芳香族アミド類の特性を活かしたらせんフォルダマーの創製

棚谷 綾

Novel Helical Foldamers Based on the Conformational Properties of Aromatic Amides

Aya Tanatani

Department of Chemistry, Faculty of Science, Ochanomizu University;
2-1-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8610, Japan.

(Received August 20, 2018)

In this review, we focus on our recent work on the development of novel helical foldamers based on the *cis* conformational properties of aromatic amide bonds. First, we describe the conformational properties of *N*-alkylated pyrroleamides and their oligomers. The conformation of the amide bond on the pyrrole ring is altered by *N*-alkylation, and the ratio of the *cis* conformer is lower in *N*-methylated amides with an *N*-pyrrole ring compared with that in *N*-methylbenzanilide. Pyrrole-containing oligomers, in which benzene and pyrrole rings are linked alternately by amide bonds with chiral *N*-substituents, show significant CD signals that depend on the chain length, temperature, and solvent properties, indicating that the oligoamides take folded conformations in solvents. Second, we describe the design and synthesis of alternately *N*-alkylated aromatic oligoamides as novel helical oligoamides with larger cavities compared with those of poly(*N*-alkylated *p*-benzamides). Spectroscopic studies and calculated optimized structures indicate that these oligoamides adopt helical structures with a cavity of about 9 Å in diameter. Finally, we describe the synthesis of a series of strained aromatic oligoamide macrocycles based on the *cis* conformational preference of the aromatic *N*-alkylated amide bond, building on the work of Huc *et al.* on the construction of large macrocycles by cyclization of helical quinoline oligoamides. The crystal structures are also presented. Our findings demonstrate that *N*-alkylated amides with the *cis* conformation are useful building blocks for unique aromatic foldamers.

Key words—foldamer; aromatic amide; conformation; *cis* conformer

はじめに

フォルダマー (foldamer) という用語は、1998年に Gellman によって定義されたものであるが、¹⁾ その源流となる研究は、生化学、分子認識、超分子化学を含め、何十年にもわたって行われてきた。有機化学研究者は、生体高分子であるタンパク質、核酸、多糖類などの、美しく秩序だった構造とそれに基づく機能に魅了され、これらの生体高分子を模倣した分子を構築する試みがなされてきた。そして、生体高分子とは全く異なる、種々の人工的な骨格を持つ分子が、分子間及び分子内相互作用によって、生体高分子同様の折りたたみ構造を形成することが報告されてきた。当初、これらの分子は、folding

oligomer などと呼ばれていたが、²⁾ Gellman によってフォルダマー (foldamer) と名付けられた。¹⁾

Gellman による定義では、フォルダマーとは「制御された特定の立体構造を形成する高分子の総称」とされていて、いたって漠然としたものであった。その後、Moore らは、2001 年の総説によって、フォルダマーをより厳密に定義することを提案した。³⁾ それによれば、フォルダマーとは「溶液中で秩序だった構造を持つオリゴマーで、その構造が隣接していない単位構造間における非共有結合性相互作用の集積によって安定化されているもの」とされた。さらに、Moore らは、「folding」という言葉がランダムな構造から秩序だった折りたたみ構造への動的な変換を意味することに着目し、フォルダマーとは「ランダムな状態と秩序だった構造との間の動的な変換が可能であるもの」という制限も付している。Gellman と Moore がフォルダマーの定義についての論文を出したことにより、フォルダマーとい

お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系 (〒112-8610 東京都文京区大塚 2-1-1)

e-mail: tanatani.aya@ocha.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 138 年会シンポジウム S09 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Control of Conformation of Aromatic Amides Based on Electronic Effects

う言葉は市民権を得て、1つの研究分野として定着し、定期的に学会⁴⁾も開催されるに至った。

2011年には、GuichardとHucによって「Synthetic foldamers」という総説がだされた。⁵⁾彼らは自然界がたった20種類のアミノ酸から高機能を持つタンパク質を生み出したこと、しかしながら、進化の過程ならではの制約も受けてきたのに対して、われわれ化学者は、それとは無関係に、膨大な数の化合物を扱うことができることから、人工フォルダマーの可能性が無限に満ちていることを述べている。

