

理学博士向山光昭君の「有機合成化学の新手法開

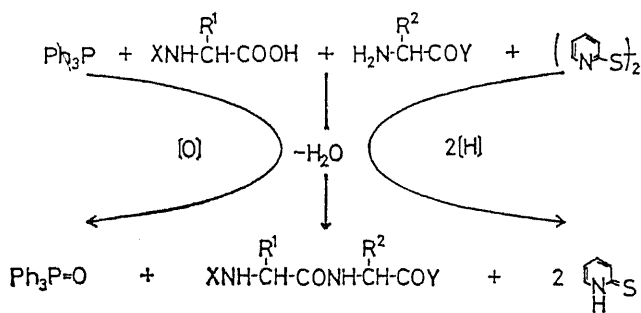
拓と生体関連物質の合成」に対する授賞審査要旨

向山光昭君は、有機合成化学の分野で極めて顕著な業績を挙げ、今日の有機合成化学の隆盛を促す上で大きな貢献をしている。この分野では、有用な物質をつくる合成ルートの確立に加え、近年、目的を達成するための効率の良い手法、すなわち合成反応の開拓が重要な課題になっている。同君は、有機合成において新反応を開拓することが極めて重要であることにいち早く着目し、この三十年間数多くの独創的な合成反応を創案し、独自の概念に基づく新合成手法を次々と開拓してきた。これらの成果は、有機合成化学に新しい考え方を提供したもので、世界各国の有機化学者に多大な影響を及ぼしている。また向山君によって見出された反応は、合成化学に新しい概念を提供したに止まらず、幅広い適用性を持ち、同君はこれらの反応を活用し、ペプチド、ヌクレオチド、テルペン類、抗生物質、糖類など、広い範囲にわたる生体関連物質の合成に成功し、その有用性を示している。

以下主たる業績を簡単に述べる。

一、新しい脱水縮合反応

向山君の研究は熱解離反応の研究に端を発し、この過程で見出された脱水反応を基盤として、全く新しい形式の縮合反応、すなわち酸化―還元系により、2分子間から H_2O を $2[H]$ と $[O]$ にわけてとる縮合反応を開発した。この



反応は古くから知られている種々の脱水反応と反応型式が全く異なり、酸、塩基の助けをかりずに、中性温和な条件下で反応が行われるので、この特徴を活かして、ペプチド、ヌクレオチド、マクロリドなどの複雑な構造を持つ天然有機化合物合成に広く活用されている。

さらに温和な条件下で反応が進行する脱水試薬として、2-ハロピリジニウム塩をはじめとする一連の含窒素複素環化合物のオニウム塩の開発にも成功している。これらの試薬は現在世界各国で市販され、一般性の高い縮合剤としてマクロリド合成などに広く利用されている(式1)。

二、チタン、ホウ素、有機硫黄化合物を利用する新合成反応

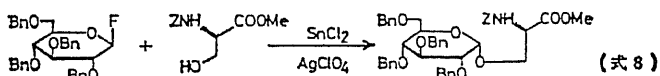
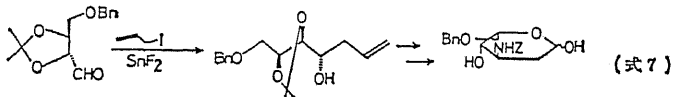
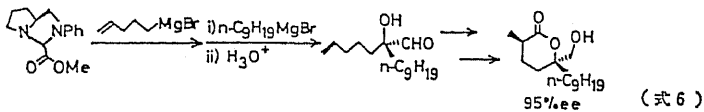
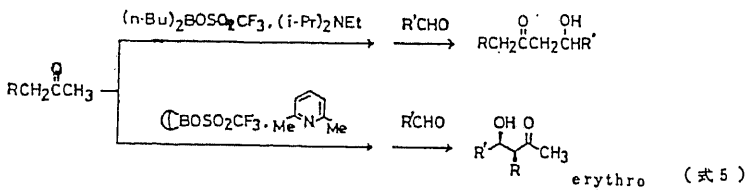
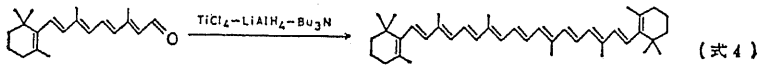
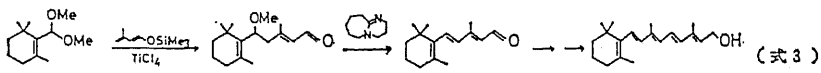
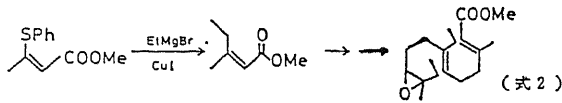
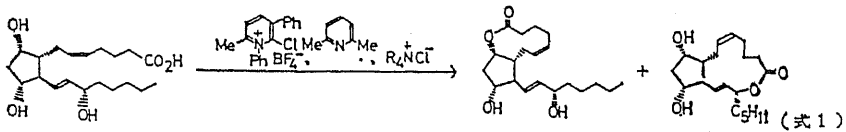
向山君は、上述した縮合反応のみならず、有機化合物の骨格合成に重要な炭素-炭素結合生成にも数多くの独創的な新手法を見出している。有機硫黄化合物と各種金属塩との組合せを利用する高選択的反応にはじまり(式2)、アルドール型反応に代表されるチタン化合物、ホウ素化合物を用いる反応など各種の有用な反応を開発している。近年、炭素-炭素結合生成反応の開発が、ともすればカルバニオンを中心とする塩基性条件下の反応に向けられ、酸性条件下の反応では選択性の発現が困難であるとされていたのに対し、向山君は、チタン化合物を利用

