

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26620078

研究課題名(和文)ジフルオロメチル(CF₂H)化BNCT剤と¹⁹Fnmr診断法の萌芽的提案

研究課題名(英文)Challenging Study on Difluoromethylation of Boron directed toward BNCT Drugs

研究代表者

三上 幸一 (Mikami, Koichi)

東京工業大学・物質理工学院・教授

研究者番号：10157448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、熱中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy:BNCT)に有効な新規BNCT薬剤開発のため、ホウ素分子のジフルオロメチル化法の開発を目指した。癌細胞選択的な取り込み(bioavailability)と、低毒性かつ安定な新規BNCT薬剤の分子設計のためbioavailability(親油性)向上を目的としたホウ素分子のジフルオロメチル化を案出し、それを基盤とした癌細胞選択的な新規BNCT薬剤を設計した。さらに得られたジフルオロメチル化ホウ素分子を基盤とした癌細胞選択的な新規BNCT薬剤の中性子捕捉療法への応用を指向する分子変換プロセスを見出した。

研究成果の概要(英文)：Hitherto unknown difluoromethylated (CF₂H) boron derivatives should be employed as a brand-new BNCT (boron neutron capture therapy) drugs. The CF₂H moiety has been recognized as one of the lipophilic bioisostere of hydroxy group. The CF₂H-B derivatives are thus expected to be the key in the development of novel biofunctional compounds such as L-amino acids-based difluoromethylboron congener for BNCT. We have already developed the Umpolung approach of fluoroform (HCF₃, HFC-23) for the synthesis of difluoromethyl-substituted compounds. The C-F bond in CF₃H can be activated and hence substituted by appropriate organolithium nucleophiles. Therefore, nucleophilic boryllithium is promising to synthesize the desired air-stable difluoromethylated boron compounds via the C-F activation. We herein demonstrate the C-F activation of fluoroform by boryllithium. Structural characterization of the difluoromethylated boron compounds was also carried out.

研究分野：有機フッ素化学

キーワード：フッ素化学 ホウ素化合物 リチウム

1. 研究開始当初の背景

熱中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy:BNCT)は有効な癌治療法として期待されていたものの、用いられるホウ素 10 化合物は極めて限られていた。従って新たな BNCT 用ホウ素化合物の開発が永らく待ち望まれていた。特に新規な BNCT 用ホウ素薬剤には高い腫瘍選択性と安定性が期待されていた。

新規 BNCT 薬剤設計の問題点

BNCT 薬剤としてこれまでメルカプトウンデカヒドロドデカボラン(BSH)と p-ボロノフェニルアラニン(BPA)の BNCT 療法への応用が試みられてきた。特に BPA は腫瘍集積性が高く、国内外において臨床応用が試みられてきたが、さらに有効な新規 BNCT 薬剤の開発が期待されていた。しかしながら、その設計は下記 Dilemma により困難とされてきた。

癌細胞選択的 BNCT 薬剤設計の Dilemma

BNCT 薬剤は通常の医薬品とは異なり生理活性を持たないことが要求される。その点ボロンクラスターBSH の毒性は常に問題になる。また従来の抗癌剤の知見は全くと言っていい程有効ではない。そこで癌細胞選択的な取り込み(bioavailability)のための分子設計と、低毒性かつ安定な新規 BNCT 薬剤の分子設計との interface が必要とされていた。

2. 研究の目的

本研究では、ホウ素中性子捕捉療法に有効な新規 BNCT 薬剤開発のため、bioavailability(親油性)向上を目的としたジフルオロメチル化ホウ素分子の設計指針と、さらに L-アミノ酸を基盤とした癌細胞選択的な新規 BNCT 薬剤の設計指針の確立を目的とした。これらの設計指針を確立する事が出来れば、新規 BNCT 薬剤開発の指導原理となり、その波及効果は大きい。

3. 研究の方法

癌細胞選択的取り込みのためのジフルオロメチル化ホウ素分子の設計

フッ素官能基の導入はその親油性向上効果のゆえにフッ素官能基化 BNCT 薬剤の bioavailability を高めると考えられる。そこで BPA のボロン酸の水酸基の代わりに、生物学的等価な官能基として lipophilic な水酸基とされるジフルオロメチル基を導入する。そのため、まずジフルオロメチル化したホウ素化合物を合成する。

L-アミノ酸を基盤とした癌細胞選択的な新規 BNCT 薬剤の設計

ジフルオロメチル化ホウ素化合物を L-アミノ酸に組み込むことにより、癌細胞に選択的に発現する L-アミノ酸トランスポーター LAT1 に適合し、かつ bioavailability に優れたジフルオロメチル化新規 BNCT 薬剤を開発する。

