

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 4 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2015

課題番号：15K13692

研究課題名(和文) 触媒的脱水縮合による革新的ペプチド合成法の開発

研究課題名(英文) Development of Innovative Peptide Synthetic Method by Dehydrative Condensation Catalysis

研究代表者

石原 一彰 (Ishihara, Kazuaki)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40221759

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：カルボン酸とアミンの脱水縮合反応は最も理想的なアミド合成法である。既に幾つかの種類のボロン酸などに触媒活性があることが報告されている。今回、我々は2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸が既存のボロン酸に比べ高い触媒活性を示すことを明らかにした。特筆すべきは、カルボン酸の種類を問わず、このボロン酸が高い触媒活性を示したことである。特に重要な知見はフェニルボロン酸のオルト位にトリフルオロメチル基を導入することによって触媒活性が飛躍的に向上した点である。この要因はトリフルオロメチル基の電子求引性と立体的高高さである。この立体的高高さが触媒とアミン由来の失活種生成を抑制したと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Dehydrative condensation reaction between equimolar amounts of carboxylic acids and amines is the most ideal synthetic method of amides and peptides. Several arylboronic acids have already been reported effective as catalysts for this condensation reaction. Here we found that 2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid was much more effective than arylboronic acids known as catalysts. It is noted that ortho-trifluoromethyl group of 2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid is important to increase the catalytic activity. ortho-Trifluoromethyl group played important roles as not only electron-withdrawing group but also sterically bulky group. This steric bulkiness suppressed the generation of inert species via boronic acid and amines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミド縮合 化学 ボロン酸 ペプチド カルボン酸 脱水縮合 触媒 グリーンケミストリー 酸塩基複合

1. 研究開始当初の背景

(1)最近、我々はボロン酸と DMAPO の複合触媒がアミド縮合反応に極めて有効であることを明らかにした(図1)¹。

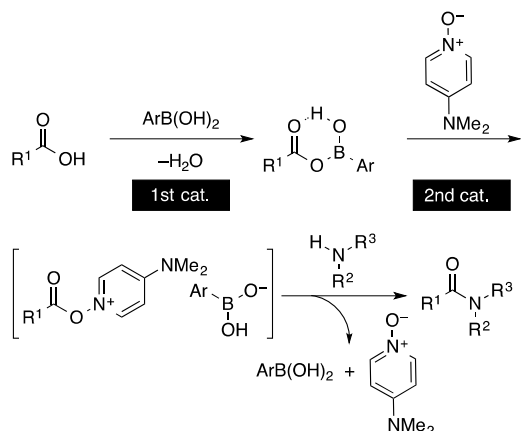


図1. ArB(OH)₂/DMAPO 協奏触媒

(2)この協奏触媒で、ボロン酸のホウ素と DMAPO が直接配位した塩が生じると失活することも明らかとなった。嵩高いカルボン酸の反応ではこのような失活種(図2)が生じにくく触媒反応が円滑に進行したのに対し、枝分かれのないカルボン酸の反応では、失活種が安定に生じやすく反応途中で失速することがわかった。

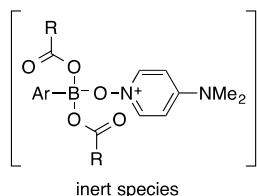


図2. 失活種

(3)メタあるいはパラ位に電子求引基の付いたフェニルボロン酸が触媒として有効であることがわかっている²。また、オルト位に塩基性置換基の付いたフェニルボロン酸も触媒として有効であることがわかっている³⁻⁵。しかし、オルト位の置換基の役割については十分に解明されていない。

2. 研究の目的

フェニルボロン酸のオルト位の置換基効果を検討し、失活種の生成を抑え、アミド縮合反応をより円滑に進行させることを目的に研究を実施した。

3. 研究の方法

アミノ酸からの脱水縮合によるペプチド合成は理想的な方法であるが、実現は難しい。既にカルボン酸とアミンの触媒的脱水縮合反応の開発に成功しているが、高温条件を必要とする。ペプチド合成では熱変成の問題があり、なるべく低温下で脱水縮合できる触媒の開発が強く求められている。ボロン酸触媒

