

研究課題別評価

1 研究課題名: 界面を反応場とした触媒的脱水縮合反応

2 研究者氏名: 国嶋崇隆

研究員: 高岡季代 (研究期間 平成 15 年 2 月～平成 16 年 4 月)

研究員: 松岡圭介 (研究期間 平成 15 年 7 月～平成 15 年 12 月)

研究員: 西田 仁 (研究期間 平成 16 年 5 月～平成 18 年 3 月)

研究員: 竹中 康 (研究期間 平成 16 年 7 月～平成 17 年 3 月)

3 研究のねらい:

「欲しいものだけを作る」化学合成は、原料や試薬などの資源の節約や、副生成物という無駄な廃棄物の削減を実現できる究極的な生産技術である。一方、実用面からは、特別な設備を必要とせず、常温常圧で迅速かつ安全に進行する化学反応が一貫して望まれている。これらはいずれも生産コストに直結するだけでなく、その両立は、環境保護、省資源、省エネルギーなどの観点からも望ましく、化学反応開発を行う研究者の目指すべきところでもある。前者の目的として「選択的反応」が有機合成において重要な課題となっており、これまでに非常にたくさんの方法が開発されてきた。しかし、多くの場合、選択性向上のために様々な障害を導入したり、温度を下げたりして無差別な反応を抑制するという方法論が用いられている。このような反応の抑制は、収率低下や、反応時間のむやみな延長を招くため、後者の目的からしばしば外れることになる。つまり、選択的という目的から反応抑制が、迅速という観点からは反応促進が鍵となっており、逆のベクトルを持つ反応制御を両立させようとするところに問題がある。本質的な解決策は、不要な反応を抑えるのではなく、必要な反応だけを促進することである。

我々の体の中では、約 37℃という一定温度のもと、加熱も冷却も加圧もすることなく、選択的で効率的な反応が行われている。生体反応では、反応効率化と選択性向上というジレンマが見事に解決されており、この仕組みに倣うことは新しい反応システム開発の有力な手段となりうる。生体膜に似た機能を持つミセル-水界面には、両親媒性分子が自発的に集積し(局所濃縮効果)、極性頭部を界面に並べ疎水性部位を内側へ向けて会合する(配向性効果)ので、この現象をうまく利用すれば、化学反応の加速と選択性向上の両方を実現することが理論上は可能である。

本研究では、脱水縮合反応の原料であるカルボン酸、アミン、およびアルコールのいずれかがミセルや膜などの界面に集積しやすいことに着目して、分子集合相の界面の特性を活かした触媒的な脱水縮合反応の開発を行う。すなわち、基質の界面への吸着や取り込みに基づく効率的な反応制御によって、医薬品を始めとする有機化合物の合成に役立つ選択的でクリーンな反応系を確立するとともに、生物学的な機能解明に役立つモデルへと展開していく。

4 研究成果:

4. 1 触媒的アミド化反応を利用したアシル基転移酵素モデルの開発[2]

分子認識に基づくアシル基転移酵素モデルの開発は、本研究の基礎反応としてはもちろん、膜内での触媒系構築の点でも重要性が高い。そこで1級アンモニウムに対する特異的なホスト化合物として知られているクラウンエーテル(18-crown-6)に着目し、これを基質結合部位に用いたアシル基転移酵素モデルを開発することに成功した。

クロロジメトキシトリアジン(CDMT)と特異的に結合して脱水縮合剤を発生させる3級アミンを触媒部位に用いて、これを 18-crown-6 に導入したアポ型のシクロトランスフェラーゼモデルを合成した。この化合物は反応点となるカルボキシル基から遠く離れた γ , δ , および ε -位にある1級アミノ基を基質特異的に認識し、そのラクタム化を促進することを明らかにした(図1)。また、カルボキシル基とアミノ基をつなぐメチレン鎖の長さもこの人工酵素によって認識され、本来、5および6員環と比べて速度論的には閉環しにくい7員環の ε -ラクタムが最も速く生成することを見出した。

