

機関番号：72801

研究種目：新学術領域研究（研究課題提案型）

研究期間：2008 年度 ～ 2010 年度

課題番号：20200053

研究課題名（和文） 超分子化学を駆使する先進的立体制御・官能基選択性制御化学

研究課題名（英文） Advanced Control of Stereoselectivity and Chemoselectivity Through Supramolecular Chemistry

研究代表者

熊谷 直哉 (KUMAGAI NAOYA)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・有機合成研究部・主任研究員

研究者番号：40431887

研究成果の概要（和文）：構造的にフレキシブルなアミド配位子を機軸に環境応答能・自己組織化能を発現する次世代型人工不斉触媒を創製した。不斉触媒反応において適時機能変化能を賦与した触媒により反応系中での機能変化を誘起することが可能になった。

研究成果の概要（英文）：Advanced asymmetric catalysts exhibiting trigger-responsive property and self-assembly capability were developed based on structurally flexible amide-based ligands. These smart catalysts allowed us to link the structural dynamics and functional diversity in asymmetric catalysis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2009 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2010 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
年度			
年度			
総計	23,600,000	7,080,000	30,680,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：医歯薬学 薬学 化学系薬学

キーワード：触媒設計・反応 不斉合成 動的構造多様性触媒

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学の躍進は多種多様な立体構造を有する有機分子構築法を創り上げた。中でも、立体選択性・官能基選択性を発揮する触媒的不斉反応は、有機分子の立体制御構築に最も有効な手段として大きく発展を遂げた。一方で、そのロジックは光学活性触媒が関わる両エナンチオマーを与える反応遷移状態間のエネルギーの差を利用するというもので、厳しい見方をすれば、初めの触媒的不斉反応の報文以降、基本的には本概念に立脚して既知反応を不斉化したライブラリーが構築されていると言える。本研究計画は、有機分子の動的構造多様性と超分子化学・酵素制御化学にみられる分子間相互作用を融合することにより随意的な“応答”と“機能

発現”をリンクさせ、触媒的不斉反応における新規基本根幹概念を提唱及び具現化を目指す。

2. 研究の目的

触媒的不斉反応研究の多くは、その初期概念である「不斉リガンド・触媒の合成→既知反応への適用」の短絡的な繰り返しである。研究代表者は触媒的不斉反応に新たな木となり幹となる基本根幹概念を提唱及び具現化し、触媒的不斉反応の新たな方向性を提示することに挑戦する。具体的には以下の3つの基幹概念—A. アロステリック制御を可能とする動的構造多様性不斉触媒の創製; B. シャペロン制御立体選択的触媒反応の開発; C. IR 制御官能基選択的合成反応の開発—を軸

に新規な制御機構を備えた化学触媒を創製する。

3. 研究の方法

従来の触媒的不斉反応のリジッドな触媒設計から脱却し、環境応答性触媒を創製する。リジッドな触媒設計で失われた分子の動的構造変化という次元を取り戻し、触媒反応の多様性へと応用する。アキラルでフレキシブルなりガンドと金属から成る触媒を設計し、系内に分子シャペロン、すなわち動的構造変化を起こしうる触媒の随意的フォールディングを誘起する小分子を導入し、触媒の機能を自在に操り機能分化を実現する事を主目的とする。低分子のオリゴアミドから成る配位子と、高い配位数及び配位形式を取りうる希土類金属の組み合わせにより、ペプチド同様の剛直性及び柔軟性を賦与することでアキラルなシャペロン応答性錯体を構築し、シャペロン導入による動的構造変化にリンクした機能賦与の検討をする。

