麦 角 菌 に 関 す る 研 究 (第 36 報)*

Elymoclavine が Agroclavine に 転 化 す る 様 式 に つ い て

大和谷三郎, 阿部又三 (財団法人醸酵研究所)

昭和 34 年 12 月 29 日 受 理

さきに報告^(1,2)したように elymoclavine はナトリウムと *n*-ブタノールとで還元すると agroclavine になる。この場合, elymoclavine の C⁸ における CH₂OH 基が直接 CH₃ 基に還元されて agroclavine ができたと考えることには無理がある。著者らは今回この点を検討して事情を明らかにし得たのでここに報告する。

著者ら^(1,2)はさきに agroclavine をナトリウム・ブチラートで処理すると, その C⁸ と C⁹ との間にある二重結合が C⁹ と C¹⁰ との間に転位して 1 種の塩基性物質になることを認めた。著者らはこの物質を lysergine と名づけたが, この事実から見ると elymoclavine を同様の方法で処理するときはこの lysergine に対応するものとして lysergol⁽³⁾または isolysergol⁽⁴⁾が得られるのではないかと想像される。そこで著者らは取りあえず elymoclavine についてナトリウム・ブチラート処理を行なって見た。その結果, この処理液から lysergol を結晶として得ることができたばかりでなく, 全く予想していなかった 1 種の塩基性物質をも結晶として単離することができた。この未知塩基性物質は m. p. 244~245°(decomp. uncorr.), $[\alpha]_D^{20} = +463^\circ$ (pyridine), $[\alpha]_D^{20} = +407^\circ$ (CHCl₃) を示し, 組成 C₁₆H₁₆N₂ に相当する。Molliclavine^(4,5)と同様 van Urk 試薬によって黄緑色の反応を与えるが, molliclavine とは異なり, 濃硫酸によって青色に呈色する。どの種の有機溶媒に対しても, 溶解性が比較的小さいが, それらの溶液はいずれも顕著な螢光を放つ。またその紫外線吸収スペクトル曲線はかなり特徴的で, 243, 263 および 335 mμ 付近に吸収の極大を示す (第 2 図参照)。なお, 本物質は接触還元により agroclavine あるいは lysergine と同様ほぼ festuclavine のみを与えるが, ナトリウムと *n*-ブタノールとによる還元では agroclavine および agroclavine を同様の方法で還元することによって得られるすべての物質を与える。他面, 本物質そのものは lysergol をナトリウム・ブチラートで処理することによっても得られる。これらの諸性質から見ると本物質が第 1 図に掲げたような構造で表わされるものであり, かつ elymoclavine から lysergol を経て誘導されたものであることは明かで, 著者らはこれに lysergene の名を与えた。

第 1 図 各種アルカロイドの生成反応経路

また, 以上の実験結果から見ると elymoclavine をナトリウムと *n*-ブタノールとで還元するときは, 反応が第 1 図に示す方向に進行して agroclavine のできることが明かである。すなわち, まず elymoclavine がアルカリ性の反応混液中で二重結合の転位を起こして lysergol に変化し, ついでこの lysergol が脱水反応を受けて lysergene になり, これがさらに 1,4-付加反応による還元を受けて agroclavine になるものと理解される。なお, ここに得られた lysergol, lysergene 両物質が麦角菌の菌核あるいは培養物中にも存在するかどうかは現在のところまだ明かでないが, 生体内でも agroclavine は elymoclavine からおそらくこのような過程を経て生産されるものであろう。

実 験 の 部

[I] Elymoclavine のナトリウム・ブチラートによる処理 ナトリウム 1 g を蒸溜精製した *n*-ブタノール

* Researches on Ergot Fungus. Part XXXVI. On the Mode of the Conversion of Elymoclavine to Agroclavine.

