



国立大学法人

東京農工大学

Tokyo University of Agriculture and Technology

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

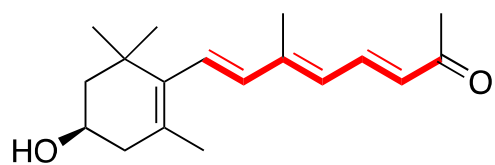
生物活性物質の骨格多様化と合成 工程短段階化に関する新技術

大学院工学研究院

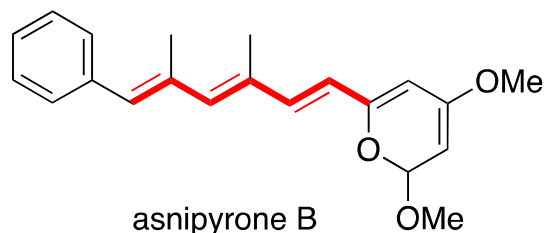
応用化学部門

教授 平野 雅文

• 共役ポリエン構造



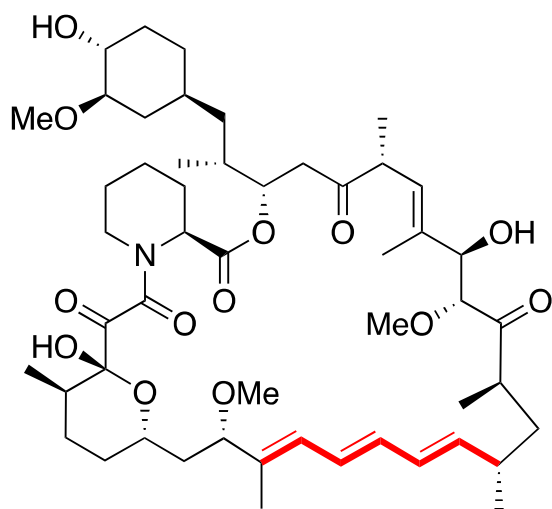
apozeaxanthinone



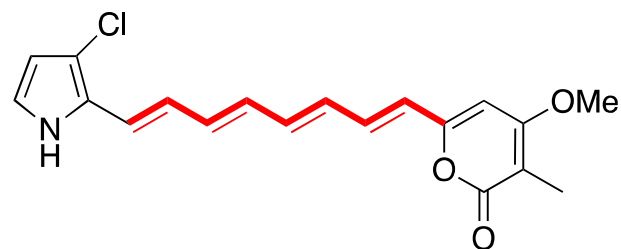
asnipyrone B



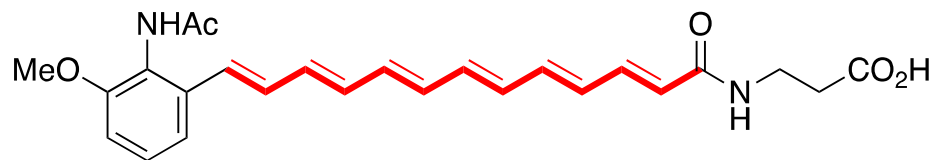
fuligoic acid



rapamycin

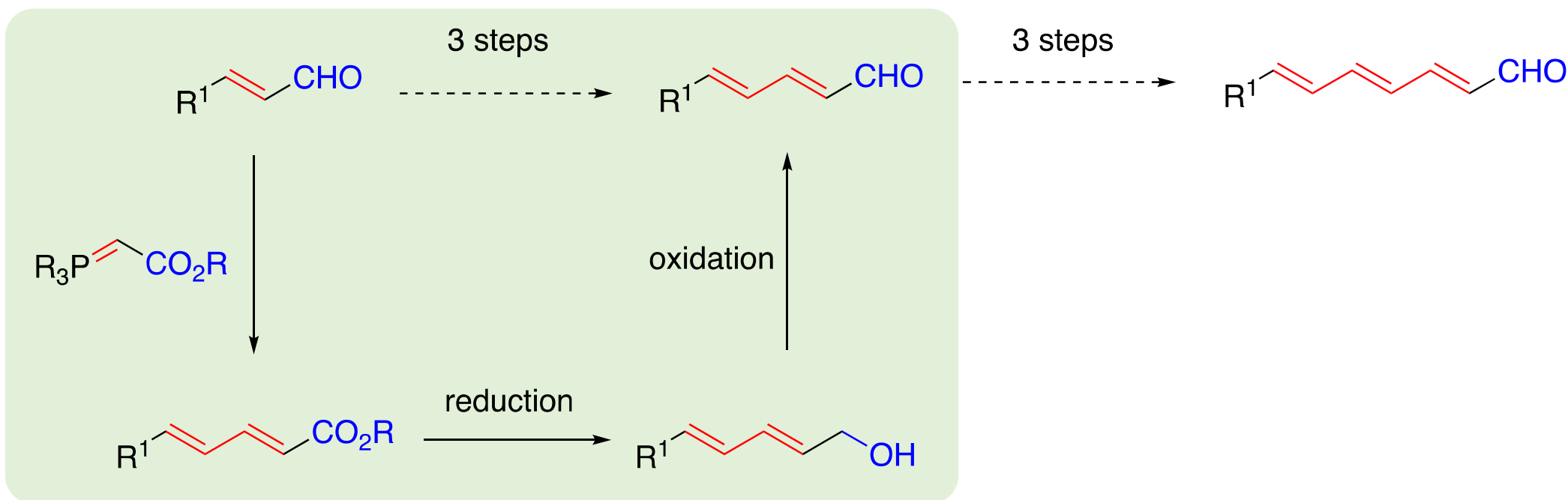


auxarconjugatin A



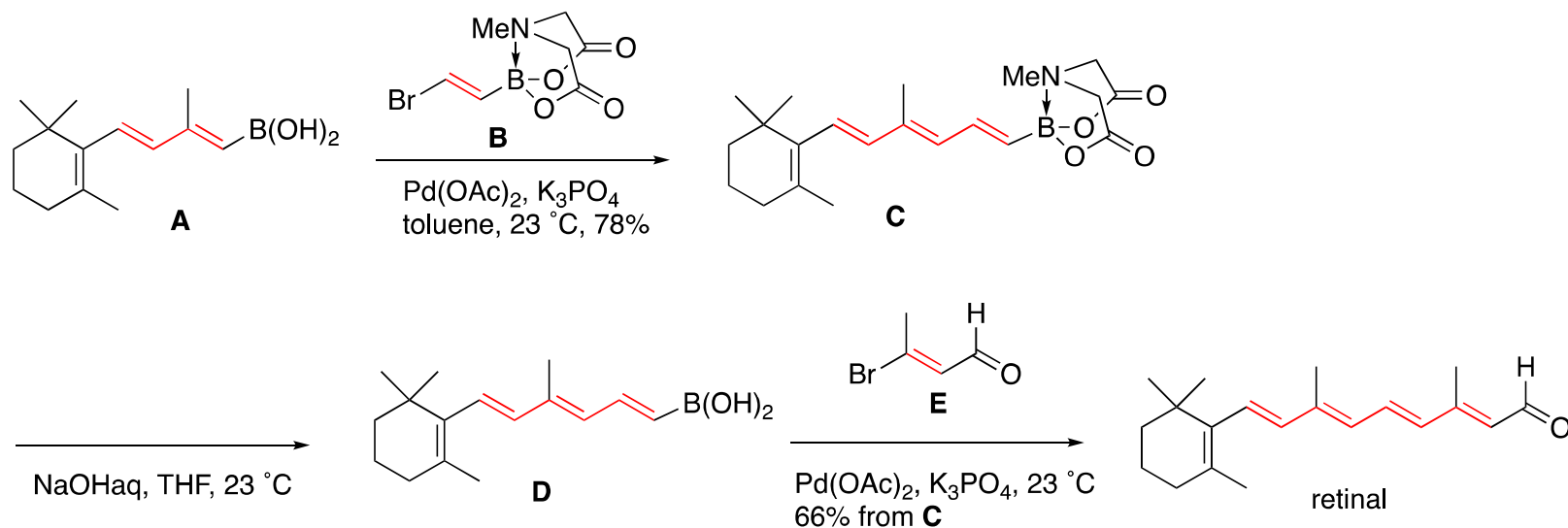
physarigin A

- Wittig反応



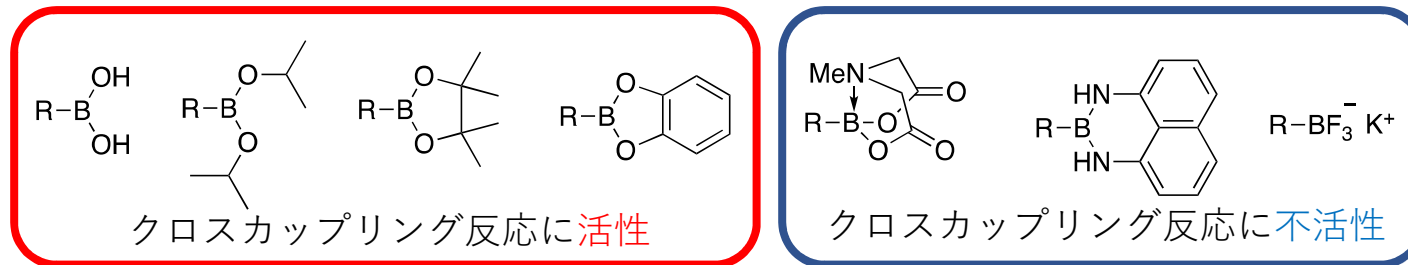
共役ポリエンの従来合成法 2

• 反復的クロスカップリング法



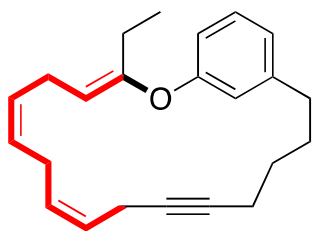
Burke, M. D. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466.

