

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15218

研究課題名(和文) 遷移金属触媒的C-H官能基化を基盤とするキュバン修飾法の開発とその医薬化学的応用

研究課題名(英文) Transition-metal catalyzed C-H functionalization of cubane and its application to medicinal chemistry

研究代表者

長澤 翔太 (Nagasawa, Shota)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：50846425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ベンゼン環の生物学的等価体として知られる立方体型炭化水素キュバンについて、そのC-H結合を遷移金属触媒的に官能基化するための方法論の開発を行った。開発した手法を用いて医薬品に頻出する芳香族構造単位のキュバンアナログの合成ならびに反応性評価を行い、新たな生物学的等価体への適用可能性について調査した。得られた成果を以下に示す。

1. パラジウム触媒を用いるキュバンC-Hアセトキシ化反応を開発した。開発した手法を用いてアセチルサリチル酸ならびにジヒドロクマリンのキュバンアナログを合成できることを示した。
2. ラジカル的キュバンC-Hアルキル化反応を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベンゼン環の生物学的等価体としてその医薬化学的応用可能性が期待されている立方体型炭化水素キュバンは、その特異な構造に由来して自在な官能基化が困難であり、当該研究の進展が妨げられていた。本研究では、これまでのキュバンの官能基化の方法論とは異なる遷移金属触媒的C-H結合が適用可能であることを初めて示した。また、開発した手法を用いて医薬品に頻出する芳香族構造単位への誘導を達成することで、その生物学的等価体としての活用可能性を検討する端緒を開いた。本研究成果は、低分子医薬品の分子デザインを行う上での新たな指針を科学者に提供するものである。これは医薬化学の発展に直接的に寄与する。

研究成果の概要(英文)：We have developed a methodology for transition metal-catalyzed functionalization of C-H bonds in cubic hydrocarbon cubanes, known as bioisosteres of benzene rings. By using the developed method, we synthesized and evaluated the reactivity of cubane analogues of aromatic structural units that are frequently appeared in pharmaceuticals, and investigated the applicability to new bioisosteres. The results obtained are shown below.

1. A palladium-catalyzed cubane C-H acetoxylation reaction was developed. Cubane analogues of acetylsalicylic acid and dihydrocoumarin could be synthesized by using the developed method.
2. A radical cubane C-H alkylation reaction was discovered.

研究分野：有機合成化学

キーワード：生物学的等価体 cage型炭化水素 C-H官能基化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

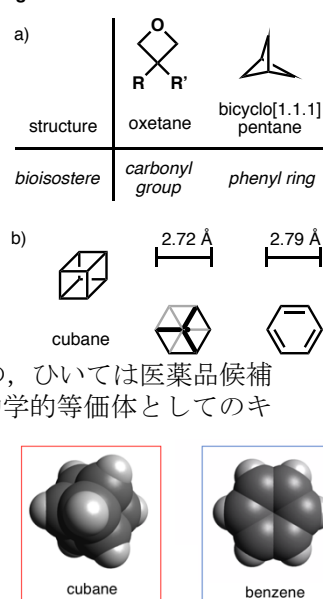
## 1. 研究開始当初の背景

近年の医薬品開発の現場において、ベンゼン環のような  $sp^2$  炭素を多く含む医薬品候補分子の抱える問題点が指摘されている。平面性が高いことに起因する物性の問題（溶解性など）、代謝耐性の問題、そして網羅可能なケミカルスペースの狭さがその具体例として挙げられている。このことから最近では、 $sp^3$  炭素を多く含む（≒三次元的な）、元の構造と生物学的に同様の役割を果たす部分構造（生物学的等価体, Fig.1a) への置き換えにより、それらの諸問題を回避しようとする試みがなされている (Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514.)。

立方体の炭素骨格を持つ分子式  $C_8H_8$  の炭化水素であるキュバンも、その構造的類似性 (Fig.1b) に着目したベンゼン環の生物学的等価体としての活用可能性が提唱・実証されている (Williams, C. M. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3580.)。

ベンゼン環単位は医薬分子そのもの、ひいては医薬品候補となりうる天然有機化合物にも遍く存在する構造単位であるため、生物学的等価体としてのキュバンの持つポテンシャルの大きさについては論を俟たない。またキュバン C-H 結合を置換することで、置換基の向きが「制御」された三次元構造を構築することができ、これはケミカルスペースの拡張に直接的に寄与する。これらの特性を最大限に引き出すためには、キュバンを自在に修飾する有機合成化学的方法論、特に「特定の位置に多様な官能基を導入する」精密修飾の手法の開発が必須である。しかし、そのような手法は未だ数少なく、「自在な」官能基化には程遠いのが現状である。したがって、多官能基化キュバンの合成例は限定的であり、その性質はほとんど解明されていない。特にそれらの生物学的等価体としての医薬化学的応用の可能性に関しては全くの未解明である。

Fig.1: Biososteres



## 2. 研究の目的

本研究では、キュバンの医薬化学的応用可能性を開拓するための基盤技術として、その自在官能基化手法を開発する。特に、キュバンの C-H 結合を直截的に変換可能な方法論として、遷移金属触媒的な C-H 結合の活性化を介した方法論に着目し、その適用性を探索する。これにより、未踏の化合物群である多官能基化キュバンを自在に得るための有機合成化学的学術基盤を創成する。

また、官能基化によって得られたキュバンの機能性分子としての応用可能性の探索も行う。具体的には、ヘテロ原子導入手法を応用することで、薬学的に重要な縮環型（複素環）化合物のキュバンアナログの合成も行い、それらの物性・反応性に関して精査する。

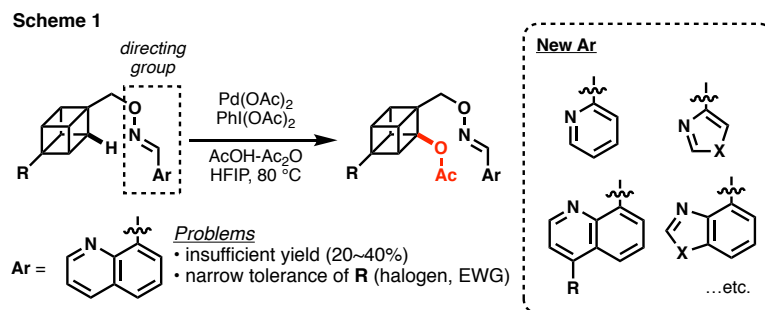
## 3. 研究の方法

本研究のサブテーマとして以下の3つを設定し、(1), (2) については同時進行にて進める。

- (1) キュバン C-H 結合の効率的な直截的変換を可能にする配向基の探索
- (2) 分子内 C-H 官能基化反応によるキュバン縮環型化合物群の合成検討
- (3) 合成した化合物群の生物学的等価体としての適用可能性の評価

## (1) キュバン C-H 結合の効率的な直截的変換を可能にする配向基の探索 (Scheme 1)

申請者はこれまで、オキシム型配向基を用いるキュバンの C-H 酸素官能基化（アセトキシ化）が可能であることを見出している。本反応は遷移金属触媒的な「C-H 結合活性化」を経てキュバンの官能基化を行う現時点で唯一の例であるが、その適用性、効率性は十分ではなく、真に合成化学的に有用な条件を開発することには先述のように学術

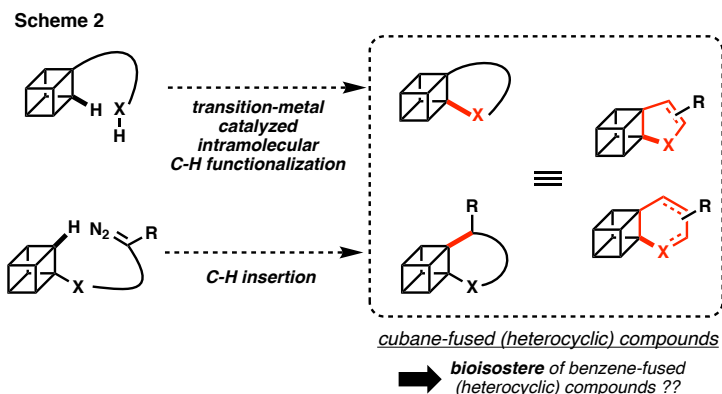


的挑戦がある。この配向基を用いるキュバン官能基化をより広く展開するために、本アセトキシ化反応を高効率に進行させ得る配向基の精査を行い問題の解決を図る。具体的には各種配位性官能基を有する芳香族複素環からなる配向基を網羅的に検討し、最適な配向基を探索、あるいは創生する。得られた配向基を用いて、アセトキシ化以外の官能基化にも取り組む。もしこれらの検討が良好な結果を与えない場合、芳香族複素環に限らない様々な種類の配向基を検討する。

## (2) 分子内 C-H 官能基化反応によるキュバン縮環型化合物群の合成検討 (Scheme 2)

## 【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

キュバンがベンゼン環の生物学的等価体として提唱・実証されている事実を拡張すると、「キュバン縮環化合物」は、生物活性分子に頻出する構造単位であるインドール、キノリン、ベンゾフラン (あるいはその還元体) に代表される各種縮環型 (複素環) 化合物の生物学的等価体としての可能性を考えることができる。しかし、そのような化合物の合成例はなく、したがってその生物学的等価体としての可能性は追求されていない。申請者は 1. で述べた遷移金属触媒的な



