

ルピンアルカロイドの立体化学, 合成, 生理活性—日本産マメ科植物を中心とした研究から

大宮 茂

Stereochemistry, Syntheses and Biological Activity of Lupine Alkaloids
—from Studies on the Leguminous Plants Growing Mainly in Japan

Shigeru OHMIYA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, 2-4-41 Ebara,
Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

(Received April 25, 2007)

Lupine alkaloids have been studied from the viewpoints of biosynthesis, biotechnology, chemotaxonomy, and biological activity, on the basis of the chemical investigation of the leguminous plants of the 28 species belonging to the 9 genera, which mainly grow in Japan. The results obtained have been comprehensively reviewed by authors. This review describes the stereochemistry of lupine alkaloids and focuses on the conformational flexibility of nitrogen-fused systems such as quinolizidine and indolizidine, syntheses of new unusual types of alkaloids from known lupine alkaloids, and pharmacological activity of lupine alkaloids, especially κ -opioid receptor-mediated antinociceptive effects of matrine-type lupine alkaloids.

Key words—Leguminosae; lupine alkaloid; κ -opioid receptor; stereochemistry; synthesis; antinociception

1. 序文

ルピンアルカロイドに関する筆者らの研究は、化学的、生合成、バイオテクノロジー、生物活性、マメ科植物ケモタキソノミーなど幅広い面で検討がなされており、その全体像は、既に総説としてまとめられている。¹⁻⁴⁾ 本総説では、その総説の中にあまり詳しく述べられていないルピンアルカロイドの立体化学、合成、生理活性について記述する。特に、立体化学では窒素の配座の可動性に着目した構造解析、合成においてはルピンアルカロイドとして特異な構造を持つ新塩基の既知アルカロイドからの変換、生理活性については matrine 型アルカロイドが示す κ -オピオイド受容体が関与する鎮痛作用に絞って記述する。

ルピン系アルカロイドは、主にマメ科のソラマメ亜科 (Papilionoideae) の植物に見出され、

quinolizidine 環を基本骨格とするアルカロイドの一群である。通常、二環性の lupinine 型塩基、三環性 cytisine 型並びに四環性の matrine と sparteine 型に区分され、生合成的には L-lysine から cadaverine を経由して合成されると考えられている (Fig. 1)。

われわれは、まずほとんど研究がなされていない日本産及び日本で繁殖している外国原産の植物を中心に研究を進め、その後入手できた中国、タイ国などの外国産の植物 9 属 28 種 (Table 1) について検討を加えた。その結果、51 種の新アルカロイドを含め 106 種のアルカロイドを分離し、それらの構造を絶対配置を含め決定してきた。新アルカロイドの多くは既知ルピンアルカロイドの単純な誘導體 (Fig. 2) であるが、構造の上であるいは生合成的に興味あるアルカロイド (Fig. 3) も含まれている。

2. ルピンアルカロイドの立体化学

Quinolizidine 環は、橋頭位窒素の配座の可動性のために置換基の配置あるいは他の環との結合の状態によって、*trans* 配座で 2 つの環が椅子型 (*trans*-bis-chair), *cis* 配座で 2 つの環が椅子型 (*cis*-bis-chair), *trans* 配座で一方の環がツイスト-ボート型

星薬科大学薬学部 (〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41)

e-mail: ohm550@a4.cktv.ne.jp

現住所: 〒228-0014 神奈川県座間市栗原中央 3-31-62

本総説は、平成 18 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

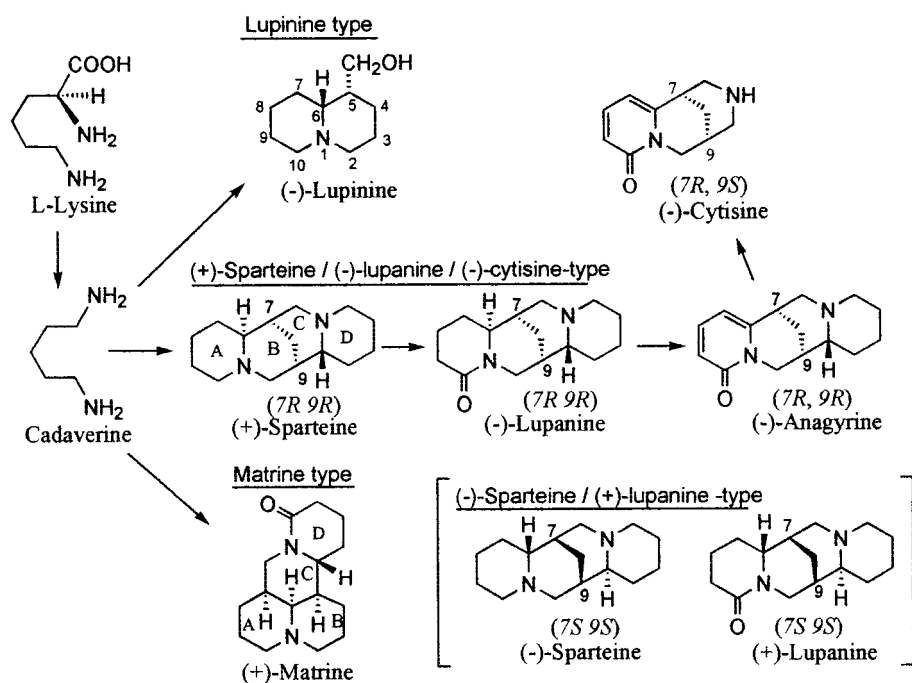


Fig. 1. Structures and Biosynthetic Pathways of Three Types of Lupine Alkaloids

(*trans*-chair-twist) などの配座を取ることが可能である (Fig. 4). これらの配座間では *trans*-bis-chair が最も安定で、ついで *cis*-bis-chair, *trans*-chair-twist が一番不安定とされている.⁵³⁾

2-1. Lupinine 型アルカロイド

2-1-1. (-)Lupinine 及び (+)-Epilupinine 二環性のルピナルカロイドの代表としては lupinine (1), epilupinine (2) がある. とともに quinolizidine 環の 1 位に hydroxymethyl 基を持ち, 互いにエピマーの関係にある (Fig. 5). Epilupinine (2) では, quinolizidine 環が安定な *trans*-bis-chair 配座を取るとき hydroxymethyl 基は equatorial 位にあり, これが最も安定な構造となり, 通常はこの構造として存在する. 一方, lupinine (1) では, quinolizidine 環が *trans*-bis-chair 配座を取るとき hydroxymethyl 基は axial 位にあり, 中性の有機溶媒中では, 1 位窒素と hydroxymethyl 基のヒドロキシ基との分子内水素結合による安定化もありこの構造を取る.

Lupinine (1), epilupinine (2) は, とともに *trans*-bis-chair 配座を取るとは, ¹³C-NMR スペクトルにおいて窒素に隣接する 2-C と 10-C がほとんど同じ化学シフトを持つことから明らかである. また, hydroxymethyl 基は, 1 が axial で, 2 が equatorial であることは, 1 の 3-C のシグナルが 2 のものと比

べて axial-hydroxymethyl 基の γ 効果により高磁場にあることにより説明される.

興味あることに, これらを強酸の塩にすると, 2 では *trans*-quinolizidine 配座 ([2-H]⁺-*trans*) を取るが, 1 では *trans*-bis-chair 配座で hydroxymethyl 基は axial 位をとるもの ([1-H]⁺-*trans*) と *cis*-bis-chair で hydroxymethyl 基は equatorial を取るもの ([1-H]⁺-*cis*) との 1 : 1 の混合物で存在する (Fig. 6).⁵⁴⁾ この帰属は, 窒素の隣接位の炭素の ¹³C-NMR シグナルが, [1-H]⁺-*trans* では $\delta 57.0, 57.9$ と非常に近い値を示すのに対し, [1-H]⁺-*cis* では 2-C のシグナルが $\delta 46.9$ と 10-C の $\delta 55.2$ と比較して高磁場に観察されることから推定された. また, この帰属は, [1-H]⁺-*trans* と [1-H]⁺-*cis* の 6-C のシグナルを比較すると, [1-H]⁺-*trans* の方が 5.6 ppm 高磁場にあり, これは decaline の *cis* 体と *trans* 体における橋頭位炭素の化学シフトの差に符合することからも支持される.

さらに, 1 を四級塩メチオジドにすると *cis*-quinolizidine で hydroxymethyl 基が equatorial の配置した化合物 ([1-CH₃]⁺-*cis*) のみが得られる.⁵⁴⁾ この場合も, 窒素の隣接する 2-C の ¹³C-NMR シグナルが $\delta 53.5$ と 10-C の $\delta 67.3$ と比較して約 14 ppm 高磁場に観察されることから帰属された. ちなみに

Table 1. Distribution of Lupine Alkaloids in Leguminous Plants^{a)}

Types of Alkaloids Leguminous Plants Genera <i>Species</i> (和名/産地)	Matrine		Sparteine		Anagyrine		Cytisine		Lupinine			Piperidine		Tsukushinamine	Lusitanine	Indolizidine
	Matrine	Derivatives	Sparteine	Derivatives	Anagyrine	Derivatives	Cytisine	Derivatives	Lupinine	Derivatives	Ester deriv.	Ammodendrine	Kuraramine			
Sophora																
<i>S. flavescens</i> (クララ)	+	+		+	+	+							+			
<i>S. tomentosa</i> (イソフジ)	+	+			+	+	+	+					+			
<i>S. franchetiana</i> (ツクシムレスズメ)					+	+	+	+					+		+	
<i>S. mollis</i> (パキスタン産)			+	+	+	+	+	+					+			
<i>S. chrysophylla</i> (ハワイ産)	+			+	+	+	+	+					+	+		
<i>S. secundiflora</i> (パキスタン産)			+	+	+	+	+	+								
<i>S. secundiflora</i> (エジプト産)			+	+	+	+	+	+	+							
<i>S. exigua</i> (タイ産)				+	+		+	+								
<i>S. tonkinensis</i> (中国産)	+	+		+		+		+								
<i>S. alopecuroides</i> (中国産)	+	+		+		+	+	+								
<i>S. viciifolia</i> (中国産)	+	+		+			+									
Thermopsis																
<i>T. lupinoides</i> (センダイハギ)			+	+	+	+	+	+					+			
<i>T. chinensis</i> (クソエンドウ)			+	+	+	+	+	+					+			
Baptisia																
<i>B. australis</i> (ムラサキセンダイハギ)					+	+	+	+								
Echinosophora																
<i>E. koreensis</i> (イヌクララ)					+	+	+	+								
Maackia																
<i>M. amurensis</i> (イヌエンジュ, 日本産)			+	+		+	+	+					+		+	+
<i>M. amurensis</i> (中国産)				+	+	+	+	+					+		+	+
<i>M. tashiroi</i> (シマエンジュ)					+		+	+	+	+			+		+	+
<i>M. floribunba</i> (ハネミイヌエンジュ)			+		+	+	+	+	+	+			+		+	+
<i>pubescens</i> (ケハネミイヌエンジュ)					+	+	+	+	+	+			+		+	+
<i>M. hupehensis</i> (中国産)					+	+	+	+	+	+			+		+	+
<i>M. tenuifolia</i> (中国産)						+	+	+	+	+			+		+	+
Euchresta																
<i>E. japonica</i> (ミヤマトベラ)	+	+				+	+	+								
<i>E. formosana</i> (リュウキュウミヤマトベラ)	+	+					+	+								
Lupinus																
<i>L. luteus</i> (キバナノウチワマメ)			+						+	+	+	+				
<i>L. hirsutus</i> (カサバルピナス)				+					+	+	+	+				
<i>L. termis</i> (エジプト産)				+					+	+	+	+				
Cytisus																
<i>C. scoparius</i> (エニシダ)			+	+												
Lygos																
<i>L. raetam</i> (エジプト産)			+	+	+		+	+								

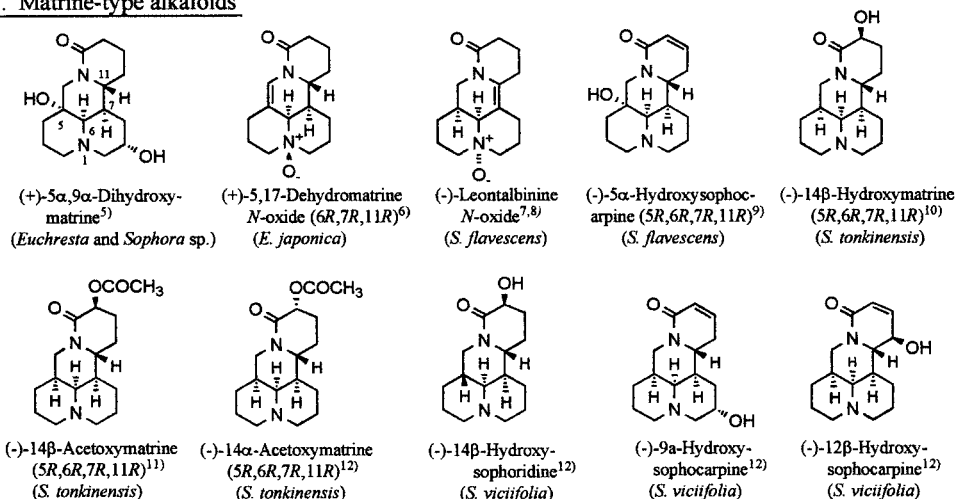
^{a)} (+)-Symbols denote relative amounts of the alkaloids/total base: +<5%, ++<30%, +++>30%.

