

炭素-ホウ素結合の光開裂に基づく分子ケージド法の開発

(金沢大院医薬保¹・金沢大 WPI ナノ生命科学研²・JST さきがけ³) ○中村 梨香子¹・近藤 結衣¹・塚田 美穂¹・新井 敏²・隅田 有人¹・大宮寛久^{1,3}

Molecular Caging based on Photo-Induced Carbon-Boron Bond Cleavage (¹*Grad. Sch. Med. Sci., Kanazawa Univ.*, ²*WPI-Nano LSI, Kanazawa Univ.*, ³*JST PREST*) ○Rikako Nakamura¹, Yui Kondo,¹ Miho Tsukada¹, Satoshi Arai,² Yuto Sumida,¹ Hirohisa Ohmiya^{1,3}

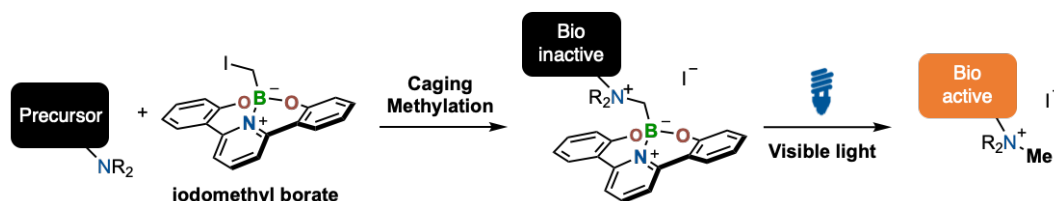
Caged compounds are temporally inactivated bioactive molecules by the covalent bond of a photoremovable protecting group. Photoinduced cleavage of the protecting group enabled the spatiotemporal release of bioactive molecules, which are widely used to provide valuable insight into the mechanism of biological phenomena.

In this study, we developed a new type of photocaging methodology based on C-B bond cleavage by the direct excitation of the previously reported borate complex.¹ We tackled to develop the photocaging of the C(sp³)-H on the N-methyl group, which is a prevalent motif in pharmaceuticals. The caging methylation of the pharmaceutical precursor was achieved by the S_N2 reaction of iodomethylborate with the nucleophilic nitrogen to construct the formal C(sp³)-H-caged pharmaceuticals. This approach based on the photoinduced C(sp³)-B bond cleavage permitted to build the caged pyridostigmine and caged acetylcholine, which control the neurofunction and are extremely challenging molecules to convert the caged probe.

Keywords : Photocaged, C-B bond cleavage, Acetylcholine, Choline esterase.

ケージド化合物は、生理活性物質に対し光除去可能なユニットを連結して、一時的に不活化した分子である。光照射に伴う化学結合の切断によって所望の時空間における生理活性物質の放出が可能であり、生命現象の機構解明に広く利用されている。

今回我々は、独自に設計した光励起可能な有機ホウ素アート錯体を用いることで¹、炭素-ホウ素結合開裂に基づく光ケージドプローブの開発を行なった。医薬品に多く存在する N-メチル基における C(sp³)-H 結合のケージド化手法を見出した。すなわち、ヨードメチルホウ素アート錯体に対し、窒素求核部位をもつ医薬品前駆体を作用させることで、ケージド化とメチル化を同時に行う。これにより医薬品構造の C(sp³)-H 結合が形式的に C(sp³)-B 結合へと変換され、ケージド分子となる。これに光照射することで C(sp³)-B 結合開裂が進行し、生理活性物質が放出される。本研究では、生理活性物質として、コリンエステラーゼ阻害薬ピリドスチグミンと神経伝達物質アセチルコリンを用いて、その評価を行なった。



1. Miyamoto, Y.; Sumida, Y.; Ohmiya, H. *Org. Lett.* **2021**, 23, 5865–5870.