

Gelsemium 属植物含有生物活性アルカロイド
の探索と合成に関する研究

2008 年

小 暮 紀 行

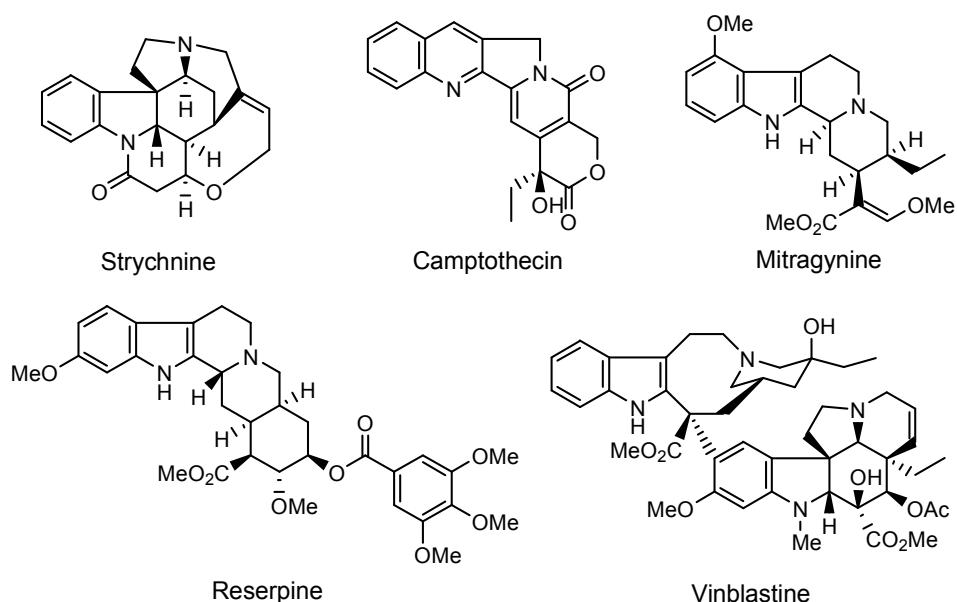
序論

天然にはアルカロイドとよばれる含窒素化合物が多数存在している。植物アルカロイドは、主に植物が産生するアミノ酸由来の二次代謝産物であり、複雑な構造を有するものも多く、有機化学的に非常に興味深い。また、アルカロイドは強力な生物活性をもつものが多く、薬理的観点からも非常に注目を集めてきた。

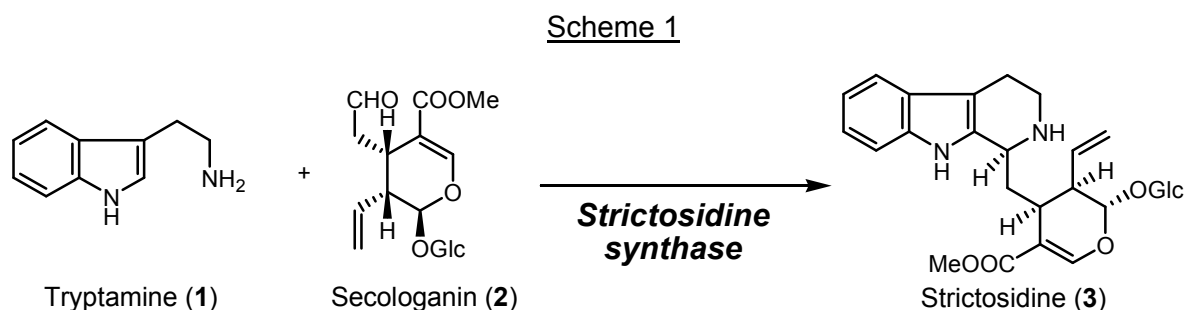
アルカロイドの歴史は、19 世紀初めにまでさかのぼる。1806 年、ゼルチュネルによりアヘンから初のアルカロイドとなる Morphine が単離され、それ以来 Atropine, Berberine, Colchicine, Quinine などの重要なアルカロイドが次々と発見された。そして、現在では 7000 種類以上ものアルカロイドが単離・構造決定されており、その多くは Tryptophan, Tyrosine, Phenylalanine などの芳香族アミノ酸由来のアルカロイドが占めている。

膨大な数のアルカロイドの中で、今回研究対象としているモノテルペノイドインドールアルカロイドに限っても 1300~1500 種類あると言われている¹⁾。モノテルペノイドインドールアルカロイドを含有する植物は、例外はあるものの双子葉植物合弁花類中のリンドウ目 Gentianales, その中でも 3 つの科、マチン科 Loganiaceae, キョウチクトウ科 Apocynaceae, アカネ科 Rubiaceae に限られている。代表的なモノテルペノイドインドールアルカロイドとして、中枢神経興奮作用をもつ Strychnine, 血圧降下作用をもつ Reserpine, 強力なオピオイド受容体刺激作用をもつ Mitragynine, 抗腫瘍薬 Camptothecin, Vinblastine などが挙げられる (Fig. 1)。

Fig. 1



モノテルペノイドインドールアルカロイドは Tryptamine (1) と Secologanin (2) の縮合によって生じる Strictosidine (3) から生合成される (Scheme 1)。最近、Stockigt らによって、植物体内で Pictet-Spengler 反応を触媒する Strictosidine synthase について、その 3 次元構造とメカニズムに関する報告がなされた。^{2), 3)}



マチン科 (Loganiaceae) *Gelsemium* 属植物には、*Gelsemium elegans* Benth., *Gelsemium sempervirens* Ait., *Gelsemium rankinii* Small の 3 つの種があることが知られている。

G. elegans は中国南部から東南アジアに分布しており、中国において鎮痛・鎮痙薬、皮膚潰瘍治療薬として、また漢薬“胡満強”としてリウマチ治療に利用され、最近ではある種の肝臓ガンの治療に臨床的に用いられている。正倉院薬物第二次調査において、本植物が約 1250 年前の奈良時代より現存する薬物の 1 つ“治葛”の基原植物であることを当研究室で証明し⁴⁾、わが国でも奈良時代に中国から渡来したと考えられる“治葛” (*G. elegans* の根) を薬として利用していたことが明らかとなった。

G. sempervirens, *G. rankinii* は北アメリカ南部に分布しており、*G. sempervirens* はジャスミンに似た鮮黄色の香りのある花をつけることから、カロライナジャスミン、イエロージャスミンの名前で知られている。*G. sempervirens* はかつて偏頭痛治療薬として用いられ、一時期その根のエキスが英国薬局方にも記載され使用されてきた。*G. rankinii* は鮮黄色のラッパ型の花をつける等、多くの点で *G. sempervirens* と類似性を示す。しかしながら *G. rankinii* には芳香性は無く、開花期が春・秋の 2 回ある。湿地帯に多く自生し、スワンプジャスミン、ランキンジャスミンの名でも知られている。

これら *Gelsemium* 属植物には、通常のモノテルペノイドインドールアルカロイドと比べ植物体内で多段階の酸化、転位が進行したと考えられる複雑でひずみのかかったインドール・オキシインドールアルカロイドが多数含有されており、これらアルカロイドの特徴として N_a -OMe 基があげられる。*Gelsemium* アルカロイドは、これまでに 50 種以上が単離されており、それらは構造上の特徴から大きく Sarpagine-type, Koumine-type, Humantenine-type, Gelsemine-type, Gelsedine-type, Yohimbane-type の 6 つのグループに分類される^{5), 6)}。Fig. 2 にこれまでに単離された *Gelsemium* アルカロイドのうち代表的なものを type 別に示した。

次に、各 type の構造上の特徴を簡単に示す。

- 1) Sarpagine-type : インドール骨格とエチリデンを有し、 sp^2 炭素数が 10 と多く、総炭素数も多い。

Gelsemium アルカロイド生合成の初期の段階であり、酸化段階が進んでいない。

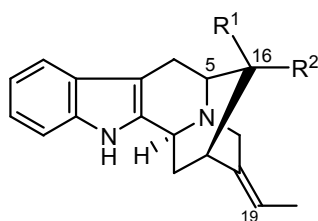
- 2) Koumine-type : インドレニンまたはインドリン骨格で、6 環性のかごのような構造を有する。

末端オレフィンに有する場合、¹H-NMR においてオレフィンのプロトンが芳香環の影響を受けて高磁場シフトするのが特徴的である。*G. elegans* に特有のアルカロイドである。

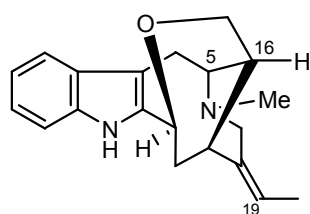
- 3) Humantenine-type : オキシインドール骨格とエチリデンを有する。sp² 炭素数は 9 であり、OMe 基などの置換基があるものが多く、総炭素数は 21 前後と多くなる。
- 4) Gelsedine-type : Humantenine-type の 21 位炭素が欠如した構造を有する。オキシインドール骨格を持つが、オレフィンもエチリデンも持たないため、sp² 炭素数は 7~8、総炭素数は 19 前後と少ない。
- 5) Gelsemine-type : オキシインドール骨格を有し、多くは末端オレフィンを持ち、特徴的なピークを示す。6 位と 20 位の結合が特徴的で、6 環性のアルカロイドである。
- 6) Yohimbane-type : インドール骨格と、高度に共役した 5 環性の扁平構造を有し、E 環は炭素のみで構成される。総炭素数は少ないが、sp² 炭素が多い。置換基が少なく、シンプルな構造のものがほとんどである。

Fig. 2-1

Sarpagine-type

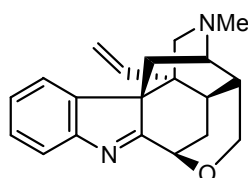


R¹=COOMe, R²=CH₂OH : 19(Z)-Akuammidine (4)
 R¹=CH₂OH, R²=H : Koumidine (5)

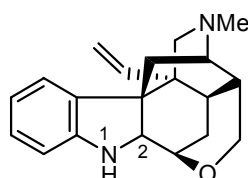


19(Z)-Anhydrovobasinediol (6)

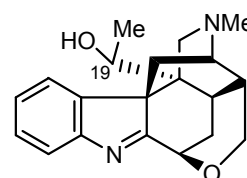
Koumine-type



Koumine (7)

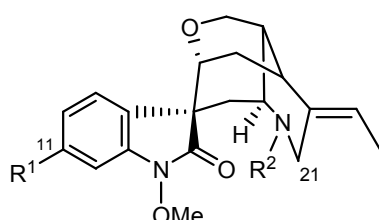


1,2-Dihydrokoumine (8)

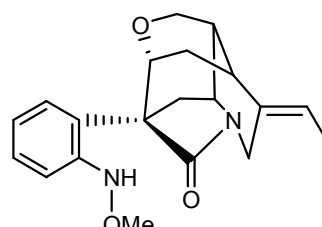


19-Hydroxydihydrokoumine (9)

Humantenine-type



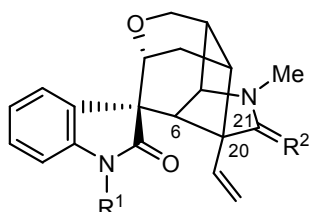
R¹=R²=H : Rankinidine (10)
 R¹=H, R²=Me : Humantenine (11)
 R¹=OMe, R²=H : Humantenirine (12)



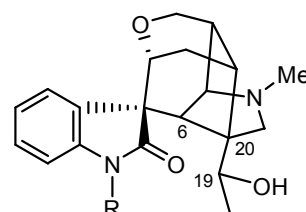
Gelsemamide (13)

Fig. 2-2

Gelsemine-type

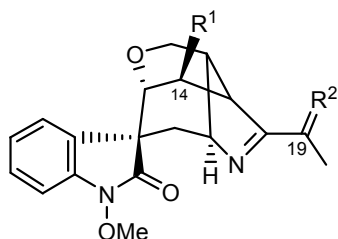


- R¹=H, R²=H₂ : Gelsemine (**14**)
 R¹=OMe, R²=H₂ : Gelsevirine (**15**)
 R¹=H, R²=O : 21-Oxogelsemine (**16**)

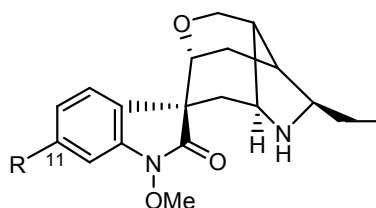


- R=H, 19(R) : 19(R)-Hydroxydihydrogelsemine (**17**)
 R=OMe : 19-Hydroxydihydroxygelsevirine (**18**)

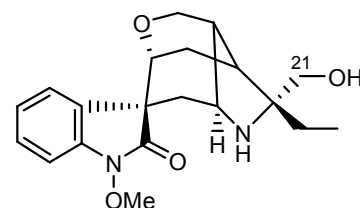
Gelsedine-type



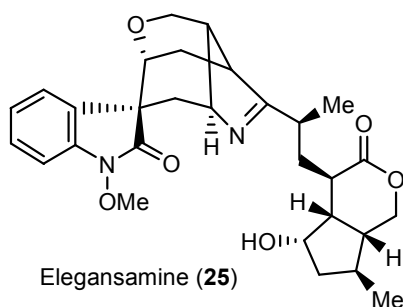
- R¹=H, R²=H₂ : Gelsenicine (**19**)
 R¹=OH, R²=H₂ : 14-Hydroxygelsenicine (**20**)
 R¹=H, R²=O : 19-Oxogelsenicine (**21**)



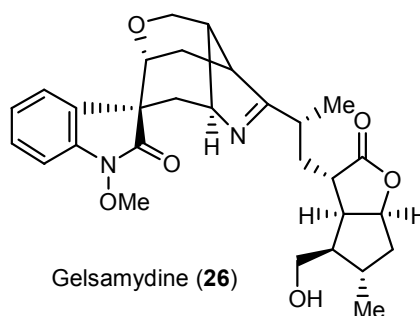
- R=H : Gelsedine (**22**)
 R=OMe : Gelsemicine (**23**)



Gelselegine (**24**)

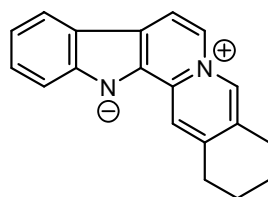


Elegansamine (**25**)



Gelsamydine (**26**)

Yohimbane-type

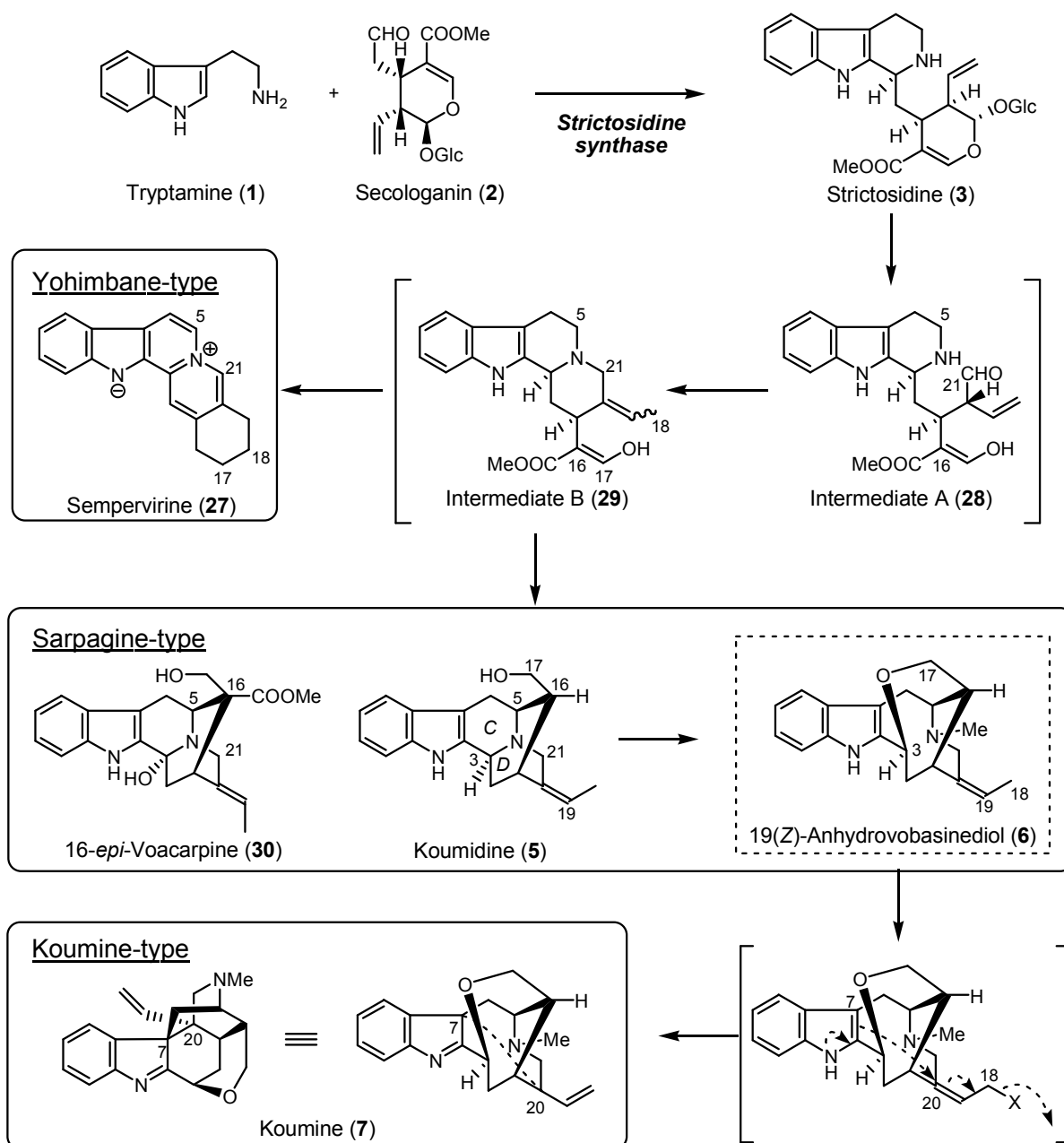


Sempervirine (**27**)

Gelsemium アルカロイドの生合成経路は、これまでに *Gelsemium* 属植物から単離・同定された化合物より、次のように推定している^{7), 8), 9)} (Scheme 2)。

Tryptamine (1) と Secologanin (2) の縮合によって得られる Strictosidine (3) から、糖が加水分解されてアルデヒド体 (Intermediate-A, 28) となり、N₆と 21 位のアルデヒドが環化することにより仮想中間体、Intermediate-B (29) が生成する。この中間体から 17 位と 18 位の結合が形成することにより Yohimbane-type の骨格が形成され、5 位と 16 位の結合が形成すると Sarpagine-type の骨格が形成される。Koumidine (5) の C/D 環の開裂と 17 位、3 位間でのエーテル結合形成により、19(Z)-Anhydrovobasinediol (6) が生成する。さらに酸化段階が進み、18 位の酸化、それに続く 7 位と 20 位での閉環が起こると Koumine (7) が生成すると考えられている。

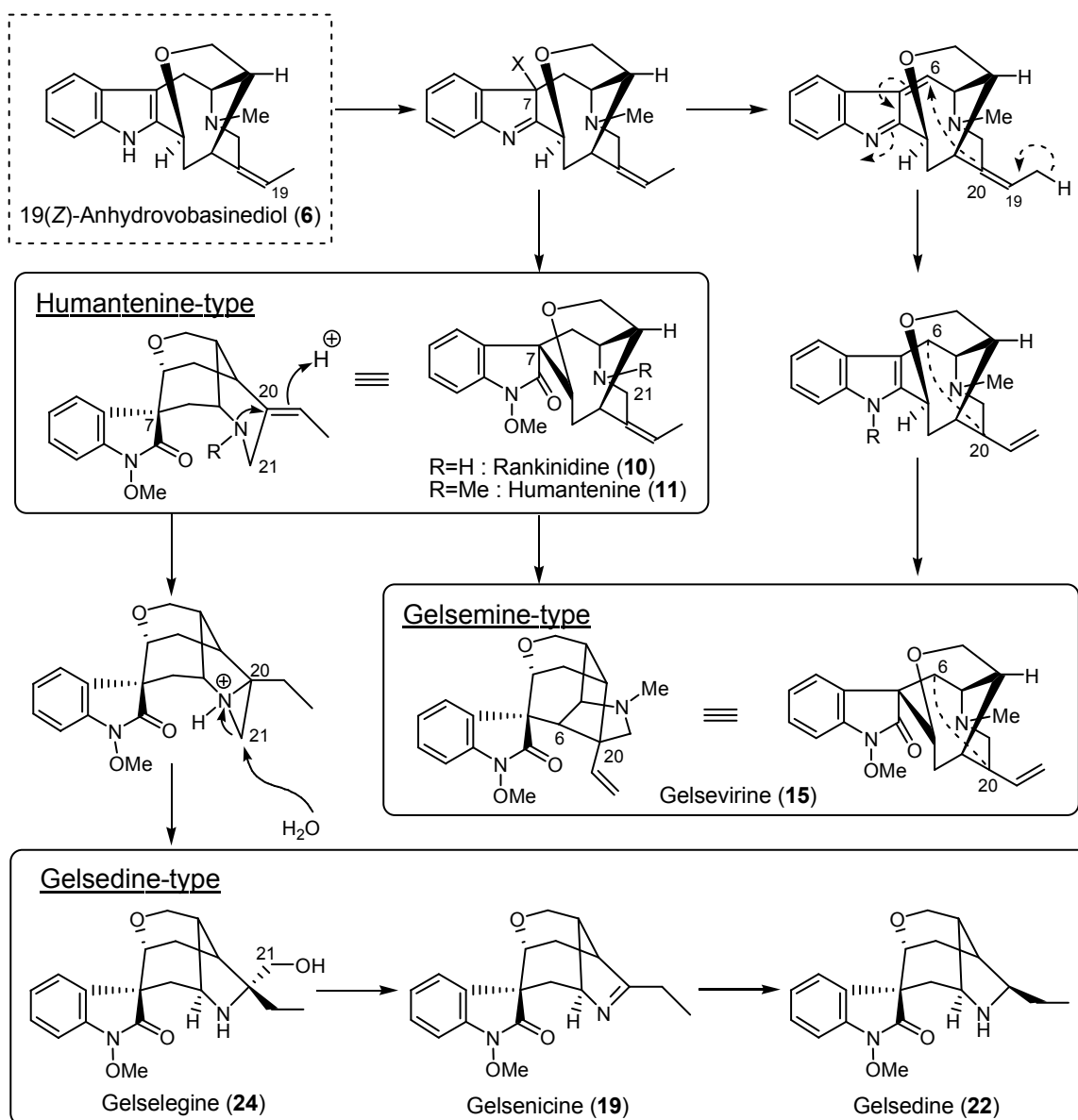
Scheme 2-1



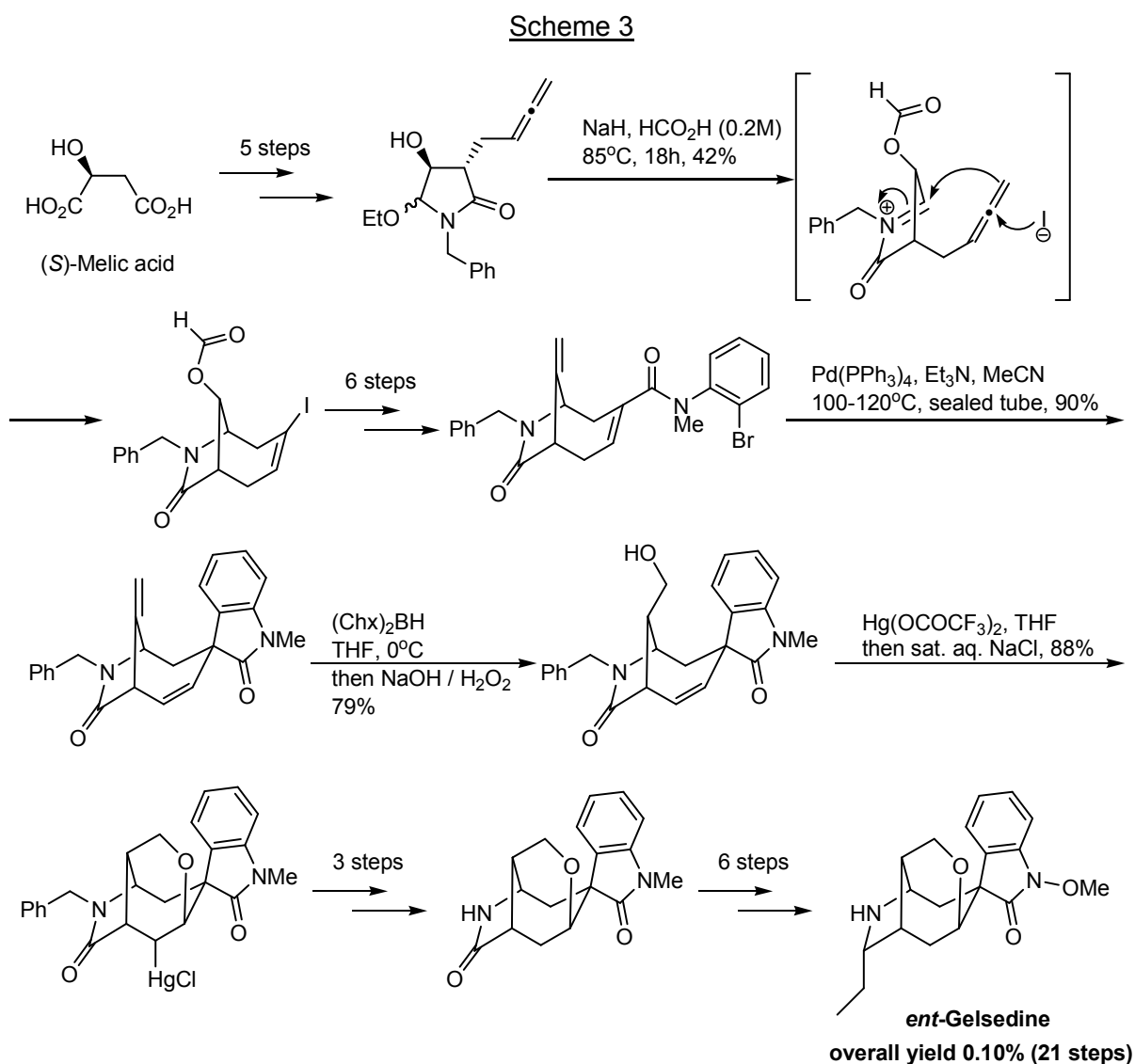
また、Sarpagine-type アルカロイドの 1 つである 19(Z)-Anhydrovobasinediol (**6**) から 7 位の β 酸化、転位を経てオキシインドールとなると Humantenine-type の骨格が形成されと考えられる。19(Z)-Anhydrovobasinediol (**6**) から β 酸化の後、6-7 位の脱離、19-20 位の二重結合からの攻撃により 6 位、20 位間での閉環が起こり、オキシインドールとなると Gelsemine-type の骨格が形成されと考えられる。また、Humantenine-type から 6 位と 20 位での閉環が起こることにより Gelsemine-type の骨格を形成する経路も考えられ、この経路の生合成中間体とも考えられる新規アルカロイドを見出したので、第 3 章で論述する。

Gelsedine-type は、Humantenine-type の 21 位炭素が欠如した骨格である。この 21 位が保持されたままで、D 環が縮小した構造をもつアルカロイド Gelselegine (**24**) が単離されたことから¹⁰⁾、Gelsedine 型アルカロイドの生合成経路は次のように考えられている^{8),9)}。Humantenine-type より、 N_b から 20 位への攻撃が起こりアジリジニウムイオンが生成し、21 位へ H_2O が攻撃することにより Gelselegine (**24**) が生成する。さらに 21 位炭素の酸化的開裂を経て Gelsenicine (**19**) となり、続く還元により Gelsedine (**22**) となると考えられる。

Scheme 2-2



以上述べたように、*Gelsemium* アルカロイドは複雑な環構造と多くの不斉点を含む構造を有しており、現在まで多くの合成研究者の注目を集めてきた。1989 年、Magnus らによって Koumine (7) の全合成¹²⁾ が達成されて以来、福山らによる Gelsemine (14) の全合成¹³⁾ など、*Gelsemium* アルカロイドの合成は数多く報告されている。しかしこのうち、われわれの研究により強力な抗腫瘍活性が見い出された(第4章で論述する)Gelsedine-type アルカロイドの合成例は少なく、Hiemstra らによって *ent*-Gelsedine の全合成が達成されているのみである¹⁴⁾ (Scheme 3)。



一方、*Gelsemium* アルカロイドは多様な分子構造を有しているが、これらの生物活性に関しては未検討の分野が多く残されている。第4章にて後述するが、本学薬物治療学研究室(現・高齢者薬剤学研究室)との共同研究により、Gelsedine-type アルカロイドに強力な腫瘍細胞殺傷作用を見出した。¹¹⁾

植物由来の抗腫瘍剤として、ビンブラスチン系、タキソール系およびカンプトテシン系抗腫瘍剤が開発され(Fig. 3)、ユニークな作用機序および腫瘍細胞選択性に基づく特異な臨床応用などから注目されている。しかしながら、これらを含む既存の抗腫瘍薬は重篤な副作用や多剤耐性ガン細胞の出現などに起因する様々な問題を抱えている上、ガン患者の増加により、新しい薬剤の開発が強く望まれている。

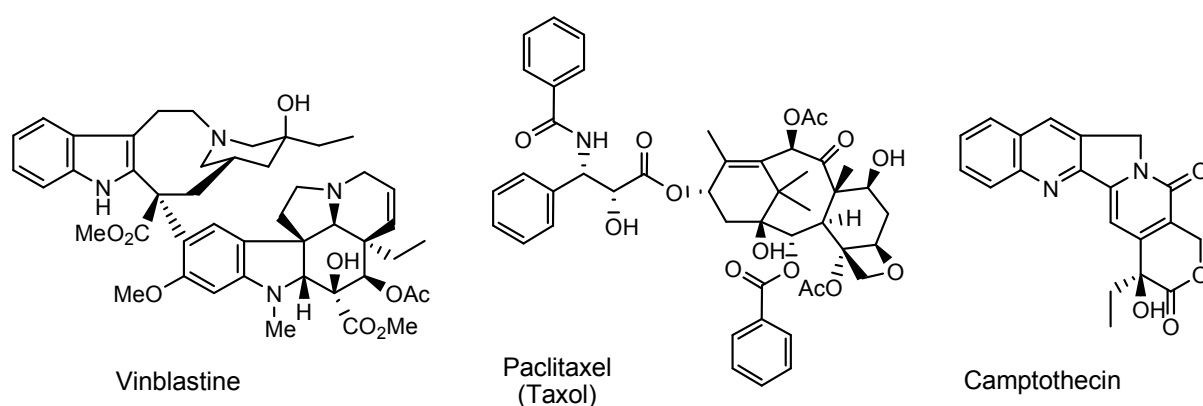


Fig. 3

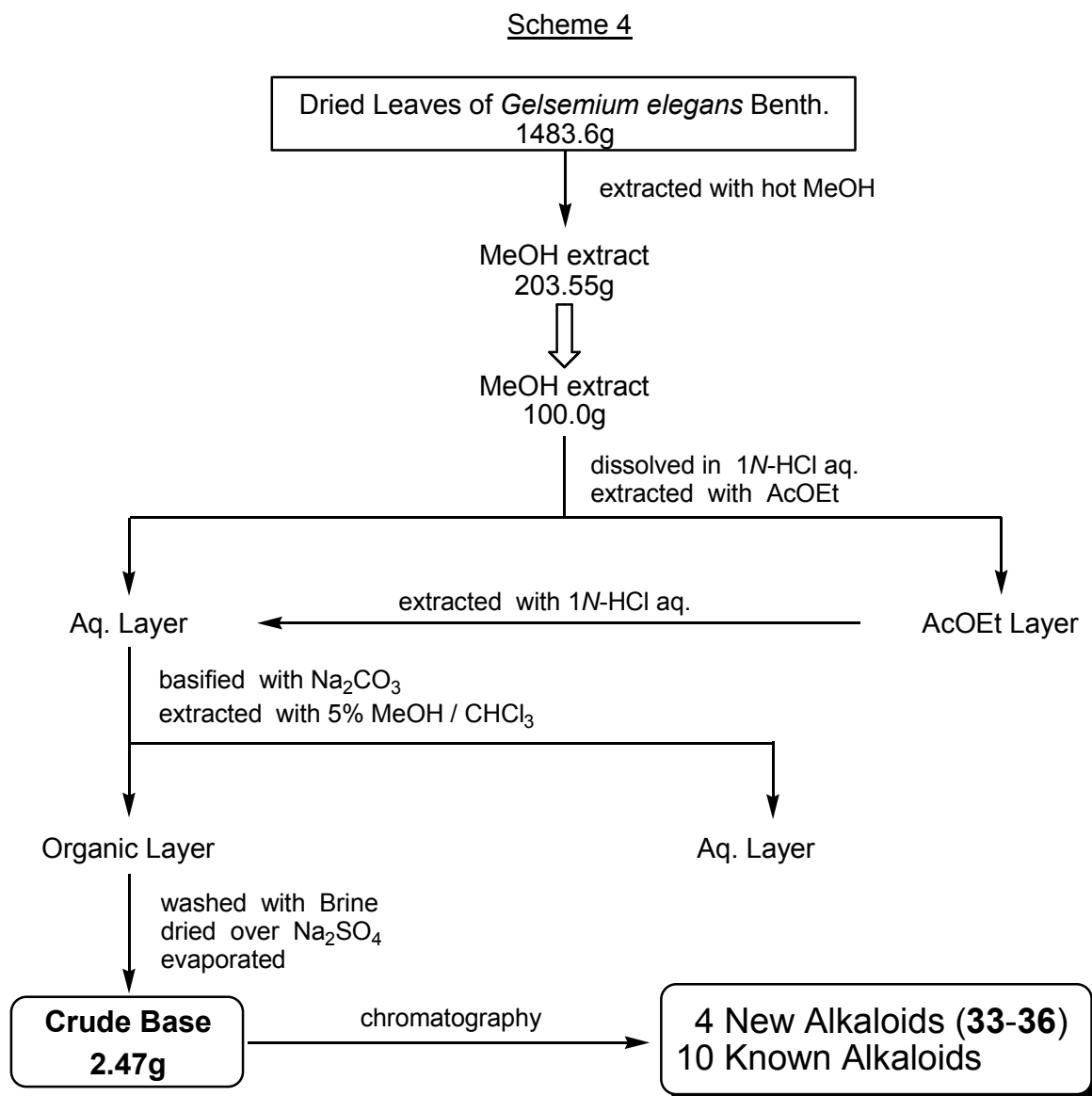
本研究では、新規アルカロイドを含有する可能性を秘めている *Gelsemium* 属植物について、網羅的で詳細な成分探索を行い、新規 *Gelsemium* Alkaloid の単離・構造決定、単離したアルカロイド類の活性評価を行うことを第一の目的としている。さらに、第4章にて後述するが、Gelsedine-type アルカロイドに強力な腫瘍細胞殺傷作用を見出したことから、新規ゲルセミウム系抗腫瘍薬の創製を目指し、誘導体合成、構造活性相関の検討、作用機序の解明、およびそれらを可能とするための全合成による大量供給法の確立を目的として研究を行った。

まず、熱川バナナワニ園に植栽されている *Gelsemium elegans* について、その葉部の MeOH エキスの分離・精製を行った(第1章)。また、カロライナジャスミンとして知られている *Gelsemium sempervirens* についても詳細な含有アルカロイドの探索を行った(第2章)。さらに、残る1種である *Gelsemium rankinii* についても、その葉・茎部 MeOH エキスについて含有成分の探索を行った(第3章)。単離したアルカロイドについて、本学薬物治療学研究室(現・高齢者薬剤学研究室)との共同研究により生物活性を評価した。その結果、6つのタイプのうち Gelsedine-type のアルカロイドについて、抗腫瘍活性が認められた(第4章)。そこで、構造活性相関の検討、誘導体合成のための Gelsedine-type アルカロイドの大量供給を目的として、D-Tryptophan を原料とした不斉全合成研究を行った(第5章)。以上について、本論でその詳細を論述する。

第1章 *G. elegans* 含有アルカロイドに関する化学的研究

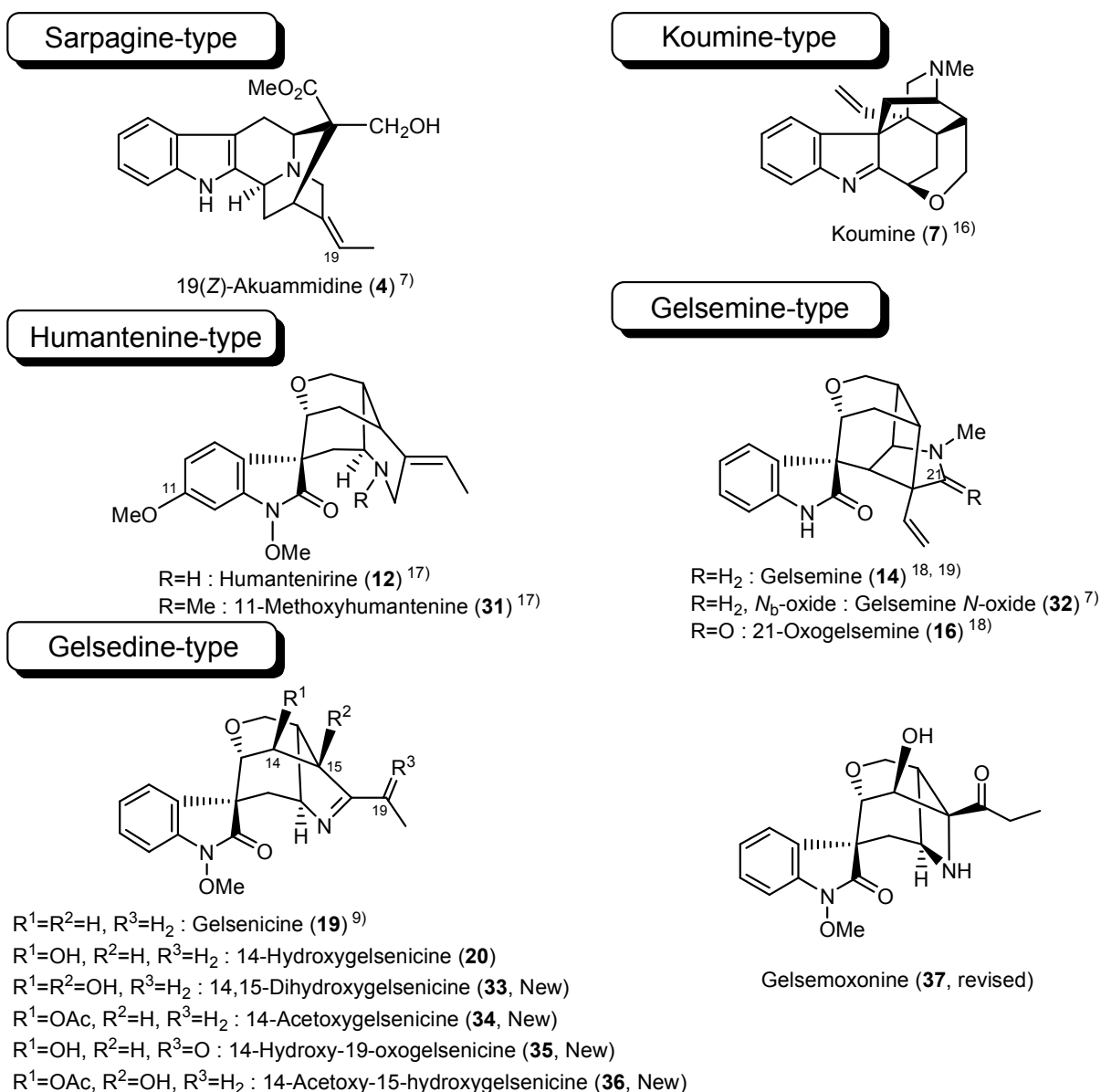
第1節 *G. elegans* 葉部 MeOH エキス Crude Base の成分探索

熱川バナナワニ園 清水秀男氏よりご供与いただいた *Gelsemium elegans* Benth. の葉 1483.6g を、液体窒素を用いて粉碎、熱 MeOH 抽出し、MeOH エキスを得た。得られた MeOH エキスの半量を下記 (Scheme 4) に示すように分配し、アルカロイド分画を得た。



アルカロイド分画 2.47g を各種クロマトで分離、精製することにより、新規アルカロイド 4 種 (33～36) を含む 14 種のアルカロイドを単離した (Fig. 4)。既知アルカロイドについては、各種スペクトルデータを文献記載のデータと比較・同定することにより確認した。以下、新規アルカロイドの構造決定、ならびに Gelsemoxonine (37) の構造訂正について述べる。

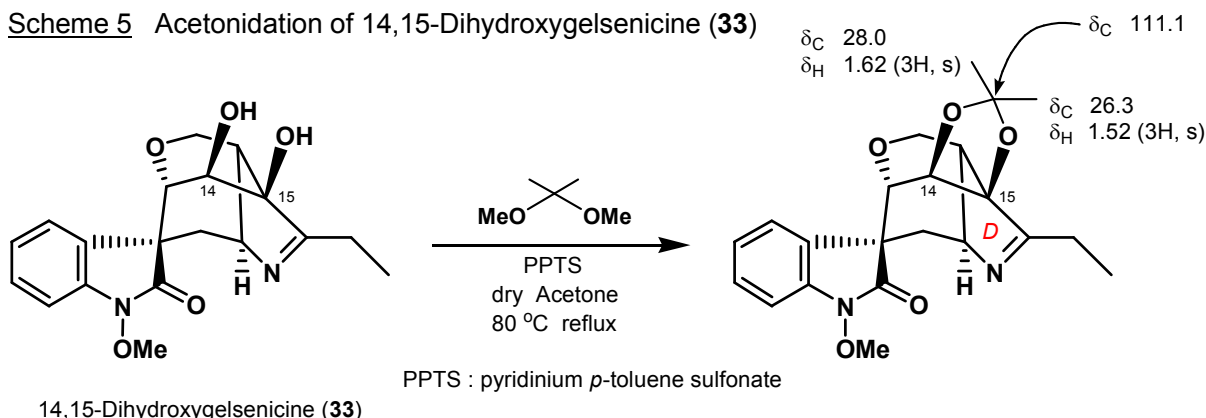
Fig. 4



Compounds	weight (mg)	rate (%)
19(Z)-Akuammidine (4)	4.3	0.17
Koumine (7)	1.7	0.07
Humantenirine (12)	6.3	0.26
11-Methoxyhumantenine (31)	1.8	0.07
Gelsemine (14)	143.5	5.81
Gelsemine N-oxide (32)	3.5	0.14
21-Oxogelsemine (16)	2.0	0.08
Gelsenicine (19)	75.9	3.07
14-Hydroxygelsenicine (20)	236.7	9.58
14,15-Dihydroxygelsenicine (33 , New)	65.4	2.65
14-Acetoxygelsenicine (34 , New)	108.5	4.39
14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (35 , New)	3.6	0.15
14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36 , New)	10.5	0.43
Gelsemoxonine (37 , revised)	74.4	3.01

rate : Crude baselに対する割合

Scheme 5 Acetonidation of 14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**)



本化合物は5つの環を形成しており、conformationが固定されているため、*trans*のアセトナイドを組むことは不可能と考えられる。よって、アセトナイド体が生成したことにより、隣接する水酸基の相対配置は*cis*であると推定した。2次元NMRの解析により、本化合物はD環が閉環していることから、15位の水酸基の立体配置は β であり、よって14位の水酸基の立体配置は β であると推定した。また、 ^1H -NMRにおいて、14位のプロトンは3位のプロトンと $J=2.1\text{ Hz}$ で小さくカップリングしており、その結合定数からも、14位の水酸基の立体配置は β と推定した。

以上のスペクトル解析から、本化合物の構造を14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**)と推定した。本化合物は隣接ジオール基を有する初めての *Gelsemium* アルカロイドとなる。²⁰⁾

新規アルカロイド **34** は無色非晶質物質として得られ、UV スペクトル (MeOH) において 258.0, 213.5nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS においては、384 (M^+ , 100%) に分子イオンピークが認められ、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より分子式 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ が得られた。

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) において、14-Hydroxygelsenicine (**20**) と同様に4H分の芳香族プロトン、 $\text{N}_a\text{-OMe}$ のプロトン、イミン窒素が結合したメチンのプロトン、エチル基のプロトン、17位オキシメチレンのプロトン、3位オキシメチンのプロトンが観測された。特徴的なシグナルとして、 δ 5.50 に低磁場シフトした1H分のプロトン、 δ 2.08 (3H, s) にアセチルメチルのプロトンが観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3) において、 δ 170.7, δ 170.1 に、オキシインドール2位のカルボニル炭素のシグナルとともに、もう1本のカルボニル基のシグナルが観測されたことから、アセチル基の存在が示唆された。さらに特徴的なシグナルとして、20位のイミン炭素のシグナルが観測された。 δ 2.08 (3H, s), δ 5.50 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$, H-14) のプロトンを除いて、14-Hydroxygelsenicine (**20**) とよく類似していたことと (Table 1, P16)、分子量が14-Hydroxygelsenicine (**20**) より42マス ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ 分) 多いことから、14-Acetoxygelsenicine (**34**) と推定した。

H-H COSY 測定において、3位プロトンと δ 5.50 のプロトンの間、6位プロトンから5位、16位、15位のプロトンまで相関が認められた。HMBC 測定において、 δ 5.50 のプロトンから δ 170.1のカーボンに、6位プロトンから δ 170.7のカーボンに相関が認められたことから、 δ 170.7のシグナルがオキシインドール2位、 δ 170.1のシグナルがAcetoxy基のカルボニル炭素であることが分かり、14位にAcetoxy基が結合していることが明らかとなった(Fig. 6)。

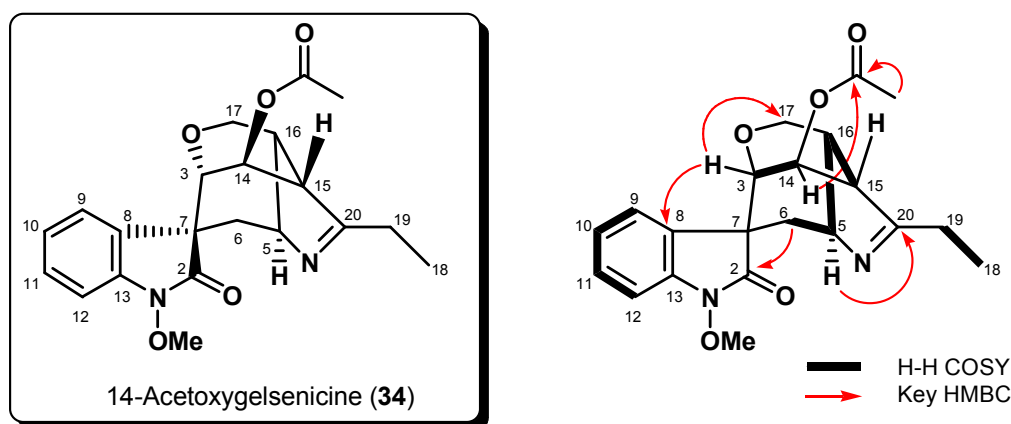
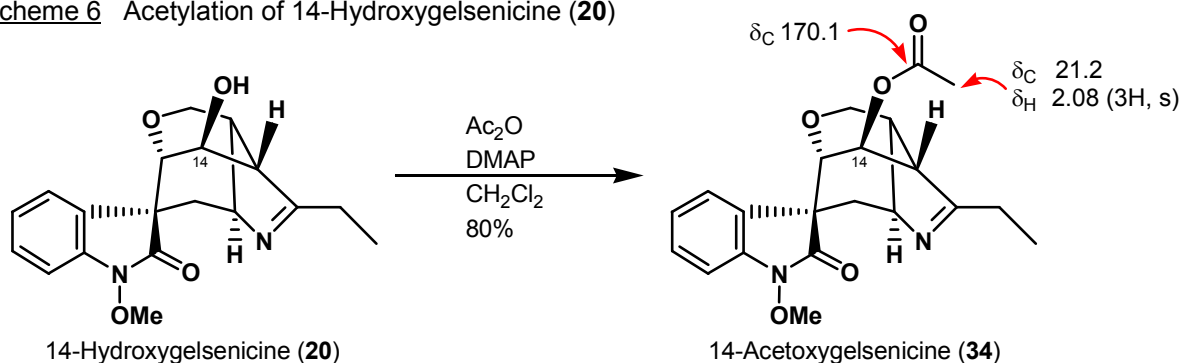


Fig. 6

14 位の Acetoxy 基の立体配置については、 $^1\text{H-NMR}$ において 3 位プロトンと 14 位プロトンの結合定数が $J=2.4\text{ Hz}$ と小さいことから、 β 配置と推定した。

14-Hydroxygelsenicine (**20**) を CH_2Cl_2 中、DMAP 存在下、 Ac_2O にてアセチル化して得た化合物と、本化合物の $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, CD のデータが完全に一致したことから、本化合物の構造を 14-Acetoxygelsenicine (**34**) と確認した¹¹⁾ (Scheme 6)。

Scheme 6 Acetylation of 14-Hydroxygelsenicine (**20**)



新規アルカロイド **35** は淡黄色非晶質物質として得られ、UV スペクトル (MeOH) において 256.5, 213.0nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。また、イミンとカルボニルが共役していることにより 240 nm 付近に弱い吸収が観測された。EI-MS においては、356 (M^+ , 100%) に分子イオンピークが認められ、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) において、14-Hydroxygelsenicine (**20**) と同様に 4H 分の芳香族プロトン、 $\text{N}_a\text{-OMe}$ のプロトン、イミン窒素が結合したメチンのプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、3 位、14 位オキシメチンのプロトンが観測された。14-Hydroxygelsenicine (**20**) と比較して (Table 1, P16)、エチル基のプロトンは観測されず、代わりに $\delta 2.65\text{ (3H, s)}$ にカルボニル基の隣と考えられるメチル基のプロトンが観測された。さらに、15 位のプロトンが $\delta 2.89$ から $\delta 3.42$ に大きく低磁場シフトしていた。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) において、 $\delta 170.8$ のオキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナルとともに、 $\delta 197.3$ にカルボニル炭素のシグナルが観測された。さらに、 $\delta 174.7$ に 20 位のイミン炭素と考えられるシグナルが観測された。

H-H COSY 測定において、3 位プロトンと 14 位プロトンの間、6 位プロトンから 5 位、16 位、15 位のプロトンまで相関が認められた(Fig. 7)。HMBC 測定において、 δ 2.65 (H₃-18) のプロトンから δ 197.3 のカーボンと δ 174.7 のカーボンに、 δ 4.75 (H-5) のプロトンから δ 174.7 のカーボンに相関が認められたことから、 δ 174.7 のシグナルが 20 位のイミン炭素のシグナルであり、 δ 197.3 のシグナルが 19 位のケトンのシグナルであると推定した。20 位のイミン炭素は、19 位のケトンが共役していることによって電子密度が大きくなり、高磁場シフトしている(14-Hydroxygelsenicine (**20**) においては δ 181.1) と考えられる。14 位の水酸基の立体配置については、¹H-NMR における結合定数が小さい ($J=2.4$ Hz) ことから β 配置と推定した。¹¹⁾

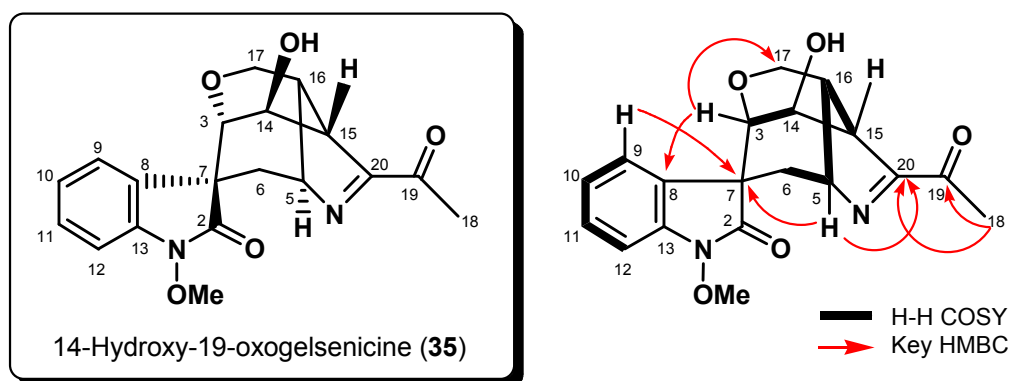


Fig. 7

新規アルカロイド **36** は UV スペクトル (MeOH) において 258.0, 212.5nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS においては、400 (M^+ , 30%) に分子イオンピークが認められ、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より分子式 $C_{21}H_{24}N_2O_6$ が得られた。

¹H-NMR (500MHz, $CDCl_3$) において、14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**, P11 参照) と同様に 4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe のプロトン、イミン窒素が結合したメチンプロトン、エチル基のプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、3 位オキシメチンのプロトンが観測された。特徴的なシグナルとして、 δ 5.57 に低磁場シフトした 1H 分のプロトン、 δ 2.16 (3H, s) にアセチルメチルのプロトンが観測された。¹³C-NMR (125MHz, $CDCl_3$) において、 δ 170.9, δ 170.5 に、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナルとともに、カルボニル基のシグナルが観測された。さらに、 δ 182.2 に 20 位のイミン炭素のシグナルが観測された。14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**) と比較すると (Table 1, P16)、 δ 4.31 (H-14) のプロトンの代わりに δ 5.57 にプロトンが観測されたことに加え、 δ 2.16 (3H, s) にアセチルメチルのシグナルが観測された。また、14-Acetoxygelsenicine (**34**, P12 参照) と比較すると (Table 1, P16)、観測されたプロトンの数が 1 つ少ないことを除いて、よく類似していた。分子式が 14-Acetoxygelsenicine (**34**) より酸素原子 1 つ分多いことから、もう 1 つ多く水酸基を有すると推定した。

H-H COSY 測定において、3 位のプロトンと δ 5.57 のプロトンの間に相関が認められた。HMBC 測定において、 δ 3.87 (H-3) のプロトンから δ 79.2 (C-15), δ 60.6 (C-17), δ 36.3 (C-6) のカーボンに、 δ 5.57 (H-14) のプロトンから δ 182.2 (C-20), δ 170.9 のカーボンに、 δ 2.34 (H-6) のプロトンから δ 170.5 のカーボンに相関が認められた(Fig. 8)。この結果から、 δ 170.5 のシグナルがオキシインドール 2 位のカルボニル炭素、 δ 170.9 のシグナルが Acetoxy 基のカルボニル炭素であり、Acetoxy 基は 14 位に、水酸基は 4 級炭素である 15 位に結合していると推定した。¹¹⁾

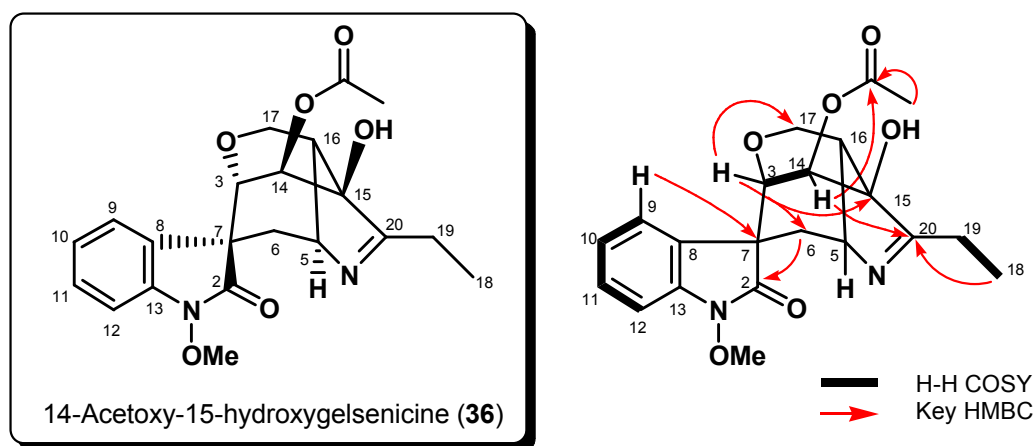


Fig. 8

14 位の Acetoxy 基の立体配置については、 $^1\text{H-NMR}$ における結合定数が小さい ($J=2.4$ Hz)ことから β 配置と推定した。15 位の水酸基の立体配置については 14,15-Dihydroxygelsenicine (33, P11 参照) と同様、D 環が閉環していることから β 配置と推定した。

Table 1. ¹H and ¹³C NMR Data for 14-Hydroxygelsenicine (**20**) and New Alkaloids (**33-36**)

	14-Hydroxygelsenicine (20)		14,15-Dihydroxy- gelsenicine (33)		14-Acetoxygelsenicine (34)		14-Hydroxy-19- oxogelsenicine (35)		14-Acetoxy-15- hydroxygelsenicine (36)	
	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz
2		170.9		170.6		170.7		170.8		170.5
3	3.68 (br-s)	79.2	3.81 (d, 2.1)	77.2	3.81 (dd, 2.4, 1.8)	76.1	3.74 (dd, 2.4, 1.8)	78.9	3.87 (d, 2.4)	74.9
5	4.41 (m)	71.9	4.44 (m)	69.2	4.46 (m)	72.0	4.75 (ddd, 7.5, 4.6, 2.4)	74.1	4.52 (m)	69.8
6	2.42 (dd, 15.6, 4.6)	37.5	2.38 (dd, 15.6, 4.6)	36.1	2.44 (dd, 15.6, 4.9)	37.4	2.62 (dd, 15.6, 4.6)	37.8	2.45 (dd, 15.6, 4.6)	36.3
	2.31 (dd, 15.6, 2.1)		2.28 (dd, 15.6, 2.4)		2.32 (dd, 15.6, 2.4)		2.35 (dd, 15.6, 2.4)		2.34 (dd, 15.6, 2.6)	
7		53.7		53.6		53.9		54.2		53.8
8		131.6		131.3		131.4		131.2		131.2
9	7.51 (d, 7.6)	124.6	7.49 (d, 7.6)	124.6	7.53 (dd, 7.6, 0.6)	124.6	7.55 (d, 7.7)	124.5	7.51 (d, 7.6)	124.6
10	7.09 (br-t, 7.6)	123.5	7.08 (td, 7.6, 0.9)	123.6	7.07 (td, 7.6, 0.6)	123.5	7.10 (td, 7.7, 1.0)	123.6	7.08 (t, 7.6)	123.6
11	7.27 (br-t, 7.6)	128.3	7.28 (td, 7.6, 0.9)	128.5	7.27 (td, 7.6, 0.6)	128.4	7.29 (td, 7.7, 1.0)	128.5	7.28 (t, 7.6)	128.6
12	6.89 (d, 7.6)	106.8	6.88 (d, 7.6)	106.9	6.88 (dd, 7.6, 0.6)	106.8	6.89 (d, 7.7)	106.9	6.89 (d, 7.6)	106.9
13		138.0		138.0		138.1		137.9		138.1
14	4.44 (overlapped)	66.4	4.31 (d, 2.1)	66.0	5.50 (d, 2.4)	68.7	4.46 (m)	66.4	5.57 (d, 2.4)	69.0
15	2.89 (d, 8.5)	52.2		78.8	2.85 (dd, 8.5, 1.8)	49.7	3.42 (dd, 8.8, 1.8)	48.7		79.2
16	2.59 (td, 8.5, 3.3)	38.3	2.38 (overlapped)	46.3	2.59 (br-t, 8.5)	38.6	2.62 (overlapped)	38.1	2.44 (br-s)	46.7
17	4.44 (overlapped)	61.8	4.31 (dd, 11.0, 3.5)	60.5	4.43 (dd, 11.0, 3.3)	61.7	4.52 (dd, 11.0, 3.3)	61.3	4.39 (dd, 11.0, 3.0)	60.6
	4.33 (d, 11.0)		4.22 (d, 11.0)		4.33 (dd, 11.0, 1.2)		4.34 (d, 11.0)		4.28 (d, 11.0)	
18	1.30 (3H, t, 7.3)	10.0	1.28 (3H, t, 7.3)	9.6	1.31 (3H, t, 7.3)	9.9	2.65 (3H, s)	26.0	1.35 (3H, t, 7.3)	9.5
19	2.77 (dq, 17.1, 7.3)	26.0	2.54 (2H, m)	22.0	2.93 (dq, 17.4, 7.3)	26.1		197.3	2.73 (dq, 17.8, 7.3)	21.8
	2.49 (dq, 17.1, 7.3)				2.54 (dq, 17.4, 7.3)				2.56 (dq, 17.8, 7.3)	
20		181.1		184.1		180.5		174.7		182.2
<i>N</i> _a -OMe	3.94 (3H, s)	63.4	3.91 (3H, s)	63.4	3.95 (3H, s)	63.4	3.93 (3H, s)	63.4	3.95 (3H, s)	63.5
OCOMe						170.1				170.9
OCOMe					2.08 (3H, s)	21.2			2.16 (3H, s)	21.0

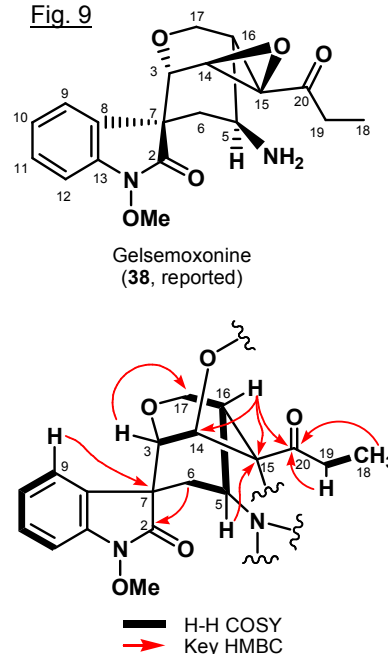
Gelsemoxonine は Cordell らによって下記 38 式²¹⁾ として単離報告されたセコアルカロイドである。今回、この Gelsemoxonine と各種スペクトルデータが一致する化合物を無色プリズム状結晶 (m.p. 171~172°C, plate) として得た。UV スペクトル (MeOH) において、257.5, 209.0nm にオキシインドールに特徴的な吸収が観測され、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より分子式 C₁₉H₂₂N₂O₅ が得られた。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) において、4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe のプロトン、エチル基のプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、3 位、14 位のオキシメチンプロトンが観測された (Table 2)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) において、δ 173.4 にオキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナルが認められた他に、δ 211.8 にケトンの存在を示唆するシグナルが認められた。

Table 2. NMR data of Gelsemoxonine (37)

	NMR in CDCl ₃			
	δ _H 500MHz	lit ²¹⁾ 300MHz	δ _C 125MHz	lit ²¹⁾ 75MHz
2			173.4	173.4
3	3.80 (d, 2.4)	3.78 (d, 2.4)	78.6	78.6
5	3.89 (ddd, 8.2, 4.6, 1.5)	3.86 (br-dd, 8.1, 1.5)	55.6	55.6
6	2.39 (dd, 16.2, 1.5) 2.29 (dd, 16.2, 4.6)	2.35 (dd, 15.9, 1.5) 2.26 (dd, 15.9, 1.5)	34.7	34.7
7			53.9	54.0
8			130.3	130.4
9	7.47 (dd, 7.6, 0.6)	7.47 (br-d, 7.5)	125.2	125.2
10	7.18 (td, 7.6, 0.9)	7.17 (ddd, 7.5, 7.5, 1.5)	124.1	124.1
11	7.36 (td, 7.6, 0.9)	7.34 (ddd, 7.5, 7.5, 1.5)	128.8	128.7
12	7.02 (dd, 7.6, 0.6)	7.03 (br-d, 7.5)	107.5	107.5
13			138.0	138.0
14	4.51 (d, 2.4)	4.49 (d, 2.4)	68.7	68.7
15			67.2	67.2
16	3.34 (dd, 8.2, 4.0)	3.31 (br-dd, 8.1, 4.8)	33.6	33.7
17	4.26 (dd, 12.0, 4.1) 4.16 (d, 12.0)	4.24 (d, 11.1) 4.13 (dd, 11.1, 4.8)	61.8	61.8
18	1.11 (3H, t, 7.3)	1.07 (3H, dd, 7.2, 7.2)	7.0	7.1
19	2.82 (dq, 18.3, 7.3) 2.52 (dq, 18.3, 7.3)	2.77 (dddd, 8.4, 7.2, 7.2, 7.2) 2.51 (dddd, 8.4, 7.2, 7.2, 7.2)	28.9	28.8
20			211.8	211.7
N _a -OMe	4.05 (3H, s)	3.97 (3H, s)	63.7	63.7

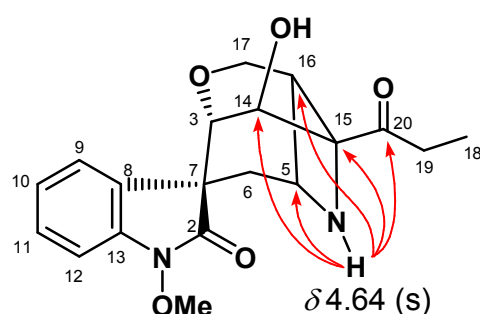
Fig. 9



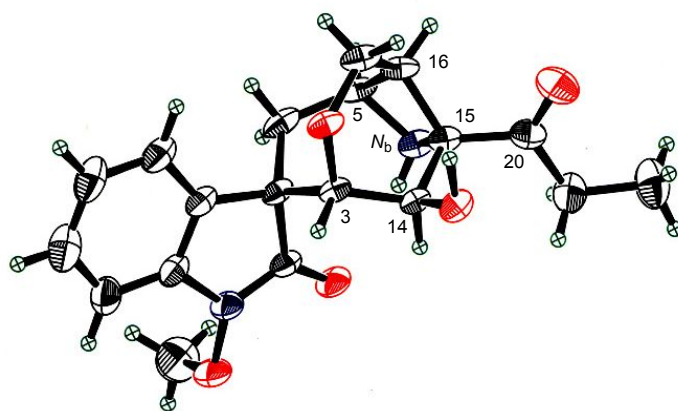
CDCl₃ 中で行った H-H COSY 測定より、3 位プロトンと 14 位のプロトンの間、17 位プロトンから 16 位、5 位、6 位のプロトンまで相関が認められた (Fig. 9)。HMBC 測定より、δ 1.11 (H₃-18), δ 2.82, δ 2.52 (H₂-19) のプロトンから δ 211.8 (C-20) のカーボンの間に相関が認められたことから、propanoyl 基を有することが分かり、δ 3.34 (H-16) のプロトンから δ 68.7 (C-14), δ 67.2 (C-15), δ 211.8 (C-20) のカーボンに、δ 3.89 (H-5) のプロトンから δ 67.2 (C-15) のカーボンに相関が認められた。以上の結果から propanoyl 基は δ 67.2 (C-15) の炭素に結合していると推定した。これら 2 次元 NMR の解析から、Fig. 9 に示すような部分構造が明らかとなった。

しかし、本化合物を Ac₂O, pyridine にてアセチル化したところ、¹H-NMR において δ 2.02 (3H, s), δ 1.91 (3H, s) に 2 本のアセチルメチルのシグナル、¹³C-NMR において δ 169.5, δ 169.3 にアセチル基のカルボニル炭素のシグナルが認められ、予想に反してジアセチル体を与えたことからその化学構造に疑問が持たれた。CDCl₃ 中で行った HMBC 測定において、δ 3.89 (H-5) のプロトンから δ 211.8 (C-20) のカーボンに相関が認められなかったことから、D 環が閉環した Gelsedine-type の骨格を持つか、Cordell らによって報告されたような N4-C20 seco 型構造を持つか断定できなかった。

CD₃OD, CD₂Cl₂, 重ベンゼン、重アセトン、重 DMSO の各種溶媒で ¹H-NMR 測定を行ったが、2 次元 NMR の相関に重要なシグナルが重なってしまい、有用な情報は得られなかった。しかし重ピリジン中、-30℃で測定したところ、室温ではブロードしていた N_b-H が δ 4.64 (s) にシャープに観測され、HMBC 測定において、δ 4.64 (N_b-H) のプロトンから δ 210.9 (C-20), δ 69.1 (C-14), δ 67.6 (C-15), δ 55.8 (C-5), δ 33.7 (C-16) のカーボンに相関が認められたことから、N₄-C₁₅-C₁₆-C₅ で含窒素 4 員環 azetidine を形成した構造であると推定した (Fig. 10)。Benzene より本化合物の結晶化に成功し、X線結晶解析を行ったところ Gelsemoxonine (37) が azetidine 環を有することを確認し、構造訂正するに至った (Fig. 10)²⁰⁾。本化合物は azetidine 環を有する初めてのモノテルペノイドインドールアルカロイドである。



Key HMBC correlations
(pyridine-*d*₅, VT-30)

