

◆ 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)

講 師 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：東京大学大学院薬学系研究科 助教、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)

助 教 長友 優典 (ながとも・まさのり)

平成 19 年東京理科大学理学部 I 部卒、平成 24 年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了

前職：東京大学大学院薬学系研究科 博士後期課程、博士(薬学)

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ちうる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を高度一般化するための反応・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す。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

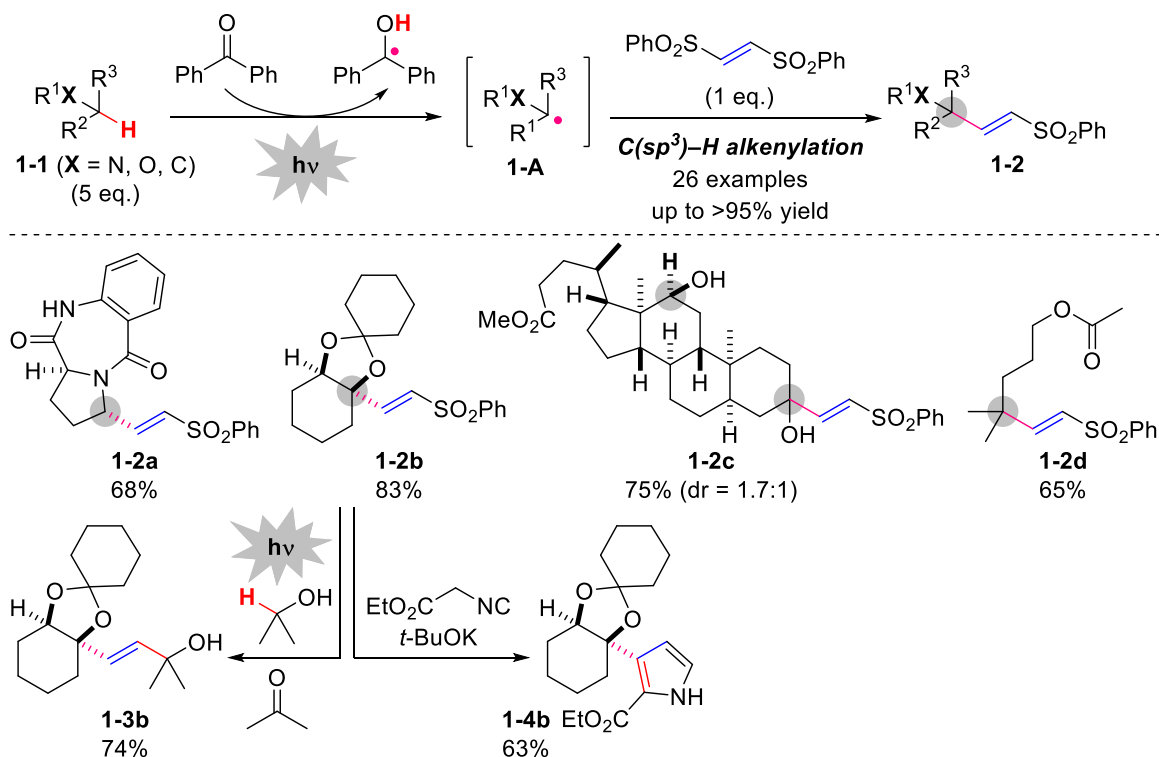
多数の極性官能基を含む天然物の合成を計画する場合、官能基をどのように組み込むか、分子の酸化度をどのように上げるかという、合成の成否を左右する重要な問題に直面する。往々にして合成標的分子特有の三次元構造に起因する、反応性・化学選択性・立体選択性などの制御に問題が生じる。それらを回避するために適切な保護基の利用が必須となり、一般に工程数が著しく増大する。また従来法では、同じ炭素骨格に対して異なる官能基を持つ類縁体の合成には、異なる合成ルートを考案しなくてはならないという大きな課題も残されている。そこで我々は、ほとんど全ての有機

化合物の根幹をなす反応性の低い $C(sp^3)$ -H 結合を標的とする直接変換反応に着目し、合成をより直接的に高効率化する新しい手法の開発に取り組んでいる。具体的には反応性の低い $C(sp^3)$ -H 結合を活性化するために、極めて反応性の高い電子不足なオキシラジカルを利用することで、標的分子上の電子豊富な $C(sp^3)$ -H 結合から化学選択的に水素原子を引き抜き、生じる活性な炭素ラジカルを様々なラジカル受容体で捕捉して、標的分子に多様な炭素ユニットを導入することを計画した。

1-1. 光励起されたベンゾフェノンを用いた不活性 $C(sp^3)$ -H 結合の直接アルケニル化反応

2013 年までに、高反応性オキシラジカルである光励起されたベンゾフェノンと種々のラジカル補足剤を用い、 $C(sp^3)$ -H 結合の直接的カルバモイル化、シアノ化、エチニル化、ピリジニル化を実現した。本年度は(*E*)-1,2-ビススルホニルエチレンをラジカル補足剤とする $C(sp^3)$ -H 結合の直接アルケニル化反応の開発に成功した (Scheme 1-1)。以下に詳細を述べる。

アルケン様は様々な天然有機化合物や医薬品化合物に幅広く含まれる部分構造である。また、さらなる分子変換の起点となるため有機合成化学の観点からアルケンの新規合成法の開発は合成化学的に極めて重要性が高い。本反応は、アミド窒素 α 位 (**1-1a**) や、エーテルおよびアルコール酸素 α 位 (**1-1b,c**)、脂肪族メチン炭素 (**1-1d**) など、電子豊富な $C(sp^3)$ -H 結合に対して高い化学選択性を示した。電子的環境の類似した2種のアアルコール酸素 α 位を有する **1-1c** においても、近傍の立体障害を利用する反応点の制御に成功したことは特筆に値する。以上のように本手法は、構造的に複雑な化合物に対しても高い化学選択性を示す、優れた炭素骨格構築法である。さらに、導入したスルホニルアルケン部位 (**1-2b**) はアセトン共存下イソプロパノールとの光反応でプレニル基 (**1-3b**) へ、エチル-2-イソシアノアセテートとの Schöllkopf-Barton-Zard 反応でピロール基 (**1-4b**) へと一工程で変換できた。



Scheme 1-1. Photochemically induced radical $C(sp^3)$ -H alkenylation using bis(phenylsulfonyl)ethylene and one-step conversion of sulfonylalkenes to prenyl and pyrrole derivatives.

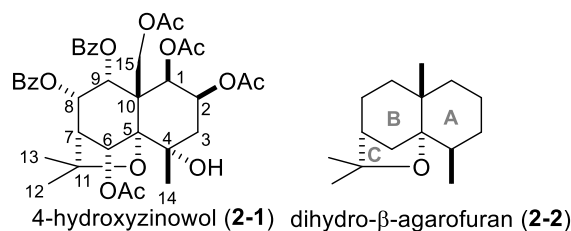
今回開発した反応を利用することで、反応点の予測のもと、これまで不可能であった $C(sp^3)-H$ 結合の直接的変換が行えるようになった。ここで開発した手法と既存の合成化学的手法を組み合わせれば、複雑な分子の斬新かつ実践的な合成戦略を立案することができる。これは取りも直さず、生物活性物質や機能性材料など全ての有機化合物の量的供給に貢献できることを意味する。さらに、既知の生物活性天然物や既存の医薬品のような有用化合物を出発物質とした官能基化に、今回見出した新手法を利用すれば、類縁体の網羅的な合成だけに留まらず、母体となる化合物の高度官能基化による高次機能獲得への展開が期待できる。

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。全合成研究における課題設定は、環状構造に様々な置換基を持つ化合物群に対する統一的かつ短工程合成法の開発である。本年度は、世界で初めての例となる複雑天然物 4-ヒドロキシジノウオール(**2-1**)の全合成およびリアノドール(**2-47**)の全合成を達成したので以下報告する。

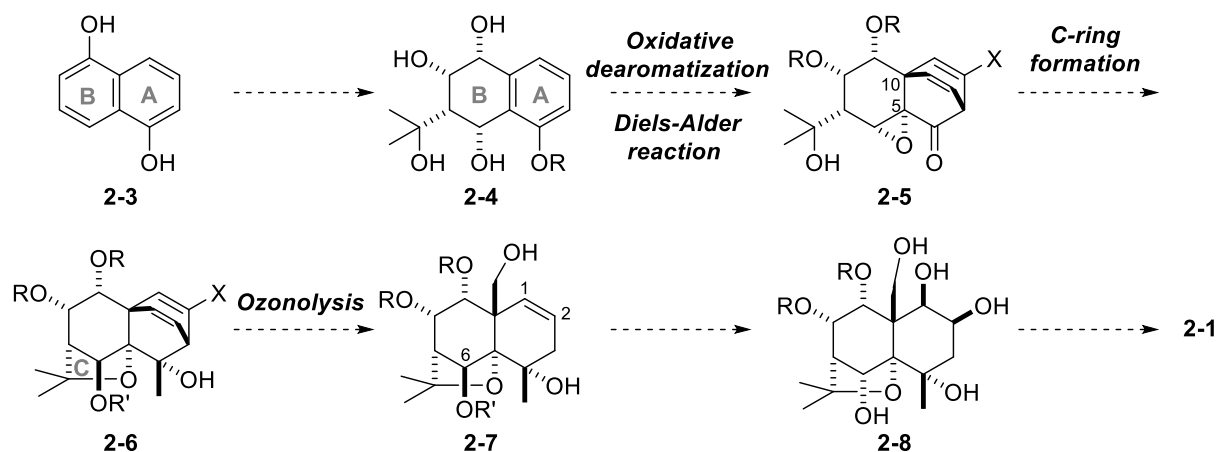
2-1. 4-ヒドロキシジノウオールの全合成

4-ヒドロキシジノウオール(**2-1**) はニシキギ科の植物 *Zinowiewia costaricensis* より単離されたセスキテルペンであり、多様な低分子化合物を細胞外に排出する機能を有する P 糖タンパク質を阻害する活性を持つ。**2-1** は高度に酸素官能基化された *trans*-デカ

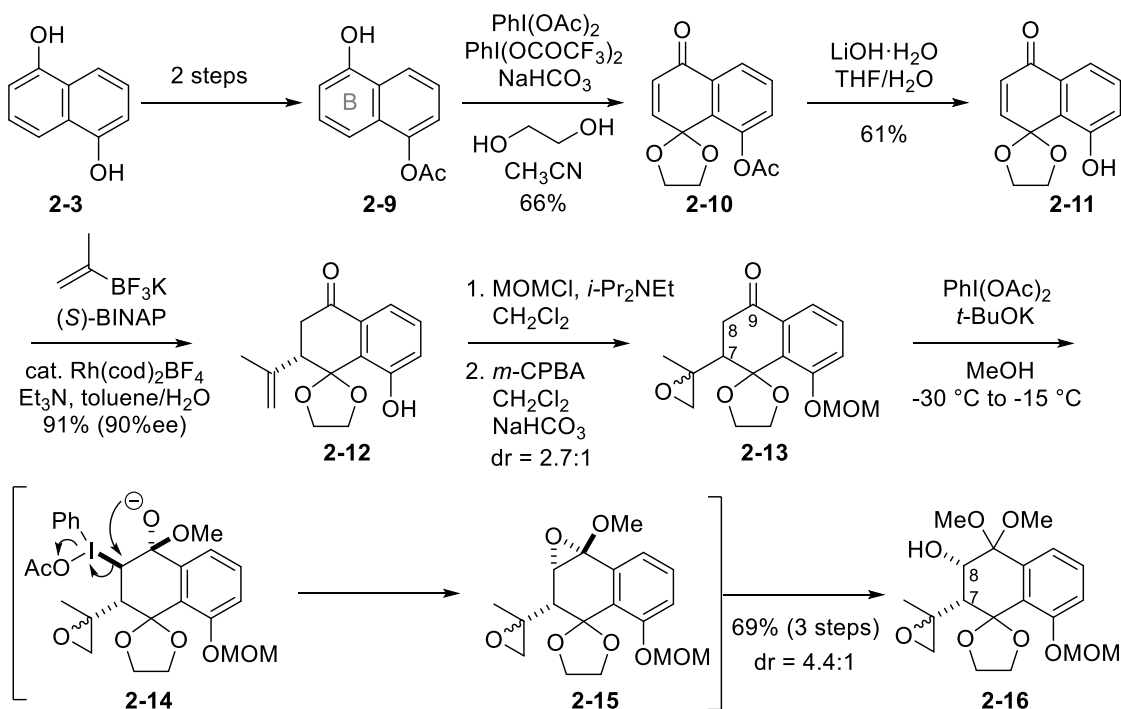


リン(AB 環)とテトラヒドロフラン環(C 環)から成るジヒドロ- β -アガロフラン骨格(**2-2**)上に、3 つの連続する四置換炭素(C4,5,10 位)を含めた 9 つの不斉中心を有する。これまでに、酸化度の異なる炭素骨格を有する 400 種以上のジヒドロ- β -アガロフラン類の類縁体が単離されている。それらは共通の骨格を持つにもかかわらず、抗腫瘍・抗炎症・免疫抑制・抗 HIV など、非常に多様な生物活性を有している。我々は多様な酸化度、立体化学を有するジヒドロ- β -アガロフランセスキテルペン類の網羅的合成法の確立を目指し、**2-1** を最初の標的分子として設定し、その合成研究を行った。

2-1 の合成計画を Scheme 2-1 に示した。**2-1** の AB 環を有するナフタレン誘導体 **2-3** を出発物質とし、まず B 環に立体選択的に官能基を導入し、**2-4** とする。**2-1** の合成において最も困難が予想される C5,10 位の連続する四置換炭素は、**2-4** の A 環の酸化的脱芳香環化と、続く Diels-Alder 反応によって構築することとした。**2-5** からエポキシドの開環と分子内エーテル化によって C 環を構築して **2-6** とした後、二重結合の位置選択的な酸化開裂を経て **2-7** を得る。**2-7** から C6 位ヒドロキシ基の立体反転と、C1-2 二重結合のジヒドロキシ化により **2-8** へと導き、アシル化を経て **2-1** が全合成できると考えた。

