

平成 25 年度修士学位論文

Apteniol 類の構造と活性に関する研究

県立広島大学大学院

総合学術研究科 生命システム科学専攻

1223014 西川 耀

主査：野下 俊朗 准教授 県立広島大学大学院 総合学術研究科

副査：江頭 直義 教授 県立広島大学大学院 総合学術研究科

副査：田井 章博 教授 県立広島大学大学院 総合学術研究科

## 目次

緒論	1-9
本論	
第一章 ジアリアル骨格の構築	
第一節 ジアリアルエーテル骨格構築法の選択	10-15
第二節 カップリングの条件検討	16-20
第二章 Apteniol 類の合成	
第一節 Apteniol A の合成	21-25
第二節 Apteniol B,C,G の合成	26-46
第三節 Apteniol F の合成	47-55
第四節 Apteniol D 及び E の合成研究	56-58
第三章 生物活性評価	
第一節 植物の生長に関する活性	59-60
第二節 NO 合成阻害活性	61
第三節 神経細胞伸長作用	62-65
第四節 脱顆粒抑制活性	66-69
第四章 考察	70-72
要約	73-74
謝辞	75
実験の部	

## 緒論

*Aptenia cordifolia* (Fig.1) はナデシコ目 (Caryophyllales) ハマミズナ科 (Aizoaceae) アプテニア属 (*Aptenia*) の低度多肉質の亜低木であり、南アフリカが原産地である。ベビーサンローズや花蔓草 (ハナツルソウ) と呼ばれ、観葉植物やグランドカバーとして広く知られている。枝は緑色の蔓の様に柔らかく、分枝しながら地表を伸びるためほとんど立ち上がらない。葉は有柄で長さ 2.5 cm ほどの小さなハート型で、微細な乳頭状突起に覆われている。また花には短柄があり、花径 1.5 cm 程の鮮やかな紫紅色の花をつける。<sup>1)</sup>



Fig.1. *Aptenia cordifolia*

本植物には liquiritin や naringenin、3',4'-dihydroxy-7-methoxy flavonol 3-O-β-D-glucoside などのフラボノイド類などの他、sitosterol や stigmasterol、pelargonidin が含まれることが知られている。<sup>2)</sup> (Fig.2) また、2005 年に DellaGreca らによって 6 種の化合物が単離され apteniol A~F と命名された。<sup>3)</sup> さらに 2007 年、DellaGreca らは同植物より apteniol A~F と同様の基本骨格を有する apteniol G を含む 29 種の化合物の単離を報告している。<sup>4)</sup> (Fig.3) これら apteniol 類の構造については各種機器分析より 4,4'-オキシネオリグナンであると推定されている。単離された apteniol 類はレタス種子に対する発芽抑制活性を示し、特に apteniol E が最も強い活性を示すとされている。

なお、apteniol A は Devi らによって海洋性微生物である *Bacillus licheniformis* から単離されており、アスペルギルス症の主な原因菌として知られる *Aspergillus fumigatus* に対する強い抗カビ活性が報告されている。<sup>5)</sup>

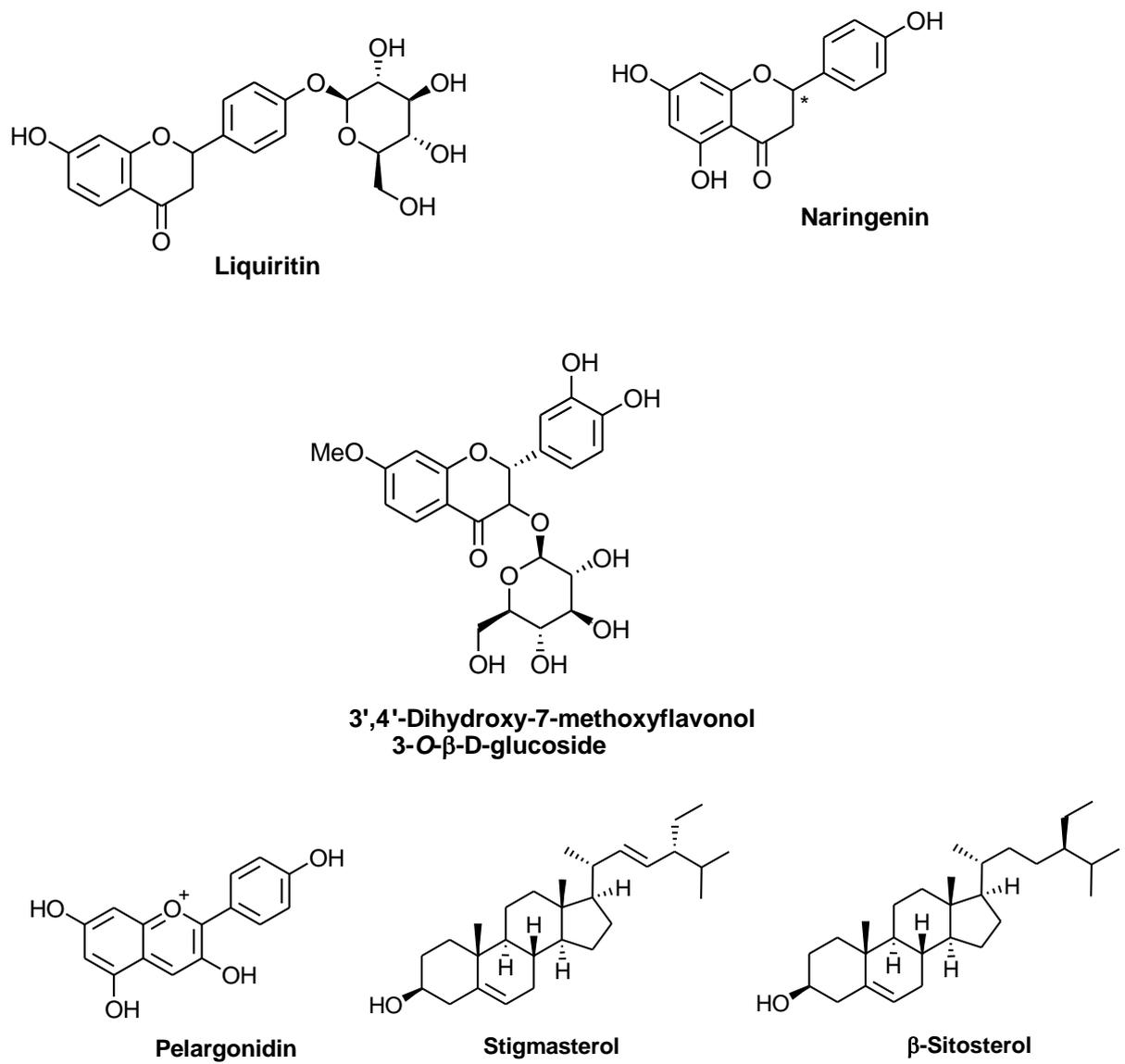
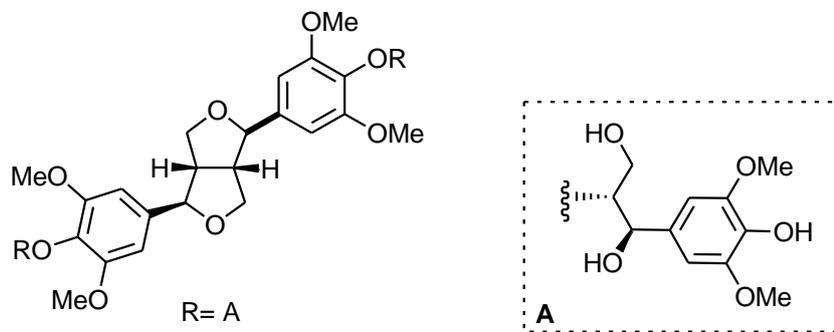
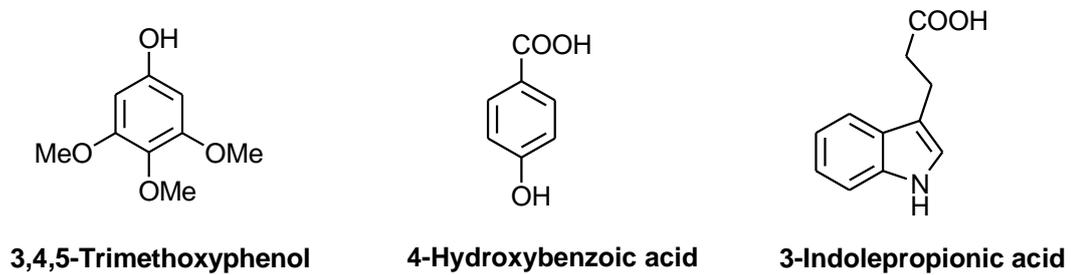


Fig. 2. *A. cordifolia* から単離された化合物<sup>2)</sup>



(1*R*, 2*R*, 1'*R*, 2'*R*)-2, 2'-((1*R*, 3*aS*, 4*R*, 6*aS*)Tetrahydro-1*H*, 3*H*-furo-[3,4-*c*]fran-1,4-diylbis[(2,6-dimethoxybenzene-4,1-diyl)oxy])-bis[1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propane-1,3-diol

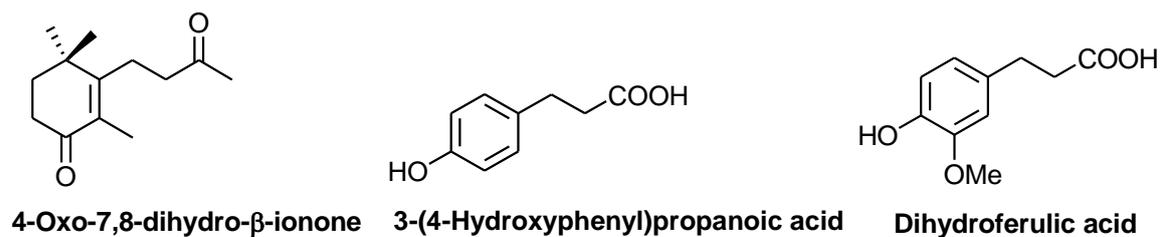


Fig. 3-1. *A. cordifolia* から単離された化合物<sup>4)</sup>

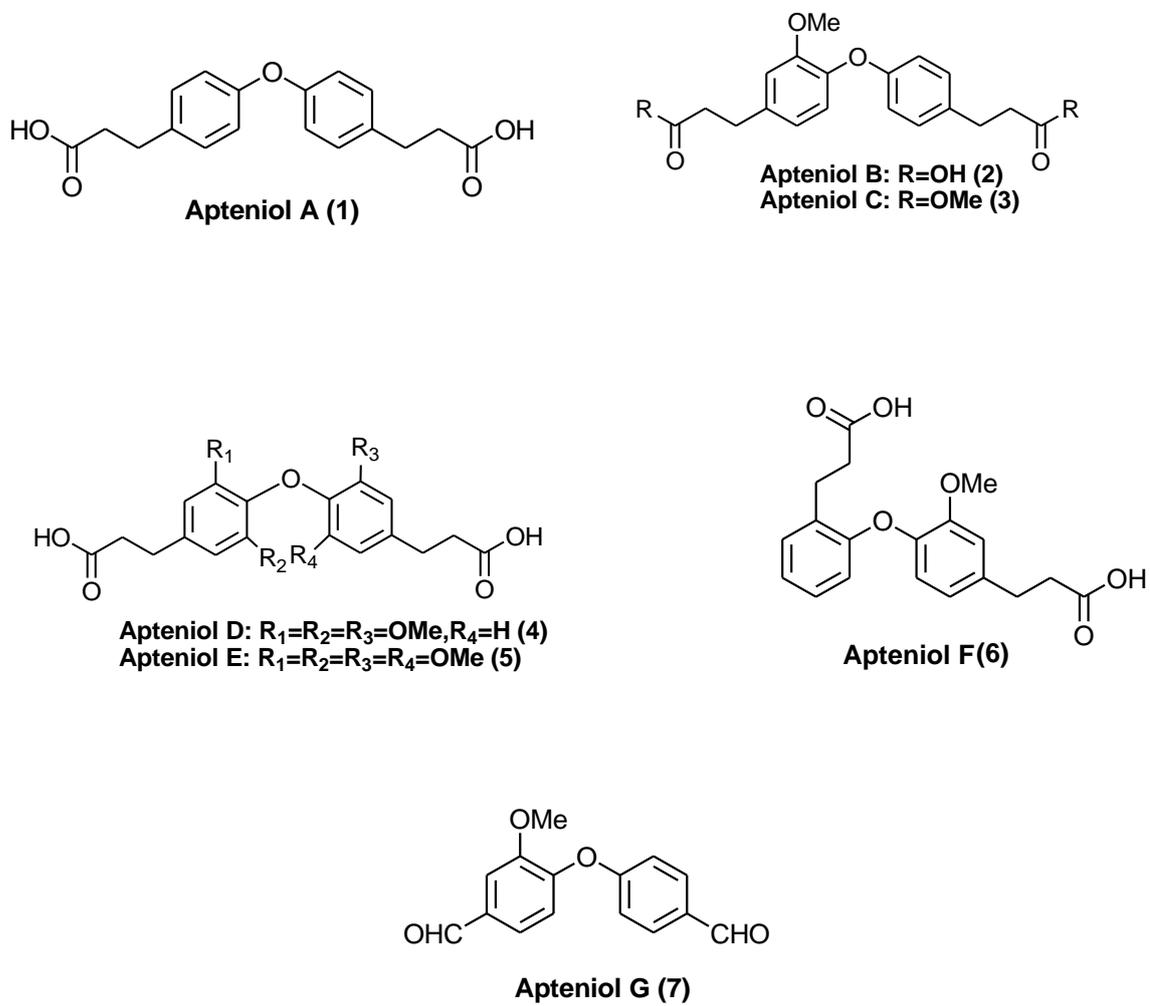


Fig. 3-2. 単離された apteniol 類 (DellaGreca らによって提出された構造)

Apteniol 類のようなジアリールエーテル型化合物は天然有機化合物ではそれほど大きな化合物群ではないものの、植物の生長に関する活性、抗炎症作用、抗菌活性及び抗腫瘍活性などの様々な生物活性を有するジアリールエーテル型化合物が知られている。例えば、ジアリールヘプタノイドでもある acerogenin 類はメグスリノキ (*Acer nikoense*) より単離された化合物であり、強い NO 産生抑制活性を有することが報告されている。<sup>6)</sup>また、ホオノキ (*Magnolia obovata*) から単離された obovatol は抗炎症作用<sup>7)</sup>や前立腺がん及び結腸がん細胞のアポトーシスを誘導する効果、<sup>8)</sup>抗不安様作用<sup>9)</sup>などの多くの活性が報告されている。他にもグリコペプチド系抗生物質である vancomycin<sup>10)</sup> や白癬菌に対する阻害活性物質である piperazinomycine<sup>11)</sup>などもジアリールエーテル構造を有する天然有機化合物として挙げられる。

また、天然有機化合物以外でもジアリールエーテル型化合物の研究は古くから行われてきた。5-Iodo-2-(2-dimethylaminomethylphenoxy)-benzyl alcohol (ODAM)<sup>12)</sup>は顕著なセロトニントランスポーター (SERT) 及びノルエピネフrintransポーター(NET)阻害活性としてよく知られており、脳機能イメージング (SPECT) の造影剤への応用が期待されている。また O DAM の類縁体の合成や構造活性相関の研究も近年行われている<sup>13)</sup>。

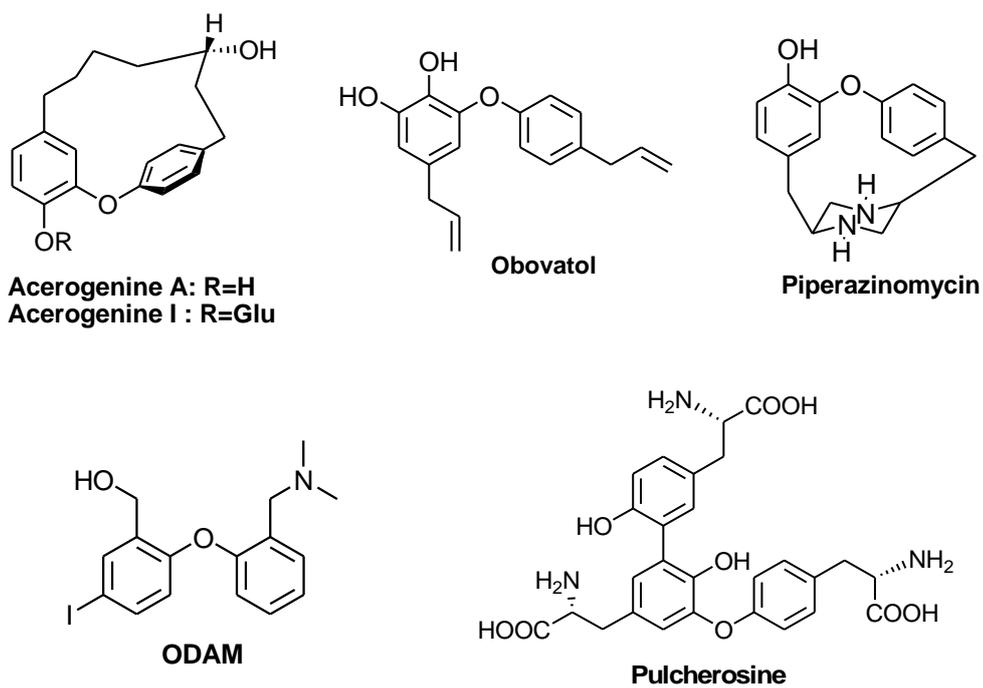
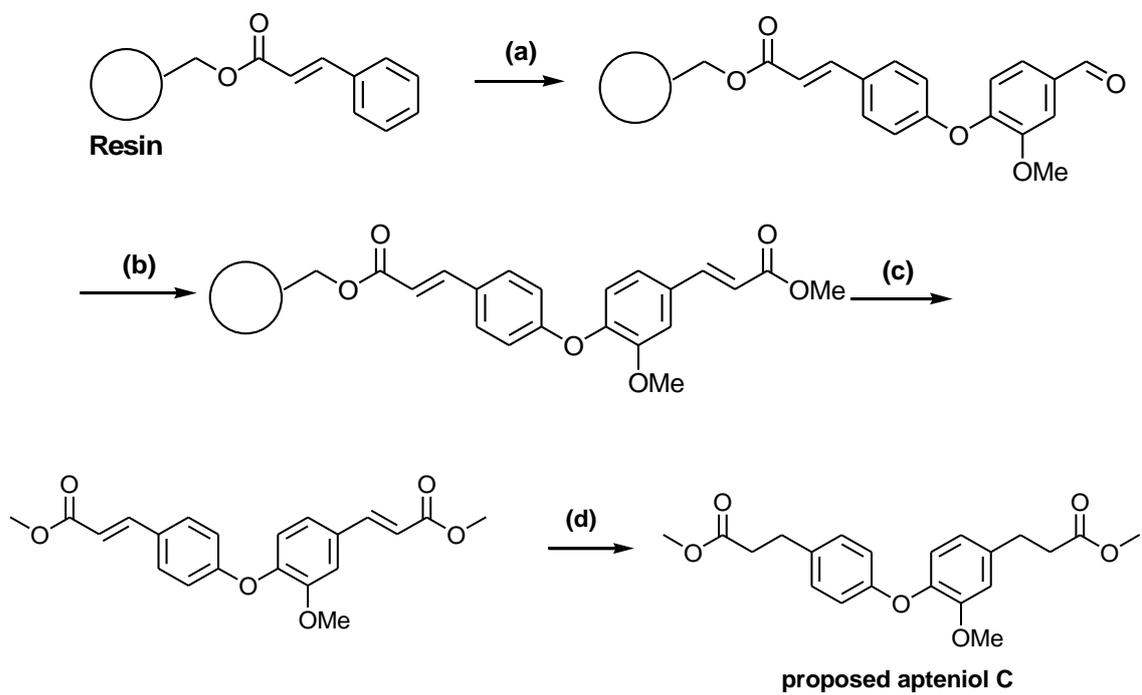


Fig.4. 生物活性を有するジアリールエーテル型化合物

このようにジアリールエーテル型の中には様々な生物活性を有するものが多数存在し、その中には臨床応用される程強い活性を有するものも多く知られている。一方、同じジアリールエーテル構造を有しているにも関わらず、**aptenioli** 類の生物活性に関する報告は植物の生長阻害に関するもの (**aptenioli A** については *A. fumigatus* に対する抗菌活性が報告されている) のみである。したがって、**aptenioli** 類は報告されていない新規生物活性を有する可能性が十分あると考えられる。

また、**aptenioli** 類は比較的簡単な構造の化合物であるにもかかわらず、合成研究の例は 2009 年の Jung らによるもののみである。彼らは固相合成法による Ullmann エーテル合成を用いて報告されている **aptenioli C** を含む 11 種のオキシネオリグナンを合成した。(Scheme 1)<sup>14)</sup> そのうち **aptenioli C** に相当する化合物については、合成した化合物と天然物の NMR データが一致しなかったことを報告し、真の **aptenioli C** の構造は DellaGreca らによって提出された化合物の異性体である可能性を示唆している。そこで本研究では **aptenioli** 類に相当する化合物を合成し、その構造の確認を行うことを第一の目的とする。また、その合成の過程で得られる 4,4'-オキシネオリグナン及びその関連化合物の多くが新規化合物であることから、得られた **aptenioli** 類及びその類縁体について抗炎症活性などの生理活性を評価することも目的とする。



(a) 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, CuCl, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TMHD, DMF/MeCN(2:1), 120°C, 12 h  
 (b) (Ph)<sub>3</sub>PCHCO<sub>2</sub>Me, toluene, 90°C, 12 h  
 (c) KCN, MeOH, 90°C, 15 h ; (d) Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOAc, rt., 12 h

Scheme 1. Apteniol C (proposed) の合成 (Jung and Bräse)<sup>14)</sup>

# 本論

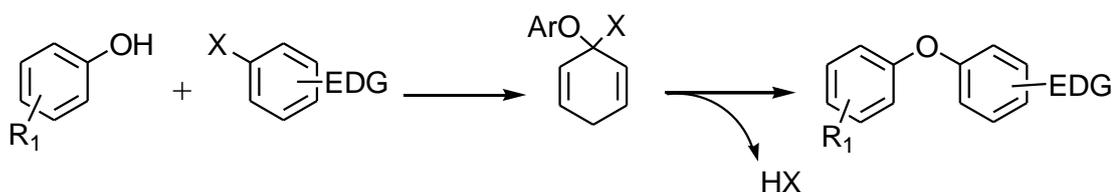
## 第一章 ジアリアルエーテル骨格の構築

### 第一節 ジアリアルエーテル骨格構築法の選択

Apteniol 類を合成する上で最も重要となるのはジアリアルエーテル骨格の構築である。代表的なジアリアルエーテル骨格構築法には 1)芳香族求核置換反応(S<sub>N</sub>Ar 反応) 2)パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応(Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応) 3)Ullmann エーテル合成法の 3種が挙げられる。

#### 1)芳香族求核置換反応 (S<sub>N</sub>Ar)

通常、芳香族化合物はその電子豊富な構造から求核置換反応に対して不活性である。しかし、シアノ基やニトロ基など強い電子求引性置換基を有する芳香環の場合や、ジアゾ基やベンザインなど特別な活性官能基を経由する場合、マイゼンハイマー錯体を経由して求核置換反応を受ける。<sup>15)</sup>

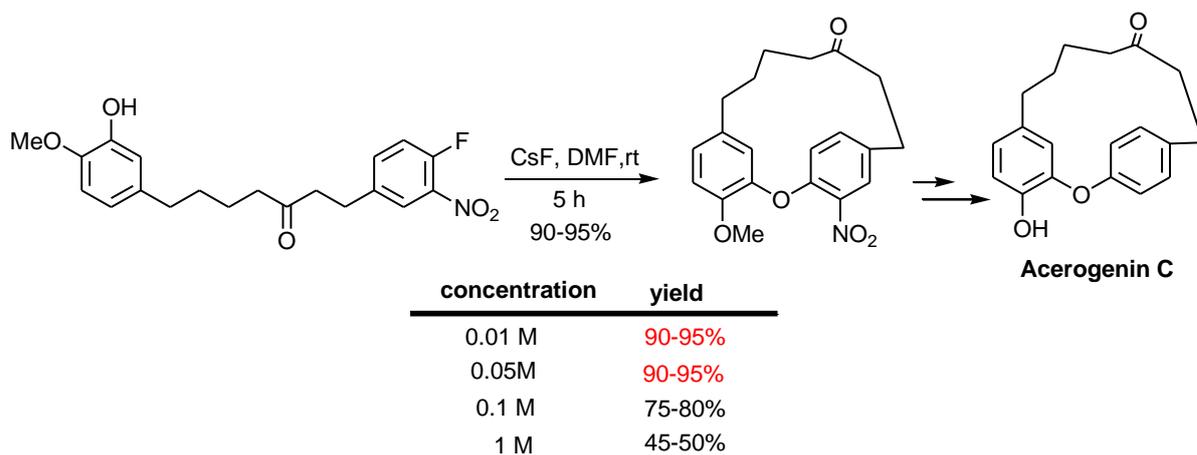


EDG : 電子吸引性基 (例 CN,NO<sub>2</sub>)

X : F, Cl, Br

Fig. 5-1. 芳香族求核置換反応(S<sub>N</sub>Ar 反応)

基質としてハロゲン化アリールを用いる場合の反応性は  $F \gg Cl > Br$  となる。電子吸引性基に変換が可能な基質を用いる場合には最も効率的な方法であるといえる。本法を用いた天然物の全合成の例として Gonzalez らによる acerogenin C の合成が挙げられる。Acerogenine C は分子内芳香族求核置換反応を用いて環化されており、環化反応は希釈濃度 0.01~0.05 M で最も高い収率で目的化合物を得ることができたと報告されている。(Scheme 2) <sup>16)</sup>



Scheme 2. Gonzalez らの分子内芳香族求核置換反応 (acerogenin C の合成)<sup>16)</sup>

## 2) Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応

1990 年代後半、パラジウム触媒を用いてジフェニルアミン及びジアリールエーテルを構築する方法が S. Buchwald らと J. Hartwig らによって編み出された。(Fig. 5-2)

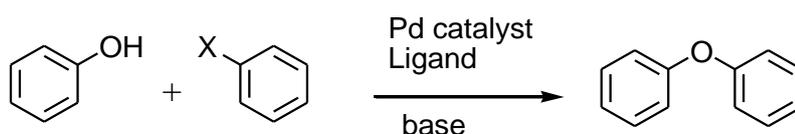
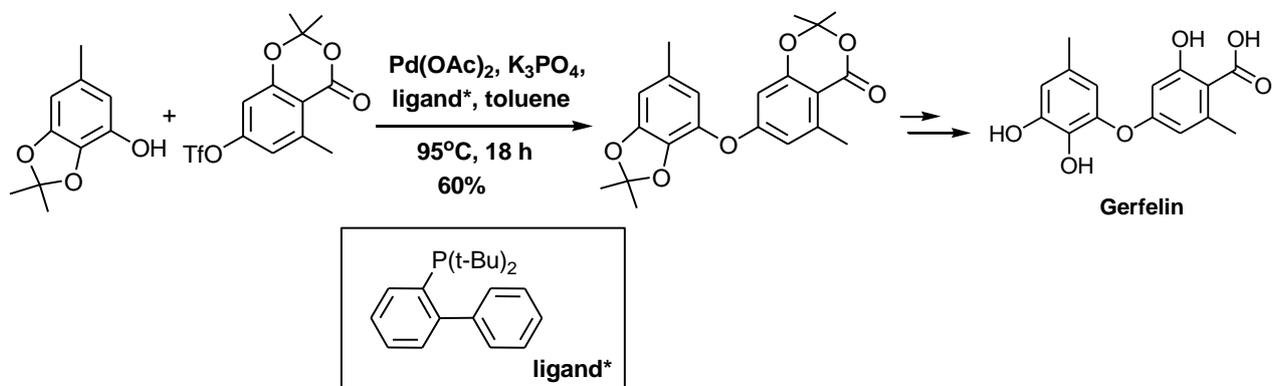


