

触媒的複素環交換反応による
多様な非対称ビス複素環化合物の合成と生物活性

Synthesis and Biological Activity of Novel Unsymmetric Bis(heteroaryl) Compounds
Using Catalytic Heteroaryl Exchange Reaction

(日本化学会推薦)

代表研究者 九州大学/東北大学 有澤 美枝子 Kyushu University (2021.4~)/Tohoku University (~2021.3)
Mieko ARISAWA

協同研究者 東北大学 谷井 沙織 Tohoku University (~2021.3) Saori TANII

Unsymmetric bis(heteroaryl) HetAr–X–HetAr' compounds have flexible and rigid groups, and are expected to exhibit various biological activities by interacting with proteins and nucleic acids. Unsymmetric HetAr–X–HetAr' compounds were efficiently synthesized by rhodium-catalyzed heteroaryl exchange reactions. This method allows synthesis of unsymmetric HetAr–X–HetAr' compounds (X = CH₂, O, S) from heteroaryl aryl ethers and heteroaryl reagents. The rhodium-catalyzed heteroaryl exchange reaction was also applied to the synthesis of unsymmetric di(heteroaryl)ureas such as HetAr–NHCONH–HetAr' from two symmetric ureas, HetAr–NHCONH–HetAr and HetAr'–NHCONH–HetAr'. The equilibrium in some of the reactions can be shifted to the formation of unsymmetric ureas by the aggregation of the dimers formed by inter- and intramolecular hydrogen bonding. The synthesis has a broad applicability, which gives a diversity of novel unsymmetric HetAr–X–HetAr' and HetAr'–NHCONH–HetAr' compounds containing five- and six-membered heteroarenes. In addition, this rhodium-catalyzed method can be carried out in a homogeneous system in water, and provides chemically modified peptides and proteins. Synthetic compounds for biostimulants and pharmaceuticals have been developed using designed unsymmetric bis(heteroaryl) compounds, which have flexible and rigid HetAr groups containing heteroatoms capable of interacting with biomacromolecules, and exhibit various biological activities.

研究目的

医薬品や機能性材料の開発では、構造多様性と化合物の安定性の観点から複素環化合物を用いることが極めて多い。新しい機能を発現するためには、窒素・酸素・イオウ・リン等のヘテロ原子を適切な位置に導入した複素環化合物が必須である。即ち、炭素で形成される分子骨格の空間的に適切な位置にヘテロ原子を配置する有機合成技術が重要である。特に、周期表第2周期の窒素や酸素と似て非なる特異な性質を有する第3周期のリンやイオウに着目することも重要である(参考文献1, 2)。また、このような開発研究は有機化合物の新しい現象と機能の発見につながることから学術的な意義も高い。従来の複素環化合物合成は置換基の導入に主眼が置かれて

いるが、本研究では新規性の高い複素環骨格を構築し、新しい機能を開発することを目的とする。

二つの異なる複素環をヘテロ原子リンカー X で連結した非対称ビス複素環化合物 HetAr–X–HetAr' は、剛直な複素環部と回転可能なリンカーを有するので、擬ヘリックス構造を含む多様な立体配座を取ることができる。従って、タンパク質や核酸等の生体高分子表面のキララな形状に合わせて、柔軟に分子構造を変えて相互作用できると考えられる。故に、新規医薬品の基幹構造としての可能性が極めて高い。しかし、非対称 HetAr–X–HetAr' 化合物は、効率的な合成法がないためにほとんど利用されていなかった。我々は、非対称 HetAr–X–HetAr' 化合物 (X = O, S, CH₂) を合成する新しい方法論として、遷移金

属触媒によって二つの有機複素環化合物間の結合切断と交換を利用する新しい合成法を開発した (参考文献 3)。新反応は、従来法では容易に得られない新規構造と機能を提供できる利点がある。

研究経過

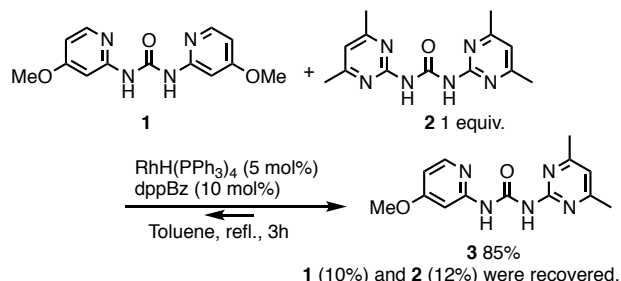
ロジウム触媒的複素環交換反応による非対称ビス複素環ウレア化合物の合成

ビス芳香族ウレア Ar-NHCONH-Ar' 化合物は、水素結合可能な二つの NH 基を有するので、タンパク質や核酸等の生体高分子との相互作用が期待できるため、医薬品の基幹構造として重要である。加えて、Ar-NHCONH-Ar' 化合物は、ウレア官能基は比較的剛直であるが、芳香環とウレア官能基間の Ar-N 単結合が回転可能であるため多様なコンフォメーションを有する。これまでに、Sorafenib (腎癌・肝細胞癌の分子標的治療薬) や Gedatolisib (PI3 キナーゼ拮抗作用) などの様々な医薬品や農薬としての作用が見出されている。従って、Ar-NHCONH-Ar' 化合物の芳香環を多様な複素環に置換した非対称ビス複素環ウレア HetAr-NHCONH-HetAr' 化合物は、生体分子と相互作用可能なヘテロ原子を多数有するため、タンパク質などの生体分子と強く相互作用して新しい機能を発現すると期待される。

非対称 HetAr-NHCONH-HetAr' 化合物の合成法としては、複素環アミンと *N*-アシル化合物とのカップリング反応が知られているが、複素環アミンは、6 員環複素環に限定される。そのため、基質適用範囲が広い効率的な合成法はない。今回我々は、2 種の対称な複素環ウレアをロジウム触媒存在下反応させると、複素環交換反応が進行して、非対称ビス複素環ウレアを与える簡便法を開発した。ロジウム触媒の添加のみで、HetArNH-CO 結合の切断交換を行える点が特徴で、多様な 5 員環および 6 員環複素環を導入可能である (誌上発表 1)。

RhH(PPh₃)₄ 触媒 (5 mol%) と 1,2-ビスジフェニルホスフィノベンゼン (dppBz, 10 mol%) 存在下、*N,N'*-ビス(4-メトキシ-2-ピリジル)ウレア **1** と等モル量の *N,N'*-ビス(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)ウレア **2** をトルエン中加熱還流下 3 時間反応させると、*N*-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル) *N'*-(4-メトキシ-2-ピリジル)ウレア **3** を収率 85% で与えた (Scheme

1)。得られた非対称ウレア **3** をロジウム触媒条件下で再度反応させると、二種の対称ウレア **1,2** を与えたことから、本反応は可逆である。この反応は、DMSO 中で行うと、**3** は収率 48% で得られた。



Scheme 1. Rhodium-catalyzed synthesis of unsymmetric urea **3** by equilibrium shift

本反応は可逆反応であるが、基質を 1:1 で反応させたにも関わらず、平衡は生成系に偏っている点に興味を持たれる。この原因を調べるため、動的光散乱 (DLS) 法によるトルエン (90 °C, 1.0 mM) 中での見かけの粒子径を測定した (Figure 1)。非対称ウレア **3** の見かけの粒子径は、対称尿素 **1** および **2** の見かけの粒子径よりも大幅に大きいことが示された。対照的に、DMSO (1.0 mM) で 90 °C で分析された **3** の見かけの粒子径は 1 nm 未満であった。 **3** は DMSO 中では凝集せず、トルエン中で凝集体を形成し、平衡シフトを引き起こすことが確認された。

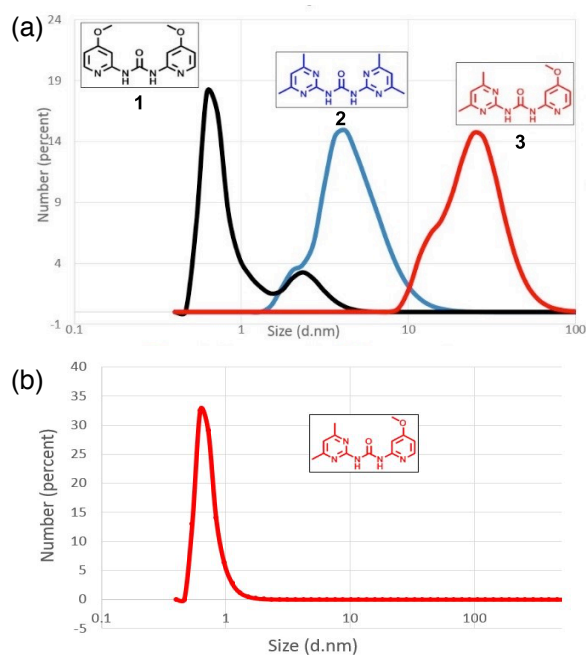


Figure 1. (a) DLS analysis of **1**, **2**, and **3** at 90 °C in toluene (1 mM). (b) DLS analysis of **3**: 90 °C in DMSO (1.0 mM).

トルエン中で結晶化した **3** の X 線結晶構造解析により、ウレア官能基の二つの NH 結合による分子内および分子間水素結合によって、二量体構造をとることを明らかにした (Figure 2)。二量体 **3** は、分子内および分子間水素結合のため、平坦で剛直な構造をとる。従って、ピリミジル部分を含む非対称ジ(ヘテロアリアル)ウレア HetAr-NHCONH-HetAr' の合成では、分子内および分子間水素結合によって二量体が形成し、分子間で π スタック会合にて凝集して、平衡を **3** に移動させることが示された。このため平衡が移動し、非対称ウレア **3** を高収率で与えたと考えられる。

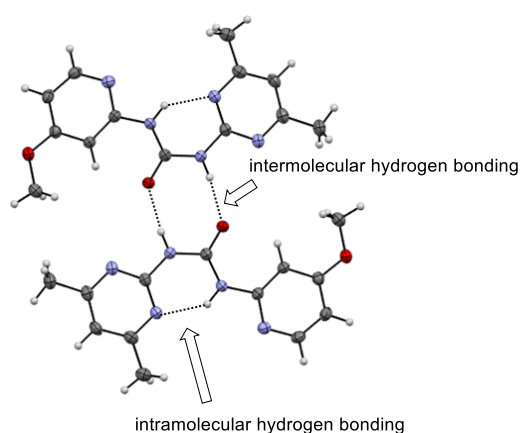
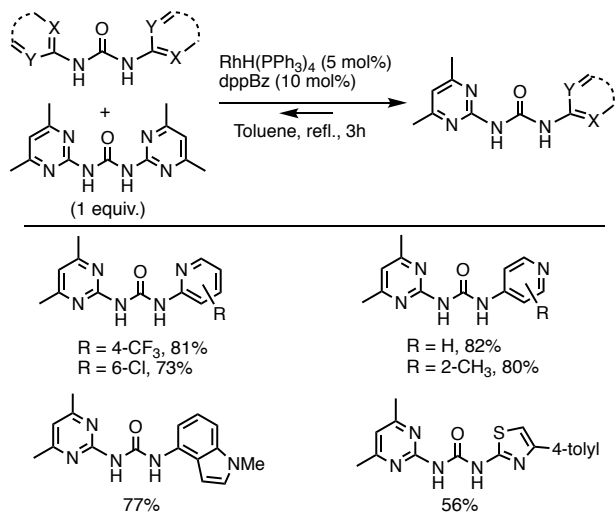


Figure 2. ORTEP view of **3** with thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level.

二分子間会合による平衡移動を利用すると、基質を過剰に用いることなくピリミジル基を有する多様な非対称ビス複素環ウレアを効率よく合成できた (Scheme 2)。

Scheme 2. Rhodium-catalyzed synthesis of unsymmetric ureas upon equilibrium shift



上述の溶媒中での二分子間会合による平衡移動の他に、本非対称ビス複素環ウレア合成では、1) 反応系中からの生成物の析出による平衡移動、2) ルシャトリエの原理による平衡移動も利用した。非対称ビス複素環ウレア化合物の性質が異なるため、基質によって最適な平衡移動の方法が異なる。本法により多様な 5 員環および 6 員環複素環を含む非対称ビス複素環ウレア化合物群を高収率で合成できた。

なお、ロジウム触媒法を利用すると、2 原子リンカーを有するビス複素環アシルセレニド HetAr-COSe-HetAr' の合成が可能である (参考文献 4)。また、ロジウム触媒法は複素環に限定されず、ステロイド骨格のような比較的剛直な環構造の導入にも利用可能である (参考文献 5)。いずれの反応も塩基を用いず実施できる特徴がある。

加えて、ロジウム触媒法は水中均一系反応に適用できることを示した。具体的には、ペプチドジスルフィドを合成するロジウム触媒的酸化法と、ペプチドジスルフィド結合のロジウム触媒的化学修飾法を開発した (参考文献 6, 7)。以上、ロジウム触媒法によって、多様なヘテロ元素を有する生体親和性の高い有機ヘテロ元素化合物群の合成を実施できた。

考察

本研究では、ロジウム触媒法によって容易に新規で多様な非対称ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X = 1~3 ヘテロ原子リンカー) を合成できるので、系統的な生物活性評価が可能である。本研究では、一般によく利用される官能基変換の様な局所的な構造展開ではなく、分子全体の動的な性質や形状、標的タンパク質の構造と機能をもとに構造展開を行う方法論をとる。本ロジウム触媒法を利用して簡便に多様な化合物を合成できるので、in vivo での活性相関を早期に確認できる点も利点である。加えて、目的に応じて、細胞膜、細胞壁、皮膚、血液脳関門などの生体膜透過性を有する化合物も開発できる。これを基に、乾燥、高温、加齢、酸化などの農作物やヒトへの環境ストレス応答を制御する農業薬剤および医薬品の開発研究を実施したい。具体的には、今回記述したウレア化合物の類縁体は、植物に乾燥耐性を付与する農業薬剤や脳疾患改善効果のある医薬品として有望であることが分かった (誌上発表 2)。結果として、本分子設計法とロジウム触媒法を活用する

と、迅速にリード化合物に到達することができて、特許出願に至った。適切な分子設計を行うと、生体親和性の高い有機小分子を複数見出すことができることを示した。

参考論文

1. Review: *M. Arisawa, M. Yamaguchi, “Rhodium-Catalyzed Synthesis of Organosulfur Compounds Involving S–S Bond Cleavage of Disulfides and Sulfur” *Molecules*, 25, 3595, **2020**.
2. Review: *M. Arisawa, “Transition-Metal-Catalyzed Synthesis of Organophosphorus Compounds Involving P–P Bond Cleavage” *Synthesis*, 52, 2795-2806, **2020**.
3. *M. Arisawa, “Rhodium-catalyzed Synthesis of Unsymmetric Di(heteroaryl)compounds via Heteroaryl Exchange Reactions” *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 194, 643-648, **2019**.
4. *M. Arisawa, R. Suzuki, K. Ohashi, M. Yamaguchi*, “Rhodium-Catalyzed Synthesis of Heteroarylselenyl Esters from Diheteroaryl Diselenides and Acid Fluorides” *Asian Journal of Organic Chemistry*, 9, 553-556, **2020**.
5. *M. Arisawa, K. Nakai, T. Yamada, R. Suzuki, and M. Yamaguchi*, “Synthesis of Cycloalkyl/steroidal Heteroaryl Sulfides Using Rhodium-Catalyzed Heteroaryl Exchange Reaction” *Heterocycles*, 100, 104-118, **2020**.
6. *M. Arisawa, K. Fukumoto, M. Yamaguchi, “Rhodium-Catalyzed Oxidation of Unprotected Peptide Thiols to Disulfides with Oxygen in Water” *ACS Catal.*, 10, 15060-15064, **2020**.
7. *M. Arisawa, K. Fukumoto, M. Yamaguchi, “Rhodium-catalyzed phosphorylation reaction of water-soluble disulfides using hypodiphosphoric acid tetraalkyl esters in water” *RSC Advances.*, 10, 13820-13823, **2020**.

