

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月11日現在

機関番号：12605

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19222

研究課題名(和文) 僅かな電子の移動で実現する環境調和型 ペプチド化学合成法

研究課題名(英文) Environmentally Friendly Chemical Synthesis of Peptides Achieved by Slight Electron Transfer

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、電気化学的な処理によりアミド結合形成を連続的に完結する反応について開発を行った。その結果ジクロロメタン中でトリフェニルホスフィンを選解処理すると、多様なペプチド合成がほぼ定量的に完結することを明らかにした。ペプチド合成は予め疎水性の高いタグに結合させることにより、得られた生成物と不要な試薬類は簡単に分離することができ、さらには脱酸素化後の生成物であるトリフェニルホスフィンオキシドも電気化学的な還元処理で、トリフェニルホスフィンに再生した。この結果は、僅かな電子移動によりペプチドなど大量の脱水縮合剤の消費を抑制する新たなグリーンケミストリーとしての可能性を開くものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多段階の化学反応を要する化学物質生産において、反応毎の分離精製に関する工数の他、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である。近年、次世代医薬として中分子化合物に注目が集まる中で、その中核をなすペプチド等の製造に必要なアミド結合形成に関する革新技術の導入は重要である。現在、アミド結合形成を数十回繰り返す化学反応生産プロセスでは、アミド結合1つあたり1分子以上の縮合剤を消費し同時にその分解物が発生するという大きな課題がある。本研究成果は、廃棄物やエネルギー消費を大幅に削減する新たなアミド結合形成方法に関する提案として位置づけられるものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a reaction that completes the formation of amide bond continuously by electrochemical treatment. As a result, electrolytic treatment of triphenylphosphine in dichloromethane revealed that various peptide syntheses were completed almost quantitatively. By combining the peptide synthesis with a highly hydrophobic tag in advance, the obtained product and unnecessary reagents can be easily separated, and furthermore, triphenylphosphine oxide which is a product after deoxygenation It was regenerated to triphenylphosphine by electrochemical reduction treatment. This result opens up the possibility as a new green chemistry which suppresses consumption of a large amount of dehydration condensation agent such as peptide by slight electron transfer.

研究分野：生物有機化学、有機合成化学、ペプチド化学

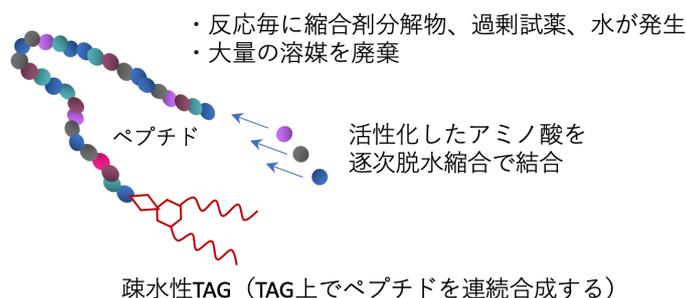
キーワード：ペプチド合成 有機合成化学 電気化学 電解合成

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景:低分子医薬と高分子(抗体)医薬の利点を併せ持つことが期待されるペプチド医薬の世界市場は年率10%強で成長を続けている。このようなペプチド医薬の研究開発を推進し、ひいては工業スケールでの生産を実現するためには、環境に優しい持続可能な化学合成法の確立が必要不可欠である。

ペプチドは様々なアミノ酸が直線状に繋がってできた分子であり、本質的にはたった1つの素反応、すなわちカルボキシル基とアミノ基の脱水縮合によって作られている。これは副生成物として水を生じるだけの非常にクリーンなプロセスであり、生物も利用している理想的な化学反応の1つとなっている。しかしながらカルボキシル基とアミノ基をフラスコ内で混ぜ合わせるだけでは反応は全く進行せず、化学量論量の“縮合剤”を加える必要がある。縮合剤によって反応性を高められたカルボキシル基がアミノ基と反応することで目的とするペプチドを与えるものの、役目を終えた縮合剤は全て不活性型の廃棄物となる。現行のペプチド化学合成で広く用いられる縮合剤は分子量が400~500 Da程度のものであるため、分子量18にすぎない水を取り除くためだけに、実にその20~30倍に及ぶ“原子の無駄”を生み出していることが実情である。すなわち、不活性型の縮合剤を大幅に抑制するプロセスを確立することは非常に重要な課題となっている。