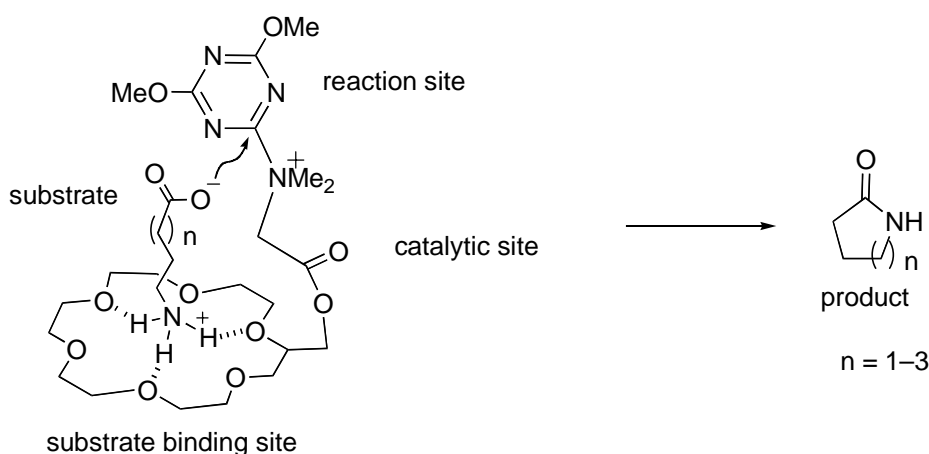


図1. ク라운エーテルを利用したシクロトランスフェラーゼモデル

4. 2 種々の界面の効果をj利用した脱水縮合反応

4. 2. 1 シクロデキストリンを用いた液-液二相系を用いた基質特異的j反応[4]

酵素モデルでは基質結合部位と反応部位とが同一触媒内の適当な位置に配置されていないければ、反応加速や基質特異性が発現されない。しかし、これら二つの部位を敢えて切り離し、分離した二つの相に置き換えれば、複雑な触媒を使うことなく基質特異性が発現されることを明らかにした。すなわち、この概念を実証するために、水溶性の脱水縮合剤 DMT-MM と反応原料を溶かした水-エーテルの液-液二相系に市販のシクロデキストリン誘導体 (HP-CD) を相間移動触媒として添加する反応系を確立した。これによって、HP-CD と安定な包接化合物を形成するカルボン酸だけが基質特異的にアミドへと変換される(図2)。

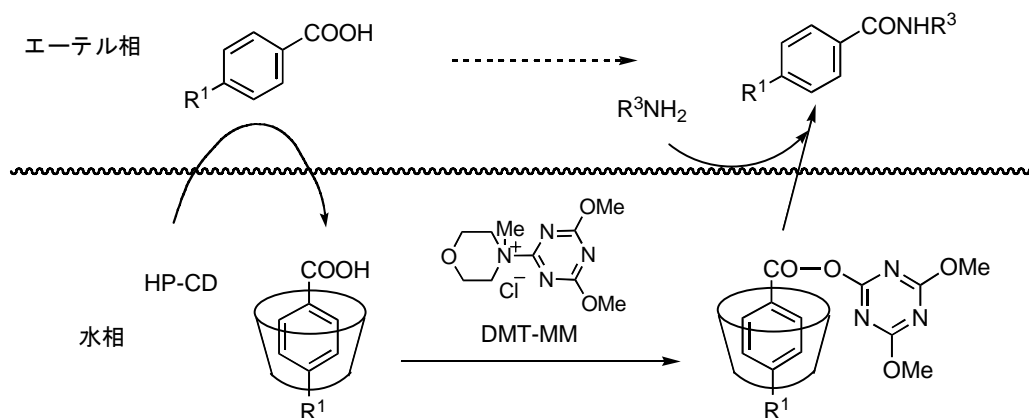
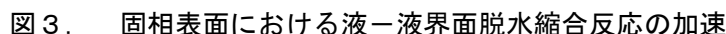


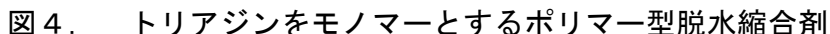
図2. 液-液界面を利用した分子選択的アミド化反応

4. 2. 2 固相表面に吸着させた液-液界面での脱水縮合反応の加速[5]

液-液二相界面での反応を加速するために、トリアジン型脱水縮合剤 DMT-MM の水溶液をアルミナや珪藻土などの固相表面に吸着させた新しい簡易型の擬似固相担持試薬を開発した。これにより、二相界面積が大幅に増大し、不均一反応が劇的に加速され、均一系反応並みの速度で進行することが明らかとなった(図3)。反応後は水と混じらない有機溶媒で濾過洗浄をするだけで精製が可能である。つまり、反応は加速された液-液系、後処理は固-液系と、それぞれの利点を併せ持つ優れた試薬といえる。



これまでの固相担持脱水縮合剤に共通の欠点は、担体由来の重量が大きく廃棄物が増えることである。また、その殆どは試薬の調製が煩雑で経済的にも改良の余地が多くある。そこで、トリアジン型縮合剤の特性を利用して、この試薬自身をモノマーに用いたポリマー試薬を開発した。この反応は安価な原料から簡単に調製でき、担体を用いないため平均分子量も小さく廃棄物を大幅に削減できる(図4)。



両親媒性のトリアジン型脱水縮合剤を開発し、ミセルによる局所濃縮効果と配向性効果によって、2分子脱水縮合反応が著しく加速されることを初めて明らかにした(図5)。すなわち、反応系を単純化するために、基質となる脂肪酸塩の形成するミセルを用いて反応の加速を検証した。まず、一連の反応の中で律速段階である Step 2 について、種々の脂肪酸塩を用いて擬一次速度定数を測定したところ、ミセルを形成しない単純な分子分散系と比べて、ミセル系ではおよそ2000倍の反応加速が認められた。

この結果に基づいて、長短2種類の脂肪酸塩の等モル混合物を用いて競合的な脱水縮合反応を行ったところ、上記の速度比が良く反映され、ミセル形成をする脂肪酸のアミドが、短時間に高収率および高選択的に得られた。つまり、長鎖脂肪酸に対する反応促進が分子選択性向上の直接的原因であり、反応促進と選択性向上というジレンマがミセル系では見事に解消されることがわかった。

一方, Step 1 から 3 までの一連の触媒反応系について加速効果を検討したところ 140 倍の加速が見られた。化学両論系より加速が小さいのは Step 1 が律速段階になったためと考えられる。

