

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24380061

研究課題名(和文) 逆ミセル連続反応法によるインスリンの液相完全化学合成

研究課題名(英文) Solution-Phase Chemical Synthesis of Insulin by using Reverse-Micellar Continuous Reaction Method

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)・教授

研究者番号：20227325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：逆ミセル反応場を用いた新たな方法の導入により、選択的ジスルフィド結合形成の精密制御とフラグメント合成技術を組み合わせることによって、目的のペプチド分子の合成を試みた。その結果、分子間架橋形成反応を行った複数のペプチドフラグメントについて、それぞれを任意の位置関係で結合させるための合成法を確立した。また、各フラグメントには一つの疎水性タグを結合させ、逆ミセル反応場により、当量反応によるペプチド鎖伸長反応を実現した。さらに、ペプチド骨格が形成された後、疎水性タグ、その他の脱保護反応を実施した。これらの新たな方法を組み合わせ、インスリンを構成する基本ユニットをそれぞれ効率よく合成することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of peptide molecules of was tried by a combination of fragment synthetic technology with precise control of selective disulfide-bond formation. The reaction was performed in a reverse micellar reaction field. As a result, the new synthesis method was established for combining several peptides fragments between the aimed positions of each molecule. The peptide-chain elongation was also achieved by introducing the hydrophobic tag on each peptide fragment by using the reverse micellar reaction field. After peptide skeletons were formed, the hydrophobic tags and other deprotection reactions were performed to give key units of insulin molecu

研究分野：農学

キーワード：ペプチド インスリン 電解合成 有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

ペプチドホルモンは、分子内に複数のジスルフィド架橋結合を有するものも多く、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、最近では立体構造や動的作用を制御した非天然型ペプチド分子を得ることが、蛋白質やペプチドホルモンの機能解明に直接的に繋がると共に、ペプチド医薬品開発においても必須となり、大きな注目を集めている。しかし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、本来の立体構造を再現した形で作成す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なものが多い。特に多数の分子内ジスルフィド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、試行錯誤を繰り返し、膨大な労力と時間がかかっている。従って、たとえ一つのアミノ酸残基を非天然型のアミノ酸残基に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しなければならぬのが実情である。

このような背景の中、申請者は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。

ここで最も重要となる逆ミセル効果について下記に示す。大量入手可能な没食子酸等から誘導した疎水性の可溶性タグに結合したペプチドは、シクロヘキサン中で自己集合し、粒径約5ナノメートルの逆ミセルを形成することを確認している。ミセルの中心部分に反応点であるペプチド-N末端および縮合剤、伸長させるアミノ酸が濃縮されて存在するため、反応は極めて迅速かつほぼ定量的に進行する。また、分離・精製操作は、先に示した相溶・相分離現象を利用することにより、不要試薬の洗浄除去、次ステップの試薬の投入を一容器内で迅速に進めることができるものと期待される。

2. 研究の目的

30~50以上のアミノ酸残基を有し、多くの分子内ジスルフィド結合を持つペプチド化合物の完全化学合成は、合成方法に関する数々の原理的な問題から達成することが困難なものが多い。特にアミノ酸残基数が

多い架橋ペプチドでは、その一部のフラグメントを合成する過程でも、高粘度、難溶化等の問題に遭遇し、その後の合成反応の継続が困難になる。本研究では、これまで申請者が独自に開発した逆ミセル液相反応を応用し、120段階以上の反応を溶液反応として迅速かつ効率的に実施する新しい化学合成法を開発、導入することにより、合成困難なペプチドホルモンであるインスリンの完全化学合成を達成し、その実用的な方法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

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を化学合成法によって実施すること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汎用の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2組のジスルフィド結合を形成させると、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、今回、逆ミセル反応場を用いた新たな方法を導入し、選択的ジスルフィド結合形成の精密制御と、フラグメント合成技術を組み合わせることによって、目的のペプチド分子を合成することを計画した。

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た。このとき、各フラグメントが反応する相手と概ね1:1で正確にカップリングしなければならない。また、フラグメント分子が粘調となった場合でも、迅速に生成物のみを反応溶液から分離する高度な技術が必要となる。

