

【目的】 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。下図に示すように、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。これら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する。

【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次々に確立され、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おり、これには遠隔位不斉誘導と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 경우가殆どである。即ち、反応点が不斉源から遠隔位にある場合、不斉誘導が原理的に困難となり、このため、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極めて未発達で、高度にエナンチオ選択的な構築法は、当研究以前は皆無であった。このような状況下、本研究では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】 我々が開発した分子認識型不斉アシル化触媒 **1** を用いるラセミ体ロタキサンの速度論的分割で、**topological chirality** を持つロタキサンを **>99.9% ee**、**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**）。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な構築法の世界初の例である。本反応では、大きなロタキサン分子の末端に位置する水酸基をアシル化するのみで分子全体のキラリティーの識別が高度に達成されており、本触媒による分子認識が遠隔位キラリティーの厳密な識別にも有効なことを示している。

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不斉アシル化による速度論的分割

