

ヒカゲノカズラ科植物由来の新規多環性アルカロイドの 構造研究

学位論文内容の要旨

ヒカゲノカズラ科 (Lycopodiaceae) 植物はシダ類に属し、多彩な環骨格をもつアルカロイドを含むことで知られる。これらのリコポジウムアルカロイドは主に、炭素骨格と窒素数により $C_{16}N$ 、 $C_{16}N_2$ 、 $C_{27}N_3$ の3種に分類され、構造解析ならびに全合成研究のターゲットとして注目されてきたが、その生合成経路の詳細は不明である。近年、中国産のヒカゲノカズラ科植物 (*Lycopodium serrata*) より、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する huperzine A が単離され、認知症や記憶減退の改善に有効であることが明らかとなっている。本研究では、ヒカゲノカズラ科植物に含有される新たな骨格を有するアルカロイドの単離と、それらの生合成経路の考察を目的として、新規骨格を有するリコポジウムアルカロイド **1**–**10** を単離、構造解析した。

日本産ヒカゲノカズラ科植物、アスヒカズラ (*Lycopodium complanatum*)、ヒメスギラン (*L. chinense*)、ヒモラン (*L. sieboldii*)、およびナンカクラン (*L. hamiltonii*) をそれぞれメタノールで抽出し、酢酸エチルと3%酒石酸水溶液で分配した。得られた水溶性画分を塩基性にした後、クロロホルムおよびブタノール等で抽出し、得られたアルカロイド画分について、アミノシリカゲル、シリカゲルカラム、逆相 HPLC、LH-20 を用いて精製し、アスヒカズラより新規アルカロイド lyconadin A (**1**)、complanadine A (**2**)を、ヒモランより新規アルカロイド sieboldine A (**3**)を、ヒメスギランより新規アルカロイド senepodines A (**4**)、G (**5**)、H (**6**)、himeradine A (**7**)を、ナンカクランより新規アルカロイド nankakurines A (**8**)、B (**9**)および lycoperine A (**10**)を単離した。

Lyconadin A (**1**) は、FABMS より分子量 256、HRFABMS から分子式 $C_{16}H_{20}N_2O$ をもつことが明らかとなった。平面構造は、各種 2 次元 NMR データより、1 個の 5 員環と 4 個の 6 員環が結合した骨格であると帰属し、相対立体配置は、NOESY および結合定数より推定した。

Complanadine A (**2**) は、光学活性な無色非結晶性固体として得られ、FABMS より分子量 482、HRFABMS から分子式 $C_{32}H_{42}N_4$ であることが明らかとなり、各種 2 次元 NMR データより 2 分子の lycodine がそれぞれ 1 位と 2' 位で結合した構造と帰属した。

Sieboldine A (**3**) は、各種 2 次元 NMR データおよび X 線結晶解析により、*N*-ヒドロキシル基を有する aza-cyclononane 環、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、テトラヒドロフランから構成される 4 環性の骨格をもつと決定。

Senepodine A (**4**) は、光学活性な無色非結晶性固体として得られ、FABMS より分子量 344、HRFABMS から分子式 $C_{23}H_{40}N_2$ であることが明らかとなり、各種 2 次元 NMR データにより quinolizidine 環と octahydroquinoline 環から構成される構造をもつと推定した。Senepodine A (**4**) の絶対立体配置は、**4** のセレン酸化によって生じたアリルアルコールを *p*-bromobenzoyl 化後、励起子キラリティー法を用いることにより帰属した。

Senepodine G (5) および H (6) は、いずれも光学活性な無色非結晶性固体として得られ、HRFABMS から分子式はそれぞれ $C_{11}H_{20}N$ 、 $C_{14}H_{26}NO$ であることが明らかとなった。各種 2D NMR スペクトルの解析により、5 の平面構造はイミン型のキノリチジンの 7 位と 9 位に二つのメチル基が置換した構造で、6 の平面構造は 5 の 1 位に 2-プロパノールが置換した構造であると推定した。相対立体配置は NOESY 相関と結合定数を詳細に解析することにより推定した。6 の絶対立体配置は、イミンを $NaBH_4$ で還元して得た誘導体に、改良モッシャー法を適用し 13S と帰属した。

Himeradine A (7) は、光学活性な無色非結晶性固体として得られ、FABMS より分子量 451、HRFABMS から分子式 $C_{29}H_{45}N_3O$ であると推定した。IR よりカルボニル基の存在が示唆され、 1H NMR スペクトルでは *N*-アセチル基のシグナルが、 ^{13}C NMR スペクトルではイミニウム炭素 (δ_c 196.7) が観測された。7 の平面構造は、重メタノールおよび重ピリジン中における各種 2 次元 NMR の詳細な解析により帰属した。7 の相対立体配置は、NOESY および結合定数の詳細な解析により推定した。Himeradine A (7) は、キノリチジンユニットと fastigiatine 骨格が結合した新しい $C_{27}N_3$ タイプのアルカロイドである。

Nankakurine B (9) は、光学活性な無色非結晶性固体として得られ、FABMS より分子量 276、HRFABMS から分子式 $C_{18}H_{32}N_2$ であると推定した。9 の平面構造は、各種 2 次元 NMR より推定し、その相対立体配置は、NOESY より推定した。

Nankakurine A (8) は、9 と比較して分子量が 14 小さく、 1H NMR において *N*-メチル基が 1 個少なく観測されたことから、9 の脱 *N*-メチル体と推測した。ホルムアルデヒドとギ酸を用いたメチル化により nankakurine A (8) を 9 に誘導できたことから、8 は nankakurine B (9) の脱 *N*-1-メチル体と帰属した。

