

自己評価報告書

平成 23 年 6 月 24 日現在

機関番号：72801

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2008 年～2012 年

課題番号：20229001

研究課題名 (和文)

多核金属触媒の創製を基盤とする医薬合成の革新

研究課題名 (英文) Innovative Asymmetric Synthesis of Pharmaceuticals Through Strategic Development of Multifunctional and Multimetallic Catalysts

研究代表者 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

研究者番号：30112767

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. 研究計画の概要

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。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的化学合成へと展開する。

2. 研究の進捗状況

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。

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、 α -ケトアニリド、 α -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。

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。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している

(理由)

前半の 3 年間において、当初の目的であった 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が既に達成されている。創出された触媒は新概念を含む応用範囲の広い機能を発現し、本触媒群を機軸とする反応開発、並びに新規不斉触媒反応を利用した医薬品の効率的な不斉合成はさらに大

幅な進展を見せると予想できる。

4. 今後の研究の推進方策

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。

5. 代表的な研究成果

(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 32 件)

1. 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. 査読あり
2. 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. 査読あり
3. 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. 査読あり
4. Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich-type and Michael Reactions of an α , β -Unsaturated β -Butyrolactam Under Dinuclear Nickel Catalysis N. E. Shepherd,

H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5036. 査読あり

[学会発表] (計 48 件)

1. M. Shibasaki, "Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates" 3rd EuCheMS Chemistry Congress, 2010年8月31日, Nürnberg, Germany
2. M. Shibasaki, "Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates" 6th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (6th EAMHC), 2010年7月3日 University of Alicante, Alicante, Spain
3. M. Shibasaki, "Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis" Scientific seminar at WuXi PharmaTech, 2009年2月13日, WuXi PharmaTech Co., Ltd. Shanghai
4. M. Shibasaki, "Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis" Abbott lecture, 2009年2月3日, Chicago, USA
5. M. Shibasaki, "Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis", Invited lecture, 2009年2月2日, Univ. of Chicago, USA

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

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: 柴崎 正勝 熊谷 直哉
権利者: (財) 微生物化学研究会
種類: 特願
番号: 2011-035006
出願年月日: 2011年2月21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: 特願
番号: 2009-01394
出願年月日: 2009年1月26日
国内外の別: 国内

[その他]