

(3.62), 280.0 (3.71), 205.0 (4.27).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.72 (1H, br-s, NH), 7.14 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H-12), 6.98 (1H, br-d, *J*=2.4 Hz, H-9), 6.82 (1H, dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, H-11), 4.52 (1H, br-d, *J*=2.2 Hz, H-21), 4.10 (1H, d, *J*=15.4 Hz, H-6), 3.84 (3H, s, 10-OMe), 3.71 (3H, s, CO₂Me), 3.70 (1H, d, *J*=15.4 Hz, H-6), 3.61 (1H, br-d, *J*=12.0 Hz, H-3), 3.14 (1H, br-d, *J*=12.0 Hz, H-3), 2.90 (1H, ddd, *J*=13.9, 3.9, 2.2 Hz, H-17), 2.16 (1H, br-s, H-14), 1.82 (2H, overlapped, H-15, H-20), 1.66 (1H, ddd, *J*=13.9, 2.4, 2.4 Hz, H-17), 1.58 (1H, m, H-19), 1.48 (1H, m, H-19), 1.34 (1H, br-ddd, *J*=11.0, 3.9, 2.4 Hz, H-15), 0.99 (3H, dd, *J*=7.3, 7.3 Hz, H₃-18).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 175.4 (C-5), 174.0 (CO₂Me), 154.5 (C-10), 137.0 (C-2), 130.0 (C-13), 128.0 (C-8), 112.9 (C-11), 111.5 (C-12), 103.5 (C-7), 100.3 (C-9), 55.9 (10-OMe), 53.0 (C-21), 52.9 (CO₂Me), 50.3 (C-16), 48.2 (C-3), 35.4 (C-20), 34.4 (C-17), 32.6 (C-6), 29.8 (C-15), 28.5 (C-19), 27.8 (C-14), 12.0 (C-18).

EI-MS *m/z* (%): 382 (M⁺, 100), 122 (95).

HR-EI-MS *m/z*: 382.1906 (calcd. for C₂₂H₂₆N₂O₄ 382.1892).

CD (*c* = 0.22 mmol/l, MeOH, 24°C) Δε (λ nm): 0 (367), -0.42 (323), 0 (315), +0.58 (310), 0 (299), -3.79 (277), 0 (255), +0.18 (252), 0 (249), -0.90 (242), 0 (237), +3.57 (226), +7.84 (207).

VAR3 (6)

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ε): 308.5 (3.61), 295.5 (3.73), 277.5 (3.80), 256.0 (3.74), 217.5 (4.49).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8.00 (1H, br-s, NH), 7.16 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H-12), 7.06 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-9), 6.83 (1H, dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, H-11), 5.69 (1H, br-d, *J*=2.1 Hz, H-21), 5.65 (1H, br-d, *J*=1.8 Hz, H-6), 3.84 (3H, s, 10-OMe),

3.72 (3H, s, CO₂Me), 3.64 (1H, m, H-3), 3.10 (1H, d, *J*=1.9 Hz, H-3), 2.92 (1H, ddd, *J*=13.7, 4.0, 2.1 Hz, H-17), 2.84 (1H, br-s, OH), 2.19 (1H, br-s, H-14), 1.81 (2H, overlapped, H-15, H-20), 1.60-1.66 (2H, overlapped, H-17, H-19), 1.47 (1H, m, H-19), 1.33 (1H, m, H-15), 1.01 (3H, dd, *J*=7.3, 7.3 Hz, H₃-18).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 174.3 (C-5), 174.0 (CO₂Me), 155.0 (C-10), 141.2 (C-2), 129.8 (C-13), 128.1 (C-8), 113.3 (C-11), 111.7 (C-12), 107.1 (C-7), 99.9 (C-9), 70.5 (C-6), 55.8 (10-OMe), 53.2 (CO₂Me), 50.5 (C-16), 49.9 (C-21), 48.1 (C-3), 35.2 (C-20), 34.2 (C-17), 29.7 (C-15), 28.6 (C-14), 28.4 (C-19), 12.1 (C-18).

EI-MS *m/z* (%): 398 (M⁺, 11), 122 (100).

HR-EI-MS *m/z*: 398.1830 (calcd. for C₂₂H₂₆N₂O₅ 398.1841).

CD (*c* = 0.15 mmol/l, MeOH, 24°C) Δε (λ nm): 0 (317), +0.33 (307), 0 (299), -1.74 (278), 0 (268), +3.94 (250), +1.48 (235), +5.90 (223), +0.84 (208), +3.51 (203).

VAR5 (12)

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ε): 311.0 (3.97), 282.5 (3.89), 256.0 (4.13), 248.5 (4.03), 213.0 (4.40).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 10.51 (1H, br-s, NH), 10.10 (1H, s, H-6), 8.23 (1H, s, H-5), 7.78 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-9), 7.32 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H-12), 6.91 (1H, dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, H-11), 4.99 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-21), 3.87 (3H, s, 10-OMe), 3.66 (3H, s, CO₂Me), 3.54 (1H, br-ddd, *J*=13.7, 3.4, 2.4 Hz, H-17), 3.45 (1H, br-d *J*=10.0 Hz, H-3), 3.38 (1H, ddd, *J*=10.0, 2.9, 2.9 Hz, H-3), 2.25 (1H, br-s, H-14), 2.14 (1H, ddd, *J*=13.7, 2.4, 2.4 Hz, H-17), 2.07 (1H, m, H-15), 1.41 (2H, overlapped, H₂-19), 1.12-1.31 (2H, overlapped, H-15 H-20), 0.98 (3H, dd *J*=7.3, 7.3 Hz, H₃-18).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 185.3 (C-6), 171.9 (CO₂Me), 165.1 (C-5), 156.8 (C-10), 149.6 (C-2), 129.6 (C-13), 127.2 (C-8), 114.4 (C-11), 114.0 (C-7), 112.8 (C-12), 102.9 (C-9), 55.8 (10-OMe), 53.6 (CO₂Me), 52.5 (C-16), 48.3 (C-3), 47.4 (C-21), 38.2 (C-17), 6.0 (C-20), 30.1 (C-15), 28.1 (C-19), 26.5 (C-14), 11.6 (C-18).

EI-MS *m/z* (%): 398 (M⁺, 60), 57 (100).

HR-EI-MS *m/z*: 398.1841 (calcd. for C₂₂H₂₆N₂O₅ 398.1841).

