

丸岡触媒[®]を用いる嵩高いアミノ酸の実用的合成から 超効率ペプチド合成へ

京都大学大学院薬学研究科

丸岡 啓二

1. はじめに

近年、ペプチド医薬品が注目を集めている。これまで広範に開発されてきた低分子医薬品の低迷が続き、その一方で、バイオテクノロジーの発展により登場した、巨大分子であるタンパク質からなる抗体医薬品は低分子医薬品には見られない薬理機能を発揮できる利点があるにも拘らず、生産管理の手間や製造コスト高といった欠点が顕著になってきたからである (Figure 1)。また、抗体医薬品に比べ、ペプチド医薬品の開発対象疾患が多様 (がん領域、代謝性疾患、遺伝性・希少疾患、感染症、神経疾患、消化器疾患等) であることは、医薬品としての潜在的な可能性が高いと言えよう。このため、ペプチド医薬品は既に60製品以上が上市されており、今も多くのベンチャー企業や大手製薬会社でペプチド医薬品の開発が精力的に進められている。しかしながら、こういった企業ではペプチド医薬品の候補化合物を見つけるところまではできても、バイオテクノロジーでその化合物の量産は難しく、製造段階のところで失速しているのが現状であろう。本講演では、この問題に対して如何に答えるかについて、講演者の考え方や実現化への取り組みについて述べてみたい。

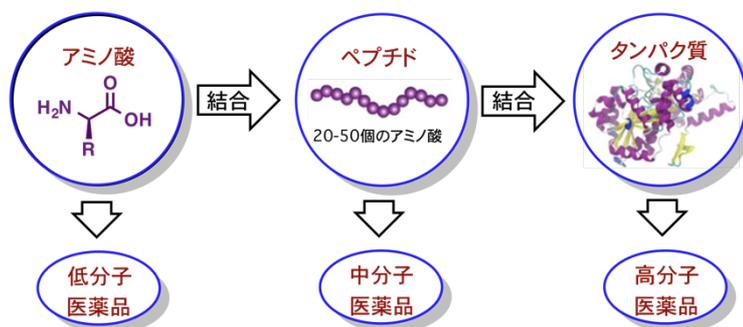


Figure 1. アミノ酸由来の医薬品

2. 高性能キラル相間移動触媒の創製

2-1. 丸岡触媒[®]の開発と α -アルキルアミノ酸合成

20世紀後半に急速に発達したキラル触媒は、生体触媒に加え、そのほとんどが金属元素にキラル配位子を配位結合させた金属触媒であった。一方、興味深いことに、このような金属を用いないキラル触媒としての有機触媒は既に1970年代に使われていたものの、約30年間研究の表舞台には登場しなかった。しかし、2000年頃、研究者の興味の熟成が大爆発を起し、「Organocatalyst (有機触媒)」という言葉が生まれた。私どもの研究室では、1999年、市販の安価なキラル有機分子としての光学活性(R)-及び(S)-ビナフトールから独自の発想に基づいて第四級スピロアンモニウム

型キラル相間移動触媒のデザインを行ない、スピロ型キラル相間移動触媒(*R,R*)-**1** 及び(*S,S*)-**1** 体を調製した¹⁻⁴。このキラル相間移動触媒**1**を1モル% (基質の100分の1の量) 用いて、最も簡単なアミノ酸であるグリシンの誘導体**2a**の不斉アルキル化反応を行うと、(*R,R*)-**1** 体からは天然型のアミノ酸**3**が、一方、(*S,S*)-**1** 体からは非天然型のアミノ酸**4**が得られる。この際、エナンチオ選択性は、触媒**1**のアリール置換基(Ar)に大きく依存する。すなわち、アリール置換基がフェニル基やナフチル基に較べて、3,5-ジフェニルフェニル基や3,4,5-トリフルオロフェニル基を導入したキラル相間移動触媒**1d**や**1e**は、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応において極めて高いエナンチオ選択性、基質一般性を有することが判り、ほとんどの場合、98~99% ee という極めて高いエナンチオ選択性が認められた⁴。このようにキラル触媒を使い分け、しかも各種のアルキルハライド (R-X)と組み合わせるだけで、無数の天然型、及び非天然型のアミノ酸が合成できることになる (Figure 2)。これらの手法を利用すると、生理活性アミノ酸であるパーキンソン病の治療薬L-ドーパ、抗生物質L-アザチロシン、白血球インテグリンLFA-1の拮抗剤BIRT-377やACE拮抗剤など