この技術的な困難を克服するために、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を導入した。また、反応毎に反応液中に溶解する生成物のみを磁性微粒子状に選択的に捕集、分別する新しい方法を開発した。

4. 研究成果

本研究では、逆ミセル反応場を用いた新たな方法の導入により、選択的ジスルフィド結合形成の精密制御と、フラグメント合成技術を組み合わせることによって、目的のペプチド分子の合成を試みた。その結果、分子間架橋形成反応を行った複数のペプチドフラグメントについて、それぞれを任意の位置関係で結合させるための合成法を確立した。また、各フラグメントには一つの疎水性タグを結合させ、逆ミセル反応場により、当量反応によるペプチド鎖伸長反応を実現した。さらに、ペプチド骨格が形成された後、疎水性タグ、その他の脱保護反応を実施した。これらの新たな方法を組み合わせることによって、インスリンを構成する基本ユニットをそれぞれ効率よく合成することに成功した。

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](計24件)

- 1) Shoji, Takao; Kim, Shokaku; Yamamoto, Keisuke; Kawai, Tomomitsu; Okada, Yohei; Chiba, Kazuhiro, Anodic Substitution Reaction of Proline Derivatives using the 2,4,6-Trimethoxyphenyl Leaving Group, *Organic Letters*, **2014**, *16* (24), 6404–6407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ol503198p> (査読あり)
- 2) Yohei Okada, Kouhei Shimada, Yoshikazu Kitano, Kazuhiro Chiba, Short Step Anodic Access to Emissive RNA Homonucleosides, *Eur. J. Org. Chem. (short communication)* **2014**, *7*, 1371–1375, **COVER PICTURE**, DOI: 10.1002/ejoc.201301604 (査読あり)
- 3) Issei Akutagawa, Yoshitake Akiyama, Yutaka Takahashi, Motoyuki Iijima, Yohei Okada, Hidehiro Kamiya, Kazuhiro Chiba, Toward Continuous LC-MS Analysis: Surface Modification of Magnetic Microparticles by TiO₂ for Phosphate Adsorption, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **2014**, *78*(5), 748–754, DOI: 10.1080/09168451.2014.905176 (査読あり)
- 4) Ryosuke Abe, Shiori Shimizu, Karin Yasuda, Masae Sugai, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Makoto Akao, Hitoshi Kumagai, Hitomi Kumagai, Evaluation of Reduced Allergenicity of Deamidated Gliadin in a 2 Mouse Model of Wheat-Gliadin Allergy Using an Antibody Prepared 3 by a Peptide Containing Three Epitopes, *J. Agric. Food Chem.*, **2014**, *62*(13), 2845–2852. DOI: 10.1021/jf4034078 (査読あり)
- 5) Takao Shoji, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Synthesis of Conjugated Oligonucleotide in Solution-Phase Using Alkyl-Chain-Soluble Support, *Chemistry Letters*, **2014**, *43*(8), 1251–1253. DOI: 10.1246/cl.140355 (査読あり)
- 6) Masahito Takahashi, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Phase-transfer-mediated electrochemical reaction: anodic disulfide bond formation under biphasic condition, *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*(26), 3622–3624, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.116> (査読あり)
- 7) Karin Mihara, Iku Okada, Kazuhiro Chiba, Yoshikazu Kitano, Facile Synthesis of N-Substituted Amides from Alkenes and Amides by a Brønsted Acid Mediated Electrophilic Addition Reaction, *Synthesis*, **2014**, *46*, 1455–1462. DOI: 10.1055/s-0033-1338605 (査読あり)
- 8) Kazuhiro Aoki, Miki Maeda, Takashi Nakae, Yohei Okada, Keiichi Ohya, Kazuhiro Chiba, A disulfide bond-replacement strategy enables the efficient design of artificial therapeutic peptides, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 7774–7779. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.05.079> (査読あり)
- 9) Okada, Yohei; Hosoya, Shoichi; Suzuki, Hidenobu; Chiba, Kazuhiro, Total Synthesis of Elastin Peptide using High Pressure-Liquid Phase Synthesis Assisted by a Soluble Tag Strategy, *Organic Letters*, **2014**, *16* (24), 6448–6451. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ol5032798> (査読あり)
- 10) Okada, Yohei; Suzuki, Hideaki; Nakae, Takashi; Fujita, Shuji; Abe, Hitoshi; Nagano, Kazuo; Yamada, Toshihide; Ebata, Nobuyoshi; Kim, Shokaku; Chiba, Kazuhiro, Tag-Assisted Liquid-Phase Peptide Synthesis using Hydrophobic Benzyl Alcohols as Supports, *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (2), 320–327. DOI: 10.1021/jo302127d (査読あり)
- 11) Yusuke Yamaguchi, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Cyclic Voltammetric Studies on Electrocatalytic Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition Reactions in Lithium Perchlorate / Nitromethane Electrolyte Solution, *Electrochemistry*, **2013**, *81*(5), 331–333. DOI: 10.5796/electrochemistry.81.331 (査読あり)
- 12) Shingo Kitada, Shuji Fujita, Yohei Okada, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba, Total Synthesis of α -Conotoxin MII through Soluble Tag-Assisted Method, *Tetrahedron*, **2013**, *69*(12), 2555–2559. DOI: 10.1016/j.tet.2013.01.068 (査読あり)
- 13) Kazuya Kamimura, Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Investigation of the Pathway for Intramolecular Electron Transfer in Anodic [2 + 2] Cycloaddition Reactions, *Electrochemistry*, **2013**, *81*(5), 377–379. DOI: 10.5796/electrochemistry.81.377 (査読あり)
- 14) Yamaguchi, Yusuke; Okada, Yohei; Chiba, Kazuhiro, Understanding the Reactivity of Enol Ether Radical Cations: Investigation in Anodic Four-Membered Carbon Ring Formation, *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (6), 2626–2638. DOI: 10.1021/jo3028246 (査読あり)
- 15) Fujita, Yuko; Fujita, Shuji; Okada, Yohei; Chiba, Kazuhiro, Soluble Tag-Assisted Peptide Head-to-Tail Cyclization: Total Synthesis of Mahafacyclin B, *Org. Lett.* **2013**, *15* (6), 1155–1157. DOI: 10.1021/ol4003477 (査読あり)
- 16) Okada, Iku; Chiba, Kazuhiro; Kitano, Yoshikazu, Facile synthesis of N-substituted amides from alcohols and amides, *Synthesis*, **2014**, *46*, 1455–1462. DOI: 10.1055/s-0033-1338605 (査読あり)