• ホウ素化合物の反応性

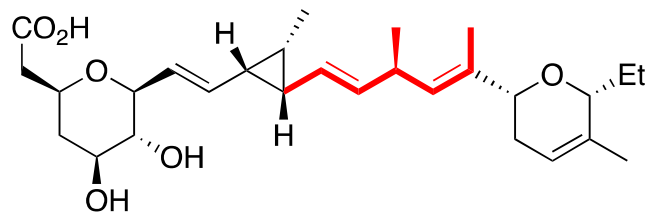


生物活性物質の基本骨格 2

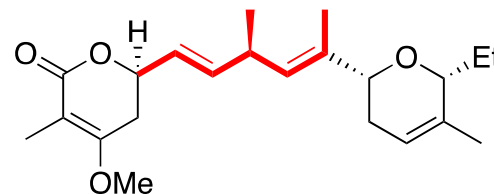
- スキップジエン



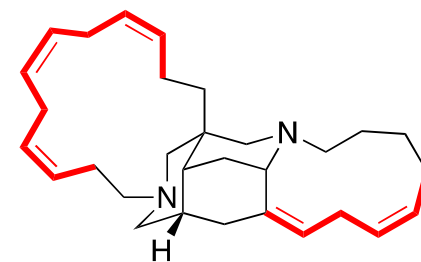
phacelocarpus 2-pyrone A



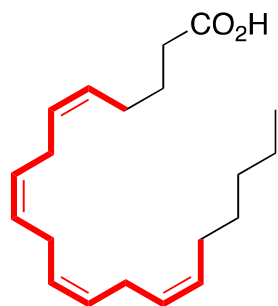
ambruticin S



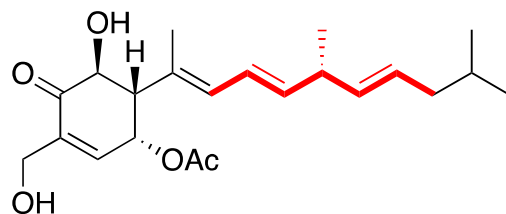
jerangolid D



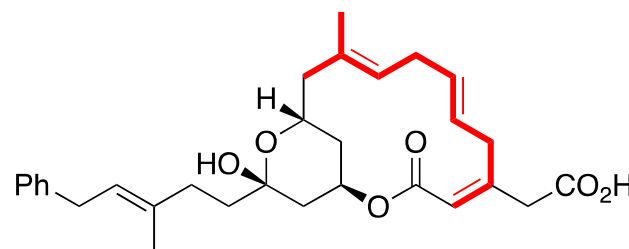
madangamine A



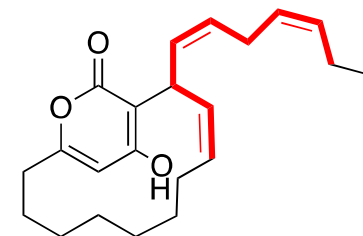
arachidonic acid



phorbacin C



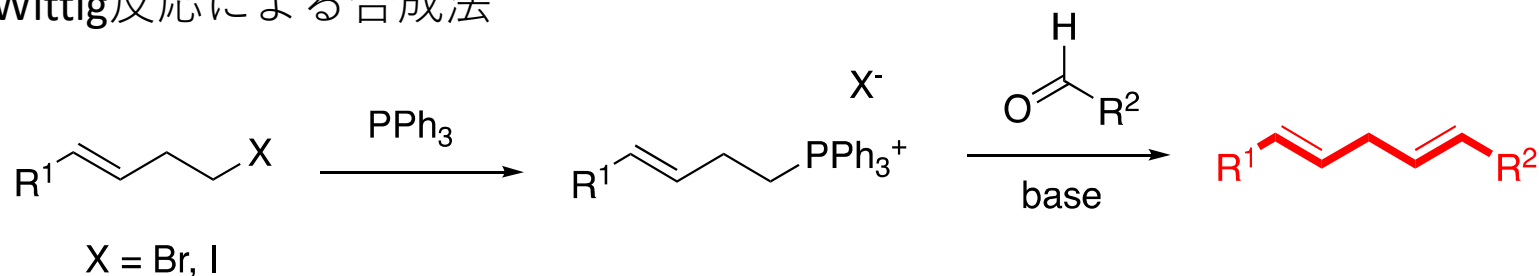
ripostatin A



labillaride C

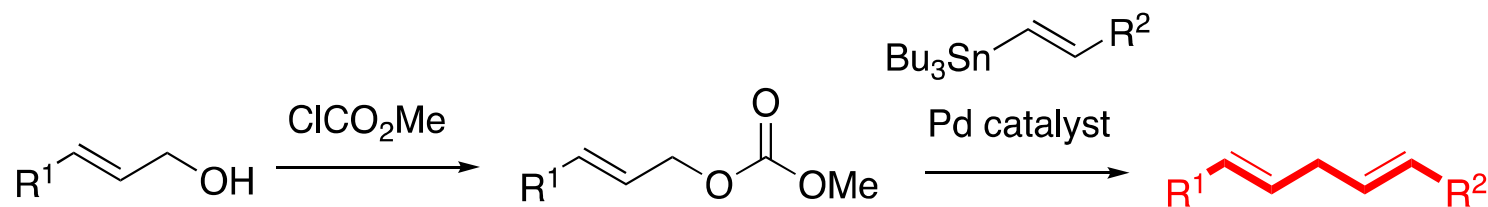
スキップジエンの従来合成法

- Wittig反応による合成法



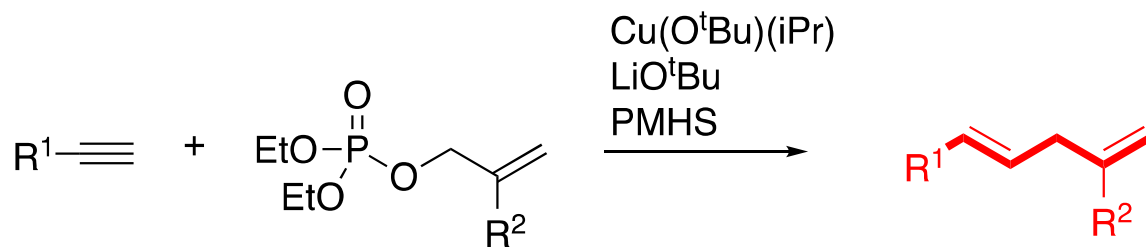
Fairlamb, I. J. S. *et al.*, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8034.

