

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：12701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K18915

研究課題名（和文）革新的アミノ酸合成法の構築を指向する連続フロー反応システムの創出

研究課題名（英文）Development of a continuous flow reaction system for innovative amino acid synthesis

研究代表者

跡部 真人（Atobe, Mahito）

横浜国立大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：90291351

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）： α -アミノ酸の合成を志向した連続フローシステムを構築した。このシステムでは、モレキュラーシーブス4A乾燥剤を充填したカラムにおいてアルデヒドとアニリンの脱水縮合によりアルジミンがその場で効率的に生成され、次いで連続的に電気化学フローマイクロリアクターでCO₂と反応させることにより、高収率で α -アミノ酸が得られた。本システムでは、化学量論量の金属試薬や毒性の高いシアン化物を使用することなく、 α -アミノ酸を提供することができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電解反応は廃棄物の少ないクリーンな合成手法であることに加え、常温・常圧で実施できることから大掛かりな熱源などが不要であり、風力や太陽光などの再生可能エネルギー導入を見越した起動停止の追従性にも優れていることから、低炭素化社会を実現する化学品生産技術として、最近、特に注目を集めている。本研究課題では電解反応をキーステップとする効率的なアミノ酸生産を実現するための連続フロー反応システムの創出を目指すものであり、学術的にも独自性と創造性に富んだチャレンジングな研究テーマであるとともに社会的意義も極めて大きい。

研究成果の概要（英文）：Synthesis of α -amino acids was carried out in a continuous flow system. In this system, aldimines were efficiently generated in situ via the dehydration-condensation of aldehydes with anilines in a desiccant bed column filled with molecular sieves 4A desiccant, followed by reaction with CO₂ in an electrochemical flow microreactor to afford the α -amino acids in high yields. The present system can provide α -amino acids without using stoichiometric amounts of metal reagents or highly toxic cyanide reagents.

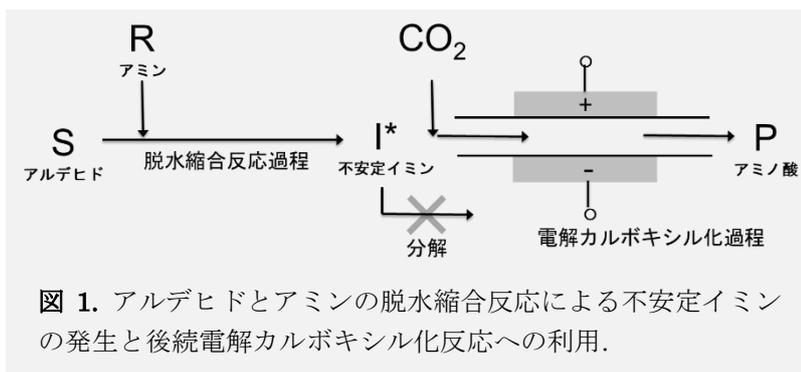
研究分野：有機電気化学、電解合成

キーワード：フロー反応 多段階連続反応 アミノ酸合成

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸の生産は年間数百万トン以上にもおよぶ工業的にも極めて重要な合成プロセスである。これらアミノ酸の製造方法は、発酵法、酵素法、タンパク質の加水分解法、化学合成法と多岐に渡っているが、非天然型のアミノ酸を含む幅広い合成を実現できる方法は、化学法に限定される。しかしながら、従来の化学合成法には、毒性の高いシアン化物や重金属試薬が多用されており、持続可能な社会実現のためには、環境に調和した革新的な新規反応プロセスの構築が必要不可欠である。このような課題解決のために、申請者は試薬を用いることなく、電気エネルギーで反応を駆動できる電解カルボキシル化反応の利用を着想した。すなわち、イミン類の電解還元ならびに生じたアニオン中間体を電解液に溶存した CO_2 で捕捉することで対応するアミノ酸が合成できる。また、電解反応に供するイミン中間体もより安価なアルデヒドとアミンから合成できればコスト削減にも繋がる。しかも、これら一連の反応プロセスをフロー合成技術に基づきイミン中間体の単離なしに連続的に行うことができれば、溶媒使用量の大幅削減にも繋がり、さらには通常、電解反応に供することのできない不安定なイミン類を経由するカルボキシル化の実現も期待される (図 1)。