4. 研究成果

癌細胞選択的取り込みのためのジフルオロメチル化ホウ素分子の設計

当研究室で開発したリチオ化体のトリフルオロメチル化合物を用いるジフルオロメチル化反応(代表的発表論文 5,8,9)に基づき、ジフルオロメチル化ホウ素分子を合成した。ホウ素分子のリチオ化体に安価なトリフルオロメチル化合物を作用させ、ジフルオロメチル化ホウ素分子を高収率で単離することに成功した(発表論文 1)。すなわち環状ポリリチウム試薬によるフルオロホルムの C-F 選択的置換反応を用いることで、ホウ素にジフルオロメチル基が結合した B,N-複素環化化合物を安定に合成単離できることを明らかにした。さらに、このジフルオロメチル化ホウ素化合物の単結晶化に成功し、その分子構造を確定した。その結果、電子求引性のジフルオロメチル基によって大きく電子不足となっているホウ素中心が、非共有電子対をもつ嵩高いアミノ基を隣接させることで大きく安定化されていることを示唆する構造的な特徴を明らかにした。

L-アミノ酸を基盤とした癌細胞選択的な新規 BNCT 薬剤の設計

癌細胞に選択的に発現する L-アミノ酸トランスポーターLAT1 に適合した新規 BNCT 薬剤の合成を目的とし、ジフルオロメチル化したホウ素化合物を L-アミノ酸に組み込む方法論の確立を目指した。目標とする一連の L-アミノ酸の CF₂H 誘導体の合成に向けて、ジアミノ(ジフルオロメチル)ホウ素化合物に酸触媒存在下でピナコール、カテコール、グリコール酸を作用させ、それぞれ収率良くジフルオロメチル化ホウ素ユニットを標的分子に組み込む方法論を確立した。

現在ジフルオロメチル化ホウ素含有 L-アミノ酸基盤の新規 BNCT 薬剤合成への応用を鋭意検討している。

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 9 件)

1. Shigekazu, Ito, Naoto Kato, Koichi Mikami, "Stable (sila)difluoromethylboranes via C-F activation of fluoroform derivatives", *Chem. Commun.*, No. 53, pp. 5546-5548, 2017 (DOI: 10.1039/C7CC02327H)(査読有).

2. Kohsuke Aikawa, Hiroki Serizawa, Koki Ishii, Koichi Mikami, "Palladium-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reaction of Aryl Halides with (Difluoromethyl)zinc Reagent", *Org. Lett.*, vol. 18, No. 15, pp. 3690-3693, 2016 (DOI:

10.1021/acs.orglett.6b01734)(査読有).

3. Hiroki Serizawa, Koki Ishii, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Copper-Catalyzed Difluoromethylation of Aryl Iodides with (Difluoromethyl)zinc Reagent”, *Org. Lett.*, vol. 18, No. 15, pp. 3686-3689, 2016 (DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01733) (査読有).

4. Kohsuke Aikawa, Kenichi Maruyama, Junki Nitta, Ryota Hashimoto, Koichi Mikami, “Siladifluoromethylation and Difluoromethylation onto C(sp³), C(sp²), and C(sp) Centers Using Ruppert-Prakash Reagent and Fluoroform”, *Org. Lett.*, vol. 18, No. 14, pp. 3354-3357, 2016 (DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01476)(査読有).

5. Kazuya Honda, Travis V. Harris, Miho Hatanaka, Keiji Morokuma, and Koichi Mikami, “Computational S_N2-Type Mechanism for the Difluoromethylation of Lithium Enolate with Fluoroform through Bimetallic C-F Bond Dual Activation”, *Chem. Asian J.*, vol. 22, No. 26, pp. 8796-8800, 2016 (DOI: 10.1002/chem.201601090) (査読有).

6. Kazuya Honda, Steven A. Lopez, K. N. Houk, and Koichi Mikami, “Mono-, Di-, and Trifluoroalkyl Substituent Effects on the Torquoselectivities of Cyclobutene and Oxetene Electrocyclic Ring Openings”, *J. Org. Chem.* vol. 80, No. 23, pp. 11768-11772, 2015 (DOI: 10.1021/acs.joc.5b01361) (査読有).

7. Kohsuke Aikawa, Seiya Yoshida, Daisuke Kondo, Yuya Asai, and Koichi Mikami, “Catalytic Asymmetric Synthesis of Tertiary Alcohols and Oxetenes Bearing a Difluoromethyl Group”, *Org. Lett.*, vol. 17, No. 20, pp. 5108-5111, 2015 (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02617) (査読有).

