

機関番号：34306

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008~2010

課題番号：20590030

研究課題名 (和文) 量子化学計算を用いた誘起 CD 励起子相互作用による天然物の絶対配置決定法の確立

研究課題名 (英文) Development of determination method of absolute configuration of natural products based on induced exciton coupling, computed by quantum chemical calculation

研究代表者

細井 信造 (HOSOI SHINZO)

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：60209236

研究成果の概要 (和文) : カロテノイドの CD スペクトルによる絶対配置の決定は、絶対配置既知の類似化合物のスペクトルとの比較による方法が主流であり、一部のねじれた共役系を有することが判明している系に限られていた。本研究では代表的なカロテノイドである β -イソクリプトキサントンをモデル化合物として選び、その両対掌体および対応するベンゾエート体について、量子化学計算法による CD スペクトルの計算と実測との比較から絶対配置推定の可能性について検討した。その結果、立体配座の影響をほとんど受けない 230 nm 付近の強い CD バンドに着目することでその絶対配置を推定できることが分かった。

研究成果の概要 (英文) : A straightforward strategy for chiral discrimination in a specified carotenoid, β -isocryptoxanthin using a CD band, which is insensitive to conformational changes, computed by quantum chemical calculation is reported. This protocol may be applicable to estimating the absolute configuration of a number of natural carotenoids.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
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：絶対配置決定、円二色性、量子化学計算、立体配座解析、カロテノイド

1. 研究開始当初の背景

カロテノイドは、微生物、植物、動物に広く分布する天然色素で、8個のイソプレレン単位が結合して構成された炭素数 40 の基本骨格を持った化合物群である。現在までにおよそ 750 種知られている。すべての光合成生物 (光合成細菌、藻類、陸上植物) とある種の酵母や菌類などは、自身で生合成している。一方、多くの動物は自らカロテノイドを生合成できないので、餌由来のカロテノイドをそのま

ま、あるいは適当な形に代謝し蓄積している。一例を挙げると、ウニは海藻から β -カロテンを取り込み、水酸化し、 β -イソクリプトキサントンを経て、発生において重要な役割を果たしているエキネノンを生産している。動物のカロテノイドの代謝に関しては、水産資源利用上重要である養殖魚介類を中心に研究が行われており、代謝経路が明らかになりつつある。しかしながらそれに関与するタンパク質およびカロテノイドの生物学的意

義など、まだ多くのことが未解明のまま残されている。よってカロテノイドの立体構造の研究はそれらを明らかにする上で極めて重要と考えられる。ところで、カロテノイドの絶対配置の決定には専ら分光学的方法が用いられてきた。特に汎用されている円偏光二色性 (CD) スペクトルによる方法に関しては、絶対配置既知の類似化合物との比較による方法が主流であり、一部のねじれた共役系を有することが判明している系に限られていた。

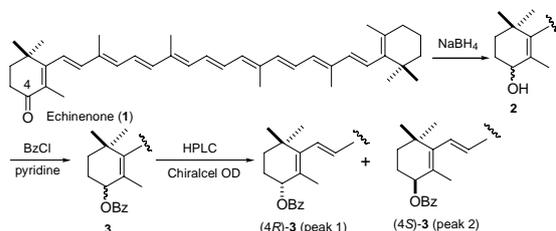
2. 研究の目的

本研究ではウニにラセミ体として含まれるβ-イソクリプトキササンチンをモデル化合物として選び、その両対掌体および対応するベンゾエート体について、量子化学計算法による CD スペクトルの計算と実測との比較から絶対配置推定の可能性について検討した。

3. 4. 研究の方法・研究成果

(1) CD励起子法による絶対配置の推定

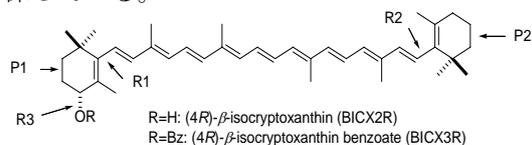
エキネノン (β,β-カロテン-4-オン) (1) を NaBH₄ 還元し、β-イソクリプトキササンチン (2) を得た。2 から対応するベンゾエート体 3 に導いた後、光学異性体分離カラム Chiralcel OD (DAICEL) を用いて両鏡像体を分離した。ここで先に溶出されたものをピーク 1、後から溶出されたものをピーク 2 とする。まず、3 の絶対配置推定に CD 励起子法の適用を試みた。ピーク 1 では、230 nm に強い正のコットン効果を示したが、これはベンゾエート発色団の π*←π 遷移に帰属でき、アリル基とベンゾエート発色団間の正のカイラリティーに起因すると考えられる。一方、ピーク 2 では、それとは逆の結果が得られた。以上の結果に基づきピーク 1 では 4 位の絶対配置は R、ピーク 2 では S と推定した。ピーク 1 の加水分解生成物の CD スペクトルが (4R)-β-イソクリプトキササンチンの合成品のものと一致したことから、上の推定が正しいことを確認した。



(2) 量子化学計算による (4R)-β-イソクリプトキササンチン及びそのベンゾエート体の CD 計算

上で得られた (4R)-β-イソクリプトキササンチン (以下 BICX2R と略す) とそのベンゾエート体 (以下 BICX3R と略す) について立体配座解析を行った後、それらの CD スペクトル

の密度汎関数計算を行った。まず、実測の CD スペクトルについて次の二つの特徴が観測された。①BICX2R の CD スペクトルでは三つの CD バンドが観測されているのに対して、BICX3R はより CD バンドの数が多い。特に、長波長の CD バンドの数が多い。②BICX2R と BICX3R はいずれも 230 nm 付近に似たような CD バンドを有する。①では、BICX3R の CD バンドの数が多い理由が、直接ベンゾエートに由来するのか、溶液の平衡状態における立体配座の数が多いことに起因するのかという問題がある。長波長の CD バンドの数が増えている理由は、直接的なベンゾエートに由来するバンドとは考え難いので、おそらく立体配座平衡が関係していることが推察された。②についてはバンドの帰属が必要である。そこで、BICX2R および BICX3R について、量子化学計算 (時間依存密度汎関数法; TD-DFT) を行い、実測の CD バンドの解析を試みた。まず、BICX2R の化学構造から、どのような立体配座が CD スペクトルに影響を与えるかを考察した。両端の R1 と R2 付近にあるメチル基の立体障害によってそれぞれ二つの回転異性体が考えられる。また、水酸基の回転によっても三つの回転異性体が存在する。さらに P1 と P2 付近のパッカーリングによって環の立体配座がそれぞれ二つ考えられる。従って、BICX2R において可能な立体配座の数は 4 x 3 x 4 = 48 である。BICX2R の 4 位水酸基がベンゾイル化された BICX3R においては、ベンゾエートの立体障害によって、水酸基の回転 (R3) による三つの回転異性がベンゾエートの回転による二つの回転異性に軽減されるので、可能な立体配座の数は 4 x 2 x 4 = 32 となる。ここで、計算に用いる立体配座の名称について説明する。例えば、BICX2R-123 という立体構造において、“1” は cis 位の R1 と R2 の回転異性に関する立体配座、“2” は環の立体配座、“3” は水酸基の回転異性に関係している。



まとめると、量子化学計算では次の 3 種類の配座異性体を考察することとした。1) メチル基とメチン基の間の立体反発によって引き起こされる R1 と R2 の回転異性体、2) 水酸基の回転 (R3) による回転異性体、3) P1 と P2 付近のパッカーリングによるシクロヘキサン環の立体配座異性体である。BICX2R について B3LYP/6-31G(d) レベルでエネルギー計算を行った。計算結果を Table 1 に、最安定構造を Fig. 1 に示す。

Table 1. BICX2R のエネルギー計算 (B3LYP/6-31G(d) レベル)

	Conformer	ΔE / kcal mol ⁻¹
rotamer(OH)	BICX2R-111	1.00
	BICX2R-112	1.57
	BICX2R-113	most stable
puckering	BICX2R-123	0.34
	BICX2R-133	0.86
	BICX2R-143	1.21
rotamer(cis)	BICX2R-213	0.34
	BICX2R-313	0.40
	BICX2R-413	0.68

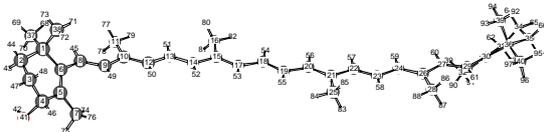


Fig. 1 BICX2R の最安定構造 (BICX2R-113)

BICX2R および BICX3R の全ての立体配座について TD-DFT 計算により次のことが分かった。1) BICX2R の CD スペクトルに及ぼす立体配座の影響は、R1, R2 >> P1, P2 > R3 の順に減少する。2) BICX2R および BICX3R の実測 CD の相違は、平衡状態における各立体配座の存在割合を反映している。3) 230 nm 付近の強い正の CD バンドは立体配座の変化の影響を受けない。

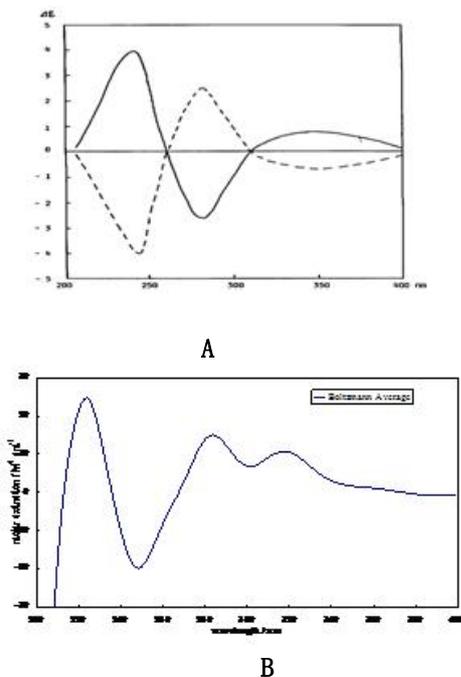


Fig. 2 (A) BICX2R (—) および BICX2S (---) の実測 CD スペクトル; (B) BICX2R のボルツ

マン平均化した CD スペクトル

以上の解析を踏まえて、立体配座平衡にある本カロテノイド系において、立体配座の影響をほとんど受けない 230 nm 付近の強い CD バンドに着目することでその絶対配置を推定できることが分かった。さらに、光学活性 β -イソクリプトキサントンの絶対配置を CD 励起子法により推定したが、230 nm 付近の CD バンドは、実はアシル基とベンズエート基間の相互作用に基づくのではなく、ポリエーテル構造に起因しており、本化合物への CD 励起子法の適用は、偶然正しい答えを与えたものの、物理化学的には妥当性を欠く。量子化学計算を用いた非経験的な絶対配置推定法は、その過程で立体配座解析など多くの構造情報が得られるので、今後多くの天然カロテノイドの立体構造研究に役立つものと考えられる。

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 3 件)

- ① Shinzo Hosoi, Takeyuki Tanaka, Yukiteru Katsumoto, Takashi Maoka, Toshio Fujiwara, Masayuki Yamashita, Manabu Node: Straightforward approach to the discrimination of (4R)- and (4S)- β -isocryptoxanthin from a conformationally insensitive CD band. *Nat. Prod. Commun.*, **5**, 1733-1736 (2010) 査読有。
- ② Yukiteru Katsumoto, Takeyuki Tanaka, Yukihiro Ozaki, Shinzo Hosoi: Effects of dipole interaction and solvation on the C=O stretching band of *N,N*-dimethylacetamide in nonpolar solutions: Infrared, isotropic and anisotropic Raman measurements. *Vibrational Spectroscopy*, **51**, 119-124 (2009) 査読有。
- ③ Shinzo Hosoi, Takeyuki Tanaka, Ichiro Takahashi, Akiyo Sakushima, Yukiteru Katsumoto: Induced Circular dichroism and conformational analysis of 2,2'-binaphthyl esters derived from primary alcohols possessing a stereogenic center in the β -position. *Lett. Org. Chem.*, **6**, 120-125 (2009) 査読有。

[学会発表] (計 9 件)

- ① 富士原聡夫、谷口由佳、山下正行、細井信造: 誘起円二色性を基盤とするステロール類の 3 位水酸基の絶対配置決定について。第 60 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2010. 10.30.

- ② 細井信造、富士原聡夫、谷口由佳、小関稔、野出學: 生理活性化合物の絶対立体化学を決定する新しい方法論の開発研究. 難病克服を目指した分子基盤創薬科学の開拓成果発表会, 京都薬科大学, 2010.3.15.
- ③ 富士原聡夫、谷口由佳、小関稔、山下正行、野出學、細井信造: 誘起円二色性を基盤とするキラルアミン類の絶対配置決定について: 日本薬学会 第 130 年会 (岡山), 2010. 3.29.
- ④ 富士原聡夫、谷口由佳、小関 稔、細井信造、野出 學: アキラルなピナフチル発色団を有するキラルアミドの誘起円二色性とその絶対配置決定への適用. 第 29 回 有機合成若手セミナー (神戸), 2009.11.24.
- ⑤ 谷口由佳、小関 稔、細井信造、野出學: アキラルなピナフチル発色団を有するキラルアミドの誘起円二色性. 第 59 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2009. 10.24.
- ⑥ 細井信造、勝本之晶、田中丈幸、眞岡孝至、野出 學: (4R)- β -Isocryptoxanthin 及びそのベンゾエート体の CD スペクトル: 量子化学的アプローチによるカロテノイドの絶対配置推定について: 第 51 回 天然有機化合物討論会 (名古屋), 2009. 10.8.
- ⑦ 細井信造、勝本之晶、田中丈幸、眞岡孝至、野出 學: (4R)- β -Isocryptoxanthin 及びそのベンゾエート体の CD スペクトル: 量子化学的アプローチによるカロテノイドの絶対配置推定について: 第 23 回 カロテノイド研究談話会, (宮城), 2009. 9.16.
- ⑧ Shinzo Hosoi, Takeyuki Tanaka, Yukiteru Katsumoto, Takashi Maoka, Manabu Node: CD study on (4R)- β -isocryptoxanthin and its benzoate: 12th International Conference on Circular Dichroism, 5th Interdisciplinary Symposium on Biological Chirality (Italy), 2009. 8.31.
- ⑨ 細井信造、勝本之晶、田中丈幸、佐久嶋明世、眞岡孝至: (4R)- β -Isocryptoxanthin 及びそのベンゾエート体の CD に関する研究: 日本薬学会 第 129 年会 (京都), 2009. 3.27.

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・准教授
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) 連携研究者

田中 丈幸 (TANAKA TAKEYUKI)
愛媛大学・学内共同利用施設・研究員
研究者番号: 5 0 3 3 2 7 6 3