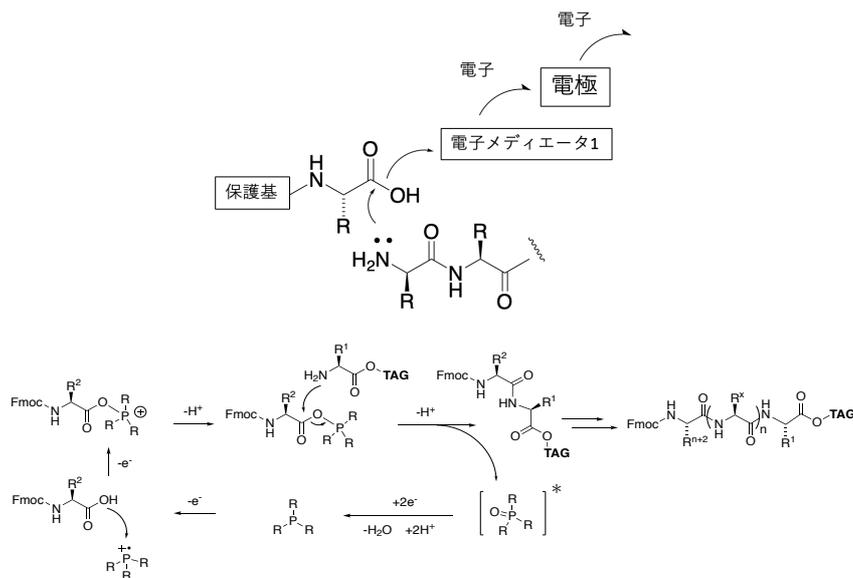
2. 研究の目的:ペプチドは様々なアミノ酸が直線状に並んだ化合物であり、本質的にはただ1つの素反応、すなわちカルボキシル基とアミノ基の脱水縮合反応の繰り返しによって作られる。これは副生成物として水を生じるだけの非常にクリーンなプロセスであり、生物も利用している理想的な化学反応の1つとなっている。しかしペプチドの化学合成においては化学量論量以上の縮合剤が必要不可欠となる。縮合剤によって反応性を高められたカルボキシル基がアミノ基と反応することで目的生成物を与えるものの、役目を終えた縮合剤は全て不活性型の廃棄物となる。本研究では、電子そのものを触媒とするクリーンなプロセスによって不活性型の縮合剤を活性型へと再生することに挑戦し、縮合剤の使用量、ひいては廃棄物の量を大幅に削減することを目的とする。



3. 研究の方法:環境に優しい持続可能な手法の実現を目指して、有機合成化学は遷移金属を中心とする新しい触媒反応を探究し続けてきた。特に生物に倣い電子そのものを触媒として用いることができれば、原子の無駄を限りなくゼロに近づけることが可能である。これまでに電極プロセスを利用した化学反応の研究開発に取り組み、乾電池(1.0~2.0 V)程度の僅かな電気エネルギーで様々な化学反応を引き起こすことに成功している。この手法では電子そのものが試薬として作用するため、反応に伴う廃棄物の量を大幅に低減することができる。そこで本研究では僅かな電気エネルギーを用いて不活性型の縮合剤を活性型へと再生することに挑戦した。

4. 研究成果:アミノ酸ならびに疎水性タグに結合したN-末端フリーのペプチド混合物共存下、トリフェニルホスフィン(Ph<sub>3</sub>P)を電解酸化した。その結果トリフェニルホスフィンから相応するラジカルカチオンが生成し、ペプチドとアミノ酸の間でアミド結合がほぼ定量的に進行することが明らかになった。そこでこの原理を用いて、電気化学的な処理によりアミド結合形成を連続的に完結する反応系の開発を行った。その結果ジクロロメタン中でトリフェニルホスフィンを電解処理すると、アミノ酸を逐次伸長反応に供することが可能となり、その結果多様なペプチド合成を達成することができた。ペプチド合成は疎水性タグに結合させているため、得られた生成物と不要な試薬類は簡便に分離することができ、さらには脱酸素化後の生成物であるトリフェニルホスフィンオキシドも電気化学的な還元処理で、トリフェニルホスフィンに再生できることが確認された。

電子移動による脱水縮合反応の概念



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 16 件)

- 1) Johannes L. Rockl, Yasushi Imada, [Kazuhiro Chiba](#), Robert Franke, Siegfried R. Waldvogel, Dehydrogenative Anodic Cyanation reaction of Phenols in Benzylic Positions, *ChemElectroChem*, **2019**, in press (査読あり)
- 2) Yasushi Imada, Yohei Okada, Keiichi Noguchi, [Kazuhiro Chiba](#), Selective Functionalization of Styrenes with Oxygen Using Different Electrode Materials: Olefin Cleavage and Synthesis of Tetrahydrofuran Derivatives, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 125–129. (査読あり)
- 3) Naoki Shida, Yasushi Imada, Shingo Nagahara, Yohei Okada, [Kazuhiro Chiba](#), Interplay of arene radical cations with anions and fluorinated alcohols in hole catalysis, *Commun. Chem.* **2019**, in press
- 4) Okada, Yohei; [Chiba, Kazuhiro](#), Redox-Tag Processes: Intramolecular Electron Transfer and Its Broad Relationship to Redox Reactions in General, *Chemical Reviews*, **2018**, 118(9), 4592–4630, DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00400 (査読あり)
- 5) Hiroki Wakamatsu, Akihiro Handa, [Kazuhiro Chiba](#), Observations using Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance (<sup>31</sup>P-NMR) of Structural Changes in Freeze-Thawed Hen Egg Yolk, *Food Chemistry*, **2018**, 244, 169–176. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.10.032. (査読あり)
- 6) Yasushi Imada, Yohei Okada, [Kazuhiro Chiba](#), Investigating radical cation chain processes in the electrocatalytic Diels–Alder reaction, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 642–647, doi: 10.3762/bjoc.14.51 (査読あり)
- 7) Ryo Shimizu, Yohei Okada, [Kazuhiro Chiba](#), Stepwise radical cation Diels–Alder reaction via multiple pathways, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 704–708, doi:10.3762/bjoc.14.59 (査読あり)
- 8) Yasushi Imada, Anton Wiebe, Til Gieshoff, [Kazuhiro Chiba](#), Robert Franke, Siegfried R. Waldvogel, Metal- and Reagent-Free Dehydrogenative Benzyl-Aryl Formal Cross-Coupling by Anodic Activation in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57(37), 12136–12140. DOI: 10.1002/anie.201804997R1 and 10.1002/ange.201804997R1 (査読あり)
- 9) Takao Shoji, Hiroki Fukutomi, Yohei Okada, [Kazuhiro Chiba](#), Artificial bioconjugates with naturally occurring linkages: the use of phosphodiester, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, 14, 1946–1955. doi:10.3762/bjoc.14.169 (査読あり)
- 10) Kazuhiro Okamoto, Takao Shoji, Mizuki Tsutsui, Naoki Shida, [Kazuhiro Chiba](#), Synthesis of Ribozanucleosides by Anodic Oxidation: Reactivity Control of Intermediate for Efficient Access to Pharmacophores, *Chem. Eur. J.* **2018**, Dec 5;24(68):17902-17905. doi: 10.1002/chem.201804285. (査読あり)
- 11) Shingo Nagahara, Hiroki Wakamatsu, Yohei Okada, [Kazuhiro Chiba](#), Photocatalytic Cycloadditions Enabled by Lithium Perchlorate/Nitromethane Electrolyte Solution, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, in press (査読あり)
- 12) Atsushi Ozaki, Yusuke Yamaguchi, Yohei Okada, [Kazuhiro Chiba](#), Bidirectional Access to Radical Cation Diels–Alder Reactions by Electrocatalysis, *ChemElectroChem*, **2017**, 4, 1852-1855. DOI: 10.1002/celec.201700286 (査読あり)

