

平成 21 年 4 月 15 日現在

研究種目：	若手研究 (B)
研究期間：	2007～2008
課題番号：	19790017
研究課題名 (和文)	環境調和型電極反応を用いた非天然型アミノ酸の合成と機能性フォールダマーの創製
研究課題名 (英文)	Design and synthesis of non-proteinogenic amino acids and peptide foldamers by anodic functionalization
研究代表者	出水 庸介 (DEMIZU YOSUKE) 国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・研究官
研究者番号：	90389180

研究成果の概要：新たな構造特性と機能を併せ持つ新規な人工タンパク質の創製には、天然に存在しない人工アミノ酸を用いることが有用である。本研究では人工アミノ酸の効率的合成とその利用を目的とし研究を遂行した。その結果、入手容易な天然アミノ酸から有機化学的手法と電気化学的手法を駆使したハイブリット手法により、人工アミノ酸の効率的合成に成功した。また、合成したアミノ酸とその誘導体は、酸化触媒として機能することを明らかとした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,500,000	200,589	1,700,589
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	200,589	3,400,589

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：非天然型アミノ酸・ペプチド・電極酸化・フォールダマー

1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学の手法を利用して、新規な低分子を設計し、そのオリゴマーで安定な立体配座を構築（フォールダマー）し、機能を持たせようという研究がなされつつある。このフォールダマーの中に α,α -ジ置換アミノ酸よりなるペプチドがある。著者は、これまでにジ置換アミノ酸を利用して、安定な二次構造を形成できるペプチド-フォールダマーの合成に成功している。

2. 研究の目的

今回、従来研究してきた非天然型アミノ酸の

設計・合成とそのペプチド二次構造研究に、電気化学的手法を導入して革新的なクリーン分子変換を行うことで、新規な非天然型アミノ酸を効率的に合成し、それらから機能性ペプチドへの展開を計画した。

3. 研究の方法

研究の目的は、電極酸化反応を用いた非天然型アミノ酸の合成と機能性ペプチドへの展開であるが、具体的には、(1) ハイブリット手法による機能性アミノ酸・ペプチドの合成、(2) アミノ酸およびペプチド触媒を利用したアルコール類の不斉酸化、の2段階に

分けて検討を行った。

(1) ハイブリット手法による機能性アミノ酸・ペプチドの合成

これまでに、電極酸化を鍵反応として環状アミン類の α 位に求核剤を導入する方法を開発している。今回この手法を利用し、

- ①環状アミノ酸 α' 位への立体選択的求核剤導入法の開拓、
- ②環状 α 置換アミン類への位置選択的求核剤導入法の開拓、

を行った。

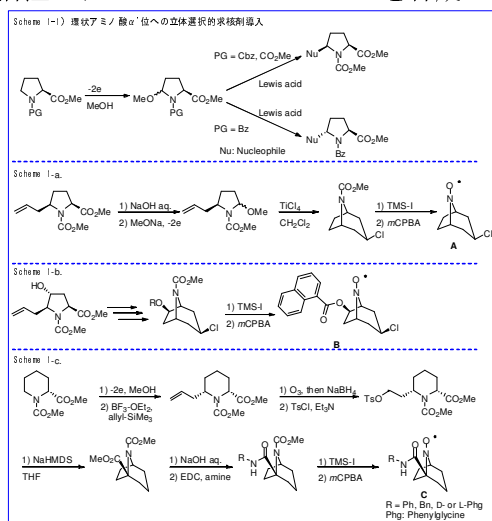
(2) アミノ酸およびペプチド触媒を利用したアルコール類の不斉酸化

(1) で合成した各 N -オキシルを用いて、

- ① N -オキシル **A** を用いたアルコールの超効率的電極酸化、
- ②キラル N -オキシル **B**, **C** を用いたアルコール類の不斉酸化、

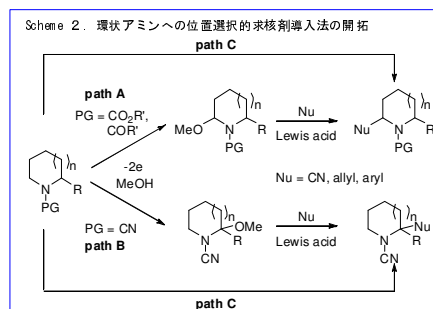
4. 研究成果

(1) -① 電極酸化により調整したプロリン誘導体に対し、アリール、アリルなどのいくつかの求核剤を用いた場合には、窒素上の保護基を選択すれば、高いジアステレオ選択性で *cis* 体及び *trans* 体の α' 置換体をどちらも合成できることを見出した (Scheme 1-1)。さらに、有機レドックス触媒として利用可能な N -オキシルへの誘導化を行った。即ち、 α' -アリルプロリン誘導体から Scheme 1-a に示すルートでアザビシクロ N -オキシル **A** を合成した。また、 α' -アリルヒドロキシプロリン誘導体から Scheme 1-b に示すルートで光学活性アザビシクロ N -オキシル **B** を、 α' -アリルピペコリン酸誘導体から Scheme 1-c に示すルートで光学活性アザビシクロ N -オキシル **C** を合成した。



(1) -② 非対称環状アミンの N -保護基を選択することで、位置選択的に求核剤を導入できることを明らかとした (Scheme 2)。即

ち、 N -保護基がカルバメートやアミド基の時には、無置換側で酸化反応が起こり (path A)、一方で、 N -保護基がシアノ基の時には、多置換側で酸化反応が進行することを見出した (path B)。それぞれ合成したメトキシ体から非天然型環状 α -アミノ酸へ誘導することができた。また反応条件を精査した結果、環状アミンの α 位を直接酸化的シアノ化できることを見出した (path C)。



(2) -① アルコールの電極酸化を効率的に進行させる有機メディエーターとして既に TEMPO、およびその誘導体等が開拓されている。本研究では、TEMPO に代わる新規有機メディエーターとしてビシクロ骨格を有する N -オキシル **A** を用いて、アルコール類の電極酸化を検討した。アルコールの電極酸化は、触媒量の **A** 存在下、飽和重曹水/ジクロロメタン中、NaBr を支持塩として 3F/mol 通電し行った。Table 1 に TEMPO の結果と並べて示す。 N -オキシル **A** は、TEMPO と同様にアルコールを効率的に電極酸化できることがわかった。特に、立体的に嵩高いアルコールに対しては、TEMPO よりも効率的な酸化触媒として働くことが明らかとなった (entries 4

Entry	Alcohol	Ketone	Yield (%)	
			A	TEMPO
1	Ph-CH ₂ -OH	Ph-CHO	99	99
2	Ph-CH(OH)-Me	Ph-CO-Me	99	72
3	Ph-CH(OH)-Et	Ph-CO-Et	99	77
4	1,2-cyclohexanediol	cyclohexanone	87	61
5	1,2-cyclohexanediol (chiral)	cyclohexanone (chiral)	99	23
6	2-methyl-2-butanol	2-butanone	85	41

-6)。

(2) -② キラル *N*-オキシル **B** および **C** を触媒として、二級アルコールの不斉電極酸化反応を行った (Table 2)。その結果、*N*-オキシル **B** および **C** は、不斉酸化触媒として有用であり、対応する光学活性アルコールを与えることが明らかとなった。特に *N*-オキシル **B** は、中程度から良好な *s* 値で対応する (*S*) -アルコールを与えた。

Table 2

Entry	sec-Alcohol	<i>N</i> -Oxyl	Yield of ketone (%)	Yield of recovered (<i>S</i>)-alcohol (%)	% ee of (<i>S</i>)-alcohol	<i>s</i>
1		B	43	56	64	21
2		C	50	50	59	7
3		B	43	47	72	18
4		C	50	48	33	3
5		B	49	47	64	8
6		C	54	45	16	2
7		B	40	60	39	6
8		C	62	35	30	2
9		B	52	45	76	11
10		C	70	29	69	3
11		B	52	47	53	5
12		C	53	46	38	3

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 22 件)

1. Convenient synthesis of enantiomerically enriched bicyclic proline and the corresponding *N*-oxyls. Y. Demizu, H. Shiigi, H. Mori, K. Matsumoto, O. Onomura, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 2659-2665 (2008) 査読有
2. Efficient kinetic resolution of racemic-aminoaldehydes by oxidation with NIS. D. Minato, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 9458-9461 (2008) 査読有
3. Oxidative C-C bond cleavage of *N*-alkoxycarbonylated cyclic amines by sodium nitrite in trifluoroacetic acid. O. Onomura, A. Moriyama, K. Fukae, Y. Yamamoto, T. Maki, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6728-6731 (2008) 査読有
4. Regioselective protection of sugars catalyzed by dimethyltin dichloride. Y. Demizu, Y. Kubo, H. Miyoshi, T. Maki, Y. Matsumura, N. Moriyama, O. Onomura,

