

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 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

研究成果の概要（和文）：本研究は新規協奏機能型多核金属触媒の創製と医薬品の効率的な不斉合成への応用を主眼としている。反応メカニズム解析を駆使して数多くの新規多核金属触媒・新規不斉触媒反応の開発に成功した。これらの新規触媒はタミフル・リレンザ・リピトールをはじめとする重要医薬品の不斉合成に適用可能で、実践的な有機合成に大きく寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：The aim of this research project is rational design and development of cooperative multimetallic catalysts based on detailed mechanistic analysis, and their application to the enantioselective synthesis of therapeutics. A number of novel catalytic asymmetric reactions have been revealed through the identification of new multimetallic catalysts based on three different chiral ligand platforms. The synthetic utility of these catalysts culminated in the enantioselective synthesis of pharmaceuticals including tamiflu, relenza, and lipitor.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	53,500,000	16,050,000	69,550,000
2009 年度	31,600,000	9,480,000	41,080,000
2010 年度	25,200,000	7,560,000	32,760,000
2011 年度	25,200,000	7,560,000	32,760,000
2012 年度	25,200,000	7,560,000	32,760,000
総計	160,700,000	48,210,000	208,910,000

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：不斉触媒、不斉合成、原子効率、医薬合成、環境調和型合成

### 1. 研究開始当初の背景

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。

### 2. 研究の目的

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。

### 3. 研究の方法

複数の触媒機能を発現する多核不斉触媒の新規創製・徹底的機能解析と、その実践的医薬品合成への応用を行う。3種のキラル骨格をバックボーンとして新規に多核不斉金属触媒を創製し、高次構造解析と触媒活性・立体選択性との相関を精査する。さらに、本不斉触媒技術を基盤とした重要医薬品の実践的効率合成ルートの開拓を行う。

### 4. 研究成果

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。3核 Ba 触媒による触媒的不斉 Diels-Alder 反応は抗インフルエンザ薬タミフルの効率的触媒的不斉合成の鍵反応として有用である事が明らかになっている。

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、 $\alpha$ -ケトアニリド、 $\alpha$ -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。また本シッフ塩基配位子系において同種核 Ni、Mn 錯体が  $\beta$ -ケトエステルの不斉アルドール反応やオキシインドールのニトロオレフィンへの不斉付加反応に極めて有効であることが判明し、またこれらの反応で得られる生成物は光学活性医薬品のキラルビルディングブロックとして有用であることから、合成化学的価値が極めて高いと言える。

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。本触媒的不斉アミノ反応はセリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPT) 阻害作用を有する Mycetericin 類の不斉全合成の鍵工程にも利用した。また、アミド型配位子触媒を用いる anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応に成功

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、不均一系触媒が自己組織化により形成され、その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り、現在 Phase III にある  $\beta_3$  アドレナリン受容体選択的アゴニストの工業的合成への応用研究が進行中である。

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。

アミド型配位子からなる異種 2核金属触媒を用いる anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応のアプリケーションとして、zanamivir (relenza) の純化学合成を達成した。第一ステップに用いるニトロアルドール反応は、59g スケールでも実験室で容易に実施可能で、アミド配位子は 96% 回収可能であることから、大規模合成にも堪えうる不斉炭素-炭素結合形成反応であると言える。現在、zanamivir への各合成ステップの最適化を行い、大規模合成・誘導体合成を視野に入れて研究を展開している。前年度までに開発したチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応は、atorvastatin (lipitol) の短工程不斉合成に応用展開し、本研究計画の最終段階であり、独自の触媒技術の医薬品候補化合物群の効率的な不斉合成研究が順調に進行している。また、新規不斉触媒反応として、anti 選択的なチオラクタムの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応、チオアミドの触媒的不斉共役付加反応、 $\alpha$ -スルファニルラクトン求核種前駆体とする触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に至っている。特に  $\alpha$ -スルファニルラクトンを用いる反応は、C 型肝炎ウイルス増殖抑制剤の創成を志向した serine palmitoyl transferase (SPT) 阻害剤の迅速な不斉合成に応用可能で、既に 2 種の阻害剤の不斉合成を達成している。本ウイルス疾患の世界的な重要性を鑑み、今後本反応を利用する SPT 阻害剤のケミカルバイオロジーを推進していく。これまで開発してきたソフト Lewis 酸/ハード Bronsted 塩基協奏触媒系を用いる新規不斉触媒反応を駆使する医薬品の効率的な不斉合成研究を中心に行った。チオアミドを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の徹底的最適化を施し、現在世界で最も使