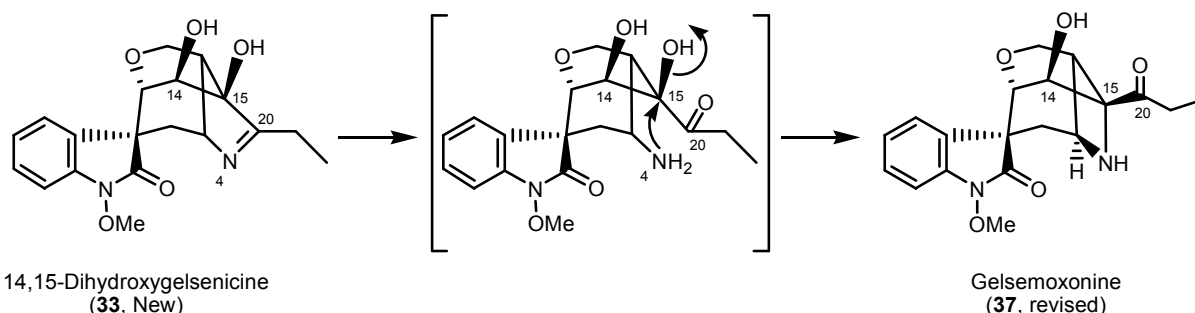


ORTEP drawing of Gelsemoxonine (37)

Fig. 10

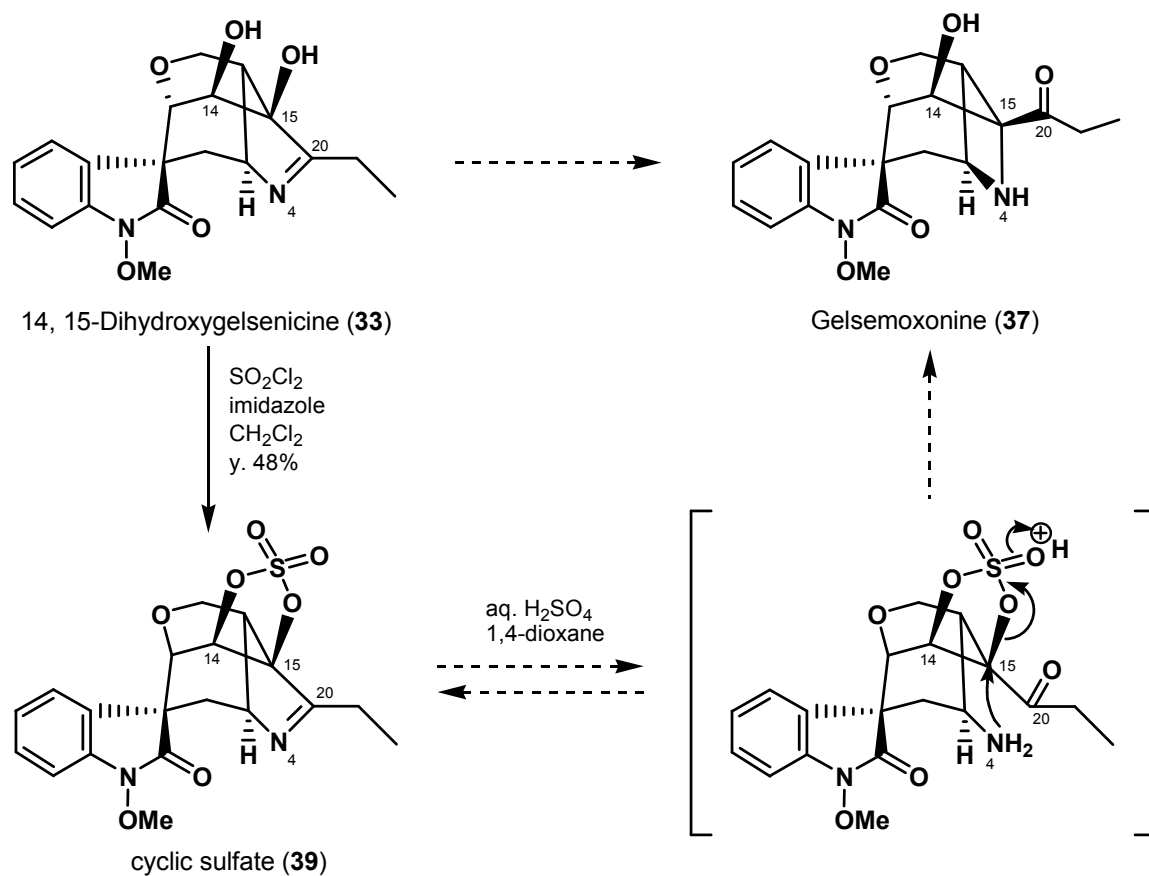
Gelsemoxonine (37) の生合成経路は次のように考えた。すなわち今回単離した新規アルカロイド 14,15-Dihydroxygelsenicine (33) から、N₄-C₂₀ のイミンが開環することにより 1 級アミンとケトンが生じ、続いて N_b と C-15 で閉環が起こることにより Gelsemoxonine (37) が生成すると考えた (Scheme 7)。

Scheme 7 Hypothetical biogenetic route of Gelsemoxonine (37)



この仮想生合成経路に基づいて、Scheme 8 に示すような化学変換を試みた。すなわち、14,15-Dihydroxygelsenicine (33) を CH₂Cl₂ 中、imidazole 存在下 sulfonyl chloride と反応させて cyclic sulfate (39) へと変換し²²⁾、これを酸性条件下処理するとイミンが開環し、生成した 1 級アミンと C-15 での閉環が起こり、Gelsemoxonine (37) が生成すると考えた。

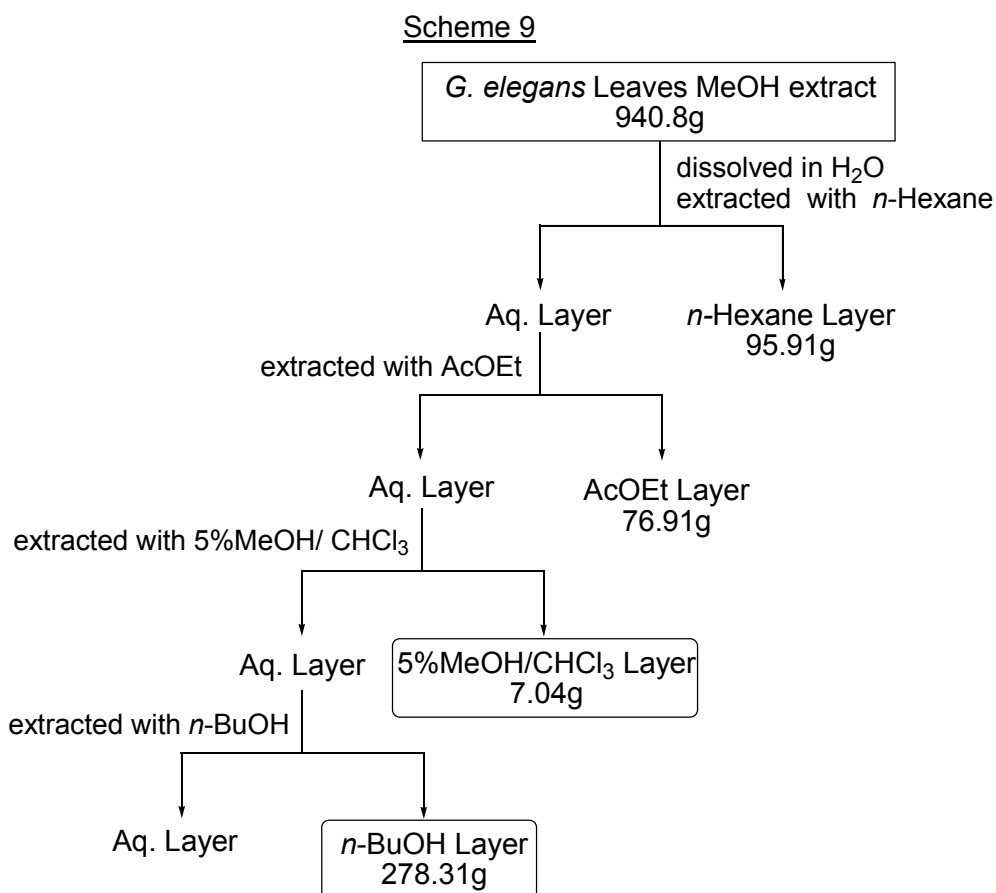
Scheme 8 Biomimetic Approach to Gelsemoxonine (**37**)



Cyclic sulfate (**39**) は **33** を CH₂Cl₂ 中 imidazole 存在下、SO₂Cl₂ で処理することにより収率 48%で得られた。この構造は ¹H-NMR, ¹³C-NMR, EI-MS により確認した。得られた cyclic sulfate (**39**) を 1,4-dioxane 中、硫酸存在下 100℃で反応させたが、Gelsemoxonine (**37**) の生成は認められなかった。

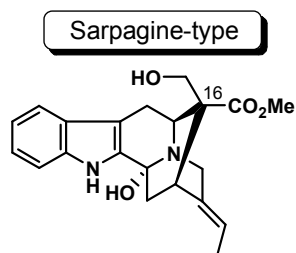
第2節 *G. elegans* 葉部 MeOH エキスの成分探索(液-液分配)

タイ、チュラロンコーン大学よりご供与いただいた *Gelsemium elegans* Benth. の葉(粗粉末) 3575g(乾燥重量)を、MeOH 抽出し、MeOH エキス 941.8g を得た。その内 940.8g を Scheme 9 に示すように分配した。

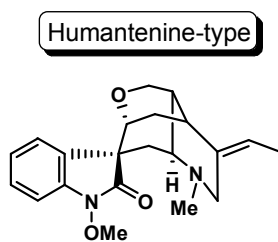


得られた 5%MeOH/CHCl₃ 層と *n*-BuOH 層を各種クロマトにより分離・精製を行った。5%MeOH/CHCl₃ 層より新規アルカロイド 4 種 (41–44) を含むアルカロイド 12 種、並びに新規イリド 2 種 (47, 48) を含むモノテルペン 5 種を、また *n*-BuOH 層より新規アルカロイド 1 種 (40)、新規モノテルペン 1 種 (49) を含むモノテルペン 4 種を単離した (Fig. 11)。既知化合物については、各種スペクトルデータを文献記載のデータと比較・同定することにより確認した。以下、新規アルカロイド、ならびに新規イリドの構造決定について述べる。

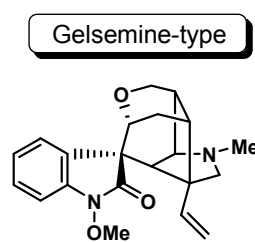
Fig. 11



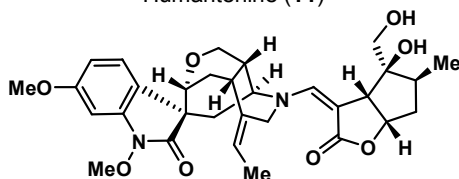
16-*epi*-Voacarpine (**30**)⁷⁾



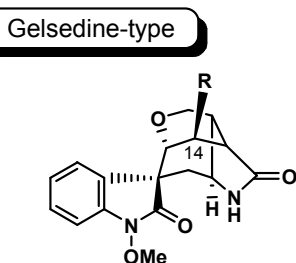
Humantenine (**11**)¹⁷⁾



Gelsevirine (**15**)⁷⁾

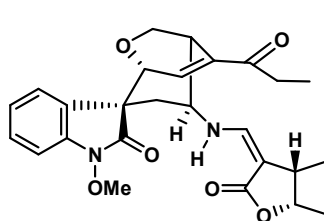


Humanteniridine (**40**, New)

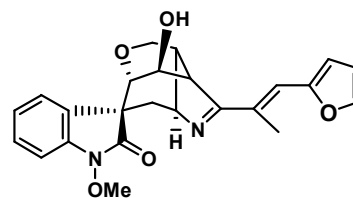


R=H : Gelsedilam (**41**, New)

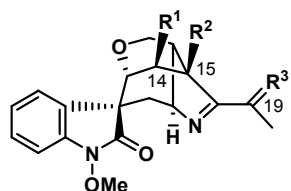
R=OAc : 14-Acetoxygelsedilam (**42**, New)



Gelseiridone (**43**, New)



Gelsefuranidine (**44**, New)

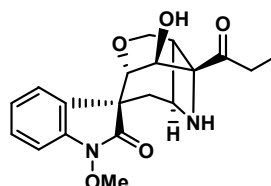


R¹=H, R²=H, R³=H₂ : Gelsenicine (**19**)⁹⁾

R¹=H, R²=OH, R³=O : 14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (**35**)

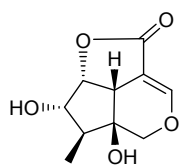
R¹=OH, R²=OH, R³=H₂ : 14, 15-Dihydroxygelsenicine (**33**)

R¹=H, R²=H, R³=O : 19-Oxogelsenicine (**21**)⁷⁾

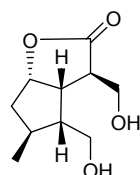


Gelsemoxonine (**37**)

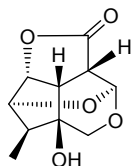
Iridoids



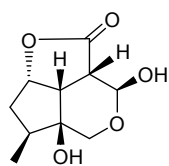
Gelsemide (**45**)



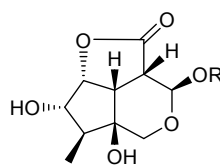
Gelsemiol (**46**)



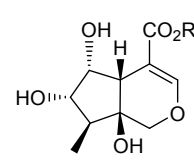
GEIR-1
(**47**, New)



GEIR-2
(**48**, New)



R=H : GEIR-4 (**50**)
R=Me : GEIR-5 (**51**)



R=H : GEIR-3 (**49**, New)
R=*n*-Bu : GEIR-6 (**52**)

Compounds	5%MeOH/CHCl ₃ Layer		<i>n</i> -BuOH Layer	
	weight (mg)	rate (%)	weight (mg)	rate (%)
Gelsenicine (19)	111.1	1.58		
14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (35)	5.3	0.07		
14, 15-Dihydroxygelsenicine (33)	4.4	0.06		
19-Oxogelsenicine (21)	3.8	0.05		
Gelsedilam (41 , New)	1.7	0.02		
14-Acetoxygelsedilam (42 , New)	2.5	0.04		
Gelsemoxonine (37)	4.9	0.07		
Gelseiridone (43 , New)	14.4	0.20		
Gelsefuranidine (44 , New)	0.6	0.01		
16- <i>epi</i> -Voacarpine (30)	3.8	0.05		
Gelsevirine (15)	1.0	0.01		
Humantenine (11)	36.4	0.52		
Humanteniridine (40 , New)				
Gelsemide (45)	97.8	1.39	75.3	0.03
Gelsemiol (46)	354.0	5.03		
GEIR-1 (47 , New)	41.2	0.59		
GEIR-2 (48 , New)	3.6	0.05		
GEIR-4 (50)	11.7	0.17		
GEIR-5 (51)			61.8	0.02
GEIR-3 (49 , New)			119.7	0.04
GEIR-6 (52)			50.3	0.02

rate : 各Layerに対する割合

Gelsedilam (**41**)²³⁾ と命名した新規アルカロイドは、無色非晶質物質として得られ、UV スペクトル (MeOH) において、257.0, 209.5 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。FAB-MS (NBA) においては、315 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₁₇H₁₈N₂O₄ が得られた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) において、4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe のプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、3 位オキシメチンのプロトンが観測された。また、δ 4.12 (1H, m, H-5) に窒素が結合したメチンプロトンのシグナルが通常より高磁場シフトして観測された。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) において、オキシインドールの 2 位のカルボニル炭素のシグナル (δ 171.6) の他に、δ 179.8 にアミドのカルボニル炭素のシグナルが観測された。

Gelsenicine (**19**) と比較して、18, 19 位のエチル側鎖が観測されないこと、δ 179.8 にアミドのカルボニル炭素のシグナルが観測されたことから、本化合物は Gelsenicine (**19**) の 18, 19 位の炭素が欠如し、20 位がカルボニルになったラクタム構造をとっていると推定した (Fig. 12)。

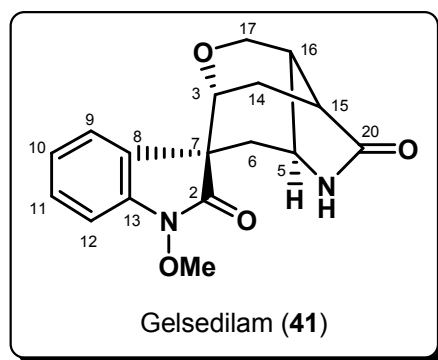
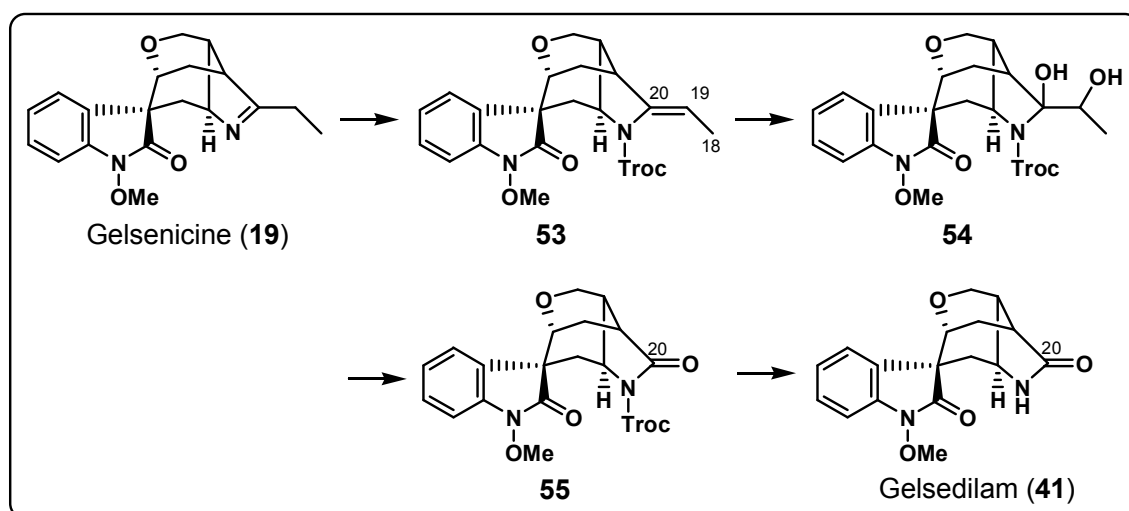


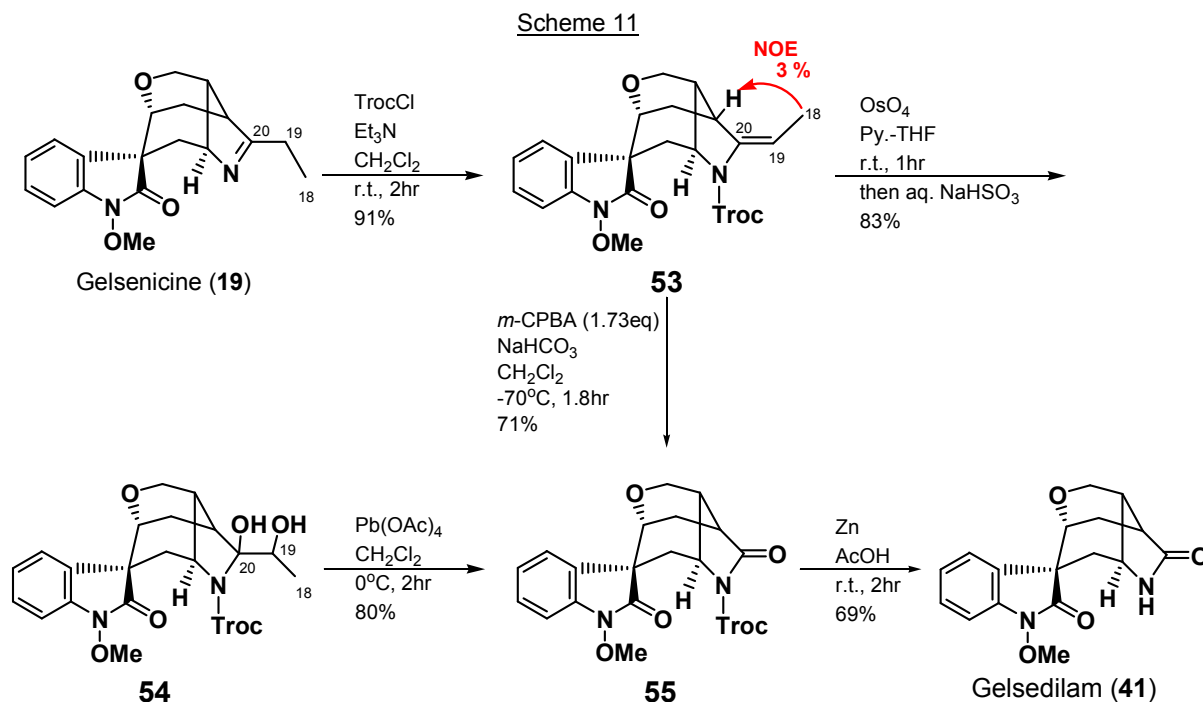
Fig. 12

Gelsedilam (**41**) の構造決定を目的とし、Gelsenicine (**19**) を出発原料とした合成計画を立案した (Scheme 10)。すなわち、Gelsenicine (**19**) のイミン部の二重結合を 19, 20 位のエナミン型に移動させ、これを酸化的に切断することにより、脱エチル化と同時にラクタム基の生成を計画した。

Scheme 10



Gelsenicine (**19**) を dry CH₂Cl₂ 中 Et₃N 存在下、2, 2, 2-Trichloroethyl chloroformate (Troc-Cl) で処理することにより、収率 91%で Troc 保護体 (**53**) を得た。**53** の構造は、¹H-NMR において δ 6.27 (q, H-19), δ 1.75 (3H, d, H₃-18) に、¹³C-NMR において δ 143.6 (C-20), δ 101.9 (H-19), δ 13.7 (C-18) にエチリデンのシグナルが認められたことから、確認した。さらに、FABMS (NBA) において 501 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₂H₂₃N₂O₅Cl₃ が得られたことからこの構造を確認した。19, 20 位エチリデンの幾何異性は、差 NOE 測定より Z 配置であることを確認した。



続いて、Troc 保護体 (**53**) を Py.-THF 中 OsO₄ にて酸化することにより、ジオール体 (**54**) を収率 83%で得た。ジオール体 (**54**) の構造は、¹H-NMR においてオレフィンのプロトンが消失し、δ 4.79 (H-19) に水酸基の付け根のプロトンが観測されたこと、δ 6.29, δ 5.05 に水酸基の 2H 分のシグナルが認められたことから確認した。また、¹³C-NMR において、δ 95.3 (C-20) にヘミアミナルのカーボン、δ 66.7 (C-19) に酸素官能基化されたカーボンのシグナルが観測されたこともこの構造を支持していた。ジオール部分の立体配置に関しては、2 種類の生成物が考えられるが、今回は単一のジアステレオマーが得られた。次に、ジオール体 (**54**) を CH₂Cl₂ 中 Pb(OAc)₄ で、酸化的に開裂させることによりラクタム (**55**) を、収率 80%で得た²⁴⁾。本化合物の構造は ¹H-NMR において水酸基のシグナルが消失したこと、¹³C-NMR において δ175.5 (C-20) にアミドのカルボニル炭素のカーボンが観測されたことにより確認した。またラクタム (**55**) は、Troc 保護体 (**53**) に 1.73 当量の *m*-CPBA を作用させることによっても、1 段階で得られることが分かった(収率 71%)。

最後に、ラクタム (**55**) を Zn/AcOH で処理し Troc 基の脱保護を行うことにより、収率 69%で目的物を得ることができた。半合成品の CD を含む各種スペクトルデータが天然品のデータと完全に一致したことにより、Gelsedilam (**41**) の構造を化学的に証明することができた。本化合物は、18, 19-dinor 型構造を有する新しいタイプのアルカロイドである。

新規アルカロイド 14-Acetoxygelsedilam (**42**)²³ は、無色非晶質物質として得られ、UV スペクトル (MeOH) において、257.5, 210.0 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。FAB-MS (NBA) においては、373 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より、分子式 C₁₉H₂₀N₂O₆ が得られた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) において、4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe のプロトン、17 位オキシシメチレンのプロトン、3 位オキシシメチンのプロトンなど Gelsedilam (**41**) と類似したスペクトルを与えたが (Table 3)、**41** と異なり、δ 5.63 に低磁場シフトした 1H 分のプロトン、δ 2.02 (3H, s) にアセチルメチルのプロトンが観測された。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) において、δ 170.7 のオキシインドールの 2 位のカルボニル炭素のシグナルの他、δ 176.8 にアミドのカルボニル炭素、さらに δ 169.8 にエステル炭素のシグナルが観測された。さらに HR-FAB-MS (NBA/PEG) より、分子量が Gelsedilam (**41**) より 58 マス (C₂H₂O₂ 分) 多いことから、本化合物は Gelsedilam (**41**) の 14 位に Acetoxy 基を有すると推定した。

H-H COSY 測定において、3 位プロトンと δ 5.63 のプロトンの間に相関が認められた。HMBC 測定において、δ 5.63 (H-14) のプロトン、並びに δ 2.02 のアセチルメチル基のプロトンから、δ 169.8 のカーボンに相関が認められたことから、δ 169.8 のシグナルが Acetoxy 基のカルボニル炭素であり、14 位に Acetoxy 基が結合していることが明らかとなった。さらに 14 位、15 位のプロトンから δ 176.8 のカーボンに相関が認められたことから、20 位のアミドカルボニル炭素の存在を確認した。以上の結果から、Fig. 13 に示すような構造と推定した。14 位の Acetoxy 基の立体配置については、¹H-NMR において 3 位プロトンと 14 位プロトンが小さくカップリング (J=2.0 Hz) していることから、β 配置と推定した。

Fig. 13

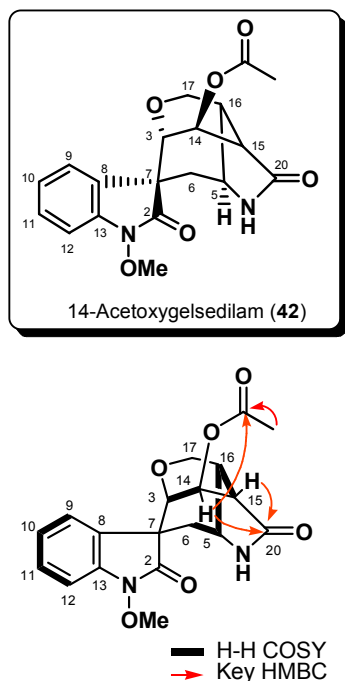


Table 3.

	NMR in CDCl ₃			
	Gelsedilam (41)		14-Acetoxygelsedilam (42)	
	δ _H (400MHz)	δ _C (125MHz)	δ _H (400MHz)	δ _C (125MHz)
2		171.6		170.7
3	3.80 (dd, 4.8, 2.0)	74.8	3.88 (br-t, 1.7)	75.6
5	4.12 (m)	56.5	4.14 (m)	55.9
6	2.35 (dd, 15.6, 3.9)	36.6	2.38 (dd, 15.6, 3.2)	35.9
	2.03 (dd, 15.6, 2.4)		2.17 (dd, 15.6, 2.0)	
7		55.8		53.7
8		131.3		130.5
9	7.48 (d, 7.6)	124.4	7.43 (d, 7.6)	124.1
10	7.08 (t, 7.6)	123.4	7.07 (t, 7.6)	123.5
11	7.28 (t, 7.6)	128.4	7.28 (t, 7.6)	128.6
12	6.91 (d, 7.6)	107.0	6.89 (d, 7.6)	107.2
13		138.4		138.5
14	2.53 (d, 9.0)	27.1	5.63 (d, 2.0)	69.2
	2.31 (m)			
15	2.65 (dd, 9.0, 8.2)	36.7	2.71 (dd, 8.5, 1.2)	42.8
16	2.86 (br-t, 8.2)	35.6	2.91 (br-t, 8.5)	35.5
17	4.24 (2H, m)	62.0	4.36 (dd, 11.2, 3.2)	61.6
			4.28 (dd, 11.2, 1.0)	
20		179.8		176.8
N _a -OMe	3.95 (3H, s)	63.6	3.94 (3H, s)	63.3
N _b -H	5.77 (br-s)		6.30 (s)	
OCOMe				169.8
OCOMe			2.02 (3H, s)	21.1

Gelseiridone (**43**)²³⁾ と命名した新規アルカロイドは、FAB-MS (NBA) において、539 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₉H₃₄N₂O₈ が得られた。また UV スペクトル (MeOH) において、288.0, 205.5 nm に吸収が認められた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) において、4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe のプロトン、エチル基のプロトン、17 位オキシメチレンのプロトンが観測された。特徴的なシグナルとして、 δ 7.45、 δ 7.33 に 2H 分の α , β -不飽和カルボニルの β 位プロトンと考えられるプロトンが観測された。さらに、 δ 0.96 (3H, d, $J=6.8$ Hz, H₃-10') にダブルットのメチル基、 δ 4.89 にエステル酸素の付け根と考えられるプロトンが観測されたことと、分子式 C₂₉H₃₄N₂O₈ であることから、通常の *Gelsemium* アルカロイドにイリドイドが結合した構造を有すると推定した。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) において、 δ 201.1 にケトンのシグナルが観測された他に、 δ 175.1, δ 171.1 に 2 本のカルボニル炭素が観測された。さらに芳香族、オレフィン由来の 10 本の sp² 炭素、 δ 83.7 (C-9'), δ 80.3 (C-6'), δ 71.4 (C-3), δ 68.5 (C-17), δ 64.0 (C-1'), δ 63.6 (N_a-OMe) の 6 本の酸素官能基化されたカーボンのシグナルを含め、計 29 本のピークが観測された。

H-H COSY 測定において、3 位のプロトンと δ 7.45 のプロトンの間、17 位プロトンから 16 位、5 位、6 位プロトンまで相関が認められた。イリドイド部分については、5' 位プロトンから 6' 位、7' 位、8' 位、10' 位のプロトンまで相関が認められた。HMQC 測定において、 δ 7.45 (H-14) のプロトンと δ 139.2 (C-14) のカーボンに相関が認められたことから、14 位は sp² 炭素であることが分かった。(Fig. 14) HMBC 測定において、18 位、19 位のプロトンから δ 201.1 のカーボンの間に相関が認められたことから、propanoyl 基を有することが明らかとなった。16 位のプロトンから δ 139.2 (C-14), δ 138.6 (C-15), δ 201.1 (C-20) のカーボンの間に相関が認められたことから、14, 15 位がオレフィンとなった特異な α , β -不飽和カルボニル構造を有すると推定した。またイリドイド部分については、5' 位、6' 位のプロトンから δ 175.1 (C-11') のカーボンに相関が認められたことから 5 員環ラク톤の存在が推定された。他に重要な相関として、6' 位のプロトンから 9' 位、8' 位のカーボン、10 位メチル基のプロトンから 9' 位、7' 位のカーボン、1' 位のプロトンから 5' 位のカーボンに相関が認められたことからシクロペンタン環の存在を確認した。さらに、イリドイドユニットの 3' 位プロトンからアルカロイドユニットの 5 位カーボンに相関が認められたことから、イリドイドユニットが N_b を介してアルカロイドユニットに結合し、そのジヒドロピラン環部分が開裂していると推定した。

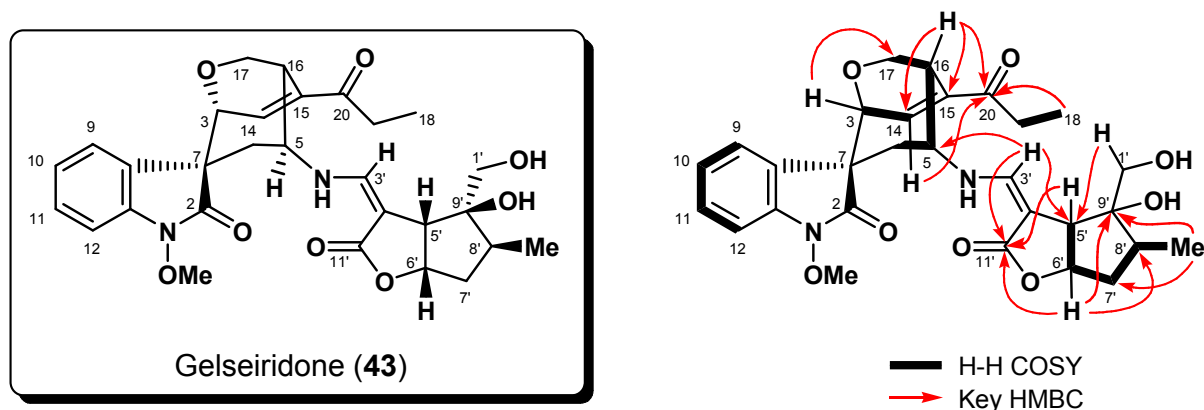


Fig. 14

NOESY 測定において、5' 位のプロトンと 6' 位、7' 位 β プロトンの間、7' 位 α プロトンと 8' 位、1' 位プロトンの間に相関が認められたことから、イリドイドユニットの相対立体配置を Fig. 15 のように推定した。また差 NOE 測定において、17 位プロトンを照射した際、5 位、9 位、16 位プロトンとの間に差 NOE が観測されたことから、5 位プロトンは α 配置であることが明らかとなった。

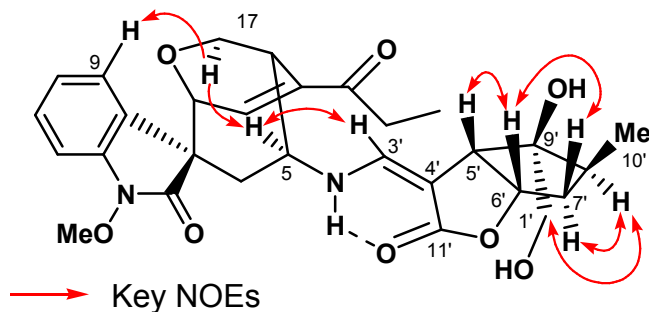


Fig. 15

以上のスペクトル解析により、イリドイドユニットは 7-Deoxygelsemide (**56**) に由来すると推定したが、その確証を得るため、モデル化合物を合成してケミカルシフトを比較することとした。すなわち、7-Deoxygelsemide (**56**) に THF 中、ベンジルアミンを縮合させてモデル化合物 **57** を得た (Scheme 12)。得られた **57** と Gelseiridone (**43**) のイリドイドユニットのケミカルシフトを比較したところ、非常に良い一致を示したことから (Table 4)、イリドイドユニットは 7-Deoxygelsemide (**56**) 由来であると決定した。

Scheme 12 Preparation of model compound **57**

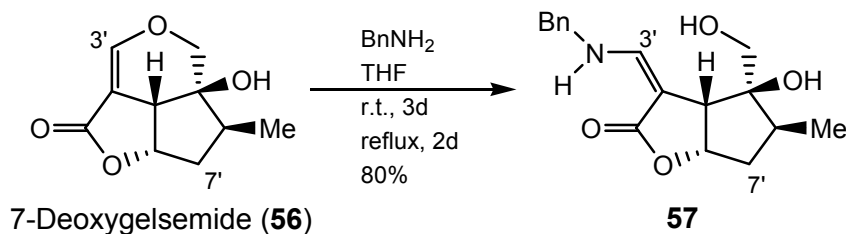


Table 4

	57		Gelseiridone (43)	
	δ_{H} (400 MHz)	δ_{C} (125 MHz)	δ_{H} (400 MHz)	δ_{C} (125 MHz)
1'	3.57 (d, 10.8)	64.2	3.72 (d, 10.0)	64.0
	3.43 (br-d, 10.8)		3.58 (d, 10.0)	
3'	7.47 (dd, 13.7, 1.7)	148.6	7.33 (dd, 13.6, 1.4)	146.2
4'		90.1		91.3
5'	3.34 (dd, 6.4)	52.7	3.20 (d, 6.4)	53.3
6'	4.94 (dd, 7.4, 5.2)	79.7	4.89 (dd, 7.2, 5.6)	80.3
7'	2.09 (dd, 12.4, 5.2)	39.0	2.05 (dd, 14.4, 7.6)	39.0
	1.93 (m)		1.94 (td, 12.4, 6.0)	
8'	1.86 (m)	35.4	1.82 (m)	35.4
9'		84.2		83.7
10'	0.93 (3H, d, 6.4)	11.4	0.96 (3H, d, 6.8)	11.5
11'		174.9		175.1
<i>N</i> _b -H			6.87 (dd, 12.8, 8.4)	

3'-4'位のオレフィンの立体配置は、次のように考察した。すなわち、 $^1\text{H-NMR}$ において $N_b\text{-H}$ (δ 6.87, dd, $J=12.8, 8.4$ Hz) が明瞭に観測され、3'位のプロトン δ 7.33 (1H, dd, $J=13.6, 1.4$ Hz) とカップリングしていることから、11'位のカルボニル酸素と水素結合している可能性が示唆された。このことより、3'-4'位のオレフィンが *Z* 配置であると推定した。 $N_b\text{-H}$ のピークは、重水を添加することにより消失し、それとともに 3'位プロトンが δ 7.33 (d, $J=1.5$ Hz) に変化したことにより確認している。なお、5位プロトンも重水の添加によりシグナルの形状に変化が見られたが、1'位プロトンのシグナルと重なっているため、多重度と結合定数は求められなかった。

また、7位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD 測定において、282nm で負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に *S* 配置をとると推定した。

以上より、本化合物の構造を Fig. 15 と推定した。

本化合物は、14-Hydroxygelsenicine (20) からイミンの加水分解、14, 15 位間での脱水、 N_b から 7-Deoxygelsemide (56) へ Michael 型付加により生成されると考えられる (Fig. 16)。本アルカロイドは、モノテルペノイドインドールアルカロイドの N_b とイリドイドが結合した初めての例である。

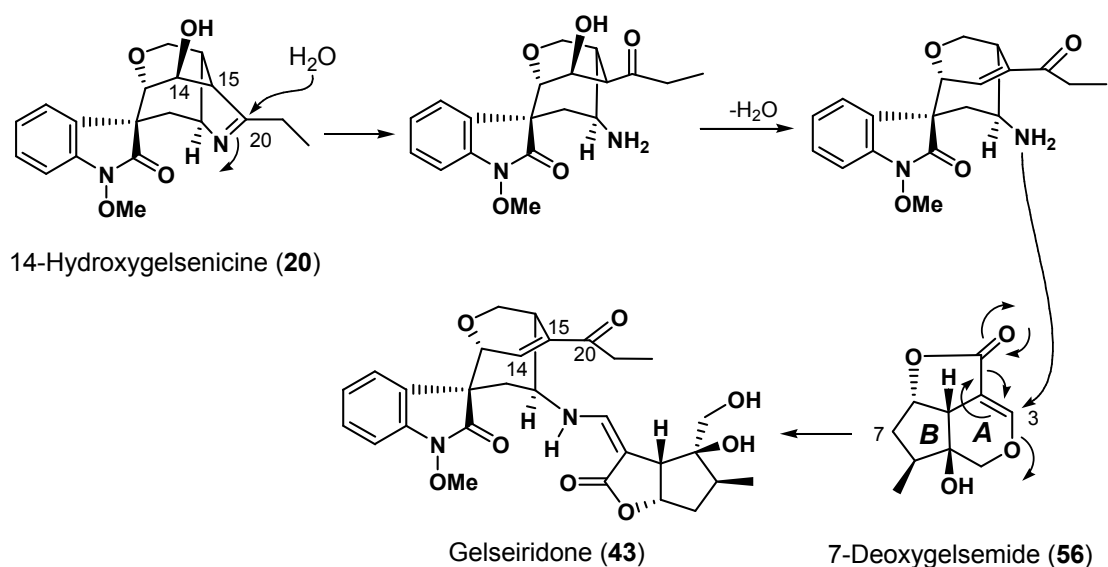


Fig. 16

Gelsefuranidine (**44**)²³⁾ と命名した新規アルカロイドは、FAB-MS (NBA) において、421 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₄H₂₄N₂O₅ が得られた。また UV スペクトル (MeOH) において、362.0, 306.5 (sh), 255.5 (sh), 208.5 nm に特徴的な吸収が認められた。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) において、インドール A 環の 4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe のプロトン、イミン窒素が結合したメチンプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、2H 分のオキシメチンのプロトンが観測された。特徴的なシグナルとして、 δ 7.50 (1H, d, J =1.8 Hz, H-5'), δ 6.61 (1H, d, J =3.4 Hz, H-3'), δ 6.49 (1H, dd, J =3.4, 1.8 Hz, H-4') にフラン環由来のプロトンと考えられるシグナル、 δ 2.47 (3H, s, H₃-18) に二重結合上のメチル基と考えられるシグナルが観測された。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) において、20 位のイミン炭素、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素の他、芳香族、オレフィンの 12 本の sp² 炭素、 δ 79.5 (C-3), δ 67.6 (C-14), δ 61.9 (C-17), δ 63.4 (N_a-OMe) の 4 本の酸素官能基化されたカーボンのシグナルを含め、計 24 本のピークが観測された。

H-H COSY 測定において、3 位プロトンと 14 位プロトンの間、3' 位プロトンから 4' 位、5' 位のプロトンまで相関が認められた。HMBC 測定において、3' 位、5' 位のプロトンから δ 152.8 (C-2') のカーボンに相関が認められたことから、フラン環の存在が示唆された(Fig. 17)。また、1' 位、18 位プロトンから 20 位のイミン炭素、18 位プロトンから 1' 位のカーボン、1' 位プロトンから 2' 位のカーボンに相関が認められたことから、20 位のイミン炭素からオレフィンを介してフラン環が結合していると推定した。以上の解析から、Fig. 17 のような構造と推定した。

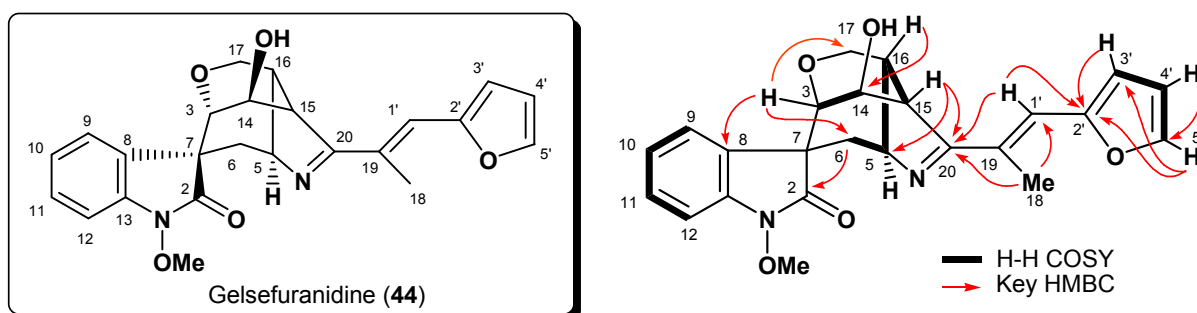


Fig. 17

差 NOE 測定において、1' 位のプロトンを照射したところ、3' 位、14 位、15 位のプロトンに相関が認められたことから、Fig. 18 に示すような立体配置をとると推定した。14 位の立体配置は、14 位のプロトンが 3 位プロトンとのみカップリングしていることから、水酸基は β 配置と推定した。

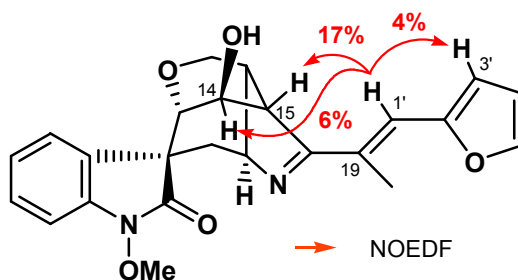
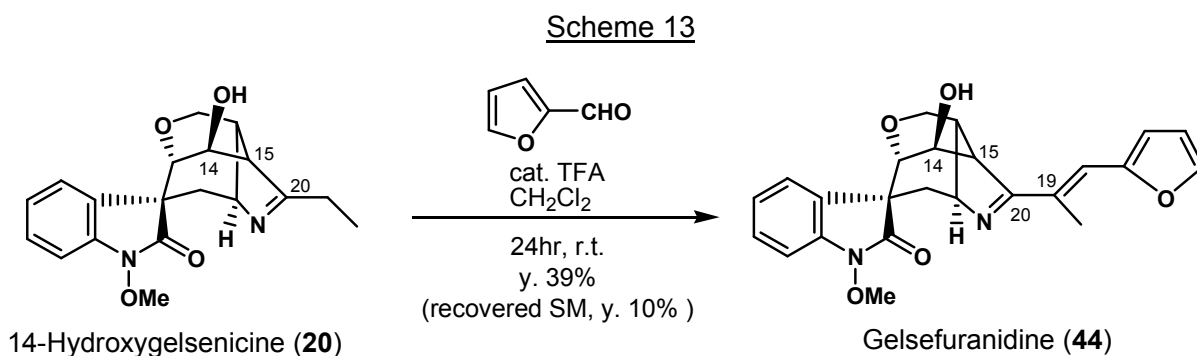


Fig. 18

7位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD測定において、260nmで負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に S 配置をとると推定した。

以上より本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド 14-Hydroxygelsenicine (20) の 19 位にフルフラールユニットが結合した構造であると推定した。そこで、14-Hydroxygelsenicine (20) を CH_2Cl_2 中、触媒量の TFA 存在下 Furfural と反応させたところ、本化合物と CD を含む各種スペクトルデータが完全に一致する化合物が得られたことから、Gelsefuranidine (44) の構造を証明することができた。(Scheme 13)。本化合物はフラン残基を含むモノテルペノイドインドールアルカロイドとして初めての例である。



Humanteniridine (**40**)²⁵⁾ と命名した新規アルカロイドは、黄色非晶質物質として得られ、UV スペクトル (MeOH) において 293.0, 215.0nm に極大吸収が認められ長い共役系の存在が示唆された。FABMS (NBA) において、567 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₃₁H₃₈N₂O₈ が得られた。

本化合物は室温での NMR 測定においてブロードしたチャートを与えたため、VT-20℃にて測定を行うことによりブロードを解消し、解析を行った。¹H-NMR (600MHz, CDCl₃, VT-20℃) において、ABX タイプの 3H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe プロトン、Ar-OMe プロトン、17 位オキシメチレンのプロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトン、21 位アザメチレンのプロトンが観測された。また、 δ 7.21 に β 位にヘテロ原子が結合したアクリレート β 位プロトン、ダブルットのメチル基、エステル酸素の付け根のプロトン等、イリドイドに特徴的なシグナルが観測された。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃, VT-20℃) においては、2 本のカルボニル炭素、その他に芳香族、オレフィン由来の 10 本の sp² 炭素、7 本の酸素官能基化された炭素のシグナルを含め、計 30 本のピークが観測された。以上のスペクトル解析と分子式が C₃₁H₃₈N₂O₈ であることから、Humantenine-type アルカロイドにイリドイドが結合した構造を有すると推定した。

アルカロイドユニットの ¹H, ¹³C-NMR データを既知アルカロイド Humantenirine (**12**)¹⁷⁾ と比較したところ、5 位、6 位、19 位、21 位のケミカルシフトを除いて、良い一致を示した (Table 5, P33)。

H-H COSY 測定において、3 位プロトンから 14 位、15 位、16 位、17 位、5 位、6 位プロトンまで相関が認められた。イリドイドユニットについては、5' 位プロトンから 6' 位、7' 位、8' 位、10' 位プロトンまで相関が認められた (Fig. 19)。HMBC 測定において、3' 位プロトンから 11' 位のカルボニル炭素と 5' 位炭素の間に相関が認められたことから、5 員環ラク톤の存在を確認した。また、6' 位プロトンと 10' 位メチル基のプロトンから 9' 位のカーボンに相関が認められたことから、シクロペンタン環の存在を確認した。以上のスペクトル解析から、イリドイドユニットは既知イリドイド 7-Deoxygelsemide (**56**) に由来すると推定した。

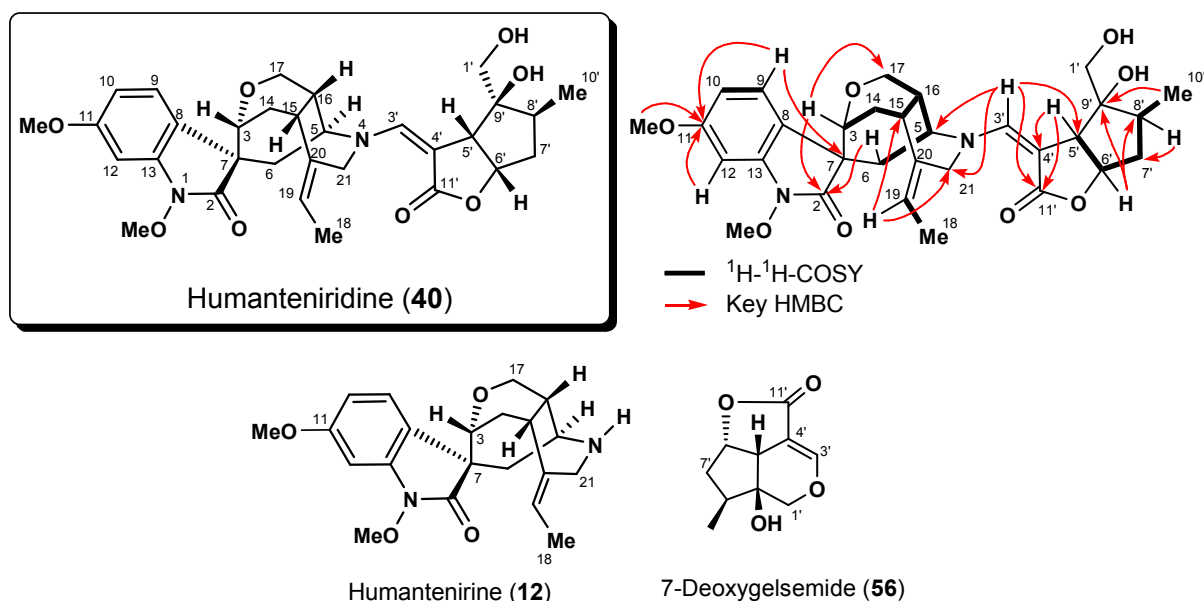


Fig. 19

さらに、イリドイドユニットの 3' 位プロトン (δ 7.21) からアルカロイドユニットの 5 位および 21 位の炭素に相関が認められたことから、イリドイドユニットが N_b を介してアルカロイドユニットに結合していると推定した。イリドイドユニットのケミカルシフトを既知イリドイド 7-Deoxygelsemide (**56**) と比較したところ、 ^{13}C -NMR において 3' 位、4' 位炭素のシグナルが大きく高磁場シフトしていることから、ジヒドロピラン環が開裂した構造を有することが示唆された。イリドイドユニットの相対立体配置については、7-Deoxygelsemide (**56**) との ^1H -, ^{13}C -NMR の比較において、ケミカルシフト及び結合定数が類似した値を示したことから、7-Deoxygelsemide (**56**) と同様の立体構造と推定した。

3' -4' 位のオレフィン及び 9' 位の立体配置については、差 NOE 測定により推定した。すなわち、3' 位のプロトン照射した際、1' 位のプロトンに NOE が観測されたことから 3' -4' 位のオレフィン は Z 配置、9' 位の立体は Fig. 20 に示す構造であると推定した。また、エチリデンの幾何異性については、差 NOE 測定において、19 位のプロトン照射した際、15 位プロトンに NOE が観測されたことから、Z 配置であることを確認した。さらに、芳香環の OMe 基の位置は、メトキシ基のプロトン照射した際、10 位、12 位のプロトンに NOE が観測されたことから、11 位と確認した。

本アルカロイドは、第 3 章で述べる Rankiniridine (**93**) とともに、Humantenine-type アルカロイドの N_b とイリドイドが結合した初めての例である。²⁵⁾

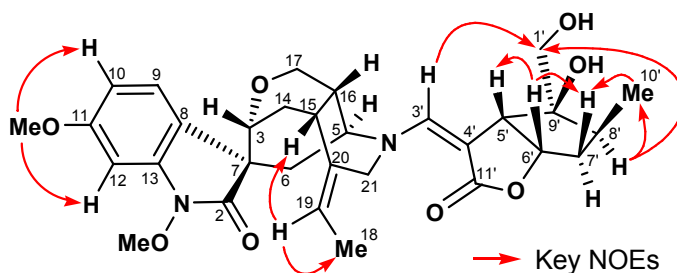


Fig. 20

Table 5

Humanteniridine (40)		position	Humantenirine (12)	
δ_H (600MHz)	δ_C (125MHz)		δ_H (500MHz)	δ_C (125MHz)
	173.3	2		174.6
3.65 (d, 6.6)	72.2	3	3.52 (d, 8.2)	74.1
3.98 (m)	64.6	5	3.69 (m)	56.4
2.44 (dd, 10.0, 4.8)	33.1	6	2.29 (dd, 15.7, 5.7)	34.3
1.78 (overlapped)			2.18 (dd, 15.7, 3.7)	
	54.2	7		54.4
	118.9	8		123.0
7.17 (d, 8.2)	126.8	9	7.31 (d, 8.2)	126.0
6.63 (dd, 8.2, 2.2)	107.7	10	6.63 (dd, 8.2, 2.4)	108.0
	160.3	11		160.2
6.61 (d, 2.2)	95.0	12	6.56 (d, 2.4)	94.6
	140.0	13		140.2
2.53 (ddd, 15.1, 11.8, 6.6)	30.3	14	2.42 (dd, 15.2, 7.6)	30.0
2.39 (dd, 15.1, 5.8)			2.31 (m)	
2.86 (m)	31.8	15	2.60 (ddd, 11.5, 7.6, 3.8)	34.3
2.34 (m)	37.6	16	2.21 (m)	34.8
4.15 (d, 11.3)	65.9	17	4.29 (d, 10.4)	67.1
4.05 (dd, 11.3, 4.1)			4.03 (dd, 10.4, 4.6)	
1.74 (3H, d, 6.9)	13.7	18	1.59 (3H, d, 6.8)	12.6
5.60 (m)	123.4	19	5.23 (q, 6.8)	117.5
	134.6	20		139.4
4.64 (d, 16.4)	42.0	21	3.88 (d, 16.7)	41.1
4.24 (d, 16.4)			3.32 (d, 16.7)	
3.96 (3H, s)	63.8	<i>N</i> _a OMe	3.98 (3H, s)	63.4
3.85 (3H, s)	55.9	11-OMe	3.83 (3H, s)	55.6
		7-Deoxygelsemide (56)		
		position	δ_H (500MHz)	δ_C (125MHz)
3.46 (2H, m)	67.5	1'	4.03 (d, 11.5)	67.1
			3.87 (d, 11.5)	
7.21 (s)	145.7	3'	7.33 (d, 2.7)	151.6
	89.8	4'		102.6
3.71 (d, 6.3)	54.6	5'	3.25 (dd, 7.2, 2.7)	49.2
4.82 (br-dd, 6.3, 4.7)	82.1	6'	5.07 (dd, 7.6, 7.2)	80.2
2.13 (br-dd, 14.0, 6.8)	38.1	7'	2.11 (dd, 14.9, 7.6)	40.2
1.78 (overlapped)			1.99 (ddd, 14.9, 9.0, 7.6)	
2.01 (m)	39.4	8'	2.24 (m)	35.0
	82.9	9'		75.6
1.04 (3H, d, 6.8)	13.5	10'	0.98 (3H, d, 6.6)	11.2
	175.8	11'		170.2

Humanteniridine (**40**) ^1H -NMR in (600MHz, CDCl_3 , VT-20°C)

^{13}C -NMR in (125MHz, CDCl_3 , VT-20°C)

Humantenirine (**12**) ^1H -NMR in (500MHz, CDCl_3), ^{13}C -NMR in (125MHz, CDCl_3)

7-Deoxygelsemide (**56**) ^1H -NMR in (500MHz, CDCl_3), ^{13}C -NMR in (125MHz, CDCl_3)

新規イリドイド GEIR-1 (**47**)²⁶⁾ は FABMS (NBA) において 213 $[M+H]^+$ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{10}H_{12}O_5$ が得られた。

1H -NMR (400MHz, CD_3OD) において、イリドイドに特徴的なエステル酸素の付け根のプロトン、ダブルレットのメチル基、1 位オキシメチレンのプロトンのシグナルが観測された。しかし、多くのイリドイドに特徴的である β -アルコキシアクリレート β 位のプロトンのシグナルが観測されず、 δ 5.16 にアセタールのプロトンと考えられるシグナルが観測された。 ^{13}C -NMR (100MHz, CD_3OD) において 11 位のエステルカルボニル炭素、4 本の酸素官能基化されたカーボンのシグナルが観測された。他に特徴的なシグナルとして、 δ 94.1 にアセタール炭素のシグナルが観測された。

H-H COSY 測定において、3 位のアセタールプロトンから 10 位の末端メチル基まで相関が認められた。HMBC 測定において、3 位アセタールプロトンと 6 位エステル酸素の付け根のプロトンからカルボニル炭素に相関が認められたことから、5 員環ラク톤の存在を確認した。また、1 位、4 位、7 位、10 位プロトンから 4 級炭素に相関が認められたことから、シクロペンタン環、テトラヒドロピラン環を有すると推定した[Fig. 21(a)]。さらに、3 位プロトン 7 位炭素に、7 位プロトン 3 位炭素に相関が認められたことから、3 位と 7 位でエーテル環を形成している可能性が示唆された[Fig. 21(b)]。以上のスペクトル解析から、Fig. 21 に示すような構造と推定した。

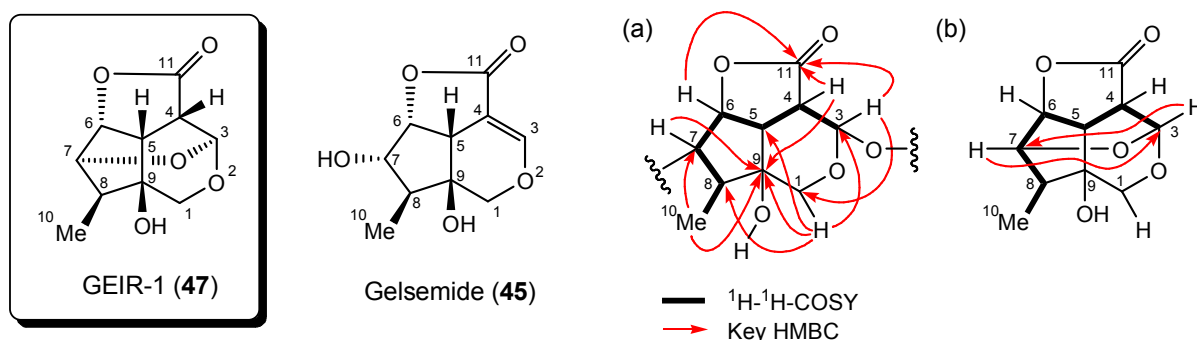


Fig. 21

NOESY 測定において、5 位、6 位、7 位プロトン、10 位メチル基のプロトン間に相関が認められたことから、これらのプロトンはシクロペンタン環に対して同じ側にあると推定した。4 位、5 位プロトンの間にも相関が認められたことから、これらプロトンは *cis* の関係であると推定した (Fig. 22)。

さらに、本化合物の $CHCl_3$ からの結晶化に成功し、X 線結晶構造解析により、相対立体配置を含めてその構造を確認した (Fig. 23)。

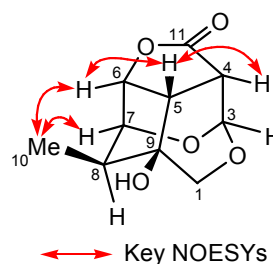
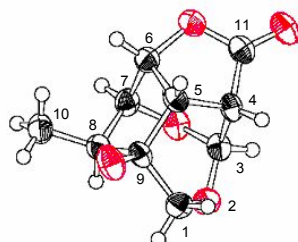


Fig. 22



R=0.055, Rw=0.092
ORTEP drawing of GEIR-1 (**47**)

Fig. 23

本化合物は *Gelsemium* 属植物から単離報告されている Gelsemide (**45**) の 7 位の水酸基が α , β -不飽和カルボニルに Michael 付加して生成したと考えられる。そこで、Gelsemide (**45**) を Dioxane 中、*p*-TsOH $\cdot$ H₂O で処理したところ、本化合物と ¹H-, ¹³C-NMR、および [α]_D のデータが完全に一致する化合物が得られた。以上より、本化合物の絶対配置は Gelsemide (**45**) と同一であることが明らかとなった (Scheme 14)。

Scheme 14 Chemical conversion of Gelsemide (**45**) to GEIR-1 (**47**).

