

172. 犬伏康夫, 津田喜典, 石井 永, 佐野武弘, 細川満里子, 原山 尚: 邦産ヒカゲノカズラ属植物の成分研究 (第2報^{*1}) ホソバトウゲシバ (比良産) の成分について

Yasuo Inubushi, Yoshisuke Tsuda, Hisashi Ishii, Takehiro Sano, Mariko Hosokawa, and Takashi Harayama: Studies on the Constituents of Domestic Lycopodium Genus Plants. II. On the Constituents of *Lycopodium serratum* THUNB. var. *Thunbergii* MAKINO (from Mt. Hira).

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University^{*2})

Examinations were made on the components of *Lycopodium serratum* THUNB. var. *thunbergii* MAKINO (Japanese name Hosoba-Togeshiba) from Mt. Hira in Shiga Prefecture. A new triterpene was isolated from the neutral fraction and named serratendiol, $C_{30}H_{48}(OH)_2$, m.p. 300° (diacetate, m.p. 336~338°, $[\alpha]_D^{29} + 18.8^\circ$ (c=2.34, $CHCl_3$)), with serratenediol monoacetate, $C_{30}H_{48}(OH)OCOCH_3$, m.p. 319~320°, $[\alpha]_D^{10} - 5.7^\circ$ (c=1.06, $CHCl_3$).

New alkaloids were isolated from the basic fraction and named serratinine, m.p. 244~245°, $[\alpha]_D^{25} - 27.8^\circ$ (c=1.44, EtOH), $C_{12}H_{17}(=N)(=CH-CH_3)(-CH_2-CO-)(OH)_2$, serratine, m.p. 253°, $C_{17}H_{27}O_3N$, and serratanine perchlorate, m.p. 239~241°(decomp.), $[\alpha]_D^{25} - 29.3^\circ$ (c=0.512, EtOH), $C_{11}H_{19}O_2N \cdot HClO_4$. Known alkaloids, lycodoline (I) and lycodine (II) were also isolated and identified.

(Received June 20, 1964)

著者等は前報^{*1}において邦産ヒカゲノカズラ属植物中代表的なヒカゲノカズラ *Lycopodium clavatum* L. の成分について報告したが、今回同属のホソバトウゲシバ *Lycopodium serratum* THUNB. var. *Thunbergii* MAKINO の含有成分の検索を行なったのでその結果を報告する。^{*3}

まず予試験として1961年7月に京都府綾部付近ならびに滋賀県比良山にて採集したホソバトウゲシバの総アルカロイドの paper chromatography^{*4} (以下 PC) を試みたところ比良産のものは Rf 0.69, 0.60, 0.52 の3カ所に spot を認め、比較的簡単な PC 像を示すに反し、綾部産のものは主たるものだけでも Rf 0.69, 0.60, 0.52, 0.44, 0.34 の5カ所に spot を示し多種類の塩基の含有されていることを示した。また粗総塩基の含有量を比較してみると綾部産のものは比良産のもの数分の1にすぎない。比較的多量の植物について塩基成分を検索した結果両者の間にその成分が異なることが判明した。この差異は採集時期、抽出操作によるものでないことも確かめられた。このように同一種と考えられる植物で含有成分が著しく異なることに疑問をもち、両者が種を異にするのではないかと考えて京都大学理学部植物学教室 田川基二氏に鑑定を依頼したところ両者とも同じ *Lycopodium serratum* THUNB. var. *Thunbergii* MAKINO であることが明らかとなった。そこで本植物の成分研究に際して今後種名とともに採集地を明記して区別することにした。このように自生地が比較的近距离にある同一種の植物が著しくその成分を異にすることは植物分類学上はなほだ興味ある事実である。

著者等はまず比良産のものについて成分の研究に着手した。1961年7月比良山にて採集したホソバトウゲシバの全草 15 kg. (乾燥品) をメタノール抽出し、Chart 1 に示す分離を行ない中性成分 1.8 kg., および総塩基 133 g. を得た。

^{*1} 第1報: 本誌, 82, 1537 (1962).

