

ヒカゲノカズラ科植物に含まれるリコポジウムアルカロイドの構造

平 澤 祐 介

星薬科大学 生薬学教室

The *Lycopodium* Alkaloids

Yusuke HIRASAWA

Department of Pharmacognosy, Hoshi University

1. はじめに

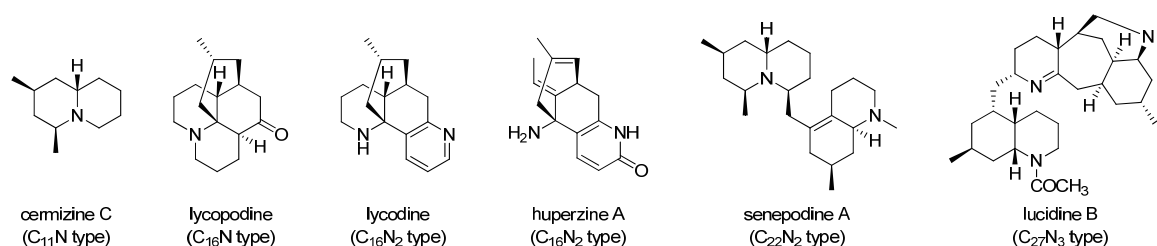
シダ植物ヒカゲノカズラ科 (Lycopodiaceae) は世界中に分布し、*Austrolycopodium* 属 3 種、*Dendrolycopodium* 属 4 種、*Diphasiastrum* 属 21 種、*Diphasium* 属 1 種、*Huperzia* 属 250 種、*Lycopodiastrum* 属 1 種、*Lycopodiella* 属 30 種、*Lycopodiodes* 属 1 種、*Lycopodium* 属 70 種、*Palhinhaea* 属 10 種、*Phlegmariurus* 属 42 種、*Plananthus* 属 1 種、*Pseudodiphasium* 属 1 種、*Pseudolycopodiella* 属 6 種、*Pseudolycopodium* 属 1 種、*Spinulum* 属 3 種、*Urostachys* 属 30 種の計 475 種が知られている。¹⁾

葉は披針形や針状形で長さは 2 mm から 3 cm に収まり、茎に万遍なく付く。茎は数回分岐し、全長 10 cm から 2 m を超すものまであり、地上を這うもの、直立するもの、木に巻きつくものがある。孢子嚢は葉の基部の上面や、茎の先端の孢子嚢穂に生成する。また

Huperzia serrata のように茎の先端部にハート型の無性芽を作る種がある。多くは常緑であるが、*Huperzia crassa* のように赤紫の葉茎を有し、あたかもサンゴを連想させるものも存在する。

日本には約 30 種が自生しているとみられる。最も有名なものとしてヒカゲノカズラ *Lycopodium clavatum* が挙げられる。常緑で刈り取った後も長い間その色を保つ本植物は古くから神聖な植物とされ、神事の際に髪飾りに用いられたり、正月には鏡餅の上に供えられたりしてきた。薬用としては、石松子 (せきしょうし) と呼ばれる孢子が、湿気を吸収しない性質から丸薬のコーティングに用いられてきた。近年ではその粒子の細かさから粉塵爆発を意図的に起こす「dragons breath」という商品として 100 g 3000 円程で売られている。

ヒカゲノカズラ科植物は多彩な環骨格を有するリコポジウムアルカロイドを含むことが知られている。以下に代表的なものを示した。(Scheme 1)

Scheme 1 Representative Known *Lycopodium* Alkaloids.

これらは炭素骨格と窒素数により $C_{11}N$ 、 $C_{16}N$ 、 $C_{16}N_2$ 、 $C_{22}N_2$ 、 $C_{27}N_3$ などの骨格に分類され、約 70 種類の骨格と、それらをもとにした酸化状態や置換基の異なるアルカロイド約 400 種が知られている。²⁾ その中で現在、最も有名なものとして huperzine A³⁾ が挙げられる。

Huperzine A は 1986 年に上海薬物研究所の Liu らによって中国産の *Huperzia serrata* より単離された

$C_{16}N_2$ 型のリコポジウムアルカロイドで、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用が見出された。近年では、アルツハイマー病に対する治療効果や記憶力の増強が認められたことから、サプリメントとして販売されてもいる。以上のことや、その構造の面白さからリコポジウムアルカロイドは、天然物化学者のみならず合成化学者から注目を集めており、多くの研究が行われている。⁴⁾

生合成に関しては未解明な部分が多い。最も古くから知られ多くの骨格の基本となる lycopodine⁹⁾ については、lysine を由来とする piperideine を経由し、それに酢酸分子が加わった、pelletierine 2 分子から C₁₆N₂、C₁₆N₂ タイプの骨格が生合成されると考えられていた。⁶⁾

