The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	数種のHydrobenzo［c］phenanthridine型アルカロイドの立体化学
Author(s)	上垣内，みよ子
Citation	大阪大学，1979，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32401
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

【13】

氏名・(本籍)	上垣内（かみがうち）　みよ子（こ）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	第　4483　号
学位授与の日付	昭和54年2月13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	**数種のHydrobenzo［c］phenanthridine型アルカロイドの立体化学**
論文審査委員	(主査) 教授 冨田　研一 (副査) 教授 枡井雅一郎　教授 佐々木喜男　教授 北川　勲

論文内容の要旨

緒論

これまで，Hydrobenzo［c］phenanthridine型に属するアルカロイドのいくつかは，光学活性体として単離されているにもかかわらず，それらの絶対配置の問題に関しては，あまり研究がなされていない。

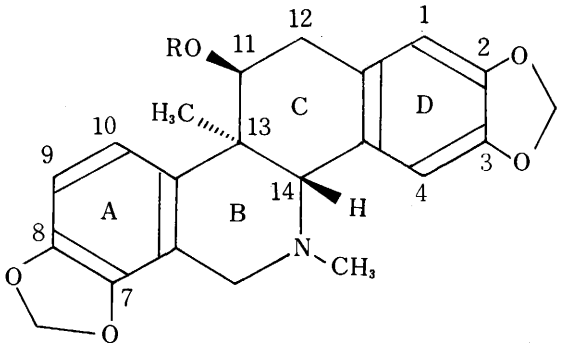
そこで著者は，これらの光学活性なアルカロイドの絶対配置を中心とした立体化学について研究を行った。

各論

第1章　(＋)-14-Epicorynolineの立体化学

第1節　Conformation

(＋)-14-Epicorynoline(**1**)は，ムラサキケマン，Corydalis incisa (Papaveraceae)，から単離されたアルカロイドである。



R=H;　**1**
R=COCH₃;　**2**
R=COCH₂Br;　**3**

1の conformation についての詳細な研究がなされていないので,各種スペクトルデーターから優位 conformer について検討を加えた。

1はIR-スペクトルで顕著な Bohlmann band を示さないこと，又，PMR-スペクトルで6位のメチレンプロトン間のchemical shift 値の差が小さいことから，このメチレンプロトンはA環と窒素の孤立電子対の影響をほぼ等しく受ける状態であると推定された。すなわちB環がhalf-chair でN-メチル基がaxial の conformation が推定された。又，11位と12位のプロトン間の vicinal 結合定数の値から，C環はtwisted half-chair conformationと推定された。

(+)-14-Epicorynoline acetate(**2**)の場合も **1** と同様の conformation が優位であることが各種スペクトルデーターの類似から推定された。

第2節　(+)-14-Epicorynoline bromoacetate のX線結晶構造解析

(+)-14-Epicorynoline(**1**)の構造および絶対配置を明らかにする目的で(+)-14-epicorynoline bromoacetate (**3**)を作り，そのX線結晶構造解析を行った。

結晶学的データは表1に示す通りであり，　反射強度データは四軸型自動回折計を用いて集めた。構造は重原子法により解き，精密化の結果R値は0.082になった。分子構造は図1に示す様に先の化学的に導かれた構造すなわちB/C 環結合はtrans，核間メチル基とbromoacetoxyl 基がtrans のconfiguration であることが明らかになった。

表1　(+)-14-Epicorynoline bromoacetate の結晶学的データ

$C_{23}H_{22}O_6$ NBr, M.W. 488.34, m.p. 188-189°
Colorless transparent needles, Monoclinic
a=10.056(6), b=7.400(6), c=13.959(6)Å
β=94.09(3)°
V=1036.1Å^3, Z=2, F(000)=500
D_m=1.551 g/cm^3, D_c=1.565g/cm^3
Absent spectra: (0 k 0) : k=2n+1
Space group; P2.

