

# ヘリカルペプチドを用いた不斉触媒反応の開発

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 梅野 智大

## 【背景・目的】

生体を構成するタンパク質はアミノ酸のポリマーであり、 $\alpha$ -ヘリックスや $\beta$ -シートなどの二次構造、それらが折り畳まれた三次構造、また複数のサブユニットが会合した四次構造を形成することで生体内での機能発現が可能となっている。しかし、 $\alpha$ -アミノ酸 10 残基程度からなるオリゴペプチドは配座自由度が高く、特定の二次構造をとれないため、機能発現が困難である。ところで、 $\alpha$ -アミノ酸の $\alpha$ 位水素をアルキル基で置換した $\alpha,\alpha$ -ジ置換アミノ酸を導入したオリゴペプチドは、配座自由度が制限され、短いペプチド鎖でも安定な二次構造を形成することが可能となる。また、導入するジ置換アミノ酸の種類や配列によって、ペプチドは $\alpha$ -ヘリックス構造や $3_{10}$ -ヘリックス構造、 $\beta$ -ターン構造など異なる二次構造を形成する。このようにジ置換アミノ酸により構造安定化されたペプチドは、キラル有機分子触媒としての利用が報告されている。このような背景のもと、配座自由度を制限したジ置換アミノ酸含有ヘリカルペプチドをキラル源とした有機分子触媒の創製を目的に研究を行った。

## (1) $\alpha$ -ヘリカルペプチド触媒による不斉マイケル付加反応

カルコンの不斉エポキシ化反応において $\alpha$ -ヘリカルペプチドは $3_{10}$ -ヘリカルペプチドよりも優れた触媒能を示すことが知られている。今回、以前報告された樹脂担持型ヘリカルペプチドを用いたニトロアルカン類の不斉マイケル付加反応を $\alpha$ -ヘリカルペプチドを用いることで改善し、さらに、ペプチド触媒の詳細な二次構造解析と不斉発現機構の推測を目的として研究を行った。

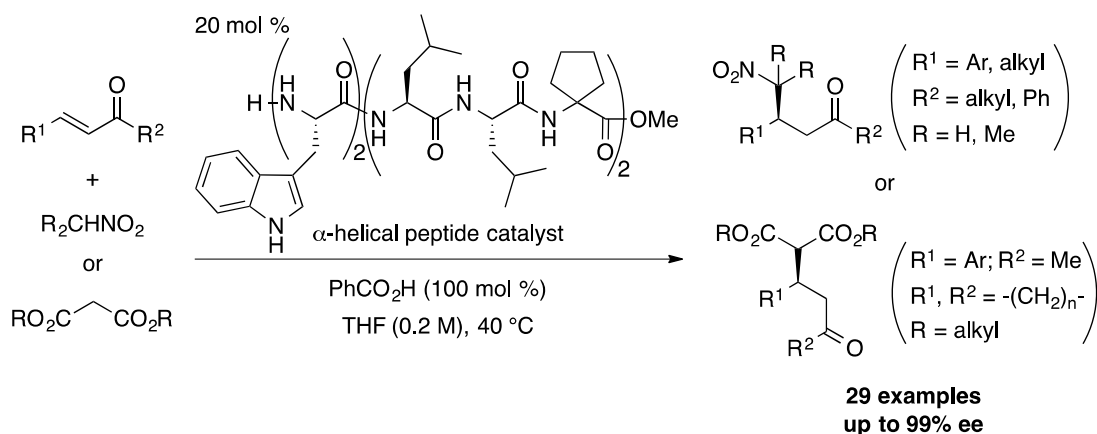
## (2) 環の大きさの異なる環状エノンへの高エナンチオ選択的マイケル付加反応

環の大きさの異なる環状エノンへのジアルキルマロネート類のマイケル付加反応を1つの有機分子触媒で高エナンチオ選択的に達成することは困難な課題とされていた。ペプチド触媒は低分子の有機分子触媒より大きな不斉環境を有する中分子触媒として知られている。この特徴が基質の環の大きさに寛容に作用し、環の大きさの異なる全ての基質での高いエナンチオ選択性を実現できることを期待して研究を行った。

