

エイコサノイドの一段階変換を実現する超分子金属触媒

筑波大学 数理物質系 化学域 超分子化学研究室

中村 貴志

1. はじめに

エイコサノイドは、20個の炭素骨格からなる様々な生理活性を示す誘導体群である。その生理活性の強さと多様さから、エイコサノイドの化学合成法の開発は、薬剤候補物質の探索・疾患の解明に重要な課題である。エイコサノイドは、4つの不飽和結合をもつアラキドン酸（図1）から生合成される。しかし、既存の化学合成法では、アラキドン酸の4つの不飽和結合を区別し、そのうちの一つだけを選択的に反応させることは極めて難しい。そのためエイコサノイドの化学合成は、アラキドン酸を出発原料とはせず、異なる官能基を有する小さいパーツ同士を連結する手法で行われてきた。^[1]

生体内での酵素反応では、基質のアラキドン酸を反応場で精密に認識・固定することで、多数ある不飽和結合の一つだけに酵素の活性点が接近し、位置選択的な変換反応を実現している。^[4] 一方、研究代表者はこれまでに、厳密な内部空間を提供する超分子ホストの構築に関する研究成果を挙げてきた。^[2,5] そこで、人工の系においても、アラキドン酸を包み込むような大きな認識・反応場を構築することができれば、酵素が行っているような位置選択的な反応が実現できると考えた。

本研究では、複数の金属原子が壁面に位置するようなベルト状の超分子金属錯体を新規に設計・合成した。この超分子錯体は、内部空間にアラキドン酸などの複数の酷似した不飽和結合をもつ脂肪酸を包接して、そのうち一つのみを選択的に変換し、一段階で単一の位置異性体を化学合成する反応場となると期待される（図1）。本研究では特に、不飽和脂肪酸の二重結合のうち1つを位置選択的にエポキシ化することを目指した。生成物の候補の一つである11,12-オキシドアラキドン酸は抗炎症作用を有する生理活性物質で、^[1] またエポキシドを足がかりとして他の様々なエイコサノイドに変換できる有用な中間体であり、安価かつ迅速な薬剤候補物質の合成に貢献できる。

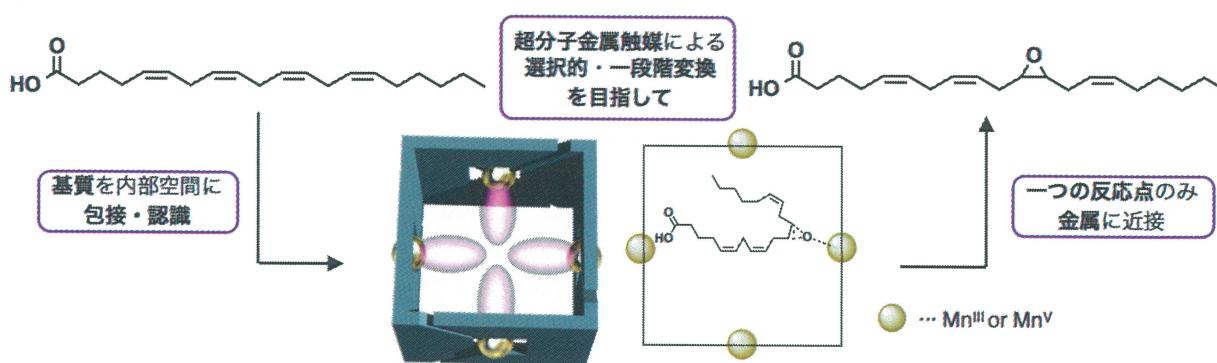
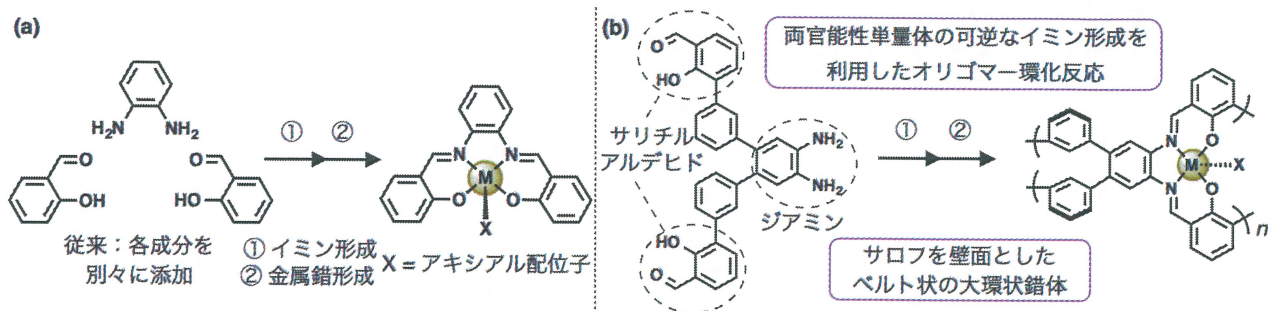


図1 本研究の目標：超分子金属触媒の内部空間を利用した、不飽和脂肪酸の位置選択的変換反応

2. 方法

基質の包接・認識を可能とする反応場の創製を目指し、複数のサロフ金属錯体を壁面にもつ超分子金属錯体として、サロフベルト大環状錯体を設計した（図2）。サロフは、サリチルアルデヒド誘導体と o -フェニレンジアミン誘導体とのイミン縮合反応によって得られる4座配位子である（図2a）。通常サロフは、それぞれの構成成分を別々に加えて縮合する方法で合成される。サロフの金属錯体は、そのアキシアル位における活性種の生成もしくはアキシアル位への基質の結合により、様々な反応を触媒する。特に、 o -フェニレンジアミン誘導体の代わりにエチレンジアミン誘導体を用いたサレン配位子から作られるMn錯体は、オレフィンのエポキシ化反応の有用な触媒となることが報告されている。^[6]

本研究ではビルディングブロックとして、同一分子内に2つのサリチルアルデヒド部位と1つの o -フェニレンジアミン部位を有する両官能性単量体を考えた（図2b）。これは、サロフ部位を動的なオリゴマー反応の結合生成点として、サロフベルト大環状配位子を熱力学的に安定な生成物として得るように設計したものである。隣接するサロフ部位を連結するリンカーとしては m -フェニレンを用いた。



3. 結果

サロフベルト大環状配位子を合成するための両官能性単量体として、図3に示す **2** を市販の原料から6段階で合成した。**2** は、サリチルアルデヒド部位のホルミル基をアセタールとして保護することで、ジアミン部位とのイミン結合形成によるオリゴマー化を防ぎ、単量体として単離可能な状態にしている。また、溶解性向上のために計4つのヘキシルオキシ基を*m*-フェニレンリンカー部に導入した。得られた単量体 **2** は、¹H NMR (図3 a)、¹³C NMR、HR ESI-TOF MS (図3 b) などの各種測定によってキャラクターゼーションし、目的の構造の化合物が単離できたことを確認した。

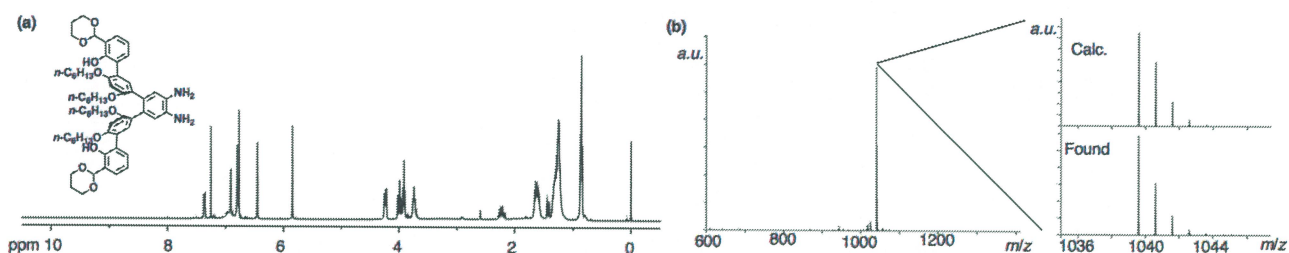


図3 (a) 両官能性単量体 **2** の¹H NMRスペクトル (600 MHz, CDCl₃) (b) **2** のESI TOF Massスペクトル (positive, CH₃OH) (拡大図は[2·Na]⁺のシグナル)

