

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590027

研究課題名(和文) ピナフチル型CDプローブを利用した実用的絶対配置決定法の開発とその天然物への応用

研究課題名(英文) Development of determination method of absolute configuration using binaphthyl CD probe and its application to natural products

研究代表者

細井 信造 (Hosoi, shinzo)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60209236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：「誘起CD励起子法」をより汎用性の高い絶対配置決定法とすることを旨とし、以下の結果を得た。1)ステロール類においても3位水酸基の絶対配置を一義的に決定できることを明らかとした。2)反応点を2つ有する新規CD発色試薬を合成し、キラル二級アルコールに適用したところ、得られたジエステル誘導体のCD強度は、モノエステル誘導体のCD強度の約2倍以上になることが分かった。3)天然物への応用として、D-, L-サイクロセリンへの適用を検討したところ、他のキラルアミンと同様に、R体であるD-サイクロセリンは、正の励起子カイラリティーを示し、S体であるL-サイクロセリンは、負の励起子カイラリティーを示した。

研究成果の概要(英文)：The induced circular dichroism (ICD) method was proven to be practical and applicable to natural products: 1) various types of unsaturated sterols were hydrogenated to give saturated sterols. As a result, CD spectra of the binaphthyl derivatives of the saturated sterols showed bisignate curves centered at 240 nm (3S: positive chirality; 3R: negative one). This should contribute significantly to the analysis of metabolites of various types of sterols. 2) a novel CD chromophoric agent having two reaction sites was designed and applied to chiral secondary alcohols. The intensity of Cotton effects was found to be twice more than that of the monoester. 3) its application to D, L-cycloserines was examined: D-cycloserine derivative with an (R)-configuration showed positive exciton chirality whereas the L-cycloserine derivative with an (S)-configuration exhibited a negative one. It will be a powerful tool to determine the absolute configurations of various natural products with an amino group.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：誘起円二色性 ピナフチル 絶対配置決定法 キラルアミン 立体配座解析 ステロール 天然物 キラル二級アルコール

1. 研究開始当初の背景

自然界に見出される天然有機化合物は、多様性に富んだ構造を有しており、その多くは光学活性体として存在している。しかしながら、微量しか含まれず、絶対構造未決定のまま残されているものも少なくない。絶対配置を決定する方法として、¹H-NMR を利用した改良 Mosher 法 (*J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092) が汎用されているが、微量分析および測定感度を考えれば円二色性 (CD) スペクトルを利用するのが適当と考えられる。CD スペクトルを利用して絶対配置を決定する方法として「CD 励起子キラリティー法」(原田宣之, 中西香爾: “円二色性スペクトル-有機立体化学への応用” (1982), (東京化学同人)) がある。本法は2個以上の発色団の励起子相互作用に基づいて CD スペクトルから絶対構造を非経験的に決定でき、機構が簡単で、コットン効果も大きく、帰属も容易かつ明確であることから、絶対構造決定の最も有力な方法の一つとなっている。しかしながら、ジオールなどのように2つ以上の官能基を有する化合物にその適用が制限されていた。CD スペクトルは分子のキラリティーを鋭敏に反映しており、絶対配置決定の為の手法として極めて有用であることから、この特性を活かし上述の適用制限の問題点を解決した新しい方法論の開発が行なわれている。

- A. 二つのポルフィリン発色団をプローブとした CD 法 (K. Nakanishi *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5962-5973)

ポルフィリン誘導体の UV スペクトルは 400~450nm 付近に非常に強い* (Soret band) を示す。例えば二つのポルフィリン発色団を分子内に持つアキラルなプローブ A は、キラルアルコールから誘導したジアミン化合物と錯体を生成し、錯体の分裂型コットン効果が観測される。この CD スペクトルにおける励起子キラリティーの符号から、元のキラルアルコールの絶対配置が決定されている。この方法は比較的幅広い基質に適用でき、更に微量分析も可能であることは評価できるが、錯体形成を含めた決定操作が少々煩雑である。

