



Title	^<13>C核磁気共鳴法によるQuinolizidine系化合物の立体化学的研究
Author(s)	杉浦, 真喜子
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32369
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

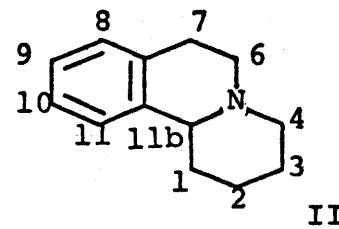
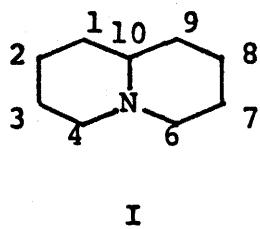
The University of Osaka

氏名・(本籍)	杉浦真喜子
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第4409号
学位授与の日付	昭和53年10月12日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	¹³ C核磁気共鳴法によるQuinolizidine系化合物の立体化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 佐々木喜男
	(副査) 教授 池原森男 教授 杉井雅一郎 教授 田村恭光

論文内容の要旨

緒論

Quinolizidine (I) 及びbenzo [a]quinolizidine (II)骨格は種々のアルカロイドの基本骨格として重要であり、その窒素及び環の反転を伴った立体化学については、多くの議論がなされてきた。



すなわちquinolizidine骨格ではChart 1に示すようなtrans体とcis体の、又benzo [a]quinolizidineについてはChart 2に示すようなtrans体と2つのcis体“a”及び“b”的相互の平衡が考えられ、溶液中では、置換基の種類、配置などにより、優位conformationが異なってくる。これまでこの種の論議は、IRや¹H NMRなどの分光学的方法や化学反応等を用いて行なわれてきたが、必ずしもそれらがすべてうまく適用できるとは限らない。

著者は、¹³C NMRをquinolizidine及びbenzo [a]quinolizidine類に適用し、¹³C NMRによってこれらの化合物の立体化学についてどの程度のことがわかるか、又どのような適用方法が有効であるか、などを検討する目的で本研究に着手し、特にconformation, configurationの相違を判別する方法、conformation平衡についての知見を得る方法を明らかにした。

すなわちquinolizidine類については、¹³C化学シフト、protonation shiftとその立体化学との相関を調べ、これまで議論の対象になってきたtrans-4-Me-quinolizidine (IV)のconformationを解明した。さらにcis-N-Me-quinolizidinium ion (V)の環の反転の活性化工エネルギーを求める試みを行なった。

Benzo [a]quinolizidine誘導体については、C-6, C-7の化学シフトを見れば、その3種のconformationのいずれが優位であるか見分けることができるのを明らかにし、さらにtrans ⇌ cis “a”平衡にあるものについて、その平衡の位置を決定する方法を検討した。又、protonation過程におけるシグナルの広巾化による変化を利用してtrans ⇌ cis “a”の平衡における窒素の反転速度を決定する試みを行ない、さらにconformationによってpKaに差のあることを見い出した。

さらに、四級塩についても検討を加え、¹³C化学シフトからその立体化学を議論し、又N-Me基の置換基パラメーターを求める試みを行なった。

又以上の知見がtetrahydroprotoberberine型アルカロイドについても適用出来ることを確めた。

本論

第1章 Quinolizidine誘導体の¹³C NMR

Quinolizidine (I) 及びその 2 つの 4-Me 誘導体 (III, IV) の ^{13}C 化学シフトを検討し、それぞれの誘導体の化学シフト差がそれぞれの立体構造の違いで説明できることを見いだした。すなわち、従来 trans の conformation をとっているといわれてきた I 及び III については、予想どおり trans の conformation をとっていることを確認し、又 IV についてもとりうる可能な 2 つの conformation のうち環結合 trans のものをとっていることを明らかにした。

