

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23621

研究課題名(和文) 創薬化学を指向した三次元構造に対する効率的変換法の開発

研究課題名(英文) Development of Efficient Transformations for Three-Dimensional Structures Toward Medicinal Chemistry

研究代表者

金澤 純一郎 (Kanazawa, Junichiro)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任助教

研究者番号：60844636

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：創薬化学において重要な三次元化合物であるビスクロ[1.1.1]ペンタン(以下、BCP)について新たな合成法を開発した。

BCPの原料であり低沸点かつ不安定な[1.1.1]プロペランを、安定かつ多様な誘導体化が可能なBCP中間体に変換するシリルボウ素化反応を開発した。得られた中間体の変換反応を開発することで、幅広いBCP化合物が合成可能となった。

また、BCP誘導体の最も重要な前駆体である[1.1.1]プロペランの新たな調製法を開発した。本調製法は、高活性な有機金属試薬を必要とせず、幅広い溶媒中での[1.1.1]プロペランのオンデマンドな合成を初めて可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的独自性として、電荷シフト結合の切断・生成反応の制御により多様なビスクロ[1.1.1]ペンタン(以下、BCP)を供給する反応を開発した点が挙げられる。すなわち、高度に歪んだ電荷シフト結合に対して適切な反応系を設計することで、これまで合成困難であった幅広いBCP化合物の合成を可能にすると同時に、BCP誘導体の最も重要な前駆体のオンデマンド合成に成功した。本研究で得られた電荷シフト結合に関する知見を、幅広い三次元化合物に拡張することで、従来法では合成が困難であった三次元化合物の合成を可能にし、創薬化学・物質科学の新たな可能性を拓くことに貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed synthetic methods for bicyclo[1.1.1]pentane (BCP), which is an important three-dimensional scaffold in medicinal chemistry.

The developed silaboration enabled to convert [1.1.1]propellane, thermally and chemically labile precursor for BCPs, into a storable and versatile synthetic intermediate for BCP derivatives. We also described various conversions of the C-B/C-Si bonds on the BCP intermediate to give a wide range of BCP derivatives.

We also developed novel methodologies which enabled the first on-demand synthesis of [1.1.1]propellane in a wide range of solvents without the need for highly active organometallic reagents.

研究分野：有機合成化学

キーワード：創薬化学 三次元化合物 電荷シフト結合 ビシクロ[1.1.1]ペンタン [1.1.1]プロペラン シリルボウ素 シクロデキストリン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の創薬化学では、ベンゼン環に代表される sp^2 炭素を主とする平面構造から脱却し、毒性リスク回避や物性/代謝安定性などの点で優れた sp^3 炭素骨格からなる三次元化合物が求められている。その中でも、ビシクロ[1.1.1]ペンタン (以下、BCP) は、ベンゼン環の生物学的等価体として、また最少ビシクロ化合物として近年特に注目されている三次元化合物である。しかしながら、BCP は高度に歪んだ多環構造を有するため、その合成化学は一般に困難を伴い、入手・利用可能な BCP 誘導体は限られている。創薬化学のケミカルスペースの拡張のために、これまで合成困難であった BCP 化合物群の供給を可能にする新たな合成法の確立が求められていた。

2. 研究の目的

初年度は、BCP の原料であり低沸点かつ不安定な [1.1.1]プロペランを、安定かつ多様な誘導体化が可能な BCP 化合物に変換することを研究の目的に設定した。

また次年度は、穏和な条件において幅広い溶媒中での [1.1.1]プロペランのオンデマンドな合成を研究の目的に設定した。

3. 研究の方法

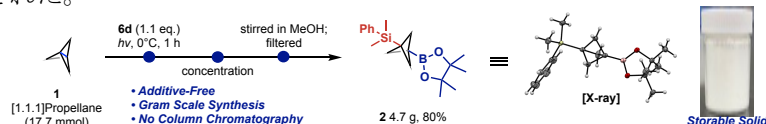
初年度は、[1.1.1]プロペランをホウ素・ケイ素官能基を有する非対称二置換 BCP に変換するために、[1.1.1]プロペランに対するシリルホウ素化反応の開発を目指すこととした。簡便な合成・精製操作で、長期保存可能で取り扱いが容易なホウ素・ケイ素官能基化された BCP 誘導体を合成できる反応の開発を検討した。さらに、生成物に対する変換反応を開発することで、幅広い三次元化合物群の提供を可能にすることを目指して研究を遂行した。

次年度は、[1.1.1]プロペランの前駆体としてジヨード BCP に着目し、[1.1.1]プロペランの新たな調製法の開発を目指した。具体的には、光に対して反応性があるジヨード BCP を安定化する手法の開発、穏和な脱ヨウ素化反応を開発することで、幅広い溶媒中でオンデマンドに [1.1.1]プロペランを調製することを目指して検討を行なった。

4. 研究成果

(1) [1.1.1]プロペランに対するシリルホウ素化反応の開発¹⁾

[1.1.1]プロペランの中央の結合は、共有結合とイオン結合の双方の性質を帯びた電荷シフト結合として知られている。その歪みエネルギーを解消する形で、[1.1.1]プロペランは様々な活性種と反応することが知られている。しかしながら、[1.1.1]プロペランの電荷シフト結合への Het-Het' 試薬 (Het/Het'=B, Si, Sn) の付加反応についてはほとんど報告例がなかった。そこで、様々な Het-Het' 試薬と [1.1.1]プロペランの反応性を網羅的に調べたところ、市販試薬である $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$ (pin = pinacolato) を用いた条件において、目的物 **2** が合成できることを見出した。反応条件を検討した結果、シリルホウ素化反応で一般的に必要な添加剤を加えることなく、目的物を高収率で与える最適条件を得た。本反応はグラムスケールで実施することができ、カラムクロマトグラフィーを用いない簡単な精製 (濃縮/MeOH で攪拌/ろ過) で、高純度の **2** を合成することができた (4.7 g, 単離収率 80%)。生成物 **2** の構造は単結晶 X 線回折法で確認しており、5 °C で少なくとも 2 カ月間分解することなく保存することが可能である。なお、実験と計算化学による反応機構の解析の結果、本反応はラジカル連鎖機構で反応が進行することが示唆された。

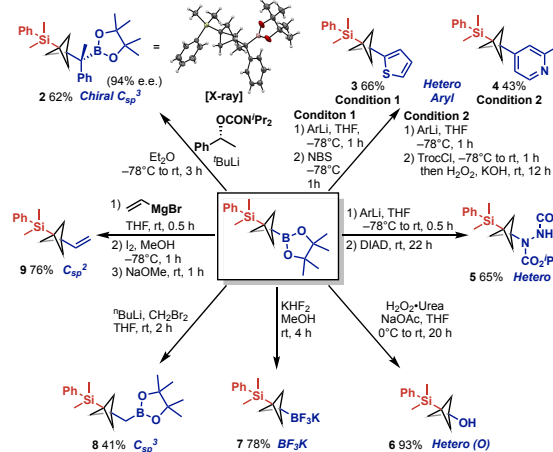


次に、生成物 **2** の合成化学的有用性を検討するために、ホウ素・ケイ素官能基の変換を実施した。ホウ素官能基の変換に関しては、分子内転位反応によるキラルな Csp^3 ユニットの立体特異的な導入や種々のヘテロ環の導入をはじめとして、様々な変換が可能であることを見出した。さらに、嵩高い BCP の橋頭位における鈴木-宮浦カップリング反応を可能にする新たな反応条件を見出し、分子間カップリング反応を実現した。最適化した反応条件では、幅広い電子供与性/求引性官能基を持つ芳香環に適用可能であり、分子内転位反応の適用範囲外の基質を含む広範囲の芳香環を導入することが可能になった。

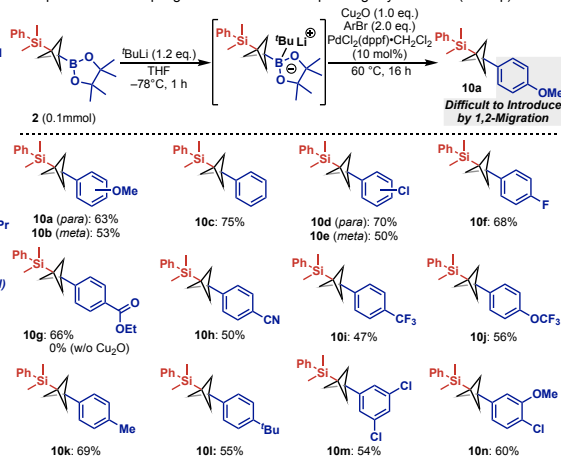
ケイ素官能基の変換に関しては、合成化学的に有用な官能基である第三級アルコールへの変換を検討した。化合物 **10d** の嵩高い橋頭位における C-Si 結合は、標準的な Tamao-Fleming 酸化条件で、骨格転位を伴うことなく C-O 結合に変換可能であった。酸化生成物 **12** は、生理活性化合物の BCP アナログ **13** の部分構造として利用することが可能であり、芳香環が連続し

た平面構造であるビアリールオキシ骨格の新たな生物学的等価体としての利用が期待される。

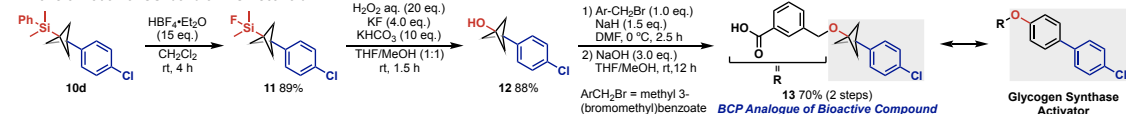
A Transformation of CB bond on BCP scaffold



B Scope of Cross-Coupling Reaction with Corresponding Aryl Bromide (2.0 eq.)



C Transformation of CSI bond on BCP scaffold

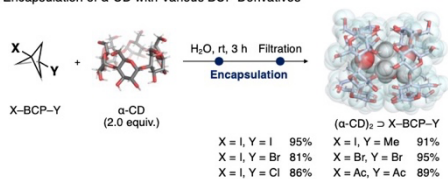


以上、BCP の原料であり低沸点かつ不安定な [1.1.1]プロペランを、安定かつ多様な誘導体化が可能な BCP 中間体に変換するシリルホウ素化反応を開発した。さらに、得られた中間体の変換反応を開発することで、生理活性物質の誘導体を含む幅広い BCP 化合物が合成可能となった。

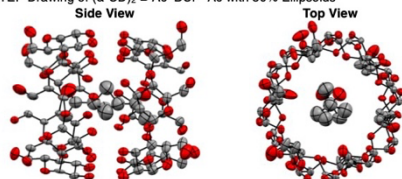
(2) [1.1.1]プロペランのオンデマンドな調製法の開発 2)

次に、BCP 誘導体の最も重要な前駆体である [1.1.1]プロペランの新たな調製法の開発に取り組んだ。具体的には、1) ジョード BCP を 2 分子の α -シクロデキストリンで包接化 (カプセル化) することで、安定な試薬として取り扱うことを可能とし、2) 脱カプセル化と、それに続くジョード BCP の脱ヨウ素化反応による電荷シフト結合の生成反応を開発することで、穏和な条件下、幅広い溶媒中で [1.1.1]プロペランをオンデマンドに調製することに成功した。これまで、低沸点かつ高度に歪んだ電荷シフト結合に由来する高い反応性を持つ [1.1.1]プロペランの調製法は限定的であった。従来法は、高活性な有機金属試薬が必要であり、ジエチルエーテルなどの限定された溶媒中でのみ調製可能である点に大きな課題を残していた。今回開発した調製法は、有機金属試薬を必要とせず、プロトン性/非プロトン性/極性/非極性と幅広い溶媒中での [1.1.1]プロペランのオンデマンドな合成を初めて可能にした。さらに、2 分子の α -シクロデキストリンによるカプセル化は、様々な BCP 化合物に対して適用可能であり、揮発性/昇華性/反応性がある BCP 化合物を安定で取り扱い易い粉末試薬として使用することを可能にした。

