

奨励賞

金本 和也氏 (東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所・
プロジェクト准教授)



(業績)「窒素脱離基を巧みに利用したジスルフィド合成法の開拓」

ジスルフィド構造は、多彩な生物活性天然物を構成するのみならず、生体内で切断可能なリンカーや環状ペプチドの構築、さらにはリチウムイオン電池など機能性材料設計においても戦略的に用いられており、創薬化学や材料化学において極めて重要な構造要素である。近年では、このような「超硫黄」とも称される S-S 結合を有する化合物群が、従来の理解を超えて多様な生命現象に深く関与していることも明らかとなり、新たな研究領域として注目を集めている。一方で、チオールの酸化反応などの S-S 結合形成を経る従来手法では、非対称なジスルフィドを選択的に構築することは困難であり、幅広いジスルフィドの精密合成を可能にする新たな手法の開発が求められてきた。金本氏は、2種類の直交的に変換可能な脱離基を有する新たなジスルフィド試薬を開発し、さらに、本試薬の両側での選択的な変換法を開拓することで、多様な非対称ジスルフィドを自在に構築できるモジュラー合成法を確立した。以下に同氏の代表的な業績の概要を示す。

1. 新たなモジュラー型ジスルフィド試薬の開発

チオールの酸化反応などの S-S 結合形成を経る従来の対称ジスルフィド合成法を、非対称なジスルフィドの合成に適用することは、異なる置換基の選択的導入の困難さや置換基のスクランブルの起こりやすさから原理的に困難である。これに対して、2種の脱離基を備えたモジュラー型のジスルフィド試薬の開発が期待されてきたが、このような戦略は2つの脱離基-S結合とS-S結合という複数の繊細な結合の切断を精密に制御する必要があり、従来法では困難であった。これに対して同氏は、ジスルフィド上に脱離基としてアミノ基とイミド基を配置した新たなジスルフィドプラットフォーム試薬を開発した。本反応剤は、中性・塩基性条件下では脱離能がより高いイミド基側で置換反応を起こす一方、Brønsted酸の存在下ではアミノ基側がプロトン化されて脱離能が向上し、中性の求核剤による置換を受けることを見出した。本反応剤は、入手容易なジチオビスフタルイミドから1段階、グラムスケールで合成できる無臭かつ安定な固体で、取り扱い性にも優れている。加えて、脱離した両側の脱離基を濃縮や分液などによって容易に除去できる点も特徴であり、高い実用性を有する。

2. 多彩なジスルフィド合成を可能にする変換法の開拓

同氏は、独自に開発したジスルフィド試薬の両側に対して、選択的に置換基導入を行える多彩な変換法を開拓した。まず、酸存在下でのモルホリン側の置換反応を詳細に検討し、ケイ素試薬を用いるアリル化やアルキニル化に加えて、電子豊富な芳香環の導入にも利用できることを示した。次に、チイレンウム・チイラニウム中間体を経る C-C 多重結合の二官能基化反応も開拓し、ベンゾヘテロール環やラクトン環、エーテル環など多様な環構築を伴う新たなジスルフィド導入法を確立した。

一方、フタルイミド側の変換についても、アミノ酸等価体であるアズラクトンやアミン類との反応を実現し、さらに Lewis 塩基触媒下でカチオン性の活性種を発生させることにより、中性求核剤であるオレフィン類との反応にも拡張した。新たな試薬を利用したこれらの一連の変換反応は、ジスルフィド骨格に異なる置換基を化学選択的かつ高効率的に逐次導入できる合成基盤を提供するものであり、非対称ジスルフィド誘導体の多様性指向合成を可能とした。特に、アズラクトン導入後の開環反応を巧みに利用することで、複雑な分子モジュールやペプチドを柔軟に導入できることも示しており、薬物送達におけるリンカー構築法としての有用性が期待される。

以上のように、金本氏はジスルフィドをはじめとする有機硫黄化合物の新たな精密合成法の開発を体系的に展開している。広範な炭素求核剤を適応可能な C-S 結合形成反応を基盤に、非対称ジスルフィドを自在に構築できるモジュラー型試薬を創出し、さらに多様な置換基導入法へと展開させた。その成果は、独創的な分子設計と高い実用性を兼ね備えており、学術的にも産業的にも大きな波及効果が期待される。これらの研究成果は、国内外で高く評価されている。よって同氏の業績は有機合成化学奨励賞に相応しいものと認める。

[略歴]平成30年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程修了

現在 東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所 プロジェクト准教授