- 2013, 45(8), 1069–1075. DOI: 10.1055/s-0032-1318477 (査読あり)
- 17) Shokaku Kim, Masanori Matsumoto, Kazuhiro Chiba, “Liquid-Phase RNA Synthesis using Alkyl Chain Soluble Support”, *Chemistry - A European Journal*, **2013**, 19(26), 8615–8620. DOI: 10.1002/chem.201300655 (査読あり)
 - 18) Shokaku Kim, Takao Shoji, Yoshikazu Kitano, Kazuhiro Chiba, Electrochemical Synthesis of Azanucleoside Derivatives using Lithium Perchlorate-Nitromethane System, *Chem Comm*, **2013**, 49, 6525–6527. DOI:10.1039/C3CC43273D (査読あり)
(Cited by MICREREVIEW, *Eur. J. Org. Chem.* DOI: 10.1002/ejoc.201301731 Dácil Hernández[a] and Alicia Boto, Nucleoside Analogues: Synthesis and Biological (査読あり) Properties of Azanucleoside Derivatives)
 - 19) Shoko Fujiwara, Chika Akima, Yasuyuki Nogata, Erina Yoshimura, Kazuhiro Chiba, Yoshikazu Kitano, “Bio-organic and anti-barnacle studies of fluorescence-labeled probe compounds against cyprids of barnacles”, *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, **2013**, 445, 88–92. DOI: 10.1016/j.jembe.2013.04.004 (査読あり)
 - 20) 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 (査読あり)
 - 21) 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 (査読あり)
 - 22) 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 (査読あり)
 - 23) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba, Intermolecular Olefin Cross-Metathesis Initiated by the Umpolung of Enol Ethers, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, **2012**, 70(7), 701–710. https://www.jstage.jst.go.jp/article/yukigoseikyokaishi/70/7/70_701/pdf (査読あり)

