

タケダ リョウスケ

氏 名 竹田 陵祐

学位の種類 博士 (ナノメディシン科学)

学位記番号 論博第305号

学位授与の日付 2020年9月16日

学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当 論文博士

学位論文題目 プロセス化学を志向したテーラーメイドアミノ酸の実践的合成法の開発
(Process Chemistry-Oriented Development of Practical Methodologies for Tailor-Made Amino Acids)

論文審査委員 主査 教授 山下 啓司
教授 柴田 哲男
教授 林 秀敏
(名古屋市立大学)

論文内容の要旨

本研究は、著者らがこれまでに開発した新規なキラルリガンドと、プロセス化学を志向したテーラーメイドアミノ酸の実践的合成法への応用についてまとめたものである。各章は次のように要約される。

第1章の序論では、医薬品開発におけるテーラーメイドアミノ酸の重要性について紹介し、アミノ酸の従来製法との違いについて述べる。次に、アミノ酸と光学活性リガンドとのシッフ塩基のNi(II)錯体形成を鍵段階とするアミノ酸の動的速度論的分割の手法に注目し、それを応用することで目的のアミノ酸を効率的に合成する実践的製法を開発するまでの経緯を概説した。

第2章では、最も安価で単純な構造のキラルリガンドとして、光学活性フェニルエチルアミンを用いたNH型リガンドを設計し合成した。そのリガンドとラセミの α -アミノ酸を用いて形成したNi(II)錯体は、クロマトグラフィーで容易に分割され、得られた錯体を酸分解することにより、光学活性 α -アミノ酸を定量的に得た。本法ではリガンドが定量的に回収されることも確認した。また、2,6-ジメチルチロシン錯体では溶解性の差を利用することで、クロマト分離をせずに目的物を得ることができた。本研究がベースになり、光学活性アミン部位を変更してさらに効率を上げる第3章以降の研究につながった。

第3章では、リマンタジン[1-(1-アダマンチル)エタンアミン]を導入した新規な光学活性リガンドの合成と応用について述べる。リマンタジン由来NH型リガンドと種々のラセミの α -アミノ酸のNi(II)錯体を形成し、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで目的アミノ酸に対応する絶対配置を持つ単一のジアステレオマーがほぼ完全に析出し、簡単なる過操作だけで目的の光学活性錯体が得られることを見出した。

錯体の酸分解で容易に目的の α -アミノ酸が高収率で得られ、リガンドも回収された。本法は無保護のラセミ体アミノ酸の分割法として有用性が高いと思われる。

第 4 章では、第 3 章で開発したリマンタジンリガンドをさらに展開し、タンデムアルキル化-二次的不斉転換法というテラーメイド α -アミノ酸合成のためのプロセスを開発した。まず、グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体へのアルキル化を相間移動触媒による温和な反応条件下で行い、目的アミノ酸の構造を構築した後、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで、第 3 章と同様に単一のジアステレオマーが析出し、ろ過操作により目的の錯体を得た。本法は高収率・高立体選択的な結果を与えるだけでなく、実験操作の簡便さとスケールアップ適用性により、多種多様なテラーメイド α -アミノ酸を入手する手法として合成的価値が高いと考えられる。

第 5 章では、第 3 章、第 4 章に用いた光学活性リマンタジンを安価に入手するため、その光学分割法について検討した。多くの酸との塩生成による分割をスクリーニングして検討した結果、フェノキシプロピオン酸が最適な分割剤であることを見出した。

第 6 章では、グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体へのアルキル化反応を複数の活性部位をもつ化合物へ応用した例について述べる。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体は α,ω -ジブromo化合物と速やかにアルキル化が進行し、対応するビス- α,α' -アミノ酸を与えた。この手法は生物学的に重要性が高いビス- α,α' -アミノ酸合成のための直接的なアプローチとなる。

第 7 章では、グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体への逐次 S_N2 - S_N2' ジアルキル化による抗 HCV 薬中間体(1*R*,2*S*)-Vinyl-

ACCA の不斉合成の開発について述べる。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基 Ni(II)錯体に 1,4-ジブromo-2-ブテンを用いて、相間移動触媒存在下で S_N2 アルキル化反応、続く均一系条件下での S_N2' 環化反応、酸性条件下での錯体分解により、目的の(1*R*,2*S*)-Vinyl-ACCA を収率 58%で得た。

第 8 章では、前章で開発した逐次 S_N2 - S_N2' ジアルキル化の手法をさらに発展させ、アミンモジュールとして軸不斉を持つ新規な求核的グリシン等価体を創製し、それへの S_N2 および S_N2' アルキル化反応の 2 工程を経て目的のアミノ酸を合成した。目的物の収率は 78%に向上し、光学純度も 99.5% *de* と満足できる結果が得られた。本法は高収率・高立体選択的で堅牢性が高くスケールアップも容易であり、(1*R*,2*S*)-Vinyl-ACCA の実用的合成のために使用可能である。

以上のように、本論文は、アミノ酸シッフ塩基 Ni(II)錯体法が簡便な操作条件下で高収率・高立体選択性で信頼性が高くスケールアップも容易であるというメリットを示した。本研究は、今後のペプチド医薬品の開発・発展に対して、テラーメイドアミノ酸の効率的合成・安定的供給という面から大いに寄与すると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、著者らがこれまでに開発した新規なキラルリガンドと、プロセス化学を志向したテラーメイド網ノ酸の実践的合成法への応用についてまとめたものである。各章は次のように要約される。

第1章の序論では、医薬品開発におけるテラーメイドアミノ酸の重要性について紹介し、アミノ酸の従来製法との違いについて述べる。次に、アミノ酸と光学活性リガンドとのシッフ塩基のNi(II)錯体形成を鍵段階とするアミノ酸の動的速度論的分割の手法に注目し、それを応用することで目的のアミノ酸を効率的に合成する実践的製法を開発するまでの経緯を概説した。

第2章では、最も安価で単純な構造のキラルリガンドとして、光学活性フェニルエチルアミンを用いたNH型リガンドを設計し合成した。そのリガンドとラセミの α -アミノ酸を用いて形成したNi(II)錯体は、クロマトグラフィーで容易に分割され、得られた錯体を酸分解することにより、光学活性 α -アミノ酸を定量的に得た。本法ではリガンドが定量的に回収されることも確認した。また、2,6-ジメチルチロシン錯体では溶解性の差を利用することで、クロマト分離をせずに目的物を得ることができた。本研究がベースになり、光学活性アミン部位を変更してさらに効率を上げる第3章以降の研究につながった。

第3章では、リマンタジン[1-(1-アダマンチル)エタンアミン]を導入した新規な光学活性リガンドの合成と応用について述べる。リマンタジン由来NH型リガンドと種々のラセミの α -アミノ酸のNi(II)錯体を形成し、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで目的アミノ酸に対応する絶対配置を持つ単一のジアステレオマーがほぼ完全に析出し、簡単なる過操作だけで目的の光学活性錯体が見出された。錯体の酸分解で容易に目的の α -アミノ酸が高収率で得られ、リガンドも回収された。本法は無保護のラセミ体アミノ酸の分割法として有用性が高いと思われる。

第4章では、第3章で開発したリマンタジンリガンドをさらに展開し、タンデムアルキル化 二次的不斉転換法というテラーメイド α -アミノ酸合成のためのプロセスを開発した。まず、グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体へのアルキル化を相間移動触媒による温和な反応条件下で行い、目的アミノ酸の構造を構築した後、塩基存在下にエピメリ化反応を継続することで、第3章と同様に単一のジアステレオマーが析出し、ろ過操作により目的の錯体を得た。本法は高収率・高立体選択的な結果を与えるだけでなく、実験操作の簡便さとスケールアップ適用性により、多種多様なテラーメイド α -アミノ酸を入手する手法として合成的価値が高いと考えられる。

第5章では、第3章、第4章に用いた光学活性リマンタジンを安価に入手するため、その光学分割法について検討した。多くの酸との塩生成による分割をスクリーニングして検討した結果、フェノキシプロピオン酸が最適な分割剤であることを見出した。

第6章では、グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体へのアルキル化反応を複数の活性部位をもつ化合物へ応用した例について述べる。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体は α,ω -ジブロモ化合物と速やかにアルキル化が進行し、対応するビス- α,α' -アミノ酸を与えた。この手法は生物学的に重要性が高いビス- α,α' -アミノ酸合成のための直接的なアプローチとなる。

第7章では、グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体への逐次 S_N2-S_N2' ジアルキル化による抗HCV薬中間体(1*R,2S*)-Vinyl-

ACCAの不斉合成の開発について述べる。ベンジルプロリン型グリシンシッフ塩基Ni(II)錯体に1,4-ジブロモ-2-ブテンを用いて、相間移動触媒存在下で S_N2 アルキル化反応、続く均一系条件での S_N2' 環化反応、酸性条件下での錯体分解により、目的の(1*R,2S*)-Vinyl-ACCAを収率58%で得た。

第8章では、前章で開発した逐次 S_N2-S_N2' ジアルキル化の手法をさらに発展させ、アミンモジュールとして軸不斉を持つ新規な求核的グリシン等価体を創製し、それへの S_N2 および S_N2' アルキル化反応の2工程を経て目的のアミノ酸を合成した。目的物の収率は78%に向上し、光学純度も99.5% *de*と満足できる結果が得られた。本法は高収率・高立体選択的で堅牢性が高くスケールアップも容易であり、(1*R,2S*)-Vinyl-ACCAの実用的合成のために使用可能である。

以上のように、本博士論文は、アミノ酸シッフ塩基Ni(II)錯体法が簡便な操作条件で高収率・高立体選択性で信頼性が高くスケールアップも容易であるというメリットを示した。これらの研究は、7編の有審査論文(うち、第1著者3編)としてまとめられており、学位論文として十分価値あるものと認められる。