

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H00930

研究課題名(和文) 次世代核酸医薬候補となる元素置換型核酸オリゴマーの体系的化学合成法の確立

研究課題名(英文) Establishment of systematic chemical synthetic method of element substitution type nucleic acid oligomer which becomes the next generation nucleic acid drug candidate

研究代表者

千葉 一裕 (Chiba, Kazuhiro)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・学長

研究者番号：20227325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,600,000円

研究成果の概要(和文)：アザヌクレオシドは、天然型核酸構造の一部の酸素原子を窒素原子に置換した基本骨格を有し、従前の核酸医薬候補物質を凌ぐ優れた機能や活性を示すものが多い。本研究では、有機電解反応法および、逆ミセル液相反応を基軸とした中分子の化学合成法を進展させることにより、従来法では達成困難な各種アザヌクレオシド誘導体の体系的合成法を拓き、アザヌクレオシドを構成ユニットとするオリゴマーを極めて短工程で効率的に得るための革新的な製造法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

The efficient and innovative chemical synthesis method that can supply large quantities of high-purity products of substances that are expected to be used as raw materials for pharmaceuticals is expected to dramatically expand the knowledge of their activities.

研究成果の概要(英文)：Many azanucleosides have a basic structure in which oxygen atoms are replaced by nitrogen atoms in the natural nucleic acid structure, and exhibit superior functions and activities to those of conventional nucleic acid drug candidates. In this study, we developed a systematic synthesis method for various azanucleoside derivatives, which are difficult to achieve by conventional methods, by advancing the chemical synthesis of intermediate molecules based on the organic electrolytic reaction method and the reverse micellar liquid phase reaction. We have established an innovative manufacturing method to efficiently obtain oligomers composed of azanucleoside units in a very short process.

研究分野：生物有機化学

キーワード：核酸医薬 電解合成 化学合成 中分子

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年「中分子」が果たす次世代医薬品としての役割について急速に関心が高まっている。中分子の主役となり得るものは、ペプチド、核酸、糖鎖など、生体高分子を構成する重要なユニットを基軸としたものである。これら生体分子断片またはそのアナログには、生体系が本来持つ各種高分子の機能による、低分子化合物では得られにくい、より高度な選択性や精密な作用機作が期待される。化学合成法によってこの目的とする「中分子」を得る場合、安定した大量生産法の開発、異性体や副生成物の制御、分離方法の革新、化合物としての安定性など、低分子よりもさらに高度な合成技術や分析技術も必要となる。

核酸類縁物質である核酸医薬の多くも中分子に位置づけられるが、遺伝子発現を介さずに直接生体に作用するため、高い特異性に加えて mRNA や non-coding RNA など従来の医薬品では狙えない細胞内の標的分子を創薬ターゲットにすることが可能となる。このことから低分子医薬、抗体医薬に続く次世代の革新的医薬品としての発展が期待されており、その製造においては化学合成法が大きな役割を担う。核酸医薬の中で第一世代とされる天然型オリゴヌクレオチド(天然型)は酵素耐性がないが、第二世代のホスホロチオエート型核酸は、リン酸エステルの一部の酸素原子を硫黄原子で置き換えたものであり、第三世代はリボース部分をモノホリノ型(非天然型)としたものである。これらはヌクレアーゼ耐性と高い  $T_m$  値を有するが、毒性やオフ・ターゲット効果の発現など、選択性の観点からさらなる化学構造上の進展に関する研究開発が進められている。このような背景の中、天然リボース型構造を維持した状態で部分修飾する方法への期待が大きく、第四世代の核酸医薬と位置づけられている。その中でも最も有力なものはリボース環内の「酸素原子」を「窒素原子」に元素置換したアザヌクレオシドである。これは、化学構造は天然の核酸に極めて類似し、毒性が低い一方でオリゴマー化した場合でも  $T_m$  値は高く、さらに強いヌクレアーゼ耐性もあるという特徴がある。また、天然型核酸との結合距離や核酸塩基の相対的な位置関係は殆ど変化せず、標的ターゲットに対する高い選択性を有することが期待されている。さらに、T 細胞白血病リンパ腫に対する治療効果が期待される Forodesine (ムンデシン) や抗エボラウイルス薬として期待される BCX4430 (Immucillin-A) など一連のモノマー型のアザヌクレオシド類は、すでに医薬品としての承認プロセスが進み、アザヌクレオシド類は低分子医薬品としても大きな可能性が期待されている。

