ピラツォロン誘導体の合成研究 (第 37 報¹⁾) (4*S*,7*R*)-2-Amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole 関連化合物の合成と薬理²⁾

永井慎一, 織田範一, 伊藤磯雄
名古屋市立大学薬学部³⁾

Synthesis of Pyrazolone Derivatives. XXXVII.¹⁾ Synthetic and Pharmacological Studies on the Related Compounds of (4*S*,7*R*)-2-Amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole²⁾

SHIN-ICHI NAGAI, NORIICHI ODA and ISOO ITO
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University³⁾

(Received December 26, 1978)

Oxidation of (4*S*,7*R*)-2-amino-4,7-methano-2*H*-indazole (2) with Pb(OAc)₄ resulted in ring expansion to give (5*S*,8*R*)-5,8-methano-1,2,3-benzotriazine (5). Irradiation of 5 resulted in photolytic loss of nitrogen to give (1*R*,3*S*)-ethynylcyclopentanecarbonitrile (6) by a radical reaction. Compound 2 was converted to (4*S*,7*R*)-2-substituted-4,7-methano-2*H*-indazoles (8, 10, 12, 13, 14 and 15) and pyridazino[1,6-*b*]indazoles (9 and 11). Compound 5 showed prominent central nervous system stimulant activity in mice.

Keywords—nitrene; central nervous system stimulant; ring expansion; 5,8-methano-1,2,3-benzotriazine; photolysis; 4,7-methanoindazoles; pyridazino[1,6-*b*]indazoles

著者らは先に (4*S*,7*R*)-4,7-methano-1*H* (or 2*H*)-indazole および indazolium 誘導体を合成し, これらの *in vivo* および *in vitro* の薬理作用を検討した結果, (4*S*,7*R*)-2-benzyl-1,7,8,8-tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazolium bromide に抗コリンおよび抗ヒスタミン作用があることを見出し報告した.¹⁾ 今回さらに新しい生理活性物質を探索する目的で標題化合物 (2) の反応性を検討し, 合せて新規化合物すべてをマウスに投与して Irwin 法によるマウスの一般行動を観察したのでその結果について報告する.

N-アミノ基を四酢酸鉛で酸化すると N-nitrene が生成することはよく知られている.⁴⁾ そこで (4*S*,7*R*)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-1*H* (or 2*H*)-indazole (1) のアミノ化で得られた (4*S*,7*R*)-2-amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (2) の nitrene の反応を検討するため, 2 を dichloromethane 中氷冷下で四酢酸鉛と反応させたところ, mp 108—110° の結晶 (5) が 76% の収率で得られた. 5 は元素分析値およびマススペクトル (MS) の結果 2 より水素が 2 個すくない C₁₁H₁₅N₃ の組成を有し, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで δ 8.84 に aromatic プロトンが観測され, 紫外線吸収 (UV) スペクトルでも新たに 295 nm に吸収極大を示したことから (5*S*,8*R*)-8,9,9-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-methano-1,2,3-benzotriazine (5) であると決定した. この反応はまず nitrene (3) が生成し, nitrene の空の p 軌道に隣接窒素の lone pair が移行して非局在下した共鳴体 (4) となり, 求核性の増した窒素が分子内転位して環拡大反応が起こったものと推定できる. なお nitrene を捕捉するためオレフィンおよびジエン類との反応でアジリジン環の合成を試みたが, 分子内転位による 5 の生成が優位に進行し付加体は全く得られなかった.

次に 5 の光反応に対する挙動を観察した. 5 の tetrahydrofuran 溶液を 100 W 高圧水銀ランプで光照射したところ, 脱窒素した C₁₁H₁₅N の組成を有する mp 75—77° の結晶 (6) が 84% の収率で生成した. 6 は赤外

1) 第 36 報: S. Nagai, N. Oda, I. Ito and Y. Kudo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 印刷中.

2) 日本薬学会東海支部第 1 例会で発表, 名古屋, 1978 年 9 月.

3) Location: 3-1 Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan.

4) C.D. Campbell, C.W. Rees, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 742.

