酸漿根のアルカロイド研究 (第 2 報¹⁾)

山口秀夫, 沼田 敦, 保木本和子

大阪薬科大学²⁾

Studies on the Alkaloids of the Root of *Physalis alkekengi*. II¹⁾

HIDEO YAMAGUCHI, ATSUSHI NUMATA, and KAZUKO HOKIMOTO

Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received March 18, 1974)

Five kinds of alkaloids were isolated from the root of *Physalis alkekengi* L. var. *francheti* HORT. *forma bunyardii* MAKINO besides 3 α -tigloyloxytropine (I) which was formerly isolated.¹⁾ Alkaloids II, III, and IV were determined as tigloidine (II), tropine (III), and pseudotropine (IV). The structure of alkaloid V was confirmed as 3 α -tigloyloxytropine N-oxide by both chemical reaction and synthesis. This N-oxide-type alkaloid has been unknown in natural tropane alkaloids. Alkaloid VI could not be clarified due to its small amount. A convenient synthetic method for nortropine from tropine N-oxide was also established.

著者らの一人山口はさきに酸漿 (*Physalis alkekengi* L. var. *francheti* HORT. *forma bunyardii* MAKINO) の根部のアルカロイド成分について検討し, 主アルカロイドとして 3 α -tigloyloxytropine (I) を単離し報告した.¹⁾ 今回さらに残部の微量副塩基につき検討した結果数種の化合物を単離し, その構造を確認し得たので報告する.

アルカロイドの抽出はほぼ前報¹⁾ に準じ, メタノール抽出を行ない, 常法の処理によって得られた塩基性分はアルミナまたはシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーにより反復精製を行なった結果, 主塩基 I 以外につぎの 5 種の塩基を得た.

alkaloid-II	oil TLC Rf 0.76
alkaloid-III	mp 61—63°
alkaloid-IV	mp 106—108°
alkaloid-V	mp 185—186° (decomp.)
alkaloid-VI	mp 204—207°

なお酸漿根のアルカロイド類は比較的低沸点の油状物が多く, そのため純粋な単一物を得るにはかなりの困難を伴うので, 上記各塩基の分離に際しては薄層クロマトグラフィー (TLC) とともにガスクロマトグラフィー (GLC) を併用し, 各フラクションの単一性を確認しつつ単離をすすめた. その詳細は実験の部に記すが, 特に GLC では, 全塩基性分の分析には OV-101, tropine および pseudotropine 等の分離には polyethylene glycol (PEG) 20M が充填剤としてきわめて好結果を示すことが判明した.

塩基 II は C₁₃H₂₁O₂N の分子式を有し, mp 234—238° の picrate として結晶化する. その遊離塩基につき赤外線吸収 (IR) スペクトルを測定した結果 1698 cm⁻¹ にカルボニルの吸収, 1650 cm⁻¹ に C=C 結合の吸収を示し, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいては δ 6.81 (1H, multiplet) に二重結合のプロトン, δ 5.07 (1H, seven-line pattern, J_{AX}=18 Hz, J_{BX}=9 Hz) にエステル基部のプロトン, δ 1.77 (3H, doublet, J=5 Hz) および δ 1.83 (3H, singlet) に 2 個のメチル基の吸収を示すことから, 本物質にはチグリン酸エステルの存在が予想され, さらに δ 2.36 (3H, singlet) に N-メチル基のプロトンが見られることから, II は I に類似した

1) Part I: H. Yamaguchi, K. Nishimoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 13, 217 (1965).

2) Location: 2-10-65, Kawai, Matsubara, Osaka, 580, Japan.

Fig. 1. Gas Chromatogram of Tropine (III) and Pseudotropine (IV)

column: 20% PEG 20 M on chromosorb W (mesh, 60–80), 2 m
column temp.: 150°
carrier gas: N₂ 30 ml/min

構造を有するものと考えられる。スペクトル上、I と II の大きな差異は NMR スペクトルにおいて I ではエステル基炭素のプロトンが δ 5.06 に triplet ($J_{AX}=5$ Hz, $J_{BX}=0$) として出現するのに対し、II では δ 5.07 に seven-line pattern ($J_{AX}=18$ Hz, $J_{BX}=9$ Hz) としてあらわれることである。この事実と I と II の分子式が共に $C_{13}H_{21}O_2N$ であることから、II は I の C₃ 位における立体異性体すなわち 3 β -tigloyloxytropine (tigloidine) であろうと推定された。Tigloidine は *Duboisia* 属植物から単離されたアルカロイド³⁾で、抗パーキンソン作用があるといわれているが、その picrate の融点 (mp 239°) は II の picrate のそれにほぼ一致している。そこで直接標品との比較によってその構造を確かめるために文献記載^{3,4)}の方法に従って tropinone (VII) より Chart 1 の経路で tigloidine の合成を追試した。

