

## ◆ 有機反応化学教室 ◆

**教授 井上 将行** (いのうえ・まさゆき)

平成5年東京大学理学部卒、平成10年同大学大学院理学系研究科博士課程修了

前職：東北大学大学院理学研究科 助教授、博士(理学)

**助教 上條 真** (かみじょう・しん)

平成9年東北大学理学部卒、平成14年同大学大学院理学研究科博士課程修了

前職：東京大学大学院薬学系研究科 博士研究員、博士(理学)

**助教 松岡 茂** (まつおか・しげる)

平成9年東京大学理学部卒、平成15年大阪大学大学院理学研究科博士課程修了

前職：ワシントン大学 (セントルイス) 博士研究員、博士(理学)

**助教 占部 大介** (うらべ・だいすけ)

平成13年名古屋大学農学部卒、平成18年同大学大学院生命農学研究科博士課程修了

前職：ハーバード大学 博士研究員、博士(農学)

**助教 倉永 健史** (くらなが・たけふみ)

平成18年東京大学理学部卒、平成23年同大学大学院理学研究科博士課程修了

前職：東京大学大学院薬学系研究科 博士研究員、博士(理学)

### 研究の概要

有機反応化学教室は、有用な活性をもつ複雑な天然有機化合物の全合成、そのための新しい反応・合成法・戦略の開発と天然物の構造と機能をモチーフとした新機能分子の創出を主要テーマとしている。創薬にとって重要な有機化学の総合的な基礎研究を展開している。

当教室での研究基盤分子は、タンパク質などの生体高分子に強力に作用する極性官能基が密集した天然物と、生体高分子そのものの機能をもたらす巨大ペプチド系天然物である。タンパク質などの生体高分子に比べ分子量が圧倒的に小さい生物活性天然物は、多様な環状構造や官能基をもつことで、その機能情報を高密度に集積している。一方、その構造は最適・最小化されており、部分構造の欠如は、しばしば劇的な機能低下につながる。つまり天然物を、医薬や生物機能制御物質として応用するためには、その三次元的原子配列を完全に再現(全合成)する必要がある。しかし、強力な機能を持つ極性官能基密集型天然物や巨大ペプチドの全合成には、現在でも一般的な方法論が存在しない。我々は、このような高機能天然物の全合成の高度一般化のための反応・合成法・戦略の開発に取り組んでいる。さらに、自由自在に三次元構造を操れる有機合成化学を武器に、天然物が持たない化学的性質を付与した新機能分子や小型化されたタンパク質の創出を目指している。具体的には主に以下に挙げる課題について研究を行っている。

#### 1. 全合成のための新しい反応・合成法・戦略の開発

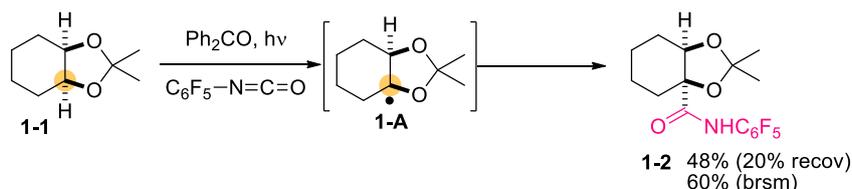
多数の極性官能基を含む天然物の合成を計画する場合、官能基をどのように組み込むか、分子の酸化度をどのように上げるかという、合成の成否を左右する重要な問題に直面する。往々にして合成標的分子の特有の三次元構造のため、立体選択性・化学選択性・反応性などの制御に問題が生じ

る。それらを回避するために適切な保護基の利用が必須となり、一般に工程数が著しく増大する。また従来法では、同じ炭素骨格に対して異なる官能基を持つ類縁体の調製には、異なる合成ルートを考案しなくてはならないという大きな課題も残されている。そこで我々は、ほとんど全ての有機化合物の根幹をなす炭素骨格に含まれる反応性の低い  $sp^3$  C-H 結合を標的とする変換反応に着目し、合成を高効率化する新しい手法の開発に取り組んでいる。

### 1-1. 光照射により進行するエーテルの直接カルバモイル化反応

2010年に達成した分子内反応による炭素環アシル化反応を基盤とし、光を利用した分子間反応による炭素環修飾法の開発に取り組んだ。Norrish-Yang 光環化において、酸素官能基が反応位置選択性制御基として機能するという知見を活かし、高反応性が期待できるエーテルを基質に設定した。酸化度をもつ炭素ユニットとして様々な化合物を検討した結果、ペンタフルオロフェニルイソシアネートがカルバモイル基前駆体として優れていることを見出した。ベンゾフェノンの光励起により発生する高反応性酸素ラジカルが、シクロヘキサンジオール誘導体(**1-1**)のエーテルに隣接した縮環部の C-H 結合を化学選択的に活性化し、ラジカル(**1-A**)を経由することでアミド(**1-2**)を立体選択的に与えた(Scheme 1-1)。これによって、分子内 C-H 官能基化を分子間反応へ展開することに成功し、立体的に混んだ位置に存在する C-H 結合でさえも、直接的にカルバモイル化する手法を提供した。

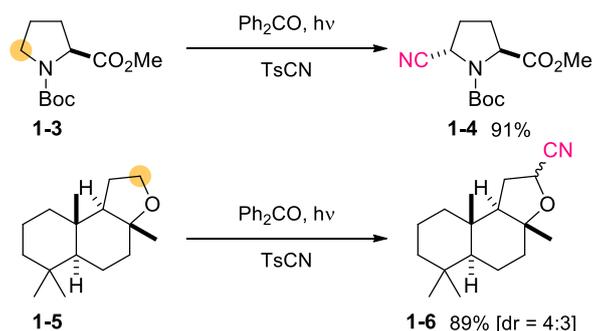
Scheme 1-1.



