科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 2 0 日現在

機関番号: 12501

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2021 ~ 2023 課題番号: 2 1 K 0 6 4 7 1

研究課題名(和文)カルベン化学のイノベーション;金属、基質、発生法による精密反応性制御と合成展開

研究課題名(英文) novation of Carbene Chemistry; Controlling Reactivity by Metal, Substrate, Generation Method and Synthetic Application

研究代表者

原田 慎吾 (Harada, Shingo)

千葉大学・大学院薬学研究院・講師

研究者番号:50722691

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):本研究では、高活性化学種の反応性制御と新しい有機合成法開発への展開に向けて検討を行った。その結果、金属フリーなカルベン発生法に基づくホウ素触媒反応の開発に成功した。DFT計算を用いてメカニズムを解析した結果、これまでに提唱されていなかったホウ素と炭素が結合を作る活性化モードを経由していることがわかった。またジアゾフリー条件下で合成したシクロヘプタトリエン(CHT)類/ノルカラジエン(NCD)類の変換方法の開発研究も行った。アライン種を用いるとNCDと反応して[4+2]-環化付加型反応が進行し、ニトロソ化合物を用いるとCHTと反応して[6+2]-環化付加型反応が進行することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義 複雑な化学構造を有する生物活性分子の合成法開発は、創薬の観点で社会的ニーズが高く特に重要な研究課題で 複数のでは、反応性の高いカルベン種を用いることで複雑分子を一挙に合成可能であるが、反応性や選択性の制御が困 難だった。特定の反応系に限定されるものの、本研究で開発された手法により未達成だったエナンチオ選択的な 分子骨格構築が可能となった。またカルベン種は、対応するジアゾ化合物から系中発生させる手法が一般に用い られるが、ジアゾ化合物は潜在的な爆発性や不安定性を有する。本研究では、ジアゾ化合物を用いずに多様なカ ルベン反応を開発した。これらの手法や知見は、低分子創薬の加速化につながることから、社会的意義も高い。

研究成果の概要(英文): The aim of this research was to control highly reactive chemical species and to develop novel organic synthetic methods. As a result, we successfully developed a boron-catalyzed reaction based on a metal-free carbene generation method. Using DFT calculations to analyze the mechanism, an unprecedented activation mode involving boron-carbon bond formation was found. We also investigated the development of conversion methods for cycloheptatrienes (CHTs) and norcaradienes (NCDs) synthesized under diazo-free conditions. It was found that the [4+2] cycloaddition reaction of NCDs proceeds with aryne species, while the [6+2]-cycloaddition reaction of CHTs proceeds with nitroso compounds.

研究分野: organic synthesis

キーワード: carbene silver boron catalysis

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

金属カルベン種は多彩な反応性を示す高活性化学種であり、その反応性はカルベン炭素が配位する金属元素種に大きく依存する。しかし、その反応特性を生かした合成化学的な応用はほとんど報告されていなかった。一般にジアゾ化合物から金属カルベン種を系中発生させる手法が用いられる。しかし当該官能基は、潜在的な爆発性や毒性が危惧されたり、基質への導入に工程数を要したりする点に改善の余地を残していた。また金属カルベン種はその金属種に応じて、異なる化学選択性を示すものの、その詳細な選択性発現メカニズムは未だ不明であった。金属カルベン種を用いることでしか達成できない、高度な分子変換法が多数報告されている。しかしカルベン発生時に、ジアゾ化合物を要する点に改善の余地を残す。このことから企業における医薬分子の大規模スケールの製造においては、ジアゾ基を用いる反応は敬遠される傾向がある。これらの背景を鑑みて、ジアゾフリーなカルベン発生法に基づく分子変換技術を開発できれば、汎用性の高い新規合成手法を提供できると期待した。またジアゾ基を用いる手法であっても、速度論的に不活性または熱力学的に安定な結合・官能基の直截的な変換法を開発できれば、化学系薬学研究の発展に大きく貢献できると考えた。

2. 研究の目的

安定結合、安定分子の直截的な変換法を開発することで、高効率的な化学反応、反応プロセス、有用分子合成法を開発することが本研究の大局的目的である。研究代表者は、金属フリーまたはジアゾフリーな反応条件、多彩な反応デザインと生体機能分子合成法を開発することで、その有用性を実証すると共に創薬科学展開ができると考えた。すなわち、高活性化学種であるカルベンの特徴を活用した反応を開発する。またそれらを利用した生物活性分子合成法を確立する。

3. 研究の方法

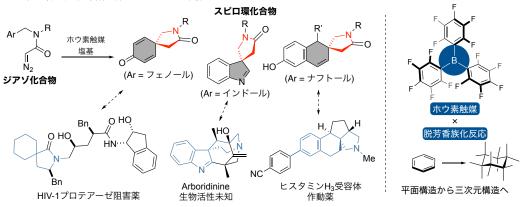
実験科学的手法と密度汎関数法に基づく理論計算を活用して、本研究を実施する。 具体的には、以下に示す項目を重点的に研究した。

- (1) 金属フリーなカルベン発生法の開発と理論計算に基づくメカニズム解析
- (2) ジアゾフリーなカルベン発生法による反応開発と連続反応への展開

4. 研究成果

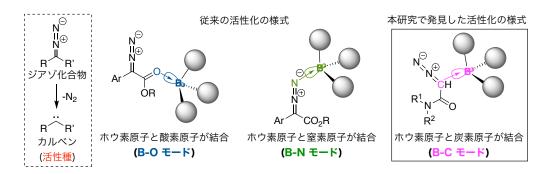
(1)金属フリーなカルベン発生法の開発と理論計算に基づくメカニズム解析 我々は、平面構造を持つフェノール環を有するジアゾ化合物をホウ素触媒と反応させた。すると、 脱芳香族化反応が進行し、三次元構造であるスピロ環を有する分子へと変換することに成功し た。生成物の構造は、医薬品に使われている分子のコア骨格に見られるため、医薬分子の基本的 な骨格として利用できる可能性がある。本反応は金属元素を含む触媒を用いると収率が低かっ たため、ホウ素触媒を使うことが成功の鍵であった。

ホウ素触媒反応と医薬品に含まれる分子の基本構造



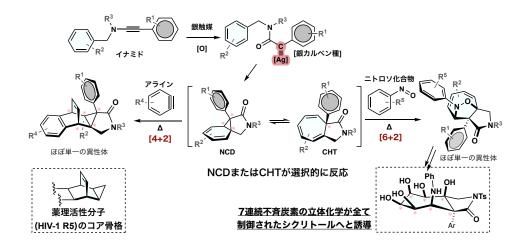
さらに我々は、DFT 計算を用いて開発した反応のメカニズムを解析した。解析の結果、これまでに提唱されていなかった新しい活性化モードが発見された。本反応ではジアゾ化合物がホウ素触媒により活性化され、鍵となる中間体へと変換される。過去には、ホウ素と酸素が結合を作る様式(B-O モード)、ホウ素と窒素が結合を作る様式(B-N モード)が報告されていたが、本反応ではホウ素と炭素が結合を作る様式(B-C モード)を経由していることがわかった。この活性化モードは通常、多くの電子を持つ金属触媒がジアゾ化合物を活性化する際の様式であることが知られている。そのため電子の少ないホウ素触媒が同様の活性化モードを形成することは革新的な発見であり、この知見を踏まえた新しい反応や分子の設計が可能となることから、ホウ素化学お

よび物質合成などの他の領域への波及効果が期待できる。



(2) ジアゾフリーなカルベン発生法による反応開発と連続反応への展開 我々は、ベンゼン類とカルベンの反応によって得られるシクロへプタトリエン (CHT) 類の変換 方法の開発研究も行った。CHT は、ノルカラジエン (NCD) 類と平衡状態で存在する。しかし、ど のような時に CHT または NCD が選択的に反応するかを解明する研究はほぼ行われていなかった。 この CHT と NCD はいずれも様々な分子変換法により多様な化合物へと誘導できる可能性を秘め ている。

網羅的な検討の結果、アライン種を用いると、NCD と反応して[4+2]-環化付加型反応が進行し、ニトロソ化合物を用いると、CHT と反応して[6+2]-環化付加型反応が進行した。即ち、エノファイルの種類によって異なる反応を起こすことが明らかになり、またほぼ単一の異性体として生成物が単離された。ニトロソベンゼンとの反応で進行した[6+2]-環化付加型反応は、通常の加熱条件では進行しない珍しい反応だった。さらにジアゾフリー条件下、イナミド化合物から銀カルベン種を発生させ CHT/NCD の調製、環化付加反応まで同一反応容器内で行い、連続反応へと展開した。本手法により、シンプルな構造を持つ物質から、3次元的に複雑な縮環式化合物へ一挙に変換することに成功した。また、ニトロソ化合物との新規環化付加型反応によって得られた3環式化合物を変換し、7員環内にある全ての不斉炭素の立体化学が制御されたシクリトールの合成にも成功した。このような化合物は、これまでの手法では合成困難であるため、本手法が有用物質合成法の選択肢として活用が期待される。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件(うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件)	
1 . 著者名 Harada Shingo、Takenaka Hiroki、Ito Tsubasa、Kanda Haruki、Nemoto Tetsuhiro	4.巻 15
2.論文標題 Valence-isomer selective cycloaddition reaction of cycloheptatrienes-norcaradienes	5 . 発行年 2024年
3.雑誌名 Nature Communications	6.最初と最後の頁 2309~2319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-024-46523-1	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
1.著者名 Harada Shingo、Hirose Shumpei、Takamura Mizuki、Furutani Maika、Hayashi Yuna、Nemoto Tetsuhiro	4.巻 146
2.論文標題 Silver(I)/Dirhodium(II) Catalytic Platform for Asymmetric N-H Insertion Reaction of Heteroaromatics	5 . 発行年 2023年
3.雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6.最初と最後の頁733~741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.3c10596	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著
1 . 著者名 Harada Shingo、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro、Ikeda Kotaro、Hashimoto Yoshinori、Homma Haruka、Kono Masato、Zumbragel Nadine	4.巻 35
2.論文標題 Enantioselective Formal Synthesis of (-)-Catharanthine through Enzyme-Catalyzed Desymmetrization of a meso-Azabicyclo [2.2.2]octane	5.発行年 2023年
3.雑誌名 Synlett	6.最初と最後の頁 469~473
 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2086-0690	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kanda Haruki、Okabe Ayaka、Harada Shingo、Nemoto Tetsuhiro	4.巻 72
2.論文標題 Systematic Studies of Functional Group Tolerance and Chemoselectivity in Carbene-Mediated Intramolecular Cyclopropanation and Intermolecular C-H Functionalization	5 . 発行年 2024年
3.雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6.最初と最後の頁 313~318
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c24-00022	 査読の有無 有
 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著

1. 著者名	
	4 . 巻
Hashimoto Yoshinori、Harada Shingo、Kato Ryosuke、Ikeda Kotaro、Nonnhoff Jannis、Groger	12
Harald, Nemoto Tetsuhiro	
·	F 整仁左
2.論文標題	5 . 発行年
Merging Chemo- and Biocatalysis to Facilitate the Syntheses of Complex Natural Products:	2022年
Enantioselective Construction of an N-Bridged [3.3.1] Ring System in Indole Terpenoids	
3. 維誌名	6.最初と最後の頁
ACS Catalysis	14990 ~ 14998
·	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1021/acscatal.2c04076	有
	'3
オープンアクセス	
	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	該当する
	•
4 ***	1 4 34¢
1.著者名	4 . 巻
Furuya Tsukasa、Ikeda Kotaro、Harada Shingo、Nemoto Tetsuhiro	71
3.0	
2	F 28/=/=
2 . 論文標題	5 . 発行年
Theoretical Investigation of Chemoselectivity between C-H Insertion and Amide Insertion in	2023年
Intramolecular Rhodium-Carbene Reactions	'
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Chemical and Pharmaceutical Bulletin	107 ~ 110
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	▲ 査読の有無
10.1248/cpb.c22-00341	有
10.1240/Cpb.022-00041	
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	_
13 JULY CONTROL NO.	
	T
1.著者名	4 . 巻
Ito Tsubasa、Harada Shingo、Homma Haruka、Okabe Ayaka、Nemoto Tetsuhiro	13
Teo Toubada, Harada diringo, Homma Harana, dicabo Ayana, Homoto Totodiriro	1
AAN ITTI	77 /
2 . 論文標題	5.発行年
	I .
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under	5 . 発行年 2022年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis	2022年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under	I .
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名	2022年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis	2022年 6.最初と最後の頁
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名	2022年 6.最初と最後の頁
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis	2022年 6 . 最初と最後の頁 147~157
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis	2022年 6.最初と最後の頁
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis	2022年 6 . 最初と最後の頁 147~157
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 -
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 -
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2.論文標題	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2.論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 -
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3.雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2.論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年 6.最初と最後の頁 -
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年 6.最初と最後の頁
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年 6.最初と最後の頁 -
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02216	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年 6.最初と最後の頁
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with -Diazoamide under Boron Catalysis 3. 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1. 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2. 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02216	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年 6.最初と最後の頁
Mechanistic Investigation on Dearomative Spirocyclization of Arenes with Boron Catalysis 3 . 雑誌名 ACS Catalysis 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.2c04504 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Choi Dongil、Takahashi Noa、Maruoka Haruka、Harada Shingo、Nastke Alina、Groger Harald、Nemoto Tetsuhiro 2 . 論文標題 Synthetic Study of Dragmacidin E: Enantioselective Construction of the Seven-Membered Ring-Fused Indole Skeleton with Contiguous Stereocenters 3 . 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	2022年 6.最初と最後の頁 147~157 査読の有無 有 国際共著 - 4.巻 - 5.発行年 2023年 6.最初と最後の頁

1 . 著者名	4 . 巻
Harada Shingo	69
2 . 論文標題	5.発行年
Development of Novel Methodology Using Diazo Compounds and Metal Catalysts	2021年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Chemical and Pharmaceutical Bulletin	1170 ~ 1178
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	 査読の有無
10.1248/cpb.c21-00757	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-

〔学会発表〕 計39件(うち招待講演 5件/うち国際学会 7件)

1.発表者名

Shingo Harada

2 . 発表標題

Carbene-mediated Chemoselective Dearomatization of Diverse Arenes using a Machine Learning-Assisted Optimization

3 . 学会等名

The 16th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-16)(招待講演)(国際学会)

4 . 発表年 2023年

1.発表者名

原田慎吾

2 . 発表標題

反応開発屋の合成研究

3 . 学会等名

第56回天然物化学談話会(招待講演)

4.発表年

2023年

1.発表者名

Qitong Dai, Jun Ueda, Shingo Harada, Tetsuhiro Nemoto

2 . 発表標題

Iron-porphyrin Catalyzed Dearomative Arene Cyclopropanation Reaction

3 . 学会等名

日本薬学会 第144年会

4.発表年

2024年

1.発表者名 磯野友宏、柳川麻衣、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 銀触媒を用いたインドールC5位選択的C-H官能基化反応の開発
3 . 学会等名 日本薬学会 第144年会
4 . 発表年 2024年
1 . 発表者名 Shingo Harada, Tsubasa Ito, Haruka Homma, Ayaka Okabe, Tetsuhiro Nemoto
2 . 発表標題 Carbene-mediated Arene Dearomatization using a Machine Learning-Assisted Optimization
3.学会等名 International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry ~ISDigiTOS-2, ICAMS-3, & CREST-OS-FRIR~(国際学会)
4.発表年 2023年
1.発表者名 原田慎吾、伊藤翼、竹中浩貴、神田治樹、本間榛花、岡部彩香、根本哲宏
2 . 発表標題 理論解析に基づくカルベン反応の開発と展開
3 . 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏
2.発表標題 銀ナイトレン種を用いた不活性な第二級C(sp3)-H結合の選択的アミノ化反応の開発
3 . 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4 . 発表年 2023年

エナンチオ特異的なHimbert型Diels-Alder反応の開発 第49回反応と合成の進歩シンボジウム 4 . 発表年 2023年 1 . 発表名 池田見太朗、標本佳典、本間棒花、Nadine Zumbragel、Harald Groger、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 耐索解媒と分子対称性を活用した(・)・Catharanthineの形式合成 3 . 学会等名 第67回 香料・テルベンおよび精油化学に関する討論会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表名名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC・Hアミノ化反応の開発 3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名
第48回反応と合成の進歩シンポジウム 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名 池田見太朗、橋本佳典、本間榛花、Nadine Zumbragel、Harald Groger、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 酵素触媒と分子対称性を活用した(・)・Catharanthineの形式合成 3 . 学会等名 第67回 雪料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3 . 学会等名 第7回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表年 2023年
1. 発表者名 池田見太朗、橋本佳典、本間棒花、Nadine Zumbragel、Harald Groger、原田慎吾、根本哲宏 2. 発表標題 酵素触媒と分子対称性を活用した(-)-Catharanthineの形式合成 3. 学会等名 第67回 香料・テルベンおよび精油化学に関する討論会 4. 発表を 2023年 1. 発表者名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2. 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3. 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4. 発表を 2023年 1. 発表を 2023年 1. 発表を 2023年
 池田晃太朗、橋本佳典、本間棒花、Nadine Zumbragel、Harald Groger、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 酵素触媒と分子対称性を活用した(-)-Catharanthineの形式合成 3 . 学会等名 第67回 香料・テルベンおよび精油化学に関する討論会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表存 2023年
酵素触媒と分子対称性を活用した(-)-Catharanthineの形式合成 第67回 香料・テルベンおよび精油化学に関する討論会 4. 発表年 2023年 1. 発表者名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2. 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3. 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4. 発表年 2023年
第67回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名
2023年 1 . 発表者名 神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名
神田治樹、小林真由、原田慎吾、根本哲宏 2 . 発表標題 銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名
銀ナイトレン種を用いた位置選択的なC-Hアミノ化反応の開発 3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名
第67回日本薬学会関東支部大会 4 . 発表年 2023年 1 . 発表者名
2023年 1 . 発表者名
富田啓輔、植田潤、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 銀カルベンを用いたインドール類のベンゼノイド部位の脱芳香族 型シクロプロパン化反応の開発
3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Qitong Dai、植田潤、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 An Exploration of Dearomative Arene Cyclopropanation Reactions with Iron-porphyrin Carbene
3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 古谷茉衣花、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 可視光と有機触媒を用いた不斉N-H挿入反応の開発
3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 松本ゆきの、神田治樹、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 銀ナイトレン種を用いた鎖状アミドにおけるアミド挿入反応の開発
3 . 学会等名 第67回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 伊藤翼、原田慎吾、本間榛花、岡部彩香、根本哲宏
2 . 発表標題 有機ホウ素触媒を用いた遷移金属フリーな脱芳香族的スピロ環化反応の開発とその機構解析
3 . 学会等名 第122回有機合成シンポジウム
4 . 発表年 2023年

1.発表者名 橋本佳典、池田晃太朗、加藤崚祐、JannisNonnhoff、Harald Groger、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 コア骨格の分子内対称性を活用したモノテルペンインドールアルカロイド類の網羅的な不斉合成法の開発研究
3 . 学会等名 第84回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 原田慎吾
2 . 発表標題 安定な分子構造の直接的変換に基づく含窒素ヘテロ環の包括的合成
3.学会等名 日本化学会年会(招待講演)
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 Shingo Harada
2 . 発表標題 Diazo-free Generation of Chiral Ag-Carbene and its Synthetic Application
3 . 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry(招待講演)(国際学会)
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 Shingo Harada
2 . 発表標題 Asymmetric Dearomatization of Nonactivated Arenes based on Diazo-free Generation of Chiral Metal-Carbene
3 . 学会等名 The 15th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-15)(招待講演)(国際学会)
4 . 発表年 2022年

1.発表者名 伊藤翼、原田慎吾、本間榛花、岡部彩香、根本哲宏
2 . 発表標題 ホウ素触媒を用いた遷移金属フリーな脱芳香族的スピロ環化反応の開発
3 . 学会等名 日本薬学会 第143年会
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 髙橋紀亜、崔東一、丸岡花香、Nastke Alina、Groger Harald、 原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 ビスインドールアルカロイドDragmacidin Eの主要骨格構築に向けた合成研究
3 . 学会等名 日本薬学会 第143年会
4 . 発表年 2023年
1.発表者名 池田晃太朗、橋本佳典、加藤崚佑、Jannis Nonnhoff、Harald Groger、原田慎吾、根本哲宏
2.発表標題 酵素反応の可視化によるバイオ触媒スクリーニングを活用したモノテルペノイドインドール類の網羅的な合成法開発
3 . 学会等名 日本薬学会 第143年会
4 . 発表年 2023年
1 . 発表者名 Mizuki Takamura, Shumpei Hirose, Shingo Harada, Tetsuhiro Nemoto
2 . 発表標題 Silver(I)/Rhodium(II) Catalyzed Enantioselective Indole N-H Insertion Reaction
3 . 学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry(国際学会)
4 . 発表年 2023年

1.発表者名
Haruki Kanda, Hiroki Takenaka, Tsubasa Ito, Shingo Harada, Tetsuhiro Nemoto
2.発表標題
Cycloaddition reactions with cycloheptatriene/norcaradiene and dienophiles
3.学会等名 The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry(国際学会)
The Std CKT-CGT-CHIDA Symposium III Chemistry (国际子云)
4.発表年
2023年
1. 発表者名
Tsubasa Ito, Shingo Harada, Haruka Homma, Ayaka Okabe, Tetsuhiro Nemoto
2.発表標題
Metal-free Chemoselective Dearomatization of Diverse Arenes Using Borane Catalyst
· ,
3.学会等名
The 3rd CRI-CGI-Chiba Symposium in Chemistry(国際学会)
4.発表年
2023年
2020 1
1. 発表者名
橋本佳典、池田晃太朗、加藤崚佑、Jannis Nonnhoff、Harald Groger、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題
2 ・光な標題 インドールアルカロイド群の多様性指向型合成法の開発
3.学会等名
第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4
4.発表年 2022年
20224
1.発表者名
古谷典、池田晃太朗、原田慎吾、根本哲宏
2.発表標題 C-H挿入反応とアミド挿入反応における化学選択性発現機構の理論的解明
い川中八区心にてくに1年八区心にのける心子送が注光功候伸り注論的群内
3 . 学会等名
第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4 . 発表年
2022年

a TV-tr-tr-(a
1.発表者名 神田治樹、竹中浩貴、伊藤翼、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 シクロヘプタトリエン/ ノルカラジエンと親ジエン体による環化付加型反応の開発
3 . 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4.発表年 2022年
1.発表者名 岡部彩華、原田慎吾、高屋明子、根本哲宏
2 . 発表標題 細菌内抗菌薬の視覚化に向けた蛍光部位を有するシプロフロキサシンの合成
3 . 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4 . 発表年 2022年
1 . 発表者名 池田晃太朗、橋本佳典、本間榛花、Nastke Alina、Groger Harald、原田慎吾、根本哲宏
2.発表標題 酵素触媒を用いたアミノジオールの非対称化反応によるCatharanthineの形式全合成
3 . 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年
1 . 発表者名 高橋紀亜、崔東一、丸岡花香、Nastke Alina、Groger Harald、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 Dragmacidin E の合成研究
3 . 学会等名 日本薬学会 第142年会
4.発表年 2022年

4 X + 2 D
1.発表者名 池田晃太朗、橋本佳典、本間榛花、Nastke Alina、Groger Harald、原田慎吾、根本哲宏
2.発表標題 Resemble to a thintour First PLUta Cothoropathing の形式会会は
酵素触媒による非対称化反応を用いた Catharanthine の形式全合成
3.学会等名
第46回反応と合成の進歩シンポジウム
4.発表年
2021年
1.発表者名
」。現役自己
2.発表標題
エノンを用いたヒドロカルバゾロン類の短工程合成
3.学会等名
第46回反応と合成の進歩シンポジウム
4.発表年
2021年
1
1.発表者名 竹中浩貴、伊藤翼、本間榛花、原田慎吾、根本哲宏
2.発表標題
ジアゾフリー銀カルベン発生法による不斉シクロプロパン化反応の開発
3.学会等名
第46回反応と合成の進歩シンポジウム
4.発表年
4 . 死表年 2021年
1.発表者名 古谷典、伊藤翼、原田慎吾、根本哲宏
HHM V WAN WHISH WTHA
2. 発表標題
ジアゾフリー銀カルベン発生法に基づく脱芳香族型多置換シクロプロパン合成法の開発
3.学会等名
3 . 子云寺石 第65回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年 2021年

1.発表者名 竹中浩貴、伊藤翼、本間榛花、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 ジアゾフリー銀カルベン発生法による不斉シクロプロパン化反応の開発
3 . 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4 . 発表年 2021年
1.発表者名 広瀬峻平、柳川麻衣、原田慎吾、根本哲宏
2 . 発表標題 エノンを用いたヒドロカルバゾロン類の短工程合成
3 . 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4.発表年 2021年
1.発表者名 伊藤翼、原田慎吾、竹中浩貴、本間榛花、根本哲宏
2 . 発表標題 銀触媒による不斉シクロプロパン化反応の開発と医薬品候補化合物群への合成展開
3 . 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4.発表年 2021年
1 . 発表者名 Shingo Harada, Tsubasa Ito, Haruka Homma, Hiroki Takenaka, Shumpei Hirose, Tetsuhiro Nemoto
2 . 発表標題 Diazo-free Generation of Chiral Ag-Carbene and its Application to Dearomatization of Non-activated Benzenoids
3 . 学会等名 第19回次世代を担う有機化学シンポジウム
4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕	
千葉大学薬化学研究室HP	

https://www.p.chiba-u.jp/lab/yakka/index.	html	
researchmap https://researchmap.jp/sharada		
6.研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7.科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	ビーレフェルト大学			