

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月15日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655086

研究課題名（和文） 特殊なキラリティーを有するアミノ酸、ペプチド類の合成と応用

研究課題名（英文） Synthesis and Application of Unnatural Chiral Amino acids and Peptides

研究代表者

友岡 克彦 (TOMOOKA KATSUHIKO)

九州大学・先導物質化学研究所・教授

研究者番号：70207629

研究成果の概要（和文）：

動的面不斉もしくはケイ素中心性不斉を有する新規キラルアミノ酸とそれらのペプチド類の合成と応用を目指して検討した。その結果として、オルトシクロファン骨格を有する動的面不斉 γ -アミノ酸の合成、および、その集積化によるペプチド類の合成と立体化学挙動の解明に成功した。また、ケイ素中心性不斉を有するアミノ酸の不斉合成素子として有用なアルケニルヒドロシランの触媒的不斉合成とその立体特異的変換法の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：

To develop the novel field of amino acid chemistry, we focused on the synthesis of chiral amino acids and peptides having dynamic chirality or a silicon stereocenter. We accomplished the synthesis of dynamic planar chiral amino acids and peptides having an orthocyclophane skeleton. Furthermore, we successfully developed a catalytic enantioselective approach to chiral alkenylhydrosilanes, which are potential chiral building blocks for chiral amino acids having a silicon stereocenter.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成・反応，非天然型キラリティー，アミノ酸，ペプチド，面不斉，ケイ素不斉，不斉合成，立体化学挙動

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸は蛋白質の構成単位として、またそれ自体が生体分子として重要であり、その生理活性研究、合成研究については膨大な検討がなされてきた。それらアミノ酸の多くはキラリティーを有しており、その立体化学と生理活性には密接な関係がある。それ故、キラルアミノ酸の不斉合成やその集積化により得られるペプチド類の三次元構造解析、

制御に関してはこれまでに多くの研究がなされてきたが、その研究対象は炭素中心性不斉を有するアミノ酸（天然型キラルアミノ酸）に限られていた。

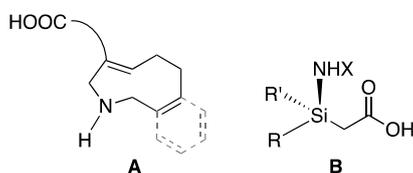
2. 研究の目的

従来にない非天然型キラルアミノ酸の創製とその集積化・複合化による非天然型キラルペプチド類の合成とそれら新規分子の応用を検討する。本研究では、天然型アミノ酸

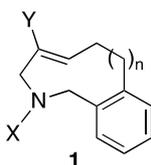
とは大きく異なるキラル因子として、動的な面不斉やケイ素中心性不斉を組み込んだ非天然型キラルアミノ酸を設計し、それらの不斉合成を行う。また、非天然型キラルアミノ酸を集積化もしくは部分構造として組み込んだペプチド類の合成とその機能解明に取り組むことを目指す。

3. 研究の方法

本研究では動的な面不斉を有する非天然型キラルアミノ酸 **A** とケイ素の中心性不斉を有する非天然型キラルアミノ酸 **B** の合成を指向したキラル合成素子の創製とその変換について検討するとともに、得られた非天然型キラルアミノ酸の立体化学挙動ならびに機能について精査する。



動的な面不斉アミノ酸 A: 動的な面不斉を有し、かつ熱的に安定なオルトシクロファン型中員環アミン類 **1** を合成する。その後、**1** の環上にカルボキシル基を導入することで、動的な面不斉を有するアミノ酸を合成する。また、その集積化により、面不斉とともに軸不斉、らせん不斉を併せ持つペプチドを合成し、それらの動的立体化学挙動を解明する。

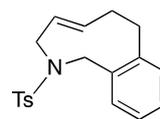


ケイ素不斉アミノ酸 B: ケイ素不斉を有する汎用的キラル合成素子を設計し、その効率的な不斉合成法を開発する。またその官能基変換によるケイ素不斉アミノ酸の創製を検討する。

4. 研究成果

1) 動的な面不斉アミノ酸 A を指向した不斉合成素子の開発

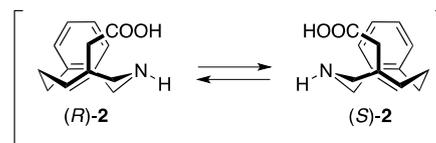
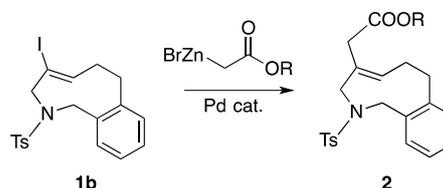
アミノ酸の基本骨格に適した動的立体化学と熱的安定性を兼ね備えた不斉合成素子として、官能基化された 3-アザ[7]オルトシクロファン **1a** を設計し、その合成と立体化学挙動、官能基変換について検討した。その結果、この新規シクロファン **1a** が室温下安定な面不斉を有していることを、また、高温下にも化学的に安定であることを明らかにした。