Lycoperine A (10) は、光学活性な無色非結晶性固体として得られ、FABMS より分子量 495、HRFABMS から分子式 $C_{31}H_{49}N_3O_2$ であると推定した。10 の平面構造は、LAH 還元により得られた 10a の構造を解析することにより帰属した。相対立体配置は NOESY および、既知化合物とのケミカルシフト値の比較より推定した。

4 種の日本産ヒカゲノカズラ科植物より、新規骨格を有するリコポジウムアルカロイド 1-10 を分離し、構造を明らかにした。これらの新規アルカロイドは、リジンを出発物質としペレチエリンを経て生合成されるものと推定した。Senepodine A (4) はペレチエリンよりキノリチジン中間体および senepodine H (6) を経由して生合成されと考え、lycoperine A (10) は 2 個のオクタヒドロキノリン中間体とピペリデインが結合することにより生成されると推定した。また、lyconadine A (1) および nankakurine B (9) はペレチエリンより生成したフレグマラン骨格を経て生合成されると推定され、himeradine A (7)、complanadine A (2)、sieboldine A (3) はフレグマラン骨格より生成したフラベリダン骨格を經由して生合成されると推定した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	小林 淳一
副査	教授	佐藤 美洋
副査	講師	久保田 高明
副査	教授	森田 博史

学位論文題名

ヒカゲノカズラ科植物由来の新規多環性アルカロイドの 構造研究

ヒカゲノカズラ科 (Lycopodiaceae) 植物はシダ類に属し、多彩な環骨格をもつアルカロイドを含むことで知られる。これらのリコポジウムアルカロイドは、主に炭素骨格と窒素数により3種に分類され、構造解析ならびに全合成研究のターゲットとして注目されてきたが、その生合成経路の詳細は不明である。近年、中国産のヒカゲノカズラ科植物より、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する huperzine A が単離され、認知症や記憶減退の改善に有効であると報告されている。

本研究は、日本産の4種のヒカゲノカズラ科植物に含有される新規環骨格を有するリコポジウムアルカロイドの単離、構造解析を目的に行ったものである。

1) 分離・精製

4種のヒカゲノカズラ科植物のうち、アスヒカズラ (*Lycopodium complanatum*) より lyconadin A および complanadine A を、ヒモラン (*L. sieboldii*) より sieboldine A を、ヒメスギラン (*L. chinense*) より senepodine A, G, H および himeradine A を、ナンカクラン (*L. hamiltonii*) より nankakurine A, B および lycoperine A を、それぞれ新規アルカロイドとして単離している。

2) 構造解析

単離した10個の新規アルカロイドの構造は、高分解能MS、各種2次元NMR等のスペクトルデータの詳細な解析に基づいて明らかにしている。これらのアルカロイドの構造上の特徴は以下の通りである。

Lyconadine Aは、1個の5員環と4個の6員環が結合したアルカロイドで、complanadine Aは、2分子のlycodineがそれぞれ1位と2位で結合したアルカロイドである。

Sieboldine Aは、*N*-ヒドロキシル基を有するアザシクロノナン環、シクロヘキサノン環、シクロペンタノン環、テトラヒドロフラン環から構成される4環性のアルカロイドで、X線結晶解析により構造が解明されている。

Senepodine Aは、キノリチジン環とオクタヒドロキノリン環から構成されるアルカロイドで、絶対立体配置は励起子キラリティ法を用いることにより帰属されている。

Senepodine Gは、イミン型のキノリチジン環の7位と9位に二つのメチル基が置換したアルカロイドで、senepodine Hは、senepodine Gの1位に2-プロパノールが置換したアルカロイドである。Senepodine Gの絶対立体配置は改良モッシャー法を用いて帰属されている。

Himeradine Aは、キノリチジン環とファステジアチン骨格が結合した新しいC₂₇N₃タイプのアルカロイドである。

Nankakurine Aは、2個のシクロヘキサン環と2個のピペリジン環から成るスピロ結合をもつアルカロイドで、nankakurine Bは nankakurine AのN-1-メチル体である。

Lycoperine Aは、2個のオクタヒドロキノリン環が1個のピペリジン環を介して結合したアルカロイドである。

3) 推定生合成経路

単離された新規アルカロイドのうち、senepodine Aは、ペレチエリンよりキノリチジン中間体およびsenepodine Hを経由して生合成され、lycoperine Aは、2個のオクタヒドロキノリン中間体とピペリジンが結合することにより生成され、lyconadine Aおよびnankakurine Bは、ペレチエリンより生成したフレグマラン骨格を経て生合成され、himeradine A, complanadine A, sieboldine Aは、フレグマラン骨格より生成したフラベリダン骨格を経由して生合成されたと推定している。

本研究では、4種の日本産ヒカゲノカズラ科植物より、多彩で複雑な環骨格をもつ新規リコポジウムアルカロイド10種を単離し、高分解MS、最新の2次元NMR等のスペクトルデータに基づいて構造を明らかにしている。これらのアルカロイドは、分離・構造解析が難しいにもかかわらず、また、最新の分離・分析法を組み合わせることにより、効率良く分離・分析が達成されている。また、単離したアルカロイドは、これまで報告されている多彩で膨大なリコポジウムアルカロイドの生合成を考察する上で極めて重要な位置を占めるものが多く、天然物化学の分野で優れた研究成果をあげたものといえる。本研究成果は、国際学術誌に既に10報発表されており、博士(薬学)の学位を受けるに十分値する業績と判断された。