

Lycopodium Alkaloid, Serratanine の構造について

犬伏康夫,^{1a)} 石井 永,^{1b)} 原山 尚^{1a)}

京都大学薬学部,^{1a)} 千葉大学薬学部^{1b)}

On the Structure of the Lycopodium Alkaloid, Serratanine

YASUO INUBUSHI,^{1a)} HISASHI ISHII^{1b)} and TAKASHI HARAYAMA^{1a)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{1a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Chiba University^{1b)}

(Received December 24, 1979)

Serratanine (III)²⁾ was proved to be a mixture of serratanine A (IIIa) and serratanine B (IIIb), and these were identified with lucidine B and oxolucidine B,³⁾ respectively.

Keywords—Lycopodium alkaloid; serratanine; serratanine A; serratanine B; lucidine B; oxolucidine B

既に著者らは邦産ホソバトウゲシバ *Lycopodium serratum* THUNB. var. *serratum* f. *serratum* の成分研究を行ない、強塩基性部より serratanine (I) を、また中性部からは serratendiol (II) を各々代表とする新骨格の成分を単離し、²⁾ それらの構造を明らかにして来た。^{4,5)} その際、弱塩基性部より新塩基 serratanine (III), を過クロール酸塩 mp 239—241° (HClO₄) として単離し、C₁₁H₁₉NO₂ の分子組成を有すると報告した。²⁾ 今回精査の結果、本塩基は 2 種類の塩基の混合物であり、それらを各々単離すると共に、それらは最近 Ayer らにより *Lycopodium lucidulum* から単離され、またその誘導体の X 線結晶解析によりその構造が明らかにされた lucidine B およびその酸化成績体である oxolucidine B³⁾ に一致することを明らかにしたので報告する。⁶⁾

前報²⁾ で報告した serratanine·HClO₄ の粗結晶を free base とした後 Al₂O₃ によるクロマトグラフィーを行ない、ether 溶出部より serratanine A (IIIa),⁷⁾ C₃₀H₄₉N₃O, また CH₂Cl₂ 溶出部より serratanine B (IIIb), C₃₀H₄₉N₃O₂, mp 259—262° (HClO₄) を得た。IIIa は赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略記) にて 1620cm⁻¹ にアミドカルボニルの吸収を示し、またその核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略記) は δ 0.83 (3H, d, J = 6 Hz) および 1.10 (3H, d, J = 6 Hz) に各々 1 ケの >CH—CH₃, 2.05 と 2.08 (total 3H, each s) に N—COCH₃, および 2.17 (3H, s) に N—CH₃ のシグナルを示した。一方 IIIb は IR にて 3250 cm⁻¹ に水酸基, 1618 cm⁻¹ にアミドカルボニルの吸収を示し、NMR において δ: 0.85 (3H, d, J = 6 Hz) と 1.10 (3H, d, J = 6 Hz) に各々 >CH—CH₃, 2.05 と 2.08 (total 3H, each s) に N—COCH₃, および 2.23 (3H, s) に N—CH₃ のシグナルを示した。以上のスペクトル data は IIIa, IIIb が互いに類縁化合物であることを示している。そこでまず IIIa の構造を検討するため以下の実験を行なった。

IIIa の LiAlH₄ 還元体 (IV), C₃₀H₅₃N₃, mp 88—92° の mass spectrum (以下 MS と略記) は m/e 455 に M⁺ を示し、また NMR では IIIa に見られた N—COCH₃ のシグナルは消失し、新たに δ: 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz) および 2.49 (2H, q, J = 7.5 Hz) に N—CH₂—CH₃ に由来するシグナルが認められた。一方 IIIa の LiAlD₄

1) Location: a) Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto; b) 1-33, Yayoi-cho, Chiba.

2) 犬伏康夫, 津田喜典, 石井 永, 佐野武弘, 細川満里子, 原山 尚, 薬誌, **84**, 1108 (1964); D.B. MacLean, "The Alkaloids," Vol. XIV, ed. by R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1973, p. 348.