### 1-2. 光照射により進行する不活性 C-H 結合の網羅的な直接シアノ化反応

カルバモイル化の成功により、より自由度の高い分子間反応による直接 C-H 官能基化を達成したものの、変換できるのはエーテル C-H 結合に限定されるという課題が残った。そこで、求電子性の高いイソシアネートが炭素ラジカル受容体として適していたことから、炭素ユニット前駆体として、強力な電子求引性基により活性化され、かつラジカルが付加できる不飽和結合をもつ反応剤を候補として探索した。その結果、トシルシアニドが多様な C-H 結合を修飾できる優れたシアノ化剤であることを見出した。反応性の比較的高いエーテルのみならず、アルコールやアミン誘導体もシアノ化される。さらに同一条件下、反応性が低いシクロアルカンやアダマンタンのシアノ化も進行した。ベンジル位のシアノ化にも有効である。より複雑な構造をもち、複数の反応点を含む、プロリン誘導体(**1-3**)やアンブロキシド(**1-5**)でも化学選択的なシアノ化が進行し、反応位置の予測も容易である(Scheme 1-2)。

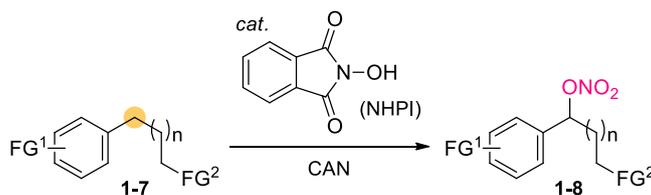
Scheme 1-2.



### 1-3. NHPI 触媒/CAN 複合反応剤を利用したベンジル位の直接ニトロオキシ化

2010年までに達成したC-H酸化に関する研究より、酸素ラジカルがC-H結合の活性化剤として非常に優れているという知見を得た。そこで、より簡便に入手可能な酸素ラジカルの利用を計画した。C-H活性化能の向上には、酸素ラジカルの求電子性を高めればよい。高い求電子性と取り扱い易さを兼ね備えた化学種として、*N*-ヒドロキシフタルイミド(NHPI)の酸化により生じる、フタルイミド*N*-オキシラジカル(PINO)に着目した。これまでの結果からもわかるように、C-H酸化反応では生成物の酸化状態を厳密に制御することが難しい。なぜなら一般に、アルコールのような生成物の方が、原料であるアルカンのような物質よりも酸化を受けやすいためである。もし、電子求引性酸素官能基を導入できれば、この問題が解決し、生成物の酸化度を制御しつつC-H酸化が行えると予想した。そこで、様々な酸化剤を検討した結果、アルキルベンゼン誘導体(**1-7**)を、NHPI 触媒/硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)複合反応剤で処理すると、ベンジル位の硝酸エステル化が化学選択的に進行し、硝酸ベンジル(**1-8**)が得られることを見出した(Scheme 1-3)。アルコール保護基としてアセチル基、トシル基、カルバモイル基などが、アミン保護基としてフタルイミド基が利用できる。また反応条件下、電子求引性官能基であるシアノ基、エステル基、カルボキシル基、ハロゲン基は共存可能である。NHPI 触媒/CAN 複合反応剤を新たに開発し、電子求引性のニトロオキシ基を導入することで、生成物の酸化度を制御しつつ、ベンジル位の直接酸化に成功した。

Scheme 1-3.



以上、一連の研究で見出した直接C-H変換反応を利用すると、煩雑な手順を経ることなく、簡便に極性官能基を分子に組み込むことができる。生成物に含まれるカルバモイル基やシアノ基は、酸化度をもつ炭素ユニットであり、さらなる変換の起点となる。また、官能基共存性が比較的高いにも関わらず、室温以下の非常に穏やかな条件下、著しく反応性の低い $sp^3$  C-H結合の変換を実現している点も特徴である。一方、ベンジル位の直接酸化により得られる硝酸エステルは、還元することで容易にベンジルアルコールに誘導できること、また、置換反応により、様々なベンジル化合物を与えることから、多様な化合物の合成前駆体として利用価値が極めて高い。

今回開発した反応を利用することで、反応点の予測のもと、これまで不可能であったC-H結合の直接的変換が行えるようになった。ここで開発した手法と既存の合成化学的手法の組み合わせによる、複雑な分子の斬新かつ効率的な合成戦略の出現が待たれる。これは取りも直さず、生物活性物質や機能性材料など全ての有機化合物の量的供給に貢献できることを意味する。さらに、既知の生理活性天然物や既存の医薬品のような有用化合物を出発物質とした官能基化に、今回見出した新手法を利用すれば、類縁体の網羅的な合成だけに留まらず、母体となる化合物の高度官能基化による高次機能獲得への展開が期待できる。

## 2. 生物活性天然物の全合成研究

我々は官能基密集型天然物を標的とし全合成効率化を目的とした研究を遂行している。全合成の標的分子は高度に酸化された炭素環を持つ、テルペノイドやステロイドである。合成研究の課題設定は環状構造に様々な置換基を持つ化合物群に対する統一かつ短工程合成法の開発である。本年度はラジカル種を用いた一般性の高い炭素-炭素結合形成の開発、高酸化度ステロイドである 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成、脂質メディエーターの全合成を達成した。

