

論文審査の結果の要旨

V字形ポルフィリン二量体をキラルプローブとして用いる単座配位
光学活性化合物の絶対配置決定

Direct Determination of the Absolute Configuration of Optically Active
Monodentate Molecules Using V-shaped Bis(zinc porphyrin) as a Chirality Probe

論文提出者 武田 詩織 (Takeda, Shiori)

光学活性化合物の絶対配置は医薬品や生理活性物質などの生物活性と密接に関連しており、これらの合成に用いられる光学活性化合物の絶対配置決定は極めて重要な課題である。これまで光学活性化合物の絶対配置決定には、X線結晶構造解析やNMR測定を利用したMosher法、円二色性(CD)励起子キラリティー法などが用いられてきたが、近年、結晶化や誘導体化を必要としない超分子CD励起子キラリティー法が発展してきた。この方法は、アキラルなポルフィリン二量体と配位性官能基を二つもつ光学活性化合物の超分子複合体のCDスペクトルから絶対配置を非経験的に決定する方法で、ジオールやジアミンなどのマイクロスケールでの絶対配置決定に用いられている。しかしながら、配位性官能基を一つしかもたない光学活性化合物への適用例は限られていた。これに対し申請者の所属する研究室では、二つの亜鉛ポルフィリンをエステル結合で連結したV字形に対面した構造をもつポルフィリン二量体BP1を開発し、BP1が単座配位化合物である光学活性モノアルコールの絶対配置決定に利用できることを報告し

た。申請者は、BP1 を基盤とする V 字形ポルフィリン二量体ホスト分子を用いれば、様々な単座配位化合物の絶対配置決定が可能と考え検討を行い、以下に示す光学活性シアノヒドリン、エポキシド、カルボン酸の絶対配置決定法の開発に成功した。

1. BP1 を用いた光学活性シアノヒドリンの絶対配置決定

BP1 は、シアノヒドリンと 1 : 1 の超分子を形成し、光学活性シアノヒドリンの不斉に応答した分散型の CD スペクトルを示すことを明らかにした。得られた CD スペクトルの符号は、シアノヒドリンの水酸基の二つの非共有電子対が BP1 の 2 つのポルフィリン環の中心金属の亜鉛イオンにそれぞれ配位したワーキングモデルを用いることにより一義的に解釈できることを示し、光学活性シアノヒドリンの非破壊かつ非経験的な絶対配置決定法を確立した。

2. BP1 を用いた光学活性エポキシドの絶対配置決定

エポキシドはアルコールに比べ配位力の弱い官能基であり、誘導体化をすることなく非経験的に絶対配置を決定することが困難な化合物である。申請者は、BP1 がエポキシドの酸素の二つの非共有電子対と二点で配位することで超分子錯体を形成し、エポキシドの不斉に応じた分散型の CD スペクトルを示すことを明らかにした。得られた CD スペクトルの符号を解釈するために新たに考案したワーキングモデルは、一置換、二置換及び三置換エポキシドに適用可能であり、これまで困難であった光学活性エポキシドの非破壊かつ非経験的な絶対配置決定法を確立した。

3. アミド結合で連結した V 字形ポルフィリン二量体 BP2 を用いた光学活性カルボン酸の絶対配置決定

エステル結合で連結したポルフィリン二量体 BP1 はカルボン酸への配位能が低く、BP1 を用いるカルボン酸の絶対配置決定は困難であった。申請

者は、ポルフィリン二量体とカルボン酸との水素結合形成を期待してアミド結合で連結したポルフィリン二量体 **BP2** を新たに設計・構築した。**BP2** は、亜鉛との配位結合に加えてリンカーの NH とカルボン酸のカルボニル酸素の水素結合による三点で配位した超分子を形成し、その不斉に応答した CD スペクトルを与えることを明らかにした。さらに、得られた CD スペクトルの符号を配位結合と水素結合の三点で配位したワーキングモデルにより解釈することで、様々な光学活性カルボン酸やアミノ酸誘導体の絶対配置を非破壊かつ非経験的に決定できることを示した。

申請者は本研究によって、単座配位光学活性化合物の絶対配置決定法の開発に成功した。これは、従来の超分子 CD 励起子キラリティー法の適用範囲を大きく拡大するものであり、本論文において示された研究成果は、博士（薬科学）の学位にふさわしいものと認められる。

令和 3 年 2 月 27 日

主査 明治薬科大学 教授

高波利克 印

副査 明治薬科大学 教授

高取和彦 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤 望 印