3) W.A. Ayer, L.M. Browne, Y. Nakahara, M. Tori, L.J. Delbaere, *Can. J. Chem.*, **57**, 1105 (1979).

4) K. Nishio, T. Fujiwara, K. Tomita, H. Ishii, Y. Inubushi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 861.

5) Y. Inubushi, Y. Tsuda, T. Sano, T. Konita, S. Suzuki, H. Ageta, Y. Otake, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1153 (1967).

6) 犬伏康夫, 原山 尚, 石井 永, 第 29 回日本薬学会近畿支部総会要旨集 京都, 1979, p. 74.

7) 本物質は free base では粉末状であり、またその HClO₄ 塩では沈澱を生ずるが、共に再結晶には成功しなかった。

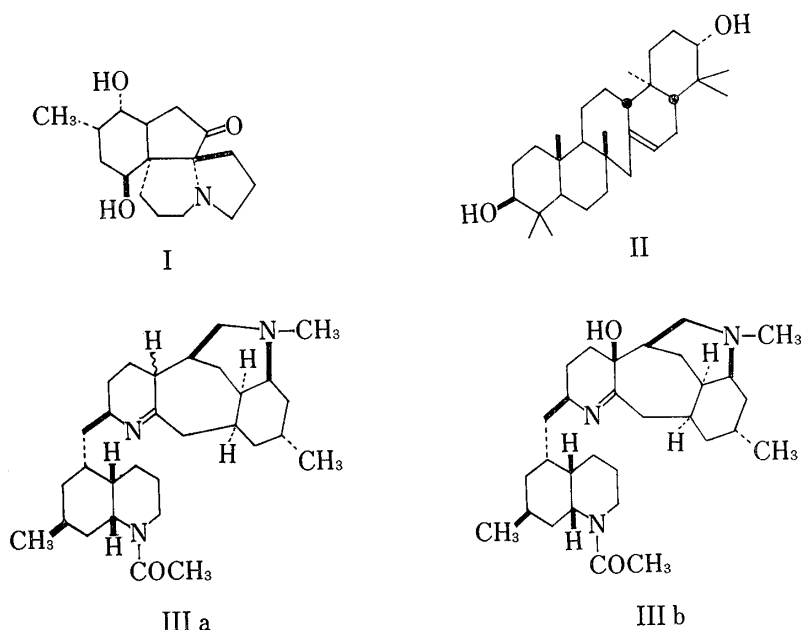


Chart 1

還元体 (V) の MS は m/e 458 に M^+ を示し, IV の M^+ に比し 3 mass unit だけ増加している. また V の NMR においては IV における δ 1.07 のシグナルは singlet に変化し, 2.49 シグナルは認められなかった. この結果は IIIa の LiAlD_4 還元においては N-COCH_3 が $\text{N-CD}_2\text{-CH}_3$ に還元されたことを示すものであり, IV と V の MS における 3 mass unit の差の 2 mass unit を説明出来る. 残りの 1 mass unit は IIIa の IR に 1645 cm^{-1} (-N=C-) に吸収が見られることから, LiAlD_4 還元によって, -N=C- が -NH-CD- へ還元されたと考えることにより説明可能である. したがって, serratanine A (IIIa) の示性式は $\text{C}_{22}\text{H}_{35}$ (>CH-CH_3)₂ (-N=C-), (N-CH_3), (N-COCH_3) で示される.

