

基質包接型キラル大環状ジリチウム(I)塩触媒の開発 ～高付加価値化合物の迅速合成で医薬品探索研究を切り拓く～

【本研究のポイント】

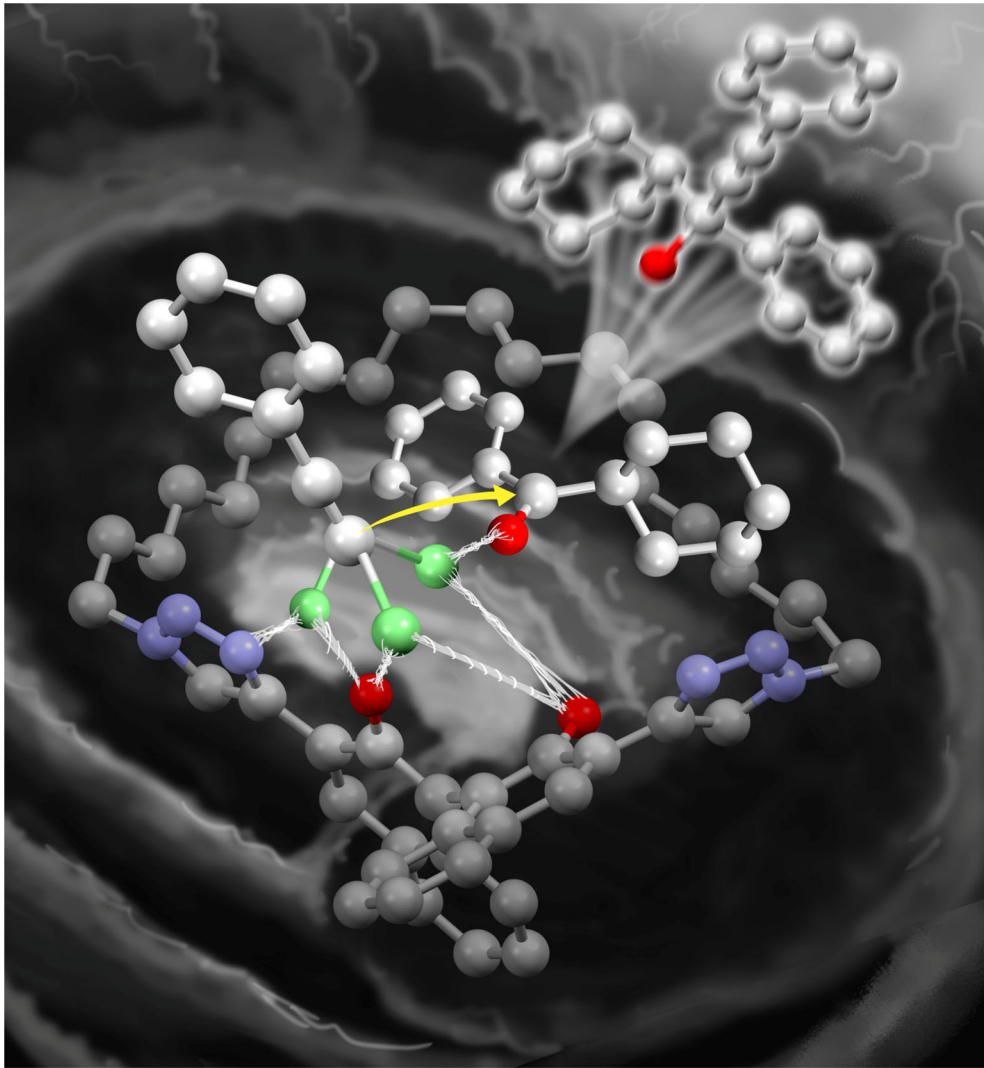
- ・金属元素の中で最も原子番号の小さいリチウムの特性を活かしたキラル^{注1)}大環状^{注2)}ジリチウム(I)塩触媒を開発した。
- ・本触媒の大環状骨格が基質と反応剤を包接することで、反応性の低いケトンへの不斉^{注3)}アルキニル付加反応^{注4)}がわずか5～30分以内で完結した。
- ・本触媒は酵素に匹敵するほど高度に化合物を識別し、複数の化合物の存在下でも、触媒ポケットのサイズに適合する(包接する)化合物を選択的に反応させることができた。
- ・頻尿治療剤オキシブチニン^{注5)}のグラム規模での形式的全合成^{注6)}を達成した。
- ・得られる光学活性第三級^{注7)}プロパルギルアルコール^{注8)}は、四置換アレン^{注9)}や複素環などの多様な化学変換が可能であり、医薬品探索研究の推進が期待できる。

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院工学研究科の石原 一彰 教授、波多野 学 准教授(研究当時、現:神戸薬科大学教授)、山下 賢二 博士後期課程学生(研究当時、現:静岡県立大学助教)、多畑 勇志 博士前期課程学生、山川 勝也 博士後期課程学生(研究当時)、望月 拓哉 博士後期課程学生(研究当時)、松井 開 博士後期課程学生らの研究グループは、リチウムアセチリドのケトンへのエナンチオ選択的付加反応に有効なキラル大環状ジリチウム(I)塩触媒の開発に成功しました。

この触媒の最大の特徴である大環状骨格は、酵素に匹敵する基質包接効果を発現し、ジリチウム塩触媒やリチウム反応剤の会合による反応性低下を抑制しました。その結果、環のサイズに適合したケトンを選択的に活性化し、反応性の低いケトンへの不斉アルキニル付加反応を制御することで、従来の合成法では得難い光学活性第三級プロパルギルアルコールを5～30分以内に合成しました。得られた光学活性第三級プロパルギルアルコールは、光学活性四置換アレンや光学活複素環などの多様な化学変換が可能です。例として、尿失禁・頻尿治療剤であるオキシブチニンのグラムスケールでの形式的全合成を達成しました。本合成技術により、付加価値の高い複雑な骨格を持つキラル医薬品探索研究の推進が期待されます。

本研究成果は、2023年11月4日付アメリカ化学会誌「Journal of the American Chemical Society」のオンライン版に掲載されました。