用されている高脂血症薬である atorvastatin の改良合成法を確立した。鍵反応に原子効率 100%の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用い、わずか6工程で共通中間体に誘導可能な合理的合成ルートを構築した。不斉アルドール反応に用いる高価な不斉配位子は回収可能で(91%)、コスト・工程数の両面で極めて実用性の高い合成ルートとなっており、Chem. Eur. J誌に very important paper として受理された。また、希土類金属/アミド配位子型触媒においては、Nd/Na 型の anti-選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応様触媒の高効率化を達成した。不均一触媒の特性を生かし、化学的に安定なカーボンナノチューブを固相支持体として利用する、微細ネットワーク分散型触媒の開発に成功した。固相担持により触媒活性が低下する例が多い中、本担持法では触媒が微細クラスターを形成し触媒活性の大幅な向上が見られた。本カーボンナノチューブ担持型触媒は、濾過操作で反応溶液と分離することで繰り返し使用可能である。本反応を抗高脂血症候補薬 anacetrapib の迅速不斉合成に適用し実践的応用性も示した。

#### 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 78 件)

1. "Streamlined Catalytic Asymmetric Synthesis of Atorvastatin" Y. Kawato, S. Chaudhary, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Chem Eur. J.* **2013**, *19*(12), 3802-3806 査読有  
DOI:10.1002/chem.201204609
2. "Direct Catalytic Asymmetric Alkynylation of Ketoimines" L. Yin, Y. Otsuka, H. Takada, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Org. Lett.* **2013**, *15*(3), 698-701 査読有  
DOI:10.1021/ol3035609
3. "Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allylic Cyanides to Aldehydes for Expedient Access to Enantioenriched Unsaturated  $\alpha$ -Valerolactones" Y. Otsuka, H. Takada, S. Yasuda, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Chem Asian J.* **2013**, *8*(2), 354-358 査読有 DOI:10.1002/asia.201201021
4. "Direct Asymmetric  $\alpha$ -Allylation of Ketones with Allylic Alcohols via Pd/Eramine Cooperative Function" S. Yasuda, N. Kumagai, M. Shibasaki *Heterocycles* **2012**, *86*(1), 745-757 査読有  
DOI:10.3987/COM-12-S(N)34
5. "Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Thiols to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Thioamides: Expedient Access to Enantioenriched 1,5-Benzothiazepines" T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*(43), 8551-8554 査読有  
DOI:10.1002/anie.201204365
6. "anti-Selective Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thiolactams" D. Sureshkumar, Y. Kawato, M. Iwata, N. Kumagai, M. Shibasaki *Org. Lett.* **2012**, *14*(12), 3108-3111 査読有  
DOI:10.1021/ol301200q
7. "Concise Enantioselective Synthesis of Duloxetine via Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamide" Y. Suzuki, M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *J. Org. Chem.* **2012**, *77*(9), 4496-4500 査読有  
DOI:10.1021/jo300566p
8. "A Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -Sulfanyl Lactones: Efficient Synthesis of SPT Inhibitors" S. Takechi, S. Yasuda, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*(17), 4218-4222 査読有  
DOI:10.1002/anie.201200520
9. "Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -Sulfanyl Lactones for Efficient Synthesis of SPT Inhibitors" S. Takechi, S. Yasuda, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*(17), 4218-4222 査読有  
DOI:10.1002/anie.201200520
10. "Reversible Heterochiral Aggregation / Dissociation of Bis(2-hydroxyphenyl)diamides Driven by UV/Vis Irradiation" A. Nojiri, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*(9), 2137-214 査読有  
DOI:10.1002/anie.201106832
11. "Catalytic Asymmetric anti-Selective Nitroaldol Reaction En Route to Zanamivir" T. Nitabar, N. Kumagai, M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*(7), 1644-1647 査読有  
DOI:10.1002/anie.201108153
12. "Intermediate as Catalyst: Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Thioamides" T. Ogawa, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Org. Lett.* **2012**, *14*(1), 110-113 査読有  
DOI:10.1021/ol202898e
13. "Direct Catalytic Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition of Thioamide to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Ester" Y. Suzuki, R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Chem Eur. J.* **2011**, *17*(43), 11998-12001 査読有  
DOI:10.1002/chem.201102332
14. "Asymmetric Synthesis of Isothiazoles Through Cu Catalysis: Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Allyl Cyanide to  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Thioamides" Y. Yanagida, R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*(34), 7910-7914 査読有  
DOI:10.1002/anie.201102467
15. "La/Ag Heterobimetallic Catalysis: Catalytic Asymmetric Conia-ene Reaction" A. Matsuzawa, T. Mashiko, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*(33), 7616-7619 査読有  
DOI:10.1002/anie.201102114
16. "A Simplified Catalytic System for Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamides; Application to an Enantioselective Synthesis of Atorvastatin" Y. Kawato, M. Iwata, R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Tetrahedron* **2011**, *67*(35), 6539-6546 査読有  
DOI:10.1016/j.tet.2011.05.109

