

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 30 日現在

機関番号：72801

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25713002

研究課題名(和文)協奏機能型不斉触媒の創製と医薬合成への展開

研究課題名(英文)Development of cooperative asymmetric catalysts 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・主席研究員

研究者番号：40431887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,100,000円

研究成果の概要(和文)：ソフトLewis酸/ハードブレンステッド塩基協奏機能型触媒系において、適用可能反応基質の大幅な拡充に成功した。特に、7-アザインドリニルアミドが本協奏機能型触媒系において特異的な活性化が進行する事を見出し、アミドの触媒的エノラート化の化学に大きく進展させた。ハードLewis酸/ハードブレンステッド塩基協奏機能型触媒においては、Nd/Na異種2核金属触媒を多層カーボンナノチューブに固定化することにより連続フロー反応条件下のanti選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を実現し、工業化も視野に入れた実用的反応へと発展しつつある。

研究成果の概要(英文)：The scope of soft Lewis acid/hard Bronsted base cooperative catalysis has been substantially expanded. In particular, direct enolization chemistry of 7-azaindoline amides paved the way to produce a variety of enantioenriched aldol and Mannich products with perfect atom economy. The specific activation mode of 7-azaindoline amide is also valid for electrophilic activation of unsaturated amides. In hard Lewis acid/hard Bronsted base cooperative catalysis, Nd/Na heterobimetallic catalyst confined in multi-walled carbon nanotube was implemented in a continuous-flow reaction platform, an ideal form of the industrial synthesis of commodity and speciality chemicals. The Nd/Na catalyst promotes anti-selective nitroaldol reaction to access enantioenriched 1,2-amino alcohols, privileged chiral building blocks for pharmaceuticals, leading to significantly contribution to medicinal chemistry.

研究分野：医歯薬学

キーワード：不斉合成 不斉触媒 協奏機能型触媒 原子効率 C-C結合 不斉炭素 医薬合成 フロー反応

### 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、独立プロセスで別途調製した活性型の求核剤を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段階において、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。2000 年以降特に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、開発はひときわ困難であるが原理上完全反応であり、酸性度の高いケトン・アルデヒド等を直接反応基質として用いた成功例が報告されている。我々は、本潮流の黎明期より多核亜鉛錯体を用いるダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の研究を展開し、本方法論の重要性を世界に先駆けて発信してきた。しかしながら、本反応形式の適用可能な基質には未だ大きな構造的・官能基的制限があり、本分野の生産的な発展には、活性化機構に踏み込んだ抜本的改良により広範の反応基質をカバーする実用的方法論として確立する必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究計画は、新規協奏機能型不斉触媒の創製を基盤として原子効率 100%の触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発を目指すものである。複数の触媒機能の同時発現を起源とする特定官能基の強力な活性化機構を駆使し、有機合成に汎用される低反応性基質の直接活性化を可能にする触媒反応群を開発し、必然的に廃棄物を副生する試薬依存型有機合成反応からの脱却を図る。協奏機能型不斉触媒の設計指針を一般化して触媒化学的基礎研究を追求し、次世代の環境調和型有機合成の基本根幹技術としての確立を視野に入れている。

### 3. 研究の方法

従来法では余剰の活性化試薬の支援に頼らざるを得なかった反応に焦点を絞り、複数の触媒機能を組み込んだ協奏機能型不斉触媒による効果的な反応の進行と立体選択性の発現を徹底排除した実践的環境調和型有機合成の基本根幹技術として確立させる。ソフト Lewis 酸・ハード Lewis 酸・ハード Brønsted 塩基・N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC)・水素結合制御等、各種触媒機能を同時発現する協奏触媒を合理的に組み合わせ各種設計し、特異的な活性化機構の発現を模索する。

### 4. 研究成果

ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能型触媒系において、反応基質の拡充に成功した。継続的に検討していたチオアミドのダイレクト型触媒的不斉アルドール反応について綿密な反応プロファイル解析を行ったと

