

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位論文題目

Synthesis, Structure Analysis and Antifungal Activities of Hypervalent Organobismuth(III) Compounds
(超原子価有機ビスマス(III)化合物の合成と構造解析および抗真菌活性)

氏 名

A. F. M. HAFIZUR RAHMAN

The biological activity of bismuth compounds has attracted considerable interest. Although inorganic bismuth complexes have a long history in medicinal chemistry, the biological activity of organobismuth compounds is not well understood because their chemistry has only been established over the last two decades. We have previously reported that the hypervalent organobismuth(III) compounds comprised of a diphenyl sulfone or acetophenone scaffold show high antifungal activities against the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. It is expected that the structural modification of these compounds gives this class of compounds the activities that are comparable to or higher than the standard antifungal drug, nystatin. Hence, it is an important issue for us to develop the strategy to design active antifungal organobismuth compounds. We revealed that the Lewis acidity at the bismuth center is essential for generating the antifungal activity. On the other hand, we found that several hypervalent organobismuth(III) compounds do not show any antifungal activities despite the presence of the Lewis acidity at the bismuth atom. These conflicting results led the author to consider not only the Lewis acidity but also other structural factors that affect their antifungal activities. Based on this idea, the author has proposed the following two factors. Thus, one is ClogP, the commonly used measure of lipophilicity. The other is the association energy in the exothermic association reaction that an intermediate ate complex $[\text{Ar}_2\text{BiXNu}]^-$ is formed by the bismuthanes Ar_2BiX undergoing addition at the bismuth atom with biomolecules Nu^- such as methanethiolate anion.

In this thesis, the relationships between the ClogP and the antifungal activity and between the association energy and the antifungal activity have been studied for the hypervalent organobismuth(III) compounds that are stabilized by the intramolecular coordination of a sulfonyl or carbonyl group. The thesis consists of three chapters. Chapter 1 is a general introduction to this thesis including the historical background of the bismuth chemistry in both organic and inorganic sides and also in medicinal chemistry. Furthermore, hypervalent organobismuth compounds, organometallic reagents such as organolithium and organozinc, ClogP and association energy are also included.

Chapter 2 discloses the synthesis of heterocyclic iodobismuthanes $[\text{IBi}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-2-SO}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N-1}^-)]$ derived from phenyl pyridinyl sulfones and their antifungal activities against the yeast *Saccharomyces cerevisiae* together with the X-ray structure analysis of the heterocyclic iodobismuthane. Their antifungal activities were compared with those of halobismuthanes $[\text{XBi}(\text{RC}_6\text{H}_3\text{-2-SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-1}^-)]$ ($\text{X}=\text{Cl, I, R}=\text{H}$) derived from diphenyl sulfone derivatives to determine how the bioisosteric replacement of the benzene ring with the pyridine ring affects their activities. The antifungal activities of the bismuthanes derived from phenyl pyridinyl sulfones were higher or comparable to those of bismuthanes derived from diphenyl sulfones. Furthermore, the application of the data on heterocyclic iodobismuthanes $[\text{IBi}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-2-SO}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N-1}^-)]$ to the plot of the structure-activity relationship of $[\text{XBi}(\text{RC}_6\text{H}_3\text{-2-SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-1}^-)]$ improved the linearity of the correlation and a good relationship was obtained between the ClogP and the antifungal activity. This indicates that the structure-activity relationship can hold for the hydrophilic hypervalent organobismuth(III) compounds possessing the lower ClogP values. The association energies estimated by the DFT calculations showed a good correlation with the antifungal activities, suggesting that the generation of the antifungal activity of the bismuthanes is well understood by the ate complex formation mechanism.

Chapter 3 describes the development of a convenient one-pot synthetic method for diaryl(iodo)bismuthanes

