

NMRによる正しい構造解析に必要な知識と心掛け

NMRによる構造解析は ^1H と ^{13}C NMRの化学シフト値やスピン結合定数の解釈、2次元NMRの解析などによるが、何かを間違えると提案構造は正解構造と異なった結果になってしまう。最近の構造訂正に関する論文から幾つかの事例を題材に、なぜ最初の構造解析に間違いがあったのか、NMRデータのどこが着目すべき鍵なのか、正しい構造解析に必要な知識と心掛けについて解説する。

越 野 広 雪

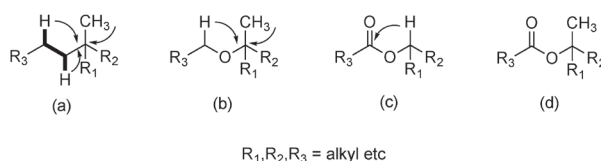
1 NMRによる構造決定の特徴

1.1 はじめに

NMR (Nuclear Magnetic Resonance, 核磁気共鳴) は応用範囲の広い非破壊分析で、有機化合物の低分子から高分子の構造解析、タンパク質や核酸などの生体高分子の構造解析や分子間相互作用の解析、メタボローム解析、定量分析、物性の解析など利用目的は多様である。ここでは溶液NMRを用いた有機化合物の構造解析に関連し、最近5年以内に構造訂正が報告された化合物に関して、最初の構造解析の際に何故間違ったのか、あるいは鍵になるデータに気がつかなかったのか考察を加えながら、正しい構造解析を行う為に必要な知識と心構えについて解説する。

1.2 NMRから得られる構造情報

NMRでは ^1H NMRの積分情報と ^{13}C NMRの信号の数と炭素種 (CH_3 , CH_2 , CH , C) の基本情報に加え、シフト値から官能基を推定することができれば、ある程度までは分子式の情報が得られる。スピン結合による2次元NMRの相関から ^1H - ^1H , ^1H - ^{13}C のスピンネットワークを解析し、部分構造を構築できる。スピン結合定数 (J 値) は2面角などの角度の影響を受けるので、立体化学の議論が可能である。NOE (Nuclear Overhauser Effect) は空間的に近いスピン間の双極子相互作用による距離情報を提供してくれ、立体化学の決定、立体配座の解析や結合関係の証明に有効である。NMRの測定法は多種多様であるが¹⁾、部分構造の結合を決定する際に汎用されているHMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation) について簡単に説明する。 ^1H と ^{13}C や多核とのロングレンジの相関を得る2次元NMRで、 ^1H - ^{13}C HMBCでは通常2結合と3結合の相関が観測され



$R_1, R_2, R_3 = \text{alkyl etc}$

図1 HMBCによる部分構造の結合

矢印はHMBCで観測される ^1H と ^{13}C のロングレンジ相関。(a) 4級炭素のある部分構造。(b) 一方が3級のエーテル。(c) 2級アルコールとのエステル。(d) 3級アルコールとのエステル。

る。芳香環や特殊な系では、4結合やそれ以上の遠隔位の相関も観測できる。4級炭素など水素の結合していない炭素との相関により部分構造の結合関係を明らかにできるので構造解析には不可欠な手法である。

図1の(a)では太線の部分はCOSYなどの ^1H - ^1H の相関で得られる部分構造で、メチル基の結合した4級炭素にHMBCの相関(^1H から ^{13}C への矢印)が観測できれば、4級炭素を介した部分構造の結合が可能である。(b)は3級アルコールとのエーテルの場合で酸素と結合した炭素の一方に水素があれば、酸素を介したHMBCの相関により部分結合を繋げられる。(c)エステルの場合、アルコール側の酸素と結合した炭素に水素があれば、カルボニル炭素への相関を観測できるとエステル結合を構築できる。(d)3級アルコールとのエステルの場合、4結合以上のHMBC相関は通常期待できないので、このようなエステル結合の証明はHMBCではできない。

1.3 NMRの構造解析が難しい場合

溶液NMRによる構造解析において、代表的な難しい例をあげてみる。試料量が極微量の場合、試料の溶解度が極端に悪い場合、高分子の末端など相対的に信号強度が弱い場合、信号がブロードになって相関ピークが観測できない場合など、試料の問題の場合がある。次にNMR信号の分離が悪い場合がある。似た様な構造が複

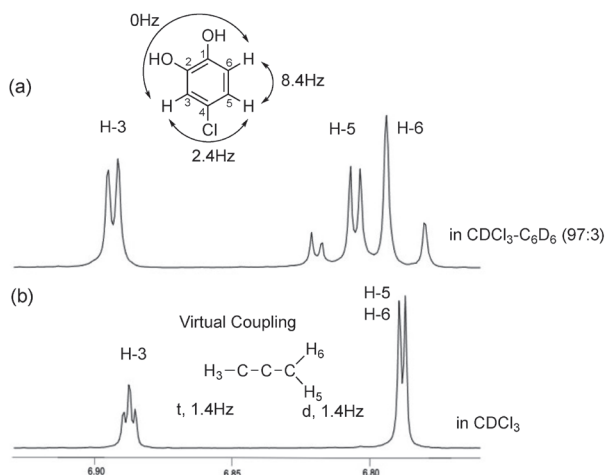


図2 4-クロロカテコールの ^1H NMR スペクトルの拡大図
(a) 測定溶媒は重クロロホルムに3% 重ベンゼンを加えた混合溶媒で、正常なスピン結合定数を読み取れる。(b) 測定溶媒は重クロロホルムで1.4 Hzのバーチャルカップリングが観測される。

数ある糖鎖や、対称性の悪い二量体、メチレン鎖が長く、官能基のある部分構造間の相関が得られない場合などがある。単純な化合物でも同じスピン系の信号が偶然重なることもある。図2に4-クロロカテコールの ^1H NMR スペクトルを示すが、重クロロホルムに重ベンゼンを3% 加えた混合溶媒では、各信号は分離し(図2-(a))、H-3とH-5にはメタカップリングが2.4 Hz、H-5とH-6にはオルトカップリングが8.4 Hzで分裂し観測される。一方、重クロロホルム中で測定するとH-5とH-6の信号が完全に重なってしまい1.4 Hzのダブルレットとして、H-3は1.4 Hzのトリプレットとして、本来のスピン結合定数(J 値)より小さな値であるバーチャルカップリングが観測される。スペクトルは示さないが、重ベンゼンの比率が0.5% から1% 付近では信号は複雑な分裂パターンになるし、20% から25% 付近ではH-3とH-5の信号が重なり、異なった複雑なパターンを与える。

2置換の二重結合の幾何異性(E,Z)はスピン結合定数で決定できるが、オレフィン部分の信号が重なりスピン結合定数を読み取れない場合がある。見た目から J 値を小さく見積もってしまい、実際には E 体であるにもかかわらず、 Z 体として報告していた例もある²⁾。

必要なNMRデータの取得ができて解析が難しい場合がある。 ^1H もしくは ^{13}C の信号の重なるためにHMBCの相関の解釈を間違えたり、化学シフトから判別する官能基を間違えたり、 J 値やNOEの解釈を間違えて立体化学を間違えたり、質量分析などで予想した分子式が異なり、間違った分子式の情報のもとでNMRの解析を行って正解に辿り着かないなど色々な場合がある。その結果間違った構造決定が数多く報告され、その一部が構造訂正されることになるが、その数の多さと多

様性は最近の総説を参考にしてほしい^{3)~9)}。

2 構造訂正された構造決定の特徴

2.1 構造訂正されないNMRの構造解析のために

NMRデータは同じ部分構造は似たシフト値、スピン結合定数を与えるので、NMRデータの比較は化合物の同定、構造決定において基本的かつ重要なアプローチである。しかし、比較する元の論文において構造が間違っていたら、それと比較して構造決定した場合と同じ間違いを繰り返してしまう。論文に記載されている構造決定やNMRデータの帰属に間違いを見つけるのは構造決定を長年経験しても難しいが、どうすれば良いのであろうか。お勧めすることは、構造解析の根拠を確認する習慣をつけることだと思っている。NMRの解析のみの場合比較によるのか詳細な2次元NMRなどの解析によるのか、X線結晶構造解析があるか、全合成されているかどうか、合成化合物の場合もその構造決定の根拠を確認することが重要である。構造決定とは、すべての可能性のある候補構造の中から一つの正解構造を選別する作業なので、化学シフトやスピン結合定数の矛盾を見出すことは重要になる。構造解析している時に、新規骨格や新規化合物が推定されてくると、その新規性によっては参考になるデータが見つからない場合もよくある。その様な場合には計算化学の手法が有効に利用できる。しかし、解析して得られた部分構造に対してNMRデータが妥当であるか判別するのも膨大な知識が必要になる。この解決策は、可能な限り今検討している化合物もしくは部分構造のNMRシフト値などのデータを検索することである。知識として覚えることより、情報収集と比較を的確に行うことを構造解析の度に繰り返すことを正しく構造解析するために心掛けてほしい。

以下に構造訂正された化合物の最初の構造決定においてどの様な点に気が付けば間違った構造の報告を避けられたのか、筆者のコメントを交えて幾つかの事例を列挙して解説する。やや専門的で細かな構造解析の記述もあるが、図中に示した太い白の矢印は構造訂正されたことを示すもので、NMRの構造解析を専門にしない方には、NMRの解析を間違えると、簡単に間違った構造解析をしかねないということを是非知って欲しい。

2.2 HMBCの解析で構造の間違いが分かる例

最初の提案構造(1)が提唱された論文¹⁰⁾のHMBCスペクトルでは、構造式(2)に示した様にメチレンから窒素が二つ結合しているアミナール炭素への相関の他にカルボニル炭素への相関が認められた(図3)。この構造訂正は合成研究したグループが元の論文のデータより訂正構造(2)を提案し合成で確認された¹¹⁾。HMBCのスペクトルを普通に解析すれば間違えることは無いと思える単純なミスであろう。その他にも、構造はもう少し

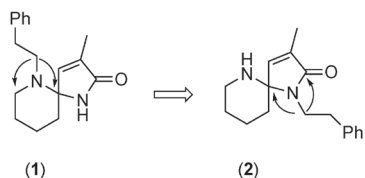


図3 Pandanusine B の提案構造 (1) と訂正構造 (2)
メチレンからの矢印は観測が予想される HMBC の相関. 太い
白の矢印は構造訂正されたことを示す.

複雑だが HMBC の解析を丁寧に行えば間違えないであ
ろう新規構造のテルペン類の構造訂正なども最近報告さ
れている^{12)~13)}.

2・3 HMBC のみでは判別が困難だか ¹³C NMR のシ フト差が十分にある例

2・3・1 ラクトン環に関する異性体の区別

Fusaraisochromanone は構造式 (3) として既知物質の
関連化合物 (5) と同時に報告されていたが, その中で
構造式 (4) の可能性に関しては検討されていなかった¹⁴⁾. 化合物 (4) は M. Hashimoto らによって, fusarai-
sochromanone よりも先に単離構造決定されており, そ
の構造決定において化合物 (3) の可能性も検討されて
いた. (4) と決定した根拠としては, 2 級水酸基がアシル
化されることと, 水酸基の隣のダブルレットで観測され
るメチル基と芳香環のメチル基との間に NOE が観測さ
れることを指摘している¹⁵⁾(図 4). その後, 天然物とし
て報告された提案構造 (3) と化合物 (4) の NMR デー
タは一致し, 実際の化合物 (3) は化学合成され異なる
NMR データを与えることが確認されている. 何故間違
った構造決定をしてしまったのか推察してみたい. 最初
に想像するのは同族体 (5) も単離していることから,
6 員環ラクトンを有する 1-イソクロマノン骨格を検討し,
5 員環ラクトンの 1(3*H*)-イソベンゾフラン骨格
を検討しなかった可能性が高い. 合成された化合物 (3)
では, ラクトンのメチンからカルボニルに HMBC の相
関が観測される. 酸素と結合したメチンと 3 級炭素の
¹³C NMR の化学シフトは合成化合物 (3) は CH : 80.1
ppm, C : 72.2 ppm, 化合物 (4) は CH : 70.9 ppm,
C : 91.3 ppm で大きく異なることも報告されている¹⁶⁾.

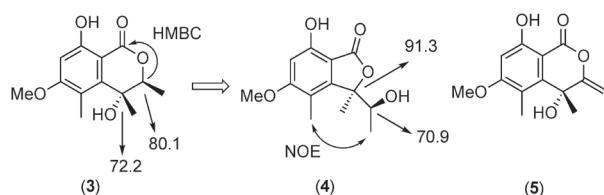


図4 Fusaraisochromanone の提案構造 (5) と訂正構造 (6)
と関連化合物 (7)

酸素官能基のあるメチンと 3 級炭素の ¹³C NMR シフト値と構
造決定に重要な HMBC と NOE の相関.

上述の NOE や HMBC の相関の他, 化学シフトの計算
など候補構造として, 構造式 (3) と (4) を両方検討
すれば, 正解に辿り着ける様に思える.

2・3・2 HMBC の 3 結合と 4 結合の相関の区別

化合物 (6) は西アフリカの本水性ツル植物から単離
されたインダノンの提案構造である. この化合物は合成
されたが, 天然物と NMR のデータが一致しないため,

フェノールの位置異性体である化合物 (7) を合成し,
天然物は訂正構造 (7) であることが報告された¹⁷⁾. 構
造式 (6) に帰属した HMBC の相関は H-5 から C-3
のカルボニル炭素へ 4 結合 (⁴J) の相関が観測されてい
たことになるが, 訂正構造 (7) では, H-4 から C-3
への 3 結合 (³J) の相関が観測されていたという解釈に
なる (図 5). 一方, 構造式 (6) で H-7 から C-1 の
³J の相関は (7) では H-6 から C-1 への ⁴J の相関で
あったことになる. 芳香属系の化合物などでは, ⁴J の相
関も観測されることはよくあるので, 単純に HMBC ス
ペクトルの相関の有無だけで判断するのは難しいかもしれ
ない. 一般的にはこの様な系では ³J > ⁴J と予想され
るので, ³J 値を求める測定をすることが解決策になる
可能性がある. また測定の感度は良くないが ¹H と ¹³C
のヘテロの NOE を測定することも帰属を確認するには
有効である. 例えば提案構造 (6) では, H-5 から C-
H の NOE は C-4 に対して期待されるが, 訂正構造
(7) では, 相当する H-4 からの C-H の NOE は C-3
と C-9 に期待される. 合成された化合物 (6) の ¹³C
NMR データを (7) と比較してみると顕著な差が現れ
るのは, C-8 と C-9 であった. (7) では, C-8 :
137.3 ppm, C-9 : 135.9 ppm で二つのシフト差は小さ
いが, 合成化合物 (6) では C-8 : 152.0 ppm, C-9 :
121.7 ppm と大きなシフト差が認められる (論文の帰
属は上記の様に訂正した). これは置換基効果で容易に
説明できる. 置換基の無い 1-インダノンの場合, カル
ボニルの β 位は 155 ppm 付近の低磁場側に観測される.
芳香環に対する水酸基の置換基効果はオルト位で-
12.8 ppm, メタ位で 1.4 ppm, パラ位で -7.4 ppm であ
り, (6) では C-9 が高磁場側の 121.7 ppm, (7) では
C-8 が 1-インダノンよりも C-8 が大きく高磁場側の

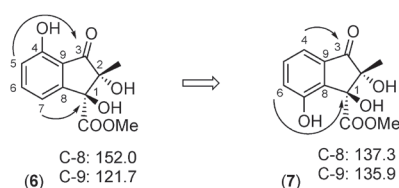


図5 インダノン化合物の提案構造 (8) と訂正構造 (9)
矢印は HMBC の相関で, (8) には提案構造に対する帰属, (9)
には訂正後の HMBC 相関の帰属を示す. C-8 と C-9 の ¹³C
NMR シフト値は合成品のデータ.

137.3 ppm に観測されることが説明できる。C-1 の置換基の影響は C-8 にはそれなりに大きい可能性があるが、C-9 にはそれ程では無いと予想されるので、簡単な類縁化合物と ^{13}C NMR のシフト値を比較し、置換基効果を考慮することが有効である。もちろん計算化学手法でシフト値や ρ 値の理論値を求め、実測値と比較するのも有効な方法になる。

2.4 類縁体との ^{13}C NMR シフト値の比較が有効な例

2.4.1 Briarellin 類のラクトン環に関する構造訂正

環状ジテルペンのセンブラノイドがさらに複雑に環化した briarellin 類は 3 位と 16 位がエーテル結合した化合物とラクトンになった数多くの同属体が単離構造決定されていた。3 位のアルコールと 16 位がラクトンになった化合物の例として briarellin J (8)¹⁸⁾ と briarellin B (10)¹⁹⁾ の提案構造を図 6 に示す。

これらの構造決定において、ラクトンは 3 位の 3 級アルコールとのエステルのため、HMBC では結合を証明できない部分構造に相当する (図 1-(d) のパターン) ため、NOE の詳細な解析と先行して構造決定されたエーテル型の類縁体²⁰⁾ との NMR データの比較が重要であった。エーテル型の一例として briarellin E (12)²¹⁾ の構造を示す。2010 年に M. T. Crimmins らは briarellin J の提案構造 (8) を全合成し、天然物と NMR データが一致しないことを報告していた²²⁾。その時点では、11 位のメチル基と水酸基の立体化学が briarellin E (12) と同じにした方が説明が付くのではないかと提案していたが、エーテル型の (12) では 11 位のメチル基と 14 位

のメチンの間に NOE が観測されるが、相当する NOE が観測されないことがラクトン型の briarellin 類では 11 位の立体を反転させていた最初の構造決定の際の根拠であり、NOE の解釈に矛盾を残した状況であった。その後、2020 年に A. G. Kutateladze らは、天然物の単離構造決定と合成研究をしたグループとの共同研究として、計算化学の手法を駆使して briarellin J を訂正構造 (9) に、briarellin B を (11) と構造訂正した²³⁾。その他、同族のラクトン体は 16 位のカルボキシ基は 3 位から 11 位に巻き直した構造にすべて訂正された。計算化学のアプローチでは、正解構造を含む候補構造を検討する必要があるため、訂正構造を提案することが難しかったと推察できる。Briarellin J の場合の様に一連の化合物では、3 位も 11 位もラクトン化もしくはアシル化されている化合物が多いので、 ^{13}C NMR でも似たようなシフト値を与える。ここで構造訂正された一連の化合物の NMR データを改めて比較してみると、正解が分かるから見えてくることがあった。Briarellin J では C-3 : 85.4 ppm, C-11 : 81.4 ppm で、briarellin B では C-3 : 73.9 ppm, C-11 : 81.4 ppm である。提案構造 (8) と (10) を比較すると 11 位は (8) ではアセトキシ基、(10) では水酸基なので、アシル化されると置換基効果で (8) の C-11 の方が低磁場に観測されるべきであるが、81.4 ppm と同じシフト値であることが矛盾してくる。一方エーテル型の briarellin E では、C-3 : 76.7 ppm, C-11 : 71.6 ppm と 11 位は高磁場側に観測されている。構造式 (10) と (11) を比較すれば、11 位は立体化学の違いはあるが、似たシフトになることが予想される。アシル化の置換基効果を考えると briarellin B では C-3 は 73.9 ppm でアシル化されていない水酸基が推定でき、C-11 は briarellin B と J で同じく低磁場の 81.4 ppm に観測されているので、訂正構造 (9) と (11) の様に、11 位とラクトン環を形成していることで説明ができる。一つの化合物だけの NMR データだけで解析しても困難なことが予想される複雑な化合物であるが、同族体の NMR データを丁寧に見比べると構造との矛盾が見えてくる例である。ただし、構造の類似性が先行して、その構造にシフト値を合わせて並べていくだけの比較方法では、同じ骨格の同属体と間違ってしまうので、構造の変化と NMR のシフト値の変化を常にその妥当性を考えながら解析することが重要である。

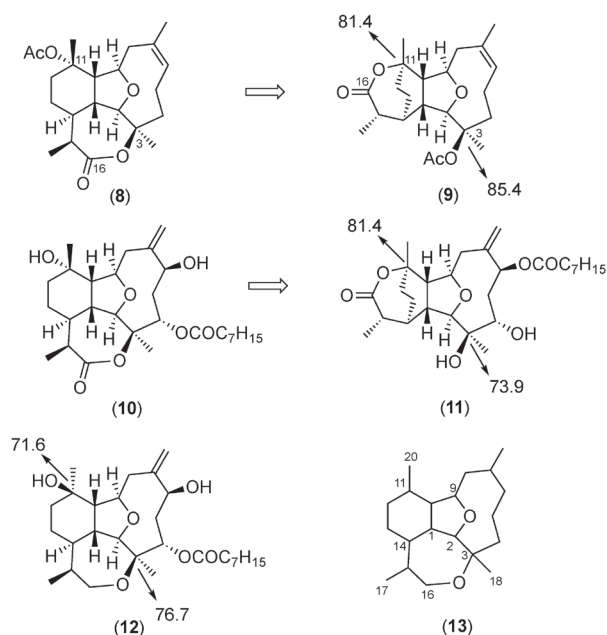


図 6 Briarellin J の提案構造 (10) と訂正構造 (11), briarellin B の提案構造 (12) と訂正構造 (13), および briarellin E の構造 (14) および briarellin の炭素番号 (15) 3 位と 11 位の ^{13}C NMR シフト値を示す。

2.4.2 ステロイド側鎖の 24 位の立体化学の構造訂正

Herbarulide はステロイド骨格の 5 位と 6 位の炭素間の結合が開裂してラクトンになった構造で、側鎖の 24 位が *S* 体である構造 (14) が提唱されていた²⁴⁾。構造解析の際には 24*S* の立体を有する (22*E*)-campesta-4,6,8 (14), 22-tetraen-3-one との NMR のデータとの比較に

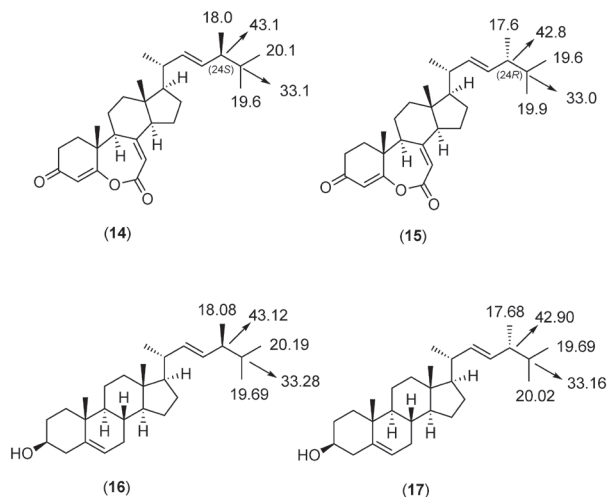


図7 Herbarulide の提案構造 (16) と訂正構造 (17) および campesta-5,22-dien-3-ol (18) と ergosta-5,22-dien-3-ol (19) の構造と C-24 ~ C-28 の ^{13}C NMR 化学シフト値

よって、側鎖部分のデータが良い一致を示すことが示されていた。一方で別のグループは fortisterol の構造を 24R の立体を有する構造 (15) と報告した。その構造決定の際には 24R の立体を有する (22E)-ergosta-4,7,8,22-triene-3,6-dione と比較していた。構造決定の上で共に問題なのは 24 位の異性体に関して考察することなく、一方の立体化学の化合物と NMR データの比較をし、良い一致をしたので同じ立体化学と結論づけていたことである (図 7)。

24 位にメチル基あるいはエチル基があるステロール類は ^{13}C NMR のシフト値を比較することで、微妙なシフト差ではあるが立体化学を決定できることが 1978 年の J. L. C. Wright らの論文で報告されている²⁵⁾。Herbarulide の構造決定にはこの論文は引用されていないが、図 7 に示す様に十分に適用できる事が分かる。実際の構造訂正は、herbarulide の提案構造 (14) と fortisterol の提案構造 (15) を合成し、 ^{13}C NMR のデータを比較して herbarulide の訂正構造を (15) と報告している²⁶⁾。合成した標品と天然物の NMR データを比較して構造を確認するのは常套手段ではあるが、合成するにはそれなりの労力も必要なので、化合物 (16) と (17) の様な適切なモデル化合物と比較することでも側鎖の立体化学を間違えることなく構造決定できた例だと言える。

2.5 ^{13}C NMR シフト値の矛盾からの構造訂正

Echinosulfone A と echinosulfonic acid A とその類縁体は海綿の一種から単離され、構造式 (18) と (20) の様な構造が提案された²⁷⁾ (図 8)。その後同じグループが (20) のエトキシ基 (OEt) が水素になった echinosulfonic acid D も単離し安定性の違いから、再度一連の化合物の構造解析を見直し、それぞれの訂正構造 (19)

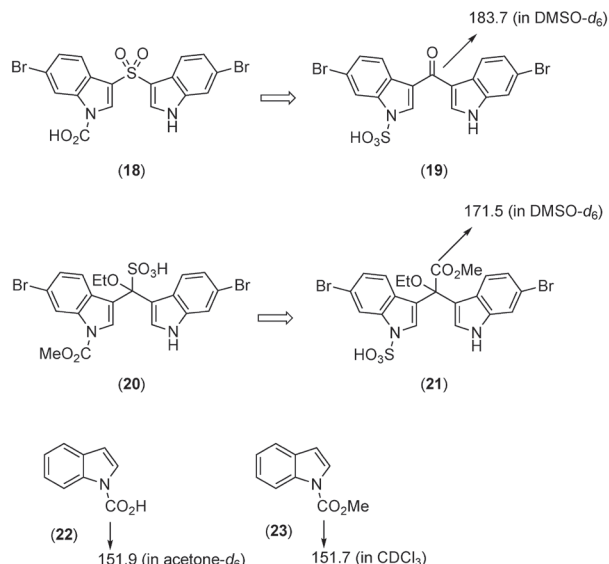


図8 Echinosulfone A の提案構造 (20) と訂正構造 (21)、echinosulfonic acid A の提案構造 (22) と訂正構造 (23) および indole-1-carboxylic acid (24) とメチルエステル (25) の構造とカルボニル炭素の ^{13}C NMR 化学シフト値

と (21) を合成して構造訂正が行われた²⁸⁾。最初の提案構造中にあるカルバメートのカルボニル炭素の ^{13}C のシフト値が大きく異なる様に思えたので、indole-1-carboxylic acid (22) とそのメチルエステル (23) の文献値を調べたところ約 152 ppm であった²⁹⁾。少なくとも、このデータと比較すれば最初の提案構造は否定されることは明白なので、他の構造を検討したであろう。

2.6 J 値の矛盾から構造訂正された例

2.6.1 5員環のビシナルカップリングの解釈

Preussochromone D, E, F はカビの一種から単離構造決定された化合物で、preussochromone D は X 線結晶構造解析によって (24) の様に構造決定された。E は F のケトンが水酸基に還元されたもので、F は提案構造 (25) の様に NMR データの解析によって決定された。立体化学の根拠として、H-5 と H-7a の間の NOE などが指摘されている³⁰⁾。最近 preussochromone E と F の提案構造が合成され、天然物と NMR データが一致しないことが分かり、訂正構造を合成することによって縮環部分の 5a 位と 7a 位がトランスの構造から (26) の様にシスの構造に訂正された³¹⁾ (図 9)。H-C-C-H のビシナルカップリング $^3J_{\text{HH}}$ は 2 面角と相関があり、カープラス式として知られ、2 面角が 0° と 180° の時に大きな値になり、 90° 付近では 0 Hz くらいの小さな値になる。5 員環はエンベロープ型やツイスト型の配座をとり、単環の場合にはトランスにある水素間の 2 面角は 180° から 90° 付近まで取りうるので、 $^3J_{\text{HH}}$ は 12 Hz 以上の大きな値から 0 Hz まで取りうる。一方シスの場合には $^3J_{\text{HH}}$ は 0° 付近で 10 Hz 近い大きな値になるが 2 面角は

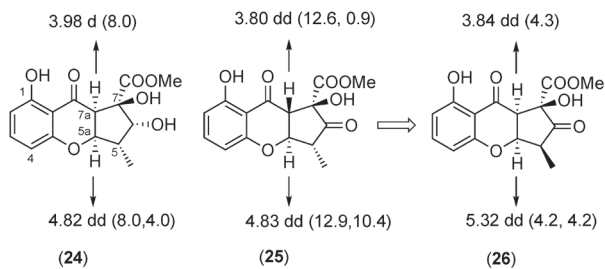


図9 Preussochromone Dの構造(26), preussochromone Fの提案構造(27)と訂正構造(28)および縮合位置の¹H NMRデータ

60°位にはなるが90°にはならないので0 Hzにはならない。6員環と縮合した場合、縮合位がトランスの場合に自由度はなく、2面角は180°付近になるので³J_{HH}は大きな値が予想でき、preussochromone Fの提案構造(25)の様なトランスの場合に³J_{HH}が天然物の実測値の4 Hzになることは考えにくい。実際合成された(25)では³J_{HH}は12 Hz以上の大きな値が観測されている。即ち構造式とJ値を見れば、提案構造に間違いがあることは容易に予想できる。