VII の還元については種々報告^{4,5)}があるが、そのうち pseudotropine (IV) を得る最良の方法は VII を金属ナトリウムとイソブチルアルコールにより還元する方法⁴⁾であるとされており、著者らもまず本法を試みたが、文献記載どおりの好収率を得ることができなかった。元来 VII を還元した場合、tropine (III) および pseudotropine (IV) の混合物を与えることが当然予想され、したがって pseudotropine (IV) の生成比の大きい方法を発見することが必要である。そのため以下に記す数種の反応を実施し、いずれの場合にもその成績体について GLC により III, IV の生成比を比較検討した。そのデータは Table I に示すとおりである。

すなわち実施した 5 法のうち ii は pseudotropine (IV) の生成比は大きい、両物質以外の不明のピークが非常に大きく総体量としての pseudotropine (IV) の収率は悪くなり、カラムクロマトグラフィーによる分離操

Chart 1

- 3) G. Bärger, W.F. Martin, W. Mitchell, *J. Chem. Soc.*, 1937, 1820.
- 4) A. Nickon, L.F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5566 (1952).
- 5) V.L. Hansley, *Ind. Eng. Chem.*, **39**, 55 (1947); R. Willstätter, *Ber.*, **29**, 936 (1896); L.R. Keagle, W.H. Hartung, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1608 (1946).

TABLE I. Ratio^{a)} of Tropine and Pseudotropine from Tropinone under Various Methods

Method of reduction	Ratio % of tropine/pseudotropine
i Na in EtOH	2.1/24.1
ii Na in iso-BuOH	0.2/ 5.4
iii H ₂ , PtO ₂ in EtOH	99.4 (tropine)
iv H ₂ , PtO ₂ in EtONa	28.1/ 2.3
v NaBH ₄	53.6/46.4

a) estimated by gas chromatography (method B)

作も困難である。それに比し (V) 法では pseudotropine (IV) と tropine (III) の生成比はほぼ同量であるが他の副生物がないため、両者の分離が容易であり、反応後の操作も簡単であったのもっぱらこの方法を用いた。

得られた pseudotropine (IV) は tigloyl chloride と反応せしめて、³⁾ 目的の 3β-tigloyloxypseudotropane を合成した。本物質は天然から得られた II とその picrate の融点および種々のスペクトルと比較した結果両者は全く一致したので塩基 II は 3β-tigloyloxypseudotropane であることが確認された。

また、塩基 III と IV については混融試験、IR スペクトル、GLC の比較から III は tropine, IV は pseudotropine であることが確認された。しかし、III, IV については、抽出分離操作中に主塩基 3α-tigloyloxytropene (I) および tigloidine (II) がエステル部の開裂を受けて二次的に生じたものとも考えられる。

つぎに塩基 V は微量に単離された結晶で質量分析 (マススペクトル) の結果、*m/e* 223 に親イオンと思われるピークが見られる。また IR スペクトルにおいては 3380 cm⁻¹ に -NH 基かと思われる吸収、1708 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹ にそれぞれカルボニル基および C=C 結合にもとづく吸収を示す。NMR スペクトルには δ 1.88 (3H, singlet), δ 1.85 (3H, doublet, *J*=4 Hz) にメチル基, δ 6.85 (1H, multiplet) にオレフィンプロトン, δ 5.10 (1H, triplet, *J*=5 Hz) にエステル基部のプロトンの吸収を示すことから、本塩基にもチグリン酸エステルの存在が予知されるが、それ以外に通常の N-メチル基の吸収位置より低磁場領域の δ 3.33 に帰属不明の吸収が見られる。一方本物質はヨードメチルと加熱すると 3α-tigloyloxytropene methiodide (VIII) を生じること、および無酢-ピリジンによるアセチル化反応で分子式 C₁₄H₂₁O₃N に相当する油状のアセチル化体 (IX) が得られ、こ

Chart 2

のアセチル化体 (IX) は IR スペクトル, NMR スペクトルより N-acetyl-3 α -tigloyloxynortropine (IX) であることが矛盾なく説明し得ることから, マススペクトルの数値には疑問を残しつつも原塩基 (V) は 3 α -tigloyloxynortropine (X) と推定した。

なおアセチル化体 (IX) の NMR スペクトルにおいては原塩基に見られた帰属不明の δ 3.33 の吸収は消失しているところから, この吸収は不純物に起因するものと考え, これらの点を明確にするために X の合成を行なうこととした。すなわち出発物質として比較的入手しやすい tropine (III) を用い, その N-oxide (XI) を経て Chart 3 に示す経路で一連の合成反応を行なったが, この過程において原塩基の構造を知る有力な知見を得た。

Polonovski 等⁶⁾ は tropine N-oxide (XI) を無水酢酸と加熱し N,O-diacetylnortropine (XII) を得ているが, 著者らは本反応を参考とし, 合成行程中の窒素の protecting group として適当なものを選択する目的で種々のアシル化反応を試みた。その結果無水三フッ化酢酸を使用して得られる N,O-ditrifluoroacetyl 体 (XIII) はアルミナクロマトグラフィーに付した場合都合よく O-trifluoroacetyl 基のみが脱離した XIV を生成することを見出した。

なお XIV はメタノール性苛性カリ溶液で処理すると nortropine (XV) を生じ, XV は無水三フッ化酢酸により XIII を与える。従来 XV は O-acetyl-N-cyanonortropine, N,O-diacetylnortropine あるいは N-carbathoxynortropine の加水分解により得られることが報告^{4,6,7)} されており, 著者等も追試したが, 本法は既知の方法に比し収量もよく, 操作も簡単で利用価値が高いと思われる。

つぎに XIV を tigloyl chloride と反応せしめて O-tiglate (XVI) とし, これに 0.1N メタノール性苛性カリ溶液を加え室温にて加水分解すると N-trifluoroacetyl 基のみが脱離し, 目的物 3 α -tigloyloxynortropine (X) が得られた。本物質は無酢-ピリジンによるアセチル化反応で IX を与え, ヨードメチルとの処理により 3 α -tigloyloxynortropine methiodide (VIII) を生じる点では原塩基 V と挙動を一にするが, その融点は mp 55—60° を示し V の mp 185—186° とかなりのへだたりがあり, また IR スペクトルも異なることから V と X は明らかに異物質で, 改めて V の構造を検討することとした。

V が X と同一の反応成績体を与えるという実験的事実を考慮し, 可能な V の構造としては, さきに polonovski 等⁶⁾ が tropine N-oxide (XI) のアセチル化により N-oxide 部の酸素および N-メチル基が脱離した N,O-

6) M. Polonovski, M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. France*, **41**, 1190 (1927).

7) G. Kraiss, K. Nádor, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 57.

diacetyl 体を得ていること、また著者らも trifluoroacetyl 化を試みた場合にも同様に N,O-ditrifluoroacetyl 体を得たことを考え合わせ 3 α -tigloyloxytropine N-oxide (V) が妥当と考えられる。念のため XI をヨードメチルで処理したところ、V にヨードメチルを反応した場合と同様に N-oxide 部の酸素が脱離し tropine methiodide (XVII) が得られることを確認した。なお tropine N-oxide (XI) の NMR スペクトルは V とほぼ同様に δ 3.18 にメチル基の吸収を示す。

V

つぎに XI に 1 mole の tigloyl chloride を反応せしめて V を合成し、原塩基と比較したところ融点ならびに各種スペクトルは完全に一致し、ここに V の構造を確定した。なお V は一般 N-oxide と同様に結晶水を有し、はじめ IR スペクトルにおいて -NH 基かと思われた 3380 cm^{-1} の吸収はこれにもとづくものと思われる。また一般の N-oxide 類はマススペクトルにおいて $M^+ - 16$ に強いピークを示すことが知られており、⁸⁾ 本物質の m/e 223 のピークは $M^+ - 16$ によるものと考えられる。

なお tropane alkaloid 中天然品として N-oxide が単離されたのは本物質が最初である。

また alkaloid VI については微量のため精査し得なかった。

実験の部⁹⁾

実験方法 (a) ガスクロマトグラフィー (GLC)——次の A, B いずれかの方法で塩基を分析した。

A. Column: 1.5% Silicone OV-101 on chromosorb W (80—100 mesh), 3 mm (diam) $\times$ 2 m. Column temp.: 100°. Carrier gas: N_2 (30 ml/min). Detector: FID.

B. Column: 20% polyethylene glycol 20M on chromosorb W (60—80 mesh), 3 mm (diam) $\times$ 2 m. Column temp.: 150°. Carrier gas: N_2 (30 ml/min). Detector: FID. 全塩基性分の分析には A 法, 比較的低沸点の塩基性分の分析には B 法を用いた。

(b) 薄層クロマトグラフィー (TLC)——担体は Merck 製 Silica gel G (type 60) を用い、溶媒は次のいずれかを用いた。

A. benzene: AcOEt: diethylamine (7: 2: 1)

B. CHCl_3 : MeOH (4: 1)

アルカロイドの抽出と分離 酸漿根 10 kg を細片し MeOH で熱時 3 回抽出後、MeOH を留去してエキスを 830 g を得る。これに 3% HCl 溶液を加えてとかし、エーテル抽出後、水層に NH_4OH を加えてアルカリ性としエーテル抽出、 K_2CO_3 で乾燥、溶媒留去し塩基性物質 5.3 g を得る。この塩基を Al_2O_3 クロマトに付し、主に CHCl_3 から流出するフラクション (1), 1% MeOH- CHCl_3 から流出するフラクション (2) および 5% MeOH- CHCl_3 から流出するフラクション (3) の 3 部分に分ける。

塩基 I クロマトフラクション (2) をさらに Al_2O_3 クロマトに付して精製を行ない無色油状として 3 α -tigloyloxytropine (I) 582 mg を得る。TLC Rf (溶媒 A): 0.60. GLC t_R min (A 法): 41.4. IR cm^{-1} (CHCl_3): 1699 (エステル), 1648 (C=C). NMR δ (CDCl_3): 1.81 (3H, doublet, $J=6$ Hz, >C=C<CH_3), 1.87 (3H, singlet, $\text{H}_3\text{C<C=C<CH}_3$), 2.30 (3H, singlet, N- CH_3), 3.11 (2H, multiplet, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.06 (1H, triplet, $J_{AX}=5$ Hz, $J_{BX}=0$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.82 (1H, multiplet, >C=C<H). Picrate は EtOH から再結晶。mp 184—186°.

塩基 II クロマトフラクション (1) から無色油状として塩基 II 109 mg を得る。TLC Rf (溶媒 A): 0.76. GLC t_R min (A 法): 48.6. IR cm^{-1} (CHCl_3): 1698 (エステル), 1650 (C=C). NMR δ (CDCl_3): 1.77 (3H, doublet, $J=5$ Hz, >C=C<CH_3), 1.83 (3H, singlet, $\text{H}_3\text{C<C=C<CH}_3$), 2.36 (3H, singlet, N- CH_3), 3.24 (2H, multiplet, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.07 (1H, seven-line pattern, $J_{AX}=18$ Hz, $J_{BX}=9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.81 (1H, multiplet, >C=C<H). Mass Spectrum m/e : 223 (M^+).

8) A.R. Katritzky, J.M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides," Academic Press, New York, London, 1971, p. 17.

9) 融点は柳本微量融点測定器で測定し、すべて未補正。IR スペクトルは日立赤外分光光度計 EPI-G2, NMR スペクトルは TMS を内部基準物質として Varian A-60D spectrometer で測定。

塩基 II の EtOH 溶媒に, picric acid の EtOH 溶液を加えて析出した picrate は EtOH から再結晶し, mp 234—238° (decomp.) の黄色針状晶として塩基 II picrate を得る. Anal. Calcd. $C_{13}H_{21}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$: C, 50.44; H, 5.35; N, 12.39. Found: C, 50.70; H, 5.32; N, 12.45.

塩基 III クロマトフラクション (2) をさらに Al_2O_3 クロマトで精製し得られた結晶 5 mg はエーテルから再結晶し, mp 61—63° の無色板状晶として塩基 III を得る. TLC Rf (溶媒 A): 0.12. GLC t_R min (B 法): 32. 本品は混融ならびに GLC, IR スペクトルの比較から tropine (III) と同定した.

塩基 IV クロマトフラクション (2) をさらに Al_2O_3 クロマトで精製し, 得られた結晶 3 mg は石油エーテルから再結晶し, mp 106—108° の無色針状晶として塩基 IV を得る. TLC Rf (溶媒 A): 0.09. GLC t_R min (B 法): 40.8. 本品は混融ならびに GLC, IR スペクトルの比較から pseudotropine (IV) と同定した.

塩基 V クロマトフラクション (2) をさらに Al_2O_3 クロマトで精製し, 得られた結晶 35 mg は EtOAc から再結晶し mp 185—186° (decomp.) の無色針状晶として塩基 V 2.4 mg を得る. TLC Rf (溶媒 B): 0.15. IR cm^{-1} (KBr): 3380 (結晶水), 1708 (エステル), 1650 (C=C). NMR δ ($CDCl_3$): 1.85 (3H, doublet, $J=4$ Hz, $>C=C<\overset{CH_3}{H}$), 1.88 (3H, singlet, $\overset{H_3C}{>C=C<\overset{CH_3}{H}}$), 3.33 (3H, singlet, N- CH_3), 3.71 (2H, multiplet, C_1 -H, C_5 -H), 5.07 (2H, singlet, H_2O), 5.10 (1H, triplet, $J=5$ Hz, C_3 -H), 6.85 (1H, multiplet, $>C=C<\overset{H}{H}$). Mass Spectrum m/e : 223 (M^+-16).

塩基 VI クロマトフラクション (3) から mp 204—207° の結晶として塩基 VI 3 mg を得る. TLC Rf (溶媒 A): 0.31. GLC t_R min (A 法): 13.3. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): 3350, 1635. Mass Spectrum m/e : 245 (M^+).

塩基 V のアセチル化 塩基 V 10 mg に pyridine 4 滴, Ac_2O 3 滴を加えて室温に一夜放置後反応液に $CHCl_3$ を加えて直接 Al_2O_3 クロマトに付し, $CHCl_3$ で流出する部分から油状物 (IX) 10 mg を得る. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): 1700 (エステル), 1652 (sh, C=C), 1620 (酸アミド). NMR δ ($CDCl_3$): 1.85 (3H, doublet, $J=6$ Hz, $>C=C<\overset{CH_3}{H}$), 1.91 (3H, singlet, $\overset{H_3C}{>C=C<\overset{CH_3}{H}}$), 2.09 (3H, singlet, N-CO CH_3), 4.17 (1H, multiplet, C_1 -H), 4.70 (1H, multiplet, C_5 -H), 5.20 (1H, multiplet, C_3 -H), 6.86 (1H, multiplet, $>C=C<\overset{H}{H}$). Mass Spectrum m/e : 251.1565 から分子式は $C_{14}H_{21}O_3N$.

塩基 V に対する CH_3I の反応 塩基 V 10 mg を $CHCl_3$ 2 ml にとかし CH_3I 1 ml を加えて 2 hr 加熱還流後減圧乾留, 得られた結晶を Acetone で再結晶し, mp 282—283° (decomp.) の無色針状晶 3 mg を得る. IR cm^{-1} (KBr): 3480, 3400, 1704 (エステル), 1640 (C=C). 本品は IR スペクトルにおいて 3 α -tigloyloxytropine methiodide (VIII) と全く一致した.

Tropinone (VII) の還元 (i) VII 311 mg を EtOH 6 ml にとかし, 加熱しながら Na 300 mg を加えた後 3 hr 加熱還流する. 冷後 conc. HCl を加えて酸性とし, これに水を加えてエーテル抽出, 水層は NH_4OH アルカリ性とした後 $CHCl_3$ 抽出, K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去して油状物 205 mg を得, これを GLC (B 法) で分析する. GLC t_R min (ratio%): 8.4 (0.7), 19.4 (tropinone, 52.8), 25.8 (15.8), 32 (tropine, 2.1), 40.8 (pseudotropine, 24.1), 58 (4.6).

(ii) 無水 toluene 4 ml に Na 200 mg を加えて加熱攪拌し, これに VII 300 mg を無水 toluene 2 ml, iso-BuOH 1.5 ml にとかした溶液を加え 2 hr 加熱還流, 冷後水を加えてエーテル抽出, エーテル-toluene 層は 10% HCl で抽出, HCl 層に NH_4OH を加えてアルカリ性としエーテル抽出, K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去し油状物 17.6 mg を得る. 本品は GLC (B 法) で分析する. GLC t_R min (ratio%): 8.4 (0.2), 19.4 (tropinone, 1.4), 32 (tropine, 0.2), 40.8 (pseudotropine, 5.4), 61.6 (15.1), 71.4 (5.7), 87.5 (51.0), 100 (21.0).

(iii) PtO_2 50 mg を EtOH 5 ml に加えて H_2 を吸収せしめた後, VII 50 mg の EtOH 溶液を加え, 接触還元を行なう. H_2 の吸収が止んだ後 Pt を除去し, 母液から EtOH を留去し, 油状物 41 mg を得る. 本品は GLC (B 法) で分析する. GLC t_R min (ratio%): 19.4 (tropinone, 0.6), 32 (tropine, 99.4).

(iv) PtO_2 50 mg を EtOH 5 ml に加えて H_2 を吸収せしめた後 EtOH 5 ml に Na 500 mg を加えた溶液および VII 50 mg を加え接触還元を行なう. H_2 の吸収が止んだ後 Pt を除去し, 母液に conc. HCl を加えて酸性とし, 析出した NaCl を除去後, 減圧濃縮する. 残渣に少量の水を加えてエーテルで抽出後水層を NH_4OH アルカリ性としエーテル抽出, K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去し油状物 22 mg を得る. 本品は GLC (B 法) で分析する. GLC t_R min (ratio%): 19.4 (tropinone, 64.8), 25.8 (4.8), 32 (tropine, 28.1), 40.8 (pseudotropine, 2.3).

(V) VII 170 mg を MeOH 2 ml にとかし, $NaBH_4$ 60 mg を加えて室温一夜放置後水を加えて $CHCl_3$ 抽出, K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去し油状物 165 mg を得る. 本品は GLC (B 法) で分析する. GLC t_R min (ratio%): 32 (tropine, 53.6), 40.8 (pseudotropine, 46.4).

この油状物をエーテルにとかし Al_2O_3 カラムクロマトに付し, 初期のエーテル流出部から tropine 80 mg, 次いで流出する部分から pseudotropine 70 mg を得る.

3 β -Tigloyloxytropine (II) 文献記載の方法³⁾ に準じて pseudotropine 480 mg に conc. HCl 4 ml を加えて

酸性とし、減圧乾固する。これに tigloyl chloride 1.4 ml を加えて 100° で 4 hr 加熱後、5% HCl を加えてエーテル抽出して未反応の tiglic acid を除く。水層は NH_4OH でアルカリ性として CHCl_3 抽出。 K_2CO_3 で乾燥、溶媒留去し油状物 550 mg を得る。これを EtOH に溶解して picric acid の EtOH 溶液を加え、析出した picrate を EtOH で再結晶し、mp 234—238° (lit.³⁾ mp 239°) の黄色針状晶として 3 β -tigloyloxytropene (II) picrate 520 mg を得る。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$: C, 50.44; H, 5.35; N, 12.39. Found: C, 50.45; H, 5.18; N, 12.29.

II の picrate 60 mg を CHCl_3 にとかし Al_2O_3 クロマトに付し、 CHCl_3 で流出するフラクションから油状の II 25 mg を得る。 IR cm^{-1} (CHCl_3): 1698 (エステル), 1650 (C=C). NMR δ (CDCl_3): 1.77 (3H, doublet, $J=5$ Hz, $>\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$), 1.83 (3H, singlet, $\text{H}_3\text{C}\rangle\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$), 2.36 (3H, singlet, N- CH_3), 3.24 (2H, multiplet, $\text{C}_1\text{-H}$ $\text{C}_5\text{-H}$), 5.07 (1H, seven-line pattern, $J_{\text{AX}}=18$ Hz, $J_{\text{BX}}=9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.81 (1H, multiplet, $>\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$). Mass Spectrum m/e : 223 (M^+). 本品は天然から得られた塩基 II と IR スペクトル, NMR スペクトル, GLC, TLC で完全に一致した。

N,O-Di(trifluoroacetyl)nortropine (XIII) i) Tropine N-oxide (XI) 0.547 g に trifluoroacetic anhydride 7 ml を加えて 8 hr 加熱還流後減圧乾固すると油状の XIII 0.654 g を得る。 IR cm^{-1} (CHCl_3): 1787 (エステル), 1660 (酸アミド)。

ii) Nortropine (XV) 37 mg に trifluoroacetic anhydride 1 ml を加え、30 min 加熱還流後減圧乾固して油状物質 43 mg を得る。本品は i) で合成した XIII と IR スペクトル, TLC で全く一致した。

N-Trifluoroacetylnortropine (XIV) XIII 654 mg を CHCl_3 に溶解して Al_2O_3 クロマトに付し、5% MeOH- CHCl_3 で流出する部分から結晶を得る。Acetone- CHCl_3 から再結晶し、mp 130—131° の無色針状晶として XIV 236 mg を得る。 IR cm^{-1} (KBr): 3260 (OH), 1663 (酸アミド). NMR δ (acetone- D_6): 4.1 (3H, multiplet, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$). *Anal.* Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 44.81; H, 5.85; N, 5.81. Found: C, 45.01; H, 5.76; N, 5.80.