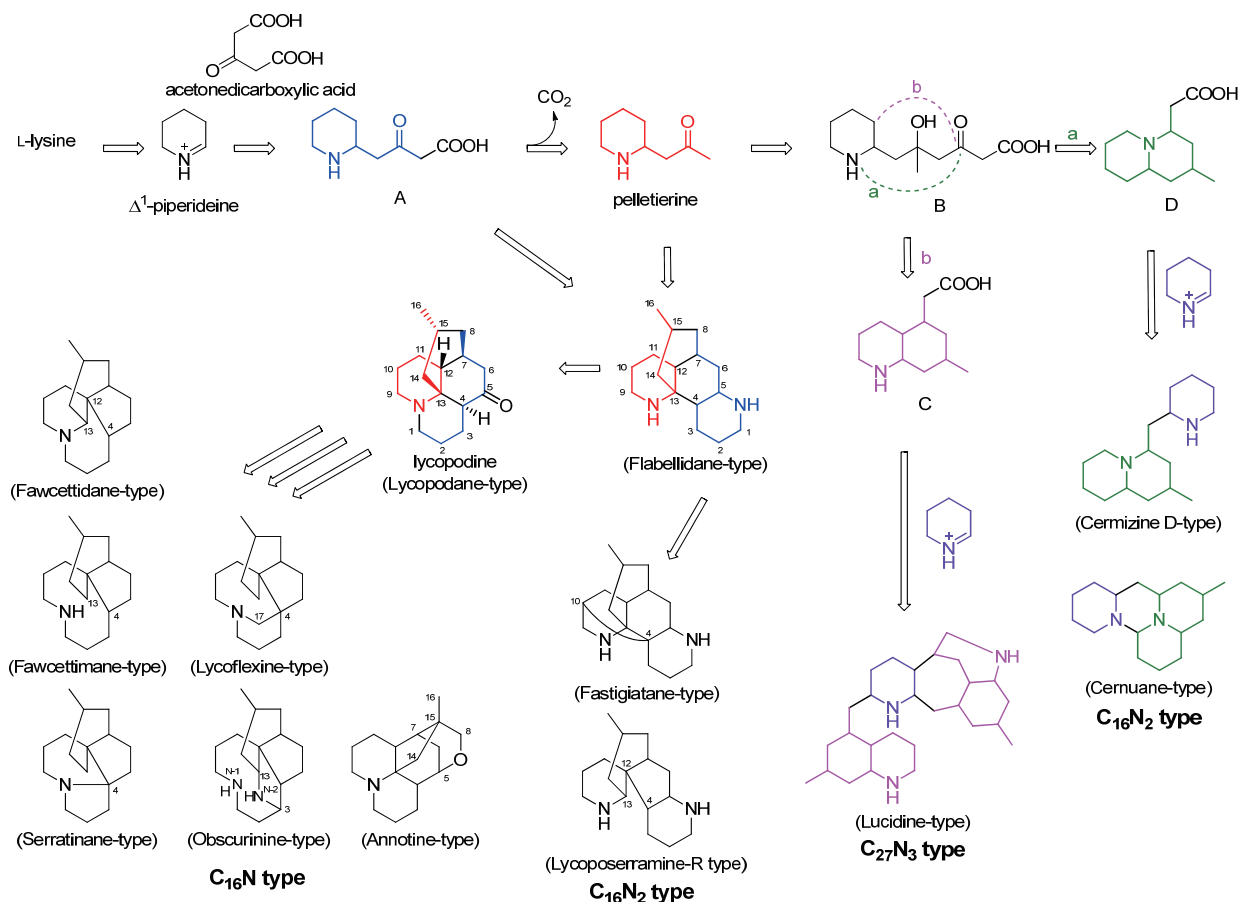
しかし、実際のラベル体の投与実験では 1 分子の pelletierine しか取り込まれず、残りの 1 分子は pelletierine 関連化合物に由来するものと長い間考えられていた。⁷⁾ 1996 年、Spenser らは、lysine 由来の piperideine に酢酸由来のアセトンジカルボン酸が取り込まれることを発見し、得られた中間体 A と脱炭酸生成物 pelletierine が縮合して C₁₆N₂ 型の中間体 (Flabellidane 骨格) が生成し、その後に lycopodine (Lycopodane 骨格) が生合成されることを明らかにした。⁷⁾ (Scheme 2 左上部)

一方、Ayer らは lucidine B に代表される C₂₇N₃ 型のアルカロイドの生合成経路として、pelletierine に 2 分子の C₂ ユニットが縮合した中間体 B を経て、b の経路で閉環した中間体 C が 2 分子と piperidine ユニット 1 分子が縮合して生成する経路を提唱している。⁸⁾ また、中間体 B を経て、a の経路で閉環した中間体 D が、1

分子の piperideine と縮合することにより、C₁₆N₂ 型の Cermizine D 型骨格および Cernuane 骨格が生成すると考えられている。^{9, 10)} (Scheme 2 右部)

なお、本稿で紹介する Fawcettidane 骨格は Lycopodane 骨格の 4 位と 13 位が開裂し、4 位と 12 位が結合したものである。Fawcettimane 骨格は Fawcettidane 骨格の 13 位と窒素原子間が開裂したものである。Lycoflexine 型骨格は Fawcettimane 骨格の 4 位と窒素原子間に新たな炭素原子が付加、結合したものである。Serratinane 骨格は Fawcettimane 骨格の 4 位と窒素原子が結合したものである。Obscurinine 型骨格は Fawcettimane 骨格の 3 位と 13 位間に窒素原子が結合したものである。Annotine 型骨格は Lycopodane 型骨格の 7 位と 8 位が開裂し、7 位と 15 位が結合し、さらに 5 位と 8 位間にエーテル結合を形成したものである。Fastigiatane 骨格は Flabellidane 骨格の 4 位と 10 位が結合したものである。Lycoposerramine-R 型骨格は Flabellidane 骨格の 4 位と 13 位が開裂し、4 位と 12 位が結合したものである。

以下に 2010 年 1 月から 2014 年 7 月までに報告された新規リコポジウムアルカロイドについて述べる。



Scheme 2 Biogenesis of lycopodine and proposed biogenesis of some *Lycopodium* alkaloids.

2. Lycopodane 型の新規アルカロイド

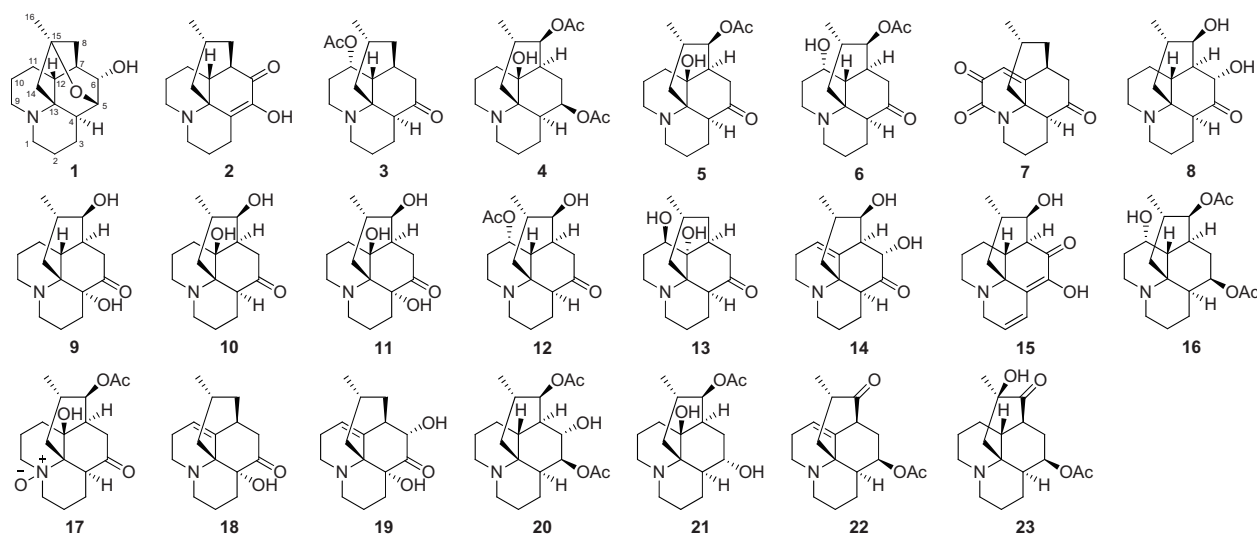


Fig. 1 Structures of Alkaloids having Lycopodane skeleton.

