

## 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 6月 5日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23750171

研究課題名（和文）酵素と有機触媒を組み合わせた環境調和型反応系の開発

研究課題名（英文）Development of environmentally benign systems by combining an enzyme and organocatalyst

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：含水溶媒中で機能するペプチド触媒を開発し、酵素とともに同一系内で用いることで新規な共触媒反応系を構築した。末端にアミノ基をもつペプチドによる基質の活性化と酵素による空気酸化を組み合わせることで飽和アルデヒドの不斉 $\alpha$ -酸化反応が可能であった。また、ペプチド触媒の高い汎用性を利用して $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒドへの求核剤の付加反応と $\alpha$ 位酸化反応を連続的に行い、高度に官能基化された化合物が効率的に合成可能であることを示した。

研究成果の概要（英文）：A novel catalytic system using a peptide catalyst and an enzyme in one-pot was developed. By combining the activation with the peptide having a terminal amino group and air oxidation with the enzyme, asymmetric  $\alpha$ -oxyamination of saturated aldehydes was realized. This was extended to the sequential reaction, in which  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes were efficiently converted to highly functionalized products in one-pot.

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	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合科学・環境関連化学

キーワード：ペプチド触媒・有機触媒・酸化酵素・不斉合成・連続反応

## 1. 研究開始当初の背景

近年、有機触媒に関する研究が盛んに行われているが、その有用性を拡張するために他の触媒と組み合わせて用いる検討がなされている。多くは別の有機触媒、あるいは金属触媒との組み合わせであり、酵素と共に用いる反応系はほとんど開発されていない。酵素は温和な条件下で高い触媒能を発揮する環境調和型の触媒であるが、適用範囲が限られる

という欠点がある。酵素を有機触媒の共触媒として用いることで新たな反応系が構築でき、効率的な分子変換が可能になるものと考えられる。

## 2. 研究の目的

有機触媒と酵素を同一系内で用いる新規反応系の開発を目的とした。有機触媒による基

質の活性化と酵素反応を組み合わせた共触媒反応系、有機触媒と酵素で複数の反応ステップを連続的に行う one-pot 反応系の構築を目指した。

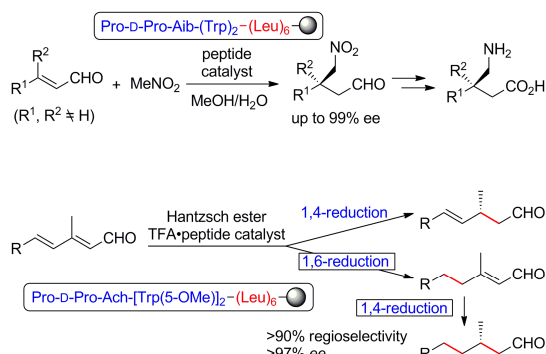
### 3. 研究の方法

(1) 有機触媒と酵素を同一系内で用いるためには、酵素反応に適した溶媒である水中で使用可能な有機触媒の開発が重要となる。そこで両親媒性樹脂固定化ペプチド触媒に着目し、ペプチドの高次構造と触媒効率・選択性の相関を調べた。これに基づいてペプチド配列の最適化を行い、水中で広範に有機触媒反応を行うことが可能なペプチド触媒を開発した。

(2) 末端にアミノ基をもつペプチド触媒による基質の活性化と酸化酵素であるラッカーゼの空気酸化を組み合わせた、飽和アルデヒドの不斉酸化反応を行った。また、ペプチド触媒の高い汎用性を利用し、2種類の有機触媒反応と酵素酸化を組み合わせた one-pot 連続反応の開発を行った。

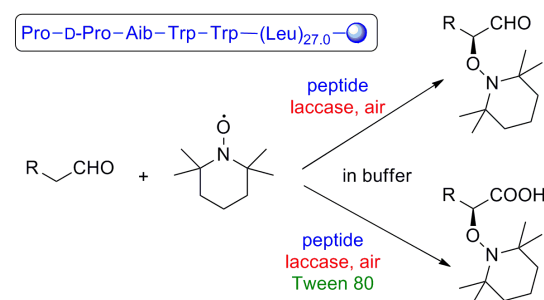
### 4. 研究成果

(1) ペプチド触媒の二次構造と触媒効率・選択性の相関について検討を行い、ヘリックスやターンといった高次構造の形成が高い触媒能を発揮する鍵であることを示した。このような構造のペプチド触媒を用いると既存の低分子触媒では達成できないような反応が行えることを見出し、不斉四級炭素中心の構築反応や位置選択的な不斉還元反応に成功した。

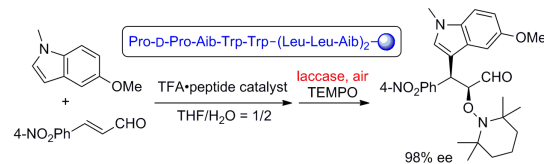


(2) ターン構造とヘリックス部位を結合させた配列のペプチド触媒が水系溶媒中で高効率・高選択的に有機触媒反応を進行させることから、酸化酵素としてはたらくラッカーゼと共に水中で用いる共触媒反応系を検討した。飽和アルデヒドと 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド (TEMPO) を基

