



N末をチオウレアで修飾した環状ジ置換アミノ酸含有ヘリカルペプチド 触媒による不斉 1,4-付加反応

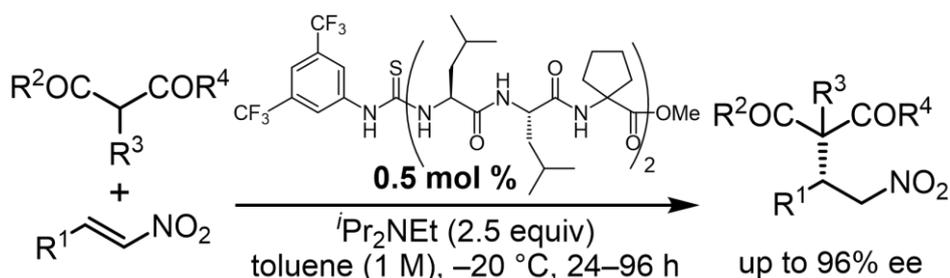
Asymmetric 1,4-Addition Reactions Catalyzed by N-Terminal Thiourea-Modified Helical L-Leu Peptide with Cyclic Amino Acids

佐藤 和樹¹、梅野 智大¹、上田 篤志¹、加藤 巧馬²、土井 光暢²、田中正一¹
(¹長崎大院医歯薬 ²大阪医薬大)

アミノ酸の α 位水素をアルキル基で置換した α,α -ジ置換アミノ酸を含有するペプチドは安定な二次構造を形成する。我々は、 α -ヘリックス構造を形成する環状ジ置換アミノ酸含有ペプチドが α,β -不飽和ケトンとマロン酸ジメチルあるいはニトロメタンの不斉マイケル付加反応において、優れた不斉有機分子触媒として機能することを報告している¹⁾。また、Guichard 教授らはウレアオリゴマーを触媒とした不斉 1,4-付加反応を報告している²⁾。今回、五員環状ジ置換アミノ酸(Ac₅c)と L-Leu からなるペプチドの N 末にチオウレア部位を導入した触媒を合成し、この触媒を用いたマロン酸ジアルキルとニトロオレフィンの不斉マイケル付加反応を検討した。

環状ジ置換アミノ酸 Ac₅c を L-Leu シークエンス中に導入したペプチド H-[(L-Leu)-(L-Leu)-Ac₅c]_n-OMe (n = 1 or 2) の N 末にチオウレアあるいはウレア部位を導入したペプチド触媒を合成した。これらの触媒を用いて、マロン酸ジメチルとニトロオレフィンの不斉 1,4-付加反応の反応条件とペプチド触媒のスクリーニング、基質適用範囲の調査を行った。また、チオウレアペプチド触媒の X 線結晶解析、N-メチル化したペプチドによる不斉反応を検討した。

ニトロオレフィン 1 当量、マロン酸ジアルキル 2 当量、ⁱPr₂NEt 2.5 当量、-20 °C の反応条件にて、N 末にチオウレアを導入したヘキサペプチド触媒はわずか 0.5 mol % で触媒活性を示し、キラルなマイケル付加体が収率 56–95%、鏡像体過剰率 89–96% ee で得られた。X線結晶解析よりチオウレアヘキサペプチド触媒は右巻きの 3₁₀-ヘリックス構造をとっており、不斉発現にはチオウレア部位とペプチドのアミドプロトンが重要であることが明らかとなった³⁾。



<参考文献>

- 1) A. Ueda, T. Umeno, M. Doi, K. Akagawa, K. Kudo, M. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6343.
- 2) D. Bécart, V. Diemer, A. Salaün, M. Oiarbide, Y. R. Nelli, B. Kauffmann, L. Fischer, C. Palomo, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12524.
- 3) K. Sato, T. Umeno, A. Ueda, T. Kato, M. Doi, M. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11216.

発表者紹介

氏名 佐藤 和樹 (さとう かずき)
所属 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻
学年 博士後期課程 2 年
研究室 薬化学研究室

