

ホスト-ゲストケミストリー：光学活性クラウンエーテルのキラリティー識別とリパーゼの活性部位モデル



研究ノート

苗村 浩一郎*

Host-Guest Chemistry : Chiral Recognition of Optically Active Crown Ether and Active-Site Model for Lipase

Key words : Optically active crown ether, Chiral recognition, Optical resolution, Lipase, Active-site model

1. はじめに

ホスト化合物がゲスト化合物のキラリティーを識別して選択的に錯体を形成する機能は酵素が活性部位で基質の形を認識して複合体を形成する過程を人工の化合物で行おうとするものであり、このキラリティー識別機能を持つ人工ホスト化合物の研究は、ホスト-ゲスト複合体の形成を伴う生体内反応を人工的に模倣して行わせるべく様々な目標に向かって展開されているホスト-ゲストケミストリー¹の中でも広く注目されている課題の一つである。我々はホスト化合物の最も一般的なものであるクラウンエーテルがゲスト分子と錯体を形成し、そのキラリティーを識別する機構に興味を持ち、その詳細を知る為に様々な光学活性クラウンエーテルを合成し、その不斉識別機能を調べている。

2. 酵素反応の有機合成への応用

はじめに、光学活性ホスト化合物を合成する為に必要なキラルユニットの合成について述べる。

2.1 キラルユニットの合成

キラルユニットは天然有機化合物をキラル源

として作られることが多いが、それだけでは十分ではない。幾つかのホスト-ゲスト相互作用が複合的に働いている錯形成およびキラリティー識別の機構を調べるには、どのような相互作用に焦点を合わせて調べるのか、その知りたいことについての的確な知見を与えてくれる光学活性クラウンエーテルを設計する必要がある、その合成に必要なキラルユニットを光学分割あるいは不斉合成で作らねばならない。新規なキラルユニットを作るには、いかなる手段で光学活性体を得るかが頭を悩ます問題である。昨今、光学分割の手段は長足の進歩をとげており酵素による光学分割や不斉合成もその一つである²。我々は従来の化学的ジアステレオマー法による分割と酵素反応とを目的とする化合物によって使い分けて光学活性キラルユニットを作っている。クラウンエーテルのキラルユニットとしてはジオールが最も一般的であり、その光学活性体を作るには加水分解酵素を使ったエステル加水分解、あるいは、アルコールのアシル化が便利な方法である。例えば、キラルユニットとして使ったジオール 1 は豚肝臓エステラーゼ (PLE) でジオール 2 は *Candida cylindracea* 由



*Koichi NAEMURA
1934年9月8日生
昭和36年大阪大学大学院理学研究科修了
現在、大阪大学基礎工学部合成化学科、教授、理学博士、構造有機化学 TEL 06-844-1151



Chart 1

来のリパーゼで、それぞれのアセタートのラセミ体をエナンチオマー区別加水分解して効率良く光学分割した³。

2.2 酵素の活性部位モデル

キラリティー認識の機構の研究に使うホスト化合物は、それ自身の絶対配置が分かっているなければ全く意味がなく、これを明らかにすることも厄介な問題の一つである。十分に吟味された酵素の活性部位モデルはキラルユニットだけではなく、一般に光学活性化合物の絶対配置を決定する為の手段になり得る。立体化学に関心を持つ者にとって、この問題は興味深いものであり、加水分解酵素の立体選択性を説明する為の活性部位モデルについても積極的に研究を進めている。我々は *Pseudomonas sp.* 由来の lipase YS(Amano) を使ってキラルユニットとして使用できる下記のジオールをはじめとするアルコール類の不斉アシル反応あるいは鏡像体区別アシル化反応を行い、その結果を基に、この酵

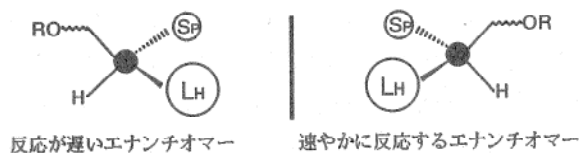
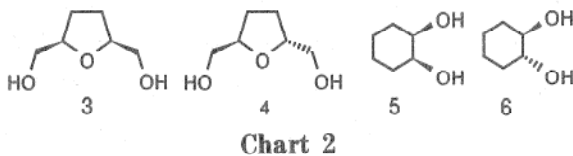


図1 Lipase YSによる加水分解およびアシル化反応の立体選択性を説明する経験則

素の活性部位モデルを提案した⁴。

加水分解酵素は基質に対する適合性の広さ、有機溶媒中でも酵素活性を失わない等の利点から有機合成の為のキラル触媒として使いやすいものであり、活性部位モデルで生成物の絶対配置を明かにできるならば、その酵素の有機合成の触媒としての実用価値は一段と高まる。

3. クラウンエーテルの錯形成と不斉識別

次に、我々が行っているクラウンエーテルとアミンとの錯形体および錯体でのキラリティー識別の仕組みに関する研究の一端を上記のジオール1をキラルユニットとして合成したクラウンエーテルの幾つかを例にとって、説明する。

3.1 18-Crown-6型光学活性クラウンエーテルでの不斉識別

二箇のユニットを持った C_2 対称のクラウンエーテル(-)-(R,R)(R,R)-7はパルク液膜を使った膜輸送実験で1,2-ジフェニルエチルアミンのS-体をR-体よりも優先的に輸送する、すなわち、S-体と選択的に錯形成することがわかった。この選択性は次のように説明できる。CPK分子模型で考察すると(-)-(R,R)(R,R)-7のクラウン面上にキラルバリアーによって作られた立体環境の異なる空孔の配列、すなわち不斉の場合は模式図8のようになる。(R,R)(R,R)-7-(S)-アミン錯体9と(R,R)(R,R)-7-(R)-アミン錯体10とを比較すると9ではゲストの三つの配換基とクラウンエーテルの三つの空孔の配列が立体的に見て適合している。それ

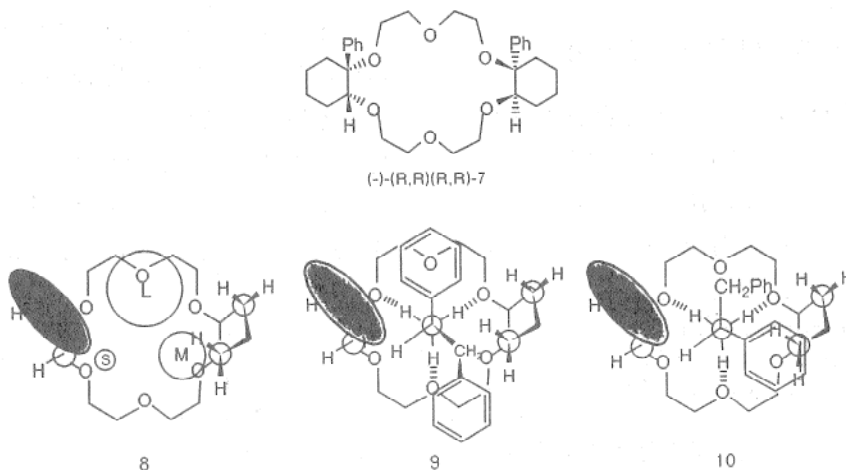


Chart 3

故、キラルバリアーとゲストの置換基との立体反発は小さく、9は安定な錯体である。一方、10ではゲストの置換基の中で最もかさだかいフェニル基が不斉の場のMの位置を占めるのでホストのシクロヘキサンバリアーとぶつかり立体反発が生じ、この錯体を不安定にしている⁵。膜輸送実験はホスト化合物の不斉識別能を評価する簡便な手法である。

3.2 色素化クラウンエーテルの不斉呈色

アゾ色素基を組み込んだ光学活性クラウンエーテルとキラルなゲストとの錯体の二つのジアステレオマーを比べると、錯体の溶液の色調に違いが生じる。色素化クラウンエーテル(S)-11、(R)-11のそれぞれと種々のキラルアミンとの錯安定度定数と電子スペクトルを検討した。

例えば、(S)-11-(S)-12錯体の錯安定度定数(K_a/M^{-1})は 270 ± 2 、吸収極大波長は $\lambda_{max} 557 \text{ nm}$ (in CHCl_3)、一方、(R)-11-(S)-12錯体ではそれぞれ 197 ± 1 と 583 nm である。CPK分

子模型をもとにして描いた模式図で考えると、キラルバリアーとゲストの置換基との立体反発が小さい(S)-11-(S)-12錯体がより安定であることが説明できる。このホストとキラルアミンとのジアステレオマー錯体では、常に、より安定なジアステレオマーの吸収極大がもう一方のジアステレオマーのそれよりも低波長に現われる⁶。このように錯体の安定性と吸収極大波長との相関が明かになり、キラリティー識別機構の研究からジアステレオマーのいずれが安定な錯体であるかを的確に知ることができれば、色素化クラウンエーテルは有機化合物の絶対配置を決定する為の新しい手段になり得る。

3.3 "sided"クラウンエーテルでのクラウン面選択錯形成

3.1と3.2で記述したクラウンエーテルはいずれも C_2 対称を持っておりクラウン環の両面の環境は同じである。しかし、クラウン面の表裏の立体的環境が異なっている"sided"クラウ

