

核磁気共鳴におけるロングレンジ異種核間相関法を用いる  
数種の天然有機化合物の構造解析研究

関 宏子

# 目 次

緒言	1
第 1 章 5,7-Dimethoxycoumarin 混合二量体 (Toddacumaquinone) の構造	
第 1 節 はじめに	5
第 2 節 Toddacumaquinone の構造決定	6
第 3 節 まとめ	11
第 2 章 $\beta$ -カルボリン系アルカロイド (Harman 及び Manzamine C) の構造	
第 1 節 はじめに	12
第 2 節 Harman の $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属	14
第 3 節 Manzamine C 及び関連化合物の構造解析	26
第 4 節 1-Piperidinoethyl- $\beta$ -carboline 及び $N$ -(1- $\beta$ -Carbolinylacetyl)-piperidine の 回転エネルギーの測定	33
第 5 節 まとめ	38
第 3 章 モノテルペン系インドールアルカロイド (Geissoschizine 及び 関連化合物) の立体構造	
第 1 節 はじめに	39
第 2 節 Geissoschizine の立体構造	45
(1) Geissoschizine Methyl Ether の C/D 環配置	46
(2) Geissoschizine の C/D 環配置	50
(3) $N_b$ -Methyl Geissoschizine の C/D 環配置	53
第 3 節 まとめ	55
第 4 章 ヘテロヨヒンビン型オキシインドールアルカロイドの 12 種の 立体構造異性体とその構造解析	
第 1 節 はじめに	56
第 2 節 <i>Normal</i> 型オキシインドールアルカロイド 4 種の立体異性体の 立体構造と構造解析	66
第 3 節 <i>Epiallo</i> 型オキシインドールアルカロイド 4 種の立体異性体の 立体構造と構造解析	79

第4節	<i>Allo</i> 型オキシインドールアルカロイド4種の立体異性体の 立体構造と構造解析-----	86
第5節	まとめ-----	92
総括-----		94
謝辞-----		96
実験の部-----		97
第1章第2節に関する実験-----		98
第2章第2節に関する実験-----		98
第2章第3節に関する実験-----		98
第3章第2節に関する実験-----		99
第4章第2,3,4節に関する実験-----		99
引用文献-----		102

## 緒 言

核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) は、天然有機化合物の構造研究にとって極めて重要であり、いろいろな立場から盛んに利用されている。そのうちでロングレンジ異種核 ( $^1\text{H}$  と  $^{13}\text{C}$ ) 間相関法は、いままで化学構造が決まらなかった複雑な有機化合物の構造解析にとって決定的な情報を与えることから、最近この領域の研究が盛んである。

本論文は、これまで天然物から抽出された試料が極めて微量であったり、その構造が極めて複雑であったり、又はこれら両者の条件が同時に存在するため未解決であった数種の天然有機化合物を、超伝導 NMR 装置を使用しロングレンジ異種核間相関法を用いて構造解析を行なったものである。解明された化合物には新規化合物もあるが、これまで何人かの研究者によって構造研究がなされながら結論にいたっていない化合物もある。

NMR による有機化合物の構造解析は、1946 年アメリカの Purcell, スイスの Bloch 等によって NMR の現象が発見されたことにはじまり、1960 年代から 1970 年代にかけての Continuous Wave (CW) 法による  $^1\text{H}$ -NMR の装置の実用化により、その有用性が広く有機化学領域で認められた。さらに 1966 年には、Fourier Transform (FT)-NMR の発見<sup>1)</sup> がスイスの R. R. Ernst (1991 年、ノーベル化学賞受賞) によってなされ、1974-1976 年バリアン社でその装置が完成されることにより、天然存在比が低い炭素原子 ( $^{13}\text{C}$ ) を直接観測できるようになった。また、有機化合物の構造解析において近年不可欠となっている二次元 (Two Dimensional: 2D) FT-NMR の測定法は、J. Jeener が 1971 年にアンペール国際会議夏の学校で提出したことにはじまり、<sup>2)</sup> R. R. Ernst 等が最初の実験研究を報告し、<sup>3)</sup> 理論的定式化<sup>4)</sup> を経て、現在のように広く応用されるようになった。その後、R. R. Ernst 等のグループと R. Freeman 等のグループによって、2D FT-NMR の種々のパルス系列を用いる測定法の開発がなされ、コンピューター技術の進歩と共に飛躍的な改善がほどこされ広く有機化学研究者に利用されるようになった。

分子量 800 以上の微量化合物の構造決定は、10 数年前までは結晶化という限定された条件をとれないながらも単結晶 X 線構造解析に頼らざるをえなかったが、2D FT-NMR 技術の発展によって構造解析の方法が根本的に改革された。<sup>5)</sup> すなわち、 $^1\text{H}$  スペクトルしか得られなかったこれまでの NMR による構造解析では、 $^1\text{H}$  の化学シフト ( $\delta$ )、スピン-

スピン結合定数 ( $J$ )、及びそれらが構成するシグナルのパターンに対する知識と豊富な経験に依存していたが、現在では、カルボキシル炭素やケトン炭素などの官能基に特徴的な  $^{13}\text{C}$  の化学シフトと 2D FT-NMR や Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (DEPT) などの多重パルスを用いる測定法 (これまでの  $^1\text{H}$ -NMR のように単一パルスを用いて測定するのではなく、色々なパルスを組み合わせる測定方法) を用いることにより、初心者も構造解析が容易に行なえるようになった。

1987 年には R. R. Ernst 等<sup>6)</sup> によって同種核三次元 NMR、1988 年には S. W. Fesik や A. Bax 等<sup>7)</sup> によって異種核三次元 NMR の報告がなされてから、同種核及び異種核の多次元 NMR を用いる構造解析研究が高分子量の蛋白質などを中心に急速に展開されるようになった。この三次元及び四次元 NMR は、パルス系列に異種核 ( $^{13}\text{C}$  と  $^1\text{H}$ 、 $^{15}\text{N}$  と  $^1\text{H}$ 、又は  $^{15}\text{N}$  と  $^{13}\text{C}$ ) の直接スピンスピン結合定数 ( $^1J$ ) を用いる 2D FT-NMR の 2 つ又は 3 つの組合せの測定を行なって、それから得られた情報を大型コンピュータを用いて計算させて、立体構造の解析をさせるものである。蛋白質は分子量が大きく、立体構造が複雑であっても、それらを構成するアミノ酸は比較的単純な構造であり、多次元 NMR が有効な手段である。しかし、今後このような多次元 NMR が 2D NMR と同様に、非常に複雑な構造を有する天然有機化合物の構造解析に対しても大きな寄与を与えるかどうかは今のところ結論が出ていない。

NMR を用いて有機化合物の構造解析をする場合、一般には、水素と水素のスピンスピン結合定数と、炭素と水素のスピンスピン結合定数を用いる研究に分けて考えることができる。このうち水素と水素のスピンスピン結合定数に関する研究については既に多数の報告があり構造解析に対してこれ以上質の高い情報は得られないと考えられる。そこで本論文では炭素と水素のスピンスピン結合定数を用いる研究について検討を行なった。炭素と水素の結合定数は、直接結合した  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  間で生じる直接スピンスピン結合定数 (one-bond coupling constant:  $^1J_{\text{CH}}$ ) と、結合が 2 個から 4 個離れた  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  間で認められるロングレンジスピンスピン結合定数 (long-range coupling constant:  $^nJ_{\text{CH}}$ ) とに分類される。このロングレンジスピンスピン結合定数は一般的に、 $^2J_{\text{CH}}$  及び  $^3J_{\text{CH}}$  では 0-10 Hz、 $^4J_{\text{CH}}$  では 1 Hz 以下であり、ここで  $^2J_{\text{CH}}$  と  $^3J_{\text{CH}}$  の間には実際には差はないとされている。 $^3J_{\text{CH}}$  では二面角によって影響を受けるのでスペクトルの解析は複雑となるが、立体構造解析にとって重要である。

本論文は、天然有機化合物の構造研究を行なうにあたって、異種核 ( $^1\text{H}$  と  $^{13}\text{C}$ ) 間相関法によるスピンスピン結合の情報を、 $^{13}\text{C}$ -NMR を測定して  $^1\text{H}$  とのスピンスピン結合の相関を観測する方法と、 $^1\text{H}$ -NMR を測定して  $^{13}\text{C}$  とのスピンスピン結合の相関を観測する方法の両方を用いた。サンプル量が手許に 10 mg 以上ある場合には、感度が低くても測定が容易な (すなわち、まわりの測定環境が多少変化しても測定結果に大きな影響が及ぼされない)  $^{13}\text{C}$ -NMR を測定して  $^1\text{H}$  との直接スピンスピン結合定数 ( $^1J_{\text{CH}}$ ) との相関関係の有無を観測する HC-COSY ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  Correlation Spectroscopy) 法と、 $^{13}\text{C}$ -NMR を測定して  $^1\text{H}$  とのロングレンジスピンスピン結合 ( $^nJ_{\text{CH}}$ ) 相関関係の有無を観測する COLOC (Correlation Spectroscopy via Long-range Coupling) 法<sup>7)</sup> を用いた。これに対して手許にサンプル量が比較的少量の数 mg 以下しかない場合、又はサンプルが測定溶媒に難溶である場合には、感度は高いが測定中の磁場の安定性が要求される (すなわち、測定がむずかしい)  $^1\text{H}$ -NMR を測定して、 $^{13}\text{C}$  との  $^1J_{\text{CH}}$  の相関関係の有無を観測する HMQC ( $^1\text{H}$  detected Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) 法<sup>8)</sup> 及び HSQC ( $^1\text{H}$  detected Heteronuclear Single Quantum Coherence) 法<sup>9)</sup>、又、 $^1\text{H}$ -NMR を測定して  $^{13}\text{C}$  との  $^nJ_{\text{CH}}$  の相関関係の有無を観測する HMBC ( $^1\text{H}$  detected Heteronuclear Multiple Bond Connectivity) 法<sup>10)</sup> を用いた。

以上のように本論文は、ロングレンジ炭素-水素スピンスピン結合定数による情報を検討することによって天然有機化合物の構造研究を行なったものであるが、第 1 章では、ミカン科サルカケミカンから得られる 5,7-dimethoxycoumarin のうち成分含有量が微量のため構造が未詳のままにされていた化合物を COLOC 法を用いて構造決定をし、クマリンとナフトキノンが結合した新しいタイプの混合二量体 (toddacoumaquinone) であることを解明したので述べる。<sup>11)</sup>

次に第 2 章では、 $\beta$ -カルボリン系アルカロイドである manzamine C の構造を HMQC 法と HMBC 法を用いて解明し、<sup>12)</sup> 又、1-piperidinoethyl- $\beta$ -carboline の構造については HC-COSY 法及び COLOC 法を用いて解析できたので述べる。これら化合物の基本骨格である harman (1-methyl- $\beta$ -carboline) の  $^{13}\text{C}$ -NMR 帰属について、これまで混乱が見られていたが再検討<sup>13)</sup> の結果その矛盾点を解明したので論述する。

続いて第 3 章では、モノテルペン系インドールアルカロイドの生合成中間体である geissoschizine の立体構造を COLOC 法を用いて検討し、新しい立体構造式を提出したので

述べる。<sup>14)</sup> 又、その関連化合物の立体構造についても述べる。

最後に、第4章ではヘテロヨヒンビン型オキシインドールの11種の異性体のそれぞれについて、COLOC法あるいはHMBC法を中心にNMRの技法を用いて、 $^1\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$ のシグナルを帰属し、それらの立体構造を解明したのでこれについて述べる。<sup>15)</sup>

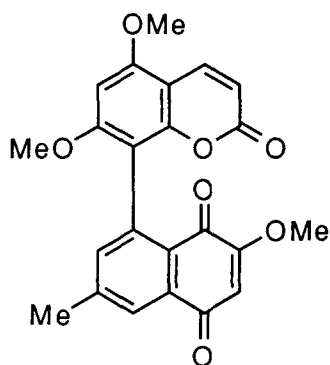
これら数種の天然有機化合物の構造解析研究においてロングレンジ異種核間相関法が決め手となり、構造決定において本法が重要な役割を果たしていると言える。以下これらについて詳細に論述する。

# 第 1 章 5,7-Dimethoxycoumarin 混合二量化体 (Toddacoumaquinone) の構造

## 第 1 節 はじめに

サルカケミカン *Toddalia asiatica* (L.) LAM. (*T. aculeata* PERS.) はミカン科に属する蔓性の有刺低木で、インド、アジア、アフリカ、オーストラリアに分布し、我国では沖縄地方に自生している一属一種の植物である。本植物の根皮は古くからインドではアユルベーダ薬物として用いられており、中国、台湾、沖縄等でも薬用に供されている。

サルカケミカンの成分研究については多数の報告がなされているが<sup>16,17)</sup> いまだ解明されていない成分が残されているので、1978 年石井等は、沖縄県石垣島で採集したサルカケミカンの根皮から 17 種のクマリン、11 種のアルカロイド、1 種のトリテルペンを単離<sup>18)</sup> しこれらの構造を解明した。<sup>19,20)</sup> この研究において、構造が複雑でありしかも少量しか単離できなかった成分が構造未詳化合物として残されていたので、差 NOE 法及び COLOC 法を用いることにより構造研究を行ない、クマリンとナフトキノンの混合二量化体の新規化合物であることを明らかにし、toddacoumaquinone (1) と命名した。

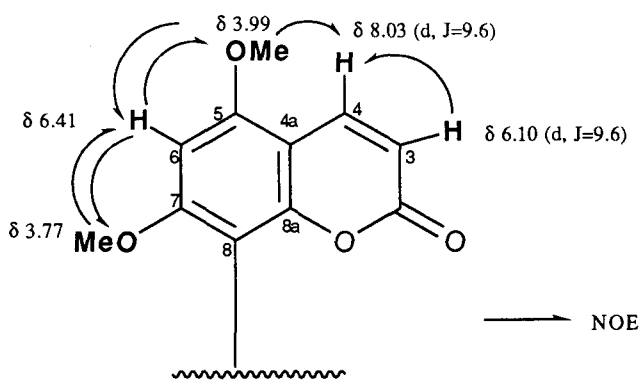


1



## 第2節 Toddacoumaquinone の構造決定

Toddacoumaquinone (1) は光学的には不活性で、高分解能質量分析により、分子式は  $C_{23}H_{18}O_7$  で、赤外線 (IR) 吸収スペクトル (KBr) で  $1730\text{ cm}^{-1}$ 、及び  $1620\text{ cm}^{-1}$  に吸収を示すことから、共役  $\gamma$ -lactone の存在が示唆された。クマリン環部の  $^1\text{H-NMR}$  では、 $\delta 3.99$  (3H, s) と  $\delta 3.77$  (3H, s) に2つのメトキシ基、 $\delta 6.10$  と  $\delta 8.03$  にクマリン環のピロン部分の3位及び4位の水素に帰属できる1対の doublet ( $J=9.6\text{ Hz}$ ) のシグナルが観察された。クマリン環上の酸素官能基の配置は、4位の水素が  $\delta 8.03$  と deshield されていることより、1個は5位に位置することがわかった。このことから、5,7-dimethoxycoumarin と推定された。通常、6-置換又は8-置換 5,7-dimethoxycoumarin では、<sup>21)</sup>8位に置換基を持つ場合には6位の水素は  $\delta 6.30$  付近に、これに対し、6位に置換基を持つ場合には8位の水素は  $\delta 6.60$  付近に観察される。このことから本化合物では、クマリン環上の芳香族水素に帰属されるシグナルが  $\delta 6.41$  に shield されて観察されることより、8-置換 5,7-dimethoxycoumarin であることが推定された。<sup>22)</sup>

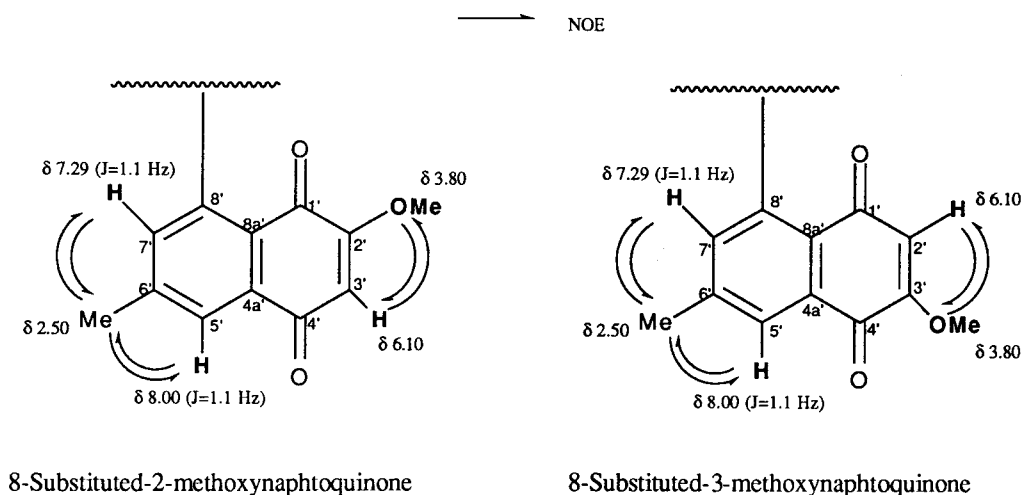


8-Substituted-5,7-dimethoxycoumarin

さらに、差 NOE 法の実験では、 $\delta 3.77$  のメトキシ基水素ピークに照射すると  $\delta 6.41$  の singlet (6-H) に、又、 $\delta 3.99$  のメトキシ基水素ピークに照射すると  $\delta 6.41$  の singlet (6-H) と  $\delta 8.03$  の doublet (4-H) の両方に、そして逆に  $\delta 6.41$  の singlet ピークに照射すると、 $\delta$

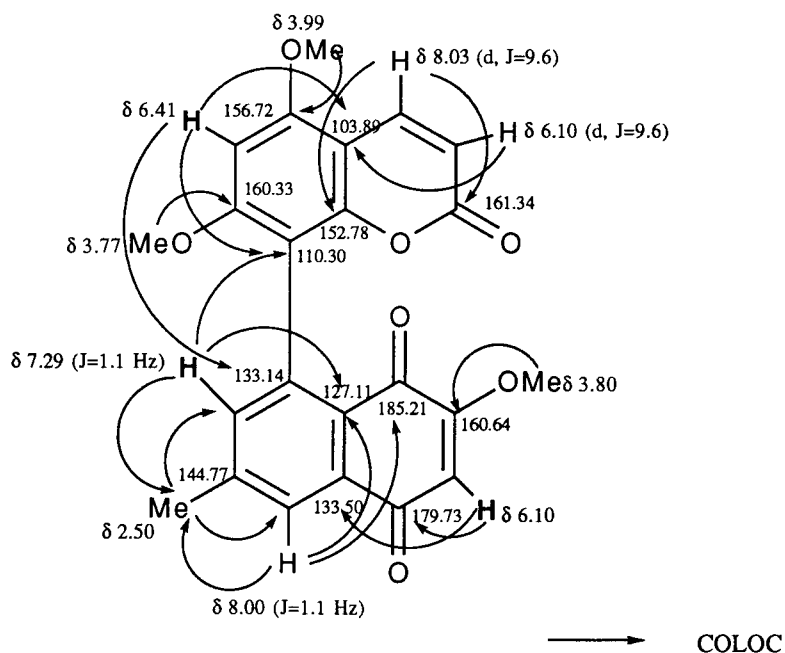
3.77 と  $\delta$  3.99 の 2 本のメトキシ基のピークにそれぞれ NOE が観測された。以上のデータから、 $\delta$  3.77 のメトキシ基は 7 位に、 $\delta$  3.99 のメトキシ基は 5 位に、それぞれ帰属された。この結果は先の事実を矛盾なく説明している。

さらに、IR スペクトルにおいて、 $1683\text{ cm}^{-1}$  及び  $1650\text{ cm}^{-1}$  にカルボニル基の吸収が観測されること、紫外線 (UV) 吸収スペクトルにおいて最も長波長側の吸収極大が  $327\text{ nm}$  に観測されること、そして  $^{13}\text{C-NMR}$  においてカルボニル炭素が  $\delta$  179.73 と  $\delta$  185.21 に観測されること、この化合物には、*p*-naphthoquinone の構造<sup>23)</sup>が存在することが示された。その *p*-naphthoquinone の構造は、 $^1\text{H-NMR}$  において C-メチル基及びメトキシ基の水素シグナルが  $\delta$  2.50 及び  $\delta$  3.80 にそれぞれ観測されること、差 NOE 法の実験において  $\delta$  3.80 のメトキシ基水素に照射すると  $\delta$  6.10 の singlet (3'-H) に、又、 $\delta$  2.50 の C-メチル基水素に照射するとメタカップリングした芳香族水素である  $\delta$  8.00 (d,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 5'-H) と  $\delta$  7.29 (d,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 7'-H) のシグナルに、それぞれ NOE が観測された。このことから、8-置換 2-又は 3-methoxynaphthoquinone のいずれかであることがわかった。



ロングレンジ異種核間相関関係を観測する COLOC 法において、ナフトキノンの縮合環炭素 (4'a-位) に帰属できる  $\delta$  133.50 のシグナルはナフトキノンの 3'-位水素のシグナル

$\delta$  6.10 と、又、ナフトキノンの縮合環炭素 (8'a- 位) に帰属できる  $\delta$  127.11 のシグナルは、ナフトキノンの 5'- 位水素のシグナル  $\delta$  8.00 及び 7'- 位水素のシグナル  $\delta$  7.29 との間にそれぞれ相関ピーク ( $^3J_{\text{CH}}$ ) が観測された。以上の結果から 8- 置換 2-methoxynaphthoquinone であることが確定した。他方、クマリン環 8- 位の炭素のシグナル  $\delta$  110.30 は、クマリン環 6- 位の水素のシグナル  $\delta$  6.41 及び 7'- 位の水素のシグナル  $\delta$  7.29 とそれぞれ  $^3J_{\text{CH}}$  の相関ピークが観測された。このことから、クマリン環とナフトキノンの環とがそれぞれ 8- 位と 8'- 位で結合して二量化されたビアリル型の構造 **1** であることが結論できた。<sup>11)</sup> なお、Table I に **1** の NMR データを示す。



**1**

Table I NMR Data of Toddacoumaquinone (1)\*

	$\delta$ H	mul ti.	J(Hz)	NOE	$\delta$ C	COLOC	
						J= 8 Hz	J= 4 Hz
2	-	-	-	-	161.34	4-II(3)	4-II(3),3-II(2)
3	6.10	d	9.6	4-H	110.95	-	-
4	8.03	d	9.6	-	138.82	-	-
4a	-	-	-	-	103.89	3-II(3),6-II(3)	-
5	-	-	-	-	156.72	5-OMe(3),6-II(2)	5-OMe(3),6-II(2)
6	6.41	s	-	5-OMe, 7-OMe	90.45	-	-
7	-	-	-	-	160.33	7-OMe(3),6-II(2)	7-OMe(3),6-II(2)
8	-	-	-	-	110.30	6-II(3),7'-II(3)	6-II(3),7'-II(3)
8a	-	-	-	-	152.78	4-H(3)	4-II(3)
5-OMe	3.99	s	-	-	56.03	-	-
7-OMe	3.77	s	-	-	56.13	-	-
1'	-	-	-	-	185.21	-	5'-II(4)
2'	-	-	-	-	160.64	2'-OMe(3), 3'-II(2)	2'-OMe(3), 3'-II(2)
3'	6.10	s	-	2'-OMe	108.60	-	2'-OMe(4)
4'	-	-	-	-	179.73	3'-II(2)	-
4'a	-	-	-	-	133.50	3'-II(3)	3'-II(3)
5'	8.00	d	1.1	6'-Me	127.40	6'-Me(3)	6'-Me(3)
6'	-	-	-	-	144.77	6'-Me(2)	6'-Me(2)
7'	7.29	d	1.1	6'-Me	138.63	6'-Me(3)	6'-Me(3)
8'	-	-	-	-	133.14	-	6-II(4)
8'a	-	-	-	-	127.11	5'II(3),7'II(3)	-
2'-OMe	3.80	s	-	3'-H	56.29	-	-
6'-Me	2.50	s	-	5'-H, 7'-H	21.86	5'H(3),7'H(3)	5'-H(3),7'-H(3)

\* For COLOC experiments the number in parentheses denotes the number of bonds involved in the correlation

以上のように、toddacumaquinone (1) がクマリンとナフトキノンが結合した構造であることが解明されたことから 1 の生合成機構は gleinadiene (2) がジエンとして、2-methoxy-*p*-benzoquinone (3) が親ジエンとして Diels-Alder 反応によって生合成されたものと考えられる (Chart 1)。<sup>24)</sup>

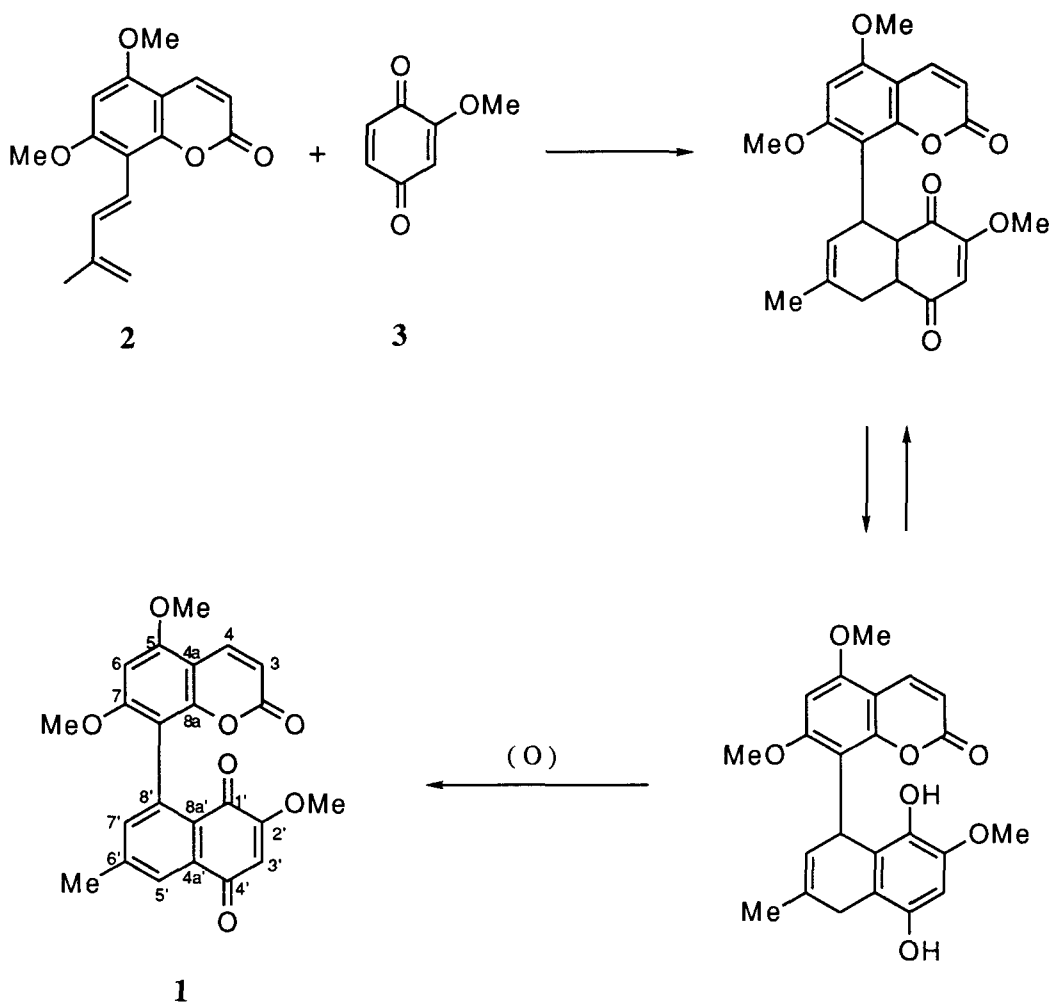


Chart 1

### 第3節 まとめ

Toddacoumaquinone (1) のように自然界に少量しか存在しない化合物の構造決定は化学的方法を用いることができず、他方 NMR による一般的な測定法による構造解析研究をしようにもシグナルが極めてシンプルなため、2つの芳香環の結合部位を決定することは困難である。しかし、上述したように差 NOE 法及び COLOC 法を用いることによって構造が解明されることがわかった。

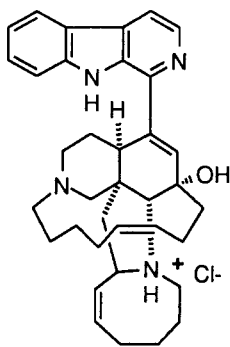
## 第2章 $\beta$ -カルボリン系アルカロイド (Harman 及び Manzamine C) の構造

### 第1節 はじめに

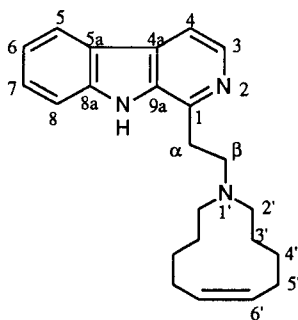
強力な生物活性を有する新規骨格有機化合物が海洋生物から、最近数多く単離されるようになり、海産天然物に対する関心が急速に高まってきた。海綿は、1日に何トンもの海水を体内に汲み入れ共生微生物を棲まわせて生活している海洋生物であり、海綿自身の細胞はからだの容積の20%しかないのに、体内に棲みついている微生物の容積は40%にも達している。このことから、海綿は海洋微生物の濃縮体であると考えられ、海洋微生物中の生物活性物質を探究するには海綿中の生物活性物質を検索することが得策であると言われている。

1986年、T. Higa 等によって沖縄産海綿 (*Haliclona* sp.) より抗腫瘍性<sup>25a)</sup> 及び抗菌性<sup>25b)</sup> を有する新規  $\beta$ -カルボリン系アルカロイドである manzamine A (4) が、続いて1987年には、manzamine C (5) が単離され、それぞれ単結晶 X 線構造解析により構造決定<sup>26)</sup> された。さらに、1992年には J. Kobayashi 等によって沖縄産海綿 (*Ircinia* sp.) より新規 manzamine 類化合物が単離され構造決定<sup>27)</sup> された。

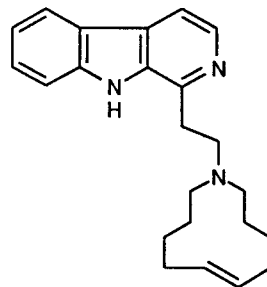
著者等は1991年、この5が  $\beta$ -カルボリン骨格に (Z)-6-azacycloundecene 環を C<sub>2</sub> ユニットを介して結合した比較的単純な構造を有しながら、かなり強力な抗腫瘍性を示すことに着目し、5とその幾何学異性体(6)の全合成を計画し、それに成功した。<sup>28)</sup> この合成研究の過程において、これまでの研究者が報告している NMR の帰属に混乱が生じていることがわかった。そこで著者は harman (1-methyl- $\beta$ -carboline) (7) の <sup>1</sup>H と <sup>13</sup>C の NMR を詳細に検討することにした。<sup>12)</sup> さらに、本研究では、抗腫瘍性の作用機構と化学構造の間に相関関係があるのではないかと考えて合成された5の類縁化合物(8-12)の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルを測定し、そのデータを比較検討した。<sup>13)</sup> 又、これらの誘導体のなかで 1-piperidinoethyl- $\beta$ -carboline (11) 及び N-(1- $\beta$ -carbolinylacetyl)-piperidine (13) については、温度を変化させて NMR を測定したところ興味ある知見を得た。



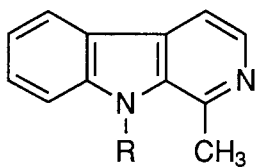
4



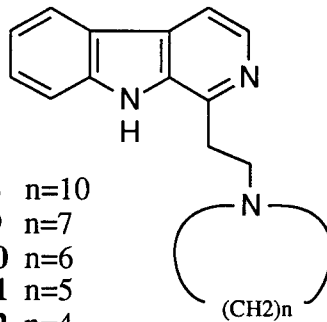
5



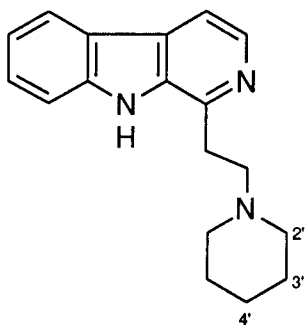
6



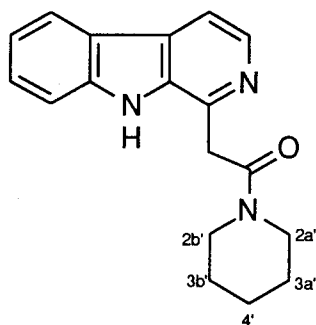
7 R=H  
14 R=CH<sub>3</sub>



8 n=10  
9 n=7  
10 n=6  
11 n=5  
12 n=4



11



13



## 第2節 Harman の $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属

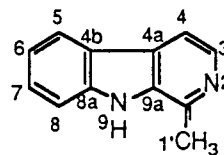
1978年, H. Wagner 等<sup>29)</sup> は 1-methyl- $\beta$ -carboline である harman (7) の塩酸塩の  $^{13}\text{C}$ -NMR を重クロロホルム ( $\text{CDCl}_3$ ) 中で測定し、メチル炭素及びメチン炭素はオフレゾナンス (off-resonance: OFR) 法と選択的デカップリング (selective decoupling: SEL) 法により、又、4級炭素は *N*-methylcarbazole とメチルインドール誘導体の化学シフト値を比較することにより決定している。1980年、C. A. Coune 等<sup>30)</sup> は 7 の遊離塩基を重ジメチルスルホキサイド ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 中で測定し、メチル炭素及びメチン炭素の OFR 法の割れ方と炭素と水素のスピン-スピン結合定数 ( $J_{\text{CH}}$ ) を基にして帰属しているが、4級炭素については触れていない。

その後、1984年 R. P. Borris 等<sup>31)</sup> はこの化合物を重メタノール ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 中で、又、同年 Ohmoto 等<sup>32)</sup> はこれを  $\text{DMSO-d}_6$  中で測定し、更に 1985年 D. H. Welti<sup>33)</sup> は  $\text{DMSO-d}_6$  中で 1D 及び 2D incredible natural abundance double quantum transfer experiment (INADEQUATE)<sup>34)</sup> 法を行ない  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  のつながりを検討した。この論文中で、Wagner 等<sup>29)</sup> 及び Coune 等<sup>30)</sup> が報告している 4a 位、4b 位、8a 位、及び 9a 位の 4級炭素の帰属が Table II に示すように間違っていると指摘している。

以上のように、Welti の論文<sup>33)</sup> と Coune 等の論文<sup>30)</sup> の構造解析結果に相違のあることがわかっているにもかかわらず、1987年には P. J.-Nathan 等<sup>35)</sup> は Welti の論文<sup>33)</sup> を引用してインドール誘導体の  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属に応用している。これに対し 1988年には、R. Erra-Balsells<sup>36)</sup> は、Coune 等の論文<sup>30)</sup> を引用して、カルバゾールとアザカルバゾールの  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属に利用している。

そこで、著者は 7 の  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属について混乱が顕著であることに注目し、再検討することにした。はじめに、7 の  $^1\text{H}$ -NMR を  $\text{DMSO-d}_6$ 、 $\text{CDCl}_3$ 、及び  $\text{CD}_3\text{OD}$  中で、又、*N*-methylharman (14) の  $^1\text{H}$ -NMR を  $\text{DMSO-d}_6$  及び  $\text{CDCl}_3$  中でそれぞれ測定した。そして各水素の帰属はそれぞれ HH-COSY 法、スピンドカップリング法、NOESY 法、及び差 NOE 法によって決定した。これらの測定結果は Table III に示す通り、Wagner,<sup>29)</sup> Coune,<sup>30)</sup> 及び Borris<sup>31)</sup> の報告と一致した。

Table II The  $^{13}\text{C}$ -Assignments of Harman in Previous Papers<sup>29-33)</sup>



position	Wagner <i>et al.</i> , <sup>29)</sup> 1987	Coune <i>et al.</i> , <sup>30)</sup> 1980	Borris <i>et al.</i> , <sup>31)</sup> 1984	Ohmoto <i>et al.</i> , <sup>32)</sup> 1984	Walti, <sup>33)</sup> 1985
	$\text{CDCl}_3$ (HCl salt)	$\text{DMSO-d}_6$ (Free base)	$\text{CD}_3\text{OD}$ (Free base)	$\text{DMSO-d}_6$ (Free base)	$\text{DMSO-d}_6$ (Free base)
1	142.1	142.0	140.3	142.23	142.28 (s)
3	137.3	137.3	137.4	137.56	137.63 (d)
4	112.4	112.2	127.5	112.64	112.64 (d)
4a	121.2	121.1	126.8	121.19	127.06 (s)
4b	127.2	127.2	121.1	126.97	121.28 (s)
5	121.3	121.2	119.0	121.69	121.69 (d)
6	127.6	119.0	112.3	127.82	119.24 (d)
7	119.1	127.5	121.4	119.19	127.83 (d)
8	111.9	111.5	111.8	111.98	112.03 (d)
8a	140.6	134.6	134.4	140.49	140.57 (s)
9a	134.7	140.5	141.9	134.64	134.72 (s)
1'	20.3	18.4	20.4	63.52	20.56 (q)

Table III  $^1\text{H-NMR}$  Chemical Shift Data in  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ , and  $\text{CD}_3\text{OD}$ 

Position	Harman (7)						<i>N</i> -Methylharman (14)	
	$\text{DMSO-d}_6$			$\text{CDCl}_3$		$\text{CD}_3\text{OD}$	$\text{DMSO-d}_6$	$\text{CDCl}_3$
	Ours (10 mg)	Coune <i>et al.</i> , <sup>30)</sup>	Borris <i>et al.</i> , <sup>35)</sup>	Ours (1 mg)	Wagner <i>et al.</i> , <sup>29)</sup>	Ours (5 mg)	Ours (30 mg)	Ours (5 mg)
3	8.20 d (5.2)	8.38 (6)	8.27 (5)	8.37 d (5.2)	-	8.15 d (5.5)	8.20 d (5.2)	8.31 d (5.3)
4	7.92 d (5.2)	7.83 (6)	7.93 (5)	7.83 d (5.5)	-	7.90 d (4.5)	7.95 d (5.2)	7.82 dd (5.3, 0.5)
5	8.19 d (7.5)	8.13 (8)	8.22 (8)	8.12 d (8.0)	8.19	8.13 dd (8.2, 0.74)	8.20 d (7.5)	8.11 td (7.5, 0.5)
6	7.22 td (7.1, 1.1)	7.29 (?)	7.28 m	7.29 td (6.9, 2.2)	7.31	7.24 td (7.4, 1.1)	7.25 td (7.5, 1.1)	7.29 td (7.5, 1.1)
7	7.53 td (7.9, 1.1)	7.5 (?)	7.65 m	7.54 m	7.51	7.53 td (6.9, 1.1)	7.59 td (8.2, 1.1)	7.59 td (7.5, 1.1)
8	7.59 d (7.1)	7.51 (?)		7.54 m	7.56	7.58 dd (8.2, 0.7)	7.66 d (8.2)	7.44 d (8.3)
9	11.55 brs	-	11.60 s	8.62 brs	-	not observed	*4.11 s	*4.14 s
1'	2.76 s	2.83	2.85 s	2.84 s	-	2.80 s	3.02 s	3.10 s

$\delta$  values in ppm and coupling constants in Hz.