しかしこれらアザヌクレオシドのモノマー型でも化学合成に必要なステップは 22 段階から 30 段階にもおよび、その全収率は 1% ~ 数% と非常に低く、構造/活性相関の検証や医薬品となった場合の製造コストが障壁として存在する。これは形のうえでは天然ヌクレオシドの基本構造となる一部の酸素原子を窒素原子に置き換えるものであり、構造としては非常にシンプルな元素置換であるにもかかわらず、化学合成としてはその最終化学構造を目指してはじめてから精密に構築しなければならないからである。このように、極めて優れた機能を有する第四世代の核酸医薬としての大きな可能性を認識されながらも、これらの物質を大量かつ高純度で得るためには、従前の化学法とは異なる新たな反応原理の導入が必要であり、これまで実用化を踏まえた最適な方法が見いだされていないことが核酸医薬の進展を阻む一つの大きな問題点となっている。従って、このアザヌクレオシドの基本構造ならびに化学構造の拡張性の高い誘導体やオリゴマー形成による中分子を、高純度、大量に得るための革新技术を導入することができれば、合成化学の基盤力の進展ならびに核酸医薬の応用開発の飛躍的な展開に大きく貢献するものと考えている。

### 2. 研究の目的

本研究では、一般の化学合成法では達成することが困難なアザヌクレオチドオリゴマーを 99.5% 以上の高純度品として大量供給できる効率的な革新的化学合成法を確立し、医薬品、農薬としての実用化に対応できる構造の多様化、機能拡張に展開することを目的とする。すなわち、短工程、かつ低コストで目的とする高純度のアザヌクレオシドやアザヌクレオチドオリゴマーを高い純度で得ることができれば、その活性に関する知見は飛躍的に展開することが大いに期待できるものである。

しかし、従前の技術では入手困難な原料から出発する 경우가多く、その後の化学合成には収率の低い反応を含め多段階を要する。また、得られたモノマーであるアザヌクレオシドを順次リン酸ジエステル結合でつなぎ、アザヌクレオチドオリゴマーとすることや、それらを用いた詳細な活性評価には提供できる物質による限界がある。一方実用化を見据えると、研究段階でも数百グラムオーダーでの大量かつ高純度合成として確立できる技術革新が必須である。

このような困難な課題の克服に対し、研究代表者はこれまで自ら開発した新たな反応法および化学プロセスに関する基盤技術を活用した革新的な中分子合成法により、目標を達成することを計画している。研究代表者が長年手がけている有機電解反応法は、ペプチドや核酸の高度な化学修飾など、従来の化学反応法では実現困難な天然物の化学構造変換に応用できることが明らかになっている。この研究の過程で、容易に入手できるプロリノール誘導体を直接電解処理

して活性化することにより、アザヌクレオシドの基本骨格を極めて短工程で合成している。さらに逆ミセル連続反応法を独自に開発することによって、可溶性タグ上で各種アミノ酸やヌクレオシドを連続的に結合する新たな方法の開発に成功し、ペプチドについては数十グラムから数百グラムレベルでの中分子の化学合成を達成している。これら新たな学術基盤と独自に開発した技術の導入によって、次世代核酸医薬開発の大きな課題点を克服する研究には、非常に大きな意義がある。

### 3. 研究の方法

天然核酸のリボース環内酸素が窒素原子に置換されピロリジン環となっているアザヌクレオシド類は、モノマーの構造として主に二つに分類することができる。一つは、N-アザヌクレオシドと呼ばれるもので、核酸塩基ユニットの窒素(N)とピロリジン環の炭素(C)が結合してアザヌクレオシドを構成している。天然型と化学構造が極めて類似している一方で、ピロリジン環内の窒素原子はさらに一つの結合を形成できるため、様々な置換基が導入できる。この特性を活かし高い置換基を導入し立体配座を固定することによって、逆転写酵素阻害によるHCVウイルス阻害剤となっているものなどがある。二つ目はC-アザヌクレオシドと呼ばれ、天然の核酸とは異なり、核酸塩基部分の炭素(C)がピロリジン環の炭素と結合してアザヌクレオシドを構成している。このため、の結合は強固であり、ピロリジン環内の窒素の置換様式は多様に変換が可能である。天然の核酸が酵素変換される遷移状態と極めて類似性の高い構造となるなど、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)などに対する強い拮抗阻害剤としての活性を示すものもある。

#### ・RNA型およびDNA型N-アザヌクレオシドの立体選択的的化学合成法を確立する

電極酸化によってプロリノールのN-位に選択的にカチオンを発生し、このカチオンに対して立体選択的に各種塩基を導入する反応である。この反応を成功に導くためには、選択的な電子移動の実現と共に、反応系内に存在する溶媒や他の試薬がこのカチオンと反応しないことである。また、電解反応条件では反応させるべき塩基が分解するため、電解処理が終了後に核酸塩基を投入する必要がある。さらに、核酸塩基を立体選択的に導入するために、プロリノール誘導体に導入した保護基の隣接基関与によって目的とする選択性を得る必要がある。本研究では、電解反応法により、容易に大量入手できる、天然プロリンの還元体であるプロリノール誘導体から立体選択的に各種塩基を導入する方法を開発する。

#### ・RNA型およびDNA型C-アザヌクレオシドの立体選択的的化学合成法を確立する

C-アザヌクレオシドはN-アザヌクレオシドとは異なり、プロリノール部分と核酸塩基アナログ部分が炭素-炭素結合で強固に結合しているため、プロリノールの窒素置換基を外しても脱離反応は起こりにくい。そのため、窒素原子上の置換基については導入しないことも含め、非常に自由度は高い。実際に、医薬品としての認証が進んでいる Forodesine など、窒素上に置換基を持たないものも多い。その一方で、核酸塩基アナログの炭素部分をプロリノール上に発生させたカルボカチオンといかにして立体選択的に反応させることができるかが大きな課題となっている。本研究では、この困難な課題を克服するために次の計画を提案する。

- 1) 電解反応により予め脱離基をプロリノールの反応点に導入し、その後求核性を高めた核酸塩基アナログを立体選択的に導入する。
- 2) 電解反応に用いる電解質溶液にルイス酸としての機能を持たせ、電解によって相応するカルボカチオンを発生後、核酸塩基アナログを投入して目的とする炭素-炭素結合形成反応を立体選択的に達成する。

#### ・高純度、大量合成可能なオリゴヌクレオチドの液相フラグメント合成法を確立する

分子量が数千程度におよぶ「核酸系中分子」を精密に合成するためには、必然的に数十ステップもの化学反応と反応毎の分離精製操作が必要になる。従って、各反応は副生成物の発生を抑制しながらほぼ定量的に完結させなければならない他、反応、分離、精製も極めて迅速かつ簡易な操作で実施できなければならない。さらに活性試験や医薬品等としての実際の製造工程への応用展開を考えると、膨大な試薬や溶媒を使用し数十回の反応、精製操作を繰り返した結果、ようやく最終目的物が数十ミリグラムだけ得られるということでは全く不十分であり、100グラム~数千グラムの目的物が、殆ど精製操作無しに少なくとも最終純度 99.5%以上の高純度品として得られるものでなければならない。この極めて高いハードルをクリアするためには、操作が簡便である現行の固相合成法概念としてのメリットを確保しつつ、反応プロセスや化学反応そのものにも全く新しい学術基盤の構築と革新的手法の導入が必須となる。

このような課題を克服するために、新たな可溶性タグを創出し、これにアザヌクレオシド核酸合成中間体を直接結合させることによって新たな反応プロセスを開発する。

#### 4. 研究成果

##### ・RNA型およびDNA型N-アザヌクレオシドの立体選択的化学合成法の確立

電極酸化によってプロリノールのN-位に選択的にカチオンを発生し、このカチオンに対して立体選択的に各種塩基を導入する反応を開発した。その結果、穏やかな電解酸化条件下で望みの核酸塩基を導入することに成功した。本法は、この方法を立体選択的な核酸塩基の導入法と併せて確立し、RNA型およびDNA型N-アザヌクレオシドの合成法として一般化できるものと期待される。

##### ・RNA型およびDNA型C-アザヌクレオシドの立体選択的化学合成法の確立

C-アザヌクレオシドはN-アザヌクレオシドとは異なり、プロリノール部分と核酸塩基アナログ部分が炭素-炭素結合で強固に結合しているため、プロリノールの窒素置換基を外しても脱離反応は起こりにくい。そのため、窒素原子上の置換基については導入しないことも含め、非常に自由度は高い。実際に、医薬品としての認証が進んでいる Forodesine など、窒素上に置換基を持たないものも多い。その一方で、核酸塩基アナログの炭素部分をプロリノール上に発生させたカルボカチオンといかにして立体選択的に反応させることができるかが大きな課題となっている。このような課題を克服するために、電解反応により予め脱離基としての水産基をプロリノールの反応点に導入し、その後、求核性を高めた核酸塩基アナログを立体選択的に導入する方法を開発した。これにより、電解法による大量合成の道を拓くことができた。