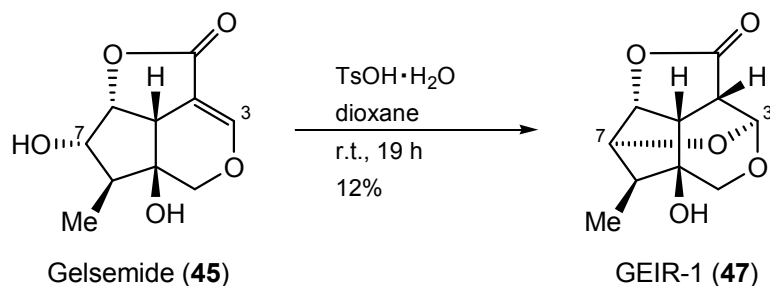


Table 6

	GEIR-1 (47)		GEIR-2 (48)		GEIR-3 (49)	
	δ_H (400 MHz)	δ_C (100 MHz)	δ_H (600 MHz)	δ_C (150 MHz)	δ_H (400 MHz)	δ_C (125 MHz)
1	3.61 (d, 9.4)	64.0	4.01 (d, 11.7)	59.1	3.94 (dd, 11.0, 2.0)	74.1
	3.57 (d, 9.4)		3.47 (d, 11.7)		3.75 (d, 11.0)	
3	5.16 (br-s)	94.1	5.49 (s)	89.7	7.73 (s)	157.0
4	2.98 (overlapped)	44.8	2.99 (overlapped)	44.2		107.1
5	2.98 (overlapped)	49.3	2.95 (overlapped)	46.7	2.49 (br-s)	46.9
6	5.23 (dd, 7.0, 3.6)	83.0	5.02 (dd, 4.4, 4.4)	83.3	4.24 (dd, 4.0, 4.0)	80.3
7	3.88 (m)	79.5	2.08 (2H, m)	38.2	3.70 (dd, 9.3, 4.0)	73.1
8	2.67 (q, 7.9)	49.8	1.85 (m)	35.9	1.62 (m)	44.4
9		74.9		73.3		74.4
10	1.02 (3H, d, 7.9)	12.7	0.99 (3H, d, 6.4)	10.1	1.08 (3H, d, 7.1)	12.9
11		176.2		175.7		174.0

新規イリドイド GEIR-2 (**48**)²⁶⁾ は、FABMS (NBA) において 215 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₁₀H₁₄O₅ が得られた。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) において、イリドイドに特徴的なエステル酸素の付け根のプロトン、ダブルットのメチル基、1 位オキシメチレンのプロトンのシグナルが観測された。GEIR-1 (**47**) 同様、多くのイリドイドに特徴的である β -アルコキシアクリレート of β 位のプロトンのシグナルが観測されず、アセタールのプロトンと考えられるシグナルが観測された。¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃+CD₃OD) において 11 位のエステルカルボニル炭素、4 本の酸素官能基化されたカーボンのシグナル、 δ 89.5 にアセタール炭素のシグナルが観測された。

H-H COSY 測定において、3 位のアセタールプロトンから 10 位の末端メチル基まで相関が認められた。HMBC 測定において、6 位エステル酸素の付け根のプロトンからカルボニル炭素に相関が認められたことから、5 員環ラク톤の存在を確認した。その他に、Fig. 24 に示す HMBC 相関が認められたことから、テトラヒドロピラン環の存在が示唆された。

立体配置については、3 位のプロトンが (br-s) で観測されていることから、3 位-4 位プロトンの関

係は anti であると推定した。6 位の立体配置については、本化合物は 3 環が縮環した構造を有するので、6 位プロトンが 5 位と cis の配置しかとることができない。以上のスペクトル解析から、Fig. 24 に示す構造と推定した。本化合物は、第 3 章にて論述する新規イリドイド GRIR-1 (106) の 7-Deoxy 体である。²⁶⁾

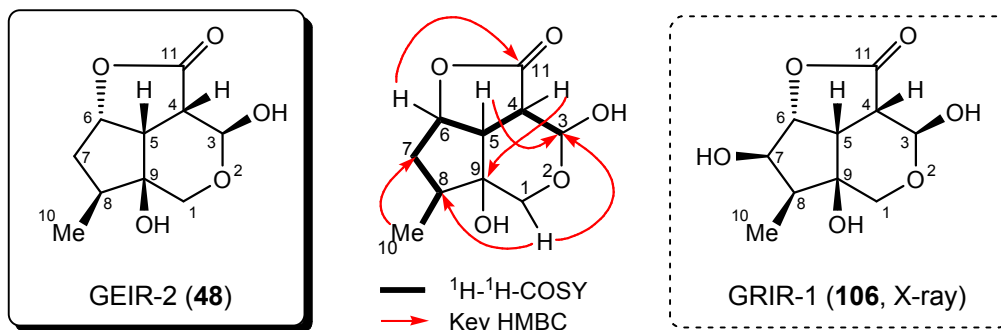


Fig. 24

新規イリドイド GEIR-3 (49)²⁶⁾ は、HR-EIMS より分子式 $C_{10}H_{14}O_6$ が得られた。UV スペクトルにおいて 236.5nm に吸収が認められ、NMR において δ_H 7.73 (H-3), δ_C 157.0 (C-3), δ_C 107.1 (C-4), δ_C 174.0 (C-11) にシグナルが観測されたことから、 β -アルコキシアクリレートが存在を確認した。

H-H COSY 測定において、5 位から 10 位メチルプロトンまで相関が認められた。HMBC 測定において、Fig. 25 に示すような相関が認められたことから、シクロペンタン環、ジヒドロピラン環の存在を確認した。前述の Gelsemide 誘導体 (47, 48) と比較して (p35, Table 6)、6 位プロトンのケミカルシフトが大きく高磁場シフトしていることから、ラクトンが開環した構造であると推定した。相対立体配置については、差 NOE 測定により Fig. 25 に示すように推定した。

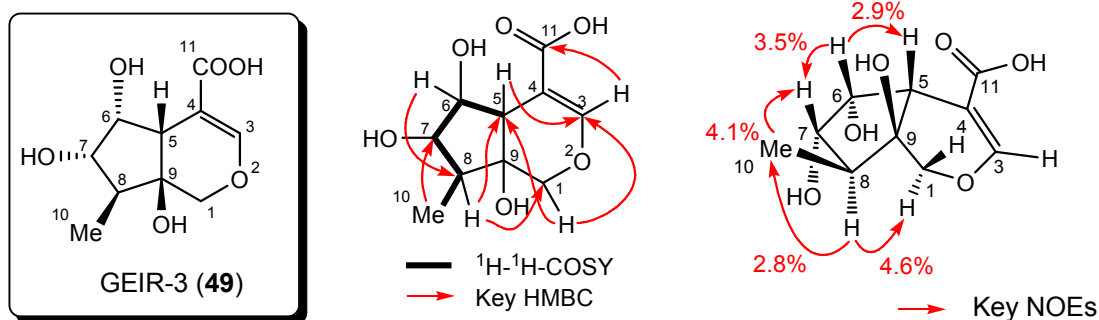
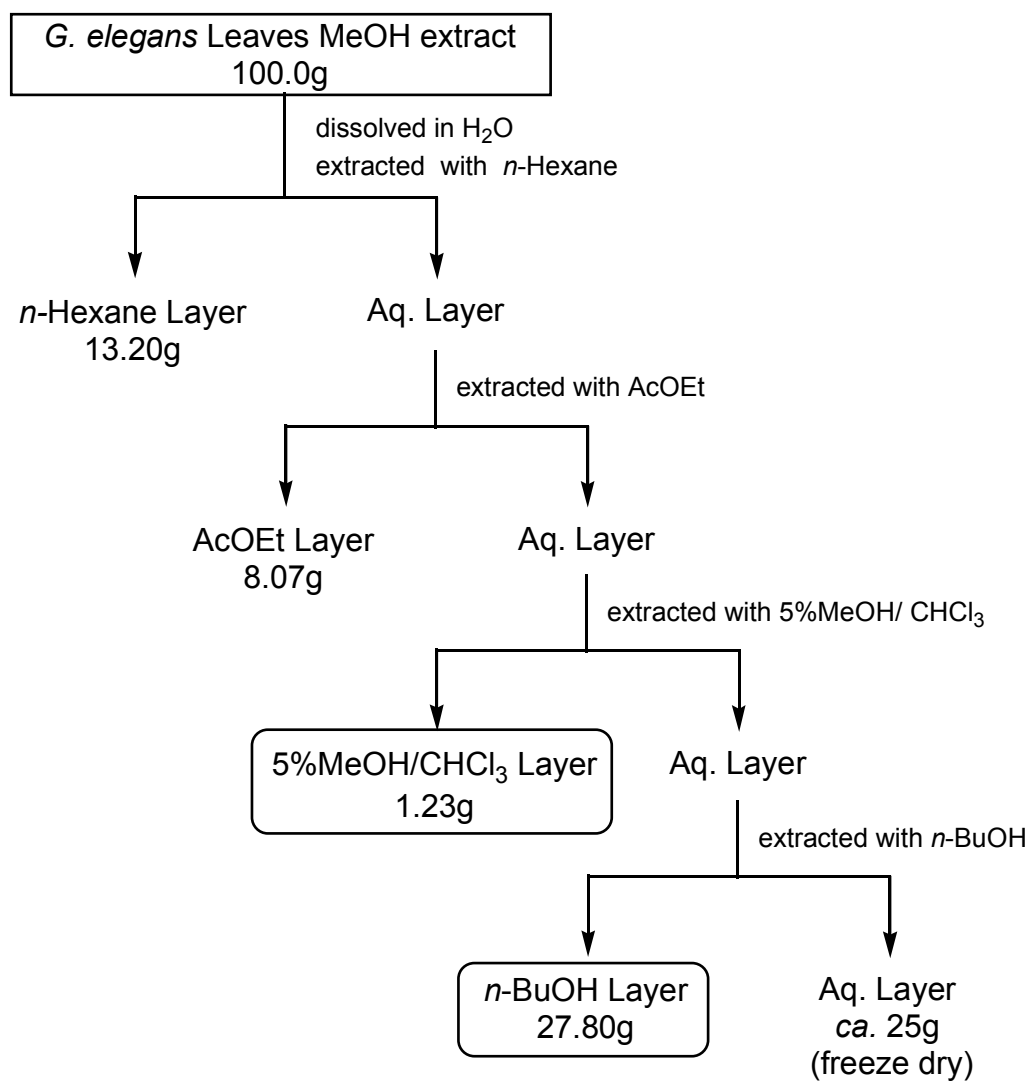


Fig. 25

Gelsemium elegans 葉部の MeOH エキス 100g を同様の方法で液-液分配を行い、得られた 5%MeOH / CHCl₃ 層と *n*-BuOH 層の分離・精製を行った (Scheme 15)。

Scheme 15

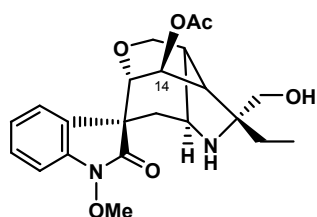
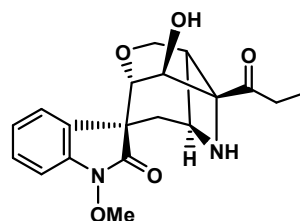
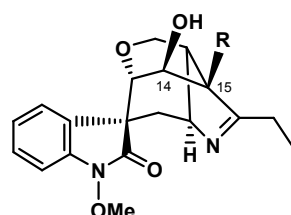


5%MeOH / CHCl₃ 層から、新規アルカロイド 1 種 (58) を含む 9 種のアルカロイドを、*n*-BuOH 層から 5 種の既知アルカロイドを単離した。また、*n*-BuOH 層からは、1 種のモノテルペン、1 種のケイヒ酸誘導体 (59)、並びに 1 種のモノテルペン配糖体 (60) をアセチル体として単離した (Fig. 26)。

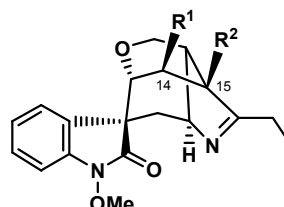
以下、新規アルカロイドの構造決定について述べる。

Fig. 26

Gelsedine-type

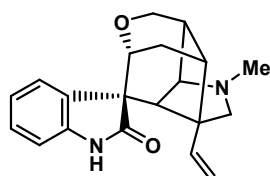
14-Acetoxygelselegine (**58**, New)Gelsemoxonine (**37**, revised)

R=H : 14-Hydroxygelsenicine (**20**)
 R=OH : 14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**)

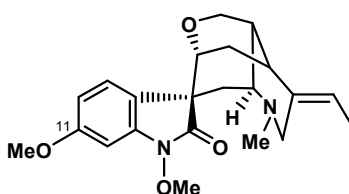


R¹=R²=H : Gelsenicine (**19**)
 R¹=OAc, R²=H : 14-Acetoxygelsenicine (**34**)
 R¹=OAc, R²=OH : 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (**36**)

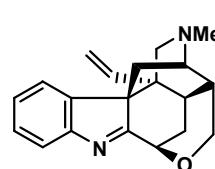
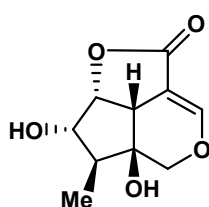
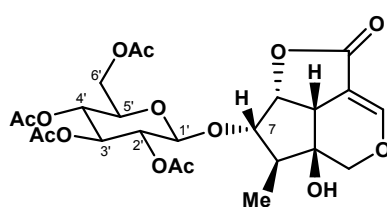
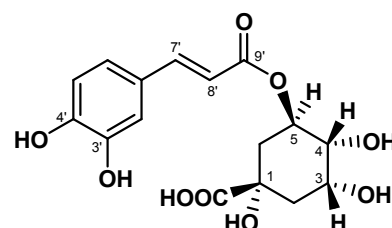
Gelsemine-type

Gelsemine (**14**)

Humantenine-type

11-Methoxyhumantenine (**31**)

Koumine-type

Koumine (**7**)Gelsemide (**45**)Gelsemide 7-O-β-glucopyranoside tetraacetate (**60**)Chlorogenic acid (**59**)

Compounds	5%MeOH / CHCl ₃ Layer		<i>n</i> -BuOH Layer	
	weight (mg)	rate (%)	weight (mg)	rate (%)
Koumine (7)			1.5	0.006
11-Methoxyhumantenine (31)	2.9	0.25		
Gelsemine (14)	0.6	0.05	40.4	0.162
Gelsenicine (19)	80.2	6.97	7.4	0.030
14-Hydroxygelsenicine (20)	39.2	3.41	89.2	0.357
14,15-Dihydroxygelsenicine (33)	38.3	3.33	24.6	0.098
14-Acetoxygelsenicine (34)	67.9	5.90		
14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36)	0.4	0.03		
14-Acetoxygelselegine (58 , New)	1.2	0.10		
Gelsemoxonine (37 , revised)	23.8	2.07		
Gelsemide (45)			179.0	0.716
Gelsemide 7-O-glucopyranoside tetraacetate (60)			*17.0	-
Chlorogenic acid (59)			510.0	2.040

rate : 各 Layer に対する比率
 * Frの一部をアセチル化して得た

新規アルカロイド 14-Acetoxygelselegine (**58**)¹¹⁾ は、UV スペクトル (MeOH) において 258.0, 209.5nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。FAB-MS においては、417 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₂H₂₈N₂O₆ が得られた。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) において、4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe プロトン、エチルプロトンのシグナルが観測された。また、 δ 5.71 に低磁場シフトした 1H 分のプロトン、 δ 2.00 (3H, s) にアセチルメチルのプロトンが観測されたことから、Acetoxy 基を有すると推定した。特徴的なシグナルとして、17 位オキシメチレンプロトンの他に、 δ 3.48, δ 3.20 にオキシメチレンと考えられるプロトンが観測された。Gelsedine-type のアルカロイドで Acetoxy 基をもつことから、14-Acetoxygelsenicine (**34**) と比較したところ、オキシメチレンと推定できるシグナルが観測されたこと、19 位プロトンが δ 2.93, δ 2.54 から δ 2.00 に高磁場シフトしていたことを除いて類似していた (p40, Table 7)。以上の解析により、本化合物は序論に示した生成経路において Gelsenicine (**19**) の前駆体となる Gelselegine (**24**) の Acetoxy 体と推定した。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) において、14-Acetoxygelsenicine (**34**) と比較すると、20 位のイミン炭素のシグナルが観測されず、 δ 60~70ppm 付近に 2 本多くシグナルが観測された。総炭素数は 1 本多く、Gelselegine (**24**) の Acetoxy 体であるという推定を支持していた。

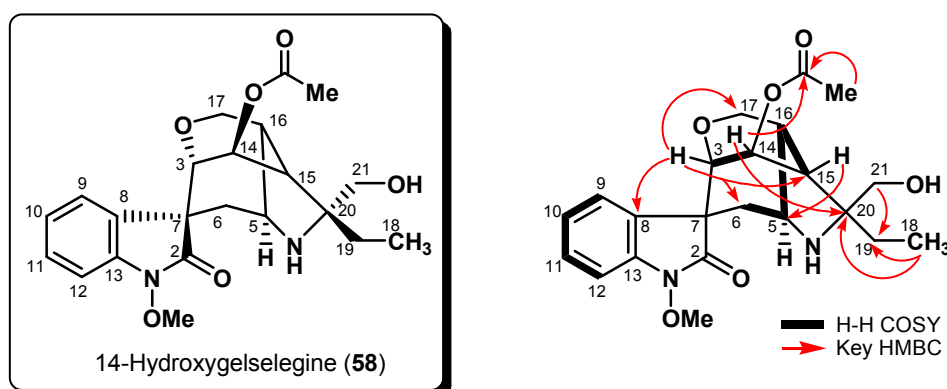


Fig. 27

H-H COSY 測定において、3 位プロトンと δ 5.71 のプロトンの間に相関が認められたことから、Acetoxy 基は 14 位に結合していると確認した。HMBC 測定において、 δ 3.48, δ 3.20 のオキシメチレンのプロトンから 19 位のカーボンに相関が認められたことから、本化合物は 20 位にヒドロキシメチル基を持つことを確認した。以上の解析から、Fig. 27 に示すような構造と推定した。本化合物は、21 位が保持されてままで、D 環が縮小した構造をもつアルカロイド Gelselegine¹⁰⁾ (**24**) の 14-Acetoxy 体である。

14 位の Acetoxy 基の立体については、¹H-NMR における 14 位の結合定数が小さいことから、 β 配置と推定した。また、20 位の立体配置については、差 NOE 測定により推定した。16 位のプロトン (δ 2.82) を照射したところ、21 位のプロトン (δ 3.20) に NOE が観測されたことにより、Gelselegine (**24**) と同じ C₂₀-R 配置と推定した (Fig. 28)。

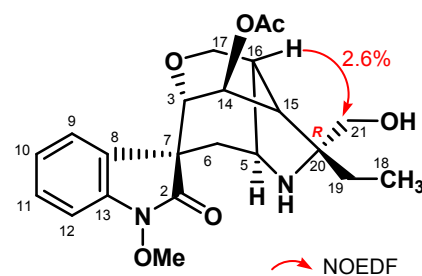


Fig. 28

Table 7

NMR in CDCl₃

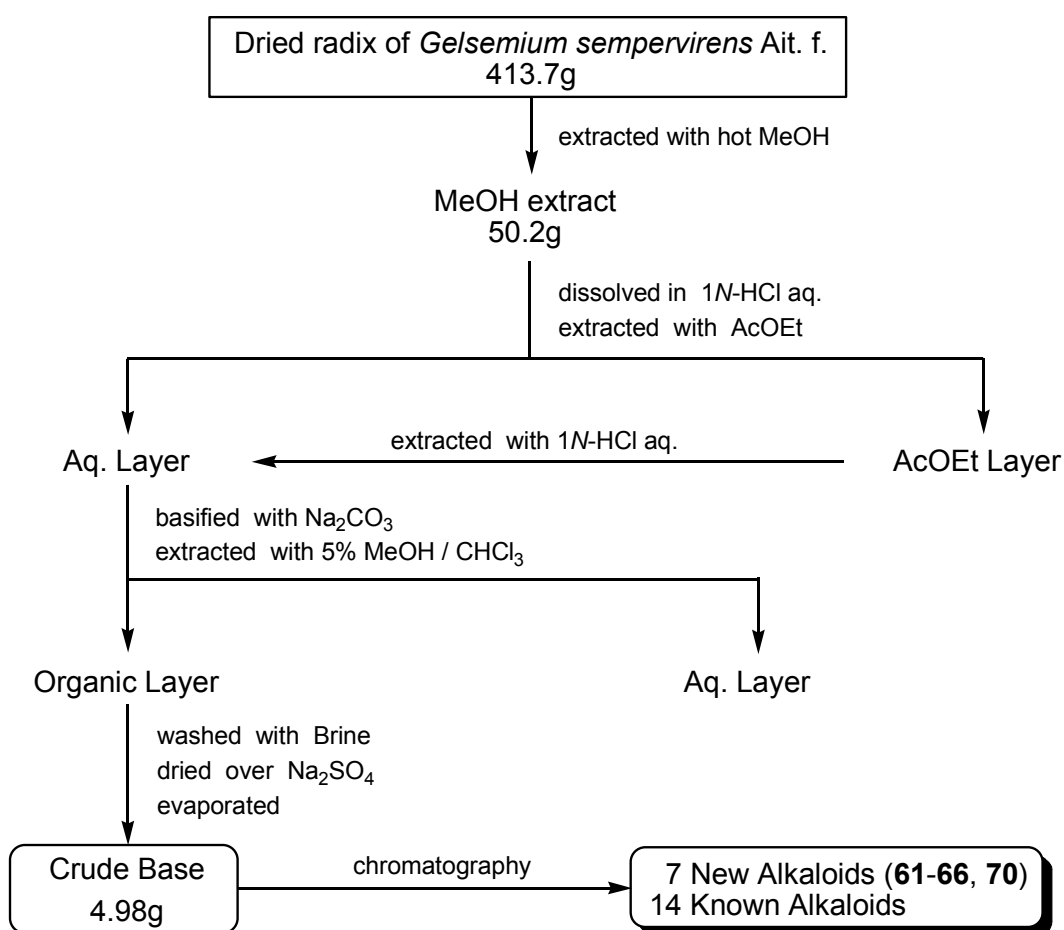
14-Acetoxygelselegine (58)		14-Acetoxygelsenicine (34)		
	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz
2		170.5		170.7
3	3.50 (overlapped)	77.6	3.81 (dd, 2.4, 1.8)	76.1
5	3.64 (m)	58.3	4.46 (m)	72.0
6	2.20 (dd, 16.1, 3.8)	33.8	2.44 (dd, 15.6, 4.9)	37.4
	2.05 (overlapped)		2.32 (dd, 15.6, 2.4)	
7		55.1		53.9
8		130.5		131.4
9	7.34 (d, 7.7)	124.9	7.53 (dd, 7.6, 0.6)	124.6
10	7.12 (dd, 7.7, 7.7)	123.7	7.07 (td, 7.6, 0.6)	123.5
11	7.31 (dd, 7.7, 7.7)	128.6	7.27 (td, 7.6, 0.6)	128.4
12	6.97 (d, 7.7)	107.4	6.88 (dd, 7.6, 0.6)	106.8
13		138.4		138.1
14	5.71 (s)	68.0	5.50 (d, 2.4)	68.7
15	2.08 (overlapped)	43.7	2.85 (dd, 8.5, 1.8)	49.7
16	2.82 (m)	38.1	2.59 (br-t, 8.5)	38.6
17	4.41 (dd, 11.0, 4.3)	63.2	4.43 (dd, 11.0, 3.3)	61.7
	4.32 (d, 11.0)		4.33 (dd, 11.0, 1.2)	
18	0.88 (3H, dd, 7.5, 7.5)	9.0	1.31 (3H, t, 7.3)	9.9
19	2.00 (2H, overlapped)	23.2	2.93 (dq, 17.4, 7.3)	26.1
			2.54 (dq, 17.4, 7.3)	
20		68.6		180.5
21	3.48 (d, 10.1)	62.9		
	3.20 (br-d, 10.1)			
N _a -OMe	4.08 (3H, s)	64.0	3.95 (3H, s)	63.4
OCOMe		174.0		170.1
OCOMe	2.00 (3H, s)	21.0	2.08 (3H, s)	21.2

第2章 *G. sempervirens* 含有アルカロイドに関する化学的研究

第1節 *G. sempervirens* 地下部 MeOH エキス Crude Base の成分探索

本学薬用植物園にて採取した *Gelsemium sempervirens* Ait. f. の地下部 413.7g を粉碎、熱 MeOH 抽出し、MeOH エキスを得た。得られた MeOH エキスを下記 (Scheme 16) に示すように分配し、アルカロイド分画を得た。

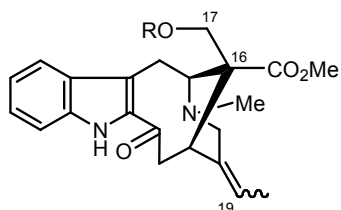
Scheme 16



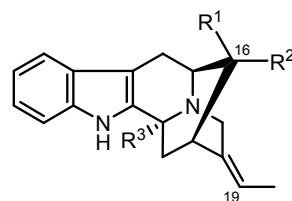
アルカロイド分画 4.98g を各種クロマトで分離、精製することにより、新規アルカロイド 7 種 (61 ~66, 70) を含む 21 種のアルカロイドを単離した (Fig. 29)。既知アルカロイドについては、各種スペクトルデータを文献記載のデータと比較・同定することにより確認した。以下、新規アルカロイドの構造決定について述べる。

Fig. 29

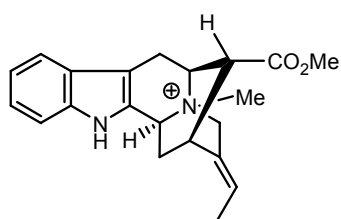
Sarpagine-type



R=H, 19*E* : Gelsempervine-A (**61**, New)
 R=Ac, 19*E* : Gelsempervine-B (**62**, New)
 R=H, 19*Z* : Gelsempervine-C (**63**, New)
 R=Ac, 19*Z* : Gelsempervine-D (**64**, New)

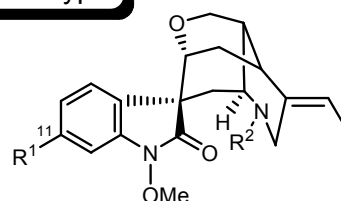


R¹=CO₂Me, R²=CH₂OH, R³=H : 19(*Z*)-Akuammidine (**4**)⁷⁾
 R¹=CH₂OH, R²=CO₂Me, R³=OH : 19(*Z*)-16-*epi*-Voacarpine (**65**, New)
 R¹=CH₂OH, R²=H, R³=OH : 3-Hydroxykoumidine (**66**, New)



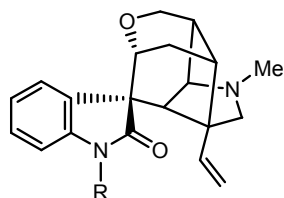
Panarine methyl ester (**67**)

Humantenine-type

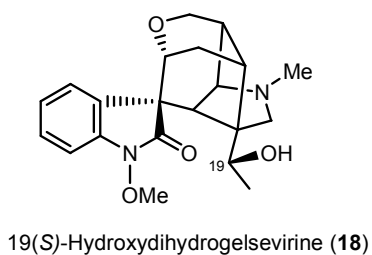


R¹=H, R²=Me : Humantenine (**11**)¹⁷⁾
 R¹=OMe, R²=Me : 11-Methoxyhumantenine (**31**)¹⁷⁾
 R¹=OMe, R²=H : Humantenirine (**12**)¹⁷⁾

Gelsemine-type

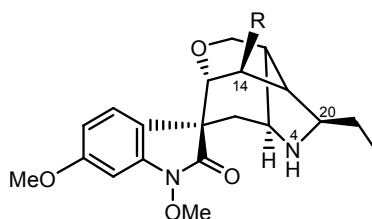


R=H : Gelsemine (**14**)^{18, 19)}
 R=OMe : Gelsevirine (**15**)⁷⁾

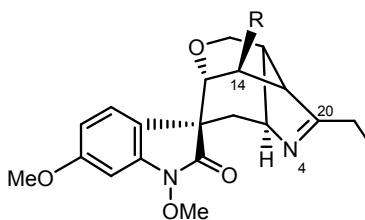


19(*S*)-Hydroxydihydrogelsevirine (**18**)

Gelsedine-type

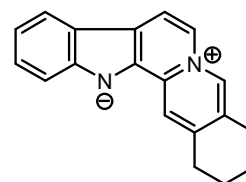


R=H : Gelsedicine (**23**)
 R=OH : 14-Hydroxygelsemicine (**68**)

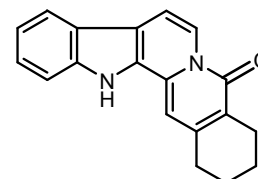


R=H : 4,20-Dehydrogelsemicine (**69**)
 R=OH : GS-2 (**83**)

Yohimbane-type

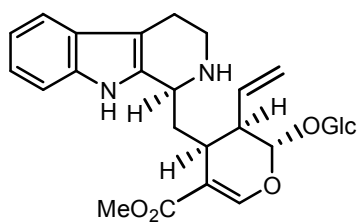


Sempervirine (**27**)

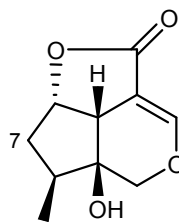
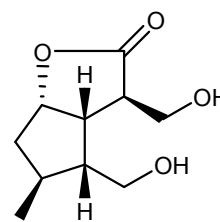


Sempervilam (**70**, New)

Other alkaloid

Strictosidine (**71**)

iridoids

7-Deoxygelsemide (**56**)Gelsemiol (**46**)

Compounds	weight (mg)	rate (%)
19(Z)-Akuammidine (4)	4.8	0.10
Panarine methyl ester (67)	4.0	0.08
Gelsempervine-A (61 , New)	20.7	0.42
Gelsempervine-B (62 , New)	7.6	0.16
Gelsempervine-C (63 , New)	49.0	1.00
Gelsempervine-D (64 , New)	5.3	0.11
19(Z)-16- <i>epi</i> -Voacarpine (65 , New)	1.7	0.03
3-Hydroxykoumidine (66 , New)	1.9	0.04

Humantenine (11)	7.4	0.15
11-Methoxyhumantenine (31)	4.8	0.10
Humantenirine (12)	2.9	0.06

Gelsemine (14)	141.2	2.89
Gelsevirine (15)	106.2	2.18
19S-Hydroxydihydrogelsevirine (18)	2.2	0.05

Gelsemicine (23)	51.3	1.05
14-Hydroxygelsemicine (68)	13.3	0.27
4,20-Dehydrogelsemicine (69)	4.1	0.08
GS-2 (83)	9.2	0.19

Sempervirine (27)	586.0	12.01
Sempervilam (70 , New)	17.8	0.36

Strictosidine (71)	24.8	0.51

7-Deoxygelsemide (56)	2.1	0.04
Gelsemiol (46)	4.3	0.09

rate : Crude baseに対する割合

Gelsempervine-A (**61**) と命名した新規アルカロイドは無色非晶質物質として得られ、EI-MS において、382 (M^+ , 17%) に分子イオンピークが認められ、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{21}H_{26}N_2O_4$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_b -Me のシグナル、カルボン酸メチルのプロトン、エチリデンのプロトンが観測された。他に特徴的なシグナルとして、17 位オキシメチレンのプロトン、21 位アザメチレンのプロトンが観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$) において、カルボン酸メチルのカルボニル炭素のシグナルの他、インドールとエチリデンに由来する 10 本の sp^2 炭素のシグナルが観測されたことから、Sarpagine-type のアルカロイドと推定した。

H-H COSY 測定において、5 位プロトンと 6 位プロトンの間、14 位プロトンと 15 位プロトンの間に相関が認められた (Fig. 30)。HMBC 測定において、5 位プロトンから 17 位炭素とカルボン酸メチルのカルボニル炭素に相関が認められたことから、16 位にカルボン酸メチルが結合していると推定した。また、14 位メチレンプロトンからインドール 2 位に相関が認められた。

以上のスペクトル解析から、分子量を考慮に入れると 3 位にカルボニル基を有すると考えられるため、本化合物は Sarpagine-type であり、2-アシルインドール骨格を持つアルカロイドと推定した。しかし ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$) において、3 位に相当する炭素は観測されなかった。

差 NOE 測定において、19 位プロトンを照射したところ、21 位プロトンに NOE が観測されたことから、エチリデンは *E* 配置であると推定した。さらに、17 位プロトンを照射したところ、6 位 β プロトン、14 位、15 位プロトンに NOE が観測されたことから、16 位は *R* 配置であることが明らかとなった。

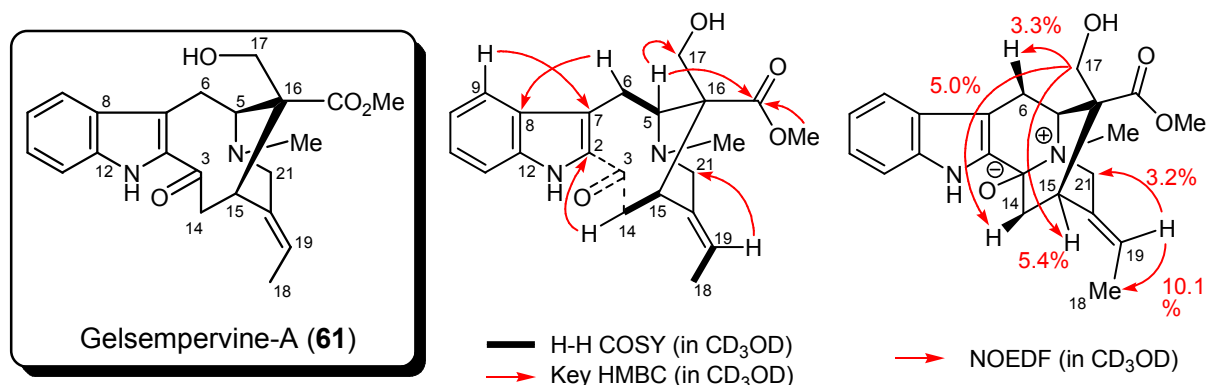
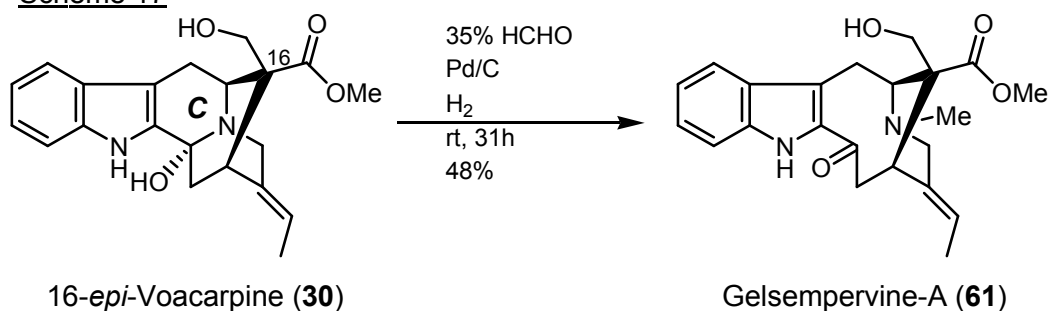


Fig. 30

以上のスペクトル解析から、本化合物は 16-*epi*-Voacarpine (**30**) の N_b -methyl 体と推定した。本化合物の構造を確認するため、既知アルカロイド 16-*epi*-Voacarpine (**30**) からの化学変換を試みた。16-*epi*-Voacarpine (**30**) を 1,4-Dioxane 中、Pd / C 存在下、35% formaldehyde 水溶液 H_2 gas にて還元的メチル化²⁷⁾をおこなって得た化合物と天然物の NMR, MS, UV, CD のデータが完全に一致したことから、本化合物の構造を確認した (Scheme 17)。2-アシルインドール骨格をもつアルカロイドの *Gelsemium* 属植物からの単離は初めてである。

Scheme 17



ところで、UV スペクトル(MeOH) において 2-アシルインドール骨格は一般的に 310nm 付近に特徴的な吸収を示すが、本化合物は MeOH 中で測定した UV スペクトルにおいて 290.5 (sh), 282.0, 220.5nm にインドールに特徴的な吸収が認められた。そこで、この特異な現象の機構を解明すべく、種々の溶媒中におけるスペクトルの挙動を調べることにした。

まず、MeOH と CH₃CN を用いてそれぞれ UV スペクトルを測定したところ、大きな違いが観測された。すなわち、MeOH 中ではインドールに特徴的なスペクトル、CH₃CN 中では 2-アシルインドールに特徴的な吸収が認められた。(Fig. 31)

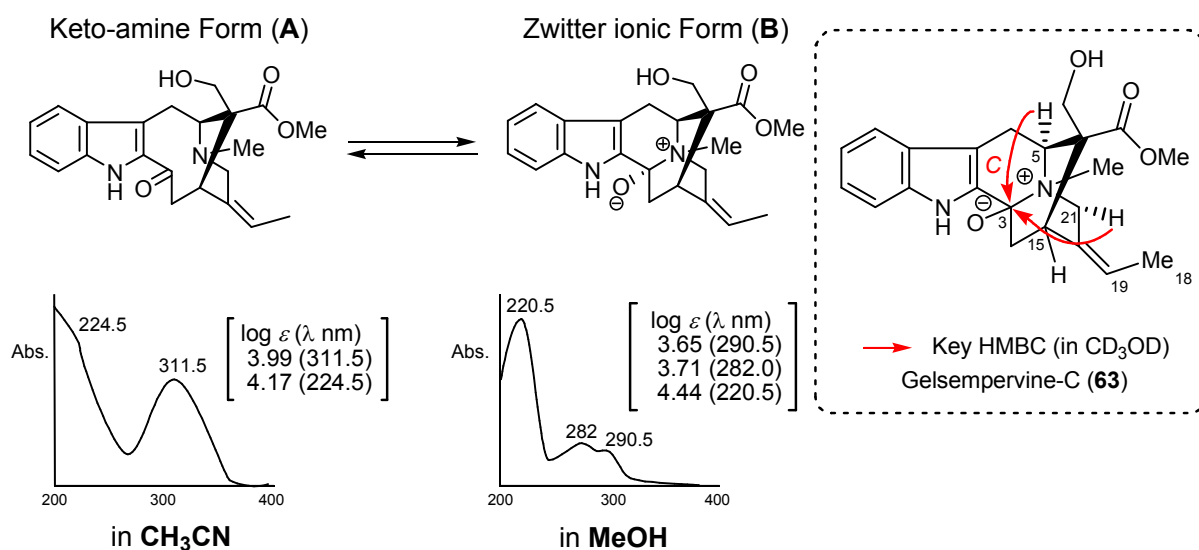


Fig. 31

続いて、CD₃OD 中、CD₃CN 中において各種 2 次元 NMR を測定し、それぞれの溶媒中におけるケミカルシフトを比較することとした。その結果、CD₃OD 中では ¹H-NMR において 5 位で 0.59ppm, 21 位でそれぞれ 0.67ppm, 0.45ppm 低磁場シフトしており、¹³C-NMR においても、5 位で 4.6ppm, 21 位で 1.5ppm の低磁場シフトが観測された (Table 8)。この事実は、CD₃OD 中では C 環が閉環して N₆ が 4 級となっていることに起因すると推定した。またそれに対し、CD₃OD 中では 14 位プロトンがそれぞれ 0.40ppm, 0.39ppm 高磁場シフトしていた。その要因としては、3 位と N₆ が閉環することにより 3 位のカルボニル性が消失しているためと推論した。

Table 8. NMR Data for Gelsempervine-A (**61**).

position	in CDCl ₃		in CD ₃ CN		in CD ₃ OD	
	¹ H ^{a)}	¹³ C ^{b)}	¹ H ^{c)}	¹³ C ^{d)}	¹ H ^{e)}	¹³ C ^{d)}
2		133.9		133.6		136.5
3		- *		- *		- *
5	3.81 (d, 9.8)	57.7	3.59 (br-s)	57.9	4.18 (d, 6.0)	62.5
6 α	3.63 (overlapped)	20.3	3.56 (d, 8.5)	20.3	3.39 (overlapped)	21.0
6 β	3.23 (overlapped)		3.12 (d, 15.1)		3.41 (overlapped)	
7		117.0		119.0		112.2
8		128.1		128.3		128.3
9	7.69 (d, 7.7)	120.5	7.69 (d, 8.2)	120.7	7.52 (d, 8.1)	120.7
10	7.15 (dd, 7.7, 7.7)	120.3	7.05 (ddd, 8.2, 7.0, 1.2)	120.1	6.97 (ddd, 8.1, 7.0, 1.1)	120.7
11	7.31 (dd, 7.7, 7.7)	126.0	7.21 (ddd, 8.2, 7.0, 1.2)	125.6	7.10 (ddd, 8.1, 7.0, 1.1)	125.2
12	7.37 (d, 7.7)	112.1	7.35 (d, 8.2)	112.3	7.28 (d, 8.1)	112.9
13		135.9		136.3		138.1
14 α	3.20 (overlapped)	41.0	2.91 (dd, 14.3, 11.5)	40.0	2.51 (m)	42.4
14 β	3.09 (br-dd, 12.4, 11.3)		3.28 (br-d, 14.3)		2.89 (dd, 14.2, 3.1)	
15	3.74 (br-d, 11.3)	30.5	3.65 (br-d, 11.5)	29.5	3.47 (dd, 7.1, 3.1)	33.1
16		57.1		57.1		57.8
17	3.90 (2H, m)	64.7	3.71 (d, 11.6)	64.1	3.65 (d, 11.0)	64.9
			4.03 (d, 11.6)		3.86 (d, 11.0)	
18	1.71 (3H, d, 6.6)	12.8	1.57 (3H, d, 6.9)	12.3	1.58 (3H, d, 7.0)	13.0
19	5.28 (ddd, 6.6, 6.6, 6.6)	120.5	5.08 (ddd, 6.9, 6.9, 6.9)	119.9	5.18 (ddd, 7.0, 7.0, 7.0)	120.4
20		133.8		136.4		133.6
21 α	3.00 (br-d, 15.3)	54.2	2.71 (d, 14.8)	54.8	3.38 (overlapped)	56.3
21 β	2.92 (d, 15.3)		2.63 (br-d, 14.8)		3.08 (d, 15.4)	
N _a -H	9.26 (br-s)		9.75 (br-s)			
N _b -Me	2.29 (3H, s)	42.0	2.14 (3H, s)	41.8	2.36 (3H, s)	42.3
CO ₂ Me		175.3		174.7		176.0
CO ₂ Me	3.68 (3H, s)	52.3	3.49 (3H, s)	51.4	3.58 (3H, s)	52.8

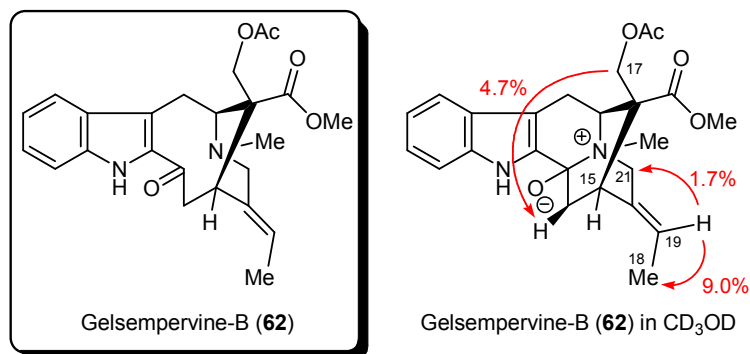
Measured at a) 500MHz, b) 125MHz, c) 400MHz, d) 150MHz, e) 600MHz

* not detected

Gelsempervine-B (**62**) と命名した新規アルカロイドは、Gelsempervine-A (**61**) と同様に MeOH 中ではインドールに特徴的な UV 吸収を示し、CH₃CN 中では 2-アシルインドールに特徴的な UV 吸収を示した。EI-MS において、424 (M⁺, 96%) に分子イオンピークが認められ、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₄H₂₈N₂O₅ が得られた。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) において、Gelsempervine-A (**61**) と同様に、4H 分の芳香族プロトン、N_b-Me のシグナル、カルボン酸メチルのプロトン、エチリデンのプロトン、21 位アザメチレンのプロトンが観測された。Gelsempervine-A (**61**) と比較して、17 位オキシメチレンのプロトンが低磁場シフトして観測された他、アセチルメチルのシグナルが観測された。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) においても、Gelsempervine-A (**61**) と類似していたが、カルボニル炭素のシグナルが 2 本観測され、 δ 21.1 にアセチルメチルと考えられるシグナルが観測された。以上のスペクトル解析と、Gelsempervine-A (**61**) と比較して、分子量が 42 マス(C₂H₂O 分) 大きいことから、17 位水酸基のアセチル体と推定した。

エチリデンの幾何異性については、差 NOE 測定により Gelsempervine-A (**61**) と同様、*E* 体であると確認した(Fig. 32)。

**Fig. 32**

また、Gelsempervine-A (**61**) に分子式が一致し、 ^1H -NMR データが非常に類似しているアルカロイドを単離した。UV スペクトルにおいても、プロトン性溶媒と非プロトン性溶媒で異なる挙動を示すという点でも類似していた。しかし ^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3) においては 15 位炭素が 8.8ppm 低磁場シフトし、21 位炭素が 3.0ppm 高磁場シフトしていたことから、エチリデンの幾何異性体と推定した (Table 9)。差 NOE 測定より、本化合物は Gelsempervine-A (**61**) のエチリデンの幾何異性体であることを確認し、Gelsempervine-C (**63**) と命名した。

本化合物においては、 CD_3OD 中で測定した HMBC において、5 位、21 位 α プロトンから δ 125.5 にクロスピークが認められた (Fig. 33)。この相関から、3 位炭素を δ 125.5 と帰属でき、 CD_3OD では C 環が閉環していることが支持された。従って、3 位にカルボニル基を持つ Gelsempervine 類は、プロトン性溶媒中では 3 位と N_6 が閉環した Zwitterion 型構造 (**B**) をとり、非プロトン性溶媒中では開環型構造 (**A**) をとっていると考察した。

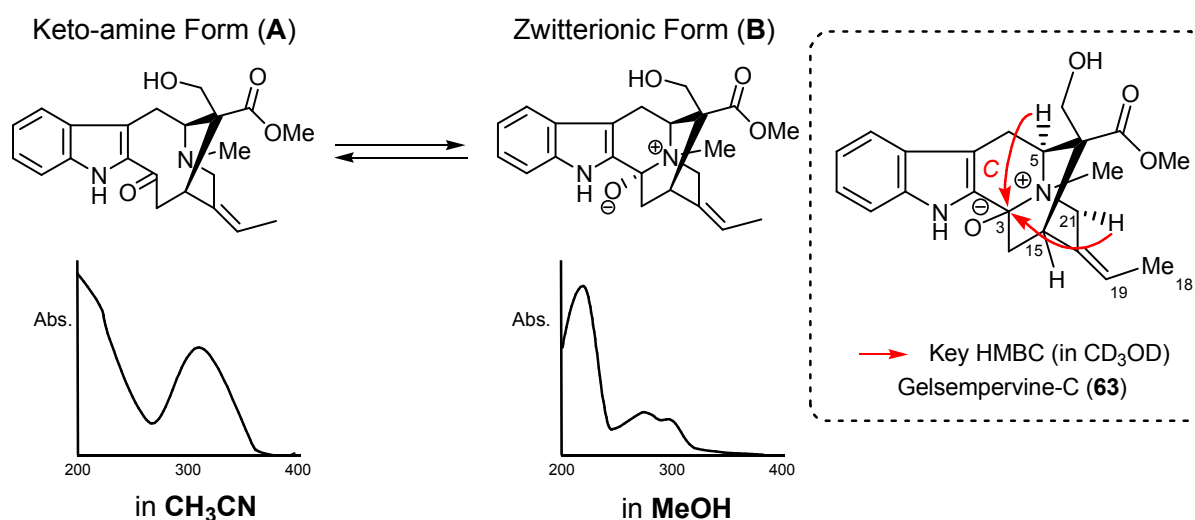


Fig. 33

さらに同様に、Gelsempervine-B (**26**) のエチリデンの幾何異性体も単離し、Gelsempervine-D (**64**) と命名した。そのエチリデンの幾何異性、16 位の立体配置も差 NOE 測定により確認した。 ^{13}C -NMR (125MHz, CD_3OD)におけるケミカルシフトは、Gelsempervine-B (**62**) と比較して、15 位炭素が 9.5ppm 低磁場シフトし、21 位炭素が 1.2ppm 高磁場シフトしていた (Table 9)。

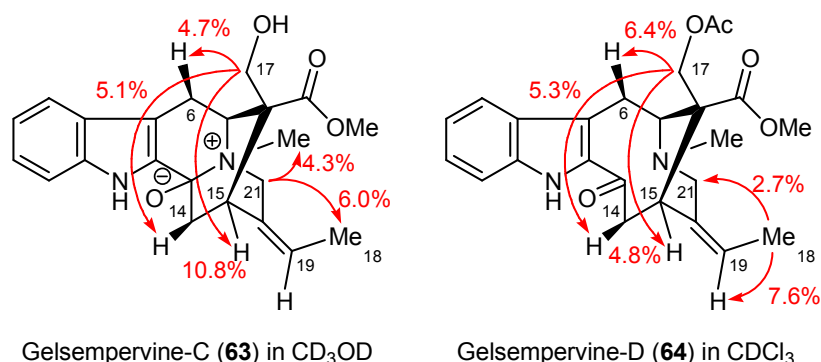


Fig. 3

Table 9 ¹³C-NMR data for **61-64** in CDCl₃ (at 125MHz).

<i>Position</i>	61	62	63	64
2	133.9	133.2	135.5**	134.2
3	- *	- *	- *	- *
5	57.7	57.5	57.9	58.4
6	20.3	20.5	21.4	21.4
7	117.0	118.2	111.6	113.3
8	128.1	128.4	127.3	127.7
9	120.5	120.7	119.9	120.1
10	120.3	120.5	119.9	120.2
11	126.0	126.4	124.6	125.3
12	112.1	112.1	111.9	112.1
13	135.9	135.8	135.6**	135.9
14	41.0	40.7	44.9	43.5
15	30.5	29.9	39.3	37.5
16	57.1	55.2	56.4	54.7
17	64.7	65.8	64.8	65.9
18	12.8	12.9	12.6	12.6
19	120.5	121.2	120.3	121.7
20	133.8	133.8	133.4	132.6
21	54.2	53.9	51.2	51.1
<i>N_b</i> -Me	42.0	42.2	41.1	42.0
<u>CO</u> ₂ Me	175.3	173.9	175.4	173.9
CO ₂ <u>Me</u>	52.3	52.2	52.5	52.5
O <u>C</u> OMe		170.5		170.1
OCOM <u>e</u>		20.7		20.7

* not detected

** interchangeable

新規アルカロイド 19(Z)-16-*epi*-Voacarpine (**65**) は、UV スペクトル(MeOH) において 290.5 (sh), 282.5, 225.5nm にインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS において、368 (M^+ , 100%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{21}H_{24}N_2O_4$ が得られた。

1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$) において、4H 分の芳香族プロトン、エチリデンのプロトン、カルボン酸メチルのシグナルが観測されたことから、Sarpagine-type のアルカロイドと推定した。他に特徴的なシグナルとして、17 位オキシメチレンのプロトン、21 位アザメチレンのプロトンが観測された。既知アルカロイド 16-*epi*-Voacarpine (**30**) と比較すると、6 位プロトンが 0.3ppm ほど低磁場シフトしているのを除き、よく類似していた。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$) において、カルボン酸メチルのカルボニル炭素のシグナルの他、インドールとエチリデンに由来する 10 本の sp^2 炭素のシグナルが観測された。また、3 位ヘミアミナールの炭素が δ 80.7 に観測された。16-*epi*-Voacarpine (**30**) と比較して、15 位炭素が 7.2ppm 低磁場シフトし 21 位炭素が 2.1ppm 高磁場シフトしていることを除いて、よく一致していた (Table 10)。分子式が同じであることから、本化合物は 16-*epi*-Voacarpine (**30**) のエチリデンの幾何異性体と推定した。

H-H COSY 測定において、5 位プロトンと 6 位プロトンの間、14 位プロトンと 15 位プロトンの間に相関が認められた。また、HMBC 測定において、Fig. 35 に示すような相関が認められた。

差 NOE 測定において 19 位プロトンを照射したところ、15 位プロトンに NOE が認められたことから、エチリデンの幾何異性は *Z* 体と推定した。また、17 位プロトンを照射したところ、6 位、14 位、15 位に NOE が観測されたことから、16 位は *R* 配置であることが明らかとなった。3 位水酸基の立体配置については、5 位、15 位で架橋を組むことによりキヌクリジン環構造を有していることから、 α 配置のみが可能である。

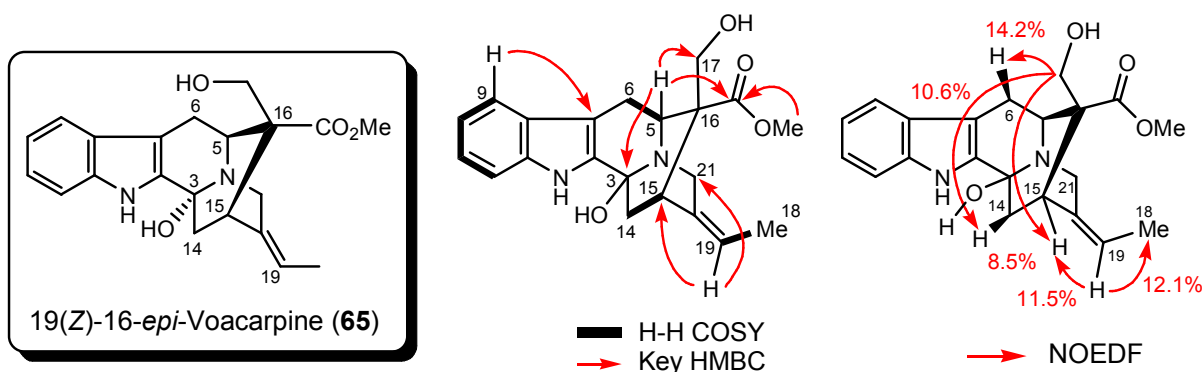


Fig. 35

新規アルカロイド 3-Hydroxykoumidine (**66**) は、UV スペクトル(MeOH) において 290.5 (sh), 282.5, 224.5nm にインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS において、310 (M^+ , 53%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{19}H_{22}N_2O_2$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) において、4H 分の芳香族プロトン、エチリデンのプロトンが観測されたことから、Sarpagine-type のアルカロイドと推定した。他に特徴的なシグナルとして、17 位オキシメチレンのプロトン、21 位アザメチレンのプロトンが観測された。既知アルカロイド 16-*epi*-Voacarpine (**30**) と比較すると、カルボン酸メチルのシグナルは観測されず、代わりに δ

2.00 に 1H 分のプロトンが観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3) において、インドールとエチリデンに由来する 10 本の sp^2 炭素のシグナルの他、3 位ヘミアミナルの炭素が δ 81.5 に観測された。19(Z)-16-*epi*-Voacarpine (**65**) と比較すると、カルボニル炭素が観測されない点を除いて、よく類似していた (Table 10)。以上のスペクトル解析と、分子式が $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ 分小さいことから、**65** の脱カルボン酸メチル体と推定した。H-H COSY 測定において、5 位プロトンから 16 位、17 位メチレンまで相関が認められたことから、16 位にプロトンを有することが明らかとなった。また、HMBC 測定において、Fig. 36 に示すような相関が認められた。

差 NOE 測定において 15 位プロトンを照射したところ、19 位プロトンに NOE が認められたことから、エチリデンの幾何異性は Z 体と推定した。また、17 位プロトンを照射したところ、14 位、15 位に NOE が観測されたことから、16 位は R 配置であることが明らかとなった。3 位水酸基の立体配置については、5 位、15 位で架橋を組むことによりキヌクリジン環構造を有していることから、 α 配置のみが可能である。

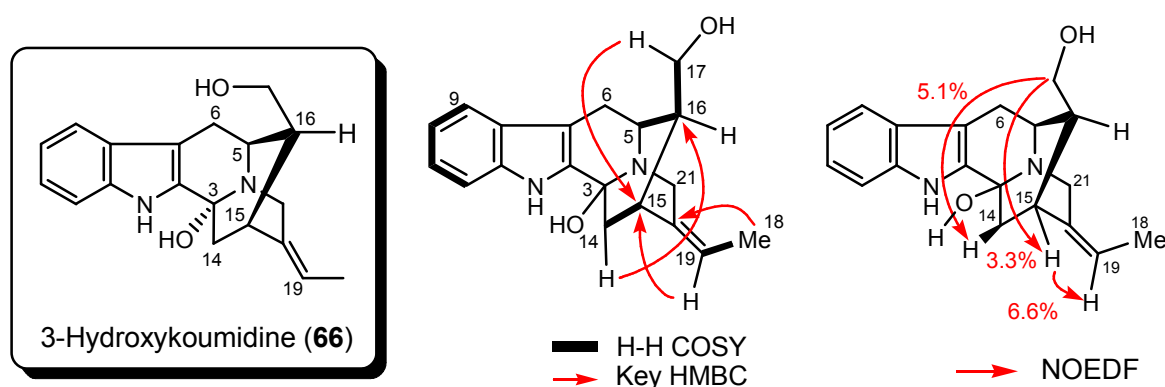


Fig. 36

Table 10.

	16- <i>epi</i> -Voacarpine (30)		19(Z)-16- <i>epi</i> -Voacarpine (65)		3-Hydroxykoumidine (66)	
	δ_{H} (400MHz)	δ_{C} (125MHz)	δ_{H} (600MHz)	δ_{C} (150MHz)	δ_{H} (400MHz)	δ_{C} (125MHz)
2		137.1		136.9		137.2
3		80.5		80.7		81.5
5	4.38 (br-d, 5.5)	57.5	4.46 (d, 5.7)	57.4	3.37 (br-s)	56.4
6	3.18 (dd, 16.5, 1.7)	21.3	2.86 (dd, 16.3, 5.7)	21.4	2.67 (br-dd, 15.7, 4.7)	21.6
	3.09 (dd, 16.5, 5.6)		2.75 (d, 16.3)		2.60 (d, 15.7)	
7		107.0		107.1		107.2
8		125.7		125.8		125.8
9	*	119.5	7.04 (overlapped)	118.6	6.96 (br-d, 7.6)	118.5
10	*	115.7	6.90 (ddd, 8.0, 6.9, 1.1)	119.6	6.87 (t, 7.6)	119.6
11	*	122.0	7.05 (overlapped)	122.2	7.07 (t, 7.6)	122.0
12	*	110.9	7.10 (d, 8.0)	110.9	7.18 (d, 7.6)	110.6
13		136.3		136.3		136.3
14	1.79 (dd, 14.3, 3.8)	36.5	1.84 (dd, 14.1, 2.9)	36.7	1.77 (d, 14.0)	36.1
	2.25 (dd, 14.3, 3.8)		2.08 (dd, 14.1, 2.9)		2.06 (dd, 14.0, 3.8)	
15	3.20 (br-s)	33.7	2.69 (br-t, 2.9)	40.9	2.45 (s)	36.4
16		53.2		54.0	2.00 (m)	42.1
17	3.52 (2H, m)	63.3	3.43 (2H, m)	63.1	3.28 (overlapped)	61.2
					2.98 (dd, 10.3, 8.7)	
18	1.63 (3H, dt, 6.9, 1.0)	12.7	1.53 (3H, d, 6.9)	12.6	1.58 (3H, d, 7.0)	12.6
19	5.26 (br-q, 6.9)	118.5	5.25 (m)	116.5	5.31 (m)	114.3
20		135.4		136.3		139.6
21	4.16 (br-d, 16.8)	48.1	4.16 (d, 17.6)	46.0	4.14 (d, 16.8)	46.5
	3.30 (br-d, 16.8)		3.38 (br-d, 17.6)		3.31 (overlapped)	
			8.00 (br-s)		8.51 (br-s)	
$\text{N}_\alpha\text{-H}$						
COOMe		175.8		175.8		
COOMe	3.68 (3H, s)	52.1	3.70 (3H, s)	52.5		

*no data

Sempervilam (70) と命名した新規アルカロイドは、黄土色非晶質物質として得られ、UV スペクトル(MeOH) にて 409.0, 387.5, 349.0, 319.0, 255.0, 221.5nm に特徴的な吸収が認められた。長波長側で吸収を示すことから、長い共役形の存在が示唆された。EI-MS において、288 (M^+ , 100%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{19}H_{16}N_2O$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, pyridine- d_5) において、インドール A 環部の 4H 分の芳香族プロトンの他に、3H 分の芳香族プロトンが観測された。さらに、16 位から 19 位の 8H 分のメチレンプロトンが観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, pyridine- d_5) において、 δ 158.8 にアミドのカルボニル炭素のシグナルが観測された他、13 本の sp^2 炭素 (8 位炭素は pyridine- d_5 のシグナルと重なり、観測できなかった) と 4 本のメチレンのシグナルが観測された。

H-H COSY 測定において、5 位プロトンと 6 位プロトンの間と、16 位から 19 位プロトンまで相関が認められた。HMBC 測定において、5 位プロトンから 21 位アミド炭素と 3 位炭素に相関が認められた。14 位炭素から 2 位のインドール炭素に相関が認められたことから、シングレットの芳香族プロトンは 14 位に結合していると推定した。さらに、6 位、12 位のプロトンから δ 123.0 (under pyridine- d_5 signal) に相関が観測されたことから、8 位炭素を δ 123.0 と帰属した。

続いて、差 NOE 測定による構造の確認を試みた。14 位プロトンを照射したところ、インドールの N_a -H と 16 位プロトンに NOE が認められたことから、その構造が支持された。また、9 位プロトンを照射したところ、 δ 7.63 の芳香族プロトンと、10 位のプロトンに NOE が認められたことから、 δ 7.63 のプロトンを 6 位、 δ 9.21 のプロトンを 5 位と帰属した。21 位カルボニルの存在により、5 位プロトンは低磁場シフトしていると考えられる (Fig. 37)。

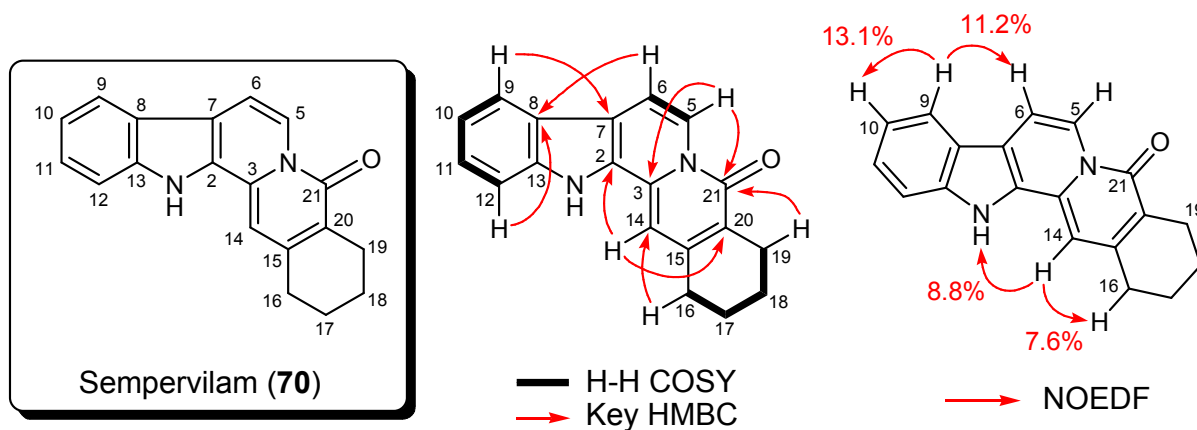
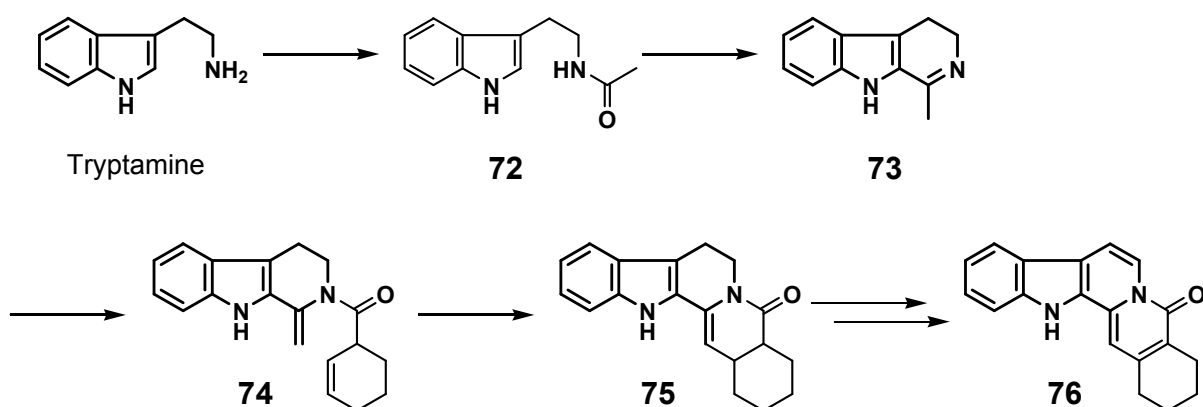


Fig. 37

以上のスペクトル解析により、本化合物の構造を上に示すように推定した。

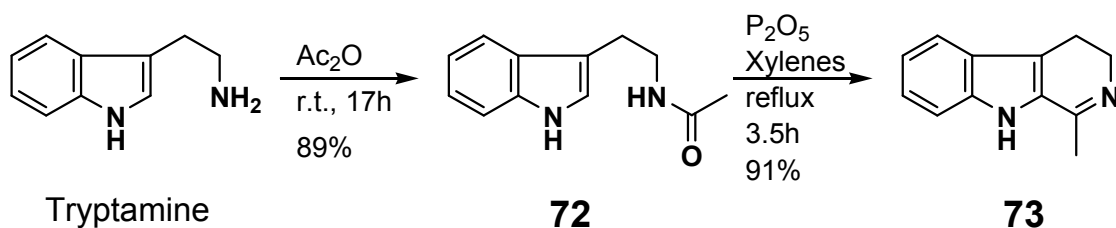
本化合物の構造決定を目的とし、Tryptamine を出発原料とした全合成を行うこととした。全合成を行うにあたり、以下のような合成計画を立案した (Scheme 18)。

Scheme 18



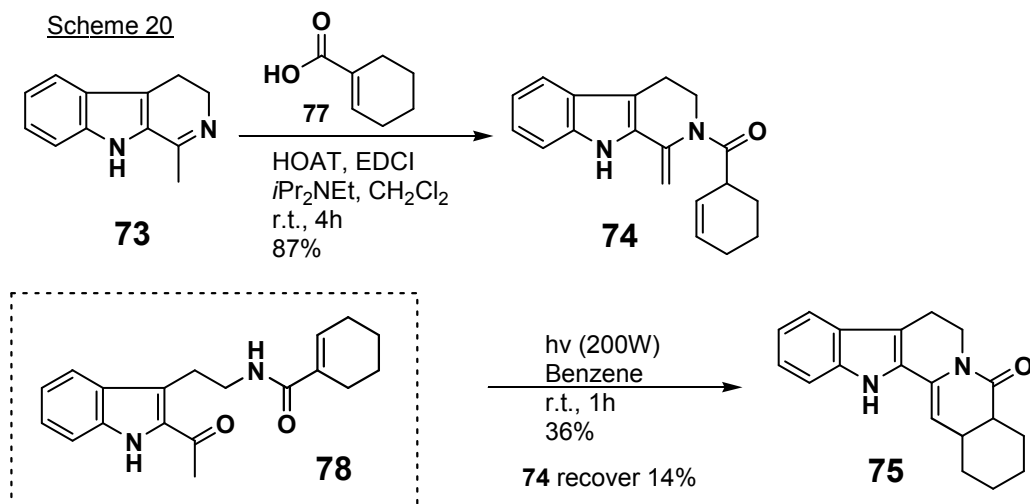
Tryptamine を Ac_2O 中で攪拌することにより収率 89% で *N*-Acetyltryptamine (**72**) へと変換後、 P_2O_5 とともに dry Xylenes 中、reflux 条件にて Bischler-Napieralski 反応に付し、収率 91% で 3,4-Dihydroharman (**73**) を得た。**73** の構造は、UV スペクトル (MeOH) にて長波長領域に吸収が認められたこと、FAB-MS (NBA) において $185 [\text{M}+\text{H}]^+$ にシグナルが認められたことから確認した。

Scheme 19



続いて、**73** と市販の Cyclohexene-1-carboxylic acid (**77**) を HOAT と EDCI を用いて収率 87% で脱水縮合させた後、dry Benzene 中で光環化反応を行い²⁸⁾、収率 36% にて環化体 **75** を得るとともに、アミド体 **74** を 14% 回収した。このアミド体は非常に不安定であり、 CHCl_3 に溶解しておくだけでも加水分解物 **78** を与えた。

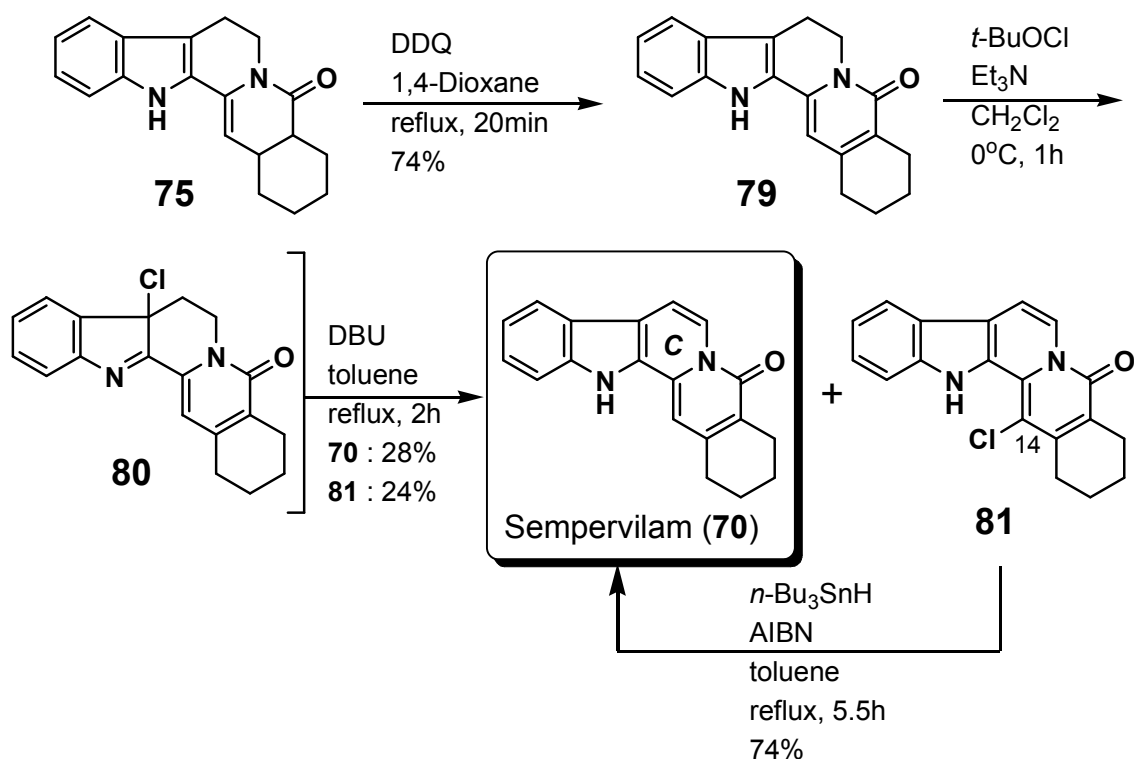
Scheme 20



環化体 **75** の構造は、 $^1\text{H-NMR}$ において δ 5.31 に二重結合上のプロトンのシグナルが 1H 分観測されたことから確認した。加水分解物 **78** の構造は、 $^1\text{H-NMR}$ において δ 6.06 に $N\text{-H}$ と考えられるシグナル、 δ 2.68 ($\text{H}_3\text{-14}$) にメチル基のシグナルが観測されたこと、 δ 190.8、 δ 168.8 に 2 本のカルボニル炭素のシグナルが観測されたことから確認した。

環化体 **75** の C, D 環部を芳香化するために DDQ 酸化に付したところ、目的の Sempervilam (**70**) はごくわずかにしか得られず、D 環のみ芳香化された monodehydro 体 **79** が収率 74% で得られるのみであった。**79** の構造は、 $^1\text{H-NMR}$ において δ 4.45 (2H), δ 3.08 (2H) に 5 位、6 位のメチレンプロトンが観測されたこと、原料のオレフィンプロトンが消失し、代わりに δ 6.14 にシングレットの芳香族プロトンのシグナルが観測されたことから確認した。

Scheme 21



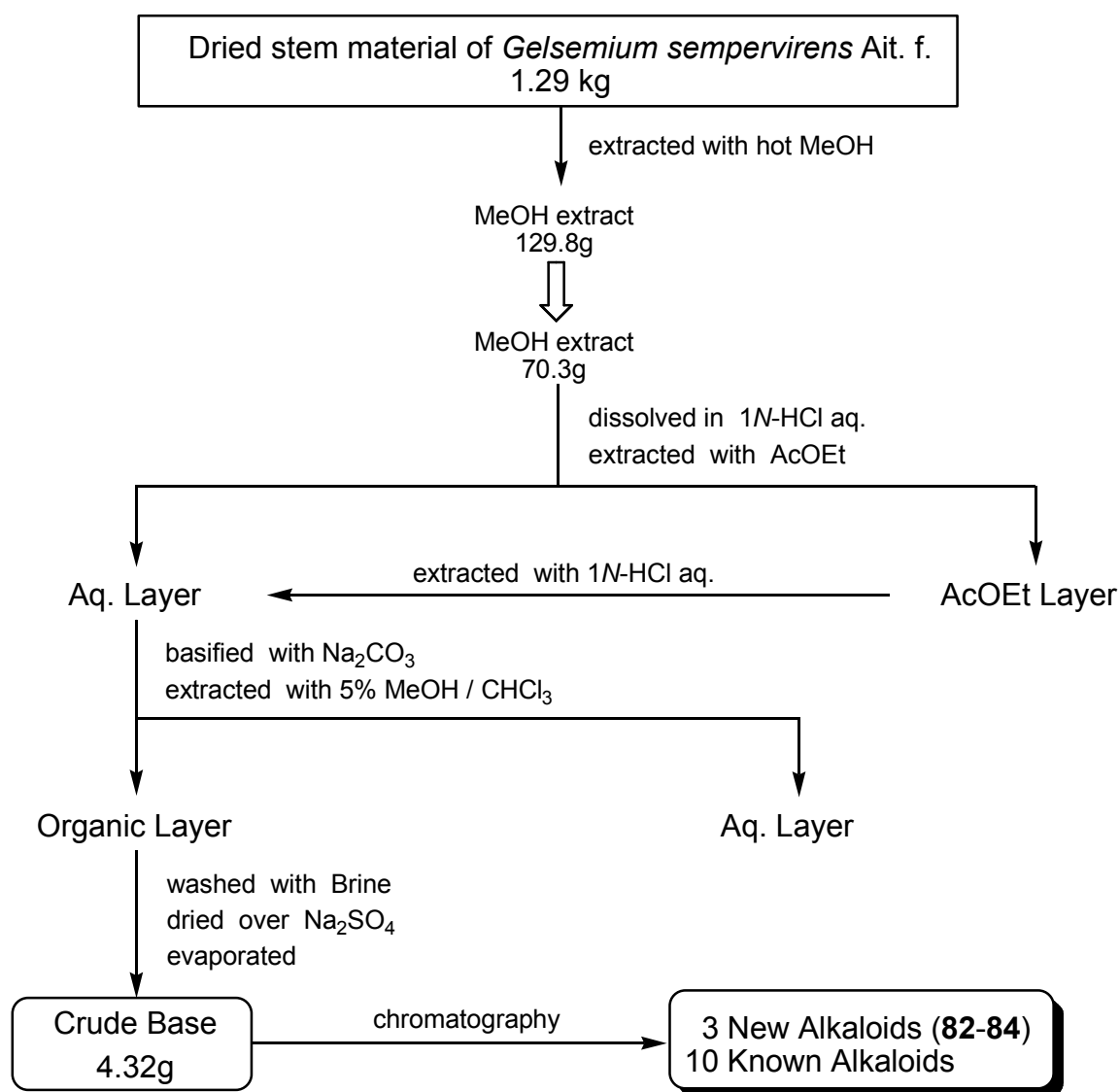
そこで、C 環に二重結合を導入するために **79** を $t\text{BuOCl}$ を用いて 7-Chloroindolenine 体 **80** に導いた後に DBU 処理し、目的とした Sempervilam (**70**) を 28% の収率で得た。合成した **70** は、NMR, UV, 元素分析において天然品のものと完全に一致した。この反応において副生成物として 14 位が塩素化された化合物 **81** が収率 24% で得られた。**81** の構造は、 $^1\text{H-NMR}$ においてシングレットの芳香族プロトンのシグナルが消失し、FAB-MS において 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 325 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ に同位体の存在を示すシグナルが認められたことから確認した。

81 は、 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN を用いたラジカル的脱塩素化反応に付すことにより、74% の収率で Sempervilam (**70**) に変換することができた。以上のように、新規アルカロイド Sempervilam (**70**) の全合成を達成し、スペクトル解析にて提出した構造を確認することができた。

