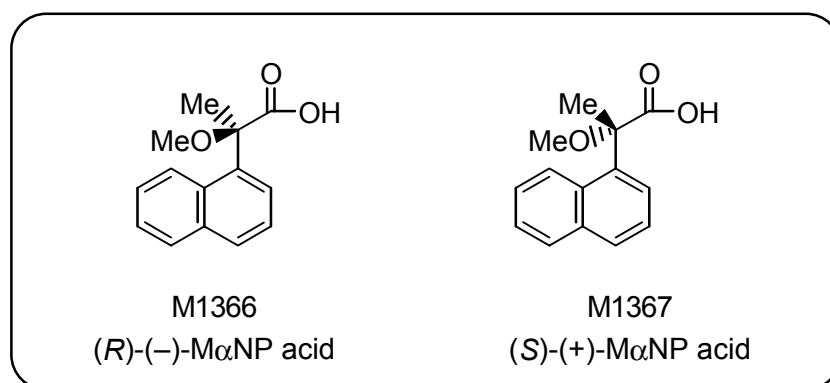


キラル磁気異方性試薬

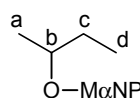
Powerful Chiral Auxiliaries

for enantioresolution of alcohols and determination of
their absolute configurations
by the ^1H NMR anisotropy method



薬物を始めとする生理活性物質には不斉中心を持つ化合物が数多く存在する。そして、この薬物の絶対配置、光学純度は極めて重要な意味を持つ。エナンチオマーの一方に薬効があり、他のエナンチオマーに薬効がないことが多く、むしろ他のエナンチオマーの存在が有害となる場合もある。そのため、生理活性物質などの絶対配置や光学純度を正確に決定することが強く求められており、優れた測定法やキラル誘導体化試薬が開発されている。中でもNMRを用いる方法は簡便で、Mosher試薬、Trost試薬などの優れたキラル磁気異方性試薬が開発され、利用されている。

近年、原田らが開発したM α NP acidもそうした試薬の一つで、 ^1H NMRを用いて非経験的に絶対配置を決定できると報告されている。それによれば、例えば(+)-2-ブタノールの絶対配置の決定は、まず、(+)-2-ブタノールと(R)-(-)-M α NP acid、(S)-(+)-M α NP acidをそれぞれ反応させ、(R)-エステルと(S)-エステルに誘導する。この2つのジアステレオマーの ^1H NMRを測定し、アルコール部分の化学シフトから $\Delta\delta$ 値 [$\Delta\delta = \delta(R) - \delta(S)$] を求める(表1)。



alcohol moiety		$\delta(R)$	$\delta(S)$	$\Delta\delta$
methyl (a)		0.87	1.11	-0.24
methine (b)		4.85	4.82	+0.03
methylene (c)		1.39	1.21	+0.18
methyl (d)		0.73	0.27	+0.46

Table 1. The $\Delta\delta$ values [$\Delta\delta = \delta(R) - \delta(S)$] of M α NP esters of chiral alcohol.

Keywords : chiral auxiliaries, e. e. determination using NMR

2007. Mar., A-1088

掲載されている内容は予告なく変更される場合があります。あらかじめご了承ください。



次いで、セクター則に従い、図のようにM α NP部分と第2級アルコールのメチンプロトンを下方向に、そしてM α NP部分を手前に描き、アルコール部分の $\Delta\delta$ 値がプラスのプロトンを右側に、マイナスのプロトンを左側に描けば、それが正しい(+)-2-ブタノールの絶対配置となる。従って、(+)-2-ブタノールは(S)-体と決定できる。

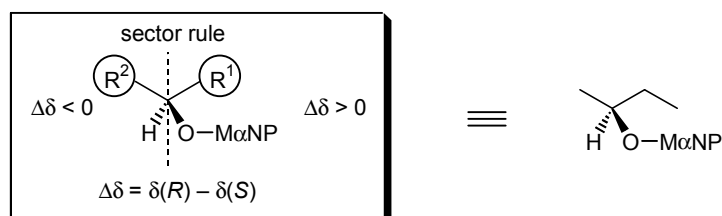


Fig. 1. The sector rule for determining the absolute configuration of chiral secondary alcohols using (R)-(-)- and (S)-(+)-MaNP acids.

また、このジアステレオマーはHPLCで分離することができる。シリカゲルカラムを用い、溶解液にヘキサン/酢酸エチル(20:1)を用いた時、 $\alpha=1.15$, $R_s=1.18$ と報告されている。M α NP acidはメチル基とエチル基の違いを識別し、分離したことになり、極めて優れたキラル認識能といえる。また、M α NP acidは不斉炭素上に活性水素を持たない。そのため、誘導体化に際してラセミ化を起こすことがない。そして、ナフタレン環による強い異方性効果を有している。従って、高い精度をもって絶対配置と光学純度が決定できる優れたキラル磁気異方性試薬として注目されている。

M1366	(R)-(-)-2-Methoxy-2-(1-naphthyl)propionic Acid	100mg
M1367	(S)-(+)-2-Methoxy-2-(1-naphthyl)propionic Acid	100mg

文献

- 1) N. Harada, M. Watanabe, S. Kuwahara, A. Sugio, Y. Kasai, A. Ichikawa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1249; 東京化成工業(株), 特開2001-261613.
- 2) H. Taji, Y. Kasai, A. Sugio, S. Kuwahara, M. Watanabe, N. Harada, and A. Ichikawa, *Chirality*, **2002**, *14*, 81.
- 3) 原田宣之, TCIメール, **2003**, *117*, 2.