

特別寄稿

松大Topics:

抗真菌薬と有機合成における安定なアニオンについて

松山大学薬学部 有機化学研究室 北村 正典

【はじめに】

私の専門は有機化学である。新たな化学反応開発を行うことで、「化学」のみならず、「材料科学」や「生命科学」の進展に貢献できるものと考え、研究に取り組んでいる。詰まるところ、私の取り組んできた研究自体は、いわゆる「薬」にまつわる研究などは縁遠い。執筆に当たり、読者の多くが「薬」を扱う病院薬剤師の先生方であることを踏まえると、真っ向から私の研究を紹介しても興味を引く原稿とはならないとの思いに至った。そこで、自由な発想に基づいて、ムリヤリではあるが、私の研究と薬を関連させて話ができればと思う。

【安定なアニオンによる新しい抗真菌薬候補物質】

最近参加した学会にて、「カンジダの形態変化を指標にした抗菌剤の探索から、テトラキス（ペンタフルオロフェニル）ホウ酸塩（TPPB, 図1）が強い抗真菌活性を示すことを発見」という発表を拝聴した（「コロナウイルスの次のパンデミックに、真菌が原因となり得る」との発言には驚かされた）¹⁾。

私のこれまでの研究においても、類似の安定なアニオンであるテトラフルオロホウ酸塩（図1）を使うことで研究を成功させたことがあったことから²⁾、目を奪われるようにして話を伺った。通常、安定なアニオンは化学反応に直接関与できないと考えるべきで、いったいどういった抗真菌の作用機序なのだろうかと思っただのである。

TPPBの作用機序は、次の研究から推定がなされている³⁾。TPPBで処理するとカンジダが大きく膨らむ形態変化を誘導するが、この変化は、細胞壁グルカン合成酵素FKS1阻害剤であるミカファンギンと類似している。そこで細胞壁合成阻害が調べられ、TPPBは顕著にその活性があった。次に、カンジダのヘテロ接合体変異株コレクションを用いた薬剤感受性プロファイリングから、FKS1の変異株ではなく、低分子量Gタンパク質RHO1の変異株がTPPBの超感受性株として見出された。RHO1はFKS1とタンパク質リン酸化酵素PKC1を活性化して、それぞれ細胞壁合成とアクチン骨格形成を制御していることが知られ、TPPBがRHO1やその下流シグナルに与える影響について調べられている。

しかし残念ながら、私の知りたい「TPPBが、どのような化学反応でRHO1と相互作用しているのか」までは分かっていないようである。

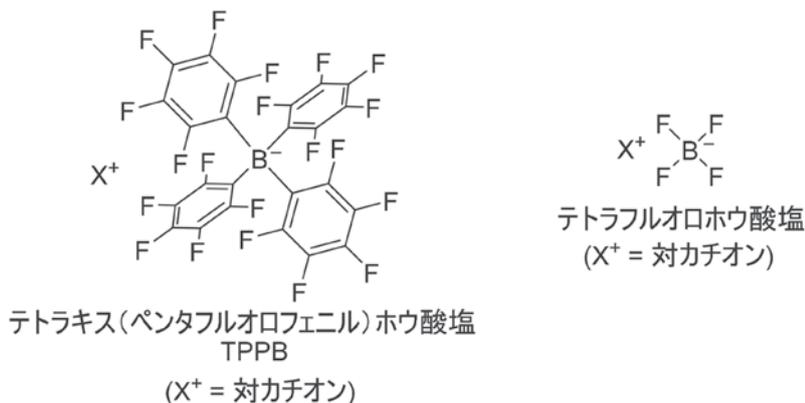


図1 安定なアニオンの化学構造

【安定なアニオンによる有機合成反応】

これまでの私の研究である，安定なアニオンの添加による環状アンモニウム塩の合成反応開発²⁾について述べたい。

図2に示す筋弛緩薬であるベクロニウム臭化物は，最終段階にて出発物 **1** のピペリジン部位（窒素を含む六員環）にメチル化反応をして，第四級アンモニウム塩とすることで得られる。しかし，出発物 **1** にはもう一つのピペリジン部位が存在し，同じようにメチル化されてしまう副生成物（ビス第四級アンモニウム塩）を生じる。つまり，都合の良い部位のみを環状アンモニウム塩とする合成方法は役立つと考えられる。

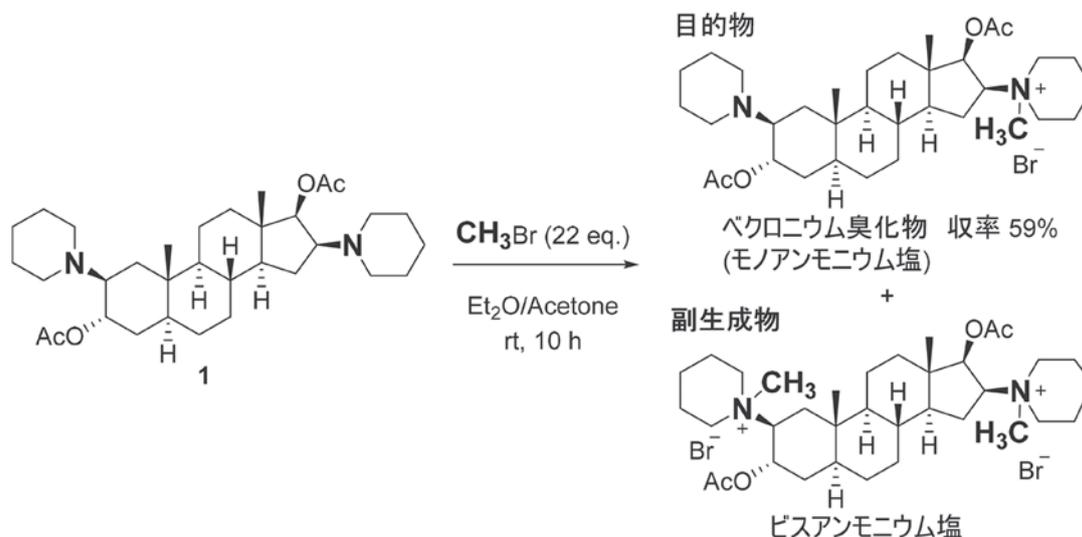


図2 目的物とともに生成する副生成物（ビスアンモニウム塩）

我々はトリアジン（図3の右上）の程よい π 電子不足性（窒素原子の電気陰性度は炭素原子より大きいいためベンゼンより π 電子不足となる）を利用した反応開発を展開してきた。すなわち，クロロジメトキシトリアジン（CDMT，図3）は丁度良い求電子性を有する試薬となる。実際に，出発物 **2** のジメチルアミノ基（ $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ）は，ジベンジルアミノ基（ $(\text{PhCH}_2)_2\text{N}-$ ）より立体障害が小さくて反応性が僅かに高く，前者のみが最初に CDMT と反応し，中間体 **3** を与える。この **3** は，アンモニウム塩を形成しており，正電荷を解消させるためにこの部分が脱離基となるため，ジベンジルアミノ基が「目的経路」のように分子内求核置換反応をすれば環状アンモニウム塩となる。しかし実際にこの反応をアセトニトリル（ CH_3CN ）中で行くと，副反応経路（塩化物イオンのメチル基への求核置換反応）を辿って，副生成物 **4** を与えてしまう。

そこで，塩化物イオンを求核性のないものと交換してしまえばよいと考え，テトラフルオロホウ酸ナトリウム（ NaBF_4 ）を添加することとした。すると図4aのように， CH_3CN 中で溶解度の低い塩化ナトリウム（ NaCl ）と思われる沈殿が見られ，安定な対アニオンを有する中間体 **5** を経て，最終的に環状アンモニウム塩を高収率で与えた。

本手法を，第三級アミン部位を3つもつ出発物 **6** に適用しても（図4b），立体障害の小さいジメチルアミノ基が脱離基となり，六員環を形成するのに都合の良い2番目のアミンが分子内環化反応を起こし，三番目のアミンは全く反応しない，という官能基選択性が見られた。即ち，ベクロニウム臭化物のような化合物の，より良い合成法となり得る。

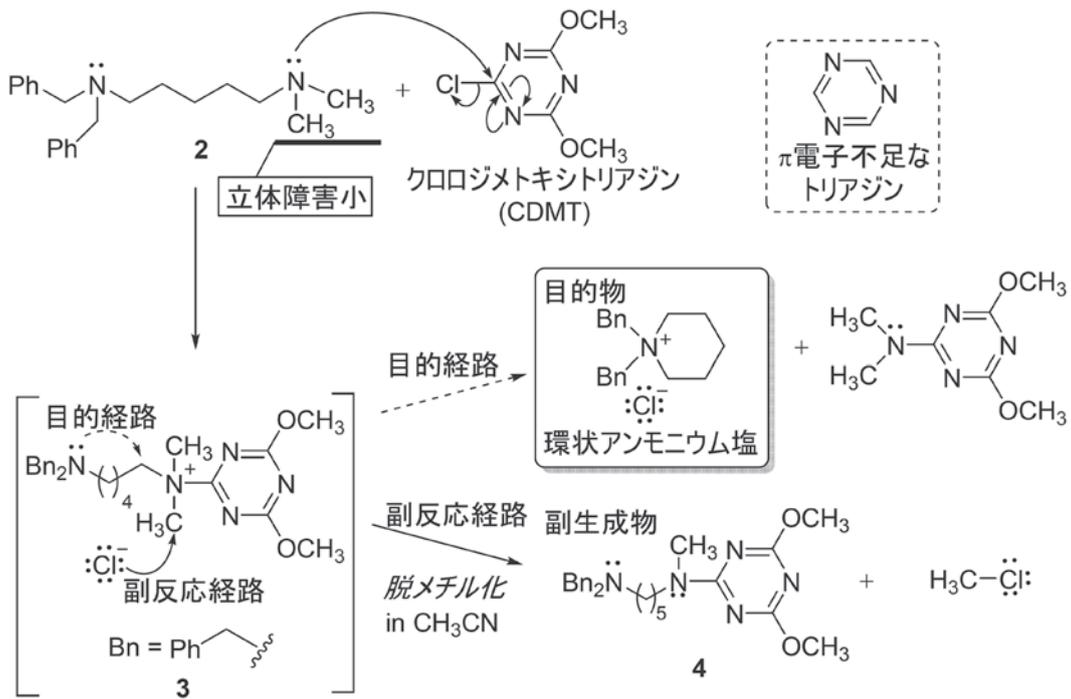


図3 トリアジン (CDMT) を用いた環状アンモニウム塩の合成戦略と、実際の副反応

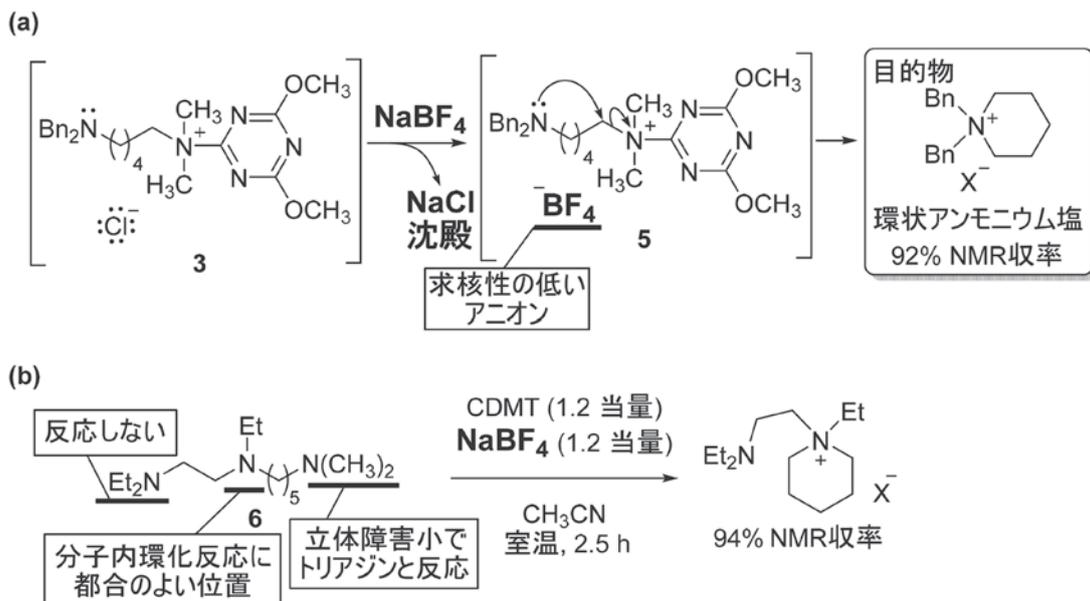


図4 (a) テトラフルオロ硼酸ナトリウム (NaBF₄) の添加効果と (b) 第三級アミン部位選択的環状アンモニウム塩合成

【おわりに】

本稿では、安定なアニオンを利用した抗真菌剤と、安定なアニオンを利用した第三級アミン部位選択的環状アンモニウム塩合成について述べてきた。詳細が明らかにされていないため、どこまでこれらに共通点があるのかは分からない。しかし、安定なアニオンは目立って化学反応を起こさないであろうことから、影武者のように働いていると私は考えている。基礎的な化学反応の開発が影武者となり、「医薬品の作用機序の解明」へと繋がることを夢見ている。

【参考文献と注釈】

- 1) 長田裕之, 二村友史, 見ることの重要性: 形態変化に着目した抗真菌剤探索, 日本分子イメージング学会 第18回総会・学術集会, 2024年, 東京都江東区.
- 2) Kitamura M, Yamamura S, Yamada K, Kunishima M: Alcohol- and amine-tolerant synthesis of six-membered cyclic quaternary ammonium salts by using a triazine-based reagent: *Asian J. Org. Chem.*, 5, 1508-1517 (2016).
- 3) 青野晴美, 二村友史, 堀 康宏, 室井 誠, 平野弘之, 西浦正芳, 侯 召民, 木野邦器, 長田裕之, 抗カンジダ物質 TPPB の作用機序解析, 日本農芸化学会 年次大会, 2023年, 広島県広島市.