

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19710194

研究課題名（和文）蓮子心に由来するアルカロイドの構造および合成に関する研究

研究課題名（英文）Structural and Synthetic Study on Alkaloids Derived from Embryo of *Nelumbo nucifera* Gaertner

研究代表者

西村 克己（NISHIMURA KATSUMI）

神戸薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：40441208

研究成果の概要：「蓮子心」は、スイレン科の植物ハスの種子「蓮子」の中にある成熟した緑色の胚芽であり、台湾、香港、中国などで漢薬として用いられている。蓮子心にはその成分として、ネフェリンなどのアルカロイドが含まれている。本研究では、これらアルカロイドの不斉合成法を開発し、その大量合成を可能とした。また、蓮子心に微量しか含まれない、構造的にも極めて特徴的な新規アルカロイドの合成法の端緒を開くことができた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	270,000	2,170,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：天然物有機化学、不斉合成、蓮子心、アルカロイド

## 1. 研究開始当初の背景

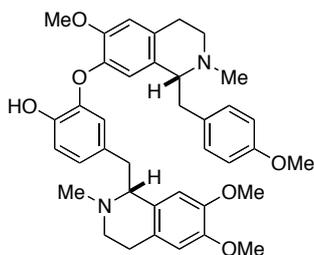
「蓮子心（レンシシン）」は、スイレン科の植物・ハス（*Nelumbo nucifera* Gaertner）の種子である「蓮子（レンシ）」の中に含まれる、成熟した緑色の胚芽であり、台湾、香港、中国などで漢薬として用いられている。

『中薬大辞典』（上海科学技術出版社、小学館編集、1985年、2750ページ）には、その薬効として、心を清める、熱を去る、止血する、精を洩らせる、等が挙げられている。

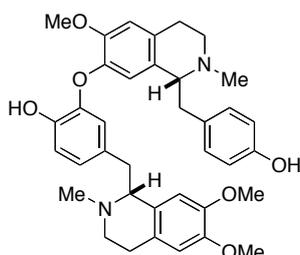
このような薬効を持つ蓮子心の有効成分について、我が国でも早く1950年代から

天然物化学者による成分研究が行われ、1960年代半ばには、ネフェリン、リエンシニン、イソリエンシニン等が主アルカロイドとして、単離、構造決定されている（古川 宏、『薬学雑誌』、84巻、335-338ページ、1965年）。

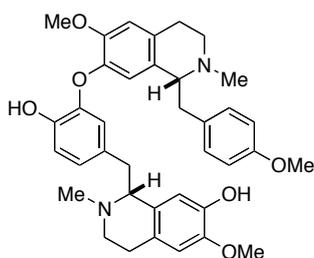
これら三つの成分は、その化学構造を下図に示すとおり、二つのベンジルテトラヒドロイソキノリンがエーテル結合を介して二量化したビスベンジルイソキノリンアルカロイドであり、構造化学的、合成化学的にも非常に興味深い化合物である。



Neferine

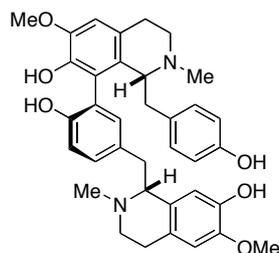
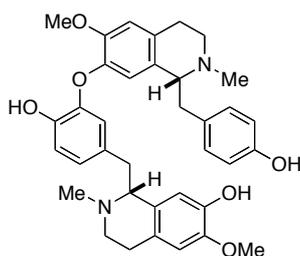


Liensinine



Isoliensinine

我々の研究室でも最近、蓮子心の活性成分、特にアルカロイド成分についてその探索を行い、上に挙げた三つの主アルカロイドの他に、微量成分として、いくつかのベンジルイソキノリンアルカロイドや、その二量体であるビスベンジルイソキノリンアルカロイドを新たに単離、構造決定している。その中には、二つのベンジルイソキノリンが、エーテル結合ではなく、炭素-炭素結合を介して二量化した、構造化学的に極めて興味深く、かつ合成化学的にも非常に挑戦的な化合物も含まれている（下図）。



一方、蓮子心の生物活性や薬理活性に関する研究は、成分研究が早く1950年代から行われてきたのとは対照的に、また蓮子心が漢薬として用いられているにもかかわらず、これまでほとんど行われておらず、ようやく近年になって盛んになってきた。しかしながら、最近のこれらの研究は、蓮子心そのもの、あるいは蓮子心の粗抽出物を用いての研究であり、その中に含まれる一つ一つの成分に着目した研究は極めて少ない。

したがって、蓮子心の薬理学的研究は、その作用機序はもとより、薬理活性そのものについても、未だほとんど明らかにはなっていない。

この理由の一つとして、蓮子心からそのアルカロイド成分を純粋に単離することに伴う困難が挙げられる。また、微量アルカロイド成分については、そもそも蓮子心に極めて少量しか含まれていないため、活性試験や薬理試験を行うに十分な量の試料が確保できないという問題がある。

