



ペプチド固定化シリカ触媒の不斉アルドール反応特性

吉田 暁弘*

Catalytic performances of peptide-immobilized silica catalysts on the asymmetric aldol reaction

Akihiro Yoshida*

1. 緒言

アミノ酸は我々人類を始めとするあらゆる生命体を構成する重要な物質であり、生体を構成する 20 種の内、グリシンを除く 19 種が不斉炭素を有する光学活性な化合物である。光学活性点が単独で存在する場合、その対掌体の化学的性質は同一であるが、光学活性点が複数存在する場合はジアステレオマーと呼ばれる対となり、異なる化学的性質を示す。したがって、無数の光学活性点から構築される生命体は、本質的に光学活性な化合物を識別する能力を有している。実際に、生理活性を示す医薬品、我々の五感に対して作用する香料、調味料等、我々の生活と密接に関連する化合物の多くが光学活性であり、一方の対掌体は望ましい生理活性を示すものの、他方の対掌体は不活性であったり有害であったりする。これらの物質を合成する上では、必要とする一方の対掌体のみを選別し、他方を廃棄する光学分割が従前から広く用いられているが、近年、省エネルギー、省資源化の観点から、目的とする対掌体のみを選択的に合成する手法、すなわち不斉有機合成が極めて重要になりつつある⁽¹⁾。我々自身は生体内で不斉有機合成によって物質生産を行っているが、これは生体内に存在する不斉触媒である酵素によって担われている。酵素は多数のアミノ酸が縮合したペプチドやペプチド上に配位結合した金属イオンから構成されるが、反応活性の発現に必要な部位すなわち活性点は多くの場合わずかに数個のアミノ酸や金属イオンから構成されているに過ぎない。しかし、その他の部位は、触媒活性の発現には直接的に関与しないものの、疎

水性場や基質認識サイトを形成したり、あるいは反応活性点となるアミノ酸や金属イオンの空間的配置や電子状態を反応に適した状態へとチューニングしたりすることで、極めて高い酵素の基質選択性や光学選択性、活性の発現に寄与している。これらの作用により酵素はあらゆる触媒の中でも最も優れたものの一つと言える。

このように酵素は高い機能性を発現させるために極めて複雑な構造を持つものに対し、単に反応の促進という点に関しては、はるかにシンプルなオリゴペプチドや単一のアミノ酸分子でさえも触媒的に機能することが知られている。List らによる単一アミノ酸分子であるプロリン触媒による直接的な不斉アルドール反応の報告を皮切りに⁽²⁾、有機分子触媒とも呼ばれるこの分野は盛んに研究が行われるようになり、プロリンを含む小ペプチド類も直接的な不斉アルドール反応に活性を示すことが報告されている。中でも、Wennemers らによって報告された Pro-Pro-Asp (プロリン-プロリン-アスパラギン酸)トリペプチドは、不斉アルドール反応においてプロリンに比べて飛躍的に高い活性を示すことを報告している⁽³⁾。

筆者らは、均一系ペプチド触媒の欠点である触媒回収の困難さの改善や固定化に伴う立体選択性の制御を期待して、高表面積かつ多様な構造を構築できるシリカ担体にペプチド触媒の固定化を行った。さらにそれらを触媒として、直接的なアルドール反応を行ったところ、一般的にペプチドの固定化に使用されるレジン担体にオリゴペプチドを固定化した場合に比べて、触媒活性の大幅な向上や立体選択性の反転が生じることを見出したので本稿で報告する。

