The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	パラジウムナノ粒子触媒および連続照射型マイクロ波を組み合わせた生成物選択的なリガンドフリーBuchwald-Hartwig 反応の開発とそれを用いるsalsolinol 誘導体の設計・合成
Author(s)	山田, 真希人
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87984
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　山田　真希人　）	
論文題名	パラジウムナノ粒子触媒および連続照射型マイクロ波を組み合わせた生成物選択的なリガンドフリー Buchwald-Hartwig 反応の開発とそれを用いる salsolinol 誘導体の設計・合成

論文内容の要旨

近年、金属やリガンドの使用量を抑えることが可能な金属ナノ粒子（NPs）触媒が開発され、これまでに各種カップリング反応などに使用されている。著者が所属する研究室においても、金やガラスに担持した金属NPs触媒を開発し、リガンドフリー触媒反応に利用している。

ところで、環境低負荷な方法論構築のため可視光やマイクロ波といった外部エネルギーを利用した有機合成が盛んに研究されている。マイクロ波は、双極子モーメントの大きな物質・化学種により選択的に吸収、活性化されることで反応が加速される。一般的なマイクロ波を用いる反応では、双極子モーメントの大きい極性溶媒中での迅速加熱効果により望みの反応が促進されている。そのような反応では、従来、高出力のマイクロ波を瞬間的に照射し、短時間で反応液を設定温度まで昇温した後、その後は反応温度を維持するために断続的に低出力のマイクロ波を照射する装置を用いていた。一方、著者の所属する研究室では、反応温度が設定値に達しても連続的にマイクロ波を照射する装置を開発し、硫黄修飾金に Ru NPs を担持した触媒SARuや硫黄修飾ガラスにPd NPsを担持した触媒SGlPd を用いる、塩化アリールの鈴木―宮浦カップリングに応用した。特にSGlPdを用いる反応では、マイクロ波を吸収することが知られる金属固体（アルミ箔）を添加することで、反応系中のマイクロ波吸収量が増加し、アルミ箔を添加しない場合に比べカップリング体の収率も向上するという興味深い結果が得られた。

上で示したように、マイクロ波による反応時間短縮や反応促進は知られていたものの、前述のような双極子モーメントの違いによる化学選択的または生成物選択的な反応など、マイクロ波の更なる高度利用は未開拓であった。そこで著者は、従来の加熱条件では高温、強塩基条件にて副生成物が得られるBuchwald-Hartwig反応に着目し、Pd NPs触媒、連続照射マイクロ波と共存金属固体を組み合わせ、副生成物の生成を抑え、目的のBuchwald-Hartwig反応成績体のみを与える新しい合成法の開発に取り組んだ（研究1）。また、研究1の反応をテトラヒドロイソキノリン (THIQ)環を持ち、モノアミン酸化酵素(MAO)への阻害活性（または親和性）を有することが知られている天然有機化合物 salsolinol 類縁体の*N*-アリール化誘導体の合成に応用し、計算化学との組み合わせにより新規MAO阻害剤候補化合物の創成を志向した研究にも取り組んだ（研究2）。

まず、研究1について概説する。芳香族アミンは、医薬品、農薬、染料、ポリマーなどの幅広い分野において機能性有機分子の基本骨格に多く見られる。芳香族アミン合成法として、Buchwald-Hartwig反応が近年最も広く用いられている。Buchwald-Hartwig反応は、リガンドの設計により温和な条件で多様な反応基質に適用可能となっている。しかし、金属NPs触媒を用いたBuchwald-Hartwig反応は、その他のカップリング反応の報告に比べ少なくいくつかの欠点を有していた。報告例が少ない理由は、十分な活性を持つ触媒の調製や触媒反応の活性化が困難であるためと考えた。また、触媒活性が低い場合、高温、強塩基条件にてハロゲン化アリールからアラインの生成を経由して副生成物を与える。そこで著者は、双極子モーメントの大きな化学種をマイクロ波により活性化し、Buchwald-Hartwig反応成績体のみを得られないかと考えた。

実際に著者は、4-ブロモアニソールとモルホリンをモデル基質とし、連続照射型マイクロ波を用いた反応の条件について検討した。その結果、4-ブロモアニソール、モルホリン、*tert*-カリウムブトキシド、SGlPdおよび銅板の*p*-キシレン溶液を、90 °C、マイクロ波出力100 Wで2時間加熱し、Pd NPs活性の維持のために反応を2段階に分け、1段階目終了時にSGlPdを除去し再度90 °C、100 Wで30時間加熱することで、アライン経由の副生成物を得ることなく目的のカップリング体のみを90%の高収率で得ることに成功した。本反応の基質適応範囲は広く、計算したものを含む他のハロゲン化アリールやモルホリン以外のアミンが本反応にも適応することができる。また、本反応においてSGlPdは10回以上繰り返し利用可能で、各回の目的物の収率は84―92%の高収率を維持し、さらに反応溶液中のPd漏洩量は0.33 μgと極めて少なく抑えることができた。

次に、研究2について概説する。MAOにはMAO-AとMAO-Bの2つのサブタイプがあり、どちらも食品や薬物から摂取されたモノアミンを代謝し、神経伝達物質を不活性化する役割を担う。これらのMAOが過剰に働くと、MAO-Aではうつ病、MAO-Bではパーキンソン病などの中枢神経系の疾患を誘導するためMAOは魅力的な創薬標的である。

ところでsalsolinolは哺乳動物の脳内で生合成されるモノアミンであり、MAO-Bにより代謝され、MAO-Aに対しても親和性があることが知られている。また、salsolinolの誘導体であるsalsolidineやheliamineもわずかにMAO-Aに対して親和性または阻害活性を有していることが分かっている。さらにheliamineは、窒素上に官能基が付加することで阻害活性が向上し、MAO-Bに対しても阻害活性を示すことが近年報告された。

このような報告がある中で、単純なアリール基が置換したsalsolinol類の誘導体のMAOに対する阻害活性に関する報告はない。そこで著者は、計算科学ソフトMaestroを用いてMAO-A, MAO-Bそれぞれにより適合するsalsolinol誘導体の構造を予測し、自身の開発した生成物選択的Buchwald-Hartwig反応によりN-アリール化salsolinol類誘導体を設計・合成した。

Maestroによる計算の結果、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リールが付加したheliamineでは、MAO-Bに対するdocking scoreが向上した。

これらの誘導体を含む13個の化合物は、研究1で著者が開発したBuchwald-Hartwig反応により12-78%の収率で得られた。酸素官能基を持つような誘導体は、均一系金属触媒を用いる場合に低収率または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点で価値ある手法であると考えている。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　山田　真希人　）			
		（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査	教授	有澤　光弘
	副 査	教授	荒井　雅吉
	副 査	准教授	澤間　善成

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、パラジウムナノ粒子触媒および連続照射型マイクロ波を組み合わせた生成物選択的なリガンドフリー Buchwald-Hartwig 反応の開発とそれを用いる salsolinol 誘導体の設計・合成についてまとめたものである。

序論では、金属ナノ粒子触媒およびマイクロ波を用いる反応に関するこれまでの研究例と申請者自身の研究の位置付けについて概説している。有機合成化学において、金属ナノ粒子触媒およびマイクロ波は共に環境調和型反応を可能とする有用なツールである。すなわち、金属ナノ粒子はその触媒能の高さからリガンドを用いずともカップリング反応などを触媒でき、再利用可能かつ反応系中への金属漏洩量をごく少量に抑えることができる。また、マイクロ波は双極子モーメントの大きい化合物の運動を選択的に加速し、発熱などを誘起する。そのことから極性溶媒などの迅速な加熱による短時間での反応完結を可能とする。一方で、金属ナノ粒子触媒を用いる Buchwald-Hartwig 反応の例は少なく、解決すべき課題も多いこと、さらにマイクロ波の利用法として化学選択的または生成物選択的な反応など反応の促進以外を目的とした高度利用については未発展であることを述べている。そこで、本法のさらなる応用として天然有機化合物 salsolinol 類縁体、heliamine の誘導体化によりモノアミンオキシダーゼ（MAO）-B阻害活性化合物の合成研究についても提案している。

第1章では、高温・強塩基条件下、アライン中間体に起因する異性体生成問題を抱えるBuchwald-Hartwig反応に対し、所属研究室独自の「パラジウムナノ粒子触媒 Pd NPs」および「連続的にマイクロ波を照射可能な装置」を組み合わせることにより、Buchwald-Hartwig反応生成物を選択的に得る新しい方法の開発について記載している。予備実験として、オイルバス等を用いる従来の加熱法下での臭化アリールとモルホリンとのBuchwald-Hartwig反応を実施し、異性体が得られることを確認している。

第1節において、マイクロ波による大きな双極子モーメントを持つ化合物が選択的に活性化されるという理論に基づき、反応基質および酸化的付加中間体、アライン中間体の双極子モーメントを密度汎関数理論により計算した。その結果、酸化的付加中間体、臭化アリール、アライン中間体の順に双極子モーメントが大きく、違いがあることを見出した。

第2節においては、実際にマイクロ波および金属ナノ粒子触媒を用いた反応開発に取り組み、反応条件の精査の結果、Pd NPs活性の維持のために反応を2段階に分けている。すなわち、第1段階では、全ての原料・試薬が入った反応液を90 °C、マイクロ波出力100 Wで2時間加熱する。1段階目終了時にPd NPsを除去し、第2段階では、再度反応液を90 °C、100 Wで30時間加熱することで、アライン経由の副生成物を得ることなく目的のカップリング体のみを90%の高収率で得ることに成功した。

第3節において、触媒の繰り返し利用および反応系中への金属漏洩量測定を実施し、10回の繰り返し利用を達成しかつ金属漏洩量が平均136 ppbであることを明らかにした。また、電子供与性基または電子求引性基を有する基質、二環式化合物、ヘテロアリールなどの臭化アリールおよびジアルキルアミン、環状アミン、芳香族アミンなど幅広い基質適応範囲を有することも明らかにしている。

第4節においては、第3節の条件を更に最適化することによって、より反応性の低い塩化アリールへの適応拡大に成功している。本実験においても幅広い基質に適応可能であることが分かった。

第2章では、計算科学によるsalsolinol類誘導体の構造設計、生成物選択的Buchwald-Hartwig反応による設計化合物合成について記載している。

第1節において、第1章、第2節で見出した最適条件によるsalsolinol類縁体 salsolidineおよびheliamineの*N*-アニシル化を検討した。この場合、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ている。

第2節において、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リールが付加したheliamineでは、MAO-Bに対するdocking scoreが向上した。

第3節において、第1節で見出したBuchwald-Hartwig反応の最適条件を改良することにより、設計した誘導体の合成を実施した。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。

また最終試験においては、合成した誘導体のMAO阻害活性および物性についての評価結果を報告している。*h*MAO-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IC_{50}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ー (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、本論文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類誘導体の合成とMAO阻害活性の評価についてまとめた。これらの知見および論理は、本論文を博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。