

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料
〔事後評価用〕

平成 15 年度採択分

平成 20 年 3 月 31 日現在

研究課題名（和文）革新的不斉触媒の最適化と新たな展開

研究課題名（英文）Innovational Asymmetric Catalysis
～Optimization and New Development

研究代表者

氏名 柴崎 正勝 (Shibasaki Masakatsu)



研究の概要：本研究では我々が世界に先駆けて提唱した「多点認識概念」を基盤とする革新的不斉触媒のさらなる展開とその医薬合成への応用を指向した研究を行った。新規な機能を組み込んだ多点認識不斉触媒の創製と新規素反応及びワンポット多段階型反応の開発を行い、さらに独自に開発した合成法を用いた医薬品およびリード化合物の効率的合成への展開を行った。

研究分野：理工系（化学）

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学 複合化学・合成化学

キーワード：薬学、有機化学、不斉触媒、医薬品、多点認識

1. 研究開始当初の背景

医薬候補品をグローバルに供給していくには、大規模にかつ環境調和性高く、廃棄物をできるだけ少なくした形で供給する方法論の開発が医薬品開発分野の最重要課題の一つである。当該分野は 21 世紀の我が国の重要な基幹産業の一つであり、各国間の競争も極めて激しい。この問題をいかに迅速に解決するかが資源に乏しく、知的財産に立脚せざるを得ない我が国の産業の一つの命運を握っていると言っても過言ではない。我々はこの課題の解決には単なる既存のテクノロジーの延長だけでは不可能であり、深遠なサイエンスの洞察に基づく新しい概念からのアプローチが必要だと考え、革新的な不斉触媒設計概念に基づく医薬合成という研究計画を立案した。

2. 研究の目的

我々は本プロジェクトにおいて、我々が世界に先駆けて提唱した「多点認識概念」をさらに発展させることで革新的な不斉触媒を創製し、さらに医薬の効率的合成へと展開することを目的として設定した。これにより不斉触媒の分野において世界をリードする地位を確固たるものとするを旨とする。

3. 研究の方法

具体的には下記の 3 つの目標を設定し、各目標に対して個々のプロジェクトを立案し実行した。（1）新規な機能を組み込んだ多点認識不斉触媒の創製と高活性化及びこれら

を用いた新規素反応の開発、（2）一挙に分子の複雑性を飛躍させる触媒的不斉反応の開発、および（3）独自に開発した合成法を用いた医薬およびそのリード化合物の革新的合成への展開、の 3 点である。新しい概念で創製された人工不斉触媒を駆使することにより、既存の方法ではなし得なかった効率的な合成を行った。

4. 研究の主な成果

主な研究成果を以下に列挙する。（1）糖骨格を基盤とした不斉配位子を用いた研究においてケトイミンの世界最高の基質一般性を有する触媒的不斉 Strecker 型反応を開発した。さらに工業化を指向した最適化により触媒効率と反応速度を 100 倍に高めることに成功した。（2）全く新規な Lewis 酸-Lewis 塩基型不斉触媒としてスルホキンドを Lewis 塩基とした新規触媒系の開発にも成功し、世界初のニコチンアミド類の触媒的不斉ライセルト反応を開発した。（3）さらにシアニドの触媒的不斉共役付加反応、ケトンおよびケトイミンの触媒的不斉アリル化反応、シアニドによるアジリジンの非対称化反応、触媒的不斉アルケニル化、フェニル化にも成功した。（4）遷移金属を組み込んだ新規触媒として 2 核性のシッフ塩基が Cu と希土類を組み合わせた触媒創製に有効なことを見いだし、Cu-Sm シッフ塩基触媒により世界で初めての *syn*-選択的なニトロ Mannich 型反応の開発に成功した。Pd と希土類の組み合わせによるシッフ塩基触媒により *anti*-選択的なニトロアルドール反応を開発し、さらには遷移金属

[4. 研究の主な成果 (続き)]

