

論文審査結果の要旨

氏名： 江澤 哲也

学位の種類： 博士（薬学）

学位論文名： Convenient green preparation of dipeptides and primary amides via carbonic carboxylic anhydrides and asymmetric synthesis of memantine analogues as a candidate of anti-Alzheimer's medicine（混合酸無水物を經由する環境調和型のジペプチドと第一級アミドの簡便合成および抗アルツハイマー病候補薬メマンチン類縁体の不斉合成）

審査委員（主査）： 今井 信行

（副査）： 伊藤 久央

（副査）： 三浦 剛

（副査）： 照井 祐介

本論文は、水に比較的安定な混合酸無水物を利用して含水有機溶媒中でのラセミ化またはエピメリ化を伴わないC末端無保護のジペプチドおよび第一級アミドを含む各種アミドの環境調和型合成法の開発および新規アルツハイマー型認知症治療薬として期待できる光学活性なメマンチン類縁体の簡便合成に関する論文である。

当研究室ではシクロプロパンアミノ酸の合成に着手しており、その過程で第一級アミドの合成が必要になり、種々検討したところその簡便合成法を見出すことができた。すなわち、トリエチルアミン存在下クロロ炭酸エチルで活性化したN末端保護 α -アミノ酸の混合酸無水物に対し、無保護の α -アミノ酸水溶液を中性または塩基性条件下で反応させ、ジペプチドを39例、65~89%の収率で得た。このとき、¹H-NMR解析によりジペプチドのエピメリ化は観測されなかった。また、カルボン酸の混合酸無水物に塩化アンモニウムおよびアミン塩酸塩水溶液を作用させることで、対応するアミドを21例、74%~定量的な収率、97~>99% eeで与えた。

世界的な高齢化に伴い、アルツハイマー病（AD）を含む脳変性疾患の増加が大きな社会問題となっている。根本的なAD治療薬の開発が強く望まれている中、中枢神経系に存在する σ 受容体がAD治療薬の新たな作用点として注目されている。近年、(+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)およびメマンチン(3,5-dimethyl-1-adamantanamine)が σ 受容体に対し活性を示すことが報告されており、それらの類縁体は新規AD治療薬として期待できる。そこで、2-ブテン-1,4-ジオールを出発原料とし、独自に開発した3つの鍵反応を含む10工程を経て、標的分子である光学活性なメマンチン類縁体を5例、総収率19~40%、34~75% eeで得た。これらの成果は4報の論文として専門誌に掲載された。

本学学長を含む教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、江澤哲也氏に博士（薬学）を授与することが決定された。