Fig. 5-2. Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応

この反応ではパラジウムに配位したアミンを系中で脱プロトン化してアルカリ金属アミドを生成するような強塩基の存在が必須である。典型的な実験法においては臭化アリールかヨウ化アリールが用いられ、パラジウム触媒としては BINAP や DPPF、xantphos、DPBP のような二座キレート型ホスフィン配位子を含むものか、DBA などの弱い配位子をもつものが効果的である。適切な配位子及び触媒の選択により、温和かつ高収率で目的化合物を得ることができる。本法はバツカク科の菌である *Beauveria felina* から単離されたゲラニルゲラニルニリン酸の生合成阻害剤である *gerfelin* の合成研究に Islam らによって用いられた。(Scheme 3)<sup>17)</sup>



Scheme 3. Islam らの Pd 触媒を用いたクロスカップリング反応

(Gerfelin の合成) <sup>17)</sup>

### 3)Ullmann エーテル合成

1904年、F. Ullmann らによってハロゲン化アリールとフェノールとのカップリングに銅粉を触媒として用いると反応が進行することが見出された。

(Fig. 5-3)

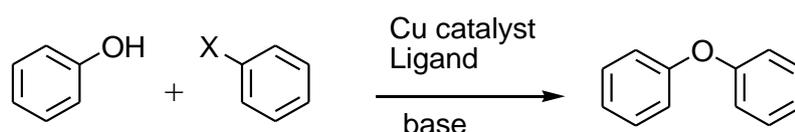
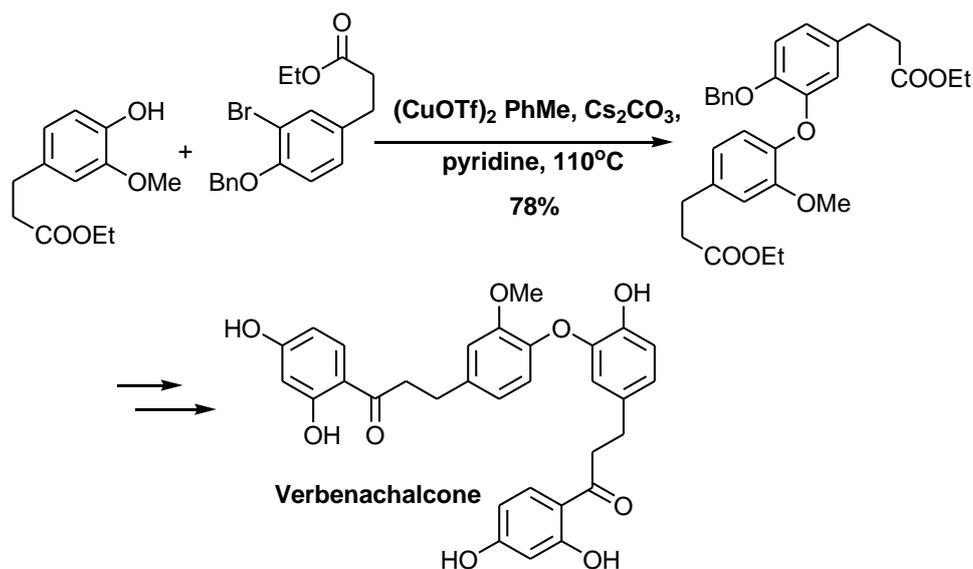


Fig. 5-3. Ullmann エーテル合成法

この反応は、ヨウ化アリール、臭化アリール、塩化アリールのいずれも基質として利用できるが、反応性は  $I > Br > Cl$  となる。基質として使用するハロゲン化アリールは反応性の高いフェノール性水酸基やアミノ基、ホルミル基を有していても保護の必要はない。さらに、使用するフェノール及びハロゲン化アリールは芳香環に置換基が複数結合している場合でもカップリングが可能であり、電子供与性の置換基があっても反応が進行する他、*o*位及び *p*位の電子吸引性置換基の存在は反応を促進させることが報告されている。この点から Ullmann エーテル合成は高度に置換された天然物の合成に広く用いられてきた。その一例として verbenachalcone の合成があげられる。 *Verbena litoralis* から単離されたカルコン二量体である verbenachalcone は PC12 細胞に対する神経伸長作用が報告されている。(Scheme 4)<sup>18)</sup>



Scheme 4. Xing らの Ullmann エーテル合成 (Verbanachalcone の合成)<sup>18)</sup>

なお、前述したように apteniol C に相当する化合物の合成は既に Jung らによって報告されており、彼らはこの方法を用いてジアリールエーテル骨格を構築している。<sup>14)</sup>

本研究では報告されている apteniol 類 7 種及びその類縁体の合成を目的としており、多数の化合物を簡便に合成する必要がある。芳香族求核置換反応ではニトロ基などの電子吸引性基の官能基変換が必要であったり、基質がフッ素化合物に限られることから本研究には不向きであると考えた。また、Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応は比較的短時間に高い収率で目的化合物を得ることができる可能性がある一方で、高価な触媒及びホスフィン配位子が必要であった。したがって、基質の構造に関する制限が少なく、また試薬が比較的安価である Ullmann エーテル合成法を用いてジアリールエーテルの骨格構築を行うことにした。

## 第二節 カップリングの条件検討

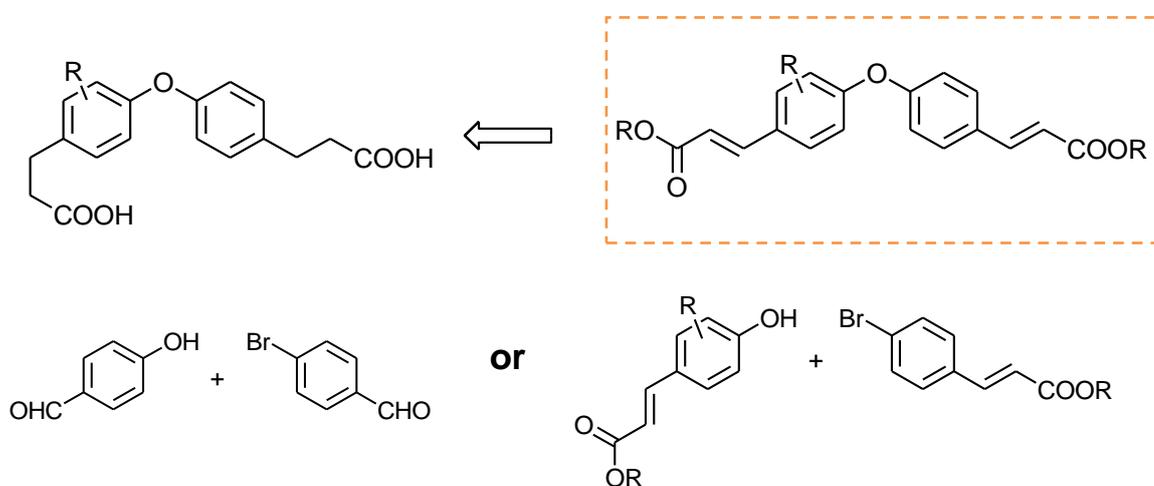
もともと Ullmann エーテル合成法は化学量論量の銅触媒を必要とすることや、100°C~300°Cの高温で長時間の反応を行うなど反応条件の過酷さが欠点であった。しかし近年、配位子や改良された銅触媒(Fig. 6)を使用することで比較的温和な反応条件かつ良好な収率でカップリングが起こることが報告されている。例えば、Song らは 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-diol (Fig. 6, L-32) を配位子として用いることで、臭化アリアルとフェノールのカップリングを促進させることを報告した。この改良法は従来の Ullmann エーテル合成法ではカップリングが起きにくい基質（特に、電子供与性基を有するハロゲン化アリアルと電子吸引性基を有するフェノールとのカップリング）の反応を著しく向上させた。しかし、 $\sigma$ メトキシ基や  $\sigma$ アセトキシ基を有するフェノール類は反応速度が遅かった。

また、Cai らは反応速度の改善を目的として、非常に効率的な配位子である *N,N*-dimethylglycine(L-19)を見出した。この配位子を適用することで反応を dioxane 中で 90°Cという Ullmann 反応としては低温で行うことが可能になった。基質の汎用性も向上したが、立体障害による影響は受ける。しかし、反応温度を上げる、もしくは触媒や配位子を増やすことによりこの障害が改善することがある<sup>20)</sup>。また、彼らは L-proline(L-20)も配位子として同等の効果を示すと報告している<sup>21)</sup>。

一方、Hauptman らはより効果的な配位子の探索を目的としてインテリジェント/ランダムスクリーニングによってさまざまな配位子を体系的に評価し

た。彼らによれば使用する基質によって、最適な配位子及び溶媒が異なることを報告している。したがって、今回使用する基質への Ullmann エーテル合成法の適用において詳細な条件検討が必要であると考えた。

Apteniol 類の合成ルートを scheme 5 に示す。まず、エステル同士をカップリングさせる方法、そしてアルデヒド同士をカップリングさせた後エステルへと変換するという 2 つの方法が考えられた。そこで、エステル同士とアルデヒド同士について条件検討を行うことにした。反応条件としては Swapna らの方法<sup>22)</sup>、Swapna らの方法の塩基を *t*BuOK に代えたもの、Ma らの方法<sup>20)</sup>、Cheng らの方法<sup>21)</sup>の 4 種を検討した。(Table1)



Scheme 5. Apteniol 類の合成ルート

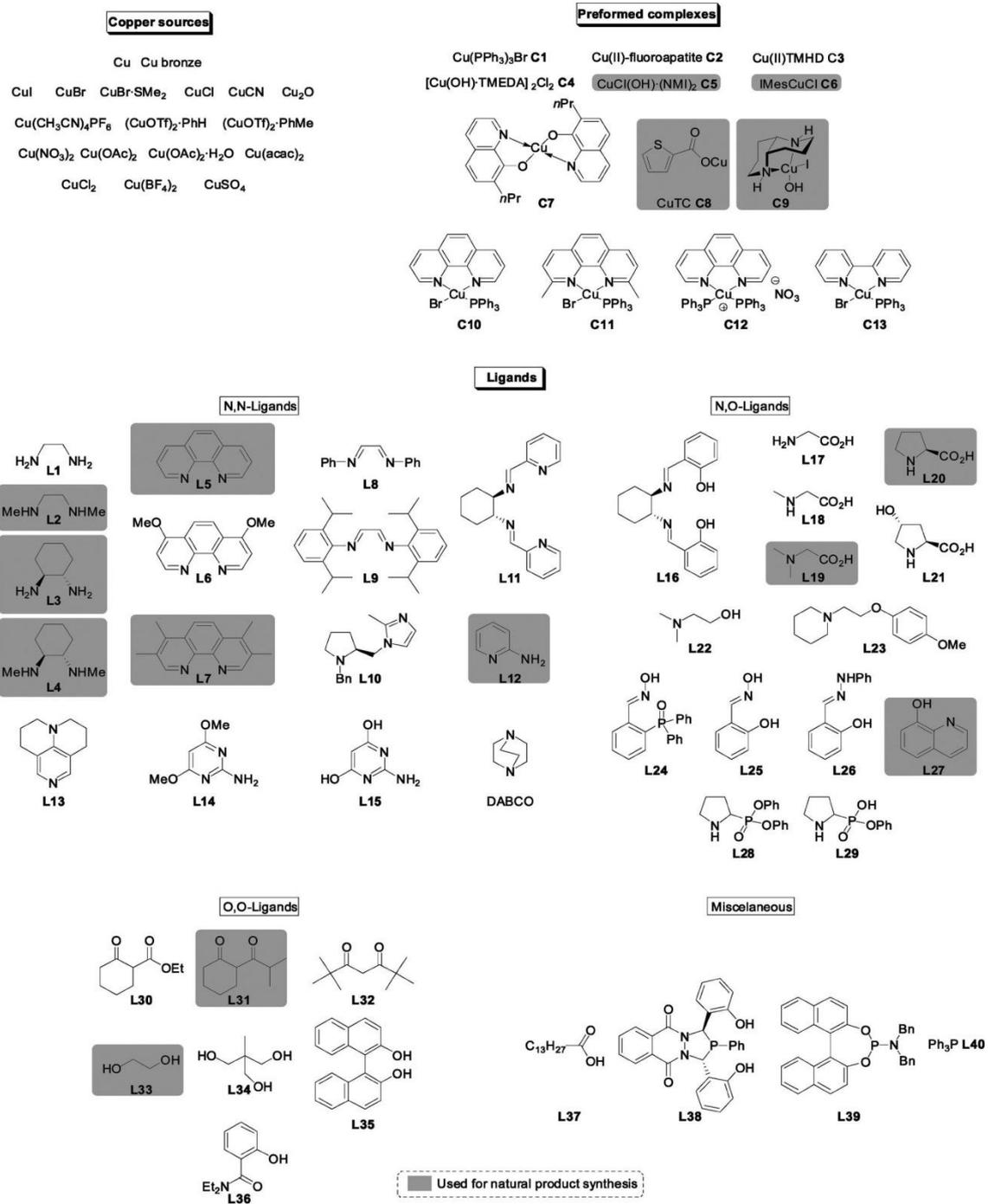
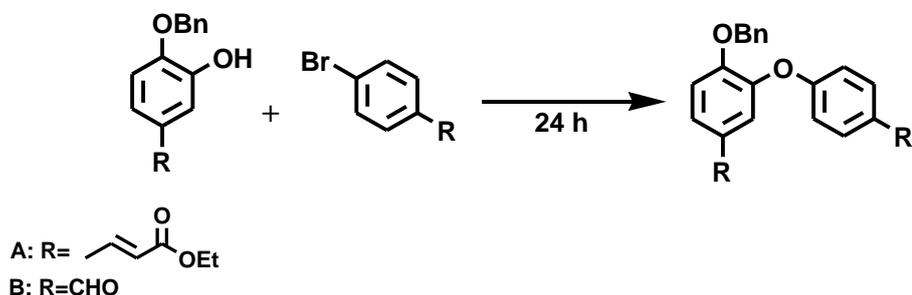


Fig.6. Ullmann エーテル合成で用いられる銅触媒及び配位子<sup>19)</sup>

(*Chem. Rev.* 2008, 108, 8, 3057 より引用)

Table 1. カップリングの条件検討



						A	B
	Cu salt	ligand	solvent	base	temp.	yield	yield
entry 1	CuO		DMSO	KOH	100°C	5.3 %	ND
entry 2	CuO		DMSO	<i>t</i> -BuOK	140°C	ND	trace
entry 3	CuI	<i>N,N</i> -dimethyl glycine·HCl	dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90°C	8.1%	90.4%
entry 4	CuI	L-proline	MeCN	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80°C	ND	ND

エステル同士のカップリング反応では、entry1 及び 3 で目的化合物を得ることができた。しかし、これらの条件では抽出の段階で銅錯体や副生成物とのエマルジョンを形成したため、収率が極めて低かった。Entry 1 については予期しない化合物が目的化合物に優先して生成していた。この化合物は <sup>1</sup>H-NMR スペクトルより、水素数が目的化合物よりも 1 つ少ないことが分かった。このことから、転位反応や二重結合部の異性化などが起こっている可能性も考えられる。Entry 2 及び 4 では全く反応が進行せず、目的化合物を得ることができなかった。

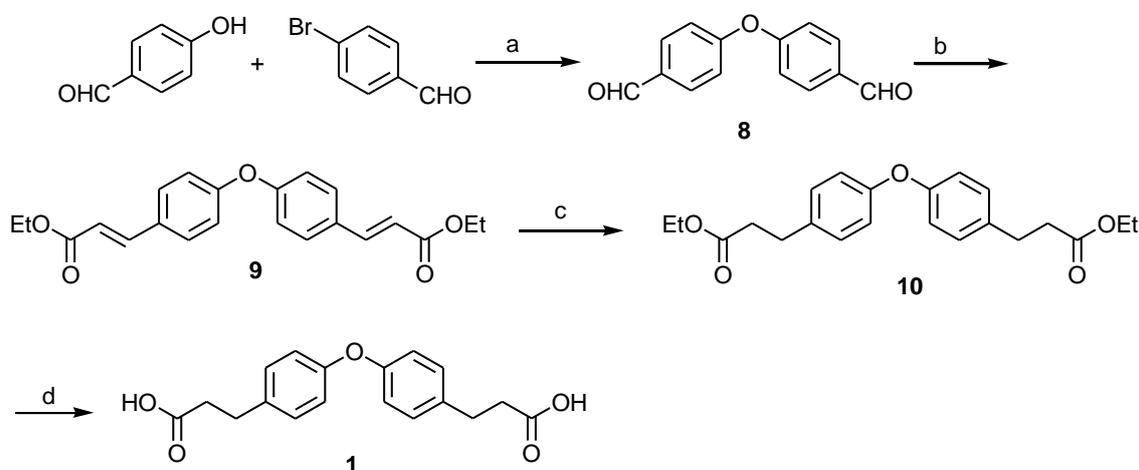
一方、アルデヒド同士のカップリングでは目的化合物を得ることができたのは entry 3 の条件でのみであった。Entry 1 ではエステル同様に抽出時にエマルジョンが形成され、抽出が困難であった。また、TLC 上原点付近に高極性

の副生成物が得られたことから、Cannizzaro 反応によりカルボン酸及びアルコールが優先して生成したと考えられる。そこで、塩基を少し弱い *t*-BuOK に変更した (entry 2) 結果、わずかに目的化合物が得られたものの TLC 上で確認できるのみで精製は困難であった。また、entry 4 ではエステルの時と同様に全く反応が進まなかった。一方、Entry 3 では 90.4% の高い収率で目的化合物を得ることができた。従って、entry 3 の条件を用いて apteniol 類の合成を行うことにした。

## 第二章 Apteniol 類の合成

### 第一節 Apteniol A の合成

第一章で検討した条件を用いてジアリールエーテル部を合成した後、目的とする apteniol 類を合成することとした。まず apteniol A の合成経路を scheme 6 に示す。

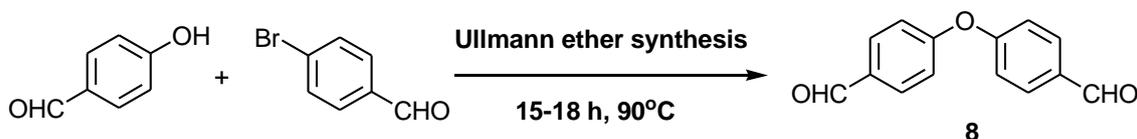


(a)  $\text{CuI}$ , *N,N*-dimethylglycine HCl salt,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ , 40 h (82%);  
(b) triethylphosphonoacetate, NaH, benzene, rt (96%);  
(c) Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, rt (98%); (d) NaOH in THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt (62%);

Scheme 6. Apteniol A の合成

*p*-Hydroxybenzaldehyde と *p*-bromobenzaldehyde を出発原料として先に述べた条件でのカップリングを試みたが、目的化合物の収率は低収率にとどまった。これは基質の dioxane への溶解性が乏しいためであると考えた。そこで、反応溶媒についてアセトニトリルと DMF で条件検討を行った。(Table 2) その結果、DMF 中で反応させた場合に最も良好な収率でジアルデヒドを得ることができた。

Table 2. 反応溶媒の条件検討



solvent	yield
dioxane	trace
MeCN	ND
dioxane/DMF*	13%
<b>DMF</b>	<b>81%</b>

\*dioxane:DMF= 2:1

得られたアルデヒドを Horner-Wadsworth-Emmons 反応 (HWE 反応) によりジエステルへと変換した後、接触水素添加により還元しジエステルを得た。さらにこれをアルカリ条件下加水分解し、目的化合物である apteniol A (**1**) を得た。

合成した **1** の  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル (Fig. 7-8)、HRMS を測定し、天然物のデータとの比較を行った。まず、合成した **1** の分子式は HREIMS より  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$  であることが確認できた。合成で得た化合物 **1** の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルデータは天然物のデータと比較的近い値を示したものの、完全には一致しなかった。(Table 3) 一方、 $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルでは天然物のスペクトルデータとは明らかに異なっていた。(Table 4)なお、Devi らの報告している NMR データは測定溶媒が不明であったため、DellaGreca らのデータとの比較を行った。DellaGreca らの報告した apteniol A の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルデータでは 1 位の

炭素のシグナルが 129.6 ppm に観測されているのに対して、今回合成した化合物 **1** は 137.1 ppm にシグナルを示し、また天然物の 8 位の炭素のシグナルは 42.9 ppm であるのに対して、合成した **1** では 36.9 ppm にシグナルを示すなど大きな相違があった。

なお、apteniol A のメチルエステルに相当する化合物は Schimelpfenig らにより既に合成されていた。<sup>23)</sup>そこで合成した化合物 **1** を常法によりメチルエステル **17** へと変換し、融点の比較を行った結果、融点は一致しており **1** は目的化合物である 4,4'-oxybis(3-phenylpropanoic acid) であることが確実である。以上のことから DellaGreca らの提出した構造には疑問がもたれる。

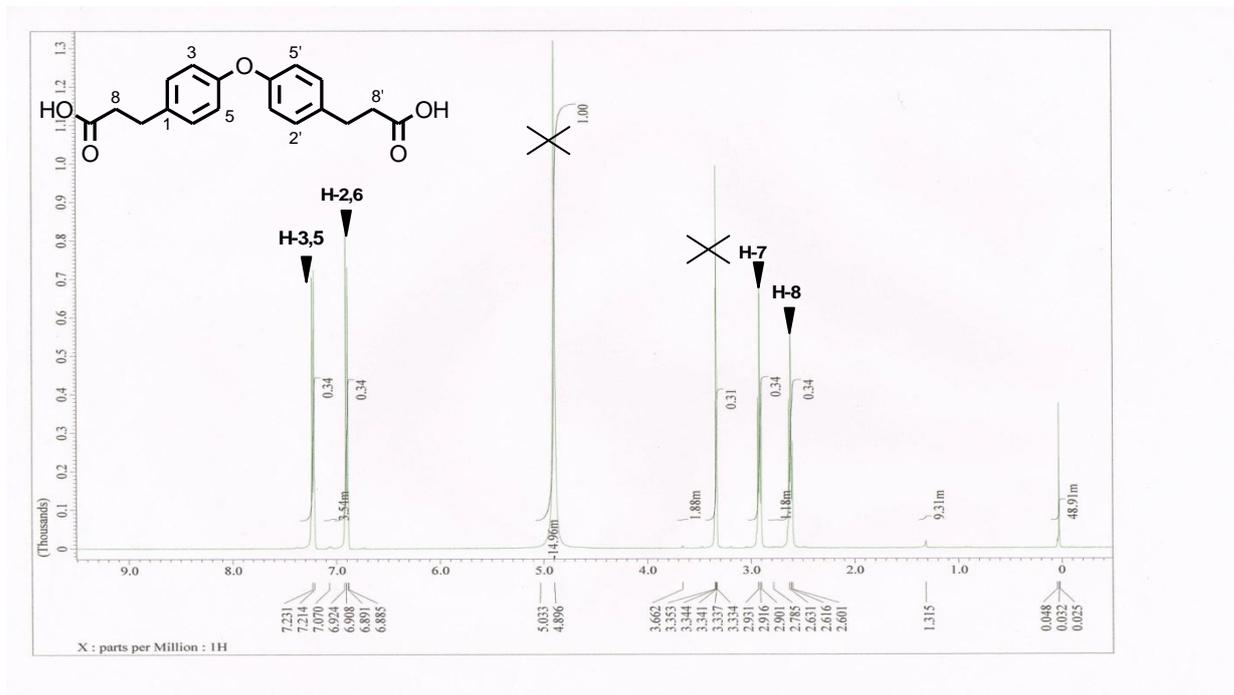


Fig. 7. 化合物 1 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (CD<sub>3</sub>OD)

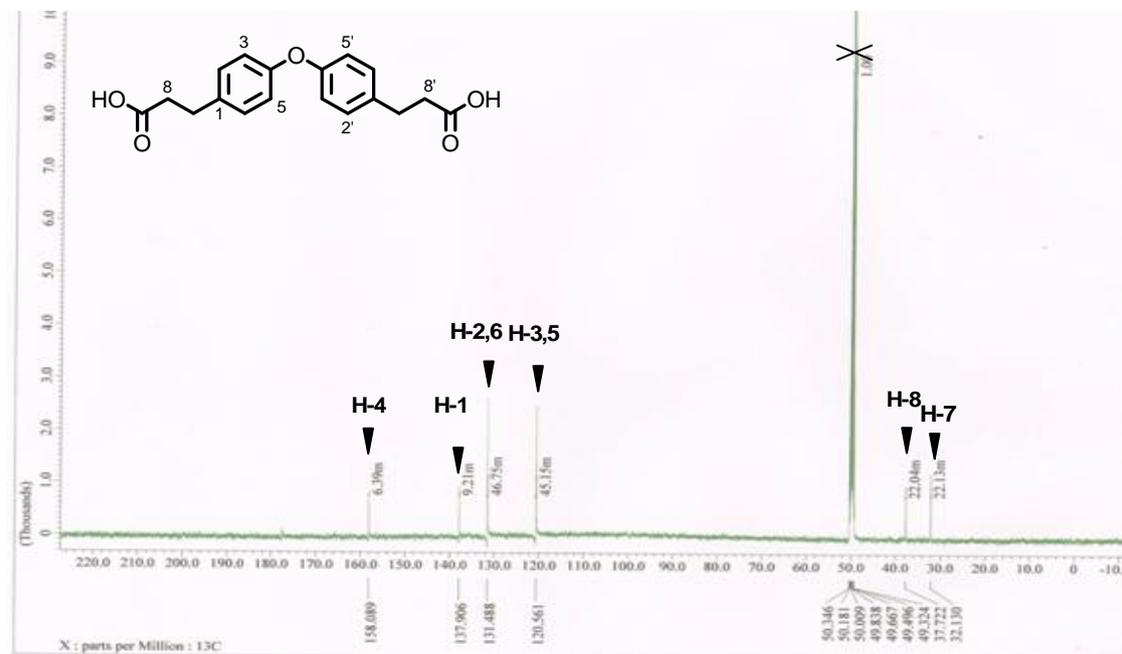
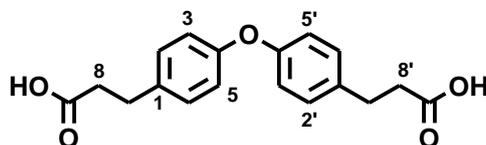


Fig. 8. 化合物 1 の  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトル(CD<sub>3</sub>OD)

