

酵素のような精巧な鍵穴をもつテーラーメイド触媒の開発に成功

レディメイド小分子触媒からテーラーメイド超分子触媒への新展開

論文題目： Enantioselective Diels–Alder Reaction with Anomalous endo/exo Selectivities Using Conformationally Flexible Chiral Supramolecular Catalysts (配座柔軟性のあるキラル超分子触媒を用いる異常エンド/エキソ選択的かつエナンチオ選択的ディールス・アルダー反応)

研究者： 波多野学 (講師)¹、水野智一 (博士2年)¹、泉関督人 (博士研究員)¹、宇佐美良太 (修士1年)¹、浅井学文 (博士)¹、赤倉松次郎 (准教授)^{2,3}、石原一彰 (教授、責任著者、CREST研究代表者)^{1,3}

所属： ¹名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻

²愛知教育大学教育学部

³科学技術振興機構 (JST) の戦略的創造研究推進事業 (CREST)

論文掲載誌： *Angewandte Chemie International Edition* (2010 impact factor: 12.730)
(アンゲヴァンテ・ケミー、国際的評価の高いドイツ化学会誌)

Web 掲載日： 2011年10月25日

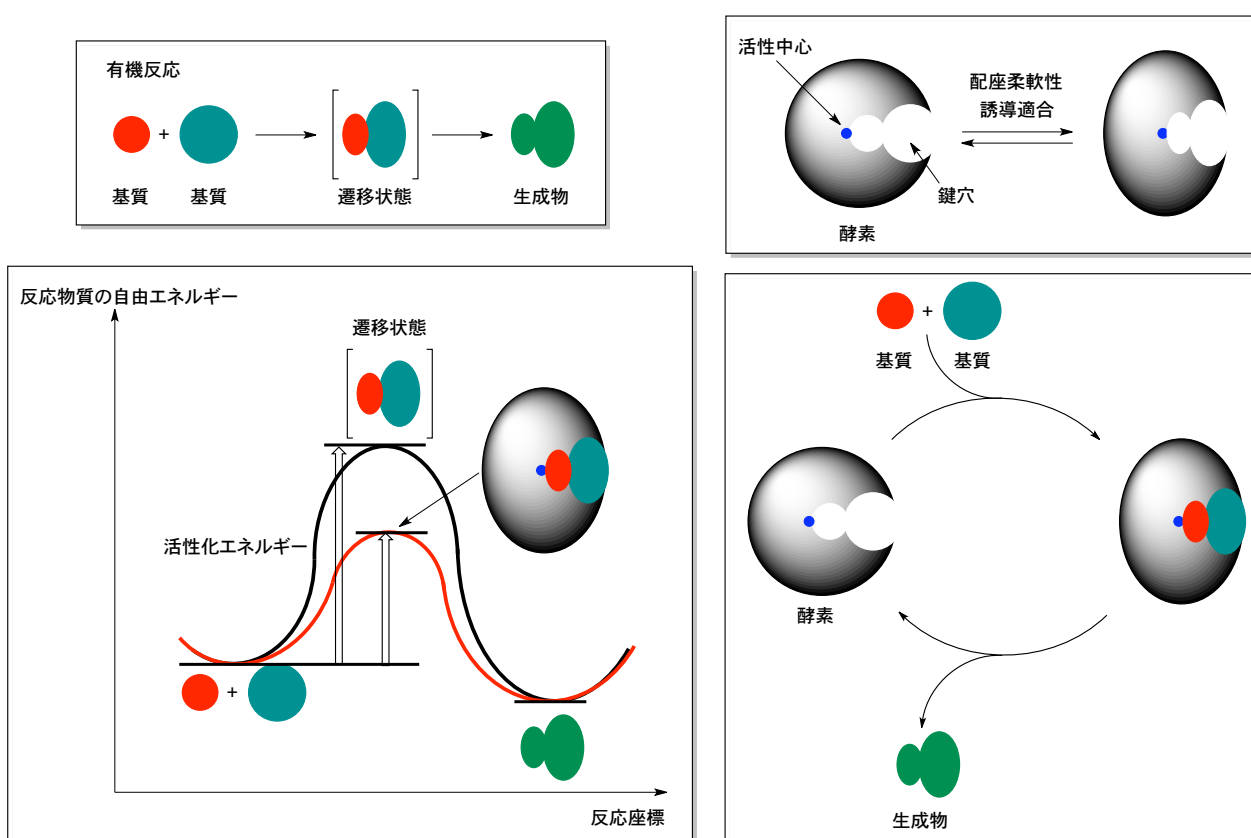
触媒

酵素： 生体触媒

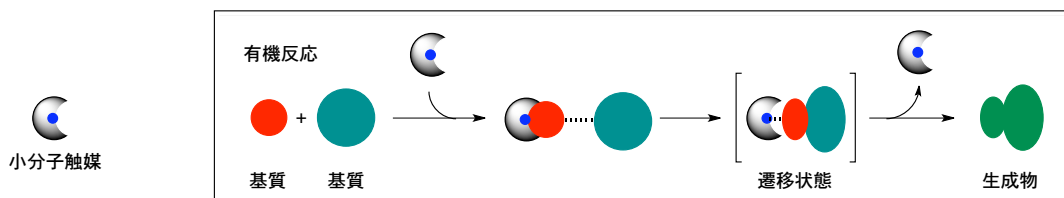
