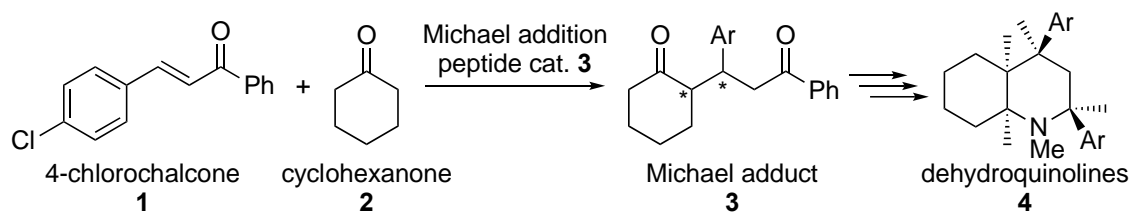




トリペプチド触媒を用いる不斉マイケル付加反応の開発 Development of Asymmetric Michael Addition

小倉 慧、小針 良仁、村田 美樹 (北見工業大学)

安価で容易に入手可能なアミノ酸から合成されるペプチド分子触媒はそのアミノ酸配列の最適化により不斉合成反応に対し、様々な基質にに対し適切な不斉空間を形成することのできる有用な分子触媒群である。我々のグループでは、これまでジおよびトリペプチド類を合成し検討を行ったところ活性化ケトン類における不斉アルドール反応に有効な幾つかのトリペプチド触媒を開発することに成功した。^{1,2)} そこで新たな展開としてアルドール反応と同様に有用な炭素-炭素結合形成反応の一つであるマイケル付加反応への本触媒群の適応を試みた。これまで不斉マイケル付加反応に有用な数多くの触媒が開発されているが、 α, β -不飽和カルボニル化合物と環状ケトンとの反応に有効な触媒の報告例は非常に少なく、また満足できる収率および立体選択性は達成されていない。そこで、これまで開発したジおよびトリペプチド触媒を用いる本不斉マイケル付加反応の開発を行った。マイケル付加のモデル反応として生物活性作用を示すアルカロイド類であるデヒドロキノリン類 **4** の合成中間体を得ることのできる α, β -不飽和カルボニル化合物としてカルコン類(アクセプター) **1** と環状ケトンとしてシクロヘキサノン(ドナー) **2** との付加反応を採用し検討を行った。(Scheme 1)



Scheme 1. Michael addition of 4-chlorochoalcone with cyclohexanone using peptide catalysts.

本反応に用いたペプチド触媒は Cbz-Pro-OH を出発物質とし、各種アミノ酸エステルとの縮合、エステル加水分解、再びアミノ酸エステルとの縮合、加水分解、そして最後に脱保護に伏すことで合成を行った。反応条件は既報に従い、反応溶媒 *i*PrOH 中、ペプチド触媒 20 mol% 存在下 **1** と **2** (10 equiv.) との反応を室温で 6 日間反応を行なった。その結果、H-Pro-OH を用いた反応では付加体は与えるが、立体選択性はなく、ジペプチド(H-Pro-Gly-OH および H-Pro-Ala-OH)を用いた場合、反応は進行せず、検討を行なったトリペプチド触媒の中でも H-Pro-Gly-Gly-OH **3** を用いた反応において 52% と中程度の収率ながら、81% ee と良好な立体選択性で目的とする付加体を得ることに成功した。これら研究の詳細について発表を行う。

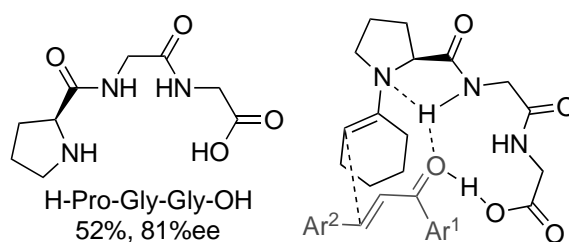


Figure 2. Structure of H-Pro-Gly-Gly-OH

<参考文献>

- 1) K. Kon, Y. Kohari*, M. Murata. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2020**, 78(12), 1174-1183.
- 2) K. Kon, H. Takai, T. Kobayashi, Y. Kohari*, M. Murata. *Synlett* **2021**, Feb, Published online.

発表者紹介

氏名 小倉 慧 (おぐら さとし)
 所属 北見工業大学大学院工学研究科
 マテリアル工学専攻
 学年 修士2年
 研究室 分子変換化学研究室

