

◆ 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 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)

助教 伊藤 寛晃 (いとう・ひろあき)

平成 20 年東京大学薬学部卒、平成 25 年同大学大学院薬学系研究科博士課程修了

前職：富士フイルム株式会社勤務、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。

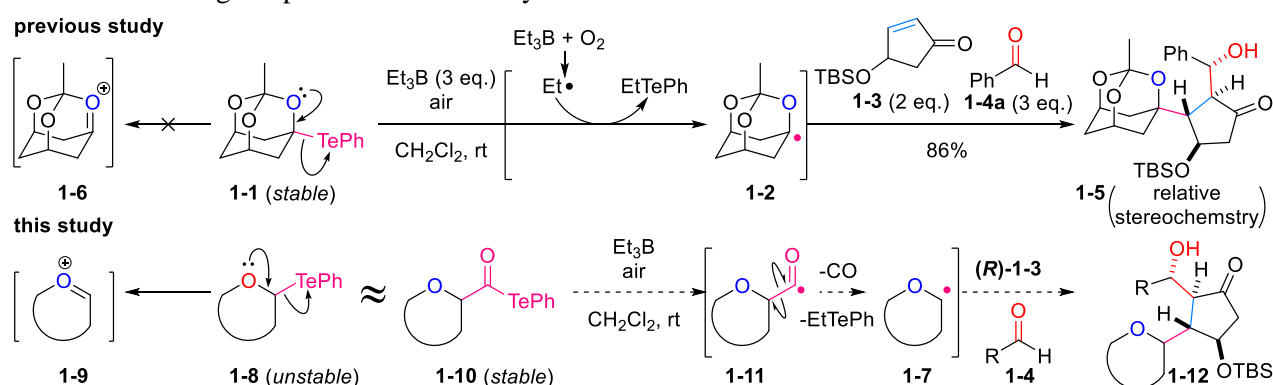
他方、炭素ラジカル種を介した炭素-炭素(C-C)結合形成反応は、高化学選択的であり、中性条件下進行するため、天然物の全合成において強力かつ実践的な手法になりうる。そこで我々は、高度に極性官能基化された部分構造の収束的連結への展開を目指し、 α -ヘテロ炭素ラジカル種を用いたC-C結合形成反応の開発に取り組んでいる。具体的には比較的弱いC-Te結合が穏和な条件下均等開裂する性質に着目し、 α -ヘテロ有機テルリドを炭素ラジカル前駆体として用いることを計画した。

1-1. 脱カルボニル化を伴うラジカル反応の開発

1-1-1. α -アルコキシラジカルを用いた3成分ラジカル-極性交差型反応の開発

昨年までに我々は、橋頭位 O,Te-アセタール **1-1** を用いたラジカル-極性交差型反応を実現した(Scheme 1-1)。すなわち、**1-1** に酸素存在下 Et_3B を作用させて生じた α -アルコキシ橋頭位ラジカル **1-2** は、4-TBS-オキシシクロペンテノン(**1-3**)への付加(ラジカル反応)と、ベンズアルデヒド(**1-4a**)へのアルドール反応(極性交差型反応)を連続的に起こし、3成分連結体 **1-5** を高収率かつ高立体選択的に与える。本反応においてラジカル前駆体として用いた **1-1** からのフェニルテルロアニオンの脱離は、Bredt 則に反する **1-6** を与えるため阻害されている。一方、 α -アルコキシ炭素ラジカル種 **1-7** の前駆体である非橋頭位の O,Te-アセタール **1-8** は、オキソカルベニウムイオン **1-9** 経由での分解が容易に進行すると予想した。そこで我々は、アセタール構造を持たない α -アルコキシアシルテルリド **1-10** を α -アルコキシ炭素ラジカル前駆体として新たに設計した(Scheme 1)。すなわち、**1-10** から生じる α -アルコキシアシルラジカル **1-11** は、酸素原子による安定化を駆動力とした脱カルボニル化反応を経て、**1-7** を与えると予想した。また、生じた **1-7** がラジカル-極性交差型反応を起こし、**1-12** が得られることを期待した。

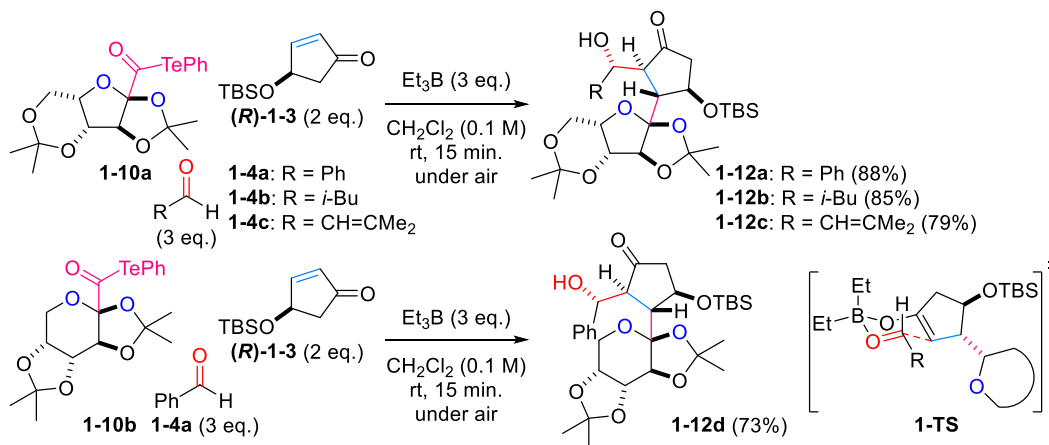
Scheme 1-1. Design of precursor of α -alkoxy carbon radical



α -アルコキシアシルテルリド(**1-10a/b**)とエノン(**R**)-**1-3** およびアルデヒド **1-4** との3成分反応を検討した(Scheme 1-2)。2-ケト-L-グルン酸由来のアシルテルリド **1-10a** と(**R**)-**1-3** およびベンズアルデヒド **1-4a** の混合物に対して酸素存在下、 Et_3B を室温で作用させると、期待通り脱カルボニル化反応とラジカル-極性交差型反応が進行し、3成分連結体 **1-12a** が高収率かつ単一の立体異性体として得られた。本反応では、**1-10a** から生じた α -アルコキシ炭素ラジカルが、(**R**)-**1-3** に対して嵩高いTBS基を避けるように面選択的に付加し、生じたボロンエノラートのアルドール反応が6員環椅子型遷移状態(**1-TS**)を経て進行するため、高い立体選択性が発現したと考察できる。本反応は、求電子剤として容易にエノール化しうる3-メチルブタナール **1-4b** や、ラジカル受容体にもなりうる3-メチル

ブテナール **1-4c** を用いた場合でも、3 成分連結体(**1-12b/c**)を高収率かつ単一の立体異性体として与えた。また、D-フルクトース由来のアシルテルリド **1-10b** を用いた場合にも反応は円滑に進行し、3 成分連結体 **1-12d** が得られた。