人工酵素： 化学触媒

	超分子触媒	分子触媒
特徴	数千の分子量から構成される。 基質選択的 反応選択的	数百の分子量から構成される。 基質一般性 反応汎用性
利点	1. より高い触媒活性 2. より高い選択性 3. より高度な立体化学制御 4. R/S両鏡像異性体の触媒を入手可能	1. 高い触媒活性 2. 高い選択性 3. R/S両鏡像異性体の触媒を入手可能 4. 安価
欠点	1. 高価 2. 触媒設計が難しい。	1. 高度な立体化学制御はできない。 2. 厳しい反応条件
	テーラーメイド触媒	レディメイド触媒

酵素は、ある基質の、ある特定の有機反応の活性化と立体選択性を制御する優れた生体触媒であり、言わば天然のテーラーメイド (taylor-made) 触媒である。多くの酵素はタンパク質をもとに構成されており、数万から数10万の分子量の大きさ (ナノスケール¹⁾) を誇る。そのため、酵素の立体構造には様々な大きさや形状のくぼみ (鍵穴) が存在し、そのくぼみに合った基質 (鍵) だけをくぼみの奥に存在する酵素の活性中心へ導くことで、酵素作用を発現する (鍵と鍵穴に喩えたモデル)。基質が酵素に結合すると酵素のくぼみは触媒反応に適した形状に変化し、その立体構造変化に従い、基質の立体構造も遷移状態に近い形状に変化する (誘導適合)。こうした原理によって、遷移状態への活性化エネルギーが低下し、化学反応が促進される。通常、酵素は1つの化学反応しか触媒しないし (反応特異性)、固有の基質にしか作用しない (基質特異性)。この酵素の精巧なくぼみとその形状の柔軟性 (配座柔軟性) こそが、触媒活性、反応特異性、基質特異性を発現する要因である。

