

2018 年度 課程博士学位論文

Allium 属植物ネギ、アサツキを素材とした
環状含硫黄化合物の探索研究

深谷 匡

本論文は以下の論文の内容を総括したものである。

- 1) Masashi Fukaya, Seikou Nakamura, Ryota Nakagawa, Souichi Nakashima, Masayuki Yamashita, Hisashi Matsuda. Rare sulfur-containing compounds, kujounins A₁ and A₂ and allium sulfoxide A₁, from *Allium fistulosum* 'Kujou'. *Org. Lett.* **2018**, 20, 28–31. [第一章]
- 2) Masashi Fukaya, Seikou Nakamura, Ryota Nakagawa, Manami Kinka, Souichi Nakashima, Hisashi Matsuda. Cyclic sulfur-containing compounds from *Allium fistulosum* 'Kujou'. *J. Nat. Med.* **2019**, 73, 397–403. [第一章]
- 3) Masashi Fukaya, Seikou Nakamura, Yoshika Kyoku, Souichi Nakashima, Taichi Yoneda, Hisashi Matsuda. Cyclic sulfur metabolites from *Allium schoenoprasum* var. *foliosum*. *Phytochemistry Lett.* **2019**, 29, 125–128. [第二章]

目次	
序論	1
本論	
第一章 京都府産九条ねぎ (<i>Allium fistulosum</i> ‘Kujou’) 含有成分の単離および構造決定	
第一節 京都府産九条ねぎ (<i>A. fistulosum</i> ‘Kujou’) について	8
第二節 九条ねぎの抽出条件検討	10
第三節 九条ねぎ (<i>A. fistulosum</i> ‘Kujou’) アセトン抽出エキスからの化合物の単離	13
第四節 新規化合物 kujounin 類および allium sulfoxide 類の化学構造	
第一項 新規多環式含硫黄化合物 kujounin 類の化学構造	15
第二項 新規環状含硫黄化合物 allium sulfoxide 類の化学構造	28
第五節 新規化合物 kujounin 類および allium sulfoxide 類の生成経路の検討	34
第二章 福島県産アサツキ (<i>Allium schoenoprasum</i> var. <i>foliosum</i>) 含有成分の単離および構造決定	
第一節 福島県産アサツキ (<i>A. schoenoprasum</i> var. <i>foliosum</i>) について	38
第二節 アサツキ (<i>A. schoenoprasum</i> var. <i>foliosum</i>) アセトン抽出エキスからの化合物の単離	40
第三節 新規環状含硫黄化合物 folionin 類の化学構造	42
第四節 新規化合物 folionin 類の生成経路の検討	50
結論	51
謝辞	52
実験の部	53
第一章の実験	
第二節の実験	55
第三節の実験	56
第四節の実験	57
第二章の実験	
第二節の実験	87
第三節の実験	88
引用文献	101

序論

今日までに、数えきれないほどの医薬品候補物質が世界中の大学や研究所、製薬企業によって開発されている。Newman らの報告¹⁾によると 1981 年から 2014 年の間に 1562 品目の医薬品が販売されており、そのうち、天然物より開発された医薬品や、天然物を模した合成医薬品は全体の 7 割ほどを占める (Fig. 1)。また、天然物より開発された医薬品の種類は、抗菌薬、抗真菌薬をはじめ、抗糖尿病薬、抗腫瘍薬など多岐に亘る。近年においても、2013 年に上市された新しい作用機序の抗糖尿病薬である SGLT-2 阻害薬は、リンゴ (*Malus pumila*) の樹皮から単離されたフロリジンをリード化合物として開発され、多くの患者に使用されている。さらに、2015 年には放線菌の一種である *Streptomyces avermitilis* から avermectin を単離した大村智 北里大学特別栄誉教授²⁾、クソニンジン (*Artemisia annua*) から artemisinin を単離した屠呦呦 中国中医科学終身研究員兼首席研究員³⁾らが“線虫やマラリアに対する新しい感染症治療薬の開発”でノーベル医学・生理学賞を受賞したことも記憶に新しい。Feher らは、コンビナトリアルケミストリーにおける合成化合物、医薬品、天然物由来化合物それ

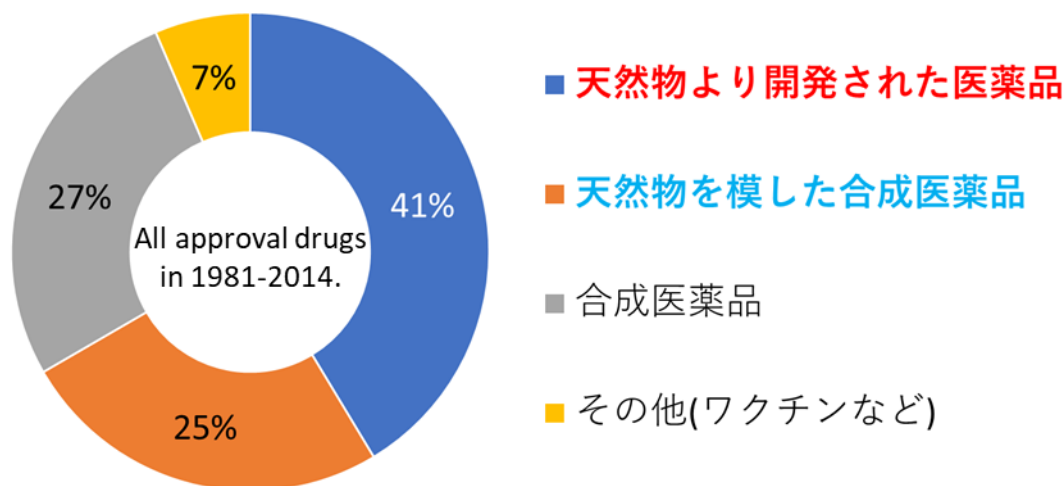


Figure 1. 1981-2014 の間に承認を受けた医薬品の内訳¹⁾

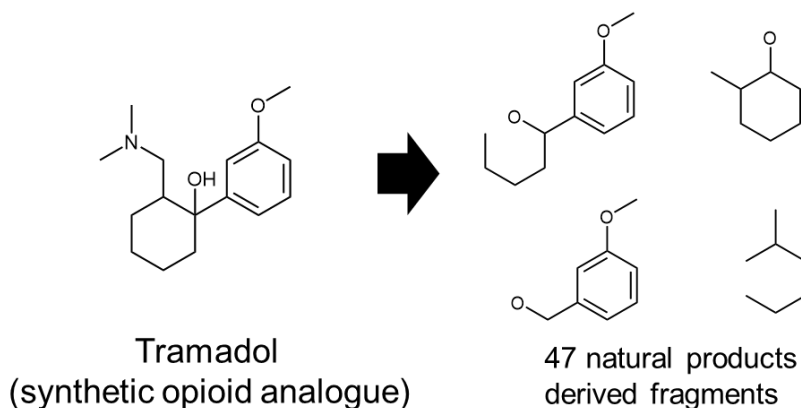


Figure 2. 合成医薬品に含まれる天然物由来骨格一例⁵⁾

それぞれの構造の多様性を比較し、天然物由来化合物の構造における多様性は、コンビナトリアルケミストリーにおける合成化合物の構造の多様性と比べると大きいことを明らかにした⁴⁾。すなわち、植物や海洋天然物、菌類などの天然物は、合成化合物からは得ることの難しい天然物特有の骨格を有する化合物を提供することができることから非常に有益であると考えられる。合成オピオイドアナログとして臨床で用いられている分子量 260 程度の低分子化合物である Tramadol は、Fig.2 に示した構造であるが、この小さな構造に 47 もの天然物由来の要素が含まれている⁵⁾。以上から天然物から得られる化合物は、医薬品の開発において有用である。

一方で、硫黄を含む化合物の中にはシステインやメチオニンといった必須アミノ酸や、チアミン、ビオチンなどのビタミン類などヒトの生命活動に必須なものが多いことが知られている。硫黄は、工業的用途としてポリマー、電子材料、医薬品、農薬、電池材料、ゴム薬品、香料などに幅広く使われており、特に医薬品の分野では、2001 年～2011 年の間にアメリカ FDA が承認した医薬品 259 品目のうち 47 品目の医薬品に硫黄が含まれる⁶⁾。また、前述の Feher らは、合成化合物、医薬品、天然物由来化合物それぞれに含まれる各原子の平均含有数

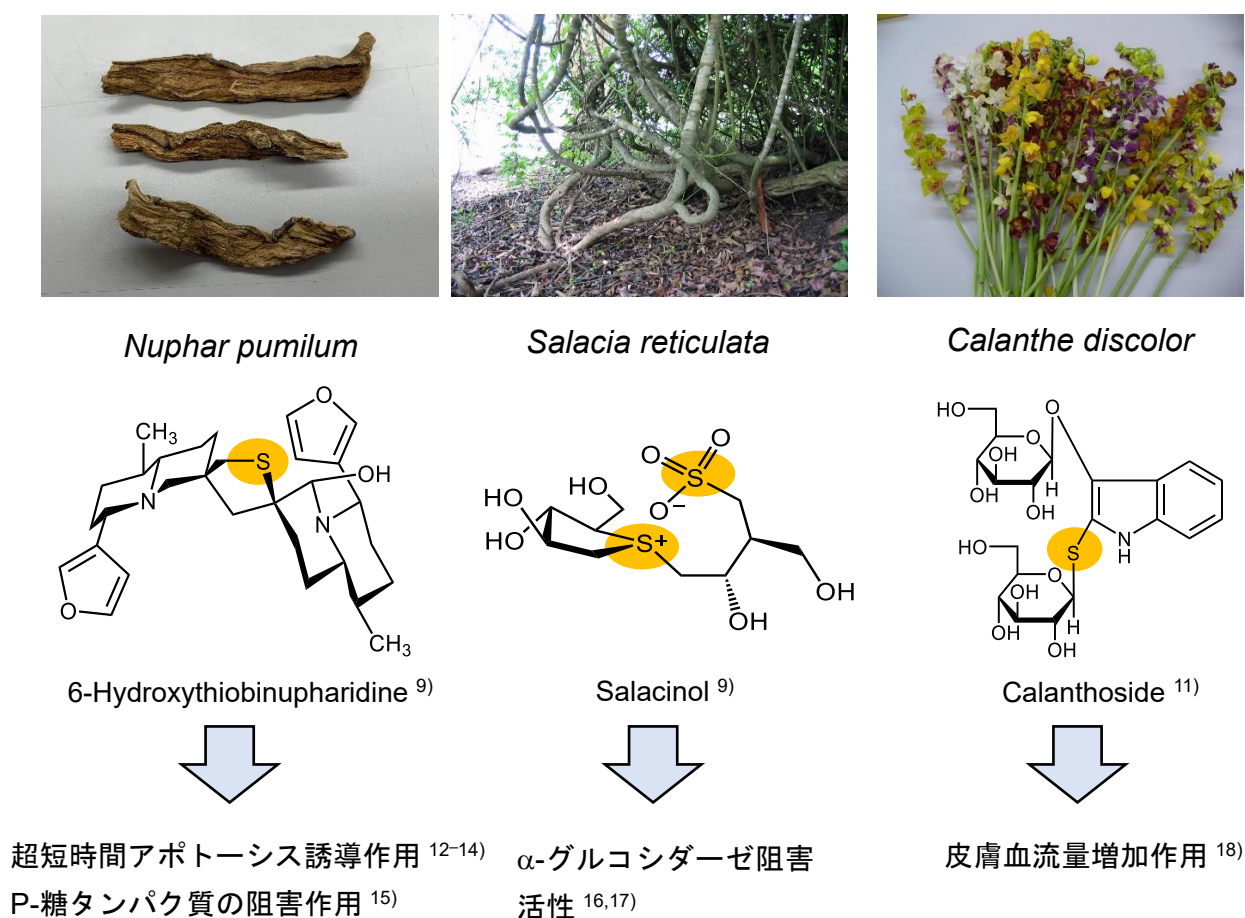


Figure 3. 我々の研究室で単離構造決定された化合物の構造一例。

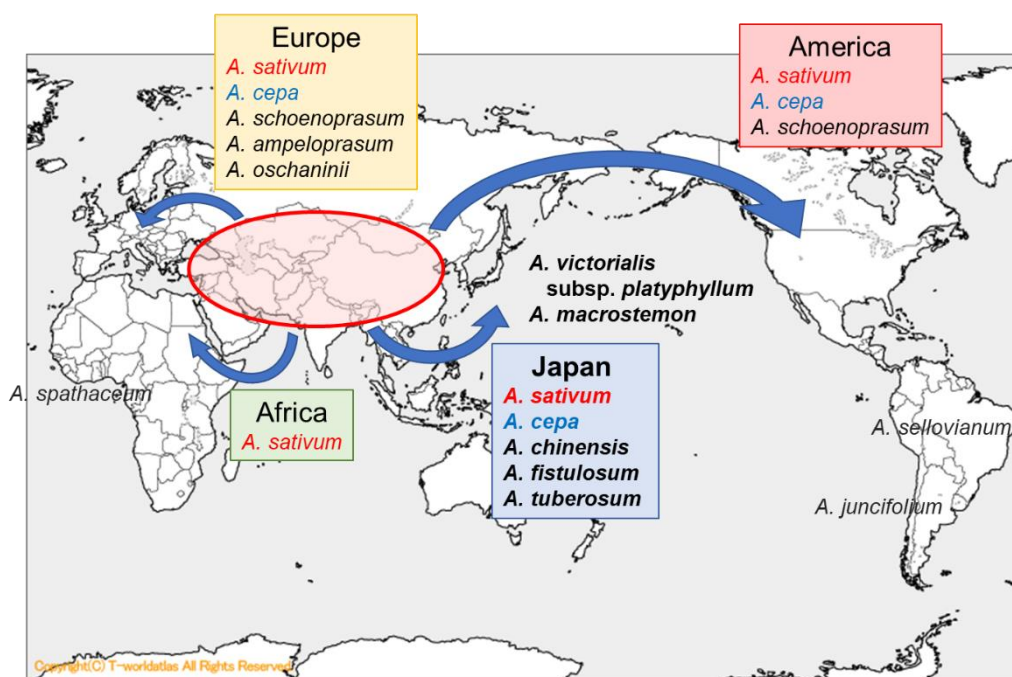
について考察し、硫黄原子の平均含有数はコンビナトリアルケミストリーにおける合成化合物、医薬品がそれぞれ天然物の 15 倍、7.7 倍であることが明らかにした⁴⁾。医薬品開発において硫黄は、重要な役割を担っているにも関わらず、硫黄原子を有する天然物由来化合物の有用性はあまり検証されていない。

我々の研究室では、これまでに様々な植物から硫黄原子を含む新規化合物⁷⁻¹¹⁾を単離・構造決定を行い、その生物活性¹²⁻¹⁷⁾を報告している (Fig. 3)。一例として、*Nuphar* 属植物ネムロコウホネ (*Nuphar pumilum*, 根茎) から、含硫黄セスキテルペンアルカロイド二量体である thiobinupharidine, 6,6'-dihydrothiobinupharidine など を 単 離 , 同 定 し^{7,8)}, 6,6'-dihydrothiobinupharidine に一時間以内にアポトーシスを引き起こすという興味深い作用を有することを明らかにした¹²⁻¹⁴⁾。また、上述の作用に加えて、各種薬剤感受性腫瘍細胞および薬剤抵抗性腫瘍細胞株の活性の比較検討を行った。すなわち、P-タンパク質過剰発現型急性リンパ芽急性白血病細胞 CEM/ADR5000 においてヒト急性リンパ芽急性白血病細胞 CCRF-CEM と比べて、毒性の減弱が認められた。CEM/ADR5000 は P-糖タンパク質過剰発現株であることから、単離化合物の P-糖タンパク質に対するドッキングシミュレーションを行った。その結果、ドキソルビシンよりも強い結合エネルギーを持つ一部の化合物に P-糖タンパク質阻害作用を有する可能性を見出した¹⁵⁾。

Table 1. 各化合物群における主要原子の平均含有数⁴⁾

	Combinatorial (n=670,536)	Drug (n=10,968)	Natural (n=3,287)
炭素原子の数	20.48	17.2	22.28
窒素原子の数	2.69	1.64	0.84
酸素原子の数	2.77	4.03	5.9
硫黄原子の数	0.45	0.23	0.03
ハロゲン原子の数	0.80	0.34	0.02

硫黄を含む化合物には様々な生物活性が報告されていることから、著者は、薬学的に有用であり硫黄原子を含む植物として知られる *Allium* 属植物に着目した。*Allium* 属植物の学名 *Allium* はラテン語で「ニンニク」を意味する。ニンニク (*A. sativum*)、タマネギ (*A. cepa*)、ネギ (*A. fistulosum*) など、約 800 種の *Allium* 属植物が世界中に分布している¹⁸⁾ (Fig. 4)。その多くは中央アジアを原産として世界各地に伝播し栽培されており、食品としてだけではなく疾病治療を目的に用いられ、その香気は香辛料だけではなく魔除けとしても用いられてきた。また、*Allium* 属植物のエキスには、抗がん作用^{19,20)}、抗糖尿病作用^{21,22)}、血小板凝集抑制作用²³⁾、抗菌・抗ウイルス作用^{24,25)}、認知機能改善作用²⁶⁾、抗肥満作用²⁷⁾、鉛中毒解毒作用²⁸⁾などの多様の生物活性が報告されている。加えて、1990 年代に National Cancer Institute (NCI) が立ち上げた“Designer Foods Project²⁹⁾”において、抗がん作用の期待される野菜類 30 種類にニンニク、タマネギ、セイヨウアサツキが含まれる。それらの植物に共通する含有成分として、硫黄含有化合物³⁰⁻⁴⁶⁾、フラボノイド⁴⁷⁻⁴⁹⁾、ステロイド型サポニン⁵⁰⁻⁵²⁾、ケイヒ酸誘導体⁵³⁾、ピラジン誘導体⁵⁴⁾が報告されている。また、タマネギに多く含まれる quercetin には、活性酸素による動脈硬化予防作用が知られている⁵⁵⁾。また、1944 年に、Cavallito ら



世界地図： <http://www.sekaichizu.jp/>より引用



A. sativum



A. cepa



A. fistulosum

Figure 4. *Allium* 属植物の一例とその分布図

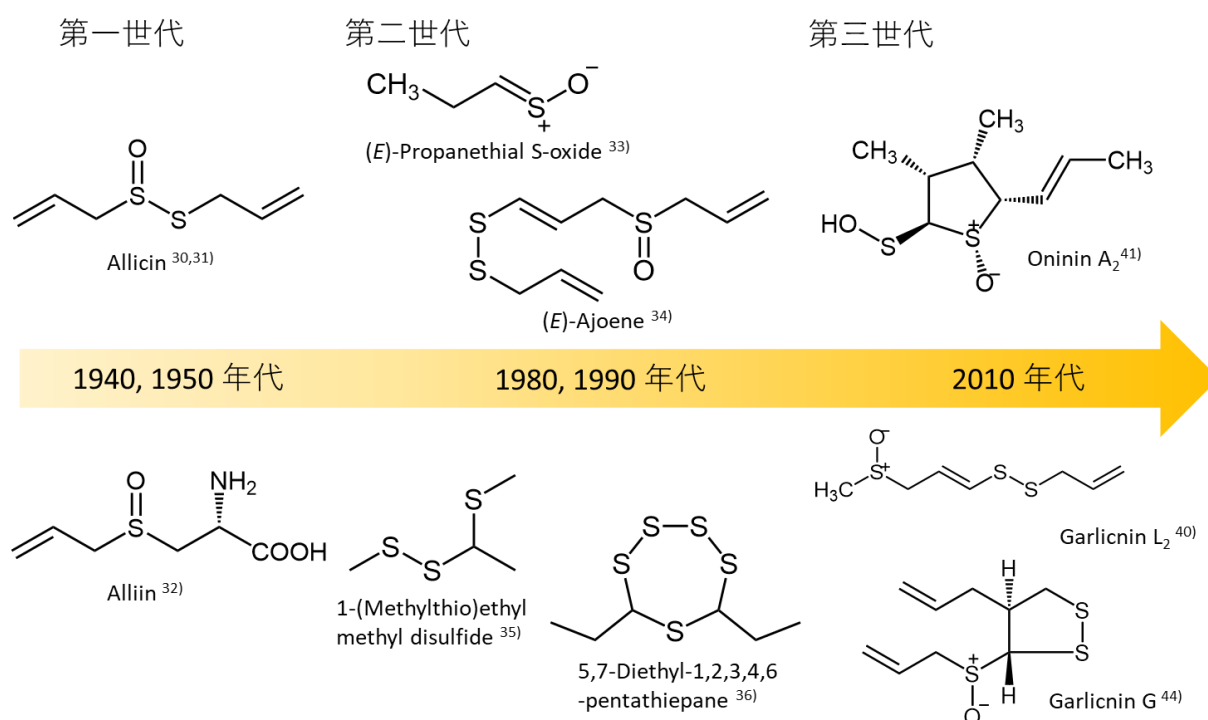
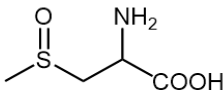
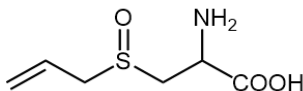
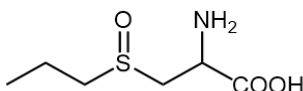
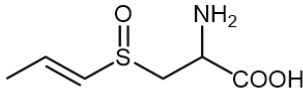
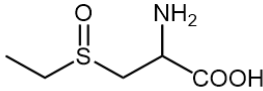
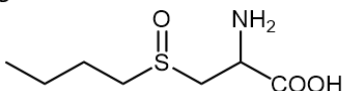


Figure 5. 含硫黄化合物の変遷

Table 2. *Allium* 属植物に含まれるシステイン誘導体の構造 ¹⁸⁾

Common name	Chemical name	Chemical structure	Representativespecies
Methiin	S-Methyl-L-cystein sulfoxide		<i>A. cepa</i> L. <i>A. sativum</i> L. <i>A. chinensis</i> G. Don <i>A. longicuspis</i> Rgl
Alliin	S-Allyl-L-cystein sulfoxide		<i>A. sativum</i> L. <i>A. ursinum</i> L. <i>A. ampeloprasum</i> L. <i>A. longicuspis</i> Rgl
Propiin	S-Propyl-L-cystein sulfoxide		<i>A. cepa</i> L. <i>A. porrum</i> L. <i>A. altaicum</i> Pall. <i>A. fistulosum</i> L.
Isoalliin	S-Propenyl-L-cystein sulfoxide		<i>A. cepa</i> L. <i>A. nutas</i> L. <i>A. ascalonicum</i> auct. <i>A. schoenoprasum</i> L.
Ethiin	S-Ethyl-L-cystein sulfoxide		<i>A. aflatanunense</i> B. Fedt. <i>A. ampeloprasum</i> L. <i>A. ochotense</i> Prokh. <i>A. victorialis</i> L.
Butiin	S-n-Butyl-L-cystein sulfoxide		<i>A. siculum</i>

によって含硫黄化合物 allicin^{30,31)} が単離されたことを皮切りに、1951 年に allicin の前駆体である alliin³²⁾ が単離された。続いて、1980 年、1984 年には直鎖状の含硫黄化合物^{33,34)} が単離され、1990 年には揮発性含硫黄化合物³⁵⁾ がガスクロマトクロマトグラフィーによって同定された。また、2010 年には、野原らによって比較的安定な含硫黄化合物³⁶⁻⁴⁶⁾ が単離された (Fig. 5)。一方、allicin が抗腫瘍活性^{56,57)}、抗炎症活性⁵⁸⁾、抗酸化作用⁵⁹⁾、抗菌・抗真菌作用^{60,61)}、循環器病⁶²⁻⁶⁵⁾ など様々な生物活性を有することが報告されている。

次に、*Allium* 属植物が有する含硫黄化合物の生合成過程を Figure 6 に示す¹⁸⁾。すなわち、植物内に取り込まれた sulfate (SO_4^{4-}) 類が還元により sulphide (S^{2-}) へと変換され、続いて serine から得られた *O*-acetyl serine と反応することで cysteine へと誘導される。さらに cysteine は glutathione 等を経由し γ -glutamyl-*S*-2-carboxypropylcysteine や *S*-2-methylglutathione へと変換される。それらの中間体は、脱炭酸反応、flavin-containing monooxygenase (AsFMO1)⁶⁶⁾ による酵素的酸化反応および γ -glutamyl transpeptidase (AsGGT1, AsGGT2, AsGGT3)⁶⁷⁾ によるペプチド転移反応によって alliin (*S*-2-propenylcysteine sulfoxide) や isoalliin (*S*-trans-1-propenylcysteine sulfoxide) などのシステインスルホキシド誘導体へと導かれる。植物細胞内では、一般的に上述のシステインスルホキシド誘導体として保存されており、その含有割合は種によって大きく異なる^{68,69)}。例えば、ニンニクのシステインスルホキシド含有量を比較すると、殆どが alliin であることが知られている。一方で、タマネギには、isoalliin が比較的多く、propiin や methiin も含有していることが知られている。Alliin 類は植物組織が破壊されると、別の細胞に貯蔵されている分解酵素 (allinase など) により sulfenic acid へと変換され、続いて多段階の化学反応や酵素反応を介して allicin^{30,31)} などの thiosulfinate 類へと誘導される。このような背景から、*Allium* 属植物由来の thiosulfinate などの化学反応や酵素反応から得られる生成物には多様な生物活性を有する allicin^{30,31)} 以外にも機能性を有する未だ単離されていない複雑な化合物も数多く存在するのではないかと考えられる。

そこで、著者は硫黄を含み特異な構造を有する化合物の単離とその化学構造の解明を目的とし、多様なシステインスルホキシド誘導体を含むと考えられる *Allium* 属植物ネギ (*Allium fistulosum*) およびアサツキ (*Allium schoenoprasum* var. *foliosum*) を素材とし、システインスルホキシドから誘導される稀有な骨格を有する含硫黄化合物の単離を行った。

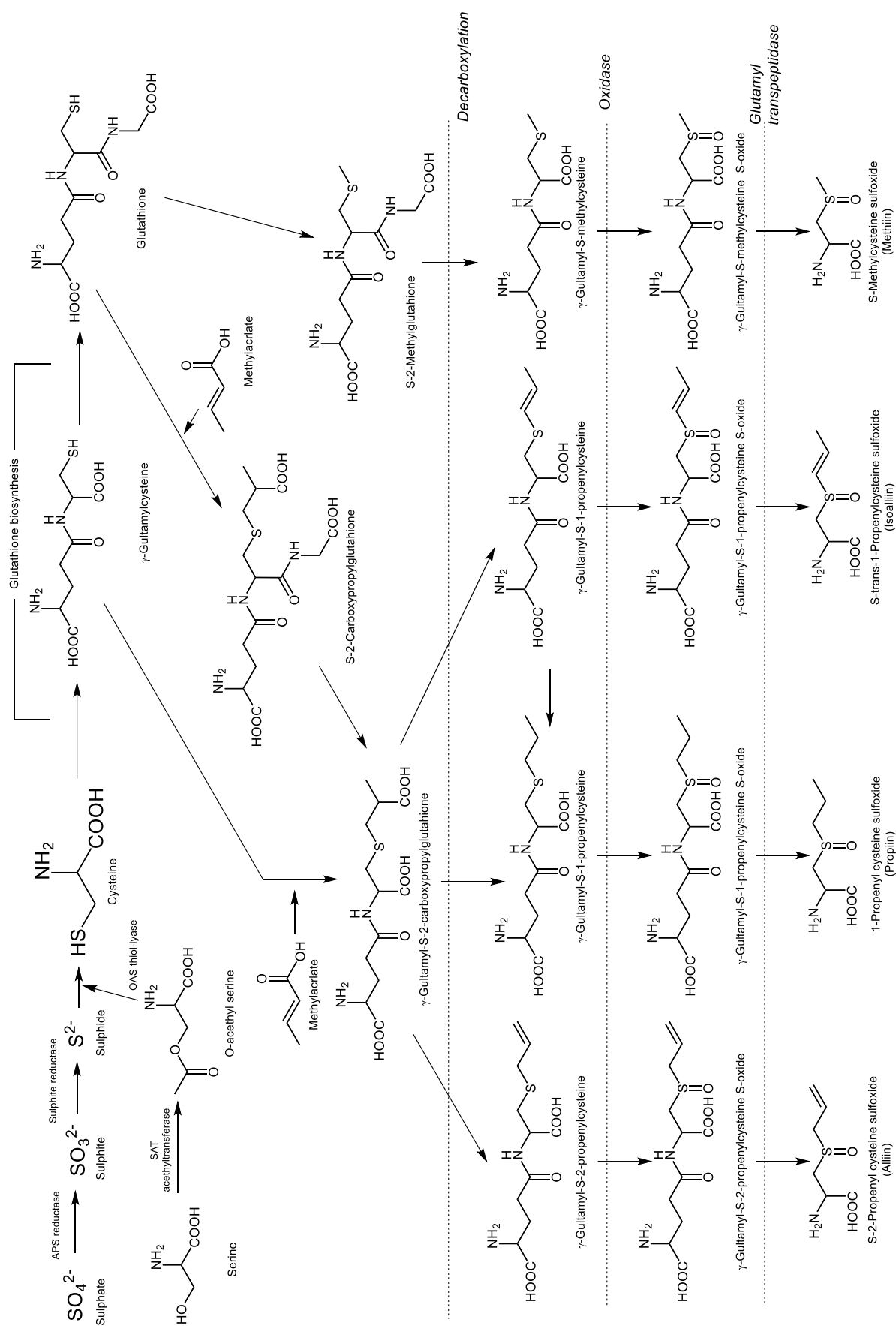


Figure 6. *Allium* 属植物内のシステイン誘導体の生成経路¹⁸⁾

第一章 京都府産九条ねぎ (*Allium fistulosum* ‘Kujou’) 含有成分の単離および構造決定

第一節 京都府産九条ねぎ (*A. fistulosum* ‘Kujou’) について

ネギ (*A. fistulosum*) は、中国西部・中央アジアを原産とするヒガンバナ科の植物である。日本では、古くから薬味として用いられる食材の一つである。また、においが強いことからニンニク、ラッキョウ、タマネギ、ニラをはじめとする「^{くん}葷」の一つとして「^{きんくんしよく}禁葷食」とされ、仏教や道教の教えの下では、摂取することが禁止されていた。ネギは栽培手法によって大きく二つの種類に分類される。一つは、白ネギまたは根深ネギと呼ばれ根本の白い部分 (^{ようしょうぶ}葉鞘部) が大きく成長したもので、代表的なものとしては、加賀ねぎ、千住ねぎ、下仁田ねぎ、曲がりねぎが挙げられる。もう一方は、青ネギや葉ネギと呼ばれる緑の部分 (^{ようしんぶ}葉身部) が大部分を占める種類で、九条ねぎや岩津ねぎなど関西地方を中心に栽培されている。特に、九条ねぎは、古くは難波に自生し



Figure 7. 九条ねぎ (*Allium fistulosum* ‘Kujou’)

ていたネギが原種と考えられており、平安遷都以前に京都南部に移植され、現在の京都市南区九条が主な生産地であったことから、九条ねぎという名が付けられた。また、品種改良が重ねられた伝統的に生産が続けられている京野菜の一つである。このように、日本各地で様々な特徴を有するネギが分布している。その葉鞘部 (Fig. 7) は、葱白という生薬として知られ

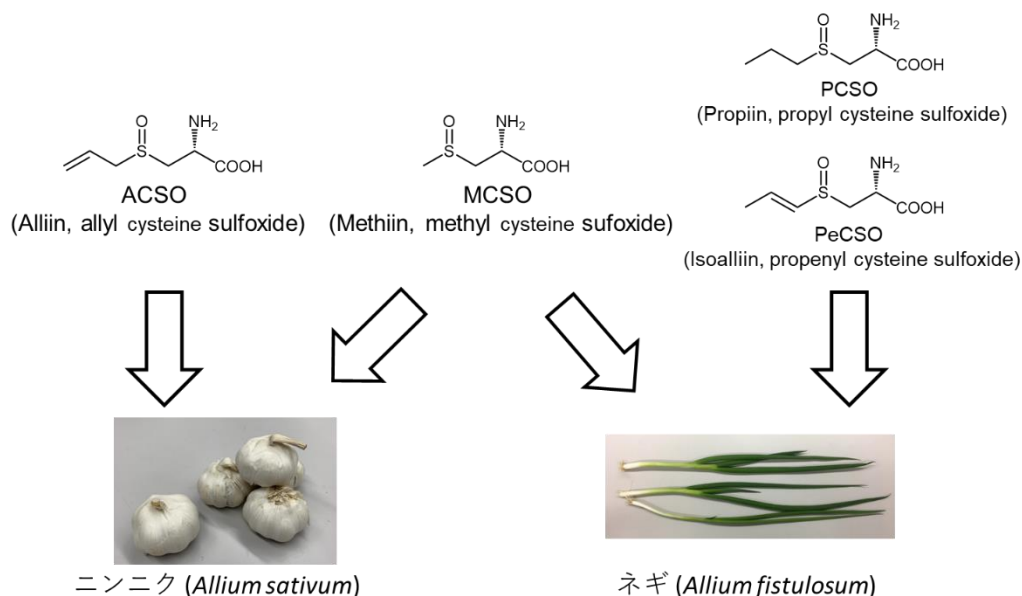


Figure 8. 九条ねぎ (*Allium fistulosum* ‘Kujou’) と代表的な *Allium* 属植物ニンニク (*Allium sativum*) との含有システイン誘導体の比較¹⁸⁾

ており、民間療法では葉を煎じて解熱鎮痛など、風邪の諸症状や外傷、虫刺されに用いられ、免疫賦活作用からウイルス感染の予防効果などが期待されている。また、葱白は、乾姜、附子、猪胆とともに白通加猪胆汁湯びやくつうかちやたんじゅうとうの構成生薬の一つとして用いられている。2～3世紀頃に編纂された伝統中国医学の古典である傷寒論においても、「少陰病，下利脈微なる者には，白通湯を與ふべし，利止まず，厥して脈なく，乾嘔煩する者は，白通加猪胆汁湯之を主る。湯を服して，脈暴出する者は死し，微續する者は生く（傷寒論少陰病篇）」との記述があり，少陰病期の虚証で，肛門灼熱感を伴わない激しい下痢に対して用いられてきた。

ネギは、硫黄含有化合物（システインスルホキシド誘導体や環状化合物など）^{18,43)} や多糖類⁷⁰⁾，フロスタン型ステロイドサポニン⁷¹⁻⁷³⁾ インドール誘導体⁷⁴⁾を含有することが知られている (Fig.9)。また，ネギから得られた含硫黄化合物⁴³⁾には，免疫賦活作用が報告されている^{75,76)}。

そこで今回，著者は，栽培条件が一定で一年中比較的大量に入手が可能であり，成分研究がほとんどされていない九条ネギに着目し，研究対象とした。

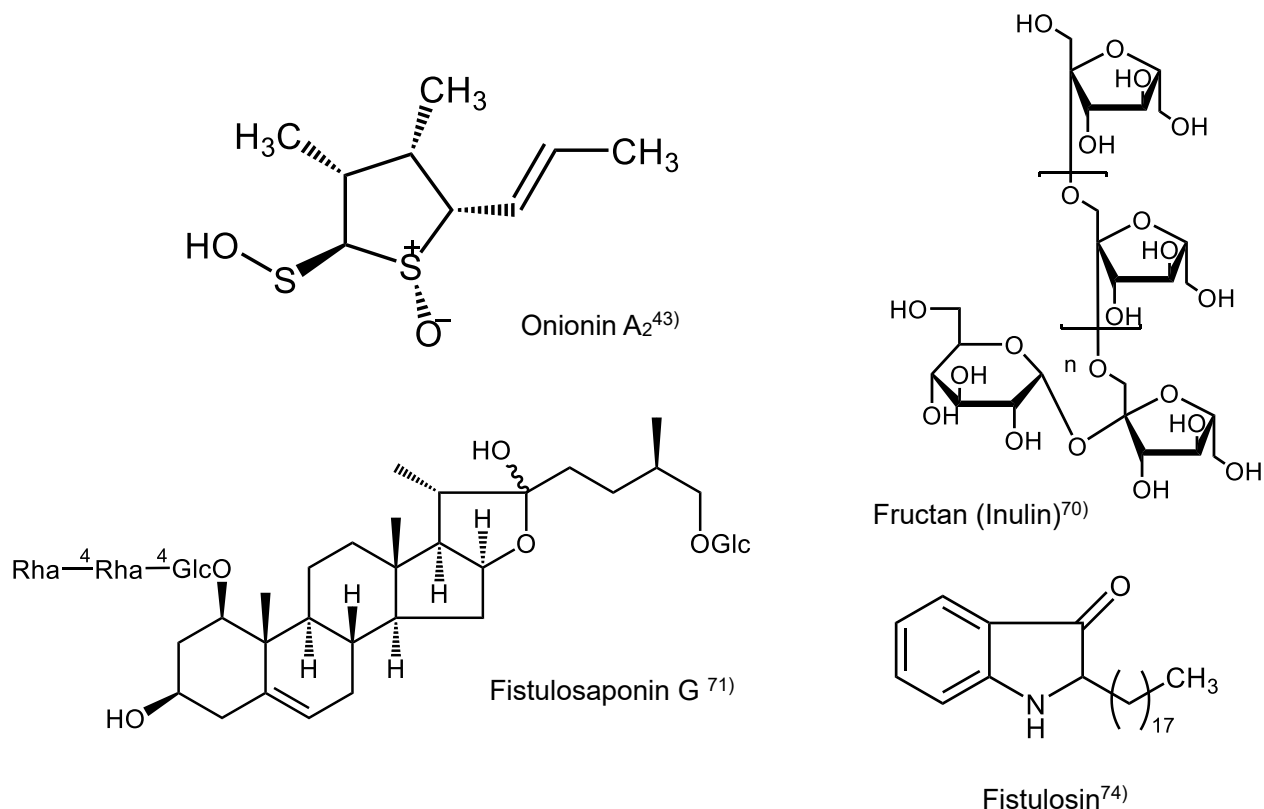


Figure 9. ネギより単離された既知化合物の構造

第二節 九条ねぎの抽出条件検討

九条ねぎの葉鞘部を素材とし、酵素反応や化学変換反応によって誘導される安定な含硫黄化合物の単離を目的に、九条ねぎの抽出条件の検討を行った。すなわち、①加熱の有無、②前処理の有無、③抽出時間、④抽出溶媒を変えてエキスを作製し各エキスの HPLC におけるクロマトグラムの違いを調べた。①加熱の有無に関しては、水浴を用いて 80℃ に加熱しながら 3 時間抽出、または、室温条件下で 72 時間抽出した。②前処理に関しては、前処理なし (新鮮材料)、電子レンジで 5 分間加熱、70℃ に加熱したオーブンで 90 分間乾燥、-27℃ の冷凍庫で 3 日間冷凍保存、液体窒素を用いて瞬時に凍結した試料について検討した。その際、抽出に関してはアセトンを用いて室温条件下で 72 時間とした。③抽出時間に関しては、アセトンを用いて処理した後に、1 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間抽出して抽出エキスを作製した。④溶媒検討に関しては、メタノール、エタノール、アセトン、80% アセトン、および水を用いて室温条件下で 72 時間抽出した。

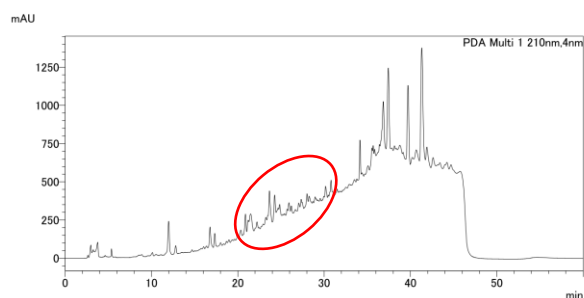
詳細な抽出操作は以下の通りである。ブレンダーを用いて九条ねぎ (約 100 g) を溶媒と共に裁断後、各溶媒を用いて加熱または冷浸抽出した。得たろ液を減圧留去し、各抽出エキスを得た。その抽出エキスを酢酸エチルおよび水を用いて液液分配を行い、酢酸エチルフラクション作成し、分析試料とした。

また、分析に関しては、以下の条件を用いて行った [解析ソフト: Shimadzu LabSolutions, カラム: YMC-triart PFP (4.6×250 mm i.d), 吸収波長: 210 nm, カラムオーブン: 25 °C, 移動相: Gradient, H₂O: MeOH; 0-30 min, 90: 10 →0: 100, サンプル濃度: 20 mg/mL, 注入量: 20 μL]。その結果、加熱の有無に関して、加熱抽出と室温条件下で抽出を行ったところ、Fig. 10a の赤円で示した 70% メタノールで溶出する中程度の極性を持つ保持時間 20 分ごろピークに違いが認められた。また、前処理の比較検討では、オーブン、電子レンジ、-27℃ での冷凍庫で凍結および液体窒素の処理した場合で、前処理なしでのクロマトグラムと比較して、同様の中程度の極性を有する化合物のピークが減少した (Fig. 10b)。すなわち、加熱や凍結をすることなく新鮮な状態で抽出を行うことで生成する化合物の多様性が大きくなることが考えられたことから、前述の条件において前処理をすることにより、*Allium* 属植物に特徴的な酵素の allinase が失活し、ピークパターンに違いが認められたと考えられた。また、放置時間による生成物の違いをクロマトグラムにより比較したところ、1 時間後、12 時間後ではピークのパターンに大きな違いが認められなかったが、24 時間後、48 時間後、72 時間後においては、Fig. 11a に示した青い円内部のクロマトグラムのパターンに変化が認められたことから、時間において抽出することによって化合物の構造に多様性が現れることが考えられた。加えて、溶媒によるクロマトグラムの違いを検討した。水抽出エキスには、アセトン抽出エキスと比べてクロマトグラムに大きな違いが認められた。さらに、水抽出エキスの酢酸エチル分画は

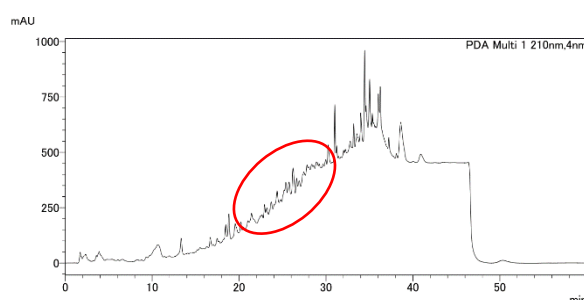
抽出効率が悪く、収量が他の分画と比べて少量であったことから、不適であった。また、他の溶媒についてはクロマトグラムに大きな違いが認められなかった。以上の結果より、本研究では九条ねぎを前処理せずにアセトンと共に切断し、72 時間抽出することとした。

(a) 加熱の有無

室温 72 時間アセトン抽出

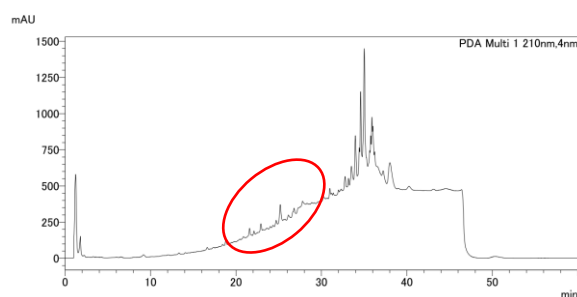


80℃ アセトン加熱抽出

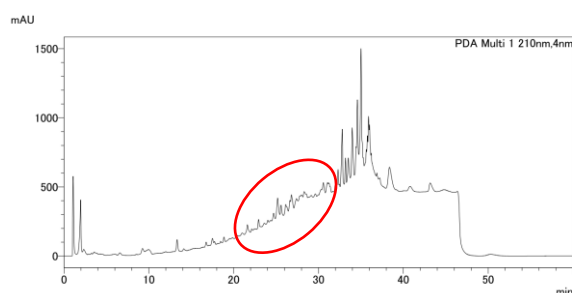


(b) 前処理の比較

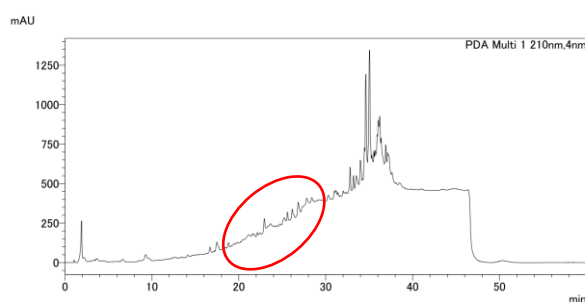
冷蔵庫 -27℃ 3 日間処置後、
室温 72 時間アセトン抽出



液体窒素処置後、
室温 72 時間アセトン抽出



電子レンジで加熱処置後、
室温 72 時間アセトン抽出



70℃ に加熱したオープンで 90 分加熱乾燥後、
アセトンで室温 72 時間抽出

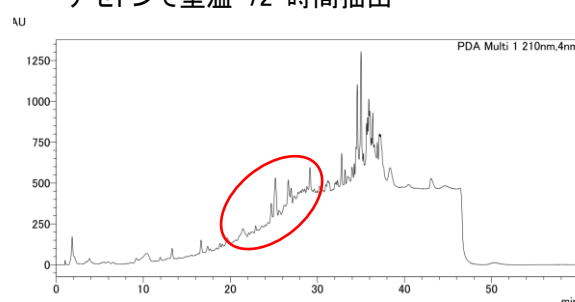
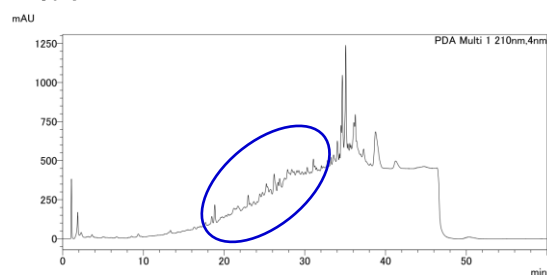


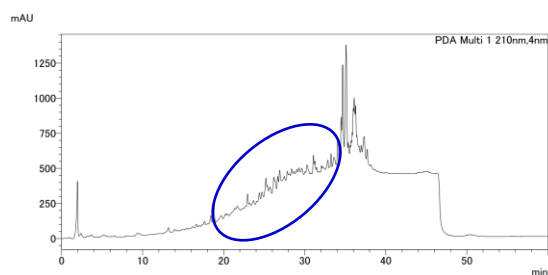
Figure 10. 加熱抽出および室温条件下で抽出したサンプルのクロマトグラムの変化 (a) , 各種抽出前処理によるクロマトグラフの変化 (b)

(a) 経時変化

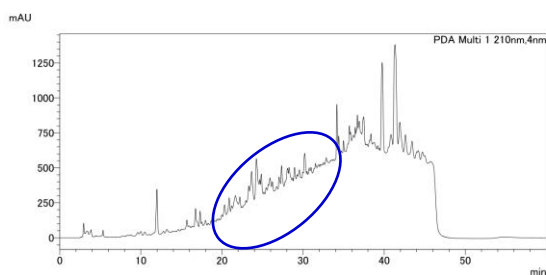
1 時間



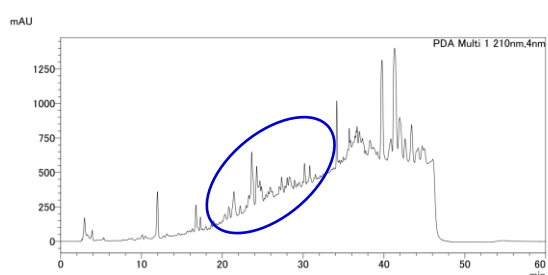
12 時間



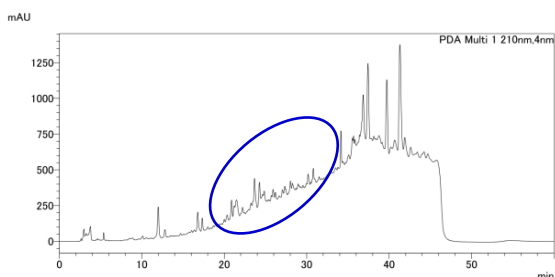
24 時間



48 時間

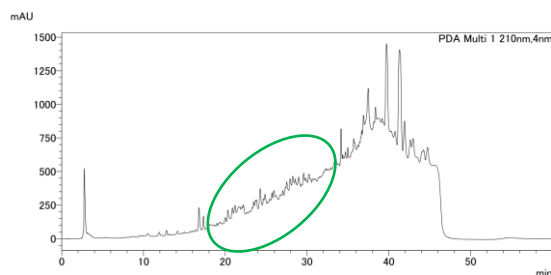


72 時間

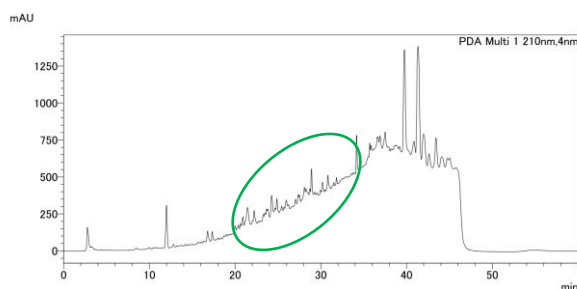


(b) 溶媒検討

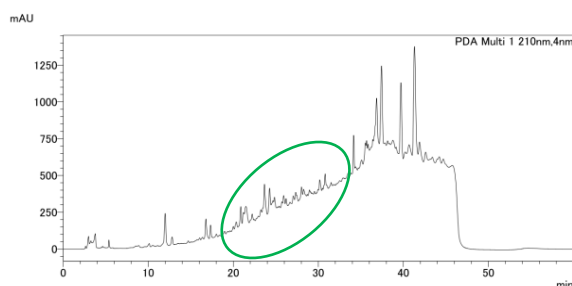
メタノール



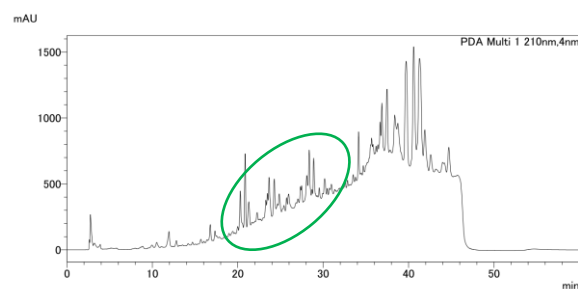
エタノール



アセトン



含水アセトン



水

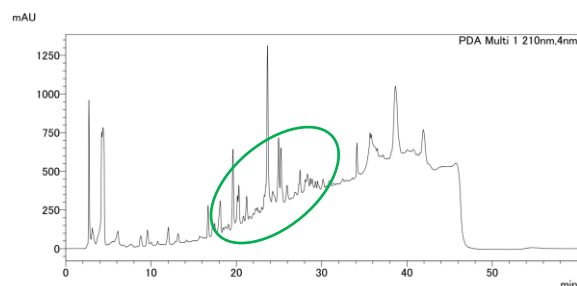


Figure 11. アセトンを用いた九条ねぎの経時変化サンプルのクロマトグラム (a) および、溶媒の違いによるクロマトグラムの変化 (b)

第三節 京都府産九条ねぎ (*A. fistulosum* ‘Kujou’) アセトン抽出エキスからの化合物の単離

前節の抽出条件の結果より，京都府産九条ねぎ (*A. fistulosum* ‘Kujou’) の葉鞘部 (10.6 kg) をアセトンとともに，ミキサーで裁断し，さらにアセトンを加えて 72 時間室温条件下で抽出した．そのアセトン抽出液を，ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒留去を行い，九条ねぎアセトン抽出エキスを得た．アセトン抽出エキスを酢酸エチルおよび水を用いて液液分配を行い，減圧下溶媒留去し酢酸エチル可溶性分画および水可溶性分画をそれぞれ得た．酢酸エチル可溶性分画 (19.0 g) を順相シリカゲルおよび逆相 ODS オープンカラムクロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーに付し，多環式の新規環状含硫黄化合物 kujounin A₁ (1, 0.0000014 %), A₂ (2, 0.0000017 %), A₃ (3, 0.00000036 %), B₁ (4, 0.00000031 %), B₂ (5, 0.00000026 %), B₃ (6, 0.00000028 %) および，単環式の新規環状含硫黄化合物 allium sulfoxide A₁ (7, 0.00000031 %), A₂ (8, 0.00000032 %), A₃ (9, 0.00000026 %) をそれぞれの単離収率で得た (Fig. 12, 13).