研究の発表

口頭発表

1. 福本 昂平、有澤 美枝子、ロジウム触媒を用いる水中均一系ペプチドジスルフィド生成と化学修飾法の開発、第 119 回有機合成シンポジウム

2021.11.9–10 (オンライン).

2. 外山 喬士、羽深 友哉、有澤 美枝子、赤池 孝章、齋藤 芳郎、セレン含有化合物エブセレンによる COVID-19 治療の可能性、第 21 回分子予防環境医学研究会大会 2022.2.11 (オンライン).
3. 有澤 美枝子、新規な有機ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒合成と機能開発、有機合成化学協会九州山口支部 2021 年度 第 2 回有機合成化学講演会 2021.11.19, 山口.
4. 有澤 美枝子、有機重ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒合成を基盤とした医薬品開発のための分子設計と生物活性、日本女性科学者の会 第 26 回 奨励賞受賞講演 2021.9.26 (オンライン).
5. 矢崎 雅菜、宮本 将志、澤畑 恭佑、大橋 慶一郎、山田 直隆、有澤 美枝子、ヘキサフェニルヘキサアルシンを用いる環状アザアルシン誘導体のロジウム触媒合成、日本農芸化学会 2022 年度京都大会、2022.3.15-18 (オンライン).
6. 福本 昂平、矢崎 雅菜、有澤 美枝子、無保護ペプチドジスルフィドへのロジウム触媒アリール基挿入反応、日本農芸化学会 2022 年度京都大会、2022.3.15-18 (オンライン).
7. 福本 昂平、有澤 美枝子、無保護ペプチドチオールのロジウム触媒的水均一系酸素酸化反応、日本農芸化学会 2022 年度京都大会、2022.3.15-18 (オンライン).
8. 有澤 美枝子、澤畑 恭佑、鈴木 蓮、水野 太郎、中居 捷哉、谷井 沙織、多様な非対称ビス複素環化合物群のロジウム触媒合成と生物活性、反応と合成の進歩 2020 特別企画シンポジウム 2020.11.10 (オンライン).
9. 有澤 美枝子、岩本 里奈、山口 雅彦、両末端に長鎖アルキル部を有するアミノメチレンヘリセンオリゴマーにおける不安定・安定熱的ヒステリシス、日本化学会 第 101 春季年会 2021.3.19-22 (オンライン).
10. 有澤 美枝子、吉田 美優、福本 昂平、澤藤 司、山口 雅彦、ラセンオリゴマーを含む主鎖型液晶エラストマーの刺激応答スイッチング、日本化学会 第 101 春季年会 2021.3.19-22 (オンライン).
11. 中居 捷哉、山田 朋貴、鈴木 蓮、有澤 美枝子、ロジウム触媒複素環交換反応を用いたステロイド複素環誘導体の合成、日本薬学会 第 141 年会 2021.3.26-29 (オンライン).

12. 福本 昂平、有澤 美枝子、無保護ペプチドチオールロジウム触媒的水均一系酸素酸化反応の開発、日本薬学会 第 141 年会 2021.3.26-29 (オンライン).

ポスター発表

13. 福本 昂平、有澤 美枝子、ロジウム触媒を用いるペプチドジスルフィドの水中均一系チオリン酸エステル化反応、第 118 回有機合成シンポジウム、2021.6.23-24、福岡
14. 福本 昂平、有澤 美枝子、無保護ペプチドチオールの水中均一系ロジウム触媒的酸素酸化反応、

第 31 回万有福岡シンポジウム、2021.6.4-5、福岡

誌上発表

1. ***M. Arisawa**, T. Mizuno, K. Nozawa-Kumada, K. Itto-Nakama, M. Furuta, **S. Tanii**, “Rhodium-Catalyzed Synthesis of Unsymmetric Di(heteroaryl)ureas Involving Equilibrium Shift” *Org. Lett.*, 23, 9382-9386, **2021**.
2. *Review*: ***M. Arisawa**, “Development of Biostimulants and Pharmaceuticals Using Synthetic Heavy-Heteroatom Organic Compounds” *J. of SJWS*, 22, 69-79, **2022**.