同士の組み合わせとしてホモ Ni シッフ塩基触媒が有効な触媒であることを見だし、4置換炭素を有するジアミノ酸の触媒的不斉合成法を確立した。(5) 多点認識概念を組み込んだ新規相間移動触媒として4級アンモニウム塩部が2つ存在することで初めて高いエナンチオ選択性を発現する新規不斉触媒 TaDias の開発に成功した。(6) Lewis 酸-Bronsted 塩基型多点制御不斉触媒に関する研究においては、Et₂Zn/linker-BINOL 錯体による原子効率の高い直接的触媒的不斉 Mannich 反応やアルドール反応においてメカニズム解析を基盤とした触媒量の低減化にも成功し、触媒量を 0.01 mol %にまで低減化できた。これは触媒的不斉 Mannich 反応において群を抜いて世界最高の触媒効率である。さらに(7) エステル類を求核剤とした直接的触媒的不斉 Mannich 反応やアルドール反応の開発にも成功した。さらに4置換炭素を有する *tert*-ニトロアルドール体の速度論分割にも成功し、世界で初めて単純ケトン由来の光学活性 *tert*-ニトロアルドール体の合成を達成した。(8) 希土類-BINOL 触媒による不斉エポキシ化反応においては基質の最適化、配位子の最適化を行うことで触媒量 500 倍、触媒回転速度 1000 倍の向上に成功した。さらに希土類の特性を活用することで不斉エポキシ化に続く、ワンポットでの各種求核剤によるエポキシ開環反応の開発に成功した。アジド、シアニド、チオール類を求核剤として活用することに成功した。(9) さらに上記の独自に開発した革新的な新規不斉触媒の力量を最大限活用することで、抗がん薬カンプトテシン、アルド-ス還元酵素阻害剤ソルビニル、抗頻尿薬オキシブチニン、抗アルツハイマー作用薬リード化合物ガルスベリン、抗インフルエンザ薬タミフル、セリンプロテアーゼ阻害剤エルギノシン、免疫抑制作用薬リード化合物サイトキサゾン、抗腫瘍剤シリンドリシン C、糖尿病治療薬候補ラガグリタザール、糖尿病に伴う合併症に対しての強い有効性が期待されているラニレスタット、抗 HIV 薬 GRL-06579A など多くの医薬品および医薬候補化合物、リード化合物の効率的な合成ルートを確認することに成功した。特に希土類触媒の特性を最大限活かしたインフルエンザ薬タミフルの革新的合成ルートの確立、および、ラニレスタットの工業的生産を可能とする新規不斉希土類触媒の開発とそれを活用する新規合成ルートの確立においては、その成果のインパクトの大きさからマスメディアでも大きく取り上げられた。

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

本研究プロジェクトにおいては当初の予定以上の進展があった。新たに多くの多点制御型不斉触媒を創製することに成功し、さらにその触媒を最大限活用することで多くの医薬品等の合成ルートを確認した。これらの成果は不斉触媒の分野において世界を完全にリードするものであると確信している。これは国際一流誌へ掲載された論文の質および量、研究代表者および分担者が本プロジェクトの遂行中に受賞した国内外の多くの賞、さらにはトムソン社によって 2006 年に公表された「不斉触媒の分野における被引用数において研究代表者が世界第 1 位であった」という事実などからも支持される。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

T. Mashiko, G. Hara, K. Aoyama, D. Tanaka, Y. Fujiwara, N. Kumagai, and **M. Shibasaki**, "En Route to an Efficient Catalytic Asymmetric Synthesis of AS-3201" *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 11342-11343 (2007). (査読あり)

H. Morimoto, G. Lu, N. Aoyama, S. Matsunaga, and **M. Shibasaki**, "Lanthanum Aryloxide/Pybox-Catalyzed Direct Asymmetric Mannich-Type Reactions Using a Trichloromethyl Ketone as a Propionate Equivalent Donor" *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 9588-9589 (2007). (査読あり)

S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, and **M. Shibasaki**, "Syn-Selective Catalytic Asymmetric Nitro-Mannich Reactions Using a Heterobimetallic Cu-Sm-Schiff Base Complex" *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 4900-4901 (2007). (査読あり)

N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, and **M. Shibasaki**, "Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis" *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6768-6769 (2006). (査読あり)

Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai and **M. Shibasaki**, "De Novo Synthesis of Tamiflu via a Catalytic Asymmetric Ring-Opening of meso-Aziridines with TMSN₃" *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6312-6313 (2006). (査読あり)

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/index.html>