

平成 21 年 6 月 4 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19890203
 研究課題名（和文） 新規リコポジウムアルカロイドの探索と
 生合成に関する化学的アプローチ
 研究課題名（英文） Discovery of novel Lycopodium alkaloids and
 chemical investigation of the biosynthetic pathway.
 研究代表者
 片川 和明 (KATAKAWA KAZUAKI)
 国際医療福祉大学・薬学部・助教
 研究者番号：90433606

研究成果の概要：

富山県にて採集したヒカゲノカズラの成分探索を行い、新規化合物 4 種を含む 13 種のアルカロイド類を単離、構造解析した。また千葉県にて採集したトウゲシバの成分探索を行い、新規骨格を有するアルカロイドを含む 6 種の新規化合物の構造を明らかとした。栃木県産トウゲシバの成分探索にも着手し、得られたアルカロイド類の構造解析を進めている。さらにヒカゲノカズラ属植物に含有されるアルカロイド類の生合成模擬的合成についても検討した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,320,000	0	1,320,000
2008 年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、天然物化学、アルカロイド、生合成、構造解析

1. 研究開始当初の背景

ヒカゲノカズラ科リコポジウム属植物に含有されるアルカロイド類はリコポジウムアルカロイドと称され、多様な環状構造を有している。リコポジウムアルカロイドの多くは、リジン由来の C₈N₁ ユニットが縮合し、さらに環化、酸化還元、転位反応などを経て生合成されると言われている。しかしながら近年、これまでに提唱されている生合成経路に単純に由来するとは考えにくい、新しいタイプのリコポジウムアルカロイド類が数種発見された。これらの新奇なリコポジウムアルカロイドの生合成経路は、論文中で推定さ

れてはいるもののその詳細は未解明のままであり、推定されている経路とは別の生合成経路も考えられた。

2. 研究の目的

今回の研究では以下に示す 2 種の手法を組み合わせ、リコポジウムアルカロイド生合成における化学的知見を得ることを目的とした。

(1) 詳細な成分研究を行うことで新規リコポジウムアルカロイドを探索するとともに、生合成における鍵中間体もしくは鍵中間体の構造を示唆する化合物を発見する。サンプル

が多量に得られた場合には、化学変換を行うことで推定生合成経路における化学的知見を得る。

(2) 推定生合成経路における鍵中間体を化学的に合成し、生体内模擬的 (バイオメティック) な化学変換を行うことでリコポジウムアルカロイド生合成に関する化学的知見を得る。

(1) と (2) を組み合わせることで、推定代謝マップを作成し、リコポジウムアルカロイド生合成経路に関する化学的根拠を提出する。

3. 研究の方法

今回の研究では、2種のアプローチ (1. 成分探索、2. 全合成) から研究を行い、最終的にこれらを組み合わせてリコポジウムアルカロイド生合成における化学的根拠を提出することを目的とした。以下にそれぞれの研究方法について述べる。

(1) 成分探索によるアプローチ

富山県、千葉県、栃木県にて採集したヒカゲノカズラ科植物よりメタノールエキスを調製し、各種クロマトグラフィーを用いてアルカロイド成分の探索を行う。得られたアルカロイド類に関して、機器分析データの収集と解析を行い、構造を明らかとする。十分量のサンプルが得られた場合には、化学的手法による化合物間の化学的関連付けも行い構造を確立する。得られたアルカロイド類と既知アルカロイド類の構造から推定代謝マップを作成する。

(2) 全合成によるアプローチ

まず、我々が独自に推定したセルミジン C (1) の推定生合成経路について検討を行う (図 1)。

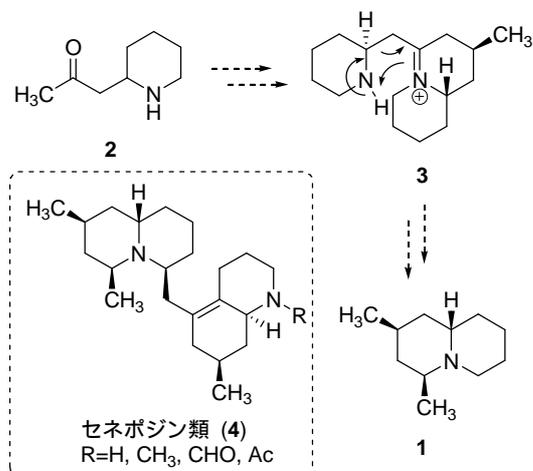


図 1 合成計画と目的物

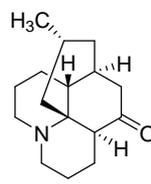
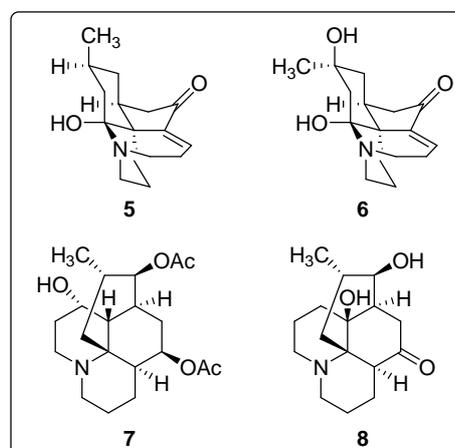
リコポジウムアルカロイド類の生合成前駆体としても知られるペレチエリン (2) を出発物質とし、我々が独自に推定した中間体 (3) を合成する。次いで 3 のシグマトロピー反応による 1 の生成の可否を検討する。さらにこの合成ルートを生セネポジン類 (4) の全合成研究へと発展させるとともに、成分探索によるアプローチから推定した生合成鍵中間体の合成も検討する。

