

藤森科学技術振興財団
研究実施概要報告書

(西暦) 2023年 3月 31日

公益財団法人藤森科学技術振興財団
理事長 藤森 明彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 大阪大学

職 名 教授

氏 名 有澤 光弘



印

【提出書類】

(1) 研究実施概要報告書 (本紙)

添付書類 (A4 版 3 枚以内) : 研究状況を示す写真等の資料

(2) 収支報告書

添付書類 : 助成金を充当した経費の領収書

領収書を添付しない場合 : 支払一覧表と支払部門担当者確認署名

(1) テーマ

※スペースが足りない場合は、

枠を追加いただいて構いません。

連続照射マイクロ波を用いる省電力物質製造法の開発

(2) 本研究の期間

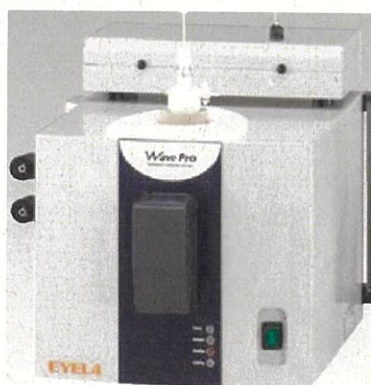
(西暦) 2022年4月～2023年3月

(3) 本研究の目的

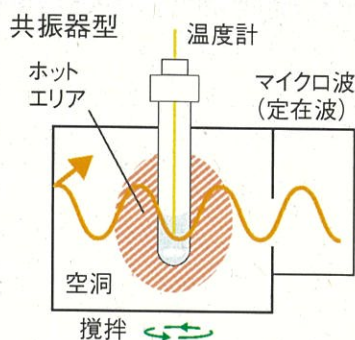
本研究は、マイクロ波を積極的かつ論理的に利用し、反応中間体（電子・イオンなどを含む）を能動的に制御し、新たな生産プロセス構築のための革新的であり且つ省電力的な化学反応技術創出を目的としている。すなわち、合成化学、触媒化学、分析化学（計測）、電磁気学、機械工学を融合・連携することにより、適切なマイクロ波を適量化学反応場に照射し、電子やイオンを能動的に高度制御するエネルギー効率の良い持続可能型オンサイト・オンデマンド合成システムを構築する。具体的には次に示す2つの目的を達成する。(I) マイクロ波の効果（非熱的効果・熱的効果の切り分けを含む）について、学理検証し、従来の合成法では困難な分子変換を開拓する。(II) 現在の装置をより良いものに改良し、多検体が合成できるようにする。

(4) 本研究の概要

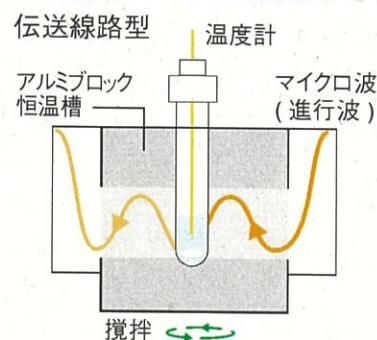
マイクロ波を用いる化学プロセスはこれまでも研究されてきたが、高いエネルギーを有するマイクロ波を効率よく利用することは困難な状況が続いている（例：G. Dudley, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7918. O. Kappe, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088.）。すなわち、これまでのマイクロ波合成では、反応系の温度が高くなると、反応容器周辺にホットエリアが発生し、マイクロ波の照射を止めるので、長い反応時間のうち、マイクロ波が照射される時間はごくわずかであった（中央図）。



従来のマイクロ波反応



GPS型のマイクロ波反応



しかし、つい最近、申請者らはマイクロ波を反応系に連続的に照射することのできる新しい装置（GPS型マイクロ波装置）の開発に成功した。従来の加熱方法（既存のマイクロ波合成装置含む）では全く進行しなかった反応が、この装置を用いると進行する様になり、目的物を最高93%の収率で得ることができる（*Green Chem.* **2017**, 19, 3357. *Green Chem.* **2019**, 21, 4541-4549）。このGPS型のマイクロ波反応装置を用いれば、マイクロ波を効率よく利用することが可能になり、これまでにない、斬新な省電力合成法を開発することができる。

