天然物の NMR スペクトルに関する研究 (第5報)¹⁾

13 種のランタノイドシフト試薬の評価について

飯田 隆*・菊池光子*・田村利武**・松本太郎**

* 日本大学工学部工業化学科 (福島県郡山市田村町徳定字中河原1)

** 日本大学理工学部工業化学科 (東京都千代田区神田駿河台1の8)

NMR Studies on Natural Products. V.

On the Evaluation of 13 Lanthanoid Shift Reagents

Takashi IIDA*, Mitsuko KIKUCHI*, Toshitake TAMURA**, and Taro MATSUMOTO**

* Department of Industrial Chemistry, College of Engineering, Nihon University
(Tamura-chō, Koriyama-shi, Fukushima-ken)** Department of Industrial Chemistry, College of Science and Technology, Nihon
University (1-8, Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo)

Thirteen lanthanoid shift reagents [Ln(DPM)₃, Ln(FOD)₃, Ln(PTA)₃, Ln(TBC)₃ and Ln(TFC)₃; Ln=Eu, Yb, Pr, Ho or Dy] in ¹H-NMR spectroscopy were evaluated with regard to solubility, interference of the *t*-butyl signal of the ligands, line broadening effects, and shift strength relative to Eu(DPM)₃ reagent, using cholestanol and its oxo, acetoxy, and methyl ether derivatives as substrates. From the data obtained, it was concluded that Eu(FOD)₃ as well as Eu(DPM)₃ and Pr(FOD)₃ are the most satisfactory shift reagents, giving sizeable downfield and upfield shifts, respectively. Yb(FOD)₃ and Ho(FOD)₃ were also superior downfield and upfield shift reagents, respectively, in co-ordinating more effectively with weak Lewis bases such as ether, though the line broadening effect was somewhat serious. The complexing ability of the substrates with the shift reagents decreased in the order: alcohol > ketone > ester > ether.

1 緒 言

NMR スペクトル法におけるランタノイドシフト試薬 (以下 LSR と略記) の利用は、複雑な有機化合物の構造解析や立体化学の解明に非常に有力な手段として、すでに一般化しつつある。油脂関連化合物においても、例えば、脂肪酸及びその誘導体^{1),2)}、グリセリド³⁾⁻⁵⁾、界面活性剤⁷⁾あるいはステロイド⁸⁾などのシグナルの分離と帰属が各種の LSR を用いて行われており、今後ともさらにこの分野での LSR の重要性が増大してくるものと予想される。

一方、LSR によって生じるランタノイド誘起シフト (以下 LIS と略記) は LSR が非共有電子対をもつ基質の官能基と錯体を形成することによって、基質プロトンの磁気的環境に変化が起ることが原因とされている。そのため、LIS の大きさは LSR の添加量や基質の種類によって大きく影響されるのはもちろん、LSR そのも

の性質によっても著しく異なる。Hinckley⁹⁾によって最初に報告された LSR は Eu(DPM)₃ (Table-1 参照) のピリジン2モル付加体であったが、その後、より良い LSR の開発 (それらのほとんどはランタノイド金属にある種の β-ジケトンキレート配位子としたものである) が活発に行われた。現在、市販されているものだけでも十数種以上もの多くに及んでいる。良い LSR の条件としては、1) 大きな LIS を起こし、2) 溶解度が大きく、3) シグナル幅を広げず、4) 多種類の基質に使用でき、5) 基質のスペクトルの邪魔をするシグナルをもたない、ことなどが挙げられる。しかし、多くの LSR の中からどの試薬がこれらの条件を最もよく満たし、使用に適しているのか判断に迷うことがしばしばある。DPM をキレート配位子とする錯体の性質については、すでにいくつかの報告¹⁰⁾⁻¹²⁾があるが、その他の LSR についての特性を系統的に調べた報告は見当たらない。

本報ではよく使われている 13 種の LSR について、上述した事柄についての評価を行った。基質としては、

1) 前報: *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 2471 (1977)

測定中に異性化や骨格変化などの起こらない、いわゆる、rigid な骨格をもつコレステロールとそのケトン、酢酸エステル及びメチルエステル誘導体の 4 種を用いた。

2 実 験

2.1 試薬及び試料

Table-1 に今回用いた LSR を示した。これらの試薬はいずれも市販品で、Ho(DPM)₃ と Yb(FOD)₃ は Alfa 化学 KK 製のものを、Eu(TBC)₃、Ho(FOD)₃、及び Dy(FOD)₃ は Merck 社製のものを、その他の LSR は 和光純薬工業 KK 製のものを、それぞれ用いた。LSR は吸湿性が大きく、吸湿するとその性質が変化するので、購入後、P₂O₅ 上室温で約 2 昼夜真空乾燥した後、P₂O₅ のデシケーター中で保存した。

基質としてはコレステロールとそのケトン、酢酸エステル及びメチルエステル誘導体を用いた。メチルエステル誘導体は Clayton¹³⁾ の方法によりコレステロールから調製した。その他の試料は既報¹⁴⁾ で得たものをそのまま使用した。

2.2 装置及び測定法

装置は日立 R-22 型高分解能 NMR スペクトロメーター (90 MHz) を用い、External lock, 磁場掃引法、34°C で測定した。化学シフトは TMS を内部標準として δ -ppm 値で、シグナル幅は半値幅 $W_{1/2}$ (Hz 単位) で、それぞれ示すほか、低磁場シフトを正とした。

LIS 値への基質濃度による影響を最小限におさえるため、測定用試料溶液は次のようにして調製したものをを用いた。6.4 $\times 10^{-2}$ M の基質を含む CDCl₃ 溶液を作り、これをスタンダードカプセル (ガスクロ工業 KK 製) 中に保存し、測定の都度、一定量 (0.4 ml) を NMR 試料管に採取して、測定用試料として供した。LIS スペクトルは、この試料溶液中に、一度に数 mg の LSR を精ひょうして加えて測定した。この操作を、最終的に LSR が溶解しなくなるまで、あるいは、基質プロトンのシグナルがほとんどシフトしなくなるまで繰り返して行い、種々のモル比 (LSR/基質) での LIS スペクトルを得た。

3 結果及び考察

各 LSR の特性についての得られた結果を **Table-1** にまとめて示した。ここで、LSR のシフト能力は Crump ら¹⁰⁾ の方法に準じて表した。すなわち、Eu(DPM)₃ によるプロトン (18-及び 19-メチル) の S 値 (縦軸に化学シフト、横軸に基質に対する LSR のモル比をとり、プロットしたグラフの直線部分のこう配) を基準とし、これに対する他の LSR による対応プロトンの S 値の比の平均値を、Eu(DPM)₃ に対するシフト能力比とした。

LSR の CDCl₃ への溶解度は中心ランタニド金属イオ

ンよりもキレート配位子による影響を強く受け、一般に、Ln(FOD)₃ (Ln は Eu, Yb, Pr, Ho あるいは Dy) の溶解度は対応 Ln(DPM)₃ のそれよりも良好であった。

測定したほとんど全ての LSR (モル濃度、0.06) において、キレート配位子の t -ブチル基によるシグナルが約 -8~7 ppm の範囲内に観察された。このシグナルは通常一本のピークとして現れるが、Yb(FOD)₃、Eu(TBC)₃、及び Eu(TFC)₃ では複数本のピークとなって現れた。 t -ブチル基のシグナル位置は基質の有無と基質に対する LSR のモル比についてシフトした。その度合は Ln(D=PM)₃ の方が Ln(FOD)₃、及び Ln(PTA)₃ よりもかなり大きく、しかも、モル比の増加と共にほぼ直線的に変化した。 t -ブチル基のシグナルが TMS のシグナル (0 ppm) 付近に現れる LSR [Eu(DPM)₃、や Pr(FOD)₃、など] を用いた場合、スペクトルは External lock 法で測定しなければならない。また、Eu(FOD)₃、や Yb(F=OD)₃ のように、 t -ブチル基シグナルが 1~3 ppm 付近に現れる LSR では、このシグナルが基質の主シグナル群の邪魔をするので、スペクトルの解析に注意しなければならない。また、 t -ブチル基のシグナル幅は基質が存在する場合 (LSR/基質のモル比、約 1) としない場合とで大きな差異が認められなかった (例外; Ln(PTA)₃ において、基質が存在するとシグナル幅は基質が存在しない時に比べて約 1/2 程度狭くなる)。

シグナル幅の広がり、溶解度について見られた傾向と逆に、キレート配位子よりも中心ランタノイド金属イオンによって強く影響され、一般に、Eu $\approx$ Pr<Yb<Ho<Dy 系の LSR の順に増加した。

予期されたように¹⁰⁾、Eu と Yb 系の LSR は低磁場方向に、また、Pr, Ho 及び Dy 系の LSR は高磁場方向に、それぞれ基質プロトンをシフトさせた (例外、酢酸エステル誘導体の側鎖 21-, 26-及び 27-メチルプロトンは通常と逆方向にシフトした⁹⁾)。同一 LSR を用いた場合、LSR と基質との錯体形成能力は基質官能基のルイス塩基性の強さに一致し、アルコール>ケトン>エーテル>エステルの順に減少するといわれている^{15), 16)}。しかしながら、今回調べた基質については、いずれの LSR を用いても、エーテル体よりもエステル体の方が錯体形成能力が強かった。

個々の LSR のシフト力について、次に示したような結果が得られた。① Eu(DPM)₃ に対するシフト能力比は一般に基質に関係なく、ほぼ類似した値を示す。しかし、なかには、基質の種類によって大きく影響されるものもあった。例えば、Yb(DPM)₃ のシフト力は Eu(D=PM)₃ のそれに比べ、基質がアルコール体で約 3 倍も強いのに対し、基質がケトン、エステル及びエーテル体で逆に約 1/2 程度しかなかった。また、Pr(FOD)₃ は Eu(DPM)₃ に比べ、逆方向の高磁場に、エーテル体で約

Table-1 Characteristics of LSR examined.

LSR ^{a)}	Molecular formula (Molecular weight)	Solubility in CDCl ₃ ^{b)}	Resonance position (ppm) of <i>t</i> -butyl group in LSR (in the absence of substrate) ^{c)}	Approximate resonance position (ppm) of <i>t</i> -butyl group in LSR (in the presence of substrate) ^{d)}	Approximate line width W _{1/2} (Hz) ^{e)}	Shift strength relative to Eu(DPM) ₃ reagent ^{f)}			
						Alcohol	Ketone	Ester	Ether
Eu(DPM) ₃	C ₃₅ H ₅₇ EuO ₈ (701.85)	++	0.16(15)	-0.20(13)	2	1.0 (0.58, 2.71)	1.0 (0.30, 1.55)	1.0 (0.14, 1.08)	1.0 (0.11, 0.75)
Eu(FOD) ₃	C ₃₀ H ₃₀ EuF ₂₁ O ₆ (1037.50)	+++	1.70(13)	1.60(13)	2	1.2	1.3	1.4	1.1
Eu(PTA) ₃	C ₂₄ H ₃₀ EuF ₉ O ₆ (737.47)	++	1.50(63)	1.40(36)	2	0.4	0.3	0.4	0.2
Yb(DPM) ₃	C ₃₅ H ₅₇ O ₈ Yb (722.89)	+++	-0.51(18)	-2.40(21)	3	3.2	0.6	0.6	0.5
Yb(FOD) ₃	C ₃₀ H ₃₀ F ₂₁ O ₆ Yb (1058.55)	+++	2.18(10) 5.10(19)	2.02(8) 4.23(14)	3	3.1	4.7	4.0	2.4
Pr(DPM) ₃	C ₃₅ H ₅₇ O ₈ Pr (690.80)	+	0.82(12)	2.70(13)	2	-1.3	-1.3	-1.2	-1.4
Pr(FOD) ₃	C ₃₀ H ₃₀ F ₂₁ O ₆ Pr (1026.46)	+++	-0.93(7)	0.50(9)	2	-2.3	-2.0	-1.8	-0.4
Pr(PTA) ₃	C ₂₄ H ₃₀ F ₉ O ₆ Pr (726.42)	++	-0.24(82)	-0.20(40)	3	-0.5	-0.3	-0.2	-0.2
Ho(DPM) ₃	C ₃₅ H ₅₇ HoO ₈ (714.82)	++	6.03(122)	6.40(130)	5	-7.5	-4.6	-4.0	-1.6
Ho(FOD) ₃	C ₃₀ H ₃₀ F ₂₁ HoO ₆ (1050.48)	+++	*	-7.90(52)	5	-9.1	-11.3	-5.7	-6.9
Dy(FOD) ₃	C ₃₀ H ₃₀ DyF ₂₁ O ₆ (1048.05)	++	*	*	6	-11.6	-17.6	-13.6	-11.8
Eu(TBC) ₃	C ₄₅ H ₆₅ EuO ₅ (858.00)	+++	0.92(2) 1.01(3) 1.17(2) 1.25(3)	0.90(5) 1.00(3) 1.15(4) 1.21(3)	2	0.1	n	n	n
Eu(TFC) ₃	C ₂₆ H ₄₂ EuF ₆ O ₆ (893.67)	+++	-0.23(13) 0.30(6) 2.69(10)	-0.15(11) 0.25(7) 3.25(10)	4	0.4	0.4	n	n

a) Abbreviation used are as follows: DPM, dipivaloylmethanato; FOD, heptafluorobutanoylpivaloylmethanato; PTA, trifluoroacetyl pivaloylmethanato; TBC, 3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropylidene)-*d*-camphorate; TFC, 3-(2,2-trifluoro-1-hydroxyethylidene)-*d*-camphorate.

b) The solubility decreases in the following order, +++>++>+.