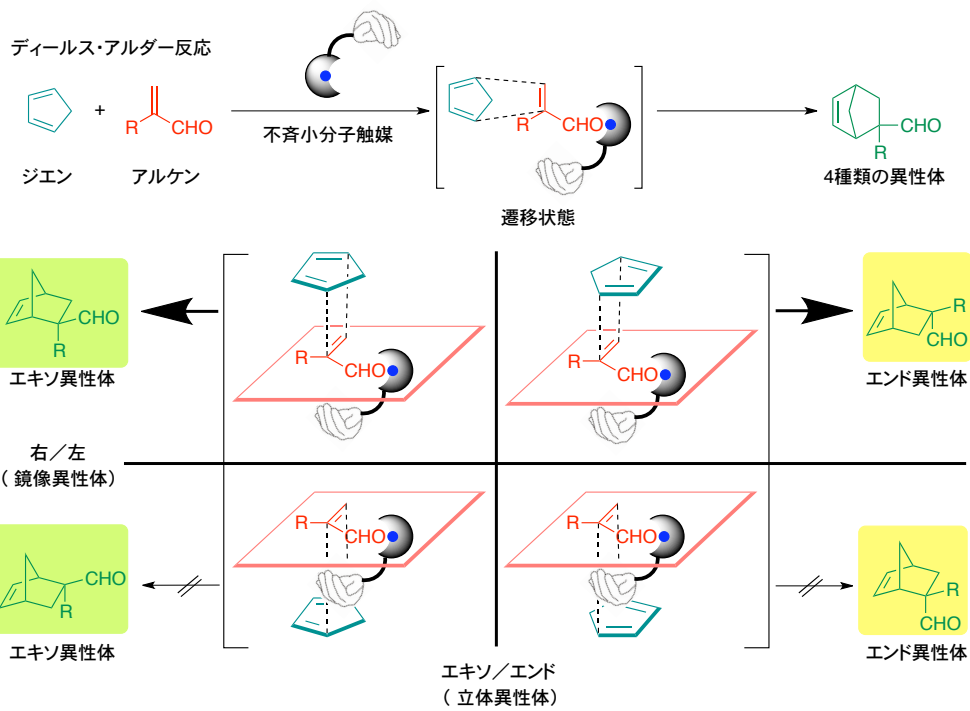


一方、野依良治博士のノーベル化学賞に代表される分子触媒 (数百の分子量) は、酵素に比べ遥かに小さく (オングストロームスケール²⁾)、そのくぼみも遥かに浅く小さなものであり、配座柔軟性に乏しい。それゆえ、誘導適合による反応の活性化は期待できない。このような従来型の小分子触媒でも、有機反応と基質の種類によっては十分に高い触媒活性と高い選択性が発現するため実用的である。言わば従来の分子触媒は汎用性に優れたレディメイド (ready-made) 触媒である。レディメイド触媒は酵素のような精巧な鍵穴をもっていないので、完璧な選択性は期待できないものの、基質適用範囲は広く使いやすい。

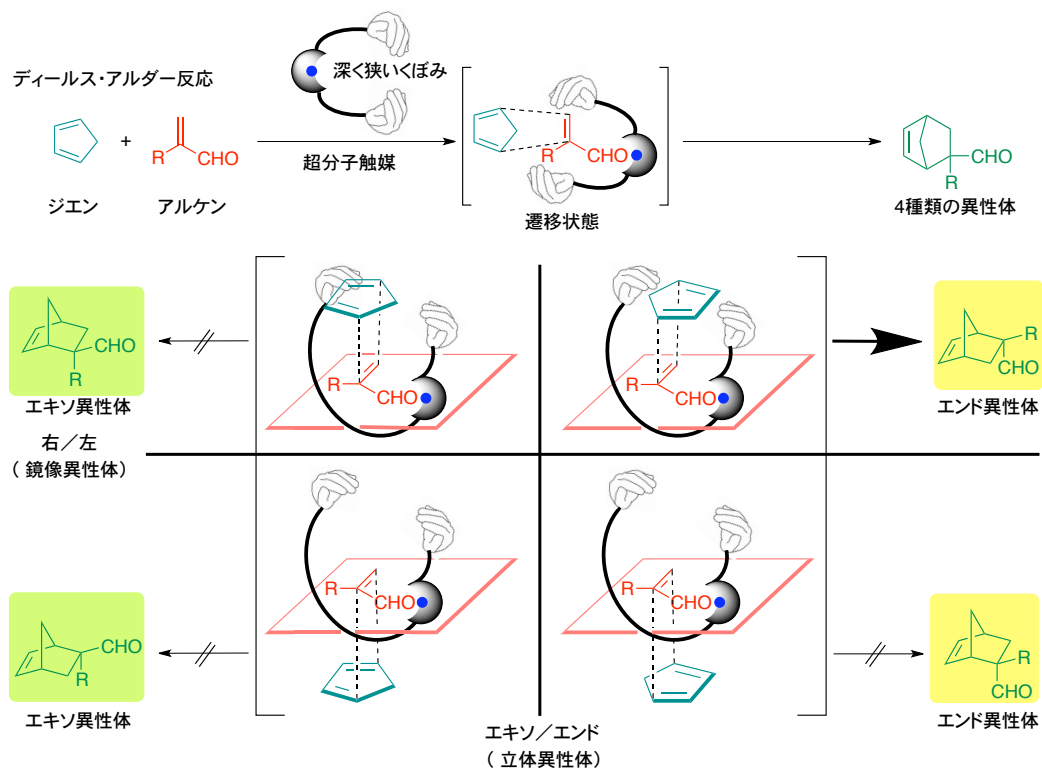


今回の研究目的は従来型のレディメイド触媒では実現できないような高度な選択性を制御するためのテーラーメイド触媒の開発である。即ち、精巧な深くぼみと配座柔軟性のある人工酵素の開発である。しかし、酵素のような巨大で複雑なタンパク質を人工的に設計・合成するのは効率的ではない。石原・波多野らは予め分子設計した幾つかの小分子の酸と塩基を混ぜ合わせて自己組織化³⁾させる方法で、幾つものナノスケールの超分子錯体を効率よく調製した。これらの錯体を触媒に用いてディールス・アルダー反応⁴⁾を試したところ、触媒 **1~5** を用いたときに従来技術で合成困難な立体異性体が選択的に生成することがわかった。これら 5 つの触媒は各々別の基質⁵⁾間のディールス・アルダー反応だけを活性化することがわかっており、まさに酵素並みの基質特異性を示した。