Sample weight in parentheses, dissolved in the indicated solvent (0.7ml).

Analyses of  $^1\text{H}$  spectra of each compound with the aid of HH-COSY, SD, NOESY, and DIFNOE led to assignment of all  $^1\text{H}$  signals.

\* Methyl signal.

次に、 $^{13}\text{C}$ -NMR は  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 及び  $\text{CD}_3\text{OD}$  中で測定し、それらの結果は Table IV に示す。 $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属については、以下のようにした。

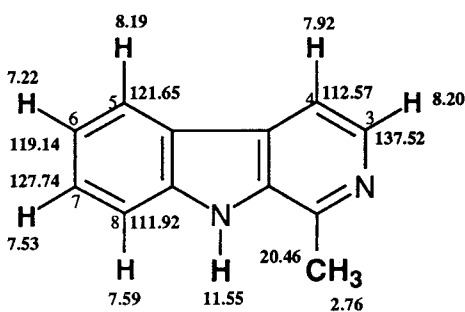
1) メチル炭素、メチン炭素及び 4 級炭素の区別

COM 法と DEPT 法の測定によって行なった。

2) メチル炭素及びメチン炭素の帰属

HC-COSY 法及び HMQC 法の測定によって行なった。

$^1\text{H}$ -NMR によってすでに帰属できている個々の水素と炭素の異種核間相関ピークの観測から個々の炭素の帰属を行なった。例えば、HC-COSY 法のチャートを解析すると、7 の  $\text{DMSO-d}_6$  中で  $\delta$  8.20 に観測されるシグナルは、 $^1\text{H}$ -NMR で 3 位の水素に帰属されているので、このシグナルと相関ピークがある  $\delta$  137.52 のシグナルが 3 位の炭素であることがわかる。同様に低磁場側からメチン炭素のピークを見ると  $\delta$  127.74、 $\delta$  121.65、 $\delta$  119.14、 $\delta$  112.57、及び  $\delta$  111.92 とそれぞれ相関する水素のシグナルは、 $\delta$  7.53 (7 位)、 $\delta$  8.19 (5 位)、 $\delta$  7.22 (6 位)、 $\delta$  7.92 (4 位)、及び  $\delta$  7.59 (8 位)であるので、それぞれの位置の炭素に帰属できた。7 及び 14 のメチン炭素の化学シフト値は測定溶媒によってわずかに差はあるものの、すべて低磁場側のピークから、3 位、7 位、5 位、6 位、4 位、及び 8 位の順に帰属できた。



$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  Assignments of Methyl and Methine by HC-COSY

Table IV <sup>13</sup>C-NMR Chemical Shift Data

position	Harman (7)			N-Methylharman (14)
	DMSO-d <sub>6</sub> (50mg)	CDCl <sub>3</sub> (1mg)	CD <sub>3</sub> OD (20mg)	DMSO-d <sub>6</sub> (30mg)
1	142.13	141.76	142.98	141.84
3	137.52	138.77	137.74	137.36
4	112.57	112.91	114.05	112.27
4a	126.86	128.33	129.72	127.49
4b	121.11	122.10	122.63*	120.24
5	121.65	121.84	122.63*	121.27
6	119.14	120.16	120.72	119.17
7	127.74	128.23	129.34	127.88
8	111.92	111.55	112.87	109.99
8a	140.38	140.09	142.52	141.49
9	-	-	-	31.86
9a	134.52	134.58	136.23	135.14
1'	20.46	20.35	19.70	23.21

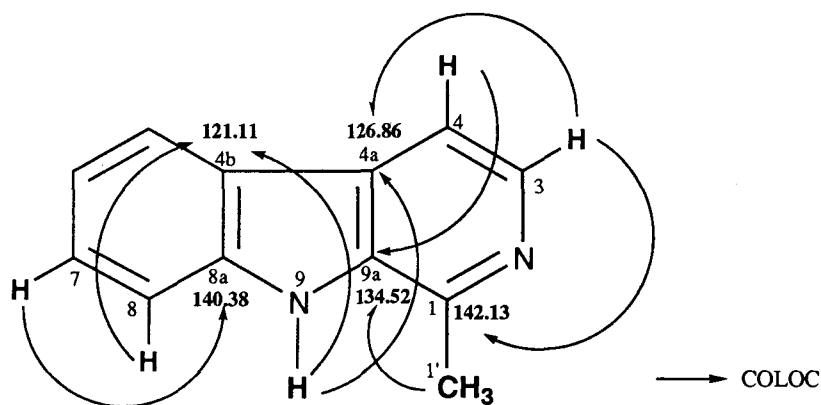
δ values in ppm. Sample weight in parentheses, dissolved in the indicated solvent (0.7ml).  
 Analysis of <sup>13</sup>C spectra of each compound, with the aid of COM, DEPT, HC-COSY, COLOC,  
 HMQC, and HMBC led to assignments of all <sup>13</sup>C signals.

\*The peaks overlapped each other, but were differentiated by the *J*-resolution measurement.

### 3) 4級炭素の帰属

7 及び 14 の 4 級炭素 (1 位、4a 位、4b 位、8a 位、及び 9a 位) の帰属は COLOC 法及び HMBC 法によって行なった (Table V, Chart 2)。炭素のシグナルは、一般的に窒素の隣の方が炭素の隣より低磁場に観測されることから,<sup>37)</sup> 低磁場側から  $\delta$  142.13、 $\delta$  140.38、及び  $\delta$  134.52 のピークは 1 位、8a 位、及び 9a 位のいずれかの 4 級炭素と考えられる。そのうち  $\delta$  142.13 のピークは 3 位の水素と、 $\delta$  140.38 のピークは 7 位の水素と、 $\delta$  134.52 のピークは 4 位と 1'-Me の水素とそれぞれ COLOC 法によって相関ピークが観測された。COLOC 法で観測されたそれぞれの相関ピークを  $^3J_{CH}$  と考えると  $\delta$  142.13 のピークは 1 位、 $\delta$  140.38 のピークは 8a 位、 $\delta$  134.52 のピークは 9a 位の炭素に帰属できた。他の 4 級炭素のシグナルである  $\delta$  126.86 と  $\delta$  121.11 については、前者のシグナルは 3 位の水素と 9 位の水素に観測されたそれぞれの相関ピークを  $^3J_{CH}$  と考えることにより、4a 位の炭素に帰属した。又、後者のシグナル  $\delta$  121.11 は 4 位の水素、8 位の水素、及び 9 位の水素にそれぞれ観測された相関ピークをやはり  $^3J_{CH}$  と考えて、4b 位の炭素に帰属した。

以上の結果から、4 級炭素は低磁場側のピークから 1 位、8a 位、9a 位、4a 位、4b 位の順に帰属できた。化学シフト値は溶媒や 9 位のメチル基によってほとんど影響されなかった。



7

Table V Comparison of COLOC and HMBC

position	Harman (7)				<i>N</i> -Methylharman (14)	
	COLOC (8Hz)	HMBC (10Hz)	COLOC (8Hz)	COLOC (4Hz)	COLOC (10Hz)	COLOC (5Hz)
	DMSO-d <sub>6</sub> (50mg)	CDCl <sub>3</sub> (1mg)	CD <sub>3</sub> OD (20mg)	DMSO-d <sub>6</sub> (50mg)	DMSO-d <sub>6</sub> (30mg)	DMSO-d <sub>6</sub> (30mg)
1	3-H(3),1'-Me(2)	-	3-H(3),1'-Me(2)	1'-Me(2)	3-H(3),1'-Me(2)	not observed
3	3-H(1),4-H(2)	1-C(3),4-C(2), 4a-C(3)	3-H(1),4-H(2)	4-H(2),1'-Me(4)	3-H(1),4-H(2)	3-H(1),4-H(2)
4	4-H(1),3-H(2)	3-C(2), 4b-C(3),9a-C(3)	4-H(1),3-H(2)	4-H(1),3-H(2)	3-H(2),4-H(1)	3-H(2),4-H(1)
4a	3-H(3),9-H(3)	-	3-H(3)	3-H(3),9-Me(3)	3-H(3),9-Me(3)	3-H(3),6-H(4)
4b	4-H(3),8-H(3), 9-H(3)	-	6-H(3),8-H(3)	6-H(3),8-H(3)	4-H(3),8-H(3), 9-H(3)	6-H(3),8-H(3)
5	7-H(3)	7-C(3),8a-C(3)	7-H(3)	7-H(3)	7-H(3)	7-H(3),8-H(4)
6	8-H(3)	4b-C(3),8-C(3)	8-H(3)	8-H(3)	8-H(3)	7-H(2),8-H(3)
7	5-H(3)	5-C(3),8a-C(3)	5-H(3)	not observed	5-H(3)	5-H(3)
8	8-H(1)	4b-C(3),6-C(3)	not observed	6-H(3),8-H(1)	8-H(1)	5-H(4),6-H(3), 8-H(1)
8a	7-H(3),9-H(2)	-	7-H(3)	6-H(4)	7-H(3),9-Me(2)	not observed
9	-	not observed	-	-	not observed	9-Me(1)
9a	4-H(3),9-H(2), 1'-Me(3)	-	4-H(3),1'-Me(3)	4-H(3),9-H(2), 1'-Me(3)	4-H(3), 9-Me(3),1-Me(3)	not observed
1'	not observed	1-C(2),9a-C(3)	not observed	not observed	1'-Me(1)	1'-Me(1)

Number of Hz in parentheses is long-range C-H coupling constant.  $^1J_{CH}=135$  Hz.

Sample weight in parentheses, dissolved in the indicated solvent (0.7 ml).

The number in parentheses indicates the number of bonds involved in the correlation.

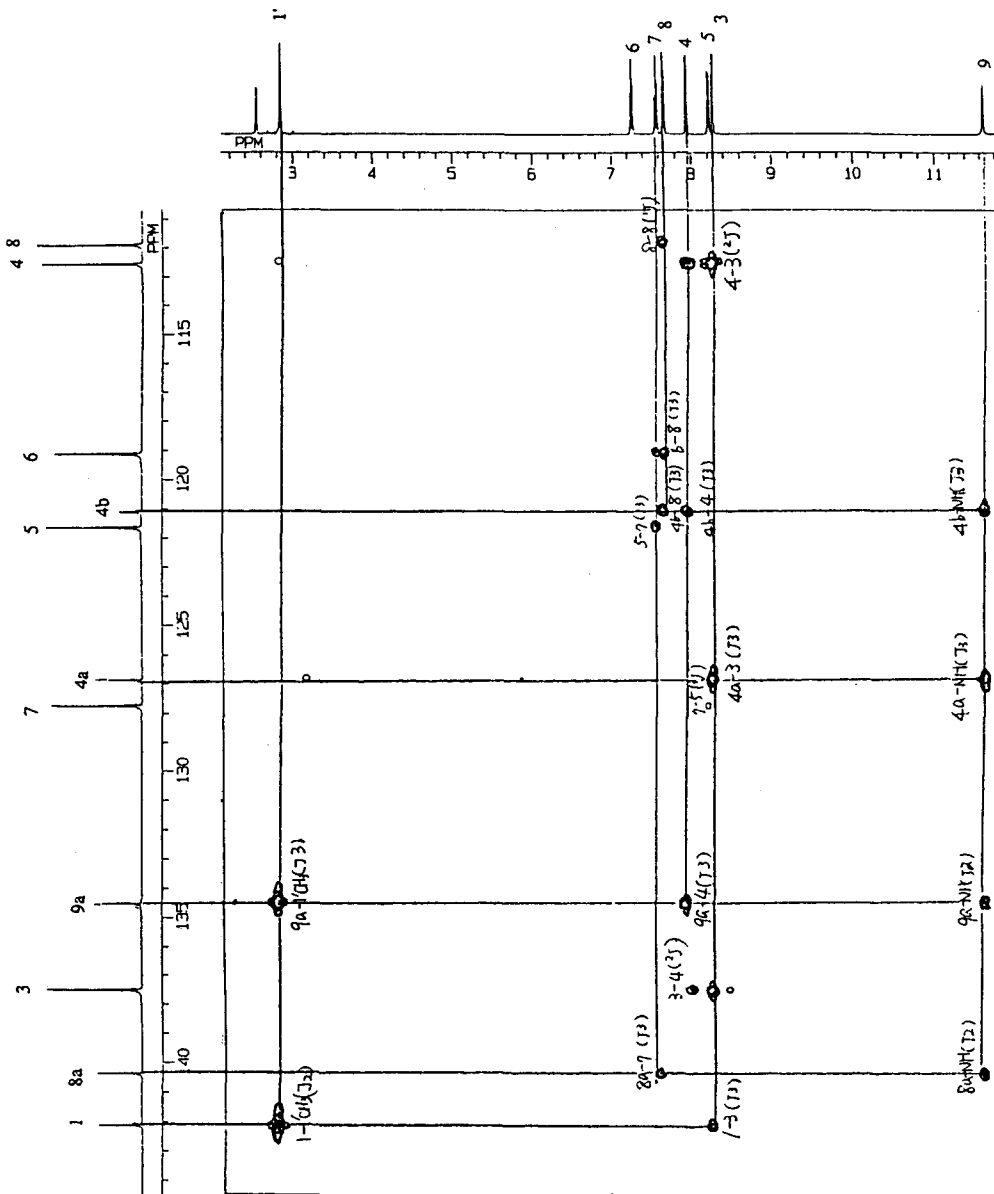


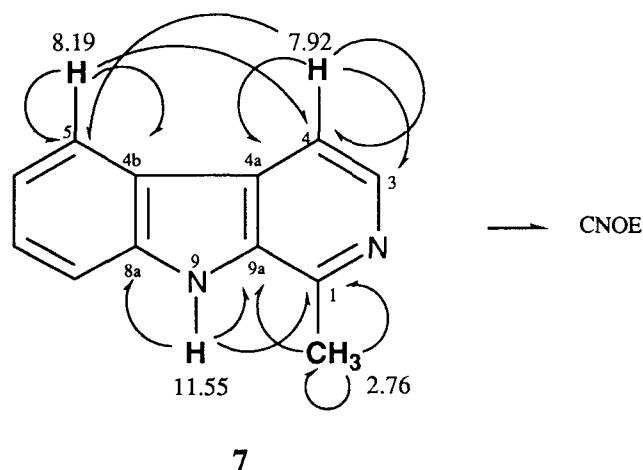
Chart 2 COLOC (8Hz) of Harman (7)



#### 4) 炭素の差 NOE 法による 4 級炭素の帰属の検討

ある水素に適当なパワーを照射するとその水素と近接する炭素に NOE が生じる。このことを利用して炭素の差 NOE を観測するために、 $^{13}\text{C}$  差 NOE 法の測定を行なった。

Harman (7) のメチル基の水素のシグナル  $\delta$  2.76 に照射すると 1 位、9a 位、及び 1' Me 位の炭素に、それぞれ差 NOE が観測された。又、7 の 9 位の水素のシグナル  $\delta$  11.55 に照射すると、1 位、8a 位、及び 9a 位の炭素に、それぞれ差 NOE が観測され、4 位の水素のシグナル  $\delta$  7.92 に照射すると 3 位、4 位、4a 位、及び 5 位の炭素に、それぞれ差 NOE が観測され、5 位の水素のシグナル  $\delta$  8.19 に照射すると 4 位、4b 位、及び 5 位の炭素に、それぞれ差 NOE が観測された。これらの結果は前述のメチル炭素、メチン炭素、及び 4 級炭素のそれぞれの帰属を支持するものである。



7 の炭素と水素のスピン-スピン結合定数 ( $J_{\text{CH}}$ ) は Ohmoto 等<sup>32)</sup> によって報告されているが、著者は COLOC 法や HMBC 法の測定時に必要な  $^nJ_{\text{CH}}$  のパラメータ値を検討する目的で、 $^{13}\text{C}$ -NMR における 1D のゲート付デカップリングを用いる  $J$  分解法による  $^1J_{\text{CH}}$ 、 $^2J_{\text{CH}}$ 、及び  $^3J_{\text{CH}}$  の測定を行なった。又さらに、 $^{13}\text{C}$ -NMR において 2D の異種核間  $J$  分解法による炭素と水素のスピン-スピン結合定数の測定を行なった。これらの結果は Table VI に示す。1D の  $J$  分解法と 2D の  $J$  分解法の結果はよく一致する値を示したが、1D の  $J$

Table VI  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  Coupling Constants (Hz)

Position	Harman (7)						<i>N</i> -Methylharman (14)		
	DMSO- $d_6$ (50mg)			CD $_3$ OD (20mg)			DMSO- $d_6$ (30mg)		
	$^1J$	$^2J$	$^3J$	$^1J$	$^2J$	$^3J$	$^1J$	$^2J$	$^3J$
1	six d	6.4	11.6,1.1	six	5.6	16.8	six d	5.6	16.8
3	176.6	2.7	-	177.2	2.8	-	176.9	3.0	-
4	163.0	8.7	-	163.5	7.6	-	163.1	8.9	-
4a	br t	~2	5.6,6.0,6.9	dd	~2	7.6	t d	~1.5	8.0
4b	br q		~6	br dt		~6	m		
5	160.1	-	8.2	159.2	-	7.6	161.9	-	8.0
6	159.9	1.47	7.34	161.0	1.9	6.6	159.5	1.5	7.2
7	159.1	2.2	7.9	158.8	2.4	8.1	159.3	2.0	8.0
8	162.1	-	7.8	152.6	-	7.6	162.4	-	7.8
8a	ddt	3.8	8.8	t		8.8		m	
9							140.0	-	-
							139.2	-	-
9a	ddt	$^2J$ 2.0, $^3J$ 6.0, $^4J$ 5.0		brq		2.8	hepta		2.7
1'	126.9	-	-	127.0	-	-	127.2	-	-

$^1J$ ,  $^2J$ , and  $^3J$  indicate the proton couplings with carbon through one, two and three bonds, respectively.

分解法の方が使用できたデータポイントの関係から、より詳細な数値を求めることができた。

これまで Wagner 等<sup>29)</sup>、Coune 等<sup>30)</sup>、Borris 等<sup>31)</sup>、Ohmoto<sup>32)</sup>、及び Welte<sup>33)</sup> 等によって harman (7) の NMR を帰属した結果が報告されているが、以上のように著者は詳細に検討することにより最も信頼される値を呈示することができた。Table VII 及び VIII にいままでの報告データと対比させながら帰属の正誤表を示す。

今回著者の  $J$  分解法から求めた炭素と水素のスピン-スピン結合定数の結果は Ohmoto 等のものと差はあまり無いが、DMSO- $d_6$  中で測定した場合は NH ともスピン-スピン結合していることが、long-range or low-power selective decoupling (LSPD) 法や溶媒を  $CD_3OD$  で測定した結果から判明した。すなわち、LSPD で NH に照射して NH のスピン-スピン結合を消去するか、あるいは  $CD_3OD$  溶媒で NH のピークを重水置換すると NH とのスピン-スピン結合が消去されるために、特に 1 位の 4 級炭素はシャープなシグナルとなった。又  $J$  分解法の結果から  $\beta$ -カルボリン系アルカロイドの  $^3J_{CH}$  の値は 6-9 Hz であることがわかった。このことから、COLOC 法や HMBC 法を測定する際は、まずはロングレンジスピン-スピン結合定数のパラメータに 8 Hz を用いて測定することが適当と思われる。ただし、N 原子の隣の水素と炭素のスピン-スピン結合定数<sup>37)</sup>は  $^2J_{CH}$  でも 8Hz に近いことから、COLOC 法や HMBC 法の測定結果を解析する際にはこの点に注意することが必要である。

Table VII Comparison of quaternary carbon assignments of harman

Position	Ours	Wolti	Wagner	Ohmoto	Coune	Borris
1	142.13	142.28	142.1	142.23	142.0	<u>140.3</u>
4a	126.86	127.06	<u>121.2</u>	<u>121.19</u>	<u>121.1</u>	<u>126.8</u>
4b	121.11	121.28	<u>127.2</u>	<u>126.97</u>	<u>127.2</u>	<u>121.1</u>
8a	140.38	140.57	140.6	140.49	<u>134.6</u>	<u>134.4</u>
9a	134.52	134.72	134.7	134.64	<u>140.5</u>	<u>141.9</u>

\* The values underlined are assigned incorrectly.

Table VIII Comparison of methine carbon assignments of harman

Position	Ours	Wolti	Coune	Wagner	Ohmoto	Borris
4	112.57	112.64	112.2	112.4	112.64	<u>127.5</u>
5	121.65	121.69	121.2	121.3	121.69	<u>119.0</u>
6	119.14	119.24	119.0	<u>127.6</u>	<u>127.82</u>	<u>112.3</u>
7	127.74	127.83	127.5	<u>119.1</u>	<u>119.19</u>	<u>121.4</u>

\* The values underlined are assigned incorrectly.

### 第3節 Manzamine C 及び関連化合物の構造解析

Manzamine C (**5**) の  $^1\text{H}$ - 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属は、harman (**7**) の帰属と同様に NON 法、HH-COSY 法、差 NOE 法、COM 法、DEPT 法、HMQC 法、及び HMBC 法の測定により行なった。この結果、 $\beta$ -カルボリン骨格部分の  $^1\text{H}$  及び  $^{13}\text{C}$  の帰属は **7** の帰属と全く同じであることが確認できた。

$\beta$ -カルボリン骨格とアルキル 11 員環をつなぐ炭素 2 個が結合した C-2 ユニットのメチレン炭素の帰属については  $\alpha$  位水素を  $\delta$  2.92、 $\beta$  位水素を  $\delta$  3.33 と報告したが、<sup>28)</sup> HMQC 法の測定 (Chart 3) をしたところ  $\delta$  2.92 の水素のシグナルは低磁場のメチレン炭素 ( $\delta$  52.84) と相関ピークが観測され、 $\delta$  3.33 の水素のシグナルは、高磁場のメチレン炭素 ( $\delta$  34.66) と相関ピークが観測された。低磁場のメチレン炭素 ( $\delta$  52.84) が窒素の隣の  $\beta$  位の炭素であり、高磁場のメチレン炭素 ( $\delta$  34.66) が炭素の隣の  $\alpha$  位の炭素であることから、 $\alpha$  位の水素が  $\delta$  3.33 に、 $\beta$  位の水素が  $\delta$  2.92 に帰属できた。**5** のアルキル 11 員環の帰属については、 $\delta$  5.47 が二重結合の 6' 位の水素に帰属できることから HH-COSY 法の測定 (Chart 4) により 6' 位の相関ピークから順次、5' 位、4' 位、3' 位、及び 2' 位の水素のシグナルが帰属できた。

また、アルキル環状部分を 5 員環、6 員環、7 員環、及び 8 員環と構造を変換した化合物 (**8-12**) のメチレン水素のシグナルは pyrrolidine、piperidine、perhydroazepine、及び perhydroazocine のピークとほとんど同じに考えることができた。<sup>38)</sup> **5** とその関連化合物 (**6** 及び **8-12**) の  $^1\text{H}$ -NMR の帰属を Table IX に示す。

1-Piperidinoethyl- $\beta$ -carboline (**11**) の  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属は、**5** を HC-COSY 法及び COLOC 法の測定によって帰属したのと同様に、前述の水素のシグナルとの相関ピークを解析することにより、それぞれの炭素の帰属を行なった。 $\beta$ -カルボリン部分と C-2 ユニット部分の炭素についての化学シフト値は、**5** とほとんど変わらないが piperidine 部分の 2' 位及び 3' 位のメチレン炭素は、それぞれ 5 及び 3 ppm 程低磁場シフトした。これら化合物の  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属については Table X に示す。

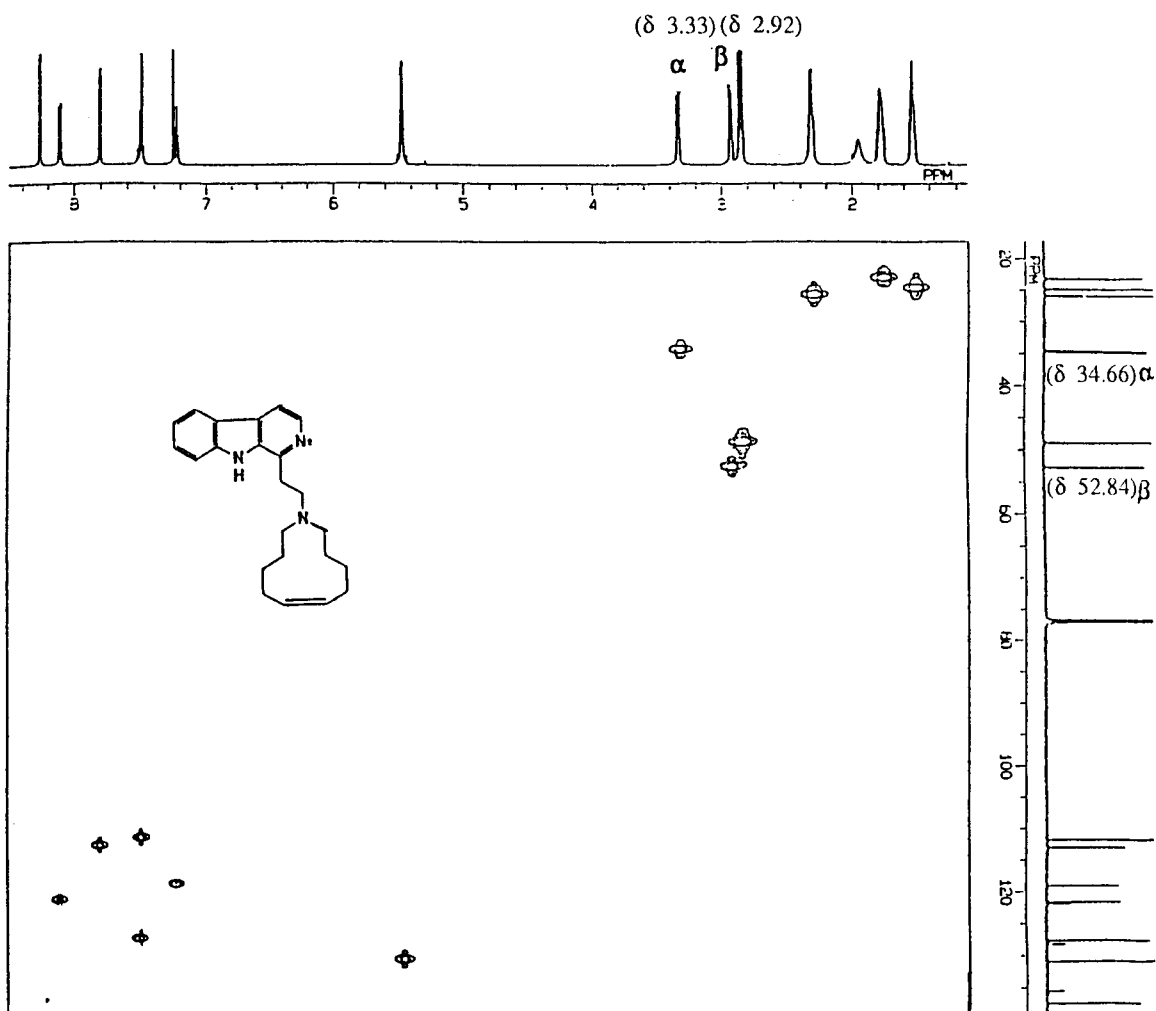


Chart 3 HMQC of Manzamine C (5)

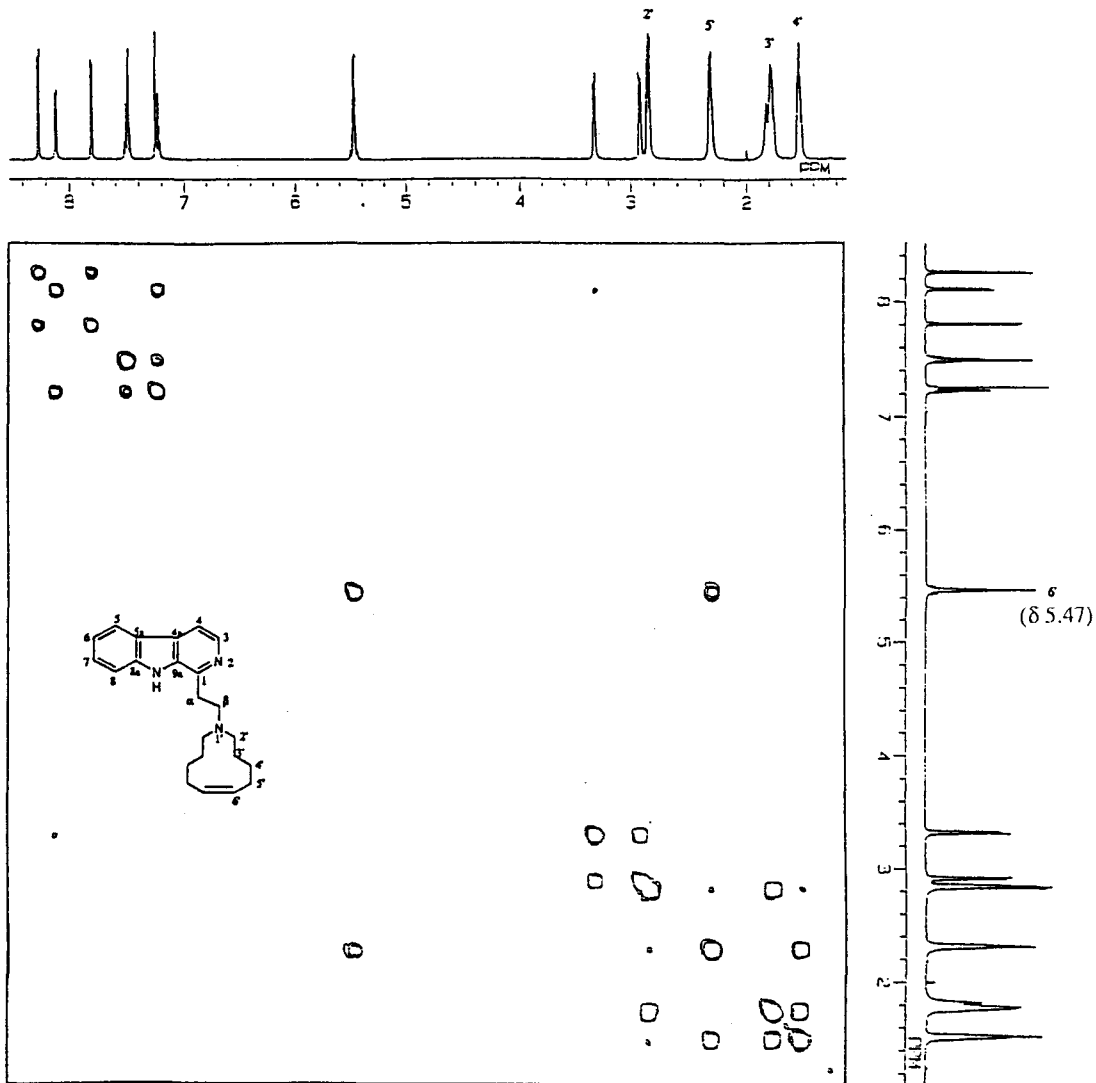
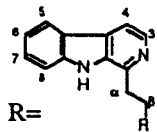
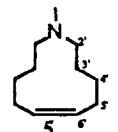
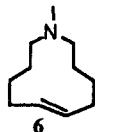
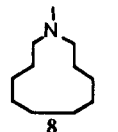
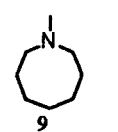
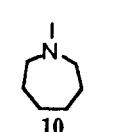
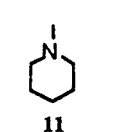


Chart 4  $^1\text{H}$ -COSY of Manzamine C (5)

Table IX The  $^1\text{H}$  Assignments of Manzamine C (5) and Related Compounds (6, 8-12)

							
3	8.27 (d, 5.2)	8.26 (d, 5.5)	8.34 (d, 5.2)	8.28 (d, 5.3)	8.27 (d, 5.3)	8.28 (d, 5.2)	8.29 (d, 5.2)
4	7.81 (d, 5.2)	7.81 (d, 5.5)	7.81 (d, 5.2)	7.84 (d, 5.3)	7.84 (d, 5.5)	7.82 (d, 5.2)	7.83 (d, 5.2)
5	8.12 (d, 8.0)	8.11 (d, 5.5)	8.11 (d, 7.7)	8.12 (d, 5.3)	8.13 (d, 7.9)	8.13 (d, 8.0)	8.11 (d, 7.8)
6	7.23 (m)	7.26 (m)	7.26 (m)	7.26 (m)	7.26 (m)	7.23 (d, 8.0)	7.25 (m)
7	} 7.50 (m)	} 7.51 (m)	} 7.54 (m)	} 7.53 (m)	} 7.54 (m)	} 7.52 (m)	7.46 (m)
8							7.50 (m)
NH	12.74 (s)	12.74 (s)	10.14 (s)	11.99 (s)	12.70 (s)	12.96 (brs)	12.72 (s)
$\alpha$	3.33 (t, 5.4)	3.33 (t-like, 5.2)	3.32 (t, 6.6)	3.43 (t, 5.5)	3.40 (t, 5.5)	3.39 (t-like)	3.43 (t, 5.3)
$\beta$	2.92 (t, 5.4)	2.92 (m)	2.99 (t, 6.6)	3.05 (t, 5.5)	2.99 (t, 5.5)	2.83 (t-like)	3.04 (t, 5.3)
2'	2.85 (t, 7.5)	2.84 (t-like, 8.0)	2.64 (m)	2.92 (m)	2.88 (m)	2.67 (brs)	2.80 (brs)
3'	1.78 (m)	1.68 (s-like)	} 1.52 (m)	} 1.81 (m)	} 1.84 (m)	1.85 (t-like)	2.01 (brs)
4'	1.53 (m)	1.39 (s-like)				1.66 (brs)	
5'	2.32 (q-like, 5.4)	2.19 (s-like)					
6'	5.47 (t-like, 5.1)	5.51 (m)					

Figures in parentheses are coupling constants in hertz (Hz).

Sample weight 3-5mg, dissolved in  $\text{CDCl}_3$  (0.7ml).



Table X

The  $^{13}\text{C}$ -Assignments of Manzamine C (5) and 1-Piperidinoethyl- $\beta$ -carboline (11)

			3mg/ $\text{CDCl}_3$			38mg/ $\text{CDCl}_3$
	$\delta_{\text{C}}$	HMBC (10Hz)	HMBC (5Hz)	$\delta_{\text{C}}$	COLOC (8Hz)	COLOC (4Hz)
1	145.68	-	-	145.87	3H (3), 1H (2)	1H (2)
3	137.51	1C (3), 4C (2), 4aC (3)	1C (3), 4C (2), 4aC (3)	137.49	3H (1)	4H (2)
4	113.11	9aC (3)	3C (2), 4bC (3), 9aC (3)	113.14	3H (2)	3H (2)
4a	128.28	-	-	128.31	3H (3), 9H (3)	3H (3)
4b	122.01	-	-	122.03	9H (3)	6H (3)
5	121.72	7C (3), 8aC (3)	8aC (3)	121.77	7H (3)	7H (3)
6	119.16	8C (3)	8C (3)	119.16	8H (3)	8H (3)
7	127.68	5C (3), 8aC (3)	5C (3), 8aC (3)	127.69	not observed	not observed
8	111.90	not observed	6C (3)	111.76	not observed	6H (3)
8a	140.69	-	-	140.67	7H (3), 9H (2)	not observed
9a	135.58	not observed	not observed	135.65	4H (3), 1H (3)	4H (3), 1H (3)
$\alpha$	34.66	1C (2), 2'C (2)	1C (2), 2'C (2), 9aC (3)	34.21	2H (2)	2H (2)
$\beta$	52.84	4'C (3)	1C (3), 1'C (2), 4'C (3)	57.53	1H (2)	1H (2)
2'	48.99	2'C (3), 4'C (1), 5'C (2), 6' C (3)	2'C (3), 4'C (1)	54.43	not observed	not observed
3'	23.31	4'C (2), 6'C (2), 7'C (3)	4'C (2), 7'C (3)	26.33	2H (3), 6H (2)	not observed
4'	24.93	4'C (3), 8'C (3)	4'C (3), 5'C (2), 7'C (2), 8'C (3)	24.35	5H (2)	not observed
5'	26.04	5'C (3), 6'C (2), 8'C (2)	5'C (3), 6'C (2), 8'C (2)			
6'	131.02	7'C (2)	7'C (2)			

The value in parentheses is the long-range C-H coupling constant.  $^1J_{\text{CH}}=135\text{Hz}$ 

The number in parentheses denotes the number of bonds involved in the correlation.