第2節 *G. sempervirens* 茎部 MeOH エキス Crude Base の成分探索

2000 年 8 月に本学植物園より、カロライナジャスミン (*Gelsemium sempervirens* Ait. f.) の茎部を採集し、約 1 ヶ月間、自然乾燥させた。乾燥重量 1.29Kg の茎部を熱 MeOH で抽出し(約 8hr×5)、MeOH エキスを 129.8g 得た。得られた MeOH エキスのうち、70.3g を 1N-HCl に溶解し、下記 (Scheme 22) に示すように分液操作を行い、アルカロイド分画を 4.32g 得た。

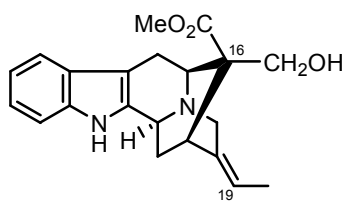
Scheme 22



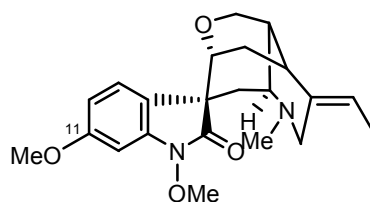
アルカロイド分画 4.32g を各種クロマトで分離、精製することにより、新規アルカロイド 3 種 (82 ~84) を含む 10 種のアルカロイドを単離した (Fig. 38)。既知アルカロイドについては、各種スペクトルデータを文献記載のデータと比較・同定することにより確認した。以下、新規アルカロイドの構造決定について述べる。

Fig. 38

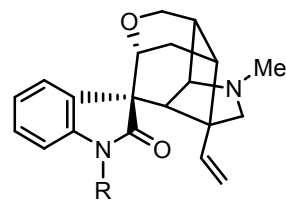
Sarpagine-type

19Z-Akuamidine (**4**)⁷⁾

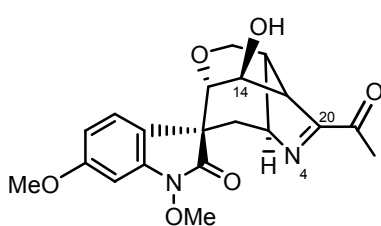
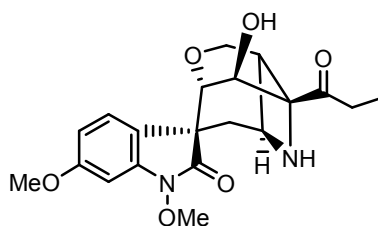
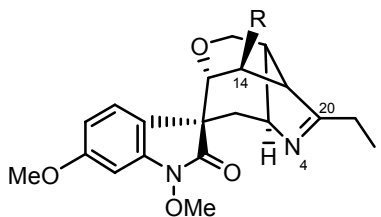
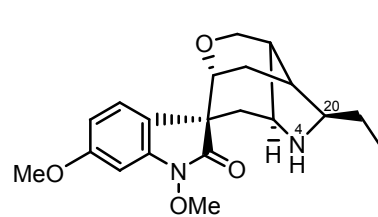
Humantenine-type

11-Methoxyhumantenine (**31**)¹⁷⁾

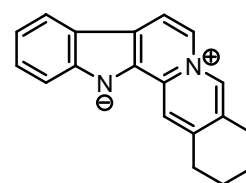
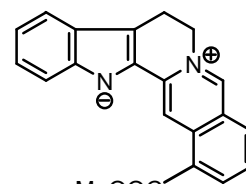
Gelsemine-type

R=H : Gelsemine (**14**)^{18, 19)}
R=OMe : Gelsevirine (**15**)⁷⁾

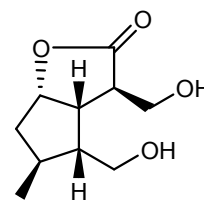
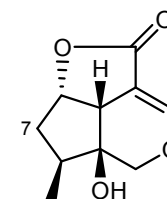
Gelsedine-type

GS-1 (New, **82**)GS-3 (New, **84**)R=H : 4,20-Dehydrogelsemicine (**69**)
R=OH : GS-2 (New, **83**)Gelsemicine (**23**)

Yohimbane-type

Sempervirine (**27**)Ourouparine (**85**)

iridoids

Gelsemiol (**46**)7-Deoxygelsemide (**56**)

Compounds	weight (mg)	rate (%)
19(Z)-Akuamidine (4)	14.5	0.021
11-Methoxyhumantenine (31)	28.5	0.041
Gelsemine (14)	668.0	0.950
Gelsevirine (15)	10.5	0.015
Gelsemicine (23)	85.6	0.122
4,20-Dehydrogelsemicine (69)	1.9	0.003
GS-1 (82 , New)	1.5	0.002
GS-2 (83 , New)	45.7	0.065
GS-3 (84 , New)	3.5	0.005
Sempervirine (27)	12.1	0.017
Ourouparine (85)		
7-Deoxygelsemide (56)	19.3	0.028
Gelsemiol (46)	76.3	0.109

rate : MeOHエキスに対する割合

新規アルカロイド GS-1 (**82**) は、UV スペクトル (MeOH) において 295.0 (sh), 288.0, 219.0 nm に 6-メトキシオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。また、イミンとカルボニルが共役していることにより 240 nm 付近に弱い吸収が観測された。FABMS においては、387 $[M+H]^+$ にピークが認められ、HR-FAB-MS (NBA/PEG) より分子式 $C_{20}H_{22}N_2O_6$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) において、インドール A 環部の 3H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe のプロトン、イミン窒素が結合したメチンのプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、3 位、14 位オキシメチンのプロトンが観測された。14-Hydroxygelsenicine (**20**) と比較すると、エチル基のプロトンは観測されず、代わりに δ 2.64 (3H, s) にカルボニル基の隣と考えられるメチル基のプロトンが観測された。さらに、 δ 3.81 (3H, s) にメトキシ基が 1 本多く観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$) において、 δ 171.3 のオキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナルとともに、 δ 197.3 にカルボニル炭素のシグナルが観測された。さらに、 δ 174.8 に 20 位のイミン炭素と考えられるシグナルが観測された。

以上のスペクトル解析より、14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (**35**, p13 参照) のインドール A 環にメトキシ基が結合した構造と推定した。14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (**35**) と 1H , ^{13}C -NMR データを比較したところ、インドール環部分を除いて非常に良い一致を示した。(P58, Table11)

HMBC 測定において 9 位プロトンから 7 位スピロ炭素に、10 位プロトンから 8 位炭素に相関が認められたことから、芳香環のメトキシ基の結合位置は 11 位と推定した。14 位の水酸基の立体配置については、 1H -NMR における結合定数が小さい ($J=1.9$ Hz) ことから β 配置と推定した。以上より、新規アルカロイド GS-1 (**82**) は、11-Methoxy-14-hydroxy-19-oxogelsenicine であると決定した。

29)

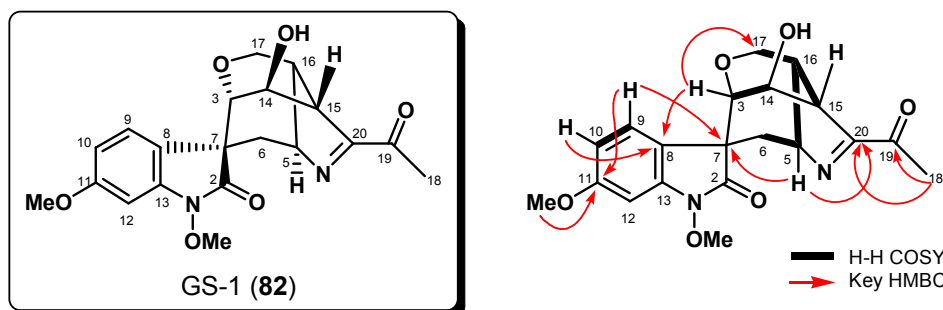


Fig. 39

新規アルカロイド GS-2 (**83**) は、UV スペクトル (MeOH) において 295 (sh), 287, 219nm に 6-メトキシオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。FABMS においては、373 $[M+H]^+$ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より分子式 $C_{20}H_{24}N_2O_5$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) において、インドール A 環部の 3H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe のプロトン、イミン窒素が結合したメチンのプロトン、エチル基のプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、3 位、14 位オキシメチンのプロトンが観測された。14-Hydroxygelsenicine (**20**) と比較すると、 δ 3.81 (3H, s) にメトキシ基が 1 本多く観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$) において、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素と 20 位のイミン炭素のシグナルが観測された。14-Hydroxygelsenicine (**20**) と 1H , ^{13}C -NMR データを比較したところ、インドール環部分を除いて非常に良い一致を示したこと (Table 12, P58)、分子量が 14-Hydroxygelsenicine (**20**) より 30 マ

ス(CH_2O 分) 多いことから、14-Hydroxygelsenicine のインドール A 環部にメキシ基が結合した構造と推定した。

HMBC 測定において、GS-1 (**82**) と同様に、9 位プロトンから 7 位スピロ炭素に、10 位プロトンから 8 位炭素に相関が認められたことから、芳香環のメキシ基の結合位置は 11 位と推定した。14 位の水酸基の立体配置については、 ^1H -NMR における結合定数が小さい ($J=1.5\text{ Hz}$) ことから β 配置と推定した。以上より、新規アルカロイド GS-2 (**83**) は、11-Methoxy-14-hydroxygelsenicine であると決定した。

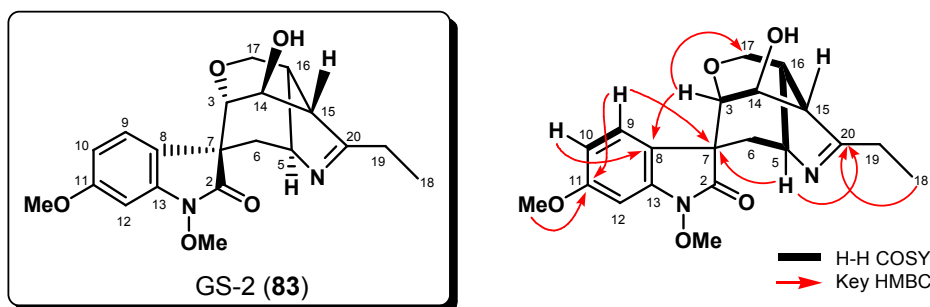


Fig. 40

新規アルカロイド GS-3 (**84**) は、UV スペクトル (MeOH) において、295 (sh), 287, 219nm に 6-メキシオキシインドールに特徴的な吸収が観測され、HR-FABMS (NBA/PEG) より分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ が得られた。

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) において、インドール A 環部の 3H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe のプロトン、エチル基のプロトン、17 位オキシメチレンのプロトン、3 位、14 位のおキシメチンプロトンが観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3) において、 δ 174.0 にオキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナルが認められた他に、 δ 212.0 にケトンの存在を示唆するシグナルが認められた。Gelsemoxonine (**37**, p17 参照) と ^1H , ^{13}C -NMR データを比較したところ、インドール環部分を除いて非常に良い一致を示したこと (Table 13, P59)、分子量が Gelsemoxonine (**37**) より 30 マス (CH_2O 分) 多いことから、Gelsemoxonine のインドール A 環部にメキシ基が結合した構造と推定した。

HMBC 測定において、GS-1 (**82**) と同様に、9 位プロトンから 7 位スピロ炭素に、10 位プロトンから 8 位炭素に相関が認められたことから、芳香環のメキシ基の結合位置は 11 位と推定した。14 位の水酸基の立体配置については、 ^1H -NMR における結合定数が小さいことから β 配置と推定した。以上より、新規アルカロイド GS-3 (**84**) は、11-Methoxygelsemoxonine であると決定した。

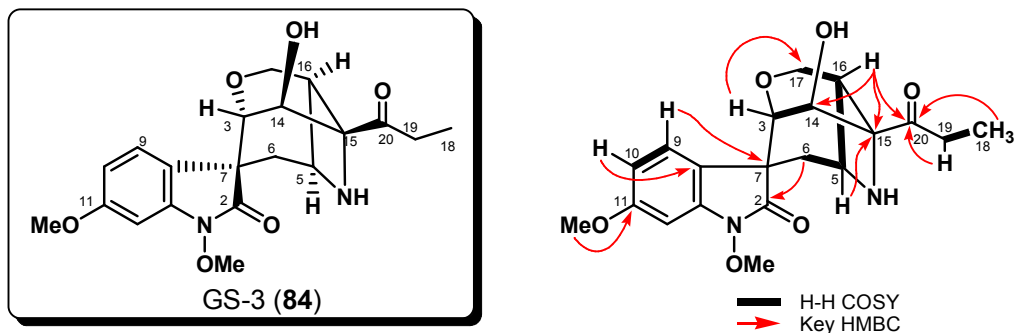


Fig. 41

Table 11

NMR in CDCl₃

	GS-1 (82)		14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (35)	
	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz
2	3.71 (br-s)	171.3		170.8
3	4.72 (ddd, 7.6, 5.0, 2.5)	79.4	3.74 (dd, 2.4, 1.8)	78.9
5	2.57 (dd, 15.4, 4.9)	76.9	4.75 (ddd, 7.5, 4.6, 2.4)	74.1
6	2.32 (br-dd, 15.7, 2.2)	38.0	2.62 (dd, 15.6, 4.6)	37.8
			2.35 (dd, 15.6, 2.4)	
7		53.9		54.2
8		123.0		131.2
9	7.42 (d, 8.3)	125.4	7.55 (d, 7.7)	124.5
10	6.59 (dd, 8.2, 2.5)	108.2	7.10 (td, 7.7, 1.0)	123.6
11		160.5	7.29 (td, 7.7, 1.0)	128.5
12	6.47 (d, 2.2)	94.3	6.89 (d, 7.7)	106.9
13		139.1		137.9
14	4.43 (d, 1.9)	66.4	4.46 (m)	66.4
15	3.40 (d, 8.8)	48.7	3.42 (dd, 8.8, 1.8)	48.7
16	2.64 (m)	38.2	2.62 (overlapped)	38.1
17	4.49 (dd, 11.2, 3.4)	61.4	4.52 (dd, 11.0, 3.3)	61.3
	4.32 (d, 11.0)		4.34 (d, 11.0)	
18	2.64 (3H, s)	26.1	2.65 (3H, s)	26.0
19		197.3		197.3
20		174.8		174.7
N _a -OMe	3.92 (3H, s)	63.6		63.4
Ar-OMe	3.81 (3H, s)	55.7	3.93 (3H, s)	

Table 12

NMR in CDCl₃

	GS-2 (83)		14-Hydroxygelsenicine (20)	
	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz
2		171.4		170.9
3	3.65 (br-dd, 2.0, 2.0)	79.7	3.68 (br-s)	79.2
5	4.38 (m)	71.8	4.41 (m)	71.9
6	2.38 (dd, 15.6, 4.6)	37.7	2.42 (dd, 15.6, 4.6)	37.5
	2.27 (dd, 15.6, 2.4)		2.31 (dd, 15.6, 2.1)	
7		52.2		53.7
8		123.4		131.6
9	7.38 (d, 8.2)	125.3	7.51 (d, 7.6)	124.6
10	6.57 (dd, 8.6, 2.5)	107.9	7.09 (br-t, 7.6)	123.5
11		160.3	7.27 (br-t, 7.6)	128.3
12	6.46 (d, 2.4)	94.1	6.89 (d, 7.6)	106.8
13		139.1		138.0
14	4.43 (Overlapped)	66.3	4.44 (overlapped)	66.4
15	2.88 (dd, 8.6, 1.5)	53.3	2.89 (d, 8.5)	52.2
16	2.57 (ddd, 8.3, 8.3, 3.3)	38.3	2.59 (td, 8.5, 3.3)	38.3
17	4.43 (Overlapped)	61.7	4.44 (overlapped)	61.8
	4.30 (d, 10.4)		4.33 (d, 11.0)	
18	1.29 (dd, 7.3, 7.3)	9.9	1.30 (3H, t, 7.3)	10.0
19	2.76 (dq, 17.3, 7.4)	26.0	2.77 (dq, 17.1, 7.3)	26.0
	2.49 (dq, 17.1, 7.3)		2.49 (dq, 17.1, 7.3)	
20		181.1		181.1
N _a -OMe	3.93 (3H, s)	63.4	3.94 (3H, s)	63.4
Ar-OMe	3.81 (3H, s)	55.5		

Table 13NMR in CDCl₃

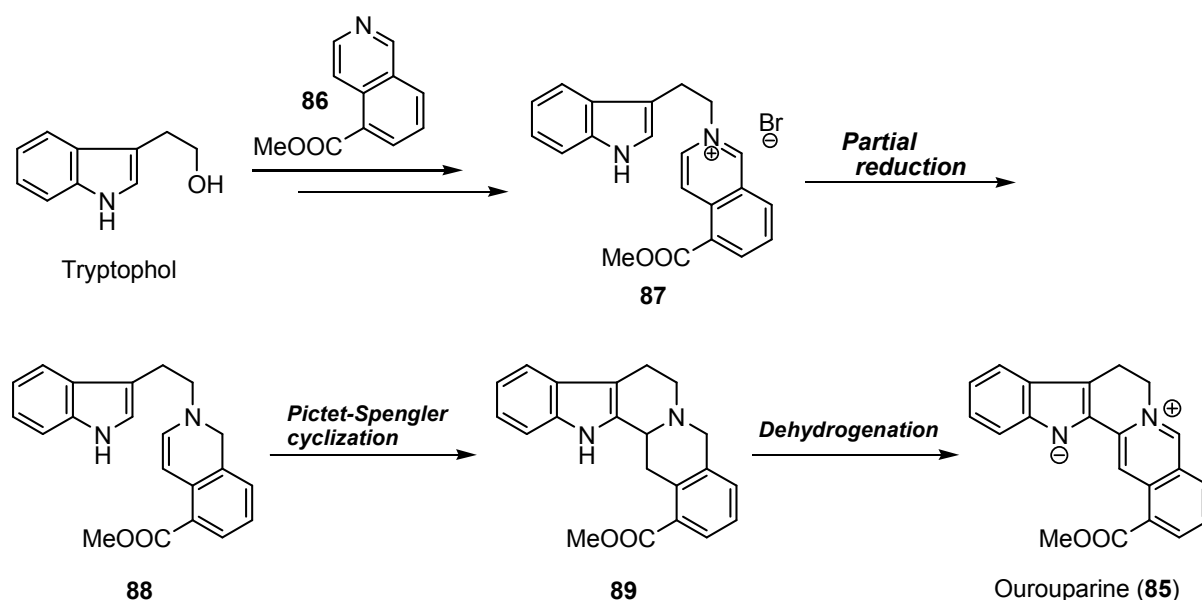
	GS-3 (84)		Gelsemoxonine (37)	
	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz	δ_{H} 500MHz	δ_{C} 125MHz
2		174.0		173.4
3	3.77 (d, 2.7)	79.0	3.80 (d, 2.4)	78.6
5	3.86 (ddd, 8.2, 4.7, 1.6)	55.8	3.89 (ddd, 8.2, 4.6, 1.5)	55.6
6	2.26 (dd, 16.1, 4.5) 2.35 (dd, 16.2, 1.6)	35.0	2.39 (dd, 16.2, 1.5) 2.29 (dd, 16.2, 4.6)	34.7
7		53.5		53.9
8		122.1		130.3
9	7.35 (d, 8.2)	126.1	7.47 (dd, 7.6, 0.6)	125.2
10	6.66 (dd, 8.4, 2.3)	108.6	7.18 (td, 7.6, 0.9)	124.1
11		160.7	7.36 (td, 7.6, 0.9)	128.8
12	6.60 (d, 2.2)	95.0	7.02 (dd, 7.6, 0.6)	107.5
13		139.2		138.0
14	4.48 (br-s)	68.8	4.51 (d, 2.4)	68.7
15		67.3		67.2
16	3.33 (dd, 8.4, 4.0)	33.7	3.34 (dd, 8.2, 4.0)	33.6
17	4.15 (d, 12.1) 4.25 (dd, 12.1, 4.1)	61.9	4.26 (dd, 12.0, 4.1) 4.16 (d, 12.0)	61.8
18	1.11 (3H, dd, 7.2, 7.2)	7.2	1.11 (3H, t, 7.3)	7.0
19	2.51 (m) 2.81 (m)	28.9	2.82 (dq, 18.3, 7.3) 2.52 (dq, 18.3, 7.3)	28.9
20		212.0		211.8
N _a -OMe	4.04 (3H, s)	63.9	4.05 (3H, s)	63.7
Ar-OMe	3.85 (3H, s)	55.6		

第3節 Ourouparine の全合成による構造確認

前節にて *G. sempervirens* 茎部より、既知化合物 Ourouparine と推定される化合物を単離したが、Ourouparine の NMR 等、詳細なスペクトルデータはほとんど報告されていないため、構造確認のための全合成を行うこととした。なお、Ourouparine (**85**) は、*Ourouparia gambier* より単離報告されている³⁰⁾。

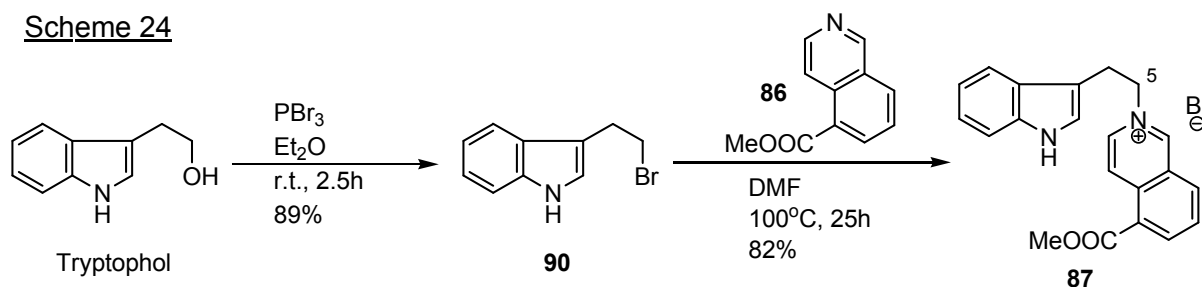
合成計画を以下に示す。Tryptophol を出発原料とし、5-Methylformylisoquinoline (**86**) とカップリングすることによりイソキノリニウム塩 **87** を合成した後、**87** のピリジニウム環の部分還元により生成するエナミン **88** を利用した Pictet-Spengler 反応により環化体 **89** とする。最後に **89** を脱水素化反応に付すことにより、Ourouparine へと導くものである(Scheme 23)。

Scheme 23



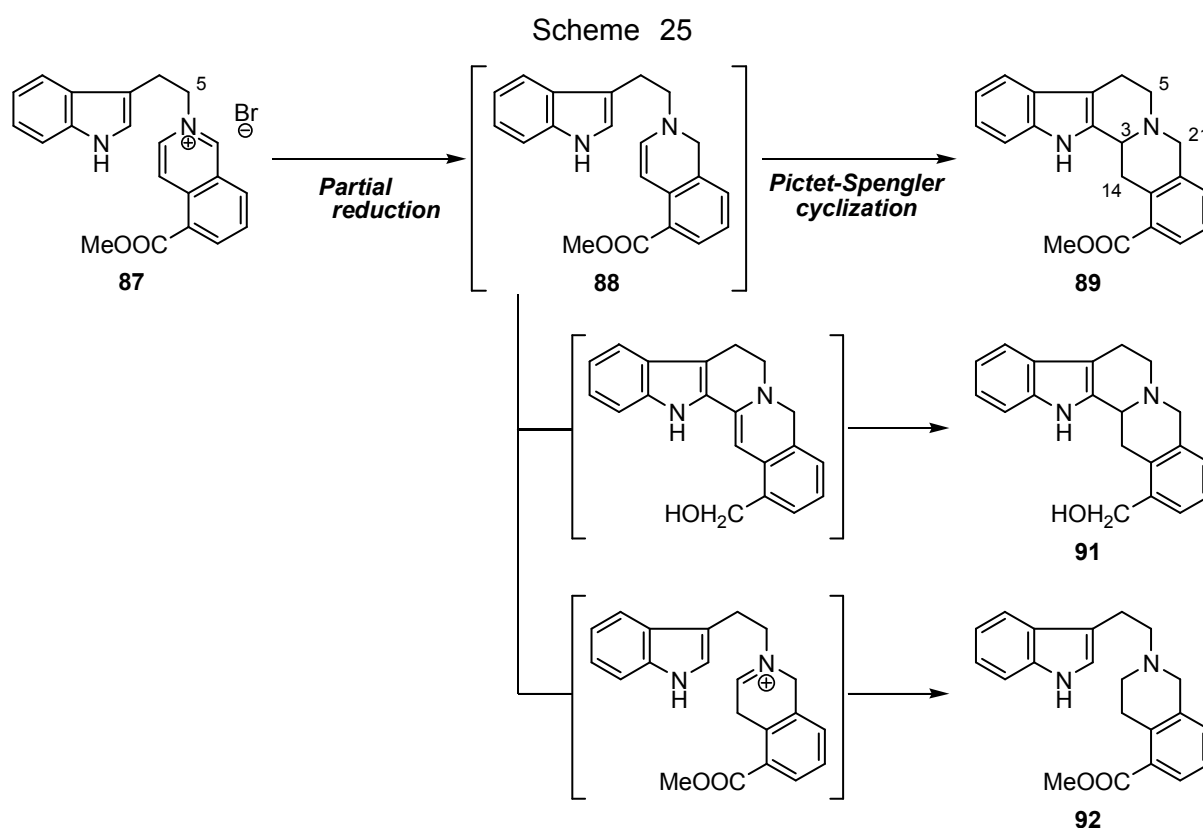
初めに、Tryptophol を出発原料として 1 級水酸基を Br 化後、得られたブロム体 **90** とイソキノリン誘導体 **86** をカップリングすることにより、イソキノリニウム塩 **87** を合成した。本化合物は ¹H-NMR において δ 3.55 に低磁場シフトした 5 位のシグナルを観測し、FABMS において分子量 331 を与えたことにより確認した(Scheme 24)。

Scheme 24



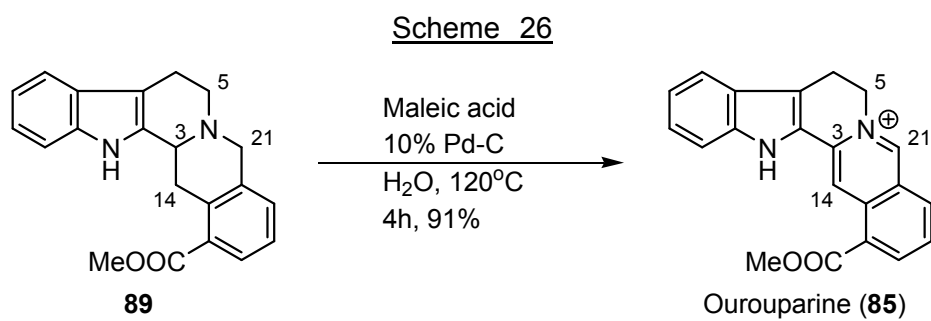
次に、**87** の部分還元によるジヒドロイソキノリン **88** への還元を試みたが、**88** が不安定であったため、続けて Pictet-Spengler 反応を行うこととした。

まず Entry 1 において、還元剤として $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ を用いてピリジニウム環の部分還元を行った後、得られた **88** を MeOH 中、濃塩酸で処理したところ痕跡量の環化体 **89** が得られるのみであった。次に、還元剤として LiAlH_4 を用いたところ、部分還元とともにメチルエステルの還元が進行し、アルコール **91** が得られた (Entry 2)。続いて Entry 3 では MeOH 中、 NaBH_4 を用いて反応を行ったところ **87** の部分還元が起こった後にエナミンが還元された **92** が得られた。そこで、Dreiding らの文献³¹⁾ に従い NaOH を添加し、 $\text{H}_2\text{O-EtOH}$ 中 NaBH_4 を用いて反応を行うことで、**87** の部分還元に成功し、エナミン **88** を得た。続いて、**88** を塩酸で処理したところ、望みの Pictet-Spengler 反応が進行し収率 63% で目的物が得られた (Entry 4)。 NaOH を加えたことで NaBH_4 の還元力が低下したために、エナミンで反応が停止したと考えられた。環化体 **89** は ^1H , ^{13}C -NMR において芳香族プロトンのシグナルが減少し、3 位、14 位、21 位の特徴的なシグナルが観測されたこと、FABMS より分子量 332 が得られたことより確認した。



Entry	Reagents	Base	Solvents	Conditions	Results
1	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4.8eq)	KHCO_3	$\text{H}_2\text{O-CH}_2\text{Cl}_2$	r.t., 3h	89 : 4%
2	LiAlH_4 (6.0eq)		THF	0°C , 1h	91 : 95%
3	NaBH_4 (2.1eq)		MeOH	0°C , 1h	92 : 92%
4	NaBH_4 (2.8eq)	NaOH	$\text{H}_2\text{O-EtOH}$	0°C , 3h	89 : 63%

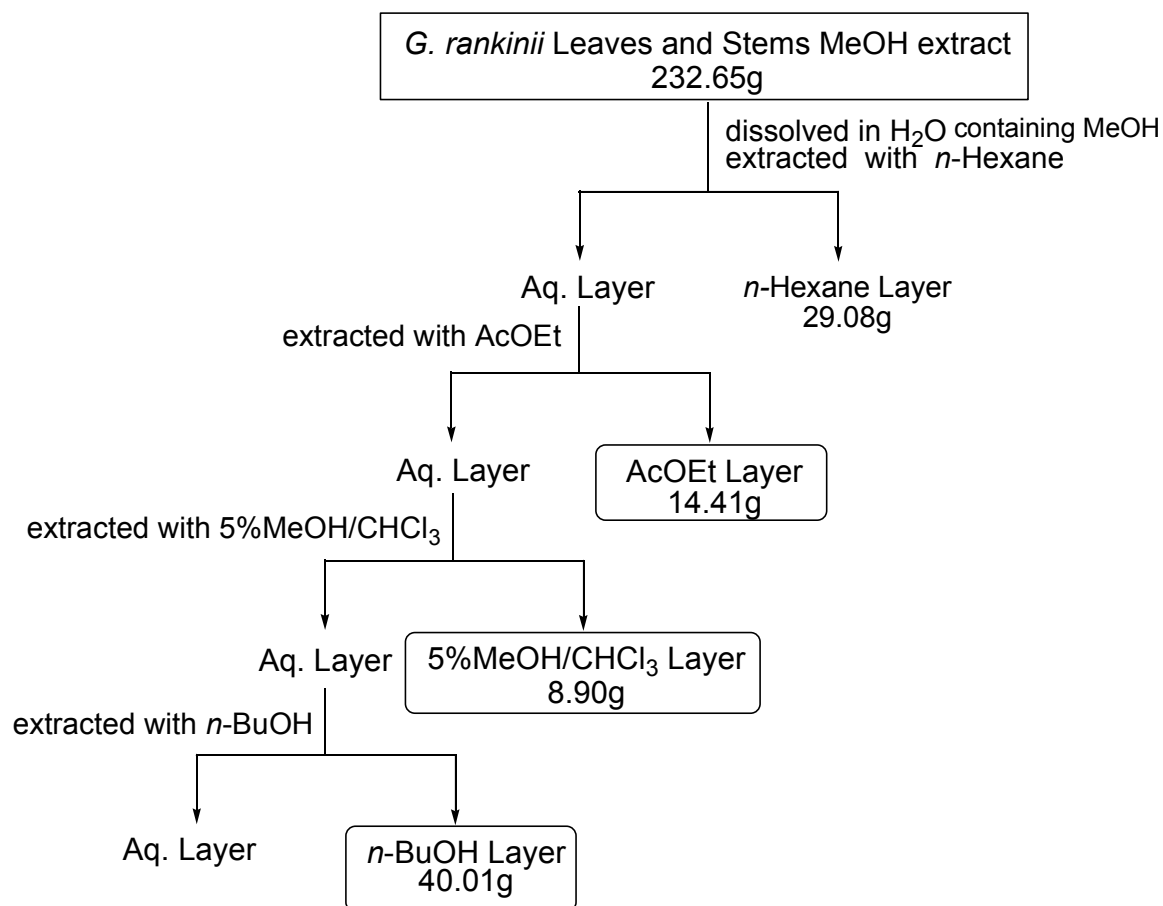
最後にマレイン酸とPd / Cを用いた **89** の D 環の脱水素化により Ourouparine (**85**) を収率 91% にて得た。合成した Ourouparine (**85**) の NMR を含む各種スペクトルデータが天然物のものと完全に一致したため、その構造を確認できた (Scheme 26)³²⁾。



第3章 *G. rankinii* 含有アルカロイドに関する化学的研究

Gelsemium rankinii Small.の葉・茎部 (粗粉末) 1144g (乾燥重量) を粉碎後、熱 MeOH 抽出し、MeOH エキス 232.65g を得た。これを Scheme 27 に示すように分配した。

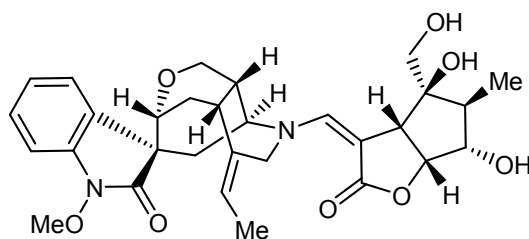
Scheme 27



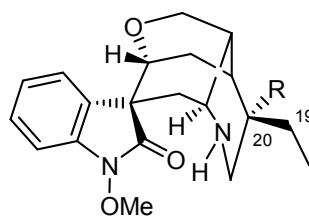
得られた 5% MeOH/CHCl₃ 層、*n*-BuOH 層、及び AcOEt 層を各種クロマトにより分離・精製を行った。その結果、5% MeOH/CHCl₃ 層より新規アルカロイド 7 種 (**93**, **94**, **97-100**, **103**) を含むアルカロイド 16 種を、また *n*-BuOH 層より新規アルカロイド 4 種 (**94-96**, **102**) を含むアルカロイド 12 種、新規イリドイド 1 種 (**106**) を含むイリドイド 5 種を、AcOEt 層より新規アルカロイド 1 種 (**94**) を含むアルカロイド 5 種を単離した (Fig. 42)。既知化合物については、各種スペクトルデータを文献記載のデータと比較・同定することにより確認した。以下、新規化合物の構造決定について述べる。

Humantenine-type

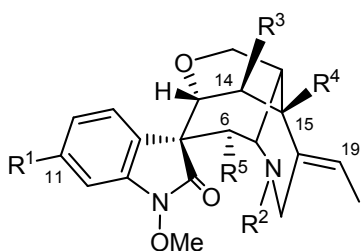
Fig. 42



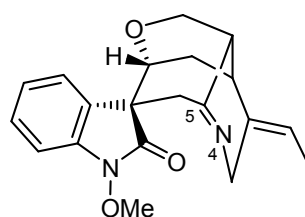
Rankiniridine (**93**, New)



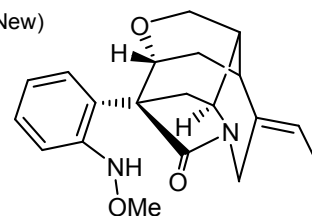
R=OH : 20-Hydroxyrankinidine (**101**)
R=H : 19,20-Dihydrorankinidine (**100**, New)



R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=H, R⁵=H : Rankikidine (**10**)
R¹=H, R²=Me, R³=H, R⁴=H, R⁵=H : Humantenine (**11**)
R¹=OMe, R²=H, R³=H, R⁴=H, R⁵=H : Humantenirine (**12**)
R¹=H, R²=Me, R³=H, R⁴=H, R⁵=OH : 6-Hydroxyhumantenine (**94**, New)
R¹=H, R²=H, R³=OH, R⁴=H, R⁵=H : 14-Hydroxyrankinidine (**95**, New)
R¹=H, R²=H, R³=H, R⁴=OH, R⁵=H : 15-Hydroxyrankinidine (**96**, New)
R¹=H, R²=Me, R³=H, R⁴=H, R⁵=H : Humantenine *N*-oxide (**97**, New)
R¹=H, R²=Me, R³=H, R⁴=H, R⁵=H, 19(*E*) : 19(*E*)-Humantenine (**98**, New)

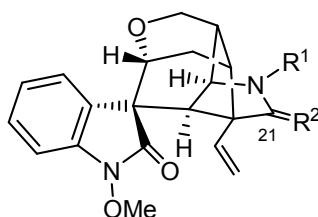


4,5-Dehydrorankinidine (**99**, New)

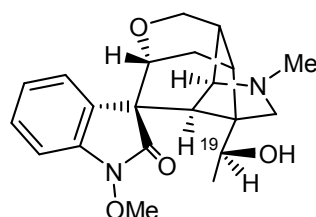


Gelsemamide (**13**)

Gelsemine-type

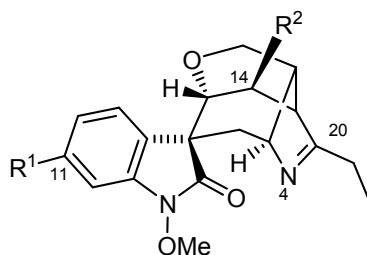


R¹=Me, R²=H₂ : Gelsevirine (**15**)
R¹=Me, R²=O : 21-Oxogelsevirine (**104**)
R¹=H, R²=H₂ : *N*_b-Demethylgelsevirine (**102**, New)
R¹=Me, R²=H₂ : Gelsevirine *N*-oxide (**103**, New)



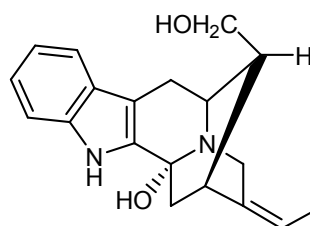
19(*S*)-Hydroxydihydrogelsevirine (**18**)

Gelsedine-type



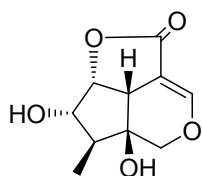
R¹=H, R²=H : Gelsenicine (**19**)
R¹=H, R²=OH : 14-Hydroxygelsenicine (**20**)
R¹=OMe, R²=H : 4,20-Dehydrogelsemicine (**69**)

Sarpagine-type

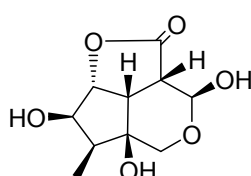


3-Hydroxykoumidine (**66**)

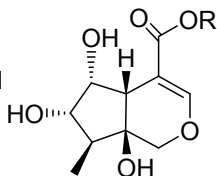
Iridoids



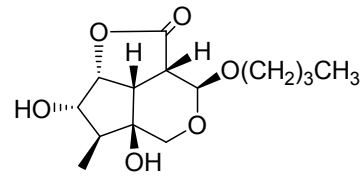
Gelsemide (**45**)



GRIR-1 (**106**, New)



R=Me : GRIR-2 (**107**)
R=*n*-Bu : GRIR-3 (**108**)



GRIR-3 (**108**)

Compounds	5%MeOH/CHCl ₃ Layer		<i>n</i> -BuOH Layer		AcOEt Layer	
	weight (mg)	rate (%)	weight (mg)	rate (%)	weight (mg)	rate (%)
Rankinidine (10)	764.7	8.592	32.3	0.081	17.9	0.124
Humantenirine (12)	1.5	0.017				
20-Hydroxydihydrorankinidine (101)			2.1	0.010		
14-Hydroxyrankinidine (95 , New)			0.8	0.002		
15-Hydroxyrankinidine (96 , New)			1.4	0.003		
19, 20-Dihydrorankinidine (100 , New)	2.7	0.030				
4,5-Dehydrorankinidine (99 , New)	1.7	0.019				
Gelsemamide (13)	8.1	0.091				
Rankiniridine (93 , New)	7.0	0.079				
Humantenine (11)	271.3	3.048	24.9	0.062	40.2	0.278
6-Hydroxyhumantenine (94 , New)	1.5	0.017	0.4	0.001	0.4	0.003
Humantenine <i>N</i> -oxide (97 , New)	3.2	0.036				
19(<i>E</i>)-Humantenine (98 , New)	1.3	0.015				
Gelsevirine (15)	1108.6	12.460	287.0	0.717	58.6	0.407
21-Oxogelsevirine (104)	1.0	0.011				
19-(<i>S</i>)-Hydroxydihydrogelsevirine (18)			17.8	0.044		
<i>N</i> _b -Demethylgelsevirine (102 , New)			1.6	0.004		
Gelsevirine <i>N</i> -oxide (103 , New)	0.4	0.004				
Gelsenicine (19)	13.0	0.146	3.9	0.010	0.9	0.006
14-Hydroxygelsenicine (20)	8.8	0.099	2.7	0.007		
4,20-Dehydrogelsemicine (69)	2.1	0.024				
3-Hydroxykoumidine (66)			3.9	0.010		
Gelsemide (45)			24.4	0.061		
GRIR-1 (106 , New)			31.7	0.079		
GRIR-2 (107)			4.1	0.010		
GRIR-3 (108)			1.3	0.003		
GB-3 (109)			1.7	0.004		

rate : 各Layerに対する割合

Rankiniridine (**93**) と命名した新規アルカロイドは、無色非晶質物質として得られ、UV スペクトル (MeOH) において 296.0, 208.5 nm に極大吸収が認められ長い共役系の存在が示唆された。また FABMS (NBA) において、553 $[M+H]^+$ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{30}H_{36}N_2O_8$ が得られた。

本化合物は室温での NMR 測定においてブロードしたチャートを与えたため、VT-20℃にて測定を行うことによりブロードを解消し、解析を行った。 1H -NMR (600MHz, $CDCl_3$: CD_3OD = 95 : 5, VT-20℃) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe プロトン、17 位オキシメチレンのプロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトン、21 位アザメチレンのプロトンが観測された。また、 δ 7.23 に β 位にヘテロ原子が結合したアクリレート β 位プロトン、ダブルットのメチル基、エステル酸素の付け根のプロトン等、イリドイドに特徴的なシグナルが観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3+CD_3OD$) においては、2 本のカルボニル炭素、その他に芳香族、オレフィン由来の 10 本の sp^2 炭素、7 本の酸素官能基化された炭素のシグナルを含め、計 30 本のピークが観測された。以上のスペクトル解析と分子式が $C_{30}H_{36}N_2O_8$ であることから、Humantenine-type アルカロイドにイリドイドが結合した構造を有すると推定した。

アルカロイドユニットの 1H , ^{13}C -NMR データを既知アルカロイド Rankinidine (**93**) 比較したところ、5 位、6 位、19 位、21 位のケミカルシフトを除いて、良い一致を示した。²⁵⁾

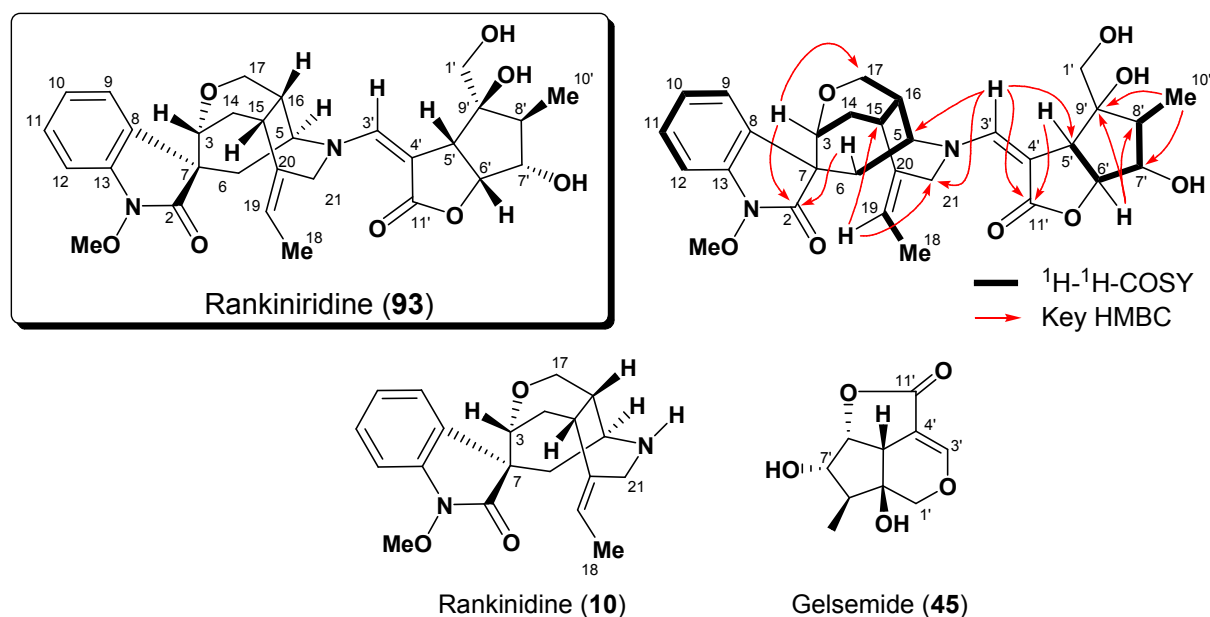


Fig. 43

H-H COSY 測定において、3 位プロトンから 14 位、15 位、16 位、17 位、5 位、6 位プロトンまで相関が認められた。イリドイドユニットについては、5' 位プロトンから 6' 位、7' 位、8' 位、10' 位プロトンまで相関が認められた (Fig. 43)。HMBC 測定において、3' 位プロトンから 11' 位のカルボニル炭素と 5' 位炭素の間に相関が認められたことから、5 員環ラク톤の存在を確認した。また、6' 位プロトンと 10' 位メチル基のプロトンから 9' 位のカーボンに相関が認められたことから、シクロペンタン環の存在を確認した。以上のスペクトル解析から、イリドイドユニットは既知イリドイド Gelsemide (**45**) に由来すると推定した。

3'-4' 位のオレフィン及び9' 位の立体配置については、差 NOE 測定により推定した。すなわち、3' 位のプロトン照射した際、5' 位のプロトンに NOE が観測されたことから、3'-4' 位のオレフィンは Z 配置であると推定し、1' 位のプロトンに NOE が観測されたことから9' 位の立体は Fig. 44 に示す構造であると推定した。また、エチリデンの幾何異性については、差 NOE 測定において、19 位のプロトン照射した際、15 位プロトンに NOE が観測されたことから、Z 配置であることを確認した。



Scheme 28



Table 14

Rankiniridine (93)		position	Rankinidine (10)	
δ_H (600MHz)	δ_C (125MHz)		δ_H (500MHz)	δ_C (125MHz)
	172.6	2		174.1
3.71 (1H, d, 6.3)	71.9	3	3.54 (1H, d, 8.5)	73.8
3.39 (1H, overlapped)	64.1	5	3.71 (1H, m)	56.9
2.48 (1H, dd, 16.2, 4.4)	33.2	6	2.34 (1H, dd, 16.1, 5.5)	34.6
1.81 (1H, dd, 14.8, 7.4)			2.18 (1H, dd, 15.9, 3.4)	
	54.5	7		54.4
	127.3	8		131.8
7.30 (1H, d, 7.1)	125.9	9	7.42 (1H, d, 7.3)	125.9
7.18 (1H, dd, 7.6, 7.6)	123.1	10	7.13 (1H, dd, 7.6, 7.6)	123.5
7.40 (1H, dd, 7.8, 7.8)	128.3	11	7.30 (1H, dd, 7.6, 7.6)	128.1
7.06 (1H, d, 7.7)	107.3	12	6.97 (1H, d, 7.6)	107.2
	138.3	13		140.3
2.45 (2H, overlapped)	29.9	14	2.45 (1H, dd, 15.3, 7.6)	30.0
			2.30 (1H, m)	
2.92 (1H, m)	31.0	15	2.61 (1H, m)	34.1
2.59 (1H, m)	37.0	16	2.23 (1H, m)	34.2
4.20 (1H, d, 11.0)	65.2	17	4.32 (1H, d, 10.7)	67.1
4.08 (1H, dd, 11.3, 3.8)			4.04 (1H, dd, 10.4, 4.6)	
1.76 (3H, d, 6.9)	12.7	18	1.59 (3H, d, 7.0)	12.6
5.68 (1H, br-q, 6.6)	122.5	19	5.23 (1H, br-q, 6.7)	117.4
	134.7	20		138.2
4.63 (1H, d, 15.9)	42.2	21	3.88 (1H, d, 16.8)	41.3
4.31 (1H, d, 16.2)			3.31 (1H, d, 16.8)	
3.99 (3H, s)	63.1	<i>N</i> _a OMe	3.99 (3H, s)	63.4
		position	Gelsemide (45)	
			δ_H (500MHz)	δ_C (125MHz)
3.39 (2H, overlapped)	65.9	1'	4.07 (1H, d, 11.2)	66.7
			3.78 (1H, d, 11.6)	
7.23 (1H, s)	146.0	3'	7.33 (1H, d, 2.4)	151.8
	88.5	4'		101.8
3.63 (1H, d, 6.0)	51.3	5'	3.24 (1H, dd, 7.3, 2.4)	46.8
4.73 (1H, dd, 5.8, 4.4)	82.0	6'	4.95 (1H, dd, 7.3, 7.0)	78.7
3.87 (1H, dd, 11.5, 4.1)	77.0	7'	4.02 (1H, dd, 10.4, 7.0)	70.4
1.70 (1H, m)	43.5	8'	1.84 (1H, m)	41.5
	80.5	9'		78.0
1.10 (3H, d, 6.9)	9.9	10'	1.06 (3H, d, 6.7)	8.9
	176.1	11'		171.6

Rankiniridine (**93**) ^1H -NMR in (600MHz, CDCl_3 : CD_3OD = 95 : 5, VT-20°C)

^{13}C -NMR in (125MHz, CDCl_3 + CD_3OD)

Rankinidine (**10**) ^1H -NMR in (500MHz, CDCl_3), ^{13}C -NMR in (125MHz, CDCl_3)

Gelsemide (**45**) ^1H -NMR in (500MHz, CDCl_3 + CD_3OD), ^{13}C -NMR in (125MHz, CDCl_3 + CD_3OD)

新規アルカロイド 6-Hydroxyhumantenine (**94**) は、UV スペクトル(MeOH) において、255.0, 208.0 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS において、370 (52%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{21}H_{26}N_2O_4$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$, Table 15, p. 72 参照) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe プロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトン、 N_b -Me のプロトンが観測された。Humantenine (**11**) と比較すると (Table 15)、 δ 2.51, δ 1.67 に観測された 6 位プロトンのシグナルが、本化合物では 1H 分しか認められず、 δ 4.34 へ低磁場シフトして観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, Table 16, p. 72 参照) において、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナル、18, 19, 20 位のエチリデンのシグナルが観測された。また Humantenine (**11**) と比較して 6 位炭素のシグナルが δ 28.2 から δ 73.0 に低磁場シフトしていた。以上のスペクトル解析と、分子式が Humantenine (**11**) より酸素原子 1 つ分多いことから、本化合物は Humantenine (**11**) の 6 位に水酸基が導入された構造と推定した。

1H - 1H COSY 測定において、6 位プロトン (δ 4.34) と 5 位プロトンの間に相関が認められた。HMBC 測定において、6 位のプロトンから 2 位、8 位の炭素に相関が認められたことから、6 位の炭素に酸素官能基が結合していると推定した。差 NOE 測定において、6 位プロトンを照射したところ、14 位、21 位のプロトンに NOE が認められたことから、6 位水酸基は α 配置であると推定した。また、19 位プロトンを照射したところ、15 位プロトンに NOE が認められたことから、エチリデンの立体配置は Z 配置であると確認した。7 位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD 測定において、257nm で負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に S 配置であると推定した。

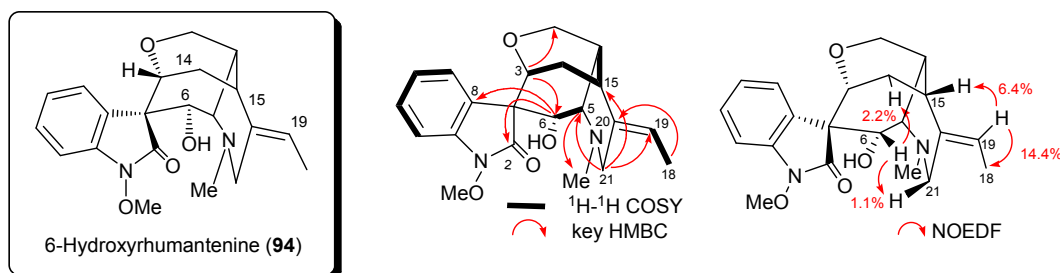


Fig. 45

以上より本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド Humantenine (**11**) の 6 位に水酸基が結合した構造であると推定した。本化合物は 6 位に酸素官能基が導入された初めての *Gelsemium* アルカロイドであり、*Gelsemium* アルカロイド推定生合成経路 (p.6 参照) において、Humantenine type から Gelsemine type への中間に相当すると考えられる非常に興味深い化合物である (Fig. 46)。

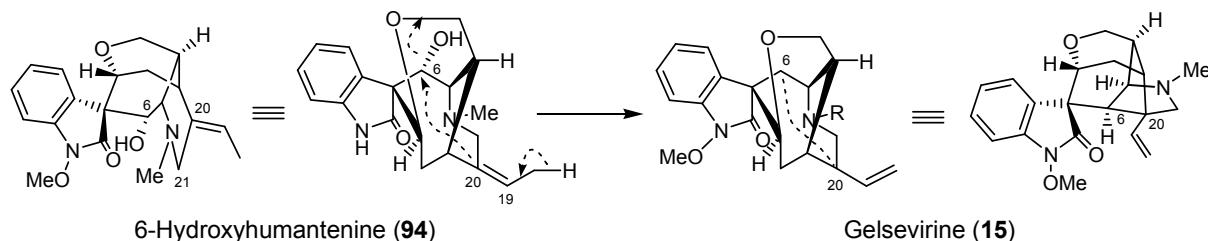


Fig. 46

新規アルカロイド 19(*E*)-Humantenine (**98**) は、UV スペクトル(MeOH) において、256.0, 208.0nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS において、354 (76%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{21}H_{26}N_2O_3$ が得られた。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$, Table 15, p. 72 参照) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe プロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトン、 N_b -Me のプロトンが観測された。Humantenine (**11**) と比較すると (Table 15)、15 位、21 位のケミカルシフトを除いてよく一致していた。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, Table 16, p. 72 参照) においては、15 位炭素が 6.9ppm 高磁場シフトし、21 位炭素が 6.6ppm 低磁場シフトしていることを除いて Humantenine (**11**) とよく一致していた。分子式が Humantenine と一致していること、エチリデン付近の 15 位、21 位のケミカルシフトのみが Humantenine と大きく異なることから、Humantenine のエチリデンの幾何異性体と推定した。

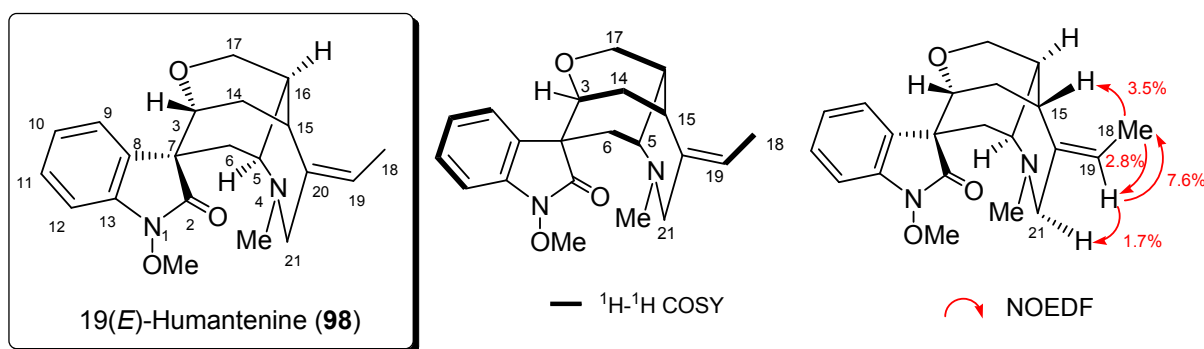


Fig. 47

H-H COSY 測定において、Fig. 47 に示す相関が認められた。差 NOE 測定において、19 位プロトンを照射したところ、21 位 α プロトンに NOE が認められたこと、18 位プロトンを照射したところ、15 位プロトンに NOE が認められたことから、エチリデンの立体配置は Fig. 47 に示すように *E* 配置であることを確認した。7 位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD 測定において、266nm で負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に *S* 配置であると推定した。

以上より本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド Humantenine (**11**) の 19 位幾何異性体であると推定した。本化合物は、19 位 *E* 配置を有する初めての Humantenine-type アルカロイドである。

新規アルカロイド Humantenine *N*-oxide (**97**) は、UV スペクトル (MeOH) において、255.5, 208.5 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS スペクトルにおいては、370 (82%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{21}H_{26}N_2O_4$ が得られた。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$, Table 15, p. 72 参照) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe プロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトン、 N_b -Me のプロトンのシグナルが観測された。Humantenine (**11**) と比較して 5 位、16 位、19 位、21 位、 N_b -Me のプロトンのシグナルが低磁場シフトしていた。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, Table 16, p. 72 参照) においては、Humantenine (**11**) と比較して 5 位、21 位、 N_b -Me の炭素のシグナルが大きく低磁場シフトし

ていた。以上のスペクトル解析と、分子式が Humantenine (11) より酸素原子 1 つ多いことから、本化合物は Humantenine (11) の N_b -オキシド体であることが示唆された。

^1H - ^1H COSY 測定において Fig. 48 に示すような相関が認められた。 N_b -オキシドの立体配置については、差 NOE 測定から推定した。すなわち、 N_b -Me プロトン照射したところ、6 位、21 位プロトンに NOE が認められたことから、 N_b メチル基は Fig. 48 に示すような立体構造であると推定した。このことは、Humantenine (11) と比較し、16 位プロトンがオキシド酸素の Anisotropy 効果により δ 2.25 から δ 3.85 へ大きく低磁場シフトしていること、16 位炭素がオキシド酸素の立体圧縮効果により δ 38.3 から δ 30.8 へ高磁場シフトしていることから裏付けられる。また、19 位のプロトン照射したところ、15 位プロトンに NOE が認められたことから、エチリデンの立体配置は Z 配置であることを確認した (Fig. 48)。

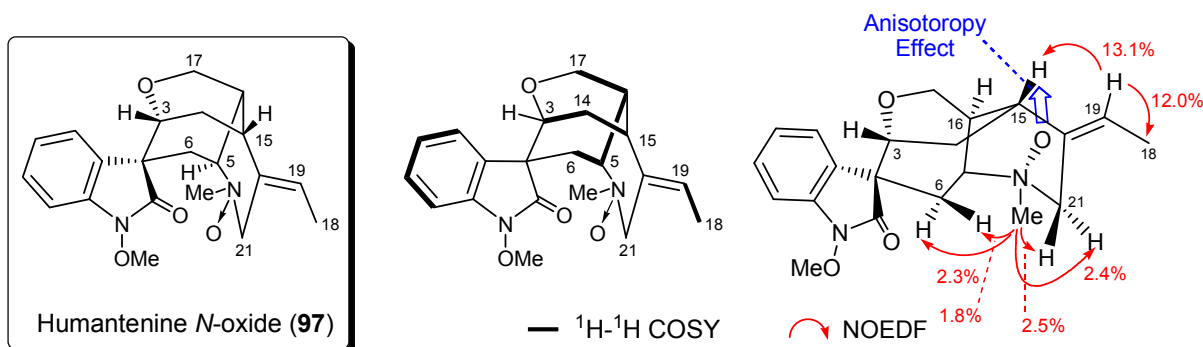


Fig. 48

以上のスペクトル解析より、Humantenine (11) の N_b -オキシド体であると推定した。そこで、Humantenine (11) を CH_2Cl_2 中、 m -CPBA にて酸化したところ、本化合物と ^1H -, ^{13}C -NMR、MS、UV 及び CD のデータが完全に一致する化合物が得られた。以上より、本化合物の絶対配置は Humantenine (11) と同じ S 配置であることが明らかとなり、本化合物の構造を絶対配置を含めて決定した (Scheme 29)。

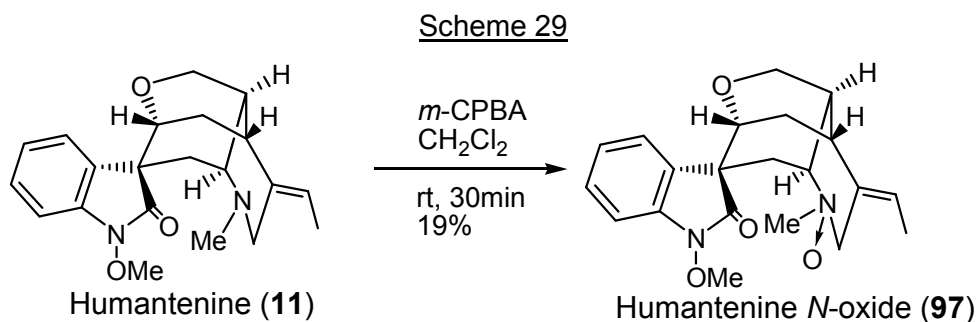


Table 15 ¹ H-NMR data for 11* , 94 , 97 , and 98* in CDCl ₃ (at 500MHz, *: at 400MHz)				
Position	Humantenine (11)	6-Hydroxyhumantenine (94)	Humantenine <i>N</i> -oxide (97)	19(<i>E</i>)-Humantenine (98)
3	3.63 (d, 7.1)	3.66 (m)	3.69 (d, 7.3)	3.67 (br-d, 6.6)
5	3.40 (overlapped)	2.83 (overlapped)	3.86 (overlapped)	3.44 (td, 8.3, 3.1)
6	2.51 (dd, 15.2, 8.6)	4.34 (d, 9.2)	2.50 (dd, 15.3, 9.5)	2.54 (dd, 15.4, 8.8)
	1.67 (dd, 15.0, 8.4)		2.17 (dd, 15.3, 8.9)	1.67 (overlapped)
7				
8				
9	7.40 (d, 7.5)	7.27 (br-d, 7.6)	7.37 (overlapped)	7.41 (d, 7.3)
10	7.11 (td, 7.6, 0.9)	7.12 (td, 7.6, 1.2)	7.17 (td, 7.9, 1.2)	7.12 (td, 7.6, 1.0)
11	7.31 (td, 7.6, 0.8)	7.33 (td, 7.6, 1.2)	7.37 (overlapped)	7.32 (td, 7.7, 1.0)
12	7.01 (d, 7.6)	7.01 (dd, 7.6, 0.6)	7.05 (dd, 8.2, 1.2)	7.01 (dd, 7.6, 0.7)
13				
14	2.28 (2H, overlapped)	2.50 (2H, overlapped)	2.33 (overlapped) 2.23 (dd, 15.6, 7.0)	2.29 (2H, overlapped)
15	2.61 (m)	2.69 (m)	2.78 (m)	3.00 (m)
16	2.25 (overlapped)	2.28 (m)	3.85 (m)	2.24 (overlapped)
17	4.20 (d, 11.0)	4.16 (dd, 11.0, 1.5)	4.19 (2H, overlapped)	4.24 (d, 11.0)
	4.06 (dd, 11.2, 5.3)	4.13 (dd, 11.0, 3.7)		4.10 (dd, 11.0, 5.4)
18	1.65 (3H, d, 6.8)	1.72 (3H, dt, 7.0, 1.8)	1.73 (3H, d, 7.0)	1.66 (3H, dd, 7.0, 1.5)
19	5.38 (br-q, 6.8)	5.59 (br-q, 7.0)	5.73 (br-q, 6.8)	5.41 (br-q, 6.8)
20				
21	3.39 (2H, overlapped)	3.82 (d, 13.4)	4.45 (d, 14.6)	3.63 (br-d, 15.1)
		2.84 (overlapped)	4.07 (d, 14.7)	3.04 (br-d, 15.1)
<i>N</i> _a -OMe	3.99 (3H, s)	3.98 (3H, s)	4.01 (3H, s)	4.00 (3H, s)
<i>N</i> _b -Me	2.36 (3H, s)	2.46 (3H, s)	3.26 (3H, s)	2.32 (3H, s)

Table 16 ¹³ C-NMR data for 11* , 94 , 97 , and 98 in CDCl ₃ (at 125MHz, *: at 100MHz)				
Position	Humantenine (11)	6-Hydroxyhumantenine (94)	Humantenine <i>N</i> -oxide (97)	19(<i>E</i>)-Humantenine (98)
2	174.4	172.5	173.7	174.4
3	72.1	70.3	72.1	72.0
5	61.5	70.1	76.7	61.6
6	28.2	73.0	33.1	24.9
7	55.2	59.9	55.8	55.2
8	129.1	123.7	127.9	129.1
9	125.8	127.0	125.8	125.9
10	122.9	122.7	123.7	123.0
11	128.0	128.4	128.9	128.2
12	107.2	107.3	107.8	107.4
13	138.9	140.3	138.8	139.0*
14	25.2	30.2	27.1	26.7
15	34.5	32.1	30.3	27.6
16	38.3	30.7	30.8	37.7
17	67.0	66.6	65.7	67.1
18	12.8	13.5	13.0	12.7
19	119.4	120.8	126.3	119.5
20	137.1	138.6	131.3	136.8*
21	45.6	49.2	59.5	52.2
<i>N</i> _a -OMe	63.3	63.2	63.7	63.4
<i>N</i> _b -Me	42.5	45.0	56.7	42.2

*: interchangeable

新規アルカロイド 4,5-Dehydrorankinidine (**99**) は、UV スペクトル (MeOH) において、255.0, 209.0 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。FABMS (NBA) において、339 [M+H]⁺ にピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₀H₂₂N₂O₃ が得られた。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, Table 17, p. 77 参照) において、4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe プロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトンのシグナルが観測された。Rankinidine (**10**) と比較して、5 位プロトンのシグナルが認められず、6 位、16 位、21 位プロトンのシグナルが低磁場シフトしていた。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃, Table 18, p. 78 参照) においては、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナル、18, 19, 20 位のエチリデンのシグナルが観測された。また、Rankinidine (**10**) と比較して、5 位炭素のシグナルが δ 56.9 から δ 173.2 へと大きく低磁場シフトしていた。以上のスペクトル解析と、分子式が Rankinidine (**10**) より水素原子 2 つ分少ないことから、本化合物は Rankinidine (**10**) の 4,5 位間がイミンになった構造を有すると推定した。このことは、¹H-NMR において 21 位プロトン[δ 4.90 (1H, d, J=17.2 Hz)] 及び 6 位プロトン[δ 3.34 (1H, dd, J=13.5, 3.0 Hz)] が 4, 5 位間のイミンの磁気異方性効果の影響により、Rankinidine (**10**) と比較し大きく低磁場シフトしていることから裏付けられる。

¹H-¹H COSY 測定において、Fig. 49 に示す相関が認められた。HMBC 測定において、17 位、21 位のプロトンから δ 173.2 (C-5) の炭素へ相関が認められたことから、4,5 位間のイミン結合が推測された。また、18 位プロトンから 20 位のオレフィン炭素へ相関が認められたことから、Fig. 49 に示すような構造と推定した。エチリデンの幾何異性については、差 NOE 測定により確認した。すなわち、19 位プロトンに照射したところ、15 位プロトンに NOE が認められたことから、エチリデンの幾何異性は、Z 配置であると確認した。7 位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD 測定において、267nm で負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に S 配置であると推定した。

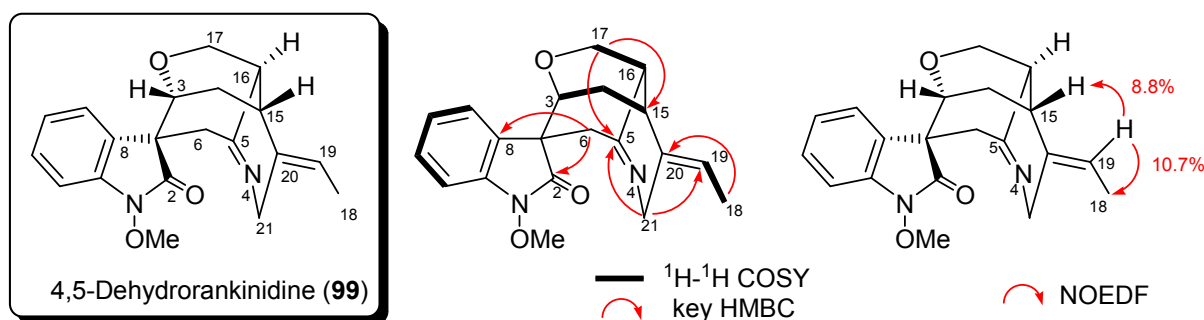


Fig. 49

以上より本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド Rankinidine (**10**) の 4,5 位が脱水素化されイミンとなった極めて特異な構造を有する Humantenine-type アルカロイドであると推定した。

