NMR を用いた有機化合物の絶対配置の決定

——新 Mosher 法について——

楠 見 武 徳*

Determination of the Absolute Configuration of Organic Compounds by Means of NMR Spectroscopy——Modified Mosher's Method

Takenori KUSUMI*

A new method to determine the absolute configuration of organic compounds is described. It is a modern variation of Mosher's method and is designated 'modified Mosher's method'. The method uses MTPA moiety as a chiral auxiliary, the phenyl group of which affects the chemical shifts of the protons in the molecule. The compound possessing a secondary alcohol moiety is esterified with (*R*) and (*S*)-MTPA acids, and the respective diastereomers are subjected to NMR analyses to assign the signals of as many protons as possible. The pattern of arrangement of $\Delta\delta$ values defined as $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$ for each proton leads to the absolute configuration of the compound in question. Versatility and limitation of this new method are discussed.

Key words : Absolute configuration ; NMR ; MTPA ; Mosher ; Chirality ; Asymmetric synthesis ; Amino acid ; Anisotropy .

1. 光学活性化合物の合成と絶対配置

有機合成化学における光学活性化合物合成の進歩は目覚ましく、不斉炭素有する化合物の合成においては、一方の対掌体のみをいかに有効に合成するかが評価の対象となっている。

一方、この分野、とくに不斉合成に携わる化学者が遭遇する1つの大きな問題は、得られた光学活性体がD体なのかL体なのか、すなわち生成物の絶対配置をいかにして知ることができるかということである。光学活性生成物が単純な物質であれば既知の絶対配置を有する化合物からの誘導実験で決定することが可能であるが、少し複雑な化合物になると誘導実験のための適切な光学活性原料を見つけることが困難であるし、誘導実験そのものが長い行程となってしまう。

本稿は、不斉合成および光学活性化合物の合成に携わる化学者が絶対配置に関する問題に直面したときの1つの解決法を提示する目的で書かれたものである。

* 徳島大学薬学部医薬資源教育研究センター ()

* Research Center for New Natural Resources of Drugs, Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima ()

2. 有機化合物の絶対配置の決定法

絶対配置の決定法としてもっとも信頼性が高いのがX線回折法である。この方法を用いるためには当然のことながら試料が結晶であることが必要である。また結晶の状態が非常に良く、解析に当たる研究者のウデが確かな場合は、そのままの試料で絶対配置を決定できる場合もまれにあるが、通常は例えば試料がアルコールである場合は *p*-プロモベンゾエートへ導くなど、臭素のような重元素を導入した結晶を得る必要がある。もう1つの信頼度の高い方法は、CD 励起子キラリティー法であるが、この方法については本特集で原田宣之先生の詳細な解説が掲載されているので参考にされたい。

以上の2法は非経験的な方法であるので、手持ちの試料がこれらの方法を使用できる条件を満たしている場合はあえてほかの方法を使用する必要がない。しかし、オイル状でCD 励起子キラリティー法が適用できる官能基を持たない化合物の場合は、次に述べる化学的経験的手段を用いる必要がある。

絶対配置決定のための化学的方法で、以前もっとも頻繁に用いられたのがHoreau法とMosher法である。

2.1. Horeau 法¹⁾

Horeau 法は2級アルコール基を持つ光学活性な試料

にラセミ体の2-フェニルブタン酸無水物(1)を作用させ、遊離する2-フェニルブタン酸の比旋光度を測定してもとの2級アルコールの *R*, *S* を決定する方法である。Horeau 法が適用できる2級アルコールは、水酸基の β -位炭素の置換度に差があることが必要である。例えば2のような一方が一級炭素、他方が二級炭素のような系は使用可であるが、3のような両 β -位炭素とも二級炭素であるような系には使用不可である。この方法は水酸基の右と左の立体障害の差が、1の *R* または *S*-2-フェニルブタン酸成分に対する反応性に影響することを利用して、とくに反応処理後得られる2-フェニルブタン酸の旋光度の+または-の符号さえ測定できればもとのアルコールの絶対配置が決定できるということで、つい最近まで天然物の絶対配置決定にしばしば使用されてきた。しかし、Horeau 法で決定された絶対配置が他の方法、例えば全合成により訂正されることも少なからず見られる。

2.2. Mosher 法

Mosher 法と呼ばれるものには $^1\text{H-NMR}$ ²⁾および $^{19}\text{F-NMR}$ ³⁾を用いる方法の2種類ある。Mosher 法は NMR スペクトルという近代的で感度の良い機器を使用することで、とくに後者の方法は多数の天然物の絶対配置決定に使用された。

2.2.1 $^1\text{H-NMR}$ を用いる Mosher 法

この方法では光学活性を有する2級アルコール(4)に *R*-MTPA(methoxytrifluoromethylphenylacetic)(5) 酸塩化物および *S*-MTPA(6)酸塩化物を作用させて2種のエステルとする。[注意:(+)-*R* および(-)-*S*-MTPA 酸(およびクロリド)は購入可である。以下両者を *R* および *S*-MTPA 酸と呼ぶ。また、*R*-MTPA 酸から得られる塩化物、エステルをそれぞれ *R*-MTPA 酸塩化物、*R*-MTPA エステルと呼ぶことにする。*S*-MTPA 酸誘導体についても同様である。] Mosher は、MTPA エステルが図1のようにエステル酸素の付け根のプロトン(カルビニルプロトン)、カルボニル酸素、およびトリフル

ロメチル基がエクリプスであるコンフォメーションを取っていると考えた。

Fig.1 Conformations of (A) *R* and (B) *S*-MTPA esters of a secondary alcohol, proposed by Mosher.

この考えに基づく *R*-MTPA エステル(A)においてフェニル基の異方性効果によりフェニルに近い側の β -炭素(C_A)上のプロトンは *S*-MTPA エステル(B)の対応するプロトンの化学シフトより高磁場になる。炭素 C_B については逆のことが言えるので、結局 *R* および *S*-MTPA エステルの β -炭素(C_A , C_B)上のプロトンの化学シフトを比較することによりもとの2級アルコールの絶対配置が決定できることを提唱した。

実際、単純な化合物に適合すると予想通りの結果が得られ、この方法の有用性が確かめられた。しかし当時は、100 MHz の NMR スペクトル装置がようやく普及し始めた時代で、やや複雑な化合物になると水酸基の β -炭素の帰属が難しく、しかも化学シフトを正確に決定することが100 MHz の装置では不可能であったため、 $^{19}\text{F-NMR}$ を用いる方法にとって替わられるようになった。したがって、新 Mosher 法が発表される以前の論文では、Mosher 法としては $^{19}\text{F-NMR}$ を用いる方法を使用している例がほとんどである。

ほかの化学的にユニークな絶対配置決定法として山口らにより開発された MTPA エステルとランタニドシフト試薬を組み合わせた方法がある⁴⁾。

2.2.2. $^{19}\text{F-NMR}$ を用いる Mosher 法

Mosher らは、 $^1\text{H-NMR}$ 法の発表に引き続き、より簡単に絶対配置が決定できる方法として MTPA エステルのトリフルオロメチル基の ^{19}F の化学シフトを用いる方法について報告した。この方法では先の Horeau 法と同様水酸基の β -炭素の置換度が異なっていることが前提となる。

図1(B)で示した *S*-MTPA エステルのコンフォメーションを矢印の方向すなわちトリフルオロメチル基、カルボニル酸素およびカルビニルプロトンの3者が重なるような方向から見ると図2(A)のようになる(置換基のかさ高さ $R_1 > R_2$ とする)。Mosher はこのコンフォメーションにおいて、大きいほうの β -炭素(R_1)と、かさ高いフェニル基との立体反発により、フェニル基を持つ炭

Fig. 2 Proposed stable conformations of *S* and *R*-MTPA esters of a secondary alcohol, in which R_1 is bulkier than R_2 ($R_1 > R_2$). In *S*-MTPA ester, conformation (A) is less stable than (B) because of steric repulsion between R_1 and the phenyl group.

素が矢印の方向に回転する結果(B)のコンフォメーションが安定と考えた。*R*-MTPA エステルではかさ高いβ-炭素に近い基が小さなメトキシ基であるのでこのような回転は起こらず、(C)のコンフォメーションを取るようになる。(B)と(C)をトリフルオロメチル基の化学シフトの見地から比較すると、(B)のトリフルオロメチル基の方がカルボニル基の真横から離れるため($d_1 > d_2$)カルボニル基による低磁場側への反遮蔽効果が少なくなり、結果的に(C)のトリフルオロメチル基よりも高磁場の化学シフトを有するようになる。すなわち、この系の場合 *S*-MTPA エステルのトリフルオロメチル基は *R*-MTPA エステルと比べて高磁場に現われる。

これを言い換えると次のようになる。「二級アルコールの *R* および *S*-MTPA エステルを作り、それらのトリフルオロメチル基の化学シフトを比較して *S*-MTPA エステルの方が高磁場であるならば、もとの二級アルコールの絶対配置は(D)(β-炭素がヘテロ原子を持たない場合 *R*-配置の水酸基)のように書き表わせる。」

これは非常に単純明快な経験則である。¹⁹F-NMR スペクトルは¹H-NMR スペクトルと同様に感度良く測定できるので必要なサンプル量も少量ですむ。

しかし、この方法で決定された絶対配置は全く信用性に欠けることが後で述べる我々の実験によって明らかにされている。

3. 新 Mosher 法の発見過程⁵⁾

我々は生理活性海洋天然物の単離・構造決定の研究を行っている。この種の仕事は当たり外れが多く(外れの

ことが多いのだが)、どんな海洋生物を選んでも既知物しか得られない時期がある。1987 年がこのような年で、当時大学院生であった大谷郁子博士(現名古屋大学農学部)が沖縄産の軟体サングからセンブラノリド^{7, 10)}を得たが、残念ながらこれらは既知物質であった。これらの化合物の絶対配置が未知であったので、仕方なく「絶対配置でも決めてみようか」ということになった。我々の研究室では当時まだ Mosher 法を利用したことがなかったので、文献を調べた結果、¹⁹F を使用すると簡単に絶対配置が決定できることがわかった。

7, 10 は水酸化リチウムで加水分解した後、酸性にすることにより二級アルコール 8, 11 へ導ける。8 と 11 は二級水酸基を有し両隣のβ-炭素上の置換数が異なっ

ている。したがって、¹⁹F の Mosher 法が利用できるはずである。

8, 11 をそれぞれ *R* および *S*-MTPA エステル(9, 12)へ導き¹⁹F-NMR スペクトルを測定したところいずれの場合も *S*-MTPA エステルのほうが高磁場となり、8, 11 の水酸基の絶対配置は図で示したように両方とも *R* という結論が出された。

ところがこの構造を見るとどうもしっくりしない。これらの構造式において右側のγ-ラクトンと14員環との環結合プロトンはαである。しかし、海洋生物から単離され、絶対配置まで決定されているいくつかの同様なセンブラノリドの例を見ると、環結合プロトンはβである。すなわち、我々の結論はこれまでのものと絶対配置が逆ということになる。海洋生物から単離されるテル

ペンのうち、陸上から得られるものと絶対配置が逆である場合もいくつか見られる。また海洋生物自身がラセミ体のテルペンを生産している例もあるので、我々の例もそのような事例の1つかとも思ったが、なにか落とし穴があるような気がした。

そこで ^1H -NMR スペクトルを使用する Mosher 法を検討した。構造式 9', 12' に S-MTPA エステルの化学シフトから R-MTPA エステルの化学シフトを引いた値 ($\Delta\delta$ 値) が書いてある。 β 炭素の $\Delta\delta$ 値について 2.2.1. で解説したやり方で解釈すると 8, 11 の二級水酸基の絶対配置は両方とも S となり、この結果はこれまでの類似化合物の絶対配置と一致している。ではどちらの結果が正しいのであろうか?

11 の *p*-プロモベンズエートがきれいな結晶となり、これについて X 線解析を行った結果、11 の水酸基については S-配位が正しいことが証明された。8 については ^1H -NMR スペクトルの Mosher 法の結果、および 7 は 10 と同一のサンゴから得られたという事実がある。したがって化合物 7, 10 の絶対配置は 9', 12' (R=H) のように書き表わせると結論した。

ところでもう一度 9', 12' の構造式を見ると $\Delta\delta$ の値が β -炭素以遠まで書いてあり、それらの符号が MTPA 基の右左で+と-にきれいに分かれているのに気がつく。これは 2.2.1. で述べたフェニル基による異方性効果が遠くまで及んでいることを示しているに違いない。この大谷による「思いつき」が新 Mosher 法へとつながったわけである。

なお高野・小笠原らも我々と同様な発想により直鎖状化合物の絶対配置を決定している⁸⁾。

4. 新 Mosher 法 の 概念 と 使用 法⁹⁾

現在、超電導 FT-NMR スペクトル装置はほとんどの研究機関に普及している。超電導磁石のもたらす磁場はきわめて安定しており、化学シフトを千分の数 ppm 程度まで再現性良く決定できる。MTPA エステルのフェニル基による異方性効果はこのオーダーからするときわめて大きいもので、フェニル基から十数オングストローム離れたプロトンにもはっきりと異方性効果による化学シフトの差が認められる。

図 3 に新 Mosher 法の理解を助けるための図が書いてある。MPTA エステルにおけるカルビニルプロトン、エステルカルボニル、トリフルオロメチルの三者を含む平面を「MTPA 平面」と名づける。

4.1. 新 Mosher 法 の 使い 方

(1) 二級アルコールを持つ化合物を R および

Fig. 3 [A] MTPA plane of an MTPA ester is shown. $\text{H}_{\text{A,B,C}}$ and $\text{H}_{\text{X,Y,Z}}$ are on the right and left sides of the plane, respectively. [B] Model A to determine the absolute configurations of secondary alcohols are illustrated. Model A is a view of the MTPA ester drawn in [A] from the direction specified by the outlined arrow.

S-MTPA エステルへ導きそれぞれについてできるだけ多数のプロトンの帰属を行う。

(2) $\Delta\delta$ 値 ($\Delta\delta = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$: ppm) をできるだけ多数のプロトンについて求める。

(3) MTPA を上側で手前、カルビニルプロトンを下側で手前とし、 $\Delta\delta > 0$ の ^1H グループを右側、 $\Delta\delta < 0$ の ^1H グループを左側に書く (Model A)。

(4) 分子のコンフォメーションを考え、 $\Delta\delta > 0$ の ^1H グループが実際に MTPA の右側、 $\Delta\delta < 0$ の ^1H グループが左側にきており、 $\Delta\delta$ の絶対値が MTPA に近いほど大きく、遠いほど小さいことを確認する。MTPA エステル部分が図 3 [A] のコンフォメーションから大きくずれた場合には、 $\Delta\delta$ 値が全て正(負)、または、正・負入り乱れるというようなことが起こり、この方法が適用できないことがわかる。すなわち、従来の方法と比較しこの方法では複数の ^1H を観測するため、より客観的に問題とする化合物に対しての適・不適が判断できる。

4.2. 絶対配置既知の天然物への新 Mosher 法の適用

新 Mosher 法の妥当性を確かめるために、絶対配置がすでに知られているいくつかの天然物に適用してみた。ここでは(-)-メントール(13; R=H)の結果について紹介する。市販の(-)-メントールを MTPA クロリドと反応させ R および S-MTPA エステル(13; R=MTPA)を合成した。(MTPA エステルの合成法については後記する。)これらのエステルについて各種の NMR スペクトルを用いて全てのプロトンの帰属を行ったうえ、各プロトンの $\Delta\delta$ を計算した結果が 13 に記してある。図からわかるように MTPA 平面の左右に+と-の値が整然と並

んでおり、この結果から決定される水酸基の絶対配置 (*R*) は既知の絶対配置と一致している。13 において $\Delta\delta$ 値が MTPA エステルに近いほど大きいことを確認していただきたい。イソプロピル基のメチンプロトンが -0.31 ppm という大きな値を示しているが、これはイソプロピル基が図のようなコンフォメーションを取っており、メチンプロトンが MTPA エステルのフェニル基に近いと考えられる。

4.3. 海洋性ジテルペン類の新 Mosher 法の適用

相対配置は決定されているが絶対配置が未知である海洋性ジテルペン類 14 (sanadaol), 15 (hydroxyacetyldicytolal), 16 (crenulacetal B) に本法を適用した。いずれの場合も図のように例外なく $\Delta\delta > 0$ の ^1H グループが MTPA の右側, $\Delta\delta < 0$ の ^1H グループが左側にきており、その絶対値の大きさも MTPA からの距離に比例していることがわかった。このことから 14~16 の絶対配置を図のように決定した。14 の絶対配置は、東京薬科大学の山田らが合成により決定した結果¹⁰⁾と一致した。

4.4 新 Mosher 法が適用できない例

新 Mosher 法は繰り返し述べているように、MTPA エステルが図 3 [A] のコンフォメーションを取っていると

きにのみなりたつ。MTPA エステル部は自由回転が可能な単結合からなっており、なんからの因子でコンフォメーションが変わることも十分に考えられる。すなわち、新 Mosher 法が適用できない例外的な化合物もあるはずである。

海洋性トリテルペン、シフォレノール-A (17) に本法を適用したところ、図のように $\Delta\delta > 0$ の ^1H , $\Delta\delta < 0$ の ^1H が入り乱れて分布し、本法が適用できないことがわかった。なぜこの物質には新 Mosher 法が適用できないのかを考えてみた。分子モデルを見ると、17 においてかさ高い MTPA 部分が擬アクシャルになっており、 ^1H との 1,3-相互作用により MTPA 部分のコンフォメーションが図 3 [A] と異なっているためではないかと考えた。そこで 17 を一旦酸化し、再び水素化ホウ素ナトリウムで還元し MTPA エステル部分が立体障害の少ない擬エクatorial の配置を持つ 18 に誘導し、このものに本法を適用した。予想どおり 18 ではきれいな $\Delta\delta$ の分布が得られ、図のように絶対配置を決定することができた。幸い 17 の S-MTPA エステルが結晶として得られたため X 線解析を行い新 Mosher 法で決定した絶対配置が正しいことを確認した。また、この S-MTPA エステルは結晶状態では MTPA 部分のコンフォメーションが図 3 [A] と異なる状態をとっていることがわかり、このことが新 Mosher 法における $\Delta\delta$ の非系統的分布の原因であることが示唆された。

水酸基の周囲の立体障害が大きいと新 Mosher 法が適用できないという事実を確かめるため、モデル化合物として絶対配置既知のフリーデリンから水酸基がアクシャルの 20 を合成し本法を適用した。 $\Delta\delta$ 値の分布をみると 17 と同様に系統的な分布が見られず、やはり本法が適用できないことがわかった。一方、MTPA 部分がエクatorial の 19 では、 $\Delta\delta > 0$ の ^1H グループが MTPA の右側, $\Delta\delta < 0$ の ^1H グループが左側という良好な結果を得ることができた。19 においてベンゼン環から約 15 オングストローム離れた E 環のメチル基にまで異方性効果が及んでいるという興味深い結果を得ることができた。また、COSY-45 スペクトルの利用により多数の sp^3 炭素を有する 19 の全ての ^1H の帰属が可能であったことは特記に値する。

ここで注目すべきことは、新 Mosher 法には「自己点検機能」があるということである。すなわち、上記の例でわかるように、 $\Delta\delta$ 値の正負の分布を見て、問題とする化合物に新 Mosher 法が適用できるか否かを判

断できるという機能を持つことは、従来の経験的方法に見られないほど大きな長所である。

4.5. ^{19}F -NMR を用いた旧 Mosher 法の検討

今回合成した MTRA エステルのうち β 位炭素の置換基の大きさに差がある化合物 10 個に ^{19}F -NMR を用いた「旧 Mosher 法」を適用したところ「決定」された絶対配置は 50% 以下の的中率となった。したがって ^{19}F -NMR を用いる方法は今後使用してはならないし、以前この方法のみで決定された絶対配置は全て再検討する必要がある。

4.6 新 Mosher 法における溶媒効果等

新 Mosher 法に適した溶媒は重クロロホルムである。重メタノールでも使用できるという個人的情報もある。しかし、重ベンゼンはどういうわけかまったく本法に適していない。すなわち、重クロロホルムでうまくいく化合物でも、溶媒を重ベンゼンに取り替えると $\Delta\delta$ 値の分布が完全に乱れてしまう。

R および S-MTPA エステルの NMR スペクトルを測定する際、化学シフトの精度を良くするためそれぞれの濃度をほぼ同一にすること。また測定室の室温の変化の影響を避けるため、まず両サンプルの 1D スペクトルを連続して測定する。2D スペクトル測定はそれから行い、 $\Delta\delta$ 値は最初の 1D スペクトルから求める。シグナルの重なりが激しいときは、対応するプロトンの正確な化学シフトを求めることが難しい。このようなときはやむを得ず 2 次元スペクトルのクロスピークの中央を化学シフトと見なす。その際化学シフトの有効数字を落としてお

く。

5. 新 Mosher 法の新しい展開

これまで紹介した実験結果により、新 Mosher 法は立体障害が少ない二級アルコール基を有する有機化合物の絶対配置決定に威力を発揮することがわかった。この頃では新 Mosher 法のユニークな使用例について紹介する。

5.1 二級水酸基を持たない天然物への適用

5.1.1. ロバトリエンの絶対配置決定⁽¹¹⁾

沖縄産の軟体サンゴからロバトリエン(21)という既知のジテルペンが得られた。この物質については A 環の置換基の相対配置は知られている。ところが、A 環の置換基に対する B 環のヒドロキシイソプロピル基の相対配置は未決定であった。A 環と B 環とは単結合で結ばれており、A 環に対して B 環が自由に回転しているため、NMR スペクトルでは相対配置を決定することが不可能であった。そこで 21 の全ての不斉中心の絶対配置を決定することにした。ところが 21 には足掛かりとなる二級アルコール基が存在しない。なんらかの手段で二級アルコール基を導入する必要がある。21 をリチウム/エチルアミンで還元するとジヒドロピラン環の開裂と同時に A 環上のオレフィンが還元された 22 が得られた。22 は側鎖上に二級アルコール基を有するので新 Mosher 法を適用したところ、22a のような $\Delta\delta$ 値を得た。この結果から水酸基は R-配置を持つと決定した。念のため 22 についてユーロピウムシフト試薬[Eu(fod)₃]存在下 CD スペクトルを測定⁽¹²⁾することにより R-配置が正しいことを確かめた。22 をオゾン分解し 23 へ導き Baeyer-Villiger 反応、加水分解を経て 24 とした。24 に新 Mosher 法を使用し 24a のような結果が得られ、24 の水酸基の配置が S であると決定した。また、Baeyer-Villiger 反応では立体が維持されることを考慮し、ロバトリエンのすべての絶対配置を含む立体配置を 21 のように決定した。

5.1.2. イソクラブケリン A の絶対配置決定⁽¹³⁾

やはり沖縄産軟体サンゴから得られるイソクラブケリン A (25) は揮発性のテルペン炭化水素である。25 は放置すると空気酸化を受けてジオール(26)を生成する。26 の置換基の相対配置は各種の NMR スペクトルで決定できた。26 はアリールアルコールであるのでベンゾエート(27)へ導き CD スペクトルを測定したが、ベンゾイロキシ基とオレフィン基の角度がほとんど 0 度であるため

いずれの場合も二級アルコールの場合と同様、正負の $\Delta\delta$ 値が MTPA 部の左右にきれいに分布しており、この結果から得られる絶対配置は既知のものと一致した。

これまで紹介した新 Mosher 法の使用例は全て天然物に対して適用したものである。すなわち、単一のエナンチオマーに適用しその絶対配置を決定している。では、多くの不斉合成反応の生成物のように問題とする物質が *R* と *S* の非等量混合物である時に、新 Mosher 法により生成物の絶対配置を決定できないであろうか？

ので ($R^* * R$) および ($R^* * S$) の 2 個のジアステレオマーの NMR スペクトルを比較することになる。すなわち $\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R) = \delta(R^* * S) - \delta(R^* * R)$ を計算する。

不斉合成にて 100% ee で反応が進みその生成物の絶対配置を決定する場合は、天然物の場合と全く同様なプロセスで $\Delta\delta$ 値を求めることができる。

しかし 100% ee で進む不斉反応はそう多くはない。ここでは例えば 90% ee で不斉反応が行われ R^* (主) と S^* (副) の混合物が得られたものと仮定する。この混合物を S-MTPA エステルとし、生じたジアステレオマーをそれぞれ単離すると $(R^* * S)$ (主) および $(S^* * S)$ (副) の 2 個のサンプルが得られる。さて次の点がポイントになる。両者のうち少量 (副) 得られる $S^* * S$ の NMR スペクトルはその対掌体 $R^* * R$ のスペクトルと完全に同一である。したがって、主生成物 (R^*) についての $\Delta\delta$ 値を求めるには、多量に得られたサンプルの化学シフト $[\delta(R^* * S)]$ から少量得られた物の化学シフト $[\delta(S^* * S) = \delta(R^* * R)]$ を差し引けばよい。 $[\Delta\delta = \delta(R^* * S) - \delta(S^* * S) = \delta(R^* * S) - \delta(R^* * R)]$ この式により主生成物の絶対配置 R^* が決定されることが理解できるであろう。

逆に $S^*(\text{主})$ と $R^*(\text{副})$ の混合物が得られた場合と同じことが成り立つかどうか吟味してみよう。先と同様の混合物を S -MTPA エステルへ導くと ($S^* * S$) (主), ($R^* * S$) (副) が得られ, 少量得られるサンプル (副) の NMR スペクトルはその対掌体である ($S^* * R$) と同一で

Fig. 4 $\Delta\delta$ values (ppm) obtained for (*R*) and (*S*)-MTPA amides of amino compounds. For the protons which could be interchanged with other protons (e.g. α -CO₂Et vs γ -CO₂Et in *L*-glutamic acid), two possible values, one in parenthesis, are assigned.

あるから、多量に得られたサンプルの化学シフト [$\delta(S^* \cdot S)$] から少量のサンプルの化学シフト [$\delta(R^* \cdot S) = \delta(S^* \cdot R)$] を差し引けば正しい $\Delta\delta$ 値 [$\delta(S^* \cdot S) - \delta(S^* \cdot R)$] が得られ、この場合の主生成物の絶対配置

S^* が決定される。これをより一般的に表わすと次のようになる。

「不斉合成で得られた対掌体の混合物に *S*-MTPA 酸を作用させ *S*-MTPA エステルとする。生じた 2 個のジアステロマー A, B を分離しそれぞれの NMR スペクトルを測定する。A の化学シフトから B の化学シフトを引いて得られた $\Delta\delta$ 値は A の絶対配置を反映している。」

この文中には主生成物、副生成物という表現がないことに注意すること。要するに「*S*-MTPA エステルを使用した場合、 $\Delta\delta = \delta_A - \delta_B$ により A の絶対配置を(蛇足ではあるが $\Delta\delta = \delta_B - \delta_A$ により B の絶対配置を)決定できる」わけである。

最近森、柴崎らはこの考えに基づき光学活性なデンドロビンの合成⁽⁵⁾において新 Mosher 法を導入した。すなわち(+)-カルベオール(29)に光延反応を行い、ナトリウムフタレニドで処理して得られる 90% ee の 30 についてアリル化(31)についてジルコニウム錯体(Cp₂ZrBu₂)で環化したのち、一酸化炭素で処理し三環性ケトン 32 とした。32 の水素化ホウ素ナトリウムによる還元体 33 を (*S*)-MTPA エステルとすると分離可能な 2 種のジアステロマーが 95:5 で得られた。両者のプロトンをも H, H-COSY, NOESY, HSQC, HMBC を用いて完全帰属し $\Delta\delta = \delta(\text{主}) - \delta(\text{副})$ を求めると 33a のような結果となった。 $\Delta\delta$ は MTPA 基の両側で正負され

いに並んでおり新 Mosher 法が問題なく使用できることがわかり、この結果より主生成物の水酸基が図のように *R* の配置を持つと決定した。これにより三環性アルコールの主対掌体は 33 式で示す絶対配置を持つと決定した。

HMBCなどの特殊なNMR技術は天然物の構造決定屋のレパートリーだと思っていたが、合成の人たちがこのように積極的に近代のNMR技術を研究に取り入れていることは、構造決定屋の一人として「うかうかしてられない」と感じるとともに良い刺激となる。