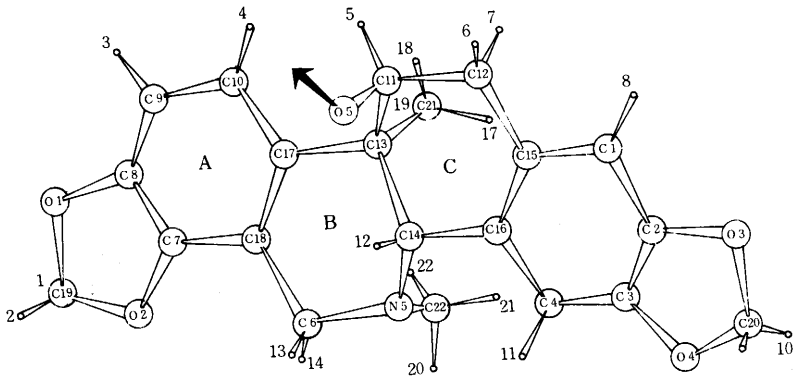


図1　(+)-14-Epicorynoline bromoacetate の結晶構造

B環のconformationはhalf-chair，C環はtwisted half-chair そしてN-メチル基はaxial 方向であった。N-メチル基とC(13)-メチル基は1,3-diaxialの関係となっていた。

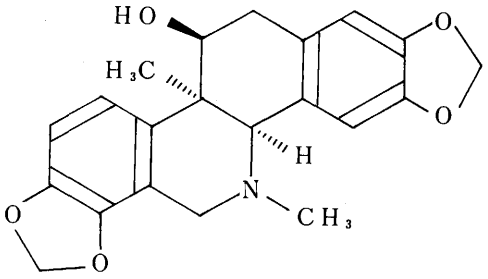
(+)-14-Epicorynoline(**1**)および**2**，**3**は結晶中，溶液中共に上記のconformationが優位であると推定された。

絶対配置は臭素原子の異常分散効果を利用して決定した。その結果，**3**は11S, 13R，14S-配置を有することが明らかになった。

第2章　(+)-Corynolineの立体化学

第1節　(+)-Corynolineの単離

(±)-Corynolineはムラサキケマンの主塩基として単離された。



4

1．ムラサキケマン中からの単離

従来corynolineはラセミ体で単離されていたが，今回初めて同植物に(−)-体よりも多く存在する(+)-corynoline(**4**)を分別結晶により〔α〕$_D$ +116° を有するmp. 178-179° の無色針状結晶として得ることができた。

2．ラセミ分割

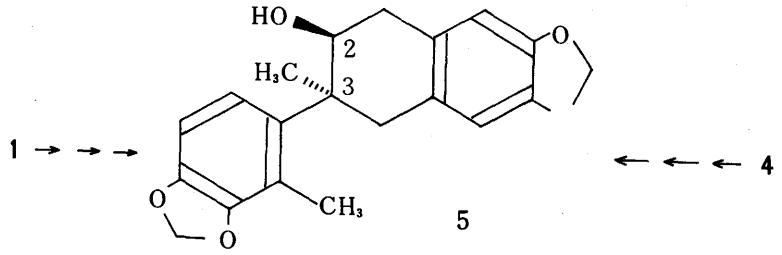
第2節の研究に用いる光学活性体を多量に得るためにラセミ分割を行った。ラセミ体を(−)-menthoxyacetyl chlorideでdiastereomeric esterとして，prep. TLCにより各々のdiastereomerを分離した後加水分解を行って光学純度100%の(+)-corynoline(**4**)および(−)-corynolineを得た。(+)-corynolineは天然より得られたものと完全にIRスペクトルおよび融点が一致した。(−)-corynolineはmp. 178-179° [α]$_D$-116° の無色針状結晶であった。

第2節　(+)-Corynolineの絶対配置

(+)-Corynoline(**4**)の絶対配置を，第1章第2節でのべた様にX線解析によってその絶対配置が確定された(+)-14-epicorynoline(**1**)と化学的に関連づけることにより明らかにした。

4を2回Emde分解反応を行うことにより得られる(+)-de-N-corynoline(**5**)は**1**から誘導された同分解反応の産物と一致した。この結果より**5**は2S, 3S-配置となり，ゆえに(+)-corynoline(**4**)は，

11S, 13R, 14R の絶対配置を有することが明らかになった。

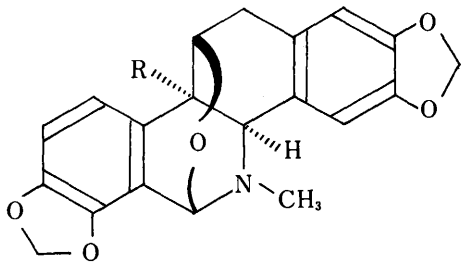


第3節　CD-スペクトル

Hydrobenzo[c]phenanthridine 型アルカロイドのCD-スペクトルと立体構造の関係について検討 を加えた。

(+)-14-Epicorynoline(**1**), (+)-14-epicorynoline acetate(**2**)のCD-スペクトルにsector則を適用して絶対配置を検討すると，X線解析から得られた絶対配置と同様の結果を与えた。