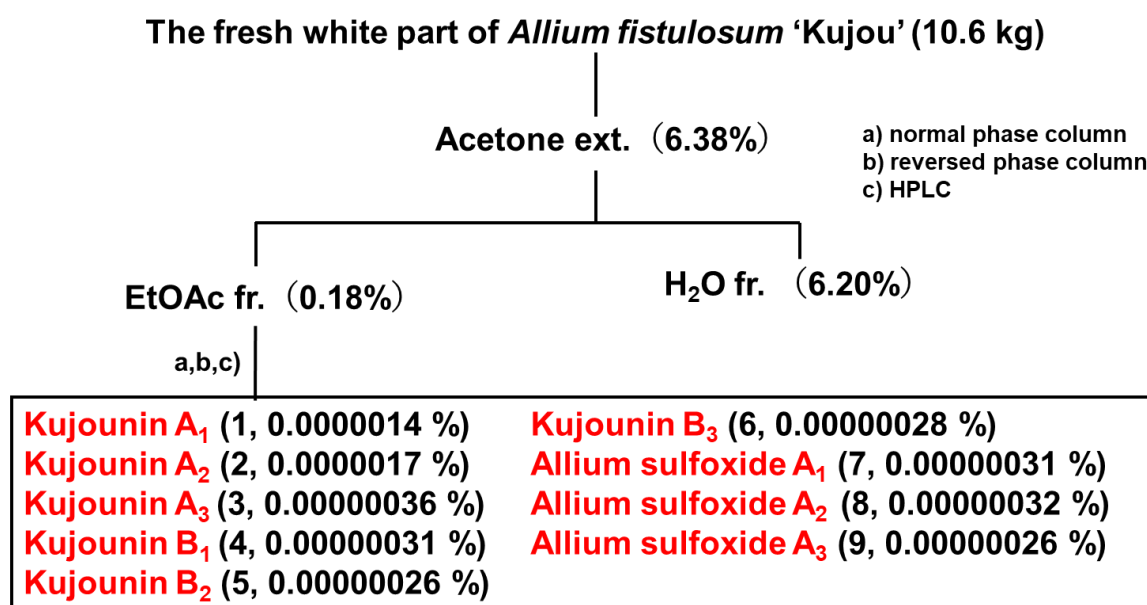


Figure 12. 京都府産九条ねぎ (*Allium fistulosum* ‘Kujou’) の単離スキーム

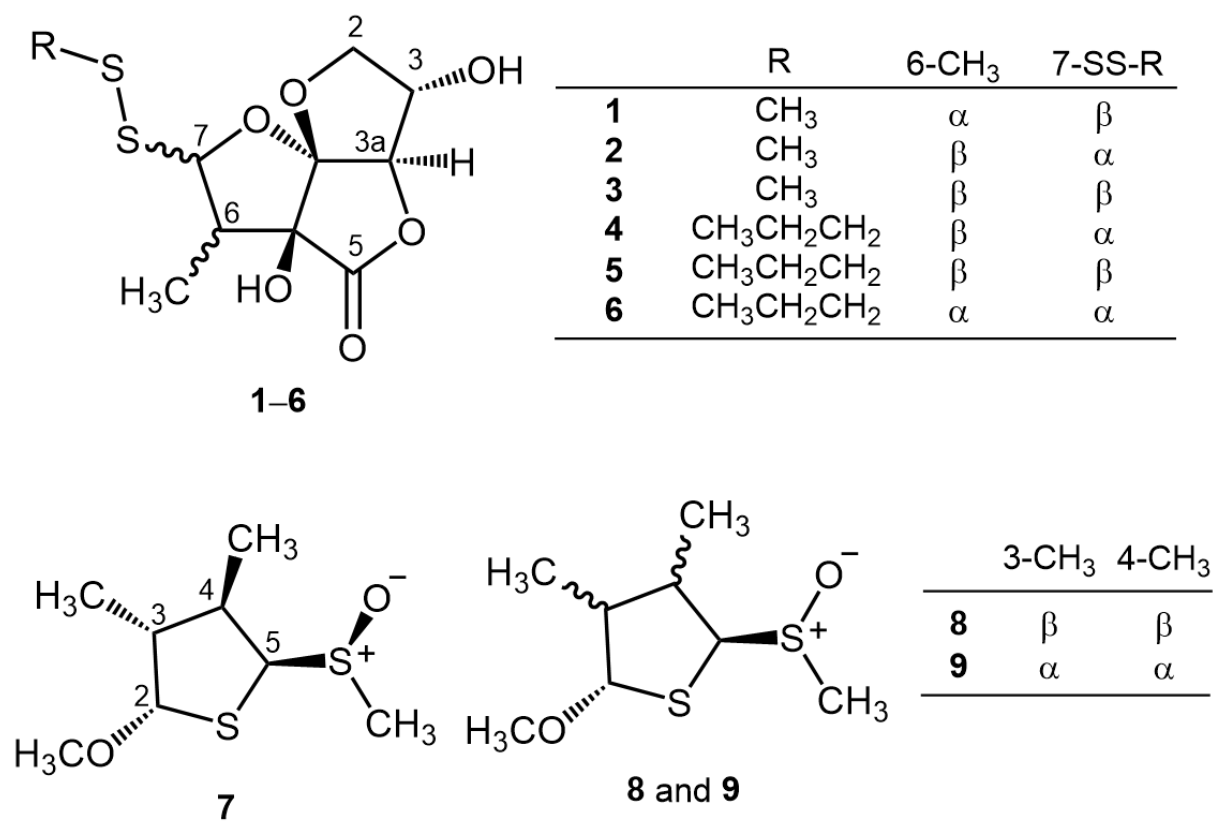


Figure 13. 九条ねぎから得られた新規化合物 Kujounin 類 (**1-6**) および Allium sulfoxide 類 (**7-9**) の構造

第四節 新規化合物 kujounin 類および allium sulfoxide 類の化学構造

第一項 新規多環式含硫黄化合物 kujounin 類の化学構造

Kujounin A₁ (**1**) は、正の旋光性 ($[\alpha]_D^{25} +61.1$, in MeOH) を持つ無色の結晶として得られ、特異的な匂いを有する化合物であった。IR スペクトルを測定したところ、3437, 1785, 1219 cm^{-1} にそれぞれ O-H 伸縮運動、 γ -ラクトン環、四級炭素に由来するスペクトルが認められた。Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、疑似イオンピーク $[M+Na]^+$ が m/z 317 に観測された。加えて、高分解能 ESI-MS の結果および ^{13}C NMR の結果より、その分子式が $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}_2$ と決定された。重クロロホルムを用いた ^1H NMR および ^{13}C NMR のスペクトルデータ (Fig. 14) および HMQC 相関の結果より以下の結果が得られた。 δ 1.23 ppm (3H, d, $J=7.5$ Hz) δ 13.8 ppm に一つの二級のメチル基に由来するシグナル (6- CH_3); δ 2.74 ppm (1H, m) δ 49.5 ppm に一つのメチレンに由来するシグナル (C-6); δ 4.11 ppm (1H, dd, $J=5.0$, 10.0 Hz, H-2a), δ 4.22 ppm (1H, dd, $J=3.5$, 10.0 Hz, H-2b) δ 74.4 ppm (C-2); δ 4.44 ppm (1H, m) δ 74.2 ppm (C-3); δ 4.64 ppm (1H, d, $J=1.5$ Hz) δ 88.6 ppm (C-3a); δ 5.00 ppm (1H, d, $J=4.0$ Hz) δ 96.9 ppm (C-7) に酸素原子に隣接する 4 つのメチレンに由来するシグナル; そして 171.5 ppm (C-5) にカルボニル炭素に由来するシグナルが認められた。また、 ^{13}C NMR において

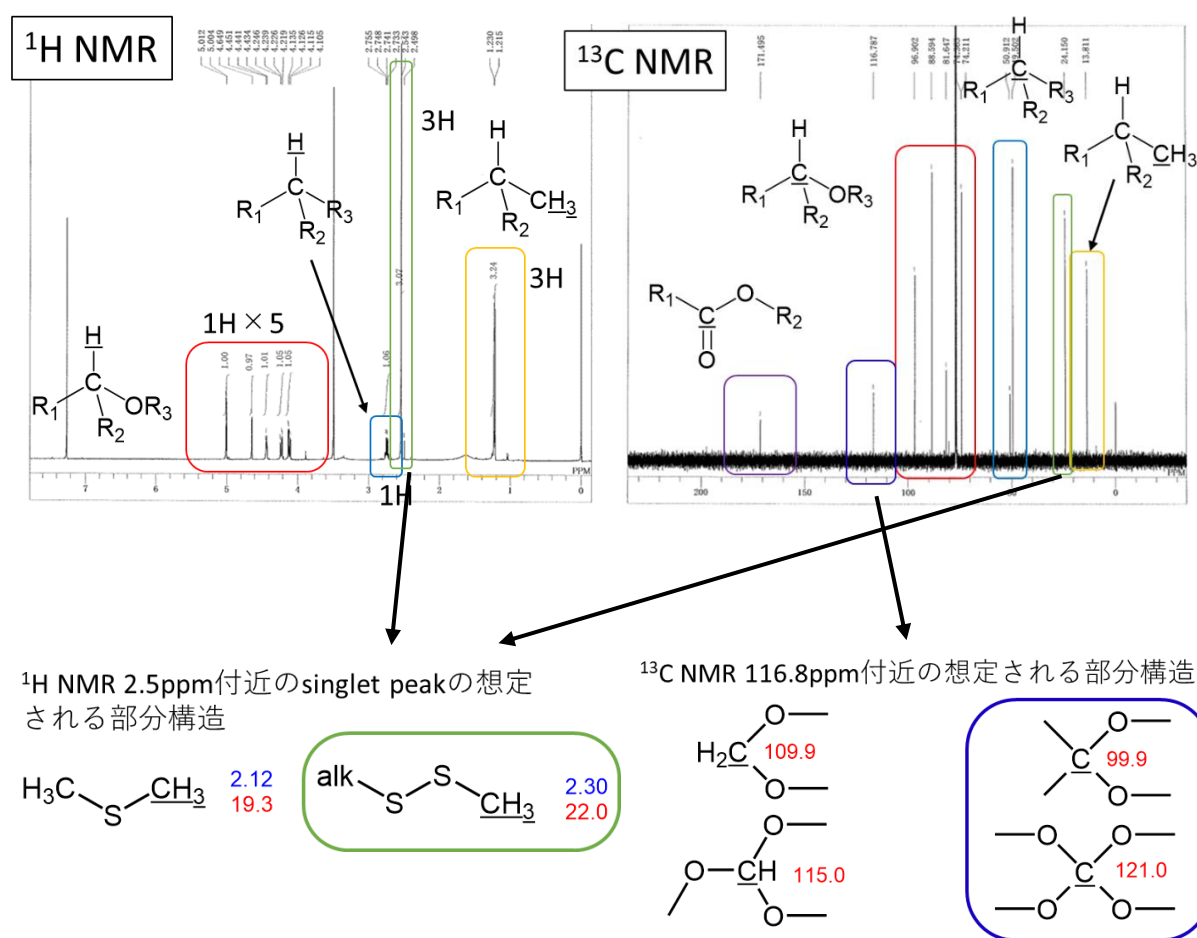


Figure 14. Kujounin A₁ (**1**) の構造決定について ⁷⁷⁾

116.8ppm (C-8a) に認められたシグナルについて、二重結合を有すると仮定すると、対になる 100 ppm 以上のシグナルが認められるが、本化合物については認められなかったことから、以下に示す 4 つの部分構造を推定した。すなわち、一つの炭素に 2 つの酸素原子を有する (アセタールあるいはケタール) 構造、一つの炭素に 3 つの酸素原子および 1 つの水素原子を有する (トリオキシメチン) 構造、一つの炭素原子に 4 つの酸素原子を有する構造が類推された⁷⁾。しかしながら、本原子は四級の炭素であったことから、ケタール構造もしくは一つの炭素原子に 4 つの酸素原子を有する構造を推定した。

DQF-COSY の相関が 6 位のメチル基の水素原子と 6 位の水素原子、7 位の水素原子の間、2 位の水素原子、3 位の水素原子、3a 位の水素原子の間において認められた。加えて、HMBC 相関が以下の水素原子と炭素原子の間に認められたことから、次の部分骨格が示唆された。すなわち、2 位の水素原子から 8a 位の炭素原子、7 位の水素原子から 5a 位の炭素原子、3a 位の水素原子から 8a 位の炭素原子への相関が確認された。これらの結果より、構造中にアセタール骨格を有することが示唆された。3a 位の水素原子から 5 位の炭素原子、6 位の水素原子から 5 位の炭素原子の相関が確認され、ラクトン骨格を有することが示された。さらに、6 位のメチル基の水素原子から 5a 位、6 位、7 位の炭素原子への相関より二級の炭素に隣接するメチル基が示された。以上の結果、本化合物は部分構造として 3,5a-dihydroxy-6-methyl-tetrahydro-2H-difuro[3,2-b:2',3'-c]furan-5(5aH)-one を有することが明らかになった (Fig. 15)。

さらに、側鎖の構造として ¹H NMR において電気陰性基に隣接する δ2.54 (3H, s) のシグナルおよび ¹³C NMR において 24.2 ppm のシグナルが観測されたことから以下に示す部分構造を推定した⁷⁾。すなわち、スルフィド構造、ジスルフィド構造の可能性が示唆された。加えて、高分解能 MS スペクトルによって本化合物の分子式が C₁₀H₁₄O₆S₂ であることから、ジスルフィド構造を分子内に有すると考えた。

以上の結果より、**1** の平面構造が 3,5a-dihydroxy-6-methyl-7-(methyldisulfanyl)tetrahydro-2H-difuro[3,2-b:2',3'-c]furan-5(5aH)-one であることが決定された (Fig. 15)。

相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち、2 位 β の水素原子と 3 位の水素原子および 2 位 α の水素原子と 3a 位の水素原子の相関により 3a 位の水素原子と 3 位の水酸基の結合する向きが *syn* 配置であることが示唆された。また、3a 位の水素原子と 6 位のメチル基の水素原子との相関および、7 位の水素原子と 6 位のメチル基の水素原子との相関によって、3a 位の水素原子と 6 位のメチル基が *syn* 配置で結合していること、また、6 位のメチル基とジスルフィドが *anti* 配置であることが証明された (Fig. 15)。加えて、**1** の絶対立体配置を決定するために各種溶媒の検討の結果、含水メタノールおよび酢酸エチルの混液によって単結晶を得ることに成功したことから、X 線単結晶構造解析によって、その絶対立体配置を決定した。すなわち、各不斉炭素の立体配置が、3 位が *S*、3a

位が *R*, 5a 位が *S*, 6 位が *S*, 7 位が *R*, 8a 位が *R* の立体化学を有することが明らかになった。

以上のことから **1** は, (3*S*, 3a*R*, 5a*S*, 6*S*, 7*R*, 8a*R*)-3,5a-dihydroxy-6-methyl-7-(methyl-disulfanyl)tetrahydro-2*H*-difuro[3,2-*b*:2',3'-*c*]furan-5(5a*H*)-one であることが明らかになった。**1** の特徴をまとめると, 天然物からは, 報告例の少ない tetrahydro-2*H*-difuro[3,2-*b*:2',3'-*c*]furan-5(5a*H*)-one 骨格を母核に有すること, また, *Allium* 属植物に特有の硫黄原子を有することが挙げられる。本骨格を有する化合物は Fig. 16 に挙げた shorealactone⁷⁸⁾, amarusine⁷⁹⁾, pimentalamine⁸⁰⁾ や hongkonoid⁸¹⁾ の 4 例のみが報告されている。Pimentalamine や hongkonoid は, それぞれ抗マラリア活性⁸⁰⁾ や炎症関連たんぱく質の発現抑制⁸¹⁾ することが報告されているため, **1** についても何らかの生物活性が期待される。

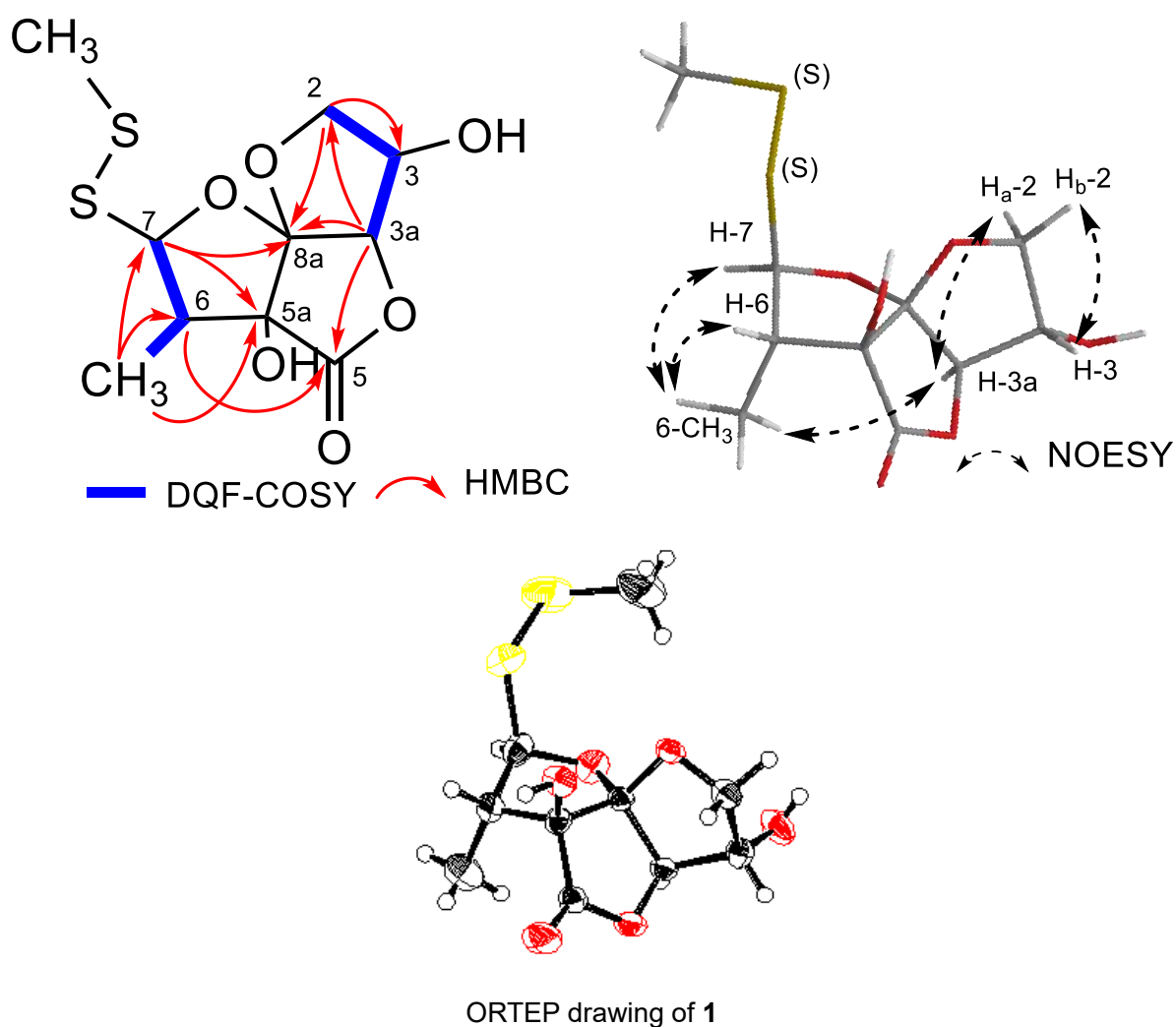
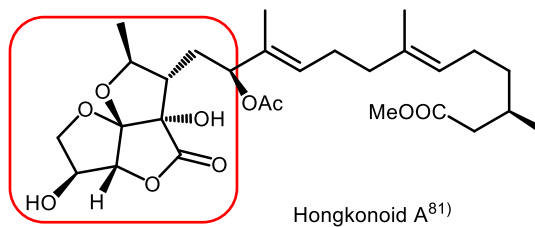
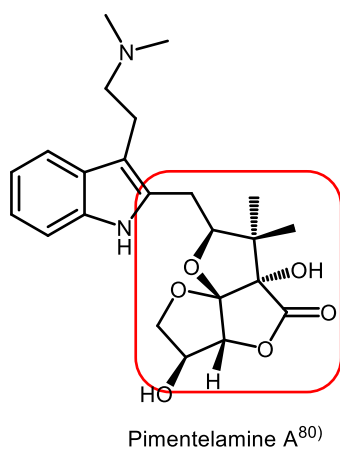
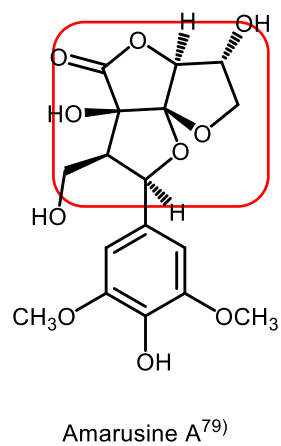
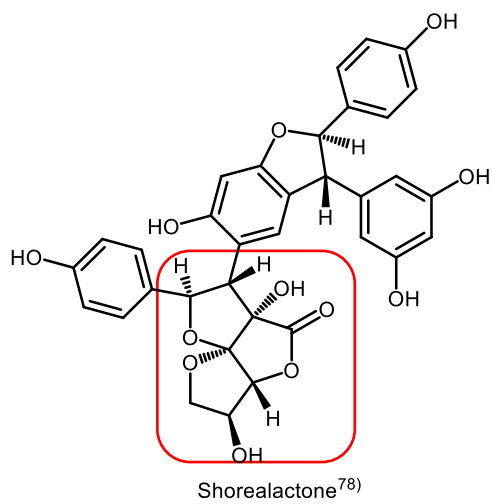


Figure 15. Kujounin A₁ (**1**) の 2D NMR の相関図および ORTEP 図



↓

抗マラリア原虫活性

↓

炎症関連たんぱく質の発現抑制作用

Figure 16. Tetrahydro-2*H*-difuro[3,2-*b*:2',3'-*c*]furan-5(5*aH*)-one 骨格を有する化合物一覧

Kujounin A₂ (**2**) は、特異的な匂いを有する負の旋光性 ($[\alpha]^{25}_D -74.1$, in MeOH) を持つ無色の油状物質として得られた。IR スペクトルを測定したところ、3437, 1785 cm⁻¹ にそれぞれ O-H 伸縮運動、γ-ラクトン環に由来する特徴的なスペクトルが認められたことから、それぞれの官能基の存在が示唆された。Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、疑似イオンピーク $[M+Na]^+$ が m/z 317 に観測された。加えて、高分解能 ESI-MS の結果および ¹³C NMR の結果より、その分子式が C₁₀H₁₄O₆S₂ と決定された。重クロロホルムを用いた ¹H NMR および ¹³C NMR のスペクトルデータおよび HMQC 相関より以下の結果が得られた。一つの二級のメチル基に由来するシグナルが δ1.19 ppm (3H, d, $J=6.5$ Hz) & 7.7 ppm (6-CH₃); 一つのジスルフィドに隣接するメチル基由来するシグナルが δ2.51 ppm (3H, s) & 24.8 ppm (C-1'); 一つのメチレンに由来するシグナルが δ2.76 ppm (1H, m) & 46.2 ppm (C-6); 水酸基を有する不斉炭素のメチレンに由来するシグナルが δ4.48 ppm (1H, br-s) & 73.8 ppm (C-3); 水酸基の隣接するメチレン由来するシグナルが δ4.11 ppm (1H, dd, $J=4.5, 10.5$ Hz), δ4.27 ppm (1H, dd, $J=2.0, 10.5$ Hz) & 75.0 ppm (C-2); 水酸基の隣接するメチン由来するシグナルが δ4.85 ppm (1H, br-s) & 75.0 ppm (C-3a); 二つの電気陰性基が隣接するメチレンに由来するシグナルが δ5.19 ppm (3H, d, $J=10.0$ Hz) & 95.4 ppm (C-7); 水酸基の隣接する四級炭素に由来するシグナルが δ78.5 ppm (C-5a); 二つの酸素原子に隣接する四級炭素に由来するシグナルが δ117.2 ppm (C-8a); そしてカルボニル炭素に由来するシグナルが 172.4 ppm (C-5) に認められた。また、DQF-COSY の相関が 6 位のメチル基の水素原子と 6 位の水素原子、7 位の水素原子の間に、2 位の水素原子、3 位の水素原子、3a 位の水素原子の間において認められた。加えて、HMBC 相関が以下の水素原子と炭素原子の間に認められ、次の部分骨格が示唆された。すなわち、2 位の水素原子から 8a 位の炭素原子、3a 位の水素原子から 8a 位の炭素原子への相関より、構造中にアセタール骨格を有することが示唆された。3a 位の水素原子から 5 位および 5a 位の炭素原子、6 位の水素原子から 5 位の炭素原子の相関より、ラクトン骨格を有することが示された。さらに、6 位のメチル基の水素原子から 5a 位、7 位の炭素原子への相関、また、6 位の水素原子から 6 位のメチル基の炭素原子への相関より二級の炭素に隣接するメチル基が示された。これらの一次元および二次元 NMR また、各種機器分析データの結果より **2** の平面構造が決定された (Fig. 17)。

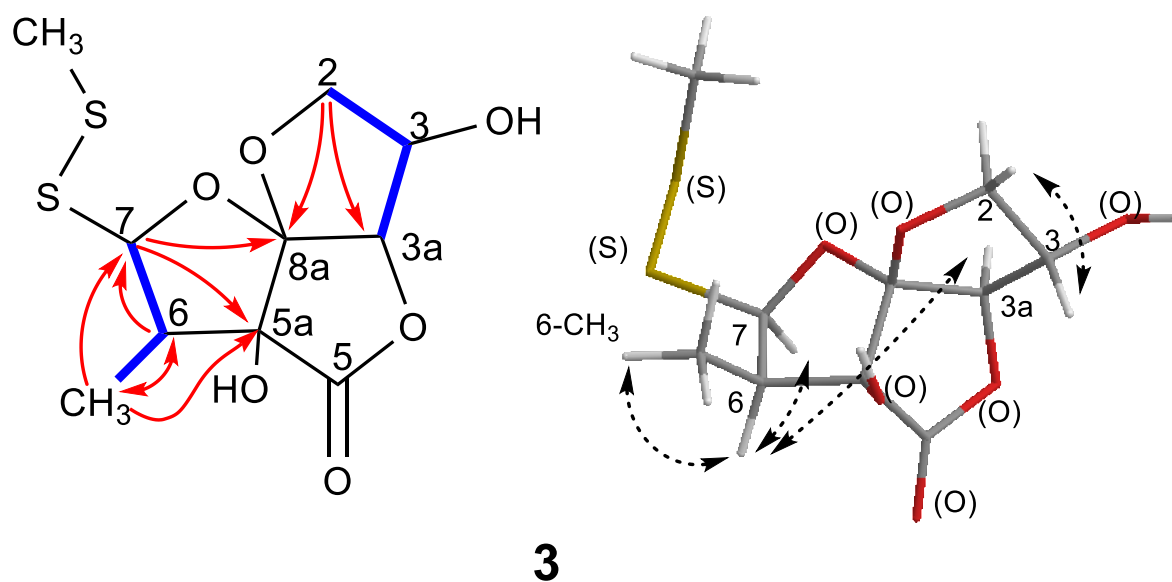
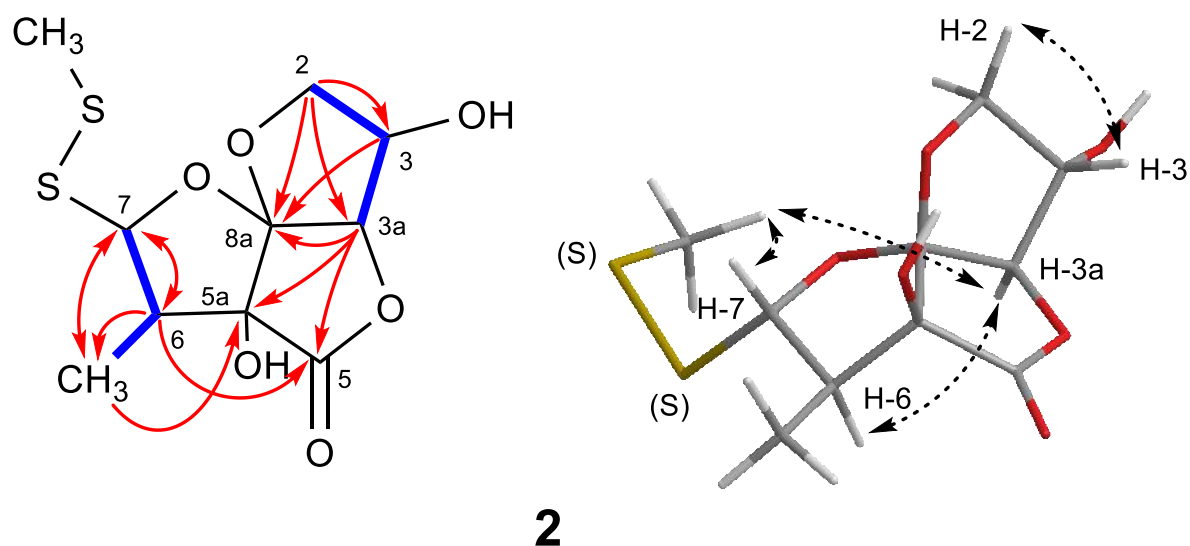
相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち、3a 位の水素原子と 6 位の水素原子および、メチルジスルフィドの水素原子との相関によって、3a 位の水素原子と 6 位の水素原子、また、メチルジスルフィドが *syn* 配置に結合していることが証明された (Fig. 17)。以上のことから **2** は、(3*S**, 3a*R**, 5a*S**, 6*R**, 7*S**, 8a*R**)-3,5a-dihydroxy-6-methyl-7-(methyldisulfanyl)tetrahydro-2H-difuro[3,2-b:2',3'-c]furan-5(5aH)-one であると推定した。

Kujounin A₃ (**3**) は、正の旋光性 ($[\alpha]^{25}_D +78.3$, in MeOH) を持つ無色の油状物質として得られ、特異的な匂いを有する化合物であった。IR スペクトルを測定したところ、3432, 1783 cm⁻¹

¹にそれぞれ、O-H 伸縮運動、γ-ラクトン環に由来する特徴的なスペクトルが認められたことからそれぞれの官能基の存在が示唆された。Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、疑似イオンピーク [M+Na]⁺ が *m/z* 317 に観測された。加えて、高分解能 ESI-MS の結果および ¹³C NMR の結果より、その分子式が C₁₀H₁₄O₆S₂ と決定された。重メタノールを用いた ¹H NMR および ¹³C NMR のスペクトルデータおよび HMQC 相関より以下の結果が得られた。一つの二級のメチル基に由来するシグナルが δ 1.17 ppm (3H, d, *J*=7.0 Hz) & 9.2 ppm (6-CH₃); 一つのジスルフィドに隣接するメチル基由来のシグナルが δ 2.59 ppm (3H, s) & 22.9 ppm (C-1'); 一つのメチレンに由来するシグナルが δ 2.97 ppm (1H, m) & 48.1 ppm (C-6); 水酸基を有する不斉炭素のメチレンに由来するシグナルが δ 4.64 ppm (1H, d, *J*=1.5 Hz) & 73.8 ppm (C-3); 水酸基の隣接するメチレン由来のシグナルが δ 4.06 ppm (1H, d *J*=4.0 Hz) & 75.7 ppm (C-2); 水酸基の隣接するメチン由来のシグナルが δ 4.64 ppm (1H, d, *J*=1.5 Hz) & 90.7 ppm (C-3a); 二つの電気陰性基が隣接するメチレンに由来するシグナルが δ 5.68 ppm (1H, d, *J*=10.0 Hz) & 102.5 ppm (C-7); 水酸基の隣接する四級炭素に由来するシグナルが δ 79.5 ppm (C-5a); 二つの酸素原子に隣接する四級炭素に由来するシグナルが δ 119.9 ppm (C-8a); そしてカルボニル炭素に由来するシグナルが 175.1 ppm (C-5) に認められた。また、DQF-COSY の相関が 6 位のメチル基の水素原子と 6 位の水素原子、7 位の水素原子の間、2 位の水素原子、3 位の水素原子、3a 位の水素原子の間において認められた。加えて、HMBC 相関が以下の水素原子と炭素原子の間に認められ、次の部分骨格が示唆された。すなわち、2 位の水素原子から 8a 位の炭素原子、7 位の水素原子から 5a 位の炭素原子への相関より、構造中にアセタール骨格を有することが示唆された。さらに、6 位のメチル基の水素原子から 5a 位、6 位、7 位の炭素原子への相関より二級の炭素に隣接するメチル基が示された。これらの一次元および二次元 NMR また、各種機器分析データの結果および重メタノールで測定した **1** のスペクトルデータとの比較により **3** の平面構造が決定された (Fig. 17).

相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち 3a 位の水素原子と 6 位の水素原子との相関、3a 位の水素原子と 7 位の水素原子との相関および、6 位の水素原子と 7 位の水素原子との相関によって、3a 位の水素原子と 6 位のメチル基が *anti* 配置で結合していること、また、6 位のメチル基とジスルフィドが *anti* 配置であることが証明された (Fig. 17).

以上のことから **3** は、(3*S**, 3a*R**, 5a*S**, 6*R**, 7*R**, 8a*R**)-3,5a-dihydroxy-6-methyl-7-(methyl-disulfanyl)tetrahydro-2*H*-difuro[3,2-*b*:2',3'-*c*]furan-5(5a*H*)-one であることが明らかになった。



— DQF-COSY
 ↪ HMBC
 ↔ NOESY

Figure 17. Kujounin A₂ (2) A₃ (3) の 2D NMR の相関図

Table 3. Kujounin A₁₋₃ (**1-3**) の 1D NMR の NMR スペクトル

Position	1 [*]		2 [*]		3 ^{**}	
	δ_C	δ_H (J in Hz)	δ_C	δ_H (J in Hz)	δ_C	δ_H (J in Hz)
2	74.4	a 4.11 (dd, 5.0, 10.0) b 4.22 (dd, 3.5, 10.0)	75.0	4.11 (dd, 4.5, 10.5) 4.27 (dd, 2.0, 10.5)	75.7	4.06 (d, 4.0)
3	74.2	4.44 (m)	73.8	4.48 (br-s)	75.0	4.26 (m)
3a	88.6	4.64 (d, 1.5)	87.7	4.85 (br-s)	90.7	4.64 (d, 1.5)
5	171.5		172.4		175.1	
5a	81.6		78.5		79.5	
6	49.5	2.74 (m)	46.2	2.76 (m)	48.1	2.97 (m)
7	96.9	5.00 (d, 4.0)	95.4	5.19 (d, 10.0)	102.5	5.68 (d, 7.0)
8a	116.8		117.2		119.9	
6-CH ₃	13.8	1.23 (d, 7.5)	7.7	1.19 (d, 6.5)	22.9	2.59 (s)
SSCH ₃	24.2	2.54 (s)	24.8	2.51 (s)	9.2	1.17 (d, 7.0)

*CDCl₃ を用いて測定 **CD₃OD を用いて測定

Kujounin B₁ (**4**), B₂ (**5**), B₃ (**6**) は、特異的な匂いを有する無色の油状物質として得られ、**4** は負の旋光性 ($[\alpha]^{25}_{\text{D}} -102.3$, in MeOH) を、**5**, **6** は、正の旋光性 (**5**: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +24.5$, **6**: $+60.7$, in MeOH) を持つ化合物であった。IR スペクトルを測定したところ、それぞれ {**4**: 3424, 1788 cm^{-1} , **5**: 3416, 1785 cm^{-1} , **6**: 3418, 1783 cm^{-1} } に O-H 伸縮運動、 γ -ラクトン環に由来するに特徴的なスペクトルが認められたことからそれぞれの官能基の存在が示唆された。Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、疑似イオンピーク $[\text{M}+\text{Na}]^+$ が m/z 345 に観測された。加えて、高分解能 ESI-MS の結果および ^{13}C NMR の結果より、その分子式が $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$ と決定された。 ^1H NMR および ^{13}C NMR のスペクトルデータおよび HMQC 相関より以下の結果が得られた。一つの末端のメチル基に由来するシグナルが {**4**: δ 1.00 ppm (3H, t, $J=7.5$ Hz) & 13.3 ppm, **5**: δ 1.00 ppm (3H, t, $J=7.5$ Hz) & 13.3 ppm, **6**: δ 0.98 ppm (3H, t, $J=7.5$ Hz) & 13.3 ppm} (C-3'); 一つの二級のメチル基に由来するシグナルが {**4**: δ 1.13 ppm (3H, d, $J=6.0$ Hz) & 12.9 ppm, **5**: δ 1.16 ppm (3H, d, $J=7.0$ Hz) & 9.2 ppm, **6**: δ 1.14 ppm (3H, d, $J=7.0$ Hz) & 12.5 ppm} (6-CH₃); 一つのジスルフィドに隣接するメチレン基由来のシグナルが {**4**: δ 2.92 ppm (2H, t-like, $J=7.0$ Hz) & 41.9 ppm, **5**: δ 2.84 ppm (2H, m) & 42.7 ppm, **6**: δ 2.79 ppm (2H, m) & 42.7 ppm} (C-1'); 二つのメチレンに由来するシグナルが {**4**: δ 2.60 ppm (1H, m) & 50.6 ppm, **5**: δ 2.96 ppm (1H, m) & 48.0 ppm, **6**: δ 2.61 ppm (1H, m) & 49.6 ppm} (C-6), {**4**: δ 1.74 ppm (2H, m) & 23.1 ppm, **5**: δ 1.72 ppm (2H, m) & 23.0 ppm, **6**: δ 1.72 ppm (2H, sext, $J=7.5$ Hz) & 23.3 ppm} (C-2'); 水酸基を有する不斉炭素のメチンに由来するシグナルが {**4**: δ 4.29 ppm (1H, dt, $J=2.5, 5.5$) & 75.1 ppm, **5**: δ 4.25 ppm (1H, dt, $J=2.0, 4.0$) & 75.0 ppm, **6**: δ 4.28 ppm (1H, m) & 75.6 ppm} (C-3); 水酸基の隣接するメチレン由来のシグナルが {**4**: δ 4.00 ppm (1H, dt, $J=5.5, 10.0$ Hz), δ 4.13 ppm (1H, dt, $J=5.5, 10.0$ Hz) & 75.6 ppm, **5**: δ 4.06 ppm (2H, d, $J=4.0$ Hz) & 75.9 ppm, **6**: δ 3.98 ppm (1H, dt, $J=5.0, 10.0$ Hz), δ 4.12 ppm (1H, dt, $J=6.0, 10.0$ Hz) & 75.0 ppm} (C-2); 電気陰性基に隣接する二つのメチレンに由来するシグナルが {**4**: δ 4.91 ppm (1H, d, $J=6.5$ Hz) & 93.8 ppm, **5**: δ 5.67 ppm (1H, d, $J=6.5$ Hz) & 102.3 ppm, **6**: δ 4.72 ppm (1H, d, $J=7.0$ Hz) & 94.2 ppm} (C-7); 水酸基の隣接する四級炭素に由来するシグナルが {**4**: δ 82.4 ppm, **5**: δ 79.5 ppm, **6**: δ 82.2 ppm} (C-5a); 二つの酸素原子に隣接する四級炭素に由来するシグナルが {**4**: δ 117.3 ppm, **5**: δ 116.8 ppm, **6**: δ 116.8 ppm} (C-8a); そしてカルボニル炭素に由来するシグナルが {**4**: δ 174.8 ppm, **5**: δ 175.2 ppm, **6**: δ 175.0 ppm} (C-5) に認められた。

また、**4** において DQF-COSY の相関が 6 位のメチル基の水素原子と 6 位の水素原子, 7 位の水素原子の間, 2 位の水素原子, 3 位の水素原子, 3a 位の水素原子の間, 1' 位の水素原子, 2' 位の水素原子, 3' 位の水素原子の間において認められた。加えて, HMBC 相関が以下の水素原子と炭素原子の間に認められ, 次の部分骨格が示唆された。すなわち, 2 位の水素原子から 8a 位の炭素原子, 7 位の水素原子から 8a 位の炭素原子, 3a 位の水素原子から 8a 位の炭素原子への相関より, 構造中にアセタール骨格を有することが示唆された。3a 位の水素

原子から 5 位, 8a 位の炭素原子, 6 位の水素原子から 5 位の炭素原子の相関が確認され, ラクトン骨格を有することが示された. さらに, 6 位のメチル基の水素原子から 5a 位, 6 位, 7 位の炭素原子への相関より二級の炭素に隣接するメチル基が示された. 加えて, 3' 位の水素原子から 1', 2' 位の炭素原子への相関, 2' 位の水素原子から 1' 位の炭素原子への相関がみられたことからプロピル基の存在が確認された. これらの一次元および二次元 NMR また, 各種機器分析データの結果より **4** の平面構造が決定された (Fig. 18).

相対立体配置の決定には, NOESY スペクトルの相関により決定した. すなわち, 3a 位の水素原子と 6 位のメチル基の水素原子との相関および, 7 位の水素原子と 6 位のメチル基の水素原子との相関によって, 3a 位の水素原子と 6 位のメチル基が *syn* 配置に結合していること, また, 6 位のメチル基とジスルフィドが *anti* 配置であることが証明された (Fig. 18).

以上のことから **4** は, (3*S**, 3a*R**, 5a*S**, 6*R**, 7*S**, 8a*R**)-3,5a-dihydroxy-6-methyl-7-(propyldisulfanyl)tetrahydro-2*H*-difuro[3,2-*b*:2',3'-*c*]furan-5(5a*H*)-one であることが明らかになった.

また, **5** において DQF-COSY の相関が 6 位のメチル基の水素原子と 6 位の水素原子, 7 位の水素原子の間, 2 位の水素原子, 3 位の水素原子, 3a 位の水素原子の間, 1' 位の水素原子, 2' 位の水素原子, 3' 位の水素原子の間においても認められた. 加えて, HMBC 相関が以下の水素原子と炭素原子の間に認められ, 次の部分骨格が示唆された. すなわち, 2 位の水素原子から 8a 位の炭素原子, 7 位の水素原子から 5a 位, 8a 位の炭素原子への相関より, 構造中にアセタール骨格を有することが示唆された. さらに, 6 位のメチル基の水素原子から 5a 位, 6 位, 7 位の炭素原子への相関より二級の炭素に隣接するメチル基が示された. これらの一次元および二次元 NMR また, 各種機器分析データの結果より **5** の平面構造が決定された (Fig. 18).

相対立体配置は, NOESY スペクトルの相関により決定した. すなわち 3a 位の水素原子と 6 位の水素原子との相関, 3a 位の水素原子と 7 位の水素原子との相関および, 6 位の水素原子と 7 位の水素原子との相関によって, 3a 位の水素原子と 6 位のメチル基が *anti* 配置で結合していること, また, 6 位のメチル基とジスルフィドが *anti* 配置であることが証明された (Fig. 18).

以上のことから **5** は, (3*S**, 3a*R**, 5a*S**, 6*R**, 7*R**, 8a*R**)-3,5a-dihydroxy-6-methyl-7-(propyldisulfanyl)tetrahydro-2*H*-difuro[3,2-*b*:2',3'-*c*]furan-5(5a*H*)-one であることが明らかになった.

また, **6** において DQF-COSY の相関が 6 位のメチル基の水素原子と 6 位の水素原子の間, 2 位の水素原子, 3 位の水素原子の間, 1' 位の水素原子, 2' 位の水素原子, 3' 位の水素原子の間においても認められた. 加えて, HMBC 相関が以下の水素原子と炭素原子の間に認められ, 次の部分骨格が示唆された. すなわち, 2 位の水素原子から 8a 位の炭素原子, 7 位の

水素原子から 8a 位の炭素原子への相関が確認された。これらの結果より、構造中にアセタール骨格を有することが示唆された。3a 位の水素原子から 5 位の炭素原子、6 位の水素原子から 5 位の炭素原子の相関が確認され、ラクトン骨格を有することが示された。さらに、6 位のメチル基の水素原子から 5a 位、6 位、7 位の炭素原子への相関より二級の炭素に隣接するメチル基が示された。これらの一次元および二次元 NMR また、各種機器分析データの結果より **6** の平面構造が決定された (Fig. 18)。

相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち、2 位 **b** の水素原子と 3 位の水素原子および 2 位 **a** の水素原子と 3a 位の水素原子の相関により 3a 位の水素原子と 3 位の水酸基の結合する向きが *syn* 配置であることが示唆された。また、3a 位の水素原子と 6 位のメチル基の水素原子との相関および、7 位の水素原子と 6 位の水素原子との相関によって、3a 位の水素原子と 6 位のメチル基が *syn* 配置に結合していること、また、6 位のメチル基とジスルフィドが *syn* 配置であることが証明された (Fig. 18)。

以上のことから **6** は、(3*S**, 3a*R**, 5a*S**, 6*S**, 7*S**, 8a*R**) 3,5a-dihydroxy-6-methyl-7-(propyldisulfanyl)tetrahydro-2*H*-difuro[3,2-*b*:2',3'-*c*]furan-5(5a*H*)-one であることが明らかになった。

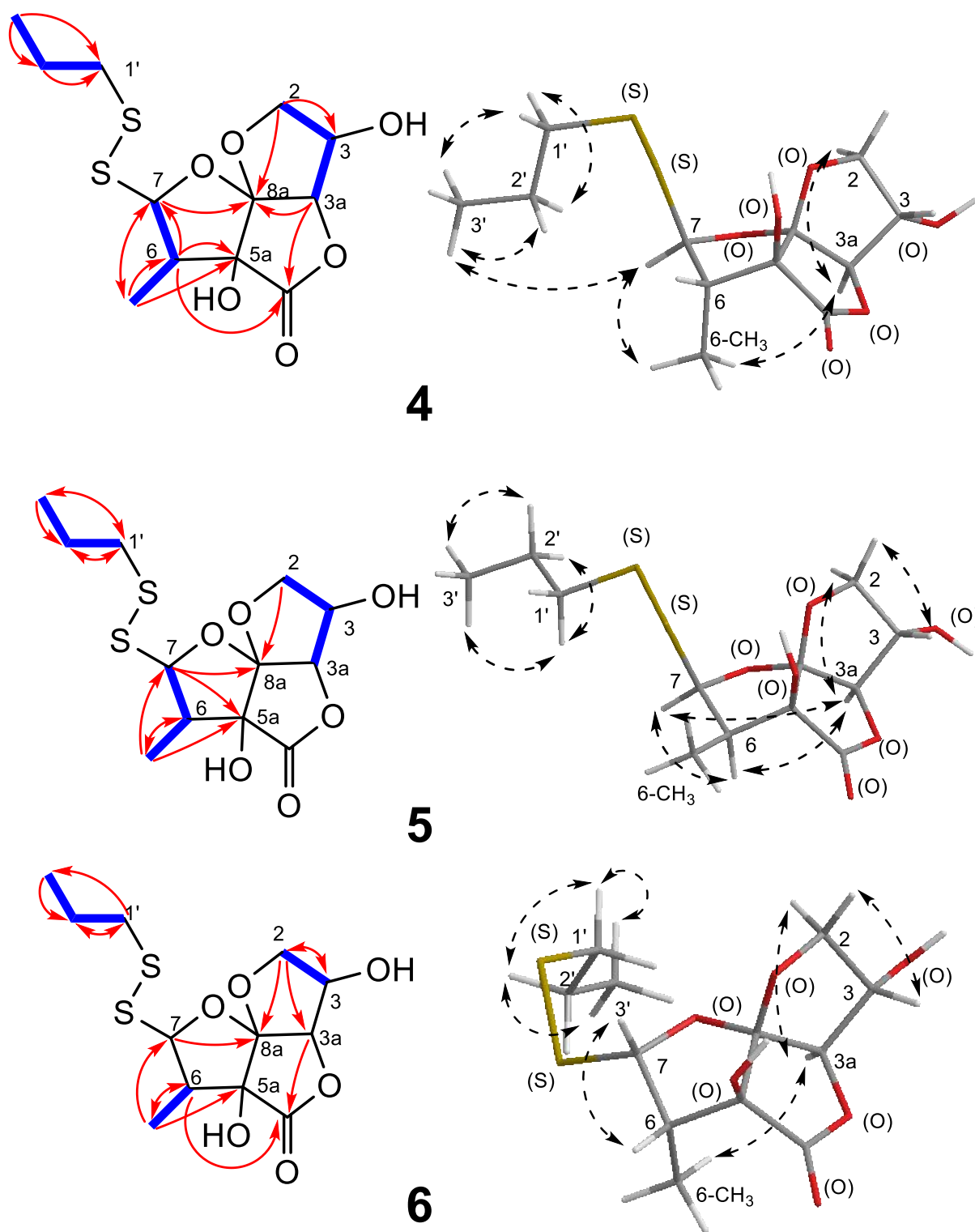


Figure 18. Kujounin B₁ (**4**), B₂ (**5**), B₃ (**6**) の 2D NMR の相関図

Table 4. Kujounin B₁₋₃ (**4-6**) の 1D NMR の NMR スペクトル

Position	4 *		5 *		6 *	
	δ_C	δ_H (J in Hz)	δ_C	δ_H (J in Hz)	δ_C	δ_H (J in Hz)
2	75.6	4.00 (dt, 5.5, 10.0) 4.13 (dt, 5.5, 10.0)	75.9	4.06 (d, 4.0)	75.0	3.98 (dd, 5.0, 10.0) 4.12 (dd, 6.0, 10.0)
3	75.1	4.29 (dt, 2.5, 5.5)	75.0	4.25 (dt, 2.0, 4.0)	75.6	4.28 (m)
3a	90.5	4.62 (d, 2.5)	90.7	4.64 (d, 2.0)	90.5	4.58 (d, 2.5)
5	174.8		175.2		175.0	
5a	82.4		79.5		82.2	
6	50.6	2.60 (m)	48.0	2.96 (m)	49.6	2.61 (m)
7	93.8	4.91 (d, 6.5)	102.3	5.67 (d, 6.5)	94.2	4.72 (d, 7.0)
8a	117.3		116.8		116.8	
1'	41.9	2.92 (t-like, 7.0)	42.7	2.84 (m)	42.7	2.79 (t, 7.5)
2'	23.1	1.74 (m)	23.0	1.72 (m)	23.3	1.72 (sext, 7.5)
3'	13.3	1.00 (t, 7.5)	13.3	1.00 (t, 7.5)	13.3	0.98 (t, 7.5)
6-CH ₃	12.9	1.13 (d, 6.0)	9.2	1.16 (d, 7.0)	12.5	1.14 (d, 7.5)

* CD₃OD を用いて測定

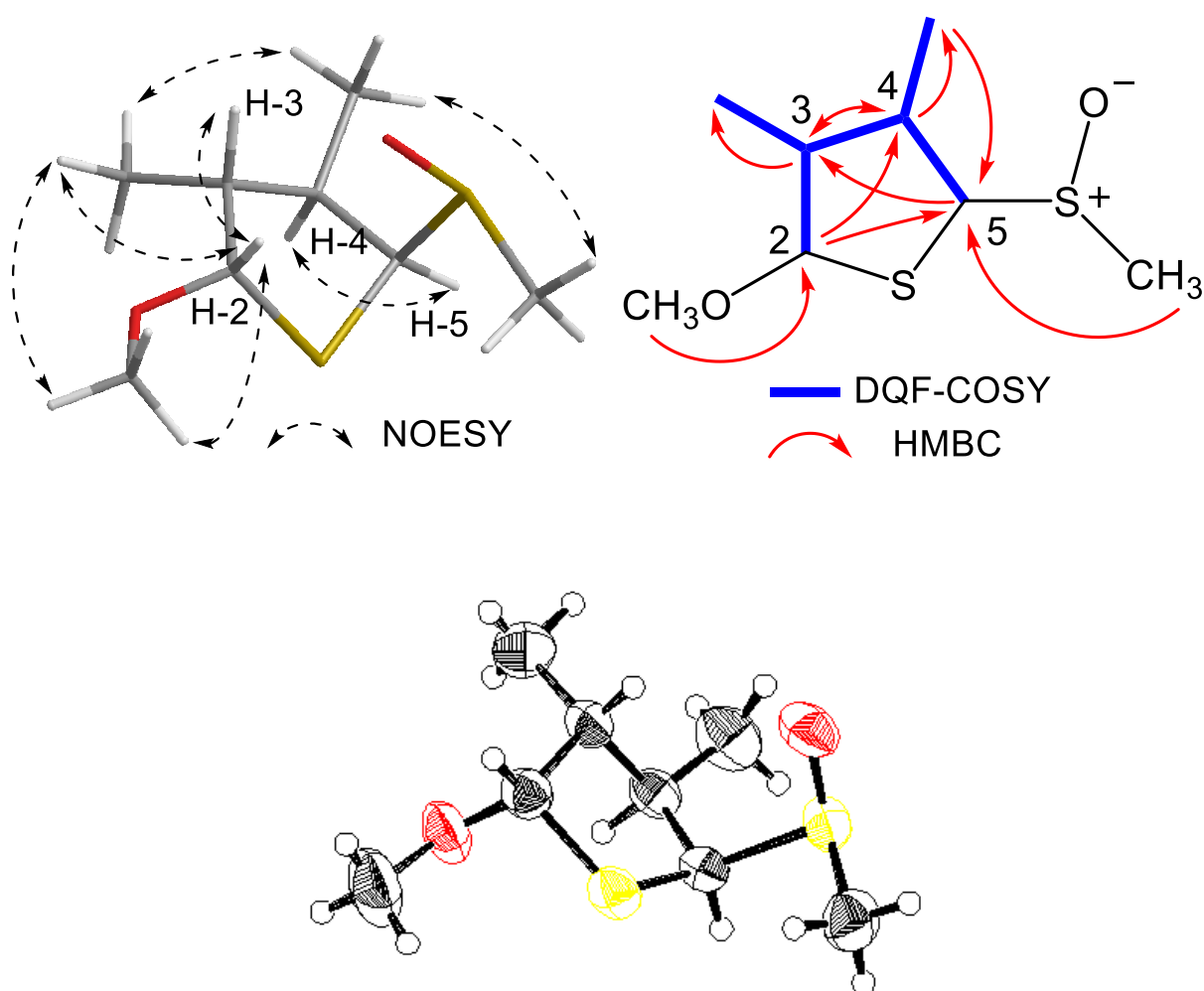
第二項 新規環状含硫黄化合物 allium sulfoxide 類の化学構造

Allium sulfoxide A₁ (**7**) は、正の旋光性 ($[\alpha]^{25}_D +5.4$, in MeOH) を持つ無色の結晶として得られ、特異的な匂いを有する化合物であった。IR スペクトルを測定したところ、それぞれに 2961 1099 cm^{-1} に関する CH_3 の対称伸縮、エーテル基に由来する C-O-C 逆対称伸縮運動のスペクトルが認められたことからそれぞれの官能基の存在が示唆された。Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、疑似イオンピークが $[\text{M}+\text{Na}]^+$ として m/z 231 また、 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ として m/z 439 に観測された。加えて、高分解能 ESI-MS の結果および ^{13}C NMR の結果より、その分子式が $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ と決定した。 ^1H NMR および ^{13}C NMR のスペクトルデータおよび HMQC 相関の結果より以下の結果が得られた。すなわち、2 つの二級炭素に結合するメチル基に由来するシグナルが δ 1.01 ppm (3H, d, $J=7.0$) & 12.9 ppm (3- CH_3) および δ 1.40 ppm (3H, d, $J=7.0$ Hz) & 14.3 ppm (4- CH_3); 2 つのメチンに由来するシグナルが δ 2.27 ppm (1H, m) & 45.7 ppm (C-3) および δ 2.65 ppm (1H, m) & 44.6 ppm (C-4); 電子吸引性基に隣接するメチンに由来するシグナルが δ 5.00 ppm (1H, d, $J=4.5$ Hz) & 94.2 ppm (C-2) および δ 3.87 ppm (1H, d, $J=7.0$ Hz) & 72.9 ppm (C-5); メトキシ基に由来するシグナルが δ 3.36 ppm (3H, s) & 56.8 ppm (2- OCH_3); スルホキシドに隣接するメチル (メチルスルホキシド) 基に由来するシグナルが δ 2.40 ppm (3H, s) & 36.0 ppm (2- OCH_3) に認められた。

また、DQF-COSY の相関が 2 位の水素原子、3 位の水素原子、4 位の水素原子、5 位の水素原子間、また、3 位のメチル基の水素原子と 3 位の水素原子、および、4 位のメチル基の水素原子と 4 位の水素原子の間において認められた。さらに、HMBC の相関が次のように観察された。すなわち、2 位の水素原子から 4 位、5 位の炭素原子への相関、3 位の水素原子から 4 位の炭素原子および 3 位に接続するメチル基の炭素原子への相関、4 位の水素原子から 3 位の炭素原子および 4 位に接続するメチル基の炭素原子への相関、5 位の水素原子から 3 位の炭素原子への相関が認められた。以上の結果および DQF-COSY の相関より、3,4-dimethyl tetrahydrothiophene 骨格を有することが明らかになった。また、メチルスルホキシドの水素原子から 5 位の炭素原子への相関よりメチルスルホキシドが 5 位の炭素に接続していることが明らかになった。さらに、メトキシ基の水素原子から 2 位の炭素原子への相関より、メトキシ基は 2 位の炭素に接続していることが明らかになった。以上の結果に加えて MS スペクトルの結果より **7** は、平面構造が、2-methoxy-3,4-dimethyl-5-((*S*)-methylsulfinyl)tetrahydrothiophene であることが明らかになった (Fig. 19)。

7 の相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち、2 位の水素原子と 3 位の水素原子の相関、4 位の水素原子と 5 位の水素原子の相関、3 位のメチル基の水素原子と 2 位のメトキシ基の水素原子との相関、4 位のメチル基の水素原子および 5 位のメチルスルホキシドの水素原子により、2 位の水素原子と 3 位の水酸基の結合する配置および 4 位の水素原子と 5 位の水酸基の結合する配置が *syn* 配置 であること、また、3 位の

水素原子と 4 位の水酸基の結合する配置が *anti* 配置であることが示唆された．また，加えて，**7** の絶対立体配置を決定するために各種溶媒の検討の結果，メタノールおよび酢酸エチルの混液によって単結晶を得ることに成功したことから，X 線単結晶構造解析によって，その絶対立体配置を決定した．すなわち，各不斉炭素の立体配置が，2 位が *S*，3 位が *R*，4 位が *R*，5 位が *R* の立体化学を有することが明らかになった．以上のことから **7** は，(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-methoxy-3,4-dimethyl-5-((*S*)-methylsulfinyl)tetrahydrothiophene であることが明らかになった．(Fig. 19)



ORTEP drawing of **7**

Figure 19. Allium sulfoxide A₁ (**7**) の 2D NMR の相関図および ORTEP 図

Allium sulfoxide A₂ (**8**), A₃ (**9**) は、特異的な匂いを有する無色の油状物質として得られた。 **8** は正の旋光性 ($[\alpha]_D^{25} +5.4$, in MeOH) を持ち、 **9** は負の旋光性 ($[\alpha]_D^{25} -21.5$, in MeOH) を持つ化合物であった。 IR スペクトルを測定したところ、 {**8**: 2927, 1039 cm⁻¹, **9**: 2923, 1032 cm⁻¹}CH₃ の対称伸縮に由来するメチル基の、 エーテル基に由来する C-O-C 逆対称伸縮運動に特徴的なスペクトルが認められたことからそれぞれの官能基の存在が示唆された。 Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、 疑似イオンピークが [M+Na]⁺ として m/z 231 また、 [2M+Na]⁺ として m/z 439 に観測された。 加えて、 高分解能 ESI-MS の結果および ¹³C NMR の結果より、 その分子式が C₈H₁₆O₂S₂ と決定された。 ¹H NMR および ¹³C NMR のスペクトルデータおよび HMQC 相関の結果より以下の結果が得られた。 すなわち、 2 つの二級炭素に結合するメチル基に由来するシグナルが {**8**: δ 1.05 ppm (3H, d, $J=6.5$ Hz) & 15.8 ppm (3-CH₃) および δ 1.34 ppm (3H, d, $J=7.0$ Hz) & 15.5 ppm (4-CH₃), **9**: δ 1.12 ppm (3H, d, $J=6.0$ Hz) & 15.6 ppm (3-CH₃) および δ 1.24 ppm (3H, d, $J=6.5$ Hz) & 16.8 ppm (4-CH₃)}; 2 つのメチンに由来するシグナルが {**8**: δ 2.09 ppm (1H, m) & 47.5 ppm (C-3) および δ 2.34 ppm (1H, m) & 47.6 ppm (C-4), **9**: δ 2.00 ppm (1H, m) & 51.5 ppm (C-3) および δ 2.08 ppm (1H, m) & 42.4 ppm (C-4)}; 電子吸引性基に隣接するメチンに由来するシグナルが {**8**: δ 4.93 ppm (1H, d, $J=7.0$ Hz) & 98.7 ppm (C-2) および δ 4.20 ppm (1H, d, $J=6.5$ Hz) & 72.9 ppm (C-5), **9**: δ 4.90 ppm (1H, d, $J=8.0$ Hz) & 94.2 ppm (C-2) および δ 3.92 ppm (1H, d, $J=9.0$ Hz) & 74.2 ppm (C-5)}; メトキシ基に由来するシグナルが {**8**: δ 3.39 ppm (3H, s) & 58.6 ppm (2-OCH₃), **9**: δ 3.43 ppm (3H, s) & 59.4 ppm (2-OCH₃)}; スルホキシドに隣接するメチル (メチルスルホキシド) 基に由来するシグナルが {**8**: δ 2.45 ppm (3H, s) & 35.9 ppm (2-OCH₃), **9**: δ 2.52 ppm (3H, s) & 37.7 ppm (2-OCH₃)} に認められた。

また、 **8** において、 DQF-COSY の相関が 2 位の水素原子、 3 位の水素原子、 4 位の水素原子、 5 位の水素原子間、 3 位のメチル基の水素原子と 3 位の水素原子、 および、 4 位のメチル基の水素原子と 4 位の水素原子の間において認められた。 さらに、 HMBC の相関が次のように観察された。 すなわち、 2 位の水素原子から 3 位に接続するメチル基の炭素原子への相関、 3 位の水素原子から 2 位、 4 位の炭素原子および 4 位に接続するメチル基の炭素原子への相関、 4 位の水素原子から 3 位、 5 位の炭素原子への相関、 5 位の水素原子から 2 位、 3 位の炭素原子への相関、 3 位に接続するメチルの水素原子から 2 位、 3 位、 4 位の炭素原子への相関、 4 位のメチル基の水素原子から 3 位、 4 位、 5 位の炭素原子への相関が認められた。 以上の結果および DQF-COSY の相関より、 3,4-dimethyl tetrahydrothiophene 骨格を有することが明らかになった。 また、 メチルスルホキシドの水素原子から 5 位の炭素原子への相関よりメチルスルホキシドが 5 位の炭素に接続していることが明らかになった。 さらに、 メトキシ基の水素原子から 2 位の炭素原子への相関より、 メトキシ基は 2 位の炭素に接続していることが明らかになった。 以上の結果より **8** は、 平面構造が、 2-methoxy-3,4-dimethyl-5-

((*S*)-methylsulfinyl)tetrahydrothiophene であることが明らかになった (Fig. 20).

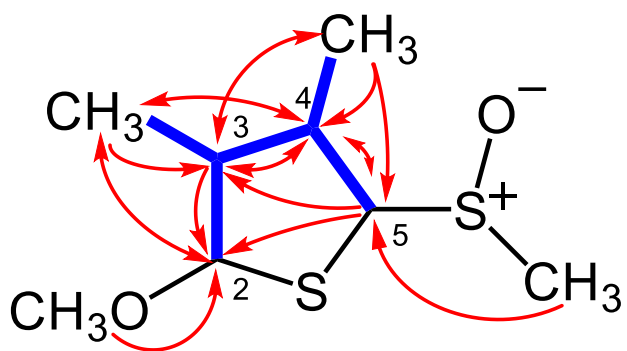
8 の相対立体配置は, NOESY スペクトルの相関により決定した. すなわち, 2 位の水素原子と 3 位のメチル基の水素原子の相関, 3 位の水素原子と 4 位の水素原子の相関, 4 位の水素原子と 5 位の水素原子の相関, 4 位のメチル基の水素原子および 5 位のメチルスルホキシドの水素原子の相関により, 2 位の水素原子と 3 位の水酸基の結合する配置が *anti* 配置であること, 3 位, 4 位, 5 位の水素原子がお互いに *syn* 配置 であることが示唆された (Fig. 20).

以上のことから **8** は, (2*S**,3*S**,4*R**,5*R**)-2-methoxy-3,4-dimethyl-5-((*S*)-methylsulfinyl)tetrahydrothiophene であることが明らかになった.

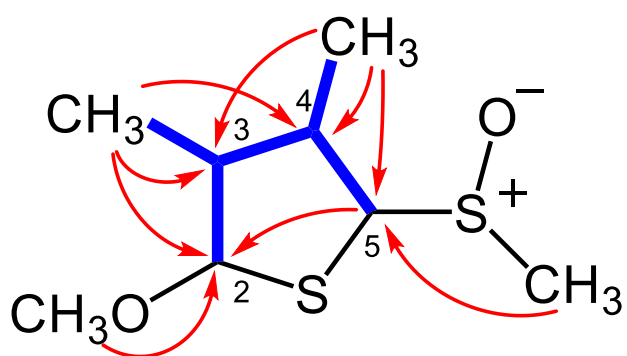
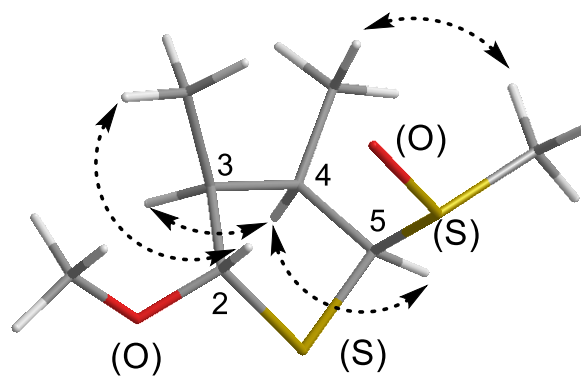
同様に, **9** において, DQF-COSY の相関が 2 位の水素原子, 3 位の水素原子, 4 位の水素原子, 5 位の水素原子の間, また, 3 位のメチル基の水素原子と 3 位の水素原子, および, 4 位のメチル基の水素原子と 4 位の水素原子の間において認められた. さらに, HMBC の相関が次のように観察された. すなわち, 5 位の水素原子から 2 位の炭素原子への相関, 3 位に接続するメチルの水素原子から 2 位, 3 位, 4 位の炭素原子への相関, 4 位のメチル基の水素原子から 3 位, 4 位, 5 位の炭素原子への相関が認められた. 以上の結果および DQF-COSY の相関, 加えて MS スペクトルの結果より, 3,4-dimethyl tetrahydrothiophene 骨格を有することが明らかになった. また, メチルスルホキシドの水素原子から 5 位の炭素原子への相関よりメチルスルホキシドが 5 位の炭素に接続していることが明らかになった. さらに, メトキシ基の水素原子から 2 位の炭素原子への相関より, メトキシ基は 2 位の炭素に接続していることが明らかになった. 以上の結果より **9** は, 平面構造が, 2-methoxy-3,4-dimethyl-5-((*S*)-methylsulfinyl)tetrahydrothiophene であることが明らかになった (Fig. 20).

9 の相対立体配置は, NOESY スペクトルの相関により決定した. すなわち, 2 位の水素原子と 3 位, 5 位の水素原子の相関, 3 位の水素原子と 4 位の水素原子の相関, 5 位のメチル基の水素原子と 4 位のメチル基の水素原子との相関により, 2 位, 3 位, 4 位の水素原子が互いに *syn* 配置 であること, 4 位水素原子および 5 位の水素原子が互いに *anti* 配置 であることが示唆された (Fig. 20).

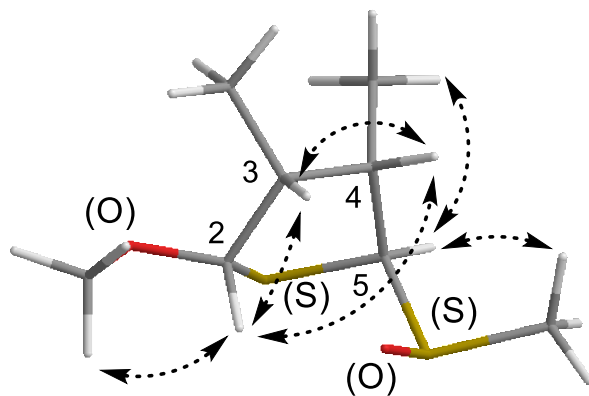
以上のことから **9** は, (2*S**,3*R**,4*S**,5*R**)-2-methoxy-3,4-dimethyl-5-((*S*)-methylsulfinyl)tetrahydrothiophene であることが明らかになった.



8



9



— DQF-COSY — HMBC — NOESY

Figure 20. Allium sulfoxide A₂ (8), A₃ (9) の 2D NMR の相関図

Table 5. Allium sulfoxide A₁₋₃ (**7-9**) の 1D NMR の NMR スペクトル

position	7*		8*		9*	
	δ_C	δ_H (<i>J</i> in Hz)	δ_C	δ_H (<i>J</i> in Hz)	δ_C	δ_H (<i>J</i> in Hz)
2	94.2	5.00 (d, 4.5)	98.7	4.93 (d, <i>J</i> = 7.0)	97.0	4.90 (d, <i>J</i> = 8.0)
3	45.7	2.27 (m)	47.5	2.09 (m)	51.5	2.00 (m)
4	44.6	2.65 (m)	47.6	2.34 (m)	42.4	2.08 (m)
5	72.9	3.87 (d, 7.0)	74.6	4.20 (d, <i>J</i> = 6.0)	74.3	3.92 (d, <i>J</i> = 9.0)
2-OCH ₃	56.8	3.36 (s)	58.6	3.39 (s)	59.4	3.43 (s)
3-CH ₃	12.9	1.01 (d, 7.0)	15.8	1.05 (d, <i>J</i> = 6.5)	15.6	1.12 (d, <i>J</i> = 6.0)
4-CH ₃	14.3	1.40 (d, 7.0)	15.5	1.34 (d, <i>J</i> = 7.0)	16.8	1.24 (d, <i>J</i> = 6.5)
5-SOCH ₃	36.0	2.40 (s)	35.9	2.45 (s)	37.7	2.52 (s)

*CDCl₃ を用いて測定

第五節 新規化合物 kujounin 類および allium sulfoxide 類の生成経路の検討

Kujounin 類の生成経路の推定について、二段階に分けて考察した。

ステップ 1 として、ネギは alliin や isoalliin が含まれることが報告されている。Allinase によって allicin や 1-propenyl 1-propene thiosulfinate が生成され、一部の allicin は 1-propenyl 1-propene thiosulfinate に誘導される。これらの thiosulfinate は比較的不安定であることから、さらに 1-propene sulfenic acid などのスルフェン酸に誘導され、続いて thioacrolein に誘導することが知られている。また、この thioacrolein が中間体 i に誘導されると推定した。

ステップ 2 として二つの経路を検討した。経路 1 として、糖由来の出発原料を検討した。九条ねぎの糖由来の誘導体がステップ 1 で検討した中間体 i と反応しラジカル反応などによる多段階の環化反応およびジスルフィド化を経て kujounin を生成したものと考察した。これまでに同様のラジカル環化反応が報告されている^{82,83}。また、経路 2 としてアスコルビン酸誘導体を出発原料として検討した。アスコルビン酸から誘導体である semidehydroascorbic acid が生成する。その誘導体とステップ 1 で検討した 1-propene sulfenic acid がテトラヒドロフラン環を形成し、更にもう一段階テトラヒドロフラン環を形成することで tetrahydro-2H-difuro[3,2-b:2',3'-c]furan-5(5aH)-one を構築し、最終的にジスルフィド化を経て kujounin を生成するものと考察した (Fig. 21)。

また, allium sulfoxide 類においても同様に生成経路を検討した. 九条ねぎ由来の alliin や isoalliin が, 細胞が壊される際に allinase によって allicin や 1-propenyl 1-propene thiosulfinate を生成する. Allicin は一部 1-propenyl 1-propene thiosulfinate に変換され, [3,3]-シグマトロピー転位によって, 2,3-dimethylbutane-dithial-1-oxide が五員環を形成し, 中間体 i を生成する. 中間体 i に水酸基が付加され, さらにシステインスルホキシド誘導体の methiin 由来と考えられるメチル基が導入されることで allium sulfoxide A が生成したものと考察した (Fig. 22).

また, 生成経路における 3 位, 4 位のメチル基の立体化学に関しては, 以下のように考察した. 1-propenyl 1-propene thiosulfinate は, Fig. 23a において, 赤枠で囲まれた 1-propenyl 基が, 異性化を起こすことによって, シス-トランス異性体を生成することが報告されている⁸⁷⁾. すなわち, Fig. 23b で示したように *cis* 体および *trans* 体は, 中間体 i を経て, シス-トランス異性体を生成する. その後は, *trans*-1-propenyl 1-propene thiosulfinate および *cis*-1-propenyl 1-propene thiosulfinate が, [3,3]-シグマトロピー転位によって, 2,3-dimethylbutane-dithial-1-oxide に導かれる. その後, Fig. 23c に示したように, 椅子型配置を介する際に中間体 ii および iii を経由することによって, 3 位, 4 位のメチル基における立体化学が生じたものと考察した.

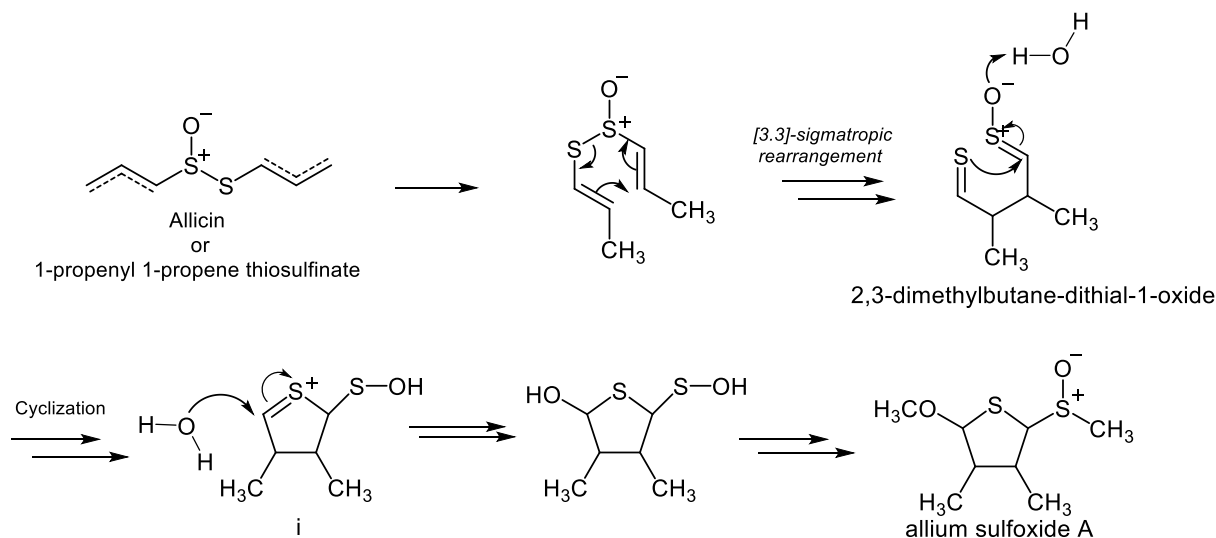


Figure 22. Allium sulfoxide A 類の生成経路の検討

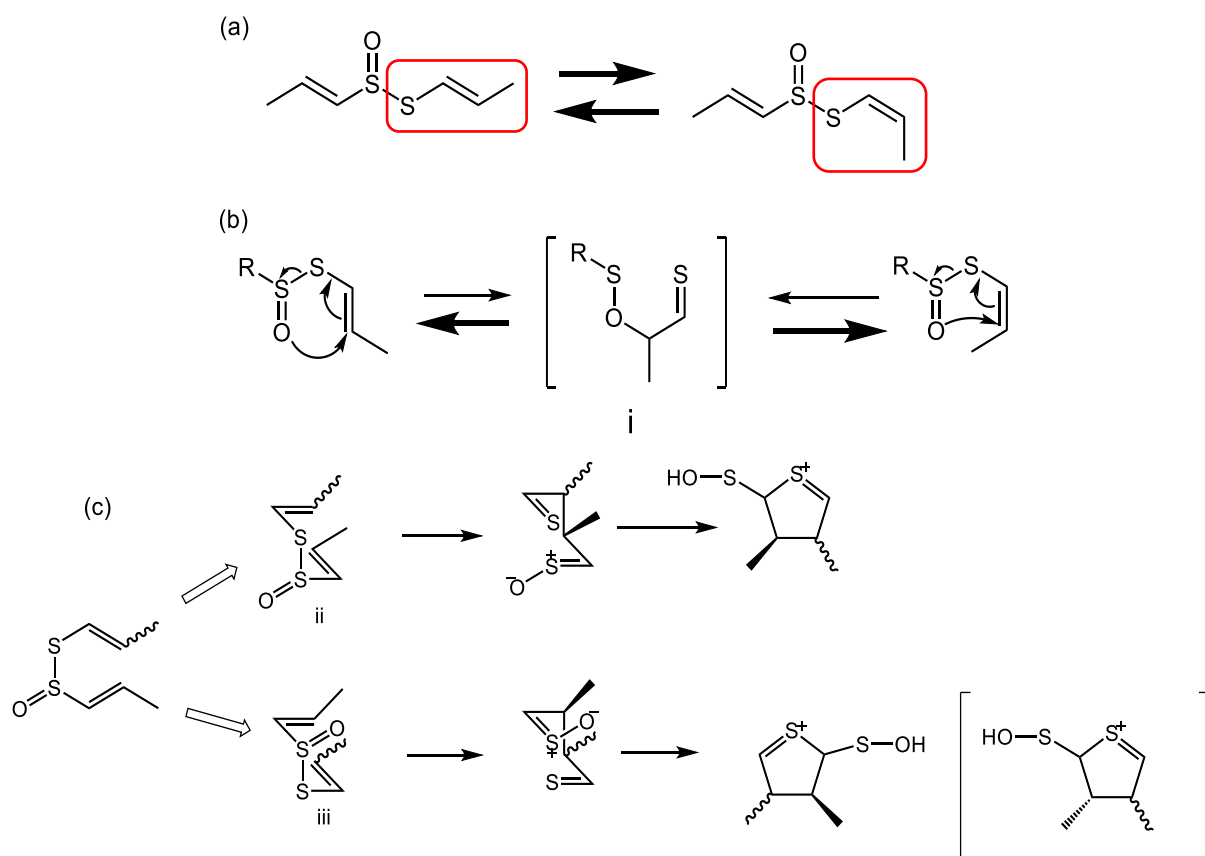


Figure 23. Allium sulfoxide 類の生成時における 3 位, 4 位の立体化学の生成機構について

第二章 福島県産アサツキ (*Allium schoenoprasum* var. *foliosum*) 含有成分

の単離および構造決定

第一節 福島県産アサツキ (*Allium schoenoprasum* var. *foliosum*) について

アサツキ (*A. schoenoprasum* var. *foliosum*) は、ネギと同じくヒガンバナ科の球根性多年生草本であり、エゾネギ (*A. schoenoprasum* var. *schoenoprasum*, 英語名: Chive) の変種の一つである。ネギより色が薄く、細い葉を持つことが特徴の野草で、葉や鱗茎を食用とする。日本においては、北海道、本州、四国に分布し、広島、福島、山形、群馬で生産量が多い。漢字で表すと浅葱であり、ネギと比べて葉の色が薄いことから付けられたとされている。同じ字で日本の伝統色の^{あさぎいろ}浅葱色があることから、古くから日本各地で栽培されていたことが窺うことができる。また、地域によっては^{いとねぎ}糸葱や^{せんぼんわけぎ}千本分葱と呼ばれることもある。アサツキの茎葉を乾燥したものを生薬名で^{さいこうそう}細香葱と呼び、食欲増進、抗菌作用を期待して用いられてきた他、葉や鱗茎をすりつぶして、止血に切り傷、擦り傷に塗布する等、外傷治療においても用いられてきた。その含有成分は、他の *Allium* 属植物と同様に硫黄含有化合物が知られているが、こ

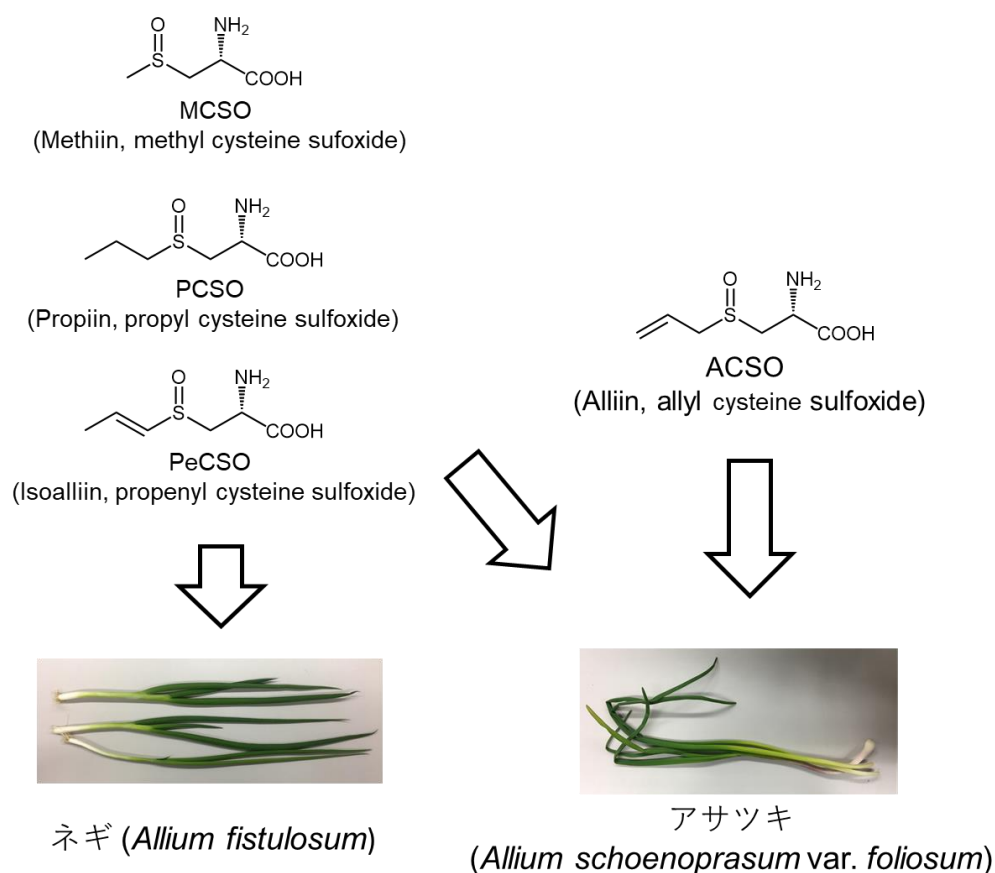


Figure 24. ネギ (*Allium fistulosum*) とアサツキ (*Allium schoenoprasum* var. *foliosum*) の含有システイン誘導体の違い¹⁸⁾

れまでにアサツキ (*A. schoenoprasum* var. *foliosum*) からの含有成分の報告はない。しかしながら、類縁種のエゾネギ (*A. schoenoprasum* var. *schoenoprasum*) からは、ネギと同様に硫黄含有化合物⁸⁴⁾、フロスタン型ステロイドサポニン⁸⁵⁾、フラボノイド類⁸⁶⁾が含まれることが知られている (Fig. 25)。また、Designer Foods Project のピラミッドにおいては、基本種の *A. schoenoprasum* var. *schoenoprasum* が着目され、癌予防の効果がある食材であると位置付けられていた。また、その *A. schoenoprasum* var. *schoenoprasum* の含有するシステインスルホキシド誘導体は、ネギには含まれない *alliin* をはじめとする, *isoalliin*, *methiin*, *propiin* が万遍なく含まれており (Fig. 24), ネギよりも化合物の多様性が期待されることから, *A. schoenoprasum* var. *schoenoprasum* の日本固有種であるアサツキに着目し, 研究素材とした。

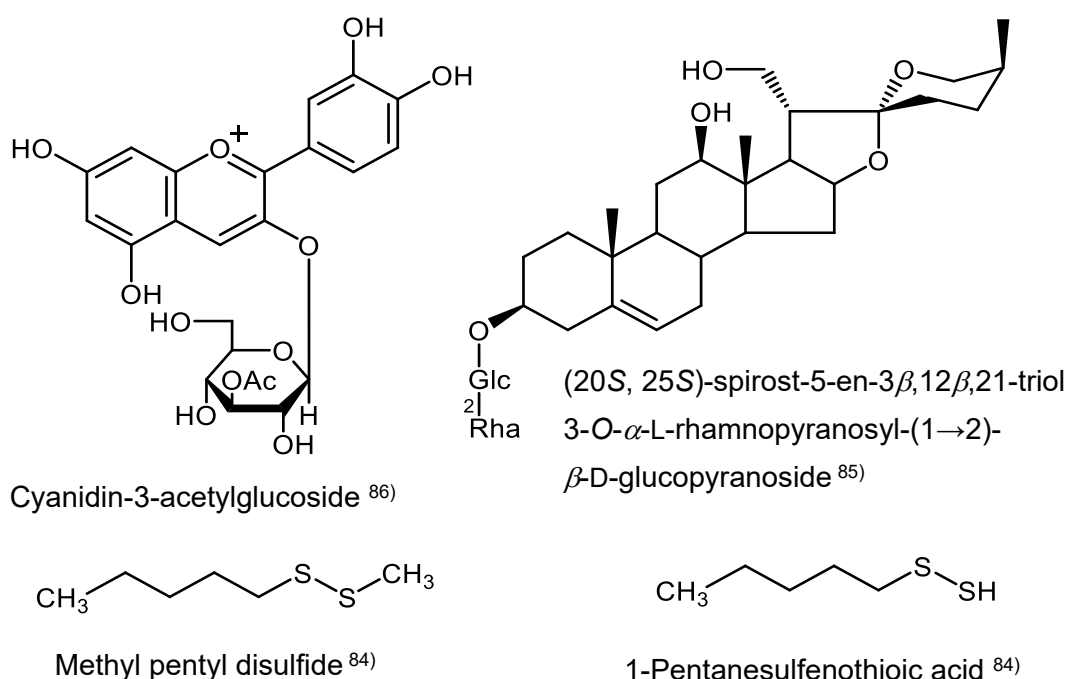


Figure 25. *A. schoenoprasum* より単離された既知化合物の構造

第二節 アサツキ (*A. schoenoprasum* var. *foliosum*) アセトン抽出エキスの化合物の単離

前章において九条ねぎの抽出方法を検討した結果を用いて、アサツキにおいても同様の抽出方法を用いることとした。すなわち、福島県産アサツキ (*A. schoenoprasum* var. *foliosum*) の全草 (19.0 kg) をアセトンとともに、ミキサーで裁断し、さらにアセトンを加えて室温条件下で抽出した。そのアセトン抽出液を、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒留去を行い、アサツキアセトン抽出エキスを得た。アセトン抽出エキスを酢酸エチルおよび水を用いて液液分配を行い、減圧下溶媒留去し酢酸エチル可溶性分画および水可溶性分画をそれぞれ得た。酢酸エチル可溶性分画 (19.0 g) を順相シリカゲルおよび逆相 ODS オープンカラムクロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィーに付し、単環式の環状含硫黄化合物 folionin A₁ (**10**, 0.000000021%), A₂ (**11**, 0.000000018%) および B (**12**, 0.000000017%) をそれぞれの単離収率で得た (Fig. 26, 27)。

なお、**10**, **11** に関しては、Kubec らによって同時期に平面構造のみでの報告⁸⁸⁾がされており、相対立体配置を含めた構造の報告は本報告が初めてである。また、**12** に関しては、同報告によって、MS スペクトルによって構造の推定がされているのみである。単離、理化学データの解析また、相対立体配置を含めた化学構造の決定は本報告が初めてである。

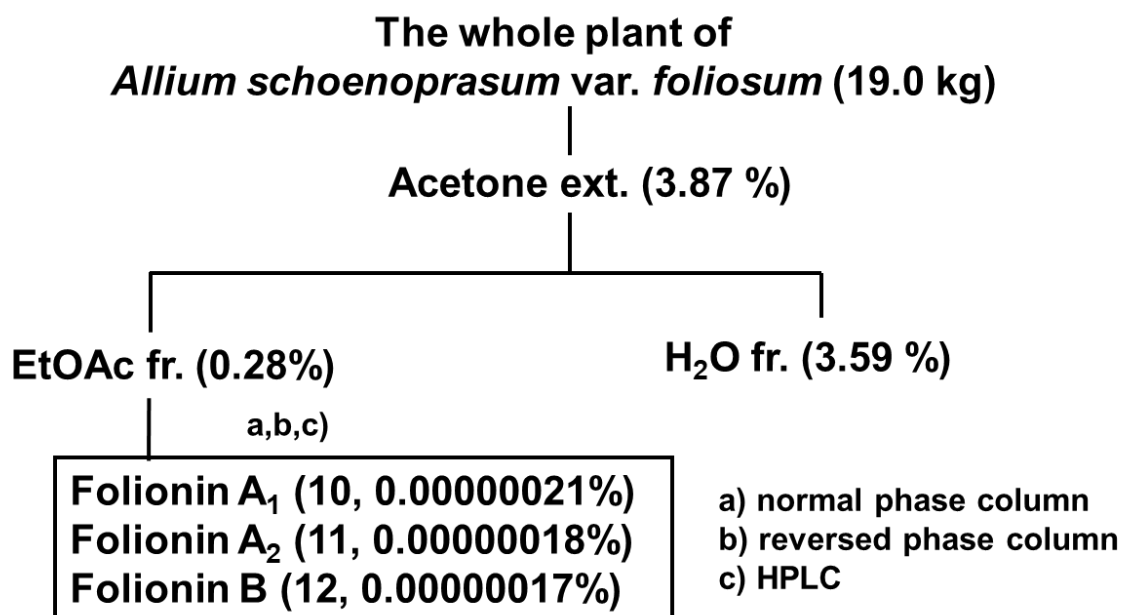


Figure 26. 福島県産アサツキ (*A. schoenoprasum* var. *foliosum*) の単離スキーム

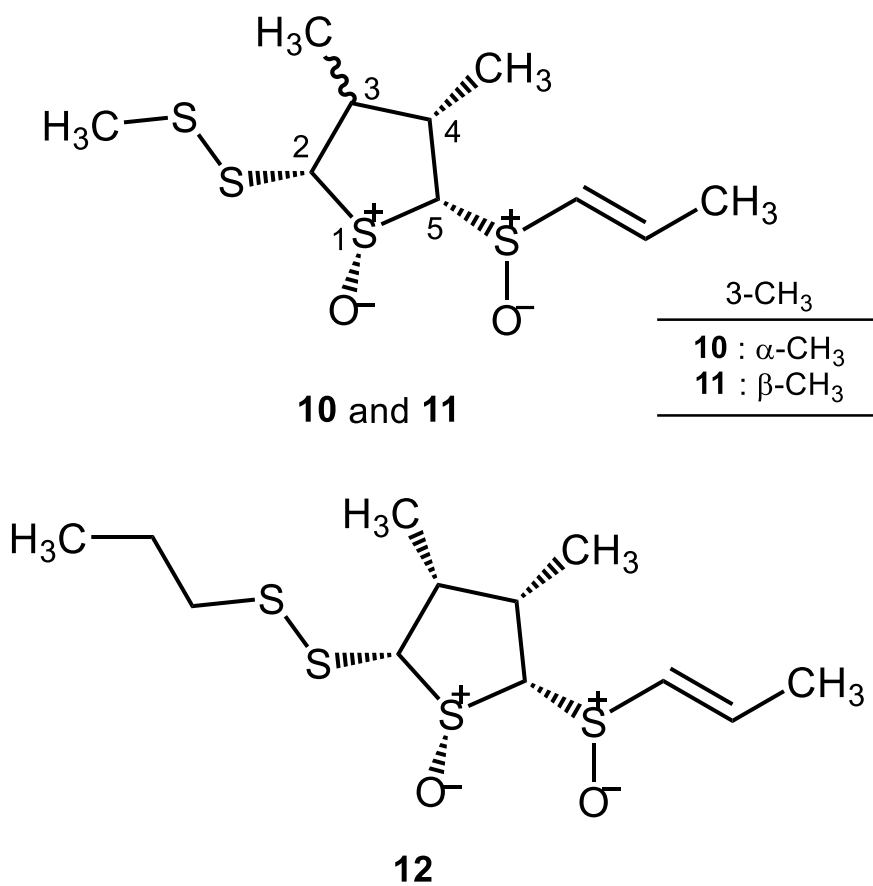


Figure 27. 福島県産アサツキ (*A. schoenoprasum* var. *foliosum*) から得られた新規化合物 folionin 類 (**10–12**) の構造

第三節 新規環状含硫黄化合物 folionin 類の化学構造

Folionin A₁ (**10**), A₂ (**11**) は、特異的な匂いを有する無色の油状物質として得られた。**10** は、負の旋光性 ($[\alpha]^{25}_D -0.89$, in MeOH) を、**11** は正の旋光性 ($[\alpha]^{25}_D +0.23$, in MeOH) を持つ化合物であった。IR スペクトルを測定したところ、それぞれ {**10**: 2968, 1040, 956 cm^{-1} , **11**: 2968, 1041, 956 cm^{-1} } に CH₃ のメチル基、スルホキシド基、また、*trans* 体のオレフィンに特徴的なスペクトルが認められたことからそれぞれの官能基の存在が示唆された。Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、疑似イオンピークが $[\text{M}+\text{Na}]^+$ として m/z 321 観測された。加えて、高分解能 ESI-MS の結果および ¹³C NMR の結果より、その分子式が C₁₀H₁₈O₂S₄ と決定された。重クロロホルムを用いた ¹H NMR および ¹³C NMR のスペクトルデータおよび HMQC 相関の結果より以下の結果が得られた。すなわち、1 つの末端メチルに由来するシグナルが {**10**: δ 2.04 ppm (3H, d, $J=5.5\text{ Hz}$) & 18.1 ppm (C-4''), **11**: δ 1.99 ppm (3H, dd, $J=1.5, 7.0\text{ Hz}$) & 17.9 ppm (C-4'')}; 2 つの二級炭素に結合するメチル基に由来するシグナルが {**10**: δ 1.28 ppm (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$) & 15.9 ppm (3-CH₃) および δ 1.36 ppm (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$) & 17.5 ppm (4-CH₃), **11**: δ 1.26 ppm (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$) & 15.5 ppm (3-CH₃) および δ 1.29 ppm (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$) & 20.7 ppm (4-CH₃)}; 2 つのメチンに由来するシグナルが {**10**: δ 2.54 ppm (1H, m) & 44.6 ppm (C-3) および δ 2.33 ppm (1H, m) & 42.2 ppm (C-4), **11**: δ 2.51 ppm (1H, m) & 44.3 ppm (C-3) および δ 2.28 ppm (1H, m) & 38.2 ppm (C-4)}; 電子吸引性基に隣接するメチンに由来するシグナルが {**10**: δ 3.54 ppm (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$) & 80.5 ppm (C-2) および δ 3.39 ppm (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$) & 92.1 ppm (C-5), **11**: δ 3.56 ppm (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$) & 80.1 ppm (C-2) および δ 3.64 ppm (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$) & 89.5 ppm (C-5)}; オレフィンに由来するシグナルが {**10**: δ 6.68 ppm (1H, m, overlapped) & 130.8 ppm (C-2'') および δ 6.64 ppm (1H, m, overlapped) & 139.6 ppm (C-3''), **11**: δ 6.20 ppm (1H, dd, $J=2.0, 16.0\text{ Hz}$) & 129.9 ppm (C-2'') および δ 6.51 ppm (1H, m, overlapped) & 138.3 ppm (C-3'')}; ジスルフィドに隣接するメチル (メチルジスルフィド) 基に由来するシグナルが {**10**: δ 2.52 ppm (3H, s) & 24.1 ppm (C-1'), **11**: δ 2.54 ppm (3H, s) & 24.1 ppm (C-1')} に認められた。

また、**10** において、DQF-COSY の相関が 2 位の水素原子、3 位の水素原子の、4 位の水素原子、5 位の水素原子間、また、3 位のメチル基の水素原子と 3 位の水素原子、および、4 位のメチル基の水素原子と 4 位の水素原子の間において認められた。さらに、HMBC の相関が次のように観察された。すなわち、2 位の水素原子から 3 位、5 位の炭素原子、3 位のメチル基の炭素原子への相関、5 位の水素原子から 4 位の炭素原子および 4 位に接続するメチル基の炭素原子への相関、3 位のメチル基の水素原子から 2 位、3 位、4 位の炭素原子への相関、3 位のメチル基の水素原子から 2 位、3 位、4 位の炭素原子への相関、2' 位の水素原子から 4' 位の炭素原子への相関、4' 位の水素原子から 2' 位、3' 位の炭素原子への相関が認められた。以上の結果および DQF-COSY の相関より、3,4-dimethyl tetrahydrothiophene 骨格および 1-propenyl 基を側鎖に有することが明らかになった。オレフィンの幾何異性構造

を決定するために ^1H NMR の J 値を求めることとしたが、オレフィン部分のシグナルが重複していたことから、測定溶媒を重ベンゼンに変更して測定を行った。その結果、オレフィンのシグナルが、 $\delta 5.67$ (dd, $J=1.5, 15.0$ Hz) (H-2'), $\delta 6.16$ (dd, $J=6.5, 15.0$ Hz) (H-3') に分離して認められたことから、 J 値を求めた。すなわち、その値が 15.0 Hz であったことから、オレフィン部分の幾何異性が *trans* であることが明らかとなった。

また、**10** の相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち、2 位の水素原子と 3 位の水素原子の相関、2 位の水素原子と 4 位の水素原子の相関、3 位の水素原子と 4 位の水素原子の相関、3 位の水素原子と 5 位の水素原子の相関、4 位の水素原子と 5 位の水素原子の相関により、2 位、3 位、4 位、5 位すべての水素原子が *syn* 配置であることが示唆された (Fig. 28)。

加えて、テトラヒドロチオフェン環のスルホキシド構造の相対立体配置を確認するためにベンゼン環誘起効果を用いた⁸⁹⁾。すなわち、測定溶媒を重ベンゼンで測定した結果と重クロロホルムを用いて測定した結果を比較すると、 $\Delta\delta=\delta_{\text{C}_6\text{D}_6}-\delta_{\text{CDCl}_3}$ が 2 位の水素原子のシグナルが $\Delta\delta=-0.51$ ppm, 5 位の水素原子のシグナルが $\Delta\delta=-0.57$ ppm それぞれ高磁場にシグナルがシフトしたことから、それぞれの水素原子が重ベンゼンに対して衝突する角度に向いていると考えられることから、2 位、5 位の水素原子とスルホキシドの酸素原子は互いに *anti* 配置となっていることが推定された (Fig. 28)。

以上のことから **10** は、3,4-dimethyl-2-(methyldisulfanyl)-5-(((*E*)-prop-1-en-1-yl)disulfanyl) tetrahydrothiophene であることが明らかになった。

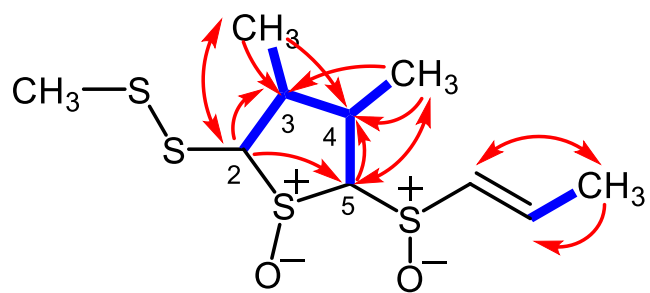
また、**11** において、DQF-COSY の相関が 2 位の水素原子、3 位の水素原子、4 位の水素原子、5 位の水素原子間において認められたこと、また、3 位のメチル基の水素原子と 3 位の水素原子、および、4 位のメチル基の水素原子と 4 位の水素原子の間において認められた。さらに、HMBC の相関が次のように観察された。すなわち、2 位の水素原子から 3 位、5 位の炭素原子、3 位のメチル基の炭素原子への相関、5 位の水素原子から 2 位、4 位の炭素原子および 4 位に接続するメチル基の炭素原子への相関、3 位のメチル基の水素原子から 2 位の炭素原子への相関、4 位のメチル基の水素原子から 5 位の炭素原子への相関、2' 位の水素原子から 4' 位の炭素原子への相関、4' 位の水素原子から 2' 位、3' 位の炭素原子への相関が認められた。以上の結果および DQF-COSY の相関より、3,4-dimethyl tetrahydrothiophene 骨格および 1-propenyl 基を側鎖に有することが明らかになった。オレフィンの幾何異性構造を決定するために ^1H NMR の J 値を求めた。すなわち、重クロロホルムを用いて測定を行った結果、オレフィンのシグナルが、 $\delta 6.20$ (dd, $J=2.0, 16.0$ Hz) (H-2'), $\delta 6.51$ (m) (H-3') に認められたため、オレフィン部分の幾何異性が *trans* であることが明らかとなった。

また、**11** の相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち、2 位

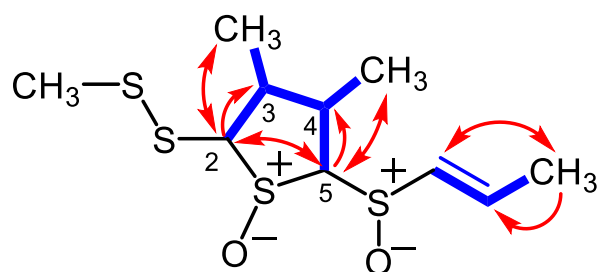
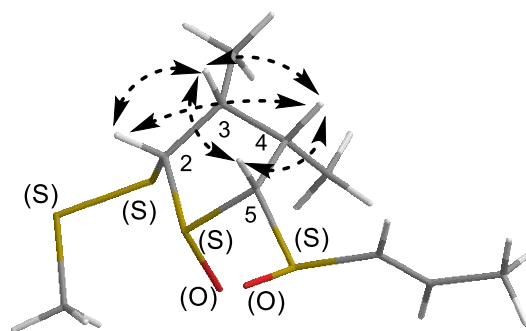
の水素原子と 3 位のメチル基の水素原子の相関, 2 位の水素原子と 4 位の水素原子の相関, 5 位の水素原子と 3 位のメチル基の水素原子の相関により, 2 位, 4 位, 5 位の水素原子が *syn* 配置であること, 3 位のメチル基は 2 位, 4 位, 5 位の水素原子と *syn* 配置であることが示唆された.