Chart 1

線吸収 (IR) スペクトルで 3270 cm^{-1} に末端アセチレンの吸収帯をまた 2240 cm^{-1} にニトリルの吸収帯を示し、NMR でも $\delta\ 2.18$ にアセチレンプロトンに由来するシグナルが認められたことから (1*R*,3*S*)-3-ethynyl-1,2,2-trimethylcyclopentanecarbonitrile (**6**) であると決定した。この事は Chart 1 に示すようにラジカル反応で脱窒素と bicycloheptane 環の開裂が生じ **6** が生成したと考えるとこの反応をよく説明できる。

5 と **6** の MS を比較すると、**6** の M^+ である 161 以下のフラグメントイオンは互いに全く一致していることから、**6** は **5** の熱分解でも生成することが予測される。そこで **5** を油浴中 $220\text{--}240^\circ$ で加熱攪拌したところ激しい窒素の発生が観察され、ガスクロマトグラフィ (GLC) で追跡した結果反応後 15 min で 69% の収率で **6** が得られることが分かった。**6** の末端アセチレンの存在は上記のスペクトルデータ以外に化学的方法によっても証明した。すなわち、**6** を ethanol 中 20% Pd-C で接触還元して (1*R*,3*S*)-3-ethyl-1,2,2-trimethylcyclopentanecarbonitrile (**7**) に導き、NMR でエチル基のシグナルを認めたことから確認した。

化合物 **2** の反応性を調べるため **2** から新規縮合環である pyridazinoindazole への誘導反応を試みた。まず **2** と dimethyl acetylenedicarboxylate とを methanol 中 24 hr 加熱した後シリカゲルを用いてカラムクロマトに付し、dimethyl [(4*S*,7*R*)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazol-2-yl]aminofumarate (**8a**) を得た。**8a** は NMR でメチルエステルプロトンが $\delta\ 3.64$ および $\delta\ 3.90$ と 0.26 ppm 離れて観測されることから、エステル基が *trans* に配位した fumarate 型と思われる。同様にして **2** と ethyl ethoxymethylene-cyanoacetate とを加熱縮合させ ethyl 2-cyano-3-[(4*S*,7*R*)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-2-yl]aminoacrylate (**8b**) を得た。**8a** を polyphosphoric acid (PPA) 中で加熱し、シリカゲルクロマトで分離精製した結果 67% の収率で methyl (7*R*,10*S*)-1,4,7,8,9,10-hexahydro-7,11,11-trimethyl-1-oxo-7,10-methanopyridazino[1,6-*b*]indazole-3-carboxylate (**9**) を単離した。**9** の NMR において、**8a** に見られた pyrazole 核プロトンおよびメチルエステルプロトン 1 個が消失していること、また UV でも新たに共役系の生成を示唆する吸収極大が 315 nm および 366 nm に認められたこと等から **9** の構造を確認した。なお **8b** の閉環反応は成功しなかった。

2 と diketone である benzoylacetone および acetylacetone とを氷酢酸-methanol 混液中室温で処理して 46% および 54% の収率でそれぞれ対応する (4*S*,7*R*)-2-(2-benzoyl-1-methylvinyl)amino-7,8,8-trimethyl-4,5,

Chart 2

6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (10a) および (4*S*,7*R*)-2-(2-acetyl-1-methylvinyl) amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (10b) に導いた。10 の閉環反応は 9 と全く同じ条件で行なった。すなわち、10a を PPA 中で加熱した後カラムクロマトで精製して 57% の収率で (7*R*,10*S*)-3,7,11,11-tetramethyl-1-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-7,10-methanopyridazino[1,6-*b*]indazole (11) を得た。11 は橙赤色の不安定な結晶で、UV は 280 nm および 372 nm に共役系の拡大を示唆する吸収極大を示し、NMR で橋頭プロトン (C₁₀-H) が 10a (C₄-H) のそれに比べ 1.12 ppm 低磁場シフトして δ 3.90 に観測され、同様に 10a に認められた pyrazole プロトンシグナルが消失し、新たに δ 9.20 に pyridazine 環プロトンに由来するシグナルが認められた。これらの低磁場シフトはベンゼン環の強い paramagnetic anisotropy に起因していることは明白で、ベンゼン環が C₁ 位に置換した 11 の構造をよく支持する。一方 10b の閉環反応も PPA 中で試みたがアメ状物質を得るのみで目的物を捕捉できなかった。そこで 10b を無水ベンゼン中 BF₃·etherate と室温で処理したところ 72% の収率で針状結晶 (12) が単離された。元素分析値およびスペクトルデータより 12 は閉環体ではなく、10b とフッ化ホウ素との complex⁵⁾ である (4*S*,7*R*)-2-(3-difluoroboryloxy-1-methyl-2-butenylidene) amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (12) であると推定した。12 について閉環反応を試みたが反応は進行しなかった。