### 2-1. $\alpha$ -オキシ炭素ラジカルを用いた分子間 C-C 結合形成反応の開発

高度に酸素官能基化された天然物の効率的合成経路の確立には、酸素官能基を有する部分構造の連結が有効である。我々は、天然物の収束的合成に適用可能な連結法として、 $\alpha$ -オキシ炭素ラジカルを用いた穏和な条件下での分子間 C-C 結合形成反応を開発した。特に、簡便な操作で一挙に複雑に官能基された化合物を与える三成分ラジカル反応に焦点を当てた。

アシルオキシ炭素ラジカル前駆体である O,Se-アセタール **2-1**、シクロペンテノン誘導体およびアリルトリブチルスズを用いて 3 成分連結反応を検討した(**Table 2-1**)。 **2-1** および **2-2a** の共存下、シリンジポンプでアリルトリブチルスズ **2-3a** を徐々に添加すると 3 成分反応が進行し 2,3-トランスシクロペンテノン誘導体 **2-4** が効率的に得られた (entry 1)。官能基化されたシクロペンテノン **2-2b** を用いた場合、アシルオキシ炭素ラジカルが **2-2b** に対し TBS オキシ基と逆側から付加した後、**2-3a** が作用して **2-5** を立体選択的に与えた(entry 2)。酸素官能基を有するスズ試薬 **2-3b** および **2-3c** を用いると、より官能基化されたトランス体 **2-6** および **2-7** がそれぞれ合成できた(entries 3 and 4)。

**Table 2-1.** Three component radical coupling *via* acyloxy carbon radical

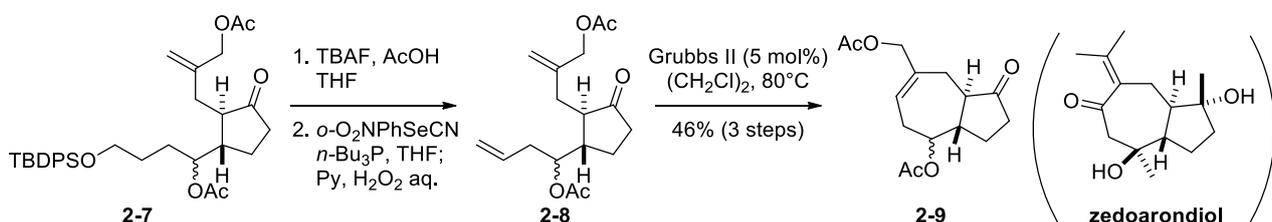
entry	radical acceptor	allyl stannane	product	entry	radical acceptor	allyl stannane	product
1 <sup>a</sup>	<b>2-2a</b>	<b>2-3a</b>	<b>2-4</b> : 67%	3 <sup>c</sup>	<b>2-2a</b>	<b>2-3b</b> : R = TBDPS	<b>2-6</b> : 68% (R = TBDPS)
2 <sup>b</sup>	<b>2-2b</b>	<b>2-3a</b>	<b>2-5</b> : 46%	4 <sup>c</sup>	<b>2-2a</b>	<b>2-3c</b> : R = Ac	<b>2-7</b> : 49% (R = Ac)

<sup>a</sup>Conditions: **2-2a** (5 eq.), **2-3a** (6 eq.), and AIBN (0.4 eq.) in benzene (0.1 M), 80 °C. **2-3a** and AIBN (0.2 eq.) were added by syringe pump over 3h. <sup>b</sup>Conditions: **2-2b** (5 eq.), **2-3a** (6 eq.), and AIBN (0.4 eq.) in toluene (0.1 M), 110 °C, **2-3a** and AIBN (0.2 eq.) were added by syringe pump over 3h. <sup>c</sup>Conditions: **2-2a** (5 eq.), **2-3** (6 eq.), and V-40 (0.4 eq.) in toluene (0.1 M), 110 °C, **2-3** and V-40 (0.2 eq.) were added by syringe pump over 3h.

3 成分連結反応によって得た **2-7** から抗炎症活性を有するゼドアロンジオールの炭素骨格を構築した(**Scheme 2-1**)。 **2-7** の TBDPS 基を除去した後、生じたヒドロキシ基のセレニル化と酸化によるセレノキド脱離を経て、ジエン **2-8** を合成した。 **2-8** を第 2 世代 Grubbs 触媒存在下オレフィンメ

タセシスに付し、7員環 **2-9** を形成した。以上の結果、**2-7** から4工程にてゼドアロンジオールのビシクロ[5.3.0]デカン骨格の構築に成功した。

**Scheme 2-1.** Construction of bicyclo[5.3.0]decane structure of zedoarondiol



アルコキシ橋頭位ラジカルを用いた3成分連結反応を検討した (Table 2-2)。その結果、**2-10** から発生させた橋頭位ラジカルは、環状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **2-2** およびアリルトリブチルスズ **2-3a** との反応を経て、高度に官能基化された連結体 2,3-トランス環状ケトン **2-11** を単一の生成物として与えた (entries 1-3)。**2-2b** を用いた場合に得られた **2-11b** は(entry 3)、細胞毒性を有するジテルペノイド、トリゴホニン A の炭素骨格の一部を有する。これは、本手法がトリゴホニン A のような高度に酸化された炭素骨格構築に有用であることを示している。

**Table 2-2.** Three component radical coupling reactions *via* alkoxy bridgehead radical<sup>a</sup>

entry	radical acceptor	product	entry	radical acceptor	product
	<b>2-10</b>	<b>2-11</b>			
1			3		
	<b>2-2a</b>	<b>2-11a: 77%</b>		<b>2-2b</b>	<b>2-11b: 26%</b>
2					
	<b>2-2c</b>	<b>2-11c: 56%</b>		<b>trigohownin A</b>	

<sup>a</sup>Conditions: **2-2** (5 eq.), **2-3a** (6 eq.), and V-40 (0.4 eq.) in toluene at 110 °C. **2-3a** and V-40 (0.2 eq.) were added by syringe pump over 3h.

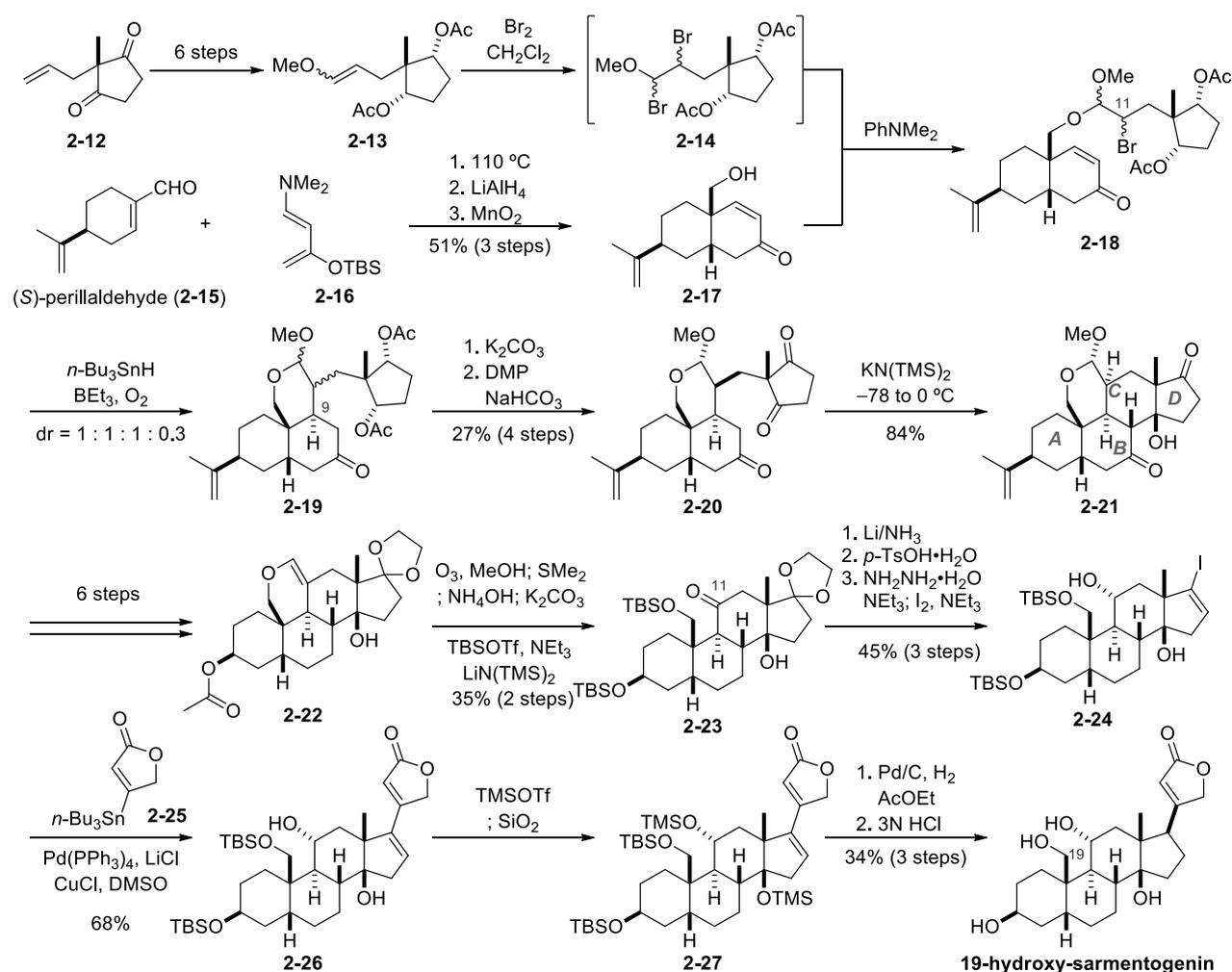
## 2-2. 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成

動植物界に広く存在するステロイドは、生物学的に重要な生体機能分子である。ステロイドの AB 環および CD 環がシス縮環し、D 環上にブテノリドを有するカルデノリド類には、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase を阻害する強心性ステロイド配糖体であるウアバインなど重要な生物活性を示す化合物が多く存在する。我々は、ラジカル環化とアルドール反応を鍵とするカルデノリド類の統一的・収束的合成法の確立を目指し、19-ヒドロキシサルメントゲニンを最初の標的分子として全合成研究を開始した。

まず、光学活性な(S)-ペリルアルデヒド **2-15** と **2-16** から Diels-Alder 反応を含む 3 工程で AB 環 **2-17** を合成した(Scheme 2-2)。続いて **2-12** から 6 工程で D 環 **2-13** を調製した。**2-13** を臭素で処理

しブromoアセタール **2-14** へと変換した後、*N,N*-ジメチルアニリン存在下、**2-14** と **2-17** を混合アセタール形成により連結して **2-18** とした。**2-18** の C11 位に発生させたラジカルは、速やかにオレフィンと反応し、AB 環と D 環が炭素-炭素結合によって連結された **2-19** が 9 位に関して立体選択的に得られた。その後 4 種のジアステレオ混合物である **2-19** のアセチル基の除去と生じたヒドロキシ基の酸化、カラムクロマトグラフィー分離により単一のジアステレオマーである **2-20** を得た。トリケトン **2-20** の位置・立体選択的アルドール反応は、**2-21** を単一の生成物として高収率で与えた。これにより、19-ヒドロキシサルメントゲニンステロイド骨格の収束的構築に成功した。**2-21** を 6 工程経て **2-22** とした後、**2-22** をオゾン酸化に供し、二重結合を酸化開裂させた後、TBSOTf を作用させ **2-23** とした。**2-23** の C11 位ケトンに Birch 還元により立体選択的に還元した後、アセタールの除去により生じたケトンにヨウ化ビニル **2-24** へと変換した。**2-24** と **2-25** との Stille カップリングは、塩化銅およびパラジウム触媒存在下進行し、**2-26** を与えた。その後、2 つのヒドロキシ基を TMS 基で保護し、**2-27** へと変換することで水素添加を立体選択的に進行させ、 $\beta$  配置のブテノリドを優先的に得た ( $dr = 6 : 1$ )。最後に脱保護を経ることで 19-ヒドロキシサルメントゲニンの全合成を達成した。

**Scheme 2-2.** Synthesis of 19-hydroxysarmentogenin



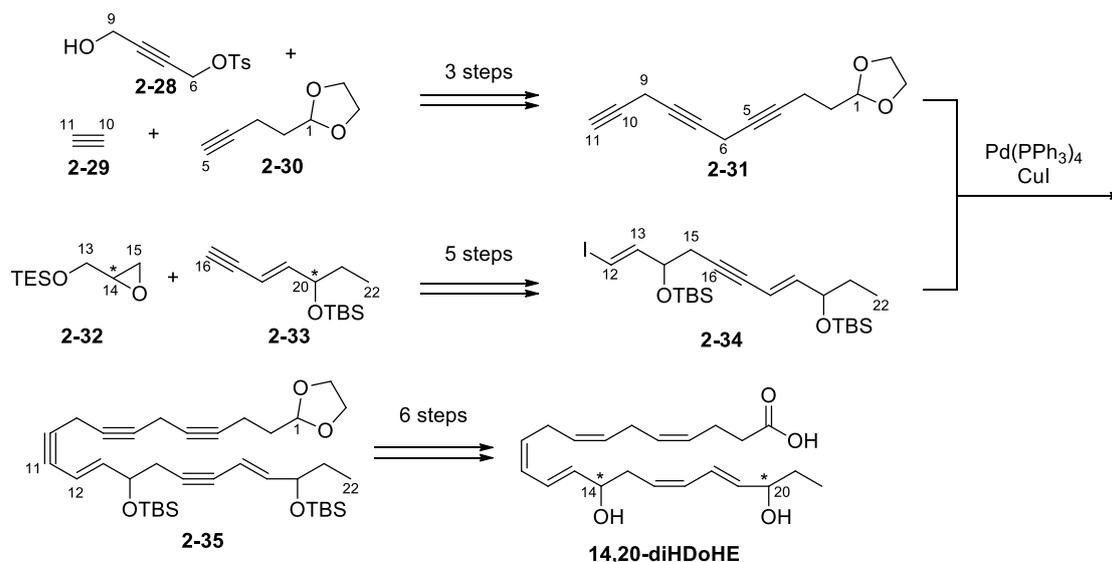
### 2-3. 抗炎症活性を有する脂質メディエーターの全合成

近年、DHA や EPA などのオメガ 3 脂肪酸の新規酸化代謝物の強力な抗炎症作用が注目されている。我々は、生体内からは極微量しか産出されない新規脂質メディエーターの量的供給と構造決定

を目的として、高収率的な脂質メディエーターの全合成研究を行っている。今年度は14,20-dihydroxy-docosahexaenoic acid(14,20-diHDoHE)の4種立体異性体の全合成を遂行した。

既知の化合物からそれぞれ導いた **2-31** と **2-34** を連結し **2-35** とした後、6 工程を経て14,20-diHDoHE を合成する経路を開発した(Scheme 2-3)。本合成経路において、光学的に純粋な **2-32** および **2-33** を用いることで14 および20位ヒドロキシ基に関する立体異性体を4種類合成した。これにより14,20-diHDoHE の4種立体異性体の供給が確保され、その構造決定と活性発現機構の解明への寄与が可能となった。