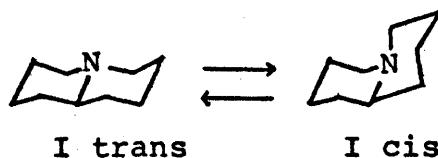
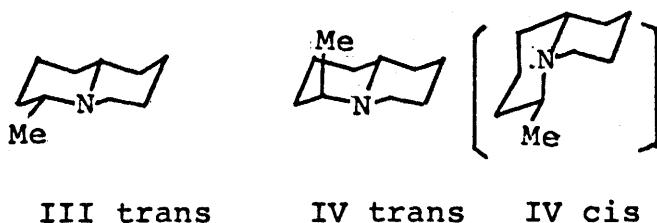
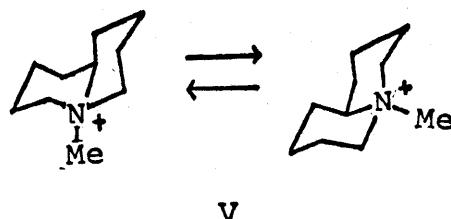


Chart 1



それらのprotonation shiftの特徴は、すでに報告されているprotonationによる誘起シフトの議論を適用できること、又よく立体構造を反映していることが解った。

cis-N-Methylquinolizidinium ion (V) の環の反転の活性化エネルギーを ^{13}C NMR の Tc 法 (coalescence temperature 法) によって求め ($\Delta G^* = 13.7 \pm 0.3 \text{ Kcal/mole}$), その値を *cis*-decalin 及



V

び9-Me-cis-decalinについて報告されている値と比較検討し、良い対応を認めた。

第2章 Benzo [a]quinolizidine誘導体の¹³C化学シフト

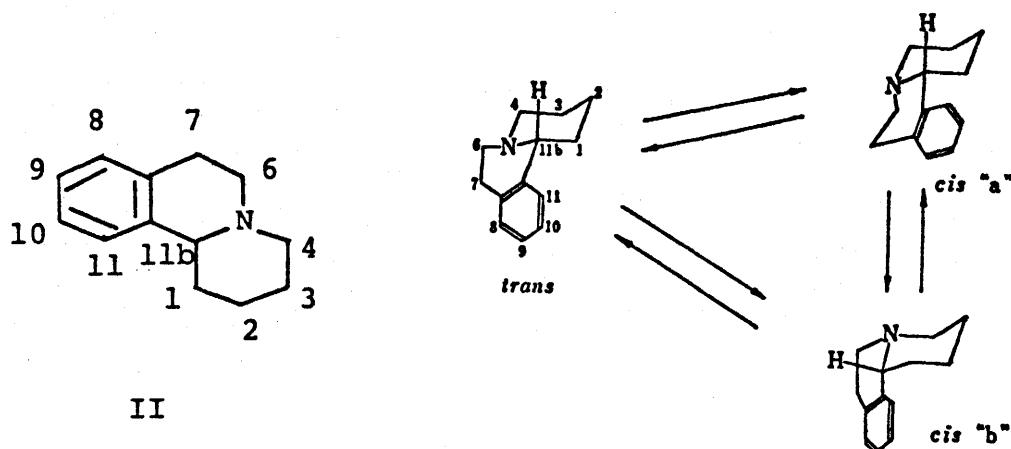


Chart 2

15種のbenzo [a]quinolizidine (II) 誘導体の¹³C NMRを測定し、その化学シフトを

- 1) 置換基のないbenzo [a]quinolizidine (II)
- 2) 1-Me誘導体
- 3) 9,10-dimethoxy誘導体
- 4) 9,10,11-trimethoxy誘導体

に分けて検討し、その置換基の種類、配置の違い、又それに伴って起るconformationの違いが、¹³C化学シフトでよく説明できることを明らかにした。

Table

	trans	cis "a"	cis "b"
C-6 (ppm)	50.8~53.4	<46.5	50.9~51.4
C-7 (ppm)	28.6~30.2	28.9~30.5	<26

さらにtrans体とcis "a"体、trans体とcis "b"体の化学シフト差について、予測値と実測値を比較検討することによって、それぞれのconformationを再確認した。

