

創薬を志向した薬剤分子の光ホスホニオ化反応の開発

北海道大学大学院理学研究院 化学部門 有機金属化学研究室
増田 侑亮

1. 緒言

ミトコンドリアは生命のエネルギー通貨である ATP を産生するとともに、細胞のアポトーシスをはじめ多くの生命現象に密接に関わるオルガネラである。ミトコンドリアの機能不全はさまざまな疾病の原因となることがわかってきており、近年ミトコンドリアを標的とした医療が急速な発展を遂げている。中でもミトコンドリアを標的とした薬剤輸送の方法として、トリフェニルホスホニウム (TPP) カチオンの導入が注目されている。脂溶性カチオンである TPP カチオンは、負に帯電したミトコンドリア内に局在する (図1)。実際に TPP カチオンは細胞外に対して細胞内に約 10 倍、ミトコンドリア内に約 1000 倍の濃度で局在化することが知られており^[1]、TPP 部位を有する多様な有機分子がミトコンドリアを標的とした医薬・生物学研究に実用されている^[2]。

しかし、これらミトコンドリア標的分子の重要性にも関わらず、有機分子への TPP 導入反応は極めて限定的である。従来の TPP 導入法は、専ら対応する臭化アルキルとトリフェニルホスフィンの反応、もしくは TPP 官能基を予め導入した分子との縮合反応に限られていた。これらの手法では薬剤分子を一から設計・合成する必要があり、そのスクリーニングには多大な時間と労力を要する。そこで本研究では、光触媒と臭化ビニルホスホニウムの特異な反応性に着目した画期的なホスホニオ化反応の開発に取り組んだ (図2)。さらに、開発した反応を用いて TPP 化合物ライブラリーの拡張を目指した。

2. 実験方法

本研究では、基質分子に対して、光酸化還元触媒 ([PC]) と臭化ビニルホスホニウムの存在下で可視光を照射することで、基質炭素-水素結合の直接ホスホニオアルキル化を行う。アルコールを基質とした場合の想定反応機構を図3に示す。まず、臭化ビニルホスホニウム(1)の対アニオンである臭化物イオンが励起された光酸化還元触媒([PC]*⁺)によって酸化され、臭素ラジカルAを生じる。これが基質(2)の炭素-水素結合から水素原子を引き抜くことでアルキルラジカルBと臭化水素が生成する。続いてアルキルラジカルBがビニルホスホニウムに付加し、生じたラジカルCが光触媒([PC]⁻)によって還元され、リンイリドDを与える。これが臭化水素によるプロトン化を受けることで、生成物(3)へと至る。

3. 結果と考察

上述の戦略に基づいて種々の反応条件を検討した結果、図4に示す条件において入手容易な1級アルコールの酸素原子隣接位の炭素-水素結合に直接ホスホニオアルキル基を導入することに成功した。すなわち、光触媒としてイリジウム触媒(Ir catalyst)を用い、青色可視光(470 nm)の照射下でアルコールを溶媒として、ビニルホスホニウム塩(1)を作用させたところ、 γ -ヒドロキシアルキルホスホニウム塩(3)が得られた。1-プロ

図1. ホスホニウムカチオンのミトコンドリア局在性

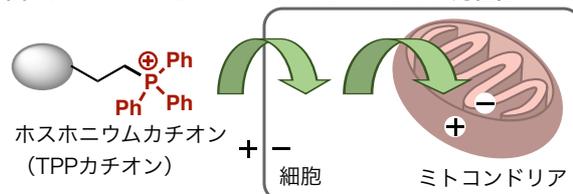


図2. 薬剤分子へのホスホニオ導入法

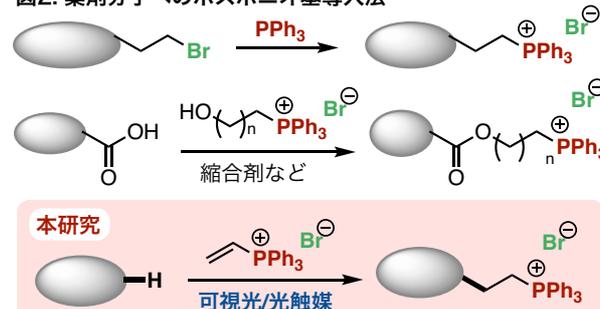
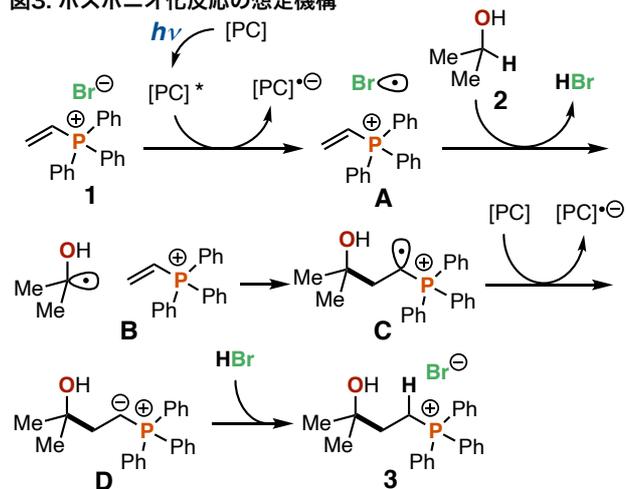
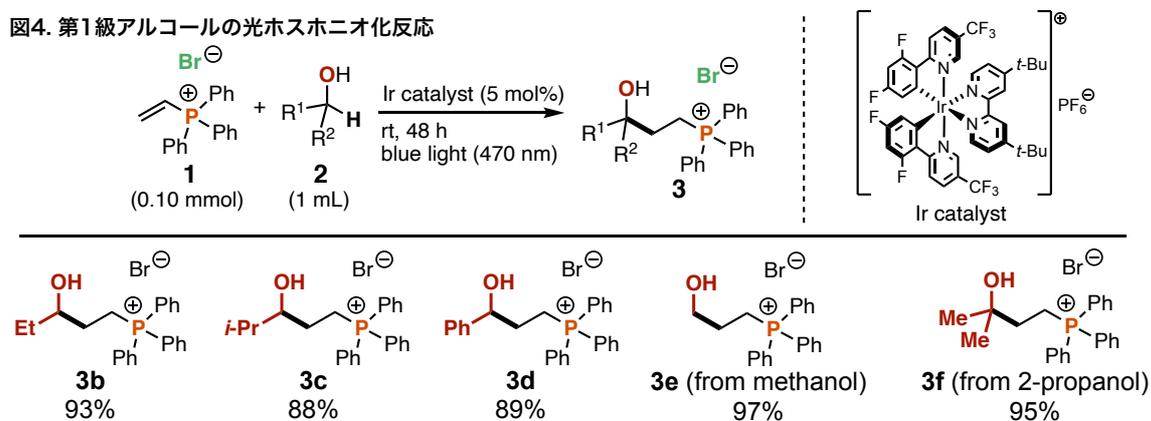


図3. ホスホニオ化反応の想定機構



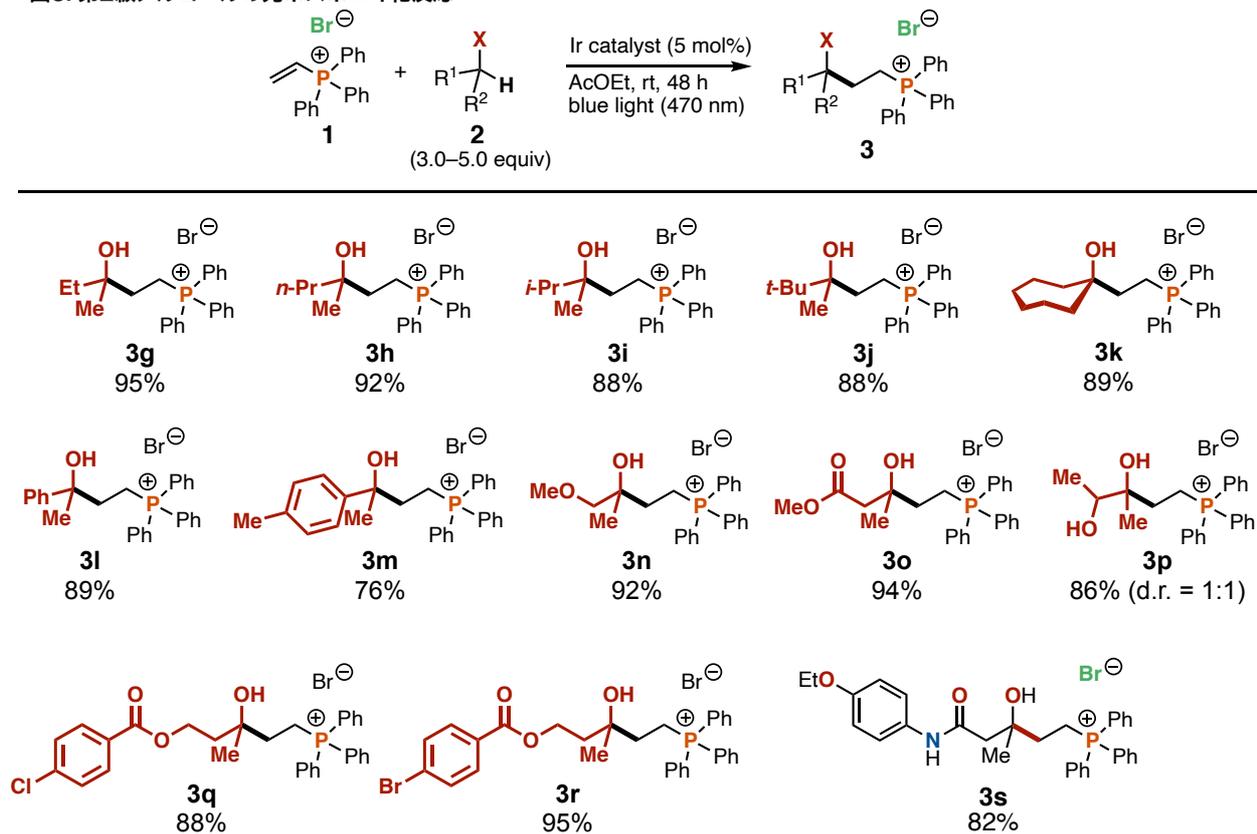
パノールや3-メチル-1-ブタノールを用いた場合、対応する γ -ヒドロキシアルキルホスホニウムがそれぞれ93%, 88%の収率で得られた(**3b**, **3c**)。ベンジルアルコールを用いた場合にも、目的物を89%の収率で得ることができた(**3d**)。より単純な構造のアルコールである、メタノールやエタノールも反応に適用することができ、対応する γ -ヒドロキシアルキルホスホニウム塩をそれぞれ97%, 92%の収率で得た(**3e**, **3f**)。

