

## NMRによる立体配置の帰属 天然分子の最先端構造解析

大阪大学大学院理学研究科教授

村田 道雄



1 はじめに  
分析技術の  
進歩が契機と  
なって、ある  
研究領域が急  
速に発展する

ことがある。その好例がNMRである。今から10～15年前、二次元NMRに代表される新技術が、劇的な変化を化学全体に与えたが、技術革新がひと段落し、最近では新NMR技術が注目されることも少なくなった。そんななかで、少々地味ではあるが、従来は困難視されていた天然物の構造決定が最近の研究によって徐々に

可能となってきた。ここでは、筆者らの研究<sup>1)</sup>を含めNMRによる天然物の立体構造解析法を紹介する。

### 2 スピン結合定数を用いた方法

有機化合物の構造解析は、X線回折法およびNMRを中心とした方法に二分されるが、天然有機化合物もしくはその合成物に限って言えば、圧倒的にNMRが使われることが多い。これには、いろいろな原因が考えられるが、第一に、試料の結晶を作らなくてよい点が挙げられる。加えて、炭素-水素の二次元法であるHMQCやHMBCの高感度化・ルーチン化に

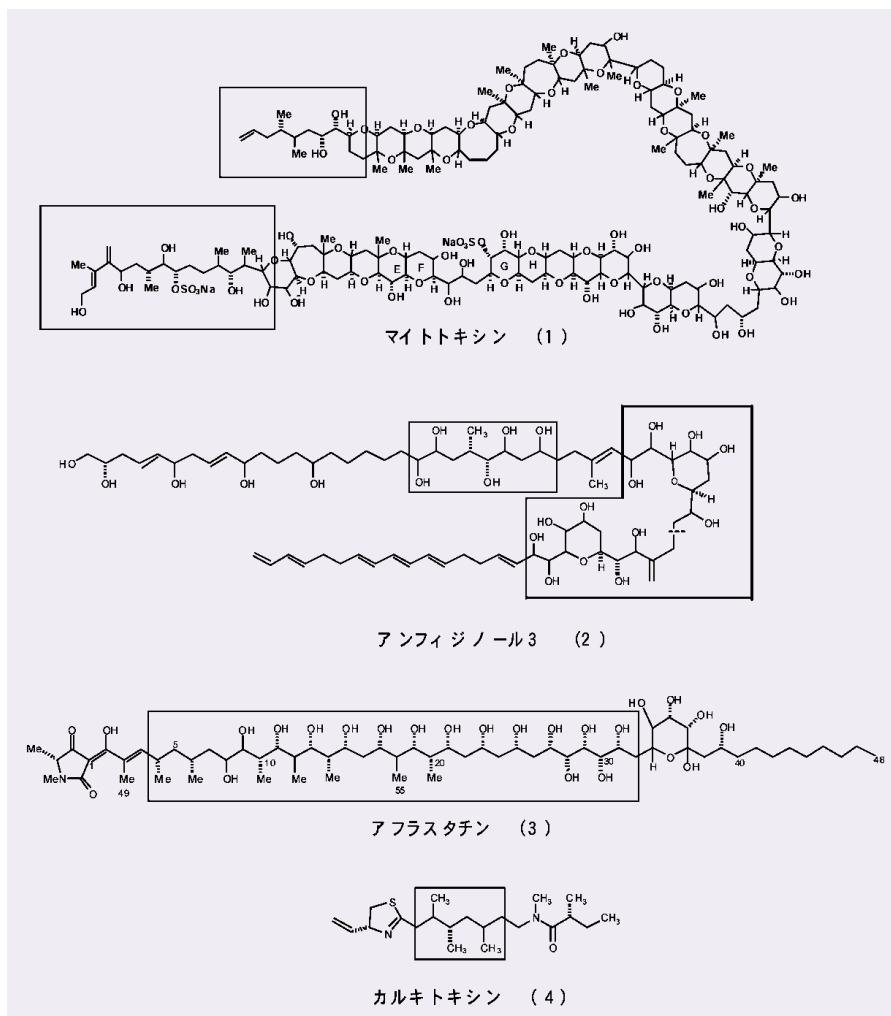


図1 マイトキシシンとアンフィジノール3の化学構造  
マイトキシシンとアンフィジノールの鎖状部分(四角で囲んだ部分)の立体配置決定にJBCA法が適用された。

#### 著者略歴

1981年 東北大学農学部食糧化学科 卒業  
1983年 東北大学大学院農学研究科 食糧化学専攻課程修了  
1983年 財団法人サントリー生物有機化学研究所 研究員  
1985年 東北大学農学部食糧化学科 助手  
(内 1989年10月-1991年3月まで  
米国立衛生研究所(NIH)にて博士客員研究員)  
1986年 東北大学より学位取得(農学博士)  
1993年 東京大学理学部化学科 助教授  
(1993年4月より改組のため東京大学大学院  
理学系研究科化学専攻助教授)  
1999年 大阪大学大学院理学研究科化学専攻教授  
生体分子化学研究室 担当