^{*2} Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

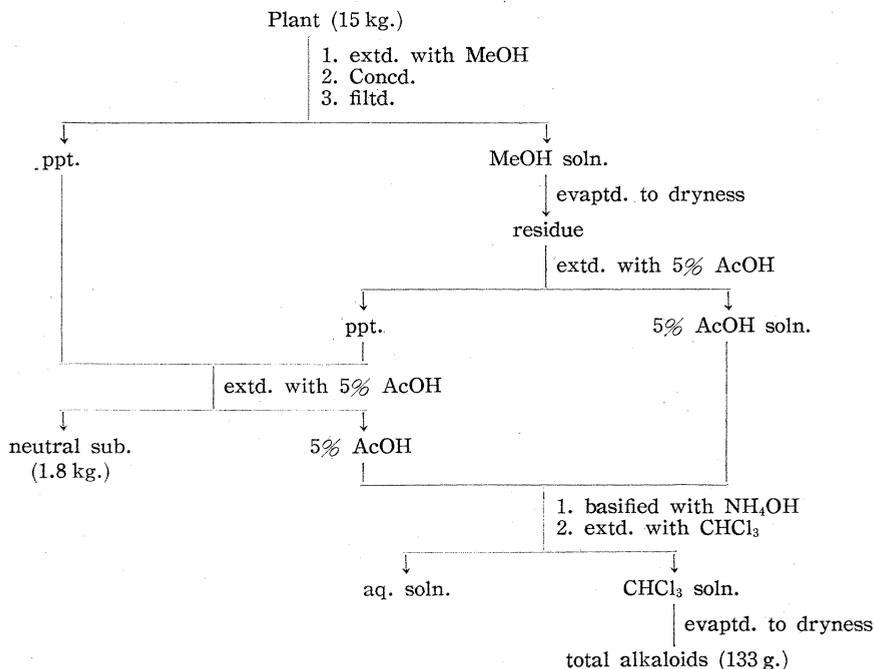
^{*3} 本報告の内容の一部は寄書として本誌 (82, 1339 (1962)) に報告した

^{*4} BuOH-AcOH-H₂O=63:10:27, 上昇法, 東洋紙 No. 50. 発色試薬は塩化白金ヨードカリウム試薬を使用。

中性成分: Chart 1 の中性成分をアルカリでケン化して得られる結晶を実験の部記載の方法で精製すれば m.p. 300° を示す無色針状晶を得た. 本結晶は Liebermann 反応陽性,*⁵ tetranitromethane で黄色を呈し, 組成式は $C_{30}H_{50}O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ に一致する. IR スペクトル (Nujol) で 3484 cm^{-1} に水酸基の吸収を示すが carbonyl 領域には吸収がみられなかった. 本結晶は各種溶媒にきわめて難溶である. 常法によりアセチル化すると m.p. 338°*⁶ の無色プリズム晶, $[\alpha]_D^{25} + 18.8^\circ$ (c=2.34, $CHCl_3$) を得る. 組成式は $C_{30}H_{48}(OCOCH_3)_2$ に一致し, IR スペクトルは $1724, 1250\text{ cm}^{-1}$ に acetate による吸収を示すが水酸基による吸収はもはや認められない. この acetate は Liebermann 反応陽性,*⁵ tetranitromethane で黄色を呈す. 以上の結果から m.p. 300° の結晶はその組成式からも明らかなごとく水酸基 2 個を有する文献未記載の新 triterper 著者等はこれを serratenediol*⁷ とまたその acetate の m.p. 338°*⁶ の物質を serratenediol diacetate と命名した. また抽出の際実験の部記載のごとく中性成分をアルカリでケン化することなく塩基成分を除いて得られる沈殿を soxhlet で順次各種溶媒で抽出し, クロロホルム可溶部をふたたび soxhlet を用いて benzene で抽出し, 抽出液を Al_2O_3 によるクロマトグラフィーで精製し, benzene で再結晶すると無色プリズム晶 m.p. 319~320°,*⁷ $[\alpha]_D^{25} - 5.7^\circ$ (c=1.06, $CHCl_3$) を得た. 本物質の組成式は $C_{32}H_{52}O_3$ に一致し, IR スペクトル (Nujol) で $3559, 3460\text{ cm}^{-1}$ に水酸基による吸収, および $1724, 1250\text{ cm}^{-1}$ に acetyl 基による吸収が認められた. 本物質を加水分解すると serratenediol を与え, また acetyl 化すると serratenediol diacetate を与えた. したがって本物質は serratenediol monoacetate であることが判明した.