することによって酸性条件下で行われる反応も有効にコントロールできることを明らかにした(式3、4)。同君の研究以降、それまで有機合成化学の立場から省みられなかったチタン化合物が一般性の高い試薬として極めて頻繁に利用されるようになり、ここ数年のうちに数百を越えるチタン化合物の応用例が報告されている。

さらに、チタンを活用するアルドール反応の研究は、今日では、有機化学の基本的かつ一般的な概念になっている安定なエノラートの化学の端緒になった研究であり、特に同時に見出されたホウ素化合物を利用する中性条件下で行われるアルドール反応の研究(式5)とならび、その後の爆発的な改良アルドール反応、およびそれらを活用する複雑な天然有機化合物の合成研究を促した価値ある業績である。また最近、さらに有効な手法として低原子価スズ化合物を活用するアルドール反応の開発にも成功している。

三、Synthetic Controlに基づく高選択的合成反応

最近向山君は、有機反応の中間状態を意図的にコントロールすることによって、合成反応における高い選択性を実現し、一方では反応をエントロピー的に有利に行う“Synthetic Control”という概念を提唱し研究を展開している。簡単な金属塩と官能基との相互作用をそのコントロールの手段として導入することによって、従来酵素的手法でのみ可能とされた高選択的不斉合成反応をフラスコの中で実現し(式6)、またこれまで困難とされていた非環式化合物、特にポリオール類の立体選択的合成手法を次々と開発し(式7)、既にこれらを活用していくつかの光学活性有機天然物の合成、さらには各種の単糖類の合成にも成功している。また、単糖類を結び合わせ多糖類を合成するいくつかの有用な手法も見出しており(式8)、糖質化学の分野にもユニークなアプローチを展開し、興味ある優れた



貢献をなしている。

以上、向山君は、有機合成化学の広い領域にわたり、それぞれの分野で最先端をゆく極めて独創性の高い研究成果を挙げており、これらの業績は、約四〇〇報におよぶ学術論文、さらに五〇編以上におよぶ総説として発表されている。同君のこれらの研究業績は、今日の有機合成化学に新しい考え方を提供したものであり、国内はもとより、諸外国からも広く高い評価を受け、合成化学に関する国際会議はもとより、ペプチド、有機リン化学、有機硫黄化学、複素環化学、有機天然物化学、不斉合成、糖質化学など様々な領域における主要な国際的会議に特別講演者として招かれている。さらに、米国、西独、フランスなど各国の主要な大学にしばしば Memorial Lecturer あるいは、客員教授として招かれ、さらにミュンヘン工科大学からは、自然科学名誉博士の称号を授与されている。また、一九八二年八月、東京において開催された IUPAC 第四回有機合成国際会議の組織委員長として、この会議を成功に導いた。以上、まさに同君は極めてユニークな着想のもとに、有機化学の広い領域にまたがり多くの独創的かつ卓抜した功績を修めたものである。しかもこれらの反応は、国内外の多くの研究者によって次々と活用されており、このような例は従来の日本の有機化学界において全く見られなかったことであり、向山君の業績は学術的に極めて優れたものであると認められる。