6 α -Hydroxy-5,15-oxide-lycopodane (**1**) と 12-deoxy-huperzine O (**2**) は Yang らによって *Huperzia serrata* より単離された。¹¹⁾ 各種二次元 NMR により相対立体配置まで帰属された。**1** は Lycopodane 骨格の 5 位と 15 位がエーテル結合した珍しい化合物であり、**2** は天然由来として初めて分離された。**2** は *N*-methyl-D-aspartate 受容体の拮抗剤として IC₅₀ 0.92 μ M である。

Acetylycoposerramine M (**3**) は Zhao らによって *Palhinhaea cernua* より単離された。¹²⁾ 各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって絶対立体配置を 4*R*, 7*R*, 11*R*, 12*R*, 15*R* と報告されているが、正しくは 4*S*, 7*S*, 11*S*, 12*R*, 13*R*, 15*R* と考えられる。アセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼ、ヒト慢性骨髄性白血病細胞 K562 に対する阻害活性はない。

12 β -Hydroxy-acetylfawcettiine (**4**)、8 β -acetoxy-12 β -hydroxylycopodine (**5**)、8 β -acetoxy-11 α -hydroxylycopodine (**6**) は Li らによって *Lycopodium japonicum* より単離された。¹³⁾ 各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。**4** は X 線結晶解析により絶対立体配置を 4*S*, 5*R*, 7*R*, 8*R*, 12*S*, 13*S*, 15*S* と決定された。**5** は CD スペクトルにおいて、292 nm に正、230 nm に負のコットン効果を示し、serratezomine C¹⁴⁾ と同様であることから絶対立体配置を 4*S* 体と帰属された。**6** は CD スペクトルにおいて 287 nm に正、226 nm に負のコットン効果を示し、lycoposerramine-M¹⁵⁾ および **5** と同様であることから絶対立体配置を 4*S* 体と帰属された。**4-6** のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性および 4 種のヒト癌細胞 COLO-205、QGY-7703、T

HP-1、LOVO に対する細胞毒性は、全て IC₅₀ 100 μ M を上回る。

Obscurumine C (**7**) は Zhang らによって *L. obscurum* より単離された。¹⁶⁾ 構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって相対立体配置まで決定された。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性はない。

6 α ,8 β -Dihydroxylycopodine (**8**)、4 α ,8 β -dihydroxylycopodine (**9**)、8 β -hydroxylycopodoline (**10**)、4 α ,8 β ,12 β -trihydroxylycopodine (**11**)、8 β -hydroxy-11 α -acetoxylycopodine (**12**)、11-hydroxy-12-epilycodoline (**13**)、8 β -hydroxylycoposerramine K (**14**)、8 β -hydroxyhuperzine E (**15**)、11 α -hydroxyacetylfawcettine (**16**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。¹⁷⁾ 各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。**8-12**、**14** は CD スペクトルにおいて 300 nm 付近に正のコットン効果を示したことから、オクタント則により絶対立体配置が推定された。¹⁸⁾ **13** は 286.5 nm に負のコットン効果を示し、12-epilycodoline¹⁹⁾ と同様であることから絶対立体配置を 4*S*, 7*S*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 15*R* と帰属された。**15** は CD スペクトルにおいて 350.5 nm に α , β -不飽和ヘキサノンの n \rightarrow π^* 遷移に起因する負のコットン効果を示したことから、絶対立体配置を 7*S*, 8*R*, 12*R*, 13*R*, 15*S* と推定された。¹⁸⁾

(8 β)-8-(Acetyloxy)obscurumine A (**17**) は Pan らによって *L. obscurum* より単離された。²⁰⁾ 構造は各種二次元 NMR によって相対立体配置まで帰属された。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性はない。

4 α -Hydroxyanhydrolycodoline (**18**)、4 α ,6 α -dihydro-

xanhydrolycodoline (**19**)、6-*epi*-8 β -acetoxy-lycoclavine (**20**) は He らによって *L. japonicum* より単離された。²¹⁾ 構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって相対立体配置まで決定された。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性はない。

8 β -Acetoxy-12 β -hydroxy-epidihydrolycopodine (**21**) は Liu らによって *Phlegmariurus squarrosus* より単離された。²²⁾ 各種二次元 NMR により相対立体配置が帰

属された。LPS 誘導 RAW 264.7 マクロファージ細胞に対する NO 産生阻害はない。KB 細胞に対する細胞毒性は IC₅₀ 50 μ m を上回る。

Obscurumine F (**22**)、obscurumine G (**23**) は Chen らによって *L. obscurum* より単離された。²³⁾ 各種二次元 NMR により相対立体配置が帰属された。KB 細胞に対する細胞毒性は IC₅₀ 50 μ M を上回る。

2. Fawcettimane 型の新規アルカロイド

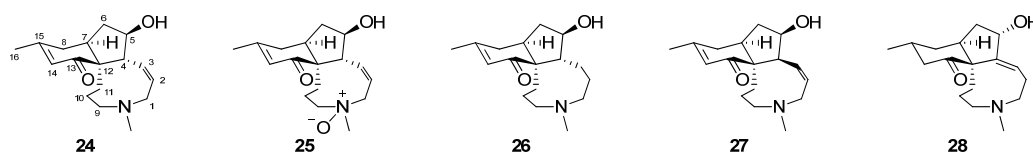


Fig. 2 Structures of Alkaloids having Fawcettimane skeleton.

Lycobscurine A-C (**24-26**) は Pan らによって *L. obscurum* より単離された。²⁴⁾ 構造は各種二次元 NMR および生合成的見地より相対立体配置まで推定された。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性は全て IC₅₀ 200 μ M を上回った。

Obscurumine E (**27**) は Zhang らによって *Lycopodium obscurum* より単離された。構造は各種二次元 NMR により相対立体配置まで帰属された。¹⁶⁾ ア

セチルコリンエステラーゼ阻害活性はない。

(15*R*)-14,15-Dihydroepilobscurinol (**28**) は Wang らによって *Lycopodium japonicum* より単離された。²⁵⁾

各種二次元 NMR により相対立体配置が帰属された。**28** は、CD スペクトルにおいて 296 nm に正のコットン効果を示したことから、オクタント則により絶対立体配置を 5*S*,7*S*,12*S*,15*R* と推定された。

3. Fawcettidane 型の新規アルカロイド

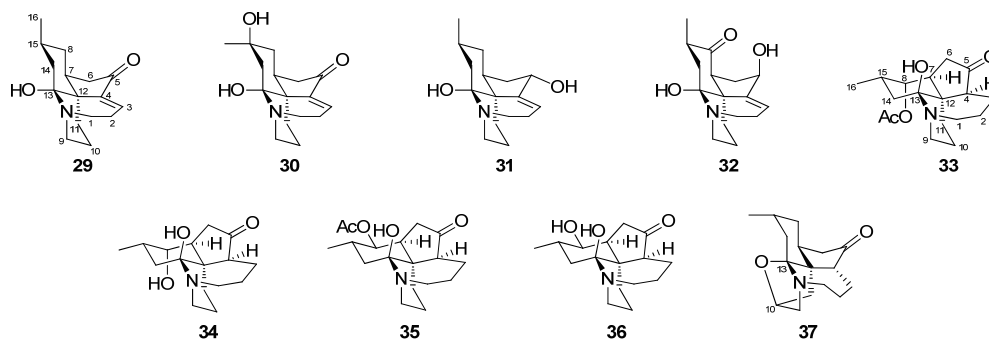


Fig. 3 Structures of Alkaloids having Fawcettidane skeleton.

Lycopoclavamine-A (**29**)、lycopoclavamine-B (**30**)、dihydrolycopoclavamine-A (**31**)、lycoposquarrosamine-A (**32**)、acetylposerratinine (**33**)、8 α -hydroxyfawcettimine-A (**34**)、8 β -acetoxyfawcettimine (**35**)、8 β -hydroxyfawcettimine (**36**) は片川らによって *L. clavatum*、*L. serratum*、*L. squarrosus* より単離された。²⁶⁾ 各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。**33-36** は CD スペクトルにおいて fawcettimine ²⁷⁾

同様 290 nm 付近に正のコットン効果を示したことから絶対立体配置も同様と帰属された。

Obscurumine D (**37**) は Zhang らによって *L. obscurum* より単離された。¹⁶⁾ 相対立体配置は各種二次元 NMR によって帰属された。Fawcettidane 骨格の 10 位と 13 位間にエーテル結合を有する新規骨格アルカロイドである。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性はない。

4. Lycoflexine 型の新規アルカロイド

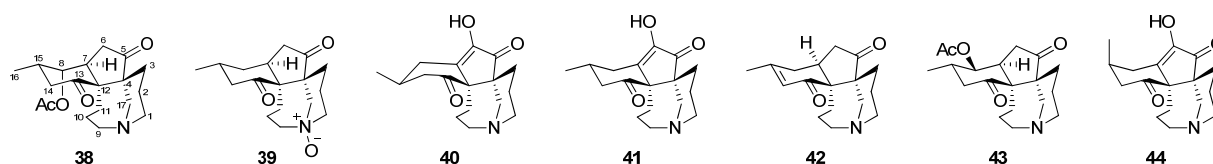


Fig. 4 Structures of Alkaloids having Lycoflexine-type skeleton.

Acetyllycoposerramine-U (**38**)、lycoflexine *N*-oxide (**39**) は片川らによって *L. squarrosus* より単離された。²⁶⁾ 構造は各種二次元 NMR および **38** から lycoposerramine-U²⁸⁾ への変換、lycoflexine²⁹⁾ の **39** への化学変換により、絶対立体配置まで帰属された。

Lycojaponicum E (**40**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。³⁰⁾ 構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって絶対立体配置まで決定された。

6-Hydroxyl-6,7-dehydrolycoflexine (**41**)、14,15-dehydrolycoflexine (**42**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。²⁵⁾ 相対立体配置は各種二次元 NMR によって帰属された。**41** は CD スペクトルにおいて **40** と同様に 260 nm 付近に正、290 nm 付近に負のコットン効果を示したことから、絶対立体配置を

同様であると帰属された。**42** は CD スペクトルにおいて 354.5 nm に α, β -不飽和ヘキサノンの $n \rightarrow \pi^*$ 遷移に起因する正のコットン効果を示したことから、絶対立体配置を *4S, 7S, 12S* と推定された。¹⁸⁾

8 β -Acetyllycoposerramine-U (**43**) は Liu らによって *Phlegmariurus squarrosus* より単離された。²²⁾ 構造は各種二次元 NMR により相対立体配置まで帰属された。LPS 誘導 RAW 264.7 マクロファージ細胞に対する NO 産生阻害はない。

Palcernine A (**44**) は Zhao らによって *Palhinhaea cernua* より単離された。¹²⁾ 構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析により絶対立体配置まで決定された。アセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼ、ヒト慢性骨髄性白血病細胞 K562 に対する阻害活性はない。

5. Serratinane 型の新規アルカロイド

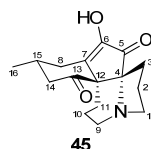


Fig. 5 Structure of Alkaloid having Serratinane skeleton.

6. Fastigiatane 型の新規アルカロイド

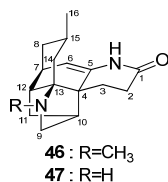


Fig. 6 Structures of Alkaloids having Fastigiataneskeleton.

6-Hydroxyl-6,7-dehydro-8-deoxy-13-dehydroserratinine (**45**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。²⁵⁾ 構造は各種二次元 NMR により相対立体配置まで帰属された。**45** は CD スペクトルにおいて **41** と同様に 266 nm に正、301.5 nm に負のコットン効果を示したことから絶対立体配置を *4R, 12S, 15R* と推定された。

Lyconadin D (**46**)、lyconadin E (**47**) は石内らによって *L. complanatum* より単離された。³¹⁾ 構造は各種二次元 NMR により相対立体配置まで帰属された。**45, 46** はヒトアストロサイトーマ細胞 1321N1 における神経成長因子発現作用を示さない。

7. Cermizine D 型の新規アルカロイド

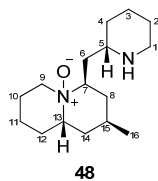


Fig. 7 Structure of Alkaloid having Cermizine D-type skeleton.

8. Flabellidane 型の新規アルカロイド

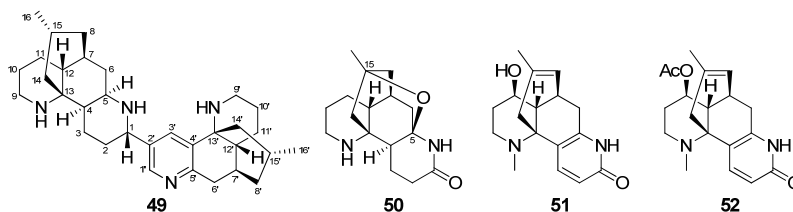


Fig. 8 Structures of Alkaloids having Flabellidane skeleton.

Complanadine E (49) は石内らによって *L. complanatum* より単離された。³¹⁾ 構造は各種二次元 NMR および生合成的見地により相対立体配置まで帰属された。49 はヒトアストロサイトーマ細胞 1321N1 における神経成長因子の発現を 100 μM で 2.8 倍に増加させる。

Casuarine A (50)、casuarine B (51) は Liu らによって *L. casuarinoides* より単離された。³³⁾ 各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。50 は 5 位

(+)-Cermizine D *N*-oxide (48) は Pan らによって *L. obscurum* より単離された。²⁰⁾ 脱 *N*-oxide 体である cermizine D⁹⁾ は筆者らが最初に報告していたが、その絶対立体配置は比旋光度が小さく、不斉全合成された³²⁾ にも関わらず不明であった。Pan らは (+)-cermizine D を同時に単離し、そのものから 48 への化学変換に成功したことから、その絶対立体配置を帰属した。

と 15 位間にエーテル結合を有する新規骨格アルカロイドであり、X 線結晶解析により相対立体配置を決定された。50 はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示さず、51 は IC_{50} 46.6 μM である。

11 β -Acetoxy-*N*-methylhuperzine B (52) は Liu らによって *Phlegmariurus squarrosus* より単離された。²²⁾ 各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。LPS 誘導 RAW 264.7 マクロファージ細胞に対する NO 産生阻害はない。

9. Cernuane 型の新規アルカロイド

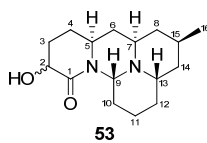


Fig. 9 Structures of Alkaloids having Cernuane skeleton.

2-Hydroxycernuine (53) は Morel らによって *L. cernuum* より単離された。³⁴⁾ 各種二次元 NMR により 2 位と 15 位を除いた相対立体配置が推定された。15 位の立体は既知化合物を例に Fig. 9 のように考えられたが、科学的根拠はない。

10. Annotine 型の新規アルカロイド

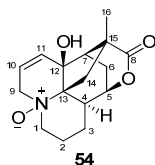


Fig. 10 Structures of Alkaloids having Annotine-type skeleton.

Annotine *N*-oxide (54) は Halldorsdottir らによって *L. annotinum* ssp. より単離された。³⁵⁾ 各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。54 はアセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼに対して IC_{50} 404 \pm 11、>2000 μM である。

11. Lycoposerramine-R 型の新規アルカロイド

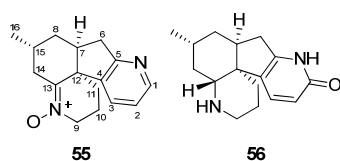


Fig. 11 Structures of Alkaloids having Lycoposerramine-R type skeleton.

Carinatine A (**55**) は Liu らによって *Phlegmariurus carinatus* より単離された。³⁶⁾ 各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。**55** はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示さない。

Huperzimine (**56**) は Yu らによって *H. serrata* より単離された。³⁷⁾ **56** は lycoposerramine-R³⁸⁾ の 13 位エピマーであり、構造は各種二次元 NMR およびケミカルシフト値の計算値との比較により相対立体配置まで推定された。**56** は **55** と同じ骨格を有する。

12. 新規骨格を有するアルカロイド

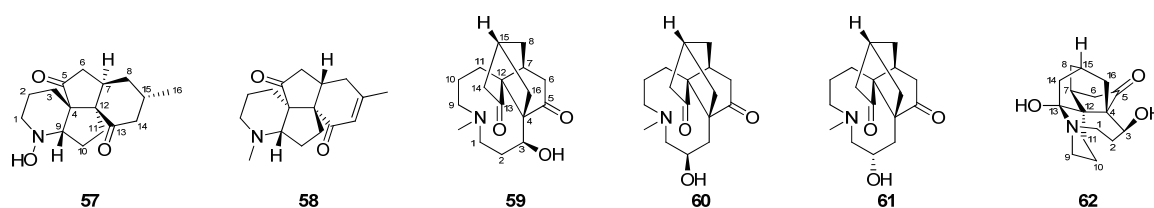


Fig. 12 Structures of Alkaloids having Novel skeleton.

Carinatine B (**57**) は Liu らによって *Phlegmariurus carinatus* より単離された。³⁶⁾ **57** は Fawcettimane 骨格の 4 位と 9 位が結合した新規骨格アルカロイドである。各種二次元 NMR によって相対立体配置が帰属された。**57** はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示さない。

Lycojaponicum C (**58**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。³⁹⁾ **58** は **57** と同じ骨格を有する。各種二次元 NMR および X 線結晶解析により絶対立体配置が 4*S*,7*S*,9*S*,12*S* と決定された。BV2 マクロファージにおける LPS 誘導 pro-inflammatory factor に対して IC₅₀ 64.97 ± 14.09 μM である。アセチルコリンエステラーゼに対して 200 μM の濃度で活性を示さない。

Palhinine A (**59**) は Zhao らに⁴⁰⁾、また palhinine B (**60**)、palhinine C (**61**) は Dong ら⁴¹⁾ によって *Palhinhaea cernua* より単離された。**59-61** は Fawcettimane 骨格の 4 位と 16 位が結合した新規骨格

を有する。**59** の構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって絶対立体配置まで決定された。**60, 61** の構造は各種二次元 NMR および生合成的見地から絶対立体配置まで推定された。**59** はアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示さず、ヒト慢性骨髄性白血病細胞 K562 に対して IC₅₀ 0.96 μM である。**60, 61** はアセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼに対して 50 μM の濃度で活性を示さない。

Palhinine B (**62**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。²⁵⁾ **60** と同じ名前であり紛らわしい。Palhinine B (**60**) は 2013 年 7 月 1 日に出版され、その翌日に palhinine B (**62**) の論文が受理されたようであり、査読体制の不備が窺える。**62** は Fawcettidane 骨格の 4 位と 16 位が結合した新規骨格を有する。相対立体配置は各種二次元 NMR によって帰属された。**62** は CD スペクトルにおいて 304.5 nm に負のコットン効果を示したことからオクタント則により絶対立体配置を 3*S*,4*S*,7*S*,12*S*,13*R* と推定された。

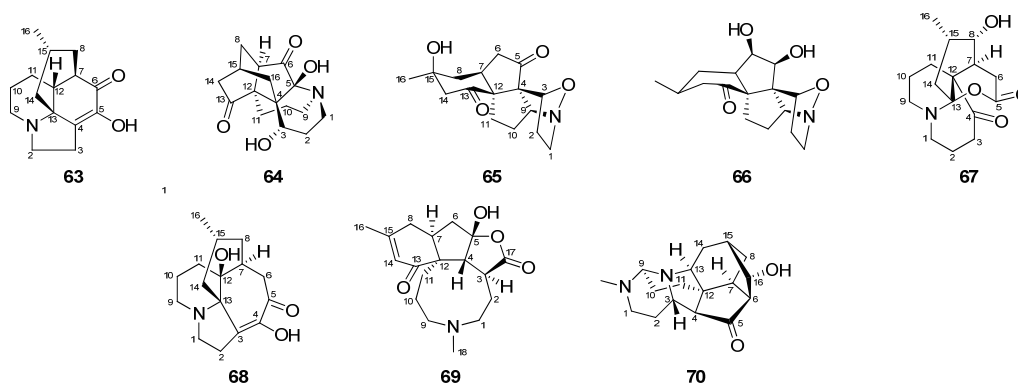


Fig. 13 Structures of Alkaloids having Novel skeleton.