8. Kohsuke Aikawa, Kenichi Maruyama, Kazuya Honda, and Koichi Mikami, “ α -Difluoromethylation on sp³ Carbon of Nitriles Using Ruppert-Prakash Reagent and Fluoroform”, *Org. Lett.*, vol. 17, No. 19, pp. 4882-4885, 2015 (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02438) (査読有).

9. Ryota Hashimoto, Toshiaki Iida, Kohsuke Aikawa, Shigekazu Ito, Koichi Mikami, “Direct α -Siladifluoromethylation of Lithium Enolates with Ruppert-Prakash Reagent via C-F Bond Activation”, *Chem. Eur. J.*, vol. 20, No. 10, pp. 2750-2754, 2014 (DOI: 10.1002/chem.201304473) (査読有).

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 新田純基, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロヨードメタンをジフルオロメチル源とする触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 97 春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス, 2017.3.18
2. 石井洸毅, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた触媒的不斉ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 97 春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス, 2017.3.18
3. 石井洸毅, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた銅触媒による位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京農工大シンポジウム), 東京農工大小金井キャンパス, 2016.5.14
4. 小茂田和希, 清水直登, 久保田結衣, 杉石露佳, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(群馬大学・東工大物質理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた銅触媒による位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京農工大シンポジウム), 東京農工大小金井キャンパス, 2016.5.14
5. 藪内昂平, 鳥居恒太, 相川光介, 三上幸一(東工大 大院理工), “フルオロアルキルケトンを用いた触媒的不斉フルオロアルキル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27
6. 新田純基, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大 大院理工), “パラジウム触媒によるジフルオロヨードメタンを用いる根岸型ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27

7. 芹澤宏希, 石井洸毅, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27
8. 丸山健一, 新田純基, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “炭素 - 炭素結合生成を基盤としたフルオロホルムおよび Ruppert-Prakash 試薬によるジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.25
9. 戸谷亘, 中村雄三, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル亜鉛反応剤を用いたトリフルオロメチル化反応、及びジフルオロメチレン化反応の開発”, 第 70 回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 長岡工業高等専門学校, 2015.11.21
10. 丸山健一, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ニトリルの 位の直接的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜国大シンポジウム), 横浜国立大学 常盤台キャンパス, 2015.5.16
11. 吉田誠也, 近藤大介, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “キラルパラジウム触媒によるジフルオロピルベート誘導体を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応の開発”, 第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜国大シンポジウム), 横浜国立大学 常盤台キャンパス, 2015.5.16
12. 近藤大介, 吉田誠也, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “アセチレン化合物とフルオロメチルピルベートを用いた特異な触媒的不斉 1,2 付加反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
13. 吉田誠也, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “キラルパラジウム触媒によるジフルオロピルベートを用いた触媒的不斉カルボニル - エン反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
14. 丸山健一, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ニトリルの 位の直接的ジフルオロメチル化反応の

開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29

15. 橋本涼太, 丸山健一, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “sp³ 炭素上への立体特異的ジフルオロメチル基導入法の開発”, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.27

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: ジフルオロメチル亜鉛化合物
発明者: 三上幸一, 石井洸毅, 相川光介
権利者: 東工大, 東ソー・エフテック(株)
種類: 特許
番号: 特願 2015-059500
出願年月日: 平成 27 年 3 月 23 日
国内外の別: 国内

取得状況(計 1 件)

名称: - ジフルオロハロメチルカルボニル化合物の製造法
発明者: 三上幸一, 富田裕一
権利者: 東工大, (株)ダイセル
種類: 特許
番号: 5344287
取得年月日: 平成 25 年 8 月 23 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

本研究成果をインターネット(URL: <http://www.apc.titech.ac.jp/~mikami/index-j.html>)で公開し、一般に情報提供している。

受賞等

1. 石井洸毅(東工大物質理工 学生), ポスター賞, 「ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた遷移金属触媒による位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発」, 第 63 回有機金属化学討論会, 早稲田大学 西早稲田キャンパス, 2016.9.14
2. 三上幸一, Peer Review 優秀発表賞, 「フッ素化合物の触媒的不斉炭素-炭素結合生成技術の開発と工業化」, JST ACT-C 領域会議, 2015.6.12-13

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三上 幸一(MIKAMI, Koichi)
東京工業大学・物質理工学院・教授
研究者番号: 10157448

(2) 研究分担者

なし()

研究者番号:

(3)連携研究者

なし()

研究者番号:

(4)研究協力者

なし()