次に、得られた両官能性単量体 **2** を酸性条件で加熱し、ホルミル基の脱保護とイミン形成によるオリゴマー化反応をワンポットで行なった (図4 a)。その結果、サロフ配位子がベルト状に連なった環状4量体 H₈C₄ が主生成物として得られたことが¹H NMRおよびMALDI TOF MS分析により明らかとなった。この大環状配位子とMnの金属塩とを反応させることで、環状4量体のMn錯体 [Mn^{III}₄C₄X₄] (Xはアキシャル配位子) を主生成物として得た。ESI TOF MS分析の結果、環状4量体 [Mn^{III}₄C₄X₄] 由来のシグナルが大きく観測され、他の大きさの環状あるいは鎖状の多量体のシグナルはほとんど観測されなかった (図4 b)。

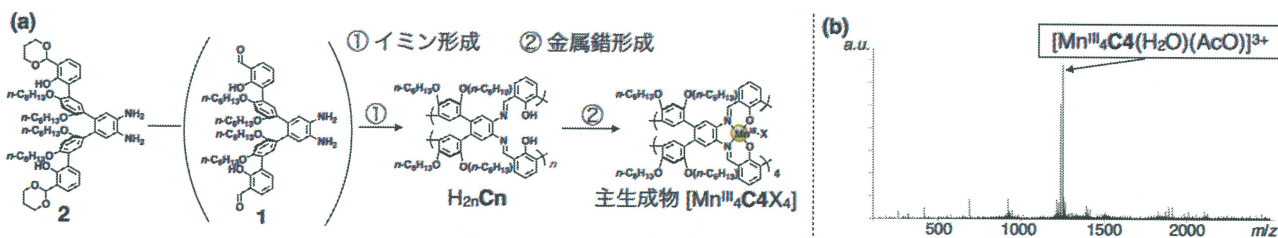


図4 (a) Mnサロフ環状4量体 [Mn^{III}₄C₄X₄] の合成 (b) [Mn^{III}₄C₄X₄] のESI TOF Massスペクトル (positive, CH₃CN)

生成したMnサロフ環状4量体 [Mn^{III}₄C₄X₄] について、分子力場計算によるモデリングを行い、構造の考察を行なった (図5)。環状4量体は全体として四角柱状のベルト構造を取っていると予想された。*m*-フェニレンリンカーはサロフ部位に対して立った配座をとり、四角形の頂点部分に位置していた。*m*-フェニレンリンカーのヘキシルオキシ基は環外へ伸び、溶解性の向上に寄与していると予想された。平面性が高いMnサロフ錯体部位は、四角柱の壁面を形成していた。対面のMn間の距離は14 Åと計算され、分子を内部に包接できるだけの内孔の大きさであった。内孔に包接された分子はMnサロフ錯体のアキシャル位に接近可能であり、サロフベルト錯体 [Mn^{III}₄C₄X₄] は反応場として有望な構造上の特性を備えていた。

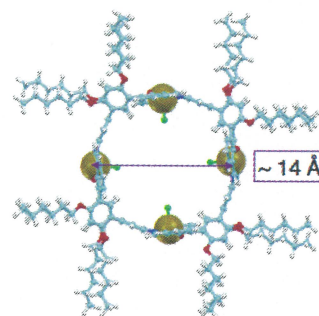


図5 環状Mn-saloph 4量体 [Mn^{III}₄C₄X₄] の分子力場計算による推定構造

不飽和脂肪酸のエポキシ化反応として、二重結合を3つもつC18脂肪酸 α -リノレン酸を基質とした検討を行なった(図6a)。環状4量体のサロフベルト錯体 $[\text{Mn}^{\text{III}}_4\text{C4X}_4]$ を触媒として、酸化剤の存在下でエポキシ化反応を行い、トリメチルシリルジアゾメタンによりカルボン酸をメチルエステルとしたのちに、HPLCによってモノエポキシドの各位置異性体の比を算出した。また、図6aに示す単核のMnサロフ錯体を用いた対照実験を行って比較考察した。HPLC分析の結果より、サロフベルト錯体 $[\text{Mn}^{\text{III}}_4\text{C4X}_4]$ を触媒として用いると、末端の15位がエポキシ化された位置異性体が多く生成することが明らかとなった(図6b,c)。一方、単核のMn触媒を用いて同条件で反応を行なった場合は位置選択性に乏しい結果が得られた(図6c)。環状4量体のサロフベルト錯体の反応場としての有望性を示唆する興味深い結果である。

