

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和2（2020）年度 研究進捗評価用〕

平成29年度採択分
令和2年3月31日現在

明日をひらく基質支配の化学反応開発

New Frontier of Substrate-Controlled Chemical Reaction

課題番号：17H06142

山本 尚 (YAMAMOTO, HISASHI)

中部大学・総合工学研究所・教授



研究の概要（4行以内）

有機合成反応の大半が反応剤支配の反応であるのに対して、基質支配の反応は比較的珍しい。しかし、基質支配の反応は位置や立体化学を選択して基質に官能基を導入することができる。ここでは、従来不可能と言われていたビスホモアリルアルコールの不斉酸化反応やペプチドの画期的合成法に関して述べる。さらにリン酸エステルの反応にも大きな進展を遂げた。

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学、合成化学

キーワード：不斉エポキシ化、ペプチド合成、SN2反応

1. 研究開始当初の背景

有機合成反応と酵素反応は全く異なる。酵素反応が基質を複数の水素結合で保持し、その気質の適切な場所に新しい官能基を導入する。一方、人間の行う有機合成反応では、高い反応性を持つ反応剤で基質の官能基を変換するのである。我々の提唱する基質支配の反応では基質をルイス酸で保持し、その後、基質の適切な場所の官能基を活性化して変換反応を行う。これは酵素反応に近い。

2. 研究の目的

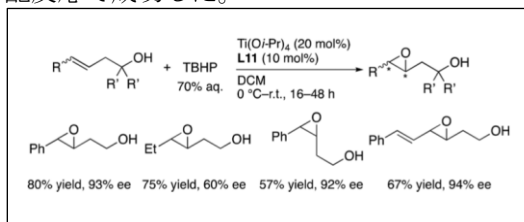
本研究では基質支配の反応をいくつか開発することで、従来の反応剤支配の反応との違いを明確にし、基質支配の反応がこれまで困難としていた様々な反応を開発し、この新しいコンセプトが人類の化合物を作るという作業を飛躍的に能率化することである。

3. 研究の方法

酵素が水素結合で基質を保持するのに対して、ルイス酸を使う。水素結合の主役であるプロトンも実は最も小さなルイス酸と呼ばれているが、あまりに小さく、制御は難しい。しかし、金属イオンであるルイス酸ではその配位子を自在に変えることで、様々な配位のパターンを作ることができる。さらには、官能基変換の金属イオンを精査することで、全く異なる反応を創成することが可能である。

4. これまでの成果

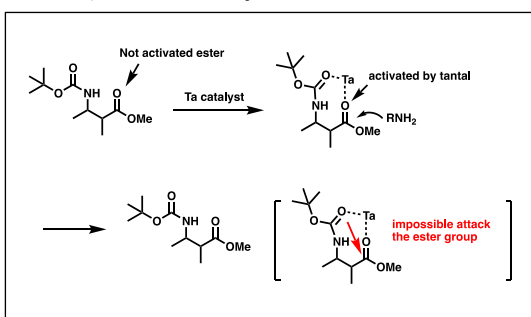
1) 不斉不飽和アルコールの選択的合成
不斉エポキシ化反応は2000年のノーベル賞でシャープレス博士が受賞したことで有名になった。アリルアルコールの不斉エポキシ化反応である。この反応はその後さまざまな天然物の不斉合成に用いられた。この場合、不斉合成はアリルアルコールに限られたが、炭素の位置を一つずつ遠くに離すと、ホモアリルアルコールやビスホモアリルアルコールでは全く不斉合成は進行しなかった。しかし、その後ホモアリルアルコールは私どもの研究も含めて、不斉合成に成功した。そして、ついに、私たちはビスホモアリルアルコールの不斉合成に成功した。ただし、アリルアルコールとビスホモアリルアルコールは全く異なるコンセプトで成功している。すなわち、アリルアルコールは反応剤支配の反応と言えるが、ビスホモアリルアルコールは基質支配反応で成功した。



