

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23792

研究課題名(和文) 医薬開発への応用を企図したキュバンのラジカル的C-H結合官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Radical-initiated C-H functionalization of cubane for 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) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：当初の研究実施計画に記した方策であるラジカル的C-H官能基化については、所望の反応を進行させる適切な配向基ならびに条件を見つげ出すことができなかった。一方で、配向基を用いた遷移金属触媒による炭素-水素結合の官能基化反応をキュバンの官能基化に応用することで、アセトキシ基をキュバンに導入することに成功した。さらに、導入したアセトキシ基を足掛かりとして、医薬分子として重要な芳香環を含む骨格のキュバンアナログへの変換も達成した。以上の結果について、現在論文を執筆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物に遍在するC-H結合を直接変換する手法は世界中の研究者が鎬を削って研究を行っている分野であるが、キュバンのような「特殊系」における方法論はほとんど研究されておらず、特にC-H結合活性化を経るものは皆無である。この結果は、有機合成化学的に挑戦的とされる分子変換を、これまでとは異なるアプローチで達成したという学術的意義に加えて、未開拓ケミカルスペースへのアクセスを可能にし、これまで考えられなかった分子設計による新たな機能性分子・医薬品の創生を促すという社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：Unfortunately, an appropriate directing groups and conditions for radical-initiated C-H functionalization have not been found. On the other hand, introduction of an acetoxy group into cubane skeleton have been achieved by applying reaction conditions for transition-metal catalyzed C-H functionalization. Furthermore, the obtained acetoxyated compound could be converted into a cubane analog of pharmaceutically important aromatics. Preparation of manuscript including these result is underway.

研究分野：有機合成化学

キーワード：キュバン C-H官能基化 創薬化学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

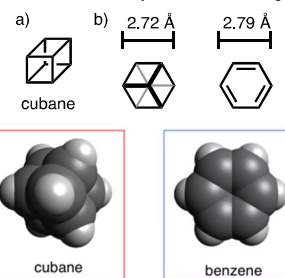
1. 研究開始当初の背景

近年医薬品開発の現場において、ベンゼン環のような sp^2 炭素を多く含む分子を軸とする従来の戦略が曲がり角に来ている。これは平面性が高いことによる、溶解性などの物性の問題に加え、網羅可能なケミカルスペースの狭さが理由として指摘されている。この現状を打破するために、最近では三次元的な広がりを持つ (sp^3 炭素を多く含む) 分子が新たな building block として注目されている。

キュバンは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 (Fig.1, a)。この化合物は主にその特異な構造に由来する様々な物性が研究されていたが、近年ではその構造的類似性 (Fig.1, b) 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されている。すなわち、医薬品の構造に含まれるベンゼン環単位をキュバンに置き換えた誘導体が、元の医薬品と同等あるいはそれ以上の活性を示すことが報告されている。これは先述した平面性の高い化合物の問題点を克服した結果とされており、近年ではキュバンを構造に含む医薬候補化合物がデザインされるようになった。

しかし、現在合成可能なキュバン誘導体はその置換様式が限定的であり、またキュバンを直接官能基化することも困難であるため、多様性に乏しいとされる。このことはキュバンを骨格に有する医薬候補分子の設計、合成におけるボトルネックとされ、自在な構造展開を阻んでいる。

Fig.1: Structure of cubane and its similarity with benzene ring



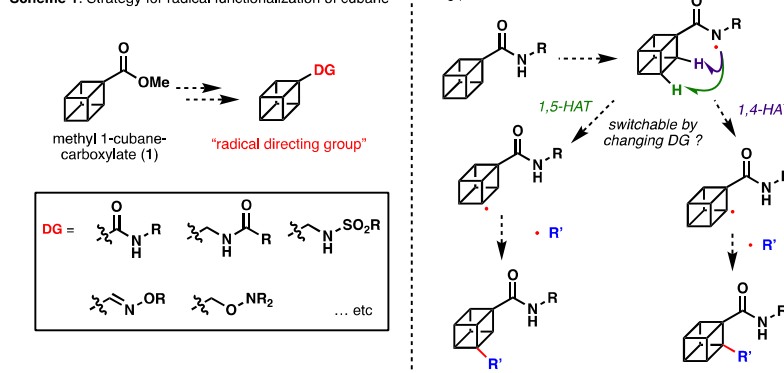
2. 研究の目的

キュバンの応用可能性を探る上で必須になる、自在官能基化を可能にする分子変換手法として、ラジカル的なキュバン C-H 結合官能基化法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

配向基を用いたキュバンのラジカル的官能基化を試みる。キュバンの Csp^3 -H 結合はすべて第三級 C-H 結合であるため、ここから水素ラジカルを引き抜くことで、キュビルラジカルの生成が可能と考えた。本発想を達成する方策の一つとして、分子内水素ラジカル引き抜き (intramolecular hydrogen

Scheme 1: Strategy for radical functionalization of cubane



atom transfer: HAT) を鍵とする反応をデザインした (Scheme 1)。容易に入手可能な methyl 1-cubane-carboxylate のメチルエステル単位を、ラジカル前駆体となりうる官能基 (以下「ラジカル性配向基」と記す) へと変換する。適切な条件下生じたラジカルにより、キュバン上の特定の位置から水素ラジカルが引き抜かれ生じると考えられるキュビルラジカルと、不飽和カルボニル化合物などのラジカルアクセプターとを反応させる。種々のラジカル性配向基とラジカル発生条件を網羅的に検討し、キュビルラジカルの生成に最適な条件の組み合わせを見出す。ラジカル性配向基のチューニングによって、可能な二つの HAT (1,4-HAT と 1,5-HAT) を切り替える手法の開発も視野に入れる。配向基によるキュビルラジカルの効率的・選択的な生成法、ならびにその反応性に関する知見は皆無に等しい。本研究ではそれらを実験化学的に探索・制御し、この手法がキュバンの官能基化に適用可能かどうかを明らかにする。

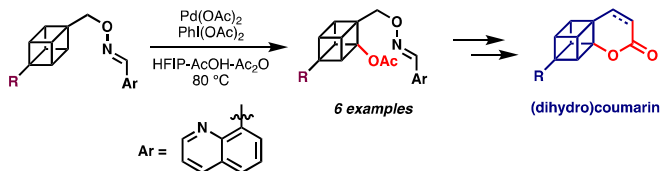
4. 研究成果

適切な酸化剤との組み合わせで、水素原子の引き抜きを可能にすることが知られている置換基 (配向基) を有するキュバン誘導体をいくつか合成した。しかしながら、その全てにおいてラジカル的反応が進行しない、もしくは系中が複雑化するのみであり、官能基化されたキュバンを得ることはできなかった。これは、配向基の設計、ならびにラジカル的条件の設定が不適切であったためと考えている。

一方で、当初の研究実施計画に記した方策とは異なるが、近年発展の著しい配向基を用いた遷移金属触媒による炭素-水素結合の官能基化反応をキュバンの官能基化に応用する検討も同時進行にて行った。その結果、特定の配向基を用いた場合にキュバンの C-H 結合を C-O 結合に変換可能であることが判明した。本変換は、収率に課題は残るものの、ある程度の官能基許容性をもって、位置選択的にキュバンの C-H 結合を C-OAc 結合へと変換できた。本結果は、既報のオルトメタル化反応を基軸とする既存のキュバン官能基化手法ではなしえなかった、アセトキシ基

をキュバンに導入することのできる初の手法である。さらに、導入したアセトキシ基を足掛かりとして、医薬分子として重要な芳香環を含む骨格のキュバンアナログへの変換も試みた。その結果、キュバン特有の反応性に悩まされながらも所望の変換を達成し、各種化合物を得ることができた (Scheme 2)。これら化合物の合成法を開拓することは、有機合成化学的に挑戦的とされる分子変換を達成するという意義に加えて、創薬化学の見地からは未開拓ケミカルスペースへのアクセスを可能にすることにつながる。以上に述べた本研究を通して得られた成果については現在論文を執筆中である。本年度は COVID-19 対応による研究活動の停滞ならびに学会そのもの中止などで叶わなかったが、来年度以降は本研究結果ならびにここから派生した結果についても学会発表を行っていく予定である。今後は新しく得られた化合物群について、量的供給の可能な手法を確立し、その基礎的な物性・化学的特性を検証し、キュバンの生物学的等価体としての応用可能性を検証する。

Scheme 2: C-H acetoxylation of cubane and further derivatization



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------