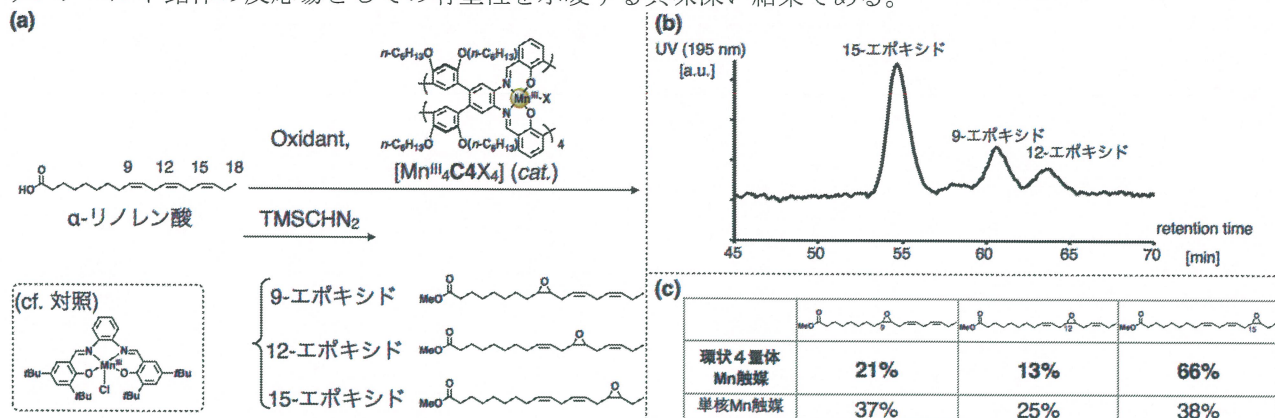


図6 (a) Mnサロフ環状4量体 $[\text{Mn}^{\text{III}}_4\text{C4X}_4]$ を触媒とした α -リノレン酸のエポキシ化反応
 (b) $[\text{Mn}^{\text{III}}_4\text{C4X}_4]$ を触媒とした α -リノレン酸のエポキシ化反応生成物のHPLCクロマトグラム
 (c) $[\text{Mn}^{\text{III}}_4\text{C4X}_4]$ を触媒としたエポキシ化反応による位置異性体の生成比と単核Mn触媒との比較

4. まとめ・展望

本研究では、サロフ部位を壁面にもつ新規な大環状配位子サロフベルトを設計・合成した。そして、そのMn錯体を触媒とした α -リノレン酸のエポキシ化反応において、位置選択性が発現することが示唆された。

今後は、不飽和脂肪酸のオレフィン部位の変換における位置選択性を向上させるとともに、選択性発現の機構を解明することを目指す。そして、 α -リノレン酸を基質とした検討で得られた知見をもとに、二重結合を4つ有するアラキドン酸の位置選択的エポキシ化を実現し、種々のエイコサノイド類の一段階変換反応へと展開する。本研究の発展により、エイコサノイド類の効率的合成という点のみならず、基質を三次元的に取り囲む人工反応場による分子認識と変換反応の同時実現というアプローチの有用性が示されると期待される。

5-1. 発表

- [1] 「大環状サロフベルト錯体の合成と機能」
 佃 真之介、中村 貴志、鍋島 達弥
 日本化学会第98春季年会、日本大学船橋キャンパス、船橋、2018年3月20日-23日 (発表予定)
- [2] 本研究に関連して、多数の金属との配位結合で分子を捕捉する大環状金属錯体の論文を発表した。
 “Molecular Recognition by Multiple Metal Coordination inside Wavy-Stacked Macrocycles”
 Takashi Nakamura, Yuya Kaneko, Eiji Nishibori, Tatsuya Nabeshima.
Nature Commun. **2017**, *8*, 129.

5-2. 参考文献

- [3] X. Han, S. N. Crane, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3437-3438.
- [4] M. G. Malkowski, S. L. Ginell, W. L. Smith, R. M. Garavito, *Science* **2000**, *289*, 1933-1937.
- [5] (a) T. Nakamura, G. Yamaguchi, T. Nabeshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9606-9609. (b) J. Uchida, T. Nakamura, M. Yamamura, G. Yamaguchi, T. Nabeshima, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5380-5383. (c) Y. Yamaki, T. Nakamura, S. Suzuki, M. Yamamura, M. Minoura, T. Nabeshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1678-1683. (d) M. Saikawa, M. Daicho, T. Nakamura, J. Uchida, M. Yamamura, T. Nabeshima, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4014-4017. (e) T. Nakamura, H. Kimura, T. Okuhara, M. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 794-797.
- [6] (a) K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309-2320. (b) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803. (c) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345-7348.