

平成 21 年 6 月 12 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18380071

研究課題名（和文） 多相有機溶媒反応系による糖ペプチドの網羅的合成法の確立

研究課題名（英文） Development of Exhaustive Synthesis of Glycopeptides by using Multiphase Organic Reaction System

研究代表者 千葉 一裕(CHIBA KAZUHIRO)

東京農工大学・大学院連合農学研究科・教授

研究者番号：20227325

研究成果の概要：

本研究では、近年見出したシクロアルカン系有機溶媒相溶二相化現象を応用し、多様なオリゴ糖-ペプチド複合体標品のワンポット逐次多段階化学合成法を確立する新たな方法について研究を実施し、目的とする糖ペプチド合成システムを構築した。また、このシステムを応用し、オリゴ糖、糖ペプチドなど十数段階から数十段階を要する物質の簡易操作による合成に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2007	2,800,000	840,000	3,640,000
2008	2,700,000	810,000	3,510,000
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：農学

科研費の学科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

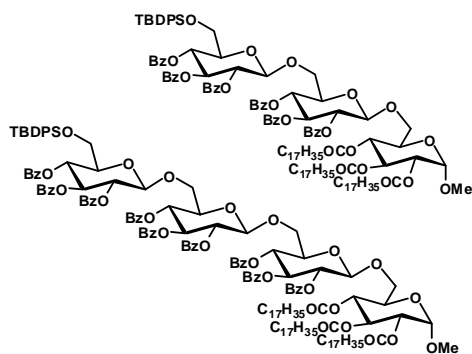
キーワード：糖鎖 有機化学 化学合成 生体分子 生理活性

1. 研究開始当初の背景

プロテオーム、グライコーム研究の急速な進展に伴い、多様なグリコペプチド標準物質を網羅的合成技術の重要性を益々増している。これまでに固相合成法は網羅的な化学合成において、その有用性を広く認められ、特にペプチド合成においては標準的な方法となっている。その一方で、オリゴ糖合成においては、溶媒系の制限や反応性の低さから固相法は一般的な方法には至っておらず、液相合成法が広く用いられている。しかし、液相合成法では、反応の各段階において分離・精製操作が必要となり、多段階または同時並行に多数の合成反応を行う目的には多くの困難を伴う。本研究では、申請者らが近年見出した、シクロアルカン系有機溶媒相溶二相化現象を応用し、多様なオリゴ糖-ペプチド複合体標品のワンポット逐次多段階化学合成

法を確立する新たな突破口を切り拓くことを目的とする。

研究代表者らは最近、メディア効果に関する一連の研究過程 (Chiba K. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2001 など) で、シクロアルカンとそれ以外の単一または混合有機溶媒を特定の比率に混合することにより、固有の温度を境として完全に均一状態と二相分離状態を形成することを初めて発見し、液相ペプチド連続合成に成功した (Chiba K. *et al.*, *Chem. Commun.* 2002 など)。本技術は世界に先駆けた概念であり、すでに基本特許が成立し (特許第 3538672 号 出願人：科学技術振興機構、発明者：千葉一裕、河野悠介)、さらに 2002 年から 2004 年にかけて、8 件の海外出願も含め 15 件の応用特許が出願済み (出願人：J S T または農工大 TLO) である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 19 件)

