

論文審査結果の要旨

氏 名： 鄭 昇姫

学位の種類： 博士（薬学）

学位論文名： Green synthesis of various medicine analogues containing α -amino acids or dipeptides without racemization or epimerization under the extremely mild conditions（極めて緩和な条件下でのラセミ化またはエピメリ化を伴わない α -アミノ酸またはジペプチドを含む様々な医薬品類縁体の環境調和型合成）

審査委員（主査）： 今井 信行

（副査）： 高崎 みどり

（副査）： 照井 祐介

（副査）： 野口 拓也

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極めて緩和な条件下でのラセミ化またはエピメリ化を伴わない α -アミノ酸またはジペプチドを含む様々な医薬品類縁体の環境調和型合成に関する論文である。

当研究室では光学活性なシクロプロパンアミノ酸の合成に着手して以来、その過程で緩和な条件下でのアミドの合成が必要になり、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対応するジペプチドを、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効率的に与えることを報告してきた。

鄭昇姫氏は、求核性がかなり低いアニリン誘導体でも混合酸無水物を經由する本反応は極めて低温で反応することを見出し、 α -アミノ酸では 30 例、57~99 の収率で対応する α -アミノ酸の各種アセトアミノフェン類縁体が得られた。このとき、 $^1\text{H-NMR}$ 解析により α -アミノ酸のラセミ化は観測されなかった。 α -アミノ酸のアセトアミノフェン類縁体は、その副作用である肝毒性の軽減が期待できる。また、各種脂肪酸の混合酸無水物との反応では 16 例、76~99 の収率で対応する解熱鎮痛薬アセトアミノフェンの真の活性化体である AM404 およびその各種類縁体が得られた。

更に、 -15°C という極めて低温な条件下で混合酸無水物を經由する本反応を利用して各種医薬品のジペプチド誘導体を 10 例、74~99 の収率で合成することに成功した。このとき、 $^1\text{H-NMR}$ 解析によりジペプチドのエピメリ化はほぼ観測されなかった。医薬品のジペプチド誘導体は細胞膜を通過することが可能であると予測され、酵母、麹菌、納豆菌等の微生物または血液中の酵素により α -アミノ酸部分で切断できれば、もとのアミノ基を有する医薬品を遊離して活性化できることから、実験動物を利用しない医薬品評価法の開発が期待できる。これらの成果は 3 報の論文として専門誌に掲載された。

本学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、鄭昇姫氏に博士（薬学）を授与することが決定された。