The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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

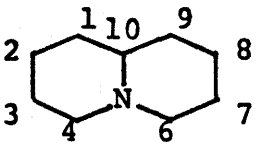
【9】

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 枡井雅一郎　教授 田村 恭光

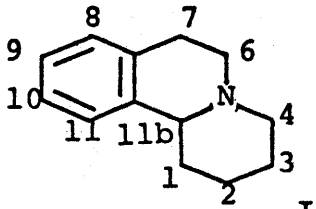
論文内容の要旨

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。



I



II

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”の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^{1}H 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，^{13}C NMRをquinolizidine及びbenzo〔a〕quinolizidine類に適用し，^{13}C 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，^{13}C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ことを明らかにし，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。

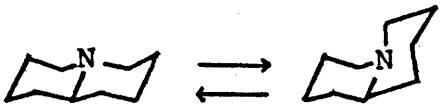
さらに，四級塩についても検討を加え，^{13}C化学シフトからその立体化学を議論し，又N-Me基の置換基パラメーターを求める試みを行なった。

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

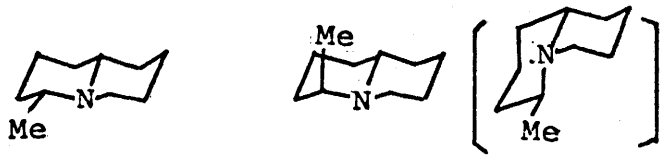
第1章　Quinolizidine誘導体の^{13}C NMR

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。



I trans　　I cis

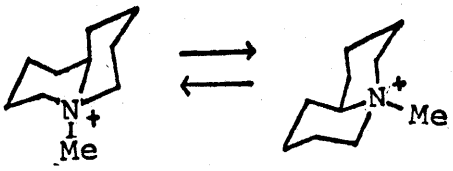
Chart 1



III trans　　IV trans　　IV cis

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。

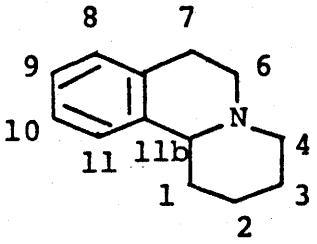
cis-N-Methylquinolizidinium ion（V）の環の反転の活性化エネルギーを^{13}C NMRのTc法（coalescence temperature法）によって求め（ΔG^{*}_{c}=13.7±0.3Kcal/mole），その値をcis-decalin 及



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^{13}C化学シフト



II

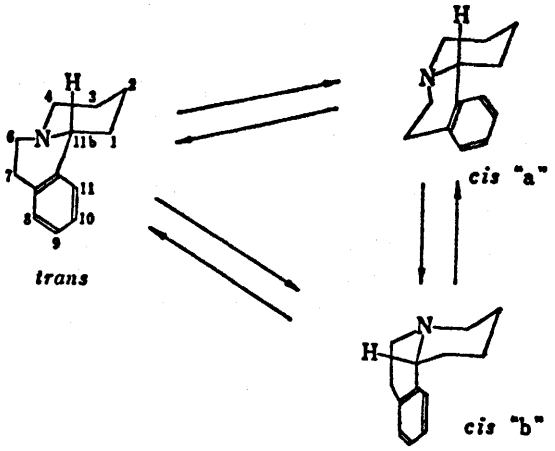


Chart 2

15種のbenzo〔a〕quinolizidine（Ⅱ）誘導体の^{13}C 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，^{13}C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⇆cis平衡

溶液中でのtrans⇆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, ^{13}C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⇆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^{13}C化学シフトから見積ることができることを明らかにした。

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。

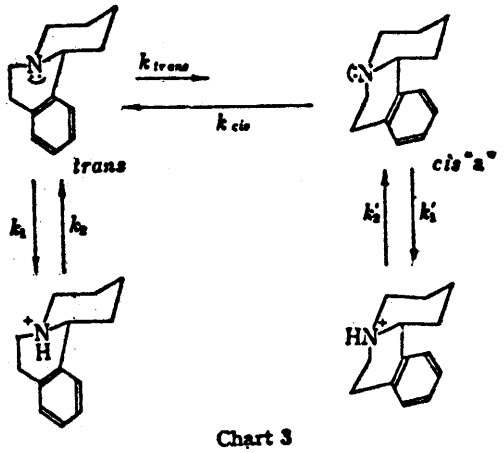


Chart 3

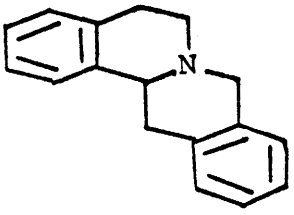
さらにこの誘導体ではconformationによって，pkaが違うことを見い出した。

第5章　四級塩の^{13}C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^{13}C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ことを見い出した。

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^{13}C 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。

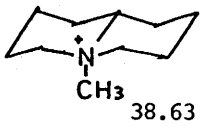
その結果そのconformationについてより定量的な結論を得ることができた。

第7章　C-H結合定数の考察

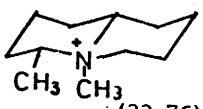
数種のQuinolizidine類及びbenzo〔a〕quinolizidine誘導体の脂肪族炭素のJ_{C-H}を測定した。

1）窒素のα位は比較的大きな値を示す。

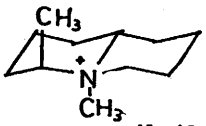
β体



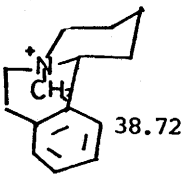
38.63



(33.76)

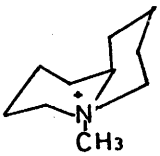


41.42

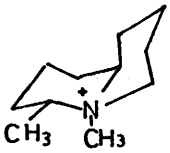


38.72

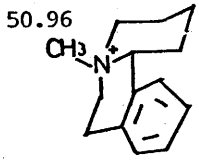
α体



51.02



45.97



＊ 数値はすべてppm単位である

2）Me基等の置換基がつくと，一般に値は減小する。

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⇆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に依存することを確めた。

(4) その他四級塩の化学シフト，J_{C-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。