

氏名(生年月日) **もり わき ひろ き** 森 脇 浩 樹 (1961年4月3日)

学位の種類 博士(薬科学)

学位記番号 論博薬科 第1号

学位授与の日付 2019年3月16日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 新規なNi(II)錯体を利用する α -アミノ酸の実用的かつ高立体選択的合成法の開発

論文審査委員 (主査) 教授 赤路 健一

(副査) 教授 山下 正行

(副査) 教授 古田 巧

論文内容の要旨

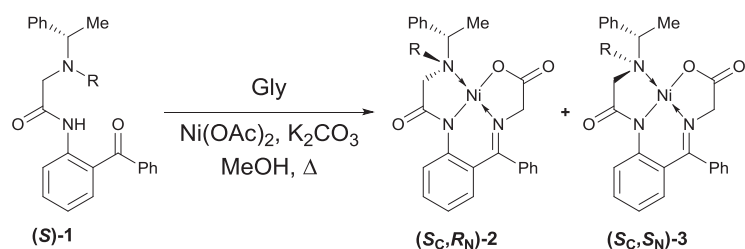
第一章 序論

我が国における医薬品開発は主に低分子化合物を中心に行われてきたが、最近になって抗体医薬やペプチド性中分子医薬の開発が活発化し、様々な薬効分野で研究開発が進められている。しかしながら、抗体医薬品においては、高い製造費用の影響で後発品の参入が少ないことや、高額な薬価による医療費の増大が世界的に社会問題となっている。

このような背景のもと、ペプチド性医薬品の開発が近年注目されてきており、それを創薬のターゲットとした開発が医薬品企業で活発になっている。これら最近のペプチド性医薬品は、分子内に非天然の α -アミノ酸を有する特殊なペプチド性医薬品が多く、将来的には医薬品市場を大きく変えてしまう可能性を秘めている。申請者は、非天然アミノ酸の製造方法の研究開発を加速させ、経済的で高品質な非天然アミノ酸を安定的に生産する技術を確立することで、今後のペプチド性医薬品の開発に貢献したいと考え、以下の研究を実施した。すなわち、実用的かつ経済的な非天然 α -アミノ酸の合成に適用可能な新規Ni(II)錯体の設計と高立体選択的 α -アミノ酸の合成方法の研究を行った。

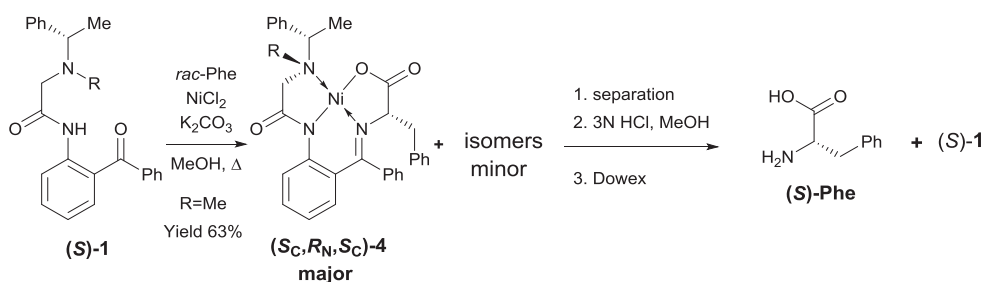
第二章 α -(フェニル)エチルアミン配位子を用いるグリシン・シッフ塩基Ni(II)錯体の合成

安価で入手容易な光学活性アミン(1-(phenyl)ethylamine)をアルキル化後グリシン(Gly)と反応させることで、分離可能で安定な不斉配位子を有するジアステレオマーGly・Ni(II)錯体(S_C,R_N)-2 および(S_C,S_N)-3 を合成することができた。その生成比は、置換基Rの種類によって大きく異なり、Rが高くなるほど反応性は下がるもののジアステレオ選択性には優れていることを見出した。さらに、Gly・Ni(II)錯体のX線結晶構造解析によってその絶対構造を決定し、Ni(II)錯体のジアステレオマー間の比旋光度など、物性の差異を立体構造の違いによって説明できることを明らかにした。これらの研究は、炭素上の不斉が窒素上に反映されることを示し、立体選択的な α -アミノ酸合成に展開できる可能性を示唆した。



