

報道関係者 各位

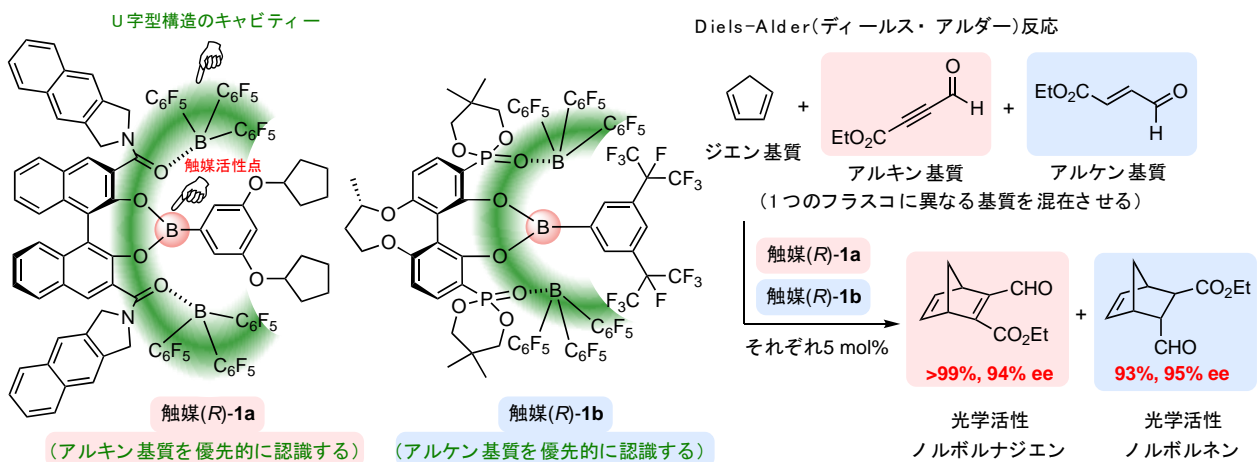
2024年4月22日

U字型キラルルイス酸触媒の基質包接効果によるマルチ選択的反応制御
～有機反応をマルチ制御する人工酵素触媒開発への大きな一歩～

神戸薬科大学 生命有機化学研究室の波多野 学 教授、名古屋大学 大学院工学研究科 石原 一彰 教授らは、U字型キラル^{*1} ホウ素ルイス(Lewis)酸^{*2} 触媒による Diels-Alder(ディールス・アルダー)反応^{*3} のマルチ選択性制御に成功しました。最大の特徴は、キラルビナフトール^{*4} から系中で簡便に調製できるキラルホウ素ルイス酸触媒が、触媒活性点を底にした深いキラルU字型構造(キャビティー^{*5})をもつことです。

このU字型構造にジエン^{*6} とアルキン^{*7}、またはジエンとアルケン^{*8} の基質を同時に包接して活性化することにより、精密な遷移状態へと円滑に導きます。驚くべきことに、たとえ複数の基質を同時に混ぜて用いた場合でも、各触媒に最も適合した形やサイズの基質が優先的に認識されて取り込まれることを発見しました。本合成技術により、位置および立体化学が精密制御された付加価値の高い光学活性ノルボルナジエンおよびノルボルネン骨格をもつキラル医薬品探索研究の推進が期待されるほか、*in vitro* で有機反応をマルチ制御する人工酵素触媒開発への大きな一歩になります。

