

N末をチオウレアで修飾した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 using N-terminal thiourea-modified helical peptide-catalysts

○佐藤 和樹¹、梅野 智大¹、上田 篤志¹、土井 光暢²、加藤 巧馬²、田中 正一¹

○Kazuki Sato¹, Tomohiro Umeno¹, Atsushi Ueda¹, Mitsunobu Doi², Takuma Kato², Masakazu Tanaka¹

1. 長崎大院医歯薬、2. 大阪薬大

1. Grad. Sch. Biomed. Sci., Nagasaki Univ., 2. Osaka Univ. Pharm. Sci.

目的: 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、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1,4-付加反応を検討した。

実験: Ac₅c をL-Leuシーケ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最適化、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線結晶解析とN-メチル化したペプチド、N末にD-Leuを導入したペプチドによる反応を検討した。

結果: N末にチオウレアを導入したヘキサペプチド触媒0.5 mol %を用い、ニトロオレフィン1当量に対してマロン酸ジアルキル2当量、ⁱPr₂EtN 2.5当量、-20 °Cの条件にて反応すると、キララな1,4-付加体が収率56-95%、鏡像体過剰率89-96% eeで得られた。X線結晶解析よりヘキサペプチド触媒は右巻き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。また、N末にD-Leuを導入した場合、鏡像体の1,4-付加体が優先して得られた。

1) Ueda A. *et al.*, *J. Org. Chem.* **81**, 6343 (2016).

2) Guichard G. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 12524 (2017).