2では *trans*-bis-chair の構造 ([2-CH₃]⁺) を取ることが図上に示す ¹³C-NMR シグナルから分かる。

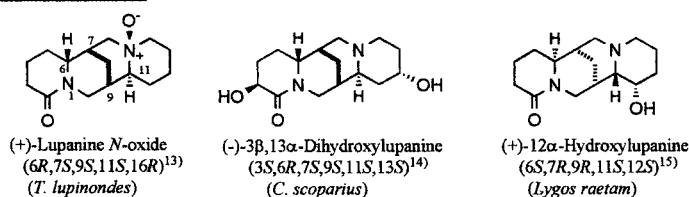
このように quinolizidine 環は置換基による立体障害によって *cis* 配座 (配置) を取り得る。この配

座 (配置) の違いは ¹³C-NMR スペクトルにおいて、*trans* 体では、窒素に隣接する 2-C と 10-C がほとんど同じ化学シフトを示すのに対して、*cis* 体では 10 ppm 前後の差を生じることから区別される

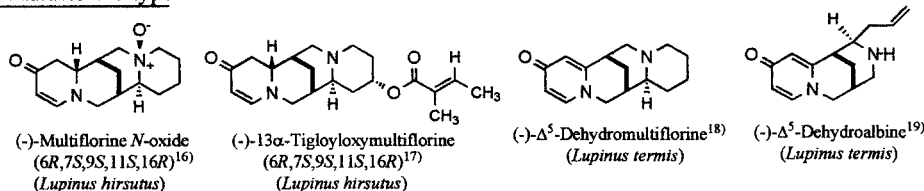
1. Matrine-type alkaloids



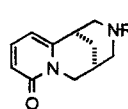
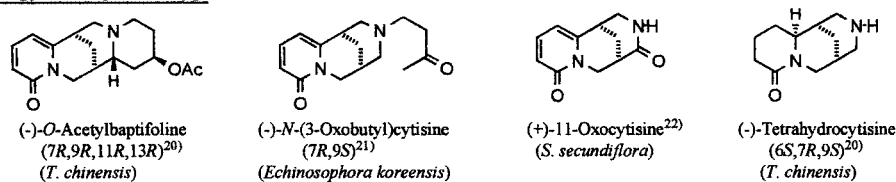
2. Sparteine-type



3. Multiflorine-type



4. Angryrine-Cytisine-type



R = CH₂CH₃, (-)-N-Ethylcytisine (*Echinosophora koreensis*) (7R,9S)²³⁾
 R = COCH₃, (-)-N-Acetylcytisine (*S. tomentosa*)²⁴⁾
 R = CHO, (-)-N-Formylcytisine (*Sophora*, *Thermopsis*, *Euchresta*, *Maackia* sp.) (7R,9S)²⁵⁾
 R = CH₂COOH, (-)-12-Cytisineacetic acid, (*E. japonica*) (7R,9S)²⁶⁾
 R = CH₂CONH₂, (-)-12-Cytisineacetamide, (*S. exigua*) (7R,9S)²⁷⁾

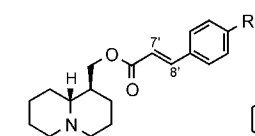
Fig. 2. New Common Lupine Alkaloids Isolated from the Leguminous Plants of Table 1

(Fig. 6).

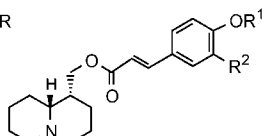
2-1-2. (-)-Epilamprolobine 及びその N-oxide³⁴⁾
 イソフジから得られた(-)-epilamprolobine (3) 及びその N-oxide (4) では、5 位に axial-glutarimidomethyl 基を持つ trans-quinolizidine 構造 (Fig. 7) を取る。³⁴⁾ この構造は、¹H-NMR スペクトルにおいて、11 位 methylene プロトンが 1 位窒素の非共有

電子対あるいは N-oxide 酸素の効果によって低磁場シフトし、¹³C-NMR スペクトルにおいては、2-C と 10-C による吸収が 3 では δ 57.6 と δ 57.2 に、N-oxide (4) では δ 69.5 と δ 69.5 に同じあるいはほとんど同じ位置に観察されることから決定された。また、3 の 3 位メチレン炭素のシグナルが δ 21.2 ppm と高磁場にあることは 5 位の glutarimidomethyl 基

1. Lupinine-type

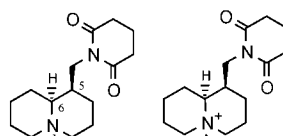


$\Delta^{7,8}$: *trans*, R = OCOC1₃¹⁷⁾
 $\Delta^{7,8}$: *trans*, R = α -L-Rham.²⁸⁾
 $\Delta^{7,8}$: *cis*, R = α -L-Rham.²⁸⁾
 (*Lupinus hirsutus*)

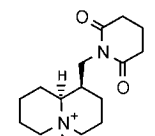


R¹ = R² = H²⁹⁾;
 R¹ = α -L-Rham., R² = H³⁰⁾
 R¹ = β -D-Glu., R² = H³¹⁾;
 R¹ = α -L-Rham., R² = OMe³²⁾
 R¹ = β -D-Glu., R² = OMe³³⁾
 (*Lupinus luteus*)

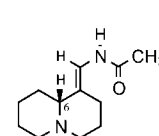
2. Modified Sparteine-type



(-)-Epilamprolobine³⁴⁾
 (5R,6S)
 (*S. tomentos*)

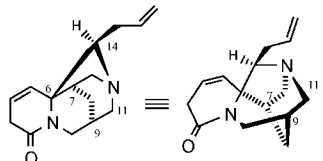


(-)-Epilamprolobine
 N-oxide³⁴⁾ (5R,6S)
 (*S. tomentos*)

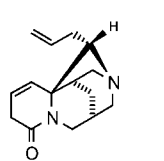


(-)-Lusitanine³⁵⁾
 (6R)
 (*Maackia* sp.)

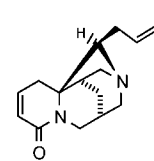
3. Modified Anagyrine-cytisine-type



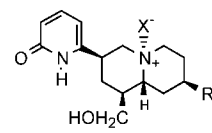
(-)-Tsukushinamine-A (6R,7R,9S,14R)^{36, 37)}
 (*S. franchetiana*)



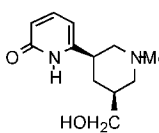
(-)-Tsukushinamine-B³⁸⁾
 (*S. franchetiana*)



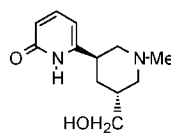
(-)-Tsukushinamine-C³⁸⁾
 (*S. franchetiana*)



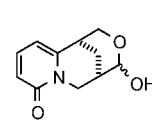
R=H, X=O⁻: (-)-Mamanine
 N-oxide³⁹⁾ (*S. chrysophylla*)



(+)-Kuraramine⁴²⁾
 (*Sophora* flowers)

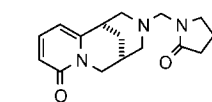


(+)-Isukuramine⁷⁾
 (*Sophora* flowers)

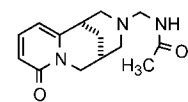


(+)-Hupeol (7S,9R)^{43,44)}
 (*M. hupehensis*)

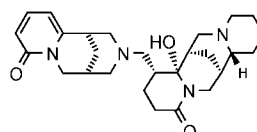
R=OH, X=: (+)-13 β -Hydroxy-
 maminine (7R,9S,11R,13R)^{40,41)}
 (*M. amurensis*)



(-)-N-(2-Oxopyrrolidinomethyl)-
 cytisine⁴⁵⁾
 (*M. amurensis*)

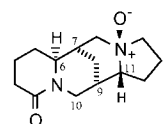


(-)-N-(N-Acetylaminoethyl)-
 cytisine⁴⁵⁾
 (*M. amurensis*)

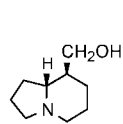


(-)-5 α -(12-Cytisinylmethyl)-6 α -
 hydroxylupanine⁴⁶⁾
 (*M. amurensis*)

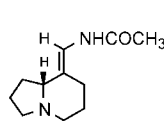
4. Indolizidine-Pyrrrolidine-type



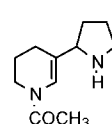
(-)-Camoensidine N-oxide
 (6S,7R,9R,11R,16R)^{47,48)}
 (*M. tashiroi*)



(+)-Tashiromine
 (5S,6R)^{49,50)}
 (*M. tashiroi*)



(-)-Tenuamine⁵¹⁾
 (*M. tenuifolia*)



(+)-Maackiamine⁵²⁾
 (*M. amurensis*)

Fig. 3. New Unusual Lupine Alkaloids Isolated from the Leguminous Plants of Table 1

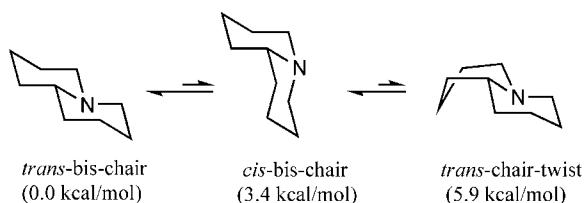
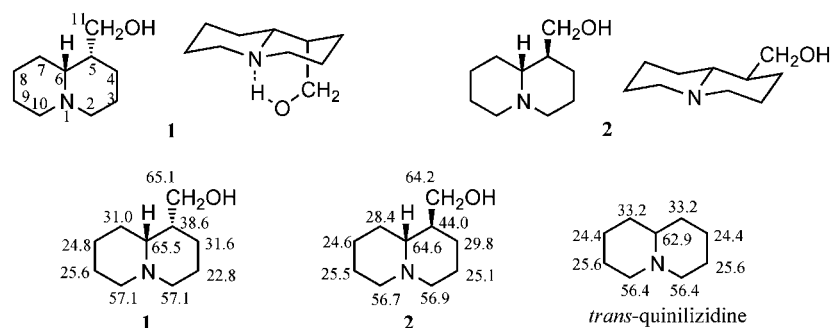
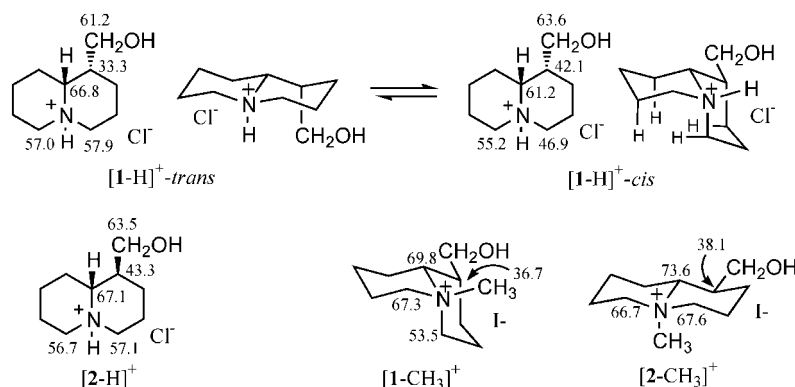
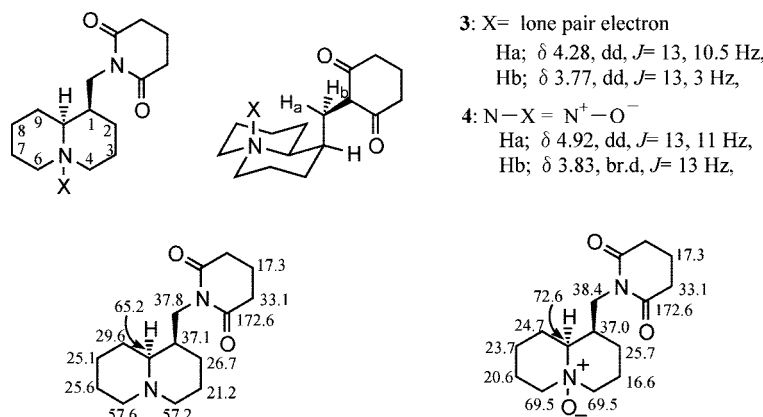


Fig. 4. Conformational Scheme for Quinolizidine
 (Energies are relative to the lowest conformer).

