

アルカロイド置換基を有する双環式環状過酸化物の合成と抗マラリア活性

Synthesis of antimalarial bicyclic peroxides possessing alkaloidal substituents

鎌田正喜^{a,*}・岡野絵里^a・宮島 彩^a・早川 潤^a・金 恵淑^b

Masaki KAMATA^{a,*}・Eri OKANO^a・Aya MIYAJIMA^a・Jun HAYAKAWA^a・Hye-Sook KIM^b

Abstract: Various cyclic peroxides such as 1,4-diaryl-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]octane derivatives and 1,5-diaryl-6,7-dioxabicyclo[3.2.2]nonane derivatives possessing alkaloidal substituents were synthesized to evaluate antimalarial activity. *In vitro* evaluation of the 1,5-diaryl-6,7-dioxabicyclo[3.2.2]nonane derivatives showed high antimalarial activity and high selectivity.

Key words: single-electron transfer, photo-oxygenation, photo-electron transfer reaction, triphenylpyrylium tetrafluoroborate, 1,4-diaryl-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]octane derivatives, 1,5-diaryl-6,7-dioxabicyclo[3.2.2]nonane derivatives, alkaloidal substituents, antimalarials, antimalarial peroxides, antimalarial activity.

1. はじめに

我々は、“可視光吸収型増感剤を用いた新規光化学反応の開発およびその実用化”を目標にして、ピリリウム塩を増感剤とする光電子移動反応の研究を行ってきた。新規光化学反応の開発では、合成化学的に有用な種々の反応開発に成功している[1]。また、実用面からは、光電子移動酸素化反応を積極的に活用することによって薬理活性を有する種々の双環式環状過酸化物 **1-3** の合成を行ってきた (**Scheme 1**) [2, 3]。環状過酸化物 **1-3** は、前駆体ジエンからそれぞれ1段階という短経路で合成することが可能であり、類似の双環式環状過酸化物構造を有するアルテミシニンに匹敵する高い抗マラリア活性と選択毒性比を持つものがあることを明らかにした (**Table 1**) [2, 3]。一方、我々は、*N*¹,*N*²,*N*³-トリアルキル-1,3-ジアミン側鎖を有する新規キノリン類を合成し、それらが高い抗マラリア活性と選択毒性比を持つことも明らかにした (**Table 2**) [4]。抗マラリア活性を持つ既知のキノリン誘導体は、ほとんどの場合キノリンの4位に置換したアルキル側鎖の *N*¹上に水素原子を持つが[5]、この水素原子をメチル基に変えても高い抗マラリア活性と選択毒性比があることを明らかにした[4]。

本研究では、双環式環状過酸化物構造とアルカロイド構造を併せ持つ分子を構築することにより、双環式環状過酸化物が本来持っている抗マラリア活性や選択毒性比を向上させることができるのではないかと考え、双環式環状過酸化物の1,4-ジアリール-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **1c** および1,5-ジアリール-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **2c** のベンゼン環上にピロリジンやピペリジン、ピペラジン骨格を持つアルカロイド官能基を導入して環状過酸化物-アルカロイド複合型化合物 **9-12** を合成し、その抗マラリア活性および細胞毒性、選択毒性比を調査することにした (**Scheme 2**)。

2021.10.25 受理

^a 新潟大学教育学部化学教室：Department of Chemistry, Faculty of Education, Niigata University, Niigata 950-2102, Japan.

^b 岡山大学大学院薬学研究科：Faculty of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, 700-8530, Japan.

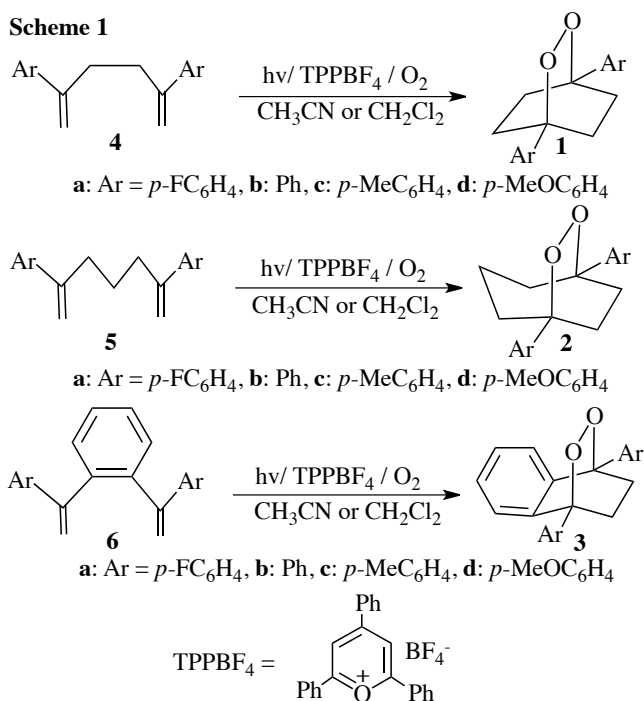


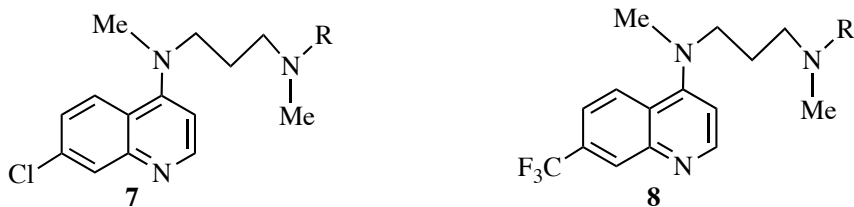
Table 1. *In vitro* antimalarial activity of various cyclic peroxides **1-3** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c	Reference
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b		
1a	560	18000 (61%) ^d	>32	[2a]
1b	1000	32000 (60%) ^d	>32	[2a]
1c	500	1700	3.4	[2a]
1d	1200	18000 (88%) ^d	>15	[2a]
2a	250	15000	60	[2b]
2b	90	27000 (59%) ^d	>300	[2b]
2c	160	16000 (59%) ^d	>100	[2b]
2d	160	16000 (83%) ^d	>100	[2b]
3a	170	3000	18	[2d]
3b	130	1000	8	[2d]
3c	80	19000 (66%) ^d	>238	[2d]
3d	110	10000	91	[2d]
Artemisinin	7.8	10000	1280	[2a, 2b]

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = (EC₅₀ value for FM3A)/(EC₅₀ value for *P. falciparum*).

^dGrowth percent at the concentration indicated.

Scheme 2 Synthesis of novel antimalarial *N*¹-(7-substituted-quinoline-4-yl)-*N*¹,*N*³,*N*³-trialkylpropane-1,3-diamines



7a: R = H
7b: R = CH₃ (Me)
7c: R = CH₂CH₃ (Et)
7d: R = CH₂CH₂CH₃ (Pr)
7e: R = CH(CH₃)₂ (*i*-Pr)
7f: R = CH₂CH₂CH₂CH₃ (Bu)
7g: R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (Pen)

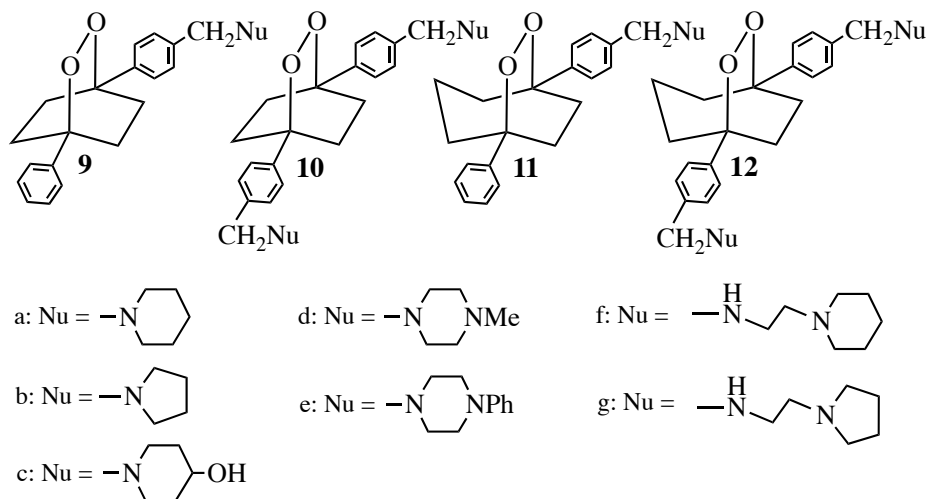
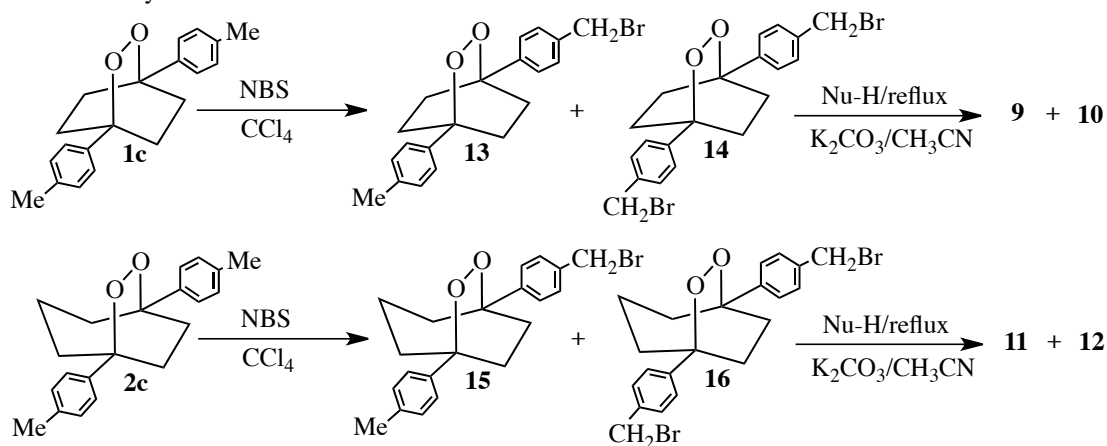
8a: R = H
8b: R = CH₃ (Me)
8c: R = CH₂CH₃ (Et)
8d: R = CH₂CH₂CH₃ (Pr)
8e: R = CH(CH₃)₂ (*i*-Pr)
8f: R = CH₂CH₂CH₂CH₃ (Bu)
8g: R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (Pen)