2 と 2,5-hexanedione との反応では 8 および 10 のような二級アミンを与えず、水二分子が脱離閉環した (4*S*,7*R*)-2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (13) が定量的に生成した。また 2 と ethyl acrylate との反応でも容易に ethyl β-[(4*S*,7*R*)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazol-2-yl]aminopropionate (14a) が得られた。しかし 14a の閉環反応は樹脂化が著しいため、アミノ基を tosyl 基で保護した後閉環反応に付すべく 14a をアルカリ存在下に tosyl chloride で tosyl 化したところ 2-ethoxycarbonyl ethyl 基が直ちに加水分解、脱離した (4*S*,7*R*)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahy-

5) M. Somei, M. Matsubara, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 2892 (1975).

dro-2-tosylamino-4,7-methano-2*H*-indazole (14b) を得るに止った。さらに 5 員環縮合 4,7-methanoindazole の合成を企画し, 2 に chloroacetyl chloride を作用させて (4*S*,7*R*)-2-chloroacetyl-amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (14c) に導き, 14c の光照射等による閉環反応を試みたが成功しなかった。

最後に生理活性を期待して 2 と D-ribose との縮合を検討した。すなわち, 2 と D-ribose とを酢酸-methanol 中加熱縮合した後シリカゲルクロマトで分離精製し, 得られた油状成績体を無水酢酸-pyridine 中でアセチル化して nucleoside analog である (4*S*,7*R*)-2-[*N*-acetyl-*N*-(2,3,5-tri-*O*-acetyl)ribofuranosyl]amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (15) を合成した。15 は GLC (3% SE-30) で単一ピークを示し, NMR で δ 8.21 に anomeric プロトンが認められ, MS および元素分析値も 15 の構造をよく支持している。また円二色性 (CD) スペクトルでは 244 nm, 287 nm および 320 nm にそれぞれ正のコットン効果を示す。NMR の結合定数 ($J=6$ Hz) より anomeric configuration は β 配位と推定される。

薬理作用

本報で報告した新規化合物について Irwin 法⁶⁾ によりマウスの一般行動に対する作用を観察した。検体は 0.5% CMC 溶液に溶解または懸濁してマウス (ddY 系, 雄性, 25—35 g) に投与した。

化合物 5 はマウスの一般行動に著しい影響を示した。すなわち, 5 を 10 mg/kg 腹腔内 (以下 *i.p.* と略す) 投与したところ 3 min 後に abnormal gait が始まり, つづいて clonic convulsion を起こしたが 30 min 後に正常に回復した。20 mg/kg *i.p.* 投与では tremor, twitch につづいて clonic convulsion が認められ, 投与後 2 min 以内に tonic convulsion により死亡した。これらの結果から 5 の *i.p.* 投与による LD₅₀ は 10—20 mg/kg と推定される。一方 65 mg/kg を経口投与するとただちに straub tail が認められ, urination, salivation が昂進し 5 min 以内に tonic convulsion により死亡した。また 10 mg/kg 静脈内投与でも投与直後に激しいけいれんのため死亡した。

以上の結果, 化合物 5 (10—20 mg/kg, *i.p.*) は中枢興奮薬である pentylenetetrazol (PTZ) 100 mg/kg (*i.p.*)

投与により引き起こされる症状とよく似た症状を示し, しかも PTZ より強い中枢興奮作用を示すことから, 抗けいれん薬のスクリーニングやすでに PTZ について報告されている⁷⁾ ような抑制性神経伝達物に対する拮抗薬として利用できるのではないかと期待される。さらに, 化合物 5 と PTZ とを比較すると構造上の類似点が認められることも非常に興味深い。

