

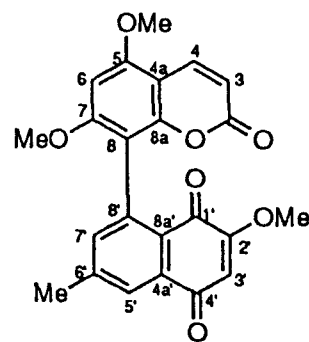
氏名(本籍)	関 宏 子 (千葉県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	乙 第67号
学位授与年月日	平成6年9月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	核磁気共鳴におけるロングレンジ異種核間相関法を用いる数種の天然有機化合物の構造解析研究
論文審査員	主 査 教 授 高 橋 浩 副 査 教 授 永 井 正 博 副 査 教 授 本 多 利 雄

論文内容の要旨

核磁気共鳴 (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、最近一般的になってきた二次元 (2D) NMR における異種核 (^1H と ^{13}C) 間相関法のなかでもロングレンジ異種核間相関法 (COLOC 法や HMBC 法) は天然有機化合物の構造解析にとって不可欠な手段となっている。著者は、サンプル量が少ないため構造未詳のまま残されている化合物、過去の研究者の報告に混乱や矛盾が生じている化合物、これまでに数人の研究者によって構造式が提出されているが疑問が残されている化合物、および複雑な立体構造異性体が多く存在するため異性体に関する NMR のデータが不備である化合物などに対して本法を中心に構造解析研究を行なった。

1) 5,7-Dimetoxycoumarin 混合二量化体 (Toddacoumaquinone) の構造

サルカケミカンの根皮から得られる、構造未詳の化合物は、微量サンプルのため化学的な方法が用いられず、NMR もシンプルなピークのために結合部位が決らなかった。しかし、差 NOE 法を用いて、置換基 (MeO-基と Me-基) の位置を決め、COLOC 法による相関ピーク (8 位 (δ 110.30) と 7'-位 (δ 7.29, $^3J_{\text{CH}}$)、及び 8' 位 (δ 133.14) と 6-位 (δ 6.41, $^4J_{\text{CH}}$)) からクマリ

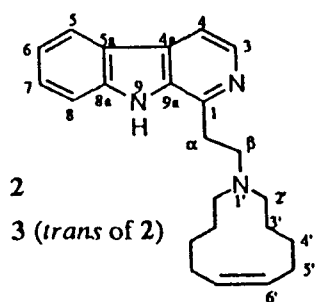


1

ン環の 8-位とナフトキノン環の 8'-位が結合し二量化されたビアリル型の構造 (1) であると解明できた。

2) β -カルボリン系アルカロイド (Harman 及び Manzamine C) の構造

海綿から単離された抗腫瘍性を有する β -カルボリン系アルカロイド manzamine C (2) 及び類似化合物 (3, 6-11) の ^1H と ^{13}C の帰属を行なった。この際、 β -カルボリン部分のこれまでの ^{13}C の帰属に混乱があったので、harman (4) の NMR を COLOC 法を中心に詳細に検討した。その結果、測定溶媒や 9 位のメチル基 (5) によって化学シフト値はほとんど影響されないことがわかった。又、2 をはじめ類似化合物 (3, 6-11) も NMR の検討を行ない、その結果、 β -カルボリン部分の ^{13}C の帰属は 4 の帰属をそのまま用いても N-シクロアルキル環の影響を大きくうけないことがわかった。他方、piperinoethyl- β -carboline (9) では、 ^1H -NMR の低温実験で piperidine 部分の axial 水素と equatorial 水素の帰属ができた。また piperidinocarbonethyl- β -carboline (11) では ^1H -NMR と ^{13}C -NMR の両方の昇温実験により coalescence 温度を求めることにより回転エネルギーが計算できた。



4 R=H, R'=CH₃ 5 R=CH₃, R'=CH₃

6 R=H, R'=CH₂CH₂-N(CH₂)₁₀

7 R=H, R'=CH₂CH₂-N(CH₂)₇

8 R=H, R'=CH₂CH₂-N(CH₂)₆

9 R=H, R'=CH₂CH₂-N(CH₂)₅

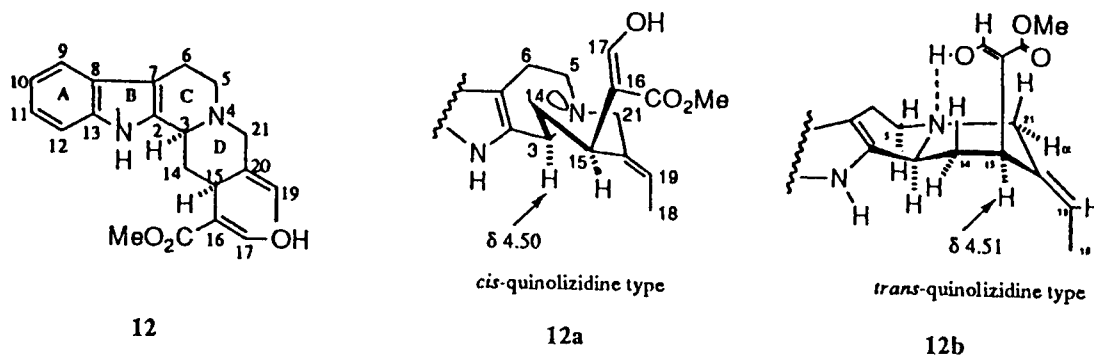
10 R=H, R'=CH₂CH₂-N(CH₂)₄

11 R=H, R'=CH₂CO-N(CH₂)₅

3) 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

モノテルペン系インドールアルカロイドには多数の種類があり、これらを含む植物は古くから民間薬として用いられており、成分研究をはじめ、構造、及び合成研究等が盛んに行なわれている。Geissoschizine (12) はこの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として重要な役割をもっていることから、多くの研究者によって構造研究や合成研究が行なわれてきた。しかしながら、12 が溶液中で矛盾した挙動を示すことから様々な立体構造式が提出されていた。最近まで、cis-quinolizidine 型の 12a 式が

一般に受け入れられていたが、著者が HC-COSY 法を測定したところ、これまで 3 位に帰属されていた水素 (δ 4.51 (dd, $J=11.3, 1.5$ Hz)) は、窒素の隣ならば低磁場の δ 53.5 に相関ピークが観測されるはずであるにもかかわらず、高磁場の δ 27.7 のピークと相関していることから、15 位の水素であることが判明した。又、COLOC 法を測定したところ、 δ 4.51 のシグナルは 16 位 (δ 108.2, $^2J_{CH}$)、17 位 (δ 161.2, $^3J_{CH}$)、20 位 (δ 133.2, $^2J_{CH}$)、21 位 (δ 59.1, $^3J_{CH}$)、及びエステルカルボニル (δ 170.4, $^3J_{CH}$) の炭素と相関ピークが観測され、このことの正しいことが証明できた。これにより、いままで 15 位とされていた δ 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り、スピンスピン結合定数や差 NOE 法の結果から、geissoschizine の立体構造は 12b 式をとることがわかった。12b 式だとすると IR で Bohlmann 帯が観測されないことをはじめこれまでに討論されていた様々な矛盾した事実が全て氷解した。



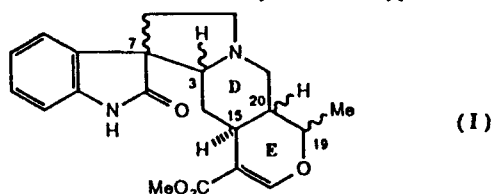
4) ヘテロヨヒンビン型オキシインドールアルカロイドの 12 種の立体異性体とその構造解析

一般式 (I) で示され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、実在する構造異性体が 12 種あり、すでに単離、構造研究、又は一部合成研究が報告されているが、特に構造研究については機器データが古く不完全である。そのため、著者は rauniticine-*allo*-oxindole B (16) を除く 11 種について高分解能 NMR を測定し、ロングレンジ異種核間相関法をはじめ種々の測定法によりスペクトルの帰属を行なった。

構造解析は *normal* 型、*epiallo* 型、*allo* 型に分類し各グループについて ^1H と ^{13}C の帰属を行なった。これにより各グループの立体構造と NMR の特徴を明らかにするとともに、

それぞれのグループの相違点を明らかにした。これにより ^1H - 及び ^{13}C -NMR の化学シフト値のみで I の異性体の構造解析が可能になった。異性体 16 は、生成が困難であり、論文中に NMR をはじめ機器データについての記載はない。そこで 11 種のデータにもとずき 16 のスペクトルデータを予測した。現在、芳香環に置換基を有する新規ヘテロヨヒンビン型オキシインドールアルカロイドが単離されているが、この構造解析においてもこれらのデータを利用することができると考えられる。

Table The Twelve Stereoisomers of Heteroyohimbine-Type Oxindole (I)



