

同時発表：  
筑波研究学園都市記者会（資料配布）  
文部科学記者会（資料配布）  
科学記者会（資料配布）



## 光学純度を容易に決定できる新しいキラルセンシング技術の開発に成功

～医薬品合成での安全性確保を容易に可能とするなどへの応用に期待～

平成25年7月17日

独立行政法人 物質・材料研究機構

### 概要

1. 独立行政法人物質・材料研究機構（理事長：潮田 資勝）国際ナノアーキテクトニクス研究拠点（拠点長：青野 正和）超分子ユニット（ユニット長：有賀 克彦）のヤンラプタ MANA リサーチアソシエートとジョナサンヒル MANA 研究員が率いる研究グループは、若手国際研究センター（センター長：宮野 健次郎）の石原伸輔 ICYS-MANA 研究員およびカレル大学（チェコ共和国）の研究者らと共同で、キラリティー<sup>1)</sup> および光学純度<sup>2)</sup> を簡便に測定するための新技術を開発することに成功しました。本手法は簡便かつ実用性に優れ、高い汎用性も有していることを実証しています。
2. 分子には、右手と左手のように、形は同じだがお互い重なり合わせることの出来ない鏡像対称のものが存在し、これをキラリティーと呼びます。2つの間では同じ化学式にもかかわらず、有機分子や生体分子の特性や生理活性が全く異なります。例えば、ブピバカインという分子では、左手に対応する分子は鎮痛剤として有効ですが、右手に対応する分子は心毒性を示します。従って、キラリティーを見分けたり、またその光学純度を決定したりするキラルセンシング技術はとても重要です。
3. 光学純度はキラル分子の重要なパラメータのひとつであり、右手型と左手型の相対比を表わすものです。特に、製薬においては、医薬品の品質管理に加えて、合成各段階においても光学純度を決定し、製造工程を最適化することが重要であり、簡便かつ安価な手法の開発が求められています。
4. 今回の研究では、核磁気共鳴分光法（NMR）<sup>3)</sup> および独自開発の対称構造型ポルフィリン<sup>4)</sup> 試薬を用いることで、光学純度を決定するための新しい技術を開発することに成功しました。本研究の最大の特徴は、キラル構造を有さない対称構造型ポルフィリン試薬を用いることであり、この分子はキラルな測定対象物（例えば、医薬品分子）と結合しても構造異性体（ジアステレオマー<sup>5)</sup>）を形成しません。この特徴は、従来型の類似研究と明確に差別化されます。本手法のメカニズムは、ポルフィリン試薬の構造対称性が、キラルな分子の結合によって崩れることに基づいていることを、結合平衡モデル式および、量子力学計算、分子動態シミュレーションより解明しました。また、今回開発した対称構造型ポルフィリン試薬は、高い汎用性を有しており、キラルなカルボン酸、エステル、保護アミノ酸、ケトン、アルコールなどの多様なキラル分子の光学純度を測定できる万能性も有しています。
5. 本手法を用いることで、簡便かつ迅速な光学純度決定が可能なことから、製薬業界などでの使用が期待されます。また、本技術は、測定法および試薬にキラルな要素を全く含まないことから、不斉合成<sup>6)</sup> やキラル増幅反応<sup>7)</sup> などのリアルタイム解析に適していると期待されます。従来法では、不斉合成やキラル増幅反応に悪影響を与えることが懸念されていました。
6. 従来型のキラルな分子から成る試薬（NMR キラルシフト試薬）と区別するため、今回開発された新規キラルセンサー分子をプロキラル型 NMR キラルシフト試薬と命名しました。
7. 本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」オンライン版で日本時間平成25年7月17日 18:00（現地時間17日10:00）に公開されます。