*助教 物質生命化学科

Assistant Professor, Dept. of Material and Life and Chemistry

2. メソポーラスシリカ担体へのペプチドの固定化

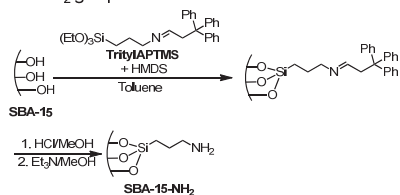
メソポーラスシリカは、触媒や吸着剤として幅広い応用が期待される材料であるが、細孔内にはシラノール基以外の官能基が存在しないため、それ自身で発現可能な機能は限定的である。我々は、メソポーラスシリカの高機能化手法の一つとして、触媒活性なオリゴペプチドを細孔内に固定化する方法を検討した。固定化担体に用いるメソポーラスシリカとしては、ペプチド鎖が余裕を持って内包できることと触媒反応時に基質の拡散を制約しないことを念頭に置き、直径約 7 nm の直線状の細孔を持つ SBA-15 を選定した⁽⁴⁾。また、固定化対象のペプチド触媒としては、Pro-Asp ジペプチドと Pro-Pro-Asp トリペプチドとした。直接的アルドール反応に活性を示すプロリンおよびプロリン含有ペプチドに共通する特徴として、分子中にイミノ基とカルボキシル基を有することが挙げられる。これは、イミノ基と基質のカルボニル化合物が反応してエナミン中間体が生成し、もう一方の基質がカルボキシル基との間に水素結合を形成することで活性化され反応が進行するからである。したがって、プロリンのように一對のイミノ基とカルボキシル基しか持たない化合物では、どちらかを担体への化学的固定化に供すると、触媒活性が失われるものと予想される。一方

で、Pro-Asp 及び Pro-Pro-Asp では、分子中に一つのイミノ基と二つのカルボキシル基を有することから、カルボキシル基のうち一つを固定化に使用しても、依然として一對のイミノ基とカルボキシル基が残存するため、触媒活性を保持したまま固定化できるものと期待された。

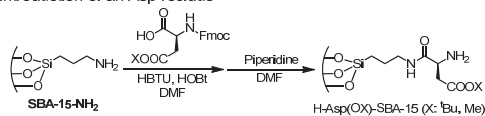
実際の触媒合成の経路としては、予め合成したペプチドをシリカ表面に固定化する方法と、シリカ表面上に一つずつアミノ酸を縮合する方法の二通りが考えられたが、固定化担体上にアミノ酸を逐次的に縮合させペプチドを得るペプチド固相合成法が確立されていることから⁽⁶⁾、本研究でもペプチド固相合成法にならって合成を行うこととした。具体的な合成過程を図 1 に示す。最初のステップでは、各アミノ基の周辺にペプチド鎖の伸長に十分な空間を確保するために、アミノ基周りに高い保護基を導入したシランカップリング剤である TritylAPTMS を使用して SBA-15 表面上にアミノ基を導入し⁽⁶⁾、さらに未反応のシラノール基をトリメチルシリル化して不活性化させる $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ (HMDS)も同時に反応させてアミノ基修飾 SBA-15 を得た(以下、SBA-15-NH₂)。続いて SBA-15 上のアミノ基に Fmoc 保護アミノ酸を縮合させ、その後 Fmoc 基の脱保護と Fmoc 保護アミノ酸の縮合を繰り返すことで、順次ペプチドを伸長させた。この際、各ステップでアミノ酸をアミノ基上に確実に縮合させるために、未反応のアミノ基と反応して特異的な呈色を生じる Kaiser テストを行い、もしもアミノ基の残存が確認されれば再度アミノ酸の縮合を行い、各縮合過程で未反応のアミノ基が残存しない状況とした。本合成の最終過程では、^tBu エステル化あるいは Boc 化で保護しておいたアスパラギン酸側鎖のカルボキシル基やプロリンの N 末端を脱保護するためトリフルoro酢酸で処理を行い、Pro-Asp ジペプチド並びに Pro-Pro-Asp トリペプチドを固定化した SBA-15 を得た(以下、Pro-Asp-SBA-15, Pro-Pro-Asp-SBA-15)。なお、アミノ酸は断りがない限りすべて L 体を使用した。

合成したアミノ基修飾 SBA-15 並びにペプチド修飾 SBA-15 については、N₂ 吸脱着測定及び有機元素分析により表面積や細孔特性、ペプチド固定化量を算出した(表

i) Introduction of NH₂ groups on silica surface



ii) Introduction of an Asp residue



iii) Synthesis of Pro-Asp-SBA-15



iv) Synthesis of Pro-Pro-Asp-SBA-15

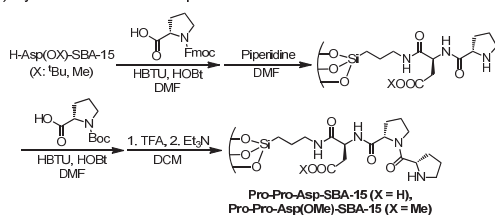


図 1. オリゴペプチド固定化 SBA-15 の合成経路

表 1. ペプチド修飾 SBA-15 の表面積、細孔特性及びペプチド修飾量

試料	BET 表面積 (m ² /g)	細孔体積 (cm ³ /g)	平均細孔径 (nm)	ペプチド・アミノ基固定化量 (mmol/g)
SBA-15-NH ₂	580	0.80	5.5	0.22
Pro-Asp-SBA-15	403	0.74	7.3	0.12
Pro-Pro-Asp-SBA-15	345	0.69	6.5	0.15

1). ペプチド鎖の導入に伴い表面積や細孔体積は減少するが、ペプチド導入後も依然として高い値を保っており、平均細孔径にもほとんど変化が見られないことがわかる。したがって、ペプチド導入後も SBA-15 の持つメソ細孔特性は保持されていることが明らかとなった。なお、SBA-15 上に固定化されたペプチドの分子構造を確認すべく固体 ^{13}C NMR 測定も行ったが、ペプチド固定化量が低いと十分な強度でシグナルを得ることができず、SBA-15 上に固定化されたペプチドが単一の構造を有しているのか、あるいはペプチドと SBA-15 壁面の間に相互作用が存在するのかなど等の情報を得るには至らなかった。

3. ペプチド固定化 SBA-15 触媒の不斉アルドール反応特性

表 2 にペプチド固定化触媒による 4-ニトロベンズアルデヒドとアセトンの直接的アルドール反応の結果を示す。Pro-Asp ジペプチドと Pro-Pro-Asp トリペプチドを SBA-15 上に固定化した触媒は、いずれもペプチドを固定化していないアミノ基修飾 SBA-15 よりも反応初速度が高く、高収率でアルドール体を与えた。アミノ基修飾 SBA-15 は、Jones らにより塩基点であるアミノ基と弱酸点であるシラノール基の協働作用により直接的アルドール反応に有効な触媒となることが報告されているが⁹⁾、Pro-Asp 及び Pro-Pro-Asp オリゴペプチド固定化触媒は単にアミノ基を固定化した場合よりも大幅に高活性であることが明らかとなった。Pro-Asp と Pro-Pro-Asp を固定化した触媒の比較では、液相均一系でより高活性を示すことが知られる Pro-Pro-Asp を固定化した触媒の方が高活性を示した⁹⁾。

次に、固定化担体の効果を比較するために、Pro-Pro-Asp を SBA-15 とアミノメチルポリスチレンレジンに固定化した触媒の活性を比較した。SBA-15 上に固定化した方がレジンに固定化した時よりも 20 倍以上の反応初速度

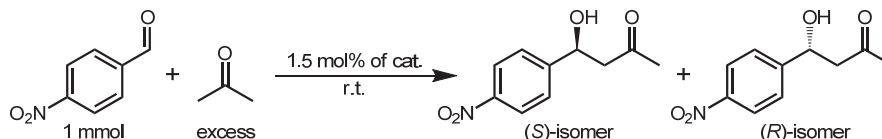
を示し、高活性であることがわかった。これは、レジンの表面積が極めて小さいのに対し、SBA-15 は高表面積とメソ細孔を有することから、SBA-15 に固定化した方が基質の活性点への接近が容易であったことが一因と考えられる。さらに、立体選択性にも著しい変化が見られた。レジンに固定化した場合、65%の *ee* で *S* 体が優先的に生成したのに対し、SBA-15 に固定化した場合、16%という低い *ee* ではあるものの *R* 体が優先的に生成した。液相均一系において H-Pro-Pro-Asp-NH₂ トリペプチドは *S* 体を優先的に生成することが報告されていることから⁹⁾、反応に寄与する活性点が SBA-15 への固定化により変化したことが示唆された。

