

## 平成 25 年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成 25 年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成 25 年 4 月 20 日現在

<b>研究代表者 氏 名</b>	柴崎 正勝	<b>所属研究機関・ 部局・職</b>	東京大学・大学院薬学系研究科・教授
<b>研究課題名</b>	革新的不斉触媒の最適化と新たな展開		
<b>課題番号</b>	15002003		
<b>研究組織 (研究期間終了時)</b>	研究代表者 柴崎 正勝（東京大学・大学院薬学系研究科・教授） 研究分担者 金井 求（東京大学・大学院薬学系研究科・准教授） 松永 茂樹（東京大学・大学院薬学系研究科・助教） 熊谷 直哉（東京大学・大学院薬学系研究科・助教） 五月女 宜裕（東京大学・大学院薬学系研究科・助教）		

### 【補助金交付額】

年度	直接経費
平成 15 年度	97,000 千円
平成 16 年度	63,000 千円
平成 17 年度	71,420 千円
平成 18 年度	72,900 千円
平成 19 年度	63,000 千円
総 計	367,320 千円

**1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか**

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

**(1) 研究の概要**

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

本特別推進研究では、金属錯体を基盤として複数の触媒機能を積極的に盛り込む萌芽的な研究を幅広く展開した。5年間における研究で明らかになってきたことは、不斉金属触媒である金属錯体を形作る不斉配位子のデザインが、触媒機能においてしばしば決定的に働くという点である。既存の不斉配位子と金属、添加剤の組合せでは到底到達できない高次機能型触媒の発端が見え隠れしていた状況の中、本特別推進研究で得た知見を最大現に発動して、新たな不斉配位子プラットフォームを用いる複数の触媒機能を同時発現できる触媒、すなわち協奏機能型不斉触媒の創製を幅広く展開している。特別推進研究で用いてきた糖骨格を基盤とする不斉配位子に加え、複数の金属の内包が可能なシッフ塩基型不斉配位子、構造柔軟性から多様な高次構造をとるアミド型配位子を用いる不斉触媒構築を推進してきた。

協奏機能型触媒として複数の触媒機能を賦与されたこれらの触媒群は、反応系中での強力な反応基質の活性化能を発揮するため、反応基質の事前活性化を必要とすることなく目的の生成物を与える反応、すなわちダイレクト型反応において極めて有効に作用することを見いだした。最近の有機合成化学の精緻化は目覚ましく、医薬品及びファインケミカル合成に必要不可欠な立体化学を制御した有機分子構築法を提供し、合成可能な分子のスペクトルを飛躍的に拡充した。しかしながら、その手法には余剰の活性化試薬等の使用に由来する目的生成物以上の廃棄物を必然的に伴うものも多く、実用性・環境負荷のファクターを考慮すると決して満足できるレベルにはない。その主な要因は、従来型の反応開発が当該反応の効率的促進に焦点が大きく偏っていたためである。一方で、酵素による生化学反応は触媒的なプロトン移動型の反応あるいは電子移動反応であり、副生成物の生成は最小限でクリーンな反応系を構築している。我々が創製してきた協奏機能型触媒は、多機能性ゆえの反応系中活性化を駆動力として活性化試薬を用いない環境調和型有機合成を可能にし、今まで注目度の低かった高原子効率の不斉触媒反応の付加価値が広く認識されるに至っている。事実、数多くの有機金属試薬が必須であった反応が、協奏機能型触媒により直接にプロトン移動型の完全原子効率で進行する事を見いだしている。

原子効率という概念は、有機合成化学が必然的に「ものづくりの科学」であることからその重要性・価値が認められる。すなわち、上記の完全原子効率の協奏機能型不斉触媒反応は無駄な反応工程、無駄な反応試薬を極力排除することが可能であるため、光学活性化合物の化学合成において最大効率の方法論を提供する。この事実を鑑み、我々は独自に開発した協奏機能型不斉触媒およびその反応を積極的に重要医薬品の効率的な不斉合成反応に展開している。タミフル、リレンザといった既に臨床適用されている医薬品をはじめ、多くの臨床開発中の有望な医薬品の安価・迅速合成を可能にする方法論の開発を行っている。中には、製薬会社との共同研究、技術移転をした協奏機能型不斉触媒反応もあり、今後ますますこの触媒技術が広く社会に浸透していくものと思われる。

