

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：32689

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：15H05841

研究課題名(和文) 有用な生物機能多環式中分子の高効率合成

研究課題名(英文) Efficient Synthesis of Important Bioactive Medium-Size Polycyclic Natural Products

研究代表者

中田 雅久(Nakada, Masahisa)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：50198131

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)：抗がん剤候補コチレニンAの世界初不斉全合成を達成した。その合成過程で新アシルラジカル環化、立体選択的還元試薬を開発した。Au(I)触媒エンイン環化異性化によりブルセアンチンに変換が期待される化合物を合成した。エンイン環化異性化に有効な新規キラルNHC配位子の開発に成功した。触媒的不斉シクロプロパン化に有効な固定化不斉銅触媒を開発した。スクャブロニンGよりも高い生物活性を示す誘導体を創製した。リーベスカインド-スローグルカップリング/分子内ディールスアルダー連続反応を開発した。不飽和環状アミドの位イミド化は、バッチ法では2%であったが、フロー法では78%と飛躍的向上に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コチレニンAは生産菌が増殖能を失っているため、培養による供給が途絶えている。今回の全合成の成功によりコチレニンAの供給が可能になったため、そのさらなる生物科学的研究や副作用のない誘導体開発への道が拓けたことは意義が大きい。スクャブロニンGよりも高活性な化合物の創製は有機合成の力を示すものである。新アシルラジカル環化、立体選択的還元試薬、固定化不斉銅触媒、連続反応、エンイン環化異性化に有効な新規キラルNHC配位子の開発は、他の化合物合成に適用可能であるため学術的意義がある。また、マイクロフローリアクターをイミドの形成に有効活用できたのは、本学術領域研究における共同研究の成果であり、意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：The first enantioselective total synthesis of anti-cancer drug candidate cotylenin A has been achieved. In the process of its synthesis, a new acyl radical cyclization and stereoselective reducing reagent have been developed. A compound expected to be converted to Bruceanthin was synthesized via Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization. A novel chiral NHC ligand effective for ene-yne cycloisomerization has been developed. An immobilized asymmetric copper catalyst effective for catalytic asymmetric cyclopropanation has been developed. A derivative with higher biological activity than Scabronin G has been designed and synthesized. A Liebeskind-Srogl coupling/intramolecular Diels-Alder reaction cascade has been developed. The α -imidation of β , γ -unsaturated cyclic amide was formed in 2% yield by the batch method, but the yield was significantly improved to 78% by the flow method.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 生物活性 反応集積化 中分子 不斉触媒

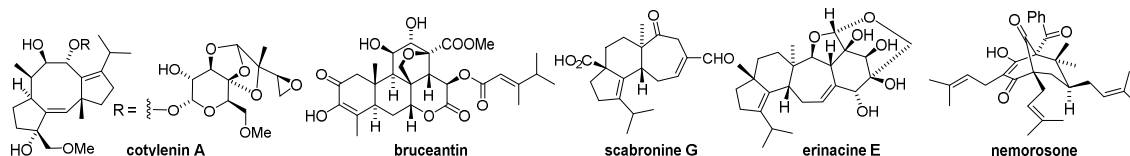
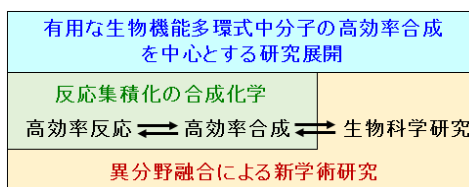
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、中分子領域の生物活性化合物は、構造の多点で生体分子に認識される結果、特定の生体分子や細胞に選択的に作用するため、高次生物機能分子として注目を集めている。多くの有用な生物機能多環式中分子は、既存の手法で化学合成することは不可能ではないものの、量的供給が困難である。したがって現状では、それらの生物科学研究は限られた誘導体に依存せざるを得ないため、研究展開に限界がある。

2. 研究の目的

本研究計画においては、有機反応化学、有機構造化学、有機金属化学、錯体化学、フローケミストリー等と有機合成化学の融合研究を推進することにより、高効率な反応と合成を実現する反応集積化の合成化学を進化させ、生物科学研究を推進させる有用な生物機能多環式中分子の高効率合成実現を目指した。