このように、ペプチドを SBA-15 に固定化した際の触媒特性は、フリーのペプチドやレジンにペプチドを固定化した場合に比べて立体選択性の値が低下するという点では期待外れであったが、優先的に生成する光学異性体が反転するという興味深い結果となった。同時に、高表面積担体である SBA-15 にペプチドを固定化したことによって、ペプチドの固定化担体として一般的なレジン担体を使用したときに比べて大幅に高い活性を実現することができた。なぜこのような立体選択性の反転が起こったのかについては次項で考察する。

4. 官能基の選択的保護による活性点の推測

直接的アルドール反応は酸点と塩基点の協働作用により促進されることが知られているため、触媒上の官能基を選択的に不活性化することで、反応に寄与する酸塩基点の推定を行った。Asp 側鎖のカルボキシル基をメチルエステルとして不活性化した Pro-Pro-Asp(OMe) を SBA-15 に固定化したところ、予想に反し活性は大きく向上した。また、立体選択性にはほとんど変化がみられなかった。この結果より、SBA-15 上に固定化した Pro-Pro-Asp では、カルボキシル基は活性や立体選択性の

表 2. ペプチド修飾 SBA-15 触媒による不斉アルドール反応^{a)}



触媒	反応時間 / h	収率 / %	<i>ee</i> / %	絶対配置 ^{b)}	反応初速度 / $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$
SBA-15-NH ₂	48	28	-	-	0.093
Pro-Asp-SBA-15	48	44	17	R	0.34
Pro-Pro-Asp-SBA-15	48	92	16	R	1.19
Pro-Pro-Asp-resin	48	27	65	S	0.050

^{a)}生成物の収率や *ee* は HPLC 分析の結果から算出、^{b)}優先的に得られる生成物の絶対配置

発現に寄与せず、むしろ活性を低下させることがわかった。Pro-Pro-Asp-SBA-15 において立体選択性が主に Pro によって決定されることは、Pro のみを D 体とした D-Pro-D-Pro-L-Asp-SBA-15 において立体選択性が反転することからも確認された。カルボキシル基の存在による活性低下の原因としては、カルボキシル基とプロリン末端のイミノ基の間で酸塩基平衡が成立しうるため、アルドール反応に活性を示すプロリン末端がプロトン化されていない種の割合が減少するためではないかと推測される。一方、固定化レジン触媒上でカルボキシル基のメチル化を行った触媒 Pro-Pro-Asp(OMe)-resin では、Pro-Pro-Asp-resin に比べて生成物の立体選択性が反転し、Pro-Pro-Asp-SBA-15 と同様の選択性となった。つまり、今回のアルドール反応の条件下では、イミノ基とカルボキシル基による多点的な相互作用が存在すれば S 体が優先的に生成するのに対し、イミノ基単独では R 体を優先的に生成するサイトになることが明らかとなった。SBA-15 固定化担体上で Pro-Pro-Asp のカルボキシル基が立体選択性の発現に寄与しないのは、SBA-15 表面上に存在するシラノール基とカルボキシル基の間で水素結合が形成されるため、カルボキシル基と基質との相互作用がほとんど発現しなくなるためではないかと推測される(図 2)。

続いて、HMDS ((Me₃Si)₂NH)処理により表面シラノール基をトリメチルシリル化して不活性化することで、シラノール基の反応に対する寄与を探った。Pro-Pro-Asp(OMe)-SBA-15 を HMDS 処理したところ、反

応初速度は 1/7 程度になり、著しい活性低下が認められた。これは、シラノール基が反応活性の向上に寄与することを示す。Jones らは、アミノ基修飾 SBA-15 において、直接的アルドール反応に対して有効な酸塩基点の検討を行っており、カルボキシル基とアミノ基の酸塩基対よりも、酸強度がカルボキシル基よりも弱くアミノ基のプロトン化を引き起こさないシラノール基とアミノ基の酸塩基対の方が高活性を示すことを明らかにしている⁹⁾。SBA-15 に固定化したペプチド触媒においても Jones らの