Lycospidine A (**63**) は Cheng らによって *L. complanatum* より単離された。⁴²⁾ **63** は Lycopodane 骨格の 1 位が脱炭し、窒素原子と 2 位が結合した C₁₅N 型の新規骨格アルカロイドである。構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって相対立体配置まで決定された。リコポジウムアルカロイドは一般的に lysine から生合成されるが、**63** は lysine と proline から生合成すると考察された。**63** のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は IC₅₀ 200 μM を上回る。ヒト腫瘍細胞 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7 に対して、IC₅₀ 40 μM を上回る。

Isopalhinine A (**64**) は Dong らによって *Palhinhaea cernua* より単離された。⁴¹⁾ **64** は Fawcettimane 骨格の 4 位と 16 位、窒素原子と 5 位が結合した新規骨格アルカロイドである。構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって相対立体配置まで決定され、DFT 計算 (B3LYP/6-311++G(2d,p) レベル) による比旋光度 (+147.2) と実測値 (+124.0) を比較することで絶対立体配置を 3*S*,4*S*,5*S*,7*R*,12*S*,15*R* と推定された。**64** はアセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼに対して 50 μM の濃度で活性を示さない。ヒト腫瘍細胞 HL-60、SMMC-7221、A-549、MCF-7、SW-480 に対する殺細胞活性、LPS 誘導 RAW 264.7 マクロファージ細胞に対する NO 産生阻害、*Candida albicans* に対する抗菌活性は 40 μM、25 μM、64 μg/mL で示さない。

Lycojaponicum A (**65**)、lycojaponicum B (**66**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。³⁹⁾ **65**, **66** は Fawcettimane 骨格の窒素原子と 3 位がエーテル結合、4 位と 9 位が結合した新規骨格アルカロイドである。構造は各種二次元 NMR および X 線結晶解析によって絶対立体配置まで決定された。BV2 マクロファージにおける LPS 誘導 pro-inflammatory factor に対して IC₅₀ 43.61 ± 12.79、61.98 ± 5.98 μM である。アセチルコリンエステラーゼに対して 200 μM の濃度で活性を

示さない。

8α-Hydroxylycojapodine A (**67**) は Liu らによって *Phlegmariurus squarrosus* より単離された。²²⁾ **67** は Fawcettidane 骨格の 4 位と 5 位が開裂し、6 位と 13 位間にエステル結合を有する新規アルカロイドである。構造は各種二次元 NMR により相対立体配置まで決定された。LPS 誘導 RAW 264.7 マクロファージ細胞に対する NO 産生阻害はない。

Lycojaponicum D (**68**) は Wang らによって *L. japonicum* より単離された。³⁰⁾ **68** は Lycopodane 骨格の 4 位と 13 位が開裂し、3 位と 13 位が結合した新規骨格アルカロイドである。各種二次元 NMR により相対立体配置が推定され、CD の実測値と計算値の比較および Rh₂(OCOCF₃)₄ を用いた CD 測定により、絶対立体配置を 7*S*,12*S*,13*S*,15*R* と帰属された。BV2 マクロファージにおける LPS 誘導 pro-inflammatory factor に対して IC₅₀ 48.61 μM である。

Cernupalhinine A (**69**) は Dong らによって *Palhinhaea cernua* より単離された。⁴³⁾ **69** は Fawcettimane 骨格の 3 位と 5 位間にエステル結合を有する新規骨格アルカロイドである。各種二次元 NMR により平面構造を推定し、計算値の NMR ケミカルシフトと実測値を比較することで相対立体配置が推定され、全合成により絶対立体配置を 3*S*,4*R*,5*S*,7*S*,12*S* と決定された。

Lycopalhinine A (**70**) は Dong らによって *Palhinhaea cernua* より単離された。⁴⁴⁾ **70** は Obscurinine⁴⁵⁾ 型骨格の 6 位と 16 位、N-2 と 9 位が結合した新規骨格アルカロイドである。各種二次元 NMR により相対立体配置が推定され、CD の実測値と計算値の比較を行うことで絶対立体配置を 6*S*,7*S*,9*S*,12*S*,13*S*,15*S*,16*S* と帰属された。アセチルコリンエステラーゼ阻害活性はなく、ブチリルコリンエステラーゼ阻害活性は 50 μM で 31.4% である。

13. 筆者らが単離した新規骨格を有するアルカロイド

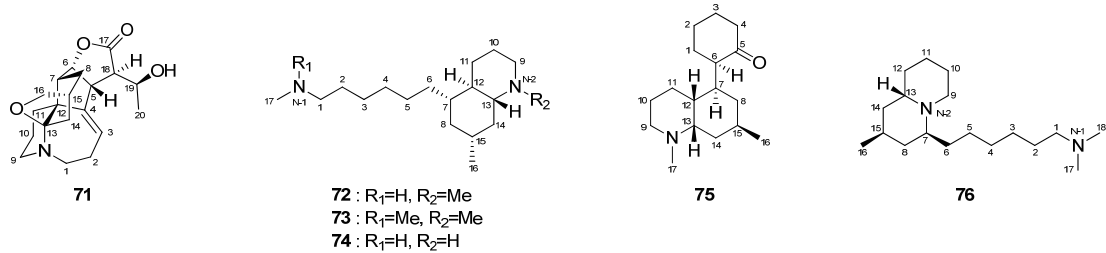


Fig. 14 Structures of Alkaloids having Novel skeleton.

Lycotetrastine A (71) は *H. tetrasticha* より単離した新規アルカロイドで、分子式 C₂₀H₂₇NO₄ を示した。⁴⁶⁾ 71 の平面構造は ¹H-¹H COSY、HMQC、HMBC の解析により Fawcettidane 骨格の 13 位と 16 位にエーテル結合、5 位と 6 位にアセト酢酸が付加した 6 環性の新規骨格を有すると推定した。(Fig. 13)

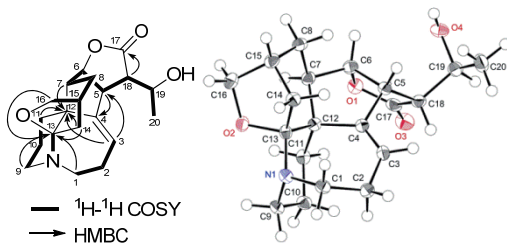


Fig. 13 Selected 2D NMR correlations and X-ray structure of 71.

絶対立体配置は X 線結晶解析により 5*R*,6*R*,7*R*,12*S*,13*R*,15*R*,18*R*,19*S* と決定した。(Fig. 13) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性は IC₅₀ 85 μM である。

Lycobeline A (72) は *H. goebelii* より単離した新規アルカロイドで、分子式 C₁₈H₃₆N₂ を示した。⁴⁷⁾ ¹H-¹H COSY、HMQC、HMBC の解析によりデカヒドロキノリン環にアミノヘキシル基が結合し、さらに 3 つのメチル基が置換した平面構造が明らかとなった。(Fig. 14)

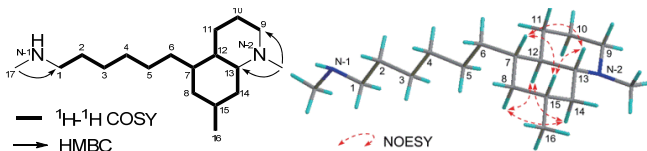


Fig. 14 Selected 2D NMR correlations and relative stereochemistry of 72.

相対立体配置は NOESY の解析により推定した。(Fig. 14) また、lycobeline B (73) は 72 の *N*-1-メチル体、lycobeline C (74) は 72 の *N*-2-脱メチル体と推

定した。72-74 は Phlegmarane 骨格の窒素原子と C-5 が開裂した新規骨格アルカロイドである。A549、HCT 116、HepG2、HL60 に対する細胞毒性は IC₅₀ 100 μM を上回る。

Huperminone A (75)⁴⁸⁾、hupermine A (76)⁴⁹⁾ は *H. phlegmaria* より単離した新規アルカロイドで、それぞれ分子式 C₁₇H₂₉NO、C₁₈H₃₆N₂ を示した。75 の平面構造は ¹H-¹H COSY、HMQC、HMBC の解析によりデカヒドロキノリンとシクロヘキサノンが結合し、さらに 2 つのメチル基が置換したものと推定した。(Fig. 15)

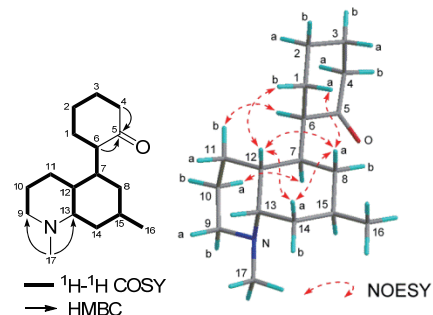


Fig. 15 Selected 2D NMR correlations and relative stereochemistry of 75.

相対立体配置は、NOESY と H-8a のカップリング様式 (ddd, 11.8, 11.8, 11.8 Hz) より推定した。(Fig. 15) 75 は Phlegmarane 骨格の 5 位と窒素原子間の結合の開裂、脱窒、さらに 1 位と 6 位が結合した新規骨格アルカロイドである。A549、HCT116、HepG2、HL60 に対する細胞毒性は IC₅₀ 100 μM を上回る。

76 の平面構造は各種二次元 NMR の解析によりキノリチジン環とアミノヘキシル基が結合し、さらに 3 つのメチル基が置換したものと推定した。(Fig. 16)

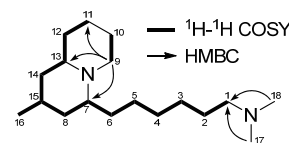


Fig. 16 Selected 2D NMR correlations for 72.

相対立体配置は、NOESY と H-8a のカップリング様式 (ddd, 12.7, 12.7, 12.7 Hz) より推定した。(Fig. 17)

76 は cermizine D の 5 位と窒素原子間の結合が開裂した新規骨格アルカロイドである。HL-60 に対し IC₅₀ 39 μM の成長阻害作用を有する。

代わりに

2010 年 1 月から 2014 年 7 月までの間に、16 種類の新規骨格を含む、76 個の新規リコポジウムアルカロイドが報告された。Lycospidine A (**63**) のように lysine ではなく proline から生合成されたと示唆されるものや、これまで研究が皆無であった *Palhinhaea* 属より単離された palhinine A (**59**)、isopalhinine A (**64**)、lycopalhine A (**70**) などの非常にユニークな構造のアルカロイドの発見は、ヒカゲノカズラ科植物の研究素材としてのポテンシャルの高さを確認せしめた。一方、筆者らは 6 環性の新規骨格アルカロイド lycotettrastine A (**71**)、アミノヘキシル基を有する lycobeline A-C (**72-74**) および hupermine A (**75**)、一置換のシクロヘキサノン環を有する huperminone A (**76**) を報告した。これらはいずれも既存のものにはない特徴を有すること

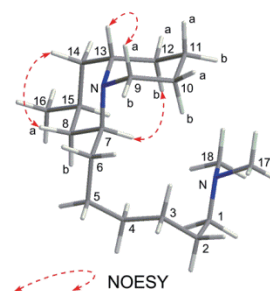


Fig. 17 Selected NOESY correlations and relative stereochemistry of **76**.

から、さらなる研究の発展が望まれる。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、平成 25 年度星薬科大学大谷記念研究助成金を賜りましたことに対し、大谷卓男理事長ならびに田中隆治学長に深く感謝申し上げます。また、本研究の遂行のためにご指導、ご協力を賜りました生薬学教室森田博史教授、金田利夫准教授ならびに同研究室の皆様にも深く感謝致します。

参考文献

- 1) <http://www.theplantlist.org/>
- 2) For reviews of the *Lycopodium* alkaloids, see: (a) Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Morita, H. *Heterocycles* **2009**, *77*, 679. (b) Kobayashi, J.; Morita, H. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Cordell, G. A., Ed.; Natural Products Inc.: Evanston, IL, 2005; Vol. 61, pp 1-57. (c) Ma, X. Q.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 752-772.
- 3) Liu, J. S.; Zhu, Y. L.; Yu, C. M.; Zhou, Y. Z.; Han, Y. Y.; Wu, F. W.; Qi, B. F. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837.
- 4) (a) Ding, R.; Fu, J.-G.; Xu, G.-Q.; Sun, B.-F.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 240. (b) Azuma, M.; Yoshikawa, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11618. (c) Nishimura, T.; Unni, A. K.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3243. (d) Fischer, D. F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926.
- 5) Bodeker, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, *208*, 363.
- 6) (a) Castillo, M.; Gupta, R. N.; Ho, Y. K.; MacLean, D. B.; Spenser, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1074. (b) Castillo, M.; Gupta, R. N.; Ho, Y. K.; MacLean, D. B.; Spenser, I. D. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2911.
- 7) (a) Hemscheidt, T.; Spenser, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3020. (b) Hemscheidt, T.; Spenser, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1799.
- 8) Ayer, W. A.; Browne, L. M.; Nakahara, Y.; Tori, M.; Delbaere, L. T. *J. Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1105.
- 9) Morita, H.; Hirasawa, Y.; Shinzato, T.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7015.
- 10) Nyembo, L.; Goffin, A.; Hootele, C.; Braekman, J. C. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 851.
- 11) Yang, Y.-F.; Qu, S.-J.; Xiao, K.; Jiang, S.-H.; Tan, J.-J.; Tan, C.-H.; Zhu, D.-Y. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, *12*, 1005.
- 12) Zhao, F.-W.; Sun, Q.-Y.; Yang, F.-M.; Luo, J.-F.; He, G.-W.; Liu, F.; Wang, Y.-H.; Long, C.-L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 349.
- 13) Li, B.; Zhang, W.-D.; He, Y.-R.; Lu, L.; Kong, D.-Y.; Shen, Y.-H. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1448.
- 14) Morita, H.; Arisaka, M.; Yoshida, N.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6241.
- 15) Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1163.