By Saburō YAMATODANI and Matazō ABE (The Institute for Fermentation, Osaka)

ル 20 cc 中に投入するとともに直火上で煮沸し、ナトリウムが完全に溶解したのちこれに elymoclavine 200 mg を投入して煮沸をつづける。この場合、溶液は elymoclavine 投入と同時に赤褐色となり、やがて帯緑色となるが、その後約 20 分でふたたび赤褐色になる。このとき煮沸をやめ、溶液を冷却し、これに水 80 cc を加えるとともに CO_2 を飽和させる。この溶液をエーテルとふりまぜ、そこに含まれているアルカロイドを *n*-ブタノールとともにことごとくエーテルにとる。これを濃縮し減圧下でブタノールを駆逐したのち、残留物をメタノールで処理してやや灰褐色を帯びた結晶約 140 mg を得た。

[II] Lysergol および lysergene の分離 前項で得た粗結晶は、東洋濾紙 No. 51 および水飽和酢酸エチルを用いてペーパークロマトグラフィーにかけると、 R_F 0.28 と 0.91 との 2 螢光像を与え、少なくとも 2 種類の物質からなっていることがわかった。またこのクロマトグラムに *p*-dimethylaminobenzaldehyde-塩酸溶液を噴霧すると R_F 0.28 の螢光像は一般の麦角アルカロイドと同様紫青色に呈色し、 R_F 0.91 の螢光像は triseclavine あるいは penniclavine のように緑色に呈色した。そこでまずこの粗結晶を酢酸エチル 150 cc に溶解し、0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) 50 cc とよくふりまぜたのち、溶媒層と緩衝液層とを分離し、緩衝液層を別の酢酸エチル 50 cc とふりまぜて洗浄した。次に溶媒層をふたたび 0.5 M リン酸緩衝液 50 cc とよくふりまぜたのち、溶媒層と緩衝液層とに分けるとともに緩衝液層を前に使用した洗浄用酢酸エチルとふりまぜて洗浄した。このような操作を前後 10 回くりかえして得た総計約 500 cc の緩衝液層を集め、少量のアンモニア水を加えるとともにエーテルとふりまぜてアルカロイド反応陽性の物質をことごとくエーテルに転溶させた。このエーテル溶液を濃縮し、前記のペーパークロマトグラフィーで R_F 0.28 の像を与えた物質の結晶約 15 mg を得た。これはエタノールから再結晶すると無色の柱状結晶となり、m. p. 249~250° (decomp. uncorr.), $[\alpha]_D^{27} = +50^\circ$, $[\alpha]_{5461}^{27} = +85^\circ$ ($c=0.2$, pyridine) を示し、組成 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ に相当した。

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}_2$, 計算値: C 75.55, H 7.14, N 11.02%. 分析値: C 75.68, H 7.12, N 10.92%.

本物質はこれらの諸点だけでなく、紫外線吸収スペクトル曲線あるいは赤外線吸収スペクトル曲線などでも lysergol と全く一致した。

次に緩衝液とくりかえしふりまぜて得た酢酸エチル溶液約 150 cc とこの緩衝液の洗浄に使用した酢酸エチル約 50 cc とを合併したのち乾固するまで濃縮した。この残留物をメタノールで処理し、前記のペーパークロマトグラフィーで R_F 0.91 の像を与えた物質 (新塩基性物質, lysergene) の粗結晶約 100 mg を得た。

[III] Lysergene の理化学的諸性質 新物質 lysergene はアセトン、メタノール、エタノールあるいは酢酸エチルなどから無色の柱状または針状の結晶として析出し、アセトンから再結晶したもの (第 3 図参照) は、m. p. 244~245° (decomp. uncorr.), $[\alpha]_D^{20} = +463^\circ$, $[\alpha]_{5461}^{20} = +630^\circ$ ($c=0.23$, pyridine), $[\alpha]_D^{20} = +407^\circ$, $[\alpha]_{5461}^{20} = +571^\circ$ ($c=0.18$, CHCl_3) を示し組成 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$ に相当する。

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$, 計算値: C 81.32, H 6.82, N 11.82, NCH_3 12.29%.

分析値: C 81.46, H 7.00, N 11.69, NCH_3 11.94%.

第 2 図 紫外線吸収スペクトル曲線 (アルコール溶液)
1: Lysergene, 2: Lysergol, 3: Elymoclavine.