申請者は上記課題に対し、その予備研究として後述の図 2 に示す連続合成システムを試作し、ベンズアルデヒドとアニリンを出発原料とするアミノ酸合成を検討した。その結果、所望の α -アミノ酸を効率的に合成できることを見出し、本研究の着想原理の妥当性が検証された。このように本研究課題「革新的アミノ酸合成法の構築を指向する連続フロー反応システムの創出」を展開するための端緒はすでに得られている。

2. 研究の目的

アミノ酸は食品、医薬品、化粧品など我々の日常生活において幅広く利用される有用な化合物である。しかしながら、従来のアミノ酸の化学合成法には、毒性の高いシアン化物や重金属試薬が多用されている。年間数百万トン以上を生産し、工業的にも重要な生産プロセスの一つであるアミノ酸の合成プロセスこそ、持続可能な社会実現のために、環境に調和した革新的な新規反応プロセスに置き換える必要がある。そこで本研究では既往のアミノ酸合成プロセスに代わり得る革新的なアミノ酸合成法の構築を目指し、試薬フリーでありながら電位や電流値の制御により常温・常圧下で高度な合成反応が実施でき、連続的かつ効率的な生産も実現できるフロー電解技術を基軸とした連続フロー反応システムを世界に先駆け創出する。このような電解反応をキーステップとする連続フロー反応によるアミノ酸の合成研究は皆無であり、この未踏領域研究による萌芽的基盤技術の確立により、電気エネルギーによる化学品製造へのパラダイムシフトを引き起こす。

3. 研究の方法

本研究では持続可能な社会の実現に資する革新的なアミノ酸合成プロセスの構築を念頭に、連続フロー反応システムの創出を目指した。アミノ酸の合成原料としては、安価で入手容易なアルデヒド、アミンならびに CO_2 を用いることを想定した。すなわち、図 2 に示すようにアルデヒドとアミンとの脱水縮合によりイミン中間体を生成し、これを CO_2 が溶存する電解液と混合させた後、フロー電解リアクター中においてカルボキシル化を行うことで、目的のアミノ酸が合成できるものと着想した。また、この方法は連続的なフロー反応に立脚していることから、脂肪族アルデヒドや窒素上が保護されていないアミン由来の不安定な中間体イミンを生成する場合においても即座に後続の電解カルボキシル化に供することが出来る。これにより、これまで合成

実績のない種々の新規脂肪族アミノ酸の合成も見込まれた。さらに、後続過程のカルボキシル基の導入にあたっては、試薬を用いずに安価で無毒な CO_2 を電気化学的に導入できる電解カルボキシル化を採用することから、有毒なシアン化物イオンを用いるストレッカー法や重金属試薬を用いる従来の化学合成法に比して、環境調和性が格段に向上する。

上記のような目的を達成するために本研究課題では、第一段階のアルデヒドとアミンとの脱水縮合を効率的に進行させるための脱水剤の選定や脱水剤充填カラムの形状などについて検討を行った。また、後続段階の電解カルボキシル化においては、セル構造ならびにフロー電解条件の最適化を図った。さらに脂肪族アルデヒドや窒素上が保護されていないアミンなどから生成する不安定なイミン中間体に対しても、本反応システムが有効であることを示した。

