寄稿論文

# 強力な新規キラルカルボン酸の開発と応用：光学分割，絶対配置決定，鏡像体過剰決定

東北大学多元物質科学研究所
教授　原田　宣之

## 1.　はじめに

分子キラリティー（掌性）は生命現象に本質的なものであり，生物体内での生理作用を制御する生理活性物質はほとんどの場合がキラルである。そのため，天然有機化合物を初めとする生理活性物質の構造研究では，化合物の絶対配置をいかにして決定するかが大きな問題の一つとなる。また天然有機化合物や医薬品となる生理活性物質のキラル合成が次の課題であり，いかにして望む光学異性体（エナンチオマー）を効率良く，かつ光学純度（鏡像体過剰）100%で合成するかも大きな問題となる。さらに最近は物質科学の分野においてもキラル分子材料や，当研究室で開発した光動力キラル分子モーターなどの分子機械の研究が進んでおり，絶対構造の明確な決定とキラル合成の必要性が益々大きくなっている。

我々は最近，光学的に純粋なエナンチオマーの合成に簡便な光学分割と絶対配置の明確な決定の両方に強力な新規不斉補助基，キラルカルボン酸を開発し，種々の化合物系への応用に成功している 。本寄稿論文ではその方法論と適用の実際について解説したいと思う。

## 2.　絶対配置決定の方法論と評価

キラル化合物の絶対配置決定の方法論は次の二つに大別される。

**1）キラル化合物の絶対配置を非経験的に決定する方法**：この方法としては，X線結晶解析のBijvoet法[1]および円二色性スペクトルの励起子キラリティー法[2]がある。これらの方法では参照化合物の絶対配置の情報無しに非経験的に決定することができ，非常に強力である。特にX線結晶解析では分子構造が目に見える形で得られ，また重原子の異常分散効果も精度良く測定できるので，X線結晶解析装置の普及と相まって広く使用されるようになった。しかし，X線法にも弱点がある。いかにしてX線回折に適したサイズの単結晶を得るかが問題となる。そのため，適切な単結晶を求めて試行錯誤することになる。

円二色性スペクトルの励起子キラリティー法[2]は，化合物が結晶である必要性は無く，また絶対配置の決定も明確であり，有用である。さらに反応の追跡や不安定化合物の絶対構造についての情報も得られる。しかし，その適用に理想的でない化合物系もあり，結果の解釈に注意が必要な場合もある。

**2）絶対配置既知の内部標準に対して相対配置を決定し，絶対配置を決定する相対的方法**：第二の方法論は，絶対配置が既知の化合物あるいは置換基に対して，問題となる部分の相対配置を決定することにより，問題部分の絶対配置を自動的に決めるというものである。その典型例は絶対配置既知の不斉補助基を導入した後，X線結晶解析を行う方法[3-6]である。この場合，絶対配置既知の不斉補助基を内部標準として全体の絶対配置が決定できる。このため，重原子を含む必要は無い。得られる結果は全く明瞭であり，単結晶性が悪くR値が小さくならない場合でも，相対配置さえ得られれば絶対配置を確実に決定できる。なお，内部標準を入れる方法としては従来の酸－塩基のようにイオン結合を用いるもの，エステルやアミドのように共有結合を用いるもの，あるいは最近開発された包接性結晶[7-9]を用いるものがある。この方法は今後ますます使用されるようになると期待される。

最近，良く使用される相対的方法として NMR の磁気異方性効果を用いた方法があり，天然有機化合物の絶対構造研究に有用である。特にキラル第二級アルコールの場合には楠見らによって開発された Advanced Mosher 法として多用される[10-13]。この場合，不斉補助基である Mosher 試薬 $\alpha$-methoxy-$\alpha$-(trifluoromethyl)phenylacetic acid（MTPA）や，Trost 試薬 $\alpha$-methoxyphenylacetic acid（MPA）の絶対配置は既知であり，また芳香族置換基（フェニル基）が大きな環電流による磁気異方性効果を示すことから，アルコール部分の化学シフトに影響を及ぼす。その化学シフトの異方性から相対配置を決定することにより，絶対配置を決定できるというものである。この方法でも化合物が結晶化する必要はなく，また良く普及している NMR 装置を用いるため非常に便利である。問題点としては，溶液中における分子の優先安定配座を前提にしている点であるが，方法自身に自己診断機能もあり信頼性は高い。また，対象化合物が第二級アルコールなどに限られており，全ての系に適用できていないが今後拡張されると期待される。

さらに別の相対的方法としては絶対配置既知の化合物と化学関連させる，あるいは旋光度やCD スペクトルを比較して絶対配置を決定する方法がある。この方法も良く使われるが，比較の対象が適切かどうかが問われる場合があり，注意が必要である。

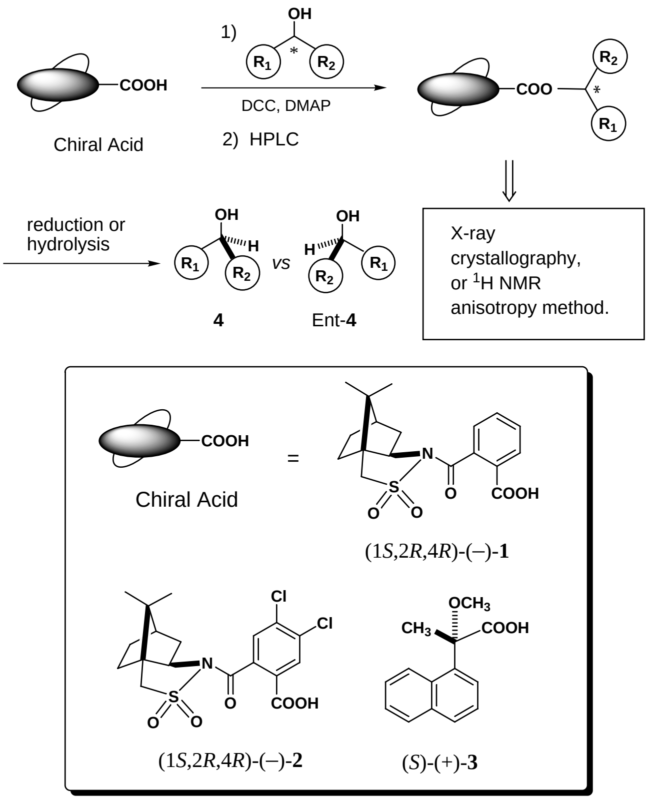



**図１　キラルカルボン酸を用いたアルコール類の光学分割と絶対配置の決定**

## 3. キラル合成の方法論と評価

絶対構造が決定できた後の次の課題は，キラル化合物の合成である。キラル化合物の実用的合成の方法論は次の二つに大別され，さらに細かく分かれる。それぞれは以下の長所と短所を持つ。なお，ここでは「キラル合成」とはいわゆる不斉合成だけでなく，光学分割などを含む広い意味で述べている。また，不斉補助基を用いて共有結合性ジアステレオマーにした後，HPLC分離し回収する方法も広義の光学分割と定義している。

**1）ラセミ体の光学分割：**

a）ラセミ体に対して不斉補助剤をイオン結合させて結晶性のジアステレオマーを得て，分別再結晶により光学的に純粋なジアステレオマーにした後，光学的に純粋な化合物を得る方法。この方法論は水素結合などで包接性結晶を得る場合にも適用される[7-9]。この方法の要点は，再結晶により光学純度100%のジアステレオマーを得られるかどうかである。再結晶しても必ずしも光学純度100%のジアステレオマーにならない場合がある。この方法が成功すれば，大量合成に適している。

b）ラセミ体に対して不斉補助基を共有結合させてジアステレオマーを得て，通常のシリカゲルHPLCなどにより分離し光学的に純粋なジアステレオマーにした後，不斉補助基を切断し光学的に純粋な化合物を得る方法（**図１**）。この方法の要点は，HPLCでジアステレオマーを明瞭に分離できるかどうかである。明確に分離できれば，得られた各ジアステレオマーは光学的に純粋であり，不斉補助基を切断して得られる化合物は光学純度100%である。なお，切断の容易な補助基を用いるのが良い。

c）ラセミ体をキラルカラムを用いたHPLCなどにかけて，直接光学分割する優れた方法であり，解説も多い[14]。二つのエナンチオマーとして明瞭に分離できるかが要点である。この場合も明瞭な分離であれば，光学純度100%のものを得ることができる。この方法では，誘導体にする必要はなく便利である。難点としてはキラルカラムの値段が高く，通常の実験室では分析程度の分離が主であり，大量分取には時間と経費がかかる。しかし，医薬品原料のように目的化合物が決まっている場合は工業規模での大量分割が行われている。なお，溶出順序から絶対配置を推定するのは，例外もあるので注意が必要である。

d）ラセミ体に対して酵素反応あるいは不斉反応を行い，速度論的光学分割の効果からエナンチオマーを得る方法であり，良く使用される。特に酵素反応は立体選択性が高く，光学純度の高いものが得られる[15]。しかし，必ずしも光学純度100%ではないので注意が必要である。

**2）不斉合成反応：**

a）アキラルな原料化合物に対してキラル試薬あるいはキラル触媒を作用させて，キラル生成物を得る非常に効率的で有力な方法である。これは不斉合成反応として良く知られており，優れた解説も多いので，ここで述べる必要はない。この方法の弱点は，得られる生成物が必ずしも光学純度100%ではないことである。また，反応機構から生成物の絶対配置を決定することは一般に困難であり，別に決定する必要がある。

b）アキラルあるいはメソ型化合物に酵素を作用させてキラル化合物を得る方法がある。特にメソ型化合物の酵素による非対称化反応は興味深い。この場合も，光学純度は100%とは限らず，また絶対配置も別に決定しなければならない。

## 4. HPLC光学分割に強力でＸ線結晶解析に有用な不斉補助基の開発とカルボン酸への応用

筆者らは，実験室レベルで新規化合物を含めて多種多様な化合物の光学純度100%のものを適切な量を得る効率的な方法は，**図１**に示したようにラセミ体の光学分割１b）法であると考える。

すなわち，ラセミ体に対して不斉補助基を共有結合させてジアステレオマーにした後，通常のシリカゲル HPLC により分離する。クロマトグラムがベースライン分離であれば，得られたジアステレオマーは光学的に純粋であると言える。この方法は１ａ）の分別再結晶法に比べて，少量でもきれいに分離できるのが特徴である。

我々は多くの経験から，窒素原子を含むヒドラゾン[16)] やアミド[17)] 誘導体のジアステレオマーが，シリカゲル HPLC によって良く分離することを見いだしている。例えば，カルボン酸のラセミ体にキラルアミンを反応させたアミド体のジアステレオマーは一般にシリカゲル HPLC により良く分かれる。しかし，通常のアミド結合は加水分解しにくいので，カルボン酸の回収が困難である。このため，ニトロソ化した後，加水分解するなど工夫が必要である[17)]。

我々はその後, 不斉合成のキラル補助基として良く使用される (1*S*,2*R*,4*R*)-(–)-2,10-camphorsultam（**5**）が種々のカルボン酸の光学分割にも非常に有効であることを見いだした[3-6)]。合成で得られたアミドのジアステレオマー混合物はシリカゲル HPLC により良く分離でき, さらに分離された各アミド体は $LiAlH_4$ 還元で容易に相当する第一級アルコールに変換できる。次にアルコール体を酸化して光学的に純粋なカルボン酸を得ることができる。

さらに好都合なことに, 2,10-camphorsultam（**5**）のアミド体は一般に結晶性が良く，Ｘ線結晶解析に必要な大きなサイズの単結晶を与える確率が高いことを見いだした[3-6)]。一般にＸ線結晶解析を行うためには，単結晶性の良い誘導体を求めて種々の試行を行うのが普通である。この光学分割では二つのジアステレオマーが同時に得られるので, 二つの可能性をチェックできることになる。どちらかのＸ線解析ができれば良く, 他のジアステレオマーの絶対配置は自動的に決まる。

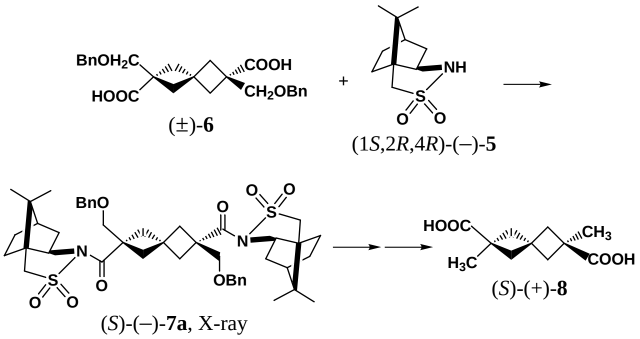



**図２　カルボン酸（6）の光学分割，Ｘ線結晶解析による絶対配置の決定および光学的に純粋な Fecht 酸類縁体の合成**

不斉補助基 (1*S*,2*R*,4*R*)-(–)-2,10-camphorsultam（**5**）は天然の (1*R*,4*R*)-(+)-camphor から合成[18)] されるので絶対配置は既知である（なおこの試薬は東京化成工業株式会社などから市販されている)。このため，Ｘ線結晶解析での絶対配置決定の内部標準となり，カルボン酸部分の絶対配置が容易に決定できる。さらに 2,10-camphorsultam（**5**）は重原子としてのイオウ原子を含んでおり，Bijvoet 法によっても絶対配置を決定できる。すなわち，二つの方法によって二重に絶対配置を決定できる。