$\beta$ -カルボリン骨格と piperidine 骨格を結ぶ C-2 ユニット部分にカルボニル基を導入したアミド化合物 (13) の NMR はカルボニル基のない化合物 (8-12) に比較して化学シフト値が異なった。 $^1\text{H-NMR}$  において溶媒が  $\text{CDCl}_3$  と  $\text{DMSO-d}_6$  の場合、3' 位の化学シフト値の逆転が見られた。又、 $^{13}\text{C-NMR}$  についても  $\text{CDCl}_3$  と  $\text{DMSO-d}_6$  の溶媒中の測定を行ない、HC-COSY 法や COLOC 法によって、それぞれの炭素の帰属を行なった。その結果を Table XI に示す。C-2 ユニット部分にカルボニル基を導入したアミド化合物 (13) とカルボニル基のない化合物 (8-12) では、 $\beta$ -カルボリン部分の  $^{13}\text{C-NMR}$  の  $\text{CDCl}_3$  溶媒中における帰属については変らないが、 $\alpha$  位のメチレン炭素は 9.24 ppm 低磁場シフトし、1 位の 4 級炭素が 7.57 ppm 高磁場シフトした。アミドによる回転障害のため piperidine 骨格の 2' 位のメチレン炭素は、2 本のシグナルに分かれて観測され、それぞれ 6.62 ppm と 11.15 ppm 高磁場側にシフトしている。

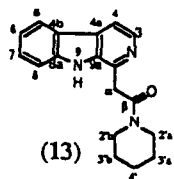


Table XI The  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -Assignments of *N*-(1- $\beta$ -Carbolinylacetyl)-1-piperidine (13)

	CDCl <sub>3</sub> (30mg)		DMSO-d <sub>6</sub> (10mg)		CDCl <sub>3</sub> (30mg)		DMSO-d <sub>6</sub> (30mg)			
	$\delta\text{H}$	$J$ (Hz)	$\delta\text{H}$	$J$ (Hz)	$\delta\text{C}$	COLOC(8Hz)	$\delta\text{C}$ (RT)	COLOC(8Hz)	$\delta\text{C}$ (150°C)	
1	-	-	-	-	138.30	C	1H(2), 3H(3)	140.61	1H(2), 3H(3)	140.95
3	8.33	d, 5.4	8.23	d, 5.3	138.48	CH	1H(4)	137.37	3H(1), 4H(2)	137.93
4	7.85	d, 5.4	7.97	d, 5.3	113.77	CH	3H(2), 4H(1)	113.19	3H(2), 4H(1)	113.04
4a	-	-	-	-	129.01	C	3H(3), 9H(3)	127.43	3H(3), 9H(3)	128.22
4b	-	-	-	-	121.42	C	8H(3), 9H(3)	120.91	4H(3), 8H(3), 9H(3)	121.56
5	8.09	d, 7.9, 0.7	8.20	d, 8.1	121.59	CH	not observed	121.58	not observed	121.45
6	7.26	ddd, 7.9, 7.9, 2.0	7.23	d, 7.7, 0.6	119.87	CH	8H(3)	119.14	8H(3)	119.45
7	7.54	m	7.53	d, 8.2, 1.1	128.35	CH	not observed	127.84	not observed	127.88
8	7.54	m	7.62	d, 8.2	112.22	CH	not observed	111.92	8H(1)	112.24
8a	-	-	-	-	140.58	C	7H(3), 9H(2)	140.33	7H(3), 9H(2)	140.68
9	9.84	s	11.43	s	-	-	-	-	-	-
9a	-	-	-	-	135.59	C	4H(3), 9H(2)	134.87	4H(3), 9H(2)	135.36
$\alpha$	4.30	s	4.20	s	43.45	CH <sub>2</sub>	1H(1)	39.48	not observed	40.44
$\beta$	-	-	-	-	168.23	C	1H(2), 4'aH(3)	167.23	1H(2), 4'aH(3)	167.87
2'a	3.68	t, 5.6	3.56	t, 5.3	47.81	CH <sub>2</sub>	4'aH(1)	46.49	4'aH(1)	44.79
2'b	3.53	t, 5.6	3.47	t, 5.3	43.28	CH <sub>2</sub>	4'bH(1)	42.08	4'bH(1)	-
3'a	1.28	q, 5.6	1.48	q, 5.0	26.24	CH <sub>2</sub>	4'aH(2)	25.24	4'bH(4), 5'bH(3)	25.62
3'b	1.41	q, 5.6	1.44	q, overlap	25.54	CH <sub>2</sub>	4'bH(2)	25.86	4'aH(4), 5'aH(3)	-
4'	1.51	q, 5.6	1.58	q, 5.0	24.23	CH <sub>2</sub>	4'aH(3), 4'bH(3)	23.95	4'aH(3), 4'bH(3), 5'aH(2), 5'bH(2)	23.97

The value in parentheses is the long-range C-H coupling constant.  $^1J_{\text{CH}}=135\text{Hz}$   
 The sample weight in parentheses was dissolved in the indicated solvent (0.7ml).

#### 第4節 1-Piperidinoethyl- 及び *N*-(1- $\beta$ -Carbolinylacetyl)-piperidine の回転エネルギーの測定

1-Piperidinoethyl- $\beta$ -carboline (11) の piperidine 骨格の  $^1\text{H-NMR}$  は、Chart 5 に示すように常温において piperidine の 2' 位と 4' 位のメチレン水素がブロードの singlet として観測された。これを 55°C に昇温して測定したところ、 $\delta$  2.67 (2' 位) 及び  $\delta$  1.66 (4' 位) のブロード singlet は、それぞれ triplet ( $J=5.5\text{Hz}$ ) 及び quintet ( $J=5.5\text{Hz}$ ) に変化した。つづいて測定温度を 10°C、0°C、-20°C、-40°C、及び -55°C と低下させると 2' 位と 4' 位のメチレン水素のシグナルはさらにブロードとなり -20°C では 2' 位のメチレン水素が  $\delta$  3.17 と  $\delta$  2.06 の 2 つのブロード singlet に分かれ、-40°C では 4' 位のメチレン水素が  $\delta$  1.90 と  $\delta$  1.32 の 2 つのブロード singlet に分かれた。さらに -55°C に下げると、 $\delta$  3.17 のブロード singlet は doublet ( $J=9.7\text{Hz}$ )、 $\delta$  2.06 のブロード singlet が triplet ( $J=10\text{Hz}$ ) に変化した。前者のピークを 2'eq のメチレン水素、後者のピークを 2'ax のメチレン水素に帰属した。又、 $\delta$  1.90 のブロード singlet は doublet ( $J=12\text{Hz}$ )、 $\delta$  1.32 のブロード singlet はブロード quartet ( $J=12\text{Hz}$ ) に変化した。このことから、前者のピークを 4'eq のメチレン水素、後者のピークを 4'ax のメチレン水素に帰属した。<sup>39)</sup>

*N*-(1- $\beta$ -Carbolinylacetyl)-piperidine (13) の  $^1\text{H-NMR}$  を、 $\text{CDCl}_3$  溶媒中常温で測定したところ、アミドによる回転障害<sup>40)</sup> のために、piperidine 環の 2' 位は 2'a 位と 2'b 位、3' 位は 3'a 位に 3'b 位とそれぞれ別々のシグナルとして観測された。これらの帰属であるが、 $\delta$  3.68 と  $\delta$  3.53 の triplet のピークは低磁場側に観測されるシグナルがカルボニルの deshield 効果をうけている 2'a 位のメチレン水素に、又高磁場に観測されるシグナルを 2'b 位のメチレン水素に帰属した。つぎにこれらのピークをスピンドカップリングすることにより、 $\delta$  1.28、 $\delta$  1.41、及び  $\delta$  1.51 の quintet のメチレン水素のピークは 3'a 位、3'b 位、及び 4' 位にそれぞれ帰属できた。

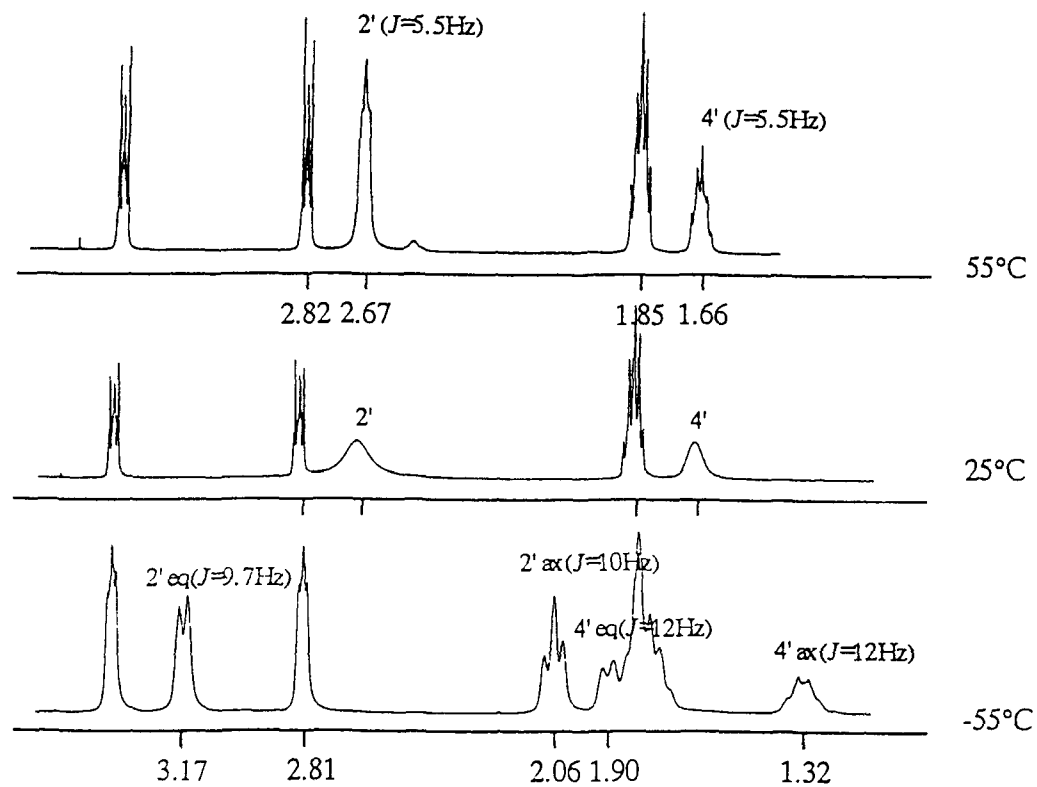


Chart 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum of 1-Piperidinoethyl- $\beta$ -carboline (11) in  $\text{CDCl}_3$

温度変化によって回転エネルギーを計算する目的で溶媒を DMSO-d<sub>6</sub> に代え <sup>1</sup>H-NMR の測定を行なった。Chart 6 に示すように常温測定においては 3' 位のメチレン水素のピークが重なって見られる他は CDCl<sub>3</sub> 溶媒とほとんど同じであった。δ 3.56 (2'a 位) と δ 3.47 (2'b 位) のピークをスピンドカップリングすることにより δ 1.48 が 3'a 位のメチレン水素、δ 1.44 が 3'b 位のメチレン水素であることがわかり、これは CDCl<sub>3</sub> 溶媒中と化学シフト値が逆であった。測定温度を 50°C、60°C、70°C、及び 120°C に変化させて測定した結果を Chart 6 に示す。50°C において 3' 位のメチレン水素のピークが 1 本にブロード化し、70°C において 2' 位メチレン水素のピークが 1 本にブロード化した。これらのピークは 120°C においてシャープなシグナルに変化し、δ 3.53 に 2' 位のメチレン水素が triplet (*J* = 5.5Hz) として、δ 1.45 に 3' 位のメチレン水素が quintet (*J* = 5.5Hz) として観測された。

DMSO-d<sub>6</sub> 溶媒中の <sup>13</sup>C-NMR についても <sup>1</sup>H-NMR と同様に、DMSO-d<sub>6</sub> 溶媒中で温度を変化させて測定を行なった。その結果を Chart 7 に示す。

<sup>1</sup>H-NMR と <sup>13</sup>C-NMR の温度変化によるシグナルの観測結果から coalescence 温度は水素では 70°C、炭素では 150°C であった。これらの結果を、回転エネルギーの計算式 (1) (2) にそれぞれの数値を導入し計算すると、

$$\Delta G^\ddagger = 4.57T (10.32 + \log T/\text{kr}) \cdot 4.19 \quad \text{---- (1)}$$

$$\text{kr} = \pi / \sqrt{2} (v_a - v_b) \text{----- (2)}$$

活性自由エンタルピー ( $\Delta G^\ddagger$ ) は水素では 78.6 kJ/mol (18.76 kcal/mol)、炭素では 78.4 kJ/mol (18.71 kcal/mol) と算出された。一般には <sup>1</sup>H-NMR を用いて coalescence 温度から活性自由エンタルピーを算出するが、<sup>13</sup>C-NMR を用いて算出しても、当然回転エネルギーは同じ値が得られた。<sup>13</sup>C-NMR を用いる時は、coalescence 温度が高く実用性はないけれども算出した値の正当性を確認することができた。

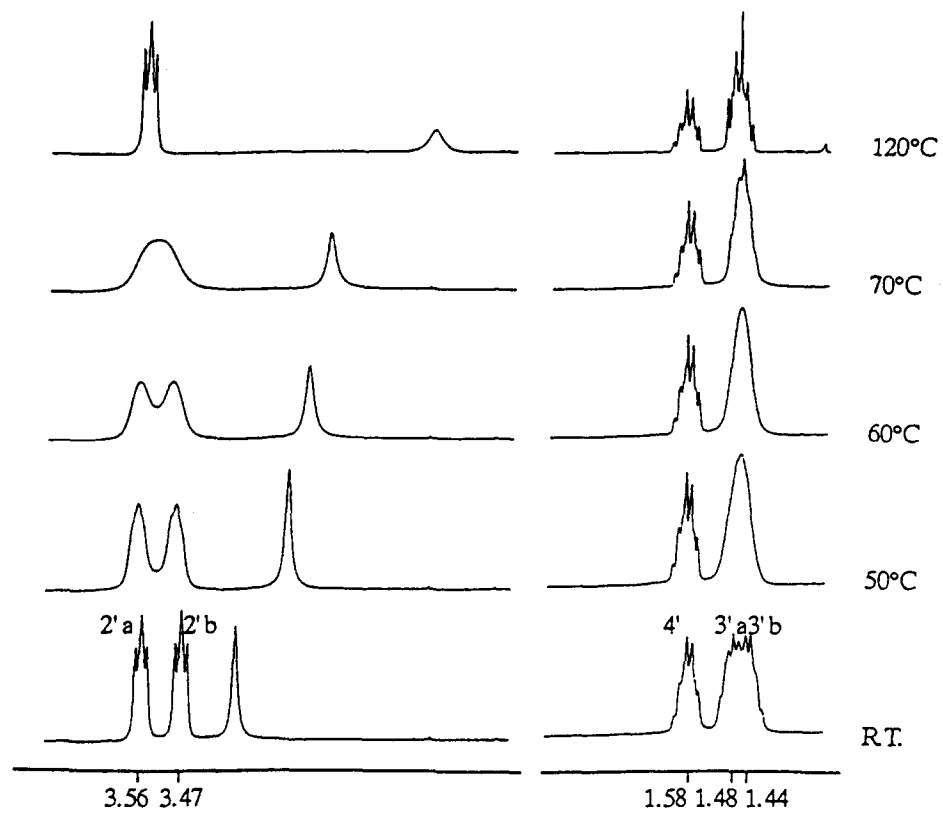


Chart 6  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum of *N*-(1- $\beta$ -Carbolinylacetyl)-1-piperidine (13) in  $\text{DMSO-d}_6$

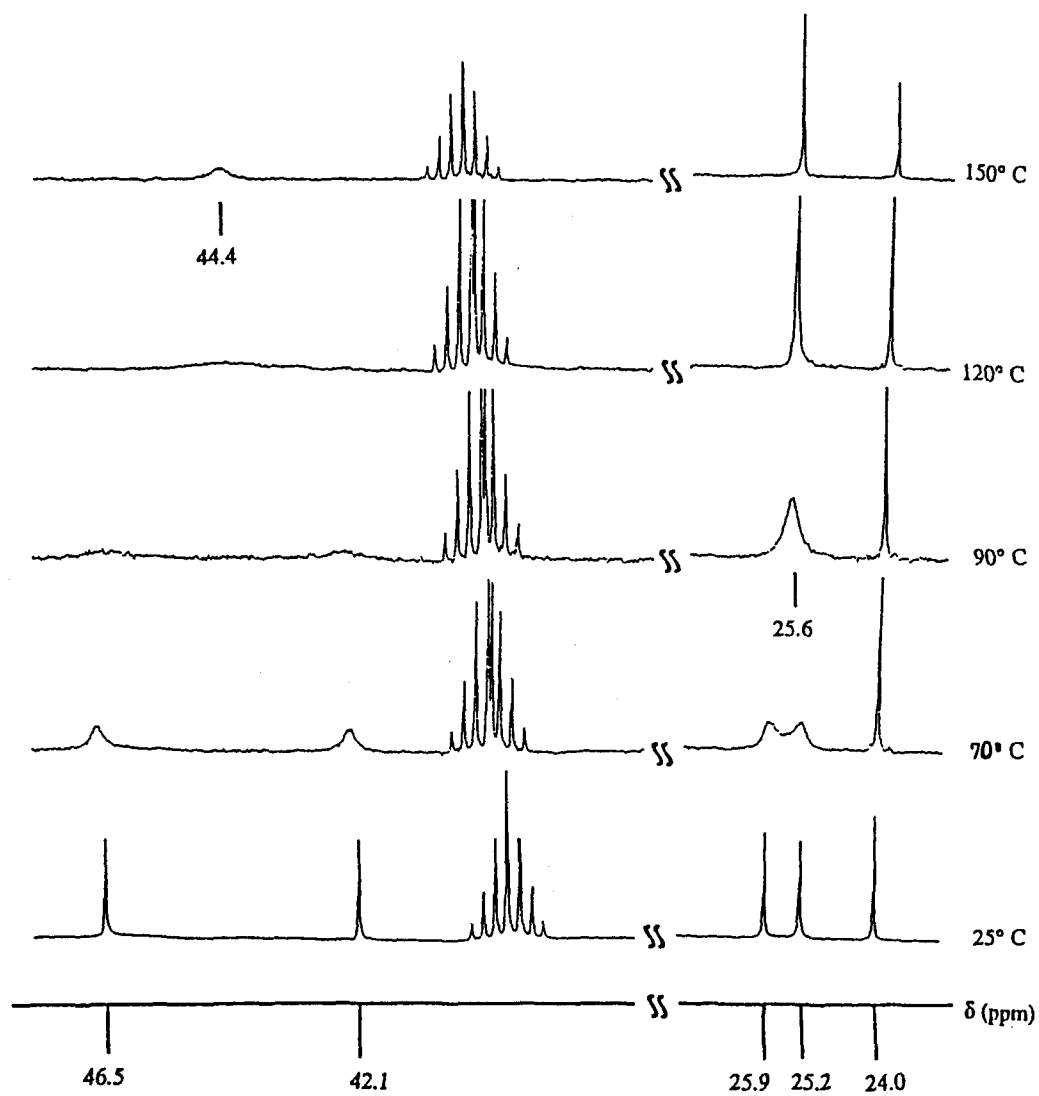


Chart 7  $^{13}\text{C}$ -NMR of *N*-(1- $\beta$ -Calbolinylacetyl)-piperidine (13) in  $\text{DMSO-d}_6$



## 第5節 まとめ

Harman (7) の  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属についてこれまで多くの報告<sup>29-33)</sup> がなされているが、本研究によってはじめて最も信頼される決定的な結果がえられた。Manzamine C (5) 及びその関連化合物 (6 及び 8-13) の  $^1\text{H}$ -NMR 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR についても詳細な検討の結果、スペクトルの帰属ができた。このことは  $\beta$ -カルボリン系アルカロイドの今後の構造解析に極めて有用な示唆を与えるものと考えられる。

Manzamine C 関連化合物のうち piperidinoethyl 構造を有する化合物 (11) は、常温ではシグナルはブロード化しているが、昇温実験によりシャープなシグナルに変化し、<sup>39)</sup> 又、低温実験により axial 水素と equatorial 水素の帰属ができた。他方、*N*-(1- $\beta$ -carbolinylacetyl)-piperidine (13) では回転障害<sup>40)</sup> のために、常温では回転異性体のシグナルが別々に観測されるが、昇温実験により coalescence 温度が測定でき、 $^1\text{H}$ -NMR 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR の両方から回転エネルギーがそれぞれ算出できた。

### 第3章 モノテルペン系インドールアルカロイド (geissoschizine 及び関連化合物) の立体構造

#### 第1節 はじめに

モノテルペン系インドールアルカロイドには、yohimbine (15) に代表されるヨヒンビン型、corynantheine (16) に代表されるコリナンテ型、及び ajmalicine (17) に代表されるヘテロヨヒンビン型 (アジマリシン型) に大別され、これらは loganin (18) を出発原料として生合成される。<sup>41)</sup> 又、これらのアルカロイドは、アカネ科、マチン科、キョウチクトウ科の3つの科に特に多く含まれ、<sup>42)</sup> これらの植物の多くは古くから民間薬として用いられている。

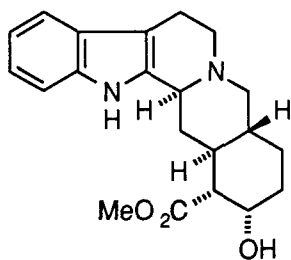
ヨヒンビン型、コリナンテ型、ヘテロヨヒンビン型以外にも、モノテルペン系インドールアルカロイドにはストリキノス型、アスピドスペルマ型、イボガ型、サルパギン型、及びピクラリン型などの、多くのアルカロイドが知られており、これらのアルカロイドの生合成過程では、geissoschizine (19) が生合成中間体として重要な役割をになっていることが知られている。<sup>43)</sup>

Geissoschizine (19) は1958年、Rapoport 等<sup>44)</sup> により *Geissospermum vellosii* (キョウチクトウ科) より単離された二量体インドールアルカロイドの1つ geissospermine (20) を濃塩酸で加水分解することにより最初に得られ、その後1976年、Chatterjee 等<sup>45)</sup> により同じキョウチクトウ科の *Rhazya stricta* DECAISNE の葉から単離された。

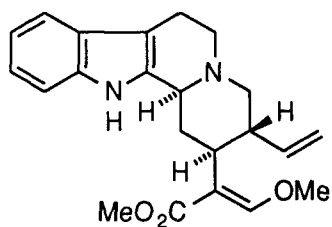
19 は、生合成的に重要なアルカロイドであるため、Winterfeldt、Potier、Zenk 等の機器分析による conformation の研究<sup>46)</sup> や合成研究<sup>47)</sup> が種々行なわれてきた。Conformation に関しては、特に、これまで Winterfeldt、<sup>46c)</sup> Potier、<sup>46d)</sup> Zenk、<sup>46f)</sup> 等により議論がなされており、1976年 Winterfeldt 等<sup>46c)</sup> は geissoschizine の C/D 環が *cis*-quinolizidine 型をとる 19a 式であることを以下のように報告している (Chart 8)。

i) 一般的に *trans*-quinolizidine では IR において  $2700\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$  付近に Bohlmann 帯を示すが、19 ではその Bohlmann 帯が見られないこと。

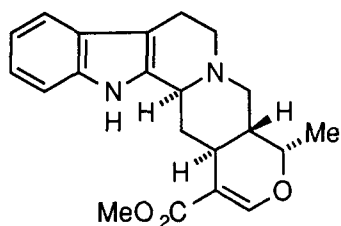
ii) NMR において一般的に *trans*-quinolizidine では  $\delta 3.5$  付近に見られる3位の水素が、19 では  $\delta 4.50$  ( $J = 12.0, 2.0$ ) へ低磁場シフトして現れること。これは *cis*-quinolizidine



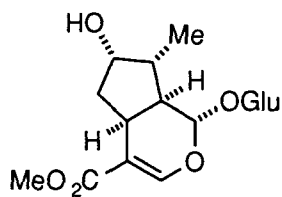
15



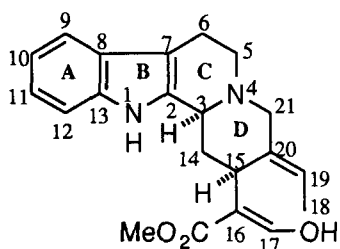
16



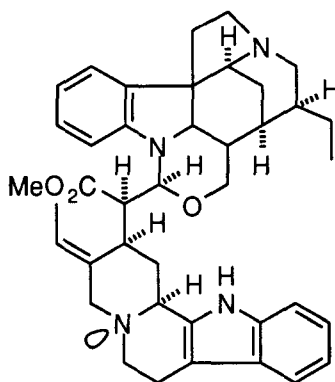
17



18



19



20

型インドールアルカロイドでは3位の水素は  $N_b$  (4位) の lone pair と syn の関係に位置するため、一般に  $\delta$  4.0 より低磁場に現われることが知られている。

iii) もし、**19** の D 環が chair 型であるならば、ethylidene 基のメチル基 (18 位メチル基) と 15 位の equatorial 水素との間には non bonding な立体反発が存在し、これをやわらげるために、D 環は boat 型に変換するだろうと言っている。

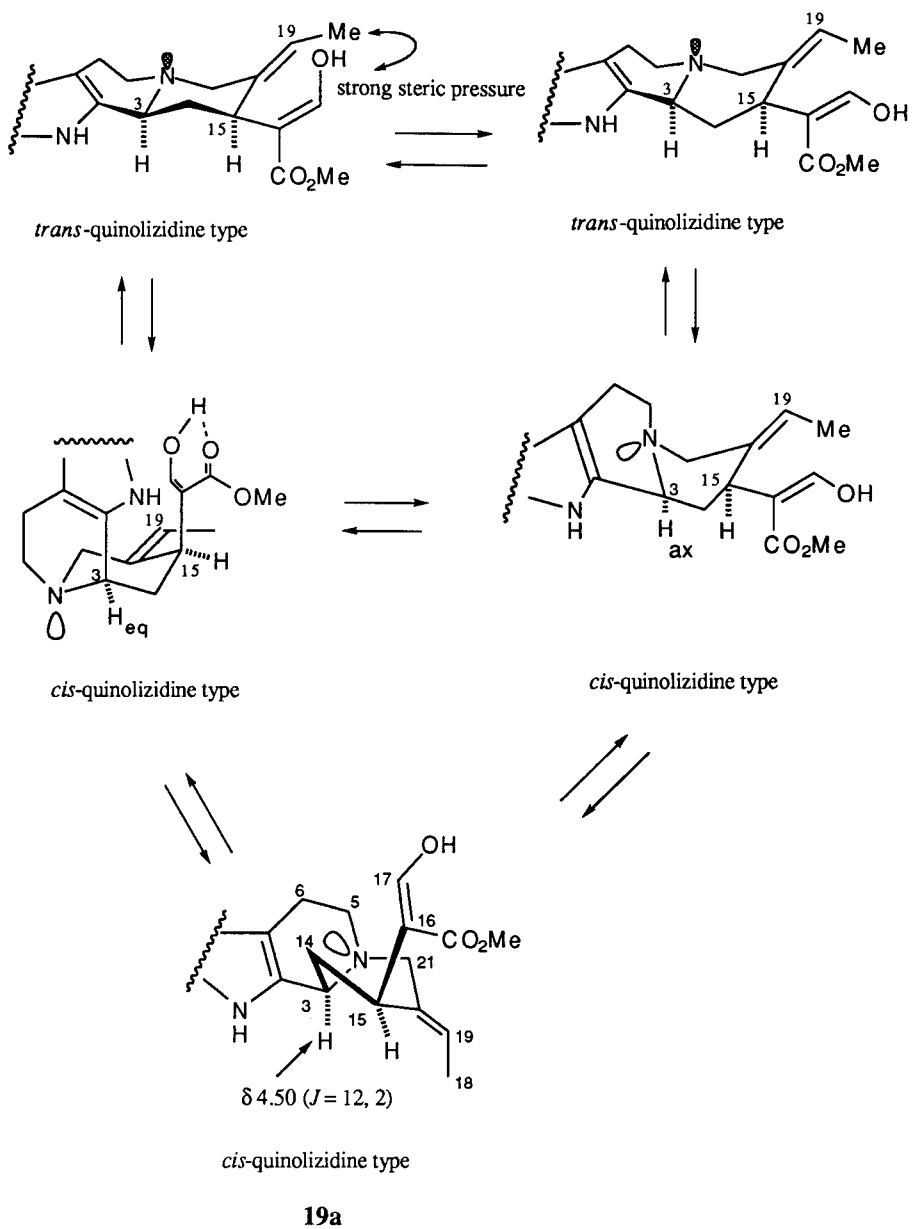


Chart 8

他方、1978年 Wenkert 等<sup>46c)</sup> は、geissoschizine (**19**) と geissospermine (**20**) の  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属を行ない以下のような考察を行なっている (Chart 9)。

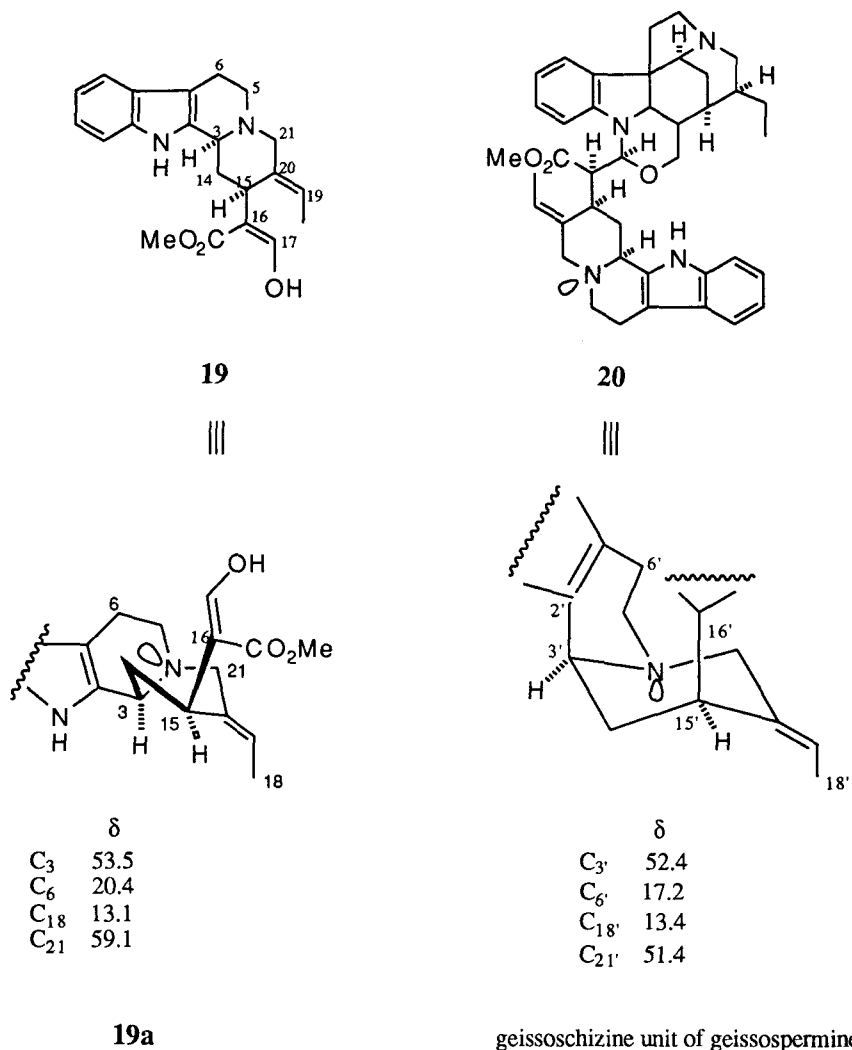


Chart 9

i) **19** の 3 位と 18 位の炭素の化学シフト値はそれぞれ  $\delta$  53.5 及び  $\delta$  13.1 であり *cis*-quinolizidine 型に一致しており、18 位の炭素と 15 位の水素は *cis* の同一平面上に位置している。

ii)  $^{13}\text{C}$ -NMR において 6 位の炭素の化学シフト値は、コリナンテ型インドールアルカロイドでは一般に *trans*-quinolizidine の場合には  $\delta$  20-21、*cis*-quinolizidine の場合には  $\delta$  17 である。*cis* 体の方が 4-5 ppm 程高磁場にシフトしていることが知られており、これは 21 位の炭素による立体圧縮効果によるものであると言われている。実際に **19** の 6 位の炭素の化学シフト値が  $\delta$  20.4 であることを考慮すると *trans*-配置であると推論できる。

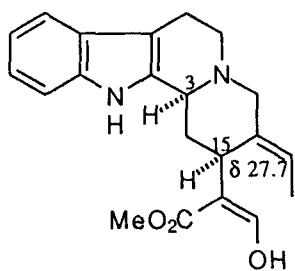
iii) 21 位の炭素の化学シフト値は一般的に、*cis*-quinolizidine では  $\delta$  51 付近に観測されるが、*trans*-quinolizidine では  $\delta$  60 付近に観測される。実際に **19** の 21 位の炭素の化学シフト値は  $\delta$  59.1 であって明らかに *trans*-quinolizidine の値を示している。

iv) 上記の ii) 及び iii) では *trans*-quinolizidine 型と推論されるけれども、D 環が boat 型に変わると C/D 環は **19a** の *cis*-quinolizidine 型と考えることができる。このことは、 $^1\text{H}$ -NMR<sup>46c, 46d</sup>) のデータの値を考えると説明がつくとしている。

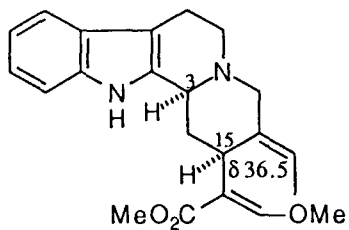
又、1980 年 Zenk 等<sup>46f</sup>) も  $^1\text{H}$ -NMR (270 MHz) による検討の結果、3 位の  $\alpha$  水素と 14 位の  $\beta$  水素の間の二面角とスピンスピン結合定数 ( $J=12$  Hz) から推論すると **19a** の立体構造式が支持されると報告している。

他方、二量インドールアルカロイドである geissospermine (**20**) については、1976 年 Chiaroni 等によって単結晶 X 線構造解析が行なわれ、**20** の結晶中での geissoschizine unit は *cis*-quinolizidine 型で存在すると報告している。<sup>48)</sup>

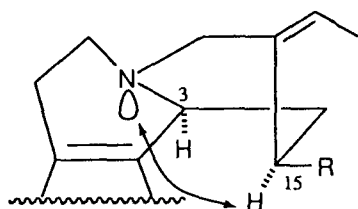
1976 年に Potier 等<sup>46d</sup>) は、geissoschizine (**19**) と geissoschizine methyl ether (**21**) の  $^{13}\text{C}$ -NMR を測定し、15 位の炭素の化学シフト値がそれぞれ  $\delta$  27.7 及び  $\delta$  36.5 であり、**19** の方が 8.6 ppm 高磁場側に観測されることから、15 位の水素が  $N_b$  の electron pair に接近しているための立体圧縮効果によるものであると推論し、**19** の立体構造式は **19b** であると結論した (Chart 10)。



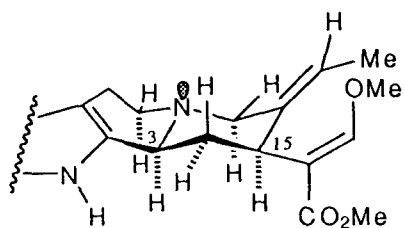
19



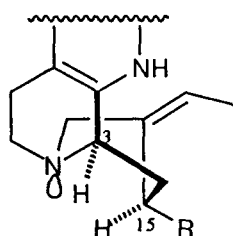
21



19b



21a



19b

*cis*-quinolizidine type

Chart 10

以上のように、現在まで 19 の C/D 環の配置は *cis*-quinolizidine 型が受け入れられている。

## 第2節 Geissoschizine の立体構造

坂井等は、以前からインドールアルカロイドを含有する植物の成分研究及び合成研究を行っており、<sup>49)</sup> それらの研究の一部にアカネ科カギカズラ属のシナカギカズラ *Uncaria rynchophylla* Miq. の成分研究がある。又、漢方薬 "釣藤鈎" は本植物の鈎の部分であり、最近の基礎的研究によれば釣藤鈎を含む処方が本態性高血圧に有効であるとの報告がなされている。<sup>50)</sup> このように薬理作用に対する関心がますます高まるにつれて成分研究が盛んに行なわれ、この結果、シナカギカズラや釣藤鈎には様々なインドールアルカロイドやオキシインドールアルカロイドが含有されていることが判明した。1977年、坂井等はシナカギカズラ (又は釣藤鈎) から geissoschizine methyl ether (**21**) を単離し、IR、UV、<sup>1</sup>H-NMR、CD等のスペクトルデータから **21** の構造を決定した。**21** の methyl ether のメチル基は塩酸で脱メチル化され、得られたヒドロキシル化合物は Winterfeld から分与をうけた geissoschizine (**19**) の標品と同定することができた。<sup>49d)</sup> しかしここで得られた **21** の C/D 環の配置は、*cis*-quinolizidine 型とされている **19** とは逆の *trans*-quinolizidine 型であった。以上の結果から、なぜ安定な *trans*-quinolizidine 型である **21** を脱メチル化すると、両者の構造には側鎖においてほとんど差が無いにもかかわらず不安定な *cis*-quinolizidine 型である **19** に変化するかという疑問が残された。そこで著者は、坂井等より **21** の分与を受け、高分解能 NMR (500 MHz) 装置を用いて HH-COSY 法、HC-COSY 法、COLOC 法、NOESY 法、差 NOE 法の測定により **21** の立体構造を検討した。**21** を脱メチル化して得られる **19** についても同様に NMR を検討した。**21** 及び **19** の NMR による conformation を詳細に検討した結果、**21** はやはり *trans*-quinolizidine 型であることがわかったが、**19** は *cis*-quinolizidine 型ではなく、安定な *trans*-quinolizidine 型である新しいタイプの立体構造式 (**19c**) をとることを解明した。又、**19** をジアゾメタンでメチル化して得られる *N*<sub>6</sub>-methyl geissoschizine (**22**) の NMR による conformation の検討も行なった。



(1) Geissoschizine Methyl Ether (21) の C/D 環配置

21 は、IR において 2730 と 2800  $\text{cm}^{-1}$  に *trans*-quinolizidine の特長である Bohlmann 帯が観測された。又、 $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルの結果によるそれぞれの水素と炭素の帰属については Table XII 及び XIII に示す通りであり、炭素と水素の相関関係を見る HC-COSY 法によるスペクトルを Chart 11 に示す。

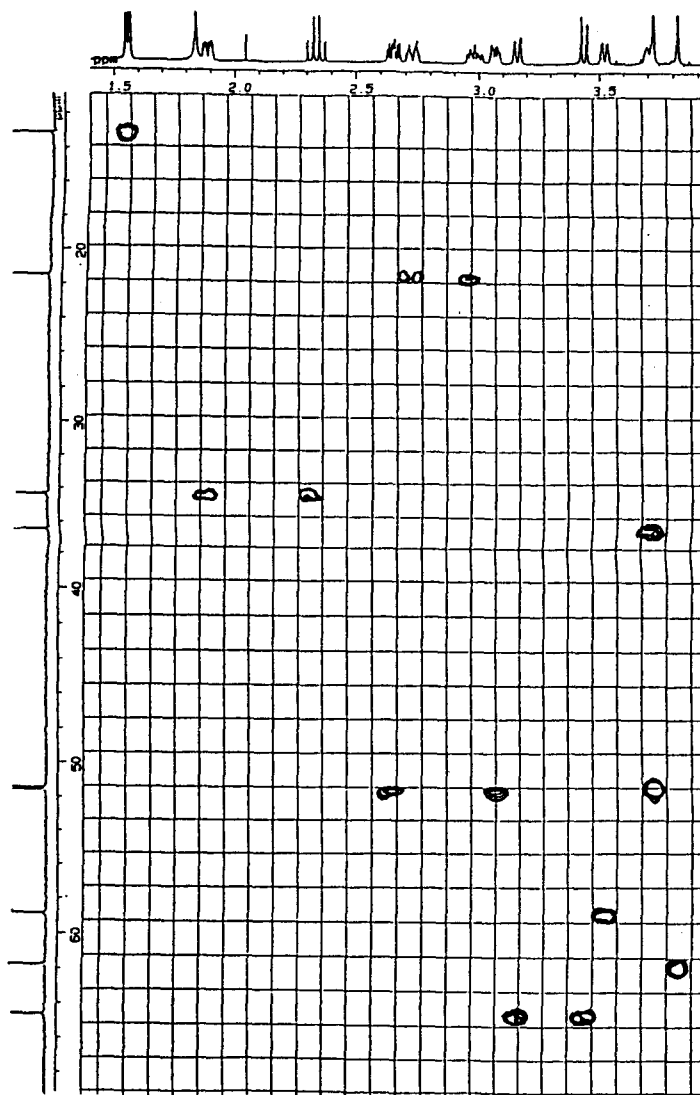


Chart 11 HC-COSY of Geissoschizine Methyl Ether (21)

Table XII <sup>1</sup>H (500 MHz)-NMR Spectral Data (δ) for Geissoschizine (19), Geissoschizine Methyl Ether (21), and N<sub>5</sub>-Methyl Geissoschizine (22) in the Indicated Solvent.

