



“Soloshonok-Hamari ligand”を利用する非天然アミノ酸の実用的かつ高立体選択的合成法

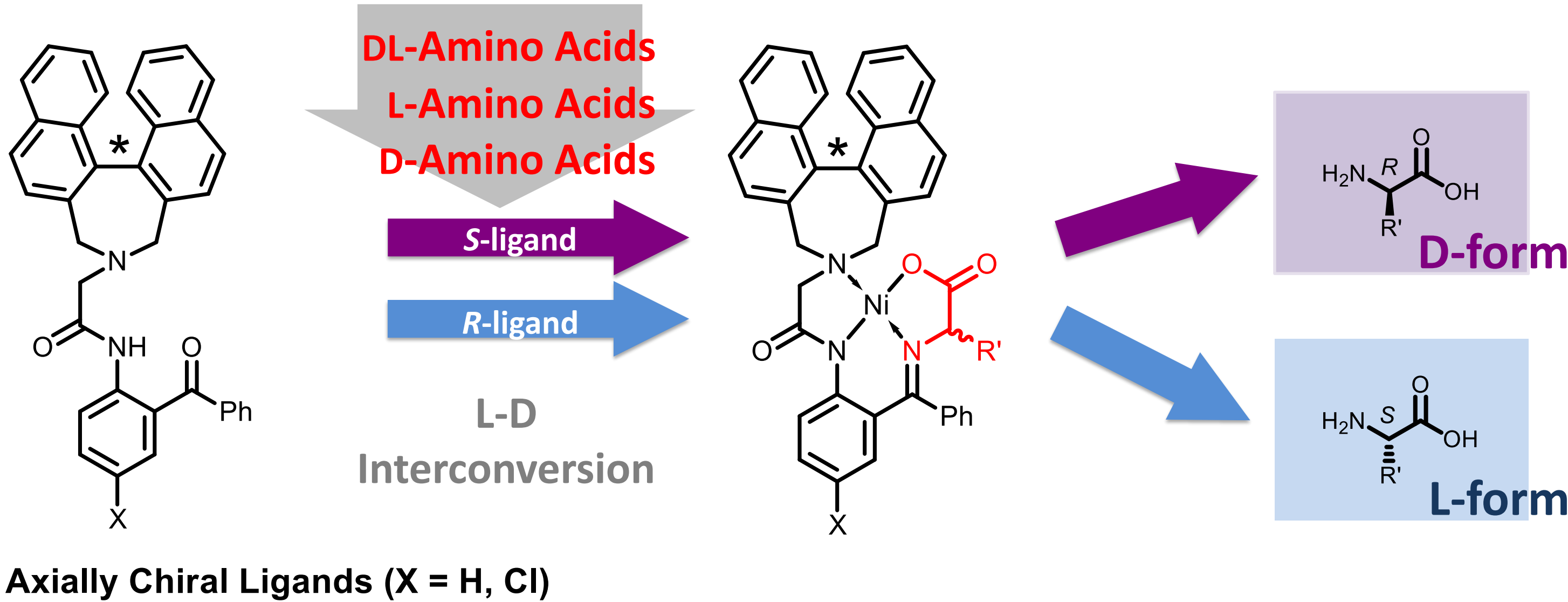
浜理薬品工業株式会社、共同研究者: Prof. Dr. Vadim A. Soloshonok (University of the Basque Country, IKERBASQUE)

Introduction

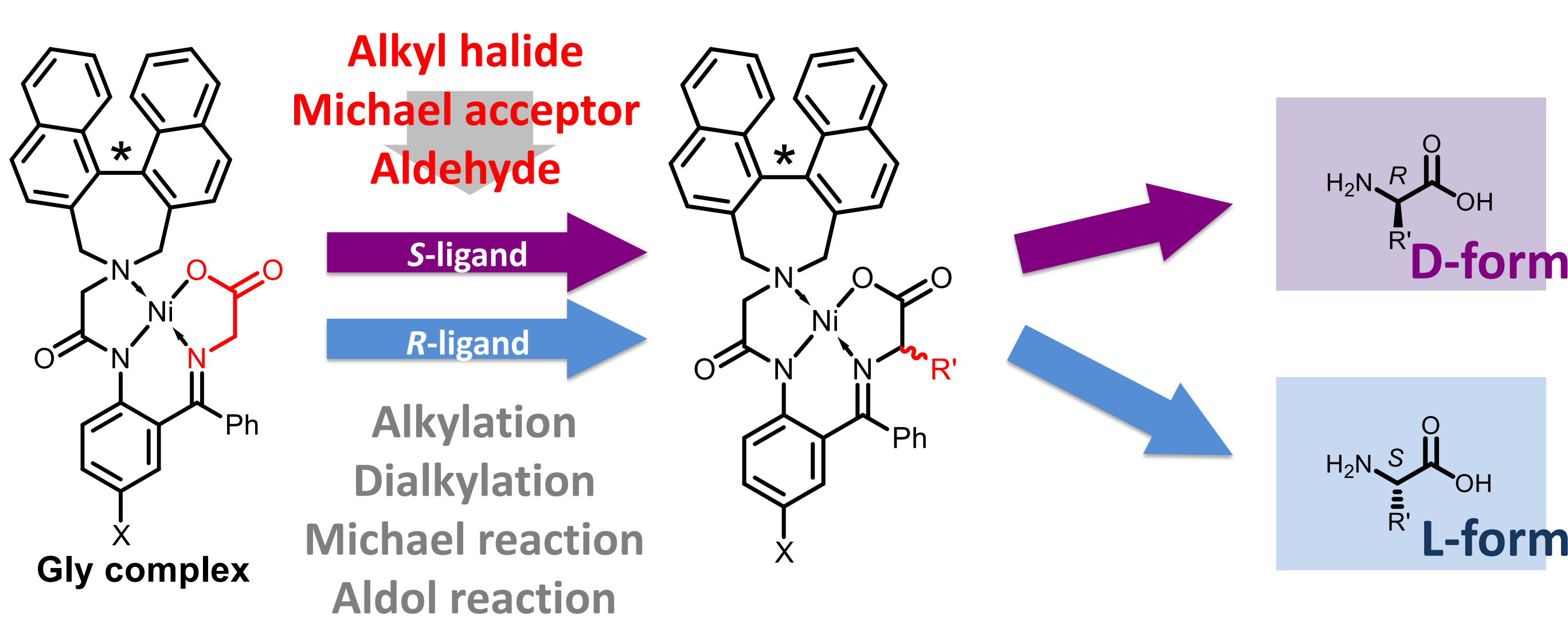
D- α -アミノ酸あるいは非天然アミノ酸は医薬品原料として幅広く使用されています。D- α -アミノ酸の製造は発酵法、酵素法及び光学分割法が主流ですが、これらの方法は基質特異性、マス効率の点で問題を抱えています。我々は天然に豊富に存在するL- α -アミノ酸からD- α -アミノ酸への工業生産可能な化学的変換方法の研究開発に取り組み、比較的簡単に、特殊の設備を用いることなく、合成方法の確立に成功しました。

更に、非天然型アミノ酸の需要はペプチド含有医薬品の発展とともに増大しています。中でも、 α, α -二置換- α -アミノ酸は化学的な安定性、脂溶性の増大及びペプチドの二次構造の制御といった魅力的な特徴を有することから、ペプチド医薬品開発の分野で積極的に取り入れられています。しかし、未だに簡便で商業生産可能な合成法は少ないため、我々は独自に開発した新規Ni(II)錯体の不斉アルキル化を用いる純粋な化学的手法により、様々な光学活性非天然 α -アミノ酸や α, α -二置換- α -アミノ酸の合成方法を開発し、種々の化合物を提供致します。

