

別紙 HP 公開資料

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連 国際緊急共同研究・調査支援プログラム（J-RAPID） 終了報告書 概要

1. 研究課題名：「新型コロナウイルス感染症治療薬合成のためのキーステップとなる反応の開発とそのメカニズム探求」
2. 研究期間：2020年 7月～2021年 3月
3. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	庭山聡美	教授	室蘭工業大学	研究全体の統括
共同研究者	Tatiana A. Barsukova	博士研究員	室蘭工業大学	一部の反応の研究
共同研究者	長田研人	修士学生	室蘭工業大学	一部の理論計算
共同研究者	高山大河	修士学生	室蘭工業大学	一部の反応の研究
共同研究者	宅見春輝	修士学生	室蘭工業大学	一部の反応の研究
研究期間中の全参加研究者数 5名				

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	Kendall N. Houk	Professor	University of California, Los Angeles	本研究の統括
共同研究者	Guochao Xu	Visiting Professor	University of California, Los Angeles, Jiangnan University, China	理論計算
共同研究者				
共同研究者				
共同研究者				
共同研究者				
研究期間中の全参加研究者数 2名				

4. 共同研究調査の目的

新型コロナウイルス感染症治療薬の開発のためには、構造の少しずつ異なった類縁体を、安価で環境に優しい実用的な条件で多種類合成し、スクリーニングすることが有効である。本研究では環境に優しく実用的な反応として、安価に大量に得られる対称化合物を、水を主とする溶媒中で非対称化する反応の開発、並びにそのメカニズムの探求を米国の計算化学者と共同研究で行う。

5. 共同研究調査の成果

5-1 共同研究調査の成果、今後の展開見込、社会への波及効果

対称化合物は一般に安価で大量入手が可能であるが、対称化合物中の等価な置換基を実用的に区別するのは非常に困難である。水は環境に最も優しい溶媒であるが、有機化合物は一般には疎水性であるため水中での高収率・高選択性有機反応は成功例が限られている。本研究では水を主な溶媒とし、対称化合物を非対称化する反応として、酵素による対称ジエステルのモノ加水分解反応、及び、酵素を用いない対称ジエステルのモノ加水分解反応を取り扱い、これらの反応のメカニズム解明を行った。メカニズム探究の過程で、新しく環境に優しい実用的な反応のシードとなるデータを得たとともに、メカニズムに関する知見を利用して、通常は困難とされる反応を高選択的に進行させることができた。これらの水溶媒中で対称化合物を高収率で非対称化する方法は、新薬開発のために斬新で有用な反応となり、そのメカニズムも本研究により一部明らかになってきたため、反応の収率、選択性を最大化でき、実用的なツールとなりうる。

5-2 国際連携の成果

米国側の研究者は酵素反応のメカニズムの理論計算において、すでに著名な成果をあげていた。メカニズム解明にあたり必要な結晶解析データも本研究対象としている市販の酵素では入手できないため、リコンビナントの酵素を用いる発想も米国側から教わった。また日本には相当する成果を報告している計算化学者は存在しない。そのため本研究対象である対称化合物を酵素を用いて非対称化する反応において、有意義な結果を得ることに直結した。

本研究対象としている別の非対称化反応においても、予想外の結果が得られたが、米国側の研究者はすでに同様の結果を別の反応の理論計算において経験していたため、有用な解釈をすることができた。

6. 本研究調査に関連したワークショップ等の開催、主な口頭発表・論文発表・その他成果物（例：提言書、マニュアル、プログラム、特許）、受賞等（5件まで）

発表 /論 文/ 成果 物等	・主催したワークショップ、セミナーなど：名称、開催日 ・口頭発表：発表者名、タイトル、会議名 ・論文：著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・その他成果物（例：提言書、マニュアル、プログラム、特許）、 ・メディア
論文	Niwayama, S. Non-enzymatic Desymmetrization Reactions in Aqueous Media, <i>Symmetry</i> , 13, 720, 2021(doi:10.3390/sym13040720) (invited contribution)
発表	Barsukova, T.; Sato, T.; Takumi, H.; Niwayama, S. Selective Monohydrolysis of Symmetric Dialkyl Oxalates. 第101日本化学会年会 2021年3月19日
口頭 発表	Niwayama, S. Highly Efficient and Practical Selective Monohydrolysis of Symmetric Diesters. 3 rd World Congress on Chemical Engineering & Catalysis (keynote speaker, 2020年7月27日)

口頭 発表	Niwayama, S. Development of New Selective Monohydrolysis Reactions of Symmetric Diesters. Webinar on Chemistry and Bioinnovation (招待講演、2020年10月26日)
口頭 発表	Niwayama, S. Highly Efficient Selective Monohydrolysis of Symmetric Diesters and the Application. Webinar on Chemistry (招待講演、2021年3月31日)