Name	C3	C20	Conf. of D/E	C19	C7	Compound	No. of Comp.
allo	<i>S</i> (α)	<i>S</i> (α)	<i>cis</i>	<i>S</i> (β)	<i>S</i>	uncarine E (isopteropodine)	13
					<i>R</i>	uncarine C (pteropodine)	14
				<i>R</i> (α)	<i>S</i>	rauniticine-allo-oxindole A	15
					<i>R</i>	rauniticine-allo-oxindole B	16
epiallo	<i>R</i> (β)	<i>S</i> (α)	<i>cis</i>	<i>S</i> (β)	<i>S</i>	uncarine D (speciophylline)	17
					<i>R</i>	uncarine F	18
				<i>R</i> (α)	<i>S</i>	rauniticine-epiallo-oxindole A	19
					<i>R</i>	rauniticine-epiallo-oxindole B	20
normal	<i>S</i> (α)	<i>R</i> (β)	<i>trans</i>	<i>S</i> (β)	<i>S</i>	isomitraphylline	21
					<i>R</i>	mitraphylline	22
				<i>R</i> (α)	<i>S</i>	uncarine A (isoformosanine)	23
					<i>R</i>	uncarine B (formosanine)	24
pseudo	<i>R</i> (β)	<i>R</i> (β)	<i>trans</i>	<i>S</i> (β)	<i>S</i>	-	-
					<i>R</i>	-	-
				<i>R</i> (α)	<i>S</i>	-	-
					<i>R</i>	-	-

以上のように、NMR におけるロングレンジ異種核間相関関係を測定する COLOC 法や HMBC 法は、サンプル量が微量で、しかも複雑な立体構造を有する天然有機化合物であっても、その構造解析ができる有効な測定法であることがわかった。今後、このロングレンジ異種核間相関法は天然有機化合物にかぎらず、一般に、サンプル量が微量で、しかも複雑な立体構造を有する医薬品の構造研究に対して、重要な役割を果たすものと期待できる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、サンプル量が少ないため構造未詳のまま残っている化合物、過去の報告に不統一や矛盾が生じている化合物、これまで提出された構造式に疑問が残っている化合物、多数の複雑な立体構造異性体が存在するためデータが不備である化合物などこれまで不可能と考えられていた化合物に対して、2次元核磁気共鳴(NMR)におけるロングレンジ異種核間相関法(COLOC法、HMBC法など)を用いて構造解析を行なったもので、その結果の要旨を以下に示す。

1) 5,6-Dimethoxycoumarin混合二量体 (Toddacoumaquinone)の構造

サルカケミカンの根皮から得られる構造未詳の化合物は、微量サンプルのため、化学的な方法が不可能であり、又 NMRが単純なピークのため解析が困難であったが、差 NOE法を用いて置換基の位置を決め、COLOC 法によってクマリン環の8-位とナフトキノン環の8-位が結合したビアリル型の構造であることを解明している。

2) β -カルボリン系アルカロイド (Harmann 及び Manzamine C) の構造

海面から単離された抗腫瘍性を有する β -カルボリン系アルカロイド manzamineC 及び類似化合物の ^{13}C -NMRの帰属は、研究者によってまちまちであったがCOLOC 法を中心に詳細な検討をすることにより、 ^{13}C -NMR のシグナルを完全に帰属している。又、 ^1H -NMRと ^{13}C -NMRの両方の昇温実験により coalescence 温度を求め、これにより回転エネルギーを計算している。

3) 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

Geissoschizine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として重要な役割をもっているので多くの研究者によって構造研究が行なわれており、この構造式として、*cis* quinolizidine 型が一般に受け入れられていた。しかし、HC-COSY 法によって、これまで3位に帰属されていた水素が15位の水素であることを明らかにし、さらに、COLOC 法によって確かめている。又、スピンスピン結合定数や差 NEO法の結果からこの立体構造は*trans*-quinolizidine 型であることを証明している。

4) 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種の立体異性体とその構造解析

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立体異性体が12種あ

るが、それらの機器データと構造解析は詳細には知られておらず不完全であったけれども、ロングレンジ異種核間相関法をはじめ種々の測定法によって ^1H -及び ^{13}C -NMR のスペクトルを完全に帰属している。

以上のように、 ^1H -及び ^{13}C -NMR におけるロングレンジ異種核間相関法は、天然有機化合物のサンプル量が微量で、複雑な立体構造であっても構造解析ができる有効な測定法であることを明らかにしている。この方法は天然有機化合物に限らず、一般にサンプル量が微量で、複雑な立体構造の医薬品の構造解析においても同様であって、今後の医薬研究にとって極めて重要な技術であることを明示したものであり、博士（薬学）論文として十分に価値あるものと判断する。