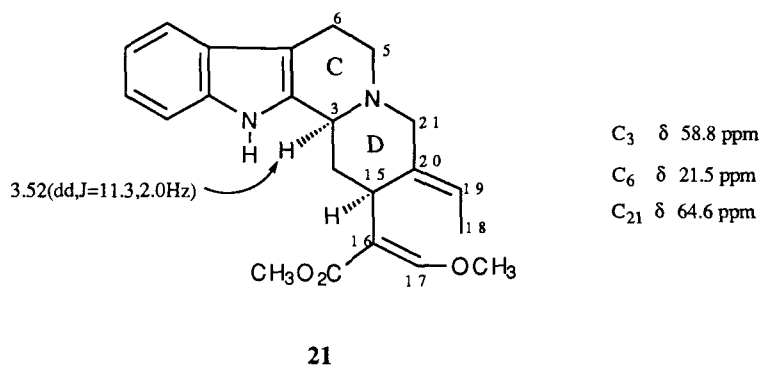
	19 in CDCl <sub>3</sub>			21 in CDCl <sub>3</sub>			22 in CD <sub>3</sub> OD		
	δ	mult	J (Hz)	δ	mult	J (Hz)	δ	mult	J (Hz)
1	7.96	br s	-	7.79	br s	-	D <sub>2</sub> O exchangeable		
3	3.85	dd	11.6, 6.2	3.52	dd like	11.3, 2.0	4.94	br d	13.2
4Me	-	-	-	-	-	-	3.05	m	-
5α	2.72	ddd	11.7, 11.7, 4.1	2.65	ddd	11.1, 9.6, 4.6	3.72	m	-
5β	3.21	dd	11.7, 5.4	3.07	ddd	11.1, 5.4, 3.2			
6α	3.07	dddd	15.6, 11.7, 5.4, 2.2	2.73	br d like	15.0	3.15	dd	16.9, 5.1
6β	2.82	dd like	15.6, 4.1	2.98	dddd	15.0, 9.6, 5.4, 2.0	3.22	m	-
9	7.48	d	8.0	7.46	dd	7.8, 1.2	7.55	d	8.0
10	7.11	td	8.0, 1.1	7.07	td	7.8, 1.2	7.07	td	8.0, 1.1
11	7.16	td	8.0, 1.1	7.11	td	7.8, 1.2	7.16	td	8.0, 1.1
12	7.31	d	8.0	7.26	dd	7.8, 1.2	7.37	d	8.0
14α	2.65	ddd	13.7, 11.3, 6.2	1.89	ddd	12.5, 5.0, 2.0	2.34	ddd	13.2, 5.2, 2.0
14β	2.10	ddd	13.7, 11.6, 1.5	2.33	ddd	12.5, 12.5, 11.3	2.56	ddd	13.2, 13.2, 13.2
15	4.51	dd	11.3, 1.5	3.70	d like	12.5	4.05	m	-
17	7.85	s	-	7.35	s	-	8.66	s	-
18	1.82	dd	6.9, 1.7	1.55	dt	7.2, 1.4	1.74	dt	7.2, 1.9
19	5.41	br q	6.9	5.42	br q	7.2	5.62	br q	7.2
21α	3.18	d	13.4	3.16	dd	12.5, 1.0	4.12	br d	13.2
21β	3.96	dt	13.4, 2.4	3.44	d	12.5	3.92	d	13.2
CO <sub>2</sub> Me	3.69	s	-	3.72	s	-	3.62	s	-
OMe	-	-	-	3.82	s	-	-	-	-

Table XIII  $^{13}\text{C}$  (125MHz)-NMR Spectral Data ( $\delta$ ) for Geissoschizine (19), Geissoschizine Methyl Ether (21), and  $N_b$ -Methyl Geissoschizine (22) in the Indicated Solvent.

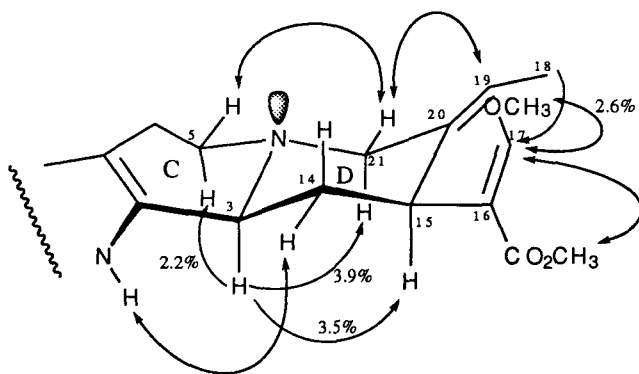
	19 in $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ )	21 in $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ )	22 in $\text{CD}_3\text{OD}$ ( $\delta$ )
2	132.8	134.8	126.8
3	53.5	58.8	66.8
4-Me	-	-	37.1
5	50.5	51.6	61.6
6	20.4	21.5	17.3
7	107.7	108.3	104.0
8	126.5	127.3	125.7
9	118.3	118.1	117.8
10	119.7	119.3	119.4
11	122.1	121.2	122.2
12	110.9	110.7	111.2
13	136.5	136.0	137.1
14	33.8	34.3	27.1
15	27.7	36.4	33.0
16	108.2	112.5	107.5
17	161.2	159.6	159.1
18	13.1	13.1	12.0
19	121.8	120.4	129.0
20	133.2	134.0	126.4
21	59.1	64.6	71.2
C=O	170.4	168.7	169.2
CO OMe	51.2	51.4	50.1
OMe	-	61.7	-

Geissoschizine methyl ether (**21**) の立体構造式は以下の事項から Chart 12 に示すように、**21a** であり、*trans*-quinolizidine 型をとっていることが改めて証明された。

i) **21** の  $^1\text{H-NMR}$  において 3 位の  $\alpha$  水素は  $\delta$  3.52 (dd,  $J=11.3, 2.0\text{ Hz}$ )、 $^{13}\text{C-NMR}$  において 3 位、6 位、21 位の炭素はそれぞれ  $\delta$  58.8、21.5、及び 64.6 に観察された。



**21**



Differential NOE & NOESY

**21a**

Chart 12

ii) **21** の差 NOE 法の実験において、3 位の  $\alpha$  水素 ( $\delta$  3.52) に照射すると 5 位の  $\alpha$  水素 ( $\delta$  2.65) に 2.2%、15 位の  $\alpha$  水素 ( $\delta$  3.70) に 3.5%、21 位の  $\alpha$  水素 ( $\delta$  3.16) に 3.9% の NOE がそれぞれ観測され、又 NOESY 法スペクトルでは 19 位の水素 ( $\delta$  5.42) と 21

位の  $\beta$  水素 ( $\delta$  3.44) 及び 5 位の  $\beta$  水素 ( $\delta$  3.70) と 21 位の  $\beta$  水素 ( $\delta$  3.44) にそれぞれ NOE が観測された。

## (2) Geissoschizine (19) の C/D 環配置

Geissoschizine methyl ether (21) を塩酸により加水分解し 19 を 33.4% の収率で得た。ここで得られた 19 を用いて HC-COSY 法の測定を行なった。19 における 3 級炭素のシグナルは  $\delta$  27.7 と  $\delta$  53.5 にあり、Chart 13 に示すようにそれぞれ  $\delta$  4.51 (dd,  $J=11.3, 1.5$ ) と  $\delta$  3.85 ( $J=11.6, 6.2$ ) に相関ピークが観測された。2 つの炭素の化学シフト値を考えると窒素の隣の炭素の方が低磁場に観測されることから  $\delta$  27.7 が 15 位、 $\delta$  53.5 が 3 位に帰属できる。この結果、 $\delta$  27.7 と相関ピークのある  $\delta$  4.51 の水素は今までの研究者らによって 3 位に帰属<sup>46)</sup> されていたがこれは間違いであり、正しくは 15 位であることが判明した。

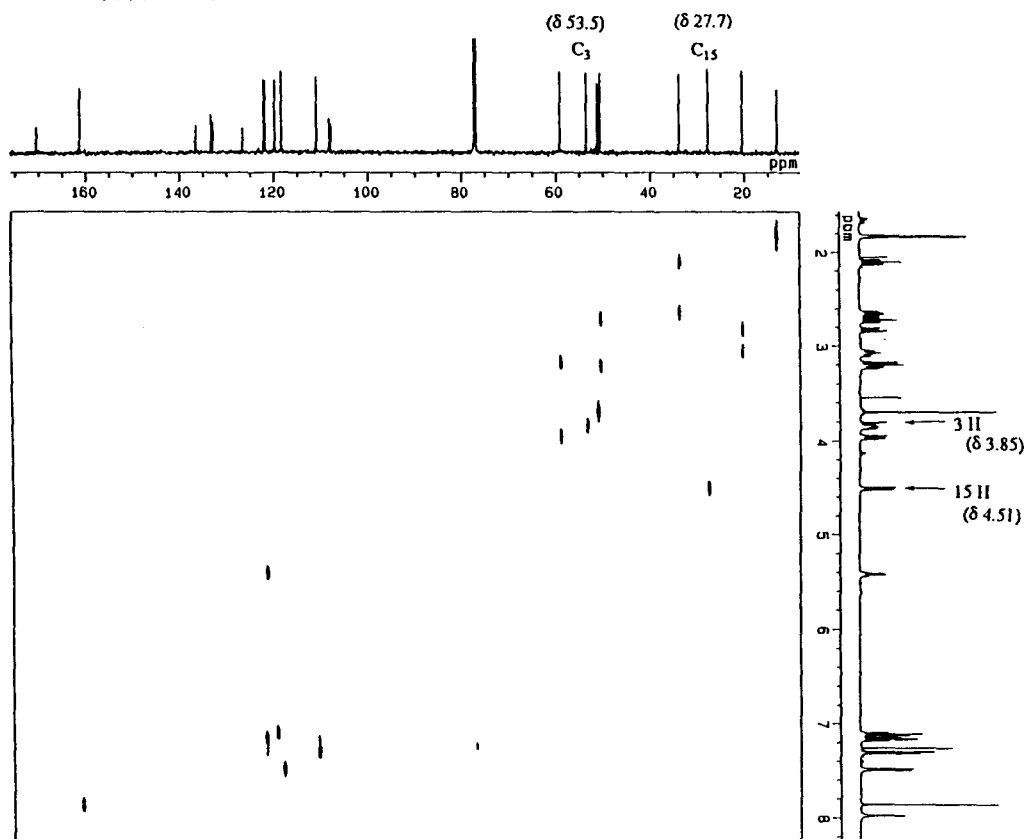


Chart 13 HC-COSY of Geissoschizine (19)

このことをさらに証明するために、ロングレンジ異種核間相関関係を観測する COLOC 法の測定を行なった。即ち Chart 14 に示すように、 $\delta$  4.51 (dd,  $J=11.3, 1.5$  Hz) の 15 位の水素は 16 位 ( $\delta$  108.22,  $^2J_{CH}$ )、17 位 ( $\delta$  161.2,  $^3J_{CH}$ )、20 位 ( $\delta$  133.2,  $^2J_{CH}$ )、21 位 ( $\delta$  59.1,  $^3J_{CH}$ )、及びエステルカルボニル ( $\delta$  170.4,  $^3J_{CH}$ ) の炭素との間に相関ピークが観測された。この事実は  $\delta$  4.51 (dd,  $J=11.3, 1.5$  Hz) のシグナルが従来信じられていた 3 位ではなく 15 位の水素であることの証拠である。すなわち、今まで 15 位とされていた  $\delta$  3.85 (dd,  $J=11.6, 6.2$  Hz) のシグナルが 3 位の水素であり、この化学シフト値は *trans*-quinolizidine 型の 3 位の水素として妥当な値であることがわかった。

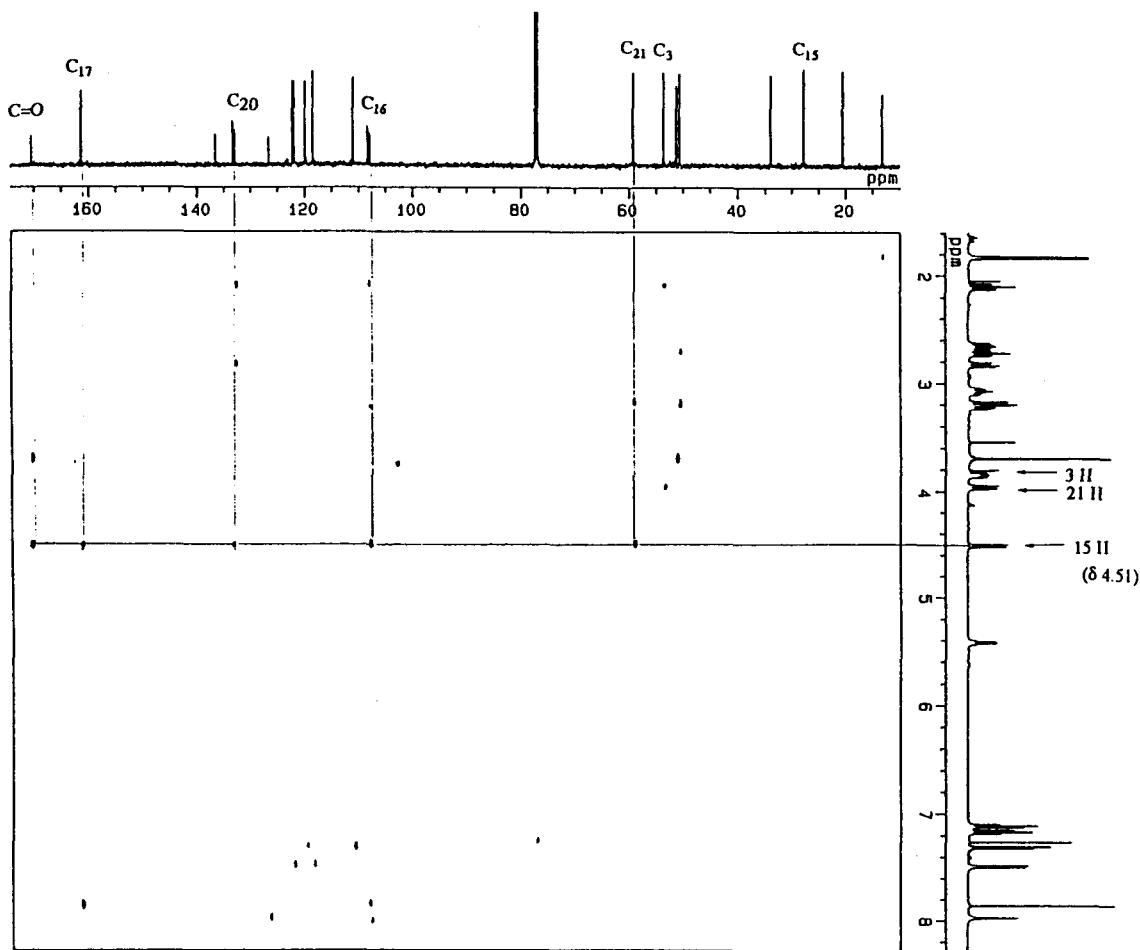


Chart 14 COLOC (8Hz) of Geissoschizine (19)

そしてスピンスピン結合定数 ( $J_{3-14\alpha} = 6.2$ ,  $J_{3-14\beta} = 11.6$ ,  $J_{15-14\beta} = 1.5$ ,  $J_{15-14\alpha} = 11.3$  Hz) と、差 NOE {21 $\alpha$ -H と 19-H (4.0 %), 15-H と 18Me (11.5 %), 21 $\alpha$ -H と 5 $\alpha$ -H (4.0 %), 21 $\alpha$ -H と 3-H (5.0 %), 14 $\alpha$ -H と  $N_a$ -H (4.2 %)} の結果から、Chart 15 に示すように D 環は twist boat 型である **19c** の立体構造が考えられる。

Geissoschizine (**19**) が **19c** の立体構造をとるとすると、これまで矛盾していた様々のことが以下のように説明できる。

i) IR において Bohlmann 帯が見られないことと、UV スペクトルにおいて中性溶液中で 270 nm と比較的強い enolate anion の存在が示されることは、Winterfeldt 等<sup>46)</sup> の議論以前の 1969 年 van Tamelen の指摘している<sup>51)</sup> \* ように、basic な 3 級窒素と acidic な enol 性水酸基との分子内水素結合に由来していると考えられる。

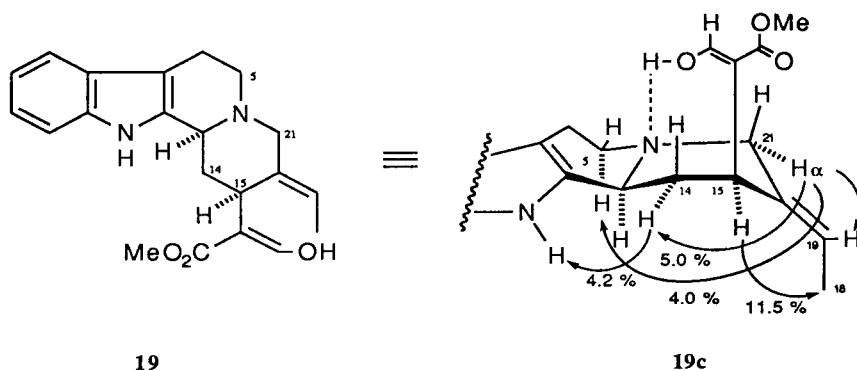


Chart 15

\* van Tamelen 等は geissoschizine (**19**) について以下の指摘をしている。**19** の D 環は boat 型か twist 型で存在する。これは i) **19** の中性溶液中の UV スペクトルは強い enolate anion の吸収を示すことから "zwitterionic species" か D 環が "twist" になり acidic enol と basic nitrogen が水素結合を形成している。ii) IR でエステルカルボニルの吸収が  $1681\text{ cm}^{-1}$  と一般的な  $\alpha$ -ヒドロキシメチレンエステルの  $1664\text{--}1653\text{ cm}^{-1}$  より高波数に見られることから、enolic OH がエステルカルボニルと強い水素結合はしていないことを意味している。iii) NMR において  $\delta 4.48$  (br d,  $J=12$  Hz) の低磁場にある水素は 3 位か 15 位の水素と考えられる。15 位と考えるなら、allylic な三級の、quasi-equatorial となった 15 位のプロトンは低磁場シフトしてもよい。あるいは、D 環が boat 型の時に 3 位の axial 水素が *trans* annular ethylidene double bond により deshield され低磁場シフトしたものと説明でき、D 環が chair form だとこの効果は期待できない。

ii) 15 位の水素が  $\delta$  4.51 と特に低磁場に現われることは、2 つの allylic 位に位置するというだけでなく、エステルカルボニル基の  $sp^2$  平面からのアニトロピー効果によることで説明できる。すなわち、 $C_{15-16}$  の single bond の自由回転が  $N_b$  との水素結合によって束縛されるため 15 位の水素がエステルカルボニルの  $C=O$  と同一平面に位置し、カルボニルにより deshield されるためである。この水素結合形成のために、15 位における大きな側鎖が D 環から axial に立ち、環外にある  $\beta$ -hydroxyacrylate 基と 18 位メチル基との立体障害が消滅している。

iii)  $^{13}C$ -NMR (Table XIII 参照) において、**19** の 3 位と 21 位の炭素は、**21** に比べそれぞれ 5.3 ppm 及び 5.5 ppm 高磁場シフトしている。これは、**21** において存在した 1,3-diaxial な水素整列<sup>52)</sup> が D 環の conformational な変化によって、**19** では消滅したことで説明できる。

iv) 15 位の炭素が **19** では  $\delta$  27.7 と **21** の  $\delta$  36.4 と比べ 8.7 ppm も高磁場シフトしている。従来このことは、 $15\alpha$  位の水素と  $N_b$  の立体圧縮によるものと説明されていた。しかしながら、17 位の水酸基と  $N_b$  の lone pair による水素結合の形成により、D 環が deformed boat 型をとり **21** の時に存在した環外の 2 つの側鎖による立体障害が消滅したと推察できる。差 NOE 法の実験において 15 位の水素に照射した時、18 位のメチル基に 11.5% の NOE が観測されることから、D 環が deformed boat 型をとることにより、15 位の水素と 18 位の水素間に強い  $\gamma$ -立体相互作用が生じるため 15 位の炭素が大きく高磁場シフトしていると説明できる。

### (3) $N_b$ -Methyl Geissoschizine (**22**) の C/D 環配置

**19** を MeOH 中ジアゾメタンを用いてメチル化すると **22** を 81% の収率で与えた。このものは、以下の事実から Chart 16 に示すように geissoschizine methyl ether (**21**) と同様の立体配置 (*trans*-quinolizidine 型) をとっていることがわかる。<sup>53)</sup>

i) 差 NOE 法の実験において  $N_b$ -メチル基に照射すると、 $14\beta$  水素に 2.7% の NOE が、3 位の水素に照射すると、 $21\alpha$  位の水素に 5.8%、 $15\alpha$  位の水素に 4.7%、 $5\alpha$  位の水素に 3.7% の NOE が観測された。

ii) 15 位の炭素の化学シフト値が  $\delta$  33.0 であること、 $^1H$ -NMR において  $N_b$  が正電荷を帯びていることにより、3 位、5 位、21 位の水素が **21** に比べ低磁場シフトしてい



るものの、14β位の水素が、3α位、14α位、15α位の水素と  $J=13.2\text{ Hz}$  でカップリングしている。

iii) 両者のスピンスピン結合のパターンを比較してみると、**22** においては、**19** と異なり、 $N_b$  electron pair と enol 水酸基間の分子内水素結合が形成できなくなっている。

$N_b$ -Methyl geissoschizine (**22**) の  $^1\text{H}$ - 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属は Table XII と XIII に示す。

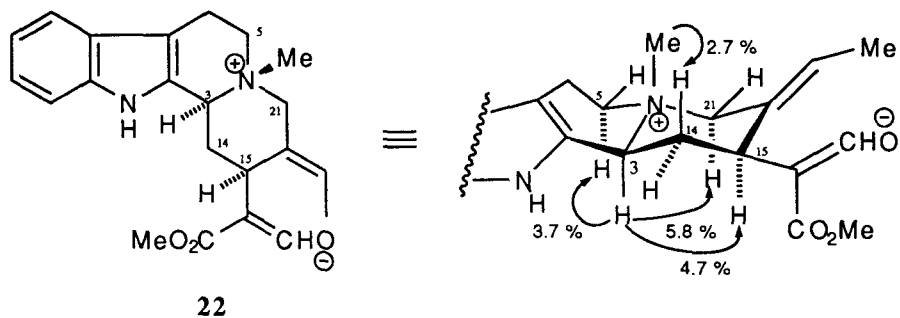


Chart 16

### 第3節 まとめ

$^1\text{H}$ -及び $^{13}\text{C}$ -NMRを詳細に検討することにより、geissoschizine (**19**)、geissoschizine methyl ether (**21**)、及び  $N_b$ -methyl geissoschizine (**22**) の立体構造を明らかにすることができた。特に、**19** の立体構造は従来言われていた *cis*-quinolizidine型ではなく、**21** や **22** と同じ *trans*-quinolizidine型であり、新しい立体構造式 **19c** であることが解明できた。これは、異種核間相関法 (HC-COSY法) とロングレンジ異種核間相関法 (COLOC法) の測定から今まで3位に帰属していた  $\delta$  4.51 の水素が、実際には15位であることが判明したことによるものである。これによって **19** に関して今まで解決できなかった溶液中での矛盾した様々の現象をすべて解明できた。

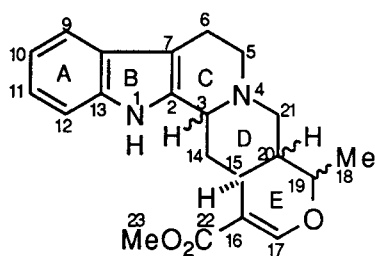
## 第4章 ヘテロヨヒンビン型オキシインドールアルカロイド の12種の立体構造異性体とその構造解析

### 第1節 はじめに

ヘテロヨヒンビン型インドールアルカロイドはアカネ科、マチン科、キョウチクトウ科の3科に多く含まれ<sup>42)</sup>、これらの科に属する植物には古くから民間薬として用いられているものが多い。

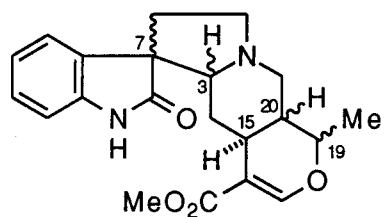
ヘテロヨヒンビン型インドールアルカロイドは一般式(I)で示されるように3, 15, 19, 及び20位の4ヶ所に不斉中心をもつので、理論的には16種の光学異性体の存在が考えられる。

Chart 17に示すようにloganin(23)からstrictosidine(24)を經由して生合成されるヘテロヨヒンビン型インドールアルカロイドは24の15位の配置がSであるため<sup>41)</sup>一般に生成するアルカロイドはすべて、15位の立体は $\alpha$ 配置である(Wenkert則)<sup>54)</sup>。実際にヘテロヨヒンビン型インドールアルカロイド(I)では15位を除くと不斉炭素は3位、19位、20位の3個になるので立体異性体は8種可能であり、これらの異性体はすべて天然から単離され構造も決定されている(Chart 18)<sup>55)</sup>。



(I)

heteroyohimbine type indole alkaloid



(II)

heteroyohimbine type oxindole alkaloid

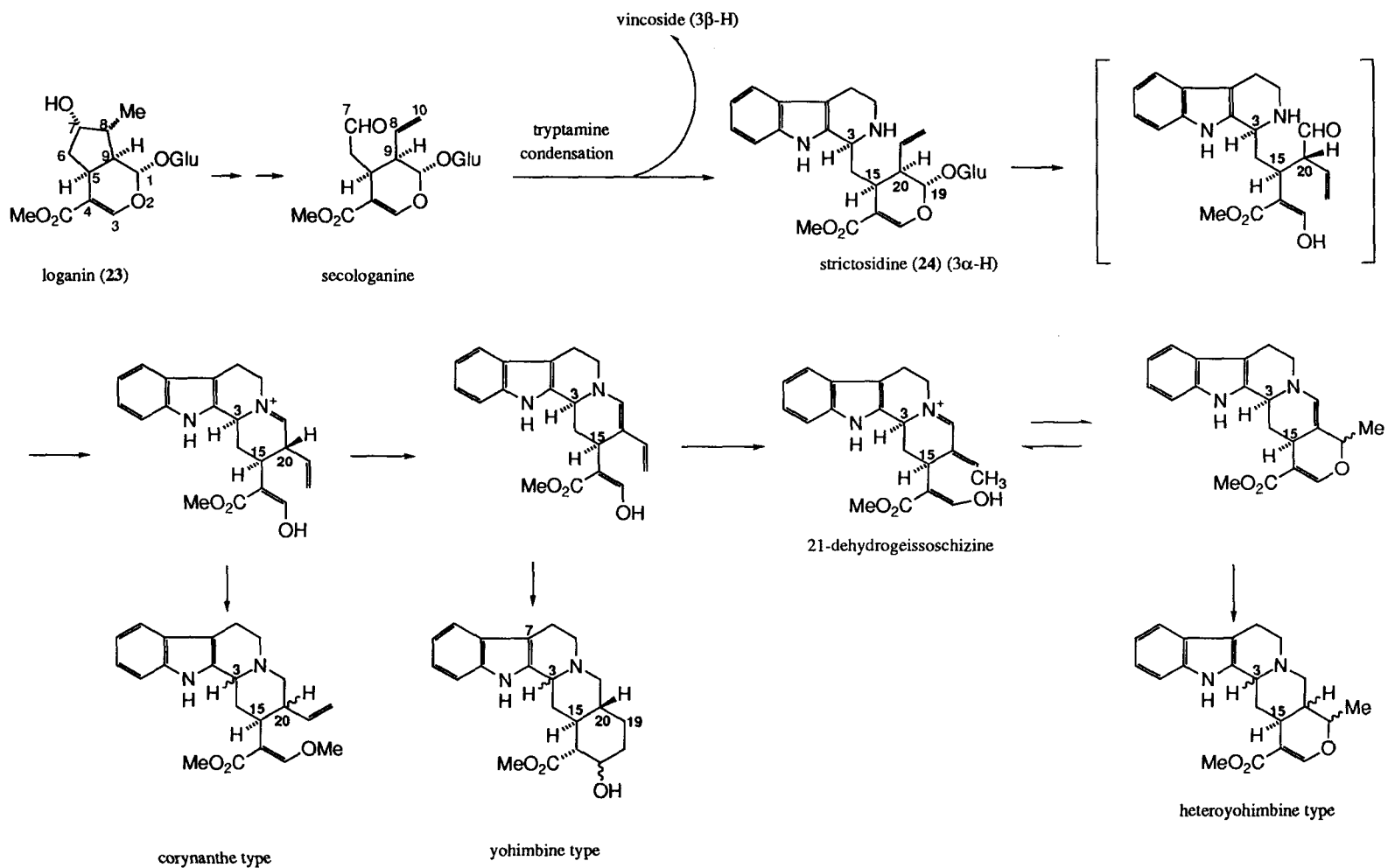
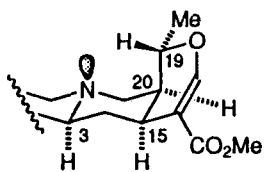
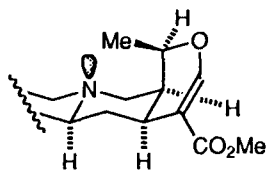


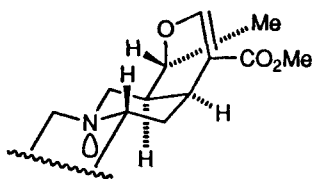
Chart 17



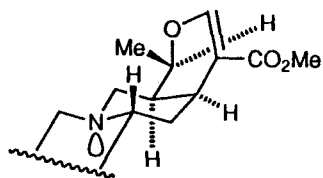
tetrahydroastonine (25)



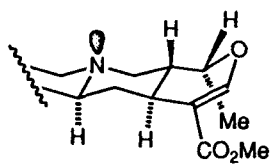
rauniticine (26)



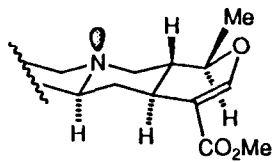
akuammigine (27)



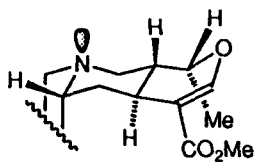
3-isorauniticine (28)



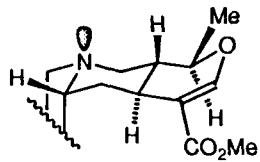
ajmalicine (29)



19-epiajmalicine (30)



3-isoajmalicine (31)



3-iso-19-epiajmalicine (32)

Chart 18

ヘテロヨヒンビン型オキシインドールアルカロイドは一般式 (II) で示され、生合成的には、I が酸化されたもので、アカネ科の *Mitragyna* 属や *Uncaria* 属の植物に多く存在している。<sup>56)</sup> 又、この I から II への変換は、実験室的には古くから知られ、<sup>57)</sup> Chart 19 に示すような機構によってインドールアルカロイド (I) からオキシインドールアルカロイド (II) が生成する。植物体内でも類似の酸化過程が考えられる。

Preparation of oxindoles from indoles

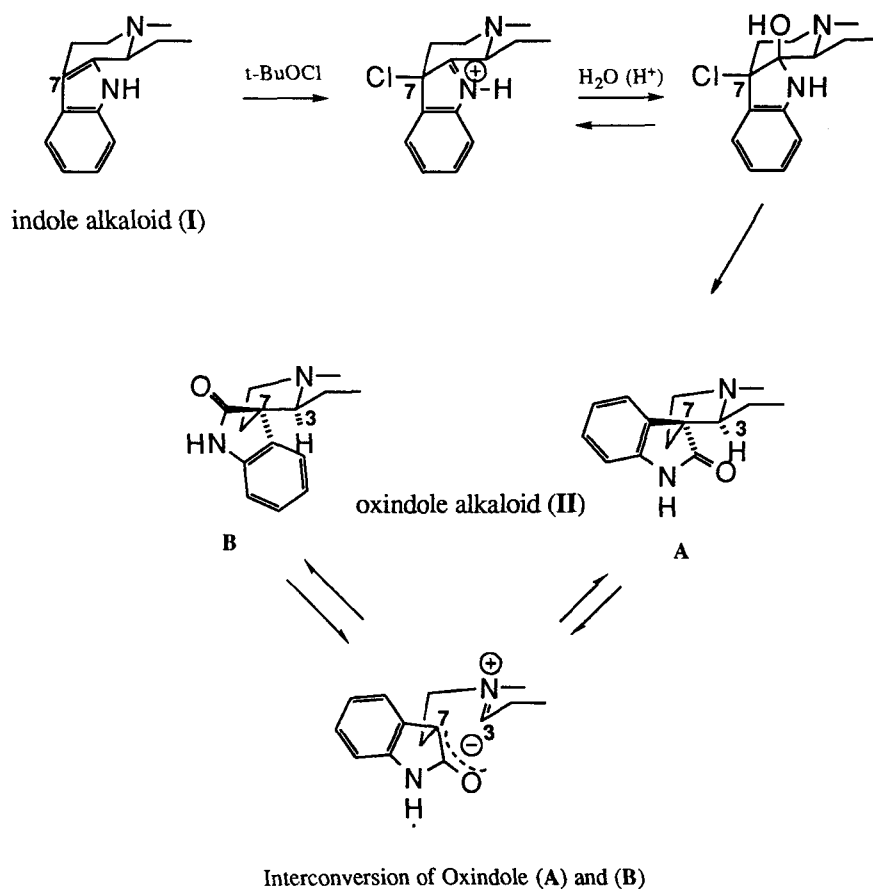
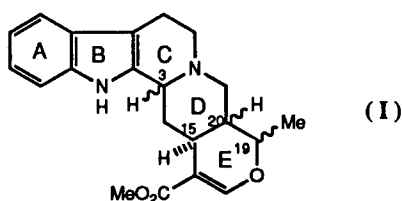


