

論文の内容の要旨

論文題目 固相担持ペプチド触媒を用いた水系溶媒中での不斉合成

氏名 赤川 賢吾

【緒言】

有機合成の反応溶媒として水を用いることができれば安全性・反応操作の簡便性という面で利点があり、また、水の高い誘電率や無機試薬をよく溶解させるという固有の特性を利用した独自の反応系の開発が期待できる。水中で機能する触媒の代表的なものとして酵素が挙げられるが、高効率・高選択的な反応を行うための最も重要な酵素の特徴は、水中に疎水的な反応場を形成しているということである。それを模範とし、疎水性・立体構造の制御が自在に行えるペプチドを用いて水環境下に疎水性反応場を形成してやれば様々な反応が効率的に行えるのではないかと考えた。一方、プロリンやイミダゾリジノンなどの有機触媒によって行われている数多くの有機触媒反応は、*N*末端にプロリン残基を持つペプチドを用いても可能であると期待される。しかしこれまでの報告例ではそのようなペプチド触媒の適用範囲は非常に限られている。その理由としては適切な反応環境が構築できていないためであると考えられる。本研究では水系溶媒中において反応中心の周囲の環境制御によっていかに効率的な反応が可能になるのか、あるいはこれまでにできなかったような反応系が可能になるのかを示すことを目的として研究を行った。

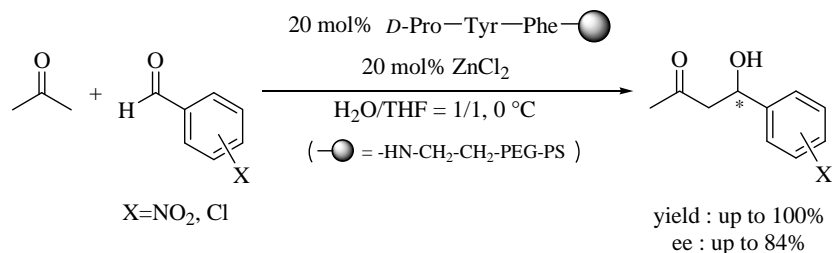
【実験と結果】

1. 不斉アルドール反応

例えば、疎水性の高いペプチド触媒を水系溶媒中で用いれば、疎水性相互作用で基質を触媒活性部位近傍に集めることによる反応促進が期待できるが、そのようなペプチドは溶媒へ不溶化してしまうという問題がある。そこで本研究では凝集・沈殿を防ぐために両親媒性のポリエチレングリコール-ポリスチレン (PEG-PS) 樹脂上にペプチドを固定化して用いることとした。

2000年に報告されたプロリンを触媒とする不斉アルドール反応において、DMSO中で反応を行うと良好な選択性で生成物が得られるものの収率が中程度で、含水溶媒中ではエナンチオ選択性が大幅に低下してしまうことが知られている。PEG-PS樹脂上に固定した3残基のペプチド *D*-Pro-Tyr-Pheを触媒とし、含水溶媒中で反応を行うことで選択性を低下させることなく高収率で生成物を得ることができた (Scheme 1)。また樹脂固定化触媒は優れた再利用性を示し、反応後ろ過によって回収したペプチド触媒は最低5回繰り返して使用することが可能であった。

Scheme 1. Asymmetric aldol reaction in aqueous media



2. 酸性樹脂・塩基性樹脂共存下でのone-pot連続反応

通常、酸触媒と塩基触媒は同一反応系内で用いると塩を形成して不活性化してしまう。これに関し、適切に活性点分離された触媒を用いることで同一系内で酸・塩基を共存させ、連続反応に用いることができることがいくつかの系で示されている。しかし生成物はアキラルまたはラセミ体でしか得られておらず、エナンチオ選択的段階を含むものは報告例がない。Scheme 1 の不斉アルドール反応においてプロリン基は塩基性触媒としてはたらいっているが、樹脂に固定されているため、強酸性樹脂のアンバーライトと共に同一系内での使用が可能になるのではないかと考えた。モデル反応として、酸触媒によるアセタール1の加水分解、続いて生成したアルデヒド2の塩基性プロリン触媒によるアルドール反応によるアセトンの付加をone-potで行った (Table 1)。強酸性樹脂の存在がエナンチオ選択性を低下させることなく二段階反応の生成物が得られ、また、反応後ろ過によって回収されたアンバーライトとペプチド触媒の混合物はそのまま繰り返し再利用することが可能であった。

Table 1. Reusability of catalysts.

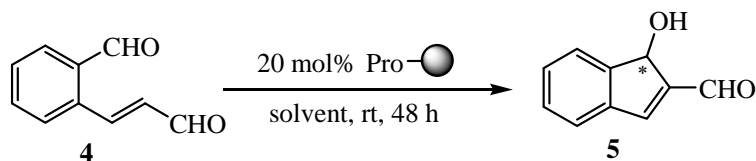
Entry	Reuse of Catalysts	1 : 2 : 3	ee (%) of 3
1	1st use	10 : 1 : 89 ^a	73
2	2nd use	9 : 3 : 88	77
3	3rd use	8 : 3 : 89	77
4	4th use	9 : 4 : 87	77
5	5th use	10 : 6 : 84	79
6	6th use	7 : 7 : 86	76

^a Isolated yield of 3 was 74%.

3. 分子内Baylis-Hillman反応

酸・塩基触媒を用いた連続反応では異なる樹脂間で活性点が空間的に分離されていることを利用したが、単一の樹脂ビーズ内においても固定化された反応点が分散して存在していることに着目した。2-ホルミルシナナムアルデヒド(4)は分子内Baylis-Hillman反応を起こして環化体(5)を与える可能性があるが、通常の均一系触媒を用いると複雑な混合物を与えてしまう。PEG-PS樹脂担持触媒はプロリン基がある程度の空間的な間隔を保って存在しているためこの化合物の反応性を適切に制御することができ、分子内Baylis-Hillman型の反応によって水系溶媒中で効率よく生成物5へと変換できた。また、予備的な結果ではあるがエナンチオ選択的にも反応が進行することが分かった (Scheme 2)。

Scheme 2. Intramolecular Baylis-Hillman reaction



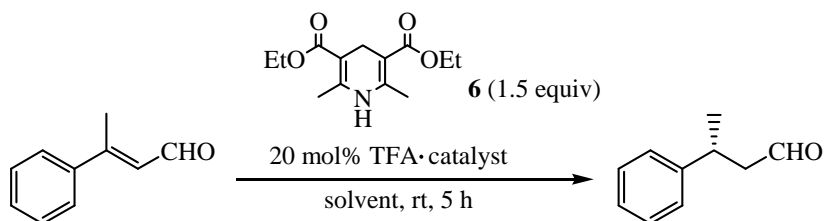
solvent	conversion (%)	ee (%)
1,4-dioxane/H ₂ O = 1/1	96	+22
1,2-dichloroethane/H ₂ O = 2/1	21	+48

4. 有機還元剤を用いた不斉還元反応

これまででは比較的単純な数残基のペプチドあるいはプロリンを樹脂に固定しただけの触媒を用いていたが、そのような触媒では適用範囲が限られてしまう。触媒活性部位であるプロリン残基の周囲の環境をさらに大きく変化させることで、単純なプロリン触媒では達成することができないような反応が可能になると考えられる。

2005年に Hantzsch エステル (6) を還元剤とし、イミダゾリジノン型の触媒を用いた有機溶媒中での不斉還元反応が報告されて以来、これに関連した研究がいくつか行われているが、いまだに水系溶媒中で高効率・高選択的な反応を可能とするような触媒の報告例はない。α,β-不飽和アルデヒドの還元反応を THF/H₂O = 2/1 中で行ったところ、プロリン塩や樹脂に固定しただけのプロリン塩を用いてもほとんど反応が進行しなかったが (Table 2, entries 1, 2), 高い疎水性をもつポリロイシン鎖をプロリンと樹脂の間に導入した触媒 (7) を用いると反応はスムーズに進行した (entry 4)。このことはポリロイシン鎖

Table 2. Transfer hydrogenation in aqueous media



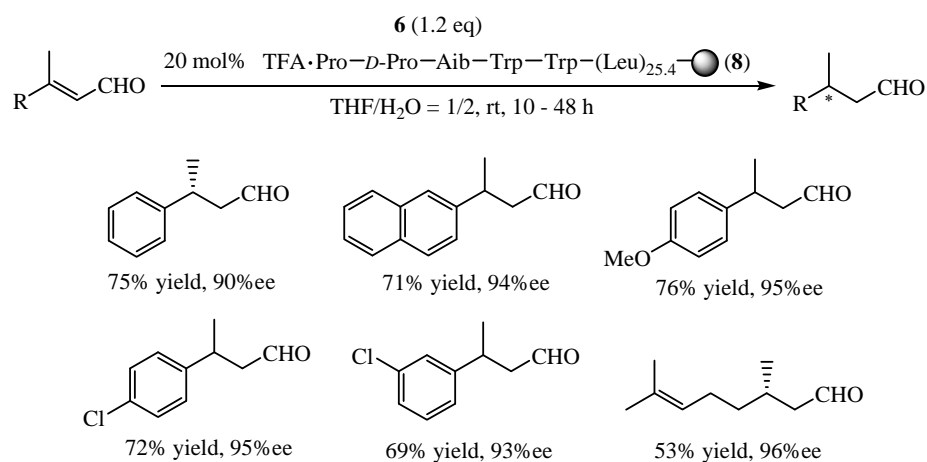
entry	catalyst	solvent	conversion (%)	ee (%) ^a
1	Proline	THF/H ₂ O = 2/1	3	n.d.
2	Pro-●	THF/H ₂ O = 2/1	3	n.d.
3	Pro-(Leu) ₂ -●	THF/H ₂ O = 2/1	3	n.d.
4	Pro-(Leu) _{25.4} -● (7)	THF/H ₂ O = 2/1	21	27
5	7	THF/H ₂ O = 1/2	63	24

^a n.d. = not determined

によって水系溶媒中に形成される疎水的環境が反応促進に重要であることを示している。また興味深いことに、溶媒中の水の割合を増やし、THF/H₂O = 1/2 中で反応を行うとさらに反応速度が向上したが (entry 5), これは基質・還元剤・触媒間の疎水性相互作用が強まったためだと考えられる。

ポリロイシン鎖長と末端ペプチド配列の検討を詳細に行い、Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp の 5 残基ペプチドを 25 程度の重合度を持つポリロイシン鎖の末端に導入した触媒 (8) を用いると水系溶媒中で高選択的な反応が可能であった (Scheme 3)。

Scheme 3. Enantioselective transfer hydrogenation in aqueous media

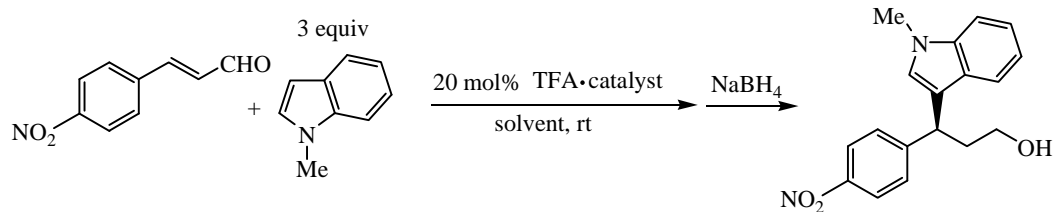


また、ペプチドの構造と触媒能に関する検討も行い、ポリロイシン鎖は反応促進だけでなく活性中心近傍の構造維持にも重要であることが明らかになった。

5. 不斉Friedel-Crafts型アルキル化反応

α,β -不飽和アルデヒドへの不斉Friedel-Crafts型付加反応は、2-プロパノールなどのプロトン性溶媒存在下イミダゾリジノン型の触媒を用いたものが最初に報告されたが、いまだにプロリンやプロリン誘導体を用いた報告例はない。上記の不斉還元反応で有効だったポリロイシンを持つプロリン触媒なら水系溶媒中でこの反応が行えるのではないかと考えて検討を行った (Table 3)。末端にプロリル基を持つポリロイシン結合型触媒を用いた場合、THF中では反応は進行しなかったが (entry 1)、水の添加によって反応が起こり、溶媒中の水の割合の増加とともに反応が加速された (entries 2, 3)。THF/H₂O = 1/2中で、単純なプロリンを用いた場合ほとんど反応が進行せず、イミダゾリジノン型触媒の場合でも中程度の選択性でしか生成物が得られなかったが、ポリロイシン鎖が結合した5残基ペプチド触媒(8)を用いた場合は選択性良く生成物が得られた (entry 4)。

Table 3. Friedel-Crafts type alkylation



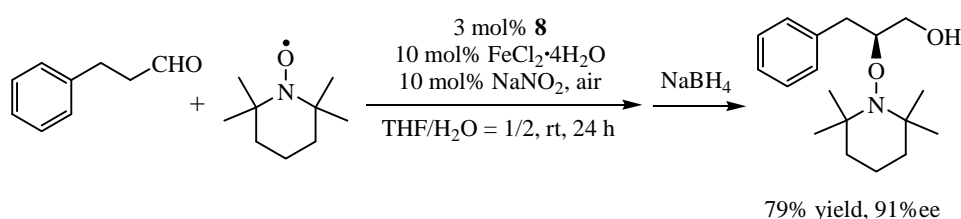
entry	catalyst	solvent	time (h)	conversion (%)	ee (%)
1	Pro-(Leu) _{24.4}	THF	24	0	—
2	Pro-(Leu) _{24.4}	THF/H ₂ O = 2/1	24	11	24
3	Pro-(Leu) _{24.4}	THF/H ₂ O = 1/2	24	59	22
4	Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu) _{25.4} (8)	THF/H ₂ O = 1/2	72	99	88
5	Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp	THF/H ₂ O = 1/2	72	19	30

6. アルデヒドの不斉 α -オキシアミノ化反応とone-pot二段階酸化反応への拡張

さらにポリロイシン結合型*N*-プロリル触媒の疎水場形成による反応促進と立体制御は全く別の機構で進行する反応に対しても有効であると考えた。2007年に金属塩と酸素を酸化剤としたアルデヒドの酸化的 α 位オキシアミノ化反応が報告されており、この反応は第二級アミン触媒とアルデヒドによって形成されたエナミンが金属イオンによって一電子酸化を受け、生じたラジカルカチオンにフリーラジカルのTEMPOがカップリングする機構で進行する。

ポリロイシン鎖を持つ5残基ペプチド触媒(**8**)はこの反応に対して非常に有効であり、触媒量を3 mol%にまで低減しても良い収率と高い選択性で生成物が得られた(Scheme 4)。

Scheme 4. α -Oxyamination of aldehyde



触媒量のTEMPOと金属塩を用いた酸素分子による酸化反応によってアルコールはアルデヒドへと変換できることが知られているが、Scheme 4の反応系が類似の条件であることから、アルコールを出発原料として系内でアルデヒドを生成させて不斉オキシアミノ化を行う二段階の酸化反応に応用できるのではないかと考えた。特に水系溶媒中で無触媒によるオキシアミノ化反応を防ぐことができ、高い選択性でアルコールを原料とした二段階酸化反応生成物を得ることができた(Table 4)。

Table 4. One-pot two-step oxidation of alcohol

entry	R	yield (%)	ee (%)
1		66	93
2		76	90
3		70	87
4		85	91
5		44	92

【総括】

酵素が持つ重要な要素である水中での反応場形成という概念を積極的に取り入れることによって

様々な反応が水系溶媒中で効率的に行えることを示した。本研究で示した両親媒性樹脂へのペプチド触媒の固定化という手法は水環境下での疎水性反応場形成に有効であり、完全水中での反応の実現に向けて重要な指針になるものと考えられる。また、単純なプロリン触媒では効果的に行うことができないような反応をプロリンペプチド触媒によって達成したことは、活性中心周囲の環境制御によって望みの反応を自在に行うための大きな知見になると期待される。