【要約図】

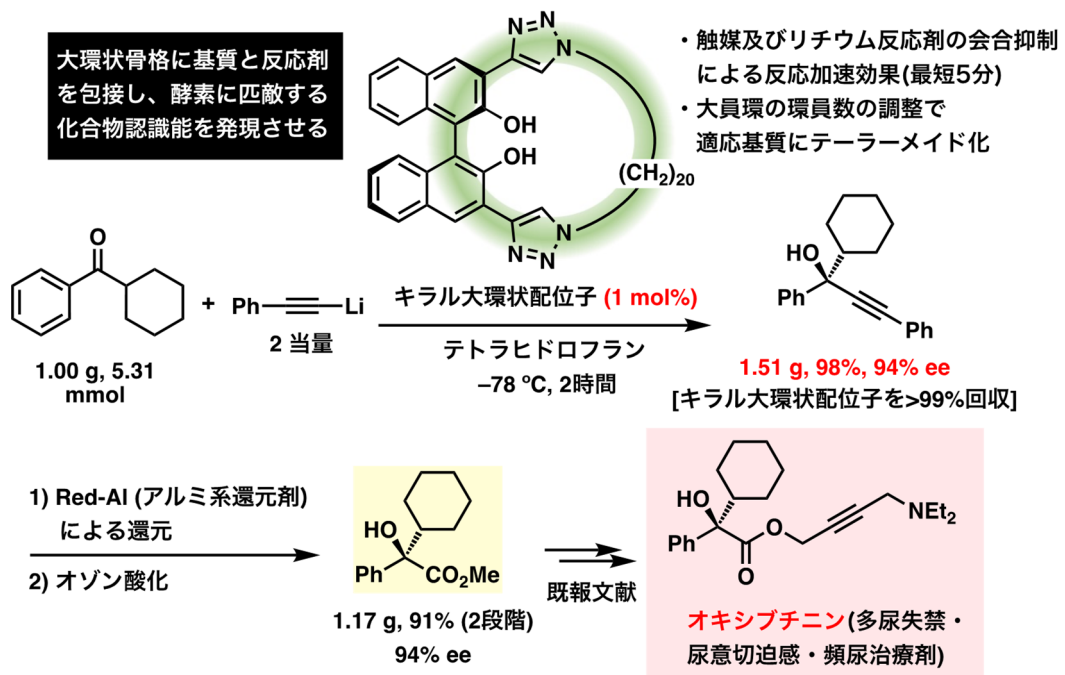


図 1. キラル大環状ジリチウム(I)塩触媒を用いるリチウムアセチリドのケトンへの不斉付加反応

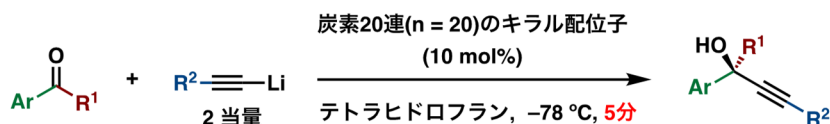
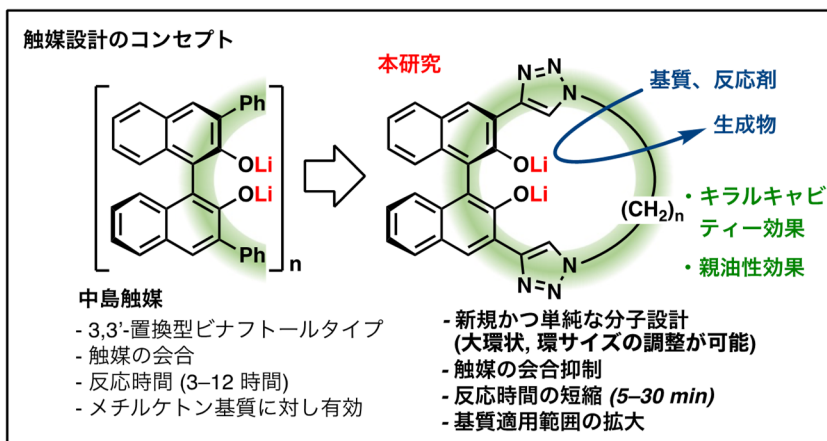
【研究背景と内容】

「鏡写しの似て非なる分子の作り分け」と言い表すことができる不斉合成法は、精密な分子合成技術を要するキラル医薬品合成に欠かせない技術です。しかし、触媒による制御が、基質の反応性と反応剤の反応性のアンバランスに打ち勝てない場合があり、特に不斉触媒反応の開発では解決すべき課題が多く残っています。例えば、単純ケトンの不斉アルキニル付加反応は、反応性が低いケトンと反応性が高いリチウムアセチリド^{注 10)}を組み合わせる必要があります、これまで同反応を高レベルで制御できるキラル触媒はありませんでした。今回、キラル大環状ジリチウム(I)塩触媒を創製することにより、高収率・高エナンチオ選択的^{注 11)}なケトンの不斉アルキニル化反応を開発しました。本反応の重要な点は、大環状触媒のキラルポケットで立体を認識しながらケトンとリチウムアセチリドを同時に包接して活性化することです。これにより、様々なケトンとリチウムアセチリドに対して反応を最短 5 分で完結させることに成功しました。有用な医薬品合成とともにいくつかの付加価値の高い有用化学物質への変換を実現しました。また、NMR 解析、X 線結晶構造解析、質量分析、UV-Vis 測定^{注 12)}、DFT 計算^{注 13)}などにより、触媒の構造推定および機能解明を行い、得られた知見を総合して新たなマルチ選択的反応を計画・実演することにより、酵素に匹敵する触媒機能を証明しました。

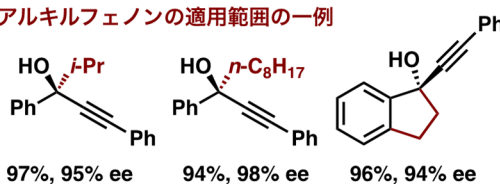
【研究成果1:革新的な触媒設計に基づくケトンの不斉アルキニル化反応の開発】

反応性の低いケトンに対するアルキニル化反応には、調製容易なリチウムアセチリドを使うのが便利です。しかし、一般にリチウムアセチリドなどの有機リチウム反応剤^{注 14)}は会合しやすく、本来期待される反応性とは異なり、実際の反応性は著しく低いものになっています。本研究では、触媒やリチウムアセチリドの会合を抑制し、同時に低活性なケトンを効率的に活性化する高度な触媒技術が必要でした。従来報告によれば、3,3' 位にフェニル基を導入したキラルジリチウム(I)ビナフトラート^{注 15)}触媒が、ごく限られたケトンに対して有効でしたが (中島誠ら *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5614; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4817)、狭い基質一般性や長い反応時間(12 時間)、エナンチオ選択性に改善の余地がありました(図 2)。本研究では、これらの問題を一挙に解決するために、触媒の 3,3' 位を炭素鎖(CH₂ 基)で大環状に結んだ新規キラル配位子をデザインしました。その結果、本触媒(炭素 20 連)を用いるとケトンとリチウムアセチリドの反応は最短 5 分で完結し、広い基質一般性と高いエナンチオ選択性の制御を達成しました。触媒の大員環のサイズの調節は重要で、メチルケトンの場合には、炭素 20 連の触媒に代わって炭素 16 連の触媒を用いることで、高いエナンチオ選択性を発現しました。

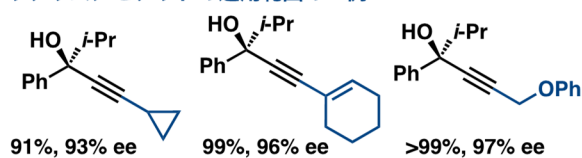
本反応技術により、尿失禁・頻尿治療剤であるオキシブチニンのグラム規模での形式的全合成を達成しました。得られる光学活性第三級プロパルギルアルコールは、その他にも光学活性四置換アレンや光学活性複素環などの多様な化学変換が可能であり、医薬品探索研究の推進が期待されます。



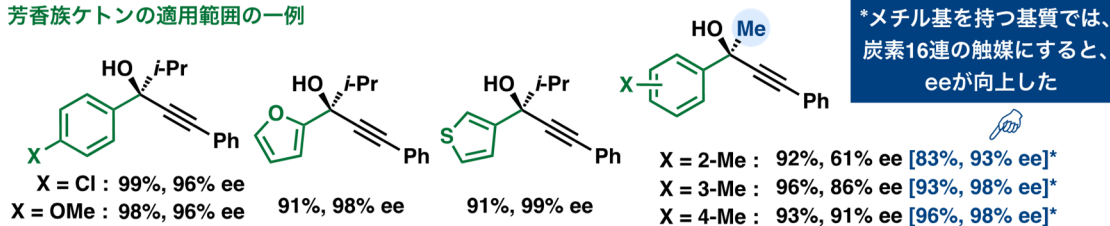
アルキルフェノンの適用範囲の一例



リチウムアセトリドの適用範囲の一例



芳香族ケトンの適用範囲の一例



誘導の例

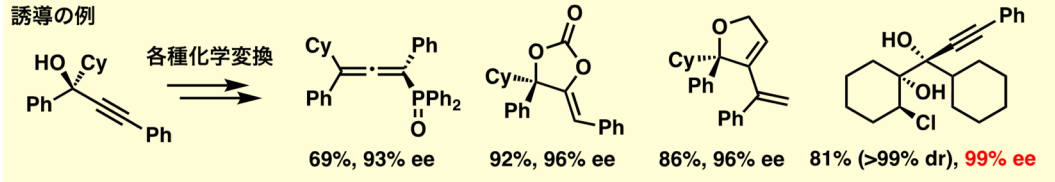


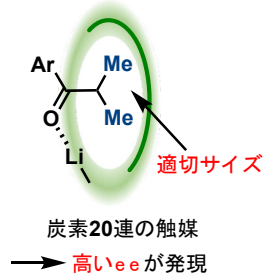
図 2. 革新的な触媒設計に基づくケトンの不斉アルキニル化反応

【研究成果2: 酵素に匹敵する基質包接効果の解明とマルチ選択的反応への応用】

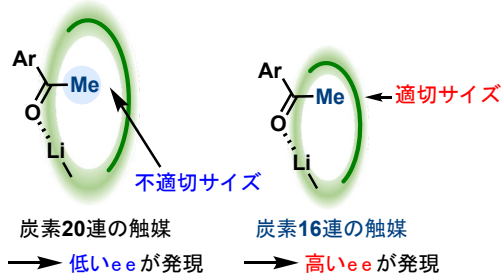
炭素 20 連の触媒と炭素 16 連の触媒の本反応におけるエナンチオ制御能力の違いは、触媒機能の解明に役立ちました。具体的には、ケトン基質のサイズに合わせた大員環触媒のサイズをテラーメイド^{注 16)}することが極めて重要でした(図 3a)。すなわち、メチルケトンはかさがないので、それに合わせた少し小さいサイズの大員環触媒(炭素 20 連触媒→炭素 16 連触媒)が有効でした。一方で、DFT 計算による検証では、炭素鎖を含む大員環にケトン基質のアルキル基部分がすっぽりと収まりました(図 3b)。この時、基質と触媒間で親油性の親和的相互作用が働いて、効率よくケトン基質を認識しながら活性化していることが解明できました(図 3c)。ケトンのサイズの認識に加えて、触媒がケトンと親和的に包接する仕組みを獲得したことにより、酵素のようなキャビティー効果が本触媒に備わっていることが強く示唆されました。

(a) 触媒と基質の適合・不適合の考察

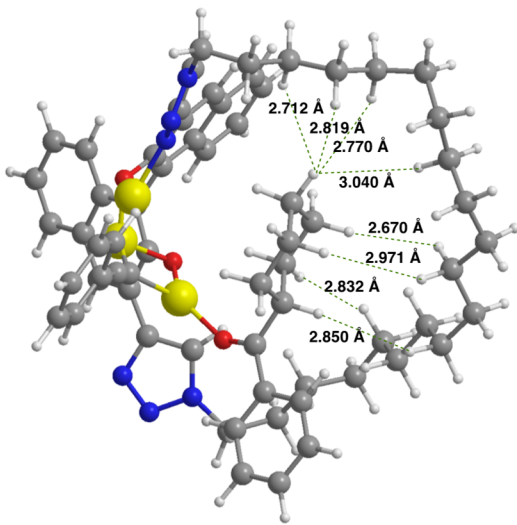
かさ高いケトンの場合



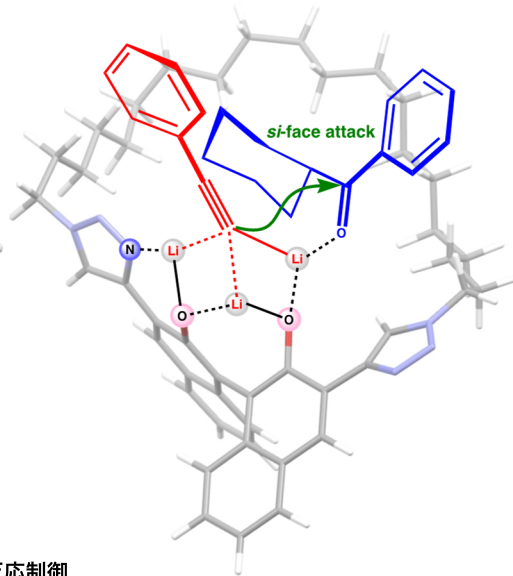
メチルケトン(かさ高くないケトン)の場合



(b) 親油性効果に基づくキャビティーへの包接作用を証明するDFT計算



(c) キラル大環状リチウム触媒によるケトンとリチウムアセチドの同時活性化を含む反応機構



(d) 複数の基質存在下での特定基質に対するマルチ選択的反応制御

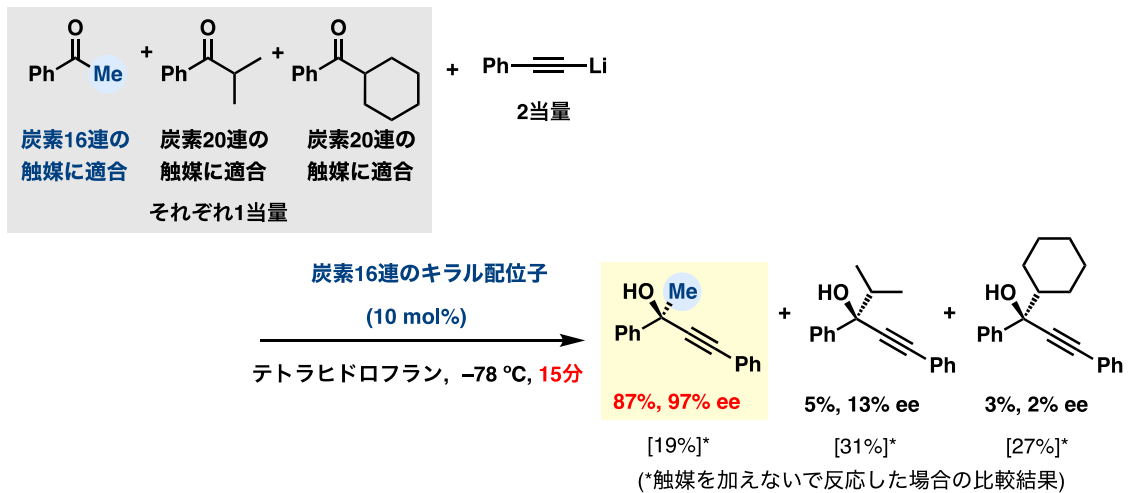


図 3. 酵素に匹敵する基質包接効果の解明とマルチ選択的反応への応用

これを検証するために、複数の化合物の存在下、触媒ポケットに適合する限定化合物を対象とする不斉アルキニル化反応を行いました(図 3d)。その結果、触媒と基質の適合ペ

