# 協同効果を用いる分子認識と触媒の高性能化

（岡山大学学術研究院自然科学学域）○依馬 正

Upgrading Molecular Recognition and Catalysis with Cooperative Effects

(*Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University*) ○Tadashi Ema

Biopolymers that are essential for vital activities can exert their outstanding molecular functions using "cooperative effects" of multiple weak interactions. This award recipient has been studying the upgrading of molecular functions such as molecular recognition and catalysis by using multiple weak interactions in cooperative (synergetic) manners in the ground state or the transition state. Several nice results obtained in the fields of molecular recognition, catalysis, and biocatalysis will be presented.

*Keywords : Cooperative Effect; Molecular Recognition; Catalysis; Biocatalysis; $CO_2$ Fixation*

生命機能分子（酵素・抗体・核酸など）の卓越した分子認識・触媒機能の駆動力が複数の分子間力が織りなす協同効果にある点に着目し、意識的に協同効果を取り入れる戦略で分子認識と触媒の高性能化に挑戦した。協同効果の本質を理解して自由自在に活用することを究極の目標として設定し、協同効果の有効性を分子認識化学・触媒化学・生体触媒化学を中心とする研究分野で多角的に検証・実証した結果を発表する。

**[1] 機能性大環状化合物・不斉識別試薬の創成**

多重水素結合で種々のキラル分子を取り込み、NMR スペクトルによる不斉識別を可能にする汎用性の高い試薬「Chirabite-AR」を開発した[1)]。複数の水素結合ドナー・アクセプター部位が空孔の内側に配置され、ビナフチル基が絶妙の配座で固定されているため、汎用的で切れ味の良い不斉識別能を示す。69 μg（5 mol%）の試薬を用いて高感度分析できる例もあった。その他に、多重水素結合型の蛍光性アニオンセンサー[2,3)]、サンドイッチ型二重 π-π スタッキングを駆動力とする芳香族分子センサー[4)]、多重配位結合能をもつ環状ポルフィリン多量体（ナノリング）[5)]などの機能性大環状化合物群を創成し、それらの分子認識特性を明らかにした。

**[2] 多官能性金属錯体触媒・有機触媒の創成**

二酸化炭素（$CO_2$）とエポキシドから環状炭酸エステルまたはポリカーボネートを合成する反応に有効な二官能性ポルフィリン金属錯体触媒を開発した。金属イオン（ルイス酸）とハロゲン化物イオン（求核剤）が協同的に作用してエポキシドの開環を促進する。環状炭酸エステルを高選択的に与えるうえでは、中心金属イオンはマグネシウムまたは亜鉛が適しており、ポルフィリン環のメゾ位のベンゼン環のメタ位にヘキサメチレン基を介して四級アンモニウムブロミドを連結した構造が高い触媒活性（TOF = 12,000～46,000 $h^{-1}$, TON = 55,000～310,000）を示した[6–9)]。一方、中心金属イオンをアルミニウムに置き換えた二官能性ポルフィリン錯体は交互共重合活性を示すようになり、0.001 mol%（10 ppm）の触媒充填量でも効率よく反応を促進し、最大で分子量 281,000 の脂肪族ポリカーボネート（2,000 量体）を与えた[10)]。その他、種々のキラル触媒（金属錯体触媒・有機触媒）の開発に成功し、$CO_2$ を用いる内部エ

© The Chemical Society of Japan

ポキシド（末端エポキシドより反応性が低い）の速度論的光学分割については、Chirabite-AR の誘導体を開発して初めて達成した[11]。フェニルシランを還元剤として用いて $CO_2$ を還元的・脱酸素的に変換できる大環状五核亜鉛錯体触媒も開発した[12]。さらに、エステル交換反応に有効な三官能性有機触媒も開発した[13]。

**[3] 改変型生体触媒の創成**

加水分解酵素リパーゼが種々の二級アルコールに対して高いエナンチオ選択性を示す実用的な生体触媒であることは広く知られていたが、分子機構は未解明であった。種々検討のうえ、リパーゼの二級アルコールに対する高いエナンチオ選択性と幅広い基質特異性を両立できるメカニズム（遷移状態モデル）を提唱した[14]。遷移状態における配座の要請（立体電子効果を含む）と立体反発が主な要因となりエナンチオ選択性が生じており、*R*-選択性（経験則）も説明できた。後になって、リパーゼの遺伝子発現系と試験管内リフォールディングシステムを独自に確立し、遷移状態モデルに基づいて酵素構造を改変することで触媒性能（酵素活性とエナンチオ選択性）を制御した[15,16]。I287F/I290A 二重変異体は、野生型酵素が乏しい性能しか示さない苦手基質に対しても優れた性能を示すように設計されており、実際に、野生型酵素を凌駕する性能を示した。例えば、野生型酵素は 1-phenyl-1-hexanol に対して反応速度が遅いうえに *E* 値（エナンチオ比）は 5 であったが、I287F/I290A 二重変異体は短時間でも素早く反応して 200 以上の *E* 値を与えた。2 つの変異部位は遷移状態における CH/π 相互作用と立体障害の制御を担うが、触媒性能を格段に向上させるためにはこれら 2 つの変異が同時に導入される必要があり、この事実によりこれら 2 つのアミノ酸残基による協同作用を確認した。反応速度定数などの数値もそれを支持した。

**【参考文献】** 1) T. Ema, D. Tanida, T. Sakai, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10591. 2) T. Ema, K. Okuda, S. Watanabe, T. Yamasaki, T. Minami, N. A. Esipenko, P. Anzenbacher, Jr., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1302. 3) A. Akdeniz, T. Minami, S. Watanabe, M. Yokoyama, T. Ema, P. Anzenbacher, Jr., *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2016. 4) T. Ema, N. Ura, K. Eguchi, Y. Ise, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6090. 5) C. Maeda, S. Toyama, N. Okada, K. Takaishi, S. Kang, D. Kim, T. Ema, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15661. 6) T. Ema, Y. Miyazaki, S. Koyama, Y. Yano, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4489. 7) T. Ema, Y. Miyazaki, J. Shimonishi, C. Maeda, J. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15270. 8) C. Maeda, T. Taniguchi, K. Ogawa, T. Ema, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 134. 9) C. Maeda, J. Shimonishi, R. Miyazaki, J. Hasegawa, T. Ema, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6556. 10) J. Deng, M. Ratanasak, Y. Sako, H. Tokuda, C. Maeda, J. Hasegawa, K. Nozaki, T. Ema, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5669. 11) T. Ema, M. Yokoyama, S. Watanabe, S. Sasaki, H. Ota, K. Takaishi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4070. 12) K. Takaishi, B. D. Nath, Y. Yamada, H. Kosugi, T. Ema, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9984. 13) T. Ema, D. Tanida, T. Matsukawa, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2008**, 957. 14) T. Ema, J. Kobayashi, S. Maeno, T. Sakai, M. Utaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 443. 15) T. Ema, S. Kamata, M. Takeda, Y. Nakano, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5440. 16) T. Ema, Y. Nakano, D. Yoshida, S. Kamata, T. Sakai, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6299.

© The Chemical Society of Japan 