

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05845

研究課題名(和文)非平衡開放系を利用する反応集積化による精密合成反応の開発

研究課題名(英文)Development of precise synthetic reaction by reaction integration using a dissipative structure system

研究代表者

松原 誠二郎(MATSUBARA, SEIJIRO)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：90190496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 55,900,000円

研究成果の概要(和文)：種々の病気の原因となるタンパク-タンパク相互作用を阻害するのに有効な中分子は、広範な領域でタンパクと相互作用するために、最低3方向に疎水性基を伸張させることが望ましい。そのため、複数の不斉中心を有する分子・軸不斉分子・不斉正立方体分子の三種類に注目し、それらの分子の一挙合成を行なった。この目的を達成するために反応集積化を利用した。非平衡解放系であるフロー法も含め検討したが、反応活性種が自動的に制御されるタンデム反応が有効であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中分子医薬を指向した研究を行った結果、広範な領域でタンパクと相互作用するために、複数の不斉中心を有する分子・軸不斉分子・不斉正立方体分子の新規合成法を開発することができた。この合成法は、通常複数の反応を組み合わせて段階的に行うが、本研究では、複数の反応を触媒の工夫、活性種の工夫を行うことにより可能にした。作り上げた分子は、そのものが直接中分子医薬になるものではないものの、新規な高立体選択的反応の概念を提案することができた。

研究成果の概要(英文)：A middle-sized molecule is effective in inhibiting protein-protein interactions, which cause various diseases; it should have hydrophobic groups to extend in at least three directions in order to interact with protein surface in a wide range. Therefore, we paid attention to three kinds of molecules, those are a molecule with multiple chiral centers, an axial chiral molecule, and an asymmetric cubic molecule, were synthesized very efficiently by the reaction integration method. To achieve this goal, we also investigated the flow method, which means a dissipative structure, but the tandem reaction in which the reactive species were automatically controlled was effective.

研究分野：有機合成化学

キーワード：反応集積化 有機分子触媒 動的速度論的分割 光学活性複素環 軸不斉化合物 キュバン キラルキ
ュバン

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

反応の集積化は、複数の反応を時間的・空間的に組み合わせ、原子効率の向上や反応ステップ数短縮と共に精密有機合成を可能にする方法である。中でも、反応の空間的集積化であるフロー系は、従来の反応容器を使うバッチ型での反応では困難であったものを可能にすると共に目的分子の連続生産を可能にする。これまで、不安定活性種を用いて官能基選択性に富む合成反応を有効に行う方法や、反応性を有する生成物を空間的に分離することで原料との副反応を完全に押さえる手法が示されている。中でも、フロー系は非平衡開放系と理解することもでき、速度論的支配および熱力学的支配で分類される異なる中間活性種を利用することで反応生成物の立体・位置選択性の新たな制御を行うことも可能である。申請者は、平成 25 年度に終了した新学術領域「反応集積化」に計画班員として参加し、フロー系の利用で反応性を有する生成物と基質との空間的に分離することで可能にした新規 7 員環合成 (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 5204, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 628) や分子内アルドール反応 (*Chem. Lett.* **2013**, *41*, 471) を報告した。また、バッチ反応であるが同一反応剤・有機分子触媒・溶媒を利用するヘテロ環合成において反応の手順を変え、当初用いる有機分子触媒前駆体から速度論的に生成する有機分子触媒と熱力学的に生成する第二の有機分子触媒を使い分けることにより鏡像体選択性が逆転する現象を報告したが (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12160), フロー系による展開が期待できる。本研究では、これらの成果を基に、フロー系の利用による有機分子触媒の集積的利用、金属触媒と有機分子触媒の集積的利用、ジアニオン等価体の有機二亜鉛種を利用した不安定中間体の利用による新規環化反応に関する研究を行い、これらの成果を基に A01・A02 班と共同研究を行い、必要とされる光学活性有用物質のマイクロフロー系による合成プロセスを構築による中分子合成への寄与を行うことを目指した。