一方 serratanine B (IIIb) についても同様の反応を試みた. すなわち IIIb を LiAlH_4 で還元すると還元体 (VI) を与え, その MS は m/e 471 に M^+ を示し, また NMR では IIIb で見られた N-COCH_3 のシグナルは消失し, δ : 1.10 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$) および 2.53 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$) に $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$ に帰因するシグナルが認められた. さらに IIIb の LiAlD_4 還元体 (VII) ではその MS は m/e 474 に M^+ を示し, VII においても 3 mass unit 増加している. また NMR でも δ : 1.10 のシグナルは singlet に変化し, 2.53 のシグナルは認められなかった. IIIb の IR で 1640 cm^{-1} (-N=C-) に吸収が認められることも考え合わせ, これらの結果は IIIa の場合と全く同様に N-COCH_3 の $\text{N-CD}_2\text{CH}_3$ へおよび -N=C- の -NH-CD- への還元が進行したとして説明出来る. また IIIb には前述のごとく IR にて水酸基の存在が推定されるが, VI の NMR において水酸基のつけ根のプロトンに由来するシグナルが認められないことより三級水酸基の存在を推定した. 以上の事実から serratanine B (IIIb) の示性式は $\text{C}_{21}\text{H}_{34}$ (>CH-CH_3)₂, (-N=C-), (N-COCH_3), (N-CH_3), (>C-OH) で示される. ところで IIIa は純粋の状態では溶液中で非常に不安定であり, 容易に空気酸化を受け serratanine B (IIIb) を与えた.

我々がここまで研究を進めていた段階で Ayer らにより lucidine B 等の構造が明らかにされた.⁵⁾ 前述した serratanine A (IIIa) の分子組成および化学的性状は lucidine B と非常によく類似しているため IIIa および IIIb を標品の lucidine B およびその空気酸化生成体である oxolucidine B と各々比較したところ, 完全に一致した. したがって serratanine A (=lucidine B) は IIIa 式で, また serratanine B (=oxolucidine B) は IIIb 式で示される. 我々は serratanine B (oxolucidine B) を単離したが, serratanine A の性状を考えると, serratanine B は artifact の可能性が強いと思われる.

実験の部⁸⁾

Serratanine A (IIIa) および B (IIIb) の単離 前報²⁾ に報告したごとく処理して得た serratanine·HClO₄ の粗結晶 (7 g) を free base とした後 *n*-hexane に溶解し Al₂O₃ (200 g) にてクロマトグラフィーを行ない, ether 溶出部より粉末状の serratanine A (IIIa), 2.095 g を得. IR cm⁻¹: $\nu_{N=C}$ 1645; $\nu_{C=O}$ 1620. NMR δ : 0.83 (3H, d, $J=6$ Hz, >CH-CH_3); 1.10 (3H, d, $J=6$ Hz, >CH-CH_3); 2.05, 2.08 (total 3H, each s, N-COCH₃); 2.17 (3H, s, N-CH₃). High resolution mass spectrum: Calcd for C₃₀H₄₉N₃O: 467. 3874. Found: 467. 3862. ついで CH₂Cl₂ 溶出部より serratanine B (IIIb), 1.701 g を得. IR cm⁻¹: ν_{O-H} 3250; $\nu_{N=C}$ 1640; $\nu_{C=O}$ 1618. NMR δ : 0.85 (3H, d, $J=6$ Hz, >CH-CH_3); 1.10 (3H, d, $J=6$ Hz, >CH-CH_3); 2.05, 2.08 (total 3H, each s, N-COCH₃); 2.23 (3H, s, N-CH₃). Serratanine B·2 HClO₄ mp 259—262° (dec.) acetone-AcOEt より再結晶. 無色プリズム晶. Anal. Calcd C₃₀H₄₉N₃O₂·2HClO₄·1/2 H₂O: C, 51.94; H, 7.56; N, 6.05; Cl, 10.22. Found: C, 51.80; H, 7.50; N, 6.08; Cl, 10.37.

Serratanine A (IIIa) の LiAlH₄ 還元 IIIa 375 mg を 30 ml の THF に溶解し, LiAlH₄ 415 mg を加え 7 hr 加熱還流. 冷後 wet ether にて過剰の試薬を分解後常法通り処理し, 有機層は無水 K₂CO₃ にて乾燥後留去. 残渣は *n*-hexane に溶解し Al₂O₃ (20 g) にてクロマトグラフィーを行ない, 10% ether-*n*-hexane 溶出部より還元体 (IV), mp 88—92°, 無色板状晶, 215 mg を得. NMR δ : 0.82 (3H, d, $J=6.5$ Hz, >CH-CH_3); 1.00 (3H, d, $J=7.5$ Hz, >CH-CH_3); 1.07 (3H, t, $J=7.5$ Hz, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 2.10 (3H, s, N-CH₃); 2.49 (2H, q, $J=7.5$ Hz, N-CH₂-CH₃). High resolution mass spectrum: Calcd for C₃₀H₅₃N₃; 455. 4237. Found: 455. 4216.

Serratanine A (IIIa) の LiAlD₄ 還元 IIIa 250 mg を 3 ml の THF に溶解し, LiAlD₄ 150 mg を加え, 7 hr 加熱還流. IV の場合と同様に処理し, Al₂O₃ (5 g) にてクロマトグラフィーを行ない 20% ether-*n*-hexane 溶出部より還元体 (V), 151 mg を得. NMR δ : 0.82 (3H, d, $J=6.5$ Hz, >CH-CH_3); 1.00 (3H, d, $J=7.5$ Hz, >CH-CH_3); 1.07 (3H, s, $\text{-CD}_2\text{-CH}_3$); 2.10 (3H, s, N-CH₃). MS m/e : 458 (M⁺).

Serratanine B (IIIb) の LiAlH₄ 還元 IIIb 481 mg を 20 ml の THF に溶解し, LiAlH₄ 415 mg を加え, 6 hr 加熱還流. 常法通り処理し, 残渣は *n*-hexane に溶解し Al₂O₃ (20 g) にてクロマトグラフィーを行ない, 50% ether-*n*-hexane 部より還元体 (VI), 280 mg を得. NMR δ : 0.82 (3H, d, $J=6$ Hz, >CH-CH_3); 1.00 (3H, d, $J=7$ Hz, >CH-CH_3); 1.10 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 2.18 (3H, s, N-CH₃); 2.53 (2H, q, $J=7$ Hz, N-CH₂-CH₃). MS m/e : 471 (M⁺).

Serratanine B (IIIb) の LiAlD₄ 還元 IIIb 149 mg を 3 ml の THF に溶解し, LiAlD₄ 101 mg を加え 7 hr 加熱還流. 常法処理後残渣は *n*-hexane に溶解し Al₂O₃ (3.5 g) にてクロマトグラフィーを行ない. 50% ether-*n*-hexane 溶出部より還元体 (VII), 91 mg を得. NMR δ : 0.82 (3H, d, $J=6$ Hz, >CH-CH_3); 1.00 (3H, d, $J=7$ Hz, >CH-CH_3); 1.10 (3H, s, $\text{-CD}_2\text{-CH}_3$); 2.18 (3H, s, N-CH₃). MS m/e : 474 (M⁺).

Serratanine A (IIIa) の空気酸化 IIIa 500 mg を CHCl₃ に溶解し一夜攪拌. 原料の消失を TLC で確認後溶媒留去. 残渣はベンゼンに溶解し Al₂O₃ (25 g) にてクロマトグラフィーを行ない, 50% CH₂Cl₂-ether 溶出部より, serratanine B IIIb, 200 mg を得. IR にて同定.

謝辞 Lucidine B の IR, NMR および oxolucidine B の標品を恵与された W. A. Ayer 教授に深謝する.

8) 融点は柳本微量融点測定器で測定し, すべて未補正. スペクトル類は次の機器により測定. IR: 島津 IR 400 にて CHCl₃ 中で測定. Mass: 日本電子 JMS-01SG-2. NMR: Varian A-60. 内部標準として Me₄Si を使用し, CDCl₃ 中にて測定. Al₂O₃ は Merck 社製 nach Brockmann, activity II-III を使用.

9) 各種溶媒に易容のため再結晶は不可能であった.