Scheme 1-2. Decarbonylative radical coupling of α -alkoxy acyl telluride



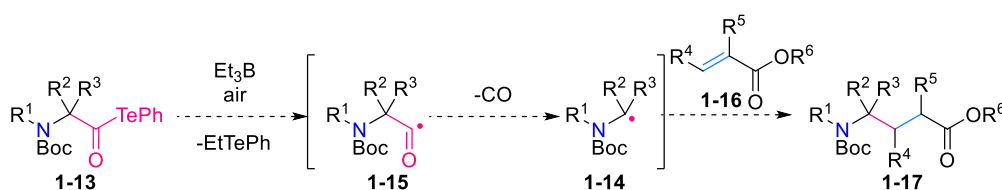
我々は、 α -アルコキシアシルテルリドを用いた脱カルボニル化を伴う3成分ラジカル-極性交差型反応を実現した。本反応は、一度の簡便な操作で2つのC-C結合を高い化学・立体選択性にて構築できる。そのため、本反応は高度に酸素官能基化された化合物の収束的合成へ適用可能である。

1-1-2. α -アミノラジカルを用いた GABA 構造形成反応の開発

アルカロイドやペプチドなどの含窒素化合物には、顕著な生物活性を示すものが数多く存在する。我々はこれらの化合物の収束的全合成に展開可能な方法論として、 α -アミノ炭素ラジカル種と炭素不飽和結合との分子間C-C結合形成反応を開発した。

1-1-1 で述べた α -アルコキシラジカルから類推して、 α -アミノアシルテルリド **1-13** が α -アミノ炭素ラジカル種 **1-14** の前駆体として適当であると予想した(Scheme 1-3)。すなわち、Et₃B/O₂条件下、**1-13** から生じたアシルラジカル **1-15** は、窒素原子による安定化を駆動力とした脱カルボニル化反応を経て **1-14** を生成すると考えた。生じた **1-14** を各種ラジカル受容体 **1-16** で捕捉することで、分子間C-C結合形成を行い、付加体 **1-17** が得られる。**1-13** は、対応する α -アミノ酸から容易に合成可能である。

Scheme 1-3. Design of precursor of α -amino carbon radical



まず、作業仮説通りに反応が進行するか否かを *N*-Boc-グリシンから合成したアシルテルリド **1-13a** と種々のアクリル酸誘導体 **1-16a-f** を用いて検証した (Table 1-1)。検討の結果、還元剤として $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ を加え、室温、酸素存在下、 Et_3B を作用させると、各種付加成績体 **1-17aa-af** が得られた。アシルテルリド **1-13a** から第一級の α -アミノ炭素ラジカルを、室温下発生できたことは、窒素原子によるラジカルの安定化効果の大きさを示している。

Table 1-1. Synthesis of γ -amino acid derivatives from **1-13a** and **1-16a-f**

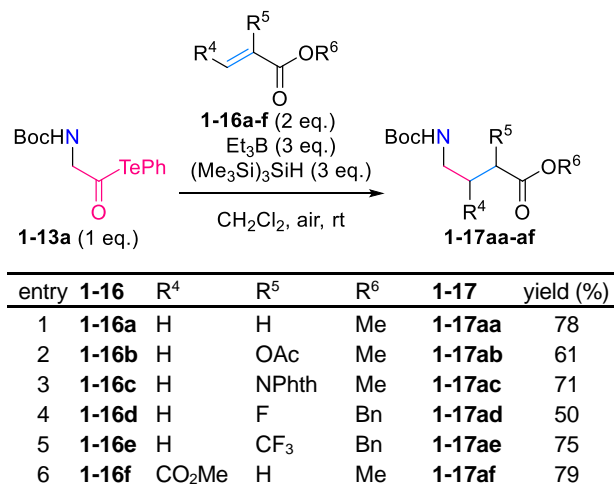
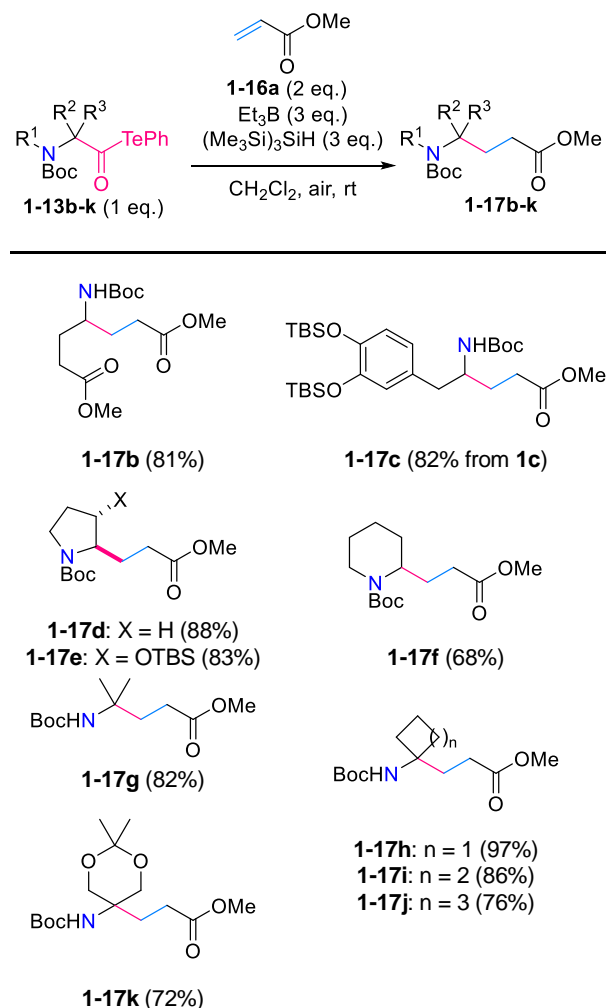


Table 1-2. Synthesis of γ -amino acid derivatives from **1-13b-k** and **1-16a**



先のラジカル付加反応で得られた付加体 **1-17aa-af** は神経伝達物質 γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体である。そこで、様々なアシルテルリド **1-13b-k** 由来の α -アミノ炭素ラジカル種 **1-14** とアクリル酸メチル (**1-16a**) のラジカルの連結を試みた。検討の結果、Table 1-2 に示した通り、 α -アミノ炭素ラジカル種の級数を問わず、対応する GABA 誘導体 **1-17b-k** を高収率で合成できた。

以上のように、室温下、 α -アミノアシルテルリドが α -アミノ炭素ラジカル種前駆体として機能することを見出した。また、本反応は穏和な条件下での分子間 C-C 結合形成を実現しており、基質一般性が高く、今後アルカロイドやペプチドの収束的合成への応用が期待できる。

今回 1-1-1 および 1-1-2 において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用有機化合物の合成化学的供給に貢献できることを意味する。

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、全合成の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かつ短工程合成法の開発である。本年度は、 $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ 阻害剤ウアバインのアグリコンであるウアバゲニン、チグリアンジテルペン的一种であるクロトホルボロン、新規抗炎症性脂質メディエーター、20S プロテアソーム選択的阻害剤ラクタシスチンの全合成をそれぞれ達成した。以下には、ウアバゲニン、クロトホルボロン、ラクタシスチンの全合成を示す。