本研究成果は、国際化学雑誌「*Organic Letters*」への掲載に先立ち、2024年4月18日にオンライン版に掲載されました。

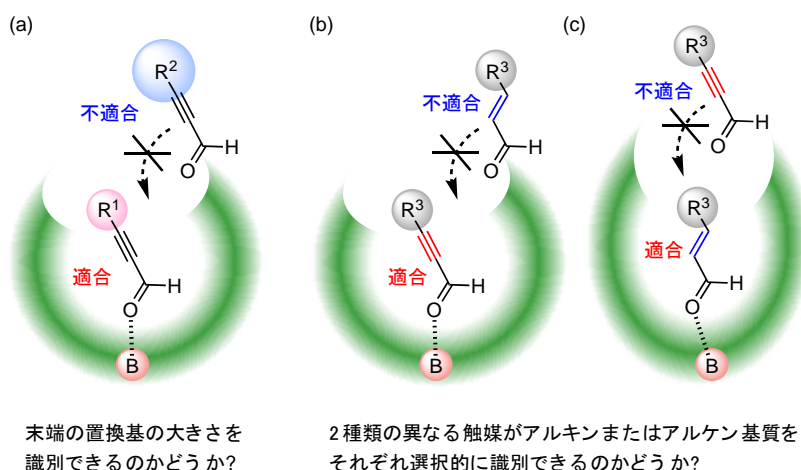


- ・ U字型キラルホウ素ルイス酸触媒によるDiels-Alder反応のマルチ選択性制御の実現に成功。
- ・ 触媒が、触媒活性点を底にした深いキラルU字型構造を有することが最大の特徴。
- ・ 複数の基質を混合して用いた場合、各触媒に最も適合した形やサイズの基質を優先的に認識。
- ・ 位置および立体化学が精密制御された光学活性ノルボルナジエンおよびノルボルネンは医薬品探索に有効。



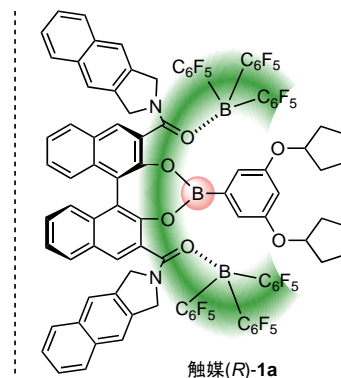
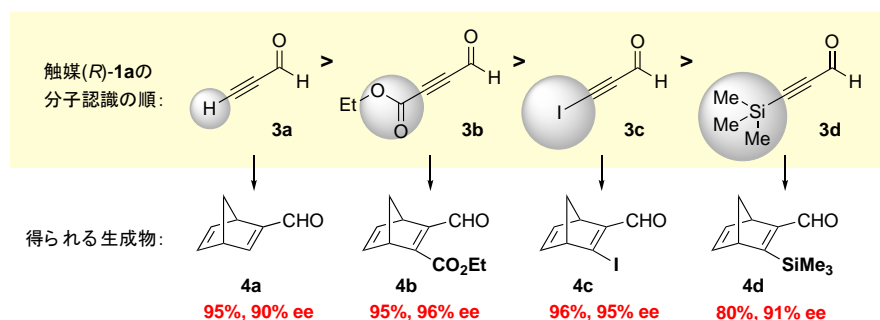
【研究の背景】

Diels-Alder(ディールス・アルダー、略して DA)反応は、[4+2]環化付加を介して汎用性の高い炭素6員環を合成するための最も強力な手法のひとつです。しかし、DA 反応は一般的に HOMO/LUMO^{*9} が支配するフロンティア軌道理論^{*10} に基づく強い基質依存性を示すため、エナンチオ^{*11}、エンド/エキソ^{*12}、レジオ^{*13}、サイト^{*14}、基質^{*15} などの多次元の選択性を同時制御するのは困難であり、普遍的な戦略が必要です。これまでの研究で、シクロペンタジエンとプロピナールの DA 反応に最適化した立体配座的に柔軟なキラル U 字型触媒(*R*)-**1a** および(*R*)-**1b** をすでに開発済みで、基質に固有の性質に関係なく、望み通りのマルチ選択性を達成しています(*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16253.)。これまでの結果は、遷移状態に至る 2 つの基質の三次元識別が多重選択反応を制御する鍵であることが強く示唆されていました。こうした研究背景のもと、本研究ではキラル U 字型触媒(*R*)-**1a** が基質の末端アルキン部分の置換基(R^n)を認識できるかどうか(下図、a)、またキラル U 字型触媒(*R*)-**1a** および(*R*)-**1b** が、触媒と基質間の適合/不適合に基づいて、それぞれアルキンとアルケン基質を認識できるかどうか(下図、b および c)に興味を抱き、実際に実験的検証を行って本触媒のマルチ制御能の考察を行うことにしました。