Chart 19

II には、不斉中心が 3, 7, 15, 19, 20 位に 5ヶ所存在するため、理論的には 32 種の異性体が考えられるが、I の場合と同様に Wenkert 則<sup>54)</sup>により 15 位の配置は、 $\alpha$  であるため 16 個の異性体が可能になる。

Shamma 等は,<sup>55)</sup> ヘテロヨヒンビン型インドールアルカロイド(I) の立体異性体 8 種の立体構造を論じる際に 3 位と 20 位の水素の配置の組合せより *allo* ( $\alpha, \alpha$ )、*epiallo* ( $\beta, \alpha$ )、*normal* ( $\alpha, \beta$ )、及び *pseudo* ( $\beta, \beta$ ) の 4 種に大分類し、続いて 19 位の配置により *S* ( $\beta$ )、*R* ( $\alpha$ ) に分け合計 8 種に分類した。(Table XIV)

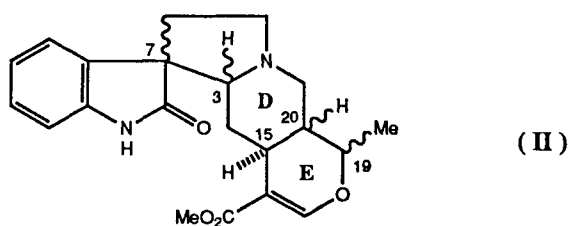
Table XIV The Eight Stereoisomers of Heteroyohimbine-Type Indole (I)



Name	C3	C20	Conf. of D/E	C19	Compound	No. of Comp.
<i>allo</i>	$S(\alpha)$	$S(\alpha)$	<i>cis</i>	$S(\beta)$	tetrahydroalstonine	25
				$R(\alpha)$	rauniticine	26
<i>epiallo</i>	$R(\beta)$	$S(\alpha)$	<i>cis</i>	$S(\beta)$	akuammigine	27
				$R(\alpha)$	3-isorauniticine	28
<i>normal</i>	$S(\alpha)$	$R(\beta)$	<i>trans</i>	$S(\beta)$	ajmalicine	29
				$R(\alpha)$	19-epiajmalicine	30
<i>pseudo</i>	$R(\beta)$	$R(\beta)$	<i>trans</i>	$S(\beta)$	3-isoajmalicine	31
				$R(\alpha)$	3-iso-19-epiajmalicine	32

オキシインドールアルカロイド(II)でもIと同様の考え方で、はじめ4種に大分類し、続いて19位の配置によりS(β)、R(α)に分け、さらに7位の配置でSとRに分け、合計16種に分類される。<sup>58)</sup> (Table XV)

Table XV The Twelve Stereoisomers of Heteroyohimbine-Type Oxindole (II)



Name	C3	C20	Conf. of D/E	C19	C7	Compound	No. of Comp.
<i>allo</i>	S (α)	S (α)	<i>cis</i>	S (β)	S	uncarine E (isopteropodine)	33
					R	uncarine C (pteropodine)	34
				R (α)	S	rauniticine- <i>allo</i> -oxindole A	35
					R	rauniticine- <i>allo</i> -oxindole B	36
<i>epiallo</i>	R (β)	S (α)	<i>cis</i>	S (β)	S	uncarine D (speciophylline)	37
					R	uncarine F	38
				R (α)	S	rauniticine- <i>epiallo</i> -oxindole A	39
					R	rauniticine- <i>epiallo</i> -oxindole B	40
<i>normal</i>	S (α)	R (β)	<i>trans</i>	S (β)	S	isomitraphylline	41
					R	mitraphylline	42
				R (α)	S	uncarine A (isoformosanine)	43
					R	uncarine B (formosanine)	44
<i>pseudo</i>	R (β)	R (β)	<i>trans</i>	S (β)	S	-	
					R	-	
				R (α)	S	-	
					R	-	



しかしながら、I の時には存在可能である *pseudo* 型は、II では立体が非常に込みいるため存在が考えられない。事実現在までに *pseudo* 型のオキシインドール化合物は天然品としても、合成品としてもいまだ発見されていない。それは *pseudo* 型は、Chart 20 に示すように7位の配置が *R* 配置 A であっても反対の *S* 配置 B であっても indole 部分と D/E 縮合環が立体障害による反発によって、中間体構造 C を経るので *normal* 型 D に変換してしまうと考えられる。<sup>58)</sup>

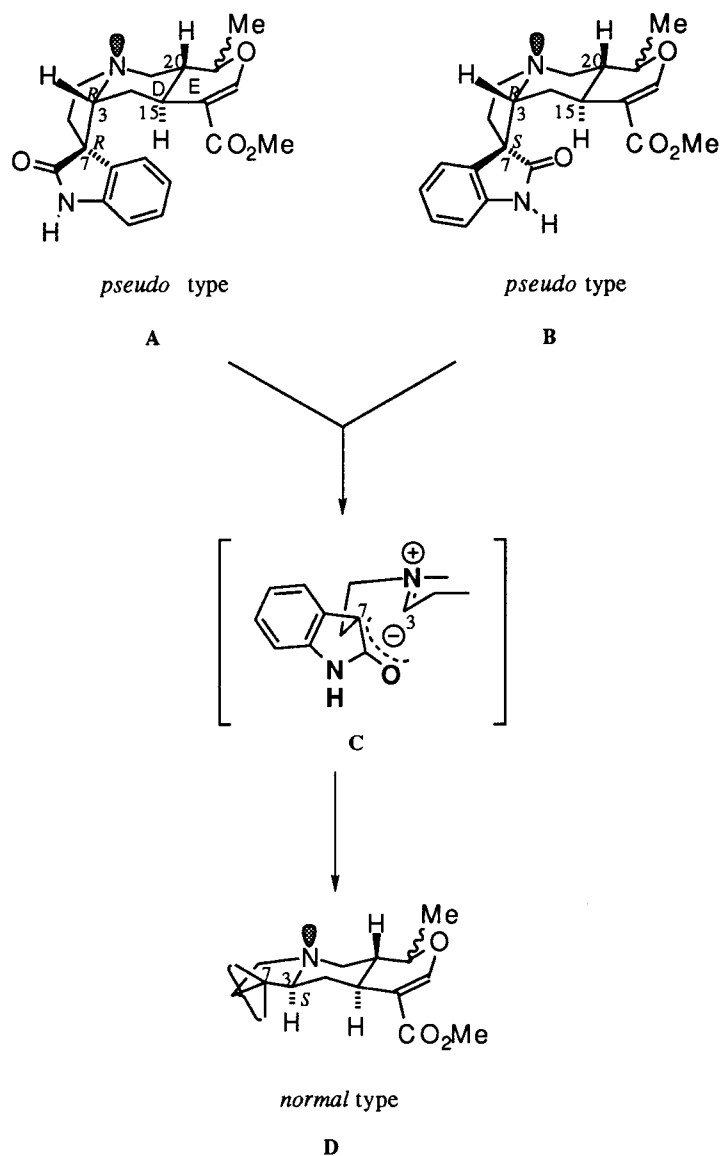


Chart 20

1968年 Beecham は、II の異性体について、それまでに天然より単離された化合物として isopteropodine (33)、pteropodine (34)、isomitraphylline (41)、mitraphylline (42)、isoformosanine (43)、及び formosanine (44) の6種と、インドールアルカロイドの rauniticine (26)<sup>59)</sup> から誘導された化合物として<sup>60)</sup> rauniticine-*allo*-oxindole A (35) 及び B (36)、rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39) 及び B (40) の4種の立体構造式を示した。<sup>61)</sup>

一般式 (II) に相当する ヘテロヨヒンビン型オキシインドールアルカロイドには、実際には天然から単離された 33、34、35、uncarine D (speciophylline) (37)、uncarine F (38)、41、42、43、及び 44 の9種があり、又インドールアルカロイドから合成された 36、39、40 の3種がある。合計 12種が II のすべての構造異性体である。

以上 12種の構造異性体について次のような報告がなされている。

41、42、43、及び 44 の単離、構造、立体については、Saxton<sup>56)</sup> の総説のなかで述べられている。

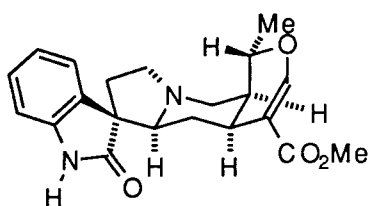
41 及び 42 は、1907年 Hooper<sup>62)</sup> により *Mitragyna parvifolia* から単離され、その立体構造については、すでに立体配置が決まっているインドールアルカロイドの ajmalicine (29)<sup>63)</sup> からオキシインドール体に誘導し構造が決定されている。<sup>60)</sup>

43 及び 44 は、1941年 Kondo 等<sup>64)</sup> により *Uncaria kawakamii* から単離され、Nozoe<sup>65)</sup> により II の構造と同一平面構造を持つことが示された。又、44 は、1936年 Raymond<sup>66)</sup> により *Ouroparia formosana* から単離されている formosanine と同じであることが、1966年 Seaton 等<sup>67)</sup> により解明された。

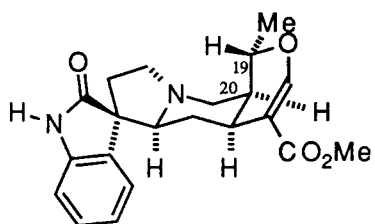
34 と 37 は、1966年 Johns 等<sup>68)</sup> により *Uncaria bernaysii* と *Uncaria ferrea* から単離され、19位と20位の水素のスピン-スピン結合定数の測定により、34 では  $J_{19-20}$  値が 12 Hz であることから、19位と20位の水素は *trans* diaxial であり、37 は 1.2 Hz であることから、*trans* diequatorial であると報告されている。又 18位のメチル基の化学シフト値が、34 では  $\delta$  1.35、37 では  $\delta$  1.22 であり、後者のメチル基は E 環の二重結合で shield されて、高磁場シフトしていると考えられ、立体構造式が提出されている。

33、34、37、38、43、及び 44 は、1968年 Beecham 等<sup>61)</sup> によって *Uncaria bernaysii* F. Muell と *Uncaria ferrea* D.C. から単離された。これら化合物の 18位のメチル基と 19位の水素の化学シフト値、及び 19位と 20位の水素のスピン-スピン結合定数の測定

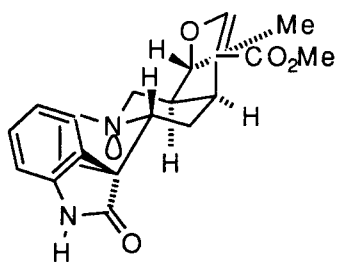
により、**33** 及び **34** は  $J_{19-20} = 11 \text{ Hz}$  であることから *trans* diaxial、**37** と **38** では  $J_{19-20} = 1.5 \text{ Hz}$  であることから *trans* diequatorial、そして **44** は  $J_{19-20} = 9.0 \text{ Hz}$  であることから *trans pseudo* diaxial の配置を持つことが報告された (Chart 21)。



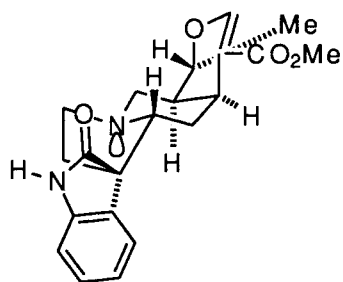
uncarine E (isopteropodine) (**33**)



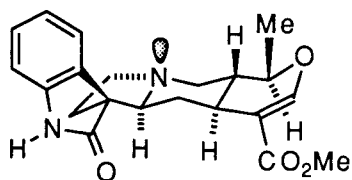
uncarine C (pteropodine) (**34**)



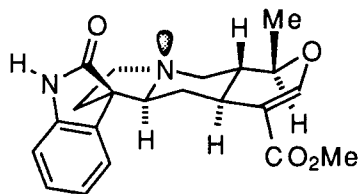
uncarine D (speciophylline) (**37**)



uncarine F (**38**)



uncarine A (isoformosanine) (**43**)



uncarine B (formosanine) (**44**)

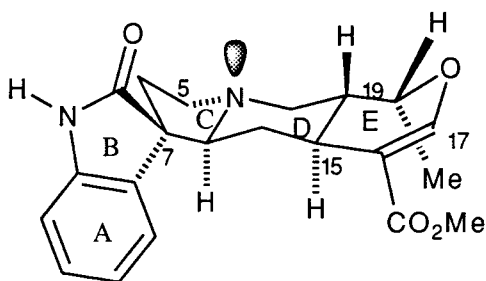
Chart 21

又、1983年 Supavita 等<sup>69)</sup> は *Uncaria elliptica* (Rubiaceae) から天然品として初めて **35** を単離し、1986年 Alam 等<sup>70)</sup> は海洋復足動物 *Nerita albicilla* L. (Neritidae) から **33** を単離し、それぞれ <sup>1</sup>H- 及び <sup>13</sup>C-NMR を用いて構造解析を行なっている。以上のように個々の化合物についての研究は行なわれているが、全ての異性体 12 種に関して同時に、しかも、高分解能 NMR による異種核間相関法を用いて徹底的に比較、検討した例はない。

そこで著者は 12 種の異性体に関して Shamma 等<sup>58)</sup> の提案に基づき *normal* 型、*epiallo* 型、*allo* 型の 3 つのグループに分類し、<sup>1</sup>H-NMR では NON 法、HH-COSY 法、RHH-COSY 法、NOESY 法の測定を、<sup>13</sup>C-NMR では COM 法、DEPT 法、HC-COSY 法 (又は HMQC 法か HSQC 法)、COLOC 法 (又は HMBC 法) の測定を行い、必要に応じてスピンドカップリング法、三重共鳴法、HOHAHA 法、差 NOE 法、および差 COSY 法の測定を追加して <sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C の帰属を行なった。全異性体 12 種のうち rauniticine-*allo*-oxindole B (**36**) に関しては、入手不可能だったため、NMR スペクトルの測定は行なえなかったが、それ以外の異性体 11 種のデータに基づいて NMR のシミュレーションを試みた。

第2節 Normal型オキシインドールアルカロイド4種の立体異性体の  
立体構造と構造解析

Normal型には、C/D *trans*、D/E *trans*の配置を持つ isomitraphylline (41)、<sup>56, 62)</sup>  
mitraphylline (42)、<sup>56, 62)</sup> uncarin A (isoformosanine) (43)、<sup>61)</sup> uncarin B (formosanine) (44)<sup>61)</sup>  
が属するが合成的に立体構造が確定している42を例にとり <sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR の  
帰属について述べる。



42

<sup>1</sup>H-NMR で、最も低磁場に観測される  $\delta$  8.40 のブロード singlet のピークは重水を添加すると重水素置換により消失することから NH に帰属できる。芳香族プロトン領域では、低磁場側から  $\delta$  7.43 (d,  $J=1.3$  Hz)、 $\delta$  7.19 (d,  $J=7.8$  Hz)、 $\delta$  7.18 (ddd,  $J=7.8, 7.6, 0.9$  Hz)、 $\delta$  7.03 (ddd,  $J=7.8, 7.8, 0.9$  Hz)、及び  $\delta$  6.89 (d,  $J=7.6$  Hz) に 5H 分のシグナルが観測された。プロトン間の相関関係を観測する HH-COSY 法 (Chart 22) では  $\delta$  7.18 と  $\delta$  6.89、及び  $\delta$  7.18 と  $\delta$  7.03 に相関ピークが認められ、又ロングレンジ同種核間相関を観測する RHH-COSY 法 (Chart 23) では、 $\delta$  7.43 と  $\delta$  4.37、2.10、1.11 に、及び  $\delta$  7.03 と  $\delta$  6.89 に相関ピークが認められた。 $\delta$  7.43 のピークは NOE の有無を観測する NOESY 法 (Chart 24) で、立体的に接近しているカルボメトオキシ基のメチルプロトンに帰属できる  $\delta$  3.58 (3H, s) のピークと相関ピークが認められることから 17 位の水素に帰属できた。残り 4H 分は化学シフト値とスピンスピン結合定数から低磁場側から 9、11、10、及び 12 位の水素に帰属した。高磁場領域において、 $\delta$  1.11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz) のシグナルは化学シフト値から 18 位のメチル基に帰属できることから、HH-COSY 法から、18 位のメチル基と相関ピークのある  $\delta$  4.37 (qd,  $J=6.6, 3.2$  Hz) のシグナルは

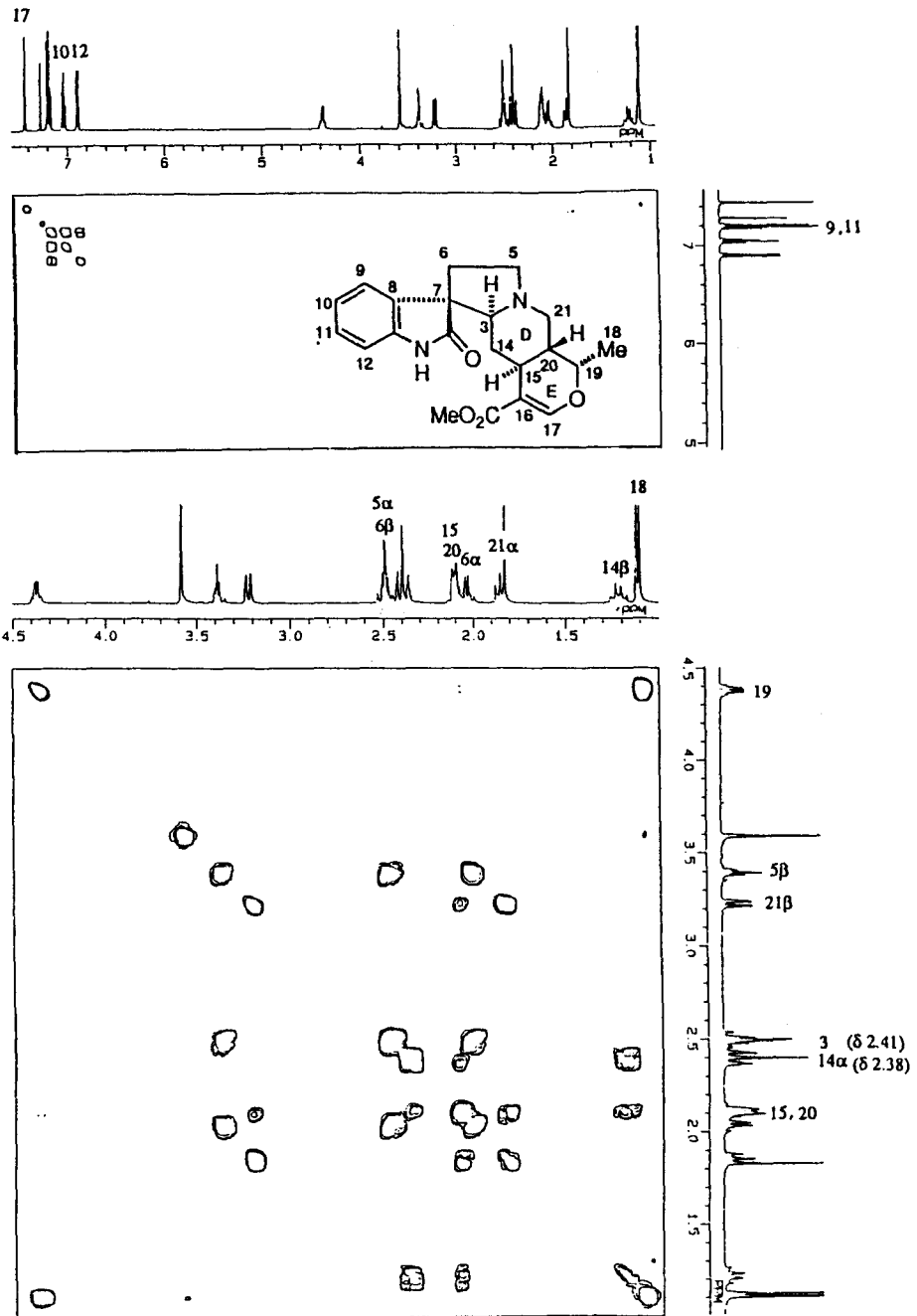


Chart 22 HH-COSY of Mitraphylline (42)

酸素官能基のついた 19 位の水素に帰属できた。さらに、2H 分の  $\delta$  2.10 (br. m) のシグナルは RHH-COSY 法で 19 位の水素と相関ピークがあることから 1H 分は 20 位の水素に帰属し、残りの 1H 分は 17 位の水素とアリルカップリングによるロングレンジ相関ピークがあることから、15 位の水素と決定した。

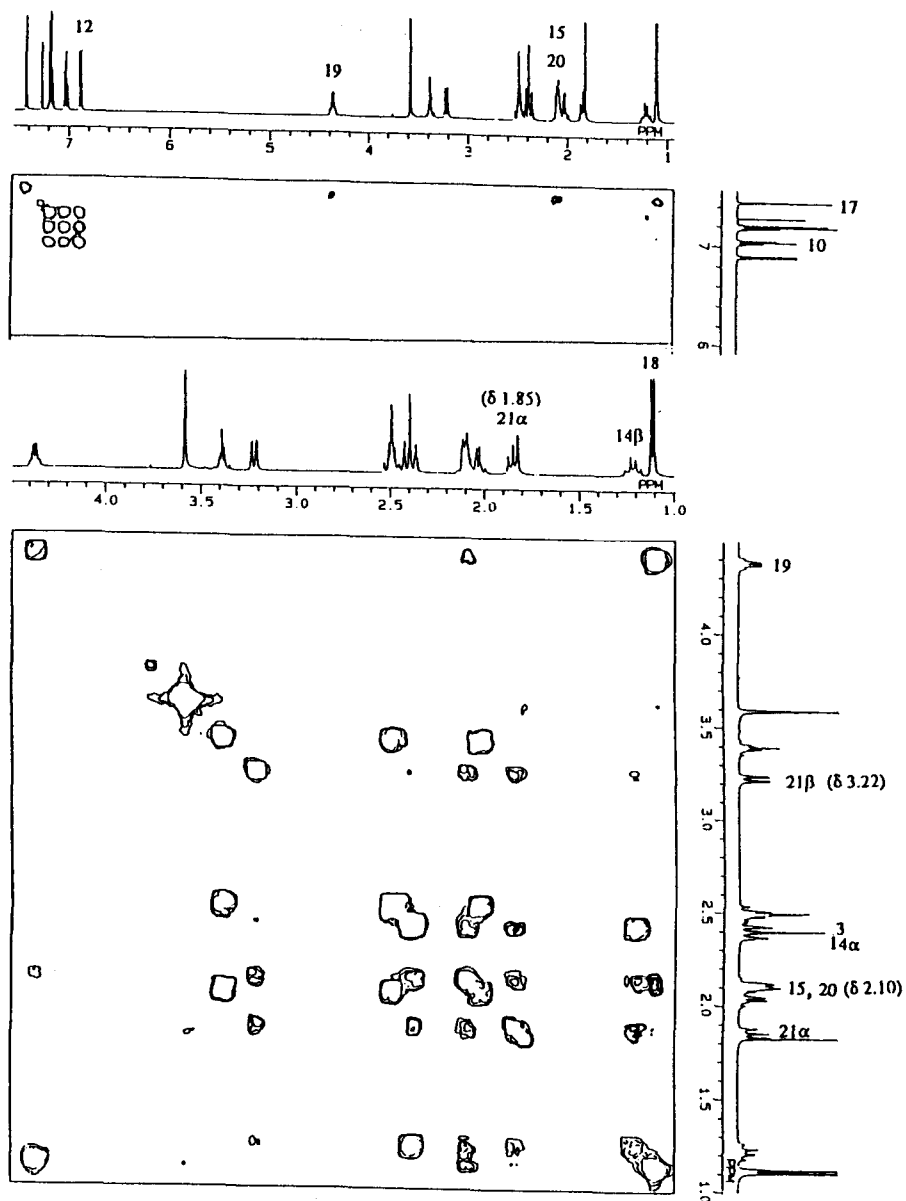


Chart 23 RHH-COSY (5Hz) of Mitraphylline (4 2)

又、 $\delta$  2.10 の2H分のシグナルはHH-COSY法にお $\delta$  1.85 (dd,  $J= 10.5, 10.4$  Hz)、 $\delta$  2.38 (ddd,  $J= 14.4, 2.7, 2.7$  Hz)、及び $\delta$  3.22 (dd,  $J= 10.5, 2.2$  Hz)と相関ピークが観測された。異種核間相関を測定するHC-COSY法(Chart 25)から $\delta$  2.38と1.21および $\delta$  1.85

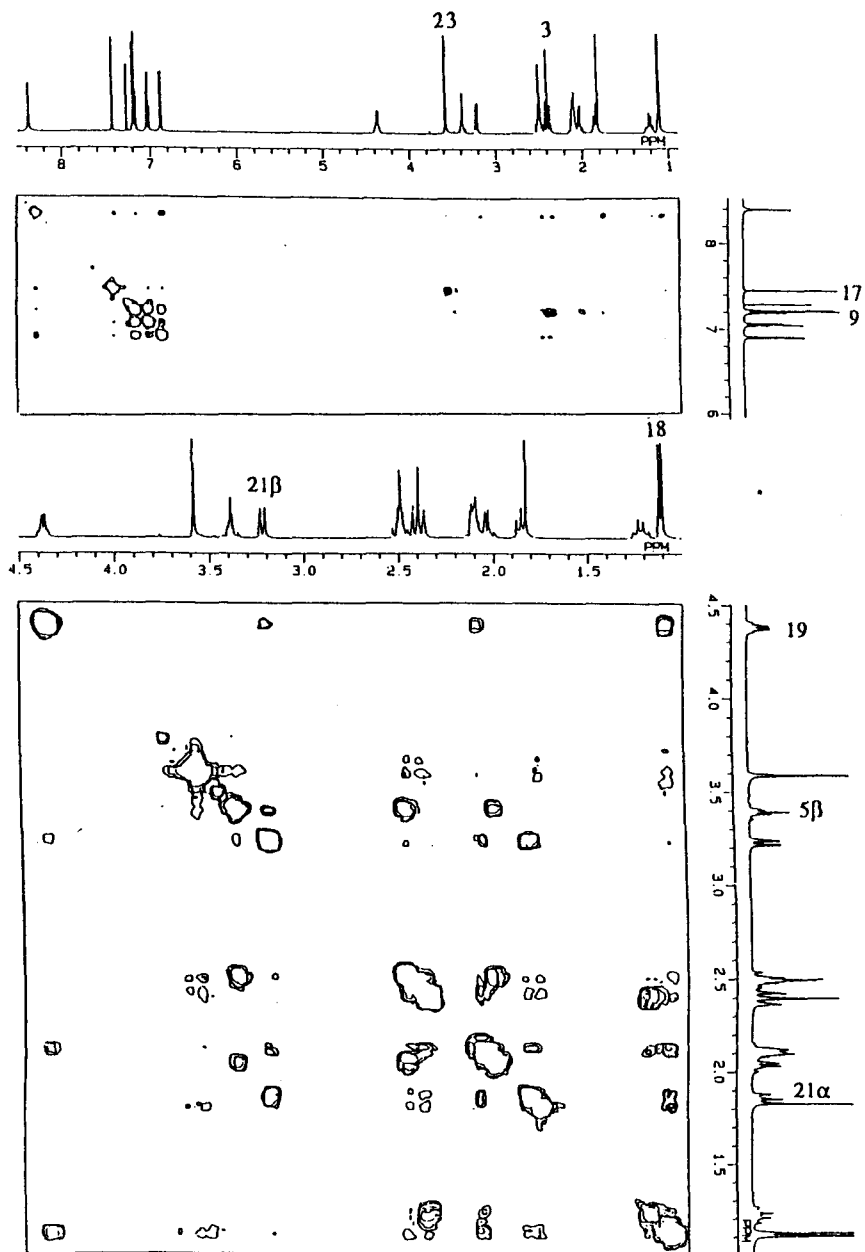


Chart 24 NOESY of Mitraphylline (42)



と 3.22 がそれぞれ不等価の geminal メチレン水素であることがそれらの相関ピークからわかった。前者 ( $\delta$  2.38 と 1.21) の geminal メチレン水素はカップリングパターンから 2.41 (dd,  $J= 11.1, 2.4$  Hz) の水素と結合していることがわかった。又、 $\delta$  2.41 の水素は HC-COSY 法から  $\delta$  71.26 の炭素と相関ピークがあり、 $\delta$  71.26 の炭素は化学シフト値からヘテロ原子と結合したメチン炭素と考えられる。隣接する不等価の geminal メチレン

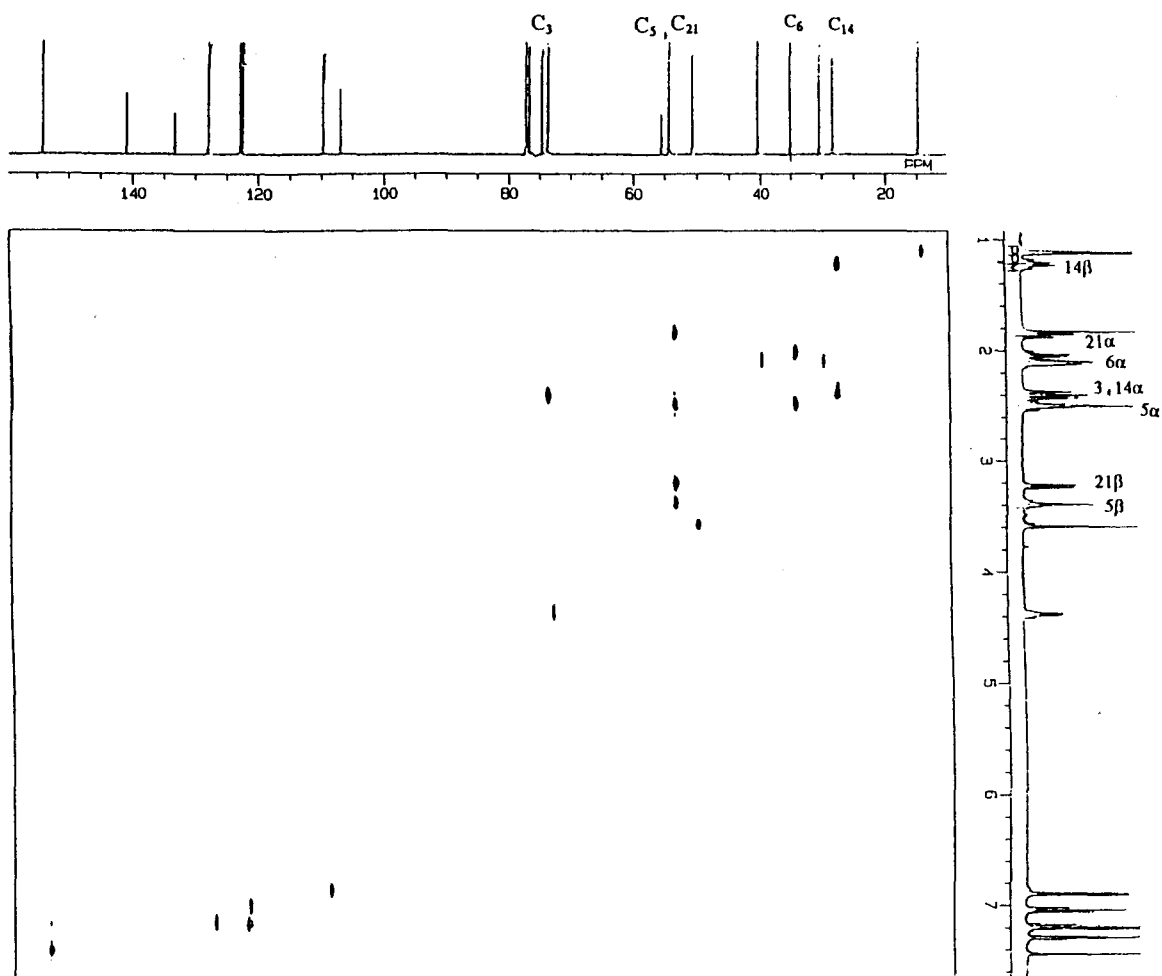


Chart 25 HC-COSY of Mitraphylline (42)

水素 ( $\delta$  2.38 と 1.21) とカップリングが可能な水素 ( $\delta$  2.41) で、以上の条件を満足する炭素は 3 位だけであるので、 $\delta$  2.41 の水素を 3 位に帰属した。この結果から、不等価の geminal メチレン水素 ( $\delta$  2.38 と 1.21) は 14 位の水素であり、 $\delta$  1.21 が芳香環のアニソトロピー効果により大きく高磁場シフトした 14 $\beta$  位の水素であり、 $\delta$  2.38 が 14 $\alpha$  位の水素と帰属できた。この 14 $\beta$  位の水素は 15 位 ( $\delta$  2.10) と 3 位 ( $\delta$  2.41) の水素と大きく ( $J=11.1$  Hz) カップリングしている。後者の不等価の geminal メチレン水素 ( $\delta$  1.85 と 3.22) の  $\delta$  1.85 のピークは HH-COSY 法で、 $\delta$  3.22 及び  $\delta$  2.10 (20 位の水素) と相関ピークが観測され、20 位の水素と  $J=10.4$  Hz でカップリングしており、この値は典型的な axial-axial スピンスピン結合定数であるので、 $\delta$  1.85 のピークは 21 $\alpha$  位の水素に、 $\delta$  3.22 のピークを 21 $\beta$  位の水素に帰属できた。又 RHH-COSY 法で 21 $\alpha$  位 ( $\delta$  1.85) の水素と 3 位 (2.41) の水素に相関ピークが認められた。NOESY 法では、21 $\beta$  位 ( $\delta$  3.22) と 19 位 ( $\delta$  4.37) の水素、及び 9 位の水素 ( $\delta$  7.19) と 3 位の水素 ( $\delta$  2.41) 間に相関ピークが観測された。5 位と 6 位の水素の帰属は、低磁場側から  $\delta$  3.39 (m)、 $\delta$  2.50 (2H, m)、及び  $\delta$  2.03 (m) に 4H 分のピークが観測された。最も低磁場の  $\delta$  3.39 は HH-COSY 法で  $\delta$  2.50 と  $\delta$  2.03 に、高磁場の  $\delta$  2.03 は  $\delta$  3.39 と  $\delta$  2.50 に相関ピークが観測された。 $\delta$  3.39 と  $\delta$  2.50 の水素は HC-COSY 法で  $\delta$  53.32 の炭素と相関ピークが観測されたことから geminal pair であることがわかった。前者のシグナル ( $\delta$  3.39) は NOESY 法で 21 $\beta$  位の水素と相関ピークが観測されるので、低磁場のピーク ( $\delta$  3.39) を 5 $\beta$  位の水素に、そして  $\delta$  2.50 の 1H 分のピークを 5 $\alpha$  位の水素に帰属した。さらにスピンドカップリングの実験では、 $\delta$  2.50 に照射すると  $\delta$  3.39 (5 $\beta$ -H) と  $\delta$  2.03 (6-H) のシグナルが singlet に変化した。このことは  $\delta$  3.39 (5 $\beta$ -H) と  $\delta$  2.03 の水素との二面角は  $90^\circ$  ということになり、立体模型の考察から高磁場のピーク ( $\delta$  2.03) が 6 $\alpha$  位の水素、 $\delta$  2.50 の残りの水素が 6 $\beta$  位ということがわかった。以上の水素の帰属は  $^{13}\text{C-NMR}$  でのロングレンジ異種核間相関を観測する COLOC 法 (Chart 26) でも、矛盾はしなかった。

次に、 $^{13}\text{C-NMR}$  における COM 法により、炭素の数を決定し、DEPT 法から、それぞれメチル炭素、メチレン炭素、メチン炭素、4 級炭素の区別を行なった。続いて HC-COSY 法により、既に帰属ができている水素との相関ピークから 4 級炭素以外の炭素

の帰属をした。4級炭素の帰属は COLOC (8 Hz) 法により行なった。一番低磁場の  $\delta$  181.33 のシグナルは化学シフト値から2位のアミドカルボニルの炭素と考えられるが、 $\delta$  2.41 の3位の水素とロングレンジ異種核間相関ピーク ( ${}^3J_{CH}$ ) が観測されたことから決定した。 $\delta$  167.1 のシグナルは  $\delta$  7.38 の17位の水素と相関ピーク ( ${}^3J_{CH}$ ) が観測されることから、22位のエステルカルボニル炭素に帰属した。 $\delta$  140.87 のシグナルは、

