

工学博士野依良治氏の「不斉合成反応に関する研究」 に対する授賞審査要旨

化学的にはもちろん、光学的にも単一な化合物を、高い実用性をもって合成することの意義は、単に有用な物質を大量に生産するためにあるのみではない。次世代の物質科学とその技術を担う新たな機能と物性は、二以上の分子間の厳密な分子認識あるいは多分子の特異な集合体の形成によって発現することが多い。ここでは分子のキラリティーが重要な役割を果たす。したがって、高い光学的純度をもつ分子の精密合成は、すぐれた生物機能・生理活性の発現と高機能性の材料を創製する鍵を握るものといえる。しかしながら、今日の合成化学の高い水準をもってしても、真に実用性をもち、かつ高度に制御された化学反応の開拓は、いまなお化学者に託された大きな課題である。

野依良治氏は、有機金属化学を基盤として新しい分子触媒および反応剤を考案することにより、多彩な不斉合成反応の分野を開拓した¹。同氏の創案に基づく多くの分子触媒は、金属原子ないしイオンと有機・無機配位子の組み合わせにより構築されるものであり、両者の電子的および立体的性質を適切に選択することによって、望ましい反応性と選択性を発現するものである²。この研究は、精密有機合成化学に新たな概念と手法を提供するものであり、とくに光学活性物質の化学合成における有効性を実証した点が注目される。

同氏のとくに顕著な業績としてBINAP-遷移金属錯体 (BINAP) 22-ビス (ジフェニルホスフィン) -1,1'-ビ

ナフチル)をキラル触媒とする不斉増殖法の発見がある。まず、BINAPルテニウム(II)錯体触媒を創案することにより、 α 、 β -不飽和カルボン酸、アリルアルコール、エナミド等のオレフィン基質、さらに極めて広範なケトン類の高エナンチオ選択的水素化を可能にした。これは、極微量の不斉源から多量かつ多様な光学活性物質を化学合成する画期的成果といえる。さらに、BINAP-ロジウム(I)錯体がエナミド基質の不斉水素化、さらにアリルアミンのエナミン類への不斉水素異性化に有効であることを認めた。野依氏はこれらの新不斉反応を用いることにより、各種のテルペン、アルカロイド、アミノ酸、抗生物質、ビタミンなどの生物・生理活性物質の合成に革新をもたらした。なかでも、カルバペネム抗生物質ならびに(一)メントールの大規模工場生産実現への貢献が注目される。

野依氏は、ごく少量の光学活性アミノアルコールの存在下にジアルキル亜鉛をアルデヒド類に高エナンチオ選択的に付加させることにも成功した。この反応において不斉源と生成物の光学純度間に極めて異常な非線形現象(不斉増幅効果)が観察されるが、同氏はその根源を精密な分子構造レベルで明らかにした。

同氏はまた、光学活性ピナフトールにより修飾した水素化リチウムアルミニウム還元剤を考案して、種々の不飽和ケトン類を高エナンチオ選択的に還元することに成功し、天然プロスタグランジン類の工業生産工程の効率を著しく向上させ、さらに新たな高生理活性人工誘導体の創製研究を促した。

以上のように、野依氏は、遷移金属ならびに典型元素がそれぞれもつ特性を適確に利用して適切な配位子を組み合わせることによって多彩な分子性触媒および反応剤を創案し、精密合成化学の進展に大きく貢献した。とくに、各種の不斉触媒反応の発見は、この分野を国際的に先導することはもとより、現代有機化学に大きな潮流を生み出したも

のとして高く評価されている。その学術成果は、単に化学自体の進展をもたらすにとどまらず、多様な生理活性物質の効果的合成を通じて医学、薬学、生化学などライフサイエンスの各分野の発展にも貢献し、大きなインパクトを与えた。また、医薬、農薬、香料などを中心とする精密化学工業における研究と生産への貢献は絶大であり、実際に、野依氏の研究成果を端緒として、世界最大規模の不斉合成であるメントール合成、カルバベネム系抗生物質の大量合成のほか、 β -ラクタム酵素阻害剤シラスタチンの工業的合成、プロスタグランジン合成などの重要な化学合成プロセスが実現した。これらの事実は、同氏の特筆すべき基礎概念の確立と合成手法の実用性を十二分に証明するものである。

野依良治氏の研究業績の重要性は、すでに国の内外で広く認識されている。これまでに、主要国際会議講演者ならびに著名大学の記念講演者、あるいは客員教授として招かれたものは一〇〇件にもおぼり、これは同氏の活躍ぶりの一端を物語るものである。また、国内・国外の著名な学術賞を多数受賞している。

主要な著書・論文等目録

1. R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, New York, 1994.
2. Chiral Metal Complexes as Discriminating Molecular Catalysts. R. Noyori, *Science*, 248, 1194 (1990).
3. BINAP: An Efficient Chiral Element for Asymmetric Catalysis. R. Noyori and H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, 23, 345 (1990).
4. Asymmetric Hydrogenation of Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by BINAP-Ruthenium (II)

- Complexes. T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **52**, 3174 (1987).
5. Enantioselective Hydrogenation of Allylic and Homoallylic Alcohols. H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1596, 4129 (1987).
 6. Stereoselective Synthesis of a Precursor of β -Methylcarbapenems. M. Kitamura, K. Nagai, Yi Hsiao, and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 549 (1990).
 7. Kinetic Resolution of Racemic Allylic Alcohols by BINAP-Ruthenium-(II)-Catalyzed Hydrogenation. M. Kitamura, I. Kasahara, K. Manabe, R. Noyori, and H. Takaya, *J. Org. Chem.*, **53**, 708 (1988).
 8. Asymmetric Synthesis of Isoquinoline Alkaloids by Homogeneous Catalysis. R. Noyori, M. Ohta, Yi Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, and H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7117 (1986).
 9. General Asymmetric Synthesis of Benzomorphans and Morphinans via Enantioselective Hydrogenation. M. Kitamura, Yi Hsiao, R. Noyori, and H. Takaya, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4829 (1987).
 10. Homogeneous Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Ketones. M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 629 (1988).
 11. Asymmetric Hydrogenation of β -Keto Carboxylic Ester. A Practical, Purely Chemical Access to β -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purity. R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, and S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5856 (1987).
 12. A Practical Asymmetric Synthesis of Carnitine. M. Kitamura, T. Ohkuma, H. Takaya, and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1555 (1988).

13. Synthesis of Statine and its Analogues by Homogeneous Asymmetric Hydrogenation. T. Nishi, M. Kitamura, T. Ohkuma, and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6327 (1988).
14. Quantitative Expression of Dynamic Kinetic Resolution of Chirally Labile Enantiomers: Stereoselective Hydrogenation of 2-Substituted 3-Oxo Carboxylic Esters Catalyzed by BINAP-Ruthenium (II) Complexes. M. Kitamura, M. Tokunaga, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 144 (1993).
15. Stereoselective Hydrogenation via Dynamic Kinetic Resolution. R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Wrdhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, and H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9134 (1989).
16. Synthesis of 2,2'-Bis (diphenylphosphino) -1,1'-binaphthyl (BINAP), an Atropisomeric Chiral Bis (triaryl) phosphine, and Its Use in the Rhodium (I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)-acrylic Acids. A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7932 (1980).
17. 2,2'-Bis (diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), A New Atropisomeric Bis (triaryl) phosphine. Synthesis and Its Use in the Rh (I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino) acrylic Acids. A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, and R. Noyori, *Tetrahedron*, **40**, 1245 (1984).
18. Cationic Rhodium (I) Complex-catalysed Asymmetric Isomerisation of Allylamines to Optically Active Enamines. K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, and R. Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 600 (1982).
19. Asymmetric Catalysis by Chiral Metal Complexes. R. Noyori, *CHEMTECH*, **22**, 360 (1992).
20. Catalytic Asymmetric Induction. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes. M.

21. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6071 (1986).
21. Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes Promoted by Chiral Amino Alcohols. Mechanism and Nonlinear Effect. M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4028 (1989).
22. Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification. R. Noyori and M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 49 (1991).
23. Rational Designing of Efficient Chiral Reducing Agents. Highly Enantioselective Reduction of Aromatic Ketones by Binaphthol-Modified Lithium Aluminum Hydride Reagents. R. Norori, I. Tomino, Y. Tanimoto, and M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6709 (1984).
24. Synthetic Applications of the Enantioselective Reduction by Binaphthol-Modified Lithium Aluminum Hydride Reagents. R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, and M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6717 (1984).
25. An Organometallic Way to Prostaglandins: The Three-Component Coupling Synthesis. R. Noyori and M. Suzuki, *Chemtracts-Org. Chem.*, **3**, 173 (1990).
26. Prostaglandins Made Simple. R. Noyori, *Chem. Brit.*, **25**, 883 (1989).
27. A Controlled Synthesis of Isocarbacyclin. M. Suzuki, H. Koyano, and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **52**, 5583 (1987).
28. An Azido-Functionalized Isocarbacyclin Analogue Acting as an Efficient Photoaffinity Probe for a Prostaglandin Receptor. M. Suzuki, H. Koyano, R. Noyori, H. Hashimoto, M. Negishi, A. Ichikawa, and S. Ito, *Tetrahedron*, **48**, 2635 (1992).

29. Synthesis and Structural Revision of (7E)- and (7Z)-Prostaglandin 4. M. Suzuki, Y. Morita, A. Yanagisawa, B. J. Baker, P. J. Scheuer, and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **53**, 286 (1988).
 30. Antitumor Activity of Δ^7 -Prostaglandin A₁ and Δ^{12} -Prostaglandin J₂ *in Vitro* and *in Vivo*. T. Kato, M. Fukushima, S. Kurozumi, and R. Noyori, *Cancer Res.*, **46**, 3538 (1986).
 31. Organic Synthesis of Prostaglandins: Advancing Biology. R. Noyori and M. Suzuki, *Science*, **259**, 44 (1993).
 32. Unnatural Prostaglandins of Biochemical and Physiological Significance. R. Noyori, H. Koyano, M. Mori, R. Hirata, Y. Shiga, T. Kokura, and M. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **66**, 1999 (1994).
- このほか、発表論文二九六篇、総説および解説七六篇、著書（共著）九篇がある。