- 1) Kazuhiro Chiba, Shokaku Kim, Anodic Carbon-Carbon Bond Formation in Lithium Perchlorate/Nitromethane Electrolyte Solution, *Electrochemistry*, Vol.77 , No.1 , p.21 -29 (2009). (査読有)
- 2) 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), pp 1033–1035. (査読有)
- 3) 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) in press, (査読有)
- 4) Kohdai Nagata, Tatsuya Mizoguchi, Makoto Kitsunai, Kumi Hirose, Akira Hirasawa and Kazuhiro Chiba, Cold-triggered/Heat-destroyed Emulsions Composed of Phospholipids and Triacylglycerols as Thermal History Indicators for Cold-Chain Distribution Systems, *J. Sci. Food Agric.*, 88:1019–1024 (2008). (査読有)
- 5) Shokaku Kim, Keisuke Yamamoto, Kanako Hayashi and Kazuhiro Chiba, A cycloalkane-based thermomorphic system for palladium-catalyzed cross-coupling reactions, *Tetrahedron*, (2008), 64(12), 2855-2863. (査読有)
- 6) Shokaku Kim, Ai Tsuruyama, Akihiro Ohmori and Kazuhiro Chiba, “Solution-Phase Oligosaccharide Synthesis in a Cycloalkane-Based Thermomorphic System”, *Chem. Comm.*, 2008, 1816 – 1818. (査読有)
- 7) Shokaku Kim, Satoko Noda, Kanako Hayashi and Kazuhiro Chiba, An Oxidative Carbon-Carbon Bond Formation System in Cycloalkane-Based Thermomorphic Multi-Phase Solution, *Org. Lett.*, 2008, 10(9), 1827-1829. (査読有)
- 8) Makoto KITSUNAI, Kentaro MIYAJIMA, Yuzuru MIKAMI, Shokaku KIM, Akira HIRASAWA, Kazuhiro CHIBA, Phase-separable Aqueous Amide Solutions as a Thermal History Indicator, *Biosci. Biotech. Biochem.*, 2008, Vol.76 , No.12 , p.871-873. (査読有)
- 9) Tomio NAGANO, Yuzuru MIKAMI, Shokaku KIM, Kazuhiro CHIBA, Construction of Cycloalkane-based Thermomorphic (CBT) Electrolyte Solution Systems and Application for Anodic Conversion of a Furan Derivative, *Electrochemistry*, 2008, Vol.76 , No.12 , p.874-879 . (査読有)
- 10) Kumi HIROSE, Shokaku KIM, Kazuhiro CHIBA, Cyclic Voltammetric Studies on Anodic Cycloaddition Reactions between Electrogenerated Phenoxonium Cations and Alkenes, *Electrochemistry*, Vol.76 , No.12 , p.871-873 (2008). (査読有)
- 11) Tomohiro Marui, Shinya Kajita, Yoshihiro Katayama, Kazuhiro Chiba, Laser Raman Detection of an Electrogenerated Intermediate during Anodic Synthesis of Dihydrobenzofurans via Formal [3+2] Cycloaddition, *Electrochem. Commun.* 9, 2007, 1331-1336. (査読有)
- 12) 千葉 一裕, シクロアルカン可溶性疎水性タグを用いた化学プロセスの効率化, “化学工業“ (特集) コンビナトリアルケミストリーの展開, 2007 年 4 月号 (VOL. 58) No. 4, 281-287. (査読有)
- 13) Arata, M.; Miura, T.; Chiba, K.; Electrocatalytic Formal [2+2] Cycloaddition Reactions between Anodically Activated Enyloxy Benzene and Alkenes, *Org. Lett.*, 2007, 9(21), 4347–4350. (査読有)
- 14) Kohsuke Nishimoto, Shokaku Kim, Yoshikazu Kitano, Masahiro Tada, Kazuhiro Chiba, Rate Enhancement of Diels-Alder Reactions in Aqueous Perfluorinated Emulsions, *Org. Lett.*, 2006, 8(24), 5545-5547. (査読有)
- 15) Kitano, Yoshikazu; Manoda, Tetsuya; Miura, Teppei; Chiba, Kazuhiro; Tada, Masahiro. A convenient method for the preparation of benzyl isocyanides. *Synthesis* (2006), (3), 405-410. (査読有)
- 16) Hayashi, Kanako; Kim, Shokaku; Kono, Yusuke; Tamura, Mihoko; Chiba, Kazuhiro. Microwave-promoted Suzuki-Miyaura coupling reactions in a cycloalkane-based thermomorphic biphasic system.

- Tetrahedron Letters* (2006), 47(2), 171-174. (査読有)
- 17) Tepei Miura, Shokaku Kim, Yoshikazu Kitano, Masahiro Tada, Kazuhiro Chiba, Electrochemical Enol Ether-Olefin Cross-Metathesis in a Lithium Perchlorate-Nitromethane Electrolyte Solution. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45(9), 1461 - 1463. (査読有)
- 18) Fumiyoshi Tanaka, Michiko Arata, Kanako Hayashi, Shokaku Kim and Kazuhiro Chiba, Cycloalkane-based Thermomorphic Electrochemical Reaction System Composed of Nitrile-solvents, *Electrochemistry*, 2006, 74(8), 625-627. (査読有)
- 19) Kanako Hayashi, Shokaku Kim, and Kazuhiro Chiba, Reversible capture of electrogenerated intermediates by liquefiable micro-particles containing an amphiphilic tag, *Electrochemistry*, 2006, 74(8), 621-624. (査読有)

[学会発表] (計 20 件)

- 1) 岡田洋平、赤羽良一、千葉一裕: 第 32 回有機電子移動討論会, 2008
- 2) 吉岡朋彦・金承鶴・千葉一裕: 第 32 回有機電子移動討論会, 2008
- 3) 大岡直哉・千葉一裕: 第 32 回有機電子移動討論会, 2008
- 4) 河合朋充・杉原万理・千葉一裕: 第 32 回有機電子移動討論会, 2008
- 5) Yohei Okada, Ryoichi Akaba, Kazuhiro Chiba: 213th Electrochemical Society Meeting, 2008
- 6) Tomohiko Yoshioka, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba: 213th Electrochem. Soc. Meeting, 2008
- 7) K. Nishimoto, S. Kim, K. Chiba: 213th Electrochem. Soc. Meeting, 2008
- 8) Kumi Hirose, Kohsuke Nishimoto, Shokaku Kim, Kazuhiro Chiba: 213th Electrochem. Soc. Meeting, 2008
- 9) 千葉一裕: 第 27 回 Combinatorial Chemistry 研究会, 2008
- 10) 岡田洋平・赤羽良一・千葉一裕: 日本化学会春季年会, 2009
- 11) 岡田洋平・赤羽良一・千葉一裕: 電気化学会大会, 2009
- 12) 尾関歩未、吉岡朋彦、金承鶴、千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会
- 13) 植松潤平、廣瀬久美、千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会
- 14) 西村宗親、飯島志行、金承鶴、千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会
- 15) 小池幹男・千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会
- 16) 有吉佐奈恵・千葉一裕: 日本農芸化学

- 会 2009 年度大会
- 17) 中山英、岡田洋平、三上由鶴、金承鶴、千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会
- 18) ゲゲンタナ・藤田・千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会
- 19) 大岡直哉、西本浩介、千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会
- 20) 河合朋充・山本圭介・千葉一裕: 日本農芸化学会 2009 年度大会

[図書] (計 6 件)

- 1) 千葉一裕、「食品流通の安全を監視する温度履歴センサーシール」、*食品と技術*, 2008(12), pp 10-17.
- 2) 高橋信弘、藤山沙理、千葉一裕、アフィニティ解析法、“分子間相互作用解析ハンドブック—タンパク質とタンパク質・核酸・糖・低分子間のネットワーク解析”、p. 45-52, 編集 磯辺俊明、中山敬一、伊藤隆司、羊土社, 2007.
- 3) A. Tsuruyama, K. Abe, T. Higashiguchi, T. Yoshioka, K. Chiba, Development of Solution-Phase Peptide Synthesis Protocol toward Automatic Synthesizer by Using Precipitation Method, *Peptide Science*, 2007, S. Aimoto and S. Ono (Eds.), The Japanese Peptide Society, pp 43-44.
- 4) K. Abe, A. Tsuruyama, T. Higashiguchi, K. Chiba, Development of an Automatic Solution Phase Peptide Synthesizer, *Peptide Science*, 2007, S. Aimoto and S. Ono (Eds.), The Japanese Peptide Society, pp 183-184.
- 5) T. Yoshioka, S. Yamamoto, M. Shimizu, S. Kim, K. Chiba, One-Pod Solution-Phase Peptide Synthesis Using Less-Polar Platforms, *Peptide Science*, 2007, S. Aimoto and S. Ono (Eds.), The Japanese Peptide Society, pp 193-194.
- 6) K. Yamamoto, M. Sugihara, S. Kim, K. Chiba, Synthesis of Various Proline Derivatives Using Organic Electrochemical Methods, *Peptide Science*, 2007, S. Aimoto and S. Ono (Eds.), The Japanese Peptide Society, pp 195-196.

[その他]

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
千葉一裕
東京農工大学・大学院連合農学研究科・教授
研究者番号: 20227323
- (2) 研究分担者
該当なし
- (3) 連携研究者
該当なし