

α -substituted-N-nitrosomorpholine の NMR chemical shifts の実験値と理論計算との比較研究

(九州大学先導物質化学研究所、University of Maryland) ○金 賢中*、 塩田淑仁*、
James C. Fishbein**、 吉澤一成*

Nitrosamine は構造的様々な種類を持つ強い発癌物質である。特に N-Nitrosomorpholine(NMOR)は rubber 工場で働いてる人の尿から発見している強力な発癌物質の一つである¹⁻⁴。 α -Hydroxy-N-nitrosomorpholine(NMOR3OH) は N-Nitrosomorpholine が P450 enzyme によって加水分解され発生する中間体である。我々は NMOR3OH とその precursor を合成し、それぞれの α -substituted-N-Nitrosomorpholine の mechanistic study と 1D および 2D NMR(COSY, HMQC, HMBC, NOESY)を用いて NMR 研究も行った⁵。Fig. 1 に示すように nitrosamines は二つの共鳴構造を持ち、また N-N 結合を軸にして nitroso の酸素が向いている方向によって E(trans)と Z(cis)のアイソマーがある。

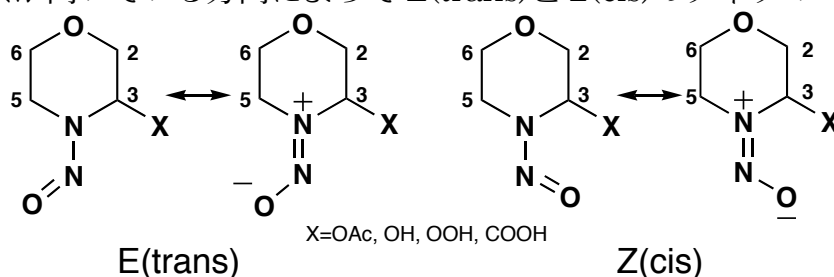


Fig. 1 Resonance structures and E-Z isomers of α -substituted N-nitrosomorpholine

経験的に N-nitrosamine の α -proton(3H)の chemical shift は Z-アイソマーより E-アイソマーの方が低磁場にくることが知られている^{6,7}。 α 位に嵩高い acetoxy を持つ α -acetoxy-N-nitrosomorpholine は major アイソマー(E, 91%)の α -proton が低磁場に来て典型的な nitrosamine の傾向を見せたが α 位に hydroperoxy 基を持つ α -hydroperoxy-N-nitrosomorpholine の場合 major アイソマー(95%)の α -proton が高磁場に来て ^1H chemical shift は Z アイソマーの傾向を見せた。しかし、NMOR3OH の ^{13}C NMR と比較すると 5C の chemical shift が NMOR3OH と非常に似ていることと E と Z アイソマーの α 位の ^{13}C chemical shift は Z アイソマーのほうが 10 ppm ほど高磁場に来ることから major アイソマーは E の傾向を見せた。 ^1H と ^{13}C NMR の chemical shifts の違いで実験で E-Z アイソマーを区別するのができなかった。それでそれぞれの α -substituted-N-nitrosomorpholine を B3LYP/6-311+G(2d, p)レベルで構造最適化し GIAO 方法で chemical shift を求めた。 α -hydroperoxy の場合 2.2 kcal/mol くらい E が Z より安定で、実験値と計算で求めた値(E-アイソマー)のプロット(Fig. 2)に示してるように非常によい相関が得られました。最初 nitroso と hydroperoxy との水素結合で Z アイソマーの方が安定ではないかと考えたが、最適構造を見ると NO 基が C-N-C 面に直角に来て水素結合してない結果が得られ、major アイソマーは E であると結論付けた。

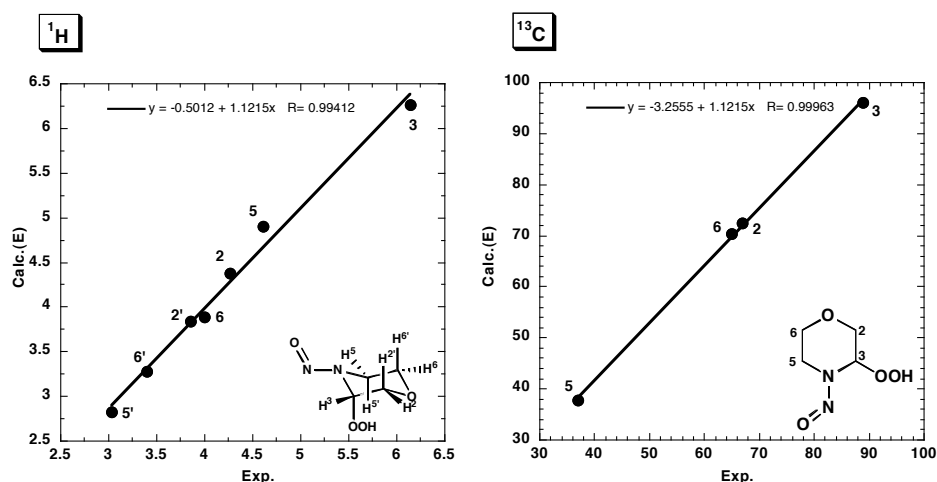


Fig. 2. A plot of experimental ^1H (^{13}C) chemical shifts, referenced to TMS, against GIAO/B3LYP/6-311+G(2d, p)//B3LYP/6-311+G(2d, p) calculated shielding constants for the α -hydroperoxy-N-nitrosomorpholine.

α -COOH の場合、実験ではほぼ同じくらい(57/43)の E、Z-アイソマーが得られたが計算ではエネルギー差は殆どない(Z 方が 0.3 kcal/mol 安定)結果が得られて Chemical shifts も実験値とよく合う。他の α -acetoxy と α -COOH(Fig. 3)でも非常によい理論計算結果が得られた。

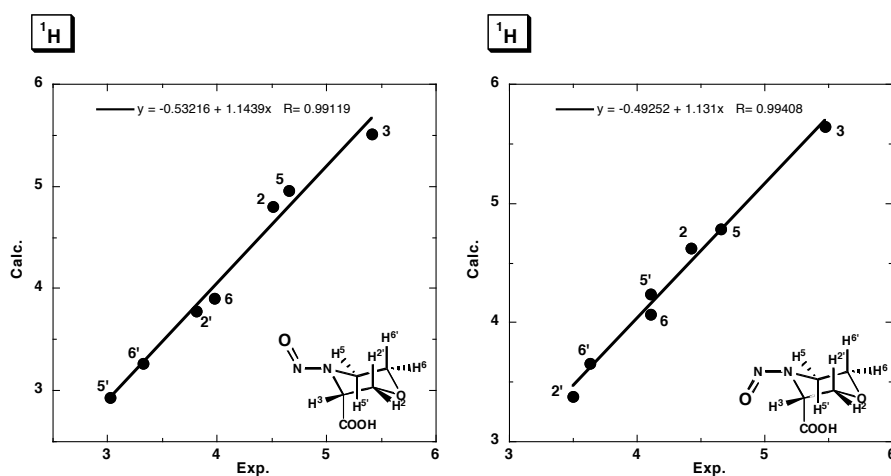


Fig. 3. Relationship between the experimental chemical shifts and shielding constants calculated by GIAO/B3LYP/6-311+G(2d, p) in α -carboxylic acid-N-nitrosomorpholine.

References

- (1) Fajen, J. M., Carson, G. A., Rounbehler, D. P., Fan, T. Y., and Vita, R. (1979), *Science* **205**, 1262-1264.
- (2) Reh, B. D., and Fajen, J. M. (1996), *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **57**, 918-923.
- (3) Oury, B., Limasset, J. C., and Protois, J. C. (1997), *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **70**, 261-271.
- (4) Monarca, S., Feretti, D., Zanardini, A., Moretti, M., Villarini, M., Spiegelhalder, B., Zerbini, I., Gelatti, U., and Lebbolo, E. (2001), *Mutat. Res.* **490**, 159-169.
- (5) Kim, H.-J. and Fishbein, J. C., (2003), *Chem. Res. Toxicol.*, **16**, 715.
- (6) Karabatsos, G. J., and Taller, R. A. (1964), *J. Org. Chem.* **29**, 4373.
- (7) Cai, H., and Fishbein, J. C. (1999), *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 1826-1833.