このような背景のもと、本課題では、蓮子心に含まれるアルカロイド成分についての研究を行うこととした。

## 2. 研究の目的

本研究は、蓮子心の有効成分、とりわけアルカロイド成分の構造化学的特徴を明らかにするとともに、その不斉合成法を開拓し、これらアルカロイド成分の活性、薬理試験を行うための材料供給の基盤を確立することを目的とする。

特に、蓮子心に含まれるビスベンジルイソキノリンアルカロイドを短工程かつ高収率で不斉合成できる方法論の開発に重点を置き、新たな不斉合成反応の開発等、この型のアルカロイド合成の一般法を目指したい。

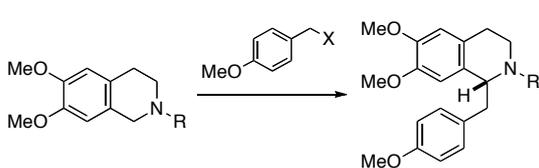
また、ネフェリンに代表される蓮子心の主アルカロイドは、二つの不斉中心を有している。したがって、天然型の立体配置の他に、三つの立体異性体（エナンチオマーおよび2種のジアステレオマー）が存在可能である。本研究では、これら3種の立体異性体の不斉合成を行い、天然型と合わせて4種すべての立体異性体を供給し、立体化学と生物活性、薬理活性との間の相関に関する知見を得るための試料を調製する。

本課題は、蓮子心のアлкаロイド成分について、合成化学的、また薬学的アプローチにより、その基礎的研究を行う。

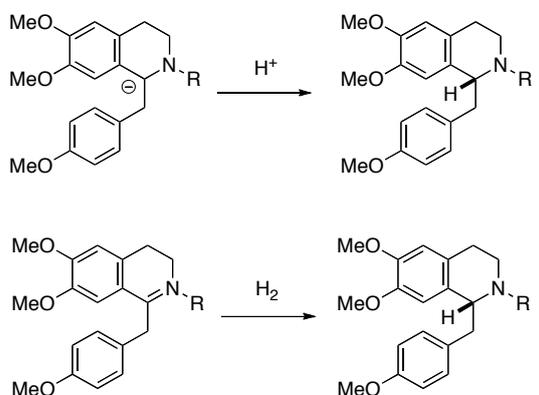
### 3. 研究の方法

蓮子心に由来するベンジルテトラヒドロイソキノリン型のアルカロイドを不斉合成するため、高効率、かつ高立体選択的な不斉点構築反応について検討を加える。すなわち、ベンジルイソキノリンアルカロイドの不斉合成法として、不斉アルキル化、不斉プロトン化、不斉水素化、不斉閉環反応等が検討対象となる。

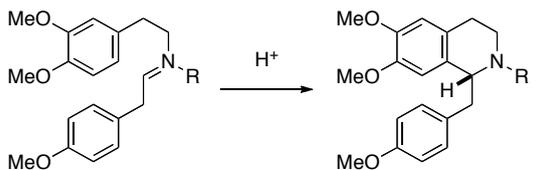
これらのうち、不斉アルキル化は側鎖であるベンジル基の導入と不斉点の構築を同時に行うことができる効率性がある。



また、不斉プロトン化（下図上段）と不斉水素化（下段）は、プロトン源あるいは水素を重水素同位体に変えることにより、重水素標識体を合成できる応用性がある。



不斉閉環反応は、イソキノリン環の形成と側鎖の導入、さらに不斉点をも同時に構築可能な合成法であり、Pictet-Spengler 反応がその代表である。

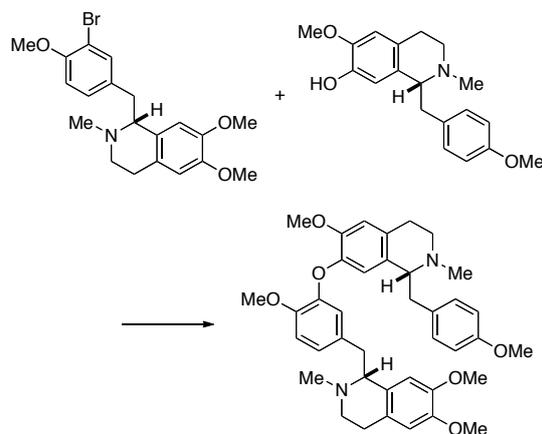


Pictet-Spengler 反応は、一般に、イソキノリン骨格の合成に有用であるが、本研究で

目的とする、すなわち側鎖がベンジル基である、ベンジルイソキノリンの合成に本反応を適用すると、収率の低下等、困難を伴うことが多い。したがって、この点を克服し、かつ同時に不斉点を効率的に構築できる、新たな立体選択的 Pictet-Spengler 反応の開発が実際の目標となる。

本研究では、これらの検討対象のうち、不斉アルキル化と不斉閉環反応について重点的に検討を行った。

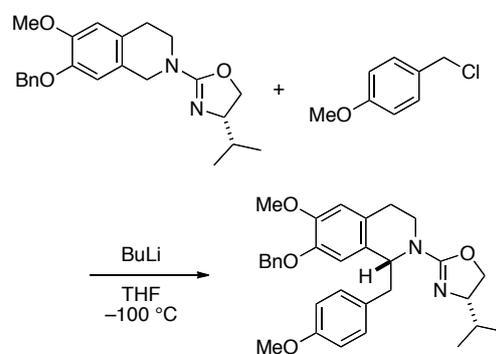
また、蓮子心のアлкаロイドは、ベンジルイソキノリンの二量体であるため、その合成にはイソキノリン2分子をカップリングさせる必要がある。