化合物 14c を 200 mg/kg *i.p.* 投与すると 5 min 後に abnormal gait が認められ, 10 min 後に grip strength, body tone が著しく低下し, 同時に righting reflex も消失したが 1 hr 後に正常に回復した。その他の化合物を投与 (最高 400 mg/kg, *i.p.*) した場合はマウスの一般行動に全く影響を及ぼさなかった。

実験の部

融点は未補正。IR スペクトルは日本分光製 IRA-2 型, UV スペクトルは島津製 UV-210A 型, MS は日立製 M-52 型, 旋光度は柳本製 OR-10, NMR は JNM-MH-100 型 を用い, CDCl₃ 溶媒中 tetramethylsilane を内部基準として δ 値で示した。s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, br: broad と略記した。GLC は JGC-1100, FID 検出器, ステンレスカラム 3 mm×200 cm を用い, N₂ 流量 1.6 kg/cm², H₂ 0.5 kg/cm², Air 2.0 kg/cm² その他の条件および充填剤はその都度記すごとく行ない, t_R =retention time で示した。

(5*S*,8*R*)-8,9,9-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-methano-1,2,3-benzotriazine (5) 2.05 g を 10 ml の CH₂-Cl₂ に溶かし, 20° で徐々に 1.2 g の Pb(OAc)₄ を加える。一夜攪拌した後白色沈殿を濾取, CH₂Cl₂ で洗浄し, CH₂Cl₂ を減圧留去して淡黄色油状物を得。シリカゲルクロマトで精製し, petr. ether-(C₂H₅)₂O (1:5) より再結晶して mp 108—110° の淡黄色針状晶 0.37 g (76%) を得。Anal. Calcd. C₁₁H₁₅N₃: C, 69.81; H, 7.99; N, 22.20. Found: C, 70.16; H, 8.15; N, 22.21. NMR δ : 3.04 (1H, d, $J=4$ Hz, C₅-H), 8.84 (1H, s, C₄-H). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm log ϵ : 223 (3.46), 295 (2.45). MS m/e : 189 (M⁺), 162 (M⁺-N₂). GLC (3% SE-30, 80—200°, 10°/min) で $t_R=8.1$ に単一ピーク。[$\alpha_D^{25}+6.8^\circ$ ($c=0.95$, EtOH)].

(1*R*,3*S*)-3-Ethynyl-1,2,2-trimethylcyclopentanecarbonitrile (6) a) 5.045 g を 30 ml の無水 THF に溶かし, 100 W 高圧水銀ランプで N₂ 気流中室温で 4 hr 照射し溶媒留去。残渣の粉末を petr. ether より再結晶して

6) S. Irwin, "Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation," ed. by J.H. Nodine and P.E. Siegler, Year Book Medical Publishers, 1964, p. 36.

7) R.A. Nicoll, A. Padjen, *Neuropharmac.*, **15**, 69 (1976).

mp 75—77° の無色板状晶 0.32 g (84%) を得。Anal. Calcd. $C_{11}H_{15}N$: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. Found: C, 82.19; H, 9.39; N, 8.74. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3270 (C≡CH), 2240 (CN). NMR δ : 2.18 (1H, d, $J=2.3$ Hz, C≡CH). MS m/e : 161 (M^+). GLC (1.5% Silicon OV-17, 80—200°, 10°/min) で $t_R=2.0$ に単一ピーク。

b) 5 0.2 g を試験管に入れ油浴上 220—240° に加熱攪拌すると激しく N_2 ガスを発生。GLC の測定結果 15 min 後に 69% の 6 が生成。反応物を petr. ether より再結晶して mp 75—77° の無色板状晶を得。IR は a) 法で得た 6 に一致、融点降下も示さなかった。

(1R,3S)-3-Ethyl-1,2,2-trimethylcyclopentanecarbonitrile (7) 6 0.1 g を 5 ml の EtOH 中 0.1 g の 20% Pd-C で 3 kg/cm² 水素存在下で 4 hr 接触還元。触媒を除去した後 EtOH を減圧留去し淡黄色油状物を得。シリカゲルカラムクロマトで精製して淡黄色粘稠性液体を得。Anal. Calcd. $C_{11}H_{19}N$: C, 79.94; H, 11.59; N, 8.47. Found: C, 80.26; H, 11.79; N, 8.29. IR $\nu_{\max}^{film}$ cm^{-1} : 2230 (CN). NMR δ : 0.98 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3). MS m/e : 165 (M^+).