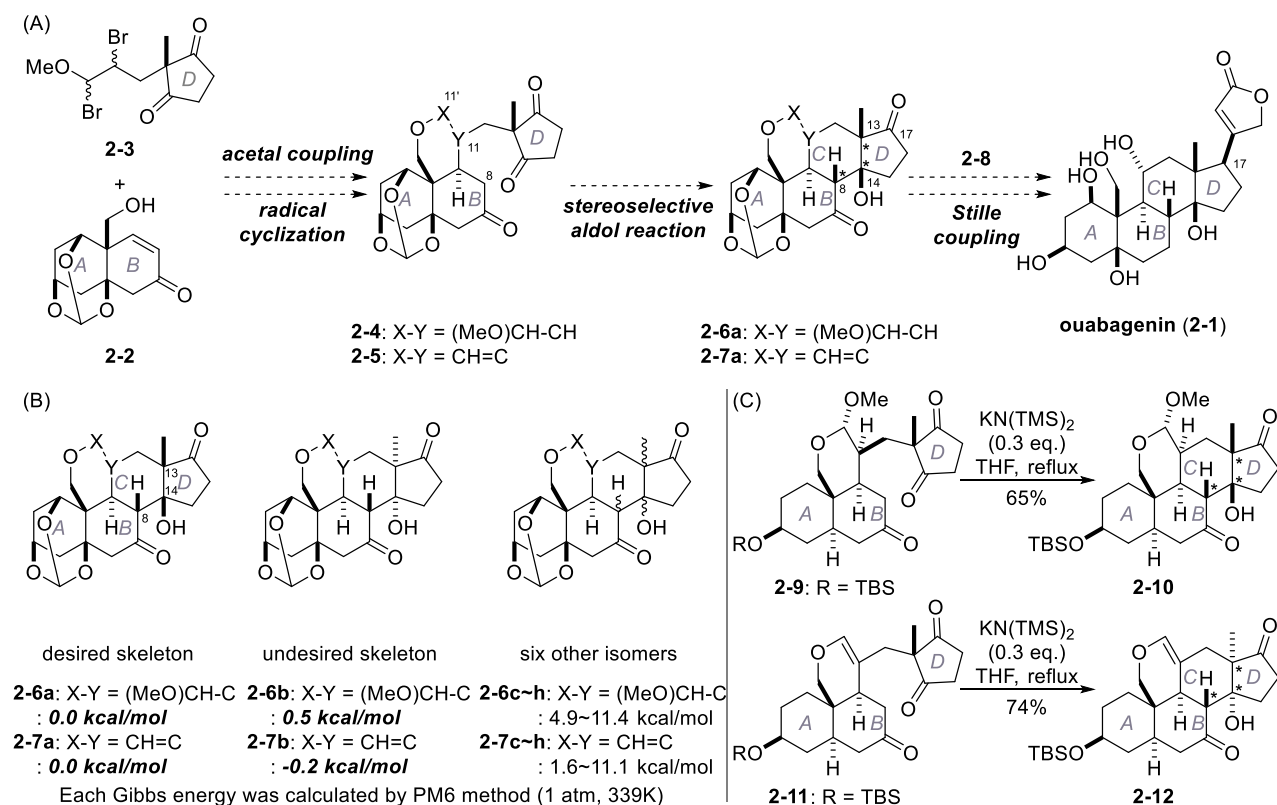
2-1. ウアバゲニンの全合成

ウアバゲニン(**2-1**)は $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ 阻害剤として知られているウアバインのアグリコンである。ウアバゲニンは、AB 環と CD 環がシス縮環したステロイド骨格上に、多数のヒドロキシ基とブテノリドを有する。その構造の複雑さゆえ、多くの有機合成化学者の興味を集め、合成標的化合物として設定されてきた。しかし、その全合成は困難であり、これまで成功例はわずか 2 例のみであった。本年度、我々は独自に開発した収束的なアプローチにより、世界で 3 例目となるウアバゲニンの全合成を達成した。

2-1 を AB 環、D 環および 2-ピロンの 3 種類のフラグメントから収束的に合成する計画を立てた (Scheme 2-1A)。すなわちアセタールカップリングとラジカル環化により AB 環 **2-2** と D 環 **2-3** を連結した後、分子内アルドール反応により **2-1** のステロイド骨格を構築することとした。その後、Stille カップリングにより C17 位にブテノリドを導入できると予想した。本合成の鍵となるのは、分子内アルドール反応によるステロイド骨格の構築である。この反応では、C 環形成に伴い、一挙に 3 つの不斉中心(C8, 13, 14 位)を生じる。我々は C11-11'位のピラン(X-Y)構造が、アルドール反応の立体制御因子となると予想し、アセタール **2-4** とエノールエーテル **2-5** を反応基質として設定した。

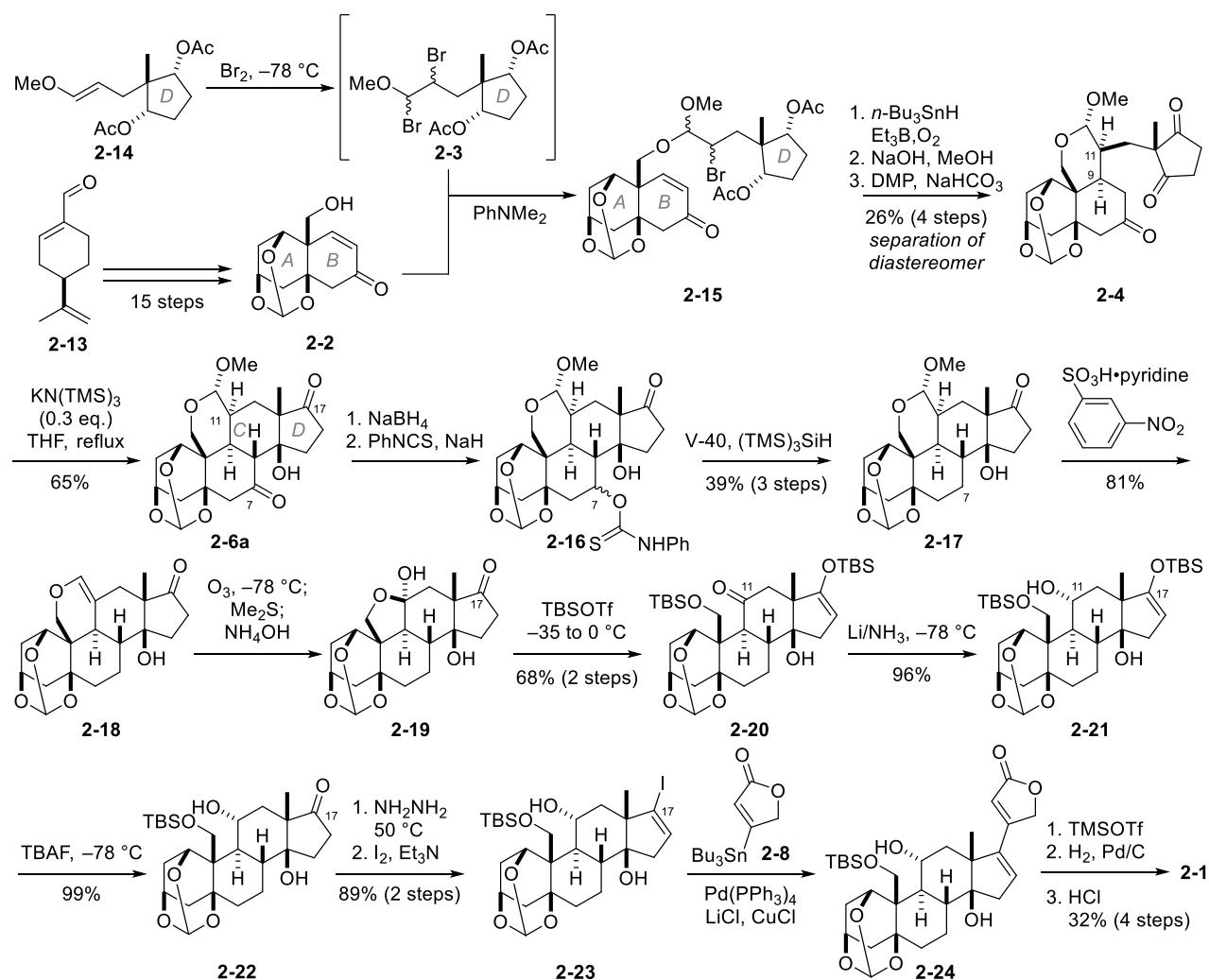
まず、本アルドール反応によって生成する化合物を予測するため、半経験的軌道法(PM6)により、それぞれ理論的に生じうる 8 種類の異性体の熱力学的な安定性を比較した(Scheme 2-1B)。その結果、望みの立体化学を有する **2-6a**, **2-7a** と、CD 環の縮環構造が異なる **2-6b**, **2-7b** が、それぞれ安定な異性体であることが分かった。次に、モデル化合物 **2-9** および **2-11** を用いて、分子内アルドール反応を試みた(Scheme 2-1C)。**2-9** および **2-11** に対して、触媒量の $\text{KN}(\text{TMS})_2$ を THF 加熱還流下作用させたところ、アセタール **2-9** から望みの立体化学を有する **2-10** が、エノールエーテル **2-11** からは望まない立体化学を有する **2-12** が選択的に得られた。以上の計算化学とモデル実験の結果を基に、アルドール反応基質としてアセタール **2-4** を設定し、**2-1** の合成を開始した。

