

日本学士院賞 受賞者 丸岡啓二



専攻学科目 有機合成化学

生 年 月 昭和二十八年 四月

略 歴 昭和五十一年 三月

同 五五年 六月

同 五五年 七月

同 五五年 八月

同 六〇年 七月

平成 二年 一月

同 七年 四月

同 一二年 四月

京都大学工学部工業化学科卒業

米国ハワイ大学大学院化学科博士課程修了

名古屋大学工学部助手

Ph.D.

名古屋大学工学部講師

名古屋大学工学部助教授

北海道大学大学院理学研究科教授（平成一三年一月まで）

京都大学大学院理学研究科教授（現在に至る）

## Ph.D. 丸岡啓二氏の「キラル相間移動触媒の創製」に対する授賞審査要旨

近年、化学物質による人体や生態系への影響を最小限に抑え、環境汚染を防止することを目指した「グリーンケミストリー」の重要性が急速に認識されつつある。特に廃棄する有機溶媒と重金属による環境問題が深刻化しており、化学製品の大量生産プロセスは従来法の抜本的な変換を必要とする。この観点から、水を溶媒として使用できる金属フリーの「有機分子触媒 (organocatalyst)」はこの問題に適確に答えるもので、従来の生体触媒 (酵素) や金属触媒にとって代わる可能性を秘めている。

丸岡啓二氏は、有機分子触媒の重要性にいち早く着目し、デザイン型のキラル相間移動触媒の創製に世界で初めて成功した。その中でも、不斉アルキル化反応に広く有効なキラル相間移動触媒は「丸岡触媒® (Maruoka Catalyst)」として世界中で商標登録され、大手の試薬会社を通じて広く国内外の研究室に届けられている。この新たな触媒を、最も単純なアミノ酸であるグリシン誘導体の不斉ア

ルキル化反応に適用することにより、各種の天然型および非天然型アミノ酸の実用的不斉合成手法の開発に成功した。その結果、生理活性アミノ酸としてのパーキンソン病の治療薬レドールパ、生物質L-アサチロシン、白血球インテグリンLFA-1の拮抗剤BIR7377やACE阻害剤などが容易に合成できることとなった。さらに、従来至難と言われたグリシン誘導体の不斉二重アルキル化反応に展開し、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアルキルアミノ酸の実用的な触媒的不斉合成法を初めて確立したことは特筆に価する。

ついで丸岡氏は、このキラル有機触媒の構造単純化および高性能化に挑み、三成分連結法による触媒創製方法を開拓した。すなわち、光学活性ジブロモピナフチルジカルボン酸ジエステル、アリールホウ酸および市販の第二級アミンの組み合わせによって、様々なキラル相間移動触媒が容易に調製できることを見出した。この手法の活用により「簡素化丸岡触媒®」が誕生した。この新触媒は触媒活性が極めて高く、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応は、わずかに万分の一の触媒量でも円滑に進行する。加えて、ほぼ完璧なエナンチオ選択性が得られる。本触媒についても国内外の試薬会社から市販され、世界の化学界がその恩恵を受けている。

特にこの触媒は、新しい医薬品の創製にむけた人工アミノ酸の大量合成に極めて有効である。現在、世界中の医薬品分野における売

上げ上位五〇〇種のうち約一〇〇種(約二〇%)がアミノ酸から合成されているという事実から、その汎用性は明らかである。数年前から日本企業がこの事業化を開始し、現在、国内のみならず欧米の製薬会社から新規医薬中間体用としての人工アミノ酸の受託合成を請け負っている。そのうちの幾つかの新化合物は、すでに治験薬の段階にある。

このようなキラル相間移動触媒を用いた不斉アルキル化による人工アミノ酸合成の唯一の弱点は、かさ高い人工アミノ酸合成への適性が難しい点であった。丸岡氏は、この難点を克服すべく、新たならせん型のキラル相間移動触媒を考案するとともに、シアン化カリウム水溶液を用いる相間移動条件下での不斉ストレッカー反応に挑み、かさ高い人工アミノ酸の実用的合成に成功した。また、上述の三成分連結法による、不斉共役付加反応に有効なキラル相間移動触媒(「改良型丸岡触媒<sup>®</sup>」)の調製法を見出した。この手法を複数の新規有機触媒反応と組み合わせることにより、ピロリジンやインドリジンアルカロイドの基本骨格構造の不斉ワンポット合成と、各種の生理活性アルカロイドへの直截的不斉合成プロセスの道を拓いた。本有機触媒反応を駆使することにより、単純なアミノ酸であるグリシンを出発原料として、数多くの有用アミノ酸やアルカロイドの新しい合成ルートが実現した。

