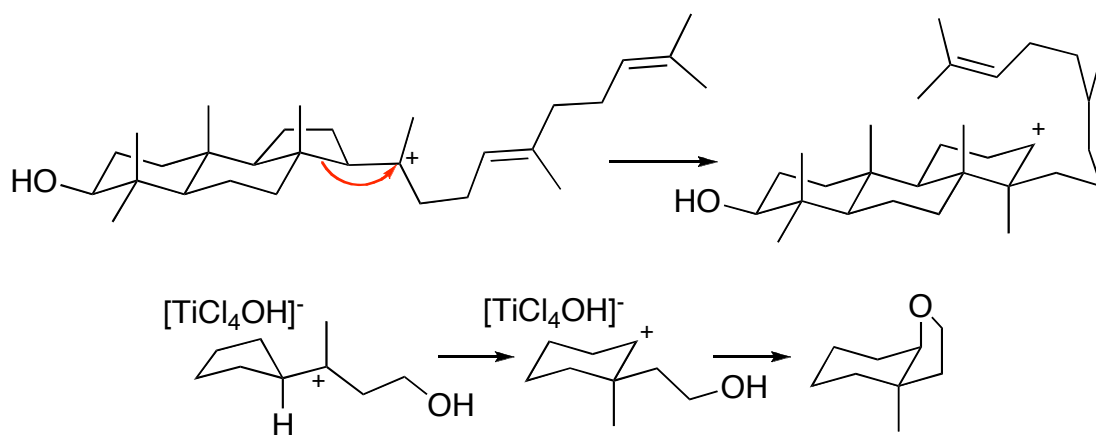


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-3. 天然有機化合物の生合成と遺伝子工学
小項目	2-3-2. ステロール生合成に秘められた謎の解明：生命は如何にしてMarkovnikovの壁を越えるのか

概要

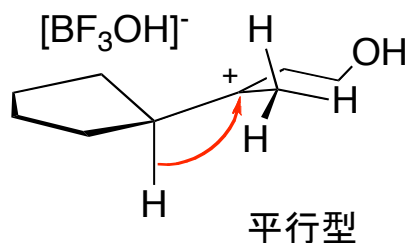
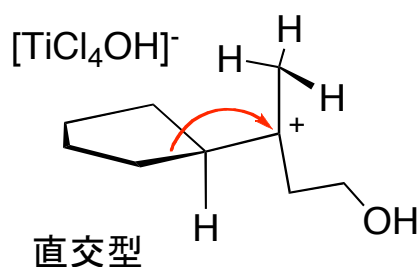
Markovnikov 則を現代語に翻訳すると『アルケンのプロトン化において、プロトンはより安定なカチオンを生じる方向に付加する』となり、三級カチオンは二級カチオンより圧倒的に安定で、ステロール生合成に普遍的に見られる anti-Markovnikov 転位は極めて不可思議な反応である。この反応を化学反応で実現できないかと考え、簡単なモデルカチオンを設計して、その命運を探る研究を展開した。その結果、裸のカチオンでは起こり得ない反応であるが、対アニオンによってエネルギー差が逆転し、 TiCl_4 を用いて発生させた三級カチオンは六員環二級カチオンに選択的に転位することが明らかになった。



現状と最前線

前例のない対アニオン存在下でのカチオンの立体配座計算を行うと、直交型と並行型の二種の配座の存在が示された。直交型は六員環二級カチオンへの転位を導く配座で、並行型は水素移動を起こす立体配座である。対アニオンが $[\text{TiCl}_4\text{OH}]^-$ であると直交型が圧倒的に有利となり、 $[\text{BF}_3\text{OH}]^-$ が対アニオンであれば並行型が大きく有利となることが明らかとなり、実験事実が裏付けられた。すなわち、酵素の活性中心においても 6/6/5 の三環性三級カチオンが酵素内のアスパラギン酸残基などに支配されて直交型を強制されて、六員環二級カチオンに転位している

ものと考えられる。



将来予測と方向性

5年後までに解決・実現が望まれる課題

・例えば6/6/5の三環性骨格を有する酵素阻害剤を合成し、酵素に取り込ませて結晶化させ、直交型の立体配座で取り込まれることを実測したい。

10年後までに解決・実現が望まれる課題

・筆者は酵素のキャビティーにオキシドスクワレンが折りたたまれて取り込まれ、静かに環化が進行して、発生するカチオンをフェニルアラニンやトリプトファンが安定化すると云う、現在受け入れられている説を全く信じていない。酵素は極めてダイナミックな世界で、筆者は全ての環化及び転位反応は、カチオンポケット内で起こると考えている。そして折りたたまれていないポリエン側鎖がアロマティックトンネルを通過してカチオンポケットにたぐり寄せられていく物と考えている。キャッチ・アンド・スライドメカニズムである。これを実験で証明したいと考えている。

キーワード

ステロール生合成・anti-Markovnikov 転位・直交型立体配座・TiCl₄・Catch and Slide Mechanism

(執筆者：西沢麦夫)