c) Molar concentration of LSR, 0.06; *, no signal was observed in the range of ca. 9 to -9 ppm; values in parentheses show half-height width W_{1/2}(Hz).

d) Molar ratio of LSR/substrate, ca. 1; *, no signal was observed in the range of ca. 5 to -9 ppm.; values in parentheses show half-height width W_{1/2}(Hz)

e) The values show the line broadening of the 19-methyl proton in compounds examined at the molar ratio of LSR/substrate of ca. 1.

f) The values were calculated from the gradients of the straight lines obtained by plotting chemical shifts vs. molar ratio of LSR/substrate; values in parentheses show the line gradients (S-values) of the 18- and 19-methyl protons; minus sign represents an upfield-shift reagent; n, negligibly small.

1/2 程度しかシフトさせないが、他の基質では約2倍も強くシフトさせた。②中心ランタノイド金属イオンが同じ場合、Ln(FOD)₃は電子吸引性の強いフッ素置換基をもつためルイス酸としての性質が強く¹²⁾、対応 Ln(DPM)₃よりも強いシフト作用を示す。しかし、Ln(PTA)₃はフッ素置換基を有するにもかかわらず、そのシフト作用は対応 Ln(DPM)₃よりもかなり弱かった。③キレート配位子が同じ場合、シフト作用は中心ランタノイド金

属イオンがEu<Pr<Yb<Ho<Dyの順に増加した。④Eu(TBC)₃とEu(TFC)₃は不斉シフト試薬として知られ^{18),19)}、光学異性体のNMRスペクトルを分離観測できるので、その純度あるいは混合比の決定に重要な試薬である。しかし、これら試薬のシフト力の強さのみを他のLSRのそれと比較すると、非常に弱く、基質によってはほとんどシフト作用を受けないものもあった。

以上、13種のLSRについて、溶解度、*t*-ブチル基シ

グナルの妨害, シグナル幅への影響, 及び, シフト能力について明らかにした。これらのデータから, 低磁場シフト剤としては $\text{Eu}(\text{FOD})_3$ と t -ブチル基シグナルの妨害を考慮して $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ が, 高磁場シフト剤としては $\text{Pr}(\text{FOD})_3$ が, それぞれ推せんされる。また, とくに錯体形成能力の弱い基質 (エーテルなど) に対しては, 多少シグナル幅が広がっても $\text{Yb}(\text{FOD})_3$ (低磁場シフト剤) や $\text{Ho}(\text{FOD})_3$ (高磁場シフト剤) を使用しなければならないように思われた。

終わりに, 本研究を行うに当たり, NMR スペクトルの測定に助力された日本大学工学部学生の坂内 勉, 佐藤昌俊及び菅野文雄の諸氏に深謝いたします。

(昭和 53 年 3 月 16 日受理)

文 献

- 1) J.P. Wineburg, D. Swern, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **49**, 267 (1972); **50**, 142 (1973); **51**, 528 (1974)
- 2) G.J. Boudreaux, A.V. Bailey, V.W. Tripp, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **49**, 200 (1972)
- 3) S. Almqvist, R. Anderson, Y. Shahab, K. Olsson, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 3378 (1972)
- 4) P.E. Ffeffer, H.L. Rothbart, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2533
- 5) D.J. Frost, J. Bus, R. Keuning, I. Sies, *Chem. Phys. Lipids*, **14**, 189 (1975)
- 6) Y. Wedmid, C. Litchfield, *Lipids*, **10**, 145 (1975)
- 7) 橋本 茂, 永井敏雄, *分析化学*, **26**, 10 (1977)
- 8) T. Iida, M. Kikuchi, T. Tamura, T. Matsumoto, *Chem. Phys. Lipids*, **20**, 157 (1977)
- 9) C.C. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5160 (1969)
- 10) D.R. Crump, J.K.M. Sanders, D.H. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4419
- 11) W. DeW. Horrocks, Jr., J.P. Sipe, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6800 (1971)
- 12) N. Ahmad, N.S. Bhacca, J. Selbin, J.D. Wander, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2564 (1971)
- 13) R.B. Clayton, *Biochemistry*, **1**, 357 (1962)
- 14) 田村利武, 飯田 隆, 山本厚秀, 松本太郎, *油化学*, **22**, 242 (1973)
- 15) J.K.M. Sanders, D.H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 641 (1971)
- 16) R.J. Highet, E.A. Sokoloski, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **32**, 119 (1975)
- 17) G.M. Whitesides, D.W. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6979 (1970)
- 18) H.L. Goering, J.N. Eikenberry, G.S. Koerner, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5913 (1971)
- 19) R.E. Rondeau, R.E. Sievers, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1522 (1971)