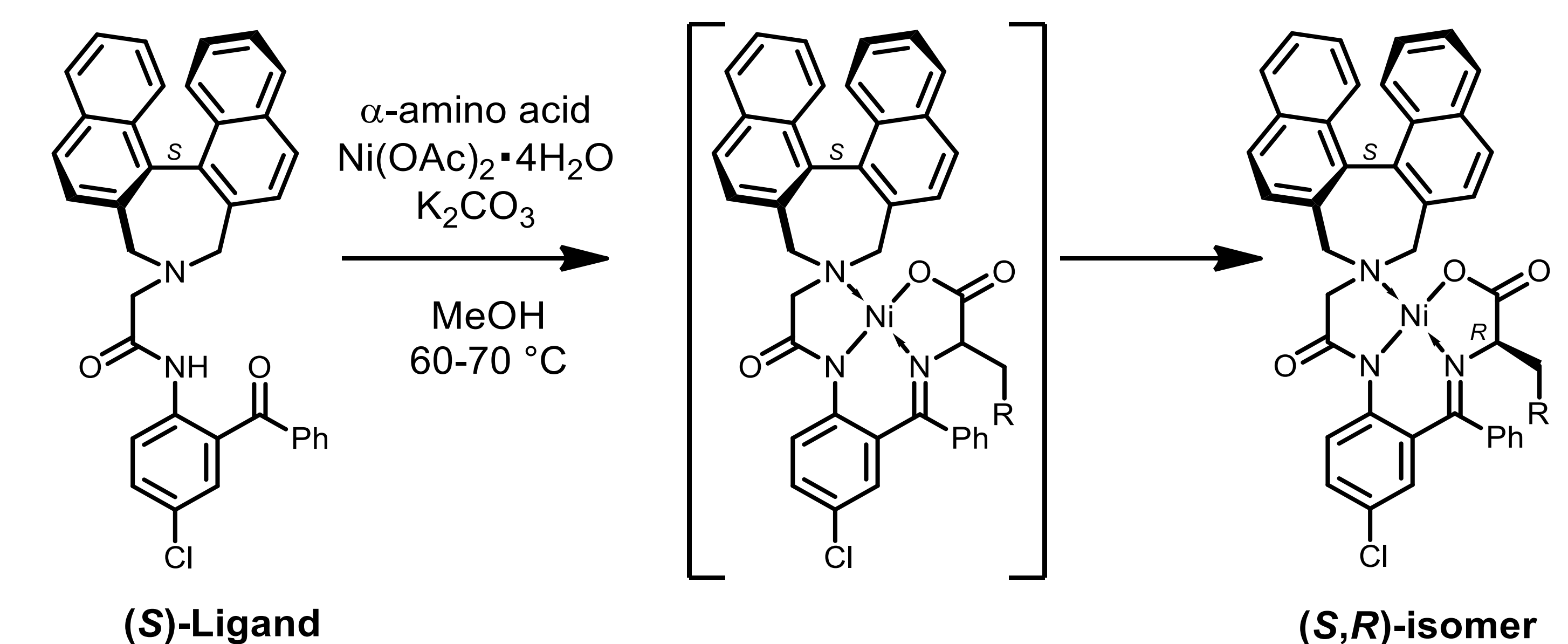
Our Technology : L-D interconversion



Reaction with Various Electrophiles



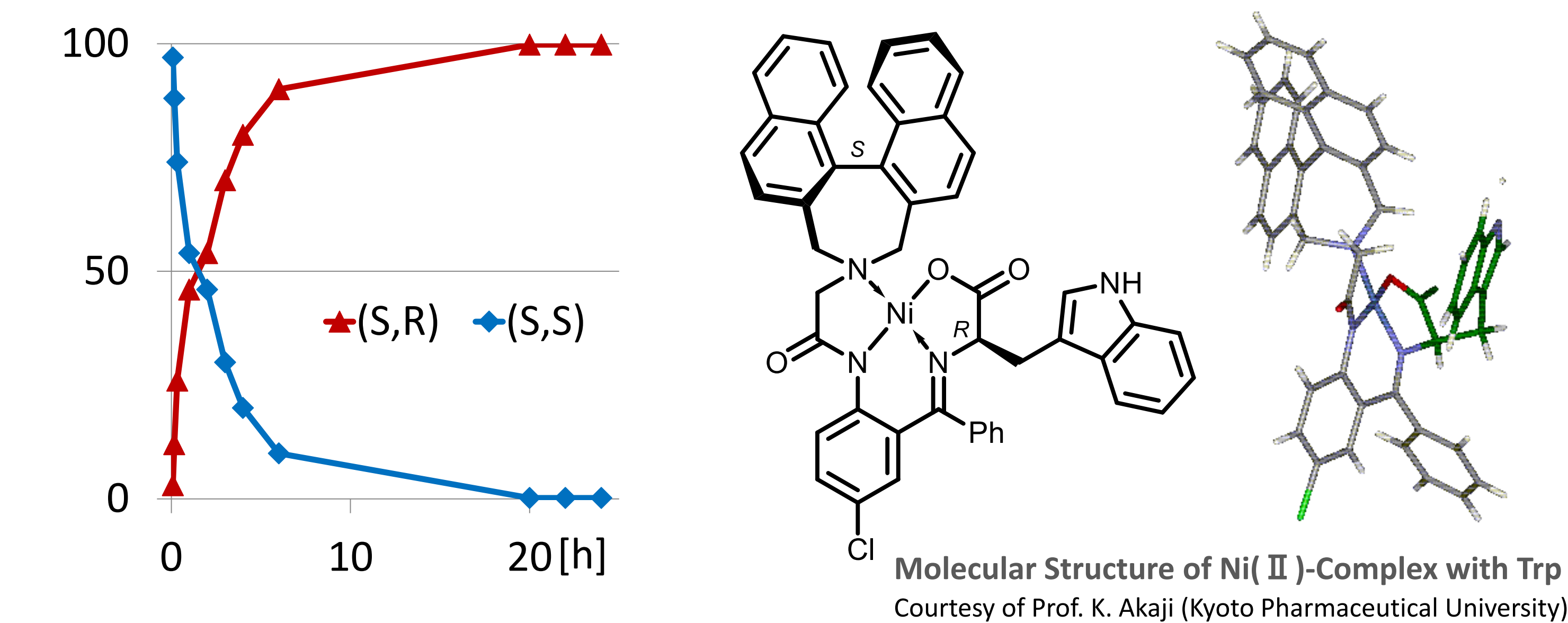
Synthetic application 1: L-D Interconversion



