

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

| | |
|-------|--|
| 研究課題 | 含窒素複素芳香族化合物の Pd 触媒的合成後期官能基化法の開発 —新規反応開発と抗腫瘍活性化合物の誘導体化研究への応用— |
| キーワード | ①C-H 官能基化、②遷移金属触媒反応、③抗腫瘍活性化合物の誘導体化 |

研究者の所属・氏名等

| | |
|-----------------------------|---|
| フリガナ 氏名 | ヤマダ タカヒロ 山田 孝博 |
| 配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在) | 昭和薬科大学 医薬分子化学研究室 特任助教 |
| 現在の所属先・職位等 | 神戸薬科大学 薬品化学研究室 助教 |
| プロフィール | <p>[経歴] 2012年3月に東北大学理学部化学科卒業。 2014年3月に東京工業大学大学院理工学研究科修士課程修了。 同年4月に田辺三菱製薬株式会社入社。 2022年3月まで医薬品候補化合物の探索研究に従事(神経科学創薬ユニット配属)。 2021年9月に昭和薬科大学にて論文博士(薬学)取得。 2022年4月より昭和薬科大学医薬分子化学研究室 特任助教。 2024年4月より現職。</p> <p>[専門分野] 有機合成化学、有機金属化学、創薬化学 [研究テーマ] 遷移金属触媒を用いた C-H 官能基化反応の開発。タンパク質を標的とする化学修飾反応の開発。 創薬研究の現場に実装され得る新規分子変換反応の開発を目指す。</p> |

1. 研究の概要

医薬品の化学構造のなかにはヘテロ芳香環を有するものが多く存在するが、特に頻出の構造モチーフとして、ピリジンが挙げられる。米国 FDA が承認した低分子医薬品の部分構造のうち、最も頻出のヘテロ芳香環はピリジンであることが報告されており、その多くがピリジン環上に様々な置換基を有している。なかでも、強力な抗腫瘍活性を示す化合物群には複雑な置換ピリジン構造を有するものが多く存在することから、多様な置換基をもつピリジン誘導体を効率的に合成する手法は創薬化学的な観点から強く望まれている。

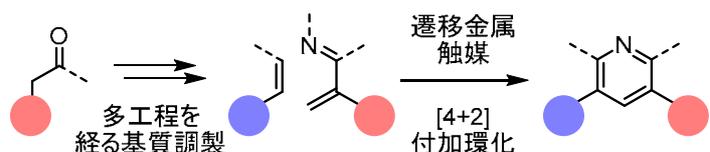
本研究では、遷移金属触媒を用いたピリジン誘導体の直接的官能基化反応の開発を目指した。すなわち、強力なC-H活性化能を有するPd触媒をピリジン誘導体に作用させることで、ピリジン環上の炭素-水素結合(C-H結合)を直接的に官能基化し、合成後期での多様な構造修飾を可能にする新規分子変換反応の開発を検討した。これが実現できれば、従来法では合成困難であった構造複雑性の高いピリジン誘導体への合成アクセスが容易になると考えた。

検討の結果、遷移金属であるPd(II)と典型金属であるTl(III)を組み合わせた協奏触媒反応により、ピリジン誘導体の3位選択的C-Hアルケニル化反応が効率的に進行することを見出した。本手法を活用した抗腫瘍活性化合物の誘導体合成にも成功していることから、現在は、開発した分子変換反応の創薬応用を検討している。

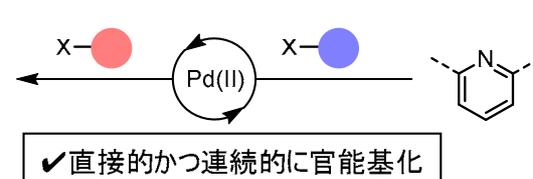
2. 研究の動機、目的

ピリジンの合成法に関して、これまでは Hantzsch ピリジン合成に代表される多成分連結反応や、遷移金属触媒による [4+2] 付加環化反応を駆使した多段階合成反応が利用されてきた (図 1)。しかし、これらの方法では合成可能なピリジンの置換基の種類が限定的であるのに加え、多工程を経て望む置換パターンに応じた反応基質を事前調製する必要があることから、ピリジン誘導体の網羅的合成や構造多様化の手法としては課題を残している。そこで私は、高反応性パラジウムを用いたピリジン環の直接的官能基化プロセスの開発を着想した (図 2)。これを達成できれば、従来法において必要であった基質調製の工程を削減可能なだけでなく、ピリジン環上の C-H 結合に様々な官能基を合成終盤で導入可能になる。更に本手法を活用して、ピリジン環をコア構造にもつ生理活性化合物の誘導体合成へと展開することができれば、医薬品候補化合物の創製を加速化する有用な分子変換反応になり得ると考えた。

従来法 (図1)