CD (*c* = 0.18 mmol/l, MeOH, 24°C) Δε (λ nm): 0 (361), -1.19 (333), -0.14 (275), -2.74 (254), -0.14 (235), -1.56 (226), 0 (221), +4.63 (211).

VAR6 (13)

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ε): 288.5 (3.47), 225.0 (3.90), 202.0 (4.01).

IR (ATR) ν cm⁻¹: 1752.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 9.48 (1H, br-s, NH), 7.24 (1H, d, *J*=8.5 Hz, H-12), 6.92 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-9), 6.82 (1H, dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, H-11), 3.86 (3H, s, 10-OMe), 3.51 (1H, s, H-21), 3.42 (1H, ddd, *J*=16.5, 12.9, 3.6 Hz, H-6), 3.33 (1H, ddd, *J*=14.5, 6.1, 3.6 Hz, H-5), 3.20-3.24 (2H, overlapped, H-3, H-5), 3.09 (1H, br-d, *J*=9.9 Hz, H-3), 2.72 (1H, br-d, *J*=16.5 Hz, H-6), 2.31 (1H, ddd, *J*=14.0, 6.3, 3.3 Hz, H-17), 2.24 (1H, br-s, H-14), 2.03-2.07 (2H, overlapped, H-15, H-17), 1.98 (1H, dq, *J*=12.3, 7.4 Hz, H-19), 1.81 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H-15), 1.80 (1H, dq, *J*=12.3, 7.4 Hz, H-19), 1.02 (3H, dd, *J*=7.4, 7.4 Hz, H₃-18).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 178.1 (C=O), 154.2 (C-10), 137.1 (C-2), 129.4 (C-13), 128.7 (C-8), 112.0 (C-12), 111.7 (C-11), 109.7 (C-7), 100.0 (C-9), 88.0 (C-20), 65.6 (C-21), 56.1 (10-OMe), 54.2 (C-5), 50.3 (C-3), 45.8 (C-16), 37.5 (C-17), 35.9 (C-15), 29.4 (C-19),

26.2 (C-14), 20.1 (C-6), 7.3 (C-18).

EI-MS *m/z* (%): 352 (M⁺, 61), 70 (100).

HR-EI-MS *m/z*: 352.1788 (calcd. for C₂₁H₂₄N₂O₃ 352.1787).

CD (*c* = 0.30 mmol/l, MeOH, 24°C) Δε (λ nm): 0 (345), -0.17 (331), 0 (316), +0.35 (306), 0 (287), -0.62 (248), 0 (240), +0.33 (237), 0 (234), -0.31 (220), 0 (207), +2.10 (202).

VAR7 (14)

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ε): 333.0 (3.68), 296.5 (sh) (3.68), 242.0 (4.31), 202.0 (4.33).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7.49 (1H, d, *J*=8.6 Hz, H-12), 6.92 (1H, dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, H-11), 6.71 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-9), 5.45 (1H, d, *J*=2.4 Hz, H-21), 4.35 (1H, s, H-6), 3.81 (3H, s, 10-OMe), 3.72 (3H, s, CO₂Me), 3.70 (1H, m, H-3), 3.17 (1H, br-d, *J*=11.9 Hz, H-3), 3.13 (1H, br-d, *J*=14.6 Hz, H-17), 2.15 (1H, br-s, H-14), 1.87 (1H, br-dd, *J*=13.5, 10.7 Hz, H-15), 1.69 (1H, ddd, *J*=14.6, 1.8, 1.8 Hz, H-17), 1.52-1.58 (2H, overlapped, H-19, H-20), 1.42 (1H, m, H-19), 1.29 (1H, br-d, *J*=13.5 Hz, H-15), 0.96 (3H, dd, *J*=7.3, 7.3 Hz, H₃-18).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 176.6 (C-2), 171.5 (CO₂Me), 167.9 (C-5), 159.2 (C-10), 146.7 (C-13), 131.4 (C-8), 122.7 (C-12), 115.3 (C-11), 107.2 (C-9), 67.1 (C-7), 62.8 (C-6), 55.9 (10-OMe), 55.8 (C-16), 53.2 (CO₂Me), 50.0 (C-3), 46.1 (C-21), 34.7 (C-20), 33.2 (C-17), 29.0 (C-15), 28.5 (C-19), 27.1 (C-14), 11.9 (C-18).

EI-MS *m/z* (%): 396 (M⁺, 82), 203 (100).

HR-EI-MS *m/z*: 396.1689 (calcd. for C₂₂H₂₄N₂O₅ 396.1685).

CD (*c* = 0.25 mmol/l, MeOH, 24°C) Δε (λ nm): 0 (386), -2.69 (333), -1.95 (315), -2.35 (307), 0 (291), +21.07 (269), 0 (253), -1.84 (248), 0 (244), +8.08 (230), 0 (220), -4.76 (215), 0 (209).

VAR8 (21)

UV (MeOH) λ_{\max} nm (log ϵ): 324.0 (4.14), 298.5 (4.13), 257.0 (4.03), 227.0 (4.34), 204.5 (4.62).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 8.92 (1H, br-s, NH), 7.22 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-9), 7.15 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, H-11), 7.05 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-9'), 7.02 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, H-11'), 6.91 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-12'), 6.89 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, H-10), 6.80 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-12), 6.68 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, H-10'), 4.21 (1H, br-s, H-15'), 3.98 (1H, br-d, $J=14.5$ Hz, H-23'), 3.72 (3H, s, CO_2Me), 3.68 (1H, m, H-18), 3.38 (1H, ddd, $J=9.3, 9.3, 5.8$ Hz, H-18), 3.11 (1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 3.3$ Hz, H-5'), 2.97 (1H, br-s, H-15), 2.96 (1H, m, H-3'), 2.90 (1H, br-dd, $J=8.3, 8.3$ Hz, H-5), 2.86 (1H, d, $J=14.5$ Hz, H-23'), 2.77-2.84 (4H, overlapped, H-17, H-21, H-6', H-19'), 2.74 (1H, ddd, $J=8.3, 8.3, 4.0$ Hz, H-5), 2.67 (1H, d, $J=10.7$ Hz, H-3), 2.62 (1H, br-s, H-21'), 2.60 (1H, d, $J=10.7$ Hz, H-3), 2.34 (1H, m, H-3'), 2.30 (1H, m, H-5'), 2.27 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-19'), 2.16-2.20 (2H, overlapped, H-17, H-14'), 2.05 (1H, m, H-22'), 1.97-2.03 (2H, overlapped, H-6, H-14'), 1.86-1.88 (2H, overlapped, H₂-17'), 1.80 (1H, m, H-22'), 1.73 (1H, dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, H-6), 1.35 (1H, m, H-6'), 1.20-1.33 (2H, overlapped, H₂-19), 1.12 (1H, br-d, $J=10.7$ Hz, H-16').