(+)-Corynoline(**4**), (+)-corynoloxine(**6**)のCD-スペクトルに対してSnatzke等が (+)-chelidonine(**7**), (+)-6, 11-didehydrochelidonine(**8**)に適用した方法に準拠してsector則を適用すると，化学的方法によって得られた**4**の絶対配置と逆と結果を与えた。このことからSnatzke等によりCD-スペクトルの解釈とHoreau法適用の結果に基づいて提出されている(+)-(11R, 13S, 14R)-chelidonine の絶対配置に疑問が生ずるに至った。



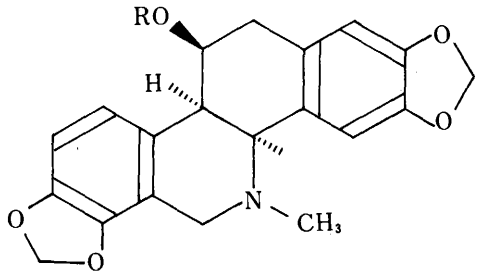
R=CH_3; **6**

R=H; **8**

第3章　(+)-Chelidonine の立体化学

第1節　(+)-Chelidonine p-bromobenzoate のX線結晶構造解析

(+)-Chelidonine(**7**)はクサノオウ，Chelidonium majus(Papaveraceae)，の主塩基である。



R=H; **7**

R=COC_6H_4Br] ; **9**

R=$COCH_3$; **10**

Snatzke等により提出されている**7**の絶対配置に対する疑問を解決すること，および（＋）-chelidonine acylateのconformationを明らかにする目的で(＋)-chelidonine p-bromobenzoate(**9**)をつくり，そのX線結晶構造解析を行った。

結晶学的データは表2に示す通りであり，反射強度データーは四軸型自動回折計を用いて集めた。構造は重原子法によって解き，精密化によってR値は0.078となった。

表2　(＋)-Chelidonine p-bromobenzoateの結晶学的データ

$C_{27}H_{22}O_6NBr$, M.W. 536.36, m.p. 208-209°
Colorless transparent prisms, Triclinic.
a＝14.257(5), b＝9.656(4), c＝10.218(5)Å
α＝116.90(3), β＝111.27(3), γ＝88.27(2)°
V＝1153.8Å, Z＝2, F(000)＝548.
D_m＝1.537g/cm^3, D_c＝1.544g/cm^3
Space group; P1

結晶構造は，従来の化学的に導かれた構造を支持するものであり，独立した2個の分子（分子1，分子2）は非常に類似していた。ConformationはB環，C環共にhalf-chairでN-メチル基はaxial, p-bromobenzoyloxy基はequatorial方向のsyn-type cis*のconformationであった。(図2)

絶対配置は臭素原子の異常分散効果の利用によって11S，13R，14S-配置であることが明らかになり，すなわちSnatzke等の提出した絶対配置（11R, 13S, 14R）ではないことがわかった。

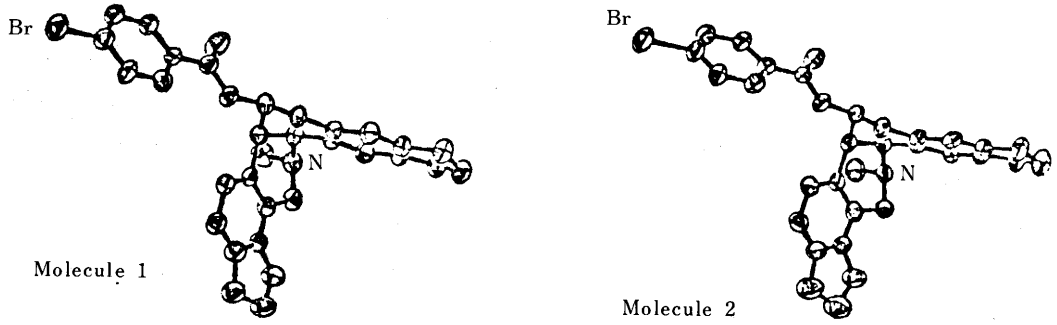
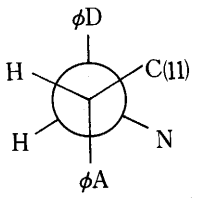
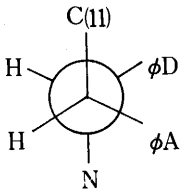