新規アルカロイド 14-Hydroxyrankinidine (**95**) は、UV スペクトル (MeOH) において、257.5, 210.5 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS において、356 (100%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{20}H_{24}N_2O_4$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$, Table 17, p. 77 参照) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe プロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトン、21 位アザメチレンのシグナルが観測された。Rankinidine (**10**) と比較して、 δ 2.45, δ 2.30 に観測された 14 位プロトンのシグナルが、本化合物では 1H 分しか認められず、 δ 4.64 へ低磁場シフトしていた。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, Table 18, p. 78 参照) においては、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナル、18, 19, 20 位のエチリデンのシグナルが観測された。また、Rankinidine (**10**) と比較して、14 位炭素のシグナルが δ 30.0 から δ 71.2 へと低磁場シフトしていた。以上のスペクトル解析と、分子式が Rankinidine (**10**) より酸素原子 1 つ分多いことから、本化合物は Rankinidine (**10**) の 14 位に水酸基が結合した構造を有すると推定した。

1H - 1H COSY 測定において、3 位プロトンから 14 位 (δ 4.64)、15 位のプロトンまで相関が認められた。HMBC 測定において、14 位プロトンから 20 位のオレフィン炭素へ相関が認められたことから、14 位に水酸基を有すると確認した。

14 位水酸基の立体配置については、 1H -NMR において 3 位-14 位プロトン間のカップリングが観測されなかった ($J=0$ Hz) こと、14 位-15 位プロトンが 5.8 Hz にてカップリングしていることから、 β 配置であると推定した (Fig. 50)。また、差 NOE 測定において 19 位プロトンを照射したところ、15 位プロトンに相関が認められたことから、エチリデンの立体配置は Z 配置であると確認した。

7 位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD 測定において、261nm で負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に S 配置であると推定した。

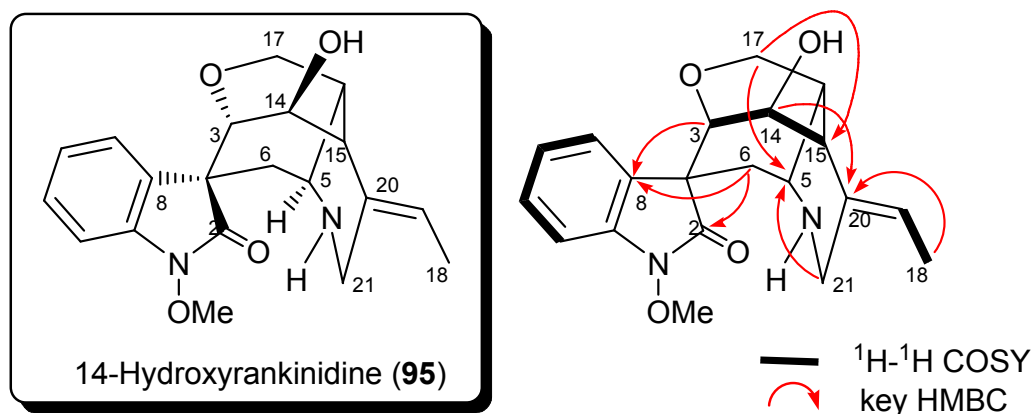


Fig. 50

以上より本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド Rankinidine (**10**) の 14 位に水酸基が結合した新規アルカロイド 14-Hydroxyrankinidine (**95**) であると推定した。本化合物は 14 位に酸素官能基が導入された初めての Humantenine-type アルカロイドである。

新規アルカロイド 15-Hydroxyrankinidine (**96**) は、UV スペクトルにおいて 256.0, 211.5 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS において、356 (98%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{20}H_{24}N_2O_4$ が得られた。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$, Table 17, p. 77 参照) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe のプロトンの他、Humantenine-type アルカロイドに特徴的なエチリデンのプロトン、21 位アザメチレンのシグナルが観測された。Rankinidine (**10**) と比較して、 δ 2.61 に観測された 15 位プロトンのシグナルが認められなかった。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$, Table 18, p. 78 参照) においては、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナル、18, 19, 20 位のエチリデンのシグナルが観測された。また、Rankinidine (**10**) と比較して、15 位炭素のシグナルが δ 34.1 から δ 68.4 へと低磁場シフトしていた。以上のスペクトル解析と、分子式が Rankinidine (**10**) より酸素原子 1 つ分多いことから、本化合物は Rankinidine (**10**) の 15 位に水酸基が結合した構造を有すると推定した。

1H - 1H COSY 測定において、3 位プロトンと 14 位のプロトンの間、17 位プロトンから 16 位、5 位、6 位のプロトンまで相関が認められたことから、Fig. 51 に示すような構造と推定した。

エチリデンの幾何異性については、差 NOE 測定により推定した。すなわち、18 位プロトンを照射したところ、19 位、21 位 α のプロトンに NOE が認められたことから、エチリデンの立体配置は、Fig. 51 に示すように *Z* 配置であると確認した。また、15 位水酸基の立体配置については、Fig. 51 のように複雑な環構造を組んでいることから、15 位水酸基は β 配置と推定した。

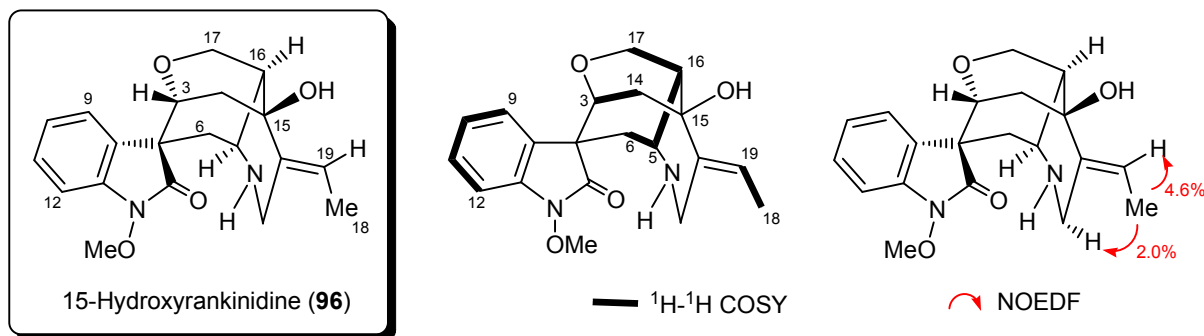


Fig. 51

7 位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD 測定において、262nm で負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に *S* 配置であると推定した。

以上より本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド Rankinidine (**10**) の 15 位に水酸基が結合した新規アルカロイド 15-Hydroxyrankinidine (**96**) であると推定した。

新規アルカロイド 19,20-Dihydrorankinidine (**100**) は、UV スペクトル (MeOH) において、256.0, 208.0 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。FABMS (NBA) において、343 [M+H]⁺ が認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₀H₂₆N₂O₃ が得られた。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, Table 17, p. 77 参照) において、4H 分の芳香族プロトン、N_a-OMe のプロトン、21 位アザメチレンのシグナルが観測された。Rankinidine (**10**) と比較して、Rankinidine (**10**) において観測された δ 5.23 (H-19), δ 1.59 (H₃-18) のエチリデンプロトンのシグナルが観測されず、代わりに δ 1.36 (H₂-19), δ 0.95 (H₃-18) にエチル基プロトンのシグナル、δ 1.70 (1H, m) に 20 位メチンプロトンのシグナルが観測された。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃, Table 18, p. 78 参照) において、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナルの他に、sp² 炭素のシグナルが 6 本のみ観測された。また、Rankinidine (**10**) において存在した、オレフィンのシグナル δ 138.2 (C-20), δ 120.8 (C-19) が消失し、代わりに δ 23.1 (C-19), δ 11.4 (C-18) にエチル基のシグナルが観測された。また、20 位炭素のシグナルが δ 138.2 から δ 41.9 に高磁場シフトしていた。

以上のスペクトル解析と、分子式が Rankinidine (**10**) より水素原子 2 つ分多いことから、本化合物は Rankinidine (**10**) の 19,20 位のエチリデン部位が還元された構造を有すると推定した。

¹H-¹H COSY 測定において、21 位プロトンから 20 位、19 位、18 位のプロトンまで相関が認められたことから、エチリデン部位が還元されたことが明らかとなった。さらに、17 位プロトンから 16 位、5 位のプロトンまで、3 位プロトンから、14 位、15 位プロトンまで相関が認められた。HMBC 測定において、19 位プロトンから 15 位炭素に、21 位プロトンから 5 位炭素に相関が認められたことから、Fig. 52 のような構造と推定した。

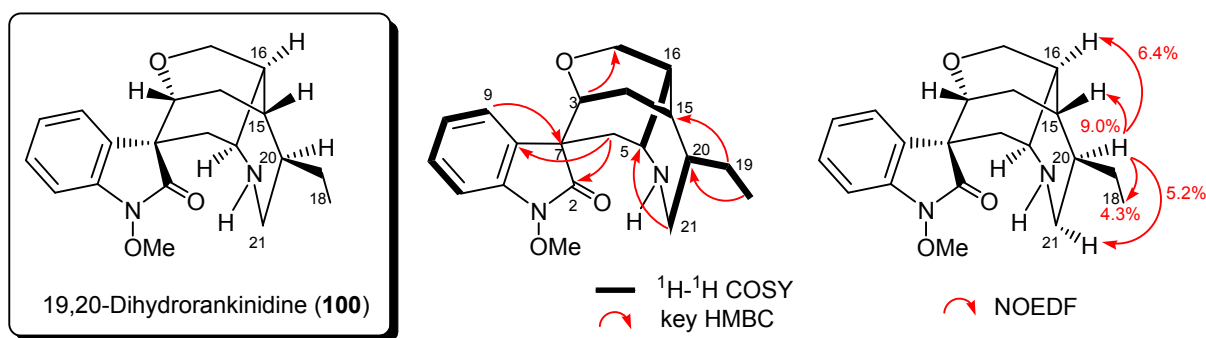


Fig. 52

20 位の立体配置については、差 NOE 測定により推定した。すなわち、20 位プロトンを照射したところ、15 位、16 位、21 位 α プロトンに NOE が認められたことから、Fig. 52 に示すように、20 位プロトンは α 配置、すなわち 20 位エチル基は β 配置であると推定した。7 位のスピロ炭素の絶対配置に関しては、CD 測定において、259nm で負のコットン効果を示したことから、他の *Gelsemium* アルカロイドと同様に S 配置であると推定した。

以上より本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド Rankinidine (**10**) の 19,20 位が還元された構造を有する新規アルカロイド 19,20-Dihydrorankinidine (**100**) であると推定した。

Table 17. ¹H-NMR data for **10**, **12**, **95**, **96**, and **99-101** in CDCl₃ (500MHz)

Position	Rankinidine (10)	Humantenirine (12)	20-Hydroxydihydro -rankinidine (101)	14-Hydroxy -rankinidine (95)	15-Hydroxy -rankinidine (96)	19, 20-Dihydro -rankinidine (100)	4,5-Dehydro -rankinidine (99)
3	3.54 (d, 8.5)	3.52 (d, 8.5)	3.62 (d, 7.9)	3.51 (s)	3.64 (d, 8.5)	3.68 (d, 8.2)	3.59 (d, 8.6)
5	3.71 (m)	3.69 (m)	3.59 (m)	3.67 (m)	3.76 (m)	3.60 (m)	
6	2.34 (dd, 16.1, 5.5)	2.30 (dd, 15.8, 3.7)	2.46 (dd, 15.9, 6.8)	2.40 (dd, 16.0, 5.3)	2.43 (dd, 15.9, 5.8)	2.54 (dd, 15.6, 7.6)	3.34 (dd, 13.5, 3.0)
	2.18 (dd, 15.9, 3.4)	2.18 (dd, 15.6, 3.7)	1.93 (dd, 16.1, 9.7)	2.14 (dd, 15.9, 2.7)	2.17 (dd, 15.8, 4.0)	1.86 (dd, 15.9, 9.5)	2.89 (d, 13.4)
7							
8							
9	7.42 (d, 7.3)	7.30 (d, 8.2)	7.39 (d, 7.5)	7.42 (d, 7.6)	7.45 (d, 7.6)	7.42 (d, 7.6)	7.47 (d, 7.0)
10	7.13 (t, 7.6)	6.62 (dd, 8.2, 2.4)	7.12 (td, 7.5, 1.1)	7.15 (td, 7.6, 1.1)	7.15 (t, 7.6)	7.11 (td, 7.6, 1.2)	7.14 (td, 7.7, 1.1)
11	7.30 (t, 7.6)		7.31 (td, 7.7, 1.1)	7.32 (td, 7.6, 1.1)	7.32 (t, 7.6)	7.31 (td, 7.6, 1.2)	7.32 (td, 7.7, 1.1)
12	6.97 (d, 7.6)	6.56 (d, 2.4)	7.00 (d, 7.7)	6.99 (d, 7.3)	6.97 (d, 7.6)	7.00 (d, 7.6)	6.97 (d, 7.7)
13							
14	2.45 (dd, 15.3, 7.6)	2.42 (dd, 15.2, 7.3)	2.24 (dd, 14.8, 8.4)	4.64 (d, 5.8)	2.97 (d, 16.2)	2.35 (dd, 14.8, 8.1)	2.30 (dd, 14.6, 7.6)
	2.30 (m)	2.30 (overlapped)	2.14 (m)		2.15 (overlapped)	1.98 (ddd, 14.8, 10.7, 8.4)	2.18 (m)
15	2.61 (m)	2.60 (m)	1.98 (m)	2.38 (overlapped)		2.16 (m)	2.75 (m)
16	2.23 (m)	2.21 (m)	2.53 (m)	2.29 (m)	2.19 (overlapped)	2.11 (m)	2.57 (m)
17	4.32 (d, 10.7)	4.29 (d, 10.4)	4.21 (d, 11.0)	4.35 (d, 10.7)	4.56 (dd, 10.4, 4.6)	4.20 (d, 11.0)	4.61 (d, 10.8)
	4.04 (dd, 10.4, 4.6)	4.03 (dd, 10.4, 4.6)	3.99 (dd, 11.0, 5.5)	4.14 (dd, 10.7, 4.9)	4.23 (d, 10.4)	4.02 (dd, 11.0, 5.5)	4.15 (dd, 11.0, 4.2)
18	1.59 (3H, d, 7.0)	1.59 (3H, d, 6.6)	0.98 (3H, t, 7.4)	1.63 (3H, d, 6.7)	1.65 (3H, d, 7.0)	0.95 (3H, dd, 7.5, 7.5)	1.67 (3H, d, 7.0)
19	5.23 (br-q, 6.7)	5.23 (br-q, 6.7)	1.60 (m)	5.45 (br-q, 6.7)	5.86 (br-q, 7.0)	1.36 (2H, dq, 17.1, 7.2)	5.41 (m)
			1.51 (m)				
20						1.70 (m)	
21	3.88 (d, 16.8)	3.88 (d, 16.5)	3.44 (d, 13.7)	3.88 (d, 17.1)	3.90 (d, 16.8)	2.77 (dd, 13.3, 5.0)	4.91 (d, 17.2)
	3.31 (d, 16.8)	3.32 (d, 16.8)	2.50 (dd, 13.7, 1.5)	3.32 (d, 16.8)	3.45 (d, 16.5)	3.11 (dd, 13.6, 11.4)	3.76 (br-d, 17.9)
N _a -OMe	3.99 (3H, s)	3.98 (3H, s)	4.00 (3H, s)	4.01 (3H, s)	3.98 (3H, s)	4.00 (3H, s)	3.98 (3H, s)
11-OMe		3.83 (3H, s)					

Table 18. ^{13}C -NMR data for **10**, **12**, **95**, **96**, and **99-101** in CDCl_3 (125MHz)

Position	Rankinidine (10)	Humantenirine (12)	20-Hydroxydihydro -rankinidine (101)	14-Hydroxy -rankinidine (95)	15-Hydroxy -rankinidine (96)	19, 20-Dihydro -rankinidine (100)	4,5-Dehydro -rankinidine (99)
2	174.1	174.6	174.8	173.7	173.9	174.8	171.4
3	73.8	74.1	72.5	81.8	73.2	72.8	75.2
5	56.9	56.5	54.6	53.0	53.9	54.8	173.2
6	34.6	34.3	31.3	34.4	34.5	31.4	41.7
7	54.4	54.4	55.4	54.8	55.9	55.7	50.2
8	131.8	123.0	123.0	130.7	131.0	129.8	129.8
9	125.9	126.0	125.7	125.1	125.3	125.7	125.2
10	123.5	108.0	123.2	123.9	123.7	123.1	123.3
11	128.1	160.2	128.1	128.5	128.3	128.1	128.4
12	107.2	94.6	107.3	107.4	107.3	107.3	107.1
13	140.3	140.1	138.7	138.2	138.3	138.9	138.8
14	30.0	30.1	24.2	71.2	38.3	21.9	30.2
15	34.1	34.3	35.2	46.1	68.4	28.8	33.6
16	34.2	34.8	33.9	32.7	41.4	39.7	38.6
17	67.1	57.1	67.3	66.8	62.5	67.6	64.9
18	12.6	12.6	6.4	12.8	12.6	11.4	13.2
19	117.4	117.5	28.7	119.1	116.0	23.1	119.0
20	138.2	139.4	71.8	137.5	144.2	41.9	137.3
21	41.3	41.2	45.5	41.4	41.6	40.6	49.6
N_a -OMe	63.4	63.5	63.4	63.6	63.5	63.4	63.2
11-OMe		55.6					

新規アルカロイド *N_b*-Demethylgelsevirine (**102**) は、UV スペクトル (MeOH) において、256.5, 210.5 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS においては、338 (81%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 C₂₀H₂₂N₂O₃ が得られた。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) において、4H 分の芳香族プロトン、*N_a*-OMe のプロトンの他、Gelsedine-type アルカロイドに特徴的なビニル基のプロトン、*N_b*-Me プロトン、21 位アザメチレンプロトンのシグナルが観測された。Gelsevirine (**15**) と比較して、δ 2.25 (3H, s) に観測された *N_b*-Me プロトンのシグナルが観測されず、5 位、21 位のプロトンが低磁場シフトしていた。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) においては、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナル、18 位、19 位ビニル基の炭素のシグナルが観測された。Gelsevirine (**15**) と比較して、*N_b*-Me のシグナル(δ 40.6) が観測されず、さらに δ 72.2 (C-5), δ 66.1 (C-21) の炭素のシグナルがそれぞれ δ 65.8 (C-5), δ 57.3 (C-21) へと高磁場シフトして観測された(Table 19)。以上のスペクトル解析と、分子式が Gelsevirine (**15**) より CH₂ 1 つ分少ないことから、本化合物は、既知 *Gelsemium* アルカロイド Gelsevirine (**15**) の *N_b*-メチル基が脱離した *N_b*-Demethylgelsevirine (**102**) であると推定した。

Table 19.

	Gelsevirine (15)		<i>N_b</i> -Demethyl gelsevirine (102)		Gelsevirine <i>N</i> -oxide (103)	
	δ _H (400MHz)	δ _C (125MHz)	δ _H (500MHz)	δ _C (125MHz)	δ _H (400MHz)	δ _C (125MHz)
2		172.9		172.6		171.2
3	3.81 (m)	69.3	3.81 (m)	69.4	3.84 (m)	69.0
5	3.41 (br-s)	72.2	3.79 (br-s)	65.8	4.03 (br-s)	85.1
6	1.95 (br-s)	50.9	1.73 (s)	54.6	2.25 (br-s)	51.0
7		52.2		52.8*		52.1*
8		127.9		127.9		126.1
9	7.46 (d, 7.6)	128.1	7.51 (d, 7.6)	128.2	7.41 (d, 7.7)	128.1
10	7.06 (td, 7.6, 1.1)	122.7	7.08 (t, 7.6)	122.9	7.13 (td, 7.7, 1.1)	123.5
11	7.29 (td, 7.6, 1.1)	128.2	7.31 (t, 7.6)	128.4	7.37 (td, 7.7, 1.1)	129.1
12	6.95 (d, 7.7)	107.0	6.97 (d, 7.9)	107.2	7.01 (d, 7.7)	107.6
13		139.4		139.5		139.3
14	2.84 (dd, 14.4, 3.0)	23.0	2.87 (dd, 14.6, 3.2)	23.0	2.86 (dd, 14.6, 3.2)	22.6
	2.02 (ddd, 14.4, 5.6, 2.8)		2.04 (ddd, 14.6, 5.8, 3.2)		2.14 (ddd, 14.6, 5.7, 2.8)	
15	2.34 (overlapped)	35.8	2.43 (br-dd, 7.9, 5.8)	35.9	2.64 (br-t, 7.2)	34.6
16	2.43 (br-d, 8.3)	38.1	2.32 (br-d, 8.5)	43.6	4.28 (br-d, 7.2)	34.3
17	4.10 (dd, 11.0, 1.2)	61.5	4.03 (dd, 11.3, 2.1)	61.3	4.21 (dd, 11.5, 2.6)	61.3
	3.90 (dd, 11.0, 2.2)		3.95 (dd, 11.0, 1.8)		4.06 (dd, 11.5, 2.0)	
18	5.14 (dd, 11.0, 1.2)	112.9	5.17 (d, 11.0)	113.3	5.26 (d, 11.2)	115.8
	4.98 (dd, 17.8, 1.2)		5.00 (d, 17.7)		5.04 (d, 17.8)	
19	6.23 (dd, 17.8, 11.0)	138.1	6.23 (dd, 17.7, 11.0)	137.7	6.18 (dd, 17.8, 11.2)	134.3
20		54.0		52.4*		53.1*
21	2.77 (d, 10.5)	66.1	3.00 (d, 11.3)	57.3	3.51 (d, 12.6)	80.1
	2.34 (overlapped)		2.71 (d, 11.3)		3.31 (d, 12.6)	
<i>N_a</i> -OMe	3.97 (3H, s)	63.1	3.97 (3H, s)	63.2	3.98 (3H, s)	63.2
<i>N_b</i> -Me	2.25 (3H, s)	40.6			3.26 (3H, s)	59.3

* interchangeable

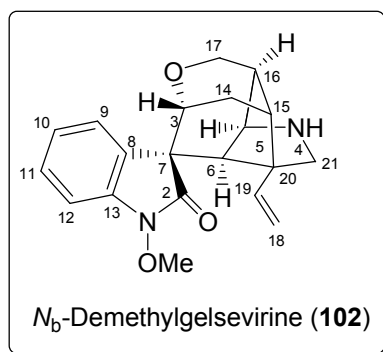


Fig. 53

Gelsevirine *N*-oxide (**103**) は、UV スペクトル (MeOH) において、256.0, 208.0 nm にオキシインドールに特徴的な吸収が認められた。EI-MS においては、368 (14%) に分子イオンピークが認められ、HR-FABMS (NBA/PEG) より、分子式 $C_{21}H_{24}N_2O_4$ が得られた。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) において、4H 分の芳香族プロトン、 N_a -OMe のプロトンの他、Gelsedine-type アルカロイドに特徴的なビニル基のプロトン、 N_b -Me プロトン、21 位アザメチレンプロトンのシグナルが観測された。Gelsevirine (**15**) と比較して、 δ 2.34 (H-21)、 δ 3.41 (H-5) 及び δ 2.25 (N_b -Me) に観測された 5 位、21 位、 N_b -Me プロトンのシグナルが、それぞれ δ 3.51 (H-21)、 δ 3.31 (H-21)、 δ 4.03 (H-5)、 δ 3.26 (N_b -Me) へと低磁場シフトして観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$) においては、オキシインドール 2 位のカルボニル炭素のシグナル、18 位、19 位ビニル基の炭素のシグナルが観測された。Gelsevirine (**15**) と比較して 5 位、21 位、 N_b -Me の炭素のシグナルがそれぞれ δ 72.2 (C-5)、 δ 66.1 (C-21)、 δ 40.6 (N_b -Me) から δ 85.1 (C-5)、 δ 80.1 (C-21)、 δ 59.3 (N_b -Me) に低磁場シフトして観測された (Table 19)。

さらに、HR-FABMS (NBA/PEG) の結果から得られた分子式が Gelsevirine (**15**) より酸素原子 1 つ分多いことから、本化合物は Gelsevirine (**15**) の N_b -オキシド体であると推定した。

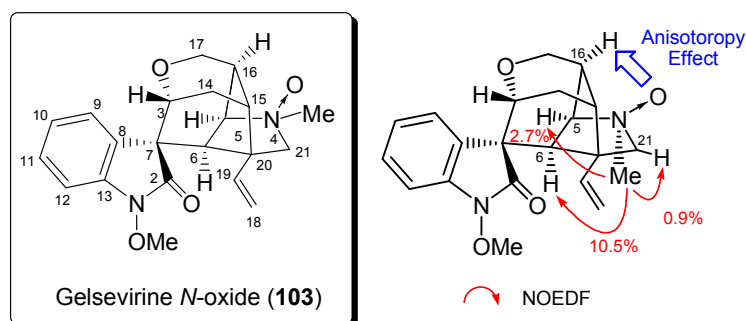
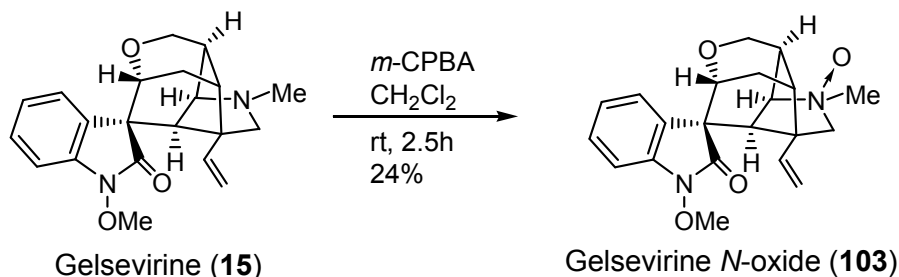


Fig. 54

N_b -オキシド体の立体配置については、差 NOE 測定により推定した。すなわち、 N_b -Me のプロトンを照射したところ、5 位、6 位、21 位のプロトンに NOE が認められたことから、Fig. 54 に示すような立体構造であると推定した。このことは Gelsevirine (**15**) と比較して、16 位プロトンがオキシド酸素の Anisotropy 効果により δ 2.43 から δ 4.28 へ低磁場シフトしていること、16 位炭素がオキシドの立体圧縮効果により δ 38.1 から δ 34.3 へ高磁場シフトしていることから、 N_b は *S* 配置をとっていることが裏付けられる。以上の解析より、本化合物は *Gelsemium* 属植物から単離報告されている Gelsevirine (**15**) の N_b -オキシド体であると推定した。そこで、Gelsevirine (**15**) を CH_2Cl_2 中、*m*-CPBA にて酸化を行ったところ、本化合物と 1H -, ^{13}C -NMR、MS、UV 及び CD のデータが完全に一致する化合物が得られた。以上より、本化合物の絶対配置は Gelsevirine (**15**) と同一であることが明らかとなった (Scheme 30)。

Scheme 30



新規イリドイド GRIR-1 (**106**) は、 $[\alpha]_D^{18} +24.7$ ($c = 0.17$, MeOH)、m.p. 165-169°C (AcOEt, capillary) を示し、EI-MS において 212 ($M^+ - H_2O$, 76%) にピークが観測された。

1H -NMR (500MHz, CD_3OD) において、イリドイドに特徴的な 10 位のダブルレットのメチル基、エステル酸素の付け根のプロトン、1 位オキシメチレンプロトンのシグナルが観測された。他に特徴的なシグナルとして $\delta 5.34$ にヘミアセタールのプロトンのシグナルが観測された。 ^{13}C -NMR (125MHz, CD_3OD) において、1 本のカルボニル炭素、1 本のアセタール炭素、 $\delta 79.0$ (C-7), $\delta 76.0$ (C-9), $\delta 58.9$ (C-1) に 3 本の酸素官能基化された炭素のシグナルが観測された。さらに特徴的なシグナルとして、 $\delta 87.3$ (C-6) にエステル酸素の付け根と考えられる炭素のシグナルが観測された。

H-H COSY 測定において、3 位プロトンから 10 位のプロトンまで相関が認められた。HMBC 測定において、 $\delta 5.34$ (H-3)、 $\delta 4.86$ (H-6) から $\delta 177.3$ (C-11) の炭素に相関が認められたことから、5 員環ラクトンの存在が示唆された。さらに、 $\delta 4.02$ (H-7) のプロトンから $\delta 76.0$ (C-9) の炭素、 $\delta 3.88$, 3.27 (H_2-1) のプロトンから $\delta 40.1$ (C-8) の炭素、 $\delta 1.04$ (H_3-10) のメチル基のプロトンから $\delta 76.0$ (C-9) の炭素に相関が認められたことから Fig. 55 の構造と推定した。

3 位, 4 位の立体配置については、 1H -NMR (500MHz, CD_3OD) において、3 位のプロトンが $\delta 5.00$ にシングレットのピークで観測されたことから、3 位と 4 位のプロトンは anti の関係であると推定した。3 環性構造が Fig. 55 のようにしか組めないことから、4 位、5 位、6 位のプロトンの相対配置は全て syn 配置と推定した。また、6 位, 7 位の立体配置については、H-6 ($\delta 4.86$) と H-7 ($\delta 4.02$) がカップリングしていない ($J=0$ Hz) ことから、6 位, 7 位のプロトンは anti の関係であると推定した。さらに、H-7 ($\delta 4.02$) と H-8 ($\delta 1.90$) が $J=3.7$ Hz でカップリングしていることから Fig. 55 の構造と推定した。また差 NOE 測定において、 $\delta 4.02$ (H-7) のプロトンを照射したところ、 $\delta 1.90$ (H-8) のプロトンに NOE が観測されたことから、7 位水酸基と 10 位メチル基の相対配置は *cis* であることが明らかとなった。

さらに、本化合物の AcOEt からの結晶化に成功し、X 線結晶構造解析により、相対立体配置を含めてその構造を確認した (Fig. 55)。

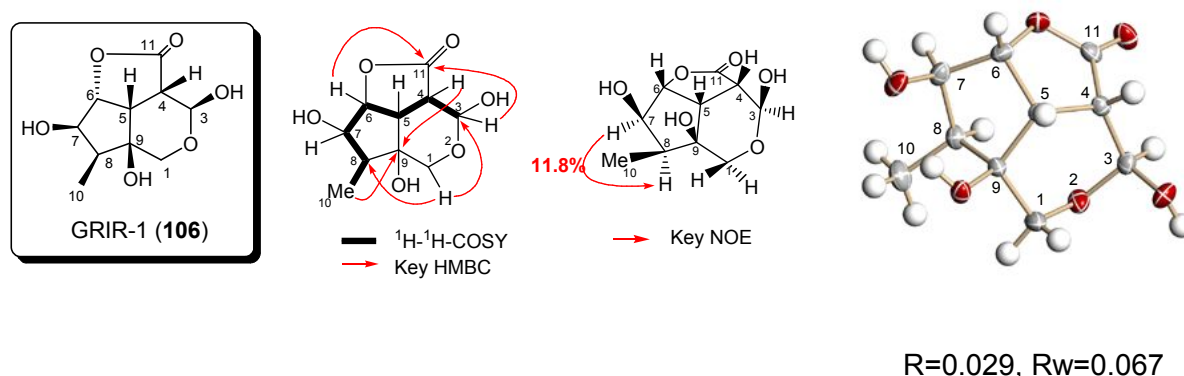


Fig. 55

第4章 ゲルセミウムアルカロイドの生物活性

単離したゲルセミウムアルカロイドの活性評価は、本学薬物治療学研究室(現・高齢者薬剤学研究室)との共同研究により実施した。

第1節 腫瘍細胞殺傷作用に関するスクリーニング

【目的・方法】

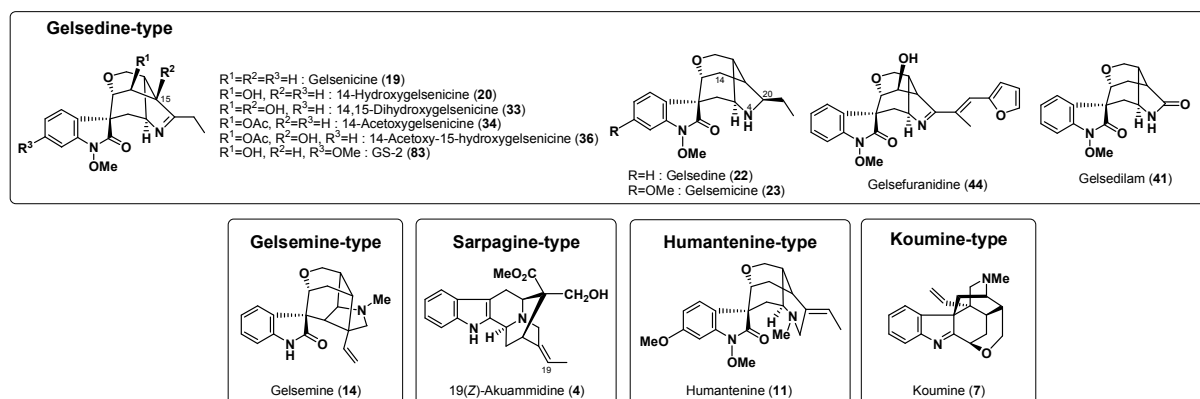
まず Yohimbane-type 以外の 5 種について、代表的なアルカロイドの腫瘍細胞殺傷作用を検討し、より強い作用をもつアルカロイドの探索を行った。腫瘍細胞として、ラット肝ガン細胞 H4-II-E-C3 とヒト扁平上皮ガン細胞 A431 の 2 種を選択し、トリパンプルーの色素排除法を用いた細胞数カウント法により評価することとした。アルカロイドのサンプルとして、19(Z)-Akuammidine (4), Gelsemine (14), Gelsenicine (19), 14-Hydroxygelsenicine (20), 14,15-Dihydroxygelsenicine (33), 14-Acetoxygelsenicine (34), 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36), Gelsemicine (23), GS-2 (83), Koumine (7), Humantenine (11), Gelsedine (22), Gelsefuranidine (44), Gelsedilam (41) の 14 種を選択し、ポジティブコントロールとしてはシスプラチンとアドリアマイシンを用いた。サンプル濃度は 10 μ M に固定し、試薬添加後 48 時間後に評価した。

【結果】

1) ラット肝ガン細胞 H4-II-E-C3 について : 全サンプルは 10 μ M の濃度で細胞殺傷作用を示した。その中で、14-Acetoxygelsenicine (34), Gelsemicine (23), 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36), Gelsemine (14) は比較的強い活性を示し、特に前者 2 つのアルカロイドはシスプラチンとほぼ同程度の活性を持つことが示された。しかし、アドリアマイシンよりは弱かった。

2) ヒト扁平上皮ガン A431 について : 全サンプルは 10 μ M の濃度で細胞殺傷作用を示した。その中で、Gelsedilam (41), 14,15-Dihydroxygelsenicine (33), Gelsedine (22), Gelsemicine (23), 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36) はシスプラチンを上回る活性を持つことが示された。しかし、アドリアマイシンよりは弱かった。

以上のように、比較的強力な活性が認められたアルカロイドは、Gelsemine (14) を除いて、Gelsedine-type のものであった。



第2節 腫瘍細胞殺傷作用の用量依存性の検討

【目的・方法】

トリパンプルーの色素排除法を用いた細胞数カウント法により、ゲルセミウムアルカロイドの用量依存性を検討する。アルカロイドのサンプル、ポジティブコントロールは第1節に準ずる。サンプル濃度は、0.01~100 μ M の 5 段階とし、試薬添加後 48 時間後に評価した。

【結果】

1)ラット肝ガン細胞 H4-II-E-C3 について : 全サンプルで用量依存的な殺傷作用が認められた。特に、Gelsedine-type ではシスプラチンと同程度またはそれ以上の作用が認められた。EC₅₀ 値では、14-Acetoxygelsenicine (34), Gelsedine (22), 14-Hydroxygelsenicine (20), 14,15-Dihydroxygelsenicine (33) はシスプラチンと同程度またはそれ以上の作用を持つことが示唆された。

2)ヒト扁平上皮ガン A431 について : Gelsedine-type 以外のアルカロイドでは用量依存性が認められなかった。Gelsedine-type では、シスプラチンと同程度またはそれ以上の作用が認められた。EC₅₀ 値では、14,15-Dihydroxygelsenicine (33), Gelsemicine (23), Gelsedine (22), 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36) はシスプラチン以上の作用を持つことが示唆された。

以上のようにゲルセミウムアルカロイドは、ラット肝がん細胞 H4 よりもヒト扁平上皮ガン細胞 A431 に対して強い細胞殺傷作用を示した。このことは、治葛が皮膚腫瘍の外用薬として用いられていたという記載を裏付ける結果と考えられる。

以降の検討では、活性が最も強いと考えられる Gelsedine-type アルカロイドに焦点をあてることとした。

第3節 腫瘍細胞殺傷作用の時間依存性の検討

【目的・方法】

腫瘍細胞は、これまでと同様の 2 種 (H4-II-E-C3 と A431) を用い、サンプルは Gelsedine-type アルカロイドの Gelsenicine (19), 14,15-Dihydroxygelsenicine (33), 14-Acetoxygelsenicine (34), 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36), Gelsemicine (23), Gelsedine (22) の 6 種を用いた。サンプル濃度は 1, 10, 50 μ M の 3 段階とし、試薬添加後 24 時間、48 時間、72 時間で評価した。

【結果】

1)ラット肝ガン細胞 H4-II-E-C3 について : 6 種のアルカロイド全てについて、時間依存性が認められた。特に 14,15-Dihydroxygelsenicine (33), Gelsedine (22) の 2 種において、より明確な時間依存性が認められた。

2)ヒト扁平上皮ガン A431 について : 6 種のアルカロイド全てについて、時間依存性が認められた。特に 14,15-Dihydroxygelsenicine (33), 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36), Gelsemicine (23), Gelsedine (22) の 4 種において、より明確な時間依存性が認められた。

第4節 Gelsedine-type アルカロイドの多様なヒト腫瘍細胞に対する

細胞殺傷作用の検討

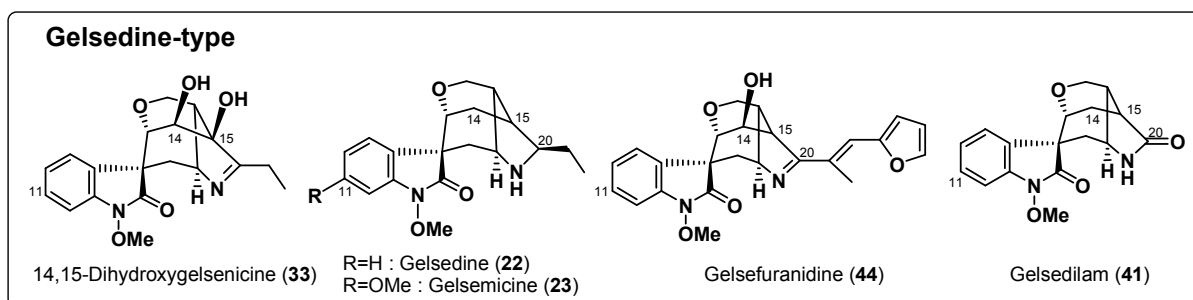
【目的・方法】

Gelsedine-type アルカロイドのうち、これまでの 2 種の腫瘍細胞に対して強力な殺傷作用を示した 14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**), Gelsemicine (**23**), Gelsedine (**22**), Gelsefuranidine (**44**), Gelsedilam (**41**) の 5 種について、ヒト胃ガン細胞 AZ521, ヒト乳ガン細胞 MCF7, ヒト子宮頸ガン細胞 HeLa に対する殺傷作用を評価した。サンプル濃度は 0.01~100 μ M の 5 段階とし、試薬添加後 48 時間で評価した。

【結果】

5 種のアルカロイド全てについて、4 種の全腫瘍細胞に対して用量依存性が認められた。特に 14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**), Gelsedine (**22**) にはヒト胃ガン細胞 AZ521 以外のヒト腫瘍細胞に対し、シスプラチンと同程度またはそれ以上の殺傷作用が認められた。特に、14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**) は強い細胞殺傷作用を示した。それに反し、Gelsefuranidine (**44**), Gelsedilam (**41**) については、ヒト胃ガン細胞 AZ521 に対して強い活性が認められた。

Gelsemicine (**23**) は、腫瘍細胞株により殺傷作用の出方が異なった。この差異は、構造上の特徴から判断すると 11 位メトキシ基の違いによるものと考えられることもできるが、今後さらなる検討が必要である。



第5節 Gelsedine-type アルカロイドの正常細胞に対する殺傷作用の検討

【目的・方法】

正常細胞として、ヒトケラチノサイト細胞 HaCaT を用い、アルカロイドサンプルは前節と同じ 14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**), Gelsemicine (**23**), Gelsedine (**22**), Gelsedilam (**41**) の 4 種を用いた。サンプル濃度は 0.01~100 μ M の 5 段階とし、試薬添加後 48 時間で評価した。

【結果・考察】

4 種のアルカロイド全てについて、ヒトケラチノサイト細胞 HaCaT にも用量依存的な細胞殺傷作用が認められた。しかし、その作用はポジティブコントロールのシスプラチンに比べて弱いものであった。

	EC ₅₀ (HaCaT)
Gelsedine (22)	39.7
14,15-Dihydroxygelsenicine (33)	>100
Gelsemicine (23)	13
Gelsedilam (41)	42
CDDP (Cisplatin)	5.8

第6節 Gelsedine-type アルカロイドの構造活性相関に関する考察

今回、活性評価を行ったうち、活性の強かった Gelsedine-type の 9 種のアルカロイドについて構造活性相関を検討することとした。これらアルカロイドの構造上の相違点として、次の 5 箇所に着目した。すなわち、11 位・14 位・15 位の置換基、20 位の立体的要因、20 位の電子的要因について着目し、以下の表にまとめた。

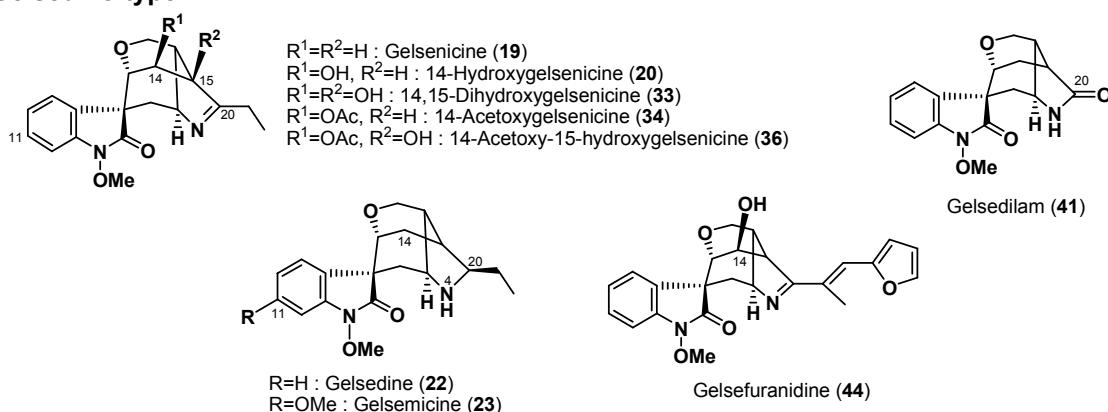
		11 位	14 位	15 位	20 位	20 位電子的要因
A	Gelsenicine (19)	—	—	—	sp ²	イミン
B	14-Hydroxygelsenicine (20)	—	OH	—	sp ²	イミン
C	14-Acetoxygelsenicine (34)	—	OAc	—	sp ²	イミン
D	14,15-Dihydroxygelsenicine (33)	—	OH	OH	sp ²	イミン
E	14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36)	—	OAc	OH	sp ²	イミン
F	Gelsedilam (41)	—	—	—	sp ²	アミド(ラクタム)
G	Gelsefuranidine (44)	—	OH	—	sp ²	共役イミン(フラン)
H	Gelsedine (22)	—	—	—	sp ³	2 級アミン
I	Gelsemicine (23)	OMe	—	—	sp ³	2 級アミン

Cytotoxicity (EC₅₀ [μM]) of Selected *Gelsemium* Alkaloids for Various Tumor Cell Lines

	H4-II-E-C3	A431	AZ521	MCF7	HeLa
A Gelsenicine (19)	38.5	37	-	-	-
B 14-Hydroxygelsenicine (20)	9.62	>100	-	-	-
C 14-Acetoxygelsenicine (34)	9.62	36	-	-	-
D 14,15-Dihydroxygelsenicine (33)	1.15	0.25	9.33	0.64	0.82
E 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (36)	>100	1.3	-	-	-
F Gelsedilam (41)	1.03	0.15	0.97	7.35	5.82
G Gelsefuranidine (44)	0.13	4.55	0.27	5.96	14.36
H Gelsedine (22)	0.089	0.35	4.19	2.81	2.77
I Gelsemicine (23)	44.9	0.75	5.70	>100	2.89
Cisplatin	3.56	3.5	0.95	2.64	3.81

- not tested. H4-II-E-C3 : Rat hepatoma cell line H4-II-E-C3, A431 : Human squamous epithelioma cell line A431, AZ521 : Human gastric carcinoma cell line AZ521, MCF7 : Human breast adenocarcinoma cell line MCF7, HeLa : Human uterine cervix epitheloid carcinoma cell line HeLa

Gelsedine-type



化合物名が長く煩雑なため、簡略化のために表の左の記号を用いて考察する。

1) 14 位置換基の影響について

Aと**B**の比較により、14 位水酸基はラット肝ガン細胞(H4)に対する作用を増強させたが、ヒト扁平上皮ガン細胞(A431)に対する作用を低下させた。

Aと**C**の比較により、14 位 Acetoxy 基は H4 に対する作用を増強させ、A431 に対する作用は変わらなかった。

Bと**C**の比較により、14 位水酸基が Acetyl 化されると H4 に対する作用は変わらず、A431 に対しては増強した。

しかし、14 位、15 位の両方に酸素官能基をもつ **D**と**E**の比較では、14 位水酸基の Acetyl 化により、H4 に対する作用が著しく低下し、A431 に対しては少し低下した。

以上の結果から、14 位 Hydroxy 化、14 位水酸基 Acetyl 化(酸素官能基化)による影響については明確に分からず、さらなる検討が必要と思われる。

2) 15 位水酸基の影響について

Bと**D**の比較により、15 位水酸基の存在により H4, A431 に対する作用がともに増強した。

Cと**E**の比較により、15 位水酸基の存在により H4 に対する作用は大きく低下したが、A431 に対する作用は増強した。

以上の結果から、15 位水酸基は、A431 に対する作用を増強する可能性が示唆された。

3) 11 位メトキシ基の影響について

Hと**I**の比較により、11 位メトキシ基の存在により H4 とヒト乳ガン細胞(MCF7)に対する作用が著しく低下したが、1 例しかないため、さらなる検討が必要と思われる。

4) 20 位の立体的要因の影響について

イミン **A**と2 級アミン **H**の比較により、20 位イミンが還元されると H4, A431 に対する作用は著しく増強した。

イミン **A**とアミド(ラクタム)**F**の比較により、20 位がアミド(ラクタム)になると H4, A431 に対する作用は著しく増強した。

イミン **B**と Furan 残基をもつ共役イミン **G**の比較により、20 位に Furan 残基が結合すると H4, A431 に対する作用は増強した。

以上の考察により、20 位周辺の環境の影響が大きいと考えられた。Gelsedine (**22**) のような 2 級アミンも、Gelsefuranidine (**44**) のように平面性の化合物も強力な活性を示すことから、立体的要因よりも電子的要因が大きいと推定されるが、さらなる検討が必要と思われる。

第4節の結果から、14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**), Gelsedine (**22**) にはヒト胃ガン細胞 AZ521 以外のヒト腫瘍細胞にシスプラチンと同程度以上の殺傷作用が認められたのに対し、Gelsefuranidine (**44**), Gelsedilam (**41**) についてはヒト胃ガン細胞 AZ521 に対して強い殺傷作用が認められた。

Gelsedilam (**41**) と Gelsefuranidine (**44**) の共通点として、20 位付近に酸素原子を有することが挙げられる。この酸素原子がヒト胃ガン細胞 AZ521 に対する作用を増強している可能性が考えられる。Gelsedine (**22**) と 14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**) については、14 位、15 位の水酸基と、20 位のイミンの有無が違いである。3 箇所も異なる点があるため、類似した作用を示す理由を説明するために、詳細な検討が必要と思われる。

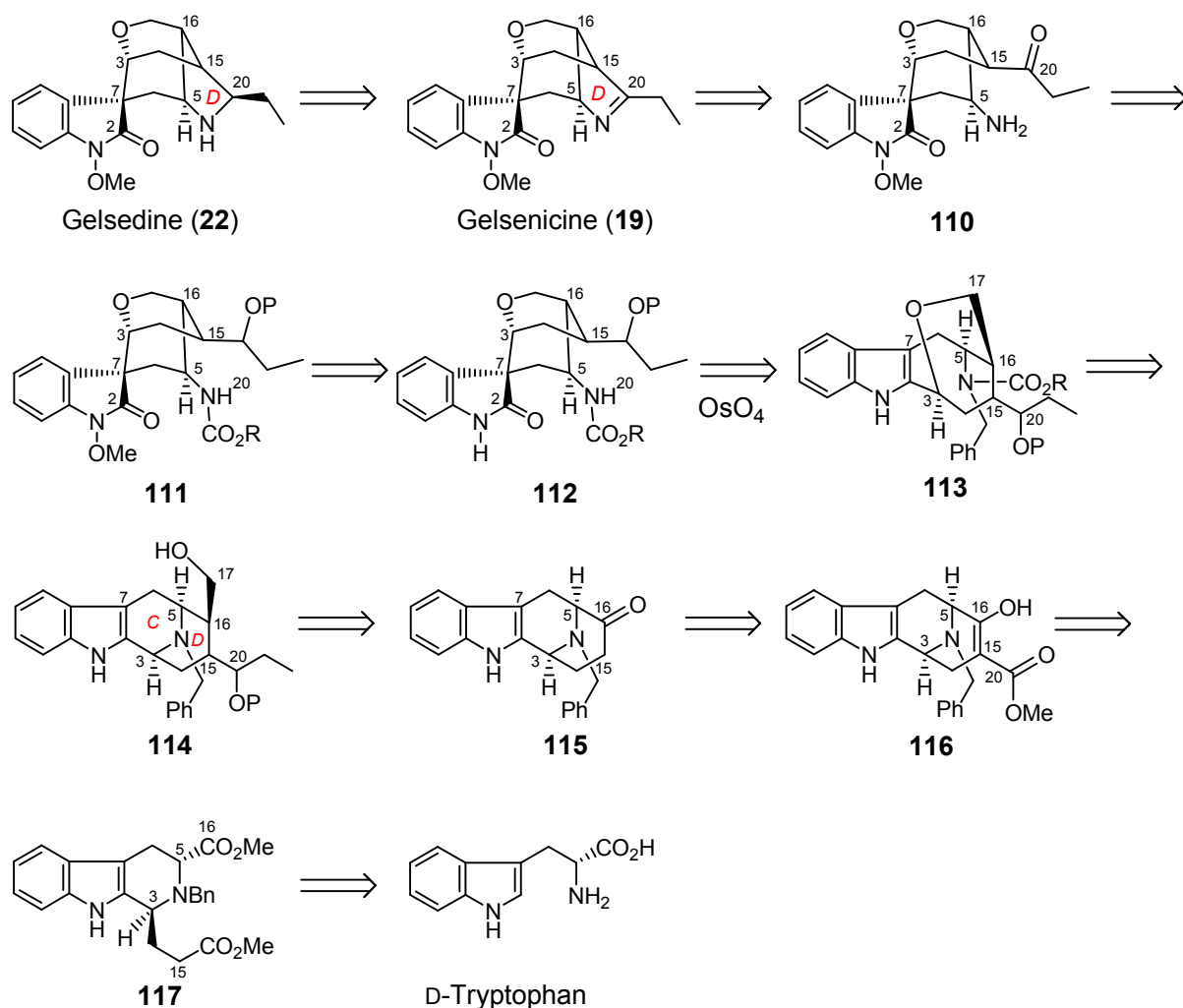
今後、さらなる誘導体合成とその活性評価を繰り返し、構造活性相関の検討、作用点の解明を目指す。

第5章 Gelsedine-type アルカロイドの不斉全合成研究

抗腫瘍活性が見いだされた Gelsedine-type アルカロイドについて、誘導体合成、構造活性相関の検討、作用機序の解明等を行うために大量供給が必要となるので、全合成を試みることにした。

Gelsedine-type アルカロイドの全合成にあたり、Scheme 31 に示すような逆合成解析を行った。Gelsedine (**22**) は Gelsenicine (**19**) のイミンの還元により得られるので、後に種々の変換が可能な Gelsenicine (**19**) を合成ターゲットとした。Gelsenicine (**19**) の *D* 環イミンは **110** から 1 級アミンとケトンの分子内環化により構築することとし、**110** の *N*_a-OMe 基は当研究室で確立された方法⁹⁾ を用いて導入することを計画した。オキシインドール骨格は OsO₄ を用いたインドールの酸化的転位反応により構築できると考えた⁹⁾。インドール **113** は 1 級アルコール **114** から 17 位水酸基と 3 位炭素間でエーテル結合を形成するとともに *C* / *D* 環を開裂させることにより得られると考えた⁹⁾。1 級アルコール **114** は、Cook らにより報告されている方法³³⁾ を用い、**115** の 16 位ケトンを利用して 15 位へ 3 炭素増炭した後、16 位ケトンへの Wittig 反応と Hydroboration により立体選択的に合成できる³⁴⁾。ケトン **115** は、D-Tryptophan の不斉源を足がかりとした不斉 Pictet-Spengler 反応と、それに続く分子内 Dieckmann 環化反応、加水分解—脱炭酸により得られる。

Scheme 31

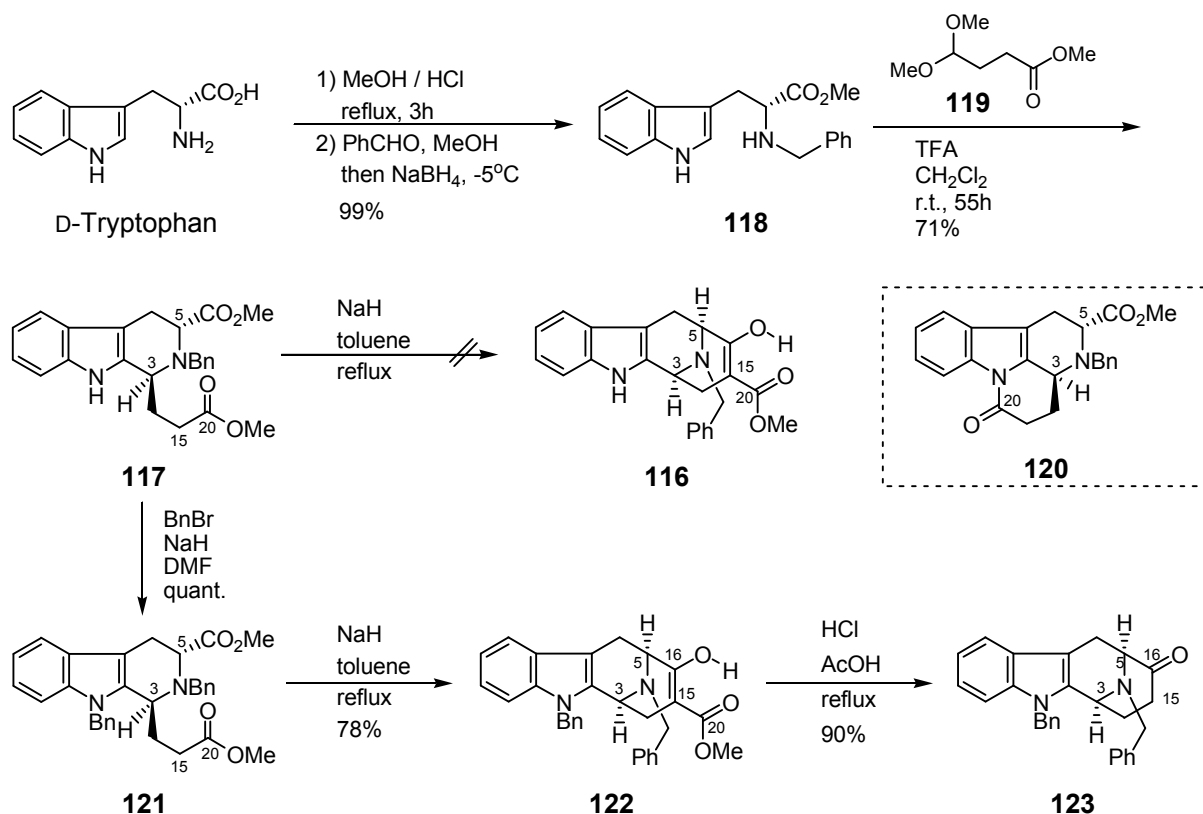


まず、Cook の方法に従い、D-Tryptophan のメチルエステル化、*N*_b-Benzyl 保護を行った³³⁾。Methanolic HCl 中、加熱還流することにより定量的にメチルエステルを得て、それを精製することなく還元的アルキル化を行い、*N*_b-Benzyl-D-Tryptophan methyl ester (**118**) を得た。続いて、文献³³⁾の方法に従って調製した Methyl 4,4-dimethoxybutyrate (**119**) と TFA 存在下、Pictet-Spengler 反応に付すことにより立体選択的に反応が進行して単一のジエステル **117** を得た。この反応では、長時間反応させることにより、より安定な立体配置をもつ **117** が選択的に得られる。ジエステル **117** の構造は、¹H-NMR において δ 3.84 (3H, s), δ 3.42 (3H, s) にカルボン酸メチルのシグナルが 2 本観測された他、各種スペクトルデータが文献値と一致したことから確認した。

続いて、ジエステル **117** を toluene 中、NaH 存在下加熱還流したが、目的の環化体 **116** は得られず、インドールの *N*_a と 20 位エステル間で閉環した副生成物 **120** が得られるのみであった。Cook らによると、この環化体が精製した後、長時間反応させることによって再度開環し、目的とする β-ケトエステル **116** が得られると報告されていたが、副生成物 **120** を一度単離後、長時間加熱還流させても目的物は得られなかった。

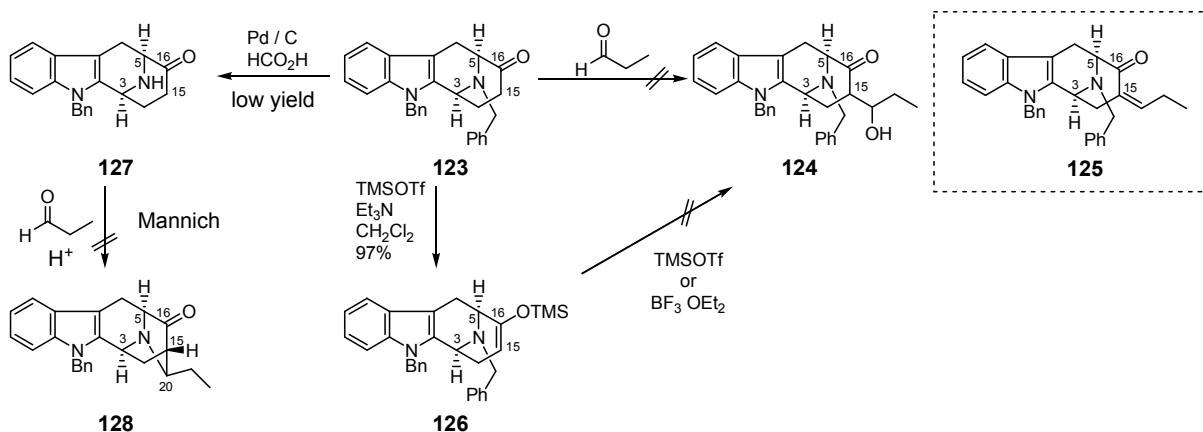
そこで、インドールの *N*_a を Benzyl 基で保護して、Dieckmann 環化を試みることにした。DMF 中、5 当量の BnBr 存在下、NaH を少量ずつ加えることにより、副生成物 **120** を得ることなく *N*_a-Benzyl 体 **121** を得た。それを先ほどの Dieckmann 環化反応条件に付したところ、目的の反応が進行し、β-ケトエステル **122** が得られた。β-ケトエステル **122** の構造は、¹H-NMR において δ 11.98 に分子内水素結合により安定化されたエノールのシグナルが観測された他、各種スペクトルデータが文献値と一致したことから確認した。続いて、エステルを強酸性条件下加熱することにより、加水分解と脱炭酸を行い、ケトン **123** を得た。

Scheme 32



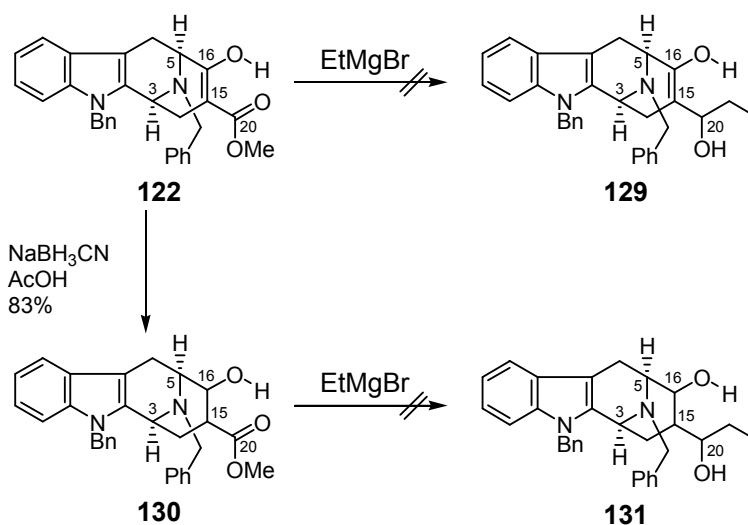
ケトン **123** に対し、propanal とのアルドール反応を試みたが、目的の 2 級アルコールは得られなかった。アルドール反応が進行後、脱水が起こったと考えられるエノン **125** は得られたが、低収率であった。シリルエノールエーテル **126** へ変換後、Mukaiyama アルドール反応も試みたが、目的物は得られなかった。*N*_b-Bn 基を脱保護して **127** とした後、propanal との Mannich 反応も試みたが、反応は進行しなかった。

Scheme 33



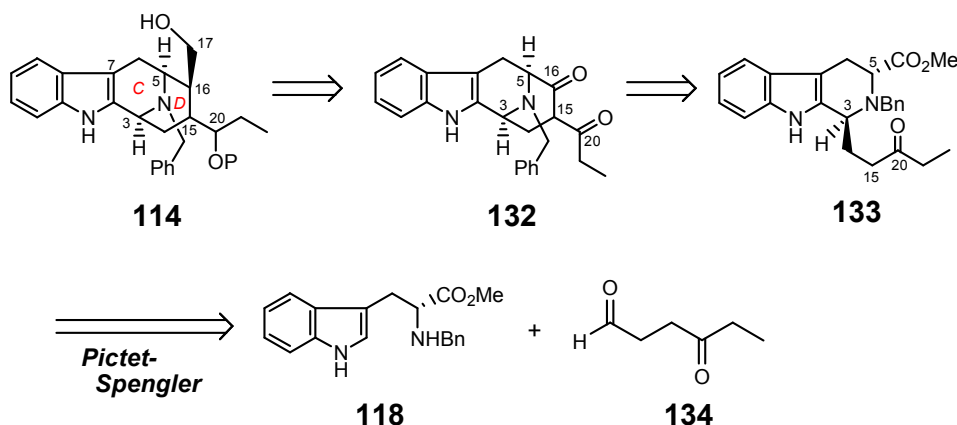
上記の合成ルートでは、脱炭酸による 1 炭素減炭の後、3 炭素増炭していることから、加水分解—脱炭酸を行う前の β -ケトエステル **122** に対し、Grignard 反応剤を用いて 2 炭素増炭を試みた。しかし、エステル反応性は低く、エチル化は進行しなかった。共役したエノールによりエステルのカルボニル性が低下していると考えられたため、共役した 16 位ケトン還元してエステル **130** とした後、 EtMgBr を用いた増炭を試みたが、反応は進行しなかった。これらの理由から、このルートは断念することとした。

Scheme 34



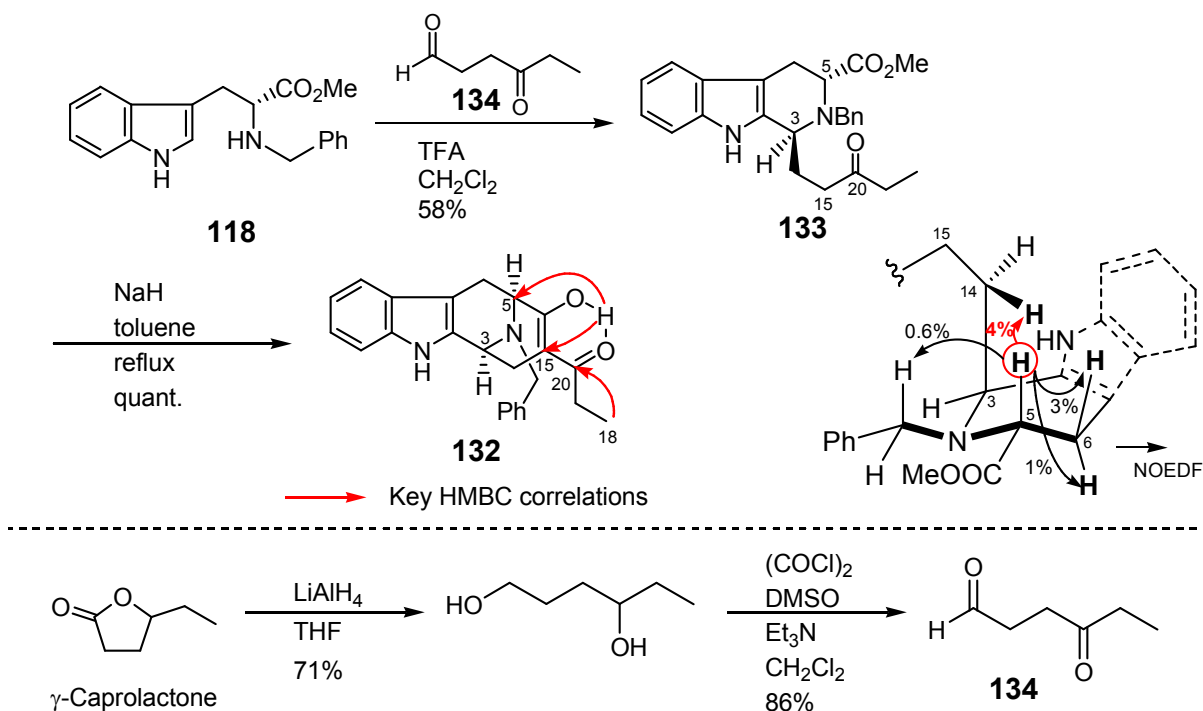
新たな合成ルートとして、Pictet-Spengler 反応の際に、最初から3炭素分多い基質を用いることとした。Pictet-Spengler 反応のアルデヒドユニットとして、6つの炭素からなり、Gelsedine-type の20位にあたる位置にカルボニルを持つ基質として、4-Oxoheptanal (**134**) を選択した。この合成ルートでは、1,3-ジケトン **132** に対して、16位ケトン選択的に Wittig 反応、Hydroboration することにより、先ほどの合成ルートと共通の1級アルコール **114** が得られる。

Scheme 35



4-Oxoheptanal (**134**) は、 γ -caprolactone を LiAlH_4 を用いて還元して 1,4-hexanediol とした後、Swern 酸化することにより調製した³⁵⁾。N-Benzyl-D-Tryptophan methyl ester (**118**) を、4-Oxoheptanal (**134**) と前ルートと同条件にて Pictet-Spengler 反応に付したところ、収率に改善の余地を残すものの、目的の **133** を収率 58% で得た。**133** の構造は $\delta_{\text{C}} 212.1$ に20位ケトンのシグナルが観測され、EIMS において 444 (M^+ , 78%) に分子イオンピークが認められたことから確認した。この段階において、Pictet-Spengler 反応の基質を変更したことによる、立体選択性の低下が危惧されていたが、望みの立体の化合物のみが得られている。その3位の立体化学については、差 NOE 測定により確認した。

Scheme 36

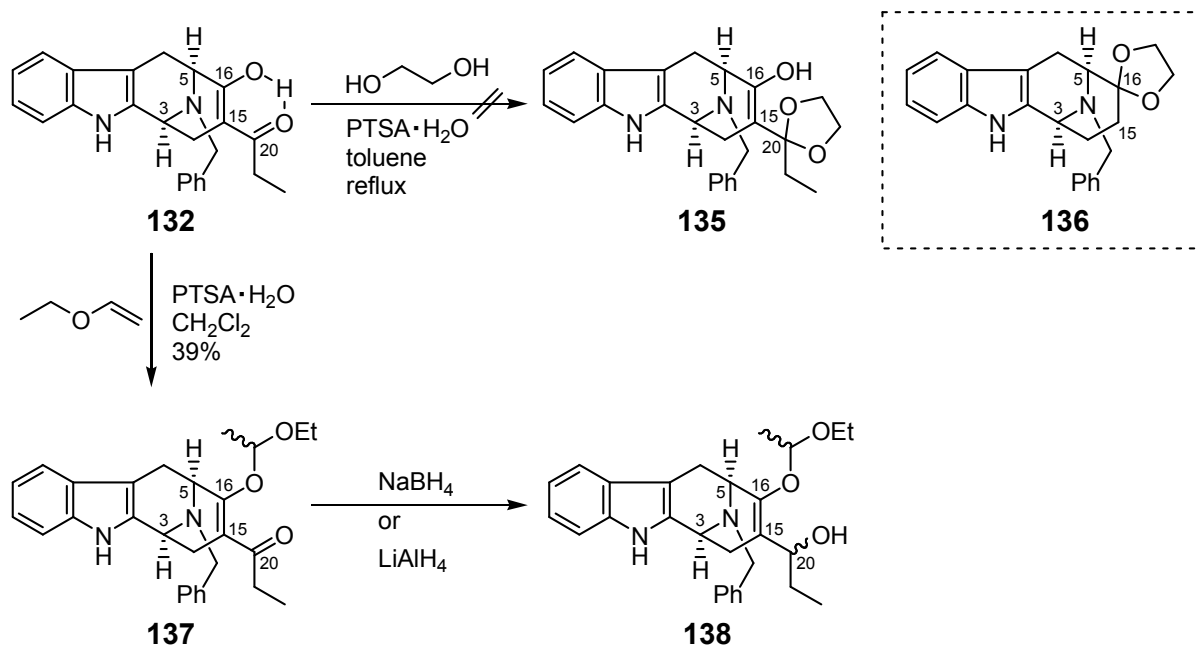


続いて、ケトエステル **133** に対し、前ルートと同様の方法で分子内環化を試みたところ、目的の 1,3-ジケトン **132** を定量的に得た。**132** の構造は、 δ_C 201.5 にケトンのシグナルが観測されたこと、 δ_H 15.79 に分子内水素結合によって安定化されたエノールのプロトンが観測されたことにより確認した。また、EIMS において 372 (M^+ , 81%) に分子イオンピークが認められた。16 位、20 位のどちらがケトン型で存在するかを決定するために 2 次元 NMR を測定したところ、18 位メチル基から δ_C 201.5 に相関が認められたことにより、20 位がケトン型であると決定した。

本基質では、20 位がエステルではなくケトンとなっているために、インドールの N_a と 20 位間で環化した副生成物を得ることなく、インドールの N_a を保護する必要がないことから、前ルートよりも優れているといえる。

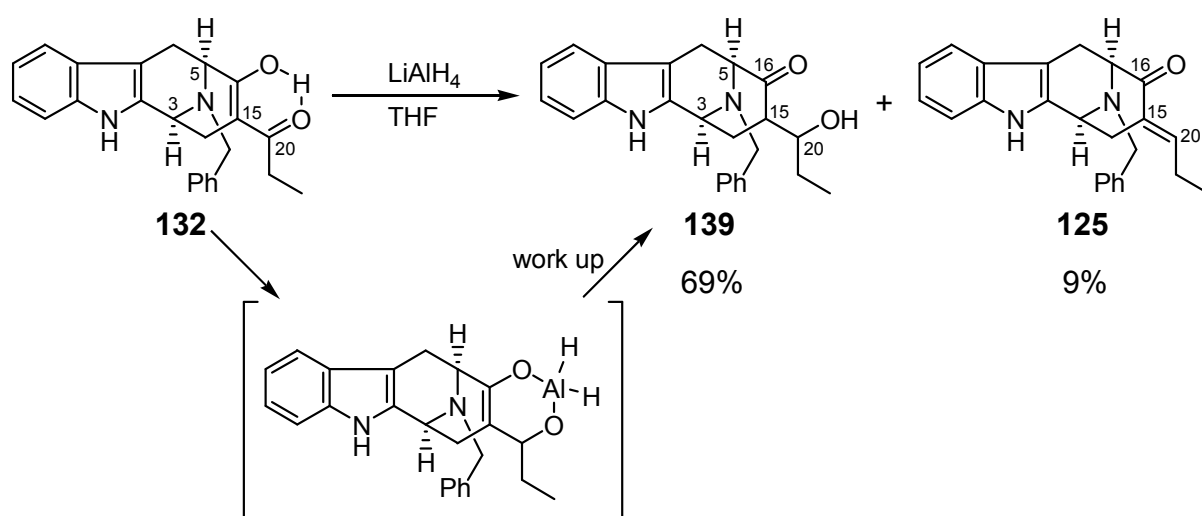
本ルートの問題点の 1 つと考えられる 1,3-ジケトン **132** に対する 16 位、20 位ケトンの区別について検討した。先に述べたように、1,3-ジケトン **132** は、20 位ケトン型として存在していることが明らかとなっているので、その 20 位ケトンのアセタール保護を試みた。PTSA・ H_2O 存在下、エチレングリコール保護を試みたが、目的物は得られず、3 炭素ユニットが脱離し、16 位でアセタール化した **136** が得られるのみであった。次に、16 位エノールの ethoxyethyl (EE) 基による保護を検討した。PTSA・ H_2O 存在下、大過剰の ethyl vinyl ether を作用させ、目的の ethoxyethyl (EE) 保護体 **137** を収率 39% で得た (45% 原料回収)。その構造は、EE 基に由来するアセタールプロトンが観測されたこと、EIMS において 444 (M^+ , 78%) に分子イオンピークが認められたことから確認した。その後、20 位ケトンの還元を試みたが、複雑なジアステレオマー混合物を与え、解析が困難であった。EE 基によりジアステレオマー混合物となるので解析が困難となること、EE 保護の収率も高くないことから、この方法は断念した。

Scheme 37



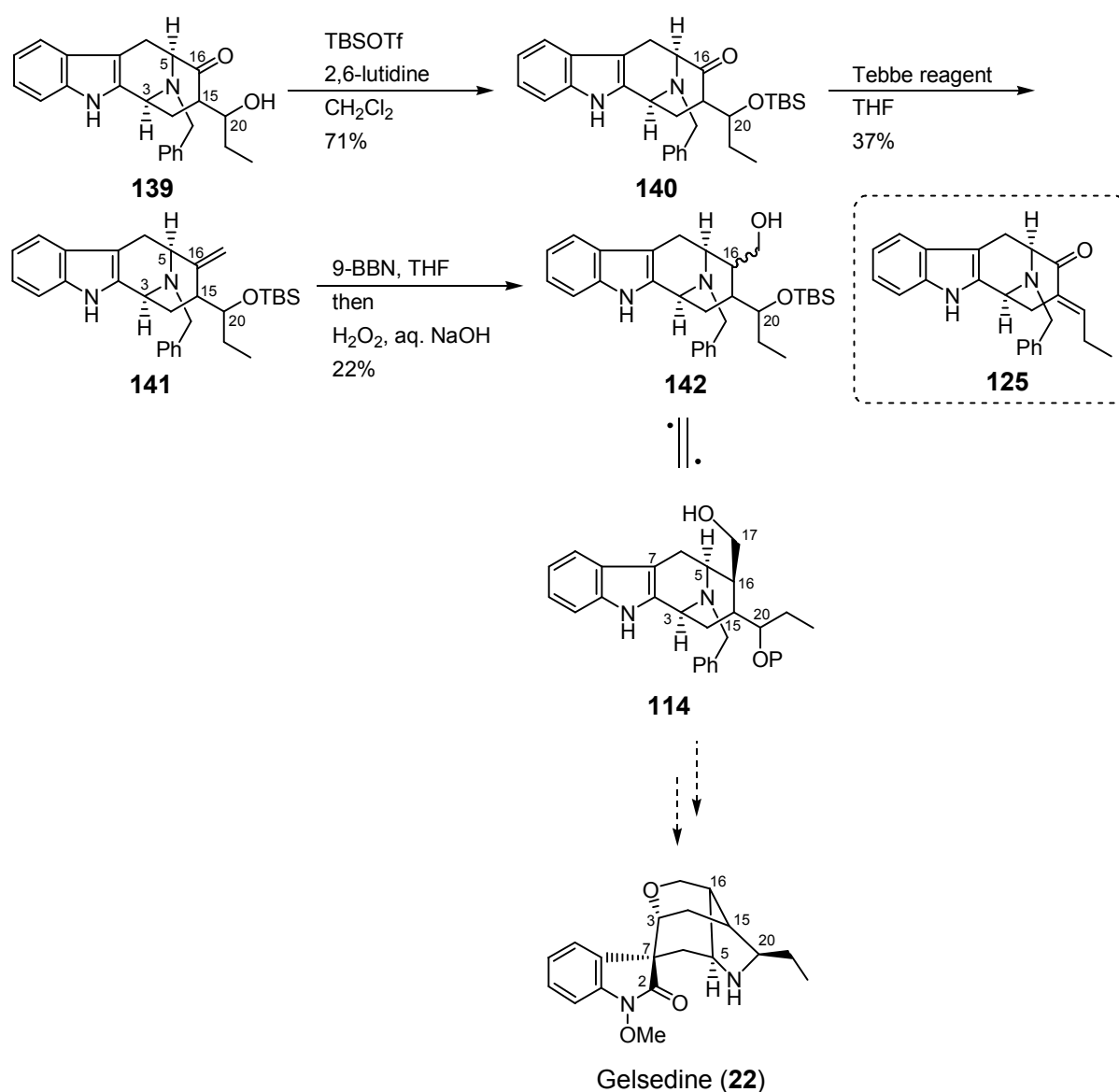
続いて、1,3-ジケトン **132** を LiAlH_4 を用いて還元したところ、20 位のみが選択的に還元されたケトン **139** と、還元後に脱水が進行したと考えられるエノン **125** が得られた。20 位ケトンが選択的に還元された理由として、20 位ケトンの方がエノール型である 16 位に比べてカルボニル性が高いこと、20 位が還元された後に Al 原子がキレートすることによりエノールを安定化し、これにより 16 位の還元が進行しなかったと考察した。また、この反応において、立体選択性は見られず、3 種のジアステレオマーの混合物 (約 5 : 2 : 1) として得られた。その構造は、水酸基の付け根のプロトンが観測されたこと、EI-MS において 374 (M^+ , 9%) に分子イオンピークが認められたことにより確認した。理論上、4 種のジアステレオマーが考えられるが、今のところ 3 種のみが得られている。立体選択性を向上させることを目的とし、DIBAH, Super-hydride を用いて還元を試みたが、DIBAH では複雑な混合物を与え、Super-hydride では反応は進行しなかった。

Scheme 38



139 のジアステレオマー混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して単一化合物とし、その最も低極性なジアステレオマーを用いて以下の反応を行った。20 位アルコールを TBSOTf、2,6-lutidine を用いて TBS 保護して **140** とし、Tebbe 反応剤を用いて 1 炭素増炭して収率 38% でエキソオレフィン **141** を得た。エキソオレフィン **141** の構造は、 δ_{H} 5.05, δ_{H} 4.93 にエキソオレフィンの 2H 分のシグナルが観測されたこと、EIMS において 486 (M^+ , 79%) に分子イオンピークが認められたことにより確認した。Wittig 反応、Peterson 反応による 1 炭素増炭も試みたが、どちらも強塩基性条件であるため、E1cb 反応により脱水が進行し、エノン **125** を与えるのみだった。続いて、エキソオレフィン **141** を 9-BBN を用いてヒドロホウ素化したところ、目的の 1 級アルコールを得た。その構造は、エキソオレフィンのシグナルが消失し、オキシメチレンと思われるシグナルが観測されたこと、EIMS において分子イオンピークが認められたことにより確認した。**142** は合成計画 (Scheme 31) における重要中間体 **114** に相当するもので、この立体化学の解明、収率向上を検討し、今後 Gelsedine 型アルカロイドの全合成に結びつける予定である。

Scheme 39



結語

マチン科 *Gelsemium* 属植物は、強力な生物活性と複雑な環骨格をもつインドール・オキシインドールアルカロイドを多数含有することで知られている植物であり、これまでに 50 種類以上ものアルカロイドが単離報告されていた。本研究では、マチン科 *Gelsemium* 属植物 3 種全てについて、網羅的かつ詳細な成分探索、新規アルカロイドの構造決定、単離したアルカロイドの活性評価を実施し、下記の知見を得た。

- 1) *G. elegans* 葉部の成分探索を実施し、9 種の新規アルカロイドを含む 22 種のアルカロイドを単離・構造決定した。新規アルカロイド Gelsedilam は、18 位、19 位炭素が欠如した新しいタイプのアルカロイドであり、その構造は Gelsenicine からの化学変換により決定した。Gelseiridone は、インドールの M_b にイリドイドユニットが結合した、初めてのアルカロイドであり、Gelsefuranidine は Furan 残基を含むモノテルペノイドインドールアルカロイドとして初めての例であった。
- 2) *G. sempervirens* の成分探索を実施し、10 種の新規アルカロイドを含む 19 種のアルカロイドを単離・構造決定した。新規アルカロイド Gelsempervine A-D は、非プロトン性溶媒中では *C/D* 環が開裂した Keto-amine 体で存在するのに対し、プロトン性溶媒中では *C/D* 環が閉環した Zwitterion 体で存在するという、非常に興味深い挙動を示した。
- 3) *G. rankinii* の成分探索を実施し、10 種の新規アルカロイドを含む 22 種のアルカロイドを単離・構造決定した。新規アルカロイド Rankiniridine は、Humantenine 型アルカロイドの Rankinidine の M_b に Gelsemide が結合した構造をもち、その構造は両者の縮合により証明した。6-Hydroxy- humantenine は推定生合成経路において Humantenine-type から Gelsemine-type への中間体に相当する、非常に興味深いアルカロイドである。
- 4) 共同研究により、ゲルセミウムアルカロイドの 6 種の骨格のうち、Gelsedine-type アルカロイド 5 化合物にシスプラチンと同程度またはそれ以上の強力な腫瘍細胞殺傷作用を見出した。
- 5) 強力な腫瘍細胞殺傷作用が認められた Gelsedine-type アルカロイドについて、大量供給を目的とした不斉全合成研究を実施し、Gelsedine 骨格の全ての炭素を有する重要中間体を、D-Tryptophan より 8 段階で得ることに成功した。

実験の部

今回この論文の作成にあたり、下記の機器・装置等を使用した。

UV	日本分光 (JASCO) V-560
IR	日本分光 (JASCO) FT/IR-230
^1H -NMR	日本電子 (JEOL) JNM GSXA500 (500MHz) 日本電子 (JEOL) JNM GSXA400 (400MHz) 日本電子 (JEOL) JNM ECP400 (400MHz) 日本電子 (JEOL) JNM ECP600 (600MHz)
^{13}C -NMR	日本電子 (JEOL) JNM GSXA500 (125MHz) 日本電子 (JEOL) JNM GSXA400 (100MHz) 日本電子 (JEOL) JNM ECP400 (100MHz) 日本電子 (JEOL) JNM ECP600 (150MHz)
^1H , ^{13}C -NMR は内部標準として、TMS を用いて測定し、 δ (ppm)で値を示した。また、singlet, doublet, triplet, multiplet, 及び broad をそれぞれ、s, d, t, m, br.と表記した。	
EI-MS	日本電子 (JEOL) GC mate
FAB-MS	日本電子 (JEOL) JMS-HX-110 日本電子 (JEOL) AX-500 日本電子 (JEOL) AX-505
HR- FAB-MS	日本電子 (JEOL) JMS-HX-110
CD	日本分光 (JASCO) J-720WI
$[\alpha]_D$	日本分光 (JASCO) P-1020
X 線結晶解析	Rigaku R-AXIS II C
m.p.	Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus 1631A (Hot plate)
SiO_2	Merck Silicagel 60 (70-230mesh) ; Open column Merck Silicagel 60 (230-400mesh) ; Flash column Merck Silicagel 60 F254 ; TLC
Al_2O_3	Merck Aluminium oxide 90 (70-230mesh) ; Open column Merck Aluminium oxide 60 F ₂₅₄ (Type-E) ; TLC
$\text{SiO}_2\text{-NH}$	FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. Chromatorex NH (100-200mesh) ; Open column, TLC
RP-18	Nacalai tesque Cosmosil 75C ₁₈ -OPN ; Open Column Merck RP-18 F _{254S} ; TLC
Sephadex	Amersham Sephadex TM LH-20

TLC における発色試薬

- ・ ドラーゼンドルフ : A 液…次硝酸ビスマス 8.5g を氷酢酸 100mL と水 400mL の混合溶媒に溶かす。

B 液…ヨウ化カリウム 80g を水 200mL に溶かす。

A 液 : B 液 : 氷酢酸 : 水 = 1 : 1 : 4 : 20 とし、遮光瓶に保管。

- ・ *p*-アニスアルデヒド：1% *p*-anisaldehyde / AcOH 50mL に対し、 $c\text{-H}_2\text{SO}_4$ 1mL を加える。遮光瓶に保管。
- ・ リンモリブデン酸：リンモリブデン酸 (モリブド(IV)リン酸 n 水和物) 4g をエタノール 50mL に溶解し、蒸留水 2.8mL を加えてよく混ぜる。遮光瓶に保管。
- ・ 塩化白金試薬：A 液…塩化白金 2 水和物 1g を水 6mL と濃塩酸 20mL の混液に溶解。

B 液…ヨウ化カリウム 9g を水 90mL に溶かす

A 液 : B 液 : 水 = 1 : 9 : 20 とし、遮光瓶に保管。

MPLC

Column : 草野 C.I.G.prepacked column

Silica gel CPS-HS-221-05 (ϕ 22mm $\times$ 100mm)

System : 日立 L-4000 UV Detector, L-6000 Pump

日本分光 (JASCO) 875-UV

日本分光 (JASCO) UV-2075

日本分光 (JASCO) PU-2080

反応に用いた全ての溶媒は蒸留した。

特に CH_2Cl_2 , pyridine は、 CaH_2 上で蒸留し、乾燥した。

第1章 *G. elegans* 含有アルカロイドに関する化学的研究

第1節 *G. elegans* 葉部 MeOH エキス Crude Base の成分探索

抽出

熱川バナナワニ園よりご供与いただいた *Gelsemium elegans* Benth. の葉 1483.6g (乾燥重量) を、液体窒素を用いて粉碎し、MeOH (4L) に4日間冷浸した後、熱 MeOH (75~80°C) にて 8hr × 5 抽出し、MeOH エキス 203.55g を得た。

分液

MeOH エキス 100.0g を 1N HCl (2L) と少量の AcOEt に溶解し、AcOEt (1.4L, 1.0L × 2) で3回抽出した。得られた AcOEt 層を 1N HCl (1L) で逆抽出し、合わせた水層を Na₂CO₃ で塩基性 (pH≒9) とし、5%MeOH / CHCl₃ (1.0L × 4) で4回抽出した。得られた 5%MeOH / CHCl₃ 層を Brine 洗浄 (600mL)、Na₂SO₄ 乾燥した後、ろ過、溶媒留去し、アルカロイド分画 (Crude Base) 2.47g を得た。

14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**, New, 65.4mg)

葉部 粗塩基分画 (Crude Base) を SiO₂ オープンカラム (0-2-5-10-15-20-30-50%MeOH / CHCl₃, gradient) に付し、5%MeOH / CHCl₃ 溶出部をさらに SiO₂ オープンカラム (5-10-20%MeOH / AcOEt, gradient) に付した。その 5~10%MeOH / AcOEt 溶出部を MPLC (SiO₂, 5%MeOH / CHCl₃) で精製することにより 14,15-Dihydroxygelsenicine (**33**) 57.4mg を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

7.49 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-9), 7.28 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 0.9 Hz, H-11), 7.08 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 0.9 Hz, H-10), 6.88 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-12), 4.44 (1H, m, H-5), 4.31 (1H, dd, *J*=11.0, 3.5 Hz, H-17), 4.31 (1H, d, *J*=2.1 Hz, H-14), 4.22 (1H, br-d, *J*=11.0 Hz, H-17), 3.91 (3H, s, *N*_a-OMe), 3.82 (1H, d, *J*=2.1 Hz, H-3), 2.54 (2H, m, H₂-19), 2.38 (1H, overlapped, H-16), 2.38 (1H, dd, *J*=15.6, 4.6 Hz, H-6), 2.28 (1H, dd, *J*=15.6, 2.4 Hz, H-6), 1.28 (3H, dd, *J*=7.3, 7.3 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

184.0 (C-20), 170.6 (C-2), 138.0 (C-13), 131.3 (C-8), 128.5 (C-11), 124.6 (C-9), 123.6 (C-10), 106.9 (C-12), 78.8 (C-15), 77.2 (C-3), 69.3 (C-5), 66.0 (C-14), 63.4 (*N*_a-OMe), 60.5 (C-17), 53.6 (C-7), 46.3 (C-16), 36.1 (C-6), 22.0 (C-19), 9.6 (C-18)

EI-MS *m/z* (%): 358 (M⁺, 100), 327 (75)

HR-FAB-MS (NBA / PEG)

calcd. for C₁₉H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺ 359.1607

found 359.1611

UV (MeOH) λ max (nm, log ε): 258.0 (3.76), 212.0 (4.29)

CD (MeOH, 22°C, c = 0.307mM)

Δε (nm): 0 (300), -5.92 (263), 0 (250), +11.03 (235), 0 (221), -17.35 (210)

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3472, 3011, 2941, 1719, 1220

14,15-Dihydroxygelsenicine (33) のアセトナイド化

14,15-Dihydroxygelsenicine (33) 5.0mg (0.014mmol) を dry Acetone 0.6mL に溶解し、氷冷下 2,2-Dimethoxypropane 8.5 μ L (0.069mmol, 4.9eq) と PPTS 4.0mg (0.016mmol, 1.1eq) を加え、氷冷 Ar 下 2 時間攪拌した。さらに 2,2-Dimethoxypropane 17 μ L (0.138mmol, 17eq) を加え、室温に昇温して 7.5 時間攪拌した。さらに 2,2-Dimethoxypropane 17 μ L (0.138mmol, 17eq) を加え、室温で 8.5 時間、加熱還流下 8 時間攪拌した。原料の消失は認められなかったが、後処理・精製を行った。

飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えて分液ロートに移し、有機層を分取後、水層を CHCl₃ で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄ 乾燥、ろ過、減圧留去、真空乾燥した。

得られた粗生成物を SiO₂ MPLC (20%AcOEt / *n*-Hex, 1-2% MeOH / AcOEt) にて精製し、目的物 1.3mg (y. 23%) を得た (2.5mg, 50%原料回収)。

Acetonide derivative of 14, 15-Dihydroxygelsenicine

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

7.57 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-9), 7.28 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-11), 7.10 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 6.89 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-12), 4.80 (1H, d, *J*=2.8 Hz, H-3), 4.44 (1H, dd, *J*=11.0, 3.0 Hz, H-17), 4.42 (1H, m, H-5), 4.22 (1H, d, *J*=11.0 Hz, H-17), 4.02 (1H, d, *J*=2.8 Hz, H-14), 3.95 (3H, s, *N*_a-OCH₃), 2.64 (2H, m, H₂-19), 2.50 (1H, dd, *J*=15.6, 4.7 Hz, H-6), 2.36 (1H, br-d, *J*=7.9 Hz, H-16), 2.31 (1H, dd, *J*=15.6, 2.1 Hz, H-6), 1.62 and 1.52 (each 3H, s, 2 x CH₃), 1.33 (3H, dd, *J*=7.3, 7.3 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

181.7 (C-20), 170.9 (C-2), 137.9 (C-13), 131.4 (C-8), 128.5 (C-11), 124.7 (C-9), 123.7 (C-10), 111.1 (C(CH₃)₂), 106.8 (C-12), 87.3 (C-15), 74.2 (C-3), 72.7 (C-14), 67.9 (C-5), 63.5 (*N*_a-OCH₃), 60.2 (C-17), 53.9 (C-7), 45.9 (C-16), 36.9 (C-6), 28.0 and 26.3 (2 x CH₃), 22.8 (C-19), 9.5 (C-18)

EI-MS *m/z* (%) : 398 (M⁺, 39), 312 (57), 309 (100), 281(37)

UV (MeOH) λ max (nm) : 258.0, 210.5

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 2940, 1717, 1618

14-Acetoxygelsenicine (34, New, 108.5mg)

葉部 粗塩基分画 (Crude Base) を SiO₂ オープンカラム (0-2-5-10-15-20-30-50%MeOH / CHCl₃, gradient) に付し、2%MeOH / CHCl₃ 溶出部をさらに SiO₂ オープンカラム (50%AcOEt / *n*-Hexane→ 0-2-5-10-30%AcOEt / MeOH, gradient) に付した。その 5~10%MeOH / AcOEt 溶出部を MPLC (SiO₂, 1-3-8-20%MeOH / CHCl₃, gradient) で分離し、1% MeOH / CHCl₃ 溶出部から 14-Acetoxygelsenicine (34) 90.3mg を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

7.53 (1H, dd, *J*=7.6, 0.6 Hz, H-9), 7.27 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 0.6 Hz, H-11), 7.07 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 0.6 Hz, H-10), 6.88 (1H, dd, *J*=7.6, 0.6 Hz, H-12), 5.50 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-14), 4.46 (1H, m, H-5), 4.43 (1H, dd, *J*=11.0, 3.3 Hz, H-17), 4.33 (1H, dd, *J*=11.0, 1.2 Hz, H-17), 3.95 (3H, s,

N_a -OMe), 3.81 (1H, dd, $J=2.4, 1.8$ Hz, H-3), 2.93 (1H, dddd, $J=17.4, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.85 (1H, dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, H-15), 2.59 (1H, ddd, $J=8.5, 8.5, 2.1$ Hz, H-16), 2.54 (1H, dddd, $J=17.4, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.44 (1H, dd, $J=15.6, 4.9$ Hz, H-6), 2.32 (1H, dd, $J=15.6, 2.4$ Hz, H-6), 2.08 (3H, s, OCOMe), 1.31 (3H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz, H₃-18)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

180.5 (C-20), 170.7 (C-2), 170.1 (OCOMe), 138.1 (C-13), 131.4 (C-8), 128.4 (C-11), 124.6 (C-9), 123.5 (C-10), 106.8 (C-12), 76.1 (C-3), 72.0 (C-5), 68.7 (C-14), 63.4 (N_a -OMe), 61.7 (C-17), 53.9 (C-7), 49.7 (C-15), 38.6 (C-16), 37.4 (C-6), 26.1 (C-19), 21.2 (OCOMe), 9.9 (C-18)

EI-MS m/z (%) : 384 (M^+ , 100), 353 (60), 311 (80)

HR-FAB-MS (NBA / PEG)

calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ [$M+H$] $^+$ 385.1763

found 385.1768

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 258.0 (3.77), 213.5 (4.27)

CD (MeOH, 22°C, $c = 0.330\text{mM}$)

$\Delta\epsilon$ (nm) : 0 (302), -6.30 (263), 0 (250), +12.91 (233), 0 (219), -12.82 (210)

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2941, 1721, 1211

14-Hydroxygelsenicine (20) のアセチル化

14-Hydroxygelsenicine (20) 5.1mg (0.0149mmol) を CH_2Cl_2 0.6mL に溶解する。10mL 枝付ナシコルに CH_2Cl_2 0.1mL と Ac_2O 1.5 μL (0.0159mmol, 1.07eq) と DMAP 1.5mg (0.0123mmol, 0.83eq) を入れ、室温 Ar 下攪拌し、そこへ原料の CH_2Cl_2 溶液をシリンジを用いて滴下する。

1hr 後、TLC で原料の消失を確認し、後処理を行った。

飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて攪拌した後、分液ロートに移し、有機層を分取する。水層を CHCl_3 で 3 回抽出した後、合わせた有機層を MgSO_4 乾燥、ろ過、減圧留去、真空乾燥し、粗生成物を 4.6mg (y. 80%) 得た。TLC 上 1 スポットであったため、精製は行わず ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) 測定を行った。

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.53 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.27 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-11), 7.07 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-10), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 5.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-14), 4.47 (1H, m, H-5), 4.43 (1H, dd, $J=11.0, 3.2$ Hz, H-17), 4.33 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 3.96 (3H, s, N_a -OMe), 3.81 (1H, br-s, H-3), 2.93 (1H, dddd, $J=17.4, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.85 (1H, dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, H-15), 2.60 (1H, br-dd, $J=6.7, 6.7$ Hz, H-16), 2.55 (1H, dddd, $J=17.4, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.44 (1H, dd, $J=15.5, 4.6$ Hz, H-6), 2.33 (1H, dd, $J=15.5, 2.2$ Hz, H-6), 2.08 (3H, s, OCOMe), 1.30 (3H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz, H₃-18)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

180.7 (C-20), 170.7 (C-2), 170.1 (OCOMe), 138.1 (C-13), 131.4 (C-8), 128.4 (C-11), 124.6 (C-9), 123.5 (C-10), 106.8 (C-12), 76.2 (C-3), 71.9 (C-5), 68.7 (C-14), 63.5 (N_a -OMe), 61.7 (C-17), 53.9 (C-7), 49.7 (C-15), 38.6 (C-16), 37.4 (C-6), 26.1 (C-19), 21.2 (OCOMe), 9.9 (C-18)

CD (MeOH, 22°C, $c = 0.304\text{mM}$)

$\Delta\epsilon$ (nm) : 0 (300), -5.70 (262), 0 (249), +10.54 (235), 0 (221), -15.64 (210)

14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (**35**, New, 3.6mg)

葉部 粗塩基分画 (Crude Base) を SiO_2 オープンカラム (0-2-5-10-15-20-30-50%MeOH / CHCl_3 , gradient) に付し、2%MeOH / CHCl_3 溶出部をさらに SiO_2 オープンカラム (50%AcOEt / n -Hexane $\rightarrow$ 0-2-5-10-30%AcOEt / MeOH, gradient) に付した。その 2~5%MeOH / AcOEt 溶出部を MPLC (SiO_2 , 1%MeOH / AcOEt) で分離した。さらに、MPLC (SiO_2 , 1%MeOH / AcOEt, 1%MeOH / CHCl_3) で精製することにより 14-Hydroxy-19-oxogelsenicine (**35**) 3.6mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)

7.55 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.29 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.0$ Hz, H-11), 7.10 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.0$ Hz, H-10), 6.89 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 4.75 (1H, ddd, $J=7.5, 4.6, 2.4$ Hz, H-5), 4.52 (1H, dd, $J=11.0, 3.3$ Hz, H-17), 4.46 (1H, m, H-14), 4.34 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 3.93 (3H, s, $N_a\text{-OMe}$), 3.74 (1H, dd, $J=2.4, 1.8$ Hz, H-3), 3.42 (1H, dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, H-15), 2.65 (3H, s, $\text{H}_3\text{-18}$), 2.62 (1H, overlapped, H-16), 2.62 (1H, dd, $J=15.6, 4.6$ Hz, H-6), 2.35 (1H, dd, $J=15.6, 2.4$ Hz, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3)

197.3 (C-19), 174.7 (C-20), 170.8 (C-2), 137.9 (C-13), 131.2 (C-8), 128.5 (C-11), 124.5 (C-9), 123.6 (C-10), 106.9 (C-12), 78.9 (C-3), 74.1 (C-5), 66.4 (C-14), 63.4 ($N_a\text{-OMe}$), 61.3 (C-17), 54.2 (C-7), 48.7 (C-15), 38.1 (C-16), 37.8 (C-6), 26.0 (C-18)

EI-MS m/z (%) : 356 (M^+ , 100), 313 (49)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 357.1450

found 357.1420

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 256.5 (3.73), 213.0 (4.28)

CD (MeOH, 22°C, $c = 0.307\text{mM}$)

$\Delta\epsilon$ (nm) : 0 (325), +1.21 (279), 0 (273), -6.98 (258), 0 (244), +2.80 (237), 0 (231), -20.63 (213)

IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 2927, 1715, 1219

14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (**36**, New, 10.5mg)

葉部 粗塩基分画 (Crude Base) を SiO_2 オープンカラム (0-2-5-10-15-20-30-50%MeOH / CHCl_3 , gradient) に付し、2%MeOH / CHCl_3 溶出部をさらに SiO_2 オープンカラム (50%AcOEt / n -Hexane $\rightarrow$ 0-2-5-10-30%AcOEt / MeOH, gradient) に付した。その 5~10%MeOH / AcOEt 溶出部を MPLC (SiO_2 , 1-3-8-20%MeOH / CHCl_3 , gradient) で分離し、その 3%MeOH / CHCl_3 溶出部から 14-Acetoxy-15-hydroxygelsenicine (**36**) 7.3mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)

7.51 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.28 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-11), 7.08 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz,

H-10), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 5.57 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-14), 4.52 (1H, m, H-5), 4.39 (1H, dd, $J=11.0, 3.0$ Hz, H-17), 4.28 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 3.95 (3H, s, N_a -OMe), 3.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-3), 2.73 (1H, dddd, $J=17.8, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.56 (1H, dddd, $J=17.8, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.45 (1H, dd, $J=15.6, 4.6$ Hz, H-6), 2.44 (1H, br-s, H-16), 2.34 (1H, dd, $J=15.6, 2.6$ Hz, H-6), 2.16 (3H, s, COOMe), 1.35 (3H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz, H₃-18)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

182.2 (C-20), 170.9 (OCOMe), 170.5 (C-2), 138.1 (C-13), 131.2 (C-8), 128.6 (C-11), 124.6 (C-9), 123.6 (C-10), 106.9 (C-12), 79.2 (C-15), 74.9 (C-3), 69.8 (C-5), 69.0 (C-14), 63.5 (N_a -OMe), 60.6 (C-17), 53.8 (C-7), 46.7 (C-16), 36.3 (C-6), 21.8 (C-19), 21.0 (OCOMe), 9.5 (C-18)

EI-MS m/z (%) : 400 (M^+ , 30), 340 (44), 285 (94), 254 (47), 215 (100)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ [$M+H$] $^+$ 401.1713

found 401.1707

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 258.0 (3.73), 212.5 (4.26)

CD (MeOH, 22°C, $c = 0.315\text{mM}$)

$\Delta\epsilon$ (nm) : 0 (305), -5.67 (263), 0 (251), +13.52 (234), 0 (218), -10.30 (209)

IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 2941, 1720, 1232

Gelsemoxonine (37, revised, 74.4mg)

葉部 粗塩基分画 (Crude Base) を SiO_2 オープンカラム (0-2-5-10-15-20-30-50%MeOH / CHCl_3 , gradient) に付し、2%MeOH / CHCl_3 溶出部をさらに SiO_2 オープンカラム (50%AcOEt / n -Hexane $\rightarrow$ 0-2-5-10-30%AcOEt / MeOH, gradient) に付した。その2~5%MeOH / AcOEt 溶出部を MPLC (SiO_2 , 1%MeOH / AcOEt) で分離することにより Gelsemoxonine (37) 55.4mg を得た。

他のフラクション : 葉部 粗塩基分画 (Crude Base) を SiO_2 オープンカラム (0-2-5-10-15-20-30-50%MeOH / CHCl_3 , gradient) に付し、5%MeOH / CHCl_3 溶出部をさらに SiO_2 オープンカラム (5-10-20%MeOH / AcOEt, gradient) に付した。その5%MeOH / AcOEt 溶出部を MPLC (SiO_2 , 3%MeOH / CHCl_3) で分離することにより Gelsemoxonine (37) を得た。

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3)

7.47 (1H, dd, $J=7.6, 0.6$ Hz, H-9), 7.36 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 0.9$ Hz, H-11), 7.18 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 0.9$ Hz, H-10), 7.02 (1H, dd, $J=7.6, 0.6$ Hz, H-12), 4.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-14), 4.26 (1H, dd, $J=12.0, 4.1$ Hz, H-17), 4.16 (1H, d, $J=12.0$ Hz, H-17), 4.05 (3H, s, N_a -OMe), 3.89 (1H, ddd, $J=8.2, 4.6, 1.5$ Hz, H-5), 3.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-3), 3.34 (1H, dd, $J=8.2, 4.0$ Hz, H-16), 2.82 (1H, dddd, $J=18.2, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.52 (1H, dddd, $J=18.2, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, H-19), 2.39 (1H, dd, $J=16.2, 1.5$ Hz, H-6), 2.29 (1H, dd, $J=16.2, 4.6$ Hz, H-6), 1.11 (3H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

211.8 (C-20), 173.4 (C-2), 138.0 (C-13), 130.3 (C-8), 128.8 (C-11), 125.2 (C-9), 124.1 (C-10), 107.5 (C-12), 78.6 (C-3), 68.7 (C-14), 67.2 (C-15), 63.7 (*N*_a-OMe), 61.8 (C-17), 55.6 (C-5), 53.9 (C-7), 34.7 (C-6), 33.6 (C-16), 28.9 (C-19), 7.0 (C-18)

¹H-NMR (500MHz, pyridine-*d*₅, rt)

7.68 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-9), 7.33 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-11), 7.17 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 7.04 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-12), 5.00 (1H, br-d, *J*=2.4 Hz, H-14), 4.57 (1H, br-s, *N*_b-H), 4.45 (1H, dd, *J*=11.3, 3.7 Hz, H-17), 4.21 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-3), 4.16 (1H, d, *J*=11.3 Hz, H-17), 3.94 (3H, s, *N*_a-OMe) 3.89 (1H, m, H-5), 3.52 (1H, m, H-16), 2.91 (1H, dddd, *J*=18.0, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, H-19), 2.66 (1H, dddd, *J*=18.0, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, H-19), 2.43 (1H, d, *J*=15.6 Hz, H-6), 2.19 (1H, dd, *J*=15.6, 4.6 Hz, H-6), 1.13 (3H, dd, *J*=7.3, 7.3 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, pyridine-*d*₅, rt)

210.5 (C-20), 174.5 (C-2), 138.7 (C-13), 131.8 (C-8), 128.8 (C-11), 126.0 (C-9), 124.0 (C-10), 107.6 (C-12), 79.8 (C-3), 69.4 (C-14), 67.8 (C-15), 63.5 (*N*_a-OMe), 61.8 (C-17), 56.1 (C-5), 55.1 (C-7), 35.1 (C-6), 34.2 (C-16), 28.7 (C-19), 7.6 (C-18)

¹H-NMR (500MHz, pyridine-*d*₅, VT -30)

7.65 (1H, br-d, *J*=7.7 Hz, H-9), 7.31 (1H, br-dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-11), 7.15 (1H, br-dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-10), 7.01 (1H, br-d, *J*=7.7 Hz, H-12), 5.01 (1H, s, H-14), 4.64 (1H, s, *N*_b-H), 4.39 (1H, br-d, *J*=11.4 Hz, H-17), 4.25 (1H, s, H-3), 4.10 (1H, br-d, *J*=11.4 Hz, H-17), 3.87 (3H, s, *N*_a-OMe) 3.76 (1H, m, H-5), 3.48 (1H, m, H-16), 2.87 (1H, m, H-19), 2.59 (1H, m, H-19), 2.34 (1H, d, *J*=15.7 Hz, H-6), 2.12 (1H, br-d, *J*=15.7 Hz, H-6), 1.03 (3H, br-dd, *J*=6.9, 6.9 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, pyridine-*d*₅, VT -30)

210.9 (C-20), 174.3 (C-2), 138.5 (C-13), 131.6 (C-8), 128.8 (C-11), 125.9 (C-9), 123.9 (C-10), 107.5 (C-12), 79.5 (C-3), 69.1 (C-14), 67.6 (C-15), 63.4 (*N*_a-OMe), 61.6 (C-17), 55.8 (C-5), 54.8 (C-7), 34.6 (C-6), 33.7 (C-16), 28.4 (C-19), 7.5 (C-18)

EI-MS *m/z* (%) : 358 (*M*⁺, 100), 301 (67), 270 (47)

HR-FAB-MS (NBA / PEG)

calcd. for C₁₉H₂₃N₂O₅ [*M*+H]⁺ 359.1607

found 359.1611

UV (MeOH) λ max (nm, log ε) : 257.5 (3.64), 209.0 (4.31)

CD (MeOH, 22°C, *c* = 0.335mM)

Δε (nm) : 0 (302), -4.89 (262), 0 (250), +11.84 (234), 0 (222), -15.78 (211)

[α]_D²² : -41.3° (*c* = 0.988, MeOH)

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 3410, 3250, 2936, 1698, 1616

m.p. : 172-173°C (benzene, plate)

X-ray crystallographic analysis of Gelsemoxonine (37)

All measurements were made on a Bruker SMART 1000 CCD diffractometer with graphite monochromated Mo-K α radiation ($\lambda=0.71069$ Å). Crystal data; orthorhombic, C₁₉H₂₂N₂O₅·1/2C₆H₆ (Mw: 397.45), space group P2₁2₁2 with $a=12.642(4)$ Å, $b=26.156(9)$ Å, $c=6.193(2)$ Å, $V=2047(1)$ Å³, $Z=4$, and $D_{\text{calc}}=1.289$ g/cm³. The structure was solved by direct methods (SHELXS-97) and expanded using Fourier techniques (DIRDIF94). The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were included but not refined. The final cycle of full-matrix least-squares refinement was based on 2224 reflections ($I>0\sigma(I)$, $2\theta<57.28^\circ$) and 263 variable parameters and converged with unweighted and weighted agreement factors of $R=0.078$ and $R_w=0.044$.

Diacetylated derivative of Gelsemoxonine

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

7.38 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.32 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.1$ Hz, H-11), 7.11 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.1$ Hz, H-10), 6.98 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 6.08 (1H, dd, $J=2.5, 0.8$ Hz, H-14), 4.56 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 1.4$ Hz, H-5), 4.14 (2H, dd, $J=3.0, 1.9$ Hz, H₂-14), 4.05 (3H, s, N_a -OMe), 3.94 (1H, d, $J=2.5$ Hz, H-3), 3.74 (1H, br-d, $J=8.5$ Hz, H-16), 3.18 (1H, dddd, $J=17.6, 7.1, 7.1, 7.1$ Hz, H-19), 2.50 (1H, dd, $J=15.9, 4.4$ Hz, H-6), 2.44 (1H, dddd, $J=17.6, 7.1, 7.1, 7.1$ Hz, H-19), 2.35 (1H, dd, $J=15.9, 1.4$ Hz, H-6), 2.02 (3H, s, COMe), 1.92 (3H, s, COMe), 1.12 (3H, dd, $J=7.1, 7.1$ Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)

205.9 (C-20), 171.6 (C-2), 169.5 and 169.3 (2 x COMe), 138.8 (C-13), 129.6 (C-8), 129.0 (C-11), 125.2 (C-9), 123.5 (C-10), 107.4 (C-12), 75.3 (C-3), 69.2 (C-15), 68.2 (C-14), 64.1 (N_a -OMe), 61.2 (C-5), 60.7 (C-17), 53.5 (C-7), 34.3 (C-19), 32.8 (C-6), 32.7 (C-16), 21.1 and 20.6 (2 x COMe), 8.5 (C-18)

EI-MS m/z (%) : 442 (M^+ , 100), 411 (35), 173 (53)

UV (MeOH) λ max (nm) : 257.0, 207.0

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 3005, 2940, 1730, 1658

Biomimetic Approach to Gelsemoxonine (37)

1) Preparation of cyclic sulfate (39)¹⁵⁾

14,15-Dihydroxygelsenicine (33) 5.2mg (0.0145mmol) を CH₂Cl₂ 0.3mL に溶解し、imidazole 2.8mg (2.83eq) を加えて攪拌する。氷冷下、sulfuryl chloride (62.5 μ L, CH₂Cl₂ で 50 倍に希釈したもの, 1.06eq) を加えた後、氷浴を外し、室温で攪拌する。4.5 時間後、反応が進行しないので imidazole 2.8mg (2.83eq), sulfuryl chloride (62.5 μ L, 50 倍希釈, 1.06eq) を追加して攪拌した。さらに 17.5 時間後、反応の進行が認められないので 40°C で加熱還流を行った。しかし、その 4.5 時間後もあまり進行が認められず、imidazole 2.8mg (2.83eq), sulfuryl chloride (31 μ L, 50 倍希釈,

0.53eq) をさらに加え、その 3 時間後に反応終了とし、後処理へ移った。

飽和 NaHCO_3 水溶液を加えて分液ロートに移し、有機層を分取後、水層を CHCl_3 で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、 MgSO_4 乾燥、ろ過、減圧留去、真空乾燥した。

得られた粗生成物 (5.3mg) を SiO_2 MPLC (70%AcOEt / *n*-Hex) にて精製し、目的物 2.9mg (y. 48%) を得た。

Cyclic sulfate (39)

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3)

7.54 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.34 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-11), 7.14 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-10), 6.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 5.59 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-14), 4.63 (1H, m, H-5), 4.54 (1H, dd, $J=11.7, 3.3$ Hz, H-17), 4.34 (1H, dd, $J=11.7, 1.2$ Hz, H-17), 4.21 (1H, d, $J=2.7$ Hz, H-3), 3.97 (3H, s, $N_a\text{-OMe}$), 2.80 (1H, overlapped, H-19), 2.78 (1H, overlapped, H-16), 2.64 (1H, m, H-19), 2.53 (1H, dd, $J=15.8, 4.9$ Hz, H-6), 2.40 (1H, dd, $J=15.8, 2.4$ Hz, H-6), 1.36 (3H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz, $\text{H}_3\text{-18}$)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

176.7 (C-20), 170.0 (C-2), 138.0 (C-13), 129.8 (C-8), 129.2 (C-11), 124.7 (C-9), 124.2 (C-10), 107.4 (C-12), 91.6 (C-15), 77.4 (C-3), 71.3 (C-5), 69.0 (C-14), 63.7 ($N_a\text{-OMe}$), 59.4 (C-17), 54.0 (C-7), 44.0 (C-16), 36.3 (C-6), 22.3 (C-19), 9.1 (C-18)

EI-MS m/z (%) : 420 (M^+ , 100), 165 (74), 136 (85)

2) Acid Catalysed Cyclization to Gelsemoxonine (37)

Cyclic sulfate (39) 2.9mg ($6.9 \mu\text{mol}$) を 1,4-Dioxane 0.4mL に溶解し、10%硫酸水溶液 0.1mL を加えて Ar 下攪拌する。18 時間後、変化が見られないので 50°C に昇温し、39 時間後に反応液の一部を取り、1N NaOH 水溶液で塩基性にして TLC を行ったが、よく分からず、45 時間後に後処理に移った。

1N NaOH 水溶液を少しずつ加えて塩基性にし、 CHCl_3 で分液ロートに移し有機層を分取する。水層を CHCl_3 , 5%MeOH / CHCl_3 で計 5 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、 MgSO_4 乾燥、ろ過、減圧留去、真空乾燥した。TLC 上 1 スポットであったので、精製は行わずに ^1H -NMR 測定を行ったところ、原料のチャートに一致した。

この原料を用いて、再度反応を行った。同量の試薬を用い、最初から 100°C に加温した。1.5 時間後には変化が見られず、4 時間後に少量を取り塩基性にして TLC check を行ったが、よく分からなかった。6 時間後に反応終了とし、同様の方法で後処理を行い、粗生成物 1.2mg を得た。粗生成物について ^1H -NMR 測定を行ったが、ほとんどピークは認められず、分解してしまったものと考えられた。

第2節 *G. elegans* 葉部 MeOH エキスの成分探索 (液—液分配)

抽出

タイ、チュラロンコーン大学 S. Wongseripipatana 博士よりご供与いただいた *Gelsemium elegans* Benth.の葉 (粗粉末) 3575g (乾燥重量) を、MeOH (20.5L) に7日間冷浸した後、熱 MeOH (75°C) にて8hr×4 抽出し、MeOH エキス 941.8g を得た。

分液

MeOH エキス 940.8g を H₂O (3.0L×2) と少量の MeOH に溶解し、*n*-Hexane (1.7L×3), AcOEt (1.7L×3), 5%MeOH / CHCl₃ (1.7L×4), *n*-BuOH (1.7L×4) で順次抽出、溶媒留去し、*n*-Hexane 層 95.91g, AcOEt 層 76.91g, 5%MeOH / CHCl₃ 層 7.04g, *n*-BuOH 層 278.31g を得た。

Gelsedilam (41, New, 1.7mg)

5%MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラムに付し、5~10%MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラムに付した。その 2%MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム (MeOH / AcOEt / CHCl₃ = 1:8:8)、MPLC (SiO₂, 3%MeOH / CHCl₃)、SiO₂ フラッシュカラム (CHCl₃ / MeOH / NH₄OH = 80:20:1) にて精製することにより Gelsedilam (41) 1.7mg を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.48 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-9), 7.28 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-11), 7.08 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 6.91 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-12), 5.77 (1H, br-s, NH), 4.24 (2H, m, H₂-17), 4.12 (1H, m, H-5), 3.95 (3H, s, N_a-OMe), 3.80 (1H, dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, H-3), 2.86 (1H, br-dd, *J*=8.2, 8.2 Hz, H-16), 2.65 (1H, dd, *J*=8.2, 8.2 Hz, H-15), 2.53 (1H, d, *J*=9.0 Hz, H-14), 2.35 (1H, dd, *J*=15.6, 3.6 Hz, H-6), 2.31 (1H, m, H-14), 2.03 (1H, dd, *J*=15.6, 2.4 Hz, H-6)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

179.8 (C-20), 171.6 (C-2), 138.4 (C-13), 131.3 (C-8), 128.4 (C-11), 124.4 (C-9), 123.4 (C-10), 107.0 (C-12), 74.8 (C-3), 63.6 (N_a-OMe), 62.0 (C-17), 56.5 (C-5), 55.8 (C-7), 36.7 (C-15), 36.6 (C-6), 35.6 (C-16), 27.1 (C-14)

FAB-MS (NBA): 315 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for C₁₇H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺ 315.1345

found 315.1347

UV (MeOH) λ max nm (log ε): 257.0 (3.72), 209.5 (4.35)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.229mM)

Δε (λ nm): 0 (300), -5.86 (261), 0 (248), +8.91 (235), 0 (224), -26.98 (211)

IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 1679, 1038, 884

Gelsenicine (19) の N_b の Troc 保護体 (53) の合成

Ar 雰囲気下、Gelsenicine (19) (120.0mg, 0.37mmol) を dry CH₂Cl₂ (5.0mL) に溶解させ、次いで

Et₃N (102.0μL, 2.0eq)を滴下した。反応溶液を 0°Cにし、2, 2, 2-Trichloroethylchloroformate (56.0μL, 1.1eq) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。

反応溶液に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄ 乾燥、濾過、減圧留去、真空乾燥した。

得られた粗生成物を SiO₂ オープンカラム (20%AcOEt / *n*-Hexane) にて精製し、**53** (168.0mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.47 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-9), 7.27 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-11), 7.08 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 6.90 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-12), 6.27 (1H, dd, 14.4, 7.2 Hz, H-19), 4.84 (1H, d, *J*=12.0 Hz, -CO₂CH₂CCl₃), 4.73 (1H, d, *J*=12.0 Hz, -CO₂CH₂CCl₃), 4.66 (1H, m, H-5), 4.27 (2H, m, H₂-17), 3.91 (3H, s, N_a-OMe), 3.73 (1H, br-d, *J*=2.8 Hz, H-3), 3.27 (1H, br-dd, *J*= 8.2, 8.2 Hz, H-15), 2.62 (1H, overlapped, H-16), 2.62 (1H, overlapped, H-6), 2.37 (1H, overlapped, H-14), 2.34 (1H, overlapped, H-14), 2.22 (1H, dd, *J*=16.0, 4.0 Hz, H-6), 1.75 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H-18)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

171.4 (C-2), 150.3 (-CO₂CH₂CCl₃), 143.6(C-20), 138.4 (C-13), 131.7 (C-8), 128.2 (C-11), 124.4 (C-9), 123.3 (C-10), 106.9 (C-12), 101.9 (H-19), 95.6 (-CO₂CH₂CCl₃), 74.5 (C-3), 74.4 (-CO₂CH₂CCl₃), 63.4 (N_a-OMe), 62.3 (C-5), 62.2 (C-17), 55.4 (C-7), 36.3 (C-16), 33.1 (C-6), 33.0 (C-15), 29.6 (C-14), 13.7 (C-18)

FAB-MS (NBA): 501 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA/PEG):

calcd. for C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₅ ³⁵ Cl ₃ [M+H] ⁺	501.0718
found	501.0751

UV (MeOH) λ max nm (log ε): 255.5 (sh, 3.80), 209.0 (4.36)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.192mM)

Δε (λ nm): 0 (301), +2.09 (266), 0 (250), +5.31 (233), 0 (223), +30.45 (210)

IR (KBr, cm⁻¹): 1720, 1713, 849, 702

ジオール体 (**54**) の合成

Ar 雰囲気下、**53** (95.0mg, 0.19mmol) を dry Pyridine / dry THF (1.5mL / 1.5mL)に溶解し、OsO₄ (53.0mg, 1.1eq) を加え、室温で 1 時間攪拌した。TLC (展開溶媒: AcOEt) で目的物のオスミウム酸エステルが生成していることを確認し、NaHSO₃ (178.0mg, 9.0eq) / dist H₂O (2.0mL) を加え、室温で攪拌した。

蒸留水にて希釈し、CHCl₃ で 4 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水洗浄、MgSO₄ 乾燥、濾過、減圧留去、真空乾燥した。得られた粗生成物を MPLC (SiO₂, 50%AcOEt / *n*-Hexane) にて精製し、**54** (88.0mg, 84%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.30 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-11), 7.12 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-10), 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 6.29 (1H, s, -OH), 5.05 (1H, s, -OH), 4.80 (1H, d, $J=12.0$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 4.79 (1H, overlapped, H-19), 4.66 (1H, d, $J=12.0$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 4.50 (1H, ddd, $J=9.6, 3.2, 3.2$ Hz, H-5), 4.32 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-17), 4.25 (1H, dd, $J=11.2, 3.6$ Hz, H-17), 3.95 (3H, s, $N_a\text{-OMe}$), 3.58 (1H, d, $J=6.8$ Hz, H-3), 3.12 (1H, m, H-16), 2.81 (1H, dd, $J=16.5, 2.8$ Hz, H-6), 2.42 (1H, overlapped, H-14), 2.40 (1H, overlapped, H-15), 2.13 (1H, dd, $J=16.5, 3.3$ Hz, H-6), 2.10 (1H, m, H-14), 1.29 (3H, d, $J=10.4$ Hz, H-18)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

172.1 (C-2), 154.8 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 138.1 (C-13), 131.3 (C-8), 128.4 (C-11), 125.1 (C-9), 123.6 (C-10), 107.0 (C-12), 95.3 (C-20), 95.0 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 75.5 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 73.2 (C-3), 66.7 (C-19), 63.5 ($N_a\text{-OMe}$), 62.9 (C-17), 61.2 (C-5), 55.5 (C-7), 40.6 (C-15), 35.6 (C-16), 32.7 (C-6), 22.6 (C-14), 18.6 (H-18)

FAB-MS (NBA) : 518 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$

ジオールの開裂によるアミド体 (55) の合成

Ar 雰囲気下、**54** (3.0mg, 0.0056mmol) を dry CH_2Cl_2 (0.6mL) に溶解させた後、 0°C に氷冷した。 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (5.0mg, 0.011mmol) を加え、そのまま 0°C で 2.5 時間攪拌した。反応溶液に氷冷した飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、 CHCl_3 で 3 回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水洗浄、 MgSO_4 乾燥、濾過、減圧留去、真空乾燥した。

得られた粗生成物を Pencil column (SiO_2 , 2% MeOH / CHCl_3) にて精製し、**55** (2.2mg, 80%) を得た。

酸化開裂反応によるアミド体 (55) の合成

Ar 雰囲気下、**53** (57.0mg, 0.11mmol) を dry CH_2Cl_2 (0.5mL) に溶解させ、 NaHCO_3 (9.5mg, 1.0eq) を加えた。Ar 下、 -70°C にて $m\text{-CPBA}$ (22.0mg, 1.1eq) / dry CH_2Cl_2 (0.5mL) を滴下し、攪拌した。1.5 時間後、 $m\text{-CPBA}$ (12.0mg, 0.6eq) / dry CH_2Cl_2 (0.3mL) を追加し更に 15 分攪拌した。反応溶液に飽和 NaHSO_3 水溶液を加え、 CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、有機層を合わせて NaHCO_3 水溶液で洗浄、 MgSO_4 乾燥、濾過、減圧留去、真空乾燥した。

得られた粗生成物を MPLC (SiO_2 , 33% AcOEt / $n\text{-Hexane}$) にて精製し、**55** (42.0mg, 71%) を得た。

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.48 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.30 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-11), 7.10 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-10), 6.92 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 4.99 (1H, d, $J=12.1$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 4.80 (1H, d, $J=12.1$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 4.74 (1H, m, H-5), 4.28 (1H, d, $J=11.4$ Hz, H-17), 4.23 (1H, dd, $J=11.4, 2.7$ Hz, H-17), 3.94 (3H, s, $N_a\text{-OMe}$), 3.85 (1H, br-d, $J=3.5$ Hz, H-3), 2.93 (1H, dd, $J=10.4, 9.0$ Hz, H-15), 2.83 (1H, br-dd, $J=16.7, 8.2$ Hz, H-16), 2.69 (1H, d, $J=15.7$ Hz, H-6), 2.67 (1H, d, $J=14.8$ Hz, H-14), 2.38 (2H, overlapped, H-14, H-6)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

175.5 (C-20), 171.3 (C-2), 149.2 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 138.5 (C-13), 130.8 (C-8), 128.6 (C-11), 124.1 (C-9), 123.6 (C-10), 107.1 (C-12), 94.6 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 74.9 (C-3), 74.4 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 63.6 ($N_a\text{-OMe}$), 61.4 (C-17), 60.4 (C-5), 55.4 (C-7), 37.8 (C-16), 33.7 (C-15*), 33.1 (C-6*), 29.7 (C-14), 26.8 (C-18) * : interchangeable

FAB-MS (NBA) : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-FAB-MS (NBA / PEG) :

calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6^{35}\text{Cl}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 489.0387

found 489.0388

UV (MeOH) λ max nm (log ϵ) : 257.0 (3.81), 210.5 (4.46)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.192mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm) : 0 (300), -6.76 (258), 0 (245), +9.46 (230), 0 (221), -28.22 (211)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1716, 1700, 1540, 710

Troc 基の脱保護による Gelsedilam (41) の合成

55 (25.0mg, 0.051mmol) を AcOH (0.5mL) に溶解させた後、活性化した Zn* (75.0mg, 0.87mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。Zn を桐山ロートにてろ取し、残渣を CHCl_3 で洗浄した。ろ液に氷冷 aq NH_3 を加えて pH 12 に調整した後、 CHCl_3 で 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水洗浄、 MgSO_4 乾燥、濾過、減圧留去、真空乾燥した。得られた粗生成物を AcOEt にて再結晶することにより、Gelsedilam (**41**) (11.0mg, 69%) を得た。得られた Gelsedilam (**41**) は、 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FAB-MS, CD, IR において天然物と完全に一致した。

*: Zn 粉末に 1N-HCl を加えて活性化後、濾過し、得られた残渣を蒸留水で 3 回、EtOH で 2 回、dist Et_2O で 1 回洗浄した。最後に残渣を真空下、乾燥させて活性 Zn を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)

7.48 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.29 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.0$ Hz, H-10), 7.10 (1H, dd, $J=7.6, 7.6, 1.0$ Hz, H-11), 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 5.64 (1H, br-s, NH), 4.24 (2H, overlapped, H_2 -17), 4.12 (1H, m, H-5), 3.97 (3H, s, $N_a\text{-OMe}$), 3.81 (1H, dd, $J=5.2, 1.8$ Hz, H-3), 2.87 (1H, br-dd, $J=8.2, 8.2$ Hz, H-16), 2.65 (1H, dd, $J=10.4, 8.5$ Hz, H-15), 2.53 (1H, d, $J=15.3$ Hz, H-14), 2.35 (1H, overlapped, H-6), 2.30 (1H, overlapped, H-14), 2.01 (1H, dd, $J=15.6, 2.1$ Hz, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3)

179.7 (C-20), 171.6 (C-2), 138.4 (C-13), 131.3 (C-8), 128.4 (C-11), 124.4 (C-9), 123.5 (C-10), 107.0 (C-12), 74.7 (C-3), 63.6 ($N_a\text{-OMe}$), 62.0 (C-17), 56.4 (C-5), 55.7 (C-7), 36.7 (C-15), 36.6 (C-6), 35.6 (C-16), 27.1 (C-14)

FAB-MS (NBA) : 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$

UV (MeOH) λ max nm : 257.0, 208.0

CD (MeOH, 24°C, c = 0.303mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm) : 0 (302), -8.53 (260), 0 (248), +12.60 (235), 0 (224), -37.28 (211)

IR (ATR, cm^{-1}) : 1655, 1435, 884, 790, 672

14-Acetoxygelsedilam (**42**, New, 2.5mg)

5%MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラムに付し、5~10%MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム に付した。その 2%MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム (MeOH / AcOEt / CHCl₃ =1:8:8)、MPLC (SiO₂, 3%MeOH / CHCl₃)、SiO₂ フラッシュカラム (CHCl₃ / MeOH / NH₄OH=80:20:1) にて精製することにより 14-Acetoxygelsedilam (**42**) 2.5mg を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.43 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-9), 7.28 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-11), 7.07 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 6.89 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-12), 6.30 (1H, br-s, NH), 5.63 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-14), 4.36 (1H, dd, *J*=11.2, 3.2 Hz, H-17), 4.28 (1H, d, *J*=10.4 Hz, H-17), 4.14 (1H, br-dd, *J*=4.0, 4.0 Hz, H-5), 3.94 (3H, s, *N*_a-OMe), 3.88 (1H, br-dd, *J*=2.0, 2.0 Hz, H-3), 2.91 (1H, br-dd, *J*=6.4, 6.4 Hz, H-16), 2.71 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H-15), 2.38 (1H, dd, *J*=15.6, 3.2 Hz, H-6), 2.17 (1H, dd, *J*=15.6, 2.0 Hz, H-6), 2.02 (3H, s, OCOCH₃)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

176.8 (C-20), 170.7 (C-2), 169.8 (OCOCH₃), 138.5 (C-13), 130.5 (C-8), 128.6 (C-11), 124.1 (C-9), 123.5 (C-10), 107.2 (C-12), 75.6 (C-3), 69.2 (C-14), 63.3 (*N*_a-OMe), 61.6 (C-17), 55.9 (C-5), 53.7 (C-7), 42.8 (C-15), 35.9 (C-6), 35.5 (C-16), 21.1 (OCOCH₃)

FAB-MS (NBA): 373 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA / PEG) :

calcd. for C₁₉H₂₁N₂O₆ [M+H]⁺ 373.1400

found 373.1374

UV (MeOH) λ max nm (log ε) : 257.5 (3.65), 210.0 (4.31)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.232mM)

Δε (λ nm): 0 (300), -5.07 (262), 0 (248), +7.72 (235), 0 (223), -15.10 (211)

Gelseiridone (**43**, New, 14.4mg)

5%MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラムに付し、5~10%MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラムに付した。その 2%MeOH/CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム (3%MeOH / AcOEt)、MPLC (SiO₂, 1%EtOH / CHCl₃)、MPLC (SiO₂, 4%MeOH / CHCl₃)、MPLC (SiO₂, 2%MeOH / AcOEt)、MPLC (SiO₂, 2%MeOH / CHCl₃) にて精製することにより Gelseiridone (**43**) 14.4mg を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.45 (1H, dd, *J*=6.0, 1.2 Hz, H-14), 7.39 (1H, dd, *J*=6.8, 6.8 Hz, H-11), 7.38 (1H, d, *J*=6.8 Hz, H-9), 7.33 (1H, dd, *J*=13.6, 1.4 Hz, H-3'), 7.17 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 7.04 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-12), 6.87 (1H, dd, *J*=12.8, 8.4 Hz, NH), 4.89 (1H, dd, *J*=7.2, 5.6 Hz, H-6'), 4.32 (1H, d, *J*=6.4 Hz, H-3), 4.17 (1H, d, *J*=8.4 Hz, H-17), 4.00 (3H, s, *N*_a-OMe), 3.72 (1H, d, *J*=10.0 Hz, H-1'), 3.68 (1H, m, H-5), 3.58 (1H, overlapped, H-17), 3.58 (1H, overlapped, H-1'), 3.53 (1H, s, H-16), 3.20 (1H, d, *J*=6.4 Hz, H-5'), 3.03 (1H, dddd, *J*=17.2, 7.4, 7.4, 7.4 Hz, H-19), 2.84 (1H, dddd, *J*=17.2, 7.4, 7.4,

7.4 Hz, H-19), 2.05 (1H, dd, $J=14.4, 7.6$ Hz, H-7'), 1.94 (1H, ddd, $J=12.4, 12.4, 6.0$ Hz, H-7'), 1.91 (1H, d, $J=12.8$ Hz, H-6), 1.82 (1H, m, H-8'), 1.67 (1H, dd, $J=13.2, 4.0$ Hz, H-6), 1.20 (3H, dd, $J=7.0, 7.0$ Hz, H-18), 0.96 (3H, d, $J=6.8$ Hz, H-10')

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

201.1 (C-20), 175.1 (C-11'), 171.1 (C-2), 146.2 (C-3'), 139.2 (C-14), 139.0 (C-13), 138.6 (C-15), 129.1 (C-9), 126.4 (C-11), 125.9 (C-8), 123.7 (C-10), 107.8 (C-12), 91.3 (C-4'), 83.7 (C-9'), 80.3 (C-6'), 71.4 (C-3), 68.5 (C-17), 64.0 (C-1'), 63.6 ($N_a\text{-OMe}$), 57.8 (C-5), 53.3 (C-5'), 52.8 (C-7), 39.8 (C-16), 39.0 (C-7'), 37.6 (C-6), 35.4 (C-8'), 30.7 (C-19), 11.5 (C-10'), 8.4 (C-18)

EI-MS m/z (%): 538 (M^+ , bp), 451 (52), 399 (49), 167 (62)

FAB-MS (NBA): 539 $[M+H]^+$

HR-FAB-MS (NBA / PEG) :

calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8$ $[M+H]^+$ 539.2393

found 539.2410

UV (MeOH) λ max nm ($\log \epsilon$): 288.0 (4.28), 205.5 (4.33)

CD (MeOH, 24°C, $c = 0.195\text{mM}$)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (327), -11.92 (282), -0.63 (255), -14.25 (226), 0 (217), +16.87 (210), +12.44 (203)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1723, 1710, 1626, 1110, 703, 667

Gelsefuranidine (44, New, 0.6mg)

5%MeOH / CHCl_3 層を SiO_2 フラッシュカラムに付し、5~10%MeOH / CHCl_3 溶出部を SiO_2 フラッシュカラム に付した。その2%MeOH / CHCl_3 溶出部を SiO_2 フラッシュカラム (5%MeOH / CHCl_3)、 SiO_2 フラッシュカラム (2%MeOH / CHCl_3)、MPLC (SiO_2 , 5%MeOH / AcOEt)、MPLC (SiO_2 , 2%MeOH / CHCl_3) にて精製することにより Gelsefuranidine (44) 0.6mg 得た。

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3)

7.53 (1H, d, $J=7.0$ Hz, H-9), 7.50 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-25), 7.28 (1H, overlapped, H-11), 7.10 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-10), 6.97 (1H, s, H-21), 6.88 (1H, d, $J=7.9$ Hz, H-12), 6.61 (1H, d, $J=3.4$ Hz, H-23), 6.49 (1H, dd, $J=3.4, 1.8$ Hz, H-24), 4.64 (1H, m, H-5), 4.51 (1H, overlapped, H-14), 4.51 (1H, overlapped, H-17), 4.39 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 3.92 (3H, s, $N_a\text{-OMe}$), 3.67 (1H, br-s, H-3), 3.43 (1H, dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, H-15), 2.68 (1H, ddd, $J=8.2, 8.2, 3.6$ Hz, H-16), 2.51 (1H, dd, $J=15.6, 4.9$ Hz, H-6), 2.47 (3H, s, $\text{H}_3\text{-18}$), 2.40 (1H, dd, $J=15.6, 2.1$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

176.9 (C-20), 170.6 (C-2), 152.8 (C-22), 142.8 (C-25), 138.1 (C-13), 131.5 (C-8), 130.9 (C-19), 128.4 (C-11), 124.6 (C-9), 123.5 (C-10), 122.8 (C-21), 112.8 (C-23), 111.9 (C-24), 106.8 (C-12), 79.5 (C-3), 72.7 (C-5), 67.6 (C-14), 63.4 ($N_a\text{-OMe}$), 61.9 (C-17), 53.7 (C-7), 49.0 (C-15), 38.3 (C-16), 37.4 (C-6), 15.0 (C-18)

FAB-MS (NBA): 421 $[M+H]^+$

HR-FAB-MS (NBA/PEG) :

calcd. for $C_{24}H_{25}N_2O_5$ $[M+H]^+$ 421.1763

found 421.1736

UV (MeOH) λ max nm (log ϵ): 362.0 (sh, 2.77), 306.5 (4.14), 255.5 (sh, 3.67), 208.5 (4.21)

CD (MeOH, 24°C, $c = 0.305$ mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (338), +0.85 (308), 0 (296), -4.90 (260), 0 (244), +2.15 (236), 0 (227), -11.91 (212), 0 (202)

14-Hydroxygelsenicine (19) からの Gelsefuranidine (44) の合成

Ar 雰囲気下、14-Hydroxygelsenicine (19) (5.0mg, 0.015mmol) を dry CH_2Cl_2 (0.1mL) に溶解させ、TFA (5.0 μ L, 0.1eq) / dry CH_2Cl_2 (5.0mL) を 100 μ L 加えた。その後 Furfural (6.0 μ L, 4.9eq) を加え、室温で攪拌した。10 時間後、dry CH_2Cl_2 (0.1mL) を加え、さらに 13.5 時間攪拌した。

氷冷下、反応溶液に飽和 Na_2CO_3 水溶液を加え、 $CHCl_3$ で 3 回抽出し、有機層を合わせ、 $MgSO_4$ 乾燥、濾過、減圧留去、真空乾燥した。

得られた粗生成物を MPLC (SiO_2 , 50%AcOEt / *n*-Hexane), MPLC (SiO_2 , 2%MeOH / $CHCl_3$) にて精製し、Gelsefuranidine (44) (2.4mg, 39%) を得た。

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$)

7.53 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.50 (1H, d, $J=1.3$ Hz, H-25), 7.28 (1H, overlapped, H-11), 7.10 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.1$ Hz, H-10), 6.97 (1H, s, H-21), 6.88 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 6.61 (1H, d, $J=3.3$ Hz, H-23), 6.49 (1H, dd, $J=3.5, 1.2$ Hz, H-24), 4.64 (1H, m, H-5), 4.51 (1H, overlapped, H-14), 4.51 (1H, overlapped, H-17), 4.39 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 3.92 (3H, s, N_a -OMe), 3.67 (1H, br-s, H-3), 3.44 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, H-15), 2.68 (1H, ddd, $J=8.0, 8.0, 3.1$ Hz, H-16), 2.51 (1H, dd, $J=15.6, 4.9$ Hz, H-6), 2.47 (3H, s, H_3 -18), 2.40 (1H, dd, $J=15.6, 2.2$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$)

177.0 (C-20), 170.6 (C-2), 152.8 (C-22), 142.9 (C-25), 138.1 (C-13), 131.4 (C-8), 130.7 (C-19), 128.4 (C-11), 124.6 (C-9), 123.5 (C-10), 122.9 (C-21), 112.9 (C-23), 111.9 (C-24), 106.8 (C-12), 79.5 (C-3), 72.5 (C-5), 67.5 (C-14), 63.4 (N_a -OMe), 61.8 (C-17), 53.7 (C-7), 49.0 (C-15), 38.2 (C-16), 37.4 (C-6), 15.0 (C-18)

FAB-MS (NBA): 421 $[M+H]^+$

UV (MeOH) λ max nm: 363.0 (sh), 308.0, 254.5 (sh), 208.5

CD (MeOH, 24°C, $c = 0.238$ mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (338), +5.39 (304), 0 (279), -16.00 (258), 0 (244), +5.90 (236), 0 (227), -36.16 (213), 0 (202)

GEIR-1 (47, New, 41.2mg)

5%MeOH / $CHCl_3$ 層を SiO_2 フラッシュカラムに付し、5~10%MeOH/ $CHCl_3$ 溶出部を SiO_2 フラッシュカラムに付した。その 2%MeOH / $CHCl_3$ 溶出部を SiO_2 フラッシュカラム (MeOH / AcOEt / $CHCl_3$ = 1: 1: 12)、 SiO_2 flash column (3%MeOH / $CHCl_3$)、MPLC (SiO_2 , MeOH / AcOEt / $CHCl_3$ = 1: 1: 30)、MPLC (SiO_2 , 50%AcOEt / $CHCl_3$) にて精製することにより GEIR-1 (47) 41.2mg を得た。

FAB-MS (NBA): 213 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA/PEG):

calcd. for C₁₀H₁₃O₅ [M+H]⁺ 213.0768

found 213.0763

IR (KBr, cm⁻¹) : 3558, 3426, 1766

[α]_D²⁵: + 41.9 (c = 1.02, MeOH)

Anal. Calcd. for C₁₀H₁₃O₅ C, 56.6; H, 5.7; O, 37.7

found C, 56.8; H, 5.8; O, 37.5

CD (MeOH, 24°C, c = 0.450mM) Δε (λ nm) : 0 (248), -0.34 (215)

m. p. (°C) : 119-120 (CHCl₃, capillary)

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD)

5.23 (1H, dd, J=7.0, 3.6 Hz, H-6), 5.16 (1H, br-s, H-3), 3.88 (1H, m, H-7), 3.61 (1H, d, J=9.6 Hz, H-1), 3.57 (1H, d, J=9.2 Hz, H-1), 2.98 (1H, overlapped, H-4), 2.98 (1H, overlapped, H-5), 2.67 (1H, dd, J=15.6, 7.7 Hz, H-8), 1.02 (3H, d, J=7.9 Hz, H₃-10)

¹³C-NMR (100MHz, CD₃OD)

176.2 (C-11), 94.1 (C-3), 83.0 (C-6), 79.5 (C-7), 74.9 (C-9), 69.7 (C-1), 49.8 (C-8), 49.3 (C-5), 44.8 (C-4), 12.7 (C-10)

X ray crystallographic analysis of GEIR-1 (47)

All measurements were made on a Rigaku AFC7S diffractometer with graphite monochromated Cu-Kα radiation (λ = 1.54 Å). Crystal data ; orthorhombic, C₁₀H₁₂O₅ (Mw:212.2) , space group P2₁2₁2 with a=9.231(1) Å, b=11.200(2) Å, c=8.910(2) Å, V=921.3(3) Å³, Z=4, and D_{calc}=1.53g / cm³. The structure was solved by direct methods (SIR97) and expanded using Fourier techniques (DIRDIF94). The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were included but not refined. The final cycle of full-matrix least-squares refinement was based on 979 reflections (I>3.00σ(I), 2θ<137.88) and 138 variable parameters and converged with unweighted and weighted agreement factors of R=0.055, R_w=0.092.

