薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (9) 951-958 (1984)

生薬香気成分の研究 (第1報¹⁾) 人参 (Ginseng Radix) の香気成分

岩淵久克,^{*,a} 吉倉正博,^a 小畑繁雄,^a 上裕和輔^b
三栄化学工業株式会社,^a 武庫川女子大学薬学部^b

Studies on the Aroma Constituents of Crude Drugs. I.¹⁾ On the Aroma Constituents of Ginseng Radix

HISAKATSU IWABUCHI,^{*,a} MASAHIRO YOSHIKURA,^a SHIGEO OBATA,^a
and WASUKE KAMISAKO^b

San-Ei Chemical Industries Ltd.,^a 1-1-11, Sanwa-cho, Toyonaka, Osaka, 561, Japan
and Faculty of Pharmaceutical Science, Mukogawa Women's University,^b
4-16, Edagawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, 663, Japan

(Received March 21, 1984)

From the basic fraction of the ethereal extract of Ginseng Radix (*Panax ginseng* C. A. MEYER, Araliaceae), five methoxypyrazine and eight alkylpyrazine derivatives were identified by gas chromatography and gas chromatography mass spectrometry. The methoxypyrazine derivatives were likely to be of major significance in the characteristic earthy, green aroma with moldy undertone of Ginseng Radix. One of them was a novel methoxypyrazine derivative, 3-*sec*-butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6), and the structures of 3-isopropyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (3) and 3-*sec*-butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6) were estimated from mass spectra of known methoxypyrazine derivatives, 2-isopropyl-3-methoxypyrazine (1) and 2-*sec*-butyl-3-methoxypyrazine (4), and confirmed by their syntheses. 3-*sec*-Butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6) was found to possess a characteristic floral, moldy, green aroma with an odor threshold of 2.0 parts per 10⁹ parts of water. The mass spectra of methoxypyrazine derivatives showed similar systematic fragmentations starting from McLafferty rearrangement and γ -cleavage, and the mass spectrometry was found to be a useful method for structural elucidation and detection of methoxypyrazine derivatives.

Keywords—Ginseng Radix; *Panax ginseng*; GC-MS; 3-*sec*-butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine; Araliaceae

和漢薬製剤に用いられている生薬はそれぞれ独特の香気を持っているが、そうした香気成分については十分に解明されていないものが多い。著者らは生薬の香気に関与する成分研究の一環として、今回、人参 (Ginseng Radix, *Panax ginseng* C. A. MEYER, Araliaceae) について検討した。

人参は「神農本草経」の上品に収載されている重要な生薬のひとつで、新陳代謝促進、精神安定化などの薬効が認められている。これまで人参の含有成分については、柴田らによるサポニン類の化学的、および薬理学的研究²⁾、高橋、吉倉らによる panaxynol に関する研究³⁾、北川らによる紅参成分に関する研究⁴⁾、吉原、広瀬らによる白参、並びに生人参中のセスキテルペン類の研究⁵⁾ などがあるが、香気成分についてはまだ明らかにされていない。

著者らは人参の香気成分についてガスクロマトグラフ (GC)、およびガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) を用いて分析した結果、エーテル抽出物の塩基性成分より既知の pyrazine 誘導体と共に新化合物 3-*sec*-butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6) を検出し、同定した。そして pyrazine 誘導体の中で、2-isopropyl-3-methoxypyrazine (1)⁶⁾ をはじめとする methoxypyrazine 誘導体 (Chart 1a) が、人参に特有の香気に大きく関与する成分であることを明らかにした。また、3-isopropyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (3),⁷⁾ および新化合物 6 の構造については、関連した既知の methoxypyrazine 誘導体のマススペクトルより推定し、合成により確認した。

