

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 稲田 大輝

論 文 題 目

$\alpha$ -ケト酸とアリアルグリシンのアミノ基転移反応を利用する

無保護 $\alpha$ -アミノ酸の直接的合成法の開発

論 文 審 査 担 当 者

主 査	名古屋大学講師	澁谷 正俊
委 員	名古屋大学教授	山本 芳彦
委 員	名古屋大学教授	横島 聡
委 員	名古屋大学准教授	兒玉 哲也

## 論文審査の結果の要旨

稲田大輝君の論文「 $\alpha$ -ケト酸とアリアルグリシンのアミノ基転移反応を利用する無保護 $\alpha$ -アミノ酸の直接的合成法の開発」は、アミノ酸の代謝に関わる生化学反応として知られている $\alpha$ -ケト酸から $\alpha$ -アミノ酸へのアミノ基転移反応を有機合成手法として確立し、1,2-ジオールから無保護 $\alpha$ -アミノ酸の簡便合成法を開発する研究に関するものである。ペプチドは、医薬品開発における新たなモダリティーとして近年注目を集めており、非天然 $\alpha$ -アミノ酸の導入は、その開発の重要な戦略の一つとなっている。非天然 $\alpha$ -アミノ酸の調製には化学合成による方法が有効であるが、 $\alpha$ -アミノ酸は、塩基性アミノ基と酸性カルボキシ基を同一分子内に持つ両性化合物であることからその取り扱いや反応制御が難しい。そのため、通常、 $\alpha$ -アミノ酸の合成は、アミノ基やカルボキシル基を保護した形で調製した後に、最終工程で脱保護する戦略がとられる。これに対し、稲田君は、1,2-ジオールから保護基を用いることなく $\alpha$ -アミノ酸を直接合成する方法論を確立した。本論文は、5章で構成されている。

1章は序論であり、本研究の背景となるペプチド医薬品開発における非天然アミノ酸の有用性について論ずるとともに、既存の $\alpha$ -アミノ酸の合成法について述べている。

2章では、 $\alpha$ -ケト酸からアミノ基転移反応によって無保護 $\alpha$ -アミノ酸へ変換する手法を確立し、これを利用した1,2-ジオールからの無保護 $\alpha$ -アミノ酸の3段階合成法を開発した研究について述べている。稲田君は、1930-60年代に定性的な研究が行われていたフェニルグリシンを窒素源とする $\alpha$ -ケト酸から $\alpha$ -アミノ酸へのアミノ基転移反応を再発見し、その改良によって本反応が有用な有機合成手法となることを実証した。さらに、この反応を、1,2-ジオールから $\alpha$ -ヒドロキシ酸と $\alpha$ -ヒドロキシ酸から $\alpha$ -ケト酸の2段階の有機ニトロキシラジカル型酸化触媒を用いる化学選択的酸化反応と組み合わせ、3段階の無保護 $\alpha$ -アミノ酸の合成法を確立している。本法にて、エステル、ニトリル、アルキン、ベンジルエーテル等を持つ様々な非天然 $\alpha$ -アミノ酸が簡便に合成できることが示されている。合成されたラセミの $\alpha$ -アミノ酸は、アミノアシラーゼによって容易に光学分割できることも実証されている。また確立した方法を応用し、 $^{15}\text{N}$ 標識 $\alpha$ -アミノ酸の合成や分子内[3+2]環化付加反応を利用した二環式 $\alpha$ -アミノ酸の合成も併せて行われている。

3章では、蛍光基や光反応性基や生体直交型反応の足掛かりとなる官能基を持つ機能性の $\alpha$ -アミノ酸の重要性に着目し、そのような $\alpha$ -アミノ酸が合成可能な手法を確立したことが述べられている。2章で確立した合成法は、反応基質の物性が1段階目の酸化反応の効率に大きく影響する。このことが、機能性アミノ酸の合成では問題となった。これに対し、稲田君は、有機ニトロキシラジカル型酸化触媒 nor-AZADO

を用いる空気酸化によって 1,2-ジオールから  $\alpha$ -ケト酸へ一挙に酸化する反応を開発することでこの問題を解決した。また、 $\alpha$ -ケト酸を精製することなく反応液に直接フェニルグリシンを添加することによってアミノ基転移反応が効率的に進行することも見出した。これにより、1,2-ジオールから  $\alpha$ -アミノ酸のワンポット合成法の確立に成功している。この方法では、クマリンやピレン等の蛍光基やベンゾフェノンやフェニルアジド等の光活性化基、アルキンやアリアルヨージド等の生体直交型反応のための官能基を持つ様々なアミノ酸が合成可能であることが実証されている。

4 章では、アミノ基転移反応によるアリアルグリシン合成法の開発について述べられている。フェニルグリシンによるアミノ基転移反応では、アリアルグリオキシル酸からのアリアルグリシンの合成は難しい。これは、生成物であるアリアルグリシンが基質のアリアルグリオキシル酸と自己アミノ基転移反応を起こしてしまうためである。これに対し、稲田君は、ベンゼン環のオルト位に置換基を持つ数種のアリアルグリシンがアミノ基転移反応の窒素源として高い反応性を持つことを見出した。加えて、反応性と入手性の良いオルトクロロフェニルグリシンを窒素源として、多様なアリアルグリシンを合成できることが示されている。

5 章では、以上の研究を総括している。

以上のように、本論文の研究によって、無保護の非天然  $\alpha$ -アミノ酸を簡便に合成する方法論が確立された。今後、この手法によって調製した  $\alpha$ -アミノ酸を使ってペプチド医薬やケミカルバイオロジー研究の分野が発展していくことが期待される。これらの研究は、学術上、創薬科学上寄与するところが大きく、本論文提出者である稲田大輝君は、博士（創薬科学）の学位を受けるに十分な資格があるものを判定した。