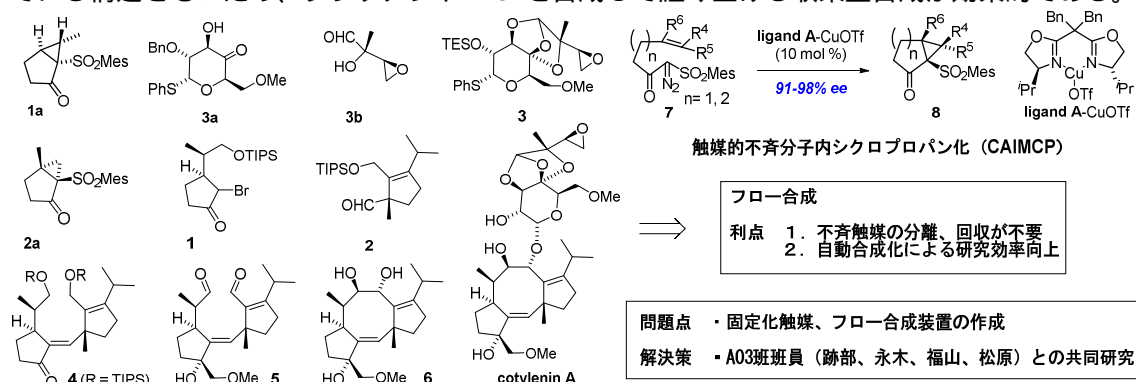
入手困難で抗がん活性など有用な生物活性を示す生物機能多環式中分子を本研究の研究対象とする。cotylenin A はヒト白血病細胞の分化誘導活性、インターフェロン α との併用による各種固形がんの強い増殖抑制効果と担がんマウスの腫瘍増殖抑制を示す。cotylenin A、14-3-3 タンパク質、リン酸化された H^+ -ATPase の 3 者会合体が結晶構造解析され、cotylenin A、14-3-3 タンパク質、C-RAF の 3 者会合体形成による C-RAF 不活化と RAS 変異マウスにおける抗がん作用も報告されている。このように cotylenin A は興味深い作用機序をもつ有望な抗がん剤候補であるが、その生産菌は増殖能を失っているため、さらなる生物科学研究のための供給法が求められている。構造修飾の多様性の点で化学合成による供給は合理的であるが、アグリコン部分の合成が 1 例あるのみで不斉合成は達成されていない。そこで、合成効率向上に有利なフロー合成と反応集積化を駆使して cotylenin A の初の不斉合成と量的供給、新規生物機能中分子創製を目指す。

bruceantin は Phase II 臨床試験で有意な抗がん効果を示さなかったため抗がん剤としての開発は終結したが、最近、急性リンパ性白血病の有力な治療薬候補として再浮上している。しかし、bruceantin は入手困難であるため、新たな供給法が望まれている。bruceantin のラセミ体での全合成、天然物からのリレー合成は報告されているが工程数が多い。そこで、bruceantin の生物科学研究推進に資する、量的供給を可能とする連続環化反応、反応集積化に基づく高効率合成ルートを開発する。

側鎖構造と生物活性に相関のある nemorosone 等の PPAP 類については、中心骨格の高効率構築法を確立し、側鎖修飾中分子の創製と機能評価を行う。神経成長因子(NGF)合成促進剤 scabronine 類、 κ -オピオイド選択的アゴニスト erinacine E およびそれらの誘導体の動物実験に必要な化合物量を供給可能とする高効率な合成法を開発する。

3. 研究の方法

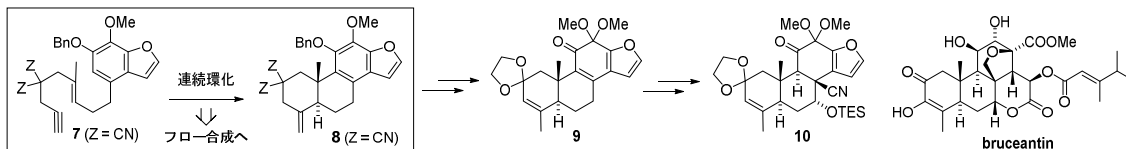
(i) 抗がん剤候補化合物 cotylenin A の不斉合成：cotylenin A は 3 環式炭素骨格に糖が結合している構造をもつため、フラグメント 1-3 を合成して組み上げる収束型合成が効果的である。



1, 2 は我々が開発した触媒的不斉分子内シクロプロパン化 (CAIMCP) により得られた 1a, 2a からそれぞれ合成する。3 はグルコース誘導体 3a と 3b の脱水縮合により合成する。1 と 2 の内本カップリング、脱水により 4 を得た後、5 員環部分の官能基導入を経て得られる 5 の分子内ピナコールカップリングを行う。この生成物の立体配置は予測不可能であるが、立体選択的酸化、還元により 6 を得られると考えている。6 と 3 とのカップリング、脱保護により cotylenin A の初の不斉合成を達成する。また、cotylenin A の量的供給のためには、1a, 2a の大

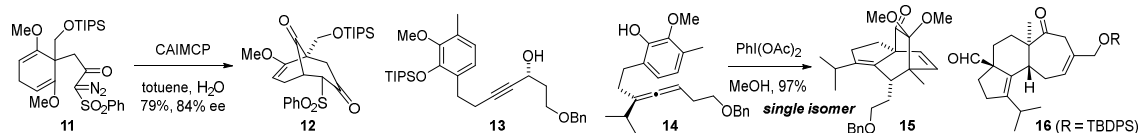
量合成が必要となる。ジアゾ化合物を用いるシクロプロパン化は工業化されている。そこで、不斉合成と併行して、**1a**, **2a** を与える CAIMCP のフロー化を検討する。CAIMCP のフロー化には、局所的な触媒/基質比向上に基づく反応効率向上、不斉触媒の分離・回収が不要、自動合成化による研究効率向上が期待される。ビスオキサゾリン配位子の固定化は報告があり、固定化触媒やフロー合成装置作成等の問題に対しては、A03 班のフロー合成の研究者(跡部、永木、福山、松原)との共同研究により克服が期待できるため、本新学術領域研究組織の強みを発揮できると言えよう。

(ii) 抗がん剤候補化合物 **bruceantin** の不斉合成: **bruceantin** は縮環部に形成困難な全炭素四級不斉中心を備えたトランス縮環構造をもつため、分子内連続環化による骨格構築を計画した。



