

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 8 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21380072

研究課題名（和文） 分子内に複数の架橋構造を有する難合成ペプチド関連物質の大量合成法の確立

研究課題名（英文） Large-scale syntheses of multi-bridged peptides that require complicated synthetic processes

研究代表者 千葉一裕（CHIBA KAZUHIRO）

東京農工大学・大学院農学研究院・教授

研究者番号：20227325

研究成果の概要（和文）：本研究は、従来技術では合成が非常に困難であった、分子内に複数の架橋構造を有するペプチド化合物の合成法の確立をめざした。液相逆ミセル反応場を用いた新たな原理に基づく合成法を導入することにより、数十段階に及ぶ縮合反応ならびに選択的架橋形成反応を実現し、有用ペプチドを高純度、高収率、簡易操作で得ることができる新しい化学合成法を確立した。

研究成果の概要（英文）：Large-scale synthetic method for multi-bridged peptides was investigated to overcome their synthetic difficulties. By introducing reverse-micelle reaction field, condensation reactions and selective intramolecular bridge-formations took place efficiently to achieve the chemical synthetic method of the peptides with high-purity, high-yield, and ease of handling.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,700,000	2,310,000	10,001,000
2010 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物有機化学・生物生産化学

キーワード：ペプチド；化学合成；立体構造；生体分子；生物活性

1. 研究開始当初の背景

インスリン等のペプチド系医薬品は、分子内に複数のジスルフィド架橋結合を有し、これらの正確な結合形成が分子の立体構造ならびに活性発現に必須となっている。また、これまでに機能が明らかになっている多くのタンパク質の活性フラグメント部分（ペプチド）についても、本来の立体構造を再現した形でつくることは極めて難しく、たとえ高い有効性が期待されるペプチドフラグメントでも、それらの物質の殆どは多段階に及ぶ合成技術上の問題に直面し、活

性測定に必要な物質を得ることすら困難であった。最近になってさらに、ペプチドの立体構造を分子内架橋構造によって制御すると、活性発現に極めて有効であることが明らかになっているが、このような分子内架橋形成による立体制御は技術的に困難である。さらに、すでに合成に成功しているペプチド系生物活性物質も、その合成経路の選択には膨大な労力と時間がかけられている。従って、たとえ一つのアミノ酸残基を入れ替えた関連物質を合成する場合にも、また新たに合成経路を検討する必要がある。

このような背景に鑑み、これまでペプチド関連物質を、高純度、高収率、迅速に合成できる、新しい原理に基づく液相多段階連続合成法に関する研究を推進してきた。この方法は、逆ミセルを形成する疎水性タグにアミノ酸を結合させ、順次伸長させるものであり、基本的には一容器内で数十段階の液相合成反応を連続的に実施することができる。このような多段階反応を実現できる最も重要な要素技術は、シクロヘキサンと多くの極性有機溶媒との間で起こる、温度変化に伴う可逆的な相溶・相分離現象である。この現象は 2002 年、申請者らにより発見され、その後、多くの化学合成に応用されてきた。本現象を利用すると、均一混合溶液の中から、シクロヘキサンに選択的に溶解するように設計した必要な物質だけを二相分離によって直ちに取り出すことができるため、「迅速な反応」と「迅速な精製」という、化学反応プロセスにおける相反する機能特性を同時に実現することができる。本申請課題における要素技術は、本相溶二相有機溶媒におけるシクロヘキサン相に生成物が溶解している状態が、多様な化学反応の進行に極めて重要となる、「逆ミセル構造」を形成していることを発見したことに基づくものである。この「逆ミセル構造」の形成により、安全性の高い、再利用が容易なシクロヘキサン等の中で、極めて迅速かつ高い収率で、目的とする難合成物質の数々を確実に製造することができる。

2. 研究の目的

天然にはジスルフィド結合等による複数の架橋構造を有するペプチドが多数存在するが、これら複数組のチオール基の選択的なカップリングは極めて困難である。この問題を克服するために、予め合成したペプチドユニット（フラグメント）を相互に結合させ、最終的に目的とするペプチドとする方法が考えられる。しかし、フラグメント同士のカップリングは固相合成法では反応性の点から困難である。例えば分子内に 4 つのチオール基を有するペプチドについて二組のジスルフィド結合を形成させるとき、分子の立体構造等によって、優先的に生成する架橋構造は決まってしまう。この場合、複数の保護基を組合せることがその解決策の一つとして考えられるが、現状ではその制御は難しく、目的とする架橋構造を構築することは、このような方法を用いても達成できない。そこで本研究では、新たな方法の導入により、ジスルフィド結合の他、分子内に新たに炭素-炭素結合を形成させることによって、精密に架橋構造を制御してペプチド分子を合成することを目的とした。

3. 研究の方法

架橋を形成するための接合部分（ジスルフィド結合の場合は **Cys** 残基）をもつペプチドをフラグメント毎に合成し、それぞれの架橋結合部位を選択的にクロスカップリングさせる。このとき、各フラグメントが反応する相手とほぼ 1 : 1 (mol/mol) で正確にカップリングしなければならない。この技術的な困難を克服するためには、二つの異なるペプチドフラグメントである異種分子間で選択的にクロスカップリングするための、反応点の設計、ならびに、分子間クロスカップリングがほぼ定量的に進行するための反応法の導入が必要となる。

本研究では、逆ミセル反応場の導入による分子間反応の著しい効率化とともに、選択的な架橋形成を実現するための新たな保護基の導入を行うことにより、一連の合成プロセスを完成させることとした。

4. 研究成果

はじめに、ピロリジン誘導体によるチオール基の選択的保護法により、**システイン**残基チオール基を保護したペプチドを合成した。この方法は、予めチオール基に特性の異なる保護基を導入し、逐次ペプチド鎖を合成した後、チオール基の脱保護と同時に分子内ジスルフィド結合を形成するものである。また、チオールの保護基の一つとして導入したピロリジン誘導体は、過塩素酸リチウム/ニトロメタン中で穏やかに脱保護されるため、既存のピリジル基を有するジスルフィド型保護基との組合せで、異種分子間の選択的なジスルフィド結合形成を形成できる可能性が高いことを明らかにした。さらに、逆ミセル界面にタグに結合したフラグメントが配列し、伸長反応を完結させるための研究を行った。予め疎水性タグを結合させたペプチドの伸長反応を逆ミセル中で実施した。その結果、別途同様に合成したフラグメント同士を、さらに逆ミセル構造を形成させることにより縮合させ、目的とするペプチドフラグメントをそれぞれ合成するための実験を行い、高い効率で進行することを明らかにした。

分子内にジスルフィド結合を有する 1-2 組有する **Somatostatin**, **γ-Conotoxin MII** など、各々数十段階以上のステップを必要とする化合物について、各々純度 95%以上、反応毎収率 99%以上で達成し、本法の優位性を実証した。これらはいずれも 100 ミリグラム以上のスケールでの最終物の合成を達成しており、最終的な脱保護段階まで、クロマトグラフィー操作を必要としない、優れた合成方法として確立し、目標を達成した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (21件)