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 175.7 (C-18'), 168.5 ($\underline{\text{CO}_2\text{Me}}$), 167.1 (C-2), 148.7 (C-13'), 143.1 (C-13), 138.0 (C-8), 132.1 (C-8'), 127.9 (C-11), 127.8 (C-11'), 121.7 (C-9, C-9'), 120.9 (C-10), 118.5 (C-10'), 109.5 (C-12), 109.3 (C-12'), 94.3 (C-16), 94.0 (C-2'), 81.7 (C-15'), 80.3 (C-15), 70.3 (C-21), 64.3 (C-21'), 62.9 (C-18), 58.5 (C-3), 55.7 (C-7'), 55.1 (C-7), 52.2 (C-5), 51.6 (C-5'), 51.2 ($\underline{\text{CO}_2\text{Me}}$), 48.3 (C-3'),

47.4 (C-20), 44.6 (C-6), 44.2 (C-23'), 43.8 (C-20'), 41.8 (C-19'), 38.9 (C-14), 35.1 (C-22'), 35.0 (C-19), 32.2 (C-17'), 31.7 (C-16'), 30.9 (C-6'), 28.2 (C-17), 25.0 (C-14').

EI-MS m/z (%): 702 (M^+ , 1.1), 57 (100).

CD ($c = 0.23$ mmol/l, MeOH, 24°C) $\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (367), -3.54 (328), 0 (298), +1.23 (289), 0 (273), -6.48 (259), 0 (246), +3.99 (234), +1.77 (224), +2.26 (220), +0.21 (213), +2.88 (207), +2.63 (205).

VAR9 (24)

UV (MeOH) λ_{\max} nm (log ϵ): 327.5 (4.41), 298.0 (4.29), 222.5 (4.35), 202.5 (4.52).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 8.97 (1H, br-s, NH)^{*}, 8.88 (1H, br-s, NH)^{*}, 7.30 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.24 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9'), 7.16 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-11)^{**}, 7.15 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-11')^{**}, 6.90 (2H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-10, H-10'), 6.82 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 6.81 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12'), 5.54 (1H, s, H-15'), 3.80 (3H, s, CO_2Me), 3.78 (3H, s, CO_2Me), 3.73 (1H, ddd, $J=9.0, 8.2, 8.2$ Hz, H _{α} -18), 3.66 (1H, ddd, $J=9.0, 9.0, 4.1$ Hz H _{β} -18), 3.56 (1H, d, $J=2.5$ Hz, H-15), 3.49 (2H, overlapped, H₂-18'), 3.41 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H _{β} -3'), 3.18 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H _{α} -3'), 3.03 (1H, dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, H-5'), 2.94-2.98 (2H, overlapped, H _{β} -3, H-5), 2.86 (1H, s, H-21), 2.78 (1H, br-s, H-21'), 2.70-2.77 (3H, overlapped, H-5, H-5', H-17), 2.49 (1H, m, H _{α} -3), 2.48 (2H, br-s, H₂-17'), 2.33 (1H, d, $J=14.6$ Hz, H-17), 2.28 (1H, dd, $J=16.8, 11.0$ Hz, H-22'), 2.13-2.16 (2H, overlapped, H-14, H-22'), 2.02-2.10 (2H, overlapped, H-6, H-6'), 1.83 (1H, dd, $J=11.5, 4.1$ Hz, H-6'), 1.79 (1H, dd, $J=11.2, 4.1$ Hz, H-6), 1.46 (1H, ddd, $J=9.0, 8.2, 4.1$ Hz, H _{β} -19), 1.40 (1H, br-s, OH'), 1.28-1.34 (2H, overlapped, H _{α} -19, H-19'), 1.21-1.25 (1H, m, H-19') (', **

interchangeable).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 168.8 (CO_2Me), 168.7 ($\text{CO}_2\text{Me}'$), 167.3 (C-2), 166.5 (C-2'), 143.2 (C-13'), 143.1 (C-13), 137.8 (C-8, C-8'), 134.5 (C-14'), 129.5 (C-15'), 127.8 (C-11, C-11'), 121.6 (C-9)^{*}, 121.3 (C-9')^{*}, 120.8 (C-10)^{**}, 120.7 (C-10')^{**}, 109.4 (C-12, C-12'), 93.7 (C-16), 92.3 (C-16'), 82.2 (C-15), 69.3 (C-21'), 68.4 (C-21), 64.8 (C-18), 59.0 (C-18'), 55.1 (C-7), 55.0 (C-7'), 53.1 (C-3'), 51.4 (C-3, C-5), 51.1 (CO_2Me , $\text{CO}_2\text{Me}'$) 50.9 (C-5'), 46.9 (C-20), 45.5 (C-6), 44.6 (C-6'), 40.1 (C-20'), 38.0 (C-19'), 36.1 (C-22'), 35.4 (C-14), 34.9 (C-19), 30.7 (C-17'), 27.7 (C-17) (^{*}, ^{**} interchangeable).

EI-MS m/z (%): 716 (M^+ , 1.0), 197 (100).

CD ($c = 0.20$ mmol/l, MeOH, 24°C) $\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (371), -33.78 (326), 0 (298), +5.19 (287), +0.78 (262), +19.14 (237), +3.10 (216), +18.33 (205).