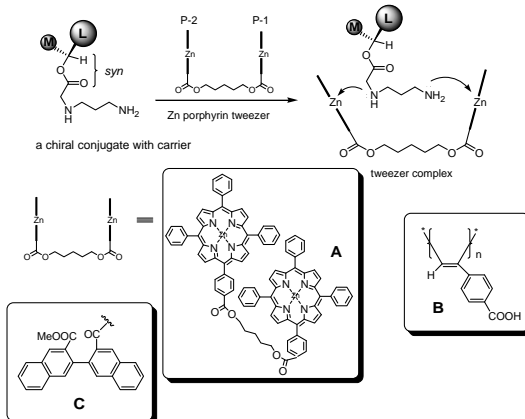
- B. 官能基を持つポリマーをプローブとした CD 法 (E. Yashima *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6345; M. Fujita *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4847)

ポリマー B のように、発色団と官能基を持つポリマーは、キラルアミンやキラルアルコールなどと相互作用し、そのポリマーにおけるらせんのねじれの向きを制御し、誘起 CD コットン効果を示す。その CD ス

ペクトルの符号から、もとのアルコール等の絶対配置が決定されている。

- C. 二つの芳香族発色団を持つプローブを共有結合させる CD 法 (S. Hosoi *et al.*, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3659; S. Hosoi *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2004**, *69*, 1568; S. Hosoi *et al.*, *Lett. in Org. Chem.* **2006**, *3*, 58-61; S. Hosoi *et al.*, *Lett. in Org. Chem.* **2009**, *2*, 120-125)

申請者らは、カルボン酸 C のような二つの芳香族発色団を持つプローブをデザイン、合成し、キラルアルコールと縮合させたところ、誘起 CD が観測されることを見出した。更に、分子力場計算 (CONFLEX-MM2) により求めた最安定構造における発色団の電気遷移モーメント間の“ねじれ”の方向と分裂型 CD の符号との間に高い相関性が認められた。これらの知見に基づき、「誘起 CD 励起子法」を開発した。本法は、生成物の立体配座を分子力場計算により計算でき、二つの発色団間の励起子キラリティーあるいは CD スペクトルを計算できるのが利点となっている。本法を実際に、二、三の天然物に適用し、その有用性を確認している。



2. 研究の目的

本法の更なる検討課題としては、1) 適用範囲拡大に向けた天然物の構造の影響に関する検討、2) 微量分析へのアプローチ、3) 本法の光学純度による影響について、4) 量子化学的アプローチによる直接的方法の可能性についての検討、などが考えられる。

最近、位に不斉中心を有する第一級アルコールから得られた誘導体の分子力場計算 (CONFLEX-MM2) により得られた結果が、CD スペクトルの符号に合わない事例に遭遇した。すなわち、力場パラメータの設定を含め、力場計算自身の信頼性に疑問が生じたのである。よって、とりわけ自由度の大きな分子においては、精度の高い計算が必要となる。そこで、今後の展開を見据えて量子化学計算を取り入れることを考えた。

申請期間内に「誘起CD励起子法」をより汎用性の高い絶対配置決定法とするために、以下に示す3つの項目について検討した。

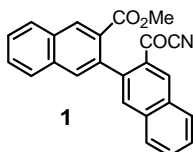
1) 本法の基質適用範囲の拡大を目指し、先ず各種ステロールについて位置選択的な誘導体化を試み、水酸基の位置および立体化学の影響について調べた。

2) 微量分析の可能性を探るために新しい試薬の開発を検討した。

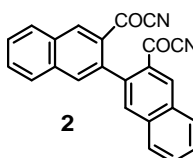
3) 適用範囲拡大に向けて天然物の構造の影響に関して検討した。

3. 研究の方法

3-1. ステロール類を試薬1と反応させ、得られた誘導体についてCDスペクトルを測定した。



3-2. これまで絶対配置決定に使用してきたCD発色試薬(モノアシルシアニド)1は反応点を一つしか持たない。そこで、反応点を2つ有するCD発色試薬(ジアシルシアニド)2をデザイン、合成し、その特性を検討した上で、「誘起CD励起子法」の更なる適用拡大を目指した。



