

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：36102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：23790035

研究課題名（和文）スピロボラートの分子技術を活用した水溶性超分子ポリマーの開発、医療への応用

研究課題名（英文）Development and medical applications of water-soluble supramolecular polymer utilizing molecular techniques of Spiroborates

研究代表者

川幡 正俊（KAWAHATA MASATOSHI）

徳島文理大学・香川薬学部・助教

研究者番号：00441593

研究成果の概要（和文）：超分子ポリマーを利用した医療材料を含めた新規材料開発の一環として、既に報告している脂溶性超分子ポリマー「ツインボウル」に代わる、水溶性超分子ポリマー「クラウンエーテル様スピロボレートアニオンホスト」の合成と金属錯体、アンモニウム分子、との包接化合物の分子技術評価を行い、従来のクラウンエーテル、クリプタンドより強固なホスト-ゲスト複合体を形成させ、新規「イオノフォア」「キャリア」として DDS へ展開することを目的とし、研究を行った。クラウンエーテル様スピロボレートアニオンの合成について検討したところ、最終環化前段階の前駆体合成までを達成した。最終段階の環化反応では条件検討を行ったが、目的物は得られず、環化反応にはふさわしいテンプレートカチオン分子の共存が大変重要であるという知見を得た。

研究成果の概要（英文）：As part of the new material development, including medical materials using supramolecular polymer, an alternative fat-soluble supramolecular polymer that already reported as "twinbowl", the research of preparation of water-soluble supramolecular polymer, crown ether-like spiroborate anions host, which is expected more robust than general crown ethers was performed. We prepared the precursor compound for the final cyclization step to give the crown ethers like spiroborate anion. Although the targeted cyclic spiroborate anion was not obtained, from many experimental trials, we found coexistence of suitable template molecule cations is very important in the cyclization reaction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

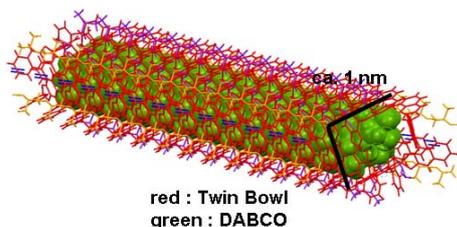
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

近年の医療では薬物治療、予防、診断などに種々の生体吸収性および非吸収性の有機分子医薬・材料が用いられており、その重要性は継続的に増加している。薬物治療において、高血圧、動脈硬化、糖尿病、骨粗しょう症などの生活習慣病に対してはすでに優れた低分子医薬が開発されているが、癌、精神疾患、

自己免疫疾患、遺伝病等には低分子医薬よりも近年、抗体医薬に膨大な関心が寄せられ実際に優れた効果が報告されている。しかし、抗体医薬は「産生量が低い」、「コストが高い」、「投与量が多く必要」など未だ課題があり、診断、薬物治療も含め、急激な抗体医薬へのシフトは望めず、まだまだ低分子有機化合物の果たす役割は大きい。



その様な背景の中、薬物（主に低分子化合物）を標的部位まで送達するドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発における、生体、人工高分子化合物の「キャリア（運び屋）」に関する研究は、継続的に行われている。人工高分子の中で用いられている主な材料は共有結合による重合型であり、共有結合であるゆえ不可逆的で、広範囲にわたる横断的な展開が困難であり、DDS に関してはポリイオンコンプレックス型ミセルなどの研究が主として行われている。申請者はこれまでに脂溶性スピロボラートアニオン「ツインボウル」について研究を行ってきた。ツインボウルは[2.2.2]-1,8-ジアザビシクロオクタン(DABCO)や抗パーキンソン病薬アママンタジン誘導体のアンモニウムと結晶中で包接構造をとっていることを明らかにしており、アニオン性スピロボラート骨格の特長による分子特性発現を見出してきた。

2. 研究の目的

これまで多く利用されている重合型ポリマーに対し、超分子ポリマーは可逆的な動的挙動に基づく拡張的な種々の物性が期待されることから超分子ポリマーを利用した医療材料を開発することを大きな目的とし、具体的にはこれまで研究を行ってきたアニオン性スピロボラート骨格を活かした新たな水溶性シクロファン化合物を設計し、その機能評価を行うことを目的とした。