図4. 第1級アルコールの光ホスホニオ化反応



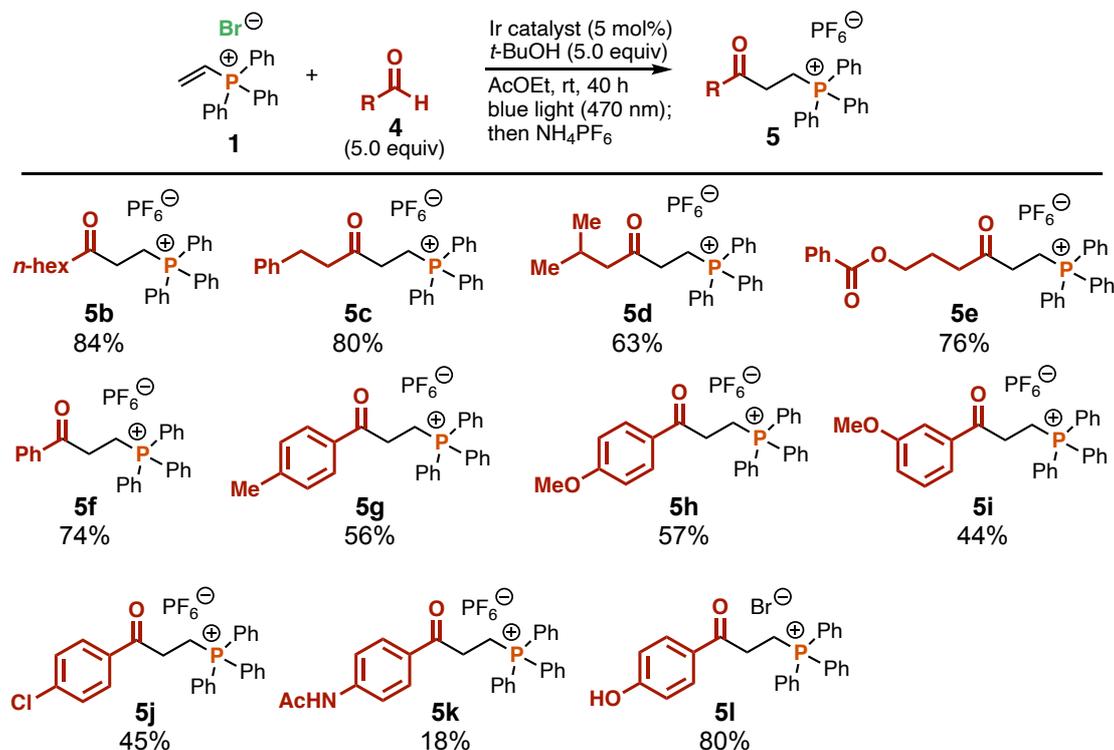
第2級アルコールに対しては、酢酸エチル(AcOEt)を溶媒として用いることで、基質アルコールの当量を3から5当量に減じて反応を行うことができ、第3級アルコールを生成物として得ることができた(図5)。2-ブタノール、2-ペンタノール、3-メチル-2-ブタノールなどの脂肪族アルコールから対応するホスホニウム塩が高い収率で得られた(**3g-3i**)。より立体障害の大きい3,3-ジメチル-2-ブタノールも適用可能であり、連続四置換炭素を有するホスホニウム塩が得られた(**3j**)。環状アルコールや α -アリーール置換されたアルコールに対しても本反応を適用することができ、対応するホスホニウム塩がそれぞれ89%, 89%, 76%の収率で得られた(**3k-3m**)。ハロゲン官能基を持つ基質でも、それらの官能基を損なうことなく反応が進行するほか、メトキシ基やエステル基も本反応系に許容であることが確認できた(**3n-3r**)。特筆すべきことに、解熱鎮痛作用を有する医薬品であるbucetinに対しても、そのエーテルやアミド官能基に阻害されることなく、アルコールの α -位炭素—水素結合にホスホニオアルキル基を導入することができた(**3s**)。このように、本手法は薬剤分子が本来持つ官能基(活性)を損なうことなくホスホニオ基を導入可能であり、新たなミトコンドリア標的分子の簡便な合成法となることが期待できる。