Scheme 2-1. Synthetic plan of ouabagenin (2-1)



市販化合物 **2-13** から 15 工程にて AB 環フラグメント **2-2** を合成した(Scheme 2-2)。ジメチルアニリン存在下、**2-2** に D 環フラグメント **2-3** を作用させ、アセタールカップリングを進行させた。得られた **2-15** からラジカル環化により C9-11 結合を形成させ、続く脱アセチル化と 2 級ヒドロキシ基の酸化により **2-4** を導いた。**2-4** に対して、触媒量の KN(TMS)_2 を THF 加熱還流下作用させた。その結果、アルドール反応により、CD 環が望みの立体化学を有するステロイド **2-6a** が主生成物としてとして得られた。次いで、**2-6a** から C7, 11, 17 位の官能基変換を経て **2-24** を合成した。まず、チオカーバメートを経由したラジカル的な C7 位の脱酸素化により **2-17** を合成した。次に、アルドール反応の立体制御に利用したアセタールをエノールエーテル化し **2-18** とした後、オゾン酸化と続くホルミル基の除去によりヘミアセタール **2-19** とした。**2-19** の C17 位カルボニル基を保護した後、Birch 還元により C11 位を立体選択的に還元し、**2-21** とした。C17 位の脱保護とビニルヨード化により **2-23** を導いた後、続く Stille カップリングによりブテノリド **2-8** を導入した。最後に、ヒドロキシ基の TMS エーテル化に続く立体選択的な水素添加、脱保護を経てウアバゲニン(**2-1**)の全合成を完了した。

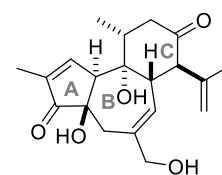
Scheme 2-2. Total synthesis of ouabagenin (2-1)



2-2. クロトホルボロンの全合成

5/7/6 員環(ABC 環)が縮環した炭素骨格を有するジテルペノイドの多くは、抗腫瘍活性や鎮痛作用など、重要な生物活性を示す。クロトホルボロン(Figure 2-1, 2-25)は、ハズの種子油から単離、構造決定されたジテルペノイドである。近年、2-25 は強力な抗 HIV 活性を有するプロストラチンへと容易に変換できることが報告され、注目を集めている。我々は、5/7/6 縮環ジテルペノイドの統一的な合成を視野に入れ、2-25 の全合成研究を行った。

(R)-カルボン(2-26)から導かれる C 環 2-27 に対し A 環 2-28 の連結とラジカル環化による B 環の構築を行った(Scheme 2-3)。2-26 から 18 工程で立体選択的に誘導したアリルクロリド 2-27 を、A 環部に相当する有機スズ化合物 2-28 と Stille カップリングにより連結した。検討の結果、チオフェン-2-カルボン酸銅(I)を添加剤として用いるとカップリングは効率よく進行し、2-29 を高収率で与えた。得られた 2-29 にラジカル開始剤存在下、(Me₃Si)₃SiH を作用させると橋頭位ラジカル 2-30 が発生し、分子内のエノンに付加することで 3 環性化合物 2-31 を高収率、高立体選択的に与えた。この反応により C9 位四置換炭素・C10 位三置換炭素の連続する立体化学を導入した。続いて A および C 環の官能基化を行い 2-25 の全合成を達成した。2-31 から 7 工程の変換反