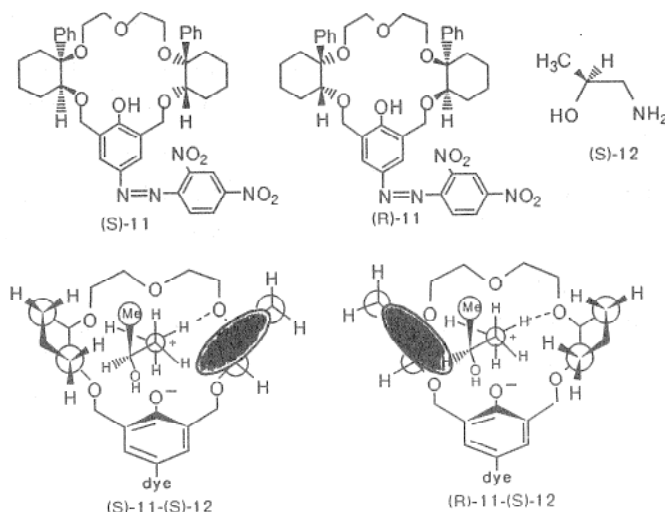


Chart 4

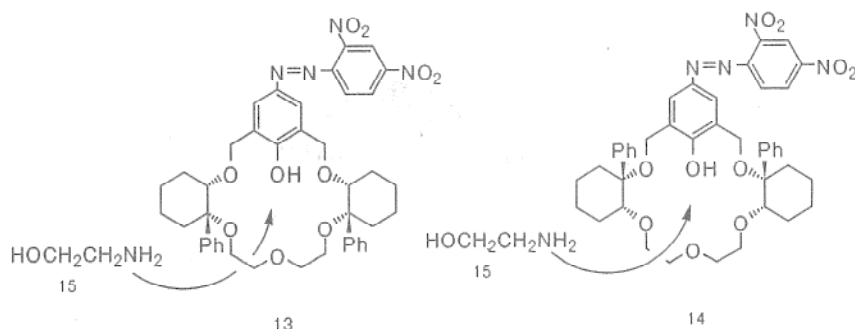


Chart 5

ンエーテルでは、錯体を形成する場合ゲスト分子が面のどちら側から結合するかのクラウン面の選択と言う問題が生じる。バリアーの位置が少し異なっている“sided”クラウンエーテル13と14を合成しエタノールアミン15との錯形成の様子を温度変化 ^1H NMR スペクトルで調べた。紙面の都合で結論のみ述べるが、13と15の組み合わせではゲスト過剰の状態ではアミンが図の裏面から結合した錯体のみ生成する⁷。一方、14と15の組み合わせでは錯体が一種類しか存在しないのは同じ現象であるが、面選択性は逆転しており14の表面でのみ錯形成している。こりようにホストのバリアーの位置のわずかな違いで錯形成の様子は一変する。スペクトルによる錯体の構造の詳細な検討は上述したCPK分子模型での考察の裏付けとなるものであり、“sided”クラウンエーテルでの錯形成の研究は先に述べたキラリティー識別機構の研究と併せて、我々の究極の目的の一つである光学分割剤として使える程の高い不斉識別機能を持つクラウンエーテルの設計の重要な情報を提供する。

4. む す び

クラウンエーテルの錯形成ならびにキラリティー認識の機能は化学の基礎的研究の対象として、かつ、実用面でも興味もたれるものである。ホスト-ゲスト化学でのこれらの機能の本質の解明は応用の分野に比べると地味なものである。

しかし、人工ホスト化合物の機能性分子としての実用性を高めるには欠かせない仕事であり、我々の研究がその一端となるべく努力していくつもりである。

参 考 文 献

- 1) 総説：有機合成化学協会誌, 47, p 483~594 (1989)
- 2) 日本化学会編：季刊化学総説 光学異性体の分離, 学会出版センター (1989)
- 3) K. Naemura, H. Miyabe, and Y. Shingai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 957~959 ; K. Naemura, T. Matsumura, M. Komatsu, Y. Hirose, and H. Chikamatsu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1988, 239~241.
- 4) K. Naemura, H. Ida, and R. Fukuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 573~577 (1993).
- 5) K. Naemura, H. Miyabe, Y. Shingai, and Y. Tobe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 1073.
- 6) 上野晃嗣, 竹内幸子, 苗村浩一郎, 兼田隆弘, 坂田祥光, 日本化学会第63春季年会, 講演予稿集2, pp 1261 (1992)
- 7) 竹内幸子, 上野晃嗣, 苗村浩一郎, 兼田隆弘, 坂田祥光, 第11回基礎有機化学連合討論会予稿集, pp 53~56 (1992)

