

## 216. 超分子の不斉合成：創薬の新ケミカルスペースに向けて

川端 猛夫

\*京都大学 化学研究所 物質創製化学研究系 精密有機合成化学研究領域

Key words : インターロック分子, topological chirality, 超分子, 遠隔位不斉誘導, 分子認識

### 緒言

本研究では創薬科学に斬新なケミカルスペースを導入することを目的に、ロタキサンやカテナンなどの超分子（インターロック分子）の不斉合成研究を行う。図1に示すように、ロタキサンは軸成分と輪成分が、カテナンは2つの輪成分が、非共有結合でそれぞれ繋がった構造を持つインターロック分子である。この軸成分及び輪成分が非対称性を持つ時、これらの構成要素からなるロタキサンやカテナンは、インターロック分子に特有の topological chirality（位相幾何学的キラリティー）を持つ（ロタキサンのキラリティーは厳密には mechanically planar chirality）。これらの分子はその特異な構造から、分子マシンやデバイスへの応用が期待され、盛んに研究が行われている。一方で、これほど特異な構造的特徴を持つ分子にもかかわらず、創薬に向けた利用はほとんど行われていない。その主な理由として、これらのインターロック分子の創薬関係者への認知が充分でないことと、その不斉合成法の困難さが挙げられる。特に、ロタキサンやカテナンなどのインターロック分子の不斉構築法は世界的視野からみても極めて未発達で、創薬テンプレートとして要求される光学活性体での供給が困難である。このような状況に鑑み、本研究ではロタキサン及びカテナンの不斉合成法を開発し、創薬科学に資する新たなケミカルスペースの導入を目的とする [1]。

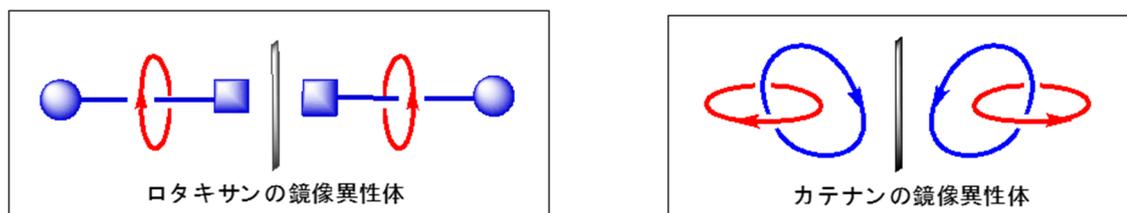


図1. トポロジカルキラリティーを持つロタキサン及びカテナンの模式図

輪成分及び軸成分が非対称性を持つとき、インターロック分子特有のトポロジカルキラリティーが形成される。

### 方法

不斉合成研究は大きく進歩し、我が国は世界を先導している。効率的な不斉誘導法が確立され、不斉合成研究は成熟期にさしかかりつつある反面、未解決課題も残されている。遠隔位不斉誘導とロタキサンやカテナンなどのインターロック分子の不斉合成が挙げられる。不斉合成の選択性は主に立体障害に基づいて発現するが多い。即ち、反応点が不斉源から遠隔位にある場合、不斉誘導は原理的に困難で、遠隔位不斉誘導の方法論自体が欠如している。当然の帰結として、遠隔位不斉誘導が要求されるロタキサンやカテナンなどのインターロック分子の不斉構築法は世界的視野からみても極めて未発達である。反応点近傍の不斉環境構築に主眼をおいた有機小分子を対象とする通常の不斉合成法をそのまま、インターロック分子の不斉構築に適用するのは原理的にも困難が伴う。本研究では、遠隔位不斉識別を基調にした触媒設計により、この有機化学の未解決課題に取り組み、ロタキサン及びカテナンの不斉合成法を開発する。

インターロック分子特有の不斉構造 (topological chirality) の存在は 1970 年代から指摘されてきたが (Frisch H L, Wasserman E. *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3789-3795)、1993 年に岡本や Vögtle らによって、ラセミ体を HPLC 分離した鏡像体の CD スペクトルによりその実在が示された [2]。それ以来、topological chirality を持つカテナンやロタキサンの不斉合成が試みられてきた。2014 年になってやっと、不斉補助基を持つジアステレオ選択的な手法が Goldup らにより開発された [3]。一方、ロタキサンやカテナンの触媒的不斉合成のこれまでの唯一の例として、高田らによる先駆的な試みが報告されているが、最大で 4% ee に留まっている [4]。ごく最近になって、2020 年に Leigh らは不斉脱離基を用いるロタキサン合成で最大 50% ee を報告しており [5]、高度にエナンチオ選択的な構築法は本研究以前には皆無であった。このような状況下、本研究では我々が開発した分子認識型触媒を用いるラセミ体ロタキサンの不斉アシル化による速度論的分割により本課題に取り組んだ。

## 結果

ラセミ体アルコールのアシル化による速度論的分割は極めて一般的な合成手法である。最大のメリットは収率を犠牲にすると高光学純度の回収原料が必ず得られる点にある。例えば、速度論的分割の選択性 ( $s$  値) が 11 の場合、理論的には 99% ee の回収原料が 30% 収率で得られる。通常、ラセミ体アルコールのアシル化による速度論的分割が有効に機能するのは水酸基が不斉炭素上か、または不斉要素の近傍に位置する場合に限られる。一方、図 2 では大きなロタキサン分子の末端に水酸基が位置し、不斉要素から遠く離れた水酸基のアシル化によって、柔軟で多様な不斉構造を持つロタキサン分子全体のトポロジカルキラリティーを識別する必要があるため困難が予想される。そこで本課題の解決に向けて、我々が開発した遠隔位不斉誘導に有効な分子認識型触媒を用いることとした。