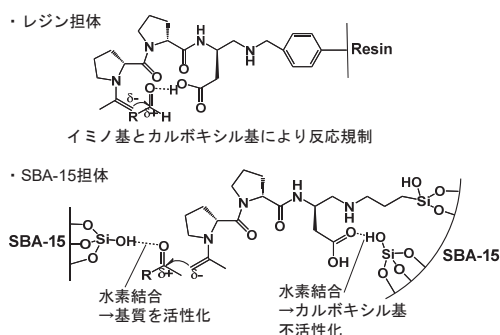


図 2. 想定される SBA-15 の担体効果

報告と同様に、カルボキシル基とプロリン末端ではなく、シラノール基とプロリン末端が酸塩基対となり協働的に作用することで反応活性が向上したものと推測される。

5. シリカ種に対する依存性

前項までは、メソポーラスシリカの一種である SBA-15

表 3. カルボキシル基ならびにシラノール基を不活性化化したペプチド修飾 SBA-15 触媒による直接的アルドール反応^{a)}

触媒	反応時間 / h	収率 / %	ee / %	絶対配置 ^{b)}	反応初速度 / μmol·min ⁻¹
Pro-Pro-Asp-SBA-15	48	92	16	R	1.19
Pro-Pro-Asp(OMe)-SBA-15	6	94	20	R	6.00
Pro-Pro-Asp(OMe)-SBA-15-HMDS	48	72	20	R	0.90
Pro-Pro-Asp(OMe)-resin	48	27	16	R	0.076
D-Pro-D-Pro-L-Asp-SBA-15	48	93	10	S	1.24

^{a)} 反応条件は表 2 中に記載、^{b)} 優先的に得られる生成物の絶対配置

表 4. 様々なシリカ担体を用いて合成した固定化トリペプチド触媒の表面積、ペプチド修飾量と不斉アルドール反応活性^{a)}

触媒	反応時間 / h	収率 / %	ee / %	絶対配置 ^{b)}	BET 表面積 (m ² /g)	細孔体積 (cm ³ /g)	ペプチド修飾量 (mmol/g)
Pro-Pro-Asp-MCM-41	8	68	18	R	833	0.73	0.13
Pro-Pro-Asp-SBA-15	8	35	17	R	580	0.90	0.15
Pro-Pro-Asp-KIT-6	8	26	15	R	642	0.44	0.10
Pro-Pro-Asp-SiO ₂	8	17	17	R	276	—	0.08

^{a)} 反応条件は表 2 中に記載、^{b)} 優先的に得られる生成物の絶対配置

を固定化担体として使用して検討を重ねてきたが、本項では固定化担体として SBA-15 以外のメソポーラスシリカやメソ細孔を持たないシリカを使用することで、固定化担体を使用するシリカ種が直接的アルドール反応における触媒活性や立体選択性にどのような影響を及ぼすのか検討した。具体的には、SBA-15 と同様の直線状細孔を持つが細孔径が 3 nm と SBA-15 に比べて小さい MCM-41 と⁹⁾、細孔径は SBA-15 とほぼ同様の 7 nm 程度であるが細孔が三次元的網目構造となった KIT-6 の二種類のメソポーラス担体と¹⁰⁾、メソ細孔をほとんど持たないマイクロポーラスシリカ(SiO₂)も使用した。

表 4 に各触媒の表面積、ペプチド修飾量、触媒反応の結果を示す。MCM-41 を担体とした場合に最も高活性を示し、8 h で 68 % の生成物が得られたのに対し、メソ孔を持たないシリカを使用した場合は同一の時間で 17% の生成物しか得られなかった。各担体使用時の活性序列は、MCM-41 > SBA-15 > KIT-6 > マイクロポーラス SiO₂ となり、メソポーラス担体の使用が活性向上に有効であることが明らかになった。この活性序列は概ね触媒の表面積の序列と対応しているが、SBA-15 と KIT-6 のところで逆転が見られる。これは、KIT-6 の方が SBA-15 に比べて半分以下の細孔体積しか持たないことと、SBA-15 が直線状の細孔を持つのにに対し、KIT-6 は三次元網目状の細孔であることから、基質の細孔内への拡散性が SBA-15 の方が高かったことに由来するのではないかと推測される。また、これらのシリカ担体を使用した時に見いだされる重要な知見として、いずれのシリカ担体を使用しても優先的に生成するのは R 体であったことが挙げられる。つまり、前項で考察したようなシリカ表面のシラノール基との水素結合によるものと推測されるアスパラギン酸側鎖のカルボキシル基の不活性化に基づく立体選択性の変化は、シリカ担体の種類によらず生じるものであるということが明らかとなった。