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

特別推進研究終了後の査読付き国際学術雑誌への論文発表数は103報であり、年20報程のペースで不斉触媒・不斉合成分野での論文発表により本研究分野の発展に貢献している。平成20年度以降の国内外での国際会議での招待講演の状況は以下に記す。

国際会議での招待講演（2008年度以降）

- 1) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis: Dynamic Structural Change of Chiral Rare Earth Complexes, ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry, 2008年4月7日, New Orleans アメリカ (招待講演)
- 2) Synthesis of Bioactive Molecules through Asymmetric Two-Center Catalysis, the ESF-COST High-Level International Conference, 2008年5月18日～23日, Naples イタリア (招待講演)
- 3) Recent Progress in Asymmetric Catalysis, International Symposium by Waseda GCOE program "Practical Chemical Wisdom", 早稲田大学, 2008年6月4日, 東京 (招待講演)
- 4) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, 2008 Bristol Myers Squibb Lecture, Univ. of Penn, 2008年6月6日, アメリカ (招待講演)
- 5) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis: Dynamic Structural Change of Chiral Rare Earth Complexes, the Kurt-Alder-Lectureship 2008, 2008年6月9日, Cologne ドイツ (招待講演)
- 6) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, ICOS-17, 2008年6月22日～27日, Daejeon 韓国 (招待講演)
- 7) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, 11th Belgian Organic Synthesis Symposium, 2008年7月13日～18日, Ghent ベルギー (招待講演)
- 8) Synthesis of active pharmaceutical ingredient, Diploma Course on Research & Development of Products to Meet Public Health Needs, 2008年10月6日, 長崎 (招待講演)
- 9) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, Centenary Medal Lectureship, 2008年10月12日～24日, イギリス (招待講演)
- 10) Asymmetric Two-Center Catalysis, the 2008 Prelog Medal, ETH, 2008年10月27日, スイス (招待講演)
- 11) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis: Dynamic Structural Change of Chiral Rare Earth Complexes, The 13th Korea-Japan Seminar on Organic Chemistry, 2008年10月28日, Daejeon 韓国 (招待講演)
- 12) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, The 8th Tateshina Conferences on Organic Chemistry, 2008年11月7日, 蓼科 (招待講演)
- 13) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, Univ. of Chicago, 2009年2月2日, アメリカ (招待講演)
- 14) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, Abbott Lecture, 2009年2月3日, Chicago アメリカ (招待講演)
- 15) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, scientific seminar at WuXi PharmaTech Co., Ltd., 2009年2月13日, 上海 (招待講演)
- 16) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, The fourth Mitsui Chemicals International Symposium on Catalysis Science (MICS2009), 2009年3月12日, 木更津 (招待講演)
- 17) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry (MCR 2009), 2009年5月25日, ロシア (招待講演)
- 18) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, Tenth Tetrahedron Symposium, 2009年6月24日, Paris フランス (招待講演)
- 19) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, Merck Lecturer, 2009年9月17日, Boston アメリカ (招待講演)

- 20) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, the 31st Princeton ACS Fall Organic Symposium, 2009年9月18日, Princeton アメリカ (招待講演)
- 21) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, The 2nd Asian Conference on Coordination Chemistry(ACCC2), 2009年11月2日, 南京 (招待講演)
- 22) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, 物質合成国際会議, 名古屋大学, 2010年1月8日, 名古屋 (招待講演)
- 23) Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis, Minisymposium on Frontier in Organic Chemistry at the National Taiwan University, 2010年3月15日, 台湾(招待講演)
- 24) Catalytic asymmetric synthesis of pharmaceuticals and related molecules, ACS 239th National Meeting, 2010年3月22日, San Francisco アメリカ (招待講演)
- 25) Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates, 6th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 2010年7月4日, Alicante スペイン (招待講演)
- 26) Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates, Chirality 2010 Symposium (ISCD-22), 2010年7月15日, 札幌 (招待講演)
- 27) Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates, 3rd EuCheMS Chemistry Congress, 2010年8月31日, Nuremberg ドイツ (招待講演)
- 28) Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates, The International Pharmaceutical Federation - FIP - World Congress 2010, 2010年11月15日, New Orleans アメリカ (招待講演)
- 29) Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis, PACIFICHEM 2010, 2010年12月18日, Hawaii アメリカ (招待講演)
- 30) Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates, The Uehara Memorial Foundation Symposium-2011, 2011年6月8日, 東京 (招待講演)
- 31) Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis, France-Japan Forum, 2011年6月21日, Strasbourg フランス (招待講演)
- 32) Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Drug Candidates, The 2nd International Symposium on Process Chemistry, 2011年8月11日, 京都 (招待講演)
- 33) Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis, The Ei-ichi Negishi Nobel Prize Symposium, Purdue Univ., 2011年10月3日~4日, アメリカ (招待講演)
- 34) Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Drug Candidates, 大韓薬学会秋期学術大会, 2011年11月7日, Incheon 韓国 (招待講演)
- 35) Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis, Lecture at The Institute of Cancer Research, 2012年6月29日, Sutton イギリス (招待講演)
- 36) Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis, 2012 North West Organic Chemistry Symposium, 2012年7月3日, Liverpool イギリス (招待講演)
- 37) Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis, 2nd National Symposium in Organic Synthesis, 2012年7月16日, Selangor マレーシア (招待講演)
- 38) Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis, 13th Tetrahedron Conference-Asian Edition, 2012年11月27日, 台湾 (招待講演)
- 39) Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis, CRC Symposium, 2013年3月4日, Koeln ドイツ (招待講演)

**1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）****(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）**

- 科学研究費補助金基盤研究 A：平成 20 年度「革新的動的触媒の創製と機構解明」：直接経費 18600 千円。
- 科学研究費補助金基盤研究 S：平成 20-24 年度「多核金属触媒の創製を基盤とする医薬合成の革新」：直接経費平成 20 年度 53500 千円、平成 21 年度 31600 千円、平成 22 年度 25200 千円、平成 23 年度 25200 千円、平成 24 年度 25200 千円、計 160700 千円。
- 科学技術振興機構 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP)：平成 23-25 年度「タミフルの全世界安定供給に向けた新規工業的合成法の開発」平成 23 年度 4000 千円、24 年度 11600 千円、25 年度 4400 千円（予定）、計 20000 千円。
- 科学技術振興機構 先導的物質変換領域 (ACT-C)：平成 24-29 年度「先進的・実践的協奏機能型不斉触媒の開発と医薬合成の刷新」：平成 24 年度 33500 千円、平成 25 年度 59500 千円（予定）、平成 26 年度 53000 千円（予定）、平成 27 年度 49000 千円（予定）、平成 28 年度 46000 千円（予定）、平成 29 年度 29000 千円（予定）、計 270000 千円。

**(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見**

特別推進研究における研究過程で、複数の反応基質を同時かつ近傍で活性化させる協奏機能型触媒は、様々な反応形式適用可能な強力かつ汎用性の高い触媒設計概念であることを国内外に強く裏付ける結果となった。特に、多核金属錯体を形成する協奏機能型触媒の詳細な反応機構解析により、触媒機能の多角化における触媒設計指針が明確となり、新規反応に対する触媒デザインから最適触媒の同定への道のりが短縮された点は特筆に値する。特別推進研究における本知見により、以降の触媒探索研究は大幅に加速され、数多くの新規触媒を創出するに至っている。本設計指針を基に、ビナフチル骨格、糖骨格を基盤とする不斉配位子から、複数の金属を内包できるシッフ塩基不斉配位子、アミノ酸由来のジペプチドを用いる不斉配位子を用いる不斉触媒群を新たに構築し、不斉触媒反応研究における種々の問題点を解決する触媒の開発に成功している。さらに、これらの協奏機能型触媒は余剰の活性化試薬を必要としない有機合成を可能にすることから、触媒分野の基礎科学的発展のみならず、副生物を伴わない実用的な環境調和型有機合成に直結し、医薬品に代表される高付加価値な人工光学活性化化合物の実践的合成に幅広く応用されている。特に、アミノ酸由来のジペプチド配位子と希土類金属を用いる不斉触媒による、触媒的不斉アミノ化反応は、その実用性の高さから製薬企業に技術トランスファーされ、糖尿病性神経症治療候補薬ラニレストット（臨床第 3 相試験中）の工業的不斉合成研究が進行している。また、同系列の触媒による *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応は、抗インフルエンザ薬リレンザの世界初の石油原料からの純化学合成に応用されている。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