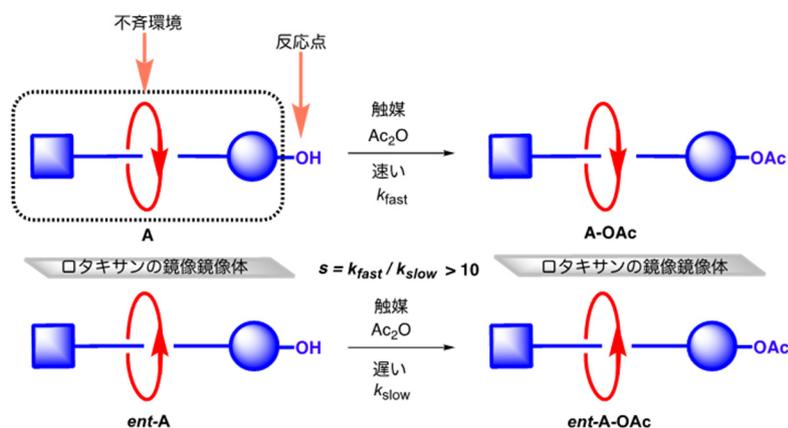
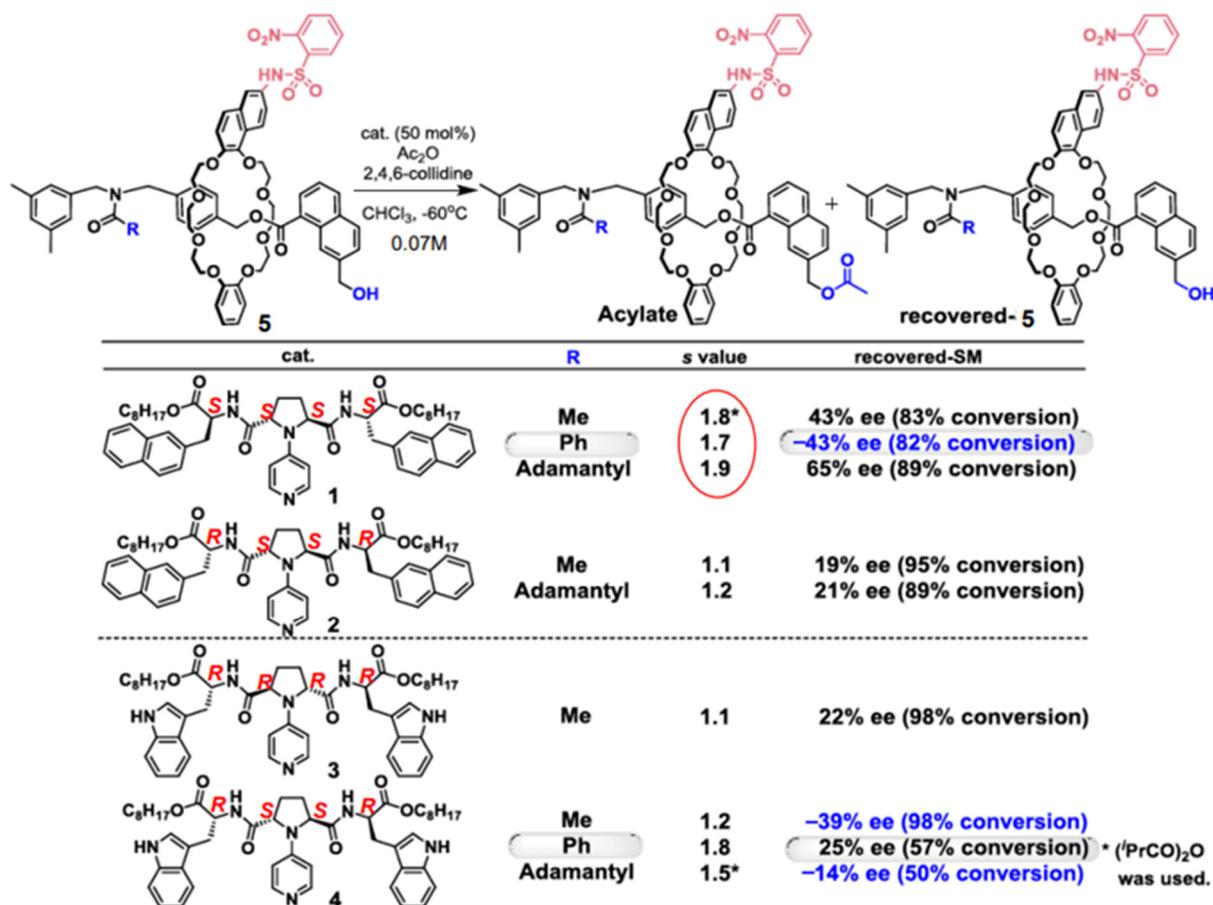


図 2. トポロジカルキラリティーを持つラセミ体ロタキサンのアシル化による速度論的分割の模式図  
速度論的分割の選択性 ( $s$  値) が 10 以上だと光学的に純粋なロタキサンを与える有効な手法となり得るが、アシル化の反応点 (水酸基) が不斉環境から遠隔位にあるため、通常の方法では困難が予想される。

図 2 で示したラセミ体ロタキサンのアシル化による速度論的分割が有効に機能すべく、触媒と基質構造を精査した。触媒はこれまで位置選択的アシル化 [6~8] や官能基間距離認識 [9] に有効な触媒 1~4 を選んだ (表 1)。基質はこれらの触媒による分子認識の起点として NHNs 基 ( $Ns = -SO_2-2-NO_2-C_6H_4$ ) [10] をロタキサンの輪成分に持つ 5 とした。基質 5 の R には大きさの異なる置換基を導入した。これは類似構造のロタキサンにおいて、アミド置換基の大きさが軸成分と輪成分の相対位置に影響を与えるという報告に由来している (Takata T *et al. J. Org. Chem.* 2006; 71: 5093-5104)。触媒 1~4 では 1 が最も高い選択性 ( $s = 1.7 \sim 1.9$ ) を示した。一方、R の置換基効果は上記からの予測とは異なりほとんど認められなかった。そこで、基質は、ロタキサンは 5 (R=Me) に、触媒は 1 に限定して濃度効果、触媒量、酸無水物等を徹底的に検討した。その結果、低濃度での反応で選択性 ( $s$  値) が高いこと、また通常の不斉アシル化による