加えて, テトラヒドロチオフェン環のスルホキシド構造の相対立体配置を確認するためにベンゼン環誘起効果を用いた⁸⁹⁾. すなわち, 測定溶媒を重ベンゼンで測定した結果と重クロロホルムを用いて測定した結果を比較し **10** と同様の手法で決定し, 2 位, 5 位の水素原子とスルホキシドの酸素原子は互いに *anti* 配置となっていることが推定された (Fig. 28).

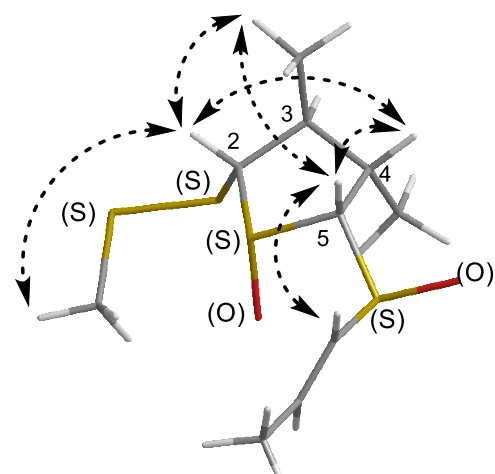
以上のことから **11** は, 3,4-dimethyl-2-(methyldisulfanyl)-5-(((*E*)-prop-1-en-1-yl)disulfanyl) tetrahydrothiophene であり, **10** のジアステレオマーであることが明らかになった.



10



11



— DQF-COSY HMBC NOESY

Figure 28. Folionin A₁ (**10**), A₂ (**11**) の 2D NMR の相関図

Folionin B (**12**) は、負の旋光性 ($[\alpha]^{25}_D -0.89$, in MeOH) を持つ、無色の油状物質として得られ、特異的な匂いを有する化合物である。IR スペクトルを測定したところ、それぞれ 2966, 1038, 956 cm^{-1} メチル基, スルホキシド基, *trans* 体のオレフィンに特徴的なスペクトルが認められたことからそれぞれの官能基の存在が示唆された。Positive-ion ESI-MS の測定を行ったところ、疑似イオンピーク $[\text{M}+\text{Na}]^+$ が m/z 349 に観測された。加えて、高分解能 ESI-MS の結果および ^{13}C NMR の結果より、その分子式が $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_4$ と決定された。重クロロホルムを用いた ^1H NMR および ^{13}C NMR のスペクトルデータおよび HMQC 相関の結果より以下の結果が得られた。すなわち、2 つの末端メチルに由来するシグナルが $\delta 2.03$ ppm (3H, dd, $J=1.0, 6.5$ Hz) & 18.1 ppm (C-4'') および $\delta 1.00$ ppm (3H, t, $J=7.0$ Hz) & 13.0 ppm (C-4'); 2 つの二級炭素に結合するメチル基に由来するシグナルが $\delta 1.28$ ppm (3H, d, $J=6.5$ Hz) & 15.9 ppm (3-CH₃) および $\delta 1.35$ ppm (3H, d, $J=6.5$ Hz) & 17.6 ppm (4-CH₃); 2 つのメチンに由来するシグナルが $\delta 2.49$ ppm (1H, m) & 44.9 ppm (C-3) および $\delta 2.23$ ppm (1H, m) & 42.3 ppm (C-4); 電子吸引性基に隣接するメチンに由来するシグナルが $\delta 3.53$ ppm (1H, d, $J=12.5$ Hz) & 81.2 ppm (C-2) および $\delta 3.37$ ppm (1H, d, $J=9.5$ Hz) & 92.0 ppm (C-5); オレフィンに由来するシグナルが $\delta 6.69$ ppm (1H, m, overlapped) & 130.9 ppm (C-2'') および $\delta 6.63$ ppm (1H, m, overlapped) & 139.6 ppm (C-3''); ジスルフィドに隣接するメチレンに由来するシグナルが $\delta 2.79$ ppm (2H, m) & 41.7 ppm (C-2'); メチレン基に由来するシグナルが $\delta 1.74$ ppm (2H, sext, $J=7.5$ Hz) & 22.3 ppm (C-3') に認められた。

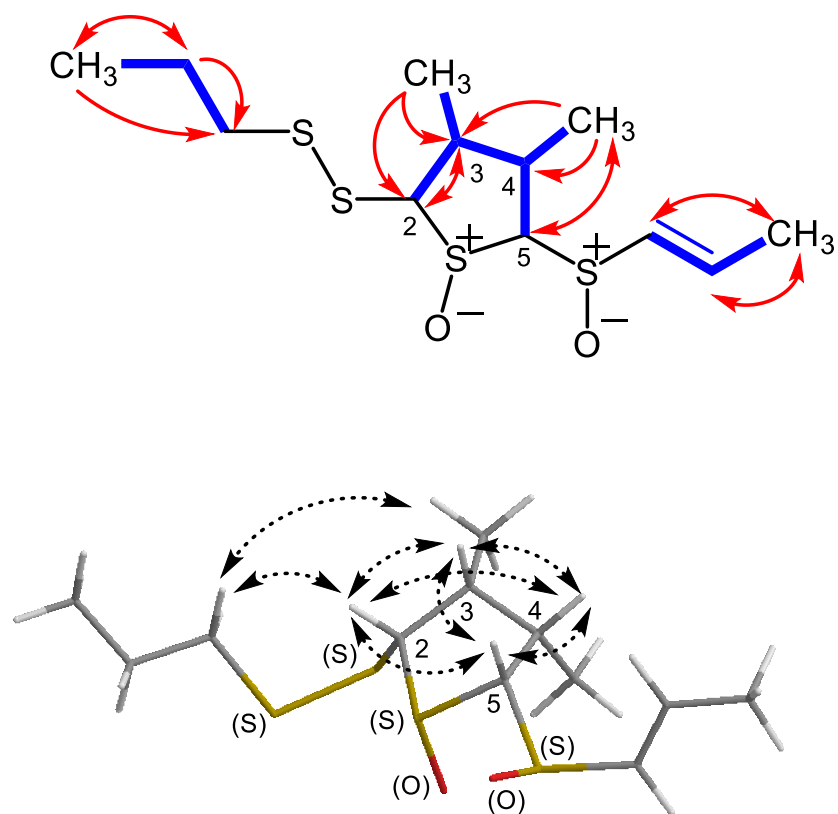
また、**12** において、DQF-COSY の相関が 2 位の水素原子, 3 位の水素原子, 4 位の水素原子, 5 位の水素原子間, 3 位のメチル基の水素原子と 3 位の水素原子, および, 4 位のメチル基の水素原子と 4 位の水素原子の間, 2' 位, 3' 位, 4' 位の水素原子の間また, 2'' 位, 3'' 位, 4'' 位の水素原子の間において認められた。さらに, HMBC の相関が次のように観察された。すなわち, 2 位の水素原子から 3 位の炭素原子への相関, 3 位の水素原子から 2 位の炭素原子への相関, 5 位の水素原子から 4 位に接続するメチル基の炭素原子への相関, 3 位のメチル基の水素原子から 2 位, 3 位, 炭素原子への相関, 4 位のメチル基の水素原子から 3 位, 4 位, 5 位の炭素原子への相関, 2' 位の水素原子から 4' 位の炭素原子への相関, 4' 位の水素原子から 2' 位, 3' 位の炭素原子への相関, 3'' 位の水素原子から 2'' 位, 4'' 位の炭素原子への相関, 4'' 位の水素原子から 2'' 位, 3'' 位の炭素原子への相関が認められた。以上の結果および DQF-COSY の相関, さらに **10** の NMR スペクトルの結果と文献値⁹⁰⁾との比較より, 3,4-dimethyl tetrahydrothiophene 骨格および 1-propenyl 基および, propyl 基を側鎖に有することが明らかになった。オレフィンの幾何異性構造を決定するために ^1H NMR の J 値を求めることとしたが, オレフィン部分のシグナルが重複していたことから, 測定溶媒を, 重ベンゼンに変更して測定を行った。その結果, オレフィンのシグナルが, $\delta 5.95$ (dd, $J=1.5, 15.0$) (H-2''), $\delta 6.45$ (m) (H-3'') に分離して認められたことから, J 値を計算した。すなわち, そ

の値が 15.0 Hz であったことから、オレフィン部分の幾何異性が *trans* であることが明らかとなった。

また、**12** の相対立体配置は、NOESY スペクトルの相関により決定した。すなわち、2 位の水素原子と 3 位、4 位、5 位の水素原子の相関、3 位の水素原子と 4 位、5 位の水素原子の相関、4 位の水素原子と 5 位の水素原子の相関により、2 位、3 位、4 位、5 位すべての水素原子が *syn* 配置 であることが示唆された。

加えて、テトラヒドロチオフェン環のスルホキシド構造の相対立体配置を確認するためにベンゼン環誘起効果を用いた⁸⁹⁾。すなわち、測定溶媒を重ベンゼンで測定した結果と重クロロホルムを用いて測定した結果を比較し **10** と同様の手法で決定し、2 位、5 位の水素原子とスルホキシドの酸素原子は互いに *anti* 配置となっていることが推定された (Fig. 29)。

以上のことから、**12** は、3,4-dimethyl-2-(propyldisulfanyl)-5-(((*E*)-prop-1-en-1-yl)disulfanyl) tetrahydrothiophene であることが明らかになった。



12

— DQF-COSY HMBC NOESY

Figure 29. Folionin B (12) の 2D NMR の相関図

Table 6. Folionin A_{1,2} (**10**, **11**) および B (**12**) の 1D NMR の NMR スペクトル

Position	10 *		11 *		12 *	
	δ_C	δ_H (<i>J</i> in Hz)	δ_C	δ_H (<i>J</i> in Hz)	δ_C	δ_H (<i>J</i> in Hz)
2	80.5	3.54 (d, <i>J</i> =12.5)	80.1	3.56 (d, <i>J</i> =12.5)	81.2	3.53 (d, <i>J</i> =12.5)
3	44.6	2.54 (m)	44.3	2.51 (m)	44.9	2.49 (m)
4	42.2	2.33 (m)	38.2	2.28 (m)	42.3	2.23(m)
5	92.1	3.39 (d, <i>J</i> =9.5)	89.5	3.64 (d, <i>J</i> =6.5)	92.0	3.37 (d, <i>J</i> =9.5)
3-CH ₃	15.9	1.28 (d, <i>J</i> =6.0)	15.5	1.26 (d, <i>J</i> =6.5)	15.9	1.28 (d, <i>J</i> =6.5)
4-CH ₃	17.5	1.36 (d, <i>J</i> =6.5)	20.7	1.29 (d, <i>J</i> =7.0)	17.6	1.35 (d, <i>J</i> =6.5)
2'	24.1	2.52 (s)	24.1	2.54 (s)	41.7	2.79 (m)
3'					22.3	1.74 (sext, <i>J</i> =7.5)
4'					13.0	1.00 (t, <i>J</i> = 7.0)
2''	130.8	6.68 (m)	129.9	6.20 (dd, <i>J</i> =2.0, 16.0)	130.9	6.69 (m)
3''	139.6	6.64 (m)	138.3	6.51 (m)	139.6	6.63 (m)
4''	18.1	2.04 (d, <i>J</i> =5.5)	17.9	1.99 (dd, <i>J</i> =1.5, 7.0)	18.1	2.03 (dd, <i>J</i> =1.0, 6.5)

*CDCl₃ を用いて測定

第四節 新規化合物 folionin 類の生成経路の検討

前章の kujounin 類, allium sulfoxide 類と同様に folionin 類も同様に生成経路を検討した. アサツキ由来の alliin や isoalliin が, 細胞が壊される際に allinase によって allicin や 1-propenyl 1-propene thiosulfinate を生成する. Allicin は, 一部 1-propenyl 1-propene thiosulfinate に変換される. 1-Propenyl 1-propene thiosulfinate は, [3,3]-シグマトロピー転位によって, 2,3-dimethylbutane-dithial-1-oxide が五員環を形成し, 中間体 b を生成する. この中間体 b および, 1-propenyl 1-propene thiosulfinate から生成した中間体 a が反応しジスルフィドを有する中間体 c を生成した. さらに, 中間体 c にアサツキに含まれる methiin や propiin 由来と考えられるメチル基あるいはプロピル基が導入され, メチルスルホキシドあるいはプロピルスルホキシドを形成することで, folionin A および B が生成したものと考察した (Fig.30). 3 位および 4 位の立体化学は, allium sulfoxide A と同様に形成したものと考えられる.

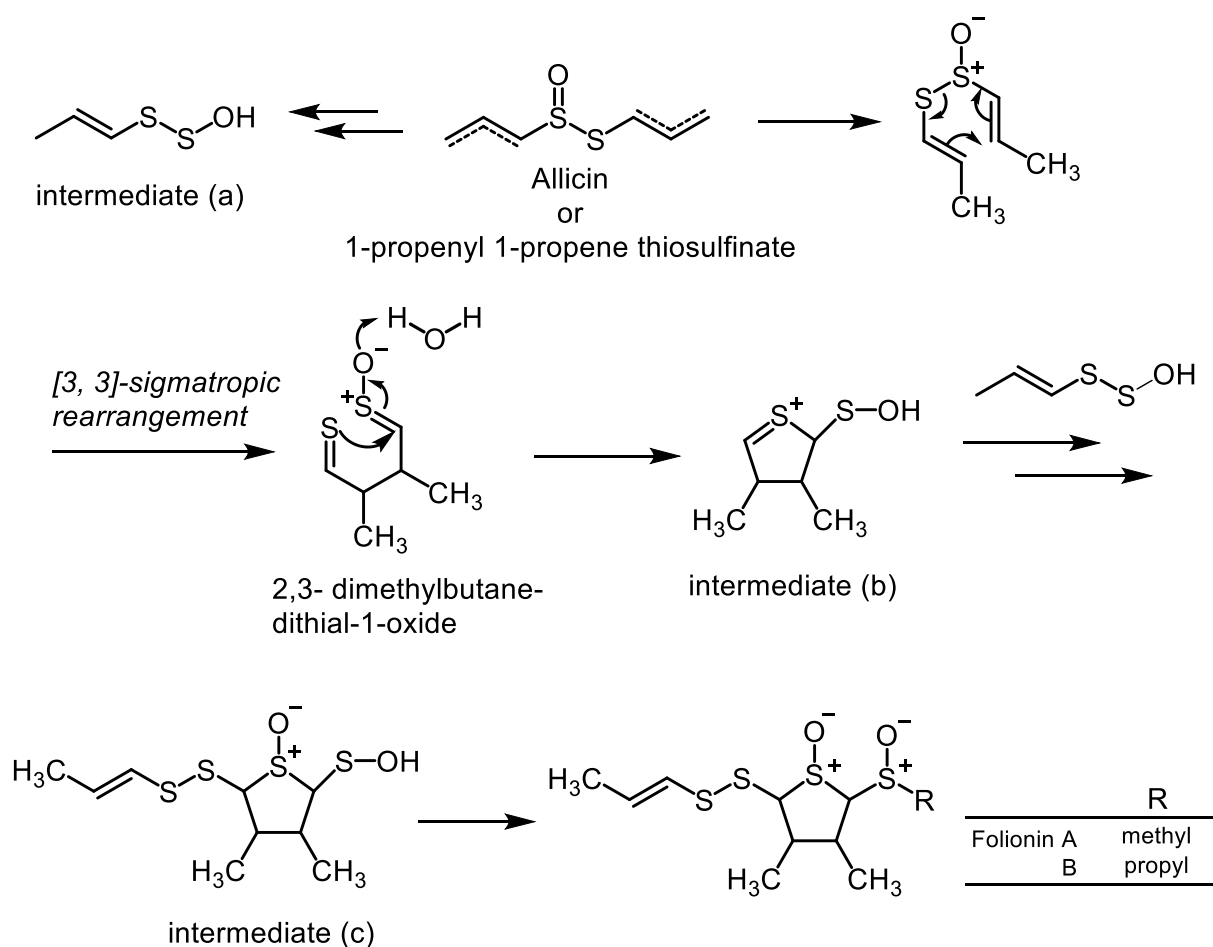
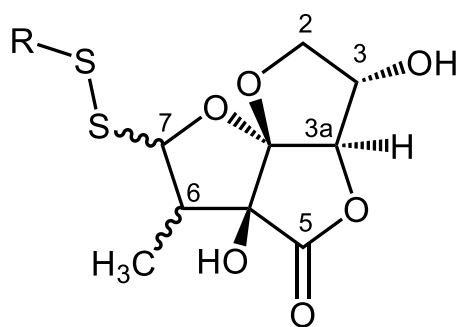


Figure 30. Folionin 類の生成経路の検討

結論

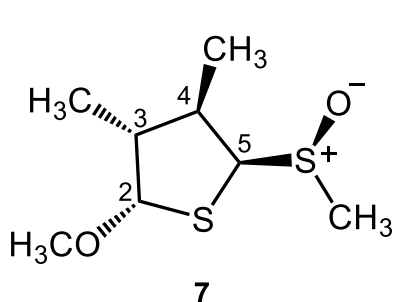
Allium 属植物を素材として珍しい骨格を有する含硫黄化合物の単離を目的とした結果、京都府産九条ねぎ (*Allium fistulosum* ‘Kujou’) から珍しい多環式の新規化合物 6 種類を、また、九条ねぎおよび、福島県産アサツキからは共通の骨格として tetrahydrothiophene 骨格を有する化合物を計 6 種類、単離・構造決定した。

研究で得られた化合物はいずれも珍しい骨格を有しており類似化合物の報告例は少ないことから、生体機能性に関する更なる発展が期待される。

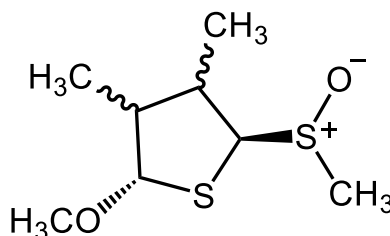


1-6

	R	6-CH ₃	7-SS-R
1	CH ₃	α	β
2	CH ₃	β	α
3	CH ₃	β	β
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂	β	α
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂	β	β
6	CH ₃ CH ₂ CH ₂	α	α

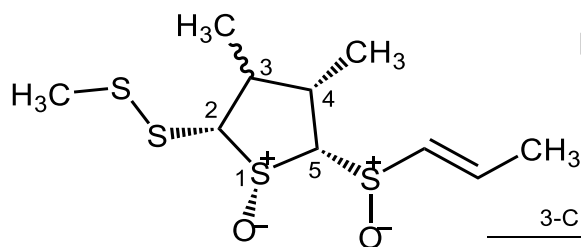


7



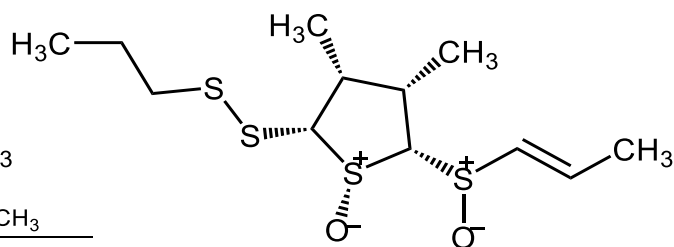
8 and 9

	3-CH ₃	4-CH ₃
8	β	β
9	α	α



10 and 11

3-CH ₃
10 : α-CH ₃
11 : β-CH ₃



12

謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜りました京都薬科大学 生薬学分野 松田久司教授、ならびに中村誠宏准教授、中嶋聡一助教に衷心より深甚なる敬意を表します。

副査としてご助言を戴くとともに本論文の細部にわたりご指導を戴いた薬化学分野 古田巧教授、並びに、公衆衛生学分野 渡辺徹志教授 に深謝申し上げます。

本研究に際し、数多くの御助言、御協力を賜りました本学 薬品製造学分野 山下正行教授、公衆衛生学分野 松本崇宏助教、長崎国際大学 薬学部 生薬学分野 太田智絵助教に深謝いたします。

高分解能質量分析測定におきまして、大変お世話になりました 京都薬科大学共同利用機器センター 長谷川功紀准教授、服部恭尚講師、照屋千香子技術専門職員（当時）に深く感謝申し上げます。

また、本研究に際しご協力下さいました諸先生方、生薬学分野研究員 小川慶子博士、同 尾田好美博士、生薬学分野 呉剣波修士、同 松本朋子学士、同 矢野真実子学士、同 笠香織学士、同 米田太一学士はじめとする大学院生、および生薬学分野 林雅子学士、同 金加愛海氏、同 中村涼太氏、同 曲佳歌氏、同 幸田尚大氏をはじめとする学生諸氏の皆様に深く感謝いたします。

研究素材として九条ねぎを提供して頂いた農業生産法人こと京都株式会社様に深謝いたします。

実験の部

旋光度は、Horiba SEPA-300 digital polarimeter ($l = 5$ cm) (株式会社 堀場製作所, 京都) を用いて測定した. 赤外吸光スペクトル (IR) は, JASCO FT/IR-4600 Fourier Transform Infrared Spectrometer (日本分光株式会社, 東京) を用いて測定した.

高分解能質量分析 (High-resolution ESI-MS) および 質量分析 (ESI-MS) は, SHIMADZU LCMS-IT-TOF (株式会社 島津製作所, 京都) および Agilent Technologies Quadrupole LC/MS 6130 (アジレント・テクノロジー株式会社, 東京) を用いて測定した.

水素核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR), 炭素 13 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR), Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY) スペクトル, Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC) スペクトルおよび, Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC) スペクトルは, JEOL JNM-LA 500 (500, 125 MHz) spectrometer (日本電子株式会社, 東京), また, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY) スペクトルは, JNM-ECA 600 (600MHz) spectrometer (日本電子株式会社) を用いて測定した.

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) については, 分析用としての HPLC システムは次に示す. システムコントローラーは, Shimadzu SCL-10AVP (株式会社 島津製作所) を, ポンプは Shimadzu LC-20AR (株式会社 島津製作所) を, 紫外可視分光高度計検出器は, Shimadzu SPD-M10AVP (株式会社 島津製作所) を, オートサンプラーは Shimadzu SIL-10ADVP (株式会社 島津製作所) を, カラムオーブンは Shimadzu CTO-10ACVP (株式会社 島津製作所) を用いた. また, 分析カラムは YMC-triart C18 (250 × 4.6 mm i.d.) (株式会社ワイエムシイ, 京都) および, YMC-triart PFP (250 × 4.6 mm i.d.) (株式会社ワイエムシイ, 京都) を用いた. 分取用としてのシステムは, 次に示す. システムコントローラーは, Shimadzu SCL-10AVP (株式会社 島津製作所) を, ポンプは Shimadzu LC-6AD (株式会社 島津製作所) を, 紫外可視分光高度計検出器は, Shimadzu SPD-20A (株式会社 島津製作所) を用いた. また, 分析カラムは YMC-triart C18 (250 × 10 mm i.d.) (株式会社ワイエムシイ, 京都) および, YMC-triart PFP (250 × 10 mm i.d.) (株式会社ワイエムシイ) を用いた.

シリカゲルカラムクロマトグラフィーの吸着剤は, 順相系はシリカゲル Silica Gel BW-200 (150-350 mesh) (富士シリシア化学株式会社, 愛知), 逆相系は COSMOSIL 140C₁₈-OPN (140 μm) (ナカライテスク株式会社, 京都) を用いた.

薄層クロマトグラフィー (TLC) には, Silica Gel 60F₂₅₄ (順相) (Merck KGaA, Darmstadt,

HE, Germany), 60 RP-18 F_{254S} (逆相) (Merck KGaA) を使用し，スポットの検出には，UV (254, 365 nm) および 1% Ce(SO₄)₂/10% H₂SO₄ 水溶液を噴霧し，加熱時の呈色により行った．

京都府産九条ねぎ (*Allium fistulosum* ‘Kujou’) は，2016 年にこと京都株式会社 (京都) から入手した．また，福島県産アサツキ (*Allium schoenoprasum* var. *foliosum*) に関しては，2017 年に JA ふくしま未来 (福島) から購入した．

第一章の実験

第二節の実験

抽出条件の検討

京都府産九条ねぎ (こと京都株式会社, 京都) 約 100 g を以下のように抽出条件について検討した. 加熱または室温条件下, 前処理 (新鮮, 電子レンジで 5 分間加熱, 70℃ に加熱したオーブンで 90 分乾燥, -27℃の冷凍庫で三日間保存, 液体窒素に浸けて揮発するまで放置), 溶媒 (メタノール, エタノール, アセトン, 含水アセトン, 水), 抽出時間 (1, 12, 24, 48, 72 時間) について条件を変更して抽出した.

エキスの作成

ブレンダーを用いて九条ねぎを各種抽出溶媒と共に裁断後, 各溶媒を加えて, 加熱または室温条件下で抽出した. 得られたろ液を減圧留去し, 各種抽出エキスを得た. 抽出エキスを酢酸エチルおよび水を用いて液液分配を行い, 酢酸エチル分画作成し, 20 mg/mL になるようにメタノールを用いて溶解し, 分析サンプルとした.

分析条件

作成した分析用サンプルを以下の分析条件を用いてパターン分析を行った.

システム: Shimadzu LabSolutions

カラム: YMC-triart PFP, 4.6 × 250 mm i.d.

移動相: A: H₂O, B: MeOH (ナカライテスク),

グラジエントカーブ: mobile phase A-B

0.0-30.0 min: linear gradient with 90-10→0-100,

30.0-40.0min: linear gradient with 0-100→0-100

検出波長: UV 210 nm

流速: 1.0 mL/min

サンプル濃度: 20 mg/mL

カラムオーブン: 25℃

第三節の実験

京都府産九条ねぎ (*A. fistulosum* ‘Kujou’) 含有成分の抽出単離

京都府産九条ねぎ (*A. fistulosum* ‘Kujou’) 新鮮葉鞘部 (10.6 kg) を少量のアセトンとともにミキサーで裁断後、さらにアセトンを加えて、室温条件下で 72 時間抽出した。得られたアセトン抽出液を減圧下溶媒留去し、九条ねぎアセトン抽出エキスを (676.8 g, 6.38%) を得た。

得られたアセトン抽出エキスを酢酸エチルおよび水を用いて液液分配を行い、各可溶性分画を減圧下溶媒留去して、酢酸エチル可溶性分画 (19.27 g, 0.18%) および、水可溶性分画 (657.5 g, 6.20%) を得た。

得られた酢酸エチル可溶性分画 (19.0 g) を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [600g, CHCl₃-MeOH (1:0→200:1→100:1→50:1→0:1, v/v)] を用いて 8 分画を得た。Fr.5 および Fr.6 を合わせ (1.6 g), 再度順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [100g, Hexane-Acetone (1:0→6:1→4:1→3:1→2:1→0:1)] を用いて 9 分画を得た。Fr. 5, 6-5 (663.4 mg) を逆相 ODS カラムクロマトグラフィー [30 g, MeOH-H₂O (6:4→7:3→8:2→9:1→1:0, v/v)] を用いて 17 分画を得た。Fr. 5, 6-5-1 を高速液体クロマトグラフィー {mobile phase: H₂O-MeOH (7:3, v/v) [YMC-triart PFP (250 × 10 mm i.d.)]} を用いて, kujounin A₁ (**1**, 14.3 mg), kujounin A₂ (**2**, 18.0 mg), kujounin A₃ (**3**, 3.3 mg), allium sulfoxide A₁ (**7**, 3.3 mg), allium sulfoxide A₂ (**8**, 3.2 mg), allium sulfoxide A₃ (**9**, 2.8 mg) を得た。Fr. 5, 6-5-1 を高速液体クロマトグラフィー {mobile phase: H₂O-MeOH (63:37, v/v) [YMC-triart PFP (250 × 10 mm i.d.)]} を用いて, kujounin A₃ (**3**, 1.3 mg), kujounin B₁ (**4**, 3.3 mg), kujounin B₂ (**5**, 2.8 mg), kujounin B₃ (**6**, 3.0 mg) を得た。

第四節の実験

第一項の実験

Kujounin A₁ (1):

無色結晶; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +61.1$ (MeOH); IR (ATR) 3437, 1785 and 1219 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) スペクトル, Table 3 に記載, ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) 1.12 (d, $J=7.5$, 6- CH_3), 2.50 (s, SSCH_3), 2.63 (m, H-6), 3.99 (dd, $J=5.5$, 10.0, H-2 α), 4.12 (dd, $J=5.5$, 10.0, H-2 β), 4.29 (m, H-3), 4.60 (d, $J=2.5$, H-3a), 4.78 (d, $J=7.5$, H-7); ESIMS m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 317.0120 (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}_2$)

Kujounin A₁ (1) のX線単結晶構造解析データ

分子式 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{S}_2$ の無色の結晶 (結晶サイズ: 0.300 × 0.250 × 0.250 mm). 測定は Cu-K α 照射し Rigaku R-Axis RAPID diffractometer を用いた The crystal-to-detector distance was 127.40 mm. MW 312.35, T = 296 K, $\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$, monoclinic, space group P21 (#4), a = 8.4175(2) \AA , b = 9.8388(3) \AA , c = 9.2758(2) \AA , $\beta = 117.5162(14)^\circ$, V = 681.31(3) \AA^3 , Z = 2, $D_{\text{calcd}} = 1.522 \text{ g/cm}^3$, $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 38.108 \text{ cm}^{-1}$, F(000) = 328.00. No. of reflections measured: total, 7148; unique, 2358 ($R_{\text{int}} = 0.0815$); Parsons quotients (Flack x parameter). Refinement method: full-matrix least-squares on F^2 , goodness of fit indicator 1.152, flack parameter -0.00(2), final $R1[I > 2.00\sigma(I)] = 0.0462$, maximum peak in final Diff. Map and minimum peak 0.22 $\text{e}^-/\text{\AA}^3$ and $-0.29 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$, Max Shift/Error in Final Cycle 0.002.

Kujounin A₂ (2):

無色油状; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -74.1$ (MeOH); IR (ATR) 3436, 1786, 1192 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), Table 3 に記載; ESIMS m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 317.0118 (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}_2$)

Kujounin A₃ (3):

無色油状, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +78.3$ (MeOH); IR (ATR) 3432, 2931, 1783, 1032, 968 cm^{-1} ; ^1H (CD_3OD , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) スペクトル, Table 3 に記載; ESIMS m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 317.0124 (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}_2$)

Kujounin B₁ (4):

無色油状, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -102.3$ (MeOH); IR (ATR) 3424, 2931, 1788, 1028, 963 cm^{-1} ; ^1H (CD_3OD , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) スペクトル, Table 4 に記載; ESIMS m/z 345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 345.0439 (Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$)

Kujounin B₂ (5):

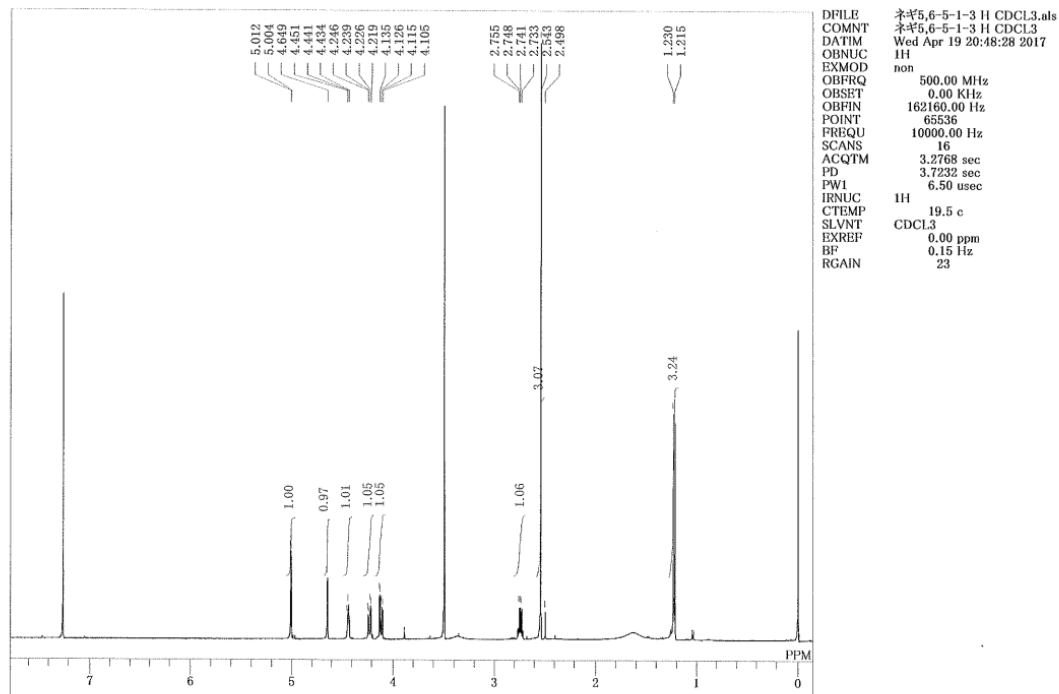
無色油状, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +24.5$ (MeOH); IR (ATR): 3416, 2927, 1785, 1032, 967 cm^{-1} ; ^1H (CD_3OD , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) スペクトル, Table 4 に記載; ESIMS m/z 345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 345.0442 (Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$)

Kujounin B₃ (6):

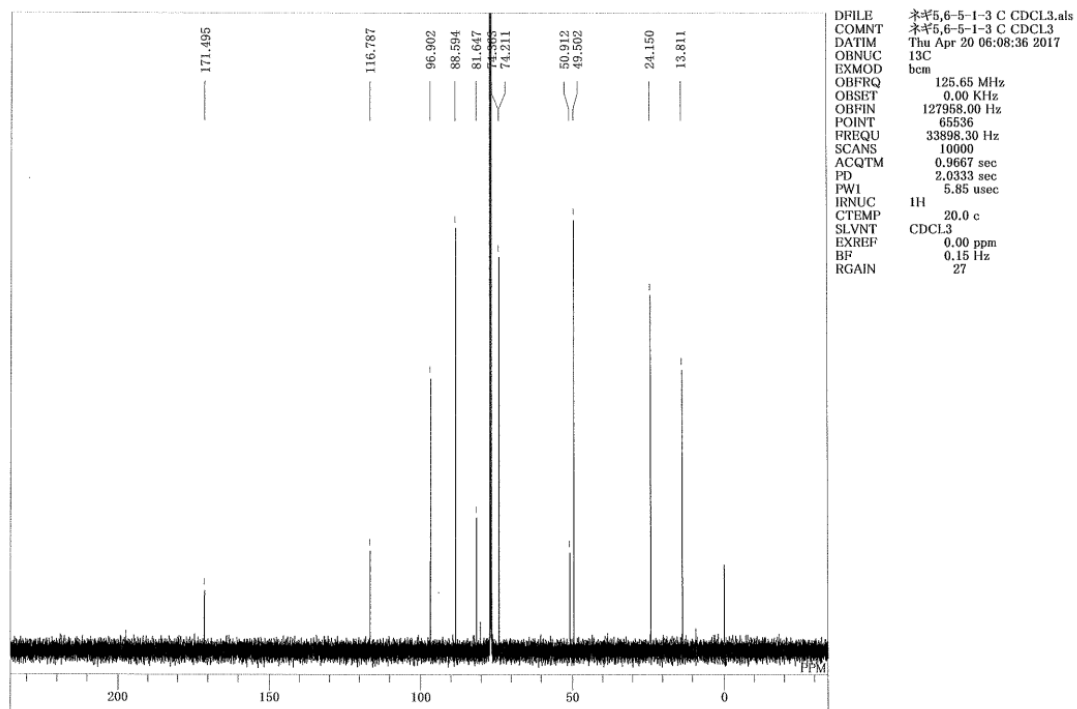
無色油状, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +60.7$ (MeOH); IR (ATR): 3418, 2927, 1783, 1032, 963 cm^{-1} ; ^1H (CD_3OD , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) スペクトル, Table 4 に記載; ESIMS m/z 345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 345.0436 (Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$)

Kujounin A₁(**1**)の物理化学データ

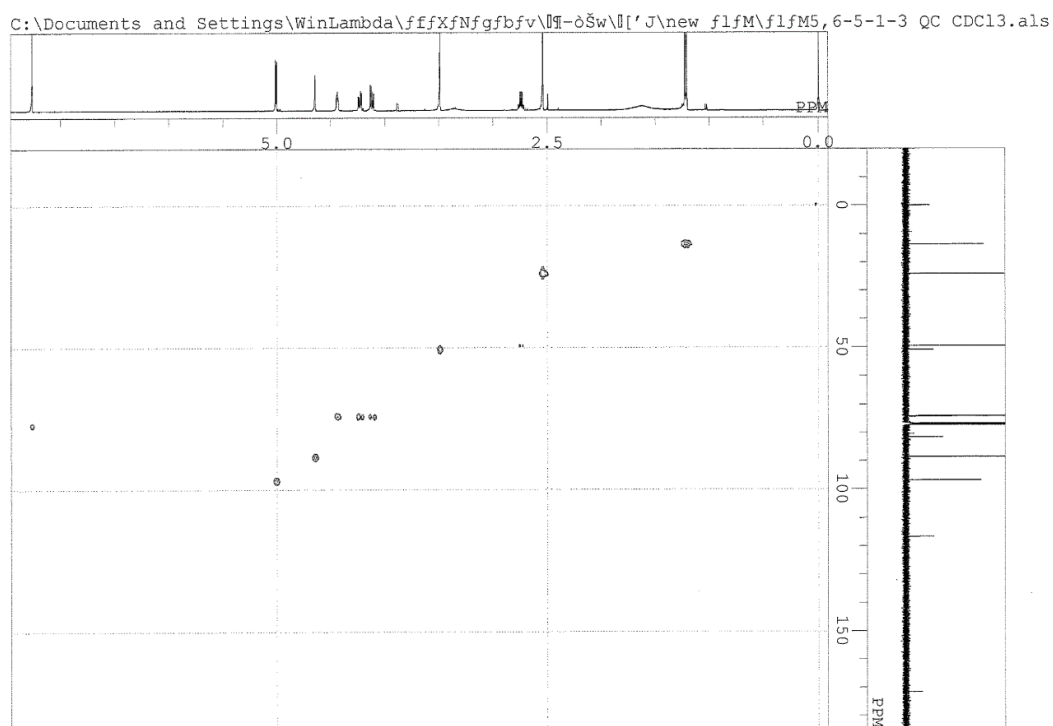
Kujounin A₁ (**1**) ¹H NMR in CDCl₃



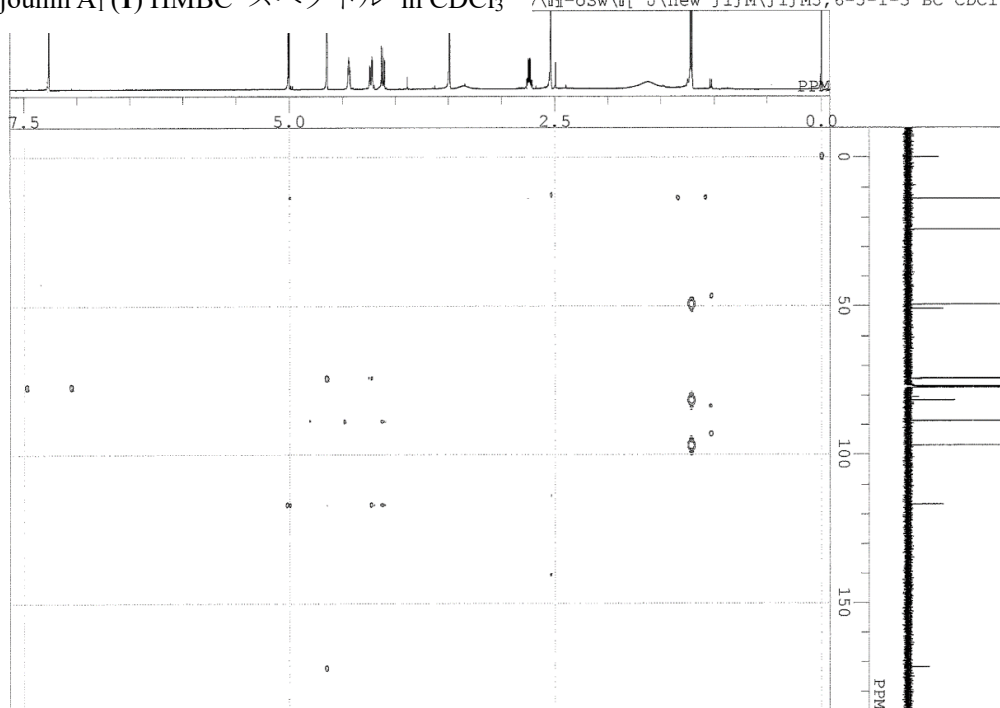
Kujounin A₁ (**1**) ¹³C NMR in CDCl₃



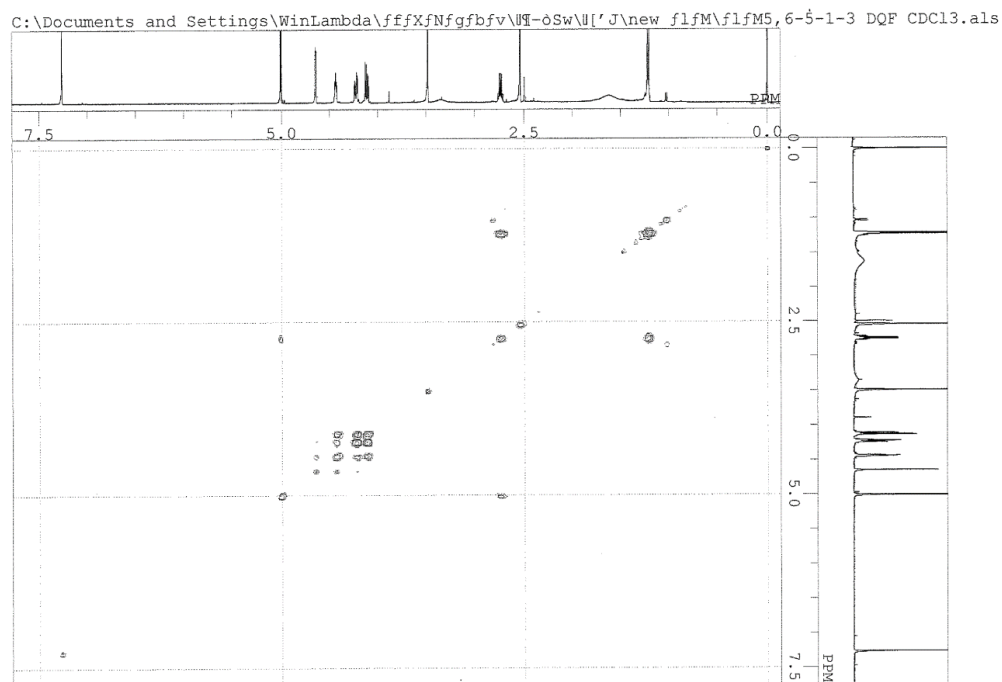
Kujounin A₁ (**1**) HMQC スペクトル in CDCl₃



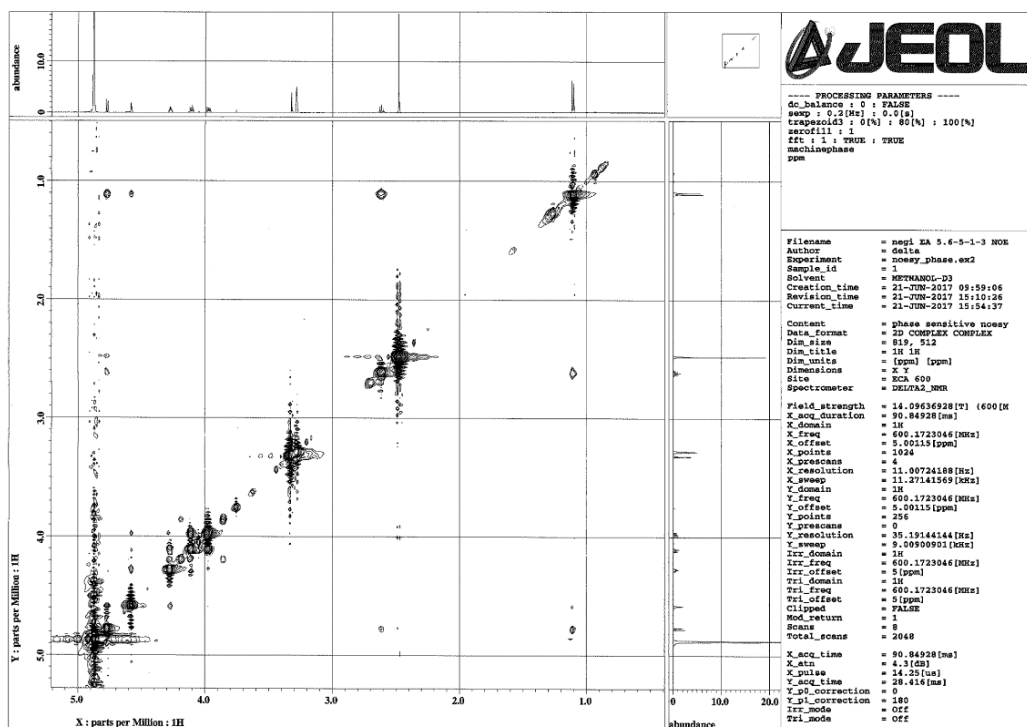
Kujounin A₁ (**1**) HMBC スペクトル in CDCl₃ r\ff-òŠw\ff'J\new flfM\flfM5,6-5-1-3 BC CDCl₃.als