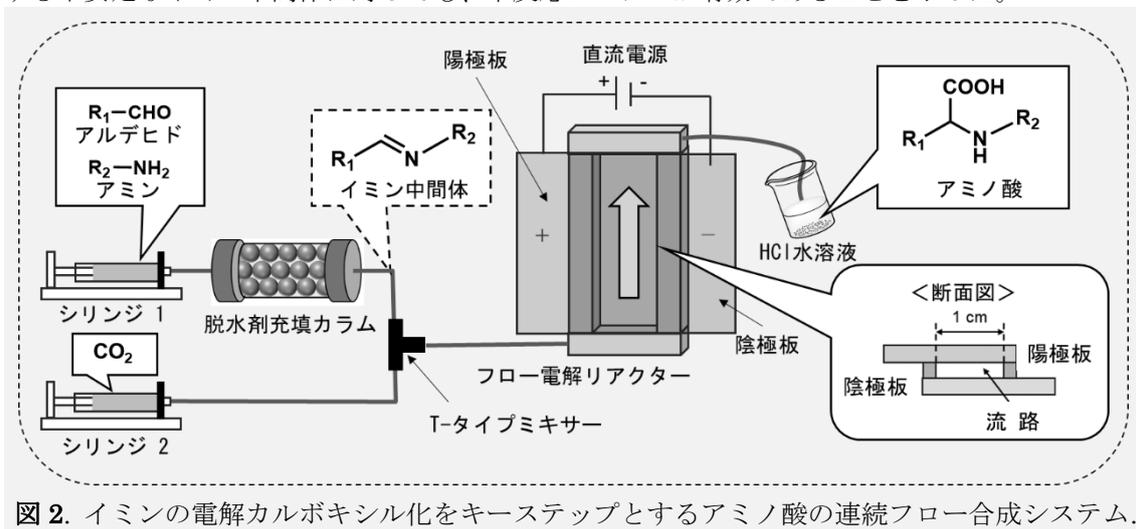


図 2. イミンの電解カルボキシル化をキーステップとするアミノ酸の連続フロー合成システム。

具体的な研究項目としては以下を掲げ、研究課題「革新的アミノ酸合成法の構築を指向する連続フロー反応システムの創出」を展開した。

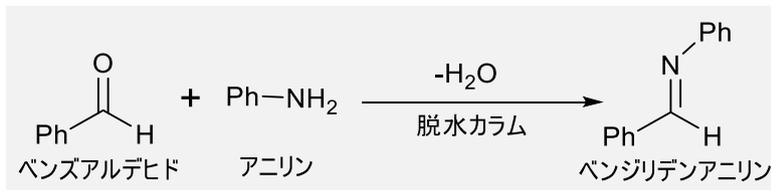
1. 脱水縮合によるイミン生成のためのカラムフロー脱水システムの開発
2. イミンの電解カルボキシル化のためのフロー電解技術の開発
3. 連続フロー反応システムの構築と種々のアミノ酸合成への応用

4. 研究成果

以下に各々の研究項目における研究成果を示す。

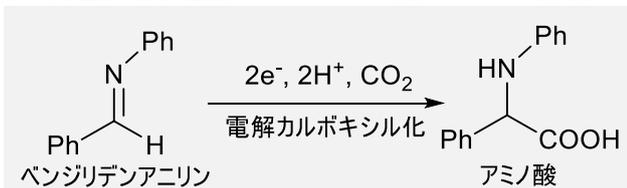
<脱水縮合によるイミン生成のためのカラムフロー脱水システムの開発>

第一段階の脱水縮合における未反応基質（アルデヒドおよびアミン）は、後続の電解反応過程において、生成イミンの電極反応を妨げる恐れがあることから、脱水縮合過程において定量的に反応を完結させる必要がある。そのため、脱水縮合に用いるカラム形状（カラム長および内径）や脱水剤の種類（モレキュラーシーブ、 MgSO_4 、 Na_2SO_4 など）、性状について詳細に検討を行い、効率的なイミン生成のためのカラムフロー脱水システムを開発した。なお、本検討では生成イミンの定量を実施するため、ベンズアルデヒドとアニリンを基質とした安定イミン（ベンジリデンアニリン）の生成をモデル反応に選定した（右式）。



<イミンの電解カルボキシル化のためのフロー電解技術の開発>

後続反応過程では、反応の効率を左右する流速、電流密度、リアクター寸法（流路長、流路幅、電極間距離）の最適化を図ることで、高効率・高選択的な電解カルボキシル化プロセスを開発した。なお、フロー電解リアクターは、これまでの研究において申請者が自作してきた薄層型のもの（図 2 参照）を適宜改良しながら用いた。また、最適条件の導出においては、ベンジリデンアニリンの電解カ

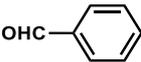
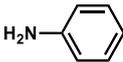
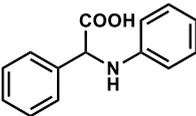
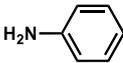
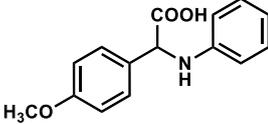
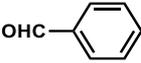
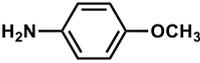
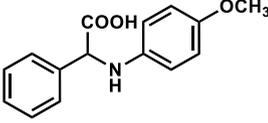
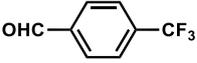
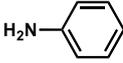
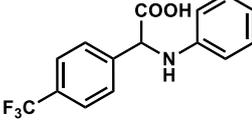
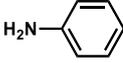
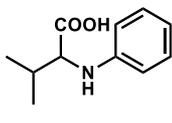
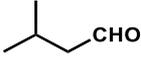
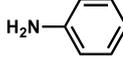
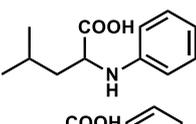
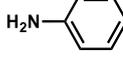
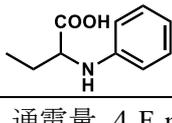