2. 研究の目的

近年不斉合成で大きな展開を見せている有機分子触媒を用いる反応においては、生体反応のように有機分子触媒自体が基質と反応・会合する可能性が充分あるので、反応進行中に触媒の機能が変化してしまう可能性がある。有機分子触媒と基質の会合体の構造変化の制御が通常のバッチ反応では充分ではないので、フロー系により速度論的支配と熱力学的支配による触媒の会合体を制御して作り分けるような非平衡開放系の特徴を活用する手法の開発を目的とした。このような現象は有機分子触媒だけでなく、極めて一般的なルイス酸触媒である塩化第二鉄でも見られる。塩化第二鉄は、基質などとの会合を起こし、極めて活性な鉄カチオン種を出すことがあるので、不斉反応を目指す際には、この活性種の発生の制御は重要になる。本来、精密有機合成を行い、高度な反応制御・選択性の発現を行うためには、活性種の均一性が重要であるが、当初速度論的に生じた反応活性種が優先的に働くことによる均一性を利用していることが多い。しかし、反応系で熱力学的支配が生成し始めると、その均一性が崩れることがあり、反応温度制御等を厳密に行うことが重要になっている。しかし、非平衡開放系であるフロー系を用いれば、速度論的均一性を有効に利用できると仮定した。このような背景を持って標的としたのは、種々のキラル分子骨格の合成方法の開発である。特に中分子戦略においては、一個の不斉原子周りの立体環境の制御である中心不斉分子よりも、その不斉中心が多数存在するような分子、もしくは、軸不斉、面不斉のような分子不斉につながるキラリティーが重要となる。

3. 研究の方法

分子不斉を有する化合物の一挙合成を目的とし、以下の反応を検討した。

(1) 有機分子触媒による多点制御を用いる動的測度論分割

中分子戦略において、医薬品候補物質として各種の天然物が存在するが、中でも酸素を含むテトラヒドロフラン環・ピラン環は、生理活性分子の部分構造によく存在する。これらの環上に不斉炭素をいかに効率よく形成するかということに着目し、二官能性触媒(アミン・チウレアおよびリン酸)を利用した反応を検討することとした。基質と触媒は分子会合体を形成し、不斉発現すると考えることができる。この際、基質に対し、平衡反応を行うような素反応を組み合わせ続け反応を触媒するような系を組み合わせると、反応の集積化が可能である。当初の計画ではこの平衡反応の部分を非平衡開放系であるフロー法で制御することを予定していたが、平衡の寄与とその速度の関係は用いる触媒の分子会合能力が、うまく合致すると、通常のバッチでも複数段階の反応は高い動的測度論分割を示すことがわかり、多置換テトラヒドロピラン環の複数不斉中心の同時制御という次項目に示すような成果を得ることができた。

(2) 有機分子触媒による多点制御による回転異性体の認識

有機分子触媒の分子会合能力の高さは、ビアリール系の回転異性体のようなコンフォメーション認識も可能ではないかと仮定した。二官能性触媒において、通常は二つの活性点を基質の活性化の協働活性化に用いるが、強い反応剤と共に用いると、活性化は一方の活性部位のみでよく、もう一方はコンフォメーションの固定という反応の進行には関係ないが、コンフォメーションの固定の結果生じるエナンチオマーの生成に用いることができるのではないかと仮定した。次項目に示す、芳香環の臭素化におけるアトロプ異性体の高エナンチオ選択的合成を示すことができた。

(3) 医薬品候補物質であるベンゾチアゼピン誘導体の多様性を持った合成

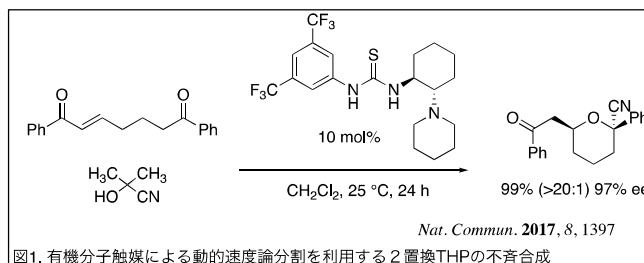
(1)に示す反応は、不斉オキシマイケル付加を利用しているが、その研究の一貫としてアザマイケル、チアマイケル反応を検討した。三菱田辺製薬のブロックバスター医薬品であるヘルベッサ[®]は、2,3-二置換 1,5-ベンゾチアゼピンであり、多点不斉中心の同時制御を応用できる目標分子ではないかと仮定した。二官能性有機分子触媒の検討から着手したが、結果的には不斉 2,3-dihydro-4H-pyrimido[2,3-b]benzothiazole (DHPB) 触媒を用いて反応を検討した。次項目に示すような、光学活性 2,3-二置換 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体の選択的合成を達成することができた。