質として用い、ペプチドによる活性化とラッカーゼによる空気酸化を組み合わせて不斉  $\alpha$ -酸化反応を行うことに成功した。この反応は酸化剤として金属試薬あるいは過酸化物を用いても進行することが報告されていたが、酵素を用いた非常に効率的な触媒的空気酸化に置き換えることで環境調和型の反応系へと発展させた。さらに界面活性剤存在下で反応を行うだけでアルデヒドの酸化が進行し、カルボン酸として生成物が得られることを見出した。これは既存の報告例にはなかった変換反応であり、ペプチドと酵素を同一系内で用いることによって達成された独自の二段階酸化反応である。



ペプチド触媒が多くの有機触媒反応に対して有効であり、かつ酵素酸化が温和な条件下で進行することから、上述の酸化反応を別の反応と組み合わせて連続的に行うことができるのではないかと考えた。そのような連続反応では中間体の精製が省略でき、高度に官能基化された生成物を効率的に合成することができるという利点がある。 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒドへのペプチド触媒による求核付加反応と、ペプチド/酵素による  $\alpha$  位酸化反応を one-pot で行うことに成功し、高い不斉収率で目的生成物を得ることができた。



### 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 7 件)

(1) Tatsuyoshi Tanaka, Kengo Akagawa, Masaru Mitsuda, Kazuaki Kudo, "Asymmetric  $\alpha$ -Amination of Aldehydes by a Recyclable Resin-Supported Peptide Catalyst", *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, Vol. 355, 2013, pp. 294-296. DOI:10.1016/j.tetlet.2012.07.034

(2) Kengo Akagawa, Ryota Umezawa, Kazuaki Kudo,  
“Asymmetric one-pot sequential Friedel-Crafts-Type alkylation and alpha-oxyamination catalyzed by a peptide and an enzyme”,  
*Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 査読有, Vol. 8, 2012, pp.1333-1337.  
DOI:10.3762/bjoc.8.152

(3) Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo,  
“Construction of an All-Carbon Quaternary Stereocenter by the Peptide-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Nitromethane to beta-Disubstituted alpha,beta-Unsaturated Aldehydes”,  
*Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, Vol. 51, 2012, pp.12786-12789.  
DOI:10.1002/anie.201206916

(4) Kengo Akagawa, Rieko Suzuki, Kazuaki Kudo,  
“Effect of the Helical Tether of a Resin-Supported Peptide Catalyst for Friedel-Crafts-Type Alkylation in Water”,  
*Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, Vol. 354, 2012, pp.1280-1286.  
DOI:10.1002/adsc.201100950

(5) Kengo Akagawa, Masahide Sugiyama, Kazuaki Kudo,  
“Asymmetric Michael addition of boronic acids to a gamma-hydroxy-alpha,beta-unsaturated aldehyde catalyzed by resin-supported peptide”,  
*Organic & Biomolecular Chemistry*, 査読有, Vol. 10, 2012, pp.4839-4843.  
DOI:10.1039/c2ob25431j

(6) Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo,  
“Asymmetric induction by helical poly(amino acid)s in cyanosilylation of aldehydes”,  
*Tetrahedron Letters*, 査読有, Vol. 53, 2012, pp. 5981-5983.  
DOI:10.1016/j.tetlet.2012.07.034

(7) Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo,  
“Peptide/Laccase Cocatalyzed Asymmetric alpha-Oxyamination of Aldehyde”,  
*Organic Letters*, 査読有, Vol. 13, 2011, pp. 3498-3501.  
DOI:10.1021/ol2012956

[学会発表] (計14件)

(1) 赤川賢吾, 洗洵, 工藤一秋  
“Peptide-catalyzed regio- and enantioselective reduction”  
有機分子触媒による未来型分子変換 第1回国際会議, 2013年5月27日, 大津プリンスホテル (滋賀県)

(2) 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年3月22日, 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス (滋賀県)

(3) 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年3月22日, 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス (滋賀県)

(4) 赤川賢吾, 工藤一秋  
“Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenter by Asymmetric Michael Addition of Nitromethane to beta,beta-Disubstituted Aldehydes with Peptide Catalyst”  
I K C O C - 1 2, 2012年11月15日, 京都リーガロイヤルホテル (京都府)

(5) 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年10月27日, 学習院大学 (東京都)

(6) 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, 2012年10月16日, 東京工業大学 大岡山キャンパス (東京都)

(7) 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年3月26日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス・矢上キャンパス (神奈川県)

(8) 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年3月26日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス・矢上キャンパス (神奈川県)

(9) 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年3月26日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス・矢上キャンパス (神奈川県)

(10) 田中辰佳, 赤川賢吾, 満田勝, 工藤一秋

「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年3月26日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス・矢上キャンパス (神奈川県)

(11) 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年3月26日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス・矢上キャンパス (神奈川県)

(12) 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年3月25日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス・矢上キャンパス (神奈川県)

(13) 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年3月25日, 慶應義塾大学 日吉キャンパス・矢上キャンパス (神奈川県)

(14) 赤川賢吾, 工藤一秋

「ペプチド触媒と酵素を用いたアルデヒドの不斉 $\alpha$ -オキシアミノ化反応」

第4回有機触媒シンポジウム, 2011年9月17日, 東京理科大学 神楽坂キャンパス (東京都)

[その他]

ホームページ等

<http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし