

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06976

研究課題名(和文) 4員環構造の構築と導入を指向した高反応性かつ高立体選択的触媒反応の開発

研究課題名(英文) Development of highly reactive and stereoselective catalytic reaction toward formation and introduction of 4 membered ring

研究代表者

重久 浩樹 (Shigehisa, Hiroki)

武蔵野大学・薬学部・講師

研究者番号：60612471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では新たな化合物の4員環構造を構築する手法を開発し、これにより創薬研究における有望なケミカルスペースを拡大した。特にオキセタンとアゼチジンの合成に焦点を当て、複数の新規4員環ビルディングブロックを合成することが可能となった。反応条件の最適化により、オキセタンの合成収率は初期の42%から90%まで向上している。また、キラルコバルト触媒を用いた立体制御の研究も進行中であり、これが成功すれば、医薬品の開発における光学活性化合物の合成に貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究による4員環構造の合成法の開発は、医薬品開発における新規化合物の探索と合成の効率化を可能にする。特に、高い収率でのオキセタン合成技術は、溶解性と代謝安定性を兼ね備えた化合物の設計に寄与し、創薬の選択肢を広げることが期待される。また、キラルコバルト触媒を使用した立体制御技術の進展は、光学活性化合物の合成に新たな道を開く可能性があり、これは創薬だけでなく、化学合成の基本的な理解を深める上でも大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：This research focuses on the development of new methodologies for constructing four-membered ring structures, expanding the promising chemical space for drug discovery. We primarily concentrated on synthesizing oxetanes and azetidines, achieving the capability to construct multiple novel four-membered ring building blocks. Through the optimization of reaction conditions, the yield of oxetane synthesis improved from an initial 42% to 90%. Additionally, we are pursuing research on stereoselective synthesis using chiral cobalt catalysts. If successful, this approach will contribute significantly to the synthesis of optically active compounds in pharmaceutical development, addressing a critical need for more efficient drug production processes.

研究分野：有機化学

キーワード：創薬化学 有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

見出されたヒット化合物から前臨床候補化合物に至るコスト削減や期間短縮は、新薬メーカーにとって重要な課題である。ヒット化合物に物性・薬物動態・安全性の問題があれば、その克服に多くの試験や期間が費やされる。そのため化合物ライブラリーには、創薬の出発点として相応しい物性・薬物動態・安全性の懸念が少ないものが求められる。2009年に化合物の3次元性つまり sp^3 性の重要性が報告された。平面構造 (sp^2) を持つ芳香環の数が多いほど、溶解性・脂溶性などの懸念が高まり、開発難易度が上がるというものである。具体的に芳香環の数は3以下と推奨されている。

化合物に sp^3 性をもたせると必然的にメチレン炭素などで分子を構築することになるが、次にヒドロキシ化といった代謝を受けやすくなることが課題となる。それを克服するために *gem*-ジメチル基へ置き換えることによって立体的に酵素反応を抑制することが可能なものの、結果的に水溶性低下をもたらすことになる。そこで現在注目されているのが「4員環構造」である。4員環環状エーテルのオキセタンは *gem*-ジメチル基の生物学的等価体であり、水溶性を増大させるとともに、5および6員環エーテルよりも優れた代謝安定性をもつ。オキセタンは他にもカルボニル基の生物化学的等価体としても知られ、 α 位の脱プロトン化や酵素による求核攻撃を抑えることができる。

このような創薬研究の潮流を鑑みると、有機合成化学の観点ではその歪んでいる4員環化合物をいかに効率的に合成するかが課題となる。これまでに Williamson のエーテル合成に代表される数々の構築法が知られているものの、その歪んだ構造のために5、6員環構築反応よりもかなり遅く、低収率になることが多い。一時的に4員環を構築したとしても予期せぬ開環反応が進行する可能性もある。仮に4員環ビルディングブロックを連結(カップリング)させる場合を想定しても、やはり4員環構造を破壊しない反応条件を選択しなければならない。

2. 研究の目的

本研究の目的は我々が以前見出した強力かつ位置選択的なアルケンの活性化法を応用して、「(A) 4員環構築反応」および「(B) キラルコバルト触媒を用いた4員環生成物の立体制御」まで実現することである。我々は「コバルト触媒」「2,4,6-トリメチル-N-フルオロピリジニウム塩 (Me_3NFPY)」「1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン」の三種を組み合わせることによって、アルケン部位からカチオン種を位置選択的に作り出し、同一分子内の官能基(水酸基、アミド、芳香環、チオエステル、カルバメート、ウレアなど)による求核反応が進行することを見出している。本反応系は中性条件のため官能基許容性に優れ、5および6員環だけでなく中員環構築も可能にする程の高い反応性を持つ。この独自の触媒反応系は海外グループの天然物合成研究等にも応用され、その利用価値が認められつつある。

さて、本計画の一つである4員環構築反応 (A) では、アルケンと求核性官能基を4員環形成する位置に配置した基質を用いる。求核性官能基として水酸基、カルバモイル基、チオール基 (もしくはその類縁官能基) を用いるとそれぞれ、オキセタン、アゼチジン、チエタンを構築することが可能となる。上記反応群を立体選択的の反応へと発展させれば、相当数の4員環化合物ライブラリーを構築することも可能であり、創薬において有望なケミカルスペースの創造につながる。

3. 研究の方法

一般的に4員環構築は進行しにくいいため、初期検討では既存の触媒反応条件を複数のアルケニルアルコールに適用してオキシタンが構築する基質を探索する。適切なアルケニルアルコールを特定したら、反応条件を最適化して収率向上を試みる。なお、これまでの研究によって本反応系では、触媒、試薬、溶媒のすべてが収率に大きく影響することがわかっている。その後に基質適用範囲を調査し、多くの新規4員環ビルディングブロック合成を目指す。オキシタン構築の後は、アゼチジン構築などへ移行する。

上記反応では一置換アルケンを用いると生成物に不斉炭素が生じる。医薬品における光学活性化合物の重要性を鑑みると、それら両反応系における立体制御が強く望まれる。我々は独自の反応機構にキラルコバルト触媒を用いることによってテトラヒドロフラン構造の不斉合成に成功している。このコンセプトを上記反応に適用すれば、4員環生成物の立体制御も十分に可能である。

4. 研究成果

(A) 4員環構築反応

我々はまずオキシタン構造の構築も試みた。原料は市販の 2-Indanone から 1 工程で合成し、反応条件の最適化を行った。その結果、初期条件だと収率 42%でオキシタンが得られ、最終的には収率が 80%まで改善することがわかった。フッ素化剤の対アニオンの種類も収率に影響を与え、 $\text{Me}_3\text{NFPY} \cdot \text{PF}_6$ では収率 90%まで向上した。シリルヒドリドは $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$ が安価に入手可能なためコストと収率の両面で最適と判断した。溶媒としてはトルエンなどの低極性溶媒よりも 4-Methyltetrahydropyran (MTHP) が優れていた。

続いて基質一般性を調査した。ホモアリルアルコールはアルデヒドもしくはケトンを亜鉛粉末と臭化メタリルで処理することによって合成した。各種ホモアリルアルコールに対して MHAT/RPC 反応を行ったところ多様なオキシタン含有化合物を合成することに成功した。高 Fsp_3 の観点で注目されているスピロ化合物を中心に合成している。ところが、適用可能なアルケンは一置換限定であり、一置換アルケンには適していないことが分かった。この点についてはカチオン性4価アルキルコバルト錯体からの環化の活性化障壁を DFT 計算で調査し、一置換アルケンの由来の方が二置換アルケンに比べて約 7 kcal/mol 高くなることが分かった。

原料としてホモアリルスルホニルアミドを用い、かつ、窒素上の保護基をトシル基にすることでアゼチジン合成も可能であった。反応溶媒はジクロロメタンやトルエンが良好な収率を与え、オキシタン合成とは異なる最適溶媒だった。基質一般性の観点だと一置換アルケンに適用できないことがオキシタン合成と共通した課題である。様々な還元的条件を用いることで数種類の生成物に対する脱トシル化反応が円滑に進行することも確認している。

(B) キラルコバルト触媒を用いた4員環生成物の立体制御

キラルコバルト触媒については既存のサレン配位子を用いることによってキラルな4員環の合成を試みた。過去に知られているキラルジアミンを導入した配位子を用いて種々の検討を行った結果、現在までに目的物を得ることはできていない。一置換アルケン由来の場合は前述したように高い活性化障壁に加えて、おそらく生成物の安定性にも不安が残る。今後は基質のデザインや量子化学計算なども駆使しながら引き続き不斉化を実現したいと考えている。

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 Ayami Osato, Takashi Fujihara, and Hiroki Shigehisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Constructing Four-Membered Heterocycles by Cycloisomerization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4101-4110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.2c06404	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3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大里 彩水、藤原 隆司、重久 浩樹
2. 発表標題 環化異性化反応による4員環複素環の構築法
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三枝鈴南子、重久浩樹
2. 発表標題 アルケニルチオエステルの八口環化反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 重久浩樹
2. 発表標題 MHAT/RPCを基盤にした複素環合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会（招待講演）
4. 発表年 2021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
---------	---------