塩基性成分: 総塩基の $CHCl_3$ 溶液を pH 6.8 の phosphate buffer solution*⁸ (以下 buffer solution) で抽出し, buffer soln. に転溶する塩基と転溶しない塩基とに大別した. buffer soln. に転溶した塩基を酸化アルミニウムによるクロマトグラフィーを繰り返し 4 種の塩基を単離した.

Chart 1. Isolation of Alkaloids and Triterpenes from *Lycopodium serratum* THUNB var. *Thunbergii* MAKINO (from Mt. Hira)



*⁵ 寄書において Liebermann 反応陰性としたのは誤りでここに訂正する.

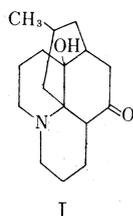
*⁶ 硫酸浴中で測定, とくに記さない場合はすべて Kofler Hot Stage にて測定した.

*⁷ 本物質の構造については速報として Tetrahedron Letters (No. 20, 1279; No. 21, 1303 (1964)) に報告した.

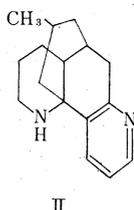
*⁸ Na_2HPO_4 -クエン酸 buffer solution (double strength).

すなわち, benzene より溶出する部分より得られる塩基は無色鱗片状 m.p. 184~185° で元素分析値は $C_{16}H_{25}O_3N$ に一致し, IR スペクトルは 3226 cm^{-1} に水酸基, 1701 cm^{-1} に ketone によると思われる吸収を示しその他の化学的性質も文献記載の lycodoline ($L_8=L_{30}$) (I)¹⁾ に一致し Manske 博士より分与された標品と混融および IR スペクトルの比較の結果両者が完全に一致した。

ついで lycodoline の再結晶母液をふたたびクロマトグラフィーを行なって lycodoline より吸着の弱い部分から得られる塩基は無色柱状晶 m.p. 119~120° で, 元素分析値は $C_{16}H_{22}N_2$ に一致し IR スペクトルは 3279 cm^{-1} に >NH による吸収を示した UV スペクトルは $268\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.70) と $276\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.60) に極大吸収を示した。



I



II

以上の事実より文献記載の lycodine²⁾ (II) と考えられ MacLean 博士より分与された標品と混融および IR スペクトルの比較の結果同一物であることが確定した。

上記 2 種の塩基について酢酸エチルエステルで溶出する塩基は微細無色柱状晶または無色板状晶 m.p. 244~245°, $[\alpha]_D^{25} -27.8^\circ$ ($c=1.44$, EtOH) として得られ元素分析値は $C_{16}H_{25}O_3N$ に一致し, IR スペクトルで 3472 , 3436 , 3185 (broad) cm^{-1} に水酸基, 1724 cm^{-1} に carbonyl 基, 1420 cm^{-1} に活性メチレンによる吸収を示す。UV

スペクトルでは $220\sim 340\text{ m}\mu$ の間に carbonyl 基の R-band 以外になんら特異吸収を示さず, Kuhn-Roth 法による (C)- CH_3 基の測定で 1.13 を示した。本塩基は文献未記載の新塩基で serratinine と命名した。

