

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

2021年度 年次報告書

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

§ 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、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术の導入は最も重要性の高いものの一つである。たと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。特に、多段階のアミド結合形成を繰り返すペプチド合成では、各工程において廃棄物が堆積することになり、分離精製等に用いられる大量の溶媒も含めると、目的とするペプチドの 3,000 倍～15,000 倍の廃棄物を出しているのが実情である。すなわち、縮合剤の消費量を削減することが、アミド結合形成ひ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。このような背景を踏まえ、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。

2021 年度は、2020 年度において構築したトリフェニルホスフィンを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によって上市されているペプチド医薬品であるリュープロレリンの電解合成を達成した。プロセス全体としての最適化を実施した結果、各反応終了後に生じるトリフェニルホスフィンオキシドならびに電解反応に必須となる支持電解質を、カラムクロマトグラフィーなどの煩雑な分離精製操作を用いない簡便な手法によって回収することに成功している。回収されたこれらの化合物がいずれも高純度品であることを確認している。

§ 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 学長)

② 研究項目

- ・超原子価ハロゲン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。
- ・光による電子励起状態を利用した新たな電子移動型反応を開発する。

(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 大学院グローバルイノベーション研究院 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:超原子価ヨウ素種の発生前に汎用されている化学酸化法(酸化剤による手法)を電解酸化法に置き換え、新規な環状超原子価ヨウ素種の発生活法を確立する。
- ・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と共に、電解合成法へと展開する。
- ・電解酸化法を利用した環状超原子価ヨウ素触媒によるドミノ型複素環合成法:原子価ヨウ素触媒によるドミノ型複素環合成法を見出し、電解合成法へと展開する。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Biphasic Electrochemical Peptide Synthesis.” *Chem. Sci.* 2021, 12, 12911-12917, Highlighted as a Front Cover.
- 2) “Peptide Head-to-Tail Cyclization: A “Molecular Claw” Approach.” *Eur. J. Org. Chem.* 2021, 3133-3138, Highlighted as a Cover Feature.
- 3) “Stereoselective Cyclohexadienylamine Synthesis through Rhodium-catalyzed [2+2+2]-Cyclotrimerization.” *Nat. Synth.* 2022, 1, 365-375. Highlighted in Web News/Blogs: 東大薬学部プレスリリース, 東工大プレスリリース, 日本経済新聞, etc.
- 4) “Benchtop-Stable Hypervalent Bromine(III) Compounds: Versatile Strategy and Platform for Air- and Moisture-Stable λ^3 -Bromanes.” *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 9327-9331.
- 5) “Convenient Synthesis of Benziodazolone: New Reagents for Direct Esterification of Alcohols and Amidation of Amines.” *Molecules* 2021, 26, 7355.