

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03111

研究課題名(和文) ポリエステル系ペプチドミミックを指向したVCDによるバイオポリマー立体構造解析法

研究課題名(英文) Stereochemical Analysis of the Polyester Peptide Mimic Biopolymer by VCD

研究代表者

門出 健次 (Monde, Kenji)

北海道大学・先端生命科学研究院・教授

研究者番号：40210207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：様々な分子量のL-ポリ乳酸についてのVCD測定を実施した。また、L-乳酸を出発原料として、二量体、四量体、六量体を合成した。合成されたオリゴマーのVCD測定及び理論計算を実施した。更に、対応するポリアミド体及びハイブリッド体の合成を実施した。合成した六量体のECD及びVCDの測定を実施した。エステルカルボニル、アミドI及びIIのIR、VCD吸収が観測され、これらのスペクトルから立体構造を解析した。また、カルボニル基に代わる候補官能基として、アジド基、ニトリル基、イソシアニド基、アルキンを考慮し、これらの官能基を含むモデル化合物を合成、それぞれの官能基の可能性についての検討を実施した。

研究成果の概要(英文)：VCD measurements were performed on L-poly(lactic acid) of various molecular weights. In addition, dimers, tetramers, hexamers were synthesized using L-lactic acid as a starting material. VCD measurement and theoretical calculations of synthesized oligomers were carried out. Furthermore, synthesis of corresponding polyamide oligomers and hybrid oligomers was carried out. ECD and VCD of the synthesized hexamers were measured. IR and VCD spectra of their ester carbonyl, amides I and II were observed, and the three-dimensional structures were analyzed from these spectra. In addition, considering the azide, nitrile, isocyanide groups, and alkyne as a candidate functional group to replace the carbonyl group, model compounds containing these functional groups were synthesized and the possibility of each functional group was investigated.

研究分野：キラル化学

キーワード：生体材料 合成化学 有機化学 キラリティー 同二色性

1. 研究開始当初の背景

タンパク質などの生体高分子やこれを制御する生理活性物質はほとんどの場合がキラルであり、分子キラリティーを基とする分子の3次元立体構造は、生命現象に本質的なものである。そのため、生理活性物質の絶対配置決定や生体高分子の立体構造解析は、ライフサイエンス研究に必須事項と考えられる。赤外円二色性スペクトル (Vibrational CD: VCD) は、広く利用されている円二色性法 (CD) の赤外版であり、非経験的に分子の絶対配置を決定できる。しかし、分子の立体化学を決定するためには、分子のコンフォメーション解析を精密に行うことが必須であり、このため、理論計算を基盤とした VCD 法は生体高分子などの巨大分子には、適用不可能であった。

2. 研究の目的

ごく最近、我々は、「VCD 励起子キラリティー」と命名した理論計算を必要としない VCD における最初の非経験的法則を見出している。本法はカルボニル基などの二つの発色団の相互作用を基盤としており、従来法に比べて極めて高感度で観測が可能である。本研究では、我々が見出した VCD 励起子キラリティー法を展開することにより、従来法では不可能であった溶液中の高分子の立体構造の解析法を開発すること、また、本法の有用性を示すため、本研究で開発された方法を基に、らせんをはじめとした、溶液中で形を保持したポリエステルを創成すること、以上2点を目的としている。

3. 研究の方法

(1) 代表的なポリエステルとして、L-ポリ乳酸の VCD を測定する。L-ポリ乳酸の分子量を変化させ、分子量による VCD シグナルの変化を追跡。また、溶媒効果についても検討する。

(2) L-乳酸を出発原料として、二量体、四量体、六量体、八量体、十量体等のオリゴマーを化学合成し、VCD を測定。L-ポリ乳酸の VCD と強度、波数を比較する。また、オリゴマーの理論計算を実施、溶液中の構造の裏付けとする。

(3) 他の α -ヒドロキシカルボン酸誘導体 (α -アミノ酸のミミック) についても、ホモオリゴマー合成、VCD 測定、理論計算を実施し、溶液中での高次構造に関するデータを蓄積させる。また、ヘテロオリゴマーの合成、VCD 研究を試みる。

(4) カルボニル基のみならず、アジド基、ニトリル基、など他の IR 官能基が VCD 励起子キラリティー法の発色団となりうるかどうか検討し、適用範囲拡大を試みる。

4. 研究成果

(1) 様々な分子量の L-ポリ乳酸についての VCD 測定を実施した。IR 吸収の面積を基本と

して規格化することで、VCD コットン効果をもとに分子量によって強さを比較した。また、これまで CHCl_3 にのみによって確認されている分裂型 VCD コットン効果について、様々な溶媒による効果の違いを観測した。