- 1) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Intermolecular Olefin Cross-Metathesis Initiated by the Umpolung of Enol Ethers, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 2012, in press.
- 2) Yohei Okada, Kazuya Kamimura, Kazuhiro Chiba, Cycloalkane-based thermomorphic systems for organic electrochemistry: An application to Kolbe-coupling, *Tetrahedron*, 2012, 68 (29), 5857-5862, DOI:10.1016/j.tet.2012.04.112
- 3) Shokaku Kim, Kumi Hirose, Jumpei Uematsu, Yuzuru Mikami, Kazuhiro Chiba, Electrochemically Active Crosslinking Reaction for Fluorescent Labeling of Aliphatic Alkenes, *Chemistry-A European Journal*, 2012, 18(20), 6284-6288. DOI: 10.1002/chem.201103630
- 4) Yohei Okada, Yusuke Yamaguchi, Kazuhiro Chiba, Intermolecular Carbon-Carbon Bond Formation Reactions Assisted by Surface-Condensed Electrodes, *European Journal of Organic Chemistry*, 2012, 2, 243-246. DOI:10.1002/ejoc.201101313
- 5) Shokaku Kim, Naoki Ikuhisa, Kazuhiro Chiba, A Cycloalkane-based Thermomorphic System for Organocatalytic Cyclopropanation Using Ammonium Ylides, *Chemistry Letters*, 2011, 40(10), 1077-1078. DOI:10.1246/cl.2011.1077
- 6) Yohei Okada, Tomohiko Yoshioka, Mikio Koike, Kazuhiro Chiba, Heterogeneous continuous flow synthetic system using cyclohexane-based multiphase electrolyte solutions, *Tetrahedron Letters*, 2011, 52(36), 4690-4693. DOI:10.1016/j.tetlet.2011.07.007
- 7) Yoshitake Akiyama, Yutaka Takahashi, Issei Akutagawa, Akira Ono, Keisuke Morishima, Kazuhiro Chiba, Demonstration of On-line Desalination for LC-MS Using Phosphate Adsorption onto TiO₂-coated Magnetic Microparticles within a Microchannel, *International Journal of Mass Spectrometry*, 2011, 306(1), 37-43. DOI:10.1016/j.ijms.2011.06.005
- 8) Shingo Kitada, Shuji Fujita, Yohei Okada, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Hydrophobic tag-assisted liquid-phase synthesis of a growth hormone-inhibiting peptide somatostatin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21(15), 4476-4479. DOI:10.1016/j.bmcl.2011.06.004
- 9) Yohei Okada, Asaki Nishimoto, Ryoichi Akaba, Kazuhiro Chiba, Electron Transfer-Induced Intermolecular [2+2] Cycloaddition Reactions Based on the Aromatic "Redox Tag" Strategy, *J. Org. Chem.*, 2011, 74, 3470-3476. DOI:10.1021/jo200490q
- 10) Tatsuya Mizoguchi, Makoto Kitsunai, Kumi Hirose, Akira Hirasawa, Svetlana Rodgers, Kazuhiro Chiba, Thermal history indicators for cook-chill foods: Effect of particle size on cold triggering time, *Food Australia*, 2011, 63 (3), 77-80. <http://cat.inist.fr/?aModele=affiche&cpsidt=23916737>
- 11) Kohsuke Nishimoto, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Rate acceleration of Diels-Alder reactions utilizing a fluorinated micellar system in water *Electrochimica Acta*, 2011, 56, 10626-10631. DOI:10.1016/j.electacta.2011.02.087
- 12) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Electron transfer-induced four-membered cyclic intermediate: olefin cross-coupling vs. olefin cross-metathesis, *Electrochimica Acta*, 2011, 56, 1037-1042. DOI:10.1016/j.electacta.2010.10.042
- 13) Gegen Tana, Shingo Kitada, Shuji Fujita, Yohei Okada, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, A practical solution-phase synthesis of an antagonistic peptide of TNF- α based on hydrophobic tag strategy, *Chemical Communications*, 2010, 46, 8219-8221. DOI:10.1039/C0CC03090B
- 14) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Continuous Electrochemical Synthetic System Using a Multiphase Electrolyte Solution, *Electrochimica Acta*, 2010, 55, 4112-4119. DOI:10.1016/j.electacta.2010.02.085
- 15) Kazuhiro Chiba, Mari Sugihara, Kazumi Yoshida, Yuzuru Mikami, Shokaku Kim, Synthesis of Hydrophobic Phase-Tagged Prolyl Peptides Featuring Rapid Reaction/Separation, *Tetrahedron*,