serratinine を 1 夜氷室中でピリジン- Ac_2O でアセチル化すると無色細柱状晶 m.p. 244~245°, $[\alpha]_D^{25} -46.2^\circ$ ($c=1.60$, EtOH) を与える。本物質の組成式は $C_{16}H_{24}O_2N(\text{OCOCH}_3)$ に一致し, IR スペクトルは 3251 cm^{-1} に水酸基, 1736 cm^{-1} に carbonyl 基, 1248 cm^{-1} に acetate による吸収を示すことから serratinine monoacetate である。さらに serratinine をピリジン- Ac_2O で 98° で 3.5 時間 acetyl 化を行なうと無色針状晶, m.p. 157~158°, $[\alpha]_D^{25} -21.6^\circ$ ($c=1.65$, EtOH) が得られ, 本物質の組成式は $C_{16}H_{23}ON(\text{OCOCH}_3)_2$ に一致し, IR スペクトルは 1736 , 1727 cm^{-1} に carbonyl 基, 1242 cm^{-1} に acetate による吸収を示すがもはや水酸基による吸収はまったく認められない。本塩基の NMR^{*9} 測定結果は 0.90 p.p.m. (doublet, $J=6\text{ c.p.s.}$ 3H) に >CH-CH_3 , 1.89 p.p.m. (singlet, 3H) および 2.02 p.p.m. (singlet, 3H) に $-\text{O-CO-CH}_3$ の signal を示した。また 4.61 p.p.m. (multiplet, 1H) および 4.94 p.p.m. (multiplet, 1H) に >CH-OAc の signal を認めるが >N-CH_3 の signal は認められない。以上の結果より本物質が serratinine diacetate であることを確認した。なおここに得られた diacetate をメタノール性 KOH でケン化すれば定量的に原塩基 serratinine を再生する。

別に常法により serratinine と benzaldehyde を縮合させれば無色微細菊花状晶, m.p. 204~205° が得られる。本物質の組成式は $C_{23}H_{29}O_3N$ に一致し, IR スペクトルは 3425 cm^{-1} に水酸基, 1698 cm^{-1} に carbonyl 基, 1629 , 1597 , 1570 cm^{-1} に benzylidene 基に基づく吸収を認めた。また UV スペクトルで $295.5\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.18) の benzylidene 基による吸収を示した。以上の事実より本物質は benzylidene serratinine である。

以上の実験事実より serratinine は $C_{12}H_{17}(\text{>N-}), (\text{>CH-CH}_3)(-\text{CH}_2-\text{CO})(\text{OH})_2$ で示される示性式をもつ 4 環性の塩基である。

つぎに EtOAc で溶出する塩基のうち比較的吸着の強い塩基は無色柱状晶, m.p. 253° として得られるが本塩基の元素分析値は $C_{17}H_{27}O_3N$ に一致し, IR スペクトルは 3185 (broad) cm^{-1} に水酸基によると考えられる吸収および 1730 cm^{-1} に 5 員環または 6 員環上の ketone と思われる吸収を示す。本塩基の pyridine 溶液中の NMR 測定の結果は 1.31 p.p.m. (singlet, 3H) に >C-CH_3 による signal を示す。以上の結果本塩基は分子内に第 3 級の >C-CH_3 基を有する新塩基で serratine と命名した。これまで数多くの lycodium 塩基が単離され, 構造

*9 NMR の測定は CDCl_3 溶液で Varian Model A-60 型 Spectrometer を用い, internal reference として $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ を用いた。

1) W. A. Ayer, G. G. Iverach: Tetrahedron Letters, No. 3, 87 (1962).

2) F. A. L. Anet, C. R. Eves: Can. J. Chem., 36, 902 (1958); W. A. Ayer, G. G. Iverach: Ibid., 38, 1823 (1960).

決定されているが *serratine* のように第三級メチル基をもつ塩基はまだ知られていない。現在塩基の含量が少ないためこれ以上の精査は行っていない。

最後に CHCl_3 溶液より pH 6.8 の buffer soln. に転溶しない比較的塩基性の弱い塩基のうちでエーテル溶液から pH 6.2 buffer soln. に転溶する塩基を過クロール酸塩とすると無色微細柱状晶, m.p. 239~241°(decomp.), $[\alpha]_D^{20} -29.3^\circ$ (c=0.512, EtOH) を得た。組成式は $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HClO}_4$ に一致し, IR スペクトルで 3424 cm^{-1} に水酸基, 1653 cm^{-1} に二重結合による吸収を認め, また UV スペクトルで 220~230 μ に end absorption を認める以外に特異吸収を認めない。本塩基も文献未記載のもので *serratanine* と命名した。なおそれ以外の塩基は結晶として単離していない。

