

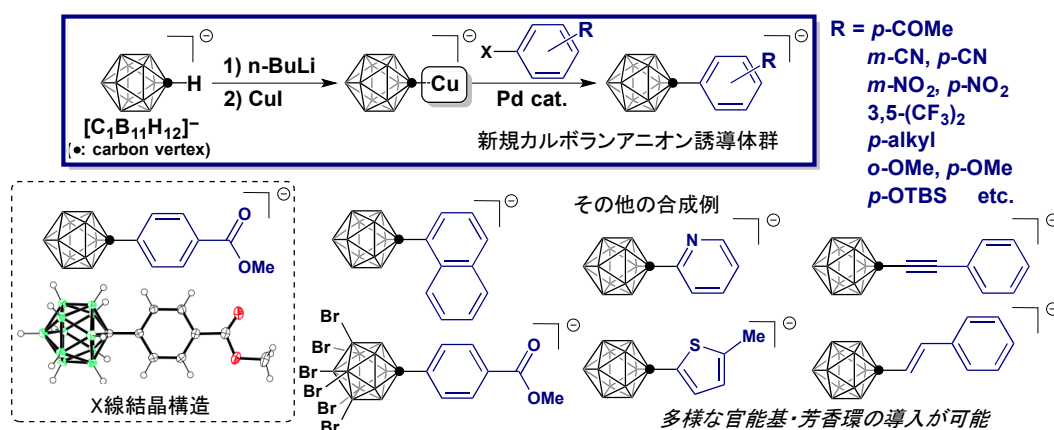
# カルボランアニオンを基盤とする機能性分子群創製

東京大学大学院 薬学系研究科 基礎有機化学教室

滝田 良

## 1. はじめに

カルボランアニオン分子は安定且つ剛直、配位性が低い、極めて優れたアニオンであるにも関わらず、単にトリフレート等に代わるカウンターアニオンとしてのみしか利用されて来なかった。官能基化する適切な方法論がほとんどないことに起因して、その優れた物性を有する誘導体を機能性分子として用いる例は極めて乏しい。私達はこの点に着眼し、カルボランアニオン分子の官能基化反応の開発に取り組んできた。その結果、その銅試薬を用いることを鍵として、これまで不可能であったハロアレン類とのクロスカップリング反応を開発した (Scheme 1)。本反応は種々の官能基を有する (ヘテロ) 芳香環、 $sp^2/sp$ -炭素をカルボランアニオン分子の炭素頂点に一般性高く導入できる唯一の方法である。



Scheme 1. 開発したカルボランアニオン分子の炭素頂点上の芳香環、 $sp^2/sp$ -炭素導入法

本研究ではこれを基盤としてカルボランアニオン部位をコアとして有する機能性分子創出を行うことを目的としてきた。紙面の都合から、「ファーマコフォアとしての応用」と「イオン液晶としての応用」の2点に絞って紹介する。

## 2. 方法

「ファーマコフォアとしての応用」としては、合成したカルボランアニオン誘導体 (**1a**, **1b**) を用いてアンドロゲン受容体のアンタゴニスト活性について評価を行った。比較対照として、阻害活性が報告されている C2 の中性カルボラン誘導体 (**2,3**) および治療薬として用いられているヒドロキシフルタミド (**4**) を用いた。まず、初期スクリーニングとして、ラベル化された AR アゴニストである [<sup>3</sup>H]DHT との間のアンドロゲン受容体に対する競合阻害実験を行った。次に細胞レベルでの阻害活性試験を行った。評価系の細胞として、アンドロゲン依存性増殖を示すがん細胞である SC-3 細胞を用いた。

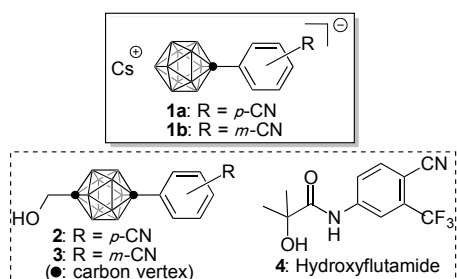
「イオン液晶としての応用」としては、開発した反応によって合成される C-アリアル化カルボランアニオン誘導体を基盤として、多様な側鎖を導入し、またカウンターカチオンについても長鎖アルキル基を有するピリジニウム塩とすることで、DSC や偏光顕微鏡を用いてイオン液晶としての評価を行った。

