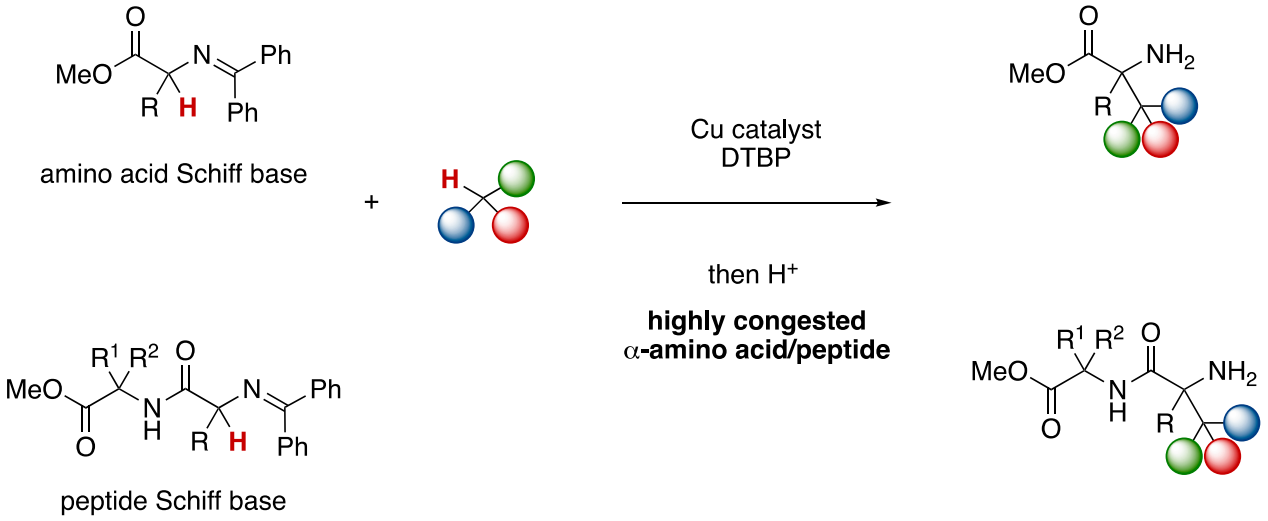
123　Fsp³-enriched医薬品創製を指向したアミノ酸合成	矢崎　亮

【目的】次世代型創薬研究において、医薬品の三次元的な構造の広がりを示し、融点が低い、水溶性が高いなどの特徴を示す Fsp³（＝sp³炭素数／全炭素数）-enriched 医薬品が注目されている［1］。中でも、コンパクトな三次元空間に高度に密集した sp³炭素を有する F sp³-enriched 分子は、膜透過性や受容体結合能が増強されるため、その効率的な合成法の確立が強く望まれている。しかし、これまでに医薬品合成に汎用されているクロスカップリング反応は、望みの反応が進行しやすいフラットな sp² 炭素を標的としており、高度に密集した sp³炭素を豊富に含有する医薬品を創製するための新規な合成法の確立が課題となっている。本研究では、入手容易なアルキル化試薬を用いた多種多様な F sp³-enriched 非天然型α-アミノ酸の合成法の確立とペプチド合成への展開を目的とし、PPI（タンパク質間相互作用）創薬のための新たなモダリティ創出への貢献を目指した。

【方法】本研究実施にあたり、反応基質として構造多様性に富んだアルキル化試薬として炭化水素に着目した。これまでアミノ酸 Schiff 塩基を用いた反応では初の脱水素型の酸化的クロスカップリング反応の開発を行った。