- 16) Zhang, X.-Y.; Dong, L.-B.; Liu, F.; Wu, X.-D.; He, J.; Peng, L.-Y.; Luo, H.-R.; Zhao, Z.-S. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2013**, *3*, 52.
- 17) Wang, X.-J.; Li, L.; Si, Y.-K.; Yu, S.-S.; Ma, S.-G.; Bao, X.-Q.; Zhang, D.; Qu, J.; Liu, Y.-B.; Li, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6234.
- 18) Kagan, H. B. *Stereochemistry Fundamentals and Methods. In Determination of Configurations by Dipole Moments, CD or ORD*; Vol 2.
- 19) Ayer, W. A.; Altenkirk, B. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 449.
- 20) Pan, K.; Luo, J.-G.; Kong, L.-Y. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1197.
- 21) He, J.; Wu, X.-D.; Liu, F.; Liu, Y.-C.; Peng, L.-Y.; Zhao, Y.; Cheng, X.; Luo, H.-R.; Zhao, Q.-S. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2014**, *4*, 213.
- 22) Liu, F.; Dong, L.-B.; Gao, X.; Wu, X.-D.; He, J.; Peng, L.-Y.; Cheng, X.; Zhao, Q.-S. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, *16*, 574.
- 23) Chen, Y.; He, H.-W.; Mei, Z.-N.; Yang, G.-Z. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 519.
- 24) Pan, K.; Luo, J.-G.; Kong, L.-Y. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, *15*, 441.
- 25) Wang, X.-J.; Li, L.; Yu, S.-S.; Ma, S.-G.; Qu, J.; Liu, Y.-B.; Li, Y.; Wang, Y.; Tang, W. *Fitoter.* **2013**, *91*, 74.
- 26) Katakawa, K.; Mito, H.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Wongseripipatana, S.; Arisawa, M.; Takayama, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6561.
- 27) (a) Jung, M. E.; Chang, J. *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 2962. (b) Inubushi, Y.; Harayama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3418.
- 28) Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8307.
- 29) (a) Ramharter, J.; Weinstabl, H.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14338. (b) Ayer, W. A.; Fukazawa, Y.; Singer, P. P.; Altenkirk, B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5045.
- 30) Wang, X.-J.; Liu, Y.-B.; Li, L.; Yu, S.-S.; Lv, H.-N.; Ma, S.-G.; Bao, X.-Q.; Zhang, D.; Qu, J.; Li, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5688.
- 31) Ishiuchi, K.; Kubota, T.; Ishiyama, H.; Hayashi, S.; Shibata, T.; Mori, K.; Obara, Y.; Nakahata, N.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 749.
- 32) Nishikawa, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1987.
- 33) Liu, F.; Wu, X.-D.; He, J.; Deng, X.; Peng, L.-Y.; Luo, H.-R.; Zhao, Q.-S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4555.
- 34) Morel, S.; Kerzaon, I.; Roumy, V.; Azaroual, N.; Sahpaz, S.; Joseph, H.; Bailleul, F.; Hennebelle, T. *Biochem. Syst. Ecol.* **2012**, *45*, 188.
- 35) Halldorsdottir, E. S.; Jaroszewski, J. W.; Olafsdottir, E. S. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 149.
- 36) Liu, F.; Liu, Y.-C.; Jiang, W.-W.; He, J.; Wu, X.-D.; Peng, L.-Y.; Su, J.; Chen, X.; Zhao, Q.-S. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2014**, *4*, 221.
- 37) Yu, C.-M.; Calhoun, L. A.; Konder, R. M.; Grant, A. S. *Can. J. Chem.* **2014**, *92*, 406
- 38) Katakawa, K.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 445.
- 39) Wang, X.-J.; Zhang, G.-J.; Zhuang, P.-Y.; Zhang, Y.; Yu, S.-S.; Bao, X.-Q.; Zhang, D.; Yuan, Y.-H.; Chen, N.-H.; Ma, S.-G.; Qu, J.; Li, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2614.
- 40) Zhao, F.-W.; Sun, Q.-Y.; Yang, F.-M.; Hu, G.-W.; Luo, J.-F.; Tang, G.-H.; Wang, Y.-H.; Long, C.-L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3922.
- 41) Dong, L.-B.; Gao, X.; Liu, F.; He, J.; Wu, X.-D.; Li, Y.; Zhao, Q.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3570.
- 42) Cheng, J.-T.; Liu, F.; Li, X.-N.; Wu, X.-D.; Dong, L.-B.; Peng, L.-Y.; Huang, X.-X.; He, J.; Zhao, Q.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2438.
- 43) Dong, L.-B.; Wu, Y.-N.; Jiang, S.-Z.; Wu, X.-D.; He, J.; Yang, Y.-R.; Zhao, Q.-S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2700.
- 44) Dong, L.-B.; Yang, J.; He, J.; Luo, H.-R.; Wu, X.-D.; Deng, X.; Peng, L.-Y.; Cheng, X.; Zhao, Q.-S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9038.
- 45) (a) Hu, T.; Chandler, R. F.; Hanson, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5993. (b) Ayer, W. A.; Kasitu, G. C. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1077.
- 46) Hirasawa, Y.; Astulla, A.; Shiro, M.; Morita, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4126.
- 47) Hirasawa, Y.; Matsuya, R.; Shaari, K.; Lajis, N. H.; Uchiyama, N.; Goda, Y.; Morita, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3971.
- 48) Hirasawa, Y.; Kato, Y.; Wong, C. P.; Uchiyama, N.; Goda, Y.; Hadi, A. H. A.; Morita, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1593.
- 49) Hirasawa, Y.; Kato, Y.; Wong, C. P.; Uchiyama, N.; Goda, Y.; Hadi, A. H. A.; Ali, H. M.; Morita, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1902.

The *Lycopodium* Alkaloids

Yusuke HIRASAWA

Department of Pharmacognosy, Hoshi University

Lycopodium alkaloids are unique heterocyclic alkaloids having C₁₁N, C₁₆N, C₁₆N₂, C₂₂N₂, and C₂₇N₃ types from family Lycopodiaceae and have attracted great interest from biogenetic and biological points of view as well as providing challenging targets for total synthesis. This review covered the structure elucidation and biological activity of new *Lycopodium* alkaloids in the literature from 2010 to July in 2014.