

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

2019年度 実績報告書

千葉 一裕

東京農工大学 大学院農学研究院
教授

電子移動制御による連続脱水縮合反応

§ 1. 研究成果の概要

多段階の化学反応を要する化学物質生産において、反応毎の分離精製に関する工数の他、試薬や溶媒、廃棄物の総量を極限まで削減することは、持続可能な社会構築の基盤となる重要な技術として位置づけられる。その中でもアミド結合形成に関する革新技術の導入は、最も重要性の高いものの一つである。例えば、制癌剤や感染症対策薬など、医薬品候補物質として認証されるペプチドの件数は急速に伸びており、分子量 400～4,000 程度の中分子ペプチドの大規模生産の必要性が高まっている。現在、アミド結合形成を数十回繰り返す化学反応生産プロセスでは、アミド結合 1 つあたり 1 分子以上の縮合剤を消費し、同時にその分解物が発生している。さらに、分離精製等に供する大量の溶媒を含めると、最終生産物の 3,000 倍～15,000 倍の廃棄物を出しているのが現状である。また、反応毎の試薬の投入や分離、精製などに要する工数も大きく、世界レベルで解決すべき重大な課題となっている。本研究では、連続脱水縮合反応によるアミド結合形成反応を電極、および光照射によって誘起される電子移動を主たる原動力とすることにより、アトムエコミーを飛躍的に向上する革新的化学反応システムを構築することを目的とする。

アミド結合形成における脱水縮合反応が電子移動反応プロセスによって完結するためには、ペプチド鎖伸長のためのアミノ酸のカルボキシル基を含む超原子価ハロゲン化合物を溶液内で安定に生成し、さらに、置換型ホスフィン等の 3 価リン化合物との間の電子移動制御が重要な要素となる。2019 年度はこれらの観点に基づき、電子移動を駆動力とする反応システム構築と、トリフェニルホスフィンを電子移動メディエーターとした実証実験を行った。その結果、医薬原料ペプチドの合成を達成すると共に、電子移動プロセスに関する基礎的な知見を拡充することができた。

【代表的な原著論文】

1. Yohei Okada, Rico Takasawa, Daisuke Kubo, Natsumi Iwanaga, Shuji Fujita, Kosuke Suzuki,

Hideaki Suzuki, Hidehiro Kamiya, Kazuhiro Chiba*, "Improved Tag-Assisted Liquid-Phase Peptide Synthesis: Application to the Synthesis of the Bradykinin Receptor Antagonist Icatibant Acetate", *Org. Process Res. Dev.* vol. 23, No. 11, pp. 2576–2581, 2019.

2. Kazunori Miyamoto*, Shodai Narita, Yui Masumoto, Takahiro Hashishin, Mutsumi Kimura, Masahito Ochiai, Masanobu Uchiyama*, "Room-temperature Chemical Synthesis of C₂", *Nature Commun.*, vol. 11, 2134, 2020. (オープンアクセス: 5月11日オンライン版)

3. Suzuka Kinoshita, Ryota Yamano, Yu Shibata, Yusuke Tanaka, Takashi Matsumoto, Daisuke Sato, Yuichiro Watanabe, Keiichi Noguchi, Junichiro Kanazawa, Kazunori Miyamoto, Masanobu Uchiyama*, Akio Saito*, "BF₃-Catalyzed Skeletal Rearrangement of 7-En-2-ynones to *endo*-Type Cyclic Dienes", *Org. Lett.*, in press.

§ 2. 研究実施体制

(1) 千葉グループ

① 研究代表者:千葉 一裕 (東京農工大学 大学院農学研究院 教授)

② 研究項目

- ・ 超原子価ハロゲンを電子移動メディエーターとしたアミド結合形成反応の実施:超原子価ハロゲンの生成段階で共存する各種アミノ酸との複合体の構造と置換型ホスフィン誘導体との連携、アミノ酸の転位、アミド結合の形成機構について明らかにすると共に電子メディエーターならびにアミノ酸キャリアとしての機能を解明する。
- ・ 電子移動に基づく多段階連続ペプチド合成系の確立:電子移動反応システムを逆ミセルペプチド合成系に導入することにより、連続合成を実施する。当該溶液においては電解酸化による脱水縮合反応を達成する。

(2) 内山グループ

① 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)

② 研究項目

- ・ 反応経路自動探索法に基づく開殻構造・反応経路の系統的な自動探索法の開発:反応経路自動探索法に基づいて開殻構造・反応経路の系統的な自動探索を行い、電子移動系分子設計の理論的サポートを行う。また、機械学習なども取り入れ次世代型反応設計の確立を目指す。
- ・ 超原子価塩素、臭素化合物の電気化学的合成法の開発とその有機合成への応用:新たな超原子価塩素、臭素化合物の電気化学的合成法の開発を基軸としてペプチド合成法へと応用する。

(3) 齊藤グループ

① 主たる共同研究者:齊藤 亜紀夫 (東京農工大学 大学院工学研究院 准教授)

② 研究項目

- ・ 電解酸化法を利用した環状超原子価ヨウ素種の合成:超原子価ヨウ素種による有機合成法を「電解酸化法を活用したアプローチ」によって、よりクリーンな有機合成法へと展開することをめざす。すなわち、これまでの化学酸化法(酸化剤)による「1価ヨウ素前駆体から超原子価ヨウ素種へ」の触媒的発生法を利用した有機合成法の開発研究の成果を基軸として、電気分解法は電極を用いた電子移動によって当該反応を実現する。
- ・ 電解酸化法を利用した環状超原子価ヨウ素触媒による縮合反応:ジペプチド合成法をモデル反応として、種々の環状超原子価ヨウ素試薬を用いて検討し、ジペプチドが収率よく得られる環状超原子価ヨウ素試薬を明らかにする。