又これらの誘導体の化学シフトから、前頁のTableに示すような規則性が見い出され、C-6, C-7の化学シフトを見れば3種のconformationを区別しうることを明らかにした。

第3章 Benzo [a]quinolizidine誘導体のtrans \rightleftharpoons cis平衡

溶液中でのtrans \rightleftharpoons cis “a”平衡について、conformationの定量的議論をする目的で、いくつかのbenzo [a]quinolizidine誘導体の、Ni(AA)₂を用いた常磁性シフト、IRのBohlmann band, ¹³C化学シフトによる検討をそれぞれ行ない、いずれの方法からもほぼ同じ存在割合を得る結果となった。このことから逆に、trans \rightleftharpoons cis “a”の平衡にあるbenzo [a]quinolizidine誘導体の平衡の位置をそのC-6の¹³C化学シフトから見積ることができると明瞭にした。

第4章 Benzo [a]quinolizidine類のprotonationと窒素反転の速度

3種のbenzo [a]quinolizidine誘導体について、そのprotonationの挙動を検討し、それぞれ対応するtrans又はcisの塩を生成するものと、2つの塩に相当するピークがあらわれるものとを見い出し、後者の現象がchart 3に示すような全体の平衡を示唆していることを明らかにした。又その現象を用いて、遊離塩基間の交換速度すなわち窒素の反転速度を求めた。

さらにこの誘導体ではconformationによって、pKaが違うと見い出した。

第5章 四級塩の¹³C化学シフト

次頁に示すような7種のquinolizidine及びbenzo [a]quinolizidine誘導体の四級塩についてその¹³C化学シフトを検討し、N⁺-Me基の化学シフトが、 β 体では~40ppm、 α 体では~50ppmと、それぞれ特徴的な値を示すと見い出した。

さらにN-Me基の置換基パラメーターを求める試みを行い、C-Me基の置換基パラメーターと対応することを確めた。

第6章 Tetrahydroprotoberberine型アルカロイドへの応用

これまで得られたbenzo [a]quinolizidine誘導体についての結論及び取り扱いを、tetrahydroprotoberberine型アルカロイドに適用し、これら塩基に対しても¹³C NMRが有効であり、benzo [a]quinolizidine誘導体と同様の取扱いが可能であることを確めた。

