含フッ素生理活性物質の特質と分子設計

吉岡宏輔*

その活性発現をめぐるパラドックス

生理活性物質へのフッ素原子導入の基本的な意義や効果は、これまでの著名な医薬・農薬の開発事例について今や自明の概念として定着したものもあるが、他方には活性や物性発現をめぐる一般則との矛盾や意外性に満ちたものも多い。しかし、そのパラドックスをこそ、フッ素原子の特質、すなわち「他原子とのインタラクティブな特性変化」をよりよく理解する手がかりとして注目し、これからの分子設計に活かす必要があると思われる。

生理活性をもつ物質をモデルとしてフッ素原子による構造修飾は、古くから新薬開発の上で、また近年はその放射性同位元素 ^{18}F を含めて薬物やその受容体などの作用機構や動態を解析する手段として広く関心を集めている。それは、これまでの含フッ素医薬・農薬の発展やフッ素原子固有の特性を生かした高感度の物理的検出・解析手段 (NMR や PET など) の進歩を見ると当然のことと言える。しかし、その対象となった含フッ素分子は安定なフッ素化芳香核やパーフルオロアルキル基をもつものが多く、ほかにステロイドやプロスタノイドなど限られたクラスの薬剤には顕著な事例が知られるが、多くのプロトンをもつ他の多様な骨格や置換基に1つか2つのフッ素原子を位置または立体選択的に導入した場合の分子レベルでの効果については未だに不明なことが多く、フッ素原子に関する一般概念だけでは理解できないことによく行き当たる。そこで、ここでは各種の代表例に筆者らの経験事例も加えて紹介し、そこに内在する要因とともにそこから今後の課題について考えてみたい。

フッ素原子導入の物理化学的な効果

フッ素による分子修飾において一般に期待される効果とその根拠として、

a. 置換したフッ素原子はプロトンを疑似でさる (主に立体的に)

Characteristics of Bioactive Organofluorine Compounds and Molecular Designs: Paradoxes in Structure-activity Relationships

* Hirotsuke YOSHIOKA, 理化学研究所制御分子設計研究室

b. フルオロアナログはその原モデルより安定となる (電気陰性度から)

c. フッ素化により脂溶性が高まる (疎水性から)

と言われてきた。確かにこれらによく合うケースも多いが、これに反する事例も少なからず見いだされ、その物理化学的な因子に照らして見直す必要が認められる。

たとえば、Hansch らの置換基常数表によるとフッ素原子はプロトンよりむしろ水酸基やアルコキシ基に近い立体効果を示すが、これはプロトン疑似効果の根拠となっているフッ素原子の van der Waals 半径 (プロトンの約 1.1 倍) に比べて意外に大きい。また、よく大きめの塩素原子とたとえられるトリフルオロメチル基も、実はもっと巨大な第三級ブチル基なみの立体効果を示す⁽¹⁾。

飽和脂肪族系におけるフッ素原子の電気陰性度は確かに高く、その隣接位を電子欠乏として酸化され難くするが、ある種の芳香環や共役系では、その π 電子系を通じてその過密な最外殻軌道から電子対が追い出され、求核的試薬に反応性を高めることが知られている。これら代表例の他にも、不安定なフッ素化合物は色々と見いだされているので後で述べる。

また、プロトンに代わるフッ素原子の導入は必ずしも脂溶性の増大とはならない。たとえば、オクタノール/水系での分配率が示す脂溶性も、パーフルオロエチル基ではエチル基に比べてやや低いし、トリフルオロメチル基ではさらに顕著で、脂肪族系ではその値はプロトンなみとなる。これ