- アリルアルコール／クロスカップリングによる合成法



Sato, T.; Chida, N. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2952.

- アリルリン酸による合成法

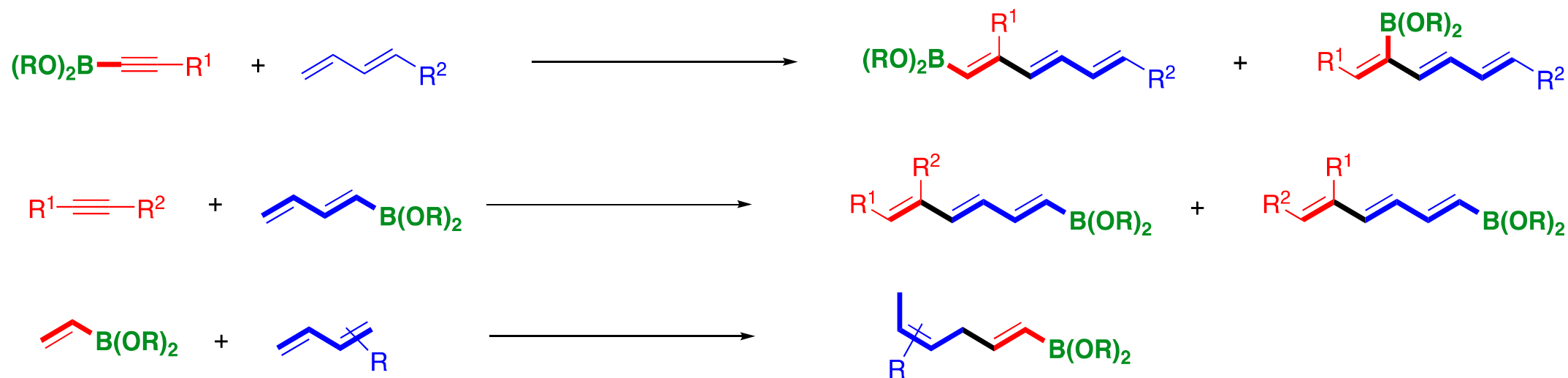


PMHS = polymethylhydrosiloxane

Lalic, G. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6969.

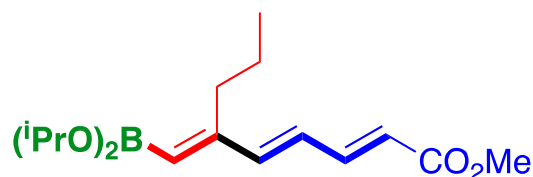
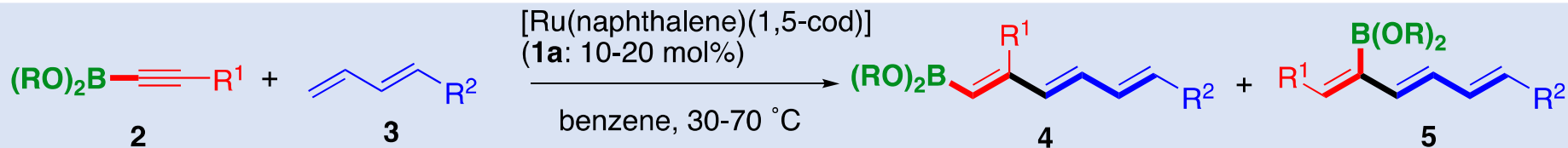
本技術の概要

- ホウ素化共役トリエン／ホウ素化スキップジエンの触媒的合成

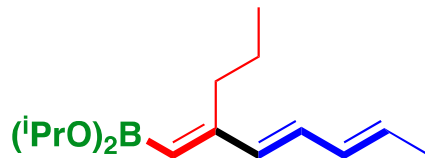


- ワンポットクロスカップリング反応への応用

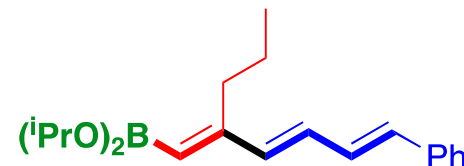
ホウ素化共役トリエンの合成 1



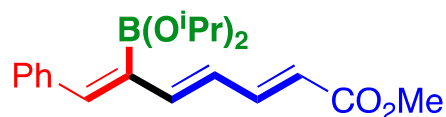
(2E,4E,6E)-4aa: r.t., 24 h
89%



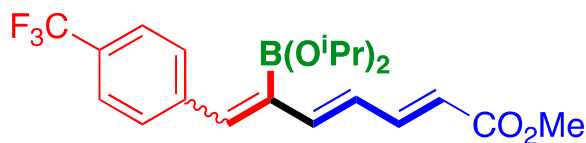
(2E,4E,6E)-4ab: r.t., 25 h
36%



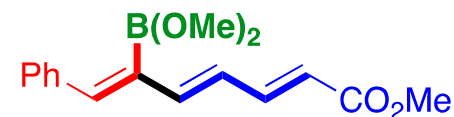
(1E,3E,5E)-4ac: 50-70 °C, 31 h
22%



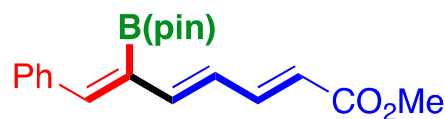
(2E,4E,6E)-5ba: 30-70 °C, 3 h
52% (4ba/5ba = 37/63)



(2E,4E,6E)-5ca: 30-70 °C, 3 h
63% (Z/E = 84/16)



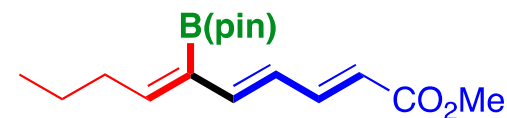
(2E,4E,6E)-5da: 30-70 °C, 5 h
68% (4da/5da = 19/81)



(2E,4E,6E)-5ea: 30 °C, 20 h
47%

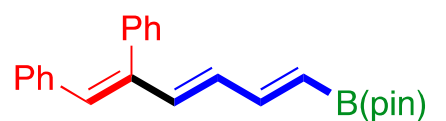
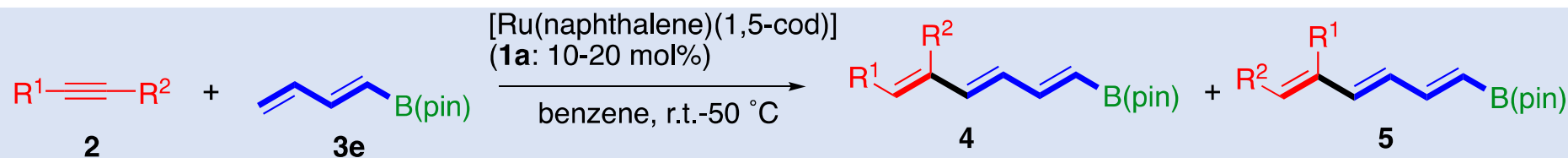