Table 2. *In vitro* antimalarial activity of Aminoalkylquinolines **7-8** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells [4]

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
7a	92	700	8
7b	25	11000	440
7c	94	6200	66
7d	90	6500	72
7e	56	5600	100
7f	84	6900	82
7g	69	4800	70

8a	112	1300	12
8b	25	18000	720
8c	490	6200	14
8d	370	4400	12
8e	450	3800	8
8f	270	3100	11
8g	530	4600	9
Chloroquine	18	32000	1780

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = EC₅₀ value (FM3A) / EC₅₀ value (*P. falciparum*).

Scheme 3 Synthesis of bicyclic peroxides possessing various alkaloidal substituents**Scheme 4** Synthetic routes of 9-12

2. 本論

双環式環状過酸化物 **1**, **2** が抗マラリア活性を示す理由は、ヘム (Fe(II)) との反応で **1**, **2** の O-O 結合が一電子還元的に開裂してオキシラジカルを生成し、それに続くカルボニル基の形成と環内の C-C 結合開裂によって抗マラリア活性なアルキルラジカル種を生成するためと考えている。本研究では、抗マラリア活性を有する双環式環状過酸化物 **1**, **2** に弱い塩基性をもつアルカロイド官能基を導入して新規な双環式環状過酸化物 **9-12** を合成し、それらがマラリア原虫のやや酸性化した食胞内に取り込まれやすくすることにより抗マラリア活性を向上させようというのが狙いである。

新規な双環式環状過酸化物 **9-12** の合成ルートは **Scheme 4** に示したとおりである。すでに報告済みであるが、ピリリウム塩を増感剤とする光電子移動酸化反応を活用して前駆体ジエンからそれぞれ **1c**, **2c** を合成する [2a, 2b]。次に、*N*-ブロモスクシンイミドにより **1c**, **2c** のベンジル位を臭素化してモノブロモ体 **13** とジブロモ体 **14** (**2c** の場合は、**15** と **16**) を合成する。モノブロモ体 **13**, **15** とジブロモ体 **14**, **16** は同時に生成してくるが、それぞれカラムクロマトグラフィーを使用して分離精製したのち、ピロリジンやピペリジン、あるいはピペラジン誘導体 (Nu-H) を用いて求核置換反応を実施することにより目的とするアルカロイ

ド置換体 **9-12** を合成するというのが一連の過程である。双環式環状過酸化物 **1c**, **2c** をそれぞれ前駆体ジエン **4c**, **5c** から合成すると全3段階となるが、前駆体ジエン **4c**, **5c** を合成するまでに2段階 ((1)Friedel-Crafts 反応によるジケトンの合成および(2)Wittig 反応によるジケトンのメチレン化) があるので、それらを含めると全5段階となる。ここでは環状過酸化物 **1c**, **2c** から始める合成方法について記した。

2-1. 環状過酸化物 **1c**, **2c** と NBS の反応によるモノブロモ体 **13**, **15** およびジブロモ体 **14**, **16** の合成

(1) 環状過酸化物 **1c** と NBS の反応によるモノブロモ体 **13** およびジブロモ体 **14** の合成

丸底フラスコに 1, 4-ジ(*p*-メチルフェニル)-2, 3-ジオキサビシクロ [2. 2. 2]オクタン **1c** (2.00 mmol) と 1.2 倍モルの *N*-ブロモスクシンイミド (NBS:2.40 mmol), および四塩化炭素 (50 mL) を入れ、窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流して反応させることにより、モノブロモ体 **13** およびジブロモ体 **14** が出発物の環状過酸化物 **1c** (回収率 21%) とともに混合物として得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこれらを慎重に分離し、得られたモノブロモ体 **13** およびジブロモ体 **14** を再結晶することにより純粋な **13** (47%) と **14** (30%) を得ることができた。Table 3 に結果を示した。NBS のモル数を増加すれば当然ながらジブロモ体 **14** の収量が増加すると予想できるが、今回はモノブロモ体 **13** を合成することも目的なので、**13** の収率が低下しないよう NBS の使用量は環状過酸化物 **1c** の 1.2 倍モルにすることにした。ジブロモ体 **14** がある程度生成してくるため環状過酸化物 **1c** が残ることは避けられなかった。

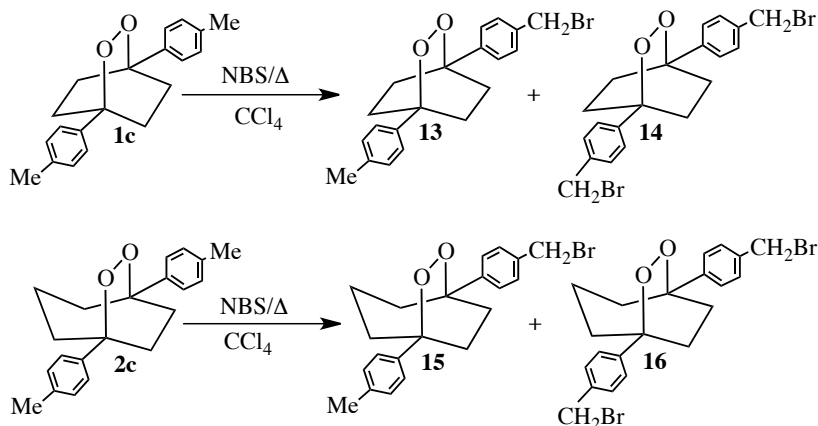


Table 3. Reactions of cyclic peroxides **1c**, **2c** with NBS

Run	Substrate (mmol)	NBS (mmol)	Reaction time (h)	Conv. (%)	Yield of product (%) ^b			
					13	14	15	16
1	1c (2.00)	2.40	2	79	47	30	--	--
2	2c (2.00)	2.40	2	87	--	--	44	20

^a**1c**, **2c** = 2.00 mmol, *N*-bromosuccinimide (NBS) = 2.40 mmol, AIBN = 1.0 mg, dry CCl₄ (bp. 76°C) = 50 mL.

^bIsolated yield by SiO₂ silica gel column chromatography.

(2) 環状過酸化物 **2c** と NBS の反応によるモノブロモ体 **15** およびジブロモ体 **16** の合成

上記(1)と同様に、丸底フラスコに 1, 5- (*p*-メチルフェニル) -5, 6-ジオキサビシクロ [3. 2. 2]ノナン **2c** (2.00 mmol) と 1.2 倍モルの *N*-ブロモスクシンイミド (NBS:2.40 mmol), および四塩化炭素 (50 mL) を入れ、窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流して反応させることにより、モノブロモ体 **15** およびジブロモ体 **16** が出発物の環状過酸化物 **2c** (回収率 13%) とともに混合物として得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこれらを慎重に分離し、得られたモノブロモ体 **15** およびジブロモ体 **16** を再結晶することにより純粋な **15**

(44%) と **16** (20%) を得ることができた。Table 3 に結果を示した。NBS のモル数を増加すれば当然ながらジブロモ体 **16** の収量が増加すると予想できるが、NBS を使い過ぎると、トリブロモ体やテトラブロモ体も生成してくるため避けなければならなかった。今回はモノブロモ体 **15** を合成することも目的なので、**16** の収率が低下しないよう NBS の使用量は環状過酸化物 **1** の 1.2 倍モルにすることにした。ジブロモ体 **16** がある程度生成してくるため基質 **1** が残ることは不可避であった。

2-2. モノブロモ体 **13**, **15** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) との反応によるモノアルカロイド置換環状過酸化物 **9** および **11** の合成

(1) モノブロモ体 **13** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) との反応によるモノアルカロイド置換 2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **9** の合成

20 mL のナス型フラスコに **13** (0.10 mmol), アルカロイド求核試薬 (Nu-H: 0.105-0.50 mmol), 炭酸カリウム (0.20 mmol), および乾燥アセトニトリル (5 mL) を入れ、窒素雰囲気下で 1-2 時間の加熱還流を行った。反応終了後、抽出、水洗、乾燥、および溶媒留去を行って得られた粗生成物をシリカゲル薄層クラマトグラフィー (展開溶媒としてアセトンを使用) で分離精製して目的とするモノアルカロイド置換 2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **9** を得た。Table 4 に各種のアルカロイド求核剤 (Nu-H) との反応で得られた結果を示した。いずれのアルカロイド求核剤 (Nu-H) に対しても良好な収率でモノアルカロイド置換環状過酸化物 **9a-g** が得られることがわかった。

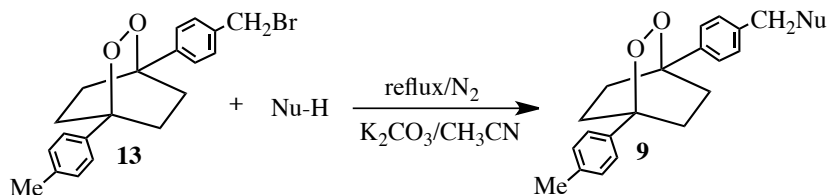


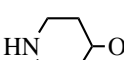
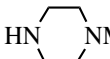
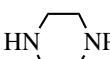
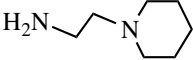
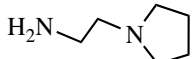


Table 4. Synthesis of 1,4-diaryl-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]octanes possessing an alkaloidal substituent **9**

Run	13 (mmol)	Nu-H (mmol)	Reaction time (h)	Yield of 9 (%) ^b	
1	0.10	HN 	0.20	1	9a = 78
2	0.10	HN 	0.20	1	9b = 84
3	0.10	HN 	0.20	1	9c = 89
4	0.10	HN 	0.20	1	9d = 78
5	0.10	HN 	0.105	2	9e = 93
6	0.10	H ₂ N 	0.50	1	9f = 69
7	0.10	H ₂ N 	0.50	1	9g = 77

^a**13** = 0.10 mmol, Nu-H (amine) = 0.105-0.20 mmol, K₂CO₃ = 0.20 mmol, dry CH₃CN (bp. 82°C) = 5 ml. ^bIsolated yield by SiO₂ silica gel thin layer chromatography.