長野県産ヒゲ人参を細切した後、エーテルで抽出、得られた抽出液を N₂ ガス気流下で濃縮し、赤褐色油状の

Chart 1a

Chart 1b

Fig. 1. Gas Chromatogram of the Basic Fraction Obtained from the Ethereal Extract of Ginseng Radix (*Panax ginseng* C. A. MEYER)

Chart 2

エキスを得た。これを 2.5 N HCl, 5% NaHCO₃, 5% NaOH, そして 20% NaHSO₃ を用いて順次に分離し、中性成分を含めて 5 成分に分画した (Chart 2)。これらの成分の中で塩基性成分において特に人参に特有のかび臭を伴った土臭いグリーン様の香気が強いことから、この成分をガラスキャピラリー・カラムを用いた GC, および GC-MS で分析を行った。Fig. 1 に塩基性成分のガスクロマトグラムを示した。各ピークは標準品との GC の保持時間, およびマススペクトルを比較して同定した。それらのマススペクトル・データを Table I に示した。

Fig. 1 の peak No. 4 のマススペクトルは Fig. 2(a) に示したように, m/z 152 に 40% の相対強度で M^+ イオン, m/z 137 ($\text{M}^+ - 15$) に基準ピークとしてメチル基が脱離した EE^+ イオン, そして m/z 124 ($\text{M}^+ - 28$) に 23% の相対強度で OE^+ イオンが認められた。Peak No. 4 のマススペクトルは 1 のものとよく一致し, また, GC の保持時間を比較した結果でも一致したことから, 1 であることが確認された。微量成分である peak No. 10 のマススペクトルは Fig. 2(b) に示したように, m/z 166 に 3% の相対強度で M^+ イオン, m/z 151 ($\text{M}^+ - 15$) に 52% の相対強度でメチル基が脱離した EE^+ イオン, そして m/z 138 ($\text{M}^+ - 28$), m/z 124 ($\text{M}^+ - 42$) にそれぞれ基準ピ

TABLE I. Identified Pyrazine Derivatives in the Basic Fraction

Peak No.	Compound	MS data, m/z (%)	lit.
1	2-Ethyl-6-methylpyrazine	122 (85), 121 (100), 94 (20), 56 (18)	8
2	2-Ethyl-5-methylpyrazine	122 (75), 121 (100), 94 (13), 56 (20)	8
3	Trimethylpyrazine	122 (85), 81 (22), 54 (10), 42 (100)	8
4	2-Isopropyl-3-methoxypyrazine (1)	152 (40), 137 (100), 124 (23), 95 (8)	6
5	2,6-Diethylpyrazine	136 (100), 135 (95), 108 (20), 56 (10)	8
6	2,3-Dimethyl-5-ethylpyrazine	136 (90), 135 (100), 54 (40), 42 (30)	8
7	3-Isopropyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (3)	166 (34), 165 (18), 151 (100), 138 (20)	7
8	Tetramethylpyrazine	136 (62), 95 (4), 54 (100), 42 (62)	8
9	2,6-Diethyl-3-methylpyrazine	150 (76), 149 (100), 135 (36), 122 (24)	8
10	2- <i>sec</i> -Butyl-3-methoxypyrazine (4)	166 (3), 151 (52), 138 (100), 124 (76)	9
11	2-Ethyl-3,5,6-trimethylpyrazine	150 (100), 149 (95), 122 (18), 54 (18)	8
12	3- <i>sec</i> -Butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6)	180 (5), 165 (38), 152 (100), 138 (60)	—
13	2-Isobutyl-3-methoxypyrazine (7)	166 (2), 151 (13), 124 (100), 94 (16)	10

Fig. 2. Mass Spectra of Methoxypyrazine Derivatives in the Basic Fraction

(a) 2-Isopropyl-3-methoxypyrazine (1) (peak No. 4), (b) 2-*sec*-butyl-3-methoxypyrazine (4) (peak No. 10), (c) 2-isobutyl-3-methoxypyrazine (7) (peak No. 13), (d) 3-*sec*-butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6) (peak No. 12).

ーク, 76% の相対強度で OE^+ イオンが認められた. Peak No. 10 のマススペクトルは 2-*sec*-butyl-3-methoxypyrazine (4)⁹⁾ のものとよく一致し, また, GC の保持時間を比較した結果でも一致したことから, 4 であることが確認された. Peak No. 13 のマススペクトルは Fig. 2(c) に示したように, m/z 166 に 2% の相対強度で M^+ イオン, m/z 151 ($M^+ - 15$) に 13% の相対強度でメチル基が脱離した EE^+ イオン, そして m/z 124 ($M^+ - 42$) に基準ピークとして OE^+ イオンが認められた. Peak No. 13 のマススペクトルは 2-isobutyl-3-methoxypyrazine (7)¹⁰⁾ のものとよく一致し, また, GC の保持時間を比較した結果でも一致したことから, 7 であることが確認された. 塩基性成分の主成分である peak No. 12 のマススペクトルを Fig. 2(d) に示した. m/z 180 に 5% の相対強度で M^+ イオン, m/z 165 ($M^+ - 15$) に 38% の相対強度でメチル基が脱離した EE^+ イオン, そして m/z 152 ($M^+ - 28$), m/z 138 ($M^+ - 42$) にそれぞれ基準ピーク, 60% の相対強度で OE^+ イオンが認められた. 一般に pyrazine 誘導体においても α -alkylpyridine 誘導体と同様に, 最低 3 炭素原子よりなる γ -水素を持つアルキル側鎖があれば McLafferty 転位が起こり, マススペクトルにおいて主要なイオンを生成することが知られてい

I. McLafferty rearrangement

II. γ -cleavage

Chart 3

る.¹¹⁾ Chart 3 に 4 の fragmentation を示した. 基準ピークとして現れた m/z 138 ($M^+ - 28$) は, 典型的な McLafferty 転位イオンで (i) と考えられる. また, 76% の相対強度で現れた m/z 124 ($M^+ - 42$) は McLafferty 転位に先立って *sec*-ブチル側鎖の 2 級メチルが転位し, 中間体 (ii) を経て生成するイオン (iii) と考えられる.¹²⁾ このことは 2-methoxy-3-propylpyrazine のマススペクトル^{8b)}で基準ピークとして現れる m/z 124 が 1 のマススペクトル (Fig. 2(a)) でも 23% の相対強度で現れ, また, m/z 151 が基準ピークとして現れることから示唆される. また, もうひとつの重要な fragmentation は, 最低 2 炭素原子よりなるアルキル側鎖の γ -開裂である.¹¹⁾ M^+ (m/z 166) イオンからメチル基が脱離した m/z 151 は, 側鎖の *sec*-ブチル基の γ -開裂により生成したイオンで 4 員環構造の (iv), あるいは (v) と考えられる. こうした fragmentation は peak No. 12 のマススペクトルでも見られ, m/z 152 ($M^+ - 28$), および m/z 138 ($M^+ - 42$) を McLafferty 転位イオン, そして m/z 165 ($M^+ - 15$) を γ -開裂イオンと推定した. M^+ イオンをはじめとするこれらのイオンは 4 のマススペクトルにおける m/z 166 (M^+), m/z 138 ($M^+ - 28$), m/z 124 ($M^+ - 42$), そして m/z 151 ($M^+ - 15$) と比較して, それぞれのイオンの相対強度はよく一致し, また, それぞれのイオンの差が 14 質量でよく似た fragmentation を示したことから peak No. 12 は 4 と共通した部分構造を持ち, さらに, 高分解能質量分析で $C_{10}H_{16}N_2O$ (M^+ , m/z 180. 1273) の分子式を持つことから 2-*sec*-butyl-3-methoxy-5-methylpyrazine (5), あるいは 6 と推定した. これを確認するため 5 および 6 を *l*-isoleucinamide と methyl glyoxal より合成した.¹³⁾ 5 および 6 はそれぞれ反応生成物より高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分取し, 赤外線吸収スペクトル (IR), 核磁気共鳴スペクトル (NMR), 紫外線吸収スペクトル (UV), およびマススペクトルを測定し構造を確認した. また, それぞれのメチル基の置換位置は UV を比較して帰属した.^{13b)} 5 および 6 のマススペクトルは類似した fragmentation を示し peak No. 12 のものと比較した結果, 共によく一致したが, GC の保持時間を比較した結果, 6 と完全に一致したことから peak No. 12 は 6 であることが確認された. その香調はややフローラルなかび臭を伴ったグリーン香で, 閾値¹⁴⁾は水溶

Fig. 3. (a) Mass Chromatogram of the Basic Fraction Obtained from the Ethereal Extract of Ginseng Radix (b) Mass Spectrum of the Methoxypyrazine Derivative of Peak No. 7

TABLE II. Odor Descriptions, Odor Thresholds, and Contents of Pyrazine Derivatives in the Basic Fraction

Pyrazine derivative	Odor description	Odor threshold in water, ppb	Content (Peak area %)	lit.
2-Isopropyl-3-methoxypyrazine (1)	Bell pepper, earthy	0.002	17.0	15, 16
3-Isopropyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (3)	Strongly green, floral	0.05	0.4	15
2-sec-Butyl-3-methoxypyrazine (4)	Bell pepper	0.001	1.3	15, 16
3-sec-Butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6)	Floral, moldy, green	2.0	49.0	—
2-Isobutyl-3-methoxypyrazine (7)	Strongly green	0.002	1.7	15, 16
2-Ethyl-6-methylpyrazine	Sweet, fried	—	0.2	16
2-Ethyl-5-methylpyrazine	Sweet, fried	100	0.2	16
Trimethylpyrazine	Nutty, roasted	9000	4.0	15, 16
2,6-Diethylpyrazine	—	6	0.2	16
2,3-Dimethyl-5-ethylpyrazine	Chocolaty, sweet	—	0.8	8b
Tetramethylpyrazine	Fermented soybeans	10000	13.7	15, 16

液中で 2.0 ppb であった。また、5 も 6 と同様の香調で、その閾値は水溶液中で 0.2 ppb であった。

Methoxypyrazine 誘導体のマススペクトルにおける特徴的な OE^+ イオン、および EE^+ イオンの生成は、Chart 3 に示した McLafferty 転位、および γ -開裂により解釈でき、規則性のある fragmentation が見られた。この規則性を用いてマスキロマトグラフィーを行った。その結果、Fig. 3(a) に示したマスキロマトグラムで 2,3-dimethyl-5-ethylpyrazine (peak No. 6) と tetramethylpyrazine (peak No. 8) の間に m/z 138, m/z 151, および m/z 166 のイオン・ピークが認められた。この成分 (peak No. 7) のマススペクトルを Fig. 3(b) に示した。 m/z 166 に 34% の相対強度で M^+ イオン、 m/z 151 ($M^+ - 15$) に基準ピークとしてメチル基が脱離した EE^+ イオン、そして 20% の相対強度で m/z 138 ($M^+ - 28$) が OE^+ イオンとして認められた。Peak No. 7 のマススペクトルは 1 のものと比較した結果、それぞれのイオンに 14 質量の差が認められ、さらに対応するイオンの相対強度も類似していた。こうした fragmentation の類似性は、4 と 4 の pyrazine 環上の水素がメチル基に置換されただけの 5 および 6 のマススペクトルでも認められたことから peak No. 7 を 2-isopropyl-3-methoxy-5-methylpyra-

zine (2),あるいは3と推定した。3は既に galbanum,⁷⁾ rosemary,¹⁵⁾ parsley seed¹⁵⁾ などから見出されている methoxypyrazine 誘導体で,そのマススペクトルは peak No. 7 のものと類似した fragmentation を示したが,マススペクトルからだけではメチル基の位置の決定は困難であることから, *l*-valinamide と methyl glyoxal より 2 および 3 を合成した。¹⁸⁾ 2 および 3 はそれぞれ HPLC で反応生成物より分取した後,各種スペクトルを測定して構造を確認した。Peak No. 7 のマススペクトルは 2 および 3 のものと比較した結果,よく一致したが GC の保持時間を比較した結果,3 と完全に一致したことから peak No. 7 は 3 であることが確認された。3 の香調はフローラルな強いグリーン香で,閾値は水溶液中で 0.05 ppb と報告されている。¹⁵⁾

以上の結果,人参のエーテル抽出物の塩基性成分から 6 をはじめとする methoxypyrazine 誘導体,および alkylpyrazine 誘導体を検出,同定した。そして, methoxypyrazine 誘導体のマススペクトルはアルキル側鎖が関与した McLafferty 転位,および γ -開裂による規則性のある fragmentation を示すことが確認され,質量分析法は methoxypyrazine 誘導体の構造の解明,および検出に有効であった。また,同定した pyrazine 誘導体の中で methoxypyrazine 誘導体は,Table II に示したように特徴的な土臭い,あるいはかび臭いグリーン様の香気特性を持ち,一般的にナッツ様,ロースト様の甘い香気特性を持つ alkylpyrazine 誘導体と比較して低い閾値を示すことから,微量であっても人参のかび臭を伴った土臭いグリーン様の香気に大きく寄与する成分で,特に三置換 methoxypyrazine 誘導体 3 および 6 は他の methoxypyrazine 誘導体とは異質の香気特性を示すことから,人参の香気を特徴づける重要な成分と考えられる。しかし,pyrazine 誘導体のみでは人参の香気を必ずしも十分に表現できないため,他の成分中の香気成分を検索中である。

実験の部

融点 (mp) は未補正。UV は日立自記分光光度計 320 型,IR は島津赤外分光光度計 IR-410 型を用いて測定した。¹H-NMR は日本電子 JNM FX-200 (200 MHz) を用い CDCl₃ 中で測定した。ケミカルシフトは tetramethylsilane を内部標準とした δ 値 (ppm) で表示した。(略語: s; singlet, bs; broad singlet, d; doublet, t; triplet, m; multiplet) GC は日立 663 型 (検出器; FID), マススペクトル (MS), および高分解能 MS は日立 GC-MS M-80 型, データ処理装置に日立 002B (HITAC 10II/A) を用いた。HPLC は送液ポンプに Waters 6000A 型, インジェクターに Waters U6K 型, 紫外分光検出器に日本分光 UVIDEK-100V 型を使用した。イオン交換樹脂は Dowex 50 W $\times$ 2 (50—100 mesh) を使用した。

抽出・分画 長野県産ヒゲ人参 (大阪, 三国商店, 1 kg) をエーテル (2 l) で暗所 4 日間, 3 回冷浸した。浸出液を合わせて N₂ ガス気流下でクデルナー・ダーニッシュ濃縮装置を用いて 45°C 以下で溶媒を留去し, 赤褐色油状のエキス (15.1 g) を得た。エーテルエキス (15.1 g) をエーテル (500 ml) に溶解し 2.5 N HCl 水溶液, 5% NaHCO₃ 水溶液, 5% NaOH 水溶液, 20% NaHSO₃ 水溶液で順次に分離し, 塩基性, 酸性, 弱酸性, アルデヒド, そして中性成分に分画した。各成分の収量はヒゲ人参 (1 kg) より求め, 塩基性成分 7.4 mg, 酸性成分 44.4 mg, 弱酸性成分 20.1 mg, アルデヒド成分 10.2 mg, そして中性成分 14.9 g であった。

塩基性成分の検索 化学分画して得られた塩基性成分をガラスキャピラリー・カラムを用いた GC, および GC-MS で測定し, 含有成分を GC の保持時間, およびマススペクトルを比較して同定した。

(1) GC の条件——カラム: WCOT Carbowax 20 M, 0.25 mm $\times$ 50 m, カラム温度: 60—180°C, 1.5°C/min, キャリヤー・ガス: N₂, 0.5 ml/min, スプリット比: 100:1, 付加ガス: 35 ml/min, 注入口・検出器温度: 250°C。

(2) GC-MS の条件——カラム: WCOT Carbowax 20 M, 0.25 mm $\times$ 50 m, カラム温度: 70—180°C, 2°C/min, キャリヤー・ガス: He, 注入口温度: 250°C, インターフェース温度: 210°C, イオン源温度: 180°C, イオン化電圧: 70 eV。

2-sec-Butyl-3-methoxy-5-methylpyrazine (5), および 3-sec-Butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6) の合成 *l*-Isoleucine (10.0 g) を 0°C 塩酸飽和メタノール溶液 (125 ml) に溶解し, 3 時間還流した。室温まで冷却した後, メタノールを加えて減圧濃縮し溶媒を留去した。さらに同様のエステル化を 2 回行いメタノール, 次いでアセトンを加えて減圧濃縮し, 無色結晶の *l*-isoleucine methylester 塩酸塩 (6.78 g) を得た。再結晶はアセトン・エーテルより行った。収率: 49%, mp 98—100°C (lit. 98—100°C) 次いで *l*-isoleucine methylester 塩酸塩 (4.10 g) を 0°C アンモニア飽和メタノール溶液 (100 ml) に溶解し, ガラス製耐圧反応容器中で室温下 10 日間放置した。反応終了後, メタノールを加えて減圧濃縮し, 無色結晶の *l*-isoleucinamide 塩酸塩 (1.21 g) を得た。再結晶はメタノール・エーテルより行った。収率: 32%, mp 245°C (dec) (lit. 246°C (dec)) 次いで *l*-isoleucinamide 塩酸塩をイオン

交換樹脂カラムで遊離の *l*-isoleucinamide とした後 *l*-isoleucinamide (1.00 g) を水-メタノール (8.0 ml-9.0 ml) に溶解し methyl glyoxal (40% 水溶液, 1.40 g) を加えて -20°C 以下で1時間攪拌し, 7.5 N NaOH (2.6 ml) を加えさらに -10°C 以下で3時間反応させた後, HCl で中和し, 50°C 以下で減圧濃縮して得られた残渣にクロロホルム (30 ml) を加え, 約 50°C に加温し抽出した. 同様の抽出操作を3回行い, 抽出液を合わせて 50°C 以下で減圧濃縮し, 黄色油状の hydroxypyrazine (0.75 g) を得た. Hydroxypyrazine (0.50 g) をエーテル (10 ml) に溶解し CH_2N_2 を加えて約 20 分間室温下で放置した後, 減圧濃縮し, 黄色油状の生成物 (0.50 g) を得た. GC より 5 および 6 の生成比は 2 : 1. 5 および 6 はそれぞれ HPLC で混合物より分離した.

HPLC の条件——カラム: Fine sil-5 (日本分光), 4.6 mm×25 cm, 移動相: hexane: dioxane: isopropanol = 99.3 : 0.6 : 0.1 (v/v), 流速: 0.8 ml/min, 検出: 295 nm. この条件で 15 分, および 16 分に溶出される成分を分取した (5: t_R = 16 min, 6: t_R = 15 min).

2-sec-Butyl-3-methoxy-5-methylpyrazine (5)——無色油状. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2960, 2850, 1540, 1450, 1385, 1355, 1165, 1110, 1045, 850. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ): 296 (3.82). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.5—1.9 (2H, m), 2.40 (3H, d, J = 0.5 Hz), 3.11 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.91 (1H, br s). MS m/z (%): 180 (M^+ , 3), 165 (34), 152 (100), 151 (40), 138 (70). 高分解能 MS: Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) = 180.1263; Found: 180.1245.

3-sec-Butyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (6)——無色油状. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2960, 2850, 1545, 1445, 1385, 1350, 1175, 1110, 1045, 845. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ): 300 (3.81). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.84 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.5—1.9 (2H, m), 2.42 (3H, d, J = 0.5 Hz), 3.10 (1H, m), 3.92 (3H, s), 7.73 (1H, br s). MS m/z (%): 180 (M^+ , 4), 165 (37), 152 (100), 151 (27), 138 (62). 高分解能 MS: Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) = 180.1263; Found: 180.1273.

2-Isopropyl-3-methoxy-5-methylpyrazine (2), および 3-Isopropyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (3) の合成 *l*-Valinamide 臭化水素塩 (Sigma 製) をイオン交換樹脂カラムで *l*-valinamide とした後, *l*-valinamide (0.20 g) を水-メタノール (1.5 ml-1.8 ml) に溶解し, methyl glyoxal (40% 水溶液, 0.32 g) を加え -20°C 以下で1時間攪拌した. 次いで 7.5 N NaOH (0.5 ml) を加え, -10°C 以下でさらに3時間反応させた後, HCl で中和し, 50°C 以下で減圧濃縮して得られた残渣にクロロホルム (30 ml) を加え, 約 50°C に加温して抽出した. 同様の抽出操作をさらに3回行い, 抽出液を合わせて 50°C 以下で減圧濃縮し, 黄色油状の hydroxypyrazine (0.16 g) を得た. 次いで hydroxypyrazine (0.10 g) をエーテル (5 ml) に溶解し, CH_2N_2 を加えて室温下約 20 分間放置した後, 減圧濃縮し黄色油状の生成物 (0.10 g) を得た. GC より 2 および 3 の生成比は 3 : 1. 2 および 3 はそれぞれ HPLC で混合物より分離した.

HPLC の条件——カラム: Fine sil-5 (日本分光), 4.6 mm×25 cm, 移動相: hexane: dioxane: isopropanol = 99.2 : 0.6 : 0.2 (v/v), 流速, 0.7 ml/min, 検出: 295 nm. この条件で 10 分, および 12 分に溶出される成分を分取した (2: t_R = 12 min, 3: t_R = 10 min).

2-Isopropyl-3-methoxy-5-methylpyrazine (2)——無色油状. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2960, 2860, 1545, 1450, 1370, 1345, 1175, 1110, 1035, 845. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ): 294 (3.82). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.40 (3H, s), 3.31 (1H, m), 3.95 (3H, s), 7.89 (1H, s). MS m/z (%): 166 (M^+ , 44), 165 (6), 152 (8), 151 (100), 138 (36). 高分解能 MS: Calcd $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) = 166.1106; Found: 166.1112.

3-Isopropyl-2-methoxy-5-methylpyrazine (3)——無色油状. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2960, 2850, 1545, 1445, 1385, 1355, 1180, 1100, 1045, 845. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ): 298 (3.83). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.42 (3H, s), 3.31 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.73 (1H, br s). MS m/z (%): 166 (M^+ , 48), 165 (8), 152 (10), 151 (100), 138 (35). 高分解能 MS: Calcd $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) = 166.1106; Found: 166.1111.

引用文献および注

- 1) 第 27 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会で発表, 長崎, 1983 年 10 月.
- 2) 庄司順三, “薬用人参—その研究と進歩—,” 大浦彦吉, 熊谷 朗, 柴田承二, 高木敬次朗編, 共立出版, 東京, 1981, p. 10; H. Besso, R. Kasai, Y. Saruwatari, T. Fuwa, O. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2380 (1982); H. Koizumi, S. Sawada, Y. Ida, J. Shoji, *ibid.*, **30**, 2393 (1982).
- 3) 高橋三雄, 磯井広一郎, 吉倉正博, 大杉利章, 薬誌, **81**, 771 (1961); 高橋三雄, 磯井広一郎, 木村嘉孝, 吉倉正博, *ibid.*, **84**, 752 (1964); 高橋三雄, 吉倉正博, *ibid.*, **84**, 757 (1964); *idem*, *ibid.*, **86**, 1051 (1966); *idem*, *ibid.*, **86**, 1053 (1966).

- 4) 北川 勲, 吉川雅之, 吉原 実, 林 輝明, 谷山登志男, 薬誌, **103**, 612 (1983).
- 5) K. Yoshihara, Y. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 2078 (1975).
- 6) K. E. Murray, J. Shipton, F. B. Whitfield, *Chem. Ind. (London)*, **1970**, 897.
- 7) J. W. K. Burrell, R. A. Lucas, D. M. Michakiewicz, G. Riezebos, *Chem. Ind. (London)*, **1970**, 1409.
- 8) a) E. Stenhagen, S. Abrahamsson, F. W. McLafferty (ed.), "Resistry of Mass Spectral Data," Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974; b) T. E. Furia, N. Bellanca (ed.), "Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients," 2nd ed., Vol. 1, CRC Press, Inc., Cleveland, 1975; c) H. A. Bondorovich, P. Friedel, V. Krampl, J. A. Renner, F. W. Shephard, M. A. Gianturco, *J. Agric. Food Chem.*, **15**, 1093 (1967); P. Friedel, V. Krampl, T. Radford, J. A. Renner, R. W. Shephard, M. A. Gianturco, *ibid.*, **19**, 530 (1971).
- 9) A. F. Bramwell, J. W. K. Burrell, G. Riezebos, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3215.
- 10) R. G. Buttery, R. M. Seifert, R. E. Lundin, D. G. Guadagni, L. C. Ling, *Chem. Ind. (London)*, **1970**, 490.
- 11) a) 中川有造, 池田正澄訳, "有機化合物のマススペクトル," 丸善, 東京, 1973, p. 575, 588; F. W. McLafferty (ed.), "Mass Spectrometry of Organic Ions," Academic Press, New York, 1963, p. 535; b) G. Spiteller, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **7**, 318 (1966).
- 12) J. J. Brophy, G. W. K. Cavill, *Heterocycles*, **14**, 477 (1980).
- 13) a) E. L. Smith, D. H. Spackmann, W. J. Polglase, *J. Biol. Chem.*, **199**, 801 (1952); K. E. Murray, F. B. Whitfield, *J. Sci. Food Agric.*, **26**, 973 (1975); b) R. M. Seifert, R. G. Buttery, D. G. Guadagni, D. R. Black, J. G. Harris, *J. Agric. Food Chem.*, **18**, 246 (1970); c) R. M. Seifert, R. G. Buttery, D. G. Guadagni, D. R. Black, *ibid.*, **20**, 135 (1972).
- 14) a) 豊田文一, 北村 武, 高木貞敬編, "嗅覚障害—その測定と治療—," 医学書院, 東京, 1978, p. 159; b) 閾値は溶液希釈嗅覚検査法(下降法)で測定した。
- 15) H. J. Takken, L. M. van der Linde, M. Boelens, J. M. van Dort, *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 638 (1975).
- 16) 金 和子, 山西 貞, 中谷陽一, 松井知子, 農化, **45**, 328 (1971); T. H. Parliment, M. F. Epstein, *J. Agric. Food Chem.*, **21**, 714 (1973); I. D. Morton, A. J. Macleod (ed.), "Developments in Foods Science: Food Flavours Part A. Introduction," Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 1982, p. 315; 奥田 治, "香料化学総覧 (III)," 広川書店, 東京, 1979, p. 190.