第三章 グリシン・シッフ塩基の Ni(II)錯体を用いる光学活性アミノ酸の合成

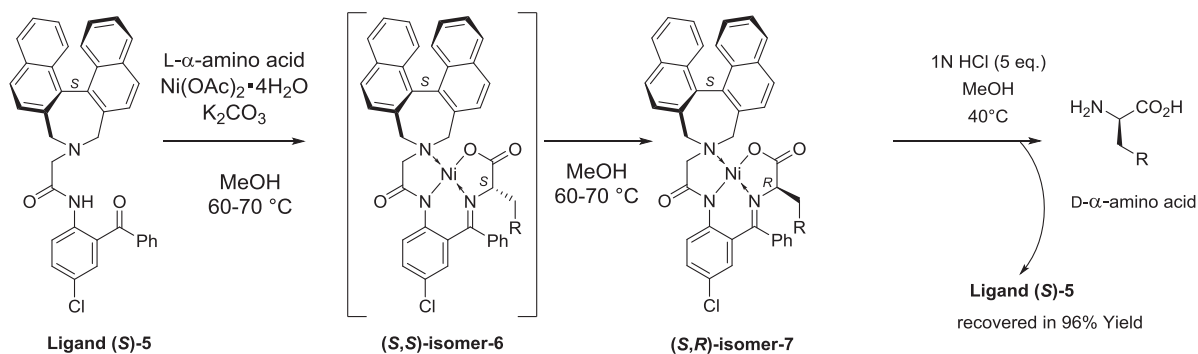
第二章で見出した 1-(phenyl)ethylamine を不斉補助剤として用い、ラセミ体のフェニルアラニンを用いて Ni 錯体を形成させたところ、理論上可能な 4 種類のジアステレオマーのうち 2 種類のジアステレオマーが主成分として得られることを見いだした。さらに、得られたジアステレオマー Ni(II)錯体から、主成績錯体 **4** を分離・精製することに成功した。この **4** の酸処理による脱配位子化を行うことにより、光学的に純粋な *S*-フェニルアラニンを得ることができた。なお、従来のプロリンをリガンドとする方法では回収した配位子リガンドのラセミ化が避けられなかったが、本配位子ではラセミ化が観測されず配位子(*S*)-1 の再使用が可能であった。



また、得られた(*S_C*,*R_N*,*S_C*)-**4** の N 上置換基 R による影響を X 線構造解析に基づき構造化学的な検討を行った。その結果、主生成ジアステレオマーの選択性向上は余り見られなかったが、詳細な考察により次章の新規軸不斉配位子利用への途が示唆された。

第四章 軸不斉を有する新規な Ni(II)錯体を利用する光学活性 α-アミノ酸の合成

前章の結果から、平面性を維持したままジアステレオ選択性をあげ得る配位子の創製を目ざして、立体化学的に安定な軸不斉を持つ対掌性 1,1-ビナフチルを含む配位子を合成し、α-アミノ酸との Ni(II)錯体形成反応について検討した。その結果、配位子(*S*)-5 とラセミ体の α-アミノ酸との反応で、錯体形成後のエピメリ化を経て、単一ジアステレオマーである(*S*,*R*)-isomer **7** が優先的に得られることを見出した。本反応により、多様な側鎖の α-アミノ酸のラセミ体から光学的に純粋な D-体のアミノ酸を選択的に合成することが可能になった。(配位子(*R*)-5 を用いた場合には L-体が見られる。) また、安価な天然 L-アミノ酸を高価な D-アミノ酸に効率よく変換することができた(チロシンの場合 97%収率, 99.9%*ee*)。さらに、目的のアミノ酸を得るため酸性条件で錯体を分解した後、配位子を容易に回収リサイクルすることが可能であった。



総括

以上、著者は新規な Ni(II)錯体を利用することにより α -アミノ酸のラセミ体を容易に光学分割できること、ならびに本反応に用いる配位子の回収・再利用が可能で経済的にも有利であることを明らかにした。本論文で明らかにした合成法は医薬品産業における創薬分野に新規な非天然アミノ酸を迅速かつ安価に供給するために有用であるだけでなく、工業化にも十分耐えうるプロセスとなるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

《緒言》

近年様々な医薬品分野で抗体医薬やペプチド性中分子医薬の開発研究が進められている。このうち、抗体医薬品ではその高い製造費用や高額な薬価による医療費の増大が大きな社会問題となっている。このため、ペプチド性医薬品の開発が医薬品企業で活発になっており、将来の医薬品市場を大きく変えてしまう可能性を秘めている。申請者は、これらペプチド性医薬品が分子内に非天然の α -アミノ酸を有する事が多いことに着目し、実用的かつ経済的な非天然 α -アミノ酸の合成に適用可能な新規 Ni(II)錯体の設計と高立体選択的 α -アミノ酸の合成方法の研究を行った。

