

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02604

研究課題名(和文) 遠隔位不斉誘導に基づくインターロック分子の不斉構築

研究課題名(英文) Asymmetric construction of interlocked molecules by remote asymmetric induction

研究代表者

川端 猛夫 (Kawabata, Takeo)

国際医療福祉大学・福岡薬学部・教授

研究者番号：50214680

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：インターロック分子の不斉合成法とその原理的な基盤となる遠隔位不斉誘導法の開発に取り組んだ。不斉合成法開発の一つの柱は『立体障害』に基づいた選択性制御である。一方、遠隔位不斉誘導では反応点が不斉源から遠隔位に存在するため、立体障害による不斉誘導には原理的な困難で、新たなアプローチが必要となる。本研究では、遠隔位不斉認識を基調にした反応設計により、インターロック分子の不斉構築法を開発した。特に、遠隔位不斉アシル化を基盤としたロタキサン速度論的分割で、99% ee 以上のロタキサンを回収することに成功した。また軸成分末端のフェノール部の臭素化による新規で多様性のあるロタキサン合成法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉合成研究で我が国は世界を先導し、本学術分野は成熟期にさしかかっている。一方で、未解決課題も残されていた。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法と、その原理的な基盤となる遠隔位不斉誘導法の開発があげられる。本研究では触媒的な超遠隔位不斉アシル化法を開発し、これを基盤としたロタキサンの速度論的分割で99% ee 以上のロタキサンを回収することに成功した。世界的視野からみても未成熟であったインターロック分子の不斉構築を遠隔位不斉認識を基調にした反応設計により達成した。

研究成果の概要(英文)：Methods for asymmetric construction of interlocked molecules have been developed. Strategies for achieving stereoselectivity often rely on the "steric repulsive interaction". However, this strategy cannot be applicable to remote asymmetric induction where the reacting center exists remote from the chiral center. We have developed a method for kinetic resolution of racemic rotaxanes based on extremely remote catalytic asymmetric acylation. A method for rotaxane synthesis by aromatic bromination of the phenol moiety located at the of the axle component has also been developed.

研究分野：有機合成科学

キーワード：遠隔位不斉誘導 インターロック分子 ロタキサン アシル化 臭素化 カテナン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

不斉合成研究で我が国は世界を先導し、本研究分野は成熟期にさしかかりつつある。一方、未解決課題も残されている。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合成法とその原理的な基盤となる遠隔位不斉誘導法の開発が挙げられる。不斉合成法開発の一つの柱は『立体障害』に基づいた選択性制御である。一方、遠隔位不斉誘導では反応点が不斉源から遠隔位に存在するため、立体障害による不斉誘導は原理的な困難が伴い、これとは異なる分子認識に立脚したアプローチが必要となる。インターロック分子の不斉構築ではその構造から必然的に遠隔位不斉誘導が要求されるため、インターロック分子の不斉合成法は世界的視野からみても極めて未成熟で、やっとな端緒にすぎたばかりであった。

### 2. 研究の目的

不斉合成研究での未解決課題であったインターロック分子の不斉構築を、遠隔位不斉認識を基調にした反応設計により開拓する。不斉誘導の主要原理である『立体障害』を主要因としない選択性制御により遠隔位不斉誘導の新たな方法論を提供する。申請者らが永年とり組んできた精密分子認識に基づく触媒的不斉アシル化法を超遠隔位不斉アシル化に展開し、ロタキサンの速度論的分割に適用する。これらの成果に基づき、インターロック分子の不斉合成に新たな研究分野を開拓し、未だ暗中模索の状態にある遠隔位不斉誘導に分子認識の光をあてたい。

### 3. 研究の方法

触媒的不斉アシル化法を超遠隔位不斉アシル化に展開し、ロタキサンの速度論的分割に適用する。プロキラルロタキタキサンの遠隔位不斉 C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化による不斉非対称化により **mechanical planar chirality** を持つロタキサンを構築する。また、軸成分末端のフェノール部の臭素化による新規ロタキサン合成法を開発する。

### 4. 研究成果

申請者らが永年取り組んできた触媒的遠隔位不斉誘導法を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適用した。遠隔位不斉アシル化に有効なキラルピロリジノピリジン型触媒を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適用し、**mechanical planar chirality** を持つロタキサンを **99.9% ee**、**29%**収率で得た (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の世界初の例である (*Nature Communications*, **2021**, *12*, 404)。本成果は本触媒の遠隔位不斉認識により達成されたものと考えられる。例えば、ラセミ体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. *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。すなわち、近接位不斉誘導に用いられる通常の不斉触媒は遠隔位不斉誘導が要求されるインターロック分子の不斉構築には不向きであることを改めて示している。

我々は Rh 2 核触媒を用いるアニソール類のパラ位 C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化を報告している (*Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2264–2267)。本研究では pyromellitic diimide 部を持つキラル Rh 2 核触媒を創成し、2つのアニソール部位を軸成分に持つプロキラルロタキタキサンの遠隔位不斉