17. "Direct Catalytic Enantio- and diastereoselective Aldol Reaction of Thioamides" M. Iwata, R. Yazaki, I. Chen, D. Suresh Kumar, N. Kumagai, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(14), 5554-5560 查読有 DOI:10.1021/ja200250p
18. "Recent Advances in Direct Catalytic Asymmetric Transformations Under Proton Transfer Conditions" N. Kumagai, and M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*(21), 4760-4772 查読有 DOI:10.1002/anie.201100918
19. "Catalytic Asymmetric Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction of Methyl Acrylate: Role of a Bifunctional La(O-*i*Pr)<sub>2</sub>/Linked-BINOL Complex" T. Yukawa, B. Seelig, Y. Xu, H. Morimoto, S. Matsunaga, A. Berkessel, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(34), 11988-11992 查読有 DOI:10.1021/ja103294a
20. "Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Terminal Alkynes to  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Thioamides" R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(30), 10275-10277 查読有 DOI:10.1021/ja105141x
21. "Catalytic Enantioselective Construction of  $\beta$ -Quaternary Carbons via a Conjugate Addition of Cyanide to  $\beta, \beta$ -Disubstituted  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds" Y. Tanaka, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(26), 8862-8863 查読有 DOI:10.1021/ja1035286
22. "Catalytic Asymmetric Synthesis of R207910" Y. Saga, R. Motoki, S. Makino, Y. Shimizu, M. Kanai, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(23), 7905-7907 查読有 DOI:10.1021/ja103183r
23. "Identification of Modular Chiral Bisphosphines Effective for Cu(I)-Catalyzed Asymmetric Allylation and Propargylation of Ketones" S.-L. Shi, L.-W. Xu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(19), 6638-6639 查読有 DOI:10.1021/ja101948s
24. "Catalytic Asymmetric Total Synthesis of ent-Hyperforin" Y. Shimizu, S.-L. Shi, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*(6), 1103-1106 查読有 DOI:10.1002/anie.200906678
25. "Catalytic Asymmetric Synthesis of 3-Aminoindoles: Enantiofacial Selectivity Switch in Bimetallic vs Monometallic Schiff Base Catalysis" S. Mouri, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(4), 1255-1257 查読有 DOI:10.1021/ja908906n
26. "Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich-type and Michael Reactions of an  $\alpha, \beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Butyrolactam Under Dinuclear Nickel Catalysis" N. E. Shepherd, H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(11), 3666-3667 查読有 DOI:10.1021/ja1002636
27. "Heterobimetallic Transition Metal/Rare Earth Metal Bifunctional Catalysis: a Cu-Sm-Schiff Base Complex for syn-Selective Catalytic Asymmetric Nitro-Mannich Reaction" S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(13), 4925-4934 查読有 DOI:10.1021/ja100514y
28. "Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamides: Toward a Stereocontrolled Synthesis of 1,3-Polyols" M. Iwata, R. Yazaki, Y. Suzuki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*(51), 18244-18245 查読有 DOI:10.1021/ja909758e
29. "Construction of Contiguous Tetrasubstituted Chiral Carbon Stereocenters via Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -Isothiocyanato Esters with Ketones" T. Yoshino, H. Morimoto, G. Lu, S. Matsunaga, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(47), 17082-17083 查読有 DOI:10.1021/ja908571w
30. "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 查読有 DOI:10.1021/ja9052653
31. "anti-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction via a Heterobimetallic Heterogeneous Catalyst" T. Nitabaru, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(38), 13860-13869 查読有 DOI:10.1021/ja905885z
32. "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 查読有 DOI:10.1021/ar9000108
33. "Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Tertiary Organoboronic Esters through Conjugate Boration of  $\beta$ -Substituted Cyclic Enones" I. Chen, L. Yin, W. Itano, M. Kanai, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*(33), 11664-11665 查読有 DOI:10.1021/ja9045839
34. "Catalytic Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Alkylidene- $\beta$ -hydroxy Esters via Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation Involving Ba-Catalyzed Direct Aldol Reaction" A. Yamaguchi, S. Matsunaga, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*(31), 10842-10843 查読有 DOI:10.1021/ja904575e
35. "Nucleophile Generation via Decarboxylation: Asymmetric Construction of Contiguous Trisubstituted and Quaternary Stereocenters Through a Cu(I)-Catalyzed Decarboxylative Mannich-Type Reaction" Yin, M. Kanai, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*(28), 9610-9611 查読有 DOI:10.1021/ja9036675
36. "A Homodinuclear Mn(III)<sub>2</sub>-Schiff Base Complex for Catalytic Asymmetric 1,4-Additions of Oxindoles to Nitroalkenes" Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(26), 9168-9169 查読有 DOI:10.1021/ja903566u
37. "A Heterobimetallic Ga/Yb-Schiff Base Complex for Catalytic Asymmetric  $\alpha$ -Addition of