### (1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

1. 我々は、40億年かけて進化してきた天然の不斉触媒である酵素を範として、多機能を単一分子に集約した人工不斉触媒を開発してきた。我々の不斉触媒は、複数の反応基質をそれぞれ選択的に認識、活性化（多点認識）する複数の機能部位を単一分子内に持ち、従来にない温和な反応条件下で目的の化合物のみを選択的に与える。具体的には、Lewis酸-Brønsted塩基複合触媒と、Lewis酸-Lewis塩基触媒の二つのカテゴリーの触媒設計概念を確立することで、数々の新規触媒的不斉反応を開拓してきた。我々の先駆的な研究に触発されて、近年、欧米のトップグループが我々の提唱する触媒設計概念に類似した戦略に基づき研究に参入するに至り、不斉金属触媒だけでなく不斉有機触媒にも広く活用されている。例えば、トムソン社により1995-2005年に集計された不斉触媒における論文引用回数調査でも研究代表者は2位を大きく引き離して首位に位置しており、その引用回数は現在も更に加速的に増加している。また、研究代表者のh-インデックスは現在84であり、英国王立化学会(RSC)が集計するトップランキングにも登録されていることから本研究概念が広く波及していることが示されている。

2. 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にも力点を置いた。従来の不斉触媒反応はリジッドな配位子を用いて設計されてきたが、我々は希土類金属の高配位性や構造柔軟性を触媒設計に導入することで、酵素のように触媒機能を動的に制御できることを明示し、従来の不斉触媒反応の常識である「1触媒—1反応—1立体選択性」を打ち破る極めて独創性の高い研究成果が得られた。研究計画当初の予想を超える大きな成果として、Lewis酸-Lewis塩基型希土類-糖配位子触媒の3次元構造を解明し、モジュールの自己集合状態により異なる機能を発現することを見出した。高次構造により制御される不斉触媒は、反応性や選択性の追求にとどまらず、従来の不斉触媒では実現できない環境応答性やスイッチング機能などを創出する鍵となり、近年では不斉触媒を革新させる新しい概念として、広く波及するに至っている。

3. 本研究では、環境調和性、効率性、選択性といった21世紀的要請を指向し、医薬等の有用化合物を必要量供給するという有機合成の役割を革新的に進歩させることを目指してきた。我々が独自に開発した触媒的不斉反応を活用して、ホストリエシンやラクタシスチン、シリンドリシンCといった生物活性天然物の触媒的全合成を達成した。更に、特筆すべき成果のひとつは、抗インフルエンザ薬であるタミフルの独自の触媒的不斉全合成である。インフルエンザの大流行に備え各国が大量に備蓄する事態が生じる程の社会問題となっているが、安価な石油資源から大量生産する道を開くことができた。この成果はマスメディアでも大きく取り上げられ、産学いずれにおいても大きなインパクトを与えると同時に、基礎研究の重要性を改めて示すことができた。この成果は、その後の世界での一大潮流となったタミフルの合成研究を先導する起爆剤にもなった。基質一般性の高い触媒的不斉反応により提供されうる多様性は社会的需要が高く構造的複雑性を有するキラル分子群の供給に本質的に最も強力な方法論であり、我々が提唱する触媒的不斉反応を基軸とする創薬研究は、低分子創薬におけるパラダイムとして今後益々その重要性が高まるものと考えられる。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