1a

2) 動的な面不斉アミノ酸 A の合成とその立体化学挙動の解明

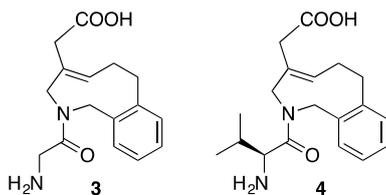
上述の **1a** の C5 位にヨウ素が置換した面不斉中員環アミド **1b** を合成し、これに対して α -ブromo酢酸エステル由来の有機亜鉛反応剤との根岸カップリングを行い、引き続き、脱保護処理することで新規な γ -アミノ酸誘導体・ (**A**) を合成する事に成功した。また、得られた γ -アミノ酸誘導体・が室温においては立体化学的に安定な面不斉を有していることを、一方、高温下ではゆっくりとラセミ化することを明らかにした。



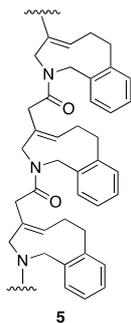
また、**2** のアミノ基、カルボキシル基の保護基が立体化学挙動に及ぼす影響を明らかにした。

3) 動的な面不斉を有するペプチドの合成とその立体化学挙動の解明

面不斉 γ -アミノ酸・と天然アミノ酸を組み合わせた新規ジペプチドの合成に成功した。具体的には、ラセミ体の面不斉アミノ酸誘導体とグリシンの縮合、もしくは光学活性バリンとの縮合で対応するジペプチド **3**, **4** をそれぞれエナンチオマー混合物、もしくはジアステレオマー混合物として合成した。この様にして得られたジペプチドはいずれも、室温において立体化学的に安定であることを、一方、高温下ではゆっくりとラセミ化もしくはエピメリ化することを明らかにした。すなわち、当初期待していたような動的な面不斉を有する面不斉ジペプチドを得ることに成功した。

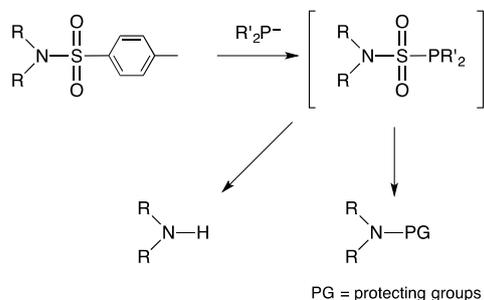


また、複数の面不斉 γ -アミノ酸・を集積化することで、面不斉とともに軸不斉、らせん不斉を併せ持つペプチド **5** を合成することに成功した。



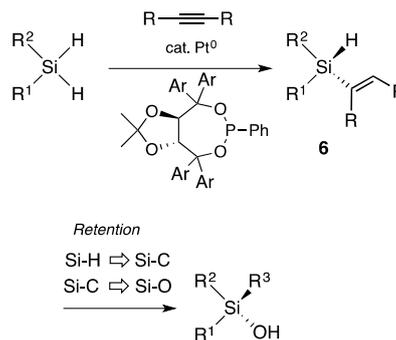
4) 動的面不斉アミノ酸 A の合成と集積化に必要なアミノ基の効率的保護-脱保護法の開発

トシルアミドはアミンの保護誘導体として広く用いられているがその脱保護法は限られていた。実際、本研究においても上述の様に、面不斉アミノ酸誘導体としてトシルアミド **2** やその類縁体を得ているがその脱保護をリチウムアレニド還元などの従来法で行うと低収率、副反応の併発などの問題が多々生じた。そこで新規な脱保護法を開発すべく検討した結果、トシルアミドのトシル基がホスフィドアニオンによって効率的に除去されることを見出した。この脱保護法は一般性が高く、多様な系に応用できる。なお、その反応は窒素上での求核置換反応という類例の少ない機構で進行していると考えられ、基礎有機化学的な新知見を含んでいる。



5) ケイ素不斉アミノ酸 B を指向したキラルケイ素不斉合成素子の開発

アミノ基とカルボキシル基に誘導しうる官能基を有するキラルケイ素不斉合成素子としてアルケニルヒドロシラン **6** を設計し、その不斉合成を「アキラルジヒドロシランの不斉非対称化を伴うアルキンとのヒドロシリル化反応」により行った。種々検討の結果、適切なキラル白金触媒を用いることでアルケニルヒドロシラン **6** を光学活性体として得ることに成功した。また、その官能基変化についても検討し、ヒドリドとアルケニル基をそれぞれ立体特異的に変換することに成功した。