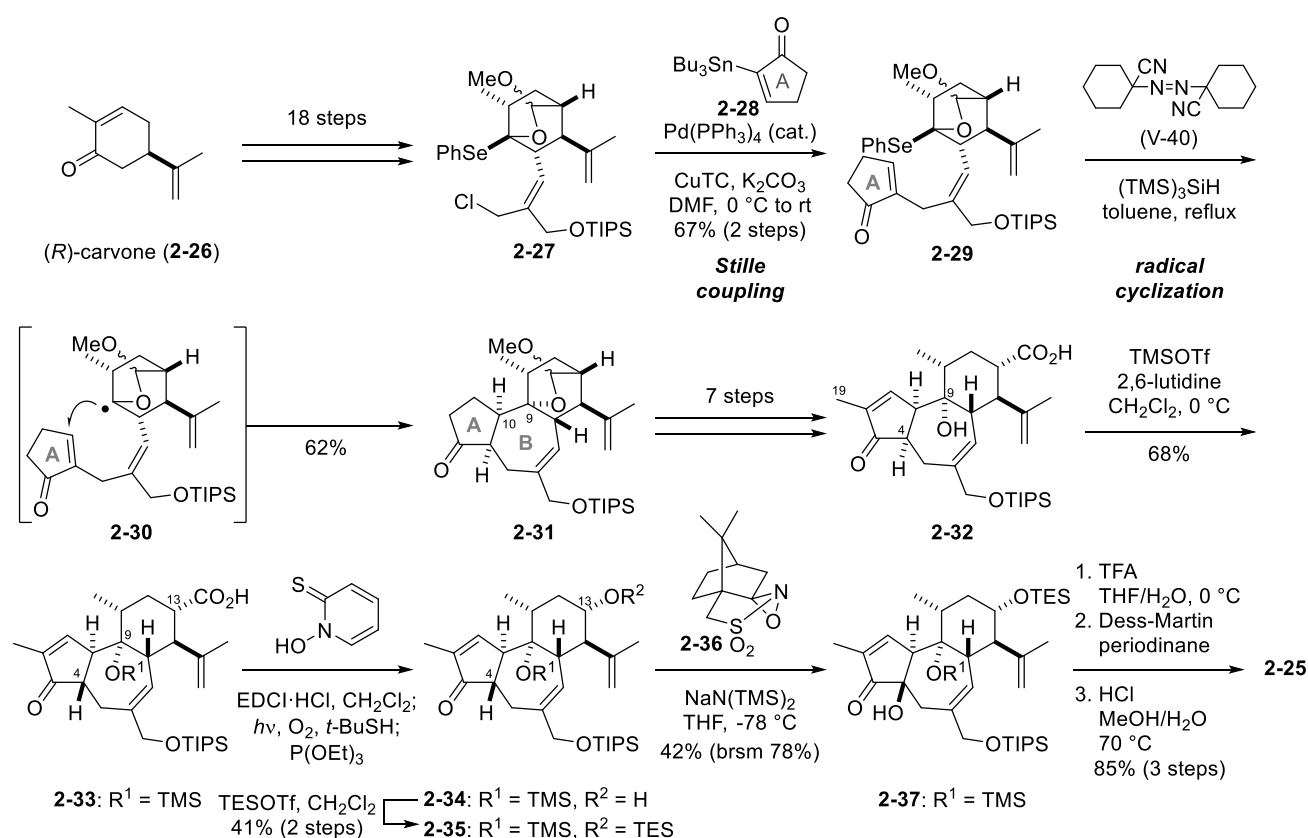


crotophorbolone (2-25)

Figure 2-1. Structure of crotophorbolone

応によって、A環状にC19位メチル基、エノンを導入した後、C環上のアセタールを加水分解し**2-32**とした。得られた**2-32**のC9位ヒドロキシ基をTMS基にて保護したところ、C4位立体化学が反転した**2-33**が得られた。**2-33**のカルボキシル基をBartonエステルへと変換した後、これに酸素存在下光照射を行うことで、生じた炭素ラジカルを酸素で捕捉した。続く亜リン酸トリエチルによる還元を経てヒドロキシ基を導入した。ヒドロキシ基をTES基で保護し**2-35**とした。NaN(TMS)₂存在下Davisオキサジリジン**2-36**を作用させるとC4位の酸化反応が進行し、望む立体化学を有する**2-37**のみが選択的に得られた。最後にTES基の選択的な脱保護と生じたヒドロキシ基の酸化をへて、**2-25**を導いた。これにより**2-26**から34工程でのクロトホルボロン(**2-25**)の全合成経路を確立した。

Scheme 2-3. Total synthesis of crotophorbolone (**2-25**)

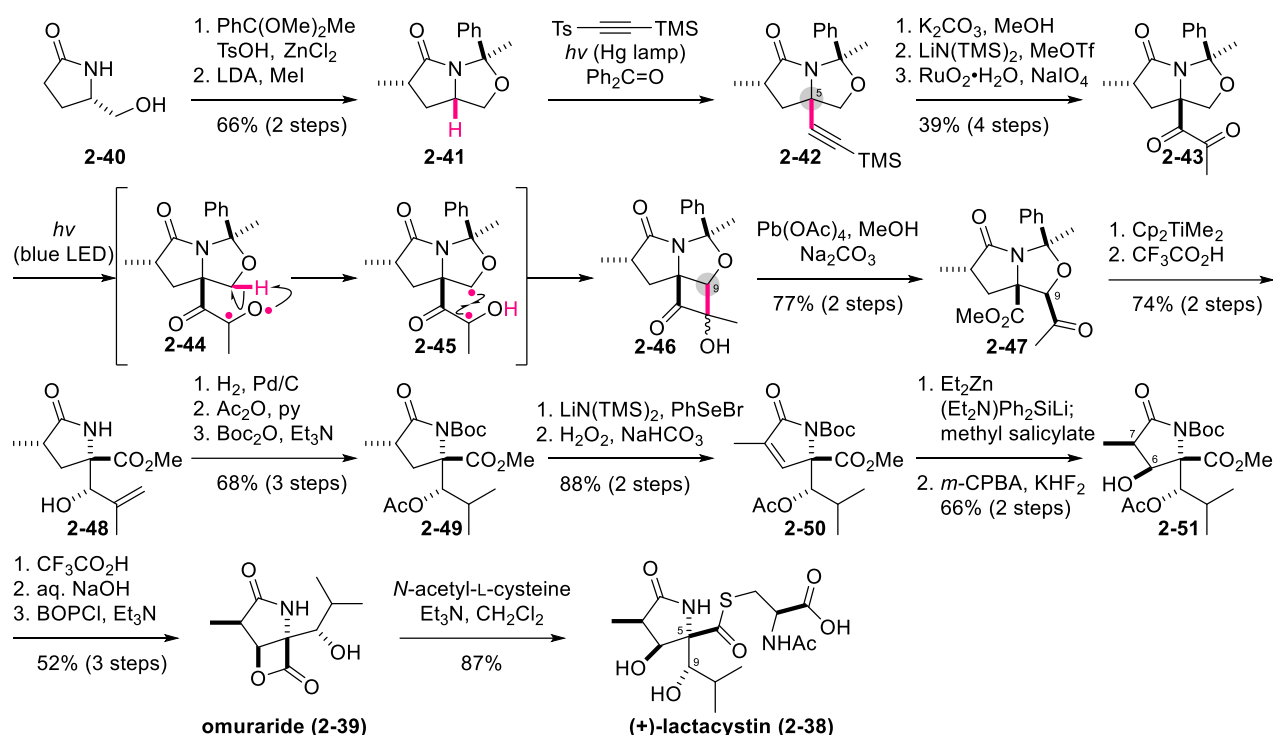


2-3. (+)-ラクタシスチンの全合成

(+)-ラクタシスチン(**2-38**, Scheme 2-4)は、1991年に *Streptomyces* sp.の二次代謝産物として単離された天然物であり、20S プロテアソームに対する選択的阻害活性を示す。その活性本体がオオムラリドと呼ばれるβ-ラクトン**2-39**であることが知られている。

2-38の化学合成において、C5, C9位立体中心の効率的構築が課題となる。我々はこの重要課題に対して、当研究室で開発した2種のC(sp³)-H直接的官能基化反応(アルキニル化およびNorrish-Yang光環化反応を経るアシル化)を応用する合成戦略を立案し、その全合成を達成した。以下に詳細を述べる。

Scheme 2-4. Application of two direct C(sp³)-H functionalizations for total synthesis of (+)-lactacystin (2-38)



市販化合物 **2-40** より 2 工程で合成した **2-41** を、アルキニルスルホンを用いた直接的アルキニル化反応に供した。その結果、窒素α位のメチン C(sp³)-H 結合に対して化学および立体選択的にアルキニル基が導入され、四置換炭素を有する **2-42** への変換に成功した。**2-42** から 3 工程で調製した 1,2-ジケトン **2-43** に青色発光ダイオードの光を照射したところ、Norrish-Yang 光環化反応が位置・立体選択的に進行し 3 環性化合物 **2-46** が生成した。これは、光励起オキシラジカル **2-44** が、電子豊富なエーテル酸素α位の C(sp³)-H 結合を化学選択的に均等開裂したことを示す結果である。メタノール中、四酢酸鉛を用いたシクロブタノンの酸化的開裂によってメチルエステル **2-47** とした。このように、2 種の C(sp³)-H 変換反応を用いて連続するカルボニルユニットの化学・立体選択的導入を達成した。次に、ケトエステル **2-47** から **2-38** の全合成へ向けた変換を行った C6-C7 二重結合形成を含む 7 工程にて化合物 **2-50** を合成し、C6 位ヒドロキシ基導入の足掛かりとした。シリルアニオンの 1,4-付加と続く玉尾酸化により既知化合物であるアルコール **2-51** を得た。最後に、β-ラクトン(**2-39**, オオムラリド)を経る 4 工程の変換により(+)-ラクタシスチン(**2-38**)の全合成を達成した。

以上のように我々は、独自に開発した C(sp³)-H 直接変換反応の応用により(+)-ラクタシスチンの新規合成戦略を確立した。

3. 天然物類縁体の網羅的全合成と機能解析

強力な生物活性を有する天然物は、有用な生体機能分子を創出するための非常に優れた構造基盤であると言える。また、天然物の複雑な機能を詳細に理解するためには、効率的な類縁体合成とこれらを用いた機能解析が有効な手段の 1 つになりえる。したがって、我々は天然物の構造と機能を

モチーフとした天然物類縁体の網羅的全合成と機能解析を課題として研究を遂行している。本年度は、強力ながん細胞増殖阻害活性を有するヤクアミド B の構造訂正と全合成、抗菌ペプチドであるボゴロール A の全合成、グラミシジン A 側鎖改変体の合成と機能解析を達成した。以下には、ヤクアミド B の構造訂正と全合成を示す。

3-1. ヤクアミドの構造訂正と全合成

ヤクアミド A および B は、屋久新曾根産カイメン *Ceratopsion* sp. から単離されたペプチド系天然物であり、その構造はそれぞれ **3-1a/3-1b** および **3-2a/3-2b** と提唱された (Figure 3-1)。これらは、4 個の不飽和アミノ酸と N 末端アシル基 (NTA) および C 末端アミン (CTA) を有し、マウス白血病細胞株 P388 に対して強力な増殖阻害活性 (ヤクアミド A: $IC_{50} = 8.5$ nM、ヤクアミド B: $IC_{50} = 2.4$ nM) を示す。また、ヤクアミド A はヒトがん細胞株 39 系 (JFCR39) に対して既存の抗がん薬とは異なる増殖阻害活性パターンを示すことから、新規作用機序を有すると予想されている。しかし、ヤクアミド A および B は天然から極微量しか得られず、詳細な生物活性の評価・解析は困難であった。

我々は、2013 年に報告した **3-1a/3-1b** の全合成ルートに基づき、**3-2a/3-2b** を合成した。しかし、**3-2a/3-2b** とヤクアミド B の天然物標品の HPLC における保持時間は一致しなかった。この結果から我々は、提唱構造 **3-2a/3-2b** に誤りがあると考え、ヤクアミド B の構造訂正を試みた。

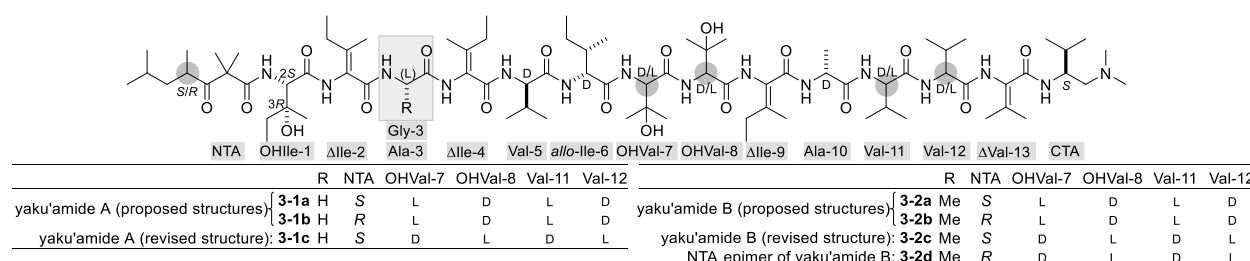


Figure 3-1. Proposed and revised structures of yaku'amides A and B

天然ヤクアミド B の残量は 0.1 mg 程度と非常に限られており、天然物の分解・修飾のみによる構造決定は困難であった。そこで、真の構造およびそのフラグメントとして予想される構造異性体を複数合成し、天然由来サンプルと保持時間を比較して構造決定を行うことを計画した。

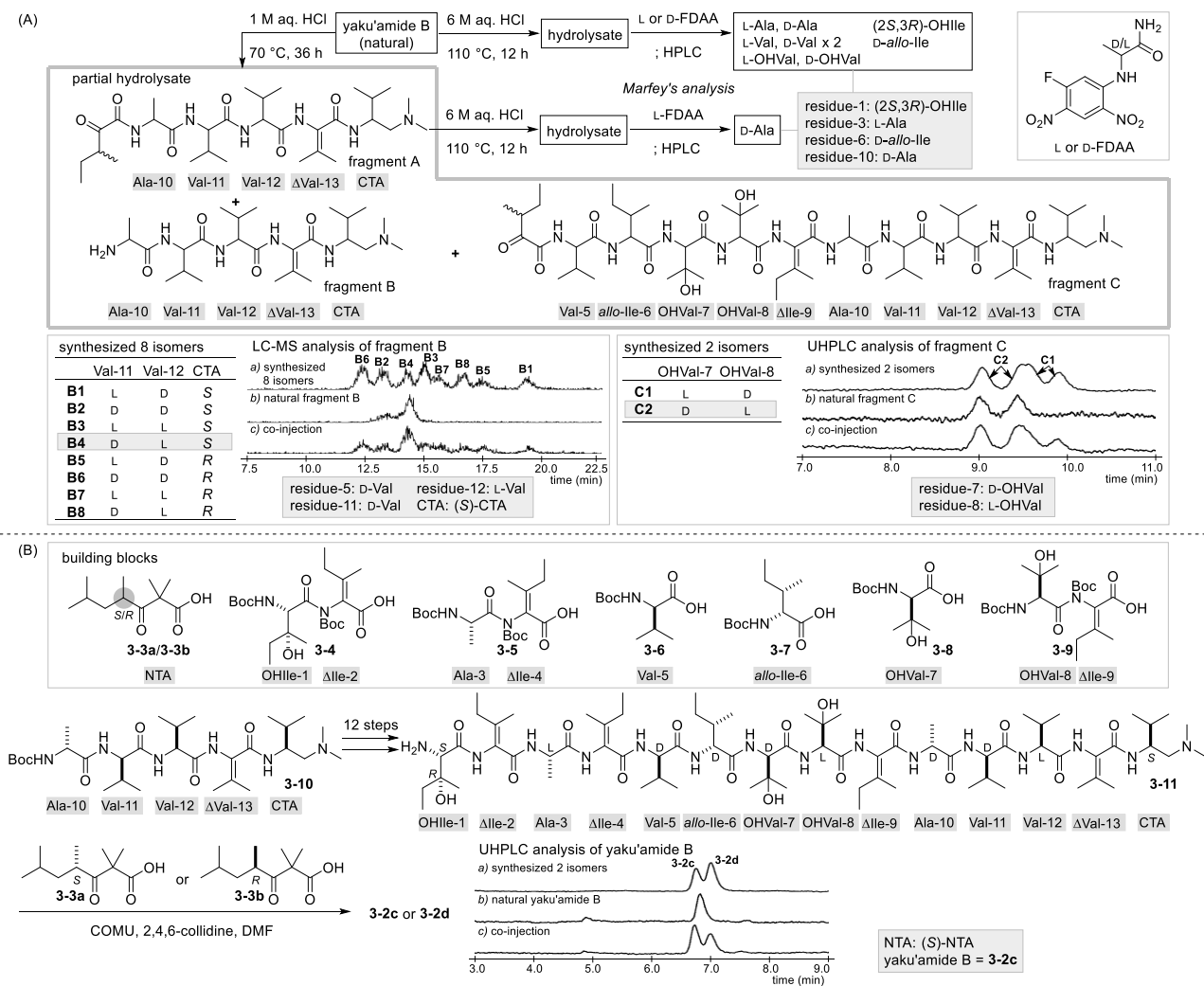
最初に、ヤクアミド B の天然物標品を NMR および LC-MS によって解析し、各アミノ酸残基の絶対立体配置を除く平面構造に誤りがないことを確認した。