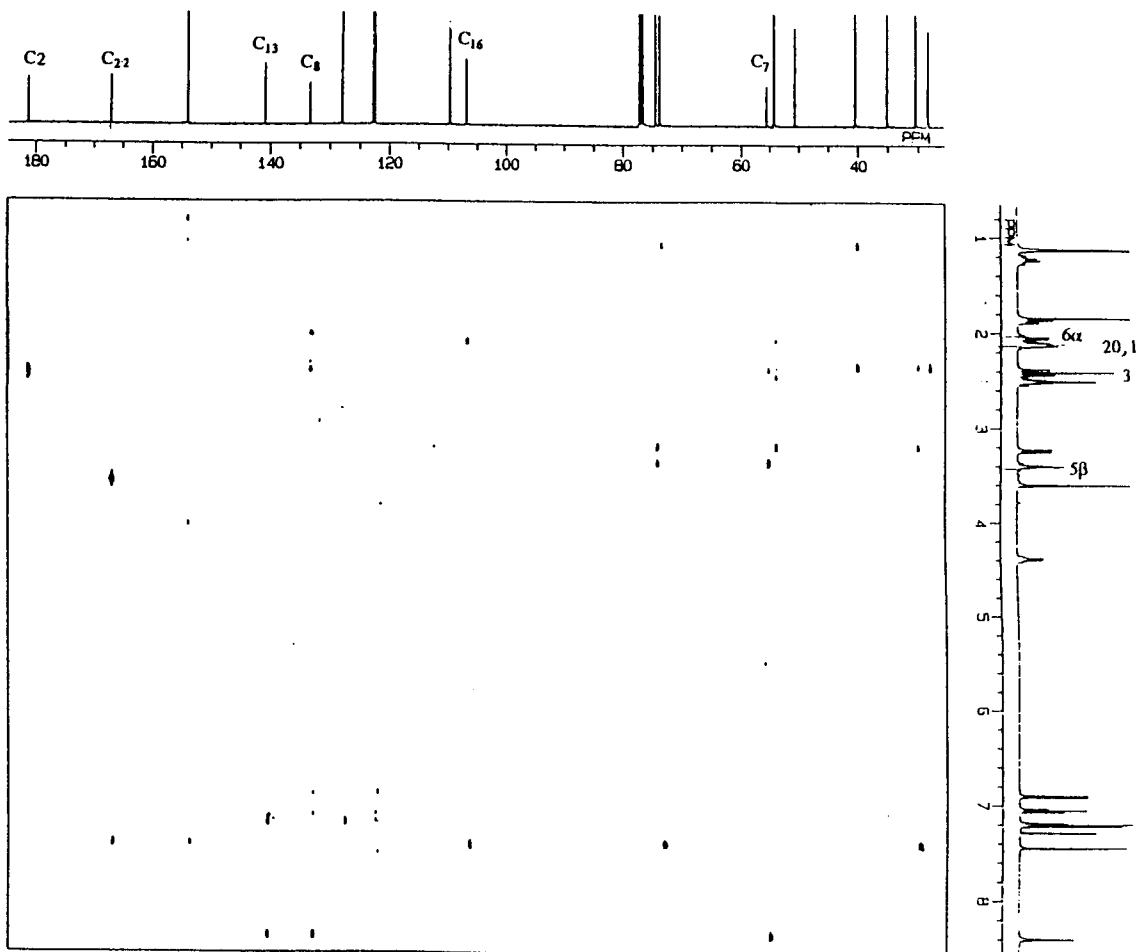
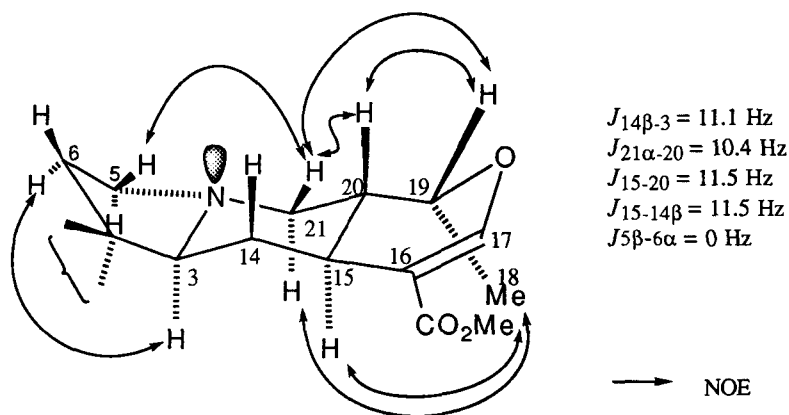


Chart 26 COLOC (8Hz) of Mitraphylline (4 2)

$\delta$  8.40 の NH ( ${}^2J_{\text{CH}}$ ) と 7.19 の 9 位の水素 ( ${}^3J_{\text{CH}}$ ) と相関ピークが認められることより 13 位の炭素に帰属した。 $\delta$  133.35 のシグナルは、 $\delta$  8.40 の NH ( ${}^3J_{\text{CH}}$ ) と  $\delta$  2.03 の  $6\alpha$  位の水素 ( ${}^3J_{\text{CH}}$ ) とそれぞれ相関ピークが確認できることから 8 位の炭素に決定した。 $\delta$  106.92 のシグナルは  $\delta$  2.10 に相関ピークが認められ、 $\delta$  2.10 の水素は 20 位の水素及び 15 位の水素であるので、それぞれをロングレンジ異種核間相関ピーク ( ${}^3J_{\text{CH}}$  と  ${}^2J_{\text{CH}}$ ) と考え 16 位の炭素に帰属した。残りの  $\delta$  55.56 はその化学シフト値から spiro 環が付いた 7 位の炭素と考えられるが、 $\delta$  3.39 の  $5\beta$  位の水素 ( ${}^3J_{\text{CH}}$ ) と  $\delta$  2.41 の 3 位の水素 ( ${}^2J_{\text{CH}}$ ) とに相関ピークが観測されることから決定できた。メチル炭素、メチレン炭素、メチン炭素のそれぞれのピークも COLOC 法での測定において観測されるロングレンジ異種核間相関ピークを矛盾なく説明している。又 RHC-COSY (8 Hz, 4 Hz) 法と COLOC (8 Hz, 4 Hz) 法の測定で観測できるロングレンジ異種核間相関ピークを比較すると、 ${}^2J_{\text{CH}}$  に関しては COLOC 法よりも RHC-COSY 法の方が良くわかるピークもあるが、全体的に COLOC (8 Hz) 法が構造解析に有用な情報を与えた。以上により 42 について全ての水素及び炭素の帰属ができた。



42

他の 3 種の異性体についても、ほぼ同様の方法により帰属した。*Normal* 型 4 種の異性体の水素及び炭素の帰属を Table XVI-1、Table XVI-2、及び Table XVII に示す。

Table XVI-1 <sup>1</sup>H-NMR data for the *normal*-type compounds 41 and 42

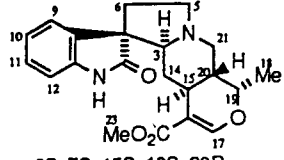
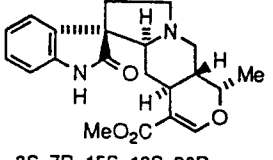
normal	isomitraphylline (41)			mitraphylline (42)		
H	 <p>3S, 7S, 15S, 19S, 20R</p>			 <p>3S, 7R, 15S, 19S, 20R</p>		
position	δ	coupling constants (Hz)		δ	coupling constants (Hz)	
3	2.60	dd	J <sub>3-14β</sub> =11.5, J <sub>3-14α</sub> =3.0	2.41	dd	J <sub>3-14β</sub> =11.1, J <sub>3-14α</sub> =2.4
5α	2.54	ddd	J <sub>5α-5β</sub> =8.9, J <sub>5α-6α</sub> =8.9, J <sub>5α-6β</sub> =8.9	2.50	m	
5β	3.30	ddd	J <sub>5β-5α</sub> =8.9, J <sub>5β-6α</sub> =8.6, J <sub>5β-6β</sub> =2.3	3.39	m	
6α	2.04	ddd	J <sub>6α-6β</sub> =13.0, J <sub>6α-5α</sub> =8.9, J <sub>6α-5β</sub> =8.6	2.03	m	
6β	2.41	ddd	J <sub>6β-6α</sub> =13.0, J <sub>6β-5α</sub> =8.9, J <sub>6β-5β</sub> =2.3	2.49	m	
9	7.35	d	J <sub>9-10</sub> =7.6	7.19	d	J <sub>9-10</sub> =7.8
10	7.00	ddd	J <sub>10-9</sub> =7.6, J <sub>10-11</sub> =7.6, J <sub>10-12</sub> =0.8	7.03	ddd	J <sub>10-9</sub> =7.8, J <sub>10-11</sub> =7.8, J <sub>10-12</sub> =0.9
11	7.17	ddd	J <sub>11-10</sub> =7.6, J <sub>11-12</sub> =7.6, J <sub>11-9</sub> =1.2	7.18	ddd	J <sub>11-10</sub> =7.8, J <sub>11-12</sub> =7.6, J <sub>11-9</sub> =0.9
12	6.85	d	J <sub>12-11</sub> =7.6	6.89	d	J <sub>12-11</sub> =7.6
14α	2.21	ddd	J <sub>14α-14β</sub> =11.5, J <sub>14α-15</sub> =3.0, J <sub>14α-3</sub> =3.0	2.38	ddd	J <sub>14α-14β</sub> =11.1, J <sub>14α-15</sub> =2.7, J <sub>14α-3</sub> =2.4
14β	0.60	ddd	J <sub>14β-14α</sub> =11.5, J <sub>14β-15</sub> =11.5, J <sub>14β-3</sub> =11.5	1.21	ddd	J <sub>14β-14α</sub> =11.1, J <sub>14β-15</sub> =11.1, J <sub>14β-3</sub> =11.1
15	2.18	br ddd	J <sub>15-14β</sub> =11.5, J <sub>15-20</sub> =11.5, J <sub>15-14α</sub> =3.0, (J <sub>15-17</sub> =1.7)	2.10	br m	
17	7.38	d	J <sub>17-15</sub> =1.7	7.43	d	J <sub>17-15</sub> =1.3
18(Me)	1.12	d	J <sub>18-19</sub> =6.9	1.11	d	J <sub>18-19</sub> =6.6
19	4.37	qd	J <sub>19-18Me</sub> =6.9, J <sub>19-20</sub> =3.7	4.37	qd	J <sub>19-18Me</sub> =6.6, J <sub>19-20</sub> =3.2
20	1.91	m		2.10	br m	
21α	1.94	dd	J <sub>21α-20</sub> =11.0, J <sub>21α-21β</sub> =11.0	1.85	dd	J <sub>21α-21β</sub> =10.5, J <sub>21α-20</sub> =10.4
21β	3.12	dd	J <sub>21β-21α</sub> =11.0, J <sub>21β-20</sub> =7.3	3.22	dd	J <sub>21β-21α</sub> =10.5, J <sub>21β-20</sub> =2.2
23(OMe)	3.57	s		3.58	s	
NH	7.74	br s		8.40	br s	

Table XVI-2 <sup>1</sup>H-NMR data for the *normal*-type compounds 43 and 44

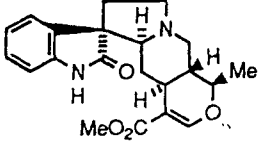
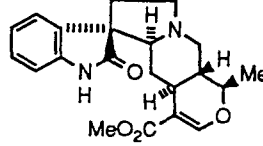
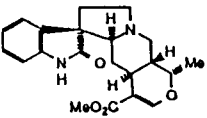
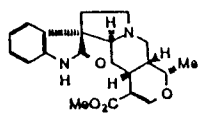
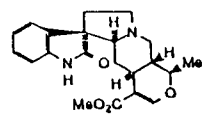
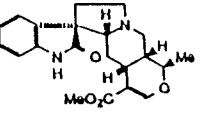
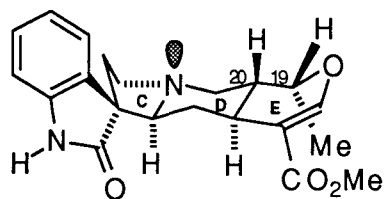
normal	uncarine A (isoformosanine) (43)			uncarine B (formosanine) (44)		
H	 3S, 7S, 15S, 19R, 20R			 3S, 7R, 15S, 19R, 20R		
position	δ	coupling constants (Hz)		δ	coupling constants (Hz)	
3	2.59	dd	J <sub>3-14β</sub> =11.5, J <sub>3-14α</sub> =2.2	2.41	dd	J <sub>3-14β</sub> =11.8, J <sub>3-14α</sub> =2.5
5α	2.57	ddd	J <sub>5α-5β</sub> =8.6, J <sub>5α-6α</sub> =8.6, J <sub>5α-6β</sub> =8.6	2.52	m	
5β	3.31	ddd	J <sub>5β-5α</sub> =8.6, J <sub>5β-6α</sub> =8.6, J <sub>5β-6β</sub> =2.4	3.43	m	
6α	2.05	ddd	J <sub>6α-6β</sub> =13.0, J <sub>6α-5α</sub> =8.6, J <sub>6α-5β</sub> =8.6	2.04	m	
6β	2.42	ddd	J <sub>6β-6α</sub> =13.0, J <sub>6β-5α</sub> =8.6, J <sub>6β-5β</sub> =2.4	2.52	m	
9	7.35	d	J <sub>9-10</sub> =7.3	7.18	d	J <sub>9-10</sub> =7.2
10	7.00	ddd	J <sub>10-9</sub> =7.3, J <sub>10-11</sub> =7.6, J <sub>10-12</sub> =0.8	7.02	ddd	J <sub>10-9</sub> =7.2, J <sub>10-11</sub> =7.7, J <sub>10-12</sub> =0.8
11	7.17	ddd	J <sub>11-10</sub> =7.6, J <sub>11-12</sub> =7.8, J <sub>11-9</sub> =1.3	7.17	ddd	J <sub>11-10</sub> =7.7, J <sub>11-12</sub> =7.7, J <sub>11-9</sub> =1.1
12	6.84	d	J <sub>12-11</sub> =7.8	6.89	d	J <sub>12-11</sub> =7.7
14α	2.17	ddd	J <sub>14α-14β</sub> =11.5, J <sub>14α-15</sub> =3.1, J <sub>14α-3</sub> =2.2	2.34	ddd	J <sub>14α-14β</sub> =12.4, J <sub>14α-15</sub> =2.8, J <sub>14α-3</sub> =2.5
14β	0.56	ddd	J <sub>14β-14α</sub> =11.5, J <sub>14β-15</sub> =11.5, J <sub>14β-3</sub> =11.5	1.19	ddd	J <sub>14β-14α</sub> =11.8, J <sub>14β-15</sub> =11.8, J <sub>14β-3</sub> =11.8
15	2.15	ddd(d)	J <sub>15-14β</sub> =11.5, J <sub>15-20</sub> =10.8, J <sub>15-14α</sub> =3.1, (J <sub>15-17</sub> =1.4)	2.05	ddd(d)	J <sub>15-14β</sub> =11.0, J <sub>15-20</sub> =11.0, J <sub>15-14α</sub> =2.8 (J <sub>15-17</sub> =1.9)
17	7.42	d	J <sub>17-15</sub> =1.4	7.46	d	J <sub>17-15</sub> =1.9
18(Me)	1.33	d	J <sub>18-19</sub> =6.4	1.31	d	J <sub>18-19</sub> =6.3
19	3.81	qd	J <sub>19-18Me</sub> =6.4, J <sub>19-20</sub> =10.1	3.81	qd	J <sub>19-18Me</sub> =6.3, J <sub>19-20</sub> =12.6
20	1.51	m	J <sub>20-15</sub> =10.8, J <sub>20-19</sub> =10.1, J <sub>20-21α</sub> =10.8, J <sub>20-21</sub> =3.3	1.72	m	
21α	1.91	dd	J <sub>21α-21β</sub> =10.8, J <sub>21α-20</sub> =10.8	1.82	dd	J <sub>21α-21β</sub> =10.4, J <sub>21α-20</sub> =10.4
21β	3.27	dd	J <sub>21β-21α</sub> =10.8, J <sub>21β-20</sub> =3.3	3.38	dd	J <sub>21β-21α</sub> =10.4, J <sub>21β-20</sub> =3.3
23(OMe)	3.57	s		3.58	s	
NH	7.73	br s		8.79	br s	

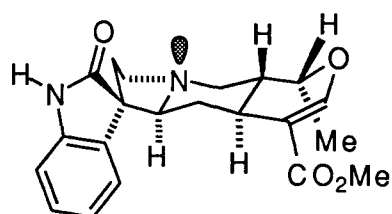
Table XVII  $^{13}\text{C}$ -NMR Assignments for the *normal*-type compounds 41, 42, 43 and 44

	41	42	43	44
				
position	3S, 7S, 15S, 19S, 20R	3S, 7R, 15S, 19S, 20R	3S, 7S, 15S, 19R, 20R	3S, 7R, 15S, 19R, 20R
2	180.73	181.33	180.89	181.63
3	71.85	74.58	71.26	74.01
5	53.40	54.28	53.32	54.28
6	35.45	35.16	35.37	35.10
7	56.32	55.56	56.38	55.63
8	133.82	133.35	133.83	133.32
9	124.99	122.89	124.93	122.80
10	122.43	122.54	122.36	122.46
11	127.58	128.00	127.54	127.95
12	109.35	109.74	109.40	109.83
13	139.98	140.87	140.04	140.97
14	29.16	28.37	29.17	28.43
15	30.07	30.44	36.00	36.44
16	107.38	106.92	108.66	108.19
17	153.85	154.05	155.26	155.39
18	14.89	14.84	18.36	18.24
19	74.03	73.81	75.58	75.60
20	40.95	40.48	43.61	43.04
21	54.31	54.33	53.40	53.43
22	167.07	167.10	167.08	167.08
23	50.76	50.71	50.76	50.69

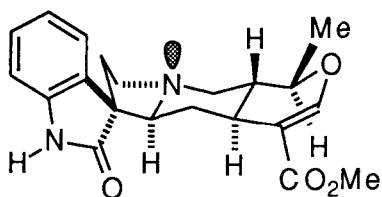
*Normal* 型 4 種の異性体の conformation に関しては  $^1\text{H-NMR}$  の化学シフト値 (特に 3 位) やスピンスピン結合定数 (特に 3、14、15、20、21 位) から D 環は chair 型を取っていることがわかった。41, 42, 43, 及び 44 の立体構造を Chart 27 に示す。



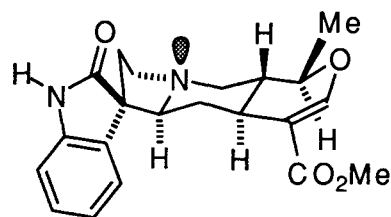
isomitraphylline (41)



mitraphylline (42)



uncarine A (isoformosanine) (43)



uncarine B (formosanine) (44)

### *normal*-type oxindole alkaloids

Chart 27

41, 42, 43, 及び 44 の E 環は、19 位と 20 位の水素間のスピンスピン結合定数 (41, 42 は  $J=3.2-3.7$  Hz から *cis*、43, 44 は  $J=10.1-12.6$  Hz から *trans*) 及び 15 位と 17 位の allylic coupling ( $J=1.3-1.9$  Hz) から allylic angle は  $90^\circ$  前後の half chair 型の conformation をとっているものと考えられ、7 位におけるスピロインドール環の配置と、19 位のメチル基の配置の関係によって、次のような特長が認められた。



1) C=O と  $N_b$  の lone pair とが逆の方向を向いている 7S 体 (41, 43) は 7R 体 (42, 44) と比べ、9 位の水素が  $N_b$  の lone pair で deshield され、<sup>69)</sup> 41, 43 の方が 0.2 ppm 低磁場シフトし、9 位の炭素も 41, 43 の方が 2 ppm 低磁場シフトした。

2) 41, 43 の 3 位の水素は 42, 44 より 0.2 ppm 低磁場にシフトした。この現象はオキシンドールの C=O のアノトロピー効果により deshield されるためと説明できる<sup>71)</sup> が、他方 ApSimon の理論<sup>72)</sup>では shield 領域と deshield 領域の境界線上に 3 位の水素が位置するため、この効果のみでは説明できない。3 位の炭素は 41, 43 の方が 42, 44 に比べ 2-3 ppm 程高磁場シフトした。

3) 14 位の水素は 41, 43 では benzene 環に shield され、42, 44 に比べて 14 $\alpha$  位は 0.2 ppm、14 $\beta$  位は 0.8 ppm 高磁場シフトした。

4) 41, 43 では NH が  $\delta$  7.7、42, 44 では  $\delta$  8.4-8.8、と化学シフト値に差が認められた。

5) 16 位と 17 位の二重結合の shield 効果により、43, 44 では 19 位の水素が 41, 42 と比べ 0.6 ppm 高磁場に現われた。41, 42 では 18 位のメチル基の水素が 43, 44 と比べ 0.2 ppm 高磁場シフトした。

6) 19 位と 20 位の水素間のスピンスピンカップリング定数は 43, 44 では  $J= 10.1-12.6$  Hz、41, 42 では  $J= 3.2-3.7$  Hz であることから前者は *trans* diaxial、後者は *cis* になっていると判断される。

7) <sup>13</sup>C-NMR では、41, 42 は 43, 44 と比べ 15 位の axial 水素と  $\gamma$ -立体圧縮が生じ、15 位の炭素は 6 ppm、18 位の炭素は 3.5 ppm と 41, 42 の方が高磁場シフトしている。<sup>69)</sup> 一方 43, 44 では、20 位の axial 水素と 18 位のメチルの水素との間に 1,3-diaxial な関係の水素同志の配列が生じ、<sup>73)</sup> 20 位の炭素は 43, 44 の方が 3 ppm 程低磁場に観測された。

### 第3節 *Epiallo* 型オキシインドールアルカロイド4種の立体異性体の 立体構造と構造解析

次に *epiallo* 型は、C/D *trans*、D/E *cis* 配置をとり、uncarin D (*speciophylline*) (37)、<sup>61)</sup> uncarin F (38)、<sup>61)</sup> rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39)<sup>58)</sup>、及び B (40)<sup>58)</sup> がこれに属する。*Epiallo* 型では3位の水素が $\beta$ 配置を取るため、C/D環が *cis* 型の A 式と *trans* 型の B 式の2つが考えられる。Chart 28 に示すように、A 式では bulky な4級 spiro 環が、D環に対して axial にたつことになり不安定と考えられる。そこで  $N_b$  で反転をおこし、より安定な B 型で存在すると考えられる。ヘテロヨヒンビン型インドールアルカロイド (I) の *epiallo* 型である akuammigine (27) の <sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR の挙動について、Lounasmaa 等<sup>74)</sup> は、15位の炭素が他の型と比べ<sup>75)</sup> 6-7 ppm 高磁場シフトしていること、又、15位の水素が約 0.7-0.8 ppm 低磁場シフトしていることから、これを  $N_b$  と15位が接近したことによる立体圧縮効果及びアニソトロピー効果であると説明し、D環が deformed boat になった C 式を取っていると考察している。<sup>76)</sup>

著者はヘテロヨヒンビン型オキシインドールアルカロイド (II) の *epiallo* 型について、以下に示すように立体構造を検討した。

1) *Epiallo* 型の3位の水素の化学シフト値が他の型と大差ないことから、 $N_b$  の lone pair と3位の水素は *trans* 配置にあり *cis* 型の A 式は除外できる。

2) D環の conformation に関しては差 NOE 法や差 COSY 法の測定データを基に <sup>1</sup>H-NMR スペクトルを解析した結果、D環は boat ではなく chair により近い型を有していることが明らかとなった。差 NOE 法の実験から18位のメチル基の水素と15位の水素、19位の水素と21 $\alpha$ 位の水素、14 $\alpha$ 位の水素と20位の水素、3位の水素と6 $\beta$ 位、14 $\beta$ 位、及び21 $\beta$ 位の水素間に NOE が観測された。

3) D環が boat か chair かにより大きく異なると考えられる3、14 $\alpha$ 、14 $\beta$ 、15、20、21 $\alpha$ 、21 $\beta$ の  $J$  値 ( $J_{3-14\alpha} = 11.9$  Hz、 $J_{3-14\beta} = 2.5$  Hz、 $J_{15-14\alpha} = \sim 4.5$  Hz、 $J_{15-14\beta} = \sim 4.5$  Hz、 $J_{15-20} = \sim 4.5$  Hz、 $J_{20-21\alpha} = 4.5$  Hz、 $J_{20-21\beta} = 11.6$  Hz) の検討により chair 型が支持された。

4) *Normal* 型と同様の考察から *epiallo* 型の E環も half chair をとっていることが判明した。

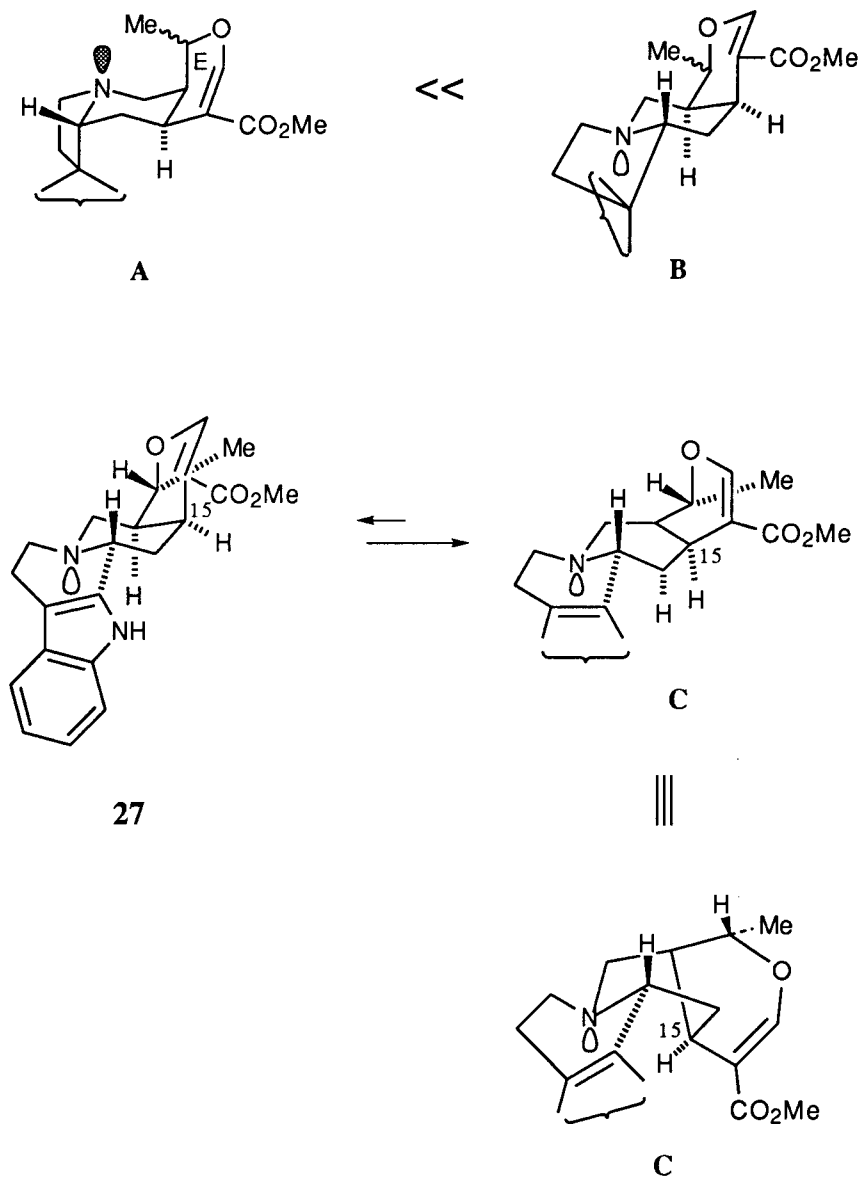
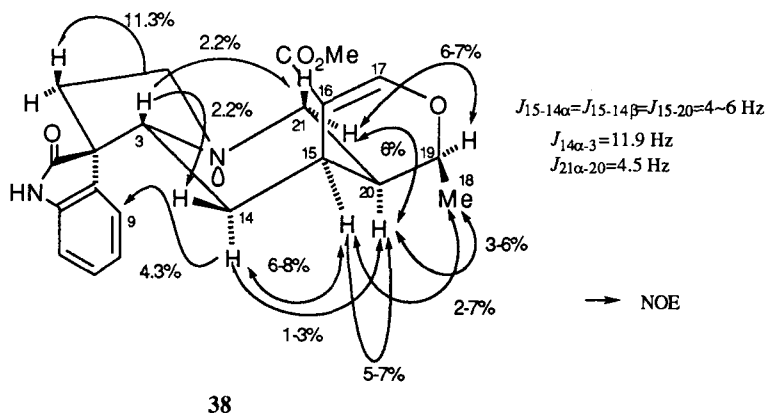
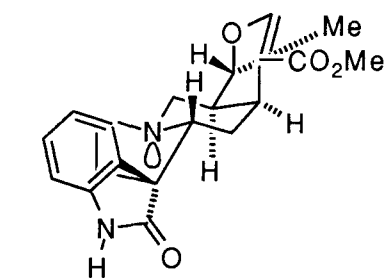


Chart 28

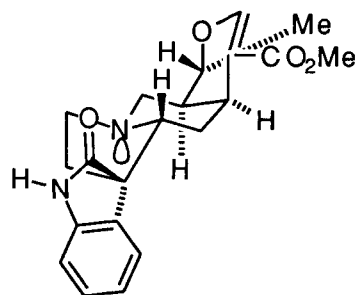
*Epiallo* 型 4 種の異性体の水素及び炭素の帰属を Table XVIII-1、Table XVIII-2、及び Table XIX に示す。



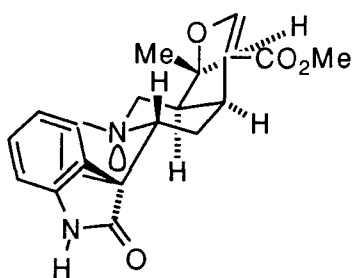
37, 38, 39, 及び 40 の立体構造を Chart 29 に示す。



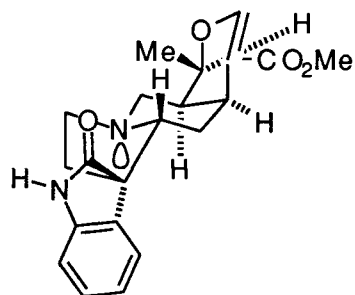
uncarine D (speciophylline) (37)



uncarine F (38)



rauniticine - epiallo - oxindole A (39)



rauniticine - epiallo - oxindole B (40)

*epiallo*-type oxindole alkaloids

Chart 29

Table XVIII-1  $^1\text{H-NMR}$  data for the *epiallo*-type compounds 37 and 38

epiallo	Uncarine D (Speciophylline) (37)			Uncarine F (38)		
H						
position	$\delta$		coupling constants (Hz)	$\delta$		coupling constants (Hz)
3	2.16	brdd	$J_{3-14\alpha}=12.3, J_{3-14\beta}=-2$	2.35	dd	$J_{3-14\alpha}=11.9, J_{3-14\beta}=2.5$
5 $\alpha$	3.38	brdd	$J_{5\alpha-5\beta}=7.1, J_{5\alpha-6\beta}=7.1$	3.27	ddd	$J_{5\alpha-5\beta}=8.8, J_{5\alpha-6\alpha}=8.8, J_{5\alpha-6\beta}=2.3$
5 $\beta$	2.44	m		2.47	ddd	$J_{5\beta-5\alpha}=8.8, J_{5\beta-6\alpha}=8.8, J_{5\beta-6\beta}=8.8$
6 $\alpha$	2.44	m		2.37	ddd	$J_{6\alpha-6\beta}=12.9, J_{6\alpha-5\alpha}=8.8, J_{6\alpha-5\beta}=2.3$
6 $\beta$	2.02	m		2.02	ddd	$J_{6\beta-6\alpha}=12.9, J_{6\beta-5\alpha}=8.8, J_{6\beta-5\beta}=8.8$
9	7.12	d	$J_{9-10}=7.3$	7.36	dd	$J_{9-10}=7.4$
10	6.99	ddd	$J_{10-9}=7.3, J_{10-11}=7.6, J_{10-12}=1.0$	7.01	ddd	$J_{10-9}=7.4, J_{10-11}=7.7, J_{10-12}=1.0$
11	7.17	ddd	$J_{11-10}=7.6, J_{11-12}=7.6, J_{11-9}=1.2$	7.18	ddd	$J_{11-10}=7.7, J_{11-12}=7.7, J_{11-9}=1.4$
12	6.90	d	$J_{12-11}=7.6$	6.85	d	$J_{12-11}=7.7$
14 $\alpha$	1.61	ddd	$J_{14\alpha-14\beta}=12.3, J_{14\alpha-3}=12.3, J_{14\alpha-15}=4.6$	1.04	ddd	$J_{14\alpha-14\beta}=13.2, J_{14\alpha-3}=11.9, J_{14\alpha-15}=4.8$
14 $\beta$	2.20	ddd	$J_{14\beta-14\alpha}=12.3, J_{14\beta-3}=2.5, J_{14\beta-15}=2.5$	2.18	ddd	$J_{14\beta-14\alpha}=13.2, J_{14\beta-3}=2.5, J_{14\beta-15}=5.8$
15	2.85	br m		2.71	quintet	$-4-5 (J_{15-14\alpha}, J_{15-14\beta}, J_{15-20}, J_{15-17})$
17	7.37	d	$J_{17-15}=1.9$	7.41	d	$J_{17-15}=1.9$
18(Me)	1.24	d	$J_{18-19}=6.6$	1.21	d	$J_{18-19}=6.6$
19	4.19	br q	$J_{19-18\text{Me}}=6.6, (J_{19-20}\sim 1.0)$	4.18	qd	$J_{19-18\text{Me}}=6.6, J_{19-20}=1.3$
20	2.09	m		1.93	ddd	$J_{20-15}=5.7, J_{20-21\alpha}=4.5, J_{20-21\beta}=11.6$
21 $\alpha$	3.10	dd	$J_{21\alpha-21\beta}=13.2, J_{21\alpha-20}=6.6$	3.00	dd	$J_{21\alpha-21\beta}=11.1, J_{21\alpha-20}=4.5$
21 $\beta$	2.09	m		2.16	dd	$J_{21\beta-21\alpha}=11.1, J_{21\beta-20}=11.6$
23(OMe)	3.36	s		3.62	s	
NH	8.79	br s		7.90	br s	

Table XVIII-2 <sup>1</sup>H-NMR data for the *epiallo*-type compounds 39 and 40

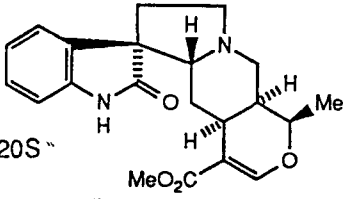
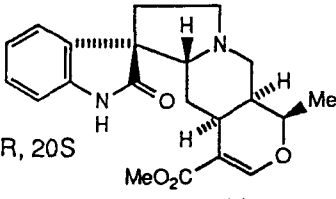
epiallo	rauniticine-epiallo-oxindole A (39)			rauniticine-epiallo-oxindole B (40)		
H	 3R, 7S, 15S, 19R, 20S <sup>+</sup>			 3R, 7R, 15S, 19R, 20S		
position	$\delta$		coupling constants (Hz)	$\delta$		coupling constants (Hz)
3	2.12	dd	$J_{3-14\alpha}=12.8, J_{3-14\beta}=2.6$	2.33	dd	$J_{3-14\alpha}=12.0, J_{3-14\beta}=2.1$
5 $\alpha$	3.40	m		3.30	ddd	$J_{5\alpha-5\beta}=8.6, J_{5\alpha-6\beta}=8.6, J_{5\alpha-6\alpha}=2.2$
5 $\beta$	2.45	m		2.49	ddd	$J_{5\beta-5\alpha}=8.6, J_{\beta-\alpha}=8.6, J_{5\beta-6\beta}=8.6$
6 $\alpha$	2.45	m		2.38	ddd	$J_{6\alpha-6\beta}=13.1, J_{6\alpha-5\alpha}=8.6, J_{6\alpha-5\beta}=2.2$
6 $\beta$	2.04	m		2.05	m	
9	7.12	d	$J_{9-10}=7.0$	7.36	d	$J_{9-10}=7.4$
10	6.99	ddd	$J_{10-9}=7.0, J_{10-11}=7.7, J_{10-12}=1.1$	7.01	ddd	$J_{10-9}=7.4, J_{10-11}=7.7, J_{10-12}=0.8$
11	7.17	ddd	$J_{11-10}=7.7, J_{11-12}=7.7, J_{11-9}=1.3$	7.18	ddd	$J_{11-10}=7.7, J_{11-12}=7.7, J_{11-9}=1.4$
12	6.88	d	$J_{12-11}=7.7$	6.83	d	$J_{12-11}=7.7$
14 $\alpha$	1.64	ddd	$J_{14\alpha-14\beta}=12.7, J_{14\alpha-3}=2.7, J_{14\alpha-15}=4.5$	1.07	ddd	$J_{14\alpha-14\beta}=12.6, J_{14\alpha-3}=12.0, J_{14\alpha-15}=5.2$
14 $\beta$	2.12	d like		2.08	m	
15	2.90	m	-2.4	2.78	quintet	-2.5
17	7.43	d	$J_{17-15}=1.8$	7.48	d	$J_{17-15}=1.6$
18(Me)	1.31	d	$J_{18-19}=6.6$	1.33	d	$J_{18-19}=6.6$
19	4.19	qd	$J_{19-18Me}=6.6, J_{19-20}=1.5$	4.09	br q	$J_{19-18Me}=6.6, J_{19-20}=-1.2$
20	2.23	m		2.03	m	( $J_{20-21\beta}=12.2$ )
21 $\alpha$	3.26	dd	$J_{21\alpha-21\beta}=11.4, J_{21\alpha-20}=4.4$	3.16	dd	$J_{21\beta-21\alpha}=10.3, J_{21\beta-20}=3.2$
21 $\beta$	1.99	dd	$J_{21\beta-21\alpha}=11.4, J_{21\beta-20}=11.4$	2.08	m	
23(OMe)	3.35	s		3.63	s	
NH	8.46	br s		7.06	br s	

