

化合物の絶対立体配置の 決定について

問)ある新規なキラル化合物の光学活性体を手に入れた。その2次元構造はすでに分かっている。ではその立体構造は？

参考までに、今、たまたま手元に天然アミノ酸であるフェニルアラニンの瓶があって、ラベルにはL-($-$)-フェニルアラニンと書かれている。ちなみに、L体のフェニルアラニンはRS命名法ではS体である。

さて、件の未知物質の旋光度を測ったところ、その符号は($+$)であった。

そこで三択

1. ($+$)なのでR体。
2. ($+$)なのでD体。
3. 旋光度の符号から立体構造を決められない。

正解は3.

→では、どうすれば決められる？

答：以下のいずれかによる

1. 化学反応を行って、立体構造既知の何らかの化合物との関連付けをして、旋光度の符号により決定する。
2. その化合物と、立体構造既知の化合物との間で、塩を形成させたり、結合を作るなどして、結晶性の化合物に導く。その後、X線単結晶構造解析で決定する。
3. その化合物を重元素の塩にしたり重元素との結合を形成させるなどした後、単結晶を得て、異常分散を利用したX線単結晶構造解析で決定する。

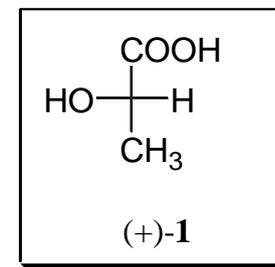
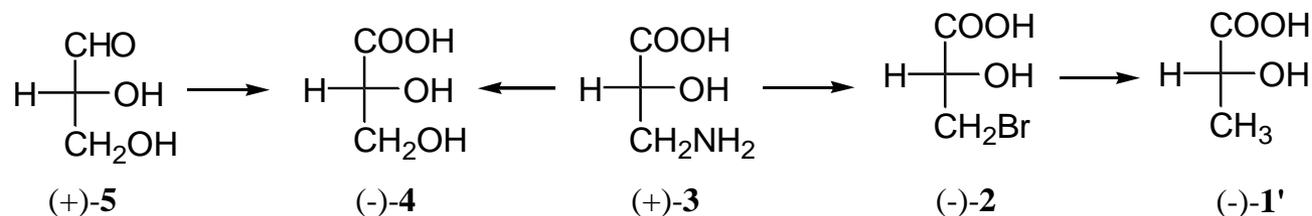
1の方法について

化学反応により, 立体構造既知の化合物との関連付けを行い, 旋光度の符号により決定する。

例: (+)体の乳酸 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (1)の立体構造は?
(実験事実群)

1. (-)体の $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (2)のBrを還元したら(-)体の乳酸(1') が得られた。
2. (+)体の $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (3)をNOBrで処理したら(-)体の2が得られた。
3. 同じ(+)体の3を HNO_2 で処理すると, (-)体の $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ (4)が得られた。
4. 一方, (+)体のグリセルアルデヒド $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CHO}$ (5)を酸化すると(-)体の4が得られた。
5. 5の立体構造は既知であり, それは下のようなものである。