ルボキシル化をモデル反応に選定した (右式)。

<連続フロー反応システムの構築と種々のアミノ酸合成への応用>

上記で得られたカラムフロー脱水システムとフロー電解技術を組み合わせ、図 1 に示した連続フロー反応システムを構築した。また、表 1 に示す各種アルデヒドおよびアミンを用いて、これまで合成実績のない新規アミノ酸をはじめとする種々のアミノ酸合成に成功した。

表 1. 連続フロー反応システムを用いた種々のアミノ酸合成^a

エントリー	アルデヒド	アミン	α -アミノ酸	α -アミノ酸の収率 ^b (%)
1				81
2				89
3				65
4				43
5				73
6				41
7				9

^a 実験条件: 陰極, グラッシーカーボン板; 陽極, 白金板; 通電量, 4 F mol^{-1} ; 電流密度, 12.7 mA cm^{-2} ; 電極間距離, $20 \mu\text{m}$; 乾燥材, MS4A, 11 g. 入口 1: 溶媒, THF; 基質, 0.12 M アルデヒドおよび 0.144 M アニリン; 支持電解質, 0.14 M $\text{Hex}_4\text{NClO}_4$; 流速, 3.3 mL h^{-1} . 入口 2: 溶液, 飽和 CO_2/THF ; 支持電解質, 0.14 M $\text{Hex}_4\text{NClO}_4$; 流速, 7.5 mL h^{-1} . ^b HPLC による定量分析.