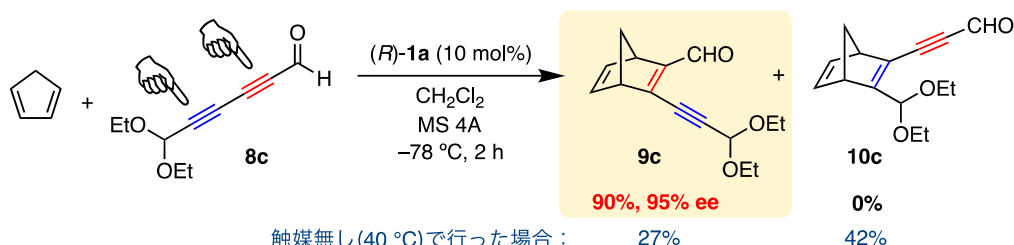
【研究成果の概要】

アルキン基質(プロピナール)の末端に、大きさの小さい方から H (**3a**)、CO₂Et (**3b**)、I (**3c**)、SiMe₃ (**3d**)をそれぞれ導入した基質を合成しました。これらの単独の基質または 2 つの基質を同時に使い、10 mol%の触媒(*R*)-**1a** 存在下でシクロペンタジエンとの反応を実施しました。その結果、**3a** (H) > **3b** (CO₂Et) > **3c** (I) > **3d** (SiMe₃)の順に触媒の分子認識能が低下し、置換基のサイズが大きくなるほど基質が包接されづらくなることがわかりました。対照的に、キャビティーをもたず、基質の大きさの制約を受けない BF₃·Et₂O 触媒(10 mol%)は、これらの基質間でほぼ同一の反応性を示しました。これらの結果から、触媒(*R*)-**1a** が分子サイズを認識して包接する能力を有していることが明確に示されました。

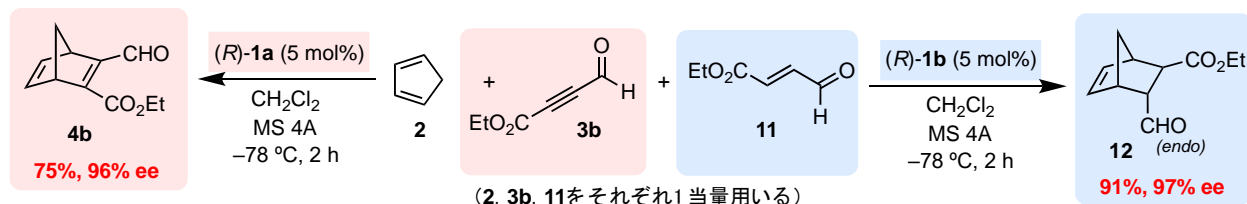
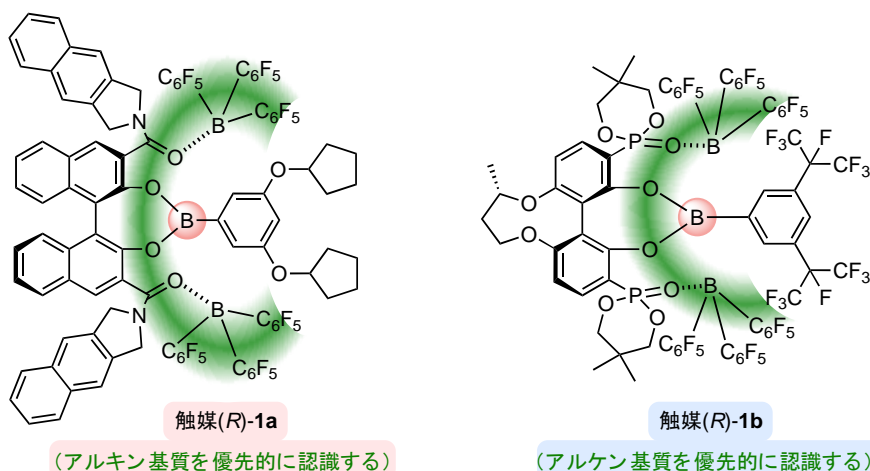