(4) 新規ファーマコフォアとしての 3 置換キラルキュバン合成法の開発

中分子戦略において、PPIs 阻害医薬品候補物質として、比較的広い範囲で疎水性置換基を不斉配置できるような分子骨格が必要とされている。このような背景な中で、正立方体炭化水素であるキュバンに着目し、1,3,5-位に置換基を配置する手法を開発することにした。次項目に示すように、ラジカル反応と亜鉛アート錯体を用いた反応でキラル三置換キュバンの選択的合成を達成することができた。

4. 研究成果

研究方法に示した成果を順に示す。図 1 に示すように、-ケト-、-不飽和ケトンに対して、アセトンシアノヒドリンを共存下、不斉二官能性有機分子触媒(アミン-チオウレア)を作用させると、飽和ケトン部分にシアノ基が移動したシアノヒドリンの一方のエナンチオマーのみが不斉オキシマイケル付加反応にすすみ、結果として 2,6-二置換テトラヒドロピランを高ジアステレオ、高エナンチオ選択的に生成することを見いだした。この反応は動的速度論分割であり、アキラルな基質から二点の不斉中心を同時に生み出すという有効な手法であり、不斉反応として新しい型の機構を示すことができた。



また、この二官能性有機分子触媒(アミン-ウレア)をフェノールの 3 位にイソキノリンオキシドを有する基質に対し、プロモアミドを共存させることによりフェノールの 2,4,6-位をプロモ化した。その際プロモ化体はアトロプ異性を示す。結果として、完全なエナンチオ選択性で定量的に反応が進行することを示すことができた(図 2)。この反応では、二官能性触媒のアミン部分のみがフェノールの活性化に効いており、ウレア部分は基質の回転異性体の一つのコンフォマーを選択的に固定するために使われている非常に興味深い機構で進行している。

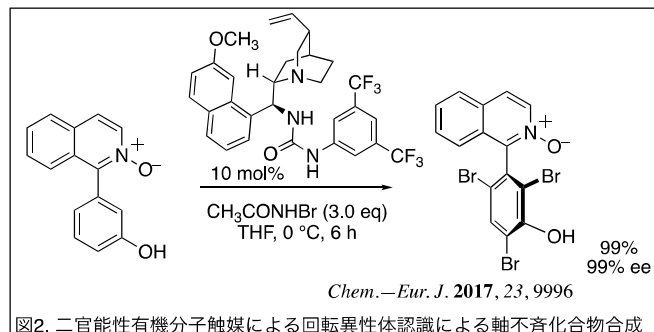


図 1 に示した不斉オキシマイケル付加により多置換含酸素複素環の不斉合成を可能としたが、他の複素環化合物への展開を指向し、ベンゾチアゼピン誘導体の多様性合成を行なった。この反応は、-不飽和カルボン酸の混合酸無水物に対し 2-アミノベンゼンチオールを加える[4+3]

型の環化付加反応であるが、実際は不斉 2,3-dihydro4H-pyrimido[2,3-b]benzothiazole (DHPB) 触媒により活性化されたマイケルアクセプターに対してチオール部位がマイケル付加した後、アミド生成を分子内で行なっている。研究の結果、マイケル付加は平衡反応で、環状アミド形成が動的な速度論的分割で進行するという珍しい形の反応であることを示した。

これまでの有機分子触媒の反応では、複数の中心不斉や軸不斉を持つような分子不斉を示す既存分子の誘導体の高選択的合成を対象にしてきた。これに加え、新規な不斉環境を有する分子の合成法を検討した。キュバンは、正立方体の炭化水素であり、高密度を示す炭化水素であるため脂溶性に優れる上に、空間 8 方向に置換基を延長させることができる。特にキュバンの 1,3,5-位に

置換基を配置したものは光学活性を示すので、その置換体の合成を目指した。図 4 に示すように、プロモ化をラジカル反応で 3,5 位に選択的に行なったあと、ジアニオン性垂鉛アート錯体を作らせると、中間に電荷シフト結合を生じた後、アルキル化を伴うハロゲン - メタル交換が進行し、キラルキュバンを一挙に合成することができた。このキラルキュバンは光学分割が可能であり、キュバンの光学活性体を初めて単離することができた。

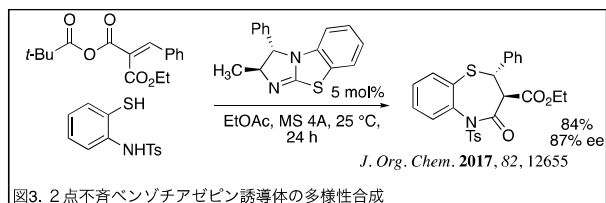


図3. 2点不斉ベンゾチアゼピン誘導体の多様性合成

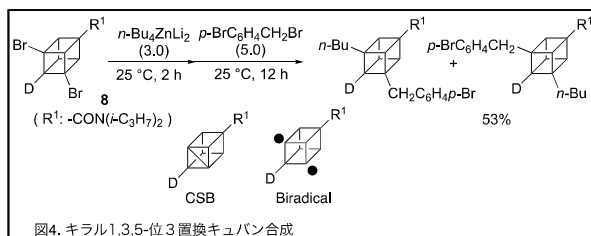


図4. キラル1,3,5-位3置換キュバン合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 N. Yoshino, Y. Kato, T. Mabit, Y. Nagata, C. M. Williams, M. Harada, A. Muranaka, M. Uchiyama, S. Matsubara	4. 巻 22
2. 論文標題 Cubane Chirality via Substitution of "Hidden" Regular Tetrahedron	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 0000-0000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01142	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 T. Inami, T. Takahashi, T. Kurahashi, S. Matsubara,	4. 巻 141
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed [5+2] Cycloaddition of 10 -Electron Aromatic Benzothiofenenes with Alkynes To Form Thermally Metastable 12 Electron Nonaromatic Benzothiepinines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 12541-12544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b07948	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 Y. Wada, A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 9
2. 論文標題 Enantioselective bromination of axially chiral cyanoarenes in the presence of bifunctional organocatalysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RSC Adv.	6. 最初と最後の頁 31654-31658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9RA05532K	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 K. Maeda, T. Kurahashi, S. Matsubara	4. 巻 2019
2. 論文標題 Chlorotrifluoromethylation of Terminal Olefins by Atom Transfer Type Radical Reaction Catalyzed by Cobalt Complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 E. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 4623-4626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.20190083	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 R. Tomifuji, S. Masuda, T. Kurahashi, S. Matsubara	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Aza Diels-Alder Reaction with Ion Paired-Iron Lewis Acid and Bronsted Acid Catalyst.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3834-3837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b0130	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 A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 8
2. 論文標題 Asymmetric syn-1,3-Dioxane Construction via Kinetic Resolution of Secondary Alcohols Using Chiral Phosphoric Acid Catalysts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 814-818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900239	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 S. Teranishi, K. Maeda, T. Kurahashi, S. Matsubara	4. 巻 21
2. 論文標題 Diastereoselective Synthesis of 1,3-Oxazolidines via Cationic Iron Porphyrin-catalyzed Cycloaddition of Aziridines with Aldehydes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 2593-2596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00560	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 A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 21
2. 論文標題 Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Construction of syn-1,3-Diol Motifs via Dynamic Kinetic Resolution of In Situ Generated Chiral Cyanohydrins.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 2688-2692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00677	査読の有無 無
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 Y. Kurimoto, T. Nasu, Y. Fujii, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Cycloetherification of in Situ Generated Cyanohydrins through the Concomitant Construction of Three Chiral Carbon Centers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 2156-2160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00462	査読の有無 無
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 Yumi Kato, Craig M. Williams, Masanobu Uchiyama, Seijiro Matsubara	4. 巻 21
2. 論文標題 A Protocol for an Iodine-Metal Exchange Reaction on Cubane Using Lithium Organozincates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 473-475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03721	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 Akira Matsumoto, Keisuke Asano, Seijiro Matsubara	4. 巻 14
2. 論文標題 Kinetic Resolution of Acylsilane Cyanohydrins via Organocatalytic Cycloetherification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 116-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201801600	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 Shunsuke Einaru Kenta Shitamichi Tagui Nagano Akira Matsumoto, Keisuke Asano, Seijiro Matsubara	4. 巻 57
2. 論文標題 trans Cyclooctenes as Halolactonization Catalysts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 13863-13867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201808320	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 Keisuke Asano, Seijiro Matsubara	4. 巻 8
2. 論文標題 Catalytic Approaches to Optically Active 1,5-Benzothiazepines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 6273-6282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.8b00908	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 Seijiro Matsubara, Kenichi Ishibashi, Maung Gone Yi Thaw, Yudai Morota, Tomomi Umemura, Yumi Kato	4. 巻 72
2. 論文標題 H/D Exchange Using Hot Heavy Water	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chimia	6. 最初と最後の頁 853-858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2533/chimia.2018.853	査読の有無 無
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 S. Matsubara	4. 巻 91
2. 論文標題 Molecular Transformations Using Bis(iodozincio)methane: The Role of Chelation in Main Group Organometallic Chemistry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn	6. 最初と最後の頁 82 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20170281	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 K. Maeda, T. Takahashi, R. Tomifuji, N. Hirao, T. Kurahashi, S. Matsubara	4. 巻 47
2. 論文標題 Ligand-controlled Behavior of Ag(I) Complex as π -Lewis Acid,	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 532 ~ 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1246/cl.180052	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 R. Miyaji, Y. Wada, A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 13
2. 論文標題 Bifunctional Organocatalysts for the Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Benzamides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Beilstein J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1518 ~ 1523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.13.151	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 Y. Fukata, K. Yao, R. Miyajio, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 82
2. 論文標題 Asymmetric Net Cycloaddition for Access to Diverse Substituted 1,5-Benzothiazepines,	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 12655 ~ 12668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b02451	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 N. Yoneda, Y. Fujii, A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 8
2. 論文標題 Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 1397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01099-x	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 Y. Shimada, Z. Ikeda, S. Matsubara	4. 巻 19
2. 論文標題 Preparation Organozinc Reagents via Catalyst Controlled Three Component Coupling between Alkyne, Iodoarene, and Bis(iodozincio)methane	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 3335 ~ 3337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglen.7b00917	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 R. Miyaji, K. Asano, S. Matsubara	4. 巻 23
2. 論文標題 Induction of Axial Chirality in 8-Arylquinolines via Halogenation Reactions Using Bifunctional Organocatalysts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem.-A. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 9996 ~ 10000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201701707	査読の有無 無
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 Naomi Yoneda, Akira Matsumoto, Keisuke Asano, Seiji Matsubara	4. 巻 45
2. 論文標題 Asymmetric Cycloetherification via the Kinetic Resolution of Alcohols Using Chiral Phosphoric Acid Catalysts	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1300-1303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.160727	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 Ryota Miyaji, Keisuke Asano, Seiji Matsubara	4. 巻 23
2. 論文標題 Induction of Axial Chirality in 8-Arylquinolines via Halogenation Reactions Using Bifunctional Organocatalysts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry;A European Journal	6. 最初と最後の頁 0000-0000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201701707	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 Yu Kitazawa, Ryo Takita, Kengo Yoshida, Atsuya Muranaka, Seiji Matsubara, Masanobu Uchuyama	4. 巻 82
2. 論文標題 "Naked" Lithium Cation: Strongly Activated Metal Cations Facilitated by Carborane Anions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1931-1935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.6b02677	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 Akira MATSUMOTO, Keisuke ASANO, Seijiro MATSUBARA	4. 巻 51
2. 論文標題 A chiral phosphoric acid catalyst for asymmetric construction of 1,3-dioxanes	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Chemical Communication	6. 最初と最後の頁 11693-11696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c5cc04124d	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 Akira MATSUMOTO, Keisuke ASANO, Seijiro MATSUBARA	4. 巻 26
2. 論文標題 Diastereoselective Reduction of beta-(1,3-Dioxan-4-yl)ketones	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1872-1874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0034-1378725	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 Yukako SHIMADA, Ryosuke HARAGUCHI, Seijiro MATSUBARA	4. 巻 26
2. 論文標題 Preparation of an Arenylmethylzinc Reagent with Functional Groups by Chemoselective Cross-Coupling Reaction of Bis(iodozincio)methane with Iodoarenes	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2395-2398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0034-1381044	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 Kazuki MAEDA, Takuma TERADA, Takahiro IWAMOTO, Takuya KURAHASHI, Seijiro MATSUBARA	4. 巻 17
2. 論文標題 Ruthenium-Porphyrin-Catalyzed [4+2] Cycloaddition of alpha,beta-Unsaturated Imines and Aldehydes	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5284-5287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.5b02654	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 Ryosuke HARAGUCHI, Zenichi IKEDA, Akihiro OoGURI, Seiji MATSUBARA	4. 巻 71
2. 論文標題 Chemo- and regioselective preparation of zinc enolate from thiol esters by palladium catalyzed cross-coupling reaction	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 8830-8837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2015.08.060	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 Naoki YONEDA, Yukihiro FUKADA, Keisuke ASANO, Seiji MATSUBARA	4. 巻 54
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of Spiroketal with Aminothiourea Catalysts	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie-International Edition	6. 最初と最後の頁 15497-15500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201508405	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 松原誠二郎
2. 発表標題 1.立体配座制御を利用する光学活性分子合成
3. 学会等名 第11回北里シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松原誠二郎
2. 発表標題 光学活性分子の新規合成法の開発
3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Matsubara
2. 発表標題 Preparation of Chiral Molecules
3. 学会等名 JGP-Sustainable-Oriented Organic Synthesis (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Preparation of Chiral Molecules for Pharmacophores
3. 学会等名 第27回 International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Selective Synthesis of Novel Trisubstituted Molecular Skeleton - Selective Halogenation Strategy -
3. 学会等名 JGP-Sustainable-Oriented Organic Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松原誠二郎
2. 発表標題 Chematicaのもたらすもの
3. 学会等名 化学と情報科学との融合による新化学創成研究会2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Matsubara
2. 発表標題 Selective Molecular Transformation by Bifunctional Reagent and Catalyst
3. 学会等名 FJS2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤結美, 松原誠二郎
2. 発表標題 R4ZnLi2を用いるヨードキュバンの新規ハロゲン - 金属交換反応
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤結美, 松原誠二郎
2. 発表標題 多置換キュバンの選択的合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋賢史, 松原誠二郎
2. 発表標題 gem-二亜鉛種を用いた3-Aryl-2-germyl-1,3-butadieneの合成
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Asano
2. 発表標題 Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins
3. 学会等名 The 12th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-12)/The 3rd Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ARNCEOCA-3) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Selective Molecular Transformation by Bifunctional Reagent and Catalyst
3. 学会等名 TrostrCon 75 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Selective Molecular Transformation by Bifunctional Reagent and Catalyst
3. 学会等名 The 2nd International Symposium on Middle Molecular Strategy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Seijiro Matsubara
2. 発表標題 Development of Novel Molecular Transformations Based on Molecular Recognition and Reaction Integration Using Methylene Dizinc Species
3. 学会等名 日本化学会第97回春季年会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田有香子, 松原誠二郎
2. 発表標題 触媒により制御するアルキン, ヨウ化アレーン, 二重鉛メチレン間の三成分カップリング
3. 学会等名 第63回有機金属化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Seijiro MATSUBARA
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis Based on Conformational Control
3. 学会等名 The 6th International Collaborative and Cooperative Chemistry Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Seijiro MATSUBARA
2. 発表標題 Bis(iodozincio)methane for Integrated Reaction
3. 学会等名 The 12th International Symposium on Organic Reactions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原誠二郎
2. 発表標題 コンフォメーション制御に基づく不斉合成
3. 学会等名 平成27年度有機合成化学北陸セミナー (招待講演)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Seijiro Matsubara (Eds. Laurent Micouin, Ilan Marek, Zvi Rappoport)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 528頁中19頁
3. 書名 The Chemistry of Organoaluminum Compounds, Chapter 7	

1. 著者名 Seijiro MATSUBARA	4. 発行年 2016年
2. 出版社 John Wiley & Sons	5. 総ページ数 17
3. 書名 The Chemistry of Bis-Aluminated Compounds (Patai's Chemistry of Functional Groups)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学大学院工学研究科材料化学専攻松原研究室 Publications https://smatsubara.wixsite.com/matsubara-kyoto-u/publications-jp 有機触媒の化学 http://smatsubara.wixsite.com/matsubara-kyoto-u/organocatalysts-jp Publications http://smatsubara.wixsite.com/matsubara-kyoto-u/publications-jp The Matsubara Group http://smatsubara.wix.com/matsubara-kyoto-u
--

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
研究 分担 者	浅野 圭佑 (Asano Keisuke) (90711771)	京都大学・工学研究科・助教 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	内山 真伸 (UCHIYAMA MASANOBU) (00271916)	東京大学・薬学研究科・教授 (12601)	
連携研究者	矢田 陽 (YADA AKIRA) (70619965)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員 (82626)	