- 2009, 65, 8014-8020.
DOI:10.1016/j.tet.2009.07.045
- 16) Kazuhiro Chiba, Shokaku Kim, Anodic Carbon-Carbon Bond Formation in Lithium Perchlorate/Nitromethane Electrolyte Solution, *Electrochemistry*, 2009, 77(1), 21-29. http://www.electrochem.jp/journal/2009_01a.html#p021
- 17) Yohei Okada; Ryoichi Akaba; Kazuhiro Chiba, Electrocatalytic Formal [2+2] Cycloaddition Reactions between Anodically Activated Aliphatic Enol Ethers and Unactivated Olefins Possessing an Alkoxyphenyl Group, *Org. Lett.*, 2009, 11 (4), 1033-1035. DOI: 10.1021/ol802984n
- 18) Tatsuya Mizoguchi, Kohdai Nagata, Makoto Kitsunai, Kumi Hirose, Akira Hirasawa, and Kazuhiro Chiba, Construction of Cold-triggered/Heat-destroyed Emulsions for Use as a Practical Cold-Storage Thermal History Indicator, *J. Sci. Food Agric.*, 2009, 89(9), 1453-1461. DOI 10.1002/jsfa.3609
- 19) Motoyuki Iijima, Yuzuru Mikami, Tomohiko Yoshioka, Shokaku Kim, Hidehiro Kamiya, Chiba, Kazuhiro "Rapid Magnetic Catch-and-Release Purification by Hydrophobic Interactions" *Langmuir*, 2009, 25 (18), 11043-11047. DOI: 10.1021/la901351s
- 20) Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Solution-Phase Chemical Processes Featuring Facile Multi-Step Reactions, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 2009, 67, 809-819. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.67.809
- 21) Yohei Okada, Ryoichi Akaba, Kazuhiro Chiba, EC-backward-E Electrochemistry Supported by an Alkoxyphenyl Group, *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 5413-5416. DOI:10.1016/j.tetlet.2009.07.049
- [学会発表] (計 39 件)
- 1) 小池 幹男, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 液相二相合成法を用いた迅速な一容器ペプチド合成システムの構築日本農芸化学会 2012 年 3 月 23 日, 京都女子大学
- 2) 北田 慎吾, 藤田 秀司¹, 岡田 洋平, 金 承鶴, 千葉 一裕, 疎水性タグを用いたジスルフィド架橋ペプチドの合成日本農芸化学会 2012 年 3 月 23 日, 京都女子大学
- 3) 藤田 裕子, 格根 塔娜, 藤田 秀司¹, 岡田 洋平, 金 承鶴, 千葉 一裕, 疎水性タグを用いた液相ペプチド合成日本農芸化学会 2012 年 3 月 23 日, 京都女子大学
- 4) 上村 和也, 岡田 洋平, 千葉 一裕, シクロアルカン熱応答性多相電解溶液における連続的コルベカップリング日本農芸化学会 2012 年 3 月 24 日, 京都女子大学
- 5) 小路 貴生, 岡田 洋平, 金 承鶴, 千葉 一裕, 陽極酸化を用いた置換ピロリジンの一段階合成日本農芸化学会 2012 年 3 月 24 日 京都, 女子大学
- 6) 岡田 郁, 千葉 一裕, 北野 克和 アルコール及びアルケンからのアミド化合物との反応による N-置換アミドの合成日本農芸化学会 2012 年 3 月 24 日 京都女子大学
- 7) 山口 勇将, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 多相電解溶液を用いた効率的分子間炭素-炭素結合形成反応電気化学会第 79 回大会 2012 年 3 月 29 日, アクトシティ浜松
- 8) 岡田 洋平, 小池 幹男, 千葉 一裕, 液相二相法を用いた有機電解フロー合成 電気化学会第 79 回大会 2012 年 3 月 30 日, アクトシティ浜松
- 9) Kazuhiro Chiba, Hydrophobic Tag-assisted Multi-step Solution Phase Peptide Synthesis for Advanced Modifications and Large Scale Production Asia TIDES, 2012 年 3 月 1 日, シェラトン東京
- 10) 西本 朝希, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 不活性オレフィンを基軸とした新規分子間 [2+2] 付加環化反応日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日, 京都
- 11) 山口 勇将, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 効率的分子間反応を指向した局所的反応場の構築日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日, 京都
- 12) 小池 幹男, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 液相二相合成法を用いた新規有機電解フロー合成系の構築日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日, 京都
- 13) 阿部 竜典, 中島 美弥, 奥田 久美子, 菅井 正枝, 格根 塔娜, 千葉 一裕, 赤尾 真, 熊谷 日登脱アミド化グリアジンの消化性向上に伴うアレルギー性の変化日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日, 京都
- 14) 北田 慎吾, 千葉 一裕, 疎水性タグを用いた環化ペプチド合成法の開発日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日, 京都
- 15) 津覇 みあき, 格根 塔娜, 千葉 一裕, 疎水性担体を用いた抗エイズ活性ペプチド T-20 の液相合成研究 日本農芸化学会 2011 年度大会 2011 年 3 月 27 日, 京都
- 16) 西本 朝希, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 不活性オレフィンを基軸とした新規分子間

- [2+2]付加環化反応 電気化学会 78 回大会, 2011 年 3 月 31 日横浜
- 17) 山口 勇将, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 効率的分子間反応を指向した局所的反応場の構築, 電気化学会 78 回大会 2011 年 3 月 31 日横浜
- 18) 小池 幹男, 岡田 洋平, 千葉 一裕, 液相二相合成法を用いた新規有機電解フロー合成系の構築電気化学会 78 回大会 2011 年 3 月 31 日, 横浜
- 19) 西本 浩介, 岡田 洋平, 金 承鶴, 千葉 一裕, Rate acceleration of Diels-Alder reactions utilizing a fluorous micellar system in water, 電気化学秋季大会, 2011 年 9 月 10 日, 朱鷺メッセ
- 20) 山口 勇将, 岡田 洋平, 千葉 一裕, Efficient Intermolecular Carbon-Carbon Bond Formation Reactions Assisted by Surface-condensed Electrodes 電気化学秋季大会 2011 年 9 月 10 日, 朱鷺メッセ
- 21) 岡田 洋平, 西本 朝希, 千葉 一裕, Electron Transfer-induced Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition Reactions Based on the Aromatic "Redox Tag" Strategy 電気化学秋季大会 2011 年 9 月 10 日, 朱鷺メッセ
- 22) 北田 慎吾, 藤田 秀司, 岡田 洋平, 金 承鶴, 千葉 一裕, 疎水性タグを用いた効率的分子内ジスルフィド結合形成第 48 会ペプチド討論会 2011 年 9 月 27 日, 札幌コンベンションセンター
- 23) 阿部 準, 鈴木 秀明, 藤田 秀司, 長野 和夫, 鈴木 俊英, 江幡 順良, 千葉 一裕, "新規ペプチド液相合成" Molecular Hiving Technology" 第 48 会ペプチド討論会 2011 年 9 月 27 日, 札幌コンベンションセンター
- 24) Shingo Kitada, Keisuke Yamamoto, Mari Sugihara, Tomomitsu Kawai, Shokaku Kim, and Kazuhiro Chiba, Synthesis of Electrochemically Modified Prolyl Peptides Based on Hydrophobically Tagged Strategy 219th ECS Meeting 2011 年 5 月 1 日, Montreal, QC, Canada
- 25) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Electron Transfer-Induced Reversible Intermolecular Olefin Cross-Coupling Reactions Based on "Redox Tag" Strategy 219th ECS Meeting, 2011 年 5 月 2 日, Montreal, QC, Canada
- 26) 木山 正啓, 河合 朋充, 山本 圭介, 杉原 万里, 千葉 一裕, 電解修飾プロリンのペプチド合成への応用有機電子移動化学討論会 2010 年 6 月 25 日, 大阪府立大学
- 27) 岡田 洋平, 千葉 一裕, 電極電子移動による分子間オレフィンクロスカップリング有機電子移動化学討論会 2010 年 6 月 26 日, 大阪府立大学
- 28) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Electron transfer induced [2+2] cycloaddition reactions and cycloreversion reactions of cyclobutane ring 240th ACS National Meeting, 2010 年 8 月 24 日, Boston
- 29) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Electron Transfer Induced Olefin Cross Metathesis Reactions 61st Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2010 年 9 月 30 日, Nice
- 30) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Electron Transfer-induced Intermolecular Olefin Cross-coupling Reactions 1st German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, 2010 年 10 月 1 日, Bonn
- 31) Kazuhiro Chiba, Yohei Okada, Shokaku Kim Anodic Carbon-Carbon Bond Formation in Lithium Perchlorate/Nitromethane Electrolyte Solution 1st German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, 2010 年 10 月 1 日, Bonn
- 32) Shingo Kitada, Shuji Fujita, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Solution phase synthesis of a cyclic peptide based on hydrophobic tag strategy, 第 47 回ペプチド討論会, 2010 年 12 月 8 日, 京都
- 33) Yohei Okada, Gegen Tana, Shingo Kitada, Shuji Fujita, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Solution-phase peptide synthesis based on hydrophobic tag strategy: facile preparation for an antagonistic peptide of TNF- α , 第 47 回ペプチド討論会, 2010 年 12 月 8 日, 京都
- 34) 岡田 洋平, 赤羽 良一, 千葉 一裕, Continuous Intermolecular Carbon-Carbon Bond Formation System using Multiphase Electrolyte Solution, 有機電子移動化学討論会, 慶応義塾大学, 2009 年 6 月 26 日
- 35) 岡田 洋平, 赤羽 良一, 千葉 一裕, 多相電解溶液を用いた分子間連続的炭素-炭素結合形成反応, 2009, 電気化学秋季大会
- 36) 植松 順平, 広瀬 久美, 千葉 一裕, フェノール誘導体の電解反応による蛍光物質の合成, 2009 電気化学秋季大会
- 37) 河合 朋充, 山本 圭介, 千葉 一裕, 非天然型プロリン誘導体の合成, 2009, 電気化学秋季大会
- 38) Gegen Tana, Shokaku Kim, Shuji Fujita,