Kujounin A₁ (1) DQF-COSY スペクトル in CDCl₃

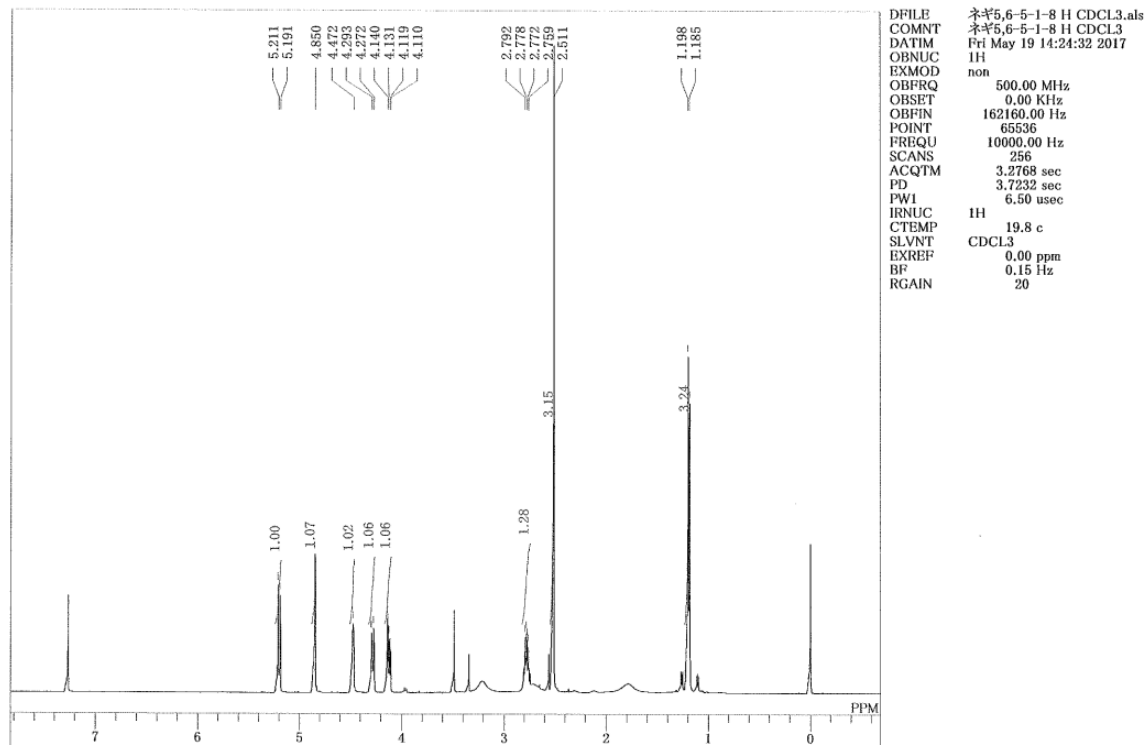


Kujounin A₁ (1) NOESY スペクトル in CDCl₃

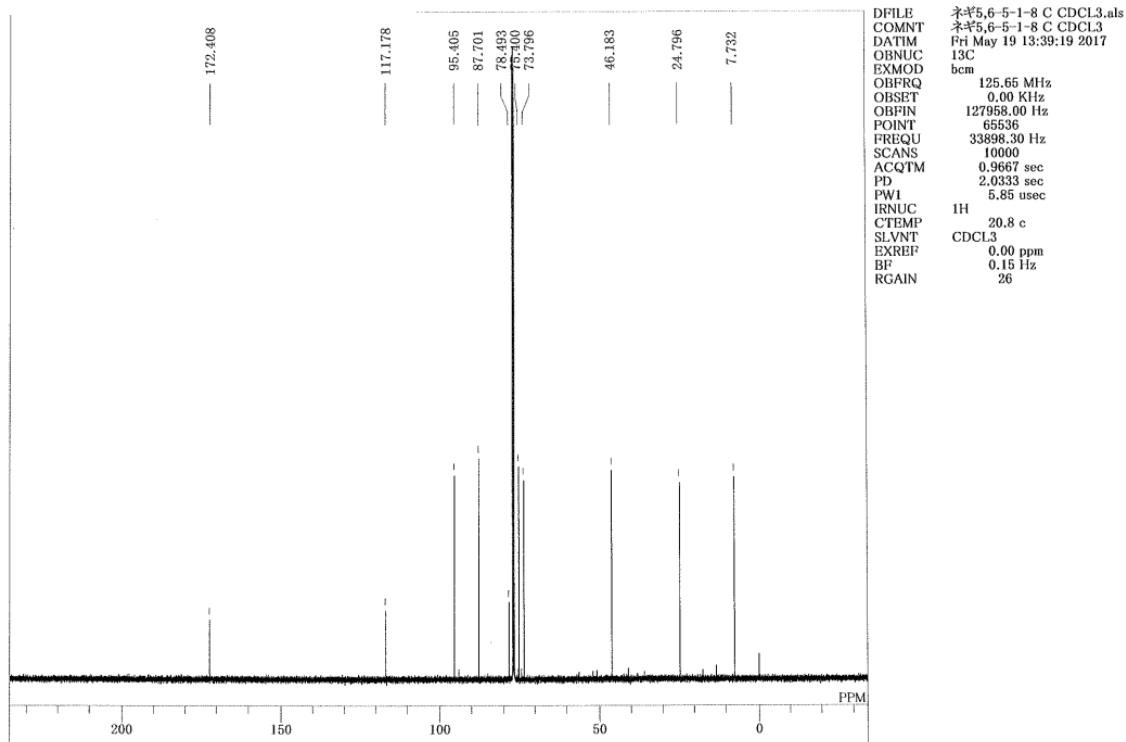


Kujounin A₂ (2) の物理化学データ

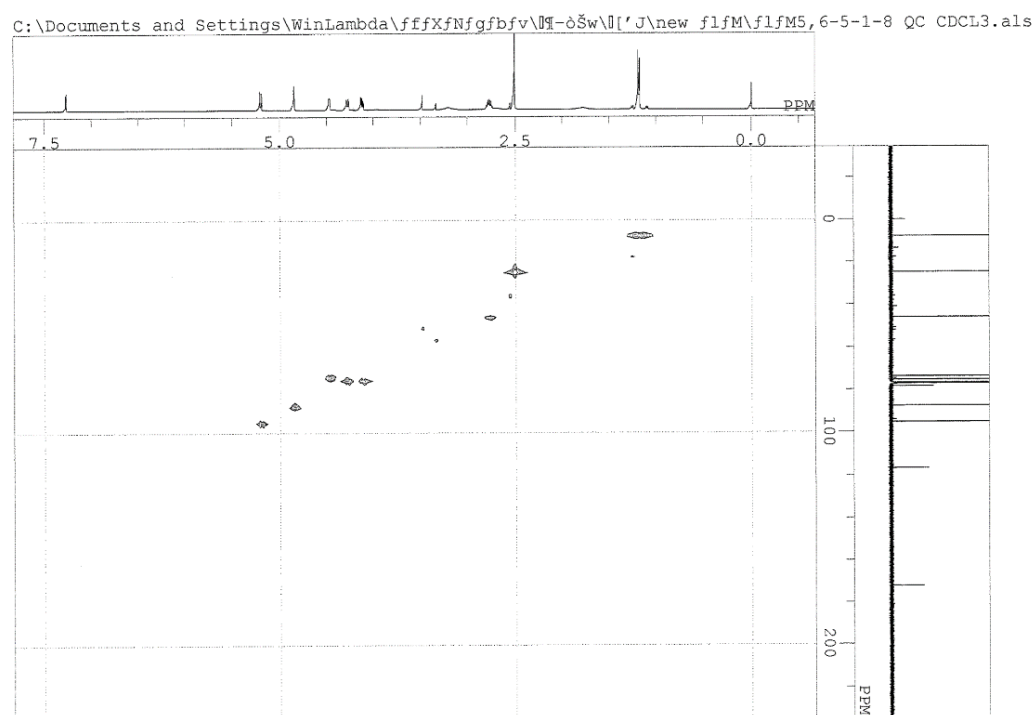
Kujounin A₂ (2) ¹H NMR in CDCl₃



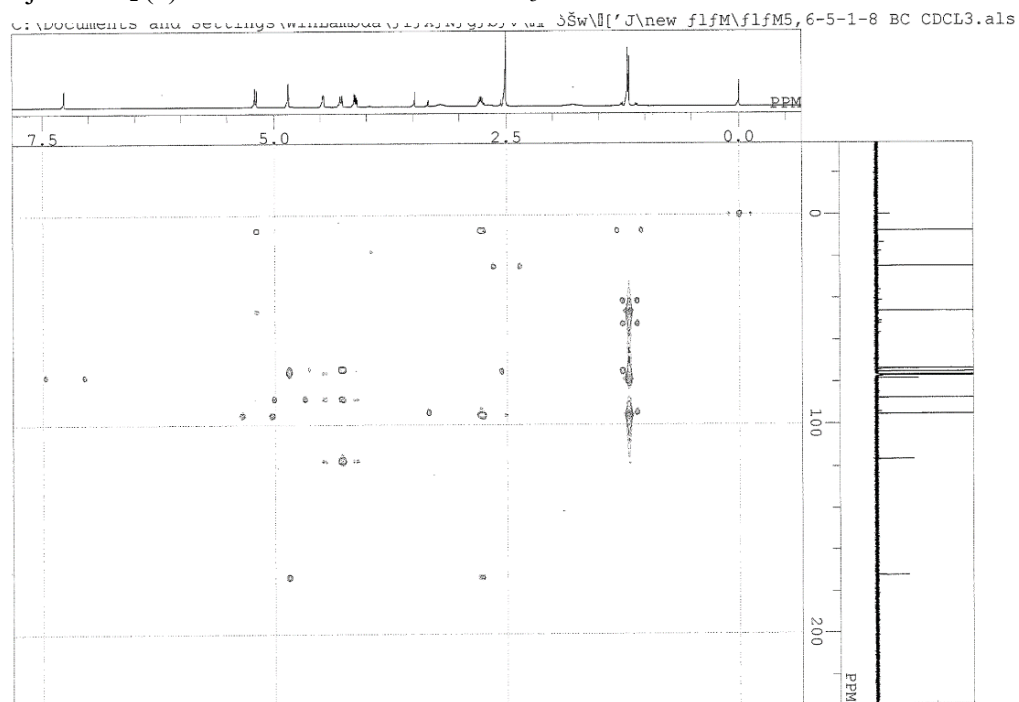
Kujounin A₂ (2) ¹³C NMR in CDCl₃



Kujounin A₂ (2) HMQC スペクトル in CDCl₃

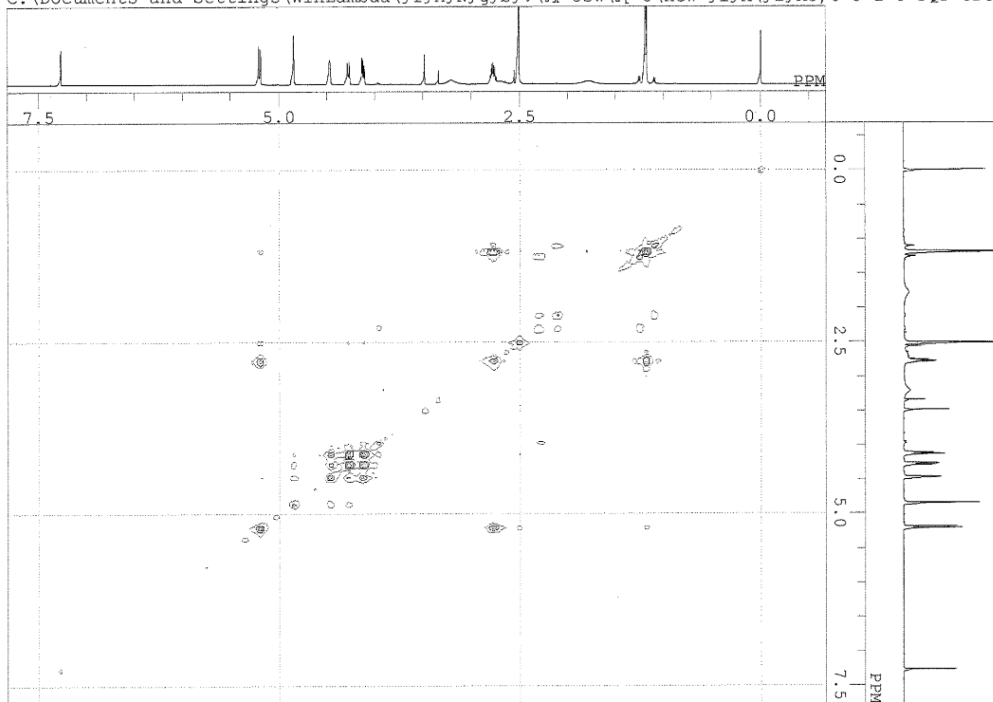


Kujounin A₂ (2) HMBC スペクトル in CDCl₃

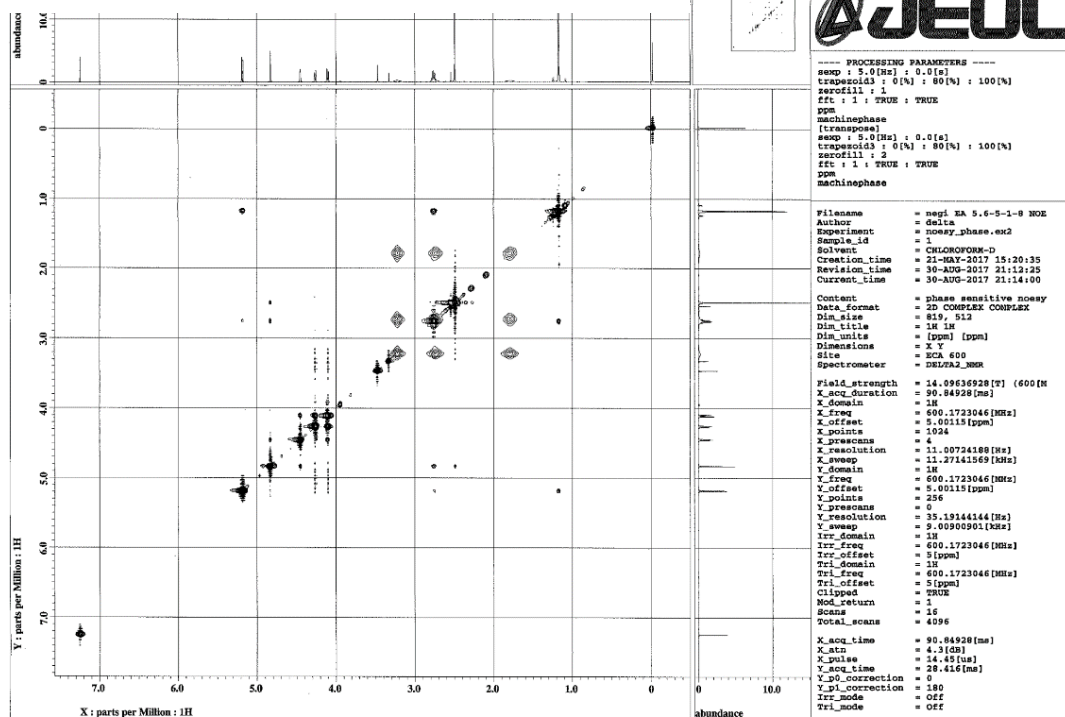


Kujounin A₂ (2) DQF-COSY スペクトル in CDCl₃

C:\Documents and Settings\WinLambda\fffXfNfgfbfv\J-òšw\J\new flfM\flfM5,6-5-1-8 DQF CDCL3.als

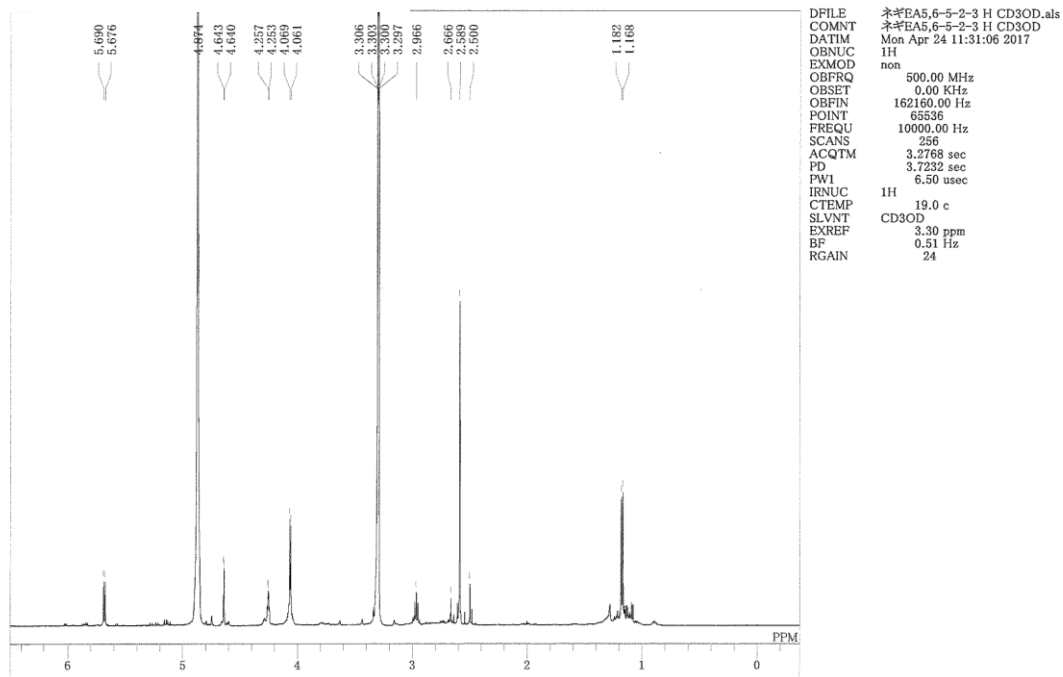


Kujounin A₂ (2) NOESY スペクトル in CDCl₃

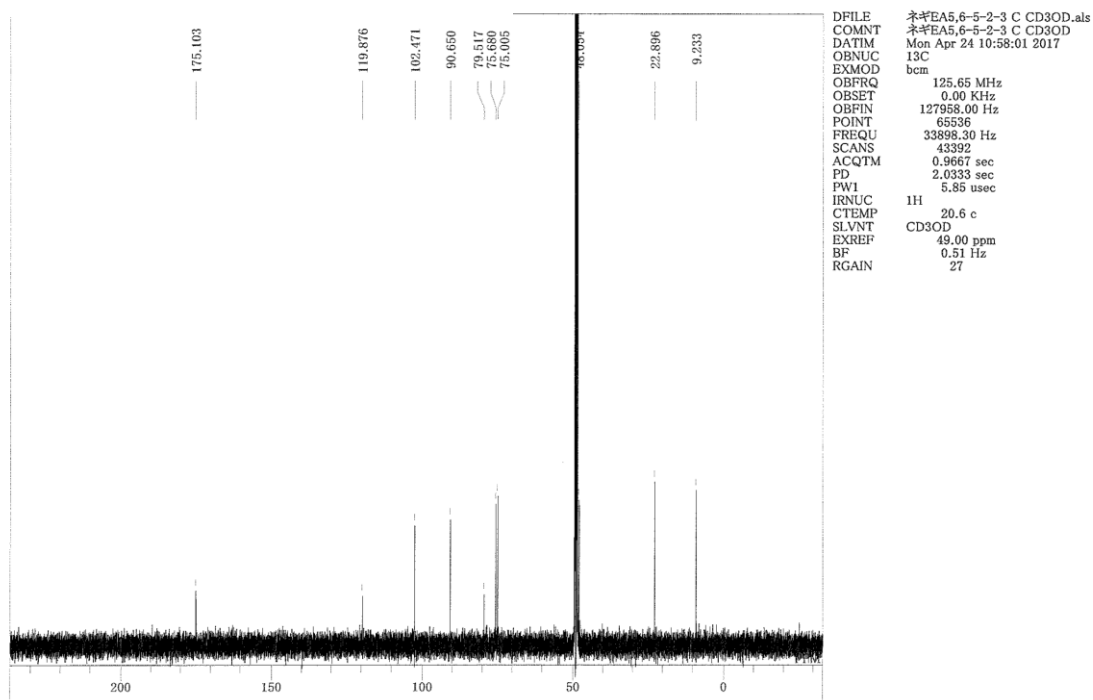


Kujounin A₃ (**3**) の物理化学データ

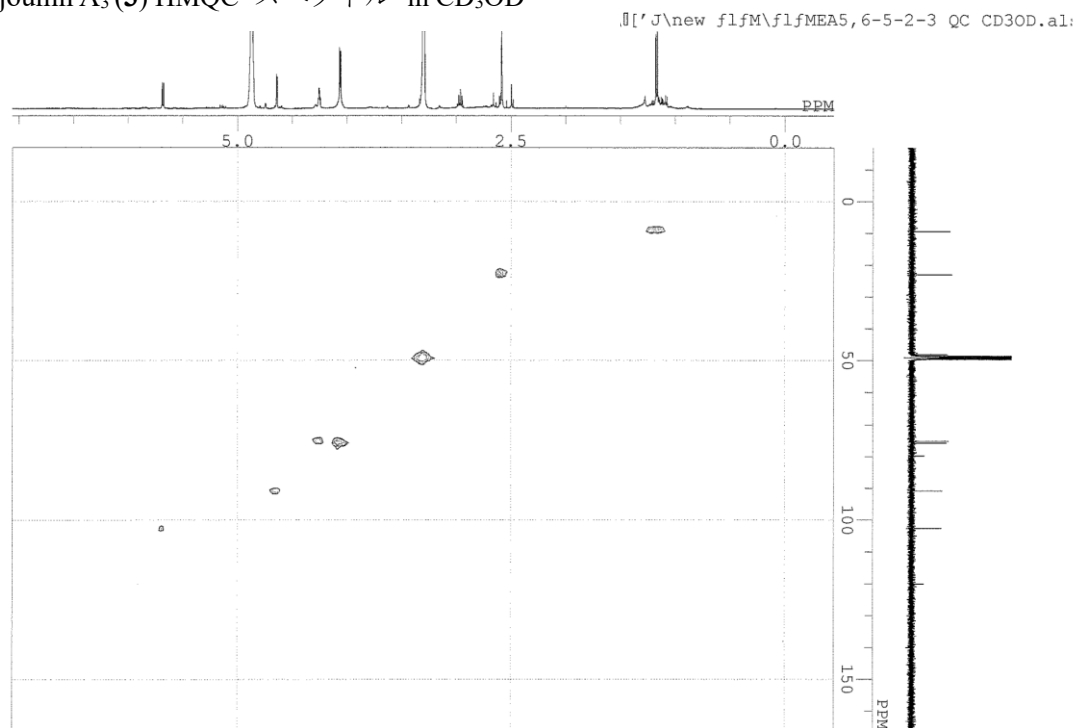
Kujounin A₃ (**3**) ¹H NMR in CD₃OD



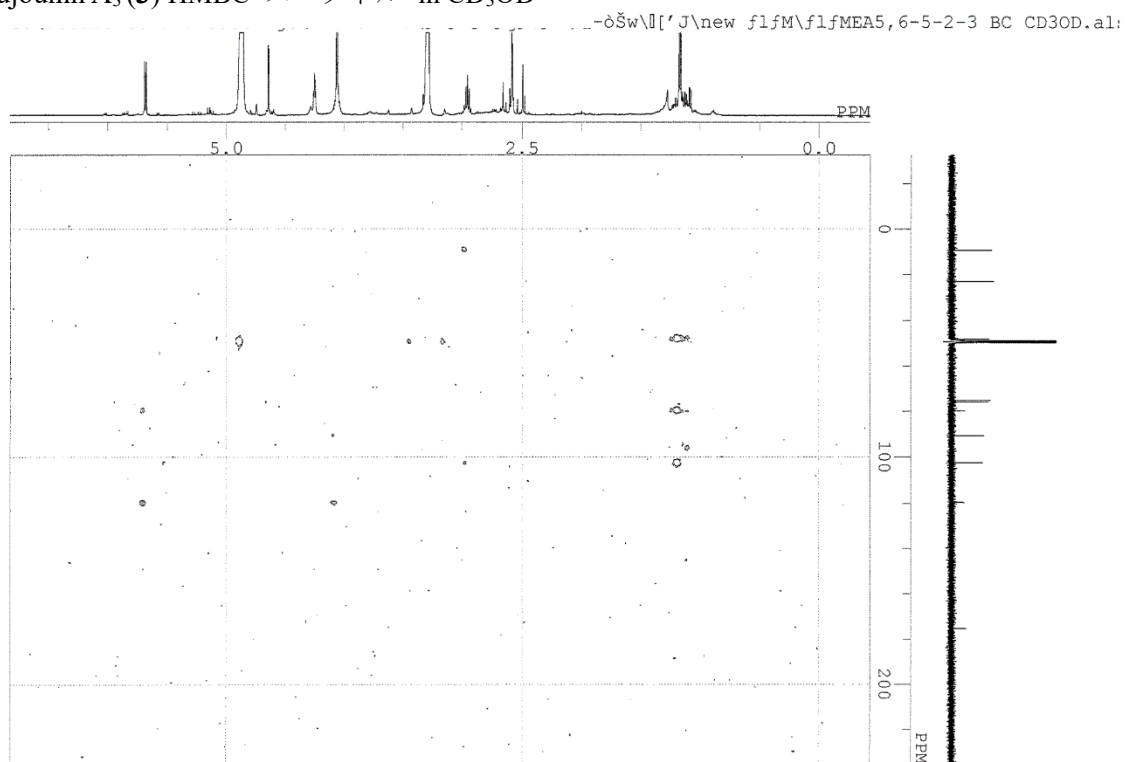
Kujounin A₃ (**3**) ¹³C NMR in CD₃OD



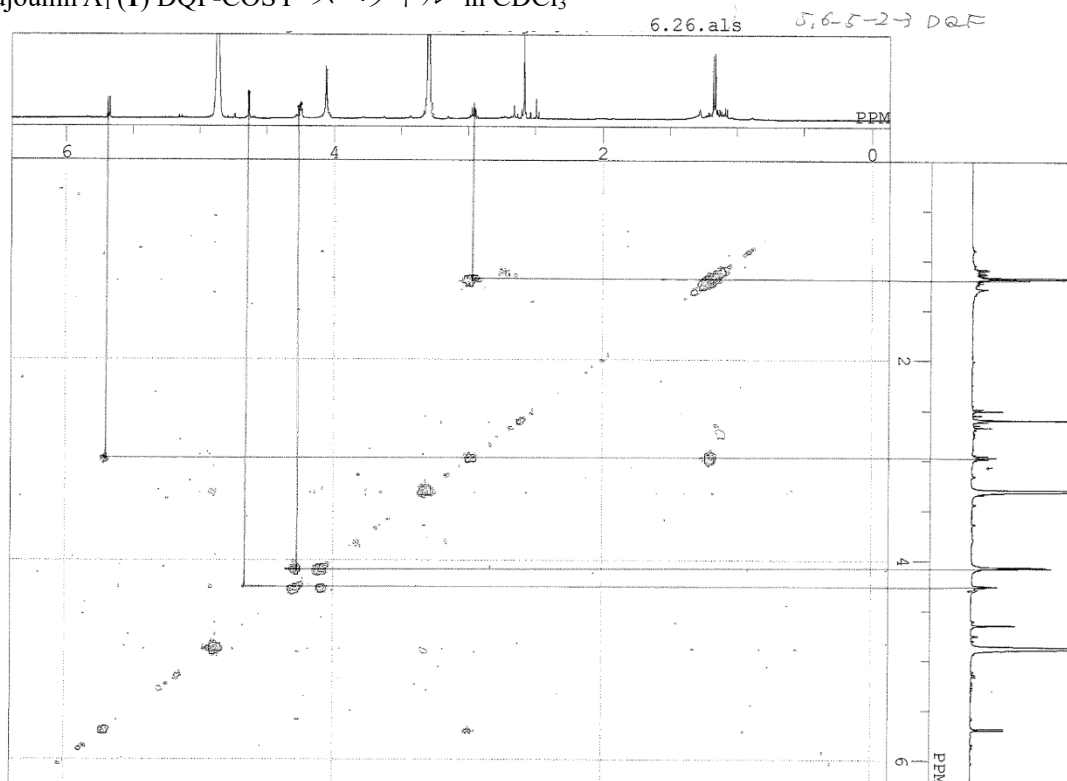
Kujounin A₃ (**3**) HMQC スペクトル in CD₃OD



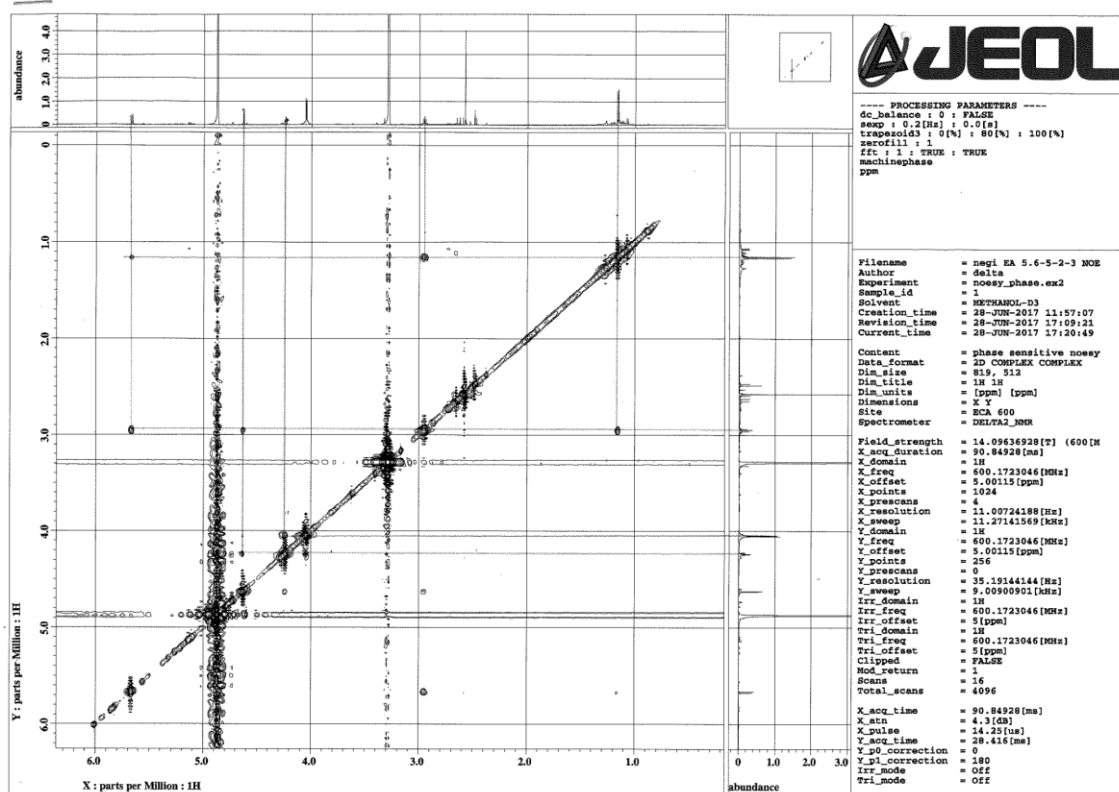
Kujounin A₃ (**3**) HMBC スペクトル in CD₃OD



Kujounin A₁ (1) DQF-COSY スペクトル in CDCl₃

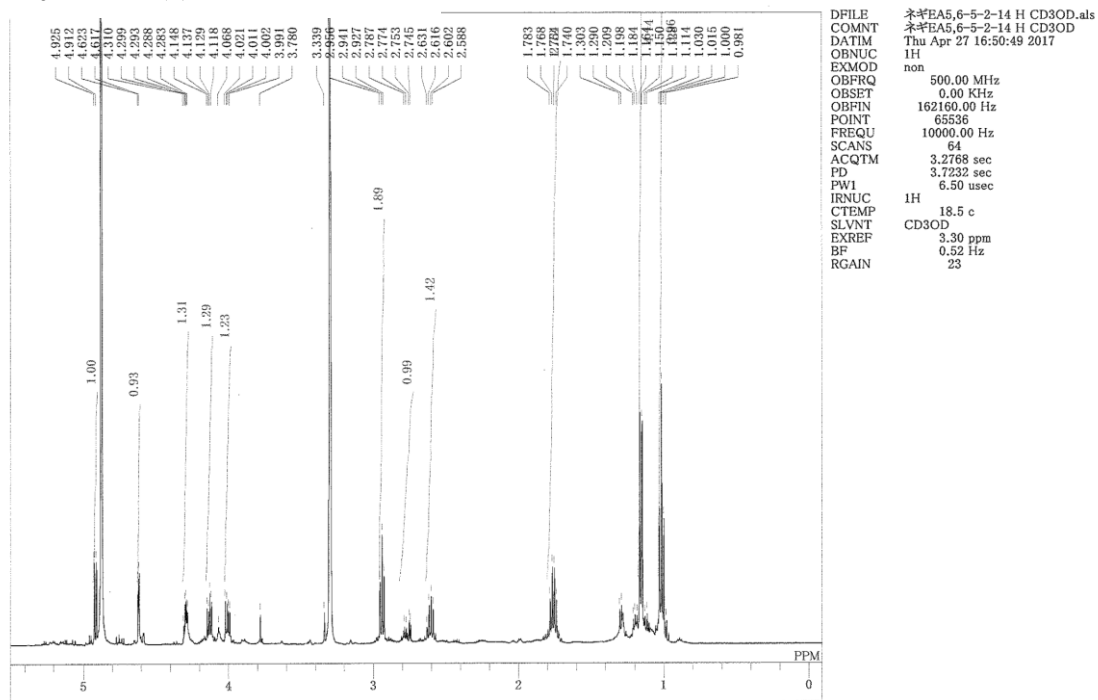


Kujounin A₁ (1) NOESY スペクトル in CDCl₃

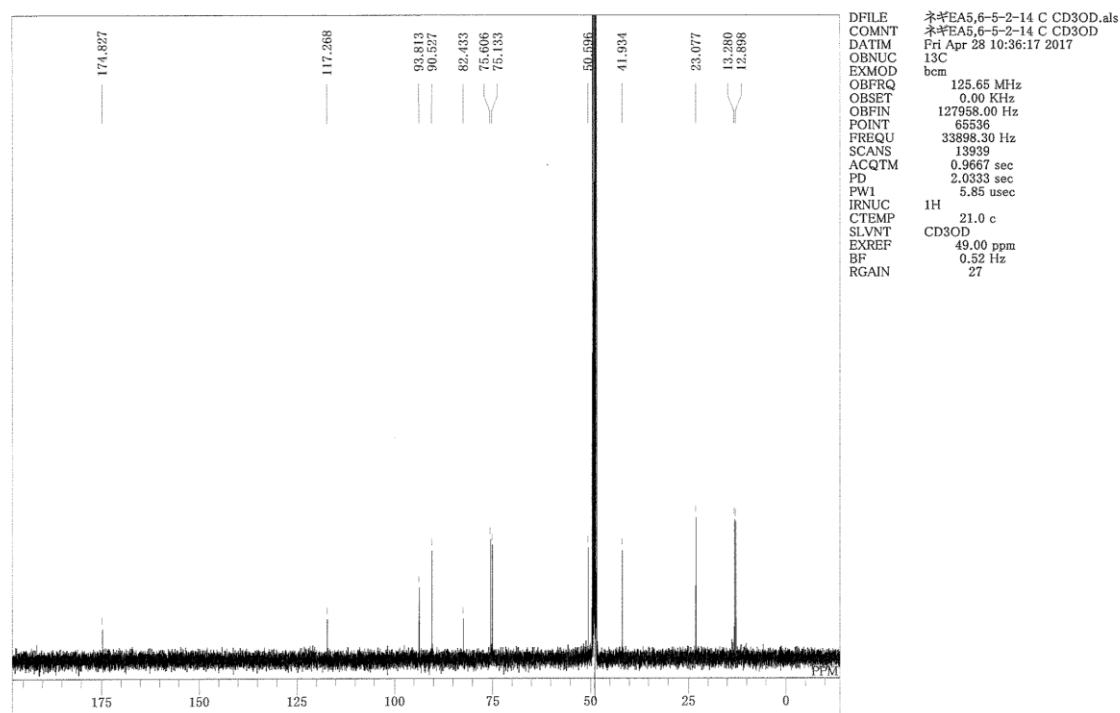


Kujounin B₁ (4) の物理化学データ

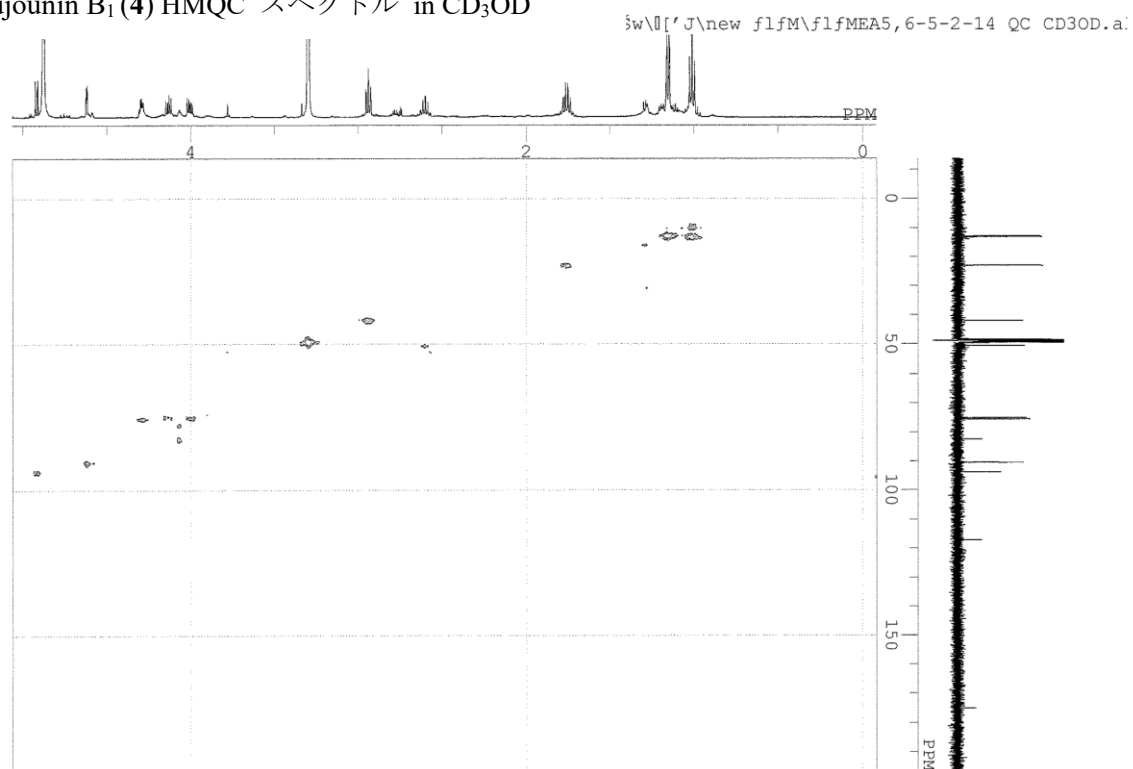
Kujounin B₁ (4) ¹H NMR in CD₃OD



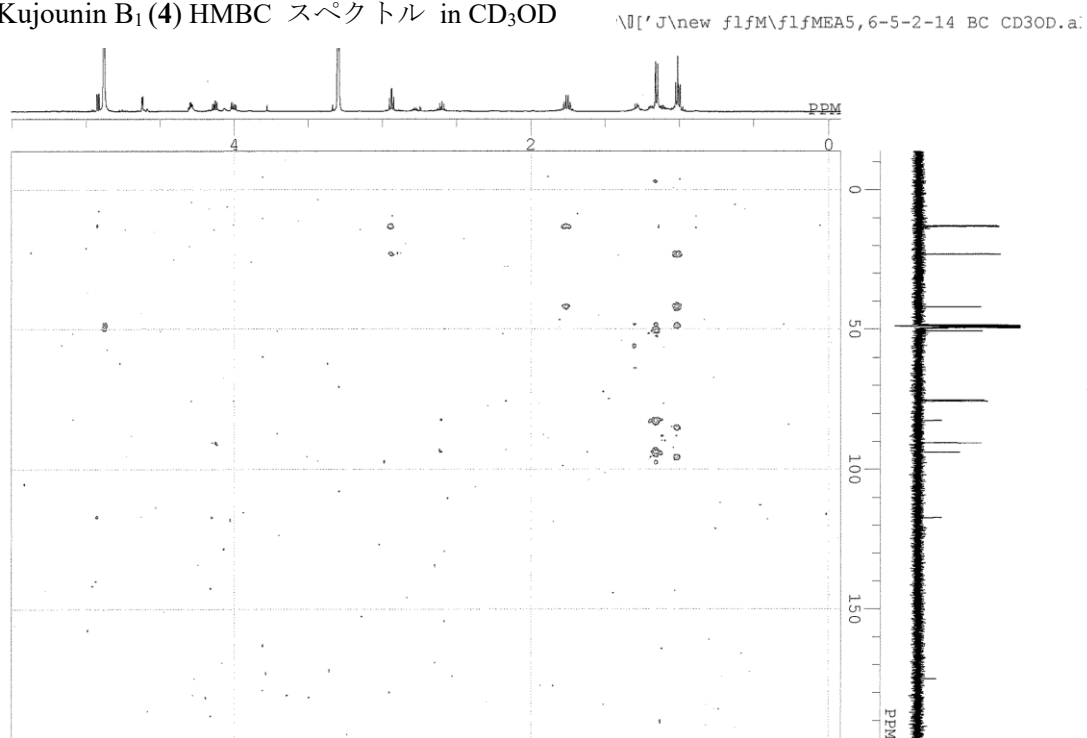
Kujounin B₁ (4) ¹³C NMR in CD₃OD



Kujounin B₁ (4) HMQC スペクトル in CD₃OD

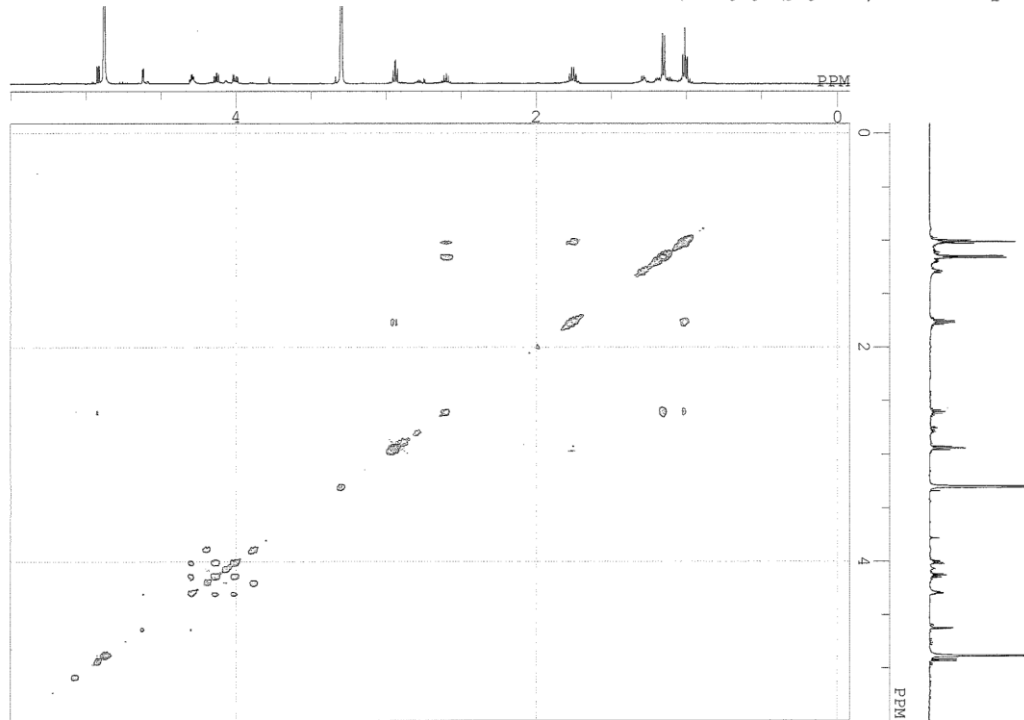


Kujounin B₁ (4) HMBC スペクトル in CD₃OD

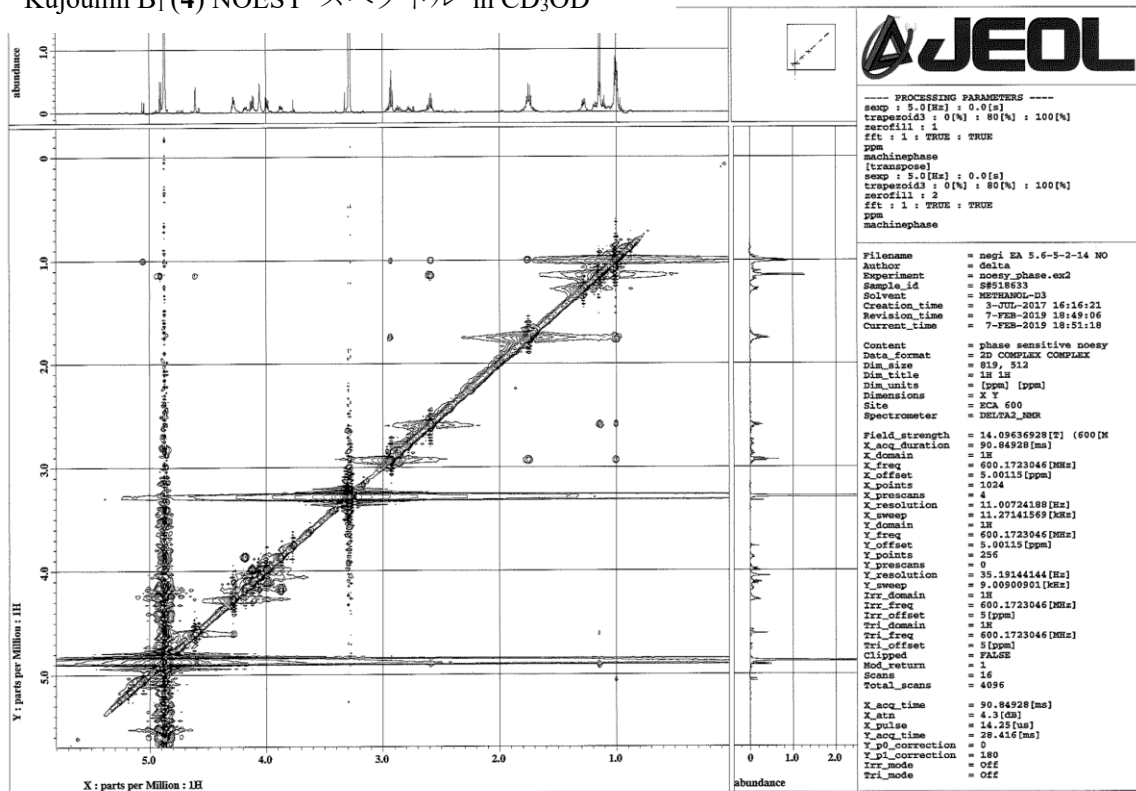


Kujounin B₁ (4) DQF-COSY スペクトル in CD₃OD

'J\new flfM\flfMEA5,6-5-2-14 DQF CD3OD..

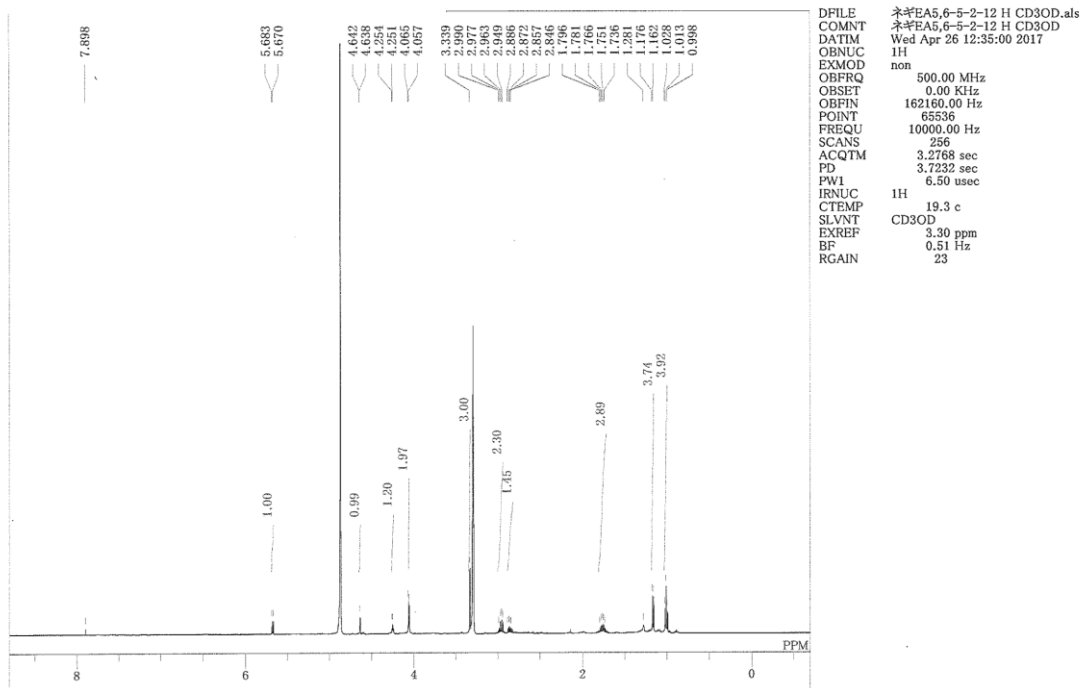


Kujounin B₁ (4) NOESY スペクトル in CD₃OD

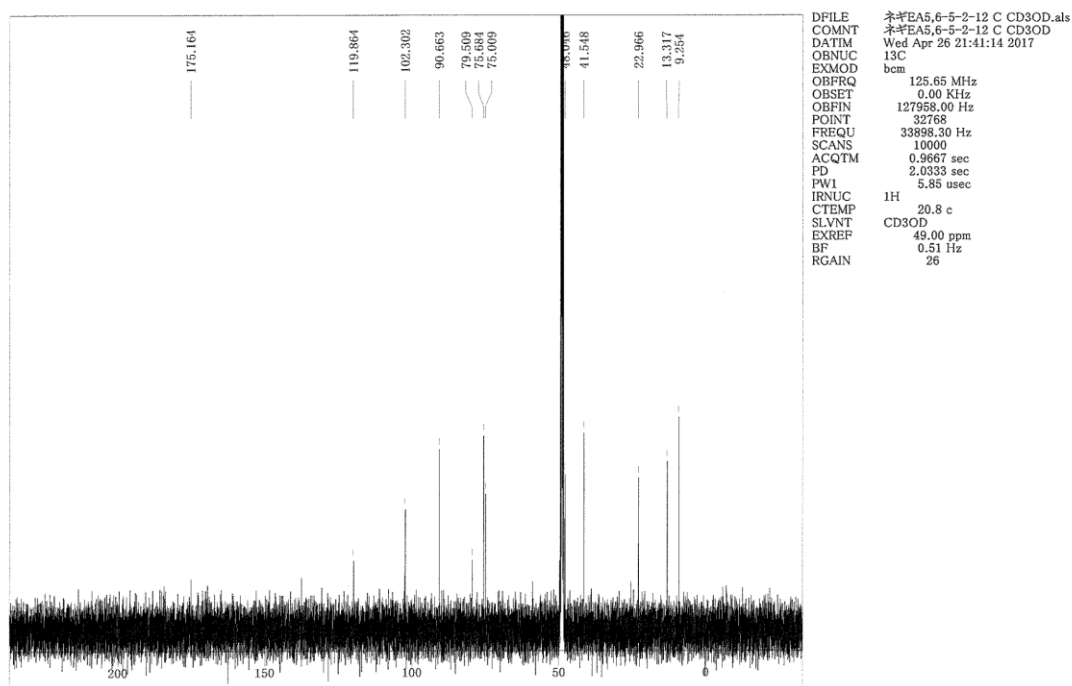


Kujounin B₂ (5) の物理化学データ

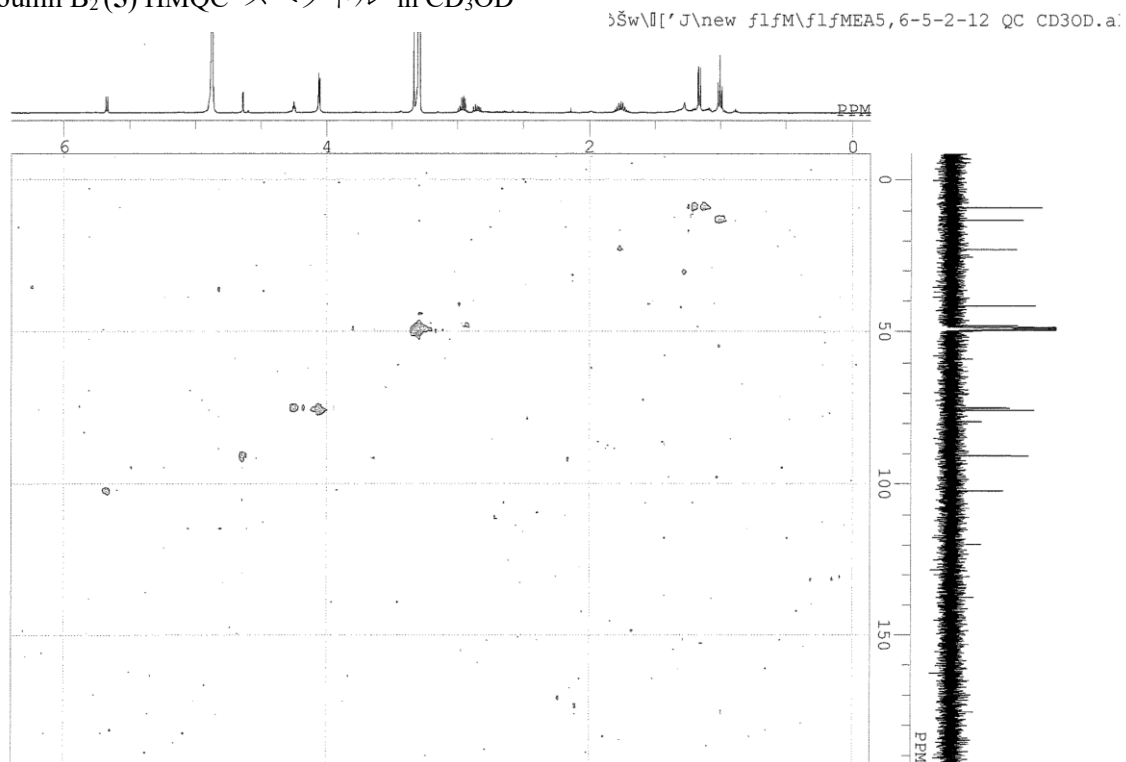
Kujounin B₂ (5) ¹H NMR in CD₃OD



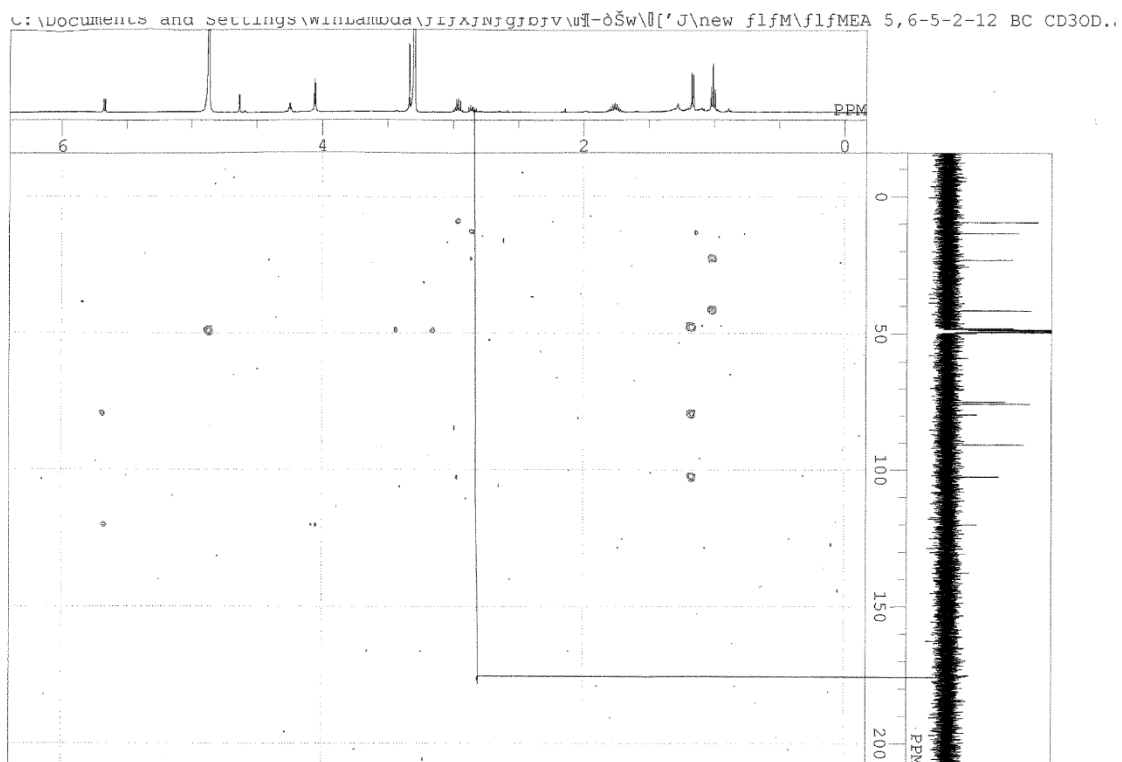
Kujounin B₂ (5) ¹³C NMR in CD₃OD



Kujounin B₂(**5**) HMQC スペクトル in CD₃OD

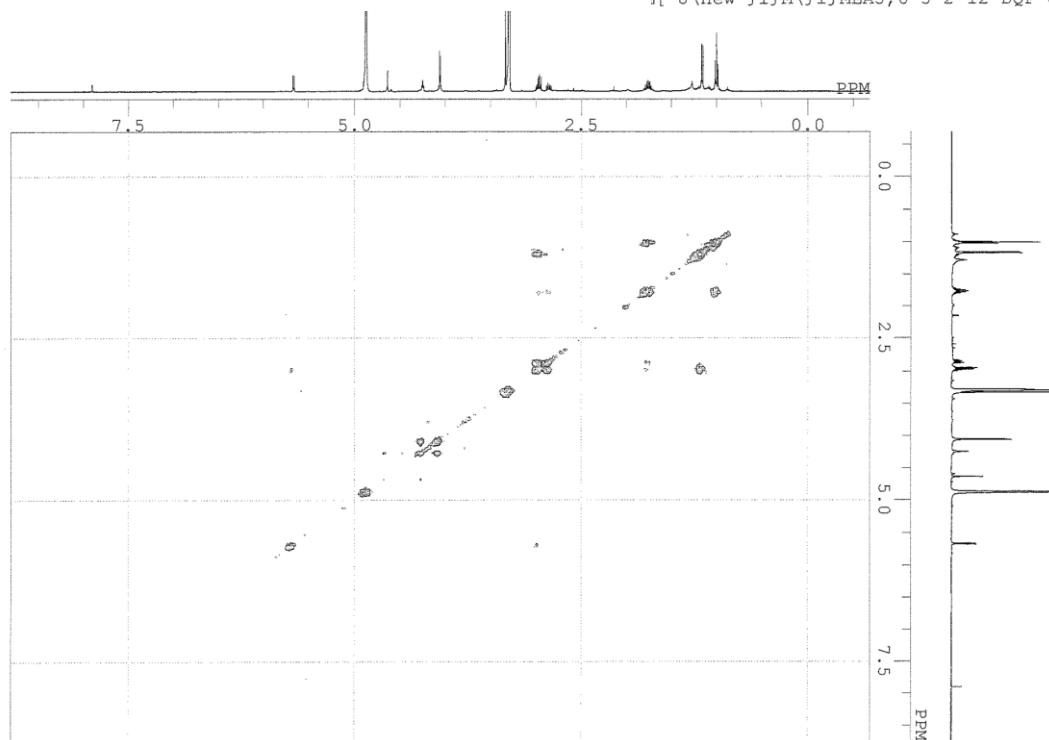


— Kujounin B₂(**5**) HMBC スペクトル in CD₃OD —

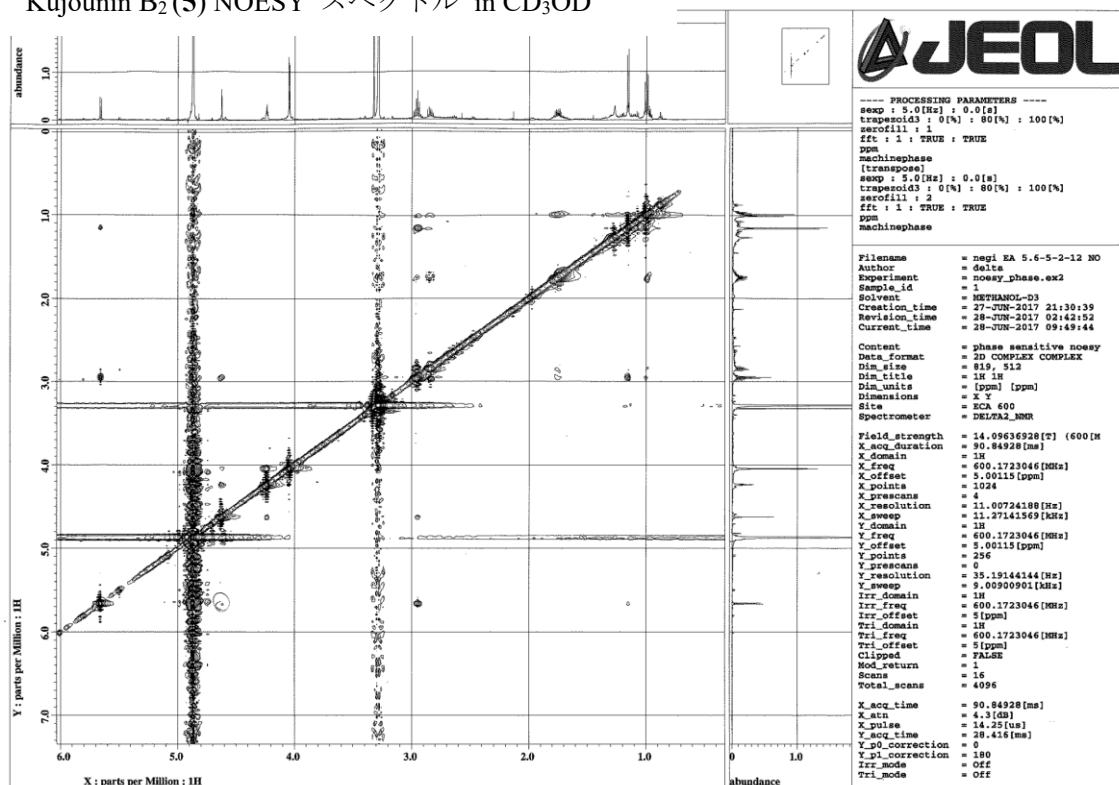


Kujounin B₂ (5) DQF-COSY スペクトル in CD₃OD

l['J\new flfM\flfMEA5,6-5-2-12 DQF CD3OD.:

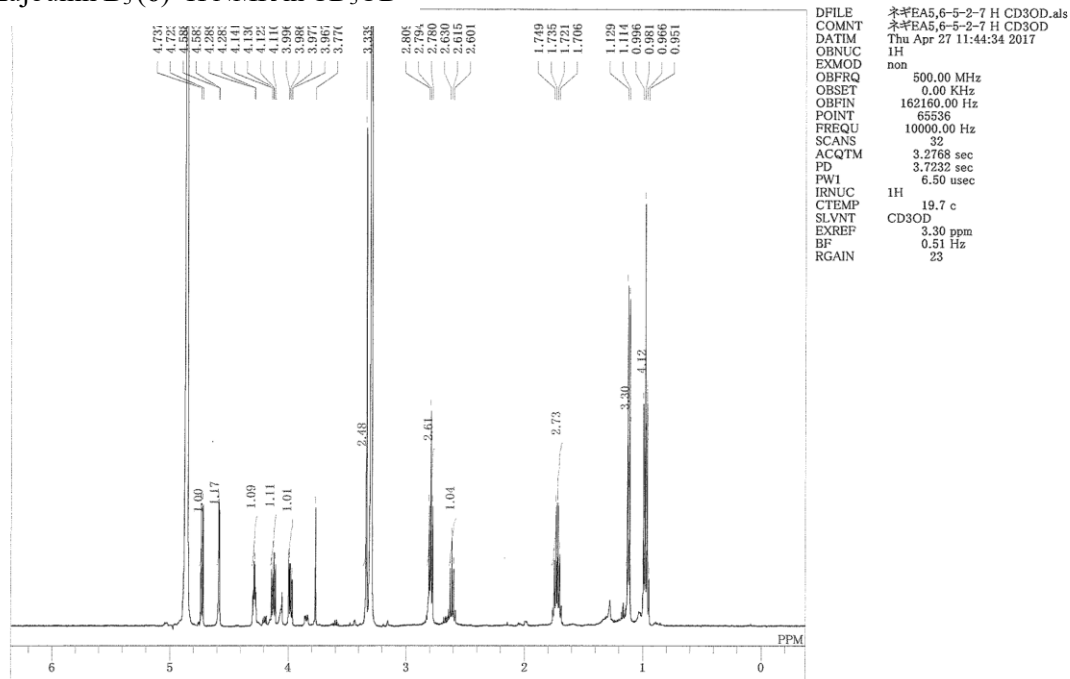


Kujounin B₂ (5) NOESY スペクトル in CD₃OD

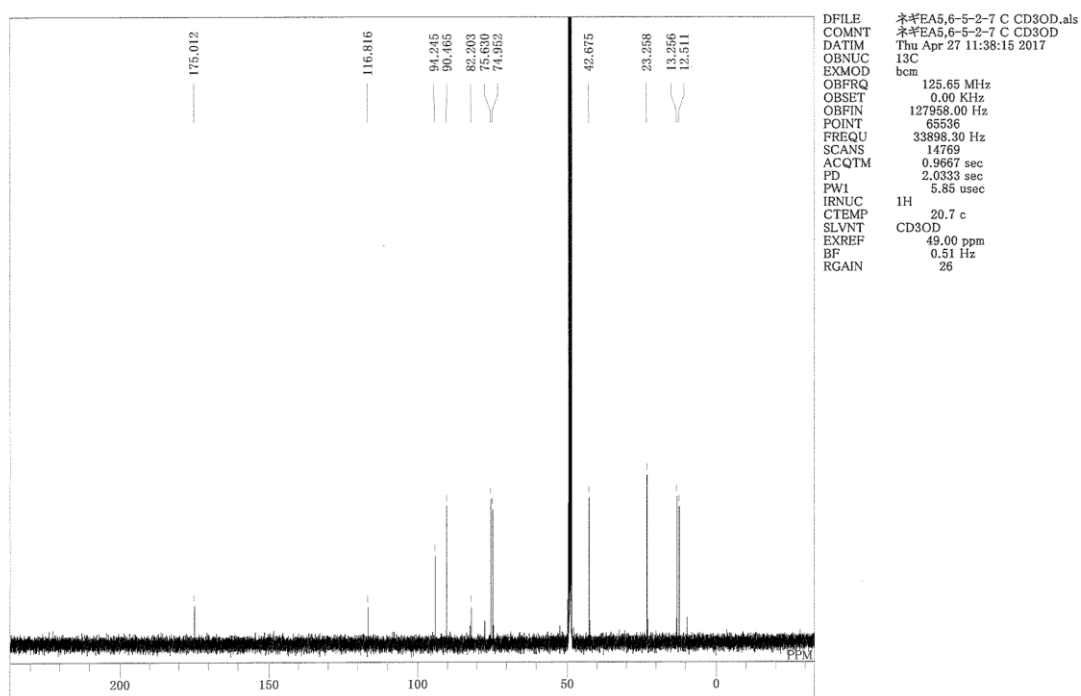


Kujounin B₃ (6) の物理化学データ

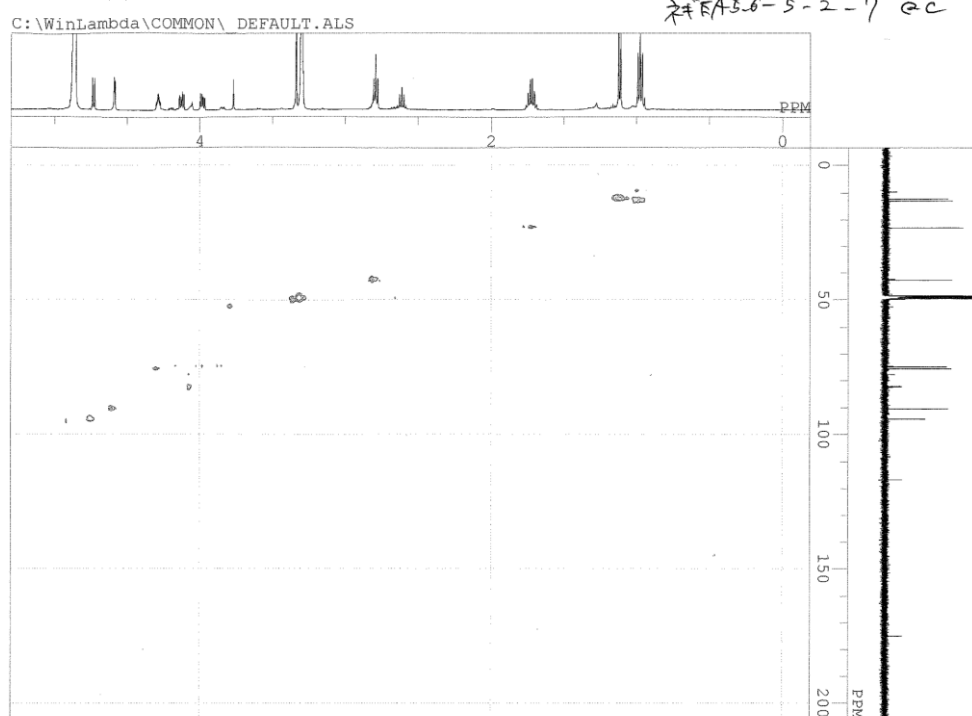
Kujounin B₃ (6) ¹H NMR in CD₃OD



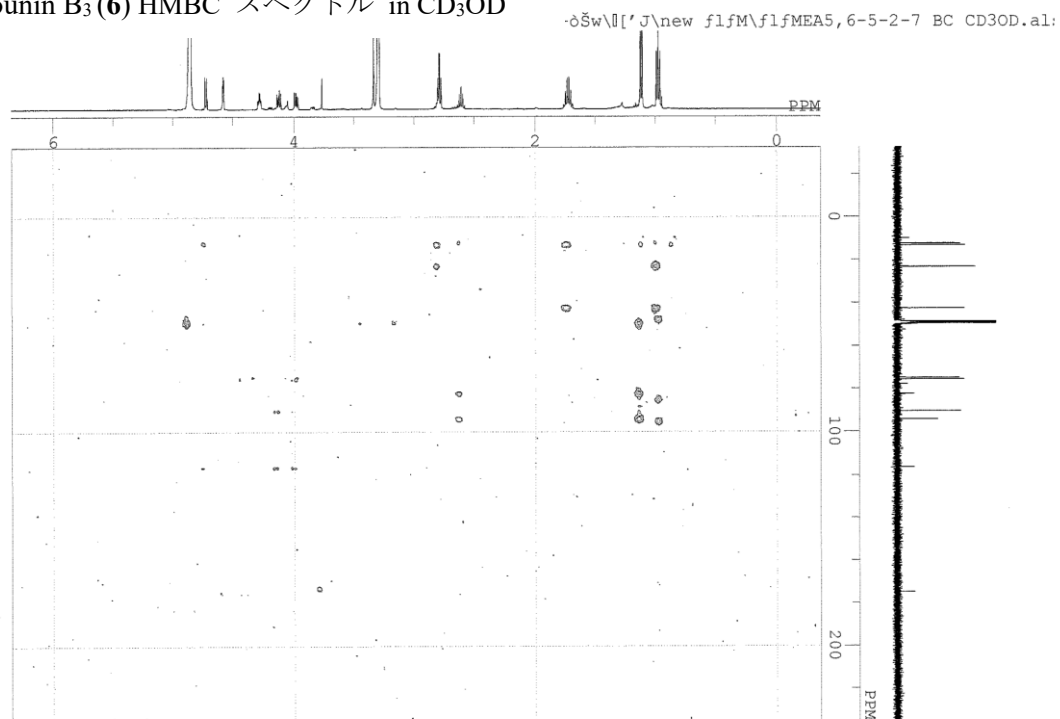
Kujounin B₃ (6) ¹³C NMR in CD₃OD



Kujounin B₃ (6) HMQC スペクトル in CD₃OD

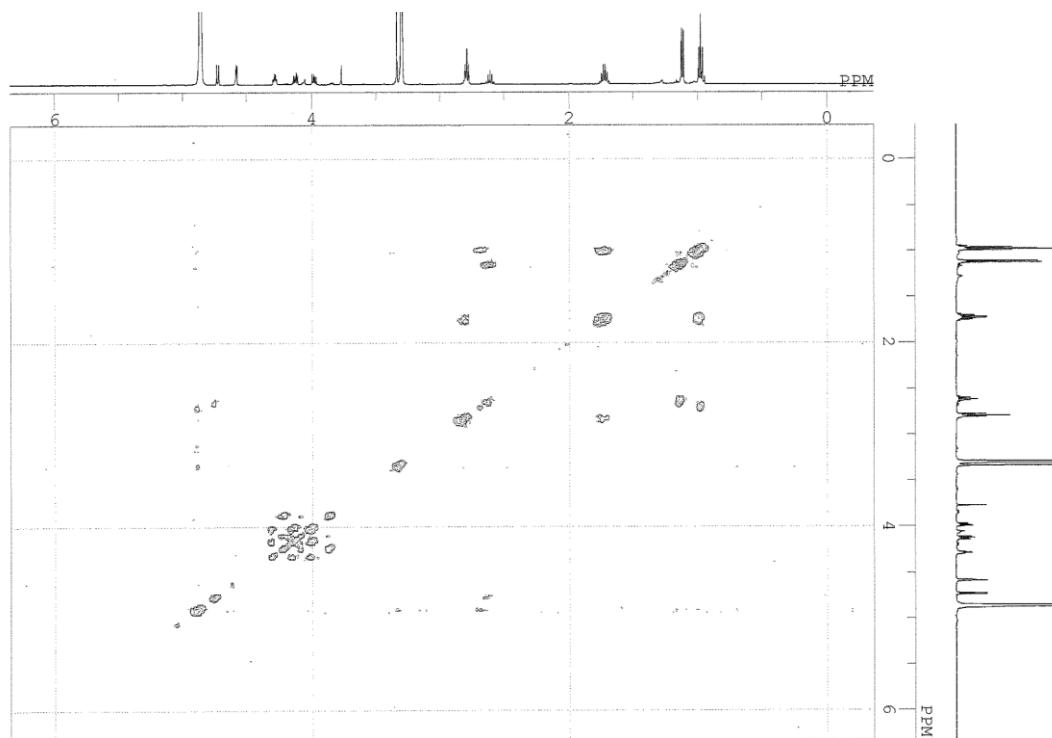


Kujounin B₃ (6) HMBC スペクトル in CD₃OD

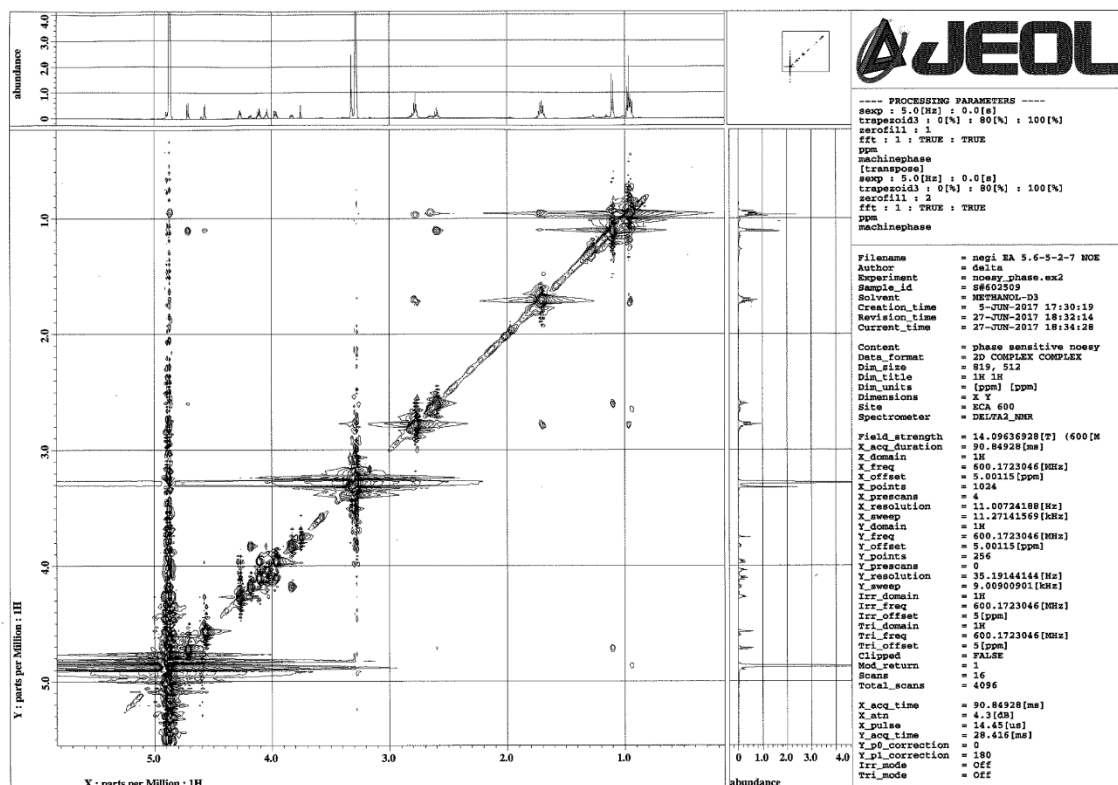


Kujounin B₃ (6) DQF-COSY スペクトル in CD₃OD

w\j\new flfM\flfMEA5,6-5-2-7 DQF CD3OD.a



Kujounin B₃ (6) NOESY スペクトル in CD₃OD



第二項の実験

Allium sulfoxide A₁ (7):

無色結晶; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +5.4$ (MeOH); IR (ATR) 2961, 1218, 1099 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), Table 5 に記載; ESIMS m/z 231 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 231.0484 (Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$)

Allium sulfoxide A₁ (7) のX線単結晶構造解析データ

分子式 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ の無色の結晶 (結晶サイズ: 0.300 × 0.250 × 0.150 mm). 測定は Cu-K α 照射し Rigaku R-Axis RAPID diffractometer を用いた The crystal-to-detector distance was 127.40 mm. MW 208.33 T = 296 K, $\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$, monoclinic, space group P21 (#4), a = 16.4838(7) \AA , b = 7.4579(3) \AA , c = 9.0767(4) \AA , $\beta = 102.915(7)^\circ$, V = 1087.61(9) \AA^3 , Z = 4, $D_{\text{calcd}} = 1.272 \text{ g/cm}^3$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 41.464 \text{ cm}^{-1}$, F(000) = 448.00, crystal size . No. of reflections measured: total, 5844; unique, 1793 ($R_{\text{int}} = 0.0580$); Parsons quotients (Flack x parameter). Refinement method: full-matrix least-squares on F^2 , goodness of fit indicator 1.151, flack parameter 0.064(17), final $R_1[I > 2.00\sigma(I)] = 0.0343$, maximum peak in final Diff. Map and minimum peak 0.22 $\text{e}^-/\text{\AA}^3$ and $-0.23 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$, Max Shift/Error in Final Cycle 0.001.

Allium sulfoxide A₂ (8):

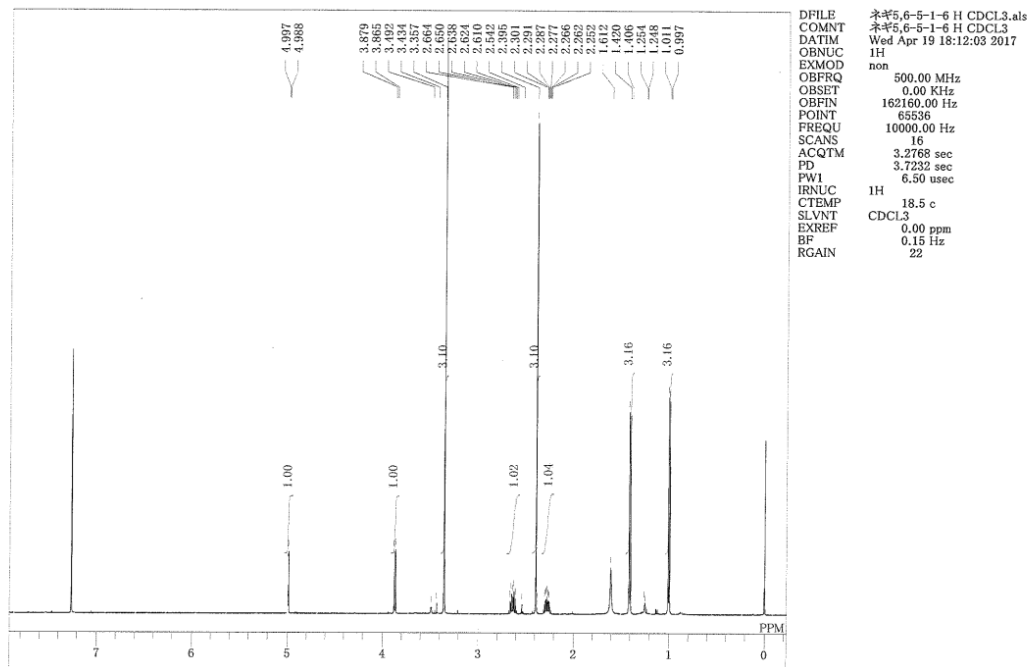
無色油状; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +5.4$ (MeOH); IR (ATR) 2927, 1218, 1039 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), Table 5 に記載; ESIMS m/z 231 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 231.0479 (Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$)

Allium sulfoxide A₃ (9):

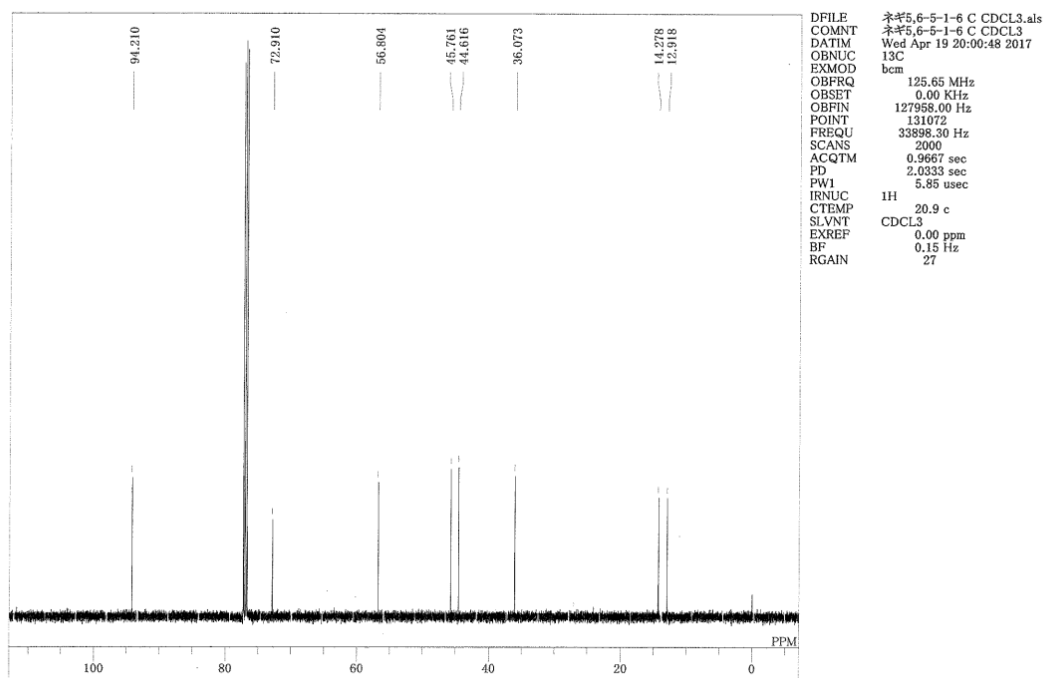
無色油状; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -21.5$ (MeOH); IR (ATR) 2927, 1221, 1032 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), Table 5 に記載; ESIMS m/z 231 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 231.0476 (Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$)

Allium sulfoxide A₁ (7) の物理化学データ

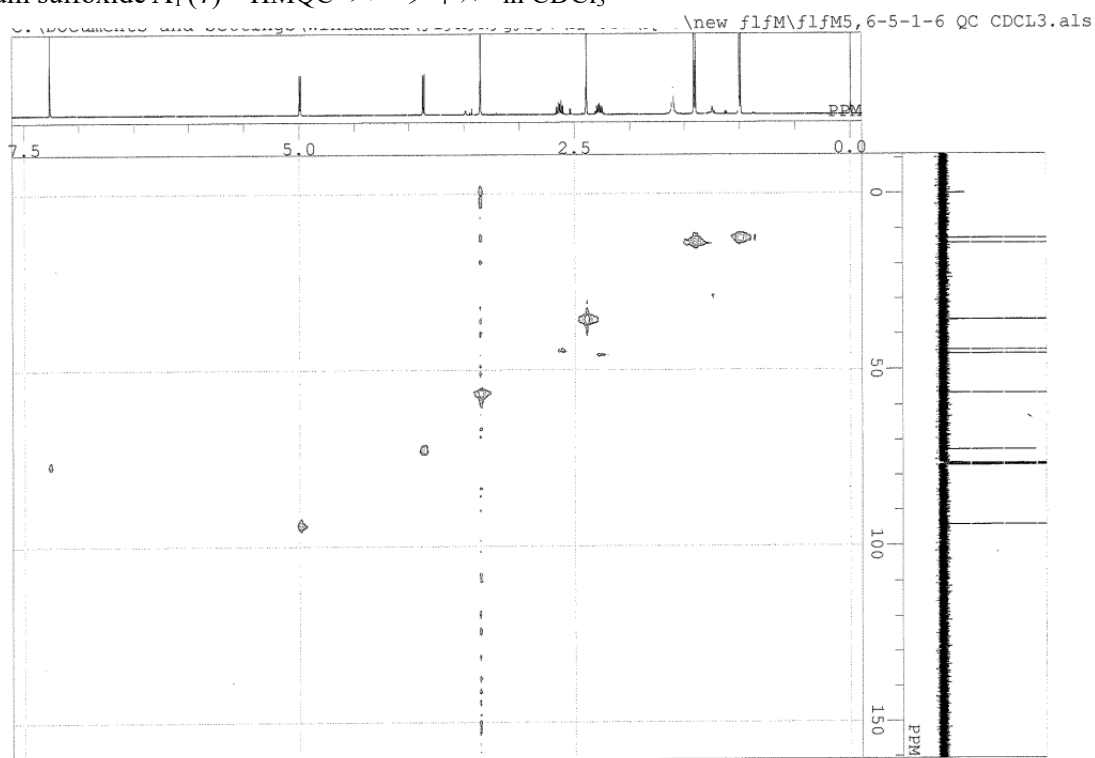
Allium sulfoxide A₁ (7) ¹H NMR in CDCl₃



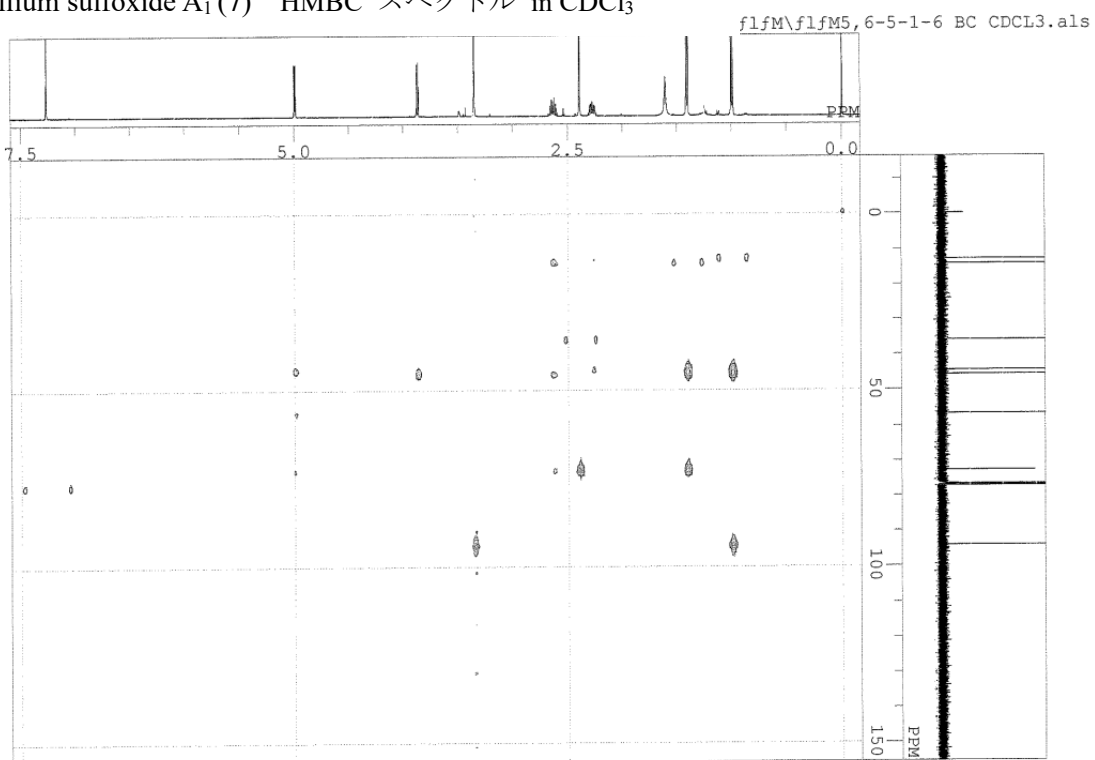
Allium sulfoxide A₁ (7) ¹³C NMR in CDCl₃



Allium sulfoxide A₁ (7) HMQC スペクトル in CDCl₃

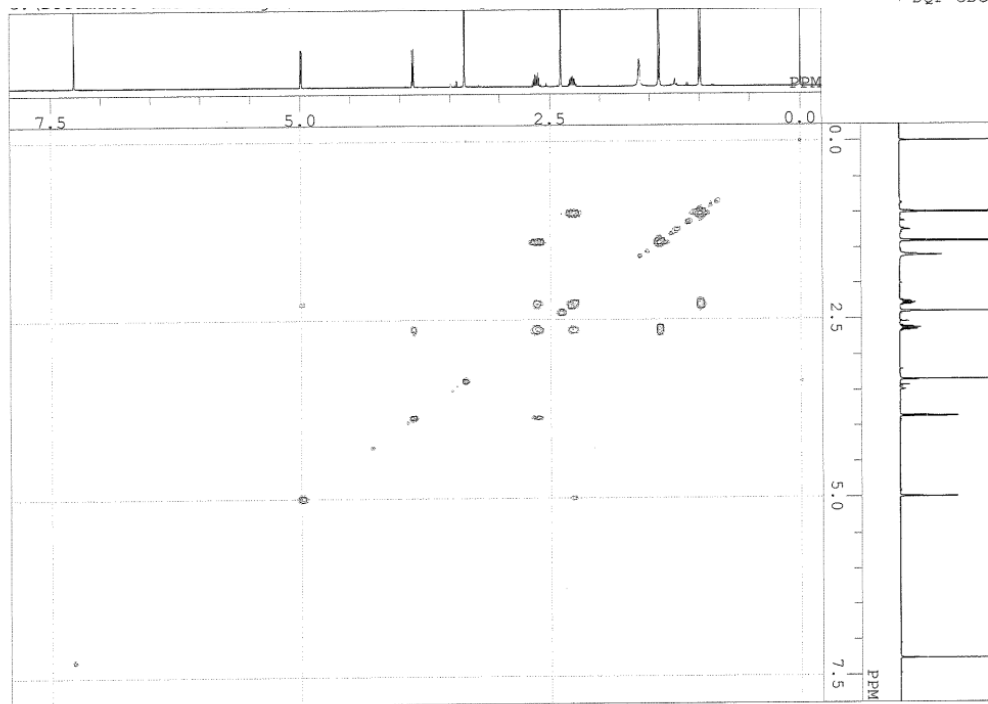


Allium sulfoxide A₁ (7) HMBC スペクトル in CDCl₃

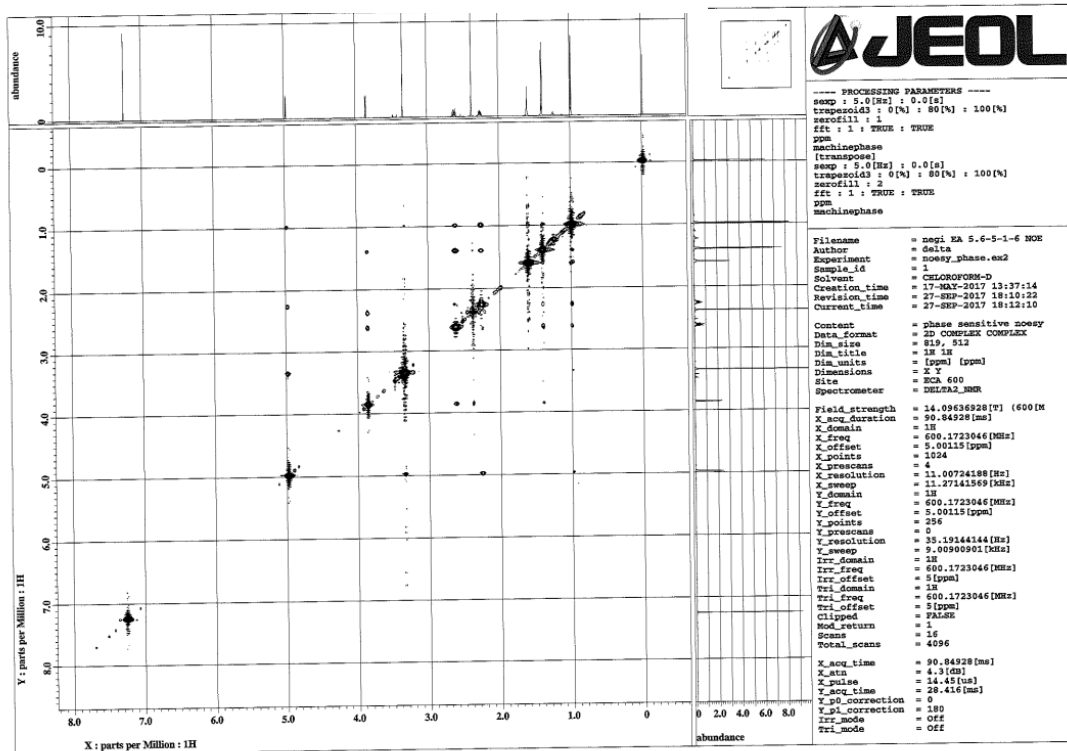


Allium sulfoxide A₁ (7) DQF-COSY スペクトル in CDCl₃

DQF CDCL3.als

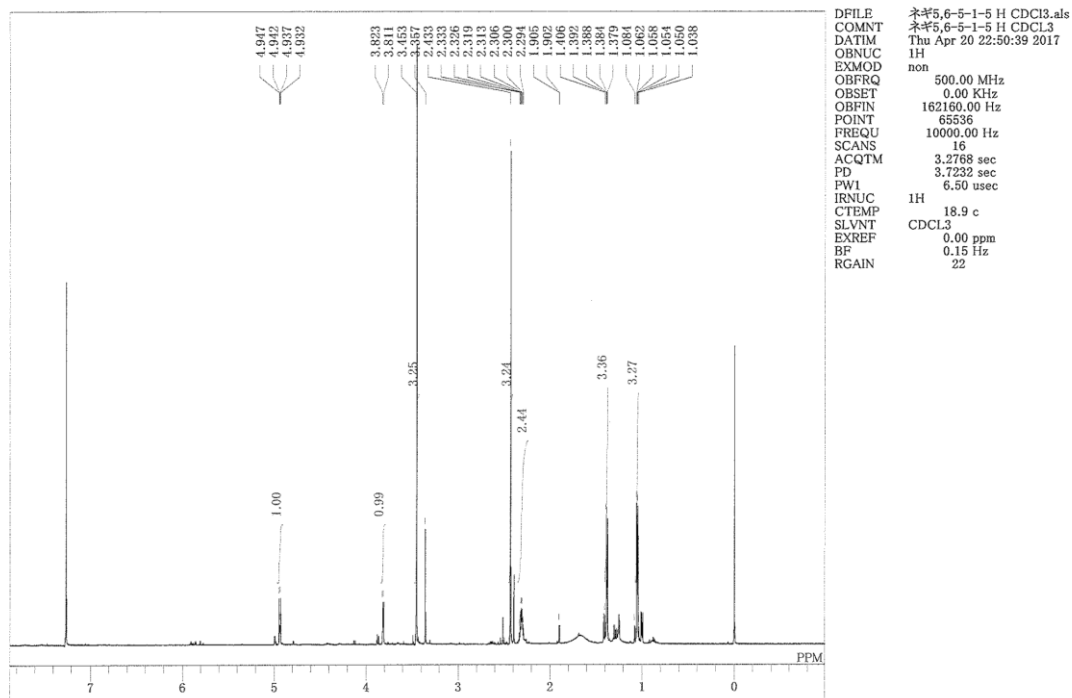


Allium sulfoxide A₁ (7) NOESY スペクトル in CDCl₃

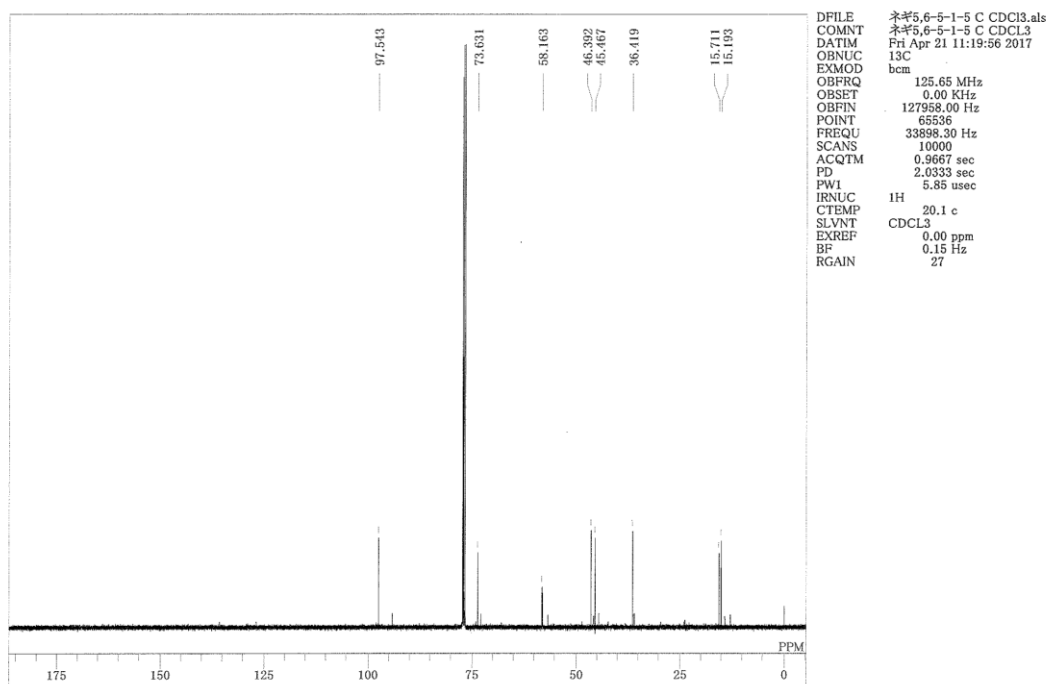


Allium sulfoxide A₂ (**8**) の物理化学データ

Allium sulfoxide A₂ (**8**) ¹H NMR in CDCl₃

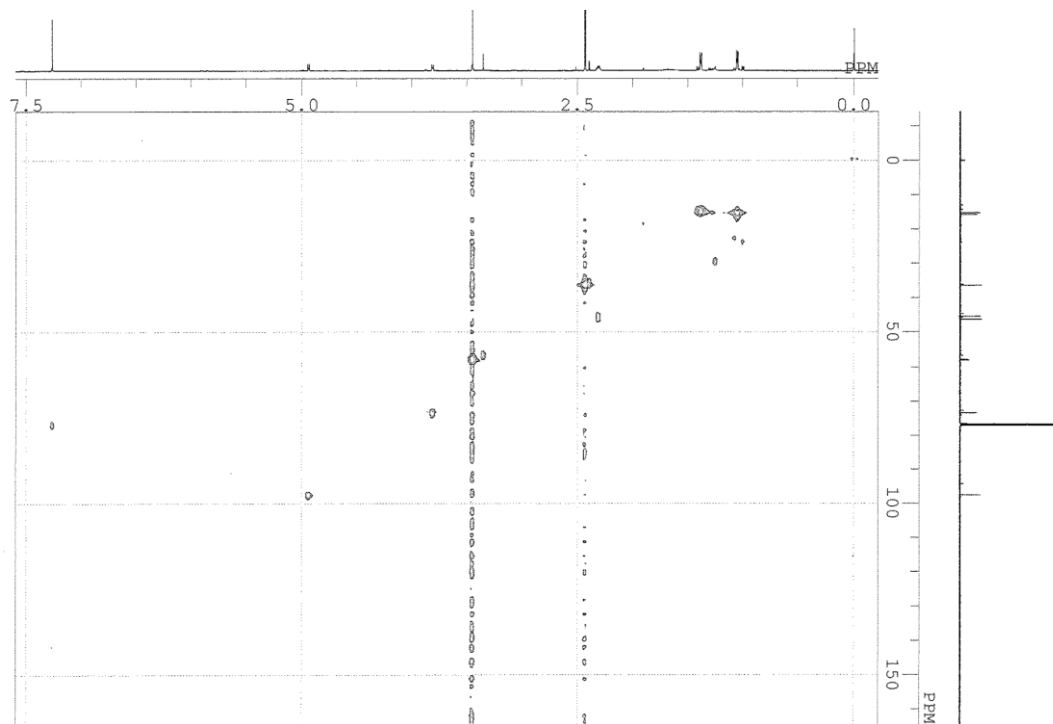


Allium sulfoxide A₂ (**8**) ¹³C NMR in CDCl₃



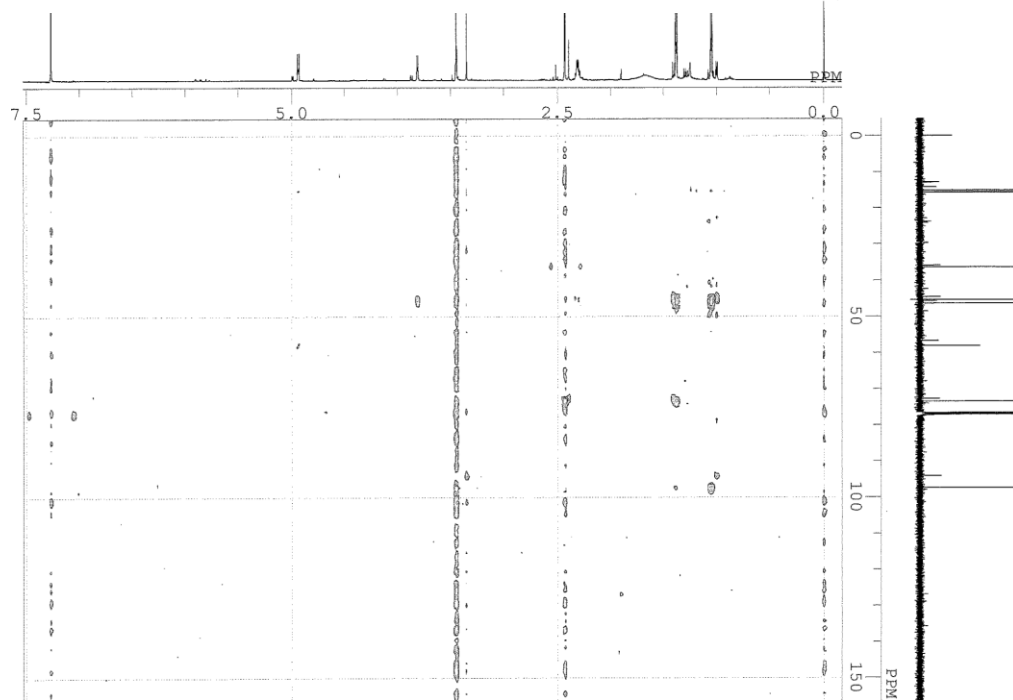
Allium sulfoxide A₂ (8) HMQC スペクトル in CDCl₃