Table 3. 化合物 7 と apteniol A の <sup>1</sup>H-NMR データの比較(CD<sub>3</sub>OD)



position	synthesized	DellaGreca <i>et al</i> *	Devi <i>et al</i> **
2,6	7.22 d (8.4)	6.92 d (8.5)	7.07 d (8.4)
3,5	6.90 d (8.4)	6.63 d (8.5)	6.75 d (8.4)
7	2.92 t (7.6)	2.84 t (8.1)	2.89 t (7.5)
8	2.61 t (7.6)	2.66 t (8.1)	2.64 t (7.5)

\* isolated from *Aptenia cordifolia*

\*\* isolated from *Bacillus licheniformis* (solvent was unknown)

[ppm]

Table 4. 化合物 7 と apteniol A の <sup>13</sup>C-NMR データの比較(CD<sub>3</sub>OD)

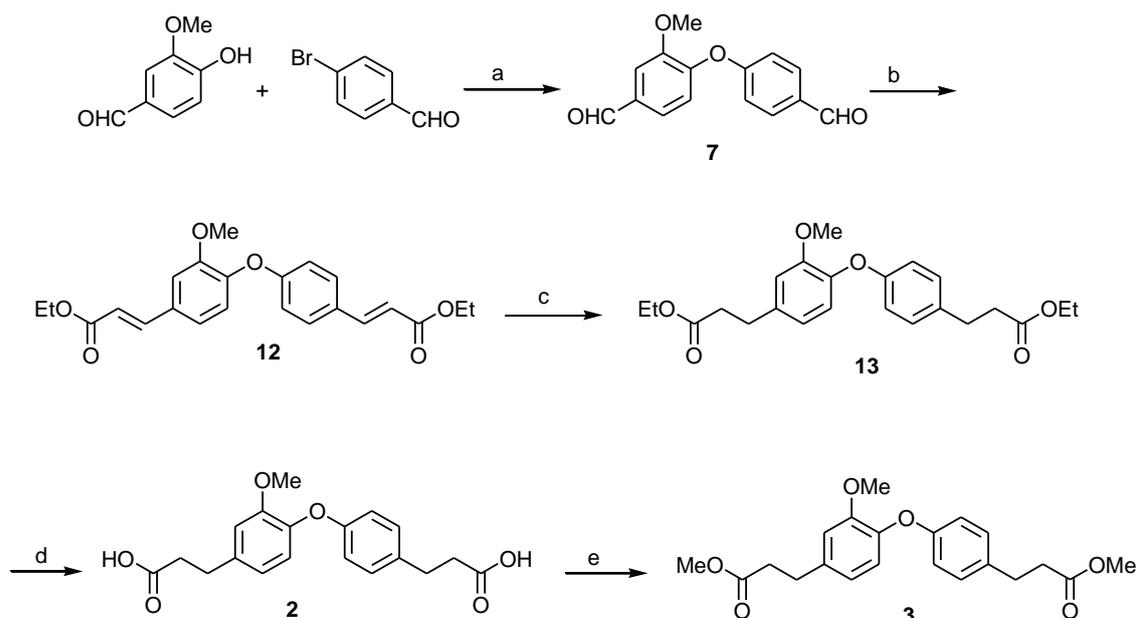
position	synthesized	DellaGreca <i>et al</i> *	Devi <i>et al</i> **
1	137.1	129.6	132.5
4	130.6	130.7	115.4
2,6	119.7	116.6	129.5
3,5	157.2	157.4	154.1
7	31.3	35.7	29.9
8	36.9	42.9	34.5
9		180.6	

\*\* (solvent was unknown)

[ppm]

## 第二節 Apteniol B,C,G の合成

次に、apteniol B,C 及び G の合成を行った。合成経路を scheme 7 に示す。*p*-Bromobenzaldehyde と vanillin をカップリングし、報告されている apteniol G (**7**)を得た。さらにこれを HWE 反応により増炭した後、接触水素添加により還元しジエステルを得た。得られたジエステルはアルカリ条件下加水分解し、apteniol B として報告されているジカルボン酸 (**2**)へと変換した。さらに得られたジカルボン酸を常法によりエステル化し apteniol C (**3**)に相当する化合物を得た。

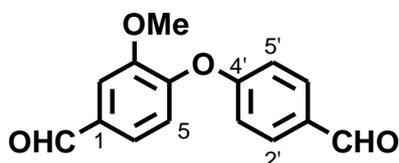


- (a)  $\text{CuI}$ , *N,N*-dimethylglycine HCl salt,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $90^\circ\text{C}$ , 96 h (34%) ;  
(b) triethylphosphonoacetate, NaH, benzene, rt (quant.) ;  
(c) Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, rt (43%) ; (d) NaOH in THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt (86%) ;  
(e)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, reflux (86%)

Scheme 7. Apteniol B,C,G の合成

得られた化合物 **7**、**2**、**3** の NMR スペクトルを測定し、天然物のデータとの比較を行った。まず化合物 **7** の  $^1\text{H-NMR}$  データ (Fig. 9) と apteniol G のデータの比較を行った。(Table 5) その結果、**7** についても天然物のデータとは一致しなかった。天然物の 5 位の水素のシグナルは 6.91 ppm に観測されることが報告されているが、合成した化合物 **7** では 7.61 ppm に観測されており、DellaGreca らの報告とは 0.7 ppm もの差があった。また、2 位の水素のシグナルの分裂様式についても天然物は一重線と報告されているが、化合物 **7** は二重線であり一致しなかった。従って、報告されている apteniol G の構造は本研究で合成した化合物 **7** ではない可能性が高い。

Table 5. Apteniol G と化合物 **7** の  $^1\text{H-NMR}$  データの比較( $\text{CD}_3\text{OD}$ )



position	reported	synthesized	difference[ppm]
2	7.43 s	7.67 d (1.6)	0.24
5	6.91 d (7.0)	7.61 dd (1.8, 6.4)	0.7
6	7.41 d (7.0)	7.29 d (8.1)	-0.12
7	9.72 s	9.88 s*	0.16
2',6'	7.77 d (8.8)	7.89 d (8.8)	0.12
3', 5'	6.88 d (8.8)	7.04 d (8.6)	0.16
7'	9.75 s	9.95 s*	0.2
3-OMe	3.92 s	3.88 s	- 0.04

\* Interchangeable signal

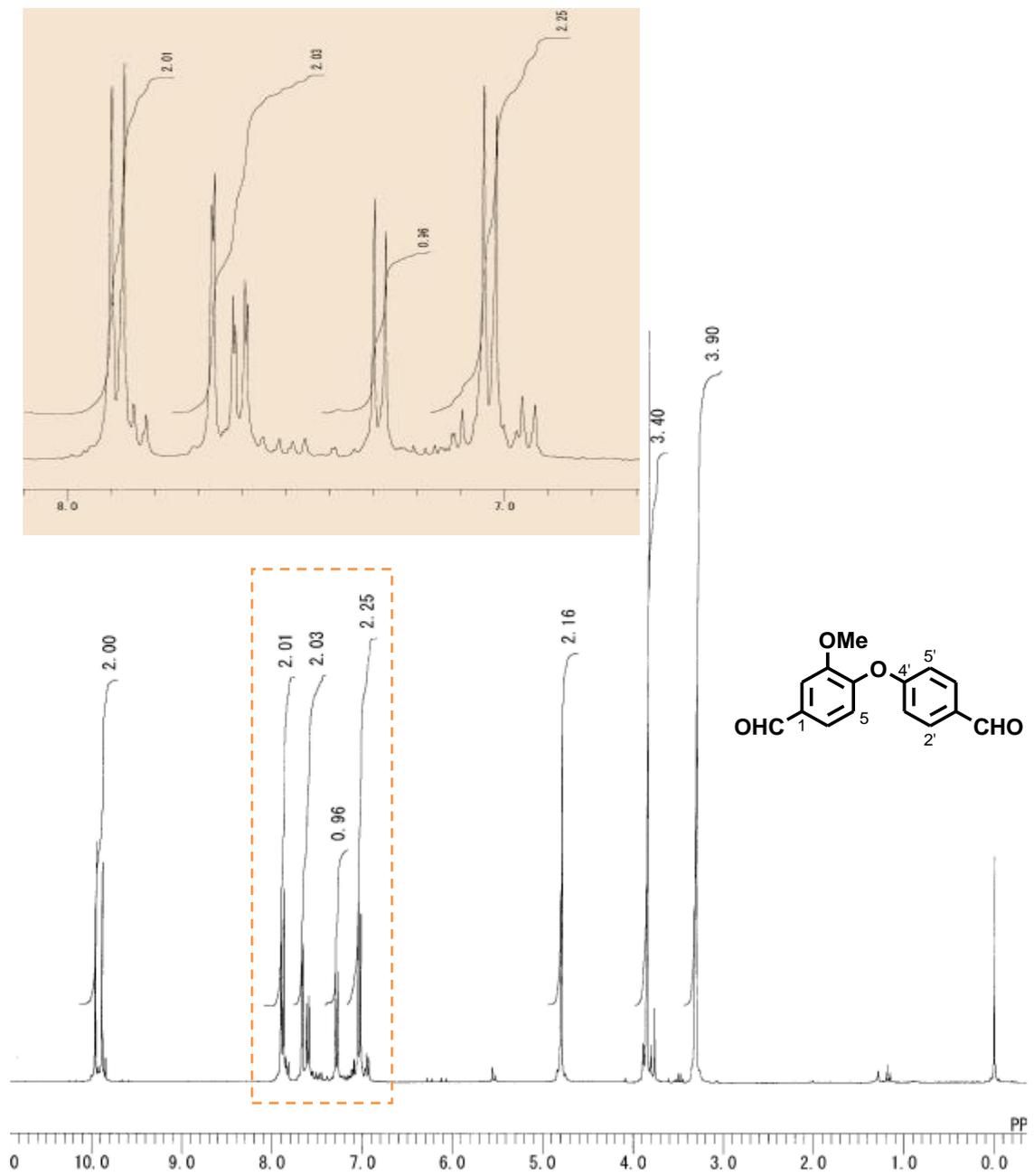
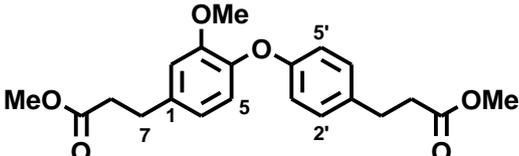


Fig.9. 化合物 **7** の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルデータ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

次に合成して得られた化合物 **3** の  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR データ (Fig.10) と天然物である apteniol C のデータとを比較した。(Table 6) 化合物 **3** についても **7** 同様に天然物のデータとは一致しなかった。なお、第一章に記載したように apteniol C に相当する化合物は Jung らによって既に合成されており、今回合成した化合物 **3** の NMR データは Jung らのデータと一致していた。従って apteniol C については提出された構造に誤りがあると結論付けた。

Table 6. Apteniol C と化合物 **3** の  $^1\text{H}$ -NMR データの比較 ( $\text{CDCl}_3$ )



position	reported	synthesized
2	6.70 d (1.5)	6.82~6.87
5	6.83 d (8.0)	6.87d (7.2)
6	6.68 dd ( 8.0, 1.5)	6.74 d (8.2)
7	2.88 t (7.5)	2.88~2.94
8	2.59 t (7.5)	2.58~2.67
2', 6'	7.05 d (9.0)	7.10 d (8.4)
3', 5'	6.75 d (9.0)	6.82~6.87
7'	2.88 t (7.5)	2.88~2.94
8'	2.61 t (7.5)	2.58~2.67
3-OMe	3.87 s	3.82 s
9-OMe	3.67 s	3.68 s
9'-OMe	3.67 s	3.66 s

[ppm]

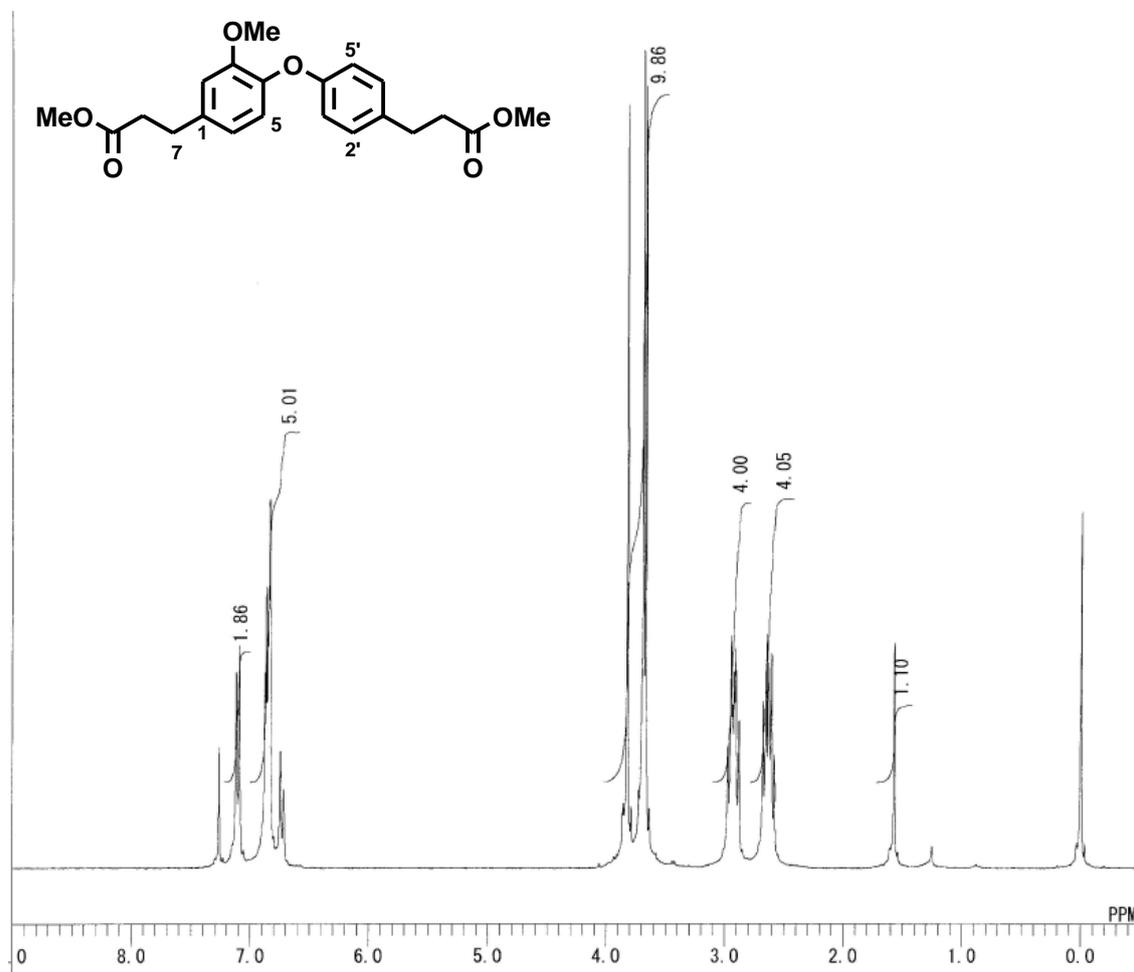
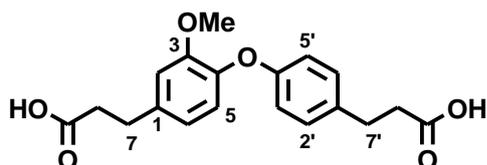


Fig.10. 化合物 3 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

さらに化合物 **2** の  $^1\text{H-NMR}$  データ (Fig. 11) についてもこれまで同様に天然物のデータと比較した。(Table 7) 化合物 **2** と apteniol B のデータは比較的類似していたものの両者は一致しなかった。従って、apteniol B についてもその構造に誤りがある可能性が高い。

Table 7. Apteniol B と化合物 **2** の  $^1\text{H-NMR}$  データの比較 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )



position	reported	synthesized	difference
<b>2</b>	<b>6.72 d (1.5)</b>	<b>6.97 d (1.5)</b>	<b>0.25</b>
5	6.82 d (8.2)	6.85 d (8.1)	0.03
6	6.70 dd (8.2, 1.5)	6.80 dd (8.1, 1.5)	0.1
7	2.89 t (8.0)	2.92 t (7.6)**	0.03
8	2.66 t (8.0)	2.62 t (7.6)*	0.04
2', 6'	7.05 d (8.5)	7.11 d (8.6)	0.06
3', 5'	6.74 d (8.5)	6.74 d (8.4)	0
7'	2.89 t (8.0)	2.85 t (7.9)**	- 0.04
8'	2.66 t (8.0)	2.56 t (7.6)*	- 0.1
3-OMe	3.86 s	3.75 s	- 0.11

\* Interchangeable signal

[ppm]

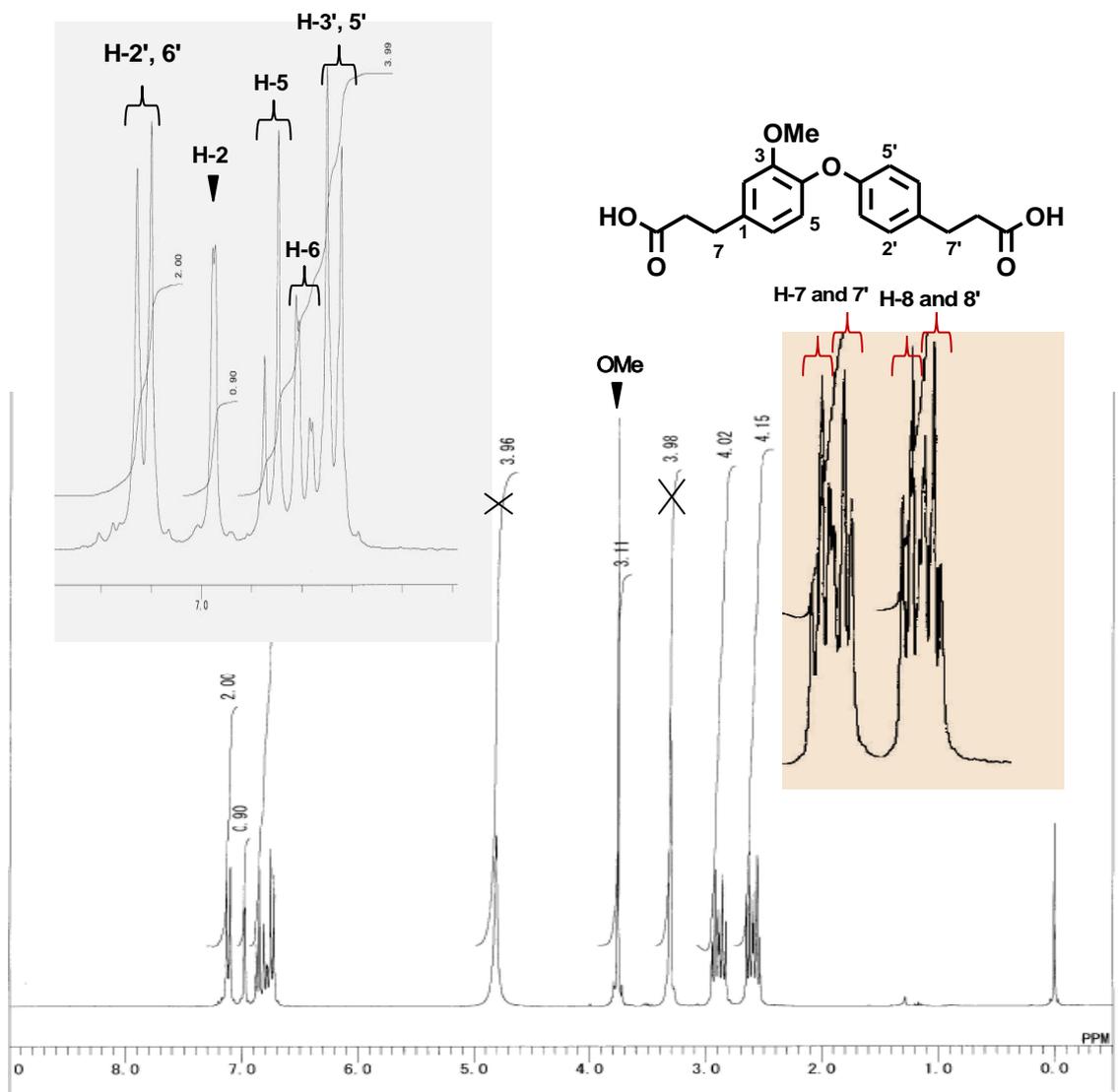


Fig. 11. 化合物 2 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CD<sub>3</sub>OD)

先に述べたように apteniol B,C 及び G に相当する化合物である **2**、**3**、**7** の NMR スペクトルデータはいずれも天然物のデータと一致せず、天然物として提出された構造に誤りがあるものと考えられた。そこでこれらの異性体を合成し、構造の確認を行うこととし、まず構造が最も簡単な apteniol G に相当する化合物の異性体の合成を計画した。DellaGreca らの報告によると、天然の apteniol G の  $^1\text{H-NMR}$  のスペクトルには 6.91 ppm (d,  $J=7.0$  Hz)、7.41 ppm (d,  $J=7.0$  Hz)、7.43 ppm (s) の芳香族環上の水素に由来すると考えられるシグナルが存在するがこのシグナルの化学シフト及び結合定数から apteniol G は 1,2,4-三置換ベンゼン環を持つことが推定される。同様に、6.88 (d,  $J=8.8$  Hz) と 7.77 ppm (d,  $J=8.8$  Hz) のシグナルの化学シフトと結合定数より、1,4-二置換ベンゼン環部を有することが推定できる。従って、apteniol G は 1,2,4-三置換ベンゼン環部と 1,4-二置換ベンゼン環部から成るジアリールエーテルであると推定できる。このような部分構造を有する異性体は先ほど合成した化合物 **7** を含め Fig.12 に示す計 6 種である。

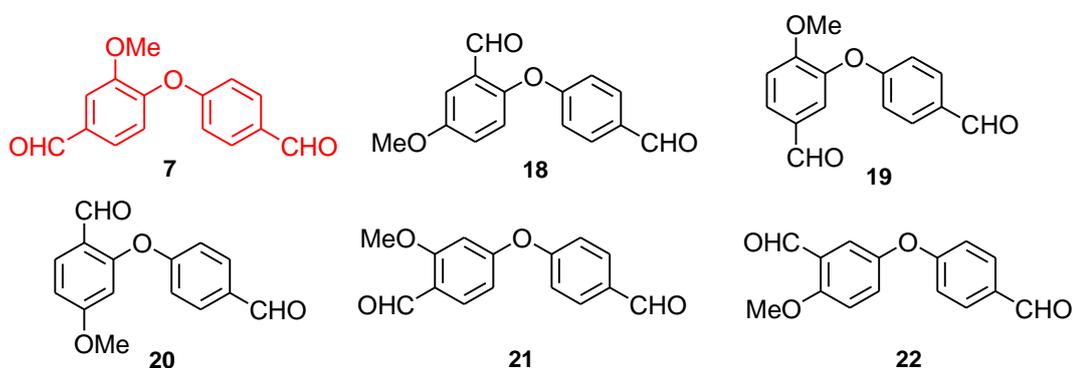
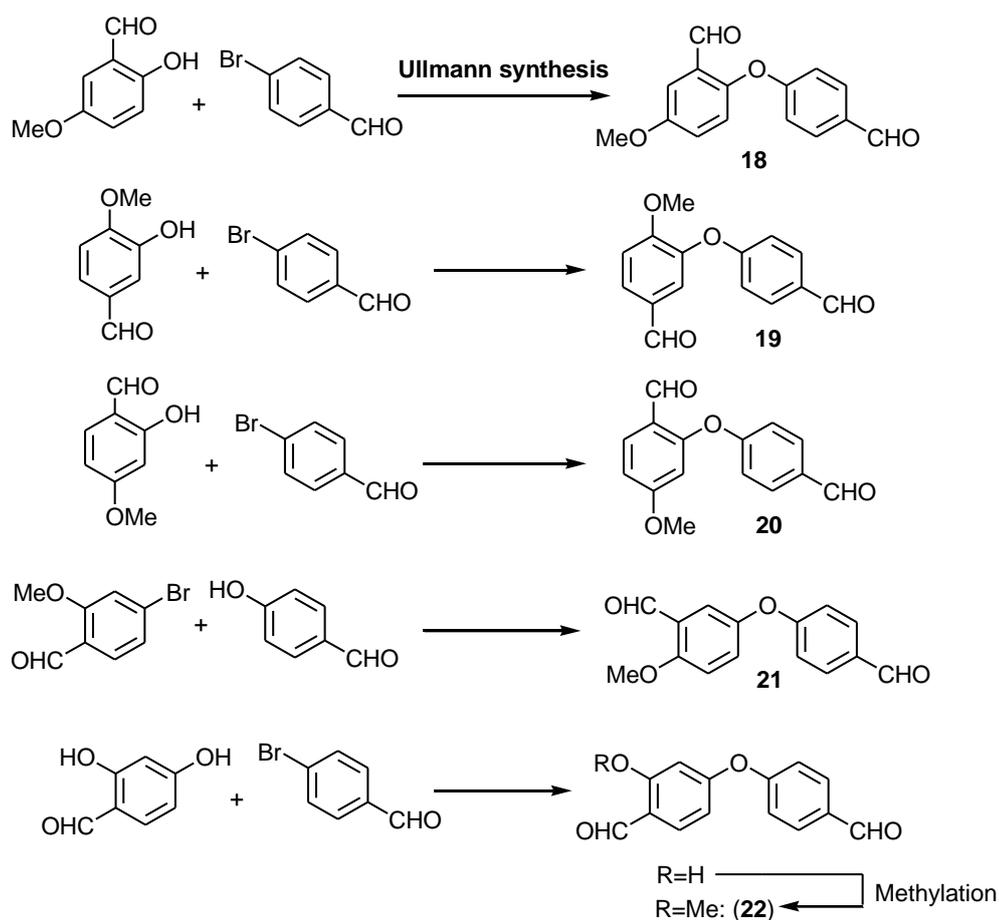


Fig.12. Apteniol G として報告されている化合物の異性体

そこで、化合物 **7** 以外の **5** 種の異性体 **18–22** を合成し天然物の NMR スペクトルデータと比較することで構造の確認を行うことにした。

Scheme 8 に示すように、異性体 **18–22** の合成はそれぞれ対応するハロゲン化アリールとフェノールとのカップリングにより実施した。得られた化合物 **18–22** について  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを測定し (Fig.13-17)、天然物のスペクトルデータとの比較を行った。(Table 8) 化合物 **19** では比較的近い値を示したが、いずれも天然物のスペクトルデータと一致するものはなかった。