- Isocyanides to Aldehydes” H. Mihara, Y. Xu, N. E. Shepherd, S. Matsunaga, and M. Shibasaki *J. Am Chem Soc.*, **2009**, *131*(24), 8384–8385 査読有 DOI:10.1021/ja903158x
38. “Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of Thioamides” Y. Suzuki, R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *Angew. Chem Int. Ed* **2009**, *48*(27), 5026–5029 査読有 DOI: 10.1002/anie.200901588
39. “Enantioselective Synthesis of SM-130686 Based on the Development of Asymmetric Cu(I)F Catalysis To Access 2-Oxindoles Containing a Tetrasubstituted Carbon” D. Tomita, K. Yamatsugu, M. Kanai, and M. Shibasaki *J. Am Chem Soc.*, **2009**, *131*(20), 6946–6948 査読有 DOI:10.1021/ja901995a
40. “Direct anti-Selective Catalytic Asymmetric Mannich-type Reactions of  $\alpha$ -Keto Anilides for  $\gamma$ -Amino Amides and Azetidene-2-amides Synthesis” Y. Xu, G. Lu, S. Matsunaga, and M. Shibasaki *Angew. Chem Int. Ed* **2009**, *48*(18), 3353–3356 査読有 DOI:10.1002/anie.200900670
41. “Two Methods for Catalytic Generation of Reactive Enolates Promoted by a Chiral Poly Gd Complex: Application to Catalytic Enantioselective Protonation Reactions” M. Morita, L. Drouin, R. Motoki, Y. Kimura, I. Fujimori, M. Kanai, and M. Shibasaki *J. Am Chem Soc.*, **2009**, *131*(11), 3858–3859 査読有 DOI:10.1021/ja9005018
42. “Linking Structural Dynamics and Functional Diversity in Asymmetric Catalysis” A. Nojiri, N. Kumagai, and M. Shibasaki *J. Am Chem Soc.* **2009**, *131*(10), 3779–3784 査読有 DOI:10.1021/ja900084k
43. “Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allyl Cyanide to Ketones” R. Yazaki, N. Kumagai, and M. Shibasaki *J. Am Chem Soc.*, **2009**, *131*(9), 3195–3197 査読有 DOI:10.1021/ja900001u
44. “A Stable Homodinuclear Biscobalt(III)-Schiff Base Complex for Catalytic Asymmetric 1,4-Additions of  $\beta$ -Keto Esters to Alkynones” Z. Chen, M. Furutachi, Y. Kato, S. Matsunaga, and M. Shibasaki *Angew. Chem Int. Ed* **2009**, *48*(12), 2218–2220 査読有 DOI:10.1002/anie.200805967
45. “Catalytic Asymmetric Synthesis of 2,2-Disubstituted Oxetanes from Ketones via One-pot Sequential Addition of Sulfur Ylide” T. Sone, G. Lu, S. Matsunaga, and M. Shibasaki *Angew. Chem Int. Ed* **2009**, *48*(9), 1677–1680 査読有 DOI: 10.1002/anie.200805473
46. “A Synthesis of Tamiflu Based on a Barium-Catalyzed Asymmetric Diels-Alder-Type Reaction” K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamiyo, Y. Kimura, M. Kanai, and M. Shibasaki *Angew. Chem Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1070–1076 査読有 DOI:10.1002/anie.200804777
47. “Asymmetric Reductive Mannich Reaction to Ketimines Catalyzed by a Cu(I) Complex” Y. Du, L.-W. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, and M. Shibasaki *J. Am Chem Soc.*, **2008**, *130*(48), 16146–16147 査読有 DOI:10.1021/ja8069727
- [学会発表] (計 115 件)
1. M. Shibasaki, “Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis” CRC International Symposium in Koeln, 2013 年 3 月 4 日 Kurt-Alder-Lecture Hall, Koeln (Germany)
  2. 柴崎正勝, “Asymmetric Cooperative Catalysis” 有機合成化学協会 野依賞受賞講演 2013 年 02 月 19 日 如水会館 (東京)
  3. 柴崎正勝, “原子効率と触媒の不斉合成” 高砂香料講演会 2013 年 2 月 18 日 高砂香料 (株) (神奈川)
  4. 柴崎正勝, “原子効率と触媒の不斉合成” 広栄化学講演会 2013 年 1 月 22 日 広栄化学工業株式会社 (千葉)
  5. 柴崎正勝, “原子効率と触媒の不斉合成” 2012北海道大学触媒化学センター「国際シンポジウム」触媒の不斉合成の最前線 2012年12月6日北海道大学 理学部大講堂 (北海道)
  6. M. Shibasaki, “Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis” 13th Tetrahedron Symposium-Asian Edition 2012年11月27日 Howard Civil International Centre (台湾)
  7. 柴崎正勝, “原子効率と触媒的不斉合成” 第一回 Wako有機合成セミナー 2012年 11月 1日品川グランドセントラルタワー (東京)
  8. 柴崎正勝, “原子効率と触媒的不斉合成” 有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」 2012年 8月 30日 大阪科学技術センター (大阪)
  9. M. Shibasaki, “Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis” 2nd National Symposium in Organic Synthesis 2012 2012年7月16日 Institute of Science, Universiti Teknologi MARA, Selangor (Malaysia)
  10. 柴崎正勝, “Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis” 創薬懇話会2012 2012年07月07日 九州地区国立大学九重共同研修所 (大分)
  11. M. Shibasaki, “Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis” 2nd North West Organic Chemistry Symposium 2012年07月03日 University of Liverpool (UK)
  12. M. Shibasaki, “Recent Progress in Asymmetric Cooperative Catalysis” Lecture at the Institute of Cancer Research 2012年06月29日 The Institute of Cancer Research, Sutton (UK)
  13. 柴崎正勝, 地球環境と有機合成 慶応義塾大学理工学部化学科 2012年04月14日 慶応義塾大学理工学部化学科 (東京)
  14. 柴崎正勝, “Cooperative Asymmetric Catalysis” 慶応義塾大学理工学部化学科 2012年04月14日 慶応義塾大学理工学部化学科 (東京)
  15. M. Shibasaki, “Recent Advances in Cooperative Asymmetric Catalysis” Japan-France Joint Forum

- 2011年6月23日 Strasbourg (France)
16. M. Shibasaki, "Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates" The Uehara Memorial Foundation Symposium 2011年6月6日 タワーホール船堀 (千葉)
  17. 柴崎正勝, "不斉希土類触媒—医薬候補化合物の工業的合成法への挑戦" 第28回希土類討論会 2011年5月12日 タワーホール船堀 (千葉)
  18. M. Shibasaki, "Practical Catalytic Asymmetric Synthesis of Promising Drug Candidates" 3rd EuChemS Chemistry Congress, 2010年8月31日, Nürnberg (Germany)
  19. 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)
  20. M. Shibasaki, "Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis" Scientific seminar at WuXi PharmaTech, 2009年2月13日, WuXi Pharma Tech Co., Ltd. Shanghai (中国)
  21. M. Shibasaki, "Recent Progress in Asymmetric Two-Center Catalysis" Abbott lecture, 2009年2月3日, Chicago (USA)
  22. 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5件)

名称: 触媒、及び光学活性アンチ-1,2-ニトロアルカノール化合物の製造方法

発明者: 小川貴徳, 熊谷直哉, 柴崎正勝  
権利者: 公益財団法人微生物化学研究会  
種類: 特願

番号: 2013-026234

出願年月日: 2013年2月14日

国内外の別: 国内

名称: 化合物、該化合物の製造方法、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、並びに不斉配位子の回収方法

発明者: 川戸勇士, 熊谷直哉, 柴崎正勝  
権利者: 公益財団法人微生物化学研究会  
種類: 特願

番号: 2012-223349

出願年月日: 2012年10月5日

国内外の別: 国内

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: 光学活性ケトンの製造方法  
発明者: 柴崎正勝, 金井求, 嵯峨裕  
権利者: 東京大学  
種類: 特願  
番号: 2010-032891  
出願年月日: 2010年2月17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

○取得状況 (計1件)

名称: Optically active dinickel complex and method for producing optically active amine using the optically active dinickel complex as catalyst

発明者: 柴崎正勝, 松永茂樹, 陳志華

権利者: 東京大学

番号: WO 2009075291 A1

出願年月日: 2009年6月18日

2008年12月10日外国

[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

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: 20229001

(2) 研究分担者

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

(3) 連携研究者

金井求 (KANAI MOTOMU)

東京大学大学院薬学系研究科・准教授

研究者番号: 20243264

(平成20年~21年度)

松永茂樹 (MATSUNAGA SHIGEKI)

東京大学大学院薬学系研究科 講師

研究者番号: 50334339

(平成20年~21年度)