

令和 4 年 10 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H05973・19K21126

研究課題名(和文)一電子酸化還元を活用したホウ素医薬品の合成手法の開発

研究課題名(英文)Development of synthetic method for boron-contained drugs through single electron redox chemistry

研究代表者

長尾 一哲 (Nagao, Kazunori)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：50825164

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素化合物は新たな低分子医薬品の骨格として注目を集めている。本研究では既にホウ素医薬品の主たる骨格として知られる環状オキサボリンを効率的に供給する手法を開発した。安価かつ自然界に豊富に存在する5員環エーテルをルイス酸による開環と銅触媒によるホウ素化、脱保護により、6員環オキサボリンを構築することが可能となった。5員環エーテルの側鎖にシリルエーテルやアミドのような官能基が存在しても良好に反応が進行した。得られた環状オキサボリン類は糖やカテコールに含まれる1,2-ジオール骨格と高い親和性を有することも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環状オキサボリンはホウ素原子を含む新たな医薬品骨格群として注目されているものの、その合成は古典的なアルケンのヒドロホウ素化に依存しているため、新たな合成手法の開発が必要である。本研究は安価かつ自然界に豊富に存在する環状エーテルに形式的にホウ素原子を挿入して、環状オキサボリンを構築する手法を開発した。本研究成果はホウ素医薬品に関連する創薬研究の加速と新たな医薬品化合物の創出に貢献することができる。

研究成果の概要(英文)：The boron-contained drugs have gained much attention as a new pharmaceutical drug's scaffold. In this research project, the synthetic method of 6-membered oxaborins from 5-membered ethers, that are inexpensive and abundant in nature, has been developed. The method consists of three sequences, Lewis acid-mediated ring-opening of cyclic ether, copper-catalyzed borylation, and deprotection. The reaction tolerated the functional groups, such as silyl ether and amide providing functionalized cyclic oxaborin compounds. Also, the biological studies revealed that the cyclic oxaborins exhibited high complexation affinity with catechols and sugars.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ素医薬品 環状オキサボリン エーテル ワンボット 1,2-ジオール

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2003年に Bortezomib (抗がん剤) が米食品医薬品局 (FDA) から認可されて以来、ホウ素化合物は新たな低分子医薬品の骨格として注目を集めている。現在までに報告されているホウ素医薬品の骨格パターンは大まかにポロアミノ酸 (Bortezomib) と環状オキサボリン (Vaborbactam と Tavaborole) との2つに分けられる。しかし、ホウ素の導入する手法はアルケンのヒドロホウ素化反応に依存している。ヒドロホウ素化反応はアルケンの入手容易さなどから優れた手法ではあるものの、ホウ素医薬品骨格の多様化を目指す場合、様々な官能基からホウ素へと変換する手法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究は近年注目されているホウ素含有医薬品の迅速かつ効率的な合成するための触媒反応の開発を目的とする。C(sp³)-B 結合を有する有機ホウ素化合物を構築するために、一電子酸化還元を利用した C(sp³)-B 結合形成反応を開発する。

3. 研究の方法

環状オキサボリン骨格を環状エーテルから合成する手法を開発する。ルイス酸により環状エーテルを開環した後、ホウ素原子を導入して環を巻き直すことで目的物を合成する。

4. 研究成果

環状エーテルをホウ素系ルイス酸で開環した後、ニッケル触媒と還元剤を用いた分子内還元的カップリングを行い、環状オキサボリンの構築を試みた (図 1)。B-プロモカテコールポランを用いて THF の開環を試みたところ、室温で定量的に開環体が得られた。続いてニッケル触媒を用いた還元的カップリングを検討した。各種ニッケル塩や配位子、マグネシウムや亜鉛、マンガンなどの還元剤を検討したが、目的物は得られなかった。目的物の前駆体のボレート種までは形成している様だが、カテコールの脱保護が困難であり、合成ルートを変更した。

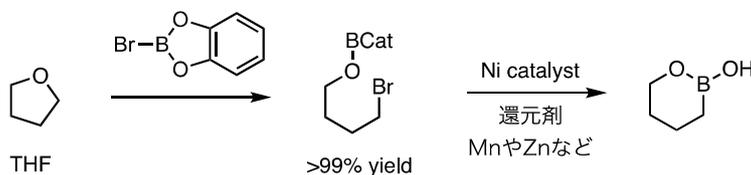
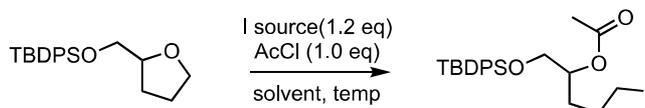


図 1. Ni 触媒を用いた環状エーテルへのホウ素原子挿入

(1) 環状エーテルへの形式的なホウ素原子挿入による脂肪族環状オキサボリンの合成

ホウ素系ルイス酸の代わりにカルボン酸ハライドを用いて環状エーテルを開環し、銅触媒を用いたハロゲン化アルキルのホウ素置換反応を用いてホウ素原子を導入することとした。まずアセチルクロリドとヨウ素アニオンを用いて 5 員環エーテルの開環反応を検討した (図 2)。検討の結果、無溶媒下 0°C でヨウ化ナトリウムを用いた時に最も高い収率で開環体が得られた。開環は置換基の少ない方で選択的に進行した。



