

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03024

研究課題名(和文) エナンチオマーの相互変換を伴う不斉縮合反応の開発ならびに特殊アミノ酸の高効率合成

研究課題名(英文) Development of asymmetric dehydration condensation reaction with kinetic or dynamic kinetic resolution of enantiomers and effective synthesis of non-natural amino acids

研究代表者

椎名 勇 (Shiina, Isamu)

東京理科大学・理学部第一部応用化学科・教授

研究者番号：40246690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：筆者らが近年開発した2-ヒドロキシプロピオン酸エステル類の速度論的光学分割法(KR法)ならびに原料カルボン酸のラセミ化を併発させる動的速度論的光学分割法(DKR法)を駆使することにより、酵素反応を凌駕する光学活性エステル類等の生産手段を考案した。研究対象としてラセミ第2級アルコール類ならびに2-置換プロピオン酸、 $\alpha$ -アミノ酸および特殊アミノ酸等を取り上げ、これらの光学活性体を高い収率で得る手段を確立した。本課題の推進を通じて薬理活性を有する有用化合物の全合成を達成し、これまで実現不可能であった汎用性の高い基質一般性に優れたキラルカルボン酸とその関連化合物の合成法を社会に提供することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が独自に開発したKR法およびDKR法を鍵工程として用いることで、学術的ならび社会的に求められている光学活性な特殊アミノ酸ならびに薬理活性化合物の合成手段を確立することに成功した。一つの例として、非天然型アミノ酸であり需要の高い(S)-および(R)-2-アリアルグリシン混合物のDKRを試みたところ高エナンチオ選択的に不斉エステル化が進行し、目的とする光学活性エステルを得ることができた。さらに、ラセミ多置換2-アリアルプロピオン酸のDKRを利用することで、光学純度の高いドラグマシジンD合成中間体の簡便な供給法を見出すことに成功し、抗腫瘍活性化合物ドラグマシジンDの形式不斉全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Using our kinetic resolution method of 2-hydroxypropanoic acid esters and the dynamic kinetic resolution method with racemization of the starting materials, we designed a new method for producing optically active esters that surpasses the enzymatic reaction.

In these subjects, we took up racemic secondary alcohols, 2-substituted propanoic esters, and  $\alpha$ -amino acids, etc. as substrates for giving optically active substances in high yields using the enantioselective organic synthetic methodologies.

Through the promotion of this subject, we developed an effective method for synthesizing chiral carboxylic acids and related compounds, which are highly versatile and have excellent substrate generality. Furthermore, we accomplished the total synthesis of pharmacologically active compounds which have not been feasible until now.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 速度論的光学分割 動的速度論光学分割 全合成

## 1. 研究開始当初の背景

筆者はカルボン酸とアルコールの脱水縮合によるエステル合成法の開発に従事し、およそ 20 年前に「2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (MNBA)」が優れた反応剤として働く現象を発見した。本手法は迅速な脱水縮合反応を実現可能とし、従来の技術では調製困難であった不安定分子さえもこの合成法によって容易に形成できることが明らかとなった。その後、MNBA を利用した合成研究は世界的に進められ、実際に、MNBA により促進される脱水縮合反応は現在文献上で 13,000 回以上報告され、様々な種類のエステル、ラクトン、アミド、ラクタム、ならびにペプチド類がこの方法によって生産されている。筆者はカルボン酸とアルコールの脱水縮合に関する検討をさらに続け、2014 年には脱水縮合を伴う独自の不斉合成反応を新たに開発した。本反応では不斉触媒を共存させて脱水縮合を進行させることにより、ラセミ第 2 級アルコールの速度論的光学分割 (KR) ならびにラセミ 2-アリアルプロピオン酸の動的速度論的光学分割 (DKR) を簡便な手順で実施できる。本研究課題は上記不斉合成法 (KR 法および DKR 法) をさらに発展させるものであり、ここで提案する不斉エステル化を完成させることによって既知の方法では達成し得なかった新しいキラル分子製造プロセスが構築できることになる。

## 2. 研究の目的

筆者らが近年開発した 2-ヒドロキシプロピオン酸エステルの速度論的光学分割法 (KR 法)、さらに原料カルボン酸のラセミ化を併発させ理論収率を 100% に高めた動的速度論的光学分割法 (DKR 法) を駆使することにより、酵素反応を凌駕する光学活性エステル類の生産手段を提案する。研究対象としては、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の構成成分である 2-アリアル置換カルボン酸に加え、経年分解性を有する安全な農薬として期待される 2-アリアルオキシプロピオン酸、生体構成成分として重要な  $\alpha$ -アミノ酸、ならびに新薬創製時に近年需要が高まっている特殊アミノ酸等を取り上げる。本課題の推進を通じて、これまで実現不可能であった汎用性の高い基質一般性に優れたキラルカルボン酸とその関連化合物の合成法を社会に提供することを目的とする。

## 3. 研究の方法

これまで実現不可能であった汎用性の高い基質一般性に優れたキラルカルボン酸とその関連化合物の合成法を社会に提供することを目的とし、ラセミあるいはメソ原料の KR および DKR を実施する。アルコールを原料とする際は、アキラルカルボン酸、アキラルカルボン酸無水物、ならびにベンゾテトラミソール等の不斉求核有機触媒を利用する。一方、カルボン酸を原料とする際は、アキラルアルコール、アキラルカルボン酸無水物、ならびに不斉求核有機触媒を利用する。研究対象としては、(a)2-ヒドロキシアリアルケトン、2-ヒドロキシアミド、2-ヒドロキシアセタール、3-ヒドロキシブタン酸エステル、2-ブromo-1-アリアルエタノール、2,2-ジメチルニトロアルドール型成績体、2,2-ジアルキル-1-ヒドロキシテトラリン類およびその類縁体、1-インダノール類等のラセミ第 2 級アルコール類、ならびに (b)非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の構成成分である 2-アリアル置換カルボン酸、2-ハロプロピオン酸、2-アリアルオキシプロピオン酸、アリアルジプロピオン酸、 $\alpha$ -アミノ酸、および特殊アミノ酸等を取り上げる。さらにこれらの手段で生産が可能になった光学活性合成中間体を活用し、薬理活性を有する有用化合物の全合成を実現する。

## 4. 研究成果

(1)光学活性な 2-オキシ置換プロピオン酸等価体の簡便な供給法の確立：ラセミ体の 2-オキシカルボニル化合物等価体として 2-ヒドロキシアセタールを選択し、その速度論的光学分割法 (KR 法) の検討を実施した。温度や濃度等の反応条件および基質構造を精査することで理想的に進行するラセミ体の 2-ヒドロキシアセタールの KR 法を確立することができた。従来、アセタールを不斉導入のための配向基として用いる人工的な合成例は全く知られていなかったが、我々の KR 法で実現できたことは世界初の成果である。本手法により光学活性な 2-オキシ置換プロピオン酸等価体の簡便な供給法を見出すことができた。

(2)光学活性な 2-ヒドロキシカルボキサミドの簡便な供給法の確立：ラセミ体の 2-オキシカルボニル化合物等価体として 2-ヒドロキシカルボキサミドを選択し、その速度論的光学分割 (KR) の検討を実施した。温度や濃度等の反応条件および基質構造を精査することで高選択的に進行するラセミ体の 2-ヒドロキシカルボキサミドの KR 法を確立することができた。

(3)光学活性なアルドール型化合物の簡便な供給法の確立：ラセミ体の 3-オキシカルボニル化合物等価体として 3-ヒドロキシエステルを選択し、その光学活性体の製造法の検討を実施した。温度や濃度等の反応条件および基質構造を精査することで高い選択性を持って進行するラセミ体の 3-ヒドロキシエステルの **KR** 法を確立することができた。従来、3 位に水酸基を有するカルボニル化合物の **KR** は実現困難と考えられてきたが、我々の開発した新規不斉触媒 **NMBG** を用いることで、基質制限はあるものの高い鏡像体過剰率を有する 3-ヒドロキシエステルを我々の **KR** 法で実現できたことは世界初の成果である。本手法により光学活性なアルドール型化合物の簡便な供給法を見出すことができた。

(4)2 位にインドール環を含んだ光学活性アミノ酸類の簡便な供給法の確立：インドールアルカロイドは天然に数多く存在し、その生理活性が多岐にわたるため医薬品開発において注目を集めている。本項目では、ラセミ  $\alpha$ -アミノ酸類の **DKR** 法を活用し、2 位にインドール環を含んだ光学活性アミノ酸類の **DKR** を実施した。また、インドール環上の置換基の位置や種類が本反応の反応性や選択性に与える影響について調査も行った。実際の検討結果から本手法は基質一般性が極めて高いことが判明し、置換基の種類や位置にほとんど依存することなく良好な収率で光学活性インドールアルカロイド合成中間体を与えることが分かった。これらの研究を通じて効率的な光学活性アミノ酸関連化合物の **DKR** 法を確立することができた。

(5)抗腫瘍活性化化合物ドラグマシジン **D** の形式不斉全合成の達成：項目(4)が完成したので、その応用例としてオルト位に臭素、パラ位にメトキシ基を有するラセミ 2-アリールプロピオン酸の **DKR** を利用し、光学純度の高いドラグマシジン **D** の合成中間体の製造を試みた。**DKR** を実施する基質構造の選定、ならびに温度や濃度等の反応条件を精査することで高選択的に進行するラセミ体の 2-アリールプロピオン酸の **DKR** 法を確立することができた。本手法により光学活性なドラグマシジン **D** 合成中間体の簡便な供給法を見出すことに成功し、抗腫瘍活性化化合物ドラグマシジン **D** の形式不斉全合成を達成することができた。

(6)アリールジプロピオン酸類の動的速度論的光学分割法の開発：ラセミ 2-アリールプロピオン酸の **DKR** 法を活用し、オルト、メタ、あるいはパラ位に二つの置換基を有するアリールジプロピオン酸の **DKR** を実施した。その結果、オルト体は化合物自身が脱水縮合を起こすため基質として利用できないことが分かったものの、メタ体およびパラ体についてはジアステレオマーおよびエナンチオマー混合物であるアリールジプロピオン酸から高ジアステレオならびに高エナンチオ選択的に対応するアリールジプロピオン酸エステルが得られることが分かった。得られた化合物の鏡像体過剰率は 99% ee 以上であり、一段階の作業で光学的にほぼ純粋な化合物を入手可能とする新しい手段を開発した。さらに基質適用範囲の拡張を目的に二置換ナフタレン構造を有するアリールジプロピオン酸の **DKR** を行った場合にも、99% ee 以上の鏡像体過剰率で目的とするアリールジプロピオン酸エステルが得られることが分かった。これらの手段を用い、精密な立体配置の制御を行うことで多置換光学活性化化合物の一段階合成を達成し得る有効な方法を確立することができた。

(7)ラセミ 2-アリールグリシンを  $\alpha$ -アミノ酸の構成要素とする **DKR** 法の開発：非天然型光学活性アミノ酸として知られる(S)-および(R)-2-アリールグリシンを、ラセミ体の原料から我々の **DKR** 法で入手する手法の開発を試みたところ、高エナンチオ選択的に不斉エステル化が進行し、目的とする光学活性な 2-アリールグリシンエステルを得ることができた。

(8)キノール型構造を有するラセミ第 2 級ベンジル性アルコールの速度論的光学分割：速度論的光学分割法を用いて天然薬理活性物質の光学活性体を得るためには、水酸基以外の官能基の存在下、あるいは複数の水酸基の存在下で反応を実施する必要がある。近年特に注目を集めているポリフェノール類の近縁化合物であるキノール構造を含んだラセミ第 2 級ベンジル性アルコールの **KR** を実施できれば、抗腫瘍活性、抗菌活性、ならびに抗ウイルス活性を有する天然物の供給が可能となるが、キノール類にはカルボニル基あるいはフェノール性水酸基が存在するためそれらの官能基の共存下で **KR** あるいは **DKR** が実施できるかを調査する必要がある。そこで本項目では我々の手法を 1,3-ジオール構造を有するキノール型ラセミ第 2 級ベンジル性アルコールへ適用した。その結果、フェノール性水酸基の存在下においてもラセミ第 2 級ベンジル

性アルコールの KR が速やかに進行し、目的とする光学活性な第 2 級ベンジル性アルコールが効率良く得られることを見出した。

(9) ビオールアセオイド類の不斉合成の達成：項目(8)が完成したので、その応用例として天然キノール類の一種であるビオールアセオイド類の合成研究に取り組んだ。ビオールアセオイド A~F は京都市嵐山に生息する苔の寄生菌から単離され、その存在が本学菅原らにより報告された化合物群である。中でも、ビオールアセオイド A、B、および C はキノール型構造を有する特徴を持ち、かつビオールアセオイド B は第 2 級ベンジル性アルコールでもある。そこでビオールアセオイド B を合成標的として設定し、その不斉合成を試みた。実際に、対称ジオールの非対称化反応を利用して鍵中間体である第 2 級アルコールを調製し、その KR を実施したところ、項目(8)の手段がこの中間体にも適用できることが証明され、抗腫瘍活性を有するビオールアセオイド B の人工的な製造手段を確立することに成功した。また、本不斉合成の達成を通じて、これまで未知であった天然に存在するビオールアセオイド B の絶対立体構造を決定することにも成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 37件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tonoi Takayuki, Ikeda Miyuki, Sato Teruyuki, Inohana Takehiko, Kawahara Ryo, Murata Takatsugu, Shiina Isamu	4. 巻 2020
2. 論文標題 Total Synthesis of the Antitumor Depsipeptide FE399 and Its S Benzyl Derivative: A Macrolactamization Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5119 ~ 5125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000459	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 Tonoi Takayuki, Inohana Takehiko, Kawahara Ryo, Sato Teruyuki, Ikeda Miyuki, Akutsu Miku, Murata Takatsugu, Shiina Isamu	4. 巻 6
2. 論文標題 4-(Dimethylamino)pyridine N-Oxide-Catalyzed Macrolactamization Using 2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride in the Synthesis of the Depsipeptidic Analogue of FE399	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 3571 ~ 3577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c04878	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 Sakai Hiroharu, Shiina Isamu, Shinomiya Takahisa, Nagahara Yukitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 BRAP2 inhibits the Ras/Raf/MEK and PI3K/Akt pathways in leukemia cells, thereby inducing apoptosis and inhibiting cell growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2021.9894	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 Oda Ryoga, Nakata Kenya	4. 巻 9
2. 論文標題 Chemodivergent Dehydrative Nucleophilic Substitutions of Diarylmethanols with 1 Phenyl 1 H tetrazole 5 thiol Catalyzed by FeCl 3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1234 ~ 1242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202000301	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 Oda Ryoga, Nakata Kenya	4. 巻 2021
2. 論文標題 Lewis Acid Catalyzed Nucleophilic Substitutions of Benzylic Alcohols with Sulfamides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 295 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202001320	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 Sawada Erika, Nakata Kenya	4. 巻 50
2. 論文標題 Chiral Guanidine Catalyzed Acylative Kinetic Resolution of Racemic 2-Bromo-1-arylethanol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 371 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200786	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 Shiina Isamu, Miesch Michel, Peter Clovis, Geoffroy Philippe, Murata Takatsugu, Tono Takayuki	4. 巻 99
2. 論文標題 Diastereo-/Enantioselective Diels-Alder Synthesis of 14 -Hydroxysteroid Scaffolds: A Combined Experimental and DFT Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1251 ~ 1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)99	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 Iwasawa Takumi, Shinomiya Takahisa, Ota Nozomi, Shibata Natsumi, Nakata Kenya, Shiina Isamu, Nagahara Yukitoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Novel Ridaifen-B Structure Analog Induces Apoptosis and Autophagy Depending on Pyrrolidine Side Chain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 401 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00643	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 Obata Yuuki, Hara Yasushi, Shiina Isamu, Murata Takatsugu, Tasaki Yasutaka, Suzuki Kyohei, Ito Keiichi, Tsugawa Shou, Yamawaki Kouhei, Takahashi Tsuyoshi, Okamoto Koji, Nishida Toshiro, Abe Ryo	4. 巻 17
2. 論文標題 N822K- or V560G-mutated KIT activation preferentially occurs in lipid rafts of the Golgi apparatus in leukemia cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-019-0426-3	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 Tonoi Takayuki, Inohana Takehiko, Sato Teruyuki, Noda Yuuki, Ikeda Miyuki, Akutsu Miku, Murata Takatsugu, Maekawa Yutaro, Tanaka Anna, Seki Rio, Ohkusu Misako, Kamei Katsuhiko, Ishiwada Naruhiko, Shiina Isamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Total Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 23-Demethylushearilide and Extensive Antimicrobial Evaluation of All Synthetic Stereoisomers of (16Z,20E)-Eushearilide and (16E,20E)-Eushearilide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3437~3437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24193437	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 Murata Takatsugu, Futami Kengo, Ishikawa Ryo, Ono Keisuke, Nakata Kenya, Shiina Isamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxyarylketones by Asymmetric Esterification: Investigation of the Influence of the Co-Base on the Selectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 202~205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900702	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 Kubo Rikiya, Nakata Kenya	4. 巻 8
2. 論文標題 Chiral-Auxiliary-Controlled Diastereoconvergent Benzamidation Reactions of Diastereomixtures of Diarylmethanols with Benzamide Catalyzed by SnBr <sub>4</sub>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 119~122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201800635	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 Fujihara Rina, Nakata Kenya	4. 巻 4
2. 論文標題 Reformatsky Reagent Promoted Acetylation of Primary and Secondary Aliphatic Alcohols Using Ethyl Acetate as an Acetyl Donor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 75 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.201803162	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 Yamamoto Hiroshi, Nakata Kenya	4. 巻 2019
2. 論文標題 Diastereoconvergent Synthesis of Chiral Diarylmethyl Sulfones by Direct Sulfonylation of Diarylmethanols Diastereomixtures with Sodium Sulfinates Catalyzed by SnBr <sub>2</sub>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4906 ~ 4910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900830	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 Ichimura Taiju, Kishida Ryota, Nakata Kenya	4. 巻 4
2. 論文標題 Acylation Kinetic Resolution of Racemic 2,2 Dimethyl Substituted Nitroaldol (Henry) Adducts Using a Chiral Guanidine Catalyst: (R) (+) N Methylbenzguanidine ((R) NMBG)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 9440 ~ 9443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.201902236	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 Yoshimatsu Shuhei, Nakata Kenya	4. 巻 361
2. 論文標題 Silylative Kinetic Resolution of Racemic 2,2 Dialkyl 5 and 6 Membered Cyclic Benzylic Alcohol Derivatives Catalyzed by Chiral Guanidine, (R) N Methylbenzguanidine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 4679 ~ 4684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201900761	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 Kubo Rikiya, Yamamoto Hiroshi, Nakata Kenya	4. 巻 2019
2. 論文標題 Diastereoconvergent Dehydrative Nucleophilic Substitutions of Diastereomeric Diarylmethanols with 1,3-Dicarbonyls Catalyzed by SnBr <sub>4</sub>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7394 ~ 7398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901377	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 Shiina Isamu, Umezaki Yuma, Murata Takatsugu, Suzuki Kyohei, Tono Takayuki	4. 巻 50
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of (+)-Coprophilin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1301~1306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1591866	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 Ohashi Yoshimi, Okamura Mutsumi, Katayama Ryohei, Fang Siyang, Tsutsui Saki, Akatsuka Akinobu, Shan Mingde, Choi Hyeong-Wook, Fujita Naoya, Yoshimatsu Kentaro, Shiina Isamu, Yamori Takao, Dan Shingo	4. 巻 9
2. 論文標題 Targeting the Golgi apparatus to overcome acquired resistance of non-small cell lung cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1641~1655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22895	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 Obata Yuuki, Horikawa Keita, Shiina Isamu, Takahashi Tsuyoshi, Murata Takatsugu, Tasaki Yasutaka, Suzuki Kyohei, Yonekura Keita, Esumi Hiroyasu, Nishida Toshiro, Abe Ryo	4. 巻 415
2. 論文標題 Oncogenic Kit signalling on the Golgi is suppressed by blocking secretory trafficking with M-COPA in gastrointestinal stromal tumours	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2017.11.032	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 Tanaka Makoto, Zhu Yunhao, Shionyu Masafumi, Ota Nozomi, Shibata Natsumi, Watanabe Chihiro, Mizusawa Akihito, Sasaki Ryuzo, Mizukami Tamio, Shiina Isamu, Hasegawa Makoto	4. 巻 146
2. 論文標題 Ridaifen-F conjugated with cell-penetrating peptides inhibits intracellular proteasome activities and induces drug-resistant cell death	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 636 ~ 650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2018.01.045	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 Tonoi Takayuki, Inohana Takehiko, Sato Teruyuki, Yoshida Tomoki, Shiina Isamu	4. 巻 83
2. 論文標題 Total Synthesis and Antimicrobial Activities of All Stereoisomers of (16Z,20E)-Eushearilide and (16E,20E)-Eushearilide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7886 ~ 7899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00774	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 Hasegawa Go, Akatsuka Kotomi, Hiruma Keita, Suda Kayako, Yokoe Yumiko, Mizusawa Akihito, Ota Nozomi, Shibata Natsumi, Tsuchiya Kaho, Hayashi Moyuru, Shiina Isamu, Shimonaka Motoyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-proliferative effect of ridaifen-B on hepatoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 175 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2018.1112	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 Murata Takatsugu, Kawanishi Tatsuya, Sekiguchi Akihiro, Ishikawa Ryo, Ono Keisuke, Nakata Kenya, Shiina Isamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxyamides Using a Diphenylacetyl Component as an Acyl Source and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2003 ~ 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23082003	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 Murata Takatsugu, Kuboki Teppei, Ishikawa Ryo, Saito Takahiro, Taguchi Shotaro, Takeuchi Kazuma, Hatano Emiko, Shimonaka Motoyuki, Shiina Isamu	4. 巻 81
2. 論文標題 Total Synthesis of Violaceoid A and (-)- and (+)-Violaceoid B	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2364 ~ 2370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.8b00215	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 Fujihara Rina, Nakata Kenya	4. 巻 2018
2. 論文標題 Chiral Inductive Diastereoconvergent Allylation Reactions of Allyltrimethylsilane and Diastereomixtures of Diarylmethanols Catalyzed by FeCl <sub>3</sub>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6566 ~ 6573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201801236	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 Yamamoto Hiroshi, Nakata Kenya	4. 巻 20
2. 論文標題 Stereoconvergent Chiral Inductive Diastereodivergent Sulfonamidation of Diastereomixtures of Diarylmethanols with Sulfonylamine Catalyzed by Lewis Acids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7057 ~ 7061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03008	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 Shiina Isamu, Tono Takayuki	4. 巻 94
2. 論文標題 Expeditious Synthesis of Carboxylic Esters and High-Yielding Macrolactones Using Trifluoromethyl-Substituted Benzoic Anhydrides with 4-(Dimethylamino)pyridine: an Evaluation of The Reactivities of Aromatic Acid Anhydrides as Dehydration Reagents Compared with 2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 255 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-16-13583	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 Shiina Isamu, Nakata Kenya, Tokumaru Eri, Saitoh Takahiro, Ono Keisuke, Nakahara Takayoshi, Murata Takatsugu	4. 巻 95
2. 論文標題 Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxyacetals by Asymmetric Esterification Using a Mixed Anhydride Protocol	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 277 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-16-S(S)17	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 Yamada Akira, Nakata Kenya, Shiina Isamu	4. 巻 28
2. 論文標題 Acylation kinetic resolution of racemic aromatic $\alpha$ -hydroxy esters catalyzed by chiral nucleophilic N-(1-arylethyl)benzguanidines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron: Asymmetry	6. 最初と最後の頁 516 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetasy.2017.03.005	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 Yoshida Tomoki, Kawamura Shimpei, Nakata Kenya	4. 巻 58
2. 論文標題 Chemoselective N-acetylation of primary aliphatic amines promoted by pivalic or acetic acid using ethyl acetate as an acetyl donor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 1181 ~ 1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2017.02.015	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 Suzuki Nobuharu, Nakata Kenya	4. 巻 2017
2. 論文標題 Chiral Inductive Diastereoconvergent Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Diastereomixtures of Diarylmethanols with 2-Naphthol Derivatives Catalyzed by SnBr <sub>4</sub>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7075 ~ 7086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201701280	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 Hara Yasushi, Obata Yuuki, Horikawa Keita, Tasaki Yasutaka, Suzuki Kyohei, Murata Takatsugu, Shiina Isamu, Abe Ryo	4. 巻 12
2. 論文標題 M-COPA suppresses endolysosomal Kit-Akt oncogenic signalling through inhibiting the secretory pathway in neoplastic mast cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0175514 ~ 0175514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0175514	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 Tonoi Takayuki, Yoshinaga Yutaka, Fujishiro Moe, Mameda Keisuke, Kato Takashi, Shibamoto Kentaro, Shiina Isamu	4. 巻 80
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of (-)-Astakolactin and Confirmation of Its Stereostructure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2335 ~ 2344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.7b00368	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 Benabdi Sarah, Peurois Francois, Nawrotek Agata, Chikireddy Jahnvi, Caneque Tatiana, Yamori Takao, Shiina Isamu, Ohashi Yoshimi, Dan Shingo, Rodriguez Raphael, Cherfils Jacqueline, Zeghouf Mahel	4. 巻 56
2. 論文標題 Family-wide Analysis of the Inhibition of Arf Guanine Nucleotide Exchange Factors with Small Molecules: Evidence of Unique Inhibitory Profiles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 5125 ~ 5133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.7b00706	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 椎名 勇	4. 巻 62
2. 論文標題 薬はどのような形をしているのか? - 分子の形の調べ方, 彫り方と磨き方 -	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 薬学図書館	6. 最初と最後の頁 173 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yoshimatsu Shuhei, Yamada Akira, Nakata Kenya	4. 巻 83
2. 論文標題 Silylative Kinetic Resolution of Racemic 1-Indanol Derivatives Catalyzed by Chiral Guanidine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 452 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b02493	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村田 貴嗣・津川 翔・島内 彩菜・椎名 勇
2. 発表標題 ピオールアセオイドCの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 貴嗣・酒井 杏樹・松田 千裕・高林 奈央・米岡 雨音・中田 健也・加藤 早喜・湯村 歩海・下仲 基之・椎名 勇
2. 発表標題 双環性リダイフェン類の合成ならびに構造活性相関研究
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 貴嗣・平賀 大貴・森 貴大・窪田 浩和・筒井 久澄・吉田 拓実・鈴木 悠己・夏川 飛陽・平石 真太郎・殿井 貴之・椎名 勇
2. 発表標題 2'-デメチルコプロフィリンの全合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 殿井 貴之・阿久津 みく・福西 希梨・村田 貴嗣・椎名 勇
2. 発表標題 FE399およびその類縁体の物性ならびに構造調査
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 貴嗣、中田 健也、椎名 勇
2. 発表標題 不斉エステル化反応を用いたラセミ2-ヒドロキシ（アリール）ケトン類の速度論的光学分割ならびに遷移構造解析
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田 貴嗣、高間 愛実、中田 健也、椎名 勇
2. 発表標題 二置換ナフタレン構造を有するジプロピオン酸を用いた動的速度論的光学分割法の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田貴嗣、高間愛実、中田健也、椎名 勇
2. 発表標題 アリールジプロピオン酸類の動的速度論的光学分割法の開発研究
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎名 勇、野田有希、殿井貴之
2. 発表標題 MNBAを用いる $\alpha$ -アミノカルボン酸のマクロラクタム化反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田貴嗣、中田健也、高間愛実、椎名 勇
2. 発表標題 不斉エステル化反応を用いた2-ヒドロキシアミド類の速度論的光学分割法の基質一般性
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 椎名 勇、横山優香、村田貴嗣、中田健也
2. 発表標題 ラセミ2-アリアルプロピオン酸類の動的速度論光学分割反応 (DKR) を利用した(+)-ドラグマジンDの形式不斉全合成
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 椎名 勇	4. 発行年 2019年
2. 出版社 理大科学フォーラム	5. 総ページ数 6
3. 書名 エステル・アミドって何？ ラクトンって何？ - 理科大発！ MNBAを用いた世界最速合成法の開発 -	



1. 著者名 椎名 勇、殿井貴之、中田健也	4. 発行年 2018年
2. 出版社 (株)シーエムシー出版	5. 総ページ数 333
3. 書名 「有機分子触媒の開発と工業利用」(ファインケミカルシリーズ)第21章 有機触媒を用いたカルボン酸誘導体および光学活性アルコールとカルボン酸の合成,ならびに医薬品合成への応用	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 BRAP2 Action Enhancer	発明者 椎名 勇、下仲 基之、長谷川 豪、長原 礼宗	権利者 東京理科大学、東京電機大学
産業財産権の種類、番号 特許、W02021075147	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 安息香酸誘導体及び脱水縮合剤、並びにエステル及びラク톤の製造方法	発明者 椎名 勇	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02018/084120	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>(YouTubeによる研究成果公開URL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・(日本語版)有機合成で「脱水」する! - 高速脱水縮合剤MNBAのはたらき - <a href="https://www.youtube.com/watch?v=vv_T6xEK5JA">https://www.youtube.com/watch?v=vv_T6xEK5JA</a></li> <li>・(中国語版)有機合成で「脱水」する! - 高速脱水縮合剤MNBAのはたらき - <a href="https://www.youtube.com/watch?v=vC_GaybLBNo">https://www.youtube.com/watch?v=vC_GaybLBNo</a></li> <li>・(英語版)"Dehydration through Organic Synthesis!" <a href="https://www.youtube.com/watch?v=Dw1ajJchujw">https://www.youtube.com/watch?v=Dw1ajJchujw</a></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MNBAマクロラクタム化による初の天然物(FE399)の全合成</li> <li>・(日本語版)抗がん作用を示す天然物FE399の人工合成に成功 <a href="https://www.youtube.com/watch?v=PeFmziHus_k">https://www.youtube.com/watch?v=PeFmziHus_k</a></li> <li>・(英語版)"Total Synthesis of FE399 via MNBA Lactamization" <a href="https://youtu.be/7nNRhX8pSTw">https://youtu.be/7nNRhX8pSTw</a></li> <li>・(英語ナレーション:日本語字幕版)抗がん作用を示す天然物FE399の人工合成に成功) <a href="https://youtu.be/dR4necST5bw">https://youtu.be/dR4necST5bw</a></li> </ul> <p>(東京理科大学が実施したプレスリリースURL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MNBAマクロラクタム化による初の天然物(FE399)の全合成 <a href="https://www.tus.ac.jp/mediarelations/archive/20200612_2020.html">https://www.tus.ac.jp/mediarelations/archive/20200612_2020.html</a></li> <li>・MNBAマクロラクタム化による抗腫瘍性天然物FE399類縁体の全合成 <a href="https://www.tus.ac.jp/today/archive/2021_02_12_3323.html">https://www.tus.ac.jp/today/archive/2021_02_12_3323.html</a></li> </ul>
--

## 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	中田 健也  (Nakata Kenya)  (00434019)	島根大学・学術研究院環境システム科学系・准教授    (15201)	

## 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
---------	---------