

## 金属のキレーションを利用した人工酵素の設計 Design of Artificial Enzymes Utilizing Metal Chelation

小林 修

東京理科大学理学部応用化学科・助教授

Shu Kobayashi

Associate Professor

Department of Applied Chemistry, Faculty of Science  
Science University of Tokyo (SUT)

*Summary:* Chiral tin(II) catalysts were prepared from tin(II) trifluoromethanesulfonate (tin(II) triflate) and chiral diamines derived from L-proline. In the presence of the catalysts, silyl enolates (silyl enol ethers) reacted with aldehydes or ketones ( $\alpha$ -ketoesters) to afford the corresponding aldol adducts in high yields with excellent selectivities. Differences in reactivities between E- and Z-enolates were observed in these reactions, and recognition of geometrical isomers by the catalysts was investigated. Finally, both enantiomers were prepared selectively by using similar types of chiral sources.

### 研究目的

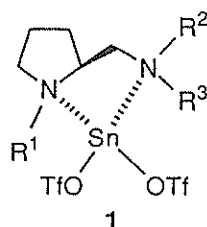
生体内では、生命をつかさどる様々な化学反応が非常に高い選択性をもって進行している。これは、生体が目的物のみを他のものから識別して、これにのみ働きかける分子認識能を有するためである。ここで主役となるのは生体酵素であり、構造のわずかに異なる一連の化合物の中から特定の物質を厳密に分子認識し、その物質の特定の部位にのみ化学反応を行わせ、目的の生成物のみを選択的に生成する。

本研究では、生体内で酵素が行っている高度の分子認識をフラスコ内で実現することを目的とする。その際、単に酵素の活性部位を模倣するのではなく、我々が行ってきた不斉合成反応の開発を通して得られた知見に基づき、生体にはない金属を用いそのキレーションを積極的に利用する。これにより、分子量数万〜数十万の酵素に匹敵する、あるいはこれを凌駕するような高度の機能を有する「人工酵素（触媒）」を、比較的 low molecular weight (分子量 1,000 以下) の化合物を用いて合成することを目指す。

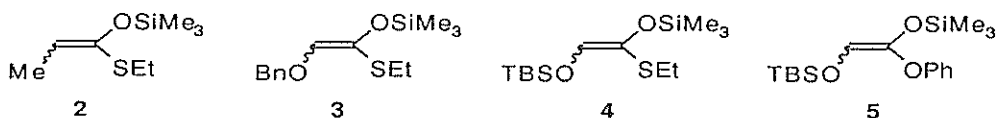
### 研究経過および成果

スズ(II)トリフルオロメタンサルホナート (スズ(II)トリフラート) と L-プロリンより容易に得られる光学活性ジアミンから、キラル触媒 1 を合成した。この触媒とアルデヒドあるいはケトンからなる錯体は、極めて高い不斉認識能を有することを見出した。すなわち、この触媒の存在下、アルデヒドあるいはケトン ( $\alpha$ -ケトエステル) にケイ素エノラート (シリルエノールエーテル) を作用させると、反応はアルデヒドあるいはケトンの

片方の面からのみ選択的に進行し、キラルビルディングブロックとしても有用な光学活性アルドール体が高い選択性をもって得られる。この結果は、キラル触媒1の高度な分子認識能を示すものであり、中心金属スズ(II)のキレーションを巧みに利用することによって初めて実現された。



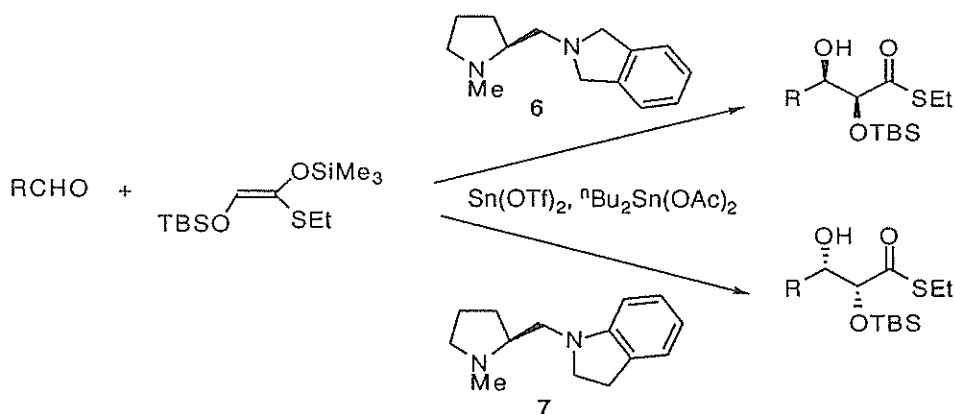
一方、上記反応では、ケイ素エノラートの幾何異性が反応性に大きく影響することを見出した。例えば、エノラート2ではE体の方がZ体よりも約6-10倍反応性が高い。さらに、エノラート3および4では、最高 $1.0 \times 10^3$ 倍の反応性の差が観察された。これらの結果は、キラル触媒1とアルデヒドからなる錯体が、ケイ素エノラートの幾何異性を高度に認識したことを示している。



これらの分子認識のメカニズムは今のところ明らかではないが、キラル触媒1のR<sup>1</sup>部分をメチル基からエチル基、プロピル基と変えた場合に選択性が大きく向上すること、フェニルエステル由来のエノラート5では反応性の差がほとんど見られないことがわかっている。現在、NMR、IRなどの分光学的手法を用いて詳細な機構の解明を行っている。

さらに本課題研究中、当初予期しなかった成果が得られた。キラル触媒1の設計、合成を繰り返す中で、光学活性ジアミン6および7を合成した。これらを用いてそれぞれ反応を行ったところ、これらのジアミンを含む触媒が正反対のエナンチオ選択性を示すことがわかった。すなわち、下式に示すように、ジアミン6および7を用いることにより、1,2-ジオール誘導体の両エナンチオマーを選択的に得ることができた。両エナンチオマーの合成は有機合成化学の分野では最も重要な研究課題の一つになっているが、従来は不斉源の両エナンチオマーを用いて行われてきた。しかし、自然界から得られる不斉源の中には、アミノ酸、糖、アルカロイドなどのように、片側のエナンチオマーの入手が困難なものがしばしばあり、両エナンチオマー合成の障害になっていた。ここで両エナンチオマーを与

えたジアミン6および7はともにL-プロリンから得られたもので、構造上の違いはピロリジン環についているベンゼン環の位置のみである。本反応は、高い一般性および選択性をもって1,2-ジオール誘導体の両エナンチオマーを与えるので、その合成的価値は明らかだが、一方、同一の不斉源を用いても触媒の設計により両エナンチオマーの合成が可能なることを実証した点で、その学術的な意義も大きいと考えられる。現在、反応機構、遷移状態などの詳細な検討を行っている。



#### 発表論文

1. S. Kobayashi, M. Horibe, Y. Saito

Enantioselective Synthesis of Both Diastereomers, Including the  $\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methyl(phenyl) Units, by Chiral Tin(II) Lewis Acid-Mediated Asymmetric Aldol Reactions  
*Tetrahedron, in press*

2. S. Kobayashi, M. Horibe,

Synthesis of Both Enantiomers Including 1,2-Diol Units with Perfect Stereochemical Control by Using Similar Types of Chiral Sources Derived from L-Proline  
*J. Am. Chem. Soc. submitted*

3. S. Kobayashi, M. Horibe,

Recognition of Geometrical Isomers of Silyl Enolates in the Asymmetric Aldol Reactions  
*in preparation*