<引用文献>

- 1) Shida, N.; Nakamura, Y.; Atobe, M. *Chem. Rec.* 2021, 21, 2164–2177.
- 2) Naito, Y.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Senboku, H.; Tanaka, K.; Atobe, M. *J. Org. Chem.* 2021, 86, 15953-15960.
- 3) Naito, Y.; Kondo, M.; Nakamura, Y.; Shida, N.; Ishikawa, K.; Washio, T.; Takizawa, S.; Atobe, M. *Chem. Commun.* 2022, 58, 3893-3896.
- 4) Naito, Y.; *Shida, N.; Atobe, M. *Beilstein J. Org. Chem.* 2022, 18, 350-359.
- 5) Yata, A.; Nakamura, Y.; Okamoto, K.; Shida, N.; Atobe, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2022, 45, e202200980.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 跡部真人	4. 巻 59
2. 論文標題 固体高分子電解質電解技術を活用した有機電解プロセス ~ 有機合成プロセスの「電化」に向けたキーテクノロジー ~	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 810 ~ 814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kazuhiro, Shida Naoki, Atobe Mahito	4. 巻 10
2. 論文標題 Electrochemical [3+2] Cycloaddition Proceeding at Low Electrolyte Concentration in Laminar Flow Microreactor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemElectroChem	6. 最初と最後の頁 e202300386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/celec.202300386	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 YAMAGUCHI Airi, SHIDA Naoki, ATOBE Mahito, YAJIMA Tomoko	4. 巻 91
2. 論文標題 Voltammetric Studies on the Reduction Potentials of Perfluoroalkyl Halides and Their Analogous Compounds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 112016 ~ 112016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5796/electrochemistry.23-67111	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 OKAMOTO Kazuhiro, IMADA Yasushi, SHIDA Naoki, KITANO Yoshikazu, ATOBE Mahito, CHIBA Kazuhiro	4. 巻 91
2. 論文標題 C-C Bond Cleavage at the N- Position Enabled by the Low-potential Electrochemical Oxidation of the 2,7-Dimethoxynaphthyl Electroauxiliary	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 112006 ~ 112006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5796/electrochemistry.23-67076	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 Izumiya Rumi, Atobe Mahito, Shida Naoki	4. 巻 96
2. 論文標題 Electrochemically Triggered Hole-Catalytic Benzylic Substitution Reaction at a Polymer Chain Containing -O-4 Linkage	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 353 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20230019	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 IZUMIYA Rumi, ATOBE Mahito, SHIDA Naoki	4. 巻 91
2. 論文標題 -Scission by Direct Electrochemical Oxidation: Proton-coupled Electron Transfer Mechanism Dictated by Synthetic Study and Computations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 112003 ~ 112003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5796/electrochemistry.23-67010	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 YOSHINAGA Shohei, ATOBE Mahito, SHIDA Naoki	4. 巻 91
2. 論文標題 Susceptibility of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Oxidative Voltammetry: Unveiling the Effect of Electrolyte-coordination	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Electrochemistry	6. 最初と最後の頁 112002 ~ 112002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5796/electrochemistry.23-67013	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 Shida Naoki, Atobe Mahito, Ido Yuto, Shimizu Yugo	4. 巻 55
2. 論文標題 Comparative Investigation of Electrocatalytic Oxidation of Cyclohexene by Proton-Exchange Membrane and Anion-Exchange Membrane Electrolyzers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 2979 ~ 2984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2000-8231	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 Shimizu Yugo, Harada Juri, Fukazawa Atsushi, Suzuki Tomohiro, Kondo Junko N., Shida Naoki, Atohe Mahito	4. 巻 8
2. 論文標題 Diastereoselective Electrocatalytic Hydrogenation of Cyclic Ketones Using a Proton-Exchange Membrane Reactor: A Step toward the Electrification of Fine-Chemical Production	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Energy Letters	6. 最初と最後の頁 1010 ~ 1017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsenerylett.2c02573	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 Kondo Junko N., Ge Shuo, Suzuki Tomohiro, Osuga Ryota, Matsumoto Takeshi, Yokoi Toshiyuki, Shimizu Yugo, Fukazawa Atsushi, Shida Naoki, Atohe Mahito	4. 巻 126
2. 論文標題 Pd-H Species on Electrode Stabilized by Solvent Co-Adsorption: Observation by Operando IR Spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry C	6. 最初と最後の頁 19376 ~ 19385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.2c05127	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 Yata Ayano, Nakamura Yuto, Okamoto Kazuhiro, Shida Naoki, Atohe Mahito	4. 巻 2022
2. 論文標題 Designing Modular Assembly of Electrochemical Flow Microreactor as an Enabling Technology of Electrosynthesis in Laminar Flow	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202200980	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 Nogami Shuji, Shida Naoki, Iguchi Shoji, Nagasawa Kensaku, Inoue Hideo, Yamanaka Ichiro, Mitsushima Shigenori, Atohe Mahito	4. 巻 12
2. 論文標題 Mechanistic Insights into the Electrocatalytic Hydrogenation of Alkynes on Pt-Pd Electrocatalysts in a Proton-Exchange Membrane Reactor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 5430 ~ 5440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c01594	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 跡部真人	4. 巻 77 (10)
2. 論文標題 カーボンニュートラル実現に向けたキーテクノロジー 固体高分子電解質電解技術を活用する有機電解プロセス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 化学	6. 最初と最後の頁 66 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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7件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Mahito Atobe
2. 発表標題 Electrocatalytic Hydrogenation Reactions Using a Solid Polymer Electrolyte (SPE) Reactor
3. 学会等名 International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 跡部真人
2. 発表標題 固体高分子電解質電解技術が革新する新たな有機電解プロセス
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 跡部真人
2. 発表標題 フローリアクターが革新する新たな有機電解プロセス
3. 学会等名 第7回FlowSTシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 跡部真人
2. 発表標題 フローリアクターが革新する新たな有機電解合成プロセス
3. 学会等名 2022 年度有機合成化学講習会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mahito Atobe
2. 発表標題 Organic Electrosyntheses Using a Proton Exchange Membrane (PEM) Reactor
3. 学会等名 International Symposium on Innovative Reactions through Controlling Electrons (ISIRCE) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mahito Atobe, Rio Mikami, Naoki Shida
2. 発表標題 Integrated Flow Emulsion Electrosynthetic System for Oxidation of Hydrophobic Amines
3. 学会等名 The 15th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-15) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mahito Atobe, Rio Mikami, Naoki Shida
2. 発表標題 Development of Integrated Flow Emulsion Electrosynthetic System
3. 学会等名 17th Meeting of the European Society of Sonochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 環状アミンの製造装置及び環状アミンの製造方法	発明者 跡部真人、信田尚毅、清水勇吾	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-134327	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 環状アミンの製造装置及び環状アミンの製造方法	発明者 跡部真人、信田尚毅、清水勇吾	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2023/29644	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

跡部研究室ホームページ http://www.atobe-lab.ynu.ac.jp
--

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------