VAR10 (25)

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 328.0 (4.61), 298.5 (4.46), 225.0 (4.48), 203.0 (4.63).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 8.97 (1H, br-s, NH)^{*}, 8.92 (1H, br-s, NH)^{*}, 7.28 (2H, overlapped, H-9, H-9'), 7.14-7.17 (2H, overlapped, H-11, H-11'), 6.87-6.91 (2H, overlapped, H-10, H-10'), 6.81-6.83 (2H, overlapped, H-12, H-12'), 5.50 (1H, s, H-15'), 3.80 (3H, s, CO_2Me)^{**}, 3.78 (3H, s, $\text{CO}_2\text{Me}'$)^{**}, 3.79 (1H, m, H-18), 3.70 (1H, m, H-18), 3.50-3.56 (2H, overlapped, H₂-18'), 3.52 (1H, d, $J=4.2$ Hz, H-15), 3.36 (1H, d, $J=15.4$ Hz, H-3'), 3.18 (1H, d, $J=15.4$ Hz, H-3'), 3.03 (1H, dd, $J=7.1, 7.1$ Hz, H-5'), 2.92 (1H, br-s, H-21), 2.82-2.96 (3H, overlapped, H₂-3, H-5), 2.72-2.78 (4H, overlapped, H-5, H-17, H-5', H-21'), 2.45-2.52 (3H, overlapped, H-17,

H₂-17'), 2.31-2.39 (2H, overlapped, H₂-22'), 2.05-2.10 (3H, overlapped, H-6, H-14, H-6'), 1.82 (1H, dd, $J=11.8, 4.1$ Hz, H-6)^{***}, 1.78 (1H, br-d, $J=11.8$ Hz, H-6')^{***}, 1.51 (1H, m, H-19), 1.28-1.35 (2H, overlapped, H-19, H-19'), 1.24 (1H, m, H-19') (^{*}, ^{**}, ^{***} interchangeable).

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 168.9 (CO_2Me)^{*}, 168.8 ($\text{CO}_2\text{Me}'$)^{*}, 166.7 (C-2)^{**}, 166.6 (C-2')^{**}, 143.2 (C-13, C-13'), 137.8 (C-8)^{***}, 137.7 (C-8')^{***}, 135.3 (C-14'), 129.5 (C-15'), 127.9 (C-11, C-11'), 121.7 (C-9)[#], 121.6 (C-9')[#], 120.8 (C-10, C-10'), 109.5 (C-12, C-12'), 94.1 (C-16)^{##}, 92.3 (C-16')^{##}, 85.3 (C-15), 70.4 (C-21), 69.7 (C-21'), 65.5 (C-18), 59.1 (C-18'), 55.2 (C-7, C-7'), 53.4 (C-3'), 51.8 (C-5), 51.2 (CO_2Me , $\text{CO}_2\text{Me}'$), 50.9 (C-5'), 50.5 (C-3), 48.2 (C-20), 44.8 (C-6, C-6'), 40.1 (C-20'), 38.6 (C-22'), 37.9 (C-19'), 36.1 (C-14), 35.1 (C-19), 30.2 (C-17'), 28.8 (C-17) (^{*}, ^{**}, ^{***}, [#], ^{##} interchangeable).

EI-MS m/z (%): 716 (M^+ , 0.4), 197 (100).

HR-EI-MS m/z : 382.1892 (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 382.1892).

CD ($c = 0.14$ mmol/l, MeOH, 24°C) $\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (371), -29.24 (327), 0 (298), +5.28 (288), +1.17 (261), +17.12 (237), +4.46 (217), +19.38 (204).

VAR11 (26)

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 328.0 (4.04), 299.0 (4.02), 268.0 (3.68), 222.0 (4.30).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.76 (1H, s, 12'-OH), 9.11 (1H, br-s, NH), 7.79 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-9), 7.21 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-11), 7.09 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, H-10), 6.85 (1H, d, $J=7.7$ Hz, H-12), 6.78-6.82 (2H, overlapped, H-10', H-11'), 6.71 (1H, dd, $J=7.7, 1.9$ Hz, H-9'), 4.77 (1H, d, $J=10.5$ Hz, H-3), 3.91 (1H, br-d, $J=1.7$ Hz, H-15), 3.82 (2H,

overlapped, H-18, H-18'), 3.80 (3H, s, CO₂Me), 3.77 (1H, m, H-18), 3.71 (1H, ddd, *J*=8.8, 8.8, 3.9 Hz, H-18'), 3.63 (1H, br-s, H-21), 3.58 (1H, br-s, H-15'), 3.51 (1H, br-ddd, *J*=10.0, 6.8, 3.6 Hz, H-5), 3.23 (1H, ddd, *J*=9.6, 9.6, 9.6 Hz, H-5), 2.94 (2H, overlapped, H-3', H-5'), 2.73 (1H, d, *J*=14.5 Hz, H-17'), 2.64 (1H, br-s, H-21'), 2.59 (1H, d, *J*=15.4 Hz, H-17), 2.58 (1H, m, H-14), 2.52 (1H, m, H-3'), 2.51 (1H, d, *J*=15.4 Hz, H-17), 2.39-2.44 (4H, overlapped, H₂-6, H-5', H-22'), 2.09 (1H, dd, *J*=16.8, 4.7 Hz, H-22'), 1.98-2.06 (3H, overlapped, H-6', H₂-14'), 1.71 (1H, dd, *J*=12.1, 5.2 Hz, H-6'), 1.62 (1H, m, H-19'), 1.53 (2H, overlapped, H₂-19), 1.51 (1H, d, *J*=13.5 Hz, H-17'), 1.43 (1H, br-ddd, *J*=8.0, 2.8, 2.8 Hz, H-19').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 168.5 (CO₂Me), 165.4 (C-2), 145.7 (C-2'), 143.9 (C-12'), 142.6 (C-13), 140.7 (C-8'), 137.4 (C-8), 132.9 (C-13'), 128.2 (C-11), 122.9 (C-9), 122.4 (C-10), 122.1 (C-11'), 116.2 (C-10'), 111.5 (C-9'), 109.1 (C-12), 104.6 (C-16'), 91.4 (C-16), 83.9 (C-15), 79.8 (C-15'), 68.5 (C-21'), 66.9 (C-21), 65.6 (C-3), 65.3 (C-18), 65.2 (C-18'), 56.3 (C-7), 52.7 (C-5), 51.2 (CO₂Me), 50.1 (C-7'), 48.0 (C-3'), 46.1 (C-20), 46.0 (C-5'), 44.5 (C-20'), 43.3 (C-6), 43.0 (C-6'), 40.0 (C-19), 34.9 (C-19'), 32.9 (C-17), 32.6 (C-17'), 29.7 (C-22'), 29.2 (C-14), 27.2 (C-14').

EI-MS *m/z* (%): 672 (M⁺, 4.8), 57 (100).

HR-EI-MS *m/z*: 672.3321 (calcd. for C₄₁H₄₄N₄O₅ 672.3311).

CD (*c* = 0.12 mmol/l, MeOH, 24°C) Δε (λ nm): 0 (360), -12.14 (316), 0 (279), -10.40 (242), 0 (219), +45.11 (202).

