

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔令和5（2023）年度 中間評価用〕

令和5年3月31日現在

研究期間：2021～2025  
課題番号：21H05026  
研究課題名：ペプチド医薬合成を指向する新規な触媒・精密合成反応の開発  
研究代表者氏名（ローマ字）：丸岡 啓二（MARUOKA Keiji）  
所属研究機関・部局・職：京都大学・薬学研究科・研究員（特任教授）  
研究者番号：20135304

研究の概要：

嵩高いアミノ酸を含むペプチドは、その薬理効果が大幅に持続することが知られているが、従来法による嵩高いアミノ酸の選択的導入は難しいとされている。本研究では、ペプチドの選択的合成や選択的官能基化に焦点をあて、新たなラジカル化学を駆使したペプチド医薬の選択的合成を指向する新触媒、新反応の開発に取り組み、イオン型反応では解決できない幾つかの事案の抜本的な解決を図る。

研究分野：有機合成化学、有機触媒化学、有機ラジカル化学

キーワード：ペプチド医薬、触媒設計、精密合成、アミノ酸、丸岡触媒

1. 研究開始当初の背景

低分子医薬や高分子医薬の新規開発が足踏み状態になっている現状で、中分子医薬としてのペプチド医薬開発の重要性は昨今の国内外の製薬会社の動向から容易に窺え、その将来性には産学界から多くの期待が寄せられている。一方、ペプチド合成に関しては古くから取組まれており、固相合成法を筆頭にこれまでに様々な合成手法が開発されているものの、近年のペプチド医薬の精密合成には未だ不十分であることが明らかになってきている。特に嵩高いアミノ酸を含むペプチドは、その薬理効果が大幅に持続することが言われているものの、従来法による嵩高いアミノ酸の選択的導入は難しいというのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、この分野における従来の研究アプローチにとらわれることなく、代表者の長年携わってきた金属触媒やメタルフリー触媒の触媒設計研究を基盤とした新規精密合成反応の開発研究を活かすことによって、オリゴペプチドの選択的合成や選択的開裂、選択的官能基化に焦点をあて、アニオン型やカチオン型の化学に加え、ラジカル化学を駆使したペプチド医薬の選択的合成を指向する新触媒、新反応の開発に取り組むことによって、従来の手法では解決できない幾つかの事案の抜本的な解決を図りたい。

3. 研究の方法

本研究では、ペプチド医薬の合成を視野に入れて各種の高性能触媒系を創出し、それらを活用して新規な精密合成反応プロセスを開発する。本研究に必要なペプチド医薬合成の原料となる各種の天然型および非天然型アミノ酸に加え、ジアルキルアミノ酸などの嵩高いアミノ酸は、既に研究代表者が考案した高性能有機分子触媒である「丸岡触媒」及び「簡素化丸岡触媒」を用いるほか、より高活性な触媒の設計・創製に携わり、市販のアミノ酸誘導体からの簡便な不斉合成法を確立する。これらの各種アミノ酸を活用して、(1)アミノ酸エステル類の選択的活性化に基づく高難度アミド縮合反応の開発；(2)アミド結合の活性化に基づく選択的ペプチド開裂反応の開発；(3)不活性 C-H 基の選択的活性化に基づく新規官能基化反応の開発；(4)アミド N-H 基の位置及び官能基選択的 N-C 結合形成反応の開発を試みる。続いて、これらの精密合成反応プロセスをアミノ酸やオリゴペプチド類に応用して、アニオン型やカチオン型反応に加え、ラジカル反応の優位性を明らかにしたい。基礎研究と実用化研究の双方を目指すことにより、ペプチド医薬合成を指向する新規な触媒の創製とそれらを活用する精密合成反応の開発を強力に推し進め、実りある多くの成果を生み出したい。

4. これまでの成果

(1) 嵩高いアミノ酸の不斉合成を指向するキラル有機分子触媒の開発

「簡素化丸岡触媒」の分解を引き起こす脱プロトン化を抑制するため、重水素の同位体効果を利用して、重水素で置き換えた「D<sub>4</sub>-簡素化丸岡触媒」や「D<sub>2</sub>-簡素化丸岡触媒」を新たに創製し、これらの重水素化触媒が、グリシンや $\alpha$ -アルキルアミノ酸誘導体の不斉アルキル化において、従来の「簡素化丸岡触媒」より活性が高いことが認められた。

(2) アミノ酸エステル類の選択的活性化に基づく高難度アミド縮合反応の開発

ペプチド鎖の効率的な伸長や嵩高いジアルキルアミノ酸との縮合に有効な新規ペプチド合成法を開発するため、エステル残基に潜在的な活性化基として

-ヒドロキシフェニル基を有するアミノ酸エステルを用い、触媒量の

-ヨウ化アニソールと酸化剤としてmCPBAから発生させた超原

子価ヨウ素触媒で活性化する手法を見出した。一方、アミノ酸のカルボン酸基をそのまま活性化  
する手法も考案し、市販のKIとAgSCF<sub>3</sub>を組み合わせることにより、フッ化アシル中間体を発生さ  
せ、嵩高いペプチドを効率よく合成する実用的な反応を開発した。

