

Title	キナアルカロイド, (+)-酒石酸およびその混合溶液の旋光分散
Sub Title	Rotatory dispersion studies of cinchona alkaloids, (+)-tartaric acid and the mixtures in water and alcoholic solution
Author	鹿島, 哲(Kashima, Tetsu) 川村, 次良(Kawamura, Jiro)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1978
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.23 (1978. ) ,p.28- 37
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000023-0028">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000023-0028</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## キナアルカロイド, (+) - 酒石酸およびその混合溶液の旋光分散

鹿島 哲, 川村次良

### Rotatory Dispersion Studies of Cinchona Alkaloids, (+) - Tartaric Acid and the Mixtures in water and Alcoholic Solution

TETSU KASHIMA and ZIRO KAWAMURA

(Received September 28, 1978)

The rotatory dispersion curves of cinchonine, cinchonidine, quinidine and quinine in ethanol have been examined. And the RD curves of cinchonine chloride, cinchonidine sulfate and quinine ethyl carbonate in water have also been measured. The conformation at C-8 and C-9 of the alkaloids in solution is presumed with the signs of the Cotton effect and the octant rule. The effect of the solvent water and ethanol on the RD curves would be small, but the pH of the solution would appreciably affects the shape of the curves.

The RD curves of (+) - tartaric acid and (+) - dipotassium tartarate have been examined, and the angle of rotation of the mixtures of cinchona alkaloids and the acid have been varied with the alkaloid.

#### まえがき

キナアルカロイドの構造については、1956年非水滴定<sup>1)</sup>で定量するとき少し考察したが、その立体構造については G. G. Lyle ら<sup>2)</sup>により 1967年旋光分散 (RD) 曲線を使って詳細に報告されている。また、溶液中では特にその pH を変化させることで溶解状態のエフェドリン類の立体配座が変わることを RD 曲線の逆転現象から推定した研究を 1962年<sup>3)</sup> および 1972年<sup>4)</sup> に報告した。今回はキナアルカロイドとその塩、酒石酸およびアルカロイドと酒石酸との混合物の RD 曲線を測定し、溶液中における立体構造について考察を試みた。

#### 実験材料

シンコニン,  $C_{19}H_{22}ON_2$ , 塩酸シンコニン 5 g を 20% エタノール 200 ml に加温して溶かし、ろ過してから当量より僅か過剰のアンモニア水を加えて生じた沈殿を水でよく洗い乾燥する。白色結晶性粉末,  $[\alpha]_D^{24} = +228^\circ$  (0.5% エタノール), デンケータ (硫酸) で 48 時間乾燥。

シンコニジン,  $C_{19}H_{22}ON_2$ , 硫酸シンコニジン 5 g を 20% エタノール 200 ml に加温して溶かし、ろ過してから僅かに過剰の炭酸ナトリウムを加えて生じた沈殿を水でよく洗い乾燥する。白色

\* 国立衛生試験所 (東京都世田谷区用賀 1 丁目)

- 1) 鹿島 哲: 衛生試験所報告 74, 9 (1956)
- 2) G. G. Lyle, W. Gaffield: Tetrahedron 23, 51 (1967)
- 3) 鹿島 哲, 川村次良: 衛生試験所報告 80, 12 (1962)
- 4) 鹿島 哲, 川村次良: 共立薬大年報 17, 28 (1972)

- 結晶性粉末,  $[\alpha]_D^{24} = -120^\circ$  (0.7%エタノール), デシケータ (硫酸) で48時間乾燥。
- キニジン,  $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot 2.5H_2O$ , 硫酸キニジン 2 g を20% エタノール 100ml に加温して溶かし, ろ過してから僅かに過剰の炭酸ナトリウム液を加えて生じた沈殿を水でよく洗い乾燥する。白色結晶性粉末,  $[\alpha]_D^{24} = +245^\circ$  (0.5%エタノール), 無水物 mp172~175°C, 120°C で4時間乾燥。
- キニーネ,  $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot 3H_2O$ , 硫酸キニーネ 2 g を水 300ml に加温して溶かし, ろ過してから僅か過剰のアンモニア水を加えて生じた沈殿を水でよく洗って乾燥する。白色結晶性粉末,  $[\alpha]_D^{24} = -169^\circ$  (0.5%エタノール), 無水物 mp 175~177°C, 120°C で4時間乾燥。
- 塩酸シンコニン,  $C_{19}H_{22}ON_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ , 特級試薬, 白色結晶性粉末,  $[\alpha]_D^{24} = +186.5^\circ$  (0.55%エタノール), 120°C で4時間乾燥。
- 硫酸シンコニジン,  $(C_{19}H_{22}OH_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 3H_2O$ , 最純試薬, 白色絹糸様光沢の針状晶,  $[\alpha]_D^{24} = -126.5^\circ$  (0.64%エタノール), 120°C で4時間乾燥。
- エチル炭酸キニーネ,  $C_2H_5CO_2 \cdot C_{20}H_{23}O_2N_2$ , 局方適品, やわらかい白色針状晶,  $[\alpha]_D^{24} = -43^\circ$  (0.57%エタノール), mp 89~90°C, デシケータ (硫酸) で24時間乾燥。
- (+) - 酒石酸,  $C_4H_6O_6$ , 特級試薬, 白色結晶性粉末, mp 168°C,  $[\alpha]_D^{24} = +15^\circ$  (1%, 水), 120°C で4時間乾燥。
- (+) - 酒石酸ジカリウム,  $C_4H_4O_6K_2$ , 特級試薬,  $[\alpha]_D^{24} = +57^\circ$  (0.05M, 水), 120°C で4時間乾燥。
- エタノール, 一級試薬のエタノールに硝酸銀と水酸化ナトリウムを加えて蒸留し, 定沸点となった留分。

### 測定装置

- 旋光計, Rudolph high-precision photoelectric spectro-polarimeter, model 200S-80.
- 光源, Glass-jacketed Sylvania K-100 concentrated arc Zirconium lamp および Quartz-jacketed Hanovia 10-C Xenon compact arc lamp.
- 検出装置, Photovolt multiplier photometer, model 520-M.
- 試料管, 長さ 10cm, 口径約 6mm, 容積約 3ml, 試料管の中央に注入口を有するものに石英ガラス製の窓をつけて使用。
- 分光光度計, 日立製自記分光光度計, EPS-2型。

### 実験方法

遊離塩基は主として 0.5~1 w/v% のエタノール溶液とし, 塩は水溶液を用い,  $24 \pm 2^\circ C$  の恒温室で旋光度を測定した。試料管の両端の石英ガラス板はしめつけるときひすんで複屈折を生じることがあるから, 中央に注入口を有する試料管を使い, 旋光度測定後試料液をその口より出し, 溶媒に入れかえてブランク値を求めた。

紫外吸収スペクトルは, 遊離塩基をエタノールを溶媒とし  $5 \times 10^{-3} M$  で 220nm より長波長側を測定した。

実験結果

各試料の旋光分散および吸収スペクトルの測定値は次の通りである。

Cinchonine, Rotatory dispersion (RD),  $[\text{M}]_{700} + 468^\circ$ ,  $[\text{M}]_{589} + 671^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} + 989^\circ$ ,  $[\text{M}]_{400} + 1830^\circ$ ,  $[\text{M}]_{350} + 2720^\circ$  (0.5w/v%, ethanol): Absorption spectrum (UV), 315, 302, 286nm (broad);  $\epsilon$ , 3.51, 3.58, 3.71 (0.005w/v%, ethanol),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .

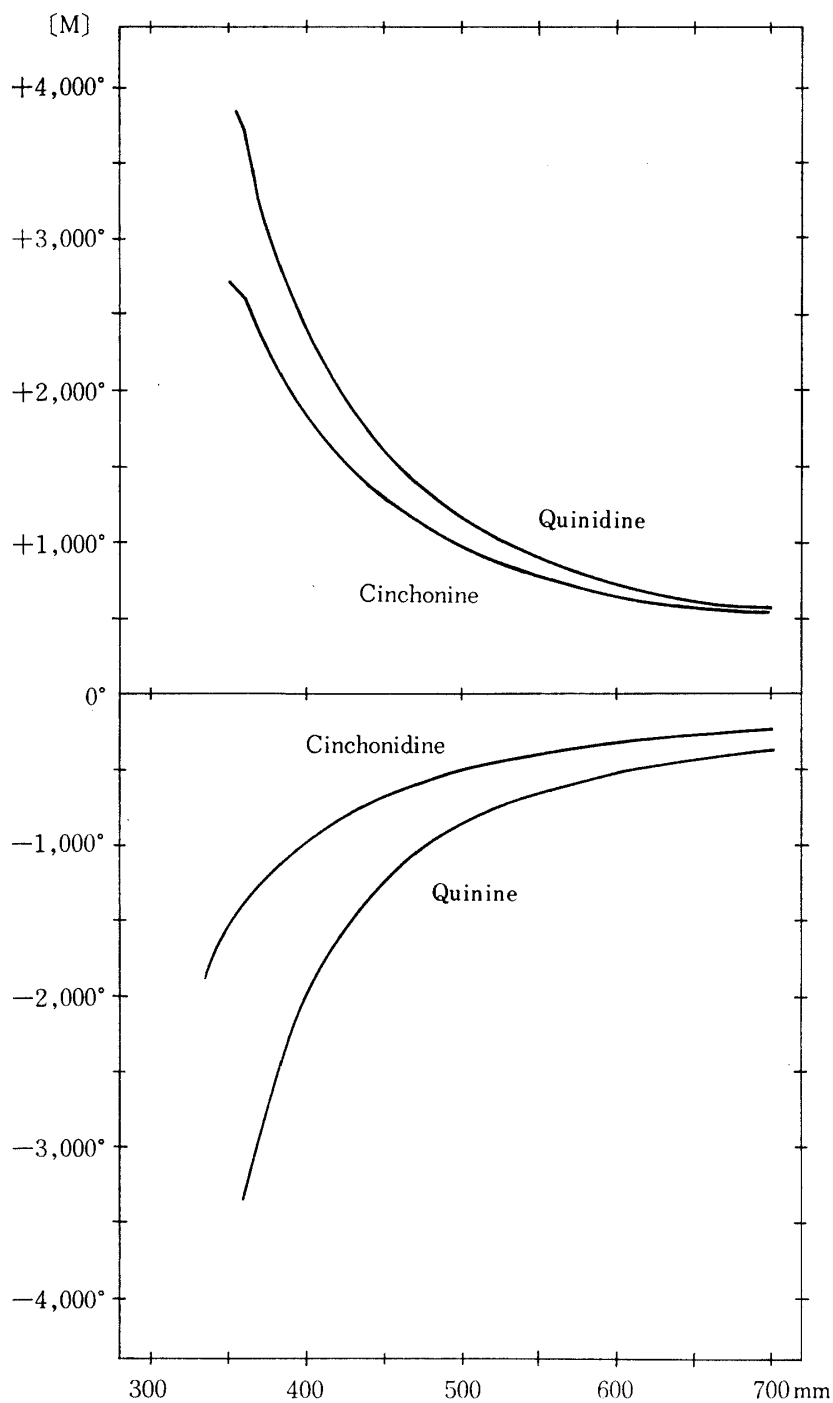
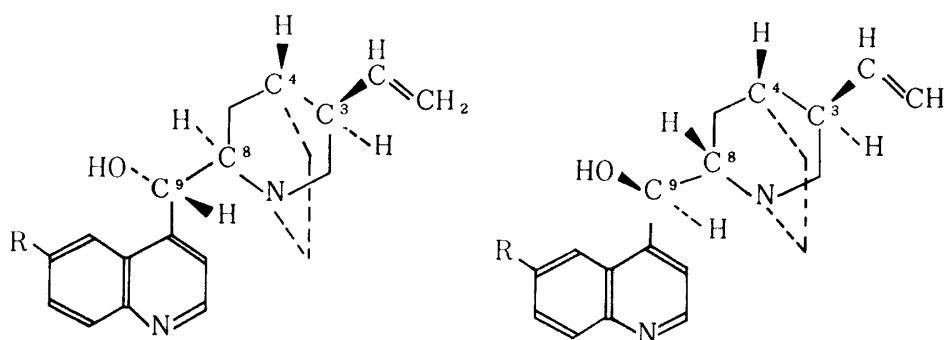


Fig. 1 Rotatory dispersion curves of cinchona alkaloids in ethanol (0.5w/v%)

Cinchonidine, RD,  $[\text{M}]_{700} - 238^\circ$ ,  $[\text{M}]_{589} - 350^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} - 503^\circ$ ,  $[\text{M}]_{400} - 974^\circ$ ,  $[\text{M}]_{335} - 1890^\circ$  (0.5w/v%, ethanol): UV, 315, 302, 286 (broad) nm;  $\epsilon$ , 3.51, 3.59, 3.71 (0.005w/v%, ethanol),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ ,

Quinidine, RD,  $[\text{M}]_{700} + 558^\circ$ ,  $[\text{M}]_{589} + 794^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} + 1170^\circ$ ,  $[\text{M}]_{400} + 2400^\circ$ ,  $[\text{M}]_{335} + 3830^\circ$  (0.5w/v%, ethanol): UV, 332, 321, 288 (shoulder), 279nm;  $\epsilon$ , 3.69, 3.62, -, 3.49 (0.005w/v%, ethanol),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Quinine, RD,  $[\text{M}]_{700} - 389^\circ$ ,  $[\text{M}]_{589} - 550^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} - 866^\circ$ ,  $[\text{M}]_{400} - 1970^\circ$ ,  $[\text{M}]_{335} - 3350^\circ$  (0.5w/v%, ethanol): UV, 332, 320, 289 (shoulder), 279nm;  $\epsilon$ , 3.71, 3.64, -, 3.58 (0.005w/v%, ethanol),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .



R : H cinchonine  
R : CH<sub>3</sub>O quinidine

R : H cinchonidine  
R : CH<sub>3</sub>O quinine



Q : quinoline Q' : quinuclidine

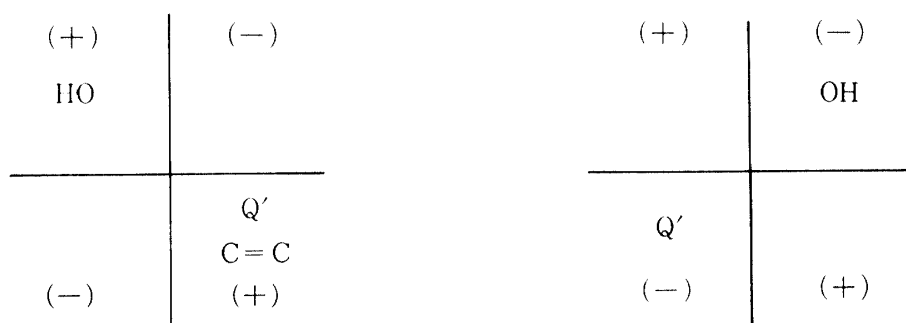


Fig. 2 Structure, conformation and octant rule of cinchona alkaloids

No.23 (1978)

Cinchonine chloride, RD,  $[\text{M}]_{700} + 453^\circ$ ,  $[\text{M}]_{589} + 617^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} + 910^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} + 1700^\circ$ ,  
 $[\text{M}]_{360} + 2390^\circ$  (0.55w/v%, water),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .

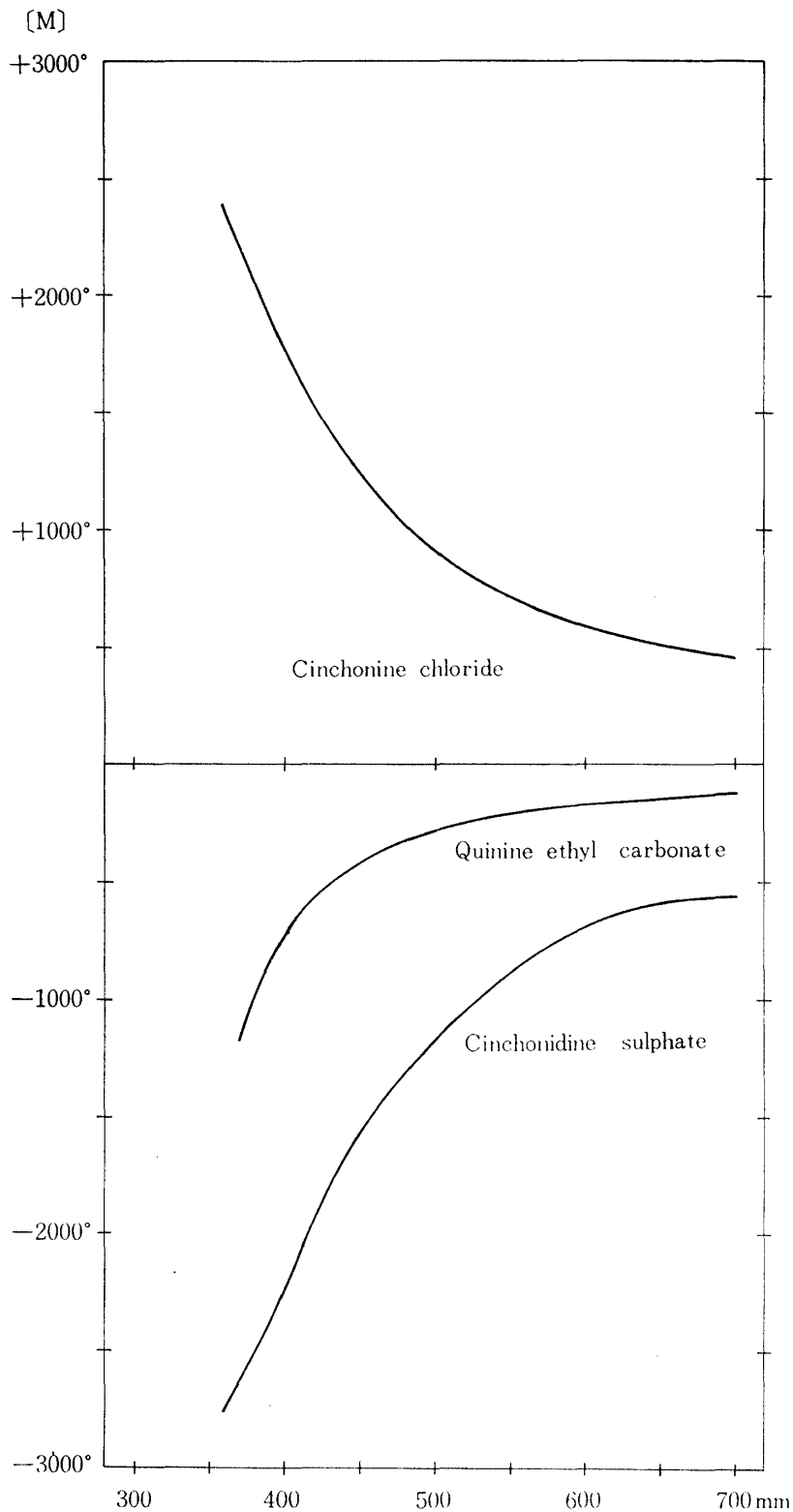


Fig. 3 Rotatory dispersion curves of salts of cinchona alkaloids

Cinconidine sulphate, RD,  $[\text{M}]_{700} - 555^\circ$ ,  $[\text{M}]_{589} + 722^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} - 1170^\circ$ ,  $[\text{M}]_{400} - 2240^\circ$ ,  
 $[\text{M}]_{360} - 2750^\circ$  (0.64w/v%, water),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Quinidine ethyl carbonate, RD,  $[\text{M}]_{700} - 119^\circ$ ,  $[\text{M}]_{589} - 170^\circ$ ,  $[\text{M}]_{500} - 274^\circ$ ,  $[\text{M}]_{400} - 718^\circ$ ,  
 $[\text{M}]_{370} - 1170^\circ$  (0.57w/v%, water),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .

(+) - Tartaric acid, RD,  $[\alpha]_{700} + 11.5$ ,  $[\alpha]_{589} + 15^\circ$ ,  $[\alpha]_{500} + 20^\circ$ ,  $[\alpha]_{350} 0^\circ$ ,  $[\alpha]_{300} - 87^\circ$ ,  
 $[\alpha]_{260} - 603^\circ$  (1w/v%, water),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .

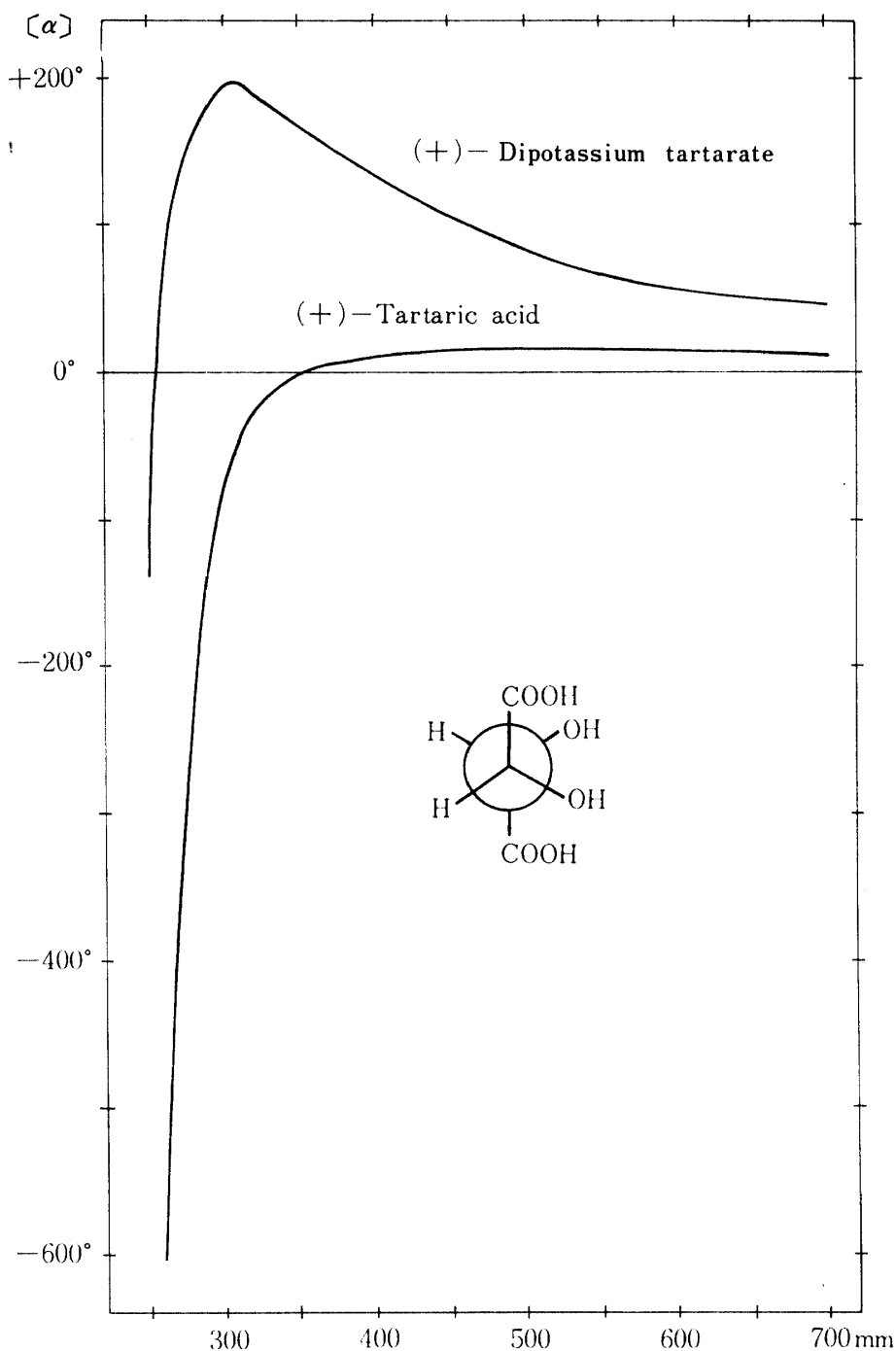


Fig. 4 Rotatory dispersion curves of (+)-tartaric acid and (+)-dipotassium tartarate in water

(+) - Dipotassium tartarate, RD,  $[\alpha]_{700} + 45^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} + 57^\circ$ ,  $[\alpha]_{500} + 85^\circ$ ,  $[\alpha]_{400} + 133^\circ$ ,  
 $[\alpha]_{305} + 197^\circ$  (peak),  $[\alpha]_{257} 0^\circ$ ,  $[\alpha]_{250} - 140^\circ$  (0.05M, water),  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ .

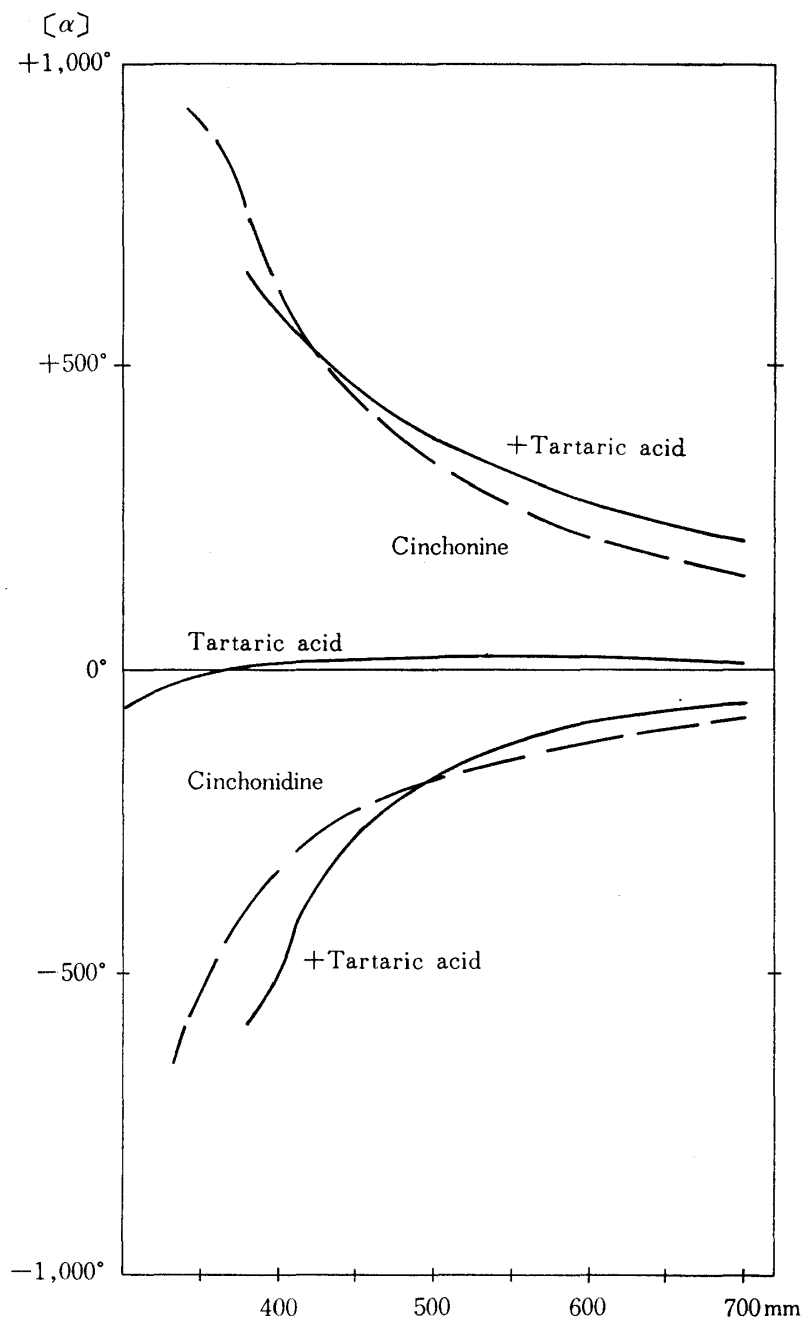


Fig. 5 Rotatory dispersion curves of mixtures of cinchonine or cinchonidine and (+)-tartaric acid



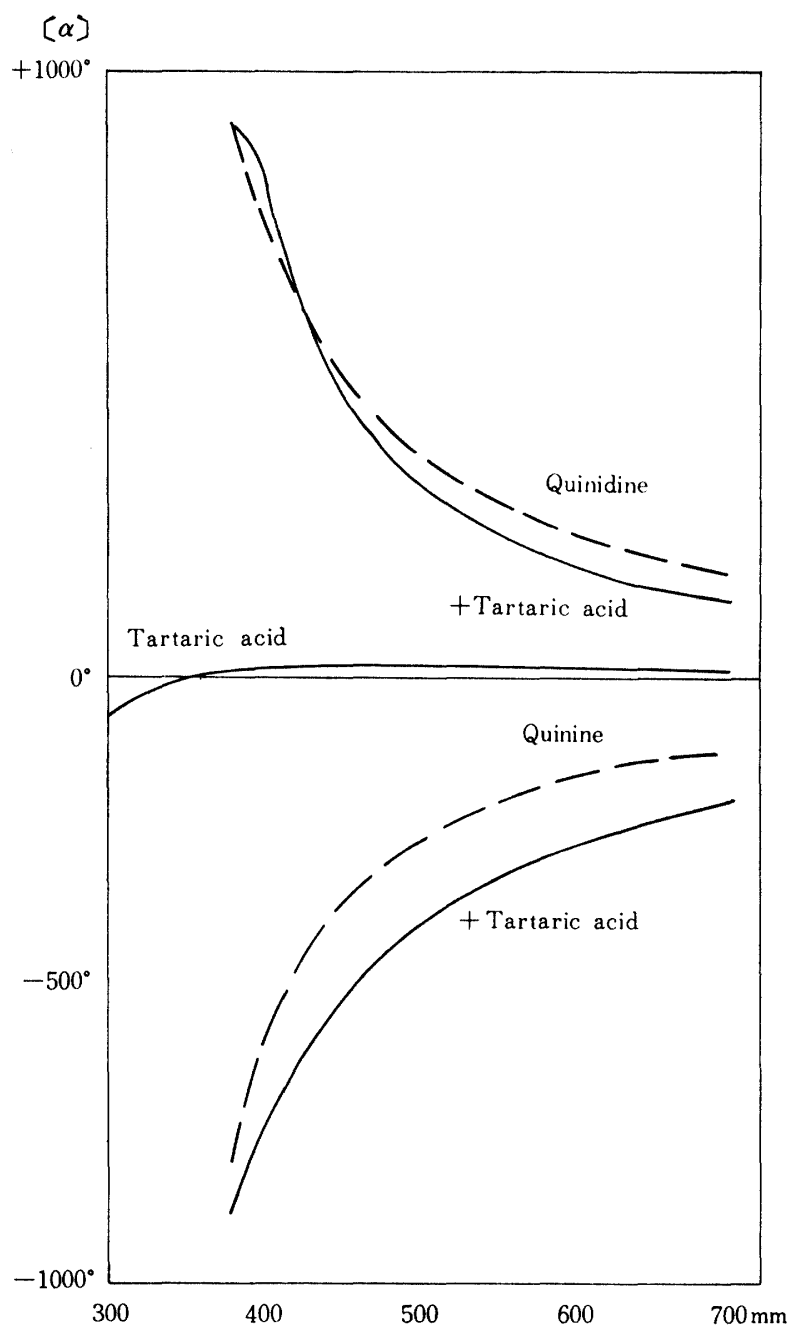


Fig. 6 Rotatory dispersion curves of mixtures of quinidine or quinine and (+)-tartaric acid

Table I Rotatory dispersion of the mixtures of (+)- tartaric acid and cinchona alkaloids  $[\alpha]^{24}$ 

Wave length	Cinchonine	Cinchonidine	Quinidine	Quinine
700nm	+215° (+159°)	-57.5° (-81°)	+127° (+172°)	-210° (-120°)
589	+283° (+228°)	-91.2° (-119°)	+189° (+245°)	-287° (-169°)
500	+384° (+336°)	-173° (-171°)	+323° (+360°)	-410° (-267°)
450	+466° (+438°)	-273° (-226°)	+431° (+499°)	-534° (-380°)
400	+575° (+623°)	-493° (-331°)	+842° (+740°)	-747° (-606°)
380	+649° (+729°)	-582° (-389°)	+908° (+921°)	-879° (-797°)

( ) : free alkaloid

## 考 察

同じ構造の化合物の立体配置や配座の違いは紫外吸収スペクトルにほとんど表われないので、シンコニンとシンコニジンの吸収スペクトルは誤差範囲内で一致し、キニジンとキニーネも同様に一致したが、それら相互間は少し違って、キノリン核にメトキシ基を持つキニジンとキニーネの最長波長の吸収バンドが 20nm 近く長波長にずれる。

これらの化合物のキノリン核に基づく吸収バンドについてオクタント則を適用するにはカルボニル基について適用するときより更に注意を払う必要があり、うっかりすると逆の結果<sup>5)</sup>が得られてしまう。そして最長波長バンドの Cotton 効果の逆転は不斉炭素 C-8 と C-9 に関する立体配座の変化により各基の位置の変化に基づくものと考えられる。シンコニンおよびキニジンでは立体配置からキノクリジン核の寄与にエチレン基が加わるのに対し、シンコニジンとキニーネではエチレン基の寄与が少いので振幅の大きさが少し減少すると思われる。(Fig. 2)

塩酸シンコニンの旋光度がシンコニンの旋光度に較べて10%近く増加し、硫酸キニジンがキニジンの旋光度の2倍より約15%増加する。その理由は断定できないが、前のエフェドリン類に関する報告<sup>4)</sup>から推測すると溶液の pH が酸性に傾くことによる水素結合の生成に基づく立体配座の変化に基因するのかも知れない。エチル炭酸キニーネではキニーネの水酸基がエチル炭酸基に代ることにより旋光度が約3分の1に減少したのは、立体配置を考えるとその基が Cotton 効果にプラスの効果を与えるため、基本のマイナスの旋光度が非常に減少すると考えられる。(Fig. 3) なお、溶媒のエタノールが水に変わっても、試料の濃度を 0.5w/v% から 10w/v% に変えてもモル旋光度の値は数パーセントしか変化しなかった。

(+)-酒石酸は 700~350nm の間ではプラスの旋光度を示し、その値は十数度と小さいが、350nm 以下ではマイナスの旋光度に変わり、260nm では比旋光度が -600° にもなる。溶液を塩基

5) H. Auterhoff, H. J. Pankow : Arch. Pharm. 299, 789 (1966)

性にすると、(+)-酒石酸ジカリウムのRD曲線のように旋光度の値が増加するばかりでなく305nmで最大値を示すが、これは正常なピークではないと考えられる。(+)酒石酸ジカリウムの溶液に当量の塩酸を加えると遊離の酸と同じRD曲線を示し、更に0.1M塩酸溶液にすると短波長側のマイナスの旋光度の値が増加する。また、溶媒を水からエタノールに変えると、360nmで旋光度がゼロになり、それより短波長側の旋光度の値も増加する。これらの影響は水素結合による立体配座の変化によるものと推定される。(Fig. 3)

キナルカロイドに酒石酸を加えたとき、500nmより長波長では、シンコニンおよびシンコニジンでは旋光度が増加し、キニジンおよびキニーネで遊離塩基の旋光度より減少するので、それらのアルカロイドの識別に使える現象である。(Table I, Fig. 5 & 6) これらの旋光度の変化する理由は明らかではないが、フマル酸やマレイン酸を加えたときも同じような変化が表われるから、溶液が酸性に傾いたための現象であろう。

## 結 論

シンコニン、シンコニジン、キニジンおよびキニーネのエタノール溶液の旋光分散曲線および塩酸シンコニン、硫酸シンコニジンおよびエチル炭酸キニーネの旋光分散曲線を測定し、その立体配置とオクタント則との関係を考え、コットン効果と溶液中におけるC-8およびC-9に基づく立体配座の変化について考察した。溶媒および試料濃度による旋光度の変化は少いが、溶液のpH変化による変化は大きかった。その原因として水素結合による立体配座の変化が推定される。

(+)-酒石酸および(+)-酒石酸ジカリウムの旋光分散曲線およびそれに及ぼすpHの影響について測定した。(+)酒石酸とキナルカロイドとの混合溶液のRD曲線を測定したところ、その旋光度の変化から、それらのアルカロイド相互の識別が可能であることがわかった。