Scheme 8. 化合物 **7** の異性体の合成

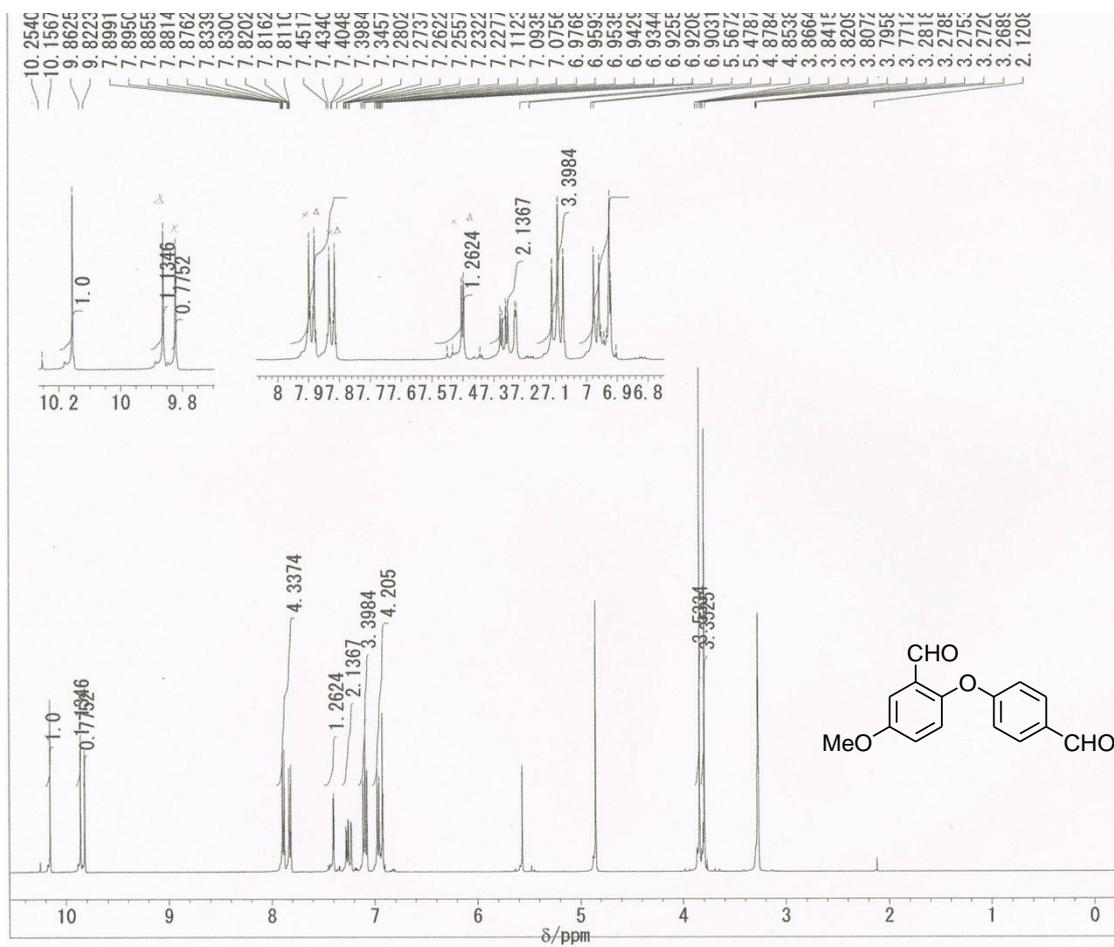


Fig. 13. 化合物 18 の  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

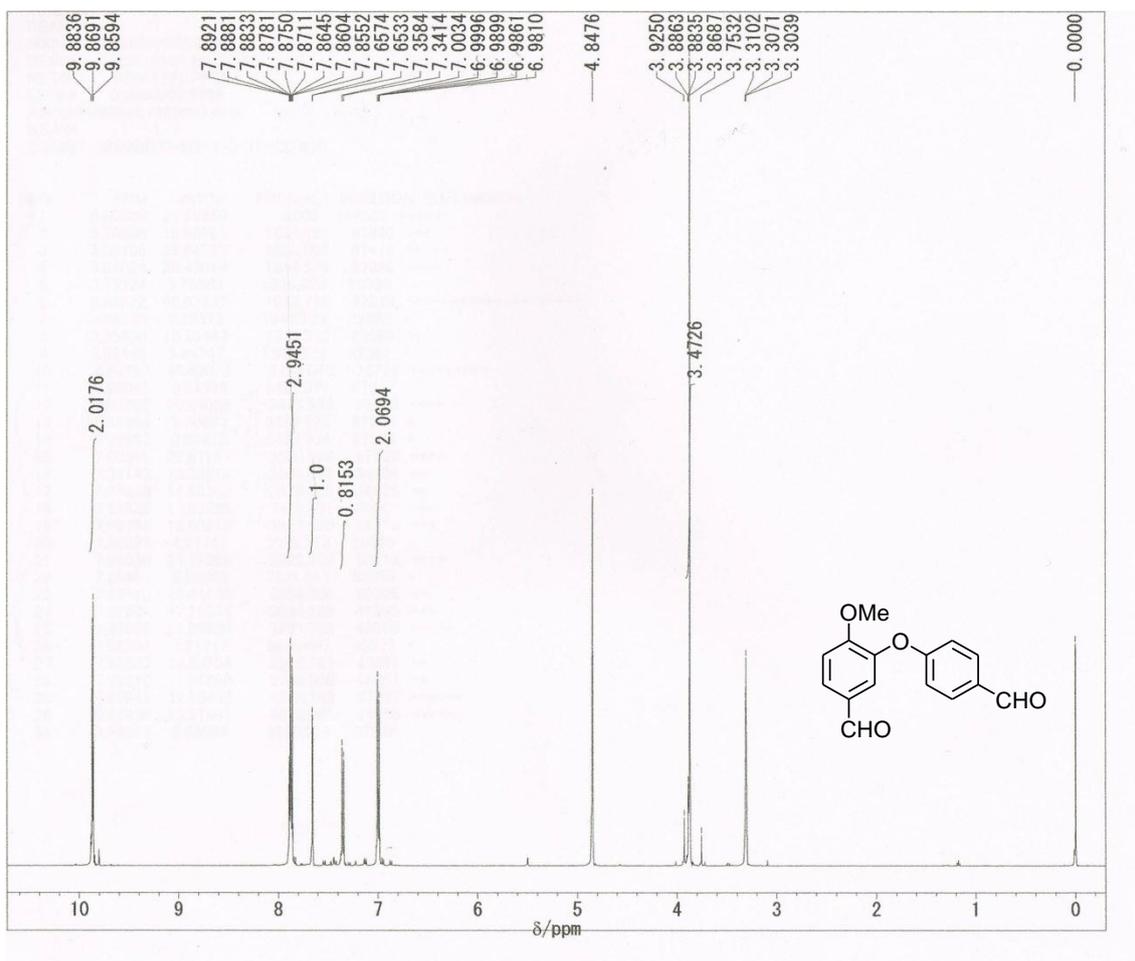


Fig. 14. 化合物 19 の  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

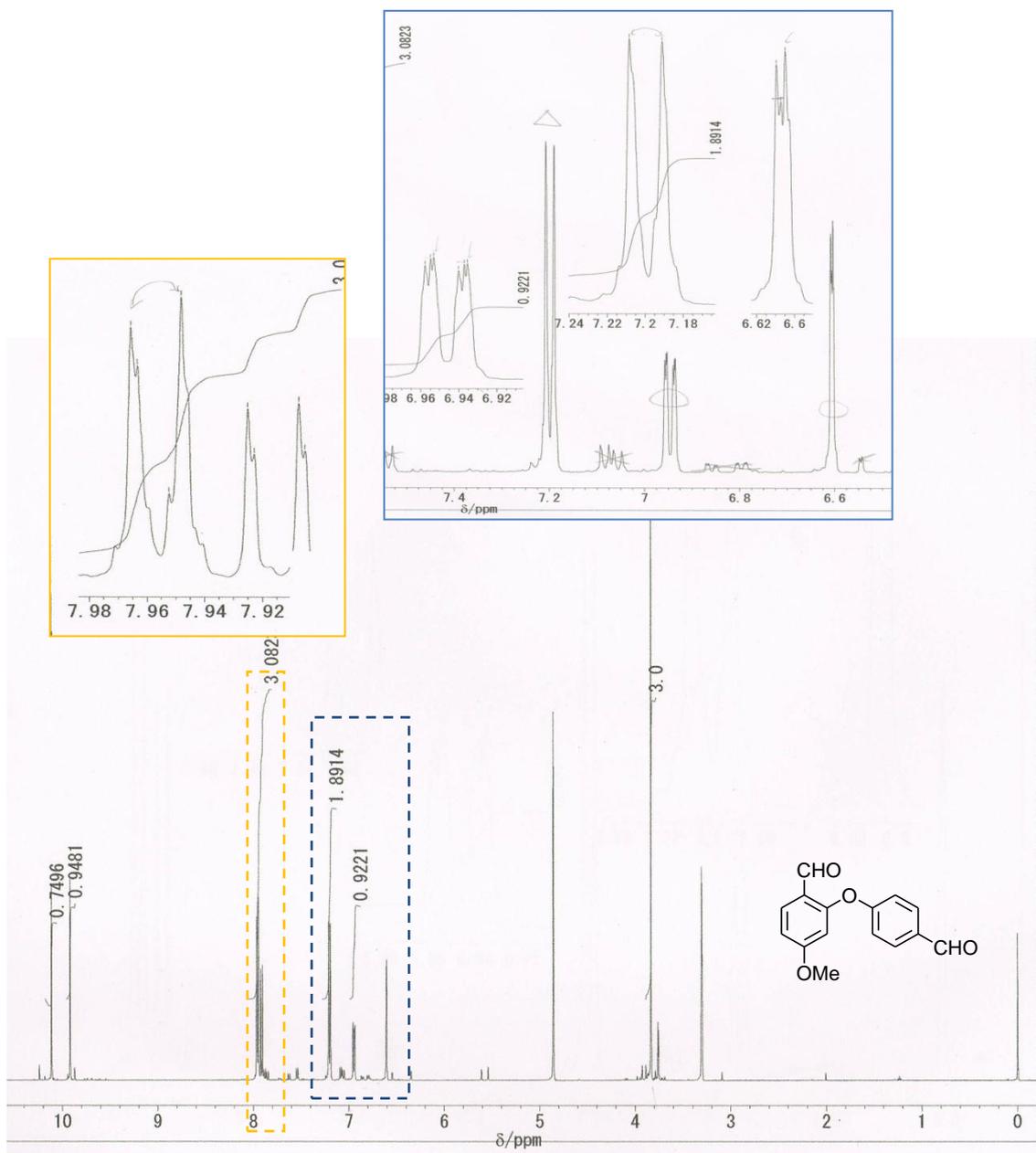


Fig. 15. 化合物 20 の  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

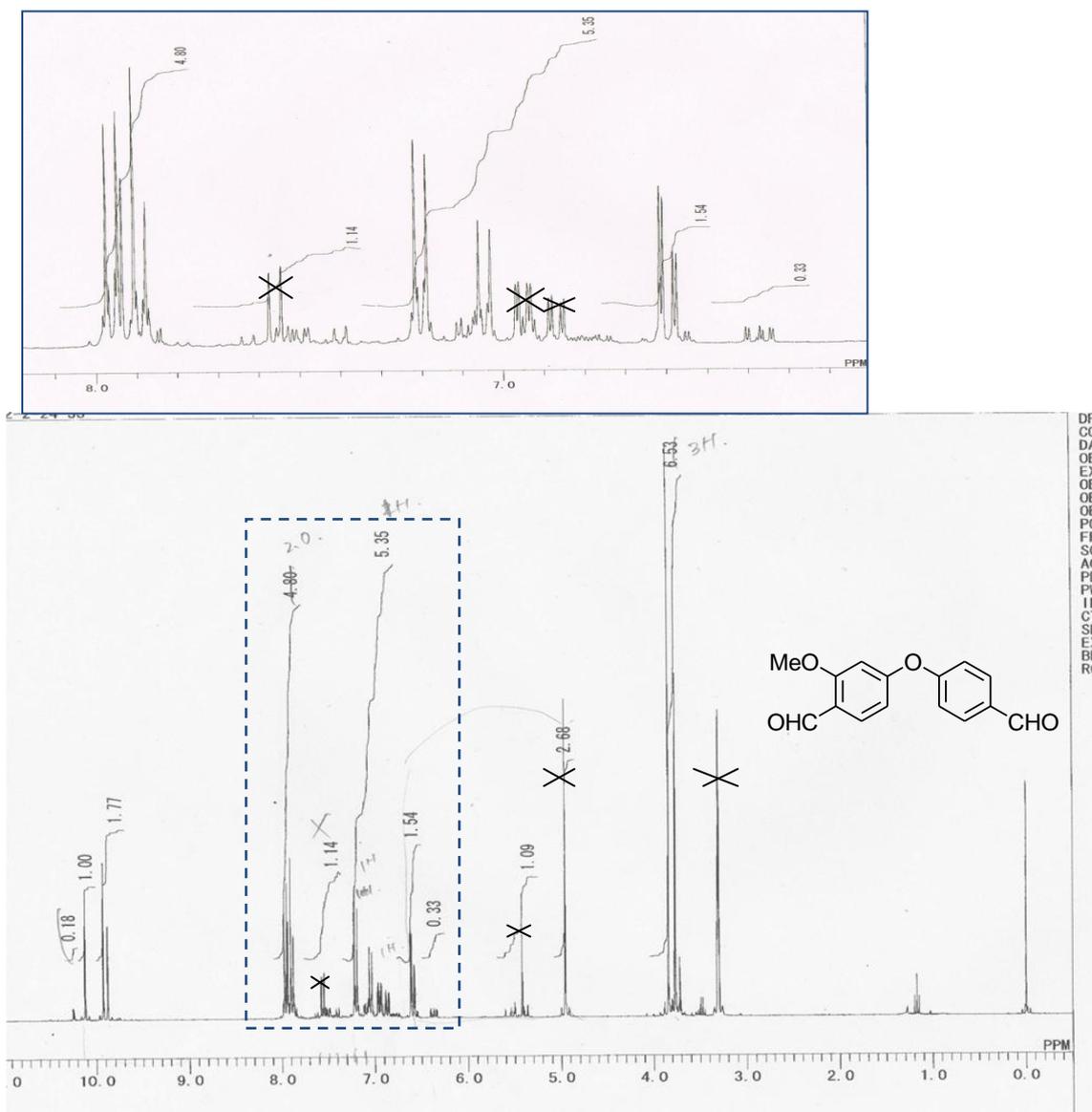


Fig. 16. 化合物 21 の  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

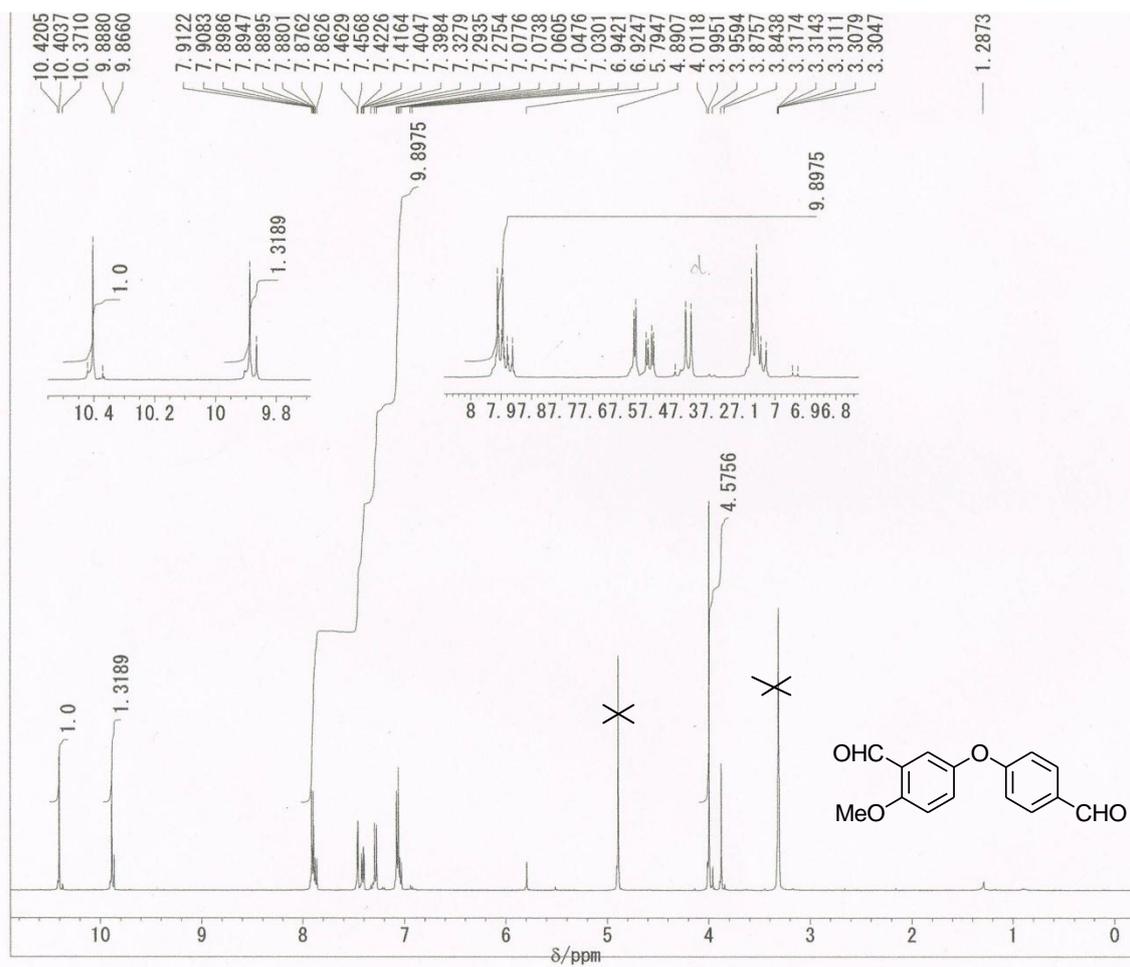
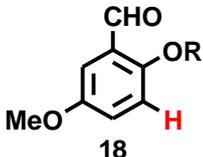
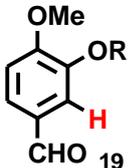
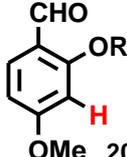
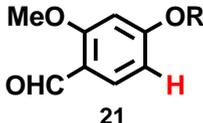
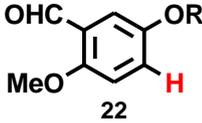
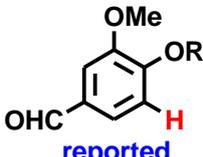
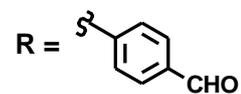


Fig. 17. 化合物 22 の <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

Table 8. Apteniol G とその異性体の  $^1\text{H-NMR}$  データの比較 (一部を抜粋)

	 18	 19	 20
CHO	9.82 (-0.1)	9.86 (-0.14)	9.89 (-0.17)
OMe	3.77 (0.15)	3.83 (0.1)	3.82 (0.1)
H	7.28 (-0.37)	6.94 (-0.03)	6.61 (0.30)
	 21	 22	 reported
CHO	10.4 (-0.68)	10.13 (-0.41)	9.72
OMe	3.99 (-0.06)	3.83 (0.09)	3.92
H	7.28 (-0.37)	7.05 (-0.14)	6.91



さらに化合物 **18-22** を scheme 7 と同様の方法でエステルへと変換し、報告されている apteniol C に相当する化合物の異性体を合成した。得られた異性体 **23-27** の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを測定し (Fig. 18-22)、天然物の NMR データと比較したが、これについても一致するものは無かった。(Fig. 23)

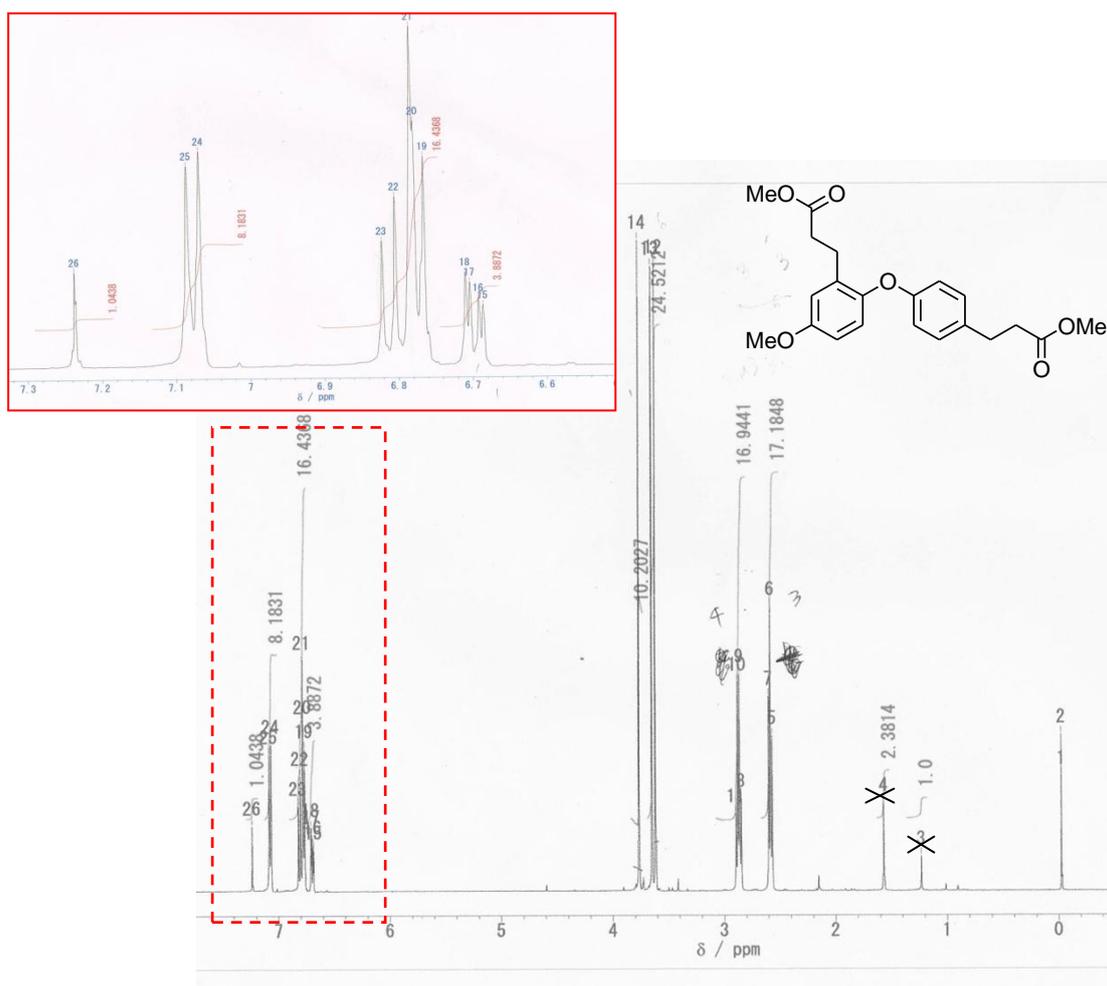


Fig. 18 化合物 **23** の  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

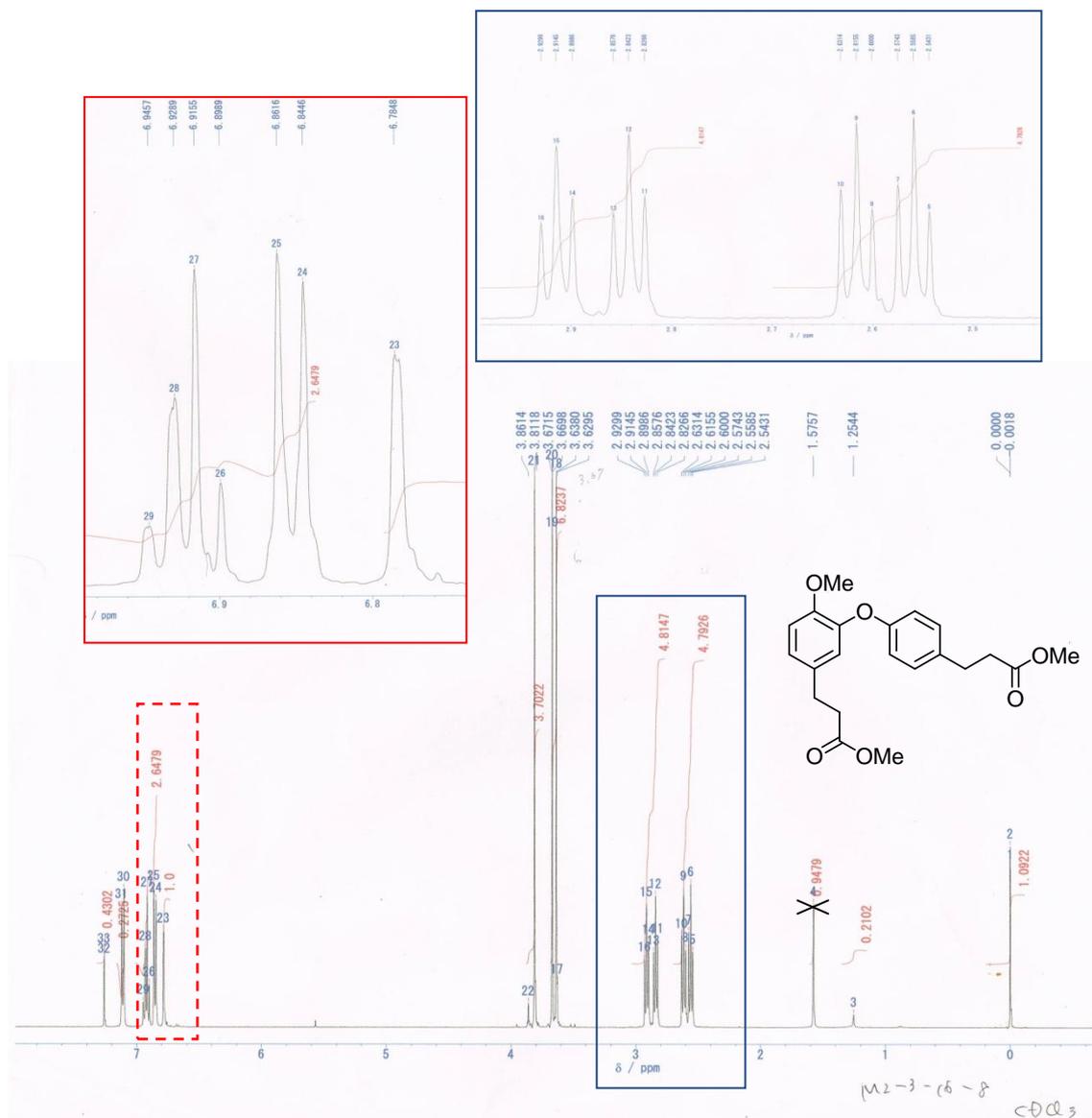


Fig. 19. 化合物 24 の <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

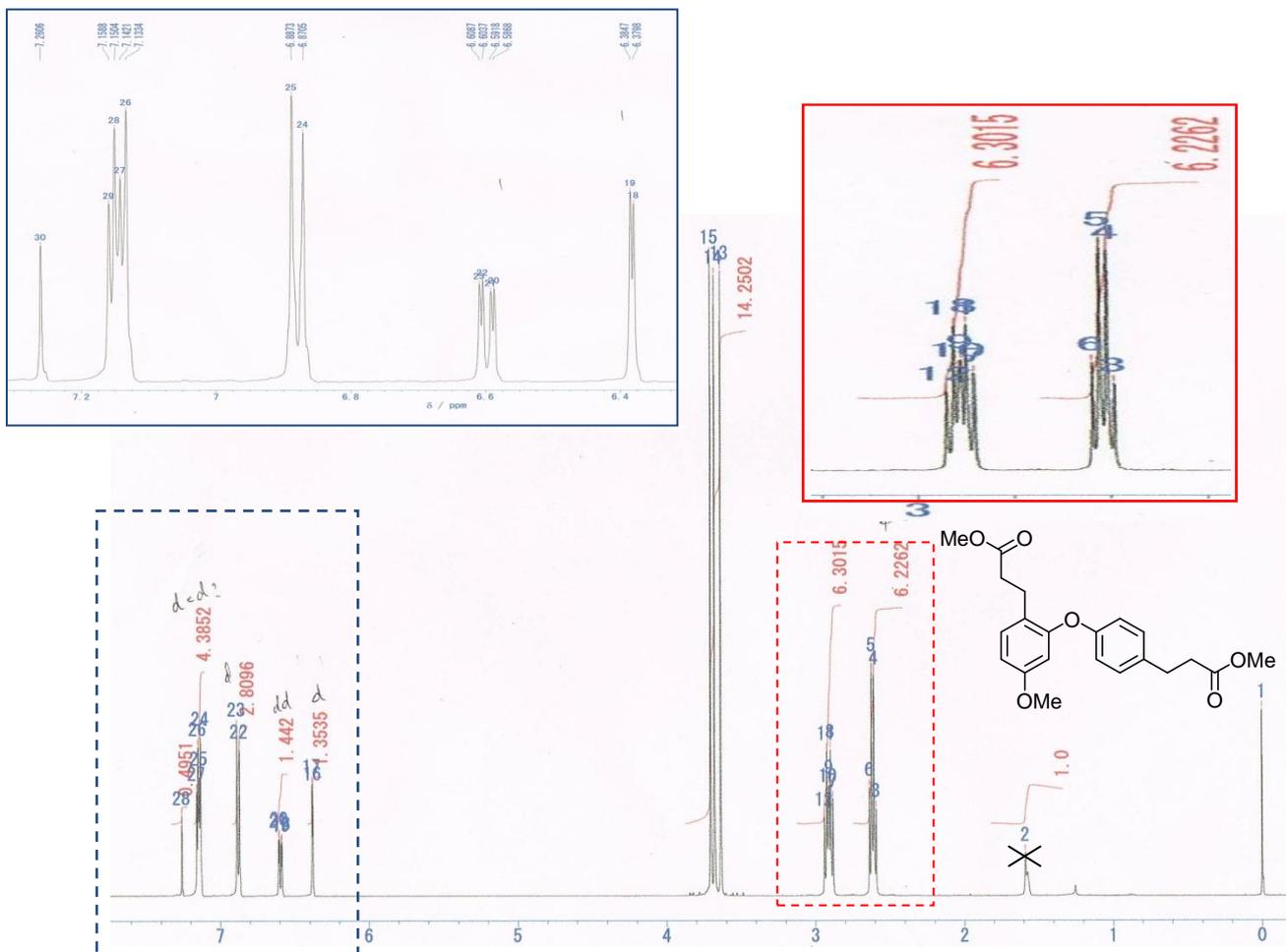


Fig. 20. 化合物 25 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )

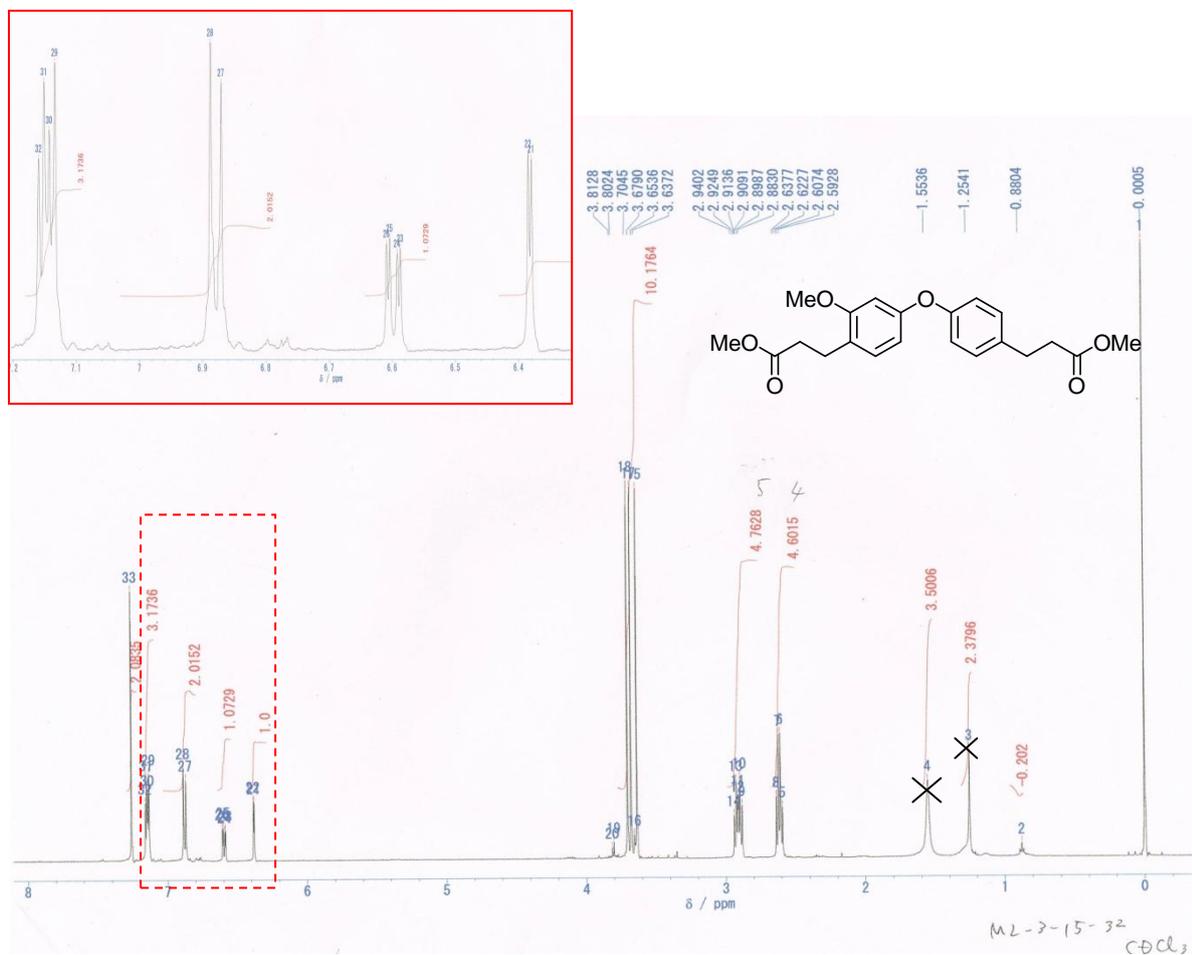


Fig. 21. 化合物 26 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )

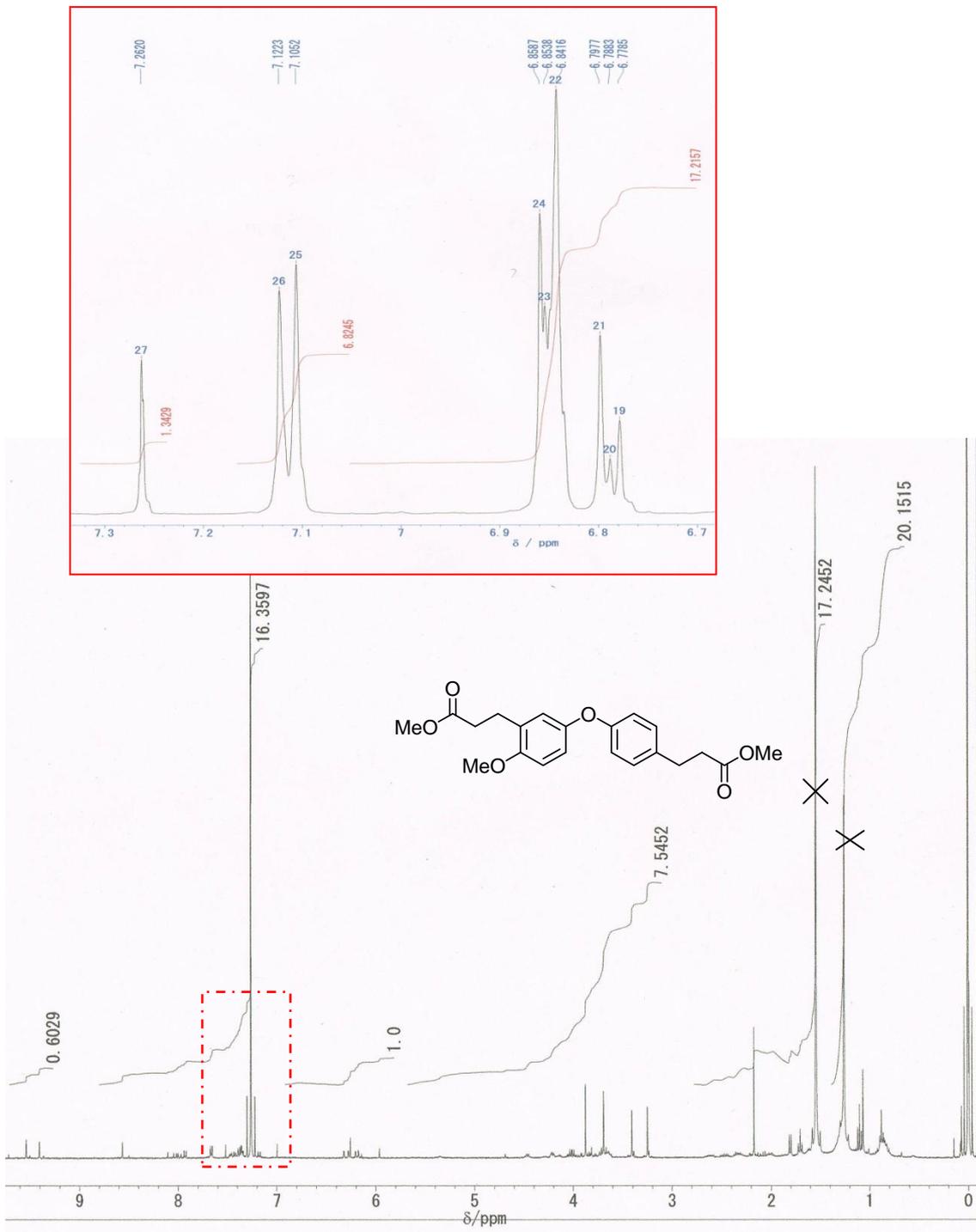


Fig. 22. 化合物 27 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )

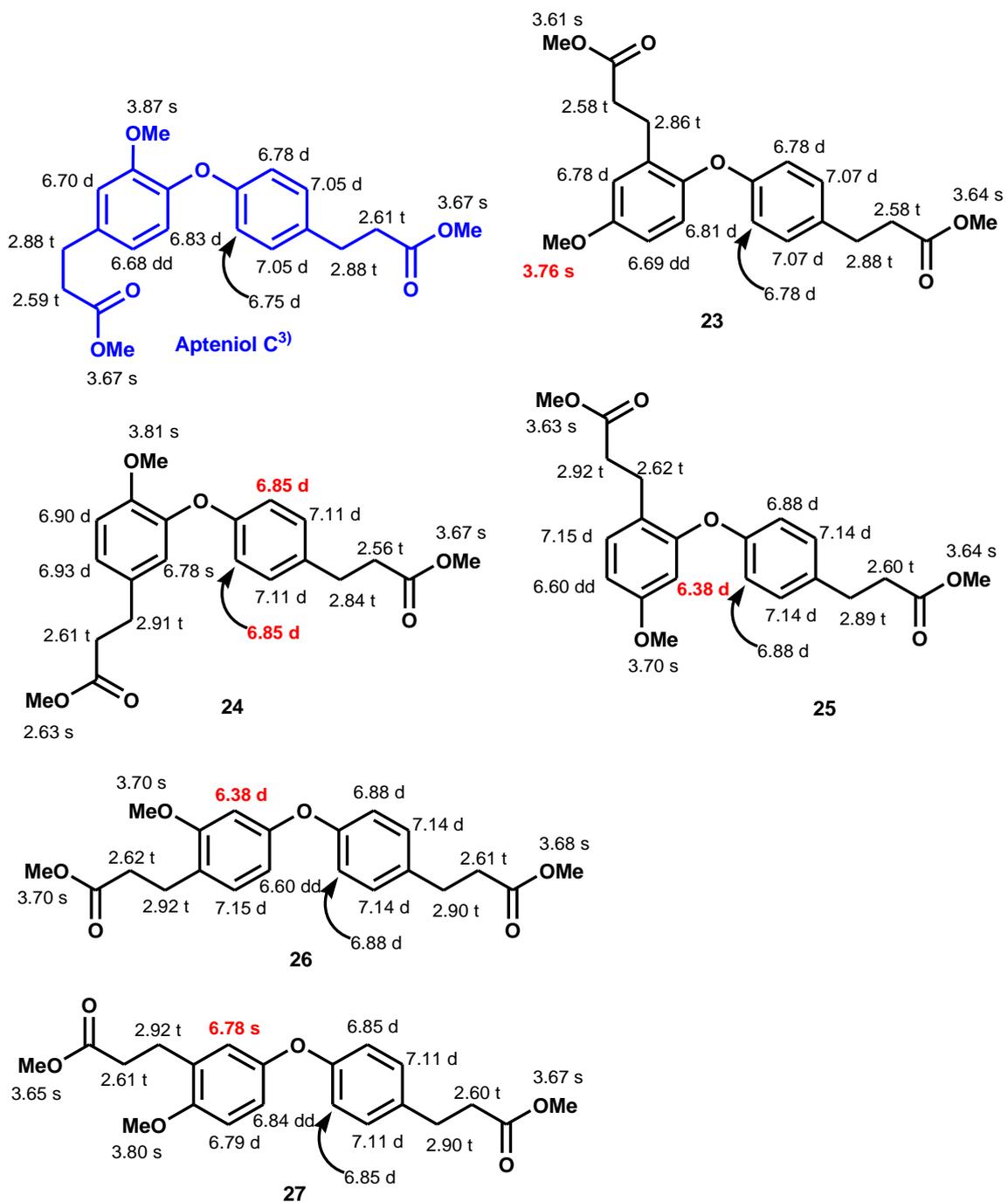
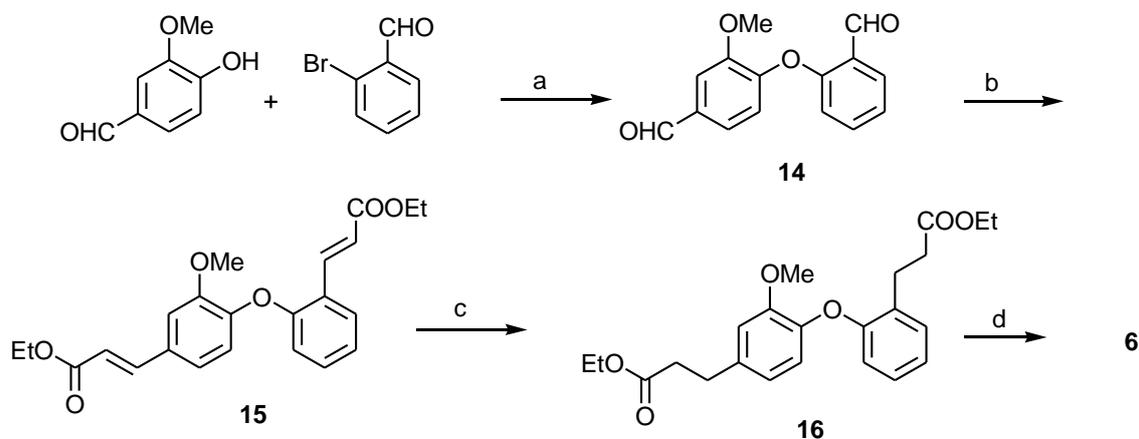


Fig. 23. 異性体と apteniol C の NMR スペクトルの比較

(天然物との差が大きい箇所を赤で示す。)

### 第三節 Apteniol F の合成

Apteniol F に相当する化合物についても前節同様の方法で合成を完了した。(Scheme 9) 得られた化合物 6 の  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル (Fig.24-25) を測定し、天然物のデータとの比較を行った。(Table 9) その結果、apteniol F についても天然物と合成した化合物の NMR スペクトルデータは一致しなかった。



- (a)  $\text{CuI}$ , *N,N*-dimethylglycine HCl salt,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $90^\circ\text{C}$ , 96 h (35%) ;  
(b) triethylphosphonoacetate, NaH, benzene, rt ;  
(c) Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, rt (2 steps 79%) ; (d) NaOH in THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt (49%) ;

Scheme 9. Apteniol F の合成

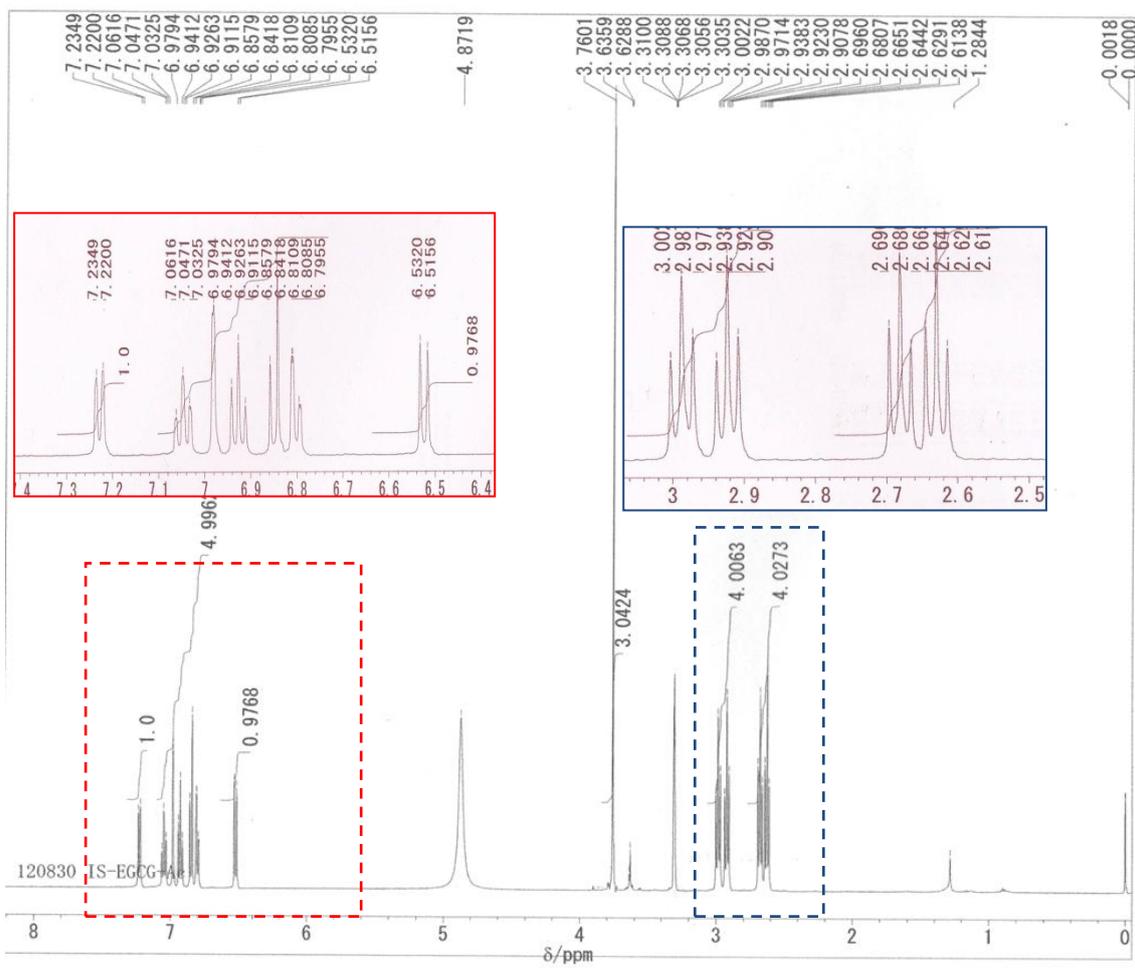


Fig. 24. 化合物 6 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

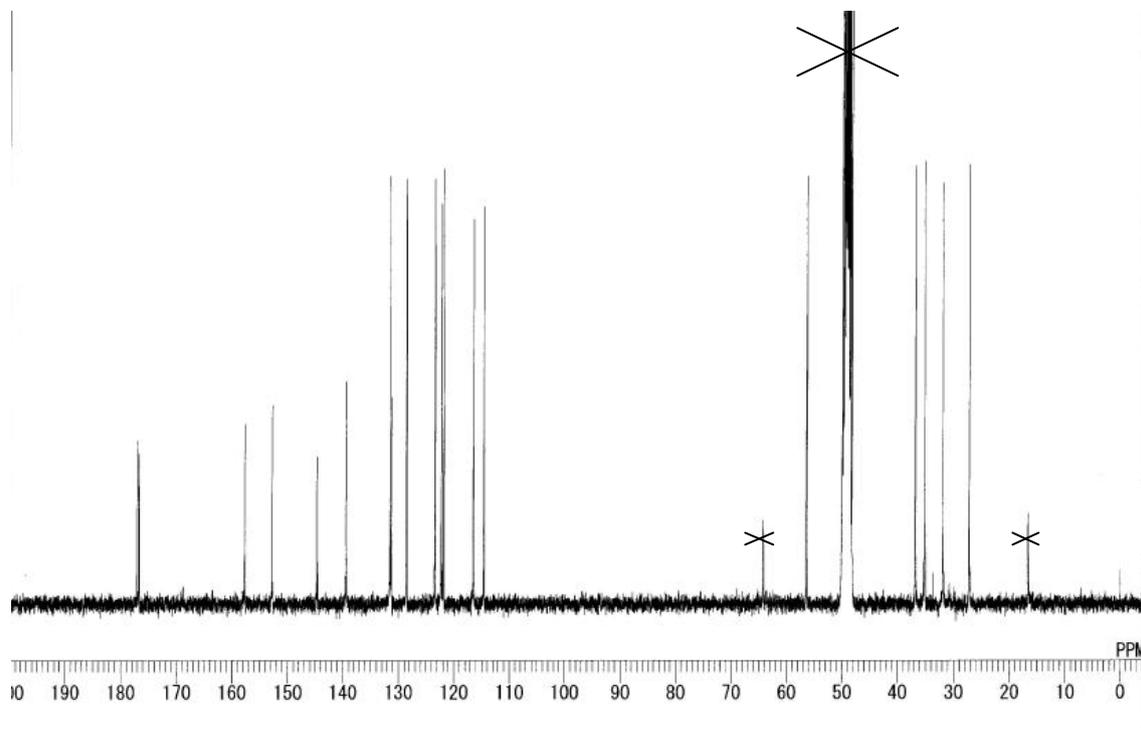
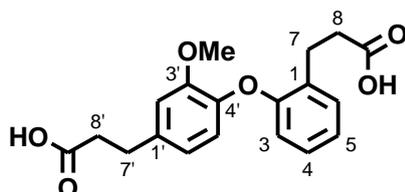


Fig.25. 化合物 6 の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Table 9. Apteniol F と化合物 6 の <sup>1</sup>H-NMR データの比較 (CD<sub>3</sub>OD)



position	reported	synthesized	difference
3	7.21 m	7.23 d (7.5)	0.02
4	7.23 m	6.92 t (7.4)	- 0.31
5	7.12 m	7.04 t (7.3)	- 0.08
6	7.21 m	6.52 d (8.2)	- 0.69
7	2.89 t (7.6)	2.99 t (7.8)	0.1
8	2.44 t (7.6)	2.68 t (7.7)	0.24
2'	6.82 d (2.0)	6.98 s	0.16
5'	6.67 d (8.0)	6.85 d (8.1)	0.18
6'	6.63 dd (8.0, 2.0)	6.80 d (7.7)	0.17
7'	2.82 t (7.8)	2.92 t (7.6)	0.1
8'	2.41 t (7.8)	2.63 t (7.6)	0.22
3'-OMe	3.87 s	3.76 s	- 0.11

[ppm]

Apteniol F の構造訂正を目的として、前節同様にまずその異性体の合成を試みることにした。Apteniol F の構造についても天然物の NMR スペクトルデータより 1,2,4-三置換ベンゼンと 1,2-二置換ベンゼンから成るジアリールエーテルであると推定でき、Fig. 26 に示す 6 種の異性体が真の apteniol F の候補として挙げられる。そこで先に合成した化合物 6 以外の 5 種の異性体を合成し、apteniol F の構造の確認を行うことにした。

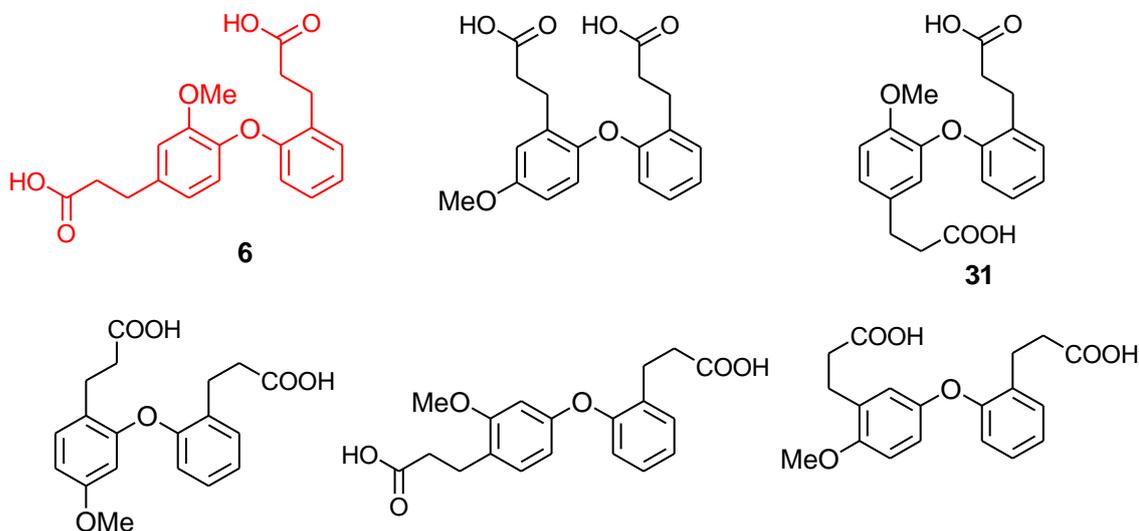
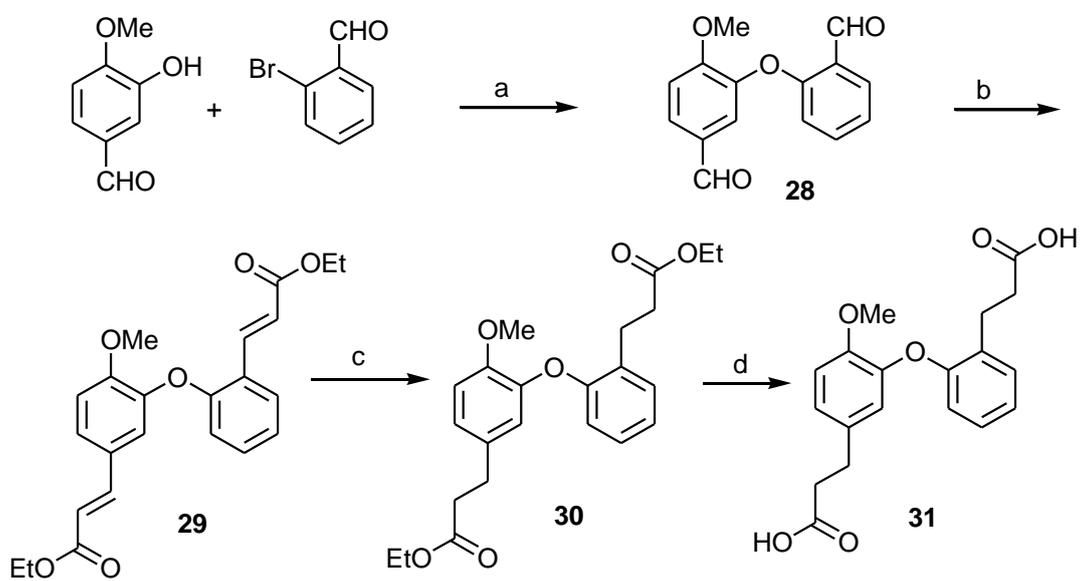