が axial にあることを示している。N-Oxide (4) の ¹³C-NMR スペクトルにおいて、3, 7, 9 位メチレン炭素の約 5 ppm の高磁場シフトは axial-N-oxide 結合による γ 効果で説明される。

2-2. 四環系アルカロイドの立体化学

2-2-1 Sparteine 型アルカロイド Sparteine (5) とその 11-C-エピマーの α -isoparteine (6) がよく知られている。6 では 2 つの quinolizidine 環 (A/B 環と C/D 環) はともに安定な *trans*-bis-chair

Fig. 5. ¹³C-NMR Data of (-)-Lupinine (1) and (+)-Epilupinine (2)Fig. 6. ¹³C-NMR Data of Salts with HCl and Methiodides of (-) Lupinine (1) and (+)-Epilupinine (2)Fig. 7. ¹H- and ¹³C-NMR Data of (-)-Epilamprolobine (3) and Its N-oxide (4)

配座 (6a), すなわち 4 つのすべての 6 員環が椅子型を取り, 2 つの quinolizidine 環は *trans* である構造が最も安定であると考えられ, 実際にこの構造を取ることが知られている (Fig. 8).^{56,57)}

Sparteine (5) では A/B 環は *trans*-bis-chair であるが, C/D 環は *trans*-chair-twist (5a) の場合と *cis*-bis-chair (5b) の場合が考えられる. 5 の実際の

構造は後者の 5a の配座を取ることが NMR スペクトルから推定されている.^{56,57)} すなわち, 5a の構造の特徴は, 1) C 環が *twist-boat* を取ることから 17-CH₂ の 1 つ (17-He) と 7-CH の配座は重なり方に近い構造を取ること, 2) 16-N の非共有電子対が 8-CH₂ の一方のプロトン (8-He) に近接することである. 1) の特徴は, ¹H-NMR スペクトルにおい

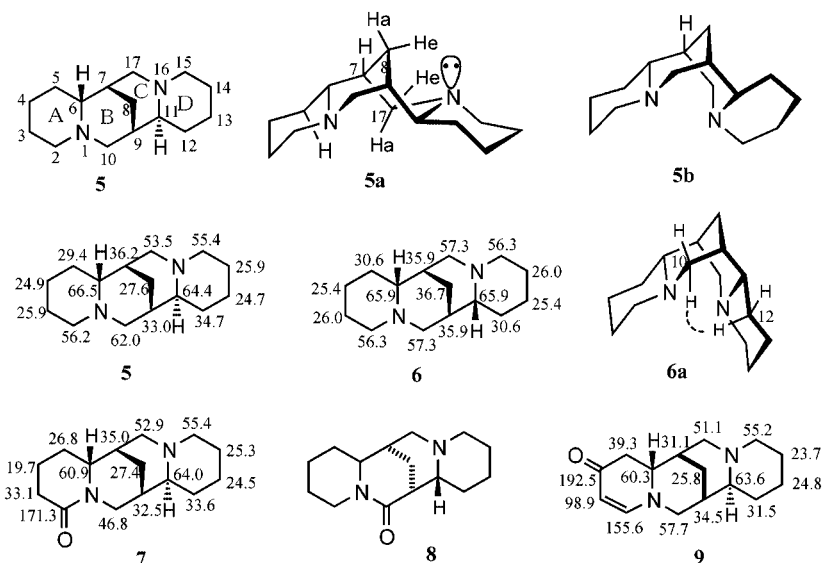


Fig. 8. ¹³C-NMR Data of (-)-Sparteine (5), (-)- α -Isosparteine (6), (+)-Lupanine (7), and (-)-Multiflorine (9)

Table 2. ¹H-NMR Data (CDCl₃) of Sparteine-Anagrine Type Alkaloids (5–17)

Alkaloids	17-He ($J_{7,17e}$ Hz)	17-Ha ($J_{7,17a}$ Hz)	8-He	8-Ha
Sparteine (5) ^{*56)}	2.67 (10.8)	2.47 (3.9)	2.34	1.04
Lupanine (7) ^{*56)}	2.55 (10.0)	1.83 (3.8)	2.14	0.88
Aphylline (8) ⁵⁸⁾	2.21 (11.5)	2.75 (2.5)	2.07	1.62
Multiflorine (9) ¹⁶⁾	2.92 (8.8)	2.37 (3.5)	2.20	1.28
Anagrine (10) ⁵⁹⁾	2.37 (3.1)	3.30 (3.0)	1.93	1.58
Aphyllidine (11) ^{**60)}	2.39 (3.2)	3.26 (3.5)	1.85	1.71
5,6-Dehydromultiflorine (12) ¹⁸⁾	3.35 (2.8)	2.49 (ca.0)	***	***
Lupanine N-oxide (13) ¹³⁾	3.66 (11.6)	2.94 (2.7)	***	***
Multiflorine N-oxide (14) ¹⁶⁾	3.82 (***)	3.33 (2.5)	3.85	1.35
Camoensidine (15) ^{47,48)}	2.80 (7.0)	2.56 (***)	2.08	1.46
Camoensidine N-oxide (16) ⁴⁷⁾	3.43 (4.6)	3.78 (***)	2.02	1.78
Camoensidine N-oxide (17) ⁴⁷⁾	3.90 (10.5)	2.98 (2.5)	3.90	1.38

* measured in C₆D₆. ** measured in CD₃OD. *** not assigned.

て、17-He と 7-H 間のスピン結合定数 $J_{7,17e}$ が 10.8 Hz と大きく、 $J_{7,17a}$ が 3.8 Hz と小さいこと (Table 2)、2) の特徴は 8-He の化学シフトが δ 2.34 と 8-Ha の δ 1.04 に比較して 1.3 ppm 低磁場にあることに表れている。⁵⁵⁾ ¹³C-NMR スペクトルにおいても、2) の特徴は 8-C の吸収が δ 27.6 と N₁₆ の非共有電子対の効果のない α -isosparteine (6) の δ 36.7 と比較して 9 ppm 高磁場にあることに反映されている (Fig. 8.)。また、16-N に隣接する 15-C 及び 17-C の吸収が δ 55.4 と δ 53.5 と近い値を示し、quinolizidine 環が *trans* 配座であることを支持している。

ちなみに、6 は 8-C を通る軸に関して対照的、

2-C-7-C、10-C はそれぞれ 15-C-9-C、17-C と等価である。5 と 6 の ¹³C-NMR スペクトルにおいて大きく異なるのは、10-C 及び 12-C のシグナルが 6 の方が 4–5 ppm 高磁場にあることである。これは Fig. 8 の 6a に示すように 10-CH₂ と 12-CH₂ 間の γ 効果 (この効果は 17-CH₂ と 5-CH₂ の間にも生じる) による。なお、同様な γ 効果は、5 においても 17-CH₂ と 5-CH₂ 間に存在し、これらの炭素の吸収が 6 と同様に高磁場にあることと理由と考えられる。

この sparteine (5) の立体化学は、5 の 2-oxo 誘導体である lupanine (7)、10-oxo 誘導体 aphylline (8)、4-oxo 誘導体の multiflorine (9) などでも同様

にみられる. すなわち Table 2 に示すように $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける 17- H_e と 7- H のスピン結合定数 $J_{7,17e}$ が大きく, $J_{7,17a}$ が小さいこと, 8- H_2 の化学シフトの差が大きいこと, また, $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (Fig. 8) の C/D 環に由来する炭素の化学シフトが sparteine のものとよく一致することからも理解できる.

一方, 上記アルカロイド 7-9 の A 環の 5-6 位に二重結合が入った anagryrine (10), aphyllidine (11), 5,6-dehydromultiflorine (12) では, C/D 環が *cis*-bis-chair の配座を取ることが NMR スペクトルの解析から推定されている. すなわち, 7- CH と 17- CH_2 の配座は 7- H が 17- H_2 を二分する位置にあるので $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける 7- CH と 17- CH_2 間のスピン結合定数 $J_{7,17e}$ (2.8-3.1 Hz) 及び $J_{7,17a}$ (2.5-3.5 Hz) がともに小さい (Table 2). また, $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルでは Fig. 9 の 10a に示すような *cis*-bis-chair の配座特有な γ 効果により 8, 12, 14 及び 17 位のシグナルが *trans*-bis-chair 配座の α -isoptarine や α -isoptarine のスペクトルと比較して高磁場にシフトしている.^{18,59)}

また, これらのアルカロイドはその N_{16} -oxide として天然から分離されることがたびたびあり, *N*-oxide 窒素の配置が問題となる. Lupanine *N*-oxide (13), multiflorine *N*-oxide (14) では, これらの遊離塩基 (7, 9) の構造と同様に C 環が *twist-boat* で C/D 環が *trans* 結合をしている *trans*-chair-*twist* の配置を取ることが, 前記した遊離塩基における解析と同様, 次に示すスペクトルの解析から理解される (Table 2, Fig. 10).

a) $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおけるスピン結合定

数 $J_{7,17e}$ が大きく, $J_{7,17a}$ が小さい (14 については観察されない),

b) $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける 8- H_a と 8- H_b の化学シフトの差が大きい,

c) $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルでは, *N*-oxide 窒素に隣接するメチレン炭素 (15- C と 17- C) のシグナルが遊離塩基のものと比較してともに 12-14 ppm 低磁場シフトしている,^{13,16)}

d) $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルで axial *N*-oxide 結合による γ 効果により 8, 12 及び 14 位のシグナルの数 ppm 高磁場シフトしている.^{13,16)}

Maackia 属植物は, 通常のルピナルカロイドとともに piperidine 環が pyrrolidine 環に, quinolizidine 環が indolizidine 環に置き換わったアルカロイドを産生する珍しい植物の一群である. Lupanine (7) の C/D-quinolizidine 環が indolizidine 環に置き換わった camoensidine (15) 及びその N_{16} -oxide (16) を含有している. Camoensidine (15) を過酸化水素で酸化すると天然から得られたものと同じ化

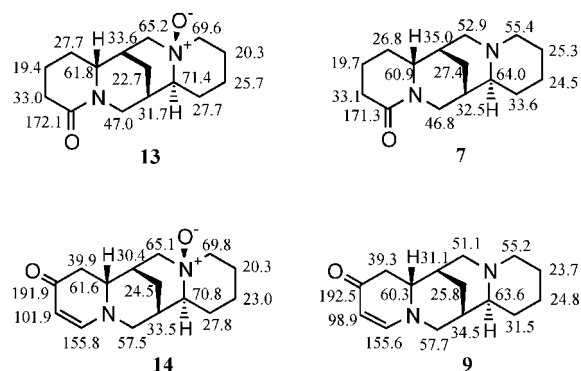


Fig. 10. $^{13}\text{C-NMR}$ Data of (+)-Lupanine *N*-oxide (13) and (-)-Multiflorine *N*-oxide (14)

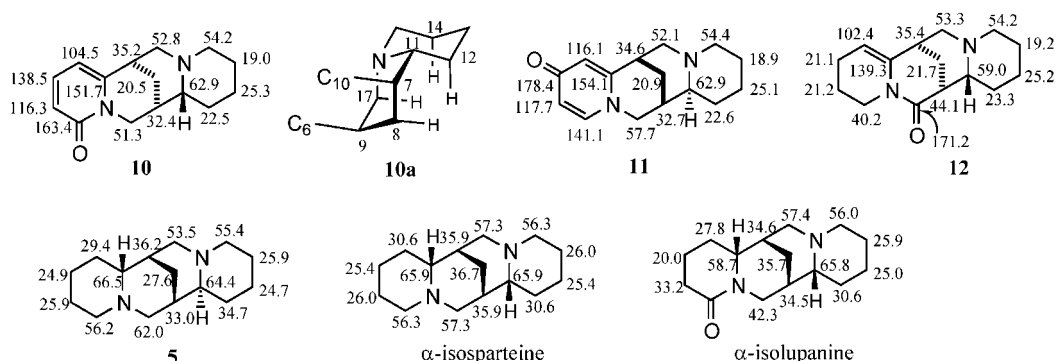


Fig. 9. $^{13}\text{C-NMR}$ Data of (-)-Anagryrine (10), (-)-5,6-Dehydromultiflorine (11), and (+)-Aphyllidine (12)

化合物 (16) のみを与えるが, *m*-chloroperbenzoic acid で酸化すると, 天然のもの (16) とそれとは異なる *N*-oxide (17) の 2 種類 *N*-oxide が生成する。すなわち, N_{16} -oxide 窒素の配置の異なるエピマー (17) が得られる。⁴⁷⁾ これらは, C 環が椅子型の *cis*-indolizidine であるもの (16a) と C 環が *twist-boat* の *trans*-indolizidine の構造 (17a) に対応すると考えられる (Fig. 11)。これを帰属するには 8-He の ¹H-NMR シグナルの化学シフトが 17a の場合には *N*-oxide 酸素の影響で低磁場にシフトすること及び $J_{7,17c}$ が大きい値を示すことが考えられる。¹H-NMR シグナルにおいて, 天然の *N*-oxide (16) では, 8-CH₂ のシグナルが δ 1.78 と δ 2.02 に, 合成的に得られた *N*-oxide (17) では δ 1.38 と δ 3.90 に観察され, また $J_{7,17c}$ が 16 では 4.6 Hz, 17 では 10.5 Hz を示し (Table 2), 天然の *N*-oxide は構造 16a に, 合成品 *N*-oxide は 17a に決定された。⁴⁷⁾

なお, 参考に 15-17 の ¹³C-NMR のデータを Fig. 12 に記す。

2-2-2. Matrine 型アルカロイド Matrine 型アルカロイドには *dl* 体として 8 種類の立体異性体が考えられるが, 天然からよく見出されるのは *matrine* (18) で, *allomatrine* (19), *sophoridine* (20), *isomatrine* (21) は微量な成分である。構造的に最も安定なのは 19 で, すべての環結合は *trans* 配座/配置で, 平面的な構造 (19a) である。*Matrine* (18)

は, A/B : *trans*, A/C : *cis*, B/C : *cis*, C/D : *trans* で, A/B 環に C 環が直交している構造 (18a) を取っている (Fig. 12)。これらの構造は NMR スペクトルから説明される。

Matrine 型のアルカロイドは C/D 環が *quinolizidin-2-one* (Table 3) 構造を取り, ¹H-NMR スペクトルにおいて, このアミド基の窒素に隣接するメチレンの 10-Ha と 10-He 及びメチンの 6-Hc の吸収が他のシグナルと離れて低磁場側に観察される⁶¹⁾ ことから, これらの吸収の変動を解析することによって構造全体を把握することができる場合がある。特にカルボニル基と同一平面にある 10-He は低磁場に現れる (Table 3)。この値を基に上記 4 種の *matrine* 型のアルカロイドの構造を考えてみる。

Matrine 型のアルカロイドの 17-Ha, 17-He 及び 11-H は, それぞれ *quinolizidin-2-one* の 10-Ha, 10-He 及び 6-Hc に対応する (Fig. 12)。*Allomatrine* (19) では対応する吸収は *quinolizidin-2-one* のスペクトルと同様な位置に観察され (Table 3), 19a に示される平面状の立体構造を持つことが判る。それに対して, *matrine* (18) では, *quinolizidin-2-one* や 19 と比較して 17-Ha 及び 11-H が 0.8-0.9 ppm 低磁場シフトしている。これはこれらのプロトンが 1 位窒素の非共有電子対に接近していることが原因すると考えられ, 18 は A/B-*trans*-*quinolizidine* 環の面に C/D 環が垂直方向にたっている構造

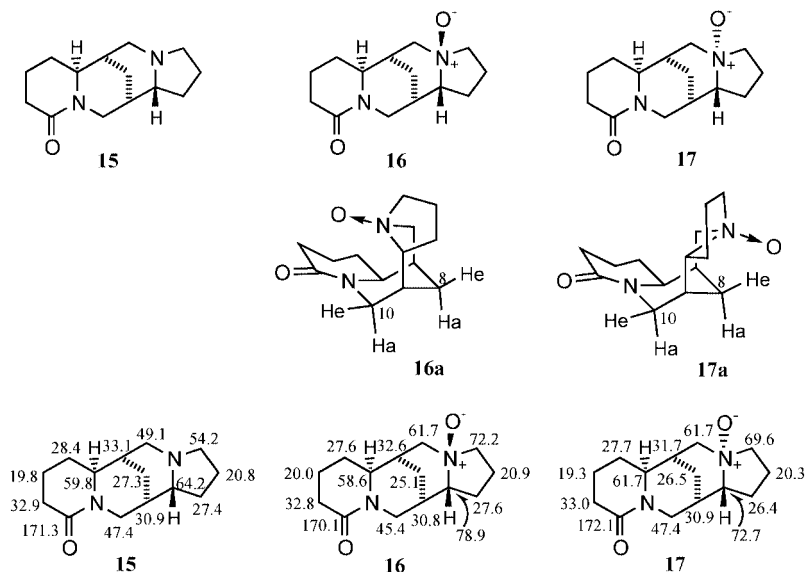


Fig. 11. Structures of (-)-Camoensidine (15), Its Natural *N*-oxide (16) and Synthetic *N*-oxide (17), and Their ¹³C-NMR Data

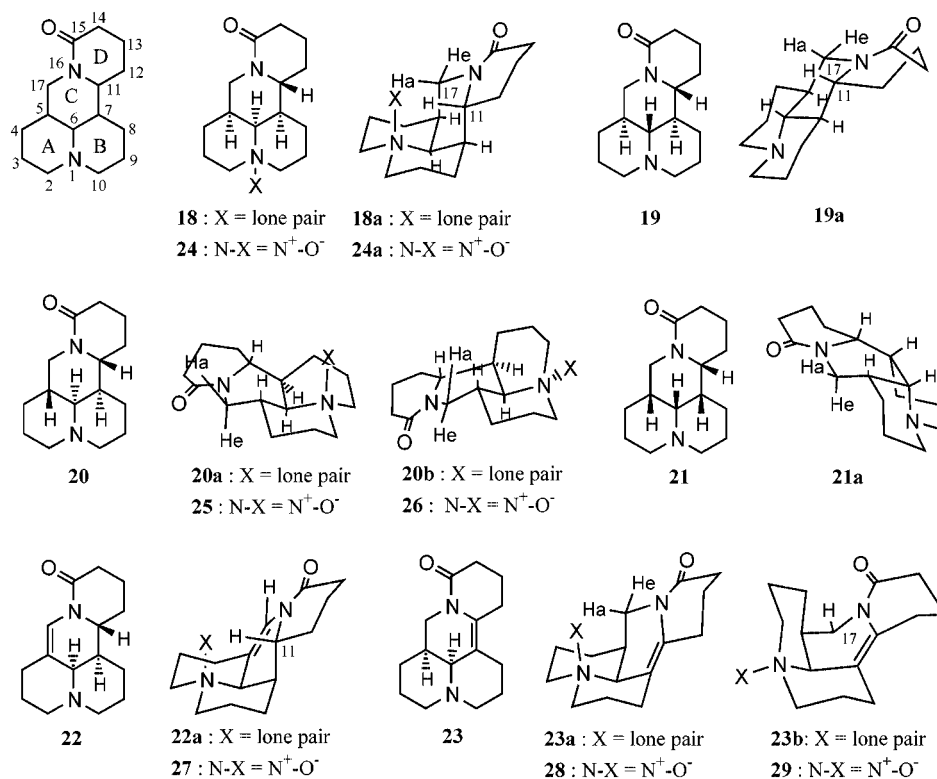
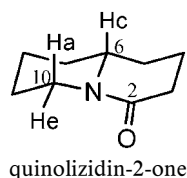


Fig. 12. Structures of (+)-Matrine (**18**), (+)-Allomatrine (**19**), (-)-Sophoridine (**20**), (+)-Isomatrine (**21**), (+)-5,17-Dehydromatrine (**22**), (-)-Leontarbinine (**23**), and Their *N*-oxide (**24**-**28**)

Table 3. ¹H-NMR Data of Matrine-Type Alkaloids



Alkaloids	17-He (<i>J</i> Hz)	17-Ha (<i>J</i> Hz)	11-Hc
Quinolizidin-4-one ⁶¹⁾	4.63, dm (12)	2.28, m	3.17, m
Matrine (18) ^{7,61)}	4.49, dd (12.5, 4)	3.13, dd (12.5, 12.5)	3.92, m
Allomatrine (19) ⁶¹⁾	4.73, dd (12.5, 3.5)	2.2, m	ca. 2.8
Sophoridine (20) ⁶²⁾	3.4, m	3.4, m	3.4, m
Isomatrine (21) ⁶³⁾	3.63, dd (13.5, 12.8)	3.51, dd (13.5, 4.6)	—
5,17-Dehydromatrine (22) ⁶⁾	—	—	4.15, m
Leontarbinine (23) ^{7,8)}	4.33, dd (12, 4)	3.22, dd (12, 12)	5.12, m
Matrine <i>N</i> -oxide (24) ⁶⁾	4.36, dd (11.5, 4.5)	4.20, dd (11.5, 11.5)	—
Sophoridine <i>N</i> -oxide (25) ⁶²⁾	3.2-3.6, m	3.2-3.6, m	3.2-3.6
Sophoridine <i>N</i> -oxide (26) ⁶²⁾	4.08, dd (13.5, 7.5)	3.14, dd (13.5, 8)	*
5,17-Dehydromatrine <i>N</i> -oxide (27) ⁶⁾	—	—	5.13, m
Leontarbinine <i>N</i> -oxide (28) ⁸⁾	4.22, dd (12.5, 3.9)	3.86, d (12.5)	—
Leontarbinine <i>N</i> -oxide (29) ⁸⁾	4.61, d (13.2)	2.93, d (13.2)	—

* not assigned.

18aを持つことが考えられる。⁶¹⁾

Sophoridine (**20**) では, 17-Ha 及び 17-He のシグナルが $\delta 3.5$ ppm 付近に接近して観察される. これはカルボニル結合が 17-Ha と 17-He を二分するような配座を取るためと考えられる. **20** では A/B-quinolizidine 環は *trans-chair-twist* の構造 (**20a**) 又は *cis-bis-chair* (**20b**) を持つことが予想される. 分子モデルの考察から **20a** ではカルボニル結合が 17-Ha と 17-He を二分する位置にあり, **20b** では, 17-He はカルボニル結合と同一面にある構造が適切であり, **20** は B 環がボート型をとる **20a** であると推定された.⁶²⁾

Isomatrine (**21**) においても **20** と同様に, B 環がボート型を取る **21a** の構造が推定された.⁶³⁾

このような matrine 型アルカロイドの構造を基にそれぞれの¹³C-NMR スペクトル (Fig. 13) を解析すると,

1) Matrine (**18**) の 3-, 5-, 6-, 7-, 9-, 11- 及び 17-C が allomatrine (**19**) に比べて高磁場にシフトしている. これは, **18** における 3-C と 17-C 間及び 9-C と 11-C の間の γ 効果に加えて, 1-N の非共有電子対の近接による効果に, また 5-, 6-, 7-C においては, *cis-decaline* と *trans-decaline* の橋頭炭素の化学シフトの差に対応する高磁場シフトと考えられる.^{57,64,65)}

2) Sophoridine (**20**) は, 平面的な構造 (**20a**) を取ると推定されていることから **19** とのシグナルを比較すると, **20** の 5-C-11-C は高磁場シフトして

いる. これは **20** の B 環と C 環がボート型をとることによると考えられる. 特に 5-H と 11-H 及び 1-N の非共有電子対と 9-H との接近による γ 効果が挙げられる.⁶²⁾

Matrine (**18**) には C 環に二重結合を持つ 5,17-dehydromatrine (**22**) leontalbinine (**23**) が存在するが, これらも **18a** と類似する構造 (それぞれ **22a** 及び **23a**) を取ることが, ¹H-NMR スペクトルにおいて 17-Ha あるいは 11-H が低磁場にみられることから推定された (Table 3).^{6~8)}

Matrine (**18**), 5,17-dehydromatrine (**22**), leontalbinine (**23**) 及び sophoridine (**20**) は, 天然では *N*-oxide としても存在する. これらのうち **18**, **22**, 及び **23** の *N*-oxide (**24**, **27**, **28**) では, 遊離塩基 (**18**, **22**, **23**) と同様な構造を有することが (Fig. 12), ¹H-NMR スペクトルにおいて 17-Ha あるいは 11-H の吸収が *N*-oxide 結合によって遊離塩基のものより 0.6–1 ppm 低磁場シフトしていることから説明される (Table 3). また, **28** では ¹³C-NMR スペクトルにおい *N*-oxide 窒素に隣接する 2-C 及び 10-C のシグナルが約 12 ppm と同等の低磁場シフトしていること, 3-C 及び 9-C のシグナルが *N*-oxide 結合の γ 効果により高磁場にシフトしていることからその構造が支持される (Fig. 13).⁸⁾

一方, sophoridine *N*-oxide (**25**) では, 遊離塩基 (**20**) と同様に 17-Ha 及び 17-He のシグナルが $\delta 3.5$ ppm 付近に接近して観察されること及び ¹³C-NMR スペクトルの遊離塩基 (**20**) と比較すると, *N*-

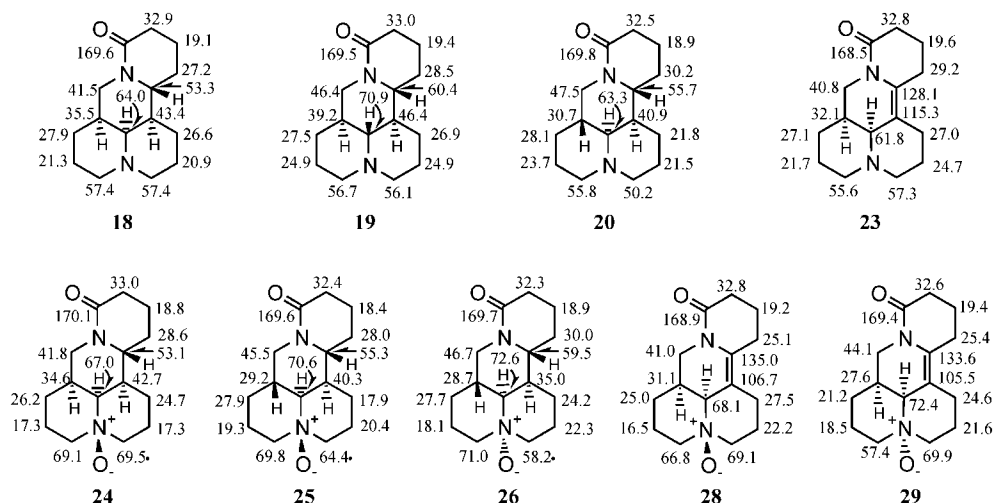


Fig. 13. ¹³C-NMR Data of (+)-Matrine (**18**), (+)-Allomatrine (**19**), (-)-Sophoridine (**20**), (-)-Leontalbinine (**23**), (+)-Matrine *N*-oxide (**24**), (-)-Sophoridine *N*-oxide (**25**, **26**), and (-)-Leontalbinine *N*-oxide (**28**, **29**)

oxide 結合に隣接する 2-C 及び 10-C のシグナルがともに約 14 ppm 低磁場シフトし、*N*-oxide 結合の γ 効果により 3-C、5-C 及び 8-C が約 1.5–4.4 ppm 高磁場シフトしていることから **25** の構造が推定された。⁶²⁾

ところで sophoridine (**20**) 及び leontalbinine (**23**) を *m*-chloroperbenzoic acid で酸化すると天然から得られた *N*-oxide (それぞれ **25**, **28**) と窒素の配置の異なるエピマー (**26**, **29**) が生成する。^{8,62)} これらの構造は、それぞれ A/B-quinolizidine 環が上記の **25** や **28** と異なる *cis*-bis-chair 構造を持つことが予想される。

26 の ¹H-NMR スペクトルでは 17-He に対応するシグナルが $\delta 4.08$ (dd, $J=13.5, 7.5$ Hz) に観察され、17-He が *N*-oxide (**25**) と異なりカルボニル結合と同一面にあることが予想される。これは分子モデルの考察とよい一致を示す。¹³C-NMR スペクトルでは、*N*-oxide 窒素に隣接する 2-C が $\delta 71.0$ と低磁場にあるのに対し、10-C が $\delta 58.2$ と比較的高磁場にあり、その差が 12.8 ppm と非常に大きく、*cis*-bis-chair 構造を支持している。⁶²⁾

一方、**29** においては、二重結合とラクタムが同一平面を取ると考えると、*cis*-bis-chair 構造 (**29**) が考えられる (Fig. 12)。¹³C-NMR スペクトルでは、**26** の場合と逆になるが、*N*-oxide 窒素に隣接する 2-C が $\delta 57.4$ と比較的高磁場にあり、10-C が $\delta 69.9$ と低磁場で、その差が 12.5 ppm とこの場合も非常に大きい。さらに、17-H₂ が **28** と異なり *N*-oxide 結合の影響を受ける位置になく、¹H-NMR スペクトルでは 17-Ha のシグナルが $\delta 2.93$ と **28** と比べて 1 ppm 近く高磁場にあり、また ¹³C-NMR スペクトルにおける 17-C のシグナルが $\delta 44.1$ と **28** と比べて 3 ppm 低磁場にあることはこの構造を支持している。⁸⁾

3. ルピンアルカロイドの合成

分離された新塩基性成分は同植物に含まれる既知

成分との生合成等の関連性をみるために、でき得る限り既知成分からの変換を試み、絶対配置を含め構造を決めてきた。ここでは特異な構造を持つ新塩基について記す。

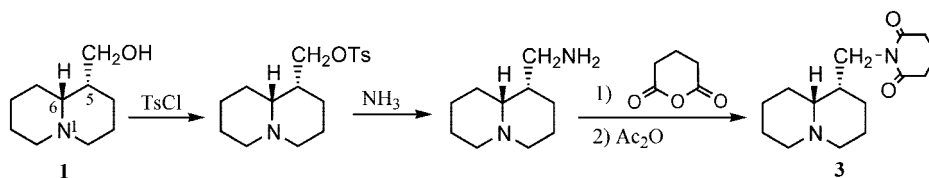
3-1. (+)-Epilamprolobine の合成³⁴⁾ (+)-Epilamprolobine (**3**) はイソフジ (*Sophora tomentosa*) から分離された新塩基で、イソフジには *matrine* 型及び *anagryne*-*cytisine* 型アルカロイドを含み、生合成的にどのアルカロイドの型に関係するか興味深い。

絶対配置既知の (-)-lupinine (**1**) から、ヒドロキシ基をトシル化後アンモニアで処理してアミノ体とし、ついでアミノ基を無水グルタル酸との反応でイミド化して合成された。合成された epilamprolobine の比旋光度の符号が (+) であり、(-) である天然品とはエナンチオマーの関係にあることが分かり、天然の (-)-epilamprolobine の配置は (5*R*:6*S*) と決定された (Scheme 1)。

この配置から (-)-epilamprolobine は、生合成的には共存する *matrine* 型より *angryne* 型に関連する成分であると推測された。

3-2. (+)-Hupeol の合成⁴⁴⁾ (+)-Hupeol (**30**) は中国産の *Maackia* 属植物の *M. hupehensis* より分離された成分で、その構造は、*sparteine* 型アルカロイドの最終代謝産物として考えられている (-)-*cytisine* (**31**) の 12 位窒素が酸素に置き換わりヘミアセタールとなったもので、アルカロイドの代謝の観点から大変興味ある化合物である (Fig. 1)。そこで、絶対配置既知の (-)-*cytisine* (**31**) からの合成を検討した。

環状イミンは、一級アミンとアルデヒドが分子内で結合したものであり、酸性水溶液中で一級アミンとアルデヒドに解離した状態との平衡状態で存在すると考えると、環状イミンを亜硝酸で処理することによって一級アミンはジアゾ化され直ちに加水分解されてアルコールに変化し、これがアルデヒドと反



Scheme 1. Synthesis of (+)-Epilamprolobine (**3**) from (-)-Lupinine (**1**)

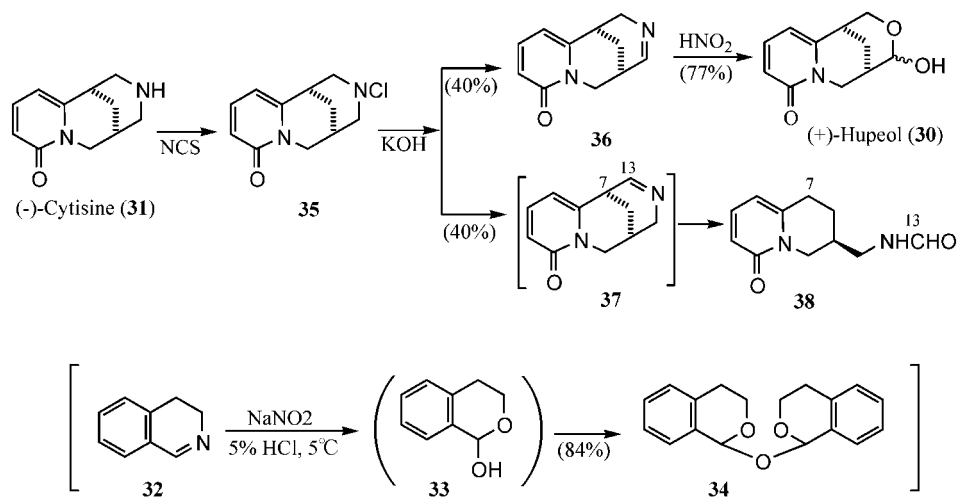
応してヘミアセタールを生成すると考えた。モデルの反応として 3,4-dihydroisoquinoline (32) を 5% HCl に溶解したのち氷冷下 NaNO_2 加えて反応を行い、生成したヘミアセタール (33) が 2 分子縮合した 34 を収率 85% で得、環状イミンはヘミアセタールに変換できることが分かった (Scheme 2)。

まず、31 を *N*-chlorosuccinimide (NCS) で処理してクロラミン (35) とし、これをアルカリで脱塩化水素して 11,12-dehydrocytisine (36) とする。36 を氷冷下亜硝酸で処理すると、ジアゾ化、加水分解及び閉環反応が起こり、ヘミアセタール体である (+)-Hupeol (30) が生成した。この結果から、30 は 31 と同じ絶対配置を持つことが分かり、30 は 31 の代謝産物としてみなすことができ、アルカロイドが塩基性窒素を持たない化合物に代謝される珍しい例として興味深い。

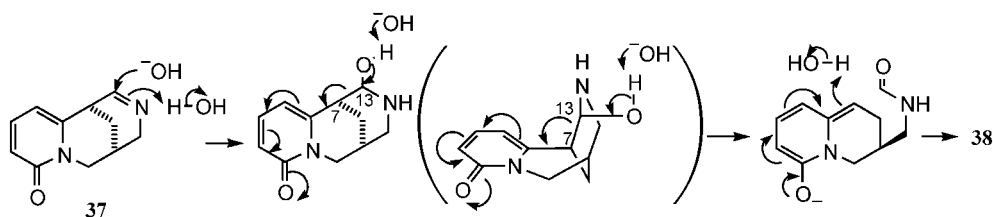
この合成経路で興味ある現象がみられた。35 をアルカリ処理して dehydrocytisine に導く反応で、11,12-dehydrocytisine (36) と 12,13-dehydrocytisine (37) の 2 種の化合物が生成すると予想したが、得

られたのは目的とする 36 と化合物 38 であった。化合物 38 は、31 の C 環の C_{13} - C_7 結合が開裂した構造に対応する。このことから 38 は、脱離反応によって生成した 37 が、さらに Scheme 3 に示す加水分解機構によって得られたものと考察した。O-H 結合及び C_{13} - C_7 結合の軌道が α -pyridone 環の π 結合の軌道と同一方向を向いており、軌道の重なりが開裂反応を容易にしたものと考えられ、36 の構造は 37 と類似するがこのような軌道の重なりがなく分解せず得られたものと思われる。

3-3. (-)-Camoensine 及び (-)-Camoensidine の合成⁴⁸⁾ *Maackia* 属植物は、われわれが検討した植物の中で pyrrolizidine 環や indolizidine 環を含む唯一の植物群で、これらと通常のルピンアルカロイドとをともに産生する。例えば、(-)-lupanine (7) と (-)-camoensidine (15), (+)-epilupinine (2) と (-)-tashiromine (39), (-)-lisitanine と (-)-tenuamine などである (Table 1, Fig. 3)。このような観点から 7 と 15 の立体的な関係は興味深く、(-)-cytisine (31) から 15 の合成を試みた。なお、



Scheme 2. Transformation of a Cyclic Imine into a Cyclic Hemiacetal; Synthesis of (+)-Hupeol (30) from (-)-Cytisine (31)



Scheme 3. Possible Reaction Mechanism of Transformation into Compound 38 from 12,13-Dehydrocytisine (37)

2と39については、その後 Nagao らは 39 のエナンチオマーの不斉合成に成功し、⁶⁶⁾ 39 の配置が決定され、2と39は同じ絶対配置を持つことが分かった。しかし、(-)-tenuamin の配置はまだ決定されていない。⁵¹⁾

絶対配置既知の(-)-cytisine (31) を前記した方法で 11,12-dehydrocytisine (36) に変換し (Scheme 2)、これに Grignard 試薬 3,3-dimethoxypropylmagnesium bromide を反応させて 11 α -(3,3-dimethoxypropyl) cytisine (40) とする。40 の 3,3-dimethoxypropyl 基の α 配置を ¹H-NMR スペクトルで確認し、これを Zn-HCl で処理するとアセタールの加水分解、イミンへの閉環、イミンの還元が同時に起こり、(-)-camoensine (41) が得られる。41 の 2-pyridone 環を接触水素化により還元して(-)-camoensidine (15) を得た (Scheme 4)。

この結果により(-)-camoensine 及び(-)-camoensidine (15) は、同じ植物中共存する(-)-anagyriene (10) や(-)-lupanine (7) と同じ絶対配置を持つことが明らかとなった。

3-4. (-)-5 α -(12-Cytisinylmethyl)-6 α -hydroxylupanine の合成⁴⁶⁾ *Maackia* 属植物には、“>N-CH₂-Y” の構造部分を持つ化合物が存在する。

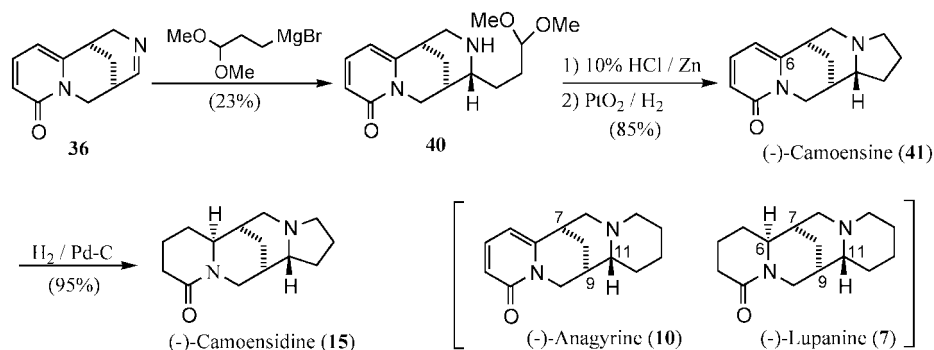
例えば Fig. 3 に示す(-)-*N*-(2-oxopyrrolidinomethyl) cytisine, (-)-*N*-(*N*-acetylaminomethyl) cytisine, 12,12'-methylenedicytisine 及び表題の化合物(42)である。これらの化合物は、二級アミンである 31 とアミド基の NH がホルムアルデヒドと Mannich 様の反応によって生成したものと考えられる。

表題の化合物 42 は、この植物に含有される(-)-cytisine (31) と(+)-5,6-dehydrolupanine (43) をホルムアルデヒド存在下、水中室温で 12 時間かく拌はんすることによって、低収率(18%)ながら立体選択的に得られた。反応機構を Scheme 5 に示す。

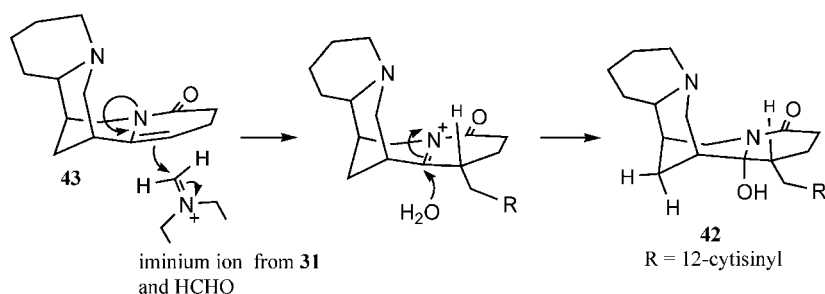
このような“>N-CH₂-Y”構造を持つ化合物は、天然に存在しているものか又は抽出操作中に生成した人工的なものかは明らかではないが、筆者らが検討した他の植物にはみられない *Maackia* 属植物に特有な化合物群である。このように *Maackia* 属植物にはホルムアルデヒドあるいはそれに対応する反応性のある化合物が存在していることは確かであり、大変興味深い現象である。

3-5. (-)-Tsukushinamine 骨格の合成⁶⁷⁻⁷⁰⁾

(-)-Tsukushinamine-A (44), -B (45), -C (46) は、希有な植物であるツクシムレスズメ (*Sophora*



Scheme 4. Synthesis of (-)-Camoensine (41) and (-)-Camoensidine (15) from (-)-Cytisine (31)



Scheme 5. Mechanism of the Formation of 42 from (-)-Cytisine (31), (+)-5,6-Dehydrolupanine (43) and HCHO

franchetiana) より分離された特異なかご型の構造を持つアルカロイドである。構造的にはこの植物に含まれ、(-)-cytisine (31) の but-3-enyl 誘導体である(-)-rhombifoline (47) の 12 位窒素に隣接する α メチレン基の C-H 結合が分子内の 2-pyridone 環に付加した化合物に相当する。このような生成物を直接得る付加反応は熱反応では見当たらないが、光反応ではベンゼンやナフタレンなどの芳香環とアミンとの光反応でみられる。そこで、*N*-alkyl-2-pyridone とアミン類の分子間反応を試み、低収率ながら対応する付加体の生成を確認した (Scheme 6).⁶⁸⁻⁷⁰⁾

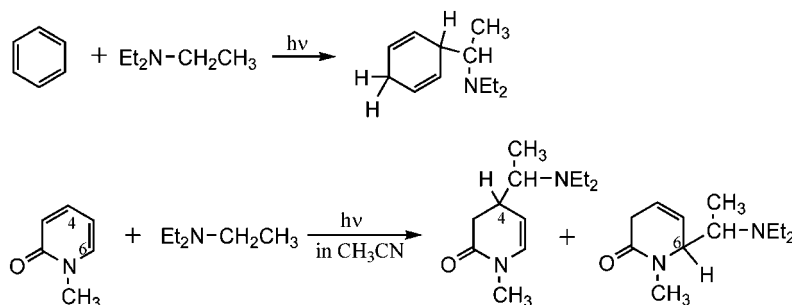
この実験に従って、脱気した CH_3CN 中、絶対配置既知の(-)-rhombifoline (47) を高圧水銀ランプで照射すると、(-)-tsukushinamine-A (44) 及び -B (45) の混合物が定量的に得られた。生成した 44 及び 45 の旋光度は天然から得られたものと一致し、44 及び 45 は、立体化学的に(-)-cytisine (31) と同じであることが分かり、生合成的にも直接関連があることが推定された。

さらに、他の(-)-*N*-alkylcytisine (48, 49) につ

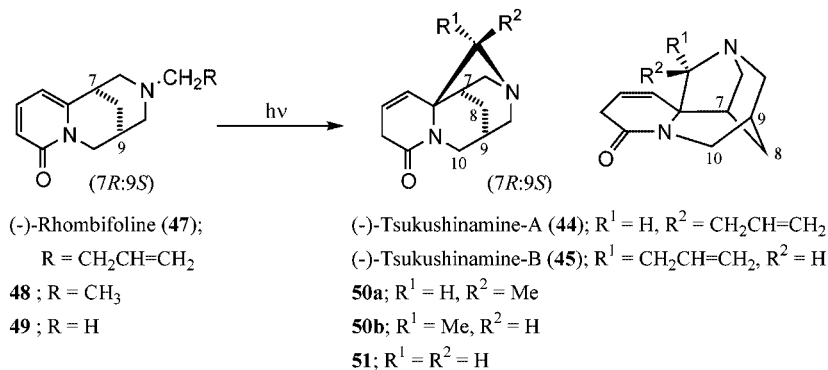
いて光照射反応を行い、対応する化合物 (50a, 50b, 51) を与えることを確認し、この方法が tsukusinamine 骨格を合成する一般的方法として有用であることを証明した (Scheme 7).⁶⁷⁾

3-6. (±)-Leontiformine, (±)-leontiformidine⁷¹⁾ 及び (±)-sparteine⁷²⁾ の合成 1-Piperine 1-oxide (52) の 1,3- 双極子環化付加反応を 2 度応用し、共通する中間体を経由して表題の 3 種のアルカロイドの合成を計画した (Scheme 8).

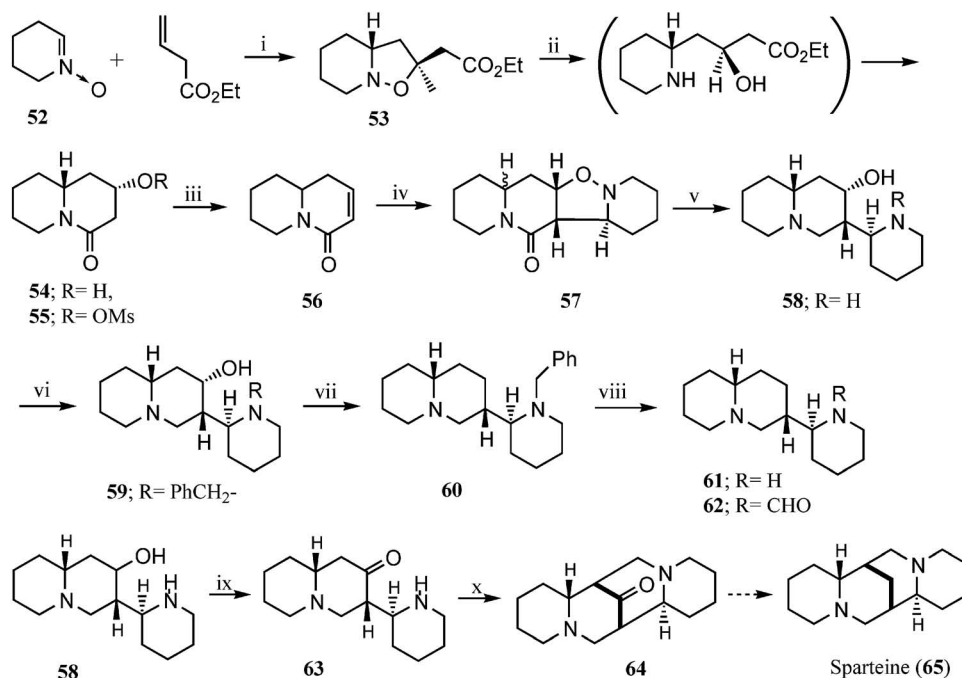
1-Piperine 1-oxide (52) と ethyl but-3-enoate の間で最初の 1,3- 双極子環化付加反応を行い、付加体 (53) を高収率で得、これを高圧で水素化すると N-O 結合の開裂と環のまき直しが起こり、立体特異的に 4-hydroxyquinilizidin-2-one (54) を得る。(54) のヒドロキシ基をメシル体 (55) とし、これを DBU で処理して 3,4-dehydroquinilizidin-2-one (56) とする。次に、56 と 52 との 1,3- 双極子環化付加反応を再び行い、付加体 (57) を得、これを LiAlH_4 でラクタムカルボニルを還元、ついで接触水素化で N-O 結合の開裂を行いアミノアルコール体 (58) を得る。58 の二級アミノ基をベンジル基



Scheme 6. Photoaddition Reaction of 2-Pyridone to *tert*-Amines



Scheme 7. An Effective Transformation of (-)-Cytisine-type Alkaloids (47-49) into (-)-Tsukushinamine-type Alkaloids (44, 45, 50a, 50b, and 51)



Scheme 8. Syntheses of (±)-Leontiformine (62), (±)-Leontiformidine (61), and (±)-Sparteine (65)

Reagents: i: reflux in toluene (87%), ii: 10% Pd-C, H_2 , 100 kg/cm² in EtOH (90%); iii: 1) MsCl, Et₃N in CH₂Cl₂, r.t., 2) DBU in THF (89%), iv: 52, reflux in CHCl₃ (99%), v: 1) LiAlH₄, reflux in THF, 2) 10% Pd-C, H_2 , 6.5 kg/cm² in MeOH (80%), vi: 1) PhCOCl, Et₃N, 2) LiAlH₄, reflux in Et₂O, (79%), vii: 1) PBr₃, reflux in CCl₄, 2) LiBHET₃ (90%), viii: Pd black, H_2 in AcOH or 10% Pd-C, H_2 , 6.5 kg/cm² in HCOOH (80%), ix: CrO₃, H₂SO₄ in Me₂CO (96%), x: 35% aq. HCHO, pH 7-8, AcOH-EtOH (37%).

で保護 (59) 後、ヒドロキシ基を BBr_3 で処理して臭化物とし、Super-H で還元して *N*-benzylleontiformidine (60) とする。これを酢酸中接触水素化で脱ベンジル化して leontiformidine (61) を得る。また、benzyl 体 (60) を蟻酸中で接触水素化すると、脱ベンジル化とアミド化が連続して起こり leontiformine (62) が得られる。

アミノアルコール体 (58) に Jones 酸化を行いカルボニル化合物 (63) とし、ついで弱酸性下ホルムアルデヒドを反応させ 8-oxosparteine (64) を得た。64 の sparteine (5) への還元反応は既に行われているので、65 の合成は形式的に成功したことになる。

4. ルピン系アルカロイドの生理活性—Matrine 型アルカロイドの鎮痛作用

マメ科の *Sophora* 属植物には漢方薬として使われているものが多く、苦参 (*S. flavescens* の根)、山豆根 (*S. tonkinensis* の根)、苦豆子 (*S. alopecuroides*) 等は代表的であり、それらは主に解熱、解毒、抗炎症、抗腫瘍、鎮痛等に用いられる。一方、成分的にはルピンアルカロイド、特に matrine 型を主成分とする。

モルヒネは癌等の疼痛の軽減に欠かせない重要な

医薬品である。しかし、モルヒネは薬物依存性、便秘あるいは呼吸抑制などの深刻な副作用を有しており、これに代わる医薬品の開発が求められている。モルヒネが作用するオピオイド受容体には δ 、 μ 、 κ の 3 種の受容体があり、 κ -オピオイド受容体に作用する薬物は、モルヒネのような μ -オピオイド受容体に作用する薬物に比べて副作用がないものと言われており、 κ -受容体に選択的に作用する化合物の研究開発が活発に行われている。今までに数種の化合物が見出されているが、薬物嫌悪作用、幻覚、幻聴などの別の副作用があり、市販に至っていないのが現状である。

筆者らは、アルカロイドと漢方薬の薬効との関係を明らかにする試みとして、上記漢方薬の主成分である (+)-matrine (18) の鎮痛作用について検討し、その結果を踏まえ天然から得られる 18 の立体異性体及びその誘導体について抗侵害活性を比較検討した。

4-1. (+)-Matrine とその立体異性体及び誘導体の鎮痛作用^{73,74)} (+)-Matrine (18) とその立体異性体および誘導体 (Fig. 14) について、酢酸ライジング法及び tail-flick 法を用いて抗侵害作用の

検討を行い下記の結果が得られた。なお、対照薬として pentazocine を用い、作用機序の検討には、それぞれ選択的 μ -、 κ - 及び δ - オピオイド受容体拮抗薬である β -funaltrexamine (β -FNA), nor-binaltorphimine (nor-BNI) 及び naltrindole (NTI) を用いた。

- a) (+)-Matrine (**18**) には pentazocine と同程度の抗侵害活性があり、その作用は (κ -、部分的に μ - オピオイド受容体を介して起こる。
 b) **18** の C-6 エピマーである (+)-allomatrine (**19**) では、抗侵害活性は **18** の 1/3 に低下したが、 κ - オピオイド受容体に対する選択性は増強された。
 c) C-5 エピマーの (-)-sophoridine (**20**), **18** の水酸化体である (+)-sophoranole には用量依存的な抗侵害効果がみられたが、その強さは **18** のそれぞれ 1/3, 及び 1/10 であった。
 d) その他の誘導体では顕著な効果を示さなかった。

以上の結果から構造と作用の関係について考察すると、抗侵害作用は **18** が最も強く、**18** にヒドロキシ基あるいは *N*-oxide 基のような親水性基が加わると作用は減弱するか、ほとんどみられなくなる。このことは **18** が中枢に作用していることと関連しているものと考えられる。**18** の D 環に二重結合を導入した (-)-sophocarpine あるいは (-)-sophoramine も有意な効果を示さない。これらの結果は D 環のアミド結合は抗侵害作用に必須で、アミド結合の電荷の分布の変化は作用に大きく影響することが考えられる。**18** と **19** における立体構造の違い

(Fig. 14) が作用の強さと κ - 受容体に対する選択性の違いに関係する。

現在までに見出された選択的 κ - オピオイド受容体作動薬としては、arylacetylamide 誘導体の U-50488, PD 117302, ICI 199441 及び CJ-15,161 等あるいはモルヒネの骨格を有する KT-95, TRK-820 などがあるが (Fig. 15), **18** や **19** の構造はこれらとは異なり、新しい骨格の選択的 κ - オピオイド受容体作動性鎮痛薬のリード化合物として非常に興味深い。

4-2. Matrine 型アルカロイドの抗侵害作用発現の機序⁷⁵⁾ まず、matrine 型アルカロイドが、脳内あるいは髄腔内のどちらの κ - オピオイド受容体に作用するのかを検討する目的で、(+)-matrine (**18**) 及び (+)-allomatrine (**19**) を直接脳室内及び髄腔内に投与する実験を行い、脳内の κ - オピオイド受容体を介して作用することが明らかとなった。

次に、 κ - オピオイド受容体に直接結合して作用を及ぼすのか否かを検討した。モルモットの小脳を組織標本として [35S] GTP γ S binding assay に従い、G タンパク質活性化作用を調べ、**18**, **19** は全く G タンパク質活性化作用を示さないことが分かり、**18**, **19** は直接受容体と結合して作用を示すのではないことが明らかとなった。

そこで、内因性の κ - オピオイド受容体作動物質であるダイノルフィンが間接的に関与しているのではないかと考え、ダイノルフィンの抗体 (anti-dynorphin A) を脳室内及び髄腔内に前処置して **18**, **19** の抗侵害作用を検討した。その結果、脳室内に前処置しても作用は減弱しないが、髄腔内前処置

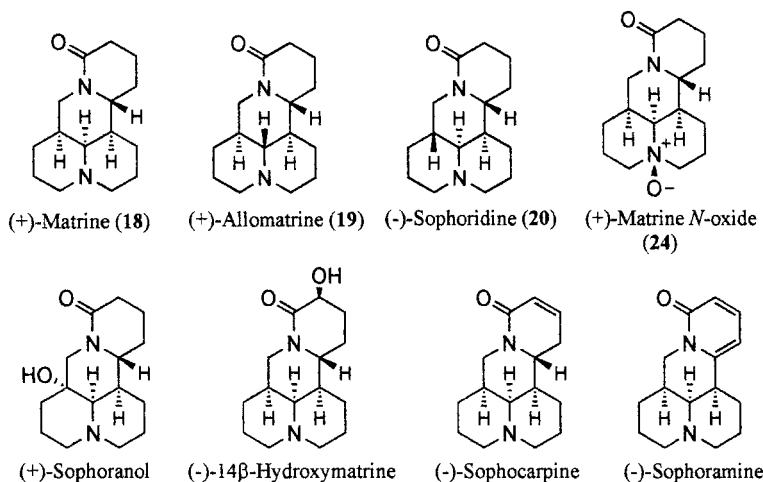
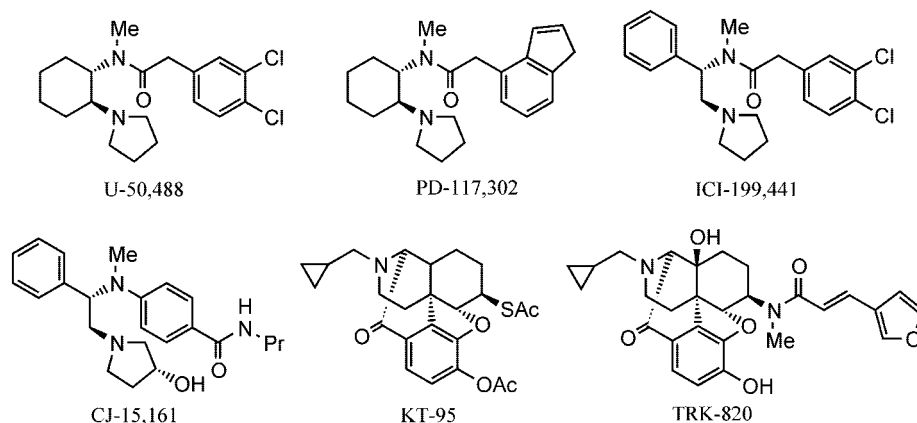


Fig. 14. Structures of (+)-Matrine (**18**), and its Stereoisomers (**19**, **20**) and Derivatives

Fig. 15. Some Selective κ -Opioid Receptor Agonists Found up to the Present

では作用の減弱がみられた。

以上の結果を総合すると、**18**, **19** は、直接 κ -オピオイド受容体と結合して作用を示すのではなく、脊髄において間接的にダイノルフィンの放出を促進し、脳内で作用を発現することが明らかとなった。

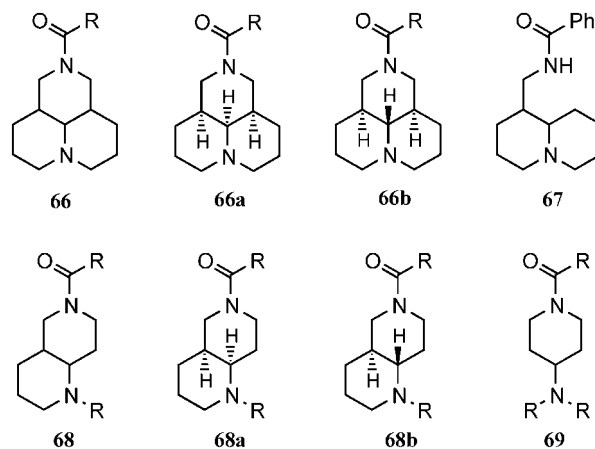
4-3. 作用発現に構造上必要な部分の検討⁷⁶⁻⁷⁸⁾

Matrine を構成する A, B, C, D の 4 つの環についてのどの環が作用発現に必要なものを検討するために、D 環を欠損した化合物 (**66**)、C・D 環を欠損した化合物 (**67**)、B・D 環を欠損した化合物 (**68**)、C 環のみを残した化合物 (**69**) を合成し作用を評価した (Fig. 16)。その結果、作用が消失した **67** 以外は活性がみられた。**66** 及び **68** では、立体化学が matrine 型の化合物と allomatrine 型の化合物に別けて評価すると、**18** と **19** の場合と同様に立体が matrine 型 (**66a**, **68a**) の方が作用が強く、 κ -オピオイド受容体に対する選択性は allomatrine 型 (**66b**, **68b**) の方が優れていた。また、最も単純化した **69** でも作用は十分に保たれていた。以上の結果をまとめると、アミド基、C 環及び A, B 環の三級アミノ基が抗侵害作用発現に必要な部分であると結論された。

5. おわりに

退任までの数年間、研究から全く遠ざかっており、最近の進展をかならずしもカバーしていないこと、また、書きながら自分なりの考察を加えて構造を推定した部分もあり、のちにこれはおかしいということもあり得るのでその節はご容赦願いたい。

古く 1800 年代の末に長井長義先生によって始められた伝統あるルピナルカロイドの研究に携わら

Fig. 16. Structures of Synthetic Samples Derived from (+)-Matrine (**18**)

せていただいたことは大変光栄なことでありました。このような機会を与えてくださり、さらに御指導、御鞭撻を戴きました (故) 千葉大学萩庭丈壽名誉教授、(故) 東京大学奥田重信名誉教授、(故) 星薬科大学乙益寛隆名誉教授、及び千葉大学村越 勇名誉教授に深謝いたします。また、研究の遂行に当たり多大なる協力を頂いた諸先生方及び千葉大学の斉藤和季教授及び星薬科大学の東山公男教授を始めとする同僚・学生諸氏の皆様、また、植物の採集に当たっては一方ならずお世話いただいた乙益正隆先生、中国・北京中医薬大学李家実先生に心より感謝致します。

REFERENCES

- 1) Ohmiya S., Saito K., Murakoshi I., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 923-934 (2000).