### 3. 結果 研究成果

アンドロゲン受容体のアンタゴニスト活性について評価を行った結果を Table 1 に示す。まずラベル化された AR アゴニストである<sup>[3]H</sup>DHT との間のアンドロゲン受容体に対する競合阻害実験を行ったところ、合成した **1a** と **1b** は、中性のカルボラン誘導体やヒドロキシフルタミドと遜色のない阻害活性を示した。特に中性のカルボラン誘導体においてはヒドロキシメチル基の導入が必須であるのに対して、カルボランアニオン誘導体 **1a** と **1b** はシンプルな構造で活性を示した。次に、アンドロゲン依存性増殖を示すがん細胞である SC-3 細胞を用いて、阻害活性試験を行ったところ、いずれの化合物においても阻害活性が見られた。化合物 **1a** においては中程度の阻害活性に留まったが、これは細胞膜透過性に起因するものと考えている。**1b** では比較的高い活性を示しており、また更なる構造変換により、より高活性なアンタゴニストの創製を検討中である。

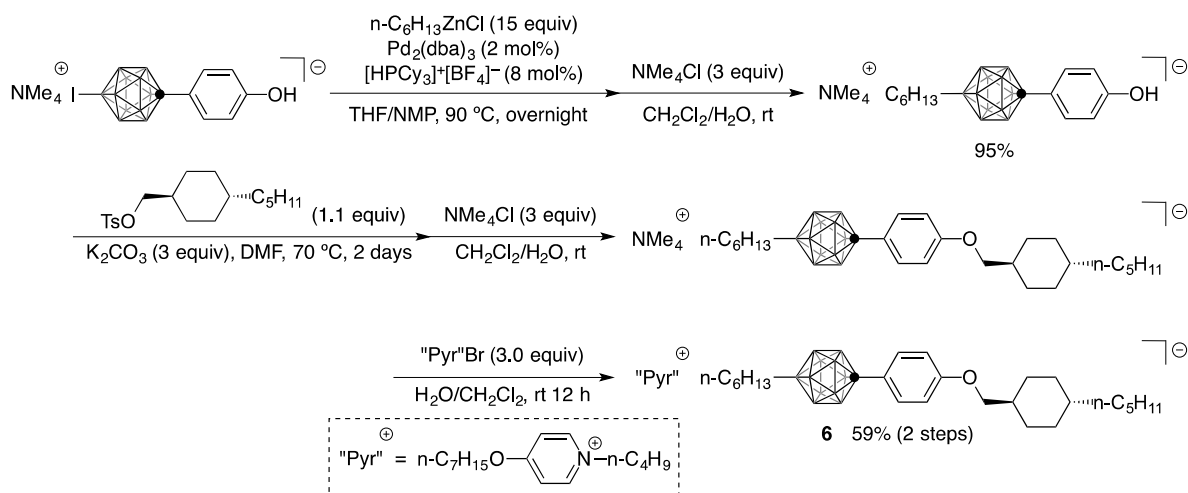
**Table 1.** Biological Activities of Arylated C1-Carborane Anions and C2-Carboranes toward AR.

Compound	Binding IC <sub>50</sub> [M] <sup>[a]</sup>	SC-3 Cell growth inhibition (%) <sup>[b]</sup>
<b>1a</b>	$4.75 \times 10^{-6}$	36
<b>1b</b>	$3.79 \times 10^{-6}$	79
<b>2</b>	$8.86 \times 10^{-7}$	93
<b>3</b>	$4.99 \times 10^{-6}$	81
<b>4<sup>c</sup></b>	$7.20 \times 10^{-6}$	92



イオン液晶としての応用においては、C-アリール化カルボランアニオン誘導体を基盤として、多様な側鎖を導入した

[a] IC<sub>50</sub> values for specific binding of [<sup>3</sup>H]DHT to human androgen receptor ligand-binding domain. The concentration of [<sup>3</sup>H]DHT was  $4.0 \times 10^{-9}$  M. [b] Inhibition of SC-3 cell proliferation induced by  $1.0 \times 10^{-9}$  M DHT. The concentration of the compounds (**1a**, **1b**, **2**, and **3**) was  $1.0 \times 10^{-5}$  M. [c] AR antagonist hydroxyflutamide (**4**) was used as the positive control.



**Scheme 2.** Preparation of Ionic Liquid Crystal **6**

誘導体を合成した。一例として、ピリジニウム塩とした化合物 **6** の合成を Scheme 2 に示す。

液晶性の評価について、化合物 **5**、**6** について Scheme 3 に示す。カルボランアニオンに芳香環が直結していない化合物 **7** と比較した。化合物 **5**、**6** においては大きく融点が低下しており、特に **6** においては広い温度範囲において液晶性を示すことが明らかとなった。開発した反応を用いることにより、これらの設計・合成が可能となり、アニオン駆動型のイオン液晶が創製できた。