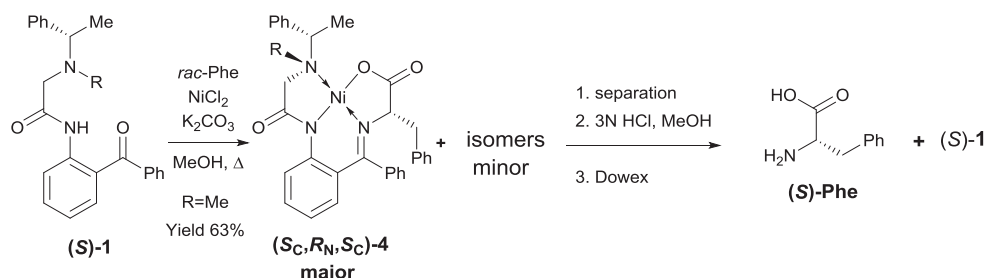
《審査結果の要旨》

(1) α -(フェニル)エチルアミン配位子を用いるグリシン・シッフ塩基 Ni(II)錯体の合成

安価で入手容易な光学活性アミン (1-(phenyl)ethylamine) をアルキル化後グリシン(Gly)と反応させ、分離可能で安定な不斉配位子を有するジアステレオマー-Gly · Ni(II)錯体(SC,RN)-2 および(SC,SN)-3 を合成した。その生成比は、N 原子上の置換基 R によって大きく異なり、R が高くなるほど反応性は下がるもののジアステレオ選択性には優れていることを見出した。さらに、Gly · Ni(II) 錯体の X 線結晶構造解析によってその絶対構造を決定し、Ni(II) 錯体のジアステレオマー間の比旋光度などの物性の差異を立体構造の違いによって説明できることを明らかにした。これらの結果から、炭素上の不斉が窒素上に反映されることを示し、立体選択的な α -アミノ酸合成に展開できる可能性を見出した。

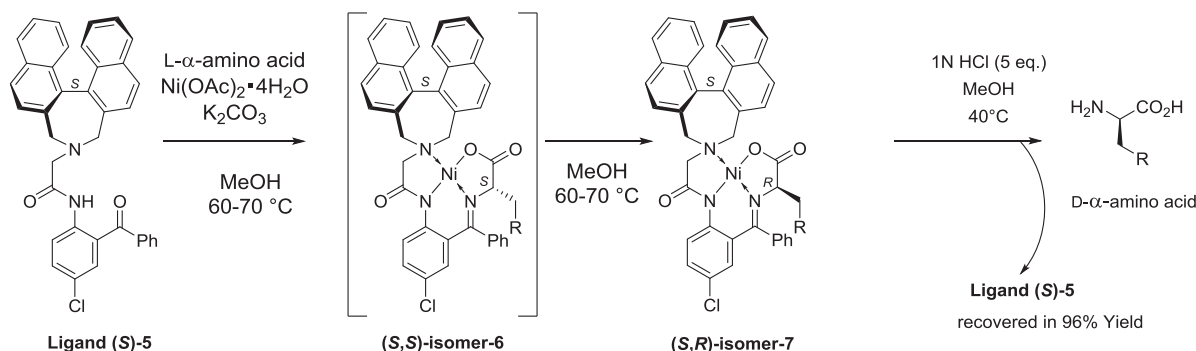
(2) N-アルキル化 α -(フェニル)エチルアミン配位子を用いた Ni(II)錯体によるラセミ体アミノ酸の光学分割

上記(1)で見出した 1-(phenyl)ethylamine を不斉補助剤として用い、ラセミ体のフェニルアラニンとの Ni 錯体を形成させたところ、理論上可能な 4 種類のジアステレオマーのうち 2 種類のジアステレオマーが主成分として得られることを見出した。さらに、得られた主成分錯体を分離・精製した後、酸処理による脱配位子化を行うことで光学的に純粋な S-フェニルアラニンが得られた。さらに、配位子リガンドは回収後もラセミ化を起こしていなかったため再使用が可能であった。また、得られた主成分体の X 線構造解析に基づき構造化学的な検討を行うことで軸不斉配位子利用の可能性が示唆された。



(3)軸不斉を有する新規な Ni(II)錯体を利用する光学活性 α-アミノ酸の合成

上記(2)の結果から、平面性を維持したままジアステレオ選択性を向上し得る軸不斉対掌性 1,1-ビナフチルを含む配位子を合成し、α-アミノ酸との Ni(II)錯体形成反応について検討した。その結果、配位子(S)-5 とラセミ体の α-アミノ酸との反応で、錯体形成後のエピメリ化を経て、単一ジアステレオマーである(S, R)-isomer 7 が優先的に得られることを見出した。本反応により、多様な側鎖を持つラセミ体 α-アミノ酸から光学的に純粋な D-体のアミノ酸を選択的に合成することが可能になった。また、安価な天然 L-アミノ酸を高価な D-アミノ酸に効率よく変換することも可能であった。さらに、目的のアミノ酸を得るため酸性条件で錯体を分解した際に、配位子を容易に回収しリサイクルすることが可能であった。



《結論》

申請者は新規な Ni(II)錯体を利用することにより α-アミノ酸のラセミ体を容易に光学分割できること、ならびに本反応に用いる配位子の回収・再利用が可能で経済的にも有利であることを明らかにした。本合成法は新規な非天然アミノ酸を迅速かつ安価に供給するために有用であるだけでなく、工業化にも十分耐えうるプロセスとなるものである。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬科学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。