w flfM\flfM5,6-5-1-5 QC CDC13.als

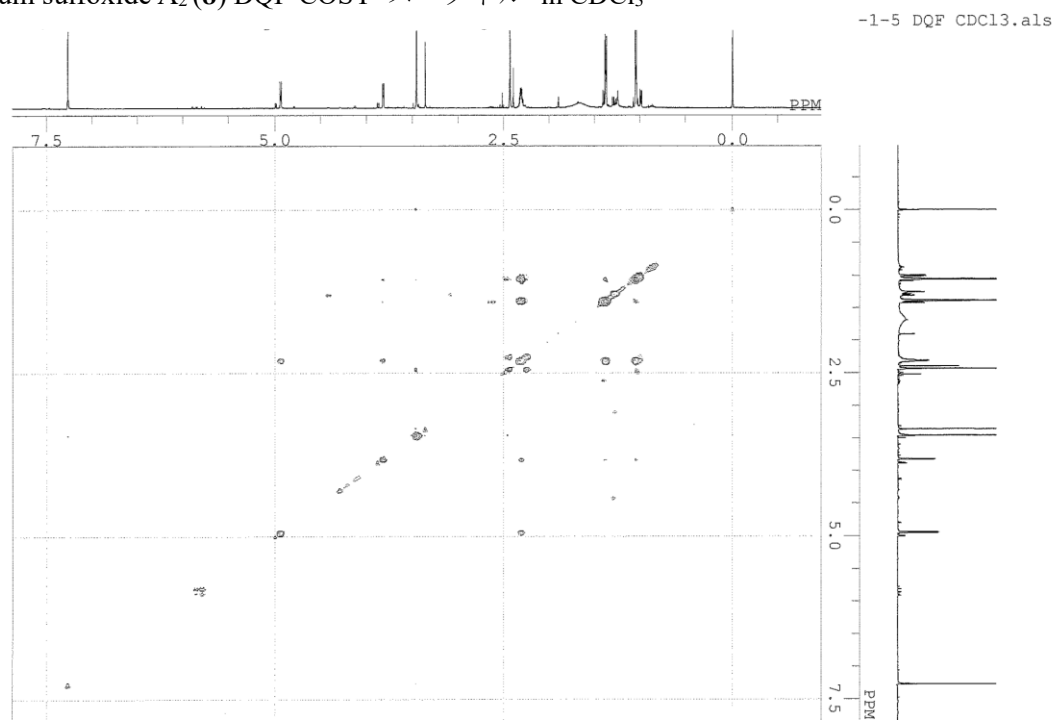


Allium sulfoxide A₂ (8) HMBC スペクトル in CDCl₃

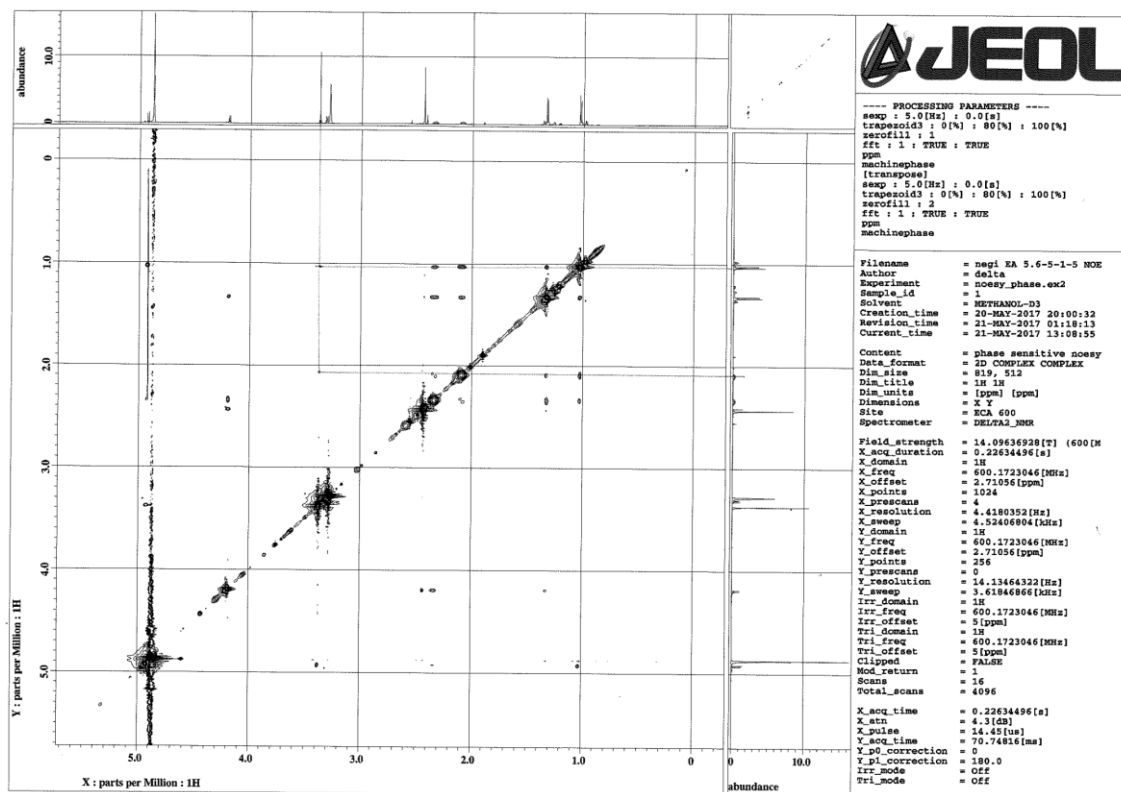
\flfM5,6-5-1-5 BC CDC13.als



Allium sulfoxide A₂ (**8**) DQF-COSY スペクトル in CDCl₃

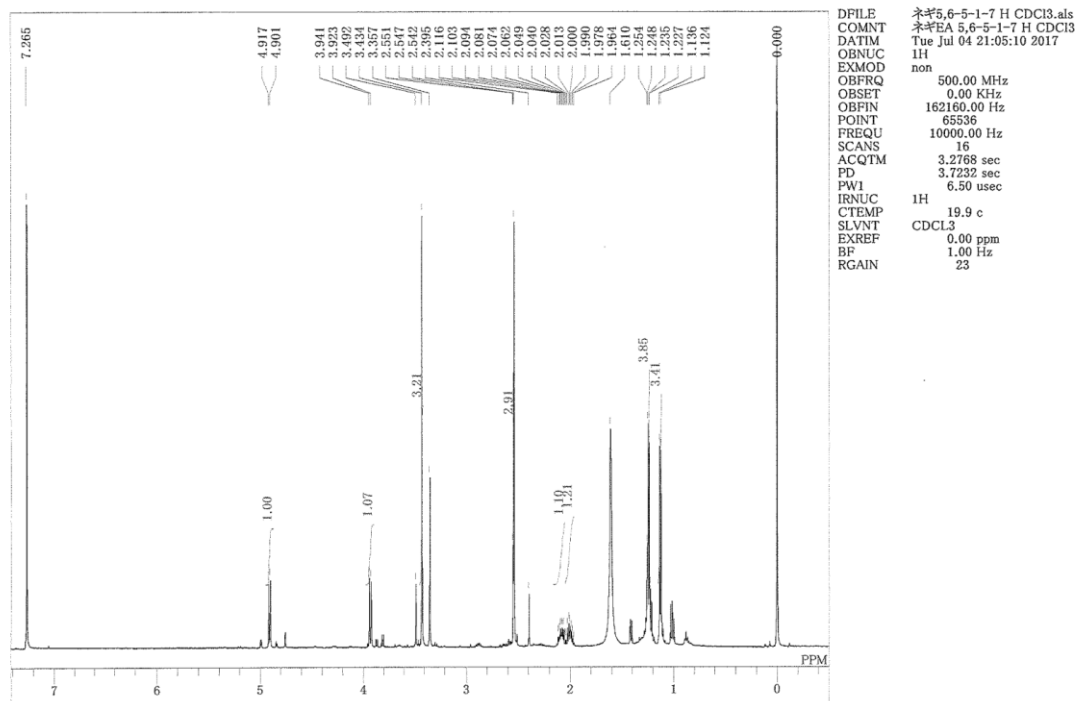


Allium sulfoxide A₂ (**8**) NOESY スペクトル in CDCl₃

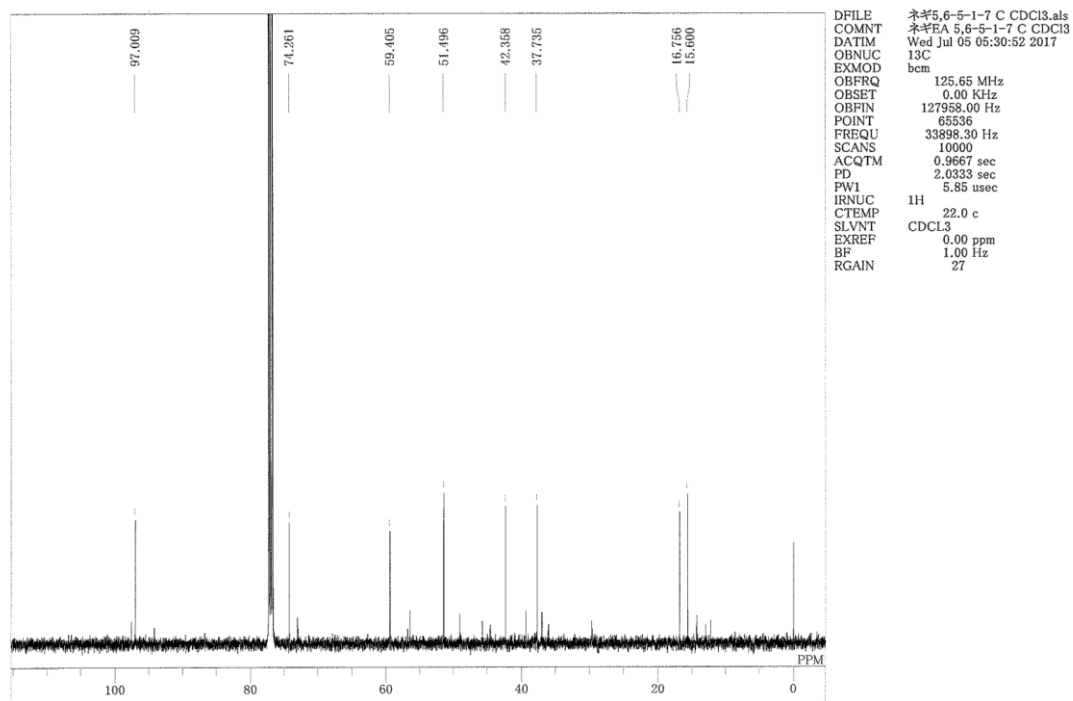


Allium sulfoxide A₃ (9) の物理化学データ

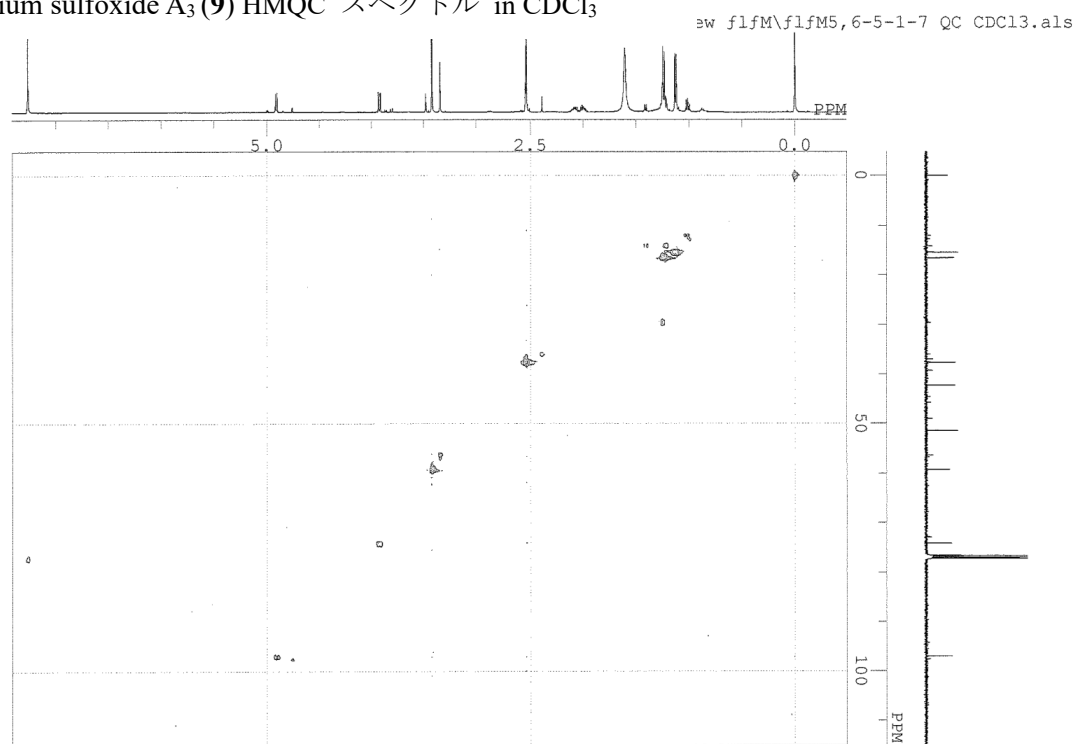
Allium sulfoxide A₃ (9) ¹H NMR in CDCl₃



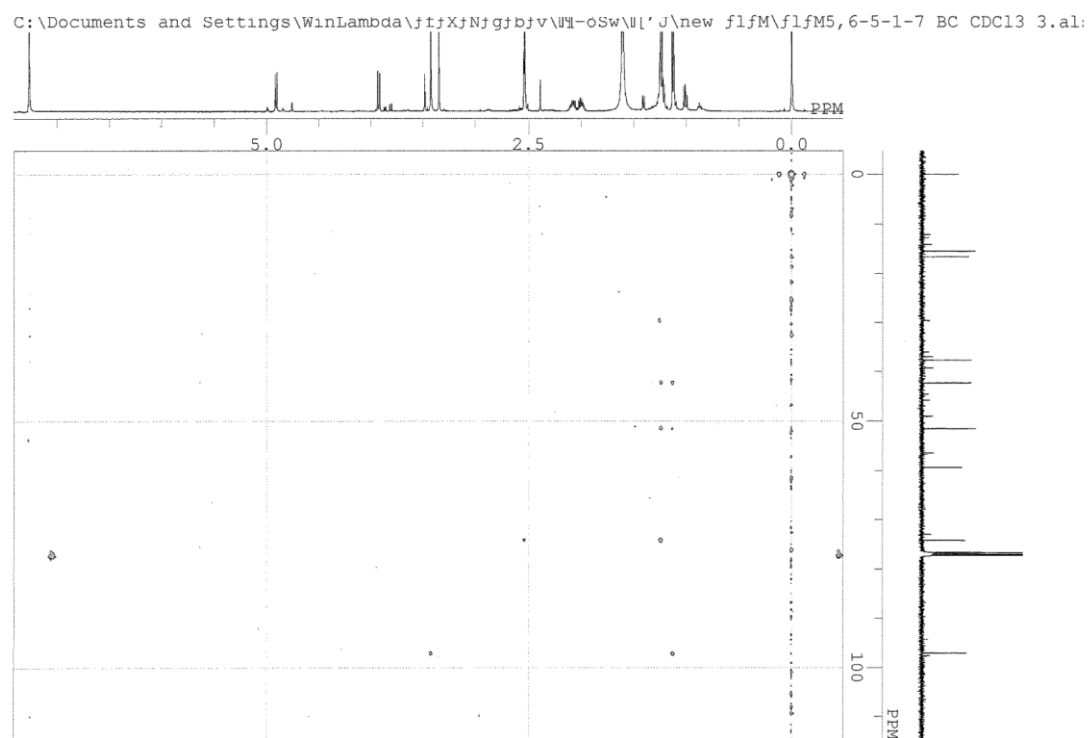
Allium sulfoxide A₃ (9) ¹³C NMR in CDCl₃



Allium sulfoxide A₃ (9) HMQC スペクトル in CDCl₃

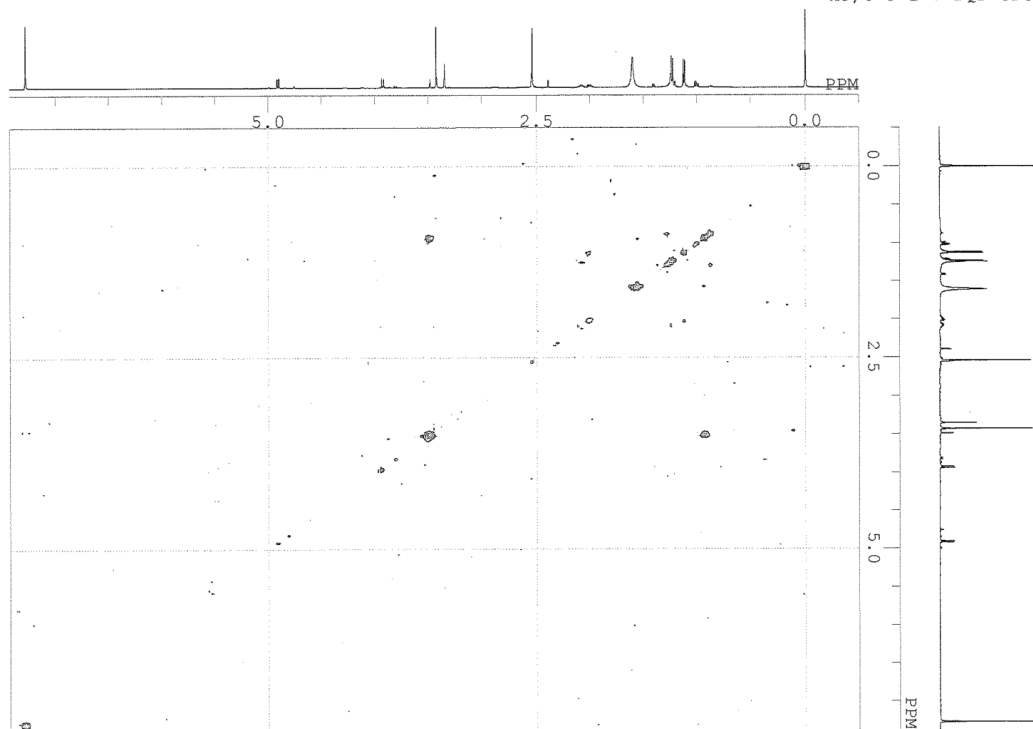


Allium sulfoxide A₃ (9) HMBC スペクトル in CDCl₃

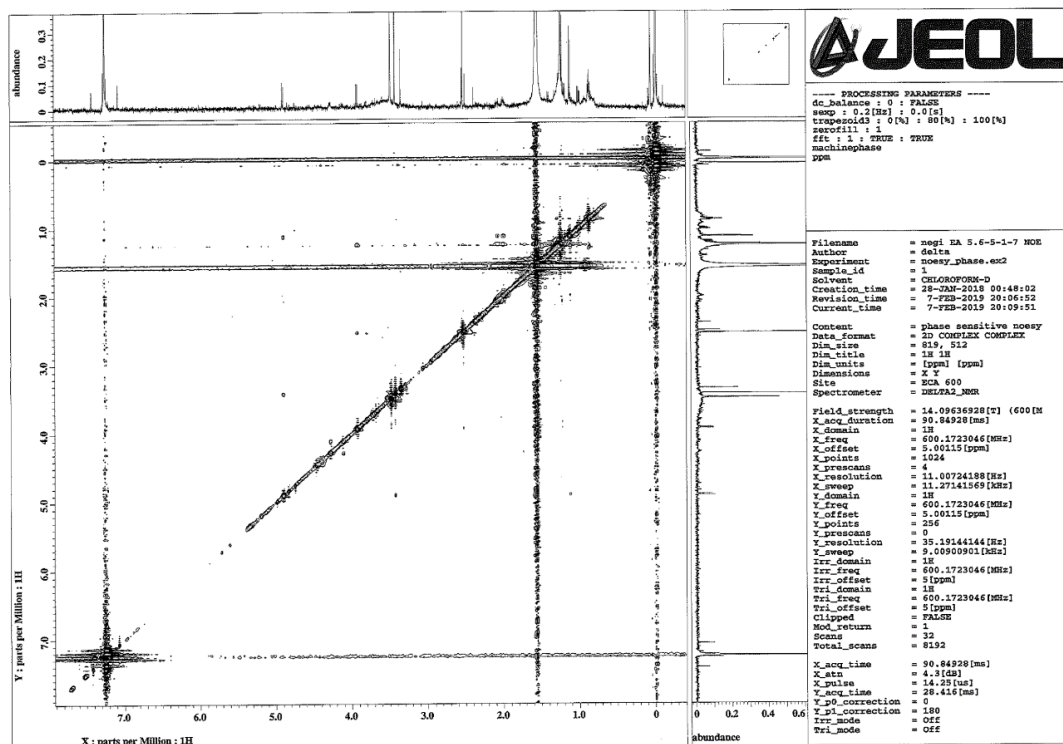


Allium sulfoxide A₃ (9) DQF-COSY スペクトル in CDCl₃

M5,6-5-1-7 DQF CDC13.als



Allium sulfoxide A₃ (9) NOESY スペクトル in CDCl₃



第二章の実験

第二節の実験

福島県産アサツキ (*A. schoenoprasum* var. *foliosum*) 新鮮全草 (19.0 kg) を少量のアセトンとともにミキサーで裁断後, さらにアセトンを加えて, 室温条件下で 72 時間抽出した. 得られたアセトン抽出液を減圧下溶媒留去し, アサツキアセトン抽出エキスを (735.9 g, 3.87%) を得た.

得られたアセトン抽出エキスを酢酸エチルおよび水を用いて液液分配を行い, 各可溶性分画を減圧下溶媒留去して, 酢酸エチル可溶性分画 (53.73 g, 0.28%) および, 水可溶性分画 (682.17 g, 3.59%) を得た.

得られた酢酸エチル可溶性分画 (53.0 g) を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー [CHCl₃-MeOH (1:0→200:1→100:1→50:1→0:1, v/v)] を用いて 8 分画を得た. Fr. 2 を逆相 ODS カラムクロマトグラフィー [MeOH-H₂O (6:4→7:3→8:2→9:1→1:0, v/v)] を用いて 5 分画を得た. Fr. 2-2 を高速液体クロマトグラフィー {mobile phase: H₂O-MeCN (65:35, v/v) [YMC-triart PFP (250 × 10 mm i.d.)]} を用いて 5 分画を得た. Fr. 2-2-2 を高速液体クロマトグラフィー {mobile phase: H₂O-MeCN (75:25, v/v) [YMC-triart C18 (250 × 10 mm i.d.)]} を用いて folionin A₁ (**10**, 4.0 mg) および folionin A₂ (**11**, 3.5 mg) を得た. Fr. 2-2-3 を高速液体クロマトグラフィー {mobile phase: H₂O-MeCN (75:25, v/v) [YMC-triart C18 (250 × 10 mm i.d.)]} を用いて folionin B (**12**, 3.2 mg) を得た.

第三節の実験

Folionin A₁ (**10**):

無色油状; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -0.89$ (CHCl_3); IR (ATR) 2968, 1040, 956 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), Table 6 に記載; ESIMS m/z 321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 321.0086 (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_4$). ^1H NMR (C_6D_6 , 500 MHz) δ_{H} : 0.54 (3- CH_3 , d, $J=6.5$), 0.56 (4- CH_3 , d, $J=6.5$), 1.09 (H-4'', dd, $J=1.5$, 6.5), 1.79 (H-3, m), 1.95 (H-2', s), 2.17 (H-4, m), 2.82 (H-5, d, $J=9.5$), 3.03 (H-2, d, $J=12.0$), 5.67 (H-3'', dd, $J=1.5$, 15.0), 6.16 (H-2'', m).

Folionin A₂ (**11**):

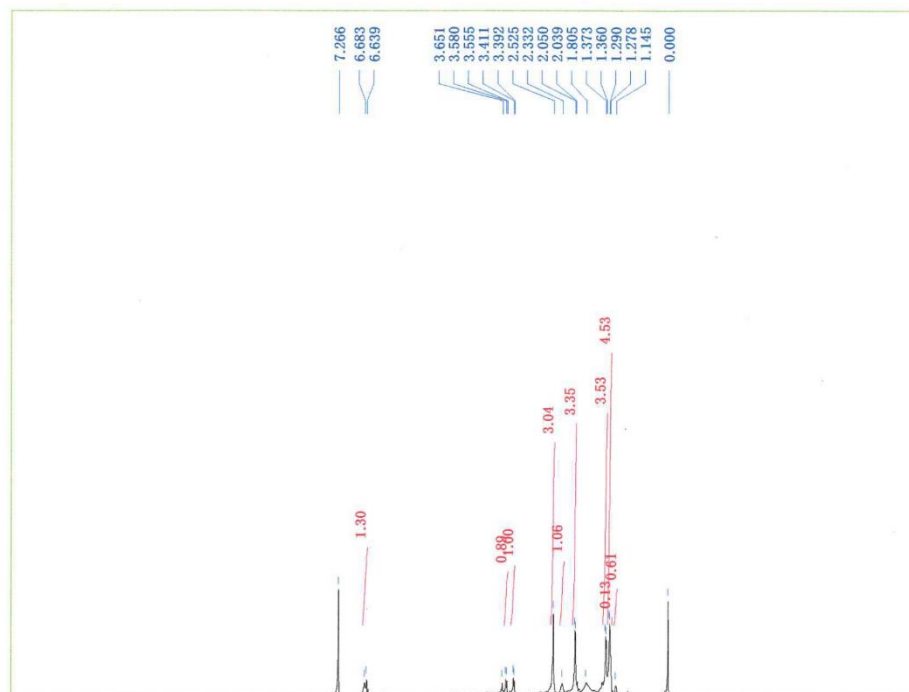
無色油状; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +0.23$ (CHCl_3); IR (ATR) 2966, 1041, 956 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), Table 6 に記載; ESIMS m/z 321 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 321.0080 (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_4$). ^1H NMR (C_6D_6 , 500 MHz) δ_{H} : 0.45 (3- CH_3 , d, $J=8.0$), 0.56 (4- CH_3 , d, $J=6.5$), 0.77 (H-4'', dd, $J=1.5$, 7.0), 1.60 (H-3, m), 1.64 (H-4, m), 1.75 (H-2', s), 2.74 (H-5, d, $J=6.5$), 3.04 (H-2, d, $J=12.0$), 4.79 (H-3'', dd, $J=1.5$, 15.0), 5.67 (H-2'', m).

Folionin B (**12**):

無色油状; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -1.53$ (CHCl_3); IR (ATR) 2966, 1038, 956 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) および ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), Table 6 に記載; ESIMS m/z 349 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ HRESIMS: m/z 349.0394 (Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}_4$). ^1H NMR (C_6D_6 , 500 MHz) δ_{H} : 0.78 (H-4', t, $J=7.5$) 0.84 (3- CH_3 , d, $J=6.5$), 0.87 (4- CH_3 , d, $J=6.5$), 1.38 (H-4'', dd, $J=1.5$, 6.5), 1.58 (H-3', m), 2.08 (H-3, m), 2.43 (H-4, m), 2.64 (H-2'a, m), 2.73 (H-2'b, m), 3.09 (H-5, d, $J=9.5$), 3.38 (H-2, d, $J=12.0$), 5.95 (H-3'', dd, $J=1.5$, 15.0), 6.45 (H-2'', m).

Folionin A₁ (**10**) の物理化学データ

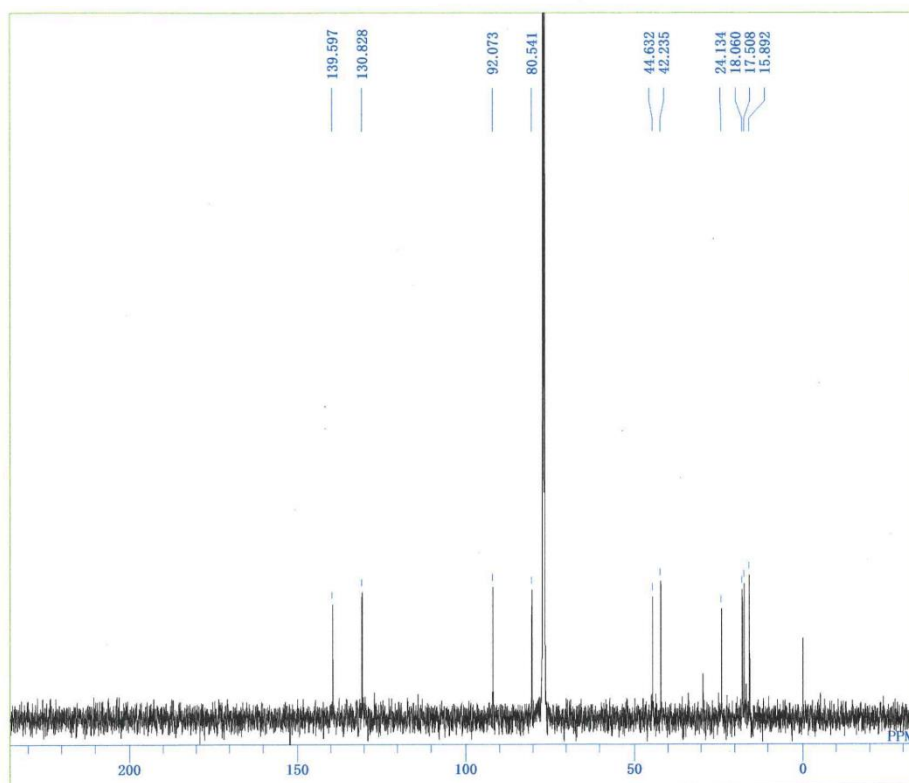
Folionin A₁ (**10**) ¹H NMR in CDCl₃



```

DFILE ASE 2-2-2-1 H CDCL3.als
COMNT ASE2-2-2-1 H CDCL3
DATIM Thu Nov 23 13:33:42 2017
OBNUC 1H
EXMOD non
OBFRQ 500.00 MHz
OBSET 0.00 KHz
OBFIN 162160.00 Hz
POINT 65536
FREQU 10000.00 Hz
SCANS 16
ACQTM 3.2768 sec
PD 3.7232 sec
PW1 6.50 usec
IRNUC 1H
CTEMP 18.7 c
SLVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 4.20 Hz
RGAIN 22
    
```

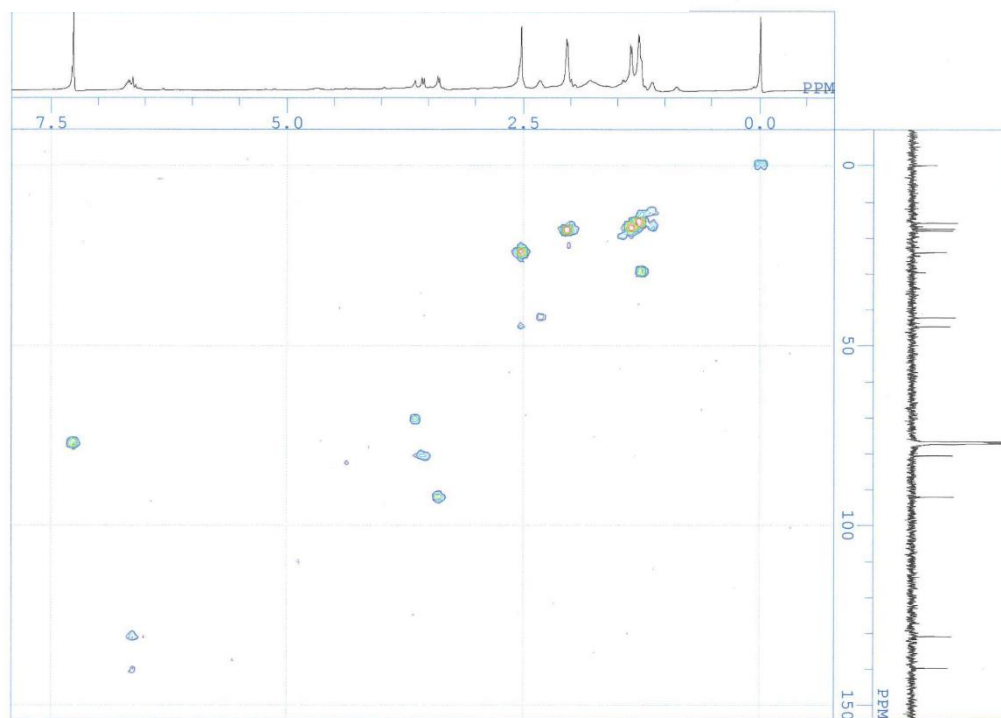
Folionin A₁ (**10**) ¹³C NMR in CDCl₃



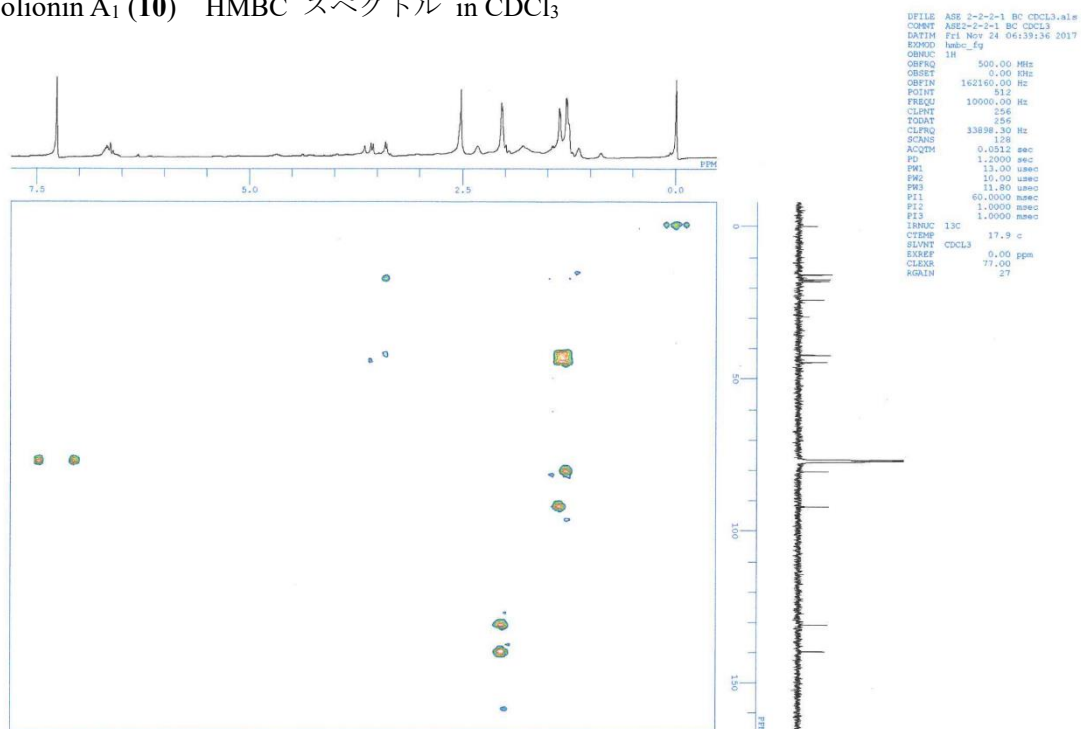
```

DFILE ASE 2-2-2-1 C CDCL3.als
COMNT ASE2-2-2-1 C CDCL3
DATIM Thu Nov 23 15:38:24 2017
OBNUC 13C
EXMOD bcm
OBFRQ 125.65 MHz
OBSET 0.00 KHz
OBFIN 127958.00 Hz
POINT 65536
FREQU 33898.30 Hz
SCANS 2428
ACQTM 0.9667 sec
PD 2.0333 sec
PW1 5.85 usec
IRNUC 13C
CTEMP 20.2 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 4.20 Hz
RGAIN 27
    
```

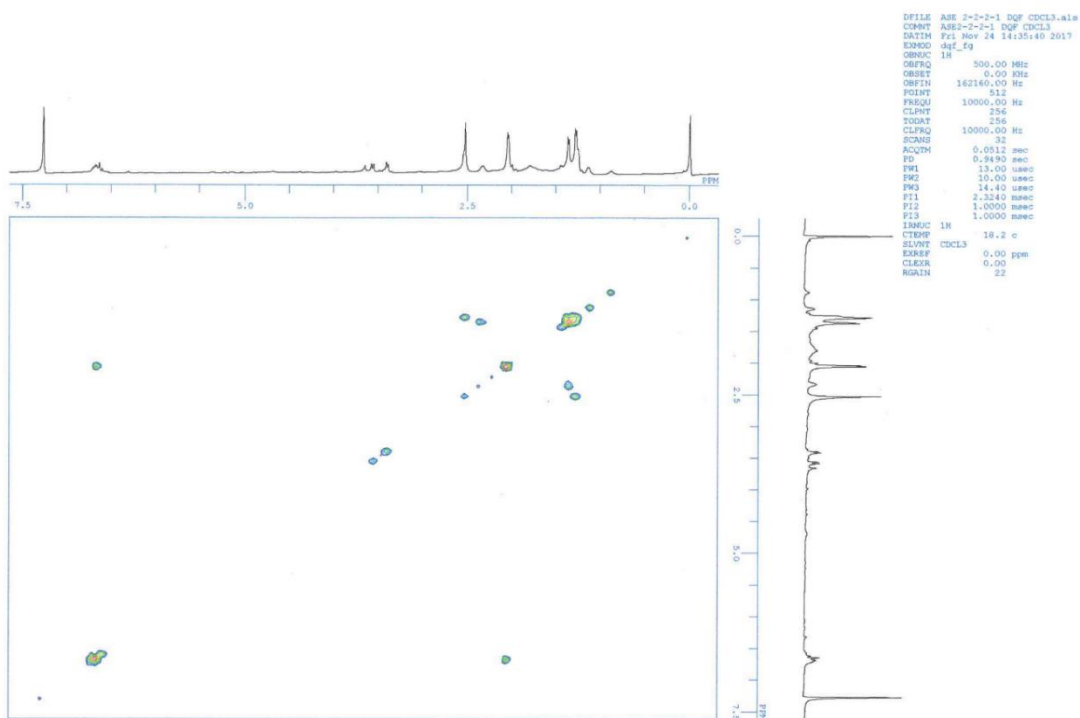

Folionin A₁ (10) HMQC スペクトル in CDCl₃



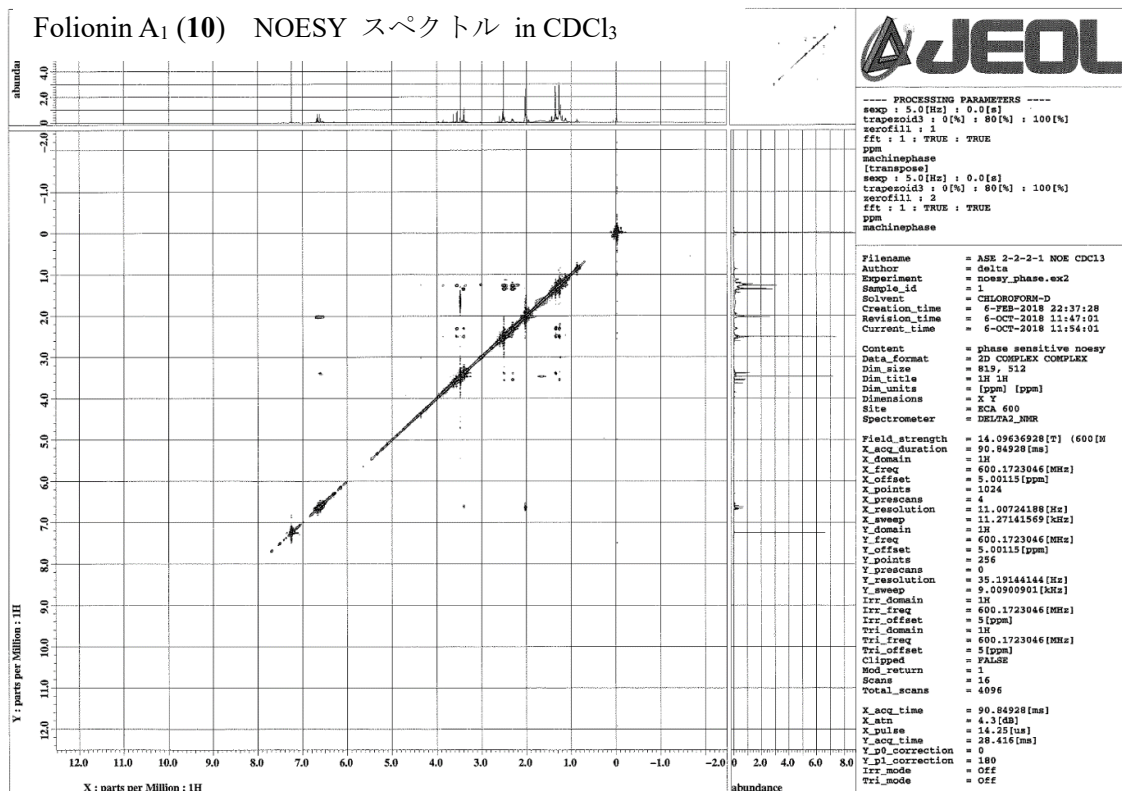
Folionin A₁ (10) HMBC スペクトル in CDCl₃



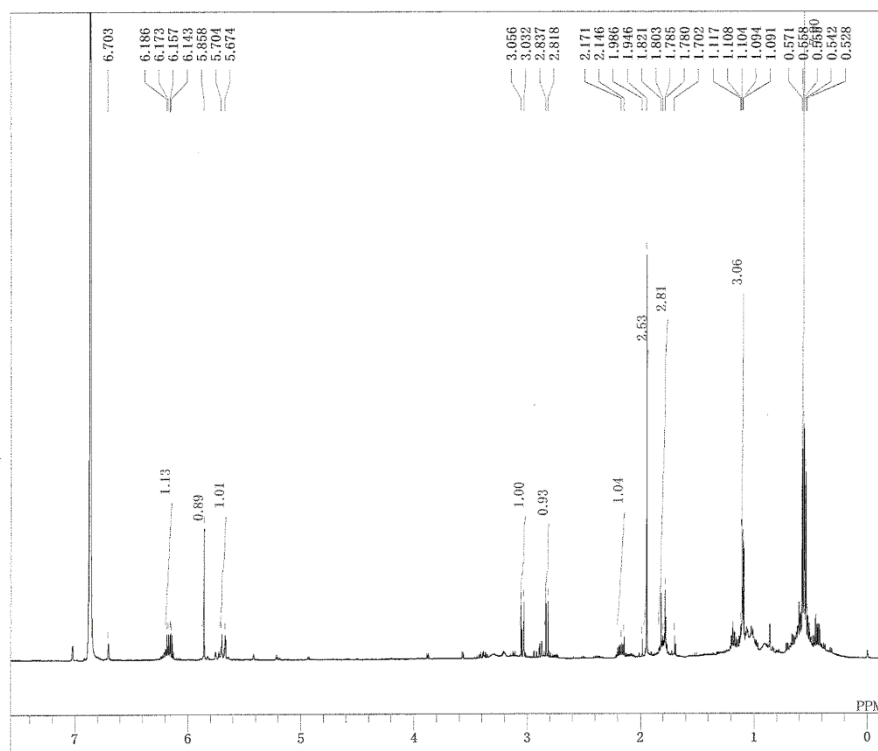
Folionin A₁ (10) DQF-COSY スペクトル in CDCl₃



Folionin A₁ (10) NOESY スペクトル in CDCl₃



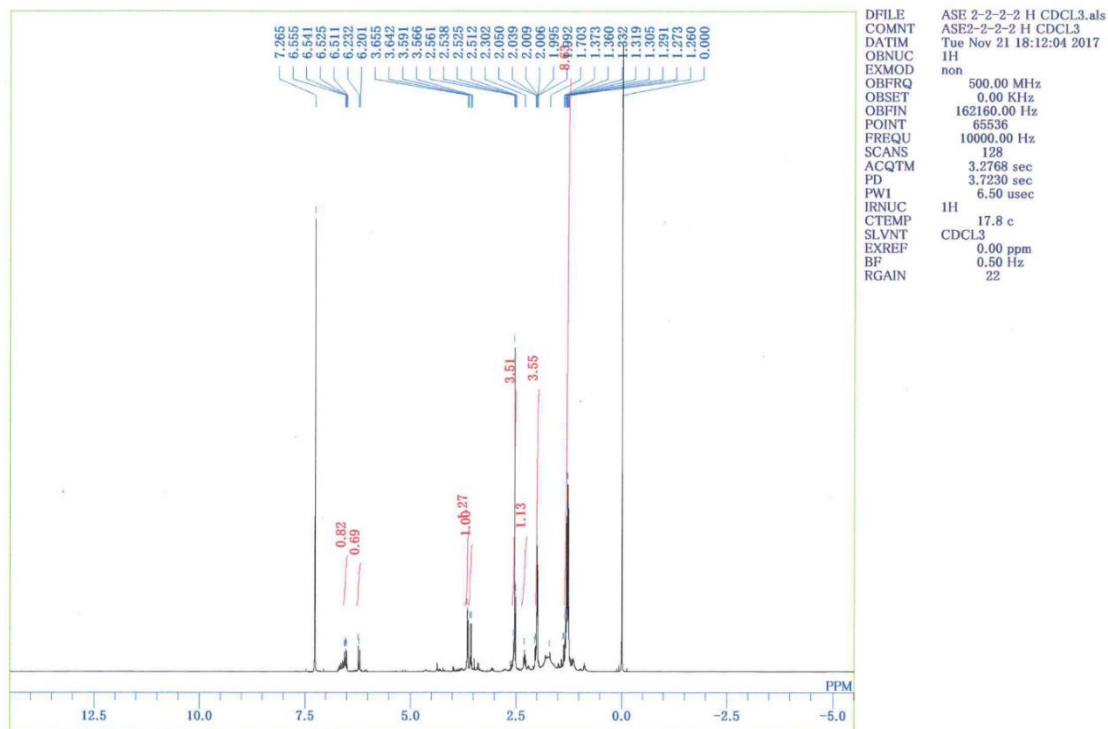
Folionin A₁ (**10**) ¹H NMR in C₆D₆



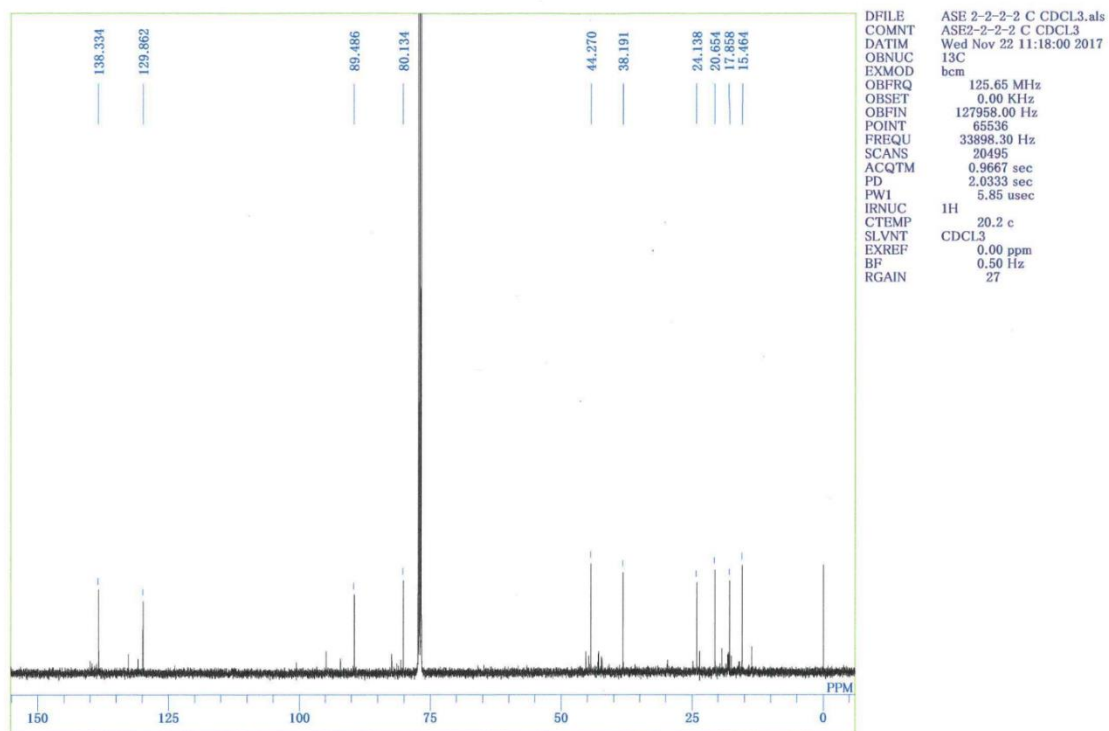
DFILE ASE2-2-2-1 H C6D6.als
 COMNT ASE2-2-2-1 H C6D6
 DATIM Fri May 25 13:25:59 2018
 1H
 non
 OBFRQ 500.00 MHz
 OBSET 0.00 KHz
 OBFIN 162160.00 Hz
 POINT 65536
 FREQU 10000.00 Hz
 SCANS 128
 ACQTM 3.2768 sec
 PD 3.7232 sec
 PW1 6.50 usec
 1H 19.8 c
 C6D6
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.15 Hz
 RGAIN 22