ころ、複雑な平衡過程を内包していることが判明し、生成物の構造特性を参考に逆反応阻害性添加物を開発し、広範なアルデヒドに対応可能な反応として進化させる事に成功した。続いて、数多くの反応開発に至ったチオアミドから、より汎用性・利便性の高いアミドを求核種前駆体とする反応開発を開始した。当初から予測されたように、アミドの汎用性の裏返しである低反応性により反応開発は困難を極めたが、安定な非ヘテロ芳香族性アミドである 7-アザインドリニルアミドの特異的な活性化がソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能型触媒系において進行する事を見出した。インドリン環上のピリジル窒素とカルボニル酸素とのキレート型配位によりアミドからの触媒的なエノラート系中発生が円滑に進行し、触媒的不斉アルドール反応、マンニッヒ型反応が高い立体選択性で進行した。アミドの  $\alpha$  置換基として  $\text{CF}_3$  をはじめとする各種フッ素化アルキル基、メチルチオ基、アジド基等の官能基が導入可能で、多様なキラルビルディングブロック合成に威力を発揮する。特筆すべきはフッ素化アルキル基含有アミドの反応である。通常  $\beta$  位に C-F 結合を有するカルボニル化合物のエノラートは非常に不安定で容易に脱フッ素化を起こすが、7-アザインドリニルアミドからのエノラートは続く C-C 結合形成の方が十分に速く進行し、本方法論は  $\beta$ -フッ素化アミドの初めての触媒的エノラート化法を提供する。さらに、本触媒的エノラート化法は  $\alpha$  単純アルキル置換アミドにおいても奏功することが判明し、生物活性天然物・医薬品に頻見されるアセテート/プロピオネートユニットの高原子効率合成法の開発を進めるに至った。7-アザインドリニルアミドは、求核的活性化のみならず求電子的活性化にも有効で、低求電子性のため Michael 受容体としての活用例が殆どない不飽和アミドを用いる反応例において、ブテノライドの直截的な不斉付加反応が容易に進行する事を見いだしている。7-アザインドリニルアミド部位は、Weinreb アミド様の特性を示し、不斉反応後の官能基変換も種々可能であった。

同触媒系において、低反応性に苦慮していたケチミン型求電子剤に対する課題にも取り組んだ。ソフト Lewis 塩基性を賦与したチオフォスフィノイルケチミンは、上記触媒系により特異的に活性化され、ケチミンへの不斉アルキニル化、ヒドロホスホニル化、ブテノライドの不斉付加反応を完全原子効率にて可能にした。アルキニル化は novartis 社により抗マラリア薬として開発中の KAE609 の不斉合成へと応用展開した。他、各種上記開発反応を活用して抗結核性天然物 thuggacin B, (-)- membranone A 及び B の不斉全合成を達成している。

ハード Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能型触媒系においては、Nd/Na 異種 2 核金属触媒を多層カーボンナノチューブに固定化する

ることにより連続フロー反応条件下に *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を実現した。本反応は医薬品合成に頻用される光学活性 1,2-アミノアルコールを与える重要な反応であり、大規模合成を見据えたフロー反応の成功は大きな意味を持つ。Nd 源として用いていた高価かつ不活性ガス雰囲気下での取り扱いを必要とする Nd アルコキシドから安価安定な塩化 Nd を用いる改良触媒調製法も同定し、工業化を視野に入れた実用展開を行っている。

#### 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 30 件)

1. Fernando A. Arteaga, Zijian Liu, Lennart Brewitz, Jianyang Chen, Bo Sun, Naoya Kumagai, and Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of Alkylamides", *Org. Lett.* 2016, 18, 2391-2394, 査読有, DOI:10.1021/acs.orglett.6b00879
2. Akihito Nonoyama, Kazuki Hashimoto, Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Preparation of Nd/Na Heterogeneous Catalyst from Bench-Stable and Inexpensive Nd Salt for an *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction", *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1815-1819, 査読有, COI:10.1016/j.tetlet.2016.03.041
3. Ming Zhang, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Electrophilic Activation of  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Amides: Catalytic Asymmetric Vinylogous Conjugate Addition of Unsaturated  $\gamma$ -Butyrolactones" *Chem. Eur. J.*, 2016, 22, 5525-5529, 査読有, DOI:10.1002/chem.201600740
4. Shaoquan Lin, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of  $\alpha, \beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Butyrolactam with Ketimines", *Chem. Eur. J.*, 2016, 22, 3296-3299, 査読有, DOI:10.1002/chem.201600034
5. Lennart Brewitz, Fernando Arteaga, Liang Yin, Kaliyamoorthy Alagiri, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Fluorinated Amides" *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 15929-15939, 査読有, DOI:10.1021/jacs.5b11064
6. Zhongdong Sun, Karin Weidner, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of  $\alpha$ -N<sub>3</sub> Amide" *Chem. Eur. J.*, 2015, 21, 17574-17577, 査読有, DOI:10.1002/chem.201503921
7. Youmei Bao, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Managing the *retro*-Pathway in Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Thioamides" *Chem. Sci.*, 2015, 6, 6124-6132, 査読有, DOI:10.1039/C5SC02218E
8. Hisashi Takada, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Stereoselective Total Synthesis of KAE609 via Direct Catalytic Asymmetric Alkynylation to Ketimines" *Org. Lett.*, 2015, 17, 4762-4765, 査読有, DOI:10.1021/acs.orglett.5b02300
9. Nilanjana Majumdar, Akira Saito, Liang Yin, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Saturated and Unsaturated Thioamides" *Org. Lett.*, 2015, 17, 3362-3365, 査読有, DOI:10.1021/acs.orglett.5b01644
10. Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Recent Advances in Catalytic Asymmetric C-C Bond-Forming Reactions to Ketimines Promoted by Metal-Based Catalysts" *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2015, 88, 503-517, 査読有, DOI: 10.1246/bcsj.20140302
11. Keiji Tamura, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of Benzylisocyanide: Stereoselective Synthesis of 1,2-Diarylethylenediamines" *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 14, 3026-3031, 査読有, DOI: 10.1002/ejoc.201500336
12. Karin Weidner, Zhongdong Sun, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -N<sub>3</sub> Amide" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 6236-6240, 査読有, DOI:10.1002/anie.201501607
13. Shaoquan Lin, Yuji Kawato, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of N-Alkylidene- $\alpha$ -Aminoacetonitrile with Ketimines" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 5183-5186, 査読有, DOI: 10.1002/anie.201412377
14. Kazuki Hashimoto, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "A Carbon Nanotube Confinement Strategy to Implement Homogeneous Asymmetric Catalysis in the Solid Phase" *Chem. Eur. J.*, 2015, 21, 4262-4266, 査読有, DOI: 10.1002/chem.201406402
15. Liang Yin, Lennart Brewitz, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Catalytic Generation of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> Enolate: Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> Amide" *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 17958-17961, 査読有, DOI: 10.1021/ja511458k
16. Makoto Furutachi, Naoya Kumagai, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki, "Chromatography-free Synthesis of Corey's Intermediate for Tamiflu" *Tetrahedron*, 2014, 70, 9113-9117, 査読有, DOI:10.1016/j.tet.2014.09.081
17. Kaliyamoorthy Alagiri, Shaoquan Lin, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Iterative Direct Aldol Strategy for Polypropionates: Enantioselective Total Synthesis of (-)-Membrenone A and B" *Org. Lett.*, 2014, 16, 5301-5303, 査読有, DOI: 10.1021/ol502493z
18. Youmai Bao, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Design and Synthesis of a Bis(hydroxyphenyl)diamide Bearing a Pendant Thiazolium Unit; Application to the Catalytic Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction" *Tetrahedron: Asymmetry*, 2014, 25, 1401-1408, 査

- 読有, DOI: 10.1016/j.tetasy.2014.09.010
19. Sureshkumar Deverajulu, Ganesh Venkataraman, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Addition of Alkyl nitriles to Aldehydes by Transition Metal/NHC Complexes" *Chem. Eur. J.*, 2014, 20, 15723-15726, 査読有, DOI:10.1002/chem.201404808
  20. Kazuki Hashimoto, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Self-Assembled Asymmetric Catalyst Engaged in a Continuous-Flow Platform: An *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction" *Org. Lett.*, 2014, 16, 3496-3499, 査読有, DOI:10.1021/ol501432h
  21. Karin Weidner, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "A designed amide as an aldol donor in the direct catalytic asymmetric aldol reaction" *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, 53, 6150-6154, 査読有, DOI:10.1002/anie.201403118
  22. Liang Yin, Hisashi Takada, Shaoquan Lin, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Conjugate Addition of Unsaturated Butyrolactones to  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Thioamides" *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, 53, 5327-5331, 査読有, DOI:10.1002/anie.201402332
  23. Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Concise Enantioselective Synthesis of  $\delta, \delta$ -Disubstituted  $\delta$ -Valerolactones." *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, 3167-3171, 査読有, DOI:org/10.1016/j.tetlet.2014.04.006
  24. Keiji Tamura, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "An enantioselective Synthesis of the Key Intermediate for Triazole Antifungal Agents; Application to the Catalytic Asymmetric Synthesis of efinaconazole (Jublia)." *J. Org. Chem.*, 2014, 79, 3272-3278, 査読有, DOI:10.1021/jo500369y
  25. Akinobu Matsuzawa, Christopher R. Opie, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Aldol Strategy in Enantioselective Total Synthesis of Thuggacin B" *Chem. Eur. J.*, 2014, 20, 68-71, 査読有, DOI:10.1002/chem.201304297
  26. Devarajulu Sureshkumar, Kazuki Hashimoto, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "A Modified Preparation Procedure for Carbon Nanotube-Confined Nd/Na Heterobimetallic Catalyst for *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reactions" *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 11494-11500, 査読有, DOI:10.1021/jo402042s
  27. Keiji Tamura, Makoto Furutachi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "An Enantioselective Synthesis of Voriconazole" *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 11396-11403, 査読有, DOI: 10.1021/jo4019528
  28. Yuji Kawato, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Addition of Acetonitrile to *N*-Thiophosphinoylimines" *Chem. Commun.*, 2013, 49, 11227-11229, 査読有, DOI: 10.1039/C3CC47117A
  29. Liang Yin, Youmei Bao, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Catalytic Asymmetric Hydrophosphonylation of Ketimines" *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 10338-10341, 査読有, DOI: 10.1021/ja4059316
  30. Sho Takechi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of  $\alpha$ -Sulfanyl Lactones" *Org. Lett.*, 2013, 15, 2632-2635, 査読有, DOI: 10.1021/ol4008734
- [学会発表] (主要なもの: 以下 34 件, 計 86 件)
1. Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki, "Solid Phase Catalysts Confined in Multiwalled Carbon Nanotubes: Catalytic Asymmetric Nitroaldol and Mannich-type Reactions in a Continuous-Flow Platform" Pacificchem 2015, 2015年12月16日, Hilton Hawaiian Village (USA)
  2. 熊谷直哉, "協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用" 東京農工大学(招待講演), 2015年10月16日, 東京農工大学(東小金井)
  3. 熊谷直哉, "Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics" University of Jyväskylä講演会(招待講演), 2015年09月07日, University of Jyväskylä(Finland)
  4. Naoya Kumagai, "Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics" Aalto University講演会(招待講演), 2015年09月04日, Aalto University (Finland)
  5. Naoya Kumagai, "Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics" University of Bologna講演会(招待講演), 2015年09月01日, University of Bologna(Italy)
  6. Naoya Kumagai, Lennart Brewitz, Fernando A. Arteaga, Liang Yin, Kaliyamoorthy Alagiri, 松澤彰信, 柴崎正勝, "Catalytic Generation of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> Enolate: Direct Catalytic Mannich-type and Aldol Reactions" 21st International Symposium on Fluorine Chemistry, 2015年08月28日, POLITECNICO DI MILANO; COMO CAMPUS (Italy)
  7. Naoya Kumagai, "Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics" University of Bern講演会(招待講演). 2015年08月21日, University of Bern(Switzerland)
  8. 熊谷直哉, "協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用, Meiji Seika ファルマ(招待講演), 2015年07月17日, Meiji Seika ファルマ小田原工場(小田原)
  9. Naoya Kumagai, "Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics" University of Alicante講演会, 2015年07月06日, University of Alicante (Spain)
  10. Naoya Kumagai, Lennart Brewitz, Liang Yin, Fernando Arteaga, Akinobu Matsuzawa, Kaliyamoorthy Alagiri, Masakatsu Shibasaki, "Catalytic Generation of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> Enolate for Producing Chiral Building Blocks with CF<sub>3</sub>-Containing Stereogenicity" Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis 18 (OMCOS 18), 2015年06月30日, Hotel Melia Sitges (Spain)
  11. 熊谷直哉, "協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品

- 合成への応用”, 理研シンポジウム:第10有機合成化学のフロンティア(招待講演), 2015年06月26日, 理化学研究所和光研究所鈴木梅太郎ホール(和光)
12. 熊谷直哉, “協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用” 第20回有機元素化学セミナー(招待講演), 2015年03月07日, 中央大学理工学部(東京)
  13. Naoya Kumagai, “Development of Cooperative Asymmetric Catalysts and their Application to the Streamlined Enantioselective Synthesis of Pharmaceuticals” 三井化学特別企画 触媒科学フォーラム 触媒科学最前線 触媒科学 奨励賞受賞講演(招待講演), 2014年10月14日, タワーホール 船堀(東京)
  14. Naoya Kumagai, “Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics” Max Planck Institute 講演会(招待講演), 2014年09月16日, Max Planck Institute(ドイツ)
  15. Naoya Kumagai, “Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics” ESPCI ParisTech 講演会(招待講演), 2014年09月12日, ESPCI ParisTech(フランス)
  16. Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki, “*anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction in a Continuous-Flow Platform” 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, 2014年09月08日, Izmir Institute of Technology(トルコ)
  17. Keiji Tamura, Makoto Furutachi, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, “Enantioselective Syntheses of Anti-Fungal Agents” 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, 2014年09月08日, Izmir Institute of Technology(トルコ)
  18. Naoya Kumagai, “Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics” KTH Royal Institute of Technology 講演会(招待講演), 2014年09月04日, KTH Royal Institute of Technology(スウェーデン)
  19. Naoya Kumagai, “Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics” McGill University 講演会(招待講演), 2014年07月15日, McGill University(カナダ)
  20. Naoya Kumagai, “Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics” Montreal University 講演会(招待講演), 2014年07月14日, Montreal University(カナダ)
  21. Naoya Kumagai, Kazuki Hashimoto, Masakatsu Shibasaki, “Nd/Na Heterobimetallic Catalyst Confined in Carbon Nanotube Network for *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction” 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 2014年07月10日, Ottawa Convention Center(カナダ)
  22. Naoya Kumagai, “Exploration of Cooperative Asymmetric Catalysis Toward Efficient Synthesis of Therapeutics” University of Toronto 講演会(招待講演), 2014年07月04日, University of Toronto(カナダ)
  23. 熊谷直哉, “ニトリルの  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H結合活性化による不斉炭素-炭素結合形成反応の開拓” 新学術領域研究 分子活性化 第6回公開シンポジウム, 2014年01月29日, 東京工業大学(目黒区大岡山)
  24. 熊谷直哉, “機能変化型触媒とカーボンナノチューブ固定化Nd/Na異種2核金属触媒の創製” 新学術領域研究 反応集積化の合成化学 平成25年度第2回成果発表会, 2014年01月25日, 早稲田大学国際会議場(新宿区西早稲田)
  25. 熊谷直哉, “機能変化型触媒の創製と集積型有機合成” 新学術領域研究 反応集積化の合成化学 第3回若手合宿, 2013年12月21日, レーク大樹(鳥取)
  26. Naoya Kumagai, “Cooperative Asymmetric Catalysis and Its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics” 4th Symposium for Young Chemists on Molecular Activation(招待講演), 2013年11月14日, KKR鹿児島敬天閣(鹿児島)
  27. Naoya Kumagai, “Cooperative Asymmetric Catalysis and Its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics” 第24回新薬創製談話会(招待講演), 2013年09月25日, ニューウエルサンピア沼津(沼津)
  28. Naoya Kumagai, Takanori Ogawa, Masakatsu Shibasaki, “Enantioselective Synthesis of Anacetrapib via Nd/Na Heterobimetallic Catalyst” 14th Tetrahedron Symposium, 2013年06月26日, Hilton Vienna(オーストリア)
  29. Naoya Kumagai, “Cooperative Asymmetric Catalysis and Its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics” University of Freiburg 講演会(招待講演), 2013年06月24日, University of Freiburg(ドイツ)
  30. Naoya Kumagai, “Cooperative Asymmetric Catalysis and Its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics” University of Berlin 講演会(招待講演), 2013年06月21日, University of Berlin(ドイツ)
  31. 熊谷直哉, “協奏機能型不斉触媒の開発と医薬品合成への応用” 九州大学薬学部講演会(招待講演), 2013年05月16日, 九州大学薬学部(福岡)
  32. Naoya Kumagai, Takanori Ogawa, Masakatsu Shibasaki, “Self-Assembling Nd/Na Heterobimetallic Asymmetric Catalyst Confined in Carbon Nanotube Network” 23rd French-Japan Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2013年05月13日, ANAクラウンプラザホテル長崎グラバーヒル(長崎)
  33. Naoya Kumagai, “Cooperative Asymmetric Catalysis and Its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics” University of Geneva 講演会(招待講演), 2013年05月09日, University of Geneva(スイス)
  34. Naoya Kumagai, “Cooperative Asymmetric Catalysis and Its Application to Efficient Synthesis of Therapeutics” ETH Zurich 講演会(招待講演), 2013年05月03日, ETH Zurich(スイス)
- [図書](計2件)
1. Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, Wiley,

Weinheim, "Lewis Acid-Bronsted Base Catalysis in Cooperative Catalysis, 2015, 456 (1-34)

2. Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, Wiley, Weinheim, Wiley, "Catalytic Conjugate Additions of Alkynes in Modern Alkyne Chemistry" 2014, 424 (171-200)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 11 件)

名称:触媒、アミド結合の形成方法、及びアミド化合物の製造方法

発明者:熊谷直哉、野田秀俊、古舘 信、朝田康子、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:2016-028596

出願年月日:2016年02月18日

国内外の別:国内

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

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉、野々山彰人、橋本和樹、齊藤誠

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:2015-229127

出願年月日:2015年11月24日

国内外の別:国内

名称:光学活性 $\alpha$ -トリフルオロメチル- $\beta$ -アミノ酸誘導体の製造方法

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉、Liang Yin

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:PCT/JP2015/076816

出願年月日:2015年09月18日

国内外の別:外国

名称:化合物の製造方法

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉、高田久嗣

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:2015-141582

出願年月日:2015年07月15日

国内外の別:国内

名称:反応容器、並びに光学活性アンチ-1,2-ニトロアルカノール化合物の製造方法、及び製造装置

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:104113261

出願年月日:2015年04月24日

国内外の別:外国

名称:反応容器、並びに光学活性アンチ-1,2-ニトロアルカノール化合物の製造方法、及び製造装置

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:PCT/JP2015/061957

出願年月日:2015年04月20日

国内外の別:外国

名称:光学活性 $\alpha$ -トリフルオロメチル- $\beta$ -アミノ酸誘導体の製造方法

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉、Liang Yin

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:2014-193476

出願年月日:2014年09月24日

国内外の別:国内

名称:化合物、及びその製造方法、並びにポリコナゾールの製造方法

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉、田村圭司

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:PCT/JP2014/074117

出願年月日:2014年09月11日

国内外の別:国内

名称:反応容器、並びに光学活性アンチ-1,2-ニトロアルカノール化合物の製造方法、及び製造装置

発明者:柴崎正勝、熊谷直哉

権利者:公益財団法人微生物化学研究会

種類:特許

番号:2014-092452

出願年月日:2014年04月28日

国内外の別:国内

名称:化合物、及びその製造方法、並びにポリコナゾールの製造方法

発明者:田村圭司、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:2013-191653

出願年月日:2013年09月17日

国内外の別:国内

名称:化合物、及びその製造方法、並びに光学活性 $\alpha$ -アミノホスホン酸誘導体の製造方法

発明者:殷 亮、包 友美、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:2013-134633

出願年月日:2013年06月27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・主席研究員

研究者番号:40431887