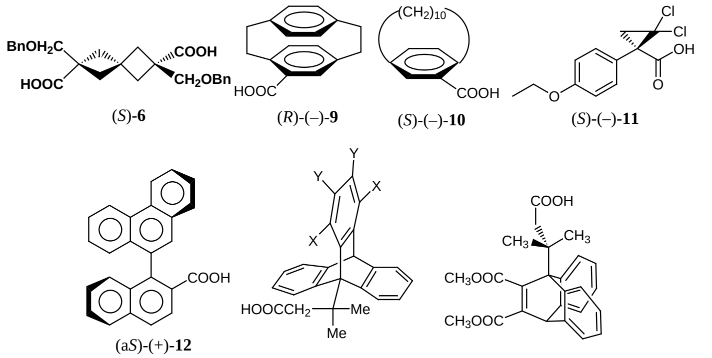
典型例を**図２**に示した[3)]。(1*S*,2*R*,4*R*)-(–)-2,10-camphorsultam（**5**）を NaH で処理してアニオンを作り, (±)-2,6-bis(benzyloxymethyl)spiro[3.3]heptane-2,6-dicarboxylic acid（**6**）の酸クロリドと反応させる。得られた二つのジアステレオマー **7a, 7b** は分離が良く，５ cm のシリカゲル TLC でも明瞭な二つのスポット（$\Delta R_f = 0.12$）として観測された。実際の分離はシリカゲル HPLC（$22\phi \times 300$ mm: benzene/EtOAc = 20:1）で一度に約 100 mg を分離できた : $Rs = 2.9$。

第一溶出成分(–)-**7a**はEtOAcから再結晶することにより，プリズム晶を与え，X線結晶解析を行うことができた。絶対配置はカンファー部分を内部標準にして明確に *S* と決定できた。また，当然のことながら，重原子の異常分散効果から決定した絶対配置も一致した。(*S*)-(–)-**7a**を $LiAlH_4$ で還元して不斉補助基を切断した後，数段階の反応を経て(*S*)-(+)-2,6-dimethylspiro[3.3]heptane-2,6-dicarboxylic acid（**8**）に変換できた。このようにして光学的に純粋で，ラセミ化しないFecht酸の類縁体 **8** の合成と絶対配置の決定を行うことができた[3)]。

**表１**　(1*S*,2*R*,4*R*)-(–)-2,10-camphorsultam **のアミドの** HPLC **分離による各種カルボン酸の光学分割と** X **線結晶解析による絶対配置の決定**

| Entry | Solvent[a] | α | *Rs* | X-ray | Abs.Config. First Fr. | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **6** | Bz/EA = 20/1 | – | 2.87 | ○(1st, Fr.) | *S* | 3) |
| **9** | H/EA = 5/1 | – | 1.60 | ○(1st, 2nd Fr.) | *R* | 3,4) |
| **10** | H/EA = 5/1 | – | 0.70 | ○(1st, Fr.) | *S* | 4) |
| **11** | H/EA = 5/1 | 1.20 | 2.87 | ○(1st, Fr.) | *S* | 19) |
| **12** | H/EA = 4/1 | – | – | ○(2nd, Fr.) | a*S* | 5) |
| **13** | H/ET = 2/1 | – | – | ○(1st, Fr.) | *Psc* | 20,22) |
| **14** | – (recry.) | – | – | ○ | – | 20,22) |
| **15** | – (recry.) | – | – | ○ | – | 20,22) |
| **16** | $CH_2Cl_2$ | – | – | ○(1st, Fr.) | *Psc* | 20,22) |
| **17** | H/ET = 1/2 | – | – | ○(1st, Fr.) | *Msc* | 21) |

[a] Bz = benzene, EA = ethyl acetate, H = *n*-hexane, ET = diethyl ether.




(*S*)-**6**　(*R*)-(–)-**9**　(*S*)-(–)-**10**　(*S*)-(–)-**11**

(a*S*)-(+)-**12**

**13**: X=Me, Y=H
**14**: X=OMe, Y=H
**15**: X=Y=F
**16**: X=Y=Cl

(*Msc*)-**17**

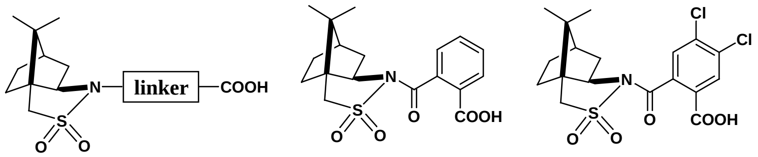
その他の応用例を**表１**に示した。この方法で種々の構造をもつカルボン酸が光学分割でき，また結晶性が良いためにX線解析で絶対配置が決定できた。個々の化合物の絶対配置を直接的に決定してみるとおもしろいことがわかった。たとえば，[8]paracyclophane-10-carboxylic acidの絶対配置は既知化合物への化学的変換（化学関連）により(*S*)-(+)と決定されていた。しかし，化合物 **9**, **10** を含めて，この方法で行ってみると先の決定は誤りであることがわかった[4)]。化学関連による絶対配置の決定は最も確実であると思われているが，中にはこのような間違いもあるので注意しなければならない。

化合物 **13** ～ **17** は豊田，大木らによって研究されたアトロープ異性の光学活性体の例であり，非常に興味深い。アトロープ光学異性は立体障害に基づくものであり，その絶対配置の決定は一般に困難であるが，本方法の適用で見事に解決されている[20-22)]。

## 5. アルコール類のHPLC光学分割とX線結晶解析に有用な不斉補助基の分子設計

上に述べた不斉補助基2,10-camphorsultam（**5**）はカルボン酸の光学分割と絶対配置の決定に有用であった。しかしカルボン酸以上に，アルコール類のキラル合成と絶対配置決定の需要は多い。上記の不斉補助基の特徴を保持したまま，アルコール類に適用するにはどのような方法があるだろうか。

我々は次の分子設計を考えた。2,10-camphorsultam部分とアルコール部分を結ぶリンカーを導入する（**図3**）[23]。結合様式としては，2,10-camphorsultamとはアミド結合で，アルコール類とはエステル結合を選択した。すなわち，シリカゲルHPLCに相性の良いアミド結合は残し，さらにアルコールとの結合は接続と切断の容易なエステル結合とした。このため，リンカーとしてフタル酸を選んだ[23]。テレフタル酸やコハク酸では二つのキラル部分が空間的に離れるのに対して，フタル酸では十分に近いので相互作用が強く，HPLCでのジアステレオマー認識が効果的と判断した（**図3**）。




(1*S*,2*R*,4*R*)-(–)-**1**　(1*S*,2*R*,4*R*)-(–)-**2**

**図3**　2,10-camphorsultam **部分を含んだ新規キラルカルボン酸の分子設計**

(1*S*,2*R*,4*R*)-(–)-2,10-camphorsultam（**5**）のアニオンをphthalic anhydrideに反応させて望むキラルフタル酸(–)-**1**を合成した：mp 184-187 ℃ (from $CHCl_3$)；$[\alpha]_D^{20}$ –134.7 ° (*c* 2.218, MeOH)。なお，**1**は正式には，chiral phthalic acid amideと呼ぶべきものであるが，ここでは通称としてキラルフタル酸と呼ぶ。このカルボン酸をDCC, DMAPの条件下でアルコールと縮合させる[23]。

具体例を次に示す。キラルフタル酸(–)-**1**と(±)-*α*-methyl-(4-bromobenzyl) alcohol（**18**）（**表2**）と反応させ，得られたジアステレオマー混合物をシリカゲルHPLCによって分離する：hexane/EtOAc = 3:1, *α* = 1.1, *Rs* = 1.3。なお通常，分離係数*α*が1.1以上あれば，両成分を十分に分離できる。第二溶出成分として得られたエステル**19b**は結晶性が良く，メタノールから再結晶することにより，X線解析に適した単結晶を得た。ORTEP図から，2,10-camphorsultam部分を内部標準として，また重原子効果を用いてアルコール部分の絶対配置を(*S*)と明確に決定できた。ジアステレオマー**19b**から光学的に純粋なアルコール(*S*)-(–)-**18**を得ることができた[23]。

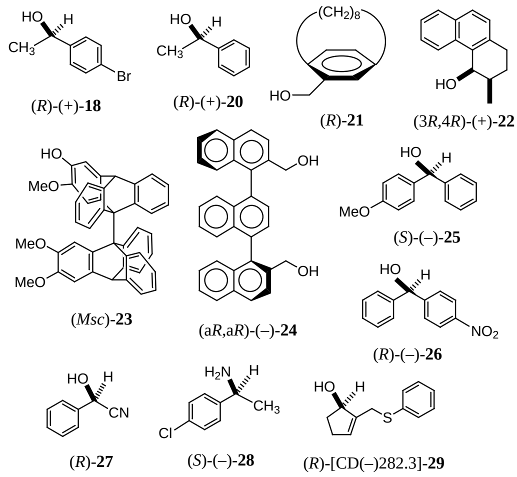
その他の例を**表2**に示した。種々のアルコール類で光学分割，X線結晶解析での絶対配置の決定，および光学的に純粋なエナンチオマーの回収ができており，この方法の有用性を示している。しかし，シアノヒドリン**27**やアミン**28**の系では，ジアステレオマー分離と絶対配置の決定は可能なものの，そのままでのエナンチオマーの回収には問題を残している。アミン**28**は本方法で(*S*)-(–)と決定されたが，この場合には，(2*R*,3*R*)-(+)-酒石酸で光学分割が可能であり，結晶性の塩から(*R*)-(+)-**28**が得られる[19]。化合物**29**の場合，結晶性が良くなくR値は下がらなかったが，内部標準から絶対配置を明確に決定できた[23]。

以上の研究過程で我々は，キラルフタル酸(–)-**1**のエステル体は一般に結晶性が良すぎるためか，溶解度が低く，シリカゲルHPLCでの溶出時間が長いことがわかった。さらに再結晶でも細い針状晶として得られることが多く，X線結晶解析に適さない場合が多いこともわかった。すなわち，結晶性が良すぎても良くない。このため，溶解度の高い，よりソフトなエステル体を与える他のリンカーを求めて，種々の系を探索した。

**表 2　(1*S*,2*R*,4*R*)-(−)-キラルフタル酸のエステルの HPLC 分離による各種アルコールの光学分割と X 線結晶解析による絶対配置の決定**

| Entry | Solvent [a] | $\alpha$ | *Rs* | X-ray | Abs.Config. First Fr. | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **18** | H/EA = 3/1 | 1.1 | 1.3 | ◯ (2nd, Fr.) | *R* | 23) |
| **20** | H/EA = 5/1 | 1.1 | 1.3 | ◯ (1st, Fr.) | *R* | 23) |
| **21** | H/EA = 4/1 | – | 0.73 | – | *R* | 4) |
| **22** | H/EA = 7/1 | 1.1 | 0.8 | – | 3*R*,4*R* | 24,25) |
| **23** | $CH_2Cl_2$/EA = 50/1 | – | – | ◯ (1st, Fr.) | *Msc* | 26) |
| **24** | H/EA = 2/1 | 1.2 | 1.3 | – | a*R*,a*R* | 27,28) |
| **25** | H/EA = 4/1 | 1.1 | 1.3 | ◯ (1st, Fr.) | *S* | 29) |
| **26** | H/EA = 5/1 | 1.1 | 1.6 | ◯ (1st, Fr.) | *R* | 29) |
| **27** | H/EA = 3/1 | 1.3 | 2.8 | ◯ (1st, Fr.) | *R* | 19) |
| **28** | H/EA = 2/1 | 1.1 | 1.0 | ◯ (1st, Fr.) | *S* | 19) |
| **29** | H/EA = 3/1 | 1.1 | 1.6 | ◯ (2nd, Fr.) | *R* | 23) |

[a] Bz = benzene, EA = ethyl acetate, H = *n*-hexane, ET = diethyl ether.




## 6.　アルコール類のHPLC光学分割とX線結晶解析に強力なキラルジクロロフタル酸の開発と応用

種々の検討の後，我々はリンカーとして 4,5-dichlorophthalic acid を用いたキラルジクロロフタル酸 **2**（mp 221 ℃ (from EtOH)；$[\alpha]_D^{20}$ −101.1 °（*c* 1.375, MeOH)，**図 3**）が上記の問題点解決に有力であることを見いだした[24)]。すなわち，溶解性が高く，HPLC の溶出時間が短い。また再結晶でも X 線解析に適したプリズム晶を与えやすい。例えば，(±)-*cis*-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-4-phenanthrenol（**22**）の場合，キラルフタル酸のエステル体では二つのジアステレオマーの溶出時間は 27.6 分と 31.0 分であるのに対して，同一の条件下，キラルジクロロフタル酸のエステル体では 14.6 分と 16.7 分とほぼ半減される。さらに分離係数と分離度も改善される[24)]。

不斉補助基キラルジクロロフタル酸 **2** がX線解析法による絶対配置決定での内部標準として有用なことはキラルフタル酸の場合と同様である。さらにカルボン酸 **2** はイオウ原子の他に 2 個の塩素原子を重原子として含んだおり，異常分散効果法での絶対配置決定にも強力となる。

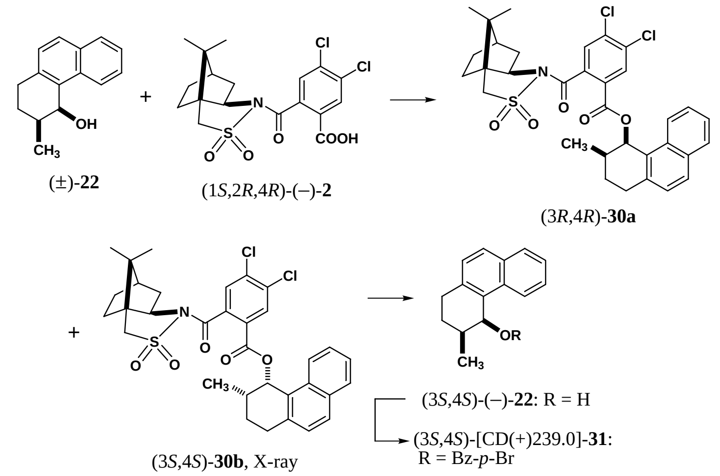



**図４　キラルジクロロフタル酸によるアルコール（22）の光学分割とＸ線結晶解析による絶対配置の決定**

具体例を**図４**に示した。DCC, DMAP 存在のもとアルコール (±)-**22**にキラルジクロロフタル酸を縮合させる。二つのエステル体のジアステレオマー混合物をシリカゲル HPLC にかける：hexane/EtOAc = 7:1, $\alpha$ = 1.18, *Rs* = 1.06。第一溶出成分として得られた **30a** はメタノールから再結晶すると絹糸のように細い針状晶を与えＸ線解析に不適当なのに対して，第二溶出成分 **30b** は酢酸エチルから再結晶することによりＸ線解析に適した大きなプリズム晶を与えた。2,10-camphorsultam 部分を内部標準として，また重原子効果を用いて全体の絶対配置を (3*S*,4*S*) と明確に決定できた。(3*S*,4*S*)-**30b** を $LiAlH_4$ で還元して不斉補助基をはずし，光学的に純粋なアルコール (3*S*,4*S*)-(–)-**22** を得ることができた[24,25]。なお，この絶対配置は対応する *p*-bromobenzoate（**31**）の励起子 CD スペクトルの解析から得られた結果と良い一致を示している[24]。

また最近は，キラルジクロロフタル酸のエステルから光学的に純粋なアルコールを回収する際には $K_2CO_3$ / MeOH 条件での加溶媒分解を用いており，高収率で簡単に回収できる。

その他，多くの適用例を**表３**に示した。化合物 **25**, **26**, **34** ～ **38** はパラ置換ジフェニルメタノール類であるが，キラリティーに寄与する置換基とキラル中心（水酸基のつけ根）は遠く離れているにもかかわらず，シリカゲル HPLC できれいに分離できた[29,30,32]。すなわち，水素原子とパラ置換の官能基の違いを良く識別している。

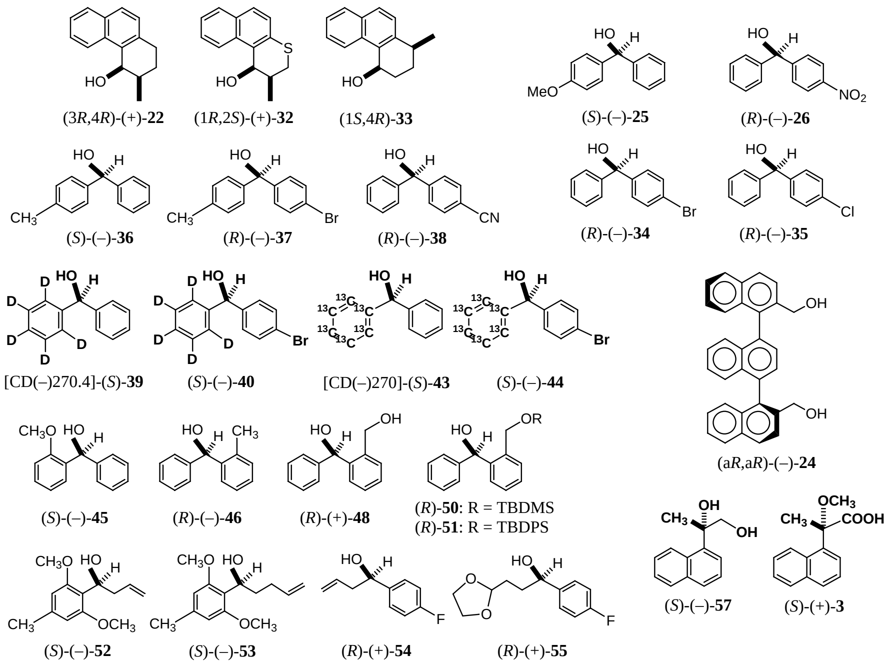
キラリティーの構成要素が水素とメチル基の違いである(4-methylphenyl)phenylmethanol（**36**）ではさすがに識別は無理であり，シリカゲル HPLC でのジアステレオマー分離はできなかった[29]。このような場合には次の方法が有用である。最初に，(4-bromophenyl)-4′-methylphenylmethanol（**37**）で光学分割して，Ｘ線結晶解析で絶対配置を決定した後，臭素原子を還元して期待するアルコール (*S*)-(–)-**36** を得ることができた[29]。この方法は次の同位体置換キラル化合物の合成と絶対配置の決定にも有用である。

分子のキラリティーは同位体元素置換によっても発生する。例えば diphenylmethanol の重水素置換体 **39** や $^{13}C$ 置換体 **43** がある[32,33]。これらの同位体の差を識別することは一般の HPLC では不可能であり，かつどのようにして絶対配置を決定するかが問題となる。このような場合は，前駆体として，例えば(±)-4-bromo-$\alpha$-(phenyl-2,3,4,5,6-$d_5$)benzenemethanol（**40**）を選び，その光学分割と絶対配置の決定を行う。その後，臭素原子を還元して希望する光学的に純粋な $\alpha$-phenylbenzene-2,3,4,5,6- $d_5$-methanol（**39**）を得る[32]。

**表３**　(1*S*,2*R*,4*R*)-(–)- キラルジクロロフタル酸のエステルの HPLC 分離による各種アルコールの光学分割と X 線結晶解析による絶対配置の決定

| Entry | Solvent [a] | α | *Rs* | X-ray | Abs.Config. First Fr. | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **22** | H/EA = 7/1 | 1.18 | 1.06 | ○ (2nd, Fr.) | 3*R*,4*R* | 24,25) |
| **32** | H/EA = 7/1 | 1.23 | 1.27 | ○ (1st, 2nd, Fr.) | 1*R*,2*S* | 31) |
| **33** | H/EA = 10/1 | 1.30 | 1.74 | ○ (1st, Fr.) | 1*S*,4*R* | 24) |
| **25** | H/EA = 4/1 | 1.20 | 0.91 | – | *S* | 29) |
| **26** | H/EA = 5/1 | 1.26 | 1.37 | – | *R* | 29) |
| **34** | H/EA = 8/1 | 1.17 | 0.80 | ○[b] | *R* | 32) |
| **35** | H/EA = 6/1 | 1.17 | 0.95 | – | *R* | 30) |
| **36** | H/EA = 7/1 | – | – | – | – | 29) |
| **37** | H/EA = 8/1 | 1.18 | 0.83 | ○ (1st, Fr.) | *R* | 29) |
| **38** | H/EA = 4/1 | 1.1 | 1.0 | – | *R* | 30) |
| **40** | H/EA = 8/1 | 1.21 | 1.07 | ○[b] | *S* | 32) |
| **44** | H/EA = 4/1 | 1.27 | 1.20 | ○[b] | *S* | 33) |
| **45** | H/EA = 5/1 | 1.12 | 1.01 | ○ (1st, Fr.) | *S* | 34) |
| **48** | H/EA = 4/1 | 1.14 | 0.91 | ○ (2nd, Fr.) | *R* | 34,35) |
| **50** | H/EA = 10/1 | 1.26 | 1.03 | – | *R* | 34) |
| **51** | H/EA = 6/1 | 1.26 | 1.29 | – | *R* | 36) |
| **52** | H/EA = 5/1 | 1.16 | 1.11 | ○ (1st, Fr.) | *S* | 37) |
| **53** | H/EA = 5/1 | 1.12 | 0.87 | ○ (1st, Fr.) | *S* | 37) |
| **54** | H/EA = 2/1 | 1.11 | 0.88 | – | *R* | 37) |
| **55** | H/EA = 2/1 | 1.38 | 1.19 | ○ (1st, Fr.) | *R* | 37) |
| **24** | H/EA = 3/1 | 1.2 | 1.6 | ○ (2nd, Fr.) | a*R*,a*R* | 27,28) |
| **57** | H/EA = 4/1 | 1.27 | 1.14 | ○[c] | *S* | 38) |

[a] H = *n*-hexane, EA = ethyl acetate. [b] X-ray analysis of camphanate ester. [c] X-ray analysis of 4-bromobenzoate.



実際には次のように行った。ラセミ体のアルコール(±)-**40**をキラルジクロロフタル酸と縮合させ，シリカゲルHPLCで分離した。しかしながら，得られた両ジアステレオマーとも種々再結晶を試みても，細かい針状晶しか得られなかった。そこで，第一溶出成分**41a**から光学的に純粋なアルコール(–)-**40**を回収した後，(–)-camphanic acid chlorideを用いてエステル体**42**とした。**42**は結晶性が良く，X線解析に適したプリズム晶を与え，(–)-camphanic acidの絶対配置を内部標準としてアルコール部分の絶対配置を *S* と決定できた。次にアルコール(*S*)-(–)-**40**を Pd-C 存在下，$H_2NNH_2/H_2O$で還元して，光学的に純粋で，かつ絶対配置の明確な同位体置換キラル[CD(–)270.4]-(*S*)-$\alpha$-phenylbenzene-2,3,4,5,6-$d_5$-methanol（**39**）を得た。なお，エナンチオマーを識別するのに通常は D線での比旋光度$[\alpha]_D$の符号で表示するが，同位体置換によるキラル化合物で$[\alpha]_D$を測定するのは困難である。我々はこのような場合，CDの符号で表示することを提案している。その理由は，通常CDは微量でも精度良い測定が可能だからである。例えば，[CD(–)270.4]-(*S*)-**39** の表示は，270.4 nmに負のCDを示すエナンチオマーは *S* の絶対配置を持つことを示している。なお，同位体置換キラル化合物 **39** の CD スペクトルは精度良く測定できる[32)]。

以上の研究で最初から(–)-camphanic acidを不斉補助基として用い，光学分割ができればさらに好都合である。しかし，一般に(–)-camphanic acidの光学分割能力は小さく，例えば，アルコール**40**を分割することはできなかった。このように二つのキラル補助基を目的に応じて使い分ける必要がある場合もある。

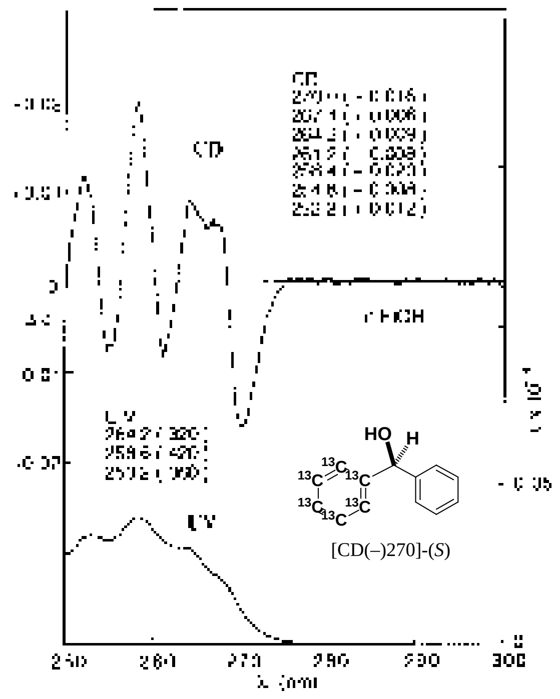



**図5**　(*S*)-$\alpha$-phenylbenzene(1,2,3,4,5,6-$^{13}C_6$)methanol（**43**）のエタノール中における UV と CD スペクトル

$^{13}C$置換体**43**の場合も全く同様に行うことができた[33)]。すなわち，(±)-4-bromo-$\alpha$-(phenyl-1,2,3,4,5,6-$^{13}C_6$)-benzenemethanol（**44**）を選び，その光学分割と絶対配置の決定を行った。その後，臭素原子を還元して希望する[CD(–)270]-(*S*)-$\alpha$-phenylbenzene(1,2,3,4,5,6-$^{13}C_6$)methanol（**43**）を得ることができた。同位体$^{12}C$と$^{13}C$のわずかな違いによるキラリティーであるにもかかわらず，$^{13}C$置換体**43**は明瞭なCDスペクトルを示す（**図5**）[33)]。

オルト置換 diphenylmethanol 類の場合も興味ある結果が得られた。(2-methoxyphenyl)phenylmethanol (**45**) は本方法で光学的に純粋なものを得, また絶対配置を決定できた[34]。(2-methylphenyl)phenylmethanol (**46**) はキラル触媒反応によって合成されたものであるが, その絶対配置については以前に不斉反応機構から推定されていた。パラ置換体の場合と同様に (±)-**46** を直接分割はできなかった。すなわち，この場合も水素原子とメチル基の識別は困難であった。そこでパラ置換体の場合と同様に (±)-(4-bromophenyl)-2′-methylphenylmethanol (**47**) の光学分割を試みたが, この場合も HPLC でのピークは一本であり分割できなかった。

そこで我々は少し遠回りの次の方法をとった[34-36]。容易に得られる (±)-(2-hydroxymethylphenyl)-phenylmethanol (**48**) を光学分割し，絶対配置を決定した後，**46** に誘導する戦略である。ジオール (±)-**48** にキラルジクロロフタル酸を１当量反応させると，第一級アルコールがエステル化されたジアステレオマー混合物が得られた。この場合，不斉補助基はアルコール部分のキラル中心から離れているにもかかわらず，シリカゲル HPLC できれいに分離できた。第二溶出成分 (–)-**49b** から単結晶を得，X線解析で絶対配置を *S* と決定できた。第一溶出成分 (*R*)-(–)-**49a** から数段階の反応を経て，希望する (*R*)-(–)-(2-methylphenyl)phenylmethanol (**46**) を得ることができた。以上の結果は従来報告されていた絶対配置が誤りであったことを示している[35]。このように反応機構から絶対配置を推定すると間違う場合もあり, 生成物についてはそれぞれ独立に絶対配置を決定することが望ましい。

本方法は種々のベンジルアルコール **52** ～ **55** に対しても有用である[37]。光学的に純粋なものの合成とともに絶対配置が明確に決定できており, 天然物合成のキラル合成素子としても有用と考えられる。

アトロープ異性体 **24** はナフタレン発色団を３個含むユニークな化合物である。その光学分割と絶対配置の決定も本方法を適用して行われた[27,28]。(±)-1,1′:4′,1″-ternaphthalene-2,2″-dimethanol (**24**) をキラルジクロロフタル酸でジエステルとし，シリカゲル HPLCで分離した：hexane/EtOAc = 2:1，$\alpha = 1.18$。hexane/EtOAc から再結晶すると第一溶出成分 (–)-**56a** は細かい針状晶を与えるのに対して，第二溶出成分 (+)-**56b** は大きな結晶を与えた。

一般にX線解析に適した単結晶は明瞭な面や縁をもつプリズム晶，柱状晶，厚みのある板状晶であることが多い。しかし, 得られた(+)-**56b** の結晶は三角翼をもつ飛行機に似た奇妙な形状をしており，単結晶であるとは思えなかった。それでも翼の部分を切り落とし，胴体部分をX線回折にかけると，驚くことに単結晶であることがわかった。さらに興味深いことに予備的に得られた格子定数から逆算した１非対称単位の式量は (+)-**56b** の分子量と一致しなかった。我々は (+)-**56b** はキラルジクロロフタル酸部分を含んでいるために１分子が１非対称単位であると考えていたので，当初は化合物の構造が間違っているのではないかと思った。しかし，注意深く検討すると，(+)-**56b** の分子の半分が１非対称単位に相当することがわかった。すなわち，(+)-**56b** は複雑なキラルジクロロフタル酸部分を含んでいるにもかかわらず，結晶中でも $C_2$ 対称構造を取っていることがわかった。絶対配置，すなわち３個のナフタレン発色団間のねじれは内部標準をもとに (a*S*,a*S*) と明確に決定できた。(a*S*,a*S*)-(+)-**56b** から不斉補助基を切り離し光学的に純粋なジオール (a*S*,a*S*)-(+)-**24** を得た。なお，X線解析から得られた絶対配置は，(+)-**24** にCD励起子キラリティー法を適用して得たものと一致している[27,28]。

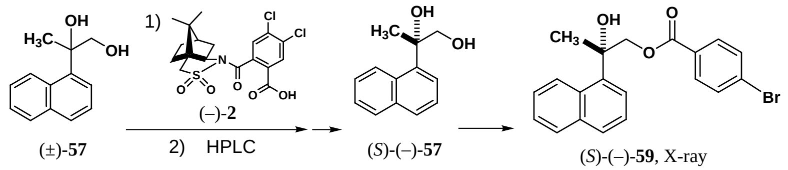



**図 6**　2-(1-naphthyl)propane-1,2-diol (**57**) の光学分割と絶対配置の決定

化合物2-(1-naphthyl)propane-1,2-diol（**57**）はウサギの体内での 1-isopropylnaphthalene のキラル代謝産物として得られたものである。しかし，その代謝産物は光学的に純粋でなく，また絶対配置も反応機構から経験的に推定されているだけであった。我々は(±)-**57** にキラルジクロロフタル酸を作用させ，相当するエステル体を得た[38]。この場合，もちろん第一級アルコール部位のみがエステル化される。ジアステレオマー混合物をシリカゲル HPLC にかけると明瞭に分離できた：hexane/EtOAc = 4:1，$\alpha$ = 1.3，*Rs* = 1.1。この場合，第三級アルコール部位を保護すると分離が悪くなるので，遊離の水酸基の存在が重要である。

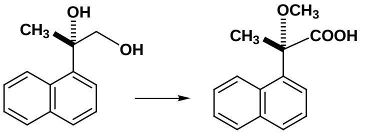
再結晶を種々試みたが，両ジアステレオマーとも固体にしかならなかった。そこで第一溶出成分 (–)-**58a** から光学的に純粋なジオール (–)-**57** を回収した後，4-bromobenzoate (–)-**59** に変換した（**図６**）。このものは再結晶できれいな単結晶を与え，臭素原子の異常分散効果に対して Bijvoet 対の強度測定を行い，絶対配置を明確に *S* と決定できた（**表４**）。

**表４**　(*S*)-(–)-2-(1-naphthyl)propane-1,2-diol 1-*p*-bromo-benzoate（**59**）の Bijveot 対，(hkl)反射と(hk-l)反射の構造因子の実測値と計算値およびその比 [a]

| h | k | l | \|Fo(hkl)\| [\|Fc(hkl)\|] | \|Fo(hk–l)\| [\|Fc(hk–l)\|] | \|Fo(hkl)\|/\|Fo(hk–l)\| [\|Fc(hkl)\|/\|Fc(hk–l)\|] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4 | 1 | 39.4 [35.4] | 32.1 [27.9] | 1.23 [1.26] |
| 1 | 5 | 1 | 39.3 [37.7] | 46.2 [42.2] | 0.85 [0.89] |
| 2 | 8 | 1 | 78.4 [74.1] | 73.8 [68.4] | 1.06 [1.08] |
| 4 | 1 | 1 | 102.6 [91.1] | 92.8 [84.6] | 1.11 [1.08] |
| 5 | 5 | 1 | 10.1 [11.3] | 20.2 [19.0] | 0.50 [0.59] |
| 2 | 1 | 2 | 162.2 [154.3] | 149.3 [143.6] | 1.09 [1.07] |
| 4 | 4 | 2 | 83.0 [81.0] | 90.7 [87.6] | 0.92 [0.92] |
| 5 | 6 | 2 | 71.0 [68.1] | 66.4 [62.6] | 1.07 [1.09] |
| 1 | 3 | 3 | 76.0 [74.9] | 83.6 [79.6] | 0.91 [0.94] |
| 2 | 1 | 3 | 75.8 [72.8] | 69.5 [66.6] | 1.09 [1.09] |
| 2 | 3 | 3 | 89.7 [86.5] | 99.6 [94.5] | 0.90 [0.90] |
| 2 | 5 | 3 | 80.9 [77.3] | 73.8 [69.4] | 1.10 [1.11] |
| 3 | 7 | 3 | 66.8 [63.6] | 73.2 [69.1] | 0.91 [0.92] |
| 5 | 4 | 3 | 40.0 [40.1] | 46.4 [45.6] | 0.86 [0.88] |
| 2 | 1 | 4 | 104.6 [99.5] | 98.0 [92.6] | 1.07 [1.07] |
| 2 | 10 | 3 | 49.4 [49.7] | 45.0 [43.7] | 1.10 [1.07] |
| 7 | 5 | 3 | 42.2 [40.9] | 36.3 [35.3] | 1.16 [1.16] |
| 4 | 4 | 4 | 80.9 [75.5] | 87.0 [80.7] | 0.93 [0.94] |

[a] Reflections satisfying | |Fo(hkl)| – |Fo(hk–l)| | > 10 σ(Fo) were selected, where σ(Fo) = [σcount$^2$ + (0.007 |Fo|)$^2$]$^{0.5}$.

我々はさらにジオール(*S*)-(–)-**57**から数段階の反応を経て，光学的に純粋な(*S*)-(+)-2-methoxy- 2-(1-naphthyl)propionic acid（**3**）を得ることができた（**図７**）[38]。我々は以下に述べるように，この新規カルボン酸もまた，光学分割と絶対配置の決定に強力であることを見いだしている[39-41]。なお，キラルフタル酸およびジクロロフタル酸についての研究成果は有機合成協会誌に解説している[42]。



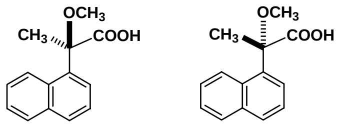

(*S*)-(–)-**57**　　(*S*)-(+)-**3**

**図７　新規キラルカルボン酸 MαNP acid の合成と絶対配置の決定**

## 7. 強力なアルコール光学分割能とNMR磁気異方性効果をもつ新規キラルカルボン酸 2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid（MαNP acid）の開発：光学分割と絶対配置決定への応用[40,41]

以上，述べたように我々は光学的に純粋な化合物の合成と，絶対配置のX線解析による明確な決定の両方に有用なキラルフタル酸およびジクロロフタル酸の開発と応用について述べた。しかし，**表 2** と**表 3** にあげた適用例を見ると，ほとんどの場合が芳香族系化合物である。では脂肪族系化合物に適用できる有用な方法はないのであろうか。

我々は最近, 上述した新規キラルカルボン酸2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid（MαNP acid）**3**が脂肪族第二級アルコール，とくに脂肪族鎖状アルコール類に対して驚異的な光学分割能を有し, **3**とアルコールから得られるジアステレオマーのNMR化学シフト値がナフチル基の磁気異方性効果により非常に大きくシフトすることを見い出した[38-41]。そのシフト値から，アルコールの絶対配置が決定でき，新 Mosher 法としての応用が可能である。さらに，カルボン酸 **3** は不斉中心が四級でありラセミ化が起こらないと言う利点を持つ。以上より，キラルカルボン酸 **3** は光学分割と絶対立体化学の決定が同時に行える強力なキラルシフト試薬であり，Mosher の MTPA，Trost の MPA，Riguera，Kusumi らの 2-NMA を凌駕し，天然物の絶対配置決定に有用である。




(*R*)-(–)-**3** (*S*)-(+)-**3**

**図 8　強力なアルコール光学分割能と**NMR**磁気異方性効果をもつ新規キラルカルボン酸** MαNP acids

今回，キラルカルボン酸 **3** の合成，X線解析による絶対配置の決定，キラルアルコールによるカルボン酸 **3** の光学分割ともとのアルコールの絶対配置の決定，NMR と CD スペクトルによるエステルの絶対配置と立体配座解析, キラルカルボン酸を用いたアルコールの光学分割と絶対配置の決定，分離したジアステレオマーより光学純度 100% のキラルアルコールの回収，この方法の各種アルコールへの応用などについて解説する。

## 8. MαNP acid (3) の簡便合成と (–)-menthol による驚異的光学分割[40]

光学活性MαNP acid **3**の大量合成のために，ラセミカルボン酸 **3** の簡便合成と光学分割を行った（**図 9**）。光学分割には天然の (1*R*,3*R*,4*S*)-(–)-menthol と縮合させ，得られた diastereomeric esters **63a**，**63b** の混合物を HPLC 分離する方法を試みた。

**図 10** に示したように，ジアステレオマー **63a**，**63b** は silica gel HPLC (hexane/EtOAc 10:1) で容易に分離できた。その分離は $\alpha = 1.83$, $Rs = 4.55$ と非常に大きく，驚異的である。すなわち，acid **3** はアルコール類のキラル識別能力に非常に優れている。各 diastereomers **63a**，**63b** の絶対配置を決定するために，加溶媒分解して光学的に純粋な acid **3** を得た。methyl ester に変換後，先にX線結晶解析によって絶対配置の決定された標品と CD スペクトルを比較して絶対配置を確実に決定した。すなわち，第一および第二溶出成分の絶対配置は (*S*)-(–)-**63a**，(*R*)-(–)-**63b** と決定された。

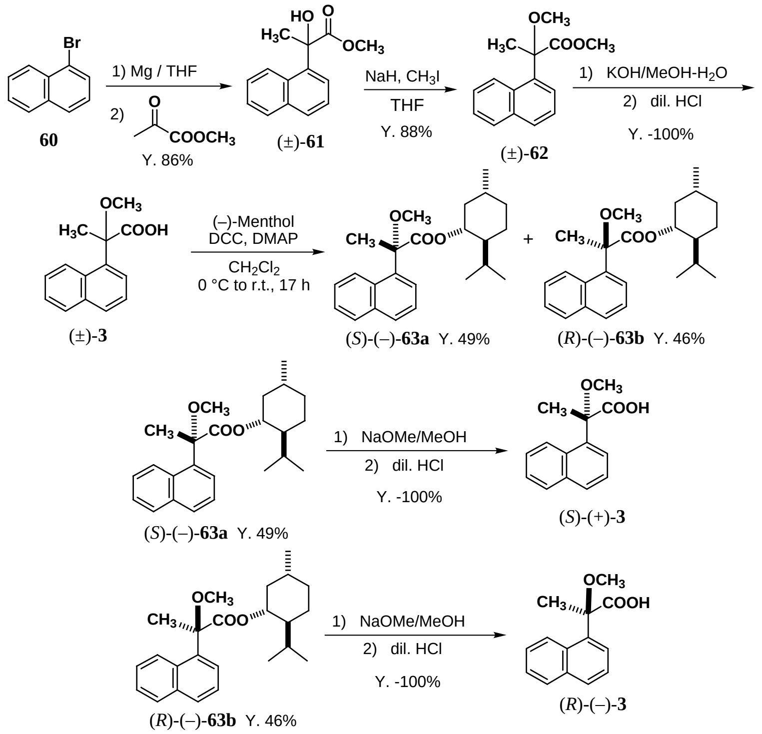



図9　新規キラルカルボン酸 MαNP acids の簡便合成と光学分割

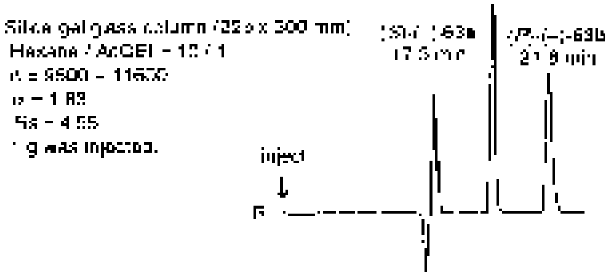



図 10　MαNP acid menthol esters の HPLC 分離

## 9．　二級アルコールの絶対配置決定のための NMR 磁気異方性法（新 Mosher 法）としての適用とセクター則[40,41)]

先の絶対配置決定法とその評価の項で述べたように，最近，良く使用される相対的方法として NMR の磁気異方性効果を用いた方法があり，キラル有機化合物の絶対構造研究に有用である。特にキラル第二級アルコールの場合には Advanced Mosher 法として重宝されている[10-13)]。Mosher 試薬 MTPA や，Trost 試薬 MPA の場合，フェニル基が大きな環電流による磁気異方性効果を示し，アルコール部分の化学シフトに影響を及ぼす。(*R*)- および (*S*)- カルボン酸を用いたエステルの化学シフトの差から絶対配置を決定できるというものである。我々は MαNP acid **3** とアルコールから得られるジアステレオマーの NMR 化学シフト値がナフチル基の磁気異方性効果により，MTPA や

MPA よりも非常に大きくシフトすることを見い出した[40,41]。そのシフト値から，アルコールの絶対配置が決定でき，NMR磁気異方性試薬としての応用が可能である。さらに，カルボン酸 **3** は不斉中心が四級でありラセミ化が起こらないと言う利点を持つ。以上より，MosherのMTPA，Trost の MPA，Riguera，Kusumi らの 2-NMA を凌駕し，天然物の絶対配置決定に有用である。

さて各種 NMR 法（$^{1}$H，$^{1}$H-$^{1}$H COSY，$^{13}$C，$^{1}$H-$^{13}$C COSY，HMBC）から diastereomers **63a**，**63b** の全ピークの帰属を行った（**図 11a**）。ester **63b** では isopropyl のプロトンが，ester **63a** では H-2 のプロトンが大きな高磁場シフトを示す。これはナフチル基の磁気異方性効果によることは明白である。

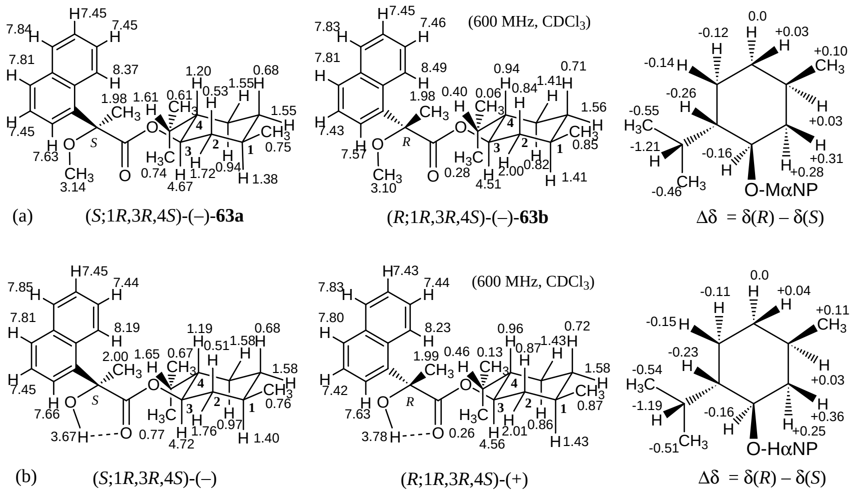



**図 11**　MαNP および HαNP acid menthol esters の NMR データ

さて，NMRの磁気異方性効果から絶対配置を決定するためには，各ジアステレオマーの優先立体配座の決定が前提である。カルボン酸部分とメントール部分の絶対配置は既に決定されているから，NMR データの磁気異方性効果を満足する安定立体配座は図示したように決定される（**図 11**）。すなわち，この系の安定配座ではmethoxyl基の酸素原子とester carbonyl基の酸素原子が *syn* である。これはMPA エステルの*syn*配座と同じである。この配座が優位であることは**図11b** に示した 2-hydroxy-2-(1-naphthyl)propionate menthol esters の NMR データとの比較からも支持される。この誘導体では三級水酸基は ester carbonyl 基の酸素原子と分子内水素結合していることは NMR での化学シフトおよび IR スペクトルのデータから明らかである。すなわち，水酸基と ester carbonyl基の酸素原子は*syn*の立体配座をとる。ここで誠に興味あるデータが得られた：**図11a** と **11b** に示したように，menthol の 2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid (MαNP acid) ester と 2-hydroxy-2-(1-naphthyl)propionate estersのNMR化学シフト値が各ジアステレオマーでほとんど同じである。と言うことは menthol の MαNP acid ester の両ジアステレオマーとも，methoxyl 基の酸素原子と ester carbonyl 基の酸素原子が *syn* の優先安定立体配座をとることを示している。以上のことから，磁気異方性効果が十分に説明できる。

MPA 法に倣って，NMR の $\Delta\delta = \delta(R,X) - \delta(S,X)$ 値から絶対配置決定のセクター則を求めることができる：すなわち，絶対配置 (*X*) をもつキラルアルコールに対して，(*R*)-MαNP acid および (*S*)-MαNP acid をそれぞれ反応させ，エステル (*R,X*) と (*S,X*) をつくる。各エステルの NMR 測定（二次元スペクトルを含む）から，アルコール部分の全てのプロトンの帰属を行う。各プロトンに対して $\Delta\delta = \delta(R,X) - \delta(S,X)$ 値を計算する。**図 12** のセクター則に示したように MαNP 基を手前の下，アルコールのメチンプロトンを奥の下に置き，正の Δδ 値をもつ置換基 $R_1$ を右側に，負の

Δδ 値をもつ置換基 $R_2$ を左側に置く。これによりキラルアルコールの絶対配置を決定できる。以上が MαNP acid を用いた磁気異方性法の概要である。

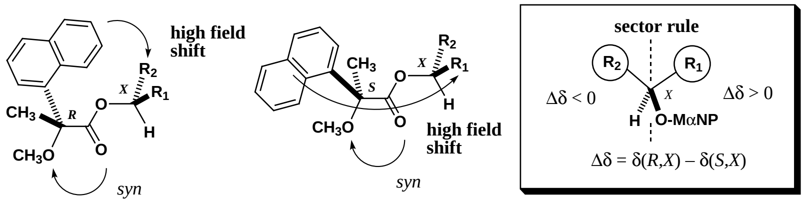



**図 12**　MαNP esters **の優先安定立体配座と** NMR Δδ **値のセクター則**

このキラルカルボン酸 MαNP の磁気異方性効果は従来のカルボン酸よりも格段に大きい（**図 13**）。例えば, Mosher の MTPA[10)]（**図 13 (b)**）の約 4 倍, Trost の MPA[12)]（**図 13 (c)**）の約 2 倍, Riguera, Kusumi らの 2-NMA[10,11)] の約 2 倍であり，天然物の絶対配置決定により効果的である。

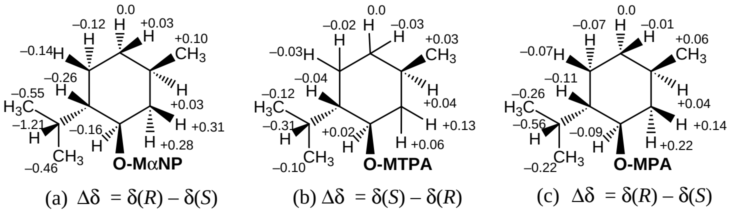



**図 13**　**各キラルカルボン酸エステルの** NMR Δδ **値の比較**

いくつかのアルコールへの適用例を**図 14** に示す。

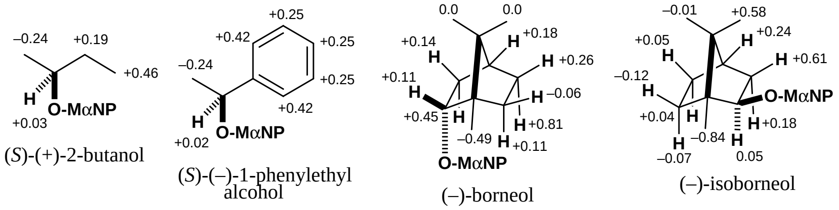



**図 14**　MαNP acid **法による** NMR Δδ **値と絶対配置**

## 10.　MαNP acidを用いた各種アルコール類の光学分割と絶対配置の同時決定[41)]

MαNP acidのもう一つの驚異的な能力は, アルコールのキラル識別に特に優れている点である。例えば上述したように，MαNP acid の光学分割には天然のメントールとのエステルを合成し，そのシリカゲル HPLC 分離が有効であった。MαNP acid は，**図 14** に示した他のキラルアルコールでも分割できた。以上のことは，逆に言えば，光学的に純粋な MαNP acid を用いればアルコールのラセミ体の光学分割ができることを論理的に示す。実際，光学的に純粋な MαNP acid (*S*)-(+)-**3** を用いて，種々のアルコールの光学分割に成功した。その代表例を**図 15** に示した。

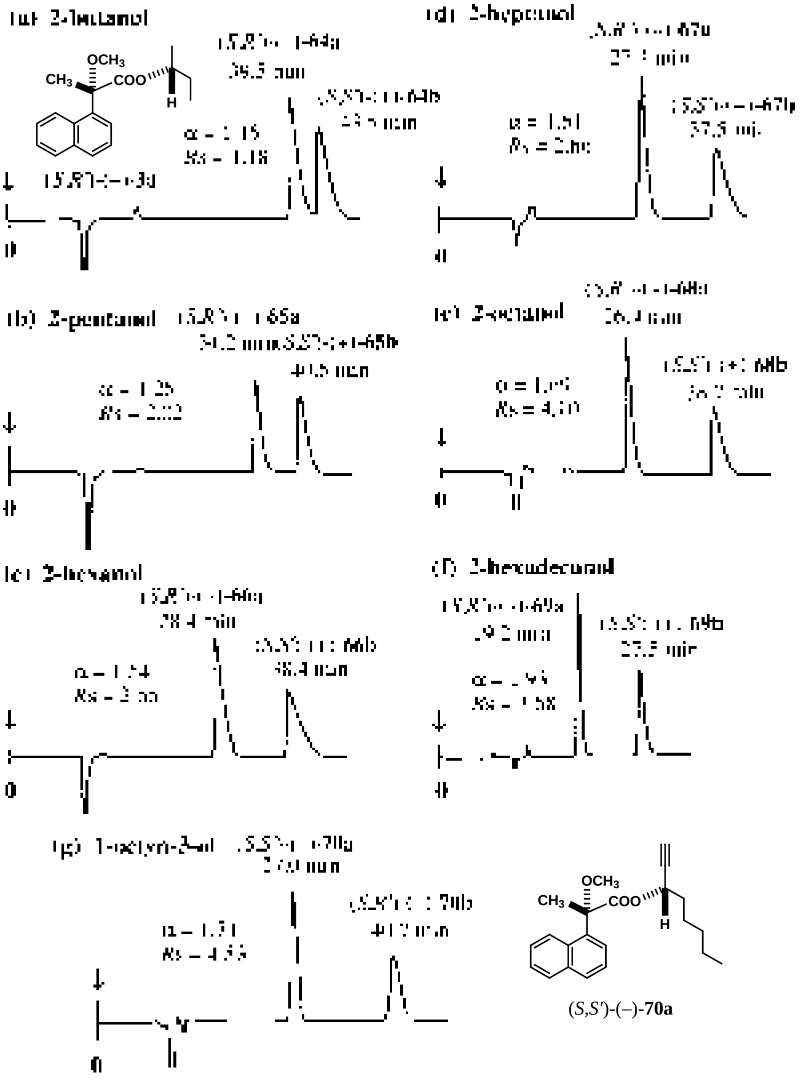



**図 15　脂肪族アルコールの** (*S*)-(+)-MαNP **エステルのジアステレオマーのシリカゲル** HPLC **(22 $\phi$ × 300 mm,** hexane/EtOAc **20:1)による分離**

新規キラルカルボン酸 MαNP acid **3** はアルコールに対して驚異的な分割能力を示している。例えば，2-butanol の場合でも分離係数 $\alpha$ = 1.15，分離度 *Rs* = 1.18 とベースライン分離を示している（**図 15**）。この場合，キラルカルボン酸 **3** はメチル基とエチル基という最も小さな差を明瞭に識別していることになる。一般に，不斉合成などの適用しにくい脂肪族アルコールに対して，この方法は大きな分割能力を示しており，実用的方法として優れている。

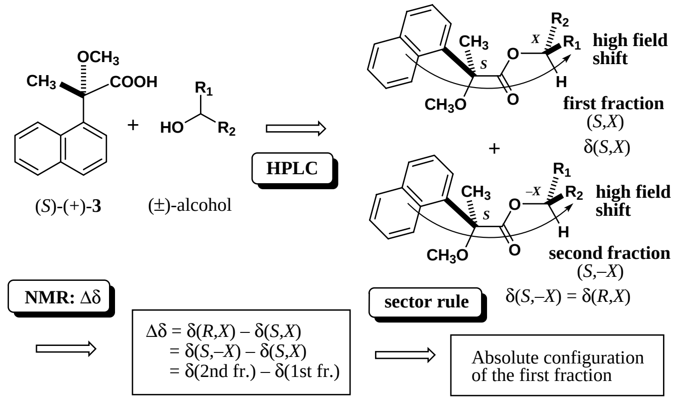



**図 16　アルコールの (*S*)-(+)-MαNP による光学分割と NMR Δδ 法による第一溶出成分の絶対配置決定**

では，次に絶対配置はどのようにして決定されるのであろうか。分離した各ジアステレオマーの絶対配置は，上述の NMR 磁気異方性セクター則を応用して決定できる。その一般的方法を**図 16** に示した。MαNP acid (*S*)-(+)-**3** を用いてラセミのアルコールをエステル化し，HPLC 分離する。第一溶出成分の絶対配置を (*S*,*X*) とする。ここで *S* は MαNP acid の絶対配置，*X* はアルコール部分の絶対配置である。すると第二溶出成分の絶対配置は (*S*,–*X*) で表される。ここで –*X* は *X* と反対の絶対配置を示す。Δδ値の元来の定義はΔδ ＝δ(*R*,*X*) – δ(*S*,*X*)であり，この値を求めるためにはδ(*R*,*X*)が必要であるが，この場合は直接は得られない。しかし，エステル (*R*,*X*) と (*S*,–*X*) は互いにエナンチオマーであり，その NMR 化学シフトは必然的に等しい：δ(*R*,*X*) = δ(*S*,–*X*)。ゆえに，Δδ ＝δ(*R*,*X*) – δ(*S*,*X*) ＝δ(*S*,–*X*) – δ(*S*,*X*) = δ(2nd fr.) – δ(1st fr.) となる。すなわち，第二溶出成分の化学シフトから第一溶出成分の化学シフトを差し引くことによりΔδ値を求め，第一溶出成分の絶対配置 *X* を決定できる。いくつかの例を**図 17** に示した。得られた Δδ 値は右に正のものが，左に負のものがきれいに分布している。以上のことから，第一溶出成分の絶対配置を決定できた。なお，MαNP acid (*R*)-(–)-**3** を用いた場合は，Δδ = δ(1st fr.) – δ(2nd fr.) となるので注意しなければならない。

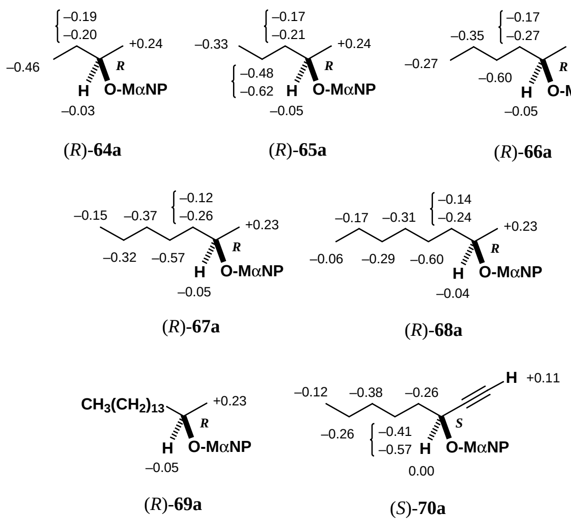
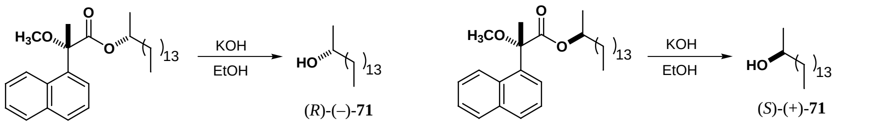



**図 17　(*S*)-(+)-MαNP acid を用いた NMR Δδ 法による第一溶出成分のアルコール部分の絶対配置決定：実測 Δδ 値**

次は 光学的に純粋なアルコールの生成とキラルカルボン酸**3**の回収である。HPLC分離したエステルを加溶媒分解して，光学的に純粋なアルコールを得ることができる（**図18**）。またキラルカルボン酸**3**を回収して，リサイクルできる。

さてこれらの生成物の光学純度はどうであろうか。我々の用いたHPLC分離では両ジアステレオマーは完全に分離しているから，光学的に純粋である。但し，用いたMαNP acidが光学的に純粋であることが前提である。我々のMαNP acidは天然の(–)-mentholを用いて光学分割したものであり，用いた(–)-mentholの光学純度は100%であることを，キラルガスクロマトグラフィーで確認してある。




(*S*,*R*)-(–)-**69a**　(*R*)-(–)-**71** Y. 84% [α]D27 –5.2° (*c* 1.55, CHCl3)　(*S*,*S*)-(+)-**69b**　(*S*)-(+)-**71** Y. 98% [α]D27 +5.0° (*c* 1.56, CHCl3)

**図 18　光学的に純粋なアルコールの回収**

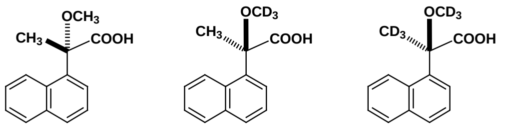
以上に示したように，MαNP acid **3**は炭素，水素，酸素のみでできた通常の単純な有機化合物であり，ヘテロ原子を含まないにもかかわらず，非常に優れた光学分割能力を示す。また，磁気異方性でもMosherのMTPA，TrostのMPAを凌駕しており，今後の展開が期待される。

## 11.　NMRあるいはMSスペクトルを用いたジアステレオマー法による鏡像体過剰決定[43)]

さて，上述したようにキラル分子化学の重要性が高まっている中で，不斉合成や酵素反応によるキラル生成物の鏡像体過剰あるいは光学純度はどのようにして決定されているのであろうか。鏡像体過剰（enantiomeric excess：% ee）は以下のように定義される。

$$\% \text{ ee} = 100\{|(R) - (S)|\}/\{(R) + (S)\} \qquad \textbf{(1)}$$

我々は上述のように，新規の磁気異方性キラル試薬 MαNP acid **3**（**図19**）がキラルアルコール類の$^{1}$H NMRによる絶対配置決定に非常に有効であることを発表している[38-41)]。




(*S*)-(+)-**3**　(*R*)-(–)-**3**-*d*3　(*R*)-(–)-**3**-*d*6

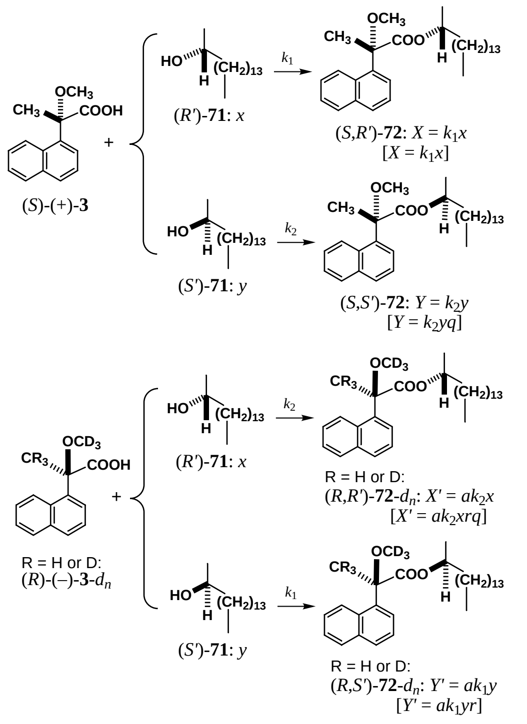
**図 19　新規 MαNP acid とその重水素置換体**

上述したように，このカルボン酸の最大の特徴はラセミのアルコール類，特に脂肪族鎖状アルコール類の光学分割に偉力を発揮することである。例えば，ラセミの2-hexadecanol (±)-**71**をカルボン酸 (*S*)-(+)-**3**でエステル化し，得られたジアステレオマー混合物はシリカゲルHPLC（hexane/EtOAc 20:1）で容易に分離できる（分離係数 $\alpha$ = 1.93, 分離度 $Rs$ = 3.68）。得られた第一および第二溶出エステルを加水分解することにより，光学的に純粋な2-hexadecanol **71**を容易に得ることが出来る。以上に挙げたキラルカルボン酸（MαNP acid **3**）の特徴から我々は最近，$^{1}$H NMRあるいはMSを用いた新しい鏡像体過剰決定法を開発した[43)]。

さて，キラル化合物の光学純度あるいは鏡像体過剰（% ee）を決定する方法として種々の方法がある。1）比旋光度 $[\alpha]_D$ あるいはCDの強度を，光学的に純粋なものと比較する方法。2）キラル固定相を用いたHPLCあるいはGCによって分離する方法[44]。3）キラル有機金属シフト試薬を用いて $^1$H NMRで検出する方法[45]。4）キラル誘導体化試薬によって誘導したジアステレオマーのHPLCにより分離，あるいは $^1$H NMRにより検出する方法[46]。5）キラル誘導体化試薬あるいはキラル包接化合物を用いてMSスペクトルで検出する方法[47-50]。6）速度論的光学分割を積極的に用いる方法[51]。以上，多様な方法があるが，それぞれ長所と短所を持っている。例えば，いくつかの場合には，光学的に純粋な化合物のデータが必要であったり，あるいは% ee既知のサンプルを用いて検量線を作成することが求められる。また，他の場合には検出ピークが幅広になり，ピーク強度決定の誤差が大きくなることもある。

キラル誘導体化試薬によってジアステレオマーを合成する方法では，速度論的光学分割が必ず付随するので，その効果を如何に見積もるかが本質的な問題となる。もし，誘導体化反応が100%の収率で進行するならば，この速度論的光学分割の効果は除外できる。しかし，収率100%の反応は実際には困難である。他方，速度論的光学分割を積極的に用いる方法では近似式を使用し，また検量線を用いる場合が多い。あるいは極端な場合には，キラル誘導体化試薬の両エナンチオマーを反応させて収率に差がない事を示して，鏡像体過剰（% ee）を決定している場合もある。このようにジアステレオマーを用いる方法では，常に速度論的光学分割の効果に悩まされて来たのが実情である。しかしながら，以下に解説するように我々は最近，ジアステレオマー法でありながら，速度論的光学分割の効果を完全に除去した% eeの決定法の開発に成功した[43]。この方法では $^1$H NMRあるいはMSスペクトル法を用いており，特にMSの場合は検出が鋭敏な点も特徴である。

## 12.　本方法の原理と手順：速度論的光学分割因子の完全除去




この% ee決定法の原理と手順を2-hexadecanol **71** を例にして解説する。**図20** に示したように MαNP acid (*S*)-(+)-**3** とその重水素置換体MαNP acid (*R*)-(–)-**3**-$d_3$ の約1:1の混合物をキラルアルコール **71**（0-100 % ee）と反応させ，生成物としてエステルのジアステレオマー混合物を得る。