また、ジイン*¹⁶ 基質 **8c** を用いた場合は、(*R*)-**1a** 触媒で活性化された片方の炭素-炭素三重結合部位のみが選択的に反応し、対応する生成物 **9c** がマルチ選択的に得られました。対照的に、触媒を用いない場合は、それぞれの三重結合部位が反応してしまい、**9c** と **10c** の混合物が得られてしまいました。このことから、触媒(*R*)-**1a** が分子サイズを認識しつつ、基質の反応サイトを選択的に活性化できる能力を持っていることが明確に示されました。



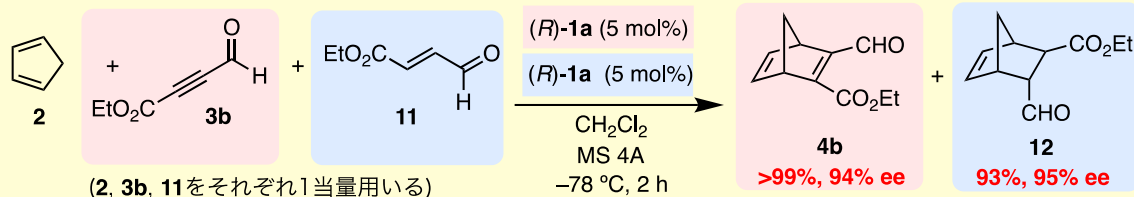
触媒と基質間の適合/不適合の影響を調べるために、シクロペンタジエン **2** との反応において、触媒(*R*)-**1a** および 触媒(*R*)-**1b** をそれぞれアルキン基質 **3b** とアルケン基質 **11** の混合物とともに使用しました。その結果、触媒(*R*)-**1a** (5 mol%)を用いた場合、**11** は全く反応せず、**3b** が優先的に反応して対応する生成物 **4b** がマルチ選択的に得られました。一方、触媒(*R*)-**1b** (5 mol%)を用いた場合、**3b** はほぼ全く反応せず、**11** が優先的に反応して対応する生成物 **12** がマルチ選択的に得られました。



触媒(*R*)-**1a** はアルキン基質 **3b** を優先的に識別する能力をもち、触媒(*R*)-**1b** はアルケン基質 **11** を優先的に識別する能力をもつことがわかりましたが、これらの触媒を同時に用いたときに、どのような結果が得られるかは、大変興味深いものでした。そこで、シクロペンタジエン **2** に対して、アルキン基質 **3b** とアルケン基質 **11** の混合物を用い、触媒(*R*)-**1a** と触媒(*R*)-**1b** を両方同時に用いて反応を検証しました。その結果、生成物 **4b** は>99%収率、94% ee で得られ、生成物 **11** は 93%収率、95% ee で得られました。すなわち、本触媒反応システムでは、触媒(*R*)-**1a** と触媒(*R*)-**1b** がお互いの触媒反応に干渉することなく、それぞれの触媒がより適合した基質と選択的に反応することにより、望む 2 つの生成物をマルチ選択的に合成することに成功しました。



シクロペンタジエン**2**に対して、アルキン基質**3b**、アルケン基質**11**、触媒2種類 ((*R*)-**1a**, (*R*)-**1b**)を1つのフラスコ内に加えて反応させる実験



★酵素のように、触媒(*R*)-**1a**と触媒(*R*)-**1b**がお互いの反応に干渉せずに、適合した基質と反応して、マルチ選択的に対応する生成物が得られた。

[成果の意義]

今回、有機合成化学の中で最も重要な炭素骨格構築反応のひとつである Diels-Alder 反応に着目し、そのマルチ選択性の制御を達成しました。立体配座が柔軟なキラル U 字型触媒(*R*)-**1a** および(*R*)-**1b** を用い、その U 字型のキラルキャビティーに基質を包接させることで、従来の触媒では達成できない反応のマルチ選択性制御に成功しました。人工小分子触媒が酵素のように基質との適合/不適合の能力をもつことは容易ではなく、本研究が精密合成の未来にもたらす効果は大きいです。特に、有機合成化学における人工酵素の発展は未だ困難な課題であり、本研究の成果は同分野の進展の一助となることが期待されます。

