

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)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース：生命理工学系 Department of Graduate major in ライフエンジニアリング コース	申請学位 (専攻分野)：博士 (工学) Academic Degree Requested Doctor of
学生氏名：小竹 佑磨 Student's Name	指導教員 (主)：中村 浩之 Academic Supervisor(main)
	指導教員 (副)：布施 新一郎 Academic Supervisor(sub)

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」と題し、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り、全 5 章より構成されている。

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、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。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。

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。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高高い骨格を有する 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。

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、ジクロロ亜リン酸モノエステ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。

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

系・コース：生命理工学 系
Department of Graduate major in ライフエンジニアリング コース
学生氏名：小竹 佑磨
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)：中村 浩之
Academic Supervisor(main)
指導教員(副)：布施 新一郎
Academic Supervisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis described the development of efficient synthetic approaches for amino acid *N*-carboxy anhydrides (NCAs), *N*-methylated peptides, and organophosphates using highly reactive electrophiles in micro-flow reactors.

In chapter 1 “introduction,” the utility of highly reactive electrophiles was described. Their high electrophilicity makes control of reactions difficult. Micro-flow reactors have high mixing efficiency and are advantageous for handling highly reactive compounds. This chapter also indicated the importance of amino acids NCA, *N*-methylated peptides, and organophosphates, as well as problems in their conventional syntheses.

In chapter 2 “efficient synthesis of amino acid NCAs using basic-to-acidic flash pH switching,” 25 NCAs were efficiently synthesized in good to excellent yields. Especially, NCAs with acid labile functional groups that are difficult to synthesize via conventional approach could be successfully obtained under developed conditions. No racemization of NCAs was observed. In addition, scaled up synthesis of NCA was performed by simply extending pumping time.

In chapter 3 “*N*-methylated peptide synthesis via generation of acyl *N*-methyylimidazolium cation intermediate,” various *N*-methylated or *N*-alkylated peptides were efficiently synthesized in high yields without severe racemization. The key to success was the addition of a Brønsted acid. The first total synthesis of bulky naturally occurring *N*-methylated peptides, pterulamides, was achieved using the developed approach. In addition, the developed approach showed superior performance (higher yield in shorter reaction time) compared with conventional approaches.

In chapter 4 “selective nucleophilic substitution of alcohol against phosphorus trichloride for efficient synthesis of organophosphates,” selective nucleophilic substitution of alcohol (1 eq.) against phosphorus trichloride (1 eq.) was achieved with a micro-flow reactor. In contrast, nucleophilic substitution of alcohol (1 eq.) into phosphorus dichloride (1 eq.) resulted in insufficient selectivity. Detailed analysis with precise control of the reaction time in milliseconds revealed the rate constant ratios of these reactions and clearly explained the obtained results. This is the first kinetic study on these extremely electrophilic compounds.

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 1 copy 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).