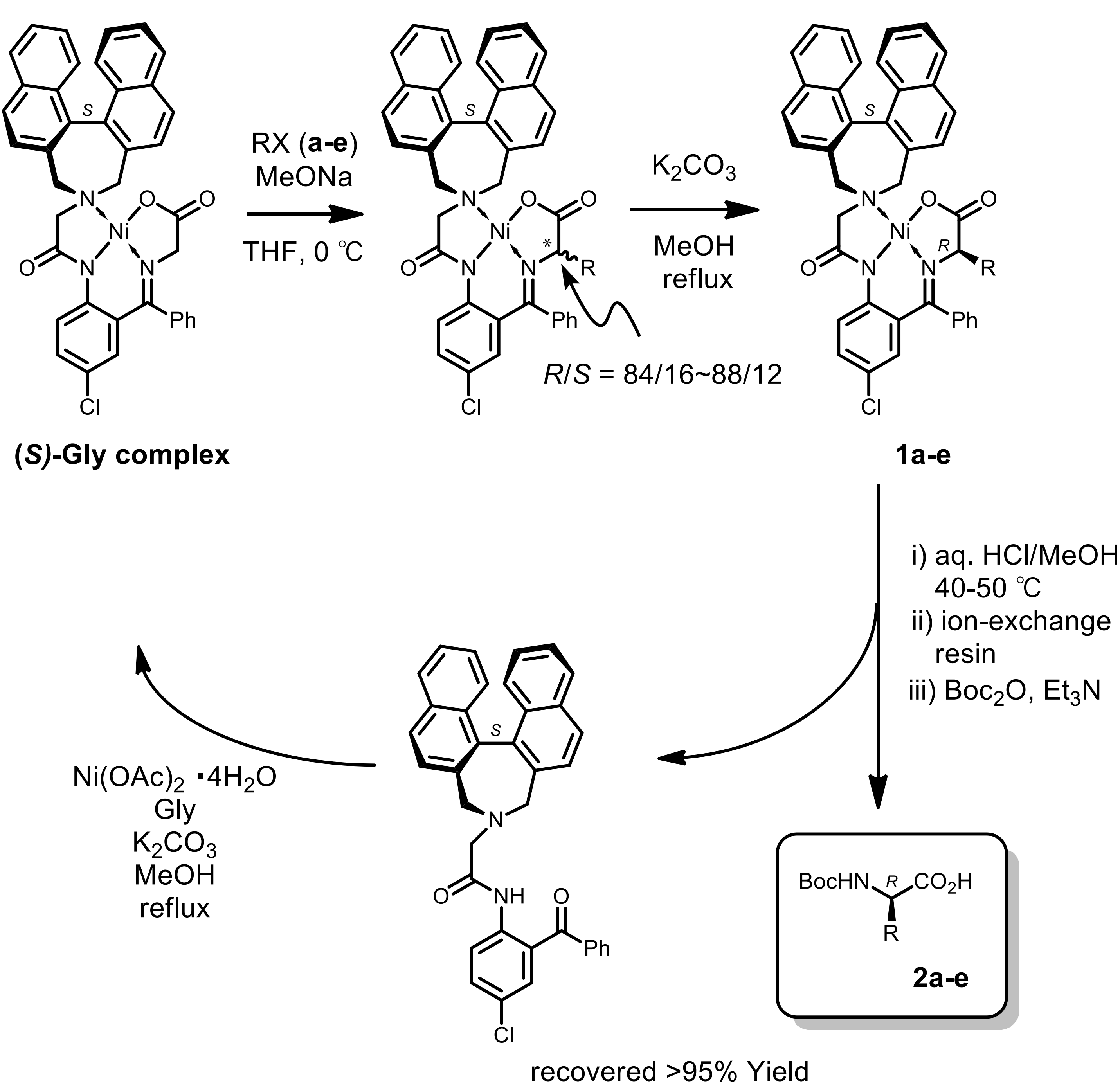
Entry	AA	Yield	Ratio ^a (S,R) : (S,S)
1	L-Phe	91%	> 97 : 3
2	L-Leu	89%	96 : 4
3	L-Trp	84%	> 97 : 3
4	L-Met	97%	> 97 : 3
5	L-Gln	87%	96 : 4
6	L-Glu	82%	> 94 : 6 ^b
7	L-Lys	81%	96 : 4 ^c
8	DL-Phe	86%	> 97 : 3
9	DL-Ala	85%	> 97 : 3
10	DL-Val	80%	> 97 : 3
11	DL-Tyr	98%	96 : 4

a) based on reverse phase HPLC analysis b) based on ¹H NMR analysis c) determined on the free AA after disassembly

Time Course Analysis of Interconversion; Diastereomeric Ratio of (S,S)/(S,R) Trp-complex



Synthetic application 2 : Alkylation/Isomerization and Disassembly



Entry	RX	1a-e		2a-e	
		Yield ^a	% de	Yield ^b	% ee
1 ^c	a	80	>99	49	>96 ^c
2 ^c	b	77	>98	NA	NA
3	c	77	>99	64	>98
4	d	97	>99	69	>99
5	e	78	>99	50	>97 ^d

a) 2 steps yield, b) overall yield from Gly complex, c) (R)-Gly complex was used. d) enantiomeric excess of free amino acids

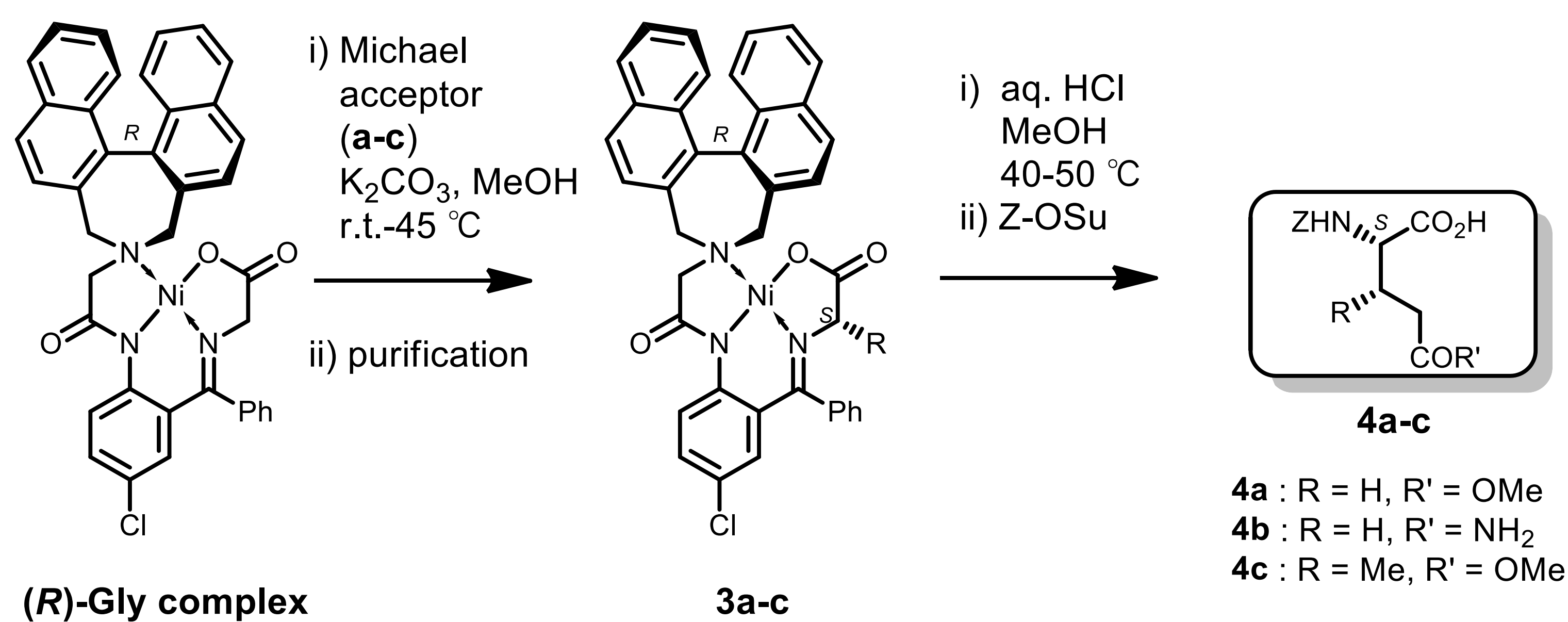
Conclusion

(S)配置を有するリガンドと種々の α -アミノ酸とのSchiff塩基を配位子とするNi(II)錯体は、メタノール中塩基存在下で熱力学的に安定な(S,R)型Ni(II)錯体に高収率及び高ジアステレオ選択的に変換されます。更に、本Ni(II)錯体は緩和な酸性条件下で容易に加水分解され、目的とするD- α -アミノ酸を高収率、高純度で得ることに成功した。本方法はL- α -アミノ酸からD- α -アミノ酸を製造する、簡易かつ安価な方法です。

また、本Ni(II)錯体をアルキル化反応に応用することにより、非天然型側鎖を有する α -アミノ酸や、(S)- α -メチルフェニルアラニンをはじめとするキラルな α, α -二置換- α -アミノ酸の立体選択的合成に成功しました。特に、本反応における良好なジアステレオ選択性により、HCVプロテアーゼ阻害薬の構成アミノ酸である非天然型アミノ酸 (1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の立体選択的合成法を確立しています。

Synthetic application 3 : Michael addition

Michael addition



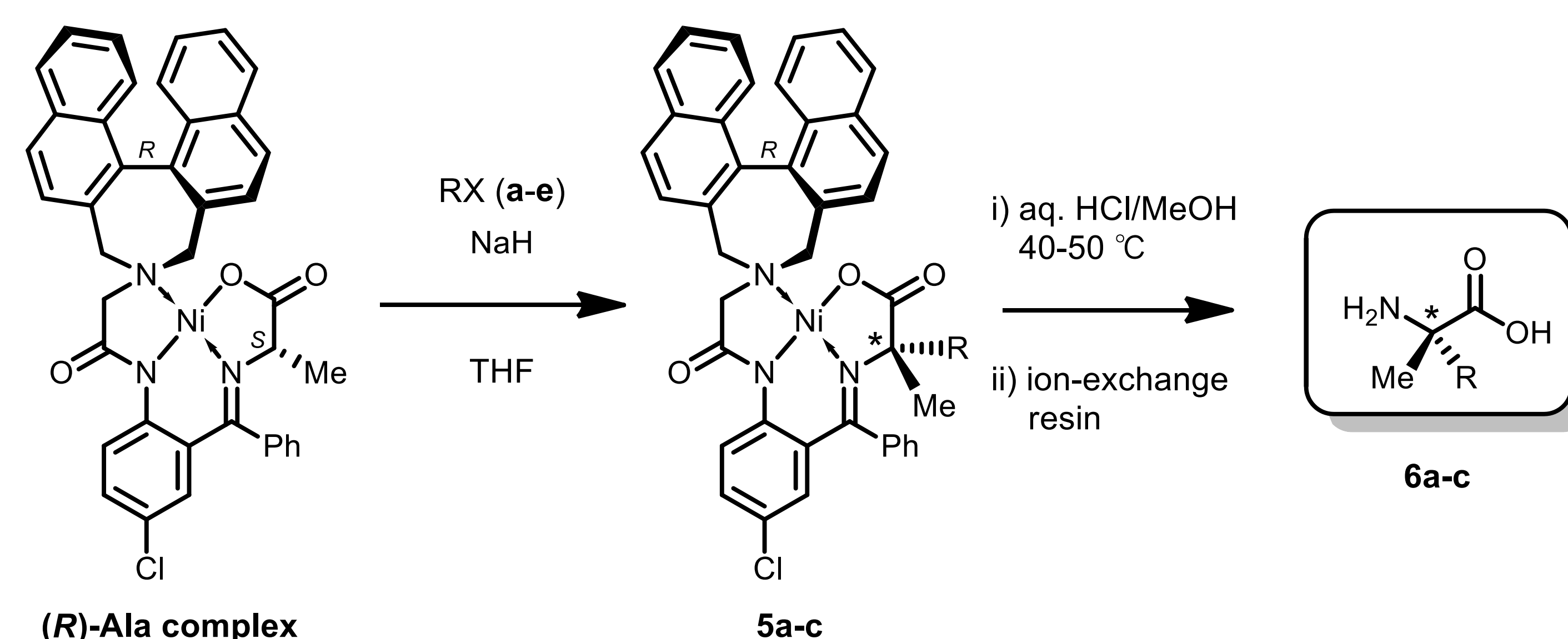
Entry	Michael acceptor	3a-c		4a-c	
		Yield	% de	Yield ^a	% ee
1	a	69%	>96	39%	>99
2	b	87%	>99	42%	>99
3	c	66%	>99	NA	NA

a) overall yield from (R)-Gly complex

Advantage

- ① Remarkably high yield high enantioselectivity
- ② Easy handling
- ③ Recyclable of the ligand
- ④ Cost effective
- ⑤ No special equipment needed

Synthetic application 4 : Dialkylalation



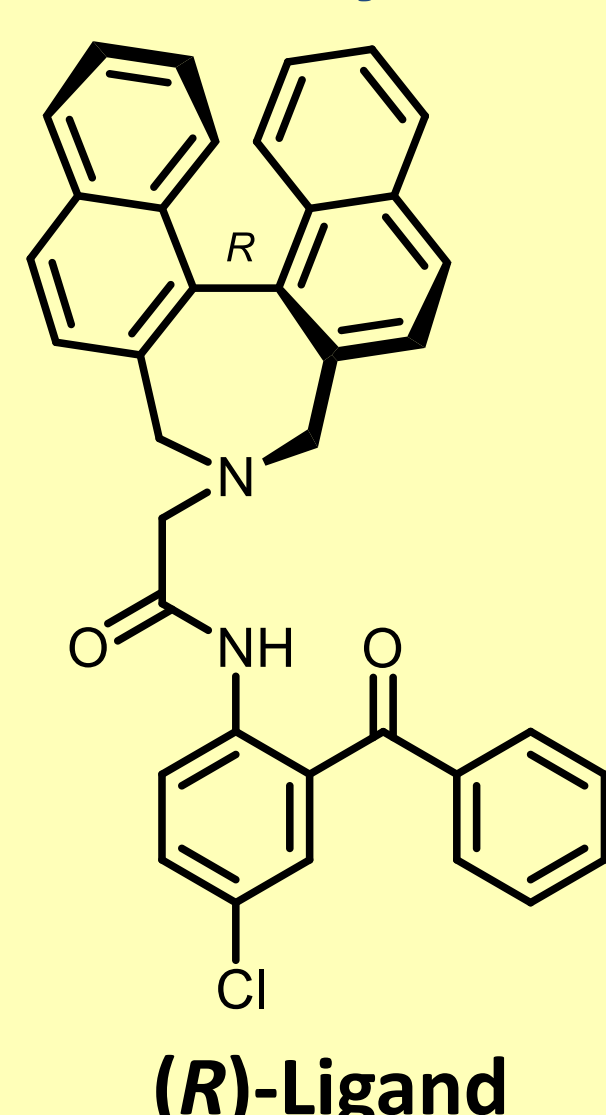
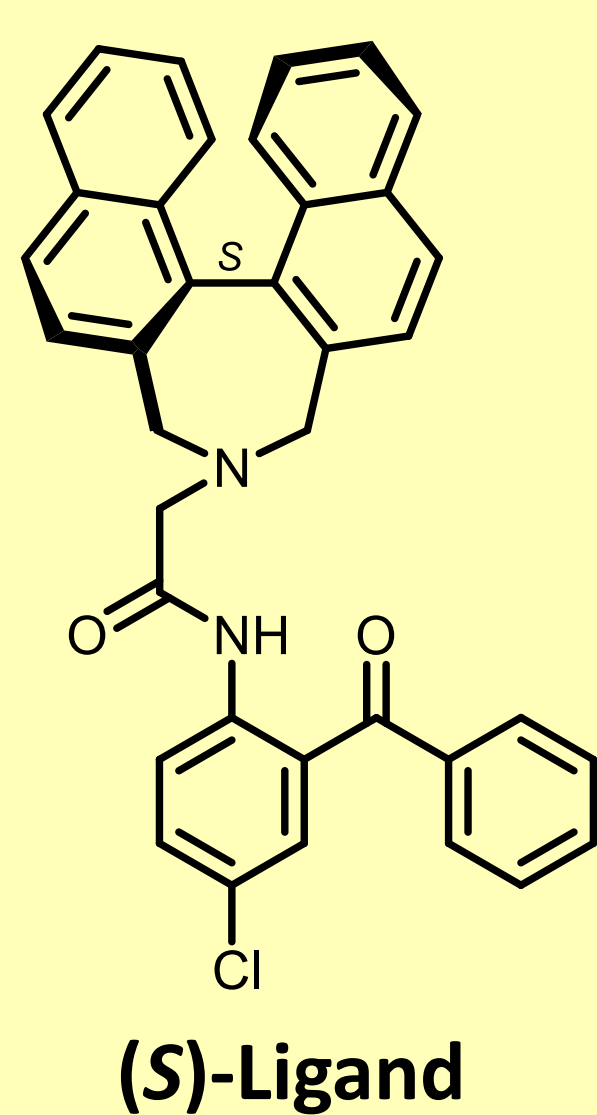
Entry	RX	5a-c (crude)		5a-c (pure)		6a-c	
		Yield	% de	Yield	% de	Yield ^a	% ee
1	a	99%	76	61%	>99	55%	>98
2	b	quant.	84	74%	>99	44%	>99
3	c	97%	83	47%	>99	NA	NA
4 ^b	d	quant.	79	49%	>99	22%	>98
5	e	NA	79	40%	>99	NA	NA