## 【結果】

### (1) $\alpha$ -ヘリカルペプチド触媒による不斉マイケル付加反応

ジ置換アミノ酸含有ヘリカルペプチドを触媒として、ニトロアルカンあるいはジアルキルマロネートの $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに対するマイケル付加反応を行った。Brønsted酸や溶媒、反応濃度等の最適化とペプチド触媒の構造最適化を行うことで、最高 99% ee で目的のマイケル付加生成物が得られた (Figure 1)。

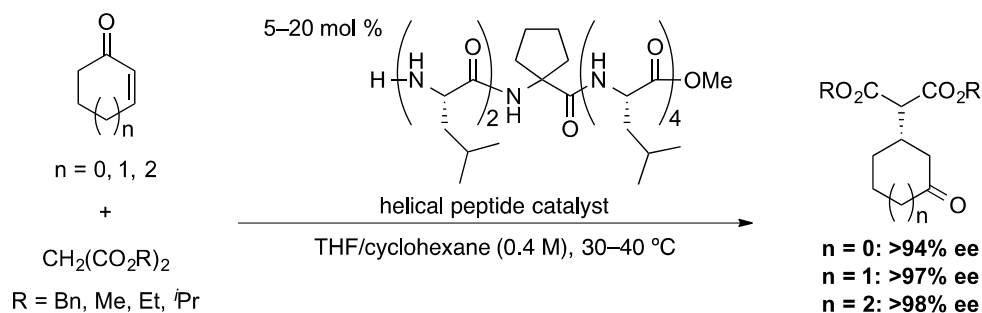


**Figure 1.**  $\alpha$ -Helical peptide catalyzed asymmetric Michael addition reactions.

X線結晶構造解析を行ったところ、最も良い結果を与えたペプチド触媒は右巻きの $\alpha$ -ヘリックス構造を形成していた。これをもとに不斉発現機構を、ペプチド触媒 N 末の 1 級アミンが $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンとイミニウムイオンを形成することで活性化し、他の分子内水素結合していないフリーのアミド水素が各種求核剤を活性化しているものと推測した。

### (2) 環の大きさの異なる環状エノンへの高エナンチオ選択的マイケル付加反応

ジベンジルマロネートのシクロヘキセノンに対するマイケル付加反応を、ジ置換アミノ酸含有ヘリカルペプチドを触媒として検討した。ロイシン配列中 N 末から 3 残基目にジ置換アミノ酸を導入したヘプタペプチドで最も良い結果 (97% ee) が得られた。溶媒、反応温度の最適化を行うことで、環の大きさの異なる環状エノンへのジアルキルマロネート類のマイケル付加反応を 94–99% ee の鏡像体過剰率で達成した (Figure 2)。



**Figure 2.** Helical peptide catalyzed asymmetric Michael addition reactions to cyclic enones.

X線結晶構造解析によりペプチド触媒の二次構造を調べたところ、ペプチド触媒はジ置換アミノ酸を1つしか含まないにも関わらず右巻きのヘリックス構造を形成しており、ジ置換アミノ酸のヘリックス誘起能の高さが確認された。今回得られた結果はこれまで報告されている低分子の有機分子触媒では得られないヘリカルペプチド触媒特有の結果であり、ペプチド触媒の中分子触媒としての可能性が示された。

#### 【まとめ・考察】

$\alpha,\alpha$ -ジ置換アミノ酸含有ヘリカルペプチドを不斉源として用いた有機分子触媒の開発を行った。 $\alpha,\alpha$ -ジ置換アミノ酸により配座自由度を制限したヘリカルペプチドは、ニトロアルカンやジアルキルマロネート類の高エナンチオ選択的不斉マイケル付加反応を触媒した。また、従来の低分子の有機分子触媒では高い選択性が得られない基質に対しても高いエナンチオ選択性を達成でき、ヘリカルペプチド触媒の中分子触媒としての優れた可能性を示した。本研究により、ヘリカルペプチド触媒の新たな知見を得ることができた。

#### [基礎となった学術論文]

Umeno, T., Ueda, A., Doi, M., Kato, T., Oba, M., Tanaka, M., Helical foldamer-catalyzed enantioselective 1,4-addition reaction of dialkyl malonates to cyclic enones. *Tetrahedron Lett.* **60**, 151301 (2019).