実験の部^{*10}

ホソバトウゲシバ (比良山) の抽出分離 1961年7月滋賀県比良山にて採集せるホソバトウゲシバ 15 kg. (乾燥) の全草を細切し, MeOH にて温時抽出し, MeOH 抽出液は減圧濃縮し途中析出する結晶性物質 (*serratenediol* および *serratenediol monoacetate* 含有) は自然汙去し母液はさらに濃縮してエキスとする。エキスおよび結晶性沈殿物は 5% AcOH で温時抽出し, 5% AcOH 溶液は NH_4OH を加えてアルカリ性としたのち, CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 溶液は無水 K_2CO_3 で乾燥後総アルカロイド 133 g. を得た。

Serratenediol の単離 上記塩基成分を除いた中性成分を含む沈殿 500 g. を 5% MeOH 性 KOH 7 L. に溶解し, 水浴上 10 hr. 加熱還流する。冷後析出する沈殿を汙取。汙取した沈殿は CHCl_3 -MeOH (1:1) 2.5 L. を用いて soxhlet 抽出器で 80 hr. 連続抽出, 抽出液は溶媒を留去, 濃縮すれば結晶析出 (160 g.)。本結晶の一部をとり CHCl_3 -MeOH 混液で再結晶を繰り返せば無色針状晶, m.p. 300° の *serratenediol* を得。本結晶は Liebermann 反応陽性, tetranitromethane で黄色を呈す。 $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 79.76; H, 11.38. Found: C, 79.81, 79.78; H, 11.24, 11.27. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3484. (O-H)

Serratenediol monoacetate の単離 上記塩基成分を除いた中性成分を含む沈殿 20 g. を加水分解することなく soxhlet で順次 (1) hexane, (2) Et_2O , (3) CHCl_3 で 15 hr. ずつ抽出し, CHCl_3 可溶部 12 g. を再び soxhlet で benzene で 15 hr. 抽出し, benzene 溶液をそのまま Al_2O_3 (1.5×15 cm.) の column を通し, 同溶媒および CHCl_3 -benzene (1:1) より流出する部分より淡黄色結晶 1.9 g. を得。これを benzene より再結晶すると無色プリズム晶, m.p. 319~320°, $[\alpha]_D^{20} -5.7^\circ$ (c=1.06, CHCl_3) 0.9 g. を得。 $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 79.28; H, 10.81. Found: C, 79.45; H, 10.94. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3559, 3460 (O-H), 1724 (C=O), 1250 (C-O)。

つぎにここに得られた *serratenediol monoacetate* 50 mg. を 10% NaOH-MeOH 10 ml. と水浴上 1 hr. 加熱し冷後水を加えて析出する沈殿を汙取し, これを CHCl_3 -MeOH 混液より再結晶すると m.p. 300° の無色針状晶を得。本品はさきに得た *serratenediol* と混融ならびに IR の比較により同一物であることが証明された。

また *serratenediol monoacetate* 100 mg. をピリジン 1 ml. に溶解し, AC_2O 0.5 ml. を加えて室温で1夜放置。析出する結晶を汙取 cyclohexane より再結晶すると無色プリズム晶, m.p. 336~338° を得。本物質はつぎに述べる *serratenediol diacetate* と混融, IR の比較の結果まったく同一物であった。

Serratenediol diacetate 粗製の *serratenediol* 100 g. をピリジン 400 ml., AC_2O 200 ml. に溶解し水浴上 5 hr. 加熱し1夜放置後析出する結晶を汙取。ここに得られた *serratenediol diacetate* をベンゼンに溶解し Al_2O_3 (4×30 cm.) でクロマトグラフィーを行ない精製。ベンゼンで溶出する部分を集め同様にクロマトグラフィーを繰り返すと結晶 80 g. を得, 本結晶を cyclohexane より再結晶を繰り返せば無色プリズム晶 *serratenediol diacetate* m.p. 336~338°, $[\alpha]_D^{20} +18.8^\circ$ (c=2.34, CHCl_3) を得。本結晶は Liebermann 反応陽性, tetranitromethane にて黄色を呈す。 $\text{C}_{30}\text{H}_{48}(\text{OCOCH}_3)_2$ Anal. Calcd.: C, 77.52; H, 10.33. Found: C, 77.72, 77.47; H, 10.39, 10.57. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1724 (C=O), 1250 (C-O)。

ここに得られた *serratenediol diacetate* 5 g. を dioxane 50 ml. に溶解し, 50% MeOH 性 KOH を加えて水浴上 5 hr. 加熱還流し冷後水を加えて析出する結晶を汙取。この結晶を CHCl_3 -MeOH 混液より再結晶を繰り返せば無色針状晶 4.2 g. を得。本物質とさきに得られた *serratenediol* とは混融, IR の比較の結果まったく同一物であった。

Lycodine および lycodoline の単離 上記総アルカロイドは CHCl_3 に溶解した後 pH 6.8 の buffer soln. でアルカロイドが転溶しなくなるまで抽出。buffer soln. は NaOH でアルカリ性とした後 CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 溶液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残渣を再び CHCl_3 に溶解し, Al_2O_3 でクロマトグラフィーを行ない CHCl_3 で溶出する部分を集め, これをベンゼンに溶解し同様 Al_2O_3 によるクロマトグラフィーを行ない, ベンゼンで溶出する部分を集めて放置すれば結晶析出。本結晶は Me_2CO より再結晶を繰り返せば無色鱗片状晶 m.p. 184~185°, 0.55 g. を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 72.96; H, 9.57; N, 5.32. Found: C, 73.14; H, 9.58; N, 5.21. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3226 (O-H) (broad), 1701 (C=O)。本塩基を Manske 博士より分与を受けた lycodoline (=L₈=L₃₀) と混融を行なうも融点降下を認めず, IR も完全に一致した。

*10 融点はすべて未補正。

上に得た lycodoline の再結晶母液をいったん溶媒を留去し、残渣を hexane に溶解した後、 Al_2O_3 によるクロマトグラフィーを行ない hexane で溶出する部分を除去したのち、ついでベンゼンで溶出する最初の部分から得られる結晶を hexane より再結晶を繰り返すと無色柱状晶, m.p. 119~120°, 0.2 g. を得。 $C_{16}H_{22}N_2$ Anal. Calcd.: C, 79.29; H, 9.15; N, 11.56. Found: C, 79.54; H, 9.24; N, 11.51. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3226 (N-H). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 268 (3.70), 276 (3.60). 本塩基は MacLean 博士より分与を受けた lycodine と混融を行なうも m.p. の降下を認めず IR も完全に一致した。なお lycodine を得たベンゼン溶出部について同溶媒で溶出する部分よりさらに lycodoline 0.15 g. を得た hexane 溶出部 1.28 g. も結晶化した。m.p. 79~118° を示しペーパークロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法より多量の lycodine と少量の他の塩基の混在が予想されるがそれ以上の分離を行なわなかった。

Serratinine の単離 前述の lycodoline および lycodine の分離の際第 1 回目のクロマトグラフィーにおいて $CHCl_3$ で Al_2O_3 になお吸着している塩基のうち溶媒を AcOEt にかえて溶出してくる塩基は Me_2CO または AcOEt で再結晶を繰り返せば無色柱状晶または無色板状晶 m.p. 244~245° の serratinine, 8.98 g. を得。 $C_{16}H_{25}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 68.78; H, 9.02; N, 5.01; (C)- CH_3 , 5.38. Found: C, 68.82, 69.06; H, 9.17, 9.07; N, 5.04, 5.25; (C)- CH_3 , 6.06. $[\alpha]_D^{25}$ -27.8° (c=1.44, EtOH). IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : ν_{O-H} 3472, 3436, 3185 (broad), $\nu_{C=O}$ 1724, δ_{C-H} 1427. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3597 (O-H), 1736 (C=O). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1735, δ_{C-H} 1435.

Serratinine monoacetate serratinine 1 g. にピリジン 15 ml., Ac_2O 15 ml. を加え 1 夜氷室中に放置した後多量の氷水中に加えた後 NH_4OH を加えてアルカリ性となし析出する油状物質を $CHCl_3$ で抽出。 $CHCl_3$ 溶液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去し、さらに減圧下で残存するピリジンを留去。残渣を $CHCl_3$ に溶解し、 Al_2O_3 (Woelm neutral) のクロマトグラフィーを行ない比較的吸着の強い部分と弱い部分とに分ける。吸着の比較的強い部分は溶媒を留去後、残渣を Me_2CO で再結晶を繰り返せば無色柱状晶, m.p. 244~245°, 740 mg. を得、本塩基は原料の serratinine とその融点はまったく同じであるが混融試験により明らかに融点降下する。 $C_{16}H_{24}O_2N$ (OCO CH_3) Anal. Calcd.: C, 67.26; H, 8.47; N, 4.36. Found: C, 67.28; H, 8.44; N, 4.22. $[\alpha]_D^{25}$ -46.3° (c=1.60, EtOH). IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3215 (O-H) (broad), 1736 (C=O), 1248 (C-O).

つぎにクロマトグラフィーで比較的吸着の弱い部分から無色針状晶 m.p. 157~158°, 210 mg. を得たが本塩基は後に述べる serratinine diacetate と混融, IR の比較の結果まったく同一物であった。

Serratinine diacetate serratinine 0.1 g. をピリジン 1 ml., Ac_2O 1 ml. に溶解し、油浴上 3.5 hr. 98° に加熱。反応終了後減圧下溶媒を留去し、残渣に氷水を加えたのち NH_4OH でアルカリ性として $CHCl_3$ で抽出。 $CHCl_3$ 溶液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残渣をベンゼンに溶解し、 Al_2O_3 (Woelm, neutral) でクロマトグラフィーを行ない精製し hexane より再結晶を繰り返せば無色針状晶の serratinine diacetate m.p. 157~158°, 55 mg. を得。 $C_{16}H_{20}ON(OCOCH_3)_2$ Anal. Calcd.: C, 66.09; H, 8.04; N, 3.85. Found: C, 66.00; H, 8.05; N, 3.63. $[\alpha]_D^{25}$ -21.7° (c=1.65, EtOH). IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1736, 1727 (C=O), 1242, 1229 (C-O).

serratinine diacetate 100 mg. を MeOH 5 ml. に溶解し、これに NaOH 2.5 g. を水 5 ml. に溶解したものを加えて 1 夜放置後水 40 ml. を加えて $CHCl_3$ で抽出。 $CHCl_3$ 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残渣を AcOEt より再結晶すれば serratinine m.p. 245~246°, 70 mg. を得。混融 IR の比較で serratinine と同定した。

Benzal serratinine Na 2 g. を MeOH 200 ml. に加え、これに serratinine 2 g. を加えた後、新たに精製した benzaldehyde 2 ml. を加え水浴上 1 hr. 加熱還流。反応終了後 MeOH を留去し残渣に水を加え $CHCl_3$ で抽出。 $CHCl_3$ 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残渣をベンゼンに溶解し Al_2O_3 (Woelm, neutral) のクロマトグラフィーを行なって精製。AcOEt-hexane 混液より再結晶を繰り返せば無色菊花状晶 2.6 g. を得。 $C_{23}H_{29}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 75.17; H, 7.95. Found: C, 75.21; H, 7.94. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3425 (O-H) (broad), 1698 (C=O), $\nu_{aromatic}$ 1629, 1597, 1570. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 225 (3.81), 295.5 (4.18).

Serratine の単離 上に得られた serratinine の再結晶母液はいったん溶媒を留去した後 $CHCl_3$ に溶解し Al_2O_3 によるクロマトグラフィーを行ない、AcOEt で溶出する塩基を分取すると比較的吸着の弱い部分より serratinine 0.1 g. を得。一方比較的吸着の強い部分より得られる結晶を AcOEt より再結晶を繰り返せば無色柱状晶, serratine, m.p. 253°, 120 mg. を得。 $C_{17}H_{27}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 69.59; H, 9.28; N, 4.77. Found: C, 69.80, 69.52; H, 9.20, 8.98; N, 4.68, 4.91. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3185 (O-H), 1730 (C=O).

