

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19072

研究課題名（和文）触媒的脱水縮合法によるオリゴペプチド合成法の開拓

研究課題名（英文）Development of Catalytic Dehydrative Condensation Method to Synthesize Oligopeptides

研究代表者

石原 一彰 (Ishihara, Kazuaki)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：40221759

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：市販のモレキュラーシーブス5Aをテトラフルオロホウ酸で処理した固体触媒を用いるという簡便な手法で、N-保護アミノ酸とアミノ酸エステルからのジペプチド合成および一般的なカルボン酸とアミンのアミド脱水縮合反応を達成した。ジペプチド合成ではほとんどエピ化は進行しなかった。また、固体触媒の回収・再利用にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

触媒的脱水縮合反応によるカルボン酸とアミンからのアミド合成は最も理想的であるが、エピ化しやすいペプチド合成への応用は一般的に難しい。今回、市販モレキュラーシーブス5Aとテトラフルオロホウ酸から活性な固体触媒を調製し、単純なアミドのみならずジペプチドの合成にも成功した学術的意義は大きい。エピ化もほとんど抑えられ、触媒の回収・再利用にも成功し、実用化が期待される。

研究成果の概要（英文）：Catalytic dehydrative condensation between N-protected amino acids and aminoesters proceeded in the presence of molecular sieves 5A and hydrogen tetrafluoroborate and gave the corresponding dipeptides without almost epimerization. This method was applicable to simple amide synthesis. Recovered molecular sieves 5A treated with hydrogen tetrafluoroborate was still active as solid catalysts for amide condensation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミド縮合 オリゴペプチド 触媒 脱水縮合 固体触媒 回収・再利用 ゼオライト ホウ酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ペプチド医薬品をはじめとするカルボン酸アミド化合物は、医薬品全体の 25% を占める重要な化合物群である (図 1)。こうした観点から、カルボニル化合物とアミンのアミド結合形成法の開発に注目が集まっている。なかでも触媒的アミド合成は、カルボン酸とアミンから直接的にアミド結合の形成ができる有用な方法の一つである (図 1)。従来の縮合剤を用いた手法では縮合剤由来の副生成物が生じるためその分離除去が必要であるのに対し、直接的な触媒的アミド縮合反応では副生成物が水のみであることから、近年、触媒開発に注目が集まっている。

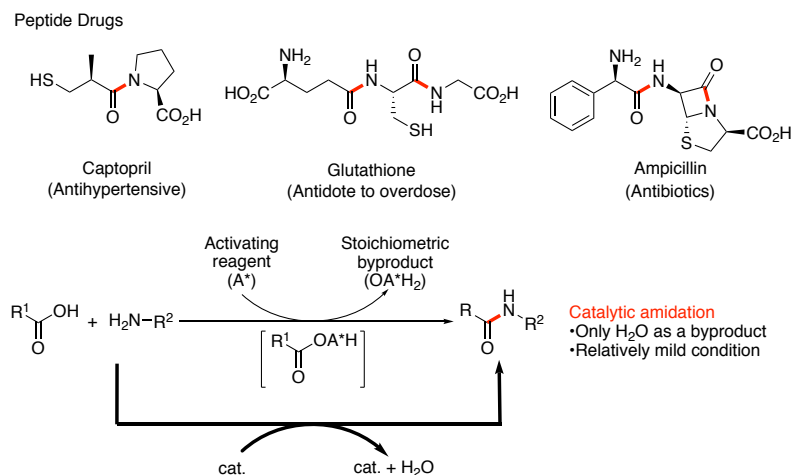


図 1. ペプチド医薬品及びペプチド合成法

2. 研究の目的

当研究室では、ジペプチド合成に有効な 2 位にトリフルオロメチル基を有する芳香族ボロン酸触媒の開発に成功している (図 2)。本反応では、*N*-トリフルオロアセチル保護のカルボン酸では反応は円滑に進行するものの、*N*-Boc 保護のカルボン酸ではほとんど反応が進行しない。これは *N* 末端の酸性度による違いと考えられる。すなわち、より酸性度が低く Lewis 塩基性が高い *N*-Boc 基は、芳香族ボロン酸との中間体形成時にホウ素中心に配位しホウ素の Lewis 酸性を不活性化してしまう。そこで今回、我々は Brønsted 酸を添加することで不活性化した中間体をプロトン化し、再活性化することで収率および *dr* 比の向上が可能なのではないかと考え、研究を開始した (図 2)。

