

平成 29 年 5 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460008

研究課題名(和文) 遠隔位sp³炭素-水素結合を標的とする創薬指向型酸化的触媒変換法の開発研究課題名(英文) Drug-oriented Catalytic Oxidation Targeting Remote sp³ C-H Bonds

研究代表者

生長 幸之助(Oisaki, Kounosuke)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・講師

研究者番号：00583999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：モデル系である(1) アルコール共有結合型配向活性化基の活用による遠隔位C(sp³)-H酸素酸化反応の開発に取り組み、遠隔位C-H結合を選択的に酸素酸化できる条件を見いだした。成果は原著論文2報として公開した。続いて(2) アルコール認識部位を備えたN-オキシルラジカル触媒の開発と、位置選択的C(sp³)-H酸化反応への応用を行った。トリフルオロメチルケトン基を分子認識部位として備える新規N-オキシルラジカル型有機触媒を合成し用いることで、選択性は中程度ながら位置選択的C-H酸化現象を見いだすことに成功した。今後とも選択性のさらなる向上に向けて、触媒構造の最適化を続けていく。

研究成果の概要(英文)：We worked on the development of a regioselective remote C(sp³)-H aerobic oxidation starting from model system with use of covalently bound N-oxyl radical directing activator. We found conditions for selective C-H oxidation of aliphatic alcohol substrate. The results were published as two original papers. Subsequently, We investigated regioselective catalytic aerobic C-H oxidation. After synthesizing and utilizing a novel N-oxyl radical organocatalyst having a trifluoromethyl ketone group as a molecular recognition site, we found a regioselective C-H oxidation with moderate selectivity. We will continue to optimize the catalyst structure for further improvement of selectivity.

研究分野：有機化学

キーワード：C-H活性化 酸素酸化 配向活性化基 分子認識 ラジカル

1. 研究開始当初の背景

医薬産業は少子高齢化の進む我が国の基幹産業として最重要な位置づけにあるが、低分子新薬開発成功率は減少の一途を辿っている。この閉塞的状况を打破すべく、開発成功率の高いリード骨格を短工程供給可能とする方法論の拡充が望まれている。医薬骨格の sp^3 炭素含有率が増すに連れ、臨床試験脱落率が低くなるという統計的事実も踏まえると、 sp^3 炭素-水素 ($C(sp^3)$ -H) 結合変換を自在性高く行いうる触媒開発研究こそが、上記の問題解決に有効と考えられた。

この考えのもと研究代表者は、有機ラジカルと第一列遷移金属が織りなす 2 種の 1 電子酸化触媒系を基盤とした、数々の $C(sp^3)$ -H 変換反応の開発を継続してきた。しかしながら、位置選択性の付与、とくに官能基遠隔位における C-H 変換反応は世界的に見ても実現困難な先端課題であり、条件の厳しさも相まって適用が限定されていた。また既報条件の多くは特殊な配向基・分子内反応形式・高価な貴金属の使用などを余儀なくされ、複雑化合物合成へ気軽に適用することも難しい水準にあった。

2. 研究の目的

本研究では、「遠隔位 $C(sp^3)$ -H 結合を標的とした酸化的化学変換」を進行させる新規触媒系の設計及び開発を目的とする。この新規触媒技術を基盤とすううえで、一般性高い生体関連化学物質の直截的供給法および Late-Stage 変換法の確立を目指していく。これら合成技術・触媒技術の革新を通じ、現状の医薬リード創出プロセスおよび生命科学が抱える限界を打破し、ひいては広く創薬化学全般へとインパクトを与えていくことを究極的な目標としている。

3. 研究の方法

将来像を含め、以下の 2 段階での研究を計画した。

(1) 配位子にユビキタス官能基認識部位を持たせた触媒を使用し、遠隔位 $C(sp^3)$ -H 活性化反応の開発に取り組む。初期段階ではアルコールを基質とする触媒的 C-H 酸化反応を検討し、設計指針の有効性を実証する。その後、より挑戦的な C-N、C-C 結合形成、酸素酸化条件などへと展開していく。官能基密集度の高い生体関連物質へも適用可能な方法論樹立を最終目標とする。