Serratinine perchlorate の単離 serratinine 含有部分を buffer soln. (pH 6.8) に転溶させた後の $CHCl_3$ 溶液はこれを 5% HCl にて抽出。5% HCl 溶液は NH_4OH アルカリ性となし析出せる油状物質を Et_2O で抽出。 Et_2O 溶液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去し残渣を multi-buffered paper chromatography にかけると pH 6.0, 5.4, 3.0 の 3 か所に定着 zone を示すことから塩基を Et_2O に溶解し順次 pH 6.2, 5.4, 3.0 の各 buffer soln. で抽出。pH 6.2 の buffer soln. に移行する塩基部は常法により処理して油状の塩基 42 g. を得、これを少量の MeOH に溶解し $HClO_4$ を加え、さらに水を加えて氷室中に放置すれば結晶析出する。本 perchlorate を EtCOMe より再結晶を繰り返せば serratinine perchlorate 無色細柱状晶 12.88 g. m.p. 239~241°(decomp.) を得。 $C_{17}H_{19}O_2N \cdot HClO_4$ Anal. Calcd.: C, 44.37; H, 6.78; N, 4.72. Found: C, 44.59, 44.34, 44.44; H,

6.98, 6.85, 6.72; N, 4.65, 4.49, 4.43. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3424 (O-H), 1653 (C=C). $[\alpha]_D^{25} -29.3^\circ$ ($c=0.512$, EtOH).

本研究にあたり貴重な sample をいただいた Manske 博士, MacLean 博士に感謝します。また本研究の元素分析は京都大学元素分析センターの諸氏, NMR の測定はシオノギ製薬研究所 通和夫氏, および京都大学薬学部 新宮徹朗氏, IR 測定は本学鈴木美代子氏によって行なわれた。また植物の鑑定は京都大学理学部植物学教室 田川基二氏に依頼した。これらの諸氏に感謝します。

大阪大学薬学部

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (11) 1113 ~ 1118(1964)

UDC 547.859.3.07

173. 高見沢 映, 浜島好男: Pyrazole 誘導体の合成研究(第7報*) C-Alkyl-
および C-Bromo-7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 類の合成

Akira Takamizawa and Yoshio Hamashima: Syntheses of Pyrazole
Derivatives. VI. C-Alkyl- and C-Bromo-7-amino-
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*2)

A remarkable antipyretic and analgetic action was observed with various C-methyl-7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives, and thus C-alkyl and C-phenyl substituted 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and also 3-bromo derivatives were synthesized.

The corresponding 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (XIII~XXIV) were prepared from 5-aminopyrazoles by the condensation with β -ketonitriles (I~VIII) in the presence of acidic catalysts. Bromination of XIII~XXIV proceeded to give 3-bromo derivatives (XXV~XXX), only when C-3 was not occupied. On the other hand, bromination of 5-aminopyrazoles gave 4-bromo derivatives (XXXI~XXXIII), which were condensed with pyrimidine to give 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and it became clear that bromination was taken place at C-3.

(Received June 20, 1964)

先に*1 著者等は 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine の核メチル置換体16種を合成しそれらのうちにはかなりの下熱鎮痛作用を有するもののあることを報告した。今回は薬理的な興味からメチル基の替わりにさらにほかのアルキルおよびフェニル基を導入した各種核置換 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine 12 種の合成を行ない、同時に 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines のブロム化もあわせて検討し核の3位が優先的にブロム化されることを明らかにすることができたのでその間の知見について報告する。

核置換 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines の合成は前報での合成法に準じて 5-aminopyrazole 類に β -ketonitrile 類あるいはそれに類する nitrile 類との反応から容易に得られることが類推できる。そこでまず原料 nitrile 類として acetoacetonitrile (I),¹⁾ 2-methylacetoacetonitrile (II),²⁾ 2-phenylacetoacetonitrile (III),³⁾ 2-ethylacetoacetonitrile (IV), 2-propylacetoacetonitrile (V), 2-methyl-3-oxovaleronitrile (VI),²⁾ benzoylacetonitrile (VII) および 2-benzoylvaleronitrile (VIII) を抽出した。 β -ketonitrile 類の合成に関してはすでに古くより多くの報告があり、なかでも Eby 等²⁾ の β -ketonitrile 類の合成法が一般に知られている。著者等も文献既知

*1 第6報: 本誌, 83, 745 (1963).

*2 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

1) E. Mohr: J. prakt. Chem., (2) 90, 195 (1914).

2) C. J. Eby, C. R. Hauser: J. Am. Chem. Soc., 79, 723 (1957).

3) P. L. Julian, J. J. Oliver, R. H. Kimball, A. B. Pike, G. D. Jefferson: Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 487 (1943).