a) overall yield from (R)-Ala complex b) NaOH, DMF, 0° C

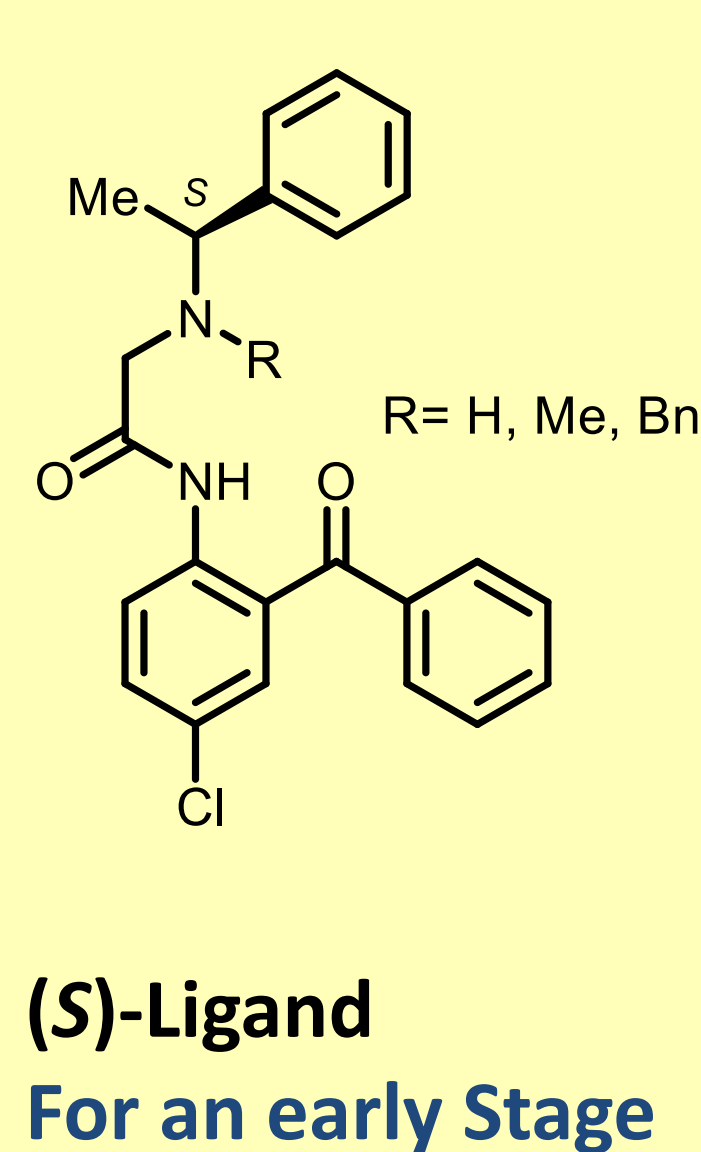
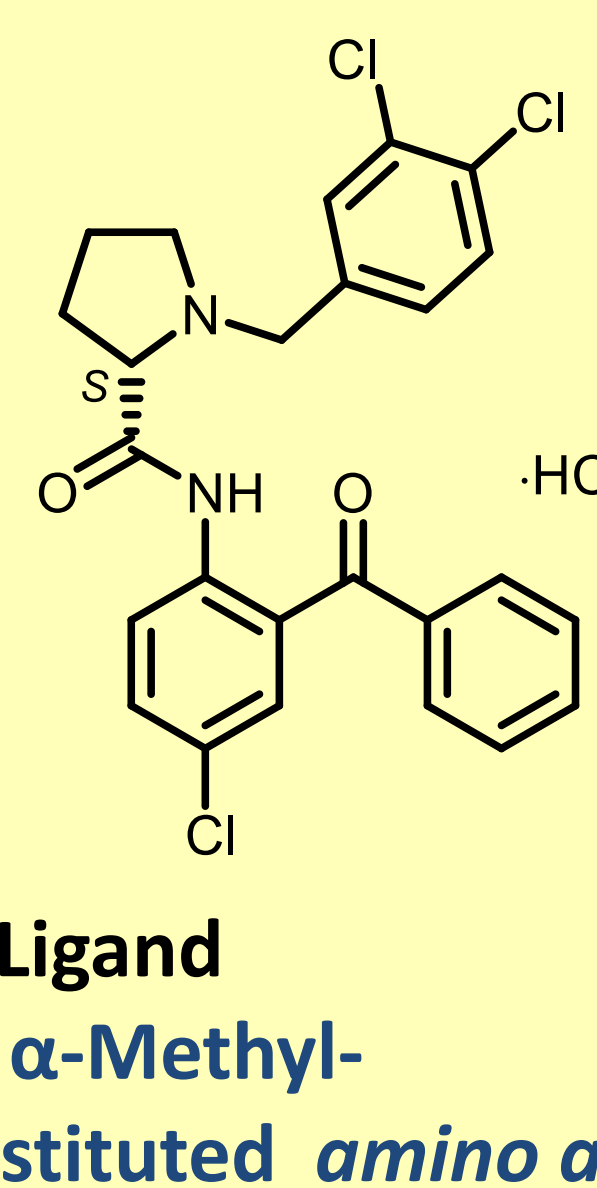
Ligands