において、既に明らかになっている失活種の構造をヒントに、失活種の生成を抑えられる高活性ボロン酸触媒を設計する。適度に嵩高いオルト位の置換基が失活種の生成を抑制する一方で、嵩高すぎるとカルボン酸の活性化をも妨げてしまう恐れがある。その上でフェニルボロン酸に電子求引置換基を導入すればより活性の高い触媒となることが期待される。

4. 研究成果

(1)嵩高いカルボン酸とベンジルアミンとの脱水縮合反応をモデル反応に、モレキュラーシーブス 4Å 存在下、室温で幾つかのボロン酸の触媒活性を比較した(図3)。興味深いことに、オルト位にトリフルオロメチル基が付いたボロン酸が特に触媒活性が高いことがわかった。特に、2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸が高い触媒活性を示した。一方、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸には触媒活性はなかった。2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸にも触媒活性があった。このオルト位のトリフルオロメチル基は電子求引基ではあり、立体的嵩高さの効果はあっても塩基としての効果は期待できない。このオルト位の立体効果が触媒活性に重要であることを初めて明らかにすることができた。

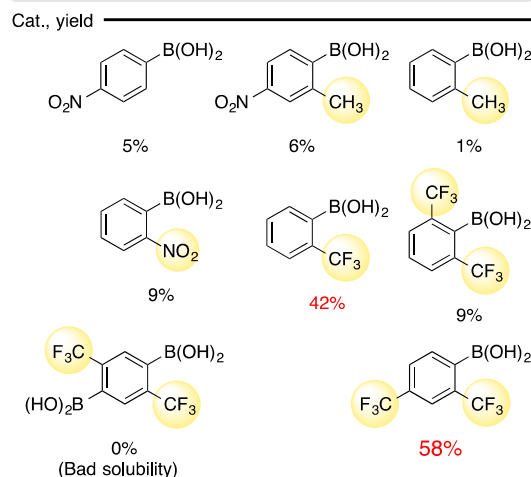
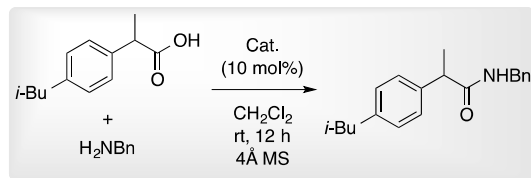


図3. ボロン酸の触媒活性比較

(2)ここで、これまでに触媒活性が高いことが明らかになっている代表的なボロン酸について取り上げる。2007年に Whiting ら^{3a}が、2008年に Hall ら^{5a}が、それぞれ2-置換型フェニルボロン酸の触媒としての有効性を報告している。Whiting らは2-(ジイソプロピルアミノメチル)フェニルボロン酸(1)は安息香酸のような芳香族カルボン酸のアミド縮合反応に高活性を示す^{3a}。2位のアミ

ノメチル基は Bronsted 塩基としての機能を持っているが、その詳細は十分に明らかになっていない。また、その基質適用範囲は他のボロン酸触媒に比べると狭く、脂肪族カルボン酸のアミド縮合には適さない。石原らは 2,6 位に嵩高い第三級アミノメチル基を有する触媒を開発し、1,2-ジカルボン酸からカルボン酸無水物への分子内脱水縮合反応に成功している⁴。しかし、分子間反応によるカルボン酸無水物の合成には成功していない。一方、Hall らは 2-ヨードフェニルボロン酸が触媒として活性が高いことを示した⁵。2 位のヨード基も塩基としての役割があるものと推測されている。Hall らは共沸脱水操作により反応系内から水を除く代わりに、反応系内に乾燥 MS4Å を共存させることで室温での縮合反応に成功している。MS4Å の乾燥には、高真空下 (<200 Pa)、250 °C で半日程度かかる。この乾燥が不十分だと触媒活性が劇的に低下する。また、反応性の低いカルボン酸やアミンの縮合反応には適用できていない。Hall らはその後も触媒の検討を行い、5-メトキシ-2-ヨードフェニルボロン酸(2)がさらに触媒活性が高いことを報告している^{5c}。5 位のメトキシ基は 2 位のヨード基の Lewis 塩基性とホウ素中心の Lewis 酸性を高めていると考えられる。我々は 1996 年に 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(3)^{2a} が効果的であることを報告している。そして、今回、2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(4)が新たに高い触媒活性を示すことを見つけた。