C(sp<sup>2</sup>)-H アミノ化による不斉非対称化により、目的とする **mechanical planar chirality** を持つロタキサンを **85% ee** で得た（論文準備中）。

また、軸成分末端のフェノール部の臭素化による新規で多様性のあるロタキサン合成法を開発した。本法では[3]ロタキサンを含む19種のロタキサンの簡便合成が可能である。また、得られたロタキサンを塩基処理することにより軸成分の **controlled release** が可能で、DDS の基本系となり得る（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303078）。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 6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, K.; Ueda, Y.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Kawabata, T.	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 Angew. Chem. Int. Ed.	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 N.; , Koki K.; Hyakutake R.; Ueda Y.; Kawabata T.	4. 巻 115
2. 論文標題 Organocatalytic Regio- and Enantioselective Vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 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, H.; Ueda, Y.; Fujimura, K.; Takasu, K.; Kawabata, T.	4. 巻 -
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 Eur. J. Org. Chem.	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, H.; Ueda, Y.; Takasu, K.; Kawabata, T.	4. 巻 61
2. 論文標題 3. Catalytic Substrate-Selective Silylation of Primary Alcohols via Remote Functional-Group Discrimination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	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, N.; Hyakutake, R.; Fujimura, K.; Ueda, Y.; Nakano K.; Tsutsumi, R.; Yamanaka, M.; Kawabata, T.	4. 巻 11
2. 論文標題 4.Vinylogous Aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions with N-Ts Imines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e2021100533
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, V. K.; Kan, K.; Sokeirik, Y. S. A.-K.; Yoshida, K.; Hirata, A.; Yamanaka, M.; Ueda, Y.; Kawabata, T.	4. 巻 103
2. 論文標題 6.Acylative 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 Chen, G.; Arai, K.; Morisaki, K.; Kawabata, T.; Ueda, Y.	4. 巻 32
2. 論文標題 Dirhodium-Catalyzed Chemo- and Site-Selective C-H Amination of N,N-Dialkylanilines	5. 発行年 2021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 無
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 Murai, T.; Lu, W.; Kuribayashi, T.; Morisaki, K.; Ueda, Y.; Hamada, S.; Kobayashi, Y.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T.; Furuta, T	4. 巻 11
2. 論文標題 Conformational Control in Dirhodium(II) Paddlewheel Catalysts Supported by Chalcogen-Bonding Interactions for Stereoselective Intramolecular C-H Insertion Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catal.	6. 最初と最後の頁 568-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c03689	査読の有無 無
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 Imayoshi, A.; Lakshmi, B. V.; Ueda, Y.; Yoshimura, T.; Matayoshi, A.; Furuta, T.; Kawabata, T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Enantioselective Preparation of Mechanically Planar Chiral Rotaxanes by Kinetic Resolution Strategy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Commun.	6. 最初と最後の頁 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20372-0	査読の有無 無
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 Shibayama, H.; Ueda, Y.; Tanaka, T.; Kawabata, T.	4. 巻 143
2. 論文標題 Seven-Step Stereodivergent Total Synthesis of Punicafolin and Macaranganin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 1428-1434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c10714	査読の有無 無
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 Hyakutake, R.; Yoshimura, Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Morisaki, K. Kawabata, T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Decisive Effects of C-N Axial Chirality of Intermediary Enolates on the Stereochemical Course of $\alpha$ -Lactam Formation from $\alpha$ -Branched $\alpha$ -Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 995-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-21-S(K)74	査読の有無 無
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10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤村光揮, 上田善弘, 深谷訓久, 高須清誠, 川端 猛夫
2. 発表標題 軸成分フェノールの臭素化によるコンパクトロタキサン合成と特性
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Koki Fujimura, Kiyoshi Takasu, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Brominative Rotaxane Synthesis for Derivatizable and Degradable Rotaxane
3. 学会等名 MRM2023/IUMRS-ICA2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koki Fujimura, Yoshihiro Ueda, Yusuke Yamaoka, Kiyoshi Takasu, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Rotaxane Synthesis by Catalytic Bromination of Axle Phenols
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15)
4. 発表年 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 軸成分の触媒的臭素化によるロタキサンエンドキャップ形成
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 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 軸成分フェノールの触媒的臭素化によるロタキサン合成
3. 学会等名 第20回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 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

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

1. 発表者名 藤村光揮、榎藤匠洋、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 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

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 日本薬学会第143年会
4. 発表年 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

〔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
研究分担者	吉武 康之 (Yoshitake Yasuyuki)  (40311873)	国際医療福祉大学・福岡薬学部・准教授  (32206)	
研究分担者	森崎 一宏 (Morisaki Kazuhiro)  (80822965)	北海道大学・薬学研究院・助教  (10101)	
研究分担者	坂井 崇亮 (Sakai Munetaka)  (80847575)	国際医療福祉大学・福岡薬学部・助教  (32206)	
研究分担者	上田 善弘 (Ueda Yoshihiro)  (90751959)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員  (82626)	
研究分担者	磯田 紀之 (Isoda Noriyuki)  (90782128)	国際医療福祉大学・福岡薬学部・助教  (32206)	

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
---------	---------