3-3. 「誘起CD励起子法」の天然物への応用として、D-, L-サイクロセリンへの適用を検討した。

4. 研究成果

4-1. ステロール類のビナフチル誘導体のCDスペクトルは予想された分裂型CDではなく、210 nm および 240 nm 付近に2つのCDバンドを示した。これは、分子内に存在するオレフィン発色団とビナフチル発色団との相互作用が影響していると考え、基質中に存在する全てのオレフィンを接触還元後、誘導体化した。その結果、還元前のCDスペクトルと大きく異なり、検討した全ての場合において240nm付近のUV吸収領域で分裂型CDを示した((3S)-: 正; (3R)-: 負)。本結果は、キラル2級アルコール類の検討結果と一致し、還元操作を必要とするものの、ステロール類においても3位水酸基の絶対配置を一義的に決定できることを示すものである。

4-2. 合成したジアシルシアニド2をキラル第二級アルコールに適用したところ、モノアシルシアニド1の場合と同様に全ての

CDスペクトルにおいて分裂型CDが観察された。また、何れの場合もスペクトルの形状はほぼ同じであったが、ジアシルシアニド2と反応させて得られるジエステル誘導体のCD強度は、モノエステル誘導体のCD強度の約2倍以上になることが分かった。更に、ジアシルシアニド2の2つの反応点にそれぞれ(R)-および(S)-アルコールをさせたジエステルは予想通りCD不活性であった。これは、分子内でキラリティーが相殺される、すなわちメソ形化合物であると言える。以上の結果より、新規ジアシルシアニド2は、モノアシルシアニド1と同様にキラル第二級アルコールの絶対配置決定法として利用できることが明らかとなった。その特性として誘導体のCD強度が約2倍もしくはそれ以上となることから、より明確かつ確実に絶対配置を決定できると考えている。

4-3. N-メチル化誘導体のCDスペクトルにおいて、225nm付近のUV吸収領域において分裂型コットン効果を示し、他のキラルアミンと同様に、R体であるD-サイクロセリンは、正の励起子カイラリティーを示し、S体であるL-サイクロセリンは、負の励起子カイラリティーを示した。これは、キラルアミンから得られた誘導体の結果と一致するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Toshio Fujiwara, Yuka Taniguchi, Yukiteru Katsumoto, Takeyuki Tanaka, Minoru Ozeki, Hiroki Iwasaki, Manabu Node, Masayuki Yamashita, Shinzo Hosoi: Novel approach to determining the absolute configurations at the C3-positions of various types of sterols based on an induced circular dichroism. *Steroids*, **77**, 1198-1204 (2012).

Toshio Fujiwara, Yuka Taniguchi, Yukiteru Katsumoto, Takeyuki Tanaka, Manabu Node, Minoru Ozeki, Masayuki Yamashita, Shinzo Hosoi: Induced circular dichroism in chiral N-methyl amides possessing an achiral binaphthyl chromophore and its application to absolute configuration determination of aliphatic chiral amines. *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 981-991 (2012).

〔学会発表〕(計 3 件)

河野大貴, 富士原聡夫, 谷口由佳, 村木加愉子, 國立悠里, 馬場ゆうみ, 岩崎宏樹, 小島直人, 細井信造, 山下正行: ビナフチル型新規CD発色試薬の開発とキラル第二級アルコールの絶対配置決定法

への応用 . 日本薬学会 第 133 年会 (横
浜), 2013. 3.28.

富士原聡夫、谷口由佳、村木加愉子、河
野大貴、国立悠里、馬場ゆうみ、岩崎宏
樹、小島直人、細井信造、山下正行 : 新
規CD発色試薬のキラル第二級アルコー
ルの絶対配置決定法への応用 . 第62回
日本薬学会 近畿支部総会・大会(西宮)
2012.10.20

富士原聡夫、谷口由佳、岩崎宏樹、細井
信造、山下正行 : 誘起円二色性を基盤と
するステロイド類の3位水酸基の絶対配
置決定について . 日本薬学会第 132 年会
(札幌) 2012.3.29.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細井 信造 (HOSOI SHINZO)
京都薬科大学・薬学部・教授
研究者番号 : 6 0 2 0 9 2 3 6

(2) 研究分担者

勝本 之晶 (KATSUMOTO YUKITERU)
広島大学大学院・理学研究科・助教
研究者番号 : 9 0 3 5 1 7 4 1