

論文の内容の要旨

論文題目 金属イオン配位部位を導入した高反応性アミド基質に関する研究

氏名 川口 聖司

1. 緒言

アミド結合は生物においてタンパク質などを構成する重要な結合であり、無触媒下での加水分解は半減期350年以上の、反応性の低い強固な結合である。一方生体は、加水分解酵素による結合活性化のメカニズムを持ち、体温(37°C)程度で十分効率的にアミドを分解・生成することができる。これまで多くの研究者により生体酵素を用いず、人工的にアミド加溶媒分解を促進させる研究が行なわれてきたが、それらは生体系よりも実質遅い反応である。しかしながら、アミドは生体系および人工系の双方に広く存在する重要な官能基であり、アミド結合の反応性を自由に制御および温和な条件下での加溶媒分解の方法論に対する研究は現在でも、重要な分野と考えられる。

東京大学 荒木孝二らはこれまで多くの金属作用点を持つ 6,6'-bis(acylamino)-2,2'-bipyridine (**1**) とその金属錯体の機能について研究してきたが、その中でカルボニルの α -位にアミノ基を持つ配位子に Cu^{2+} を作用させると、アルコール中もしくは含水メタノール中、30°Cという温和な条件でアミドが加アルコール分解することを見出した。アミド加アルコール分解、すなわちアミドからのエステル生成反応は、キモトリプシンなどの生体酵素のモデル系などに向けた知見の蓄積という観点で重要で

あり、さらに含水アルコール中での選択的なエステル生成は合成化学的にも非常に興味ある反応である。そこで本研究では高い加水アルコール分解反応性を示す 6,6'-bis(acylamino)-2,2'-bipyridine に注目し、以下の具体的な検討により同反応系から温和かつ速やかなアミド加水アルコール分解を進行させるための有益な情報を得ることを目的とした。

2. ランタノイドイオンを用いたアミド加水アルコール分解反応

ランタノイドイオン(Ln^{3+})は強いルイス酸性を示し、金属配位部位を持つ基質との強い相互作用が期待される。本章ではアミド酸素への Ln^{3+} の高い親和性が **1** の加水アルコール分解に有効と考え、その効果について検討した。

メタノール中 30℃で 6-benzoylamino-6'-L-phenylalanyl-amino-2,2'-bipyridine (**1a**: $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) に 0.2 等量の Ln^{3+} を加えると、**1a** の電子スペクトルはビピリジン部位の π - π^* 遷移に由来する吸収 ($\lambda_{\text{max}}=307\text{nm}$) が等吸収点を示しながら速やかに減少した (メタノール中の H_2O 量 0.01w/w%における Ce^{3+} 触媒系での初期反応速度: $6.5 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3} \text{ s}^{-1}$)。HPLC による反応液の分析では、アミノ酸エステル (収率 90~97mol%) と 6-amino-6'-benzoylamino-2,2'-bipyridine (**2a**) のほぼ定量的な生成を確認した。また金属イオンの種類による触媒活性の検討では、 Sc^{3+} を除くいずれの Ln^{3+} に触媒活性が認められた (Ce^{3+} と同条件下での反応速度: $2 \sim 7 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3} \text{ s}^{-1}$)。

基質の構造と反応性についての検討では、アミドカルボニルに対し α -アミノ基と金属に配位可能な 2,2'-bipyridine 骨格・6,6'位の 2 つのアミド結合を有する基質が高い反応性を示し、 α -アミノ基を持たないもしくは保護された 6,6'-bis(benzoylamino)-2,2'-bipyridine (**1d**) や 6-benzoylamino-6'-[N-(benzyloxycarbonyl)-L-phenylalanyl-amino]-2,2'-bipyridine (**cbz-1a**) やモノアミドビピリジン基質やビピリジン骨格の代わりにピリジン骨格を持つ基質等では低い反応性であった。

これらの結果により、これまで銅イオンのみでしか報告されていなかった反応系が Ln^{3+} でも銅イオン系同様に温和かつ速やかなアミド加水アルコール分解反応を示し、同様の基質構造条件 (α -アミノ基、2つのアミド、ビピリジン骨格) を示すことを明らかにした。

3. 6,6'-bis(acylamino)-2,2'-bipyridine - Ln^{3+} 錯体の構造と反応性

前章の反応は Ln^{3+} -基質錯体が関与していると考えられ、高いアミドの反応性も同

錯体に因るものと推定される。Ln³⁺錯体の構造とその反応性について検討した。

反応性の低い **1d** に Ln³⁺を添加するとビピリジン部位の吸収のλ_{max}が 30nm 程度長波長側へシフトし、ビピリジン窒素が Ln³⁺に直接配位した錯体の形成が示唆された。また錯体の組成は連続変化法により [1d]:[Ln³⁺]=1:1 であった。また 6,6'-bis(*p*-hexylbenzoylamino)-2,2'-bipyridine (**1e**)の ¹³C-NMR を検討したところ、CD₃OD 中では良好なスペクトルが得られなかったが、CDCl₃ 中では Lu³⁺との錯形成に伴い、ビピリジンおよびアミドカルボニル炭素がいずれも 0.59~4.58ppm シフトしており、Lu³⁺のビピリジン部位およびアミド酸素への配位が示唆された。

一方高い反応性を持つ **1a** と Lu³⁺との錯体についてメタノール中で検討を行ったところ、反応は Michaelis-Menten 型に従い、**1a**-Lu³⁺錯体 ([1a]:[Lu³⁺]=1:1)の形成を示した。これは **1d** による解析結果と一致する。30°C・メタノール中の H₂O 量 0.03w/w% における 1/K_M (**1a**-Lu³⁺錯体の錯形成定数に相当)は 8.9×10³ dm⁻³ mol⁻¹ であり、k₂ (**1a**-Lu³⁺錯体の分解反応速度定数)は 1.1×10⁻³ s⁻¹ であり、高い反応性を示す。

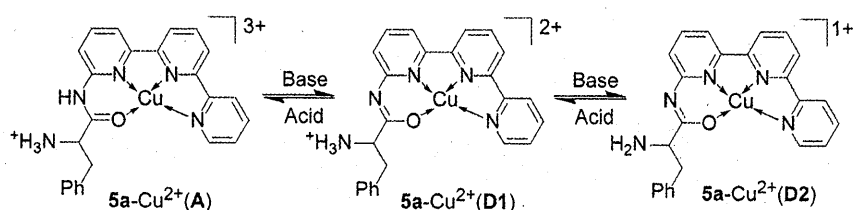
電子スペクトルによる反応性を異なる錯体の比較では、反応性の高い **1a**-Lu³⁺錯体は、反応性の低い **cbz-1a**-Lu³⁺錯体や **1d**-Lu³⁺錯体よりも長波長側に観測された。これは一般的な **1**-Cu²⁺錯体のアミド解離型に特徴的であることから、高い反応性 **1a**-Lu³⁺錯体ではプロトン解離アミド体であることを示唆している。さらに、低反応性 **1d**-Lu³⁺錯体に NaOH を添加すると、電子スペクトルはアミド解離型錯体型になり、アミド加アルコール分解も約 5 倍加速された。これらの結果はアミドプロトンの解離が錯体の反応性に寄与していることを示唆している。

4. テルピリジン部位を金属配位部位とするアミド基質の反応性

前述のビスアミド型のアミド基質は、反応を受けるアミドと反応を受けないアミドをそれぞれ1つずつ持つ。これは、反応を詳細に解析する上で、系を複雑化させる可能性がある。そこで、反応を受けないアミドを、金属配位部位であるピリジンを置き換えたテルピリジン型基質 6-(L-phenylalanyl amino)-2,2':6',2''-terpyridine (**5a**)を用いて、反応の検討を行なった。

Cu²⁺イオン存在下、**5a** はビピリジン型アミド基質と同様、3つのテルピリジン窒素および1つのカルボニル酸素へ Cu²⁺が配位した N₃O 型錯体 **5a**-Cu²⁺を経由して、アミド部位の加アルコール分解を受けた。これらはアミドに対して3座の配位部位を導入した基質が高い反応性を持つこと示す。さらに **5a**-Cu²⁺錯体の酸塩基滴定や錯

体の PF_6^- 塩を用いた IR 分析により、**5a**- Cu^{2+} 錯体は 3 種の異なるプロトン化状態 **A**、**D1**、**D2** を持つことを明らかにした。さらにその中で **D2** (解離アミド、フリーのアミノ基を持つ) 体が本反応系における速く、反応の主体となっていることを明らかにした。(メタノール中・30 °C における **D2** 体の k_1 値： $6 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ 、半減期：2 min)。ところで **D2** 体の解離アミドの塩基性はアミノ基の塩基性よりも小さいという結果が得られた。これはこれまで報告されてきたアミドでは見られない結果である。アミドプロトン解離およびアミノ基の反応性の影響は含水メタノール (H_2O 量 12w/w%) においてそれぞれ 3600 倍、70 倍程度に見積もられた。一般に解離アミドの金属錯体はアミドの窒素が金属配位しており、反応に対して安定である。一方本研究の反応性の高い錯体はアミド酸素が金属配位しており、この錯体の配位様式が錯体の反応性に寄与している可能性がある。



5. 総括および展望

本研究では、アミドに対して 3 座の金属配位部位を導入した基質に対して銅イオンやランタノイドイオンを作用させることにより、アミドが加アルコール分解されることを明らかにした。金属配位部位はさらに別の構造へ置換することができる余地がある。また銅イオン系でもランタノイド系でもアミド基質は同様の反応性を示したことは、触媒としてさらに別の金属イオンを利用できる可能性を示唆する。本反応は、水に対して失活しやすいランタノイドを除き、含水アルコール中でも加水分解ではなく加アルコール分解が選択的に進行する。これは、選択性のある新しいアミドの反応として、アミノ酸エステルの合成などに有用となる可能性が考えられる。また本研究のような温和な反応は、生理活性な基質を温和に修飾する反応試薬への応用、ドラッグデリバリーなど生体内の特異的な部位で薬剤を投薬するためのリンカーなどとしての利用につながる可能性がある。さらには材料工学等、自然界に投棄されても温和かつ安全に分解可能な材料としての応用も期待したい。