D. 結論

インターネット上、違法ドラッグ市場で流通している *Voacanga africana* の根皮のアルカロイド成分の検索を行った。その結果、既知アルカロイド 16 種、新規アルカロイド 11 種を単離構造決定した。主な塩基はビスインドールの Voacamine (17, 粗塩基の 9.3%) とモノマータイプの Voacangine (2, 6.1%) であった。また、違法ドラッグ「イボガ」(*Tabernanthe iboga*) の幻覚性物質である Ibogaine (1) の存在を確認し、その含有率は粗塩基の 0.07% であった。従って、*Voacanga africana* の根皮は *Tabernanthe iboga* のような幻覚様作用を示す可能性があると推察される。

E. 参考文献

- 1) 100 Years of ibogaine: Neurochemical and Pharmacological Actions of a Putative Anti-addictive Drug. P. Popik, R. T. Layer, and P. Skolnick, *Pharmacological Review*, **47** (2), 235-253 (1995).
- 2) 植物系違法ドラッグ *Voacanga africana* 製品の成分分析及び DNA 解析に関する研究。宮下聡徳、丸山卓郎、花尻(木倉)瑠理、合田幸広、日本薬学会第 127 年会、講演要旨集 2, 184, 2007(富山)。

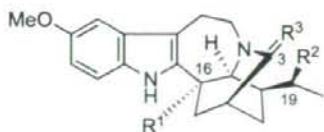
F. 研究発表

- 1) キョウチクトウ科植物 *Voacanga africana* の含有アルカロイドの探索研究。岩井真澄、小暮紀行、北島満里子、花尻瑠理、合田幸広、高山廣光、日本薬学会第 129 年会 2009(京都)。

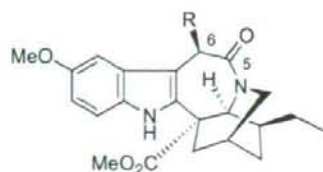
G. 財産権の出願・登録状況

特になし。

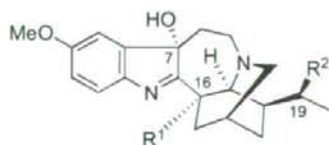
Iboga-type alkaloids



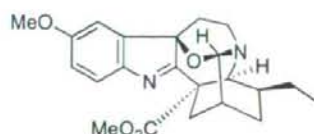
- $R^1=H, R^2=H, R^3=H_2$: Ibogaine (1)
 $R^1=CO_2Me, R^2=H, R^3=H_2$: Voacangine (2)
 $R^1=CO_2Me, R^2=H, R^3=O$: 3-Oxovoacangine (3)
 $R^1=CO_2Me, R^2=OH, R^3=H_2$: Voacristine (4)



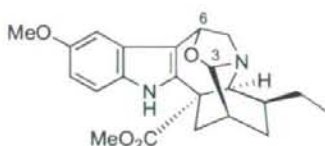
- $R=H$: VAR2 (5, New)
 $R=OH$: VAR3 (6, New)



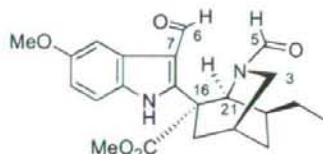
- $R^1=CO_2Me, R^2=H$: (7α)-Voacangine hydroxyindolenine (7)
 $R^1=CO_2Me, R^2=OH$: Voacristine hydroxyindolenine (8)
 $R^1=H, R^2=H$: Ibogaine hydroxyindolenine (9)



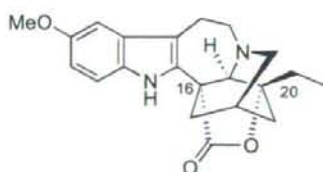
Obovamine (10)



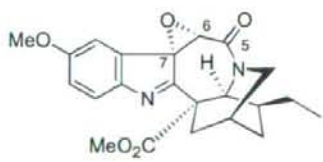
3,6-Oxidovoacangine (11)



VAR5 (12, New)

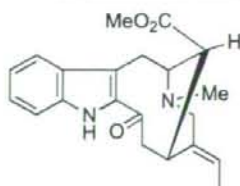


VAR6 (13, New)



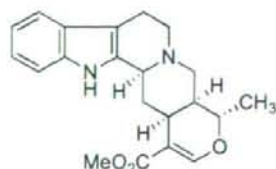
VAR7 (14, New)

Sarpagine-type alkaloid



Vobasine (15)

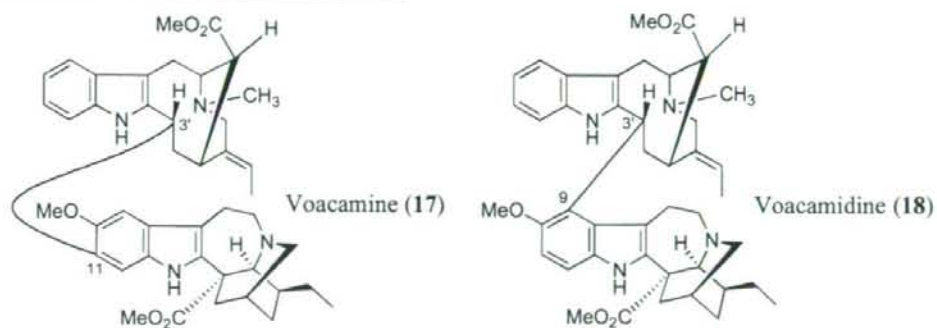
Heteroyohimbine-type alkaloid



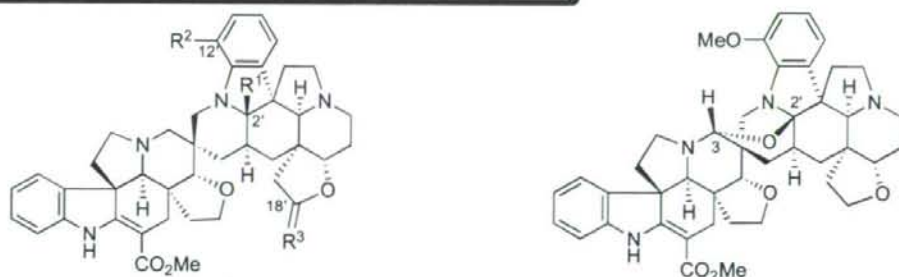
Tetrahydroalstonine (16)

Fig. 1. Isolated Alkaloids from *Voacanga africana* Root Bark.

