

# 論文内容要旨 (和文)

平成 17 年度入学 大学院博士後期課程 物質生産工学専攻 機能性高分子化学講座

学生番号 05522201

氏 名 亀井 康孝 印

(英文の場合は、その和訳を ( ) を付して併記すること。)

論文題目 Convenient Synthesis of Polypeptides from Activated Urethanes Derived from  $\alpha$ -Amino Acids

( $\alpha$ -アミノ酸から誘導した活性ウレタンを用いたポリペプチドの簡便な合成)

本論文では  $\alpha$ -アミノ酸から誘導した活性ウレタンを用いた簡便なポリペプチドの合成とコポリペプチド、ポリペプチド-ポリエーテルコンジュゲート合成への応用について述べている。

第 1 章では緒言としてポリペプチドの用途や一般的な合成法、本研究の目的について述べている。

第 2 章では *N*-aryloxycarbonyl- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate の合成と重縮合について述べている。3 種類の *N*-aryloxycarbonyl- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate は  $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメートと対応するクロロホルメートからそれぞれ合成し、これらの重縮合はジメチルスルホキシドや *N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMAc)のような極性溶媒中で速やかに進行した。*N*-aryloxycarbonyl- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate からのポリ ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート) の形成メカニズムは DMF-*d*<sub>7</sub> を溶媒に用いた <sup>1</sup>H NMR 測定と MALDI-TOF mass 測定により行った。

第 3 章では *N*-(4-nitrophenoxycarbonyl)-L-amino acid の合成と重縮合、コポリペプチド合成への応用について述べている。*N*-(4-nitrophenoxycarbonyl)-L-amino acid は  $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート、 $\beta$ -ベンジル-L-アスパルテート、L-ロイシン、L-フェニルアラニンそして L-プロリンのカルバメート化により得られ、これらを DMAc に溶解し、60°C で加熱すると 4-ニトロフェノールと二酸化炭素を脱離しながら対応するポリペプチドを与えた。コポリペプチドの合成もこの方法を用いることで成功した。

第 4 章では  $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメートから誘導した活性ウレタンをモノマーとして用いたポリペプチド-ポリエーテルコンジュゲートの合成について述べている。様々なアミン存在下 DMAc 中で *N*-(4-nitrophenoxycarbonyl)- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate を加熱するとポリ ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート) を高収率で得る事ができた。また得られたポリペプチドの末端に用いたアミンが導入されていることが MALDI-TOF mass 測定によって確認された。この結果を踏まえ、末端がアミノ基に置換されたポリ (エチレングリコール) 存在下、*N*-(4-nitrophenoxycarbonyl)- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate の重縮合を行い、ポリ ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート) とポリ (エチレングリコール) ユニットを有する AB-タイプ、ABA-タイプのブロックコポリマーをそれぞれ得た。

第 5 章ではこれら研究とこの研究に関する今後の展望について総括した。

(10pt 2,000 字程度 2 頁以内)

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

平成 20 年 2 月 20 日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 ..... 森 秀晴 .....  
副査 ..... 大場 好弘 .....  
副査 ..... 金澤 昭彦 .....  
副査 ..... 遠藤 剛 .....  
副査 .....  
副査 .....



学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

1. 論文申請者

専攻名 ..... 物質生産工学 ..... 専攻  
氏 名 ..... 亀井 康孝 .....

2. 論文題目

..... Convenient Synthesis of Polypeptides from Activated Urethanes .....  
..... Derived from  $\alpha$ -Amino Acids .....  
..... ( $\alpha$ -アミノ酸から誘導した活性ウレタンを用いたポリペプチドの簡便な合成) .....

3. 審査年月日

論文審査 ..... 平成20年 1月22日 ~ 平成20年 2月 1日  
論文公聴会 ..... 平成20年 2月 1日  
場所 ..... 5号館 302教室 .....  
最終試験 ..... 平成20年 2月 1日~ 平成20年 2月14日

4. 学位論文の審査及び最終試験の結果 (「合格」・「不合格」で記入すること。)

(1) 学位論文審査 ..... 「合格」 .....  
(2) 最終試験 ..... 「合格」 .....