加えて、丸岡氏は、キラル相間移動触媒のみならず、キラル酸塩基複合触媒、キラル有機酸触媒やキラル有機ラジカル触媒など、広く有機分子触媒の開発研究および試薬化を進めてきた。その先導的な成果は、これまで四四三報の論文と一〇八報の総説・著書に集約され、他からも数多く文献が引用されている。

以上のように、丸岡氏は近未来の化学技術の要請に適切に応え、有機分子触媒化学の新分野を開いた。次世代育成を目的に「有機分子触媒研究会」を主宰して「有機触媒シンポジウム」に発展させるなど、産学界を始めとする関連分野にも大きな波及効果をもたらした。時代を牽引する卓越した業績は、国内のみならず国際的にも高く評価されている。有機合成化学協会賞(平成一六年)、グリーン・サステイナブルケミストリー賞(文部科学大臣賞)(平成一八年)、日本化学会賞(平成一九年)、中日文化賞(平成二二年)、アーサー・C・コープ・スカラー賞(米国化学会)(平成二三年)、紫綬褒章(平成二三年)、フンボルト賞(平成二三年)、東レ科学技術賞(平成二四年)、高砂香料国際賞「野依賞」(平成二九年)など、国内外から多数の顕彰を受けている。

1. 中野繁昭

1. T. Ooi, M. Kamada, and K. Maruoka, "Molecular Design of a  $C_2$ -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids", *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519–6520 (1999).
2. T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kamada, and K. Maruoka, "Practical Catalytic Enantioselective Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl- $\alpha$ -amino Acids by Chiral Phase-Transfer Catalysis", *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5228–5229 (2000).
3. T. Ooi, M. Kamada, and K. Maruoka, "Design of  $N$ -Spiro  $C_2$ -Symmetric Chiral Quaternary Ammonium Bromides as Novel Chiral Phase-Transfer Catalysts: Synthesis and Application to Practical Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids", *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5139–5151 (2003).
4. T. Ooi, M. Kamada, M. Taniuchi, and K. Maruoka, "Development of Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Asymmetric Aldol Reaction of a Glycinate Schiff Base with Aldehydes Catalyzed by Chiral Quaternary Ammonium Salts", *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9685–9694 (2004).
5. K. Maruoka, E. Teyama, and T. Ooi, "Stereoselective Terminal Functionalization of Small Peptides for Catalytic Asymmetric Synthesis of Unnatural Peptides", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 5824–5829 (2004).
6. M. Kitamura, S. Shirakawa, and K. Maruoka, "Powerful Chiral Phase-Transfer Catalysts for the Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Alkyl- and  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl- $\alpha$ -amino Acids", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1549–1551 (2005).
7. T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, and K. Maruoka, "anti-Selective Direct Asymmetric Mannich Reactions Catalyzed by Axially Chiral Amino Sulfonamide as an Organocatalyst", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16408–16409 (2005).
8. T. Ooi, Y. Uematsu, and K. Maruoka, "Asymmetric Strecker Reaction of Aldehydes Using Aqueous Potassium Cyanide by Phase-Transfer Catalysis of Chiral Quaternary Ammonium Salts with a Tetraphenyl Backbone", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2548–2549 (2006).
9. T. Hashimoto and K. Maruoka, "Design of Axially Chiral Dicarboxylic Acid for Asymmetric Mannich Reaction of Arylaldehyde  $N$ -Boc Imines and Diazo Compounds", *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 10054–10055 (2007).
10. K. Nakayama and K. Maruoka, "Complete Switch of Product Selectivity in Asymmetric Direct Aldol Reaction with Two Different Chiral Organocatalysts from a Common Chiral Source", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 17666–17667 (2008).
11. T. Kano, H. Mii, and K. Maruoka, "Direct Asymmetric Benzoyloxylation of Aldehydes Catalyzed by 2-Triptyroline", *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 3450–3451 (2009).
12. R. He, C. Ding, and K. Maruoka, "Phosphonium Salts as Chiral Phase-Transfer Catalysts: Asymmetric Michael and Mannich Reactions of 3-Aryloxindoles", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 4559–4561 (2009).
13. R. He, S. Shirakawa, and K. Maruoka, "Enantioselective Base-Free Phase-Transfer Reaction in Water-Rich Solvent", *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 16620–16621 (2009).
14. Y.-G. Wang, T. Kumano, T. Kano, and K. Maruoka, "Organocatalytic Approach to Enantioselective One-Pot Synthesis of Pyrrolidine, Hexahydropyridazine, and Octahydroindolizine Core Structures", *Org. Lett.*, **11**, 2027–2029 (2009).
15. T. Kano, T. Kumano, R. Sakamoto, and K. Maruoka, "Catalytic Asymmetric Synthesis of Cyclic Amino Acids and Alkaloid Derivatives: Application to (+)-Dihydroptidine and Selfotel Synthesis", *Chem. Sci.*, **1**, 499–501 (2010).
16. T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata, and K. Maruoka, "Generation and Exploitation of Acyclic Azomethine Imines in Chiral Bronsted Acid Catalysis", *Nature Chem.*, **3**, 642–646 (2011).
17. S. Shirakawa, K. Liu, and K. Maruoka, "Catalytic Asymmetric Synthesis of Axially Chiral  $o$ -iodoanilides by Phase-Transfer Catalyzed Alkylations", *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 916–919 (2012).

18. T. Hashimoto, K. Sakata, F. Tamakuni, M. J. Dutton, and K. Maruoka, "Phase-Transfer-Catalysed Asymmetric Synthesis of Tetrasubstituted Allenes", *Nature Chem.*, **5**, 240–244 (2013).
  19. T. Kano, Y. Hayashi, and K. Maruoka, "Construction of a Chiral Quaternary Carbon Center by Catalytic Asymmetric Alkylation of 2-Arylcyclohexanones under Phase-Transfer Conditions", *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 7134–7137 (2013).
  20. T. Hashimoto, Y. Kawamata, and K. Maruoka, "An Organic Thyl Radical Catalyst for Enantioselective Cyclization", *Nature Chem.*, **6**, 702–705 (2014).
  21. S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko, Y. Kumatabara, A. Fukuda, Y. Omagari, and K. Maruoka, "Tetraalkylammonium Salts as Hydrogen-Bonding Catalysts", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 15767–15770 (2015).
  22. Y. Kawamata, T. Hashimoto, and K. Maruoka, "A Chiral Electrophilic Selenium Catalyst for Highly Enantioselective Oxidative Cyclization", *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 5206–5209 (2016).
- Ⅱ' 中環遷移反応の総論
1. K. Maruoka and T. Ooi, "Enantioselective Amino Acid Synthesis by Chiral Phase-Transfer Catalysis", *Chem. Rev.*, **103**, 3013–3028 (2003).
  2. T. Hashimoto and K. Maruoka, "Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysis", *Chem. Rev.*, **107**, 5656–5682 (2007).
  3. T. Ooi and K. Maruoka, "Recent Advances in Asymmetric Phase-Transfer Catalysis", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 4222–4266 (2007).
  4. T. Ooi and K. Maruoka, "Development and Applications of  $C_2$ -Symmetric, Chiral, Phase-Transfer Catalysts", *Aldrichimica Acta*, **40**, 77–86 (2007).
  5. K. Maruoka, "Design of  $C_2$ -Symmetric Chiral Phase-transfer Catalysts for Practical Asymmetric Synthesis", *Chimia*, **61**, 263–268 (2007).
  6. S. Shirakawa and K. Maruoka, "Recent Developments in Asymmetric Phase-Transfer Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 4312–4348 (2013).

## Ⅲ' 中環遷移

1. 丸岡啓三訳 (E. J. Corey and X.-M. Cheng 著)、『フーリー有機合成のコンセプト』丸善 (一九九七)。
2. K. Maruoka (Ed.), *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2008).
3. 丸岡啓三編、『進化を続ける有機触媒 有機合成を革新する第三の触媒』化学同人 (二〇〇九)。
4. 丸岡啓三・野崎京子・石井康敬・大寺純蔵・富岡 清編著、『使える—有機合成反応241実践ガイド』化学同人 (二〇一〇)。
5. K. Maruoka (Ed.), *Science of Synthesis Reference Library, Asymmetric Organocatalysis, Vol. 2: Bronsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics*, Thieme, Stuttgart, Germany (2012).