Dimethyl [(4S,7R)-7,8,8-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2H-indazol-2-yl] aminofumarate (8a) 2 0.1 g および dimethyl acetylenedicarboxylate 70 mg を 10 ml の MeOH に溶解し 24 hr 加熱した後溶媒留去。残渣の黄色油状物をシリカゲルクロマトで精製して 0.15 g (88%) の淡黄色粘稠性油状物を得。Anal. Calcd. $C_{17}H_{23}N_3O_4$: C, 61.25; H, 6.95; N, 12.60. Found: C, 61.50; H, 7.11; N, 12.85. IR $\nu_{\max}^{film}$ cm^{-1} : 3435 (NH), 1755 (CO_2CH_3). NMR δ : 3.64 (3H, s, CO_2CH_3), 3.90 (3H, s, CO_2CH_3), 4.28 (1H, s, C=CH), 5.24 (1H, br s, NH), 7.28 (1H, s, C_3-H).

Ethyl 2-Cyano-3-[(4S,7R)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-yl]aminoacrylate (8b) 2 0.5 g および 0.6 g の ethyl ethoxymethylenecyanoacetate を 10 ml の EtOH に溶解し 7 hr 加熱した後溶媒留去。残渣をシリカゲルクロマトで精製、 $(C_2H_5)_2O$ より再結晶して mp 161—163° の無色針状晶 0.45 g (55%) を得。Anal. Calcd. $C_{17}H_{22}N_4O_2$: C, 64.95; H, 7.05; N, 17.81. Found: C, 64.93; H, 6.85; N, 17.97. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3160 (NH), 2220 (CN), 1710 ($CO_2C_2H_5$). NMR δ : 7.52 (1H, d, $J=10$ Hz, C=CH), 10.70 (1H, d, $J=10$ Hz, NH). $[\alpha]_D^{25}+96^\circ$ ($c=0.35$, EtOH).

Methyl (7R,10S)-1,4,7,8,9,10-Hexahydro-7,11,11-trimethyl-1-oxo-7,10-methanopyridazino[1,6-b]indazole-3-carboxylate (9) 8a 0.1 g を 3 ml の PPA と窒素気流中 100° で 2 hr 加熱攪拌後水中に注ぎ、 K_2CO_3 でアルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出。 $CHCl_3$ を減圧留去して得た赤褐色粉末をシリカゲルクロマトで精製、petr. ether より再結晶して mp 181—183° の黄色鱗片状晶 0.06 g (67%) を得。Anal. Calcd. $C_{16}H_{19}N_3O_3$: C, 63.77; H, 6.36; N, 13.94. Found: C, 63.81; H, 6.29; N, 13.71. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1720 (CO_2CH_3), 1670 (C=O). NMR δ : 4.00 (3H, s, CO_2CH_3), 5.98 (1H, s, C=CH). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ nm (log ϵ): 245 (4.30), 315 (3.91), 366 (3.74). MS m/e : 301 (M^+). $[\alpha]_D^{25}-55.6^\circ$ ($c=0.036$, EtOH).

(4S,7R)-2-(2-Benzoyl-methylvinyl)amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2H-indazole (10a) 2 0.4 g と benzoyl acetone 0.34 g を AcOH-MeOH (1:1) の混液 10 ml に溶解し、室温で 15 hr 攪拌後水中に注ぎ $CHCl_3$ で抽出。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトで精製して 0.32 g (46%) の淡黄色粘稠性油状物を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{25}N_3O$: C, 75.19; H, 7.51; N, 12.53. Found: C, 74.91; H, 7.28; N, 12.80. NMR δ : 1.84 (3H, s, $=C-CH_3$), 2.27 (1H, d, $J=4$ Hz, C_4-H), 5.88 (1H, s, C=CH), 6.98 (1H, s, C_3-H).