速度論的分割とは異なり選択性が触媒量に依存することを見出した。最適条件では、1.5 当量の触媒 **1** を用い、基質 0.01 M 濃度、 $-60^{\circ}\text{C}$  で反応を行うことで、topological chirality を持つ光学的に純粋なロタキサン ( $>99.9\%$  ee) を、29%収率で得ることに成功した (速度論的分割の選択性:  $s$  値 $>14.5$ ) (図 3a)。これはロタキサンやカテナンなどのインターロック分子の高度にエナンチオ選択的構築の世界初の例である [1]。本成果は触媒 **1** に特徴的な結果と考えられる。例えば、アルコールのアシル化による速度論的分割で最良の触媒として知られる Birman 触媒 (第 2 級アルコールの速度論的分割で  $s$  値 355 が報告されている (Birman V B *et al. Org. Lett.* 2006; 8: 1351-1354)) を同反応に用いても、不斉誘導は全く見られなかった (図 3b)。本件については「考察」の項で述べる。

表 1. ラセミ体ロタキサン **5** の不斉アシル化による速度論的分割



## 考 察

図 3 に示したラセミ体ロタキサン **5** の不斉アシル化による速度論的分割では、触媒 **1** は極めて有効であったが、アルコールのアシル化による速度論的分割で通常好結果を与える Birman 触媒では不斉誘導は全く見られなかった。これは触媒 **1** の構造的特徴に由来するものと考えられる。即ち、通常の不斉反応では、基質の反応点と不斉点が近接する機会が多く、これに対応すべく触媒側も反応点と不斉点が近接する設計が望ましい (図 4a)。これに対し、ロタキサン **5** のように反応点と不斉要素が遠隔位にある基質の場合は、反応点と不斉点が一定の距離を隔てて存在する触媒設計が望ましい (図 4b)。即ち、触媒 **1** は遠隔位不斉誘導に適した構造と考えられ、ロタキサンやカテナンなどのインターロック分子の不斉構築に広く適用できる可能性を有している。事実、触媒 **1** や類似体触媒を、他の遠隔位不斉誘導にも適用し、すでに好結果を得ている。