4. 研究成果

フェノール性水酸基を有するアミド配位子と希土類金属から形成される不斉触媒が、用いる希土類金属によって異なる光学特性を有する錯体を形成していることがCDスペクトルより明らかとなった。研究代表者が開発した4級炭素構築型触媒の不斉Mannich型反応において、この錯体の不斉触媒としての機能を精査したところ、高い触媒活性と立体選択性を発現することがわかった。さらに、希土類金属としてScあるいはErを用いた際にジアステレオ選択性が逆転することを突き止めた。この希土類金属/アミド配位子触媒系の動的構造多様性を本反応系において評価した。その結果、Er型触媒は反応系中において、Scの導入により動的構造変化を起こし、Sc型触媒へと変遷させることが可能であることがわかった。本実験系において不斉触媒の動的構造変化により、ジアステレオ選択性という触媒機能の変化を誘起することが実現された。構造変化はCDスペクトルにより追跡可能で、Er型触媒からSc型触媒への変遷がスペクトル的にも支持された。本現象は人工不斉触媒化学においては極めて希である。さらに、アミド配位子触媒を用いる触媒的不斉ニトロアルドール反応の超高効率化に着手した。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、アミド配位子の集積能により不均一系触媒が自己組織化により形成され、そのICP、HRMS、EXAFS等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った。本アミド配位子群は、強固かつ構造特異的な組織化を示

すことが明らかになり、シャペロン制御型アミド配位子の機能検討を現在行っている。

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28件)

1. "Asymmetric Synthesis of Isothiazole Entities Through Cu Catalysis: Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Allyl Cyanide to α , β -Unsaturated Thioamides" Yuka Yanagida, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, in press. 査読あり
2. "La/Ag Heterobimetallic Catalysis: Catalytic Asymmetric Conia-ene Reaction" Akinobu Matsuzawa, Tomoyuki Mashiko, Naoya Kumagai,* Masakatsu Shibasaki* *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, in press. 査読あり
3. "A Simplified Catalytic System for Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamides; Application to an Enantioselective Synthesis of Atorvastatin" Yuji Kawato, Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Tetrahedron* 2011, in press. 査読あり
4. "Direct Catalytic Enantio- and Diastereoselective Aldol Reaction of Thioamides" Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, I-Hon Chen, Devarajulu Sureshkumar, Naoya Kumagai,* Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*(14), 5554-5560. 査読あり
5. "Cooperative Activation of Alkyne and Thioamide Functionalities; Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Terminal Alkynes to α , β -Unsaturated Thioamides" Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Chem. Asian J.* 2011, in press. 査読あり
6. "Enantioselective Synthesis of a GPR40 Agonist AMG 837 via Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Terminal Alkyne to α , β -Unsaturated Thioamide" Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Org. Lett.* 2011, *13*(5), 952-955. 査読あり
7. "Catalytic Asymmetric Hydroxylation of α -Alkoxy-carbonyl Amides with a Pr(OⁱPr)₃/Amide-Based Ligand Catalyst" Sho Takechi, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*(17), 2140-2143. 査読あり
8. "Catalytic Asymmetric Amination of *N*-Nonsubstituted α -Alkoxy-carbonyl Amides: Concise Enantioselective Total Synthesis of Mycetericin F and G" Farouk Berhal, Sho Takechi, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Chem. Eur. J.* 2011, *17*(6), 1915-1921. 査読あり
9. "Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Terminal Alkynes to α , β -Unsaturated Thioamides" Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*(30), 10275-10277. 査読あり
10. "Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamides: A Concise Asymmetric Synthesis of (*R*)-Fluoxetine" Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, *21*(13-14), 1688-1694. 査読あり
11. "Solvent-Dependent Self-Discrimination of Bis(2-hydroxyphenyl) diamides" Akinobu