は、周辺の（残存）プロトンに接する少数のフッ素原子による負電荷の局在が疎水性を低下させたためと考えられる。したがって、脂肪族系ではモノ置換のフッ素原子はむしろ親水性基であって、その π 値は水酸基やニトリル基とプロトンのほぼ中間の値を示す。また、水/油相間の分配率も溶媒系の組成によって著しく影響を受ける。たとえばヘキサフルオロアセチルアセトンの n -オクタノール/水系と n -ヘキサン/水系における $\log P$ 値の比較では、0.59 から-0.50 へと「符号が反転するほど」後者の系では水相への分配が高まる。アセチルアセトンでも後者の系ではその値は減るが「符号は反転しない」。これは、トリフルオロメチル基が油相の溶媒分子中の極性の官能基（または部分構造）に大きな親和性をもつためと解釈される。

しかも、これら物性に関する指標も単純な官能基や部分的構造でのフッ素原子の特性を示すもので、それだけでは含フッ素化合物の分子レベルでの物性を解釈または予測できないことが多い。たとえば、少数のフッ素原子が近在のプロトン（群）やその他の官能基との相互作用下にあると生物の受容体との結合力が変化するような薬剤分子において著しい。

モノフルオロ酢酸に関連する薬剤の選択毒性

モノフルオロ酢酸（MFA）は動物類にきわめて高い急性毒性を示すこと（LD₅₀ 値：0.2 mg/kg, ラット経口）が広く知られ、薬剤開発上は著名な negative models の一つであるが、その誘導体間の毒性の差には興味深いものがある。たとえば、MFA に比べてそのアミドは毒性が低く、同条件で約 70 倍の差がみられ、MNFA (1) ではさらに低く、また動物種間の差も大きく、サルの耐性薬量でも MFA の急性毒性値の 1,000 倍以上

図 1

である。反面、代謝で MFA を生じる fluenethyl (2) の急性毒性値 (LD₅₀ 値：2 mg/kg) は MFA のそれにより近い^(2a) (図 1)。

一般に、炭素数が偶数の ω -フルオロ直鎖カルボン酸またその特定の前駆体は、動物における β 位酸化の繰り返して遂には MFA を生じるが、その速さはカルボキシル基の修飾で制御される。これをよく活かして Prestwich らは、食毒性の白蟻制御剤として必須な「遅延作用性」のグリセリド (3) やさらに優れたクロリド (4) を見いだした⁽³⁾。また、この酸化機構の利用に加えて、脂質部リガンドとしてステロイドを選び、昆虫に特有な植物ステロールからコレステロールへの代謝経路を利用した、wax moth larva に高選択的なプロ MFA 剤 (5) を報告している⁽⁴⁾。生体に固有な生合成機構に関わりの深い物質を設計資源に取り入れたそのアプローチには注目すべきものがある。

フッ素化合物の安定性と付加される物性

芳香族フッ素化合物やパーフルオロアルキル基を含む種々の機能性物質の特徴の一つはその安定性（または抗代謝性）にあるが、これもフッ素を含むリガンドの属性によっては意外にそれに反す

図 2

る面がある。フェニル基ではフッ素原子のパラまたはオルト位に陰性基があると置換され易くなることは広く知られているし、またペンタフルオロベンジルアルコールのパラ位のフッ素原子も求核反応に感受性が高い。これと菊酸アナログとのエステル fenfluthrin (6) は高蒸散性で特徴あるピレスロイド殺虫剤であるが、そのパラ位の求核活性は開発上では有利でなく、このモデルはその後 *p*-メチルアナログ tefluthrin (7) へと発展している。その主なターゲットは土壌害虫であるが、それ以前のピレスロイドは実用上必要な土壌中での安定性や拡散性に欠けていた。7 ではカルボン酸側鎖へのトリフルオロメチル基導入による親水性の増大で薬剤の土壌吸着を弱めることにも寄与している (図 2)。

ベンジル位のフッ素も一般に安定性が低いと言われるが、それも置換基環境に強く影響される。たとえば、パラ位の電子供与基 (たとえばメトキシ基) はベンジル位の C-F 結合のイオン性を高めて、さらにそれを極端なものとしている。また、carbofuran (8) の代謝物 (8a) からヒントを得たそのフッ素化体 (8b) を得る試みでは、8a のフッ素化成績体を水で処理すると 8a に戻った。またこの関連で、対応するジフルオロ体 (8c) は安定で正常に得られたが、不活性と報告された⁽⁵⁾。しかし、パラ位に陰性基があると安定化されるようで、実際にベンジル位にフッ素原子をもつトリアゾール系殺菌剤がいくつか知られて

いる⁽⁶⁾。含フッ素ピレスロイド (9) は対応する (ベンザル) プロモフルオリドのエステル化で合成され、その水素アナログよりも高活性を示すが、そのエチニルまたはシアノアナログには劣る⁽⁷⁾。

フッ素化カルボニル基も分子設計上で興味ある存在で、それを「反応性の高い酸ハライド」と見る以外に「アルデヒド基のフッ素アナログ」とも考えられる。通常は前者として振舞うが、

昆虫フェロモン (10) のフッ素化アナログ 10b はその共役二重結合によって安定化され、加水分解に高い耐性をもつ。ただし、フェロモンとしては、10a は同様に活性であるが、10b は不活性と報告されている⁽⁸⁾。殺ダニ性フッ化リン酸アミド dimefox (11) も酸ハライドとしてはかなり安定で、pH 6 における加水分解時の半減期は殺虫性リン酸エステル DDVP の約 200 倍である^(2b)。このように、他の官能基との相互作用で独特な物性を発現するのもフッ素原子の特質の一つである。

脂肪族モノフッ素化合物の安定性に関しては、フッ化水素 (HF) の脱離し易さも問題となる。一般には飽和脂肪族フッ化物は安定と見なされ、Schlosser らによれば 2-hexyl fluoride の塩基による脱 HF (オレフィン生成) 速度は確かに対応する塩化物の約千分の一を示す^(9a)。また、フッ化アリル系形成がプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害に成功した PGF₂ (プロスタグランジン F₂) の 12 位フッ化体 (12) は著名である (図 3)。

しかし、隣接位に脱離し易いプロトンがあつて HF 脱離により共役不飽和結合を形成したり、その局部系の転移・分解を促す誘因となる構造においては、むしろ不安定となる。同一炭素のジフッ化物は比較的安定で対応するモノフッ化物にまさる傾向にあるが、隣接ジフッ化アルキルはモノフッ化体より反応性は高い。これは、フッ素化さ

れた炭素上の(残存)プロトンの引き抜かれ易さに関係すると思われる。また、一般にシクロプロパン環上のフッ素原子も不安定で、菊酸エステルのフッ素化アナログ(13)は容易にトリエンカルボン酸に転移・加水分解された^(9b)。部分的にフッ素化されたポリマー設計においてもフッ素と隣接脱離できるプロトンをなくすること、たとえばシラン誘導体(14)のように該当位の炭素の四級化は安定性向上に必要と言われる。

フッ化ホモアリル類($-C=C-C-C-F$ 構造をもつもの)は最近

まで合成困難なものが多く、その物性はほとんど知られていなかった。そこで筆者らは、シクロプロパン環をもつ基質から新たな開環フッ素化反応で多様なフッ化ホモアリル類を合成したが⁽¹⁰⁾、上記に該当するものの多くに不安定で保存中にも分解するものを見いだした。

第三級のフッ素原子をもつ構造もその安定性に注意を要する。たとえば、25-fluorostigmasterol(15)は *Manduca sexta* 幼虫に(経口施用で)毒性を示さず、desmosterol(15a)に脱 HF 代謝された⁽⁸⁾。しかし、合成幼若ホルモン ethoprene(16)、抗幼若ホルモン KK-42(17)、また合成ピレスロイド fenvalerate(18)の疑似体として筆者らは第三級フッ素化合物 16a、17a と 18a を各各合成したが、これらは経皮施用で⁽¹¹⁾、また 2-fluorograndisol(19a)も cotton bollweevil フェロモンとしての誘引性検定で⁽¹²⁾、それぞれ原モデルと同等な活性を示すことから、第三級フッ化合物は対応するオレフィン、エポキシド類あるいはプロトンを疑似でき、また比較的安定と考えられた。しかし、18 のカルボニル基の α 位や酸部フェニル基のオルト基のフッ素化アナログ類(18b, c)の活性は低く、現状では、フッ素原子のプロトン疑似効果はなかなか一律には定義できない(図 4)。

図 3

図 4

Nヘテロ環上のフッ素原子の安定性にも問題がある。ある程度予測がつくピリジン系化合物以外では、多くのNヘテロ環系について未知であり、窒素原子を含む共役系や遠隔の置換基のもたらす効果によって意外に不安定となるケースがある。たとえば、除草剤 quizalofop-ethyl (20) の3位のフッ素化アナログ合成で、20a は対応する3-クロロ前駆体の求核フッ素置換で正常に与えられたが、その6-クロロ体 (20b) は同様に試みても得られず、代わりに対応する3位の加水分解物 (21) のみが得られた⁽¹³⁾。これは、6位の塩素原子の電子吸引効果で3位に一旦導入されたフッ素原子の求核性が特に高められたことが原因と考えられる。

オレフィン結合に直結するフッ素原子の求核反応性は古くから知られ、ある種のフルオロオレフィンに見られる強い毒性はそれに由来するとされている故か、この種の構造は薬剤分子にあまり取り入れられていない。しかし、フッ素が結合する炭素にさらに陰性基がついた場合はかなり安定化するようである。たとえば、ジフルオロビニル基をもつピレスロイド (22) はすでに知られているし (ただし致死活性は低い)、陰性基としてアルコキシカルボニル基をもつ 22a はそのジブromoアナログ deltamethrin (22b) に比べて約100倍の殺ダニ活性を示した⁽¹⁴⁾。ちなみに、この骨格をもつ他の類縁体の殺ダニ活性は一般に低い。

モノ-およびジフルオロ化合物の水素化体疑似効果

フッ素化アナログが原モデルと同種の活性を有し大幅な活性向上や持続性増大をもたらした事例は広く知られるが、これにまったく反するものにも注目し、その因果律を考えてみよう。たとえば、覚醒剤 amphet-

amine (23) のフッ素化アナログ (23a) はそれまでの構造-活性相関からの予想に反して 23 より脳中から速く消失・代謝され、その体温に及ぼす後遺作用もまったく異なると報告された⁽¹⁵⁾。ちなみに、筆者らの合成した抗生物質 botryodiplodin (24) のモノフッ素化アナログ (24a) は抗菌活性をまったく示さなかった⁽¹⁶⁾。また重要な α -アミノ酸のフッ素化アナログも多様に合成され、フェニルアラニンやトリプトファンの芳香環上の限られたフッ素化アナログについて蛋白合成へのとり込みが報告されているが、アミノ酸の β 位にフッ素原子を導入したアナログの多くには抗菌性や抗腫瘍性などの細胞毒性あるいは酵素阻害活性が見いだされている⁽¹⁷⁾。これらのフッ素化アナログに関する活性との相関にも不明なところが多い (図5)。

フッ素原子がプロトンと似て異なる点はすでに述べたが、その差異は同一炭素に結合するフッ素原子数が増えるとさらに拡大し、ジフルオロ体の水素化体疑似効果は一般にモノ体より下がると思われるが、実際にはそうでもない例が少な

図 5

図 6

らず挙げられる。budworm のフェロモン (25) のアルデヒド酸化酵素を阻害するのは α -モノフッ素化体 (25a) ではなくジフッ素化体 (25b) である⁽¹⁸⁾。ビタミン D₃ 類やプロスタノイドで抗酸化代謝タイプとして知られる環上または側鎖中間のフッ素化誘導体についても、モノ体、ジ体ともに高活性を示す例が少なくない。後者は概して抗代謝性でモノ体にまさり、それが疑似効果の低下を補っているとの見方もある。ピレスロイド原型の 1 つ allethrin (26) の側鎖末端のジフッ素化体 (26a) が 26 の活性レベルを維持していることも⁽¹⁹⁾、これまでに知られた側鎖の改変自由度の低さからみると意外な感がある (図 6)。