2・6・2 信号の重なりによりJ値を読み間違えた例

Gnetin Lは重アセトン中で¹H NMRを測定すると4-hydroxy-3-methoxyphenyl基の5位と6位の信号が重なってしまい正しいスピン結合定数を読み取れない為に、小さなJ値をメタカップリングと間違った解釈がされて最初に提案構造(27)が報告されていたが、¹³C NMRのシフト値が明らかにおかしいことから、再単離された化合物について重アセトニトリルで測定することにより、正しい置換様式のJ値が読み取れ、訂正構造(28)と訂正できた³²⁾(図10)。

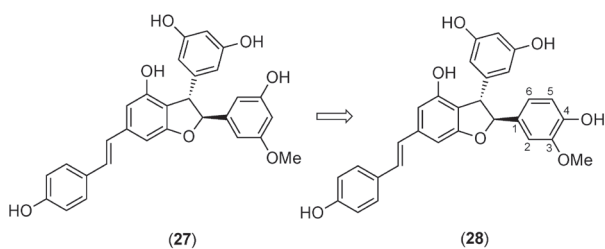


図10 Gnetin Lの提案構造(27)と訂正構造(28)

2・7 立体配置の決定が難しいエポキシドの例

ジテルペン化合物(29)は複数の類縁体と一緒に単離された化合物の一つで、3,4位のエポキシドの立体化学はX線結晶構造解析によって決定された。エポキシドに関するジアステレオマー化合物(30)は3位に二重結合がある化合物からメタククロ過安息香酸(mCPBA)による酸化によって誘導しX線結晶構造解析されてい

る³³⁾。それ以前に報告されていた類縁化合物(31)と(33)は化合物(29)と同じエポキシドの立体化学は同じだがNMRデータは一致しなかった。提案構造(31)の構造決定においてエポキシドの立体化学は1位のH-1 α とMe-3の間にROEが観測された為と報告されていた³⁴⁾。類縁化合物(33)は(31)の文献値とNMRデータの比較で決定されていた³⁵⁾。しかし、立体化学がX線結晶構造解析で確認された化合物(29)と(30)の¹³C NMRデータを図11に示すが、シフト値を比較すると提案構造(31)は訂正構造(32)に、提案構造(33)は訂正構造(34)に訂正された(図11)。構造訂正には、さらに構造式(31)と(32)について計算化学の手法で¹³C NMRデータを評価した結果も報告されている³³⁾。X線結晶構造解析された化合物の立体配座を元に化合物(29)と(32)のA環部分の立体配座と1位メチレンと20位のメチル基の¹H NMRデー

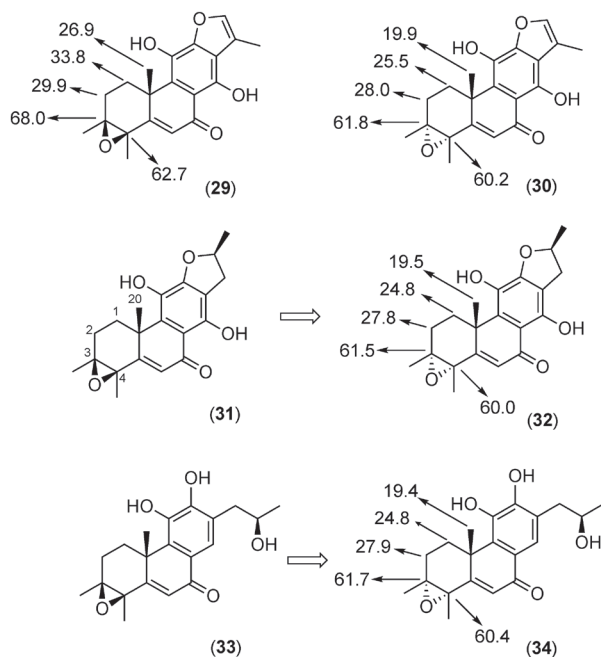


図11 (3*S*,4*R*)-3,4-Epoxyjuforrestine A (31) と(3*R*,4*S*)ジアステレオマー体(32)、類縁体の提案構造(33)と(35)とそれぞれの訂正構造(34)と(36)および、C-1~C-4とC-20の¹³C NMR化学シフト値

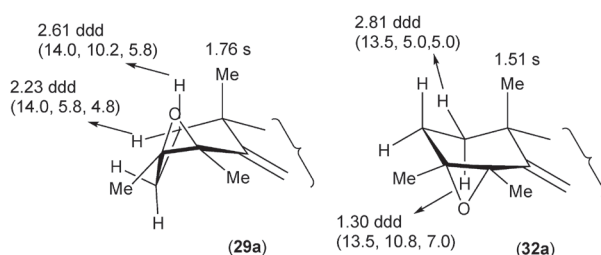


図12 化合物(31)のA環部分のボート型配座(31a)と化合物(34)のA環部分の半イス型配座(34a)。1位メチレンと20位メチル基の¹H NMRデータ

タを図 12 に示した。エポキシドの酸素が β 側でボート型配座の (29a) では 1 位の上側の H-1 β がアキシアルを向いているが、エポキシドの酸素が α 側の半イス型配座の (32a) では 1 位の下側の H-1 α がアキシアルを向いている。3 位のメチル基は両配座でもエカトリアル方向を向いているので 1 位のメチレンとの間に NOE は期待できない様に思われる。エポキシドの立体化学によって、 ^1H NMR も ^{13}C NMR も大きなシフト値の差があり、立体配座の違いの影響が大きい様である。計算化学的に立体配座を予測できれば 1 位の H-1 α と H-1 β の帰属は 20 位のメチル基との NOE の解析を行えば可能なので、エポキシドの立体化学も議論できようである。

4 置換のエポキシドの立体化学の決定は上述の様に難しいが、一般に 3 置換のエポキシドの立体化学の決定も難しい場合が多く、数多くの構造訂正が報告されている³⁶⁾。計算化学的な手法が有効な場合が多いことは指摘しておきたい³⁷⁾。