(3)次に、幾つかの異なるタイプの基質を用いて既存のボロン酸触媒との活性比較をした(図 4)。反応性の高い -無置換型脂肪族カルボン酸とベンジルアミンとの脱水縮合反応を同条件下、ボロン酸触媒 1~4 を用いて比較した。その結果、ボロン酸 2 と 4 が高い触媒活性を示した。次に、反応性の低い -置換型脂肪族カルボン酸とベンジルアミンとの脱水縮合反応を同条件下、ボロン酸触媒 1~4 を用いて比較した。その結果、ボロン酸 4 が高い触媒活性を示した。さらに反応性の低い -二置換型脂肪族カルボン酸とベンジルアミンとの脱水縮合反応を同条件下、ボロン酸触媒 1~4 を用いて比較した。その結果、ボロン酸 1 と 4 が高い触媒活性を示した。一方、ボロン酸 2 と 3 には全く触媒活性がなかった。最後に嵩高い芳香族カルボン酸のアミド縮合反応で触媒活性を比較した。その結果、ボロン酸 1 と 4 が高い触媒活性を示した。以上の結果をまとめると、今回新たに見つけたボロン酸 4 は唯一どのタイプのカルボン酸に対しても高い触媒活性を示すことがわかった。また、Whiting らの触媒 1 は嵩高いカルボン酸には高い触媒活性を示すものの、立体障害の小さいカルボン酸に対してはほとんど触

媒活性を示さなかった。Hall の触媒 2 及び我々が以前に開発した触媒 3 は嵩高いカルボン酸に対しては比較的良好な触媒活性を示したものの、嵩高いカルボン酸に対しては触媒活性を示さなかった。

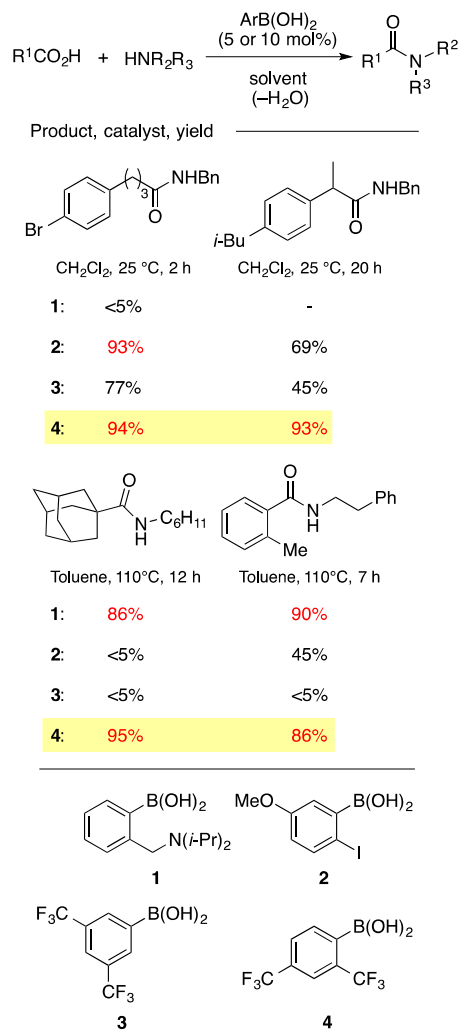
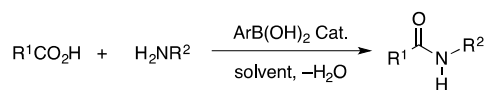