**Scheme 2-3.** Total synthesis of four stereoisomer of 14,20-diHDoHE

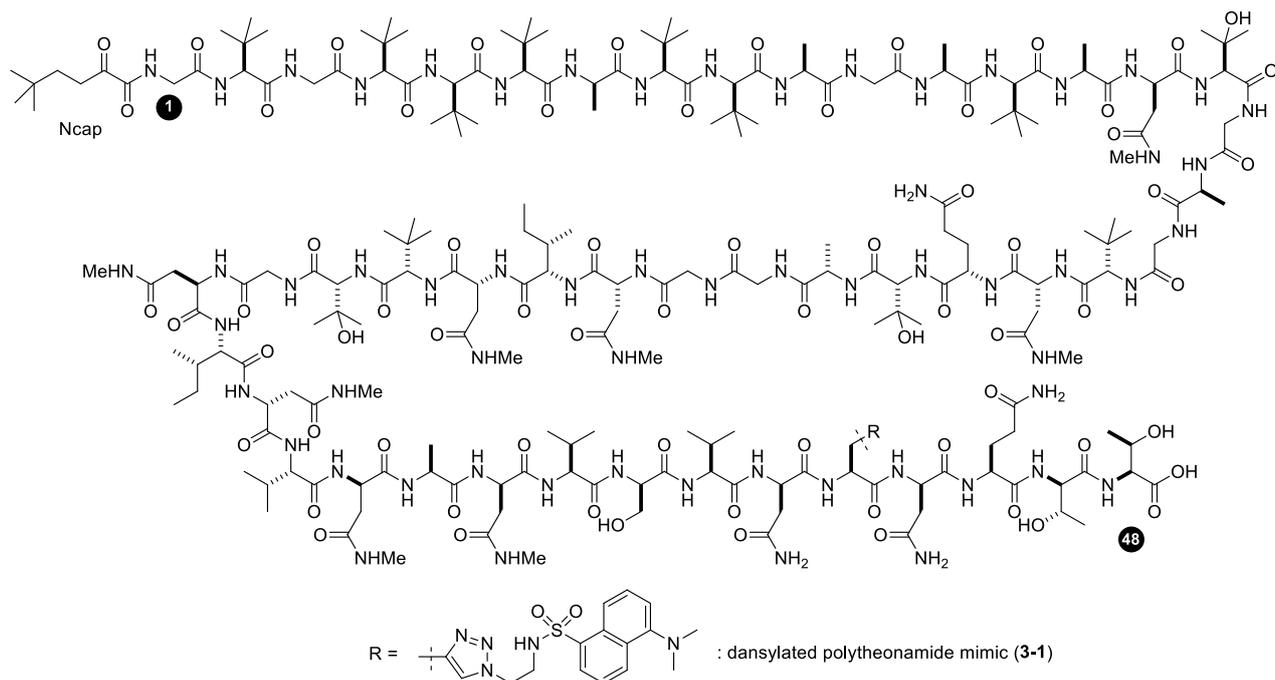


### 3. 天然物類縁体の網羅的全合成と機能解析

#### 3-1. ポリセオナミド

ポリセオナミド A および B は、八丈島産海綿 *Theonella swinhoei* から単離・構造決定された巨大ペプチド天然物で、脂質二重膜上でイオンチャネルを形成することで非常に強力な細胞毒性を示すことが知られている。我々はその全体構造を基盤とした高機能人工イオンチャネル分子の創成を目指し、人工類縁体の設計・合成・機能解析研究を行っている。

前年度までに我々はポリセオナミド B の全合成を達成している。さらに全合成過程における部分構造の細胞毒性試験、脂質二重膜破壊活性試験、イオン輸送活性試験、単一チャネル電流測定試験などの機能評価により、ポリセオナミド B のペプチド配列の長さとその機能に関する重要な知見を種々得ている。本年度はポリセオナミド B の人工イオンチャネル分子の設計・合成、イオンチャネル活性や細胞毒性発現のための必須構造の探索、機能解析研究を行った。まず、人工機能分子として環境応答性蛍光官能基であるダンシル基を導入したポリセオナミドミミック (**3-1**, **Figure 3-1**) を設計した。構造の簡略化および保護基の改良によりポリセオナミド B と比較し 34 工程短縮し、**3-1** の合成を達成している。