Iboga-Vobasine-type bisindole alkaloids



Aspidosperma-Aspidosperma-type bisindole alkaloids



$R^1=OH, R^2=OMe, R^3=H_2$: Vobtusine (19)

$R^1=H, R^2=OMe, R^3=H_2$: Dihydroanhydrovobtusine (20)

$R^1=OH, R^2=H, R^3=O$: VAR8 (21, New)

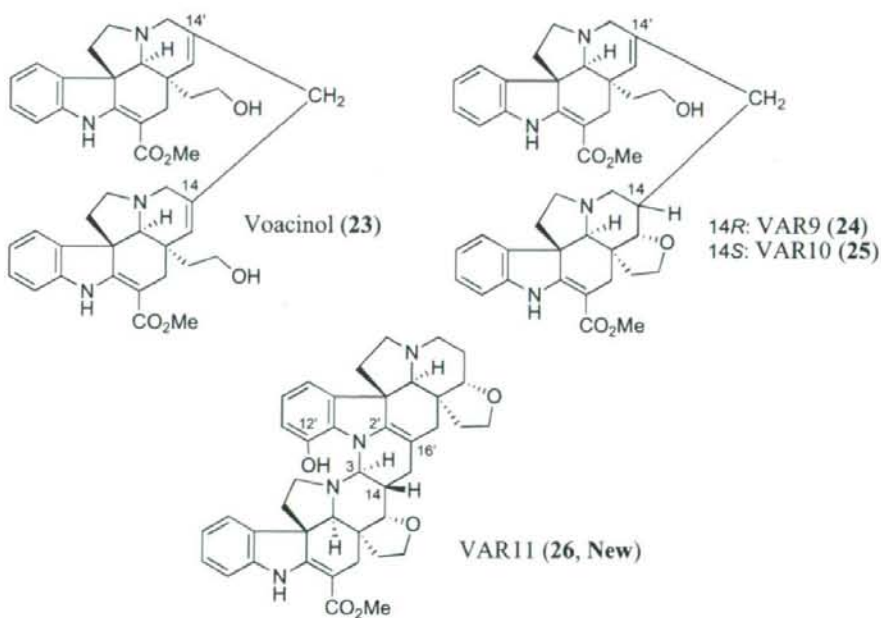


Fig. 2. Isolated Bisindole-type Alkaloids from *Voacanga africana* Root Bark.

分担研究課題：植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培
研究分担者：飯田 修 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター種子島研究部
研究リーダー

－基原植物の収集と特性分類に関する研究－

研究協力者：杉村康司 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター種子島研究部 研究員
研究協力者：香月茂樹 元医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター種子島研究部
研究リーダー

研究要旨：外国の植物研究機関との種子交換などにより 13 属 20 種 36 系統の違法性植物の種子を導入した。加えて、多肉植物の専門業者から 1 属 4 種 27 系統の植物体を導入した。また、緊急性の高い 10 属 18 種 59 系統 190 点を選定し栽培育成を行った（2007 年からの栽培育成継続植物を含む）。ニガヨモギ（低茎タイプと高茎タイプ）、ケジシャ（広葉タイプと狭葉タイプ）、セイヨウカノコソウ（斜状タイプと開張タイプ）の各形態タイプは、種を区別するような形態の違いではなく、成長初期段階の未開花個体にみられる形態特性であることが明らかになった。それに対して、イヌハッカは、花の色や形態の違いから葉三角形タイプのみが *Nepeta cataria* L. であり、葉長だ円形タイプは別種 (*Nepeta* sp.) であることが明らかになった。また、クサヨシは、他の違法性植物に比べて、葉の形態形質にかなり幅広い変異をもった種であることが明らかになった。以上のことから、違法植物の形態特性を把握し、基原植物を正確に同定するためには、未開花個体の形態の特性調査に加えて、開花個体の形態を十分に精査し、これらの結果を総合的に検討することが重要であると考えられる。

A. 研究目的

厚生労働省では、近年深刻になってきた違法ドラッグの問題に対して化学合成化合物の規制の強化を行っている¹⁾。今後、植物系違法ドラッグの乱用の監視ならびに行政指導を推進するためには、各種における形態変異の幅を十分に把握した上で植物系違法ドラッグにおける規制範囲を植物の形態特性から具体的に提示することが必要である。そ

こで本研究班では、将来的に違法ドラッグとして指定される可能性が高い植物を収集栽培して、各種における形態特性を把握するための特性を調査し、基原植物の正確な同定を行った。

B. 研究方法

1. 材料

外国の植物研究機関との種子交換などに

より導入した種子ならびに多肉植物専門業者などから導入した植物体を使用した。

2. 方法

導入した全ての種子ならびに植物体の中から緊急性の高い植物を選定し、開花、結実まで育成した。

実際に開花、結実した植物については、種の同定を行うとともに形態タイプとの関係を検討した。また、形態変異の幅が広く多様なタイプが認められたクサヨシについては、全ての生育株について最大葉の幅と葉質を記録する生育調査を行った。さらに、トケイソウ属植物については、保存用の種子を得るための基礎データとして開花ならびに結実の調査を行った。

C. 研究結果

1. 違法性植物の収集・導入状況ならびに栽培育成状況

外国の植物研究機関との種子交換などにより、13属20種36系統の違法性植物の種子を収集し導入した(表1, 2009年2月2日現在)。また、多肉植物専門業者から1属4種27系統の違法性植物の植物体を導入した。導入種数と系統数がともに多かったのは、種子ではウニサボテン属の5種5系統、植物体ではウバタマサボテン属の4種27系統であった。

2007年と2008年に収集し導入した種子の中から緊急性の高い10属18種59系統190点の違法性植物を選定し、栽培育成をおこなった(表2, 2009年2月2日現在, 2007年からの栽培育成継続个体を含む)。そのうちニガヨモギ, スイカンギョク, ウバタマ, イヌハッカの一種, アフリカスイレン, トケイソウの1個体, クダモノトケイソウが開花した(表2, 2009年2月2日現在)。さらに、ニガヨモギ, シニクイチ, ケジシャ, イヌハ

ッカ, クダモノトケイソウ, チャボトケイソウ, クサヨシ, カナリークサヨシ, セイヨウカノコソウが開花、結実した(表2, 2009年2月2日現在)。

トケイソウ属の開花タイプを見ると、春と秋の2回開花するトケイソウの春秋開花タイプ、春の1回開花するクダモノトケイソウの春開花タイプ、夏の1回開花するチャボトケイソウの夏開花タイプの3タイプ存在することが明らかになった(表3)。さらに、総開花数が1,196個と極めて多かったチャボトケイソウの結実状況を見ると、自家受粉では全く結実しないこと、同種の別個体の花粉を用いた他家受粉でのみ結実することが明らかになった(表4)。