Kazuhiro Chiba, A liquid-phase synthesis of peptide derivatives using hydrophobic tags 第46回ペプチド討論会, 北九州国際会議場, 2009年11月5日

- 39) Sanae Ariyoshi, Shokaku Kim, Shuji Fujita, Kazuhiro Chiba, A practical solution phase synthesis of oligo-peptide using hydrophobic carriers, 第46回ペプチド討論会, 北九州国際会議場, 2009年11月4日

[図書] (計5件)

- 1) Shingo Kitada, Shuji Fujita, Yohei Okada, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Practical Intramolecular Disulfide Formation Based on Hydrophobic Tag Strategy, *Peptide Science*, 139-140, 2012, K. Sakaguchi (Eds.)
- 2) Kazuhiro Chiba, Yohei Okada, Chapter title: Electron-Transfer-Induced Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition Reactions Assisted by Aromatic “Redox Tag”, *Recent Trend in Electrochemical Science and Technology*, edited by: Dr. Ujjal Kumar Sur, Department of Chemistry Behala college, p.91-106, 2012, DOI: 10.5772/33707
- 3) 千葉 一裕, 「疎水性タグを用いた液相ペプチド合成」 遺伝子医学MOOK21号特集 「最新ペプチド合成技術と創薬研究への応用」 編集 木曾良明 株式会社メディカルドゥ 2012, p.61-65.
- 4) 金 承鶴, 千葉 一裕, 有機合成化学協会誌, 「簡易操作による多段階合成反応を実現する液相化学プロセス」, 2009, 67, 809-819.
- 5) 千葉 一裕, 「相溶溶液反応」, 有機合成化学協会誌, 2009, 67, p 848.

[その他]

ホームページ等

http://www.tuat.ac.jp/research/20091116191531/20100422135501/20100428191755_20100202140447_20100412141248/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千葉 一裕 (CHIBA KAZUHIRO)

東京農工大学 大学院農学研究院 教授

研究者番号: 20227323