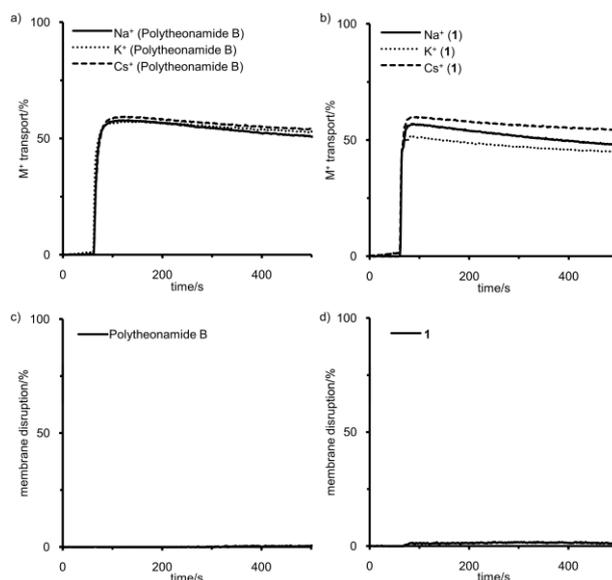


**Figure 3-1.** Structure of polytheonamide mimic.

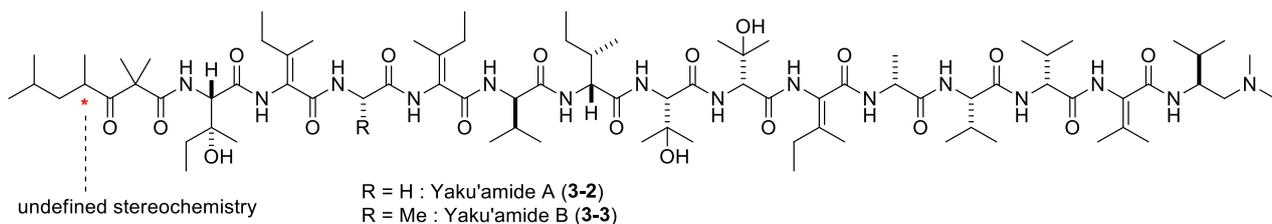
合成した **3-1** はマウス白血病細胞 P388 に対し  $IC_{50} = 12$  nM と、非常に強力な細胞毒性を有していた。さらに、**3-1** の機能評価として、人工細胞膜モデルであるリポソームを用いた膜透過性測定実験および膜破壊活性試験を行った(**Figure 3-2**)。まず pH 依存性蛍光物質ピラニンを用いた膜透過性測定実験を行ったところ、ポリセオナミド B と同様にピラニンの蛍光が増大し、**3-1** のカチオン透過活性が確認された。また、**3-1** の膜破壊活性試験を行ったところポリセオナミド B と同様に膜破壊活性を示さなかった。これらにより **3-1** のカチオン膜透過活性は膜破壊によるものではなく、イオンチャネル形成によるものであることが明らかとなり、高機能人工イオンチャネル分子創成のための重要な知見を得た。

### 3-2. ヤクアミドAおよびB

抗腫瘍ペプチド系天然物ヤクアミドAおよびB (**3-2**および**3-3**、**Figure 3-2**)の化学合成による完全構造決定、量的供給、人工類縁体の合成および作用機序の解明を目指している。



**Figure 3-2.** a), b)  $M^+$  ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cs^+$ ) transport assay using pyranine-encapsulated liposome (Inside pH 6.5 with 1 mM pyranine; outside pH 7.5 with 200 mM MCl and 0.02 mM FCCP). c), d) Membrane disruption assay using CF-encapsulated liposome (Inside pH 7.5 with 20 mM CF and 200 mM NaCl; outside pH 7.5 with 200 mM NaCl). Pyranine = 8-hydroxypyrene-1,3,6-trisulfonic acid, trisodium salt, FCCP = carbonyl cyanide 4-(trifluoromethoxy)phenylhydrazone, CF = carboxyfluorescein.

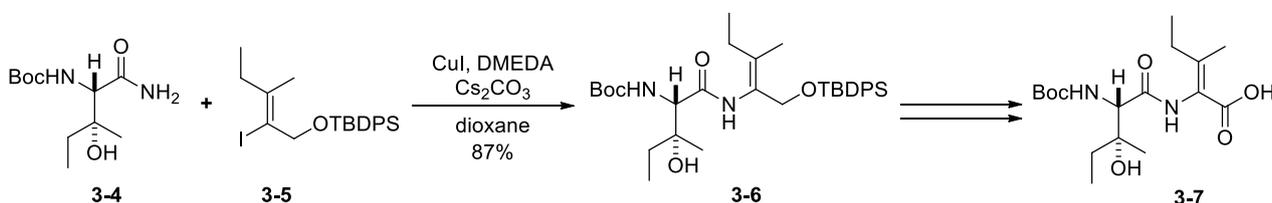


**Figure 3-2.** Structures of Yaku'amide A and B

ヤクアミドは屋久新曾根産海綿 *Ceratopsion sp.* より非常に強力な細胞毒性を示す活性成分として単離・構造決定された新規ペプチド系天然物で、多数の非天然型アミノ酸を含む13残基のアミノ酸およびユニークな両末端からなる特異な構造を有する。またヤクアミドAはヒト癌細胞株39系に対して特異な増殖阻害活性を示すことが報告されている。他のペプチド系天然物と比較し、ヤクアミドはその構造中に多数の不飽和アミノ酸を有する特徴的な構造を有しており、我々はその不飽和アミノ酸構造がヤクアミドの特異な生物活性発現に重要な役割を果たしていると考えている。不飽和アミノ酸を飽和アミノ酸に置換した人工類縁体を種々合成し、その三次元構造-生物活性相関を詳細に解析し、ヤクアミドの構造をモチーフとした新規抗ガン剤の創成を目指す。

ヤクアミドにおいて特徴的な不飽和アミノ酸部位については、銅触媒を用いたアミド**3-4**およびヨウ化物**3-5**のクロスカップリング反応により効率的に合成することに成功した(Scheme 3-3)。他の全ての不飽和アミノ酸部位も同様の手法を用いて合成に成功しており、ヤクアミドの全合成研究において鍵となる重要な成果を得た。

**Scheme 3-3.** Synthesis of dehydroaminoacid



## 学 術 論 文

- 1) S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, "Photoinduced carbamoylation of ethereal C–H bonds using pentafluorophenyl isocyanate," *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2885–2888.
- 2) S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, "Photochemically-Induced Radical Transformation of C(sp<sup>3</sup>)–H Bonds to C(sp<sup>3</sup>)–CN Bonds," *Org. Lett.* **2011**, 13, 5928–5931.
- 3) S. Kamijo, Y. Amaoka, M. Inoue, "Direct oxidative installation of nitrooxy group at benzylic positions and its transformation into various functionalities," *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4654–4657.
- 4) D. Urabe, H. Yamaguchi, M. Inoue, "Application of  $\alpha$ -alkoxy bridgehead radical for coupling of oxygenated carbocycles," *Org. Lett.* **2011**, 13, 4778–4781.
- 5) K. Sasaki, D. Urabe, H. Arai, M. Arita, M. Inoue, "Total synthesis and bioactivities of two proposed structures of maresin," *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 534–543.
- 6) R. Goto, K. Okura, H. Sakazaki, T. Sugawara, S. Matsuoka, M. Inoue, "Synthesis and biological

evaluation of triazole analogues of antillatoxin," *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6659-6672.