2. 違法性植物の外部形態に着目した特性分類ならびに種の同定

未開花時において異なる形態タイプが認められたニガヨモギ, ケジシャ, イヌハッカ, クサヨシ, セイヨウカノコソウについて、開花個体を用いて花の形態を比較した。その結果、ニガヨモギの低茎タイプと高茎タイプ、ケジシャの広葉タイプと狭葉タイプ、クサヨシの広葉タイプと狭葉タイプ、セイヨウカノコソウの斜状タイプと開張タイプは、いずれのタイプも花の形態がほぼ均一で安定しており、各種の両タイプ間において花の形態に大きな違いは認められなかった。そのため、ニガヨモギの両タイプは *Artemisia absinthium* L., ケジシャの両タイプは *Lactuca virosa* L., クサヨシの両タイプは *Phalaris arundinacea* L., セイヨウカノコソウの両タイプは *Valeriana officinalis* L.と同定した。さらに、クサヨシについては、形態変異の幅が広く多様なタイプが認められたため、全ての生育株について最大葉の幅を計測する生育調査を行った。その結果、葉の幅が狭く葉質が

軟質で柔らかい狭葉タイプ(葉幅 1.1 ± 0.1 cm)と葉の幅が広く葉質が軟質強靱で硬い広葉タイプ(葉幅 1.9 ± 0.1 cm)だけでなく、両者の中間タイプ(葉幅 1.5 ± 0.1 cm)が存在することが明らかになった(図 1)。

一方、イヌハッカの葉三角形タイプと葉長だ円形は、花の形態に明らかな違いがあり、葉三角形タイプの花は白色で花冠部分が短いのにに対して、葉長だ円形タイプの花は紫色で花冠が長かった。葉三角形タイプは *Nepeta cataria* L.、葉だ円形タイプは今後詳細な検討が必要な *Nepeta* sp. であり、別種であることが明らかになった。

上述した植物以外に開花したスイカンギヨクは *Lophophora diffusa* (Croizat) Bravo、ウバタマは *Lophophora williamsii* J.M.Coult.、アフリカスイレンは *Nymphaea caerulea* Sav.、クダモノトケイソウは *Passiflora edulis* Sims、チャボトケイソウは *Passiflora incarnata* L. と同定した。なお、シニクチは平成 19 年度報告書において *Heimia salicifolia* Link と同定済みである。

D. 考察

ニガヨモギ(低茎タイプと高茎タイプ)、ケジシャ(広葉タイプと狭葉タイプ)、セイヨウカノコソウ(斜状タイプと開張タイプ)の各形態タイプは、種を区別するような形態の違いではなく、成長初期段階の未開花個体に特徴的にみられる形態特性であることが明らかになった。それに対して、イヌハッカは、葉三角形タイプのみが *Nepeta cataria* L. であり、葉長だ円形タイプは別種(*Nepeta* sp.) であることが明らかになった。葉長だ円形タイプの種子は、フランス、ポーランド、ハンガリーの異なる 3 研究機関から *Nepeta cataria* L. (実際は別種)として導入されたものであり、今後、ヨーロッパから *Nepeta*

cataria L. を導入する時には、栽培した未開花個体の葉の形態ならびに開花個体の花の形態をもとに再同定する必要があると考えられる。また、クサヨシに関しては、同じ導入先の種子から発芽した個体の葉幅と葉質を詳しく調査したところ、様々なタイプが存在することが明らかになった。そのため、クサヨシは、他の違法性植物に比べて、葉の形態ならびに形質に関してかなり幅広い変異をもった種であると考えられる。

E. 結論

違法植物の形態特性を把握し、基原植物を正確に同定するためには、未開花個体の形態に加えて、開花個体の形態を十分に精査し、これらの結果を総合的に検討する必要があることが明らかになった。

F. 参考文献

1) 平成 18 年法律第 69 号、「薬事法の一部を改正する法律」、平成 18 年 6 月 14 日。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的所有権の取得状況

特になし。

表1 平成20年度に導入した植物一覧* (13属24種63系統, 2009.2.2現在)

属名	導入形態	種数	系統数
<i>Lophophora</i> (ウバタマサボテン属, サボテン科)	植物体	4	27
	種子	1	1
<i>Echinopsis</i> (ウニサボテン属, サボテン科)	種子	5	5
<i>Passiflora</i> (トケイソウ属, トケイソウ科)	種子	2	7
<i>Phalaris</i> (クサヨシ属, イネ科)	種子	2	3
<i>Artemisia</i> (ヨモギ属, キク科)	種子	2	2
<i>Heimia</i> (キバナミソハギ属, ミソハギ科)	種子	2	2
<i>Nepeta</i> (イヌハッカ属, シソ科)	種子	1	7
<i>Datura</i> (チョウセンアサガオ属, ナス科)	種子	1	2
<i>Lactuca</i> (アキノノゲシ属, キク科)	種子	1	2
<i>Valeriana</i> (カノコソウ属, オミナエシ科)	種子	1	2
<i>Argemone</i> (アザミゲシ属, ケシ科)	種子	1	1
<i>Mandragora</i> (コイナス属, ナス科)	種子	1	1
<i>Revea</i> (リヴェア属, ヒルガオ科)	種子	1	1
合計		24	63

* : 筑波研究部経路による外国との種子交換, 衛研生薬部ならびに専門業者からの導入

表2 平成20年度に栽培育成した植物一覧* (10属18種59系統190点, 2009.2.2現在)

植物名	系統数	点数	生育状況		
			未開花	開花	結実
<i>Argyrea nervosa</i> ギンバアサガオ	1	1	0	0	0
<i>Artemisia absinthium</i> ニガヨモギ	4	25	22	3	1
<i>Heimia salicifolia</i> シニクイチ	1	25	8	17	9
<i>Lactuca virosa</i> ケジシヤ	3	10	0	10	5
<i>Lophophora diffusa</i> スイカンギョク	11	22	20	2	0
<i>Lophophora fricii</i> ギンカンギョク	7	14	14	0	0
<i>Lophophora jourdaniana</i> アカバナウバタマ	1	2	2	0	0
<i>Lophophora williamsii</i> ウバタマ	9	18	15	3	0
<i>Nepeta cataria</i> イヌハッカ	3	3	0	3	2
<i>Nepeta</i> sp. イヌハッカ属の一種	3	3	0	3	0
<i>Nymphaea caerulea</i> アフリカスイレン	1	1	0	1	1
<i>Passiflora caerulea</i> トケイソウ	1	1	0	1	0
<i>Passiflora edulis</i> クダモノトケイソウ	3	16	12	2	2
<i>Passiflora incarnata</i> チャボトケイソウ	1	6	1	4	1
<i>Passiflora quadrangularis</i> オオナガミノクダモノトケイソウ	1	8	8	0	0
<i>Phalaris arundinacea</i> クサヨシ	4	24	23	4	1
<i>Phalaris canariensis</i> カナリークサヨシ	1	1	0	1	1
<i>Valeriana officinalis</i> セイヨウカノコソウ	4	10	0	10	2
合計	59	190	125	64	25

* : 2007年からの栽培育成継続植物を含む

表3 平成20年度におけるトケイソウ属植物の開花状況

導入 番号	植物名	栽培育成 場所	開花 タイプ	開 花			総開花数	日最大 開花数 (開花日)
				開始日	終了日	最盛日		
S176-1	<i>Passiflora caerulea</i> トケイソウ	ビニール ハウス	春秋	4/4	10/4	6/5	12	2 (6/5, 9/29)
S26-1	<i>Passiflora edulis</i> クダモノトケイソウ	ビニール ハウス	春	4/22	6/11	6/5	5	—
S246-1				6/8	6/11	6/8	4	—
S58-3		シクスライト ハウス		6/17	9/29	8/8	1,196	48 (8/17)
S58-4	<i>Passiflora incarnata</i> チャボトケイソウ	ビニール ハウス	夏	5/29	9/4	7/6	165	8 (7/7)
S58-6		圃場		5/27	8/31	8/7	76	5 (8/6)

表4 平成20年度におけるチャボトケイソウの結実状況

導入 番号	植物名	総開花数	総結実数	自家受粉		他家受粉		未処理
				結実数/ 処理数	結実数/ 処理数1)	結実数/ 処理数2)	結実数/ 未処理数	
S58-3	<i>Passiflora incarnata</i> チャボトケイソウ	1,196	3	0/225	3/5	0/7	0/959	

1): 同系統の別株(S58-4)の花粉をS58-3の柱頭に人工受粉

2): 別系統の別種の株(種子島に導入されている通称F1種)の花粉をS58-3の柱頭に人工受粉

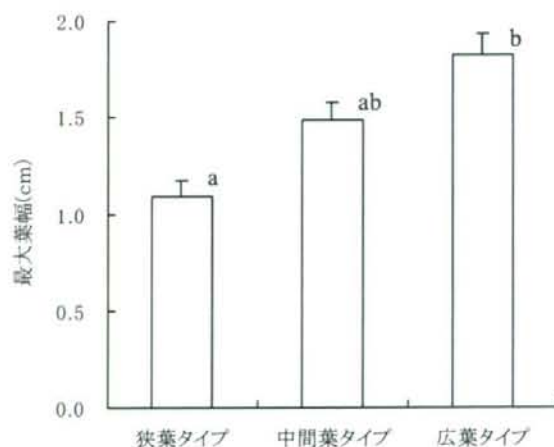


図1 クサヨシにおける形態タイプ間の最大葉幅の比較(異なるアルファベット間に5%水準で有意差あり, Kruskal-Wallis検定)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻, 号	ページ	出版年
N. A. Saidin, T. Randall, H. Takayama, E. Holmes, N. J. Gooderham	Malaysian Kratom, a phyto-pharmaceutical of abuse: Studies on the mechanism of its cytotoxicity.	<i>Toxicology</i>	253 (1-3)	19-20	2008
K. Matsumoto, H. Takayama, M. Narita, A. Nakamura, M. Suzuki, T. Suzuki, T. Murayama, S. Wongseripipatana, K. Misawa, M. Kitajima, K. Tashima, and S. Horie	MGM-9, a Derivative of the Indole Alkaloid Mitragynine: A Novel Dual-acting μ - and κ -Opioid Agonist with Potent Antinociceptive and Weak Rewarding Effects in Mice.	<i>Neuropharmacology</i>	55 (2)	154-165	2008
R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, N. Uchiyama, J. Ogata, H. Kamakura, K. Saisho, Y. Goda	Analytical Data of Designated Substances (Shitei-Yakubutsu) Controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan. Part I: GC-MS and LC-MS.	<i>Yakugaku Zasshi</i>	128(6)	971-979	2008
N. Uchiyama, M. Kawamura, H. Kamakura, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda	Analytical Data of Designated Substances (Shitei-Yakubutsu) Controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan. Part II: Color test and TLC.	<i>Yakugaku Zasshi</i>	128(6)	981-987	2008
M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda	Survey of current trends in the abuse of psychotropic plants using LC-MS.	<i>Jpn. J. Food Chemistry</i>	15	73-78	2008
J. Z. Min, Y. Shimizu, T. Toyooka, S. Inagaki, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda	Simultaneous determination of 11 designated hallucinogenic phenethylamines by ultra-fast liquid chromatography with fluorescence detection.	<i>J Chromatogr. B.</i>	873(2)	187-94	2008
N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara and Y. Goda	Analysis of designer drugs detected in the products purchased in fiscal year 2006.	<i>Yakugaku Zasshi</i>	128(10)	1499-1505	2008
花尻 (木倉) 瑠理	日本における違法ドラッグ対策—指定薬物制度について—	ファルマシア	44(12)	1177-1182	2008
M. Maruyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, H. Takayama, Y. Goda	The botanical origin of Kratom (<i>Mitragyna speciosa</i> ; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets.	<i>J. Nat. Med.</i>	in press		2009
N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Haijima, Y. Goda	Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product	<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	57(4)	439-441	2009
N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Goda	Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product	<i>Forensic Toxicology</i>	in press		2009
R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, T. Maruyama, M. Kitajima, H. Takayama, Y. Goda	Simultaneous Analysis of Opioid Agonists; Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine and Other Alkaloids in a Psychotropic Plant "Kratom" (<i>Mitragyna speciosa</i>) by LC-ESI-MS	<i>Forensic Toxicology</i>	in press		2009
R. Kikura-Hanajiri, T. Maruyama, A. Miyashita and Y. Goda	Chemical and DNA analyses for the products of a psychoactive plant, <i>Voacanga africana</i>	<i>Yakugaku Zasshi</i>	accepted		