フッ素原子に起因する非結合性相互作用

フッ素原子についてカルボニル基や水酸基に準じた水素橋生成は、フッ化水素から複雑な含フッ素有機分子に至るまで広く関わる問題である。特に分子内のものでは、 β -フルオロエタノールや o -フルオロまたはトリフルオロメチルフェノール類について仮定の 5, 6 員環を介した水素橋が知

られている。その結合は o -ハロフェノール類では媒質依存性があり、気相ではフッ素化体が最も強いが、四塩化炭素溶液では最も弱くなる。そして、オルト位をフッ素化されたフェノールやアニリンは水素橋生成で無置換のものより低融点化されていると報告されている⁽²⁰⁾。また、著名な MFA のクエン酸サイクル阻害機作は、中間にできるフルオロクエン酸 (27) の $H \rightarrow F$ 分子内水素橋がフルオロアコニット酸 (28) への脱水転化を妨げるからと言われる。

近年見いだされた高活性ピレスロイド (29) は意外性に富む存在である。言うのは、そのアナログ (29a) はそれ以前の研究で不活性と言われる、ある物理化学的測定ではイソプロピル基がトリフルオロメチル基と立体等価的であるとの知見に照らして当惑させられる⁽²¹⁾。また、そのトリフルオロメチル基の結合する不斉炭素の立体配置は、fenvalerate (18) との相関では“逆”であると報告されている⁽²²⁾。これは、それまでの合成ピレスロイド類に通用した立体化学の一般則にも反する。したがって、これは(たぶん水素橋を含めて)フッ素原子導入が分子配座に与えた変化にも起因すると思われる。

このようにフッ素原子は、ある立体的・化学的な要因(距離や酸性度)を満たしたプロトンと分子内水素橋を形成し、分子の形状を原モデルと異なるものに変化させる可能性をもつ。これは、今後の含フッ素薬剤設計でもっと積極的に追究すべき課題であろう。既述した生理活性モデルのフッ素化アナログの活性発現をめぐる他のパラドックスにもこれに関わるものが考えられる。この他にも、脂肪族の隣接ジフルオリドについて知られる「フッ素原子相互に引き合うような」gauche 効果による配座の安定化も(そのエネルギー値は低い)が興味ある現象である⁽²³⁾。

含フッ素有機物質の分子間相互作用による「媒質の分子間力を弱め、拡散・移行性を高める」特質は解析が進み、すでに広く利用されている。これに反し、フッ素原子の分子内相互作用が分子の形状や表面電荷分布などに及ぼす影響の多くは未解明で、その解析はかなり複雑な系を扱うことに

なるので、コンピューターによる量子化学計算や画像シミュレーションが必要と思われる。

*

本稿では、有機分子にフッ素原子を導入した際に、「これまでの一般概念に沿わない物性や活性の発現」の記述に重点を置いたが、それによってフッ素原子を「気まぐれな扱い難いもの」と印象づけることが本意ではない。むしろフッ素原子を扱う分子設計において、我々はこの変幻豊かな原子の未だ充分に解明・利用されていない特性に着目し、もっと多様な生理活性モデル構造にフッ素原子を選択的に導入し、その物性や活性を検証することが必要と感じている。その途上には合成化学上の制約も未だ多いが、そうすることがフッ素を用いる分子設計の新しい可能性の開発に役立つことを願っている。