近年報告されている、銅、パラジウム、ニッケル等の遷移金属を触媒とするフェノールカップリング反応を本合成に適用し、二量体形成のための最適条件を見出して、ビスベンジルイソキノリンアルカロイドの合成を完成させる。

### 4. 研究成果

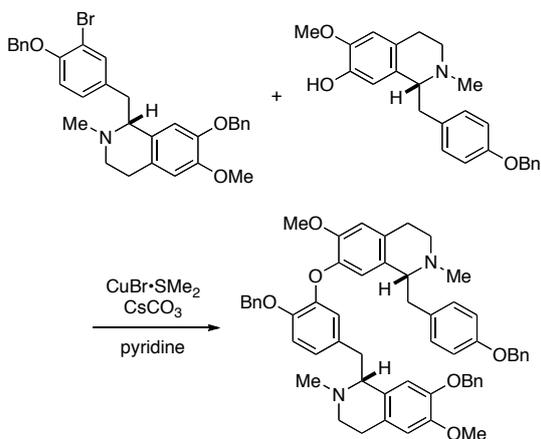
上述の研究計画に基づき、不斉アルキル化によるベンジルイソキノリンの立体選択的合成について検討を行った。



その結果、L-バリン由来のオキサゾリンを

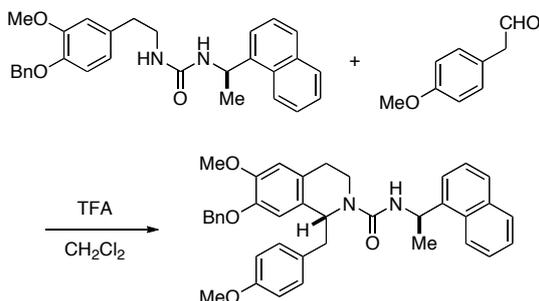
キラル補助基とする、Gawley らによって開発された不斉アルキル化反応 (Gawley, R. E.; Hart, G. C.; Bartolotti, L. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 175-181.) を用いると、蓮子心のアルカロイド合成に必要なベンジルイソキノリンが極めて高ジアステレオ選択的に得られることを見出した。さらに、キラル補助基を D-バリン由来のオキサゾリンに変えることにより、天然型とは逆の立体配置を有するベンジルイソキノリンを不斉合成することができた。

得られたベンジルイソキノリンの二量化反応は、銅塩を用いる Ullmann カップリングにより達成することができた。



条件検討の結果、収率を向上させることができ、蓮子心由来のビスベンジルイソキノリンアルカロイドの大量合成が可能となった。

また、不斉閉環反応によるイソキノリン骨格構築へのアプローチとして、(R)-1-(1-ナフチル)エチル基をキラル補助基とする、新たなジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 反応の開発を行った。



本反応は、そのジアステレオ選択性に改良の余地を残すものの、収率よく目的のベンジルイソキノリンを与える。また、生成する二つのジアステレオマーの分離が極めて容易であり、ベンジルイソキノリンアルカロイドの不斉合成法として、実用的特徴を備えている。

以上本研究では、蓮子心に含まれるビスベンジルイソキノリンアルカロイドの不斉合成法の開発を行った。不斉アルキル化、新たに開発したジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 反応、および Ullmann カップリングを鍵反応として、蓮子心の主アルカロイド・ネフェリンのエナンチオマーおよびジアステレオマー 2 種を不斉合成することができた。また、この方法論により、蓮子心に微量しか含まれない新規アルカロイドの不斉合成を達成することができた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 5 件)

- ① 西村克己、棚橋孝雄  
蓮子心に由来するビスベンジルイソキノリンアルカロイドの合成  
第 57 回日本薬学会近畿支部総会・大会  
2007 年 10 月 27 日  
大阪
- ② 西村克己、棚橋孝雄  
不斉アシル Pictet-Spengler 反応の開発  
日本薬学会第 128 年会  
2008 年 3 月 26 日  
横浜
- ③ 堀居真二、西村克己、棚橋孝雄、杉本由美、山田潤  
蓮子心のアルカロイド Neferine の誘導体の合成  
日本生薬学会第 55 回年会  
2008 年 9 月 19 日  
長崎
- ④ 西村克己、堀居真二、棚橋孝雄  
不斉 Pictet-Spengler 反応による蓮子心の新規アルカロイドの合成  
第 58 回日本薬学会近畿支部総会・大会  
2008 年 10 月 25 日  
神戸
- ⑤ 堀居真二、西村克己、棚橋孝雄、杉本由美、山田潤  
蓮子心のアルカロイド Neferine の立体異性体の合成と薬理活性  
日本薬学会第 129 年会  
2009 年 3 月 28 日  
京都

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西村 克己 (NISHIMURA KATSUMI)  
神戸薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号：40441208

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：