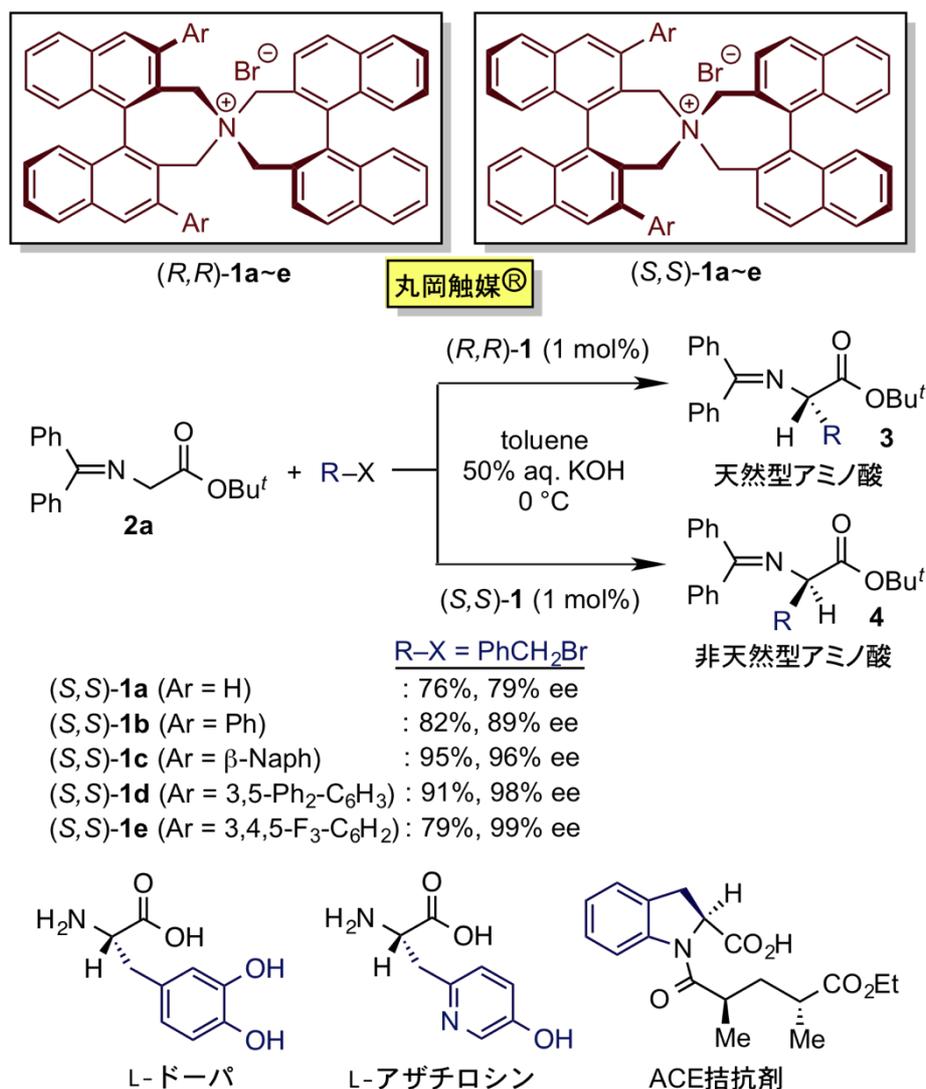


Figure 2. 丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性α-アミノ酸の合成

が容易に合成できる。本キラル触媒は実用性の点で産業界からも注目を集めており、既に試薬会社最大手の米国シグマ・アルドリッチ社や和光純薬工業から「丸岡触媒® (Maruoka Catalyst®)」として、本キラル触媒の商品化、販売が行なわれている。

2-2. 簡素化丸岡触媒®の開発

「丸岡触媒®」は、通常、不斉反応に 1 モル%程度使われており、学術的には十分満足のいく触媒量ではあるものの、産業界では更なる低減化が要求される。そこで、「丸岡触媒®」の高性能化および構造簡素化に挑み、三成分連結法を駆使して、鍵中間体となる光学活性 3,3'-ジブromo-2,2'-ビナフチルジカルボン酸、市販の第二級アミンおよびアリールボロン酸から容易に簡素化されたキラル相間移動触媒を合成する方法を開発した。特に、ジブチルアミンと 3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸から導かれた触媒 **5** をグリシン誘導体 **2a** の不斉アルキル化反応に適用したところ、触媒活性が極めて高いことが判り、わずか一万分の 1 の触媒量でも反応が円滑に進行し、しかも優れたエナンチオ選択性が得られることを見出した (Figure 3)^{5,6}。この触媒は、「簡素化丸岡触媒®」 (Simplified Maruoka Catalyst®) として国内外で登録商標され、現在、関東化学、シグマ-アルドリッチ、ストレム社から世界中で販売されている。この触媒は新しい医薬品を作るための人工アミノ酸の大量合成に極めて有望であり、現在、世界中の医薬品分野で売上げ上位 500 種のうち約 20% (約 100 種) がアミノ酸から合成されているという事実に基づき、10 年ほど前から長瀬産業 (株) が「簡素化丸岡触媒®」を用いる人工アミノ酸の事業化 (ワンバッチ、~300 Kg の製造) に乗り出している。現在、国内だけでなく、欧米の製薬会社から新規医薬中

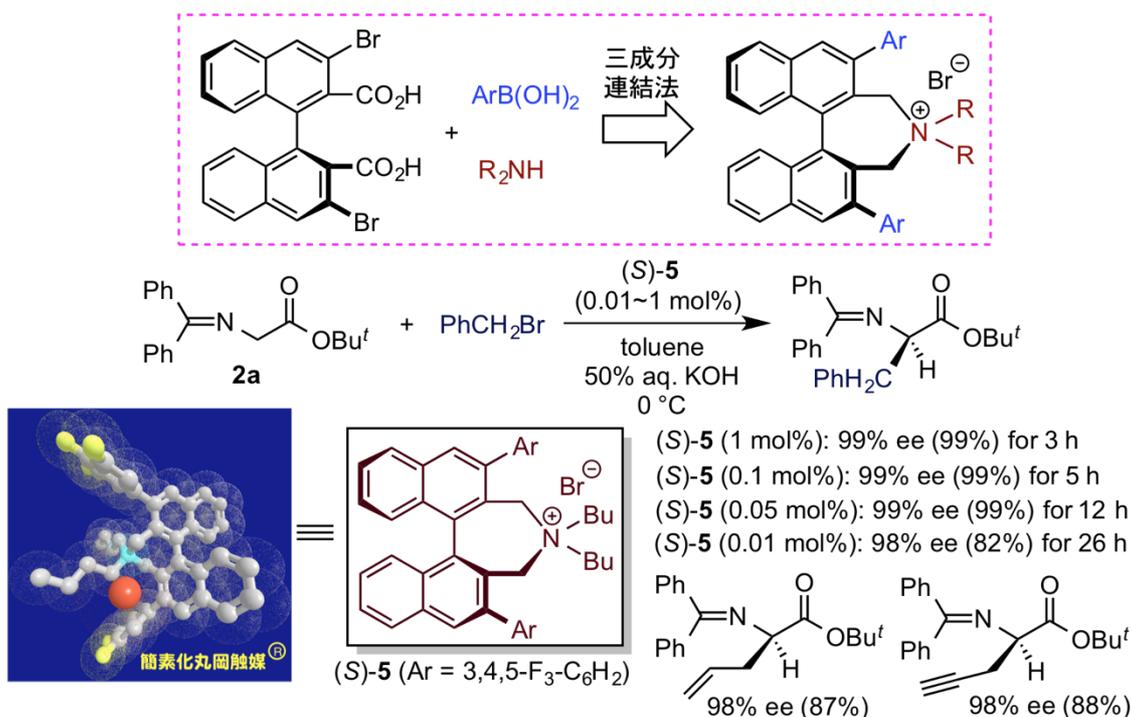


Figure 3. 簡素化丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性 α -アミノ酸の合成

間体用としての人工アミノ酸の受託合成を請け負っており、そのうちの幾つかは治験薬の段階に来ている。

2-3. α, α -ジアルキルアミノ酸の実用的合成

光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸は完全に人工的な構造を持ち、天然には存在しない。ペプチド修飾や酵素阻害剤あるいは不斉合成におけるキラル素子として高い潜在需要を持っているものの、これまで実用的な触媒的不斉合成法が無かった。このため、私どもは光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸の最も直截的な不斉合成手法の開発に取り組んだ。すなわち、グリシン誘導体 **2b** にキラル相間移動触媒 (R,R) -**1e** を用い、二種の異なるアルキルハライドを順次加えることにより、同一容器内で一挙に不斉二重アルキル化反応が進行する。得られたジアルキル化体は、酸処理によって容易に光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸へと導ける (**Figure 4**)³⁾。この手法の利点は、二種の異なるアルキルハライドの加える順序を入れ替えれば、同じキラル触媒を用いて両方のエナンチオ生成物が合成できることである。また、簡素化触媒 **5** を用いて、アラニンやバリン等の α -アルキルアミノ酸の不斉モノアルキル化によっても、実用的に光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸が得られる^{7,8)}。この手法を利用すると、L-メチルドーパや新規 PET 診断薬 [¹⁸F]AA-7 などが容易に合成できる。また、長瀬産業 (株) やキシダ化学 (株) では、この技術を用いて多種の光学活性ジアルキルアミノ酸を合成し、それらを「新規医薬用ライブラリー」として販売している。

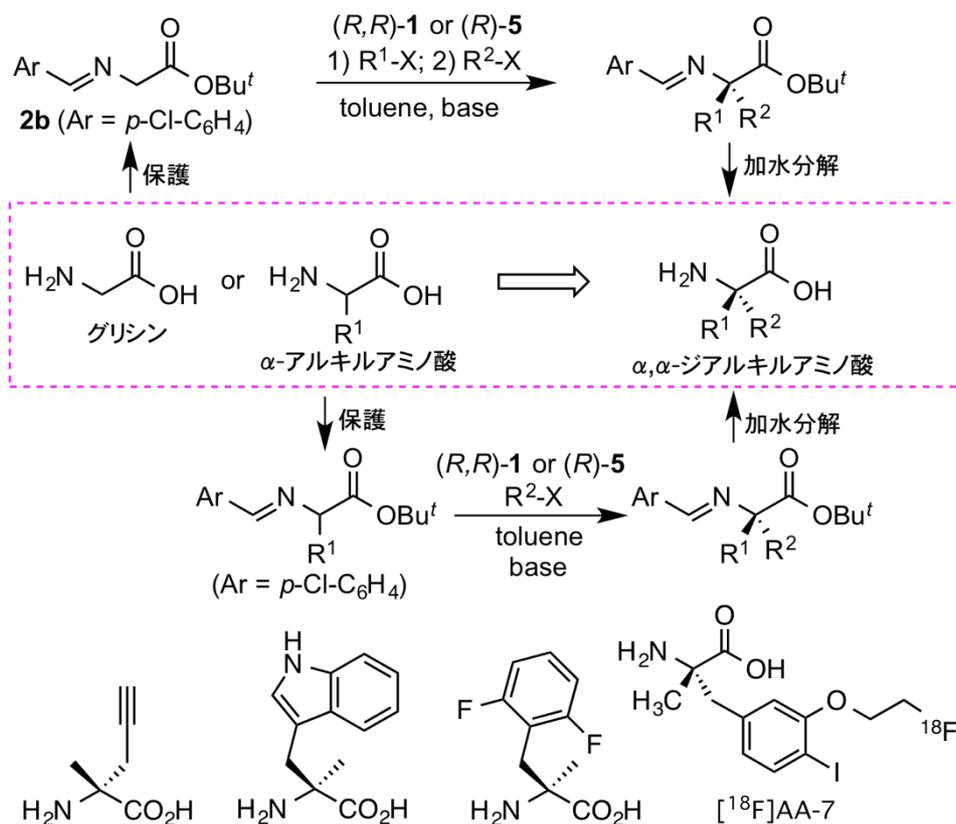


Figure 4. 光学活性 α, α -ジアルキルアミノ酸の実用的不斉合成

3. 嵩高いアミノ酸やジアルキルアミノ酸を用いる新規ペプチド合成

アミノ酸誘導体を用いるペプチド合成に関しては、これまで様々な手法が知られている。しかしながら、嵩高いジアルキルアミノ酸を通常のペプチド合成に適用しても反応性が低いために、N-末端を用いるアミノエステル類の縮合、及びC-末端を用いるN-Bocアミノ酸の縮合において、うまく行かないことが多い (**Figure 5**)。ジ

