

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06964

研究課題名(和文) 分子不斉カリックスアレーンの触媒的不斉合成と分子認識素子への応用

研究課題名(英文) Catalytic Asymmetric Synthesis of Inherently Chiral Calixarenes and Its Application to Unique Molecular Recognition

研究代表者

上田 善弘 (Ueda, Yoshihiro)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：90751959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：カリックスアレーンはフェノールが2,6位でメチレン架橋された環状オリゴマーであり、その内部空間を生かしてホスト・ゲスト化学における代表的なホスト分子として数多くの研究がなされてきた。そのお椀型の三次元構造に由来して、置換基の配列によって固有のキラリティを持つ。本研究ではこの固有のキラリティに興味を持ち、新規触媒的不斉合成法の開発と機能性分子としての応用研究を行った。独自の分子認識型触媒を利用することで、固有のキラリティを有する開口フラレン誘導体の触媒的速度論的光学分割法も見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カリックスアレーンはホスト・ゲスト化学における代表的なホスト分子として数多くの研究がなされてきた。本研究では、その三次元構造に由来する固有のキラリティに着目し、触媒的不斉合成法の開発に取り組んだ結果、これまでにない効率的な合成法を開発することができた。さらに得られたキラルカリックスアレーンの機能性分子としての応用可能性についても検討を行った。ここで得られた学術的知見を機能性分子であるロタキサンの合成法へと展開し、新規効率的な合成法の開発を行うこともできた。

研究成果の概要(英文)：Calixarene is one of the most well-known host molecules. Due to the bowl-shaped 3D structure, it has a unique chirality, inherent chirality, depending on the arrangements of the substituents. In this study, we tried to develop a novel catalytic asymmetric synthesis of inherently chiral calixarenes. As a result, several efficient synthetic methodologies were developed. In addition, by utilizing unique organocatalysts, an unprecedented catalytic kinetic resolution of racemic inherently chiral open-caged fullerene derivatives.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カリックスアレーン 分子不斉 C-Hアミノ化 フェノール 臭素化 ロタキサン フラレン

### 1. 研究開始当初の背景

カリックスアレーンはフェノールが2、6位でメチレン架橋された環状オリゴマーであり、その内部空間を生かしてホスト・ゲスト化学における代表的なホスト分子として数多くの研究がなされてきた。そのお椀型の三次元構造に由来して、置換基の配列によって固有のキラリティを持つ。例えば、芳香環上に異なる二つの置換基を有するカリックス[4]アレーン誘導体 **1** (図1) は、concave 側からみて R1→R2 の向きが時計回りの (cR)-1 と、反時計回りの (cS)-1 とは鏡像異性体として単離が可能である。この特徴的なキラリティを持つカリックスアレーン類 (ICC: Inherently Chiral Calixarenes) の分子認識能には興味もたれるが、中心不斉を構築する反応における不斉触媒としての評価が数例報告されているのみで、分子認識能の評価はほとんど為されていない。これは、この分子不斉によってのみ識別可能なキラリティが着想しづらい点に加えて、合成法の欠如が問題として挙げられる。研究開始当初、報告されている合成法のほとんどがラセミ体の光学分割に依存しており、不斉補助基を利用した不斉合成法が数例報告されているのみであった。

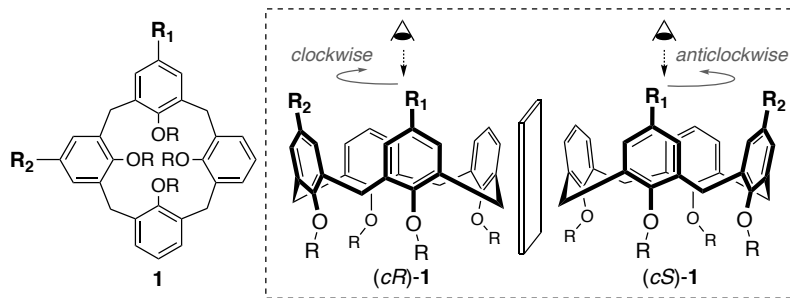


図1 分子不斉カリックスアレーン (ICC) の特徴的なキラリティ

### 2. 研究の目的

本研究では、「触媒的不斉合成によれば ICC の迅速かつ量的供給が可能になり、新たな分子認識素子としての可能性を網羅的に探ることができる」と考えた。この考えのもと、ICC の触媒的不斉合成法の開発に取り組むこととした。これによって、ICC が持つ特徴的な光学特性に関する研究を加速することができるとともに、類似した分子不斉を有する化合物の触媒的不斉合成に関する設計指針を得ることができると期待した。以上の研究により、有機合成化学、キラル化学及びホスト・ゲスト化学の新領域を切り開き、これらが基礎をなす化学系薬学の発展に貢献することを目的とした。

### 3. 研究の方法

研究代表者は強力な C-H 結合アミノ化活性を有することが知られているロジウムナイトレノイドを利用した位置選択的 C-H アミノ化反応に取り組む、カリックス[4]アレーン誘導体 **2** の位置及び化学選択的 C-H アミノ化反応を報告している (図2)。

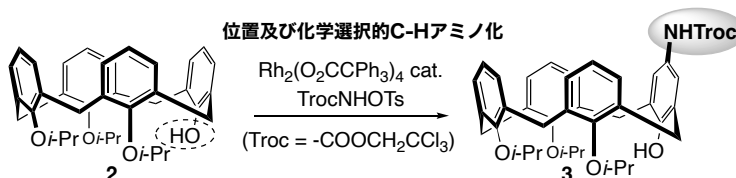


図2 カリックスアレーン誘導体の位置選択的 C-H アミノ化

本法ではロジウムナイトレノイド種に通常反応活性とされるベンジル位 C(sp<sup>3</sup>)-結合存在下で、分子間反応において C(sp<sup>2</sup>)-H 選択的アミノ化が進行し、中でもヒドロキシ基パラ位アミノ化体 **3** が単一の位置異性体として得られる。以上の知見から、図3に示す反応を設計した。即ち、二つの隣り合う芳香環に遊離水酸基を持つカリックス[4]アレーン誘導体 **4** は対称面を有するアキラルな化合物であるが、片方のフェノールにパラ位選択的 C-H アミノ化が進行することで非対称化を受け ICC **5** を与える、というものである。ここで光学活性なキラルロ

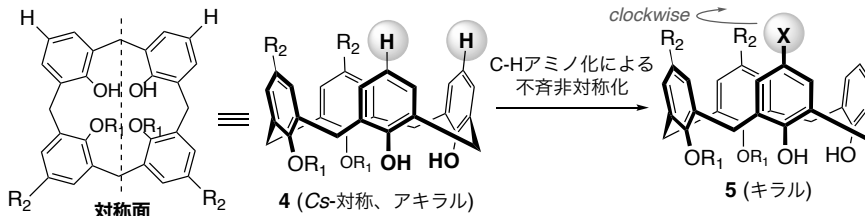


図3 C<sub>2</sub>-対称カリックスアレーンの C-H アミノ化による不斉非対称化

ジウム触媒を活用することで、エナンチオトピックな二つの C-H が識別され、化学、位置及びエナンチオ選択的な C-H アミノ化反応が進行すると考えた。

### 4. 研究成果

#### (1) C<sub>2</sub>-対称カリックスアレーンの C-H アミノ化による不斉非対称化

まずは、当初の予定通り、キラル触媒を用いる位置選択的 C-H アミノ化による、ICC の触媒

的不斉合成に取り組んだ。二つのフェノールを有する基質 **4a** は、C-H アミノ化に対する反応性が予想に反して低かったが、フェノールの保護基 R<sup>1</sup> を工夫することで、基質の反応性の問題を解決することができた。様々な触媒系を検討した結果、光学活性アミノ酸誘導体を配位子とする Rh<sub>2</sub>(S-PTAD)<sub>4</sub> が本

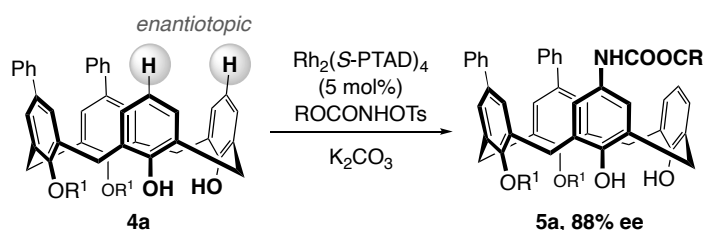
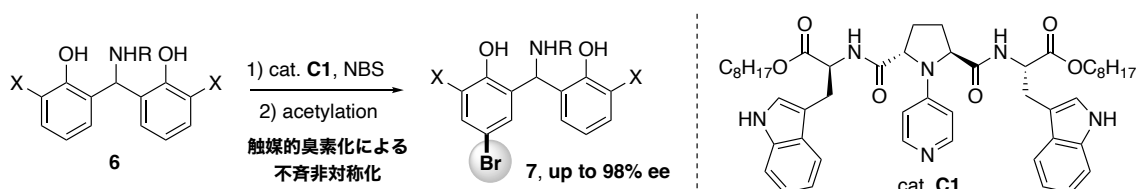