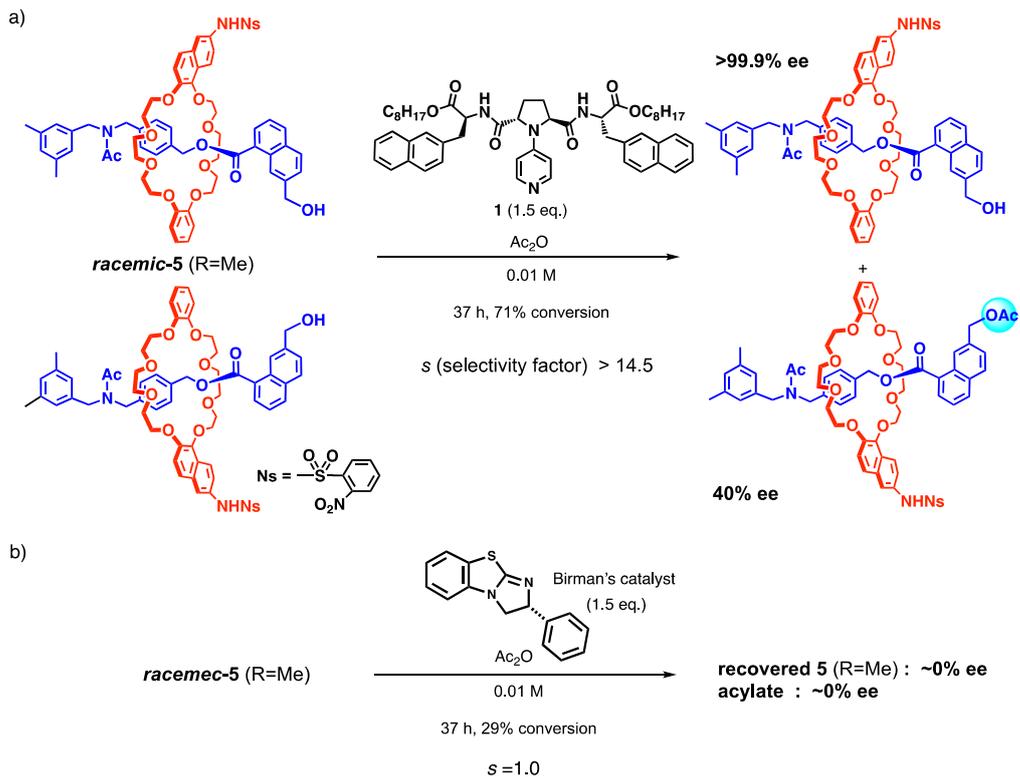


図3. ラセミ体ラセミ体ロタキサン **5** の不斉アシル化による速度論的分割

- a) 触媒 **1** を用いる最適条件。光学的に純粋なロタキサン (>99.9% ee) を、29%回収率で与える。
- b) 最適条件下に Birman 触媒を用いた場合。ラセミ体を与え、速度論的分割が有効に機能しない。

