

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460019

研究課題名(和文) 誘起CDに基づく実用的絶対配置決定法の確立とその起源解明への量子化学的アプローチ

研究課題名(英文) Establishment of practical determination method of absolute configuration based on induced circular dichroism and quantum chemical approach to elucidation of its origin

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) 3,900,000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目指し、以下の結果を得た。(1)計12種の2-naphthalenol類を光学活性体として合成し、それらのビナフチル誘導体のCDスペクトルの挙動について検討した。6種のdecahydro-4a-methyl-2-naphthalenol類においては予想通り、2位S体は正の、R体は負のキラリティーが観測されたが、他の2種においては逆のキラリティーが観測された。(2)高いメラニン生成抑制効果があるロドデノールに本法を適用できることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In order to enlarge the versatility of “the induced exciton coupled circular dichroism method”, we have carried out the followings. 1) The twelve chiral stereoisomers of 2-naphthalenols were prepared and the CD spectra of the corresponding binaphthyl esters were obtained. For the six stereoisomers of decahydro-4a-methyl-2-naphthalenol, the CD spectra of the binaphthyl ester derivatives show the bisignate CD signal with an expected sign, in which the positive for 2S-isomer and the negative for 2R-isomer. However, the other two isomers give rise to an opposite signal to the expectation, 2) We have applied this method to determine the absolute configuration of rhododenol, which has the melanogenesis suppressing activity. The CD spectra of the rhododenol derivatives have shown a split CD, indicating the potential application of the method proposed here.

研究分野：医歯薬学

キーワード：誘起円二色性 ビナフチル 絶対配置決定法 ステロール デカリン 発色団 立体選択的合成 キラリティー

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*, 4092-4096) 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 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二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すべく、様々な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 ~ 450 nm 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形成し、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、もと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。

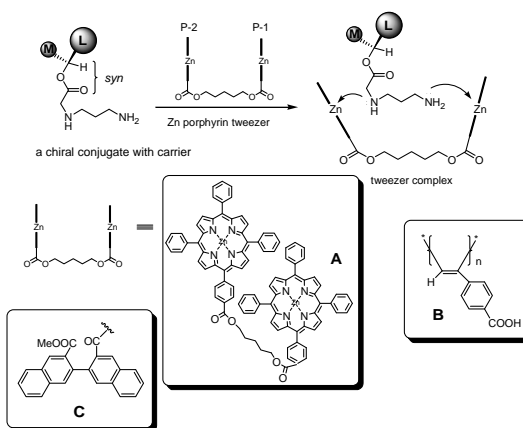
- B. 官能基を持つポリマーをプローブとした CD 法 (E. Yashima *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6345-6359; M. Fujita *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4847-4850)

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*, 3659-3662; S. Hosoi *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2004**, *69*, 1568-1570; S. Hosoi *et al.*, *Lett. in Org. Chem.* **2006**, *3*, 58-61; S. Hosoi *et al.*, *Lett. in Org. Chem.* **2009**, *2*, 120-125; T. Fujiwara *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 981-991; T. Fujiwara *et al.*, *Steroids* **2012**, *77*, 1198-1204)

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 の符号との間により相関が認められた。これらの知見に基づき、「誘起 CD 励起子法」を開発した。この方法では、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。



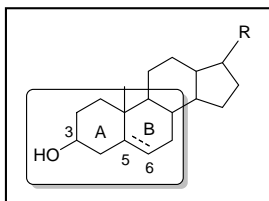
2. 研究の目的

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) 濃度の A 値 () に対する影響、3) 量子化学的アプローチによる誘起円偏光二色性の起源の検討、4) 微量生理活性天然物への応用、などが考えられる。

ところで研究途上、位に不斉中心を有する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 スペクトルの符号と一致しない事例に遭遇した (S. Hosoi *et al.*, *Letters in Organic Chemistry* **2009**, *6*, 120-125)。すなわち、力場パラメーターの設定を含め、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積極的に取り入れることを考えた。そこで、申請期間内に次のことを明らかとすることを目的とした。

- 1) 本法の基質適用範囲の拡大を目指し、ステロール類のA/B環部に相当する3-ヒドロキシデカリン類について水酸基の立体化学、A/B環結合および5-二重結合の影響について調べ、必須構造要件を明らかとする。更に、量子化学的アプローチにより、誘起CDの起源を明らかとする。

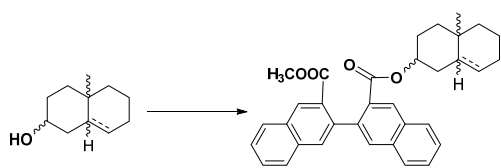


- 2) 高いメラニン生成抑制効果があるとして美白化粧品に使用されたロドデノールに適用し、本法の有用性を検証するとともに、ベンゼン環と水酸基との距離のCDスペクトルに及ぼす影響についても調べることにした。

3. 研究の方法

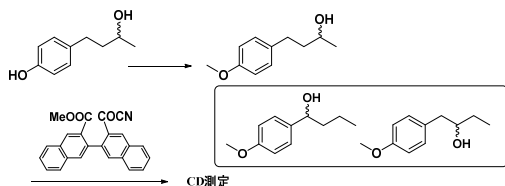
3-1.

ステロール類のA/B環部に相当する3-ヒドロキシデカリン類について3位水酸基の立体化学、A/B環結合および5-6位二重結合の有無に基づく計12種類の立体異性体を既知の方法により立体選択的に合成し、ピナフチル型発色試薬と結合させた2,2'-ピナフチル誘導体のCD測定を行った。



3-2.

ロドデノールは2013年、それを含有した化粧品の使用後に白斑等の症例が相次いで報告され、大きな社会問題となった。ロドデノールは二級水酸基を1個有し、その不斉中心の絶対配置の違いが活性に及ぼす影響に興味を持たれるところである。そこで、まずロドデノールの両エナンチオマーを調製し絶対配置の決定について検討した。



4. 研究成果

4-1

- 1) 6種のdecahydro-4a-methyl-2-naphthalenol類においては予想通り、2位S体は正の、R体は負のキラリティーが観測されたが、他の2種においては逆のキラリティーが観測された。
- 2) 二重結合を有する4種類のoctahydro-4a-methylnaphthalene-2-ol類においては、明確な分裂型CDを示さず、複雑なCDスペクトルを与えた。今後は、今回合成したすべての誘導体について、量子化学計算を行い、構造のCDスペクトルに及ぼす影響について詳細に分析する予定である。

4-2. ロドデノールの両エナンチオマーのピナフチル誘導体においては、予想通りx軸に関して対称な分裂型CDを与え、誘起CD励起子法が適用できることを明らかとした。さらに、水酸基の位置異性体を調製し、水酸基の位置の差異がCDスペクトルに及ぼす影響についても検討した。ロドデノールの2種の位置異性体のCDスペクトルにおいて、水酸基の位置がベンゼン環に近づくにつれて分裂型CDではなく、歪な形状を示した。今後、これらの誘導体について計算科学的手法を用いてCDスペクトルを求め、実測との比較により、その要因について検討し、本法の適用範囲の確認及び実用性について検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

岡本恭輔, 本光由佳梨, 山下正行, 小島直人, 岩崎宏樹, 細井信造: 誘起CD励起子法によるステロール類の3位水酸基の絶対配置決定. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.11.

岡本恭輔, 籠由布子, 細井信造, 小島直人, 岩崎宏樹, 山下正行: ピナフチル型CD発色試薬の改良合成法について. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪), 2015.10.17.

篠佳秀, 細井信造, 岡本恭輔, 岩崎宏樹, 小島直人, 山下正行: 美白成分ロドデノールの誘起CD励起子法による絶対配置決定法. 日本薬学会第136年会(横浜), 2016.3.28.

山西光咲, 小森沙織, 籠由布子, 国立悠里, 馬場ゆうみ, 河野大貴, 山下正行, 小島直人, 岩崎宏樹, 細井信造: 発表題目和文: ピナフチル型CD発色試薬によるdecahydro-4a-methyl-2-naphthalenol類の誘導体化およびそれらのCDスペクトルの挙動について. 日本薬学会第137年

会（仙台） 2017.3.25.

〔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

(3) 研究分担者

山下 正行（YAMASHITA MASAYUKI）
京都薬科大学・薬学部・教授
研究者番号： 2 0 2 3 9 9 8 2