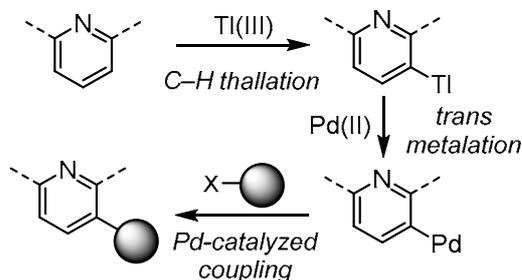
新規変換反応 (図2)



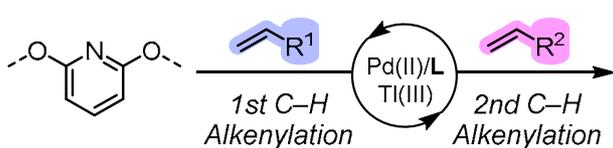
3. 研究の結果

アルコキシピリジン誘導体を標的として、Pd 触媒による C-H 官能基化反応の検討を行ったところ、Ti(OCOCF₃)₃ の添加によってピリジン環上での C-H アルケニル化が効率的に進行することを見出した。機構解析実験により、ピリジン環 3 位での求電子的 C-H タリウム化と Pd 触媒カップリングが連続的に進行した結果、アルケニル化反応が促進されていることが分かった (図 3)。本触媒系では顕著な配位子効果が確認されており、独自開発したチオエーテル配位子との組み合わせによって反応位置の制御と反応効率の大幅な向上が実現した (図 4)。これにより、ピリジン誘導体の C-H アルケニル化が位置選択的に進行し、連続的な置換基導入によって 50 種類以上の複雑な置換ピリジン誘導体が合成可能になった。多置換ピリジン構造を有する抗腫瘍活性化合物の誘導体合成への応用にも成功している。本触媒系は官能基許容性が高いことが特徴であるため、生理活性化合物などの官能基が密集した機能性分子を直接的に構造修飾するための最適な手法になり得る。本研究成果は、Wiley 社の *Advanced Synthesis & Catalysis* 誌に掲載された。

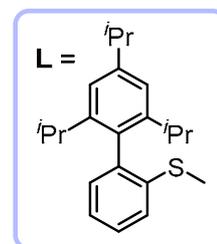
Pd/Ti 協奏触媒反応 (図3)



Pd/Ti 協奏触媒を用いた C-H アルケニル化反応の開発 (図4)



- > 50 examples
- Up to 99% yield
- Complete C3(5) regioselectivity



Yamada, T. et al., *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 3138–3148.

今後は、開発した手法を活用して抗腫瘍活性化合物の誘導体合成ならびに活性評価を行い、新規抗癌剤候補化合物の創製を見据えた創薬研究へと展開する計画である。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は、現職に着任する以前、製薬企業の研究部門で創薬研究に従事していた経験があります。そこで実感したことは、医薬品開発のスピードは実験のスピードと同義であるということです。開発候補化合物の探索合成に焦点を当てますと、生理活性化合物とその類縁体を迅速に合成し、新しい医薬品に成り得るかを早期に見極めることは最重要課題です。つまり、「有望な化合物をいかに早く合成するか」が医薬品開発のスピードに直結してきます。本研究課題は、医薬品構造に遍在しているピリジン環の C-H 結合を直接的に官能基化することで、そのような類縁体合成の加速化に貢献しようという創薬研究の効率化を志向したものです。検討を進めるなかで Pd と Tl という 2 種類の金属触媒が協奏的に作用することで C-H 結合を効率的に官能基化するという稀有な触媒系を見出すに至りました。今後は、この触媒系の価値最大化を図りながら新たな分子変換反応の開発に挑戦すると共に、創薬研究の効率化に繋がるような研究課題に継続して取り組んでいきたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究課題におきまして多大なるご支援を頂き、誠にありがとうございました。今回、2023 年度若手研究者奨励金に採択していただきましたこと、ご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団ならびにご寄付をいただきました関係者各位に心より感謝申し上げます。本奨励金により研究活動を円滑に進めることができまして、計画していました新規反応開発はもとより、当初の想定を遥かに上回る”新しい知見”に出会うことができました。この発見は、今後 10 年の私の研究人生の骨子になるものと確信しております。有機化学者が研究活動のなかで見ているものは化合物やタンパク質、細胞などのマイクロな世界のものになりますが、その研究の先に見据えているのは、医薬品創製による人々の健康寿命の延伸や、機能性分子創出による人間生活の QOL 向上といったマクロなものです。本研究課題のような、医薬品開発の効率化を最終目標とする基礎的研究にご支援頂きましたこと、大変励みになりました。今後も真摯に研究活動に励み、得られた知見を社会に還元することで有機化学者としての責務を果たしていけるよう精進する所存です。

引き続き継続的なご理解・ご支援を賜りますよう、何卒よろしくごお願い申し上げます。