

平成21年 5月 7日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19590002  
 研究課題名（和文） 機能性化合物の溶液・固体NMR法による分子間構造解析  
 研究課題名（英文） Molecular Structure Analysis on the Interactive Relations of Functionalized Compounds with NMR in Solution and Solid States  
 研究代表者  
 氏名（ローマ字）：関 宏子（SEKI HIROKO）  
 所属機関・部局・職：千葉大学・分析センター・准教授  
 研究者番号：60114245

## 研究成果の概要：

ビスグアニジン型化合物と各種酸性化合物との複合体を用い、単結晶X線解析や溶液・固体NMRを組み合わせた機能性化合物の分子間相互作用を含む構造解析を行った。ビスグアニジン-ヒ酸複合体の固体NMRは想定される本数よりも多いシグナルを示した。これは複合体中のグアニジン部位が非等価であるというX線解析の結果を反映したデータであり、固体NMRが分子間相互作用を持つ複合体の構造解析に有効な手段となる可能性を示した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：機能性化合物、固体NMR、分子間相互作用、CP-MAS、水素結合

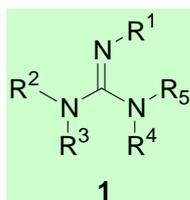
## 1. 研究開始当初の背景

固体及び溶液中における分子間相互作用、特に水素結合を介したものに関する研究は、生化学や医学・薬学の分野において重要であり、溶液状態の核磁気共鳴法（NMR）はそれらの解明に大きく貢献してきた。一方、固体NMRは近年までは高分子化合物や薬剤の結晶多

形の研究などが中心であり、比較的 low molecular weight の有機化合物の分子間相互作用の解明に固体NMRを適用した例はほとんどなかった。研究代表者は、単結晶X線解析法、コールドスプレー質量分析法（CSI-MS）及び磁場勾配核磁気共鳴法（PFG-NMR：主に自己拡散係数測定）から得た情報を相補的に組み合わせ、コ

レステロール、糖、DNA、タンパク質などの水素結合を中心とする比較的弱い分子間力で結合している化合物の溶液動態の構造解析を行ってきた。しかしながら、X線解析に必要な単結晶として得られない化合物も多く存在し、この場合には単結晶X線解析の代わりに、近年ハード及びソフトの両面で進歩が著しい高分解能固体NMRが利用できるのではないかと考えた。

ところで我々は、有機塩基の中でも高い塩基性を示すグアニジン（一般式1）の化学を展開している。このなかで、ベンゼン環のオルト位に2つのグアニジ



ノ基を有するオルトビスグアニジノベンゼン (BG) を開発し、これが安息香酸 (BA) を始めとする各種水素結合アクセプターと任意の組成を持つ複合体を形成することを見出している。この複合体は単結晶X線解析によっても構造が確かめられることから、高分解能固体NMRの有用性を示すための基準物質として適当と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、単結晶が得られない化合物における分子間相互作用の解明を目指すと共に、有機化学者にとってより簡単に高分解能固体NMR装置が用いられるように条件・手法を確立することである。ここで結晶構造が解明されているBG-BA複合体をサンプルとし、CSI-MSや溶液NMRのデータを総合しながら、固体NMRを用いた分子間相互作用を含む構造解析の手法の確立を目指すとともに、広く有機化学領域における利用を広めることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究で用いたBGのうち、環状グアニジン部位を持つBGは、市販の1,2-phenylenediamineと脱水縮合剤DMCを直接反応させることにより得た。また、非環状BGは、市販のtetramethylureaを活性化した後、1,2-phenylenediamineと反応させて得た。このBGに対して各種酸性化合物(BA、リン酸、ヒ酸)を溶媒中(AcOEt、H<sub>2</sub>Oなど)で混和し、得

られた複合体を再結晶後、X線結晶構造解析や各種機器データ(溶液、および固体NMR、CSI-MS)を測定した。

## 4. 研究成果

BG-BA複合体の固体NMRは、もともとBG、BA共に芳香族領域に多くのシグナルを示すために非常に複雑なピークを与え、解析が困難であった。そこで、BG-ヒ酸複合体について検討した。このものの単結晶X線結晶構造解析は、BG:ヒ酸が1:2の組成を持つことを示し、元素分析の結果と一致することを示した。さらに詳細に結晶構造を解析したところ、環状BG上の2つのグアニジンが互いに等価でない位置を占めていることが判明した(図1)。また、この複合体についてNMRを測定したところ、重水中の溶液NMRはシンプルなチャートを示したのに対し、固体NMRではそれぞれの炭素に対応するシグナルが複数本観測される結果を得た(図2)。このものは、先のX線結晶構造解析の結果を反映しているといえる。

