

令和2年度有機合成化学特別賞

名古屋市立大学 名誉教授 塩入 孝之 氏

Takayuki Shioiri

(業績) 「新規有機合成反応剤の開発とその応用」



新規の有機合成反応剤や触媒の開発は、新規反応、新規合成法と同様、有機合成化学における不可能を可能にし、その発展に必須のものであると言えよう。塩入孝之氏は新規有機合成反応剤の開発を行い、それらを用いて興味ある生物活性を有する天然有機化合物の合成を行った。現在地球と人間にやさしい Green Chemistry が求められているが、塩入氏はそのような概念の誕生以前に、安定かつ安全な Green な反応剤ジフェニルリン酸アジド(DPPA)やトリメチルシリルジアゾメタン(TMSCHN₂)を開発し、更にトリメチルシリルケテン(TMSketene)の反応性を拡大した。

1. リン酸系反応剤 DPPA、DEPC、*p*-NO₂DPPA の開発と天然物合成への応用

塩入氏は1968~1970年、英国 Imperial College の D. H. R. Barton 教授のもとに留学し、ステロイドの生合成研究を行い、その際 Wittig 反応などリン原子を用いる反応を行った。この経験をもとに帰国後リンを用いる反応を模索し、ペプチド合成においてラセミ化の少ない反応剤として DPPA 並びにジエチルリン酸シアニド(DEPC)を開発した。DPPA は Curtius 反応にも有用であり、現在カルボン酸を直接1炭素少ないアミン誘導体に導く first choice の反応剤となっている。DPPA は非爆発性なアジドであり、様々な反応に適用可能な安定安全な多目的反応剤であることが立証され、年間50トン以上生産され工業的にも使用されるようになっている。実際 SciFinder で DPPA を検索すると今日までに約2400の研究論文および特許が収載されている。また DEPC はペプチド合成に有用であるとともに、様々な反応に使用可能な多目的反応剤であることが立証された。これらを用いて主として抗腫瘍活性ゲプシペプチドダイデムニン B を始めとして多数の海洋生物由来の生物活性環状ペプチドなどの効率的合成を達成した。近年ペプチド、特に環状ペプチドがいわゆる中分子創薬シーズとして注目されているが、塩入氏の環状ペプチドの合成研究は先駆的なものと言えよう。一方 *p*-NO₂DPPA はアルコールを1工程でアジドに導く反応剤であり、また1,3-双極子付加反応によりテトラゾールやトリアゾール誘導体を簡便に合成する反応剤として有用であることが証明された。

2. ケイ素反応剤 TMSCHN₂及び TMSketene の開発

ジアゾメタンは古くから知られている重要な反応剤であるが、発がん性、爆発性がある取り扱い注意の危険な反応剤である。塩入氏は安定安全非爆発性の TMSCHN₂が Arndt-Eistert 合成、環拡大反応、カルボン酸のメチルエステル化などに、ジアゾメタン同様あるいはそれ以上の効率で適用可能なことを立証した。またリチウムトリメチルシリルジアゾメタンを用い

て、アゾール類などの合成を行った。一方ケテンはジアゾメタン同様古くから知られているが、毒性が強く容易に2量化する気体であるが、TMSketene は安定かつ安全で2量化もしない液体である。この反応剤は既に他の研究者によって使用されていたが、塩入氏は更に反応性を拡大し2-ピラノン、イソクロメン、2-ピリドンなどのヘテロ環化合物の新規合成法を開発した。

3. 不斉補助剤 2-ヒドロキシ-3-ピナノン (HyPN)

グリシン誘導体を C-アルキル化により種々の光学活性アミノ酸を合成する研究で、HyPN を不斉補助基として用いると好結果が得られることを見出した。HyPN は α -ピネンより一工程で得られ、不斉 C-アルキル化とともに不斉アルドール反応にも有効であることが証明され、また反応後 HyPN は回収再利用が出来ることも立証された。近年不斉合成は金属触媒によって行われることが多いが、工業的に使用する場合は残留金属やコスト、あるいは回収などが問題になるが、HyPN はそれらの問題をクリアしていると言えよう。

4. キラル相間移動触媒の開発

相間移動触媒(PTC)は工業的にも用いられているが、キラル PTC は1980年代にはまだまだあまり検討がなされていなかった。塩入氏はこの点に着目し、主としてキナ塩基由来のキラル PTC を用い種々のパイオニア的研究を行った。

これらの業績に対し日本薬学会奨励賞(1974)、日本薬学会アボット賞(1978)、愛知薬学薬業奨励賞(1981)、日本薬学会賞(1993)、PTCTechnology名誉権(1997)、日本ペプチド学会賞(1999)などを受賞した。また国際誌Tetrahedronの日本地区編集委員(1990-2007)を務め、有機合成化学協会理事・東海支部長(1999-2000)、日本ペプチド学会会長(2000-2002、現在名誉会員)、日本プロセス化学会会長(2001-2010、現在名誉会長)、赤堀コンファレンス協会会長(2007-2009)などを歴任した。更に日本薬学会有効会員(2010より)、日本化学会フェロー(2014より)、イギリス化学会フェロー(2017より)である。

以上の業績により、塩入孝之氏は、有機合成化学特別賞に相応しいと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]

- 昭和37年 東京大学大学院薬学専門課程博士コース中退(昭和42年薬学博士号取得)
- 現在 名古屋市立大学 名誉教授
名城大学農学部松儀真人研究室研究員