

(様式 11)

学 位 論 文 審 査 要 旨 (課程博士)

東京農工大学大学院工学府長 殿

| | | | |
|------|----|-------|---|
| 審査委員 | 主査 | 長澤 和夫 | 印 |
| | 副査 | 朝倉 哲郎 | 印 |
| | 副査 | 中村 暢史 | 印 |
| | 副査 | 尾高 雅文 | 印 |
| | 副査 | 櫻井 香里 | 印 |
| | 副査 | | 印 |

| | |
|---|---|
| 学位申請者 | 生命工学専攻 平成 22 年度入学 学籍番号 10831701 |
| | 氏 名 渡邊 達也 |
| 申請学位 | 博 士 (工学) |
| 論文題目 | カンプトテシン誘導体の新規合成法の開発 Development of a Synthetic Route to Camptothecin and its Analogues |
| 論文審査要旨 (2000 字程度) | |
| <p>本研究において著者は、抗腫瘍薬として有用なカンプトテシン (CPT) 誘導体の効率的な不斉合成法の開発を目指し、合成の鍵ステップである CPT C20 位不斉炭素の構築に取り組んだ。その結果、ジアステレオ選択的エチル化、および触媒的不斉 α-ヒドロキシ化を基軸とした 2 種類の新規合成法を見出すことに成功した。両合成法とも、高収率かつ高選択であることに加え、重金属等の毒性の高い試薬を使用しない点、もしくは極低温等の過酷な反応条件を必要としない点に特長を有することから、大量合成へ適用可能な実用性の高い合成法である。</p> <p>第 1 章「諸言・背景」ではまず、医薬品開発において目的の鏡像異性体を取得することの重要性を述べた。次に、CPT とその誘導体の、医薬品としての開発に関連する知見・歴史を示した。さらに、CPT 誘導体について、創薬研究の上で特に重要な合成法の特徴をまとめ、本研究の目的と意義について述べた。</p> <p>第 2 章「水溶性カンプトテシン誘導体 T-2513 の実用的合成法の開発」では、不斉補助基を用いたジアステレオ選択的アルキル化を基軸とする T-2513 の実用的合成法の開発についてまとめた。水溶性 CPT 誘導体 T-2513 は、抗腫瘍性化合物として優れたプロファイルを有する。著者は、高次の薬理試験、薬物動態試験、および安全性試験実施のためのサンプル供給を目的に、また将来の工業スケール合成への適用を指向して、T-2513 の実用的合成法の開発に取り組んだ。研究に着手する際、実用的合成法の必要条件として①カラムクロマトグラフィー精製を使用しない、②毒性・危険性の高い試薬の使用を最小限に抑える、③極低温等の過酷な反応条件を使用しない、の 3 項目を設定した。合成工程の鍵ステップである、CPT C20 位不斉炭素の構築については、Tagawa らの方法に着目</p> | |

した。当法は、C20 位不斉炭素構築時に厳密な低温制御を必要としない点に実用的特長を持つ一方で、立体選択性は 64% de を示すに留まっていた。そこで著者は、Tagawa 法の立体選択性改善にフォーカスし、検討を行った。その結果、(R)-N-4-ビフェニルスルフォニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンカルボン酸を不斉補助基に用いた時に、立体選択性が 84% de に向上することを見出した。また、反応溶媒を DMF から DMAc-toluene (1:1 v/v)の混合溶媒へ替えることにより立体選択性が 87% de まで上昇することがわかった。さらに、再結晶により、高純度の中間体(-)-**32k** が 75%収率で取得できることがわかった。以上に述べた高立体選択的な C20 位不斉炭素構築法を鍵ステップに用いて、T-2513 の合成を検討した結果、アセトンから 16 工程、総収率 6.3%、各工程平均収率 84%で、T-2513 のグラムスケールの合成法を確立することができた。本合成法は、①カラムクロマトグラフィー精製を必要としない、②毒性・危険性の高い試薬の使用が最小限に抑えられている、③極低温等の過酷な反応条件を必要としない点に特長を有しており、大量合成に適用可能な実用性の高い合成法である。

第 3 章「グアニジン - ウレア触媒を用いた CPT 合成鍵中間体の触媒的不斉合成」では、新たに開発した触媒的不斉 α - ヒドロキシ化を用いた、CPT 合成鍵中間体 (S)-**46** の高エナンチオ選択的合成についてまとめた。第 2 章で述べた方法の弱点は、化学量論量の不斉補助基を必要とするため、合成工程数の増加や、製造コストの上昇に繋がる点にある。著者は、この弱点を克服するべく、CPT C20 位不斉炭素の触媒的不斉合成に取り組んだ。まず初めに、グアニジン - ウレア **62** が、ビニログラス型ラクトン **60** からのグアニジウムエノラートの生成、酸化剤との水素結合形成、および不斉反応場の構築に寄与することにより、不斉 α - ヒドロキシ化の触媒となるとの仮説を立て、その検証を行った。触媒量のグアニジン - ウレア **62a** 存在下に、塩基として K_2CO_3 、酸化剤としてクメンペルオキシド(CHP)を用いて、ビニログラス型ラクトン **60** の不斉 α - ヒドロキシ化を検討したところ、目的の α - ヒドロキシ体 (S)-**46** が 99%収率、22% ee で生成することを見出した。一方、**62a** を添加しない場合には、 α - ヒドロキシ化は進行しなかった。これらの結果から、**62a** は、反応の進行とエナンチオ選択性の発現に必須な触媒として機能していることがわかった。次に、エナンチオ選択性の向上を目的に、グアニジン - ウレア **62** の構造最適化を行った結果、**62p** を触媒に用いた時、高収率かつ高エナンチオ選択的 (93%収率、84% ee) に α - ヒドロキシ体 (S)-**46** が取得できることを見出した。また、グアニジン - ウレア **62** の構造 - 触媒活性相関を検討し、グアニジン、およびウレアの両方が反応促進に必須であること、および、両者が同一分子内に共存することが高いエナンチオ選択性の発現に重要であることを明らかとした。さらに、本章で開発した触媒的不斉 α - ヒドロキシ化の応用例として、C20 位置換 CPT 誘導体(+)-**79** の不斉合成を達成した。本反応は、触媒量の不斉源でエナンチオ選択的に反応が進行する、安価で大量に入手可能な CHP を酸化剤に用いる、極低温等の過酷な反応条件を必要としない、重金属試薬を使用しないといった実用的特長を有しており、今後有用性が拡大することが期待される。

第 4 章「結論」では、本研究を総括した。本研究で見出した合成法は、CPT 誘導体以外の天然物や医薬品候補化合物の合成に活用できる可能性を持ち、今後有用性の拡大が期待される。