不斉反応等で生じた生成物が比較的単純な構造のときは、生成物にS-MTPA酸を使用させ分離することなく、MTPAエステル混合物のNMRスペクトルを解析することも可能である。eeを求めるのにMTPAエステルを求めることはこれまで行われていたが、森、柴崎らのように、合成したMTPAエステルのNMRスペクトルをさらに詳しく検討すれば、eeだけでなく絶対配置まで決定できるわけで、この種の研究は今後増加するに違いない。

6. MTPAエステルの合成法

我々の実験の初期の頃は、MTPA酸をチオニクロリドでMTPA酸クロリドに変え、二級アルコールに作用させることによりMTPAエステルに導く方法をとっていたが、MTPA酸クロリドを純粋に得るのに蒸留の過程が不可避であり、ロスが多いのが難点であった。また最近市販されるようになったMTPA酸クロリドは高価である。我々は下記のようにMTPA酸とDCC、ジメチルアミノピリジンとでエステル化する方法を用いている。

実験例

二級水酸基を含む試料(分子量330:1 mg; 3 μ mol)を乾燥した1 mlのサンプルチューブに計り取り、これにDCC(1.9 mg; 10 μ mol), (S)-MTPA酸(1.7 mg; 7 μ mol), DMAP(0.8 mg; 7 μ mol)を約100 μ lのジクロロメタン(五酸化二リン酸から蒸留)に溶かしたものを加える。サンプルチューブにフタをし10分間放置すると白色の沈殿(ウレア)が析出し始める。混合物を室温で8時間放置した後、沈殿を含む生成物をそのままシリカゲル(Wakogel, C-300)ショートカラム(0.6 cm $\times$ 5 cm; 手製)にかけ、純粋なエステル(1 mg)を得る。(ショートカラムの代わりに蛍光剤入り分取用TLCを使用してもよい。この場合MTPA基のフェニル基によりUVランプでMTPAエステル部がはっきりと見えるのでカキ取りしやすい。)

感謝: この研究の大部分は当時筑波大学化学研究科の大

学院生であった大谷郁子博士(現名古屋大学農学部)により行われたものである。ロバトリエンの部分は濱田季之修士(現東京大学農学部博士課程)により行われた。両氏および貴重な実験データの引用を快く承諾頂いた北海道大学薬学部、森美和子教授および東京大学薬学部、柴崎正勝教授に深謝する。

(平成5年2月24日受理)

文 献

- 1) J.C. Fiud, A. Horeau, H.B. Kagan, "Stereochemistry", ed. by H.B. Kagan, Geroge Thieme Publishers, Stuttgart, 1977, vol 3
- 2) J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973)
- 3) G.R. Sullivan, J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **38**, 2143 (1973)
- 4) S. Yamaguchi, F. Yasuhara, K. Kabuto, *Tetrahedron*, **32**, 1363, (1976); S. Yamaguchi, F. Yasuhara, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 89; F. Yasuhara, S. Yamaguchi, *ibid*, 1977, 4085
- 5) T. Kusumi, I. Ohtani, Y. Inouye, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4731 (1988)
- 6) Y. Yamada, S. Suzuki, K. Iguchi, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, H. Horiai, *Chem. Pharam. Bull.*, **28**, 2035 (1980)
- 7) Y. Uchio, S. Eguchi, J. Kuramoto, M. Nakayama, T. Hase, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4487 (1985)
- 8) S. Takano, M. Takahashi, M. Yanase, Y. Sekiguchi, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Chemistry Lett.*, 1988, 1827
- 9) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4092 (1991)
- 10) H. Nagaoka, K. Kobayashi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5945 (1988)
- 11) T. Kusumi, T. Hamada, M.O. Ishitsuka, I. Ohtani, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.*, **57**, 1033 (1992)
- 12) N. Harada, K. Nakanishi, "Circular Dichroic Spectroscopy-Exciton Coupling in Organic Stereochemistry", University Science Books, Mill Valley, CA, 1983
- 13) T. Kusumi, T. Hamada, M. Hara, M.O. Ishitsuka, H. Ginda, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2019 (1992)
- 14) T. Kusumi, T. Fukushima, I. Ohtani, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2939 (1991)
- 15) M. Mori, F. Saitoh, N. Uesaka, M. Shibasaki, *Chemistry Lett.*, 1993, 213