[学会発表](計 54 件)

- 1) 高嶋脩平、野方靖行、吉村えり奈、千葉一裕、北野克和 非天然型アミノ酸誘導体イソニトリルの合成と付着阻害活性に関する構造-活性相関の考察 日本農芸化学会大会 平成 27 年 3 月 27 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
- 2) 若松弘起、芥川一成、秋山佳丈、高橋豊、飯島志行、岡田洋平、神谷秀博、千葉一裕 連続 LC-MS 分析を指向したリン酸塩吸着のためのチタニアによる磁性マイクロ粒子の表面修飾 日本農芸化学会大会 平成 27 年 3 月 27 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
- 3) 福富弘貴、小路貴生、金承鶴、千葉一裕 可溶性支持担体を用いた修飾核酸の液相合成 日本農芸化学会大会 平成 27 年 3 月 27 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
- 4) 松野佑紀、小路貴生、金承鶴、千葉一裕 可溶性支持担体を用いた液相核酸合成の開発 日本農芸化学会大会 平成 27 年 3 月 27 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
- 5) 尾崎惇史、山口勇将、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 陽極酸化により誘起されるラジカルカチオンディールスアルダー反応の開発 日本農芸化学会大会 平成 27 年 3 月 27 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
- 6) 原谷涼奈、小路貴生、金承鶴、千葉一裕 陽極酸化を用いたピロリジン誘導体の効率的な変換法 日本農芸化学会大会 平成 27 年 3 月 27 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
- 7) 小路貴生、金承鶴、山本圭介、河合朋充、岡田洋平、千葉一裕 2,4,6-trimethylphenyl 基を酸化脱離基として用いた電気化学的プロリン修飾法の開発 日本農芸化学会大会 平成 27 年 3 月 27 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
- 8) 山口勇将、岡田洋平、千葉一裕 陽極酸化により誘起される電子移動型ディールスアルダー反応の開発 電気化学会春季大会 平成 27 年 3 月 15 日 横浜国立大学(神奈川県・横浜市)
- 9) 小路貴生、金承鶴、山本圭介、河合朋充、岡田洋平、千葉一裕 2,4,6-トリメトキシフェニル基を用いたプロリン誘導体の陽極置換反応の開発 電気化学会春季大会 平成 27 年 3 月 15 日 横浜国立大学(神奈川県・横浜市)
- 10) 山口勇将、岡田洋平、千葉一裕 過塩素酸リチウム・ニトロメタン系における炭素炭素結合形成反応 電気化学会秋季大会 平成 26 年 9 月 28 日 北海道大学 高等教育推進機構(北海道・札幌市)
- 11) S. Kim, K. Shimada, Y. Okada, and K. Chiba Electrochemically Active Crosslinking Reaction for Fluorescent Labeling 225th ECS Meeting 平成 26 年 5 月 13 日 Hilton Hotel, Orlando(USA)
- 12) Y. Yamaguchi, Y. Okada, and K. Chiba Understanding the Reactivity of Enol Ether Radical Cation: Investigation of Electrochemical [2+2] Cycloaddition Reaction 225th ECS Meeting 平成 26 年 5 月 13 日 Hilton Hotel, Orlando(USA)
- 13) T. Shoji, S. Kim, Y. Kitano, and K. Chiba

- Electrochemical Synthesis of Azanucleoside Derivatives Using a Lithium Perchlorate-Nitromethane System 225th ECS Meeting 平成 26 年 5 月 13 日 Hilton Hotel, Orlando(USA)
- 14) 福田拓也、小南善郁、野方靖行、吉村えり奈、千葉一裕、北野克和 アミノ酸由来イソニトリル化合物の合成と付着阻害活性に関する構造-活性相関の考察 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 30 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 15) 高橋優士、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 間接二相電解法による酸化的ジスルフィド結合形成反応 電気化学会春季大会 平成 26 年 3 月 29 日 関西学院千里山キャンパス(大阪府・箕面市)
 - 16) 出張裕子、藤田裕子、岡田洋平、金承鶴、北野克和、千葉一裕 温度感受性ペプチドの応用を志向した側鎖アミド修飾型アミノ酸の合成 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 28 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 17) 谷口大輔、島田恒平、若松弘起、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 磁性粒子を用いた効率的ペプチド液相合成法の開発 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 28 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 18) 神保希望、陳胎、大久保修平、金澤怜子、高島正、細谷祥一、杉原富人、小泉聖子、片岡綾、渡部睦人、千葉一裕、野村善宏 経口投与コラーゲンモデルペプチドの皮膚移行およびヘアレスマウス皮膚水分量向上効果 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 28 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 19) 渋谷彩恵子、高橋優士、岡田洋平、金承鶴、北野克和、千葉一裕 Acm 化チオールの酸化的開裂を基軸としたペプチド誘導体の合成 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 28 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 20) 小路貴生、金承鶴、千葉一裕 疎水性可溶性担体を用いた液相コンジュゲート核酸合成 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 28 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 21) 島田恒平、岡田洋平、金承鶴、北野克和、千葉一裕 ベンズアルデヒド誘導体の蛍光特性とその生体分子プローブとしての応用 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 28 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 22) 山口勇将、岡田洋平、千葉一裕 過塩素酸リチウム-ニトロメタン系における電解付加環化反応 日本農芸化学会大会 平成 26 年 3 月 28 日 明治大学生田キャンパス(神奈川県・川崎市)
 - 23) 高橋優士、北田慎吾、山口勇将、岡田洋平、千葉一裕 陽極酸化によるペプチドの分子内ジスルフィド結合形成反応 第三回 CSJ 化学フェスタ 2013 平成 25 年 10 月 23 日 タワーホール船堀(東京都・江戸川区)
 - 24) 山口勇将、岡田洋平、千葉一裕 相溶二相系を用いた効率的な電解炭素-炭素結合反応系の構築 第三回 CSJ 化学フェスタ 2013 平成 25 年 10 月 23 日 タワーホール船堀(東京都・江戸川区)
 - 25) 島田恒平、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 [3+2]電解付加環化反応を利用した新規蛍光性核酸アナログの合成 第三回 CSJ 化学フェスタ 2013 平成 25 年 10 月 23 日 タワーホール船堀(東京都・江戸川区)
 - 26) 高橋優士、北田慎吾、山口勇将、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 陽極酸化によるペプチドの分子内ジスルフィド結合形成反応 電気化学会秋季大会 平成 25 年 9 月 27 日 東工大岡山キャンパス(東京都・目黒区)
 - 27) 高橋優士、北田慎吾、山口勇将、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 陽極酸化によるペプチド分子内ジスルフィド結合形成に関する研究 第 37 回有機電子移動化学討論会 平成 25 年 6 月 19 日 岡山大学(岡山県・岡山市)
 - 28) 高橋優士、北田慎吾、山口勇将、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 陽極酸化によるペプチドの分子内ジスルフィド結合形成反応 電気化学会春季大会 平成 25 年 3 月 30 日 東北大学(宮城県・仙台市)
 - 29) 島田恒平、岡田洋平、金承鶴、北野克和、千葉一裕 非活性化オレフィンと各種フェノール誘導体の [3+2]電解付加環化反応とその応用 電気化学会春季大会 平成 25 年 3 月 30 日 東北大学(宮城県・仙台市)
 - 30) 山口勇将、岡田洋平、千葉一裕 分子内電子移動プローブとしての [2+2]付加環化反応 電気化学会春季大会 平成 25 年 3 月 29 日 東北大学(宮城県・仙台市)
 - 31) 小路貴生、金承鶴、千葉一裕 有機電解法を用いた効率的なアザヌクレオシド合成法の確立 電気化学会春季大会 平成 25 年 3 月 29 日 東北大学(宮城県・仙台市)
 - 32) 島田恒平、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 電解付加環化反応を利用した新規蛍光性核酸アナログの合成 日本農芸化学会大会 平成 25 年 3 月 26 日 東北大学(宮城県・仙台市)
 - 33) 大神啓介、岡田洋平、北野克和、千葉一裕 フラン電解を基軸とした含ピロール共役オリゴマーの合成 日本農芸化学会大会 平成 25 年 3 月 26 日 東北大学(宮城県・仙台市)

