助成番号　210318	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	アミド化学の新展開と未活用天然物の合成		
研究テーマ（英文）	Novel Developments in Amide Chemistry and Synthesis of Underutilized Natural Products		
研究期間	2021 年 ～ 2024 年	研究機関名　千葉大学	
研究代表者	氏名（漢字）	原田 慎吾	
	氏名（カタカナ）	ハラダ シンゴ	
	氏名（英文）	Shingo HARADA	
	所属機関・職名	千葉大学大学院薬学研究院・准教授	
共同研究者（１名をこえる場合は、別紙追加用紙へ）	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）	ハラルド グレガー	
	氏名（英文）	Harald Gröger	
	所属機関・職名	Bielefeld 大学化学科・教授	

概要　（600 字～800 字程度にまとめてください。）

モノテルペノイドインドールに代表される縮環式インドール類は、多彩で有用な生物活性を有する。しかし我々が研究を開始した当時、触媒的な不斉全合成の例が少なく、幅広い誘導体化が可能な合成経路も確立されていなかった。すなわち、これら天然分子の効率的な入手方法がないため、その一部は有望な薬の種であるにもかかわらず、放置されているのが現状である。一方、我々は一貫して遷移金属触媒を用いる反応開発と有用薬理活性分子の合成法開発に従事してきた。複核ロジウムを独自設計することで、金属カルベン種のアミド結合挿入反応の開発に初めて成功した。これらの経験を生かし、アミド挿入反応を鍵工程とするモノテルペノイドインドール類の合成研究に着手した。アミド挿入反応で得られる対称化合物に対して、酵素触媒による不斉非対称化反応を適用することで、触媒的な不斉合成を達成した。網羅的なスクリーニングを行うことで、高いエナンチオ選択性を発現するバイオ触媒を見出し、合成中間体として有用なキラルビルディングブロックを創出した。その後、官能基変換により 20 種類以上のモノテルペンインドールアルカロイドの既知合成中間体を合成した。この成果は、アメリカ化学会発行雑誌に報告した（*ACS Catal. 12*, 14990-14998 (2022).）。また、同様の合成戦略に基づき、抗がん薬ビンブラスチンの前駆体であるカタランチンの形式的な不斉合成を行った。

発表文献 （この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	Merging Chemo- and Biocatalysis to Facilitate Syntheses of Complex Natural Products: Enantioselective Construction of N-Bridged [3.3.1] Ring System in Indole Terpenoids.					
	著者名	Yoshinori Hashimoto, Shingo Harada*, Ryosuke Kato, Kotaro Ikeda, Jannis Nonnhoff, Harald Gröger*, Tetsuhiro Nemoto*	雑誌名	ACS Catalysis			
	ページ	14990～14999	発行年	2022		巻号	12
雑誌	論文課題	Enantioselective Formal Synthesis of (-)-Catharanthine through Enzyme-Catalyzed Desymmetrization of a meso-Azabicyclo [2.2.2]octane.					
	著者名	Kotaro Ikeda, Shingo Harada*, Yoshinori Hashimoto, Haruka Homma, Masato Kono, Nadine Zumbragel, Harald Groger*, Tetsuhiro Nemoto*	雑誌名	Synlett			
	ページ	469～473	発行年	2024		巻号	35
図書	書名						
	著者名						
	出版社		発行年			総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録 （100 語～200 語程度にまとめてください。）

Monoterpenoid indoles possess diverse and valuable biological activities. However, when we initiated our research, there were few examples of catalytic asymmetric total synthesis, and synthetic routes enabling broad derivatization had not been established. Our group has consistently engaged in developing transition metal-catalyzed reactions and synthetic methods for pharmacologically active molecules. By designing unique dinuclear rhodium complexes, we successfully developed the first amide bond insertion reaction of metal carbene species. Leveraging this experience, we embarked on synthetic studies of monoterpenoid indoles using the amide insertion reaction as a key step. We achieved catalytic asymmetric synthesis by applying enzymatic asymmetric desymmetrization to the symmetric compounds obtained by the amide insertion reaction. Through comprehensive screening, we identified biocatalysts exhibiting high enantioselectivity, creating useful chiral building blocks as synthetic intermediates. Subsequently, we synthesized known synthetic intermediates for over 20 types of monoterpene indole alkaloids through functional group transformations.

研究代表者名　　原田慎吾

共同研究者	氏名	（漢字）	金田 篤志
		（カタカナ）	カネダ アツシ
		（英文）	Atsushi Kaneda
	所属機関・職名		千葉大学大学院医学研究院・教授
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		