(3) アミド結合の活性化に基づく選択的ペプチド開裂反応の開発

(4) アミドN-H基の位置及び官能基選択的N-C結合形成反応の開発

新たに *p*-メトキシベンジルラジカルを発生させる手法を開発し、アミドやペプチド類の窒素原子上で  
位置及び官能基選択的な *p*-メトキシベンジル化が可能になった。*p*-メトキシベンジル化されたジペプチ  
ドは、アミド基の活性化による切断、アミノ酸の交換により、新たなジペプチドへと導いた。

(5) 不活性C-H基の選択的活性化に基づく新規官能基化反応の開発

C-H結合の水素引き抜き能を有する幾つかの触媒構造を新たに設計・合成し、実際に位置選択的なC-H  
官能基化反応へ適用した。すなわち、安価な原料である1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)か  
ら容易に得られる $\alpha$ -ナフチルメチル基を有するアンモニウム塩が可視光レドックス触媒Mes-Acr<sup>+</sup>の存在  
下、水素原子移動(HAT)触媒として機能することを見出し、様々な基質の不活性C-H基の位置選択的な  
アルキル化反応を開発した。また、入手容易な脂肪族アルコールから位置選択的に $\alpha$ -ヒドロキシ  
炭素ラジカルを発生させ、2,6-ジクロロフェニル基を有するスルフィニルイミンへのラジカル付  
加反応を行うことにより、各種の1,2-アミノアルコール類の選択的合成が可能になった。

## 5. 今後の計画

既開発した「簡素化丸岡触媒」に加え、より活性な重水素化触媒「D<sub>4</sub>-簡素化丸岡触媒」や「D<sub>2</sub>-簡素  
化丸岡触媒」を用いて、以下の研究項目に必要な嵩高いアミノ酸を含む光学活性アミノ酸の不斉合成を行  
う。得られた光学活性アミノ酸を使って、以下の反応開発を試みる。

(1) ペプチド鎖の効率的な伸長や嵩高いジアルキルアミノ酸との縮合反応に有効な新規ペプチド合成手法  
の開発を続ける。これまで超原子化ヨウ素触媒などイオン反応による活性化を主に行ってきたが、官能基  
選択性に優れたラジカル反応の優位性を考慮して、今後はラジカル活性化によるアプローチも取りかかる。

(2) アミド結合の活性化に基づく選択的ペプチド開裂として、*p*-ヒドロキシフェニル基を用いるアミド類  
の窒素原子上での官能基化と、続くC-N結合の選択的切断する手法を編み出したものの、適用範囲が狭  
く、ペプチド類への適用が円滑にいく所まで至っていない。今後は、新たなラジカルアプローチを開発す  
ることにより、ペプチド類の特定のアミド基を足掛かりにして、アミドの $\alpha$ 炭素でのラジカルやカチオン  
を発生させることにより、官能基選択的なC-N結合の切断を引き起こし、温和な条件下で様々な官能基変  
換を可能にする手法を開発する。

(3) 水素引き抜き反応によって活性化されるC-H結合の位置選択性を制御するには、多様な構造のラジカ  
ル触媒を開発する必要があり、今後も水素引き抜き能を有する幾つかの触媒構造を新たに設計・創製する。  
得られたラジカル触媒を各種のアミノ酸に適用し、それぞれどのような反応性・選択性が得られるか基礎  
データを集める。アニオンやカチオン型反応に比べ、ラジカル反応では各種の官能基に鈍感であるという  
利点を活かし、アミノ保護基を選別することによって各種のペプチド類を基質として選び、ラジカル反応  
の優位性を示したい。

## 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(1) *p*-Methoxybenzyl-Radical-Promoted Chemoselective Protection of *sec*-Alkylamides, J.-W. Jia, T. Kato, and K.  
Maruoka, *J. Org. Chem.*, **88**, 2575-2682 (2023). (査読あり)

(2) Synthesis of Acyl Fluorides from Carboxylic Acids with KI/AgSCF<sub>3</sub> for Efficient Amide and Peptide Synthesis,  
S. Nagano and K. Maruoka, *Ad. Synth. Catal.*, **365**, 295-300 (2023). (査読あり)

(3) Development of a Catalytic Ester Activation Protocol for the Efficient Formation of Amide Bonds using an Ar-  
I/HF•Pyridine/mCPBA System, H.-J. Lee, E.-S. Choi, and K. Maruoka, *Asian J. Org. Chem.*, **11**, e202200483  
(2022). (査読あり)

(4) Synthesis of Optically Pure, Deuterated Maruoka Catalysts and their Chemical Reactivity, H. Liang, Z. Li, Y. Liu,  
S. Murayama, H. Naka, and K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, **96**, 153753 (2022). (査読あり)

(5) Cationic DABCO-Based Catalyst for Site-Selective C-H Alkylation via Photoinduced Hydrogen-Atom Transfer,  
A. Matsumoto, M. Yamamoto, and K. Maruoka, *ACS Catal.* **12**, 2045-2051 (2022). (査読あり)

(6) (丸岡啓二) Ryoji Noyori ACES Award (Asian Chemical Editorial Society (ACES))(2023年)

(7) (丸岡啓二) 藤原賞 (藤原科学財団) (2022年)

(8) (丸岡啓二) Guangdong Provincial Cooperation Award on Science and Technology (Guangdong Province) (2021  
年)

## 7. ホームページ等

<https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgcat/>