**図20**　$^a$ $n$ = 3 **あるいは** 6**。パラメーター** $k_1$ **と** $k_2$ **は速度論的光学分割の因子を含んだ比例係数。パラメーター** $a$ **は重水素体** (*R*)-(–)-1-$d_n$ **の存在比および誘導体化反応における同位体効果を表す係数。［　］内の式は** MS **スペクトルに対するものであり，パラメーター** $q$ **および** $r$ **はそれぞれジアステレオマーおよび重水素体のイオン化効率の係数。**

アルコール ($R'$)-**71** の組成を $x$，($S'$)-**71** の組成を $y$ とおく。ここで $x + y = 1$ である。同様に得られたエステル体の組成を以下のように定義する：($S,R'$)-**72**, $X$；($S,S'$)-**72**, $Y$；($R,R'$)-**72**-$d_3$, $X'$；($R,S'$)-**72**-$d_3$, $Y'$。そうすると得られたエステルの量は次のように表される：$X = k_1x$, $Y = k_2y$, ここで $k_1$, $k_2$ は速度論的光学分割の因子を含んだ比例係数である（これらは速度定数ではないことに注意して欲しい）。エステル ($S,S'$)-**72** と ($R,R'$)-**72**-$d_3$ は互いにエナンチオマーの関係にあるので，同じ比例係数 $k_2$ を使用できる。このため ($R,R'$)-**72**-$d_3$ の量 $X'$ は次のように表される：$X' = ak_2x$, ここで $a$ は重水素体 ($R$)-(–)-**3**-$d_3$の存在比および誘導体化反応における同位体効果を表す係数である。残りのエステル体 ($R,S'$)-**72**-$d_3$ の量 $Y'$ も同様の式で表される：$Y' = ak_1y$。

次に比 $X/Y'$ を取ると，これらは**式（2）**に示したように簡単化される。

$$X/Y' = (k_1x)/(ak_1y) = (1/a)x/y \qquad (2)$$

すなわち，速度論的光学分割の効果を表す比例係数$k_1$は消去される。同様に係数$k_2$も消去される。

$$X'/Y = (ak_2x)/(k_2y) = (a)x/y \qquad (3)$$

**式（2）**と**式（3）**の積を取ると**式（4）**のようになる。

$$(X/Y')(X'/Y) = [(1/a)x/y][(a)x/y] = (x/y)^2$$
$$= [(1st,M)/(1st,M+3)][(2nd,M+3)/(2nd,M)] \qquad (4)$$

すなわち，ここで重水素体($R$)-(–)-**3**-$d_3$の存在比および誘導体化反応における同位体効果を表す係数 $a$ も消去され，アルコールの組成比 ($x/y$) の二乗に等しくなる。

さて上に述べたように，これらのジアステレオマー混合物はシリカゲルHPLCで容易に分離できる（22$\phi$ × 300 mm，hexane/EtOAc 20:1）（**図 21**）。第一溶出成分はエステル ($S,R'$)-**72** と ($R,S'$)-**72**-$d_3$ を含んでおり，その存在比 ($X/Y'$) = [(1st,M)/ (1st,M+3)] は $^1$H NMR におけるメトキシ基とメチル基のピーク強度から算出できる。すなわち，メトキシ基の強度は $X$ に相当し，メチル基の強度は $X + Y'$ に相当する。同様の方法は($S,S'$)-**72**と($R,R'$)-**72**-$d_3$を含んだ第二溶出成分にも適用でき，その存在比($X'/Y$) = [(2nd,M+3)/(2nd,M)]も $^1$H NMRから求められる。実測された存在比を**式（4）**に代入すると，$(x/y)^2$ が得られる。$x + y = 1$ であるから，アルコール **71** の鏡像体過剰% ee を決定できる。以上が本方法の原理である。

## 13.　$^1$H NMR による % ee の決定の実際

重水素化カルボン酸 ($R$)-(–)-**3**-$d_3$はmethyl 2-hydroxy-2-(1-naphthyl)propionate を $CD_3I$（D 含量 >99.5 atom %）でメチル化した後，加水分解し，さらに(–)-mentholでの光学分割によって得られる。キラルカルボン酸の混合物（($S$)-(+)-**3** と ($R$)-(–)-**3**-$d_3$, 比 1:0.987, 合計 8.1 mg, 0.0349 mmol）をキラルアルコールの検体2-hexadecanol（**71**，9.237 mg, 1.09 × 0.0349 mmol, 60.9% ee：($R$)-体と($S$)-体の重量から計算）と反応させると，エステルのジアステレオマー混合物が得られる。これをシリカゲルHPLC（hexane/EtOAc 20:1）で分離する（**図 21**）。

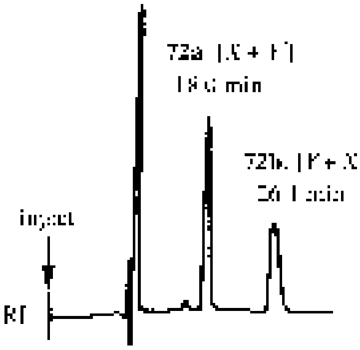


**図 21　ジアステレオマー混合物 72 の** HPLC **分離：シリカゲル－ガラスカラム** (22$\phi$ × 300 mm)**:** hexane/EtOAc = 20/1; n = 9500 ~ 11600; $\alpha$ = 1.96; $Rs$ = 4.15.

第一溶出成分の $^1$H NMR からエステル (*S,R'*)-**72** と (*R,S'*)-**72**-$d_3$ の存在比を次のように決定できた：$X = 1.00$，$Y' = 0.22$，$X/Y' = 4.54$。同様に第二溶出成分からエステル (*S,S'*)-**72** と (*R,R'*)-**72**-$d_3$ の存在比を決定できた：$Y = 1.00$，$X' = 3.60$，$X'/Y = 3.60$。積 $(X/Y')(X'/Y) = 16.3636$，よって $x/y = 4.045$ となる。$x + y = 1$ であるから，$x = 0.8017$，$y = 0.1982$ となり，鏡像体過剰は 60.4% ee と決定された。この値は重量から計算された 60.9% ee と良く一致している。

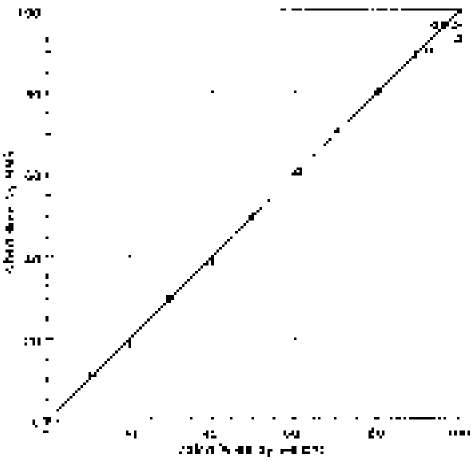


**図 22** $^1$H NMR **法によって決定した** % ee **と重量から計算した値との比較：**(*R*)-2-hexadecanol **71** > (*S*)-**71**。

この方法を 10 個のテスト試料（0-90% ee）に適用したところ，**図 22** に示したように $^1$H NMR によって決定した % ee は重量から計算した値と非常に良く一致した：平均誤差 ±0.4% ee；最大誤差 1.3% ee。以上の結果はここで開発した本方法の原理が成立することを明瞭に示している。しかしながら，より高い鏡像体過剰（92-100% ee）を持つ 5 個のテスト試料に適用したところ誤差が大きくなった：平均誤差 ±1.2% ee；最大誤差 6.3% ee。これは $^1$H NMR において弱いピークの強度を測定する際の検出限界によるものと考えられる。これらの点を克服するために，我々は次に $^1$H NMR よりも鋭敏な MS スペクトルを用いることとした。

## 14.　MS スペクトルによる % ee の決定と実際

MSスペクトルではジアステレオマーや重水素置換体で，イオン化効率が異なると考えられる。そこで各エステル体に対して，次のようにイオン化効率 ( $f$ ) を定めた：(*S,R'*)-**72** に対して $f = 1$, $X = k_1x$；(*S,S'*)-**72** に対して $f = q$, $Y = k_2yq$；(*R,S'*)-**72**-$d_n$（$n = 3$ あるいは 6）に対して $f = r$, $Y' = ak_1yr$；(*R,R'*)-**72**-$d_n$（$n = 3$ あるいは 6）に対して $f = rq$, $X' = ak_2xrq$, ここで係数 $q$ はジアステレオマー構造変化に対する相対的イオン化効率であり，係数 $r$ は重水素置換体に対する相対的イオン化効率を表している。

比 $X/Y'$を取ると，**式 (2)** は次のように変形される。

$$X/Y' = (k_1x)/(ak_1yr) = (1/ar)x/y \qquad (2')$$

同様に**式 (3)** は次のようになる。

$$X'/Y = (ak_2xrq)/(k_2yq) = (ar)x/y \qquad (3')$$

よって**式(4)**は次のように変形される。

$$(X/Y')(X'/Y) = [(1/ar)x/y][(ar)x/y] = (x/y)^2$$
$$= [(1st,M)/(1st,M+n)][(2nd,M+n)/(2nd,M)] \qquad \mathbf{(4')}$$

すなわち，イオン化効率に対する係数もすべて消去されるので，全く同じスキームがMSスペクトルにも適用される。

このMSスペクトルによる% ee決定法は原理的には，重水素３置換体MαNP acid (*R*)-(–)-**3**-$d_3$ にも適用できる。しかしながら，MSスペクトルにおける３質量単位の違い（M+3 vs. M）は天然由来の同位体ピークとの重なりを避けるのに十分ではない。それゆえ，重水素３置換体(*R*)-(–)-**3**-$d_3$ を用いて行った場合，

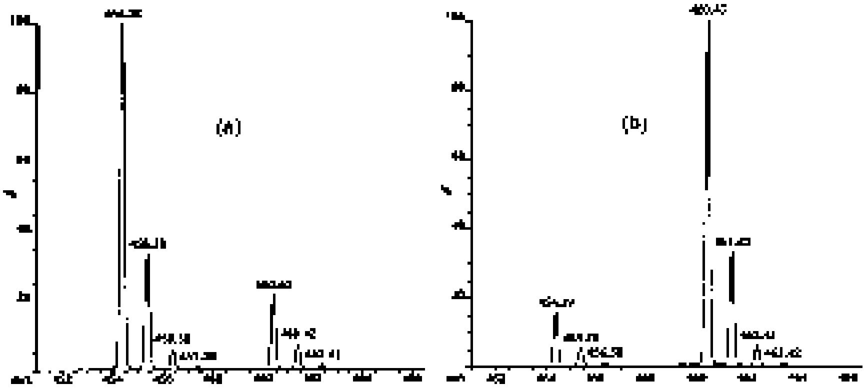


**図 23**　2-hexadecanol (69.77% ee) MαNP **エステルの** MS **スペクトル：**JEOL, JMS GCmate II, EI 40 eV; **(a) 第一溶出成分，**(*S,R'*)-**72 と** (*R,S'*)-**72**-$d_6$ **を含む; (b) 第二溶出成分，**(*S,S'*)-**72 と** (*R,R'*)-**72**-$d_6$ **を含む。**

いくつかの補正をせざるを得なかった。バックグラウンド補正，天然同位体ピークとの重なり補正，重水素含量補正，ラセミ体に対する補正を行うと良い一致が得られた：平均誤差 ±0.7% ee; 最大誤差 1.9% ee。しかしながら，これらの補正は実際の適用には煩雑であり，実用的ではない。それゆえ，我々は次に重水素６置換体 (*R*)-(–)-**3**-$d_6$ を用いることとした（**図 20**，R = D，*n* = 6）。

重水素６置換体(*R*)-(–)-**3**-$d_6$は，ethyl 2-(1-naphthyl)-2-oxoacetateに対する$CD_3I$（D含量 >99.5 atom %）を用いたGrignard反応，引き続き得られたethyl 2-hydroxy-2-(1-naphthyl)propionate-$d_3$ の$CD_3I$（D含量 >99.5 atom %）を用いたメチル化反応，加水分解，および(–)-mentholでの光学分割によって光学的に純粋なものを得ることができる。この重水素６置換体(*R*)-(–)-**3**-$d_6$では，MSスペクトルにおける６質量単位の違い（M+6 vs. M）により，天然由来の同位体ピークとの重なりは完全に無視できる。

