

## 審査の結果の要旨

氏名 赤川 賢吾

本論文は、水系溶媒中で機能する固相担持ペプチド型不斉触媒の開発について述べたものであり、4章より構成されている。

第1章は序論であり、まず水系溶媒中で機能する不斉触媒の開発意義について述べている。次に酵素の水中での高い触媒能を活性中心近傍の疎水場の存在によるものと位置づけ、そのような構造の模倣が有効であるとの立場から、有機分子触媒としての機能のあるプロリンをN末端にもち、かつ疎水性アミノ酸残基を有するペプチドを触媒の構造として提案している。

第2章第1節では、水系溶媒中での直接的な不斉アルドール反応に有効なペプチド触媒の開発について述べている。まず、疎水性アミノ酸の割合が多いペプチドが反応系中で凝集・不溶化してしまうという問題の解決方法として、ペプチド固相合成用の担体であるポリエチレングリコール-ポリスチレン (PEG-PS) 樹脂上にペプチドを固定化させたまま触媒反応を行うとよいことを見出している。次に反応の最適化を行い、**D-Pro-Tyr-Phe-PEG-PS** を触媒としてテトラヒドロフラン/水=1/1 中室温で反応を行うと良好な収率、選択性でアルドール生成物を与えることを明らかにした。さらに、固定化触媒の一般的な利点である、反応混合物からの分離の簡便性と再利用性なども合わせて示している。

第2章第2節では、このペプチド触媒をエナンチオ選択的なステップを含む **one pot** 酸触媒-塩基触媒連続反応へと適用している。別々の樹脂に固定化された塩基性触媒と酸性触媒を同一反応系内で用いることで、触媒種が互いに失活することなく効率的に脱アセタール化-不斉アルドールの二段階反応を進めることを見出した。この反応でも、樹脂固定化触媒が混合物のまま繰り返し利用可能であることを明らかにしている。

第3章では、プロリン触媒の固定化が副反応の回避に有効であることを述べている。水系溶媒中で2-ホルミルシナナムアルデヒドに対して触媒量のプロリンあるいはピロリジンを作作用させると複雑な混合物を与えるのに対し、同じ基質に樹脂固定化プロリンを作作用させた場合には、副反応が抑制されて高収率で分子内 **Baylis-Hillman** 反応生成物である2-ホルミル-1*H*-インデン-1-オールが得られることを見出している。

第4章では、樹脂固定化N末端プロリルペプチド触媒を、これまで水系溶媒中では成功例がなかったいくつかの不斉反応へと展開している。

第1節では、水系溶媒中でのイミニウムイオン中間体を經由する $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドへの不斉ヒドリド共役付加に対して Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu)<sub>n</sub>-PEG-PS ( $\bar{n} = 25.4$ )が高エナンチオ選択的な触媒として機能することを見出している。触媒種ならびに関連化合物の赤外吸収スペクトル測定の結果から、ポリロイシン鎖が $\alpha$ -ヘリックス構造、N末端側の5残基ペプチドがターン構造をそれぞれとっていることを明らかにしている。部分的にアミノ酸の立体配置を逆転させたペプチド触媒を用いた対照実験の結果から、ポリロイシン鎖の役割が疎水的環境形成による反応促進と活性中心近傍のペプチド二次構造の安定化の二点であることを明らかにしている。

第2節では上記のペプチド触媒を水系溶媒中でのインドールやピロール誘導体の $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドへの共役付加による不斉炭素-炭素結合生成反応へと応用している。

第3節では、同ペプチド触媒をエナミンの1電子酸化体を經由するアルデヒドの不斉 $\alpha$ 位オキシアミノ化反応へと適用した結果について述べている。ペプチド触媒、鉄(II)または銅(I)塩存在下、空気または酸素雰囲気下で反応を行うと、水系溶媒中で高効率・高選択的に反応が進行することを見出している。さらに、アルコールを出発物質として、アルデヒドへの酸化とその不斉 $\alpha$ 位オキシアミノ化の二段階の反応を one pot で進行させることにも成功している。

最後に、総括として本論文における研究成果の意義と今後の展望について述べている。

以上要するに本論文において筆者は、適切なアミノ酸配列を選ぶことで樹脂担持N末端プロリルペプチド触媒が水系溶媒中での多様な反応に対して効果的な不斉触媒となることを明らかにし、また、固定化触媒の利点を利用して one pot 連続反応への適用などにも成功した。その成果は有機合成化学ならびに有機工業化学の進展に寄与するところ大である。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。