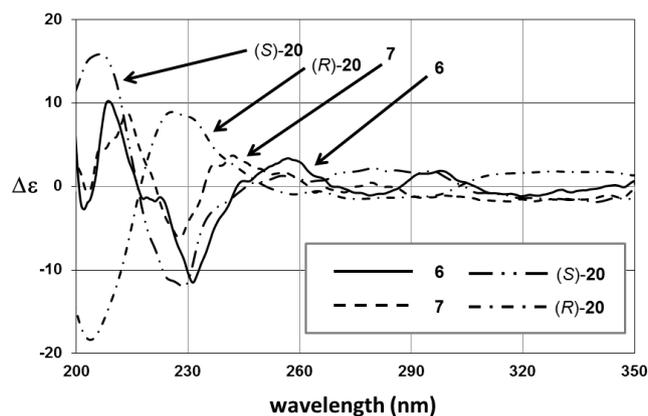
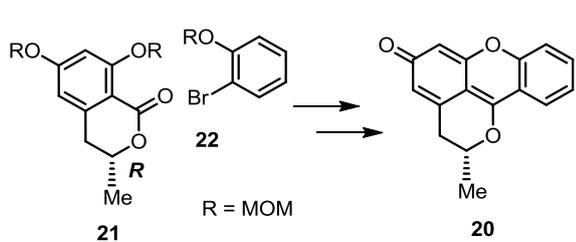


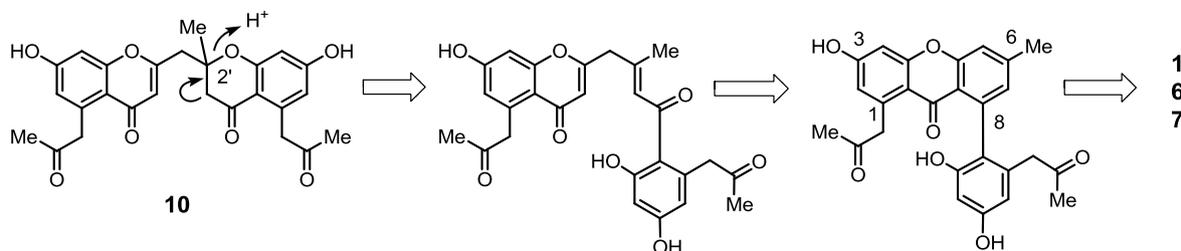
Fig. 5. CD spectra of **6**, **7**, (*R*)-**20**, (*S*)-**20**.

Cassiarin G, H, J, K (2 - 5) の構造解析

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

生合成推定経路

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



Scheme 4

生物活性

1-5 について *P. falciparum* 3D7 株に対する抗マラリア活性を検討した。その結果、**1**、**4**、**5** が、それぞれ IC₅₀ 3.3 μM, 0.3 μM, 1.4 μM の抗マラリア活性を示した。

主論文

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

学位授与機関	星薬科大学
氏名（本籍）	デグチ ジェン 出口 潤 (東京都)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	甲 第170号
学位授与年月日	平成26年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	マメ科 <i>Cassia siamea</i> 由来新規クロモン関連化合物の構造と合成

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名	出 口 潤
論文審査担当者	主 査 教 授 森田 博史 
	副 査 教 授 津吹 政可 
	副 査 教 授 細江 智夫 
題 目	マメ科 <i>Cassia siamea</i> 由来新規クロモン関連化合物の構造と合成
<p>マメ科 <i>Cassia siamea</i> は、東南アジア全域に分布し、インドネシアでは伝統的に抗マラリア薬として使用されている薬用植物である。今までに <i>C. siamea</i> の葉と花部から、イソキノリンとピラン環が縮環したユニークな骨格を有しており、クロロキン感受性マラリア原虫 <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 株に対し、強力な活性を示したクロモン由来アルカロイド cassiarin A やクロモン二量体 chrobisiamone A が報告されている。以上の成分および生物活性より、<i>C. siamea</i> から得られる芳香族ポリケチドやアルカロイドの発見は、生合成経路に関する新たな知見を得られるとともに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ている。</p> <p>このような背景の下、本論文では、<i>C. siamea</i> に含まれるさらなる新規化合物の発見を目指し、MS、NMR などの各種分析機器の情報を基に割り出した未単離天然有機化合物に焦点を絞り、さらなる研究を遂行した。本論文によって得られた結果は、以下のようである。</p> <p>1) インドネシア産 <i>C. siamea</i> の花部をメタノールで抽出し、これを酸・塩基水溶液と有機溶媒により液液分配した。得られたアルカロイド画分をシリカゲルカラム、ODS カラム、LH-20、ODS HPLC を用いて分離・精製し、新規化合物 cassiarin F、cassibiphenol A と B を単離した。また、葉部についても同様な手法により、アルカロイド画分を調製し、シリカゲルカラムと ODS HPLC を用いて分離・精製し、新規化合物 cassiarin</p>	

G-K を単離した。スペクトルの解析 (MS, 各種 NMR 解析と X 線結晶構造解析) により、それらの構造決定に成功した。特に、cassiarin F は cassiarin A とビフェニルを含んだユニークな新規化合物であり、cassibiphenol A と B は、2 つのピラン環を含む 4 縮合環式の新規炭素骨格とビフェニルより構成されると決定した。

2) 7 種の新規クロモン関連化合物に対して、5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone を共通前駆体とする推定生合成経路を提唱した。

3) 推定生合成経路に従い、Houben-Hoesch 反応を鍵段階とし、その前駆体を 3 つの部分構造 (フェノール、ベンゾニトリル、ボロン酸) を用いて鈴木カップリング反応によるビフェニル構造と芳香族求核置換 (S_NAr) 反応によるエーテル結合の構築により cassiarin F の全合成に成功した。

4) cassibiphenol 類の 4 環性骨格部分の 1,2 位の絶対立体配置を推定するため最小構造モデルの不斉合成を行った。光学活性な 3,4-dihydroisocoumarin 誘導体と bromophenol 誘導体の求核的付加とエーテル化により不斉合成に成功し、それらの CD スペクトルを天然物と比較することにより cassibiphenol A の全絶対立体配置を決定した。

以上のように、本研究ではマメ科 *Cassia siamea* からの創薬シード探索から 7 種の新規クロモン関連化合物の単離、構造決定および生合成模倣的合成経路に基づく合成にも成功しており、これらの知見は、創薬シーズの面から価値ある優れた研究成果を含んでおり、博士 (薬学) 論文に値するものと判断する。