1. Soloshonok-Hamari Ligand

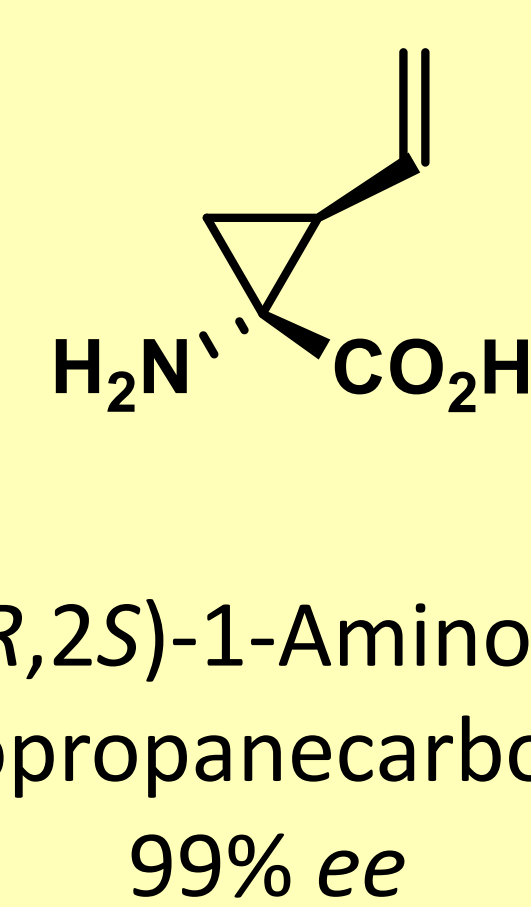
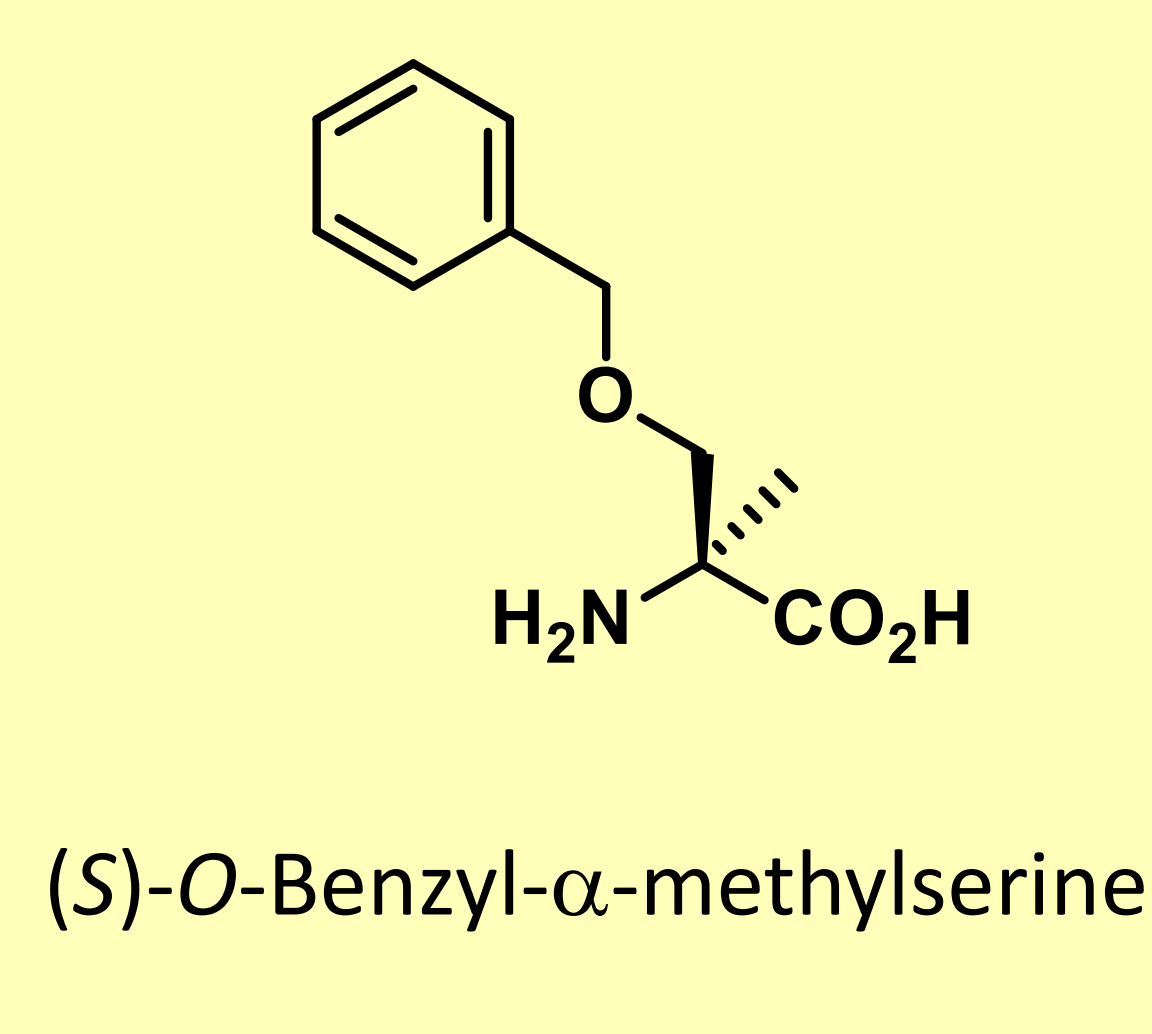
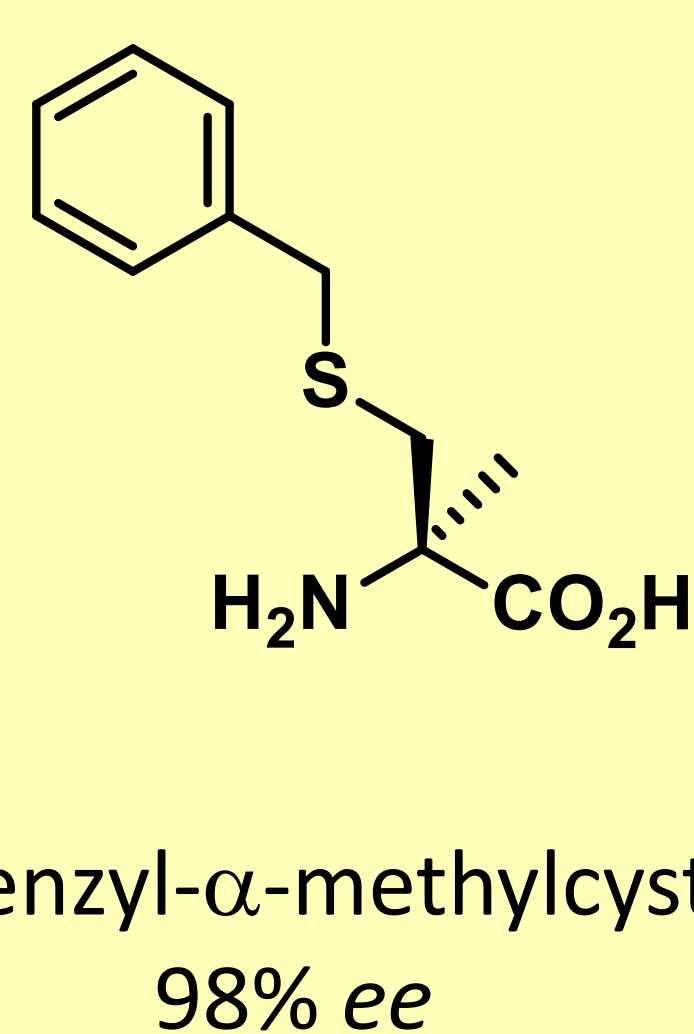
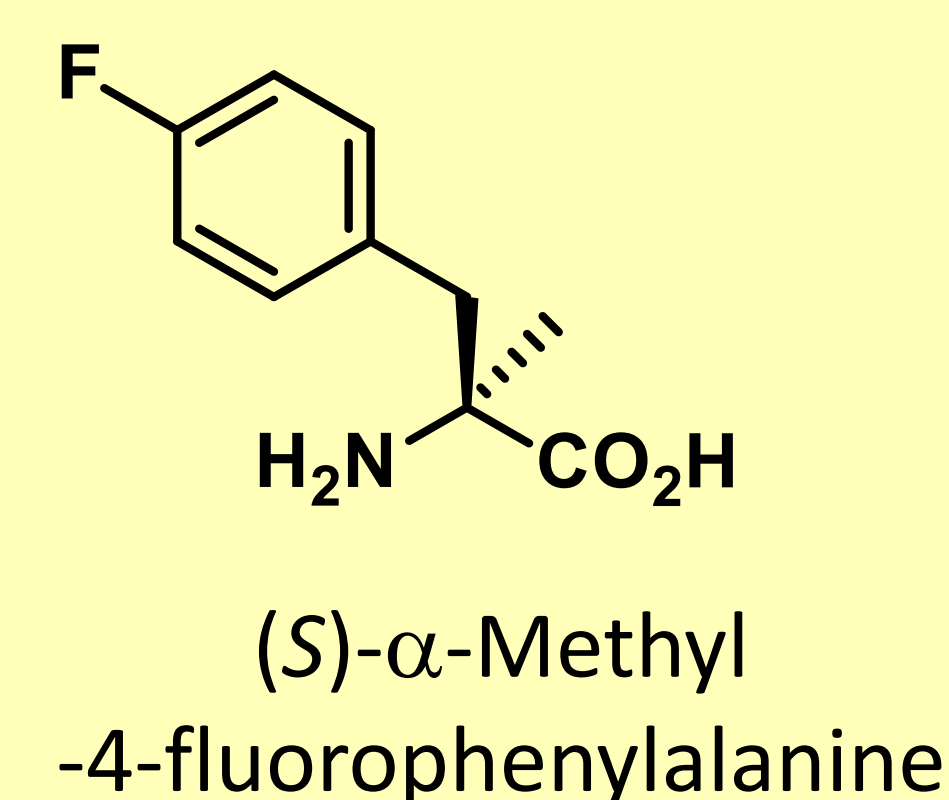
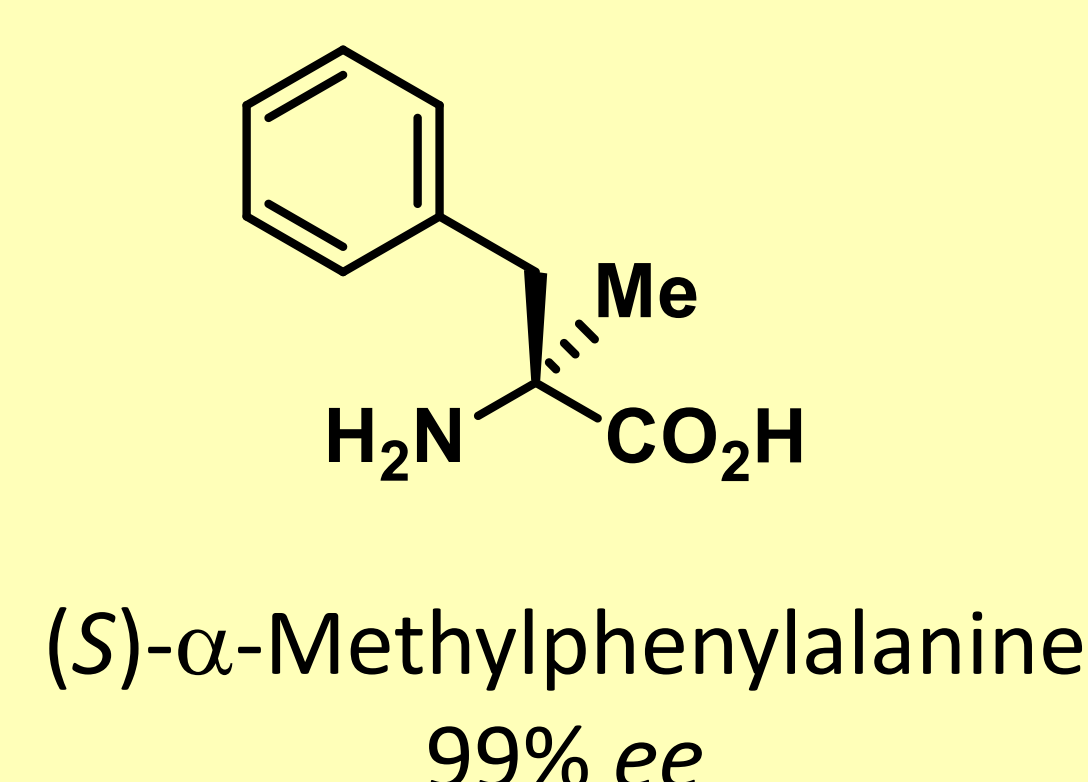
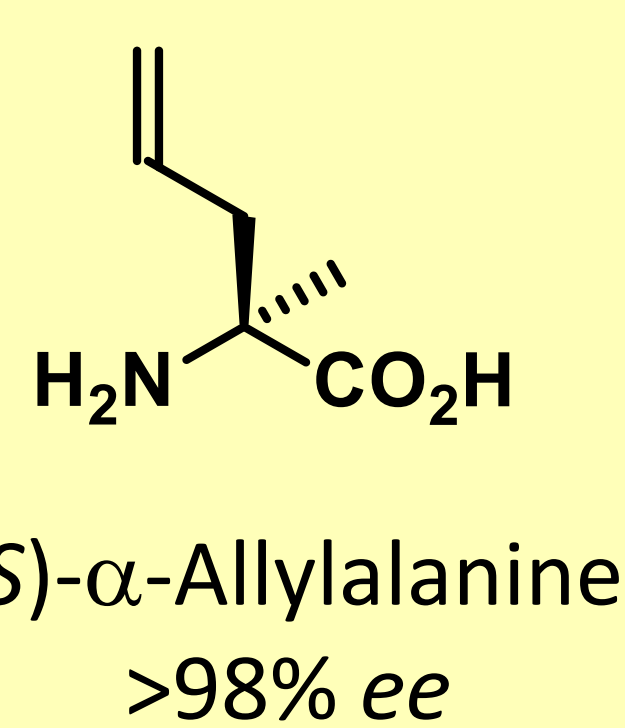
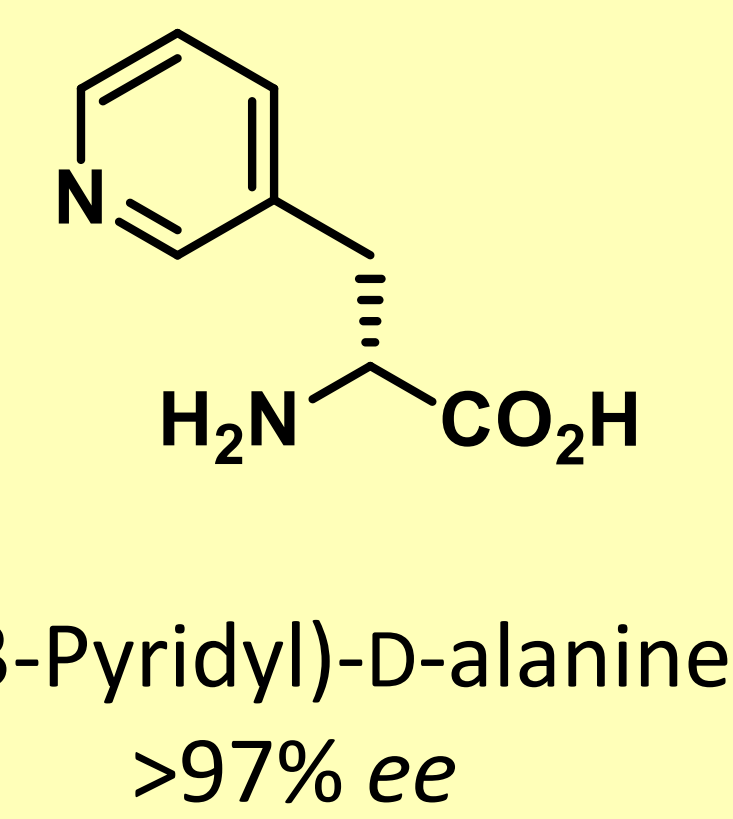
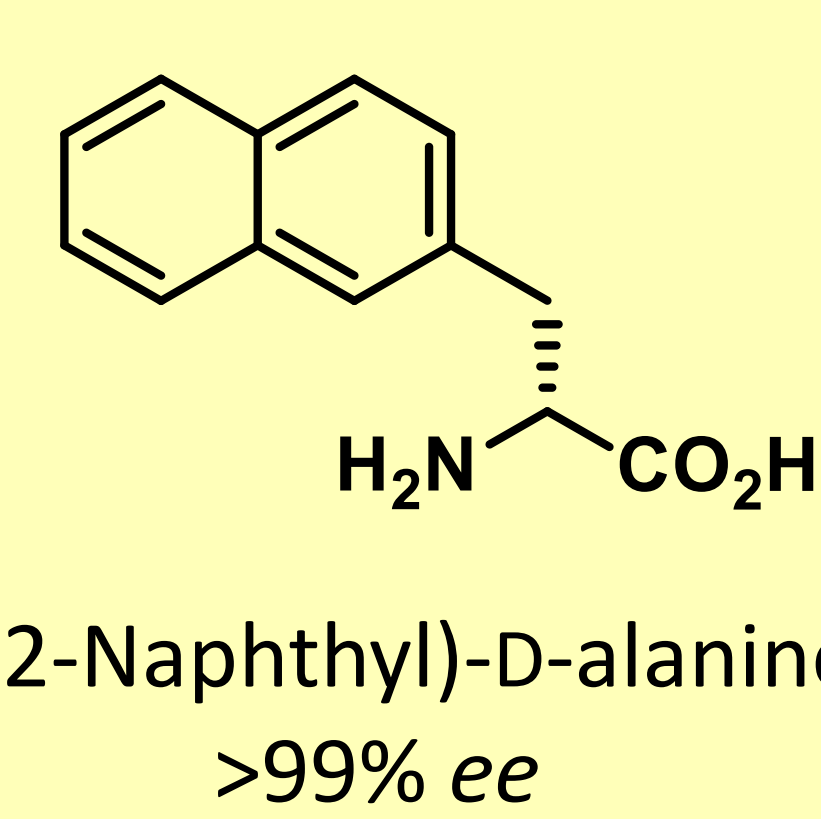