(2) モノプロモ体 **15** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) の反応によるモノアルカロイド置換環状過酸化物 **11** の合成

20 mL のナス型フラスコに **15** (0.10 mmol), アルカロイド求核試薬 (Nu-H: 0.105-0.50 mmol), 炭酸カリウム (0.20 mmol), および乾燥アセトニトリル (5 mL) を入れ, 窒素雰囲気下で1時間の加熱還流を行った。反応終了後, 抽出, 水洗, 乾燥, および溶媒留去を行って得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒としてアセトンを使用) で分離精製して目的とするモノアルカロイド置換 6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **11** を得た。Table 5 に各種のアルカロイド求核剤 (Nu-H) を使って得られた結果を示した。いずれのアルカロイド求核剤 (Nu-H) に対しても良好な収率でモノアルカロイド置換環状過酸化物 **11a-g** が得られた。

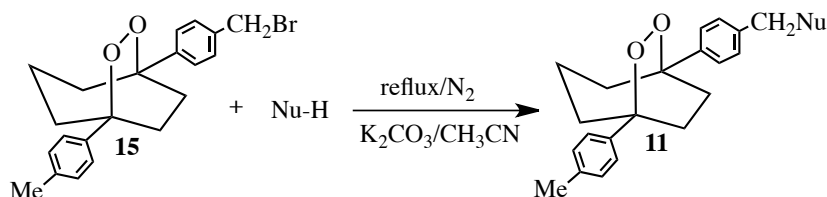





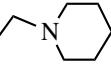
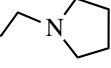


Table 5. Synthesis of 1,5-diaryl-2,3-dioxabicyclo[3.2.2]nonanes possessing an alkaloidal substituent **11**

Run	15 (mmol)	Nu-H (mmol)	Reaction time (h)	Yield of 11 (%) ^b	
1	0.10	HN 	0.20	1	11a = 86
2	0.10	HN 	0.20	1	11b = 86
3	0.10	HN 	0.20	1	11c = 82
4	0.10	HN 	0.20	1	11d = 74
5	0.10	HN 	0.105	1	11e = 97
6	0.10	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N 	0.50	1	11f = 68
7	0.10	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N 	0.50	1	11g = 81

^a**15** = 0.10 mmol, Nu-H (amine) = 0.105-0.20 mmol, K₂CO₃ = 0.20 mmol, dry CH₃CN (bp. 82°C) = 5 mL. ^bIsolated yield by SiO₂ silica gel thin layer chromatography.

2-3. ジプロモ体 **14**, **16** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) の反応によるビスアルカロイド置換環状過酸化物 **10** および **12** の合成

(1) ジプロモ体 **14** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) の反応によるビスアルカロイド置換環状過酸化物 **10** の合成

20 mL のナス型フラスコに **14** (0.10 mmol), アルカロイド求核試薬 (Nu-H: 0.20-1.00 mmol), 炭酸カリウム (0.20-0.40 mmol), および乾燥アセトニトリル (5 mL) を入れ, 窒素雰囲気下で 1-2 時間の加熱還流を行った。反応終了後, 抽出, 水洗, 乾燥, および溶媒留去を行って得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒としてアセトンを使用) で分離精製して目的とするビスアルカロイド置換 2,3-ジオキサビシクロ [2.2.2] オクタン **10** を得た。Table 6 に各種のアルカロイド求核剤 (Nu-H) との反応で得られた結果を示した。いずれのアルカロイド求核剤 (Nu-H) に対しても良好な収率でビスアルカロイド置換環状過酸化合物 **10a-g** (55-80%) が得られた。

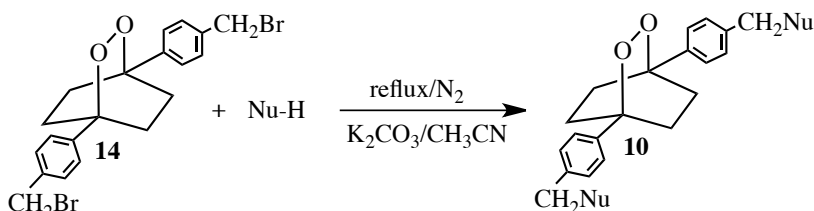


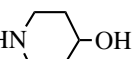
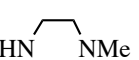
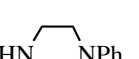




Table 6. Synthesis of 1,4-diaryl-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]octanes possessing two alkaloidal substituents **10**

Run	14 (mmol)	Nu-H (mmol)	Reaction time (h)	Yield of 10 (%) ^b	
1	0.10	HN 	0.20	1	10a = 74
2	0.10	HN 	0.40	1	10b = 80
3	0.10	HN 	0.40	1	10c = 84
4	0.10	HN 	0.40	1	10d = 55
5	0.10	HN 	0.21	2	10e = 79
6	0.10	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N 	1.00	1	10f = 66
7	0.10	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N 	1.00	1	10g = 58

^a**14** = 0.10 mmol, Nu-H (amine) = 0.20-1.00 mmol, K₂CO₃ = 0.20-0.40 mmol, dry CH₃CN (bp. 82°C) = 5 mL. ^bIsolated yield by SiO₂ silica gel thin layer chromatography.

(2) ジブプロモ体 **16** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) の反応によるビスアルカロイド置換環状過酸化合物 **12** の合成

20 mL のナス型フラスコに **16** (0.10 mmol), アルカロイド求核試薬 (Nu-H: 0.21-1.00 mmol), 炭酸カリウム (0.20-0.40 mmol), および乾燥アセトニトリル (5 mL) を入れ, 窒素雰囲気下で 1 時間の加熱還流を行った。反応終了後, 抽出, 水洗, 乾燥, および溶媒留去を行って得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒としてアセトンを使用) で分離精製して目的とするビスアルカロイド置換 6,7-ジオキサビシクロ [3.2.2] ノナン **12** を得た。Table 7 に各種のアルカロイド求核剤 (Nu-H) との反応で得られた結

果を示した。いずれのアルカロイド求核剤 (Nu-H) に対しても良好な収率でビスアルカロイド置換環状過酸化物 **12a-g** (60–100%) が得られた。

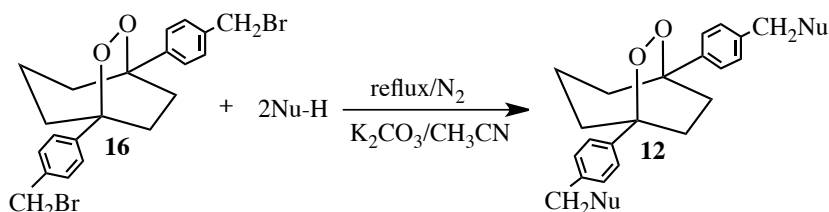


Table 7. Synthesis of 1,5-diaryl-2,3-dioxabicyclo[3.2.2]nonanes possessing two alkaloidal substituents **12**

Run	16 (mmol)	Nu-H (mmol)	Reaction time (h)	Yield of 12 (%) ^b	
1	0.10		0.40	1	12a = 88
2	0.10		0.40	1	12b = 75
3	0.10		0.40	1	12c = 100
4	0.10		0.40	1	12d = 72
5	0.10		0.21	1	12e = 60
6	0.10		1.00	1	12f = 100
7	0.10		1.00	1	12g = 100

^a**16** = 0.10 mmol, Nu-H (amine) = 0.21–0.40 mmol, K₂CO₃ = 0.40 mmol, dry CH₃CN (bp. 82°C) = 5 ml. ^bIsolated yield by SiO₂ silica gel thin layer chromatography.

2-4. アルカロイド置換環状過酸化物 **9-12** の抗マラリア活性と細胞毒性

このようにして合成したアルカロイド置換環状過酸化物 **9-12** について抗マラリア活性と細胞毒性を測定したところ、**Table 8-9** のような結果が得られた。

母体である 1,5-ジ(*p*-メチルフェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **1c** にアルカロイド官能基を 1 個導入した誘導体について、**9e-g** (380–650 nM) では母体 **1c** (500 nM) と同程度の抗マラリア活性を維持したが、その他の **9a-d** (3600–5800 nM) では 7–12 倍程度の抗マラリア活性の低下が見られた (**Table 8**)。アルカロイド官能基を 2 個導入した誘導体については、**10b, 10f, 10g** (365–890 nM) で母体 **1c** (500 nM) とほぼ同程度の抗マラリア活性を維持したが、その他の **10a, 10c-e** (4300–10600 nM) では 9–21 倍程度の抗マラリア活性の低下が見られた。抗マラリア活性を維持した誘導体の選択毒性比 (selectivity) については、**9e** (selectivity = 10) および **10f** (selectivity = 8) で母体 **1c** (selectivity = 3) をわずかに上回る選択毒性比の向上が見られたが、大幅な改善には至らなかった。

一方、母体である 1,5-ジ(*p*-メチルフェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクタン **2c** にアルカロイド

Table 8. *In vitro* antimalarial activity of bicyclic peroxides **9-10** possessing alkaloidal substituents against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
1c	500	1700	3
9a	5800	860	< 1
9b	3600	3100	< 1
9c	4700	2200	< 1
9d	3600	3500	1
9e	380	3600	10
9f	530	550	1
9g	650	2500	4

10a	4500	380	< 1
10b	470	1800	4
10c	4300	6100	1
10d	7000	11000	2
10e	10600	5300	< 1
10f	365	3000	8
10g	890	3300	4
Chloroquine	18	32000	1780

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = EC₅₀ value (FM3A) / EC₅₀ value (*P. falciparum*).

Table 9. *In vitro* antimalarial activity of bicyclic peroxides **11-12** possessing alkaloidal substituents against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
2c	160	16000(59%) ^d	> 100
11a	600	1400	2
11b	60	1200	20
11c	24	920	38
11d	12	1200	100
11e	260	1200	5
11f	54	760	14
11g	100	270	3

12a	67	5100	76
12b	43	4700	109
12c	440	6400	15
12d	480	9900	21
12e	370	680	2
12f	67	1500	22
12g	350	1000	3
Chloroquine	18	32000	1780

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = EC₅₀ value (FM3A) / EC₅₀ value (*P. falciparum*).

官能基を1個導入した誘導体については、**11b-d**, **11f** (12-60 nM) で母体 **2c** (160 nM) よりも3-13倍程度の高い抗マラリア活性を持つことがわかった。他の **11a**, **11e**, **11g** (100-600 nM) も母体 **2c** (160 nM) とほぼ同程度であり、アルカロイド官能基を導入することにより抗マラリア活性が向上する誘導体があることが判明した。他方、アルカロイド官能基を2個導入したものでは、**12a-b**, **12f** (43-67 nM) で母体 **2c** (160 nM) よりも2-4倍程度ではあるが抗マラリア活性が向上することがわかった。残りの **12c-e**, **12g** (350-480 nM) も母体 **2c** (160 nM) に比べて抗マラリア活性が2-3倍程度の低下にとどまることがわかった。抗マラリア活性が母体 **2c** に比べて向上する誘導体の中で、選択毒性比が母体 **2c** (selectivity = 100) と同程度あるいはそれ以上のものは **11d** (selectivity = 100), **12b** (selectivity = 109) であり、この2つの誘導体は抗マラリア剤候補あるいはリード化合物として有望である。

3. 実験の部

3-1. 環状過酸化物 **1c**, **2c** と NBS の反応によるモノブロモ体 **13**, **15** およびジブロモ体 **14**, **16** の合成

(1) 環状過酸化物 **1** と NBS の反応によるモノブロモ体 **13** およびジブロモ体 **14** の合成

100mL三口丸底フラスコに1,4-ジ(*p*-メチルフェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **1c** (588.8 mg, 2.00 mmol), *N*-ブロマスクシンイミド (NBS: 435.9 mg, 2.40 mmol, 和光特級, 純度 98%), および α, α' -アゾイソブチロニトリル (AIBN, 2.0 mg, 和光特級) を加えて、反応系内を窒素置換した。注射器で乾燥四塩化炭素 (50 mL) をシーラムキャップ側から加え、窒素雰囲気下で2時間加熱還流を行った。室温まで冷却してから反応溶液をジクロロメタン (200 mL) で分液ロート (500 mL) に移し、ジクロロメタン相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、次に水 (100 mL x 3) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して無色の粗結晶 (782.6 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 45 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に高さ 31 cm までワコーゲル C-200 を充填したもの, 展開溶媒は Fr1-22 = ジクロロメタン : ヘキサン = 1 : 4, Fr23-71 = ジクロロメタン : ヘキサン = 1 : 3.5, Fr72-77 = ジクロロメタン : ヘキサン = 2 : 1) により分離精製し, Fr22-32 に原料 **1c** (97.9 mg, 無色結晶) を, Fr33-39 に原料 **1c** と 1-(4-(プロモメチル)フェニル)-4-(*p*-メチルフェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **13** の混合物 (122.8 mg, 無色結晶) を, Fr40-60 にモノブロモ体 **13** (238.6 mg, 無色結晶) を, Fr61-73 にモノブロモ体 **13** と 1,4-ジ(4-(プロモメチル)フェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **14** の混合物 (96.2 mg, 無色結晶) を, Fr74-77 にジブロモ体 **14** (219.9 mg, 無色結晶) を得た。原料 **1** とモノブロモ体 **13** の混合物は, シリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 20 cm x 20 cm プレート, 20 枚, 展開溶媒 = ジクロロメタン : ヘキサン = 7 : 3) で分離精製し, モノブロモ体 **13** とジブロモ体 **14** の混合物も同様にシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 20 cm x 20 cm プレート, 12 枚, 展開溶媒 = ジクロロメタン : ヘキサン = 7 : 3) で分離精製した。最終的に原料 **1c** (124.4 mg, 無色結晶, 21%), モノブロモ体 **13** (351.0 mg, 無色結晶, 収率 47%), ジブロモ体 **14** (271.6 mg, 無色結晶, 収率 30%) を得た。モノブロモ体 **13** はアセトニトリル (8 mL) で再結晶し, 1次結晶 (268.7 mg, 無色針状結晶, m. p. 118-120°C) を得た。ジブロモ体 **14** はアセトニトリル (53 mL) で再結晶し, 1次結晶 (215.0 mg, 無色板状結晶, m. p. 100-105 °C) を得た。

(2) 環状過酸化物 **2c** と NBS の反応によるモノブロモ体 **15** およびジブロモ体 **16** の合成

100mL三口丸底フラスコに1,5-ジ(*p*-メチルフェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクタン **2c** (616.8 mg, 2.00 mmol), *N*-ブロマスクシンイミド (NBS: 435.9 mg, 2.40 mmol, 和光特級, 純度 98%), および α, α' -アゾイソブチロニトリル (AIBN, 2.0 mg, 和光特級) を加えて、反応系内を窒素置換した。注射器で乾燥四塩化炭素 (50 mL) をシーラムキャップ側から加え、窒素雰囲気下で2時間加熱還流を行った。室温まで冷却してから反応溶液をジクロロメタン (200 mL) で分液ロート (500 mL) に移し、ジクロロメタン相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、次に水 (100 mL x 3) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して無色の粗結晶 (793.8 mg) を得た。これをカラムクロマトグラフィー (全長 45 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に高さ 31 cm までワコーゲル C-200 を充填したもの, 展開溶媒は Fr6-7 に原料 **2c** (40.4 mg, 無色結晶) を, Fr8-10 に原

料 **2c** と 1-(4-(ブロモメチル)フェニル)-5-(*p*-メチルフェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **15** の混合物 (213.1 mg, 無色結晶) を, Fr11-12 にモノブロモ体 **15** (147.8 mg, 無色結晶) を, Fr13-19 にモノブロモ体 **15** と 1,5-ジ(4-(ブロモメチル)フェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **16** の混合物を, Fr20-31 にジブロモ体 **16** (115.3 mg, 無色結晶) を得た。原料 **2c** とモノブロモ体 **15** の混合物およびモノブロモ体 **15** とジブロモ体 **16** の混合物はそれぞれシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 20 cm x 20 cm プレート, 展開溶媒 = ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 2) で分離精製した。最終的に原料 **2c** (134.0 mg, 無色結晶), モノブロモ体 **15** (386.7 mg, 無色結晶, 収率 50%, m. p. 175-177°C), ジブロモ体 **16** (209.8 mg, 無色結晶, 収率 23%, m. p. 172-174 °C) を得た。モノブロモ体 **15** もジブロモ体 **16** もアセトニトリルで再結晶し, それぞれ純粋な 1 次結晶を得た。

3-2. モノブロモ体 **13, 15** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) の反応によるモノアルカロイド置換環状過酸化化合物 **9** および **11** の合成

(1) モノブロモ体 **13** とピペリジンとの反応によるモノアルカロイド置換環状過酸化化合物 **9a** の合成 (典型例として記した, **9b-g** の合成についても同様な方法で実施した)

攪拌子 (全長 1.5 cm, 直径 0.4 cm) を入れた 20 mL 丸底フラスコにピペリジン (17.4 mg, 0.20 mmol, 和光特級, 純度 98%), 1-(4-(ブロモメチル)フェニル)-4-(*p*-メチルフェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **13** (37.3 mg, 0.10 mmol), 無水炭酸カリウム (27.8 mg, 0.20 mmol, 純度 99.5%) を入れ, 乾燥アセトニトリル (5 mL, 和光特級を乾燥溶媒として蒸留精製したもの) を加えた。反応系内を窒素雰囲気下にして 1 時間の加熱還流を行った。反応溶液を室温まで冷却してから, 水 (20 mL) を加えて分液ロート (200 mL) に移した。ジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出を実施し, ジクロロメタン相を水 (20 mL x 3), 飽和食塩水 (20 mL x 1) で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗結晶 (58.2 mg) を得た。この粗結晶をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 20 cm x 20 cm プレート, 4 枚, 展開溶媒 = アセトン) により分離精製し, 目的物の 1-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-4-(*p*-メチルフェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **9a** (Rf = 0.71, 29.3 mg, 収率 78%) を得た。メタノールで再結晶を実施して, 1 次結晶 (22.0 mg, 無色針状結晶, m. p. 160-161 °C) を得た。

(2) モノブロモ体 **15** とピペリジンとの反応によるモノアルカロイド置換環状過酸化化合物 **11a** の合成 (典型例として記した, **11b-g** の合成についても同様な方法で実施した)

攪拌子 (全長 1.5 cm, 直径 0.4 cm) を入れた 20 mL 丸底フラスコにピペリジン (17.4 mg, 0.20 mmol, 和光特級, 純度 98%), 1-(4-(ブロモメチル)フェニル)-5-(*p*-メチルフェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクタン **15** (38.7 mg, 0.10 mmol), 無水炭酸カリウム (27.8 mg, 0.20 mmol, 純度 99.5%) を入れ, 乾燥アセトニトリル (5 mL, 和光特級を乾燥溶媒として蒸留精製したもの) を加えた。反応系内を窒素雰囲気下にして 1 時間の加熱還流を行った。反応溶液を室温まで冷却してから, 水 (20 mL) を加えて分液ロート (200 mL) に移した。ジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出を実施し, ジクロロメタン相を水 (20 mL x 3), 飽和食塩水 (20 mL x 1) で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗結晶 (35.8 mg) を得た。この粗結晶をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 20 cm x 20 cm プレート, 3 枚, 展開溶媒 = アセトン) により分離精製し, 目的物の 1-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-5-(*p*-メチルフェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **11a** (Rf = 0.70, 33.9 mg, 収率 86%) を得た。メタノールで再結晶を実施して, 1 次結晶 (無色針状結晶, m. p. 143-145 °C) を得た。

3-3. ジブロモ体 **14, 16** とアルカロイド求核剤 (Nu-H) の反応によるビスアルカロイド置換環状過酸化化合物 **10** および **12** の合成

(1) ジブロモ体 **14** とピペリジンとの反応によるビスアルカロイド置換環状過酸化化合物 **10a** の合成 (典型例として記した, **10b-g** の合成についても同様な方法で実施した)

攪拌子 (全長 1.5 cm, 直径 0.4 cm) を入れた 20 mL 丸底フラスコにピペリジン (34.8 mg, 0.40 mmol, 和光特級, 純度 98%), 1,4-ジ(4-(ブロモメチル)フェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **14** (45.2 mg, 0.10 mmol), 無水炭酸カリウム (55.6 mg, 0.40 mmol, 純度 99.5%) を入れ, 乾燥アセトニトリル (5 mL,

和光特級を乾燥溶媒として蒸留精製したもの)を加えた。反応系内を窒素雰囲気下にして1時間の加熱還流を行った。反応溶液を室温まで冷却してから、水(20 mL)を加えて分液ロート(200 mL)に移した。ジクロロメタン(20 mL x 3)で抽出を実施し、ジクロロメタン相を水(20 mL x 3)、飽和食塩水(20 mL x 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗結晶(44.2 mg)を得た。この粗結晶をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メルク 60GF254 20 cm x 20 cm プレート, 6枚, 展開溶媒 = アセトン)により分離精製し、目的物の1,4-ビス(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **10a** (Rf = 0.28, 34.1 mg, 収率 74%)を得た。メタノールで再結晶を実施して、1次結晶(無色針状結晶, m. p. 175-176 °C)を得た。

(2) ジブロモ体 **16** とピペリジンとの反応によるビスアルカロイド置換環状過酸化物 **12a** の合成(典型例として記した, **12b-g** の合成についても同様な方法で実施した)

攪拌子(全長 1.5 cm, 直径 0.4 cm)を入れた 20 mL 丸底フラスコにピペリジン(34.8 mg, 0.40 mmol, 和光特級, 純度 98%), 1,5-ジ(4-(プロモメチル)フェニル)-5,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **16** (46.6 mg, 0.10 mmol), 無水炭酸カリウム(55.6 mg, 0.40 mmol, 純度 99.5%)を入れ, 乾燥アセトニトリル(5 mL, 和光特級を乾燥溶媒として蒸留精製したもの)を加えた。反応系内を窒素雰囲気下にして1時間の加熱還流を行った。反応溶液を室温まで冷却してから、水(20 mL)を加えて分液ロート(200 mL)に移した。ジクロロメタン(20 mL x 3)で抽出を実施し、ジクロロメタン相を水(20 mL x 3)、飽和食塩水(20 mL x 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗結晶(46.0 mg)を得た。この粗結晶をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メルク 60GF254 20 cm x 20 cm プレート, 6枚, 展開溶媒 = アセトン)により分離精製し、目的物の1,5-ビス(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **12a** (Rf = 0.39, 41.8 mg, 収率 88%)を得た。アセトニトリルで再結晶を実施して、1次結晶(無色針状結晶, m. p. 175-177 °C)を得た。

3-4. 化合物の物理データ

(1) モノブロモ体 **13**, **15** およびジブロモ体 **14**, **16** の物理データ

< **13** の物理データ: $C_{20}H_{21}BrO_2$ [M.W. 373.28], colorless needles, m.p.: 118-120 °C (CH_3CN) >

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.14-2.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.35-2.56 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 7.12-7.23 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.39 (bs, 4H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.13 (q, 1C), 31.40 (t, 2C), 31.58 (t, 2C), 33.06 (t, 1C), 77.98 (s, 1C), 78.17 (s, 1C), 125.07 (d, 2C), 125.55 (d, 2C), 129.02 (d, 4C), 137.26 (s, 1C), 137.70 (s, 1C), 138.98 (s, 1C), 142.64 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3070, 3030, 2960, 2930, 2920, 1514, 1435, 1415, 1352, 1340, 1230, 1220, 1210, 1183, 1120, 1108, 1045.

< **14** の物理データ: $C_{20}H_{20}Br_2O_2$ [M.W. 452.18], colorless plates, m.p.: 100-103 °C (CH_3CN) >

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.17-2.30 (m, 4H), 2.41-2.53 (m, 4H), 4.49 (s, 4H), 7.40 (bs, 8H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 31.49 (t, 4C), 33.00 (t, 2C), 78.16 (s, 2C), 125.56 (d, 4C), 129.07 (d, 4C), 137.40 (s, 2C), 142.40 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3040, 2980, 2950, 2890, 1515, 1460, 1418, 1372, 1338, 1228, 1200, 1100, 1072, 1042, 1010, 970, 942.

< **15** の物理データ: $C_{21}H_{23}BrO_2$ [M.W. 387.31], colorless prisms, m.p.: 175-177 °C (CH_3CN) >

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.80-2.46 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H), 7.27-7.44 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.02 (q, 1C), 21.23 (t, 1C), 29.26 (t, 1C), 29.36 (t, 1C), 33.19 (t, 1C), 40.41 (t, 2C), 82.54 (s, 1C), 82.73 (s, 1C), 124.25 (d, 2C), 124.85 (d, 2C), 128.90 (d, 4C), 136.45 (s, 1C), 136.75 (s, 1C), 143.23 (s, 1C), 146.70 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3020, 2960, 2920, 1610, 1515, 1475, 1410, 1368, 1352, 1315, 1258, 1224, 1202, 1190, 1148, 1100, 1068.

< **16** の物理データ: $C_{21}H_{22}Br_2O_2$ [M.W. 466.21], colorless prisms, m.p.: 172-174 °C (CH_3CN) >

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.80-2.46 (m, 10H), 4.47 (s, 4H), 7.29-7.45 (m, 8H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.14 (t, 1C), 29.23 (t, 2C), 33.16 (t, 2C), 40.30 (t, 2C), 82.62 (s, 2C), 124.81 (d, 4C), 128.94 (d, 4C), 136.52 (s, 2C), 146.44 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3030, 2970, 2930, 2920, 1610, 1515, 1478, 1438, 1435, 1412, 1368, 1352, 1320, 1258, 1228, 1201, 1150.

(2) モノアルカロイド置換-2,3-ジオキサピシクロ[2.2.2]オクタン **9a-g** の物理データ

<**9a** の物理データ: $C_{25}H_{31}NO_2$ [M.W. 377.52], colorless needles, m.p.: 160-161 °C (CH_3OH)>

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.35-1.52 (m, 2H), 1.51-1.68 (m, 4H), 2.14-2.29 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.56 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.08 (q, 1C), 24.23 (t, 1C), 25.79 (t, 2C), 31.43 (t, 2C), 31.48 (t, 2C), 54.38 (t, 2C), 63.30 (t, 1C), 77.99 (s, 2C), 124.92 (d, 2C), 125.03 (d, 2C), 128.95 (d, 2C), 129.16 (d, 2C), 137.53 (s, 1C), 137.84 (s, 1C), 139.14 (s, 1C), 140.81 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3040, 2970, 2960, 2930, 2855, 2790, 1515, 1462, 1440, 1410, 1390, 1368, 1352, 1340, 1310, 1299, 1210.

<**9b** の物理データ: $C_{24}H_{29}NO_2$ [M.W. 363.49], colorless needles, m.p.: 136-139 °C (CH_3CN)>

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.72-1.90 (m, 4H), 2.15-2.28 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.41-2.66 (m, 8H), 3.65 (s, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.06 (q, 1C), 23.36 (t, 2C), 31.45 (t, 4C), 54.05 (t, 2C), 60.11 (t, 1C), 77.97 (s, 2C), 125.01 (d, 4C), 128.82 (d, 2C), 128.92 (d, 2C), 137.51 (s, 1C), 138.47 (s, 1C), 139.10 (s, 1C), 140.87 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3040, 2980, 2940, 2870, 2800, 1516, 1462, 1445, 1415, 1377, 1348, 1260, 1239, 1217, 1190, 1120, 1110.

<**9c** の物理データ: $C_{25}H_{31}NO_3$ [M.W. 393.52], colorless needles, m.p.: 163-164 °C (CH_3CN)>

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.45 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.40-2.56 (m, 4H), 2.68-2.85 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.62-3.82 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.09 (q, 1C), 31.41 (t, 2C), 31.48 (t, 2C), 34.27 (t, 2C), 50.89 (t, 2C), 62.42 (t, 1C), 67.75 (d, 1C), 78.02 (s, 2C), 125.04 (d, 4C), 128.97 (d, 2C), 129.07 (d, 2C), 137.58 (s, 1C), 137.73 (s, 1C), 139.08 (s, 1C), 140.96 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400 (OH), 3030, 2950, 2880, 2800, 1516, 1455, 1358, 1337, 1065, 1011, 965, 813, 542, 538.

<**9d** の物理データ: $C_{25}H_{32}N_2O_2$ [M.W. 392.53], colorless needles, m.p.: 152-153 °C (CH_3CN)>

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.15-2.28 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.38-2.67 (m, 12H), 3.50 (s, 2H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.27-7.47 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.09 (q, 1C), 31.44 (t, 2C), 31.50 (t, 2C), 45.96 (q, 1C), 52.96 (t, 2C), 55.03 (t, 2C), 62.56 (t, 1C), 78.00 (s, 2C), 124.98 (d, 2C), 125.03 (d, 2C), 128.96 (d, 2C), 129.06 (d, 2C), 137.56 (s, 1C), 137.73 (s, 1C), 139.12 (s, 1C), 140.93 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3040, 2980, 2960, 2940, 1515, 1455, 1438, 1410, 1350, 1340, 1287, 1280, 1160, 1152, 1140, 1050, 962.

<**9e** の物理データ: $C_{30}H_{34}N_2O_2$ [M.W. 454.60], colorless prisms, m.p.: 181-182 °C (CH_3CN)>

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 2.14-2.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.41-2.55 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 4H), 3.13-3.26 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 6.78-6.96 (m, 2H), 7.12-7.45 (m, 11H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.10 (q, 1C), 31.44 (t, 2C), 31.52 (t, 2C), 49.08 (t, 2C), 53.07 (t, 2C), 62.61 (t, 1C), 78.02 (s, 2C), 115.96 (d, 2C), 119.53 (d, 1C), 125.06 (d, 4C), 128.98 (d, 4C), 129.10 (d, 2C), 137.59 (s, 2C), 139.11 (s, 1C), 141.07 (s, 1C), 151.25 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3040, 2970, 2920, 2850, 2810, 2780, 1605, 1510, 1455, 1352, 1155, 1140, 1011, 968, 920, 842, 816, 803.

<**9f** の物理データ: $C_{27}H_{36}N_2O_2$ [M.W. 420.59], colorless needles, m.p.: 128-129 °C (CH_3CN)>

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.34-1.39 (m, 2H), 1.49-1.65 (m, 4H), 2.15-2.56 (m, 15H), 2.34 (s, 3H), 2.70 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.79 (s, 2H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 21.09 (q, 1C), 24.35 (t, 1C), 25.89 (t, 2C), 31.45 (t, 2C), 31.52 (t, 2C), 45.74 (t, 1C), 53.51 (t, 1C), 54.64 (t, 2C), 58.40 (t, 1C), 78.02 (s, 2C), 125.03 (d, 2C), 125.14 (d, 2C), 128.03 (d, 2C), 128.97 (d, 2C), 137.57 (s, 1C), 139.13 (s, 1C), 139.97 (s, 1C), 140.82 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3310 (NH), 3030, 2940, 2850, 2800, 1517, 1455, 1438, 1412, 1385, 1352, 1300, 1262, 1120, 1110, 1050.

<**9g** の物理データ: $C_{26}H_{34}N_2O_2$ [M.W. 406.56], colorless prisms, m.p.: 120-122 °C (hexane)>

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} : 1.25 (s, 1H), 1.65-1.83 (m, 4H), 2.15-2.29 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.39-2.55 (m, 8H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.23-7.45 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 21.10 (q, 1C), 23.43 (t, 2C), 31.46 (t, 2C), 31.53 (t, 2C), 47.91 (t, 1C), 53.66 (t, 1C), 54.17 (t, 2C), 55.87 (t, 1C), 78.02 (s, 2C), 125.05 (d, 2C), 125.12 (d, 2C), 128.05 (d, 2C), 128.97 (d, 2C), 137.58 (s, 1C), 139.15 (s, 1C), 140.11 (s, 1C), 140.78 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3310 (NH), 3030, 2960, 2930, 2790, 1515, 1479, 1455, 1438, 1415, 1347, 1340, 1222, 1150, 1120, 1075.

(3) ビスアルカロイド置換-2, 3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **10a-g** の物理データ

< **10a** の物理データ: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ [M.W. 460.65], colorless needles, m.p.: 175-176 °C (CH_3OH) >

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.35-1.50 (m, 4H), 1.51-1.70 (m, 8H), 2.15-2.57 (m, 16H), 3.46 (s, 4H), 7.25-7.43 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 24.30 (t, 2C), 25.88 (t, 4C), 31.45 (t, 4C), 54.42 (t, 4C), 63.38 (t, 2C), 78.02 (s, 2C), 124.89 (d, 4C), 129.08 (d, 4C), 138.15 (s, 2C), 140.66 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3040, 2950, 2920, 2860, 1510, 1465, 1440, 1412, 1390, 1370, 1342, 1318, 1250, 1152, 1121, 1116, 1100.

< **10b** の物理データ: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ [M.W. 432.60], colorless needles, m.p.: 153-156 °C (CH_3OH) >

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.72-1.88 (m, 8H), 2.16-2.32 (m, 4H), 2.42-2.63 (m, 12H), 3.64 (s, 4H), 7.30-7.46 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 23.40 (t, 4C), 31.48 (t, 4C), 54.11 (t, 4C), 60.20 (t, 2C), 78.07 (s, 2C), 125.04 (d, 4C), 128.84 (d, 4C), 138.65 (s, 2C), 140.82 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3050, 2980, 2950, 2920, 2900, 2780, 1515, 1450, 1416, 1375, 1345, 1323, 1305, 1290, 1250, 1223, 1200.

< **10c** の物理データ: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ [M.W. 492.65], colorless prisms, m.p.: 191-193 °C (CH_3CN) >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.37 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 1.44-1.70 (m, 4H), 1.80-1.97 (m, 4H), 2.04-2.30 (m, 8H), 2.43-2.54 (m, 4H), 2.66-2.82 (m, 4H), 3.50 (s, 4H), 3.62-3.78 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 4H).

IR (KBr) cm^{-1} : 3410 (OH), 3030, 2955, 2900, 2800, 2760, 1515, 1470, 1455, 1358, 1338, 1315, 1305, 1242, 1140, 1125.

< **10d** の物理データ: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2$ [M.W. 490.68], colorless needles, m.p.: 186-188 °C (CH_3CN) >

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.18-2.32 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.33-2.65 (m, 20H), 3.50 (s, 4H), 7.27-7.45 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 31.47 (t, 4C), 45.96 (q, 2C), 52.96 (t, 4C), 55.04 (t, 4C), 62.55 (t, 2C), 78.03 (s, 2C), 124.98 (d, 4C), 125.06 (d, 4C), 137.78 (s, 2C), 140.86 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3050, 2980, 2950, 2800, 2770, 1515, 1455, 1445, 1415, 1396, 1370, 1348, 1327, 1320, 1280, 1161, 1155.

< **10e** の物理データ: $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$ [M.W. 614.82], colorless prisms, m.p.: 209-210 °C (CH_3CN) >

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 2.18-2.33 (m, 4H), 2.44-2.70 (m, 12H), 3.13-3.28 (m, 8H), 3.57 (s, 4H), 6.68-7.02 (m, 6H), 7.18-7.48 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 31.53 (t, 4C), 49.12 (t, 4C), 53.11 (t, 4C), 62.64 (t, 2C), 78.11 (s, 2C), 116.02 (d, 4C), 119.60 (d, 2C), 125.12 (d, 4C), 129.03 (d, 4C), 129.16 (d, 4C), 137.63 (s, 2C), 141.04 (s, 2C), 151.27 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3060, 3030, 2950, 2920, 2820, 2770, 1602, 1503, 1455, 1350, 1337, 1300, 1250, 1225, 1141, 1010, 919.