C-H 活性化を経る官能基化反応を分子内反応に展開することで、そのような新規化合物群の創生が可能になると考えた。すなわち、遷移金属触媒的な分子内 C-H 窒素化・酸素化による複素環形成反応をキュバンに適用し、これら化合物群の合成可能性を検討する。加えて、C-H 挿入反応による分子内 C-C 結合の形成を通じた環形成による合成可能性も検討する。キュバン骨格に対するジアゾカルボニル化合物の Rh(II) 触媒的 C-H 挿入反応は前例が存在するが、収率は 3 割程度と低く、またその適用性の狭さが指摘されている (Williams, C. M. *et al. Org. Bioorg. Chem.* 2019, 17, 1067.). 本研究では、基質のデザイン、反応条件の検討を網羅的に行うことで、効率的に反応を進行させるために必要な要件を実験的に探索する。

## (3) 合成した化合物群の生物学的等価体としての適用可能性の評価

(1), (2) で得られたキュバン誘導体について、酸・塩基、熱、光などに対する安定性・反応性を精査する。また、ベンゼン環親化合物との物性比較 (脂溶性など) も行う。研究期間内で可能であれば、既存の医薬品のキュバンアナログ合成を行い、薬理活性比較を行う。

## 4. 研究成果

## (1) キュバン C-H 結合の効率的な直截的変換を可能にする配向基の探索

先に見出していたオキシム型配向基を用いるキュバン C-H アセトキシ化反応について、官能基許容性を検証し、キュバン上の電子求引基の存在が効率的な反応の進行に重要であることを明らかにした。また、合成したアセトキシ化キュバンを用いて医薬品において重要であるアセチルサリチル酸単位、ならびにジヒドロクマリン単位のキュバンアナログの合成に成功した。以上の成果を学術論文として報告した (*Org. Lett.* 2021, 23, 8717)。

さらなる効率性の向上を目指し、新たな配向基の探索を行った。先述の異なる芳香族複素環を用いる戦略では現行の配向基以上の効率性を得ることはできなかった。そこで、オキシム型に限らない配向基を種々検討したところ、アミド型配向基において、オキシム型と同等あるいはそれ以上の効率性で C-H アセトキシ化反応が進行することを見出した。アミド型配向基は、強塩基によるキュバンのオルトメタル化による C-H 官能基化の配向基として用いられているが、その新たな利用法の発見に成功した。

## (2) 分子内 C-H 官能基化反応によるキュバン縮環型化合物群の合成検討

研究計画に示した分子内 C-H 官能基化反応について、C-H 挿入反応による C-N 結合形成反応をベースに検討を開始した。種々のナイトレン前駆体並びに触媒を検討したものの、全ての検討において反応そのものが進行しない、あるいは系中が複雑化するのみで、C-N 結合を生成した化合物を得ることはできなかった。

## (3) ラジカル的キュバン C-H 官能基化反応の発見と展開

(2) における検討で得られた結果に鑑み方針を変更し、異なる形式の反応としてラジカル反応の適用により C-H 結合の官能基化を行うこととした。その結果、水素移動触媒によるキュバン C-H 結合からの水素引き抜きが可能であることを発見し、これを用いた C-H アルキル化反応を開発した (論文準備中)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Shota Nagasawa, Masaki Hosaka, Yoshiharu Iwabuchi	4. 巻 23
2. 論文標題 ortho-C-H Acetoxylation of Cubane Enabling Access to Cubane Analogues of Pharmaceutically Relevant Scaffolds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8717-8721
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.1c03144	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 保坂正樹、長澤翔太、岩淵好治
2. 発表標題 キュバンC-Hアセトキシ化反応の開発と応用
3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 保坂正樹、長澤翔太、岩淵好治
2. 発表標題 キュバンC-Hアセトキシ化反応の開発と応用
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 保坂正樹、長澤翔太、岩淵好治
2. 発表標題 C-H活性化を介したキュバン骨格の新規アセトキシ化反応
3. 学会等名 第33回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 保坂正樹、長澤翔太、岩淵好治
2. 発表標題 C-H官能基化によるキュバン縮環型複素環化合物の合成研究
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原貴、長澤翔太、岩淵好治
2. 発表標題 キュバン異性化の置換基効果を利用した二置換クネアンの選択的合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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