3 おわりに

構造訂正に関する論文を読むと、元の構造解析の論文の NMR データを再解析することで問題を解決できる場合も少なくない。その意味では、PDF などのデータ処理済みのスペクトルのみではなく、NMR の生データを保存しておくことも重要である³⁸⁾。NMR による構造解析において、すべての候補構造から矛盾するものを除いていく場合、NMR データのうち、 ^1H または ^{13}C のシフト値、スピン結合定数、NOE、HMBC の相関などの矛盾を考えていく。基本的にはひとつでも矛盾すれば除外して良いのだが、シフト値の矛盾が許容範囲なのかどうかを判断するためには、類似構造とそのシフト値を調べて丁寧に確認することが重要である³⁹⁾⁴⁰⁾。候補構造がすべての NMR データを満足するという結論に一度達すると、そこから他の構造を検討することは困難な場合が多い。本解説が、常に思い込みや先入観に囚われないで構造解析に取り組み、間違った構造解析を増やさないための参考になれば幸いである。

文 献

- 1) B. Braun, H.-O. Kalinowski, S. Berger: "150 and More Basic NMR Experiments", (1998), (WILEY-VCH).
- 2) S. Takahashi, H. Satoh, Y. Hongo, H. Koshino: *J. Org. Chem.*, **72**, 4578 (2007).
- 3) M. W. Ha, J. Kim, S.-M. Paek: *Mar. Drugs*, **20**, 171 (2022).
- 4) S.-M. Shen, G. Appendino, Y.-W. Guo: *Nat. Prod. Rep.*, (2022). DOI:10.1039/d2np00023g.
- 5) B. K. Chhetri, S. Lavoie, A. M. Sweeney-Jones, J. Kubanek: *Nat. Prod. Rep.*, **35**, 514 (2018).
- 6) P. D. Brown, A. L. Lawrence: *Nat. Prod. Rep.*, **34**, 1193 (2017).
- 7) T. L. Suyama, W. H. Gerwick, K. L. McPhail: *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 6675 (2011).
- 8) M. E. Maier: *Nat. Prod. Rep.*, **26**, 1105 (2009).
- 9) 越野広雪: 日本核磁気共鳴学会機関誌, **9**, 8 (2018).
- 10) Y.-B. Cheng, H.-C. Hu, Y.-C. Tsai, S.-L. Chen, M. El-Shazly, M. G. Nonato, Y.-C. Wu, F.-R. Chang: *Tetrahedron*, **73**, 3423 (2017).
- 11) D. Kalaitzakis, K. Daskalakis, M. Triantafyllakis, M. Sofiadis, G. Vassilikogiannakis: *Org. Lett.*, **21**, 5467 (2019).
- 12) D. Gan, C.-Y. Wang, C.-Z. Li, L. Zhu, Z.-R. Zhang, H. Ding, L. Cai, Z. T. Ding: *J. Nat. Prod.*, **85**, 828 (2022).
- 13) Y. Mogi, K. Inanaga, H. Tokuyama, M. Ihara, Y. Yamaoka, K. Yamada, K. Takasu: *Org. Lett.*, **21**, 3954 (2019).
- 14) S. Boonyaketguson, K. Trisuwan, B. Bussaban, V. Rukachaisirikul, S. Phongpaichit: *Tetrahedron Lett.*, **56**, 5076 (2015).
- 15) W. C. Tayone, M. Honma, S. Kanamaru, S. Noguchi, K. Tanaka, T. Nehira, M. Hashimoto: *J. Nat. Prod.*, **74**, 425 (2011).
- 16) T. Ohashi, S. Hosokawa: *Org. Lett.*, **20**, 3021 (2018).
- 17) Y. Ishii, M. Ota, S. Kamo, S. Tomoshige, K. Tsubaki, K. Kuramochi: *Tetrahedron Lett.*, **61**, 151494 (2020).
- 18) C. A. Ospina, A. D. Rodríguez, E. Ortega-Barria, T. L. Capson: *J. Nat. Prod.*, **66**, 357 (2003).
- 19) A. D. Rodríguez, O. M. Cobar: *Tetrahedron*, **51**, 6869 (1995).
- 20) A. D. Rodríguez, O. M. Cobar: *Tetrahedron*, **49**, 319 (1993).
- 21) A. D. Rodríguez, O. M. Cobar: *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1853 (1995).
- 22) M. T. Crimmins, M. C. Mans, A. D. Rodríguez: *Org. Lett.*, **12**, 5028 (2010).
- 23) T. A. Holt, D. S. Reddy, D. B. Huple, L. M. West, A. D. Rodríguez, M. T. Crimmins, A. G. Kutateladze: *J. Org. Chem.*, **85**, 6201 (2020).
- 24) K. Krohn, C. Biele, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz: *J. Nat. Prod.*, **62**, 629 (1999).
- 25) J. L. C. Wright, A. G. McInnes, S. Shimizu, D. G. Smith, J. A. Walter, D. Idler, W. Khalil: *Can. J. Chem.*, **56**, 1898 (1978).
- 26) F. L. Duecker, R. C. Heinze, M. Mueller, S. Zhang, P. Heretsch: *Org. Lett.*, **22**, 1585 (2020).
- 27) S. P. B. Ovenden, R. J. Capon: *J. Nat. Prod.*, **62**, 1246 (1999).
- 28) P. Neupane, A. A. Salim, R. J. Capon: *Tetrahedron Lett.*, **61**, 151651 (2020).
- 29) A. Ueno, Y. Kayaki, T. Ikariya: *Organometallics*, **33**, 4479 (2014).
- 30) F. Zhang, L. Li, S. Niu, Y. Si, L. Guo, X. Jiang, Y. Che: *J. Nat. Prod.*, **75**, 230 (2012).
- 31) M. P. Beller, S. Ivlev, U. Koert: *Org. Lett.*, **24**, 912 (2022).
- 32) H. Tani, H. Koshino, T. Taniguchi, M. Yoshimatsu, S. Hikami, S. Takahashi: *ACS Omega*, **5**, 12245 (2020).
- 33) X. Peng, Q. Tan, L. Wu, D. Wu, J. Xu, H. Zhou, Q. Gu: *J. Nat. Prod.*, **85**, 1808 (2022).
- 34) W.-X. Wang, J. Xiong, Y. Tang, J.-J. Zhu, M. Li, Y. Zhao, G.-X. Yang, G. Xia, J.-F. Hu: *Phytochemistry*, **89**, 89 (2013).
- 35) T. Murata, Y. Ichikawa, E. Saruul, E. Selenge, K. Sasaki, K. Umehara, F. Yoshizaki, J. Batkhuu: *Phytochemistry*, **130**, 152 (2016).
- 36) A. G. Kutateladze, D. M. Kuznetsov, A. A. Beloglazkina, T. Holt: *J. Org. Chem.*, **83**, 8341 (2018).
- 37) K. Inose, K. Tanaka, T. Yamada, H. Koshino, M. Hashimoto: *J. Nat. Prod.*, **82**, 911 (2019).
- 38) J. McAlpine, S.-N. Chen, A. Kutateladze, J. B. MacMillan, G. Appendino, A. Barison, M. A. Beniddir, M. W. Biavatti, S. Bluml, A. Boufridi, M. S. Butler, R. J. Capon, Y. H. Choi,

- D. Coppage, P. Crews, M. T. Crimmins, M. Csete, P. Dewpriya, J. M. Egan, M. J. Garson, G. Genta-Jouve, W. H. Gerwick, H. Gross, M. K. Harper, P. Hermanto, J. M. Hook, L. Hunter, D. Jeannerat, N.-Y. Ji, T. A. Johnson, D. G. I. Kingston, H. Koshino, H.-W. Lee, G. Lewin, J. Li, R. G. Linington, M. Liu, K. L. McPhail, T. F. Molinski, B. S. Moore, J.-W. Nam, R. P. Neupane, M. Niemitz, J.-M. Nuzillard, N. H. Oberlies, F. M. M. Ocampos, G. Pan, R. J. Quinn, D. S. Reddy, J.-H. Renault, J. Rivera-Chavez, W. Robien, C. M. Saunders, T. J. Schmidt, C. Seger, B. Shen, C. Steinbeck, H. Stuppner, S. Sturm, O. Tagliatalata-Scafati, D. J. Tantillo, R. Verpoorte, B.-G. Wang, C. M. Williams, P. G. Williams, J. Wist, J.-M. Yue, C. Zhang, Z. Xu, C. Simmler, D. C. Lankin, J. Bisson, G. F. Pauli : *Nat. Prod. Rep.*, **36**, 35 (2019).
- 39) F. Li, Z. Zhang, G. Zhang, Q. Che, T. Zhu, Q. Gu, D. Li : *Org. Lett.*, **20**, 1138 (2018).

- 40) F.-Y. Yuan, F. Xu, R.-Z. Fan, W. Li, D. Huang, G.-H. Tang, T. Yuan, L.-S. Gan, S. Yin : *J. Org. Chem.*, **86**, 7588 (2021).



越野 広雪 (Hiroyuki KOSHINO)

国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター 技術基盤部門 分子構造解析ユニット (〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1). 北海道大学大学院農学研究科博士課程修了. 農学博士. 《現在の研究テーマ》化学シフト予測システム CAST/CNMR の構造訂正への応用. 《主な著書》“改定 6 版 分析化学データブック”, 日本分析化学編, 丸善出版. 《趣味》テニス.
E-mail : koshinoi@riken.jp

新刊紹介

資源・エネルギー工学要論 (第4版)

世良 力 著

私たちの生活と密接に関わる資源・エネルギー問題の要点をまとめた「資源・エネルギー工学要論」は、1999年に初版が発行され、本書は第4版である。“エネルギー問題は地球と人類の将来を支配する問題”であり、すべての人がエネルギーに関する正しい知識と理解をもち、エネルギー利用の思想の確立と着実な実行に努めることが、明るい未来を実現するために不可欠である。第1章ではエネルギーに関する基礎的事項、エネルギー資源の概況、世界と日本のエネルギー事情について、第2章では化石燃料エネルギーの実態について、第3章では電力の利用について、第4章では自然エネルギーとその課題について、第5章では原子力エネルギーについて、そして第6章では資源保護、地球環境問題のために努力しなければならない省エネルギーについて解説されている。本書第4版では、地球温暖化に対応するさまざまな動向を加味し、大部分のデータを更新するなど抜本的改訂が行われている。エネルギー資源の持続的利用の実現に向けて、最新動向と将来展望・課題をデータを用いてわかりやすく解説されており、資源・エネルギーに関する正しい理解に役立つ1冊となるであろう。

[ISBN978-4-8079-2037-2・A5判・232ページ・
2,700円+税・2022年刊・東京化学同人]

無機化学の基礎

田中 勝久 著

本書は、大学の学部1, 2年生向けにまとめられた無機化学の教科書で、基礎的事項について、その根底から簡潔にわかりやすく解説されている。本書は二色刷りで、重要な箇所にはアンダーラインやマーキングなどがされており、無機化学を学び始めた学生への配慮がなされている。また、側注には、初年次学生には分かりにくそうな用語の説明が施されており、中にはイラスト付きのものもある。さらに、発展的な内容や、無機化学にかかわるエピソードについては、コラムとして紹介されている。章立てについては、比較的オーソドックスなものとなっており、1章では、無機化学が扱う事象に関して概論、2章以降では、無機化学における重要な事項である原子の構造と性質、化学結合、分子の構造、結晶の構造の性質、酸と塩基、酸化と還元、元素と単体ならびに化合物の各論、錯体の構造と性質について述べている。また、知識の確認ならびに応用力を養うために各章には例題と練習問題が掲載されており、本書は、教員にとっても教えやすい教科書になるであろう。

[ISBN978-4-8079-2013-6・B5判・224ページ・
2,800円+税・2022年刊・東京化学同人]