Gelsemide (45) からの GEIR-1 (47) の合成

Ar 雰囲気下、Gelsemide (45) (5.0mg, 0.024mmol) を dry Dioxane (0.6mL) に溶解させ、次いで p-TsOH・H₂O (50.0mg, 11.0eq) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に 5% NaHCO₃ 水溶液を加え、10%MeOH / CHCl₃ で 3 回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水洗浄、MgSO₄ 乾燥、濾過、減圧留去、真空乾燥した。

得られた粗生成物をペンシルカラム (SiO₂, 2%MeOH / CHCl₃) にて精製し、GEIR-1 (47) (0.6mg, 12%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD)

5.22 (1H, dd, J=7.7, 3.3 Hz, H-6), 5.16 (1H, br-s, H-3), 3.87 (1H, m, H-7), 3.61 (1H, d, J=9.5 Hz, H-1), 3.57 (1H, d, J=9.5 Hz, H-1), 2.98 (1H, overlapped, H-4), 2.98 (1H, overlapped, H-5), 2.66 (1H,

dd, $J=15.9, 8.1$ Hz, H-8), 1.02 (3H, d, $J=7.9$ Hz, H₃-10)

¹³C-NMR (100MHz, CD₃OD)

176.1 (C-11), 94.2 (C-3), 83.0 (C-6), 79.5 (C-7), 74.9 (C-9), 69.6 (C-1), 49.8 (C-8), 49.0 (C-5*), 44.8 (C-4), 12.6 (C-10)

*: under CD₃OD signal

FAB-MS (NBA): 213 [M+H]⁺

[α]_D²¹: + 22.9 (c 0.04, MeOH)

分液

MeOH エキス 100.0g を H₂O (800mL) と MeOH (20mL) に溶解し、*n*-Hexane (800mL, 500mL × 2), AcOEt (500mL × 3), 5%MeOH / CHCl₃ (500mL × 3), *n*-BuOH (500mL × 4) で順次抽出、溶媒留去し、*n*-Hexane 層 13.20g, AcOEt 層 8.07g, 5%MeOH / CHCl₃ 層 1.23g, *n*-BuOH 層 27.80g を得た。

14-Acetoxegelselegine (58, New, 1.2mg, from 5%MeOH / CHCl₃ Layer)

5%MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ オープンカラム (0-2-5-10-20-30-50%MeOH / CHCl₃, gradient) に付し、10%MeOH / CHCl₃ 溶出部をさらに SiO₂ オープンカラム (MeOH / CHCl₃ / NH₄OH = 2 : 98 : 1 → 5 : 95 : 1 → 10 : 90 : 1, gradient) に付した。その MeOH / CHCl₃ / NH₄OH = 2 : 98 : 1 溶出部を MPLC (SiO₂, 10-30%MeOH / AcOEt, gradient) で分離した。その 30%MeOH / AcOEt 溶出部を SiO₂ Open column (アンモニア水飽和 CHCl₃) で分離することにより、14-Acetoxegelselegine (58) 1.2mg を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

7.34 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.31 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-11), 7.12 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-10), 6.97 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 5.71 (1H, s, H-14), 4.41 (1H, dd, $J=11.0, 4.3$ Hz, H-17), 4.32 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 4.08 (3H, s, *N*_a-OMe), 3.64 (1H, m, H-5), 3.50 (1H, overlapped, H-3), 3.48 (1H, d, $J=10.1$ Hz, H-21), 3.20 (1H, br-d, $J=10.1$ Hz, H-21), 2.82 (1H, m, H-16), 2.20 (1H, dd, $J=16.1, 3.8$ Hz, H-6), 2.08 (1H, overlapped, H-15), 2.05 (1H, overlapped, H-6), 2.00 (2H, overlapped, H₂-19), 2.00 (3H, s, OCOMe), 0.88 (3H, dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

174.0 (OCOMe), 170.5 (C-2), 138.4 (C-13), 130.5 (C-8), 128.6 (C-11), 124.9 (C-9), 123.7 (C-10), 107.4 (C-12), 77.6 (C-3), 68.6 (C-20), 68.0 (C-14), 64.0 (*N*_a-OMe), 63.2 (C-17), 62.9 (C-21), 58.3 (C-5), 55.1 (C-7), 43.7 (C-15), 38.1 (C-16), 33.8 (C-6), 23.2 (C-19), 21.0 (OCOMe), 9.0 (C-18)

FAB-MS (NBA) : 417 [M+H]⁺

HRFABMS (NBA/PEG)

calcd. for C₂₂H₂₈N₂O₆ [M+H]⁺ 417.2026

found 417.2012

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 258.0 (3.60), 209.5 (4.23)

CD (MeOH, 22°C, c=0.327mM)

$\Delta \epsilon$ (nm) : 0 (306), -4.48 (261), 0 (248), +9.48 (231), 0 (219), -11.80 (209)

第2章 *G. sempervirens* 含有アルカロイドに関する化学的研究

抽出

2003年4月14日に本学薬草園にて採取した *Gelsemium sempervirens* Ait. f. の地下部 413.7g (乾燥重量) を粉砕し、MeOH (2.5L) に3日間冷浸した後、外浴 70~75°C にて MeOH (1.5L×5) で 8hr×5 抽出し、MeOH エキス 50.2g を得た。

分液

MeOH エキス 50.2g を 1N HCl (0.5L) と少量の AcOEt に溶解し、AcOEt (0.6L×2) で2回抽出した。得られた AcOEt 層を 1N HCl (0.5L) で逆抽出し、合わせた水層を Na₂CO₃ で塩基性 (pH≒11) とし、5% MeOH / CHCl₃ (0.6L×2, 0.4L×2) で4回抽出した。得られた 5% MeOH / CHCl₃ 層を飽和食塩水で洗浄、MgSO₄ 乾燥した後、ろ過、溶媒留去し、アルカロイド分画 4.98g を得た。

Gelsempervine-A (61, New compound, 20.7mg)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

9.26 (1H, br-s, N_a-H), 7.69 (1H, d, J=7.7 Hz, H-9), 7.37 (1H, d, J=7.7 Hz, H-12), 7.31 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz, H-11), 7.15 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz, H-10), 5.28 (1H, ddd, J=6.6, 6.6, 6.6 Hz, H-19), 3.90 (2H, m, H₂-17), 3.81 (1H, d, J=9.8 Hz, H-5), 3.74 (1H, br-d, J=11.3 Hz, H-15), 3.68 (3H, s, CO₂Me), 3.63 (1H, overlapped, H-6α), 3.23 (1H, overlapped, H-6β), 3.20 (1H, overlapped, H-14α), 3.09 (1H, br-dd, J=12.4, 11.3 Hz, H-14β), 3.00 (1H, br-d, J=15.3 Hz, H-21α), 2.92 (1H, d, J=15.3 Hz, H-21β), 2.29 (3H, s, N_b-Me), 1.71 (3H, d, J=6.6 Hz, H₃-18)

¹H-NMR (600MHz, CD₃CN)

9.75 (1H, br-s, N_a-H), 7.69 (1H, d, J=8.2 Hz, H-9), 7.35 (1H, d, J=8.2 Hz, H-12), 7.21 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2 Hz, H-11), 7.05 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2 Hz, H-10), 5.08 (1H, ddd, J=6.9, 6.9, 6.9 Hz, H-19), 4.03 (1H, d, J=11.6 Hz, H-17), 3.71 (1H, d, J=11.6 Hz, H-17), 3.65 (1H, br-d, J=11.5 Hz, H-15), 3.59 (1H, br-s, H-5), 3.56 (1H, br-d, J=8.5 Hz, H-6α), 3.49 (3H, s, CO₂Me), 3.28 (1H, br-d, J=14.3 Hz, H-14β), 3.12 (1H, d, J=15.1 Hz, H-6β), 2.91 (1H, dd, J=14.3, 11.5 Hz, H-14α), 2.71 (1H, d, J=14.8 Hz, H-21α), 2.63 (1H, br-d, J=14.8 Hz, H-21β), 2.14 (3H, s, N_b-Me), 1.57 (3H, d, J=6.9 Hz, H₃-18)

¹H-NMR (600MHz, CD₃OD)

7.52 (1H, d, J=8.1 Hz, H-9), 7.28 (1H, d, J=8.1 Hz, H-12), 7.10 (1H, ddd, J=8.1, 7.0, 1.1 Hz, H-11), 6.97 (1H, ddd, J=8.1, 7.0, 1.1 Hz, H-10), 5.18 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 7.0 Hz, H-19), 4.18 (1H, d, J=6.0 Hz, H-5), 3.86 (1H, d, J=11.0 Hz, H-17), 3.65 (1H, d, J=11.0 Hz, H-17), 3.58 (3H, s, CO₂Me), 3.47 (1H, dd, J=7.1, 3.1 Hz, H-15), 3.41 (1H, overlapped, H-6β), 3.39 (1H, overlapped, H-6α), 3.38 (1H, overlapped, H-21α), 3.08 (1H, d, J=15.4 Hz, H-21β), 2.89 (1H, dd, J=14.2, 3.1 Hz, H-14β), 2.51 (1H, m, H-14α), 2.36 (3H, s, N_b-Me), 1.58 (3H, d, J=7.0 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

175.3 (CO₂Me), 135.9 (C-13), 133.9 (C-2), 133.8 (C-20), 128.1 (C-8), 126.0 (C-11), 120.5 (overlapped, C-9, C-19), 120.3 (C-10), 117.0 (C-7), 112.1 (C-12), 64.7 (C-17), 57.7 (C-5), 57.1

(C-16), 54.2 (C-21), 52.3 (CO₂Me), 42.0 (N_b-Me), 41.0 (C-14), 30.5 (C-15), 20.3 (C-6), 12.8 (C-18)

¹³C-NMR (150MHz, CD₃CN)

174.7 (CO₂Me), 136.3 (C-13), 134.6 (C-20), 133.6 (C-2), 128.3 (C-8), 125.6 (C-11), 120.7 (C-9), 120.1 (C-10), 119.9 (C-19), 119.0 (C-7*), 112.3 (C-12), 64.1 (C-17), 57.9 (C-5), 57.1 (C-16), 54.8 (C-21), 51.4 (CO₂Me), 41.8 (N_b-Me), 40.0 (C-14), 29.5 (C-15), 20.3 (C-6), 12.3 (C-18)

* : under CD₃CN signal

¹³C-NMR (150MHz, CD₃OD)

176.0 (CO₂Me), 138.1 (C-13), 136.5 (C-2), 133.6 (C-20), 128.3 (C-8), 125.2 (C-11), 120.7 (overlapped, C-9, C-10), 120.4 (C-19), 112.9 (C-12), 112.2 (C-7), 64.9 (C-17), 62.5 (C-5), 57.8 (C-16), 56.3 (C-21), 52.8 (CO₂Me), 42.4 (C-14*), 42.3 (N_b-Me*), 33.1 (C-15), 21.0 (C-6), 13.0 (C-18) * : interchangeable

EI-MS *m/z* (%) : 382 (M⁺, 17), 180 (100), 179 (22)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C ₂₁ H ₂₇ N ₂ O ₄	383.1971
found	383.1935

UV (MeOH) λ max (nm, log ε) : 315.5 (3.31), 290.5 (3.65), 282.0 (3.71), 220.5 (4.44)

UV (CH₃CN) λ max (nm, log ε) : 311.5 (3.99), 224.5 (4.17)

CD (MeOH, 23°C, c=0.262mM)

Δε (λ nm) : 0 (396), +1.91 (321), 0 (299), -1.51 (282), 0 (265), +1.12 (257), +1.33 (245), 0 (243), -10.32 (224), 0 (210), +3.55 (203)

IR (ATR, cm⁻¹) : 3492, 3385, 2923, 1720, 1648

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 3451, 3342, 2951, 1732, 1639

16-*epi*-Voacarpine (30) の還元的 methyl 化による Gelsempervine-A (61) の半合成

16-*epi*-Voacarpine (30) (32.7mg, 0.089mmol)を 1,4-Dioxane (2.0mL)に溶解させた。30% formaldehyde sol. (2.0mL), Pd / C (30.4mg) を加え、H₂ 雰囲気下室温にて激しく攪拌した。31 時間後、自然ろ過にて Pd / C を取り除き、ろ液を減圧留去した。残渣を適量の水で希釈し、Na₂CO₃ で pH 11 にした後 5%MeOH / CHCl₃ 抽出 (5mL×3) した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ 乾燥、溶媒留去し残渣 (50.6mg) を得た。この残渣を SiO₂ open column chromatography (MeOH / CHCl₃ = 5→20→40%) に付した後に SiO₂ MPLC (MeOH / AcOEt = 1→2→10%)を用いて分離・精製し、目的物 (16.3mg, y. 48%) を得た。得られた目的物を AcOEt にて再結晶を行い、Gelsempervine-A (61) (6.9mg, y. 20%) を白色針状結晶として得た。

得られた Gelsempervine-A (61) は、¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV, CD, HR-FAB-MS について天然物と一致した。

¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz)

9.05 (1H, br-s, N_a-H), 7.72 (1H, d, *J*=7.8 Hz, H-9), 7.37 (1H, d, *J*=7.8 Hz, H-12), 7.33 (1H, ddd, *J*=7.8, 7.8, 1.0 Hz, H-11), 7.17 (1H, ddd, *J*=7.8, 7.8, 1.1 Hz, H-10), 5.30 (1H, ddd, *J*=5.6, 5.6, 5.6

Hz, H-19), 3.94 (2H, br-s, H₂-17), 3.79 (1H, overlapped, H-5), 3.76 (1H, br-d, *J*=12.3 Hz, H-15), 3.69 (3H, s, CO₂Me), 3.68 (1H, overlapped, H-6), 3.28 (1H, overlapped, H-6), 3.26 (1H, overlapped, H-14), 3.15 (1H, dd, *J*=14.0, 12.3 Hz, H-14), 2.93 (2H, m, H₂-21), 2.30 (3H, s, N_b-Me), 1.73 (3H, d, *J*=5.6 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (CDCl₃, 150MHz)

175.4 (CO₂Me), 135.9 (C-13), 134.0 (C-20), 133.7 (C-2), 128.4 (C-8), 126.3 (C-11), 120.8 (C-19), 120.7 (C-9), 120.5 (C-10), 117.5 (C-7), 112.1 (C-12), 65.0 (C-17), 57.5 (C-5), 57.3 (C-16), 54.3 (C-21), 52.4 (CO₂Me), 42.3 (N_b-Me), 40.9 (C-14), 30.4 (C-15), 20.4 (C-6), 12.9 (C-18)

EI-MS *m/z* (%) : 382 (M⁺, 31), 180 (100), 179 (40)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₄ 383.1971

found 383.1963

UV (MeOH) λ max (nm) : 318.5, 291.5 (sh), 281.0, 221.0

CD (MeOH, 23°C, *c* = 0.223mM)

Δε (λ nm) : 0 (396), +2.70 (321), 0 (298), -1.56 (283), 0 (269), +1.86 (257), 0 (245), -13.36 (225), 0 (212), +4.28 (203)

m.p. : 244-245°C (AcOEt, plate)

Gelsempervine-B (**62**, New compound, 7.6mg)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

8.96 (1H, br-s, N_a-H), 7.73 (1H, dd, *J*=8.2, 0.6 Hz, H-9), 7.35 (2H, overlapped, H-11, H-12), 7.17 (1H, ddd, *J*=8.2, 6.4, 1.7 Hz, H-10), 5.29 (1H, ddd, *J*=6.9, 6.9, 6.9 Hz, H-19), 4.59 (1H, d, *J*=11.9 Hz, H-17), 4.29 (1H, d, *J*=11.9 Hz, H-17), 3.80 (1H, br-dd, *J*=11.8, 2.4 Hz, H-15), 3.75 (1H, dd, *J*=15.9, 9.2 Hz, H-6β), 3.69 (1H, br-d, *J*=9.2 Hz, H-5), 3.65 (3H, s, CO₂Me), 3.26 (1H, overlapped, H-14α), 3.23 (1H, overlapped, H-6α), 3.16 (1H, dd, *J*=14.3, 11.8 Hz, H-14β), 2.90 (1H, d, *J*=15.0 Hz, H-21β), 2.79 (1H, br-d, *J*=15.0 Hz, H-21α), 2.29 (3H, s, N_b-Me), 2.02 (3H, s, OCOMe), 1.75 (3H, dd, *J*=6.9, 1.2 Hz, H₃-18)

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD)

7.67 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-9), 7.38 (1H, d, *J*=8.2 Hz, H-12), 7.23 (1H, ddd, *J*=8.2, 7.0, 1.2 Hz, H-11), 7.09 (1H, ddd, *J*=8.0, 7.0, 1.0 Hz, H-10), 5.28 (1H, ddd, *J*=6.9, 6.9, 6.9 Hz, H-19), 4.55 (1H, d, *J*=11.9 Hz, H-17), 4.22 (1H, d, *J*=11.9 Hz, H-17), 4.10 (1H, d, *J*=6.7 Hz, H-5), 3.68 (2H, overlapped, H-6β, H-15), 3.64 (3H, s, CO₂Me), 3.32 (1H, overlapped*, H-14α), 3.23 (1H, br-d, *J*=16.5 Hz, H-6α), 3.17 (1H, dd, *J*=14.2, 2.9 Hz, H-14β), 3.05 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H-21β), 2.85 (1H, dd, *J*=14.6, 9.8 Hz, H-21α), 2.41 (3H, s, N_b-Me), 1.98 (3H, s, OCOMe), 1.69 (3H, dd, *J*=6.9, 1.1 Hz, H₃-18) * : under CD₃OD signal

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

173.9 (CO₂Me), 170.5 (OCOMe), 135.8 (C-13), 133.8 (C-20), 133.2 (C-2), 128.4 (C-8), 126.4 (C-12), 121.2 (C-19), 120.7 (C-9), 120.5 (C-10), 118.2 (C-7), 112.1 (C-11), 65.8 (C-17), 57.5

(C-5), 55.2 (C-16), 53.9 (C-21), 52.2 (CO₂Me), 42.2 (N_b-Me), 40.7 (C-14), 29.9 (C-15), 20.7 (OCOMe), 20.5 (C-6), 12.9 (C-18)

¹³C-NMR (125MHz, CD₃OD)

175.2 (CO₂Me), 171.7 (OCOMe), 138.2 (C-13), 135.7 (C-2), 134.1 (C-20), 128.8 (C-8), 126.1 (C-12), 121.3 (C-19), 121.1 (C-9), 121.0 (C-10), 115.4 (C-7), 113.2 (C-11), 66.9 (C-17), 60.7 (C-5), 56.2 (C-16), 55.7 (C-21), 52.8 (CO₂Me), 42.4 (N_b-Me), 42.1 (C-14), 32.6 (C-15), 21.1 (OCOMe), 20.5 (C-6), 13.0 (C-18)

EI-MS *m/z* (%) : 424 (M⁺, 96), 365 (56), 192 (100), 180 (96)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C₂₄H₂₉N₂O₅ 425.2076

found 425.2113

UV (MeOH) λ max (nm, log ε) : 316.5 (3.65), 290.5 (3.72), 282.0 (3.74), 219.5 (4.46)

UV (CH₃CN) λ max (nm, log ε) : 312.5 (3.92), 221.0 (4.07)

CD (MeOH, 23°C, c = 0.210mM)

Δε (λ nm) : 0 (396), +2.29 (318), 0 (302), -1.64 (286), 0 (264), +1.24 (252), 0 (246), -8.38 (223), 0 (205)

IR (ATR, cm⁻¹) : 3313, 2925, 1742, 1640

Gelsempervine-C (63, New compound, 49.0mg)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

9.17 (1H, br-s, N_a-H), 7.61 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-9), 7.36 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-12), 7.27 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-11), 7.13 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-10), 5.36 (1H, ddd, *J*=6.7, 6.7, 6.7 Hz, H-19), 4.02 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H-5), 3.99 (1H, d, *J*=11.2 Hz, H-17), 3.93 (1H, d, *J*=11.2 Hz, H-17), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.43 (1H, dd, *J*=17.6, 7.2 Hz, H-6β), 3.31 (1H, d, *J*=17.6 Hz, H-6α), 3.12 (1H, overlapped, H-21β), 3.10 (1H, overlapped, H-15), 3.09 (1H, overlapped, H-21α), 3.01 (1H, d, *J*=13.9 Hz, H-14β), 2.78 (1H, dd, *J*=13.9, 8.2 Hz, H-14α), 2.22 (3H, s, N_b-Me), 1.45 (3H, d, *J*=6.7 Hz, H₃-18)

¹H-NMR (500MHz, CD₃CN)

9.62 (1H, br-s, N_a-H), 7.62 (1H, d, *J*=7.8 Hz, H-9), 7.32 (1H, d, *J*=7.8 Hz, H-12), 7.17 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, H-11), 7.03 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, H-10), 5.23 (1H, ddd, *J*=7.0, 7.0, 7.0 Hz, H-19), 3.95 (1H, d, *J*=11.0 Hz, H-17), 3.77 (1H, d, *J*=11.0 Hz, H-17), 3.64 (1H, d, *J*=8.2 Hz, H-5), 3.50 (3H, s, CO₂Me), 3.45 (1H, d, *J*=15.6, 8.2 Hz, H-6β), 3.23 (1H, br-d, *J*=10.0 Hz, H-15), 3.16 (2H, overlapped, H-6α, H-14β), 2.94 (1H, d, *J*=16.1 Hz, H-21β), 2.74 (1H, dd, *J*=14.0, 10.0 Hz, H-14α), 2.54 (1H, d, *J*=16.1 Hz, H-21α), 2.08 (3H, s, N_b-Me), 1.25 (3H, d, *J*=7.0 Hz, H₃-18)

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD)

7.39 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-9), 7.28 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-12), 7.04 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-11), 6.93 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-10), 5.23 (1H, m, H-19), 4.58 (1H, d, *J*=6.3 Hz, H-5), 3.81 (1H, d, *J*=16.7 Hz, H-21β), 3.62 (1H, d, *J*=10.7 Hz, H-17), 3.60 (3H, s, CO₂Me), 3.57 (1H, d, *J*=10.7 Hz,

H-17), 3.45 (1H, d, $J=17.7$ Hz, H-6 β), 3.38 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-21 α), 3.16 (1H, dd, $J=17.7$, 6.3 Hz, H-6 α), 2.70 (1H, dd, $J=4.1$, 3.8 Hz, H-15), 2.48 (1H, dd, $J=14.0$, 3.8 Hz, H-14 β), 2.45 (3H, s, N_b -Me), 2.14 (1H, dd, $J=14.0$, 4.1 Hz, H-14 α), 1.42 (3H, d, $J=6.7$ Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

175.4 (CO₂Me), 135.6 (C-13*), 135.5 (C-2*), 133.4 (C-20), 127.3 (C-8), 124.6 (C-11), 120.3 (C-19), 119.94 (C-10), 119.90 (C-9), 111.9 (C-12), 111.6 (C-7), 64.8 (C-17), 57.9 (C-5), 56.4 (C-16), 52.5 (CO₂Me), 51.2 (C-21), 44.9 (C-14), 41.1 (N_b -Me), 39.3 (C-15), 21.4 (C-6), 12.6 (C-18) * : interchangeable

¹³C-NMR (125MHz, CD₃CN)

175.9 (CO₂Me), 136.8 (C-13), 135.5 (C-20), 135.3 (C-2), 129.0 (C-8), 125.7 (C-11), 121.2 (overlapped, C-9, C-19), 120.7 (C-10), 115.2 (C-7), 112.9 (C-12), 65.1 (C-17), 58.4 (C-5), 57.6 (C-16), 52.3 (CO₂Me), 51.7 (C-21), 44.4 (C-14), 42.0 (N_b -Me), 37.9 (C-15), 22.0 (C-6), 12.5 (C-18)

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD)

175.7 (CO₂Me), 138.7 (C-2), 137.9 (C-13), 133.0 (C-20), 127.6 (C-8), 125.5 (C-3*), 123.7 (C-11), 120.4 (C-10), 120.0 (C-9), 119.7 (C-19), 112.7 (C-12), 106.0 (C-7), 64.5 (C-17), 64.1 (C-5), 57.5 (C-16), 54.4 (C-21), 53.1 (CO₂Me), 44.8 (C-14), 42.1 (C-15), 42.0 (N_b -Me), 20.8 (C-6), 12.6 (C-18) * : assigned by HMBC correlations

FAB-MS (NBA) : 383 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₄	383.1971
found	383.1939

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 290.0 (3.70), 281.0 (3.80), 221.0 (4.54)

UV (CH₃CN) λ max (nm, log ϵ) : 309.5 (4.02), 227.5 (4.27)

CD (MeOH, 23°C, $c = 0.225$ mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm) : 0 (377), +1.21 (320), 0 (301), -1.42 (289), -1.61 (281), 0 (263), +0.56 (252), 0 (247), -13.12 (226), 0 (216), +5.01 (209)

IR (ATR, cm⁻¹) : 3308, 2947, 1728, 1633

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 3454, 3324, 2952, 1733, 1639

Gelsempervine-D (64, New compound, 5.3mg)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

9.40 (1H, br-s, N_a -H), 7.65 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.40 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 7.31 (1H, dd, $J=7.7$, 7.7 Hz, H-11), 7.16 (1H, dd, $J=7.7$, 7.7 Hz, H-10), 5.44 (1H, ddd, $J=6.9$, 6.9, 6.9 Hz, H-19), 4.61 (1H, d, $J=11.6$ Hz, H-17), 4.33 (1H, d, $J=11.6$ Hz, H-17), 3.95 (1H, br-d, $J=7.8$ Hz, H-5), 3.67 (3H, s, CO₂Me), 3.59 (1H, dd, $J=17.1$, 7.8 Hz, H-6 β), 3.36 (1H, br-d, $J=7.0$ Hz, H-15), 3.20 (2H, overlapped, H-6 α , H-21 β), 3.14 (1H, dd, $J=14.0$, 2.9 Hz, H-14 β), 2.95 (2H, overlapped, H-14 α , H-21 α), 2.35 (3H, s, N_b -Me), 2.04 (3H, s, OCOMe), 1.44 (3H, d, $J=6.9$ Hz, H₃-18)

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD)

7.42 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-9), 7.30 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-12), 7.09 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-11), 6.97 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-10), 5.35 (1H, m, H-19), 4.62 (1H, d, *J*=6.6 Hz, H-5), 4.29 (1H, d, *J*=11.6 Hz, H-17), 3.97 (1H, d, *J*=11.6 Hz, H-17), 3.79 (1H, br-d, *J*=17.0 Hz, H-21β), 3.60 (3H, s, CO₂Me), 3.55 (1H, br-d, *J*=17.0 Hz, H-21α), 3.39 (1H, dd, *J*=17.9, 6.6 Hz, H-6β), 3.16 (1H, d, *J*=17.9 Hz, H-6α), 2.95 (1H, dd, *J*=4.5, 3.9 Hz, H-15), 2.72 (1H, dd, *J*=14.3, 3.9 Hz, H-14β), 2.60 (3H, s, N_b-Me), 2.37 (1H, dd, *J*=14.3, 4.5 Hz, H-14α), 1.89 (3H, s, OCOMe), 1.45 (3H, d, *J*=7.0 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

173.9 (CO₂Me), 170.1 (OCOMe), 135.9 (C-13), 134.2 (C-2), 132.6 (C-20), 127.7 (C-8), 125.3 (C-11), 121.7 (C-19), 120.2 (C-10), 120.1 (C-9), 113.3 (C-7), 112.1 (C-12), 65.9 (C-17), 58.4 (C-5), 54.7 (C-16), 52.5 (CO₂Me), 51.1 (C-21), 43.5 (C-14), 42.0 (N_b-Me), 37.5 (C-15), 21.4 (C-6), 20.7 (OCOMe), 12.6 (C-18)

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD)

174.3 (CO₂Me), 171.3 (OCOMe), 138.3 (C-13), 136.4 (C-2), 132.0 (C-20), 127.4 (C-8), 124.6 (C-11), 121.3 (C-19), 120.9 (C-10), 120.0 (C-9), 113.0 (C-12), 107.5 (C-7), 66.4 (C-17), 64.2 (C-5), 55.5 (C-16), 54.5 (C-21), 53.4 (CO₂Me), 43.4 (C-14), 42.7 (N_b-Me), 41.2 (C-15), 21.1 (C-6), 20.5 (OCOMe), 12.7 (C-18)

FAB-MS (NBA) : 425 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₅	425.2076
found	425.2059

UV (MeOH) λ max (nm, log ε) : 315.0 (3.36), 290.5 (3.71), 282.0 (3.77), 220.0 (4.48)

UV (CH₃CN) λ max (nm, log ε) : 311.5 (4.01), 221.5 (4.21)

CD (MeOH, 23°C, c = 0.224mM)

Δε (λ nm) : 0 (392), +1.46 (318), 0 (301), -1.36 (282), 0 (265), +1.10 (251), 0 (244), -6.99 (224), 0 (214), +3.15 (204)

IR (ATR, cm⁻¹) : 3344, 2923, 1736, 1636

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 3451, 3316, 2928, 1737, 1641

19(Z)-16-*epi*-Voacarpine (65, New compound, 1.7mg)

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃)

8.00 (1H, br-s, N_a-H), 7.10 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-12), 7.05 (1H, overlapped, H-11), 7.04 (1H, overlapped, H-9), 6.90 (1H, ddd, *J*=8.0, 6.9, 1.1 Hz, H-10), 5.25 (1H, m, H-19), 4.46 (1H, d, *J*=5.7 Hz, H-5), 4.16 (1H, d, *J*=17.6, H-21), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.43 (2H, m, H₂-17), 3.38 (1H, br-d, *J*=17.6 Hz, H-21), 2.86 (1H, dd, *J*=16.3, 5.7 Hz, H-6α), 2.75 (1H, d, *J*=16.3 Hz, H-6β), 2.69 (1H, br-dd, *J*=2.9, 2.9 Hz, H-15), 2.08 (1H, dd, *J*=14.1, 2.9 Hz, H-14β), 1.84 (1H, dd, *J*=14.1, 2.9 Hz, H-14α), 1.53 (3H, d, *J*=6.9 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃)

175.8 (C=O₂Me), 136.9 (C-2), 136.3 (overlapped, C-13, C-20), 125.8 (C-8), 122.2 (C-11), 119.6 (C-10), 118.6 (C-9), 116.5 (C-19), 110.9 (C-12), 107.1 (C-7), 80.7 (C-3), 63.1 (C-17), 57.4 (C-5), 54.0 (C-16), 52.5 (CO₂Me), 46.0 (C-21), 40.9 (C-15), 36.7 (C-14), 21.4 (C-6), 12.6 (C-18)

EI-MS *m/z* (%) : 368 (M⁺, 100), 265 (61), 184 (78)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₄	369.1814
found	369.1828

UV (MeOH) λ_{max} (nm, log ε) : 290.5 (3.71), 282.5 (3.79), 225.5 (4.49)

CD (MeOH, 23°C, c=0.272mM)

Δε (λnm) : 0 (319), +0.79 (271), 0 (244), -13.02 (230), 0 (215), +1.12 (211), +2.16 (206)

IR (ATR, cm⁻¹) : 3330, 2925, 1731

19(Z)-16-*epi*-Voacarpine (**65**, New compound, 1.7mg)

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃)

8.00 (1H, br-s, N_a-H), 7.10 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-12), 7.05 (1H, overlapped, H-11), 7.04 (1H, overlapped, H-9), 6.90 (1H, ddd, *J*=8.0, 6.9, 1.1 Hz, H-10), 5.25 (1H, m, H-19), 4.46 (1H, d, *J*=5.7 Hz, H-5), 4.16 (1H, d, *J*=17.6, H-21), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.43 (2H, m, H₂-17), 3.38 (1H, br-d, *J*=17.6 Hz, H-21), 2.86 (1H, dd, *J*=16.3, 5.7 Hz, H-6α), 2.75 (1H, d, *J*=16.3 Hz, H-6β), 2.69 (1H, br-dd, *J*=2.9, 2.9 Hz, H-15), 2.08 (1H, dd, *J*=14.1, 2.9 Hz, H-14β), 1.84 (1H, dd, *J*=14.1, 2.9 Hz, H-14α), 1.53 (3H, d, *J*=6.9 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (150MHz, CDCl₃)

175.8 (C=O₂Me), 136.9 (C-2), 136.3 (overlapped, C-13, C-20), 125.8 (C-8), 122.2 (C-11), 119.6 (C-10), 118.6 (C-9), 116.5 (C-19), 110.9 (C-12), 107.1 (C-7), 80.7 (C-3), 63.1 (C-17), 57.4 (C-5), 54.0 (C-16), 52.5 (CO₂Me), 46.0 (C-21), 40.9 (C-15), 36.7 (C-14), 21.4 (C-6), 12.6 (C-18)

EI-MS *m/z* (%) : 368 (M⁺, 100), 265 (61), 184 (78)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₄	369.1814
found	369.1828

UV (MeOH) λ_{max} (nm, log ε) : 290.5 (3.71), 282.5 (3.79), 225.5 (4.49)

CD (MeOH, 23°C, c = 0.272mM)

Δε (λ nm) : 0 (319), +0.79 (271), 0 (244), -13.02 (230), 0 (215), +1.12 (211), +2.16 (206)

IR (ATR, cm⁻¹) : 3330, 2925, 1731

3-Hydroxykoumidine (**66**, New compound, 1.9mg)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

8.51 (1H, br-s, N_a-H), 7.18 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-12), 7.07 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-11), 6.96 (1H, br-d, *J*=7.6 Hz, H-9), 6.87 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 5.31 (1H, m, H-19), 4.14 (1H, d, *J*=16.8

Hz, H-21), 3.37 (1H, br-s, H-5), 3.31 (1H, overlapped, H-21), 3.28 (1H, overlapped, H-17), 2.98 (1H, dd, $J=10.3, 8.7$ Hz, H-17), 2.67 (1H, br-dd, $J=15.7, 4.7$ Hz, H-6), 2.60 (1H, d, $J=15.7$ Hz, H-6), 2.45 (1H, s, H-15), 2.06 (1H, dd, $J=14.0, 3.8$ Hz, H-14 β), 2.00 (1H, m, H-16), 1.77 (1H, d, $J=14.0$ Hz, H-14 α), 1.58 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

139.6 (C-20), 137.2 (C-2), 136.3 (C-13), 125.8 (C-8), 122.0 (C-11), 119.6 (C-10), 118.5 (C-9), 114.3 (C-19), 110.6 (C-12), 107.2 (C-7), 81.5 (C-3), 61.2 (C-17), 56.4 (C-5), 46.5 (C-21), 42.1 (C-16), 36.4 (C-15), 36.1 (C-14), 21.6 (C-6), 12.6 (C-18)

EI-MS (%) : 310 (M⁺, 53), 184 (100)

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₂	311.1760
--	----------

found	311.1744
-------	----------

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 290.5 (3.71), 282.5 (3.79), 224.5 (4.48)

CD (MeOH, 24°C, $c = 0.387$ mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm) : 0 (304), +0.66 (270), 0 (247), -10.91 (229), 0 (213)

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 3462, 2927, 2856

Sempervilam (70, New compound, 17.8mg)

¹H-NMR (500MHz, C₅D₅N)

13.25 (1H, s, N_a-H), 9.21 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-5), 8.16 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.65 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 7.63 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-6), 7.48 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-11), 7.37 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-10), 6.91 (1H, br-s, H-14), 2.93 (2H, dd, $J=6.4, 6.4$ Hz, H₂-19), 2.52 (2H, dd, $J=6.1, 6.1$ Hz, H₂-16), 1.68 (2H, m, H₂-17), 1.59 (2H, m, H₂-18)

¹³C-NMR (125MHz, C₅D₅N)

158.8 (C-21), 146.0 (C-15), 140.6 (C-13), 131.7 (C-2), 131.2 (C-3), 126.2 (C-11), 123.0 (C-8*), 120.9 (C-10), 120.7 (C-9), 119.1 (C-5), 117.8 (C-20), 116.8 (C-7), 112.4 (C-12), 108.1 (C-6), 98.1 (C-14), 30.0 (C-16), 25.0 (C-19), 23.0 (C-17), 22.5 (C-18) * : under C₅D₅N signal

EI-MS m/z (%) : 288 (M⁺, 100)

FAB-MS (NBA) : 288 [M⁺]

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O	288.1263
---	----------

found	288.1272
-------	----------

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 409.0 (4.32), 387.5 (4.17), 349.0 (3.69), 319.0 (3.97), 255.0 (4.24), 221.5 (4.37)

N₅-Acetyltryptamine (72) の合成

Ar 雰囲気下、Tryptamine (1) (5.02g, 31.34mmol) を無水酢酸 (15mL, excess) に溶解させ、室温で攪拌した。17 時間後、反応溶液を約半分まで減圧濃縮した後、冷 5% NaOH aq. (200mL) に少しずつ

つ注ぎ、その後 1 時間室温で攪拌した。

混合物を Et₂O 抽出 (100mL×3) し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を Et₂O + AcOEt から結晶化し、N_b-Acetyltryptamine (**72**) (3.54g, y. 56%) を淡黄色針状結晶として得た。母液を減圧留去して得た残渣を SiO₂ オープンカラム (80~100%AcOEt / n-Hexane → 30%MeOH / AcOEt) にて精製し、さらに **72** (2.09g, y. 33%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

8.41 (1H, br-s, N_a-H), 7.59 (1H, dd, *J*=7.7, 0.5 Hz, H-4), 7.36 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-7), 7.20 (1H, ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.2 Hz, H-5*), 7.12 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-6*), 7.00 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-2), 5.64 (1H, br-s, N_b-H), 3.58 (2H, ddd, *J*=6.6, 6.6, 6.6 Hz, H₂-1'), 2.96 (2H, dd, *J*=6.6, 6.6 Hz, H₂-2'), 1.96 (3H, s, NHCOMe) * : interchangeable

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

170.2, 136.4, 127.3, 122.09, 122.06, 119.4, 118.6, 112.8, 111.3, 39.8, 25.2, 23.3

FAB-MS (NBA) : 203 [M+H]⁺

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 290.5 (sh), 282.5, 222.0

IR (KBr, cm⁻¹) : 3400, 3257, 1633

m.p. = 77-78°C (Et₂O+AcOEt, キャピラリー)

Bischler-Napieralski 反応による 3,4-Dihydroharman (**73**) の合成

Ar 雰囲気下、外浴 110°Cにて N_b-Acetyltryptamine (**72**) (602.2mg, 2.98mmol) を dry Xylenes (40mL)に溶解した。反応液を室温に戻した後、P₂O₅ (2.32g, 5.5eq) を加え、外浴 160°Cにて加熱還流した。1 時間後、まだ原料が残っていたため P₂O₅ (2.56g, 6.1eq) を加え、さらに加熱還流した。計 3.5 時間後、反応溶液を約半分まで減圧留去した後、10% HCl aq. (70mL) を加え Et₂O (40mL×3) 抽出した。NaCO₃ を用いて水層を pH 9.0 に調整した後、Et₂O (100mL×3) 抽出した。有機層を MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣が少なかったため、水層をさらに 5%MeOH / CHCl₃ (50mL×3) 抽出し、有機層を MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去した。Et₂O 抽出、5%MeOH / CHCl₃ 抽出により得られた残渣を合わせて、Al₂O₃ オープンカラム (80%CHCl₃ / n-Hexane) に付し、さらに MPLC (SiO₂, 10%MeOH / CHCl₃) にて単離・精製し、n-Hexane + Et₂O より再結晶を行ったところ、3,4-Dihydroharman (**73**) (496.9 mg, y. 90.6%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

9.08 (1H, br-s, N_a-H), 7.61 (1H, d, *J*=7.4 Hz, H-5), 7.40 (1H, d, *J*=7.4 Hz, H-8), 7.27 (1H, ddd, *J*=7.4, 7.4, 1.3 Hz, H-6*), 7.15 (1H, ddd, *J*=7.4, 7.4, 1.1 Hz, H-7*), 3.89 (2H, ddd, *J*=8.4, 8.4, 1.5 Hz, H₂-3), 2.88 (2H, dd, *J*=8.4, 8.4 Hz, H₂-4), 2.38 (3H, dd, *J*=1.6, 1.6 Hz, CH₃)

* : interchangeable

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

157.7, 136.7, 129.1, 125.5, 124.4, 120.3, 120.0, 116.5, 111.9, 48.2, 22.0, 19.3

FAB-MS (NBA) : 185 [M+H]⁺

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 352.5, 321.0, 241.5, 205.5

IR (KBr, cm^{-1}) : 3469

m.p. : 176-177°C (*n*-Hexane+Et₂O, キャピラリー)

脱水縮合によるアミド体 (74) の合成

Ar 雰囲気下、3,4-Dihydroharman (73) (51.3mg, 0.28mmol), Cyclohexene-1-carboxylic acid (77) (40.1mg, 1.1eq) を dry CH₂Cl₂ (1.5mL) に溶解後、dry *i*Pr₂NEt (0.17mL, 3.5eq), HOAT (47.3mg, 1.3eq)を加えた。氷冷下、EDCI (66.8mg, 1.3eq) を加えた後室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣を MPLC (SiO₂, 20%AcOEt / *n*-Hexane) にて精製し、74 (70.7mg, y. 87%) を淡黄色非晶質物質として得た。

74 を CHCl₃ に溶解してしばらく放置すると溶液が褐色になり、加水分解物 (78) が得られた。

○ アミド体 (74)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

8.42 (1H, br-s, *N*_a-H), 7.50 (1H, d, *J*=7.5 Hz, H-9), 7.33 (1H, d, *J*=7.5 Hz, H-12), 7.22 (1H, ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.1 Hz, H-10*), 7.11 (1H, dd, *J*=7.5, 7.5 Hz, H-11), 6.04 (1H, m, H-15), 5.17 (1H, s, H-14), 5.00 (1H, d, *J*=1.2 Hz, H-14), 4.10 (2H, dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, H₂-5), 2.90 (2H, dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, H₂-6), 2.21 (2H, m, H₂-16**), 2.08 (2H, m, H-19**), 1.61 (4H, m, H₂-17, H₂-18)

*, ** : interchangeable

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

172.7, 137.1, 136.9, 135.3, 130.6, 129.6, 126.8, 123.6, 120.0, 119.0, 113.0, 111.1, 100.0, 44.3, 25.8, 24.9, 22.1, 21.9, 21.6

EI-MS *m/z* (%) : 292(M⁺, 100), 263 (51), 249 (84), 221 (34)

UV (MeOH) λ_{max} (nm, logε) : 305.5 (3.80), 229.0 (3.90), 208.5 (3.94)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3263, 1606

○ アミド体加水分解物 (78)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

9.08 (1H, br-s, *N*_a-H), 7.72 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-9), 7.38 (1H, overlapped, H-12), 7.35 (1H, overlapped, H-10*), 7.14 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-11*), 6.59 (1H, m, H-15), 6.06 (1H, br-s, *N*_b-H), 3.64 (2H, ddd, *J*=6.8, 6.8, 6.8 Hz, H₂-5), 3.38 (2H, dd, *J*=6.8, 6.8 Hz, H₂-6), 2.68 (3H, s, H₃-14), 2.17 (4H, m, H₂-16, H₂-19), 1.64 (2H, m, H₂-17**), 1.54 (2H, m, H₂-18**)

*, ** : interchangeable

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

190.8, 168.8, 136.0, 133.9, 132.8, 132.5, 128.3, 126.6, 121.2, 120.5, 120.3, 112.0, 40.7, 28.4, 25.34, 25.26, 24.2, 22.1, 21.5

EI-MS *m/z* (%) : 310 (M⁺, 26), 185 (100), 173 (89), 109 (57), 81 (51)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 312.5, 237.5, 210.0

光環化反応による環化体 (75) の合成

Ar 下、**74** (11.8mg, 0.040mmol) を dry Benzene (4.5mL) に溶解し、200W 高圧水銀ランプ、パイレックスフィルターを用いて光照射した。水冷 (18~20°C) 下 1 時間攪拌後、反応液を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂, 20%AcOEt / *n*-Hexane) にて精製し、**51** (4.2mg, y. 36%) を得るとともに原料 **74** (1.6mg, 14% recovered) を回収した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

8.10 (1H, br-s, *N*_a-H), 7.51 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-9), 7.32 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-12), 7.21 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-10*), 7.11 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, H-11*), 5.31 (1H, d, *J*=2.2 Hz, H-14), 5.04 (1H, ddd, *J*=12.4, 5.0, 2.1 Hz, H-5), 3.17 (1H, ddd, *J*=12.4, 12.0, 4.4 Hz, H-5), 2.95 (1H, ddd, *J*=16.0, 4.4, 2.1 Hz, H-6), 2.85 (1H, ddd, *J*=16.0, 12.0, 5.0 Hz, H-6), 2.33 (2H, m, H₂-16**), 2.06 (1H, m, H-15***), 2.00 (1H, m, H-20***), 1.85 (2H, m, H₂-19**), 1.31 (4H, m, H₂-17, H₂-18)

*, **, *** : interchangeable

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

172.0, 137.2, 129.8, 128.0, 126.8, 123.4, 120.0, 118.9, 112.1, 110.9, 105.7, 45.3, 39.4, 35.7, 32.4, 26.3, 25.6, 25.5, 20.8

EI-MS *m/z* (%) : 292 (M⁺, 100), 263 (28), 249 (63)

UV (MeOH) λ_{max} (nm, log ε) : 322.0 (4.50), 310.5 (4.54), 233.0 (4.63)

IR (neat, cm⁻¹) : 3262, 2922, 1637

DDQ 酸化による monodihydro 体 (79) の合成

Ar 雰囲気下、外浴 80°C にて **75** (164.8mg, 0.56mmol) を dry 1,4-Dioxane (10mL) に溶解し、そこに DDQ (158.3mg, 1.3eq) の dry 1,4-Dioxane (2mL) 溶液を滴下した。外浴 110°C, 加熱還流にて 20 分攪拌後、反応液を室温に戻し、そのまま SiO₂ ショートカラム (CHCl₃) に付した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラム (90~100%CHCl₃ / *n*-Hexane → 2%MeOH / CHCl₃) にて精製し、**79** (121.5mg, y. 74%) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

8.34 (1H, br-s, *N*_a-H), 7.57 (1H, d, *J*=8.1 Hz, H-9), 7.38 (1H, d, *J*=8.1 Hz, H-12), 7.27 (1H, ddd, *J*=8.1, 7.0, 1.1 Hz, H-10*), 7.16 (1H, ddd, *J*=8.1, 7.0, 1.1 Hz, H-11*), 6.13 (1H, s, H-14), 4.45 (2H, dd, *J*=6.8, 6.8 Hz, H₂-5), 3.08 (2H, dd, *J*=6.8, 6.8 Hz, H₂-6), 2.60 (2H, br-dd, *J*=5.6, 5.6 Hz, H₂-16**), 2.58 (2H, br-dd, *J*=5.7, 5.7 Hz, H₂-19), 1.77 (4H, m, H₂-17, H₂-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

162.6, 145.9, 137.8, 133.3, 128.0, 126.2, 125.9, 124.1, 120.5, 119.3, 113.6, 111.4, 101.7, 40.5, 29.3, 24.0, 22.3, 22.0, 19.7

FAB-MS (NBA) : 291 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA/PEG)

calcd. for C₁₉H₁₉N₂O

291.1497

found

291.1489

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 378.5 (4.27), 360.5 (4.36), 292.0 (3.86), 262.0 (3.87), 216.5 (4.47)

IR (neat, cm^{-1}) : 3265, 2932, 1647

tert-BuOCl による Cl 導入と DBU 処理による Sempervilam (70) の合成

氷冷 Ar 雰囲気下、**79** (27.9mg, 0.096mmol) を dry CH_2Cl_2 (1.5mL) に懸濁させ、遮光下 dry Et_3N (17 μL , 1.3eq), *tert*-BuOCl (15 μL , 1.3eq) を滴下した。氷冷下 1 時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。

Ar 雰囲気下、外浴 70 $^{\circ}\text{C}$ にて残渣を dry Toluene (1.5mL) に溶解した。DBU (46 μL , 1.2eq) を滴下し、加熱還流した。1 時間後、反応が完結していなかったため DBU (20 μL , 0.5eq) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。計 2 時間後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラム (90~100% CHCl_3 / *n*-Hexane $\rightarrow$ 2~5% MeOH / CHCl_3) にて精製し、Sempervilam (**70**) (7.7mg, y. 28%) と Sempervilam の 14 位が Cl 化された 14-Cl 体 (**81**) (7.5 mg, y. 24%) を共に淡黄色固体として得た。

得られた Sempervilam (**70**) は、 ^1H -NMR, ^{13}C -NMR において天然物と完全に一致した。また、5% MeOH in CHCl_3 にて結晶化し、褐色プリズム晶 (2.9mg y. 10%) を得た。

○ Sempervilam (**70**)

^1H -NMR (500MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

13.30 (1H, s, $N_{\text{a}}\text{-H}$), 9.20 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-5), 8.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-9), 7.66 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-12), 7.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-6), 7.48 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, H-11), 7.37 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, H-10), 6.92 (1H, br-s, H-14), 2.93 (2H, dd, $J=6.1, 6.1$ Hz, H_2 -19), 2.51 (2H, dd, $J=6.1, 6.1$ Hz, H_2 -16), 1.68 (2H, m, H_2 -17), 1.59 (2H, m, H_2 -18)

^{13}C -NMR (125MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

158.8 (C-21), 146.0 (C-15), 140.6 (C-13), 131.6 (C-2), 131.2 (C-3), 126.1 (C-11), 123.0 (C-8*), 120.9 (C-10), 120.7 (C-9), 119.0 (C-5), 117.7 (C-20), 116.7 (C-7), 112.4 (C-12), 108.1 (C-6), 98.1 (C-14), 29.9 (C-16), 24.9 (C-19), 22.9 (C-17), 22.5 (C-17) * : under $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ signal

IR (KBr, cm^{-1}) : 3213, 2930, 1650

m.p. : 280~282 $^{\circ}\text{C}$ (decomp., 5% MeOH in CHCl_3 , plate)

Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ C, 78.59 ; H, 6.25 ; N, 9.65 %

found C, 77.54 ; H, 5.77 ; N, 9.60 %

○ 14-Cl 体 (**81**)

^1H -NMR (400MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

12.50 (1H, br-s, $N_{\text{a}}\text{-H}$), 9.31 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-5), 8.20 (1H, d, $J=7.9$ Hz, H-9), 7.78 (1H, d, $J=7.9$ Hz, H-12), 7.73 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-6), 7.47 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, H-10*), 7.39 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, H-11*), 2.89 (2H, m, H_2 -16**), 2.59 (2H, m, H_2 -19**), 1.61 (4H, m, H_2 -17, H_2 -18)

*, ** : interchangeable

^{13}C -NMR and DEPT (125MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

4 級炭素 : 157.4, 144.3, 140.2, 129.3, 128.6, 121.9, 119.4, 118.9, 105.0

3 級炭素 : 126.8, 121.2, 120.5, 120.1, 113.1, 108.5

メチレン : 28.1, 25.4, 11.4, 22.1

FAB-MS (NBA) : 323 $[M+H]^+$, 325 $[M+2+H]^+$

UV (MeOH) λ max (nm, log ϵ) : 427.5 (4.52), 404.5 (4.37), 361.0 (3.87), 326.0 (4.21), 252.5 (4.43), 216.5 (4.52)

IR (neat, cm^{-1}) : 3336, 2940, 1639

ラジカル反応による 14-Cl 体 (**81**) の脱 Cl 化反応

Ar 雰囲気下、外浴 110°Cにて **81** (6.9mg, 0.021mmol) を dry Toluene (1.5mL)に懸濁させた。*n*-Bu₃SnH (11.5 μ L, 2.0eq), AIBN (0.73mg, 0.2eq) を加え、外浴 125°Cにて加熱還流を行った。原料が消失しなかったため、1 時間後に *n*-Bu₃SnH (11.5 μ L, 2.0eq), AIBN (0.40mg, 0.1eq) を追加し、さらに加熱還流した。その後、2 時間後に *n*-Bu₃SnH (11.5 μ L, 2.0eq), AIBN (0.43mg, 0.1eq)、3.5 時間後に *n*-Bu₃SnH (11.5 μ L, 2.0eq), AIBN (0.32mg, 0.09eq) を追加し、計 5.5 時間加熱還流を行った。反応液を減圧留去し、得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (90~100%CHCl₃ / *n*-Hexane)にて分離することにより、目的物 Sempervilam (**70**) (4.6mg, y. 74%) を得るとともに **81** (0.9mg, 13% recovered) を回収した。

得られた Sempervilam (**70**) は、¹H-NMR, ¹³C-NMR, EI-MS, UV において天然物と完全に一致した。

第3章 *G. rankinii* 含有アルカロイドに関する化学的研究

抽出

Gelsemium rankinii Small.の葉・茎 (粗粉末) 1144g (乾燥重量) を、MeOH (1.8L×3) に5日間冷浸した後、熱 MeOH (70°C) にて8hr×3 抽出し、MeOH エキス 232.7g を得た。

分液

MeOH エキス 232.7g を H₂O (1L×2) と少量の MeOH に溶解し、*n*-Hexane (0.4L×3), AcOEt (0.4L×3), 5% MeOH/CHCl₃ (0.4L×3), *n*-BuOH (0.4L×3) で順次抽出、溶媒留去し、*n*-Hexane 層 29.08g, AcOEt 層 14.41g, 5%MeOH/CHCl₃ 層 8.90g, *n*-BuOH 層 40.01g を得た。

Rankiniridine (93, 7.0mg)

5% MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラムに付し、5~10% MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム に付した。その 5% MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム (10% MeOH / AcOEt)、NH-SiO₂ オープンカラム (CHCl₃)、MPLC (SiO₂, 3% MeOH / CHCl₃) にて精製することにより Rankiniridine と命名した新規アルカロイド (93) を 7.0mg を得た。

FABMS (NBA) m/z : 553 [M+H]⁺

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for C₃₀H₃₇N₂O₈ [M+H]⁺ 553.2550

found 553.2556

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 296.0 (4.25), 208.5 (4.18)

CD (MeOH, 24°C, $c = 0.335$ mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (326), -12.91 (287), -1.23 (257), -1.64 (251), 0 (241), +7.45 (226), 0 (219), -16.91 (209)

$[\alpha]_D^{21}$: -270.4 (c 0.14, MeOH)

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃ : CD₃OD = 95 : 5, VT-20°C)

7.40 (1H, dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, H-11), 7.30 (1H, d, $J=7.1$ Hz, H-9), 7.23 (1H, s, H-3'), 7.18 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, H-10), 7.06 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 5.68 (1H, br-q, $J=6.6$ Hz, H-19), 4.73 (1H, dd, $J=5.8$, 4.4 Hz, H-6'), 4.63 (1H, d, $J=15.9$ Hz, H-21), 4.31 (1H, d, $J=16.2$ Hz, H-21), 4.20 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 4.08 (1H, dd, $J=11.3$, 3.8 Hz, H-17), 3.99 (3H, s, *N*_a-OMe), 3.87 (1H, dd, $J=11.5$, 4.1 Hz, H-7'), 3.71 (1H, d, $J=6.3$ Hz, H-3), 3.63 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-5'), 3.39 (3H, overlapped, H-5, H₂-1'), 2.92 (1H, m, H-15), 2.59 (1H, m, H-16), 2.48 (1H, dd, $J=16.2$, 4.4 Hz, H-6), 2.45 (2H, overlapped, H₂-14), 1.81 (1H, dd, $J=14.8$, 7.4 Hz, H-6), 1.76 (3H, d, $J=6.9$ Hz, H₃-18), 1.70 (1H, m, H-8'), 1.10 (3H, d, $J=6.9$ Hz, H₃-10')

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃+CD₃OD)

176.1 (C-11'), 172.6 (C-2), 146.0 (C-3'), 138.3 (C-13), 134.7 (C-20), 128.3 (C-11), 127.3 (C-8), 125.9 (C-9), 123.1 (C-10), 122.5 (C-19), 107.3 (C-12), 88.5 (C-4'), 82.0 (C-6'), 80.5 (C-9'), 77.0 (C-7'), 71.9 (C-3), 65.9 (C-1'), 65.2 (C-17), 64.1 (C-5), 63.1 (*N*_a-OMe), 51.3 (C-5'), 43.5 (C-8'), 42.2 (C-21), 37.0 (C-16), 33.2 (C-6), 31.0 (C-15), 29.9 (C-14), 12.7 (C-18), 9.9 (C-10')

Rankiniridine (54) の半合成

Rankinidine (**18**) 48.2mg (0.142mmol) と Gelsemide (**63**) 30.5mg (0.144mmol) を THF (3.1mL) に溶解し、封管中 100°Cにて 22 時間、150°Cにて 4 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、真空乾燥した。この残渣を SiO₂ flash column (15% MeOH / CHCl₃)、MPLC (SiO₂, 2% MeOH/AcOEt)、NH-SiO₂ open column (10% MeOH / CHCl₃) にて精製することにより、Rankiniridine (**54**) 15.4mg (y. 19.4%) を得た。合成した Rankiniridine (**54**) のスペクトルデータ (¹H-, ¹³C-NMR, MS, UV, CD) は天然物のものと完全に一致した。なお、Rankinidine (**18**) 22.6mg (y. 46.9%)、Gelsemide (**63**) 24.0mg (y. 78.7%) を原料回収した。

Rankiniridine (**54**) の合成品

EI-MS *m/z* (%) : 552 (43), 521 (21), 340 (26), 212 (23)

HR-FABMS (NBA/PEG):

calcd. for C ₃₀ H ₃₇ N ₂ O ₈ [M+H] ⁺	553.2550
found	553.2573

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ε): 295.5 (4.32), 209.5 (4.31)

CD (MeOH, 16°C, c = 0.210mM)

Δε (λ nm): 0 (322), -17.61 (287), -2.68 (263), -2.40 (249), 0 (240), +9.45 (227), 0 (219), -23.90 (209)

[α]_D²¹: -320.2 (c 0.13, MeOH)

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃ : CD₃OD = 95 : 5, VT-20°C)

7.39 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, H-11), 7.30 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-9), 7.23 (1H, s, H-3'), 7.17 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-10), 7.06 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-12), 5.67 (1H, br-q, *J*=7.1 Hz, H-19), 4.72 (1H, dd, *J*=5.8, 4.1 Hz, H-6'), 4.63 (1H, d, *J*=15.9 Hz, H-21), 4.32 (1H, d, *J*=16.2 Hz, H-21), 4.20 (1H, d, *J*=11.0 Hz, H-17), 4.08 (1H, dd, *J*=11.3, 4.1 Hz, H-17), 3.99 (3H, s, N_a-OMe), 3.87 (1H, dd, *J*=11.5, 4.4 Hz, H-7'), 3.70 (1H, d, *J*=6.3 Hz, H-3), 3.63 (1H, d, *J*=6.0 Hz, H-5'), 3.40 (3H, overlapped, H-5, H₂-1'), 2.91 (1H, m, H-15), 2.59 (1H, m, H-16), 2.47 (1H, dd, *J*=14.8, 3.8 Hz, H-6), 2.44 (2H, overlapped, H₂-14), 1.81 (1H, dd, *J*=14.8, 7.1 Hz, H-6), 1.76 (3H, d, *J*=6.9 Hz, H₃-18), 1.69 (1H, m, H-8'), 1.09 (3H, d, *J*=6.9 Hz, H₃-10')

¹³C-NMR (125Hz, CDCl₃+CD₃OD)

175.7 (C-11'), 172.8 (C-2), 146.2 (C-3'), 138.6 (C-13), 134.7 (C-20), 128.5 (C-11), 127.5 (C-8), 126.0 (C-9), 123.2 (C-10), 122.9 (C-19), 107.5 (C-12), 88.6 (C-4'), 81.9 (C-6'), 80.7 (C-9'), 77.0 (C-7'), 72.1 (C-3), 66.6 (C-1'), 65.5 (C-17), 64.5 (C-5), 63.4 (N_a-OMe), 51.2 (C-5'), 44.3 (C-8'), 42.3 (C-21), 37.3 (C-16), 33.4 (C-6), 31.4 (C-15), 30.1 (C-14), 13.2 (C-18), 10.4 (C-10')

6-Hydroxyhumantenine (**94**, 2.3mg)

5% MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラムに付し、20% MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラムに付した。その 30% MeOH / AcOEt 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム (10% MeOH / AcOEt)、SiO₂ フラッシュカラム (CHCl₃ / NH₄OH=99:1) にて精製することにより 6-Hydroxyhumantenine (**94**) 2.3 mg を得た。

EI-MS *m/z* (%) : 370 (52), 339 (63), 122 (100)

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for $C_{21}H_{27}N_2O_4 [M+H]^+$ 371.1971

found 371.1978

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 255.0 (3.68), 208.0 (4.44)

CD (MeOH, 24°C, c 0.216mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (327), -3.37 (257), 0 (241), +5.06 (228), 0 (221), -17.14 (211)

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$)

7.33 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-11), 7.27 (1H, br-d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.12 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-10), 7.01 (1H, dd, $J=7.6, 0.6$ Hz, H-12), 5.59 (1H, br-q, $J=7.0$ Hz, H-19), 4.34 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-6), 4.16 (1H, dd, $J=11.0, 1.5$ Hz, H-17), 4.13 (1H, dd, $J=11.0, 3.7$ Hz, H-17), 3.98 (3H, s, N_a -OMe), 3.82 (1H, d, $J=13.4$ Hz, H-21), 3.66 (1H, m, H-3), 2.84 (1H, overlapped, H-21), 2.83 (1H, overlapped, H-5), 2.69 (1H, m, H-15), 2.50 (2H, overlapped, H₂-14), 2.46 (3H, s, N_b -Me), 2.28 (1H, m, H-16), 1.72 (3H, ddd, $J=7.0, 1.8, 1.8$ Hz, H₃-18)

^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$)

172.5 (C-2), 140.3 (C-13), 138.6 (C-20), 128.4 (C-11), 127.0 (C-9), 123.7 (C-8), 122.7 (C-10), 120.8 (C-19), 107.3 (C-12), 73.0 (C-6), 70.1 (C-3), 70.5 (C-5), 66.6 (C-17), 63.2 (N_a -OMe), 59.9 (C-7), 49.2 (C-21), 45.0 (N_b -Me), 32.1 (C-15), 30.7 (C-16), 30.2 (C-14), 13.5 (C-18)

Humantenine N-oxide (97, 3.2mg)

5% MeOH / $CHCl_3$ 層を SiO_2 フラッシュカラムに付し、20~50% MeOH / $CHCl_3$ 溶出部を SiO_2 フラッシュカラムに付した。その MeOH 溶出部を NH- SiO_2 オープンカラム (MeOH)、MPLC (NH- SiO_2 , 15% MeOH / AcOEt)、MPLC (SiO_2 , 15% MeOH / $CHCl_3$) にて精製することにより Humantenine N-oxide (97) 3.2mg を得た。

EI-MS m/z (%): 370 (82), 354 (74), 194 (100)

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for $C_{21}H_{27}N_2O_4 [M+H]^+$ 371.1971

found 371.1945

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 255.5 (3.72), 208.5 (4.36)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.135mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (299), -1.80 (264), 0 (241), +5.65 (225), 0 (219), -10.44 (210)

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$)

