

薬学博士柴崎正勝氏の「不斉分子触媒の 創製と医薬化学への展開に関する研究」 に対する授賞審査要旨

酵素は特定の分子構築に最も効果的な触媒である。例えば、アルドラーゼには様々な機能が含有されている。まず、ルイス酸として Zn^{2+} が存在し、基質の一つ、ケトンが配位することにより、位置固定と活性化が実現する。この結果、カルボキシレートイオンにより容易にケトンの脱プロトン化が起こり、亜鉛エノラートに変換されている。一方、アルデヒドの位置固定と活性化は水素結合を通して行われている。このような機構は酵素が巨大分子であるが故にはじめて可能となるが、あまりに精密であるために適用可能な反応に厳しい制約があり、幅広い物質変換には大きな障害となる。

柴崎氏の研究の発端は、酵素の基質特異性を克服すべく、しなやかな構造のルイス酸触媒に様々な機能を導入できないかという試みにあつた。このような同氏の意図は、ルイス酸とプレンステッド塩基機能を併せ持つ触媒、さらには、ルイス酸とルイス塩基を併せ持つ触媒の創製として結実し、この分野では、現在、世界に先行する

一連の研究を展開している。

柴崎氏は、二種の金属（希土類元素および Al、Ga、Ba、Zn 等の中心金属とプレンステッド塩基性を獲得するための Li、Na、K、Zn 等）を含有して不斉空間を構築するピナフトールおよびその誘導体から成る数多くの異種あるいは同種金属含有不斉触媒の創製に成功し、その卓越した機能を発見した。すなわち、触媒中のアルカリ金属あるいは亜鉛ナフトキシド部がプレンステッド塩基として働き、反応に関与する二つの基質の一つを活性化し、位置を固定する。一方、希土類元素や Al、Ga、Ba、Zn 等はルイス酸として働き、もう一つの基質の活性化と位置固定を可能にし、巨大分子の酵素でなければ不可能と考えられていた二つの基質の同時活性化と位置固定をいとも簡単に実現した。金属の組み合わせ数は膨大で、これらによる反応空間の制御等は意外に容易である。このような金属の組み合わせと不斉空間構築物質ピナフトール誘導体の選択により、一般性の高い様々な触媒的不斉反応を開発した。多大なインパクトを与えたこの成功に対し、フルカ賞（スイス、Reagent of the Year, 一九九六）が与えられた。この方式で成功した代表的反応としては、世界初の触媒的不斉ニトロアルドール反応、ニトロマンニヒ反応、直接的アルドール反応、マンニヒ反応、マイケル反応、連続型マイケル—アルドール反応、イミンやアルデヒドへのヒドロホスホニル化およびヒ

ドロホスフィニル化反応、フェノールやチオールによるエポキシドの開環反応、プロトン化反応、 α, β -不飽和ケトンおよび α, β -不飽和カルボン酸誘導体のエポキシ化反応、アミン類の共役付加反応、アルデヒドのシアノ化反応等があげられる。

柴崎触媒のさらなる特徴は、水に比較的安定であること、また、酸素に全く安定であることであり、工業的合成への展開が容易である。既に、抗エイズ薬の合成中間体アロフェニルノルスタチン（ β -化）やアミノホスホン酸（北興化学）の中規模合成が完成段階にある。さらに、長瀬産業は柴崎触媒を用いた触媒的不斉マイケル反応を五〇kgスケール、東ソーは触媒的不斉エポキシ化を一〇kgスケールで実施しており、プラントスケールの医薬合成に対して多大な影響を与えるに至っている。また、柴崎触媒は、海外の無機錯体化学者による構造化学的な研究にも影響を及ぼしている。

柴崎氏は、新たなコンセプトに基づく多点認識型触媒の創製にも取り組み、膨大な業績をあげている。すなわち、ルイス酸触媒にルイス塩基機能を組み込んだ触媒の創製であり、基質の一つをルイス酸が固定化かつ活性化し、同時にルイス塩基がもう一つの基質の位置固定と活性化を可能ならしめ、極めて高選択的な物質変換反応を実現させるといふものである。本不斉触媒では、ルイス酸機能を発揮させる金属としてAl、Tiあるいは希土類元素を活用し、ルイス塩

基機能を発揮させる官能基としてはホスフィンオキシド基、スルホキシド基、さらにはホスフィンスルフィド基を活用している。また、不斉空間を構築する配位子としては、ピナフトールの他に、新たに糖の誘導体を用いている。この場合も、金属や配位子の様々な組み合わせにより、最高の効率を有するアルデヒドの触媒的不斉シアノシリル化、アルドイミンのStrecker反応、Reissert反応、極めて効率のよいケトンおよびケトイミンのシアノシリル化に成功している。中でも、ケトンのシアノシリル化は、基質の一般性という点で完全に酵素を凌ぐ結果を得た。なお、これらは不斉四置換炭素の構築であるため、現在、最も進歩した不斉触媒還元反応を適用することができない。このことから、この方式を用いる新規抗糖尿病薬、脳機能改善薬、抗癌剤・カンプトテシン、あるいは抗類尿薬等の大規模合成が世界各国の企業で検討されている。

一方、柴崎氏は、パラジウムを活用する触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応（不斉溝呂木-ヘック反応）、銅を活用するケトンの触媒的不斉アリル化反応、さらには、二中心不斉相間移動触媒でも顕著な業績をあげている。柴崎氏の研究課題である多点認識型不斉触媒の展開は、全く独創的なものであり、触媒的不斉合成分野に与えたインパクトは極めて多大である。このような業績により、平成一五年度受章の紫綬褒章、平成一六年度受賞の東レ科学技術賞、その

前年のアメリカ化学会賞、ヨーロッパからの二つの受賞をはじめ、
 国内外から数多くの賞を捧げらる。

中野啓繁博士 業績をめぐって

一 中野啓繁

1. H. Sasaki, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai and **M. Shibasaki**, Basic Character of Rare Earth Metal Alkoxides: Utilization in Catalytic C-C Bond-Forming Reactions and Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4418-4420 (1992).
2. H. Sasaki, T. Suzuki, N. Itoh, K. Tanaka, T. Date, K. Okamura and **M. Shibasaki**, Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction Using Optically Active Rare Earth BINOL Complex: Investigation of the Catalyst Structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10372-10373 (1993).
3. H. Sasaki, T. Arai and **M. Shibasaki**, Catalytic Asymmetric Michael Reactions Promoted by a Lithium-Free Lanthanum BINOL Complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1571-1572 (1994).
4. H. Sasaki, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk and **M. Shibasaki**, The First Heterobimetallic Multifunctional Asymmetric Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6194-6198 (1995).
5. T. Arai, H. Sasaki, K. Yamaguchi and **M. Shibasaki**, Regioselective Catalytic Asymmetric Reaction of Horner-Wadsworth-Emmons Reagents with Enones: The Odyssey of Chiral Aluminum Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 441-442 (1998).
6. H. Gröger, Y. Saïda, H. Sasaki, K. Yamaguchi, J. Mertens and **M. Shibasaki**, A New and Highly Efficient Asymmetric Route to Cyclic α -Amino Phosphonates: The First Catalytic Enantioselective Hydrophosphonylation of Cyclic Imines Catalyzed by Chiral Heterobimetallic Lanthanoid Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3089-3103 (1998).
7. Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai and **M. Shibasaki**, A New Bifunctional Asymmetric Catalyst: An Efficient Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2641-2642 (1999).
8. N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasaki and **M. Shibasaki**, Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4168-4178 (1999).
9. M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai and **M. Shibasaki**, Asymmetric Reissert-Type Reaction Promoted by Bifunctional Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6327-6328 (2000).
10. Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima and **M. Shibasaki**, Stable, Storable and Reusable Asymmetric Catalyst: a Novel La-linked-BINOL Complex for Catalytic Asymmetric Michael Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6506-6507 (2000).
11. Y. Hamashima, M. Kanai and **M. Shibasaki**, Catalytic Enantioselective Cyanosilylation of Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7412-7413 (2000).
12. D. Sawada, M. Kanai and **M. Shibasaki**, Enantioselective Total Synthesis of Epothilone A and B Using Multifunctional Asymmetric Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10521-10532 (2000).
13. N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki and **M. Shibasaki**, Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction: Synthesis of Ether *syn*- or *anti*- α , β -Dihydroxy Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2466-2467 (2001).
14. T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi and **M. Shibasaki**, Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using La-BINOL-Triphenylarsine Oxide Complex: Structural Determination of the Asymmetric Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2725-2732 (2001).
15. M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai and **M. Shibasaki**, Catalytic

- Enantioselective Reissert-type Reaction: Development and Application to the Synthesis of a Potent NMDA Receptor Antagonist (–)-L-689,560 Using a Solid-Supported Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 6801-6808 (2001).
16. K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran and **M. Shibasaki**, Switching Enantiofacial Selectivities Using One Chiral Source: Catalytic Enantioselective Synthesis of the Key Intermediate for (20S)-Camptothecin Family by (S)-Selective Cyranosilylation of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9908-9909 (2001).
17. K. Funabashi, H. Raitani, M. Kanai and **M. Shibasaki**, Enantioselective Construction of Quaternary Stereocenter through a Reissert-type Reaction Catalyzed by an Electronically Tuned Bifunctional Catalyst: Efficient Synthesis of Various Biologically Significant Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10784-10785 (2001).
18. T. Nemoto, H. Katsei, Y. Gnanadesikan, S. Tosaki, T. Ohshima and **M. Shibasaki**, Catalytic Asymmetric Epoxidation of α, β -Unsaturated Amides: Efficient Synthesis of β -Aryl α -Hydroxy Amides Using a One-Pot Tandem Catalytic Asymmetric Epoxidation-Pd-Catalyzed Epoxide Opening Process. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14544-14545 (2002).
19. T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong and **M. Shibasaki**, Enantioselective Total Synthesis of (–)-Strychnine Using the Catalytic Asymmetric Michael Reaction and Tandem Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14546-14547 (2002).
20. N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi and **M. Shibasaki**, Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyketones: Asymmetric Zn Catalysis with a Et₂Zn/Linked-BINOL Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2169-2178 (2003).
21. S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga and **M. Shibasaki**, Direct Catalytic Asymmetric Michael Reaction of Hydroxyketones: Asymmetric Zn Catalysis with a Et₂Zn/Linked-BINOL Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2582-2590 (2003).
22. S. Matsunaga, N. Kumagai, S. Harada and **M. Shibasaki**, anti-Selective Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of Hydroxyketone Providing β -Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4712-4713 (2003).
23. S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai and **M. Shibasaki**, Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoinamines. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5634-5635 (2003).
24. T. Ohshima, V. Gnanadesikan, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, T. Nemoto and **M. Shibasaki**, Enantioselective Syntheses of Aeruginosin 298-A and Its Analogues Using a Catalytic Asymmetric Phase-Transfer Reaction and Epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11206-11207 (2003).
25. R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai and **M. Shibasaki**, Catalytic Enantioselective Allylboration of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8910-8911 (2004).
26. V. Gnanadesikan, Y. Horfuchi, T. Ohshima and **M. Shibasaki**, Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7782-7783 (2004).
27. E. Ichikawa, M. Suzuki, K. Yabu, M. Albert, M. Kasai and **M. Shibasaki**, New Entries in Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Asymmetric Catalysis: Catalytic Enantioselective Reissert Reaction of Pyridine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11808-11809 (2004).

目次

1. The Asymmetric Heck Reaction, **M. Shibasaki**, C. D. J. Boden and A. Kojima, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7371-7395.
2. Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds, **M. Shibasaki**, H. Sasai and T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1236-1256.

3. Multifunctional Asymmetric Catalysis. M. Shibasaki. *CHEMTRACTS-ORGANIC CHEMISTRY*, **1999**, *12*, 979-988.
4. Multifunctional Asymmetric Catalysis. M. Shibasaki and M. Kanai. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 511-524.
5. Lanthanide Complexes in Multifunctional Asymmetric Catalysis. M. Shibasaki and N. Yoshikawa. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2187-2209.
6. Recent progress in asymmetric two-center catalysis. M. Shibasaki, M. Kanai and K. Funabashi. *Chem. Commun.*, **2002**, 1989-1999.

III. 主要著書

1. 塩入孝之、柴崎正勝、ライフサイエンスを志向した有機合成、講談社サイエンスフィッシュ（一九八五）。
2. 大学院講義有機化学Ⅰ、Ⅱ（野依良治、柴崎正勝ら編）、東京化学同人（一九九九）。
3. Stimulating Concepts in Chemistry. Ed. by F. Vögle, J. F. Stoddard, M. Shibasaki. WILEY-VCH (2001).
4. Multimetallic Catalysis in Organic Synthesis. Ed. by M. Shibasaki, Y. Yamamoto, WILEY-VCH (2004).