



## 不斉反応に用いる新規ペプチド有機分子触媒の開発

メタデータ	<p>言語: en</p> <p>出版者:</p> <p>公開日: 2022-06-30</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En):</p> <p>作成者: シヤガラジャン, ラジクマー</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	<p><a href="https://doi.org/10.15118/00010860">https://doi.org/10.15118/00010860</a></p>

氏 名 Thiyagarajan Rajikumar (シヤガ<sup>ラ</sup>ジヤ<sup>ン</sup> ラジ<sup>ク</sup>マ<sup>ー</sup>)

学位論文題目 Development of New Peptide Organocatalyst for  
Asymmetric Reactions  
(不斉反応に用いる新規ペプチド有機分子触媒の開発)

論文審査委員 主査 教授 中野 博人  
教授 庭山 聡美  
准教授 上井 幸司

## 論文内容の要旨

医薬品を含む多くの生物活性化合物は光学活性物質であり、その鏡像異性体は異なる生体内活性を示すことが多く、有効な一方の鏡像異性体を高立体選択的に合成するための不斉合成反応、特に不斉触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発は医薬品や様々な光学活性機能性分子を創製するために重要である。その不斉触媒の中で、金属を用いない有機分子触媒は空气中で安定であり取り扱いやすく安価であるという利点などを有するため、次世代の環境調和型触媒として現在活発な研究開発が行なわれている。

著者は、新規多点認識型有機分子触媒として、これまでその機能性の検討がなされていなかった $\gamma$ -ターン型トリペプチドに着目し、その不斉触媒としての機能説明を不斉アルドール反応に適用することにより試みた。適用する不斉アルドール反応は炭素-炭素結合形成反応として有用であり、各種医薬品や複雑な生物活性化合物を合成するための鍵反応として汎用されている。

新規有機分子触媒としての $\gamma$ -ターン型トリペプチド有機分子触媒は、容易に入手可能な各種アミノ酸から数工程を経て合成され、得られたトリペプチド有機分子触媒の不斉触媒活性をケトン類とアルデヒド類との不斉アルドール反応に適用し検討した。その結果として、創製した $\gamma$ -ターン型トリペプチド有機分子触媒が本反応において不斉触媒活性を示し、優れた化学収率と良好な光学収率で光学活性アルドール生成物を与えることを見出した。得られた生成物は、創薬のための様々な生物活性化合物の合成中間体として有用であり、この合成中間体から新薬候補化合物を創製できることが期待される。

本研究において著者は、「分子構造が $\gamma$ -ターン型分子内水素結合で固定化され、さらにその分子構造内に基質との共有結合部位と水素結合部位、さらには反応のエナントオ選択性の制御に有効な立体制御部位を併せもつ新規多点認識機能を発現する $\gamma$ -ターン型トリペプチド有機分子触媒」を開発することに成功し、それらが

創薬に有効な不斉アルドール反応において良好な不斉触媒活性を示すことを明らかにした。開発した本ペプチド型有機分子触媒は、他の有用な不斉触媒反応においても触媒機能を示すことが期待され、さらに、本反応によって得られる化合物は様々な医薬品をはじめとする生物活性化合物の合成中間体として有用であることから、本研究の成果は、新薬創製を指向した合成開発研究に大きく貢献できると期待される。

## ABSTRACT

Many biologically active compounds, including pharmaceuticals, are optically active and often only one of the enantiomer shows a high biological activity. Therefore, it is important to develop the synthetic methodology for providing only necessary enantiomer. As the methodology, catalytic asymmetric synthesis, in which the use of a low amount of a chiral catalyst theoretically enables infinite production of optically active compounds, is the most efficient in the synthetic organic chemistry field. Moreover, this methodology is also important in terms of energy saving and environmental friendliness. The chiral catalysts used in catalytic asymmetric syntheses can be divided into two categories of organometallic catalyst and metal-free organocatalyst. Particularly, organocatalyst is stable in air, nontoxic, easy to handle, and inexpensive, so they are being focused on as next-generation, environmentally friendly catalysts.

Author focused on a peptide as an organocatalyst. In organocatalyst, peptide catalyst has been recognized as a powerful and useful tool in synthetic organic chemistry field, because peptides are highly modular, structurally diverse and easily accessible from nature's chiral pool. In the development of peptide organocatalyst, inspired by the efficient and stereospecific metal-free enzymatic processes, synthetic chemists have devoted much effort in recent years towards the development of a broad range of short peptide-based asymmetric catalysts, which mimic various qualities of enzymes. The structural diversity available with short peptide sequences and the fact that peptides offer a more strictly defined asymmetric environment to the reactants, compared to single amino acids, makes this class of molecules particularly promising towards the development of a wide range of organocatalysts with fine-tunable structural and electronic properties.

Author designed a new small g-turn type *N*-primary amino terminal tripeptide containing the pyrrolidine ring as a backbone. This peptide has *N*-terminal side at nitrogen atom in pyrrolidine backbone and *C*-terminal exists at 2-position on the pyrrolidine ring. As a reaction for providing the utility of the peptide organocatalyst, asymmetric aldol reaction of ketones with aldehydes was selected. The aldol products from this reaction work as an important synthetic precursor of the synthesis of many biologically active compounds including pharmaceuticals.

Author tried the reaction of ketones with aldehydes using newly prepared g-turn type tripeptide

organocatalyst at first time. As a result, this tripeptide organocatalyst showed good catalytic activity in this reaction and the desired chiral aldol products were obtained in good chemical yields, diastereoselectivities and enantioselectivities.

In this study, author revealed that the new explored tripeptide organocatalysts were showed satisfactory catalytic activities in the aldol reaction. It is expected that these results should be able to greatly contribute the development of new drug and its related compounds.

## 論文審査結果の要旨

医薬品を含む多くの生物活性化合物は光学活性物質であり、その鏡像異性体は異なる生体内活性を示すことが多いため、有効な一方の鏡像異性体を高立体選択的に合成するための不斉合成反応、特に不斉触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発は創薬分野における新薬の開発のみならず、様々な光学活性機能性分子を創製するために重要である。その不斉触媒の中で、金属を含有しない有機分子触媒は空气中で安定であり取り扱いやすく安価であるなどの利点を有するため、次世代の環境調和型触媒としてその開発は重要である。

本論文は、有機分子触媒としてその機能性の検討がなされていなかった $\gamma$ -ターン型トリペプチドに着目し、その合成と不斉触媒としての機能解明を不斉アルドール反応に適用することにより試みたものである。適用する不斉アルドール反応は、各種医薬品や複雑な生物活性化合物を合成するための鍵反応として汎用されている。そのため、本反応に有効な新規不斉有機分子触媒の開発は意義がある。

$\gamma$ -ターン型トリペプチド有機分子触媒 **A** は、容易に入手可能な各種アミノ酸から数工程を経て合成され、その不斉触媒活性を不斉アルドール反応に適用し検討した（第 1 章：有機分子触媒 **A** の合成とそのケトン類とアルデヒド類との不斉アルドール反応、第二章：有機分子触媒 **A** を用いるイサチン類とケトン類との不斉アルドール反応）。

【第 1 章】 有機分子触媒 **A** の合成を試み、合成した触媒 **A** を用いるケトン類とアルデヒド類との不斉アルドール反応を検討した。その結果、触媒 **A** が本反応において不斉触媒活性を示し、優れた化学収率と良好な光学収率で光学活性アルドール生成物を与えることを見出した。得られた反応生成物は、創薬のための様々な生物活性化合物の合成中間体として有用であり、この合成中間体から新薬候補化合物を創製できることが期待される。

【第 2 章】 有機分子触媒 **A** の不斉反応に対する適応性の拡張を目的として、触媒 **A** を用いるイサチン類とケトン類との不斉アルドール反応を検討した。その結果、触媒 **A** が本反応において不斉触媒活性を示すことを見出した。本反応から得られる光学活性イサチン誘導体は、抗がん活性などを示す様々な化合物の有用な合成中間体である。

本研究において、分子中に「基質との共有結合部位、水素結合部位、アミン塩基部位、および立体制御部位を併せ持つ新規多点認識型トリペプチド不斉有機分子触媒 **A**」を開発す

ることに成功し、その触媒が創薬に有効な不斉アルドール反応において良好な不斉触媒活性を示すことを明らかにした。本研究の成果は、新薬の合成研究に大きく貢献できと期待される。

以上の知見から本論文は、創薬に有効な触媒的不斉反応に有用な新しい有機分子触媒の開発に成功したものであり、その成果は有機合成化学分野のみならず新薬開発を目指す製薬企業への貢献も大きく期待される。よって本論文は、博士（工学）の学位に値すると判断される。