T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	マイクロフローリアクターを用いる高反応性求電子剤の反応制御による合成展開
Title(English)	
著者(和文)	小竹佑磨
Author(English)	Yuma Otake
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11512号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,馬場 俊秀,本倉 健,占部 弘和,柳田 保子,布施 新一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11512号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

論文要約

博士論文題目「マイクロフローリアクターを用いる高反応性求電子剤の反応制御による合成展開」

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 ライフエンジニアリングコース
小竹 佑磨

本論文は、マイクロフローリアクター内での高反応性求電子剤の反応制御を基盤とする、アミノ酸 *N*-カルボキシ無水物、*N*-メチル化ペプチドおよびリン酸エステルの効率的合成法の開発について述べたものである。

第一章「序論」では、はじめに高反応性求電子剤に焦点を当て、有用性を示すとともに、高い求電子性のためそれらの反応制御がしばしば困難であることを述べた。続いて、マイクロフローリアクターの特長について、特に混合効率の高さに注目して解説し、マイクロフロー合成法が高反応性求電子剤の利用に適していることを示した。その後に、アミノ酸 *N*-カルボキシ無水物、*N*-メチル化ペプチド、およびリン酸エステルの重要性とその合成における問題点をそれぞれ指摘し、本研究の意義を明らかにした。

第二章「瞬間 pH 転換に基づくアミノ酸 *N*-カルボキシ無水物合成法の開発」では、反応系中を NCA 合成時には塩基性に保ち、反応終了後に瞬時に酸性へと転換する着想に基づく NCA 合成法の開発について述べている。種々の条件検討の結果、上記の手法を適用することにより、20 種全てのタンパク質構成アミノ酸を含む計 25 種類の多様なアミノ酸 NCA を効率的に合成できることを実証した（Figure 1）。なお、本手法では反応液の瞬間希釈を行うことにより、強酸性条件を要する従来法では合成困難な、酸性条件下で不安定な官能基を含む NCA を分解させることなく高収率で得ることに成功した。また、開発した手法ではアミノ酸のラセミ化はみられず、分液精製と必要に応じて再結晶を行うことで高純度の NCA が容易に得られた。加えて、送液時間を延長するのみで他の反応条件を変更することなく NCA のスケールアップ合成にも適用可能であることを示した。

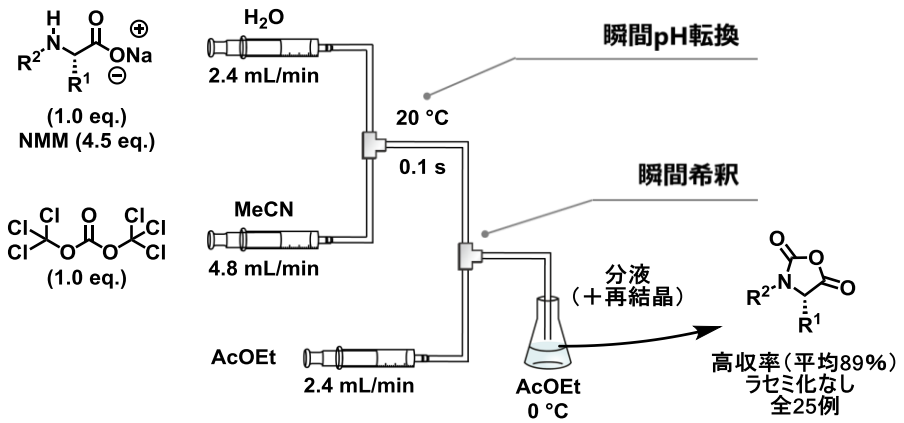

Figure 1: 瞬間 pH 転換に基づくアミノ酸 *N*-カルボキシ無水物合成法の開発

第三章「アシルイミダゾリウムカチオン中間体を利用する *N*-メチル化ペプチド合成法の開発」では、炭酸アニオンを対イオンに有するアシル *N*-メチルイミダゾリウムカチオンを用いる *N*-メチル化