- Matsuzawa, Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Chem. Eur. J.* 2010, 16(17), 5036-5042. 査読あり
12. "Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allyl Cyanide to Ketones via Soft-Lewis Acid/Hard Brønsted Base/Hard Lewis Base Cooperative Catalysis" Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132(15), 5522-5531. 査読あり
 13. "Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of α -Cyanoketones for the Construction of a Quaternary Stereogenic Center" Yuji Kawato, Noriko Takahashi, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Org. Lett.* 2010, 12(7), 1484-1487. 査読あり
 14. "Catalytic Asymmetric Nitro-Mannich Reactions with a Yb/K Heterobimetallic Catalyst" Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Molecules* 2010, 15(3), 1280-1290. 査読あり
 15. "Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Thioamides: Toward a Stereocontrolled Synthesis of 1,3-Polyols" Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Yuta Suzuki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131(51), 18244-18245. 査読あり
 16. "Managing Highly Coordinative Substrates in Asymmetric Catalysis: a Catalytic Asymmetric Amination with a Lanthanum-based Ternary Catalyst" Tomoyuki Mashiko, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131(41), 14990-14999. 査読あり
 17. "anti-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction via a Heterobimetallic Heterogeneous Catalyst" Tatsuya Nitabaru, Akihiro Nojiri, Makoto Kobayashi, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131(38), 13860-13869. 査読あり
 18. "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of Thioamides" Yuta Suzuki, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48(27), 5026-5029. 査読あり
 19. "Linking Structural Dynamics and Functional Diversity in Asymmetric Catalysis" Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131(10), 3779-3784. 査読あり
 20. "Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allyl Cyanide to Ketones" Ryo Yazaki, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131(9), 3195-3197. 査読あり
 21. "Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allylic Cyanides to Ketoimines" Ryo Yazaki, Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130(44), 14477-14479. 査読あり
 22. "An Improved Lanthanum Catalytic System for Asymmetric Amination: Toward a Practical Asymmetric Synthesis of AS-3201 (Ranirestat)" Tomoyuki Mashiko, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *Org. Lett.* 2008, 10(13), 2725-2728. 査読あり
 23. "Asymmetric Catalysis via Dynamic Ligand/Ligand Rare Earth Metal Conglomerate" Akihiro Nojiri, Naoya Kumagai,* and Masakatsu Shibasaki* *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130(17), 5630-5631. 査読あり
- [学会発表] (計 49 件)
1. University of Colorado, 依頼講演コロラド大学, アメリカ
演題: Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Catalysis for the Construction of Tetrasubstituted Stereogenic Centers
2010年8月9日
 2. Tampere University of Technology 依頼講演 Tampere University of Technology, フィンランド
演題: Recent Progress in Asymmetric C-C Bond formation via Proton Transfer
2010年7月19日
 3. RSC-CSJ Joint Symposium—Chemistry for a Sustainable World RSC Burlington House, ロンドン, イギリス
演題: Atom-economical Catalytic Asymmetric Reactions and Their Application to Efficient Synthesis of Therapeutics
2010年7月16日
 4. BIT's 1st Annual World Congress in Catalytic Asymmetric Synthesis 北京コンベンションセンター, 北京, 中国
演題: Rare Earth Metal/Amide-Based Ligand Complexes: Structural Dynamics, Functional Diversity, and Asymmetric Catalysis
2010年5月21日
 5. 日本薬学会: 岡山コンベンションセンター
演題: 高原子効率的な触媒的不斉反応の開発と医薬品の効率的合成への応用
2010年3月28日
- [図書] (計 3 件)
1. "Phospholane, 1,1-(1,2-Ethanediy1)-bis[2,5-diphenyl-(2*S*,2*S*,5*S*,5*S*)]1 and Phospholane, 1,1-(1,2-Ethanediy1)-bis[2,5-diphenyl-(2*R*,2*R*,5*R*,5*R*)]" Naoya Kumagai, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2010
 2. "e-EROS (1,2-Bis((2*R*,5*R*)-2,5-Diisopropylphospholan-1-yl)benzene1 and 1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diisopropylphospholan-1-yl)benzene)" Naoya Kumagai, Wiley-VCH, 2009, 11 pages
[産業財産権]
○出願状況 (計 3 件)
- 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: 二田原達也, 熊谷直哉, 柴崎正勝
権利者: 東京大学
種類: 特許出願 2009-01394
番号: 2009-01394
出願年月日: 2009年1月26日
国内外の別: 国内
- 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: 二田原達也, 熊谷直哉, 柴崎正勝
権利者: 東京大学
種類:
番号: PCT/JP2010/000387
出願年月日: 2010年1月25日
国内外の別: 外国

名称：チオアミド化合物、チオアミド化合物の製造方法、[(4R, 6R)-6-アミノエチル-1, 3-ジオキサン-4-イル]アセテート誘導体の製造方法、及びアトルバスタチンの製造方法

発明者：熊谷直哉, 柴崎正勝

権利者：微生物化学研究会

種類：特許出願

番号：2011-035006

出願年月日：2011年2月21日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊谷直哉 (KUMAGAI NAOYA)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・主任研究員

研究者番号：40431887

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：