- 34) 山口 勇将、岡田 洋平、千葉 一裕 分子内電子移動プローブとしての[2+2]付加環化反応 日本農芸化学会大会 平成25年3月26日 東北大学(宮城県・仙台市)
- 35) 高橋 優士、北田 慎吾、山口 勇将、岡田 洋平、北野 克和、千葉 一裕 陽極酸化によるペプチドの分子内ジスルフィド結合形成反応 日本農芸化学会大会 平成25年3月26日 東北大学(宮城県・仙台市)
- 36) 見原 果林、岡田 郁、千葉 一裕、北野 克和 アルケンからのアミド化合物の求核付加反応によるN-置換アミド化合物の合成 日本農芸化学会大会 平成25年3月25日 東北大学(宮城県・仙台市) 東北大学
- 37) 上村 和也、菅井 正枝、岡田 洋平、千葉 一裕 N-メチル化アミノ酸誘導体の新規合成法 日本農芸化学会大会 平成25年3月25日 東北大学(宮城県・仙台市)
- 38) 若松 弘起、岡田 洋平、北野 克和、千葉 一裕 液相ペプチド合成のための疎水性ベンジルアルコールタグの開発 日本農芸化学会大会 平成25年3月25日 東北大学(宮城県・仙台市)
- 39) 藤田 裕子、藤田 秀司、岡田 洋平、千葉 一裕 疎水性ベンジルアミンタグを用いたペプチドの head-to-tail 型環化およびC末端アルキルアミド化 日本農芸化学会大会 平成25年3月25日 東北大学(宮城県・仙台市)
- 40) 藤田裕子、岡田洋平、藤田秀司、金承鶴、千葉一裕 疎水性タグを用いた液相ペプチド合成-C末端修飾への応用 ペプチド討論会 平成24年11月7日 かがしま県民交流センター(鹿児島県・鹿児島市)
- 41) 千葉一裕 Anodic Carbon-Carbon Bond Formation in Lithium Perchlorate/Nitromethane Electrolyte Solution 3rd German-Japanese Symposium on Electrosynthesis 平成24年8月17日 Mainz(Germany)
- 42) 小池幹男・岡田洋平・千葉一裕 シクロヘキサンを基軸とした液相二相法を用いた有機電解フロー合成系の開発 第36回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 平成24年6月22日 ルミエール府中(東京都・府中市)
- 43) 山口勇将・岡田洋平・千葉一裕 分子内電子移動のプローブとしての[2 + 2]付加環化反応 第36回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 平成24年6月22日 ルミエール府中(東京都・府中市)
- 44) 上村和也・岡田洋平・千葉一裕 v 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 第36回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 平成24年6月22日 ルミエール府中(東京都・府中市)
- 45) 島田恒平・岡田洋平・金承鶴・千葉一裕 有機電解反応による脂肪族オレフィンの蛍光標識システムの構築 第36回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 平成24年6月22日 ルミエール府中(東京都・府中市)
- 46) 高橋優士・北田慎吾・岡田洋平・千葉一裕 陽極酸化を用いたペプチド分子内ジスルフィド結合の形成 第36回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 平成24年6月22日 ルミエール府中(東京都・府中市)
- 47) 小路貴生・岡田洋平・金承鶴・千葉一裕 電気化学的に発生させたイミニウムカチオンを利用するイミノ糖ヌクレオシドの合成 第36回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 平成24年6月22日 ルミエール府中(東京都・府中市)
- 48) 大神啓介・塩谷邦芳・岡田洋平・千葉一裕 相溶二相系におけるフランの電解メトキシ化をキーステップとした置換ピロールの合成 第36回エレクトロオーガニックケミストリー討論会 平成24年6月22日 ルミエール府中(東京都・府中市)

〔図書〕(計1件)

- 1) Yohei Okada, Kazuhiro Chiba INTECH *Developments in Electrochemistry* : Cyclohexane-Based Liquid-Biphasic Systems for Organic Electrochemistry (Chapter 4) 2012, 22 ページ, 出版社 INTECH

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tuat.ac.jp/~bio-org/>

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

(2) 研究分担者

金承鶴(KIM SHOKAKU)

東京農工大学・大学院農学研究院・准教授

研究者番号: 90537127