本研究では、上記研究成果を礎に、従来の合成法では困難な分子変換を開拓すると共に多検体が合成できるようにする。

(5) 本研究の内容及び成果

まず、上記「(4) 本研究の概要」欄で記した連続照射マイクロ波装置を改良し、多検体合成が可能なシステムを作り出した。本システムを用いて、salsolinol 類縁体 salsolidine および heliamine (図1) の *N*-アニシル化について検討した。初期検討では、基質の溶解性の低さが課題となり目的物は低収率であったため、助溶媒などについて更に詳細に条件を精査した。その結果、非プロトン性極性溶媒である DMF 添加時に最も目的物の収率が向上することを突き止めることができた。

次に、計算科学ソフト Maestro の glide により計算を行い、heliamine の窒素に 4-ヒドロキシメチルフェニル基や 4-カルボキシフェニル基が置換した誘導体や salsolidine の窒素に 4-ヒドロキシメチルフェニル基が置換した誘導体は、MAO-A 中のアミノ酸残機と水素結合を形成すると予測され、docking score が元の反応基質や salsolinol に比べ向上した。また、4-フルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,5-ビストリフルオロメチルフェニル基などのフッ素官能基を持つアールが付加した heliamine では、MAO-B に対する docking score が向上した。

更に、上で見出した Buchwald-Hartwig 反応の最適条件により、設計した誘導体を合成した。その結果、誘導体の収率が 12-78%と低収率な場合があるものの全ての誘導体を問題なく

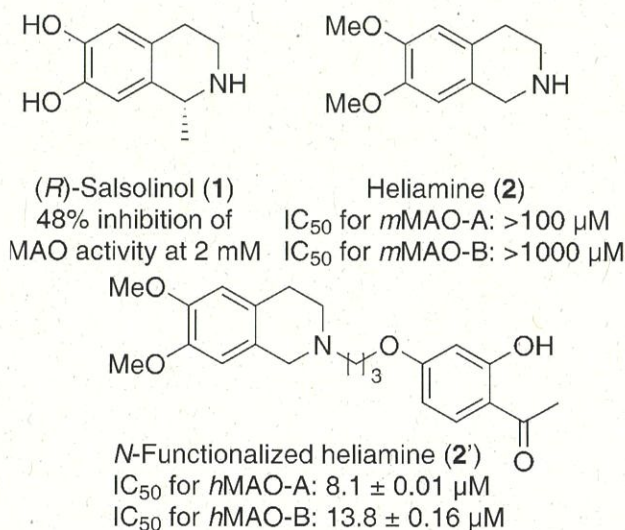
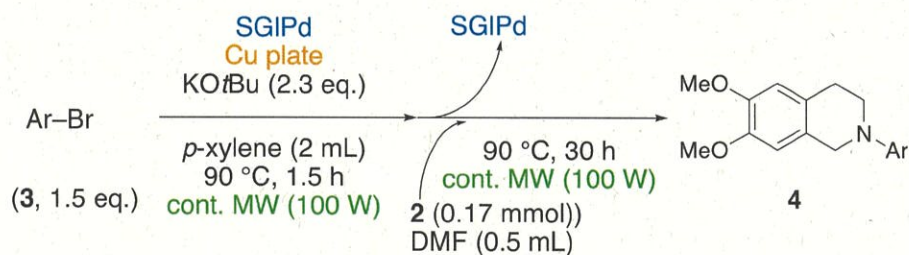


図1 Salsolinol および Heliamine とその誘導体



4	Ar	Yield (%)	4	Ar	Yield (%)	4	Ar	Yield (%)
4a		78	4e		48	4i		20
4b		75	4f		49	4j		69
4c		37 (6) ^a	4g		19 (NR) ^a	4k		67
4d		35 (7) ^a	4h		29 (18) ^a	4l		32 (NR) ^a

^aThe yields in parentheses are from results by the reaction using homogeneous palladium catalyst; reaction conditions: **2** (2.0 equiv), **3** (0.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mol %), (±)-BINAP (8 mol %), NaOtBu (2.0 equiv), toluene (1.5 mL), 100 °C, 30 min, then reflux, 10 h, NR is no reaction