## 研究の背景

アミノ酸、糖など生体分子の多くはキラル化合物です。キラル化合物の生理活性は、キラリティーによって異なることが多いため、医薬品の合成や精製過程において、キラリティーおよび光学純度を決定する為のキラルセンシング技術は重要です。現在のところ、キラルセンシングの主流は、円偏光二色性分光法やキラルカラムを用いた光学分割ですが、これらの手法は微量な不純物によって影響されやすく、事前の精密単離が必要不可欠であるという欠点もあります。一方で、核磁気共鳴分光法 (NMR) は微量な不純物に影響され難く、分子構造に直結したスペクトル情報を定量的に与えるため、有機分子の構造解析に威力を発揮する手法です。しかしながら、NMR 単独ではキラリティーを識別することはできないため、キラル化合物からなる試薬 (NMR キラルシフト試薬) を添加し、鏡像対称分子 (エナンチオマー) をジアステレオマーへと誘導することが必須でした。そのため、NMR でキラルセンシングを行うためには、ジアステレオマー化が必要不可欠であると考えられており、NMR キラルシフト試薬は全てキラルな分子でした。この常識を打破することは、キラルセンシングの原理的ブレークスルーとなります。

## 成果の内容

我々が独自開発した対称構造を有するポルフィリン誘導体にキラルな分子を添加すると、水素結合によって 1 : 1 の錯体を形成します (図 1)。対称構造を有するポルフィリン誘導体とキラルな分子が 1 : 1 で結合してもジアステレオマーは形成されません (図 2a)。ポルフィリン誘導体の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルに注目すると、キラルな分子の光学純度 (ee%) に応じて、分裂することが示されました (図 2b)。図 2c に示しますように、キラルな分子の種類に関わらず、分裂幅 ( $\Delta\delta$ ) とキラル純度 (ee%) には常に直線関係がみられることから、キャリブレーションを適度に行うことによって、キラル純度を簡便に定量することが可能であることが証明されました。図 1a に示しますように、ポルフィリン誘導体の  $\beta$ -ピロール位プロトン (赤と緑の部位) は、プロキラリティーな立体規則性を有しており、本来は等価な関係ですが、キラル化合物の付加によって対称構造が崩れて、NMR シグナルが 2 本に分裂します。NMR のタイムスケールよりも早い平衡交換過程にて R 体または S 体のキラルな分子が結合・解離を繰り返すことで、NMR スペクトルが平均化され、分裂幅が ee% と常に直線関係になることが結合平衡モデル式および、量子力学計算、分子動態シミュレーションにて証明できました。さらに、今回開発したポルフィリン誘導体はカルボン酸、エステル、アミン、ケトン、アルコールなどの多種多様な分子の光学純度を定量でき、優れた万能性を有しています。