第 3 図 Lysergene の結晶
(アセトンから析出)

第 4 図 Lysergene の赤外線吸収スペクトル曲線 (Nujol mull)

その紫外線吸収スペクトルは 243, 263 および 335 $m\mu$ 付近に吸収の極大を示し, 曲線も極大も lysergol のそれよりさらに長波長部にずれている(第 2 図参照). またその赤外線吸収スペクトルは第 4 図に示すとおりである. 本物質の酸溶液は van Urk 試薬 (*p*-dimethylaminobenzaldehyde-硫酸溶液) によっては molliclavine とほぼ同様黄緑色の反応を与えるが, 濃硫酸では molliclavine とちがって界面にうすい青色の反応を与える. 濃硫酸による本反応は液をふりまぜると消失するが, それを放置しておくくと徐々に桃黄色に着色する. 各種有機溶媒に対する溶解性は一般に小さいが, それらの溶液はいずれも顕著な螢光を放つ. 石油エーテル, リグロインに不溶, エーテル, ベンゼン, 酢酸エチル, アセトン, メタノール, エタノールにやや難溶, クロロホルムおよびピリジンに可溶である.

〔IV〕 Lysergene の還元成績体

1) 接触還元による成績体: Lysergene 100 mg をアルコール 50 cc に溶解し, これにラネー・ニッケル 2 g を加えたのち, 70°, 70 気圧の下で 1 時間接触還元した. この混液から触媒を濾去し, 濾液を濃縮して無色の針状結晶約 60 mg を得た. この結晶をメタノールから再結晶したものは m. p. 240° (decomp. uncorr.), $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$, $[\alpha]_{5461}^{20} = -122^\circ$ ($c=0.18$, pyridine) を示し, 組成 $C_{16}H_{20}N_2$ に相当した.

$C_{16}H_{20}N_2$, 計算値: C 79.95, H 8.39, N 11.66%. 分析値: C 79.99, H 8.60, N 11.53%.

本物質はすべての点で festuclavine に一致した. なお, この結晶を採取した母液中には festuclavine 以外のアルカロイド反応陽性物質の存在が認められなかった.

2) ナトリウムと *n*-ブタノールとによる還元成績体: Lysergene 180 mg を *n*-ブタノール 30 cc に溶解するとともに加熱し, 液が沸騰しはじめてからこれにナトリウム 500 mg を投入した. これを激しくふりまぜながらナトリウムが完全に溶けるまで連続煮沸したのち放冷し, 冷水を加えるとともに CO_2 を飽和させた. これをエーテルで抽出し, エーテル溶液から溶媒を完全に駆逐し, 残留物をメタノールで処理して粗結晶約 50 mg を得た. 本結晶はペーパークロマトグラフィーその他で agroclavine と少量の lysergene とからなっていることが認められたが, メタノールによってくりかえし分別結晶し, m. p. 206~208° (decomp. uncorr.) を示す agroclavine の結晶約 15 mg を得た.

なお, 上記の粗結晶を採取した母液中には agroclavine と lysergene とのほかに festuclavine, pyroclavine, costaclavine などの存在する事実が主としてペーパークロマトグラフィーによって確認された.

〔V〕 Lysergol から lysergene への誘導: あらかじめナトリウム 200 mg を *n*-ブタノール 10 cc に溶解してつくったナトリウム・ブチレート溶液中に lysergol 150 mg を投入して約 20 分間煮沸したのちこれを放冷し, 冷水で稀釈するとともに CO_2 で飽和し, エーテルで抽出した. このエーテル溶液を濃縮し, 残留物をメタノールで処理して結晶約 30 mg を得た. この結晶を酢酸エチルから再結晶したものは m. p. 244~245° (decomp. uncorr.), $[\alpha]_D^{20} = +458^\circ$, $[\alpha]_{5461}^{20} = +633^\circ$ ($c=0.13$, pyridine) を示し, 組成 $C_{16}H_{16}N_2$ に相当した.

$C_{16}H_{16}N_2$, 計算値: C 81.32, H 6.82, N 11.82%. 分析値: C 81.33, H 6.94, N 11.80%.

本物質はすべての点で lysergene に一致した。なお、この物質を採取した母液中には lysergene 以外のアルカロイド反応陽性物質が存在しなかった。

要 約

(1) Elymoclavine をナトリウム・ブチレートで処理し、その処理液から lysergol および新塩基性物質 lysergene を得た。

(2) Lysergene の理化学的諸性質を明らかにし、elymoclavine をナトリウムと *n*-ブタノールとで還元するとき得られる agroclavine が elymoclavine から順次 lysergol および lysergene を経て誘導されたものであることを立証した。

(3) 各種麦角あるいは麦角菌の培養物中に存在する agroclavine もまたおそらく菌により elymoclavine からこれと同じ過程を経て生産されたものであろう。

終りに臨み終始御鞭撻を賜った当所長佐藤喜吉博士に謝意を表する。また終始御懇篤な御指導を仰いだ朝比奈泰彦、中沢亮治、坂口謹一郎の各先生および大島康義先生に深甚の謝意を表する。なお、本研究に御助力願った山田三郎氏、理化学測定と元素分析とに御協力下さった神尾英雄、島 高、仲町秀雄、菅 正巳の諸氏にそれぞれ厚く感謝する。

(本報告は昭和 31 年 10 月 21 日、宇治山田市如雪園における日本農芸化学会関西支部大会で講演するとともに、翌春日本農芸化学会欧文誌第 21 巻、第 200 頁に速報した。)

(1) S. Yamatodani, M. Abe : <i>Bull. Agr. Chem. Soc. Japan</i> , 20, 95 (1956).	<i>Chim. Acta</i> , 32, 1947 (1949).
(2) 大和谷三郎, 阿部又三 : 本誌, 34, 366 (1960).	(4) M. Abe, S. Yamatodani : <i>Bull. Agr. Chem. Soc. Japan</i> , 19, 161 (1955).
(3) A. Stoll, A. Hofman, W. Schlientz : <i>Helv.</i>	(5) 阿部又三, 大和谷三郎 : 本誌, 34, 249 (1960).

麦 角 菌 に 関 す る 研 究 (第 37 報)*

麦角アルカロイド Triseclavine と Isosetoclavine との関連性

阿部又三, 大和谷三郎, 山野藤吾, 楠本 貢 (財団法人醸酵研究所)

昭和 34 年 12 月 29 日 受 理

著者ら^(1,2) はさきにハマニンニク型麦角菌ならびにカモジグサ型麦角菌の各培養から 1 種の新アルカロイド triseclavine を単離した。またその後著者ら^(3,4) はカモジグサ型麦角菌の培養から 2 種の新アルカロイド pyroclavine および costaclavine を単離するとともに A. Stoll が isosetoclavine の名で著者らに送ってよこした標品と少なくとも赤外線吸収スペクトルの模様が一致する物質をも単離した。Isosetoclavine というのは Stoll からの私信によれば、氏が 1955 年にアフリカでチカラシバの 1 種 *Pennisetum typhoideum* Rich. に寄生していた麦角菌の培養から setoclavine と称するものとともに抽出したものである。Stoll はこの isosetoclavine が著者らのいちはやく報告した triseclavine と同一の物質ではないかと考え、比較のためにその年の夏著者らに対して triseclavine の標品を要求するとともに、上記の標品を著者らのもとに送ってよこした。当然両研究室で検討が加えられたわけであるが、Stoll は $[\alpha]_D$ の値をしらべた結果にもとづき、triseclavine が setoclavine と isosetoclavine とのほぼ等量ずつ混合した混合物ではなかろうかといつてよこした。これに対して著者らは triseclavine が isosetoclavine を全く含まない単一のアルカロイドであることを主張した。事実、東洋濾紙 No. 51 を用い、室温下で水飽和酢酸エチルを展開剤としてペーパークロマトグラフィーを行なうと、triseclavine が R_F 0.79~0.82 の像を 1 個しか与えないのに対して isosetoclavine の標品は R_F 0.87~0.89 の像の他に微弱ながらも triseclavine の与える R_F 0.79~0.82 の像をも与え、むしろ不純なものであることが認められた。

* Researches on Ergot Fungus. Part XXXVII. Relationship between the Ergot Alkaloids Triseclavine and Isosetoclavine.

By Matazō ABE, Saburō YAMATODANI, Tōgo YAMANO and Mitsugi KUSUMOTO (The Institute for Fermentation, Osaka).