- 7) S. Matsuoka, N. Shinohara, T. Takahashi, M. Iida, M. Inoue, "Functional Analysis of Synthetic Substructures of Polytheonamide B: A Transmembrane Channel-Forming Peptide," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4879-4883.
- 8) S. Yamashita, Y. Ishihara, H. Morita, J. Uchiyama, K. Takeuchi, M. Inoue, M. Hiramata, "Stereoselective 6-exo Radical Cyclization Using *cis*-Vinyl Sulfoxide: Practical Total Synthesis of CTX3C," *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 357-364.
- 9) K. Yamaoka, M. Inoue, M. Hiramata, "A Study on Mechanisms of Toxic Actions of Ciguatoxins: Existence of Functional Relationship between CTX3C and Charged Residues of Voltage Sensors in Nav1.4 Sodium Channel," *Forensic Toxicol.* **2011**, *29*, 125-131.
- 10) M. Ui, Y. Tanaka, T. Tsumuraya, I. Fujii, M. Inoue, M. Hiramata, K. Tsumoto, "Structural and Energetic Hot-spots for the Interaction between a Ladder-like Polycyclic Ether and the Anti-ciguatoxin Antibody 10C9Fab," *Mol. Biosyst.* **2011**, *7*, 793-798.

### 総 説・著 書

- 1) M. Inoue, "Total synthesis and functional analysis of non-ribosomal peptides," *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 284-294.
- 2) M. Inoue, S. Matsuoka, "Convergent Total Synthesis of the Complex Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 346-358.
- 3) 占部大介、井上将行、"ラジカル反応を機軸とする複雑天然物の合成", *化学工業*, **2011**, *62*, 594-596
- 4) 井上将行, 佐藤隆章, "[2+2]光付加環化反応," *天然物合成で活躍した反応: 実験のコツとポイント*, 化学同人, pp 62-63 (2011).
- 5) 井上将行, "革新的戦略による天然物全合成," *化学のブレークスルー*, 化学同人, **2011**, 30-34.
- 6) M. Inoue, "Author Profile," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9016.

### 受 賞

- 1) 上條真、高選択的な結合切断過程を鍵とする革新的分子構築法の開発  
2011年度 有機合成化学奨励賞
- 2) 伊藤寛晃(博士後期課程2年)、ポリセオナミドミミックの設計・全合成・イオンチャネル機能  
第53回天然有機化合物討論会奨励賞(口頭発表)
- 3) 横坂慎也(修士課程2年)、ラジカル付加を基盤とする不活性オレフィンへのカルボニル基導入法  
第58回有機金属化学討論会ポスター賞
- 4) 山口裕樹(修士課程2年)、 $\alpha$ -アルコキシ橋頭位ラジカルを用いた高酸化度炭素環の効率的連結  
日本薬学会第132年会 学生優秀発表賞

### 招 待 講 演

- 1) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Perpetual Challenges in Synthetic Sciences (Special Symposium), Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry and 7th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture, Nagoya, Japan, March 17, **2011** (cancelled).
- 2) M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," RSC-CSJ Joint Symposium-Chemical Biology, The 91st CSJ Annual Meeting, Yokohama, Japan, March 28, **2011** (cancelled).
- 3) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Perpetual Challenges in Synthetic Sciences (Special Symposium), The 131st PSJ Annual Meeting, Shizuoka, Japan, March 30, **2011** (cancelled)
- 4) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 2011 Gordon Research Conference on Natural Products, Bryant University, Massachusetts, USA, July 24-29, **2011**.
- 5) M. Inoue, "Constructing and Deconstructing Complex Natural Products," Future Academic/Industry Interactions for Drug Discovery/Development, Eisai Inc, Andover, Massachusetts, USA, August 16, **2011**.
- 6) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," The 1st Symposium on "New Frontiers in Organic Chemistry: Towards Cleaner, Greener Chemical Processes, Beijing, China, September 1-5, **2011**.
- 7) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," School of Chemistry, ESPCI, Paris, France, September 19, **2011**.
- 8) M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B," Faculty of Pharmacy, University of Strasbourg, Strasbourg, France, September 23, **2011**.
- 9) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Faculty of Chemistry, University of Strasbourg, Strasbourg, France, September 23, **2011**.
- 10) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany, September 26, **2011**.
- 11) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Technische Universität München, Munich, Germany, September 27, **2011**.
- 12) 井上将行, "ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,"  
有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム, 早稲田大学, 東京, 2011年7月2日
- 13) 井上将行, "ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,"  
第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 千葉大学, 千葉, 2011年5月22日
- 14) 井上将行, "ラジカル反応を基軸とする複雑天然物の合成,"  
京都大学, 京都, 2011年10月5日
- 15) 井上将行, "有機合成化学によるイオンチャネル機能の制御・構築,"  
明治薬科大学ハイテクリサーチセンター特別講演会, 東京, 2011年10月15日