- Org. Lett.*, **10**, 5075-5077 (2008) 査読有
5. Regioselective introduction of electrophiles into piperidine derivatives at the 4-position. O. Onomura, N. Fujimura, T. Oda, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Heterocycles*, **76**, 177-182 (2008) 査読有
 6. Chiral azabicyclo-*N*-oxyls mediated enantioselective electrooxidation of *sec*-alcohols. H. Shiigi, H. Mori, T. Tanaka, Y. Demizu, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5247-5251 (2008) 査読有
 7. Diastereoselective arylation of L-proline derivatives at the 5-position. O. Onomura, P. G. Kirira, T. Tanaka, S. Tsukada, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Tetrahedron*, **64**, 7498-7503 (2008) 査読有
 8. Asymmetric electrochemical oxidation of 1,2-diols, aminoalcohols and aminoaldehydes in the presence of chiral copper catalyst. D. Minato, H. Arimoto, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, *Tetrahedron*, **64**, 6675-6683 (2008) 査読有
 9. High regioselective in electrochemical α -methoxylation of *N*-protected cyclic amines. S. S. Libendi, Y. Demizu, Y. Matsumura, O. Onomura, *Tetrahedron*, **64**, 3935-3942 (2008) 査読有
 10. Non-enzymatic kinetic resolution of 3-hydroxyalkanamides with chiral copper catalyst. Y. Demizu, Y. Kubo, Y. Matsumura, O. Onomura, *Synlett*, 433-437 (2008) 査読有
 11. Efficient oxidation of alcohols electrochemically mediated by azabicyclo-*N*-oxyls. Y. Demizu, H. Shiigi, T. Oda, Y. Matsumura, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 48-52 (2008) 査読有
 12. Computational study on secondary structure of oligopeptides containing α,α -disubstituted α -amino acids. M. Kurihara, Y. Sato, F. Kaneko, H. Okuda, M. Nagano, Y. Demizu, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune, *Peptide Science* **2007**, 137-138 (2008) 査読有
 13. Asymmetric tosylation of racemic 2-hydroxyalkanamides with chiral copper catalyst. O. Onomura, M. Mitsuda, T. T. M. Nguyen, Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 9080-9084 (2007) 査読有
 14. Asymmetric oxidation of 1,2-diols using *N*-bromosuccinimide in the presence of chiral copper catalyst. O. Onomura, H. Arimoto, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8668-8672 (2007) 査読有

15. Copper complex catalyzed asymmetric monosulfonylation of *meso-vic*-diols. Y. Demizu, K. Matsumoto, O. Onomura, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7605-7609 (2007) 査読有
16. Lipase-catalyzed kinetic resolution of cyclic trans-1,2-diols bearing a diester moiety: Synthetic application to chiral seven-membered ring α,α -disubstituted α -amino acid. M. Tanaka, Y. Demizu, M. Nagano, M. Hama, Y. Yoshida, M. Kurihara, H. Suemune, *J. Org. Chem.*, **72**, 7750-7756 (2007) 査読有
17. Antiviral activity of 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives against HIV-1 and HCMV. T. Maruyama, Y. Demizu, S. Kozai, M. Witvrouw, C. Pannecouque, P. J. Balzarini, R. Snoecks, G. Andrei, E. De Clercq, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **26**, 1553-1558 (2007) 査読有
18. Controlling 3_{10} -helix and α -helix of short peptides in the solid state. Y. Demizu, M. Tanaka, M. Nagano, M. Kurihara, M. Doi, T. Maruyama, H. Suemune, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 840-842 (2007) 査読有
19. 1,2-ジオール分子認識に基づく選択的分子変換反応. 松村功啓, 尾野村治, 出水庸介, *有機合成化学協会誌*, 第65巻, 46-55 (2007) 査読有
20. Computational study on conformation of oligopeptides containing chiral cyclic α,α -disubstituted α -amino acids. M. Kurihara, Y. Sato, W. Hakamata, H. Okuda, Y. Demizu, M. Nagano, N. Kawabe, M. Doi, M. Tanaka, H. Suemune, *Peptides 2006*, 546-547 (2007) 査読有
21. Side-chain chiral centers of amino acids and helical-screw handedness of their peptides. M. Tanaka, M. Nagano, Y. Demizu, K. Anan, M. Kurihara, M. Doi, H. Suemune, *Peptides 2006*, 268-269 (2007) 査読有
22. Secondary structure of heteropeptides using chiral cyclic α,α -disubstituted amino acids. M. Nagano, M. Tanaka, Y. Demizu, M. Kurihara, M. Doi, H. Suemune, *Peptides 2006*, 476-477 (2007) 査読有

[学会発表] (計 5 件)

1. Demizu, Y.; Shiigi, H.; Mori, H.; Matsumoto, K.; Matsumura, Y.; Onomura, O. Chiral azabicyclo-*N*-oxyls and asymmetric oxidation of *secondary* alcohols mediated by them. May 2008, 213th ECS Meeting, Phoenix.
2. 出水庸介, 満田勝, 松本和也, 松村功啓,

尾野村治: 分子認識に基づくアルコール類の不斉トシル化, 2008年3月, 日本薬学会第128年会.

3. 出水庸介: 分子認識に基づくキラル銅触媒を用いたアルコール類の不斉トシル化, 第1回若手交流合宿セミナー, 2007年11月, 福岡.
4. 出水庸介, 末続肇, 尾野村治, 松村功啓: 新規キラル*N*-オキシルを用いる二級アルコールの不斉電極酸化, 第31回有機電子移動化学討論会, 2007年6月, 鳥取.
5. Demizu, Y.; Oda, T.; Onomura, O.; Matsumura, Y. Electrochemical oxidation of alcohols catalyzed by new organic mediators. May 2007, 211th ECS Meeting, Chicago.

[産業財産権]

○出願状況 (計 9 件)

1. 名称: 光学活性 α -アシルオキシリン酸誘導体の製造方法
発明者: 尾野村治, 出水庸介, 森山敦, 岩崎史哲
権利者: 同上
種類:
番号: 特願 2008-286370
出願年月日: 平成 20 年 11 月 7 日
国内外の別: 国内
2. 名称: ラムノシドエステル誘導体およびその製造方法
発明者: 尾野村治, 出水庸介, 久保裕紀, 岩崎史哲
権利者: 同上
種類:
番号: 特願 2008-192243
出願年月日: 平成 20 年 7 月 25 日
国内外の別: 国内
3. 名称: キシロシドエステル誘導体およびその製造方法
発明者: 尾野村治, 出水庸介, 岩崎史哲
権利者: 同上
種類:
番号: 特願 2008-075320
出願年月日: 平成 20 年 3 月 24 日
国内外の別: 国内
4. 名称: 光学活性アミノ酸エステル誘導体、及び光学活性アミノアセタール誘導体の製造方法
発明者: 尾野村治, 出水庸介, 山本博将
権利者: 同上
種類:
番号: 特願 2008-072911
出願年月日: 平成 20 年 3 月 21 日
国内外の別: 国内
5. 名称: グルコシドエステル誘導体およびその製造方法
発明者: 尾野村治, 出水庸介, 岩崎史哲

- 権利者：同上
種類：
番号：特願 2008-068124
出願年月日：平成 20 年 3 月 17 日
国内外の別：国内
6. 名称：ピラノシドジエステル化合物及びその製造方法
発明者：尾野村治、出水庸介、岩崎史哲
権利者：同上
種類：
番号：特願 2008-057503
出願年月日：平成 20 年 3 月 7 日
国内外の別：国内
7. 名称：含窒素レドックス触媒
発明者：松村功啓、尾野村治、出水庸介
権利者：同上
種類：
番号：PCT/JP2008/056164
出願年月日：平成 20 年 3 月 28 日
国内外の別：国外
8. 名称：脂肪族ジカルボン酸化合物の製造方法
発明者：尾野村治、出水庸介、岩崎史哲
権利者：同上
種類：
番号：特願 2008-025594
出願年月日：平成 20 年 2 月 5 日
国内外の別：国内
9. 名称：光学活性 α -スルホニルオキシカルボン酸アミド誘導体及びそれらの製造方法
発明者：尾野村治、出水庸介、岩崎史哲
権利者：同上
種類：
番号：特願 2007-265700
出願年月日：平成 19 年 10 月 11 日
国内外の別：国内

○取得状況（計 3 件）

1. 名称：光学活性モノスルホネート化合物の製造方法
発明者：松村功啓、尾野村治、出水庸介
権利者：同上
種類：
番号：特開 2008-290981
取得年月日：平成 20 年 12 月 4 日
国内外の別：国内
2. 名称： α, α -ジ置換環状含窒素化合物の製造方法
発明者：松村功啓、尾野村治、出水庸介
権利者：同上
種類：
番号：特開 2008-240106
取得年月日：平成 20 年 10 月 9 日
国内外の別：国内
3. 名称：光学活性ビスオキサゾリン-銅錯体を不斉触媒とする N-保護アミノアル

コール化合物の不斉エステル化反応
発明者：松村功啓、尾野村治、出水庸介
権利者：同上
種類：
番号：特開 2008-37865
取得年月日：平成 20 年 2 月 21 日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.nihs.go.jp/doc/2shitu.html>

6. 研究組織
(1) 研究代表者 出水 庸介 (DEMIZU YOSUKE)
国立医薬品食品衛生研究所・
有機化学部・研究官
研究者番号：90389180