Fig. 26. Apteniol F として報告されている化合物の異性体

Scheme 10 に示したようにこれまで同様の方法で合成を行い、化合物 31 を得た。他の 4 種の異性体については現在合成を検討中である。得られた化合物 31 について天然物との  $^1\text{H-NMR}$  データの比較を行ったが、天然物のデータとは一致しなかった。(Table 10)



(a)  $\text{CuI}$ , *N,N*-dimethylglycine HCl salt,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $90^\circ\text{C}$ , 96 h (63%) ;  
 (b) triethylphosphonoacetate, NaH, benzene, rt (80%);  
 (c) Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, rt (77%) ; (d) NaOH in THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt (97%) ;

Scheme 10. 異性体 31 の合成



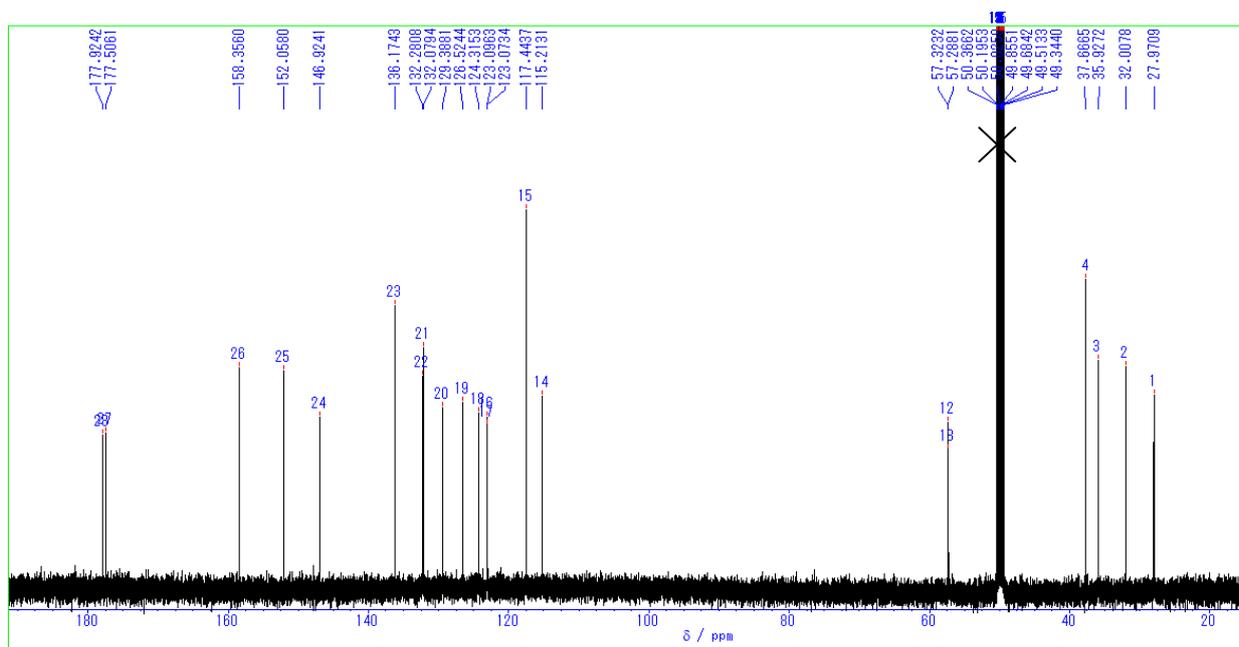
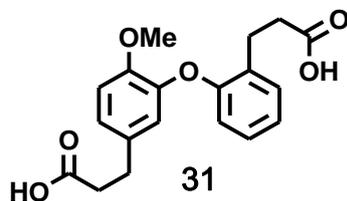


Fig. 28. 化合物 31 の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Table 10. 化合物 31 と apteniol F の  $^1\text{H-NMR}$  データの比較 ( $\text{CDCl}_3$ )

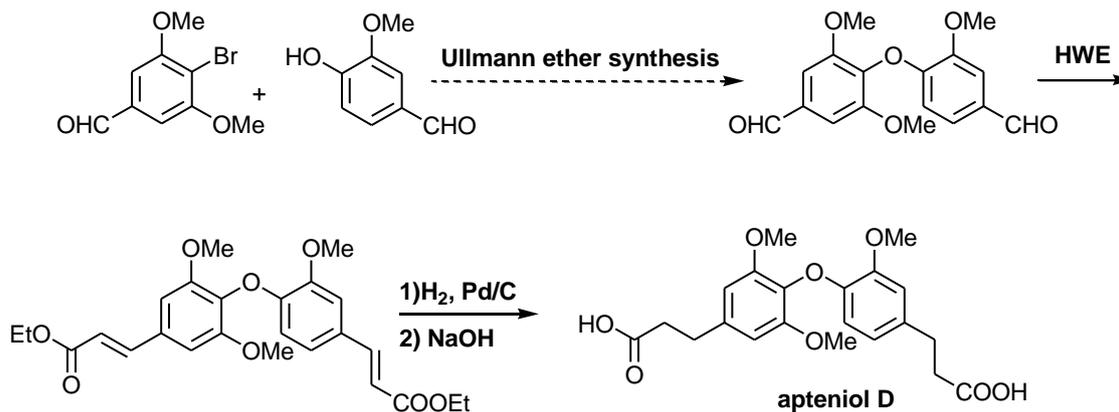


31	Apteniol F <sup>3)</sup>	difference
2.54 t (7.6)	2.41 t (7.8)	0.13
2.69 t (7.5)	2.44 t (7.6)	0.25
2.83 t (7.6)	2.82 t (7.8)	0.01
2.99 t (7.9)	2.89 t (7.6)	0.1
3.74 s	3.87 s	-0.13
6.54 d (7.2)	6.63 dd (8.0, 2.0)	-0.09
6.83 s	6.67 d (8.0)	0.16
6.94 t (7.4)	6.82 d (2.0)	0.12
7.00 s	7.12 m	-0.12
7.00 s	7.21	-0.21
7.06 t (9.1)	7.21	-0.15
7.23 dd (1.6, 7.5)	7.23	0

[ppm]

#### 第四節 apteniol D,E の合成研究

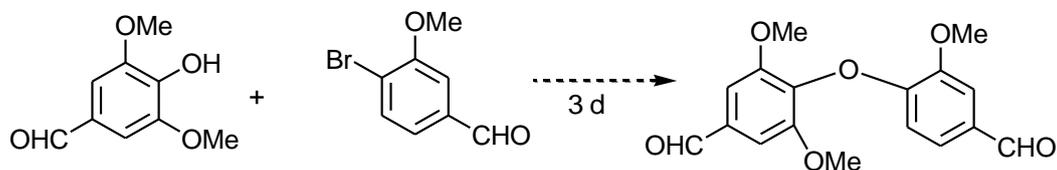
Apteniol D 及び E についてもこれまで同様の条件で合成を試みた (Scheme 11)が、対応する基質のカップリングは進行しなかった。



Scheme 11. Apteniol D の合成経路

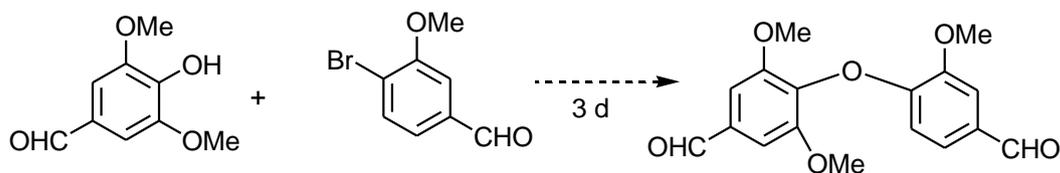
これは *o* 位に結合する 2 つのメトキシ基の立体障害のためであると考えられる。Ma らの報告によれば、触媒の量を増やすことや反応温度を上げるによりこれが解消される場合があるとされている。そこで、触媒の量を 3 当量にし、反応温度を 160°C まで上げたが目的化合物を得ることはできなかった。(Table 11) また、異なる条件でのカップリングについても検討したが、いずれも目的化合物は得られなかった。(Table 12)

Table 11. カップリングの条件検討①



	CuI	<i>N,N</i> -dimethylglycine HCl salt	temp.
entry 1	0.1 eq.	0.3 eq.	100~160°C
entry 2	0.2 eq.	0.6 eq.	100~160°C
entry 3	1 eq.	3 eq.	160°C
entry 4	3 eq.	3 eq.	160°C

Table 12. カップリングの条件検討②



	Cu salt	ligand	base	solvent
entry 1	CuI	L-proline	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene
entry 2	CuI, KI	L-proline	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene
entry 3	CuI	8-quinolinol	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	DMSO
entry 4	CuI	nicotinic acid	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	DMSO
entry 5	CuI	<i>N,N</i> -dimethyl glycine HCl salt	CsCO <sub>3</sub>	HMPA
entry 6	CuBr-Me <sub>2</sub> S		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	pyridine

したがって、これらの化合物については第一章で示した芳香族求核置換反応や Pd 触媒を用いた Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応でのジアリールエーテル骨格の構築を試みる必要があると考えられる。

### 第三章 生物活性試験

#### 第一節 植物の生長に関する活性

先に述べたように、aptenioli A-G は DellaGreca らによって植物種子発芽抑制活性を持つことが報告されている。一方で、今回合成した aptenioli A, B, C, F, G に相当する化合物はいずれも天然物の NMR スペクトルデータとは一致しない。そこで、活性の面からの構造の確認を行うことを目的として、化合物 **1**、**2**、**3**、**6** 及び **7** について発芽・生長阻害作用を評価した。(Fig. 29-30) なお、活性試験は DellaGreca らの単離論文に報告されているものと同じ条件で試験を行った。

その結果、化合物 **1**、**2**、**3**、**6** 及び **7** はいずれも報告されている濃度 ( $10^{-4}$  M) では発芽抑制活性を示さず、報告されている活性のデータとは異なっていた。さらに根及び茎の生長についても異なる挙動を示した。従って活性の面からも DellaGreca らの提出した aptenioli 類の構造には再検討の必要があることがわかる。

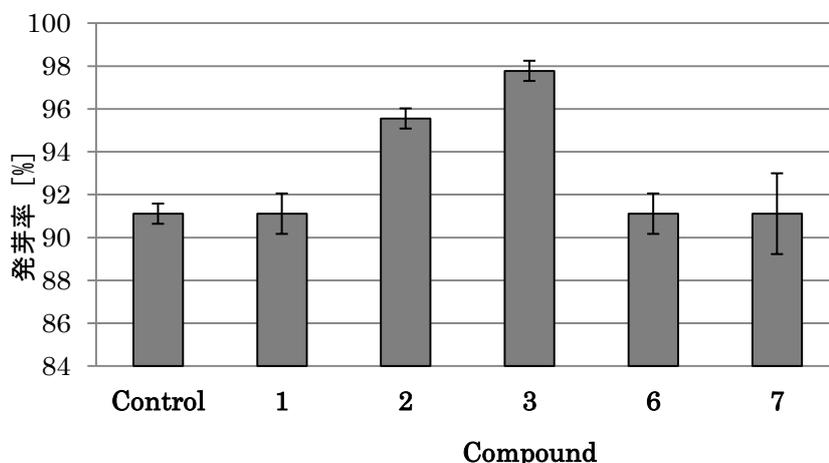


Fig.29. 化合物 **1**、**2**、**3**、**5**、**6**、**7** の発芽抑制試験の結果

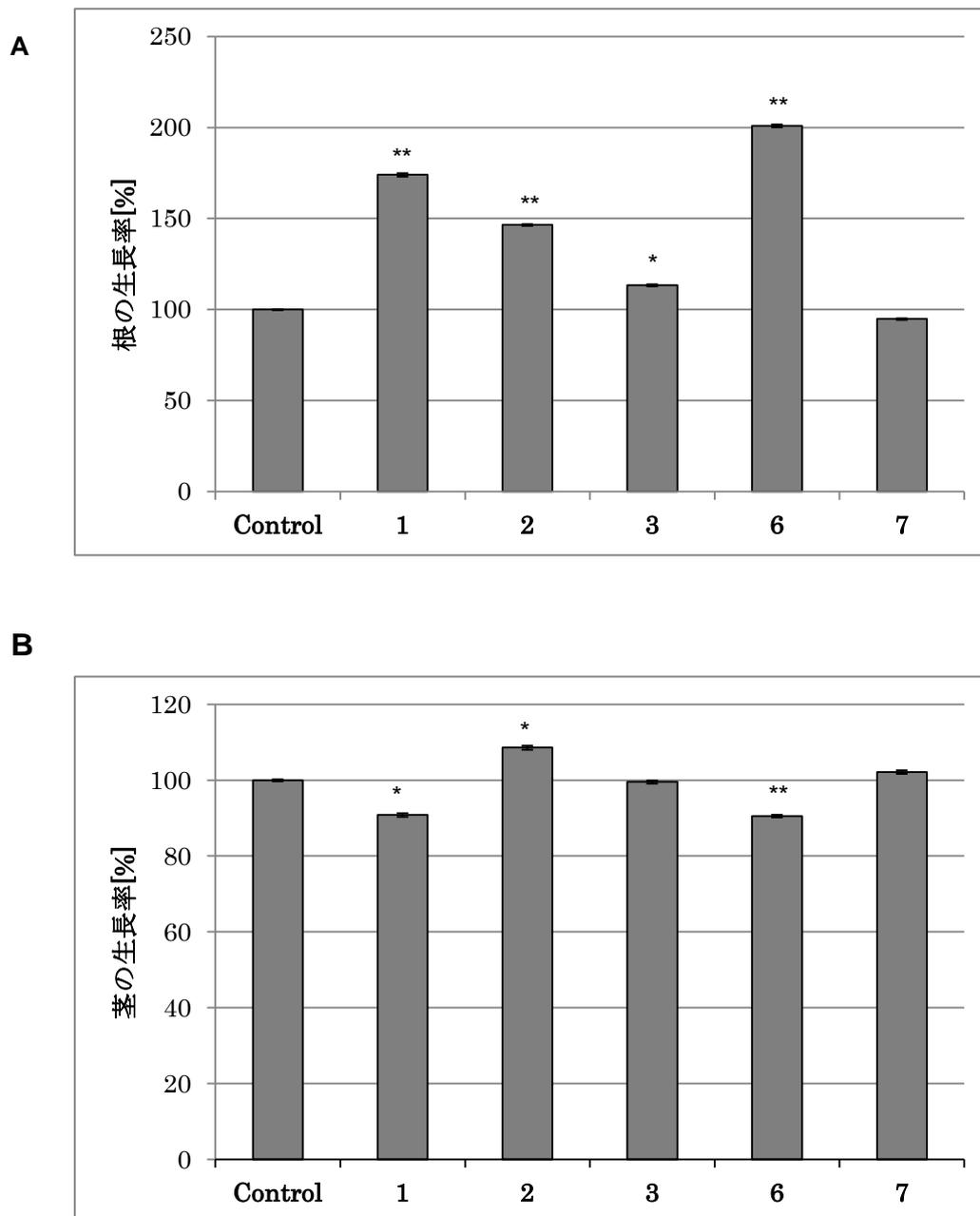


Fig.30. 化合物 1, 2, 3, 5, 6, 7 のレタスに対する生長率の変化

A)根の生長率, B)茎の生長率

\* $p < 0.1$ , \*\* $p < 0.05$  (Student's t-tests)

## 第二節 NO 合成阻害活性

ジアリールエーテル型化合物において、緒論で述べたように obovatol や acerogenin 類など抗炎症活性化合物は多く報告されている。したがって、aptenioli 類に相当する構造の化合物についてもこれらの活性を有している可能性があると考えた。ここで、今回合成した報告されている aptenioli A (1), B (2), C (3), F (6) 及び G (7) について、一般的な抗炎症活性評価の指標の一つである NO 合成阻害活性及び細胞生存率の測定を行った。活性試験の結果、化合物 1, 2, 3, 6 及び 7 はいずれも活性を示さず生存率にも影響を与えなかった。

### 第三節 神経細胞伸長作用

これまで合成したジアリールエーテル型化合物はその多くが新規化合物であった。Apteniol 類に類似した化合物の 1 つとして、verbenachalcone (Fig. 34) が挙げられる。この化合物は PC12 細胞に対する強い伸長作用を示すことが知られている。<sup>24)</sup> 神経細胞伸長作用は神経疾患における中枢神経機能の改善につながることから、パーキンソン病やアルツハイマー病などの新しい治療薬のリード化合物のスクリーニングに用いられている。そこで apteniol 類及びその誘導体について神経細胞伸長作用を検討することにした。

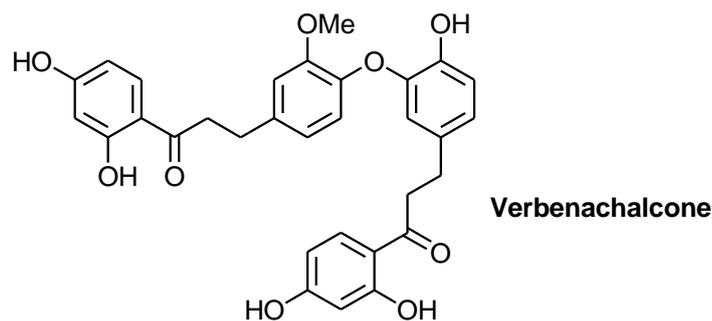
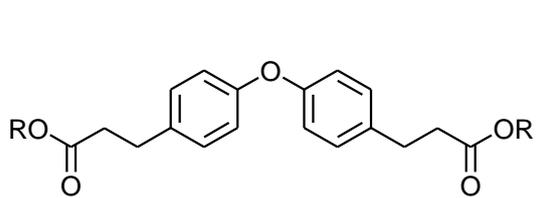


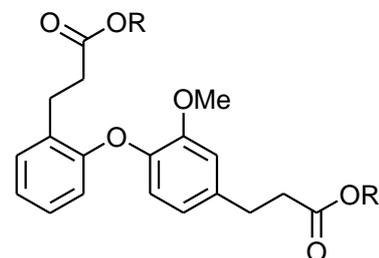
Fig. 31. 神経細胞伸長作用を持つジアリールエーテル型化合物

これまで合成した化合物のうち Fig. 32 に示す 8 種について神経細胞伸長作用を評価した。(Fig. 33) その結果、apteniol A のメチルエステルに相当する化合物 17 が 100  $\mu$ M で 25%の伸長作用を示した。(300  $\mu$ M の濃度で細胞毒性を示したため伸長作用は濃度依存的となっていない。) また、報告されている apteniol G とその構造異性体にあたる 28 ではすべての濃度で細胞毒性を示した。さらに化合物 13、16、30 及び 32 については、穏やかな神経伸長作用を示した。



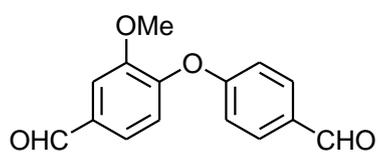
R=H: proposed apteniol A (1)

R=Me: 17

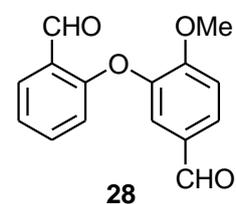


R=H: proposed apteniol F (6)

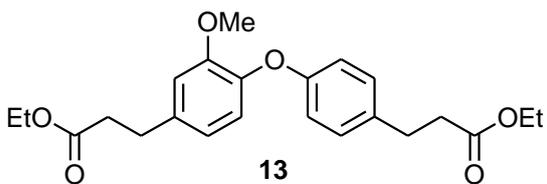
R=Et: 16



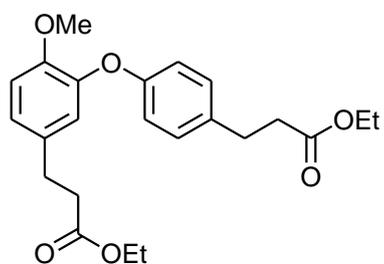
proposed apteniol G (7)



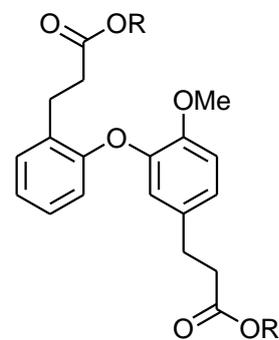
28



13



Et ester of isomer 24 (32)



R=H: isomer of apteniol F (31)

R=Et: 30

Fig. 32. 活性評価を行った化合物

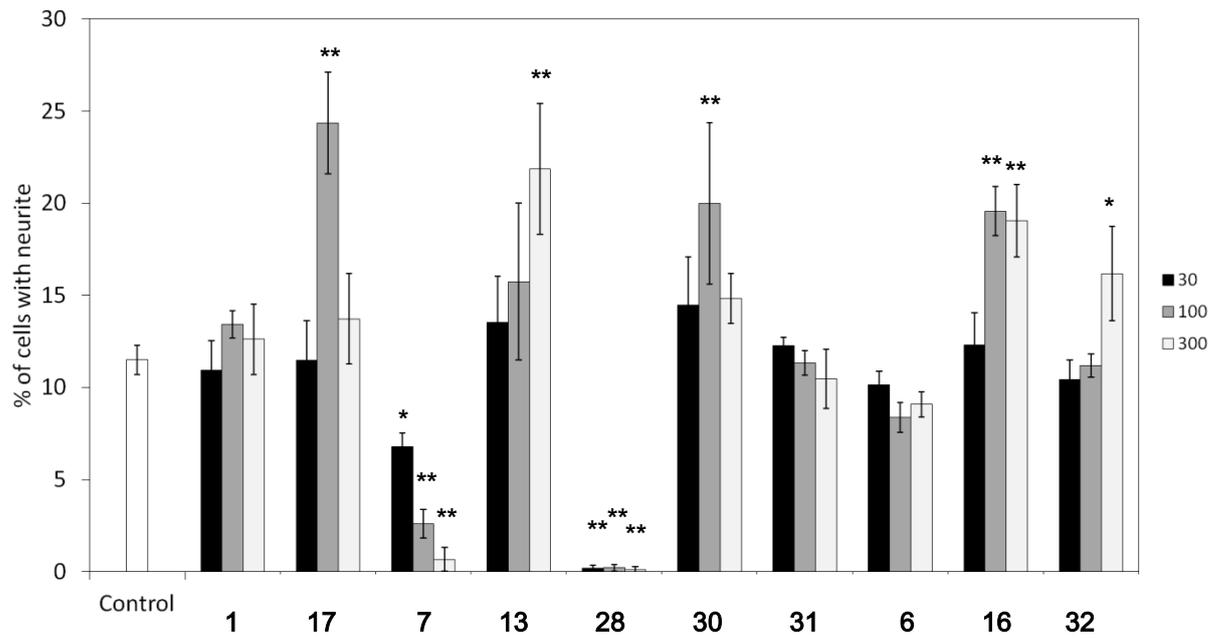


Fig. 33. PC12 細胞における 0.5 mM Bt<sub>2</sub>cAMP 誘導性神経突起形成の促進作用

(サンプル濃度の単位:[μM])

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ (Dunnett's test)

メチルエステル **17** が顕著な神経伸長作用を示したことから、この化合物をアミド **33** へと変換し、活性の変化を確認することにした。また、**1**、**17** 及び **31** の単量体と考えることができる 3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid (**34**)、methyl-3-(p-hydroxyphenyl)-propanoate (**35**)及び 3-(4-hydroxyphenyl)-*N*-methyl-propionamide (**36**)の 3 つの化合物についても常法により調製し、同様に活性の評価を行った。(Fig.34) しかしながら、これらはいずれもコントロールとの有意な差はなかった。

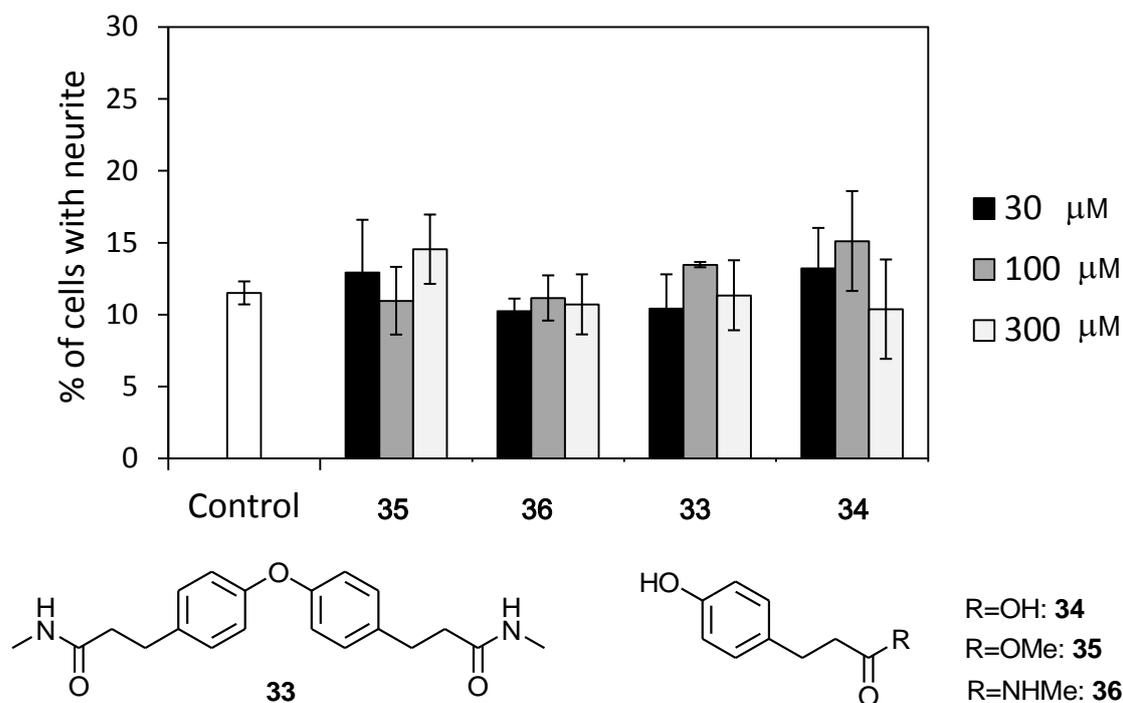


Fig.34. PC12 細胞における 0.5 mM Bt<sub>2</sub>cAMP 誘導性神経突起形成の促進作用

#### 第四節 脱顆粒抑制活性

近年、花粉症やアトピー性皮膚炎、食物アレルギーを始めとする I 型アレルギー患者は著増していると言われており、社会的な問題となっている。アレルギー疾患の成因は複雑であり、これらの疾患には副腎皮質ステロイド剤が多く使われている。しかし、感染症をおこしやすくなるなど重篤な副作用がしばしば報告されていることから、安全性の高い医薬品等が望まれている。

マスト細胞は I 型アレルギー反応を誘起する細胞で、細胞表面には IgE 受容体に結合した IgE が抗原で架橋する。そして、それにもとづき受容体同士が凝集すると脱顆粒が起こり、顆粒に貯蔵されていたヒスタミンやたんぱく質分解酵素などが凝集する。また、これとは別にアラキドン酸やプロスタグランジンなどのケミカルメディエーターを産生・放出する。これらのケミカルメディエーターは気管支収縮や粘膜浮腫、分泌亢進のアレルギー症状を引き起こす。そこで、ヒスタミンの遊離を抑制（脱顆粒抑制）する薬物やケミカルメディエーターの遊離を抑制する薬物が期待されている。<sup>25)</sup>

本研究で合成した化合物に代表されるジアリールエーテル型化合物で脱顆粒抑制活性を有する化合物はこれまでに報告されてはいない。しかし、*p*-クマル酸やコーヒー酸、フェルラ酸などを始めとするフェニルプロパノイドで顕著な脱顆粒抑制活性を持つものが報告されている。<sup>26)</sup> Apteniol A は *p*-hydroxyphenyl propanoic acid の 2 量体と考えることもできる(Fig. 35)ことから、apteniol 類について脱顆粒抑制活性を評価することにした。なお、活性試験には Fig.32 に示す apteniol 類及びその誘導体、計 10 種の化合物を用いた。

活性試験の結果 (Fig.36)、apteniol A のメチルエステルである化合物 **17** が強い脱顆粒抑制活性を示した。また、化合物 **7** や化合物 **30** でも脱顆粒抑制活性がみられた。なお、化合物 **13** 及び **28** では濃度依存的な変化が見られず、細胞死が誘引された可能性が示唆された。

脱顆粒抑制活性についても化合物 **17** が非常に強い活性を示したため第三節で調製した誘導体について同様の活性試験を行った。(Fig. 37) その結果、化合物 **28** でのみ穏やかな活性を示したが、他の化合物はいずれも活性を示さなかった。

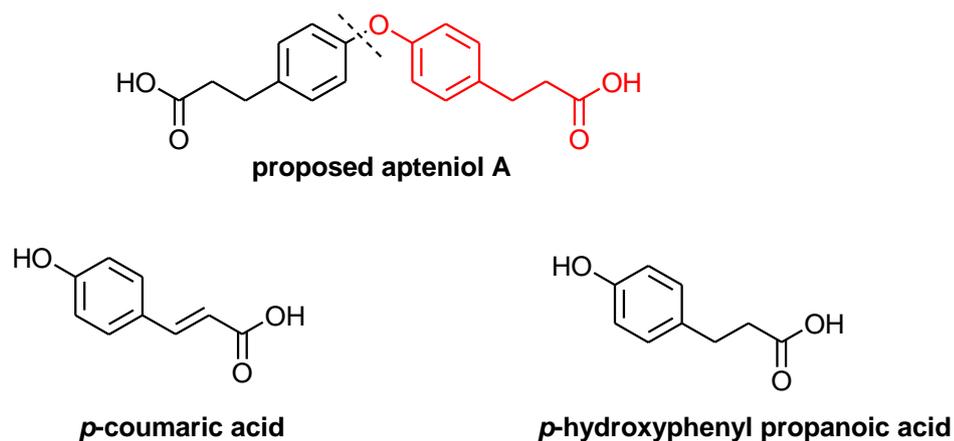


Fig. 35. Apteniol A と *p*クマル酸の関連性について

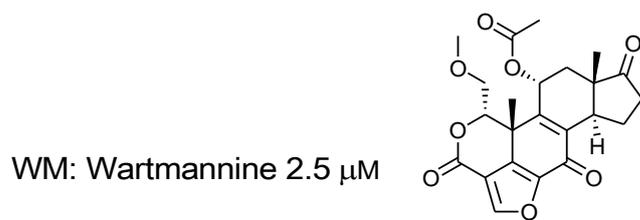
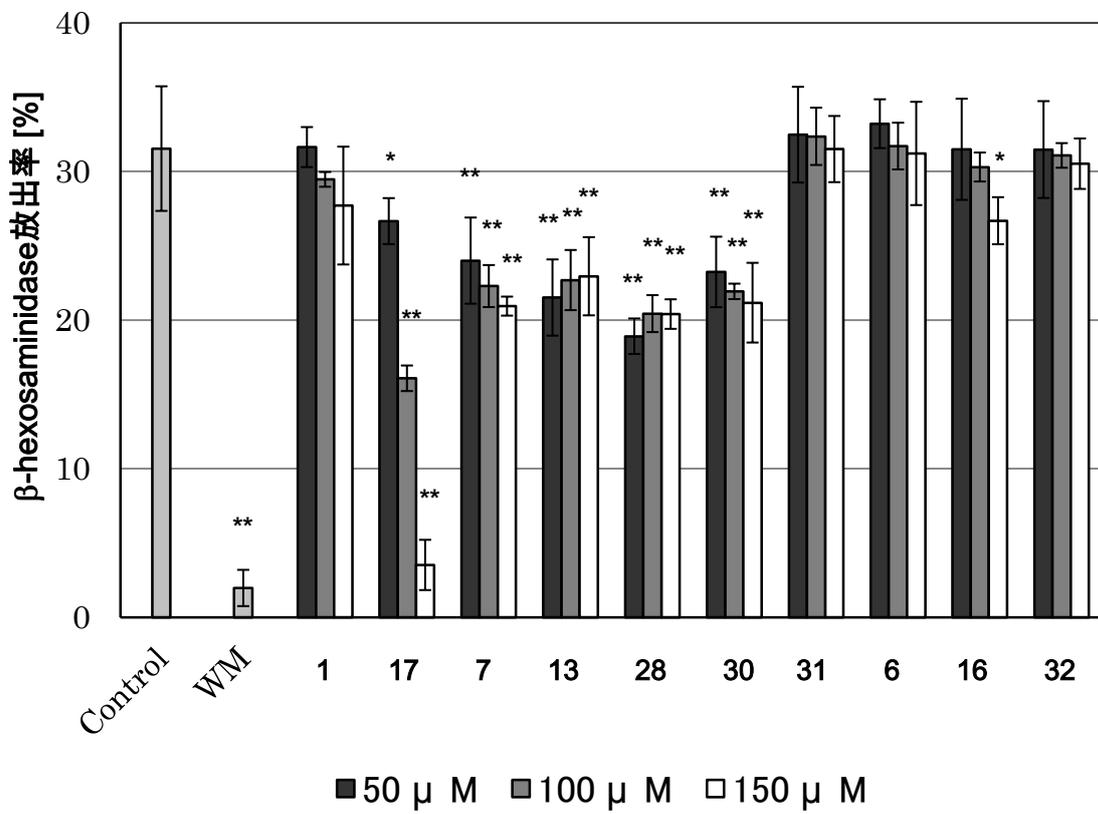


Fig.36. 脱顆粒抑制活性の評価

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ (Dunnett's test)

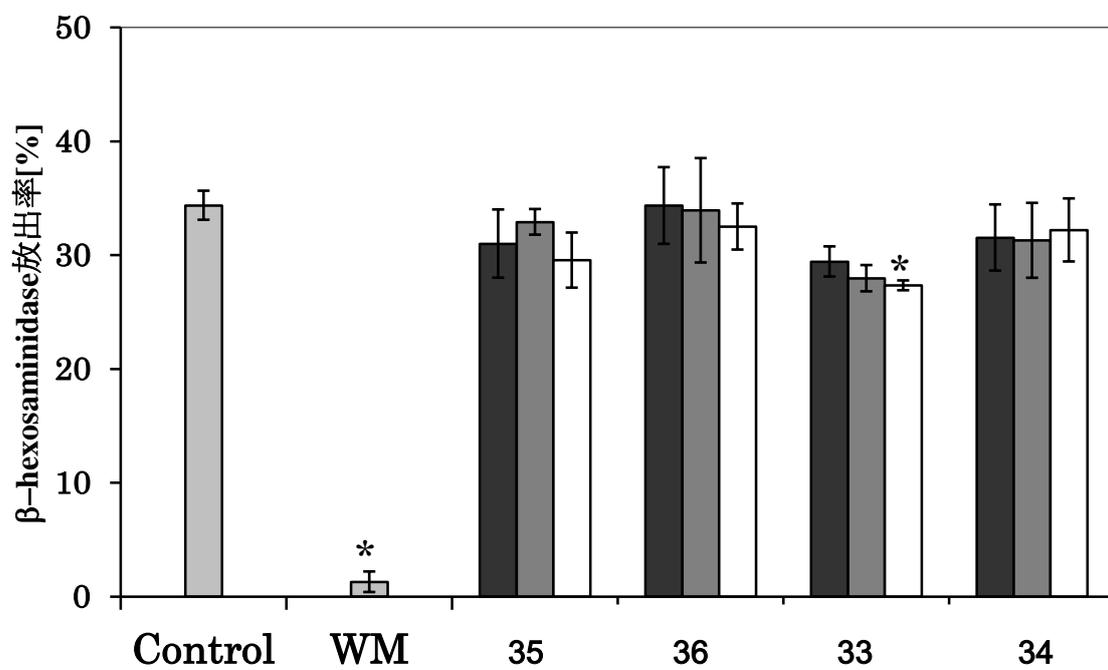


Fig.37. 化合物 17 の誘導体の脱顆粒抑制活性評価

\* $p < 0.05$  (Dunnett's test)

## 第四章 考察

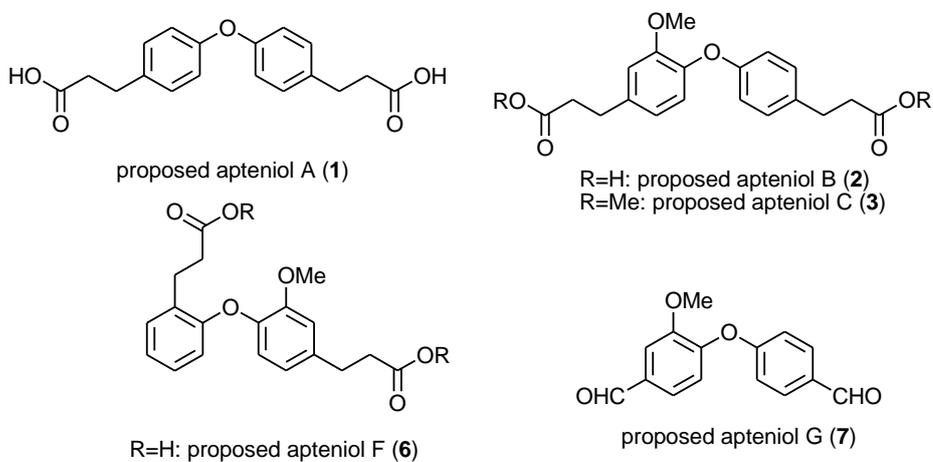
### Apteniol 類の構造に関する考察

本研究では apteniol A,B,C,F 及び G として報告されている化合物の合成を完了した。しかしながら、これらの NMR スペクトルは天然物のそれとはいずれも一致しなかった。加えて、レタス種子に対する発芽抑制活性についても DellaGreca らの報告とは異なる結果が得られた。従って、apteniol A, B, C, F 及び G は提出された構造に誤りがあり、再検討の必要があると結論付けた。また、apteniol C 及び G については報告されている構造の異性体 10 種を合成し、天然物の NMR スペクトルとの比較を行った。これらの NMR スペクトルについても天然物のそれと完全に一致するものはなかった。このことより、apteniol B,C 及び G は提出されている構造とは全く異なる構造を有している可能性が高く、再度詳細な構造解析が必要であると考えられる。

### 生物活性に関する考察

本研究では apteniol A,B,C,F 及び G に相当する化合物及びその誘導体について植物の生長に関する活性、抗炎症作用、神経細胞伸長作用及び脱顆粒抑制活性試験を行った。今回使用した化合物は Fig. 38 に示す。

植物の生長に関する活性・抗炎症作用の評価で用いた化合物



神経細胞伸長作用・脱顆粒抑制活性の評価で用いた化合物

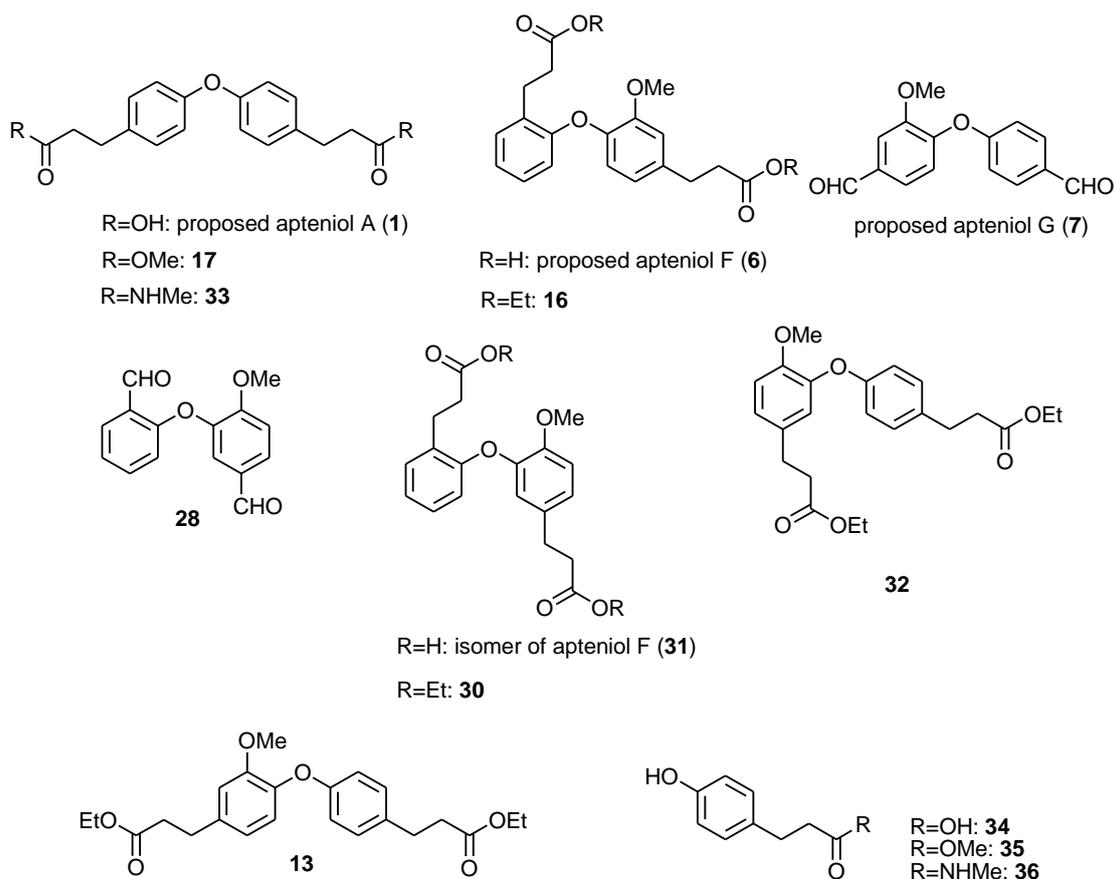


Fig. 38. 活性試験に用いた化合物一覧

レタスに対する茎及び根の生長に関しては、論文の報告とは異なるものの、化合物 **1**、**2**、**6** では顕著な根の生長促進、化合物 **2** では茎の生長促進を示していた。さらに、化合物 **1** 及び **6** については茎の生長を抑制していた。このことより、本研究で得られたジアリール型化合物の構造活性相関を詳細に検討することで、植物の生長を調節する薬剤のリード化合物になりうる可能性もある。

神経細胞伸長作用については、エチルエステル及びメチルエステルである化合物 **13**、**16**、**17**、**30**、**32** で伸長作用を示した。一方、カルボン酸 (**1**、**6**、**31**) 及びアミド (**33**、**36**) は神経細胞伸長作用を示さなかったことから、この作用にはエステルが必要であることが分かる。また、活性を示したエステルの単量体と考えることができるエステル **35** とカルボン酸 **34** が活性を示さなかったことから  $C_6-C_3$  型の化合物が活性の本体ではなく、ジアリールエーテル型の構造を持つことが活性に重要であることが分かった。なお、置換基の位置の影響はさほど大きくはないという傾向も判明した。

脱顆粒抑制活性については apteniol A のメチルエステルに相当する化合物 **17** で最も顕著な活性を示した。前述のように、構造上の関連があると考えられる *p*-クマル酸は脱顆粒抑制活性を持つことが報告されていた。しかし、興味深いことにその飽和カルボン酸である **34** 及びその二量体に相当する **1** ではいずれも活性を示さなかった。

## 要約

*Aptenia cordifolia* は南アフリカ原産の多肉植物であり、この植物から単離された apteniol A-G はジアリールエーテル型オキシネオリグナンである。Apteniol 類のようなジアリールエーテル構造を有する化合物は抗腫瘍、抗炎症、抗菌活性など多くの生物活性を持つものが報告されている。一方、apteniol 類はこれまでに種子発芽抑制活性が報告されているが、他の生物活性については評価された例がない。また、apteniol 類の全合成の例はこれまでに apteniol C に相当する化合物の一例のみであった。そこで apteniol 類の潜在的新規有用性の探索を目的として apteniol 類の合成を実施した。

本研究では、Ullmann エーテル合成法を用いてジアリールエーテル骨格を構築することにより、apteniol A,B,C,F 及び G に相当する化合物の合成を完了することができた。しかし、合成した化合物はいずれも天然物の NMR データとは一致しなかったことから、apteniol A,B,C,F,G については提出された構造に誤りがあると考えられる。また、apteniol B,C,G については構造の訂正を目的として対応する異性体 5 種を合成し、構造の確認を行った。しかし、いずれの化合物も天然物のデータと完全に一致するものは無く、真の構造を見出すことはできなかった。従って、apteniol B,C 及び G は全く異なる構造を有している可能性が考えられ、構造の訂正のためには天然物の詳しい解析が待たれる。

また、本研究で apteniol 類の構造の確認を目的として合成したジアリールエーテル型化合物はその多くが新規化合物であった。そこで、apteniol 類及びその類縁体（計 10 種）について発芽・生長試験、NO 産生抑制試験、神経細

胞伸長試験及び脱顆粒抑制試験を行った。その結果、**apteniol A** のメチルエステルに相当する化合物 **17** が強い脱顆粒抑制活性を示すことが分かった。

## 謝辞

本研究に際し、御指導・御鞭撻を賜りました県立広島大学 生命環境学部生命科学科 野下俊朗准教授に謹んで御礼を申し上げます。

また、NMR 測定をして頂いた近畿大学 薬学部 大内秀一教授、大阪電気通信大学 工学部 環境科学科 齊藤安貴子准教授、大阪電気通信大学大学院 岡本泰輔氏、そして高分解能マスペクトルを測定して頂いた東北大学大学院 農学研究科 山田てい子技官に厚く御礼申し上げます。さらに、各種生物活性試験を行って頂いた青森大学 薬学部 木立由美准教授、県立広島大学 生命環境学部 生命科学科 田井章博教授、そして田井研究室の皆様にも厚く御礼申し上げます。

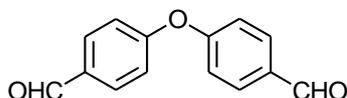
また、本研究は笹川科学助成金による支援を受けました。公益財団法人日本科学協会に厚く御礼申し上げます。

最後に研究生生活を送るうえで、共に励ましあい、支えてくださいました県立広島大学 天然物化学研究室の皆様にも深く感謝するとともに、今後の研究の発展を心よりお祈りいたします。

## 実験の部

本実験において、カラムクロマトグラフィーには silica gel 60 N (100-210 mesh, 関東化学株式会社)、分析用薄層クロマトグラフィーには TLC Aluminium Sheets Silica gel 60 F<sub>254</sub>(MERCK, Germany)を使用した。また、分取用薄層クロマトグラフィーには TLC Glass plates Silica gel 60 F<sub>254</sub>(MERCK)及び、ガラスプレートに Kieselgel 60 PF<sub>254</sub>(MERCK)を厚さ 0.75 mm に塗布し、活性化させたものを用いた。融点の測定は ATM-01 (アズワン株式会社)、IR 測定は Sctrum GX FT-IR System 2000 (ParkinElmer, USA) を用いた。また、NMR スペクトルは JNM-AL300 (JEOL, Tokyo, Japan)、Inova 500 及び DD2 400 (Agilent, USA) で tetramethyl silane を基準物質として用いて測定した。マススペクトルは JMS-700 (JEOL)を用いた。

#### 4, 4'-oxybis-benzaldehyde (8)

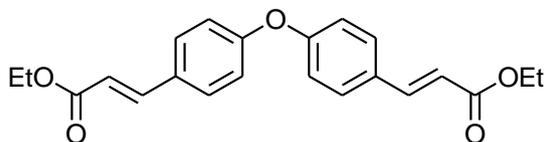


*p*-Hydroxybenzaldehyde (734 mg, 6 mmol)、*p*-bromobenzaldehyde (746 mg, 4 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.61 mg, 8 mmol)、*N,N*-dimethylglycine 塩酸塩 (168 mg, 1.2 mmol)、CuI (76.2 mg, 0.4 mmol)を DMF 6 mL に懸濁し、窒素雰囲気下 100°C で 40 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やした後、水にあけ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後乾燥剤をろ別し、減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1)に付し、白色結晶としてジアルデヒド **1** (742 mg, 3.3 mmol, 82%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (film): 3070, 3035, 2829, 2781, 1694, 1590, 1497, 1247, 1155, 833.

mp 61-63°C

#### 4, 4'-oxybis-(ethyl phenylpropenoate) (9)



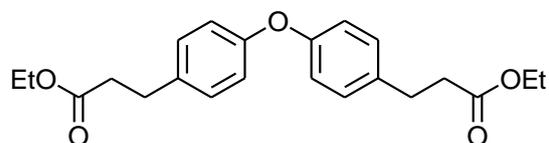
NaH(60% dispersion in mineral oil, 286 mg, 7 mmol)を dry *n*-hexane で洗い、dry benzene で懸濁した。これに氷冷下 triethyl phosphonoacetate(1.57 g, 7 mmol)を滴下し、泡が出なくなるまで室温で攪拌した。ジアルデヒド **8** (645 mg, 2.9 mmol)の dry benzene で溶液を氷冷下で滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。

反応液を水にあけ diethyl ether で抽出した後、有機相を飽和食塩水で洗い CaCl<sub>2</sub> で乾燥させた。乾燥剤をろ別し後減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し無色の結晶であるジエステル **9** (1.02 g, 2.8 mmol, 96%)を得た。

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2983, 1713, 1635, 1593, 1243, 1169, 1032, 834, 680. mp 73-77°C.

NMR  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (6H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 4.26 (4H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 6.37(2H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 7.03 (4H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.53 (4H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.66 (2H, d,  $J$  = 16.0 Hz).

#### **4, 4'-oxybis-(ethyl phenylpropanoate)** (**10**)

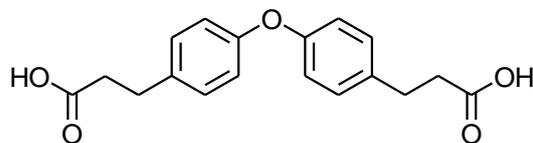


ジエステル **9** (550 mg, 1.5 mmol)の dry MeOH 溶液に触媒量の Pd/C を加え水素雰囲気下 50°C で 1 日攪拌した。これをろ過し、触媒を除去した。ろ液を減圧濃縮し、無色の油状物であるジエステル **10**(542 mg, 1.5 mmol, 98%)を得た。

IR  $\nu_{\max}$  (film): 2981, 1732, 1603, 1505, 1240, 1102, 1016, 875.

NMR  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (6H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 2.61 (4H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 2.92 (4H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 4.13 (4H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 6.90 (4H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.15 (4H, d,  $J$  = 8.7 Hz). HRMS (EI)  $m/z$ : Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>: 370.1780, Found: 370.1784.

**4, 4'-oxybis-phenylpropanoic acid (proposed apteniol A) (1)**

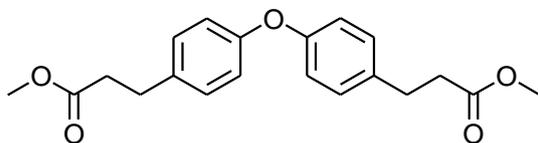


ジエステル **10** (775 mg, 2.1 mmol) を THF/H<sub>2</sub>O=1/2 に懸濁させ、触媒量の NaOH を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液を HCl 水溶液にあげ、ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。乾燥剤をろ別し減圧濃縮した後、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1) に付し白色結晶であるジカルボン酸 **1** (409 mg, 1.3 mmol, 62%) を得た。

mp 192°C. NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.61 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.90 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.22 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz).

HRMS (EI)  $m/z$ : Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: 314.1154, Found: 314.1157.

**4, 4'-oxybis-(methyl phenylpropanoate) (17)**



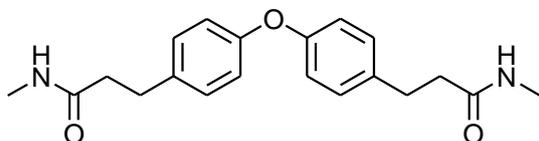
ジカルボン酸 **1** (157 mg, 0.5 mmol) を dry MeOH に溶かし、触媒量の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加え加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ethyl acetate に溶解し飽和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗った。得られた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、乾燥剤をろ別した後減圧濃縮した。これを pTLC で精製し、無色の結晶である

ジエステル **5** (153 mg, 0.5 mmol, 90%)を得た。mp 51°C (lit. )48.5-51°C)

IR  $\nu_{\max}$  (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3030, 2954, 1899, 1739, 1603, 1504, 1436, 1370, 1194, 875.

NMR  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.62 (4H, t,  $J = 7.4$  Hz, 8.1 Hz), 2.93 (4H, t,  $J = 7.9$  Hz, 7.6 Hz), 3.67 (6H, s), 6.91 (4H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.14 (4H, d,  $J = 8.3$  Hz)

**4, 4'-oxybis-phenyl-N-methyl propionamide (33)**

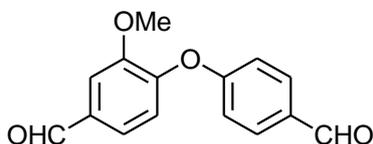


NaH(10.4 mg, 0.26 mmol)、ジエステル **17** (38.4 mg, 0.11 mmol) 及び methylamine(in 40% methanol, 400  $\mu\text{L}$ )を加えて封管し、100°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、HCl水溶液にあけ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。得られた有機相を飽和食塩水で洗い、 $\text{CaCl}_2$  で乾燥させた。乾燥剤をろ別し減圧濃縮した後、これを pTLC( $\text{CHCl}_3$ :MeOH=10:1)で精製し、白色結晶であるアミド **33** (15 mg, 0.04 mmol, 40%) を得た。

mp 174°C. NMR  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.45 (4H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.78 (6H, d,  $J = 4.8$  Hz), 5.36 (2H, s), 6.90 (4H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.14 (4H, d,  $J = 8.3$  Hz).

HRMS (EI)  $m/z$  : Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ : 340.1787, Found 340.1787.

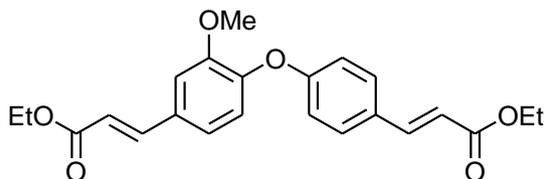
**4-(4'-formylphenoxy)-3-methoxybenzaldehyde (proposed apteniol G) (7)**



*p*-Bromobenzaldehyde (1.22 g, 8 mmol)、vanilline (1.12 g, 6 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.92 g, 12 mmol)、*N,N*-dimethylglycine 塩酸塩 (252 mg, 1.8 mmol)、 $\text{CuI}$  (138 mg, 0.6 mmol)を DMF に懸濁し、窒素雰囲気下 100°C 4 日間で攪拌した。反応液を室温まで冷やし、水にあけ ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後乾燥剤を除去し減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し淡黄色の結晶である **7** (531 mg, 2.1 mmol, 34.5%)を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.88 (3H, s), 7.04 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=1.8, 6.4$  Hz), 7.67(1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.89(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 9.88(1H, s), 9.95(1H, s).

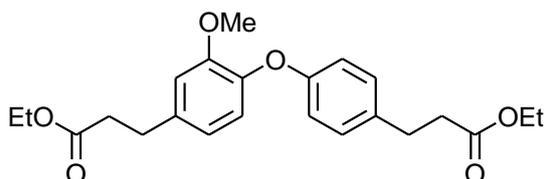
**4-Ethyl -3-methoxyphenyl-{4'-(ethoxy carbonyl)-vinylphenoxy}-propenoate (12)**



$\text{NaH}$ (253 mg, 6 mmol)を dry *n*-hexane で洗い、dry benzene で懸濁した。これに氷冷下 triethylphosphonoacetate(1.16 g, 5 mmol)を滴下し、室温で泡が出な

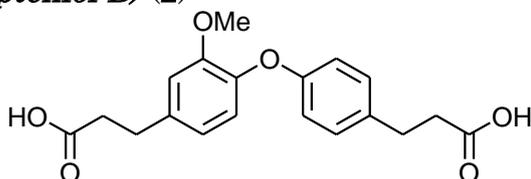
くなるまで攪拌した。7 (521 mg, 2 mmol)の dry benzene 溶液を氷冷下滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水にあけ ethyl acetate で抽出し、得られた有機相を飽和食塩水で洗った。これを Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ乾燥剤除去後 減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene: CHCl<sub>3</sub>=1:1) に付し、黄色液体であるジエステル 12 (856 mg, 2.2 mmol, quant. )を得た。

***Ethyl 3-methoxyphenyl-{4'-(ethoxy carbonyl)-ethylphenoxy}propanoate (13)***



ジエステル 12 (856 mg, 2.2 mmol)の dry MeOH 溶液に触媒量の Pd/C を加えた後、水素雰囲気下 室温で 2 時間攪拌した。触媒を除去し、ろ液を減圧濃縮して黄色液体であるジエステル 13 (379 mg, 0.95 mmol, 44%) を得た。

***3-methoxyphenyl-(4'-carboxy-ethylphenoxy)-propanoic acid (proposed apteniol B) (2)***

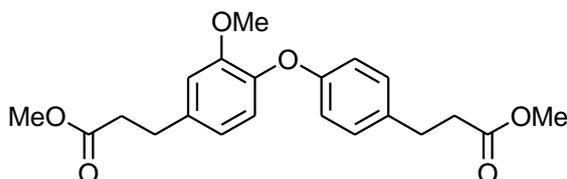


ジエステル 13 (234 mg, 0.58 mmol)を H<sub>2</sub>O/THF=1:2 で懸濁し、触媒量の NaOH を加え室温で 8 時間攪拌した。反応液を HCl 水溶液にあけ、ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、乾燥剤

除去後減圧濃縮した。これを pTLC(CHCl<sub>3</sub>: MeOH=10:1)で精製しジカルボン酸 **2** (172 mg, 0.49 mmol, 86%) を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CD<sub>3</sub>OD): 2.56(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.62(2H,t, $J=7.6$ ), 2.85(2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.75(3H, s), 6.74(2H, d,  $J=8.4$  Hz),6.80 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 6.85(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.97(1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.11(2H, d,  $J=8.6$  Hz)

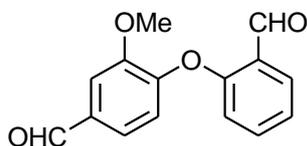
*Methyl-3-methoxyphenyl-{4'-(methoxy carbonyl)-ethylphenoxy}-propanoate*  
(*proposed apteniol C*) (**3**)



ジカルボン酸 **2**(50 mg, 0.15 mmol)を dry MeOH に溶かし、触媒量の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加え 24 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷ました後、減圧濃縮した。これを ethyl acetate に溶かした後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗った。得られた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、乾燥剤を除去した。これを減圧濃縮した後、pTLC(Hex: AcOEt=2:1)で精製し黄色の油状物であるジエステル **3**(42 mg, 0.11 mmol, 78%)を得た。

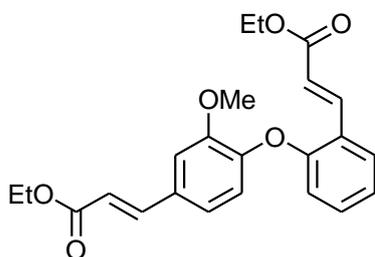
NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.58~2.67(4H, m), 2.88~2.94(4H, m), 3.66(3H,s),3.68(3H, s), 3.82(3H, s), 6.74(1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.82~6.87(3H, m), 6.87(1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.10(2H, d,  $J=8.4$  Hz).

***2-(4'-formyl-2'-methoxy phenoxy)-benzaldehyde (14)***



2-Bromobenzaldehyde(1.22 g, 6 mmol)と vanilline (1.38 g, 9 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.90 g, 12 mmol)、*N,N*-dimethylglycine 塩酸塩(264 mg, 1.8 mmol)、 $\text{CuI}$ (125 mg, 0.6 mol)を DMF 6 mL に懸濁し、窒素雰囲気下 100°C で 50 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、水にあけ ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後乾燥剤を除去した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane: ethyl acetate=4:1) に付し黄色の結晶である **14** (583 mg, 2.28 mmol, 35%) を得た。

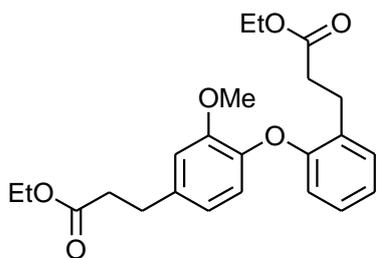
***Ethyl-phenyl 2-((4'-ethoxy carbonyl)-2'-methoxy-vinylphenoxy)-propenoate (15)***



化合物 **12** と同様の反応でジアルデヒド **14** (583 mg, 2.3 mmol) からジエステル **15** (1.01 g) を得た。なお、**15** は精製せず次の反応へ供した。

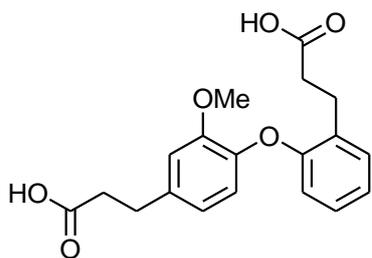
*Ethyl-phenyl-2-((4'-ethoxy carbonyl)-2'-methoxy-ethylphenoxy)-propanoate*

(16)



ジエステル **15** (1.01 g) の dry MeOH 溶液に触媒量の Pd/C を加え、水素雰囲気下 7 時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除き、ろ液を減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt=4:1) に付し、無色の液体である **16** (724 mg, 1.82 mmol, 79%) を得た。

*2-phenyl (4'-carboxy-2'-methoxy-ethylphenoxy)-propanoic acid (proposed apteniol F)* (**6**)

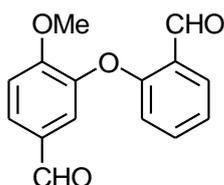


ジエステル **16** (390 mg, 1 mmol) を H<sub>2</sub>O:THF:EtOH=1:1:1 で懸濁し、触媒量の NaOH を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を HCl 水溶液にあげ、ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後乾燥剤をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1)に付し、白色の結晶である **6** (166 mg, 0.48 mmol, 49%)  
を得た。

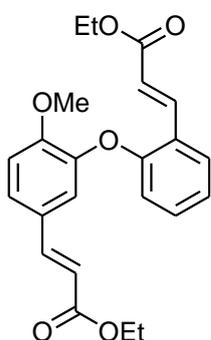
NMR  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD): 2.63(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.68(2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.92(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.99(2H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.76(3H, s), 6.52(1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.80(1H, d,  $J=7.7$  Hz), 6.85(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.92(1H, t,  $J=7.4$  Hz), 6.98(1H, s), 7.04(1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.23(1H, d,  $J=7.5$  Hz).

**2- (5'-formyl-2'-methoxy phenoxy)-benzaldehyde (28)**



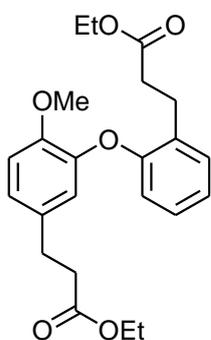
2-Bromobenzaldehyde(743 mg, 4 mmol)、isovanilline(913 mg, 6 mmol)、  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.61 g, 8 mmol)、*N,N*-dimethylglycine 塩酸塩 (177 mg, 1.2 mmol)、  
CuI (89 mg, 0.4 mmol) を DMF 6mL に懸濁し、窒素雰囲気下 100°C 40 時間加  
熱した。反応液を室温まで冷却し、水にあげ ethyl acetate で抽出した。得られ  
た有機相は飽和食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後乾燥剤をろ別した。これ  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane: ethyl acetate =4 : 1)に付し、  
白色の結晶であるジアルデヒド **28** (640 mg, 2.5 mmol, 63%)を得た。

***Ethyl-phenyl-2-((5'-ethoxycarbonyl)-2'-methoxy-vinylphenoxy)propenoate (29)***



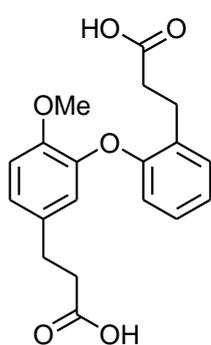
ジアルデヒド **28** (441 mg, 1.72 mmol) を化合物 **12** と同様の反応でジエステル **29** (546 mg, 1.38 mmol, 80%) へと変換した。

***Ethyl-phenyl-2-((5'-ethoxycarbonyl)-2'-methoxy-ethylphenoxy)propanoate (30)***



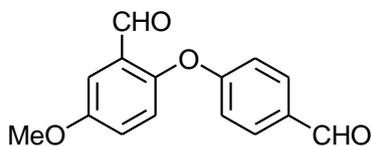
ジエステル **29** (546 mg, 1.38 mmol) の dry MeOH 溶液に触媒量の Pd/C を加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。触媒を除去した後、ろ液を減圧濃縮し無色の液体であるジエステル **30** (422 mg, 1.1 mmol, 77%) を得た。

***2-phenyl (5'-carboxy-2'-methoxy-ethylphenoxy)propanoic acid (31)***



ジエステル **30** (300 mg, 0.75 mmol) を THF:H<sub>2</sub>O=1:1 に懸濁し、触媒量の NaOH を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を HCl 水溶液にあけ、ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗ったのち NaSO<sub>4</sub> で乾燥した後、乾燥剤をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィに (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1) 付し、白色結晶であるジカルボン酸 **31** (250 mg, 0.73 mmol, 97%) を得た。

**6-(4'-formylphenoxy)-3-methoxybenzaldehyde (18)**

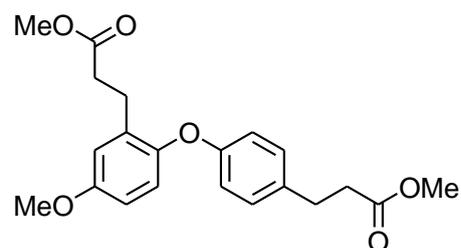


*p*-Bromobenzaldehyde(743 mg, 4 mmol)、isovanilline(913 mg, 6 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.61 g, 8 mmol)、*N,N*-dimethylglycine 塩酸塩 (177 mg, 1.2 mmol)、 $\text{CuI}$  (89 mg, 0.4 mmol) を DMF 6mL に懸濁し、窒素雰囲気下 100°C 40 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、水にあけ ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後乾燥剤を除去した。これを減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=4:1)に付し、白色結晶であるジアルデヒド(640 mg, 2.5 mmol, 63%)を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3.84(3H, s), 6.90~6.97(2H, m), 6.90~7.11(2H, m),

7.23~7.28(1H, m), 7.81~7.89 (2H, m), 9.86(1H, s), 10.2(1H, s).

***Methyl-6-methoxyphenyl-{4'-(methoxy carbonyl)-ethylphenoxy}-propanoate (23)***



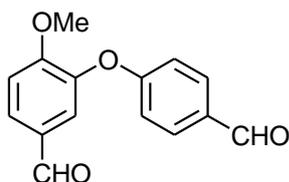
化合物 **3** と同様の方法を用いてメチルエステル **23**

を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.58(4H, t,  $J = 7.7, 7.9$  Hz), 2.86(2H, t,  $J = 7.9, 7.7$  Hz), 2.88(2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 3.61 (3H, s), 3.64(3H, s), 3.76(3H, s), 6.69(1H, dd,  $J = 3.0, 8.8$  Hz), 6.78(2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.78(1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J =$

8.8 Hz), 7.07(2H, d,  $J = 8.4$  Hz).

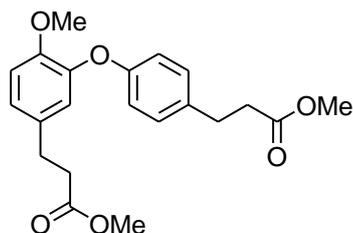
***3-(4'-formylphenoxy)-4-methoxybenzaldehyde (19)***



*p*-Bromobenzaldehyde (742 mg, 4 mmol) と isovaniline(914 mg, 6 mmol)を化合物 **18** と同様の方法で合成し、白色結晶であるジアルデヒド **19** (701 mg, 2.7 mmol, 68%) を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CD<sub>3</sub>OD): 3.87(3H, s), 6.99(2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.35(1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.65(1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88(1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 9.87 (1H, s), 9.88(1H, s).

***Methyl-3-methoxyphenyl-{4'-(methoxy carbonyl)-ethylphenoxy}-propanoate (24)***

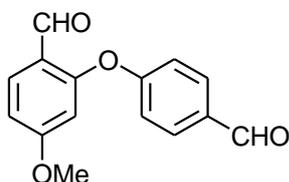


化合物 **3** と同様の方法を用いてメチルエステルを得た。

**23**

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.56(2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.61(2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.84(2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.91(2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 3.63(3H, s), 3.67(3H, s), 3.81(3H, s), 6.78(1H, s), 6.85(2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.90(1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.93(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.11(2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

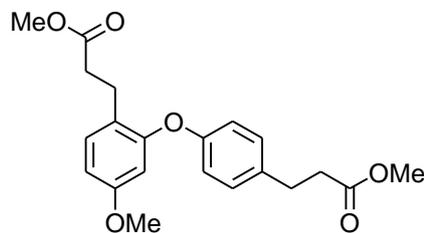
*2-(4'-formylphenoxy)-4-methoxybenzaldehyde (20)*



*p*-Bromobenzaldehyde(928 mg, 5 mmol)と 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (1.02 g, 6 mmol)とを化合物 **18** と同様の方法でジアルデヒド **20** (436 mg, 1.7 mmol, 43%) を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CD<sub>3</sub>OD): 3.83(3H, s), 6.61(1H, d,  $J$  = 2.3 Hz), 6.93~6.96(1H, dd,  $J$  = 2.3, 8.8 Hz), 7.20(2H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.92(1H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 7.96(2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 9.92 (1H, s), 10.1 (1H, s).

*Methyl-2-methoxyphenyl-{4'-(methoxy carbonyl)-ethylphenoxy}-propanoate (25)*

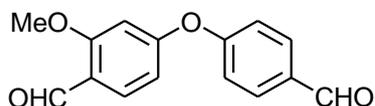


化合物 **3** と同様の方法を用いてメチルエステル

**25** を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.60(2H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 2.62 (2H, t,  $J$  = 7.6, 7.2 Hz), 2.89(2H, t,  $J$  = 5.1, 7.9 Hz), 2.92(2H, t,  $J$  = 7.7, 5.5 Hz), 3.63(3H, s), 3.67(3H, s), 3.70(3H, s), 6.38(1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.60(1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.4 Hz), 6.88(2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.14(2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.15(1H, d,  $J$  = 8.4 Hz).

***4-(4'-formylphenoxy)-2-methoxybenzaldehyde*** (21)

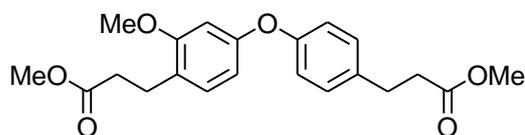


*p*-Hydroxybenzaldehyde(928 mg, 6 mmol)と 5-bromo-*o*-anisaldehyde

(860 mg, 4 mmol)とを化合物 **18** と同様の方法で 3 日間反応させた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene: ethyl acetate= 60:1) で精製し、ジアルデヒド **21** (139 mg, 0.54 mmol, 14%) を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CD<sub>3</sub>OD): 3.83 (3H, s), 6.57~6.62 (1H, dd,  $J$ = 2.4, 9.9 Hz), 7.20(2H, d,  $J$ = 8.6 Hz), 7.89(1H, d,  $J$ = 8.8 Hz), 7.94(1H, d,  $J$ = 3.1 Hz), 7.96 (2H, d,  $J$ = 8.8 Hz), 9.92 (1H, s), 10.1 (1H, s).

***Methyl-4-methoxyphenyl-{4'-(methoxy carbonyl)-ethylphenoxy}-propanoate*** (26)

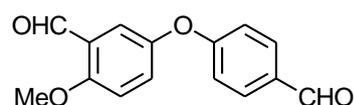


化合物 **3** と同様の方法を用いてメチルエステル **26** を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.61(2H, t,  $J$  = 7.3, 7.7 Hz), 2.62(2H, t,  $J$  = 7.7, 7.5 Hz), 2.90(2H, t,  $J$ = 7.9, 5.2 Hz), 2.92(2H, t,  $J$ = 5.6, 7.7 Hz), 3.63(3H, s), 3.68(3H, s),

3.70(3H, s), 6.38(1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 6.60 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.4$  Hz), 6.88(2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.14(2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.15(1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

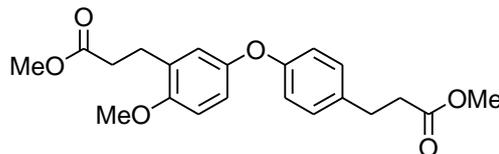
*5-(4'-formylphenoxy)-4-methoxybenzaldehyde* (**22**)



2,4-Dihydroxybenzaldehyde(830 mg, 5 mmol), p-bromobenzaldehyde(750 mg, 4 mmol)を化合物 **18** と同様の反応でジアルデヒド (20 mg) とした。これを dry acetone 5 mL に溶かした後、炭酸カリウム (67 mg) を加え懸濁させた。これにヨウ化メチル (15  $\mu$ L, 0.2 mmol) を滴下し、1 時間室温で攪拌した後さらに 1 時間加熱還流した。反応液を希塩酸にあげ、ethyl acetate で抽出した。得られた有機相は飽和食塩水で洗い、塩化カルシウムで乾燥させた後乾燥剤をろ別した。これを減圧濃縮した後、pTLC(hexane: ethyl acetate = 4 :1)で精製し、ジアルデヒド **22** (12 mg, 0.047 mmol, 2 steps: 1.2%) を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CD<sub>3</sub>OD): 4.00(3H, s), 7.07(2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.40~7.42(1H, dd,  $J = 3.1, 9.0$  Hz), 7.46(1H, d,  $J = 3.1$  Hz), 7.90(2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 9.89 (1H, s). 10.4(1H, s).

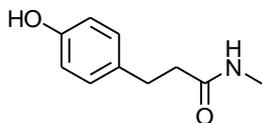
***Methyl-5-methoxyphenyl-{4'-(methoxy carbonyl)-ethylphenoxy}-propanoate (27)***



化合物 **3** と同様の方法を用いてメチルエステル **27** を得た。

NMR  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.60(2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 2.61(2H, t,  $J = 8.0, 8.7$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J = 5.1, 2.9$  Hz), 2.92(2H, t,  $J = 2.9, 5.1$  Hz), 3.65(3H, s), 3.67(3H, s), 3.80(3H, s), 6.78(1H, s), 6.79(1H, d,  $J = 4.7$  Hz), 6.85(1H, dd,  $J = 2.4, 8.3$  Hz), 6.85(2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.11(2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

***3-(p-hydroxyphenyl)-N-methylpropionamide (36)***



3-Methyl-(4-hydroxyphenyl)propionate (197 mg)に NaH(94 mg)とメチルアミン(40%methanol 溶液, 500  $\mu$ L)を加え、封管し 100°Cで 1 時間攪拌した。この後、容器の蓋をあけて加熱し溶媒を除去した。これを CHCl<sub>3</sub>:MeOH=20:1 で懸濁し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄結晶であるアミド **36** (70 mg, 36%) を得た。mp 84.5-85.0°C、IR  $\nu_{\text{max}}$  (film) cm<sup>-1</sup>: 3357, 2924, 2360, 1712, 1645, 1515, 1447, 1226. NMR  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD): 2.39(2H, t,  $J = 7.8$  Hz, 7.3 Hz), 2.66(3H, s), 2.79 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz, 8.3 Hz), 6.67(2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz) HRMS (EI)  $m/z$ : Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N: 179.0946, Found 179.0945.

## *Biological assay*

### 発芽・生長活性試験に用いた試薬の調製

#### ①10 mM MES buffer の調製

MES 214 mg を蒸留水で 100 mL にメスアップし、これを A 液とした。同様に、NaOH 100 mg を蒸留水で 100 mL にメスアップした後、これを蒸留水で 10 倍希釈したものを B 液とした。A 液に B 液を pH=6 になるまで加えた。

#### ②サンプル溶液の調製

化合物 **1**, **2**, **3**, **6**, **7** を各 1 mmol 分量りとり、これにそれぞれ 100  $\mu$ L DMF (**2** 及び **3** については MeOH) で溶かした後、10 mM MES buffer で 10 mL にメスアップした。これを 10 倍希釈し、 $10^{-4}$ M サンプル溶液とした。

### 発芽率及び生長率の測定

直径 8 cm のシャーレに直径 9 cm のろ紙を敷き、2.5 mL の 10 mM MES buffer もしくはサンプル溶液を添加した。これにレタス種子 15 粒を播種し、25°C 暗所で 5 日間静置した。この時の発芽率及び芽の生長を計測した。

## 引用文献

- 1) 相賀徹夫、園芸植物大事典 4、小学館、1989年7月10日
- 2) M. R. Elgindi, O. D. Elgindi, T. J. Mabry, *Asian J. Chem.* **11**, 4, 1525-1527(1999).
- 3) M. DellaGreca, C. D. Marino, L. Previtera, *et al*, *Tetrahedron*, **61**, 50, 11924-11929(2005).
- 4) M. DellaGreca, A. Fiorentino, A. Izzo *et al*, *Chemistry & Biodiversity*, **4**, 2, 118-128 (2007).
- 5) P. Devi, S. Wahidulla, C. Rodrigues, L.D. Souza, *Mar. Drugs*, **8**, 4, 1203-1212 (2010).
- 6) T. Morikawa, J. Tao, I. Toguchida, H. Matsuda *et al*, *J. Nat. Prod.*, **66**, 1, 86-91(2003).
- 7) M. S. Choia, S. H. Leea, H. S. Choa, Y. Kima, Y. P., Yuna *et al.*, *Eur. J. Pharm.*, **556**, 1-3, 181-189 (2007)
- 8) So Yong Leea, Dong Yeon Yuka, Ho Seub Songb, Do Young Yoonc, *et al*, *Eur. J. Pharm.*, **582**, 1-3, 17-25(2008).
- 9) Jeong-Ju Seoa, Seung-Ho Leea, Yong-Su Leeb, Byoung-Mok Kwonc *et al.*, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **31**, 7, 1363-1369(2007)
- 10) S. S. Rotun, V. McMath, D. J. Schoonmaker, P. S. Maupin, F. C. Tenover, B. C. Hill, David M. Ackman, *Emerging infectious diseases*, **5**, 1, 147-149(1999)

- 11) S. Tamai, M. Kaneda, S. Nakamura, *J. Antibiot*, **35**, 9, 1130-1136(1982).
- 12) H. F. Kung, S. Newman, S.-R. Choi, S. Oya, C. Hou, Z.-P. Zhuang *et al.*, *J. Med. Chem.*, **47**, 5258-5264, (2004)
- 13) J. Vercouillie, S. Mavel, L. Galineau, T. Ragusa, R. Innis *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 1297–1300 (2006)
- 14) N. Jung, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.*, **26**, 4494-4502(2009).
- 15) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2337-2364(2004)
- 16) G. I. Gonzalez, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **62**, 7544-7545 (1997)
- 17) Md. S. Islam, M. Kitagawa, M. Imoto, T. Kitahara, H. Watanabe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 2523-2528 (2006)
- 18) X. Xing, D. Padmanaban, L-A. Yeh, G. D. Cuny, *Tetrahedron*, **58**, 7903 (2002)
- 19) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.*, **108**, 8, 3054–3131(2008)
- 20) D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.*, **5**, 3799-3802 (2003)
- 21) A-Y.Cheng, J-C. Hsieh, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 71-75 (2012)
- 22) K. Swapna, S. N. Murthy, M. T. Jyothi, Y. V. D. Nageswar, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 5978-5988 (2011)
- 23) C. W. Schimelpfenig, R. R. Ford., *J. Org. Chem.*, **46**, 1210–1212 (1981).
- 24) Y-S. Li, K. Matsunaga, R. Kato, Y. Ohizumi, *J. Nat. Prod.*, **64**, 806-808 (2001)
- 25) 吉川/雅之、薬用食品の開発—薬用・有用植物の機能性食品素材への応用（第

1 卷)、シーエムシー出版、2007年3月、p186-188

26) H-J Chen, C-K Shih, H. Yuhsu, W. Chiang, *J. Agric. Food Chem.*, **58**,  
2596–2601 (2010)