Table XIX  $^{13}\text{C}$ -NMR Assignments for the *epiallo*-type compounds 37, 38, 39 and 40

C				
	position	3R, 7S, 15S, 19S, 20S	3R, 7R, 15S, 19S, 20S	3R, 7S, 15S, 19R, 20S
2	181.63	181.02	181.46	180.85
3	70.45	67.38	70.04	67.11
5	54.90	53.93	55.11	54.31
6	34.06	34.79	34.09	34.93
7	55.71	56.46	55.66	56.44
8	133.24	133.60	133.10	133.60
9	122.67	125.04	122.74	125.07
10	122.30	122.11	122.35	122.17
11	127.79	127.55	127.82	127.58
12	109.61	109.35	109.52	109.30
13	140.93	140.23	140.85	140.16
14	26.22	26.91	26.66	27.44
15	25.01	24.98	31.54	31.56
16	104.86	104.97	106.41	106.65
17	153.65	153.78	156.05	156.34
18	18.74	18.59	17.32	17.41
19	74.77	74.68	75.50	75.38
20	36.38	36.86	36.51	37.12
21	53.36	53.35	47.63	47.56
22	167.46	167.31	167.53	167.36
23	50.57	50.87	50.61	50.94

*Epiallo* 型の NMR 結果から以下の特徴が認められた。

1)  $^1\text{H-NMR}$  において、*epiallo* 型のみ 15 位の水素が equatorial 配置をとるために 15 位の水素が低磁場シフトした。

2)  $^{13}\text{C-NMR}$  において、19*S* 体の **37**、**38** の 15 位の炭素が  $\delta$  25 と高磁場に観測された。19*R* 体の **39**、**40** と比較すると **37**、**38** の方が約 5 ppm の高磁場シフトしているが、これは 18 位のメチル基による  $\gamma$ -gauch 効果<sup>73)</sup> によるものと考察された。

3) **37** と **39** ではエステルのメチル基の水素の化学シフト値が他のすべてのオキシインドール異性体の値 (約  $\delta$  3.6) と比べ  $\delta$  3.35 と高磁場に観測される。これはこの 2 つの場合のみ、エステル基が benzene 環の真上に位置する configuration をとるためである。

4) 7 位の配置により、9 位、3 位、14  $\alpha$  位の水素と NH に、又 9 位、7 位、3 位の炭素に *normal* 型と同様な差が認められた。



#### 第4節 *Allo* 型オキシインドールアルカロイド4種の立体異性体の

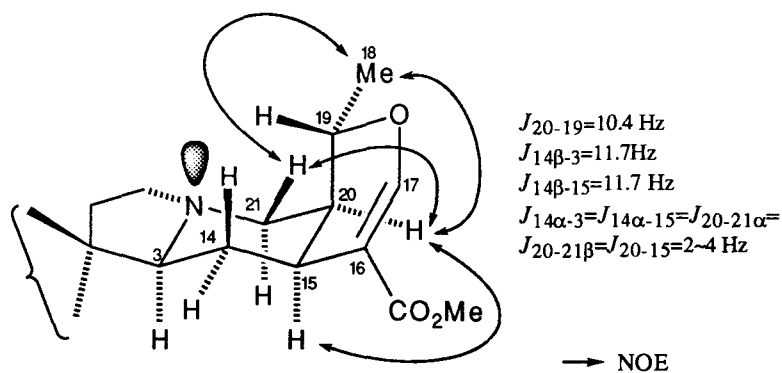
##### 立体構造と構造解析

*Allo* 型は C/D *trans*、D/E *cis* の配置のグループで uncarine E (isopteropodine) (33)、<sup>61)</sup> uncarine C (pteropodine) (34)、<sup>61)</sup> rauniticine-*allo*-oxindol A (35)<sup>58, 69)</sup> 及び rauniticine-*allo*-oxindol B (36)<sup>58)</sup> がこれに属する。ただし 36 は入手できなかったため、33, 34, 及び 35 について検討した。その結果、

- 1) 33 と 34 の 20 $\alpha$  位と 19 $\beta$  位の水素は  $J=10.5$  Hz でカップリングしていることから *trans* diaxial に配向していること。
- 2) 20 $\alpha$  位の水素は 15 $\alpha$  位の水素 ( $J=2.8-4.7$  Hz)、21 $\alpha$  位の水素 ( $J=3.8$  Hz)、21 $\beta$  位の水素 ( $J=1.8-2.0$  Hz) とカップリングしていることから 20 位の水素と 15、21 $\alpha$ 、及び 21 $\beta$  位の水素の dihedral angle は 60° 付近であり、D 環は chair 型をとること。
- 3) 33 及び 34 のみ 17 位の水素と 15 $\alpha$  位の水素のスピン-スピン結合定数はゼロとなり 17 位の水素が singlet で現われること。
- 4) 35 では 19 $\alpha$  位の水素と 20 $\alpha$  位の水素は  $J=5.4$  Hz で、20 $\alpha$  位の水素と 15 $\alpha$  位の水素は  $J=5.4$  Hz で、20 $\alpha$  位の水素と 21 $\alpha$  位の水素は  $J=5.4$  Hz とそれぞれカップリングしているが、20 $\alpha$  位の水素と 21 $\beta$  位の水素とはカップリングが認められないこと。
- 5) 33 及び 34 に比べメチル基の化学シフト値が  $N_b$  の lone pair に deshield され 35 は 0.5 ppm 低磁場シフトしていること。
- 6) 35 の NOESY 法で 18 位のメチル基の水素と 14 $\beta$  位の水素、19 位と 21 $\beta$  位の水素間に強い NOE 相関ピークが観測されること。
- 7) 19 位の水素が 35 のみ 15 位の水素とロングレンジスピン-スピン結合定数 ( $J=1.2$ ) が観察されること。

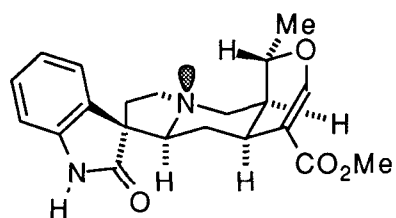
以上の結果から D 環は chair 型で、E 環は twist boat か twist chair のかなり立体障害のかかる conformation をとるものと考えられる。このことは、rauniticine (26) を酸化した時、35 が僅かに得られるのみで 36 が全く得られなかったことから理解できる。

*Allo* 型4種の異性体の水素及び炭素の帰属を Table XX-1、Table XX-2、及び Table XXI に示す。

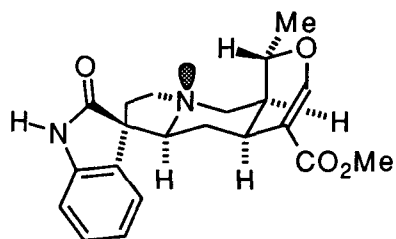


33

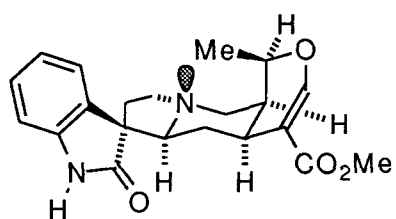
33, 34, 35, 及び 36 の立体構造を Chart 30 に示す。



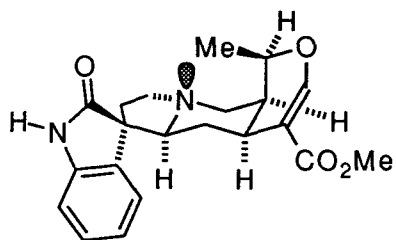
uncarine E (isopteropodine) (33)



uncarine C (pteropodine) (34)



rauniticine-*allo*-oxindole A (35)



rauniticine-*allo*-oxindole B (36)

*allo*-type oxindole alkaloids

Chart 30

Table XX-1  $^1\text{H-NMR}$  data for the *allo*-type compounds 33 and 34

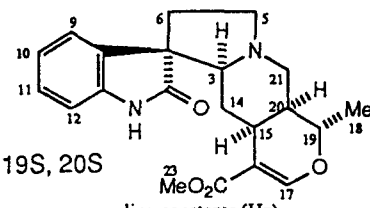
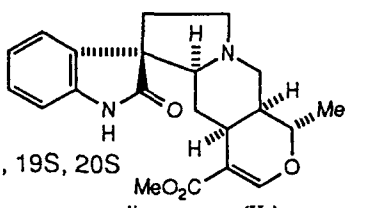
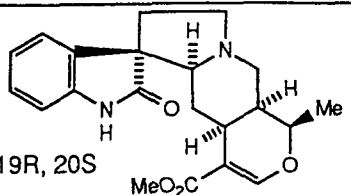
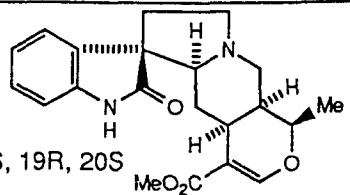
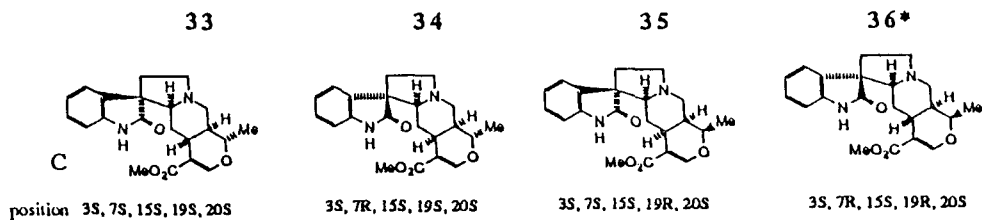
allo	uncarine E (isoteropodine) (33)			uncarine C (pteropodine) (34)		
H	 <p>3S, 7S, 15S, 19S, 20S</p>			 <p>3S, 7R, 15S, 19S, 20S</p>		
position	$\delta$	coupling constants (Hz)		$\delta$	coupling constants (Hz)	
3	2.57	dd	$J_{3-14\beta}=11.7, J_{3-14\alpha}=2.8$	2.36	dd	$J_{3-14\beta}=12.1, J_{3-14\alpha}=4.3$
5 $\alpha$	2.46	ddd	$J_{5\alpha-5\beta}=7.6, J_{5\alpha-6\alpha}=7.6, J_{5\alpha-6\beta}=7.6$	2.36	m	
5 $\beta$	3.22	ddd	$J_{5\beta-5\alpha}=7.6, J_{5\beta-6\alpha}=7.6, J_{5\beta-6\beta}=2.4$	3.30	ddd	$J_{5\beta-5\alpha}=13.0, J_{5\beta-6\beta}=8.5, J_{5\beta-6\alpha}=2.9$
6 $\alpha$	2.00	ddd	$J_{6\alpha-6\beta}=11.9, J_{6\alpha-5\alpha}=7.6, J_{6\alpha-5\beta}=7.6$	1.99	m	
6 $\beta$	2.39	ddd	$J_{6\beta-6\alpha}=11.9, J_{6\beta-5\alpha}=7.6, J_{6\beta-5\beta}=2.4$	2.40	ddd	$J_{6\beta-6\alpha}=12.5, J_{6\beta-5\alpha}=13.0, J_{6\beta-5\beta}=7.8$
9	7.27	dd	$J_{9-10}=7.7, (J_{9-11}=-0.7)$	7.20	dd	$J_{9-10}=7.3, (J_{9-11}=-0.5)$
10	7.02	ddd	$J_{10-9}=7.7, J_{10-11}=7.7, J_{10-12}=1.1$	7.04	ddd	$J_{10-9}=7.3, J_{10-11}=7.6, J_{10-12}=1.0$
11	7.19	ddd	$J_{11-10}=7.7, J_{11-12}=7.7, J_{11-9}=1.3$	7.18	ddd	$J_{11-10}=7.6, J_{11-12}=7.6, J_{11-9}=1.2$
12	6.89	d	$J_{12-11}=7.7$	6.87	d	$J_{12-11}=7.6$
14 $\alpha$	1.62	ddd	$J_{14\alpha-14\beta}=11.7, J_{14\alpha-3}=2.8, J_{14\alpha-15}=2.8$	1.72	ddd	$J_{14\alpha-14\beta}=12.1, J_{14\alpha-3}=4.3, J_{14\alpha-15}=4.3$
14 $\beta$	0.88	ddd	$J_{14\beta-14\alpha}=11.7, J_{14\beta-3}=11.7, J_{14\beta-15}=11.7$	1.51	ddd	$J_{14\beta-14\alpha}=12.1, J_{14\beta-3}=12.1, J_{14\beta-15}=12.1$
15	2.51	ddd	$J_{15-14\beta}=11.7, J_{15-14\alpha}=2.8, J_{15-20}=2.8$	2.44	ddd	$J_{15-14\beta}=12.1, J_{15-14\alpha}=4.3, J_{15-20}=4.7$
17	7.41	s		7.41	s	
18(Me)	1.41	d	$J_{18-19}=6.2$	1.40	d	$J_{18-19}=6.1$
19	4.36	qd	$J_{19-18\text{Me}}=6.2, J_{19-20}=10.4$	4.55	qd	$J_{19-18\text{Me}}=6.1, J_{19-20}=10.5$
20	1.59	br m		1.59	br m	
21 $\alpha$	2.42	dd	$J_{21\alpha-21\beta}=11.9, J_{21\alpha-20}=3.8$	2.32	dd	$J_{21\alpha-21\beta}=12.1, J_{21\alpha-20}=3.8$
21 $\beta$	3.29	dd	$J_{21\beta-21\alpha}=11.9, J_{21\beta-20}=1.8$	3.32	dd	$J_{21\beta-21\alpha}=12.1, J_{21\beta-20}=2.0$
23(OMe)	3.60	s		3.60	s	
NH	8.42	br s		8.52	br s	

Table XX-2 <sup>1</sup>H-NMR data for the *allo*-type compounds 35 and 36

allo	Rauniticine- <i>allo</i> -oxindole A (35)			Rauniticine- <i>allo</i> -oxindole B (36)*		
H						
position	$\delta$		coupling constants (Hz)	$\delta$		coupling constants (Hz)
3	2.50	(dd)	(J <sub>3-14<math>\beta</math></sub> =12.9, J <sub>3-14<math>\alpha</math></sub> =2.8)	2.3-2.4	(dd)	J <sub>3-14<math>\beta</math></sub> =12, J <sub>3-14<math>\alpha</math></sub> =4-5
5 $\alpha$	2.42	m		2.3-2.4	(m)	
5 $\beta$	3.30	m		-3.3	(ddd)	J <sub>5<math>\beta</math>-5<math>\alpha</math></sub> =13, J <sub>5<math>\beta</math>-6<math>\beta</math></sub> =8-9, J <sub>5<math>\beta</math>-6<math>\alpha</math></sub> =3
6 $\alpha$	2.02	m		-2.0	(m)	
6 $\beta$	2.41	ddd	J <sub>6<math>\beta</math>-6<math>\alpha</math></sub> =9.7, J <sub>6<math>\beta</math>-5<math>\alpha</math></sub> =9.4, J <sub>6<math>\beta</math>-5<math>\beta</math></sub> =2.2	-2.4	(ddd)	J <sub>6<math>\beta</math>-6<math>\alpha</math></sub> =12-13, J <sub>6<math>\beta</math>-5<math>\alpha</math></sub> =13, J <sub>6<math>\beta</math>-5<math>\beta</math></sub> =8
9	7.25	dd	J <sub>9-10</sub> =7.6, (J <sub>9-11</sub> =0.7)	-7.2	(d)	J <sub>9-10</sub> =7-8
10	6.97	ddd	J <sub>10-9</sub> =7.6, J <sub>10-11</sub> =7.6, J <sub>10-12</sub> =1.0	7.0-7.1	(ddd)	J <sub>10-9</sub> =7-8, J <sub>10-11</sub> =7-8, J <sub>10-12</sub> =1
11	7.19	ddd	J <sub>11-10</sub> =7.6, J <sub>11-12</sub> =7.6, J <sub>11-9</sub> =1.2	-7.2	(ddd)	J <sub>11-10</sub> =7-8, J <sub>11-12</sub> =7-8, J <sub>11-9</sub> =1
12	6.82	d	J <sub>12-11</sub> =7.6	6.8-6.9	(d)	J <sub>12-11</sub> =7-8
14 $\alpha$	1.65	ddd	J <sub>14<math>\alpha</math>-14<math>\beta</math></sub> =12.9, J <sub>14<math>\alpha</math>-15</sub> =5.2, J <sub>14<math>\alpha</math>-3</sub> =2.8	-1.7	(ddd)	J <sub>14<math>\alpha</math>-14<math>\beta</math></sub> =12, J <sub>14<math>\alpha</math>-15</sub> =4-5, J <sub>14<math>\alpha</math>-3</sub> =4-5
14 $\beta$	0.91	ddd	J <sub>14<math>\beta</math>-14<math>\alpha</math></sub> =12.9, J <sub>14<math>\beta</math>-15</sub> =12.9, J <sub>14<math>\beta</math>-3</sub> =12.9	-1.5	(ddd)	J <sub>14<math>\beta</math>-14<math>\alpha</math></sub> =12, J <sub>14<math>\beta</math>-15</sub> =12, J <sub>14<math>\beta</math>-3</sub> =12
15	2.50	(ddd)	(J <sub>15-14<math>\beta</math></sub> =12.9, J <sub>15-14<math>\alpha</math></sub> =5.2, J <sub>15-20</sub> =5.4	-2.5	(ddd)	J <sub>15-14<math>\beta</math></sub> =12, J <sub>15-14<math>\alpha</math></sub> =4-5, J <sub>15-20</sub> =5-6
17	7.44	d	J <sub>17-15</sub> =1.0	7.4-7.5	(d)	J <sub>17-15</sub> =1
18(Me)	1.45	d	J <sub>18-19</sub> =7.1	1.4-1.5	(d)	J <sub>18-19</sub> =7
19	4.43	qdd	J <sub>19-18Me</sub> =7.1, J <sub>19-20</sub> =5.4, J <sub>19-15</sub> =1.2	4.4-4.5	(qdd)	J <sub>19-18Me</sub> =7, J <sub>19-20</sub> =5-6, J <sub>19-15</sub> =1-1.5
20	2.12	ddd	J <sub>20-21<math>\alpha</math></sub> =5.4, J <sub>20-19</sub> =5.4, J <sub>20-15</sub> =5.4	2.1-2.2	(ddd)	J <sub>20-21<math>\alpha</math></sub> =5-6, J <sub>20-19</sub> =5-6, J <sub>20-15</sub> =5-6
21 $\alpha$	2.50	(dd)	(J <sub>21<math>\alpha</math>-20</sub> =12.2, J <sub>21<math>\alpha</math>-21<math>\beta</math></sub> =5.4)	-2.5	(dd)	J <sub>21<math>\alpha</math>-21<math>\beta</math></sub> =12-13, J <sub>21<math>\alpha</math>-20</sub> =5-6
21 $\beta$	3.08	d	J <sub>21<math>\beta</math>-21<math>\alpha</math></sub> =12.2	3.0-3.1	(d)	J <sub>21<math>\beta</math>-21<math>\alpha</math></sub> =12-13
23(OMe)	3.61	s		-3.6	(s)	
NH	7.47	br s		7.4-7.5	(br s)	

\*Expected values.

Table XXI  $^{13}\text{C}$ -NMR Assignments for the *allo*-type compounds 33, 34, 35 and 36



2	181.25	181.23	180.72	~181
3	71.24	74.43	71.25	74-75
5	54.10	55.18	54.64	~55
6	34.83	34.67	34.70	34-75
7	56.92	56.13	56.98	~56
8	133.75	133.47	133.75	133-134
9	124.54	123.05	124.85	~123
10	122.49	122.60	122.29	122-123
11	127.66	127.92	127.71	~128
12	109.62	109.56	109.33	109-110
13	140.21	140.77	139.97	~141
14	30.16	29.57	29.28	~29
15	30.47	31.00	28.84	~29
16	109.94	109.18	107.69	107-108
17	154.94	155.25	153.52	153-154
18	18.62	18.97	19.57	19-20
19	72.13	72.18	76.09	~76
20	37.89	37.87	33.33	33-34
21	53.50	53.68	53.65	53-54
22	167.59	167.72	167.79	~168
23	50.95	50.89	50.98	~51

\*Expected values.

*Allo* 型の NMR 結果から以下の特徴が認められた。

1) 17 位の水素が doublet ( $J=1$ ) で観測されることから、17 位の水素と 15  $\alpha$  位の水素の allylic angle は D 環は chair 型で、E 環は twist boat か twist chair の立体障害のかかる conformation を取るために  $45^\circ$  より大きくなっていることが考察される。

2) NH の化学シフト値が他の *normal* 型や *epiallo* 型のグループと比べ 7 位の配置に係なく **34** と **33** は低磁場  $\delta$  8.5 に、**35** は  $\delta$  7.5 と高磁場に観測された。

3) **34** では、3 位と 9 位の水素間に強い NOE が観測され、14  $\beta$  位の水素はオキシインドールの C=O により deshield されて  $\delta$  1.51 と低磁場シフトしている。

4) **33** では 3 位の水素が deshield され  $\delta$  2.57 と低磁場へシフトし、9 位の水素への  $N_b$  の lone pair 電子による deshield 効果はそれ程認められないが、それでも芳香族の水素中では 9 位が一番低磁場に観測される。Isopteropodine (**33**) の  $^1H$  及び  $^{13}C$  の Alam 等<sup>70)</sup> の報告にある、9 位と 10 位の水素の帰属と 14 位と 15 位の炭素の帰属に誤りがあることが、今回著者が HC-COSY 法の再測定をした結果判明した。

## 第5節 まとめ

本章ではヘテロヨヒンピン型オキシインドールアルカロイドの *normal* 型、*epiallo* 型、及び *allo* 型と幅広い化合物の構造について論述してきたので、ここではそれぞれの型の特徴についてまとめる。

### 1) $^1\text{H}$ -NMR について

(1) *Normal* 型では 15 位の水素が  $\delta$  2.1-2.2 であるのに対して、*allo* 型では  $\delta$  2.4-2.5、*epiallo* 型では  $\delta$  2.7-2.9 に現われる。

(2) *Normal* 型と *allo* 型では 15 位と 14 $\beta$  位のスピンスピン結合定数が  $J=10-11$  Hz (*trans* 型)、*epiallo* 型では  $J=2.5-5$  Hz (*cis* 型) である。

(3) *Normal* 型及び *epiallo* 型では、E 環は half chair 型をとるため 17 位と 15 位の水素間に allylic coupling ( $J=1.3-1.9$  Hz) が認められるが、*allo* 型では twist boat か twist chair 型をとるため allylic coupling は  $J=1-0$  Hz である。

(4) *Normal* 型及び *allo* 型では、3 位の水素は 7S (33, 35, 41, 及び 43) が  $\delta$  2.5-2.6、7R (34, 42, 及び 44) が  $\delta$  2.3-2.4 と後者が約 0.2 ppm 高磁場に現われる。又、9 位の水素は 7S (33, 35, 41, 及び 43) が  $\delta$  7.3-7.35、7R (34, 42, 及び 44) が  $\delta$  7.2 付近とやはりわずかに高磁場に現われる。

(5) *Epiallo* 型では  $N_b$  の反転により、3 位の水素は 7S (37, 40) が  $\delta$  2.1-2.2、7R (38, 39) が  $\delta$  2.3-2.4 と後者が約 0.2 ppm 低磁場に、又 9 位の水素は 7S (37, 40) が  $\delta$  7.12、7R (38, 39) が  $\delta$  7.36 とやはり後者が低磁場に現われる。

(6) 19 位と 20 位の水素のスピンスピン結合定数について、*normal* 型では、19S (41, 42) が  $J=3-4$  Hz (*cis*)、19R (43, 44) が  $J=10-12$  Hz (*trans*-diaxial) に現われる。又、*allo* 型では、19S (33, 34) が  $J=10.5$  Hz (*trans*-diaxial)、19R (35, 36) が  $J=5.5$  Hz (*cis*) に現われる。しかし、*epiallo* 型ではこの区別がつきにくい。

### 2) $^{13}\text{C}$ -NMR について

(1) *Normal* 型及び *allo* 型では、3 位の炭素は 7S (33, 35, 41, 及び 43) が  $\delta$  71.2-71.8、7R (34, 42, 及び 44) が  $\delta$  74.0-74.5 と後者が 2 ppm 低磁場に、9 位の炭素は 7S (33, 35,

41、及び 43) が  $\delta$  124.5-125.0、7R (34, 42、及び 44) が  $\delta$  122.8-123.0 と後者が 2 ppm 高磁場に現われる。

(2) *Epiallo* 型では 3 位の炭素は 7S (37, 40) が  $\delta$  70.0-70.5、7R (38, 39) が  $\delta$  67.1-67.4 と後者が約 3 ppm 高磁場に、9 位の炭素が 7S (37, 40) で  $\delta$  122.7、7R (38, 39) が  $\delta$  125 と後者が約 2 ppm 低磁場に現われる。

(3) *Normal* 型では、15 位の炭素は 19S 体 (41, 42) が  $\delta$  30.0-30.5、19R (43, 44) が  $\delta$  36.0-36.5 に現われる。

(4) *Normal* 型では、18 位、19 位、及び 20 位の炭素はすべて 19R (43, 44) の方が 19S 体 (41, 42) に比べ約 2-6 ppm 低磁場に現われる。

(5) *Allo* 型では、15 位と 20 位の炭素は 19S (33, 34) の方が 19R (35, 36) に比べ約 2-4 ppm 低磁場に、18 位と 19 位の炭素は 19S の方が逆に 1-4 ppm 高磁場に現われる。

(6) *Epiallo* 型では、19S (37, 38) の 15 位は  $\delta$  25.0 と異常に高磁場に、又 19R (39, 40) の 21 位は  $\delta$  47.6 と 19S 体に比べ 5.6-5.8 ppm 高磁場に現われる。

Rauniticine (26) を酸化することによって得られる rauniticine-*allo*-oxindole B (36) については、著者の研究では原料が少量のために得ることができなかったが、Shamma らの報告<sup>58)</sup>でも TLC 上で確認されているだけで機器データは全く記載されていない。そこで以上のデータを求めた結論から 36 の  $^1\text{H}$ - 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルデータの推測を試みたが、Table XX-2、及び XXI に示すように容易にその値を予測することができた。このことから、現在ヘテロヨヒンビン型オキシインドールの芳香環に置換基を有するアルカロイドが多数単離されているが、これらの化合物についても、 $^1\text{H}$ - 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR のスペクトルデータから立体構造を決定できるものと考えられる。



## 総 括

医薬品及び天然有機化合物の研究では、微量でしかも複雑な立体構造を有する化合物の構造解析研究が極めて重要である。その有力な研究手段として NMR があり、特に最近、NMR 測定法の飛躍的な進歩によって、この領域の研究が盛んになってきた。本研究は、天然有機化合物を医薬品資源として探求する研究の一環であり、本論文ではその構造決定にあたり、特にロングレンジ異種核間相関法 (COLOC 法や HMBC 法) が立体構造解析にとって重要であることを示してきた。これらについて総括として次のようにまとめることができる。

(1) Toddacoumaquinone (1) のように少量しか存在しない天然有機化合物の構造決定には化学的方法を用いることができず、又、NMR のシグナルが極めてシンプルであるため解析が困難である。しかし、このような場合に差 NOE 法及び COLOC 法を用いると容易に構造を解明できることがわかった。

(2) Harman (7) の  $^{13}\text{C}$ -NMR の帰属についてはこれまで多くの報告<sup>29-33)</sup>があるが、いずれも決定的な結果が得られていなかった。しかし、HMBC 法を用いることによって信頼される帰属ができることがわかった。さらにこれを応用して、manzamine C (5) 及びその関連化合物 (6 及び 8-13) についても構造の解明ができた。又、 $^{13}\text{C}$ -NMR を用いて coalescence 温度を測定し回転エネルギーを算出することは原理的には可能であるけれども、実際に *N*-(1- $\beta$ -carbonylacetyl)-piperidine (13) について測定できた。

(3) Geissoschizine (19)、geissoschizine methyl ether (21)、及び *N*<sub>b</sub>-methyl geissoschizine (22) の立体構造を明らかにすることができた。特に 19 では、HC-COSY 法と COLOC 法を用いることにより、これまで  $\delta$  4.51 の水素は 3 位に帰属されていたがこれはまちがいであり、本当は 15 位であることを解明した。これにより、19 の立体構造はこれまで *cis*-quinolizidine 型であると信じられていたが、21 や 22 と同じ *trans*-quinolizidine 型であり、立体構造式 19c をとることを明らかにした。

(4) ヘテロヨヒンビン型オキシインドールの異性体を、*normal* 型 (D/E *trans*)、*epiallo* 型 (D/E *cis*)、及び *allo* 型 (D/E *cis*) に分類し、その 11 種の構造異性体の  $^1\text{H}$ - 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR のスペクトルデータを詳細に検討することにより、今まで部分的にしかわかっていなかった帰属を全面的に解明した。その結果、入手できない残りの 1 種の構造異性

体についても、NMR のシグナルの数値が予測できた。又、今後単離されるであろう新規ヘテロヨヒンビン型オキシインドールについても、 $^1\text{H}$ -及び $^{13}\text{C}$ -NMR の化学シフト値のみでその立体構造を予測できる可能性を示すことができた。

本研究で用いたロングレンジ異種核間相関法は NMR 測定法の 1 つとして知られているけれども、本研究のように複雑な立体構造をもち、微量しか入手できない天然有機化合物に応用することに意義があり、これらの構造決定の結果は抽出、合成、又は生物活性試験を行なっている共同研究者及びその他多くの研究者に対して貴重な情報を提供するものである。今後、この方法が天然有機化学研究をはじめ医薬品資源探索研究に広く用いられていくものと考えられる。

## 謝 辞

本研究をまとめるにあたり、数々の御指導をいただきました星薬科大学 高橋 浩教授に深く感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤な御指導、御助言をいただきました千葉大学薬学部 日野 亨教授（前 千葉大学分析センター長）、坂井 進一郎教授（現 千葉大学分析センター長）、石井 永教授、中川 昌子助教授、相見 則郎助教授、及び石川 勉助教授に心より感謝いたします。

本研究の実験及び討論にご協力くださいました千葉大学薬学部 高山 廣光助手に謝意を表します。又、実験のサンプルを単離あるいは合成していただきましたチュラロンコン大学 Dhavadee Ponglux 准教授、千葉大学薬学部 橋本 彰宏博士、小林 純一博士、渡邊 稔之氏に感謝いたします。

更に、いろいろとご協力をいただきました千葉大学分析センター 故緒方 惟治助教授、倉持 忠雄助手、原 律子氏に感謝します。

## 実験の部

融点 (mp) は柳本 微量融点測定器、YAMATO MP-1 及び YAMATO MP-21 型で測定し、融点はすべて未補正。赤外線吸収スペクトル (IR) は日立 260-10 型、日立 EPI-G3 型、及び日立 215 型、紫外線吸収スペクトル (UV) は日立 U 3400 型及び日立 323 型、旋光分散スペクトル (ORD) は日本分光 J-500 型、円二色性分散スペクトル (CD) は日本分光 J-20 型を用いて測定した。また、質量分析スペクトル (MASS) は日立 M-60 型、日立 RMU-7M 型、日本電子 (JEOL) JSM-HX110 型、元素分析 (EA) は Perkin-Elmer 240B 型及び Perkin-Elmer 2400 CHN 型を用いて測定した。<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは JEOL GSX 400 型 (400 MHz), GSX 500 型 (500 MHz), A500 型 (500 MHz), <sup>13</sup>C-NMR スペクトルは JEOL GSX 400 型 (100 MHz), GSX 500 型 (125 MHz), A500 型 (125 MHz) を用いて測定した。測定条件とデータの処理は JEOL の標準パルス {NON (SGNON), SD (SGHOM), TSD (SGDHM), <sup>1</sup>H 差 NOE (NOEDIF), 差 COSY (COSDF), HH-COSY (VCOSYN), RHH-COSY (VRCOSYN), <sup>1</sup>H-2D *J*-分解 (JRESN), NOESY (VNOEN), HMQC (VHMQC 又は VHMQCDBBH), HSQC (VHSQCN), HMBC (VHMBC), COM (SGCOM 又は SGBCM), DEPT (DEPTD), <sup>13</sup>C-1D *J*-分解 (SGNOE), SEL (SGSEL), LSPD (SGSEL 又は SGNOE), <sup>13</sup>C 差 NOE (CNOEDIF), HC-COSY (VCHSHFR), RHC-COSY (VRCHSHF), COLOC (VCOLOC), 及び <sup>13</sup>C-2D *J*-分解 (VCJRES)} と標準ソフトウェアを用いた。内部基準物質としては tetramethylsilane (TMS) を使い、化学シフト ( $\delta$ ) 値は ppm、スピンスピン結合定数 (*J*) は Hz にて表示した。また、singlet, doublet, triplet, quartet, quintet, multiplet, 及び broad はそれぞれ s, d, t, q, quin, m, 及び br と略記した。また測定溶媒は CDCl<sub>3</sub> {99.8 %D, Isotec 社製 (U. S. A.)}, DMSO-d<sub>6</sub> {99.9 %D, Aldrich 社製 (U. S. A.)}, 及び CD<sub>3</sub>OD {99.8 %D, Merck 社製 (U. S. A.)} を用いた。

## 第1章第2節に関する実験

Toddacoumaquinone (1): 橙色プリズム晶 (AcOEt), mp 278-281 ° C. IR  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1730, 1683, 1650, 1620. UV  $\lambda_{\max}^{\text{methanol}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 201 (4.26), 224sh (4.39), 249sh (4.40), 256 (4.43), 283 (4.36), 327 (4.20).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s, 6'-Me), 3.77 (3H, s, 7-OMe), 3.80 (3H, s, 2'-OMe), 3.99 (3H, s, 5-OMe), 6.10 (1H, s, 3'-H), 6.10 (1H, d,  $J=9.6$  Hz, 3-H), 6.41 (1H, s, 6-H), 7.29 (1H, d,  $J=1.1$  Hz, 7'-H), 8.00 (1H, d,  $J=1.1$  Hz, 5'-H), 8.03 (1H, d,  $J=9.6$  Hz, 4-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.86 (6'-Me), 56.03 (5-OMe), 56.13 (7-OMe), 56.29 (2'-OMe), 90.45 ( $\text{C}_6$ ), 103.89 ( $\text{C}_{4a}$ ), 108.60 ( $\text{C}_3$ ), 110.30 ( $\text{C}_8$ ), 110.95 ( $\text{C}_3$ ), 127.11 ( $\text{C}_{8'a}$ ), 127.40 ( $\text{C}_5$ ), 133.14 ( $\text{C}_8$ ), 133.50 ( $\text{C}_{4'a}$ ), 138.63 ( $\text{C}_7$ ), 138.82 ( $\text{C}_4$ ), 144.77 ( $\text{C}_6$ ), 152.78 ( $\text{C}_{8a}$ ), 156.72 ( $\text{C}_5$ ), 160.33 ( $\text{C}_7$ ), 160.64 ( $\text{C}_2$ ), 161.34 ( $\text{C}_2$ ), 179.73 ( $\text{C}_4$ ), 185.21 ( $\text{C}_1$ ). MS  $m/z$ : EI-MS 406 ( $\text{M}^+$ , 21.3 %), 375 (100 %). CI-MS ( $\text{NH}_3$ )  $m/z$ : 407 ( $\text{MH}^+$ ). HR-MS Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_7$  ( $\text{M}^+$ ): 406.1052. Found: 406.1052.

## 第2章第2節に関する実験

Harman (7): 半井化学から購入したものを使用した。mp 137-138 ° C。

### Harman (7) のメチル化

7 (100 mg, 0.55 mmol) の THF (5 ml) 溶液に *n*-BuLi (1.6 M solution, 0.34 ml, 1.0 eq) を -78 ° C にて攪拌下ゆっくり滴下する。続いて methyl iodide (0.034 ml, 0.55 mmol) の THF (1 ml) 溶液を攪拌下加える。反応混合液は 1 h 室温にて攪拌後、 $\text{H}_2\text{O}$  を加え  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  にて抽出。有機層は無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去。残渣 (136 mg) はカラムクロマトグラフィ (  $\text{SiO}_2$ , Merck, 10 g, AcOEt) で精製し、*N*-methylharman (14) (90 mg, 83.5 %) を得る。 $\text{Et}_2\text{O}$ -pentane にて再結晶し、無色針状晶 (35mg), mp 104 ° C (文献値<sup>77</sup>) mp 102-104 ° C) を得る。

## 第2章第3節に関する実験

Manzamine C (5): 無色プリズム晶 (mp 90.0-92.0 ° C)。

Manzamine C trans isomer (6): 淡黄色プリズム晶 (mp 145-145.5 ° C)。

Dihydromanzamine C (8): 淡黄色プリズム晶 (mp 151-153 °C)。以上のサンプルはそれぞれ文献記載<sup>28)</sup>の方法によって合成した。

1-Cycloalkylaminoethyl- $\beta$ -carbolines (9-12) (無色無定形) は橋本が合成<sup>78)</sup>した化合物の分与を受け使用した。

### 第3章第2節に関する実験

#### Geissoschizine methyl ether (21) の加水分解

**21** (300 mg) を DME (3.0 ml) に溶解した液に、conc HCl (1.8 ml) を加え、50 °C にて攪拌。5 h 後に反応液を氷水中に加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水でアルカリ性にした後、CHCl<sub>3</sub> にて抽出。CHCl<sub>3</sub> 抽出液は MgSO<sub>4</sub> にて乾燥した後、溶媒を減圧留去し、反応残渣 283.1 mg を得る。残渣は Flash Colum (SiO<sub>2</sub>: AcOEt 及び AcOEt-MeOH) にて精製し、96.4 mg (33.4 %) の geissoschizine (**19**) を得る。

**19**: 無色柱状晶、mp 196-198 °C (EtOH). UV  $\lambda_{\max}$ : 290, 267, 223 nm. IR  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>): No Bohlmann Band. NMR (Table XII, XIII 参照).