次に、不飽和アミノ酸を除く構成アミノ酸の絶対立体配置とその個数を決定した (Scheme 3-1A)。天然物標品に Marfey 法を適用し、D-Ala、L-Ala、L-Val、D-allo-Ile、D-OHVAl、L-OHVAl、(2S,3R)-OHIle が各 1 個、D-Val が 2 個存在することを明らかにした。OHIle および Ile はペプチド鎖中に各 1 個しか存在しないため、1 残基目を (2S,3R)-OHIle、6 残基目を D-allo-Ile と決定した。

続いて、D 体と L 体の両方が存在する Ala 残基、Val 残基、OHVal 残基について、ペプチド配列中の D 体と L 体の位置を決定することとした。まず、天然物標品の部分加水分解によりフラグメント A、B、および C を得た。D-Ala、L-Ala の位置を決定するために、フラグメント A に Marfey 法を適用したところ、D-Ala を検出した。これより、10 残基目を D-Ala、3 残基目を L-Ala と決定した。また、D-Val、L-Val の位置と CTA の絶対立体配置を決定するために、合成したフラグメント B 構造異性体 8 種類 (B1-B8) の保持時間を天然物由来フラグメント B と比較した。この結果、**B4** が天然と同一の立体化学を有することが分かり、11 残基目を D-Val、12 残基目を L-Val、CTA を S 体および S

残基目を D-Val と決定した。さらに、D-OHVal、L-OHVal の位置を決定するため、合成したフラグメント C 構造異性体 2 種類(C1, C2)と天然由来フラグメント C を UHPLC にて分析した。この結果、C2 が天然と同一の立体化学を有することが分かり、7 残基目を D-OHVal および 8 残基目を L-OHVal と決定した。

Scheme 3-1. Structural revision and total synthesis of yaku'amide B



最後に、NTA の絶対立体配置が異なるヤクアミド B 構造異性体 2 種類(3-2c, 3-2d)を合成した (Scheme 3-1B)。テトラペプチド 3-10 から、Boc 基の除去とフラグメント縮合を繰り返し、フラグメント 3-4 - 3-9 を C 末端側から順次連結することでアミン 3-11 を得た。COMU を用いて 3-11 とカルボン酸 3-3a または 3-3b を縮合することで 3-2c および 3-2d を全合成した。3-2c および 3-2d と天然物標品の UHPLC における保持時間を比較し、ヤクアミド B の構造を、NTA が S 体である 3-2c と決定した (Figure 3-1)。また、同様にヤクアミド A の構造を 3-1c と決定した。3-2c と 3-1c は天然物と同様に、P388 に対して強力な増殖阻害活性(3-2c: IC₅₀ = 0.51 nM, 3-1c: IC₅₀ = 0.88 nM)を示した。本成果は微量天然物の構造決定における全合成の重要性を示すものである。今後は本合成戦略を応用し、ヤクアミド類の詳細な構造活性相関研究に展開する。

学 術 論 文

- 1) M. Nagatomo, S. Yoshioka, M. Inoue, "Enantioselective Radical Alkynylation of C(sp³)-H Bonds Using Sulfoximine as a Traceless Chiral Auxiliary," *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 120-123.
- 2) K. Hagiwara, M. Iwatsu, D. Urabe, M. Inoue, "*N*-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl)maleimide as a Powerful Dienophile in Dearomatizing Diels-Alder Reactions," *Heterocycles* **2015**, *90*, 659-672.
- 3) H. Hamamoto, M. Urai, K. Ishii, J. Yasukawa, A. Paudel, M. Murai, T. Kaji, T. Kuranaga, K. Hamase, T. Katsu, J. Su, T. Adachi, R. Uchida, H. Tomoda, M. Yamada, M. Souma, H. Kurihara, M. Inoue, K. Sekimizu, "Lysocin E Is a New Antibiotic that Targets Menaquinone in the Bacterial Membrane," *Nat. Chem. Biol.* **2015**, *11*, 127-133.
- 4) J. Mao, T. Kuranaga, H. Hamamoto, K. Sekimizu, M. Inoue, "Rational Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Lactam-Bridged Gramicidin A Analogues: Discovery of a Low-Hemolytic Antibacterial Peptide," *ChemMedChem* **2015**, *10*, 540-545.
- 5) M. Murai, T. Kaji, T. Kuranaga, H. Hamamoto, K. Sekimizu, M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Antibiotic Lysocin E and Its Enantiomeric, Epimeric, and *N*-Demethylated Analogues," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1556-1560.
- 6) M. Nagatomo, H. Nishiyama, H. Fujino, M. Inoue, "Decarbonylative Radical Coupling of α -Aminoacyl Tellurides: Single-Step Preparation of γ -Amino and α,β -Diamino Acids and Rapid Synthesis of Gabapentin and Manzacidin A," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1537-1541.
- 7) S. Yoshioka, M. Nagatomo, M. Inoue, "Application of Two Direct C(sp³)-H Functionalizations for Total Synthesis of (+)-Lactacystin," *Org. Lett.* **2015**, *17*, 90-93.
- 8) S. Yamashita, K. Takeuchi, T. Koyama, M. Inoue, Y. Hayashi, M. Hirama, "Practical Route to the Left Wing of CTX1B and Total Syntheses of CTX1B and 54-deoxyCTX1B," *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2621-2628.
- 9) M. Nagatomo, D. Kamimura, Y. Matsui, K. Masuda, M. Inoue, "Et₃B-mediated Two- and Three-component Coupling Reactions via Radical Decarbonylation of α -Alkoxyacyl Tellurides: Single-step Construction of Densely Oxygenated Carboskeletons," *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765-2769.
- 10) K. Mukai, S. Kasuya, Y. Nakagawa, D. Urabe, M. Inoue, "A Convergent Total Synthesis of Ouabagenin," *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3383-3387.
- 11) T. Yamashita, T. Kuranaga, M. Inoue, "Solid-Phase Total Synthesis of Bogorol A: Stereocontrolled Construction of Thermodynamically Unfavored (*E*)-2-Amino-2-butenamide," *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2170-2173.
- 12) R. Yoshino, N. Yasuo, D. K. Inaoka, Y. Hagiwara, K. Ohno, M. Orita, M. Inoue, T. Shiba, S. Harada, T. Honma, E. O. Balogun, J. Rodrigues da Rocha, C. A. Montanari, K. Kita, M. Sekijima, "Pharmacophore Modeling for Anti-Chagas Drug Design Using the Fragment Molecular Orbital Method," *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0125829.
- 13) D. K. Inaoka, T. Shiba, D. Sato, E. O. Balogun, T. Sasaki, M. Nagahama, M. Oda, S. Matsuoka, J. Ohmori, T. Honma, M. Inoue, K. Kita, S. Harada, "Structural Insights into the Molecular Design of Flutolanil Derivatives Targeted for Fumarate Respiration of Parasite Mitochondria," *Int. J. Mol. Sci.* **2015**,

16, 15287-15308.