7.37 (2H, overlapped, H-9, 11), 7.17 (1H, ddd, $J=7.9, 7.9, 1.2$ Hz, H-10), 7.05 (1H, dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, H-12), 5.73 (1H, br-q, $J=6.8$ Hz, H-19), 4.45 (1H, d, $J=14.6$ Hz, H-21), 4.19 (2H, overlapped, H₂-17), 4.07 (1H, d, $J=14.7$ Hz, H-21), 4.01 (3H, s, N_a -OMe), 3.86 (1H, overlapped, H-5), 3.85 (1H, m, H-16), 3.69 (1H, d, $J=7.3$ Hz, H-3), 3.26 (3H, s, N_b -Me), 2.78 (1H, m, H-15), 2.50 (1H, dd, $J=15.3, 9.5$ Hz, H-6), 2.33 (1H, m, H-14), 2.23 (1H, dd, $J=15.6, 7.0$ Hz, H-14), 2.17 (1H, dd, $J=15.3, 8.9$ Hz, H-6), 1.73 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

173.7 (C-2), 138.8 (C-13), 131.3 (C-20), 128.9 (C-11), 127.9 (C-8), 126.3 (C-19), 125.8 (C-9), 123.7 (C-10), 107.8 (C-12), 76.7 (C-5), 72.1 (C-3), 65.7 (C-17), 63.7 (*N*_a-OMe), 59.5 (C-21), 56.7 (*N*_b-Me), 55.8 (C-7), 33.1 (C-6), 30.8 (C-16), 30.3 (C-15), 27.1 (C-14), 13.0 (C-18)

Humantenine (11) の *m*-CPBA 酸化

Humantenine (11) 8.0mg (0.0216mmol) を dry CH₂Cl₂ (0.5mL) に溶解し、氷冷下 *m*-CPBA 8.3mg (0.048mmol) を加え、Ar 気流下、室温にて 30 分攪拌した。5% アンモニア水 を加え、CHCl₃ で 3 回抽出し、有機層を NaHCO₃ 洗浄、MgSO₄ 乾燥、減圧留去、真空乾燥した。得られた残渣を Al₂O₃ オープンカラム (1% MeOH/CHCl₃) にて精製することにより、Humantenine *N*-oxide (97) 1.5mg (y. 18.8%) を得た。合成した Humantenine *N*-oxide (97) は、スペクトルデータ (¹H-, ¹³C-NMR, MS, UV, CD) が天然物のものと完全に一致した。

19(*E*)-Humantenine (98, 1.3mg)

5% MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラムに付し、20~50% MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラムに付した。その MeOH 溶出部を NH-SiO₂ オープンカラム (AcOEt)、MPLC (NH-SiO₂, 50% AcOEt/*n*-Hexane) にて精製することにより 19(*E*)-Humantenine (98) 1.3mg を得た。

EI-MS *m/z* (%): 354 (76), 323 (100)

HR-FABMS (NBA/PEG):

calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 355.2022

found 355.2006

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ε): 256.0 (3.82), 208.0 (4.43)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.277mM)

Δε (λ nm): 0 (325), -1.68 (266), 0 (245), +4.64 (230), 0 (220), -11.47 (211)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.41 (1H, d, *J*=7.3 Hz, H-9), 7.32 (1H, ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.0 Hz, H-11), 7.12 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 1.0 Hz, H-10), 7.01 (1H, dd, *J*=7.6, 0.7 Hz, H-12), 5.41 (1H, br-q, *J*=6.8 Hz, H-19), 4.24 (1H, d, *J*=11.0 Hz, H-17), 4.10 (1H, dd, *J*=11.0, 5.4 Hz, H-17), 4.00 (3H, s, *N*_a-OMe), 3.67 (1H, br-d, *J*=6.6 Hz, H-3), 3.63 (1H, br-d, *J*=15.1 Hz, H-21), 3.44 (1H, ddd, *J*=8.3, 8.3, 3.1 Hz, H-5), 3.04 (1H, br-d, *J*=15.1 Hz, H-21), 3.00 (1H, m, H-15), 2.54 (1H, dd, *J*=15.4, 8.8 Hz, H-6), 2.32 (3H, s, *N*_b-Me), 2.29 (3H, overlapped, H₂-14, H-16), 1.67 (1H, overlapped, H-6), 1.66 (3H, dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

174.4 (C-2), 139.0* (C-13), 136.8* (C-20), 129.1 (C-8), 128.2 (C-11), 125.9 (C-9), 123.0 (C-10), 119.5 (C-19), 107.4 (C-12), 72.0 (C-3), 67.1 (C-17), 63.4 (*N*_a-OMe), 61.6 (C-5), 55.2 (C-7), 52.2 (C-21), 42.2 (*N*_b-Me), 37.7 (C-16), 27.6 (C-15), 26.7 (C-14), 24.9 (C-6), 12.7 (C-18)

* : interchangeable

4,5-Dehydrorankinidine (99, 1.7mg)

5% MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラムに付し、5~10% MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラムに付した。その 2% MeOH / CHCl₃ 溶出部を SiO₂ フラッシュカラム (3% MeOH / CHCl₃)、MPLC (SiO₂, 70% AcOEt / *n*-Hexane)、NH-SiO₂ オープンカラム (CHCl₃) にて精製することにより 4,5-Dehydrorankinidine (99) 1.7mg を得た。

FABMS (NBA) m/z : 339 [M+H]⁺

HR-FABMS (NBA/PEG):

calcd. for C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	339.1709
found	339.1737

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 255.0 (3.65), 209.0 (4.19)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.379mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (337), -2.09 (267), 0 (250), +5.45 (232), 0 (223), +13.10 (211)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

7.47 (1H, d, J =7.0Hz, H-9), 7.32 (1H, ddd, J =7.7, 7.7, 1.1 Hz, H-11), 7.14 (1H, ddd, J =7.7, 7.7, 1.1 Hz, H-10), 6.97 (1H, d, J =7.7 Hz, H-12), 5.41 (1H, m, H-19), 4.91 (1H, d, J =17.2 Hz, H-21), 4.61 (1H, d, J =10.8 Hz, H-17), 4.15 (1H, dd, J =11.0, 4.2 Hz, H-17), 3.98 (3H, s, *N*_a-OMe), 3.76 (1H, br-d, J =17.2 Hz, H-21), 3.59 (1H, d, J =8.6 Hz, H-3), 3.34 (1H, dd, J =13.5, 3.0 Hz, H-6), 2.89 (1H, d, J =13.4 Hz, H-6), 2.75 (1H, m, H-15), 2.57 (1H, m, H-16), 2.30 (1H, dd, J =14.6, 7.6 Hz, H-14), 2.18 (1H, m, H-14), 1.67 (3H, d, J =7.0 Hz, H₃-18)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

173.2 (C-5), 171.4 (C-2), 138.8 (C-13), 137.3 (C-20), 129.8 (C-8), 128.4 (C-11), 125.2 (C-9), 123.3 (C-10), 119.0 (C-19), 107.1 (C-12), 75.2 (C-3), 64.9 (C-17), 63.2 (*N*_a-OMe), 50.2 (C-7), 49.6 (C-21), 41.7 (C-6), 38.6 (C-16), 33.6 (C-15), 30.2 (C-14), 13.2 (C-18)

14-Hydroxyrankinidine (95, 0.8mg)

n-BuOH 層を Sephadex LH20 カラムに付し、H₂O 溶出部を SiO₂ フラッシュカラムに付した。その 10~15% MeOH / CHCl₃ 層を SiO₂ フラッシュカラム (10% MeOH / CHCl₃)、MPLC (NH-SiO₂, 80%AcOEt / *n*-Hexane)、MPLC (SiO₂, 10% MeOH/CHCl₃)、NH-SiO₂ オープンカラム(CHCl₃) にて精製することにより 14-Hydroxyrankinidine (95) 0.8mg を得た。

EI-MS m/z (%): 356 (100), 325 (75), 180 (49), 108 (100)

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for C ₂₀ H ₂₅ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	357.1814
found	357.1844

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm (log ϵ): 257.5 (3.55), 210.5 (4.20)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.227mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (300), -1.54 (261), 0 (245), +2.21 (230), 0 (222), +8.32 (211)

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)

7.42 (1H, d, J =7.6Hz, H-9), 7.32 (1H, ddd, J =7.6, 7.6, 1.1 Hz, H-11), 7.15 (1H, ddd, J =7.6, 7.6, 1.1

Hz, H-10), 6.99 (1H, d, $J=7.3$ Hz, H-12), 5.45 (1H, br-q, $J=6.7$ Hz, H-19), 4.64 (1H, d, $J=5.8$ Hz, H-14), 4.35 (1H, d, $J=10.7$ Hz, H-17), 4.14 (1H, dd, $J=10.7, 4.9$ Hz, H-17), 4.01 (3H, s, N_a -OMe), 3.88 (1H, d, $J=17.1, 11.4$ Hz, H-21), 3.67 (1H, m, H-5), 3.51 (1H, s, H-3), 3.32 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-21), 2.40 (1H, dd, $J=16.0, 5.3$ Hz, H-6), 2.38 (1H, overlapped, H-15), 2.29 (1H, m, H-16), 2.14 (1H, dd, $J=15.9, 2.7$ Hz, H-6), 1.63 (3H, d, $J=6.7$ Hz, H_3 -18)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

173.7 (C-2), 138.2 (C-13), 137.5 (C-20), 130.7 (C-8), 128.5 (C-11), 125.1 (C-9), 123.9 (C-10), 119.1 (C-19), 107.4 (C-12), 81.8 (C-3), 71.2 (C-14), 66.8 (C-17), 63.6 (N_a -OMe), 54.8 (C-7), 53.0 (C-5), 46.1 (C-15), 41.4 (C-21), 34.4 (C-6), 32.7 (C-16), 12.8 (C-18)

15-Hydroxyrankinidine (96, 1.4mg)

n -BuOH 層を Sephadex LH20 カラムに付し、 H_2O 溶出部を SiO_2 フラッシュカラムに付した。その 10~15% MeOH / CHCl_3 層を SiO_2 フラッシュカラム (10% MeOH / CHCl_3)、MPLC (NH-SiO_2 , 80% AcOEt / n -Hexane)、 NH-SiO_2 オープンカラム (80% CHCl_3 / n -Hexane) にて精製することにより 15-Hydroxyrankinidine (96) 1.4mg を得た。

EI-MS m/z (%) : 356 (98), 325 (23), 307 (9), 124 (100)

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.1822

found 357.1814

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 256.0 (3.58), 211.5 (4.07)

CD (MeOH, 24°C, $c = 0.365$ mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (298), (262), 0 (249), +9.61 (230), 0 (220), -16.72 (210)

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3)

7.45 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.32 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-11), 7.15 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-10), 6.97 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 5.86 (1H, br-q, $J=7.0$ Hz, H-19), 4.56 (1H, dd, $J=10.4, 4.6$ Hz, H-17), 4.23 (1H, d, $J=10.4$ Hz, H-17), 3.98 (3H, s, N_a -OMe), 3.90 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-21 α), 3.76 (1H, m, H-5), 3.64 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-3), 3.45 (1H, d, $J=16.5$ Hz, H-21 β), 2.97 (1H, d, $J=16.2$ Hz, H-14), 2.43 (1H, dd, $J=15.9, 5.8$ Hz, H-6), 2.19 (1H, overlapped, H-16), 2.17 (1H, dd, $J=15.8, 4.0$ Hz, H-6), 2.15 (1H, overlapped, H-14), 1.65 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H_3 -18)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

173.9 (C-2), 144.2 (C-20), 138.3 (C-13), 131.0 (C-8), 128.3 (C-11), 125.3 (C-9), 123.7 (C-10), 116.0 (C-19), 107.3 (C-12), 73.2 (C-3), 68.4 (C-15), 63.5 (N_a -OMe), 62.5 (C-17), 55.9 (C-7), 53.9 (C-5), 41.6 (C-21), 41.4 (C-16), 38.3 (C-14), 34.5 (C-6), 12.6 (C-18)

19,20-Dihydrorankinidine (100, 2.7mg)

5% MeOH / CHCl_3 層を SiO_2 フラッシュカラムに付し、20% MeOH / CHCl_3 溶出部を SiO_2 フラッシュカラムに付した。その MeOH 溶出部を MPLC (NH-SiO_2 , AcOEt) にて精製することにより 19,20-Dihydrorankinidine (100) 2.7mg を得た。

FABMS (NBA) m/z : 343 $[M+H]^+$

HR-FABMS (NBA/PEG):

calcd. for $C_{20}H_{27}N_2O_3 [M+H]^+$ 343.2022

found 343.2007

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 256.0 (3.66), 208.0 (4.27)

CD (MeOH, 24°C, c 0.380mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (301), $\sim$ 5.68 (259), 0 (245), +16.11 (228), 0 (220), $\sim$ 35.84 (210)

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$)

7.42 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.31 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-11), 7.11 (1H, ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-10), 7.00 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-12), 4.20 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-17), 4.02 (1H, dd, $J=11.0, 5.5$ Hz, H-17), 4.00 (3H, s, N_a -OMe), 3.68 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-3), 3.60 (1H, m, H-5), 3.11 (1H, dd, $J=13.6, 11.4$ Hz, H-21), 2.77 (1H, dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, H-21), 2.54 (1H, dd, $J=15.6, 7.6$ Hz, H-6), 2.35 (1H, dd, $J=14.8, 8.1$ Hz, H-14), 2.16 (1H, m, H-15), 2.11 (1H, m, H-16), 1.98 (1H, ddd, $J=14.8, 10.7, 8.4$ Hz, H-14), 1.86 (1H, dd, $J=15.9, 9.5$ Hz, H-6), 1.70 (1H, m, H-20), 1.36 (2H, dq, $J=7.1, 7.2$ Hz, H-19), 0.95 (3H, dd, $J=7.5, 7.5$ Hz, H_3 -18)

^{13}C -NMR (125MHz, $CDCl_3$)

174.8 (C-2), 138.9 (C-13), 129.8 (C-8), 128.1 (C-11), 125.7 (C-9), 123.1 (C-10), 107.3 (C-12), 72.8 (C-3), 67.6 (C-17), 63.4 (N_a -OMe), 55.7 (C-7), 54.8 (C-5), 41.9 (C-20), 40.6 (C-21), 39.7 (C-16), 31.4 (C-6), 28.8 (C-15), 23.1 (C-19), 21.9 (C-14), 11.4 (C-18)

N_b -Demethylgelsevirine (102, 1.6mg)

n -BuOH 層を Sephadex LH20 カラムに付し、 H_2O 溶出部を SiO_2 フラッシュカラムに付した。その 10~15% MeOH / $CHCl_3$ 溶出部を SiO_2 フラッシュカラム(7~10% MeOH / $CHCl_3$)、NH- SiO_2 オープンカラム (70~75% $CHCl_3$ / n -Hexane)、MPLC (SiO_2 , 10% MeOH / $CHCl_3$)、NH- SiO_2 オープンカラム ($CHCl_3$) にて精製することにより N_b -Demethylgelsevirine (58) 1.6mg を得た。

EI-MS m/z (%): 338 (81), 307 (100)

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for $C_{20}H_{23}N_2O_3 [M+H]^+$ 339.1709

found 339.1702

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 256.5 (3.58), 210.5 (4.19)

CD (MeOH, 24°C, c = 0.367mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (306), +0.64 (291), 0 (176), +3.87 (259), 0 (248), +6.39 (235), 0 (223), +8.47 (214), 0 (205)

1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$)

7.51 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-9), 7.31 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-11), 7.08 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, H-10), 6.97 (1H, d, $J=7.9$ Hz, H-12), 6.23 (1H, dd, $J=17.7, 11.0$ Hz, H-19), 5.17 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-18), 5.00 (1H, d, $J=17.7$ Hz, H-18), 4.03 (1H, dd, $J=11.3, 2.1$ Hz, H-17), 3.97 (3H, s, N_a -OMe), 3.95 (1H, dd, $J=11.0, 1.8$ Hz, H-17), 3.81 (1H, m, H-3), 3.79 (1H, br-s, H-5), 3.00 (1H, d, $J=11.3$ Hz, H-21),

2.87 (1H, dd, $J=14.6, 3.2$ Hz, H-14), 2.71 (1H, d, $J=11.3$ Hz, H-21), 2.43 (1H, br-dd, $J=7.9, 5.8$ Hz, H-15), 2.32 (1H, br-d, $J=8.5$ Hz, H-16), 2.04 (1H, ddd, $J=14.6, 5.8, 3.2$ Hz, H-14), 1.73 (1H, s, H-6)
 ^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)
172.6 (C-2), 139.5 (C-13), 137.7 (C-19), 128.4 (C-11), 128.2 (C-9), 127.9 (C-8), 122.9 (C-10), 113.3 (C-18), 107.2 (C-12), 69.4 (C-3), 65.8 (C-5), 63.2 ($N_a\text{-OMe}$), 61.3 (C-17), 57.3 (C-21), 54.6 (C-6), 52.8* (C-7), 52.4* (C-20), 43.6 (C-16), 35.9 (C-15), 23.0 (C-14) * : interchangeable

Gelsevirine N-oxide (**103**, 0.4mg)

5% MeOH / CHCl_3 層を SiO_2 フラッシュカラムに付し、20~50% MeOH / CHCl_3 溶出部を SiO_2 フラッシュカラムに付した。その MeOH 溶出部を NH- SiO_2 オープンカラム(MeOH)、MPLC (NH- SiO_2 , 15% MeOH/AcOEt)、MPLC (SiO_2 , 15% MeOH / CHCl_3) にて精製することにより Gelsevirine N-oxide (**103**) 0.4mg を得た。

EI-MS m/z (%): 368 (14), 352 (62), 321 (77), 108 (100)

HR-FAB-MS (NBA / PEG):

calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	369.1814
found	369.1823

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 256.0 (3.61), 208.0 (4.23)

CD (MeOH, 24°C, $c = 0.312\text{mM}$)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): +0.46 (293), 0 (263), -1.81 (261), 0 (248), +3.17 (234), 0 (222), -5.47 (213)

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.41 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.37 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.1$ Hz, H-11), 7.13 (1H, ddd, $J=7.7, 7.7, 1.1$ Hz, H-10), 7.01 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 6.18 (1H, dd, $J=17.8, 11.0$ Hz, H-19), 5.26 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-18), 5.04 (1H, d, $J=17.8$ Hz, H-18), 4.28 (1H, br-d, $J=7.2\text{Hz}$, H-16), 4.21 (1H, dd, $J=11.5, 2.6$ Hz, H-17), 4.06 (1H, dd, $J=11.5, 2.0$ Hz, H-17), 4.03 (1H, br-s, H-5), 3.98 (3H, s, $N_a\text{-OMe}$), 3.84 (1H, m, H-3), 3.51 (1H, d, $J=12.6$ Hz, H-21), 3.31 (1H, d, $J=12.6$ Hz, H-21), 3.26 (3H, s, $N_b\text{-Me}$), 2.86 (1H, dd, $J=14.6, 3.2$ Hz, H-14), 2.64 (1H, br-dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, H-15), 2.25 (1H, br-s, H-6), 2.14 (1H, ddd, $J=14.7, 5.7, 2.8$ Hz, H-14)

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3)

171.2 (C-2), 139.3 (C-13), 134.3 (C-19), 129.1 (C-11), 128.1 (C-9), 126.1 (C-8), 123.5 (C-10), 115.8 (C-18), 107.6 (C-12), 85.1 (C-5), 80.1 (C-21), 69.0 (C-3), 63.2 ($N_a\text{-OMe}$), 61.3 (C-17), 59.3 ($N_b\text{-Me}$), 53.1* (C-20), 52.1* (C-7), 51.0 (C-6), 34.6 (C-15), 34.3 (C-16), 22.6 (C-14) * : interchangeable

Gelsevirine (**15**) の m -CPBA 酸化

Gelsevirine (**15**) 10.3mg (0.029mmol) を dry CH_2Cl_2 (0.5mL) に溶解し、氷冷下 m -CPBA 11.4mg (0.066mmol) を加え、Ar 気流下、室温にて 2 時間半攪拌した。5% アンモニア水 を加え、 CHCl_3 で 4 回抽出し、有機層を NaHCO_3 洗浄、 MgSO_4 乾燥、減圧留去、真空乾燥した。得られた残渣を Al_2O_3 オープンカラム (CHCl_3)、 SiO_2 オープンカラム (3% NH_4OH / CHCl_3) にて精製することにより、

Gelsevirine *N*-oxide (**103**) 2.5mg (y. 23.7%) を得た。合成した Gelsevirine *N*-oxide (**103**) は、スペクトルデータ (^1H -, ^{13}C -NMR, MS, UV, CD) が天然物のものと完全に一致した。

GRIR-1 (**106**, 31.7mg)

n-BuOH 層を Sephadex LH20 カラムに付し、 H_2O 溶出部を SiO_2 フラッシュカラムに付した。その 10% MeOH / CHCl_3 層を SiO_2 フラッシュカラム(6% MeOH / CHCl_3)、MPLC (SiO_2 , 50% AcOEt / *n*-Hexane) にて精製し再結晶 (AcOEt) することにより GRIR-1 (**106**) 31.7mg を得た。

EI-MS m/z (%): 212 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 76), 125 (100)

m.p. ($^\circ\text{C}$): 165-169 (AcOEt, capillary)

$[\alpha]_{\text{D}}^{19}$: +24.7 (c 0.17, MeOH)

^1H -NMR (500MHz, CD_3OD)

5.34 (1H, s, H-3), 4.86 (1H, d, $J=6.4$ Hz, H-6), 4.02 (1H, br-d, $J=3.5$ Hz, H-7), 3.88 (1H, d, $J=11.7$ Hz, H-1), 3.37 (1H, d, $J=11.9$ Hz, H-1), 3.20 (1H, dd, $J=11.2$, 6.4 Hz, H-5), 2.98 (1H, d, $J=11.4$ Hz, H-4), 1.90 (1H, qd, $J=7.1$, 3.8 Hz, H-8), 1.04 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H_3 -10)

^{13}C -NMR (125MHz, CD_3OD)

177.3 (C-11), 91.0 (C-3), 87.3 (C-6), 79.0 (C-7), 76.0 (C-9), 58.9 (C-1), 47.2 (C-5), 44.8 (C-4), 40.1 (C-8), 6.0 (C-10)

^1H -NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)

5.46 (1H, s, H-3), 4.90 (1H, d, $J=6.2$ Hz, H-6), 4.11 (1H, br-d, $J=3.5$ Hz, H-7), 3.88 (1H, d, $J=11.9$ Hz, H-1), 3.45 (1H, d, $J=11.9$ Hz, H-1), 3.23 (1H, dd, $J=11.5$, 6.6 Hz, H-5), 2.93 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-4), 2.01 (1H, m, H-8), 1.08 (3H, d, $J=7.1$ Hz, H_3 -10)

^{13}C -NMR (125MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$)

175.5 (C-11), 89.3 (C-3), 85.6 (C-6), 77.6 (C-7), 74.6 (C-9), 57.5 (C-1), 45.4 (C-5), 43.3 (C-4), 38.3 (C-8), 5.2 (C-10)

第5章 Gelsedine-type アルカロイドの全合成研究

D-Tryptophan のメチルエステル化、*N*_b-Benzyl 保護

Ar 下, dry MeOH (7mL) を十分に氷冷し、AcCl (3mL) を少しずつ加えて Methanolic HCl を調製する。そこへ、D-Tryptophan (10g, 49.0mmol) を加えて外浴 80 °C にて 3 時間加熱還流した。室温まで放冷した後、氷冷下 10% NH₄OH aq. を加えて塩基性として 20% MeOH / CHCl₃ で 4 回抽出した。有機層を MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去してメチルエステル体 18.01g を得た。メチルエステル体を dry MeOH (80mL) に溶解し、dist Benzaldehyde (6.5mL, 1.2eq) を加え、3 時間攪拌した。TLC にて原料の消失を確認し、-5°C に冷却して NaBH₄ (1375mg, 0.68eq) を 15 分間隔で 10 回に分けて加えた。3 時間後、反応溶液をガラスフィルターを用いてろ過し、目的の *N*_b-Benzyl- D-Tryptophan methyl ester (**118**) を 16.46g (99%) 得た。

***N*_b-Benzyl- D-Tryptophan methyl ester (**118**)**

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

8.02 (1H, br-s), 7.57 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.39-7.19 (7H), 7.10 (1H, t, *J*=7.0 Hz), 7.0 (1H, d, *J*=2.2 Hz), 4.70 (1H, br-s), 3.82 (1H, d, *J*=13.2 Hz), 3.67 (1H, t, *J*=6.6 Hz), 3.66 (1H, d, *J*=13.2Hz), 3.63 (3H, s), 3.17 (2H, m)

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃)

175.3, 139.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.0, 122.7, 122.1, 119.4, 118.8, 111.4, 111.0, 61.2, 52.1, 51.7, 29.3

EI-MS *m/z* (%): 308 (M⁺, 14), 130 (100)

m.p. (°C): 111-112 (EtOH, plate) lit 109-110°C

Pictet-Spengler 反応によるジエステル **117** の合成

*N*_b-Benzyl- D-Tryptophan methyl ester (**118**) (5.00g, 16.2mmol) の CH₂Cl₂ (40mL) 溶液に、氷冷下 methyl 4,4-dimethoxybutyrate (2.65mL, 1.04eq) を加えた後、TFA (3.0mL, 2.4eq) を少しずつ加える。氷浴を外し、Ar 下室温で 55h 攪拌する。氷冷下、10% aq. NaHCO₃ で塩基性とし、CHCl₃ にて 3 回抽出した。有機層を MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去して残渣 7.44g を得た。これをカラムクロマトグラフィーで分離精製 (20AcOEt / Hex) し、ジエステル **117** を 4.68g (71%) 得た。

ジエステル **117**

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.95 (1H, br-s, *N*_a-H), 7.52 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.35-7.24 (6H), 7.17 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 7.11 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 4.00 (1H, dd, *J*=9.0, 4.9 Hz, H-5), 3.92 (1H, dd, *J*=8.5, 4.2 Hz, H-3), 3.84 (1H, d, *J*=13.7 Hz, Bn), 3.75 (3H, s), 3.58 (1H, d, *J*=13.7 Hz, Bn), 3.50 (3H, s), 3.13 (1H, ddd, *J*=15.9, 9.0, 1.2 Hz, H-6), 3.02 (1H, dd, *J*=15.9, 5.1 Hz, H-6), 2.41 (1H, dt, *J*=16.8, 7.3Hz, H-15), 2.29 (1H, dt, *J*=16.8, 6.4Hz, H-15), 2.07 (1H, m, H-14), 1.95 (1H, mH-14)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

174.4, 173.4, 139.3, 136.2, 134.2 (C-2), 129.1, 128.2, 127.0, 126.9, 121.6, 119.3, 118.0, 110.9, 107.2 (C-7), 56.7 (C-5), 54.5 (C-3), 53.3, 51.9 (OMe), 51.4 (OMe), 29.7 (C-15), 28.7 (C-14), 21.1

(C-6)

EI-MS m/z (%): 406 (M^+ , 32), 319 (100), 91 (80)

m.p. ($^{\circ}\text{C}$): 156-158 (AcOEt, plate) lit 152-153 $^{\circ}\text{C}$

Dieckmann 環化反応による β -ケトエステル **116** への変換の試み

枝付ナスフラスコに NaH (30.4mg, 10.2eq) をはかり取り、dry Hexane で 3 回洗浄する。そこへ、**117** (50.6mg, 0.124mmol) の toluene 溶液 (7mL) を cannulation し、Dean-Stark Trap を付けて 3 時間加熱還流する。反応液を放冷後、シリンジの針が反応溶液中にあるように保ちながら dry MeOH (50 μL , 10eq) を分けてゆっくり加える。27 時間後、氷冷下 AcOH を加えて quench 後、AcOEt で希釈する。10% aq. NaHCO_3 で 2 回洗浄し、Brine 洗浄、溶媒を減圧留去し、残渣 42.7mg を得た。これをカラムクロマトグラフィー(20% AcOEt / Hex) で精製したが、副生成物 **120** が 32.7mg (61%) 得られるのみだった。

副生成物 120

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

8.38 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.42-7.25 (8H, m), 4.54 (1H, br-d, $J=10.5$ Hz), 4.26 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 3.98 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 3.91 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.10 (1H, br-d, $J=16.5$ Hz), 2.98 (1H, ddd, $J=16.5, 7.0, 2.9$ Hz), 2.85 (1H, overlapped), 2.82 (1H, overlapped), 2.44 (1H, m), 1.80 (1H, m)

FAB-MS (NBA) : 375 [$M+H$] $^+$

ジエステル **117** のインドール N_a -Benzyl 保護

DMF(5mL) に BnBr (0.325mL, 5eq) を加え、ジエステル **117** (222.3mg, 0.547mmol) を加える。そこへ、氷冷下 NaH (42.3mg, 3.2eq) を少しずつ加える。9 時間後、氷水を加えて quench 後、 CHCl_3 で 3 回抽出、溶媒を減圧留去し、残渣 758.4mg を得た。これをカラムクロマトグラフィー(15-50%AcOEt / Hex) で精製し、目的の N_a -Benzyl 保護体 **121** を 295.3g (quant.) 得た。

N_a -Benzyl 保護体 121

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.60 (1H, m), 7.25-7.20 (4H, m), 7.18-7.13 (5H), 7.06-7.02 (2H, m), 6.92-6.89 (2H, m), 5.37 (1H, d, $J=17.0$ Hz, Bn), 5.22 (1H, d, $J=17.0$ Hz, Bn), 4.12 (1H, dd, $J=10.9, 5.4$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.74 (1H, d, $J=13.0$ Hz, Bn), 3.65 (1H, dd, $J=11.2, 3.1$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.23 (1H, d, $J=13.0$ Hz, Bn), 3.15 (1H, dd, $J=16.1, 11.0$ Hz, H-6), 3.10 (1H, dd, $J=16.1, 5.3$ Hz, H-6), 2.46 (1H, ddd, $J=17.4, 9.3, 5.3$ Hz), 2.28 (1H, dt, $J=17.4, 5.4$ Hz), 1.96-1.75 (2H, m, H-14)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

173.7, 173.4, 138.9, 137.8, 137.4, 135.6, 129.4, 128.7, 128.0, 127.2, 126.8, 126.1, 121.7, 119.4, 118.2, 109.8, 107.3, 56.0, 53.3, 52.1, 51.3, 46.6, 29.7, 28.2, 20.3

FAB-MS (NBA) : 497 [$M+H$] $^+$

$[\alpha]_D^{20}$: -13.7° (c 0.47, CH_2Cl_2)

lit) $[\alpha]_D^{23}$: $+13.5^{\circ}$ (c 1.10, CH_2Cl_2), enantiomer

Dieckmann 環化反応による β -ケトエステル **122** への変換(*N*₃-Benzyl 保護体)

枝付ナスフラスコに NaH (230mg, 2.9eq) をはかり取り、dry Hexane で 3 回洗浄する。そこへ、**121** の toluene 溶液 (16mL) を cannulation し、Dean-Stark Trap を付けて 3 時間加熱還流する。反応液を放冷後、シリンジの針が反応溶液中にあるように保ちながら dry MeOH (50 μ L, 0.75eq) の toluene 溶液 (1mL) を 10 分かけてゆっくり加える。その後、再び 12 時間加熱還流した。氷冷下 AcOH 1mL を加えて quench 後、AcOEt で希釈する。10% aq. NaHCO₃ で 2 回洗浄し、Brine 洗浄、溶媒を減圧留去し、残渣 721.4mg を得た。これをカラムクロマトグラフィー(CHCl₃) で精製し、目的の β -ケトエステル **122** を 601.3mg (78%) 得た。

β -ケトエステル 122

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

11.98 (1H, s), 7.56 (1H, m), 7.26-7.19 (8H, m), 7.16-7.10 (3H), 6.90-6.86 (2H, m) 5.28 (1H, d, *J*=17.1 Hz, Bn), 5.14 (1H, d, *J*=17.1 Hz, Bn), 3.98 (1H, d, *J*=5.2 Hz), 3.79 (1H, d, *J*=5.8 Hz), 3.76 (1H, d, *J*=12.9 Hz, Bn), 3.62 (3H, s), 3.60 (1H, d, *J*=12.9 Hz, Bn), 3.23 (1H, dd, *J*=16.2, 6.1 Hz), 2.97 (1H, d, *J*=16.2Hz), 2.74 (1H, dd, *J*=15.3, 5.5 Hz), 2.23 (1H, d, *J*=15.3Hz)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

172.5, 171.8, 138.1, 137.5, 136.8, 134.0, 128.7, 128.3, 127.3, 127.1, 126.9, 125.9, 121.6, 119.4, 118.2, 109.5, 106.3, 94.1, 55.9, 55.1, 51.3, 48.7, 46.4, 28.6, 21.9

FAB-MS (NBA) : 464 [M]⁺

[α]_D²⁰: -118.5° (c 0.47, CH₂Cl₂)

lit) [α]_D²⁵: -158° (c 0.990, CH₂Cl₂)

β -ケトエステル **122** の加水分解-脱炭酸によるケトン **123** の合成

β -ケトエステル **122** (210.0mg, 0.452mmol) を水 (0.5mL)、AcOH (1.5mL)、HCl (2.5mL) に懸濁させて外浴 110°C で加熱還流する。17 時間後、反応溶液を AcOEt で希釈し、sat. aq. Na₂CO₃ を張った分液ロートに少しずつ加え、有機層を分取する。再度 sat. aq. Na₂CO₃ で洗浄し、Brine 洗浄、溶媒を減圧留去して残渣 221.1mg を得た。これをカラムクロマトグラフィー(50%CHCl₃ / Hex) で精製し、目的のケトン **123** を 165.7mg (90%) 得た。

ケトン 123

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.56 (1H, m), 7.28-7.11 (11H, m), 6.91-6.88 (2H, m) 5.26 (1H, d, *J*=17.0 Hz, Bn), 5.15 (1H, d, *J*=17.0 Hz, Bn), 3.96 (1H, br-s), 3.76 (1H, d, *J*=6.6 Hz), 3.67 (1H, d, *J*=13.4 Hz, Bn), 3.61 (1H, d, *J*=13.7 Hz, Bn), 3.29 (1H, dd, *J*=17.0, 6.8 Hz), 2.72 (1H, d, *J*=17.0 Hz), 2.40 (1H, br-dd, *J*=16.2, 5.6 Hz), 2.30 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.78 (1H, m)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

209.9, 138.1, 137.5, 137.1, 133.0, 128.8, 128.6, 128.3, 127.5, 127.2, 126.6, 125.8, 121.9, 119.6, 118.3, 109.5, 106.6, 64.9, 56.1, 48.8, 46.5, 34.3, 29.9, 20.4

EI-MS *m/z* (%): 406 (M⁺, 29), 349 (64), 91 (100)

アルドール反応

ケトン **123** (25.6mg, 0.063mmol) を THF に溶かして -78°C に冷却し、1M NHMDS sol. ($80\mu\text{L}$, 1.3eq)を少しずつ加える。 -40°C に昇温して 30 分攪拌後、再度 -78°C に冷却し、propanal ($7\mu\text{L}$, 1.5eq)を加え、4 時間攪拌した。原料が残っていたので、徐々に室温まで昇温した。17 時間後、水を加えて quench 後、AcOEt で 3 回抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣 26.8mg を MPLC で精製し、エノン **125** を 4.2mg (15%) を得た。

エノン 125

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.56 (1H, m), 7.28-7.11 (11H, m), 6.91-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, br-t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.22 (2H, s, Bn), 4.06 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$, Bn), 3.68 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$, Bn), 2.84 (1H, ddd, $J=15.7, 5.7, 2.8\text{Hz}$), 2.44 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 1.75 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

200.0, 145.8, 138.2, 137.6, 137.1, 134.3, 129.9, 128.8, 128.7, 128.3, 127.4, 127.2, 126.8, 125.8, 121.9, 119.5, 118.5, 109.4, 106.9, 63.3, 55.7, 48.5, 46.5, 32.7, 22.0, 21.2, 12.6

EI-MS m/z (%): 446 (M^+ , 43), 349 (52), 91 (100)

シリルエノールエーテル **126** の調製

ケトン **123** (24.0mg, 0.059mmol) の CH_2Cl_2 (0.6mL) 溶液に氷冷下 Et_3N ($20.5\mu\text{L}$, 2.5eq), TMSOTf ($16\mu\text{L}$, 1.5eq)を加えて、そのまま攪拌する。30 分後、水を加えて quench し、 CHCl_3 で 3 回抽出、溶媒を減圧留去し、目的のシリルエノールエーテル **126** を 27.4mg (97%) 得た。

シリルエノールエーテル 126

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.56 (1H, m), 7.28-7.11 (11H, m), 6.91-6.88 (2H, m) 5.25 (1H, d, $J=17.1\text{Hz}$, Bn), 5.15 (1H, d, $J=17.1\text{Hz}$, Bn), 4.64 (1H, dd, $J=5.5, 2.0\text{Hz}$), 3.88 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$, Bn), 3.62 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$, Bn), 3.43 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 3.04 (1H, dd, $J=15.9, 5.7\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=15.9, 0.9\text{Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=16.1, 5.5\text{Hz}$), 1.87 (1H, dd, $J=16.1, 5.5\text{Hz}$), 0.12 (9H, s)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

151.0, 138.9, 137.8, 136.7, 135.1, 128.67, 128.62, 128.1, 127.4, 126.9, 125.9, 121.0, 119.0, 118.1, 109.3, 106.5, 98.2, 56.2, 55.9, 48.6, 46.4, 29.6, 21.5, 0.34

Mukaiyama aldol 反応の試み

Propanal ($19\mu\text{L}$, 5eq) の THF 溶液 (0.5mL) を -78°C に冷却し、TMSOTf (0.64eq)を加えて 5 分攪拌後、シリルエノールエーテル **126** (24.7mg, 0.052mmol) の THF (0.2mL) 溶液を cannulation する。徐々に室温まで昇温して 32h 後、水を加えて quench し、 CHCl_3 で 3 回抽出、溶媒を減圧留去したが、ケトン **123** が 19.8mg (94%) 得られるのみだった。

接触還元による 2 級アミン 127 の合成

123 (111.8mg, 0.275mmol) をギ酸に溶かし、10% Pd / C 57.0mg を加える。14 時間後、反応溶液をセライトろ過して、MeOH で洗浄、ろ液を減圧留去。残渣を AcOEt で希釈後、で塩基性になるまで洗浄し、有機層を減圧留去する。残渣 110.9mg を精製したが、目的の 2 級アミンは、8.0mg (9%) 得、原料を 101.5mg (91%) 回収した。

2 級アミン 127

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.51 (1H, br-d, *J*=7.2Hz), 7.29-7.10 (6H, m), 6.96-6.93 (2H, m), 5.32 (1H, d, *J*=17.2 Hz, Bn), 5.26 (1H, d, *J*=17.2 Hz, Bn), 4.30 (1H, br-s), 3.95 (1H, d, *J*=7.0 Hz), 3.18 (1H, dd, *J*=16.6, 7.0 Hz), 2.86 (1H, d, *J*=16.6 Hz), 2.62 (1H, br), 2.45-2.28 (2H, m), 2.14 (1H, m), 1.87 (1H, m)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

210.5, 137.5, 136.8, 135.0, 128.9, 127.5, 126.7, 125.7, 122.0, 119.6, 118.2, 109.5, 107.4, 59.6, 46.5, 45.0, 34.9, 31.5, 25.9

FAB-MS (NBA) : 316 [M]⁺

Mannich 反応の検討

2 級アミン 127 (20.1mg, 0.064mmol) を MeOH に溶かし、濃塩酸 0.1mL を加える。Propanal (9 μL, 2eq) を加えて 50 度で 4 時間攪拌した。CDCl₃ と sat. aq. NaHCO₃ をはった分液ロートに反応溶液を少しずつ加え、有機層を分取後、溶媒を減圧留去。残渣を精製したが、原料 8.0mg (40%) とケトンがジメチルアセタールとなった副生成物が 10.8mg (47%) 得られた。

β-ケトエステル 122 の還元と、Grignard 試薬による増炭の検討

β-ケトエステル **122** (20.1mg, 0.043mmol) を dry AcOH 0.5mL に溶かし、NaBH₃CN (20mg, 7.4eq) を加えて、室温で攪拌する。1.5 時間後、水を加えて quench し、sat. aq. NaHCO₃ で塩基性にする。AcOEt で 3 回抽出し、溶媒を減圧留去。目的物をジアステレオマー混合物として 16.7mg (83%) 得た。本化合物は 4 種のジアステレオマー混合物として存在し、NMR の詳細な解析は行わなかった。このジアステレオマー混合物 (12.3mg, 0.033mmol) を THF に溶かして -40 度に冷却し、EtMgBr sol. (100 μL, 3.1eq) を加えて、徐々に室温まで昇温した。24 時間後、1N NH₄Cl を加えて quench し、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した後、溶媒を減圧留去し、原料を 10.9mg (89%) 回収した。

γ-Caprolactone の還元

γ-Caprolactone (200 μL, 1.80mmol) の dry THF (5mL) 溶液に氷冷下 LiAlH₄ (31mg, 0.45eq) を加え室温で攪拌した。30 分後、氷冷下 Et₂O (5mL) 溶液で希釈し、水 30 μL, 15% aq. NaOH 30 μL、水 90 μL の順に加えて overnight 攪拌した。懸濁液をセライトろ過してゲルを除き、ろ液を MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去し、目的の 1,4-Hexanediol を 150.8mg (71%) 得た。

1,4-Hexanediol の Swern 酸化

(COCl)₂ (1.8mL, 2.05eq)の CH₂Cl₂ (10mL) 溶液を-78℃に冷却し、dry DMSO (2.9mL, 4.0eq) の CH₂Cl₂ (10mL) 溶液を少しずつ加える。30 分攪拌後、1,4-Hexanediol (1.21g, 10.24mmol) の CH₂Cl₂ (35mL) 溶液を滴下ロートを用いてゆっくり加え、滴下終了後 時間攪拌した。Et₃N (14.5mL, 10eq) を少しずつ加えた後、-78℃で 30 分、0℃に昇温して 2 時間攪拌した。反応溶液を分液ロートに移し、有機層を分取後、水層をで 3 回抽出した。有機層を合わせて MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧蒸留により精製し、目的の 4-oxohexanal (**134**) 1.001g (86%) を得た。

4-oxohexanal

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

9.81 (1H, s), 2.76 (4H, m), 2.50 (2H, m), 1.08 (3H, t, *J*=7.6 Hz)

Pictet-Spengler 反応による **133** の合成

*N*_b-Benzyl- D-Tryptophan methyl ester (**118**) (1.00g, 3.24mmol) の CH₂Cl₂ (33mL) 溶液に、氷冷下 4-Oxohexanal (**134**) (0.46mL, 1.2eq) を加えた後、TFA (0.6mL, 2.4eq) を少しずつ加える。氷浴を外し、Ar 下室温で 18h 攪拌する。氷冷下、10% aq. NaHCO₃ で塩基性とし、CHCl₃ にて 3 回抽出した。有機層を MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去して残渣 1.37g を得た。これをカラムクロマトグラフィー (20%AcOEt / Hexane) で分離精製し、目的物 **133** を 756.4mg (58%) 得た。

133

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

8.30 (1H, br-s), 7.52 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 7.33-7.23 (6H, m), 7.15 (1H, t, *J*=7.5Hz), 7.10 (1H, t, *J*=7.5Hz), 3.98 (1H, dd, *J*=9.2, 5.0 Hz, H-5), 3.81 (1H, d, *J*=13.4 Hz, Bn), 3.78 (3H, s), 3.74 (1H, dd, *J*=8.3, 2.8 Hz, H-3), 3.12 (1H, dd, *J*=15.9, 9.3 Hz, H-6), 3.03 (1H, dd, *J*=15.9, 5.0 Hz, H-6), 2.51 (1H, ddd, *J*=18.1, 8.8, 5.7 Hz, H-15), 2.30 (1H, dt, *J*=18.1, 5.7 Hz, H-15), 2.20 (1H, dq, *J*=17.8, 7.3 Hz, H-19), 2.07 (1H, m, H-14), 2.01 (1H, dq, *J*=17.8, 7.3 Hz, H-19), 1.78 (1H, m, H-14), 0.86 (3H, t, *J*=7.5Hz, H-18)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

212.1 (C-20), 173.4, 139.5, 136.2, 134.5, 129.2, 128.1, 127.0, 126.8, 121.6, 119.3, 118.0, 110.9, 107.0, 56.9 (C-5), 54.7 (C-3), 53.3 (Bn), 51.9 (OMe), 37.9 (C-15), 35.7 (C-19), 27.5 (C-14), 21.0 (C-6), 7.5 (C-18)

EI-MS *m/z* (%): 404 (M⁺, 37), 319 (99), 91 (100)

[α]_D²⁴: -26.1° (c 1.00, CHCl₃)

分子内環化反応による 1,3-ジケトン **132** への変換

枝付ナスフラスコに NaH (800mg, 2.1eq) をはかり取り、dry Hexane で 3 回洗浄する。そこへ、**133** の toluene 溶液 (80mL) を cannulation し、Dean-Stark Trap を付けて加熱還流する。5.5 時間後、水を加えて quench し、AcOEt で 3 回抽出、溶媒を減圧留去し、目的の 1,3-ジケトン **132** を 3.53g (quant.) 得た。

1,3-ジケトン **132**

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

15.79 (1H, s), 7.71 (1H, br-s), 7.50 (1H, d, *J*=7.5 Hz),, 7.37-7.25 (6H, m), 7.18-7.10 (2H), 4.07 (1H, d, *J*=5.3 Hz, H-3), 3.82 (1H, d, *J*=13.4 Hz, Bn), 3.80 (1H, d, *J*=5.3 Hz, H-5), 3.72 (1H, d, *J*=13.4 Hz, Bn), 3.21 (1H, dd, *J*=16.2, 6.0 Hz, H-6), 2.96 (1H, overlapped, H-14), 2.93 (1H, d, *J*=16.2 Hz, H-6), 2.36 (1H, overlapped, H-14), 2.32 (2H, m, H-14), 1.04 (3H, t, *J*=7.3Hz, H-18)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

201.5 (C-20), 181.6, 138.2, 135.8, 132.9, 128.7, 128.4, 127.3, 127.0, 121.9, 119.7, 118.3, 110.9, 106.9 (C-7), 102.8 (C-15), 56.8 (C-5), 55.8 (Bn), 49.9 (C-3), 30.2 (C-19), 30.0 (C-14), 22.1 (C-6), 7.9 (C-18)

EI-MS *m/z* (%): 372 (M⁺, 81), 259 (94), 91 (100)

1,3-ジケトン **132** のアセタール保護の試み

1,3-ジケトン **132** (21.3mg, 0.057mmol) の toluene 溶液(2mL)に ethylene glycol (32 μL, 10eq), PTSA・H₂O (33.0mg, 3.0eq) を加えて Dean-Stark Trap をつけ、加熱還流する。1.5 時間後、氷冷下、sat. aq., Na₂CO₃ を加えて塩基性とし、AcOEt で 3 回抽出する。溶媒を減圧留去し、得られた残渣 13.8mg をカラムクロマトグラフィー(20%AcOEt / Hexane) で分離精製し、16 位アセタール保護体 **136** を 11.5mg (56%) 得た。

16 位アセタール保護体 **136**

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.71 (1H, s), 7.50 (1H, d, *J*=7.5 Hz),, 7.37-7.25 (6H, m), 7.18-7.10 (2H), 4.05-3.85 (5H, overlapped), 3.10 (1H, d, *J*=6.8 Hz), 2.99 (1H, dd, *J*=16.8, 6.4 Hz), 2.89 (1H, d, *J*=16.8 Hz), 2.24 (1H, m), 1.70-1.63 (2H, overlapped), 1.56-1.46 (2H, overlapped)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

139.2, 135.7, 132.3, 128.6, 128.2, 127.2, 126.8, 121.3, 119.3, 118.1, 110.8, 109.0, 107.6, 64.5, 64.4, 58.2, 57.2, 51.3, 29.6, 27.3, 17.6

EI-MS *m/z* (%): 360 (M⁺, 69), 259 (100), 91 (37)

1,3-ジケトン **132** の ethoxyethyl 保護

1,3-ジケトン **132** (5.6mg, 0.015mmol) の CH₂Cl₂ 溶液(0.5mL)に氷冷下 ethyl vinyl ether (15 μL, 10eq), PTSA・H₂O (7.8mg, 2.7eq) を加えて室温で攪拌する。1 時間後、氷冷下、sat. aq., Na₂CO₃ を加えて塩基性とし、CHCl₃ で 3 回抽出する。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (15%AcOEt / Hexane) で分離精製し、目的物 **137** を 2.6mg (39%) 得、原料を 2.5mg (45%) 回収した。微量でジアステレオマーの混合物であるため NMR の解析は困難であったが、δ 4.95 にアセタールの付け根のプロトンが観測され、EIMS より 444 (M⁺, 78%) に分子イオンピークが認められたことから構造を確認した。

1,3-ジケトン **132** の LiAlH₄還元による 2 級アルコール **139** の合成

1,3-ジケトン **132** (50.0mg, 0.134mmol) の THF 溶液に氷冷下 LAH (8.5mg, 1.7eq) を加えてそのまま 0°C で攪拌する。1.5 時間後、Ether で希釈後、水 10 μ L, 15% aq. NaOH 10 μ L、水 30 μ L を加えて overnight 攪拌した。懸濁液をセライトろ過してゲルを除き、ろ液を MgSO₄ 乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(10%AcOEt / Hexane) で分離精製し、目的の 2 級アルコール **139** を 34.9mg (69%, diastereomeric mixture) 得るとともに、エノン **125** を 4.7mg (9.8%) 得た。

139 の diastereomeric mixture をカラムクロマトグラフィー(10%AcOEt / Hexane) で分離精製し、低極性側からそれぞれ **139a** 21.7mg (43%), **139b** 8.5mg (17%), **139c** 4.7mg (9.3%) 得た。

139a : ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

4.11 (1H, br-d, *J*=9.3 Hz, H-3), 4.08 (1H, br-ddd, *J*=8, 6, 2 Hz, H-20), 3.85 (1H, d, *J*=13.6 Hz, Bn), 3.77 (1H, d, *J*=13.6 Hz, Bn), 3.70 (1H, d, *J*=4.9 Hz, H-5), 3.13-3.11 (2H, overlapped, H-6, 15), 3.03 (1H, dd, *J*=15.9, 5.2 Hz, H-6), 2.66 (1H, q-like, *J*=10 Hz, H-14), 1.90 (1H, dd, *J*=12.5, 9.0 Hz, H-14), 1.45 (1H, m, H-19), 1.27 (1H, m, H-19), 0.92 (3H, t, *J*=7.4, H-18)

複雑化を避けるため、一部 aromatic は記載していない。

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

218.1 (C-16), 106.4 (C-7), 69.6 (C-20), 63.9 (C-5), 55.1 (Bn), 50.2 (C-3), 47.9 (C-15), 29.5 (C-14), 25.7 (C-19), 19.5 (C-6), 10.6 (C-18)

EI-MS *m/z* (%): 360 (M⁺, 69), 259 (100), 91 (37)

139b : ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

4.04 (1H, br-d, *J*=4.9 Hz, H-3), 3.76 (2H, overlapped, H-5, H-20), 3.76 (1H, d, *J*=13.6 Hz, Bn), 3.73 (1H, d, *J*=13.6 Hz, Bn), 3.23 (1H, dd, *J*=17.1, 6.6 Hz, H-6), 2.79 (1H, d, *J*=16.8 Hz, H-6), 2.26 (2H, overlapped, H-14, H-15), 2.11 (1H, m, H-14), 1.46 (1H, m, H-19), 1.33 (1H, m, H-19), 0.88 (3H, t, *J*=7.4, H-18) aromatic は都合上、記載していない。

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

212.7 (C-16), 106.1 (C-7), 73.7 (C-20), 65.2 (C-5), 55.7 (Bn), 49.5 (C-3), 48.8 (C-15), 34.7 (C-14), 26.8 (C-19), 20.0 (C-6), 9.7 (C-18)

139c : ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

4.07 (1H, br-d, *J*=4.4 Hz, H-3), 4.00 (1H, br-ddd, *J*=8, 5, 3 Hz, H-20), 3.77 (1H, d, *J*=8 Hz, H-5), 3.76 (2H, s), 3.24 (1H, dd, *J*=16.8, 6.6 Hz, H-6), 2.74 (1H, d, *J*=16.8 Hz, H-6), 2.51 (1H, ddd, *J*=12.8, 9.9, 5.2 Hz, H-14), 2.26 (1H, br-dd, *J*=8.5, 8.2 Hz, H-14), 1.98 (1H, dd, *J*=12.8, 7.8 Hz, H-14), 1.48 (1H, m, H-19), 1.23 (1H, m, H-19), 0.85 (3H, t, *J*=7.4, H-18) aromatic は都合上、記載していない。

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃)

211.9 (C-16), 106.2 (C-7), 71.2 (C-20), 64.6 (C-5), 56.0 (Bn), 50.0 (C-3), 48.8 (C-15), 30.1 (C-14), 26.5 (C-19), 20.3 (C-6), 10.6 (C-18)

2 級アルコール **139a** の TBS 保護

2 級アルコール **139a** (210.1mg, 0.56mmol) の CH_2Cl_2 (5mL) 溶液に氷冷下 2,6-Lutidine (100 μL , 1.5eq), TBSOTf (150 μL , 1.2eq) を加えて、そのまま攪拌する。30 分後、水を加えて quench し、 CHCl_3 で 3 回抽出、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(10%AcOEt / Hexane) で分離精製し、目的の TBS 保護体 **140a** を 193.0mg (71%) 得た。

TBS 保護体 140a

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.59 (1H, br-s), 7.45-7.21 (7H, m), 7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.07 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 4.25 (1H, ddd, $J=7.8, 5.7, 2.3$ Hz, H-20), 4.10 (1H, d, $J=8.8$ Hz, H-3), 3.84 (1H, d, $J=13.5$ Hz, Bn), 3.78 (1H, d, $J=13.5$ Hz, Bn), 3.66 (1H, br-t, $J=3.3$ Hz, H-5), 3.03 (2H, overlapped), 2.89 (1H, ddd, $J=10.1, 7.5, 2.3$ Hz, H-15), 2.65 (1H, ddd, $J=12.4, 11.2, 9.2$ Hz, H-14), 2.07 (1H, dd, $J=12.7, 7.7$ Hz, H-14), 1.50-1.32 (2H, m, H-19), 0.85 (3H, t, $J=7.3$ Hz, H-18), 0.37 (9H, s, TBS), -0.09 (3H, s, TBS), -0.51 (3H, s, TBS)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

214.3 (C-16), 138.7, 136.2, 134.3, 128.46, 128.42, 127.2, 121.7, 119.4, 118.3, 110.7, 106.7, 69.2 (C-20), 63.7, 55.2, 50.2, 46.9, 29.3, 28.2, 25.3, 19.8, 17.6, 10.2 (C-18), -4.5, -5.4

EI-MS m/z (%): 488 (M^+ , 14), 259 (100), 75 (69)

Tebbe olefination によるエキソオレフィン **141** の合成

X (50.2mg, 0.10mmol) の THF 溶液 (5mL) に氷冷下 0.5M Tebbe reagent トルエン溶液を(0.6mL, 3.0eq) 加えて、外浴 60 度で 1 時間攪拌する。Ether で希釈後、2N NaOH aq. を加えてしばらく攪拌する。セライトろ過し、ろ液を MgSO_4 乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(15%AcOEt / Hexane) で分離精製し、目的物 **141** を 18.4mg (38%) 得た。

エキソオレフィン 141

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

7.59 (1H, br-s), 7.45-7.21 (7H, m), 7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.07 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 5.05 (1H, br-s, H-17), 4.93 (1H, br-s, H-17), 3.81-3.67 (4H, overlapped), 3.24 (1H, dd, $J=16.8, 6.8$ Hz), 2.83 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.49 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 2.20-2.09 (2H, overlapped), 0.66 (3H, t, $J=7.3$ Hz, H-18), 0.76 (9H, s, TBS), -0.38 (3H, s, TBS), -0.45 (3H, s, TBS)

EI-MS m/z (%): 486 (M^+ , 79), 313 (100), 91 (92)

Hydroboration による 1 級アルコール **142** の合成

エキソオレフィン **141** (7.5mg, 0.015mmol) を THF (0.2mL) に溶かし、氷冷下 0.5M 9-BBN sol (245 μL , 8eq) を加えて室温で攪拌する。1.5 時間後、氷冷下 2N aq. NaOH 100 μL と 31% H_2O_2 100 μL を加えて室温で 1 時間攪拌する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(1%MeOH / CHCl_3) で分離精製し、目的物 **142** を 1.8mg (22%) 得た。ジアステレオマー混合物なので解析は困難であったが、オレフィンのピークが観測されず、 δ 3.8 付近にシグナルが観測されたこと、TBS 基のシグナルが観測されたことから推定した。EIMS において、分子イオンピークも観測された。

EI-MS m/z (%): 504 (M^+ , 25), 259 (65), 91 (100)

参考文献

- 1) J. E. Saxton (Ed.) *Monoterpenoid Indole Alkaloids*; supplement to Vol. 25, Part 4 of The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Wiley: Chichester, **1994**.
- 2) J. Stockigt, L. Barleben, S. Panjikar and E. A. Loris ; 3D-Structure and Function of Strictosidine Synthase – the Key Enzyme of Monoterpenoid Indole Alkaloid Biosynthesis. *Plant Physiology and Biochemistry*, **2008**, *46*, 340-355.
- 3) J. J. Maresh, L. A. Giddings, A. Friedrich, F. A. Loris, S. Panjikar, B. L. Trout, J. Stockigt, B. Peters and S. E. O'Connor ; Strictosidine Synthase : Mechanism of a Pictet-Spengler Catalyzing Enzyme. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 710-723.
- 4) M. Kitajima, Y. Arai, H. Takayama and N. Aimi ; A Chemical Study on “Yakatsu (冶葛)” Stored in Shosoin repository : Isolation and Characterization of Four Indole Alkaloids from a 1250 Year-old Sample of the Chinese Toxic Medicine. *Proc. Japan Acad., Ser. B.*, **1998**, *74*, 159-163
- 5) H. Takayama, S. Sakai ; *Gelsemium* Alkaloids. in G. A. Cordell (Ed.) ; *The Alkaloids*, Vol 49, p1-78. Academic Press, New York, **1988**
- 6) M. Kitajima ; Chemical Studies on Monoterpenoid Indole Alkaloids from Medicinal Plant Resources, *Gelsemium* and *Ophiorrhiza*. *J. Nat. Med.*, **2007**, *61*, 14-23.
- 7) D. Pongluxe, S. Wongseripipatana, S. Subhadhirasakul, H. Takayama, M. Yokota, K. Ogata, C. Phisalaphong, N. Aimi and S. Sakai ; Studies on the Indole Alkaloids of *Gelsemium elegans* (Thailand) : Structure Elucidation and Proposal of Biogenetic Route. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5075-5094
- 8) M. Kitajima, H. Takayama and S. Sakai ; Synthesis of a Novel Gelsedine-type *Gelsemium* Alkaloid, Gelsemicine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1573-1578.
- 9) H. Takayama, Y. Tominaga, M. Kitajima, N. Aimi and S. Sakai ; First Synthesis of the Novel *Gelsemium* Alkaloids, Gelselegine, Gelsenicine, and Gelsedine Using a Biomimetic Approach. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4381-4385
- 10) L. Z. Lin, G. A. Cordell, C. Z. Ni and J. Clardy ; Two Oxindole Alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 3013-3017
- 11) M. Kitajima, T. Nakamura, N. Kogure, M. Ogawa, Y. Mitsuno, K. Ono, S. Yano, N. Aimi and H. Takayama. Isolation of Gelsedine-Type Indole Alkaloids from *Gelsemium elegans* and Evaluation of the Cytotoxic Activity of *Gelsemium* Alkaloids for A431 Epidermoid Carcinoma Cells. *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 715-718. and **2007**, *70*, 142.
- 12) P. Magnus, B. Mugrage, M. R. DeLuca and G. A. Cain ; Total Synthesis of (+)-Koumine, (+)-Taberpsychine, and (+)-Koumidine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 786-789.
- 13) P. Magnus, B. Mugrage, M. R. DeLuca and G. A. Cain ; Studies on *Gelsemium* Alkaloids. Total Synthesis of (+)-Koumine, (+)-Taberpsychine, and (+)-Koumidine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5220-5230.
- 14) T. Fukuyama and G. Liu ; Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Gelsemine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7426-7427

- 15) W. G. Beyersbergen van Henegouwen and H. Hiemstra, First Total Synthesis of ent-Gelsedine via a Novel Iodide-Promoted Allene N-Acyliminium Ion Cyclization. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8862-8867.
- 16) L. Z. Lin, G. A. Cordell, C. Z. Ni and J. Clardy; 19-(*R*)- and 19-(*S*)-Hydroxy- dihydrokoumine from *Gelsemium elegans*. *Phytochemistry*, **1990**, 29, 965-968
- 17) L. Z. Lin, G. A. Cordell, C. Z. Ni and J. Clardy ; New Humantenine-type Alkaloids from *Gelsemium elegans*. *J. Nat. Prod.*, **1989**, 52, 588-594
- 18) S. Yeh, G. A. Cordell and M. Garland ; 21-Oxogelsevirine, A New Alkaloid from *Gelsemium rankinii*. *J. Nat. Prod.*, **1986**, 49, 483-487
- 19) F. M. Lovell, R. Pepinsky and A. J. C. Wilson ; X-ray Analysis of the Structure of Gelsemine Hydrohalides. *Tetrahedron Letters*, **1959**, 4, 1-5
- 20) M. Kitajima, N. Kogure, K. Yamaguchi, H. Takayama and N. Aimi. Structure Reinvestigation of Gelsemoxonine, a Constituent of *Gelsemium elegans*, Reveals a Novel, Azetidine-Containing Indole Alkaloids. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2075-2078.
- 21) L. Z. Lin, G. A. Cordell, C. Z. Ni and J. Clardy ; Oxindole Alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Phytochemistry*, **1991**, 30, 1311-1315
- 22) K. P. M. Vanhessche and K. B. Sharpless ; Catalytic Asymmetric Synthesis of New Halogenated Chiral Synthons. *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 517-522
- 23) N. Kogure, N. Ishii, M. Kitajima, S. Wongseripipatana and H. Takayama. Four Novel Gelsenicine-Related Oxindole Alkaloids from the Leaves of *Gelsemium elegans* Benth. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3085-3088.
- 24) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, T. V. Koftis, A. Converso, E. Loizidou, F. Kaiser, A. J. Roecker, C. C. Dellios, X. W. Sun and G. Petrovic ; Studies toward the Synthesis of Azadirachtin, Part 2: Construction of Fully Functionalized ABCD Ring Frameworks and Unusual Intramolecular Reactions Induced by Close-Proximity Effects. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3447-3452.
- 25) N. Kogure, H. Kobayashi, N. Ishii, M. Kitajima and H. Takayama. New humantenine- type Indole alkaloids with iridoid unit from *Gelsemium* species. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 3638-3642.
- 26) N. Kogure, N. Ishii, H. Kobayashi, M. Kitajima, S. Wongseripipatana and H. Takayama ; New Iridoids from *Gelsemium* species. *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, Published on Web.
- 27) M. Gorman and J. Sweeny ; *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 5, 3105-3111.
- 28) I. Ninomiya, Y. Tada, T. Kiguchi, O. Yamamoto, and T. Naito ; *Heterocycles*, **1978**, 9, 1527-1531.
- 29) M. Kitajima, A. Urano, N. Kogure, H. Takayama and N. Aimi. New Oxindole Alkaloids and Iridoid from Carolina jasmine (*Gelsemium sempervirens* Ait. f.). *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, 51, 1211-1214.
- 30) W. I. Tayler and H. Raymond ; *C. R. Acad., Sci. Paris* **1966**, 262D, 1141-1143.
- 31) M. Rey, T. Vergnami and A. S. Dreiding, *Helv. Acta., Chim.*, **1981**, 68, 1828-1834.

- 32) N. Kogure, A. Someya, A. Urano, M. Kitajima and H. Takayama. Total Synthesis and Full NMR Assignment of Ourouparine, a Yohimbine-type Alkaloid Isolated from *Gelsemium sempervirens*. *J. Nat. Med.*, **2007**, *61*, 208-212.
- 33) J. Yu, T. Wang, X. Z. Wearing, J. Ma and J. M. Cook ; Enantiospecific Total Synthesis of (–)-(E)-16-Epiaffinisine, (+)-(E)-16-Epinormacusine B, and (+)-Dehydro-16-epiaffinisine as well as the Stereocontrolled Total Synthesis of Alkaloid G. *J. Org. Chem*, **2003**, *68*, 5852-5859.
- 34) P. Yu, T. Wang, J. Li and J.M.Cook ; Enantiospecific Total Synthesis of the Sarpagine Related Indole Alkaloids Talpinine and Talcarpine as Well as the Improved Total Synthesis of Alstonerine and Anhydromacrosalpine-methine via the Asymmetric Pictet-Spengler Reaction. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3173-3191.

謝辞

終わりにあたりまして本研究を行うに際し、終始ご懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました高山廣光 教授に心より感謝申し上げます。

構造解析、実験操作に関する多くの貴重な御指導、御助言を下さいました北島満里子 准教授に心から感謝申し上げます。

ご懇切なる御指導、貴重なご進言を賜りました千葉大学名誉教授の相見則郎先生に心より感謝申し上げます。

X 線結晶構造解析を測定していただきました徳島文理大学薬学部の山口健太郎教授に感謝致します。

高分解能マスペクトルをはじめ、各種スペクトルデータを測定して頂きました本学分析センターの皆様に感謝致します。

貴重な *Gelsemium elegans* をご供与下さいました伊豆熱川バナナワニ園の木村智氏、清水秀男氏に厚く御礼申し上げます。

貴重な *Gelsemium elegans* をご供与下さいましたタイ・チュラロンコン大学薬学部 Sumphan Wongseripipatana 博士に厚く御礼申し上げます。

共同研究者として、生物活性評価を行って下さった千葉大学大学院薬学研究院薬物治療学研究室（現高齢者薬剤学研究室）の矢野真吾名誉教授、上野光一教授、中村智徳講師、小川美緒修士に深く感謝致します。

最後になりましたが、研究面において多くの御助言、御討論を下さり、生活面においても楽しく語り合い、研究生活を豊かのものにしていただきました、生体機能性分子研究室の皆様に感謝致します。

主論文目録

本学位論文内容は以下の発表論文による。

1. M. Kitajima, N. Kogure, K. Yamaguchi, H. Takayama and N. Aimi. Structure Reinvestigation of Gelsemoxonine, a Constituent of *Gelsemium elegans*, Reveals a Novel, Azetidine-Containing Indole Alkaloids.
Org. Lett., **2003**, 5, 2075-2078.
2. M. Kitajima, A. Urano, N. Kogure, H. Takayama and N. Aimi. New Oxindole Alkaloids and Iridoid from Carolina jasmine (*Gelsemium sempervirens* Ait. f.).
Chem. Pharm. Bull., **2003**, 51, 1211-1214.
3. N. Kogure, C. Nishiya, M. Kitajima and H. Takayama. Six new indole alkaloids from *Gelsemium sempervirens* Ait. f.
Tetrahedron Lett., **2005**, 46, 5857-5861.
4. N. Kogure, N. Ishii, M. Kitajima, S. Wongseripipatana and H. Takayama. Four Novel Gelsenicine-Related Oxindole Alkaloids from the Leaves of *Gelsemium elegans* Benth.
Org. Lett., **2006**, 8, 3085-3088.
5. M. Kitajima, T. Nakamura, N. Kogure, M. Ogawa, Y. Mitsuno, K. Ono, S. Yano, N. Aimi and H. Takayama. Isolation of Gelsedine-Type Indole Alkaloids from *Gelsemium elegans* and Evaluation of the Cytotoxic Activity of *Gelsemium* Alkaloids for A431 Epidermoid Carcinoma Cells
J. Nat. Prod., **2006**, 69, 715-718. and **2007**, 70, 142.
6. N. Kogure, A. Someya, A. Urano, M. Kitajima and H. Takayama. Total Synthesis and Full NMR Assignment of Ourouparine, a Yohimbine-type Alkaloid Isolated from *Gelsemium sempervirens*.
J. Nat. Med., **2007**, 61, 208-212.
7. N. Kogure, H. Kobayashi, N. Ishii, M. Kitajima and H. Takayama. New humantenine- type Indole alkaloids with iridoid unit from *Gelsemium* species.
Tetrahedron Lett., **2008**, 49, 3638-3642.
8. N. Kogure, N. Ishii, H. Kobayashi, M. Kitajima and H. Takayama. New Iridoids from *Gelsemium* species.
Chem. Pharm. Bull., **2008**, 56, 870-872.

論文審査委員

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	高山	廣光
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	石川	勉
	千葉大学教授	(薬学研究院)	理学博士	石橋	正己
	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	西田	篤司
	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	濱田	康正