

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：24403

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16315

研究課題名(和文)カルボキシ基の多点活性化を基軸とする革新的触媒変換法の開発

研究課題名(英文)The development of catalytic molecular transformations based on multidentate activation of carboxy groups

研究代表者

道上 健一(Kenichi, Michigami)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20838742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アミドやペプチドの効率的合成は生物化学や医薬品産業からの需要が高く、有機ホウ素化合物は水のみを廃棄物としてアミド縮合を促進するクリーンな触媒として注目を集めている。筆者は二つのボロン酸部位を同一炭素上に有する「gem-ジボロン酸」が、従来の芳香族ボロン酸触媒では困難であったアミノ酸同士、およびペプチド同士の脱水縮合を実現することを見出した。本触媒系は優れた官能基許容性を示すことから、より複雑なポリペプチド合成への応用が期待される。また、触媒の構造修飾や機能性付与に必要なgem-ジボリルアルカンの官能基化に関して、従来法の課題を克服する炭素-ホウ素結合を保持した触媒の分子変換を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香族ボロン酸は水のみを排出しつつアミド縮合を触媒するため、化学量論量の試薬が不要かつクリーンな有機触媒として大きな注目を集めてきた。しかし、芳香族ボロン酸はアミノ酸同士の縮合に対する触媒活性が著しく低い。筆者はgem-ジボロン酸がアミノ酸やペプチドフラグメントを触媒的にカップリングできることを報告した。本触媒は構造修飾の余地を残しているため、さらなる高活性触媒の創出により実用的なペプチド合成触媒となり得る。その実現に必要なgem-ジボロン類の官能基化に向け、既存法では困難な構造変換可能にする新規gem-ジボロン酸誘導体を見出しており、高活性ペプチド縮合触媒の創出に向けて引き続き検討を進める。

研究成果の概要(英文)：Organoboron compounds have attracted significant attention as clean, water-releasing amide condensation catalysts, providing an opportunity of efficient synthesis of bioactive amides and peptides. We found "gem-diboronic acid", bearing two boronic acids onto one carbon atom, efficiently catalyzed dehydrative coupling of α -amino acids and peptide fragments, which are quite difficult with conventional arylboronic acid catalysts. Since gem-diboronic acid catalytic system can tolerate various functional groups within amino acids, the application to the synthesis of complex polypeptides is thus expected. We also developed new gem-diboronic acid derivatives enabling the catalytic functionalization of gem-diborylalkanes without C-B bond cleavage, which is not accessible by the precedent method. The protocol might thereby useful for structural modification of gem-diboronic acid catalysts.

研究分野：有機化学

キーワード：アミド ペプチド ジボリルアルカン 有機触媒 脱水縮合

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルボン酸は有機合成においては安価かつ入手容易な原料として有用であり、その高い酸化度を足掛かりとした脱炭酸型分子変換等も近年盛んに研究されている。一方で、カルボン酸は求電子性が低いため求核剤とのカップリングは容易ではなく、縮合反応を温和な条件下促進する脱水試薬の研究が長きに渡り続けられてきた。近年では、アリールボロン酸を触媒として用いることで理論上の廃棄物が水のみという極めてクリーンなアミド縮合が実現されることが明らかとなり、触媒の構造活性相関研究が詳細に行われ、優れた触媒が開発されてきた。しかし、既存触媒はアミノ酸同士の縮合に対する活性が低く、触媒の増量、高温条件、光学純度の低下といった多くの課題を残しているため、室温など温和な条件下での触媒的ペプチド縮合を実現するには、画期的なブレークスルーが必要であった。

2. 研究の目的

筆者は、ボロン酸触媒を用いたアミド縮合におけるジボロキサン型活性中間体の単離および構造決定に関する最近の報告例をもとに、その類似構造を予め保有しているアルカン-1,1-DBA (以下、*gem*-DBA と呼称) に着目し、既存触媒を凌駕するアミド縮合活性を持つこと、さらに、分解しやすいジボロキサンでは実現困難なカルボン酸およびその類縁体の触媒的分子変換が可能になることを期待した。本研究課題では、①合成法・変換法に乏しい *gem*-DBA およびその類縁体の新規合成法の開発、②温和なアミド・ペプチド縮合を実現する *gem*-DBA 触媒の創製、③アノマー位無保護糖の直接的グリコシル化反応の開発の3つに取り組み、上記の仮説を検証しつつ得られた知見を応用し、糖ペプチドといった複雑な分子を触媒的かつクリーンに合成する方法論の開拓を目指した。

3. 研究の方法

上記②および③について、*gem*-DBA 触媒と種々合成し、モデル基質に対するアミド縮合活性を評価した。その結果、③アノマー位無保護糖の直接的グリコシル化に関しては良好に反応が進行する条件を見出せなかったものの、②温和なアミド・ペプチド縮合を志向した *gem*-DBA の創製については後述するように特筆すべき予備的知見が得られた。そこで、*gem*-DBA 触媒のアミド・ペプチド縮合における構造活性相関を詳細に調査するべく、以下の項目についてそれぞれ検討した。

(1) アミド縮合に適した触媒母骨格の探索とペプチド合成反応の条件検討

本課題申請時点では、最も単純な構造の *gem*-DBA であるメチレン DBA が加熱条件下にてアミド縮合を触媒することが分かっていたが、アミノ酸を用いた縮合には適用困難であったことから、多彩なアミノ酸同士の縮合、さらにはペプチド同士の縮合をも視野に入れ、円滑にアミド化を進行させる *gem*-DBA 触媒の母骨格を探索した。また、様々なアミノ酸残基の共存下にてペプチドを効率よく合成できる反応条件の検討も行った。

(2) アミド・ペプチド縮合の効率向上に向けた触媒構造のチューニング

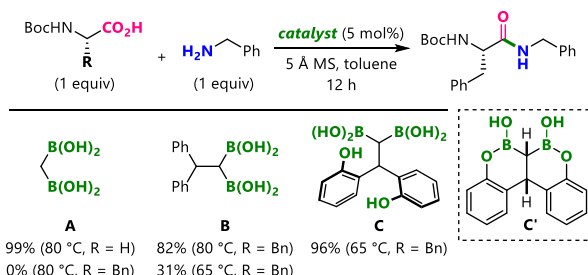
上記の検討により見出した触媒骨格をもとに、より効率的なアミド縮合の実現を目指し、電子状態を変化させる置換基や機能性官能基の導入および触媒活性の評価を検討した。後者に関しては反応を加速する機能性官能基を見出すことが困難であったものの、触媒の電子状態とアミド化における反応性の傾向についての知見が得られた。

一方、①*gem*-ジボリルアルカンの新規合成法の開発に関して、当初計画していたアプローチにて有益な情報は得られなかったのに対して、*gem*-ジボリルアルカンからのホウ素を保持した分子変換について新たなアプローチに基づく特筆すべき予備的知見が得られた。

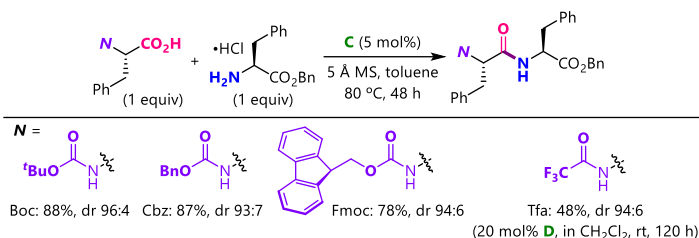
4. 研究成果

(1) アミノ酸同士の縮合に適した *gem*-DBA 触媒の分子設計

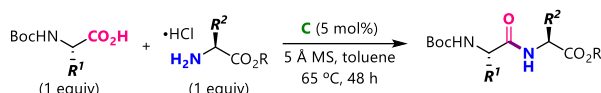
メチレン DBA に構造修飾を施すことで、*N*末端保護アミノ酸と *C*末端保護アミノ酸の縮合から *N*末端保護ジペプチドと *C*末端ジペプチドの縮合までを実現した。メチレン DBA (触媒 **A**) は *N*-Boc グリシンとベンジルアミンの縮合を 80 °C にて定量的に触媒したものの、*N*-Boc フェニルアラニンとベンジルアミンの縮合に全く寄与しなかった。そこで、メチレン炭素上に種々の置換基を導入した触媒を検討したところ、触媒 **B** を用いた際に上記の縮合が収率 82% と良好に進行した。しかし、より低温 (65 °C) では収率が 31% と大幅に低下したため、これをボロン酸とカルボン酸の過剰縮合に起因する立体障害によるものと考え、触媒 **B** を母体とする環状ボロン酸エステル **C'** を形成できる触媒 **C** を設計した。触媒 **C** のアミ



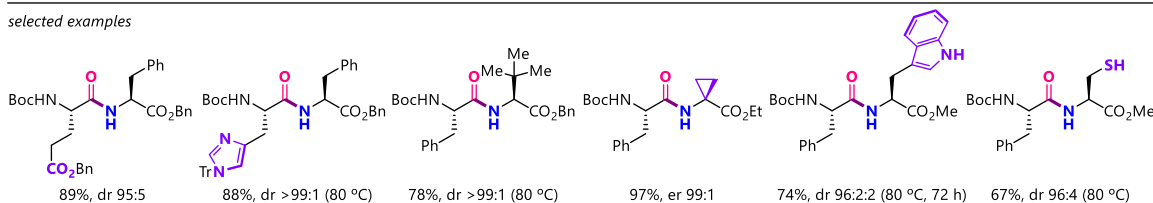
ド化に対する活性は触媒 **B** のそれと比して大幅に改善しており、上記の縮合における収率は 96%であった。本触媒はアミノ酸同士のカップリングにも適しており、*N* 末端保護基として Boc 基のみならず、ペプチド合成に広く用いられる Cbz 基や Fmoc 基を有するアミノ酸からも対応するジペプチドが収率良く得られた。さらに、*N* 末端に電子求引性の高いトリフルオロアセチル (Tfa) 基を導入することで、触媒効率は低いながらも室温での触媒的ペプチド縮合を世界に先駆けて実現した。



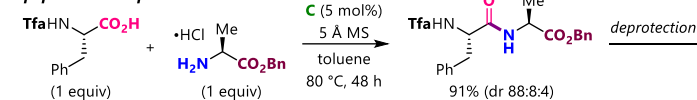
(2) 種々のアミノ酸を用いた触媒的ジペプチド~テトラペプチドの合成



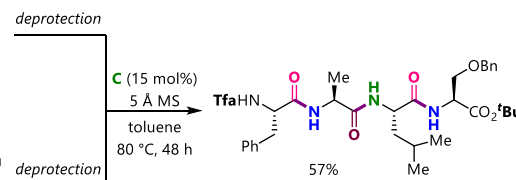
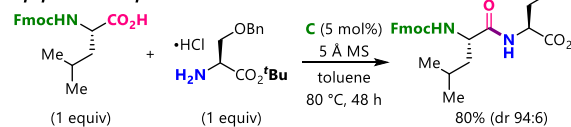
selected examples



Dipeptide-electrophile



Dipeptide-nucleophile



触媒 **C** を用いたジペプチド合成においては酸素、窒素、硫黄を含む多様な側鎖を持つアミノ酸を適用できた。なかでも α 位にかさ高い *tert*-ブチル基を有するアミノ酸や α 位第四級アミノ酸、無保護のインドール部位やメルカプト基を持つアミノ酸からも効率的に縮合が進行した。なお、有機ホウ素触媒を用いるペプチド縮合ではラセミ化による光学純度の低下が課題の一つであり、本触媒系においても多くの場合、若干のラセミ化が起こった。しかし、 α 位の酸性度が高くラセミ化が起こりやすいアスパラギン酸やアスパラギン、システインの各 *N* 末端保護体から光学純度を大きく損なうことなくペプチドが得られた点は、*gem*-DBA の重要な特徴の一つとして特筆に値するであろう。触媒 **C** を用いる脱水縮合はジペプチド合成のみならず、ジペプチド同士のカップリングによるテトラペプチドの合成にも適用可能であった。保護基の制約はあるものの、ペプチドフラグメント同士の縮合にも *gem*-DBA 触媒が有効であることが実証された。

(3) *gem*-DBA 触媒の機能解析と構造修飾

上述の触媒 **C** を母体とし、触媒の電子状態が反応に与える影響を調査すべく、アミド化に関与しない遠隔位に種々の置換基を導入した触媒を合成しアミド化に附した。未発表のため詳細は割愛するが、電子求引基、電子供与基のいずれも、それぞれ異なる反応加速効果を示し、触媒や基質の構造および電子状態に依存して触媒サイクルの律速段階が変化することが示唆された。一方、*gem*-DBA にカルボン酸を加え NMR にて追跡したところ、過剰量のカルボン酸存在下、*gem*-DBA と複数のカルボン酸から成る単一の錯体が形成されていることが示唆された。これらは活性中間体と反応機構に関する重要な知見であり、さらなる活性向上に向けた触媒設計に現在取り組んでいる。

(4) 温和な脱プロトン化と触媒的分子変換を実現する新規 *gem*-ジボリルアルカンの創出

gem-ジボリルアルカンのホウ素隣接位における脱プロトン化に適用できる塩基は LDA と LTMP のみであり、官能基許容性に大きな制約がある。詳細は未発表につき割愛するが、筆者はこの課題を克服し得る新たな *gem*-DBA エステルを開発し、より温和な塩基による脱プロトン化を実現した。また、これを遷移金属触媒による分子変換に応用し、未だ報告例のない「*gem*-ジボリルアルカンのホウ素隣接位における触媒的第四級炭素構築」を達成した。このコンセプトに基づき、適用できる他の触媒的分子変換反応を現在探索している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Michigami, K.; Sakaguchi, T.; Takemoto, Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Catalytic Dehydrative Peptide Synthesis with gem-Diboronic Acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 683-688
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.9b03894	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kenichi Michigami, Tatsuhiko Sakaguchi, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 gem-Diboronic acid-catalyzed condensation reaction to form a peptide bond
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上 健一、坂口 達彦、竹本 佳司
2. 発表標題 gem-ジボロン酸を触媒としたペプチド縮合反応の開発
3. 学会等名 第45回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichi Michigami, Tatsuhiko Sakaguchi, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 gem-Diboronic Acid-Catalyzed Dehydrative Peptide Synthesis
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenichi Michigami, Tatsuhiko Sakaguchi, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Development of gem-Diboronic Acids as Dehydrative Peptide Synthesis Catalysts
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上 健一、坂口 達彦、竹本 佳司
2. 発表標題 gem-ジボロン酸を用いた触媒的ペプチド縮合の開発
3. 学会等名 第86回 日本分析化学会有機微量分析研究懇談会 第110回 計測自動制御学会力学量計測部会 第36回 合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------