ペプチドの合成法の開発について述べている。カルボン酸および *N*-メチルアミノ酸双方を強力に活性化すべく、上記の活性種を設計し、これを用いるアミド化反応を厳密な反応条件制御下で検討した結果、Brønsted 酸の添加によりアミド化反応が加速される現象を発見した。続いて、マイクロフローリアクター内で混合炭酸無水物の合成とアミド化反応を連続的に行うことで、様々な保護基、置換基を有する *N*-メチル/アルキル化ペプチドを、ラセミ化を抑制しつつ高収率で合成することに成功した（Figure 2）。加えて、開発した手法を駆使することで、*N*-メチルアミノ酸と β 位分岐アミノ酸が連続する嵩高い骨格を有する Pterulamide 類の初の全合成を達成した。また、本手法と既存の代表的なペプチド合成法 10 種類、15 条件との比較から、本手法（反応時間：2 時間、収率：98%）が既存の手法（反応時間：24 時間、収率：低～中程度）と比べて *N*-メチル化ペプチドをより短時間、高収率で与える強力な手法であることを示した。なお、本手法は容易に除去できる低分子化合物のみを排出する点においても、多量かつ除去が困難な夾雑物を生じる既存の手法と比べて優れている。さらには、バッチリアクターでの液相合成および固相合成にも本手法が適用可能であることを示した。本研究により、スケールの大小や反応容器を問わず、多様な *N*-メチル化ペプチドを、ラセミ化を抑制しつつ高収率かつ高効率に合成可能な手法の開発に成功した。

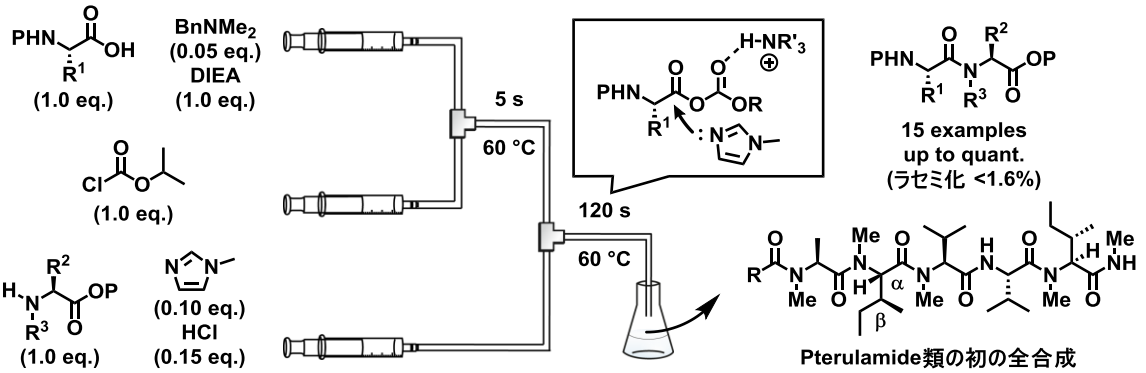

Figure 2: アシルイミダゾリウムカチオン中間体を利用する *N*-メチル化ペプチド合成法の開発

第四章「リン酸エステルの効率合成を志向した三塩化リンへの選択的アルコール導入法の開発」では、三塩化リンを原料として用いるリン酸エステル合成法の開発について述べている。はじめに、マイクロフローリアクター内で迅速に混合を行うことで、三塩化リンへアルコール 1 分子を選択的に導入可能な手法を見出した。同様の手法を用いてジクロロ亜リン酸エチルを原料とし、アルコール 1 分子の選択的導入を試みたところ、副反応が競合して目的物を選択的に得られないことが判明した。これらの反応を厳密な条件制御下で追跡した結果、三塩化リンおよびジクロロ亜リン酸モノエステルがアルコールと反応する際の反応速度定数比（約 12 倍）に対し、ジクロロ亜リン酸エチルおよびクロロ亜リン酸ジエステルがアルコールと反応する際の反応速度定数比（約 3 倍）が顕著に小さいことを明らかにした。本研究では、マイクロフローリアクターを用いて数ミリ秒の反応を制御することで、三塩化リンおよびクロロ亜リン酸エステル類とアルコールの反応速度に関する初めての定量的知見を得た。

第五章「結論」では、本論文を総括した。