(2) L-乳酸を出発原料として、二量体の合成を行った。また、二量体をカップリングさせることにより四量体を合成、また、四量体と二量体から六量体を合成した。合成されたオリゴマーの VCD 測定を実施した。特に、前述と同様、カルボニル基の IR 吸収をもとにした規格化のデータを用い、波数と強度を中心として、どのあたりから、固い構造、(らせんが主) を取りうるかを検討した。また、オリゴマーについての VCD の理論計算を実施した。理論計算には Gaussian を使用、基底関数を工夫した。得られた理論スペクトルと実際の VCD スペクトルがよく一致することから、溶液中のオリゴマーの構造が確定することができた。

(3) L-乳酸オリゴマーの合成を実施、また、対応するポリアミド体及びポリエステル+ポリアミドのハイブリッド体の合成を実施した。ポリアミド体は同様な立体化学を有しているにもかかわらず、反対のらせん構造を有していることが知られている。合成した6つの六量体の ECD 及び VCD を測定した。エステルカルボニル、アミド I 及び II の IR、VCD 吸収が観測され、これらのスペクトルから立体構造を解析した。また、ECD スペクトルからもアミド部分の二次構造を検証した。ハイブリッド体の立体構造解析により、単独では β -ストランド構造を有しているポリ L-アラニンに三つの L-乳酸を導入することにより、左巻きヘリックス構造へと誘起させることが確認できた。

(4) 独立した位置に吸収をもち、振動モードが単純、かつ化学的に導入可能な官能基として、アジド基を選び、適用性の検討を実施した。グルコース、ガラクトース、マンノースを出発原料として、4種のジアジド糖鎖誘導体を合成した。それぞれの化合物について、VCD スペクトルを測定、2つの隣接するアジド基に由来する VCD シグナルは、明確な励起子型 VCD シグナルを示すことが判明した。また、これらの化合物の配座解析を実施、2つのアジド基の角度と VCD シグナルとの関連性について考察した。更に、他の候補官能基として、ニトリル基、イソニトリル基、アルキンを考慮し、ピナフチルを母核とした誘導体を合成した。アルキンでは明確なピークは観測されなかったが、ニトリル、イソニトリルではフェルミ共鳴と思われる複雑なスペクトルを観測することができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 26 件)

Hongen T., Taniguchi T., Monde K. Modifying Oligoalanine Conformation by Replacement of Amide to Ester Linkage. *Chirality*, 査読有, 30(4), 2018, 396-401, DOI: 10.1002/chir.22823.

Narita K., Sato H., Minami A., Kudo K., Gao L., Liu C., Ozaki T., Kodama M., Lei X., Taniguchi T., Monde K., Yamazaki M., Uchiyama M., Oikawa H. Focused genome mining of structurally related sesterterpenes: enzymatic formation of enantiomeric and diastereomeric products. *Org. Lett.*, 査読有, 19, 2017, 6696-6699, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03418

Reyes R. L., Harada T., Taniguchi T., Monde K., Iwai T., Sawamura M. Enantioselective Rh- or Ir-Catalyzed Directed C(sp³)-H Borylation with Phosphoramidite Chiral Ligands. *Chem. Lett.*, 査読有, 46, 2017, 1747-1750, DOI:10.1246/cl.170853

Takayama Y, Ishii T., Ohmiya H., Iwai T., Schwarzer M. C., Mori S., Taniguchi T., Monde K., Sawamura M. Asymmetric Synthesis of β -Lactams through Copper-Catalyzed Alkyne-Nitrone Coupling with Prolinol-Phosphine Chiral Ligand. *Chem., Eur. J.*, 査読有, 23, 2017, 8400-8404 DOI:10.1002/chem.201702070

谷口透、門出健次 円二色性(CD)・赤外円二色性(VCD)による立体構造解析 ~ 実践例と注意点 ~. *有機合成化学協会誌*, 査読有, 75, 2017, 522-529

Huang J.-R., Sohail M., Taniguchi T.,

Monde K., Fujie Tanaka F. Formal (4+1) Cycloaddition and Enantioselective Michael-Henry Cascade Reactions To Synthesize Spiro[4,5]decanes and Spirooxindole Polycycles. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 査読有, 56, 2017, 5853-5857, DOI:10.1002/anie.201701049

Taniguchi T., Nakano K., Baba R., Monde K. Analysis of Configuration and Conformation of Furanose Ring in Carbohydrate and Nucleoside by Vibrational Circular Dichroism. *Org. Lett.*, 査読有, 19, 2017, 404-407, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03626

Kasamatsu K., Yoshimura T., Mándi A., Taniguchi T., Monde K., Furuta T., Kawabata T. α -Arylation of α -Amino Acid Derivatives with Arynes via Memory of Chirality: Asymmetric Synthesis of Benzocyclobutenones with Tetrasubstituted Carbon. *Org. Lett.*, 査読有, 19, 2017, 352-355, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03533

Saito S., Murai Y., Usuki S., Yoshida M., Hammam M.A.S., Mitsutake S., Yuyama K., Igarashi Y., Monde K. Synthesis of Nontoxic Fluorous Sphingolipids as Molecular Probes of Exogenous Metabolic Studies for Rapid Enrichment by FSPE. *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, Vol.2017, 2017, 1045-1051, DOI: 10.1002/ejoc.201601302

Kiske C., Noerenberg S., Ecker M., Ma X., Taniguchi T., Monde K., Eisenreich W., Engel, K.-H. Reinvestigation of the Absolute Configurations of Chiral β -Mercaptoalkanones Using Vibrational Circular Dichroism and ¹H NMR Analysis.