## 【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	“Power of cooperativity: Lewis acid-Lewis base bifunctional asymmetric catalysis” Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. <i>Synlett</i> , <b>2005</b> , 1491-1508.	Lewis酸-Lewis塩基複合不斉触媒を用いる触媒的不斉反応について最新の成果をまとめた論文である。多点認識不斉触媒設計の指針として広く引用されている。	215
2	“anti-Selective direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of hydroxyketone providing $\beta$ -amino alcohols” Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2003</b> , <i>125</i> , 4712-4713.	Linked-BINOL-亜鉛触媒を活用したアンチ選択的な触媒的不斉マンニヒ型反応を開発した。従来の方法論と比較して500倍優れた触媒回転数を達成した。	174
3	“Catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines” Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2003</b> , <i>125</i> , 5634-5635.	糖を基本骨格として有するガドリニウム触媒を用い、ケトイミンを基質とする触媒的不斉Strecker反応を開発した。これにより四置換炭素を有する $\alpha$ -アミノ酸の効率的な供給法を確立することができた。	170
4	“De novo synthesis of Tamiflu via a catalytic asymmetric ring-opening of meso-aziridines with TMSN <sub>3</sub> ” Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2006</b> , <i>128</i> , 6312-6313.	石油資源を出発原料として用いるタミフルの触媒的不斉合成を達成した。これにより、今後危惧され得るパンデミックの対策に向けて、基礎化学研究からのアプローチを発信した。	154
5	“Bismuth-catalyzed direct substitution of the hydroxy group in alcohols with sulfonamides, carbamates, and carboxamides” Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> <b>2007</b> , <i>46</i> , 409-413.	カチオン性ビスマス錯体を用い、水酸基の直接的活性化機構に基づくベンジル位のアミノ化反応を開発した。	145
6	“Catalytic enantioselective allylboration of ketones” Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2004</b> , <i>126</i> , 8910-8911.	キラル一価フッ化銅触媒を用い、ケトンを経質とする新規触媒的不斉アリル化反応を開発した。	143
7	“Asymmetric alkynylation of aldehydes catalyzed by an In(III)/BINOL complex” Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2005</b> , <i>127</i> , 13760-13761.	キラルインジウム触媒を用いる基質の二重活性化を基盤に、アルデヒドを経質とする触媒的アルキニル化反応を開発した。	121
8	“Design and application of linked-BINOL chiral ligands in bifunctional asymmetric catalysis” Shibasaki, M.; Matsunaga, S. <i>Chem. Soc. Rev.</i> <b>2006</b> , <i>35</i> , 269-279.	Linked-BINOLをキラル配位子として用いる触媒的不斉反応について最新の成果をまとめた論文である。中心金属を改変することで多彩な触媒的不斉反応の開発へと展開できることを示した。	121
9	“Direct catalytic asymmetric aldol reaction of hydroxyketones: Asymmetric Zn catalysis with a Et <sub>2</sub> Zn/linked-BINOL complex” Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2005</b> , <i>125</i> , 2169-2178.	Linked-BINOL-亜鉛触媒を活用した直截的、触媒的不斉アルドール反応における触媒活性種を同定した。これにより、触媒効率を更に向上させた新たな触媒システムを確立することができた。	121
10	“Catalytic enantioselective allylation of ketoimines” Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2006</b> , <i>128</i> , 7687-7691.	キラル一価フッ化銅触媒を用い、芳香族ケトイミンを経質とする触媒的不斉アリル化反応を開発した。本反応では、触媒量のLiO <sup>t</sup> Prを添加することで触媒活性種の生成を促進することも見出した。	112

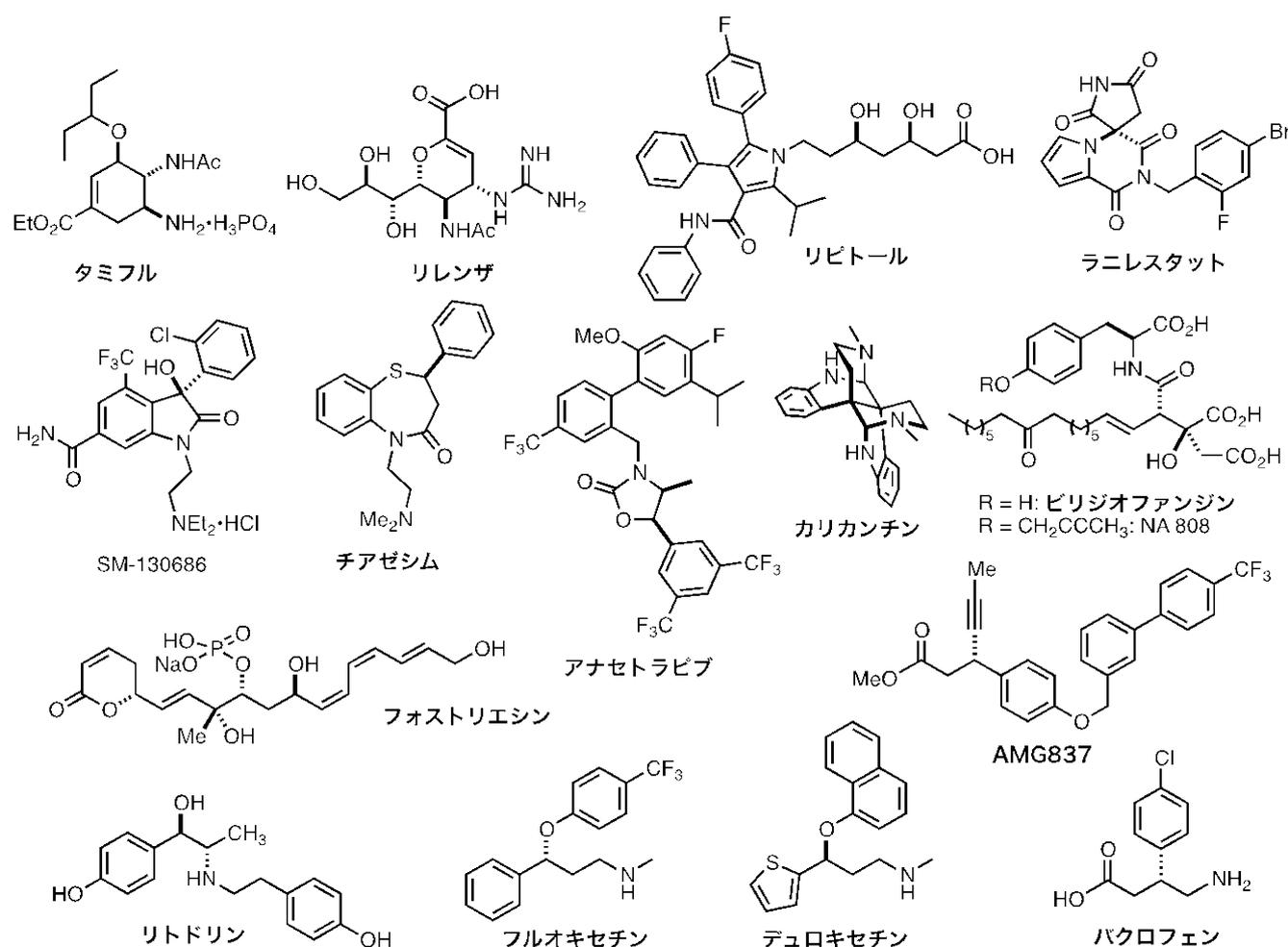
【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	"A bench-stable homodinuclear Ni(2)-chiff base complex for catalytic asymmetric synthesis of $\alpha$ -tetrasubstituted anti- $\alpha,\beta$ -diamino acid surrogates" Chen, Z.; Morimoto, Hi.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2008</b> , <i>130</i> , 2170.	空気中でも安定な 2 核 Ni シッフ塩基触媒を用いる $\alpha$ -ニトロエステルのジアステレオ・エナンチオ選択的触媒的不斉 Mannich 型反応。光学活性 $\alpha$ -4 置換- $\alpha,\beta$ -ジアミノ酸の迅速合成法を提供する。	175
2	"Asymmetric synthesis of tertiary alcohols and $\alpha$ -tertiary amines via Cu-catalyzed C-C bond formation to ketones and ketimines" Shibasaki, Masakatsu, Kanai, Motomu <i>Chem. Rev.</i> <b>2008</b> , <i>108</i> , 2853.	ケトン、ケチミンへの銅触媒による不斉付加反応に関する総説。不斉 4 置換炭素の構築を可能にするこれらの反応の草分けとして、広く引用されている。	134
3	"Recent progress in asymmetric bifunctional catalysis using multimetallic systems" Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. <i>Acc. Chem. Res.</i> <b>2009</b> , <i>42</i> , 1117.	我々が開発した多核金属錯体を基盤とする協奏機能型不斉触媒に関する総説。協奏機能型不斉触媒の研究者から広く引用されている。	122
4	"A homodinuclear Mn(III)(2)-Schiff base complex for catalytic asymmetric 1,4-additions of oxindoles to nitroalkenes" Kato, Y.; Furutachi, M.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2009</b> , <i>131</i> , 9168.	2 核 Mn シッフ塩基触媒を用いるオキシンドールのニトロアルケンへの触媒的不斉共役付加反応。	96
5	"Enantioselective synthesis of SM-130686 based on the development of asymmetric Cu(I)F catalysis to access 2-oxindoles containing a tetrasubstituted carbon" Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2009</b> , <i>131</i> , 6946.	銅触媒による触媒的不斉アリール化による、3 位 4 置換型光学活性オキシンドールの合成法。成長ホルモン分泌促進剤 SM-130686 の触媒的不斉合成に応用されている。	92
6	"A heterobimetallic Pd/La/Schiff base complex for anti-selective catalytic asymmetric nitroaldol reactions and applications to short syntheses of beta-adrenoceptor agonists" Handa, S.; Nagawa, K.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. <i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> <b>2008</b> , <i>47</i> , 3230.	2 核 Pd/La シッフ塩基触媒によるアンチ選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応。アンチ-1, 2, -アミノアルコールの迅速合成を可能にし、 $\beta$ -アゴニストの不斉合成に応用されている。	91
7	"Catalytic asymmetric synthesis of 3-aminooxindoles: enantiofacial selectivity switch in bimetallic vs monometallic Schiff base catalysis" Mouri, S.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Furutachi, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2010</b> , <i>132</i> , 1255.	シッフ塩基配位子プラットフォームにおける、単核および複核錯体の機能分化。オキシンドールの Mannich 型反応においてエナンチオ面選択性のスイッチングが見られる。	90
8	"Catalytic asymmetric synthesis of chiral tertiary organoboron esters through conjugate boration of $\beta$ -substituted cyclic enones" Chen, I.-H.; Yin, L.; Itano, W.; Kanai, M.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2009</b> , <i>131</i> , 11664.	$\beta$ -置換環状エノンに対するボロン酸の触媒的不斉共役付加反応。光学活性 $\alpha$ -3 置換ボロン酸の合成を可能にする。酸化処理で容易に三級アルコールに変換可能である。	68
9	"Synthetic strategies for oseltamivir phosphate" Shibasaki, M.; Kanai, M. <i>Eur. J. Org. Chem.</i> <b>2008</b> , 1839.	リン酸オセルタミビル（タミフル）の化学合成に関する総説。我々の 2006 年の純化学合成の発表を皮切りに、多くの研究グループが合成研究に着手し、幅広く引用されている。	67
10	"A heterobimetallic Ga/Yb-Schiff base complex for catalytic asymmetric $\alpha$ -addition of isocyanides to aldehydes" Mihara, H.; Xu, Y.; Shepherd, N. E.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>2009</b> , <i>131</i> , 8384.	2 核 Pd/La シッフ塩基触媒による $\alpha$ -イソシアノアミドのアルデヒドへのアルドール型反応。反応後にアミド部位が環化し光学活性多置換オキソゾール生成物を与える。	58

## 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

## (1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

我々が研究開発の主眼としている完全原子効率の協奏機能型不斉触媒反応は無駄な反応工程、無駄な反応試薬を極力排除することが可能であるため、光学活性化合物の化学合成において最大効率の方法論を提供する。代表者の専門分野・研究分野も加味すると、我々の技術を最大限有効利用できる低分子光学活性化合物として医薬品をターゲットと捉え、独自に開発した協奏機能型不斉触媒およびその反応を積極的に重要医薬品の効率的な不斉合成反応に展開している。タミフル、リレンザといった既に臨床適用されている医薬品をはじめ、多くの臨床開発中の有望な医薬品の安価・迅速合成を可能にする方法論の開発を行っている。中には、製薬会社との共同研究、技術移転をした協奏機能型不斉触媒反応もあり、今後ますますこの触媒技術が広く社会に浸透していくものと思われる。



2007年以降協奏機能型不斉触媒により合成した医薬品・医薬品候補化合物・生物活性化合物

### 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

#### (2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポストク等の研究終了後の動向を記述してください。）

（東京大学大学院薬学系研究科、教授） 研究期間中は助教授、准教授として研究計画に参画し、主に Lewis 酸/Lewis 塩基機能を有する様々な複核触媒系の創製および新規な触媒的不斉四置換炭素結合形成反応の開発を担当した。これらの業績とその後の発展的な展開により Merck-Banyu Lectureship Award (2005)他、を受賞。本計画終了後、平成22年度から東京大学大学院薬学系研究科教授に昇進している。科研費：若手研究 S、最先端次世代研究プログラム、特定領域研究（協奏機能触媒）、新学術領域研究（有機分子触媒）および JST 戦略的創造研究推進事業 ERATO を研究代表者として受けている。

（東京大学大学院薬学系研究科、准教授） 研究期間中は助手、助教として研究計画に参画し、主に Lewis 酸/ブレンステッド塩基機能を有する様々な複核触媒系の創製およびアトムエコノミーに優れた新規な触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発を担当した。これらの業績とその後の発展的な展開により日本化学会進歩賞、三井化学触媒科学奨励賞 2009、Merck-Banyu Lectureship Award (2010)他、を受賞。本計画終了後、平成20年度に東京大学大学院薬学系研究科 講師、平成23年度に准教授に昇進している。科研費：若手研究 B（2回）、若手研究 A（2回）、特定領域研究（協奏機能触媒）、新学術領域研究（分子活性化）および JST 戦略的創造研究推進事業（ACT-C）を研究代表者として受けている。

（公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所 主席研究員） 研究期間中は大学院生、助教として本研究に参画し、未活性化基質を用いる直截的な触媒的不斉反応開発に従事した。平成22年度より研究代表者と共に微生物化学研究所へと移籍し、研究員、主任研究員を経て現在主席研究員として研究グループを率いている。この間に、種々の触媒的不斉反応、医薬品の短工程不斉合成を達成し、その業績により日本薬学会奨励賞、Banyu Chemist Award、Thieme Chemistry Journal Award 2013、文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞している。科研費：若手スタートアップ、若手研究 B、新学術領域研究（研究課題提案型）、新学術領域研究（研究領域提案型公募2件）、若手研究 A を研究代表者として受けている。

（理化学研究所、定年制研究員） 研究期間中（平成18-19年度）に東京大学大学院薬学系研究科流動助教として本研究に参画し、主に複核金属錯体を用いるジアステレオ多様性反応と医薬品の収束的不斉合成に従事した。その後、日本学術振興会海外特別研究員（平成20年度）、東京農工大学大学院工学府特任助教（平成21-22年度）を経て、平成23年度より理化学研究所にて定年制研究員を勤めている。この間、数種の動的有機触媒反応を開発し、これらの業績により、Tetrahedron Letters Most Cited Paper 2004-2007 Award、日本化学会第25回若い世代の特別講演会表彰を受けている。また、若手研究（スタートアップ）、若手研究 B（2回）及び基盤研究 C を代表者として獲得している。

（高崎健康福祉大学薬学部、講師） 研究期間中は大学院博士課程後期の大学院生として、一価銅触媒を用いた触媒的不斉シアノアルキル化反応及びエステルエノラートを求核剤とした触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に取り組んだ。その後、高崎健康福祉大学薬学部の助手、助教をへて平成25年度より現職に就任した。

（千葉大学大学院薬学研究院 助教） 研究期間中は大学院生で linked-BINOL 触媒系による触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発に従事した。平成18年度に博士号を取得後、すぐに千葉大学薬学研究院の助教に就任。科研費：若手研究 B（2回）を研究代表者として受けている。

（高崎健康福祉大学薬学部 講師） 研究期間中は大学院生として在籍し、希土類触媒系の新機能の開拓に従事。博士号取得後、博士研究員を経て高崎健康福祉大学薬学部の講師に就任。

(九州大学大学院薬学研究院 助教) 研究期間中は大学院生として在籍し、新たな高反応性分子の設計に従事。博士号取得後(平成20年度)、学振特別研究員を経て、九州大学薬学研究院の助教に就任。科研費：若手研究 B を研究代表者として受けている。

(東京理科大学工学部 助教) 研究期間中は大学院生として在籍し、新たな Lewis 酸/ブレンステッド塩基触媒系の創製に従事。博士号取得後(平成21年度)、学振海外特別研究員を経て、東京理科大学工学部の助教に就任。

(東京大学大学院薬学系研究科、助教) 研究期間中は大学院生(修士～博士課程)として研究計画に参画し、主にソフト金属/ハード塩基共役型触媒(フッ化銅・アルコキシ銅)を用いる不斉四置換炭素構築型アルドール反応の開発に従事した。平成20年に博士号を取得後、学振海外特別研究員を経て、東京大学大学院薬学系研究科の助教に就任。受賞：2012年 有機合成化学協会 富士フィルム研究企画賞。科研費：若手研究 B および基盤研究 C を研究代表者として受けている。

(東京大学大学院薬学系研究科 特任助教) 研究期間中は大学院生でキラル Lewis 酸触媒を用いた触媒的不斉 Diels-Alder 反応を基盤に、複雑縮環天然物である Hyperforin の全合成に従事し、世界初の全合成を達成した。平成23年度に博士号を取得後、直ちに東京大学薬学系研究科の特任助教に就任。科研費：若手研究 B を研究代表者として受けている。