以下の相関により決定される。



使える化学反応に制限あり

2の方法について

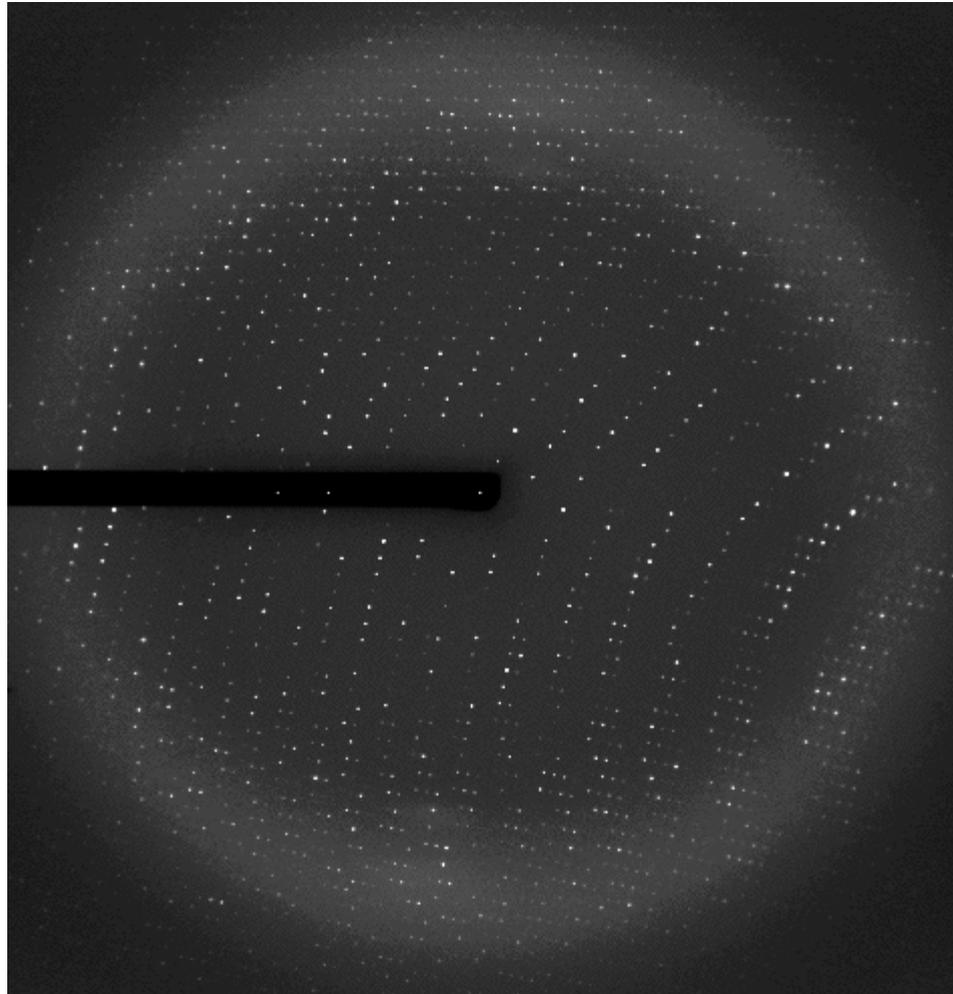
その化合物と、立体構造既知の化合物との間で、塩を形成させたり、化学結合を作るなどして、結晶性の化合物に導く。その後、X線単結晶構造解析で決定する。

例：(－)体のマンデル酸 PhCH(OH)COOH (6)の立体構造は？

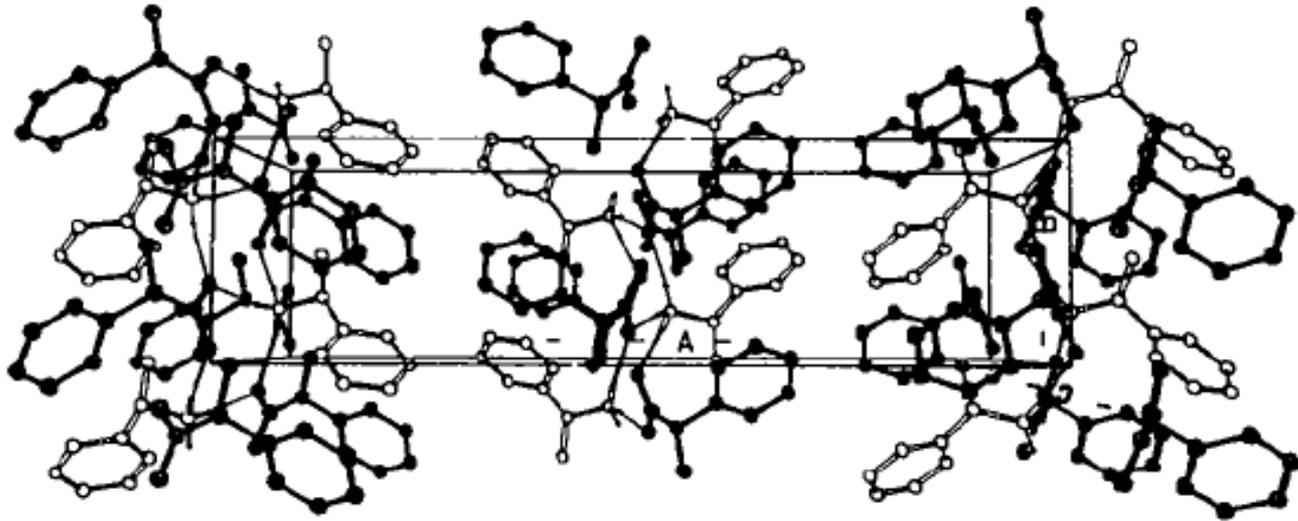
(実験事実)

1. (－)体の6と(＋)体のフェネチルアミン $\text{PhCH(NH}_2\text{)CH}_3$ (7)の塩の単結晶が得られ、そのX線構造解析を行った。
2. (＋)体の7はR体であることがわかっている。