I source	solvent	temp (°C)	Yield (%)
NaI	neat	25	64
KI	neat	25	35
NaI	MeCN	25	52
NaI	neat	0	85

図 2. 環状エーテルの開環反応の検討

続いて、銅触媒によるヨウ化アルキル部位のホウ素置換反応を Liu らの報告 (ACIE 2012, 528) を参考に行った (図 3)。結果、ほぼ条件を変えることなく、定量的にホウ素化体が得られた。開環とホウ素化をワンポットで行っても問題なく反応は進行し、目的物が 72% 収率で得られた。

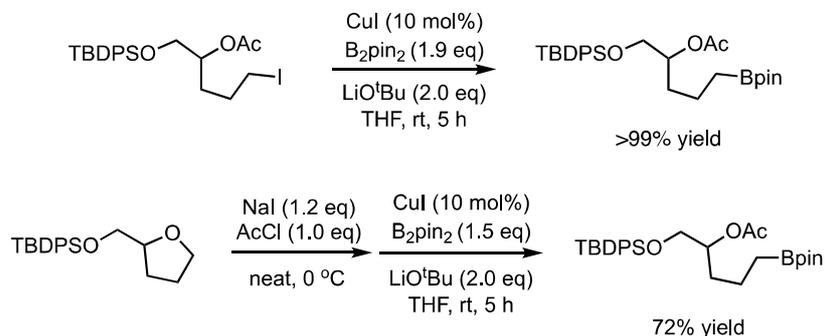
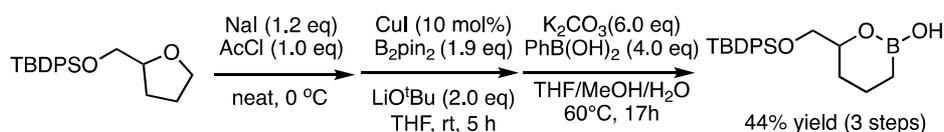
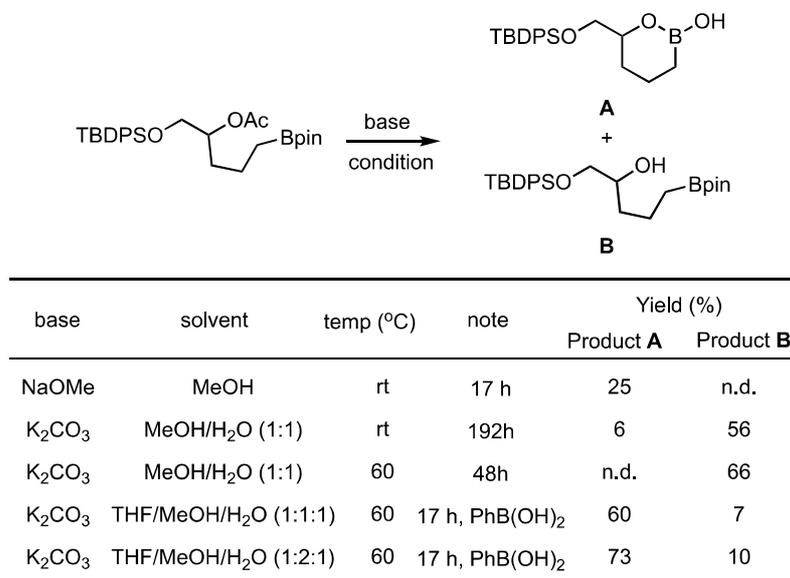
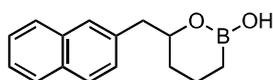


図 3. 銅触媒ホウ素化

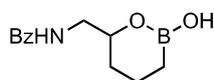
最後にアセチル基とホウ素上のピナコールの脱保護条件を検討した (図 4 上)。フェニルボロン酸を添加はホウ素上のピナコールの付け代えを促進し、高い収率で目的の 6 員環オキサボリン (A) が得られた。これまで得られた条件を組み合わせることでワンポット反応への適用が可能であった (図 4 下)。ナフタレンやアミド、トリフルオロメチル基を有する他の基質を用いても 6 員環オキサボリンが良好な収率で得られた。これにより 5 員環エーテルから形式的にホウ素原子を挿入し、6 員環オキサボリンへと変換することが可能となった。



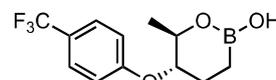
他の基質



41% yield



6% yield



37% yield

図 4. 脱保護条件の検討とワンポット反応へ応用

5 員環オキサボリンは Fu らの報告 (*Chem. Commun.* **2016**, 52, 4891) を参考に銅触媒を用いてエポキシドのボリルメチル化を伴った開環反応を利用して合成した (図 5)。ボロン酸エステルをトリフルオロボレート塩にする事でピナコールを除去することができた。

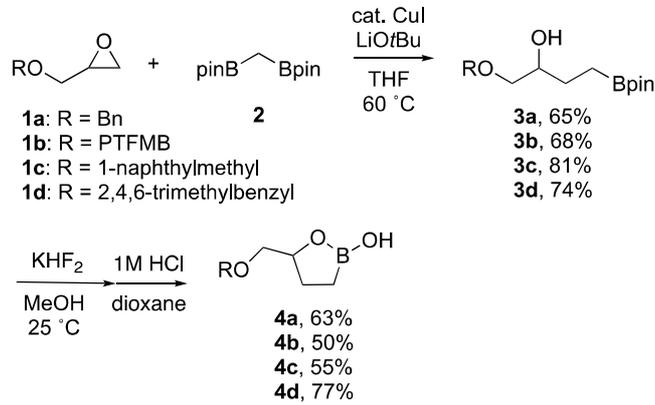


図 5. 5員環オキサボリンの合成

(2) 脂肪族環状オキサボリン類による 1,2-ジオール認識

有機ホウ素化合物は糖を中心としたポリオール類と共有結合を介して強く相互作用することで化学センサーとして利用されてきた。合成した脂肪族環状オキサボリンも高い 1,2-ジオールの認識能を有していることがわかった。ARS 実験を用いてカテコールとの結合定数を測定したところ、5員環オキサボリン類は既存の有機ホウ素化合物に比べて極めて高い値を示した (図 6)。

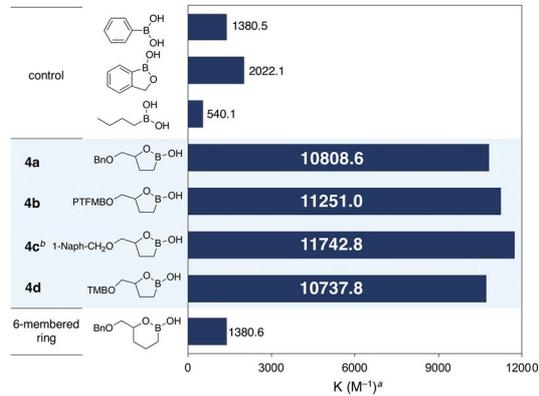


図 6. ARS 実験によるカテコールとの結合定数

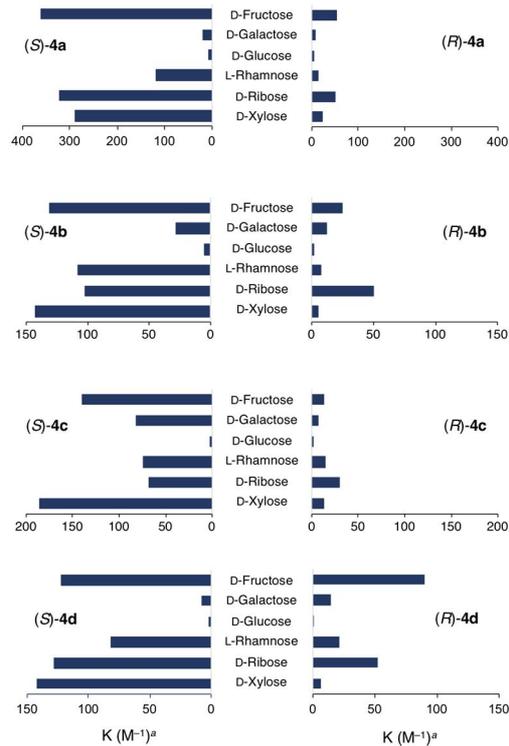


図 7. ジオール結合能の比較

本手法で得られる脂肪族環状オキサボリンは従来のホウ素化合物と比べて sp³性に富んだ骨格を有している。そのため、不斉中心を導入することで、3次元構造を有する糖類のより精緻な認

識が可能であると期待した。4a-dのR体とS体を合成し、種々の糖類との結合定数を調べたところ、環状オキサボリンのエナンチオマーに糖の認識能の違いが見られた(図7)。糖間での認識能の違いはまだ大きくないが、分子デザインによって制御することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nozomi Arakawa, Kazunori Nagao, Ryo Murakami, Yuto Sumida, Hiroshi Arakawa, Fuyuhiko Inagaki, Hirohisa Ohmiya	4. 巻 93
2. 論文標題 Aliphatic Oxaboroles Enabling Remarkable Recognition of Diols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 576-580
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/bcsj.20200007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松原夏・長尾一哲・大宮寛久
2. 発表標題 環状エーテルからアルキルポロールの合成
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第130回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松原夏・長尾一哲・大宮寛久
2. 発表標題 環状エーテルからアルキルポロールの合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川希美・長尾一哲・稲垣冬彦・大宮寛久
2. 発表標題 脂肪族ポロールによるジオール認識
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川希美・村上遼・長尾一哲・荒川大・隅田有人・稲垣冬彦・大宮寛久
2. 発表標題 脂肪族オキサボロールによるジオール認識
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------