【結果】種々検討を行ったところ、銅触媒存在下、酸化剤として DTBP（di-*tert*-butyl peroxide）を用いることで、アミノ酸 Schiff 塩基とクメンをはじめとした炭化水素との連続四置換炭素構築型のクロスカップリング反応が円滑に進行し、種々の立体障害の大きな非天然α-アミノ酸誘導体を得ることに成功した。本反応では、これまで適用が困難であったアラニン誘導体をはじめとした様々なアミノ酸 Schiff 塩基や炭化水素を用いることが可能であった。また、炭化水素に関しては比較的活性なクメンやトルエン誘導体だけでなく、シクロヘキサンなどの単純アルカンも適用可能で、1〜3 級の炭化水素をアルキル化剤として用いることが出来た。また詳細な反応機構解析も行うことで、反応律速段階の同定や、触媒反応条件のさらなる温和化（室温）や触媒量の低減化（0.1 mol%）にも成功した。さらにペプチド由来の Schiff 塩基も適用可能であり、立体障害の大きなジペプチドの合成にも成功した。本反応で得られるα-アミノ酸やペプチドはこれまで合成例がなく、F sp³-enriched アミノ酸やペプチドライブラリーの構築や、ペプチドのコンフォメーション解析など詳細な検討を行うことで、今後ペプチド医薬品への導入による新たな創薬モダリティ創出が期待される。

アミノ酸 Schiff 塩基と炭化水素との脱水素型クロスカップリング反応



123. Fsp^3-enriched 医薬品創製を指向したアミノ酸合成

矢崎　亮

九州大学 大学院薬学研究院 環境調和創薬化学分野

Key words：α-アミノ酸，ラジカル，炭化水素，ペプチド，Fsp^3

緒　言

次世代型創薬研究において、医薬品の三次元的な構造の広がりを示し、融点が低い、水溶性が高いなどの特徴を示すFsp^3（＝sp^{3}炭素数／全炭素数）-enriched 医薬品が注目されている［1］。中でも、コンパクトな三次元空間に高度に密集したsp^{3}炭素を有するF sp^3-enriched 分子は、膜透過性や受容体結合能の増強されるため、その効率的な合成法の確立が強く望まれている。しかし、これまでに医薬品合成に汎用されているクロスカップリング反応は、望みの反応が進行しやすいフラットなsp^{2}炭素を標的としており、高度に密集したsp^{3}炭素を豊富に含有する医薬品を創製するための新規な合成法の確立が課題となっている。

ラジカル型反応は、一般に律速課程が電子移動であるため反応速度が大きく、また立体障害の影響を受けにくいため、高度にsp^{3}炭素が密集した分子の構築法として最適である。しかし触媒的なラジカル型反応では、副反応であるホモカップリング反応や連鎖反応などが併発し、化学選択的に望みの反応を進行させることは困難である。そのため化学量論量の試薬を用いた手法や、制御が容易な分子内反応が一般的である。本課題に対し、我々は独自の安定ラジカルプラットフォーム技術を活用することで、次世代医薬品として期待されているF sp^3-enriched 医薬品の新たな原料となるα、β-連続四置換炭素を有する非天然型α-アミノ酸を世界で初めて提供可能な独自技術の開発に成功している（図 1A）［2］。本反応では、アミノ酸 Schiff 塩基［3〜5］とハロゲン化アルキル試薬の一電子移動（SET）が銅触媒によって進行することで、通常では困難なラジカル種同士のクロスカップリング選択的な反応を実現している。一方で、銅触媒を介した SET 機構であるために、還元可能なハロゲン化アルキル試薬に制限がある点や、ペプチド合成への応用が行われていない点において改善の余地が残されていた。そこで本研究では、入手容易なアルキル化試薬を用いたFsp^3-enriched 非天然型α-アミノ酸の合成法の確立とペプチド合成への展開を目的とし、PPI（タンパク質間相互作用）創薬のための新たなモダリティ創出への貢献を目指した（図 1B）。