- 13) Yohei Okada, Hitomi Asama, Hiroki Wakamatsu, Kazuhiro Chiba, Hidehiro Kamiya, Hydrophobic Magnetic Nanoparticle-Assisted One-Pot Liquid Phase Peptide Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *40*, 5961-5965, DOI: 10.1002/ejoc.201700697 (査読あり)
- 14) Hiroki Wakamatsu, Yohei Okada, Masae Sugai, Syed R. Hussani, Kazuhiro Chiba, Photo-Triggered Fluorometric Hydrophobic Benzyl Alcohol for Soluble Tag-Assisted Liquid-Phase Peptide Synthesis, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6(11)*, 1584-1588. doi.org/10.1002/ajoc.201700401 (査読あり)
- 15) Yuko Fujita, Panpaki Seekaki, Norichika Ogata, Kazuhiro Chiba, Physiological effects of a novel artificially synthesized antimalarial cyclic peptide, mahafacyclin B, *PLoS ONE*, **2017**, *12(11)*:e0188415, DOI:10.1371/journal.pone.0188415 (査読あり)
- 16) Ogami, Keisuke; Okada, Yohei; Chiba, Kazuhiro, A Pot-Economical Liquid Phase PNA Synthesis Enabled by a Soluble Tag-Assisted Method, *Chem. Lett.* **2017**, *47(2)*, 138-140. doi.org/10.1246/cl.170971 (査読あり)

〔学会発表〕 (計 9 件)

- 1) 岡田 洋平、菅井 正枝、千葉 一裕 水素結合によって誘起されるベンズアルデヒド型蛍光色素 日本農芸化学会 2018 年度大会 2018 年
- 2) 森川 栄美、若松 弘起、菅井 正枝、岡田 洋平、千葉 一裕 蛍光機能をもつ疎水性ベンジルアルコールの開発と液相ペプチド合成への応用 日本農芸化学会 2018 年度大会 2018
- 3) 石井 聖華、岡本 一央、千葉 一裕 アザヌクレオシドの立体選択的合成 日本農芸化学会 2018 年度大会 2018 年
- 4) 岡本一央、石井聖華、小路貴生、千葉一裕 陽極酸化を用いたアザヌクレオシドの合成 日本化学会第 98 春季年会 2018 年
- 5) 永原神吾、若松弘起、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光励起による環化反応 日本化学会第 98 春季年会 2018 年
- 6) K. Chiba Synthesis and Diversification of Azanucleosides by Anodic Oxidation International Symposium on Organic Reactions (招待講演) (国際学会) 2018 年
- 7) K. Okamoto, S. Ishii, T. Shoji, K. Chiba Electrochemical Synthesis of Azanucleosides 233rd Electrochemical Society Meeting (招待講演) (国際学会) 2018 年
- 8) Yasushi Imada, Kazuhiro Chiba, Yohei Okada, Radical Cation Diels-Alder By Electrocatalyst, 231st ECS Meeting (招待講演) (国際学会) 2017 年
- 9) Kazuhiro Chiba Efficient Anodic Reactions in Entropic Electrolyte Systems German Japanese Symposium on Electrosynthesis 2017 (招待講演) (国際学会) 2017 年

〔図書〕 (計 1 件)

- 1) 千葉一裕 シーエムシー出版 中分子創薬に資するペプチド・核酸・糖鎖の合成技術 (監修: 総ページ数 317)、シーエムシー出版 2018 年

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)  
なし

○取得状況 (計 0 件)  
なし

〔その他〕

ホームページ等

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

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者  
なし

(2) 研究協力者  
なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。