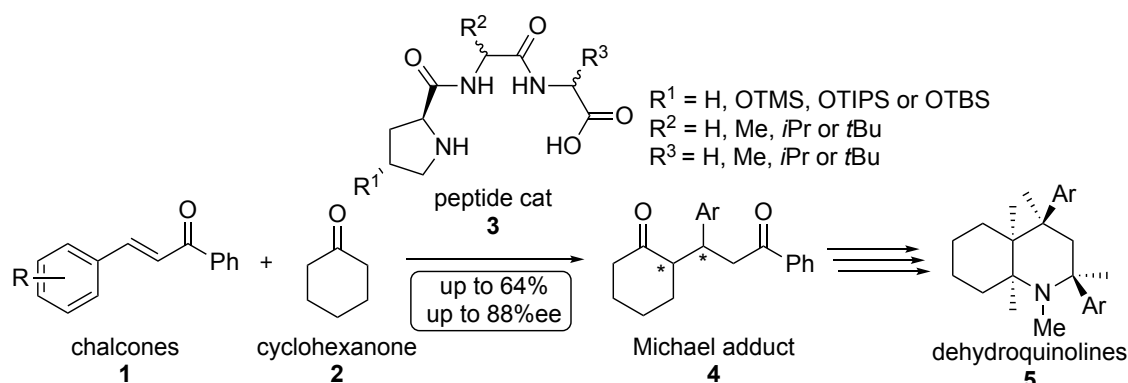




## ペプチド触媒を用いるカルコン類の不斉マイケル付加反応 Asymmetric Michael Addition Reactions of Chalcones

武山 光樹、小針 良仁、村田 美樹 (北見工業大学)

我々はこれまで様々なアミノ酸を基盤としたジおよびトリペプチド類を合成し、それらが活性化ケトン類における不斉アルドール反応に有効な不斉触媒活性を示すことを見出している。<sup>1,2)</sup> そこで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、 $\alpha,\beta$ -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 **3** 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 **5** の合成中間体 **4** を得ることのできる  $\alpha,\beta$ -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. Asymmetric Michael Addition of Chalcones with Cyclohexanone Using Peptide Catalyst.

本反応に用いたトリペプチド触媒は Cbz-L-Pro-OH を出発物質とし、各種天然および非天然型即ち、*D*-および *L*-アミノ酸エステルとの縮合、エステル加水分解を繰り返す、最後に脱保護に伏すことで合成を行なった。また、シリルエーテル基を有する触媒は Cbz-L-Hyp-OH を出発物質とし同様に合成を行い、脱保護前にシリル基の導入を行うことで調整した。反応条件は既報に従い 2-PrOH 中、ペプチド触媒 20 mol% 存在下で **1, 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、触媒構造の基盤となる H-L-Pro-OH およびジペプチド (H-L-Pro-L-Tel-OH) を用いた場合には付加体 **4** は与えるが、立体選択性はいずれも見出されず、検討を行なったトリペプチド触媒の中では H-L-Pro-Tel-L-Ala-OH **3** を用いた反応において 64% と中程度の収率ながら 88% ee と良好な立体選択性で付加体 **4** を得ることに成功した。トリペプチド触媒の低い溶解性を改善することを目的に各種シリル基を導入した触媒についても同様に検討を行った。これら研究の詳細について発表を行う。  
<参考文献>

- 1) K.Kon, H. Takai, T. Kobayashi, Y. Kohari\*, M. Murata. *Synlett* **2021**, 32(08), 829-832.
- 2) K.Kon, Y. Kohari\*, M. Murata. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2020**, 78(12), 1174-1183.

### 発表者紹介

氏名 武山 光樹 (たけやま みつき)  
所属 北見工業大学大学院工学研究科  
応用化学プログラム専攻  
学年 博士前期課程 1 年  
研究室 分子変換化学研究室 (村田研究室)