Nortropine (XV) XIV 80 mg に 0.1N MeOH 性 KOH 溶液 5 ml を加えて室温に 20 min 放置後、水浴上で MeOH を留去し、残渣についてそのまま減圧昇華 (浴温 100—130°, 5 mmHg) を行ない、mp 120—123° (lit.¹⁰ 159—160°)¹¹ の無色柱状晶として XV 40 mg (95%) を得る。 IR cm^{-1} (KBr): 3450, 3325 (OH, NH), 1555 (NH). NMR δ (CDCl_3): 2.51 (2H, singlet, NH, OH), 3.48 (2H, multiplet, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.03 (1H, $\text{C}_3\text{-H}$). *Anal.* Calcd. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 63.13; H, 10.34; N, 10.52. Found: C, 63.20; H, 10.11; N, 10.26.

Picrate: EtOH から再結晶。黄色柱状晶, mp 171—173° (lit.¹⁰ 170—171°). *Anal.* Calcd. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$: C, 43.82; H, 4.53; N, 15.73. Found: C, 43.85; H, 4.37; N, 15.71.

Diacetate: *n*-Hexane から再結晶。無色柱状晶, mp 73—78° (lit.⁶ oil). IR cm^{-1} (CHCl_3): 1735 (エステル), 1622 (アミド). NMR δ (CDCl_3): 2.05 (6H, singlet, O- COCH_3 , N- COCH_3), 4.11 (1H, multiplet, $\text{C}_1\text{-H}$), 4.68 (1H, multiplet, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.11 (1H, multiplet, $\text{C}_3\text{-H}$). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$: C, 62.52; H, 8.11; N, 6.63. Found: C, 62.47; H, 8.33; N, 6.52. 本品は既知の方法⁶ で得た XII と混融ならびに IR, NMR スペクトルにおいて全く一致した。

3 α -Tigloyloxy-N-trifluoroacetylnortropene (XVI) XIV 110 mg に tigloyl chloride 0.2 ml を加えて 100° で 4 hr 加熱する。冷後少量の H_2O を加えてしばらく放置し、これにエーテルを加えて抽出する。エーテル抽出液は飽和 NaHCO_3 水溶液で洗い、水洗, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し、油状として XVI 221 mg を得る。 IR cm^{-1} (CHCl_3): 1700 (エステル), 1680 (アミド), 1652 (C=C). NMR δ (CDCl_3): 1.83 (3H, doublet, $J=6$ Hz, $>\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$), 1.89 (3H, singlet, $\text{H}_3\text{C}\rangle\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$), 4.48 (1H, multiplet, $\text{C}_1\text{-H}$), 4.77 (1H, multiplet, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.22 (1H, multiplet, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.89 (1H, multiplet, $>\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$).

3 α -Tigloyloxynortropene (X) XVI 113 mg に 0.1N MeOH 性 KOH 溶液 5 ml を加えて室温に 20 min 放置後、室温減圧下で MeOH を留去した残渣に少量の H_2O を加えて CHCl_3 抽出, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去し油状物質 100 mg を得る。 CHCl_3 にとかし Al_2O_3 クロマトに付し、5% MeOH- CHCl_3 で流出する部分から結晶 28 mg を得る。 *n*-Hexane-EtOAc で再結晶して mp 55—60° の針状晶として 3 α -tigloyloxynortropene (X) を得る。 IR cm^{-1} (CHCl_3): 3330 (NH), 1703 (エステル), 1660 (C=C). NMR δ (CDCl_3): 1.87 (3H, doublet, $J=7$ Hz, $>\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$), 1.92 (3H, singlet, $\text{H}_3\text{C}\rangle\text{C}=\text{C}\langle\text{CH}_3\rangle$), 2.33 (1H, singlet, $>\text{NH}$), 3.58 (2H, multi-

10) A. Orechhoff, R. Konowalowa, *Ber.*, **68**, 814 (1935); S.P. Findlay, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3204 (1953).