- 14) T. Kuranaga, H. Mutoh, Y. Sesoko, T. Goto, S. Matsunaga, M. Inoue, "Elucidation and Total Synthesis of the Correct Structures of Tridecapeptides Yaku'amides A and B. Synthesis-Driven Stereochemical Reassignment of Four Amino Acid Residues," *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9443-9451.
- 15) T. Goto, D. Urabe, K. Masuda, Y. Isobe, M. Arita, M. Inoue, "Total Synthesis of Four Stereoisomers of (4Z,7Z,10Z,12E,16Z,18E)-14,20-Dihydroxy-4,7,10,12,16,18-docosaehaenoic Acid and Their Anti-inflammatory Activities," *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7713-7726.
- 16) T. Goto, D. Urabe, K. Masuda, M. Arita, M. Inoue, "Total Synthesis of Four Stereoisomers of (5Z,8Z,10E,14Z)-12-Hydroxy-17,18-epoxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic Acid and Their Anti-Inflammatory Activities," *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8320-8332.
- 17) T. Asaba, Y. Katoh, D. Urabe, M. Inoue, "Total Synthesis of Crotophorbolone," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457-14461.
- 18) J. Okude, T. Ueda, Y. Kofuku, M. Sato, N. Nobuyama, K. Kondo, Y. Shiraishi, T. Mizumura, K. Onishi, M. Natsume, M. Maeda, H. Tsujishita, T. Kuranaga, M. Inoue, I. Shimada, "Identification of a Conformational Equilibrium That Determines the Efficacy and Functional Selectivity of the μ -Opioid Receptor," *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15771-15776.

総説・著書

- 1) D. Urabe, T. Asaba, M. Inoue, "Convergent Strategies in Total Syntheses of Complex Terpenoids," *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207-9231.
- 2) D. Urabe, H. Todoroki, M. Inoue, "Asymmetric Total Synthesis of (-)-4-Hydroxyzinowol, a Highly Oxygenated Dihydro- β -Agarofuran," *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73*, 1081-1091.
- 3) Urabe, D. "Radical-mediated three-component reaction: a study toward the total synthesis of resiniferatoxin" *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 565-572.
- 4) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Adachi, M.; Isobe, M. "Multifunctionality of the *N*-Trichloroacetyl Group Developed in the Synthesis of Tetrodotoxin, a puffer fish toxin" *Synlett* **2015**, *26*, 1930-1939.
- 5) 伊藤寛晃, 井上将行, "脂質を見分ける天然物," *化学* **2015**, *70* (8), 64-65.
- 6) 占部大介 "合成化学者の特権!? 新規抗炎症性脂質メディエーターの発見" *ファルマシア* **2015**, *51*, 800.

受賞

- 1) 山下智也(博士課程2年), "ボゴロールAの全合成"
日本薬学会第135年会学生優秀発表賞
- 2) 萩原浩一(博士課程1年), "プベルリンCの全合成研究"
第13回次世代を担う有機化学シンポジウム優秀発表賞
- 3) 武藤大之(修士課程2年), "ヤクアミドBの構造訂正と全合成"
第57回 天然有機化合物討論会奨励賞
- 4) 坂田光命(博士課程2年), "Synthetic Study of Batrachotoxin"

5th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (JICCEOCA-5)
Outstanding Oral Presentation Award

- 5) 藤野遥(修士課程2年), “ポリオキシン類の収束的全合成”
第108回 有機合成シンポジウム優秀ポスター賞
- 6) 橋本哲(博士課程1年), “レジニフェラトキシンの全合成研究”
第41回 反応と合成の進歩シンポジウム優秀発表賞
- 7) 小清水正樹(博士課程2年), “Unified total synthesis of ryanoids”
Pacifichem 2015 Student Poster Competition Award

招待講演

- 1) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Lectureship Award MBLA, 10th Anniversary Special Lectures, Chiba, March 29, 2015.
- 2) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Bürgenstock Conference, Brunnen, Switzerland, May 1, 2015.
- 3) M. Inoue, "Total Synthesis, Functional Analysis and Biological Evaluation of Antibiotic Peptide Natural Products", 24th American Peptide Symposium, Orlando, USA, June 21, 2015.
- 4) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 2nd EOC Symposium, Nankai University, Tianjin, China, July 12, 2015.
- 5) M. Inoue, "Total Synthesis and Biological Evaluation of Structurally Complex Natural Products," IARU-GSP Part I: Biotechnology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, July 13, 2015.
- 6) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 7th Pacific Symposium on Radical Chemistry, Singapore, July 15, 2015.
- 7) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 45th World Chemistry Congress (IUPAC-2015), Busan, Korea, August 10, 2015.
- 8) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Kick-off Symposium on Advanced Research Network for Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, Sendai, Japan, August 25, 2015.
- 9) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 6th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Chemists, Sendai, Japan, September 8, 2015.
- 10) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Tokyo-LMU Symposium, LMU, Munich, Germany, October 29, 2015.
- 11) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," 16th Tetrahedron Symposium Asia Edition, Shanghai, China, November 12, 2015.
- 12) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," Cambridge-UTokyo Joint Symposium and Workshops, Cambridge, UK, November 24, 2015.
- 13) M. Inoue, "Radical-Based Approach for Synthesis of Complex Natural Products," PACHIFICHEM, Honolulu, Hawaii, USA, December 20, 2015.
- 14) Urabe, D. Institute of Microbial Chemistry, The Shibasaki Group Seminar " Radical-based couplings toward the total synthesis of tiglane/daphnane diterpene," Tokyo, July 30, 2015.

- 15) 井上将行, "天然物ケミカルバイオロジーを指向した複雑骨格天然物の全合成," 日本化学会第 95 春季年会 天然物化学研究の最前線: 生合成とケミカルバイオロジーの新展開, 千葉, 2015 年 3 月 26 日
- 16) 井上将行, "Total Synthesis and Functional Control of Polytheonamide B: A Transmembrane Channel-Forming Peptide," Nanion・東京女子医大イオンチャンネルフォーラム, 東京, 2015 年 7 月 30 日
- 17) 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," 有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」, 大阪, 2015 年 9 月 1 日
- 18) 井上将行, "複雑な化合物を合成するときの合成戦略," 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, 2015 年 10 月 9 日
- 19) 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," 公益財団法人乙卯研究所 創立 100 周年記念講演会, 川崎, 2015 年 10 月 10 日
- 20) 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: 橋頭位ラジカルの利用," 東京農工大学大学院工学研究院, 東京, 2015 年 12 月 2 日
- 21) 占部大介, 新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～」地区ミニシンポジウム・仙台「ケミカルバイオロジーにおける天然物」, 「抗炎症性脂質メディエーターの全合成」仙台, 2015 年 6 月 30 日
- 22) 占部大介, 日本薬学会第 135 年会奨励賞受賞講演, 「ラジカル反応を基盤とした複雑天然物の全合成研究」神戸, 2015 年 3 月 27 日