

機関番号： 32660
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20750081
 研究課題名（和文）官能基化した三次元的疎水性反応場を有する亜鉛触媒の開発と環境調和型反応への応用
 研究課題名（英文）Development of zinc catalysts having functionalized and three dimensional hydrophobic space for environmentally benign reactions
 研究代表者
 北村 正典（KITAMURA MASANORI）
 東京理科大学・薬学部・助教
 研究者番号：80453835

研究成果の概要（和文）：

環境調和型有機合成反応の開発を指向し、水中での分子間相互作用による官能基化した三次元的反応場構築法を展開し、安価で、生命に対して重要である亜鉛金属イオンを用いた触媒反応の開発を行った。この触媒を用いた糖類の不斉合成反応への応用を検討したところ、入手困難な希少糖として知られるD-プシコースやD-タガトースが得られた。D-プシコースは生物活性があることがわかっており、希少糖の医薬品および機能性食品としての応用展開に大きく貢献できたと考えている。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research is to develop environmentally friendly Zn²⁺-catalysts which have three dimensionally functionalized inner sphere in water solution for asymmetric synthesis. The catalysts were applied to an asymmetric synthesis of rare sugars which is known to be a little in nature and have bioactivities. Therefore, it is considered that the asymmetric aldol reaction for the synthesis of the rare sugars contributes development of its usage for pharmaceutical agents and functional foods.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	900,000	270,000	1,170,000
21年度	800,000	240,000	1,040,000
22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：アルドール反応、亜鉛触媒、環境調和型反応、疎水性空間、酵素模倣触媒

1. 研究開始当初の背景

これまでの不斉合成反応は、主に「有機溶媒」中で、高い反応性、選択性を達成してきた。しかし、我々の体内で行われている反応は、「水」を溶媒とし、酵素がより高い反応性および選択性で触媒するものである。これまでに申請者は、キラル相間移動触媒を用いる二相系（有機溶 / 水溶液）での不斉合成反

応の開発を行ってきた。酵素内部は、疎水的空間を構築しているため、二相系（疎水場 / 親水場）に相当すると考え、生体内反応を模倣した、水溶液中での有機合成反応を行う触媒の設計に着想した（図1）。

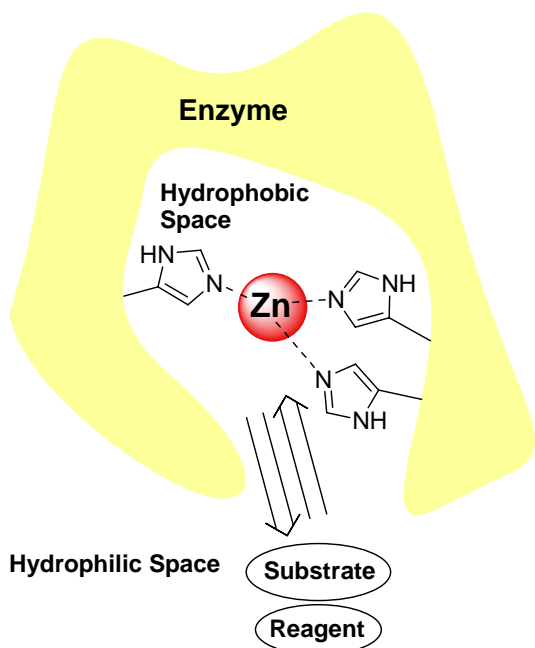


図 1. 酵素の疎水場と親水場

相間移動触媒反応と生体内酵素（触媒）反応ともに、反応は有機相で起こっていると考えられるが、この2つの触媒には、大きな違いがある。それは、酵素反応では、水中での分子間相互作用（疎水性相互作用等）を利用して、触媒の形を維持する。一方、相間移動触媒は、反応試薬を有機相にいったん取り込むと、有機溶媒中で反応を加速する。このため、有機溶媒中における相間移動触媒の立体配座は変化し、フレキシブルな有機官能基部位は激しく揺動する（図2）。このように、相間移動触媒反応と生体内酵素は大きく異なり、生体内反応を模倣した、水溶液を用いた触媒反応の開発には大いに意義があると考えた。