possessing a hypervalent $C=O \cdots Bi-I$ bond by using arylzinc reagents generated from *o*-carbonyl iodobenzenes and zinc powder under ultrasound sonication. This method is quite superior to the conventional synthetic methods using organolithium and Grignard reagents because the reaction conditions do not need low temperature in generating the zinc reagents and formyl and acetyl substituents are not required for their protection. Furthermore, the intermediacy of triarylbi-muthane as a precursor for the carbonyl-functionalized hypervalent iodobismuthanes is unnecessary. The formyl-substituted iodobismuthanes showed lower ClogP values than the acetyl-substituted and ester-substituted iodobismuthanes. Furthermore, the association energy of the formyl-substituted iodobismuthanes had some of the most exothermic association reactions. Taking into account the tendency in the previous sulfone system that the higher antifungal activities are obtained in the halobismuthanes possessing both a lower ClogP value and a negatively higher association energy, it was expected that the formyl-substituted iodobismuthanes showed the highest activities. On the contrary to our expectation, their activities against the yeast *Saccharomyces cerevisiae* were much lower than those of the bismuthanes bearing an acetyl-substituted iodobismuthanes. The acetyl-substituted iodobismuthanes were the most active. The reason was attributed to the decomposition of the formyl-substituted iodobismuthanes by hydrolysis or disproportionation. Hence, we designed various acetyl-functionalized heteroaromatic iodobismuthanes and estimated their ClogP values and association energies. All the heteroaromatic iodobismuthanes showed both the lower ClogP values and the negatively higher association energies than the parent acetophenone-based iodobismuthane. In future, the synthesis and antifungal assay of these heteroaromatic iodobismuthanes is highly desired because new active compounds may be found from these heteroaromatic derivatives. These compounds are easily available by applying the zincation developed by the author. Furthermore, the study on the relationships between the ClogP and the antifungal activity and between the association energy and the antifungal activity will provide important findings about the reliability of these structural parameters.

学位論文審査の結果及び最終試験の結果報告書

(博士後期課程博士用)

山口大学大学院医学系研究科

報告番号	医博甲 第 号	氏 名	A. F. M. HAFIZUR RAHMAN
最終試験担当者	主 査	村藤俊宏	
	審 査 委 員	川俣 純	
	審 査 委 員	鈴木康孝	
	審 査 委 員	石黒勝也	
	審 査 委 員	宮川 勇	
【論文題目】			
Synthesis, Structure Analysis and Antifungal Activities of Hypervalent Organobismuth(III) Compounds (超原子価有機ビスマス(III)化合物の合成と構造解析および抗真菌活性)			
【論文審査の結果及び最終試験の結果】			
<p>有機ビスマスは近年になって合成法が確立された歴史の浅い化合物群である。無機ビスマスは古くから整腸薬や消化器系疾病の治療に使われているが、有機ビスマスの生物活性に関する研究は未開拓である。このような状況を踏まえ、我々のグループは真核細胞のモデルであるパン酵母に対して高い増殖阻害活性を示す有機ビスマス化合物の探索を行っている。これまでに、高い阻害活性を示すシード化合物が芳香族のスルホン系やカルボニル系の分子骨格を持つ超原子価有機ビスマス(III)化合物から見つかっている。この化合物を分子修飾すれば、ナイスタチンなどの標準的な抗真菌剤よりも高活性な化合物の創出が期待できるが、分子設計に関する具体的な指針がまだ確立されていないため、今後の展開に支障が生じている。この問題の解決に向け申請者は本論文で、有機ビスマスの疎水性・親水性の尺度である ClogP 値と、標的生体分子のモデルに用いるメタンチオレートアニオンが有機ビスマスに付加して会合体を形成する際の会合エネルギー値が、分子設計の指針として重要な構造パラメーターになることを提案している。また、スルホン系とカルボニル系の超原子価有機ビスマス(III)化合物を新たに設計・合成し、活性試験を実施することにより、提案した各パラメーターと増殖阻害活性との相関を検討している。カルボニル系については、従来の有機リチウム試薬を用いた合成法では入手が困難であったため、反応性が穏やかな有機亜鉛試薬を用いた新規合成法の開発も同時に検討している。本論文は全体で三つの章から構成され、第一章は序論である。超原子価有機ビスマス(III)化合物、ClogP 値、会合エネルギー値、有機亜鉛試薬について触れた後、薬理活性ビスマス化合物に関する歴史的背景と申請者自身の研究方針の背景を述べている。</p> <p>第二章では、フェニルピリジニルスルホンを骨格とする超原子価有機ビスマス(III)化合物を合成し、X線結晶構造解析による分子構造の精査と増殖阻害活性試験を行っている。従来のジフェニルスルホン骨格を有する超原子価有機ビスマス(III)に比べ、増殖阻害活性は高くなることが明らかとなった。したがって、ピリジニル基の導入による親水性の増加が活性向上の主な要因と言える。また、フェニルピリジニルスルホン系の活性試験の結果をジフェニルスルホン系の活性試験の結果と併せ、ClogP 値と増殖阻害活性との構造活性相関を検討したところ、ジフェニルスルホン系単独の場合に比べ相関関係は向上することがわかった。このことは、親水性の高いフェニルピリジニルスルホン系化合物に対しても ClogP 値と増殖阻害活性との間に良好な相関関係が成り立つことを意味し、ClogP 値が超原子価有機ビスマス(III)を分子設計する際の指針として有用であることを示している。さらに、フェニルピリジニルスルホン系に対して DFT 計算を行い、会合エネルギー値を見積もったところ、ジフェニルスルホン系よりも値は大きく、エネルギー値が増加するにつれて増殖阻害活性も高くなる傾向を見いだした。したがって、会合エネルギー値と阻害活性との間にも良好な相関関係が成り立ち、会合エネルギー値も分子設計の指針として有用であることを明らかにした。</p>			

第三章では、有機リチウム試薬を用いた従来法では合成困難なカルボニル系超原子価有機ビスマス(III)を、有機亜鉛試薬を用いて簡便に合成する方法について述べている。この方法を用いることにより、カルボニル基を保護する必要が無くなり、目的化合物がワンポットで合成できるようになった。また、フルオロ基のような電子求引性基が存在しても、好ましくない副反応が起こることなく目的生成物が得られる点は、この方法の非常に大きな利点と言える。カルボニル系化合物の ClogP 値については、ベンズアルデヒド誘導体が他のアセトフェノン誘導体や安息香酸エステル誘導体よりも高い親水性を示した。また、会合エネルギー値についても、ベンズアルデヒド誘導体が他の誘導体よりも大きなエネルギー値を示したことから、第二章のスルホン系で見られた、親水性が高く会合エネルギー値が大きいほど活性が高い傾向にあることを考慮すると、ベンズアルデヒド誘導体に高い阻害活性の発現が期待された。しかし、ベンズアルデヒド誘導体が活性試験中に培地内で分解したため、阻害活性と各パラメーターとの相関に関する知見を得るには至らなかった。そこで、培地内での安定性が高いアセトフェノン誘導体に着目し、ベンゼン環を様々な複素環に置き換えた類縁体を設計して ClogP 値を求めたところ、いずれの類縁体もアセトフェノン誘導体より高い親水性を示した。また、会合エネルギー値に関してもアセトフェノン誘導体より高い値を示したことから、これらの複素環類縁体を今回開発した有機亜鉛試薬を用いて合成し、阻害活性を調べれば、各パラメーターと阻害活性との相関が明らかになるだけでなく、より高活性な有機ビスマスがこれらの類縁体の中から見つかる可能性がある。

以上のように本論文では、酵母増殖阻害活性を示す有機ビスマスの分子設計において、疎水性・親水性の尺度となる ClogP 値と、会合体を形成する際の会合エネルギー値が、分子設計の指針として有用な構造パラメーターになることを示した。また、有機亜鉛試薬を用いた新しい合成法を開発し、従来法による合成が困難な、高活性が期待されるアセトフェノン系複素環ビスマス化合物の合成への道を拓いた。本論文の成果は、抗真菌活性有機ビスマスに関する研究分野の発展に大きく貢献することが期待される。

公聴会では35名の参加があった。超原子価有機ビスマスの双極子モーメントや分極率が増殖阻害活性に及ぼす効果、膜電位とビスマス化合物の分極率との関連性、標的となる生体分子の候補、増殖阻害活性の発現機構、阻害活性の指標である阻止円の評価法、有機ビスマス化合物の人体への影響、ClogP 値と会合エネルギー値の他に導入すべき構造パラメーターの有無について、などの幅広い観点からの質問があった。いずれの質問に対しても発表者からの的確な回答がなされた。

以上より本研究は独創性、信頼性、有効性ともに優れ、博士(生命科学)の論文に十分値するものと判断した。

論文内容および審査会、公聴会での質問に対する応答などから、最終試験は合格とした。

なお、主要な関連論文の発表状況は下記のとおりである。(関連論文 計1編、参考論文 なし)

A. F. M. Hafizur Rahman, Toshihiro Murafuji, Kazuki Yamashita, Masahiro Narita, Isamu Miyakawa, Yuji Mikata, Katsuya Ishiguro, and Shin Kamijo, Synthesis and antifungal activities of pyridine bioisosteres of a bismuth heterocycle derived from diphenyl sulfone, *HETEROCYCLES* 2018, 96, No. 6, pp.1037–1052.