6. キラルシリカ担体の使用

前項までに記したように、シリカ担体上にペプチドを固定化すると、ペプチドとシラノール間、ならびに基質とシラノール間の相互作用に基づいてペプチド触媒の立体選択性や活性が変化するものと推測された。そこで、本稿ではキラリティを持ったシリカ上にペプチドを固定化することで、ペプチド触媒の立体選択性の制御を試みた。本学の金教授らの開発したキラルシリカは、酒石酸と直鎖状ポリエチレンイミンから形成される塩を鋳型として、この鋳型の存在下でシリカ源である Si(OMe)₄ の加水分解と縮合を行うことで合成される¹⁰⁾。このシリカの

特徴は、キラリティが単に外形に転写されているのみならず、シリカ表面に吸着したナフトキノンのようなプローブ分子に対してキラリティを惹起し CD スペクトルにおいて明確なコットン効果を発現させる点である。ナフトキノンのシリカ上との相互作用点はシラノール基であるものと推測されることから、このシリカはシラノール基を通して表面上の物質にキラルな影響を及ぼしうるものと言え、固定化したペプチドや反応基質に対して影響が及べば触媒反応時の立体選択性の差異となって観測されるものと期待した。

そこで実際に、L-酒石酸、D-酒石酸を原料に合成したキラルシリカ (以下 L-tart-CS, D-tart-CS) に対し、図 1 と同様の方法で Pro-Pro-Asp トリペプチドを導入した (以下 PPA-tart-CS)。ペプチド固定化触媒合成の中間体である TritylAPTMS を修飾したキラルシリカの固体 CD スペクトルを図 3 に示す。TritylAPTMS 中のトリチル基は紫外領域に吸収を持つため、このトリチル基の配列に光学的な周期性が惹起されれば CD 活性となる。測定の結果、期待通り L, D-tart-CS には明確な正と負のコットン効果が発現した。つまり L, D-tart-CS がトリチル基、さらにはトリチル基に結合しているアミノ基にもシリカ表面からのキラリティが伝達されたことが明らかとなった。同じく合成中間体である Fmoc-Pro-Asp-tart-CS においても Fmoc 基の吸収領域にコットン効果が観測されたことから、ペプチド上にも同様にキラリティが伝達されるものと推測された。

このような CD 測定の結果から、大いなる期待をもって PPA-tart-CS を触媒とした不斉アルドール反応を実施

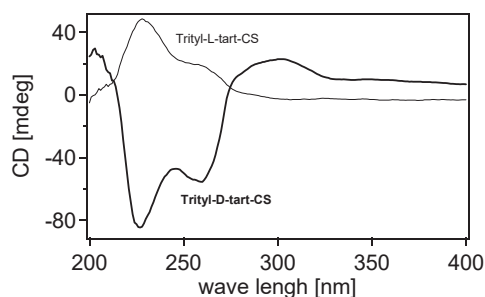


図 3. TritylAPTMS で修飾したキラルシリカの固体 CD スペクトル。

表 5. ペプチド修飾キラルシリカ触媒による直接的アルドール反応^{a)}

試料	反応時間 / h	収率 / %	ee / %	絶対配置 ^{b)}
PPA-L-tart-CS	24	60	12	R
PPA-D-tart-CS	24	49	9	R
PPA-SBA-15	24	69	13	R

^{a)} 反応条件は表 2 中に記載。 ^{b)} 優先的に得られる生成物の絶対配置

した。しかし、表5に示すように、tart-CSを固定化担体に用いた場合の立体選択性はSBA-15を固定化担体とした場合とほとんど違いはなかった。またL体、D体どちらのtart-CSを使用しても立体選択性が変化しないことから、tart-CSのキラリティが本条件下ではほとんど立体選択性に影響を及ぼさない結果となった。この原因を探るべく、反応溶媒であるアセトンの湿潤下でTritylAPTMSを修飾したキラルシリカの固体CDスペクトルを測定したところ、乾燥状態では図3に示すように明確なコットン効果が観測されるのに対し、湿潤下ではほとんどコットン効果が観測されなかった。つまり、溶媒和された条件下では、シリカ由来のキラリティが表面上の修飾分子にうまく伝達されていないということが推測された。今後、溶媒の関与しない反応系、あるいは溶媒和よりも固体表面と強い相互作用が発現する反応系を探索することで、キラルシリカによる不斉触媒能の発現を目指す予定である。

7. 結言

ペプチド触媒の機能性向上を期待して、Pro-Aspジペプチド及びPro-Pro-Aspトリペプチドをシリカ系担体に固定化したところ、ペプチド固定化担体として一般的なレジン担体にPro-Pro-Aspトリペプチドを固定化した場合に比べて、高表面積と細孔を持つメソポーラスシリカを担体とした場合に著しい活性向上が観測された。さらに興味深いことに、レジン担体とシリカ系担体では立体選択性が反転することを見出した。ペプチド上のカルボキシル基をメチル化により不活性化したところ、シリカ系担体では立体選択性に変化がなく、レジン担体においてはシリカ系担体と同様の立体選択性となったことから、シリカ担体上ではシラノール基との水素結合によりペプチド上のカルボキシル基が反応に関与しなくなったことが立体選択性の変化をもたらしたものと推測された。さらなる立体選択性の制御を期待して、キラルシリカ上にPro-Pro-Aspトリペプチドを固定化して反応を行ったところ、期待に反して立体選択性はキラリティを持たないシリカ担体を使用した時と同様であった。乾燥条件下では、CD測定によりアミノ基やペプチド近傍に存在する紫外域に吸収を持つ保護基にキラリティが誘起されることを確認したが、反応溶媒の存在下ではCDスペクトルが消失することから、溶媒和によってキラルシリカとペプチド間の相互作用が弱くなり、キラリティの伝達が溶媒非存在下に比べてほとんど起こらなかったことが立体選択性の制御に至らなかった原因と推測された。

上述した成果は、平成27~28年度の工学研究所共同研究Aの採択課題としての実施により得られたものである。本研究の遂行に当たって、活発なご議論とご指導を賜った本学の内藤周次名誉教授、上田渉教授、引地史郎教授、ならびにキラルシリカの合成に関してもご指導を賜った金仁華教授に御礼を申し上げます。

参考文献

- (1) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, "Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients", *Chem. Rev.* **106** (2006), 2734.
- (2) B. List, P. Pojarliev, C. Castello, "Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions between Ketones and α -Unsubstituted Aldehydes", *Org. Lett.*, **3** (2001), 573.
- (3) P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, "Increased Structural Complexity Leads to Higher Activity: Peptides as Efficient and Versatile Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions", *Org. Lett.*, **7** (2005), 1101.
- (4) Y. Han, J. M. Kim, G. D. Stucky, "Preparation of Noble Metal Nanowires Using Hexagonal Mesoporous Silica SBA-15", *Chem. Mater.*, **12** (2000), 2068.
- (5) S. B. H. Kent, "Total chemical synthesis of proteins", *Chem. Soc. Rev.*, **38** (2009), 338.
- (6) J. C. Hicks, C. W. Jones, "Controlling the Density of Amine Sites on Silica Surfaces Using Benzyl Spacers", *Langmuir* **22** (2006), 2676.
- (7) N. A. Brunelli, K. Venkatasubbaiah, C. W. Jones, "Cooperative Catalysis with Acid-Base Bifunctional Mesoporous Silica: Impact of Grafting and Co-condensation Synthesis Methods on Material Structure and Catalytic Properties", *Chem. Mater.*, **24** (2012), 2433.
- (8) C.T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, "Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism", *Nature*, **359** (1992), 710.
- (9) F. Kleitz, S. Choi, R. Ryoo, "Cubic Ia3d large mesoporous silica: synthesis and replication to platinum nanowires, carbon nanorods and carbon nanotubes", *Chem. Commun.*, (2003), 2136.
- (10) H. Matsukizono, R.-H. Jin, "High-Temperature-Resistant Chiral Silica Generated on Chiral Crystalline Templates at Neutral pH and Ambient Conditions", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **124** (2012), 5964.