11) キャピタルにつめて H_2SO_4 浴で測定した場合は mp 145—153° を示す。文献¹⁰) には融点の記載はあるが元素分析値は示していない。

plet, C₁-H, C₅-H), 5.16 (1H, multiplet, C₃-H), 6.87 (1H, multiplet, $\text{>C=C<} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix}$).

先の再結晶母液から得られる油状物質を acetone に溶解し, これにシュウ酸の acetone 溶液を加え, 析出する結晶を acetone-MeOH で再結晶, mp 249—253° (decomp.) の無色針状晶として X のシュウ酸塩を得る. *Anal.* Calcd. (C₁₂H₁₉O₂N)₂·C₂H₂O₄: C, 61.40; H, 7.93; N, 5.51. Found: C, 60.86; H, 7.91; N, 5.43.

X のアセチル化 X 18 mg を pyridine 0.5 ml にとかし, Ac₂O 0.3 ml を加えて室温に一夜放置. この反応液に CHCl₃ を加えて直接 Al₂O₃ クロマトに付し, CHCl₃ で流出する初期のフラクションから油状として N-acetyl-3α-tigloyloxynortropane (IX) 17 mg を得る. 本品は塩基 V から誘導された IX と TLC ならびに IR, NMR スペクトルにおいて完全に一致した.

X に対する CH₃I の反応 X 82 mg を CHCl₃ 4 ml に溶解し, CH₃I 0.5 ml を加えて 1 hr 加熱還流後溶媒を留去する. 得られた結晶は acetone から再結晶し, mp 282—283° (decomp.) の無色針状晶として VIII 11 mg を得る. 本品は IR スペクトルにおいて標品と全く一致した.

XI に対する無酢-ピリジンによる反応 XI 20 mg を pyridine 1.5 ml に溶解し, Ac₂O 1 ml を加えて室温に一夜放置すると溶液は無色から暗赤褐色になる. この反応液に CHCl₃ を加えて SiO₂ クロマトを行ない, CHCl₃ で流出する初期のフラクションから結晶 15 mg を得, *n*-hexane から再結晶し, mp 73—78° の無色柱状晶として XII 15 mg を得る. 本品は混融ならびに IR スペクトル, TLC で標品と全く一致した.

XI に対する CH₃I の反応 XI 70 mg を CHCl₃ 4 ml に溶解し, CH₃I 0.5 ml を加えて加熱還流後溶媒を留去する. 赤褐色の残渣を MeOH で再結晶し, mp 349—350° (decomp.) の無色板状晶として tropine methiodide (XVII) 12 mg を得る. 本品は IR スペクトルにおいて標品と全く一致した.

3α-Tigloyloxytropene N-Oxide (V) XI 40 mg に tigloyl chloride 0.1 ml を加えて 100° で 4 hr 加熱. 冷却後少量の水を加えて放置し, CHCl₃ 抽出, 抽出液は少量の NaHCO₃ 水溶液で洗い, Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去して油状物 70 mg を得る. これを CHCl₃ にとかして Al₂O₃ クロマトに付し, 3% MeOH-CHCl₃ で流出するフラクションから得られる結晶 22 mg を EtOAc から再結晶し, mp 186—189° (decomp.) の無色針状晶として 3α-tigloyloxytropene N-oxide (V) を得る. IR cm⁻¹ (KBr): 3380 (結晶水), 1708 (エステル), 1650 (C=C). NMR δ (CDCl₃): 1.85 (3H, doublet, $J=4$ Hz, $\text{>C=C<} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix}$), 1.88 (3H, singlet, $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{>C=C<} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{smallmatrix}$), 3.33 (3H, singlet, N-CH₃), 3.71 (2H, multiplet, C₁-H, C₅-H), 5.07 (2H, singlet, H₂O), 5.10 (1H, triplet, $J=5$ Hz, C₃-H), 6.85 (1H, multiplet, $\text{>C=C<} \begin{smallmatrix} \text{H} \end{smallmatrix}$). *Anal.* Calcd. C₁₃H₂₁O₃N·3H₂O: C, 53.22; H, 9.28; N, 4.78. Found: C, 53.45; H, 9.28; N, 4.87.

謝辞 本研究にあたり, マススペクトルを測定していただいた本学 松永春洋教授に深く感謝致します.