筆者らは、芳香族アミドやウレアなどの構造化学的研究の過程で、その立体特性をらせんフォルダマーの創製へと展開してきた。本稿では、らせんオリゴアミドに関する筆者らの最近の研究について紹介する。

アミド結合の立体特性

筆者らは芳香族アミドの特性に着目して新たなフォルダマーの創製研究を行ってきた。2004年に発表されたHucの総説「Aromatic Oligoamide Foldamers」には、芳香族アミドユニットは2次構造を予測、設計することが可能で、構造の微調整も簡便であること、また、合成のし易さ、化合物の安定性といった観点から、フォルダマーの構成要素として非常に有用であると述べられている。⁶⁾Hucらのキノリンオリゴアミド研究に代表されるように、アミド結合を用いた様々なフォルダマーが創製されてきた。⁷⁾一般に、アミド結合は、C-N結合の部分二重結合性から平面性を持ち、堅固性と柔軟性を併せ

持った結合である。また、水素結合のドナー及びアクセプターとして機能することから、これらの電子的な相互作用を活かした機能性分子の構築に応用されてきた。例えば、Hucらの芳香族オリゴアミドにおいては、アミド結合と芳香環（ときにはピリジン環などの複素環）のオルト位官能基（ピリジン環の場合は窒素原子）との間の相互作用によるアミド結合と芳香環との間の立体制御が折りたたみ構造の鍵となっている (Fig. 1)。

一方、筆者らがフォルダマー創製の基盤としているのは、芳香族アミドの立体特性にある。筆者が所属していた東京大学薬学部（首藤紘一・現 名誉教授、影近弘之・現 東京医科歯科大学教授ら）では、合成レチノイド（ビタミンA）の医薬化学研究の過程で、ベンズアニリド等の芳香族二級アミドが結晶中及び各種溶液中において *trans* 型で存在しているのに対して、*N*-メチル化（一般的には *N*-アルキル化）した三級アミドが結晶中で *cis* 型をとり、溶液中でも *cis* 型を優先することを見出した (Fig. 2)。^{8,9)} 筆者は、*N*-アルキル化に基づく *cis* 型構造優

棚谷 綾

1998年東京大学大学院薬学系研究科博士課程（首藤紘一・現名誉教授）修了、米国イリノイ大学アーバナシャンペーン校化学科博士研究員（Jeffrey S. Moore教授）、神奈川大学工学部博士研究員（横澤 勉教授）、東京大学分子細胞生物学研究所助手（橋本祐一教授）を経てお茶の水女子大学基幹研究院准教授。専門は有機構造化学、医薬化学。

Fig. 4. Conformational Equilibrium and Crystal Structures of Pyrrole-containing *N*-Methylated Amides

優先性に関する研究は、これまで主にベンゼンやナフタレンなどの炭化水素系芳香族分子を中心に行われてきた。岡本 巖教授（昭和薬科大学）らは、ピリジン環を持つオリゴアミドが、酸の添加によって様々な立体構造を形成することを報告している。¹⁷⁾ 一方、5員環の複素芳香環を持つオリゴアミドの立体構造に関する知見はほとんど報告されていなかった。そこでピロール環を導入したオリゴアミドの立体構造を解析することとした。オリゴマーの合成に先立って、*N*-メチルベンズアニリドの一方のベンゼン環をピロール環に変えたアミド化合物の立体構造を解析した (Fig. 4)。¹⁸⁾ その結果、カルボニル側

のベンゼン環を *N*-メチルピロールに変えた化合物 **1** は *N*-メチルベンズアニリド同様、*cis* 型構造で存在していたのに対して、窒素原子上のベンゼン環をピロール環に変えた化合物 **2** では *cis* 型を優先するものの、その割合が減少することがわかった。同様の傾向は、ピロール環を導入したジアミド体 **3**, **4** やトリアミド体でもみられる。これらの化合物では、アミド結合に関して複数の幾何異性体が考えられるが、¹H NMR では2種類のコンフォーマーしか観測されず、いずれもメジャーコンフォーマーはアミド結合が *cis* 型となったものであり、マイナーコンフォーマーは窒素原子上にピロール環を持つアミド結

Fig. 5. Structures and CD Spectra of Pyrrole-containing Oligoamides

合だけが *trans* 型となったコンフォーマーであった。*N*-メチルアセトアニリドでは *N*-メチル基の存在により *N*-フェニル基がアミド平面からねじれることが *cis* 型優先性の要因とも考えられており,¹⁹⁾ より立体障害の少ないピロール環に変えることにより、その効果が減少しているためとも考えられる。一方で、マイナーコンフォーマーの割合は、モノマー、ダイマー、トリマーと分子が大きくなるにつれて小さくなることから、ピロール含有アミドの場合もオリゴマーとなることで、秩序だった折りたたみ構造を形成すると考え、光学活性側鎖を導入したピロール含有オリゴアミド **6-10** を合成した (Fig. 5)。オリゴアミド **6-10** は同じ光学活性な置換基を持つアミン **11** と異なり、CD 吸収を持ち、モノマーを除く **7-10** では 300 nm 付近に鎖長に比例して増加する強い正の CD 吸収を持つことから、ピロール含有オリゴアミドが秩序だった折りたたみ構造をとることが示された。ピロール含有オリゴアミドの場合、溶媒によって CD 強度が大きく異なり、特に、低極性溶媒中では動的な折りたたみ構造をとるのに対して、水溶液中では折りたたみ構造が不安定化されていると考えられ、*N*-アルキル-*p*-ベンズアミドポリマーの場合とは異なる性質を持つことも明らかとなった。²⁰⁾

内部空間を拡張した芳香族オリゴアミド

らせんフォルダマーの中には、表面若しくは内部

空間において特異的な分子と相互作用するものが種々知られており、光学活性な分子と相互作用する場合には、らせんの巻きが一方向に偏る場合がある。特に、らせんの内部空間においては、そのサイズや分子形状によって特異的な分子を取り込むことが可能であり、特徴的な分子認識能や不斉識別能などの性質を持たせることができる。^{21,22)}

先に示した *N*-アルキル-*p*-ベンズアミドポリマー (Fig. 3) のらせん構造は、モノマー分子が 3 つで一巻きした構造を持ち、その内部空間は分子を取り込むには小さい。¹⁶⁾ そこで、より内部空間の大きなアミドオリゴマーの創製を試みた。分子設計においては、芳香族アミドの立体特性を基に、*p*-ベンズアミドオリゴマーに対して 1 つおきのアミド結合に *N*-アルキル基を導入することで、交互にトランス型アミドとシス型アミドを持つオリゴマーとなり、より大きな内部空間を持つらせん分子ができると予想した (Fig. 6).²³⁾

N-メチル基を交互に持つモノマー分子 **12a** は、溶液中では、溶媒によらず、予想したように二級アミドが *trans* 型、三級アミドが *cis* 型で存在していた。CD₂Cl₂ 中の温度可変 NMR の測定により、233 K でマイナーピークが観測され、ケミカルシフトの比較から、ニトロフェニル基側の三級アミドが *trans* 型となった (*trans, trans, cis*) 型であることがわ

Fig. 6. Structures of *N*-Methyl-*p*-benzamide Oligomers and Alternately *N*-Alkylated *p*-Benzamide Oligomers

かった。一方、**12a** の結晶構造を解析したところ、再結晶溶媒によって擬似結晶多形が得られ、それぞれ結晶中で異なる立体構造をとっていた。クロロベンゼン/ヘキサンから得られた結晶では、溶液中と同じ (*cis*, *trans*, *cis*) 型構造で存在していたが、塩化メチレン/ヘキサンから得られた結晶では、CD₂Cl₂ 中でマイナーコンフォマーであった (*trans*, *trans*, *cis*) 型で、また、DMSO-*d*₆ から得られた結晶では、すべてのアミド結合が *trans* 型の構造であった。この要因は、溶媒の極性や結晶中の分子間相互作用などの影響が関与していると考えている。一方、窒素原子上の置換基を *n*-プロピル基にしたモノマー分子 **12b** では、2 種類の溶媒 (クロロホルム/ヘキサン及び DMSO-*d*₆) から得られた結晶がいずれも予想した (*cis*, *trans*, *cis*) 型構造をとっており、窒素原子上の置換基をかさ高くすることで、溶媒や分子間相互作用などの影響を受け難くなり、アミドの立体特性に基づいた立体構造をとり易くなっていることが示唆された。

オリゴマーの溶解性も考慮し、窒素原子上の置換基として *n*-オクチル基 (Fig. 6, c シリーズ) 及び光学活性な置換基 (d シリーズ) を合成し、その UV/CD スペクトルを解析した。クロロホルム中の CD スペクトルでは、オリゴマーの鎖長が長くなるにつれて、CD シグナルの長波長シフトを伴って、強度が増し、特に、ペンタマー **14d** で著しい増加が観測された [Fig. 7(a)]。DMSO 中の CD スペク

Fig. 7. (a) CD and (b) UV Spectra of Alternately *N*-Alkylated *p*-Benzamide Oligomers **12d**, **13d**, and **14d**

The spectra of methyl 4-(4-nitrobenzoylamino)benzoate with a chiral *N*-substituent (**16**) is shown for comparison.

トルにおいても同様の傾向を示したが、クロロホルム中ほど、ペンタマー **14d** における著しい増加はみられなかった。一方、UV スペクトルは、鎖長が長くなるにつれて吸収極大が長波長シフトした [Fig. 7(b)]。同様に *n*-オクチル基を持つオリゴマーでもペンタマー **14c** までは長波長シフトがみられたが、ヘキサマー **15c** ではそれ以上の長波長シフ

Fig. 8. Calculated Structures of Alternately *N*-Methylated *p*-Benzamide Pentamer **15a**

Intramolecular hydrogen bonds are shown by gray circles.

トは起こらなかった。このような鎖長依存的な長波長シフトは *N*-アルキル-*p*-ベンズアミドのオリゴマーでは観測されず、本オリゴマーに特徴的な性質である。

CD スペクトルの鎖長及び温度依存性から、交互に *N*-アルキル化したオリゴアミドがらせん構造を形成していることが示唆されたが、オリゴマーの結晶構造を得ることができなかったため、計算化学により安定構造を算出した。モノマー **12a** の (*cis*, *trans*, *cis*) 型の結晶構造を基に、ペンタマー **15a** の構造最適化をした結果、オリゴマーがらせん構造を形成し、その際、二級アミド結合がらせんの上下で水素結合している構造が得られた (Fig. 8)。らせんを巻くにつれて、二級アミド結合の分子内水素結合により、ベンゼン環同士が近接することとなり、その芳香環-芳香環相互作用の結果、UV スペクトルの長波長シフトが起こったと考えられる。したがって、交互に *N*-アルキル化したオリゴアミドはすべて *N*-アルキル化したアミドオリゴマーと比べてより剛直ならせん構造をとっていると考えられる。計算により得られた結晶構造では、らせんの内径は直径が約 9 Å と、分子を取り込むには十分な大きさを有していた。現在、本オリゴマーの内部空間での分子認識能や不斉誘導等を詳細に検討している。

大環状キノリンアミドオリゴマーの合成

最後に、芳香族三級アミドの *cis* 型優先性を新たな環状化合物の合成に応用した例を紹介する。上述したように、Huc らは、キノリンの 2, 8 位を二級アミド結合で連結したオリゴマー [Fig. 9(a)] が安定ならせん構造を形成することを見出し、種々のユニークな構造や機能を持つらせん分子を構築し

Fig. 9. (a) Structure and Conformation of Quinoline Oligoamides, and (b) Isolation of Cyclic Oligomers as By-products of Polymerization

Fig. 10. (a) Schematic Illustration of Synthesis of Cyclized Oligomers, and (b) Structures of Designed Precursors

てきた。⁷⁾ Huc らは、8-アミノキノリン-2-カルボン酸誘導体からオリゴマー、ポリマーを合成する反応で、副生成物として環状トリマーや環状テトラマーが得られることを見出した [Fig. 9(b)].²⁴⁾ しかしながら、より大きな環構造を持つ環状オリゴマーは、本反応においても、また、二級アミドからなるオリゴマーの縮合反応においても得ることはできなかった。

筆者らは、Huc らとの共同研究により、環化前駆体であるオリゴマーの適当な位置に折れ曲がった *cis* 型アミド結合を導入することで、両端のアミノ基とカルボキシル基が近接し、環化反応が進行し易くなると考え、環状オリゴアミドの合成を試みた [Fig. 10(a)].²⁵⁾ アミド結合窒素原子上に導入する置換基としては、最終的に、すべて二級アミドの環状オリゴアミドへと導くために、容易に除去可能な 2,4-dimethoxybenzyl (DMB) 基を選択した [Fig.

Fig. 11. Synthetic Schemes of Cyclic Pentamer

10(b)].

まず、末端にアミノ基とカルボキシル基を持つキノリンアミドペンタマーのカルボキシル基側のアミド結合に DMB 基を導入した化合物の環化反応を行ったが、目的の環化体は得られなかった (Fig. 11). ついで、2つのアミド結合に DMB 基を導入したペンタマーを用いて同じ条件で反応を行ったところ、目的とする環化体が収率 45% で得られた. 両環化前駆体の合成中間体 (保護基のついたペンタマー) の結晶構造の比較から、DMB 基を 1 つ導入したペンタマーでは両末端が離れた構造をとっているのに対して、DMB 基を 2 つ導入したペンタマーでは同一方向に位置していることから、折れ曲がり構造の違いが反応性の差に反映されたと考えている. 環化体の DMB 基を除去することで、すべて二級アミドの環状ペンタマーを得ることができた.

環状ペンタマーの ^1H NMR スペクトルは室温では激しくブロードしており、 CDCl_3 中、273 K 以下でシャープなシグナルとなり、5つの芳香環及びアミドプロトンがすべて非等価に観測された. 環状ペンタマーの結晶構造では、5つの二級アミド結合のうち、1つのアミド結合が *cis* 型構造をとり、全体として 8 の字型のキラルな構造をとっていた (Fig. 12). 興味深いことに、環構造の中で、同じ巻き方向の 2 つの短いらせん構造が存在しており、キラルな構造となっていた. らせん構造は、環状トリマーや環状テトラマーのような小さい環構造では見ることができない. 今後、同様の手法で、より大きな環構造を持つオリゴアミドを合成し、環状のらせん分子の構造特性や機能を明らかにしていきたいと考えている.

Fig. 12. Crystal Structure of Cyclic Pentamer

おわりに

以上のように、本稿では芳香族アミドの立体特性を活かした、らせん状及び環状フォルダマーの創製に関する研究を紹介した. *N*-アルキル化芳香族アミドの *cis* 型優先性は一般性を持った性質であり、また、ユニークな構造を持つフォルダマーの骨格としても、またフォルダマー構築の部品としても有用であると言える.

フォルダマーに関する研究は、Moore らの総説でも述べられているように、「フォルダマー構造をとる新規なオリゴマーの創製研究」と「フォルダマー構造をとることによって機能を持つ分子の研究」に分類できる. フォルダマー分子の機能化は、情報メモリ、遺伝子治療のためのデリバリーなど、多岐にわたる. しかしながら、現実問題として、機能化のために、どのように精密に分子設計し、合成できたとしても、目論んだ機能と、実際に合成した分子が持つ機能とは隔たりがあることが多い. そうはいつても、自然界が進化の過程で、低分子から始まりさらに様々なマクロな構造体においても「folding する」ことで機能を持たせるに至った事実以上に、フォルダマーの持つ構造的な美しさには強く魅かれるものがあり、それが研究を続けていく要因となっ

ていることは否めない。

謝辞 筆者らの芳香族アミドの研究は、東京大学・首藤紘一名誉教授、東京医科歯科大学・影近弘之教授の指導の下開始し、多くの研究は、東邦大学薬学部東屋 功教授、千葉大学・榊飛雄真准教授との共同研究として行われたものである。また、博士研究員としてフォルダマー研究に携わるきっかけを頂いた米国 Illinois 大学 Urbana-Champaign 校・Jeffrey S. Moore 教授、神奈川大学・横澤 勉教授並びに、フォルダマーに関する共同研究により多くの学生派遣を受け入れて頂いた Bordeaux 大学・Ivan Huc 教授（現・Ludwig-Maximilians 大学 München 校）に感謝いたします。本稿で紹介した研究は工藤まゆみ博士（現・群馬工業高等専門学校、オリゴウレア）、東條有希子修士（ピロールアミド）、漆原 紅博士（交互アルキル化アミド、大環状オリゴアミド）を始めとする研究室に在籍した大学院生、学部学生の努力の賜であり、心より感謝いたします。なお、本研究は、科学技術振興機構さがけ研究、日本学術振興会科研費、三菱化学研究奨励基金、旭硝子財団研究助成、住友財団基礎科学研究助成の支援の下で行われたものであり、ここに深く感謝いたします。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Gellman S. H., *Acc. Chem. Res.*, **31**, 173–180 (1998).
- 2) *Chem. Eng. News*, **77**(30), 41–44 (1999).
- 3) Hill D. J., Mio M. J., Prince R. B., Hughes T. S., Moore J. S., *Chem. Rev.*, **101**, 3893–4012 (2001).
- 4) Tomasini C., Huc I., Aitken D. J., Fülöp F., *Eur. J. Org. Chem.*, 3408–3409 (2013).
- 5) Guichard G., Huc I., *Chem. Commun.*, **47**, 5933–5941 (2011).
- 6) Huc I., *Eur. J. Org. Chem.*, 17–29 (2004).
- 7) Jiang H., Léger J.-M., Huc I., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3448–3449 (2003).
- 8) Kagechika H., Himi T., Kawachi E., Hashimoto Y., Shudo K., *J. Med. Chem.*, **32**, 2292–2296 (1989).
- 9) Itai A., Toriumi Y., Saito S., Kagechika H., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10649–10650 (1992).
- 10) Tanatani A., Yamaguchi K., Azumaya I., Fukutomi R., Shudo K., Kagechika H., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6433–6442 (1998).
- 11) Yamaguchi K., Matsumura G., Kagechika H., Azumaya I., Ito Y., Itai A., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5474–5475 (1991).
- 12) Tanatani A., Kagechika H., Azumaya I., Fukutomi R., Ito Y., Yamaguchi K., Shudo K., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4425–4428 (1997).
- 13) Tanatani A., Azumaya I., Kagechika H., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **58**, 556–567 (2000).
- 14) Yokozawa T., Asai T., Sugi R., Ishigooka S., Hiraoka S., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8313–8314 (2000).
- 15) Kobayashi N., Muranaka A., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **64**, 735–743 (2006).
- 16) Tanatani A., Yokoyama A., Azumaya I., Takakura Y., Mitsui C., Shiro M., Uchiyama M., Muranaka A., Kobayashi N., Yokozawa, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8553–8561 (2005).
- 17) Okamoto I., Nabeta M., Hayakawa Y., Morita N., Takeya T., Masu H., Azumaya I., Tamura O., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1892–1893 (2007).
- 18) Tojo Y., Urushibara K., Yamamoto S., Mori H., Masu H., Kudo M., Hirano T., Azumaya I., Kagechika H., Tanatani A., *J. Org. Chem.*, **83**, 4606–4617 (2018).
- 19) Saito S., Toriumi Y., Tomioka N., Itai A., *J. Org. Chem.*, **60**, 4715–4720 (1995).
- 20) Mikami K., Tanatani A., Yokoyama A., Yokozawa T., *Macromolecules*, **42**, 3849–3851 (2009).
- 21) Tanatani A., Hughes T. S., Moore J. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 325–328 (2002).
- 22) Garric J., Leger J.-M., Huc I., *Chem. Eur. J.*, **13**, 8454–8462 (2007).
- 23) Urushibara K., Masu H., Mori H., Azumaya I., Hirano T., Kagechika H., Tanatani A., *J. Org. Chem.*, **83**, 14338–14349 (2018).
- 24) Jiang H., Léger J.-M., Guionneau P., Huc I., *Org. Lett.*, **6**, 2985–2988 (2004).
- 25) Urushibara K., Ferrand Y., Liu Z., Masu H., Pophristic V., Tanatani A., Huc I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 7888–7892 (2018).