

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550116

研究課題名(和文)キメラ型ペプチド触媒を用いる水系溶媒中での不斉合成

研究課題名(英文)Asymmetric synthesis in aqueous solvents using chimeric peptide catalysts

研究代表者

工藤 一秋(Kudo, Kazuaki)

東京大学・生産技術研究所・教授

研究者番号：80251669

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円、(間接経費) 1,290,000円

研究成果の概要(和文)：キメラ型ペプチド触媒において、反応には直接関与しないヘリックス構造部位が、触媒活性部位のターン構造を安定化させていることを2次元NMR測定により明らかにした。コンビナトリアル法による最適ペプチド触媒の探索を行い、これまでにはなかった新たな配列が見出され、立体障害以外のメカニズムで選択性が発現する可能性を明らかにできた。キメラ型ペプチド触媒による反応の拡張として、いずれも一般の有機触媒では困難な、位2置換の、 $\alpha$ -不飽和アルデヒドに対する共役付加、ならびに面不斉フェロセン誘導体であるエナールに対する速度論的光学分割が進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：The seemingly not catalytically active helical part of the chimeric peptide catalyst was found to play a role to stabilize the catalytically active turn motif by means of 2D-NMR measurement. Screening for optimal peptide catalyst was performed on the basis of combinatorial approach, and a peptide with hitherto unknown sequence was found. It was anticipated that the newly found peptide catalyst might realize the enantioselectivity not by simple steric control but by other guiding principle. For other reactions catalyzed by chimeric peptides, 1) a conjugate addition to  $\beta$ -disubstituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and 2) kinetic resolution of racemic planar chiral compounds were successfully developed.

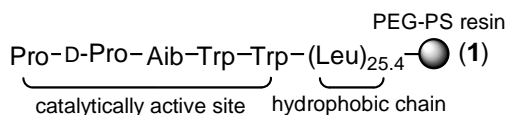
研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機分子触媒 不斉触媒 ペプチド 二次構造

### 1. 研究開始当初の背景

下に示す樹脂固定化ペプチド触媒 **1** (Aib: 2-アミノイソ酪酸, PEG-PS: ポリエチレングリコール-graft-ジビニルベンゼン架橋ポリスチレン) による水系溶媒中あるいは水中での不斉反応を報告してきていた。



樹脂固定化ペプチド触媒は、固相合成後樹脂に結合したままのペプチドを用いるので調製が簡便であり、また触媒反応後ろ過等で回収でき、再利用も可能という特徴がある。ペプチド触媒 **1** は N 末端側 5 残基がβ-ターン構造を、ポリロイシン部がα-ヘリックス構造をとっていて、それら二次構造が触媒性能に大きく関わることが分かっている。

申請者らのターン+ヘリックスよりなるキメラ型ペプチド触媒 **1** は、構造的にタフであって、水系溶媒中でも二次構造を保つという他のペプチド触媒にはない特質をもっており、その特異性を生かすことによって、さらに広範な不斉反応の触媒への拡張可能性をもつと期待された。

### 2. 研究の目的

以上の背景のもとキメラ型ペプチド触媒の適用範囲の拡大を図り、ターン+ヘリックスの基本骨格を用いるペプチド触媒設計の汎用性と限界を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

以下の3つのアプローチで研究を行うこととした。

- (1) キメラ型ペプチド触媒の構造、特にターン部分とヘリックス部分の互いの空間的關係について、2次元 NMR スペクトルなどの詳細な検討によって解明し、それをもとに量子化学計算の手法も加えて、エナンチオ選択性発現の機構を解明する。
- (2) すでに報告してきた触媒反応を対象に、これまで勘頼みであったペプチド触媒分子の最適化について、コンビナトリアル化学的方法によって系統的に評価し、“埋もれている”ペプチド触媒を探索する。
- (3) 上記の知見を利用して、“ターン+ヘリックス構造”ならびに“樹脂固定化”にこだわりつつ、新たなペプチド触媒を開発する。

### 4. 研究成果

キメラ型ペプチド触媒の構造の詳細な解

析について、2次元 NMR の測定によってα-ヘリックスとβ-ターンユニット相互の空間配置の關係を解明することを試みた。しかしながらα-ヘリックス部位の構造を特定することが難しいことが分かった。一方で、α-ヘリックス部位としてオリゴアラニンもつキメラ型ペプチド触媒を用いる不斉触媒反応を新たに見出した。オリゴアラニンはオリゴロイシンと異なり、溶解度の低下があまり問題にならない。このことに着目して、この新規キメラ型ペプチドについて2次元 NMR ならびに IR, CD スペクトルで構造解析を進めた。その結果、オリゴアラニン残基が長くなるほどβ-ターン構造が安定化されることを初めて明らかにできた(図1)。

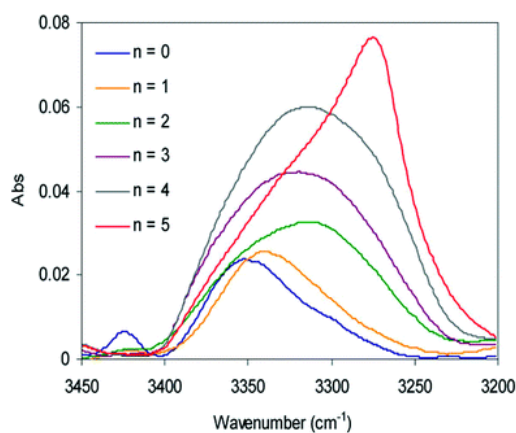
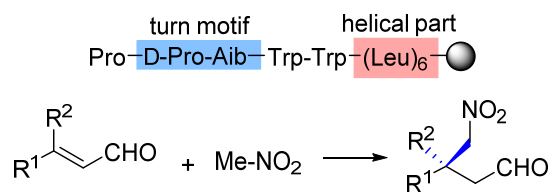


図1. ペプチド Pro-D-Pro-Aib-(Ala)<sub>n</sub>-(PEG-PS 樹脂)の IR スペクトル

コンビナトリアル法による最適ペプチド触媒の探索に関しては、種々検討の結果、求核剤として可視光ラベル化したマロン酸エステルを用い、さらには、共役付加ののちに還元剤を加えると中間体のイミニウムイオンが還元されて、マロン酸エステル付加体がそのまま樹脂上に残るといふ、好ましい現象を見出し、これを用いてライブラリの構築が実際に可能であることを明らかにした。マロン酸エステルの共役付加に好適なペプチド配列の探索を行い、これまでの Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp の他に Pro-D-Pro-Aib-Trp-His ならびに N 末端から 4,5 残基目に Phe-His という配列をもったペプチドが新たに見出された。この触媒では His の側鎖が反応に関与している可能性が示唆された。

キメラ型ペプチド触媒による反応開発に関しては、N-末端プロリルペプチド触媒反応への拡張に関しては、β位2置換のα,β-不飽和アルデヒドに対するニトロメタンの付加が極めて高いエナンチオ選択性で進行することが見出され、その場合にはヘリックス部位としてヘキサロイシンが最適であること

がわかった(下式)



また、これまでに例のなかった面不斉化合物への適用が可能であることが新しく見出された。すなわち、面不斉フェロセン誘導体であるエナールに対する速度論的光学分割が進行することを見出した。

ペプチド触媒には 1) 合成法が確立されており容易に調製可能, 2) アミノ酸の種類やキラリティーに制限がなく触媒のファインチューニングが可能, 3) 二次構造をとれるため一般の低分子触媒と比べて基質の認識能に優れる, といった特長があり, 今後のさらなる発展が期待される。

#### 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 14 件)

- 1) K. Akagawa, R. Suzuki, K. Kudo, Development of a Peptide-Based Primary Aminocatalyst with a Helical Structure, *Asian J. Org. Chem.*, **3**, 514–522 (2014). (査読有)
- 2) K. Akagawa, N. Nishi, J. Sen, K. Kudo, Peptide-catalyzed consecutive 1,6- and 1,4-additions of thiols to  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated aldehydes, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 3581–3585 (2014). (査読有)
- 3) T. Tanaka, K. Akagawa, M. Mitsuda, K. Kudo, Asymmetric  $\alpha$ -amination of aldehydes by recyclable resin-supported peptide catalyst, *Adv. Synth. Catal.*, **2-3**, 294–296 (2013). (査読有)
- 4) K. Akagawa, J. Sen, K. Kudo, Peptide-Catalyzed Regio- and Enantioselective Reduction of  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Aldehydes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 11585–11588 (2013). (査読有)
- 5) K. Akagawa, S. Takigawa, I. S. Nagamine, R. Umezawa, K. Kudo, Peptide-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Cyclopropanation of Aromatic  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes, *Org. Lett.*, **15**, 4964–4967 (2013). (査読有)
- 6) K. Akagawa, R. Suzuki, K. Kudo, Effect of the Helical Tether of a Resin-Supported Peptide Catalyst for Friedel-Crafts-Type Alkylation in Water, *Adv. Synth. Catal.*, **354**, 1280–1286 (2012). (査読有)
- 7) K. Akagawa, M. Sugiyama, K. Kudo,

Asymmetric Michael addition of boronic acids to a  $\gamma$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde catalyzed by resin-supported peptide. *Org. Biomol. Chem.* **10** 4839–4843 (2012). (査読有)

8) K. Akagawa, K. Kudo, Asymmetric induction by helical poly(amino acid) in cyanosilylation of aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 5981–5983 (2012). (査読有)

9) K. Akagawa, R. Umezawa, K. Kudo, Asymmetric one-pot sequential Friedel-Crafts-type alkylation and  $\alpha$ -oxyamination catalyzed by a peptide and an enzyme, *Beilstein J. Org. Chem.*, **8**, 1333–1337 (2012). (査読有)

10) K. Akagawa, K. Kudo, Construction of an All-Carbon Quaternary Stereocenter by the Peptide-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Nitromethane to  $\beta$ -Disubstituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12786–12789 (2012). (査読有)

11) K. Akagawa, K. Kudo, Peptide/Laccase Cocatalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Oxyamination of Aldehydes, *Org. Lett.* **13**, 3498–3501 (2011). (査読有)

12) K. Akagawa, K. Kudo, Asymmetric Epoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes in Aqueous Media Catalyzed by Resin-Supported Peptide-Containing Unnatural Amino Acids, *Adv. Synth. Catal.* **353**, 843–847 (2011). (査読有)

13) K. Akagawa, S. Sakamoto and K. Kudo, Synthesis of Indenes by Intramolecular Morita-Baylis-Hillman Reaction in Aqueous Media Catalyzed by Resin-Supported Proline, *Synlett* 817–820 (2011). (査読有)

14) K. Akagawa, S. Takigawa, E. Mano and K. Kudo, Sequential oxidation/asymmetric aldol reaction of primary alcohols by resin-supported catalysts, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 770–773 (2011). (査読有)

[学会発表](計 29 件)

- 1) 秋山みどり, 赤川賢吾, 工藤一秋, ペプチド触媒を用いた面不斉メタロセニル化合物の不斉合成, 日本化学会第 94 春季年会 (2014/3/27).
- 2) 酒井信孝, 赤川賢吾, 工藤一秋, ライブラリ法による高活性ペプチド触媒の開発, 日本化学会第 94 春季年会 (2014/3/27).
- 3) 秋山みどり, 赤川賢吾, 工藤一秋, ペプチド触媒を用いた面不斉フェロセニル化合物の速度論的光学分割, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ (2013/10/21).
- 4) 酒井信孝, 赤川賢吾, 工藤一秋, 新規アッセイ法によるライブラリからの触媒活性ベ

- プチドの探索とその最適化, 第3回 CSJ 化学フェスタ (2013/10/21).
- 5) 西信宏, 赤川賢吾, 工藤一秋, ペプチド触媒を用いた  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和アルデヒドへのチオールの連続的不斉 Michael 付加反応, 第3回 CSJ 化学フェスタ (2013/10/21).
- 6) 工藤一秋, 樹脂固定化ペプチド有機触媒の開発, 第62回高分子討論会 (2013/9/12).
- 7) 鈴木理恵子, 赤川賢吾, 工藤一秋, 第一級アミノ基を活性部位とするペプチド触媒を用いた不斉 Michael 付加反応, 日本化学会第93春季年会 (2013/3/23).
- 8) 浅野雅春, 前川康成, 朴俊, 高山俊雄, 工藤一秋, 放射線グラフト重合による脂環式ポリベンズイミダゾール電解質膜の開発, 日本化学会第93春季年会 (2013/3/23).
- 9) 古谷昌大, 工藤一秋, 金(I)-メチオニン環状ジペプチド錯体超分子ファイバーの調製および金ナノ粒子列への変換, 日本化学会第93春季年会 (2013/3/23).
- 10) 秋山みどり, 赤川賢吾, 工藤一秋, ペプチド触媒を用いた面不斉フェロセンの速度論的光学分割, 日本化学会第93春季年会 (2013/3/22).
- 11) K. Kudo, Synthesis and Properties of Alicyclic Polyimides Using Unsymmetrical Spiroalicyclic Dianhydride, SAMPE Tech 2012, Charleston, SC (USA) (2012/12/16).
- 12) J. Park, M. Asano, Y. Maekawa, K. Kudo, Graft-type Sulfonated Polybenzimidazoles for Fuel Cell Applications, 第20回日本ポリイミド・芳香族系高分子会議 (2012/12/7).
- 13) K. Akagawa, K. Kudo, Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenter by Asymmetric Michael Addition of Nitromethane to  $\beta, \beta$ -Disubstituted Aldehydes with Peptide Catalyst, IKCOC-12, Kyoto (Japan) (2012/11/15).
- 14) T. Tanaka, K. Akagawa, M. Mitsuda, K. Kudo, Asymmetric  $\alpha$ -Amination of Aldehyde by Recyclable Resin-supported Peptide Catalyst, IKCOC-12, Kyoto (Japan) (2012/11/14).
- 15) 赤川賢吾, 工藤一秋, ペプチド触媒を用いた  $\beta, \beta$ -二置換  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドへのニトロメタンの Michael 付加による不斉四級炭素中心の構築, 第5回有機触媒シンポジウム (2012/10/26).
- 16) 鈴木理恵子, 赤川賢吾, 工藤一秋, 第一級アミノ基を活性部位とするペプチドを用いた不斉触媒反応, 第2回 CSJ 化学フェスタ (2012/10/14).
- 17) J. Park, M. Asano, Y. Maekawa, K. Kudo, Polymer Electrolyte Membranes for Fuel Cells of Graft-type sulfonated Polybenzimidazoles, PRiME 2012, Honolulu (USA) (2012/10/11).
- 18) 酒井信孝, 長嶺イマン翔, 赤川賢吾, 工藤一秋, 新規スクリーニング法による高効率ペプチド有機触媒の探索(1), 日本化学会第92春季年会(2012/3/26).
- 19) 長嶺イマン翔, 酒井信孝, 赤川賢吾, 工藤一秋, 新規スクリーニング法による高効率ペプチド有機触媒の探索(2), 日本化学会第92春季年会(2012/3/26).
- 20) 洗洵, 赤川賢吾, 工藤一秋, 樹脂固定化ペプチド触媒を用いた  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和アルデヒドへの位置選択的 1,6-付加反応, 日本化学会第92春季年会(2012/3/26).
- 21) 田中辰佳, 赤川賢吾, 満田勝, 工藤一秋, 固定化ペプチド触媒を用いたアルデヒドの不斉  $\alpha$ -アミノ化, 日本化学会第92春季年会(2012/3/26).
- 22) 鈴木理恵子, 赤川賢吾, 工藤一秋, ポリアミノ酸を第一級アミン触媒として用いる不斉分子変換, 日本化学会第92春季年会 (2012/3/26).
- 23) 杉山尚秀, 赤川賢吾, 工藤一秋, 固相担持ペプチド触媒を用いたアルケニルボロン酸の  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドへの不斉マイケル付加反応, 日本化学会第92春季年会 (2012/3/25).
- 24) 梅澤遼太, 赤川賢吾, 工藤一秋, ペプチド触媒と酵素を用いた Friedel-Crafts 型アルキル化/オキシアミノ化 one-pot 連続不斉反応, 日本化学会第92春季年会(2012/3/25).
- 25) 工藤一秋, ペプチド触媒固有の選択的反応の開発, 第5回有機触媒シンポジウム (2012/1/21).
- 26) K. Akagawa, K. Kudo, Effect of Helical Tether on the Catalytic Performance of Resin-Supported Peptides for Asymmetric Organic Transformations, 6th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-6), Hong Kong (2011/12/12).
- 27) 朴俊, 高山俊雄, 前川康成, 工藤一秋, 脂環式ポリベンズイミダゾールへのスチレンの放射線グラフト重合による燃料電池用電解質膜の作製, 第19回日本ポリイミド・芳香族系高分子会議 (2011/11/2).
- 28) 杉山尚秀, 赤川賢吾, 工藤一秋, ヒドロキシル基を持つペプチド触媒によるアルケニルボロン酸の  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドへの不斉マイケル付加反応, 日本化学会 第5回関東支部大会 (2011/8/30).
- 29) 鈴木理恵子, 赤川賢吾, 工藤一秋, 水環境下での不斉 Friedel-Crafts 型反応における固相担持ペプチド不斉触媒の構造・機能関係, 日本化学会 第5回関東支部大会 (2011/8/30).

〔図書〕(計1件)

K. Kudo and K. Akagawa, Wiley,

Polymeric Chiral Catalyst Design and  
Chiral Polymer Synthesis, 2011, pp.  
91-123.

〔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.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/publication.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

工藤 一秋 (KUDO, Kazuaki)

東京大学生産技術研究所・教授

研究者番号：80251669

### (2) 研究分担者

赤川 賢吾 (AKAGAWA, Kengo)

東京大学生産技術研究所・助教

研究者番号：60548733

### (3) 連携研究者

なし