

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

九州大学大学院農学研究院 有澤美枝子

合成医薬品や農業薬剤の開発では、高度で精密な生物機能の発現と調節の観点から、窒素・酸素・イオウ・リン等のヘテロ原子を空間的に適切な位置に導入した複素環化合物が広く用いられている。ここでは、炭素で形成される分子骨格の適切な位置にヘテロ原子を配置する分子設計法と有機合成法が重要である。これまでに、安価なイオウ単体の直接利用法・塩基を使わない省エネルギー反応・可逆反応による有機ヘテロ元素化合物の合成法・水中均一系触媒反応による合成ペプチドの化学修飾法などの新しい合成法を開発した。^[1] 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。これらの成果を基にして、新規性の高い含複素環化合物骨格を構築して、特異な機能を発現する生物活性化合物の開発研究に展開した。

ところで、ジフェニルメタン構造 $\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}'$ は既存の医薬品の **privileged structure** として汎用されている。この芳香環 Ar 基は剛直な構造であり、一方で $sp^2\text{C-sp}^3\text{C}$ 結合が自由回転して擬ヘリックス構造を含む多様なコンフォメーションをとる。従って、分子のコンフォメーションを変化させて、タンパク質や核酸のような生体高分子の表面構造に合わせて特異的に結合して生物活性を発現すると考えた。この考えに基づき、 Ar 基の一つまたは二つを複素環 HetAr 基で置換した非対称 $\text{HetAr-X-HetAr}'$ 化合物は多様な生物活性の発現に利用できると期待した。ここでは、1 原子または 3 原子リンカーを組み合わせることもできる。しかし、これまでに非対称 $\text{HetAr-X-HetAr}'$ 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。最近我々は、非対称 $\text{HetAr-X-HetAr}'$ 化合物 ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{CH}_2$) 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合成法を開発した。^[2] 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。

本研究では、3 原子リンカーとしてウレア構造を含有する非対称ビス複素環ウレア $\text{HetAr-NHCONH-HetAr}'$ 化合物のロジウム触媒合成法を開発した。^[3] ロジウム触媒の添加のみで、2 種の複素環ウレア化合物間で 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。本法は平衡反応であるが、基質の構造を工夫すると会合挙動による平衡制御が可能で、基質を過剰に用いることなく効率的に目的物を合成できた。

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 $\text{HetAr-X-HetAr}'$ ($\text{X} = 1\sim 3$ 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。合成した化合物群の中から、複数の生物活性について *in vivo* で活性を示す新規構造の化合物を見出した。例えば、ウレア骨格を有する合成類縁体は、植物に乾燥耐性を付与する農業薬剤として有望であることを示した。これは、剛直な複素環部と柔軟なリンカー部を併せ持つ構造が生体高分子との親和性が高く、細胞膜、皮膚、血液脳関門などの生体膜透過性を有する医薬品開発のための優れたリード化合物となることを示す結果である。

【参考文献】

- [1] Review: (a) Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Molecules*, 25, 3595 (2020). (b) Arisawa, M. *Synthesis*, 52, 2795 (2020).
[2] Review: (a) Arisawa, M. *J. of SJWS*, 21, 69 (2022). (b) Arisawa, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Rel. Elem.*, 194, 643 (2019).
[3] Arisawa, M.; Mizuno, T.; Nozawa-Kumada, K.; Itto-Nakama, K.; Furuta, M.; Tanii, S. *Org. Lett.*, 23, 9382 (2021).