(4S,7R)-2-(2-Acetyl-1-methylvinyl)amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2H-indazole (10b) 2 0.5 g と acetylacetone 0.15 g を AcOH-MeOH (1:1) の混液 10 ml に溶解し、室温で 20 hr 攪拌後水中に注ぎ $CHCl_3$ で抽出。溶媒留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフで精製して 0.38 g (54%) の淡黄色粘稠性油状物を得。Anal. Calcd. $C_{16}H_{23}N_3O$: C, 70.30; H, 8.48; N, 15.37. Found: C, 70.41; H, 8.63; N, 15.21. IR $\nu_{\max}^{film}$ cm^{-1} : 3280 (NH), 1750 (CO). NMR δ : 1.70 (3H, s, $=CH_3$), 2.08 (3H, s, $COCH_3$), 5.20 (1H, s, C=CH), 6.94 (1H, s, C_3-H).

(7R,10S)-3,7,11,11-Tetramethyl-1-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-7,10-methanopyridazino[1,6-b]indazole (11) 10a 0.3 g を PPA 3 ml に溶解し油浴中 120° で 3 hr 加熱攪拌し、放冷後水中に注ぎ K_2CO_3 でアルカリ性とし析出する油状物を $CHCl_3$ で抽出。 $CHCl_3$ 留去後残渣をアルミナクロマトで精製し、EtOAc より再結晶して mp 205—208° の橙赤色針状晶 0.16 g (57%) を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{23}N_3$: C, 79.46; H, 7.30; N, 13.24. Found: C, 79.82; H, 7.41; N, 13.39. NMR δ : 2.28 (3H, s, $=C-CH_3$), 3.90 (1H, d, $J=4$ Hz, $C_{10}-H$), 7.04—7.76 (5H, m, phenyl protons), 9.20 (1H, s, pyridazine proton). MS m/e : 317 (M^+). $[\alpha]_D^{25}+308.1^\circ$ ($c=0.64$, EtOH).

(4S,7R)-2-(3-Difluoroboryloxy-1-methyl-2-butenylidene) amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2H-indazole (12) 10b 0.25 g を無水ベンゼン 15 ml に溶解し、47% BF_3 ·etherate 3 ml を加えて室温で 24 hr 攪拌後水中に注ぎ、2N NaOH 溶液でアルカリ性としベンゼンで抽出。ベンゼンを留去して残渣の暗赤色油状物をシリカゲルクロマトで精製し、 $(C_2H_5)_2O$ より再結晶して mp 145—147° の無色針状晶 0.21 g (72%) を得。Anal. Calcd. $C_{16}H_{22}N_3O \cdot BF_2$: C, 59.83; H, 6.90; N, 13.08. Found: C, 59.65; H, 7.20; N, 13.33. NMR δ : 5.45 (1H, s, C=CH), 7.01 (1H, s, C_3-H). MS m/e : 320 (M^+). $[\alpha]_D^{25}-77.4^\circ$ ($c=0.031$, EtOH).

(4S,7R)-2-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2H-indazole (13) 2 0.5 g と 2,5-hexanedione 0.3 g を AcOH-EtOH (1:1) の混液 5 ml に溶解し 7 hr 加熱した後溶媒留去。残渣をシリカゲルクロマトで精製し、 $(C_2H_5)_2O$ より再結晶して mp 151—153° の無色板状晶 0.65 g (93%) を得。

Anal. Calcd. $C_{17}H_{23}N_3$: C, 75.80; H, 8.61; N, 15.60. Found: C, 75.92; H, 8.43; N, 15.45. NMR δ : 1.94 (6H, s, $2 \times =C-CH_3$), 5.70 (2H, s, pyrrole ring protons), 6.96 (1H, s, pyrazole ring proton). $[\alpha]_D^{25} + 33.3^\circ$ ($c=0.24$, EtOH).

Ethyl β -[(4*S*,7*R*)-7,8,8-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazol-2-yl]aminopropionate (14a) 2.05 g と ethyl acrylate 0.27 g を 3 ml の AcOH に溶解し 24 hr 還流し AcOH を留去. 残渣をシリカゲルクロマトで精製して 0.34 g (45%) の淡黄色油状物を得. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{25}N_3O_2$: C, 65.95; H, 8.65; N, 14.42. Found: C, 66.24; H, 8.50; N, 14.70. IR $\nu_{max}^{film} \text{ cm}^{-1}$: 3200 (NH), 1740 ($CO_2C_2H_5$). MS m/e : 291 (M^+).

(4*S*,7*R*)-7,8,8-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-tosylamino-4,7-methano-2*H*-indazole (14b) 14a 0.4 g と *p*-toluenesulfonyl chloride とを NaOH 0.05 g と水 5 ml の溶液に溶かし EtOH 10 ml を加えて水浴上 2 hr 加熱後 EtOH を減圧留去. 残渣の水溶液を HCl で中和し $CHCl_3$ で抽出. $CHCl_3$ を留去して得た油状物をシリカゲルクロマトで精製し, EtOH- $(C_2H_5)_2O$ (1:1) より再結晶して mp 167—169° の無色板状晶 0.21 g (45%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{23}N_3O_2S$: C, 62.58; H, 6.71; N, 12.16. Found: C, 62.29; H, 6.76; N, 12.29. NMR δ : 2.38 (3H, s, $=C-CH_3$), 7.08 (4H, s, phenyl protons), 10.18 (1H, s, NH).

(4*S*,7*R*)-2-Chloroacetyl-amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (14c) 2.05 g と K_2CO_3 を無水アセトンに懸濁氷冷下 chloroacetyl chloride 0.3 g と 5 ml の無水アセトンとの混液を滴下後室温で 10 hr 攪拌. 無機物を濾取, アセトンで洗浄, アセトンを減圧留去して得た残渣をシリカゲルクロマトで精製, petr. ether より再結晶して mp 66—68° の無色板状晶 0.28 g (40%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{13}H_{18}ClN_3O$: C, 58.31; H, 6.78; N, 15.69. Found: C, 58.09; H, 6.74; N, 15.48. IR $\nu_{max}^{Nujol} \text{ cm}^{-1}$: 3240 (NH), 1725 (CO). NMR δ : 4.20 (2H, s, CH_2), 9.54 (1H, br s, NH). MS m/e : 268 (M^+), 270 (M^++2). GLC (3% SE-30, 100—200°, 10°/min) で $t_R=6.0$ に単一ピーク.

(4*S*,7*R*)-2-[*N*-Acetyl-*N*-(2,3,5-tri-*O*-acetyl)ribofuranosyl]amino-7,8,8-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4,7-methano-2*H*-indazole (15) 2.05 g と *D*-ribose 0.4 g を AcOH 2 ml, MeOH 2 ml の混液に溶解し 2 hr 加熱還流. 溶媒を留去後残渣を Ac_2O -ピリジン (1:1) 5 ml に溶かし 1.5 hr 加熱還流. 溶媒留去して得た油状物をアルミナクロマトで精製し, petr. ether より再結晶して mp 82—85° の無色粉末 0.29 g (23%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{24}H_{33}N_3O_8$: C, 58.64; H, 6.77; N, 8.55. Found: C, 58.29; H, 6.49; N, 8.79. NMR δ : 2.04, 2.06, 2.12 (12H, s, $4 \times COCH_3$), 8.21 (1H, d, $J=6$ Hz, anomeric proton). MS m/e : 491 (M^+). CD ($c=4.1 \times 10^{-4}$, EtOH).

$[\theta]^{24} \text{ (nm)}$: +1460 (244) (positive maximum), $[\theta]^{24} \text{ (nm)}$: +880 (287) (positive maximum), $[\theta]^{24} \text{ (nm)}$: +490 (320) (positive maximum). $[\alpha]_D^{25} + 73.3^\circ$ ($c=0.232$, EtOH). GLC (1.5% SE-30, 100—300°, 10°/min) で $t_R=20.7$ に単一ピーク.

謝辞 本研究に際し, 種々ご助言を賜わった本学薬品作用学教室教授 渡邊 稔博士, 元素分析および NMR スペクトルを測定された本学総合機器分析施設の方々に感謝致します.