< **10f** の物理データ: $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_2$ [M.W. 546.79], colorless prisms, m.p.: 119-122 °C (hexane) >

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.34-1.49 (m, 4H), 1.51-1.65 (m, 8H), 2.18-2.30 (m, 4H), 2.20-2.55 (bs, 2H), 2.30-2.43 (m, 8H), 2.43-2.55 (m, 8H), 2.71 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz), 3.80 (s, 4H), 7.25-7.36 (m, 4H), 7.36-7.48 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 24.36 (t, 2C), 25.90 (t, 4C), 31.49 (t, 4C), 45.72 (t, 2C), 53.47 (t, 2C), 54.63 (t, 4C), 58.37 (t, 2C), 78.06 (s, 2C), 125.13 (d, 4C), 128.04 (d, 4C), 139.97 (s, 2C), 140.76 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3320 (NH), 3030, 2930, 2850, 2810, 1515, 1470, 1442, 1412, 1345, 1301, 1156, 1120, 1040, 1010, 965.

< **10g** の物理データ: $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$ [M.W. 518.73], colorless prisms, m.p.: 113-117 °C (hexane) >

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.64-1.90 (m, 8H), 2.06-2.87 (m, 26H), 3.80 (s, 4H), 7.22-7.54 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 23.41 (t, 4C), 31.48 (t, 4C), 47.84 (t, 2C), 53.62 (t, 2C), 54.15 (t, 4C), 55.83 (t, 2C), 78.04 (s, 2C), 125.10 (d, 4C), 128.03 (d, 4C), 140.09 (s, 2C), 140.70 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3300 (NH), 3030, 3020, 2970, 2940, 2860, 2805, 1515, 1462, 1455, 1417, 1350, 1260, 1240, 1222, 1218.

(4) モノアルカロイド置換-6, 7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **11a-g** の物理データ

< **11a** の物理データ: $C_{26}H_{33}NO_2$ [M.W. 391.55], colorless prisms, m.p.: 147-149 °C (CH₃OH) >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.34-1.52 (m, 2H), 1.52-1.72 (m, 4H), 1.80-2.50 (m, 14H), 2.33 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 20.98 (q, 1C), 21.25 (t, 1C), 24.25 (t, 1C), 25.79 (t, 2C), 29.25 (t, 1C), 29.39 (t, 1C), 40.26 (t, 1C), 40.47 (t, 1C), 54.35 (t, 2C), 63.31 (t, 1C), 82.60 (s, 2C), 124.14 (d, 2C), 124.25 (d, 2C), 128.83 (d, 2C), 129.10 (d, 2C), 136.61 (s, 1C), 136.94 (s, 1C), 143.42 (s, 1C), 144.98 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3090, 3060, 3030, 2930, 2850, 2800, 2755, 1512, 1480, 1470, 1440, 1430, 1415, 1392, 1368, 1345, 1318.

< **11b** の物理データ: $C_{25}H_{31}NO_2$ [M.W. 377.52], colorless prisms, m.p.: 103-105 °C (CH₃OH) >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.68-1.74 (m, 4H), 1.75-2.45 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 2.46-2.63 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.27-7.43 (m, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 20.97 (q, 1C), 21.23 (t, 1C), 23.36 (t, 2C), 29.27 (t, 1C), 29.34 (t, 1C), 40.43 (t, 2C), 54.04 (t, 2C), 60.12 (t, 1C), 82.60 (s, 2C), 124.24 (d, 4C), 128.76 (d, 2C), 128.82 (d, 2C), 136.60 (s, 1C), 137.60 (s, 1C), 143.39 (s, 1C), 145.05 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3090, 3060, 3030, 2970, 2920, 2880, 2790, 1512, 1478, 1442, 1415, 1378, 1345, 1252, 1190, 1142, 1125.

< **11c** の物理データ: $C_{26}H_{33}NO_3$ [M.W. 407.55], colorless prisms, m.p.: 148-150 °C (CH₃CN) >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.46-1.68 (m, 2H), 1.78-2.47 (m, 15H), 2.32 (s, 3H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.59-3.76 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.22-7.44 (m, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 20.99 (q, 1C), 21.25 (t, 1C), 29.27 (t, 1C), 29.37 (t, 1C), 34.29 (t, 2C), 40.42 (t, 1C), 40.47 (t, 1C), 50.87 (t, 2C), 62.43 (t, 1C), 67.80 (d, 1C), 82.62 (s, 1C), 82.66 (s, 1C), 124.26 (d, 4C), 128.85 (d, 2C), 129.02 (d, 2C), 136.67 (s, 1C), 136.82 (s, 1C), 143.38 (s, 1C), 145.16 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3370 (OH), 3100, 3030, 2920, 2910, 2850, 1515, 1472, 1452, 1435, 1412, 1360, 1338, 1260, 1242, 1209.

< **11d** の物理データ: $C_{26}H_{34}N_2O_2$ [M.W. 406.56], colorless prisms, m.p.: 135-137 °C (CH₃CN) >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.86-2.62 (m, 18H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.23-7.42 (m, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 21.01 (q, 1C), 21.27 (t, 1C), 29.31 (t, 1C), 29.39 (t, 1C), 40.45 (t, 1C), 40.49 (t, 1C), 45.96 (q, 1C), 52.97 (t, 2C), 55.05 (t, 2C), 62.58 (t, 1C), 82.65 (s, 2C), 124.23 (d, 2C), 124.26 (d, 2C), 128.86 (d, 2C), 129.02 (d, 2C), 136.67 (s, 1C), 136.86 (s, 1C), 143.41 (s, 1C), 145.13 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3070, 3030, 2960, 2930, 2870, 2800, 2760, 1515, 1450, 1412, 1368, 1348, 1280, 1160, 1150, 1140.

< **11e** の物理データ: $C_{31}H_{36}N_2O_2$ [M.W. 468.63], colorless prisms, m.p.: 173-175 °C (CH₃CN) >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.82-2.48 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 2.53-2.67 (m, 4H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 6.78-6.96 (m, 3H), 7.08-7.45 (m, 10H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 21.01 (q, 1C), 21.26 (t, 1C), 29.31 (t, 1C), 29.38 (t, 1C), 40.44 (t, 1C), 40.49 (t, 1C), 49.07 (t, 2C), 53.05 (t, 2C), 62.61 (t, 1C), 82.61 (s, 1C), 82.65 (s, 1C), 115.96 (d, 2C), 119.51 (d, 1C), 124.26 (d, 2C), 124.30 (d, 2C), 128.86 (d, 2C), 128.98 (d, 2C), 129.04 (d, 2C), 136.67 (s, 2C), 143.39 (s, 1C), 145.25 (s, 1C), 151.26 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3080, 3030, 2940, 2820, 1600, 1502, 1453, 1385, 1350, 1340, 1300, 1248, 1228, 1150, 1138, 1010, 940.

< **11f** の物理データ: $C_{28}H_{38}N_2O_2$ [M.W. 434.61], colorless oil >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.25 (s, 1H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 4H), 1.81-2.50 (m, 16H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.77 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.22-7.44 (m, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 21.00 (q, 1C), 21.28 (t, 1C), 24.45 (t, 1C), 26.00 (t, 2C), 29.37 (t, 2C), 40.49 (t, 2C), 45.87 (t, 1C), 53.55 (t, 1C), 54.66 (t, 2C), 58.50 (t, 1C), 82.65 (s, 2C), 124.27 (d, 2C), 124.38 (d, 2C), 127.94 (d, 2C), 128.86 (d, 2C), 136.67 (s, 1C), 139.26 (s, 1C), 143.41 (s, 1C), 144.98 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3020, 3000, 2940, 2850, 1515, 1470, 1455, 1445, 1350, 1302, 1270, 1260, 1218, 1155, 1130, 1050, 1038.

< **11g** の物理データ: $C_{27}H_{36}N_2O_2$ [M.W. 420.59], colorless oil >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 1.62-1.82 (m, 4H), 1.82-2.67 (m, 15H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 2.73 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.79 (s, 2H), 7.11-7.28 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 6H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.04 (q, 1C), 21.32 (t, 1C), 23.47 (t, 2C), 29.39 (t, 2C), 40.49 (t, 1C), 40.52 (t, 1C), 47.87 (t, 1C), 53.65 (t, 1C), 54.18 (t, 2C), 55.87 (t, 1C), 82.60 (s, 1C), 82.62 (s, 1C), 124.19 (d, 2C), 124.28 (d, 2C), 127.89 (d, 2C), 128.78 (d, 2C), 136.57 (s, 1C), 139.14 (s, 1C), 143.30 (s, 1C), 144.87 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3030, 2970, 2930, 2810, 1515, 1450, 1355, 1258, 1145, 1115, 1050, 1038, 978, 960, 922, 818, 542.

(5) ビスアルカロイド置換-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]ノナン **12a-g** の物理データ

< **12a** の物理データ: C₃₁H₄₂N₂O₂ [M.W. 474.68], colorless needles, m.p.: 175-177 °C (CH₃OH) >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.35-1.50 (m, 4H), 1.50-1.72 (m, 8H), 1.83-2.48 (m, 18H), 3.45 (s, 4H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.33-7.41 (m, 4H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.27 (t, 1C), 24.34 (t, 2C), 25.92 (t, 4C), 29.33 (t, 2C), 40.44 (t, 2C), 54.44 (t, 4C), 63.43 (t, 2C), 82.65 (s, 2C), 124.13 (d, 4C), 129.05 (d, 4C), 137.31 (s, 2C), 144.88 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3070, 3020, 2940, 2850, 2800, 2750, 1514, 1465, 1455, 1440, 1410, 1392, 1370, 1342, 1320, 1299, 1272.

< **12b** の物理データ: C₂₉H₃₈N₂O₂ [M.W. 446.62], colorless plates, m.p.: 147-149 °C (CH₃OH) >

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.70-2.65 (m, 26H), 3.64 (s, 4H), 7.28-7.43 (m, 8H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.26 (t, 1C), 23.40 (t, 4C), 29.33 (t, 2C), 40.45 (t, 2C), 54.13 (t, 4C), 60.26 (t, 2C), 82.67 (s, 2C), 124.25 (d, 4C), 128.73 (d, 4C), 137.98 (s, 2C), 144.95 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3080, 3030, 2960, 2920, 2880, 2780, 1516, 1477, 1458, 1443, 1430, 1416, 1372, 1345, 1325, 1310, 1290.

< **12c** の物理データ: C₃₁H₄₂N₂O₄ [M.W. 506.68], colorless prisms, m.p.: 199-202 °C (CH₃CN) >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.50-2.48 (m, 24H), 2.68-2.81 (m, 4H), 3.48 (s, 4H), 3.63-3.76 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.35-7.42 (m, 4H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.35 (t, 1C), 29.40 (t, 2C), 34.53 (t, 4C), 40.49 (t, 2C), 51.02 (t, 4C), 62.54 (t, 2C), 68.11 (d, 2C), 82.69 (s, 2C), 124.22 (d, 4C), 128.92 (d, 4C), 137.15 (s, 2C), 144.99 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3380 (OH), 2950, 2930, 2880, 2800, 1512, 1470, 1452, 1412, 1390, 1375, 1362, 1335, 1295, 1258, 1240.

< **12d** の物理データ: C₃₁H₄₄N₄O₂ [M.W. 504.71], colorless prisms, m.p.: 164-165 °C (CH₃CN) >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.84-2.63 (m, 26H), 2.28 (s, 6H), 3.49 (s, 4H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.33-7.42 (m, 4H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.28 (t, 1C), 29.35 (t, 2C), 40.45 (t, 2C), 46.00 (q, 2C), 53.01 (t, 4C), 55.06 (t, 4C), 62.58 (t, 2C), 82.61 (s, 2C), 124.14 (d, 4C), 128.94 (d, 4C), 136.81 (s, 2C), 144.96 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3030, 2930, 2850, 2800, 1512, 1458, 1412, 1370, 1348, 1290, 1280, 1162, 1145, 1140, 1108, 1012, 922.

< **12e** の物理データ: C₄₁H₄₈N₄O₂ [M.W. 628.8454], colorless prisms, m.p.: 204-206 °C (CH₃CN) >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.84-2.48 (m, 10H), 2.60 (t, 8H, J = 4.9 Hz), 3.19 (t, 8H, J = 4.9 Hz), 3.54 (s, 4H), 6.79-6.88 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 4H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.29-7.37 (m, 4H), 7.37-7.45 (m, 4H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.33 (t, 1C), 29.40 (t, 2C), 40.49 (t, 2C), 49.13 (t, 4C), 53.11 (t, 4C), 62.66 (t, 2C), 82.68 (s, 2C), 115.93 (d, 4C), 119.48 (d, 2C), 124.26 (d, 4C), 128.94 (d, 4C), 129.00 (d, 4C), 136.72 (s, 2C), 145.11 (s, 2C), 151.20 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3100, 3050, 3030, 2920, 2810, 2760, 1601, 1579, 1503, 1455, 1415, 1382, 1375, 1350, 1332, 1320, 1298.

< **12f** の物理データ: C₃₅H₅₂N₄O₂ [M.W. 560.81], colorless oil >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.35-1.48 (m, 4H), 1.48-1.66 (m, 8H), 1.82-2.64 (m, 20H), 2.44 (t, 4H, J = 5.9 Hz), 2.69 (t, 4H, J = 5.9 Hz), 3.78 (s, 4H), 7.22-7.50 (m, 8H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.27 (t, 1C), 24.44 (t, 2C), 25.99 (t, 4C), 29.35 (t, 2C), 40.45 (t, 2C), 45.83 (t, 2C), 53.51 (t, 2C), 54.61 (t, 4C), 58.45 (t, 2C), 82.60 (s, 2C), 124.25 (d, 4C), 127.82 (d, 4C), 139.14 (s, 2C), 144.77 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3030, 2940, 2850, 2810, 1513, 1470, 1458, 1443, 1412, 1350, 1301, 1272, 1258, 1216, 1157, 1128, 1070.

< **12g** の物理データ: C₃₃H₄₈N₄O₂ [M.W. 532.76], colorless oil >

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.68-1.72 (m, 8H), 1.83-2.56 (m, 20H), 2.61 (t, 4H, J = 5.9 Hz), 2.73 (t, 4H, J = 5.9 Hz), 3.79 (s, 4H), 7.25-7.42 (m, 8H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.26 (t, 1C), 23.42 (t, 4C), 29.32 (t, 2C), 40.45 (t, 2C), 47.83 (t, 2C), 53.59 (t, 2C), 54.12 (t, 4C), 55.81 (t, 2C), 82.60 (s, 2C), 124.24 (d, 4C), 127.86 (d, 4C), 139.08 (s, 2C), 144.78 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3020, 2945, 2850, 2810, 1515, 1470, 1458, 1443, 1412, 1350, 1302, 1270, 1260, 1218, 1156, 1125, 1050.

4. おわりに

環状過酸化物にアルカロイド官能基を導入することにより、環状過酸化物それ自体よりも高い抗マラリア活性が得られることを期待して、環状過酸化物の置換基であるベンゼン *p* 位のメチル基（ベンジル位）を臭素化することにより得られた臭化物を利用して種々のアルカロイド官能基を導入することに成功した。1,4-ジ(*p*-メチルフェニル)-2,3-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン **1c** を母体にしてアルカロイド官能基を導入したものは、モノアルカロイド環状過酸化物 **9** もビスアルカロイド環状過酸化物 **10** ともに抗マラリア活性の向上はまったく見られず、逆に活性が低下するものが多かった。これに対してジ(*p*-メチルフェニル)-6,7-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクタン **2c** を母体にしてアルカロイド官能基を導入したものは、モノアルカロイド環状過酸化物 **11** で4種、ビスアルカロイド環状過酸化物 **12** で3種の誘導体で抗マラリア活性が3-13倍も向上することがわかった。これらのうち **11d** (抗マラリア活性 = 12 nM, selectivity = 100) および **12b** (抗マラリア活性 = 43 nM, selectivity = 109) では、母体 **2c** よりも抗マラリア活性が4-12倍向上するにもかかわらず、母体 **2c** と同程度以上の選択毒性比を維持することがわかった。この2つの誘導体は抗マラリア剤候補あるいはリード化合物として有望と考えられる。

環状過酸化物は酸性条件下ではO-O結合が開裂して分解を起こす短所があり、一方、アルカロイド官能基は光電子移動条件下ではアミノ基が一電子還元体になるため、光酸化反応の基質であるジエン (**4**, **5**) にアルカロイド官能基を事前に導入しておくことは避けなければならないなど、合成的な制約がある。しかし、環状過酸化物とアルカロイド官能基をドッキングすることにより、抗マラリア活性や選択毒性比の向上（あるいは維持）が期待できるため今後の更なる展開が期待される。

5. 参考文献

- [1] (a) M. Kamata, Y. Kato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4347-4350, **1991**. (b) M. Kamata, Y. Murakami, Y. Tamagawa, M. Kato, *Tetrahedron*, **50**, 12821, **1994**. (c) M. Kamata, M. Sato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5085-5088, **1992**. (d) M. Kamata, J. Kaneko, J. Hagiwara, R. Akaba, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7423-7428, **2004**. (e) M. Kamata, S. Nagai, M. Kato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7779-7782, **1996**.
- [2] (a) M. Kamata, T. Kudoh, J. Kaneko, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 617-620, **2002**. (b) M. Kamata, M. Ohta, K. Komatsu, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2063-2067, **2002**. (c) C. Jin, K. Kaewintajuk, J. Jiang, W. Jeong, M. Kamata, H.-S. Kim, Y. Wataya, H. Park, *Experimental Parasitology*, **121**, 132-136, **2009**. (d) M. Kamata, J. Hagiwara, T. Hokari, C. Suzuki, R. Fujino, S. Kobayashi, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Research on Chemical Intermediate*, **39**, 127-137, **2013**.
- [3] (a) M. Kamata, H. Watanabe, Y. Kitawaki, K. Sakurai, K. Yumita, J. Hayakawa, H.-S. Kim, 新潟大学教育学部研究紀要, 自然科学編 (*Bulletin of the Faculty of Education, Vol.14, No.1, Natural Sciences, NIIGATA UNIVERSITY*), PP. 1-19, **2021**. (b) M. Kamata, T. Tanaka, K. Kanri, N. Namai, J. Hayakawa, H.-S. Kim, 新潟大学教育学部研究紀要, 自然科学編 (*Bulletin of the Faculty of Education, Vol.14, No.1, Natural Sciences, NIIGATA UNIVERSITY*), PP. 21-35, **2021**.
- [4] M. Kamata, M. Ohdaira, A. Sakai, J. Hayakawa, H.-S. Kim, 新潟大学教育学部研究紀要, 自然科学編 (*Bulletin of the Faculty of Education, Vol.14, No.2, Natural Sciences, NIIGATA UNIVERSITY*), PP. 43-57, **2021**.
- [5] (a) P. A. Stocks, K. J. Raynes, P. G. Bray, B. K. Park, P. M. O'Neill, S. A. Ward, *J. Med. Chem.*, **2002**, **45**, 4975-4983. (b) P. B. Madrid, J. Sherrill, A. P. Liou, J. L. Weisman, J. L. DeRisi, R. K. Guy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, **15**, 1015-1018.