- 2) Ohmiya S., Saito K., Murakoshi I., "The Alkaloids, Vol. 47, Lupine Alkaloids," ed. by Cordell G.A., Academic Press, Inc., Carifornia, 1995, pp. 1–114.
- 3) Saito K., Murakoshi I., "Studies in Natural Products Chemistry Vol. 15, Structure and Chemistry (Part C)," ed. by Rahman A.–U., Elsevier, 1995, pp. 519–549.
- 4) Saito K., Murakoshi I., "Alkaloids: Biochemistry, Ecology & Medical Applications, Genes in Alkaloid Metabolism," eds. by Roberts M. F., Wink M., Plenum Press, 1998, pp. 147–157.
- 5) Ohmiya S., Higashiyama K., Otomasu H., Murakoshi I., Haginiwa J., *Phytochemistry*, **18**, 645–647 (1979).
- 6) Ohmiya S., Otomasu H., Haginiwa J., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **17**, 2021–2022 (1978).
- 7) Murakoshi I., Kidoguchi E., Haginiwa J., Ohmiya S., Higashiyama K., Otomasu H., *Phytochemistry*, **21**, 2379–2384 (1982).
- 8) Sekine T., Saito K., Minami R., Arai N., Suzuki H., Koike Y., Murakoshi I., *Yakugaku Zasshi*, **113**, 53–62 (1993).
- 9) Saito K., Arai N., Sekine T., Ohmiya S., Kubo H., Otomasu H., Murakoshi I., *Planta Medica*, **56**, 487–488 (1990).
- 10) Xiao P., Li J.-S., Kubo H., Saito K., Murakoshi I., Ohmiya S., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1951–1953 (1996).
- 11) Xiao P., Kubo H., Komiya H., Higashiyama K., Yan Y.-N., Li J.-S., Ohmiya S., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 448–450 (1999).
- 12) Xiao P., Kubo H., Komiya H., Higashiyama K., Yan Y.-N., Li J.-S., Ohmiya S., *Phytochemistry*, **50**, 189–193 (1999).
- 13) Saito K., Takamatsu S., Ohmiya S., Otomasu H., Yasuda M., Kano Y., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **27**, 3715–3716 (1988).
- 14) Murakoshi I., Yamashita Y., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **25**, 521–524 (1986).
- 15) Abdel-Halim O. B., Sekine T., Saito K., Halim A. F., Abdel-Fattah H., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **31**, 3251–3253 (1992).
- 16) Takamatsu S., Saito K., Ohmiya S., Murakoshi I., *Heterocycles*, **32**, 1167–1171 (1991).
- 17) Takamatsu S., Saito K., Murakoshi I., Ohmiya S., *J. Nat. Prod.*, **54**, 477–482 (1991).
- 18) Mohamed M. H., Saito K., Murakoshi I., Kardy H. A., Khalifa T. I., Ammar H. A., *J. Nat. Prod.*, **53**, 1578–1580 (1991).
- 19) Hamed H. H., Saito K., Kardy H. A., Khalifa T. I., Ammar H. A., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **30**, 3111–3115 (1991).
- 20) Takamatsu S., Saito K., Murakoshi I., Ohmiya S., Otomasu H., *J. Nat. Prod.*, **52**, 1032–1035 (1989).
- 21) Murakoshi I., Fukuchi K., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **16**, 1460–1461 (1977).
- 22) Murakoshi I., Kubo H., Ikram M., Israr M., Shafi N., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **25**, 2000–2002 (1986).
- 23) Murakoshi I., Watanabe M., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **21**, 1470–1471 (1982).
- 24) Ohmiya S., Otomasu H., Murakoshi I., Haginiwa J., *Phytochemistry*, **13**, 1016 (1974).
- 25) Ohmiya S., Otomasu H., Murakoshi I., Haginiwa J., *Phytochemistry*, **13**, 643–644 (1974).
- 26) Ohmiya S., Otomasu H., Murakoshi I., Haginiwa J., *Phytochemistry*, **18**, 649–650 (1979).
- 27) Takamatsu S., Saito K., Ohmiya S., Ruan-grungsi N., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **30**, 3793–3795 (1991).
- 28) Takamatsu S., Saito K., Sekine T., Ohmiya S., Kubo H., Otomasu H., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **29**, 3923–3926 (1990).
- 29) Murakoshi I., Sugimoto K., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **14**, 2714–2715 (1975).
- 30) Murakoshi I., Kakegawa F., Toriizuka K., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **16**, 2046–2047 (1977).
- 31) Murakoshi I., Toriizuka K., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 144–146 (1979).
- 32) Murakoshi I., Toriizuka K., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **17**, 1817–1818 (1978).
- 33) Murakoshi I., Toriizuka K., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., *Phytochemistry*, **18**, 699–700 (1979).
- 34) Murakoshi I., Kidoguchi E., Nakamura M., Haginiwa J., Ohmiya S., Higashiyama K.,

- Otomasu H., *Phytochemistry*, **20**, 1725–1730 (1981).
- 35) Saito K., Yoshino T., Tsai S., Ohmiya S., Kubo H., Otomasu H., Murakoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1308–1310 (1987).
- 36) Ohmiya S., Higashiyama K., Otomasu H., Haginiwa J., Murakoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1055–1057 (1979).
- 37) Bordner J., Ohmiya S., Otomasu H., Haginiwa J., Murakoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1965–1968 (1980).
- 38) Ohmiya S., Higashiyama K., Otomasu H., Haginiwa J., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **20**, 1997–2001 (1981).
- 39) Murakoshi I., Ito M., Haginiwa J., Ohmiya S., Otomasu H., Hirano R. T., *Phytochemistry*, **23**, 887–891 (1984).
- 40) Saito K., Tsai S., Ohmiya S., Kubo H., Otomasu H., Murakoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3982–3985 (1986).
- 41) Kubo H., Ohmiya S., Higashiyama K., Kawai K.-I., Saito K., Murakoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1706–1708 (1994).
- 42) Murakoshi I., Kidoguchi E., Haginiwa J., Ohmiya S., Higashiyama K., Otomasu H., *Phytochemistry*, **20**, 1407–1409 (1981).
- 43) Wang Y.-H., Kubo H., Higashiyama K., Komiya H., Li J.-S., Ohmiya S., *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 196–197.
- 44) Wang Y.-H., Higashiyama K., Kubo H., Li J.-S., Ohmiya S., *Heterocycles*, **53**, 545–548 (2000).
- 45) Wang Y.-H., Li J.-S., Kubo H., Higashiyama K., Komiya H., Ohmiya S., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1308–1310 (1999).
- 46) Wang Y.-H., Li J.-S., Jiang Z.-R., Kubo H., Higashiyama K., Ohmiya S., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 641–645 (2000).
- 47) Ohmiya S., Kubo H., Nakaaze Y., Saito K., Murakoshi I., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1123–1125 (1991).
- 48) Kubo H., Ohmiya S., Murakoshi I., *Can. J. Chem.*, **72**, 214–217 (1994).
- 49) Ohmiya S., Kubo H., Otomasu H., Saito K., Murakoshi I., *Heterocycles*, **30**, 537–542 (1990).
- 50) Kubo H., Ohmiya S., Saito K., Murakoshi I., *Thai. J. Pharm. Sci.*, **17**, 171–173 (1993).
- 51) Wang Y.-H., Higashiyama K., Kubo H., Li J.-S., Ohmiya S., *Heterocycles*, **51**, 3001–3004 (1999).
- 52) Saito K., Yoshino T., Sekine T., Ohmiya S., Kubo H., Otomasu H., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **28**, 2533–2534 (1989).
- 53) Belostotskii A. M., Markevich E., *J. Org. Chem.*, **68**, 3055–3063 (2003).
- 54) Shima K., Kurashige U., *Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 537–541.
- 55) Bohlmann F., Schumann D., Arndt C., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2705–2707.
- 56) Golebiewski W. M., *Mag. Reson. Chem.*, **24**, 105–112 (1986).
- 57) Bohlmann F., Zeisberg R., *Chem. Ber.*, **108**, 1043–1053 (1975).
- 58) Atta-ur-Rahman Pervin A., Feroz M., Perveen S., Chaudhary M. I., *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 1077–1077 (1991).
- 59) Rycroft D. S., Robins D. J., Sadler I. H., *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 936–940 (1991).
- 60) Arslania R. L., Harris G. H., Stermitz F. R., *J. Org. Chem.*, **55**, 1204–1210 (1990).
- 61) Bohlmann F., Schumann D., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2435–2440.
- 62) Ohmiya S., Otomasu H., Haginiwa J., Murakoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 546–551 (1980).
- 63) Ueno A., Morinaga K., Fukushima F., Iitaka Y., Koiso Y., Okuda S., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2560 (1975).
- 64) Dalling D. K., Grant D. M., Paul E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3718 (1973).
- 65) Wenkert E., Chauncy B., Dave K. G., Jeffcoat A. R., Schell F. M., Schenk H. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8427 (1973).
- 66) Nagao Y., Dai W.-M., Ochiai M., Tsukagoshi S., Fujita E., *J. Org. Chem.*, **55**, 1148 (1990).
- 67) Ohmiya S., Otomasu H., Murakoshi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 815–817 (1984).
- 68) Ohmiya S., Noguchi M., Chen C.-H., Murakoshi I., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2516–2518 (1989).
- 69) Ohmiya S., Noguchi M., Ina S., Kubo H., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 854–857 (1992).
- 70) Sakurai N., Ohmiya S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 297–298.
- 71) Takatsu N., Ohmiya S., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 891–894 (1987).

- 72) Takatsu N., Noguchi M., Ohmiya S., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4990–4992 (1987).
- 73) Kamei J., Xiao P., Ohsawa M., Kubo H., Higashiyama K., Takahashi H., Li J.-S., Nagase H., Ohmiya S., *Eur. J. Pharmacol.*, **337**, 223–226 (1997).
- 74) Xiao P., Kubo H., Ohsawa M., Higashiyama K., Nagase H., Yan Y.-N., Li J.-S., Kamei J., Ohmiya S., *Planta Medica*, **65**, 230–233 (1999).
- 75) Higashiyama K., Takeuchi Y., Yamauchi T., Imai S., Kamei J., Yajima Y., Narita M., Suzuki T., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 845 (2005).
- 76) Kobashi S., Takizawa M., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 375–379 (2003).
- 77) Kobashi S., Takizawa M., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 337 (2003).
- 78) Kobashi S., Kubo H., Yamauchi T., Higashiyama K., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1030 (2002).