

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

2022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

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

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。医薬品候補物質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。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。

2022 年度は、2021 年度までの研究において構築したトリアリー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によって、上市されているペプチド医薬品の電解合成を達成した。特に、縮合反応が困難である嵩高いアミノ酸同士の組み合わせに焦点を当て、電解合成について最適条件のスクリーニングを行った結果、試薬の添加量や通電量に関して既報の技術を超えるプロセスを実現することに成功した。各反応終了後に生じるトリアリールホスフィンオキシド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できることも確認している。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Colloidal Stability of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles: The Roles of Phosphonate Ligand Length and Solution Temperature. Yamashita, S.; Sudo, T.; Kamiya, H.; Okada, Y.\* *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202201560. **Selected as a Hot Paper and Highlighted as a Front Cover.**
- 2) Practical and Facile Access to Bicyclo[3.1.1]heptanes: Potent Bioisosteres of meta-Substituted Benzenes. Iida, T.; Kanazawa, J.\*; Matsunaga, T.; Miyamoto, K.; Hirano, K.\*; Uchiyama, M.\* *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 21848–21852. **Highlighted as a Cover Picture.**
- 3) Stereoselective Cyclohexadienylamine Synthesis through Rhodium-catalyzed [2+2+2]-Cyclootrimerization. Fujii, K.; Nagashima, Y.; Shimokawa, T.; Kanazawa, J.; Sugiyama, H.; Masutomi, K.; Uekusa, H.; Uchiyama, M.\*; Tanaka, K.\* *Nat. Synth.* **2022**, 1, 365–375. **Highlighted as a Front Cover.**
- 4) Dehydrogenative Cycloisomerization/Arylation Sequence of *N*-Propargyl Carboxamides with Arenes by Iodine(III)-Catalysis. Umakoshi, Y.; Takemoto, Y.; Tsubouchi, A.; Zhdankin, V.; Yoshimura, A.; Saito, A.\* *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 2053–2059. **Selected as a Very Important Paper.**
- 5) Cycloisomerization of Enynones by Aluminum Halides: Construction of Bicyclo[3.1.0]hexanes with Introducing Halides. Sato, D.; Tsubouchi, A.; Watanabe, Y.; Noguchi, K.; Miyamoto, K.; Uchiyama, M.; Saito, A.\* *Org. Chem. Front.* **2023**, 10, 1112–1118. **Highlighted as a Front Cover.**