

酵素のような精巧な鍵穴をもつテーラーメイド触媒の開発に成功

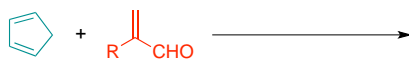
レディメイド小分子触媒からテーラーメイド超分子触媒への新展開

論文題目： Enantioselective Diels–Alder Reaction with Anomalous endo/exo Selectivities Using

酵素は、ある基質の、ある特定の有機反応の活性化と立体選択性を制御する優れた生体触媒であり、言わば天然のテーラーメイド (taylor-

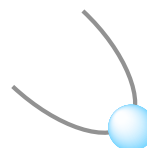
今回の研究目的は従来型のレディメイド触媒では実現できないような高度な選択性を制御するためのテーラーメイド触媒の開発である。即ち、精巧な深くぼみと配座柔軟性のある人工酵素の開発である。しかし、酵素のような巨大で複雑なタンパク質を人工的に設計・合成するのは効率的ではない。石原・波多野らは予め分子設計した幾つかの小分子の酸と塩基を混ぜ合わせて自己組織化<sup>3)</sup>させる方法で、幾つものナノスケールの超分子錯体を効率よく調製した。これらの錯体を触媒に用いてディールス・アルダー反応<sup>4)</sup>を試したところ、触媒 1~5 を用いたときに従来技術で合成困難な立体異性体が選択的に生成することがわかった。これら 5 つの触媒は各々別の基質<sup>5)</sup>間のディールス・アルダー反応だけを活性化することがわかっており、まさに酵素並みの基質特異性を示した。

ディールス・アルダー反応とはジエンとアルケンとの環化付加反応であり、一挙に 2 つの炭素・



エナンチオ選択性（左・右の選択性）とエンド選択性の両方を制御する超分子不斉触媒を設計するための概念図を以下に示す。アクロレインのエナンチオ面（左・右面の一方）をブロックし、シクロペンタジエンとアクロレインがより重なるような深く狭いくぼみを設計する必要がある。

つぎに、エナンチオ選択性（左・右の選択性）とエキソ選択性の両方を制御する超分子不斉触媒を設計するための概念図を以下に示す。アクロレインの片面をブロックし、シクロペンタジエンと



シクロペンタジエンと  $\alpha$ -置換アクロレインのディールス・アルダー反応はエキソ選択的であることが知られている。このエキソ選択性は基質に依存している。例えば、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン C を触媒に用いてシクロペンタジエンとメタクロレインとのディールス・アルダー反応を試したところ、予想通りエンド/エキソ比は 12:88 であった。今回、触媒 1 を用いて同反応を試したところ、環化付加生成物が 100% の化学収率で得られ、そのエンド/エキソ比は 83:17 に逆転した。また、主生成物であるエンド体の光学純度は 99% ee (99.5:0.5) であった。この成果はこの反応でエンド体を光学純度よく主生成物で得ることに成功した世界初の例であり、本来基質に依存する選択性を触媒の力で制御した点で注目に値する。

以下の図は触媒 1 を用いた場合のエンド体が生成する際の遷移状態(a)とエキソ体が生成する際の遷移状態モデル(b)である。ディールス・アルダー反応は触媒内の深く狭いくぼみの中で活性化されるため、よりコンパクトな遷移状態(a)が有利であると説明できる。

同様に、シクロペンタジエンと  $\beta$ -プロモアクロレインの異常エンド選択的かつエナンチオ選択





待される。こうして、有用な機能性化合物が新たに合成できるようになれば、医農薬化学産業のさらなる発展に繋がっていくはずである。本研究成果をきっかけに触媒化学の新たなステージの扉が開くことを願っている。

#### 用語解説

注1) ナノスケール：

1ナノメートルは1メートルの10億分の1の大きさ。フラーレンやカーボンナノチューブなどの比較的大きい化合物がその大きさに対応する。

注2) オングストロームスケール：

1オングストロームは1メートルの100