

2023 年度年次報告書

新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による革新的反応技術の創出

2019 年度採択研究代表者

千葉 一裕

東京農工大学

学長

電子移動制御による連続脱水縮合反応

主たる共同研究者:

内山 真伸 (東京大学 大学院薬学系研究科 教授)

齊藤 亜紀夫 (東京農工大学 大学院グローバルイノベーション研究院 教授)

## 研究成果の概要

近年、医薬品候補となるペプチドの件数は急速に伸びており、分子量 400~4,000 程度のペプチドの大規模生産の必要性が高まっている。現在アミド結合の形成は化学量論量の縮合剤を用いて行われることが一般的であるものの、この方法では縮合剤に由来する量論量の廃棄物が生じることが大きな課題となっている。縮合剤の消費量を削減することが、アミド結合形成についてはペプチド合成におけるプロセス全体のアトムエコノミーを向上させることに直結する。本研究では再生・再利用可能な縮合剤によるアミド結合形成技術を開発し、ペプチド合成プロセスを革新することを目的とする。

昨年度までの研究において、トリフェニルホスフィン電子移動反応のプラットフォームとして用いるアミド結合形成反応を確立し、上市されているペプチド医薬品の電解合成を達成している。しかしながら、この方法では嵩高いアミノ酸の組み合わせにおいて反応効率が著しく下がってしまうことが確認されており、一般性の点で改善の余地を残していた。2023 年度は、昨年度に引き続き嵩高いアミノ酸同士の組み合わせに焦点を当て、電解アミド結合形成反応について最適条件の探索を行った結果、基質の適用範囲を大きく拡張することに成功した。特に、トリフェニルホスフィンに代わり様々な置換基を導入したトリアリールホスフィンを用いることで、嵩高いアミノ酸同士の反応においても良好な結果が与えられるばかり、副反応を低減できることが見出された。得られた改良法を用いることで、生物活性を発現する上で重要な構造モチーフであると考えられているプロリン-プロリン部位を有するペプチド医薬品の電解合成を達成している。反応終了後に生じるトリアリールホスフィンオキシドは、定量的に回収できることを確認している。また、回収したトリアリールホスフィンオキシドは既報に基づいて良好な収率でトリアリールホスフィンへと還元できることも確認している。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Okada, Y.; Chiba, K. Synthetic electrochemistry for peptides. *Curr. Opin. Electrochem.* **2024**, *45*, 101469.
- 2) Ishigaki, S.; Nagashima, Y.; Yukimori, D.; Tanaka, J.; Matsumoto, T.; Miyamoto, K.; Uchiyama, M.; Tanaka, K. Dearomative Triple Elementalization of Quinolines Driven by Visible Light. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 652.
- 3) Yanagi, S.; Matsumoto, A.; Toriumi, N.; Tanaka, Y.; Miyamoto, K.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. A Switchable Near-Infrared-Absorbing Dye Based on Redox-Bistable Benzitetraazaporphyrin. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218358.
- 4) Tsubata, S.; Tsubouchi, A.; Saito, A. Iodine-Catalyzed Cyclization-Allylation of N-Allyl-2-alkynylanilines via Iodocyclization-Rearrangement-Deiodination Sequence. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 2618. **Highlighted as a Front Cover.**
- 5) Uehara, D.; Adachi, S.; Tsubouchi, A.; Okada, Y.; Zhdankin, V. V.; Yoshimura, A.; Saito, A. Peptide Coupling using Recyclable Bicyclic Benziodazolone. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 956. **Highlighted as a Front Cover.**