

Terpinen-4-ol の光学純度について (不斉シフト試薬を用いた核磁気共鳴による 光学純度の測定)

唐 沢 伝 英

信州大学農学部 分析化学研究室

緒 言

Terpinen-4-ol (*d*¹-p-menthan-4-ol : 1-methyl-4-isopropyl-*d*¹-cyclohexen-4-ol (**1**) はモノテルペンアルコールの一種で、1887年に *Elettaria major* (majoran oil) より単離され¹⁾ WALLACH によって構造決定された。²⁾ このアルコールは現在までに多くの植物精油に存在することが報告されている。^{3,9)} 著者らは *Mentha spicata* var. *longifolia* の一化学成分系である *M. candicans* の精油分を検索し、主成分の(+)-*trans*-sabinene hydrate (**2**) が水蒸気蒸留中に酸によって転位して右旋性の terpinen-4-ol (**1**) が生成することを明らかとした。⁴⁻⁸⁾ このテルペンアルコールの光学純度について検討したが、基準とする旋光度の値は右旋性、左旋性ともに得られた精油の種類、あるいは研究者によってかなりの相違がある。^{3,9)} また terpinen-4-ol(**1**) は α -thujene,²³⁾ sabinene,^{24,25)} sabinene hydrate⁴⁻⁷⁾ 等から転位生成され易いことから、このアルコールは植物から精油の抽出、あるいは単離精製過程で一部ラセミ体が混入することが推定されている。

本報告で著者は核磁気共鳴スペクトルに不斉シフト試薬を用いて、¹⁰⁻¹⁷⁾ 絶対配位の違いによる化学シフト差から terpinen-4-ol の光学純度を検討した。

実験結果および考察

Terpinen-4-ol (**1**) は不斉中心が C-4 のみで光学異性体に 4R-**1** (**1a**) と 4S-**1** (**1b**) が存在する。**1** の光学純度は通常 **1a** または **1b** の旋光度の値から計算される。しかし **1** は Table-1 の例に示すように旋光度の値が相違しているために、基準とする値について検討を

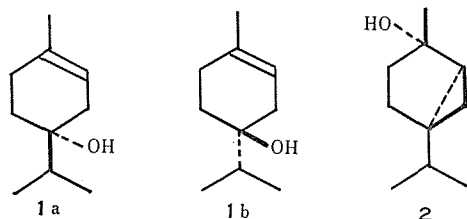


Table-1. Optical rotation of terpinen-4-ol

Optical values	Origin
$[\alpha]_D^{20} + 48, 3^\circ$	Lavender ¹⁹⁾
$[\alpha]_D^{20} + 39, 8^\circ$	Hiba Wood ²¹⁾
$[\alpha]_D^{25} + 21^\circ 22'$	<i>Cupressus macrocarpa</i> ²²⁾
$[\alpha]_D^{25} - 33, 7^\circ$	18)
$[\alpha]_D - 24, 32^\circ$	<i>Eucalyptus dives</i> ²⁰⁾

要する。そこで光学的方法と異なる核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにランタニドシフト試薬を用いて光学純度を測定した。

1) $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ による **1** の NMR 測定

1 の NMR スペクトルを Fig-1 に示す。各シグナル ($\delta_{\text{Me}_4\text{Si}}^{\text{CCl}_4}$ ppm) 0.93, 0.96 は C-9, C-10 の二つのメチル基 (二重線, $J=6\text{Hz}$), 1.71 は C-7 のメチル基 (一重線), 5.30 は C-2メチン基に帰属される。この測定溶液 (溶媒; クロロホルム) に $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ を少しずつ添加しながら測定した。**1** 15mg(0.1mmol) に $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ 30mg (0.04mmol) 添加したとき C-9, C-10 のメチル基は, それぞれ 2.6, 2.2ppm にシフトした。さらにシフト試薬 70mg(0.1mmol) のときは Fig-2 に示すように, C-9, C-10 メチル基は 6.7, 8.6ppm, C-7 メチル基は 3.0ppm にシフトした。この結果 **1** のイソプロピル基のメチル基プロトンはシフト試薬によって大きくシフトすることが明らかとなった。

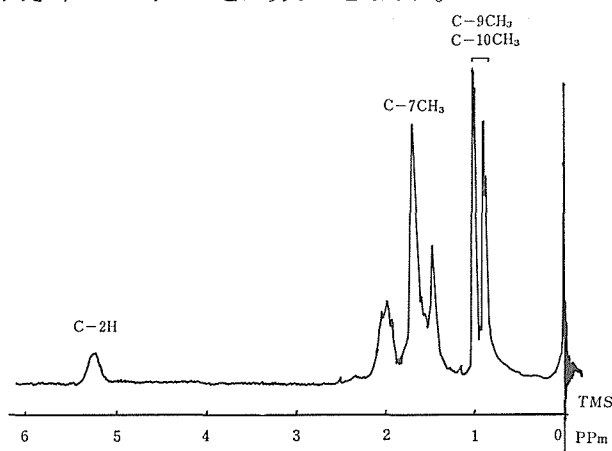


Fig-1 NMR spectrum of terpinen-4-ol (**1**)

2) 不斉シフト試薬 [$\text{Eu}(\text{TFA-d-Cam})_3$] による **1** NMR 測定

$\text{Eu}(\text{DPM})_3$ と同様に europium-tris-d-3-trifluoro-acetyl-camphorate [$\text{Eu}(\text{TFA-d-Cam})_3$] を用いて **1** に添加して NMR 測定した。C-9, C-10 のシグナルは二重線であるために, C-8メチン基プロトンに照射した二重共鳴による測定も併せて行った。 $\text{Eu}(\text{TFA-d-Cam})_3$ を $[\alpha]_D^{25} \pm 0^\circ$ の **1** 15mg (0.1mmol) に 35mg(0.04mmol) 添加したとき, C-9, C-10 の低磁場側の一方のメチル基のシグナル ($\delta_{\text{Me}_4\text{Si}}^{\text{CCl}_4}$) は 2.8ppm に四重線で観測された (Fig-3)。このシグナルは二重共鳴により 3Hz 差の二重線となった。同様な方法で右旋性の **1** を測定したチャートを Fig-4 に示す。この結果左旋性の **1a** の C-9, C-10 の一方のメチル基のシグナルは右旋性の **1b** より 3Hz 低磁場にシフトすることが明らかとなった。

3) 光学純度の測定

1 の絶対配位は OHLOFF¹⁸⁾ によって, 左旋性が 4R(**1a**), 右旋性が 4S(**1b**) と決定されている。したがって Fig-4 に示した ($\delta_{\text{Me}_4\text{Si}}^{\text{CCl}_4}$) 2.8ppm の拡大チャートの高磁場のシグナルが **1b**, 低磁場が **1a** のイソプロピル基の一方のメチル基のプロトンに帰属できる。このシグナルの積分値より **1a** と **1b** の存在比, すなわち光学純度を算出した。Table-2 は NMR で測定し

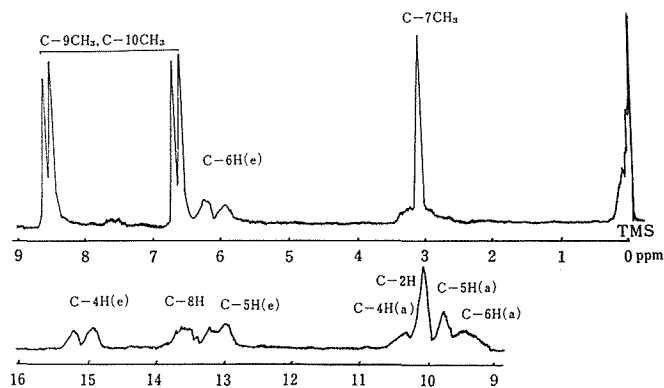


Fig-2 NMR spectrum of terpinen-4-ol (I) (0.1mmol) with $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ (0.1mmol) in CCl_4