文献

- 1) C. Hansch & A. Leo: "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", John Wiley and Sons, New York, 1979, p.1.
- 2a) K. H. Buechel: "Pflanzenschutz und Schaedlingsbekämpfung", Georg Thieme, Stuttgart, 1977, p.86.
- 2b) *ibid.*, p.42.
- 3) G. D. Prestwich, M. E. Melcer & A. Plavcan: *J. Agric. Food Chem.*, 29, 1023 (1981).
- 4) G. D. Prestwich & S. Phirwa: *Tetrahedron Lett.*, 24, 2461 (1983).
- 5) G. D. Middleton & W. E. Burnette: 1984 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Abstracts No.10F04.
- 6) 吉岡宏輔, 清水 真: "フッ素化合物の合成と機能", 石川延男監修, シーエムシー, 1987, p.328.
- 7) M. Elliott, A. W. Fahnam, N. F. Janes & B. P. S. Khambay: *Pestic. Sci.*, 13, 407 (1982).
- 8) G. D. Prestwich, W. Sun & J. C. Dickens: *J. Chem. Ecol.*, 14, 1427 (1988).
- 9a) S. Matsubara, H. Matsuda, T. Hamatani & M. Schlosser: *Tetrahedron*, 44, 2855 (1988).
- 9b) S. Cottens & M. Schlosser: *ibid.*, 44, 7127 (1988).
- 10) S. Kanemoto, M. Shimizu & H. Yoshioka: *Tetrahedron Lett.*, 28, 663 (1987).
- 11) Z. Qian, M. Shimizu, T. Mitsui & H. Yoshioka: unpublished results (1987).
- 12) S. Kanemoto, M. Shimizu & H. Yoshioka: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 11, 691 (1989).
- 13) K. Makino & H. Yoshioka: *J. Fluorine Chem.*, 37, 119 (1987).
- 14) J. Martel *et al.*: US Patent 4,489,093 (1984).
- 15) T. J. Danielson, R. Keashly & R. T. Coutts: *Biochem. Pharmacol.*, 35, 4423 (1986).
- 16) Y. Nakahara, M. Shimizu & H. Yoshioka: *Tetrahedron Lett.*, 29, 2325 (1988).
- 17) 内田啓一, 松村 靖: "フッ素化合物の合成と機能", 石川延男監修, シーエムシー, 1987, p.251.
- 18) Y. Ding & G. D. Prestwich: *J. Chem. Ecol.*, 14, 2033 (1988).
- 19) T. Ando, L. O. Ruzo, J. L. Engel & J. E. Casida: *J. Agric. Food Chem.*, 31, 250 (1983).
- 20) A. E. Pavlath: *Pestic. Sci.*, 17, 412 (1986).
- 21) G. Bott, L. D. Field & S. Sternhell: *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5618 (1980).
- 22) K. Tsushima, T. Yano, T. Takagaki, N. Matsuo, M. Hirano & N. Ohno: *Agric. Biol. Chem.*, 52, 1323 (1988).
- 23) S. Rozen & M. Brand: *J. Org. Chem.*, 51, 3607 (1986).

お知らせ

研究会 「膜蛋白質の構造決定因子の解明と 結晶化技術の開発」

主催: 西播磨テクノポリス産業技術振興財団

期日: 平成3年1月29日(火), 30日(水)

会場: 西播磨地域産業振興センター

(〒670 姫路市南駅前町123 じばさんびる5階,
Tel 0792-89-2832)

内容: ①膜蛋白質の結晶化技術, ②膜蛋白質の構造形成機構,
③膜蛋白質の構造と機能, ④蛋白質構造研究の将来

入場: 無料

連絡先: 〒671-22 姫路市書写2167

姫路工業大学理学部生命科学科 吉川信也

Tel 0792-66-1661 内線 409, Fax 0792-66-8868

訂正

前号(11月号)掲載の「PCR法の新しい展開」(伊勢川裕二先生著)の記事中, p.752の図1と「p.754」の図2の図の部分相互に入れ違っております。図の説明文はそのまま、図1の図を図2に、図2の図を図1に入れ替えてお読みください。

製作上の不手際で読者の皆様ならびに御執筆の伊勢川先生に多大な御迷惑をおかけいたし、まことに恐縮に存じます。ここに深くお詫び申し上げます。(編集部)