J. Agric. Food Chem., 査読有, 64, 2016, 8563-8571,

DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03670

Hayashi Y., Bondzic B. P., Yamazaki T., Gupta Y., Ogasawara S., Taniguchi T., Monde K. Asymmetric Diels-Alder Reaction of α -Substituted and β -Disubstituted α,β -Unsaturated Aldehydes via Diarylprolinol Silyl Ether for the Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters. Chem., Eur. J., 査読有, 22, 2016, 15874-15880, DOI: 10.1002/chem.201602345

門出健次, 谷口透 VCD 励起子キラリティ法. 分光研究, 査読有, 65, 2016, 137-144

Taniguchi T., Hongen T., Monde K. Studying the stereostructures of biomolecules and their analogs by vibrational circular dichroism. Polym. J., 査読有, 48, 2016, 925-931, DOI: 10.1038/pj.2016.61

Mizutani S., Komori K., Taniguchi T., Monde K., Kuramochi K., Tsubak K. A Bioinspired Synthesis of (\pm)-Rubrobramide, (\pm)-Flavipucine, and Isoflavipucine. Angew. Chem., Int. Ed., 査読有, 55, 2016, 9553-9556, DOI: 10.1002/anie.201602910

Nakahashi A., Siddegowda A. K., Hammam M. A. S., Gowda S. G. B., Murai Y., Monde K. Stereochemical study of sphingosine by vibrational circular dichroism. Org. Lett., 査読有, 18, 2016, 2327-2330, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00477

Taniguchi T., Asahata M., Nasu A., Shichibu Y., Konishi K., Monde K. Facile Diastereoseparation of Glycosyl Sulfoxides by Chiral

Stationary Phase. Chirality, 査読有, 28, 2016, 534-539, DOI: 10.1002/chir.22610

Mandi A., Swamy M. M. M., Taniguchi T., Anetai M., Monde K. Reducing Molecular Flexibility by Cyclization for Elucidation of Absolute Configuration by CD Calculations: Daurichromenic Acid. Chirality, 査読有, 28, 2016, 453-459, DOI: 10.1002/chir.22606

Wang S., Taniguchi T., Monde K., Kawahata M., Yamaguchi K., Otani Y., Ohwada T. Hydrogen Bonding to Carbonyl Oxygen of Nitrogen-Pyramidalized Amide - Detection of Pyramidalization Direction Preference by Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy. Chem. Commun., 査読有, 52, 2016, 4018-4021, DOI: 10.1039/c6cc00284f

Kato M., Hammam M. A. S., Taniguchi T., Suga Y., Monde K. What Is the True Structure of D609, a Widely Used Lipid Related Enzyme Inhibitor? Org. Lett., 査読有, 18, 2016, 768-771, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00025

Tahara Y., Obinata S., Kanyiva K. S., Shibata T., Mándi A., Taniguchi T., Monde K. Enantioselective Synthesis of Aminoindan Carboxylic Acid Derivatives by the Catalytic Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition of Amino Acid-Tethered Triynes. Eur. J. Org. Chem., 査読有, Vol.2016, 2016, 1405-1413, DOI: 10.1002/ejoc.201501612

⑳ Swamy M. M. M., Mándi A., Anetai M., Monde K. Stereochemistry of a Rhododaurichromenic Acid Derivative.

- Nat. Prod. Commun., 査読有, 11, 2016, 193-195, DOI:なし
- ②② Asai T., Morita S., Taniguchi T., Monde K., Oshim, Y. Epigenetic stimulation of polyketide production in *Chaetomium cancroideum* by an NAD⁺- dependent HDAC inhibitor. *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, 14, 2016, 646-651, DOI: 10.1039/c5ob01595b
- ②③ Yaguchi Y., Nakahashi A., Miura N., Taniguchi T., Sugimoto D., Emura M., Zaizen K., Kusano Y., Monde K. Vibrational CD (VCD) Spectroscopy as a Powerful Tool for Chiral Analysis of Flavor Compounds. *ACS Symp. Ser.*, 査読有, 1212, 2015, 35-56, DOI: 10.1021/bk-2015-1212.ch003
- ②④ Taniguchi T., Manai D., Shibata M., Itabashi Y., Monde K. Stereochemical Analysis of Glycerophospholipids by Vibrational Circular Dichroism. *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, 137, 2015, 12191-12194, DOI: 10.1021/jacs.5b05832
- ②⑤ Ye Y., Minami A., Mandi A., Liu C., Taniguchi T., Kuzuyama T., Monde K., Gomi K., Oikawa H. Genome Mining for Sesterterpenes Using Bifunctional Terpene Synthases Reveals a Unified Intermediate of Di/Sesterterpenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, 137, 2015, 11846-11853, DOI: 10.1021/jacs.5b08319
- ②⑥ Hayashi Y., Yamazaki T., Nakanishi Y., Ono T., Taniguchi T., Monde K., Uchimarut. Asymmetric Nitrocyclopropanation of -Substituted, -Enals Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether for the Construction of All-Carbon

Quaternary Stereogenic Centers. *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, Vol.2015, 2015, 5747-5754, DOI:10.1002/ejoc.201500838

[学会発表](計 17件)

門出健次, 赤外円二色性(VCD)による生体分子の立体構造解析, シンポジウム「キラル振動分光法の基礎と最新技術」, 2017年11月(東京都)招待講演

Kenji Monde, Naturally occurring sphingomyelin synthase inhibitor inspiring sphingo-mimic, A3 Roundtable Meeting on Asia Chemical Probe Research, November 2017(China)
Kenji Monde, Chiral Analysis of Lipids by Vibrational Circular Dichroism, the 2nd Asian Conference on Oleo Science (ACOS 2017), September 12, 2017(Tokyo, Japan)

Kenji Monde, Difference effect between left and right CPL toward *Arabidopsis thaliana*, Chirality 2017; The 29th International Symposium on Chiral Discrimination, July 2017(東京都)招待講演

Kenji Monde, Can plant recognize left and right circular polarization light?, the 16th International Conference on Chiroptical Spectroscopy, June 2017, (France)

Kenji Monde, Non-empirical Determination of Absolute Configurations for Natural Products by Vibrational Circular Dichroism, Organic Seminar at Département SNCM (Substances Naturelles et Chimie Médicinale) ICSN-CNRS, LabEx LERMIT, June 2017 (France)

Kenji Monde, Non-empirical

Determination of Absolute Configurations for Natural Products by Vibrational Circular Dichroism, the International Conference on Natural Products 2017 (ICNP2017), March 2017 (Malaysia) 基調講演

Kenji Monde, What can we do using Circularly Polarized Light ?, Asian Chemical Biology Initiative (ACBI), January 2017(Vietnam)招待講演

Kenji Monde, Determination of Absolute Configuration by Vibrational Circular Dichroism With/Without DFT Calculation, 8th US-Japan Symposium 21st Century Innovations in Natural Products, November 2016, (USA)招待講演

Kenji Monde, Chirality via Vibrational Circular Dichroism (VCD) and Sphingosine Chemical Biology, The First A3Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub, September 2016 (Fukuoka, Japan)招待講演

Kenji Monde, Vibrational Circular Dichroism (VCD) Exciton Chirality Method: Powerful Tool for Stereochemical Analysis of Small, Medium, and Large Molecules, Peking University & Hokkaido University Joint Seminar on Organic Chemistry and Chemical Biology, May 2016 (China)招待講演

門出健次, ライフサイエンス分野のキラールツールとして貢献する赤外円二色性分光, 日本分光学会北海道支部シンポジウム, 2016年1月, (札幌市)招待講演

Kenji Monde, Highly efficient preparation of sphingoid bases from glucocerebrosides toward construction of lipids and glyco-lipids chemical

library, Pacificchem 2015, Chiroptical Spectroscopy, December 2015(USA)

Kenji Monde, VCD exciton chirality method: Stereochemical determination of small- medium- and large sized molecules without theoretical calculation, Pacificchem 2015, Chiroptical Spectroscopy, December 2015, (USA)招待講演

門出健次, ライフサイエンス分野におけるVCDキラール分析法の活用法, 住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所講演会, 2015年7月(宝塚市)招待講演

Kenji Monde, Vibrational Circular Dichroism (VCD) exciton chirality method: Powerful tool for stereochemical determination of small- medium- and large sized molecules, Chirality 2015 (27th International Symposium on Chiral Discrimination, ISCD-27), June 2015(USA)

Kenji Monde, Vibrational Circular Dichroism (VCD) exciton chirality method: Powerful tool for stereochemical determination of small- medium- and large sized molecules, Organic Seminar, Department of Chemistry, Michigan State University, June 2015(USA)招待講演

〔その他〕
ホームページ等
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infchb/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

門出 健次 (MONDE, Kenji)
北海道大学・先端生命科学研究院・教授
研究者番号: 40210207