(2) (1) で開発した触媒技術を、生物活性物質の短工程合成、Late-Stage 修飾法などへ応用していくことを通じ、新規触媒技術を基盤とした新たな創薬研究戦略の提案を行う。

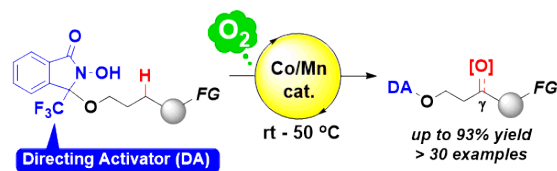
基盤 C の研究期間においては (1) のモデル系として捉えられる「配向活性化基」を用いた酸素酸化反応条件の確立と、その触媒化を目指した研究に主に取り組んだ。論文投稿に際して多量の追加実験を要求された為に研究の進捗は遅れ、延長申請制度を活用して

H28 年度まで研究を継続した。

4. 研究成果

(1) アルコール共有結合型配向活性化基の活用による遠隔位 $C(sp^3)$ -H 酸素酸化反応の開発

$C(sp^3)$ -H 活性化に実績ある触媒である *N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) から誘導される新規配向活性化基を脂肪族アルコール基質に共有結合させ、酸素を用いる $C(sp^3)$ -H 結合酸素酸化反応を検討した。その結果、ヒドロキシ基 γ/δ 位 $C(sp^3)$ -H 結合が C=O もしくは C-O 結合へと選択的に酸素化される条件を見いだすことができた。コバルト-マンガン共触媒系をトリフルオロエタノール溶媒で用いることで、もっとも活性化難度が高いとされる非環状 2 級 $C(sp^3)$ -H 結合がケトンへと収率良く変換された。本法は様々な官能基を備える基質に対しても応用でき、優れた官能基許容性をもつことが示された。また配向活性化基の構造を調節することで、位よりも遙か遠隔位にある $C(sp^3)$ -H を選択的に酸化する系を見いだすことにも成功した [Ozawa, Tashiro, Ni, Oisaki, Kanai, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 1904]。



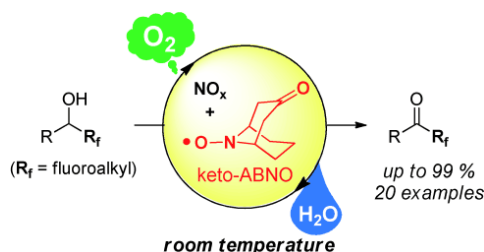
また、同様の基質に対して NO_x 条件下に反応を行なうと、 γ/δ 位にある非環状 2 級 $C(sp^3)$ -H 結合がニトロキシ置換された化合物が収率良く得られた。これはケトン (C=O) ではなくアルコール (C-O) の酸化度を持つ化合物を選択的に与えることを意味しており、より直截的なポリオール合成法へと発展していくことが期待される [Ni, Ozawa, Oisaki, Kanai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4378]。



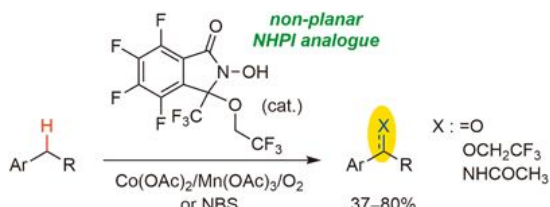
(2) アルコールと可逆的共有結合する分子認識部位を備えた *N*-オキシラジカル触媒の開発と、位置選択的 $C(sp^3)$ -H 酸化反応への応用

可逆的基質認識部位と配向活性化基を結びつけて使用し、位置選択的 $C(sp^3)$ -H 酸素酸化反応を触媒的に進行させることを試みた。

認識部位としては酸化耐性を持つトリフルオロメチルケトンの使用を考えた。官能基密集構造を備えるトリフルオロメチルケトンの合成法に懸念が生じたため、当グループで開発していた keto-ABNO 触媒を応用し、フルオロアルコールからトリフルオロメチルケトンへの高効率の酸素酸化系を開発し、この問題を解決した [Kadoh, Tashiro, Oisaki, Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2193]。



触媒部位としては(1)で述べた CF₃ 置換型 N-オキシラジカル構造を活用することを考えた。そのための初期検討として、当該構造が触媒的に活用可能であることを、ベンジル位 C(sp³)-H 結合の酸素酸化を行なうことで確認した。その結果、フッ素系電子求引性置換基を導入することで触媒活性が大きく向上することが分かった。しかしながら本触媒条件では、NHPI よりも触媒活性が低いことが残念ながら明らかとなった[Kadoh, Oisaki, Kanai, *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 737]。また本構造は強酸化条件への安定性が十分でなく、また合成コストも高かったため、触媒基本構造の修正を迫られることとなった。



そこで NHPI 骨格それ自体に立ち返り、トリフルオロメチルケトン部位をリンカーを介して連結させた N-ヒドロキシナフトイミド触媒の合成経路確立を行なった。数種の触媒を合成し検討したところ、そのうちの 하나가ベンジル位 C(sp³)-H 酸素酸化条件において、アルコール分子認識過程を介すると考えられる位置選択的 C(sp³)-H 酸素酸化を進行させることが明らかとなった。今後はさらなる反応条件の検討と触媒構造の調節によって、より高い選択性発現を目指して研究を続けていく。

(3) その他

並走するプロジェクトについても原著論文投稿を行ない、受理された。すなわち、マンガン(III)/酸素触媒系によるインドール 2 位 C-H を標的とした脱水素型環化反応[*Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4569]、ルテニウム光触媒/銅(I)/酸素触媒系によるフルオレンの C-H 酸素酸化[*Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4736]、有機触媒によるクマリン類の 3 位選択的 C-H アリール化[*Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9718]、ERATO 金井触媒分子生命プロジェクトとの共同研究を通じて開発された各種タンパク質変換反応[*Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6501; *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 974; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10798]などである。

以上の成果は、18 報の査読付き原著論文として公表され、2 つの知的財産権を出願することができた。また国内/海外学会あわせて計 78 件の発表を行い、成果の周知および情報共有を行うことが出来た。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

1) Kounosuke Oisaki, Junpei Abe, Motomu Kanai, “Manganese-catalyzed aerobic dehydrogenative cyclization toward ring-fused indole skeletons” *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4569-4572. DOI: 10.1039/C3OB40855H

2) 金井求, 松永茂樹, 生長幸之助, 清水洋平, 「金属触媒固有の特性を活かした炭素-炭素結合形成反応を目指して: 塩基触媒からレドックス活性触媒へ」*有機合成化学協会誌*, **2013**, *71*, 433-442. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.71.433

3) Kana Tanabe, Atsuhiko Taniguchi, Takuya Matsumoto, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai, “Asparagine-selective cleavage of peptide bonds through hypervalent iodine-mediated Hofmann rearrangement in neutral aqueous solution” *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2747-2753. DOI: 10.1039/C3SC53037J

4) Yohei Seki, Kana Tanabe, Daisuke Sasaki, Youhei Sohma, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Serine-selective aerobic cleavage of peptides and a protein using water-soluble copper-organoradical conjugate” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6501-6505. DOI: 10.1002/anie.201402618

5) Masahiro Kojima, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Chemoselective aerobic photo-oxidation of 9H-fluorenes for the synthesis of 9-fluorenones” *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4736-4738. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.06.038

6) Yohei Seki, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Chemoselective Aerobic Oxidation Catalyzed by a Metal/Stable Organoradical Redox Conjugate” *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3738-3746. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.05.085

7) Atsuhiko Taniguchi, Yusuke Shimizu, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai, “Amyloid-selective oxygenation by photo-catalyst” *Peptide Science* **2014**, *51*, 69-70.

8) 生長幸之助, 「「プログ」は合成化学研究をどう変えるか」*有機合成化学協会誌*, **2014**, *72*,

9) 生長幸之助、園部敏亮、金井求、「アミンの穏和な酸素酸化反応および環境調和型酸化カップリングを進行させる銅/keto-ABNO触媒系」*和光純薬時報*, **2014**, 82, 2-5

10) Masahiro Kojima, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Metal-free C(3)-H arylation of coumarins promoted by catalytic amounts of 5,10,15,20-tetrakis(4-diethylaminophenyl)porphyrin" *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9718-9721. DOI: 10.1039/C5CC02349A

11) Yoichi Kadoh, Masayuki Tashiro, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Organocatalytic aerobic oxidation of α -fluoroalkyl alcohols to fluoroalkyl ketones at room temperature" *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2193-2198. DOI: 10.1002/adsc.201500131

12) Jun Ozawa, Masayuki Tashiro, Jizhi Ni, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Chemo- and Regioselective Oxygenation of C(sp^3)-H Bonds in Aliphatic Alcohols Using a Covalently Bound Directing Activator and Atmospheric Oxygen" *Chem. Sci.* **2016**, 7, 1904-1909. DOI: 10.1039/C5SC04476F

13) Jizhi Ni, Jun Ozawa, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Directing activator-assisted regio- and oxidation state-selective aerobic oxidation of secondary C(sp^3)-H bonds in aliphatic alcohols" *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4378-4381. DOI: 10.1039/c6ob00678g

14) Yoichi Kadoh, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Enhanced structural variety of nonplanar N-oxyl radical catalysts and their application to the aerobic oxidation of benzylic C-H bonds" *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64, 737-753. DOI: 10.1248/cpb.c16-00083

15) Atsuhiko Taniguchi, Yusuke Shimizu, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai, "Switchable photooxygenation catalysts that sense higher-order amyloid structures" *Nat. Chem.* **2016**, 8, 974-982. doi:10.1038/nchem.2550

16) Yohei Seki, Takashi Ishiyama, Daisuke Sasaki, Junpei Abe, Youhei Sohma, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Transition metal-free tryptophan-selective bioconjugation of proteins" *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10798-10801. doi:10.1021/jacs.6b06692

17) Takayuki Wakaki, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Elementary and systemic views of the generation of toxic substances" *Green*

Chem. **2016**, 18, 3681-3683. doi:10.1039/C6GC90058E

18) Hirotaka Tanaka, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Ligand-free, copper-catalyzed aerobic benzylic sp^3 C-H oxygenation" *Synlett* **2017**, in press.

[学会発表](国際学会のみ抜粋:計 78件)

1) Junpei Abe, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Development of Catalytic Dehydrogenative Cyclization Reaction toward Rapid Construction of Ring-Fused Indole Skeleton" The 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2013年5月12日~15日, 長崎.

2) Kounosuke Oisaki, Noriaki Takasu, Motomu Kanai, "Fe-Catalyzed Oxidative C(3)-Functionalization of Amines" Frontiers in Chemistry Armenia (ArmChemFront2013) 2013年8月25日~29日, エレヴァン(アルメニア)

3) Kana Tanabe, Atsuhiko Taniguchi, Takuya Matsumoto, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai, "Aspartate-Selective Cleavage of Peptide Bonds by Hypervalent Iodine" 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium (APIPS 2013)/50th Japanese Peptide Symposium, 2013年11月6日~8日, 大阪

4) Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "A Catalytic Oxidation of Benzylic C(sp^3)-H Bonds Utilizing Molecular Oxygen" The French-American Chemical Society 15th Meeting (FACS XV), 2014年6月1日~5日, アヴィニオン(フランス)

5) Toshiaki Sonobe, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Room Temperature-Catalytic β -C-H Functionalization of Amines" The French-American Chemical Society 15th Meeting (FACS XV), 2014年6月1日~5日, アヴィニオン(フランス)

6) Jizhi Ni, Jun Ozawa, Masayuki Tashiro, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, " O_2/NO_x -Promoted Site- and Oxidation State-Selective C(sp^3)-H Oxidation" The International Conference on Hydrogen Atom Transfer (iCHAT 2014), 2014年6月22日~26日, モンテ・ポルチオ・カトーネ(イタリア)

7) Kounosuke Oisaki, Yohei Seki, Kana Tanabe, Daisuke Sasaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai, "Serine-Selective Aerobic Cleavage of Peptides and a Protein Using Water-Soluble Copper-Organoradical Conjugate" 19th

International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-IXX), 2014年7月6~11日, オタワ(カナダ)

8) Masahiro Kojima, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Synthesis of 9-fluorenones via selective photo-oxidation of 9H-fluorenes", XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2014), 2014年7月13日~18日, 札幌

9) Masayuki Tashiro, Jun Ozawa, Jizhi Ni, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Regioselective Aerobic Oxygenation of sp^3 C-H Bonds of Alcohols Using *N*-Oxyl Radical Directing Activator" 2nd International Conference & 7th Symposium on Organocatalysis, 2014年11月21日~22日, 東京

10) Yusuke Shimizu, Atsuhiko Taniguchi, Kounosuke Oisaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai "Development of amyloid β -selective photooxygenation catalyst toward treatment of Alzheimer disease" 2nd International Conference & 7th Symposium on Organocatalysis, 2014年11月21日~22日, 東京

11) Kounosuke Oisaki, Yohei Seki, Kana Tanabe, Daisuke Sasaki, Youhei Sohma, Motomu Kanai, "Serine-Selective Aerobic Cleavage of Peptides and a Protein Using Water-Soluble Copper-Organoradical Conjugate" The 9th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia / The 5th New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-9/NICCEOCA-5), 2014年12月1日~4日, セラシオン(マレーシア)

12) Masahiro Kojima, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Metal-free C(3)-H arylation of coumarins promoted by catalytic amounts of 5,10,15,20-tetrakis(4-diethylaminophenyl)porphyrin" The 3rd International Symposium on Process Chemistry (ISPC2015), 2015年7月13日~15日, 京都

13) Youhei Sohma, Atsuhiko Taniguchi, Yusuke Shimizu, Jizhi Ni, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Biocompatible Photooxygenation Catalyst that Targets Amyloid Aggregation" The 7th International Peptide Symposium. 2015年12月9日~11日, シンガポール(シンガポール)

14) Kounosuke Oisaki, Jun Ozawa, Jizhi Ni, Masayuki Tashiro, Motomu Kanai, "Chemo- and Siteselective Aerobic Oxygenation of sp^3 C-H Bonds of Alcohols Using *N*-Oxyl Radical

Directing Activator" The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015) 2015年12月15日~20日, ホノルル(アメリカ)

15) Yohei Seki, Kana Tanabe, Daisuke Sasaki, Youhei Sohma, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, "Serine-Selective Aerobic Cleavage of Peptides and a Protein Using Water-Soluble Copper-Organoradical Conjugate", 17th Tetrahedron Symposium 2016年6月28日~1日, シツェス(スペイン)

16) Kounosuke Oisaki, Jizhi Ni, Jun Ozawa, Masayuki Tashiro, Motomu Kanai, "Directing activator-assisted regio- and oxidation state-selective aerobic oxidation of secondary C(sp^3)-H bonds in aliphatic alcohols" The 15th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XV), 2016年7月10日~15日 アントワープ(スペイン)

17) Atsuhiko Taniguchi, Jizhi Ni, Yusuke Shimizu, Shuta Ozawa, Yukiko Hori, Taisuke Tomita, Kounosuke Oisaki, Yoichiro Kuninobu, Youhei Sohma, Motomu Kanai, "Amyloid-selective catalytic photooxygenation with long-wavelength light irradiation" Peptide and Protein Society in Singapore Symposium, 2016年12月8日~9日, シンガポール(シンガポール)

18) Kounosuke Oisaki, Yohei Seki, Takashi Ishiyama, Daisuke Sasaki, Junpei Abe, Youhei Sohma, Motomu Kanai, "Transition Metal-Free, Tryptophan-Selective Bioconjugation of Proteins" 3rd International Symposium for Medicinal Sciences, 2017年3月26日, 仙台

ほか国内学会 60件

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2件)

1)
名称:「ジピリンホウ素錯体及びこれを含む医薬」
発明者:井求、相馬洋平、清水裕介、谷口敦彦、生長幸之助、國信洋一郎
権利者:独立行政法人科学技術振興機構
番号:特願 2015-044839
出願年月日:2015年3月6日
国内外の別:国内

2)
名称:「インドール構造選択的架橋剤およびそれを用いた複合体」

発明者：金井求、生長幸之助、関陽平、佐々木大輔、石山隆史
権利者：株式会社東京大学 TLO
番号：PCT/JP2017/931
出願年月日：2017年3月8日
国内外の別：国外

○取得状況（計0件）

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/index.html>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
生長 幸之助（Kounosuke Oisaki）
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：00583999
- (2)研究分担者
なし
- (3)連携研究者
なし
- (4)研究協力者
なし