その結果そのconformationについてより定量的な結論を得ることができた。

第7章 C-H結合定数の考察

数種のQuinolizidine類及びbenzo [a]quinolizidine誘導体の脂肪族炭素のJ_{C-H}を測定した。

1) 窒素の α 位は比較的大きな値を示す。

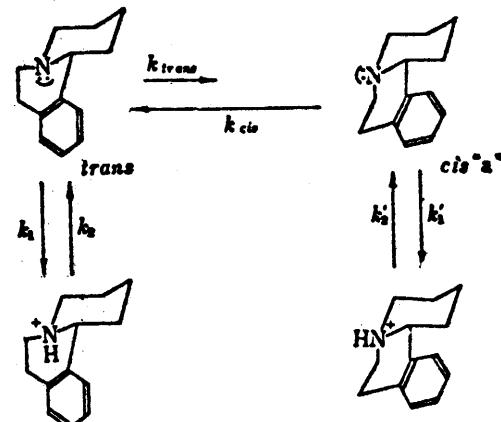
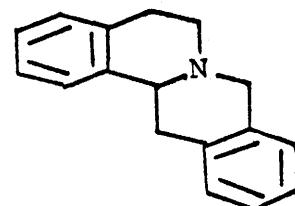
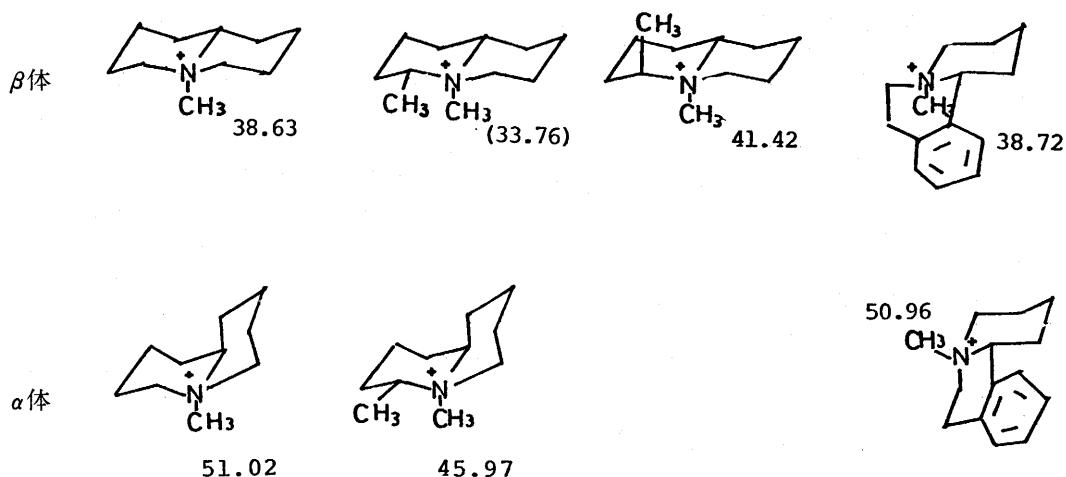


Chart 3





* 数値はすべて ppm 単位である

- 2) Me 基等の置換基がつくと、一般に値は減少する。
- 3) 環結合部炭素では、環結合 trans のものは cis より小さい。
などの傾向が見られ、立体化学的情報をもたらすことが明らかになった。

結論

- (1) Quinolizidine 及びその 4-Me 体の ^{13}C 化学シフト及びその protonation shift が、その立体化学を反映することを確め、又、 trans-4-Me 体の conformation を明らかにした。さらに cis-N-Me 四級塩の環反転の活性化自由エネルギーが cis-decalin 誘導体のそれらによく一致することを認めた。
- (2) 多数の benzo [a]quinolizidine 誘導体の ^{13}C 化学シフトを検討し、このものがそれぞれの置換基効果、 configuration, conformation の相違をよく反映していることを確め、又その C-6, C-7 の化学シフトが 3 種の conformation を識別する指標として有効なことを明らかにした。
さらにこの方法が tetrahydroprotoberberine 型塩基に対して適用し得ることを認めた。
- (3) Benzo [a]quinolizidine 誘導体における trans \rightleftharpoons cis “a” の平衡について定量的考察を加え、その C-6 化学シフトからその各 conformer の存在割合の予測が可能なことを明らかにした。又その平衡における窒素の反転速度を求める試みを行ない妥当な値を得た。又これら誘導体では pka が trans, cis “a” の conformation に依存することを認めた。
- (4) その他四級塩の化学シフト、 $J_{\text{C}-\text{H}}$ にも検討を加え、このものが立体化学的情報をもたらすことを認めた。

論文の審査結果の要旨

本論文は ^{13}C 核磁気共鳴法を用いて quinolizidine 及び benzo [a]quinolizidine 誘導体の confor-

mation を検討したもので、これまで他の分光学的手段では明確に結論できなかったこれら誘導体の conformation の相違を判定する方法を明確にしたものである。

すなわち quinolizidine 類については、trans-4-Me 誘導体が環結合 trans の conformation をとることを明らかにし、benzo [a]quinolizidine については C-6, C-7 の化学シフトが存在する 3 種の conformation を区別する指標になり得ることを示し、又 C-6 の化学シフトから trans ⇌ cis “a” の平衡に関与する各 conformer の存在割合を決定している。この他環反転、窒素の反転についての知見を加えている。

これらの研究結果は上記のものを基本骨格とするアルカロイド等の立体化学の解明に寄与するところ大であり学位論文として価値あるものと認める。