

多核金属触媒の創製を基盤とする医薬合成の革新  
Innovative Asymmetric Synthesis of Pharmaceuticals  
Through Strategic Development of Multifunctional  
and Multimetallic Catalysts



柴崎 正勝 (SHIBASAKI MASAKATSU)

公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所 所長

研究の概要

本研究計画では、複数の機能を単一分子内に持つ多核不斉触媒の新規創製・徹底的機能解析と、その実践的医薬品合成への応用を主眼とする。具体的には、**A** 3種のキラル骨格をバックボーンとして新規に創製し、**B** その高次構造解析と触媒活性・立体選択性との相関の解明、並びにそこで得られた知見の多核高次構造不斉触媒の論理的デザインへフィードバックさせる。さらに、**C** 多核不斉触媒群を基盤として重要医薬品の実践的効率合成ルートの開拓を行う。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉合成

1. 研究開始当初の背景

医薬品は極めて高度かつ多領域にわたる科学を集約した人類の叡智の結晶であり、全人類の福祉に直結するものである。実際の化合物を最小限の環境負荷でグローバルに供給するには既存の有機合成化学技術に抜本的躍進が必要であり、医薬品開発における最重要課題の一つである。

2. 研究の目的

多核不斉触媒の特徴を最大限に活用した新たな多核不斉触媒の創製に加え、触媒の反応促進機構及び立体選択性発現機構を種々の分光学的手法を用いた包括的なメカニズム解析により明らかにし、新たな触媒概念の礎となる新知見を積極的に見出す。さらに、独自に開発した不斉触媒反応を基盤とした医薬の実践的化学合成へと展開する。

3. 研究の方法

複数の触媒機能を発現する多核不斉触媒の新規創製・徹底的機能解析と、その実践的医薬品合成への応用を行う。3種のキラル骨格をバックボーンとして新規に多核不斉金属触媒を創製し、高次構造解析と触媒活性・立体選択性との相関を精査する。さらに、本不斉触媒技術を基盤とした重要医薬品の実践的効率合成ルートの開拓を行う。

4. これまでの成果

3種の特徴的配位子を基盤とした新規多核金属触媒の探索研究を詳細に行い、数多くの反応開発とそれを応用した医薬品・医薬品候補化合物群の効率的な不斉合成を達成した。ユニークな反応特性、高い立体選択性を発現する多核希土類-糖リガンド錯体の新機能探索・高次構造解析を行い、それに基づいた反応設計により、高次 Gd 触媒による触媒的不斉プロトン化反応、3核 Ba 触媒による HOMO 活性化型触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功した。不斉プロトン化反応は、画期的抗結核薬と期待される R207910 の触媒的不斉合成の鍵工程として利用している。3核 Ba 触媒による触媒的不斉 Diels-Alder 反応は抗インフルエンザ薬タミフルの効率的触媒的不斉合成の鍵反応として有用である事が明らかになっている。

また、2つの金属カチオンを内包できるシッフ塩基配位子の化学をさらに発展させ、2種類の異なる金属を組み合わせキラル反応場を創製する手法の一般化を追求し、 $\alpha$ -ケトアニリド、 $\alpha$ -ケトフォスフォネートの触媒的不斉 Mannich 型反応の確立に成功した。新規 Ga/Yb 型2核金属触媒は、イソシアニドのアルデヒドへの触媒的不斉反応に著効を示し、新たな異種2核金属触媒の可能性を示すことができた。また本シッフ塩基配位子系において同種核 Ni、Mn 錯体が  $\beta$ -ケトエステルの不斉アルドール反応やオキシインドールのニトロオレフィンへの不

斉付加反応に極めて有効であることが判明し、またこれらの反応で得られる生成物は光学活性医薬品のキラルビルディングブロックとして有用であることから、合成化学的価値が極めて高いと言える。

さらに、希土類金属/アミド配位子触媒系においては、触媒的不斉アミノ化反応を刷新に取り組んだ。安価な硝酸ランタンを用いる糖尿病性神経症治療薬 AS-3201 の効率的な触媒的不斉合成法を確立するとともに製薬企業への技術トランスファーを果たし、工業的生産への本格的検討を開始した。本触媒的不斉アミノ反応はセリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPT) 阻害作用を有する Mycestericin 類の不斉全合成の鍵工程にも利用した。また、アミド型配位子触媒を用いる anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応に成功した。論理的にデザインされたアミド配位子と Nd/Na 異種 2 核金属触媒を用いることにより、不均一系触媒が自己組織化により形成され、その各種分光学的解析により、両金属を含有する集積型不均一触媒創製がなされている事がわかった。本反応により光学活性 1,2-アミノアルコールの効率的触媒的不斉合成が可能になり、現在 Phase III にある  $\beta_3$  アドレナリン受容体選択的アゴニストの工業的合成への応用研究が進行中である。

本研究成果は、新規多核金属触媒の創製により初めて可能になった新規触媒的不斉反応開発と、その素反応を重要医薬品・医薬品候補化合物群の効率的な不斉合成に応用したものである。新規多核金属触媒の創製には独創性の高い新規配位子を活用し、新たな不斉触媒設計指針として学術的に極めてインパクトのある研究であると言える。また、重要医薬品・医薬品候補化合物群の効率的な不斉合成を本反応群を用いて達成していることから、産業界からの注目も高く、広範な有機的波及効果が期待できる。

## 5. 今後の計画

既に開発済みの多核不斉金属触媒及び新規反応は、重要医薬品・医薬品候補化合物群の効率的な不斉合成に応用する。具体的には、タミフル耐性インフルエンザにも著効を示すリレンザ、新規抗マラリア剤である NITD609、卓越した抗腫瘍活性を有する Fostriecin、及び C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖抑制剤である NA808 の、我々独自の不斉触媒を積極的に活用した触媒的不斉合成研究を展開する。

また、卓越した炭素-炭素結合形成反応に対する活性を示した銅触媒を利用し、分子間の触媒的不斉炭素-炭素において 0.01-0.05 mol % 程度の触媒量でも十分なパフォーマンスを発揮する触媒創製を目指す。そのためには、金属触媒の溶液中での挙動を詳細に明らかにする各種スペクトル解析による錯体

化学的アプローチが必須である。一方で、これまでの研究経過において、非常に有効なキラル配位子プラットフォームとして機能したアミド型配位子を基盤とする新規多核不斉金属触媒創製も並行して行い、幅広い新規多核不斉金属触媒開発を展開していく。

さらに、新規に得られた不斉触媒群を利用する重要医薬品・医薬品候補化合物群の効率的な不斉合成を展開する。積極的に製薬企業との共同研究も展開することにより、真に必要なとされる医薬品の環境調和型大規模合成に即応できる骨太の不斉触媒開発を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)  
Managing Highly Coordinative Substrates in Asymmetric Catalysis: A Catalytic Asymmetric Amination with a Lanthanum-Based Ternary Catalyst  
T. Mashiko, N. Kumagai, and M. Shibasaki  
*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14990-14999.

Recent Progress in Asymmetric Bifunctional Catalysis Using Multimetallic Systems  
M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, and N. Kumagai  
*Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 1117-1127.

A Synthesis of Tamiflu Based on a Barium-Catalyzed Asymmetric Diels-Alder-Type Reaction  
K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai, and M. Shibasaki  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1070-1076.

Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich-type and Michael Reactions of an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Butyrolactam Under Dinuclear Nickel Catalysis  
N. E. Shepherd, H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki  
*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5036.

他。

ホームページ等  
<http://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html>