5. 学位論文の審査結果の要旨 (1,200字程度)

別紙のとおり

6. 最終試験の結果の要旨

別紙のとおり

## 別紙

専攻名	物質生産工学専攻	氏名	亀井 康孝
学位論文の審査結果の要旨			
<p>本論文では <math>\alpha</math>-アミノ酸から誘導した活性ウレタンを用いた簡便なポリペプチドの合成法の開発とそれに基づく各種共重合体（ランダム・ブロック）の合成について述べている。</p> <p>第1章では緒言としてポリペプチドの用途や一般的な合成法について触れ、過去の合成法の長所・短所を示す事により本研究の目的と意義を明らかにしている。</p> <p>第2章では活性ウレタンである <i>N</i>-アリアルオキシカルボニル-<math>\gamma</math>-ベンジル-L-グルタメートの合成と重縮合について述べている。<math>\gamma</math>-ベンジル-L-グルタメートから異なるアリアル基を有する3種類の活性ウレタンを合成し、これらをジメチルスルホキシドや <i>N,N</i>-ジメチルホルムアミド、<i>N,N</i>-ジメチルアセトアミド(DMAc)といった極性溶媒中で加熱することで、簡便にポリ(<math>\gamma</math>-ベンジル-L-グルタメート)を得る事に成功している。反応を<sup>1</sup>H NMRを用いて追跡することにより、反応中間体として <math>\gamma</math>-ベンジル-L-グルタメート <i>N</i>-炭酸無水物(BLG-NCA)が生成していることを明らかにしている。</p> <p>第3章では種々の <math>\alpha</math>-アミノ酸から4-ニトロフェノキシ基を有する活性ウレタンを合成し、その重縮合やランダムコポリペプチドの合成について述べている。<math>\beta</math>-ベンジル-L-アスパルテート、L-ロイシン、L-フェニルアラニン、ならびにL-プロリンから活性ウレタンを合成し、これらをDMAc中で加熱することで対応するポリペプチドを得ることに成功している。さらに、これら活性ウレタンの混合溶液を加熱することによって簡便にランダムコポリペプチドが合成できることも明らかにしている。</p> <p>第4章では<math>\gamma</math>-ベンジル-L-グルタメートから誘導した活性ウレタンをモノマーとして用い、ポリペプチドセグメントとポリエーテルセグメントからなるブロック共重合体の合成について述べている。まず、様々なアミン存在下DMAc中で活性ウレタンを加熱したところ、末端にアミン由来の構造が導入されたポリ(<math>\gamma</math>-ベンジル-L-グルタメート)が高収率で得られることを見出した。この末端の構造は<sup>1</sup>H NMR、MALDI-TOF mass測定によって詳細に確認されている。この結果を踏まえ、末端にアミノ基を有するポリ(エチレングリコール)の存在下で活性化ウレタンの重縮合を行ったところ、ポリ(<math>\gamma</math>-ベンジル-L-グルタメート)とポリ(エチレングリコール)セグメントからなるAB-型およびABA-型のブロックコポリマーを簡便に得ることに成功し、その分子量制御についても言及している。</p> <p>第5章ではこれら研究とこの研究に関する今後の展望について総括している。</p> <p>本論文の成果として、既に学術論文3報(査読あり)が受理されている。本研究における<math>\alpha</math>-アミノ酸から誘導した活性ウレタンを用いた簡便なポリペプチドの合成に関する知見は、ポリペプチド構造を有する機能性材料の開発と実用化に貢献しうると期待される。以上の理由より、本論文は博士論文として十分な価値が認められるとして合格と認定する。</p>			
最終試験の結果の要旨			
<p>学位論文をもとに口頭による最終試験を行った。その結果、博士として必要とされる専門知識と研究能力を備えているものと判断し、合格と判定した。</p>			