#### 専門

生物有機化学, 天然物有機化学

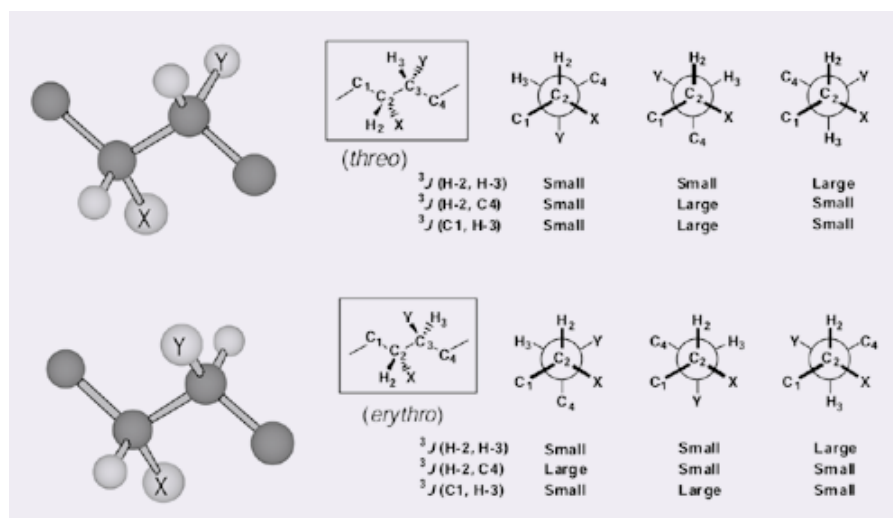


図2 メチン - メチン系の立体配置と観測される結合定数

H - Hの場合、small 1 ~ 4 Hz, large 8 ~ 12 Hz; C - Hの場合、small 1 ~ 3 Hz, large 6 ~ 8 Hz.

よって、 $^{13}\text{C}$ および $^1\text{H}$  NMRシグナルの帰属が簡単になり、化学シフトのデータベースが格段に充実したことも一役買った。すなわち、部分構造がわかれば化学シフトを文献値と比べることによって簡単に構造が確認できるようになった訳である。試料が既知物質の同族体であれば、その部分だけを構造解析すればよいことになるが、骨格が新しい化合物に遭遇すると、最初から構造解析しなければならぬ。このなかで、最大の難関は立体配置の決定であろう。特に、鎖状や大環状構造に対しては、NOEが役に立たないことが多く、現在でも小環状化合物に較べて桁違いに構造決定が難しい。例えばポリエンマクロライド抗生物質などに見られるように、推定構造を片っ端から合成しなければ構造決定には至らないこともしばしばである。われわれも同様の問題に遭遇した。マイトトキシンの構造(図1)は、非タンパク性物質としては最強の毒性を示し、しかもいわゆる天然物としては最大の分子量を有する。平面構

造と環状部分の立体配置が当時最先端のNMRを用いて決定されたが<sup>2)</sup>、分子両末端に存在する鎖状部分の立体配置の帰属が難行していた。そこで、これら立体化学を決定するために、新しい方法を考え出すことになったが、その時手元にあったのは、生産生物である微細藻類の培養によって炭素 -  $^{13}\text{C}$ を4%に高めた試料であった。この試料を用いると溶解度が低くシグナルが幅広化しやすいマイトトキシンのスペクトルが測定できるので、 $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$ 結合定数( $^{2,3}J_{\text{C,H}}$ )の利用を考えた。

マイトトキシンの構造(図1)でも認められるように、通常天然有機化合物の鎖状構

造に存在する不斉炭素は、炭化水素鎖にヒドロキシル基(およびその誘導体)とメチル基が置換することによって形成されることが多い。つまり、これらの不斉炭素が帰属できる立体配置解析法を作れば利用価値が高くなる。このような二つの不斉炭素が直接結合した場合には、それぞれのジアステレオマー(トレオ体とエリト体)において3つのねじれ形配座を取る可能性がある(図2)。すなわち、この6つの回転異性体を区別することができれば立体配置もおのずと求まる。通常、配座解析に用いられる水素-水素のスピン結合定数だけでは回転配座を見分けることができないが、ここに、炭素-水素のスピン結合定数を導入すると6つの配座のうち4つまでが同定可能となる(図2)<sup>1)</sup>。水素がアンチペリプラナーになる配座ではすべてのスピン

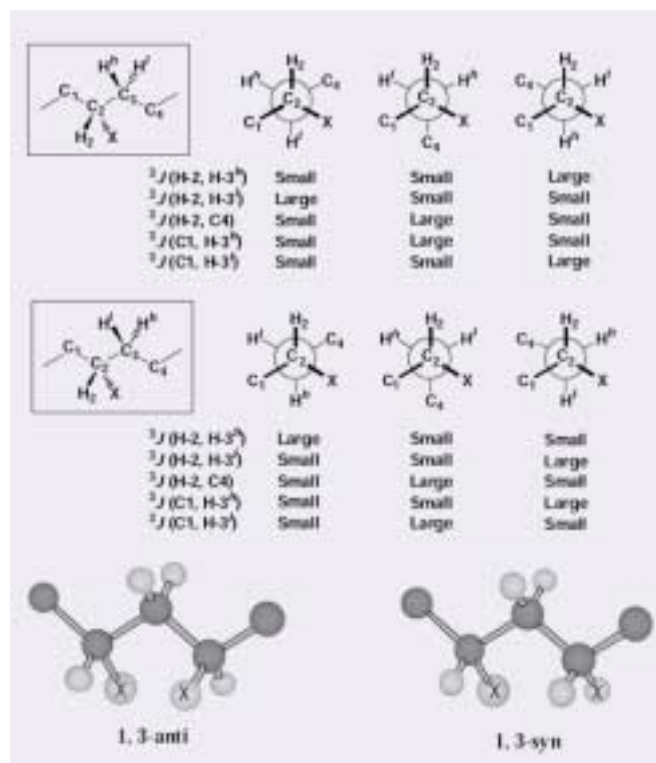


図3 メチン - メチレン系の立体配置と観測される結合定数

hは $^1\text{H}$ 化学シフトが高磁場側に観測された水素、Hは低磁場側に観測された水素。

結合定数がトレオ体とエリト口体で同じになってしまい区別することはできない(この場合にはNOEを用いるしかない)。

つぎに、不斉炭素の間にメチレンが挿入された構造を考える。この場合には、置換基がシン配置とアンチ配置のジアステレオマーが可能であるが、これは間のメチレン水素2個を立体化学的に区別して考えれば、不斉炭素とメチレン炭素との関係に置き換えることができる。炭素-水素の結合定数を用いれば可能な6個の回転異性体がすべて区別することができ、もう一方の不斉炭素との間で同様のことをやれば二つの離れた不斉炭素の立体配置を帰属することができる(図3)<sup>1)</sup>。これら2つの方法で一組の不斉炭素の相対立体配置、すなわちエリトロ・トレオもしくは1, 3-シン・アンチの区別を行うことができるので、全体の立体配置を求めるためにはそれぞれの組の不斉炭素について同様のことを繰り返せばよい。われわれは、この方法をJBCA法(J-based configuration analysis)と呼んでいる。このようにして求めたマイトトキシンの両側鎖立体配置は最終的にはSasakiらによる部分合成によって確認された<sup>3)</sup>。

図1に示したアンフィジノール<sup>4)</sup>は、不斉炭素の約70%が鎖状構造に存在しており、最も構造決定が厄介な部類に属する化合物といえる。この化合物についても隣接する不斉炭素についてはJBCA法はうまく適用できた<sup>5)</sup>。また、不斉炭素が離れて存在しているC2 - C14についてはMTPAエステル化することによって新

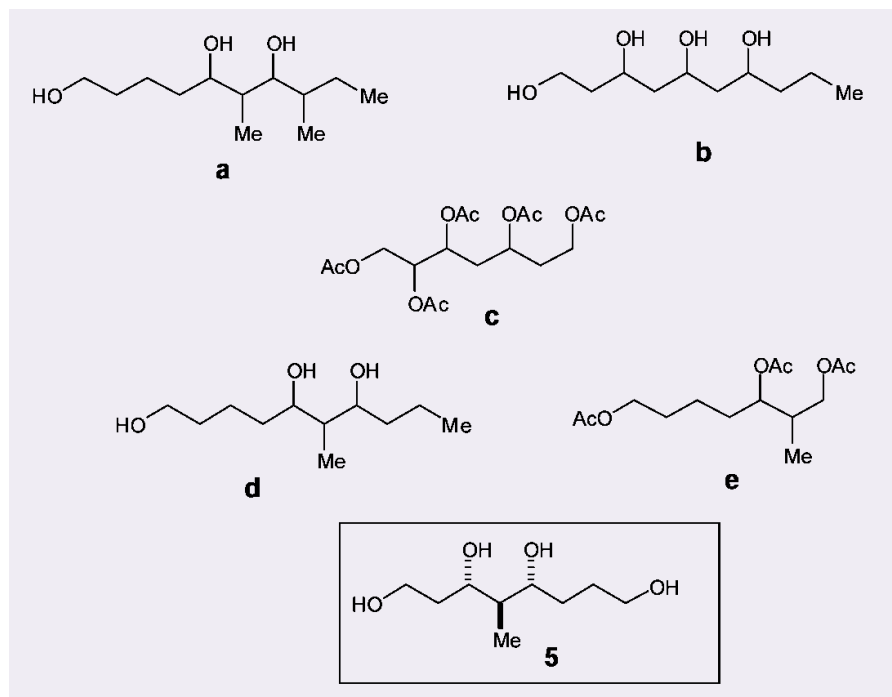


図4 立体配置と化学シフトの関係が明らかにされているシステム(a~e)  
囲みは、実際の抗生物質オアソミシンの分解物の構造

Mosher法を適応し解明することができた<sup>5)</sup>。

この二つの事例以外にも、JBCA法は広範に適用され鎖状構造の決定に威力を発揮している。アンフィジノールよりもさらに鎖状不斉炭素配列の長いアフラスタチン(3)の構造決定にも威力を発揮し<sup>6)</sup>、また、らん藻由来の神経毒・カルキトキシン(4)の構造決定にも応用された<sup>7)</sup>。現在ではスピン結合定数さえ正確に求めることができれば一義的に立体配置を帰属できると考えてもよい精度に達しているといえる。

### 3 その他の方法

この他に、NMR化学シフトを用いた、立体配置と立体配座の解析方法がいくつか考案されている。そのうち新しい考え方に基づいた方法を以下に紹介したい。Kishiらは、抗生物質の構造決定を通じて、ある条件を

満たせば鎖状構造に一般に適用できる方法を考案している<sup>8)</sup>。すなわち、鎖状のポリケタイド系天然物の中に現れる、不斉炭素を2~4個有する構造単位について、それぞれについて<sup>13</sup>C NMR化学シフトのデータベースが作られた。その中に含まれる炭素の化学シフトは構造単位の外の構造からはほとんど影響を受けないので、その単位内の立体配置が正しければ化学シフトは、天然物全体(分解反応をせずに)の相当する部分の化学シフトに一致するというものである。構造単位に含まれる不斉炭素についての可能なジアステレオマーを合成し、それらの化学シフトデータを取得しておけば、その後は部分合成をしなくても立体配置が決定できることになる<sup>8)</sup>。例えば、図4の5に示した化合物については、化合物dの立体配置異性体のなかで正しい立体配座を持つものと比較した場合、

不斉炭素とその近傍の<sup>13</sup>C化学シフトは0.5 ppm以内で一致しているが、他3種の化学シフトは1ppm以上異なる(相対立体配置のみに注目しているので、3つの不斉炭素の立体配置異性体は4種になる)<sup>9)</sup>。

Fukazawaらは、ベンゼン環などの異方性効果を環電流の誘起磁場から求める方法を考案し、実測の化学シフトと比較することによって立体配座を求める方法を提案している<sup>9)</sup>。一例を紹介すると、ナフトイル基もしくはアセチル基が置換した2種のオリゴ糖(図5)について、両者の<sup>1</sup>H NMR化学シフトの差異を求める。次に、分子動力学計算によってそれらがその様な立体配座の混合状態にあるかを推定し、それぞれの配座についてナフトイル基が及ぼす環電流効果をオリゴ糖との各水素について計算する。ナフトイル体とアセチル体の差は、大部分この環電流効果に起因するので、計算化学で求めた配座が正しければ、このナフトイル基の異方性効果の計算値と観測された

化学シフトの差は近いはずである。また、この方法は、メタシクロファンのように分子内にベンゼン環を持つ化合物の配座解析に特に威力を発揮し、速い配座交換の起こっている系における立体配座解析に利用されている(図5)<sup>10)</sup>。これら化合物は複数の配座の平均としてNMRが観測されているためにNOEがまったく使えないが、異方性効果を利用する方法は配座の交換速度によらず有効であり、現在の計算機速度と精度をもってすれば実用的方法となる可能性が十分ある。

以上見てきたように、NMR装置の進歩と測定法の一般化によって、今まで長い時間と多大な労力を要していた立体化学の帰属がかなり迅速に行えるようになってきた。ここに紹介した方法は、ある程度実用化されているか、実用化可能な方法であるが、やはり得手不得手があるようである。JBCA法やKishiらの方法は、不斉炭素が3結合以上はなれると適

用が難しくなるし、不飽和結合で隔てられた不斉炭素のつながりは分からない。すべての構造に有効な方法はまだ見つかっていないが、既存の方法と組み合わせることによって、かなりのところまで立体配置が決まるようになってきている。天然有機化合物の立体配置と立体配座が簡単・迅速に決まるようになれば、生理活性と化学構造を結びつけることが容易になるので、医薬品開発などをはじめとして波及効果は絶大である。この分野の今後の発展を期待したい。

## 文 献

- 1) Matsumori, N. et al., J. Org. Chem. 64, 866 (1999).
- 2) Murata, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 116, 7098 (1994).
- 3) a) Sasaki, M. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35, 1672 (1996). b) Nonomura, T. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35, 1675 (1996). c) Matsumori, N et al., Tetrahedron Lett. 37, 1269 (1996).
- 4) Satake, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 113, 9859 (1991).
- 5) Murata, M. et al., J. Am. Chem. Soc. 121, 870 (1999).
- 6) Ikeda, H. et al., J. Org. Chem., 65, 438 (2000).
- 7) Wu, M. et al. J. Am. Chem. Soc., 122, 12041 (2000).
- 8) a) Kobayashi, Y. et al. Org. Lett., 1, 2177 (1999); b) Kobayashi, Y. et al. Helv. Chim. Acta, 83, 2562 (2000); c) Kobayashi, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 39 4291 (2000); d) Kobayashi, Y. et al. J. Am. Chem. Soc., 123, 2076 (2001).
- 9) 灰野岳晴, 第39回天然有機化合物討論会要旨集, p.199 (1997).
- 10) Iwamoto, H. et al. Tetrahedron Lett., 42, 49 (2001).

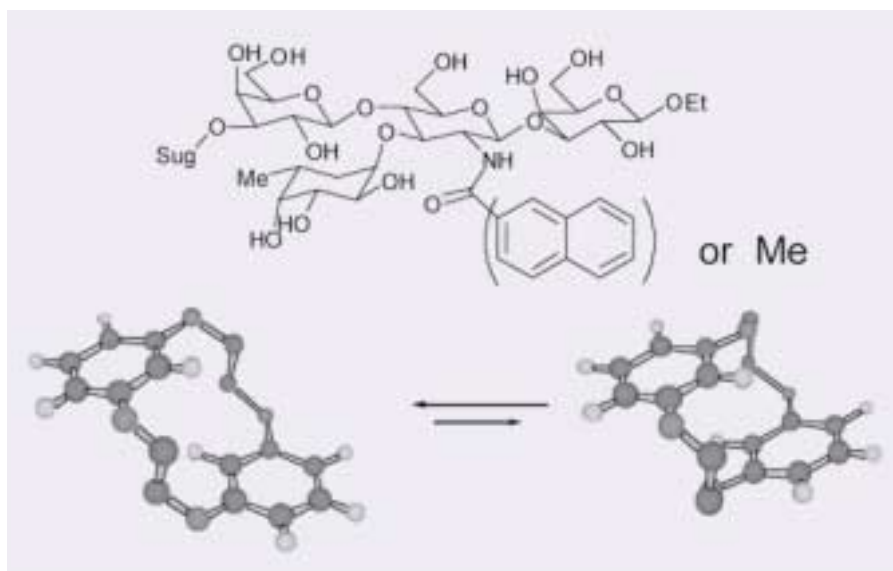


図5 異方性計算によって配座が求められたオリゴ糖(上)とメタシクロファンの2つの相互交換する配座(下)