(2E,4E,6E)-5eb: 30-50 °C, 27 h
trace



(2E,4E,6E)-5ga: r.t.-50 °C, 27 h
42% (4ga/5ga = 42/58)

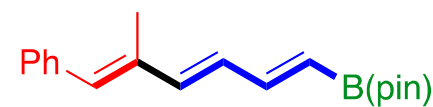
ホウ素化共役トリエンの合成 2



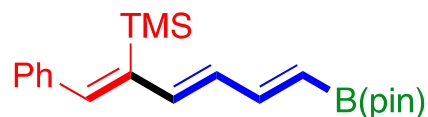
(1Z,3E,5E)-4he: r.t., 10 min
93%



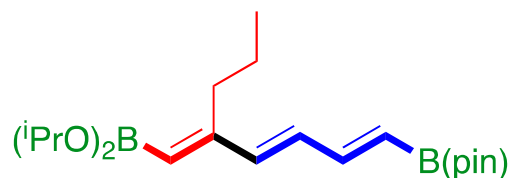
(3E,5E,7E)-4ie: r.t., 25 min
89%



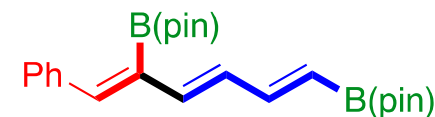
(1E,3E,5E)-4je: r.t., 30 min
76%



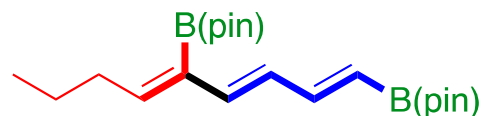
(1Z,3E,5E)-4ke: r.t., 30 min
41%



(1E,3E,5E)-4ae: r.t., 3 h
83%

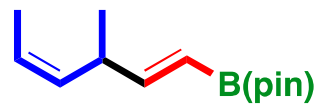
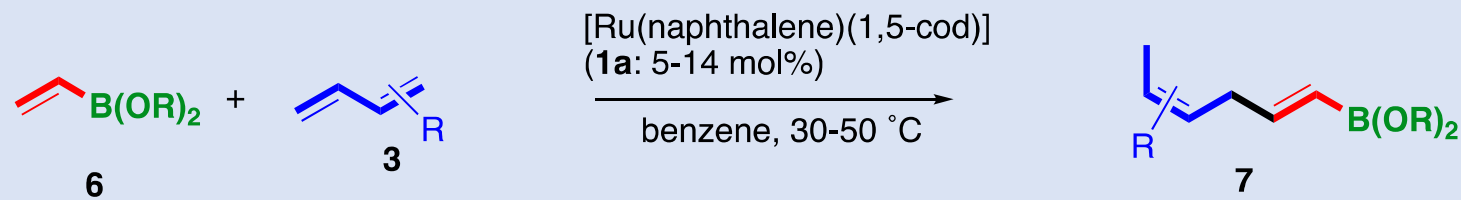


(1E,3E,5E)-5ee: 50°C, 15 h
58% (4ee/5ee = 23/77)

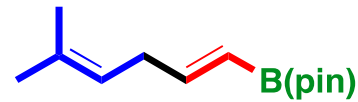


(4E,6E,8E)-5ge: 50°C, 15 h
34% (4ge/5ge = 25/65)

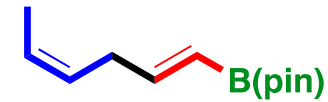
ホウ素化スキップジエンの合成 1



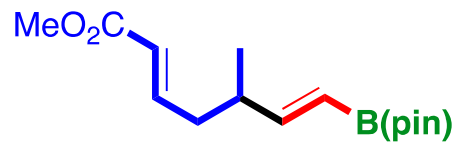
30 °C, 1 h
91%



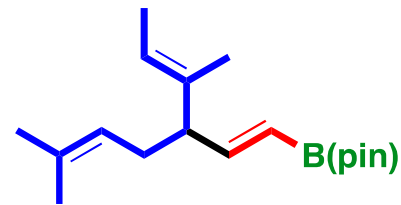
30 °C, 17 h
51%



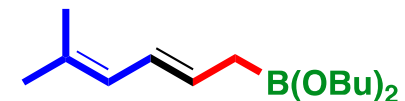
50 °C, 1 h
24%



30 °C, 1 h
44%



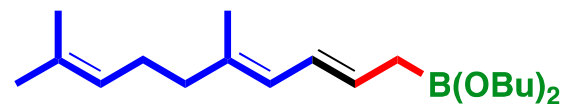
30 °C, 1 h
51%



30 °C, 1.5 h
57%

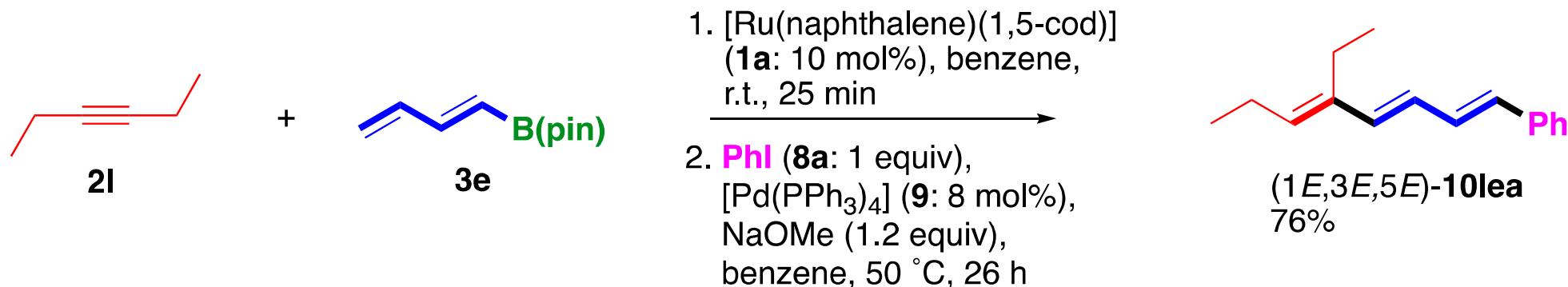
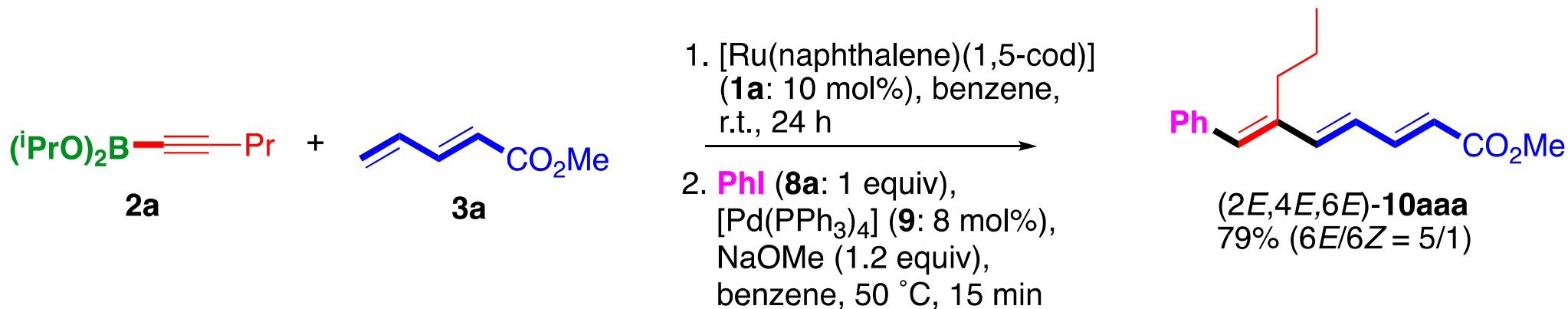


50 °C, 17 h
52%

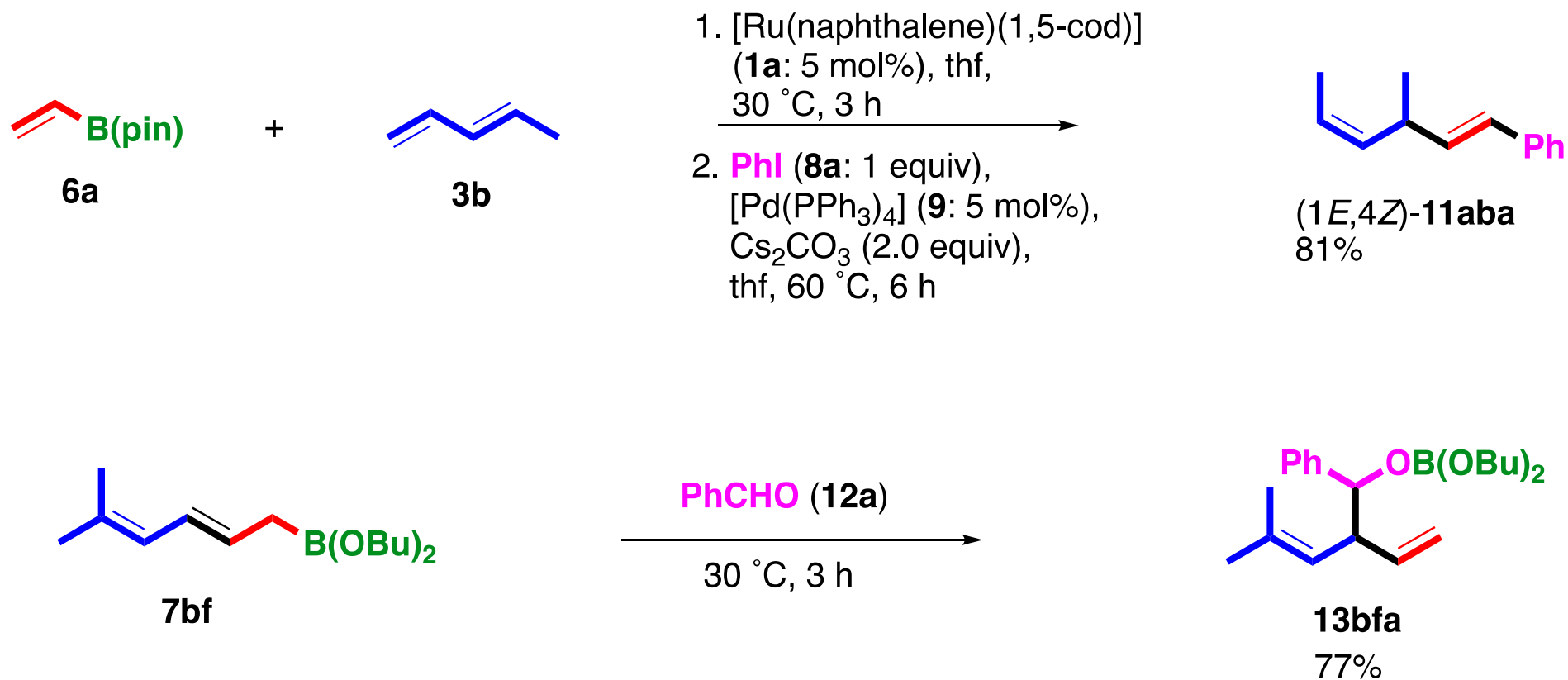


30 °C, 2 h
33%

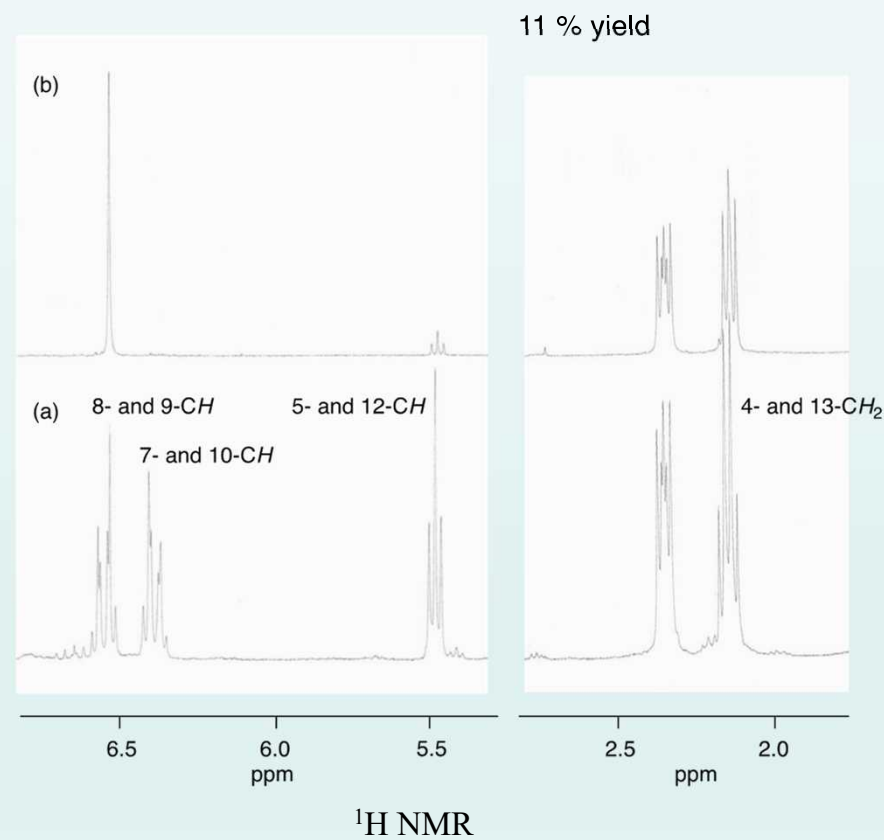
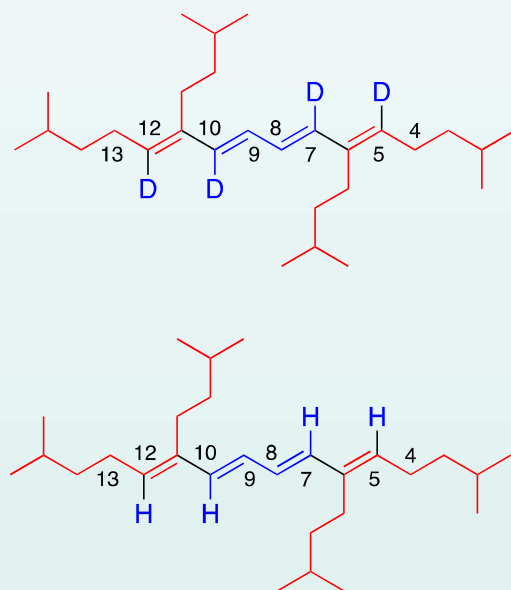
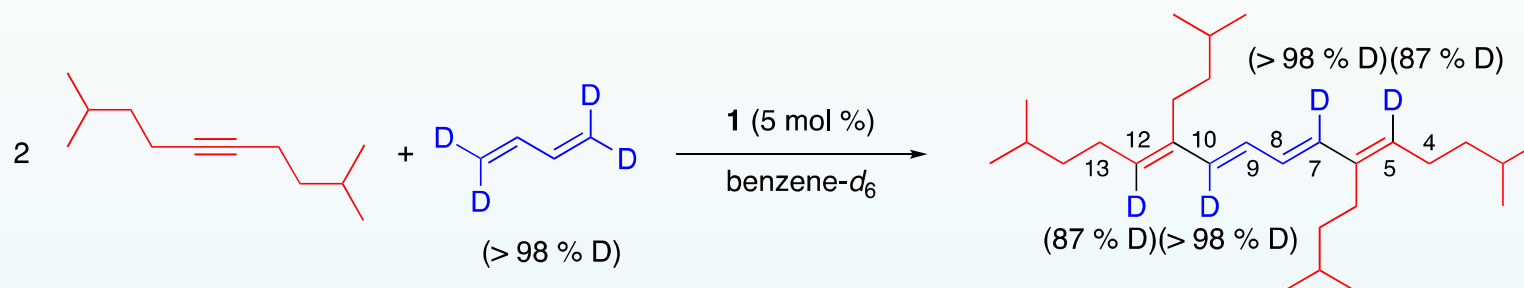
ワンポットクロスカップリング 反応 (共役トリエン)

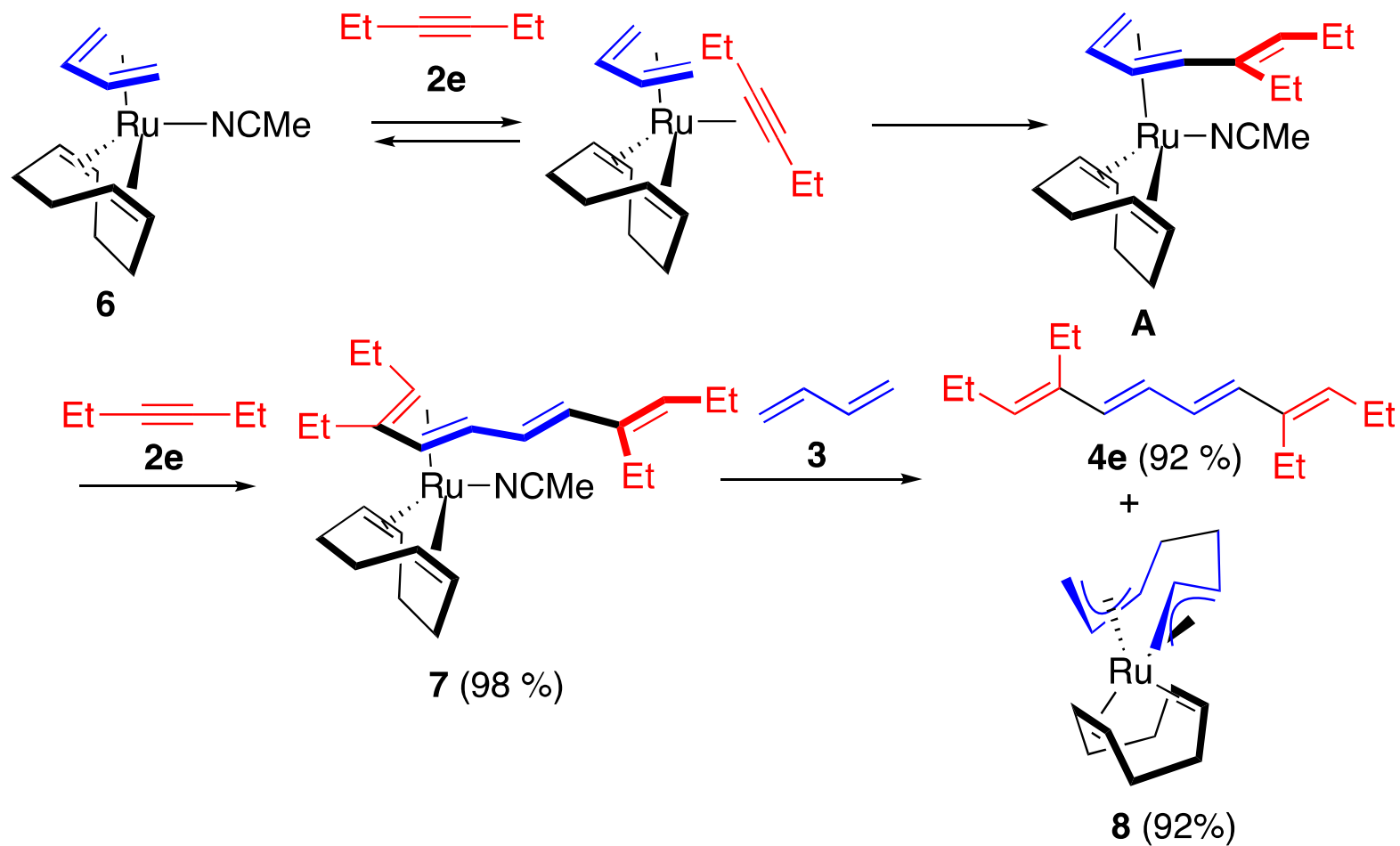


ワンポットクロスカップリング 反応 (スキップジエン)

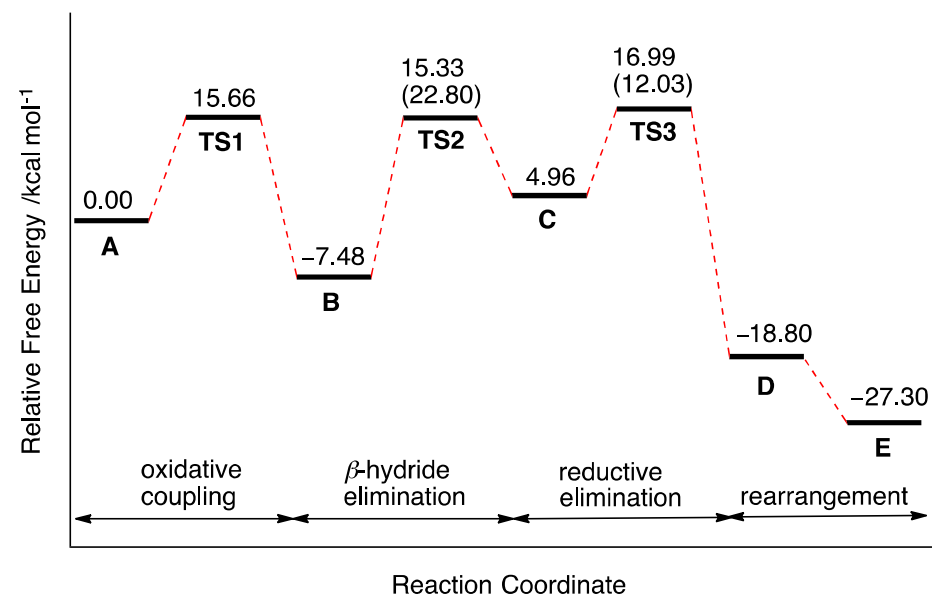
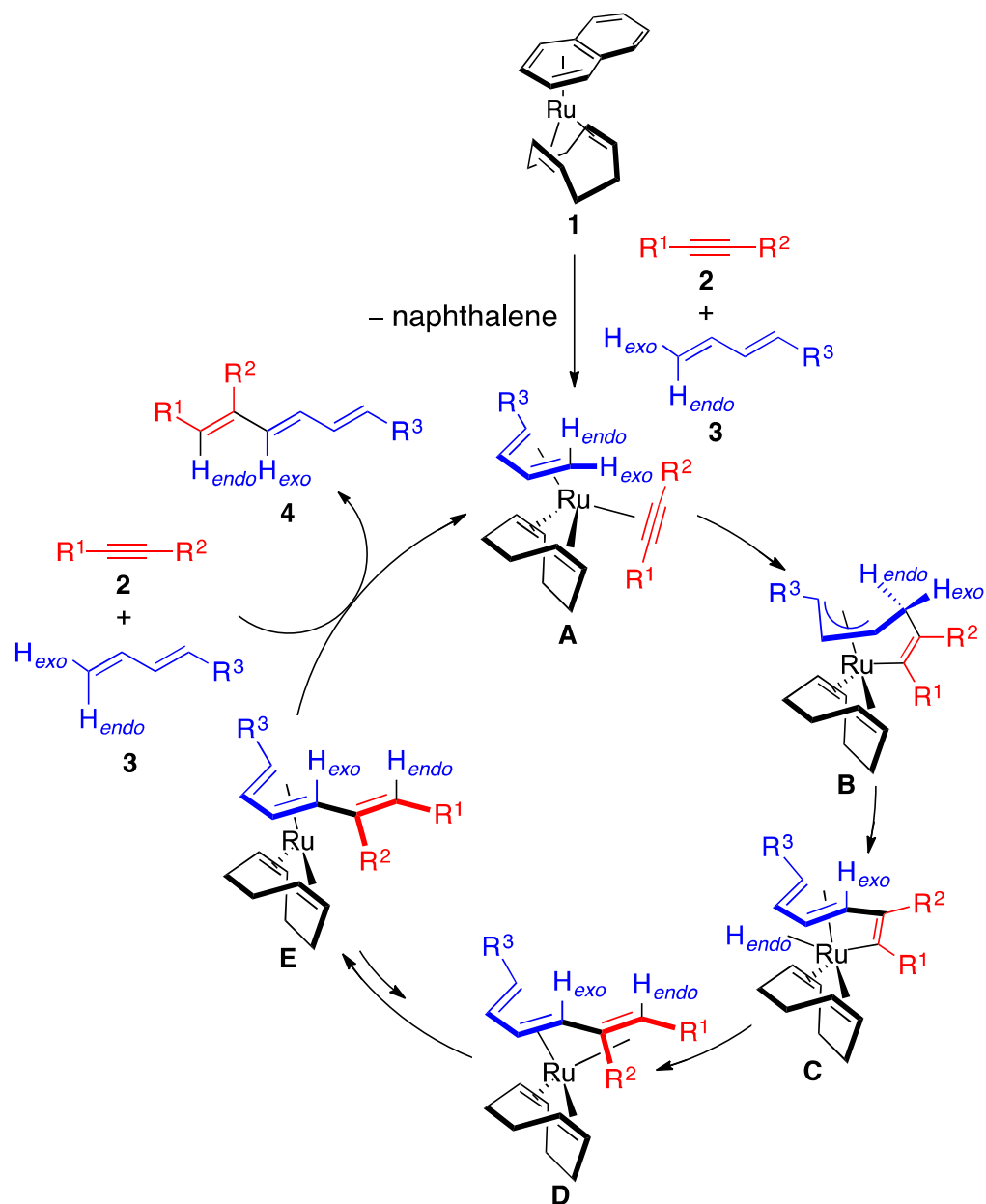


反応機構について





反応機構を詳細に解明済み



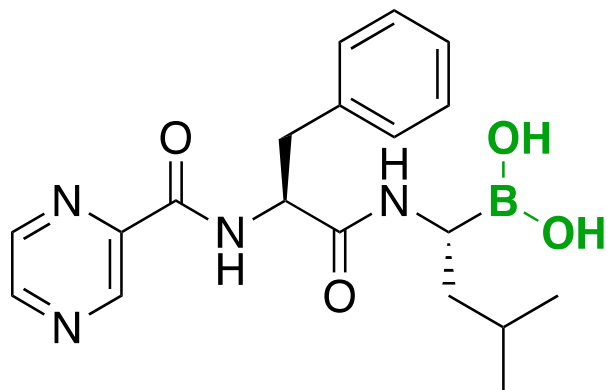
Energy diagram for reaction of 2-butyne with butadiene.
B3LYP/LANL2DZ for Ru, 6-31G(d) for C and H, benzene (PCM)

本反応の優位性

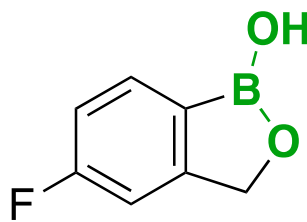
- ホウ素化共役トリエン、スキップジエンを触媒的に合成（新規反応）
- これらのホウ素化合物は水や空気に比較的安定で扱いやすい
- ワンポット（1つの容器）でクロスカップリング反応まで可能
- ワンポット反応が可能のためフロー合成への展開が期待される

予想される応用例 1

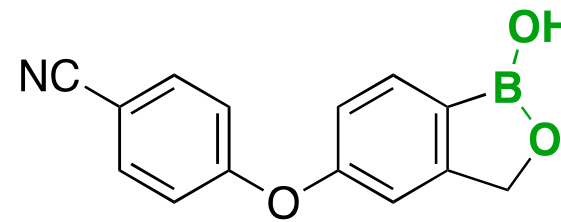
- ホウ素含有医薬



ボルテゾミブ
(多発性骨髄腫治療薬)



タバボロール
(抗真菌薬)



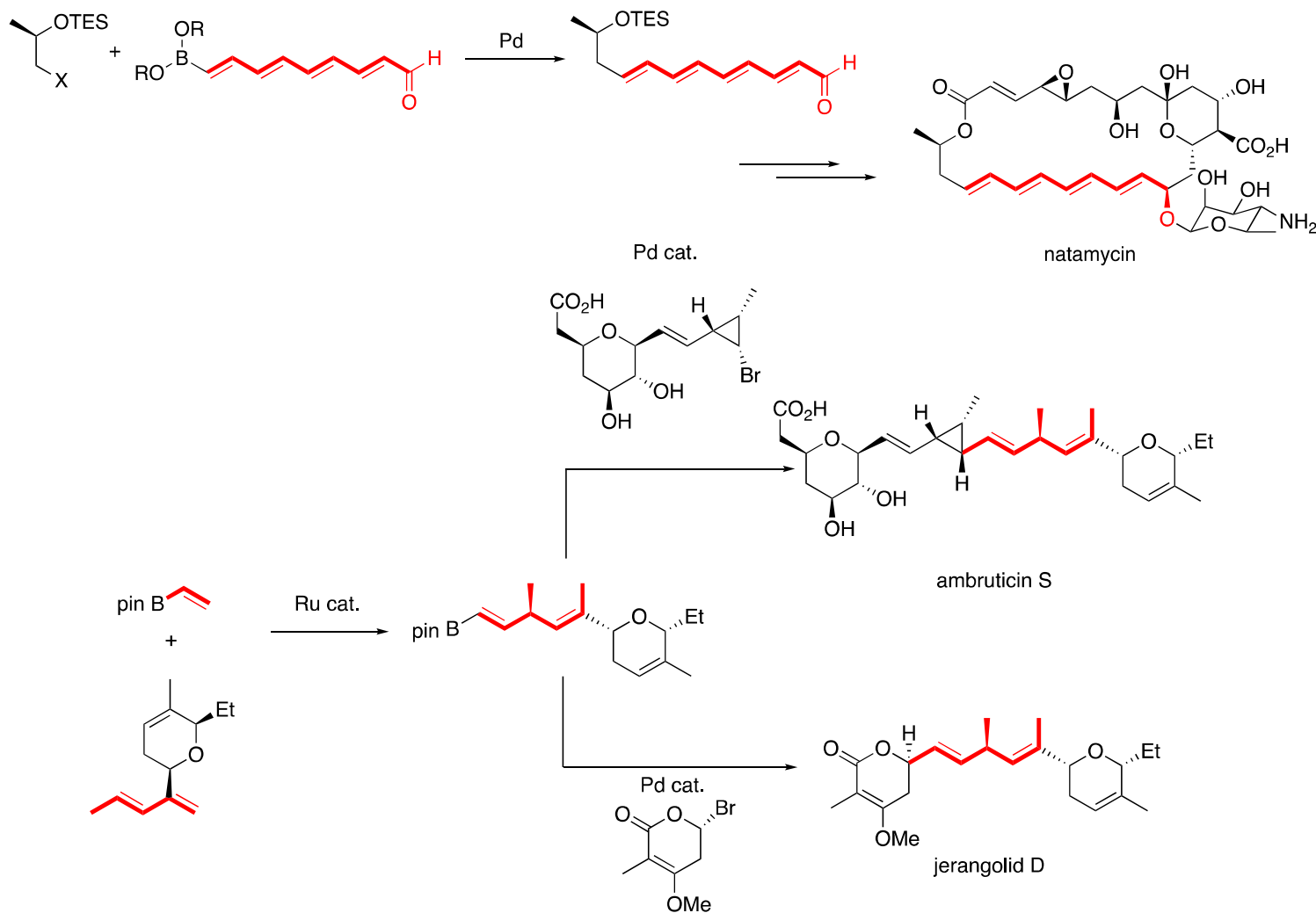
クリサボロール
(非ステロイド型
アトピー性皮膚炎治療薬)