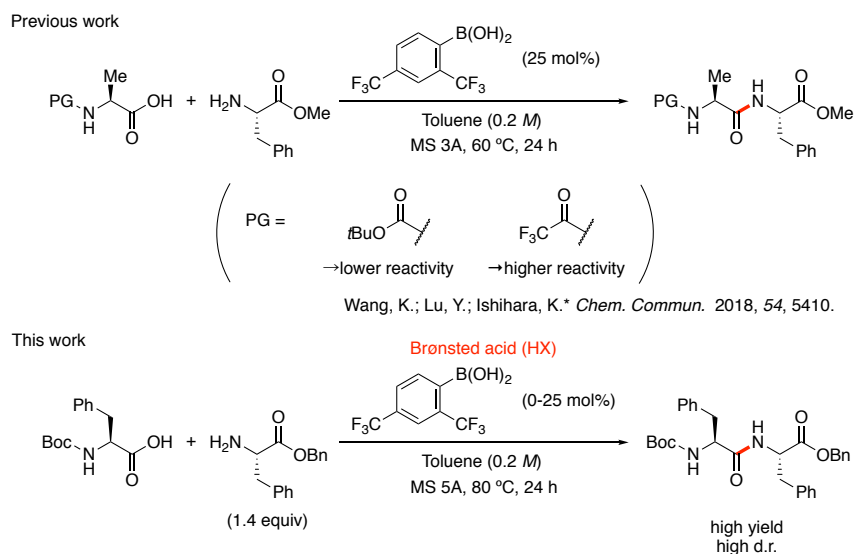
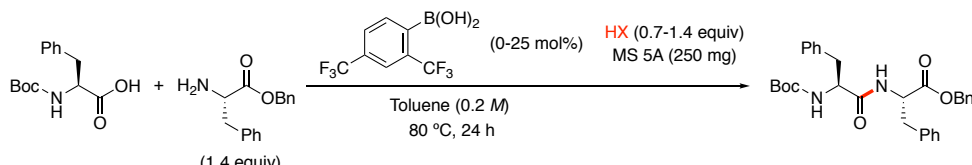


図 2. 触媒的脱水縮合によるアミド合成

3. 研究の方法

そこでまず、25 mol%の2,4-ビストリフルオロメチルフェニルボロン酸存在下、トルエン溶媒中、80 °C で、*N*-Boc 保護されたフェニルアラニンを用いて、フェニルアラニンベンジルエステルの Brønsted 酸塩の反応性の違いを比較した (表 1)。その結果、フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩は dr = 82:18、36%の対応する生成物を与え、芳香族ボロン酸触媒なしでは収率が低下する結果となった。またトシル酸塩では dr=70:30、15%収率となり、トリフルオロメタンスルホン酸塩では生成物が得られない結果となった。一方テトラフルオロホウ酸塩を用いたところ dr = 88:12 の対応する生成物が 68%収率で得られ、テトラフルオロホウ酸を半分の 0.7 当量とすることでさらに収率と dr 比が向上した。芳香族ボロン酸を用いずに反応を行なったところ、驚くべきことに最も収率が高い結果となり、89%収率、dr=94:6 となった。以上の結果よりテトラフルオロホウ酸塩を最適な Brønsted 酸塩として以降の検討を行うこととした。