4. 研究成果

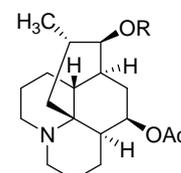
(1) 富山県産ヒカゲノカズラの成分探索

富山県にて採集したヒカゲノカズラのアルカロイド成分を探索し、新規化合物 4 種 (5~8) および 9 種の既知アルカロイド類 (9~17) を単離した (図 2)。

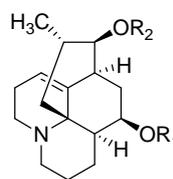
New alkaloids



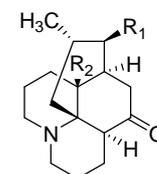
リコポジン (9)



11 R: Ac



13 R₁: Ac, R₂: H
14 R₁: Ac, R₂: Ac



16 R₁: H, R₂: OH

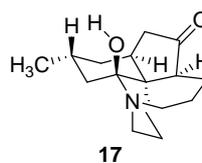


図 2 富山県産ヒカゲノカズラの化学成分

これらの構造は各種スペクトルデータの詳細な解析により推定し、既知化合物については最終的に文献値と一致したことにより明らかとした。今回の研究ではリコポジン (9) を基本骨格とするアルカロイド類 (リコポジン型アルカロイド) が数多く得られたが、その構造中にアセチル基を有するものが非常に多く、生育環境によるアルカロイドプロファイルの違いに興味を持たれる。今後、他県に産出するヒカゲノカズラのアルカロイド成分の検討も行いたいと考えている。

(2) 千葉県産トウゲシバの成分探索

千葉県にて採集したトウゲシバの微量成分に関する探索研究を行い、新規アルカロイド 6 種 (18~23) を単離し、各種スペクトルデータに基づき構造を推定した (図 3)。

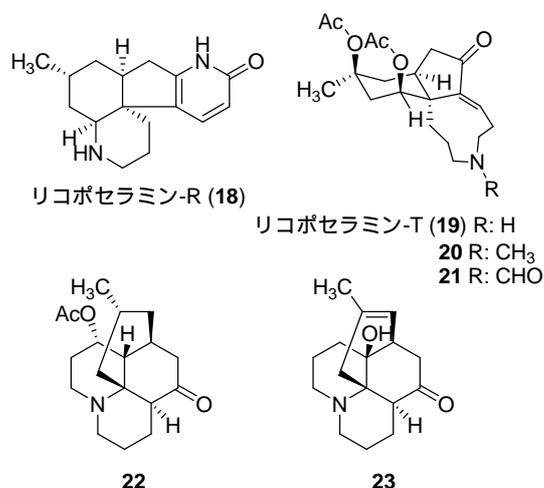


図 3 千葉県産トウゲシバの化学成分

これらのうちリコポセラミン-R (18) はこれまでに例のない 4 環性骨格を有しており、少なくとも 3 種の基本骨格から生合成されうると考えられた (図 4)。

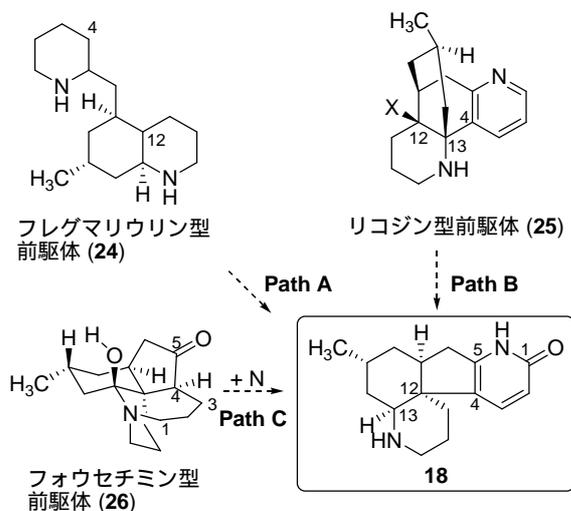


図 4 リコポセラミン-R の推定生合成経路

すなわち 18 の生合成経路は、フレグマリン型前駆体 (24) の 4 位炭素、12 位炭素間の結合生成による経路 (Path A)、リコポジン型前駆体 (25) の 4 位炭素の 12 位への転位反応による経路 (Path B)、フオウセチミン型前駆体 (26) の 1 位炭素-窒素間の結合開裂と窒素の取り込みによる経路 (Path C) が考えられる。今後、本植物のより詳細な成分探索を行うことで、生合成経路解明の糸口となるような化合物を見出したいと考えている。

またリコポセラミン-T (19) の 2,2,2-トリフルオロエチルホルメートによるホルミル化を行ったところ 21 が得られたことから、21 は 19 のホルミル化体であることを化学的にも証明することが出来た。

(3) 栃木県産トウゲシバの成分探索

栃木県産トウゲシバの成分探索に着手し、現在までに 6 種の既知アルカロイド類 (27~32) を単離したほか、オキソルシジン A (27) および B (28) の類縁体と推定した数種の未知物質を得ており、構造解析を進めている (図 5、6)。

27 および 28 の NMR スペクトルはアミド残基に由来すると思われる非常に複雑なスペクトルを与えたが、文献記載の還元体 (33 および 34) へと導くことで構造を明らかとした (図 5)。また未知物質のうち一種は LiAlH₄ により還元すると 34 が得られたことからその構造を 35 と推定し、各種データの収集と解析を行っている。

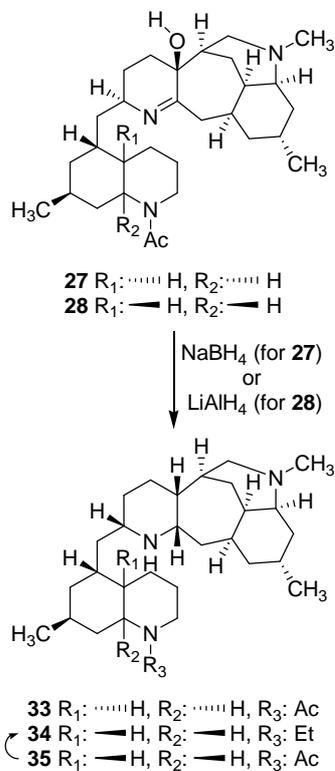


図 5 栃木県産トウゲシバより得られたオキソルシジン類の構造

さらに **29**~**32** の構造は各種スペクトルデータの詳細な解析から明らかとした (図 6)。

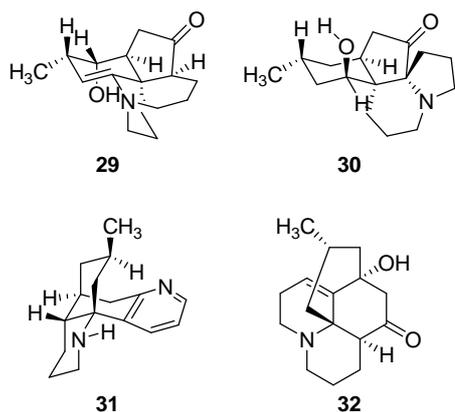


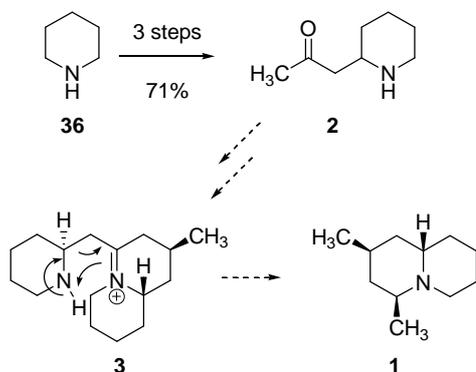
図 6 栃木県産トウゲシバの化学成分

今回の研究結果から、本植物のアルカロイド画分の低極性部はオキソルシジン類 (**27** および **28**) に関連した物質を多く含有することが明らかとなった。オキソルシジン関連化合物の構造解析はその構造の複雑さから非常にチャレンジングな領域であり、現在得られているオキソルシジン関連化合物と推定した構造未知のアルカロイド類の構造解析を行う中で、この挑戦的な課題の打開策を見出したいと考えている。

(4) ペレチエリンを出発物質としたセルミジン C の合成研究

ピペリジン (**36**) よりペレチエリン (**2**) を合成し、我々が独自に推定した生合成仮想中間体 (**3**) の合成を検討中である (図 7)。今後、**3** の合成を達成し、シグマトロピー反応条件に付すことでセルミジン C (**1**) の生成の可否を検討する予定である。

図 7 セルミジン C の生合成模擬合成経路



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)

[雑誌論文](計 2 件)

片川和明、小暮紀行、北島満里子、高山廣光、*Helvetica Chimica Acta*, 92, 445-452 (2009)、査読有り

片川和明、国際医療福祉大学紀要、13、98-99 (2008)、査読なし

[学会発表](計 1 件)

片川和明、小暮紀行、北島満里子、高山廣光、トウゲシバ (*Lycopodium serratum*) より単離した新規アルカロイドの構造、日本薬学会 128 年会 2008 年月 3、パシフィコ横浜

6 . 研究組織

(1)研究代表者

片川 和明 (KATAKAWA KAZUAKI)

国際医療福祉大学・薬学部・助教

研究者番号: 90433606

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし