

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 14 日現在

機関番号：72801
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23590038
 研究課題名(和文) チオアミドを活用するダイレクト型触媒的不斉 C-C 結合形成反応と医薬品合成への応用
 研究課題名(英文) Development of direct catalytic asymmetric C-C bond-forming reactions based on thioamides and their applications to enantioselective synthesis of therapeutics.
 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

研究成果の概要(和文)：チオアミド官能基含有基質を求核剤・求電子剤として用いる種々のダイレクト型触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。開発した反応を種々の位亜薬品の短工程不斉合成に応用し、本触媒技術の実践的有用性を示した。

研究成果の概要(英文)：Several catalytic asymmetric reactions of synthetic value have been developed based on thioamide-based nucleophiles and electrophiles. These reactions were successfully utilized in short enantioselective synthesis of therapeutics.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	4,000,000	1,200,000	5,200,000

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：不斉合成・不斉触媒・チオアミド・協奏機能触媒・医薬合成・原子効率

1. 研究開始当初の背景

従来、触媒的不斉アルドール反応に代表される多くの有効な触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、反応基質から活性型の求核剤を別プロセスで別途調製して、触媒反応に用いる形式であった。本反応形式では遷移状態の予見性、反応デザインの容易性等のメリットはあるが、反応基質の事前活性化において、当量の活性化試薬とそれに付随する廃棄物の発生という、原理上不可避な決定的デメリットがある。最近十年間注目を集め続けたダイレクト型触媒的不斉反応は、生化学反応同様、触媒による基質のプロトン移動のみで C-C 結合形成反応を可能とするもので、開発はひととき困難であるが原理上完全反応であり、ケトン・アルデヒド等を直接反応基質として用いた成功例が最近報告されている。しかしながら、本反応形式に適用可能な基質には未だ大きな制限があり、この分野の発展にはよ

り広範の反応基質において本方法論による触媒的不斉反応を開発していく必要がある。

2. 研究の目的

本研究計画は、チオアミド官能基を求核剤及び求電子剤として活用する原子効率 100%のプロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開発を主眼とする。チオアミドのソフトな Lewis 塩基性に着目したソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基型協奏触媒を創製することで、チオアミド官能基の官能基選択的活性化を促し、余分な活性化試薬を必要としない環境調和型触媒的不斉反応プロセスとして確立する。チオアミドの簡便な合成・取扱い及び官能基変換多様性を最大限に活用し、得られるチオアミド含有光学活性化合物群を重要医薬品群の効率的な不斉合成に応用し、本プロセスの合成化学的有用性を示す。

チオアミドはアルデヒドをはじめ、種々の

有用官能基に変換可能である為、生成物は多彩な化合物の合成反応に有用なキラル合成素子となる。特に、アルデヒドに変換後再びアルドール反応を繰り返す事により天然物に頻見されるプロピオネート型 1,3 ポリオール合成が可能になり、有力な不斉触媒制御合成法を提供できる。また、発生したチオアミドエノラートのエノン ($R^4 = \text{alkyl, aryl}$)・ α 、 β -不飽和エステル ($R^4 = \text{alkoxy}$) への不斉 1,4 付加反応も検討し、汎用性の高い光学活性 1,5-ジカルボニル化合物の合成法を開発する。生成物の二つのカルボニル官能基は、チオアミドとエステルあるいはケトンとの官能基嗜好性の相違により選択的な変換を施すことが可能である。同時に、ハード Lewis 塩基を共存させた 3 元触媒系を開発し、オルトエステルとの反応を画策する。得られる生成物はアセタールとチオアミド、さらに種々のアルキル置換基を有する有用な 1,3 ジカルボニルユニットとなる。

3. 研究の方法

ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒を駆使し、未だ黎明期にあるチオアミドを用いる原子効率 100%の触媒的不斉 C-C 結合形成反応を種々開発、及びチオアミドの環境調和型有機合成化学における有用性を確立させる。まず、チオアミドエノラートによる求核的反応の拡充を図る。開発済みのチオアセトアミドのアルドール反応を一般化し、ジアステレオ&エナンチオ選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発を目指す。キラルリン配位子、ソフト Lewis 酸としてカチオン性な $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、ハード Brønsted 塩基としてフェノキシド塩基を用いて、アルデヒド在下にチオアミドの官能基選択的活性化・脱プロトン化を起こし、*syn/anti* 両ジアステレオマーの高エナンチオ選択的合成法を開発する。*syn* 選択的反応においては、予備的知見により最高 *syn/anti* = >20/1, 99% ee (*syn*)にて *syn* 生成物が得られる事が確認できており、ハードルイス塩基添加剤により *syn/anti* 比が大きく影響を受けることから、*anti* 選択的反応も同時に完成させる。各条件での中間体エノラートの幾何異性の同定を計算化学による生成傾向評価と共に吟味し、ジアステレオ選択性の起源も探る。Open Transition State で進行している可能性も高い為、広い不斉環境場を有するキラルリン配位子の適用・デザイン・合成も視野に入れる。最終的にはキラル補助基に頼る非効率的な Evans 法に替わる、高い信頼性選択性原子効率を兼ね備えた触媒的不斉アルドール反応として実践的技術としての確立を目指す。

4. 研究成果

本研究では、チオアミドの特異なルイス塩基性を利用した新規触媒的不斉反応の開拓

を主眼としている。チオアミドを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において、市販化合物からの簡便な混合による改良型触媒調製法の開発に成功し、反応の実用性を大きく改善することができた。本反応は、高脂血症治療薬リピトール、抗うつ薬デュロキセチンの短工程簡便合成法へと応用展開させることに成功し、反応機構・実用性の両面で本触媒方法論の妥当性を客観的に示すことができた。また、同系統のチオアミドを求核種前駆体とする不斉共役付加反応の開発に成功し、種々のキラル環式化合物群の合成法を提供する事ができた。

一方、不飽和チオアミドを共役付加受容体として用いる反応においても、種々の求核種前駆体を用いるダイレクト型反応を見いだすことができた。アリルシアニドを用いる反応においては、排他的に γ 付加体のみを生成することが確認され、得られた生成物は酸化的条件において一工程でイソキサゾール誘導體へと変換できることが確認された。本合成手法は、既知の方法論とは異なる反応パターンを有するイソキサゾール構築法であり、合成化学的価値が高い。続いて、ニトロアルカンを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を行い、高いジアステレオ・エナンチオ選択性にて生成物が得られることを見いだした。

さらに、ソフト-ソフト相互作用をキーワードに α -スルファニルラク톤を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拓を行った結果、高い立体選択性・収率を発現する協奏触媒系の同定に成功した。本反応は *serine palmitoyl transferase* 阻害剤群の短工程触媒的不斉合成に応用可能で、現在も鋭意検討を続けている。ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基型協奏触媒系を基盤に反応開発を推進し、チオアミドを用いるダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の徹底的な最適化を行い、*syn* 及び *anti* 選択的な反応の開発に至った。チオアミドの求核剤としての可能性を追求し、配位子のチューニングにより不斉共役付加反応の開発に成功した。また、チオアミドを求電子剤として用いる反応として、末端アルキン、ニトロアルカン、アリルシアニド、チオールといった様々な求核剤を適用する触媒的不斉反応の開発に成功した。これらの反応群はいずれも原子効率 100% で進行し、環境調和型有機合成の理念に適合するものである。チオアミド官能基に注目した反応開発が奏功したため、これら反応群を医薬品の短工程合成に応用し、*lipitor*, *duloxetine*, *thiazesim*, *baclofen* などの不斉合成に成功した。これらの成果はチオアミド官能基の有用性を概説した総説としても発表され、注目度も高い研究成果となっている。さらに、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基型協奏触媒系を

用いる α -スルファニルラク톤の触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応を開発し、チオアミド以外のソフトルイス塩基型基質にも適用可能であることを示した。

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 16 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 α -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 α -Allylation of Ketones with Allylic Alcohols via Pd/Eamine 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 α , β -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 α -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 α -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. "Intermediate as Catalyst; Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to α , β -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
11. "Direct Catalytic Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition of Thioamide to α , β -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
12. "Asymmetric Synthesis of Isothiazoles Through Cu Catalysis: Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Allyl Cyanide to α , β -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
13. "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
14. "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
15. "Direct Catalytic Enantio- and Diastereoselective Aldol Reaction of Thioamides" M. Iwata, R. Yazaki, I. Chen, D. Sureshkumar, N. Kumagai, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(14), 5554-5560. 査読有
DOI:10.1021/ja200250p
16. "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. 査読有
DOI:10.1002/anie.201100918

[学会発表] (計 48 件)

1. "Thuggacin 類の全合成研究" 松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜 展示ホール AB(神奈川県)
2. " α -スルファニルラク톤を用いる触媒的不斉 Mannich 反応の開発" 武智翔、熊谷直哉、柴崎正勝、日本薬学会 第 133 年会、2013 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜 展示ホール AB(神奈川県)
3. "アルデヒドへのアリルシアニドの触媒的不斉

- 不可反応によるFostriecin不斉合成への反応” 大塚安成、高田久嗣、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝、日本薬学会 第133年会、2013年3月30日、パシフィコ横浜 会議ホール4F (神奈川県)
4. “ケトイミンの触媒的不斉アルキニル化反応” 殷亮、大塚安成、高田久嗣、毛利伸介、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、日本薬学会 第133年会、2013年3月30日、パシフィコ横浜 会議ホール4F (神奈川県)
 5. “*anti*-選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬剤 Anacetrapibの合成” 小川貴徳、二田原達也、熊谷直哉、柴崎正勝、日本薬学会 第133年会、2013年3月29日、パシフィコ横浜 会議ホール4F (神奈川県)
 6. “チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用するアトルバスタチン短工程合成” 川戸勇士、Sandeep Chaudhary、岩田光貴、熊谷直哉、柴崎正勝、日本薬学会 第133年会、2013年3月28日、パシフィコ横浜 会議ホール4F (神奈川県)
 7. “チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用するアトルバスタチン短工程合成” 川戸勇士、Sandeep Chaudhary、岩田光貴、熊谷直哉、柴崎正勝、第38回反応と合成の進歩シンポジウム、2012年11月5日、タワーホール船堀 (東京)
 8. “チオアミドを求核種前駆体とする直接的触媒的不斉アルドール反応”
Devarajulu Shreshkumar、岩田光貴、川戸勇士、熊谷直哉、柴崎正勝 第38回反応と合成の進歩シンポジウム、2012年11月5日、タワーホール船堀 (東京)
 9. “Cooperative Catalysis for Enantioselective C-C Bond Formation” Naoya Kumagai and Masakatsu Shibasaki, The 11th International Symposium on Advanced Technology, 2012年10月30日、工学院大学 (東京)
 10. “チオール類の α 、 β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応” 小川貴徳、熊谷直哉、柴崎正勝、第29回有機合成化学セミナー、2012年9月6日、グランシップ静岡 (静岡)
 11. “ α -スルファニルラク톤を用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発とSPT 阻害剤合成への応用” 武智翔、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝、第29回有機合成化学セミナー、2012年9月6日、グランシップ静岡 (静岡)
 12. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Asymmetric Catalysis” Naoya Kumagai, University of Cologne (招待講演), 2012年7月25日, University of Cologne (Germany)
 13. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Asymmetric Catalysis” Naoya Kumagai, Aachen University (招待講演), 2012年7月23日, Aachen University (Germany)
 14. “Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of α -Sulfanyl Lactones for Efficient Synthesis of SPTInhibitors” Sho Takechi, Shigeo Yasuda, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, BOSS XIII, 2012年7月17日, University of Leuven (Belgium)
 15. “Enantioselective Synthesis of Zanamivir via *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction” Tatsuya Nitabaru, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, BOSS XIII, 2012年7月13日, University of Leuven (Belgium)
 16. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Asymmetric Catalysis” Naoya Kumagai, Bielefeld University (招待講演), 2012年7月13日, Bielefeld University (Germany)
 17. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Asymmetric Catalysis” Naoya Kumagai, University of Texas at El Paso (招待講演), 2012年6月22日, University of Texas at El Paso (USA)
 18. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Asymmetric Catalysis” Naoya Kumagai, University of Texas at Austin (招待講演), 2012年6月21日, University of Texas at Austin (USA)
 19. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Asymmetric Catalysis” Naoya Kumagai, University of California Berkeley (招待講演), 2012年6月19日, University of California, Berkeley, San Francisco, CA (USA)
 20. “ α -チオラク톤を用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発” 武智翔、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝、第101回有機合成シンポジウム、2012年6月6日、慶應義塾大学薬学部 (東京)
 21. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Asymmetric Catalysis” Naoya Kumagai, Pharmaceutical University (招待講演), 2012年5月17日, Shenyang Pharmaceutical University (China)
 22. “協奏機能触媒を用いるアリルアルコールによるケトンの α 位の不斉アリル化反応” 安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月31日、北海道大学
 23. “光制御によるジアミドの可逆的ヘテロキラリ凝集と触媒反応への応用” 野尻明宏、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月31日、北海道大学
 24. “チオアミドを求核種前駆体とする直接的触媒的分子内不斉共役付加反応” 鈴木優太、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月31日、北海道大学
 25. “触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を鍵とする抗鬱薬(S)-Duloxetineの大規模合成研究” 古舘信、鈴木優太、熊谷直哉、柴崎正勝、

- 第132回日本薬学会、2012年3月31日、北海道大学
26. “Direct Catalytic Enantio- and Diastereoselective *anti*-Aldol Reaction of Thiolactams” Devarajulu Sureshkumar, Yuji Kawato, Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, 第132回日本薬学会、2012年3月31日、北海道大学
 27. “チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用した短工程アトルバスタチン合成法” 川戸勇士、岩田光貴、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月31日、北海道大学
 28. “ α -チオラク톤を求核剤とするジアステレオ選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発” 武智翔、安田茂雄、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月31日、北海道大学
 29. “Fostriecinの効率的な不全合成を志向したアリルシアニドの触媒的不斉付加反応” 大塚安成、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月30日、北海道大学
 30. “*anti*選択的触媒的ニトロアルドール反応を用いたzanamivirの合成” 二田原達也、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月29日、北海道大学
 31. “同時活性化機構によるケトイミンへの触媒的不斉アルキニル化反応の開発” 毛利伸介、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月29日、北海道大学
 32. “シャペロン分子による立体制御を利用した不斉触媒反応” 松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月29日、北海道大学
 33. “ニトロアルカンの α 、 β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応” 小川貴徳、毛利伸介、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第132回日本薬学会、2012年3月29日、北海道大学
 34. “Bis(dihydroxydiimide)の分子特性と触媒機能” 熊谷直哉、第2回千葉大学大学院薬学研究院若手講演会(招待講演)、2012年1月27日、千葉大学大学院薬学研究院(千葉)
 35. “チオアミドのジアステレオ選択的触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発” 毛利伸介、岩田光貴、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月8日、あわぎんホール(徳島)
 36. “ニトロアルカンの α 、 β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応” 小川貴徳、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月8日、あわぎんホール(徳島)
 37. “Fostriecinの効率的な不全合成を志向したアリルシアニドの触媒的不斉付加反応” 大塚安成、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月8日、あわぎんホール(徳島)
 38. “プロトン移動型触媒的不斉反応の追求” 熊谷直哉、若手研究者のためのセミナー(招待講演)、2011年10月22日、東京農工大(東京)
 39. “Organic Synthesis for Sustainable World” Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, EPS Montreal International Renewable Energy Forum 2011(招待講演)、2011年8月16日、Montreal(Canada)
 40. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Catalysis” Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, The Scripps Research Institute 講演会(招待講演)、2011年8月5日、La Jolla, CA, (USA)
 41. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Catalysis” Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, Boston College 講演会(招待講演)、2011年8月2日、Boston College, MA, (USA)
 42. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Catalysis” Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, MIT講演会(招待講演)、2011年8月1日、MIT, MA, (USA)
 43. “Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Catalysis” Naoya Kumagai, Ryo Yazaki, Yuka Yanagida, Masakatsu Shibasaki, Gordon Research Conference on Natural Products, 2011年7月26日、Bryant University, RI, (USA)
 44. “Direct Catalytic Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition of Thioamides” Yuta Suzuki, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, 12th Tetrahedron Symposium, 2011年6月22日、Sitges, (Spain)
 45. “Synthetic Study on Zanamivir Using anti-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction” Tatsuya Nitabar, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, 12th Tetrahedron Symposium, 2011年6月22日、Sitges, (Spain)
 46. “La/Ag/アミド配位子による触媒的不斉Conia-ene反応” 益子智之、松澤彰信、熊谷直哉、柴崎正勝、第99回有機合成シンポジウム、2011年6月16日、慶応大学芝共立キャンパス(東京)
 47. “チオアミドダイレクトアルドール反応を利用するアトルバスタチンの触媒的不斉合成研究” 川戸勇士、岩田光貴、矢崎亮、熊谷直哉、柴崎正勝、有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2011年5月22日、千葉大学西千葉キャンパス(千葉)
 48. “ α ; β -不飽和チオアミドを求電子剤とするプロトン移動型触媒的不斉C-C結合形成反応” 矢崎亮、柳田祐佳、熊谷直哉、柴崎正勝、第9回次世代を担う有機化学シンポジウム、2011年5月21日、長井記念会館(東京)
- [図書](計1件)
1. In Comprehensive Chirality, Eds. “Chapter

4. 14: Reactions Using Thioamide and Allylic Cyanides” Naoya Kumagai, Elsevier, 2012, P10

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

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：特許

番号：特願 JP2012-223349

出願年月日：2012 年 10 月 5 日

国内外の別：国内

名称：化合物、及び不斉合成反応

発明者：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：特許

番号：特願 JP2011-271563

出願年月日：2011 年 12 月 12 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