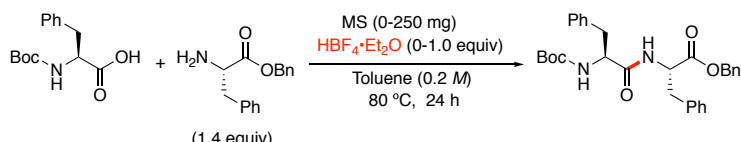
表 1. Brønsted 酸のスクリーニング



entry	ArB(OH) ₂ (mol%)	HX	(equiv)	yield (%)	d.r.
1	25	HCl	(1.4 equiv)	36	82 : 18
2	25	HTos	(1.4 equiv)	15	70 : 30
3	25	HTf	(1.4 equiv)	<5	—
4	25	HBF ₄	(1.4 equiv)	68	88 : 12
5	25	HBF ₄	(0.7 equiv)	78	93 : 7
6	0	HBF ₄	(0.7 equiv)	89	94 : 6

続いて MS 5A と HBF₄ の量の比を検討した (表 2)。MS 5A を 250mg に固定し、テトラフルオロホウ酸を 0 から 1 当量まで変えて検討したところ、テトラフルオロホウ酸 0.7 当量の時にもっとも収率よく対応する生成物を与え、dr=94:6、89%収率となった。また、MS 5A を入れずに反応を行なったところ収率、dr 比ともに大きく低下し、MS 5A の代わりに MS 3A、MS 4A を用いたところ収率、dr 比ともに悪化する結果となった。これは MS のサイズの違いだけでなく組成の違いも影響していると考えられる。

表 2. モレキュラーシーブズの影響



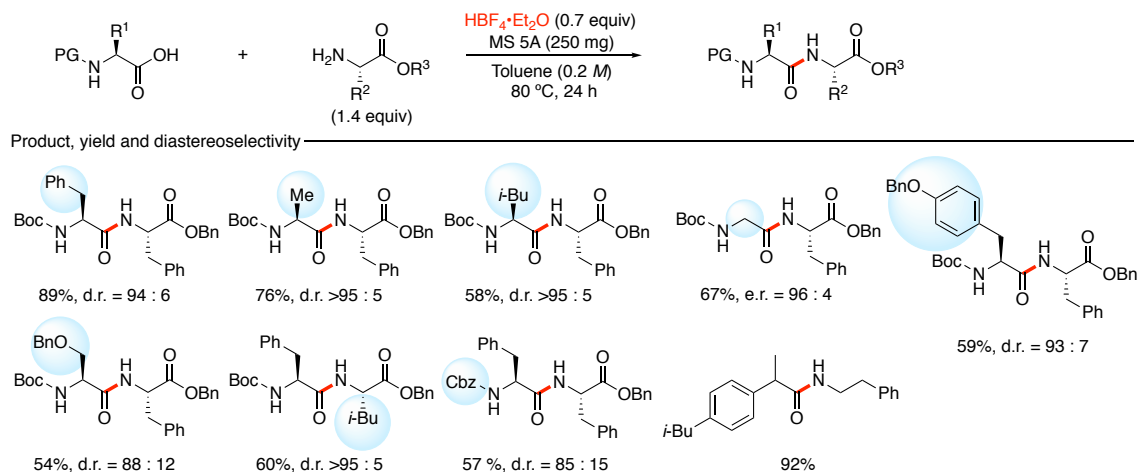
entry	MS (mg)	HBF ₄ (equiv)	yield (%)	d.r.
1	5A, 250	1	76	91 : 9
2	5A, 250	0.7	89	94 : 6
3	5A, 250	0	41	91 : 9
4	0	0.7	20	79 : 21
5	3A, 250	0.7	67	89 : 11
6	4A, 250	0.7	72	84 : 16

MS 3A : 0.7K₂O · 0.3Na₂O · Al₂O₃ · 2SiO₂ · 4.5H₂O
 MS 4A : Na₂O · Al₂O₃ · 2SiO₂ · 4.5H₂O
 MS 5A : 0.7CaO · 0.3Na₂O · Al₂O₃ · 2SiO₂ · 4.5H₂O