Attachment to be posted on HP

**International Urgent Collaborative Projects
Regarding the Coronavirus Disease (COVID-19) within the J-RAPID Program**

1. Title of the Project :” Development of the key reaction and the mechanistic studies toward discovery of new anti-COVID 19 drugs “
2. Research/Investigation Period : 2020.7 ~ 2021.3
3. Main Investigators :

Japanese Team (up to 6 people including Principal Investigator)

	Name	Title	Affiliation	Project role
Principal Investigator	Satomi Niwayama	Professor	Muroran Institute of Technology	Director
Collaborator	Tatiana Barsukova	Postdoctoral fellow	Muroran Institute of Technology	Research on some reactions
Collaborator	Kento Osada	Graduate student	Muroran Institute of Technology	Research on some calculations
Collaborator	Taiga Takayama	Graduate student	Muroran Institute of Technology	Research on some reactions
Collaborator	Haruki Takumi	Graduate student	Muroran Institute of Technology	Research on some reactions
Collaborator				
Total Number of participating researchers in the project: 5				

Counterpart Team (up to 6 people including Principal Investigator)

	Name	Title	Affiliation	Project role
Principal Investigator	Kendall N. Houk	Professor	University of California, Los Angeles	Director
Collaborator	Guochao Xu	Visiting Professor	University of California, Los Angeles/Jiangnan University, China	Calculations
Collaborator				
Collaborator				
Collaborator				
Collaborator				
Total Number of participating researchers in the project:2				

4. Objectives and Challenges

It is anticipated to be effective to synthesize libraries of various derivatives of nucleotides or nucleosides as well as other compounds having different structures for screening of their anti-COVID activities. Therefore, in this research, we aimed to develop and study mechanisms of the key reactions that enable efficient production of drug candidates under environmentally benign and practical conditions in collaboration with researchers in the US.

5. Results of the research/survey activities

5-1. Results of joint research. Expected future development, ripple effect on society

Symmetric compounds are generally obtained on a large scale at low cost, but distinguishing the identical functional groups existing in the symmetric compounds under practical conditions is very difficult. Water is the most environmentally benign solvent, but successful organic reactions with high selectivities are limited due to the general hydrophobicity of organic compounds. In this research, as desymmetrization reactions in aqueous media, we conducted mechanistic studies of enzymatic desymmetrization reactions of symmetric diesters and non-enzymatic desymmetrization reactions of symmetric diesters. During the mechanistic studies, we obtained seed data about new environmentally-benign practical reactions, and based on them, we were able to carry out difficult desymmetrization reactions with higher selectivities. These desymmetrization reactions in aqueous can be novel and useful reactions for the development of new pharmaceuticals. As part of the mechanisms of these reactions have become available through this research, the yields and selectivities can be maximized in order to be the practical tool.

5-2. Added Value from International collaborative work

The collaborator in the US had already reported significant results in the area of enzymatic reactions. The idea of utilizing recombinant enzyme for elucidation of the mechanism came from the US collaborator, as the necessary x-ray crystallography data are not available for the commercially available pig liver esterase that we wanted to study in this research. There is no comparable theoretical organic chemist in Japan and therefore the international collaboration was directly useful for productive outcome of the enzymatic desymmetrization of symmetric compounds.

Unexpected outcomes were also obtained from another desymmetrization reactions in this research, but the US collaborator had already experienced similar results in another theoretical studies, and therefore we were able to make meaningful interpretation.

6. Organized workshops/seminars, presentations, papers and other deliverables

	<ul style="list-style-type: none"> • Organized workshop/seminar: Title, date • Presentation: Presenters, title, conference • Papers : Authors, title, journals, vol, page, publish year • Other deliverables: • Media
paper	Niwayama, S. Non-enzymatic Desymmetrization Reactions in Aqueous Media, <i>Symmetry</i> , 13, 720, 2021(doi:10.3390/sym13040720) (invited contribution)
presentation	Barsukova, T.; Sato, T.; Takumi, H.; Niwayama, S. Selective Monohydrolysis of Symmetric Dialkyl Oxalates. 101 st Chemical Society of Japan Annual Meeting, 3/19/2021
presentation	Niwayama, S. Highly Efficient and Practical Selective Monohydrolysis of Symmetric Diesters. 3 rd World Congress on Chemical Engineering & Catalysis (keynote speaker, 7/27/2020)
presentation	Niwayama, S. Development of New Selective Monohydrolysis Reactions of Symmetric Diesters. Webinar on Chemistry and Bioinnovation (invited talk, 10/26/2020)
presentation	Niwayama, S. Highly Efficient Selective Monohydrolysis of Symmetric Diesters and the Application. Webinar on Chemistry (invited talk, 3/31/2021)