Folionin A₂ (**11**) の物理化学データ

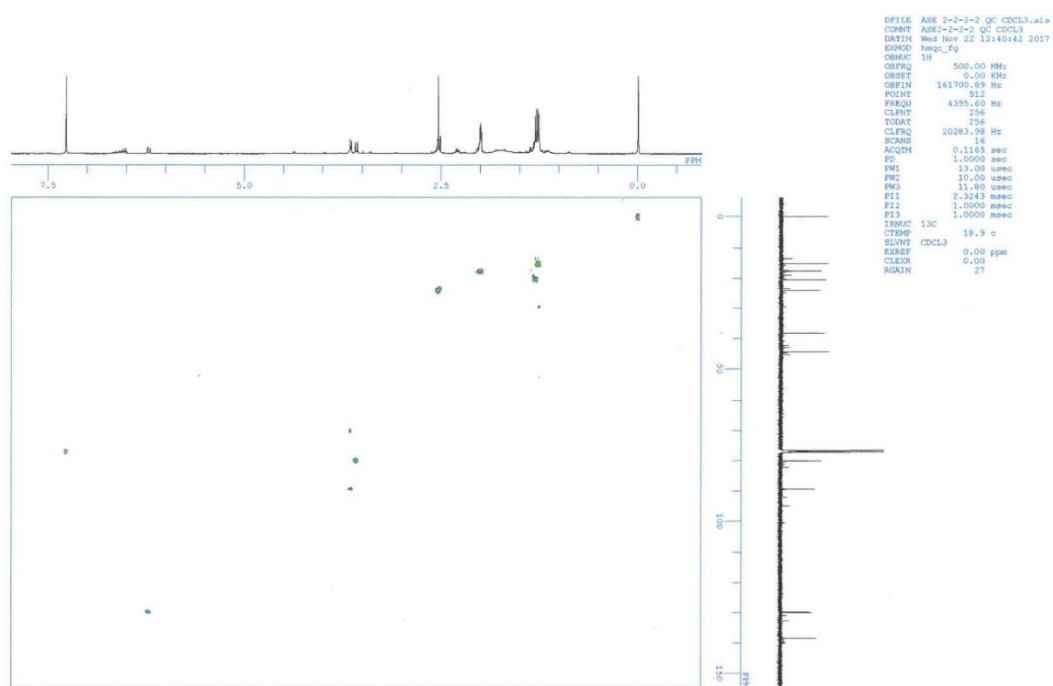
Folionin A₂ (**11**) ¹H NMR in CDCl₃



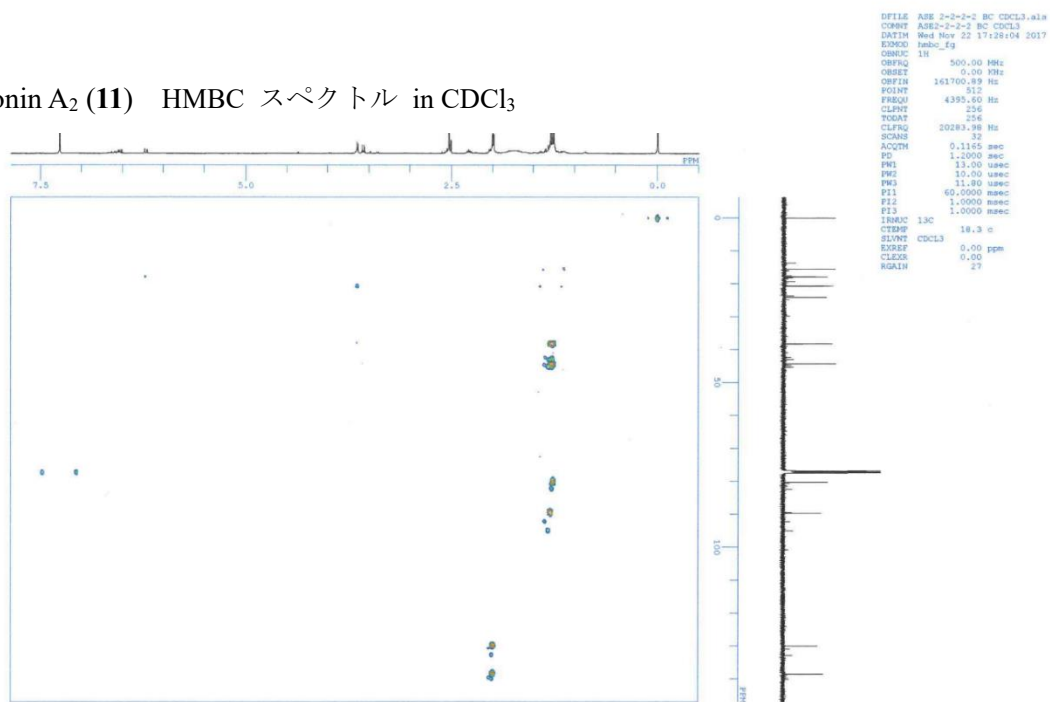
Folionin A₂ (**11**) ¹³C NMR in CDCl₃



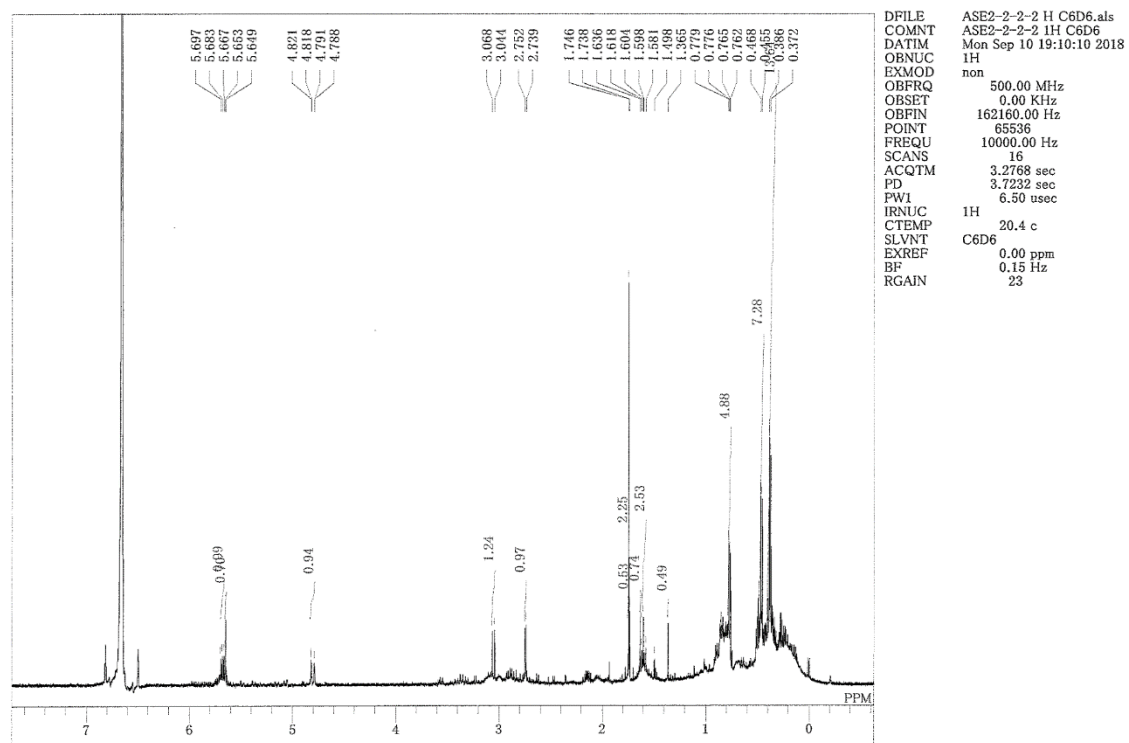
Folionin A₂ (11) HMQC スペクトル in CDCl₃



Folionin A₂ (11) HMBC スペクトル in CDCl₃

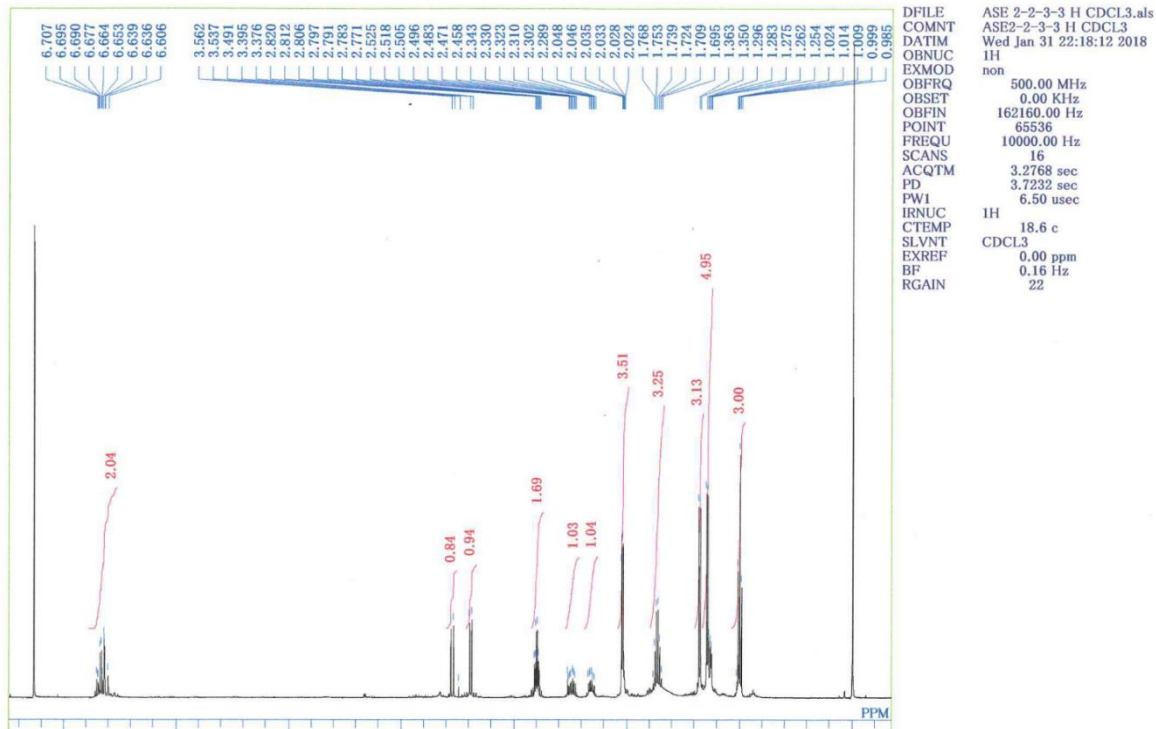


Folionin A₂ (**11**) ¹H NMR in C₆D₆

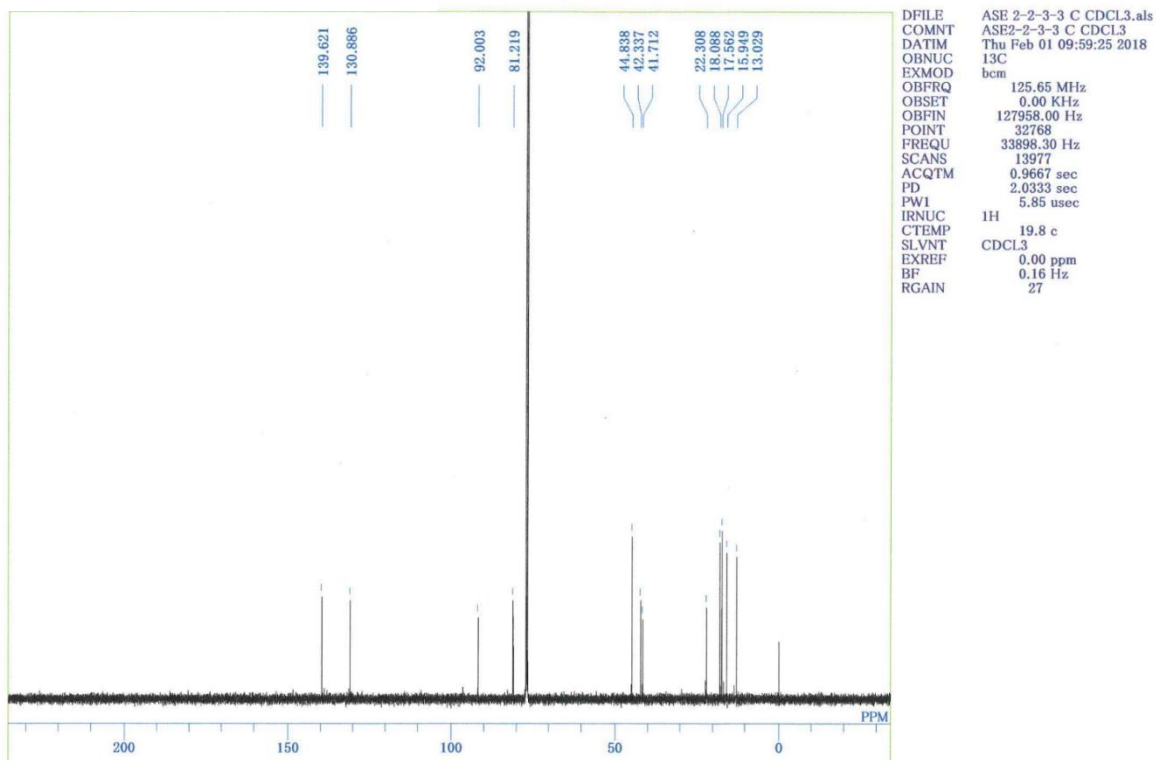


Folionin A₂ (**11**) の物理化学データ

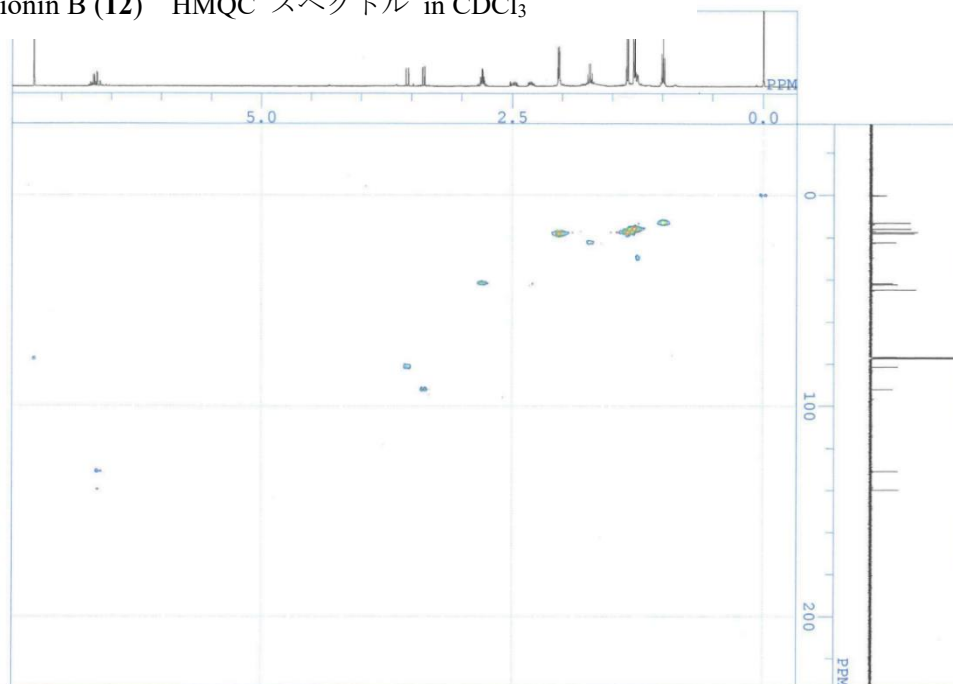
Folionin B (**12**) ¹H NMR in CDCl₃



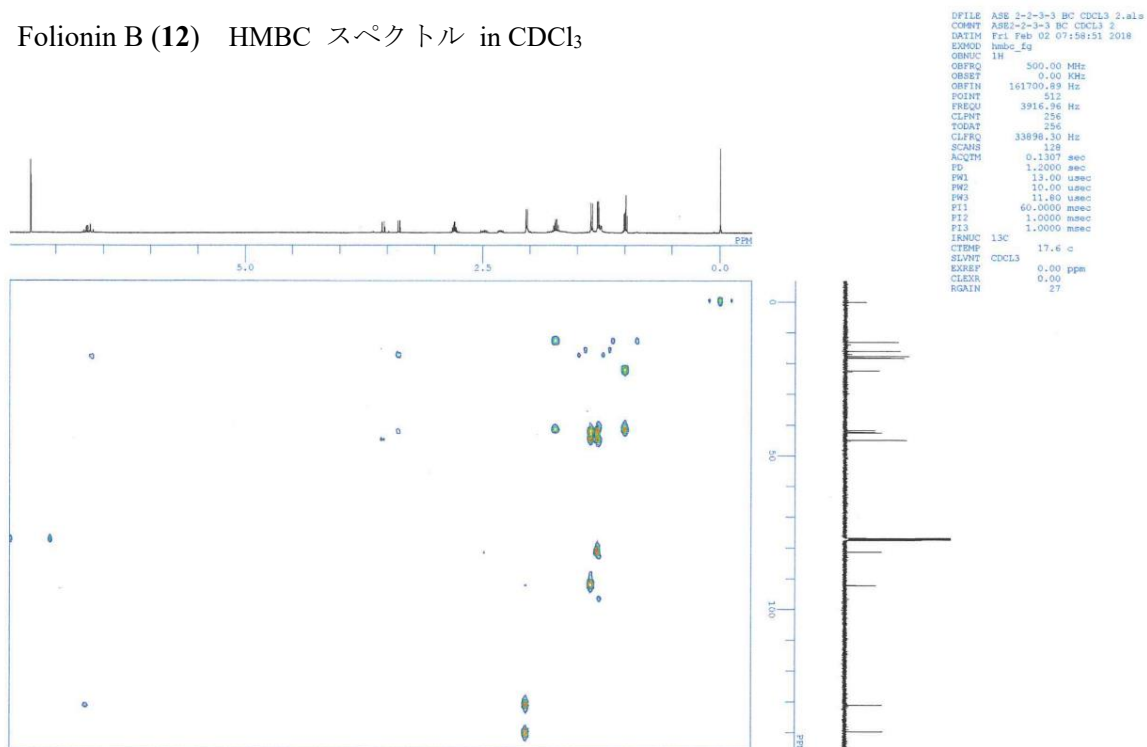
Folionin B (**12**) ¹³C NMR in CDCl₃



Folionin B (12) HMQC スペクトル in CDCl₃



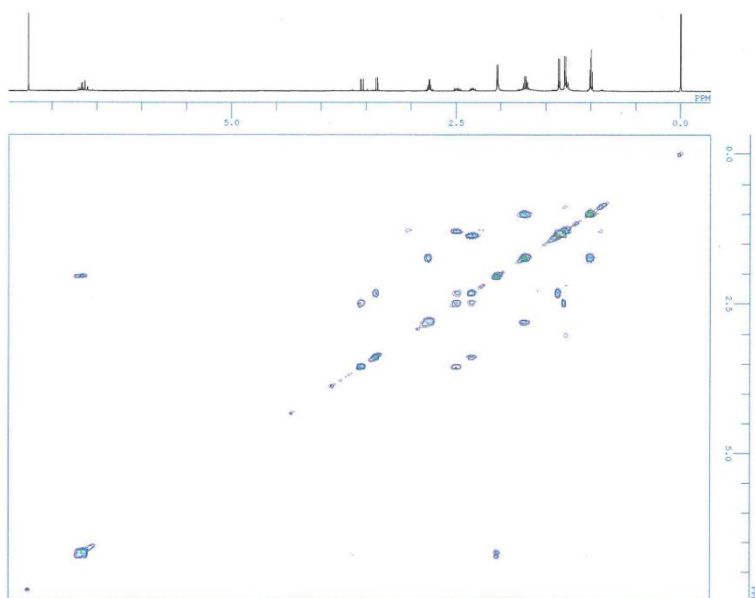
Folionin B (12) HMBC スペクトル in CDCl₃



```

FFLT ASE 2-2-3-3 DQF CDCL3.nmr
COSTR ASE-2-2-3 DQF CDCL3
DAYIN Thu Feb 01 19:09:55 2018
EXMD0 dqt_fg
ORIGIN 1H
=====
OBFREQ 500.00 MHz
OBQDET 0.00 Hz
OBSFREQ 161700.00 MHz
POINT 512
FREQU 391.96 NHz
CHANS 256
TODAT 256
CLPROG 391.96 NHz
SCANS 16
ACQTM 0.13077 sec
PD 0.8690 sec
P1 13.00 usec
P2 10.00 usec
P3 14.40 usec
P4 2.3240 msec
P11 1.0000 msec
P13 1.0000 msec
TRUNC 1H
CITEM 18.1 c
SLVNT CDCL3
XZREF 0.00 ppm
CLREF 0.00 ppm
RGAIN 22
=====

```



```

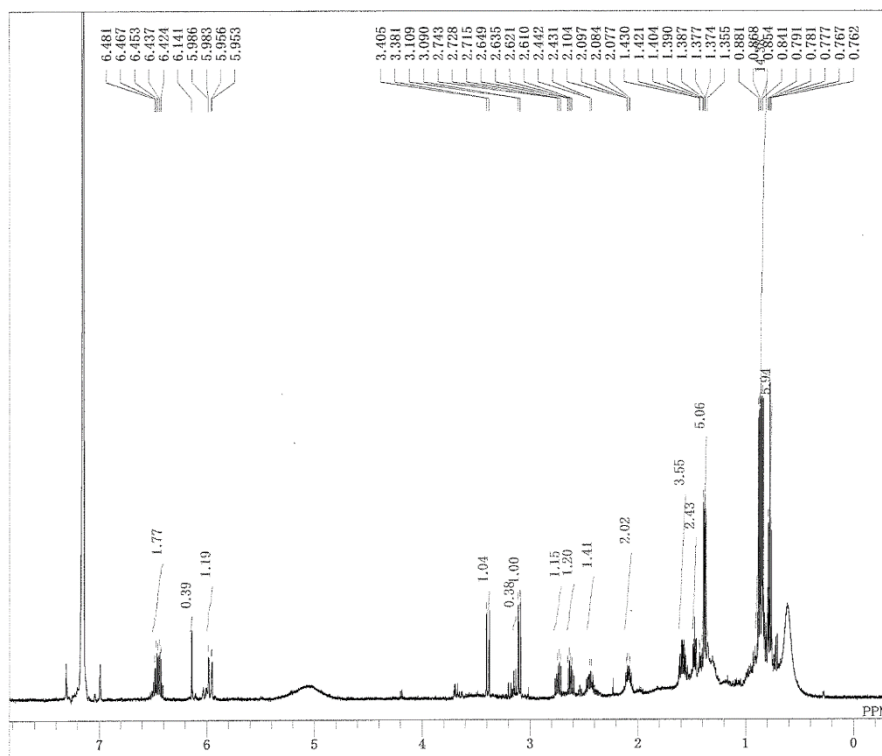
----- PROCESSING PARAMETERS -----
sweep : 5.0[MHz] : 0.0[s]
trapfreqd3 : 0[Hz] : 0[Hz] : 100[Hz]
servofill : 1
fft : 1 : TRUE : TRUE
ppp
machinephase
[trapfreqd3]
sweep : 5.0[MHz] : 0.0[s]
trapfreqd3 : 0[Hz] : 80[Hz] : 100[Hz]
servofill : 2
fft : 1 : TRUE : TRUE
ppp
machinephase
Filename = ABE 2-2-3-3 NOE CDC13
Date = 2016.04.26
Experiment = machinephase-ex2
Sample_id =
Solvent = CHLOROFORM-D
Collection_time = 6-PRY-2018 10:35:43
Revision_time = 6-PRY-2018 16:04:45
Current_time = 6-PRY-2018 16:06:26
Content = phase sensitive noisy
Data_format = 2D COMPLEX COMPLEX
Dim_size = 819, 360
Dim_title =
Dim_units = [ppm] [ppm]
Dimensions = X Y
Site = ECA 600
Spectrometer = DELTA2_NMR

Field_strength = 30.649369238[T] (600[M]
X_acq_duration = 90.84928[ms]
X_domain =
X_freq = 60.001733046[MHz]
X_offset = 5.01609[MHz]
X_points = 1024
X_res = 4
X_resolution = 0.00734188[Hz]
X_sweeps = 11.27141569[MHz]
Y_domain = 5.01609[MHz]
Y_freq = 60.1723046[MHz]
Y_offset = 5.01609[ppm]
Y_points = 180
Y_procscan = 0
Y_resolution = 0.00505005[Hz]
Y_sweep = 9.00909091[kHz]
Yrr_domain = 10
Yrr_freq = 60.1723046[MHz]
Yrr_offset = 5[ppm]
Yrr_domain = 10
Yrr_freq = 60.1723046[MHz]
Yrr_offset = 5[ppm]
Clipped =
Incomplete_copy = TRUE
Mod_return = 1
Scans = 8
Total_scans = 2880

X_acq_time = 90.84928[ms]
X_atn = 4.3[dB]
X_gain = 16.25[Hz]
Y_acq_time = 29.46[ms]
Y_p0_correction = 0
Y_p1_correction = 0
Yrr_mode = Off

```

Folionin B (12) ^1H NMR in C_6D_6



```

DFILE ASE2-2-3-3 H C6D6.als
COMNT ASE2-2-3-3 1H C6D6
DATIM Mon Sep 10 19:47:21 2018
1H
EXMOD non
OBFREQ 500.00 MHz
OBSET 0.00 KHz
OBFIN 162160.00 Hz
POINT 65536
FREQ 10000.00 Hz
SCANS 16
ACQTM 3.2768 sec
PD 3.7232 sec
PW1 6.50 usec
1H
IRNUC 1H
CTEMP 20.4 c
SLVNT C6D6
EXREF 7.15 ppm
BF 0.15 Hz
RGAIN 22
    
```

引用文献

- 1) David J. Newman, Gordon M. Cragg. Natural products as sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629–661.
- 2) Satoshi Omura. A splendid gift from the earth: The origins and impact of the avermectins (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10190–10209.
- 3) Youyou Tu. Artemisinin—A gift from traditional Chinese medicine to the World (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10210–10226.
- 4) Miklos Feher, Jonathan M. Schmidt. Property distributions: Differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 218–227.
- 5) Tiago Rodrigues, Daniel Reker, Petra Schneider, Gisbert Schneider, Counting on natural product for drug design. *Nat. Chem.* **2006**, 8, 531–541.
- 6) 現代硫黄有機化学, 化学同人: 京都, 2014.
- 7) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Shuji Wakao, Atsushi Ishikado, Nobutoshi Murakami, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda. Crude drugs from aquatic plants. VI. On the alkaloid constituents of Chinese nupharis rhizome, the dried rhizome of *Nuphar pumilum* (Timm.) DC. (Nymphaeaceae): structures and rearrangement reaction of thiohemiaminal type Nuphar alkaloids. *Heterocycles* **1997**, 45, 1815–1824.
- 8) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Shuji Wakao, Atsushi Ishikado, Nobutoshi Murakami, Johji Yamahara, Hisashi Matsuda. Crude drugs from aquatic plants. VII. Four new thiaspirane sulfoxide type Nuphar alkaloids, nupharpumilamines A, B, C, and D, from Chinese nupharis rhizome, the rhizome of *Nuphar pumilum* (Timm.) DC. (Nymphaeaceae). *Heterocycles* **1997**, 46, 301–308.
- 9) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Hiromi Shimada, Hisashi Matsuda, Johji Yamahara, Genzou Tanabe, Osamu Muraoka. Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 8367–8370.
- 10) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Kenichi Yashiro, Matsuda Hisashi. Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from Ayurvedic medicine *Salacia reticulata*. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1339–1340.
- 11) Masayuki Yoshikawa, Toshiyuki Murakami, Akinobu Kishi, Tetsuo Sakurama, Hisashi

- Matsuda, Manabu Nomura, Hideaki Matsuda, Michinori Kubo. Novel indole *S*, *O*-bisdesmoside, calanthoside, the precursor glycoside of tryptanthrin, indirubin, and isatin, with increasing skin blood flow promoting effects, from two *Calanthe* species (Orchidaceae). *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 886–888.
- 12) Johji Yamahara, Hiroshi Shimoda, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa. Potent immunosuppressive principles, dimeric sesquiterpene thioalkaloids, isolated from nuphar rhizome, the rhizome of *Nuphar pumilum* (Nymphaeaceae): Structure-requirement of Nuphar alkaloid for immunosuppressive activity. *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 1241–1243.
 - 13) Hisashi Matsuda, Toshio Morikawa, Mamiko Oda, Yasumobu Asao, Masayuki Yoshikawa. Potent anti-metastatic activity of dimeric sesquiterpene thioalkaloids from the rhizome of *Nuphar pumilum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4445–4449.
 - 14) Hisashi Matsuda, Kazutoshi Yoshida, Katsutoshi Miyagawa, Yumiko Nemoto, Yasunobu Asao, Masayuki Yoshikawa. Nuphar alkaloids with immediately apoptosis-inducing activity from *Nuphar pumilum* and their structural requirements for the activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1567–1573.
 - 15) Masashi Fukaya, Seikou Nakamura, Mohamed Elamir F. Hegazy, Yoshikazu Sugimoto, Noriko Hayashi, Souichi Nakashima, Masayuki Yoshikawa, Thomas Efferth, Hisashi Matsuda. Cytotoxicity of sesquiterpene alkaloids from *Nuphar* plants toward sensitive and drug resistant cell-lines. *Food Funct.* **2018**, *9*, 6279–6286.
 - 16) Masayuki Yoshikawa, Toshio Morikawa, Hisashi Matsuda, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka. Absolute stereostructure of potent α -glucosidase inhibitor, salacinol, with unique thiosugar sulfonium sulfate inner salt structure from *Salacia reticulata*. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1547–1554.
 - 17) Toshiyuki Murakami, Akinobu Kishi, Tetsuo Sakurama, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa. Chemical constituents of two oriental orchids, *Calanthe discolor*, and *C. liukiuensis*: precursor indole glycoside of tryptanthrin and indirubin. *Heterocycles* **2001**, *54*, 957–966.
 - 18) Peter Rose, Matt Whiteman, Phillip K. Moore, Yi Zhun Zhu. Bioactive *S*-alk(en)yl cysteine sulfoxide metabolites in the genus *Allium*: the chemistry of potential therapeutic agents. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 351–368.
 - 19) Nariaki Matsuura, Yumiko Miyamae, Kyoko Yamane, Yukinori Nagao, Yoshinosuke Hamada, Naomasa Kawaguchi, Takefumi Katsuki, Keiji Hirata, Shin-Ichiro Sumi, Hideki Ishikawa.

- Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *J. Nutr.* **2006**, *136*, 842S–846S.
- 20) Junei Kinjo, Daisuke Nakano, Toshihiro Fujioka, Hikaru Okabe. Screening of promising Chemotherapeutic candidates from plants extracts. *J. Nat. Med.* **2016**, *70*, 335–360.
 - 21) A. Eidi, M. Eidi, E. Esmacili. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 624–629.
 - 22) Abdulhakim Elost, Mark Slevin, Khalid Rahman, Nesar Ahmed. Aged garlic has more potent antiglycation and antioxidant properties compared to fresh garlic extract *in vitro*. *Sci. Rep.* **2016**, *7*, 39613.
 - 23) Hiyasat B. Sabha D. Grötzinger K. Kempfert J. Rauwald J.-W. Mohr F.-W. Dhein S. Antiplatelet activity of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Pharmacology* 2009, *83*, 197–204.
 - 24) Luigina Cellini, Emanuela Di Campli, Michele Masulli, Soraya Di Bartolomeo, Nerino Allocati. Inhibition of *Helicobacter pylori* by garlic extract (*Allium sativum*). *FEMS. Immunol. Med. Microbiol.* **1996**, *13*, 273–277.
 - 25) Norbert D. Weber, Douglas O. Andersen, James A. North, Byron K. Murray, Larry D. Lawson, Bronwyn G. Hughes. *In vitro* virucidal effects of *Allium sativum* (Garlic) extract and compounds. *Planta Med.* **1992**, *58*, 417–423.
 - 26) B. Ray, N. B. Chauhan, D. K. Lahiri. The "aged garlic extract:" (AGE) and one of its active ingredients *S*-allyl-L-cysteine (SAC) as potential preventive and therapeutic agents for Alzheimer's disease (AD). *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3306–3313.
 - 27) Yoon-Young Sung, Taesook, Seung Ju Kim, Won-Kyung Yang, Ho Kyoung Kim. Anti-obesity activity of *Allium fistulosum* L. extract by down-regulation of the expression of lipogenic genes in high-fat diet-induced obese mice. *Mol. Med. Rep.* **2011**, *4*, 431–435.
 - 28) S.K. Senapati, S. Dey, S.K. Dwivedi, D. Swarup. Effect of garlic (*Allium sativum* L.) extract on tissue lead level in rats. *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *76*, 229–232.
 - 29) Christine Theisen. What ever happened to...? Looking back 10 years. *J. Natl. Cancer Inst.* **2001**, *93*, 1049–1050.
 - 30) Chester J. Cavallito, John Hays Bailey. Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. I. Isolation, Physical properties and antibacterial action. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1950–1951.
 - 31) Chester J. Cavallito, Johannes S. Buck, C.M. Suter. Allicin, the antibacterial principle of

- Allium sativum*. II. Determination of the chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1952–1954.
- 32) A. Stoll, E. Seebeck. Die Synthese des natürlichen Alliins und seiner drei optisch aktiven isomeren. *Helv. Chim. Acta* **1951**, *56*, 481–487.
 - 33) Eric block, Larry K. Revelle, Ali A. Bazzi. The lachrymatory factor of the onion: An NMR study. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 1277–1280.
 - 34) Eric block, Saleem Ahmad. (*E*, *Z*)-Ajoene: A potent antithrombotic agent from garlic. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8295–8296.
 - 35) May-Chein Kuo, Mingjien Chien, Chi-Tang Ho. Novel polysulfides Identified in the volatile components from Welsh onion (*Allium fistulosum* L. var. maichuon) and Scallions (*Allium fistulosum* L. var. caespitosum). *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1378–1381.
 - 36) Mona El-Aasr, Yuriko Fujiwara, Motohiro Takeya, Tsuyoshi Ikeda, Sashiko Tsukamoto, Masateru Ono, Daisuke Nakano, Masafumi Okawa, Junei Kinjo, Hitoshi Yoshimatsu, Toshihiro Nohara. Onionin A from *Allium cepa* inhibits macrophage activation. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1306–1308.
 - 37) Mona El-Aasr, Yuriko Fujiwara, Motohiro Takeya, Masateru Ono, Daisuke Nakano, Masafumi Okawa, Junei Kinjo, Tsuyoshi Ikeda, Hiroyuki Miyashita, Hitoshi Yoshimatsu, Toshihiro Nohara. Garlicnin A from the fraction regulating macrophage activation of *Allium sativum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1340–1343.
 - 38) Toshihiro Nohara, Yuka Kitaya, Toyonobu Sakamoto, Hideyuki Manabe, Masateru Ono, Tsuyoshi Ikeda, Yuriko Fujiwara, Daisuke Nakano, Junei Kinjo. Garlicnin B₁, C₁, and D, from the fraction regulating macrophage activation of *Allium sativum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 747–751.
 - 39) Toshihiro Nohara, Yuriko Fujiwara, Tsuyoshi Ikeda, Kohtaro Murakami, Masateru Ono, Daisuke Nakano, Junei Kinjo. Cyclic sulfoxides Garlicnin B₂, B₃, B₄, C₂, and C₃ from *Allium sativum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 695–699.
 - 40) Toshihiro Nohara, Yuriko Fujiwara, Tsuyoshi Ikeda, Koki Yamaguchi, Hideyuki Manabe, Kotaro Murakami, Masateru Ono, Daisuke Nakano, Junei Kinjo. Acyclic sulfides, garlicnins L-1–L-4, E, and F, from *Allium sativum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 477–482.
 - 41) Toshihiro Nohara, Yuriko Fujiwara, Rino Kubo, Koki Yamaguchi, Tsuyoshi Ikeda, Kotaro Murakami, Masateru Ono, Tetsuya Kajimoto, Motohiro Takeya. Isolation and characterization of new onionins A₂ and A₃ from *Allium cepa*, and of onionins A₁, A₂, and A₃

- from *Allium fistulosum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 1141–1145.
- 42) Toshihiro Nohara, Yuriko Fujiwara, Yusuke Komota, Yoshihiko Kondo, Taiki Saku, Koki Yamaguchi, Yoshihiro Komohara, Motohiro Takeya. Cyclic sulfoxides-garlicnins K₁, K₂, and H₁-extracted from *Allium sativum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 117–121.
 - 43) Toshihiro Nohara, Yuriko Fujiwara, Tsuyoshi Ikeda, Kotaro Murakami, Masateru Ono, Mona El-Aasr, Daisuke Nakano, Junei Kinjo. Two new bicyclic sulfoxides from Welsh onion. *J. Nat. Med.* **2016**, *70*, 260–265.
 - 44) Masateru Ono, Yuriko Fujiwara, Tsuyoshi Ikeda, Cheng Pan, Mona El-Aasr, Jong-Hyum Lee, Daisuke Nakano, Junei Kinjo, Toshihira Nohara. Atypical cyclic sulfides, garlicnins G, I, and J, extracted from *Allium sativum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 102–106.
 - 45) Toshihiro Nohara, Masateru Ono, Naho Nishioka, Fuka Masuda, Yukio Fujiwara, Tsuyoshi Ikeda, Daisuke Nakano, Junei Kinjo. New cyclic sulfides, garlicnins I₂, M, N, and O, from *Allium sativum*. *J. Nat. Med.* **2018**, *72*, 326–331.
 - 46) Toshihiro Nohara, Masateru Ono, Naho Nishioka, Fuka Masuda, Yukio Fujiwara, Tsuyoshi Ikeda, Daisuke Nakano, Junei Kinjo. New cyclic sulfides extracted from *Allium sativum*: garlicnins P, J₂, and Q. *J. Nat. Med.* **2018**, *72*, 335–341.
 - 47) Torgils Fossen, Atle T. Pedersen, Øyvind M. Andersen. Flavonoids from red onion (*Allium cepa*). *Phytochemistry* **1998**, *47*, 281–285.
 - 48) Koo Hui Mian, Suhaila Mohamed. Flavonoid (Myricetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) content of edible tropical plants. *J. Agric. Food. Chem.* **2001**, *49*, 3106–3112.
 - 49) Gamal A. Mohamed. Alliuocide A: a new antioxidant flavonoids from *Allium cepa* L.. *Phytopharmacology* **2013**, *4*, 220–227.
 - 50) Minpei Kuroda, Kazutomo Ori, Hiroshi Takayama, Hiroshi Sakagami, Yoshihiro Mimaki. Karatiosides G–K, five new bisdesnosidic steroidal glycosides from the bulbs of *Allium karataviense*. *Steroids* **2015**, *93*, 96–104.
 - 51) Sadia Khan, Itrat Fatima, Mehdi Hassan Kazmi, Abdul Malik. A new steroidal alkaloid from *Allium victorialis*. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 1134–1137.
 - 52) Yun Sik Kim, Won Se Suh, Kyoung Jin Park, Sang Un Choi, Kang Ro Lee. Allimacroside A–E, new steroidal glycosides from *Allium macrostemon* Bunge. *Steroids* **2017**, *118*, 41–46.
 - 53) Tsutomu Tsuruoka, Kazuki Ishikawa, Tomoo Hosoe, Darikhand Davaajab, Suvd Duvjir, Unursaikahan Surenjav. A new cinnamoylphenethylamine derivatives from a Mongolian *Allium* species, *Allium carolinianum*. *J. Nat. Med.* **2018**, *72*, 332–334.

- 54) Quan Gao, Xia-Bing Li, Jia Sun, Er-Dong Xia, Feng Tang, Hai-Qun Cao, Hang Xun. Isolation and identification of new chemical constituents from Chinese chive (*Allium tuberosum*) and toxicological evaluation of raw and cooked Chinese chive. *Food. Chem. Toxicol.* **2018**, *112*, 400–411.
- 55) Anna Maria Nuutila, Riitta Puupponen-Pimiä, Marjukka Aarni, Kirsi-Marja Oksman-Caldentey. Comparison of antioxidant activities of onion and garlic extracts by inhibition of lipid peroxidation and radical scavenging activity. *Food Chem.* **2003**, *81*, 485–493.
- 56) Suby Oommen, Ruby John Anto, Gopal Srinivas, Devarajan Karunagaran. Allicin (from garlic) induced caspase-mediated apoptosis in cancer cells. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *485*, 97–103.
- 57) Fabian D. Arditti, Aharon Rabinkov, Talia Miron, Yair Reisner, Alain Berrebi, Meir Wilcheck, David Mirelman. Apoptotic killing of B-chronic lymphocytic leukemia tumor cells by allicin generated *in situ* using a rituximab-allinase conjugate. *Mol. Cancer Ther.* **1991**, *21*, 325–331.
- 58) Verena M Dirsch, Alexandra K Kierner, Hildebert Wagner, Angelika M Vollmar. Effect of allicin and ajoene, two compounds of garlic, on inducible nitric oxide synthase. *Atherosclerosis* **1998**, *139*, 333–339.
- 59) Kailash Prasad, Victor A. Laxdal, Ming Yu, Barbara L. Raney. Antioxidant activity of allicin, an active principle in garlic. *Mol. Cell Biochem.* **1995**, *148*, 183–189.
- 60) Pablo Cañizares, Ignacio Gracia, Luis A. Gómez, Carlos Martín de Argila, Daniel Boixeda, Antonio García, Luis de Rafael. Allyl-thiosulfinates, the bacteriostatic compounds of garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnol. Prog.* **2004**, *20*, 397–401.
- 61) Talia Miron, Aharon Rabinkov, Edna Peleg, Talma Rosenthal, David Mirelman, Meir Wilcheck. Allylmercaptocaptopril: a new antihypertensive drug. *Am. J. Hypertens.* **2004**, *17*, 71–73.
- 62) William H. Briggs, Hang Xiao, Krik L. Parkin, Cunxi Shen, Irwin L. Goldman. Differential inhibition of human platelet aggregation by selected *Allium* thiosulfinates. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 5731–5735.
- 63) Gloria A. Benavides, Giuseppe L. Squadrito, Robert W. Mills, Hetal D. Patel, T. Scott Isbell. Rakesh P. Patel, Victor M. Darley-Usmar, Jeannette E. Doeller, David W. Kraus. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 17977–17982.
- 64) Carmine Zoccali, Concetta Catalano, Stafania Rastelli. Blood pressure control; hydrogen

- sulfide, a new gasotransmitter, takes stage. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2009**, *24*, 1394–1396.
- 65) Rolf Gebhardt, Halgund Beck, Karl G. Wagner. Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and HepG2 cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, *1213*, 57–62.
 - 66) Naoko Yoshimoto, Ayami Yabe, Yuka Sugino, Soichiro Murakami, Niti Sai-ngam, Shin-ichiro Sumi, Tadamitsu Tsuneyoshi, Kazuki Saito. Garlic γ -glutamyl transpeptidases that catalyze deglutamylation of biosynthetic intermediate of alliin. *Front. Plant Sci.* **2015**, *5*, 758.
 - 67) Naoko Yoshimoto, Misato Onuma, Shinya Mizuno, Yuka Sugino, Ryo Nakabayashi, Shinsuke Imai, Tadamitsu Tsuneyoshi, Shin-ichiro Sumi, Kazuki Saito. *Plant J.* **2015**, *83*, 941–951.
 - 68) Reihard M Fritsch, Michael Keusgen. Occurrence and taxonomic significance of cysteine sulfoxides in the genus *Allium* L. (Alliaceae). *Phytochemistry* **2006**, *67*, 1127–1135.
 - 69) R. Kubec, M. Svobodová, J. Velíšek. Distribution of *S*-alk(en)ylcysteine sulfoxides in some *Allium* species. Identification of a new flavor precursor: *S*-Ethylcysteine sulfoxide (Ethiin). *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 428–433.
 - 70) Jung-Bum Lee, Sachi Miyake, Ryo Umetsu, Kyoko Hayashi, Takeshi Chijimatsu, Toshimitsu Hayashi. Anti-influenza A virus effects of fructan from Welsh onion (*Allium sativum* L.). *Food Chemistry* **2012**, *134*, 2164–2168.
 - 71) Jae Chul Do, Keun Young Jung. Steroidal saponins from subterranean part of *Allium fistulosum*. *J. Nat. Prod.* **1992**, *52*, 168–173.
 - 72) Shengmin Sang, Aina Lao, Yangseng Wang, Ceee-Kok Chin, Robert T. Rosen, Chi-Tang Ho. Antifungal constituents from the seeds of *Allium fistulosum* L. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6318–6321.
 - 73) Behzad Zolfaghari, Zeinab Yazdiniapour, Masoud Sadeghi, Raffaele Troiano, Virginia Lanzotti. Frostanol saponins from the bulbs of Welsh onion, *Allium fistulosum* L. *Planta Med.* **2016**, *82*, 1584–1590.
 - 74) Nyunt Phay, Takako Higashiyama, Masahisa Tsuji, Hideyuki Matsuura, Yukiharu Fukushi, Atsushi Yokota, Fusao Tomita. Antifungal compound from roots of Welsh onion. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 271–274.
 - 75) Yukio Fujiwara, Hasita Horad, Daisuke Shiraishi, Junko Tsuboki, Rino Kudo, Tsuyoshi Ikeda, Toshihiro Nohara, Motohiro Takeya, Yoshihiro Komohara. Onionin A, a sulfur-containing compound isolated from onions, impairs tumor development and lung metastasis by

- inhibiting the protumoral and immunosuppressive functions of myeloid cells. *Mol. Nutr. Food Res.* **2016**, *60*, 2467–2480.
- 76) Junko Tsuboki, Yukio Fujiwara, Hasita Horlad, Daisuke Shiraishi, Toshiriro Nohara, Shingo Tayama, Takeshi Motohara, Yoichi Saito, Tsuyoshi Ikeda, Kiyomi Takaishi, Kiyomi Takaishi, Hironori Takashiro, Yukihiro Yonemoto, Hidetaka Katabuchi, Motohiro Takaya, Yoshihiro Komohara. Onionin A, inhibits ovarian cancer progression by suppressing cancer cell proliferation and the protumour function of macrophages. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29588.
- 77) 有機化合物の構造決定 スペクトルデータ集, シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社; 東京, 2004.
- 78) Tetsuro Ito, Toshiyuki Tanaka, Munekazu Iinuma, Ken-ichi Nakaya, Yoshikazu Takahashi, Hikaru Nakamura, Hiroshi Nakagawa, Soedarsono Riswan. A new dimeric stilbenoid with a five-membered lactone ring from *Shorea hemsleyana*. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 3394–3401.
- 79) Jia Sun, Peicheng Zhang, Qi Wei, Hang Xun, Feng Tang, Yongde Yue, Li Li, Xuefeng Guo, Rong Zhang. Amarusine A, a new dioxaspiro[4.4]nonane derivative with a butyrolactone ring from *Pleioblastus amarus*. *Tetrahedron Letters*, 2014, *55*, 4529–4531.
- 80) Luke P. Robertson, Sandra Duffy, Yun Wang, Dongdong Wang, Vicky M. Avery, Anthony R. Carroll. Pimentelamines A–C, indole alkaloids isolated from the leaves of the Australian tree *Flindersia pimenteliana*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 3211–3217.
- 81) Jin-Xin Zhao, Yan-Yan Yu, Sha-Sha Wang, Su-Ling Huang, Yu Shen, Xin-Hua Gao, Li Sheng, Jing-Ya Li, Ying Leng, Jia Li, Jian-Min Yue. Structural elucidation and bioinspired total syntheses of ascorbylated diterpenoid hongkonoids A–D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2485–2492.
- 82) Donald S Middleton, Nigel S Simpkins. Synthesis of spiroethers using radical cyclisations. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 545–564.
- 83) Ponnusamy Shanmugam, Paramasivan Rajasingh. Stereoselective synthesis of tri- and tetrasubstituted oxepanes via *n*-Bu₃SnH mediated 7-*endo-trig* vinyl radical cyclisation. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 3369–3372.
- 84) Hiromu Kameoka, Seiji Hashimoto. Two sulfur constituents from *Allum schoenoprasum*. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 294–295.
- 85) Gaoussou Timité, Anne-Claire Maitane-Offer, Tomofumi Miyamoto, Chiaki Tanaka, Jean-François Mirjolet, Oliver Duchamp, Marie-Aleth Lacaille-Dubois. Structure and cytotoxicity

- of steroidal glycosides from *Allium schoenoprasum*. *Phytochemistry* **2013**, 88, 61–66.
- 86) Torgils Fossen, Rune Slimestad, Dag Olav Øvstedal, Øyvid M. Andersen. Covalent anthocyanin-flavonol complexes from flowers of chive, *Allium schoenoprasum*. *Phytochemistry* **2000**, 54, 317–323.
- 87) R. Kubec, M. Hrbáčová, R. A. Musah, J. Velíšek. *Allium* discoloration: Precursors involved in onion pinking and garlic greeding. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 5089–5094.
- 88) R. Kubec, I. Štefanová, M. Moos, P. Urajová, M. Kuzma, J. Zapál. Allithiolanes: Nine groups of newly discovered family of sulfur compounds responsible for the bitter off-taste of processed onion. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, 66, 8783–8794.
- 89) J. Ronayne, Dudley H. Williams. Solvent effects in nuclear magnetic resonance spectroscopy. Part XI. The mechanism of solvent shifts of proton resonances induced by benzene. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1967**, 540–546.
- 90) Rémi Caraballo, Martin Rahm, Pornarapee Vongvilai, Tore Brinck, Olof Ramström. Phosphine-catalyzed disulfide metathesis. *Chem. Commun.* **2008**, 48, 6603–6605.