図2　(＋)-Chelidonine p-bromobenzoateの結晶構造

* B/C-cis環結合の場合，環反転が可能なために2種類の型のconformationが存在する。この2者を区別して表示するためにanti-typeとsyn-typeとする。(図はC(13)→C(14)のNewman投影図)



anti-type cis



syn-type cis

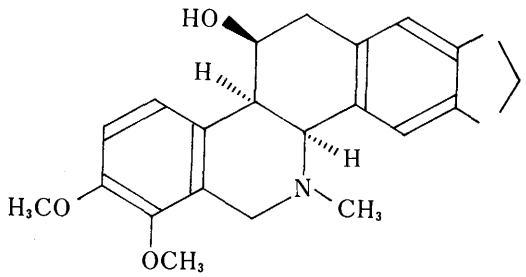
第2節　アシル化体の conformation

溶液中における (+)-chelidonine acetate (10)および 9 などアシル化体の conformation については数グループによる研究報告はあるがまだ一定の見解がない。 そこで各種スペクトルデータの検討を加えた。

9, 10 はIR-スペクトル中に Bohlmann band が認められないことから，N-メチル基はaxial 方向であることが推定され，PMR-スペクトルにおいて11位のメチンプロトンのシグナルがみかけ上約20Hz に及ぶ巾広い8重線に出現していることからこのプロトンはaxial-axial coupling を含んでおり，従ってC環はacyloxy 基がequatorial 方向にある half-chair conformation と推定された。CMR-スペクトルにおいても6，12，13位の炭素に γ-効果によると考えられる高磁場shift が認められ，B環は half-chair で syn-type cis の conformation が推定された。したがって，アシル化体は溶液中においてもX線解析により明らかになった構造が優位conformer であると推定された。

第3節　(+)-Homochelidonine の絶対配置

(+)-Homochelidonine (11)はクサノオウから単離された塩基で，このCD-スペクトルは(+)-chelidonine (7)，(+)-corynoline (4)のパターンと類似しており，従って本塩基は11S，13R，14S-配置をもつことが推定された。



11

結　論

1．(+)-14-Epicorynoline bromoacetate のX線結晶構造解析を行ない，その結晶構造および絶対配置 (11S，13R，14S) を明らかにした。また (+)-14-epicorynoline およびその誘導体の立体構造とCD-スペクトルとの関係についての知見を得ることができた。

2．(+)-Corynoline を Corydalis incisa 中，および (±)-corynoline のラセミ分割により初めて単離した。また，(+)-corynoline が11S，13R，14R-配置を有していることを絶対配置のわかっている (+)-14-epicorynoline と化学的に関連づける方法により明らかにした。さらに，(+)-corynoline およびその誘導体の CD-スペクトルからその立体構造を推定したところ，Snatzke 等により提出されている (+)-(11R，13S，14R)-chelidonine の絶対配置に疑問を生ずるに至った。

3．(+)-Chelidonine p-bromobenzoate のX線結晶構造解析をおこない，結晶構造およびその絶対配置を明らかにした。この得られた絶対配置が Snatzke 等の提出している11R，13S，14R-配置 ではなくて11S，13R，14S-配置であることを明らかにし，またその結晶構造から(+)-chelidonine p-

bromobenzoate が従来あまりその例をみない syn-type cis の conformation をとっていることを明らかにした。これによって (+)-chelidonine acylate の溶液中での conformation についてのこれまでの不統一な見解が，syn-type cis conformer を優勢と考えることにより矛盾なくすべて説明されることになった。さらに (+)-homochelidonine の絶対配置を CD-スペクトルから 11S, 13R, 14S-配置と推定した。

論文の審査結果の要旨

ケシ科植物から単離されている hydrobenzo[c]phenanthridine 型アルカロイドの立体化学，とくにその絶対配置についての研究は少なく，また不明な点も多い。

上垣内みよ子君は，X線結晶構造解析，CDスペクトル，化学的分解などの方法によって，(+)-14-epicorynoline, (+)-corynoline, (+)-chelidonine および (+)-homochelidonine のコンホメーションおよび絶対配置を明らかにした。とくに，(+)-chelidonine については，従来提唱されていた絶対配置が誤りであることを見出し，また (+)-corynoline をラセミ体からはじめて分離することに成功した。

これらの業績は，構造化学，天然物化学に寄与するところ大で，薬学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。