一、主要な学術論文目録

〔一〕 新しい脱水縮合反応

1. The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5339 (1960),

- (T. Hoshino).
2. Peptide Synthesis via the Oxidation-Reduction Condensation by the Use of 2,2'-Dipyridylid-sulfide as an Oxidant, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1901, (R. Matsueda, M. Suzuki).
 3. A Total Synthesis of Coenzyme A by Oxidation-Reduction Condensation, *Chem. Lett.*, **1972**, 595, (M. Hashimoto).
 4. Solid Phase Peptide Synthesis by Oxidation-Reduction Condensation, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2573 (1975), (R. Matsueda, H. Maruyama, E. Kitazawa, H. Takahagi).
 5. A Convenient Method for the Synthesis of Carboxylic Esters, *Chem. Lett.*, **1975**, 1045, (M. Usui, E. Shimada, K. Saigo).
 6. A Useful Method for the Synthesis of Macrocyclic Lactone, *Chem. Lett.*, **1978**, 885, (K. Narasaka, K. Maruyama).
 7. Synthesis of Alkyl Halides from Alcohols by the Reaction with 2-Alkoxy-3-ethylbenzothiazolium Salts, *Chem. Lett.*, **1976**, 619, (K. Hojo).
- 〔二〕 チタン化合物、ホウ素、有機硫黄化合物を利用する新合成反応
8. New Syntheses of β -Alkoxy Ketones and β -Keto Acetals, *Chem. Lett.*, **1974**, 15, (M. Hayashi).
 9. New Cross-Aldol Reactions. Reactions of Silyl Enol Ethers with Carbonyl Compounds Activated by Titanium Tetrachloride, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7503 (1974), (K. Banno, K. Narasaka).
 10. A Convenient Method for the Preparation of δ -Hydroxy- β -Ketoesters and 6-Alkyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones. Application to the Syntheses of Kawain and Dihydrokawain, *Chem. Lett.*,

- Aluminum Hydride and (S)-2-(Anilinoethyl) pyrrolidine, *Chem. Lett.*, 1977, 783, (M. Asami, J. Hanna, S. Kobayashi).
20. Enantioface-Differentiating (Asymmetric) Addition of Alkylolithium and Dialkylmagnesium to Aldehydes by Using (2S,2'S)-2-Hydroxymethyl-1-[1-(alkylpyrrolidin-2-yl) methyl] pyrrolidines as Chiral Ligands, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1455 (1979), (K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki).
 21. An Asymmetric Total Synthesis of a New Marine Antibiotic-Malyngolide, *Chem. Lett.*, 1980, 1223, (Y. Sakito, S. Tanaka, M. Asami).
 22. A Facile Asymmetric Synthesis of β -Substituted Alkanoic Acid. The Highly Stereoselective Michael Addition of Grignard Reagents to α,β -Unsaturated Carboxylic Amides Derived from 1-Ephedrine, *Chem. Lett.*, 1981, 913, (N. Iwasawa).
 23. Asymmetric Total Synthesis of Indolmycin, *Chem. Lett.*, 1980, 163, (T. Takeda).
 24. The Stereoselective Synthesis of D- and L-Ribose, *Chem. Lett.*, 1981, 1005, (M. Yamaguchi).
 25. An Efficient Method for Glucosylation of Hydroxy Compounds Using Glucopyranosyl Fluoride, *Chem. Lett.*, 1981, 431, (Y. Murai, S. Shoda).
 26. Highly Stereoselective Synthesis of α -D-Glucopyranoside by the N-Iodosuccinimide-promoted Internal Cyclization, *Chem. Lett.*, 1982, 1525, (K. Suzuki).

三川中〇嬢

() 延延共解解解

1. New Organic Reactions Based on Organo-Sulfur Compounds: Approaches to the Synthesis of Natural Products, T. Mukaiyama, *Organic Sulphur Chemistry*, ed. by C. J. M. Stirling, Butterworths, London (1975), p. 265.
2. Oxidation-Reduction Condensation, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.*, **88**, 111 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 94 (1976).
3. Titanium Tetrachloride in Organic Synthesis, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.*, **89**, 858 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 817 (1977).
4. New Synthetic Reactions Based on the Orium Salts of Aza-Arenes, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.*, **91**, 798 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 707 (1979).
5. Asymmetric Synthesis Based on Chiral Diamines Having Pyrrolidine Ring, T. Mukaiyama, *Tetrahedron*, **37**, 4111 (1981).
6. The Directed Aldol Reaction, T. Mukaiyama, *Organic Reactions*, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 28, 203 (1982).
7. Synthetic Control leading to Natural Products, T. Mukaiyama, *Pure and Appl. Chem.*, **54**, 2455 (1982).
8. 尿素ならびにウレタン類の熱解離反応, 向山光昭, 有機合成化学協会誌, **16**, 55 (1958).
9. 酸化還元系によるペプチドの新しい合成反応, 向山光昭, 有機合成化学協会誌, **29**, 848 (1971).
10. チタン化合物, 小林 進, 向山光昭, 金属の特性を活かした新しい有機合成反応, 化学の領域増刊117号 (1977), 各論 6, p. 191.

11. 中性条件下の反応, 向山光昭, 新しい有機合成反応—その発想と展開, 化学総説 No. 19, 日本化学会編 (1978), p. 46.
12. 新ラクトン化反応, 向山光昭, 奈良坂統一, 中, 大環状天然物合成の新展開, 化学総説 No. 31, 日本化学会編 (1981), p. 99.
13. 不斉合成: Synthetic Control, 向山光昭, 浅見真年, 高選択的反応—新しい有機合成—化学増刊 No. 91 (1981), p. 151.
他欧文 10 編 邦文 30 編