

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

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	小竹 佑磨	
論文審査 審査員		氏名		職名	氏名	職名
	主査	中村 浩之		教授	柳田 保子	教授
	審査員	馬場 俊秀		教授	布施 新一郎	特定教授
		占部 弘和		教授		
		本倉 健		准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

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 (NCA)、*N*-メチル化ペプチド、リン酸エステルの高効率合成法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。

第一章「序論」では、高反応性求電子剤が有用であるものの、その高い求電子性のために反応制御がしばしば困難であることが述べられている。また、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た解説がなされており、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が示されている。加えて、NCA、*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がそれぞれ指摘されており、本研究の意義が明らかにされている。

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 合成法について述べられている。種々の条件検討の結果、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 NCA の効率的合成に成功したことが述べられている。また、反応液の瞬間希釈により、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 が副反応なく高収率で合成できることが述べられている。一連の合成において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 が容易に得られることや、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を実施可能であることも示されている。

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られている。条件検討の結果、Bronsted 酸の添加によりアミド化反応が加速される現象が見出されている。また、マイクロフローリアクター内での連続的な混合炭酸無水物の合成とアミド化反応により、様々な保護基、置換基を有する *N*-メチルおよび *N*-アルキル化ペプチドが、ラセミ化を抑制しつつ高収率で得られることが示されている。加えて、*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 Pterulamamide 類の初の全合成が、開発された手法を駆使することで達成されている。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、開発された手法 (反応時間: 2 時間, 収率: 98%) は、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、高収率で与えることが示されている。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ことが述べられている。さらには、バッチリアクターでの液相および固相合成にも開発したアシルイミダゾリウムカチオン中間体を利用するアミド化法が適用可能であることが示されている。

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られている。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であることが示されている。一方、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ると、副反応が競合して目的物を選択的に得られないことが見出されている。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) が小さいことが示されている。この反応速度定数に関する情報は、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であり、マイクロフローリアクターを用いて 1 秒以内の反応時間を制御することで得られた結果であることが述べられている。

第五章「結論」では、本研究で得られた成果が総括されている。

以上を要するに本論文では、マイクロフローリアクターの特長を駆使することで、高反応性求電子剤による有用反応の精密条件制御に取り組んでおり、その結果として医薬品等に利用される重要な化合物の効率合成を行う上で有益な知見を提供していることから、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を有するものと認められる。