このようにコンセプトが変わることが成功のカギになることが多い。

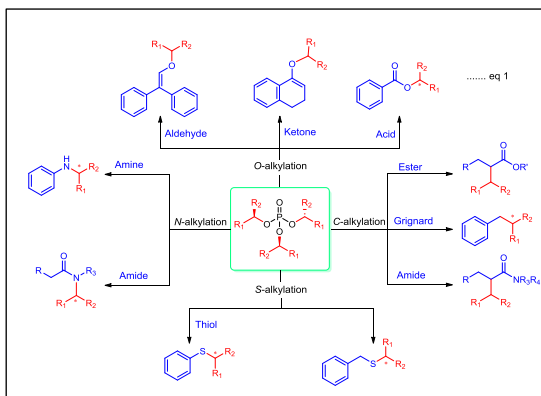
2) ペプチドの基質支配の反応開発

ペプチドの合成は1964年のメリフィールド博士の固相ペプチド合成の発明は実に時代の先端を走る大発明であると言われた。それまで、ペプチドの合成はほとんど無理であると言われていた。しかし樹脂に結合させたアミノ酸を一つずつ順次繋いでゆくことで、いくら大きなペプチドでも合成できる道を開いたのである。それは事実であるが、合成できる化合物の量と価格は全く度外視されている。例えば50のアミノ酸の繋がったペプチドでは1グラムが1億円だと言われている。一方、最近の創薬市場の変化で、小分子の創薬は中分子のペプチドに変わると言われている。しかし、この高価格ではペプチドが市場に出ることは考えられない。これを価格が1/10000にならなければペプチドは次世代創薬にはならない。私どものペプチド合成は基質支配の反応を用いて、この難問を解決しようとしている。



3) リン酸エステルの反応

新たに発見したリン酸エステルの反応はこれまでのハロゲン化物が主役の求核置換反応の有機化学を塗り替えることができる。ハロゲン化物は環境面から言ってあまり良い化合物とは言えない。すなわち、毒性等でさまざまな問題がある。もしリン酸エステルがこうしたハロゲン化物の代替品になることができれば、世界の化学工業に大きな波及効果があると思われる。



5. 今後の計画

リン酸の反応は偶然見つかった反応であるが、有機化学の従来の反応とは全く違っており、SN2反応という、有機化学の基本反応を全く書き換えることができる新反応である。しかし、その反応機構を考えると、対イオン経由であるとすれば、反応は基質支配の反応と考えることもできる。発見した反応はさまざまな新しい側面を見せてくれているが、未だに詳細な反応機構は不明な面が多く、また、計算化学での計算も終わっていない。こうした側面をしっかりと解明して、今後のこの分野の展開に少しでも寄与し、基質によって成功する炭素-炭素結合合成をさらに一般性を獲得することにも注力したい。

ペプチドの基質支配反応は未だに十分には完成はしていない。分野が非常に大きく、企業からの資金でつないでいるが、アミノ酸などの原料が比較的高価なのでかなり苦戦している。しかし、この研究は我が国の創薬が世界に大きな足跡を残すことが目標であり、簡単ではないが挑戦し続けたい。

不斉エポキシ化反応では、基質支配の反応であるため、アミノ基の酸化やスルフィド基の酸化など、これまでと違った反応への展開が見られている。こうした問題は有機合成の今後の展開に向けて貴重な資源になると考え、今後も進めてゆく。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- (1) Tantalum-Catalyzed Amidation of Amino Acid Homologues, Wataru Muramatsu, Hisashi Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 18926-18931, 2019.
- (2) Substrate-Directed Lewis-Acid Catalysis for Peptide Synthesis, Wataru Muramatsu, Tomohiro Hattori, Hisashi Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 12288-12295, 2019.
- (3) Enantioselective Epoxidation of β,γ -Unsaturated Carboxylic Acids by a Cooperative Binuclear Titanium Complex, Takahiro Sawano, Hisashi Yamamoto, *ACS Catal.*, 9, 3384-3388, 2019.
- (4) Substrate-Directed Catalytic Selective Chemical Reactions, Takahiro Sawano, Hisashi Yamamoto, *The Journal of Organic Chemistry*, 83, 4889-4904, 2018.

受賞等

瑞宝中綬章 (平成 30 年)、文化功労者 (平成 30 年) パルエンガメダル (平成 30 年) EU アカデミー会員 (令和元年)

7. ホームページ等 :

<https://www3.chubu.ac.jp/catalyst/>