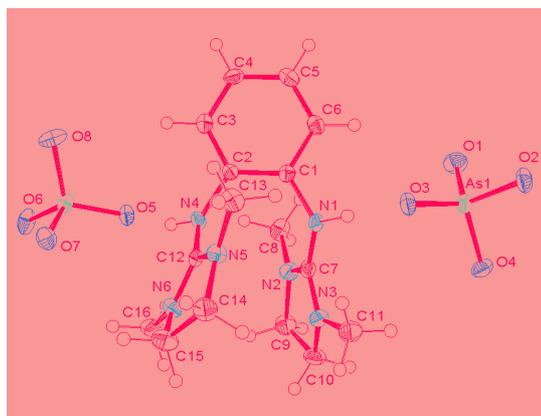


図1 環状BG-ヒ酸1:2のORTEP図

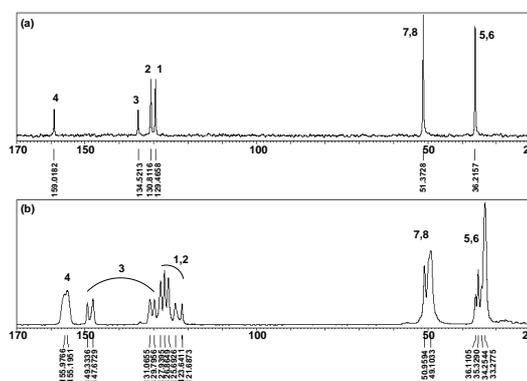


図2 環状BG-ヒ酸複合体の<sup>13</sup>C-NMRスペクトル

トル (a) 重水中溶液状態 (100 MHz)、(b) 固体状態 (CP/MAS 法、150 MHz)

ちなみに、固体 NMR においては通常スピニングサイドバンドが観測され、解析が煩雑になるケースが多いが、今回、サンプルの回転数を 15 KHz という高回転条件で測定したため、観測領域にスピニングサイドバンドが観測されず、解析が容易になった。

このような BG と酸性化合物の相互作用は、非環状 BG やリン酸を用いた場合にも観察され、固体 NMR が分子間相互作用をもつ複合体の構造解析に有効な手段となる可能性を示すことができた。なお、このようにして見出された BG と各種酸性化合物との相互作用について、水浄化の観点から水溶液中のヒ酸や各種重金属塩の除去に利用するべく、BG をポリマーに固定化したものを合成し、水溶液中から効果的にヒ酸や Co、Zn などの金属塩を抽出できることを見出した (雑誌論文 1 参照)。

一方、BG-BA 複合体については、溶液状態の PFG-NMR 測定により求められる拡散速度と、想定される複合体の体積との関連性について評価を行った。任意の割合 (1:1-1:4) の BG-BA 複合体の結晶構造中のの単一ユニットの計算化学により算出される体積と、NMR から求められる拡散速度とを Stokes-Einstein 式 ( $D = kT/c\pi\eta r$ ) に代入したところ、よい相関が見られた ( $R^2 = 0.92$ ) ことから、CSI-MS の結果とあわせて、溶液中においても同じ比率を持つ BG-BA 複合体を形成していることが示唆された (雑誌論文 2)

その他、BG の各種金属イオンとの相互作用 (雑誌論文 3)、キラルなグアニジン類の合成と不斉反応への適用 (雑誌論文 4、5) とポリマーへの固定化 (特許出願) および BG の持つ強塩基性の計算化学的評価 (雑誌論文 6) について論文で発表した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Kumamoto, T.; (他 5 名) Seki, H.; “The Characterization of Various *o*-Bisguanidino-benzene-Benzoic Acid Complexes in Solid And in Solution States”, *Heterocycles*, 2010 年, 80 巻, accepted. (査読あり)
- ② Ito, T.; Suda, K.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Seki, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ogura, Y.; Kazuo T.; Suzuki, “Complexability of *o*-Bisguanidino- benzenes with Arsenic and Phosphoric Acids in Solution and Solid States, and the Potential Use of their Immobilized Derivatives as Solid Base Ligands for Metal Salts and Arsenic Acid”, *Molecular Diversity*, accepted:27April 2009. (査読あり)
- ③ Suda, K.; Saito, N.; Kumamoto, T.; (他 6 名) “Semi-quantitative Approaches to the Coordination Ability of *o*-Bisguanidiniobenzenes with Metal Salts”, *Heterocycles*, 2009 年, 77 巻, 375-387. (査読あり)
- ④ Saito, N.; Ryoda, A.; Nakanishi, W.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. “Guanidine-Catalyzed Asymmetric Synthesis of 2,2-Disubstituted Chromane Skeletons by Intramolecular Oxa-Michael Addition”, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008 年, 2759-2766. (査読あり)
- ⑤ Ryoda, A.; Yajima, N.; Haga, T.; Kumamoto, T.; (他 4 名) “Optical Resolution of ( $\pm$ )-1,2-Bis(2-methylphenyl)ethylene-1,2-diamine as a Chiral Framework for 2-Iminoimidazolidine with 2-Methylphenyl Pendant and the Guanidine-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction of *tert*- Butyl Diphenyliminoacetate and Ethyl Acrylate”, *J. Org. Chem.*, 2008 年, 73 巻, 133-141. (査読あり)
- ⑥ D. Margetic, W. Nakanishi, T. Kumamoto, T. Ishikawa, Quantum-Chemical Study of 1,2-Bis- (dimethylethylene-guanidino) benzenes, *Heterocycles*, 2007 年, 71 巻, 2639-2658. (査読あり)
- ⑦ T. Kumamoto, Y. Kitani, H. Tsuchiya, K. Yamaguchi, H. Seki and T. Ishikawa, “Total

synthesis of (±)-methyl-kinamycin C”, *Tetrahedron*, 63 巻, 5189-5199, 2007 年. (査読あり)

- ⑧ Uzawa, J.; Urai, M.; Baba, T.; Seki, H.; Taniguchi, K.; Ushida, K., “NMR study on a novel mucin from jellyfish in natural abundance, qniumucin from *Aurelia aurita*”, *J. Nat. Prod.*, 72 巻, 818-823, 2009 年. (査読あり)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 平馬 崇, 「ポリマー固定化チロシン由来グアニジンの合成と不斉マイケル反応への適応」, 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 (京都).
- ② 福隅 正洋, 「アキラルグアニジンの不斉結晶化」, 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 (京都).
- ③ 平馬 崇, 「ポリマー固定化グアニジン触媒の開発」, 第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2008 年 11 月 (新潟).
- ④ 吉田 清香, 「分子ジッパーに基づくロイシン誘導体フィルムの特性とその応用」, 第 57 回高分子討論会, 2008 年 9 月 24 日 (大阪).
- ⑤ 関 宏子, 「ビスグアニジン型化合物の金属カチオンとの親和性: 環境浄化試薬開発を指向した金属塩補足の評価」, 第 75 回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会・第 77 回計測自動制御学会力学量計測部会第・25 回合同シンポジウム, 2008 年 5 月 (金沢).
- ⑥ 須田 幸司, 「水質浄化を指向したグアニジン型機能性触媒の開発」, 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 (横浜).
- ⑦ 須田 幸司, 「水質浄化を指向したグアニジン型機能性触媒の開発: 有機化学をベースとした環境問題への挑戦」, 第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2007 年 11 月 (長崎).
- ⑧ 熊本 卓哉, 「光学活性グアニジンを用いる不斉マイケル反応」, 第 37 回複素環化学討論会, 2007 年 10 月 (長野).
- ⑨ 金 商国, 「新規イメージングを目指した導電性ポリマー膜の重合・解重合・再重合 (Electropolymerization, depolymerization,

and repolymerization of conducting polymer film and its application to novel imaging process)», The 99th Annual Conference of the Imaging Society of Japan "Imaging Conference JAPAN 2007", 2007 年 6 月 (東京).

- ⑩ 熊本 卓哉, “Enantioselective Michael Reactions Catalyzed by Chiral Guanidines,” International Conference on Asymmetric Organocatalysis, 2007 年 5 月 (大津).

[図書] (計 1 件)

- ① 著者名: 石川 勉 (編), 熊本 卓哉 他 5 名 (分担), “Superbases for Organic Synthesis Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts”, John Wiley & Sons (2009 年), 総ページ数 326

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: グアニジン化合物及びグアニジン化合物のポリマー固定化複合体

発明者: 石川 勉、平馬 崇、熊本 卓也

権利者: 国立大学法人千葉大学

種類: 特願

番号: 2008-287452

出願年月日: 2008/11/7

国内外の別: 国内

[その他]

- ① **BG** とヒ酸との相互作用を利用した水の浄化に関する研究が日本薬学会第 128 年会 (2008 年) のハイライトに採択 (タイトル: 「環境問題への挑戦! 有機化学が飲み水をきれいにする?」)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 宏子 (SEKI HIROKO)

千葉大学・分析センター・准教授

研究者番号: 60114245

(2) 研究分担者

熊本 卓哉 (KUMAMOTO TAKUYA)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号: 50292678