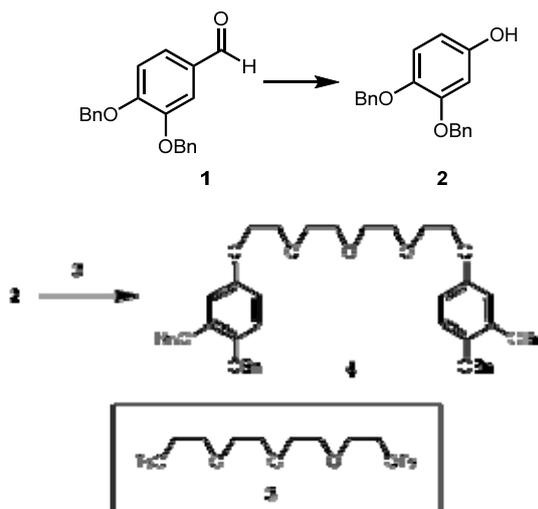
3. 研究の方法

既に見出しているスピロボラートシクロファンの新規分子創出の研究から得られる知見とあわせながらクラウンエーテル様スピロボラートアニオンの合成とテンプレートとしてのアルカリ金属カチオンの効果の検討、またテンプレートの有力な候補と期待できる有機カチオンの合成を行った。

4. 研究成果

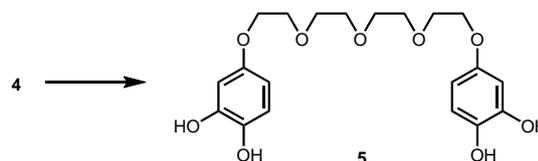
クラウンエーテル様スピロボラートアニオン前駆体の合成

市販されている **3**、4 位がベンジル基で保護されているアルデヒド **1** を硫酸、THF 中、ホウ酸、30%過酸化水素水によりフェノール **2** へと変換し（60%収率）、これを DMF 中、NaH と作用させた後、テトラエチレングリコール誘導体であるジトシル体 **3** を加えるこ



とでビスフェニル体 **4** を得た（94%収率）。この反応では、当初、原料のフェノールに対し反応点が2カ所あることから理論上過剰量となる0.7等量の **3** を用いて検討を行ったところ、目的のビスフェニル体以外に反応が途中で止まって生成するモノフェニル体の生成も TLC 上、ならびに反応混合物の¹H-NMR スペクトルから確認された。また、ビスフェニル体とモノフェニル体は TLC 上で R_F 値にほとんど差がなく、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を試みたが、ポリエチレングリコール系化合物であることから、再現性のあるきれいな分離が行えなかった。そこで、モノフェニル体の生成を完全に抑えるために原料のフェノールを過剰量に使い、100%反応が進行しても原料のフェノールが残る0.45等量の **3** と反応させることで目的の **4** のみが生成され、シリカゲルクロマトグラフィーにより **4** の単離を行うことができた。

次に、**4** をオートクレーブを使用した高压条件下でクロロホルム-メタノール=1:1混合溶媒中で Pd/C 触媒存在下、水素ガスを用いる接触還元により脱ベンジル化が進行し、ほぼ定量的に目的とするテトラオール体 **5** を得た。条件検討初期段階において、原料であ

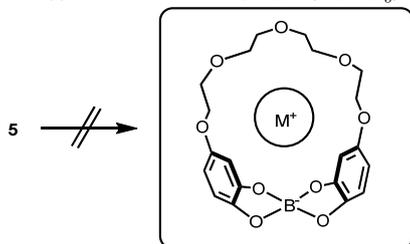


る **4** はメタノールに不溶である一方、生成物である **5** はクロロホルムに不溶であり、不均一系反応であるため、反応結果について再現性を得ることができなかった。また、反応混合物の TLC より複数のスポットが確認されたことからカラムクロマトグラフィーによる分離を試みたが、先の反応と同様、ポリエチレングリコール系化合物であり、再現性の得

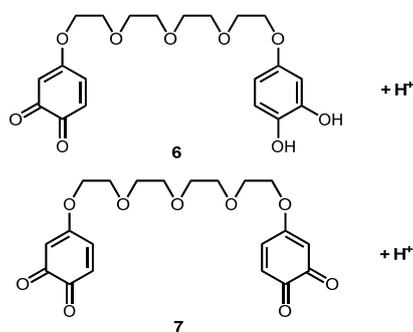
られるきれいな分離が行えなかった。そこで TLC 上で原点以外に単一のスポットのみが得られ、原点のみを除くだけで **5** が得られるような溶媒の選択ならびに混合比について精査を行い、最適条件を見つけることができた。

