

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	マイクロフロー法を基盤とするペプチドとビタミンD類縁体の合成研究
Title(English)	
著者(和文)	御舩悠人
Author(English)	Yuto Mifune
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10134号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 浩士,布施 新一郎,三上 幸一,田中 健,伊藤 繁和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10134号, Conferred date:2016/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

## 論文要旨

### THESIS SUMMARY

専攻： Department of	応用化学	専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	（工学）
学生氏名： Student's Name	御船悠人		指導教員（主）： Academic Advisor(main)	田中浩士	
			指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	布施新一郎	

#### 要旨（和文 2000 字程度）

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は「マイクロフロー法を基盤とするペプチドとビタミン D 類縁体の合成研究」と題し、マイクロフロー法を活用した多官能性化合物の高効率合成法の開発を目指し、カルボン酸の迅速かつ強力な活性化を基盤とするマイクロフローを用いるアミド結合形成法の開発とそれを用いた天然物フェグリマイシンの全合成、および連続的な光反応と熱反応を基盤とするビタミン D 類縁体合成法の開発について述べたものであり、全 5 章で構成されている。

第 1 章「序論」では、まず、マイクロフロー法による有機合成の特徴および有用性を概観し、多官能性化合物の合成においてマイクロフロー法を活用する意義を示した。次に、多官能性生物活性化合物であるペプチドの合成において鍵となるアミド結合形成法および、それらを用いた天然物合成について詳述した。また、嵩高い基質を用いた際の反応速度の向上や、アリアルグリシンなどを用いた際のラセミ化の抑制、原子効率の向上などの課題を明らかにした。さらに、既報のマイクロフローリアクターを用いるアミド結合形成法について概説し、その有用性と問題点を明らかにした。生物活性ペプチド系天然物として、オーリライドおよびフェグリマイシン、さらに、ビタミン D 類縁体の重要性和その合成上の問題を述べ、マイクロフロー法を合成に適用する際の利点と課題を述べるとともに、本論文研究の意義と目的を明らかにした。

第 2 章「カルボン酸の迅速かつ強力な活性化を基盤とするマイクロフローアミド結合形成法の開発」では、マイクロフロー法を用いる新規アミド結合形成法の開発について述べた。まず、カルボン酸の迅速かつ強力な活性化を基盤とするマイクロフローアミド結合形成法のコンセプトについて説明した。次に、トリホスゲンを経由するカルボン酸の活性化剤として用いるマイクロフローアミド結合形成を検討し、ラセミ化を抑制しつつ種々のアミノ酸を縮合する手法の確立を達成した。さらに、インライン IR 分析を行い、アミド結合形成における活性種が対称酸無水物であることを明らかにした。最後に、本手法を用いて嵩高い N-メチルアミノ酸を含むテトラペプチドを合成することにより、このマイクロフローアミド結合形成法の有用性を明らかにした。

第 3 章「マイクロフロー法を基盤とするフェグリマイシンの全合成」では、開発したマイクロフローアミド結合形成法を用いて、ラセミ化しやすいアリアルグリシンを含む 13 残基ペプチドであるフェグリマイシン合成法の開発について述べた。まず、マイクロフローアミド結合形成法を用いることにより、アリアルグリシン同士をラセミ化させることなく、効率的に縮合できることを明らかにした。続いて、合成ユニットの一つである D-3,5-ジヒドロキシフェニルグリシン (D-Dpg) 保護体のマイクロフロー法を用いる光反応連続プロセスの開発に成功した。得られたユニットを用いて、マイクロフロー法による縮合とバッチ法による脱保護の繰り返し操作を行い、C 末端ヘキサペプチドと N 末端ヘプタペプチドの合成を達成した。本手法は、生成物中の試薬由来の夾雑物が少量でかつ除去容易なため、簡便な精製操作でペプチド合成中間体が得られた。最後に、ブロックカップリングと保護基の除去によるフェグリマイシンの全合成を達成するとともに、ラセミ化が容易に進行すると考えられる不安定な 10 残基以上のオリゴペプチドの合成に対するマイクロフローアミド結合形成法の有用性を明らかにした。

第 4 章「連続的な光反応と熱反応を基盤とするビタミン D 類縁体の合成研究」では、マイクロフロー法を活用した連続的な光反応と熱反応によるビタミン D 類縁体合成法の開発について述べた。まず、連続的な光反応と熱反応によるビタミン D<sub>2</sub> の合成における反応生成物の UV 吸収特性に基づく HPLC 解析の問題点と、<sup>1</sup>H NMR スペクトル解析の有用性を示した。次に、本解析法を用いて活性型ビタミン D<sub>3</sub> 類縁体 3 種類のマイクロフロー合成について検討した。本合成プロセスにおける最適反応溶媒と基質濃度、およびそのための基質設計の重要性を明らかにし、マイクロフロー法を用いる活性型ビタミン D 類縁体の合成法を開発するとともに、マイクロフロー合成法の有用性を明らかにした。

第 5 章「結論」では、本論文を総括した。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

## 論文要旨

### THESIS SUMMARY

専攻：	応用化学	専攻
Department of		
学生氏名：	御船悠人	
Student's Name		

申請学位(専攻分野)：	博士	(工学)
Academic Degree Requested	Doctor of	
指導教員(主)：	田中浩士	
Academic Advisor(main)		
指導教員(副)：	布施新一郎	
Academic Advisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)  
Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis entitled “synthesis of peptides and vitamin D analogues based on micro-flow technologies” described the development of highly efficient synthetic approaches for multi-functionalized and bioactive natural products such as peptides and vitamin D analogues based on micro-flow technologies.

In chapter 1 “introduction,” the advantages of micro-flow synthesis compared to conventional batch synthesis were pointed out. An importance of methodology development for preparation of peptides and vitamin D analogues which retain a broad spectrum of biological activities were described. Challenges for highly efficient peptide synthesis were the amide bond formation of sterically hindered amino acids and highly racemizable amino acids as well as the reduction of waste that was generated from condensing agents. Isolation, structural features, biological activities and previously reported synthesis of peptide natural products were described. In addition, an importance and challenges of synthesis of activated vitamin D analogues and previously reported micro-flow synthesis of vitamin D<sub>3</sub> were described.

In chapter 2 “development of a micro-flow amide bond formation based on a concept of rapid and strong activation of carboxylic acid,” various carboxylic acids were rapidly and strongly activated by triphosgene, and they were immediately coupled with various amines to afford the desired dipeptides in high yields without significant racemization. In addition, the synthesis of tetrapeptide containing two sterically hindered *N*-methyl amino acids using the developed method was described.

In chapter 3 “total synthesis of feglymycin based on micro-flow technologies,” a total synthesis of peptide natural product, feglymycin, which contains highly racemizable arylglycines using the developed micro-flow amide bond formation was described. Development of synthetic methodology for the unusual amino acid, D-3,5-dihydroxyphenylglycine, via photochemical reaction in micro-flow reactors was also described.

In chapter 4 “synthesis of vitamin D analogues via photo- and thermal-reactions in micro-flow reactors,” micro-flow synthesis of four vitamin D analogues including activated vitamin D<sub>3</sub> from provitamin D analogues in satisfactory yields was described.

In chapter 5 “conclusion,” the results in this thesis study was summarized.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。  
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).