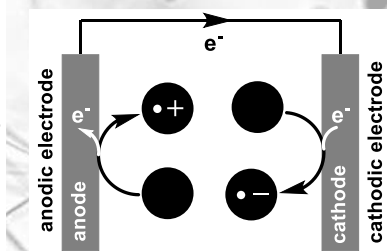


有機電解合成：低環境負荷と高付加価値化に貢献する化学技術

工学部 化学バイオ系学科 教授 野上 敏材

はじめに：

有機電解合成は有機化合物の電気分解を基礎とする長い歴史のある合成手法です。しかしながら、利便性の高い金属反応剤を用いた合成手法の発展に伴い、マイナーな合成手法と見なされて来ました。ところが近年、有機電解合成は真に環境負荷が少ない合成手法として脚光を集めています。酸化・還元反応をクリーンかつ同時に実施出来る有機電解合成が、有機化合物の高付加価値化にも寄与すれば低環境負荷かつ実用的な合成手法として化学産業の持続的な発展に貢献出来るとの信念の下、我々は研究に取り組んでいます。



有機電解合成の概念図
陽極 (anode) での酸化反応と陰極 (cathode) での還元反応が同時に進行

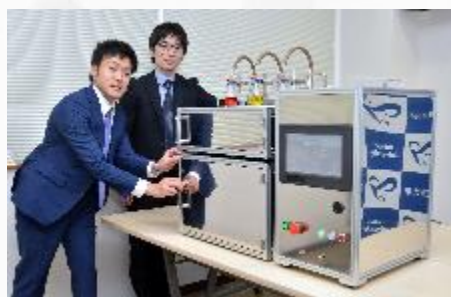
研究概要：

- これまで合成が煩雑であったオリゴ糖合成を有機電解合成によって、自動化あるいは効率化して高付加価値の生物活性オリゴ糖の大量合成を目指しています。
- 電極反応により生じる反応中間体を制御し、従来の合成法では収率や選択性が低かった反応を改良したり、合成の効率化を目指しています（対象はオリゴ糖に限定されません）。
- 従来は金属などの反応剤を用いていた反応を電極反応に置き換えて、低環境負荷型合成への変換を目指しています（酸化・還元両方の反応を検討しています）。

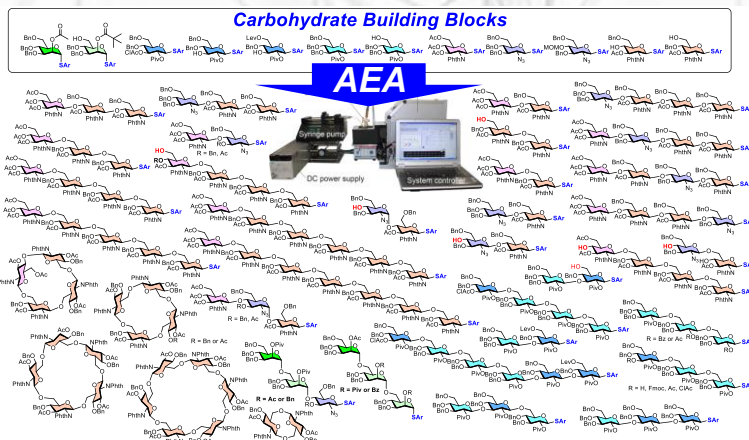
【最近の主な研究成果】

- 支持電解質がグリコシル化反応の立体選択性に大きな影響を与えることを見出し、二種類の支持電解質を混合することで立体選択性の向上を実現した（参考論文1ならびに特開2017-165725）。
- 電気化学的手法が環状オリゴ糖等の中分子の合成に有効であることを解明（参考論文2）。
- 電気化学的にC-H結合を活性化し、アミノ基の導入に成功（参考論文3）。

【1. 生物活性オリゴ糖合成への展開】



第2世代のオリゴ糖液相電解自動合成装置
(2019年3月)

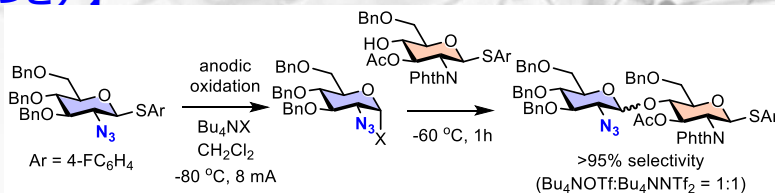


第1世代の自動合成装置とこれまでに合成したオリゴ糖

有機電解合成の強み（クリーンな反応である・制御が容易である）を生かした有機化合物の高付加価値化の取り組みの一つとして、我々は生物活性オリゴ糖合成への展開を目指しています。生物活性を有するオリゴ糖の調製方法としては生物由来の多糖を分離・精製したり、酵素を用いて合成したり、化学合成したりと様々な方法があります。なかでも化学合成は今後の応用展開を考えた上で最も有用ですが、標的とするオリゴ糖を合成するために様々な合成手法が乱立している状態にあります。そこで我々是有機電解合成を生物活性オリゴ糖合成の効率化につなげるため、液相電解自動合成法（Automated Electrochemical Assembly（略称：AEA））ならびに自動合成装置を開発し、これまでに様々なオリゴ糖の合成に成功しています。また、株式会社コガネイ（東京都小金井市）との共同研究により第2世代のオリゴ糖液相電解自動合成装置の開発に成功し、生物活性オリゴ糖のサンプル提供を開始しています（<http://www.teammirai.jp/project.html>）。

【1. 生物活性オリゴ糖合成への展開（つづき）】

生物活性オリゴ糖が活性を示すためにはグリコシド結合の立体化学（ α 体あるいは β 体）を制御する必要があります。そのために従来は基質に立体制御基を導入して、グリコシル化反応の立体選択性を制御しています。しかしながら、そのためには基質への立体制御基導入（特に2位水酸基上）が必要です。



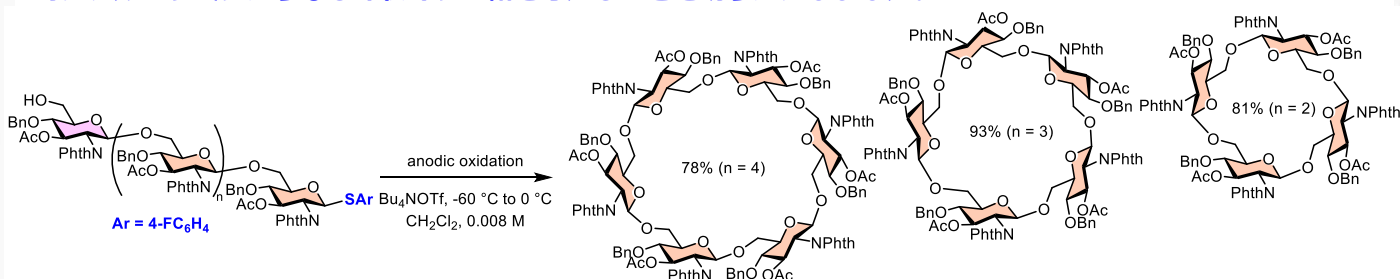
混合支持電解質を用いた電解グリコシル化反応

そこで我々は基質の改変が不要な立体制御法として、有機電解合成法に基づくグリコシル化反応（電解グリコシル化反応）における支持電解質の効果に着目しました。すでに我々は支持電解質の種類が電解グリコシル化反応における立体選択性に影響を与えることを見出していました。今回新たに二種類の支持電解質を混合することで、立体選択性が向上することを明らかにしました。この手法はスキームに示すような糖の2位炭素上がアジド（ N_3 ）基の場合に限定されないため、一般性のある合成手法として利用できると考えており、手法も簡便で実用性が高いことから特許出願（特開2017-165725）も行っています。

【2. 環状オリゴ糖合成への展開】

シクロデキストリンをはじめとする環状オリゴ糖は研究用途のみならず、食品・消臭剤などに幅広く用いられる機能性オリゴ糖の代表格です。シクロデキストリンに関しては酵素合成による工業化が達成されています。また最近、わずか3糖で構成されるシクロデキストリンが山田教授（関西学院大学）により報告されています。

そこで我々は天然・非天然の環状オリゴ糖を合成する手法として電解グリコシル化反応に着目しました。すでに我々は鎖状のオリゴ糖を液相電解自動合成により合成する手法を確立していたので、鎖状のオリゴ糖を電解グリコシル化反応によって環状化することを目指しました。その結果、電解グリコシル化反応は高収率かつ立体選択的にグルコサミンからなる環状オリゴ糖を与えることを明らかにしました。



電解グリコシル化反応による環状オリゴ糖（4~6糖）合成

【3. 反応活性種制御への展開】

有機合成における反応活性種制御の重要性は新規反応が活性種の発見と制御によって生み出されてきたことから明らかです。我々は吉田教授ら（京都大学）や白川教授（関西学院大学）・西形教授（山口大学）らとの共同研究を通じて、新しい反応活性種の創生や反応活性種の解明に取り組んでいます。特に吉田教授らとは電解酸化反応によって生じるカチオン性活性種（グリコシル化反応中間体を含む）について、共同研究を実施してきました。また現在は電解還元反応によって生じる反応活性種の利用と解明に白川教授らと取り組んでいます。

【謝辞】

生物活性オリゴ糖合成については科学研究費補助金（新学術領域研究（中分子戦略）、基盤研究(C)）ならびに中国電力技術研究財団、鳥取大学学長裁量経費、株式会社コガネイからの支援を受けて実施されました。現在取り組んでいる環状オリゴ糖合成については科学研究費補助金（基盤研究(C)）の支援を受けており、反応活性種制御への展開についてはJST-CREST（代表：白川英二・関西学院大学教授）の主たる共同研究者として研究を実施しています。各方面からのご支援に対し、この場をお借りして厚くお礼申し上げます。昨年ご逝去された吉田潤一先生、山田英俊先生より頂いたご指導と激励に感謝するとともに、ご冥福を心よりお祈りします。

【参考論文】

- (1) Yuta; Kitamura, Kei; Takahashi, Shuji; Nokami, Toshiki; Itoh, Toshiyuki, Mixed-Electrolytes-Driven Stereoselective Electrochemical Glycosylation, *ChemElectroChem*, 16, 6, 4149-4152, 2019
- (2) Manmode, Sujit; Tanabe, Shichidai; Yamamoto, Takashi; Sasaki, Norihiko; Nokami, Toshiki; Itoh, Toshiyuki, Electrochemical Glycosylation as an Enabling Tool for the Stereoselective Synthesis of Cyclic Oligosaccharides, *ChemistryOpen*, 8, 7, 869-872, 2019
- (3) Hayashi, Ryutaro; Shimizu, Akihiro; Song, Yetao; Ashikari, Yosuke; Nokami, Toshiki; Yoshida, Junichi, Metal-Free Benzylic C-H Amination via Electrochemically Generated Benzyl aminosulfonium Ions, *Chemistry A European Journal*, 23, 1, 61-64, 2017