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 3 件)

- 1) Igawa Kazunobu, Yoshihiro Daisuke, Ichikawa Nobumasa, Kokan Naoto, Tomooka Katsuhiko
Catalytic Enantioselective Synthesis of Alkenylhydrosilanes
Angew. Chem. Int. Ed.
51
2012
12745-12748
10.1002/anie.201207361
査読有り
- 2) Yoshida Suguru, Igawa Kazunobu, Tomooka Katsuhiko
Nucleophilic Substitution Reaction at the Nitrogen of Arylsulfonamides with Phosphide Anion
J. Am. Chem. Soc.
134
2012
19358-19361
10.1021/ja309642r
査読有り
- 3) Tomooka Katsuhiko, Iso Chisato, Uehara Kazuhiro, Suzuki Masaki, Nishikawa-Shimono Rie, Igawa Kazunobu
Planar-Chiral [7]Orthocyclophanes

Angew. Chem. Int. Ed.
51
2012
10355-10358
10.1002/anie.201204484
査読有り

[学会発表] (計 13 件)

- 1) 井川和宣, 吉廣大佑, 市川延雅, 友岡克彦
アルケニルヒドロシランの触媒的不斉合成とその変換 (1)
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 2) 井川和宣, 吉廣大佑, 市川延雅, 古閑直人, 友岡克彦
アルケニルヒドロシランの触媒的不斉合成とその変換 (2)
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 3) 井川和宣, 野口恭平, 川端健志, 扇好信, 友岡克彦
面不斉・-アミノ酸とその誘導体の動的立体化学挙動
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 4) 畑山有介, 井川和宣, 友岡克彦
1⁶位に置換基を有する面不斉 3-アザ[7]オルトシクロファン¹の合成とその立体化学
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 5) 井川和宣, 小川浩平, 川端健志, 上原和浩, 友岡克彦
6 位に置換基を有する面不斉 3-アザ[7]オルトシクロファン¹の合成とその動的立体化学挙動
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 6) 井川和宣, 町田康平, 上原和浩, 友岡克彦
面不斉[7]オルトシクロファン¹の合成とその立体化学
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 7) 友岡克彦
動的キラルなアルケンの設計, 合成, 応用
関学化学フォーラム (主催: 関西学院大学理工学研究科)
2013 年 1 月 28 日
神戸 (関西学院大学)
招待講演

- 8) 友岡克彦
非天然型キラル分子の化学
有機合成セミナー (主催: 有機合成化学協会東海支部)
2012 年 11 月 26 日
名古屋 (名古屋大学)
招待講演
- 9) 友岡克彦
動的面不斉を有するヘテロ中員環化合物の化学
第 24 万有札幌シンポジウム
2012 年 7 月 7 日
札幌 (北海道大学)
招待講演
- 10) 井川和宣, 野口恭平, 友岡克彦
面不斉ジペプチドの立体化学挙動
日本化学会第 92 春季年会
2012 年 3 月 27 日
横浜 (慶応義塾大学)
- 11) Tomooka Katsuhiko
Chemistry of Planar Chiral Heterocycles
The 4th Novel Chiral Chemistries Japan 2012
2012 年 3 月 16 日
東京 (東京工業大学)
招待講演
- 12) Igawa Kazunobu, Kokan Naoto, Tomooka Katsuhiko
Asymmetric Synthesis of Sila-carboxylic Acid
The 10th International Symposium on Organic Reactions
2011 年 11 月 24 日
横浜 (慶応義塾大学)
招待講演
- 13) Igawa Kazunobu, Takada Junko, Kokan Naoto, Tomohiro Shimono, Tomooka Katsuhiko
Enantioselective Synthesis of Si-stereogenic Silanol and Its Transformation
The 7th International Symposium on Integrated Synthesis
2011 年 10 月 10 日
神戸 (シーサイドホテル舞子ビラ神戸)

[産業財産権]

- 取得状況 (計 1 件)
名称: シロキサン類、シラノール、及びシラン類、並びにその製造方法
発明者: 友岡克彦, 井川和宣, 高田純子
権利者: 友岡克彦
種類: 特許
番号: 第 4807549
取得年月日: 2011 年 8 月 26 日
国内外の別: 国内

[その他]
ホームページ等
<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/tomooka>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

友岡 克彦 (TOMOOKA KATSUHIKO)
九州大学先導物質化学研究所・教授
研究者番号：70207629

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし