

低分子化合物の高度化研究: 環状ケイ素化合物新規合成法の開発とその生物活性



研究室紹介

有澤光弘*

Advanced Research on Small Molecular Compounds:
Development of New Synthetic Methods for Cyclic Silicon Compounds and
Their Biological Activities

Key Words : Silacycle, Synthesis, Medicinal chemistry, Biological activity

はじめに

当研究室は、R1.11.1 にスタートし、有機合成化学・創薬化学・有機金属化学を基盤とするライフサイエンスへのアプローチ研究を展開している。具体的な研究内容は、「元素(遷移金属・典型金属・半金属・非金属)や官能基の特性を生かした新反応の開発」、「多置換・多環性ヘテロ環化合物や機能性分子(生物活性化合物・イメージング色素など)の設計・合成」と「環境調和型化学(グリーンケミストリー)の開拓」であり、化学を中心に物理・生物との境界領域研究まで多分野に渡っている。本稿では、低分子化合物の高度化研究として我々がここ数年取り組んできた環状ケイ素化合物(中員環シラサイクルおよび多環式シラサイクル)新規合成法の開発とその生物活性について研究概要を記載する。

ケイ素は、共有結合半径や電気陰性度など、いくつかの重要な点で炭素とは異なる。それゆえ、ケイ素は櫻井—細見反応のようなβ効果によって化合物に特別な反応性を与える¹⁾。さらに、炭素原子をケイ素原子で置換すると(C-Siスイッチ)、有機化合物の化学的および物理化学的性質が劇的に変化することが多い²⁾。C-Siスイッチは、Barczaによるシラステロイド³⁾に関する先駆的な研究以来⁴⁾、広く研究されており、現在ではこの戦略は、新しい薬剤性化合物⁵⁾、発光性化合物⁶⁾、および芳香化合物⁷⁾

の開発に応用されている。さらに、炭素類似体の合成が困難あるいは不可能な、まったく新しいケイ素含有化合物も、興味深い性質を持つことが期待されている。したがって、含ケイ素化合物の反応性の解明と合成法の開発は、合成化学の重要な最先端分野である。

パラジウム触媒を用いた7員環シラサイクルの構築:
ベンゾシレピン骨格を与える1,7-エンインヒドロキシ環化反応⁸⁾



R¹ = H, 4-OMe, 5-OMe, 4-Me, 5-Me, 3-F, 4-F, 5-F

図1. ベンゾシレピン骨格を与える1,7-エンインヒドロキシ環化反応

7員環シラサイクルの合成において、C-Si結合の形成は、多くの場合、クロロシランへの求核攻撃に依っている。フラッシュ真空熱分解(FVP)を用いた[3.2.0]開環による異性化、ラジカル環化、シラシクロブタン開環による異性化、第1世代Grubbs触媒を用いたオレフィンメタセシス、分子内ヒドロシリル化による7員環シラサイクルの構築も報告されている。しかし、FVPを除くこれらの従来の方法では、対応する7員環シラサイクルの収率が低~中程度に留まっている。これらの事由から、1H-ベンゾ[b]アゼピンのようなヘテロ原子含有7員環は、医薬化学において重要な役割を担っているにもかかわらず、効率的な合成方法が確立されていないため、7員環シラサイクルの機能と重要性は未解明である⁹⁾。したがって、7員環シラサイクルの新規構築法の開発が求められている。



* Mitsuhiko ARISAWA

1971年7月生まれ
大阪大学大学院 薬学研究科 博士後期
課程 (1999年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科
教授 博士(薬学)
専門/薬学
TEL : 06-6879-8226
FAX : 06-6879-8226
E-mail : arisaw@phs.osaka-u.ac.jp