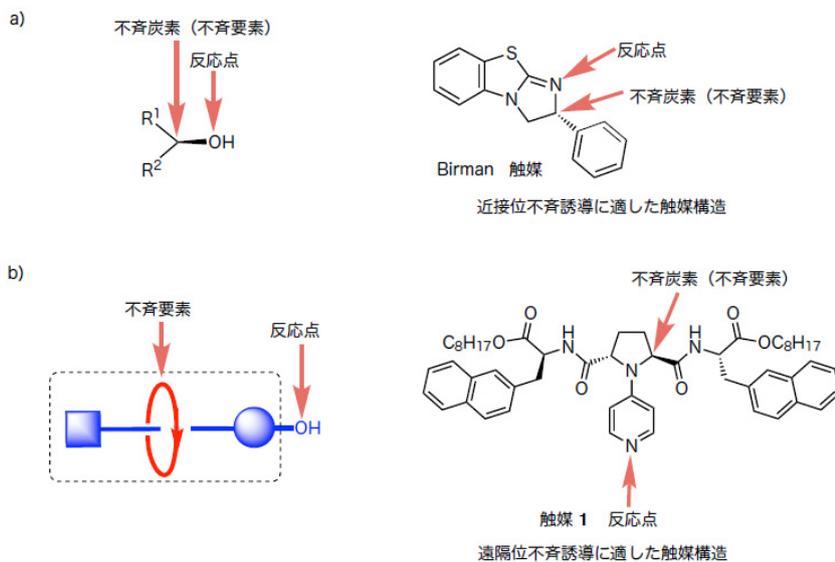


図4. 近接位不斉誘導と遠隔位不斉誘導に有効な触媒設計

- a) 近接位不斉誘導 (通常の不斉誘導) に適した触媒構造。
- b) 遠隔位不斉誘導 (特殊な不斉誘導) に適した触媒構造。

次に、本遠隔位不斉誘導の詳細な機構について考察する。触媒 **1** や類縁体触媒は NHNs 基を持つアミノアルコール類のアシル化で、NH 基と適切な距離にある水酸基上でのアシル化を加速する特性を持つ [10]。ロタキサン **5** の反応で、触媒 **1** と Birman 触媒を用いた場合のアシル化速度を比較すると、前者は 71% 変換率であるのに対し後者では同反応時間でも 29% で変換率であるため (図 3)、触媒 **1** はロタキサン **5** の NHNs 基を認識し加速的アシル化を進行させたものと考えられる。この加速的アシル化の要因として、触媒 **1** を用いる反応では触媒のアミドカルボニル基を水素結合受容体とし、基質の NHNs 基を水素結合供与体とする錯形成を基盤とした分子認識機構を想定している。そこで、ラセミ体ロタキサン **5** (R=Me) の触媒 **1** による速度論的分割が高い選択性 ( $s = 16$ ) で進行する条件下で、類似の基質 **6** 及び **7** について比較実験を行った (図 5)。基質 **6** は NHNs 基の水素結合供与性を排除して、NMe 体とした。また、NHNs 基と水酸基との官能基間距離認識を調べるべく、基質 **5** に比べて一炭素長い類縁体 **7** を調製した。**6** を基質とし触媒 **1** を用いる速度論的分割では、選択性がほぼ消失し ( $s = 1.3$ )、NHNs 基が本反応の選択性発現に必須であることがわかった。また、基質 **5** (R=Me) を用いる条件では 6 時間で 44% 変換率であったのに対し、基質 **6** の反応では 37 時間後にもわずか 8% 変換率であった。これは上述した触媒 - 基質相互作用が反応の不斉誘導の効率とアシル化の反応加速性の両方に関与することを示している。また、基質 **7** を用いる反応では選択性が低下した ( $s = 3.6$ )。これは NHNs 基と水酸基間の官能基距離の重要性、あるいは NHNs 基の NH の酸性度の重要性を示唆している。以上を踏まえて、本遠隔位不斉アシル化の一つの可能な反応機構を提唱する。遷移状態構造 **A** は、黄色で示した水素結合を制約とした ONIOM 法 (M06-2X/6-31+G\*\*:*p*M6) により発生させた可能なひとつの遷移状態構造であり、最安定遷移状態を意味するものではない。触媒のアミドカルボニル基と基質の軸成分上にある NHNs 基間の水素結合形成により、基質の軸成分上の水酸基がアシルピリジニウム活性中間体のアシル基に近接し、近傍に存在するカルボキシレートイオンの一般塩基作用により、加速的アシル化が進行する。本機構は推定の域をでないが、触媒構造と基質構造の特徴を反映している。