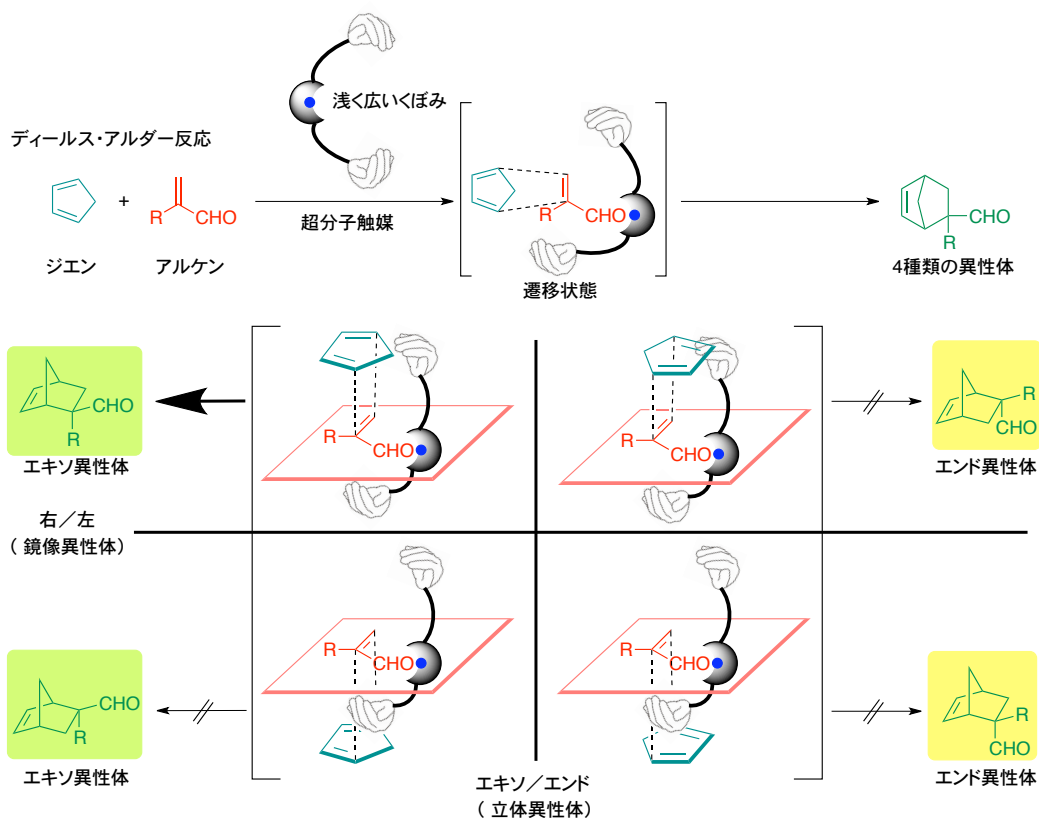
ディールス・アルダー反応とはジエンとアルケンとの環化付加反応であり、一挙に 2 つの炭素-炭素結合と複数の不斉炭素を構築できるため、有機合成化学上、極めて重要な反応と言われている。これまでもプロスタグランジン（平滑筋収縮作用等）、ジベレリン酸（植物ホルモン）等の様々な医薬品合成の鍵反応として利用されている。シクロペンタジエン（ジエンの一種）とアクロレイン（アルケンの一種）とのディールス・アルダー反応では、基質どうしがより重なるような向きで接近して反応するとエンド体が、基質どうしが避けるような向きで接近して反応するとエキソ体が生成する。エンド体にもエキソ体にもそれぞれ左手、右手の鏡像異性体が存在するので、合計 4 種類の異性体が生成する可能性がある。しかし、現在の触媒技術では左/右の比を制御できても、エンド/エキソ比を制御できない。エンド/エキソ比を制御するためには 2 つの基質の接近方向を制御する必要があるが、小分子触媒ではアクロレインの方向性を制御できてもシクロペンタジエンの方向性まで制御できない。両方の基質の方向性を制御するためには酵素のような深くぼみを精巧に作り上げる技術が必要になる。



エナンチオ選択性 (左・右の選択性) とエンド選択性の両方を制御する超分子不斉触媒を設計するための概念図を以下に示す。アクロレインのエナンチオ面 (左・右面の一方) をブロックし、シクロペンタジエンとアクロレインがより重なるような深く狭いくぼみを設計する必要がある。