アとなる組み合わせに該当する反応が優先的に進行し、酵素に匹敵するようなマルチ選択的反応を達成しました。

【成果の意義】

今回、リチウムアセチリドのケトンへのエナンチオ選択的付加反応に有効なキラル大環状ジリチウム(I)塩触媒を開発しました。環のサイズを精密調整したキラル大環状触媒の酵素に匹敵する基質包接効果の発現により、触媒とリチウム反応剤の会合による反応性低下を抑制しつつ、環のサイズに適合した反応性の低いケトンの不斉アルキニル付加反応のエナンチオ選択性の制御を可能にしました。その結果、従来の合成法では得難い光学活性第三級プロパルギルアルコールの5~30分以内での迅速合成を達成しました。生成するアルコールは炭素炭素三重結合とヒドロキシ基の2つの官能基を有するため、多様な合成変換が可能であり、有機合成上、極めて価値の高い光学活性化合物です。本研究は、現代有機合成化学の課題となっているマルチ選択性制御法の開発研究にブレイクスルーを与えるものであり、付加価値の高いキラル有機化合物を純度よく迅速に提供できることから、キラル医薬品探索研究の推進が期待されます。

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業の支援の下、実施されました。

【用語説明】

注 1)キラル:

鏡像と重ね合わすことができない関係。

注 2)大環状:

原子が大きな環を形成している化合物の総称で、一般には12員環以上のものをいう。

注 3)不斉:

分子などが立体構造に対称性を欠く現象。

注 4)アルキニル付加反応:

アルキニル基(-C≡CR)を付加する反応。

注 5)オキシブチニン:

オキシブチニン(Oxybutynin)は、ジトロパン(Ditropan)などの商品名で販売されている過活動膀胱の治療に用いられる医薬品。

注 6)形式的全合成:

今回のように、標的化合物の全合成を最後まで独創的な方法で達成したのではなく、既知化合物の合成までを達成し、既知化合物から標的化合物までの合成は文献に従い全合成できることを示す場合、これを形式的全合成と呼ぶ。今回、文献「Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. A practical synthesis of (S)-oxybutynin. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8647-8651」に従い、形式全合成を達成した。

注 7)第三級:

ヒドロキシ基(-OH)が結合した炭素に付いている炭素の数が 3 であるアルコールの級数といい、3 個の場合は第三級アルコールという。

注 8)プロパルギルアルコール:

アルキンを含む最も単純なアルコールである 2-プロピン-1-オールとその誘導体。

注 9)アレン:

隣接する 2 つの炭素原子の両方と二重結合する炭素原子を含む、 $R^1R^2C=C=CR^3R^4$ で表わされる化合物。

注 10)リチウムアセチリド:

アセチレンの水素をリチウムで置換した化合物。 $Li-C\equiv CR$ 。

注 11)エナンチオ選択的:

両エナンチオマー(鏡像異性体)のうち、一方のエナンチオマーを選択的に。

注 12)UV-Vis 測定:

紫外可視分光光度計を用いる測定。

注 13)DFT 計算:

密度汎関数理論(Density Functional Theory, DFT)に基づく量子化学計算。

注 14)有機リチウム反応剤:

炭化水素の水素をリチウムで置換した化合物。 $Li-R$ 。

注 15)ジリチウム(I)ビナフトラート:

1,1'-ビ-2-ナフトール (BINOL)の2つのヒドロキシ基の水素をリチウムで置換した化合物。

注 16)テーラーメイド:

元来、服装品などの「注文仕立ての、ぴったりの」という意味で、対象となる分子や反応に応じて分子性触媒を自在にデザインすること。

【論文情報】

雑誌名:米国化学会誌(*Journal of the American Chemical Society*)

論文タイトル: Chiral Macrocyclic Catalysts for the Enantioselective Addition of Lithium Acetylides to Ketones

著者:山下 賢二(当時、名大院生、現、静岡県大助教)、多畑 勇志(当時、名大院生)、山川 勝也(当時、名大院生)、望月 拓哉(当時、名大院生)、松井 開(名大院生)、波多野 学(当時、名大准教授、現、神戸薬大教授)、石原 一彰(名大教授)

DOI: 10.1021/jacs.3c08905

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.3c08905>