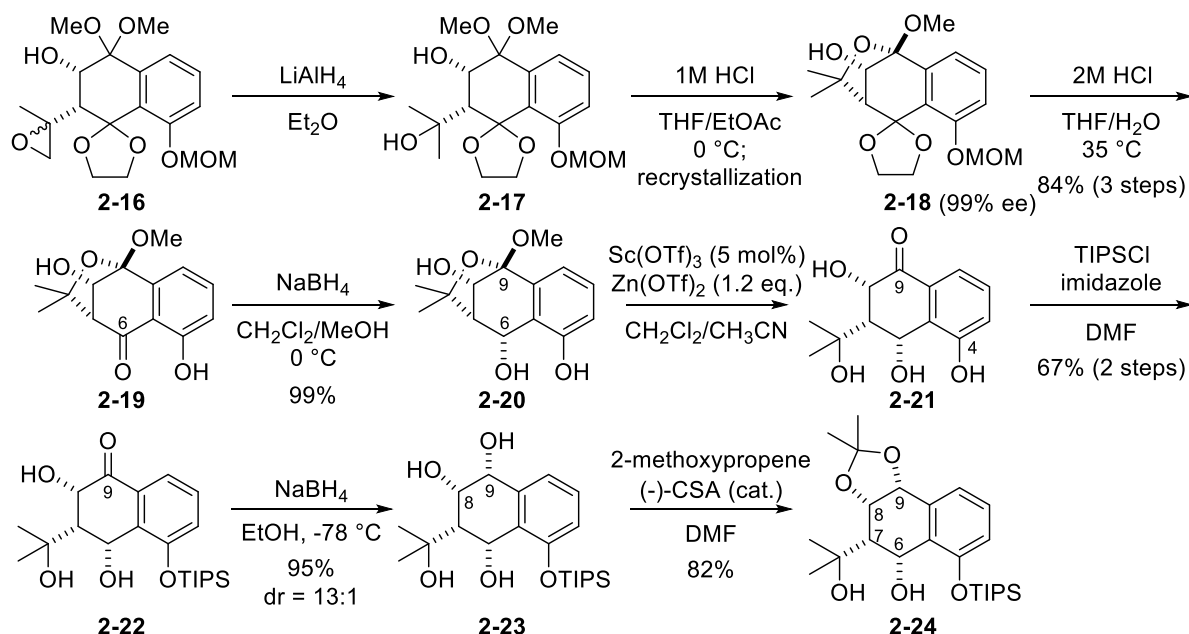


まず B 環の官能基化を行った(Scheme 2-2)。2-3 から文献に従って合成した 2-9 に対し、エチレングリコール存在下、超原子価ヨウ素試薬を作用させ、エノン 2-10 を得た。2-10 のアセチル基を除去した後、ロジウム触媒と(S)-BINAP 存在下、イソプロペニルトリフルオロボレートに 1,4-付加させ、90%ee の光学純度で 2-12 を合成した。2-12 の末端オレフィンにエポキシ化して 2-13 へと導いた後、C8 位へ立体選択的にヒドロキシ基を導入した。すなわち、2-13 をメタノール中超原子価ヨウ素試薬と *t*-BuOK で処理することで、C8 位に C7 位置換基と *syn* の立体配置を有するヒドロキシ基を持つ 2-16 を合成した。この反応では、まず嵩高い C7 位置換基と逆の面から C9 位ケトンの α 位がヨウ素化され 2-14 が生成する。これが分子内 S_N2 反応によってエポキシド 2-15 となり、最後にエポキシドの加メタノール分解によって 2-16 が得られたと考えた。



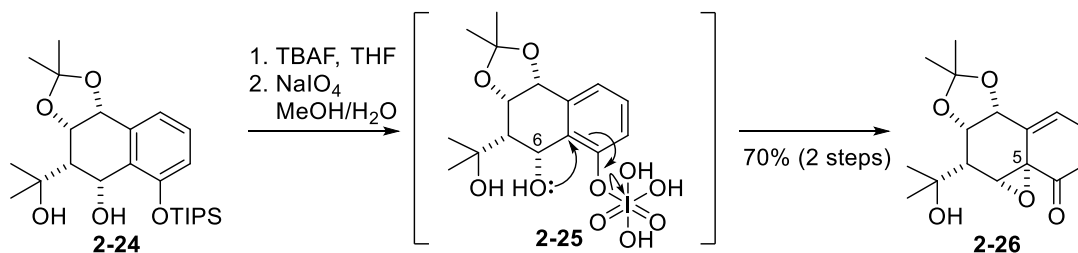
続いて 2-16 のエポキシドを還元して 2-17 とした後、無水条件下で塩化水素を作用させ、三環性化合物 2-18 へと変換した(Scheme 2-3)。2-18 を塩酸水溶液で処理し、アセタールおよび MOM 基を

除去して導いた **2-19** の三次元構造を利用して、C6 位ケトン を convex 面から立体選択的に還元し **2-20** を得た。**2-20** のアセタールを触媒量の $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ と量論量の $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ により加水分解して **2-21** とし、C4 位ヒドロキシ基を TIPS 基で保護した。**2-22** の C9 位ケトンの立体選択的な還元により **2-23** を得た後、C8,9 位をアセトニドとして保護し、**2-24** へと導いた。以上により、B 環上に C6,7,8,9 位の 4 つの連続する不斉中心を導入し、B 環の構築を完了した。



Scheme 2-3. Functionalization of B-ring (2)

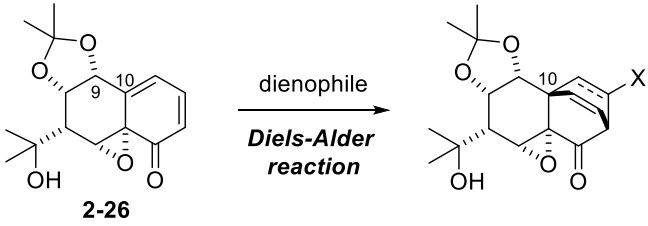
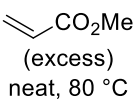
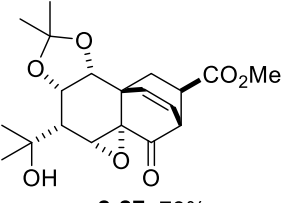
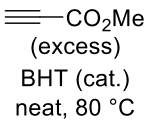
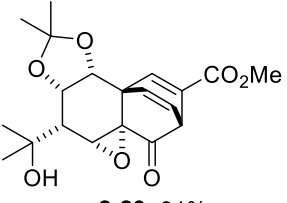
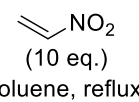
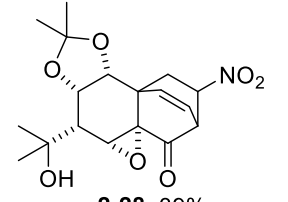
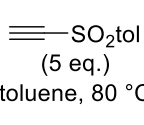
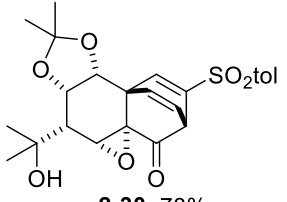
2-24 から、**2-1** の C5,10 位四置換炭素を構築した。**2-24** の TIPS 基を除去した後、過ヨウ素酸ナトリウムで処理すると、C6 位ヒドロキシ基の求核攻撃による A 環の酸化的脱芳香環化により、C5 位四置換炭素を有するエポキシド **2-26** が得られた(Scheme 2-4)。



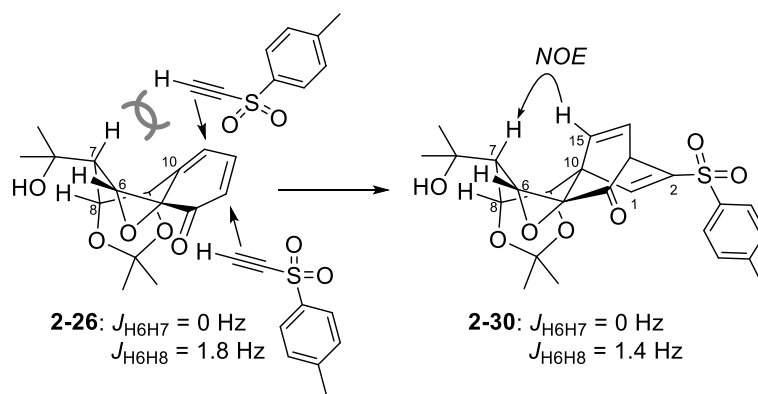
Scheme 2-4. Construction of C5-tetrasubstituted carbon

次に Diels-Alder 反応による C10 位四級炭素構築を検討した(Table 2-1)。まず無溶媒条件下、過剰量のアクリル酸メチルと **2-26** を加熱したところ、**2-27** が良好な収率で得られた(entry 1)。一方 **2-26** とニトロエチレンとの反応では、立体異性体の混合物 **2-28** を中程度の収率で与えた(entry 2)。続いて後の A 環の官能基化を視野に入れ、プロピオール酸メチルをジエノフィルとして用いたところ、付加環化は無溶媒条件下で進行し、単一の位置異性体として **2-29** を与えた(entry 3)。より温和な条件をさらに探索したところ、5 等量のエチニル-*p*-トリルスルホンを経典フィルとすることで、単一の付加体 **2-30** が収率良く得られる事を見出した(entry 4)。本条件では大過剰のジエノフィルが必要でない事、およびトリル基を後に除去する際の容易さから、**2-30** を用いてその後の検討を行った。

Table 2-1. Diels-Alder reaction of **2-26**

 2-26					
entry	condition	product	entry	condition	product
1	 neat, 80 °C	 2-27 : 78%	3	 neat, 80 °C	 2-29 : 81%
2	 toluene, reflux	 2-28 : 39% (4 isomers)	4	 toluene, 80 °C	 2-30 : 78%

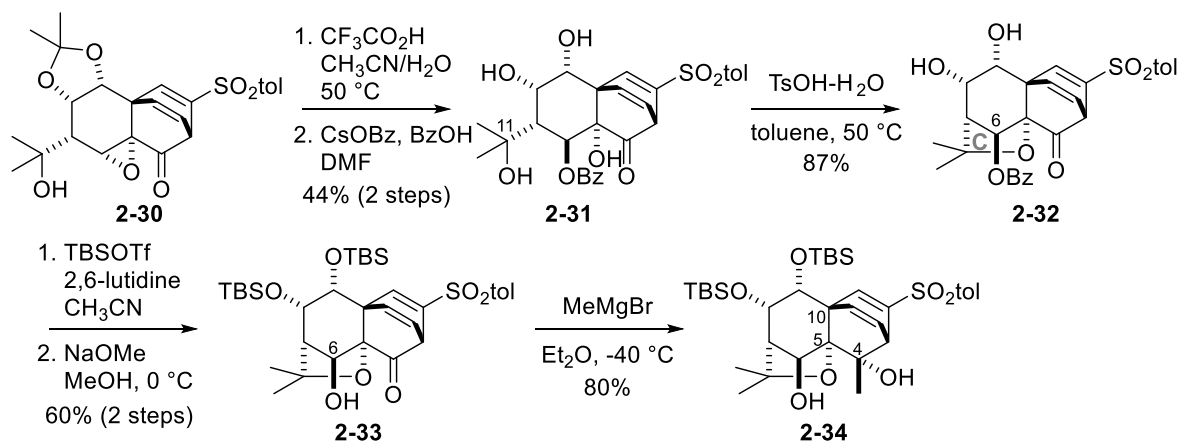
ジエン **2-26** とエチニル-*p*-トリルスルホンの Diels-Alder 反応により、**2-30** が単一の生成物で得られた理由を以下のように考察した(Scheme 2-5)。**2-26** および **2-30** の ^1H NMR 解析から、いずれの化合物も B 環が twist-boat 配座であることが分かった。この配座では、H7 が A 環上面を立体的に遮蔽している。そのため、Diels-Alder 反応の遷移状態においてもジエンの上面に位置する H7 が親ジエンの接近を阻害することで、 α -面からのみ親ジエンが反応したと推測した。また、嵩高い *p*-トリルスルホン基が H7 との立体障害避けるため、C2 位にスルホンを有する環化付加体を得られたと考えた。以上の立体・位置選択性発現機構に基づき、**2-30** が単一の生成物として得られたと予想した。



Scheme 2-5. Rational of the selective formation of **2-30**

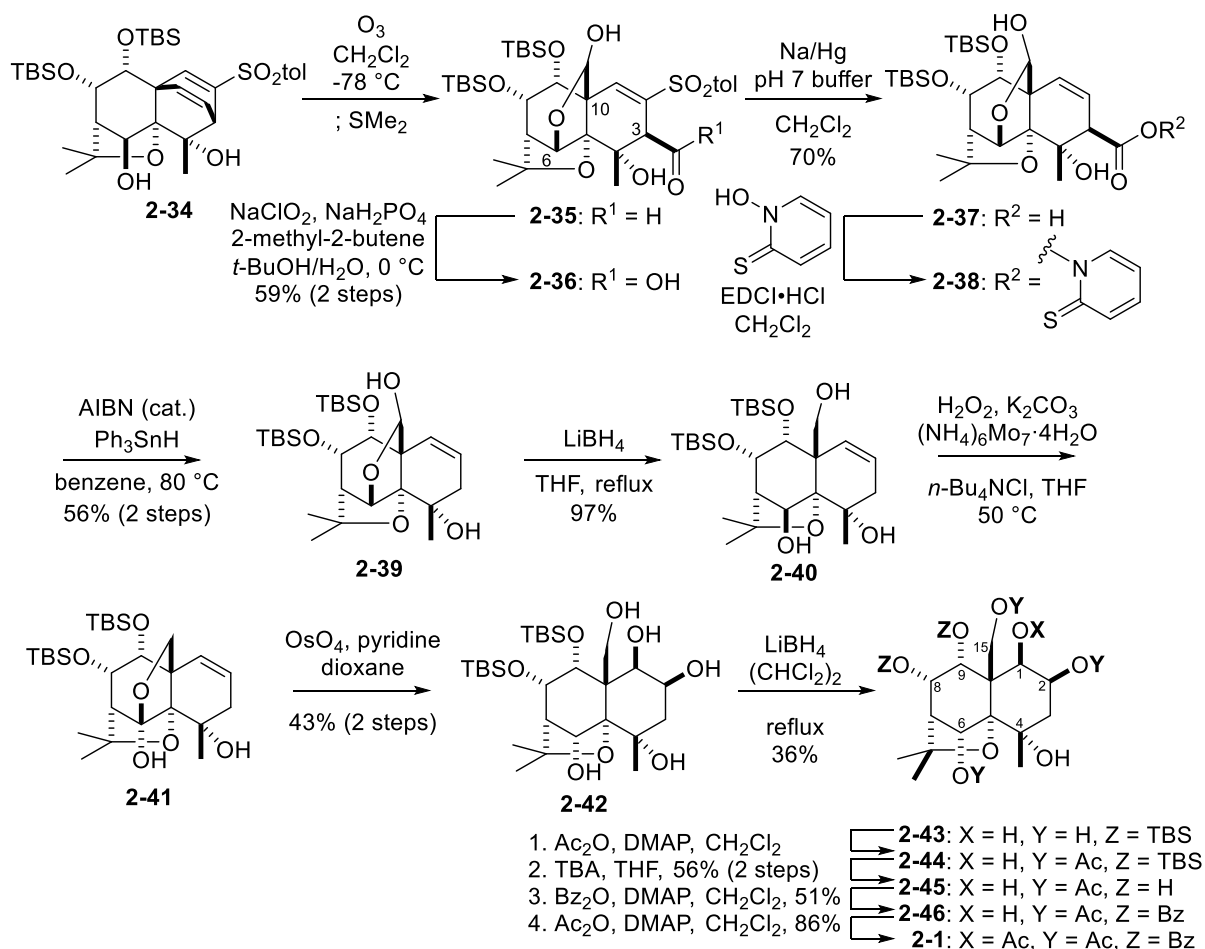
C5,10 位の 2 つの四置換炭素が構築できたので、続いて C 環および C4 位四置換炭素を構築した。Diels-Alder 付加体 **2-30** のアセトニドを $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ によって除去した後、安息香酸存在下、安息香酸セシウムで処理することでエポキシドを開環して、テトラオール **2-31** とした(Scheme 2-6)。**2-31** を

酸性条件下トルエン中で加熱することで、C11 位ヒドロキシ基を脱離基としたエーテル環化を進行させ、C 環を有する **2-32** を合成した。**2-32** の2つのヒドロキシ基の TBS 保護、C6 位ベンゾイル基の除去により **2-33** へと導いた。**2-33** をメチルマグネシウムブロミドで処理すると、高いジアステレオ選択性で C4 位ケトンへのメチル基の付加が進行し、**2-34** が得られた。以上により、C 環および C4,5,10 位に連続する四置換炭素を構築した。



Scheme 2-6. Construction of C-ring and three consecutive tetrasubstituted carbons

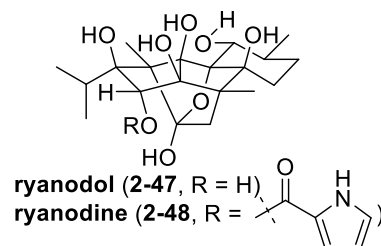
2-34 から、二重結合の位置選択的な酸化開裂、およびスルホンと C3 位の 1 炭素ユニットの除去により、**2-1** の炭素骨格を有する **2-40** を合成した (Scheme 2-7)。ビニルスルホン存在下、**2-34** のより電子豊富な二重結合のみをオゾンによって酸化開裂し、続いてジメチルスルフィドで還元処理する事により、C3 位にアルデヒドを有する **2-35** を得た。この際、C10 位のアルデヒドは 6 位ヒドロキシ基とヘミアセタールを形成した。2つのアルデヒドが区別されている事を利用し、**2-35** を Pinnick 酸化によってカルボン酸 **2-36** とした。次いでナトリウムアマルガム還元によって **2-36** のスルホンを除去し、**2-37** へと導いた。**2-37** のカルボン酸から導いた Barton エステル **2-38** をラジカル反応に付し、**2-39** を合成した。**2-39** のヘミアセタールを還元的に開環して **2-40** を得た後、オレフィンの立体選択的なジヒドロキシ化と、ヘミアセタールとして保護された C6 位ケトンの還元により、4-ヒドロキシジノウォール(**2-1**)の骨格を有する **2-43** を合成した。最後に、複数存在するヒドロキシ基の反応性の差異を利用して、C1,2,6,15 位へアセチル基、C8,9 位へベンゾイル基を位置選択的に導入した。これにより、既知化合物 **2-9** から 36 工程にて **2-1** の全合成を完了した。



Scheme 2-7. Total synthesis of 2-1

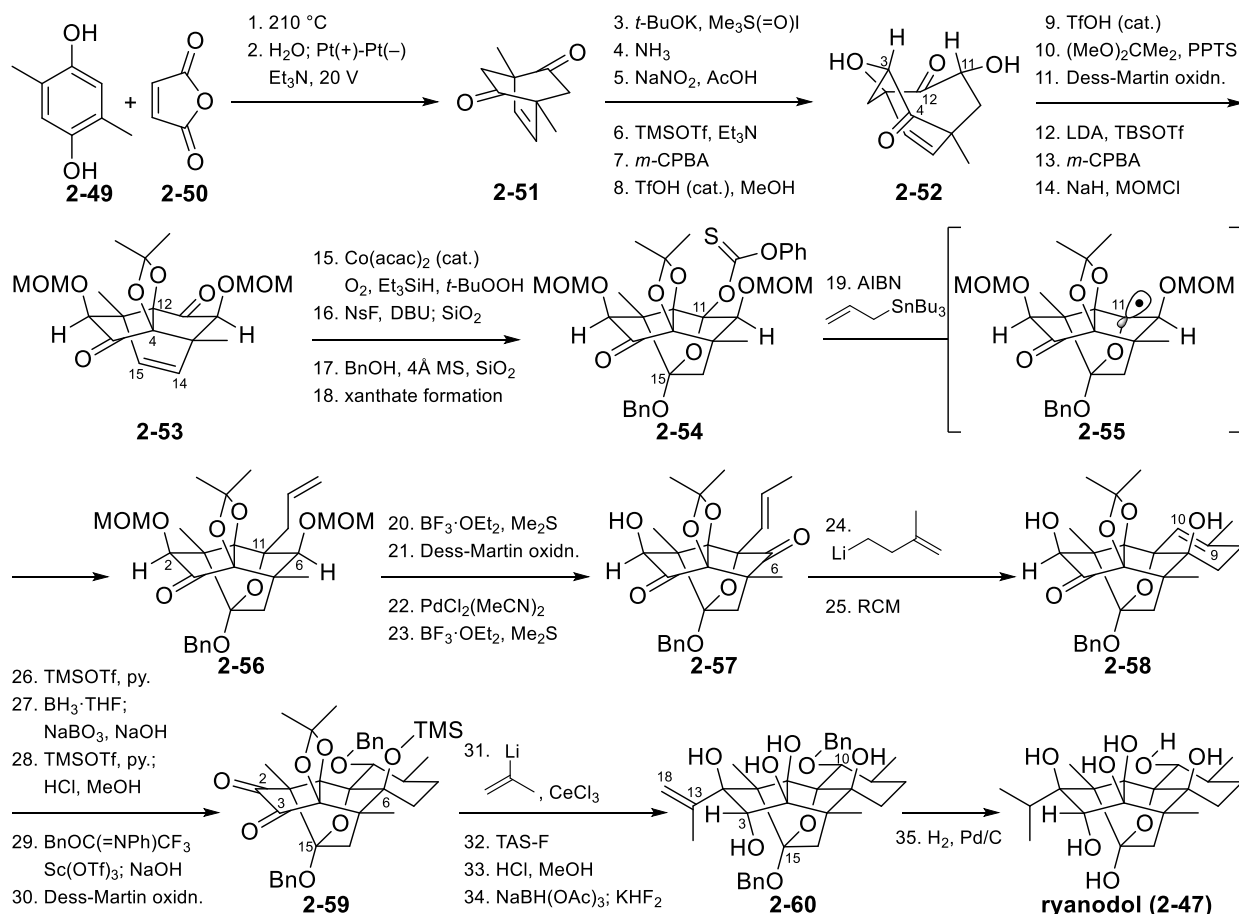
2-2. リアノドール全合成

植物アルカロイドである(+)-リアノジン(2-48)は細胞内カルシウムチャネルの一種であるリアノジン受容体と選択的に結合し、濃度依存的にチャネルの開閉を制御する。2-48は複雑に縮環した5環性骨格上に、5個のヒドロキシ基、ヘミアセタール、ピロールカルボン酸エステルを有する。さらに11個の連続した不斉中心が存在し、その内8個が四置換炭素である。この極度に官能基が密集した構造のため、その全合成は有機合成化学上、極めて挑戦的な課題である。我々は類縁天然物の網羅的合成を見据えた2-48の効率的合成経路の確立を目指し、その全合成研究を行った。2-48の分子骨格に内在するC₂対称性に着目した二方向同時官能基変換を合成戦略とし、独自に見出した渡環アルドール反応、過酸素化を経るオレフィンのケトン化およびα-アルコキシ-橋頭位ラジカルによるC-C結合形成を鍵反応としてリアノドール(2-47 = 2-48の加水分解化合物)の全合成を達成した。



Scheme 2-7 に本合成の全工程を示した。市販の 2-49 と 2-50 を出発物質とし脱芳香環化を伴う Diels-Alder 反応、続く電解反応による脱炭酸を経て C₂ 対称性を有するビシクロ[2.2.2]オクテン 2-51 へと導いた。2-51 を Corey-Chaykovsky エポキシ化、アンモニアを用いたエポキシドの開環に続く、Tiffeneau-Demjanov 転位に付すことで環拡大を行い、Rubottom 酸化によってヒドロキシ基を導入し、

2-52 とした。**2-52** を触媒量の TfOH で処理すると、渡環型アルドール反応による C4, C12 位間 C-C 結合が形成した。続くアセトニド保護、アルコールの酸化、Rubottom 酸化で、C2, C6 位にヒドロキシ基を立体選択的に導入した。生じたヒドロキシ基を MOM 基で保護し、C₂ 対称性化合物 **2-53** を合成した。以上のように対称化合物を中間体として設定することで、官能基変換に要する工程数の大幅な削減に成功した。



Scheme 2-8. Total synthesis of ryanodol

続いて **2-53** のオレフィン部位に Isayama-Mukaiyama 過酸素化と Kornblum-DeLaMare 転位を組み合わせた新規ケトン化反応を施し、C15 位にケトンを形成した。その結果、分子骨格を非対称化できた。続く、ベンジルアルコールの求核付加による渡環型 C15 位アセタール形成、生じた C11 位ヒドロキシ基のチオ炭酸エステル化により、ラジカル前駆体 **2-54** を得た。**2-54** をラジカル反応の条件に供すると、C11 位に生じた α -アルコキシ-橋頭位ラジカル **2-55** がアリルトリブチルスズで捕捉され、立体的に極めて混みあった C11 位に **2-56** の四置換炭素を構築できた。

続いて、ヒドロキシ基の脱保護、酸化、末端オレフィンの内部オレフィンへの異性化を含む 4 工程で合成した **2-57** の C6 位ケトンに対し、5 炭素ユニットを位置・立体選択的に求核付加した後、閉環メタセシス反応に付すことで、C 環を構築し **2-58** とした。**2-58** の C2, 6 位ヒドロキシ基を TMS 基で保護した後、ヒドロホウ素化-酸化による C 環の官能基化を行った。その結果、嵩高い C6 位 TMS 基を避け、ヒドロホウ素化が進行し、C9 位メチル基と C10 位ヒドロキシ基が一挙に立体選択的に構築された。生じた C10 位ヒドロキシ基を位置選択的にベンジル保護し、C2 位ヒドロキシ基

を酸化することで、1,2-ジケトン **2-59** を合成した。**2-59** に対し、無水塩化セリウム存在下、イソプロペニルリチウムを作用させることで C2 位ケトンへ位置・立体選択的にイソプロペニル基を付加した。続いて、C6 位 TMS 基とアセトニドを、それぞれ TAS-F と酸処理により除去し、テトラオールとし、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を作用させることで、ヒドロキシ基の配向を利用した C3 位ケトンの立体選択的還元が進行し、ペンタオール **2-60** を得た。**2-60** を接触水素化に付すことでリアノドール(**2-47**)の全合成を達成した。

我々は独自の合成戦略、新反応を駆使してリアノドールの全合成を35工程で達成した。すなわち、リアノドール(**2-47**)に内在する対称性を利用した二方向同時官能基変換反応により効率的に高酸化度3環性化合物**2-53**を構築した。**2-53**のオレフィン部位の過酸素化を経て非対称化しC15位へミアセタールを構築した。C11位橋頭位ラジカルを利用するアリル化とC6位ケトンへの位置・立体選択的な求核付加反応により、立体選択的にC6, 11位四置換炭素を構築した。閉環メタセシス反応とヒドロホウ素化-酸化によりC9, 10位不斉中心を導入しながらC環部を構築した。最後にC2位へのイソプロペニル基の導入、C3位ケトンの立体選択的ヒドリド還元を経てリアノドール(**2-47**)の全合成を達成した。本成果をもって我々は複雑天然物合成における合成戦略の重要性およびその戦略を実現可能とするための新反応開発の必要性を広く示せたと考えている。今後は本合成戦略を、リアノジン(**2-48**)を含む類縁化合物の網羅的全合成へと展開させる。

3. 天然物類縁体の網羅的全合成と機能解析

3-1. ライソシンE

近年、抗MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)薬バンコマイシンに対しても耐性菌の出現が報告され、新規な作用機序を有する抗生物質の開発が世界的な課題となっている。ライソシンE (**3-1a**, Figure 1)は、土壌細菌*Lysobacter sp.*の培養上清から単離・構造決定された新規抗菌環状ペプチド系天然物である。エステル結合により環化した12残基のアミノ酸からなる37員環骨格を持ち、1つのN-メチルアミド、4種類のD-アミノ酸、脂肪酸鎖を構造的特徴として有する。**3-1a**はMRSAに対して最小発育阻止濃度(MIC) 4 $\mu\text{g/mL}$ の増殖阻害活性を示し、さらに黄色ブドウ球菌感染マウスに対してバンコマイシン($\text{ED}_{50} = 5.8 \text{ mg/kg}$)以上の治癒活性($\text{ED}_{50} = 0.5 \text{ mg/kg}$)を示す。現在までに、**3-1a**は黄色ブドウ球菌の細胞膜に存在するメナキノン(**3-2**, Figure 1)を新規な作用標的とし、細胞膜破壊活性を有することが明らかにされている。**3-2**は微生物の電子伝達系に必須な補酵素であるが、ヒトの電子伝達系ではユビキノン(**3-3**, Figure 3-1)が利用される。すなわち、**3-1a**は、**3-2**を作用標的とすることで細菌細胞膜への選択性を示す、これまで報告例のない作用機構を有する。我々は、**3-1a**を基盤とした新規抗菌剤の確立を目指し、**3-1a**および類縁体の網羅的全合成および構造機能相関研究を行った。

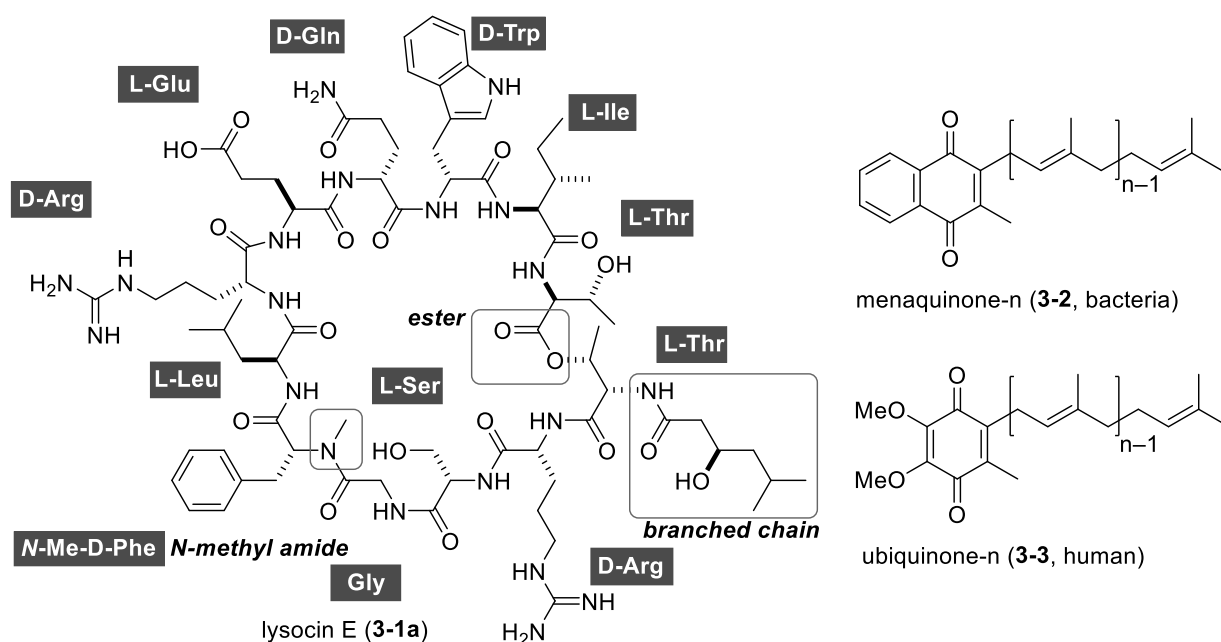


Figure 3-1. Structures of lysocin E (**3-1a**), menaquinone (**3-2**) and ubiquinone (**3-3**).

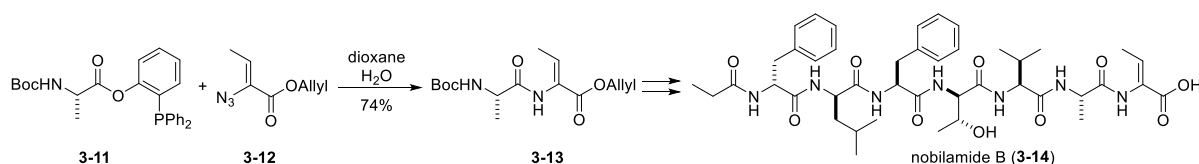
3-1aの全合成をScheme 3に示した。Wang樹脂に担持したグルタミン酸から、Fmoc基の除去および縮合を繰り返し、各構成アミノ酸を順次連結し、固相担持オクタペプチド**3-6**を得た。その際、フラグメント**3-5**との縮合は、C α 位エピ化を抑制するため室温で行った。得られた**3-6**の2級ヒドロキシ基のエステル化はジクロロメタン/DMF = 9/1の混合溶媒中、Fmoc-L-Thr-OH 5等量、DIC/DMAPを用いた。ノナペプチド**3-7**から再びマイクロウェーブ加熱条件下Fmoc固相合成法により3残基伸長し、直鎖ドデカペプチド**3-8**を合成した。**3-8**に対して、ジクロロメタン中モルホリン存在下Pd(PPh₃)₄を触媒量作用させてアリル基の除去を進行させ、環化前駆体**3-9**を合成した。**3-9**に対し、PyBOPを作用させたところ目的とする分子内環化反応が進行し、37員環マクロラクタム**3-10**を与えた。固相担持ペプチド**3-10**を95%TFA水溶液で処理することで樹脂からの切り出しと、側鎖の脱保護を同時に行った。得られた粗ペプチドを逆相HPLCで精製し、**3-1a**をグルタミン酸担持Wang樹脂から25工程総収率8.0%で全合成した。また、本合成においてフラグメント**3-5a**および**3-4a**に代え、**3-5b**および**3-4c**をそれぞれ用いることで、側鎖構造エピ体(**3-1b**)、N-デメチル体(**3-1c**)を合成した。さらに**3-1a**の全合成に用いた各フラグメントの鏡像異性体を用い、**3-1a**の鏡像異性体であるent-**3-1a**を合成した。

3-2. ノビラミドBおよびD

ペプチド系天然物の中には α,β -不飽和アミノ酸を有する高生物活性分子が数多く存在する。 α,β -不飽和アミノ酸は自由度の乏しい不飽和結合を持つため分子全体の三次元構造に影響を与える。そのため、分子の生物活性に大きく寄与する部分構造であると予想されている。これら天然物の構造活性相関研究や作用機序解明には、 α,β -不飽和アミノ酸部位の効率的な調製が必要となる。

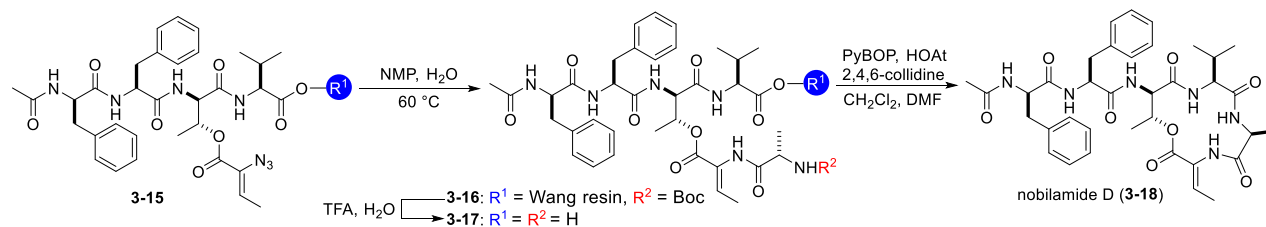
我々は α,β -不飽和アミノ酸含有ペプチドの高効率的合成法の開発を行い、中性条件下反応が進行するため官能基許容性の高い Staudinger ライゲーションを用いる収束的 α,β -不飽和アミノ酸合法を開発した。本法を用い、カプサイシン受容体の長期アンタゴニスト活性を有し、その構造中に α,β -不飽和アミノ酸を含むペプチド系天然物であるノビラミド B (3-14)の全合成に成功した(Scheme 3-2)。

Scheme 3-2. Total synthesis of nobilamide B (3-14).



本法はペプチド固相合成法にも適用可能であり、ノビラミド B 天然類縁体である環状デプシペプチド天然物ノビラミド D (3-18)の全合成も達成し、その有用性が示された(Scheme 3-3)。

Scheme 3-3. Total synthesis of nobilamide D (3-18).



学 術 論 文

- 1) Y. Yokokura, Y. Isobe, S. Matsueda, R. Iwamoto, T. Goto, T. Yoshioka, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, M. Arita, "Identification of 14,20-Dihydroxy-docosaheptaenoic Acid as a Novel Anti-inflammatory Metabolite," *J. Biochem.* **2014**, 156, 315-321.
- 2) E. O. Balogun, D. K. Inaoka, T. Shiba, Y. Kido, C. Tsuge, T. Nara, T. Aoki, T. Honma, A. Tanaka, M. Inoue, S. Matsuoka, P. A. M. Michels, K. Kita, S. Harada, "Molecular Basis for the Reverse Reaction of African Human Trypanosomes Glycerol Kinase," *Mol. Microbiol.* **2014**, 94, 1315-1329.
- 3) H. Todoroki, M. Iwatsu, D. Urabe, M. Inoue, "Total Synthesis of (-)-4-Hydroxyzinowol," *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8835-8849.
- 4) Y. Amaoka, M. Nagatomo, M. Watanabe, K. Tao, S. Kamijo, M. Inoue, "Photochemically Induced Radical Alkenylation of C(sp³)-H Bonds," *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4339-4345.
- 5) T. Yamashita, H. Matoba, T. Kuranaga, M. Inoue, "Total Syntheses of Nobilamides B and D: Application of Traceless Staudinger Ligation," *Tetrahedron* **2014**, 70, 7746-7752.

- 6) K. Hagiwara, D. Urabe, M. Inoue, "Studies in Symmetry-driven Synthesis of Ryanodol: Application of Nucleophilic Alkynylation for Regio- and Stereoselective Desymmetrization," *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3817-3819.
- 7) M. Nagatomo, M. Koshimizu, K. Masuda, T. Tabuchi, D. Urabe, M. Inoue, "Total Synthesis of Ryanodol," *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5916-5919.
- 8) T. Kubota, M. Arita, Y. Isobe, R. Iwamoto, T. Goto, T. Yoshioka, D. Urabe, M. Inoue, H. Arai, "Eicosapentaenoic Acid Is Converted via ω -3 Epoxygenation to the Anti-inflammatory Metabolite 12-Hydroxy-17,18-epoxyeicosatetraenoic Acid," *FASEB J.* **2014**, 28, 586-593.
- 9) H. Itoh, S. Matsutaka, T. Kuranaga, M. Inoue, "Control of the Cytotoxicity of Dansylated Polytheonamide mimic, an Artificial Peptide Ion Channel, by Modification of the N-Terminal Structure," *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 728-731.
- 10) H. Itoh, M. Inoue, "Antibody-mediated Functional Control of a Dansylated Polytheonamide Mimic," *Chem. Commun.* **2014**, 50, 939-941.

総 説・著 書

- 1) T. Kuranaga, Y. Sesoko, M. Inoue, "Cu-Mediated Enamide Formation in the Total Synthesis of Complex Peptide Natural Products," *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 514-532.
- 2) M. Inoue, "Chemical Construction and Structural Permutation of Neurotoxic Natural Product, Antillatoxin: Importance of the Three-dimensional Structure of the Bulky Side Chain," *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2014**, 90, 56-66.
- 3) M. Inoue, "A Special Issue on Total Synthesis," *Chem. Rec.* **2014**, 14, 579.
- 4) 井上将行, "失敗をオリジナリティーにつなげる戦略,"
東大エグゼクティブ・マネジメント デザインする思考力 (東大EMP 横山禎徳 編),
東京大学出版, pp 205-242 (2014).
- 5) W.H. Brown, B.L. Iverson, C.S. Foote, E.V. Anslyn 著, 村上正治 監訳, 井上将行, 王子田彰夫, 大井貴史, 桑野良一, 忍久保洋, 浜地格, 松田建児, 山口茂弘, 山子茂 訳, *ブラウン有機化学 (上)*, 東京化学同人 (2014).
- 6) W.H. Brown, B.L. Iverson, C.S. Foote, E.V. Anslyn 著, 村上正治 監訳, 井上将行, 王子田彰夫, 大井貴史, 桑野良一, 忍久保洋, 浜地格, 松田建児, 山口茂弘, 山子茂 訳, *ブラウン有機化学 (下)*, 東京化学同人 (2014).
- 7) 占部大介 "レペニンの全合成" *月刊化学* **2014**, 69, 61-62.

受 賞

- 1) 井上将行, Mukaiyama Award 2014年
- 2) 井上将行, 長瀬振興会賞 2014年
- 3) 占部大介, 日本薬学会奨励賞 2015年
- 4) 占部大介, Thieme Chemistry Journal Award 2014
- 5) 天岡佑紀(博士課程3年), "光反応を利用するC(sp³)-H結合アルケニル化反応の開発"
日本薬学会第134年会学生優秀発表賞

- 6) 浅羽太郎(博士課程1年), “クロトホルボロンの全合成研究”
日本薬学会第134年会学生優秀発表賞
- 7) 加治拓哉(修士課程2年), “カイコシン類の網羅的全合成”
日本薬学会第134年会学生優秀発表賞
- 8) 坂田光命(修士課程2年), “バトラコトキシンの全合成研究”
日本薬学会第134年会学生優秀発表賞
- 9) 萩原浩一(修士課程1年), “プベルリンCの全合成研究”
日本薬学会第134年会学生優秀発表賞
- 10) 早田敦(修士課程1年), “ポリセオナミドを基盤とした機能性分子の合成と機能制御”
日本薬学会第134年会学生優秀発表賞
- 11) 小清水正樹(博士課程1年), “リアノドールの全合成”
第12回次世代を担う有機化学シンポジウム優秀発表賞
- 12) 小清水正樹(博士課程1年), “リアノドールの全合成”
第31回有機合成化学セミナーポスター賞
- 13) 的場博亮(修士課程2年), “ノビラミドBおよびDの全合成”
第58回日本薬学会関東支部大会優秀発表者賞
- 14) 栢田健吾(博士課程2年), “(+)-リアノジンの不斉全合成”
第56回天然有機化合物討論会奨励賞
- 15) 浅羽太郎(博士課程2年), “クロトホルボロンの全合成”
第40回反応と合成の進歩シンポジウム優秀発表賞
- 16) 浅羽太郎(博士課程2年), “Total Synthesis of Crotophorbolone”
4th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (JICCEOCA-4)
Best Poster Presentation Award
- 17) 松井勇樹(修士課程1年), “脱カルボニル化を伴う3成分ラジカル-極性交差型反応の開発”
第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム若手講演賞

招 待 講 演

- 1) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," XVI NOST-Organic Chemistry Conference, Agra, India, April 5, 2014.
- 2) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," IGER International Symposium on Chemical Science in Asia: Facilitating Singapore-Japan Scientific Interchange, Nagoya, Japan, May 27, 2014.
- 3) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 24th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Lyon, France, September 15, 2014.
- 4) 井上将行, “薬を創る化学,” EMP プログラム, 東京大学, 東京, 2014 年 1 月 24 日, 2014 年 5 月 30 日
- 5) 井上将行, “ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化,” 第 47 回有機金属若手の会, 休暇村大久野島, 広島, 2014 年 9 月 3 日
- 6) 井上将行, “ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化,” 第 31 回有機合成化学セミナー,

休暇村志賀島, 福岡, 2014 年 9 月 19 日

- 7) 井上将行, “医薬品、医薬中間体の合成に役立つ有機合成の基礎-1,” 化学技術基礎講座・製品開発に必要な有機合成化学の基礎, 東京, 2014 年 10 月 9 日
- 8) 井上将行, “ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化,” 有機合成化学協会中国四国支部パネル討論会 (愛媛), 愛媛, 2014 年 11 月 21 日
- 9) 占部大介, "橋頭位ラジカルを用いた高酸化度テルペノイドの全合成研究," 明治薬科大学, 東京, 2014 年 9 月 26 日
- 10) 占部大介, "橋頭位ラジカルを用いた高酸化度テルペノイドの全合成研究," 第 49 回天然物化学談話会奨励賞受賞講演, 倉敷, 2014 年 7 月 2 日
- 11) D. Urabe, "Total Synthesis of 19-Hydroxysarmentogenin," The International Startup Symposium of Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (III), Hsinchu, Taiwan, April 19-21, 2014
- 12) 占部大介, "ウアバゲニンの全合成," 日本薬学会第 134 年会シンポジウム有機合成の若い力, 熊本, 2014 年 3 月 28 日