

## 奨励賞

服部 倫弘氏 (中部大学先端研究センター・特任准教授)

### (業績)「基質支配に基づく新規ペプチド結合形成反応の確立」



ペプチドはアミノ酸により構成される配列分子であり、特に中分子医薬品として注目されている。その市場価値は近年顕著に上昇していることから、その効率的かつ一般性ある手法の確立は望まれている。しかし、現行のペプチド合成法は、縮合反応の効率や生成純度、欠損ペプチドの副生、多段階におよぶ反応工程など、課題が多く残されている。服部氏はあらゆるアミノ酸配列のペプチドを高純度・高収率で合成する手法の開発に多数成功し、当該分野に貢献してきた。以下にその代表的な研究業績を述べる。

#### 1. 遠隔位配向効果を利用したオリゴペプチド合成

同氏が所属する研究室では、アミノ酸のN末端保護基を配向基とした触媒的ジペプチド合成法を開発していた。しかし、ジペプチドを原料とした伸長反応に同反応条件を適用した場合、保護基から反応点までの距離が離れているため効率的なトリペプチド合成は困難であった。そこで同氏は、2,2'-ビピリジルの配位子としての機能に着目し、テトラピリジル配位子を設計した。この配位子によって、金属触媒をジペプチドの配向基および反応点エステルに、それぞれ適切な位置に配置することが可能となり、トリペプチドの効率的な合成手法を開発した。また、ジペプチド合成からトリペプチド合成まで、単離操作を導入することなく実施する連続トリペプチド合成にも成功し、その一般性を証明した。

#### 2. 無保護アミノ酸へのペプチド合成

ペプチド合成におけるアミノ酸保護基は、自己縮合や過剰反応などの副反応を抑制し、目的とする交差縮合を選択的に実施するためには必須とされてきた。一方で、繰り返される保護脱保護反応による工程数の増加は総収率の低下を招き、膨大な廃棄物の産出につながる。同氏は、これらの問題点を払拭する無保護アミノ酸を使用したペプチド合成を達成した。無保護アミノ酸とビスイミダズイルシランにより形成されるアミノ酸の含ケイ素5員環中間体は、タンタル触媒存在下、アミノ酸エステルと円滑に反応し、対応するジペプチドが高収率で得られる。この手法は基質一般性が広く、フェニルグリシンのようなラセミ化が容易に進行するアミノ酸を使用しても、その光学純度の損失が一切観測されない。

#### 3. シラサイクリックジペプチド合成

同氏は上記反応によるジペプチド体を形成後、反応条件に依存してC末端エステル分解および環化が進行したシラサイクリックジペプチドが形成されていることを確認した。同氏はこの化合物を効率的に合成できる反応条件を確立後、50例におよぶ誘導体の合成に成功し、学術誌に報告した。この多くの基質例のうち、約半数は生成収率が90%を超えており、いずれも高純度を保っている点からこの反応条件の有用性を示した。シラサイクリックジペプチドはこれまでに報告例のない新規化合物であったため、その効率的な合成手法と物性の報告は貴重な情報と言える。

#### 4. シラサイクリックジペプチドへのペプチドワンポット両末端伸長

シラサイクリックジペプチドは、フッ素系試薬で容易に開裂可能なSi-N結合およびSi-O結合によって両末端が保護されているため、同氏はこの化合物がペプチド両末端伸長を可能にする原料になることに着目した。多くの条件探索の結果、フッ素系試薬を使用して開環後、N末端伸長とC末端伸長を連続して実施したワンポットテトラペプチド合成に成功した。このテトラペプチド合成での基質適用範囲は20例以上におよぶ。特に、嵩高い官能基や活性官能基を有するアミノ酸においても積極的に検証し、いずれも高い収率で対応する化合物を得ている。さらに、2種類のシラサイクリック化合物を連続して系内に添加して反応した後、N-,C-末端がそれぞれ保護されたアミノ酸と両端を縮合することにより、ワンポットヘキサペプチド合成を達成した。

服部氏は従来法の固定概念にとらわれず、自らの実験によって多くのブレイクスルーを起こした。その実験の計画力と推進力によって実現したこれらの発見は、いずれも当該分野のボトルネックを解消するものであり、国内外からも高い評価を受けている。また同氏のこれらの報告はいずれも直近の成果であり、今後の研究展開にも大いに期待できる。したがって、同氏の業績は有機合成化学協会奨励賞にふさわしいものと認める。

[略歴]平成29年 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了

現在 中部大学先端研究センター 特任准教授