4. 研究成果

N-Boc フェニルアラニン、アラニンでは対応する生成物がそれぞれ 89%収率、dr=94:6、76%収率、dr>95:5 と良好な収率、dr 比で得られた (表 3)。*N*-Boc ロイシン、グリシン、チロシンベンジルエステルでは収率の低下が見られたものの、いずれのカルボン酸からも約 dr = 約 95:5 の対応する生成物を中程度の収率で得ることに成功した。セリンベンジルエステルやロイシンベンジルエステル、*N*-Cbz フェニルアラニンを基質として用いた場合も同様に、対応する生成物が中程度の収率、dr 比で得られた。また、単純なカルボン酸とアミンであるイブプロフェンとフェニルエチルアミンを用いてアミド脱水縮合の検討を行なったところ、円滑に反応が進行し生成物が 92%収率で得られた。本実験事実は、本手法がアミノ酸由来の基質のみならず一般的なカルボン酸とアミンのアミド縮合反応にも有効であることを示唆している。

表 3. 基質適用範囲



続いて、イブプロフェンとフェニルエチルアミンを用いて本固体触媒の回収・再利用について検討した (図 3)。本反応終了後容器を静置し固体触媒を沈殿させ、溶液部分はデカンテーションにより回収し、残った固体部分に対し再度溶媒・基質を加えることで固体触媒の再利用を試みた。なお副生する水は共沸脱水によって除いたその結果 1 回目の反応では対応する生成物が 84%収率で得られ、2、3 回目はそれぞれ 85%収率、90%収率となった。この結果から本固体触媒は回収・再利用が可能であることが明らかとなった。

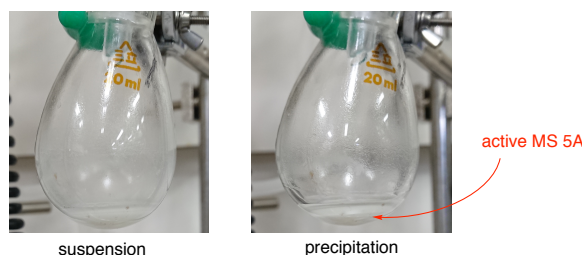
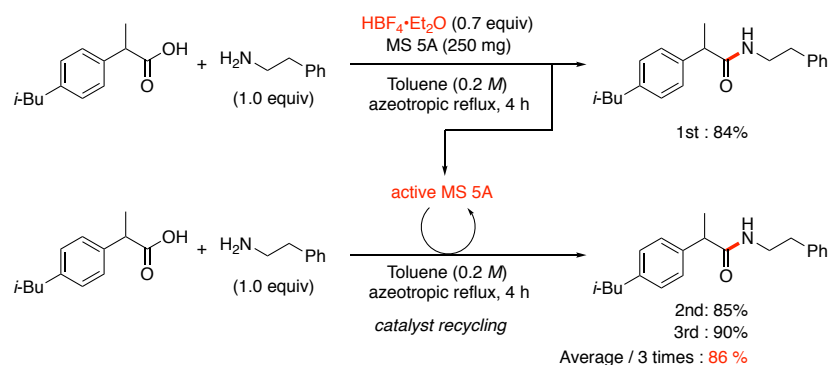


図 3. 触媒の回収・再利用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石川 達也、堀部 貴大、石原 一彰
2. 発表標題 ペプチド合成を指向したカルボン酸とアミンの脱水縮合反応のためのBroensted酸添加効果
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川達也、堀部貴大、石原一彰
2. 発表標題 ペプチド合成を指向したカルボン酸とアミンの脱水縮合反応に有効なボロン酸触媒の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杵山貴司、中田裕斗、辻泰隆、堀部貴大、石原一彰
2. 発表標題 キラル第二級アミン-ボロン酸協奏型触媒を用いる、 α -不飽和カルボン酸とケトンの高エナンチオ選択的1,4-付加反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原一彰
2. 発表標題 ボロン酸触媒を用いるカルボン酸の活性化
3. 学会等名 第11回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杢山貴司、中田裕斗、魯彦会、辻泰隆、堀部貴大、石原一彰
2. 発表標題 キラル第二級アミン-芳香族ボロン酸協奏型触媒を用いる、 α -不飽和カルボン酸とケトンの高エナンチオ選択的1,4-付加反応
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 カルボン酸アミド化合物の製造方法及び触媒並びにフロー製造システム	発明者 石原一彰、堀部貴大	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-022753	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----