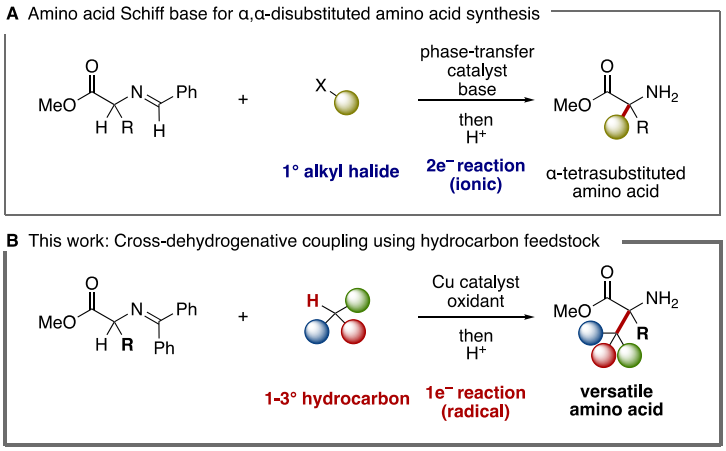


図 1.　アミノ酸 Schiff 塩基を用いた反応

A)　従来の相関移動触媒の反応（イオン型反応）。

B)　本研究課題の脱水素型クロスカップリング反応（ラジカル型反応）。

方法および結果

1. アミノ酸 Schiff 塩基と炭化水素との脱水素型クロスカップリング反応の開発

我々は構造多様性に富んだアルキル化試薬として炭化水素に着目し、アミノ酸 Schiff 塩基を用いた反応では初の脱水素型の酸化的クロスカップリング反応の開発を行った。種々検討を行ったところ、銅触媒存在下、酸化剤として DTBP（di-*tert*-butyl peroxide）を用いることで、アミノ酸 Schiff 塩基とクメンをはじめとした炭化水素との連続四置換炭素構築型のクロスカップリング反応が円滑に進行し、種々の立体障害の大きな非天然α-アミノ酸誘導体を得ることに成功した（図 2)。本反応ではこれまで適用が困難であったアラニン誘導体をはじめとした様々なアミノ酸 Schiff 塩基や炭化水素を用いることが可能であった。また、炭化水素に関しては比較的活性なクメンやトルエン誘導体だけでなく、シクロヘキサンなどの単純アルカンも適用可能で、1〜3 級の炭化水素をアルキル化剤として用いることが出来た。また、本反応はグラムスケールにおいても問題なく進行し、ペプチド固相合成で汎用される Fmoc 保護されたアミノ酸をマルチグラムスケールで提供可能であった。さらに得られた生成物は、数工程を経ることで C 末端および N 末端どちらにもペプチド鎖を伸長することにも成功した。また詳細な反応機構解析も行うことで、反応律速段階の同定や、触媒反応条件のさらなる温和化（室温）や触媒量の低減化（0.1 mol%）にも成功した。

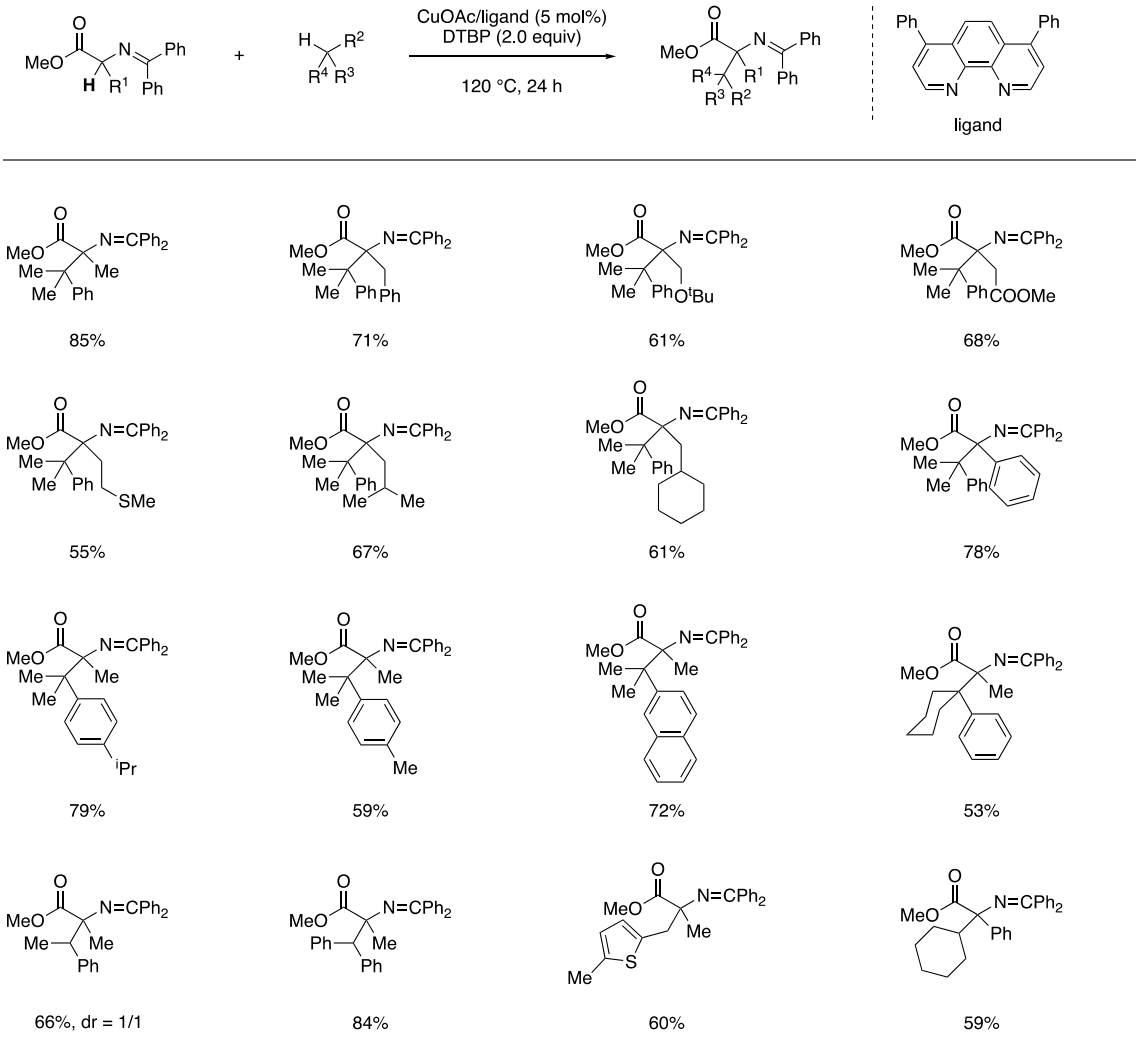


図 2. アミノ酸 Schiff 塩基と炭化水素との脱水素型クロスカップリング反応の基質適用範囲の確認
最適条件において、様々な構造のアミノ酸 Schiff 塩基とクメン、アラニン由来の Schiff 塩基と様々な構造の炭化水素を用いてクロスカップリング反応の検討を行った。

2. ペプチド由来の Schiff 塩基を用いた反応への展開

立体障害の大きなα-アミノ酸同士のペプチドカップリング反応は、非常に困難な課題として残されている。これまでに比較的立体障害の小さなα、α-二置換アミノ酸のペプチドカップリング反応として、Aib (2-aminoisobutyric acid) を用いた反応が多く報告されている。そこで我々もこれまでの報告に従い種々検討を行ったところ、今回合成したα、β–連続四置換炭素を有する非天然型α-アミノ酸は、Aib とのペプチドカップリング反応を進行させることが非常に困難であることがわかった。そこで我々は立体障害の大きなペプチドを合成するために新たな戦略として、ペプチド由来の Schiff 塩基の炭化水素とのアルキル化反応の開発に着手した。反応条件を精査することで、Aib-Ala をはじめとする様々なペプチドの N 末端のアルキル化に成功した（図 3)。いずれの反応も、クロスカップリング反応終了後に酸性条件にてベンゾフェノンイミンの脱保護を行うことで、N 末端が無保護のジペプチドとして単離することが可能であった。また本反応では、二置換α-アミノ酸含有ペプチドだけでなく、立体障害の大きな天然型のアミノ酸であるバリンを有するペプチドも適用可能であった。さらにα、β–連続四置換炭素を有する非天然型α-アミノ酸とアラニンとのペプチドを原料として用いることで、これまで報告例の無い非常に立体障害の大きな四つの四置換炭素を有するコンパクトなジペプチドの合成にも成功した。