##### ・高純度、大量合成可能なオリゴヌクレオチドの液相フラグメント合成法の確立

疎水性の高いベンジルアルコール誘導体である可溶性タグは、核酸系中分子が結合した状態でも常に溶液状態を維持すると共に、安定な逆ミセルを形成することが推察される。この優れた物性により、逐次投入される試薬や核酸誘導体は逆ミセルの中心に凝集し、効率的に反応が進行することを確認した。さらに反応完結後には各回、洗浄によって不要物だけを除去することができた。この機能を活用することにより、核酸オリゴマーの全く新しい効率的な合成への応用の道が拓かれた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Okada, Y.; Chiba, K.	4. 巻 45
2. 論文標題 Synthetic electrochemistry for peptides.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Curr. Opin. Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 101469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coelec.2024.101469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morizumi, H.; Nakayama, K.; Kitano, Y.; Okada, Y.	4. 巻 35
2. 論文標題 Redox-Tag-Guided Radical Cation Diels-Alder Reactions: Use of Enol Ethers as Dienophiles	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 362-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coelec.2024.101469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Akahane, S.; Morizumi, H.; Kitano, Y.; Okada, Y.	4. 巻 91
2. 論文標題 Stereoselective Shono Oxidations: Use of Alkylidene Protective Groups	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 112010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5796/electrochemistry.23-67081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wang, Z.; Horiguchi, G.; Kamiya, H.; Okada, Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Merger of Rotation Restriction and Symmetrical Push-Pull to Synthesize Single-Benzene Yellow Fluorophores.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 e202301411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202301411	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama, K.; Okada, Y.	4. 巻 88
2. 論文標題 Arene C-H Amination with N-Heteroarenes by Catalytic DDQ Photocatalysis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 5913-5922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c00293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Adachi, S.; Maeta, N.; Nakayama, K.; Wang, Z.; Hashimoto, H.; Okada, Y.	4. 巻 55
2. 論文標題 Radical Cation [2 + 2] Cycloadditions Enabled by Surface-Assisted Pseudo-Intramolecular Electron Transfers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3013-3018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2039-4825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanikawa, A.; Fujihara, T.; Nakajima, N.; Maeda, Y.; Nogata, Y.; Yoshimura, E.; Okada, Y.; Chiba, K.; Kitano, Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Anti-barnacle Activities of Isothiocyanates Derived from beta-Citronellol and Their Structure-Activity Relationships	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Biodiversity	6. 最初と最後の頁 e202200953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbdv.202200953	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto, K.; Ishikawa, A.; Okawa, R.; Yamamoto, K.; Sato, T.; Yokota, S.; Chiba, K.; Ichikawa, S.	4. 巻 55
2. 論文標題 Design, synthesis and biological evaluation of simplified analogues of MraY inhibitory natural product with rigid scaffold	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 116556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurose, Y.; Okamoto, K.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Direct Anodic N- Hydroxylation: Accessing Versatile Intermediates for Azanucleoside Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202100756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202100756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto, K.; Shida, N.; Morizumi, H.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Oxidation Potential Gap ( Eox): The Hidden Parameter in Redox Chemistry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 e2022060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202206064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanami, S.; Hussaini, R.S.; Kitano, Y.; Chiba, K.; Okada, Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Probing Electron Transfer Events in Radical Cation Cycloadditions: Intramolecular vs. Intermolecular Single Electron Transfer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202201023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202201023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morizumi, H.; Okamoto, K.; Akahane, S.; Takemae, H.; Oba, M.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Mizutani, T.; Chiba, K.	4. 巻 26
2. 論文標題 Stereoselective Production of Imino-D-ribitol and C-Azanucleosides via Electrochemical C-H Functionalization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202201046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202201046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagami, S.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Peptide Head to Tail Cyclization: A "Molecular Claw" Approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 3133-3138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto, K.; Tsutsui, M.; Morizumi, H.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Electrochemical Synthesis of Imino C Nucleosides by "Reactivity Switching" Methodology for in situ Generated Glycoside Donors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 2479-2484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto, K.; Nagahara, S.; Imada, Y.; Narita, R.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 86
2. 論文標題 Hydrosilane-Mediated Electrochemical Reduction of Amides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 15992-16000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagahara, S.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Biphasic Electrochemical Peptide Synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 12911-12917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC03023J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto, K.; Ishikawa, A.; Okawa, R.; Yamamoto, K.; Sato, T.; Yokota, S.; Chiba, K.; Ichikawa, S.	4. 巻 55
2. 論文標題 Design, synthesis and biological evaluation of simplified analogues of MraY inhibitory natural product with rigid scaffold	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 116556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurose, Y.; Okamoto, K.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Direct Anodic N- Hydroxylation: Accessing Versatile Intermediates for Azanucleoside Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202100756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202100756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurose, Y.; Imada, Y.; Okada, Y.; Chiba, K., K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Electrochemical Amide Bond Formation from Benzaldehydes and Amines: Oxidation by Cathodic Generated Hydrogen Peroxide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 3844-3846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Shida Yasushi Imada Yohei Okada Kazuhiro Chiba	4. 巻 5
2. 論文標題 Mechanistic Insights on Concentrated Lithium Salt/Nitroalkane Electrolyte Based on Anal-ogy with Fluorinated Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Ogr. Chem	6. 最初と最後の頁 570-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901576	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasushi Imada, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba	4. 巻 7
2. 論文標題 Electrochemical Formation of Cinnamaldehyde by the Electrolyte System N,N-Diisopropylethylamine and 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemElectroChem	6. 最初と最後の頁 1619-1622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/celec.202000275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuhiro Okamoto, Kazuhiro Chiba	4. 巻 22
2. 論文標題 Electrochemical Total Synthesis of Pyrrolophenanthridone Alkaloids: Controlling for the Anodically Initiated Electron Transfer Process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3613-3617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagami, S.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Peptide Head to Tail Cyclization: A "Molecular Claw" Approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem	6. 最初と最後の頁 3133-3138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto, K.; Tsutsui, M.; Morizumi, H.; Kitano, Y.; Chiba, K.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Electrochemical Synthesis of Imino C Nucleosides by "Reactivity Switching" Methodology for in situ Generated Glycoside Donors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 2479-2484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202100106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Kazuhiro Okamoto and Kazuhiro Chiba
2. 発表標題 Electrochemical Total Synthesis of Kalbretorine
3. 学会等名 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shingo Nagahara, Yohei Okada <sup>2</sup> and Kazuhiro Chiba
2. 発表標題 Electrochemical Peptide Synthesis Utilizing Soluble-Tag Method
3. 学会等名 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sayuri Yamagami, Yohei Okada, Yoshikazu Kitano, and Kazuhiro Chiba
2. 発表標題 Development of Intramolecular Peptide Cyclization Method without
3. 学会等名 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryota Kai, Kazuhiro Okamoto and Kazuhiro Chiba
2. 発表標題 Regioselective Deacetylation of Tetra-O-Acetyl-D-Mannose by Brønsted Acid-Mediated Intramolecular Rearrangement
3. 学会等名 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuma Kurose, Yasushi Imada, Yohei Okada, and Kazuhiro Chiba
2. 発表標題 Electrochemical Amide Bond Formation from Benzaldehydes and Amines: Oxidation by Cathodic-Generated Hydrogen Peroxide
3. 学会等名 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masato Kashiwazaki, Atsuro Ito, Kazuhiro Okamoto and Kazuhiro Chiba
2. 発表標題 Nitromethylation of Amino Acids by Paired Electrolysis in MeNO <sub>2</sub> -LiClO <sub>4</sub>
3. 学会等名 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaya Fujihara, Sayaka Tafuku, Takuya Fukuda, Kazuhiro Chiba and Yoshikazu Kitano
2. 発表標題 A New Method for the Preparation of Bis(alkylamino)maleonitriles from Aliphatic Isocyanides
3. 学会等名 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本一央, 筒井瑞季, 北野克和, 千葉一裕
2. 発表標題 電解発生イミニウムカチオン種の構造解析および反応性制御に基づくイミノ糖C-グリコシド類の合成
3. 学会等名 日本農薬学会第46回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉一裕
2. 発表標題 つくる責任つかう責任と有機合成反応
3. 学会等名 日本農薬学会第46 回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡田 洋平 (Yohei Okada) (80749268)	東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授  (12605)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------