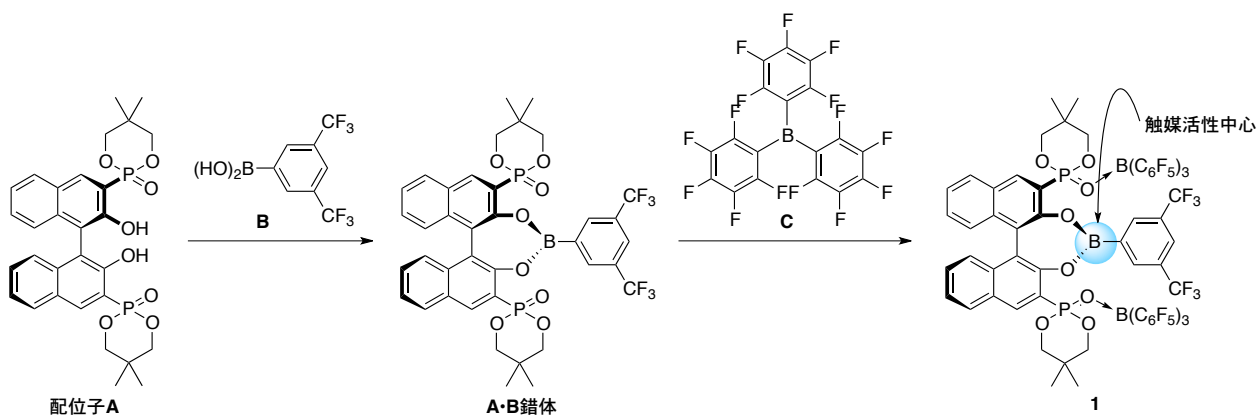


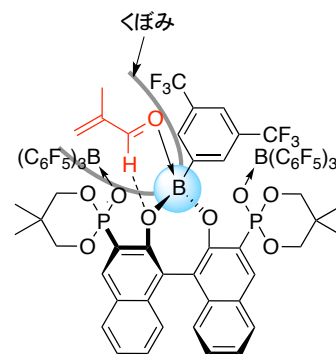
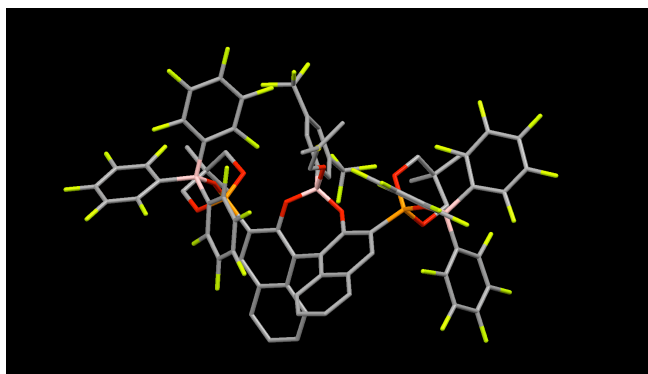
つぎに、エナンチオ選択性（左・右の選択性）とエキソ選択性の両方を制御する超分子不斉触媒を設計するための概念図を以下に示す。アクロレインの片面をブロックし、シクロペンタジエンとアクロレイン間の重なりを最少限にするような、浅く広くぼみを設計する必要がある。



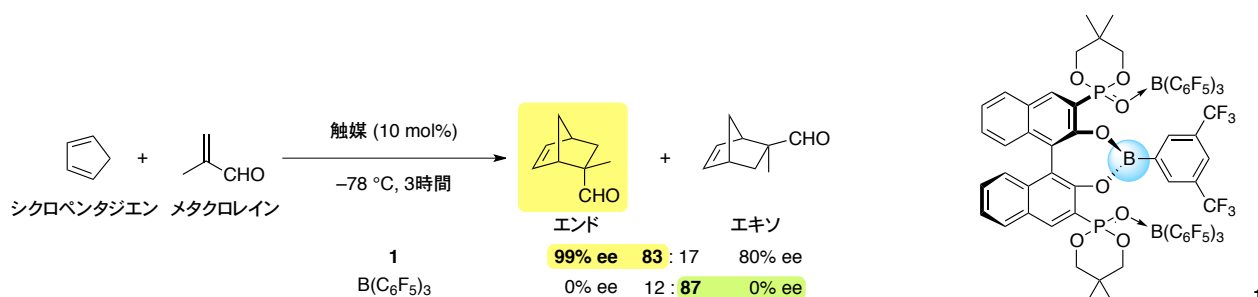
研究成果

光学活性配位子 **A**、ボロン酸 **B**、トリス（ペンタフルオロフェニル）ボラン **C** を 1:1:2 のモル比で混ぜて自己組織化することによって、キラル超分子触媒 **1** を調製した。2分子の嵩高いルイス酸 **C** が **A**・**B** 錯体に配位することによって、触媒活性中心となるホウ素の触媒活性は向上し、その近傍には深く狭いくぼみが生じる。

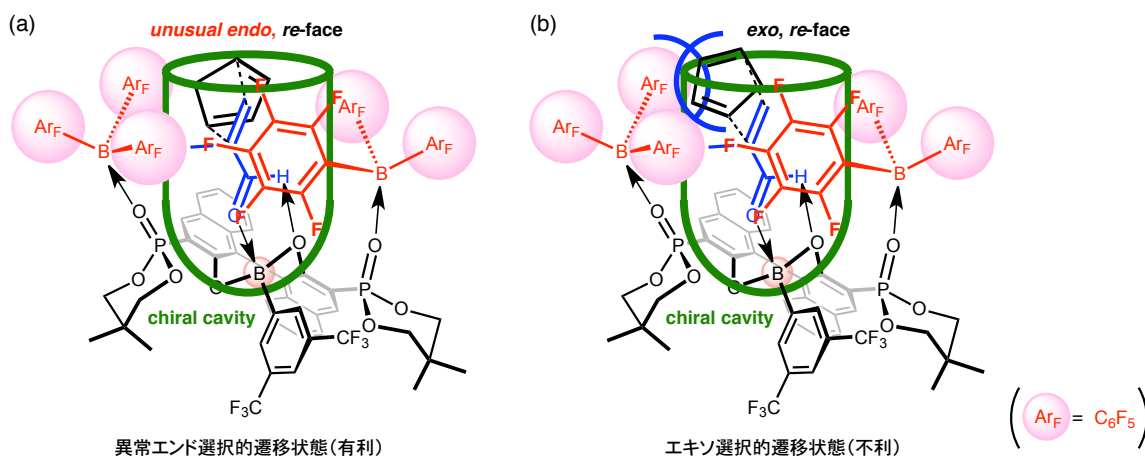




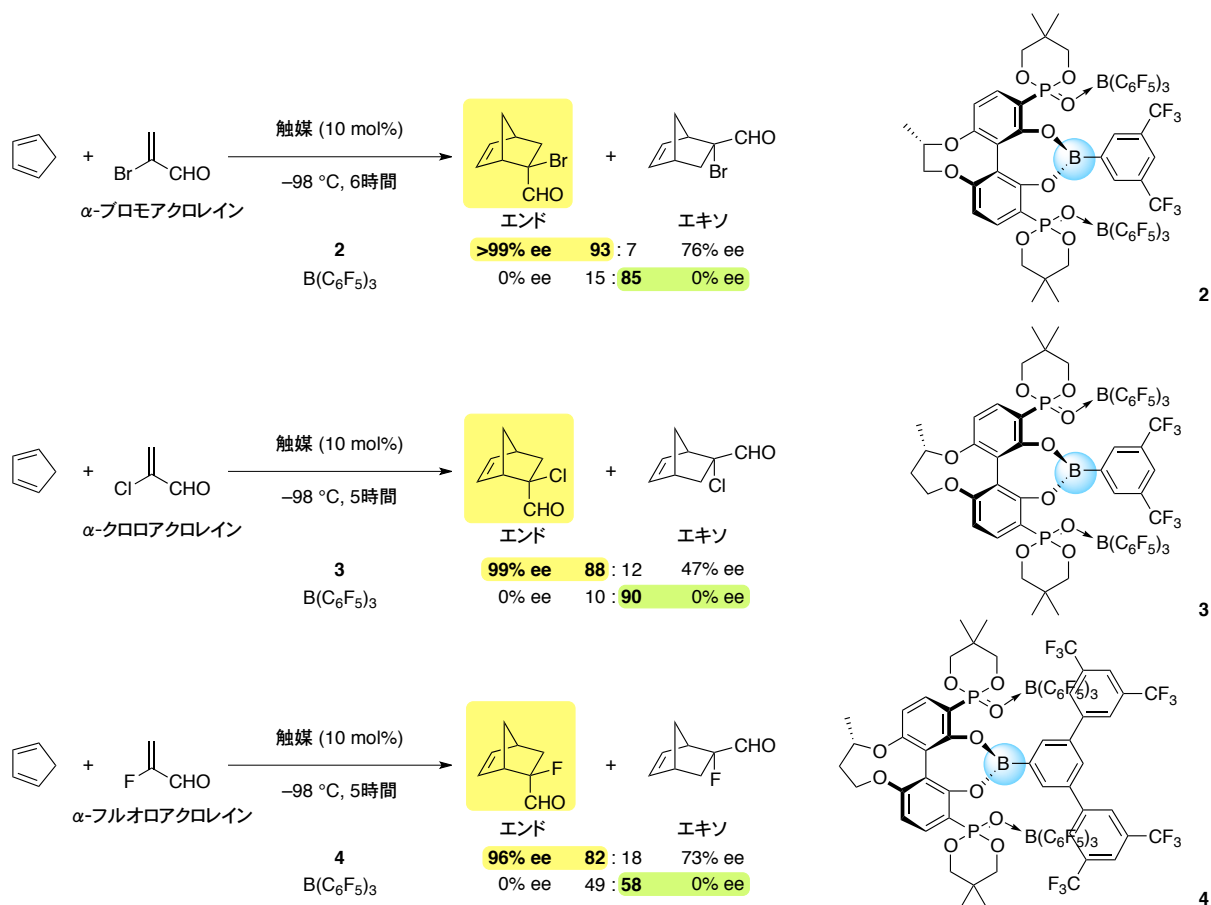
シクロペンタジエンと α -置換アクロレインのディールス・アルダー反応はエキソ選択的であることが知られている。このエキソ選択性は基質に依存している。例えば、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン **C** を触媒に用いてシクロペンタジエンとメタクロレインとのディールス・アルダー反応を試したところ、予想通りエンド/エキソ比は 12:88 であった。今回、触媒 **1** を用いて同反応を試したところ、環化付加生成物が 100% の化学収率で得られ、そのエンド/エキソ比は 83:17 に逆転した。また、主生成物であるエンド体の光学純度は 99% ee (99.5:0.5) であった。この成果はこの反応でエンド体を光学純度よく主生成物で得ることに成功した世界初の例であり、本来基質に依存する選択性を触媒の力で制御した点で注目し値する。