図 4 C-H アミノ化による不斉非対称化

反応に有効であることを見出した。Upper lim 側にフェニル基を有する基質においては、88% ee で生成物を得ることができた。これによって、分子間反応で初めて効率的な ICC の触媒的不斉合成を達成することができた。得られた化合物の分子認識能について、種々検討を行ったが、現状では **5a** ならではの認識性能は捉えられていない。

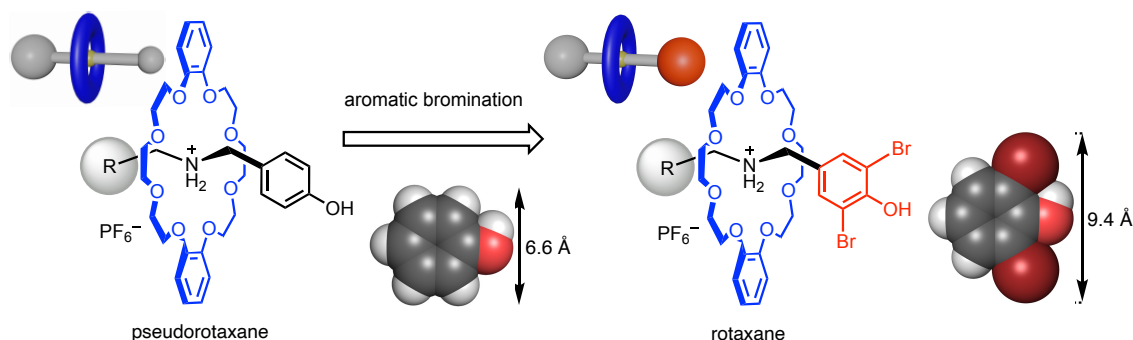
## (2) 有機分子触媒による

フェノールの官能基変換について様々な触媒系を検討する最中に、所属研究室で独自に開発された有機分子触媒がフェノールの臭素化反応を有意に加速することを見出した。触媒 **C1** は光学活性体であるため、触媒的不斉合成反応への展開を検討したところ、カリックスアレーン誘導体の部分構造である 1,1-ジアリールメタン誘導体 **6** の不斉非対称化に極めて有効であることを見出した。キラル 1,1-ジアリールメチルアミンは医薬品の部分構造にも見られる重要な骨格の一つであるため、本反応はこれらの効率的合成法への展開が期待できる。