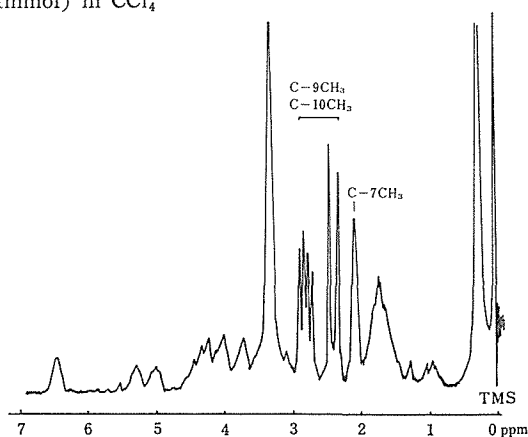


Fig-3 NMR spectrum of (±)-terpinen-4-ol (I) (0.1mmol) with $\text{Eu}(\text{TFA-d-Cam})_3$ (0.04mmol) in CCl_4

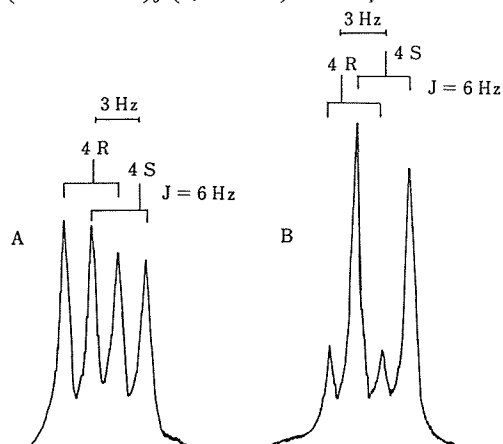


Fig-4 (A) C-9 or C-10 proton signal of (±)-terpinen-4-ol (I) 15mg. (0.1mmol) with $\text{Eu}(\text{TFA-d-Cam})_3$ 35mg (0.04mmol) in CCl_4 , C. S. $R^*/I=0.4$; (B), C-9 or C-10 proton signal of **1** ($[\alpha]_D^{20}+20.0^\circ$, 0.1mmol) with $\text{Eu}(\text{TFA-d-Cam})_3$ (0.04mmol) in CCl_4 , C. S. $R^*/I=0.4$ (*C. S. R. =chiral shift reagent)

Table-2. Determination of optical purity by NMR using chiral shift reagent and optical rotation of terpinen-4-ol (**1**) from (+)-*trans*-sabinene hydrate (**2**).

	4R-1	4S-1	$[\alpha]_D^{25}$ in EtOH
0.1% oxalic acid	23	77	+27.6°
1% acetic acid	30	70	+20.0°
1N sulfuric acid	30	70	+18.0°
(Control)	50	50	± 0.0°

た値と、旋光計で測定した旋光度を示した。

この結果、核磁気共鳴スペクトルで求めた **1b** の旋光度は Table-1 に示した NAVES¹⁹⁾ の値にはほぼ一致しており、 $[\alpha]_D^{20} + 48.3^\circ$ (hom) が 4S-1(**1b**) の基準旋光度の値であることが明らかとなった。したがってこれまでに報告されている **1** の旋光度の値が小さいものは、植物から精油の抽出、あるいは精油から **1** の単離過程で二次的に生成した **1a** と **1b** の混合物であることが示唆される。


なお **1** の光学純度を核磁気共鳴スペクトルによって測定したのはこの報告が最初である。

実験の部

本研究においてガスクロマトグラフィーは分析用として日本電子 JGC-110型、分取用として日本電子 JGC-810 型を使用した。使用したカラムは、それぞれ分析用には PEG-20M (15%), (3mm×2m) を、分取用には PEG-20M (20%, 8mm×3m) を用いた。測定温度は160°C、キャリアーガスは N₂ を用いた。旋光度の測定は、応用電気自動旋光計 MT-1 型 (改良型) (溶媒: エタノール) によった。また赤外吸収スペクトルの測定には日立 EPI-G2型, KBr セルを使用した。核磁気共鳴スペクトルの測定には、日立 R-24型(60MHz) を使用し、溶媒は四塩化炭素、内部標準としてテトラメチルシランを使用した。質量スペクトルは日立 RMU-6E型を使用した。

1) (+)-*trans*-sabinene hydrate (**2**) の単離

Mentha spicata var *longifolia* の一化学成分系の *M. candicans* の精油, $[\alpha]_D^{25} + 23.0^\circ$ を分取ガスクロマトグラフィーによって **2** に相当するピークを分取し, mp. 62°C, $[\alpha]_D^{20} + 33.0^\circ$ の結晶を得た。この物理恒数は既知の **2** と一致していた。IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3270, 1465, 1440, 1370, 1315, 1188, 1130, 1104, 1025, 990, 920, ; NMR $\delta_{\text{Me}_4\text{Si}}^{\text{CCl}_4}$ ppm: 0.17,

0.33 (1H×2, q, ) , 0.89, 0.96 (3H×2, d, $-\text{CH} < \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 1.21 (3H, s, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$); MS m/e: 154(M⁺), 93(100).

2) **2** の酸による **1** への転位反応

1 (400mg) を酸性水溶液 (20ml) 中、室温 (25°~28°C) にて攪拌した。酸性水容溶は0.1

%しゅう酸, 1%硫酸, 1%酢酸を用いた。反応はガスクロマトグラフィーで追跡し, **2**の減少と**1**の増加から終点を決定した。反応液を飽和NaHCO₃で中和した後, エーテル抽出した。抽出物をシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにかけ, ヘキサン溶出部よりモノテルペン炭化水素の α -thujene, sabinene, terpinolene, p-cymene (ガスクロマトグラフィーの Rt.) に相当する画分を得た。**1**に相当する画分はヘキサン:エーテル(4:1)の溶出部より得た。

この画分を更に分取ガスクロマトグラフィーによって精製した。得られた**1**の旋光度を Table-2, NMR を Fig-2,3 に示した。物理恒数は以下に示すように標準の terpinen-4-ol (**1**)と一致した。IR_{film} max cm⁻¹: 3400, 1670, 1465, 1380, 1360, 1056, 920, 885, 860, 795, ; NMR $\delta_{\text{Me}_4\text{Si}}$ ppm: 0.93, 0.96 (3H×2, d, -CH< $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$), 1.71(3H, s, =C-CH₃), 5.30(1H, broad, C=CH-); MS m/e: 154 (M⁺), 71(100).

3) Europium-tris-d-3-trifluoro-acetyl-camphorate [Eu (TFA-d-Cam)₃] の合成^{15,16)} Ba(TFA-d-Cam)₂ (2.1g) を 80ml の熱エタノールに溶解し, 30ml のエタノールに溶解した 1g の Eu(NO₃)₃ · nH₂O を徐々に滴下した。反応終了後, Ba(NO₃)₂ をろ別し, ろ液を減圧下でロータリーエバポレーターにて溶媒を留去した。残渣を熱ヘキサンで溶解し, ろ過した後, ろ液を減圧下でヘキサンを留去した。更に 90° C の湯煎中で90分間真空ポンプで吸引した。収量は 1.9g であった。試薬はデシケーター (P₂O₅) に入れ減圧下で保存し, 不斉シフト試薬として用いた。

要 約

Terpinen-4-ol (**1**) は WALLACH によって構造決定されて以来, 非常に多くの植物精油から単離されているが, その旋光度の値は測定条件の差よりかなり大きな相違がある。この点について, (+)-*trans*-sabinene hydrate (**2**) の転位生成物である右旋性の terpinen-4-ol の光学純度を, 核磁気共鳴スペクトルで不斉シフト試薬 [Eu(TFA-d-Cam)₃] を用いて検討した。この結果, $[\alpha]_D^{20} + 20.0^\circ$ のものは 4R-**1** と 4S-**1** の比が 3:7 であった。このことから, これまでに報告されている terpinen-4-ol (**1**) の旋光度の値の多くは植物からの単離精製過程で α -thujene, sabinene, sabinene hydrate(**2**) 等が酸によって転位生成したものの一部混入, あるいは一部ラセミ化したために旋光度が低くなったことが示唆された。

なお(+)-4S-terpinen-4-ol の旋光度は NAVES の報告した $[\alpha]_D^{20} + 48.3^\circ$ (hom) が基準となり得ることを明らかとした。

終りにのぞみ, 終始ご懇切な御指導いただきました, 本研究室の清水純夫教授, ならびに Ba(TFA-d-Cam)₂ と助言いただきました京都大学化学研究所, 井上雄三教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) WEBER, *Liebigs Ann. Chem.*, **238**, 98 (1887)
- 2) O. WALLACH, *ibid*, **350**, 168. (1906)
- 3) E. GILDEMISTER and F. HOFFMAN, *Die Atherischen Öle IV, Aufl.*, by W. TREIBS and D. MERKEL, Bd. IIIb, 89. Akademie-Verlag. Berlin (1962)
- 4) 清水純夫, 唐沢伝英, 第12回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会要旨. 23 (1968)
- 5) 唐沢伝英, 柴田久夫, 清水純夫 第17回同上要旨. 145 (1973)
- 6) J. W. DELY, F. C. GREEN and R. H. EASTMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, 6330 (1958)
- 7) O. WALLACH, *Liebigs Ann. Chem.*, **357**, 65 (1907); **360**, 82 (1908)
- 8) W. I. FANTA and W. F. FRMAN. *J. Org. Chem.*, **33** 1656 (1968)
- 9) J. VERGHESE, *Perf. Essent. Oil Rec.*, 694 (1966)
- 10) C. C. HINKLEY, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 5160 (1969)
- 11) G. M. WHITESIDES and D. W. LEWIS, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 6979 (1971)
- 12) G. M. WHITESIDES and D. W. LEWIS, *ibid*, **93**, 5914 (1971)
- 13) R. R. FASER, M. A. PETIT and M. MISKOW. *ibid*, **94**, 3253 (1972)
- 14) J. D. MCKINNEY, H. B. MATTHEWS and N. K. WILLSON, *Tetrahedron Letters*. **21**, 1895 (1973)
- 15) V. SCHURIG, *Inorg. Chem.*, **11**, 736 (1972)
- 16) V. SCHURIG, *Tetrahedron Letters*, **32**, 3297 (1972)
- 17) 甲斐荘正恒, 鯨坂勝美, 有機合成化学, **31**, 126 (1973)
- 18) G. OHLOFF and G. UHDE, *Helv. Chim. Acta.*, 48 10 (1965)
- 19) Y. R. NAVES and P. TULLEN, *Bull. soc. chim. France*. 2123 (1960)
- 20) Y. R. NAVES and P. ARDIZINO, *ibid*, [5], **17**, 673 (1950)
- 21) DAUBEN and OBERHANSLI, *J. Org. Chem.*, **31**, 315 (1966)
- 22) L. H. BRIGGS and M. D. SUTHERLAND, *ibid*, **7**, 397 (1942)
- 23) O. WALLACH, *Liebigs Ann. Chem*, **360**, 97 (1908)
- 24) O. WALLACH, *ibid*, **356**, 202, (1907).
- 25) E. RUDLOFF, *Phytochemistry*, **1**, 195 (1962)
- 26) BULLMANN, GALLAGHER and SUTHERLAND, *Perf. Essent. Oil Rec.*, **54**, 743 (1963)

**Studies on the Optical Purity on Terpinen-4-ol
(Determination of optical purity using chiral shift reagent
for NMR spectroscopy)**

By Den'ei KARASAWA

Laboratory of Analytical Chemistry, Fac. Agric., Shinshu Univ.

Summary

Many previous workers were concerned with optical rotation of terpin-1-en-4-ol (terpinen-4-ol) isolated from the various essential oils to give several different optical values. The present report was carried out to check the optical purity of terpinen-4-ol by means of the integration for signal of 4R- and 4S-terpinen-4-ol in NMR spectra using a chiral shift reagent. From the results obtained, the value of $[\alpha]_D^{20} + 48.3^\circ$, which has been reported by NAVES was found to be a reliable one of 4S-(+)-terpinen-4-ol.

Furthermore, some monoterpenes such as α -thujene, sabinene and sabinene hydrate are known to be very sensitive to acid and rearrange to terpinen-4-ol accompanied by partial racemization. Therefore, the low optical rotations given for terpinen-4-ol isolated from various essential oils by previous workers, seem to be caused by isomerization of terpenes which are labile to acid, during the isolation of this alcohol.