

環境調和型医薬品製造のための植物由来有機分子触媒の開発

富山県立大学工学部生物工学科 准教授 日比慎

【研究概要】

有機分子触媒とは、金属を含有せず触媒作用を示す低分子化合物の総称である。有害な金属を含まないため環境負荷が小さく、SDGs の概念に沿うことから近年特に脚光を浴びている。実際 2021 年のノーベル化学賞において、プロリンを不斉有機分子触媒として利用する研究が受賞したことは記憶に新しい。これまで天然から得られる低分子化合物が不斉触媒活性を示した例としては、プロリンなどごく少数のものに限られていた。富山県立大学と協和ファーマケミカル（株）の共同研究チームは、驚くべくことに、植物由来の多糖類が不斉有機分子触媒として機能することを世界で初めて発見したので、詳細を報告したい。なおこの研究は、産官学連携の取り組みである「くすりのシリコンバレー TOYAMA 創造コンソーシアム」による支援を受けて実施しているものである。

光学活性トランス- β -アミノシクロヘキサノール誘導体は医薬品の構成ユニットとして重要である。その最も効率的な合成法は、1,2-エポキシシクロヘキサンとアミンとの触媒的不斉開環反応であるが、これまでに報告されているのは芳香族アミンと有機金属錯体触媒との組み合わせであり、基質適用範囲が狭く、また残留金属の問題があった。これに対し我々は、植物由来の多糖類が不斉有機分子触媒として機能し、1,2-エポキシシクロヘキサンと、脂肪族を含む多くのアミンおよびチオールとの不斉開環反応を触媒することを見出した。

1. 植物成分のスクリーニング

我々は多種多様な植物由来の粉末が不斉触媒機能を有し、特に市販の水溶性大豆多糖類が高い活性を示すことを発見した。なお、触媒機構については不明であるが、植物に含有される多糖類が有機分子触媒として作用していると推測している（以下、本触媒を POMC (Plant-based Organic Molecular Catalyst) と表記）。

2. 基質適合性の確認

基質適合性について、種々のメソエポキシドと、アミン、およびチオールの組み合わせで実験し、従来の金属触媒では困難であった脂肪族アミン、脂肪族チオールの組み合わせであってもエナンチオ選択的に反応が進行することを確認した。エポキシド以外の化合物として、アジリジンの開環反応を試みたところ、反応は進行したもののエナンチオ選択性は低いものであった。

3. ホスホジエステラーゼ III 阻害剤合成への応用

POMC を触媒として得られる(1*R*,2*R*)-2-(cyclopropylamino)cyclohexan-1-ol は、ホスホジエステラーゼ III 阻害剤である 1-cyclopropyl-1-((1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-3-(3-((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)oxy)propyl)urea のキラルビルディングブロックであり、従来は光学分割法を用いてしか得られなかった化合物である。本研究では POMC を利用し、反応・精製条件を最適化することで、100 g スケールでの合成にも成功している。反応後のエナンチオ選択性は 64%*ee* と低いが、フマル酸塩としてラセミ体を除去後、再結晶することで容易に>99%*ee* まで精製できるため、工業スケールでの実施も容易なプロセスと考えている。また、ろ過回収した触媒を再利用できることも確認している。

4. POMC の低分子化と繰り返し反応

POMC は医薬中間体を製造する触媒活性を十分に有しており、再生可能な植物由来であるため、SDGs の観点からも理想的な触媒と考えられた。一方、天然由来成分であるため、アレルギーなどのタンパク質の混入が懸念された。そこで、触媒機能を発揮する構造以外を除去するため、POMC をアルカリ条件下で加熱し、次いで酸性条件化で加熱することで、低分子化 POMC (MW: 3–9 × 10³) を得た。アルカリ/酸分解により、触媒中の大豆アレルギーは低減し、低分子化 POMC では検出されなかった。質量あたりの触媒活性 (mU/mg) は、元の POMC の 1.5~3 倍となり、触媒の低分子化に伴いエナンチオ選択性がわずかに向上した。また、飽和食塩水を溶媒とした場合、水溶性大豆多糖類ではゲル化したが、低分子化 POMC はゲル化せず、分液のみで触媒溶液が回収可能となった。低分子 POMC を溶解した飽和食塩水を用い、(1*R*,2*R*)-2-(cyclopropylamino)cyclohexan-1-ol を生成する二相反応を行い、反応後に分液のみを行って繰り返し反応を行った。21 回の繰返したところ(延べ 1000 時間)、反応終了時の変換率は 90% 以上を維持し、生成物のエナンチオ選択性も全て 60%*ee* であった。

POMC は、長時間の反応において安定した不斉触媒活性を示した。今後、触媒最小単位を明らかにできれば、系統的な触媒のデザインが可能となり、基質や反応の適用範囲が広がるものと期待している。

【関連文献】

1. 特許 6630667 号
2. 特許 6678442 号
3. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2018, 91, 678–683
4. Molecules 2020, 25, 3197

略歴

氏名： 日比 慎

現職： 富山県立大学工学部生物工学科准教授

学歴・職歴

1993年3月 北海道大学理学部 卒業

1997年3月 北海道大学大学院理学研究科生物科学専攻修士課程 修了

2002年10月 北海道大学大学院理学研究科生物科学専攻博士後期課程 単位取得退学

2003年4月 (一財)バイオインダストリー協会 協和発酵分室 博士研究員

2006年4月 京都大学大学院農学研究科産業微生物学講座 (寄附講座) 特定助教

2016年4月 同 特定准教授

2017年4月 富山県立大学工学部生物工学科 准教授

現在に至る

所属学会・資格

2008年 日本農芸化学会

2008年 酵素工学研究会

2010年 日本生物工学会

2019年 日本バイオインダストリー協会

受賞歴

2010年 発酵と代謝研究奨励金

2013年 新化学技術研究奨励賞

2013年 酵素応用シンポジウム研究奨励賞

2013年 酵素工学奨励賞

2019年 バイオインダストリー奨励賞