## (3) フェノールの臭素化による効率的ロタキサン合成

フェノールの臭素化にアミンが有効に働くという知見から、フェノールの臭素化によるロタキサン合成に取り組んだ。ロタキサンは軸成分が輪成分を貫通したインターロック構造を有する分子で、両成分の可動性から分子スイッチ等の分子マシンとしての応用が研究されている。軸成分として末端にフェノールを有するアンモニウム塩と輪成分としてクラウンエーテルを用いると、水素結合形成を駆動力として軸成分が輪成分を貫通した擬ロタキサンが形成された。擬ロタキサンに対し、DMAP 触媒存在下で NBS を作用させると、フェノールのオルト位で臭素化が進行し、軸成分の解離が抑えられ、安定なロタキサンとして単離可能であることがわかった。遷移金属触媒を用いるカップリング反応によって、ロタキサン構造を保持したまま、容易に誘導化が可能であった。また、強塩基性条件下では、フェノール部位からキノンメチドの発生を伴い、輪成分と軸成分由来分子とが、解離できることがわかった。この分解反応は、医薬品等の controlled release の仕掛けとしての利用が期待できる。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujimura Koki, Ueda Yoshihiro, Yamaoka Yousuke, Takasu Kiyosei, Kawabata Takeo	4. 巻 62
2. 論文標題 Rotaxane Synthesis by an End Capping Strategy via Swelling Axle Phenols	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202303078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202303078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gondo Naruhiro, Fujimura Koki, Hyakutake Ryuichi, Ueda Yoshihiro, Kawabata Takeo	4. 巻 115
2. 論文標題 Organocatalytic regio- and enantioselective vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman reaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154306 ~ 154306
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2022.154306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Hisashi, Ueda Yoshihiro, Fujimura Koki, Takasu Kiyosei, Kawabata Takeo	4. 巻 2022
2. 論文標題 Approach Toward Reversal of Chemoselectivity in Catalytic Silylation of Pyranosides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200949
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ejoc.202200949	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Hisashi, Ueda Yoshihiro, Takasu Kiyosei, Kawabata Takeo	4. 巻 61
2. 論文標題 Catalytic Substrate Selective Silylation of Primary Alcohols via Remote Functional Group Discrimination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202114118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202114118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gondo Naruhiro, Hyakutake Ryuichi, Fujimura Koki, Ueda Yoshihiro, Nakano Katsuhiko, Tsutsumi Ryosuke, Yamanaka Masahiro, Kawabata Takeo	4. 巻 11
2. 論文標題 Catalyst Dependent Rate Determining Steps in Regiodivergent Vinylogous Aza Morita Baylis Hillman Reactions with N Ts Imines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202100533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202100533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Reddy Valluru Krishna, Kan Keizo, Sokeirik Yasser Samir Abdel-Khalek, Yoshida Keisuke, Hirata Atsushi, Yamanaka Masahiro, Ueda Yoshihiro, Kawabata Takeo	4. 巻 103
2. 論文標題 Acylation kinetic resolution of 1,1'-binaphthyl-8,8'-diamines by organocatalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Yoshihiro, Chen Gong, Arai Kenta, Morisaki Kazuhiro, Kawabata Takeo	4. 巻 32
2. 論文標題 Dirhodium-Catalyzed Chemo- and Site-Selective C-H Amidation of N,N-Dialkylanilines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 728 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1334-6450	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上田 善弘 , 陳 功 , 森崎 一宏 , 川端 猛夫
2. 発表標題 位置選択的C-Hアミノ化による分子不斉カリックスアレーンの触媒的不斉合成
3. 学会等名 日本薬学会143年会
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 藤村 光揮 , 権藤 匠洋 , 上田 善弘 , 森崎 一宏 , 橋川 祥史 , 村田 靖次郎 , 高須 清誠 , 川端 猛夫
2. 発表標題 分子不斉開口フラレン誘導体の水酸基アシル化に基づく触媒的速度論的光学分割
3. 学会等名 日本薬学会143年会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤村光揮 , 上田善弘 , 山岡庸介 , 高須清誠 , 川端猛夫
2. 発表標題 擬ロタキサンの芳香族ハロゲン化によるロタキサン合成
3. 学会等名 第15回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤村光揮 , 上田善弘 , 山岡庸介 , 高須清誠 , 川端猛夫
2. 発表標題 軸成分ハロゲン化によるロタキサン合成法の開発
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 上田 善弘 , 橋本 悠 , 高須 清誠 , 川端 猛夫
2. 発表標題 構造の類似した第一級アルコールの触媒的基質選択的シリル化
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 藤村光揮、上田善弘、高須清誠、川端猛夫
2. 発表標題 芳香族ハロゲン化によるロタキサンエンドキャップ法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田善弘、二宮良、Harisadhan Ghosh、藤本匠、川端猛夫
2. 発表標題 芳香族臭素化による1,n-ジアリールアルキルアミンの触媒的不斉非対称化
3. 学会等名 第14回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 権藤匠洋、谷垣雄亮、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 N-Bocイミンを用いる位置選択的vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman反応
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤村光揮、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 フェノールの臭素化によるロタキサンエンドキャップ法の開発
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤村光揮、権藤匠洋、上田善弘、森崎一宏、橋川祥史、村田靖次郎、川端猛夫
2. 発表標題 特有の分子不斉を有する開口フラレン誘導体の触媒的速度論的光学分割
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二宮 良、Harissadhan Ghosh、藤本 匠、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 芳香族臭素化による 対称ジアリールメチルアミンの触媒的不斉非対称化
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム（オンライン開催）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Chen Gong、Morisaki Kazuhiro、Yoshihiro Ueda、Kawabata Takeo
2. 発表標題 Dirhodium-catalyzed C(sp <sup>3</sup> )-H amination of N,N-dimethylaniline derivatives
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会（オンライン開催）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 上田善弘
2. 発表標題 位置選択的分子変換法の開発
3. 学会等名 日本薬学会東海支部特別講演会（オンライン）（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------