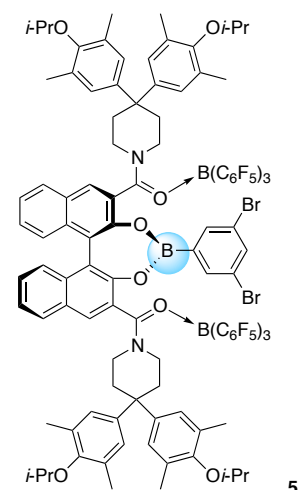
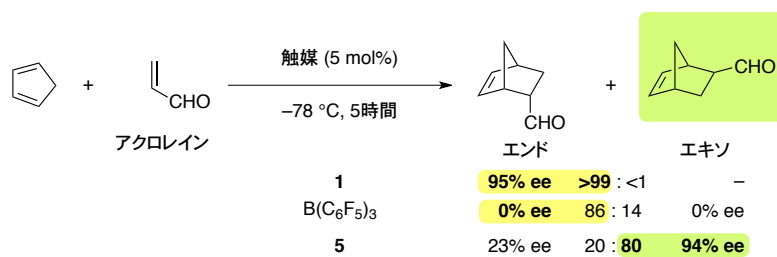
以下の図は触媒 **1** を用いた場合のエンド体が生成する際の遷移状態(a)とエキソ体が生成する際の遷移状態モデル(b)である。ディールス・アルダー反応は触媒内の深く狭いくぼみの中で活性化されるため、よりコンパクトな遷移状態(a)が有利であると説明できる。



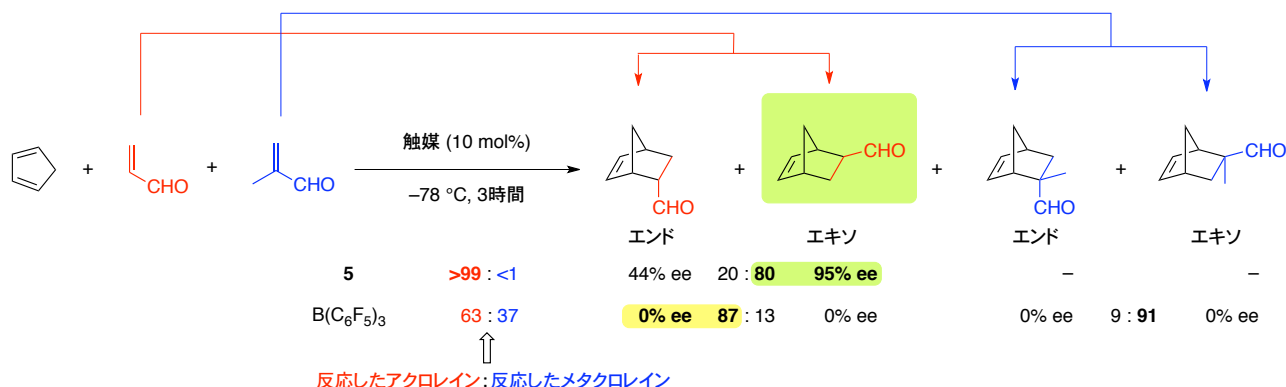
同様に、シクロペンタジエンと α -ブロモアクロレインの異常エンド選択的かつエナンチオ選択的ディールス・アルダー反応には触媒 **2** が、シクロペンタジエンと α -クロロアクロレインの異常エンド選択的かつエナンチオ選択的ディールス・アルダー反応には触媒 **3** が、シクロペンタジエンと α -フルオロアクロレインの異常エンド選択的かつエナンチオ選択的ディールス・アルダー反応には触媒 **4** が有効であることを見つけた。この基質特異性は酵素に類似する特性であり、これらの超分子触媒が酵素のような分子認識能を示したと解釈することができる。いずれの反応もトリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン **C** を触媒に用いるとエキソ選択的に環化付加生成物が得られることを確認した。



