

キューバンおよびビシクロ[1.1.1]ペンタンの触媒的 direct アリール化反応の開発

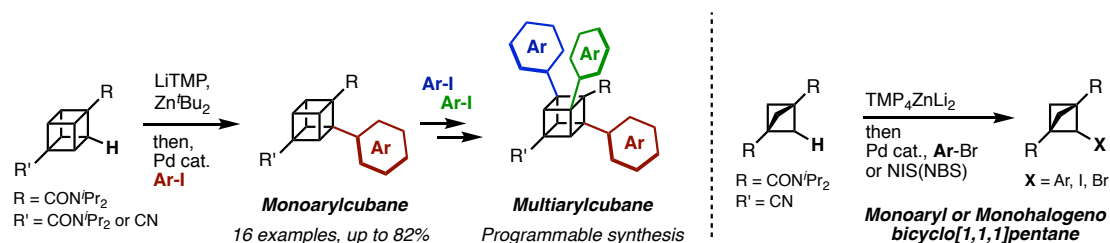
(名大院理¹・名大 WPI-ITbM²) ○奥出 諒¹・森元 気¹・八木 亜樹子^{1,2}・伊丹 健一郎^{1,2}

Direct catalytic arylation of cubane and bicyclo[1.1.1]pentane (¹Graduate School of Science, Nagoya University, ²Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University) ○Ryo Okude,¹ Genki Mori,¹ Akiko Yagi,^{1,2} Kenichiro Itami^{1,2}

Creation of three-dimensional (3D) molecules is an important guiding principle in recent drug design^[1]. Among 3D carbon frameworks, cubane and bicyclo[1.1.1]pentane (BCP) have attracted significant attention because they act as bioisosteres of benzene ring^[2]. A number of methods for the functionalization of these molecules have been reported so far. However, there are few reports for the direct C–H functionalization of cubane and BCP due to their highly strained structure. Herein we report the programmable synthesis of multiply arylated cubanes through direct *ortho*-metalation and palladium-catalyzed arylation^[3]. In addition, we succeeded in direct bridge-C–H functionalization of BCP, which has been rarely reported, by applying the arylation of cubane.

Keywords : Cubane; Bicyclo[1.1.1]pentane; Zincate; Arylation; Palladium

医薬開発において、近年では分子の三次元性が重要視されている。分子における sp^3 混成炭素の含有率を高めることで医薬候補となる確率が向上すると期待され^[1]、多様なケミカルスペースの構築や溶解性向上において有利な立体分子が求められている。キューバンやビシクロ[1.1.1]ペンタンは、ベンゼン環などの生物学的等価体とされる立体分子であり、創薬での活躍が期待されることから誘導体合成も多数報告されてきた^[2]。一方で、大きな歪みを有するため、その C–H 結合を直接変換する例は限られている。本研究では、オルトメタル化を経由したキューバンの触媒的アリール化反応の開発を行なった。さらに、異なるアリール基を複数導入できるマルチアリールキューバンのプログラム合成法の開発に成功した^[3]。また、同手法をビシクロ[1.1.1]ペンタンにも応用することで、架橋部の C–H 結合を直接修飾することにも成功した。



[1] Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.

[2] Auberson, Y. P.; Brocklehurst, C.; Furegati, M.; Fessard, T. C.; Koch, G.; Decker, A.; La Vecchia, L.; Briard, E. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 590.

[3] Okude, R.; Mori, G.; Yagi, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7672.