図 4. ボロン酸触媒の活性比較

(4)これまでのボロン酸の触媒活性とカルボン酸の構造との相関関係を表 1 にまとめた。今回見出したボロン酸 4 がこれまでのボロン酸よりも優れた触媒であることが明らかとなった。オルト位のトリフルオロメチル基が最適な置換基かどうかについては、今後の詳細な研究によって確かめる必要がある。例えば、図 3 の実験結果からオルト位のニトロ基やメチル基については活性化効果が認められなかったが、反応条件をもう少し詳細に検討してみないと結論を出すことはできない。実際、基質や反応条件によってボロン酸の構造と触媒活性の相関関係が異なることもこれまでに確認されている。今回、オルト位の塩基効果のみならず、その立体効果が触媒活性に大きく寄与することが明らかになった。これまでになかった知見であり、ボロン酸触媒の設計上、極めて重要な知見である。最近、我々はボロン酸と DMAPO の協奏触媒を開発したが、この反応系の律速段階は DMAPO がアシ

ロキシボロン酸エステルへ求核攻撃する段階か、続くアミンの求核攻撃の段階であるが、もし前者であれば、今回のボロン酸が DMAPO との協奏触媒としても、より効果的である可能性が期待される。



Cat.	Catalytic activity of ArB(OH) ₂			
	Aliphatic acids			Aromatic acids
	primary	secondary	tertiary	
1	Low	Low	High	High
2	High	Good	Low	Medium
3	Good	Medium	Low	Low
4	High	High	High	High

表 1. ボロン酸触媒の活性比較

(5)以上、我々は 2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(4)がアミド縮合反応の優れた触媒となることを明らかにした。に極めて有効であることを明らかにした。特筆すべきはこのボロン酸触媒はカルボン酸の種類を問わず、すべてのカルボン酸に対して極めて高い触媒活性を示したことである。ボロン酸と原料のアミンとの失活種の生成を阻害することで今回のブレイクスルーとなる研究成果に繋がった。未だ脱水縮合触媒反応によるペプチド合成を達成していないが、確実に前進したと言える。何らかの研究費を獲得して、引き続き、この研究を継続していきたい。

<引用文献>

- Ishihara, K.; Lu, Y. Chem. Sci. **2016**, 7, 1276.
 (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. J. Org. Chem. 1996, 61, 4196. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. Macromolecules 2000, 33, 3511. (c) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. Org. Synth. 2002, 79, 176. (d) Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. Synlett 2001, 1371. (e) Wipf, P.; Wang, X. J. Comb. Chem. 2002, 4, 656.
 (a) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. Adv. Synth. Catal. 2007, 348, 813. (b) Arnold, K.; Davies, B.; Héroult D.; Whiting, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2673.
 (a) Sakakura, A.; Ohkubo, T.;

Yamashita, R.; Akakura, M.; Ishihara, K. Org. Lett. 2011, 13, 892. (b) Sakakura, A.; Yamashita, R.; Ohkubo, T.; Akakura, M.; Ishihara, K. Aust. J. Chem. 2011, 64, 1458.

(a) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2876. (b) Zheng, H.; Hall, D. G. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 3561. (c) Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. J. Org. Chem. 2012, 77, 8386. (d) Marcelli, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6840.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

Ke Wang, Yanhui Lu, Kazuaki Ishihara, Novel Boronic Acid-catalyzed Amide Condensation Reaction, 日本化学会春季年会第 96 春季年会, 査読有, 2016 年 3 月 24 日~2016 年 3 月 27 日, 同志社大学京田辺キャンパス
 中田裕斗, 魯彦会, 堀部貴大, 石原一彰, 第二級アミン-ボロン酸協奏型触媒を用いる, , , -不飽和カルボン酸とケトンの[4+2]脱水環化反応, 日本化学会春季年会第 96 春季年会, 査読有, 2016 年 3 月 24 日~2016 年 3 月 27 日, 同志社大学京田辺キャンパス

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
 出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
 ホームページ等
<http://www.ishihara-lab.net/>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
石原一彰 (ISHIHARA, Kazuaki)
 名古屋大学・大学院工学研究科・教授
 研究者番号: 4 0 2 2 1 7 5 9
- (2)研究分担者
- (3)連携研究者