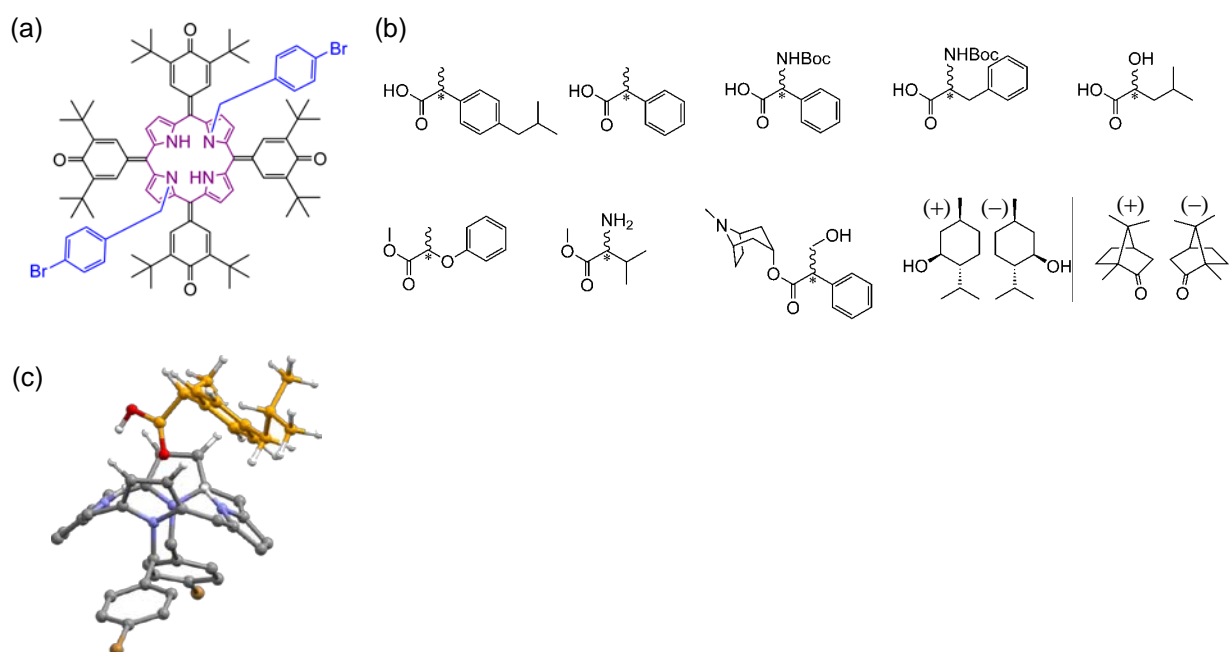


図1. (a) 独自開発したプロキラル型NMRキラルシフト剤である構造対称なポルフィリン試薬。 (b) プロキラル型NMRキラルシフト剤を用いて、光学純度を求めることが出来た多種多様なキラル分子の例。 (c) ポルフィリン誘導体とキラルな分子から成る1 : 1型錯体の模式図。

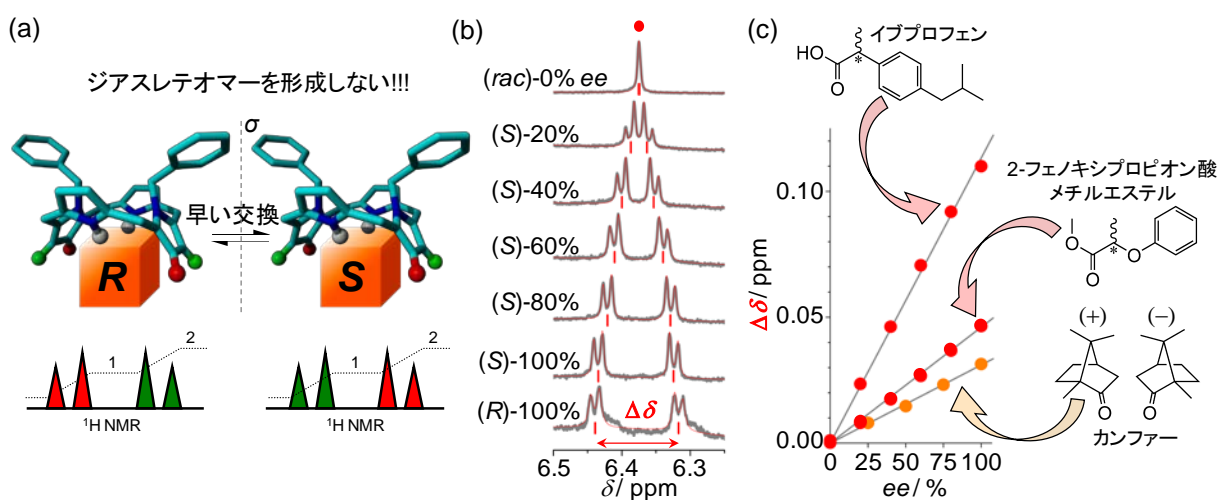


図2. プロキラル型NMRキラルシフト剤の作動原理。 (a) キラルなゲスト分子との結合とNMRスペクトルの模式図。 (b) イブプロフェンの光学純度とNMRスペクトルの関係。 (c) キラル分子の光学純度 (ee%) とNMR分裂幅 ( $\Delta\delta$ )の直線関係。

### 波及効果と今後の展開

キラルな試薬を用いない本技術は、NMRキラルセンシングの原理的ブレークスルーであり、生態系のホモキラリティー・不斉合成反応・キラル増幅など関連の深い現象に対しても重要な新知見を与えるものと期待されます。また、本手法を用いることで、簡便かつ迅速な光学純度決定が可能なることから、製薬業界などでの使用が期待されます。

## 掲載論文

題目 : NMR spectroscopic detection of chirality and enantiopurity in referenced systems without formation of diastereomers

著者 : Jan Labuta, Shinsuke Ishihara, Tomáš Šikorský, Zdeněk Futera, Atsuomi Shundo, Lenka Hanyková, Jaroslav V. Burda, Katsuhiko Ariga, and Jonathan P. Hill

雑誌 : Nature Communications 2013 (巻・号・ページは現時点では未定)

## 用語解説

### (1) キラリティー

右手と左手の様に、3次元の図形や物体が、その鏡像と重ね合わせることができない性質。

### (2) 光学純度

キラルな物質の右手型と左手型が混合していた場合、多い方の物質量から少ない方の物質量を引き、全体の物質量で割った値として定義される。

### (3) 核磁気共鳴分光法

磁場のなかにおいた試料に電磁波を照射し、試料中の原子核がその特性に基づいて吸収する周波数をその吸収ピーク強度の関数として記録する方法。NMRに関する研究に対して、これまでに4回もノーベル賞が授与されている。

### (4) ポルフィリン

ピロールが4つ組み合わさって出来た環状構造を持つ有機化合物。ヘモグロビンや光合成中心(クロロフィル)などにも含まれる機能性分子であり、基礎・応用共に活発に研究されている。

### (5) ジアステレオマー

化学物質の異性体のひとつ。立体異性体のうち、鏡像異性体(エナンチオマー)でないものをいう。例えば、鏡像異性体(エナンチオマー)の関係にある $R_1$ および $S_1$ が、それぞれ $R_2$ というキラルな分子と1:1で結合した場合、生成する $R_1+R_2$ と $S_1+R_2$ はジアステレオマーの関係となる。一方で、Hというキラルでない分子と1:1で結合した場合、生成する $R_1+H$ と $S_1+H$ は鏡像異性体(エナンチオマー)の関係を保つ。

### (6) 不斉合成

光学異性体の一方を化学合成すること。野依良治は不斉合成の有用な触媒を開発し、ノーベル化学賞を受賞している。

### (7) キラル増幅

有機化学反応で起こる現象の一種で、不斉触媒を用いて不斉反応を行ったときに、生成物の光学純度が用いた触媒の光学純度を上回ること。生態系における未解明問題であるホモキラリティーの原因のひとつとされる。

本件に関するお問い合わせ先

(研究内容に関すること)

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

MANA 研究者 Jonathan P. Hill

※英語対応のみ

E-mail: Jonathan.Hill@nims.go.jp

TEL: 029-860-4399

URL: [http://samurai.nims.go.jp/Jonathan\\_HILL-j.html](http://samurai.nims.go.jp/Jonathan_HILL-j.html)

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

MANA リサーチアソシエート Jan Labuta

※英語対応のみ

E-mail: Labuta.Jan@nims.go.jp

TEL: 029-851-3354 (内線 8460)

URL: <http://www.nims.go.jp/super/HP/Jan/Jan.htm>

独立行政法人物質・材料研究機構 若手国際研究センター (ICYS)

国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)

ICYS-MANA 研究員 石原 伸輔

E-mail: Ishihara.Shinsuke@nims.go.jp

TEL: 029-851-3354 (内線 8312)

URL: [http://www.nims.go.jp/mana/people/icys\\_mana\\_researcher/s\\_ishihara/index.html](http://www.nims.go.jp/mana/people/icys_mana_researcher/s_ishihara/index.html)

(報道担当)

独立行政法人物質・材料研究機構 企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026

FAX: 029-859-2017