

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

## 論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	御船 悠人	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	田中 浩士	准教授	伊藤 繁和	准教授
	審査員	布施 新一郎	准教授		
		三上 幸一	教授		
	田中 健	教授			

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

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ている。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ている。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ている。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ている。生物活性ペプチド系天然物として、オーライドおよびフェグリマイシン、さらに、ビタミン D 類縁体の重要性と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ている。

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ている。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ている。次に、トリホスゲンと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ている。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ている。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ている。

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ている。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ている。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ている。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ている。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る。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ている。

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ている。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ている。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ている。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ている。

第 5 章「結論」では、本論文を総括している。

以上要するに本論文はペプチドとビタミン D 類縁体の高効率マイクロフロー合成法の開発に関する研究成果であり、工学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分な価値があると認められる。