図2 連続照射マイクロ波と Pd ナノ粒子触媒を用いる *N*-Arylated Heliamine 誘導体の合成

合成することに成功している。また、酸素官能基を持つような誘導体を、均一系金属触媒を用いて合成する場合、目的物が低収率であったり、反応が進行しないことがしばしばあり、リガンドを調整する必要があるが、本反応ではリガンドを用いる必要がなく、網羅的に誘導体合成が可能であることも明らかにした (図 2) (従来の合成法では困難な分子変換を開拓するとともに、多検体合成に成功)。

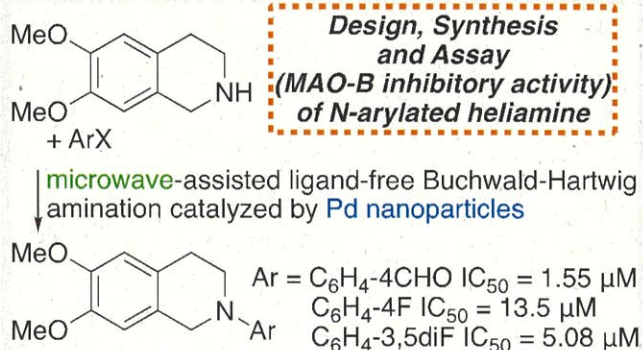
続いて、合成した誘導体について MAO 阻害活性を評価した。hMAO-A に対してはいずれの誘導体もほとんど活性がなかったのに対し、heliamine の 4-ホルミルフェニル体、4-フルオロフェニル体、3,5-ジフルオロフェニル体に強い hMAO-B 阻害活性を見出している。これら 3 化合物の詳細な阻害濃度曲線作成により、それぞれの IC₅₀ が 1.55 μM、13.5 μM、5.08 μM であることが明らかとなった。加えて、各誘導体の物性試験を実施した結果、ほとんどの化合物がリン酸バッファ (PBS) にある程度の溶解性を示し、Caco2 膜透過性は 2.2~81.2 × 10⁻⁶ cm/sec と中程度以上であった。

以上のように、本研究はパラジウムナノ粒子触媒、連続照射マイクロ波を組み合わせ、これまでに例のなかったマイクロ波による生成物選択的 Buchwald-Hartwig 反応を達成し、更なる高度利用について示した。また本法を応用し、計算科学的に設計した salsolinol 類誘導体を合成と MAO 阻害活性の評価についてまとめた。

(6) 本研究の考察

本研究はパラジウムナノ粒子触媒、連続照射マイクロ波を組み合わせ、これまでに例のなかったマイクロ波による生成物選択的 Buchwald-Hartwig 反応を達成 (従来の合成法では困難な分子変換を開拓に成功) し、更なる高度利用について示した。また本法を応用し、計算科学的に設計した salsolinol 類誘導体を合成 (多検体合成に成功) と MAO 阻害活性の評価についてまとめた。

これらの研究成果は「(3) 研究目的」欄に示した 2 つの研究目標を達成するものである。



(7) 共同研究者 (所属機関名、役職、氏名)

- ・慶應義塾大学薬学部、教授、中村智徳
- ・慶應義塾大学薬学部、教授、鈴木小夜
- ・東京理化器械株式会社、顧問、高橋直行
- ・東京理化器械株式会社、研究員、大木裕太

(8) 本研究の成果の公表先

Design, Synthesis, and Monoamine Oxidase B Selective Inhibitory Activity of N-Arylated Heliamine Analogues

Makito Yamada, Yu Hirose, Bangzhong Lin, Megumi Fumimoto, Kazuto Nunomura, Sirimangkalakitti Natchanun, Naoyuki Takahashi, Yuuta Ohki, Makoto Sako, Kenichi Murai, Kao Harada, Masayoshi Arai, Sayo Suzuki, Tomonori Nakamura, Junichi Haruta, Mitsuhiro Arisawa*

ACS Med. Chem. Lett. 2022, 13, 1582–1590.

DOI: [10.1021/acsmchemlett.2c00228](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.2c00228)

[注] この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。