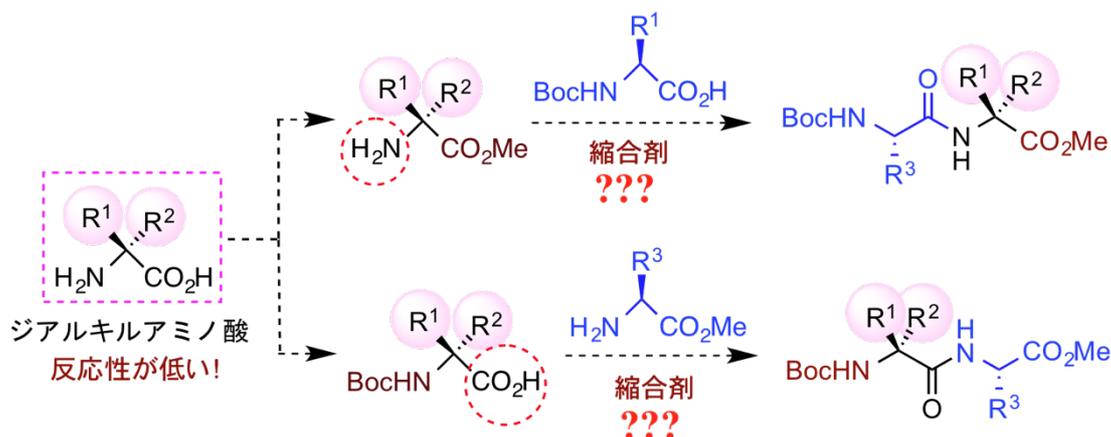


Figure 5. ジアルキルアミノ酸を用いるペプチド合成

ルキルアミノ酸を導入したペプチド医薬類は、ペプチド鎖が切れ難いために薬効成分が長時間持続可能になる等のメリットがある。このため、嵩高いジアルキルアミノ酸を用いる新規なペプチド合成手法の開発は重要である。従来、汎用されているペプチドの固層合成法は、アミノ酸をひとつずつ導入するたびに、縮合反応と脱保護反応の過程が必要となる。そこで、私どもは嵩高いアミノ酸でも有効なペプチド合成の新たな戦略法として、活性化が可能なアルコール残基を有するアミノエステル **6** を使い、活性化剤でアルコール残基を活性化しながら、迅速にペプチド鎖を伸張していく手法を試みた (**Figure 6**)⁹⁾。本講演では、嵩高いアミノ酸を用いても円滑にペプチド結合が生成可能な新規ペプチド合成手法の開発について紹介したい。

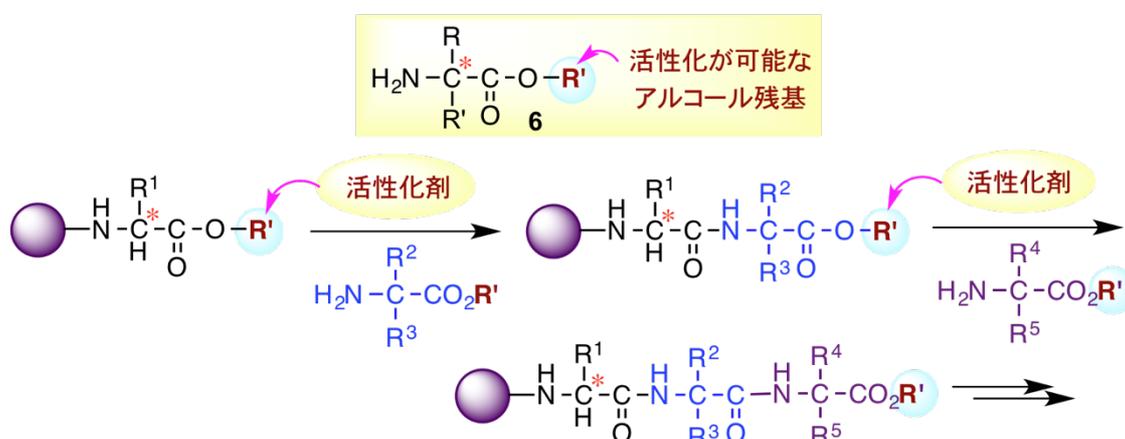


Figure 6. 嵩高いペプチド結合形成への新たな合成戦略法

4. 参考文献

- 1) Reviews: (a) Hashimoto, T.; K. Maruoka, K. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5656-5682. (b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4222-4266. (c) Ooi, T.; Maruoka, K. *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 77-86. (d) Shirakawa S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4312-4348.
- 2) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520.
- 3) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229.
- 4) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.
- 5) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549-1551.
- 6) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Arimura, Y.; Wang, X.; Maruoka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1702-1714.
- 7) NAGASE の非天然アミノ酸ライブラリー (長瀬産業株式会社), Ver. 23 (2017).
- 8) 非天然アミノ酸カタログ (キシダ化学株式会社) (2019.4.17).
- 9) Lee, H.-J.; Huang, X.; Sakaki, S.; Maruoka, K., in preparation.