#### Geissoschizine (19) の CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> によるメチル化

**19** (20 mg) を MeOH (0.6 ml) に溶解した液に CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O 溶液 (1 ml) 加え 0 °C にて 1 h 放置後室温に戻し、攪拌により CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 及び Et<sub>2</sub>O をある程度飛ばした後、溶媒を減圧留去。残渣に Et<sub>2</sub>O を加えると結晶析出。結晶を濾取した後 MeOH にて溶かし preparative TLC にて精製し N<sub>b</sub>-methylgeissoschizine (**22**) を 16.9 mg (81.3 %) 得る。

**22**: Amorphous powder, mp 224-228 °C (dec). FABMS;  $m/z$  367 {(M<sup>+</sup> + H)<sup>+</sup>, 100 %}. HR-FABMS  $m/z$  Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): 367.2022. Found: 367.2021. NMR (Table XII, XIII 参照).

### 第4章第2, 3, 4節に関する実験

Isomitraphylline (**41**), mitraphylline (**42**), uncarine A (isoformosanine) (**42**), 及び uncarine B (formosanine) (**44**) は台湾産カギカズラ (*Uncaria Kawakamii* HAYATA) より、また uncarine E (isopteropodine) (**33**), uncarine C (pteropodine) (**34**), uncarine D (speciophylline)

(37), 及び uncarine F (38) は台湾産トゲソヘバ (*Uncarine florida* VIDAL) よりそれぞれ単離、精製し、標品<sup>79, 80)</sup>と一致したものを使用した。さらにタイ産 *Uncaria attenuata* から単離した rauniticine (26)<sup>59)</sup> から酸化反応を行う事により rauniticine-*allo*-oxindole A (35), rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39) 及び rauniticine-*epiallo*-oxindole B (40) を得、これを使用した。

#### Rauniticine (26) の酸化

26 (23 mg, 0.0653 mmole) の dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 ml) 溶液に Ar 気流下、-15° C にて Et<sub>3</sub>N (11 µl, 0.0784 mmol) 及び *tert*-BuOCl (8.2 µl, 0.0686 mmol) を攪拌下滴下。さらに -15° C で 15 分間攪拌。反応終了後溶媒を氷冷下減圧留去し、Ar 置換してから常温にもどす。残渣に MeOH:H<sub>2</sub>O:AcOH (1:0.5:0.05) の混合溶媒 (1 ml) を加え Ar 気流下 2.5 h 加熱還流した後、氷水にて希釈後、10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq で pH 10 に調製し、CHCl<sub>3</sub> にて 4 回抽出。抽出液は無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥し溶媒を留去後、反応生成物 32 mg を得る。Medium pressure liquid chromatography (MPLC) (SiO<sub>2</sub>: 3% MeOH-CHCl<sub>3</sub>) により単離精製を行ないオキシインドール体 2 種をそれぞれ 8 mg 及び 10.5 mg 得る。

Rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39): 上記反応より得られた 10.5 mg のオキシインドール体は、mp 228-230° C (AcOEt). UV λ<sub>max</sub><sup>methanol</sup> nm (log ε): 208 (4.45), 245.5 (4.06). MS *m/z* (%): 368 (M<sup>+</sup>, 77), 223 (100), 208 (26). HR-FABMS *m/z* Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 369.1815. Found: 369.1812. CD (*c*=0.46 10<sup>-3</sup>, methanol) Δε 22° (nm): 0 (300), -1.3 (287), 0 (273), +9.9 (252), +0.7 (232), +8.6 (218), 0 (205). <sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C-NMR (Table XVIII-2, XIX 参照)。以上の各種機器データより rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39)<sup>58)</sup> と同定した。

Rauniticine-*epiallo*-oxindole B (40): 上記反応より得られた 8 mg のオキシインドール体は、amorphous powder. UV λ<sub>max</sub><sup>methanol</sup> nm (log ε): 207 (4.55), 243.5 (4.22). MS *m/z* (%): 368 (M<sup>+</sup>, 88), 223 (100), 208 (25). HR-FABMS *m/z* Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 369.1815. Found: 369.1809. CD (*c*=0.33 10<sup>-3</sup>, methanol) Δε 22° (nm): 0 (305), +3.2 (282), +2.6 (275), +20.8(252), 0 (235), -4.3 (225). <sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C-NMR (Table XVIII-2, XIX 参照)。以上の各種機器データより rauniticine-*epiallo*-oxindole B (40)<sup>58)</sup> と同定した。

#### Rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39) のエピメリ化

39 (10 mg) を dry pyridine (0.5 ml) に溶かし Ar 気流下 9 h, 140° C にて加熱。反応液の

pyridine を N<sub>2</sub> ガスにて留去後 MPLC により精製し、原料の rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39) を 2.2 mg 回収し、rauniticine-*epiallo*-oxindole B (40) を 7.7 mg と別のオキシインドール体 (1.1 mg) を得る。

Rauniticine-*allo*-oxindole A (35) : 上記のエピメリ化によって得られた 1.1 mg のオキシインドール体は、amorphous powder. UV  $\lambda_{\max}^{\text{methanol}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 207 (4.39), 243 (4.12). MS  $m/z$  (%): 368 (M<sup>+</sup>, 80), 223 (100). HR-FABMS  $m/z$  Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 369.1815. Found: 369.1813. CD ( $c=0.33 \times 10^{-3}$ , methanol)  $\Delta\epsilon$  25° (nm) : 0 (300), -2.2 (285), -1.8 (275), -12.5 (255), 0 (240), +2.6 (234), 0 (225), +13.0 (209). <sup>1</sup>H- 及び <sup>13</sup>C-NMR, (Table XX-2, XXI 参照) の測定を行ない、文献記載<sup>60, 69</sup> の rauniticine-*allo*-oxindole A (35) と同定した。

#### Rauniticine-*epiallo*-oxindole B (40) のエピメリ化

40 (15 mg) を dry pyridine (0.5 ml) に溶解し Ar 気流下 140° C で 9 h 反応した後、pyridine を N<sub>2</sub> ガスにて留去し、残渣を HPLC にて精製。しかし目的の rauniticine-*allo*-oxindole B (36)<sup>58</sup> は得られず 11.5 mg の原料回収と、rauniticine-*epiallo*-oxindole A (39) を 1.8 mg 得た。



## 引用文献

- 1) R. R. Ernst, W. A. Anderson, *Rev. Sci. Instr.*, **37**, 93 (1966).
- 2) J. Jeener, *Ampère International summer School*, Basko, Polje, Yugoslavia (1971).
- 3) L. Müller, A. Kumar, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **63**, 5490 (1975).
- 4) W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *ibid.*, **64**, 2229 (1976).
- 5) a) W. R. Croasmun, R. M. K. Carlson, "Two-Dimensional NMR Spectroscopy", in "Methods in Stereochemical Analysis", Vol. 9, ed. by A. P. Marchand, VCH Publishers, New York, 1987; b) A. E. Derome, "Modern NMR Techniques for Chemistry Research", Pergamon Prss, Oxford, 1987.
- 6) a) C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **73**, 574 (1987); b) *Idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7227 (1987).
- 7) a) S. W. Fesik, E. R. P. Zuiderweg, *J. Magn. Reson.*, **78**, 588 (1988); b) L. E. Key, D. Marion, A. Bax, *ibid.*, **84**, 72 (1989).
- 8) A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.*, **67**, 565 (1986).
- 9) L. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4481 (1979).
- 10) a) A. Bax, D. Marion, *J. Magn. Reson.*, **78**, 186 (1988); b) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093 (1986).
- 11) H. Ishii, J. Kobayashi, H. Seki, T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1358 (1992).
- 12) H. Seki, M. Nakagawa, A. Hashimoto, T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1173 (1993).
- 13) H. Seki, A. Hashimoto, T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1169 (1993).
- 14) H. Takayama, T. Watanabe, H. Seki, N. Aimi, S. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6831 (1992).
- 15) H. Seki, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, D. Fonglux, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, (1993), accepted.
- 16) V. Simanek, "The Alkaloids" Vol. 26, A. Brossi, Academic Press, New York, 1985, p 185.
- 17) a) R. D. H. Murray, J. Mendez, S. A. Brown, "The Natural Coumarins", John Wiley and Sons Ltd., New York, 1982; b) D. R. H. Murray, *Natural Product Reports*, **6**, 591 (1989).
- 18) 石井永、小林純一、石川宗一、萩庭丈寿、石川勉、*薬誌*, **111**, 365 (1991).
- 19) 石井永、丹昭治、王建平、陳益昇、石川勉、*薬誌*, **111**, 376 (1991).
- 20) H. Ishii, J. Kobayashi, T. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6907 (1991).
- 21) a) R. D. H. Murry, J. Mendez, S. A. Brown, "The Natural Coumarins," John Wily and Sons Ltd., New York, 1982, p. 27; b) P. N. Sharma, A. Shoeb, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Phytochemistry*, **19**, 1258 (1980).

- 22) P. N. Sharma, A. Shoeb, R. S. Kapil, S. P. Popli, *Phytochemistry*, **19**, 1258 (1980).
- 23) S. Berger, P. Hertl, A. Ricker, "The Chemistry of the Quinoid Compounds," Vol. 2, ed. by S. Pathai, Z. Rappoport, John Wiley and Sons Ltd., New York, 1988, p. 29.
- 24) Z. Rozsa, I. Mester, J. Reisch, K. Szendrei, *Planta Medica*, **55**, 68 (1989).
- 25) a) R. Sakai, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6404 (1986);  
b) H. Nakamura, S. Deng, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Tomotake, T. Matsuzaki, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 621 (1987).
- 26) R. Sakai, S. Kohmoto, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5493 (1987).
- 27) K. Kondo, H. Shigemori, Y. Kikuchi, M. Ishibashi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **57**, 2480 (1992).
- 28) Y. Torisawa, A. Hashimoto, M. Nakagawa, H. Seki, R. Hara, T. Hino, *Tetrahedron*, **47**, 8067 (1991).
- 29) H. Wagner, T. Nestler, A. Neszmelyi, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2777 (1978).
- 30) C. A. Coune, L. J. G. Angenot, J. Denoë, *Phytochemistry*, **19**, 2007 (1980).
- 31) R. P. Borris, R. P. Borris, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta.*, **67**, 455 (1984).
- 32) K. Koike, Y. Sakamoto, T. Ohmoto, *Org. Magn. Reson.*, **22**, 471 (1984).
- 33) D. H. Welti, *Mag. Reson. Chem.*, **23**, 872 (1985).
- 34) a) A. Bax, R. Freeman, S. P. Kempell, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4851 (1980); b) A. Bax, R. Freeman, T. A. Frenkiel, M. H. Levitt, *J. Magn. Reson.*, **43**, 478 (1981).
- 35) M. S. Monates-Rios, J. Espiñeira, P. Joseph-Nathan, *Magn. Reson. Chem.*, **25**, 377 (1987).
- 36) R. Erra-Balsells, *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 1109 (1988).
- 37) E. Breitmaier, W. Vaelter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy, High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry", Third, VCH Publishers, New York, 1987.
- 38) Handbook of Proton-NMR Spectra and Data, Edited by Asahi Research Center Co. Ltd., Tokyo, Academic Press, 1987. (Compound No. 396, 601, 4518, 4769).
- 39) a) J. B. Lamlert, R. G. Keske, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 620 (1966); b) L. M. Jackman, S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" in "International Series of Monographs in Organic Chemistry", Vol. 5, ed by D. H. R. Barton and W. Daering, Pergamon Press, Oxford, 1969.
- 40) H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **9**, 219 (1970).
- 41) a) J. Stöckigt, "The Biosynthesis of Heteroyohimbine-Type Alkaloids", in "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", ed. by J. D. Phillipson and M. H. Zenk, Academic Press, London, 1980, Chapter 6; b) Atta-Ur-Rahman and A. Basha ed. "Biosynthesis of Indole

- Alkaloids", Clarendon Press, Oxford, 1983.
- 42) a) J. S. Bindra, "Oxindole Alkaloids", in "The Alkaloids", Vol. 14, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, New York, 1973, Chapter 2; b) J. E. Saxton, "Alkaloids of *Mitragyna* and Related Genera", in "The Alkaloids", Vol. 14, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, New York, 1973, Chapter 3; c) J. E. Saxton, "Alkaloids of *Mitragyna* and *Ourouparia* Species", in "The Alkaloids", Vol. 10, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, New York, 1968, Chapter 12; d) J. D. Phillipson, S. R. Hemingway, C. E. Ridsdale, *Lloydia*, **41**, 503 (1978).
- 43) a) A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.*, **3**, 151 (1970); b) M. Rueffer, C. Kan-Fan, H. P. Husson, J. Stockigt, M. H. Zenk, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 1016; c) R. B. Herbert, "Structural and Biosynthetic Relationships", in "Indoles Part Four, The Monoterpenoid Indole Alkaloids", ed. by J. E. Saxton, An Interscience Publication, John Wiley and Sons, New York, 1983, Chapter 1.
- 44) H. Rapoport, T. P. Onak, H. A. Hughes, M. G. Reineke, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1601 (1958).
- 45) A. Chatterjee, A. Banerji, P. Majumder, R. Majumder, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **49**, 2000 (1976).
- 46) a) H. Rapoport, Jr. R. J. Windgassen, N. A. Hughes, T. P. Onak, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4404 (1960); b) M. M. Janot, *Tetrahedron*, **14**, 114 (1961); c) G. Rackur, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, **109**, 3837 (1976); d) M. Damak, A. Ahond, P. Potier, M. M. Janot, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4371; e) R. Goutarel, M. Pais, H. E. Gottlieb, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1235; f) G. Hofle, P. Heinstein, J. Stockigt, M. H. Zenk, *Planta Medica*, **40**, 120 (1980).
- 47) a) K. Yamada, K. Aoki, T. Kato, D. Uemura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 908; b) B. Hachmeister, D. Thielke, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, **109**, 3825 (1976); c) E. Wenkert, Y. D. Vankar, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7971 (1980); d) B. J. Banks, M. J. Calverley, P. D. Edwards, J. Harley-Mason, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1631 (1981); e) C. Bohlmann, R. Bohlmann, E. G. Rivera, C. Vogel, M. D. Manandhar, E. Winterfeldt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1985, 1752; f) S. F. Martin, B. Benage, J. E. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5925 (1988); g) L. E. Overman, A. J. Robichaud, *ibid.*, **111**, 300 (1989).
- 48) A. Chiaroni, C. Riche, M. Pais, R. Goutarel, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4729.
- 49) a) N. Aimi, S. Sakai, Y. Ban, "Alkaloids of *Strychnos* and *Gardneria* Species", in "The Alkaloids", Vol. 36, ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1989, Chapter 1; b) S. Sakai, *Heterocycles*, **4**, 131 (1976); c) 高山 廣光、坂井 進一郎、有機合成化学、**48**, 876 (1990); d) N. Aimi, E. Yamanaka, N. Shinma, M. Fujiu, J. Kurita, S. Sakai, J.

- Haginiwa, *J. Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2067 (1977).
- 50) a) 赤松金芳, "和漢薬", 医歯薬出版社、東京、1970, p 57 and p 61; b) 相見則郎、*現代東洋医学*, **8**, 53 (1987).
- 51) E. E. van Tamelen, I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7349 (1969).
- 52) H. Beierbeck, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **54**, 2985 (1976).
- 53) Y. K. Sawa, H. Matsumura, *Tetrahedron*, **25**, 5319 and 5329 (1969)
- 54) E. Wenkert, J. H. Udelhofen, N. K. Bhattacharyya, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3763 (1959).
- 55) R. T. Brown, "The Corynantheine-Heteroyohimbine Group", in "Indoles Part Four, The Monoterpenoid Indole Alkaloids", ed. by J. E. Saxton, An Interscience Publication, John Wiley and Sons, New York, 1983, Chapter 3.
- 56) J. E. Saxton, "Alkaloids of *Mitragyna* and *Ourouparia* Species", in "The Alkaloids", Vol. 8, ed. by R. H. F. Manske, Academic Press, New York, 1965, Chapter 5.
- 57) M. Shamma, J. M. Richey, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2507 (1963).
- 58) M. Shamma, R. J. Shine, I. Kompis, T. Sticzay, F. Morsingh, J. Poisson, J.-L. Pousset, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1739 (1967).
- 59) D. Ponglux, T. Supavita, R. Verpoorte, J. D. Phillipson, *Phytochemistry*, **19**, 2013 (1980).
- 60) N. Finch, W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3871 (1962).
- 61) A. F. Beecham, N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lambertson, *Aust. J. Chem.*, **21**, 491 (1968).
- 62) D. Hooper, *Pharm. J.*, **78**, 453 (1907).
- 63) E. Wenkert, B. Wickberg, C. Leicht, *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 822.
- 64) a) 近藤平三郎, 池田鉄太郎, *薬誌*, **61**, 416, 453 (1941); b) H. Kondo, T. Nozoye, M. Tobita, *Ittsuu Kenkyusho Nempo*, **4**, 77 (1953).
- 65) T. Nozoye, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **6**, 300 (1958).
- 66) a) Raymond-Hamet, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **203**, 1383 (1936); b) Raymond-Hamet, *Bull. Soc. Chim. France*, **10**, 129 (1943).
- 67) J. C. Seaton, M. D. Nair, O. E. Edward, L. Marion, *Can. J. Chem.*, **38**, 1035 (1960).
- 68) S. R. Johns, J. A. Lambertson, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4883.
- 69) J. D. Phillipson, N. Supavita, *Phytochemistry*, **22**, 1809 (1983).
- 70) G. E. Martin, R. Sanduja, M. Alam, *J. Nat. Prod.*, **49**, 406 (1986).
- 71) a) L. M. Jackman, S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" in "International Series of Monographs in Organic Chemistry", Vol. 5, ed by D. H. R. Barton and W. Daering, Pergamon Press, Oxford, 1969, Chapter 2-2; b) K. Tori, Y. Hamashima, A. Takamizawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 924 (1964).

- 72) J. W. ApSimon, P. V. Demarco, D. W. Mathieson, W. G. Craig, A. Karin, L. Saunders, W. B. Whalley, *Tetrahedron*, **26**, 119 (1970).
- 73) H. Beierbeck, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **54**, 2985 (1976).
- 74) M. Lounasmaa, S.-K. Kan, *Tetrahedron*, **36**, 1607 (1980).
- 75) E. Wenkert, C. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King, K. Orito, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3645 (1976).
- 76) M. Damak, A. Ahond, P. Potier, M. M. Janot, *Tetrahedron, Lett.*, 1976, 4371.
- 77) P. Karrer, K. Müller, *J. Org. Chem.*, **22** 1433 (1957).
- 78) 橋本彰宏、千葉大学、1993年、博士論文。
- 79) T. Nozoye, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **6**, 306 (1958).
- 80) 萩庭丈寿、坂井進一郎、高橋勝弘、田口実、妹尾修次郎、*薬誌*, **91**, 575 (1971).

## 主論文

- 1) Toddacoumaquinone, a Unique Coumarin-Naphthoquinone Dimer, from *Todalia asiatica* (L.) LAM. (*T. aculeata* PERS.): Hisashi Ishii, Jun-Ichi Kobayashi, Hiroko Seki, and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(5), 1358-1359 (1992).
- 2) Geissoschizine Revisited-Definite Proof of Its Stereostructure.: Hiromitsu Takayama, Toshiyuki Watanabe, Hiroko Seki, Norio Aimi, and Shin-ichiro Sakai, *Tetrahedron Letters*, **33**(45), 6831-6834 (1992).
- 3) The  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Harman. Reinvestigation of the Assignments by One- and Two-Dimensional Methods.: Hiroko Seki, Akihiro Hashimoto, and Tohru Hino, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**(6), 1169-1172 (1993).
- 4) The  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Manzamine C and Related Compounds.: Hiroko Seki, Masako Nokagawa, Akihiro Hashimoto, and Tohru Hino, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**(6), 1173-1176 (1993).
- 5) A Nuclear Magnetic Resonance Study on the Eleven Stereoisomers of Heteroyohimbine-Type Oxindole Alkaloids. : Hiroko Seki, Hiromitsu Takayama, Norio Aimi, Shin-ichiro Sakai, and Dhavadee Ponglux, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**(12), 2077-2086 (1993).

## 参考論文

- 1) 7-Hydroxy-2,3-diphenylbenzofuran ならびに benzo[b]thiophene の Fremy's Salt による酸化方向複素環キノン類の研究 (第 1 報): 石井 永, 大竹 玲子, 大井田 宏子, 光井 英基, 池田 仁三郎, *薬誌*, **90**(10), 1283-1289 (1970).
- 2) ミカン科植物アルカロイド研究 (第 19 報) アコウザンショウ *Xanthoxylum inerme* KOIDS. (*Fagara boninensis* KOIDS.) の成分 その 1 樹皮および木部の成分検索.: 石井 永, 大井田 宏子, 萩庭 丈寿, *薬誌*, **92**(2), 118-128 (1972).
- 3) The Structure of Additional Teleocidine Class Tumor Promoters : Shin-ichiro Sakai, Yukio Hitotsuyanagi, Keiichi Yamaguchi, Norio Aimi, Koreharu Ogata, Tadao Kuramochi, Hiroko Seki, Rituko Hara, Hirota Fujiki, Masami Suganuma, Takashi Sugimura, Yasuyuki Endo, Koichi Shudo, and Yasumasa Koyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**(11), 4883-4886 (1986).

- 4) 1-(1-Pyrrolin-2-yl)- $\beta$ -carbolines. Synthesis of Eudistomins H, I, and P.: Tohru Hino, Ziping Lai, Hiroko Seki, Rituko Hara, Tadao Kuramochi, and Masako Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**(10), 2596-2600 (1989).
- 5) Reactions of the Cyclic Tautomer of 3-Indoleacetamides. Synthesis of  $N_b$ -Methyl-4,5,6-tribromo-3-indoleacetamide.: Tohru Hino, Hideya Uehara, Mika Takashima, Tomohiko Kawate, Hiroko Seki, Rituko Hara, Tadao Kuramochi, and Masako Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**(10), 2632-2636 (1990).
- 6) Electrical Structure of ((Dodecyloxy)methyl)-18-crown-6 Micelles in Aqueous Potassium Chloride Solution: Electrophoretic Light Scattering and 2D NMR.: Sumio Ozeki, Katsuharu Tanaka, and Hiroko Seki, *J. Phys. Chem.*, **95**(14), 5689-5692 (1991).
- 7) A Total Synthesis of Manzamine C and Its Geometrical Isomer.: Yasuhiro Torisawa, Akihiro Hashimoto, Masako Nakagawa, Hiroko Seki, Rituko Hara, and Tohru Hino, *Tetrahedron*, **47**(38), 8067-8078 (1991).
- 8)  $^1\text{H}$  NMR Spectroscopy of Water Adsorbed on Synthetic Chrysotile Asbestos: Microtubes with Acidic and Basic Surfaces.: Sumio Ozeki, Yuichi Masuda, Hirotoishi Sano, Hiroko Seki, and Kenta Ooi, *J. Phys. Chem.*, **95**(16), 6309-6316 (1991).
- 9) Total Synthesis of Symbioramide, a Novel  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase Activator from *Symbiodinium* sp.: Jun Yoshida, Masako Nakagawa, Hiroko Seki, and Tohru Hino, *J. Chem. Soc. PARKIN TRANS.1*, **1992**, 343-350.
- 10) Molecular Interactions in ((Dodecyloxy)methyl)-18-crown-6 Micelles.: Sumio Ozeki and Hiroko Seki, *J. Phys. Chem.*, **96**(24), 10074-10080 (1992).

## Appendix

論文中に使用した核磁気共鳴に関する用語及び略語について簡単な説明を以下に示す。

デカップリング (decoupling) : 2つ以上の核がカップリングすると、各共鳴線は多重線となりスペクトルは複雑となる。そこでデカップリング実験が重要であり、その代表的な測定法を示す。

### 1) $^1\text{H-NMR}$ におけるホモスピンドカップリング法

二重共鳴 (Double Resonance Homo Spin Decoupling: SD) 法 :

1ヶ所の  $^1\text{H}$  を照射し、その  $^1\text{H}$  とスピンスピン結合をしている相手の信号が確認できる。

三重共鳴 (Triple Resonance Homo Spin Decoupling: TSD) 法 :

2ヶ所の  $^1\text{H}$  を同時に照射し、照射している  $^1\text{H}$  とスピンスピン結合している相手の信号が確認できるので複雑な系では有効である。

### 2) $^{13}\text{C-NMR}$ におけるプロトン完全デカップリングあるいはノイズデカップリング法

(Single Pulse with Hetero Complete Decoupling or Complete Proton Noise Decoupling: COM) :

$^{13}\text{C}$  の通常測定で  $^1\text{H}$  を完全にデカップリングするためシグナルは singlet に現われピークの数から炭素の数が確認でき、ピークの位置から化学シフト値がわかる。

### 3) $^{13}\text{C-NMR}$ におけるオフレゾナンスデカップリング法 (Off-Resonance Decoupling: OFR) :

分裂パターンにより原子団の区別ができる。メチルは quartet、メチレンは triplet、メチンは doublet、4級炭素は singlet で現われる。しかし系が複雑になるとピークが重なるため解析が困難となることが多いので最近あまり利用しない。

### 4) $^{13}\text{C-NMR}$ における選択的デカップリング法 (Selective Proton Decoupling: SEL) :

特定の  $^1\text{H}$  を弱いパワーで照射すると、その  $^1\text{H}$  と結合した  $^{13}\text{C}$  のみが singlet の背が高くなったピークとして観測されるので、COM のチャートと比較することにより  $^{13}\text{C}$  の帰属ができる。

### 5) $^{13}\text{C-NMR}$ におけるロングレンジ選択的デカップリング法 (Long-range Selective Proton Decoupling or Low Power Selective Proton Decoupling: LSPD)<sup>1)</sup> :

ロングレンジした  $^{13}\text{C-}^1\text{H}$  カップリングのみをデカップリングする弱いパワーで  $^1\text{H}$  を照射すると、その  $^1\text{H}$  とロングレンジカップリングしている  $^{13}\text{C}$  のみが変わるので、COM と LSPD のチャートを比較し構造解析に利用できる。

### スピンスピン結合定数 (Spin-Spin Coupling Constant) :

共有結合電子を媒介とした核間の相互作用で NMR スペクトル線が分裂を起こす。この相互作用のエネルギーの大きさをスピンスピン結合定数と言い、 $J$  (単位は Hz) で表す。これには以下のものがある。

#### 1) 直接スピンスピン結合定数 (One-bond Spin-Spin Coupling Constant: $^1J$ ) :

- |                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| a) $^1J_{\text{HH}}$ : 水素-水素 | b) $^1J_{\text{CH}}$ : 炭素-水素        |
| c) $^1J_{\text{NH}}$ : 窒素-水素 | d) $^1J_{\text{CN}}$ : 炭素-窒素 などがある。 |



2) ロングレンジスピンスピン結合定数 (Long-range Spin-Spin Coupling Constant:  ${}^nJ_{\text{CH}}$ ) :

- a)  ${}^2J_{\text{CH}}$ : Two-bond Carbon-proton Spin-spin Coupling Constant
- b)  ${}^3J_{\text{CH}}$ : Tree-bond Carbon-proton Spin-spin Coupling Constant
- c)  ${}^4J_{\text{CH}}$ : Four-bond Carbon-proton Spin-spin Coupling Constant.

これらを測定するには以下の測定法がある。

(1) 一次元 (One Dimensional : 1D) のゲート付きデカップリング法 :

${}^1\text{H}$  の  $J$ -分解法<sup>2)</sup> ( ${}^1\text{H}$  と  ${}^1\text{H}$  がカップリングしたスペクトルが得られる) と  ${}^{13}\text{C}$  の  $J$ -分解法 ( ${}^1\text{H}$  と  ${}^{13}\text{C}$  がカップリングしたスペクトルが得られる) がある。

(2) 二次元 (Two Dimensional : 2D) の  $J$ -分解法<sup>3)</sup> :

${}^1\text{H}$  と  ${}^{13}\text{C}$  共に化学シフト値と結合定数の情報が同時にえられる。

INADEQUATE (Incredible Natural Abundance Double Quantum Transfer Experiment) 法<sup>4)</sup> :

2 量子コヒーレンスをつかって  ${}^{13}\text{C}$ - ${}^{13}\text{C}$  のスピンスピンカップリングのみを選択的に観測する方法。 ${}^{13}\text{C}$  とカップリングしていない  ${}^{13}\text{C}$  の信号は消去されるので、化合物の骨格に関する情報が得られるが、多量のサンプル量が必要である。

その他、本論文で用いた測定法と得られる情報を以下に示す。

1D  ${}^1\text{H}$ -NMR 測定法としては

1) 通常測定法 (Non Decoupling: NON) :

化学シフト値、分裂パターン (原子団の種類)、信号の強度 ( ${}^1\text{H}$  数の比) 等が得られる。

2) 差 NOE (Differential Nuclear Overhauser Effect) 法<sup>5)</sup> :

照射している  ${}^1\text{H}$  と空間的に近い  ${}^1\text{H}$  には NOE が観測できるため、立体構造を研究するうえで有効な測定法である。

3) HOHAHA (Homonuclear Hartmann-Hahn) 法<sup>6)</sup> :

遷移 (Hartmann-Hahn 現象) による磁化移動を利用してスピンスピン結合によるつながりを明らかにする測定法。飽和化合物 (特にメチレンがいくつも結合しているような場合) 等には特に有効な測定法である。

4) 差 COSY (Differential Correlated Spectroscopy) 法<sup>7)</sup> :

特定の  ${}^1\text{H}$  を照射し、差スペクトルを観測すると、照射した  ${}^1\text{H}$  と直接カップリングしている  ${}^1\text{H}$  は逆向きに、それ以外は上向きに分裂したピークでシグナルが観測できる。そのためカップリングパターンが複雑な系において正確なカップリング定数を求めることができる。

## 1D $^{13}\text{C}$ -NMR 測定法としては

### 1) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)法<sup>8)</sup> :

原子団の区別をする OFR 法に代わる分極移動による INEPT (Insensitivity Nuclei Enhanced by Polarization Transfer) 法<sup>9)</sup>がある。INEPT 法ではシグナルはすべて singlet で現われ、溶媒と4級炭素のピークは消失するがパルスのパラメータを変えることにより、メチル、メチレン、メチンの区別ができる。この INEPT 法の改良法として最近ではピークの形状が良く定量性もある DEPT 法が用いられている。

### 2) $^{13}\text{C}$ 差 NOE (Carbon NOE Difference with Proton Decoupling) 法<sup>10)</sup> :

$^1\text{H}$  の差 NOE 同様、照射した  $^1\text{H}$  と近い位置にある  $^{13}\text{C}$  に NOE が観測される。 $^{13}\text{C}$  側で観測するために多量のサンプル量が必要である。

## 2D $^1\text{H}$ -NMR 測定法としては

### 1) HH-COSY (Correlated Spectroscopy) 法<sup>11)</sup> :

$^1\text{H}$  -  $^1\text{H}$  シフト相関関係の測定で、スピンスピン結合をしている  $^1\text{H}$  間に相関ピークが観測され、 $^1\text{H}$  のつながりを知ることができる。

### 2) R (Relayed) HH-COSY法<sup>12)</sup> :

スピンスピン結合が連続して存在する場合、HH-COSY 相関ピークのほかに1つ先のスピンスピン結合で結ばれている核間に相関ピークが現われるので、ロングレンジ相関関係を知ることができる。

### 3) NOESY (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy)法<sup>13)</sup> :

空間的に近い  $^1\text{H}$  間の NOE を同時に相関ピークとして観測できる。化合物の立体配座、立体配置を決定するのに有効な測定法である。

### 4) HMQC ( $^1\text{H}$ detected Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)法<sup>14)</sup> :

直接スピンスピン結合している  $^1\text{H}$  と  $^{13}\text{C}$  に相関ピークが現われる。デジタル分解能が良い場合は  $J_{\text{CH}}$  値を読み取れる。

### 5) HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) 法<sup>15)</sup> :

HMQC の改良法で HMQC と同様の 2D スペクトルが得られ、HMQC より S/N が優れている。

### 6) HMBC ( $^1\text{H}$ detected Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)<sup>16)</sup> 法 :

ロングレンジスピンスピン結合している  $^1\text{H}$  と  $^{13}\text{C}$  に相関ピークが現われる。一般的には  $^3J_{\text{CH}}$  の情報が多いが、条件により、 $^2J_{\text{CH}}$ ,  $^4J_{\text{CH}}$  の相関関係も求められ、構造解析には有効な測定法である。

## 2D $^{13}\text{C}$ -NMR 測定法としては

### 1) HC-COSY 法<sup>17)</sup> :

直接スピンスピン結合している  $^1\text{H}$  と  $^{13}\text{C}$  に相関ピークで、 $^1\text{H}$  と  $^{13}\text{C}$  との両方の帰属に有効な測定法である。

## 2) RHC-COSY 法<sup>18)</sup> :

2 個以上の結合を隔てたロングレンジスピンスピン結合 ( ${}^2J_{CH}$ ,  ${}^3J_{CH}$ ,  ${}^4J_{CH}$  等) の相関ピークを観測する。

## 3) COLOC (Correlation Spectroscopy via Long-range Coupling) 法<sup>19)</sup> :

${}^{13}C$  側でロングレンジスピンスピン結合した相関ピークを観測する。目的は RHC-COSY 法や HMBC 法と同じであるが、サンプル量が多い場合は HMBC 法よりきれいなチャートが得られる。構造解析には不可欠の測定法である。

### Appendix の参考文献

- (1) H. Seto, T. Sasaki, H. Yonehara, J. Uzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 923.
- (2) a) W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **64**, 4226 (1976); b) G. Bodenhausen, R. Freeman, G. A. Morris, D. L. Turner, *J. Magn. Reson.*, **31**, 75 (1978).
- (3) a) R. Freeman, G. A. Morris, D. L. Turner, *J. Magn. Reson.*, **26**, 373 (1977); b) A. Bax, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1099 (1982).
- (4) a) A. Bax, R. Freeman, S. P. Kempell, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4851 (1980); b) A. Bax, R. Freeman, T. A. Frenkiel, M. H. Levitt, *J. Magn. Reson.*, **43**, 478 (1981).
- (5) a) L. D. Hall, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5705 (1980); b) D. Neuhaus, R. N. Sheppard, I. R. C. Bick, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5996 (1983).
- (6) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093 (1986).
- (7) a) C. Bauer, R. Freeman, T. Frenkiel, K. Keeler, A. J. Shake, *J. Magn. Reson.*, **58**, 442 (1984); b) H. Kessler, U. Anders, G. Gemmecher, S. Steuernagel, *J. Magn. Reson.*, **85**, 1 (1989).
- (8) D. T. Doddrell, D. T. Pegg, M. R. Bendall, *J. Magn. Reson.*, **48**, 323 (1982).
- (9) a) G. A. Morris, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 760 (1979); b) D. M. Doddrell, D. T. Pegg, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6388 (1980); c) D. P. Burum, R. P. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **39**, 163 (1980).
- (10) 鶴沢洵、柴田敏之、第 22 回 NMR 討論会講演要旨集、p 18 (1983).
- (11) W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **64**, 2229 (1976).
- (12) a) G. Eich, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3731 (1982); b) A. Bax, G. Drobny, *J. Magn. Reson.*, **61**, 306 (1985).
- (13) a) J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **71**, 4546 (1979); b) K. Nagayama, *J. Magn. Reson.*, **66**, 240 (1986).
- (14) A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.*, **67**, 565 (1986).
- (15) L. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4481 (1979).
- (16) a) A. Bax, D. Marion, *J. Magn. Reson.*, **78**, 186 (1988); b) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093 (1986).
- (17) a) A. A. Maudsley, L. Müller, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **28**, 464 (1977); b) L. Müller, R. R. Ernst, *Mol. Phys.*, **38**, 963 (1979); c) H. Kessler, M. Bernd, H. Kogler, J. Zarbock, O. W. Sørensen, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6944 (1983).
- (18) a) A. Bax, in "Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy" Vol.4, ed by G. C. Levy, Wiley-Interscience, New York, 1984, Chapter 8; b) H. Kessler, C. Griesinger, J. Zarbock, H. R. Loosli, *J. Magn. Reson.*, **57**, 331 (1984).
- (19) a) S. W. Fesik, E. R. P. Zuiderweg, *J. Magn. Reson.*, **78**, 588 (1988); b) L. E. Key, D. Marion, A. Bax, *ibid.*, **84**, 72 (1989).