ホウ素含有分子標的薬などが2003年以降順次登場

ホウ素化共役ポリエーンスキップジエンのホウ素含有医薬への応用

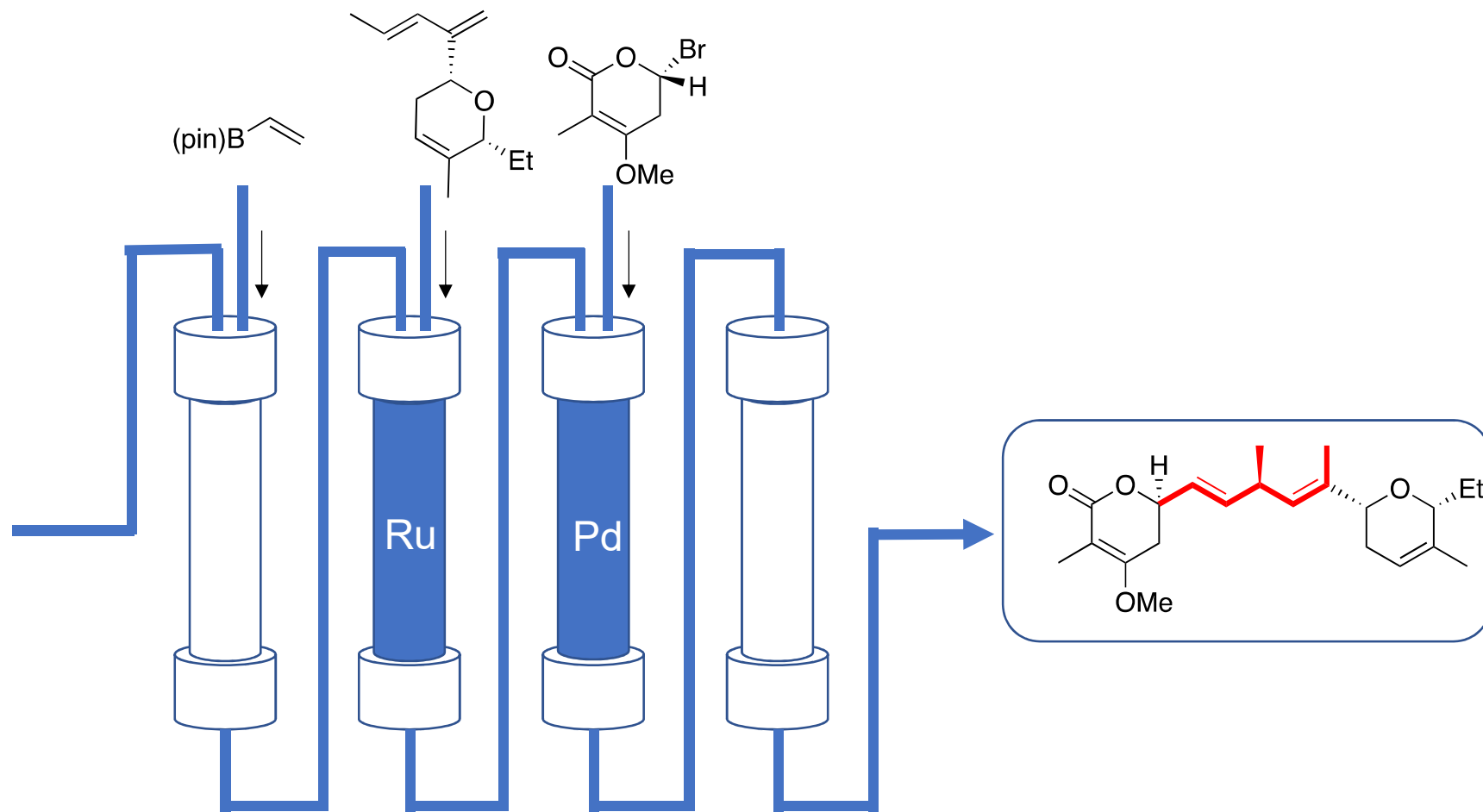
予想される応用例 2

- 生物活性物質の骨格導入



予想される応用例 3

- フロー合成による生物活性物質の合成



実用化に向けた課題

- 鎖状交差二量化における位置および立体選択性のさらなる向上
- 合成スケールの拡大については未検討
- ホウ素含有医薬についてはバイオアッセイスクリーニング
- フロー合成においてはフローシステム開発者との連携

- ホウ素含有医薬品は分子標的薬などへの展開が予想されるため医薬・農薬分野の企業との共同研究を希望
- 共役ポリエーテルやスキップジエーテルのビルディングブロックとしては、中分子医薬の骨格多様化に資するため中分子医薬開発企業との共同研究を希望
- フロー合成においてはフローシステム開発企業との共同研究を希望

本技術に関する知的財産権 1

- **発明の名称** : 含ホウ素共役ポリエン化合物及びその製造方法
- **出願番号** : 出願済み 未公開
- **出願人** : **国立大学法人**東京農工大学
- **発明者** : 平野雅文、倉持歩実、小峰伸之、清田小織

本技術に関する知的財産権 2

- **発明の名称** : 含ホウ素化合物及びその製造方法
- **出願番号** : 出願済み 未公開
- **出願人** : **国立大学法人**東京農工大学
- **発明者** : 平野雅文、島田恵太、
小峰伸之、清田小織

- 1998年-2002年 NEDO産業技術研究助成事業採択
- 2004年-2007年 企業と共同研究実施
- 2012年-2018年 JST ACT-C事業に採択
- 2015年-2017年 企業と共同研究実施
- 2015年-2017年 企業と共同研究実施

東京農工大学 先端産学連携研究推進センター

T E L 042 – 388 – 7550

F A X 042 – 388 – 7553

e-mail suishin@ml.tuat.ac.jp



MORE
SENSE

Tokyo University of
Agriculture and Technology