単結晶からのX線回折像の例

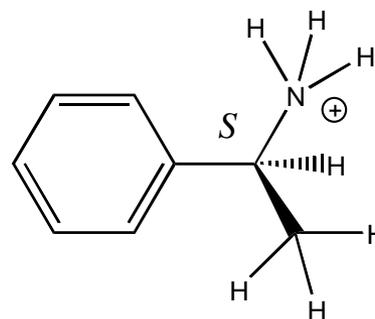
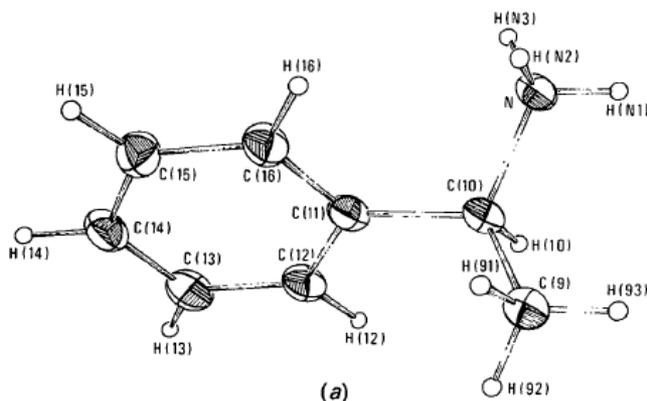


回折像から計算で求められる 結晶構造の例

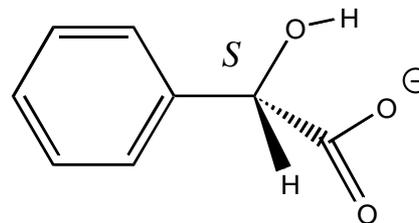
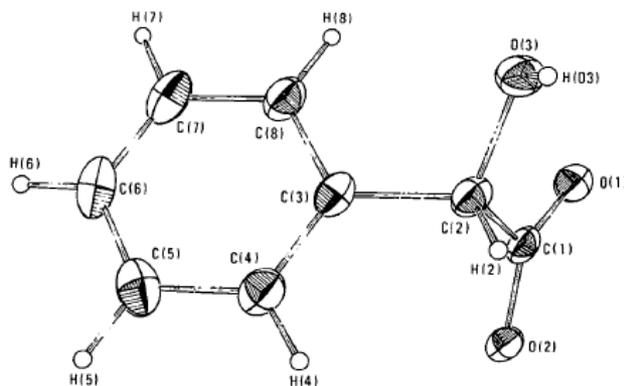


- ・マンデル酸とフェネチルアミンの塩の結晶構造。
- ・結晶格子中に分子が規則正しく配列している様子が分かる。

結晶構造から分子の立体構造を知る



(+)フェネチルア
ミン



(-)マンデル酸

・各原子の空間座標により、化合物の相対立体配置がわかる。(+)フェネチルアミンが*R*体と分かっているので、(-)体のマンデル酸は*R*体であることが確定した。

・このように、C, H, O, Nなど軽い元素だけでできた分子のX線解析は、完全に立体の反転した結果を与えることがある。つまり、絶対立体配置まではわからない、ということ。

3の方法について

さて、1の方法ではグリセルアルデヒドが、2の方法ではフェネチルアミンが、それぞれ旋光度の符号と分子の立体構造の関係が既知の化合物として取り扱われていた。

では、いったいそれらの化合物の立体構造はどうやって決定されたのか？

それらが1や2の方法で決定されたとすると、そのためにまた別の“基準化合物”が存在したはずで、突き詰めると、“大元の基準化合物”があってそれに従ったのだ、ということになる。それは何？どうやって決まったのか？

これは、1951年以前と以後で大きく異なる

1951年までの世界

“大元の基準化合物”はなかった。

しかしながら、1の方法によっていろいろな化合物の相対的な関係は相当量の蓄積があった。たとえば、天然のアミノ酸は全てが同じ立体構造をもっていることなど。

それを例えば『(+)体のグリセルアルデヒドと同じ立体構造でない方のロイシン』などといっているはいかにもまだるっこしい。

そこで、19世紀後半にFischerは『便宜的に(+)体のグリセルアルデヒドをD体とする』と宣言した。これにより、紙の上で光学活性化合物同士の関係を構造式でつなげられるようになり、上記はL-ロイシンといえやすむようになった。

1951年以後

理論が進歩し、重原子の入った化合物の結晶X線構造解析で観察される、異常分散という現象を用いると、何ら基準化合物に頼らずに一義的に立体構造が決められることが明らかになった。

第一号はBijvoetらによる、(+)-酒石酸ナトリウムルビジウムの解析。これが(2R, 3R)体(もしくはL体)であることが分かって、それまでに“関連付け”で定義されてきたおびただしい数の光学活性化合物の立体構造が『芋づる式に』明らかになった。

(+)-グリセルアルデヒドと酒石酸の関連付けも、これ以前にすでになされており、その結果、(+)-グリセルアルデヒドの『本当の』立体構造がD体であったことが判明。Fischerは確率2分の1の賭けに勝った。