

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007 - 2008

課題番号：19790008

研究課題名（和文） 原子効率 100%の触媒的不斉 4 置換炭素構築反応の開発とアロステリック制御への展開

研究課題名（英文） Development of Catalytic Asymmetric Reactions for the Construction of Stereogenic Tetrasubstituted Carbon with 100% Atom efficiency and Its Application to the Reactions with Allosteric Regulation

研究代表者

熊谷 直哉 (KUMAGAI NAOYA)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：40431887

研究成果の概要：

新規触媒の創製により、原子効率 100%の不斉 4 置換炭素構築型反応の開発に成功し、医薬品の環境調和型短工程合成の有力な手法となることを示した。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2007 年度 | 2,000,000 | 0 | 0 |
| 2008 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 390,000 | 3,690,000 |

研究分野：化学系薬学

科研費の分科・細目：6804

キーワード：不斉触媒、4 置換炭素、原子効率、アロステリック制御、有機化学

1. 研究開始当初の背景

従来型の反応開発は主に当該反応の進行にのみ焦点を当てているため、過剰な試薬に由来する副産物生成を伴うことが多い。一方で、原子効率 100%のプロトン移動による人工不斉触媒反応は、副産物を生成することなく、目的化合物の立体選択的生成を可能とするが、触媒設計が困難であり開発が立ち後れているのが現状である。環境負荷の小さい 21 世紀の化学合成技術の推進には、後者の触媒設計を強力に推し進めて行く必要があることは明らかである。

2. 研究の目的

新規触媒の創製により、原子効率 100%の不斉 4 置換炭素構築型反応の開発し、重要医薬品の環境調和型短工程合成へ応用する。

3. 研究の方法

原子効率 100%のプロトン移動型反応で不斉 4 置換炭素構築を可能にするため、立体障害が極めて小さく、また後の官能基変換にも有利なアリリックシアニドを求核剤とし、ソフトルイス酸・ハードブレンステッド塩基型触媒で反応促進を狙う。

4. 研究成果

ソフトルイス酸・ハードブレンステッド塩基の組み合わせを種々検討し、アリリックシアニドの活性化を試みたところ、Ph-BPE/Cu/LiOAr 触媒が極めて有効で、ケトイミン及びケトンへの付加反応が容易に進行することを見いだした。本反応は、HCN以外での汎用性の高いプロトン移動型不斉 4 置換炭素構築型反応の初めての例である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

1. "Linking Structural Dynamics and Functional Diversity in Asymmetric Catalysis"
Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki*

J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 3779-3784.

(査読あり)

2. "Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allyl Cyanide to Ketones"
Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki*

J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 3195-3197.

(査読あり)

3. "Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allylic Cyanides to Ketoimines"
Ryo Yazaki, Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki*

J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 14477-14479.

(査読あり)

4. "Asymmetric Catalysis via Dynamic Substrate/Ligand Rare Earth Metal Conglomerate"
Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki*

J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 5630-5631.

(査読あり)

5. "En Route to an Efficient Asymmetric Synthesis of AS-3201"
Tomoyuki Mashiko, Keiichi Hara, Daisuke Tanaka, Yuji Fujiwara, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki*

J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, 11342-11343.

(査読あり)

[学会発表](計 18 件)

1. Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
Mannich-type Reaction with Amide Ligand/Rare

Earth Metal Complexes: Dynamic Nature of the Catalyst Complex and Stereochemical Diversity
5th Balticum Organicum Syntheticum
2008 年 7 月 2
Lithuania IMS Univ.

2. Naoya Kumagai and Masakatsu Shibasaki
Catalytic Nucleophilic Activation of Acetonitrile via a Cooperative Catalysis of Cationic Ru Complex, DBU, and NaPF₆.

40th NOS

2007 年 7 月 6 日

Duke Univ., NC, USA

[図書](計 1 件)

1. Masakatsu Shibasaki, Shigeki Matsunaga, Naoya Kumagai
Wiley-VCH

"Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis"

2008, pp 635-720.

[産業財産権]

出願状況(計 4 件)

1. 名称: 不斉アミノ化反応用触媒

発明者: 柴崎正勝・熊谷直哉・益子智之

権利者: 東京大学

種類: 発明

特許出願 2008-031321

出願年月日: 平成 20 年 2 月 13 日

国内

2. 名称: 立体選択的不斉ニトロアルドール反応用触媒

発明者: 柴崎正勝・熊谷直哉・二田原達也

権利者: 東京大学

種類: 発明

特許出願 2008-285122

出願年月日: 平成 19 年 11 月 1 日

国内

[その他]

1. 薬事日報 掲載

2008 年 12 月

2. 日本経済新聞 掲載

2007 年 5 月 4 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊谷 直哉 (KUMAGAI NAOYA)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号: 40431887

(2) 研究分担者

なし

(3)連携研究者
なし