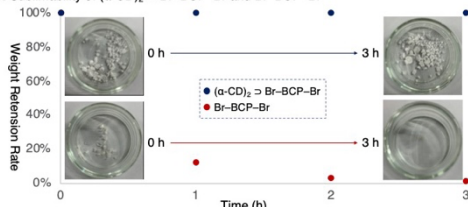
A. Encapsulation of α -CD with Various BCP Derivatives



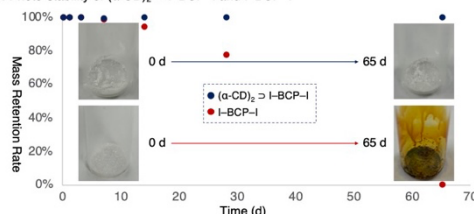
B. ORTEP Drawing of (α -CD)₂ > Ac-BCP-Ac with 50% Ellipsoids



C. Sublimability of (α -CD)₂ > Br-BCP-Br and Br-BCP-Br



D. Photo-stability of (α -CD)₂ > I-BCP-I and I-BCP-I



E. Release of I-BCP-I from the α -CD Capsule and Preparation of [1.1.1]Propellane



UV Method				PBu ₃ Method			
NMR Yield (%)	Solvent	Dielectric Constant (20°C)	Boiling Point (°C)	GC Yield (%)	Solvent	Dielectric Constant (20°C)	Boiling Point (°C)
95	Hexane	1.89	69	91	THF	7.60	66
89	toluene	2.38 (25°C)	111	93	MeOH	32.6 (25°C)	65
90	^t BuOMe	2.6	54	95	CHCl ₃	4.81	61
93	CPME	4.76 (25°C)	106	85	MeCN	37.5	82

以上、本研究で開発した新たな反応は、これまで合成困難であった三次元化合物群の供給を可能にし、創薬化学の発展に寄与することが期待される。

<参考文献>

- 1) M. Kondo, J. Kanazawa,* T. Ichikawa, T. Shimokawa, Y. Nagashima, K. Miyamoto, and M. Uchiyama* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1970–1974.
- 2) T. Matsunaga, J. Kanazawa,* T. Ichikawa, M. Harada, Y. Nishiyama, N. T. Duong, T. Matsumoto, K. Miyamoto,* and M. Uchiyama* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *60*, 2578–2582.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kondo Masaki, Kanazawa Junichiro, Ichikawa Tomohiro, Shimokawa Takumi, Nagashima Yuki, Miyamoto Kazunori, Uchiyama Masanobu	4. 巻 59
2. 論文標題 Silaboration of [1.1.1]Propellane: A Storable Feedstock for Bicyclo[1.1.1]pentane Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1970 ~ 1974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201909655	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 I. Fujii, M. Hashimoto, K. Konishi, A. Unezawa, H. Sakuraba, K. Suzuki, H. Tsushima, M. Iwasaki, S. Yoshida, A. Kudo, R. Fujita, A. Hichiwa, K. Saito, T. Asano, J. Ishikawa, D. Wakana, Y. Goda, A. Watanabe, M. Watanabe, Y. Masumoto, J. Kanazawa, H. Sato, M. Uchiyama	4. 巻 59
2. 論文標題 Shimalactone Biosynthesis Involves Spontaneous Double Bicyclo Ring Formation with 8 6 Electrocyclization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 8464 ~ 8470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202001024	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 Watanabe Yuichiro, Takagi Taisei, Miyamoto Kazunori, Kanazawa Junichiro, Uchiyama Masanobu	4. 巻 22
2. 論文標題 Shelf-Stable (E)- and (Z)-Vinyl- 3-chlorane: A Stereospecific Hyper-vinylating Agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3469 ~ 3473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00924	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 Sato Daisuke, Watanabe Yuichiro, Noguchi Keiichi, Kanazawa Junichiro, Miyamoto Kazunori, Uchiyama Masanobu, Saito Akio	4. 巻 -
2. 論文標題 BF3-Catalyzed Skeletal Rearrangement of 7-En-2-ynones to endo-Type Cyclic Dienes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00949	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 Miura Yusuke, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Osawa Taisei, Yoshimura Fumihiko, Kanazawa Junichiro, Uchiyama Masanobu, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthetic Studies on Pactamycin: A Synthesis of Johnson's Intermediate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3515 ~ 3518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00959	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 Okamura Toshitaka, Koyamada Kenta, Kanazawa Junichiro, Miyamoto Kazunori, Iwabuchi Yoshiharu, Uchiyama Masanobu, Kanoh Naoki	4. 巻 86
2. 論文標題 Synthetic Access to gem-Difluoropropargyl Vinyl Ethers and Their Application to Propargyl Claisen Rearrangement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1911 ~ 1924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01777	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 Sato Hajime, Hashishin Takahiro, Kanazawa Junichiro, Miyamoto Kazunori, Uchiyama Masanobu	4. 巻 142
2. 論文標題 DFT Study of a Missing Piece in Brasilane-Type Structure Biosynthesis: An Unusual Skeletal Rearrangement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19830 ~ 19834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c09616	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 Jiang Yulu, Ozaki Taro, Harada Mei, Miyasaka Tadachika, Sato Hajime, Miyamoto Kazunori, Kanazawa Junichiro, Liu Chengwei, Maruyama Jun ichi, Adachi Masaatsu, Nakazaki Atsuo, Nishikawa Toshio, Uchiyama Masanobu, Minami Atsushi, Oikawa Hideaki	4. 巻 59
2. 論文標題 Biosynthesis of Indole Diterpene Lolitrems: Radical Induced Cyclization of an Epoxyalcohol Affording a Characteristic Lolitremane Skeleton	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 17996 ~ 18002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202007280	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 Watanabe Ayumi, Koyamada Kenta, Miyamoto Kazunori, Kanazawa Junichiro, Uchiyama Masanobu	4. 巻 24
2. 論文標題 Decarboxylative Bromination of Sterically Hindered Carboxylic Acids with Hypervalent Iodine(III) Reagents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 1328 ~ 1334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.0c00130	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 Watanabe Mamoru, Kanazawa Junichiro, Hamamura Tomofumi, Shimokawa Takumi, Miyamoto Kazunori, Hibino Mitsuhiro, Nakura Kensuke, Inatomi Yuu, Kitazawa Yu, Uchiyama Masanobu	4. 巻 2
2. 論文標題 Boron-vertex modification of carba-closo-dodecaborate for high-performance magnesium-ion battery electrolyte	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials Advances	6. 最初と最後の頁 937 ~ 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0MA00925C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsunaga Tadafumi, Kanazawa Junichiro, Ichikawa Tomohiro, Harada Mei, Nishiyama Yusuke, Duong Nghia Tuan, Matsumoto Takashi, Miyamoto Kazunori, Uchiyama Masanobu	4. 巻 60
2. 論文標題 Cyclodextrin Encapsulation of Bicyclo[1.1.1]pentane Derivatives: A Storable Feedstock for Preparation of [1.1.1]Propellane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 2578 ~ 2582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202014997	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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 金澤純一朗、内山真伸
2. 発表標題 非対称二置換ビスクロ[1.1.1]ペンタン：電荷シフト結合に対するラジカル多成分反応の開発
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金澤純一朗、内山真伸
2. 発表標題 非対称二置換ピシクロ[1.1.1]ペンタンの合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部衛、北沢裕、宮本和範、金澤純一朗、内山真伸
2. 発表標題 カルボランアニオンを基盤とした新規骨格を有する弱配位性アニオン種の合成とその性能評価
3. 学会等名 第45回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉井竜也、金澤純一朗、内山真伸、木村睦、北沢裕
2. 発表標題 カルボランアニオンによる新奇集合体の創製と機能創出
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019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
---------	---------