一方、シクロペンタジエンと α -無置換アクロレインのディールス・アルダー反応はエンド選択的であることが知られている。このエンド選択性も基質に依存している。そこで、上記の超分子触媒設計と同様な手法で異常エキソ選択的な不斉触媒の開発を検討した。その結果、触媒 **5** を用いてシクロペンタジエンとアクロレインのディールス・アルダー反応を行い、20:80のエンド/エキソ比で、エキソ体を主生成物として得ることに成功した。しかも、エキソ体の光学純度は94% ee (97:3)であった。



触媒 **5** を用いて、シクロペンタジエン、アクロレイン、メタクロレインの3成分を 1:1:1 のモル比で混ぜて競争反応実験したところ、アクロレインのみがシクロペンタジエンと反応し、異常なエキソ体が 80% の選択性かつ 95% ee で得られた。つまり、触媒 **5** はメタクロレイン存在下でもアクロレインのみを活性化したことになり、酵素のような基質特異性があることがわかった。一方、トリス (ペンタフルオロフェニル) ボラン **C** を用いて同様な実験を試したところ、アクロレインとメタクロレインは 63:37 の比でシクロペンタジエンと反応した。



以上、石原・波多野らは数例ではあるが酵素に匹敵する鍵穴をもつ超分子触媒の開発に成功した。酵素は環境に優しい優れた生体触媒ではあるが、最大の弱点は酵素の鏡像異性体を手に入れないことにある。つまり、酵素法では目的とする化合物の両鏡像異性体を作り分けることはできない。しかし、本法を用いれば超分子触媒の両鏡像異性体を調製できるので、反応生成物についても両鏡像異性体を作り分けることができる。その点で本手法は酵素を凌駕していると言っても過言ではない。安価で汎用性の高いレディメイド触媒 (既製品) の開発ももちろん重要であるが、標的物質の選択的合成に特化した、その標的物質合成用のテーラーメイド触媒 (特注品) を開発できれば、オンリーワンの技術を手に入れることになり、企業にとっては他と差別化できるという大きなメリットがある。そして、今回の成功例がブレイク・スルーとなって、従来型の小分子触媒では合成困難だと考えられてきた未知物質が今回と同様な超分子触媒技術によって合成可能になっていくことが期

待される。こうして、有用な機能性化合物が新たに合成できるようになれば、医農薬化学産業のさらなる発展に繋がっていくはずである。本研究成果をきっかけに触媒化学の新たなステージの扉が開くことを願っている。

用語解説

注1) ナノスケール：

1 ナノメートルは1メートルの10億分の1の大きさ。フラーレンやカーボンナノチューブなどの比較的大きい化合物がその大きさに対応する。

注2) オングストロームスケール：

1 オングストロームは1メートルの100億分の1の大きさ ($1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$)。酢酸や硫酸などの小分子がその大きさに対応する。

注3) 自己組織化：

複数の分子が分子間での弱い相互作用により自発的に組織や高次構造を作り出すこと。例えば、生体内のDNAは、一本鎖が自己組織化することで二本鎖の螺旋構造を形成している。

注4) ディールス・アルダー反応：

1950年にノーベル化学賞を受賞したオットー・ディールスとクルト・アルダー（共にドイツの化学者）が開発した環状有機化合物の合成反応の一つ。現在、様々な医農薬関連化合物の合成に使われている。生体内でも見られるクリーンな反応。

注5) 基質：

触媒や酵素の標的となる物質、即ち、触媒反応の原料（出発物質）のこと。例えばデンプンと、それを消化するアミラーゼの関係で言えば、アミラーゼが酵素で、デンプンが基質である。