





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1625 号	氏 名	腰塚 正佳
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	長光 亨	
	(副査) 北里大学教授	砂塚 敏明	
	(副査) 北里大学教授	藤井 秀明	
	(副査) 北里大学教授	牧野 一石	
<p>〔論文題目〕 新規ジボロン酸無水物触媒の開発を基盤とした基質支配型ペプチド結合形成反応</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕 アミド結合やペプチド結合は医薬品や農薬、機能性材料、生体分子に広くみられる結合様式である。したがって、その効率的な分子構築法の開発は有機合成化学分野のみならず、その他の学術分野や産業界においても強く求められる技術の一つである。腰塚氏は有機ホウ素化合物のもつ特異な性質に着目し、独自の視点から分子設計したジボロン酸無水物が、β-ヒドロキシカルボン酸とアミンとの脱水縮合による分子触媒として機能することを見出し、さらにセリンやトレオニン選択的なアミノ酸のペプチド形成反応にも応用可能であることを示した。以下に腰塚氏の研究の経緯と成果について概説する。</p> <p>腰塚氏は2つのホウ素原子がカルボン酸基質のカルボキシ基に結合することで、カルボニル炭素の求核性を従来よりも飛躍的に向上させるのではないかと考えた。さらにこのとき、カルボン酸基質がヒドロキシ基を有していれば、これがホウ素原子と結合することで、活性化中間体を安定化させると考えた。このような独自の作業仮説に基づき、ビフェニルの2位および2'位にホウ素原子を導入した有機ジボロン酸無水物誘導体を合成し、3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸と <i>N</i>-ベンジルメチルアミンとの触媒的アミド結合形成反応について検討した。その結果、ビフェニルボロン酸無水物のホウ素原子に対して、オルト位およびパラ位に臭素原子を導入した触媒が高い活性を示すことを見出し、トルエン還流下、0.2 mol%の触媒量において98%の収率でアミド体を与えることを見出した。本反応は様々な基質に適用することが可能であることが示されている。さらに腰塚氏は、その反応の有用性を示す目的で、ムスカリン性アセチルコリン受容体阻害薬である tropicamide の合成に成功している。</p> <p>このようにアミド化反応に対して有機ジボロン酸無水物が非常に高い触媒活性を示すわけであるが、その反応機構についても実験的な解析が行われている。すなわち、¹H-NMR、質量分析によって、反応中間体として想定される触媒とβ-ヒドロキシカルボン酸との複合体が観測されており、腰塚氏の当初の作業仮説が正しいことが傍証されている。</p>			

以上の知見をもとにセリンおよびトレオニンと様々なアミノ酸とのペプチド形成反応への適用についても検討が行われている。通常、有機ホウ素化合物を用いたアミノ酸の縮合反応はアミノ酸とホウ素化合物が複合体を形成し、触媒機能が阻害されることが知られている。しかしながら、腰塚氏の開発したジボロン酸無水物触媒はアミノ酸の縮合にも適用可能であり、ジクロロエタン溶媒中、加熱還流下において、2 mol%の触媒を作用させるのみで、ジペプチドを与えることが確認されている。その触媒的縮合反応は、カルボン酸基質としてはセリンやトレオニンが用いることができ、アミン基質としてはアルキル側鎖をもつアミノ酸、芳香環を有するアミノ酸、側鎖官能基が保護された塩基性および酸性アミノ酸、硫黄を含むシステイン誘導体等が適用できる。本反応の特徴は、比較的低触媒量 (2–10 mol%) で反応が進行するばかりではなく、縮合の際のエピマー化がほとんど見られないこと、 β -ヒドロキシカルボン酸であるトレオニンに選択的な縮合反応が可能である点にある。すなわち、C末端にトレオニン残基をもつジペプチドとアミノ酸エステルとのエピマー化を伴わないトリペプチドの合成や、側鎖のカルボキシ基が遊離しているアスパラギン酸エステルとセリンとの α -カルボン酸選択的な縮合反応が可能である。

さらに腰塚氏は触媒的ペプチド結合形成反応の応用研究の一環として、ジケトピペラジン骨格を有する天然物 phomamide の形式全合成を行った。腰塚氏が見出した触媒的ペプチド合成反応は、副生成物が水のみであることから、ワンポットでの連続的な反応が可能である。すなわち、カルボン酸基質として *N*-Boc セリン、アミン基質として *O*-*tert*-ブチルチロシンメチルエステルを用い、1) ジボロン酸無水物触媒によるペプチド結合形成反応、2) *N*-Boc 基と *O*-*tert*-ブチル基の酸による脱保護、3) 塩基性条件下での分子内環化反応から成る 3 工程をワンポットの連続反応によって行い、phomamide の重要合成中間体の合成を 60%で行うことに成功している。

以上のように、腰塚氏は独自の発想に基づき、分子内に 2 つのホウ素原子を含む新規ジボロン酸無水物を分子設計・合成し、それが β -ヒドロキシカルボン酸のアミド結合形成反応やセリンやトレオニンに対して選択的なペプチド形成反応において、高い触媒活性を有することを見出した。腰塚氏の開発した触媒反応は、理論上、水のみが副生成物であり、極めて環境調和性の高い方法論である。このように腰塚氏の一連の研究成果は、今後のペプチド結合形成反応を促す分子触媒の開発の礎となる研究あり、博士 (薬科学) の学位に値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。