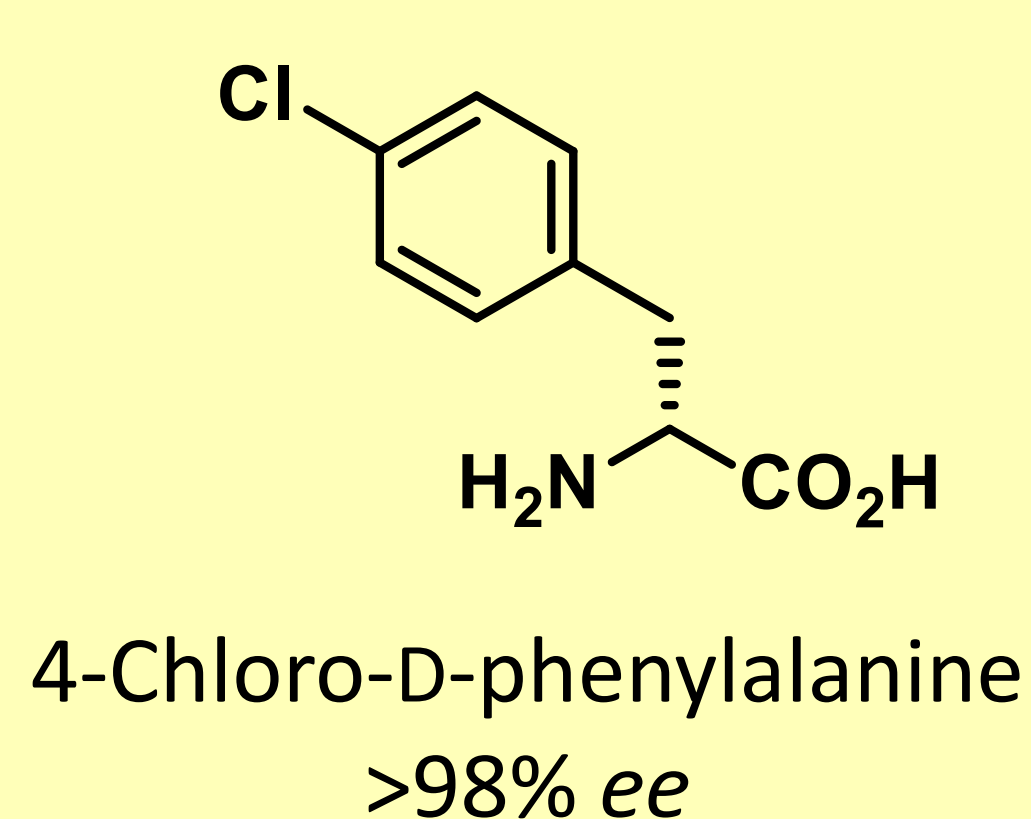
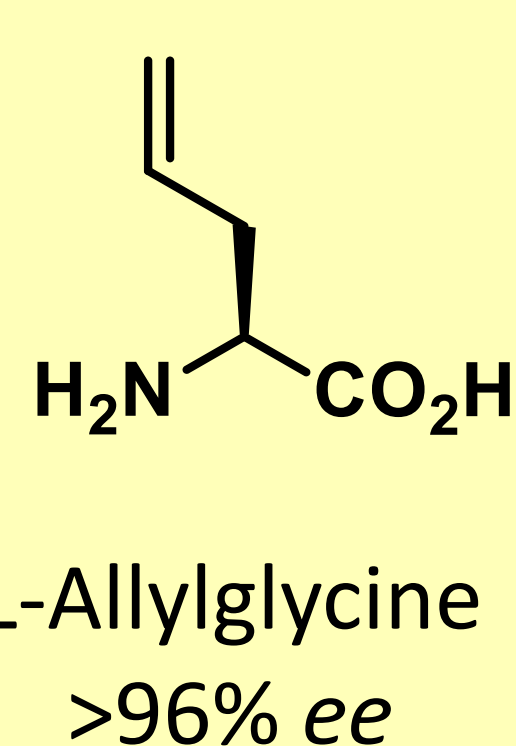
For L-D interconversion and Alkylation



2. Other Soloshonok Ligands



Products



- References:**
1. H. Moriwaki, D. Resch, H. Li, I. Ojima, R.Takeda, J. Aceña, V. Soloshonok, Amino Acids. 2014, 46, 945-52
 2. H. Moriwaki, D. Resch, H. Li, I. Ojima, R.Takeda, J. Aceña, V. Soloshonok, Beilstein J. Org. Chem. 2014, 10, 442-448
 3. R. Takeda, A. Kawamura, A. Kawashima, H. Moriwaki, T. Sato, J. Aceña, V. Soloshonok, Organic & Biomolecular Chemistry, in press
 4. PTC/JP2013-083711, PTC/JP2014-58974

本件に関するお問い合わせは、下記またはE-Mail : toiawase@hamari.co.jp まで



浜理薬品工業株式会社

営業開発部 営業第二課
〒541-0041 大阪府中央区北浜2-1-26 北浜松岡ビル6F
TEL 06-6205-7227 FAX 06-6205-7222