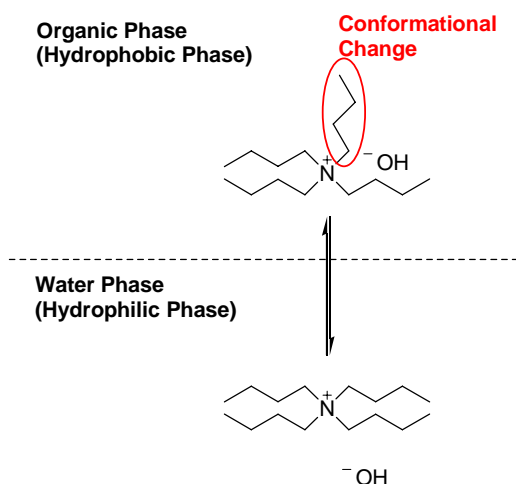


図 2. 有機相における相間移動触媒の立体配座変化

また、酵素に匹敵する触媒を開発できれば、従来有機溶媒中では実現されていなかった、水溶性化合物の新規有機合成反応へも展開できる。さらに、酵素反応の高選択性や高収率の理由、すなわち反応機構を解明することにも繋がる。

2. 研究の目的

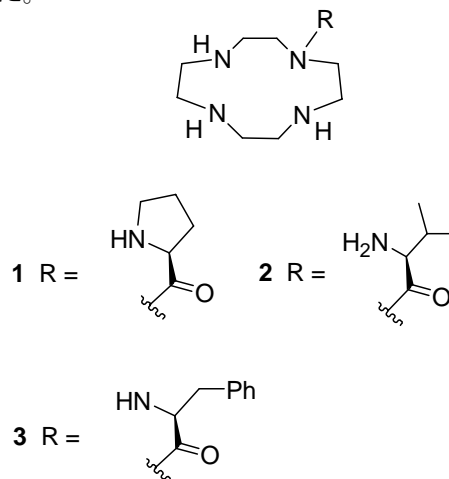
環境調和型有機合成反応の開発を指向し、水中での分子間相互作用による官能基化した三次元的反応場構築法を展開し、安価で、生命に対して重要である亜鉛金属イオンを用いた触媒反応の開発を本研究目的とした。

生体内酵素は、水中での分子間相互作用を利用して触媒の形を形成し、高立体選択的、高収率、高い触媒回転数で反応を行う。これに習い、水溶液中での分子間相互作用を利用した新規反応場の構築法を確立する。水中での分子間相互作用を利用する新規反応場の構築は、生体内反応を理解する上で重要な研究課題であるばかりか、水溶液中では有機鎖がそれほど揺動しないため、酵素に匹敵する高選択的触媒反応を達成する可能性がある。

亜鉛イオンを触媒中心に選択する理由は次の通りである。近年「元素戦略」としてユビキタス元素（どこにでも存在するありふれた元素）の利用が盛んに提唱されている。亜鉛は、生体内で鉄に次いで二番目に多く（人体に2-3グラム）存在し、種々酵素の活性中心であり、重要な役割を担っている。このように、亜鉛はユビキタス元素であるため、環境調和型有機合成反応を行うための優れた触媒になりうる。

3. 研究の方法

これまでに亜鉛酵素のよいモデルとして報告されてきた Zn^{2+} -cyclen (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane) を基本骨格とし、側鎖としてプロリン、バリンやフェニルアラニンなどのアミノ酸を導入することとし、触媒配位子(1-3)を設計、合成した。



これら配位子が、水溶液中で亜鉛イオンとどのように錯形成するかを研究するために、電位差 pH 滴定を行い、錯生成定数を決定した (図 3)。

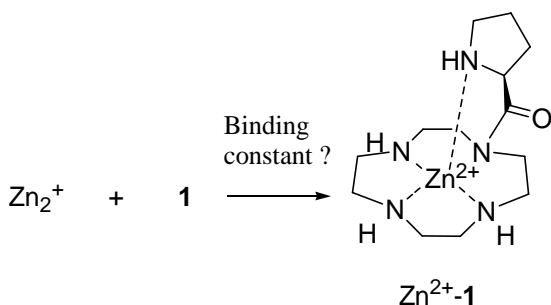


図 3. 亜鉛イオンと配位子の結合定数の決定

錯生成定数を考慮した触媒濃度にて、水溶液中における触媒活性の評価を行った。すなわち、アセトンとベンゾフェノン誘導体との不斉アルドール反応を試みた (図 4)。このとき、生体内反応を考え、37 °C (もしくは室温) を反応温度とした。

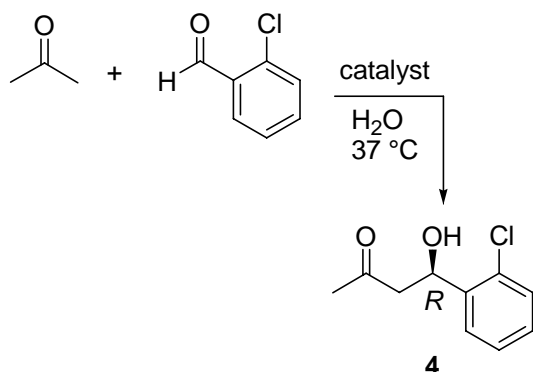


図 4. 亜鉛イオンと配位子の結合定数の決定

さらに、この反応の反応中間体を推測するため、亜鉛イオン-1 錯体とアセチルアセトンとの UV 滴定を行った。また、NMR による生成物の解析を行い、反応機構の考察を行った。