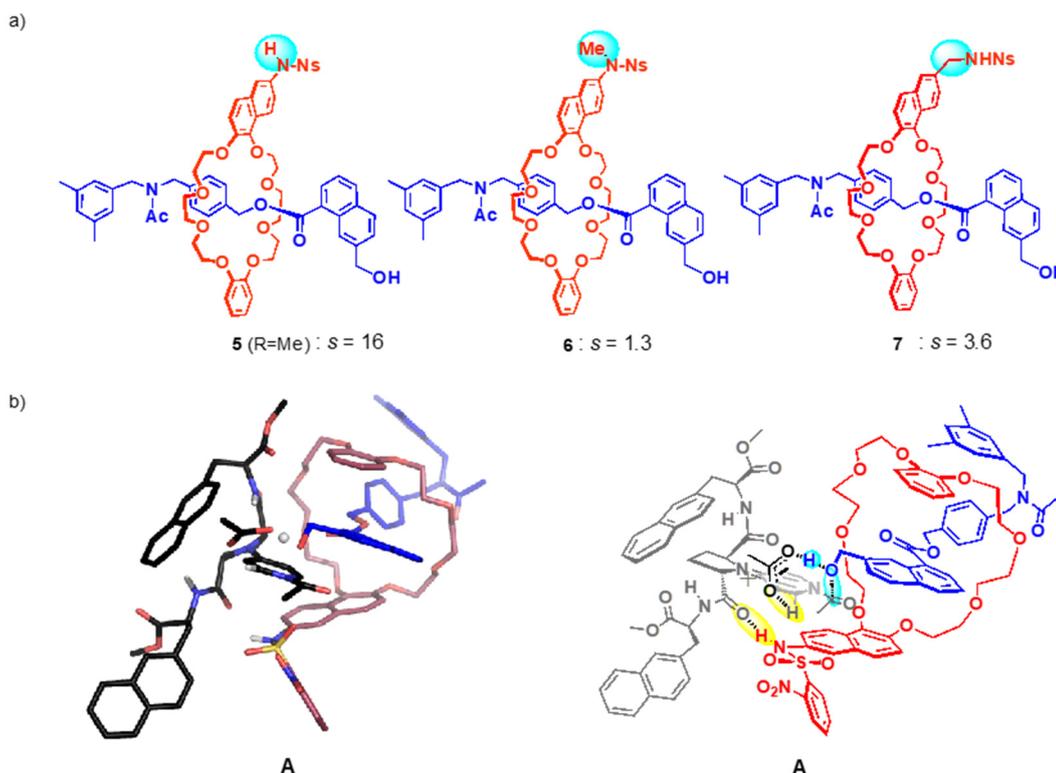


図 5. ラセミ体ロタキサン **5** (R=Me) の触媒 **1** による遠隔位不斉アシル化の機構

- 基質の構造と速度論的分割の選択性 ( $s$  値) との相関。
- 触媒 **1** による遠隔位不斉アシル化の遷移状態モデル。

## 文 献

- 1) Imayoshi A, Lakshmi B V, Ueda Y, Yoshimura T, Matayoshi A, Furuta T, Kawabata, T. Enantioselective Preparation of Mechanically Planar Chiral Rotaxanes by Kinetic Resolution Strategy. *Nature Commun.* 2021 12, 404. PMID: 33452235 DOI:10.1038/s41467-020-20372-0.
- 2) Kaida Y, Okamoto Y, Chambron J-C, Mitchell D K, Sauvage J-P. The separation of optically active copper (I) catenates. *Tetrahedron Lett.* 1993; 34: 1019-1022. DOI:10.1016/S0040-4039(00)77481-8.
- 3) Bordoli R J, Goldup S M. An efficient approach to mechanically planar chiral rotaxanes. *J. Am. Chem. Soc.* 2014; 136: 4817-4820. PMID: 24559064 DOI:10.1021/ja412715m.
- 4) Makita Y, Kihara N, Nakakoji N, Takata T, Inagaki S, Yamamoto C, Okamoto Y. Catalytic asymmetric synthesis and optical resolution of planar chiral rotaxane. *Chem. Lett.* 2007; 36: 162-163. DOI:10.1246/cl.2007.162
- 5) Tian C, Fielden S D P, Pérez-Saavedra B, Vitorica-Yrezabal I J, Leigh A D. Single-step enantioselective synthesis of mechanically planar chiral [2]rotaxanes using a chiral leaving group strategy. *J. Am. Chem. Soc.* 2020; 142: 9803–9808. PMID: 32356978 DOI: 10.1021/jacs.0c03447
- 6) Kawabata T, Muramatsu W, Nishio T, Shibata T, Schedel H. A catalytic one-step process for the chemo- and regioselective acylation of monosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.* 2007; 129: 12890-12895. PMID: 17902666 DOI:10.1021/ja074882e.
- 7) Takeuchi H, Mishiro K, Ueda Y, Fujimori Y, Furuta T, Kawabata T. Total synthesis of ellagitannins via regioselective sequential functionalization of unprotected glucose. *Angew. Chem. Int. Ed.*,2015; 54: 6177-6180. PMID: 25865579 DOI: 10.1002/anie. 201500700
- 8) Shibayama H, Ueda Y, Tanaka T, Kawabata T. Seven-step stereodivergent total synthesis of punicafolin and macaranganin. *J. Am. Chem. Soc.* 2021; 143:1428-1434. PMID: 33444003 DOI: 10.1021/jacs.0c10714).
- 9) Hashimoto H, Ueda Y, Takasu K, Kawabata T. Catalytic substrate-selective silylation of primary alcohols via remote functional-group discrimination. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022; 61; e202114118. PMID: 34942061 DOI: 10.1002/anie. 202114118
- 10) Yoshida K, Mishiro K, Ueda Y, Shigeta T, Furuta T, Kawabata T. Nonenzymatic geometry-selective acylation of tri- and tetrasubstituted  $\alpha,\alpha'$ -alkenediols. *Adv. Syn. Catal.* 2012; 354: 3291-3298. DOI: 10.1002/adsc.201200242