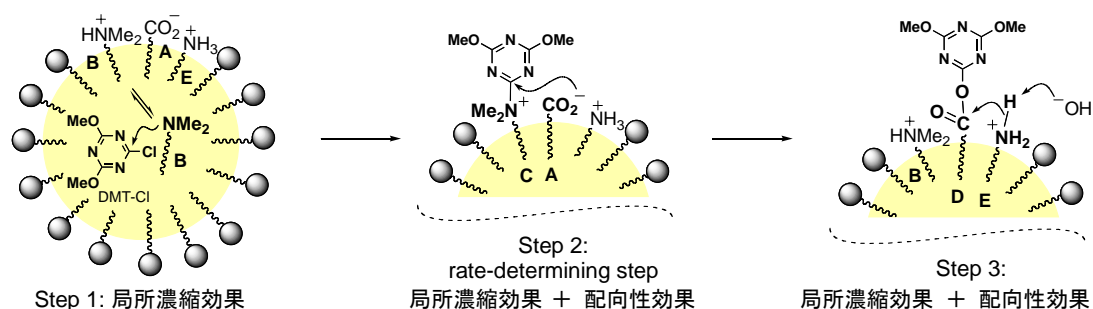


図 5. ミセル界面での触媒的脱水縮合反応型脱水縮合剤

4. 4 生物学的モデルへの応用。

4. 3で得られた知見に基づいて、細胞膜中でのアシル基転移酵素モデルの開発を行った。

5 自己評価：

研究開始段階では、トリアジンを用いた本脱水縮合反応をミセル界面で行うという試みは殆ど未着手の状態であったので、提案内容が実のところどの程度実現できるか未知であった。新しい研究テーマでのスタートであったことに加えて、有機化学者である個人研究者にとって界面化学は専門外であった点で、最初の1年以上は期待通りには研究が進まなかったが、界面化学の専門家(松岡氏、西田氏)をポスドクとして迎えることによって問題が打開された。ポスドク参加型のメリットが十分に発揮されたと言える。

その結果、ミセル界面において脱水縮合反応が期待以上に加速されることを初めて証明する事に成功した(研究成果3)。更にこの反応を詳細に検討した結果、脱水縮合反応におけるミセル界面の効果について重要な知見を数多く得ることができ、提案した基礎反応技術の確立は概ね達成されたと言える。一方、合成化学への応用については、未だ論文にまとめられる成果は出ていないが、鋭意検討中であり、近い将来形になるものと期待される。また、生物学的な応用に関する二つの提案のうち、一つは期待通りの結果が得られ論文執筆の段階にあり、残りの研究についても興味深い結果が得られており、目的の半分以上が達成されたといえる。得られたこれらの知見は今後さらに大きな発展が期待できる。

一方、上記の反応開発と平行してミセル以外の多様な界面を反応場を利用した脱水縮合反応を進めることによって、まったく新しい脱水縮合反応の開発に成功した(研究成果1, 2)。これらは、膜に特化したアシル基転移酵素モデル開発や、合成技術への将来的な展開という点で重要な知見といえる。

以上の通り、3年という短い期間の中で、研究の柱となるべき提案について重要な成果を上げ、発展性の期待できるいくつかの知見を得ることができ、自己評価として及第点はクリアできたものと考ええる。

6 研究総括の見解：

ミセル界面での脱水縮合をスタートとして研究を展開している。考え方は合理的であり、コンセプトもうまく発展している。例示されている液々界面による分子選択的アミド化反応、固相表面での液々界面脱水反応、ポリマー型脱水縮合剤による固液界面反応など明確な結果を得ている。ミセル界面での触媒的脱水縮合反応も想定の結果を得ている。一方これらを実用のレベルを念頭において考えると ton レベル、kg レベル、g レベルでは問題が全く異なってくるので、どのような応用を考えるかに注意する必要がある。基礎的な現象解明に限れば、得られている結果はすべて有効と考えられるが、実用を考えると時には何が問題となっているかを具体的な事例を想定しつつ選択し、それに特化した検討をすすめる必要が出てくるであろう。界面を利用した

反応の基礎的な研究と位置づけられるが、成果の大量のストックのなかから現実に機能するものが選択されるので、あわせて基礎的検討を深めてもらいたい。

7 主な論文等:

論文 (国際 6 件)

1. Unusual Rate Enhancement of Bimolecular Dehydrocondensation Forming Amides at the Interface of Micelles of Fatty Acid Salt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7254. M. Kunishima, H. Imada, K. Kikuchi, K. Hioki, J. Nishida, S. Tani
2. Primary Amine-Specific Lactamization of ω -Amino Acids by Artificial Cyclotransferase Based on 18-Crown-6, *Angew. Chem., Int. Ed.* in press. M. Kunishima, K. Hioki, T. Moriya, J. Morita, T. Ikuta, and S. Tani
3. Development of Novel Polymer-type Dehydrocondensing Reagents Comprised of Chlorotriazines, *Chem. Commun.* **2005**, 2698. M. Kunishima, K. Yamamoto, Y. Watanabe, K. Hioki, S. Tani
4. Substrate-Specific Amidation of Carboxylic Acids in a Liquid-Liquid Two-Phase System Using Cyclodextrins As an Inverse Phase Transfer Catalyst, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4535. M. Kunishima, Y. Watanabe, K. Terao, S. Tani
5. Development of a Simple System for Dehydrocondensation Using Solid-Phase Adsorption of a Water-Soluble Dehydrocondensing Reagent (DMT-MM), *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 1223. Y. Watanabe, T. Fuji, K. Hioki, S. Tani, M. Kunishima

著書・総説等 (国内 4 件)

1. 第5版 実験化学講座 第16巻, 酸アミドおよび酸イミド, 丸善, 2005, 国嶋崇隆,
2. 第5版 実験化学講座 第16巻, ラクタム, 丸善, 2005, 国嶋崇隆
3. メディアとしての水の特性を利用したアミド化反応, *ファルマシア*, Vol. 41, No. 7, pp. 654-658, 2005. 7, 国嶋崇隆
4. 新規トリアジン型脱水縮合剤の合成と用途開発, *和光純報*, Vol. 72, No. 2, pp. 8-11, 2004. 4, 国嶋崇隆

特許出願 (国際 2 件, 国内 2 件)

国内特許

1. 脱水縮合反応により相転移を生じ得る分子集合体およびその相転移方法, 特願2005-21241・平成17年1月28日, 出願人: 独立行政法人科学技術振興機構, 発明者, 国嶋崇隆
2. 水界面への集積性を有する脱水縮合剤, 特願2004-33284・平成16年2月10日, 出願人: 独立行政法人科学技術振興機構, 発明者, 国嶋崇隆

国際特許

1. 水界面への集積性を有する脱水縮合剤, PCT/JP2005/001733・平成17年1月31日, 出願人: 独立行政法人科学技術振興機構, 発明者, 国嶋崇隆
2. 脱水縮合反応により相転移を生じ得る分子集合体およびその相転移方法, PCT/平成17年12月, 出願人: 独立行政法人科学技術振興機構, 発明者, 国嶋崇隆

招待講演等 (国際 1 件, 国内 2 件)

1. Substrate-Specific Amidation of Carboxylic Acids Utilizing Cyclodextrin, The 3rd Asian Cyclodextrin Conference 天津, 中国・2005年5月
2. 古くて新しい脱水縮合反応, 第36回若手ペプチド夏の勉強会, 神戸・2003年8月
3. 生物学的機能を志向した脱水縮合反応, 日本薬学会 第124年会 大阪・2004年3月

口頭発表（国内 20 件）

1. クラウンエーテルを基盤とする人工アシル基転移酵素を活用した基質特異的ラクタム化反応, 第 28 回 反応と合成の進歩シンポジウム 東京・2002 年 11 月, 国嶋崇隆, 日置和人, 森田 潤, 谷 昇平
2. 環境調和を目指した新しいポリマー型脱水縮合剤の開発, 第 30 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 札幌・2004 年 10 月, 国嶋崇隆, 山本和義、渡辺泰伸, 長谷川ますみ, 日置和人、谷昇平
3. 水界面での脱水縮合反応を起動力とする新しい膜融合法の開発, 第3回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京, 2005 年 5 月, 国嶋崇隆, 戸梶雅文, 松岡圭介, 西田仁, 日置和人, 谷昇平
4. 脂肪酸塩によって形成される分子集合相中でのエステル化反応, 第 55 回 日本薬学会近畿支部, 武庫川女子大学, 2005 年 10 月, 国嶋崇隆, 萩原裕美, 日置和人, 谷昇平
5. ミセル-水界面を反応場とするカルボン酸とアミンの基質特異的脱水縮合反応, 第 31 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 神戸, 2005 年 11 月, 国嶋崇隆, 今田比呂子, 菊池可菜子, 日置和人, 西田仁, 谷昇平