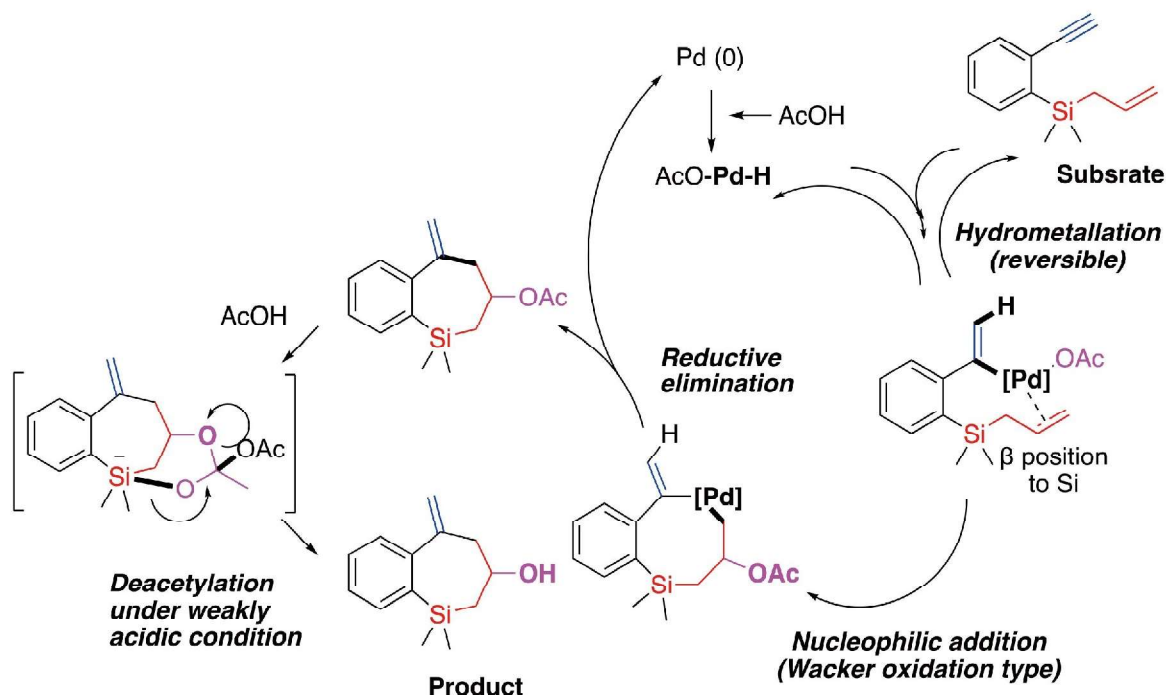


図2. 1,7-エンインヒドロキシ環化反応の推定反応機構

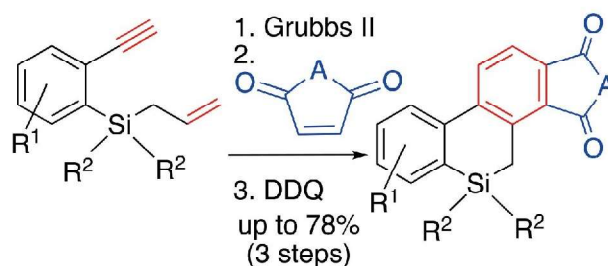
上記研究背景下我々は、1 mol% の Pd(dba)₂ を触媒として用い、アルキンとアリルシランユニットを含むエンイン化合物をヒドロキシ環化し、7員環のシラシクロ化合物を得ることに成功した (図1)。本環化反応では、シラサイクル生成物の3位にヒドロキシ基を導入することができる。

本反応はワッカー酸化型プロセスと、ヒドロメタル化後にケイ素β位で起こる求核攻撃が関与していると考えられる (図2)。

ワンポット エンインメタセシス / Diels-Alder / 酸化反応による多環式シラサイクルの合成¹⁰⁾

多環式シラサイクルの合成法は、依然として十分に研究されていない。多環式シラサイクルの合成において、必要な C-Si 結合の形成は、多くの場合、クロシランに対する求核攻撃に依存しているが、アルキニルシランの分子内環化付加反応やオレフィンのヒドロシリル化反応も成果を上げている。最近では、Pd 触媒によるテトラメチルシランの C(sp³)-Si 結合の開裂や、Pd 触媒による Heck 反応も報告されている。

上記研究背景下我々は、ワンポット エンインメタセシス / Diels-Alder / 酸化反応を開発し、多環式シラサイクルの新規合成法を発見した (図3)。



R¹ = H, F, OMe, R² = Me, Ph
A = -CH=CH-, NPh, -O-

図3. 多環式シラサイクルを与えるワンポット エンインメタセシス / Diels-Alder / 酸化反応

試薬制御によるビニルシランとアレンとの位置選択的分子内 [2+2] 環化付加反応¹¹⁾

アレンの [2+2] 環化付加反応は、シクロブタンを合成できる有用な反応である。しかし、基質を変化させることでアレン類の [2+2] 環化付加反応を位置選択的に行った報告はあるものの、反応条件を変化させるだけでアレン類の2つの二重結合間の位置選択性を制御しようとする試みはこれまでなされていなかった。本研究では、反応条件を変えるだけで、アレンの近位および遠位での分子内 [2+2] 環化付加反応を制御することに成功した (図4)。反応部位を完全に制御するためには、ケイ素の原子半径が非常に重要であることを見出した。なお、主要化合物

の構造は、液体化合物の構造を同定できる結晶スポンジ法によって決定した。

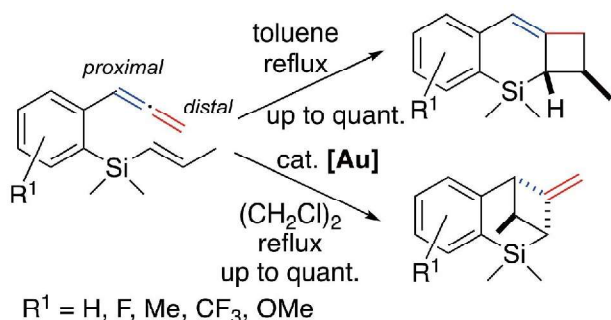


図4. アレンの近位および遠位での位置選択的分子内 [2+2] 環化付加反応 (多環式シラサイクルの合成)

シラサイクルの生物活性

上記研究で入手した各種シラサイクルは阪大化合物ライブラリーに収納しており、産学研究者に広く利用いただいている。これらシラサイクルは、従来の炭素・窒素・酸素・水素を主な構成元素とする低分子化合物とは異なるユニークな生物活性を有していることが続々と判明してきた。本稿では、この中からすでに論文化したアカデミア共同研究 (長崎大学熱帯医学研究所/宮崎真也博士・宮崎幸子博士) の成果¹²⁾ について記す。

現在、マラリア治療の第一選択薬としてアルテミシニン artemisinin が用いられ、マラリア死亡者の減少に大きく貢献している。しかし、近年アルテミシニン耐性熱帯熱マラリア原虫が拡散しつつあり、新たな薬剤開発が求められている。このような状況下、我々は抗マラリア活性化合物を探索するための新規スクリーニング系を確立した。そして、本スクリーニング系を用いて大阪大学ライブラリーの約1800化合物をスクリーニングした結果、新規多環式含ケイ素化合物 **1** (図5) にヒト病原体である熱帯熱マラリア原虫の殺滅効果を有することを発見した。**1** は我々が開発した合成法で簡便に合成することができる (図3)。

なお、マラリア治療薬の開発では赤血球レベルでなく、ガメトサイト期レベルまでマラリア原虫の存在を阻止する薬剤の開発が重要である。図5に記した5化合物は赤内期での阻害活性を示し、その内の化合物 **1** のみがガメトサイト期レベルまで阻止できる ($\text{IC}_{50} = 12.3 \mu\text{M}$)。この結果は、芳香環上

の置換基によって生物活性が変化し、中でもフッ素原子がケイ素のパラ位にあるかメタ位にあるかでガメトサイト期レベルでの活性に差が見られることを示している。また、ケイ素を炭素に置換した誘導体 **2** では化合物 **1** よりも10倍以上活性が低減したことから、生物活性発現上ケイ素が重要であることがわかる。

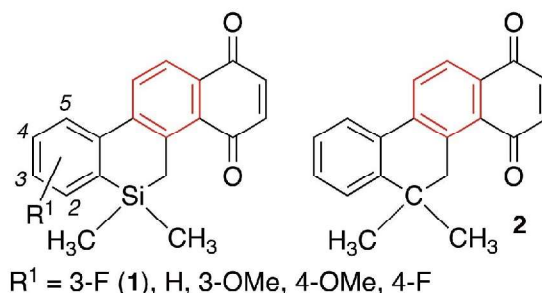


図5. ヒット化合物 (抗マラリア活性)

おわりに

本稿では、我々が開発したシラサイクル (中員環および多環式) 合成法と、得られたシラサイクルの生物活性について記した。ケイ素化合物のユニークな元素特性は化学反応性からも窺い知ることができるが、生物活性においても、従来の炭素・窒素・酸素・水素を主な構成元素とする低分子化合物とは異なる特性を有していることがわかる。今後、ケイ素を含む多様な低分子化合物が合成され、新たな物性が人類に恩恵をもたらすことを期待する。

参考文献

- 1) Hiyama, T. in *Organometallics in synthesis: third manual*; (Ed: M. Schlosser), Wiley-VCH, Weinheim **2013**, 373.
- 2) Reviews: (a) Shainyan, B. A.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5927. (b) Cusak, A. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 5800.
- 3) Barcza, S.; Hoffman, C. W. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2363.
- 4) For a review on organosilicon molecules with medicinal applications, see: Franz, A. K.; Wilson, S. O. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388.
- 5) (a) Geyer, M.; Karlsson, O.; Baus, J. A.; Wellner E.; Tacke, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5804. (b) Jachak, G.; Ramesh, R.; Sant, D. G.;

- Jorwekar, S. U.; Jadhav, M. R.; Tupe, S. G.; Deshpande, M. V.; Reddy, D. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1111.
- 6) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Synlett* **2012**, 973.
- 7) Junhui, L.; Yue, Z.; Wu, F.; Jian, M.; Guobi, C.; Peng, L.; Zhan, Q.; Yongli, Z.; Jianxun, Z.; Kraft, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 976.
- 8) Takamoto, K.; Yoshioka, S.; Fujioka, H.; Arisawa, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1773.
- 9) Hino, K.; Matsumoto, J. *Prog. Med. Chem.* **1990**, *27*, 123.
- 10) Yoshioka, S.; Fujii, Y.; Tsujino, H.; Uno, T.; Fujioka, H.; Arisawa, M. *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 5970.
- 11) Yoshioka, S.; Takehara, T.; Suzuki, T.; Arisawa, M. *Chem. Eur. J.* **2023**, e202203556.
- 12) Miyazaki, Y.; Vos, M. W.; Geurten, F. J. A.; Bigeard, P.; Kroeze, H.; Yoshioka, S.; Arisawa, M.; Inaoka, D. K.; Soulard, V.; Dechering, K. J.; Franke-Fayard, B.; Miyazaki, S. *Communications Biology* **2023**, *6*, 713.