図5. 第2級アルコールの光ホスホニオ化反応



さらなる基質適用範囲の調査を行った結果、アルデヒドの炭素-水素結合にも直接ホスホニオアルキル基を導入可能であることがわかった(図6)。この場合、*t*-ブチルアルコールを添加することで収率が向上した。これは、想定反応機構におけるイリド中間体Dのプロトン化が加速されることによるものと考えている。種々の脂肪族アルデヒドが適用可能であり(5b-5d)、エステル官能基を有するアルデヒドにおいても反応は良好に進行した(5e)。反応は芳香族アルデヒドにも適用可能であり、芳香環上にメチル基、メトキシ基、クロロ基、アセチルアミノ基、ヒドロキシ基などの官能基を有する場合においても、それぞれ対応するホスホニオケトンを良好な収率で与えた(5f-5l)。この他、反応はアミンやエーテル類の α -位炭素-水素結合でも進行することを確かめており、さらなる適用範囲の拡大を目指して検討中である。

図6. アルデヒドの光ホスホニオ化反応



4. まとめ

以上本研究では、光酸化還元触媒と臭化ビニルホスホニウムを組み合わせて利用することで、有機分子の炭素-水素結合に直接ホスホニオアルキル基を導入する手法を開発した。本手法は、アルコール^[3]、アルデヒド^[4]、アミン、エーテルなどさまざまな有機分子に対して有効であり、対応するホスホニウム塩を合成することができた。これにより、ミトコンドリア標的分子のライブラリーを飛躍的に拡張することに成功した。また、有機分子が有する他の官能基を損なうことなくホスホニオ化することができる点も特徴的であり、薬剤分子などに本反応を適用すれば、本来の活性を失うことなくミトコンドリア標的能を付与することが可能である。本手法の開発によって、ミトコンドリア標的医療のさらなる発展が期待できる。

5. 参考文献

- [1] Smith, R. A. J.; Porteous, C. M.; Gane, A. M.; Murphy, M. P. Delivery of bioactive molecules to mitochondria in vivo. *PNAS* **2003**, *100*, 5407.
- [2] Zielonka, J.; Joseph, J.; Sikora, A.; Hardy, M.; Ouari, O.; Vasquez-Vivar, J.; Cheng, G.; Lopez, M.; Kalyanaraman, B. Mitochondria-Targeted Triphenylphosphonium-Based Compounds: Syntheses, Mechanisms of Action, and Therapeutic and Diagnostic Applications. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10043.
- [3] Yoshida, M.; Sawamura, M.; Masuda, Y. Photoinduced Alcoholic α -C-H Bond Anti-Markovnikov Addition to Vinylphosphonium Bromides Followed by Wittig Olefination: Two-step Protocol for α -C-H Allylic Alkylation of Alcohols. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200744.
- [4] Mori, H.; Yoshida, M.; Sawamura, M.; Masuda, Y. Photocatalytic Aldehyde C-H Bond Phosphonioethylation with Vinylphosphonium Bromide. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202300532.