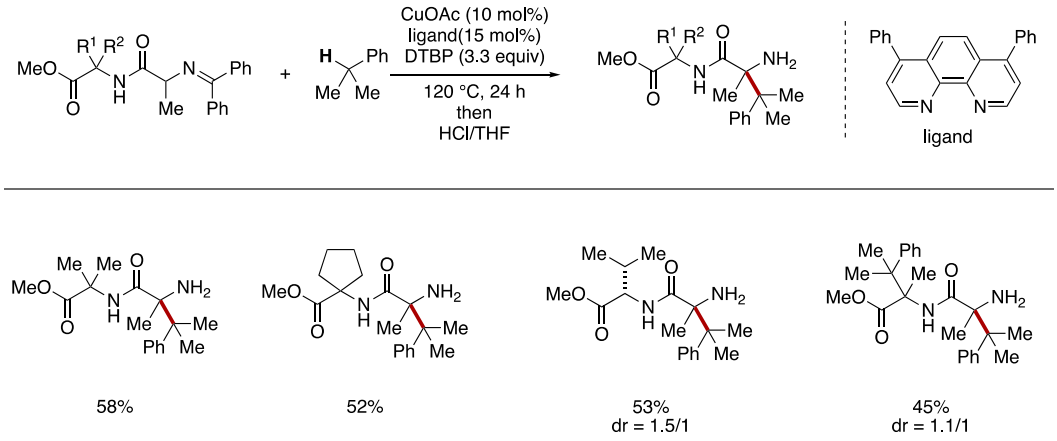


図 3. ペプチド由来の Schiff 塩基を用いたジペプチド合成
最適条件において、様々な構造のペプチド由来の Schiff 塩基とクメンとのクロスカップリング反応の検討を行った。

考　察

本研究では、これまで報告例のなかったアミノ酸 Schiff 塩基と炭化水素との脱水素型の酸化的クロスカップリング反応の開発に成功した。本反応では、アミノ酸と炭化水素を原料として用いることで、種々の立体障害の大きな非天然型のα-アミノ酸を提供することが可能で、分子全体のサイズを大きく変化させることなく Fsp^3値を任意に上昇させることが可能となった。さらにアミノ酸 Schiff 塩基だけでなく、ペプチド由来の Schiff 塩基も適用可能で、通常のアミノ酸同士のペプチドカップリング反応では合成困難であった、立体障害の大きなジペプチドの合成にも世界で初めて成功した。

本研究で得られるα-アミノ酸やペプチドはこれまで合成法がなく、Fsp^3-enriched アミノ酸やペプチドライブラリーの構築や、ペプチドのコンフォメーション解析など詳細な検討を行うことで、今後ペプチド医薬品への導入による新たな創薬モダリティ創出が期待される。また、詳細な反応機構解析によって得られた新たな知見は、アミノ酸 Schiff 塩基を用いた反応のさらなる発展に貢献できると考えられる。

共同研究者・謝辞

本研究を遂行するにあたり、御指導を賜りました九州大学大学院薬学研究院の大嶋孝志教授にこの場を借りて御礼申し上げます。また熱心に研究に取り組んでくれた学生の皆様に厚く御礼申し上げます。また共同研究者として終始有益な御助言をいただきました山口大学大学院創成科学研究科応用化学分野の西形孝司教授に深謝いたします。本研究実施にあたり、多大なるご支援をいただきました公益財団法人上原記念生命科学財団に心より感謝申し上げます。

文　献

1） Lovering F, Bikker J, Humblet C. Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. J Med Chem. 2009 Nov 12;52(21):6752-6. doi: 10.1021/jm901241e. PMID: 19827778.

2） Matsumoto Y, Sawamura J, Murata Y, Nishikata T, Yazaki R, Ohshima T. Amino Acid Schiff Base Bearing Benzophenone Imine As a Platform for Highly Congested Unnatural α-Amino Acid Synthesis. J Am Chem Soc. 2020 May 6;142(18):8498-8505. doi: 10.1021/jacs.0c02707. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32316721.

3） Maruoka K, Ooi T. Enantioselective amino acid synthesis by chiral phase-transfer catalysis. Chem Rev. 2003 Aug;103(8):3013-28. doi: 10.1021/cr020020e. PMID: 12914490.

4） O'Donnell MJ. The enantioselective synthesis of alpha-amino acids by phase-transfer catalysis with achiral Schiff base esters. Acc Chem Res. 2004 Aug;37(8):506-17. doi: 10.1021/ar0300625. PMID: 15311949.

5） Lygo B, Andrews BI. Asymmetric phase-transfer catalysis utilizing chiral quaternary ammonium salts: asymmetric alkylation of glycine imines. Acc Chem Res. 2004 Aug;37(8):518-25. doi: 10.1021/ar030058t. PMID: 15311950.