

化学・生物学専攻 生物機能工学分野 教授

石原 一彰

URL <http://www.ishihara-lab.net/>

当研究室では酵素に学び、酵素を凌駕する人工触媒の開発研究を行っている。酵素は生体反応を司る鍵物質であり、タンパク質を成分とする数万～数十万の分子量を誇る。酵素反応はグリーンケミストリーの観点から生体に優しく理想的だが、無尽蔵にある有機反応のごく一部に過ぎない。一方で、この100年もの間に、有機化学者の手によって、分子量が数百～千程度の単一分子や金属錯体触媒が設計・合成され、ある程度、望みの有機反応を制御できることがわかった。しかし、酵素のような大きなサイズが必要な触媒機能があることもわかってきた。それは基質由来の反応性や選択性を抑制し、触媒によって制御する機能である。酵素の活性中心近傍の鍵穴は反応遷移状態を選択的に包摂できるほどの大きさで精巧さがある。従来の小分子触媒では触媒近傍に十分な鍵穴が形成されず、基質の反応面の表裏の識別など簡単な分子認識に基づく立体化学の制御に留まっていた。そこで、当研究室では予め分子設計された小分子サイズの酸と塩基を狙い通りに自己組織化させ、一挙に分子量が千を超える超分子を組み上げ、活性中心近傍に鍵穴をもった高機能触媒の開発に取り組んでいる。ここでは、波多野学准教授らと取り組んだ最近の研究成果を2例紹介する。

【3:2の黄金比で調製されるマグネシウム触媒】

マグネシウムは必須ミネラルの一つで、とても安価である。当研究室では、このMg(II)を活用した不斉超分子触媒の開発研究を行っている。これまでにMg(II)と光学活性ジオールを1:1のモル比で混合して得られるn:n錯塩を不斉触媒として用い、その有用性を示してきたが、触媒の構造は不明であった。最近、市販の(R)-8H-BINOLとBu₂Mgを3:2のモル比で混合すると、超分子錯体1に収束することを突き止め、1はn:n錯体よりも触媒活性、選択性の点で優れていた(図1)。1を不斉触媒に用いてα,β-不飽和エステルとジアリールホスフィンオキシドを反

応させると、≥90% eeでβ-ホスホリルエステル2が得られた(不斉1,4-ヒドロホスフィン化反応)。2から誘導されるホスファニルオキサゾリンは、新たな遷移金属触媒3の開発に必要な光学活性P,N-配位子として期待される(名大-JSTプレスリリース<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20130307/>)。

【高次立体制御を可能にするテラーメード型不斉超分子不斉触媒】

Diels-Alder反応は一挙に2つの炭素-炭素結合と複数の不斉点を導入できるため、合成上有用である。これまでも複雑な炭素骨格を有する天然物合成の鍵段階に利用されてきた。一般に小分子不斉触媒は親ジエンを活性化し、そのエナンチオ面を識別することによって不斉を誘導するが、エンド/エキソ選択性は基質間の相互作用によって決まり、触媒制御は困難であった。この選択性を自在に触媒制御するには、活性中心近傍にエンドあるいはエキソ遷移状態を選択的に安定化する鍵穴を構築するしかない。最近、当研究室ではB(C₆F₅)₃、光学活性ジオール、ボロン酸の3成分を2:1:1のモル比で混ぜ合わせて調製できる超分子触媒4を開発した(図2)。4の活性中心はボロン酸由来のホウ素であり、その近傍には2つのB(C₆F₅)₃によって囲まれた深く狭い鍵穴が存在する。触媒量の4を用いて、シクロペンタジエンとα-ブromoアクロレインとのDiels-Alder反応を行うと通常とは逆のエンド体

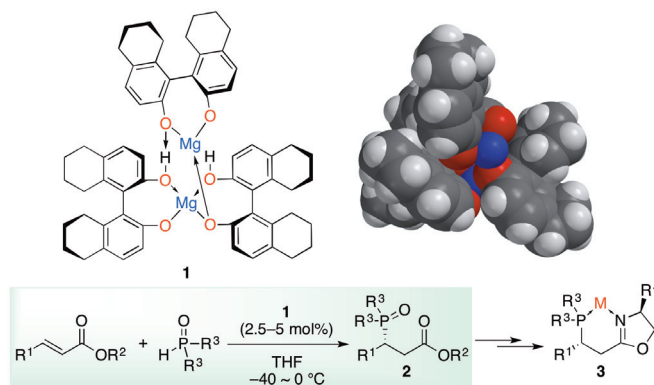


図1. 3:2の黄金比で調製される不斉超分子触媒1

が93%の選択性で生成し、その光学純度は>99% eeであった。同様なアプローチにより、通常とは逆のエキソ体を選択的に合成する触媒の開発にも成功した。これらの触媒は酵素のように基質特異性があり、各々の標的化合物に適した合成触媒をテラーメードすることができる。これは世界でもオンリーワンの技術であり、酵素を凌駕しつつあると言えよう。

ほしいものは何でも合成してみせる。そんな技術を手にすることが夢である。その鍵を握るのは触媒である。従来の単一分子触媒の領域からはみ出し、分子量が千を超える高機能性超分子触媒を開拓し、これまでの常識を打ち破る反応性、触媒活性、選択性を獲得すべく日夜研究している。

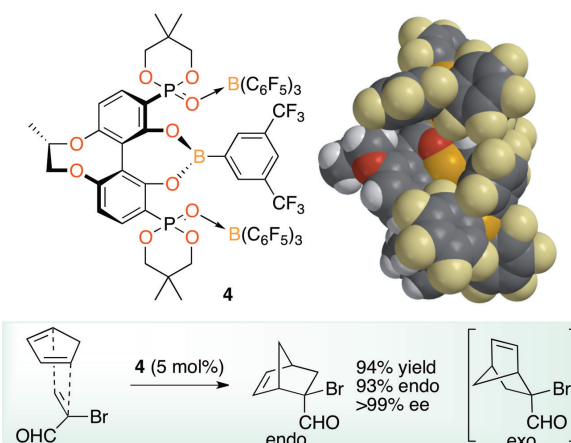


図2. エンド/エキソ及びエナンチオ選択性を制御する超分子触媒4