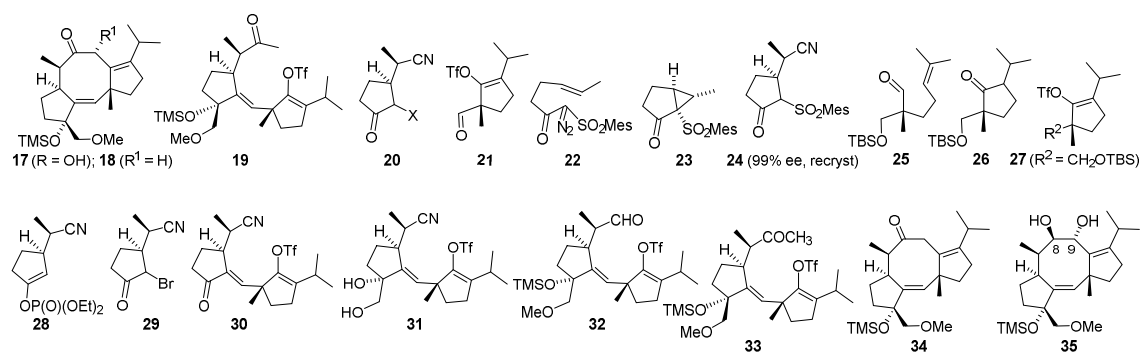
bruceantin の主炭素骨格と同数の炭素原子をもつ **7** の遷移金属触媒によるエンイン連続環化を検討する。**7** のアルキンは Au^+ , Pt^{2+} 等の π 酸により活性化され、三置換アルケンとの反応を経由する電子豊富なベンゾフランのフリーデルクラフツ反応で終結する連続環化が進行し、**8** を与えると期待される。基質合成の容易さ、Thorpe-Ingold effect による環化促進を考慮し、また、環化の際の縮環部メチル基との 1,3-ジアキシャル反発を避けるため、置換基 **Z** は高の小さい CN を検討する。**8** はジシアノ基のケトンへの変換、ベンジル基の除去、二重結合の異性化を伴うケトンの保護により **9** とし、Davis 酸化、TES エーテル形成、シアン化物イオンのマイケル付加、ケトンの還元により **10** を得る。**bruceantin** のラセミ体での全合成ルートを確立しつつ、**7** から **8** への触媒的不斉連続環化に有効な不斉触媒を探索する。

(iii) **nemorosone**, **scabronine** 類の不斉合成の効率化: **nemorosone** の中分子誘導体の効率的な不斉合成を目指し、計画 (i) と同時にフロー系での **12** を与える **11** の CAIMCP を検討する。**scabronine** 類の中分子誘導体については、共通中間体 **16** の合成原料 **15** を高立体選択的に与える **14** の酸化的脱芳香族反応を確立しているため、**14** の原料となる **13** の効率的合成を検討する。



4. 研究成果

(i) 抗がん剤候補化合物 **cotylenin A** の不斉合成: **5** の分子内ピナコールカップリングを検討したが、生成物を **6** に変換することは困難であったため、合成計画を見直した。**20** は、**22** の CAIMCP により得た **23** から合成した。**22** の CAIMCP は、86% ee の **23** を収率 89% で与え、**23** と KCN の反応で得た **24** は再結晶により 99% ee とすることができた。



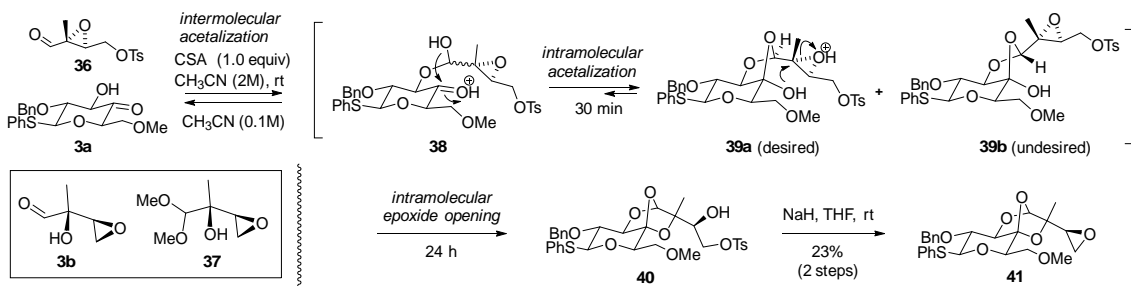
21 は、既知化合物 **25** のアシルラジカル環化により得た **26** をエノールトリフラート **27** に変換し、続く脱 TBS 化、酸化を経て合成した。

24 を SmI_2 などの一電子還元剤で処理すると、 PhSO_2 基の除去とともにエノラートが発生するが **21** と反応せず、プロモケトン **29** への変換も困難であった。 SmI_2 で発生させたエノラートからエノールリン酸エステル **28** への変換が定量的に進行すること、**28** から **29** への変換が 82% の収率で進行することを見出した。

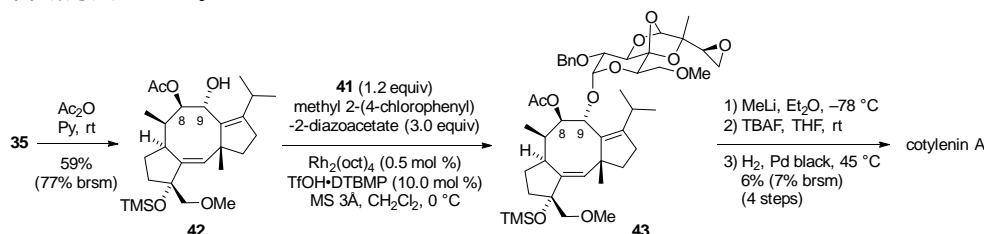
21 と **29** の内本カップリング、Burgess 試薬による脱水反応により **19** を 2 工程 84% で立体選択的に得た。**30** の高井反応においては、 ZrCl_4 を用いると収率は向上した。続く OsO_4 によるジヒドロキシル化は立体選択的に進行し ($\text{dr} = 7/1$) **31** を 2 工程 71% で得た。**31** の一級アルコールの選択的メチル化後、アリル位三級アルコールは酸に不安定であるため TMS 基で保護した。

31 からメチルケトン **33** への変換は、エノールトリフラートの不安定さのため困難であったので、**31** をアルデヒド **32** とした後、メチル化、酸化により **33** を得た。我々が開発したパラジウ

ムを用いるタキソールの八員環構築の反応条件を適用して 33 から 34 への変換を試みたが、反応は全く進まなかった。しかし、パラジウムの配位子を PCy_3 に変更したところ、反応は劇的に進行し、収率 95% で 34 を得た。34 のヒドロキシル化は $MoOPH$ 、 $LiCl$ を用いると、立体選択性が向上 ($dr = 2.7/1$) した。続く立体選択的還元は、新たに開発した $Me_4NBH(O_2C^iPr)_3$ が 35 のみを再現性良く与えることを見出した。35 の TMS 基を除去した化合物は、cotylenol とすべてのスペクトルデータが一致したため、その構造を確認できた。



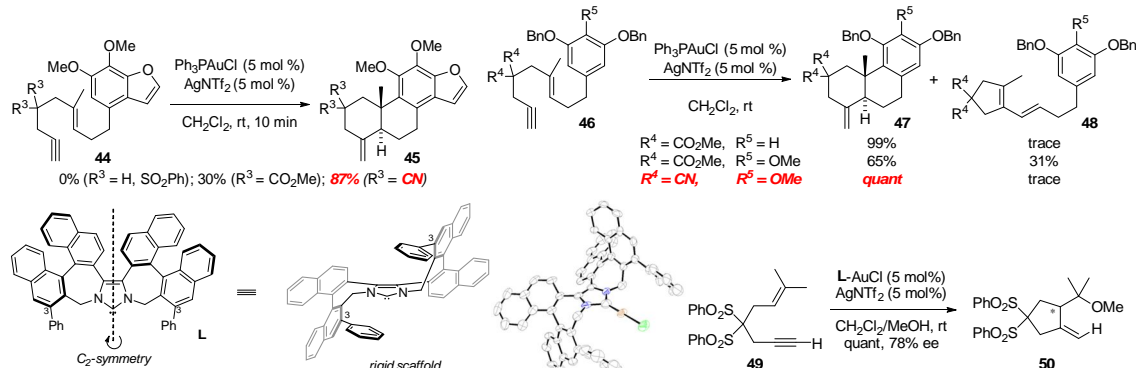
糖部位のフラグメントは、3a と 3b あるいは 37 の反応による合成が不成功に終わったので、ヒドロキシ基をもたないアルデヒド 36 に対して 3a が求核試薬として作用する反応を設計した。種々の溶媒と酸触媒を用いて 3a と 36 の反応を検討したところ、アセトニトリル中でカンファースルホン酸 (CSA) を触媒として反応させると 39a と 39b が生成することが分かった。39a から 40 への変換は、24 時間以上反応させても収率は向上しなかった。この 40 が生成する連続反応は反応物の濃度が 2M であることが必要で、0.1M では 39a と 39b の生成は認められなかった。3a と 36 から 41 までの 2 工程で 23% が現時点での最高収率であるが、この 2 工程においては、新しい結合が 4 本形成されているので、各結合を形成する収率は約 70% であるから、効率としては悪くない。また、3a と 36 を用意できれば、2 工程で 41 を合成できるので、41 の量的供給も可能な合成方法である。



35 のより反応性の高い C8 位ヒドロキシ基をアセチル化した 42 を用いて 41 とのグリコシル化を検討した。各種反応条件を試したが、 Tf_2O 、 $MeOTf$ を用いた時は 41 が分解し、Crich の反応条件では 43 を得たが低収率であった。最終的にカルベンでチオグリコシドを活性化する Wanらの方法が最も高い収率で 43 を与えた。C8 位アセチル基は $MeLi$ で除去し、TMS 基、Bn 基の除去を行い、グリコシル化から 4 工程の収率 6% で cotylenin A の世界初全合成に成功した。

(ii) 抗がん剤候補化合物 bruceantin の不斉全合成: $Au(I)$ を触媒とする 44 のエンイン環化異性化反応により bruceantin の骨格を持つ化合物に変換可能と期待される四環式生成物 45 を合成した。これはベンゾフランを末端にもつ化合物の $Au(I)$ 触媒によるエンイン環化異性化の最初の例である。この $Au(I)$ 触媒によるエンイン環化異性化は、6 員環遷移状態における 1,3-ジアキシャル相互作用の大きさによって異なる生成物を与える。小さな置換基である CN 基をもつ 44 の反応は 45 を収率 87% で与えるが、大きな置換基である SO_2Ph をもつ 44 の反応は、45 を全く与えない。

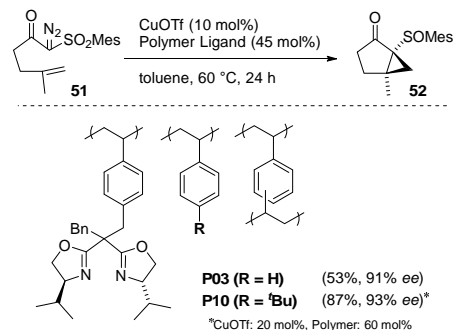
また、基質置換基の電子的効果も、副生成物の形成を誘発する重要な要因であった。メトキシ基が置換したフェニル基を持つ 46 の反応においては、メトキシ基が 47 を与える中間体とは異なるカチオン性中間体を安定化し、48 の形成を誘発する。しかし、この電子的効果は、小さな置換基である CN 基を持つ 46 の反応においては影響が小さいことも分かった。



エンイン環化の不斉触媒化を目指して新規光学活性 C_2 対称 NHC 配位子 L を設計し、その $AuCl$ 錯体の合成に成功した。この NHC- $AuCl$ 錯体の構造は X 線結晶構造解析により確認でき

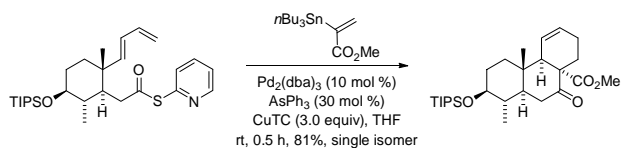
た。ピナフチル骨格に直結した二つのフェニル基の立体障害により、効果的な不斉環境が構築され、**49** のエナンチオ選択的エンイン環化においては、生成物 **50** を最大で定量的収率、78% ee で得ることに成功した。更なる構造修飾によるエナンチオ選択性向上を検討中である。

(iii) nemorosone, scabronine 類の不斉全合成の効率化：フロー系を用いた CAIMCP に向けて不斉銅触媒の固定化を検討した。種々の固定化触媒を合成し、**51** の CAIMCP をモデル反応として検討を行ったところ、高分子担体に 4-*t*-Bu styrene を用いた固定化不斉配位子を用いることで所望のシクロプロパン体 **52** を高エナンチオ選択的に合成できることを見出した。しかし、フロー合成に展開するには反応時間が長いという問題があるので、短い時間でシクロプロパン体を与える触媒を開発する必要がある。現在、CAIMCP のフロー合成への展開を目指し、さらに触媒活性の高い高分子固定化不斉触媒の開発に取り組んでいる。

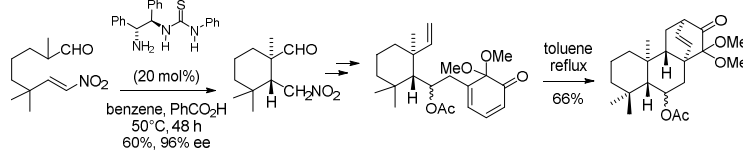


scabronine 類の構造活性相関研究により、天然物よりも高い生物活性を示す誘導体を見出した。また、scabronine G メチルエステルを用いた生物活性試験を共同研究で検討中である。

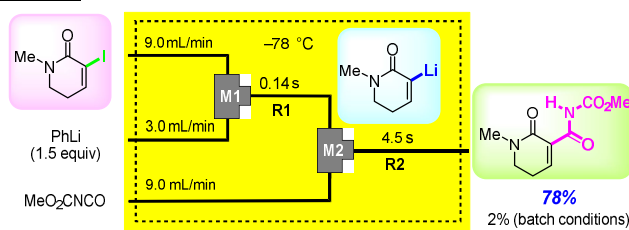
(iv) Liebeskind-Srogl カップリング/分子内 Diels-Alder 連続反応の開発：縮環部に全炭素四級不斉中心を含む *trans-trans-cis* 縮環を有する化合物を立体選択的に与える Liebeskind-Srogl カップリング/分子内 Diels-Alder 連続反応を開発した。適切に設計したチオエステルとアルケニルスズの連続反応は室温で迅速かつ立体選択的に生成物を与える。開発した手法ならびに合成したキラルな三環式化合物は、*trans-trans-cis* 縮環系を含むテルペノイドの立体選択的不斉全合成に有用である。



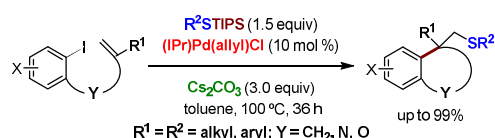
(v) 不斉有機触媒反応によるキラルビルディングブロックの創製：1-((1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-diphenylethyl)-3-phenylthiourea を不斉有機触媒として用いた分子内マイケル反応により、高エナンチオ的かつ高立体選択的に四級と三級の二つの連続するトランス型不斉中心を構築できることを見出し、テルペン類の不斉全合成に有用な新規キラルビルディングブロックの創製に成功した。また、パラニトロフェニル基を置換基として有するチオウレアを結合したキラル二級アミンを安息香酸存在下に有機触媒として用いると、この触媒的不斉分子内マイケル反応がより速やかに進行し、新規キラルビルディングが高収率、高エナンチオ選択的に得られることを見出した。この不斉有機触媒反応の生成物から合成した化合物の逆電子要請型分子内 Diels-Alder (IEDDA) 反応が高立体選択的に進行することを見出し、アティサン骨格の高エナンチオ的かつ立体選択的な合成に成功した。各種含窒素テルペン類の不斉全合成への有効活用が期待される。



(vi) α -アルキリデン- β -オキソイミドのフロー合成：3-ヨード-1-メチル-5, 6-ジヒドロピリジン-2(1*H*)-オンの有機リチウム化合物を経由するメチル化およびイミド化反応は、バッチ反応ではそれぞれ 23%、2% と低収率であった。しかし、フローマイクロリアクターシステムを用いた場合、それぞれの収率は 68%、78% と飛躍的に向上し、フロー法が合成化学的に有用な α -アルキリデン- β -オキソイミドの直截的合成法であることを示した。また、フェニルイソシアネートとの反応においてもフローマイクロリアクターシステムを用いた場合、52% の収率で所望の生成物を得た。この研究成果は A03 斑の永木博士との共同研究によるものである。



(vii) パラジウム触媒による全炭素四級不斉中心の形成を伴うアルケンの分子内カルボチオ化：末端に置換基をもたない二置換アルケンの結合した *o*-ハロゲン化アリールはパラジウム触媒の作用により、全炭素四級不斉中心の構築を伴い、一級の σ -アルキル錯体を与える。トルエン中で生成したこの σ -アルキル錯体に Cs_2CO_3 、 $(\text{IPr})\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}$ の存在下、各種チオールの TIPS エーテルを作用させると炭素-硫黄結合が生成することを見出した。本反応の進行には Cs_2CO_3 、 $(\text{IPr})\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}$ およびチオールの TIPS エーテルの同時使用が必須であった。チオールの残存が収率低下の主な原因であり、TIPS エーテルの純度が重要であることを見出した。開発した反応は幅広いチオールに適用可能であった。不斉配位子を用いる不斉触媒反応への展開とともに、生成物は多彩な官能基変換が可能で基質適用範囲も広いと、生物活性天然物の全合成へ活用が期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakada Masahisa, Matsumoto Yuri, Nakamura Akihiko, Saito Emi	4. 巻 97
2. 論文標題 Research on Unique Masked ortho-Benzoquinone Monohemiaminal: Synthesis and Reactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 232 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-17-S(T)11	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 Nakada Masahisa, Komuro Katsuhiro, Nagaki Aiichiro, Shimoda Hiroki, Uwamori Masahiro, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Efficient Preparation of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides by Using a Flow Microreactor System	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1989 ~ 1994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610228	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 Sato Yusuke, Hosoya Yosuke, Kobayashi Ikumi, Adachi Kyohei, Nakada Masahisa	4. 巻 8
2. 論文標題 Preparation of a Chiral Building Block by an Organocatalytic Asymmetric Intramolecular Michael Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1033 ~ 1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900178	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 Oki Yuta, Nakada Masahisa	4. 巻 59
2. 論文標題 Research on Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization for construction of quassinoid scaffold	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 926 ~ 929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.01.069	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 Oki, Y.; Nakada, M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Substituent effect on the reaction pathway of Au(I)-catalyzed ene-yne cycloisomerization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 922-925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.01.068	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 Fujii, T.; Oki, Y.; Nakada, M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Research on Liebeskind-Srogl coupling/intramolecular Diels-Alder reaction cascade	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 882-886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.01.046	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 Saito, E.; Matsumoto, Y.; Nakamura, A.; Namera, Y.; Nakada, M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Synthesis and Reaction of ortho-Benzoquinone Monohemiaminals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 692-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b03824	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 Utsugi, M.; Iwamoto, M.; Hirai, S.; Kawada, H.; Nakada, M.	4. 巻 75
2. 論文標題 Formal Total Synthesis of (-)-Taxol	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Synth. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1102-1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaiishi.75.1102	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 Sekita, H.; Adachi, K.; Kobayashi, I.; Sato, Y.; Nakada, M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Enantio- and Stereoselective Construction of Atisane Scaffold via Organocatalytic Intramolecular Michael Reaction and Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 2390-2392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b00918	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 Inoue, S.; Nagatani, K.; Tezuka, H.; Hoshino, Y.; Nakada, M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of -Diazo- -Silyl Acetate	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-158841	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 Nagatani, K.; Hoshino, Y.; Tezuka, H.; Nakada, M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Enantioselective preparation of C-ring fragment of cotylenin A via catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation of -diazo -keto ester	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 959-962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2017.01.076	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 Nagatani Kotaro, Minami Atsushi, Tezuka Haruka, Hoshino Yunosuke, Nakada Masahisa	4. 巻 19
2. 論文標題 Enantioselective Mukaiyama?Michael Reaction of Cyclic -Alkylidene -Keto Phosphine Oxide and Phosphonate and Asymmetric Synthesis of (R)-Homosarkomycin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 810~813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.6b03798	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 Usui Kensuke, Yoshida Takuya, Nakada Masahisa	4. 巻 27
2. 論文標題 Research on the design, synthesis, and catalytic activity of chiral N-heterocyclic carbene ligand-metal complexes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Tetrahedron: Asymmetry	6. 最初と最後の頁 107 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetasy.2015.12.006	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 Nakada Masahisa, Okitsu Naoya, Yoshida Takuya, Usui Kensuke	4. 巻 92
2. 論文標題 Synthesis of a New Chiral C ₂ -Symmetric NHC-AuCl Complex	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 720 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-16-13408	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 Hosoya Yosuke, Kobayashi Ikumi, Mizoguchi Kota, Nakada Masahisa	4. 巻 21
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Carbothiolation via Trapping of the α -Alkyl Palladium Intermediate with RSTIPS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8280 ~ 8284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b03046	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 Nakada Masahisa, Shimoda Hiroki, Shibata Takahiro, Sekine Daisuke	4. 巻 100
2. 論文標題 Synthetic Studies on Keramaphidin B: Formation of a Macrocyclic Ring by Intramolecular Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 3 ~ 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14117	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 Uwamori Masahiro, Osada Ryunosuke, Sugiyama Ryoji, Nagatani Kotaro, Nakada Masahisa	4. 巻 142
2. 論文標題 Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5556 ~ 5561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c01774	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48件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久
2. 発表標題 Cotylenin E の収束的不斉全合成研究
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 中田雅久
2. 発表標題 コチレニンAの不斉全合成
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久
2. 発表標題 Cotylenin E の不斉全合成研究
3. 学会等名 第8回 CSJ 化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 中田雅久
2. 発表標題 コチレニンAの収束的不斉全合成
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久
2. 発表標題 コチレニンAの不斉全合成
3. 学会等名 第114回有機合成化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Uwamori, Ryunosuke Osada, Ryoji Sugiyama, Masahisa Nakada
2. 発表標題 First Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上森理弘, 長田龍之助, 杉山亮司, 足立まりあ, 中田雅久
2. 発表標題 コチレニンAの不斉全合成
3. 学会等名 第114回有機合成化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahisa Nakada
2. 発表標題 First Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A
3. 学会等名 The 4th International Symposium of Middle Molecular Strategy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田 龍之助, 上森 理弘, 中田 雅久
2. 発表標題 Cotylenin A糖部位の合成
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 Uwamori; Ryunosuke Osada; Ryoji Sugiyama; Masahisa Nakada
2. 発表標題 First Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A
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 佐藤 佑介, 細谷 洋介, 関田 寛子, 足立 恭平, 小林 一平, 中田 雅久
2. 発表標題 不斉有機触媒反応を経由するアチサン型ジテルペン骨格の高立体選択的構築
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 Aya Hiroi, Naoya Okitsu, Takuya Yoshida, Nana Takami, and Masahisa Nakada
2. 発表標題 New Chiral C2-Symmetric NHC-Au(I) Complex: Synthesis, Structure, and Utility as Catalyst
3. 学会等名 Chirality 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 KOMURO, katsuhiko, SHIMODA, Hiroki, UWAMORI, Masahiro, NAGAKI, Aiichiro, YOSHIDA, Jun-ichi, NAKADA, Masahisa
2. 発表標題 Synthesis of α -Alkylidene β -Oxoimide using Flow System
3. 学会等名 The First International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大木 雄太・碓井 建佑・吉田 拓也・沖津 直哉・廣井 亜耶・角谷 弘樹・高見 奈那・中田 雅久
2. 発表標題 新規不斉NHC-Au(I)錯体の設計・合成と触媒活性
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 星野 雄之介・上森 理弘・中田 雅久
2. 発表標題 固定化不斉触媒を用いた分子内シクロプロパン化反応
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 上森理弘・長田龍之助・杉山亮司・星野雄之介・手塚悠・永谷幸太郎・中田雅久
2. 発表標題 コチレニンAの不斉合成研究
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 下田 大貴・柴田 隆博・中田 雅久
2. 発表標題 大員環形成を伴う分子内Diel-Alder反応の開発
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 松本 悠理・齋藤 絵美・中村 章彦・中田 雅久
2. 発表標題 オルトキノンモノヘミアミナルの立体選択的な合成と反応に関する研究
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 中田雅久
2. 発表標題 サイアタンジテルペノイドの不斉全合成と生物活性
3. 学会等名 平成29年度東北薬科大学 創薬研究センターシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中田雅久
2. 発表標題 生物活性多環式天然物の不斉全合成
3. 学会等名 第33回若手化学者のための化学道場—鳥取2017—
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kotaro Nagatani, Atsushi Minami, Masahisa Nakada
2. 発表標題 Enantioselective Cu(II)-Catalyzed Mukaiyama-Michael Reaction of Silyl Ketene Acetals to Cyclic Unsaturated Keto Phosphonate
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yunosuke Hoshino, Kotaro Nagatani, Masahisa Nakada
2. 発表標題 Enantioselective Synthesis of C-Ring Fragment of Cotylenin A
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akihiko Nakamura, Emi Saito, Masahisa Nakada
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Ortho-Quinone Mono-Hemiaminals via Oxidative Spirocyclization of Phenol Derivatives
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yuta Oki, Masahisa Nakada, Molecular Chirality Asia 2016
2. 発表標題 Research on the Enantioselective Total Synthesis of Bruceantin via Gold(I)-Catalyzed 1,6-Ene-Yne Cyclization