クラウンエーテル様スピロボラートアニオンの環化検討

環化前駆体 **5** についてホウ酸 ($B(OH)_3$) とア

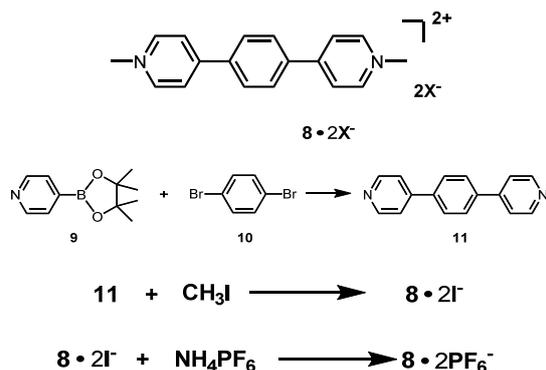


ルカリ金属イオン存在下での自己組織的環化反応を試みたが、反応中、また、反応物いずれからも目的の環化体と思われる情報は得られなかった。初めに、氷冷下、エタノール溶媒中、**5** と 1 等量の 1 mol/L KOH 水溶液を混ぜたところ、反応液は白い懸濁液から茶色の懸濁液へと経時的に変化し、その後、等量のホウ酸を加えたが、茶色の懸濁液のままであった。この茶色の懸濁液について前処理を行った後、エレクトロスプレイイオン化ならびにコールドスプレイイオン化質量分析を行ったところ、**5** よりも 1 もしくは 3 小さい質量数のピークが確認され、これはカテコール部分が酸化されキノン体になったもの (**6**, **7**) のようなプロトン付加体と考えている。KOH 水溶液の濃度、反応温度の検討を



行ったが、同様の結果が得られた。次に、NaOH 水溶液でも同様の検討を行ったが、ほぼ同様の結果を与えるのみであった。これらの結果からホウ酸と反応する前段階において **5** は水酸化物アニオンによりフェノール性水酸基の脱プロトン化が起こっていることはほぼ間違いないが、その後生成するフェノキシドアニオン中間体が不安定であり、**6**, **7** のようなキノン体が生成しているのではないかと考えた。そこでカチオン分子によるテンプレート効果がより強く期待できる可能性がある有機カチオン分子 **8** を設計し、合成を行うこととした。

有機カチオンテンプレート分子の合成



ピリジルボロン酸エステル **9** とジブロモベンゼン **10** をテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム触媒、炭酸セシウム存在下、鈴木-宮浦クロスカップリング反応によりカップリング体であるビスピリジン **11** を単離生成することでほぼ定量的に得、これを DMF 中ヨウ化メチルによりメチル化し、得られた固体をアンモニウムテトラフルオロボラートとの水-アルコール系溶媒への溶解性向上を目的としたアニオン交換を行い、単離、洗浄精製することで無色粉末を得た (収率 77%)。ここで得られたビスピリジニウムカチオンは 2 価カチオンで、大きいサイズのゲスト分子であることから当初、考えたスピロボラートアニオンに対してではなく、**5** が 2 量化してスピロボラートアニオン型シクロファンを形成する際のテンプレートとしてふさわしいと考えられる。そこで、今後、有機カチオン **8** をテンプレートにしたより環の大きなビススピロボラートアニオン型シクロファンの合成へと展開し、各種有機カチオン分子との包接能について調査する予定である。また、環化前駆体 **6** の誘導体としてテトラエチレングリコール鎖の長さの異なったポリエチレングリコール誘導体を **3** の類似体を合成することで準備し、環の大きさの異なったスピロボラートアニオン型シクロファンの合成も検討する予定である。

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 2 件)

(1) Hiroshi Danjo, Kazuhisa Iwaso, Masatoshi Kawahata, Kazuaki Ohara, Toshifumi Miyazawa, Kentaro Yamaguchi "Preparation of Tris(spiroorthocarbonate) Cyclophanes as Back to Back Ditopic Hosts" *Org. Lett.* 15, 2164-2167 (2013)

(2) Hiroshi Danjo, Natsuyo Mitani, Yusuke Muraki, Masatoshi Kawahata, Isao Azumaya, Kentaro Yamaguchi, Toshifumi Miyazawa "Tris(spiroborate)-Type Anionic

Nanocycles" *Chem. Asian J.* **7**, 1529-1532
(2012)

〔学会発表〕 (計0件)

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川幡 正俊 (KAWAHATA MASATOSHI)

徳島文理大学香川薬学部・助教

研究者番号：00441593

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：