

氏名	今 利真		
授与学位	博士(工学)		
学位記番号	博甲第187号		
学位授与年月日	令和3年3月19日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項		
学位論文題目	活性化ケトン類の直接的不斉アルドール反応に有効なペプチド触媒の創成		
論文審査委員	主査 教授	村 田 美 樹	
	教授	渡 邊 眞 次	
	准教授	浪 越 毅	
	准教授	霜 鳥 慈 岳	
	教授	松 田 剛	

## 学位論文内容の要旨

活性化ケトン類への直接的不斉アルドール反応は、種々の生物活性化合物に見られるだけでなく合成中間体としても有用な、光学活性3級アルコール部位を有するβ-ヒドロキシカルボニル化合物が得られる有用な合成手法である。その為、本反応に有効な不斉触媒が1級及び2級アミン触媒を中心に報告されている。しかし、本反応に有効な1級及び2級アミン触媒の活性及びエナンチオ選択性は活性化ケトン類の構造に依存している。その為、活性化ケトン類の構造に応じて触媒骨格自体を変化させなければならず、汎用性の高い不斉触媒は限られる。汎用性の高い不斉触媒として、C<sub>2</sub>対称なキラルジアミン由来のプロリンアミド型触媒及びジアミン型触媒が報告されているが、これらの触媒は共触媒としてプレンステッド酸を必要とする点や触媒合成の原料に高価なキラルジアミンを用いる点に課題がある。本研究では、本反応のための上記の課題を解決した不斉触媒の開発を目的として、ペプチド触媒の設計・開発を行った。

まず、イサチン類への直接的不斉アルドール反応について検討を行った。種々のトリペプチドを触媒として検討を行った結果、プロリンの隣接位にグリシン及び炭素末端にD-アラニンを含むトリペプチドが最も高い活性及びエナンチオ選択性を示し、プレンステッド酸共触媒非存在下において最大99%の化学収率及び97%*ee*で目的とするアルドール付加体を得ることに成功した。

続いて、トリフルオロメチルケトン類への直接的不斉アルドール反応について検討を行った。種々のトリペプチド触媒を用いた触媒検討の結果、プロリンの隣接位にグリシン及び炭素末端にL-アラニンを含むトリペプチドが最も高い活性及びエナンチオ選択性を示し、最大81%の化学収率及び77%*ee*で目的とするアルドール付加体を得られた。

更に、α-ケトエステル類への不斉アルドール反応について検討を行った。触媒検討の結果、イサチン類及びトリフルオロメチルケトン類を基質とする反応に有効であったトリペプチド触媒は良好な結果を示さなかった。一方、プロリンの隣接位へとL-*tert*-ロイシンを導入したトリペプチドが最も高い触媒活性及びエナンチオ選択性を示し、最大95%の化学収率及び88%*ee*で目的とするアルドール付加体を得られた。

以上、本研究では種々の活性化ケトン類への直接的不斉アルドール反応のための、安価な原料から合成可能で共触媒を必要としないトリペプチド触媒の開発に成功した。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、医薬品等の生理活性化合物に誘導可能な光学活性化合物を得ることのできる不斉アルドール反応に有効な触媒の開発を目的としている。触媒設計のコンセプトは明確で、活性化ケトン類をアクセプターとする反応において、オリゴペプチド類のファインチューニングにより高い光学収率を達成した。また、量子化学計算を駆使し、開発したペプチド類が光学活性化合物を効率的に得るための有用な触媒群であることを明らかにしており、当該研究領域における不斉場の構築に有益な指針を与えると考えられ、有機合成化学的な意義が極めて高い。本論文は4章から成り、第1章では本研究の背景、第2章から第4章では、それぞれ $\alpha$ -ケトアミド、トリフルオロメチルケトン、 $\alpha$ -ケトエステルの不斉アルドール反応の結果の詳細が述べられている。

これらの成果は査読付き国際誌3報に公表され、それらを中心に本論文が纏められており、博士（工学）の学位論文としての水準を満たしているものと認められる。