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 永谷 幸太郎, 星野 雄之介, 手塚 悠, 中田 雅久
2. 発表標題 Cotylenin Aの不斉全合成研究
3. 学会等名 第109回有機合成化学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 永谷 幸太郎, 南 篤史, 星野 雄之介, 上森 理弘, 中田 雅久
2. 発表標題 Cotylenin Aの不斉全合成研究
3. 学会等名 第58回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 永谷 幸太郎, 星野 雄之介, 手塚 悠, 中田 雅久
2. 発表標題 Cotylenin Aの不斉全合成研究
3. 学会等名 第6回CSJフェスタ2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大木 雄太, 角谷 弘樹, 中田 雅久
2. 発表標題 金触媒を用いた立体選択的1,6-エンイン環化による抗腫瘍性抗生物質bruceantinの合成研究
3. 学会等名 第6回CSJフェスタ2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中田雅久
2. 発表標題 生物活性多環式含歪天然物の不斉全合成
3. 学会等名 名古屋市立大学大学院薬学研究科 創薬生命科学特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakada, M.
2. 発表標題 含中員環天然物の合成化
3. 学会等名 平成28年度有機合成化学(前期)講習会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masahisa Nakada
2. 発表標題 Asymmetric Total Synthesis of Bioactive Polycyclic Natural Products
3. 学会等名 The 25th Symposium on Optically Active Compounds (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 大木雄太、中田雅久
2. 発表標題 金触媒による1,6-エンイン環化を用いた抗腫瘍性抗生物質bruceantinの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会(2016)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小室勝洋、永木愛一郎、吉田潤一、中田雅久
2. 発表標題 フロー法を用いたハロゲン リチウム交換反応による β -アルキリデン β -オキシリチウム種の発生と反応
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会(2016)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村 章彦、齋藤 絵美、森本 雄大、中田 雅久
2. 発表標題 オルト位にアミノアルコールが結合したフェノール誘導体の酸化的脱芳香族化-分子内スピロ環化連続反応によるオルトキノノンモノヘミアミナルの立体選択的合成
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会(2016)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 森本 雄大、中村 章彦、中田 雅久
2. 発表標題 パラキノノンモノヘミアミナルの立体選択的反応を活用したTetracycline類の合成研究
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会(2016)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 永谷幸太郎、星野雄之介、手塚悠、中田雅久
2. 発表標題 Cotylenin Aの不斉全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会（2016）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 星野 雄之介、永谷 幸太郎、手塚 悠、中田 雅久
2. 発表標題 Cotylenin AのC環フラグメントの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会（2016）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 碓井 建佑、吉田 拓也、中田 雅久
2. 発表標題 新規不斉ピナフチルNHC配位子の設計、合成とその金(I)錯体の触媒活性評価
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会（2016）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 沖津 直哉、吉田 拓也、碓井 建佑、中田 雅久
2. 発表標題 新規不斉ビス-ピナフチルNHC配位子の設計、合成とその金(I)錯体の触媒活性評価
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会（2016）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroko Sekita, Yusuke Sato, Ikumi Kobayashi, Yosuke Hosoya, Kyohei Adachi, Ippei Kobayashi and Masahisa Nakada
2. 発表標題 Highly Enantio- and Stereoselective Construction of ent-Atisane Scaffold via Organocatalytic Asymmetric Intramolecular Michael Reaction and [4+2] Cycloaddition
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田雅久
2. 発表標題 培養による供給が途絶えた中分子抗がん剤候補コチレニン Aの化学合成による供給を目指して
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会ハイライト講演 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田雅久
2. 発表標題 八員炭素環を含む生物活性天然物の不斉全合成
3. 学会等名 第7回新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田雅久
2. 発表標題 有用な生物機能多環式中分子の効率的な不斉全合成 反応集積化に基づく効率化への挑戦
3. 学会等名 日本化学会秋季事業 第9回CSJフェスタ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahisa Nakada
2. 発表標題 Preparation of Cyclic α -Alkylidene β -Oxo Imides Using a Flow Microreactor System
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress and The 20th General Assembly of The Federation of Asian Chemical Societies (ACC 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahisa Nakada
2. 発表標題 Enantioselective Total Synthesis of Cotylenin A
3. 学会等名 The 2nd NCTU Conference on Advanced Organic Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田雅久
2. 発表標題 生物活性多環式天然物の不斉全合成への挑戦 全合成は挑戦的かつ知的な素晴らしい研究
3. 学会等名 Seminar on Green Sustainable Chemistry in Tottori 2019 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細谷 洋介・小林 育美・溝口 滉太・中田 雅久
2. 発表標題 -アルキルパラジウムを中間体とした触媒的カルボチオレーション
3. 学会等名 日本化学会第100回春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 隆博・下田 大貴・武井 真穂・関根 大介・中田 雅久
2. 発表標題 keramaphidin Bの全合成に向けた分子内Diels-Alder反応による大員架橋縮合環の構築に関する研究
3. 学会等名 日本化学会第100回春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Masahisa Nakada	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 29
3. 書名 “Enantioselective Total Synthesis of the Antitumor Polycyclic Natural Products, FR182877 and Taxol” in Cutting-Edge Organic Synthesis and Chemical Biology of Bioactive Molecules - The Shape of Organic Synthesis to Come	

1. 著者名 中田雅久	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 7
3. 書名 CSJカレントレビュー-27天然有機化合物の全合成-パラジウム触媒反応による8員環形成を鍵としたタキソールの形式不斉全合成-	

1. 著者名 中田雅久	4. 発行年 2017年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 CSJカレントレビュー	

1. 著者名 Masahisa Nakada	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 9
3. 書名 e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>中田雅久研究室 http://www.chem.waseda.ac.jp/nakada/ 早稲田大学 先進理工学部 化学・生命化学科 http://www.chem.waseda.ac.jp/ja/ コチレニンA 世界初の全合成に成功 https://www.waseda.jp/top/news/69015 コチレニンA 世界初の全合成に成功 https://www.ase.sci.waseda.ac.jp/update/closeup/2321 Total synthesis of cotylenin A https://www.waseda.jp/top/en/news/73571</p>

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
---------------------------	-----------------------	----