なお、いずれの著者も名古屋大学に在籍中に同大学で研究を実施しました。のちに、波多野学は神戸薬科大学 生命有機化学研究室・教授(現職)として異動し、本研究成果を学術論文として完成させるために尽力しました。本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費助成事業(JP20H02735、JP23H05467、および JP24K08419)の支援のもとで実施されました。

[用語説明]

- *1 キラル: 右手と左手のように、3次元の物体が、その鏡像と重ね合わせることができない立体的関係。
- *2 ルイス(Lewis)酸: 少なくとも一つの電子対を受け入れられる空の電子軌道をもつ原子・分子・イオン。電子対受容体。逆はルイス塩基。
- *3 Diels-Alder(ディールス・アルダー)反応: 共役ジエンにアルケンが付加して 6員環構造を生じる有機化学反応。[4+2]環化付加反応とも言われる。
- *4 ビナフトール: 軸不斉をもつ有機化合物で、(*R*)-(+)-1,1'-ビ-2-ナフトール、(*S*)-(-)-1,1'-ビ-2-ナフトールのエナンチオマーが存在する。
- *5 キャビティー: 触媒において基質を包接するための空間、くぼみ。
- *6 ジエン: 2つの炭素-炭素二重結合をもつ化合物。
- *7 アルキン: 炭素-炭素三重結合をもつ化合物。
- *8 アルケン: 炭素-炭素二重結合をもつ化合物。
- *9 HOMO、LUMO: 電子をもっている分子軌道の中で最もエネルギーが高い軌道を HOMO といい、電子が入っていない軌道で最もエネルギーの低い軌道を LUMO という。
- *10 フロントティア軌道理論: フロントティア軌道とよばれる軌道の密度や位相によって、分子の反応性が支配されていることを主張する理論で、1952年に福井謙一によって提唱された。
- *11 エナンチオ(選択的): 両エナンチオマー(鏡像異性体)のうち、一方のエナンチオマーを選択的に合成すること。
- *12 エンド/エキソ(選択的): 架橋環系に置換基をもつ有機化合物に見られる立体異性の種類を制御すること。



と。

- *13 **レジオ(選択的)**: 反応が起こる 1 つの位置に対して、いくつかの異なる結果を与える可能性があるときに、特定の結果に選択的に制御すること。
- *14 **サイト(選択的)**: 反応が起こる部位にいくつかの異なる可能性があるときに、特定の部位を選択的に制御すること。
- *15 **基質(選択的)**: 特定の基質のみに触媒作用を示す性質。
- *16 **ジイン**: 2 つの炭素-炭素三重結合をもつ化合物。

[掲載論文]

雑誌名: *Organic Letters*

論文名: Effect of the U-Shaped Cavity of Conformationally Flexible Chiral Lewis-Acidic Boron-Based Catalysts in Multiselective Diels-Alder Reactions

著者: 阪本 竜浩(当時・名大院生)、藤 浩平(当時・名大院生)、松井 開(名大院生)、波多野 学*(神戸薬大教授、当時・名大准教授)、石原 一彰*(名大教授)

DOI: 10.1021/acs.orglett.4c01060

URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c01060>

[研究者連絡先]

神戸薬科大学 薬学部 生命有機化学研究室

教授 波多野 学(はたの まなぶ)

TEL/ FAX: 078-441-7560

E-mail: mhatano@kobepharma-u.ac.jp

東海国立大学機構 名古屋大学 大学院工学研究科

教授 石原 一彰(いしはら かずあき)

TEL: 052-789-3331 FAX: 052-789-3332

E-mail: ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

[報道連絡先]

神戸薬科大学 企画・広報課

TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp

東海国立大学機構 名古屋大学 広報課

TEL: 052-558-9735 FAX: 052-788-6272

E-mail: nu_research@t.mail.nagoya-u.ac.jp