キラルカルボン酸(*S*)-(+)-**3**と重水素６置換体(*R*)-(–)-**3**-$d_6$との混合物（比 1:0.994）をテスト検体2-hexadecanol（**71**，69.77% ee：(*R*)-体と(*S*)-体の重量から計算）と上述した同じ条件で反応させ，エステルのジアステレオマー混合物を得た。これをシリカゲルHPLC（hexane/EtOAc 20:1）で分離し，第一溶出成分と第二溶出成分を得た。第一溶出成分のMSスペクトル（**図 23**）からエステル(*S,R'*)-**72** ($M^+$ *m/z* 454)と(*R,S'*)-**72**-$d_6$ ($M^+$ *m/z* 460)の存在比をバックグラウンド補正して次のように決定できた：$X = 52.284$, $Y' = 11.221$, $X/Y' = 4.6594$。同様に第二溶出成分からエステル(*S,S'*)-**72** ($M^+$ *m/z* 454)と(*R,R'*)-**72**-$d_6$ ($M^+$ *m/z* 460)の存在比を決定できた：$Y = 8.607$，$X' = 55.278$，$X'/Y = 6.4224$。故に積 $(X/Y')(X'/Y) = 29.9245$，よって $x/y = 5.4703$ となった。$x + y = 1$ であるから，$x = 0.845448$，$y = 0.1545529$ となり，鏡像体過剰は69.09% eeと決定された。この値は重量から計算された69.77% eeと良く一致している。

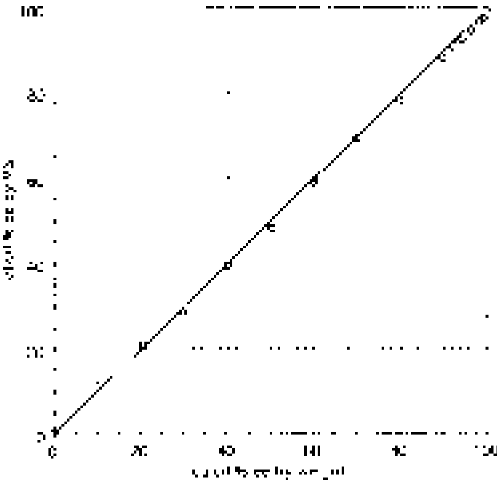


**図 24**　MS **スペクトル法によって決定した** % ee **と重量から計算した値との比較：**(*R*)-2-hexadecanol **71** > (*S*)-**71。**

このMSスペクトルを用いた方法を15個のテスト試料（0-100% ee）に適用したところ，**図24**に示したようにMSによって決定した% eeは重量から計算した値と良く一致した：平均誤差 ±1.08 % ee；最大誤差 1.79% ee。$^{1}$H NMRの場合と異なって，90-100% eeの領域でも直線性を維持している。このように$^{1}$H NMRよりも格段に高感度なMSスペクトルを用いることにより，全領域で適用できることがわかった。また，この方法はMSスペクトルを用いるので微量のサンプルにも適用できる。なお，本解説では(*R*)-2-hexadecanol **71** > (*S*)-**71**の場合を扱ったが，(*S*)-**71** > (*R*)-**71**の場合も全く同様に扱うことができる。

以上，我々はジアステレオマー法でありながら，速度論的光学分割の因子を完全に排除した新しい% ee決定法の開発に成功した[43]。この方法の特徴は，光学的に純粋な化合物のデータを必要とせず，また% ee既知のサンプルを用いた検量線の作成も不要である。もちろん速度論的光学分割効果のデータも必要ない。これらの優れた性質は，二つのジアステレオマーがHPLCで分離できるという事から導き出されている。現在，精度の更なる向上とアルコール系以外への適用を検討中である。なお，以上の研究成果は「化学と生物」誌に解説している[52]。

## 15.　おわりに

以上に示したように，我々はいくつかの新規不斉補助基，特にキラルカルボン酸類を開発し，ジアステレオマーHPLC法によるアルコール類の光学分割，X線結晶構造解析による絶対配置の決定，NMR磁気異方性効果を用いた絶対配置の決定，NMRあるいはMSスペクトルを用いた鏡像体過剰の決定など応用と展開を進めた。絶対配置の決定には内部標準を用いたX線結晶解析が最も優れていることは言うまでもない。しかし，全ての場合に理想的な単結晶が得られるとは限らない。このような場合，結晶化の必要ないMαNP acidを用いたNMR法が有効である。また，光学分割でもキラルジクロロフタル酸とMαNP酸は互いに相補的であり，一方で分割できないときは他の方法で分割できる場合が多い。多種多様なアルコール類の実験室レベル量の光学分割すなわち光学純度 100%のエナンチオマーの生成と絶対配置の決定には最も優れた方法である。

今後，種々の系への応用，大量の光学分割，鏡像体過剰の MS スペクトル決定における定量性の向上など本研究をさらに推進したいと考えている。なお，光学的に純粋なキラルMαNP acids (*S*)-(+)-**3** および (*R*)-(–)-**3** は東京化成工業株式会社から販売されている。さらに，その重水素置換体も市販の予定である。

以上の研究成果は，参考文献に記した当研究室の大学院生や職員を含め，多くの共同研究者諸氏の協力によるものであり，深く感謝する次第である。また文部科学省と日本学術振興会からの科学研究費支援に対して感謝する。

## 参考文献

1) J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. Van Bommel, *Nature*, **168**, 271 (1951).
2) N. Harada, K. Nakanishi, Circular Dichroic Spectroscopy - Exciton Coupling in Organic Stereochemistry, University Science Books, Mill Valley, Calif., and Oxford University Press, Oxford, 1983.
3) N. Harada, T. Soutome, S. Murai, H. Uda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1755 (1993).
4) N. Harada, T. Soutome, T. Nehira, H. Uda, S. Oi, A. Okamura, S. Miyano, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7547 (1993).
5) N. Harada, T. Hattori, T. Suzuki, A. Okamura, H. Ono, S. Miyano, H. Uda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1789 (1993).
6) T. Hattori, N. Harada, S. Oi, H. Abe, S. Miyano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1043 (1995).
7) F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, **140**, 43 (1987). F. Toda, Inclusion Compounds, Ed. J. L. Atwood, J. E. Davis, D. D. MacNicol, Oxford University Press, Oxford, **4**, 126-187 (1991). F. Toda, Advances in Supramolecular Chemistry, Ed. G. W. Gokel, JAI Press, London, **2**, 141-191 (1992).
8) F. Toda, K. Tanaka, I. Miyahara, S. Akutsu, K. Hirotsu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1795 (1994). F. Toda, K. Tanaka, C. W. Leung, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2371 (1994). F. Toda, K. Tanaka, M. Watanabe, T. Abe, N. Harada, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1495-1498 (1995).
9) 戸田芙三夫 , 有機合成化学協会誌 , **47**, 1118 (1990).
10) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4092 (1991). T. Kusumi, H. Takahashi, X. Ping, T. Fukushima, Y. Asakawa, T. Hashimoto, Y. Kan, Y. Inouye, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4397 (1994). T. Kusumi, H. Takahashi, T. Hashimoto, Y. Kan, Y. Asakawa, *Chem. Lett.*, 1093 (1994).
11) J. M. Seco, Sh. K. Latypov, E. Quinoa, R. Riguera, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2921 (1994). Sh. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.*, **60**, 504 (1995). J. M. Seco, Sh. K. Latypov, E. Quinoa, R. Riguera, *Tetrahedron*, **53**, 8541 (1997).
12) B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.*, **51**, 2370 (1986).
13) 大類　洋 , 有機合成化学協会誌 , **56**, 591 (1998). 福士幸治 , 日本農芸化学会誌 , **72**, 1345 (1998).
14) キラル分離の総説特集 , *J. Chromatogr. A*, **906**, 1-482 (2001). 山本智代 , 岡本佳男 , 膜 , **25**, 277 (2000). 小林良則 , 松山彰収 , 大西　敦 , ファインケミカル , **29**, 59 (2000).
15) R. N. Patel, Ed., “Stereoselective Biocatalysis”, Marcel Dekker, New York, 2000.
16) N. Harada, N. Ochiai, K. Takada, H. Uda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 495 (1977).
17) N. Harada, H. Ono, T. Nishiwaki, H. Uda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1753 (1991).
18) M. C. Weismiller, J. C. Towson, F. A. Davis, *Organic Syntheses*, **69**, 154 (1990).
19) T. Nehira, N. Harada, to be published.
20) S. Toyota, T. Miyasaka, Y. Matsumoto, T. Matsuo, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1680 (1994).
21) S. Toyota, T. Akinaga, H. Kojima, M. Aki, M. Oki, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11460 (1996).
22) S. Toyota, *Enantiomer*, **4**, 25 (1999).
23) N. Harada, T. Nehira, T. Soutome, N. Hiyoshi, F. Kido, *Enantiomer*, **1**, 35 (1996).
24) N. Harada, N. Koumura, M. Robillard, *Enantiomer*, **2**, 303 (1997).
25) N. Harada, N. Koumura, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7256 (1997).
26) S. Toyota, A. Yasutomi, H. Kojima, Y. Igarashi, M. Asakura, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 2715 (1998).
27) N. Harada, V. P. Vassilev, N. Hiyoshi, *Enantiomer*, **2**, 123 (1997).
28) N. Harada, N. Hiyoshi, V. P. Vassilev, T. Hayashi, *Chirality*, **9**, 623 (1997).
29) N. Harada, K. Fujita, M. Watanabe, *Enantiomer*, **2**, 359 (1997).
30) K. Fujita, N. Harada, to be published.
31) N. Koumura, N. Harada, to be published.
32) N. Harada, K. Fujita, M. Watanabe, *Enantiomer*, **3**, 64 (1998).

33) N. Harada, K. Fujita, M. Watanabe, *J. Phys. Org. Chem.*, **13**, 422 (2000).
34) S. Kuwahara, M. Watanabe, N. Harada, M. Koizumi, T. Ohkuma, *Enantiomer*, **5**, 109 (2000).
35) M. Watanabe, S. Kuwahara, N. Harada, M. Koizumi, T. Ohkuma, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2075 (1999).
36) H. Taji, N. Harada, to be published.
37) M. Kosaka, M. Watanabe, N. Harada, *Chirality*, **12**, 362 (2000).
38) S. Kuwahara, K. Fujita, M. Watanabe, N. Harada, T. Ishida, *Enantiomer*, **4**, 141 (1999).
39) A. Ichikawa, S. Hiradate, A. Sugio, S. Kuwahara, M. Watanabe, N. Harada, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 4075 (1999).
40) N. Harada, M. Watanabe, S. Kuwahara, A. Sugio, Y. Kasai, A. Ichikawa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 1249 (2000).
41) H. Taji, Y. Kasai, A. Sugio, S. Kuwahara, M. Watanabe, N. Harada, A. Ichikawa, *Chirality*, **14**, 81 (2002).
42) 原田宣之, 渡辺政隆, 桑原俊介, 小坂 仁, 有機合成化学協会誌, **59**, 985 (2001).
43) H. Taji, M. Watanabe, N. Harada, N. Naoki, Y. Ueda, *Org. Lett.*, **4**, 2699 (2002).
44) Y. Okamoto, K. Hatano, R. Aburatani, K. Hatada, *Chem. Lett.*, 715 (1989).
45) K. Kabuto, Y. Sasaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 670 (1987).
46) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973).
47) M. Sawada, H. Yamaoka, Y. Takai, Y. Kawai, H. Yamada, T. Azuma, T. Fujioka, T. Tanaka, *Int. J. Mass Spectrom.*, 193, 123 (1999). M. Sawada, Y. Takai, H. Iwamura, H. Yamada, S. Takahashi, H. Yamaoka, K. Hirose, Y. Tobe, J. Tanaka, *Eur. J. Mass Spectrom.*, **7**, 447 (2001).
48) J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1755 (1999).
49) G. Grigorean, J. Ramirez, R. H. Ahn, C. B. Lebrilla, *Anal. Chem.*, **72**, 4275 (2000).
50) Z.-P. Yao, T. S. Wan, K.-P. Kwong, C.-T. Che, *Anal. Chem.*, **72**, 5394 (2000).
51) E. L. Eliel, S. H. Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley Interscience: New York, 1994; Chapter 6.
52) 原田宣之, 田地宏美, 化学と生物, **40**, 827 (2002).

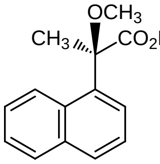
**執筆者紹介**　原田　宣之（はらだ のぶゆき）　**東北大学多元物質科学研究所　教授**

**［ご略歴］　1965年 東北大学理学部化学科卒業，1970年 東北大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了，理学博士。東北大学非水溶液化学研究所助手（1970～1975），コロンビア大学博士研究員（1973～1975），東北大学非水溶液化学研究所助教授（1975～1991），岡崎国立共同研究機構分子科学研究所客員助教授（1980～1982），（株）デュポン，中央研究所客員研究員（1987），東北大学反応化学研究所助教授（1992～1993），東北大学反応化学研究所教授（1993～2001）を経て，2001年より現職。日本化学会学術賞（1984），分子不斉研究機構** Molecular Chirality Award **（2000）受賞。**
**［ご専門］　天然物有機化学，構造有機化学，分子機械工学。**

## TCI 関連製品

### MαNP acids

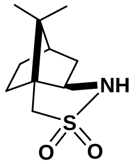
[2-Methoxy-2-(1-naphthyl)propionic Acid]




(*R*)-(–)-

(*R*)-(–)-　100mg 20,900 円 [M1366]
(*S*)-(+)-　100mg 20,900 円 [M1367]

### 10,2-Camphorsultam (2,10-)




(–)-

(–)-　1g 8,800 円 [C1325]
(+)-　1g 8,800 円 [C1324]