また、これら触媒を用いて糖類の不斉合成反応への応用を検討した。この糖類の不斉合成反応では、1,3-ジヒドロキシアセトン (5) と D-グリセルアルデヒド (6) を反応基質とし、入手困難な希少糖として知られる D-プシコース (8) や D-タガトースが得られる (図 5)。

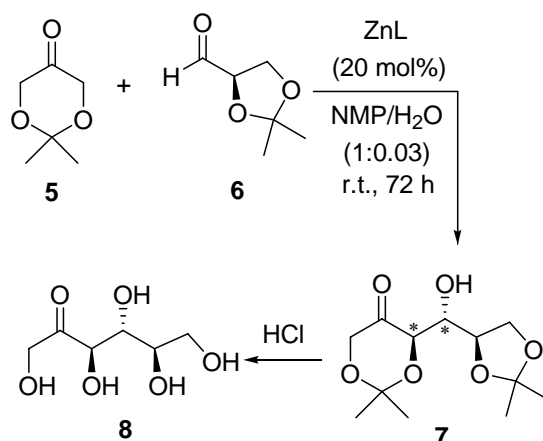


図 5. 希少糖の不斉合成

4. 研究成果

触媒配位子 (1-3) の合成において、どの段階も良好な収率で生成物を得ることができた。

合成した配位子と亜鉛イオンとの錯生成定数 (図 3) を決定するため行った電位差 pH 滴定の解析結果を図 6 に示す。

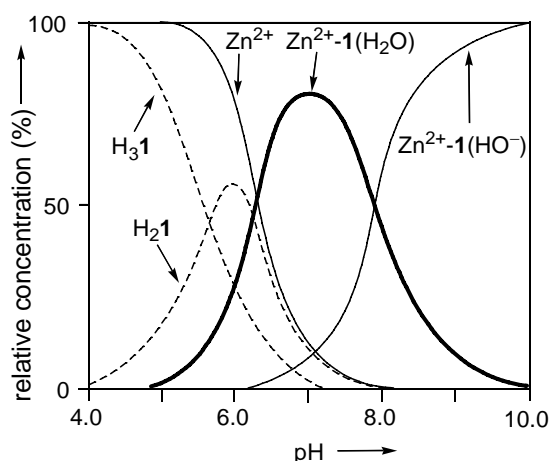


図 6. 各 pH における化学種の割合 ([1] = [Zn²⁺] = 25 mM)

この結果より、中性水溶液中 25 mM の濃度で亜鉛錯体 ($Zn^{2+-1}(H_2O)$ および $Zn^{2+-1}(HO^-)$) がほぼ定量的に生成していることがわかる。

次に、図 4 に示した不斉アルドール反応を試みたところ、触媒 3 において、最高 90% ee のエナンチオ選択性でアルドール反応が進行することがわかった。

また、この反応の中間体を決定するために行った亜鉛イオン-1 錯体とアセチルアセトン (acac) との UV 滴定の結果を次の図 7 に示す。プロリンおよびその誘導体は、アセチルアセトンと反応して、316 nm に吸収極大を持つエナミンを形成することが知られてい

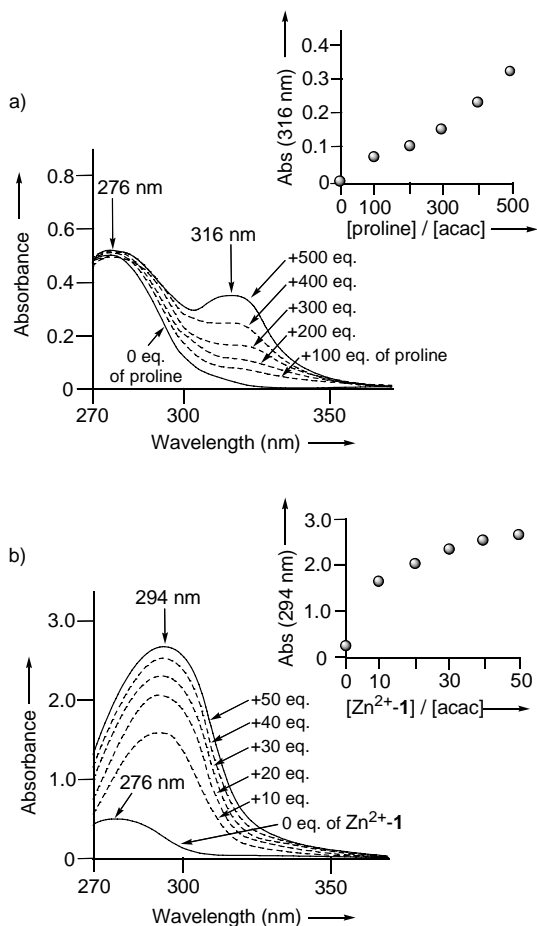


図 7. (a) L-proline (0–500 当量) を acac (0.2 mM) に加えたときの UV 変化 (DMSO/H₂O = 1/2) (b) Zn²⁺-1 (0–50 当量) を acac (0.2 mM) に加えたときの UV 変化 (DMSO/H₂O = 1/2)

る。今回の実験においてもプロリン単体では、316 nm の吸収が見られている (図 7a)。一方、側鎖にプロリンを導入した Zn²⁺-1 においては、294 nm に吸収極大が現れ、acac のエノラートの吸収と一致する。このため、反応中間体は Zn²⁺-エノラートであることが示された。また、¹H NMR による反応生成物の解析で、エナミン経路での反応よりも反応速度が速いことが示され、エナミン経路ではなく Zn²⁺-エノラート経路での反応だと考える根拠となっている。これまでの不斉反応触媒の開発において、このように詳細に反応機構について考察された例は数少なく、この研究は意義深いと考えている。

また、これら触媒を用いて糖類の不斉合成反応 (図 5) への応用を検討した結果を表 1 に示す。収率、選択性に改善の余地はあるものの、入手困難な希少糖として知られる D-プシコースや D-タガトースが得られたことは、大きな研究成果であると考えている。

表 1. 希少糖の不斉合成 (図 5)

Catalysts	Yield (%)	Ratio anti		Ratio syn	
		D-Tag ^a (3S, 4S)	D-Psi ^b (3R, 4R)	D-Fru ^c (3S, 4R)	D-Sor ^d (3R, 4S)
L-Zn ²⁺ -1	85	34	27	33	6
		12% ee		69% ee	
L-Zn ²⁺ -2	56	41	16	26	17
		43% ee		21% ee	
L-Zn ²⁺ -3	37	27	13	21	39
		33% ee		30% ee	
D-Zn ²⁺ -3	52	35	15	48	2
		40% ee		92% ee	

^a D-Tagatose derivative. ^b D-Psicose derivative.

^c D-Fructose derivative. ^d D-Sorbose derivative

なぜなら、D-プシコースは、次のような三つの生理活性が報告されているからである。①ラットの膵臓β細胞 (インシュリンを分泌する細胞株) からのインシュリン分泌を促進 (インシュリン依存性の糖尿病治療薬としての可能性がある)、②腸管からの糖 (D-グルコース) の吸収を抑制する効果があり、ラットにおける血糖降下作用、③血中の脂質を低下させ、動脈硬化を防止する、である。したがって、このような希少糖の合成反応の開発は、希少糖の医薬品および機能性食品としての応用展開に大きく貢献できたものと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Susumu Ito, Masanori Kitamura, Yasuyuki Yamada, Shin Aoki, "Chiral Catalysts Dually Functionalized with Amino Acid and Zn²⁺ Complex Components for Enantioselective Direct Aldol Reactions Inspired by Natural Aldolases: Design, Synthesis, Complexation Properties, Catalytic Activities, and Mechanistic Study", *Chemistry - A European Journal*, 15, 2009, 10570–10584.

[学会発表] (計 4 件)

- ① 伊東 進・北村 正典・景山 義之・青木 伸、「キラル亜鉛錯体を触媒とするエナンチオ選択的アルドール反応」、第 58 回錯体化学討論会、2008 年 9 月 20 日、金沢大学 (金沢市)

- ② 伊東 進・青木 伸・北村 正典・景山 義之、「アルドラーゼを模倣したキラル 亜鉛(II)錯体触媒によるエナンチオ選択 的アルドール反応」、日本化学会第 89 春 季年会、2009 年 3 月 27 日、日本大学(船 橋市)
- ③ 板倉 寿成、伊東 進、北村 正典、青 木 伸、「キラル亜鉛錯体を触媒とする エナンチオ選択的アルドール反応」、第 53 回 日本薬学会関東支部会、2009 年 10 月 3 日、城西大学(坂戸市)
- ④ Itakura, Toshinari; Itoh, Susumu; Ikegami, Masamichi; Tsukamoto, Sei-ichi; Kitamura, Masanori; Aoki, Shin, “Catalytic Asymmetric Aldol Reactions and Mechanistic Studies Using Chiral Zinc Complexes”, PacifiChem2010, Dec. 17, 2010, Hawaii Convention Center

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 正典 (KITAMURA MASANORI)

東京理科大学・薬学部・助教

研究者番号 : 80453835