

機関番号：10101
 研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2009 ～ 2010
 課題番号：21790003
 研究課題名 (和文) 有機金属触媒の特性を利用した環境調和型含窒素複素環合成法の開発と創薬研究への応用
 研究課題名 (英文) Development of environmentally friendly organometallic synthetic method for nitrogen containing heterocycles and its application to drug discovery
 研究代表者
 有澤 光弘 (ARISAWA MITSUHIRO)
 北海道大学・大学院薬学研究院・准教授
 研究者番号：40312942

研究成果の概要 (和文)：創薬研究に有用な新触媒 (硫黄修飾金に担持したパラジウム)、新反応 (閉環メタセシス-酸化、1—3—ジエンとオレフィンとの環化異性化反応) 新合成法 (2—キノロン、2, 3—二置換インドールなど含窒素複素環) の開発に成功し、これら新しい有機化学を用いた創薬研究 (三次元多様型低分子化合物ライブラリーの作製、MAO 阻害剤の開発) を展開した。

研究成果の概要 (英文)：Development of novel catalyst, reaction, and synthetic method for drug discovery was succeeded. Thus, sulfur-modified Au-supported Pd, ring-closing metathesis/oxidation, and cycloisomerization of ene and 1,3-diene were developed for drug library synthesis and discovery of selective MAO inhibitory agents.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	0	0	0
2012 年度	0	0	0
2013 年度	0	0	0
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機化学、創薬科学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：有機化学、合成化学、創薬科学、触媒・化学プロセス、環境技術

1. 研究開始当初の背景

医薬品をはじめとする機能性化合物の製造は一般に原子効率が低く、多量の廃棄物が副製する。それ故、有機金属触媒を用いた触媒的合成法が近年盛んであるが、深刻な地球環境・埋蔵資源の枯渇に鑑ると、より環境調和的視点を究め、創薬研究に展開可能な新しい有機化学の開拓が必須である。国も元素戦略に力を入れている。

このような状況下、つい最近、申請者は Ru 触媒を用いる新反応 (Ring-closing metathesis - Oxidation、Cycloisomerization)

や新規固体担持型 Pd 触媒 (硫黄修飾金に担持したパラジウム触媒 Sulfur-modified Au-supported Pd, SAPd) を見出した。これらは以下の点で環境調和型反応である。

「Ring-closing metathesis (RCM) - Oxidation」は 1 つ目の反応 (RCM) を進行させた Ru 触媒が化学変換を経て、2 つ目の反応の活性触媒になり、結果的に 1 つの Ru 触媒が複数の異なる反応 (RCM とアリル位酸化) が進行させる一石二鳥反応 (タンデム反応) である点、「Cycloisomerization : *Angew. Chem.* **2004**」はアトムエコノミーが

良い連続反応（異性化と環化）である点、「Au-(S)_n-Pd catalyst：未発表」は溝路木-Heck反応や鈴木-宮浦カップリングに繰り返し利用が可能であり且つ反応液中へのパラジウム漏洩が無い点を有しており、何れも有機合成化学的にも斬新な側面を持っている。また、何れの反応も含窒素複素環化合物の新しい合成法を提供できることから、医薬化学的応用も本研究で展開することが可能である。

2. 研究の目的

前項目で述べた萌芽データを礎に、有機金属触媒の特性を利用した環境調和型新物質・材料、新反応を開拓する。即ち、一石二鳥反応（タンデム反応）、アトムエコノミーの良い連続反応、硫黄終端基板担持型金属触媒を更に幅広く且つ詳細に開拓すると共に、これらを統合した有機合成化学を開拓する。また、これらを用いて含窒素複素環新規合成法の開発、生物活性天然物の合成を展開する。更に、これら新合成法を次頁に記す創薬研究に応用する。

- ・ 一石二鳥反応、固体担持型有機金属触媒を鍵とする三次元多様型低分子化合物ライブラリーの構築と新しい創薬リードの創製：キナーゼ阻害剤
- ・ アトムエコノミーの良い連続反応を鍵とする天然物合成：モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤 cinchonaminone の合成

3. 研究の方法

申請者が見いだした環境調和型新物質・材料、新反応そのものを探求する**基礎研究**とこれらに応用した**応用研究**（生物活性化合物の合成・創薬研究）の両方を同時展開する。

基礎研究 (1) 新規一石二鳥反応の開発 申請者が見いだしたRing-closing metathesis - Oxidationは1つ目の反応（RCM）を進行させたRuカルベン錯体が別のRu触媒（現在のところ、構造不明）に変化する事により、2つ目の反応（酸化）を進行させており、2つ目の反応はラジカル反応と考えられる。そこで、2つ目の反応の活性種（化学構造）を解明する。更に、本反応を創薬上重要な多置換2-キノロン誘導体の新しい合成に留める事無く、2つ目の反応を分子間・分子内炭素-炭素結合形成反応に展開し、多環性化合物の合成に応用する。RCMの後、ラジカル反応が進行する一石二鳥反応は報告例があるが、これらはRCMにより生成したオレフィンに対するトリクロロアセチル基由来ラジカル付加反応であった（B. A. Seigal, C. Fajardo, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16329.）。一方、申請

者が見いだした本反応はアリル位炭素上でラジカルが生成する反応であり、全く異なる。上記の実験結果を基にRu触媒を理論的に変換し、更に新しい一石二鳥反応を開発する。

(2) アトムエコノミーの良い連続反応の開発 申請者が見いだした環化異性化反応の一般性と汎用性を詳細に検討し、本反応を基にアトムエコノミーの良い新しい連続反応を開発する。即ち、現在用いている α , ω -ジエンをトリエンや、エナミド-エン、エンイン化合物に代え、機能性分子が有する様々な複素環骨格を本法を用いて効率良く構築する。

(3) 硫黄終端基板担持型金属触媒の開発 放射光、X線、計算化学、有機合成化学等を駆使し、申請者が見いだしたSAPd触媒と従来の金チオール化合物：Au-(S)_n-alkylとの差異をナノ以下のレベルで明らかにする。また、得られた情報を基に、環境に優しい硫黄終端基板担持型金属触媒を論理的に開発する。即ち、溝路木-Heck反応、鈴木-宮浦カップリング、Buchwald-Hartwig反応をはじめとするクロスカップリング反応や、全頁に記した環境調和型反応において、繰り返し利用が可能で反応液中への金属種漏洩が無い触媒を開発する。本研究は新しい反応場の構築と資源・環境保護につながる新規な触媒の開発を可能にすると考えられる。金の易加工性を利用し、本触媒を用いたマイクロリアクターも製造する。

応用研究 (1) 一石二鳥反応、固体担持型有機金属触媒を鍵とする三次元多様型低分子化合物ライブラリーの構築と新しい創薬リードの創製：キナーゼ阻害剤 選択的キナーゼ阻害剤は新たな抗がん剤として期待されている。本研究では2-キノロンをはじめとするprivileged構造化合物と生物活性官能基を光学活性シクロプロパンで結合し、単に化学構造が多様なライブラリーではなく、三次元的配置も多様な分子標的の低分子化合物ライブラリーを創製し、それらの各種キナーゼ活性を評価する。

(2) アトムエコノミーの良い連続反応を鍵とする天然物合成：モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤 申請者が見いだしたインドール誘導体を与える環化異性化反応を用いてMAO(monoamine oxidase)阻害活性を有する天然物cinchonaminoneを効率良く合成する。RIMA: reversible inhibitors of MAO Aは近年注目を集めている新しい抗鬱薬の候補であり、全合成の後、様々な誘導体を設計・合成し、それらの活性も評価する。

4. 研究成果

基礎研究 (1) 新規一石二鳥反応の開発

申請者が見いだしたRing-closing metathesis - Oxidationについて様々な基質を用いて検討した結果、2つ目の反応のメカニズム(仮説)を提唱し、本仮説の検証実験を遂行した。更に、2つ目の反応を分子間・分子内炭素-炭素結合形成反応に展開し、多環性化合物の応用に成功した。

(2) アトムエコノミーの良い連続反応の開発 申請者が見いだした環化異性化反応を旧来用いていた α , ω -ジエンからトリエンや、エナミド-エン化合物に代え、種々検討した結果、環化異性化反応は2-ホルミルインドール誘導体の新しい合成法を提供できる事が分かった。

(3) 硫黄終端基板担持型金属触媒の開発 申請者が見いだしたAu-(S)_n-Pd触媒と従来の金チオール化合物: Au-(S)_n-alkylとの差異についてXAFS(X線吸収微細構造)を用いてアプローチした。また、Buchwald-Hartwig反応において、繰り返し利用が可能で反応液中への金属種漏洩が無いより実用的な改良型硫黄終端基板担持型パラジウム触媒の開発に成功した。

応用研究 (1) 一石二鳥反応、固体担持型有機金属触媒を鍵とする三次元多様型低分子化合物ライブラリーの構築と新しい創薬リードの創製: キナーゼ阻害剤 ライブラリーの画一的合成法を確立した。現在、ライブラリー(数百化合物)を構築中である(約50化合物合成完了)。

(2) アトムエコノミーの良い連続反応を鍵とする天然物合成: モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤 申請者が見いだしたインドール誘導体を与える環化異性化反応を用いてMAO(monoamine oxidase)阻害活性を有する天然物cinchonaminoneを合成する上重要な2つのユニットを合成し、MAO(monoamine oxidase)阻害活性を有する天然物cinchonaminoneおよびその誘導体(3種)を効率良く合成した。更に、ヒト由来酵素(hMAO-AとhMAO-B)を用いて生物活性を評価した。

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12件)

(1) "Design and Synthesis of Conformationally Restricted Indomethacin Analogues that Enhance Doxorubicin Cytotoxicity in Multidrug Resistant Cells without Cyclooxygenase Inhibitory Activity" Mitsuhiro Arisawa, Yayoi Kasaya, Tohru Obata, Takuma Sasaki, Mika Ito, Hiroshi Abe, Yoshihiro Ito, Akihito Yamano, Satoshi Shuto, *ACS Med. Chem. Lett.* in press. 査読有り

(2) "Alkene isomerization/enamide-ene and diene metathesis for the construction of indoles, quinolines, benzofurans and chromenes with a chiral cyclopropane substituent" Takaaki Kobayashi, Mitsuhiro Arisawa, Satoshi Shuto, *Org. Bio. Chem.* **2011**, 9, 1219-1224. 査読有り

(3) "The Actual Active Species of the Sulfur-modified Gold-supported Palladium as a Highly Effective Palladium Reservoir in the Suzuki-Miyaura Coupling" Naoyuki Hoshiya, Satoshi Shuto, Mitsuhiro Arisawa, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 743-748. 査読有り

(4) "Design and synthesis of indole derivatives of adenophostin A. A entry into subtype-selective IP3 receptor ligands" Tetsuya Mochizuki, Akihiko Tanimura, Akihiro Nezu, Mika Ito, Hiroshi Abe, Yoshihiro Ito, Mitsuhiro Arisawa, Satoshi Shuto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 977-979. 査読有り

(5) "Structure determination of Pd-catalyst supported on S-terminated GaAs(001) using DFT calculation" Akira Ishii, Hiroki Asano, Mami Yokoyama, Shiro Tsukamoto, Satoshi Shuto, Mitsuhiro Arisawa, *Physica Status Solidi C: Current Topics in Solid State Physics* **2010**, 7, 359-361. 査読有り

(6) "Investigation of the Bioactive Conformation of Histamine H3 Receptor Antagonists by the Cyclopropylic Strain-Based Conformational Restriction Strategy" Mizuki Watanabe, Takatsugu Hirokawa, Takaaki Kobayashi, Akira Yoshida, Yoshihiko Ito, Shizuo Yamada, Naoki Orimoto, Yasundo Yamasaki, Mitsuhiro Arisawa, Satoshi Shuto, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3585-3593. 査読有り

(7) "Sulfur Modification of Au via Treatment with Piranha Solution Provides Low-Pd Releasing and Recyclable Pd Material, SAPd" Naoyuki Hoshiya, Masahiko Shimoda, Hideki Yoshikawa, Yoshiyuki Yamashita, Satoshi Shuto, Mitsuhiro Arisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7270-7272. 査読有り

(8) "Hard X-ray Photoemission Spectroscopic Investigation of Palladium Catalysts immobilized on a GaAs(001) Surface" Masahiko Shimoda, Tomoya Konishi, Kazuishi Tateishi, Takuya Toujyou, Shiro Tsukamoto, Nagatoshi Nishiwaki, Mitsuhiro Arisawa, Naoyuki Hoshiya, Satoshi Shuto, Nobuhiro Isomura, Hiroshi Yokota, Yuzo Furukawa, Kanji Iizuka, Tadashi Ogiwara, Yosuke Isozaki,

- Yoshiyuki Yamashita, Hideki Yoshikawa, Shigeru Ueda, Kazuto Kobayashi, *J. Appl. Phy.* **2010**, *108*, 024309 1-5. 査読有り
- (9) “Alantrypinone and its Derivatives: Synthesis and Antagonist Activity toward Insect GABA Receptors.” Takayuki Watanabe, Mitsuhiro Arisawa, Kenji Narusuye, Mohammad S. Alam, Kazumi Yamamoto, Masaaki Mitomi, Yoshihisa Ozoe, Atsushi Nishida, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 94-110. 査読有り
- (10) “Three-dimensional structure-activity relationship study of belactosin A and its stereo- and regioisomers: development of potent proteasome inhibitors by a stereochemical diversity-oriented strategy.” Keisuke Yoshida, Kazuya Yamaguchi, Akira Mizuno, Yuka Unno, Akira Asai, Takayuki Sone, Hideyoshi Yokosawa, Akira Matsuda, Mitsuhiro Arisawa, Satoshi Shuto, *Org. Bioorg. Chem.* **2009**, *7*, 1868-1877. 査読有り
- (11) “Development of Recyclable and Low-leaching Palladium Catalyst Supported on Sulfur-modified Gallium Arsenide (001) plate for Use in Suzuki-Miyaura Coupling” Naoyuki Hoshiya, Nobuhiko Isomura, Masahiko Shimoda, Hideki Yoshikawa, Yoshiyuki Yamashita, Kanji Iizuka, Shiro Tsukamoto, Satoshi Shuto, Mitsuhiro Arisawa, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 279-285. 査読有り
- (12) “Aromatic Enamide-Ene Metathesis toward Substituted Indoles and its Application to the Synthesis of Indomethacins” Yayoi Kasaya, Kosuke Hoshi, Yuki Yoshi Terada, Atsushi Nishida, Satoshi Shuto, Mitsuhiro Arisawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4606-4613. 査読有り
- [学会発表] (計 24 件)
- (1) 川村 周平、制がん性プロテアソーム阻害剤ベラクトシン A シス形立体異性体の構造活性相関研究、日本薬学会第 131 年会、2011.3.31、ツインメッセ静岡、静岡市
- (2) 大浦 泰、 β -C-グルコシド型イノシトールリン脂質ミミックの設計と合成、日本薬学会第 131 年会、2011.3.31、ツインメッセ静岡、静岡市
- (3) 田辺 真人、光学活性プロモメチレンシクロプロパンを用いる鈴木-宮浦クロスカップリング反応、日本薬学会第 131 年会、2011.3.29、グランシップ、静岡市
- (4) 佐藤 隆俊、4'-分枝型サイクリック ADP カーボサイクリックリボースの合成研究、日本薬学会北海道支部第 135 回例会、2010.11.27、北海道大学学術交流会館、札幌市
- (5) 有澤 光弘、硫黄就職した金に担持した高性能パラジウム触媒-SAPd- の開発と三次元多様型創薬ライブラリー構築への展開、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010.11.2、ウイंक愛知、名古屋市
- (6) 小川 貴大、インドールアルカロイド、シンコナミンおよびその類縁体の合成研究：ジエンとオレフィンの環化異性化反応、第 40 回複素環化学討論会、2010.10.14、仙台市民会館、仙台市
- (7) 新井 聡史、液層コンビナトリアル合成用硫黄修飾金担持型パラジウムの開発：繰返し利用と低漏洩、第 57 回有機金属化学討論会、2010.9.18、第 57 回有機金属化学討論会
- (8) 有澤 光弘、Development of environmentally friendly organometallic catalysis for drug discovery、2010 年アメリカ化学会秋季大会、2011.8.24、ボストンコンベンションセンター、米国ボストン
- (9) 小林 高明、Enamide-ene metathesis for constructing chiral 2-cyclopropylheterocycles: Indole, quinoline, benzofuran and chromene、2010 年アメリカ化学会秋季大会、2011.8.24、ボストンコンベンションセンター、米国ボストン
- (10) 有澤 光弘、機能性分子合成用硫黄修飾金担持型 Pd (SAPd) の開発、環境に優しい材料の融合領域研究会、2010.8.4、鳥取大学、鳥取市
- (11) 小川 貴大、環化異性化反応を鍵反応としたシンコナミン及び類縁体の合成研究、第 22 回万有札幌シンポジウム、2010.7.3、札幌芸術文化の館、札幌市
- (12) 加藤 宏茂、Grubbs 触媒を用いた Ring-closing metathesis (RCM)-酸化ワシントン反応による 2-キノロン誘導体新規合成法の開発、日本薬学会北海道支部第 134 回例会、2010.5.8、札幌コンベンションセンター、札幌市
- (13) 星谷 尚亨、機能性分子合成用硫黄修飾金担持型パラジウムの開発、第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2010.5.13、日本薬学会長井記念ホール、東京都渋谷区
- (14) 高野 智史、8-置換サイクリック ADP-4-チオリボースの合成及び生物活性、日本薬学会第 130 年会、2010.3.28、岡山大学津島キャンパス、岡山市
- (15) 中田 和彰、三次元構造的多様性を鍵とする GABA トランスポーターサブタイプ選択的リガンドの設計と合成、日本薬学会第 130 年会、2010.3.28、岡山大学津

- 島キャンパス、岡山市
- (16) 笠谷 弥生、アイソザイム選択的 COX 阻害剤の開発を目的とする配座制御型インドメタシン類縁体の合成と薬理活性、日本薬学会第130年会、2010.3.28、岡山大学津島キャンパス、岡山市
- (17) 小林 高明、光学活性シクロプロパンを有する複素環化合物合成法の開発、日本薬学会第130年会、2010.3.28、岡山大学津島キャンパス、岡山市
- (18) 笠谷 弥生、サブタイプ選択的 COX 阻害剤の開発を目的とする配座制御型インドメタシン類縁体の設計・合成及び配座解析、第28回メディシナルケミストリーシンポジウム、2009.11.25、東京大学安田講堂、東京都文京区
- (19) 小林 高明、シクロプロパン歪みに基づくヒスタミン H3 受容体リガンドの設計と活性配座解析、第28回メディシナルケミストリーシンポジウム、2009.11.25、東京大学安田講堂、東京都文京区
- (21) 星谷 尚亨、創薬用低分子化合物ライブラリー構築を指向した硫黄修飾金担持型パラジウムの開発、第133回日本薬学会北海道支部例会、2009.11.28、北海道医療大学札幌サテライトキャンパス、札幌市
- (22) 有澤 光弘、強力な細胞内 Ca²⁺放出活性を有するサイクリック cADPr の設計と合成、第35回反応と合成の進歩シンポジウム、2009.11.16、金沢市文化ホール、金沢市
- (23) 星谷 尚亨、Recyclable and environmentally friendly palladium catalyst supported on sulfur-modified metal surface、第56回有機金属化学討論会、2009.9.11、同志社大学、京都市
- (24) 加藤 宏茂、Synthesis of 2-quinolone derivatives: ring-closing metathesis (RCM)-oxidation tandem reaction, by Grubbs catalyst、第56回有機金属化学討論会、2009.9.10、同志社大学、京都市
- (25) 水野 彰、立体多様性を鍵とするシクロプロパン型ペプチドミメティックメラノコルチンリガンドの創製研究、第7回次世代を担う有機化学シンポジウム、2009.7.24、大阪大学コンベンションセンターMO ホール、吹田市

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

(1)

名称：触媒前駆体、その製造方法、その使用方法、及びそれを用いたリアクター

発明者：有澤光弘、周東 智、星谷尚亨

権利者：北海道大学・(株)フルヤ金属

種類：特願

番号：2009-170507

出願年月日：2009.7.21

国内外の別：国内

(2)

名称：Gold-based catalyst precursors, their manufacture, their uses in mesh form, and reactors employing the same

発明者：Arisawa, Mitsuhiro; Shuto, Satoshi; Hoshiya, Naoyuki

権利者：National University Corporation Hokkaido University, Japan; Furuya Metal Co., Ltd

種類：PCT Int. Appl. (2011)

番号：WO 2011010610 A1 20110127

出願年月日：2010.7.27

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yuuki/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有澤 光弘 (ARISAWA MITSUHIRO)

北海道大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：40312942

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし