

藤森科学技術振興財団 研究実施概要報告書

(西暦) 2025年 5月 7日

公益財団法人藤森科学技術振興財団
理事長 藤森 明彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 京都府立医科大学

職 名 学内講師

氏 名 梅野 智大



【提出書類】

(1) 研究実施概要報告書(本紙)

添付書類(A4 版 3 枚以内): 研究状況を示す写真等の資料

(2) 収支報告書

添付書類: 助成金を充当した経費の領収書

領収書を添付しない場合: 支払一覧表と支払部門担当者確認署名

⑤

(1) テーマ

※スペースが足りない場合は、枠を追加いただいて構いません。

特異な触媒特性を有するペプチドフォルダマー触媒の開発

(2) 本研究の期間

(西暦) 2024 年 4 月 ～ 2025 年 3 月

(3) 本研究の目的

有機合成において「グリーンサステナブルケミストリー」の考えは持続可能な社会の構築に向けて非常に重要である。この実現に向けて、金属を用いない反応の開発、触媒量の低減と触媒の再利用による化学廃棄物の削減は大きな可能性を有している。本研究では、ペプチドフォルダマーを用いた有機分子触媒反応の開発を目的として研究を行った。創薬の分野でも近年注目されているペプチドは、低分子・高分子とは異なる特徴を有しており、有機分子触媒の分野でもこの特異性は注目されつつある (Miller ら、*Chem. Rev.* **2020**, 11479.)。このような背景の下、我々は α -アミノ酸からなるヘリカルペプチドの側鎖環境を利用した有機分子触媒の開発を行った。

安定なヘリカル二次構造を形成するペプチドの側鎖環境は、主鎖構造の固定化により三次元的に制御された環境にある。この側鎖環境を有機反応における触媒部位として利用し、低分子触媒では困難な反応の達成を目指す。三次元的に制御された側鎖環境は反応基質を多点で認識することが可能であり、その距離をチューニングすることで反応箇所や反応の種類の制御が可能であると期待される。このようなペプチド触媒独自の反応の探索を行う。また、これまでの申請者の研究から、ペプチド触媒は反応の種類によっては触媒量を大幅に削減できる可能性についても知見が得られており、触媒量の低減・触媒の再利用性という観点からも性能の向上を目指す。

(4) 本研究の概要

10～20 残基程度のアミノ酸からなるオリゴペプチドは通常、二次構造的に不安定であり、特定のヘリックス構造を形成することは困難である。一方、 α -アミノ酸の α 位水素をアルキル基で置換した α,α -ジ置換アミノ酸(以下、ジ置換アミノ酸)を導入したペプチドは短鎖でも安定なヘリックス構造を形成することが可能になる。本研究ではジ置換アミノ酸含有ヘリカルペプチドに対して、側鎖に触媒構造をもつアミノ酸を適切な位置($i,i+3$ or $i,i+4$ など)に導入したヘリカルペプチド触媒を開発し、(i) 分子内マクロ環化反応と (ii) 位置選択的エポキシ化反応に用いることで、ペプチド触媒独自の反応開発を目指し、研究を実施した。

(i) 分子内マクロ環化反応は環形成時のエネルギー障壁により、多くの場合分子内環化より分子間反応が優先して進行する。一方、側鎖に触媒部位有するヘリカルペプチド触媒を用いた場合は、ペプチド触媒側鎖上の2つの触媒部位が近接していることにより、分子間より分子内での反応が優先して進行することが期待される。

(ii) α -ヘリカルペプチドでは、 $i,i+4$ の位置に存在するアミノ酸が一行に配置され、その距離は 5.4 Å である。さらに $i,i+7$ の位置に存在するアミノ酸は 10.7 Å 離れている。この位置に適切に触媒部位を導入すると位置選択的な触媒反応を実現できると期待される。

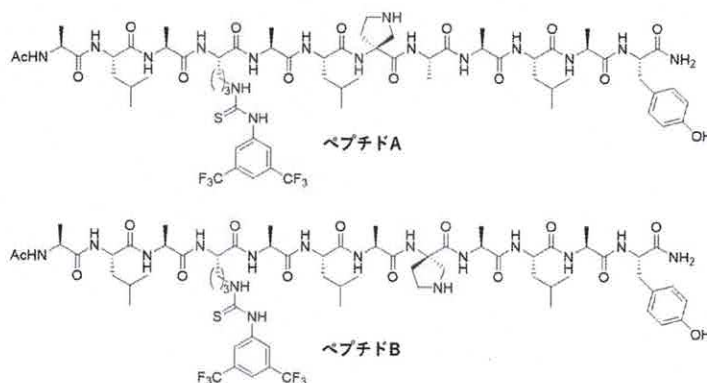
(5) 本研究の内容及び成果

触媒構造を有する非天然アミノ酸の合成:

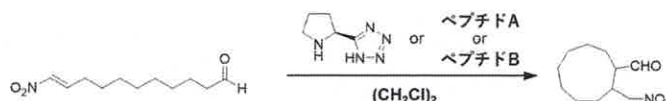
分子内マクロ環化反応としてニトロオレフィンとアルデヒドの分子内 1,4-付加環化反応を実施するため、二級アミン構造を有するアミノ酸とチオウレア構造を有するアミノ酸を合成した。二級アミン構造を有する置換アミノ酸であるクルビチンは以前報告した既知の方法により8工程で合成した。一方で、チオウレア構造を有するアミノ酸は Fmoc 保護されたリジンを原料として 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl Isothiocyanate と反応させることで合成可能であった。このとき溶媒として THF を用いることが重要であり、アセトニトリルを用いた場合には目的物が得られなかった。

(i) 分子内マクロ環化反応:

合成した触媒性アミノ酸を [Ala-Leu-Ala] 配列よりなるデカペプチドに導入した2種のペプチド触媒 A と B の合成を、ペプチド固相合成法により行った。合成の結果、目的のペプチドをいずれも収率 7% で得ることに成功した。なお、ペプチド A と B はそれぞれ、 $i,i+3$ と $i,i+4$ の位置に触媒性アミノ酸を導入した配列である。以前行ったペプチド触媒を用いた分子内アルドール反応型マクロ環化反応において、 $i,i+3$ と $i,i+4$ の位置に触媒性アミノ酸を導入したペプチドで良い結果が得られたことから本研究でもこの配列を採用した。



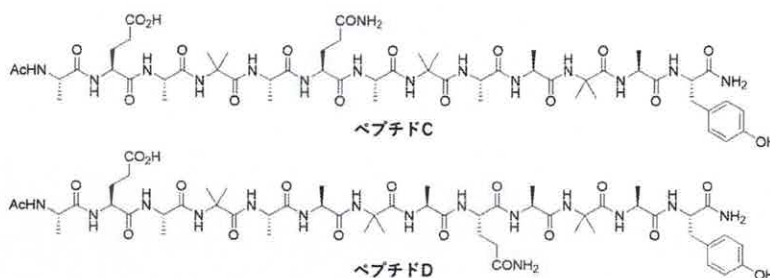
合成したペプチド触媒をニトロオレフィンとアルデヒドとの分子内 1,4-付加環化反応に用いた。基質となる (E)-11-nitroundec-10-enal



en al は市販の試薬より三工程で合成し、本反応において期待通り環化反応が進行した場合、得られる生成物はエネルギー的に不利とされる九員環となる。比較として、六員環を形成する同様の反応に以前用いられているプロリン誘導体を用いた。反応の結果、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ の低温下では反応が進行せず、室温まで上昇させることでプロリン誘導体では反応の進行が確認された。LC-MS による解析の結果、プロリン誘導体を用いた場合では多量体の形成が確認され、分子間での反応が進行していることが明らかとなった。一方ペプチドの場合、室温でも反応の進行が見られなかったため、トリエチルアミンを添加して反応の促進を試みた。その結果反応は進行し、現時点で単離には至っていないものの、粗生成物の LC-MS と NMR 解析により環化体の形成が示唆された。

(ii) 位置選択的エポキシ化反応:

つづいて、ペプチド C と D を用いた位置選択的エポキシ化反応を検討した。ペプチド配列中にはヘリカル構造を安定化させるため、ジメチルグリシン (Aib) を導入し、触媒部位と基質固定化部位としてそれぞれグルタミン酸とグルタミンを導入した。



過酸化水素を酸化剤として本触媒存在下、ファルネソールの酸化反応を検討したが、目的のエポキシ化体の生成は確認できなかった。

⑤

(6) 本研究の考察

ペプチド触媒を用いたマクロ環化反応ではペプチド触媒が低分子触媒と異なり、分子間反応を抑えつつ、分子内マクロ環化を促進させている可能性が示唆された。しかし、用いたアミノ酸の合成工程数の多さやペプチド固相合成法の特徴から十分なペプチド触媒を供給することが難しく、詳細な反応解析をするには至らなかった。ペプチドは固相法により合成した場合、ペプチドの大量供給が難しくなる。一方、液相法で合成した場合には大量供給が可能ではあるが、凝集により合成難易度が格段に高くなる。この問題に対して、配列中にジ置換アミノ酸を含む場合は凝集が抑制されて液相合成が容易になることから、今後、液相法によりペプチド触媒の供給量を改善することによってマクロ環化反応の詳細な反応解析を実施できると考えている。

エポキシ化に関しては、触媒による基質の保持が十分でないと想定されることから、基質の誘導体化と触媒性アミノ酸の変更を行うことで触媒-基質間の相互作用を高める設計を行う。これによって反応の改善が期待できる。

(7) 共同研究者(所属機関名、役職、氏名)

該当なし

(8) 本研究の成果の公表先

【学術論文】

ペプチド触媒による分子内環化反応に関する内容について投稿準備中

[注]この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。